Incluye DVD

17ª edición

HARRISON

Principios de MEDICINA INTERNA

Fauci • Braunwald • Kasper • Hauser
Longo • Jameson • Loscalzo

Mc Graw Hill

Vol. I

17ª edición

HARRISON

Principios de

MEDICINA INTERNA

EDITORES DE EDICIONES ANTERIORES

T. R. Harrison
Editor-in-Chief, ediciones 1, 2, 3, 4, 5

W. R. Resnick
Editor, ediciones 1, 2, 3, 4, 5

M. M. Wintrobe
Editor, ediciones 1, 2, 3, 4, 5
Editor-in-Chief, ediciones 6, 7

G. W. Thorn
Editor, ediciones 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7
Editor-in-Chief, edición 8

R. D. Adams
Editor, ediciones 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10

P. B. Beeson
Editor, ediciones 1, 2

I. L. Bennett, Jr.
Editor, ediciones 3, 4, 5, 6

E. Braunwald
Editor, ediciones 6, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 14, 16
Editor-in-Chief, ediciones 11, 15

K. J. Isselbacher
Editor, ediciones 6, 7, 8, 10, 11, 12, 14
Editor-in-Chief, ediciones 9, 13

R. G. Petersdorf
Editor, ediciones 6, 7, 8, 9, 11, 12, 13
Editor-in-Chief, edición 10

J. D. Wilson
Editor, ediciones 9, 10, 11, 13, 14
Editor-in-Chief, edición 12

J. B. Martin
Editor, ediciones 10, 11, 12, 13, 14

A. S. Fauci
Editor, ediciones 11, 12, 13, 15, 16
Editor-in-Chief, edición 14

R. Root
Editor, edición 12

D. L. Kasper
Editor, ediciones 13, 14, 15
Editor-in-Chief, edición 16

S. L. Hauser
Editor, ediciones 14, 15, 16

D. L. Longo
Editor, ediciones 14, 15, 16

J. L. Jameson
Editor, ediciones 15, 16

17ª edición

HARRISON

Principios de MEDICINA INTERNA

EDITORES

Anthony S. Fauci, MD
Chief, Laboratory of Immunoregulation; Director, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda

Eugene Braunwald, MD
Distinguished Hersey Professor of Medicine
Harvard Medical School; Chairman, TIMI Study Group, Brigham and Women's Hospital, Boston

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

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

Dan L. Longo, MD
Scientific Director, National Institute on Aging, National Institutes of Health, Bethesda and Baltimore

J. Larry Jameson, MD, PhD
Professor of Medicine;
Vice-President for Medical Affairs and Lewis Landsberg Dean, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago

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

Mc Graw Hill

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

Director editorial: Javier de León Fraga
Editores: Leonora Véliz Salazar, Camilo Heras Martínez
Composición y formación: Ediciones y Recursos Tecnológicos S.A. de C.V.
Supervisora de producción: Ángela Salas Cañada

NOTA

La participación de los Dres. Fauci y Longo como editores y autores se produjo fuera de sus actividades como funcionarios del gobierno de Estados Unidos. Sus colaboraciones representan sus criterios personales y profesionales y no necesariamente los del gobierno estadounidense.

Traducción:

Dra. Martha Elena Araiza Martínez
Dr. José Rafael Blengio Pinto
Dr. Germán Arias Rebatet
Dr. José Luis González Hernández

Traducción de los capítulos electrónicos:

Dr. Juan Antonio Puerto Sebastián

Ilustraciones de la portada

(1) **Fig. 222-10.** Reconstrucción tridimensional de una angiografía por tomografía computadorizada que muestra una arteria coronaria izquierda principal normal que se origina en la aorta y sus dos ramas, la arteria descendente anterior izquierda (*izquierda*) y la arteria circunfleja izquierda (*derecha*).
(2) Interpretación computadorizada de cadenas de bacterias *Streptococcus pneumoniae*. Esta bacteria ovoide grampositiva es una de las causas de la neumonía. Aunque vive en forma inofensiva en el exterior, *S. pneumoniae* puede provocar infecciones pulmonares oportunistas peligrosas. (*Crédito: Hybrid Medical Animation/Photo Researchers, Inc.*)
(3) Imagen en tercera dimensión de células hematológicas.
(4) Ilustración de un axón mielinizado con canales de sodio agrupados en los nódulos de Ranvier donde se produce la despolarización axonal; este suceso provoca interrupción de la conducción, con el cual el impulso nervioso salta de un nódulo al siguiente.
(5) **Fig. 364-15*A*.** Mapa de perfusión-CT tiempo medio de tránsito, donde se observa retraso del riego en la distribución de la arteria cerebral media izquierda.

HARRISON. PRINCIPIOS DE MEDICINA INTERNA

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

Mc Graw Hill **Educación**

DERECHOS RESERVADOS © 2009, respecto a la decimoséptima edición en español por,
McGRAW-HILL INTERAMERICANA EDITORES, S.A. de C.V.
A subsidiary of *The McGraw-Hill Companies, Inc.*
Prolongación Paseo de la Reforma 1015, Torre A, Piso 17,
Col. Desarrollo Santa Fe,
Delegación Álvaro Obregón
C.P. 01376, México, D.F.
Miembro de la Cámara Nacional de la Industria Editorial Mexicana. Reg. Núm. 736

ISBN-13: 978-970-10-6788-8 (Obra completa)
ISBN-10: 970-10-6788-6 (Obra completa)

ISBN-13: 978-970-10-6675-1 (Volumen I)
ISBN-10: 970-10-6675-8 (Volumen I)

ISBN-13: 978-970-10-6676-8 (Volumen II)
ISBN-10: 970-10-6676-6 (Volumen II)

Translated from the seventeenth English edition of: *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17th ed
Copyright © 2008, 2005, 2001, 1998, 1994, 1991, 1987, 1983, 1980, 1977, 1974, 1970, 1966, 1962, 1958
by *The McGraw-Hill Companies, Inc.* All Rights Reserved

ISBN 13: 978-0-07-147691-1 (set)
ISBN 13: 978-0-07-147692-8 (volume 1)
ISBN 13: 978-0-07-147693-5 (volume 2)
ISBN 13: 978-0-07-159990-0 (DVD)

1234567890
Impreso en China

09765432108
Printed in China

Comité asesor para la revisión científica de la edición en español

Dra. Amanda Mercedes Alonzo de Rodríguez
Especialista en Medicina Interna y Neumología
Profesora Titular de la Cátedra de Diagnóstico Físico y
Profesora Titular de la Cátedra de Medicina Interna,
Escuela de Medicina, Facultad de Ciencias de la Salud
Dr. Luis Edmundo Vázquez,
Universidad Dr. José Matías Delgado
Jefa de Unidad de Docencia e Investigación,
Hospital Nacional de Neumología y Medicina Familiar,
Dr. José Antonio Saldaña
San Salvador, El Salvador

Dra. Graciela Arébalo de Cross
Especialista Universitaria en Endocrinología
Doctora en Medicina, Profesora Regular Adjunta de Medicina, UBA.
Sub-Directora de la Carrera de Médico Especialista en Endocrinología, UBA.
Médica de Planta del Hospital de Clínicas, UBA
Buenos Aires, Argentina

Dra. Claudia Buitrago
Grupo de Investigación clínica en Obesidad y Diabetes
Coordinadora de Medicina Interna, Pregrado
Universidad del Rosario
Santa Fe de Bogotá, Colombia

Dr. Eduardo Fernández Campuzano
Médico Internista, Centro Médico ABC
México, D.F.

Dr. José Halabe Cherem
Jefe de la División de Educación e Investigación
Centro Médico ABC
México, D.F.

Dr. Antonio Raúl de Los Santos
Profesor Titular de Medicina, Universidad de Buenos Aires
Jefe del Departamento de Medicina del Hospital de Clínicas
Director de la Unidad Docente Hospitalaria CLÍNICAS
Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires
Buenos Aires, Argentina

Dr. Lázaro Echenique
Jefe del Departamento de Medicina Interna
Facultad de Ciencias Médicas, UNAH
Tegucigalpa, Honduras

Dr. Gonzalo García de Casasola Sánchez
Jefe de Medicina Interna y de Urgencias
Hospital Infanta Cristina
Parla (Madrid)
Profesor de Patología General y Patología Médica
Facultad de Medicina Universidad de San Pablo CEU

Dr. Ricardo Jorge Gené
Jefe de la División de Neumología
Hospital de Clínicas José de San Martín
Universidad de Buenos Aires
Buenos Aires, Argentina

Dra. Laura Jáuregui Camargo
Internista e Infectóloga
Centro Médico ABC
México, D.F.

Dr. Marcelo Osvaldo Lucentini
Doctor en Medicina UBA
Médico Especialista Universitario en Medicina Interna
Docente Autorizado UBA
Subsecretario de Asuntos Académicos de la Facultad de Medicina UBA
Jefe de Consultorios Externos Hospital de Clínicas José de San Martín, Buenos Aires
Buenos Aires, Argentina

Héctor Marcano Amador MD FACP
Profesor, Cátedra de Clínica Médica y Terapéutica "A"
Hospital Universitario de Caracas
Universidad Central de Venezuela
Coordinador General del Curso de Posgrado de Medicina Interna
Ex Presidente de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna

Dr. Eduardo Méndez
Especialista en Medicina Interna y Hematólogo
Instituto Guatemalteco de Seguridad Social de Guatemala IGSS
Guatemala, Guatemala

Dra. Ana Molina Ocaña
Doctora en Ciencias Biológicas
Investigadora y docente en
– Sección de Inmunopatología Experimental e Inmunoquímica
Hospital Ramón y Cajal
Madrid
– Department of Nutritional Chemistry
School of Medicine
University of Tokushima, Japón

Dr. Francisco Moreno Sánchez
Internista, Infectólogo
Centro Médico ABC
México, D.F.

Dr. Saturnino Muñoz Martínez
Doctor en Ciencias Biológicas
Investigador y docente en
– Sección de Inmunopatología Experimental e Inmunoquímica
Hospital Ramón y Cajal
Madrid
– Department of Nutritional Chemistry
School of Medicine, University of Tokushima
Japón

Dr. Igor Alejandro Rosas González
Médico Especialista I
Medicina Interna–Reumatología
Unidad de Reumatología
Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes
Mérida, Venezuela

Dr. Alberto Sabino Valentini
Coordinador de la Residencia Clínica Médica GCBA
Especialista en Clínica Médica
Buenos Aires, Argentina

Dr. Juan Antonio Sordá
Profesor de Gastroenterología y Medicina Interna
Universidad de Buenos Aires
Jefe de División Gastroenterología. Hospital de Clínicas
Universidad de Buenos Aires
Buenos Aires, Argentina

Dr. Oded Stempa Blumenfeld
Endocrinólogo
Centro Médico ABC
México, D.F.

Dr. Óscar Teramoto Matsubara
Gastroenterólogo
Centro Médico ABC
México, D.F.

Dr. Paulino Vigil-de Gracia, MSPOG, FACOG
Jefe de Docencia e Investigación, Complejo Hospitalario "AAM" Caja de Seguro Social de Panamá
Panamá, Panamá

George W. Thorn
1906-2004

El Dr. George W. Thorn fue editor de las primeras siete ediciones y editor en jefe de la octava. Como uno de los primeros editores, tuvo una enorme influencia en las ediciones del *Harrison* y en la enseñanza de miles de médicos y estudiantes de medicina. Su actitud incisiva, su inventiva y originalidad, junto con sus amplios conocimientos de la medicina y de la ciencia médica y su dedicación inamovible a la aplicación de técnicas de la ciencia contemporánea al avance de la medicina clínica, tuvieron importancia decisiva en la organización original de este texto.

George Thorn comenzó su extraordinaria carrera en investigación endocrinológica desde sus días de estudiante de la *University of Buffalo School of Medicine*. Después de unos años dedicado a la práctica general, que aprovechó en su etapa de educador, investigador clínico y consultor, completó su preparación en investigación y tuvo puestos académicos en varias instituciones. En 1942, a los 36 años, fue nombrado Profesor Hersey de la Theory and Practice of Physic (Medicine) en la Escuela de Medicina de Harvard y Médico en Jefe de los Hospitales Brigham y Women's. En los 30 años siguientes en los que ocupó tales cargos con distinción, creó una de las primeras unidades médicas y académicas modernas en que se combinaban y reforzaban la enseñanza de médicos-científicos, las normas más altas de atención clínica y la realización de interesantísimas investigaciones en seres humanos. Los intereses personales de Thorn como investigador se orientaron a la corteza suprarrenal y al riñón. Creó técnicas para el diagnóstico de enfermedades de las suprarrenales, aún en uso. Definió la nefritis natriopénica y alentó la creación de la diálisis renal y trabajos que culminaron en el trasplante de riñón.

George Thorn ocupó muchos puestos directivos en medicina y ciencias médicas. Como miembro del Consejo de Administración del *Massachusetts Institute of Technology* (MIT) participó decisivamente en la elaboración del programa Harvard-MIT en Ciencias y Tecnología de la Salud. También fundó, fue Director y después Presidente del Instituto Médico Howard Hughes, que constituyó un importante elemento en la investigación biomédica fundamental, a nivel mundial, bajo su dirección.

El doctor Thorn influyó sobremanera en diversas instituciones: Harvard, el Hospital Brigham, el MIT y el Instituto Hughes. En todas ellas (y al libro *Harrison*) imprimió su sello peculiar de fervor, imaginación, curiosidad, liderazgo, buen humor, calidez y humanitarismo que inspiraron a generaciones de estudiantes de medicina en Harvard, residentes del Hospital Brigham y becarios en investigación, investigadores del Instituto Hughes y colegas editoriales. Los coordinadores de la edición presente rinden tributo a este excepcional médico y querido amigo, al dedicar la decimoséptima edición a uno de los pioneros de esta obra.

Los Editores

NOTA

La medicina es una ciencia en constante desarrollo. Conforme surjan nuevos conocimientos, se requerirán cambios de la terapéutica. El (los) autor(es) y los editores se han esforzado para que los cuadros de dosificación medicamentosa sean precisos y acordes con lo establecido en la fecha de publicación. Sin embargo, ante los posibles errores humanos y cambios en la medicina, ni los editores ni cualquier otra persona que haya participado en la preparación de la obra garantizan que la información contenida en ella sea precisa o completa, tampoco son responsables de errores u omisiones, ni de los resultados que con dicha información se obtengan. Convendría recurrir a otras fuentes de datos, por ejemplo, y de manera particular, habrá que consultar la hoja informativa que se adjunta con cada medicamento, para tener certeza de que la información de esta obra es precisa y no se han introducido cambios en la dosis recomendada o en las contraindicaciones para su administración. Esto es de particular importancia con respecto a fármacos nuevos o de uso no frecuente.

Resúmenes de los capítulos e1 a e39 xix
Colaboradores xxiii
Prefacio xxxvii

VOLUMEN I

PARTE 1: Introducción a la medicina clínica

1. **La práctica de la medicina clínica** 1
Los editores

2. **Aspectos mundiales de la medicina** 6
Jim Yong Kim, Paul Farmer

3. **Toma de decisiones en medicina clínica** 16
Daniel B. Mark

4. **Detección sistemática y prevención de enfermedades** 24
Gary J. Martin

5. **Principios de farmacología clínica** 27
Dan M. Roden

6. **Salud de la mujer** 39
Andrea E. Dunaif

7. **Trastornos médicos durante el embarazo** 44
Robert L. Barbieri, John T. Repke

8. **Evaluación médica del paciente quirúrgico** 49
Wei C. Lau, Kim A. Eagle

9. **Medicina geriátrica** 53
Lisa B. Caruso, Rebecca A. Silliman

10. **Medicina complementaria y alternativa** 62
Stephen E. Straus

11. **Atención paliativa y terminal** 66
Ezekiel J. Emanuel, Joshua Hauser, Linda L. Emanuel

e1 **Seguridad y calidad de la asistencia médica** e1
David W. Bates

e2 **Consideraciones económicas en la práctica de la medicina** e7
David Meltzer

e3 **Desigualdades raciales y étnicas en la atención a la salud** e11
Joseph R. Betancourt, David Blumenthal

e4 **Cuestiones éticas en medicina clínica** e19
Bernard Lo

PARTE 2: Síntomas principales y cuadro inicial de las enfermedades

SECCIÓN 1 DOLOR

12. **Dolor: fisiopatología y tratamiento** 81
Howard L. Fields, Joseph B. Martin

13. **Molestias retroesternales** 87
Thomas H. Lee

14. **Dolor abdominal** 91
William Silen

15. **Cefalalgia** 95
Peter J. Goadsby, Neil H. Raskin

16. **Dolor de espalda y cuello** 107
John W. Engstrom

SECCIÓN 2 ALTERACIONES DE LA TEMPERATURA CORPORAL

17. **Fiebre e hipertermia** 117
Charles A. Dinarello, Reuven Porat

18. **Fiebre y erupciones** 121
Elaine T. Kaye, Kenneth M. Kaye

e5 **Atlas de erupciones febriles** e23
Kenneth M. Kaye, Elaine T. Kaye

19. **Fiebre de origen desconocido** 130
Jeffrey A. Gelfand, Michael V. Callahan

20. **Hipotermia y congelación** 135
Daniel F. Danzl

SECCIÓN 3 DISFUNCIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO

21. **Síncope** 139
Mark D. Carlson

22. **Mareo y vértigo** 144
Robert B. Daroff

23. **Debilidad y parálisis** 147
Michael J. Aminoff

24. **Trastornos de la marcha y el equilibrio** 151
Lewis Sudarsky

25. **Entumecimiento, hormigueo y déficit sensorial** 154
Michael J. Aminoff, Arthur K. Asbury

26. **Confusión y delirio** 158
S. Andrew Josephson, Bruce L. Miller

e6 **Pérdida de la memoria** e33
Thomas D. Bird, Bruce L. Miller

27. **Afasia, amnesia y otros trastornos cerebrales focales** 162
M.-Marsel Mesulam

28. **Trastornos del sueño** 171
Charles A. Czeisler, John W. Winkelman, Gary S. Richardson

SECCIÓN 4 TRASTORNOS DE OJOS, OÍDOS, NARIZ Y GARGANTA

29. **Trastornos oculares** 180
Jonathan C. Horton

30. **Trastornos del olfato, el gusto y la audición** 196
Anil K. Lalwani

31. **Faringitis, sinusitis, otitis y otras infecciones de las vías respiratorias superiores** 205
Michael A. Rubin, Ralph Gonzales, Merle A. Sande

32. **Manifestaciones bucales de enfermedades** 214
Samuel C. Durso

e7 **Atlas de manifestaciones orales de las enfermedades** e37
Samuel C. Durso, Janet A. Yellowitz, Jane C. Atkinson

SECCIÓN 5 ALTERACIONES EN LAS FUNCIONES CIRCULATORIA Y RESPIRATORIA

33. **Disnea y edema pulmonar** 221
Richard M. Schwartzstein

34. **Tos y hemoptisis** 225
Steven E. Weinberger, David A. Lipson

35. **Hipoxia y cianosis** 229
Eugene Braunwald

36. **Edema** 231
Eugene Braunwald, Joseph Loscalzo

e8 **Abordaje del paciente con un soplo cardiaco** e43
Patrick T. O'Gara, Eugene Braunwald

37. **Palpitaciones** 236
Joseph Loscalzo

SECCIÓN 6 ALTERACIONES DE LA FUNCIÓN GASTROINTESTINAL

38. **Disfagia** 237
Raj K. Goyal

39. **Náusea, vómito e indigestión** 240
William L. Hasler

40. **Diarrea y estreñimiento** 245
Michael Camilleri, Joseph A. Murray

41. **Pérdida de peso** 255
Carol M. Reife

42. **Hemorragia de vías digestivas** 257
Loren Laine

43. **Ictericia** 261
Daniel S. Pratt, Marshall M. Kaplan

44. **Hinchazón abdominal y ascitis** 266
Robert M. Glickman, Roshini Rajapaksa

SECCIÓN 7 ALTERACIONES DE LA FUNCIÓN RENAL Y DE LAS VÍAS URINARIAS

45. **Hiperazoemia y alteraciones urinarias** 268
Bradley M. Denker, Barry M. Brenner

e9. **Atlas de biopsias de riñón y sedimentos urinarios** e53
Agnes B. Fogo, Eric G. Neilson

46. **Alteraciones de líquidos y electrólitos** 274
Gary G. Singer, Barry M. Brenner

47. **Hipercalciemia e hipocalciemia** 285
Sundeep Khosla

48. **Acidosis y alcalosis** 287
Thomas D. DuBose, Jr.

SECCIÓN 8 ALTERACIONES DE LA FUNCIÓN SEXUAL Y REPRODUCTORA

49. **Disfunción sexual** 296
Kevin T. McVary

50. **Hirsutismo y virilización** 301
David A. Ehrmann

51. **Trastornos menstruales y dolor pélvico** 304
Janet E. Hall

SECCIÓN 9 ALTERACIONES DE LA PIEL

52. **Estudio del paciente con trastornos cutáneos** 308
Thomas J. Lawley, Kim B. Yancey

53. **Eccema, psoriasis, infecciones cutáneas, acné y otros trastornos cutáneos frecuentes** 312
Calvin O. McCall, Thomas J. Lawley

54. **Manifestaciones cutáneas de enfermedades internas** 321
Jean L. Bolognia, Irwin M. Braverman

55. **Enfermedades cutáneas de mecanismo inmunitario** 336
Kim B. Yancey, Thomas J. Lawley

56. **Reacciones cutáneas a medicamentos** 343
Jean-Claude Roujeau, Robert S. Stern, Bruce U. Wintroub

57. **Fotosensibilidad y otras reacciones a la luz** 350
David R. Bickers

e10 **Atlas de manifestaciones cutáneas de las enfermedades internas** e61
Thomas J. Lawley, Stephen F. Templeton

SECCIÓN 10 ALTERACIONES HEMATOLÓGICAS

58. **Anemia y policitemia** 355
John W. Adamson, Dan L. Longo

59. **Hemorragia y trombosis** 363
Barbara A. Konkle

60. **Linfadenopatía y esplenomegalia** 370
Patrick H. Henry, Dan L. Longo

61. **Trastornos de los granulocitos y monocitos** 375
Steven M. Holland, John I. Gallin

e11 **Atlas de hematología y análisis de frotis de sangre periférica** e77
Dan L. Longo

PARTE 3: Genética y enfermedades

62. **Principios de genética humana** 385
J. Larry Jameson, Peter Kopp

63. **Trastornos cromosómicos** 407
Terry J. Hassold, Stuart Schwartz

64. **La genética en la práctica clínica** 414
Susan Miesfeldt, J. Larry Jameson

65. **Terapia génica en medicina clínica** 420
Katherine A. High

PARTE 4: Medicina de regeneración

66. **Aspectos biológicos de los citoblastos** 425
Minoru S. H. Ko

67. **Aplicaciones de las propiedades biológicas de los citoblastos en la medicina clínica** 427
John A. Kessler

68. **Hemocitoblastos** 430
David T. Scadden, Dan L. Longo

69. **Ingeniería histica** 434
Jennifer Anderson, Joseph P. Vacanti

PARTE 5: Nutrición

70. **Necesidades de nutrientes y valoración de la alimentación** 437
Johanna Dwyer

71. **Deficiencias y excesos de vitaminas y oligoelementos** 441
Robert M. Russell, Paolo M. Suter

72. **Malnutrición y evaluación nutricional** 450
Douglas C. Heimburger

73. **Nutrición enteral y parenteral con fines terapéuticos** 455
Bruce R. Bistrian, David F. Driscoll

74. **Biología de la obesidad** 462
Jeffrey S. Flier, Eleftheria Maratos-Flier

75. **Evaluación y tratamiento de la obesidad** 468
Robert F. Kushner

76. **Trastornos de la conducta alimentaria** 473
B. Timothy Walsh

PARTE 6: Oncología y hematología

SECCIÓN 1 ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

77. **Estudio del paciente con cáncer** 479
Dan L. Longo

78. **Prevención y detección del cáncer** 486
Otis W. Brawley, Barnett S. Kramer

79. **Aspectos genéticos del cáncer** 492
Pat J. Morin, Jeffrey M. Trent, Francis S. Collins, Bert Vogelstein

80. **Biología de la célula cancerosa y angiogénesis** 498
Robert G. Fenton, Dan L. Longo

81. **Principios del tratamiento del cáncer** 514
Edward A. Sausville, Dan L. Longo

82. **Infecciones en los pacientes con cáncer** 533
Robert Finberg

83. **Cáncer de piel** 541
Arthur J. Sober, Hensin Tsao, Carl V. Washington

84. **Cáncer de cabeza y cuello** 548
Everett E. Vokes

85. **Neoplasias de pulmón** 551
John D. Minna, Joan H. Schiller

86. **Cáncer de mama** 563
Marc E. Lippman

87. **Cáncer del aparato digestivo** 570
Robert J. Mayer

88. **Tumores de hígado y vías biliares** 580
Brian I. Carr

89. **Cáncer de páncreas** 586
Yu Jo Chua, David Cunningham

90. **Carcinomas de vejiga y de células renales** 589
Howard I. Scher, Robert J. Motzer

91. **Enfermedades benignas y malignas de la próstata** 593
Howard I. Scher

92. **Cáncer testicular** 601
Robert J. Motzer, George J. Bosl

93. **Neoplasias ginecológicas malignas** 604
Robert C. Young

94. **Sarcomas de los tejidos blandos y el hueso** 610
Shreyaskumar R. Patel, Robert S. Benjamin

95. **Carcinoma de origen primario desconocido** 614
Gauri R. Varadhachary, James L. Abbruzzese

96. **Síndromes paraneoplásicos: endocrinológicos y hematológicos** 617
J. Larry Jameson, Bruce E. Johnson

97. **Síndromes neurológicos paraneoplásicos** 623
Josep Dalmau, Myrna R. Rosenfeld

e12 **Timoma** e89
Dan L. Longo

e13 **Consecuencias tardías del cáncer y su tratamiento** e91
Michael C. Perry, Dan L. Longo

SECCIÓN 2 TRASTORNOS HEMATOPOYÉTICOS

98. **Ferropenia y otras anemias hipoproliferativas** 628
John W. Adamson

99. **Hemoglobinopatías** 635
Edward J. Benz, Jr.

100. **Anemias megaloblásticas** 643
A. Victor Hoffbrand

101. **Anemias hemolíticas y anemia consecutiva a hemorragia** 652
Lucio Luzzatto

102. **Anemia aplásica, mielodisplasias y otros síndromes de hipofunción medular** 663
Neal S. Young

103. **Policitemia verdadera y otras enfermedades mieloproliferativas** 671
Jerry L. Spivak

104. **Leucemia mieloide aguda y crónica** 677
Meir Wetzler, John C. Byrd, Clara D. Bloomfield

105. **Neoplasias malignas de las células linfoides** 687
Dan L. Longo

106. **Trastornos de las células plasmáticas** 700
Nikhil C. Munshi, Dan L. Longo, Kenneth C. Anderson

107. **Biología y empleo terapéutico de las transfusiones** 707
Jeffery S. Dzieczkowski, Kenneth C. Anderson

108. **Trasplante de células hematopoyéticas** 713
Frederick R. Appelbaum

SECCIÓN 3 TRASTORNOS DE LA HEMOSTASIA

109. **Trastornos de las plaquetas y de la pared vascular** 718
Barbara A. Konkle

110. **Trastornos de la coagulación** 725
Valder Arruda, Katherine A. High

111. **Trombosis venosa** 731
F.R. Rosendaal, H.R. Büller

112. **Antiagregantes plaquetarios, anticoagulantes y fibrinolíticos** 735
Jeffrey I. Weitz

PARTE 7: Enfermedades infecciosas

SECCIÓN 1 CONSIDERACIONES BÁSICAS EN LAS ENFERMEDADES INFECCIOSAS

113. **Introducción a las enfermedades infecciosas: interacciones entre el patógeno y el hospedador** 749
Lawrence C. Madoff, Dennis L. Kasper

114. **Mecanismos moleculares de la patogenia bacteriana** 753
Gerald B. Pier

115. **Estudio y tratamiento del paciente febril con infección aguda** 761
Tamar F. Barlam, Dennis L. Kasper

116. **Principios de inmunización y uso de vacunas** 767
Gerald T. Keusch, Kenneth J. Bart, Mark Miller

117. **Recomendaciones sanitarias para viajes internacionales** 782
Jay S. Keystone, Phyllis E. Kozarsky

e14 **Diagnóstico de laboratorio de las enfermedades infecciosas** e97
Alexander J. McAdam, Andrew B. Onderdonk

SECCIÓN 2 SÍNDROMES CLÍNICOS: INFECCIONES EXTRAHOSPITALARIAS

118. **Endocarditis infecciosa** 789
Adolf W. Karchmer

CONTENIDO

119. **Infecciones de piel, músculo y partes blandas** 798
Dennis L. Stevens

120. **Osteomielitis** 803
Jeffrey Parsonnet

121. **Infecciones y abscesos intraabdominales** 807
Miriam J. Baron, Dennis L. Kasper

122. **Diarreas infecciosas agudas e intoxicación alimentaria de origen bacteriano** 813
Joan R. Butterton, Stephen B. Calderwood

123. **Enfermedad por *Clostridium difficile*, incluida la colitis seudomembranosa** 818
Dale N. Gerding, Stuart Johnson

124. **Infecciones de transmisión sexual: resumen y estudio clínico** 821
King K. Holmes

e15 **Complicaciones infecciosas de quemaduras y mordeduras** e107
Lawrence C. Madoff, Florencia Pereyra

SECCIÓN 3 **SÍNDROMES CLÍNICOS: INFECCIONES NOSOCOMIALES**

125. **Infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria** 835
Robert A. Weinstein

126. **Infecciones en los receptores de trasplantes** 842
Robert Finberg, Joyce Fingeroth

SECCIÓN 4 **FUNDAMENTOS DE LA TERAPÉUTICA DE LAS ENFERMEDADES BACTERIANAS**

127. **Tratamiento y profilaxis de las infecciones bacterianas** 851
Gordon L. Archer, Ronald E. Polk

SECCIÓN 5 **ENFERMEDADES CAUSADAS POR BACTERIAS GRAMPOSITIVAS**

128. **Infecciones neumocócicas** 865
Daniel M. Musher

129. **Infecciones estafilocócicas** 872
Franklin D. Lowy

130. **Infecciones estreptocócicas y enterocócicas** 881
Michael R. Wessels

131. **Difteria y otras infecciones causadas por corinebacterias y especies relacionadas** 890
William R. Bishai, John R. Murphy

132. **Infecciones causadas por *Listeria monocytogenes*** 895
Elizabeth L. Hohmann, Daniel A. Portnoy

133. **Tétanos** 898
Elias Abrutyn

134. **Botulismo** 901
Elias Abrutyn

135. **Gangrena gaseosa y otras infecciones por clostridios** 903
Dennis L. Kasper, Lawrence C. Madoff

SECCIÓN 6 **ENFERMEDADES CAUSADAS POR BACTERIAS GRAMNEGATIVAS**

136. **Infecciones meningocócicas** 908
Lee M. Wetzler

137. **Infecciones gonocócicas** 914
Sanjay Ram, Peter A. Rice

138. **Infecciones por *Moraxella*** 921
Daniel M. Musher

139. **Infecciones por *Haemophilus*** 923
Timothy F. Murphy

140. **Infecciones debidas a microorganismos del grupo HACEK y diversas bacterias gramnegativas** 926
Tamar F. Barlam, Dennis L. Kasper

141. **Infección por *Legionella*** 929
Miguel Sabria, Victor L. Yu

142. **Tos ferina y otras infecciones por *Bordetella*** 933
Scott A. Halperin

143. **Enfermedades causadas por bacilos entéricos gramnegativos** 937
Thomas A. Russo, James R. Johnson

144. **Infecciones por *Helicobacter pylori*** 946
John C. Atherton, Martin J. Blaser

145. **Infecciones por *Pseudomonas* y microorganismos relacionados** 949
Reuben Ramphal

146. **Salmonelosis** 956
David A. Pegues, Samuel I. Miller

147. **Shigelosis** 962
Philippe Sansonetti, Jean Bergounioux

148. **Infecciones por *Campylobacter* y especies relacionadas** 965
Martin J. Blaser

149. **Cólera y otras enfermedades por vibrios** 968
Matthew K. Waldor, Gerald T. Keusch

150. **Brucelosis** 973
Michael J. Corbel, Nicholas J. Beeching

151. **Tularemia** 976
Richard F. Jacobs, Gordon E. Schutze

152. **Peste y otras infecciones por *Yersinia*** 980
David T. Dennis, Grant L. Campbell

153. **Infecciones por *Bartonella*, incluida la linforreticulosis benigna** 987
David H. Spach, Emily Darby

154. **Donovanosis** 991
Gavin Hart

SECCIÓN 7 **OTRAS INFECCIONES BACTERIANAS**

155. **Nocardiosis** 992
Gregory A. Filice

156. **Actinomicosis** 996
Thomas A. Russo

157. **Infecciones mixtas por microorganismos anaerobios** 999
Dennis L. Kasper, Ronit Cohen-Poradosu

SECCIÓN 8 **ENFERMEDADES POR MICOBACTERIAS**

158. **Tuberculosis** 1006
Mario C. Raviglione, Richard J. O'Brien

159. **Lepra (enfermedad de Hansen)** 1021
Robert H. Gelber

160. **Enfermedades por micobacterias no tuberculosas** 1027
C. Fordham von Reyn

161. **Fármacos antimicobacterianos** 1032
Richard J. Wallace, Jr., David E. Griffith

SECCIÓN 9 **ENFERMEDADES CAUSADAS POR ESPIROQUETAS**

162. **Sífilis** 1038
Sheila A. Lukehart

163. **Treponematosis endémicas** 1046
Sheila A. Lukehart

164. **Leptospirosis** 1048
Peter Speelman, Rudy Hartskeerl

165. **Fiebre recurrente** 1052
David T. Dennis

166. **Borreliosis de Lyme** 1055
Allen C. Steere

SECCIÓN 10 ENFERMEDADES CAUSADAS POR RICKETTSIAS, MICOPLASMAS Y CLAMIDIAS

167. **Rickettsiosis** 1059
David H. Walker, J. Stephen Dumler, Thomas Marrie

168. **Infecciones por *Mycoplasma*** 1068
William M. McCormack

169. **Infecciones por *Chlamydia*** 1070
Walter E. Stamm

SECCIÓN 11 ENFERMEDADES VÍRICAS: GENERALIDADES

170. **Virología médica** 1079
Fred Wang, Elliott Kieff

171. **Quimioterapia antivírica, excluidos los fármacos antirretrovíricos** 1087
Lindsey R. Baden, Raphael Dolin

SECCIÓN 12 INFECCIONES POR VIRUS DE DNA

172. **Virus del herpes simple** 1095
Lawrence Corey

173. **Infecciones por el virus de varicela-zoster** 1102
Richard J. Whitley

174. **Infecciones causadas por el virus de Epstein-Barr, incluida la mononucleosis infecciosa** 1106
Jeffrey I. Cohen

175. **Citomegalovirus y herpesvirus humanos tipos 6, 7 y 8** 1109
Martin S. Hirsch

176. **Molusco contagioso, viruela de los simios y otras infecciones por poxvirus, excluyendo al virus de la viruela** 1113
Fred Wang

177. **Infecciones por parvovirus** 1114
Kevin E. Brown

178. **Infecciones por virus del papiloma humano** 1117
Richard C. Reichman

SECCIÓN 13 INFECCIONES POR VIRUS DE RNA Y DNA RESPIRATORIOS

179. **Infecciones respiratorias víricas comunes y síndrome respiratorio agudo grave (SARS)** 1120
Raphael Dolin

180. **Influenza o gripe** 1127
Raphael Dolin

SECCIÓN 14 INFECCIONES POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA Y OTROS RETROVIRUS DEL SER HUMANO

181. **Retrovirus humanos** 1132
Dan L. Longo, Anthony S. Fauci

182. **Enfermedad por el virus de la inmunodeficiencia humana: SIDA y procesos relacionados** 1137
Anthony S. Fauci, H. Clifford Lane

SECCIÓN 15 INFECCIONES OCASIONADAS POR VIRUS DE RNA

183. **Gastroenteritis vírica** 1204
Umesh D. Parashar, Roger I. Glass

184. **Enterovirus y reovirus** 1208
Jeffrey I. Cohen

185. **Sarampión** 1214
Anne Gershon

186. **Rubéola** 1217
Anne Gershon

187. **Parotiditis** 1220
Anne Gershon

188. **Rabia y otras infecciones por rabdovirus** 1222
Alan C. Jackson, Eric C. Johannsen

189. **Infecciones causadas por virus transmitidos por artrópodos y roedores** 1226
Clarence J. Peters

190. **Virus de Marburgo y Ébola** 1240
Clarence J. Peters

SECCIÓN 16 MICOSIS E INFECCIONES POR ALGAS

191. **Diagnóstico y tratamiento de las micosis** 1242
John E. Edwards, Jr.

192. **Histoplasmosis** 1244
Chadi A. Hage, L. Joseph Wheat

193. **Coccidioidomicosis** 1247
Neil M. Ampel

194. **Blastomicosis** 1249
Stanley W. Chapman, Donna C. Sullivan

195. **Criptococosis** 1251
Arturo Casadevall

196. **Candidosis** 1254
John E. Edwards, Jr

197. **Aspergilosis** 1256
David W. Denning

198. **Mucormicosis** 1261
Alan M. Sugar

199. **Diversas micosis e infecciones por algas** 1263
Stanley W. Chapman, Donna C. Sullivan

200. **Infección por *Pneumocystis*** 1267
A. George Smulian, Peter D. Walzer

SECCIÓN 17 INFECCIONES POR PROTOZOARIOS Y HELMINTOS: CONSIDERACIONES GENERALES

e16. **Diagnóstico de laboratorio de las parasitosis** e113
Sharon L. Reed, Charles E. Davis

201. **Medicamentos usados para tratar parasitosis** 1270
Thomas A. Moore

e17. **Farmacología de los antiparasitarios** e119
Thomas A. Moore

SECCIÓN 18 INFECCIONES POR PROTOZOARIOS

202. **Amebosis e infecciones con amebas de vida libre** 1275
Sharon L. Reed

203. **Paludismo** 1280
Nicholas J. White, Joel G. Breman

204. **Babesiosis** 1294
Jeffrey A. Gelfand, Edouard Vannier

e18. **Atlas de frotis de sangre de paludismo y babesiosis** e127
Nicholas J. White, Joel G. Breman

205. **Leishmaniosis** 1296
Barbara L. Herwaldt

206. **Tripanosomosis** 1300
Louis V. Kirchhoff

CONTENIDO

207. **Infección por *Toxoplasma*** 1305
Lloyd H. Kasper

208. **Infecciones intestinales por protozoos y tricomonosis** 1311
Peter F. Weller

SECCIÓN 19 HELMINTOSIS

209. ***Trichinella* y otros nematodos hísticos** 1316
Peter F. Weller

210. **Nematodos intestinales** 1319
Peter F. Weller, Thomas B. Nutman

211. **Filariosis e infecciones relacionadas** 1324
Thomas B. Nutman, Peter F. Weller

212. **Esquistosomosis y otras enfermedades causadas por trematodos** 1330
Adel A. F. Mahmoud

213. **Cestodos** 1336
A. Clinton White, Jr., Peter F. Weller

PARTE 8: Bioterrorismo y medicina clínica

214. **Bioterrorismo microbiano** 1343
H. Clifford Lane, Anthony S. Fauci

215. **Bioterrorismo con productos químicos** 1352
Charles G. Hurst, Jonathan Newmark, James A. Romano, Jr.

216. **Bioterrorismo con radiaciones** 1358
Zelig A. Tochner, Eli Glatstein

VOLUMEN II

PARTE 9: Enfermedades del aparato cardiovascular

SECCIÓN 1 INTRODUCCIÓN A LAS ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

217. **Biología básica del aparato cardiovascular** 1365
Joseph Loscalzo, Peter Libby, Eugene Braunwald

218. **Epidemiología de las enfermedades cardiovasculares** 1375
Thomas A. Gaziano, J. Michael Gaziano

219. **Estudio del paciente con posible cardiopatía** 1379
Eugene Braunwald

SECCIÓN 2 DIAGNÓSTICO DE TRASTORNOS CARDIOVASCULARES

220. **Exploración física del aparato cardiovascular** 1382
Robert A. O'Rourke, Eugene Braunwald

221. **Electrocardiografía** 1388
Ary L. Goldberger

e19. **Atlas de electrocardiografía** e131
Ary L. Goldberger

222. **Técnicas incruentas de imagen cardiaca: ecocardiografía, cardiología nuclear, tomografía y resonancia magnética** 1397
Rick A. Nishimura, Raymond J. Gibbons, James F. Glockner, A. Jamil Tajik

e20 **Atlas de imagenología cardiaca incruenta** e149
Rick A. Nishimura, Raymond J. Gibbons, James F. Glockner, A. Jamil Tajik

223. **Cateterismo cardiaco y angiografía con fines de diagnóstico** 1405
Donald S. Baim

SECCIÓN 3 TRASTORNOS DEL RITMO

224. **Principios de electrofisiología** 1410
Gordon F. Tomaselli

225. **Las bradiarritmias** 1416
Gordon F. Tomaselli

226. **Taquiarritmias** 1425
Francis Marchlinski

e21 **Atlas de arritmias cardiacas** e159
Ary L. Goldberger

SECCIÓN 4 ENFERMEDADES DEL CORAZÓN

227. **Insuficiencia cardiaca y cor pulmonale** 1443
Douglas L. Mann

228. **Trasplante de corazón y circulación asistida a mediano y largo plazos** 1455
Sharon A. Hunt

229. **Cardiopatías congénitas del adulto** 1458
John S. Child

230. **Cardiopatías valvulares** 1465
Patrick O'Gara, Eugene Braunwald

231. **Miocardiopatías y miocarditis** 1481
Joshua Wynne, Eugene Braunwald

232. **Enfermedades del pericardio** 1488
Eugene Braunwald

233. **Tumores y traumatismos del corazón** 1495
Eric H. Awtry, Wilson S. Colucci

234. **Manifestaciones cardiacas de enfermedades generalizadas** 1498
Eric H. Awtry, Wilson S. Colucci

SECCIÓN 5 ENFERMEDADES VASCULARES

235. **Patogenia, prevención y tratamiento de la ateroesclerosis** 1501
Peter Libby

e22. **Atlas de ateroesclerosis** e171
Peter Libby

236. **Síndrome metabólico** 1509
Robert H. Eckel

237. **Cardiopatía isquémica** 1514
Elliot M. Antman, Andrew P. Selwyn, Eugene Braunwald, Joseph Loscalzo

238. **Angina de pecho inestable e infarto del miocardio sin elevación de ST** 1527
Christopher P. Cannon, Eugene Braunwald

239. **Infarto del miocardio con elevación del segmento ST** 1532
Elliott M. Antman, Eugene Braunwald

240. **Intervención coronaria percutánea** 1544
*Donald S. Baim**

e23 **Atlas de intervención coronaria percutánea** e173
Donald S. Baim

241. **Enfermedad vascular hipertensiva** 1549
Theodore A. Kotchen

242. **Enfermedades de la aorta** 1563
Mark A. Creager, Joseph Loscalzo

243. **Enfermedades vasculares de las extremidades** 1568
Mark A. Creager, Joseph Loscalzo

244. **Hipertensión pulmonar** 1576
Stuart Rich

CONTENIDO

PARTE 10: Enfermedades del aparato respiratorio

SECCIÓN 1 DIAGNÓSTICO DE TRASTORNOS RESPIRATORIOS

245. **Estudio del paciente con enfermedades respiratorias** 1583
David A. Lipson, Steven E. Weinberger

246. **Alteraciones de la función respiratoria** 1586
Steven E. Weinberger, Ilene M. Rosen

247. **Procedimientos diagnósticos en las enfermedades respiratorias** 1593
Scott Manaker, Steven E. Weinberger

e24. **Atlas de imagenología del tórax** e179
Patricia A. Kritek, John J. Reilly, Jr.

SECCIÓN 2 ENFERMEDADES DEL APARATO RESPIRATORIO

248. **Asma** 1596
Peter J. Barnes

249. **Neumonitis por hipersensibilidad e infiltrados pulmonares con eosinofilia** 1607
Joel N. Kline, Gary W. Hunninghake

250. **Neumopatías de origen ambiental** 1611
Frank E. Speizer, John R. Balmes

251. **Neumonía** 1619
Lionel A. Mandell, Richard Wunderink

252. **Bronquiectasias y abscesos pulmonares** 1629
Gregory Tino, Steven E. Weinberger

253. **Fibrosis quística** 1632
Richard C. Boucher

254. **Neumopatía obstructiva crónica** 1635
John J. Reilly, Jr., Edwin K. Silverman, Steven D. Shapiro

255. **Enfermedades pulmonares intersticiales** 1643
Talmadge E. King, Jr.

256. **Trombosis venosa profunda y tromboembolia pulmonar** 1651
Samuel Z. Goldhaber

257. **Trastornos de pleura y mediastino** 1658
Richard W. Light

258. **Trastornos de la ventilación** 1661
Eliot A. Phillipson

259. **Apea hípnica** 1665
Neil J. Douglas

260. **Trasplante de pulmón** 1668
Elbert P. Trulock

PARTE 11: Atención de enfermos en estado crítico

SECCIÓN 1 ATENCIÓN DE ENFERMOS RESPIRATORIOS EN ESTADO CRÍTICO

261. **Principios de la atención de enfermos en estado crítico** 1673
John P. Kress, Jesse B. Hall

262. **Síndrome de dificultad respiratoria aguda** 1680
Bruce D. Levy, Steven D. Shapiro

263. **Apoyo ventilatorio mecánico** 1684
Edward P. Ingenito

SECCIÓN 2 CHOQUE Y PARO CARDIACO

264. **El paciente en choque** 1689
Ronald V. Maier

265. **Septicemia grave y choque séptico** 1695
Robert S. Munford

266. **Choque cardiógeno y edema pulmonar** 1702
Judith S. Hochman, David H. Ingbar

267. **Colapso cardiovascular, paro cardiaco y muerte súbita** 1707
Robert J. Myerburg, Agustin Castellanos

SECCIÓN 3 ATENCIÓN DE ENFERMOS NEUROLÓGICOS EN ESTADO CRÍTICO

268. **Coma** 1714
Allan H. Ropper

269. **Cuidados intensivos neurológicos, incluidas encefalopatía hipóxica-isquémica y hemorragia subaracnoidea** 1720
J. Claude Hemphill III, Wade S. Smith

SECCIÓN 4 URGENCIAS ONCOLÓGICAS

270. **Urgencias oncológicas** 1730
Rasim Gucalp, Janice P. Dutcher

PARTE 12: Enfermedades de los riñones y vías urinarias

271. **Biología celular y molecular de los riñones** 1741
Alfred L. George, Jr., Eric G. Neilson

272. **Adaptación de los riñones al daño intrínseco** 1748
Raymond C. Harris, Eric G. Neilson

273. **Insuficiencia renal aguda** 1752
Kathleen D. Liu, Glenn M. Chertow

274. **Nefropatía crónica** 1761
Joanne M. Bargman, Karl Skorecki

275. **Diálisis en el tratamiento de la insuficiencia renal** 1772
Kathleen D. Liu, Glenn M. Chertow

276. **Trasplante en el tratamiento de la insuficiencia renal** 1776
Charles B. Carpenter, Edgar L. Milford, Mohamed H. Sayegh

277. **Glomerulopatías** 1782
Julia B. Lewis, Eric G. Neilson

278. **Nefropatía poliquística y otros trastornos tubulares hereditarios** 1797
David J. Salant, Parul S. Patel

279. **Trastornos tubulointersticiales del riñón** 1806
Alan S. L. Yu, Barry M. Brenner

280. **Lesiones vasculares renales** 1811
Kamal F. Badr, Barry M. Brenner

281. **Nefrolitiasis** 1815
John R. Asplin, Fredric L. Coe, Murray J. Favus

282. **Infecciones urinarias, pielonefritis y prostatitis** 1820
Walter E. Stamm

283. **Obstrucción de las vías urinarias** 1827
Julian L. Seifter, Barry M. Brenner

CONTENIDO

PARTE 13: Enfermedades de las vías gastrointestinales

SECCIÓN 1 ENFERMEDADES DEL APARATO DIGESTIVO

284. Estrategias diagnósticas en las enfermedades gastrointestinales ... 1831
William L. Hasler, Chung Owyang

285. Endoscopia gastrointestinal ... 1836
Louis Michel Wong-Kee-Song, Mark Topazian

e25. Atlas de videos de endoscopia gastrointestinal ... e195
Louis Michel Wong-Kee-Song, Mark Topazian

286. Enfermedades del esófago ... 1847
Raj K. Goyal

287. Úlcera péptica y trastornos relacionados ... 1855
John Del Valle

288. Trastornos de la absorción ... 1872
Henry J. Binder

289. Enteropatías inflamatorias ... 1886
Sonia Friedman, Richard S. Blumberg

290. Síndrome de colon irritable ... 1899
Chung Owyang

291. Diverticulosis y trastornos anorrectales comunes ... 1903
Susan L. Gearhart

292. Insuficiencia vascular mesentérica ... 1910
Susan L. Gearhart

293. Obstrucción intestinal aguda ... 1912
Susan L. Gearhart, William Silen

294. Apendicitis y peritonitis agudas ... 1914
Susan L. Gearhart, William Silen

SECCIÓN 2 ENFERMEDADES DEL HÍGADO Y LAS VÍAS BILIARES

295. Estudio del paciente con enfermedad hepática ... 1918
Marc Ghany, Jay H. Hoofnagle

296. Estudio de la función hepática ... 1923
Daniel S. Pratt, Marshall M. Kaplan

297. Hiperbilirrubinemias ... 1927
Allan W. Wolkoff

298. Hepatitis vírica aguda ... 1932
Jules L. Dienstag

299. Hepatitis por sustancias tóxicas y medicamentos ... 1949
Jules L. Dienstag

300. Hepatitis crónica ... 1955
Jules L. Dienstag

301. Hepatopatía alcohólica ... 1969
Mark E. Mailliard, Michael F. Sorrell

302. Cirrosis y sus complicaciones ... 1971
Bruce R. Bacon

e26. Atlas de biopsias hepáticas ... e203
Jules L. Dienstag, Atul K. Bhan

303. Enfermedades genéticas, metabólicas e infiltrantes que afectan al hígado ... 1980
Bruce R. Bacon

304. Trasplante hepático ... 1983
Jules L. Dienstag, Raymond T. Chung

305. Enfermedades de la vesícula biliar y las vías biliares ... 1991
Norton J. Greenberger, Gustav Paumgartner

SECCIÓN 3 TRASTORNOS DEL PÁNCREAS

306. Estudio del paciente con enfermedad pancreática ... 2001
Phillip P. Toskes, Norton J. Greenberger

307. Pancreatitis aguda y crónica ... 2005
Norton J. Greenberger, Phillip P. Toskes

PARTE 14: Trastornos del sistema inmunitario, el tejido conjuntivo y las articulaciones

SECCIÓN 1 EL SISTEMA INMUNITARIO EN LA SALUD Y EN LA ENFERMEDAD

308. Introducción al sistema inmunitario ... 2019
Barton F. Haynes, Kelly A. Soderberg, Anthony S. Fauci

309. El complejo principal de histocompatibilidad ... 2045
Gerald T. Nepom

310. Inmunodeficiencias primarias ... 2053
Max D. Cooper, Harry W. Schroeder, Jr.

e27. Enfermedades con inmunodeficiencia primaria: cuadros suplementarios ... e207
Max D. Cooper, Harry W. Schroeder, Jr.

SECCIÓN 2 TRASTORNOS POR LESIÓN INMUNITARIA

311. Cuadros alérgicos, anafilaxia y mastocitosis sistémica (generalizada) ... 2061
K. Frank Austen

312. Autoinmunidad y enfermedades autoinmunitarias ... 2071
Peter E. Lipsky, Betty Diamond

313. Lupus eritematoso generalizado ... 2075
Bevra Hannahs Hahn

314. Artritis reumatoide ... 2083
Peter E. Lipsky

315. Fiebre reumática aguda ... 2092
Jonathan R. Carapetis

316. Esclerosis (esclerodermia) generalizada y trastornos relacionados ... 2096
John Varga

317. Síndrome de Sjögren ... 2107
Haralampos M. Moutsopoulos

318. Espondiloartritis ... 2109
Joel D. Taurog

319. Síndromes de las vasculitis ... 2119
Carol A. Langford, Anthony S. Fauci

e28. Atlas de imágenes clínicas en los síndromes vasculíticos ... e209
Carol A. Langford, Anthony S. Fauci

320. Síndrome de Behçet ... 2132
Haralampos M. Moutsopoulos

321. Policondritis recidivante ... 2133
Carol A. Langford, Bruce C. Gilliland

322. Sarcoidosis ... 2135
Robert P. Baughman, Elyse E. Lower

323. Poliserositis familiar recurrente ... 2142
Daniel L. Kastner

324. Amiloidosis ... 2145
David C. Seldin, Martha Skinner

SECCIÓN 3 TRASTORNOS DE ARTICULACIONES Y TEJIDOS ADYACENTES

325. Estudio de las enfermedades articulares y musculoesqueléticas 2149
John J. Cush, Peter E. Lipsky

326. Osteoartrosis 2158
David T. Felson

327. Gota y otras artropatías por cristales 2165
H. Ralph Schumacher, Lan X. Chen

328. Artritis infecciosa 2169
Lawrence C. Madoff

329. Fibromialgia 2175
Carol A. Langford, Bruce C. Gilliland

330. Artritis de las enfermedades generalizadas y otras artropatías 2177
Carol A. Langford, Bruce C. Gilliland

331. Trastornos periarticulares de las extremidades 2184
Carol A. Langford, Bruce C. Gilliland

PARTE 15: Endocrinología y metabolismo

SECCIÓN 1 ENDOCRINOLOGÍA

332. Principios de endocrinología 2187
J. Larry Jameson

333. Trastornos de la adenohipófisis y el hipotálamo 2195
Shlomo Melmed, J. Larry Jameson

334. Trastornos de la neurohipófisis 2217
Gary L. Robertson

335. Trastornos de la glándula tiroides 2224
J. Larry Jameson, Anthony P. Weetman

336. Enfermedades de la corteza suprarrenal 2247
Gordon H. Williams, Robert G. Dluhy

337. Feocromocitoma 2269
Hartmut P.H. Neumann

338. Diabetes mellitus 2275
Alvin C. Powers

339. Hipoglucemia 2305
Philip E. Cryer

340. Trastornos de los testículos y del aparato reproductor masculino 2310
Shalendar Bhasin, J. Larry Jameson

341. Aparato reproductor de la mujer: infertilidad y métodos anticonceptivos 2324
Janet E. Hall

342. Transición de la menopausia y hormonoterapia posmenopáusica 2334
JoAnn E. Manson, Shari S. Bassuk

343. Trastornos de la diferenciación sexual 2339
John C. Achermann, J. Larry Jameson

344. Tumores endocrinos del aparato gastrointestinal y el páncreas 2347
Robert T. Jensen

345. Trastornos que afectan a múltiples sistemas endocrinos 2358
Camilo Jimenez, Robert F. Gagel

SECCIÓN 2 TRASTORNOS DEL METABOLISMO ÓSEO Y MINERAL

346. Metabolismo óseo y mineral en personas sanas y enfermas 2365
F. Richard Bringhurst, Marie B. Demay, Stephen M. Krane, Henry M. Kronenberg

347. Enfermedades de las glándulas paratiroides y otros trastornos hipercalciémicos e hipocalciémicos 2377
John T. Potts, Jr.

348. Osteoporosis 2397
Robert Lindsay, Felicia Cosman

349. Enfermedad de Paget y otras displasias del hueso 2408
Murray J. Favus, Tamara J. Vokes

SECCIÓN 3 TRASTORNOS DEL METABOLISMO INTERMEDIARIO

350. Trastornos del metabolismo de las lipoproteínas 2416
Daniel J. Rader, Helen H. Hobbs

351. Hemocromatosis 2429
Lawrie W. Powell

352. Porfirias 2434
Robert J. Desnick, Kenneth H. Astrin

353. Trastornos del metabolismo de purinas y pirimidinas 2444
Robert L. Wortmann

354. Enfermedad de Wilson 2449
George J. Brewer

355. Enfermedades por almacenamiento lisosómico 2452
Robert J. Hopkin, Gregory A. Grabowski

356. Enfermedades por depósito de glucógeno y otros trastornos hereditarios del metabolismo de los carbohidratos 2457
Yuan-Tsong Chen

357. Conjuntivopatías hereditarias 2461
Darwin J. Prockop, Malwina Czarny-Ratajczak

358. Trastornos hereditarios del metabolismo de los aminoácidos en adultos 2470
Nicola Longo

359. Defectos hereditarios del transporte a través de las membranas 2474
Nicola Longo

e29. Atlas de manifestaciones clínicas de enfermedades metabólicas e215
J. Larry Jameson

PARTE 16: Trastornos neurológicos

SECCIÓN 1 DIAGNÓSTICO DE LAS ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS

360. Mecanismos de las enfermedades neurológicas 2477
Stephen L. Hauser, M. Flint Beal

361. Estudio del paciente con enfermedades neurológicas 2484
Daniel H. Lowenstein, Joseph B. Martin, Stephen L. Hauser

362. Estudios de imágenes en enfermedades neurológicas 2489
William P. Dillon

e30. Atlas de neuroimagen e255
Andre Furtado, William Dillon

e31. Estudios electrodiagnósticos de trastornos del sistema nervioso: EEG, potenciales evocados y EMG e261
Michael J. Aminoff

e32. Técnica de la punción lumbar e267
Elizabeth Robbins, Stephen L. Hauser

CONTENIDO

SECCIÓN 2 ENFERMEDADES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

363. **Convulsiones y epilepsia** 2498
Daniel H. Lowenstein

364. **Enfermedades cerebrovasculares** 2513
Wade S. Smith, Joey D. English, S. Claiborne Johnston

365. **Demencia** 2536
Thomas D. Bird, Bruce L. Miller

366. **Enfermedad de Parkinson y otros trastornos extrapiramidales del movimiento** 2549
Mahlon R. DeLong, Jorge L. Juncos

367. **Trastornos del movimiento con hipercinesia** 2560
C. Warren Olanow

368. **Ataxias** 2565
Roger N. Rosenberg

369. **Esclerosis lateral amiotrófica y otras enfermedades de la neurona motora** 2572
Robert H. Brown, Jr.

370. **Trastornos del sistema nervioso autónomo** 2576
Phillip A. Low, John W. Engstrom

371. **Neuralgia del trigémino, parálisis de Bell y otros trastornos de los pares craneales** 2583
M. Flint Beal, Stephen L. Hauser

372. **Enfermedades de la médula espinal** 2588
Stephen L. Hauser, Allan H. Ropper

373. **Concusión y otras lesiones craneoencefálicas** 2596
Allan H. Romper

374. **Tumores primarios y metastásicos del sistema nervioso** 2601
Stephen M. Sagar, Mark A. Israel

375. **Esclerosis múltiple y otras enfermedades desmielinizantes** 2611
Stephen L. Hauser, Douglas S. Goodin

376. **Meningitis, encefalitis, absceso encefálico y empiema** 2621
Karen L. Roos, Kenneth L. Tyler

377. **Meningitis crónica y recurrente** 2641
Walter J. Koroshetz, Morton N. Swartz

378. **Enfermedades causadas por priones** 2646
Stanley B. Prusiner, Bruce L. Miller

SECCIÓN 3 TRASTORNOS NERVIOSOS Y MUSCULARES

379. **Neuropatía periférica** 2651
Vinay Chaudhry

380. **Síndrome de Guillain-Barré y otras neuropatías mediadas por mecanismos inmunitarios** 2667
Stephen L. Hauser, Arthur K. Asbury

381. **Miastenia grave y otras enfermedades de la unión neuromuscular** 2672
Daniel B. Drachman

382. **Distrofias musculares y otras enfermedades musculares** 2678
Robert H. Brown, Jr., Anthony A. Amato, Jerry R. Mendell

383. **Polimiositis, dermatomiositis y miositis con cuerpos de inclusión** 2696
Marinos C. Dalakas

e33. **Aspectos especiales en la consulta neurológica hospitalaria** e271
S. Andrew Josephson, Martin A. Samuels

SECCIÓN 4 SÍNDROME DE FATIGA CRÓNICA

384. **Síndrome de fatiga crónica** 2703
Stephen E. Straus

SECCIÓN 5 TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS

385. **Biología de los trastornos psiquiátricos** 2705
Steven E. Hyman, Eric Kandel

386. **Trastornos mentales** 2710
Victor I. Reus

SECCIÓN 6 ALCOHOLISMO Y FARMACODEPENDENCIA

387. **Alcohol y alcoholismo** 2724
Marc A. Schuckit

388. **Abuso y dependencia de opioides** 2729
Marc A. Schuckit

389. **Cocaína y otras drogas comunes** 2733
Jack H. Mendelson, Nancy K. Mello

390. **Adicción a la nicotina** 2736
David M. Burns

PARTE 17: Intoxicación, sobredosis y envenenamiento

e34. **Intoxicación por metales pesados** e277
Howard Hu

e35. **Intoxicación y sobredosis medicamentosa** e281
Christopher H. Linden, Michael J. Burns, Mark B. Mycyk

391. **Trastornos producidos por mordeduras de serpiente y por venenos de animales marinos** 2741
Paul S. Auerbach, Robert L. Norris

392. **Infestaciones por ectoparásitos y mordeduras y picaduras de artrópodos** 2748
Richard J. Pollack, James H. Maguire

PARTE 18: Capítulos electrónicos (e-chapters) de los colaboradores internacionales

e36. **Biomarcadores pulmonares en COPD** e297
Peter J. Barnes

e37. **Enfermedad de Chagas: avances diagnósticos y terapéuticos recientes** e303
Andrei C. Sposito, Jose A. F. Ramires

e38. **La polipíldora** e307
K. Srinath Reddy, Nitish Naik, Ambuj Roy

e39. **DNA mitocondrial y enfermedades y rasgos hereditarios** e311
Karl Skorecki, Hanna Mandel

ACRÓNIMOS AC-1

APÉNDICE:
Valores de laboratorio de importancia clínica A-1
Alexander Kratz, Michael A. Pesce, Daniel J. Fink

ÍNDICE I-1

RESÚMENES DE LOS CAPÍTULOS e1 A e39

Véase el texto completo de estos capítulos en el DVD de la 17ª edición de Harrison

Capítulo e1 Seguridad y calidad de la asistencia médica

En la actualidad se dispone de varias intervenciones que, según se ha demostrado, mejoran la seguridad y la calidad de la asistencia y deben usarse más ampliamente en la práctica clínica. Se están evaluando otras intervenciones y otras más están siendo desarrolladas en paralelo con técnicas nuevas, como sistemas electrónicos de registros de la salud. Muchas intervenciones requerirán cambiar la estructura de la asistencia, por ejemplo, el cambio a un enfoque más orientado al equipo y asegurar que los pacientes estén más involucrados en su propia asistencia. Los pagadores y el público en general están demandando mejor información acerca de la seguridad y de la calidad, al igual que un mejor rendimiento en esas áreas. La clara repercusión es que los proveedores necesitarán tratar dichos temas directamente. Por lo tanto, los médicos deben aprender sobre estos dos aspectos, la manera en que pueden ser mejorados y las fortalezas y limitaciones relativas de nuestra actual capacidad de medirlos.

Capítulo e2 Consideraciones económicas en la práctica de la medicina

Los médicos necesitan desarrollar y mantener una comprensión de este tema y reflejarla en su conducta profesional. En este capítulo se exponen las muchas causas de los crecientes costos de la salud, la principal de las cuales está constituida por las nuevas tecnologías; la forma en que la cobertura del seguro (incluidos Medicare y Medicaid) puede impulsar la demanda de servicios asistenciales; la influencia de los profesionales de la salud, de los hospitales e industrias farmacéuticas, así como del instrumental sobre la prestación de la asistencia y las diferentes estrategias disponibles de control del costo. Este capítulo debe ser de interés para todos los médicos, ya que el gasto sanitario en Estados Unidos es mayor de 16% del producto interno bruto (información de 2005).

Capítulo e3 Desigualdades raciales y étnicas en la atención a la salud

Este capítulo ilustra la persistencia de esas desigualdades a pesar de las grandes mejoras globales de la salud y de la esperanza de vida. Muchos gráficos y diagramas de barras documentan la naturaleza, el grado y las causas básicas de las diferencias de la asistencia a minorías, incluidos determinantes sociales, falta de acceso, complejidad de la estructura asistencial, estereotipos y factores a nivel del paciente, como la desconfianza. Se dan recomendaciones clave para mejorar, como consejos para el proveedor individual de asistencia a la salud (p. ej., ser consciente de las desigualdades, practicar asistencia culturalmente competente y trabajar para crear confianza).

Capítulo e4 Cuestiones éticas en medicina clínica

En este capítulo se analizan lineamientos éticos fundamentales, pacientes que carecen de la capacidad de tomar decisiones, gestiones sobre procedimientos para prolongar la vida, conflictos de intereses y distribución justa de recursos. El capítulo ayuda al médico a seguir dos principios éticos fundamentales, pero que a menudo entran en conflicto: el respeto a la autonomía del paciente y la actuación para apoyar lo más posible sus intereses. También se estudian la evaluación de la capacidad de un paciente de tomar decisiones médicas, la elección de un sustituto y los estándares de toma de decisiones por sustitutos, el cuidado de pacientes moribundos, las órdenes de no reanimación y las decisiones de cuándo retirar o mantener intervenciones de soporte vital, y los riesgos de los incentivos financieros, regalos de las compañías farmacéuticas, miedo de tratar a pacientes infectados por VIH y notificación de errores médicos. El médico con menor experiencia ganará confianza para tratar de enfrentar cuestiones desconcertantes, que a menudo provocan desgaste emocional.

Capítulo e5 Atlas de erupciones febriles

Este capítulo presenta imágenes de gran calidad de diversas erupciones de etiología infecciosa y que se asocian a menudo con fiebre. Incluso el médico más sagaz y experimentado a menudo tiene dificultades diagnósticas ante un paciente con fiebre y erupción, dado el amplio diagnóstico diferencial. Este Atlas ayudará al médico a reducir rápidamente las opciones diagnósticas, a reconocer con prontitud las características fundamentales y a instaurar el tratamiento adecuado, a veces determinante para salvar vidas.

Capítulo e6 Pérdida de memoria

Este capítulo estudia la formación de las memorias a corto y a largo plazos. La memoria a largo plazo se divide en memoria declarativa y en memoria no declarativa; la primera se subdivide en memorias semántica y episódica. La memoria no declarativa se subdivide en habilidades y hábitos (memoria procesal o referente al procedimiento), sensibilización, condicionamiento y aprendizaje no asociativo. También se tratan los sustratos anatómicos asociados de cada una. Lesiones en cualesquiera de estas áreas asociadas producen déficit de almacenamiento, mantenimiento y de la recuperación de la información. La memoria a corto plazo, o de trabajo, se asienta en diferentes regiones del cerebro y las lesiones que alteran su estructura o su función pueden ser devastadoras. La evaluación clínica de la memoria puede realizarse de manera eficaz en la clínica. La evaluación más detallada de la memoria deberá realizarla probablemente un neuropsicólogo, un neuropsiquiatra o un neurólogo conductual.

Capítulo e7 Atlas de manifestaciones orales de las enfermedades

Este Atlas presenta numerosas fotografías excelentes que ilustran muchas enfermedades orales que indican enfermedad clínica en la boca o en otras partes. La inspección de la cavidad oral en busca de signos de enfermedad tiene un importante valor clínico, ya que el estado de esta cavidad está muy relacionado con las enfermedades cardiovasculares y la diabetes mellitus.

Capítulo e8 Abordaje del paciente con un soplo cardiaco

Este capítulo ofrece una amplia cobertura de los soplos cardiacos (sistólicos, diastólicos y continuos) detectados por auscultación, sus principales atributos y sus respuestas a maniobras clínicas. Junto con la anamnesis, el contexto clínico y los hallazgos asociados, esta información permite al médico construir un diagnóstico diferencial que oriente la necesidad y la urgencia de estudios adicionales, como ecocardiografía, ecocardiografía transesofágica o tomografía computadorizada (CT) o resonancia magnética (MRI) cardiacos.

Capítulo e9 Atlas de biopsias de riñón y sedimentos urinarios

Este capítulo ilustra las características diagnósticas fundamentales de nefropatías seleccionadas, utilizando microscopia óptica, inmunofluorescencia y microscopia electrónica. También se documentan los hallazgos frecuentes del análisis de orina. El capítulo aumenta el conocimiento del médico sobre las enfermedades renales y del aparato urinario.

Capítulo e10 Atlas de manifestaciones cutáneas de las enfermedades internas

Este Atlas ofrece imágenes de un grupo seleccionado de erupciones cutáneas inflamatorias y de procesos neoplásicos que ilustran: 1) enfermedades y lesiones cutáneas comunes, 2) cáncer cutáneo distinto del melanoma, 3) melanoma y lesiones pigmentadas, 4) enfermedades infecciosas y la piel, 5) dermopatías mediadas inmunológicamente y 6) manifestaciones cutáneas de enfermedades internas. Con frecuencia, los médicos tienen que determinar si un proceso cutáneo se limita a la piel (un suceso dermatológico puro) o si es una manifestación de enfermedad interna relacionada con el estado médico general del paciente, dado el marcado aumento de los cánceres cutáneos, tanto melanomas, como distintos de melanomas.

Capítulo e11 Atlas de hematología y análisis de frotis de sangre periférica

Este Atlas presenta muchos ejemplos de frotis normales y anormales y una guía para la interpretación de los frotis de sangre. Se muestra un frotis normal de sangre periférica, y también granulocitos, monocitos, eosinófilos, basófilos, células plasmáticas y médula ósea normales. Los frotis anormales ilustran los defectos que se encuentran en enfermedades como anemia ferropénica, drepanocitosis, anemia aplásica, cáncer metastásico, hiperplasia eritroide, leucemias linfoblástica y mieloide agudas, leucemias mieloide y linfoide crónicas, leucemia de células T adultas, linfoma folicular y linfoma de Burkitt, entre otras.

Capítulo e12 Timoma

El capítulo comienza con una breve visión general de la composición y de la función del timo y enumera las distintas anomalías que se pueden producir. Se desarrolla un timoma cuando las células epiteliales del timo se vuelven neoplásicas. Se observa una conexión con la miastenia grave (MG); alrededor de 30% de los pacientes con un timoma tienen MG y los enfermos de tal padecimiento muestran una elevada incidencia de anomalías tímicas. Los timomas pueden asociarse a otras enfermedades (p. ej., aplasia pura de células rojas) pero en menor grado. Se presentan la estadificación y la clasificación histológica. En estadios iniciales se trata mediante resección quirúrgica, con radioterapia posoperatoria o sin ella. En casos avanzados se adopta un enfoque multimodal: quimioterapia neoadyuvante seguida de cirugía, radioterapia y quimioterapia de consolidación adicional.

Capítulo e13 Consecuencias tardías del cáncer y su tratamiento

Este capítulo estudia las consecuencias a largo plazo del tratamiento con éxito del cáncer. Algunos problemas pueden estar relacionados con el mismo cáncer o con el proceso de envejecimiento normal, pero muchos son producidos por el tratamiento, sea cirugía, radioterapia o quimioterapia. También puede haber problemas psicológicos asociados. Las consecuencias se estudian de dos formas, por sistema orgánico y por tipo de cáncer. Actualmente es evidente que la vigilancia de los supervivientes del cáncer es un componente fundamental de la asistencia global a su salud y que se deben modificar algunos aspectos del tratamiento primario, siempre que sea posible, para reducir posteriores consecuencias.

Capítulo e14 Diagnóstico de laboratorio de las enfermedades infecciosas

El capítulo documenta la evolución de los métodos utilizados en el laboratorio de microbiología clínica para la detección y la identificación de agentes víricos, bacterianos, fúngicos y parasitarios, y para la determinación de la susceptibilidad a los antibióticos de los patógenos bacterianos y fúngicos. Los métodos de detección varían desde la visualización microscópica, ayudada por una variedad de tinciones, hasta sistemas que detectan y amplifican señales biológicas. Los métodos de identificación incluyen la fenotipia bioquímica clásica y métodos más sofisticados, como cromatografía de gases y pruebas de ácidos nucleicos. Tal vez sea de mayor utilidad para el no especialista la gran tabla que da instrucciones claras y precisas sobre la toma y el transporte de muestras de laboratorio para su cultivo.

Capítulo e15 Complicaciones infecciosas de quemaduras y mordeduras

Este capítulo detalla las consecuencias de las roturas cutáneas por mordeduras y arañazos de animales, que permiten la inoculación de microorganismos en los tejidos del hospedero profundos, susceptibles y por quemaduras, que producen destrucción masiva de los tegumentos y alteraciones de la inmunidad humoral y de la celular. La propia flora del paciente y los microorganismos del ambiente hospitalario pueden producir infecciones en las quemaduras, y la frecuencia de la infección es paralela a la extensión y gravedad de la lesión. La inmunosupresión resultante de las quemaduras graves también hace correr riesgo de infecciones a los pacientes, lo mismo que las manipulaciones necesarias para la asistencia. Se detallan los riesgos de infección, local y sistémica, que pueden resultar de los distintos microorganismos implicados en una mordedura de animal o de persona. La sección de tratamiento estudia el tratamiento de las heridas, el tratamiento antibiótico de la infección establecida y con fines profilácticos, y la profilaxis de la rabia y del tétanos.

Capítulo e16 Diagnóstico de laboratorio de las parasitosis

Este capítulo hace hincapié en la importancia de los antecedentes y de la epidemiología sobre la enfermedad de un paciente. Los cuadros dan una clara información sobre distribución geográfica, transmisión, localizaciones anatómicas y métodos utilizados para el diagnóstico de infecciones por platelmintos, vermes redondos y protozoos. Estos cuadros deben servir para que el médico seleccione el líquido corporal o el tejido adecuado para el estudio microscópico. Otros cuadros dan información sobre la identificación de parásitos en muestras de localizaciones anatómicas específicas. También se enumeran los parásitos frecuentemente asociados con eosinofilia y las pruebas serológicas y moleculares actualmente disponibles para el estudio de las infecciones parasitarias.

Capítulo e17 Farmacología de los antiparasitarios

Este capítulo trata exclusivamente de las propiedades farmacológicas de los medicamentos empleados para el tratamiento de infecciones debidas a parásitos. En el capítulo 201 se presenta información sobre los principales efectos secundarios, el espectro de actividad y la seguridad de su uso durante el embarazo y la lactancia de éstos.

Capítulo e18 Atlas de frotis de sangre de paludismo y babesiosis

Este capítulo presenta extensiones de gota fina y de gota gruesa de *Plasmodium falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale* y *P. malariae*. La extensión de gota gruesa permite la detección de densidades de hasta 50 parásitos por microlitro, con una gran sensibilidad; la extensión de gota fina es mejor para la identificación de la especie y proporciona información pronóstica útil en paludismo grave por *falciparum*. Se incluye una extensión de gota fina que muestra trofozoítos de *Babesia*.

Capítulo e19 Atlas de electrocardiografía

Este capítulo muestra electrocardiogramas que complementan los utilizados en el capítulo 221. Las interpretaciones hacen hincapié en hallazgos de valor didáctico específico.

Capítulo e20 Atlas de imagenología cardiaca incruenta

Este capítulo presenta clips de imágenes "en tiempo real", tal y como se observan en la práctica clínica, así como imágenes estáticas adicionales. Los métodos incruentos de obtención de imágenes cardiacas son esenciales para el diagnóstico y el tratamiento de pacientes con sospecha o diagnóstico de enfermedad cardiovascular. Este Atlas complementa el capítulo 222, donde se describen las bases y las aplicaciones clínicas de tan importantes procedimientos.

Capítulo e21 Atlas de arritmias cardiacas

Este capítulo muestra electrocardiogramas que complementan los utilizados en los capítulos 225 y 226. Las interpretaciones hacen hincapié en hallazgos de valor didáctico específico.

Capítulo e22 Atlas de ateroesclerosis

El Atlas consta de seis videos que destacan algunos de los conceptos actuales de la ateroesclerosis. Los temas incluyen tensión diferencial, inestabilidad de la placa, rudimentos de las lipoproteínas clínicamente importantes, formación y complicaciones de las placas ateroescleróticas, mecanismos de aterogenia y alteraciones metabólicas subyacentes al síndrome metabólico.

Capítulo e23 Atlas de intervención coronaria percutánea

El Atlas presenta siete casos clínicos que van del choque cardiógeno con obstrucción de la arteria coronaria principal izquierda a la sustitución percutánea

de la válvula aórtica. Los casos son ilustrados por una selección de electrocardiogramas, videos de angiografías, gráficas y CT que proporcionan una buena herramienta didáctica.

Capítulo e24 Atlas de imagenología del tórax

El Atlas es una selección de radiografías y CT de tórax que ilustran hallazgos mayores específicos, clasificados como pérdida de volumen, pérdida de parénquima, procesos intersticiales, procesos alveolares, bronquiectasias, anomalías pleurales, nódulos y masas y anomalías vasculares pulmonares.

Capítulo e25 Atlas de videos de endoscopia gastrointestinal

Este Atlas demuestra hallazgos endoscópicos de varios procesos infecciosos, inflamatorios, vasculares y neoplásicos. También se ilustran los procesos premalignos del esófago de Barrett y de los pólipos de colon. Al final del capítulo hay varios videos que demuestran el tratamiento endoscópico de hemorragia gastrointestinal, pólipos y cálculos biliares.

Capítulo e26 Atlas de biopsias hepáticas

El Atlas da ejemplos de las características morfológicas comunes de trastornos hepáticos agudos y crónicos, algunos que afectan a las áreas lobulillares y otros a los tractos portales. Se cree que la biopsia hepática representa el método de referencia para evaluar el grado de lesión y de fibrosis hepáticas. Otras características histológicas importantes incluyen las encontradas en esteatosis hepática, lesión de los conductos biliares en el tracto portal, infiltración de células plasmáticas e inflamación portal que afecta a las venas porta.

Capítulo e27 Enfermedades con inmunodeficiencia primaria: cuadros suplementarios

Las cuadros de este capítulo amplían la información aportada en el capítulo 310 y enumeran: 1) las inmunodeficiencias primarias asociadas o secundarias a otras enfermedades y 2) los genes o los loci genéticos asociados con las inmunodeficiencias primarias.

Capítulo e28 Atlas de imágenes clínicas en los síndromes vasculíticos

El Atlas aumenta la información dada en el capítulo 319 con imágenes que ilustran las características asociadas con los síndromes vasculíticos, como la granulomatosis de Wegener, el síndrome de Churg-Strauss, la poliarteritis nodular y las arteritis de células gigantes y de Takayasu. Las imágenes se han obtenido principalmente mediante CT y arteriografías.

Capítulo e29 Atlas de manifestaciones clínicas de enfermedades metabólicas

El Atlas proporciona un repaso visual de trastornos metabólicos seleccionados, que puede servir para facilitar el aprendizaje y, por lo tanto, mejorar la identificación y la asistencia a pacientes con estos trastornos. El estudio de las enfermedades metabólicas ha sido inestimable para el progreso de la comprensión de la genética humana y ha llevado a nuevos métodos de tratamiento, como programas de cribado, trasplante de sangre y de órganos, terapia génica y sustitución enzimática.

Capítulo e30 Atlas de neuroimagen

Este Atlas incluye 29 casos para ayudar al médico que atiende a pacientes con síntomas neurológicos. La mayor parte de las imágenes son MRI; otras técnicas utilizadas son angiografía por resonancia magnética y convencional y CT. Se ilustran muchas enfermedades neurológicas, como tuberculosis del sistema nervioso central (SNC), neurosífilis, aspergilosis del SNC, neurosarcoidosis, estenosis de la arteria cerebral media, vasculitis del SNC, enfermedad de Huntington y mielitis transversa aguda.

Capítulo e31 Estudios electrodiagnósticos de trastornos del sistema nervioso: EEG, potenciales evocados y EMG

Este capítulo estudia las dos principales técnicas de electrodiagnóstico de los síntomas neurológicos: el electroencefalograma (EEG) y el electromiograma (EMG). También se estudian los potenciales evocados (sensoriales, cognitivos y motores). El EEG tiene mayor utilidad en la evaluación de pacientes con sospecha de epilepsia, pero también sirve para la evaluación del coma y como un método incruento de cribado de anomalías estructurales focales del encéfalo. El EMG permite la detección de trastornos de las unidades motoras y su caracterización como neurógenos o miopáticos, y los hallazgos pueden orientar sobre la gravedad de un trastorno nervioso agudo o, en trastornos crónicos o degenerativos, acerca de si el proceso es activo o progresivo, importante para el pronóstico. También se exponen los estudios de conducción nerviosa, que complementan el electromiograma.

Capítulo e32 Técnica de la punción lumbar

Este capítulo trata en detalle (con ilustraciones) el procedimiento de la punción lumbar (*lumbar puncture*, LP), desde las indicaciones de los estudios de laboratorio y de imagen previos a la LP, la analgesia, la colocación y el procedimiento en sí (incluidas las complicaciones que se pueden presentar durante la LP). También se incluye una sección sobre la principal complicación de la LP (la cefalea pos-LP) sus causas y tratamiento y las estrategias para evitarla.

Capítulo e33 Aspectos especiales en la consulta neurológica hospitalaria

Este capítulo estudia las enfermedades y síndromes neurológicos que son motivo frecuente de consulta hospitalaria, pero que no son tratados en ninguna otra parte del libro. Se detallan disfunción del sistema nervioso central (estados de hiperperfusión, lesión encefálica tras derivación cardiaca y lesión postrasplante de órganos sólidos); complicaciones neurológicas frecuentes de trastornos electrolíticos (hipernatriemia e hiponatriemia, hiperosmolalidad, hipopotasiemia e hiperpotasiemia y alteraciones del calcio y del magnesio) y disfunción del sistema nervioso periférico (incluidas neuropatías por atrapamiento y obstétricas).

Capítulo e34 Intoxicación por metales pesados

Este capítulo proporciona información específica sobre los cuatro metales pesados principales que suponen una importante amenaza a la salud mediante exposiciones laborales o ambientales: plomo, mercurio, arsénico y cadmio. Un cuadro detalla con claridad las principales fuentes, metabolismo, efectos tóxicos producidos, diagnóstico y tratamiento adecuados de la intoxicación por esos metales. Otros metales estudiados, aunque no en el cuadro, son cobre, selenio, aluminio, cromo, manganeso y talio.

Capítulo e35 Intoxicación y sobredosis medicamentosa

Este capítulo ofrece una amplia cobertura de los efectos adversos dependientes de la dosis tras la exposición a sustancias químicas, fármacos u otros xenobióticos. La sección sobre el diagnóstico examina rigurosamente la exploración física, la evaluación de laboratorio, los estudios electrocardiográficos y radiológicos y el análisis toxicológico. La sección sobre el tratamiento estudia detalladamente los principios generales de los cuidados, los cuidados de mantenimiento, la prevención de la absorción y el aumento de la eliminación del tóxico, la administración de antídotos y la prevención de nuevas exposiciones. Se presentan en forma de cuadro las características fisiopatológicas y el tratamiento de síndromes tóxicos y de intoxicaciones específicos.

Capítulo e36 Biomarcadores pulmonares en COPD

Ha habido un interés creciente en el uso de biomarcadores pulmonares para comprender y vigilar la inflamación de las vías respiratorias en pacientes con COPD. Un biomarcador hace referencia a cualquier molécula o material (p. ej., células y tejido) que refleja el proceso patológico. Este capítulo incluye temas sobre biopsias bronquiales, lavado broncoalveolar y esputo, entre otros.

Capítulo e37 Enfermedad de Chagas: avances diagnósticos y terapéuticos recientes

La miocardiopatía por enfermedad de Chagas es la principal complicación resultante de la infección por *Trypanosoma cruzi*. Esta infección está relacionada con la íntima proximidad entre seres humanos y triatominas portadoras de *T. cruzi*. Este capítulo estudia el diagnóstico de laboratorio y los tratamientos etiológico y complementario de la enfermedad.

Capítulo e38 La polipíldora

Varios factores de riesgo contribuyen a la producción de arteriopatía coronaria ateroesclerótica y algunos de ellos pueden ser reducidos mediante diversos fármacos. Este capítulo analiza las ventajas y las desventajas de combinar esos fármacos en una píldora, la llamada polipíldora. Las ventajas incluyen la comodidad de administración, la inclusión de todos los fármacos que se consideran esenciales para la prevención, el bajo costo y el posible aumento del cumplimiento; las desventajas incluyen el posible tratamiento excesivo de pacientes de bajo riesgo, el tratamiento insuficiente de pacientes de alto riesgo y los efectos secundarios de uno o más de los componentes.

Los autores hacen hincapié en que la importancia de una polipíldora en la prevención secundaria y del alto riesgo es aún especulativo y es necesario llevar a cabo más estudios. Su mayor riesgo parece ser que tanto pacientes como médicos pueden renunciar a dejar de fumar y a modificar estilos de vida sedentarios y dietas no saludables, verdaderas técnicas de modificación de riesgo comprobadas.

Capítulo e39 DNA mitocondrial y enfermedades y rasgos hereditarios

En este capítulo se estudian a profundidad la estructura y la función del DNA mitocondrial (mtDNA) y se incluye la propuesta de que la carga acumulativa total de mutaciones somáticas del mtDNA adquiridas con la edad pueden contribuir al envejecimiento y a trastornos frecuentemente asociados con la edad. También se incluyen una perspectiva general de las características clínicas y patológicas de las enfermedades del mtDNA en seres humanos y de sus presentaciones (ampliada por útiles cuadros), así como un análisis del papel de las mutaciones del mtDNA en el síndrome metabólico, en la diabetes mellitus del tipo 2 y en enfermedades neurodegenerativas en particular. Completan la discusión el consejo genético y el tratamiento de las enfermedades del DNA mitocondrial.

COMITÉ INTERNACIONAL DE EDITORES

Oded Abramsky, MD, PhD
Professor and Head, Department of Neurology, Hebrew University Hadassah Medical School, Jerusalem, Israel

Peter J. Barnes, MA, DM, DSc
Professor and Head of Thoracic Medicine, National Heart & Lung Institute; Head of Respiratory Medicine, Imperial College London; Honorary Consultant Physician, Royal Brompton Hospital, London

Professor Dame Carol Black
Royal College of Physicians, Regents Park, London, United Kingdom

John Funder, MD
Professor, Prince Henry's Institute of Medical Research, Clayton, Victoria, Australia

Professor Donald Metcalf
Professor Emeritus, The Royal Melbourne Hospital, Victoria, Australia

Jose Antonio F. Ramires, MD, PhD
Heard Professor of Cardiology; General Director of the Heart Institute-INCOR, University of São Paulo Medical School, Brazil

Professor Philippe J. Sansonetti
Unité de Pathogénie Microbienne Moléculaire, INSERM U786 Institut Pasteur, Paris, France

Karl Skorecki, MD
Annie Chutick Professor and Chair in Medicine (Nephrology); Director, Rappaport Research Institute, Technion-Israel Institute of Technology; Director of Medicine and Research Development, Ramban Medical Center, Haifa, Israel

Professor K. Srinath Reddy
Professor and Head, Department of Cardiology, All India Institute of Medical Sciences, Ansari Nagar, New Delhi, India

George Stingl, MD
Department of Dermatology, Medical University of Vienna, Wahringer Gurtel 18-20, Vienna, Austria

Professor Nicholas J. White
Professor of Tropical Medicine, Oxford University, United Kingdom; Mahidol University, Bangkok, Thailand

Los números en corchetes refieren a los capítulos escritos o coeditados con el colaborador.

James L. Abbruzzese, MD
Chair and Professor, GI Medical Oncology; Associate Medical Director, GI and Endoscope Center, Ofc/EVP; University of Texas, MD Anderson Cancer Center, Houston [95]

Elias Abrutyn, MD†
Professor of Medicine and Public Health, Drexel University College of Medicine, Philadelphia [133, 134]

John C. Achermann, MD
Lecturer in Endocrinology, UCL Institute of Child Health, University College, London, United Kingdom [343]

John W. Adamson, MD
Clinical Professor of Medicine, UCSD Cancer Center, Hematology/Oncology, University of California at San Diego, La Jolla [58, 98]

Anthony A. Amato, MD
Associate Professor of Neurology, Harvard Medical School; Chief, Divison of Neuromuscular Diseases, Department of Neurology, Brigham and Women's Hospital, Boston [382]

Michael J. Aminoff, MD, DSc
Professor of Neurology, School of Medicine, University of California, San Francisco, San Francisco [23, 25, e31]

Neil M. Ampel, MD
Professor of Medicine, University of Arizona; Staff Physician, SAVAHCS, Tucson [193]

Jennifer Anderson, MD
Clinical Fellow, Department of Newborn Medicine, Children's Hospital of Boston, Boston [69]

Kenneth C. Anderson, MD
Kraft Family Professor of Medicine, Harvard Medical School; Chief, Division of Hematologic Neoplasia, Dana-Farber Cancer Institute, Boston [106, 107]

Elliott M. Antman, MD
Professor of Medicine, Harvard Medical School; Director, Samuel L. Levine Cardiac Unit, and Senior Investigator, TIMI Study Group, Brigham and Women's Hospital, Boston [237, 239]

Frederick R. Appelbaum, MD
Member and Director, Clinical Research Division, Fred Hutchinson Cancer Research Center; Professor and Head, Division of Medical Oncology, University of Washington School of Medicine, Seattle [108]

Gordon L. Archer, MD
Professor of Medicine and Microbiology/Immunology; Associate Dean for Research, School of Medicine, Virginia Commonwealth University, Richmond [127]

Valder Arruda, MD, PhD
Associate Professor of Pediatrics, University of Pennsylvania School of Medicine, Division of Hematology, The Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia [110]

Arthur K. Asbury, MD
Van Meter Professor of Neurology Emeritus, Philadelphia [25, 380]

John R. Asplin, MD
Clinical Associate, Department of Medicine, University of Chicago; Medical Director, Litholink Corporation, Chicago [281]

Kenneth H. Astrin, MD
Associate Professor, Department of Human Genetics, Mount Sinai School of Medicine of New York University, New York [352]

John C. Atherton, MD
Professor of Gastroenterology; Director, Wolfson Digestive Diseases Centre, University of Nottingham, United Kingdom [144]

Jane C. Atkinson, DDS
Program Director, Clinical Trials Program, Center for Clinical Research, National Institute of Dental and Craniofacial Research, National Institutes of Health, Bethesda [e7]

Paul S. Auerbach, MD, MS
Clinical Professor, Department of Surgery, Division of Emergency Medicine, Stanford University School of Medicine, Stanford [391]

K. Frank Austen, MD
AstraZeneca Professor of Respiratory and Inflammatory Diseases, Harvard Medical School; Director, Inflammation & Allergic Diseases Research Section, Division of Rheumatology, Immunology & Allergy, Brigham and Women's Hospital, Boston [311]

Eric H. Awtry, MD
Assistant Professor of Medicine, Boston University School of Medicine, Boston [233, 234]

Bruce R. Bacon, MD
James F. King Endowed Chair in Gastroenterology; Professor of Internal Medicine, Division of Gastroenterology & Hepatology, St. Louis [302, 303]

Lindsey R. Baden, MD
Assistant Professor of Medicine, Harvard Medical School, Boston [171]

†Fallecido.

Kamal F. Badr, MD
Professor and Dean, School of Medicine, Lebanese American University, Byblos, Lebanon [280]

Donald S. Baim, MD
Professor of Medicine, Harvard Medical School; Executive Vice President, Chief Medical and Scientific Officer, Boston Scientific Corporation, Natick [223, 240, e23]

John R. Balmes, MD
Professor of Medicine, University of California, San Francisco; Chief, Division of Occupational and Environmental Medicine, San Francisco General Hospital; Professor of Environmental Health Sciences, School of Public Health, University of California, Berkeley [250]

Robert L. Barbieri, MD
Kate Macy Ladd Professor of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Biology, Harvard Medical School, Boston [7]

Joanne M. Bargman, MD
Professor of Medicine, University of Toronto; Director, Peritoneal Dialysis Program, and Co-Director, Combined Renal-Rheumatology Lupus Clinic, University Health Network, Toronto [274]

Tamar F. Barlam, MD
Associate Professor of Medicine, Boston University School of Medicine, Boston [115, 140]

Peter J. Barnes, MA, DM, DSc
Professor and Head of Thoracic Medicine, National Heart & Lung Institute; Head of Respiratory Medicine, Imperial College London; Honorary Consultant Physician, Royal Brompton Hospital, London [248, e37]

Miriam J. Baron, MD
Instructor in Medicine, Harvard Medical School, Boston [121]

Kenneth J. Bart, MD, MPH, MSHPM
Professor Emeritus, Epidemiology and Biostatistics, San Diego State University, San Diego; Consultant, National Vaccine Program Office, Office of the Secretary, Department of Health and Human Services, Washington [116]

Shari S. Bassuk, ScD
Epidemiologist, Division of Preventive Medicine, Brigham and Women's Hospital, Boston [342]

David W. Bates, MD, MSc
Professor of Medicine, Harvard Medical School; Chief, General Medical Division, Brigham and Women's Hospital; Medical Director, Clinical and Qualitative Analysis Program, Partners Healthcare System, Boston [e1]

Robert P. Baughman, MD
Professor of Medicine, Cincinnati [322]

M. Flint Beal, MD
Anne Parrish Titzel Professor and Chair, Department of Neurology and Neuroscience, Weill Medical College of Cornell University; Neurologist-in-Chief, New York Presbyterian Hospital, New York [360, 371]

Nicholas J. Beeching, FFTM (RCPS Glas) DCH, DTM&H
Senior Lecturer in Infectious Diseases, Liverpool School of Tropical Medicine, University of Liverpool; Consultant and Clinical Lead, Tropical and Infectious Disease Unit, Royal Liverpool University Hospital, Liverpool, United Kingdom [150]

Robert S. Benjamin, MD
Professor of Medicine; Chairman, Department of Sarcoma Medical Oncology, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston [94]

Edward J. Benz, Jr., MD
Richard and Susan Smith Professor of Medicine; Professor of Pediatrics; Professor of Pathology, Harvard Medical School; President and CEO, Dana-Farber Cancer Institute; Director, Dana-Farber/Harvard Cancer Center, Boston [99]

Jean Bergounioux, MD
Medical Doctor of Pediatrics, Unité de Pathogénie Microbienne Moléculaire, Paris [147]

Joseph R. Betancourt, MD, MPH
Director, The Disparities Solutions Center, Massachusetts General Hospital; Assistant Professor of Medicine, Harvard Medical School [e3]

Shalender Bhasin, MD
Chief and Professor, Department of Endocrinology, Diabetes, & Nutrition, Boston University, Boston [340]

Atul K. Bhan, MBBS, MD
Professor of Pathology, Harvard Medical School; Director of the Immunopathology Unit, Department of Pathology, Massachusetts General Hospital, Boston [e26]

David R. Bickers, MD
Carl Truman Nelson Professor and Chair, Department of Dermatology, College of Physicians and Surgeons, Columbia University Medical Center, New York [57]

Henry J. Binder, MD
Professor of Medicine; Professor of Cellular & Molecular Physiology, Yale University, New Haven [288]

Thomas D. Bird, MD
Professor, Neurology and Medicine, University of Washington; Research Neurologist, Geriatric Research Education and Clinical Center, VA Puget Sound Health Care System, Seattle [365, e6]

William R. Bishai, MD, PhD
Professor of Medicine, The Johns Hopkins School of Medicine, Baltimore [131]

Bruce R. Bistrian, MD, PhD
Chief, Clinical Nutrition, Beth Israel Deaconess Medical Center; Professor of Medicine, Harvard Medical School, Boston [73]

Martin J. Blaser, MD
Frederick H. King Professor of Internal Medicine; Chair, Department of Medicine; Professor of Microbiology, New York University School of Medicine, New York [144, 148]

Clara D. Bloomfield, MD
Distinguished University Professor; William G. Pace III Professor of Cancer Research, Cancer Scholar and Senior Advisor, The Ohio State University Comprehensive Cancer Center and Arthur G. James Cancer Hospital and Richard J. Solove Research Institute, Columbus [104]

Richard S. Blumberg, MD
Professor of Medicine, Harvard Medical School; Chief, Division of Gastroenterology, Hepatology and Endoscopy, Brigham and Women's Hospital, Boston [289]

David Blumenthal, MD, MPP
Samuel O. Their Professor of Medicine; Professor of Health Care Policy, Harvard Medical School; Director, Institute for Health Policy, Massachusetts General Hospital/Partners HealthCare System, Boston [e3]

Jean L. Bolognia, MD
Professor of Dermatology, Yale Medical School [54]

George J. Bosl, MD
Chairman, Department of Medicine, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center; Professor of Medicine, Joan and Sanford I Weill Medical College of Cornell University, New York [92]

Richard C. Boucher, Jr., MD
William Rand Kenan Professor of Medicine, University of North Carolina at Chapel Hill; Director, University of Carolina Cystic Fibrosis Center, Chapel Hill [253]

Eugene Braunwald, MD, MA (Hon), ScD (Hon)
Distinguished Hersey Professor of Medicine, Harvard Medical School; Chairman, TIMI Study Group, Brigham and Women's Hospital, Boston [1, 35, 36, 217, 219, 220, 230–232, 237–239, e8]

Irwin M. Braverman, MD
Professor of Dermatology, Yale University School of Medicine, New Haven [54]

Otis Webb Brawley, MD
Professor, Hematology, Oncology, Medicine & Epidemiology, Emory University; Chief Medical Officer, American Cancer Society, Atlanta [78]

Joel G. Breman, MD, DTPH
Senior Scientific Advisor, Fogarty International Center, National Institutes of Health, Bethesda [203, e18]

Barry M. Brenner, MD, AM, DSc (Hon), DMSc (Hon), Dipl (Hon)
Samuel A. Levine Professor of Medicine, Harvard Medical School; Director Emeritus, Renal Division, Brigham and Women's Hospital, Boston [45, 46, 279, 280, 283]

George J. Brewer, MD
Morton S. and Henrietta K. Sellner Active Emeritus Professor of Human Genetics; Active Emeritus Professor of Internal Medicine, University of Michigan Medical School, Ann Arbor [354]

F. Richard Bringhurst, MD
Senior Vice President for Medicine and Research Management , Massachusetts General Hospital; Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School, Boston [346]

Kevin E. Brown, MD
Consultant Medical Virologist, Health Protection Agency, London [177]

Robert H. Brown, Jr., MD, DPhil
Neurologist, Massachusetts General Hospital; Professor of Neurology, Harvard Medical School, Boston [369, 382]

H. R. Büller, MD
Professor of Medicine; Chairman, Department of Vascular Medicine, Amsterdam [111]

David M. Burns, MD
Professor Emeritus, Department of Family and Preventive Medicine, University of California, San Diego School of Medicine, San Diego [390]

Michael J. Burns, MD
Assistant Professor of Medicine, Harvard Medical School, Boston [e35]

Joan R. Butterton, MD
Assistant Clinical Professor of Medicine, Harvard Medical School; Clinical Associate in Medicine, Massachusetts General Hospital, Boston [122]

John C. Byrd, MD
D. Warren Brown Professor of Leukemia Research Professor; Co-Director of Hematologic Malignancies, Division of Hematology and Oncology, Arthur G. James Cancer Hospital, Columbus [104]

Stephen B. Calderwood, MD
Morton N. Swartz, MD Academy Professor of Medicine (Microbiology and Molecular Genetics), Harvard Medical School; Chief, Division of Infectious Diseases, Massachusetts General Hospital, Boston [122]

Michael V. Callahan, MD, DTM&H (UK), MSPH
Clinical Associate Physician, Division of Infectious Diseases, Massachusetts General Hospital; Program Manager, Biodefense, Defense Advanced Research Project Agency (DARPA), United States Department of Defense, Washington [19]

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

Grant L. Campbell, MD, PhD
Division of Vector-Borne Infectious Diseases, National Center for Infectious Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, U.S. Public Health Service, Laporte [152]

Christopher P. Cannon, MD
Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School; Associate Physician, Cardiovascular Division, Senior Investigator, TIMI Study Group, Brigham and Women's Hospital, Boston [238]

Jonathan R. Carapetis, MBBS, PhD
Director, Menzies School of Health Research; Professor, Charles Darwin University, Australia [315]

Mark Carlson, MD, MA
Chief Medical Officer and Senior Vice President, Clinical Affairs, St. Jude Medical, Sylmar; Adjunct Professor of Medicine, Case Western Reserve University, Cleveland [21]

Charles B. Carpenter, MD
Professor of Medicine, Harvard Medical School; Senior Physician, Brigham and Women's Hospital, Boston [276]

Brian I. Carr, MD, PhD
Professor of Medicine, Thomas Jefferson University; Director of the Liver Tumor Program, Kimmel Cancer Center, Philadelphia [88]

Lisa B. Caruso, MD, MPH
Assistant Professor of Medicine, Boston Medical Center, Boston [9]

Arturo Casadevall, MD, PhD
Professor of Microbiology and Immunology and of Medicine; Chair, Department of Microbiology and Immunology, Albert Einstein College of Medicine, New York [195]

Agustin Castellanos, MD
Professor of Medicine; Director, Clinical Electrophysiology, University of Miami Miller School of Medicine, Miami [267]

Stanley W. Chapman, MD
Professor of Medicine and Microbiology; Director, Division of Infectious Diseases; Vice-Chair for Academic Affairs, Department of Medicine, University of Mississippi School of Medicine, Jackson [194, 199]

Vinay Chaudhry, MD
Professor and Vice Chair, The Johns Hopkins University School of Medicine; Co-Director, EMG Laboratory, Johns Hopkins Hospital, Baltimore [379]

Lan X. Chen, MD
Clinical Assistant Professor of Medicine, University of Pennsylvania, Penn Presbyterian Medical Center & Philadelphia Veteran Affairs Medical Center, Philadelphia [327]

Yuan-Tsong Chen, MD
Distinguished Research Fellow and Director, Institute of Biomedical Sciences, Academia Sinica, Taiwan [356]

Glenn M. Chertow, MD
Professor of Medicine, Epidemiology and Biostatistics, University of California, San Francisco School of Medicine; Director, Clinical Services, Division of Nephrology, University of California, San Francisco Medical Center, San Francisco [273, 275]

John S. Child, MD
Director, Ahmanson-UCLA Adult Congenital Heart Disease Center; Streisand Professor of Medicine and Cardiology, David Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles [229]

Yu Jo Chua, MBBS
Research Fellow (Medical Oncology), Royal Marsden Hospital, London [89]

Raymond T. Chung, MD
Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School; Director of Hepatology, Massachusetts General Hospital; Medical Director, Liver Transplant Program, Massachusetts General Hospital, Boston [304]

Fredric L. Coe, MD
Professor of Medicine, University of Chicago, Chicago [281]

Jeffrey I. Cohen, MD
Chief, Medical Virology Section, Laboratory of Clinical Infectious Diseases, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda [174, 184]

Ronit Cohen-Poradosu, MD
Channing Laboratory, Brigham and Women's Hospital, Boston [157]

Francis Collins, MD, PhD
Director, National Human Genome Research Institute, National Institutes of Health, Bethesda [79]

Wilson S. Colucci, MD
Thomas J. Ryan Professor of Medicine, Boston University School of Medicine; Chief, Cardiovascular Medicine, Boston University Medical Center, Boston [233, 234]

Max D. Cooper, MD
Professor of Medicine, Pediatrics, Microbiology, and Pathology, The University of Alabama at Birmingham, Birmingham [310, e27]

Michael J. Corbel, PhD, DSc(Med), FIBiol
Head, Division of Bacteriology, National Institute for Biological Standards and Control, Potters Bar, United Kingdom [150]

Lawrence Corey, MD
Professor of Medicine and Laboratory Medicine; Chair of Medical Virology, University of Washington; Head, Program in Infectious Diseases, Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle [172]

Felicia Cosman, MD
Associate Professor of Clinical Medicine, Columbia University College of Physicians and Surgeons; Medical Director, Clinical Research Center, Helen Hayes Hospital, West Haverstraw, New York [348]

Mark A. Creager, MD
Professor of Medicine, Harvard Medical School; Simon C. Fireman Scholar in Cardiovascular Medicine; Director, Vascular Center, Brigham and Women's Hospital, Boston [242, 243]

Philip E. Cryer, MD
Irene E. and Michael M. Karl Professor of Endocrinology and Metabolism in Medicine, Washington University, St. Louis [339]

David Cunningham, MD
Professor of Cancer Medicine, Institute of Cancer Research; Consultant Medical Oncologist, Head of Gastrointestinal Unit, Royal Marsden Hospital, London [89]

John J. Cush, MD
Director of Clinical Rheumatology, Baylor Research Institute; Professor of Medicine and Rheumatology, Baylor University Medical Center, Dallas [325]

Malwina Czarny-Ratajczak, PhD
Research Assistant Professor, Center for Gene Therapy, Tulane University Health Sciences Center, Tulane University, New Orleans [357]

Charles A. Czeisler, MD, PhD
Baldino Professor of Sleep Medicine, and Director, Division of Sleep Medicine, Harvard Medical School; Chief, Division of Sleep Medicine, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital, Boston [28]

Marinos C. Dalakas, MD
Professor of Neurology; Chief, Neuromuscular Diseases Section, NINDS, National Institute of Health, Bethesda [383]

Josep Dalmau, MD, PhD
Professor of Neurology, Division Neuro-Oncology, Department of Neurology, Philadelphia [97]

Daniel F. Danzl, MD
Professor and Chair, Department of Emergency Medicine, University of Louisville School of Medicine, Louisville [20]

Emily Darby, MD
Senior Fellow, Division of Infectious Diseases, University of Washington, Seattle [153]

Robert B. Daroff, MD
Gilbert W. Humphrey Professor of Neurology and Interim Chair, Department of Neurology, Case Western Reserve University School of Medicine and University Hospitals Case Medical Center, Cleveland [22]

Charles E. Davis, MD
Professor of Pathology and Medicine Emeritus, University of California San Diego School of Medicine; Director Emeritus, Microbiology Laboratory, University of California San Diego Medical Center, San Diego [e16]

Mahlon R. DeLong, MD
Timmie Professor of Neurology, Emory University School of Medicine, Atlanta [366]

John Del Valle, MD
Professor and Senior Associate Chair of Graduate Medical Education, Department of Internal Medicine, Division of Gastroenterology, University of Michigan Health System, Ann Arbor [287]

Marie B. Demay, MD
Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School; Associate Physician, Massachusetts General Hospital, Boston [346]

Bradley M. Denker, MD
Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School; Physician, Brigham and Women's Hospital; Chief of Nephrology, Harvard Vanguard Medical Associates, Boston [45]

David W. Denning, MBBS
Professor of Medicine and Medical Mycology, University of Manchester; Director, Regional Mycology Laboratory, Manchester Education and Research Centre, Wythenshawe Hospital, Manchester, United Kingdom [197]

David T. Dennis, MD, MPH
Faculty Affiliate, Department of Microbiology, Immunology and Pathology, Colorado State University; Medical Epidemiologist, Division of Influenza, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta [152, 165]

Robert J. Desnick, MD, PhD
Professor and Chair, Department of Genetics and Genomic Sciences, Mount Sinai School of Medicine of New York University, New York [352]

Betty Diamond, MD
Chief, Autoimmune Disease Center, The Feinstein Institute for Medical Research, New York [312]

Jules L. Dienstag, MD
Carl W. Walter Professor of Medicine and Dean for Medical Education, Harvard Medical School; Physician, Gastrointestinal Unit, Massachusetts General Hospital, Boston [298–300, 304, e26]

William P. Dillon, MD
Professor of Radiology, Neurology, and Neurosurgery; Vice-Chair, Department of Radiology; Chief, Neuroradiology, University of California, San Francisco [362, e30]

Charles A. Dinarello, MD
Professor of Medicine, University of Colorado Health Science Center, Denver [17]

Robert G. Dluhy, MD
Program Director, Fellowship in Endocrinology; Professor of Medicine, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School; Associate Editor, New England Journal of Medicine, Boston [336]

Raphael Dolin, MD
Maxwell Finland Professor of Medicine (Microbiology and Molecular Genetics); Dean for Academic and Clinical Programs, Harvard Medical School, Boston [171, 179, 180]

Neil J. Douglas, MD
Professor of Respiratory and Sleep Medicine, University of Edinburgh; Honorary Consultant Physician, Royal Infirmary of Edinburgh, United Kingdom [259]

Daniel B. Drachman, MD
Professor of Neurology & Neuroscience; WW Smith Charitable Trust Professor of Neuroimmunology, The Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore [381]

David F. Driscoll, PhD
Assistant Professor of Medicine, Harvard Medical School, Boston [73]

Thomas D. DuBose, Jr., MD
Tinsley R. Harrison Professor and Chair of Internal Medicine; Professor of Physiology and Pharmacology, Wake Forest University School of Medicine, Winston-Salem [48]

J. Stephen Dumler, MD
Professor, Division of Medical Microbiology, Department of Pathology, The Johns Hopkins University School of Medicine and Immunology, The Johns Hopkins University Bloomberg School of Public Health, Baltimore [167]

Andrea E. Dunaif, MD
Charles F. Kettering Professor of Medicine and Chief, Division of Endocrinology, Metabolism, and Molecular Medicine, Northwestern University Feinberg School Medicine, Chicago [6]

Samuel C. Durso, MD, MBA
Associate Professor of Medicine, Clinical Director, Division of Geriatric Medicine and Gerontology, The Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore [32, e7]

Janice P. Dutcher, MD
Professor, New York Medical College; Associate Director, Our Lady of Mercy Cancer Center, Bronx [270]

Johanna Dwyer, DSc, RD
Professor of Medicine and Community Health, Tufts University School of Medicine and Friedman School of Nutrition Science and Policy; Senior Scientist Jean Mayer Human Nutrition Research Center on Aging at Tufts; Director of the Frances Stern Nutrition Center, Tufts-New England Medical Center Hospital, Boston [70]

Jeffery S. Dzieczkowski, MD
Physician, St. Alphonsus Regional Medical Center; Medical Director, Coagulation Clinic, Saint Alphonsus Medical Group/Internal Medicine, Boise [107]

Kim A. Eagle, MD
Albion Walter Hewlett Professor of Internal Medicine, Chief of Clinical Cardiology and Director, University of Michigan Cardiovascular Center, University of Michigan, Ann Arbor [8]

Robert H. Eckel, MD
Professor of Medicine, Division of Endocrinology, Metabolism and Diabetes, Division of Cardiology; Professor of Physiology and Biophysics; Charles A. Boettcher II Chair in Atherosclerosis; Program Director, Adult General Clinical Research Center, University of Colorado at Denver and Health Sciences Center; Director Lipid Clinic, University Hospital, Aurora [236]

John E. Edwards, Jr., MD
Chief, Division of Infectious Diseases, Harbor/University of California, Los Angeles Medical Center; Professor of Medicine, David Geffen School of Medicine at the University of California, Los Angeles, Torrance [191, 196]

David A. Ehrmann, MD
Professor of Medicine; Associate Director, University of Chicago General Clinical Research Center, Chicago [50]

Ezekiel J. Emanuel, MD, PhD
Chair, Department of Bioethics, The Warren G. Magnuson Clinical Center, National Institutes of Health, Bethesda [11]

Linda L. Emanuel, MD, PhD
Buehler Professor of Medicine; Director, Buehler Center on Aging, Health & Society, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago [11]

Joey English, MD, PhD
Assistant Professor of Neurology, University of California, San Francisco, San Francisco [364]

John W. Engstrom, MD
Professor of Neurology; Clinical Chief of Service; Neurology Residency Program Director, University of California, San Francisco, San Francisco [16, 370]

Paul Farmer, MD, PhD
Maude and Lillian Presley Professor of Medical Anthropology, Department of Social Medicine, Harvard Medical School; Associate Chief, Division of Social Medicine and Health Inequalities, Brigham and Women's Hospital; Co-Founder, Partners In Health, Boston [2]

Anthony S. Fauci, MD, DSc (Hon), DM&S (Hon), DHL (Hon), DPS (Hon), DLM (Hon), DMS (Hon)
Chief, Laboratory of Immunoregulation; Director, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda [1, 181, 182, 214, 308, 319, e28]

Murray J. Favus, MD
Professor of Medicine, Interim Head, Endocrine Section; Director, Bone Section, University of Chicago Pritzker School of Medicine, Chicago [281, 349]

David T. Felson, MD, MPH
Professor of Medicine and Epidemiology; Chief, Clinical Epidemiology Unit, Boston University, Boston [326]

Robert G. Fenton, MD, PhD
Staff Clinician, National Institute on Aging, National Institutes of Health, Baltimore [80]

Howard L. Fields, MD, PhD
Professor of Neurology; Director, Wheeler Center for Neurobiology of Addiction, University of California, San Francisco, San Francisco [12]

Gregory A. Filice, MD
Professor of Medicine, University of Minnesota; Chief, Infectious Disease Section, Minneapolis Veterans Affairs Medical Center, Minneapolis [155]

Robert Finberg, MD
Professor and Chair, Department of Medicine, University of Massachusetts Medical School, Worcester [82, 126]

Joyce Fingeroth, MD
Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School, Boston [126]

Daniel J. Fink, MD, MPH
Associate Professor of Clinical Pathology, College of Physicians and Surgeons, Columbia University, New York [Apéndice]

Jeffrey S. Flier, MD
Caroline Shields Walker Professor of Medicine, Harvard Medical School; Dean of the Faculty of Medicine, Harvard School of Medicine, Boston [74]

Agnes B. Fogo, MD
Professor of Pathology, Medicine and Pediatrics; Director, Renal/EM Division, Department of Pathology, Vanderbilt University Medical Center, Nashville [e9]

Sonia Friedman, MD
Assistant Professor of Medicine, Harvard Medical School; Associate Physician, Brigham and Women's Hospital, Boston [289]

Andre D. Furtado, MD
Associate Specialist at the Department of Radiology, Neuroradiology Section, University of California, San Francisco, San Francisco [e30]

Robert F. Gagel, MD
Professor of Medicine and Head, Division of Internal Medicine, University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston [345]

John I. Gallin, MD
Director, The Warren G. Magnuson Clinical Center, National Institutes of Health, Bethesda [61]

J. Michael Gaziano, MD, MPH
Chief, Division of Aging, Brigham and Women's Hospital; Director, Massachusetts Veterans Epidemiology, Research and Information Center (MAVERIC) and Geriatric Research, Education and Clinical Center (GRECC), Boston VA Healthcare System; Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School, Boston [218]

Thomas A. Gaziano, MD, MSc
Instructor in Medicine, Harvard Medical School; Associate Physician of Cardiovascular Medicine, Brigham and Women's Hospital, Boston [218]

Susan L. Gearhart, MD
Assistant Professor of Colorectal Surgery and Oncology, The Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore [291, 292, 293, 294]

Robert H. Gelber, MD
Scientific Director, Leonard Wood Memorial Leprosy Research Center, Cebu, Philippines; Clinical Professor of Medicine and Dermatology, University of California, San Francisco, San Francisco [159]

Jeffrey A. Gelfand, MD
Professor of Medicine, Harvard Medical School; Physician, Department of Medicine, Massachusetts General Hospital, Boston [19, 204]

Alfred L. George, MD
Grant W. Liddle Professor of Medicine and Pharmacology; Chief, Division of Genetic Medicine, Department of Medicine, Vanderbilt University, Nashville [271]

Dale N. Gerding, MD
Assistant Chief of Staff for Research, Hines VA Hospital, Hines; Professor, Stritch School of Medicine, Loyola University, Maywood [123]

Anne Gershon, MD
Professor of Pediatrics, Columbia University College of Physicians and Surgeons, New York [185–187]

Marc Ghany, MD
Staff Physician, Liver Diseases Branch, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, National Institutes of Health, Bethesda [295]

Raymond J. Gibbons, MD
Arthur M. and Gladys D. Gray Professor of Medicine, Mayo Clinic College of Medicine; Consultant, Cardiovascular Diseases, Mayo Clinic, Rochester [222, e20]

Bruce C. Gilliland,† MD
Professor of Medicine and Laboratory Medicine, University of Washington School of Medicine, Seattle [321, 329–331]

Roger I. Glass, MD, PhD
Director, Fogarty International Center; Associate Director for International Research, National Institutes of Health, Bethesda [183]

Eli Glatstein, MD
Morton M. Kligerman Professor and Vice Chairman, Clinical Director, Department of Radiation Oncology, University of Pennsylvania Medical Center, Philadelphia [216]

Robert M. Glickman, MD
Professor of Medicine, New York University School of Medicine, New York [44]

James F. Glockner, MD
Assistant Professor of Radiology, Mayo Clinic College of Medicine, Rochester [222]

Peter J. Goadsby, MD, PhD, DSc
Professor of Clinical Neurology, Institute of Neurology, Queen Square London; Professor of Neurology, Department of Neurology, University of California, San Francisco, San Francisco [15]

Ary L. Goldberger, MD
Professor of Medicine, Harvard Medical School; Associate Director, Division of Interdisciplinary Medicine and Biotechnology, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston [221, e19, e21]

Samuel Z. Goldhaber, MD
Professor of Medicine, Harvard Medical School; Director, Venous Thromboembolism Research Group, Director, Anticoagulation Service, and Senior Staff Cardiologist, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital, Boston [256]

†Fallecido.

Ralph Gonzales, MD, MSPH
Professor of Medicine, Epidemiology and Biostatistics, University of California, San Francisco, San Francisco [31]

Douglas S. Goodin, MD
Professor of Neurology, University of California, San Francisco, San Francisco [375]

Raj K. Goyal, MD
Mallinckrodt Professor of Medicine, Harvard Medical School, Boston; Physician, VA Boston Healthcare and Beth Israel Deaconess Medical Center, West Roxbury [38, 286]

Gregory A. Grabowski, MD
The A. Graeme Mitchell Chair of Human Genetics; Professor, University of Cincinnati College of Medicine, Department of Pediatrics; Director, Division of Human Genetics, Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati [355]

Norton J. Greenberger, MD
Clinical Professor of Medicine, Harvard Medical School; Senior Physician, Brigham and Women's Hospital, Boston [305–307]

David E. Griffith, MD
Professor of Medicine; William A. and Elizabeth B. Moncrief Distinguished Professor, University of Texas Health Center, Tyler [161]

Rasim Gucalp, MD
Professor of Clinical Medicine, Albert Einstein College of Medicine, Montefiore Medical Center, Bronx [270]

Chadi A. Hage, MD
Assistant Professor of Medicine, Indiana University School of Medicine, Roudebush VA Medical Center, Pulmonary-Critical Care and Infectious Diseases, Indianapolis [192]

Bevra Hannahs Hahn, MD
Professor of Medicine; Chief of Rheumatology; Vice Chair, Department of Medicine, David Geffen School of Medicine, University of California, Los Angeles, Los Angeles [313]

Janet E. Hall, MD
Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School; Associate Physician, Massachusetts General Hospital, Boston [51, 341]

Jesse B. Hall, MD
Professor of Medicine, Anesthesia & Critical Care; Section Chief, Pulmonary and Critical Care Medicine, University of Chicago, Chicago [261]

Scott A. Halperin, MD
Professor of Pediatrics and of Microbiology and Immunology, Dalhousie University, Halifax, Nova Scotia [142]

Raymond C. Harris, Jr., MD
Ann and Roscoe R. Robinson Professor of Medicine; Chief, Division of Nephrology & Hypertension, Department of Medicine, Vanderbilt University, Nashville [272]

Gavin Hart, MD, MPH
Director, STD Services, Royal Adelaide Hospital; Clinical Associate Professor, School of Medicine, Flinders University, Adelaide, South Australia, Australia [154]

Rudy Hartskeerl, PhD
Head, FAO/OIE, World Health Organization and National Leptospirosis Reference Centre, KIT Biomedical Research, Royal Tropical Institute, Amsterdam, The Netherlands [164]

William L. Hasler, MD
Professor of Medicine, Division of Gastroenterology, University of Michigan Health System, Ann Arbor [39, 284]

Terry J. Hassold, PhD
Eastlick Distinguished Professor, Washington State University, Pullman [63]

Joshua Hauser, MD
Assistant Professor of Medicine and Palliative Care; Assistant Director of the Beuler Center on Aging, Northwestern University, Chicago [11]

Stephen L. Hauser, MD
Robert A. Fishman Distinguished Professor and Chairman, Department of Neurology, University of California, San Francisco, San Francisco [1, 360, 361, 371, 372, 375, 380, e32]

Barton F. Haynes, MD
Frederic M. Hanes Professor of Medicine and Immunology, Departments of Medicine and Immunology; Director, Duke Human Vaccine Institute, Duke University School of Medicine, Durham [308]

Douglas C. Heimburger, MD, MS
Professor of Nutrition Sciences; Professor of Medicine; Director, Clinical Nutrition Fellowship Program, University of Alabama at Birmingham, Birmingham [72]

J. Claude Hemphill III, MD, MAS
Associate Professor of Clinical Neurology and Neurological Surgery, University of California, San Francisco; Director, Neurocritical Care Program, San Francisco General Hospital, San Francisco [269]

Patrick H. Henry, MD
Adjunct Clinical Professor of Medicine, University of Iowa, Iowa City [60]

Barbara L. Herwaldt, MD, MPH
Medical Epidemiologist, Division of Parasitic Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta [205]

Katherine A. High, MD
William H. Bennett Professor of Pediatrics, University of Pennsylvania School of Medicine; Investigator, Howard Hughes Medical Institute, The Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia [65, 110]

Martin S. Hirsch, MD
Professor of Medicine, Harvard Medical School; Professor of Immunology and Infectious Diseases, Harvard School of Public Health; Physician, Massachusetts General Hospital, Boston [175]

Helen H. Hobbs, MD
Investigator, Howard Hughes Medical Institute; Professor of Internal Medicine and Molecular Genetics, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas [350]

Judith S. Hochman, MD
Harold Synder Family Professor of Cardiology; Clinical Chief, the Leon H. Charney Division of Cardiology; New York University School of Medicine; Director, Cardiovascular Clinical Research, New York [226]

Elizabeth L. Hohmann, MD
Associate Professor of Medicine and Infectious Diseases, Harvard Medical School, Massachusetts General Hospital, Boston [132]

A. Victor Hoffbrand, DM
Emeritus Professor of Haematology, Royal Free and University College, London [100]

Steven M. Holland, MD
Senior Investigator and Head, Immunopathogenesis Unit, Clinical Pathophysiology Section, Laboratory of Host Defenses, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda [61]

King K. Holmes, MD, PhD
William H. Foege Chair, Department of Global Health; Director, Center for AIDS and STD; Professor of Medicine and Global Health, University of Washington; Head, Infectious Diseases, Harborview Medical Center, Seattle [124]

Jay H. Hoofnagle, MD
Director, Liver Diseases Research Branch, Division of Digestive Diseases and Nutrition, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, National Institutes of Health, Bethesda [295]

Robert J. Hopkin, MD
Assistant Professor of Clinical Pediatrics, The University of Cincinnati College of Medicine; Division and Program in Human Genetics, Cincinnati Children's Hospital Research Foundation, Cincinnati [355]

Jonathan C. Horton, MD, PhD
William F. Hoyt Professor of Neuro-Ophthalmology; Professor of Ophthalmology, Neurology, and Physiology, University of California, San Francisco, San Francisco [29]

Howard Hu, MD, MPH, ScD
NSF International Chair, Department of Environmental Health Sciences; Professor of Environmental Health, Epidemiology and Medicine, University of Michigan Schools of Public Health and Medicine, Ann Arbor [e34]

Gary W. Hunninghake, MD
Sterba Professor of Medicine; Director, Division of Pulmonary, Critical Care and Occupational Medicine; Director, Institute for Clinical and Translational Science; Director, Graduate Program in Translational Biomedicine; Senior Associate Dean for Clinical and Translational Science, Iowa City [249]

Sharon A. Hunt, MD
Professor, Cardiovascular Medicine, Stanford University, Palo Alto [228]

Charles G. Hurst, MD
Chief, Chemical Casualty Care Division, United States Medical Research Institute of Chemical Defense, Maryland [215]

Steven E. Hyman, MD
Provost, Harvard University; Professor of Neurobiology, Harvard Medical School, Boston [385]

David H. Ingbar, MD
Professor of Medicine, Physiology & Pediatrics; Director, Pulmonary, Allergy, Critical Care & Sleep Division; Executive Director, Center for Lung Science & Health, University of Minnesota School of Medicine; Co-Director, Medical ICU & Respiratory Care, University of Minnesota Medical Center, Fairview [266]

Edward P. Ingenito, MD, PhD
Assistant Professor, Harvard Medical School, Boston [263]

Mark A. Israel, MD
Professor of Pediatrics and Genetics, Dartmouth Medical School; Director, Norris Cotton Cancer Center, Dartmouth-Hitchcock Medical Center, Lebanon [374]

Alan C. Jackson, MD, FRCPC
Professor of Medicine (Neurology) and of Medical Microbiology, University of Manitoba; Section Head of Neurology, Winnipeg Regional Health Authority, Winnipeg, Manitoba, Canada [188]

Richard F. Jacobs, MD, FAAP
President, Arkansas Children's Hospital Research Institute; Horace C. Cabe Professor of Pediatrics, University of Arkansas for Medical Sciences, College of Medicine, Little Rock [151]

J. Larry Jameson, MD, PhD
Professor of Medicine; Vice President for Medical Affairs and Lewis Landsberg Dean, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago [1, 62, 64, 96, 332, 333, 335, 340, 343, e29]

Robert T. Jensen, MD
Chief, Digestive Diseases Branch, National Institute of Diabetes, Digestive and Kidney Diseases, National Institutes of Health, Bethesda [344]

Camilo Jimenez, MD
Assistant Professor, Department of Endocrine Neoplasia & Hormonal Disorders, The University of Texas, MD Cancer Center, Houston [345]

Eric C. Johannsen, MD
Assistant Professor, Department of Medicine, Harvard Medical School; Associate Physician, Division of Infectious Diseases, Brigham and Women's Hospital, Boston [188]

Bruce E. Johnson, MD
Director, Lowe Center for Thoracic Oncology, Department of Medical Oncology; Dana-Farber Cancer Institute, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital; Professor of Medicine, Harvard Medical School, Boston [96]

James R. Johnson, MD
Professor of Medicine, University of Minnesota, Minneapolis [143]

Stuart Johnson, MD
Associate Professor, Stritch School of Medicine, Loyola University, Maywood; Staff Physician, Hines VA Hospital, Hines [123]

S. Claiborne Johnston, MD, PhD
Professor, Neurology; Professor, Epidemiology and Biostatistics; Director, University of California, San Francisco Stroke Service, San Francisco [364]

S. Andrew Josephson, MD
Assistant Clinical Professor of Neurology, University of California, San Francisco, San Francisco [26, e33]

Jorge L. Juncos, MD
Associate Professor of Neurology, Emory University School of Medicine; Director of Neurology, Wesley Woods Hospital, Atlanta [366]

Eric Kandel, MD
University Professor; Fred Kavli Professor and Director, Kavli Institute for Brain Sciences; Senior Investigator, Howard Hughes Medical Institute, Columbia University, New York [385]

Marshall M. Kaplan, MD
Professor of Medicine, Tufts University School of Medicine; Chief Emeritus, Division of Gastroenterology, Tufts-New England Medical Center, Boston [43, 296]

Adolf W. Karchmer, MD
Professor of Medicine, Harvard Medical School, Boston [118]

Dennis L. Kasper, MD, MA (Hon)
William Ellery Channing Professor of Medicine, Professor of Microbiology and Molecular Genetics, Harvard Medical School; Director, Channing Laboratory, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital, Boston [1, 113, 115, 121, 135, 140, 157]

Lloyd H. Kasper, MD
Professor of Medicine and Microbiology/Immunology; Co-Director, Program in Immunotherapeutics, Dartmouth Medical Schoool, Lebanon [207]

Daniel Kastner, MD, PhD
Chief, Genetics and Genomic Section, National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases, National Institutes of Health, Bethesda [323]

Elaine T. Kaye, MD
Clinical Assistant Professor of Dermatology, Harvard Medical School; Assistant in Medicine, Department of Medicine, Children's Hospital Medical Center, Boston [18, e5]

Kenneth M. Kaye, MD
Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School; Associate Physician, Division of Infectious Diseases, Brigham and Women's Hospital, Boston [18, e5]

Jack A. Kessler, MD
Davis Professor of Stem Cell Biology; Chairman, Davis Department of Neurology, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago [67]

Gerald T. Keusch, MD
Associate Provost and Associate Dean for Global Health, Boston University School of Medicine, Boston [116, 149]

Jay S. Keystone, MD, FRCPC
Professor of Medicine, University of Toronto; Staff Physician, Centre for Travel and Tropical Medicine, Toronto General Hospital, Toronto [117]

Sundeep Khosla, MD
Professor of Medicine and Physiology, Mayo Clinic College of Medicine, Rochester [47]

Elliott Kieff, MD, PhD
Harriet Ryan Albee Professor of Medicine and Microbiology and Molecular Genetics, Harvard Medical School; Senior Physician, Brigham and Women's Hospital, Boston [170]

Jim Yong Kim, MD, PhD
Chief, Division of Social Medicine and Health Inequalities, Brigham and Women's Hospital; Director and Professor, François Xavier-Bagnoud Center for Health and Human Rights, Harvard School of Public Health; Professor of Social Medicine and Chair, Department of Social Medicine, Harvard Medical School, Boston [2]

Talmadge E. King, Jr., MD
Constance B. Wofsy Distinguished Professor and Interim Chair, Department of Medicine, University of California, San Francisco, San Francisco [255]

Louis V. Kirchhoff, MD, MPH
Professor, Departments of Internal Mediciene and Epidemiology, University of Iowa; Staff Physician, Department of Veterans Affairs Medical Center, Iowa City [206]

Joel N. Kline, MD, MSc
Professor, Internal Medicine and Occupational & Environmental Health; Director, University of Iowa Asthma Center, Iowa City [249]

Minoru S. H. Ko, MD, PhD
Senior Investigator & Chief, Developmental Genomics & Aging Section, Laboratory of Genetics, National Institute on Aging, NIH, Baltimore [66]

Barbara A. Konkle, MD
Professor of Medicine and Hematology/Oncology, University of Pennsylvania; Director, Penn Comprehensive Hemophilia and Thrombosis Program, Philadelphia [59, 109]

Peter Kopp, MD
Associate Professor, Division of Endocrinology, Metabolism and Molecular Science, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago [62]

Walter J. Koroshetz, MD
Deputy Director, National Institute of Neurological Disorders and Stroke, National Institutes of Health, Bethesda [377]

Theodore A. Kotchen, MD
Associate Dean for Clinical Research; Director, General Clinical Research Center, Medical College of Wisconsin, Wisconsin [241]

Phyllis E. Kozarsky, MD
Professor of Medicine, Infectious Diseases; Co-Director, Travel and Tropical Medicine, Emory University School of Medicine, Atlanta [117]

Barnett S. Kramer, MD, MPH
Associate Director for Disease Prevention, Office of the Director, National Institutes of Health, Bethesda [78]

Stephen M. Krane, MD
Persis, Cyrus and Marlow B. Harrison Distinguished Professor of Medicine, Harvard Medical School, Massachusetts General Hospital, Boston [346]

Alexander Kratz, MD, PhD, MPH
Assistant Professor of Clinical Pathology, Columbia University College of Physicians and Surgeons; Associate Director, Core Laboratory, Columbia University Medical Center, New York-Presbyterian Hospital; Director, Allen Pavilion Laboratory, New York [Apéndice]

John P. Kress, MD
Associate Professor of Medicine, Section of Pulmanary and Critical Care, University of Chicago, Chicago [261]

Patricia A. Kritek, MD, EdM
Instructor in Medicine, Harvard Medical School; Co-Director, Harvard Pulmonary and Critical Care Medicine Fellowship, Brigham and Women's Hospital, Boston [e24]

Henry M. Kronenberg, MD
Chief, Endocrine Unit, Massachusetts General Hospital; Professor of Medicine, Harvard Medical School, Boston [346]

Robert F. Kushner, MD
Professor of Medicine, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago [75]

Loren Laine, MD
Professor of Medicine, Keck School of Medicine, University of Southern California, Los Angeles [42]

Anil K. Lalwani, MD
Mendik Foundation Professor and Chairman, Department of Otolaryngology; Professor, Department of Pediatrics; Professor, Department of Physiology and Neuroscience, New York University School of Medicine, New York [30]

H. Clifford Lane, MD
Clinical Director; Director, Division of Clinical Research; Deputy Director, Clinical Research and Special Projects; Chief, Clinical and Molecular Retrovirology Section, Laboratory of Immunoregulation, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda [182, 214]

Carol A. Langford, MD, MHS
Associate Professor of Medicine; Director, Center for Vasculitis Care and Research, Department of Rheumatic and Immunologic Diseases, Cleveland Clinic, Cleveland [319, 321, 329–331, e28]

Wei C. Lau, MD
Associate Professor; Medical Director, Cardiovascular Center Operating Rooms; Director, Adult Cardiovascular Anesthesiology, Ann Arbor [8]

Thomas J. Lawley, MD
William P. Timmie Professor of Dermatology; Dean, Emory University School of Medicine, Atlanta [52, 53, 55, e10]

Thomas H. Lee, MD
Professor of Medicine, Harvard Medical School; Chief Executive Officer, Partners Community Health Care, Inc; Network President, Partners Health Care, Boston [13]

Bruce D. Levy, MD
Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School; Pulmonary and Critical Care Medicine, Brigham and Women's Hospital, Boston [262]

Julia B. Lewis, MD
Professor of Medicine, Division of Nephrology and Hypertension, Department of Medicine, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville [277]

Peter Libby, MD
Mallinckrodt Professor of Medicine, Harvard Medical School; Chief, Cardiovascular Medicine, Brigham and Women's Hospital, Boston [217, 235, e22]

Richard W. Light, MD
Professor of Medicine, Vanderbilt University, Nashville [257]

Christopher H. Linden, MD
Professor, Department of Emergency Medicine, Division of Medical Toxicology, University of Massachusetts Medical School, Worcester [e35]

Robert Lindsay, MD, PhD
Professor of Clinical Medicine, Columbia University College of Physicians and Surgeons; Chief, Internal Medicine, Helen Hayes Hospital, West Haverstraw, New York [348]

Marc E. Lippman, MD
Professor and Chair, Department of Medicine, University of Miami Leonard M. Miller School of Medicine, Miami [86]

Peter E. Lipsky, MD
Chief, Autoimmunity Branch, National Institute of Arthritis, Musculoskeletal, and Skin Diseases, National Institutes of Health, Department of Health and Human Services, Bethesda [312, 314, 325]

David A. Lipson, MD
Assistant Professor of Medicine, Pulmonary, Allergy & Critical Care Division, University of Pennsylvania Medical Center, King of Prussia [34, 345]

Kathleen D. Liu, MD, PhD, MCR
Assistant Professor, Division of Nephrology, San Francisco [273, 275]

Bernard Lo, MD
Professor of Medicine; Director, Program in Medical Ethics, University of California, San Francisco, San Francisco [e4]

Dan L. Longo, MD
Scientific Director, National Institute on Aging, National Institutes of Health, Bethesda and Baltimore [1, 58, 60, 68, 77, 80, 81, 105, 106, 181, e11–e13]

Nicola Longo, MD, PhD
Professor of Pediatrics; Chief, Division of Medical Genetics, Department of Pediatrics, University of Utah, Salt Lake City [358, 359]

Joseph Loscalzo, MD, PhD, MA (Hon)
Hersey Professor of the Theory and Practice of Medicine, Harvard Medical School; Chairman, Department of Medicine, Physician-in-Chief, Brigham and Women's Hospital, Boston [1, 36, 37, 217, 237, 242, 243]

Phillip A. Low, MD
Robert D and Patricia E Kern Professor of Neurology, Mayo Clinic College of Medicine, Rochester [370]

Daniel H. Lowenstein, MD
Professor of Neurology; Director, University of California, San Francisco Epilepsy Center; Associate Dean for Clinical/Translational Research, San Francisco [361, 363]

Elyse E. Lower, MD
Professor of Medicine, University of Cincinnati, Cincinnati [322]

Franklin D. Lowy, MD, PhD
Professor of Medicine and Pathology, Columbia University, College of Physicians & Surgeons, New York [129]

Sheila A. Lukehart, PhD
Professor of Medicine, University of Washington, Seattle [162, 163]

Lucio Luzzatto, MD, PhD
Professor of Hematology, University of Florence; Scientific Director, Instituto Toscano Tumori (ITT), Firenze, Italy [101]

Lawrence C. Madoff, MD
Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School, Boston [113, 135, 328, e15]

James H. Maguire, MD, MPH
Professor and Director, International Health Division, Department of Epidemiology and Preventive Medicine, University of Maryland School of Medicine, Baltimore [392]

Adel A. F. Mahmoud, MD, PhD
Professor, Molecular Biology, Princeton University, Princeton [212]

Ronald V. Maier, MD
Jane and Donald D. Trunkey Professor and Vice Chair, Surgery, University of Washington; Surgeon-in-Chief, Harborview Medical Center, Seattle [264]

Mark E. Malliard, MD
Associate Professor and Chief, Division of Gastroenterology and Hepatology, Omaha [301]

Scott Manaker, MD, PhD
Associate Professor of Medicine and Pharmacology, Pulmonary and Critical Care Division, Department of Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia [247]

Hanna Mandel, MD
Director, Metabolic Disease Unit, Rambam Medical Health Care Campus, Haifa, Israel [e39]

Lionel A. Mandell, MD
Professor of Medicine, McMaster University, Hamilton, Ontario [251]

Douglas L. Mann, MD
Professor of Medicine, Molecular Physiology and Biophysics; Chief, Section of Cardiology, Baylor College of Medicine, St. Luke's Episcopal Hospital and Texas Heart Institute, Houston [227]

JoAnn E. Manson, MD, DrPH
Professor of Medicine and the Elizabeth Fay Brigham Professor of Women's Health, Harvard Medical School; Chief, Division of Preventive Medicine, Brigham and Women's Hospital, Boston [342]

Eleftheria Maratos-Flier, MD
Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School; Chief, Obesity Section, Joslin Diabetes Center, Boston [74]

Francis Marchlinski, MD
Professor of Medicine; Director of Cardiac Electrophysiology, University of Pennsylvania Health System, University of Pennsylvania School of Medicine, Philadelphia [226]

Daniel B. Mark, MD, MPH
Professor of Medicine, Duke University Medical Center; Director, Outcomes Research, Duke Clinical Research Institute, Durham [3]

Thomas Marrie, MD
Professor, Department of Medicine; Dean, Faculty of Medicine and Dentistry, University of Alberta, Edmonton, Alberta [167]

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

Joseph B. Martin, MD, PhD, MA (Hon)
Dean Emeritus of the Faculty of Medicine, Edward R. and Anne G. Lefler Professor of Neurobiology, Harvard Medical School, Boston [12, 361]

Robert J. Mayer, MD
Stephen B. Kay Family Professor of Medicine, Harvard Medical School, Dana-Farber Cancer Institute, Boston [87]

Alexander J. McAdam, MD, PhD
Medical Director, Infectious Diseases Diagnostic Division, Children's Hospital, Boston; Assistant Professor, Department of Pathology, Harvard Medical School, Boston [e14]

Calvin O. McCall, MD
Associate Professor of Dermatology, Virginia Commonwealth University Medical Center, Richmond [53]

William M. McCormack, MD
Distinguished Teaching Professor of Medicine; Chief, Infectious Disease Division, SUNY Downstate Medical Center, Brooklyn [168]

Kevin T. McVary, MD
Associate Professor of Urology, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago [49]

Nancy K. Mello, PhD
Professor of Psychology (Neuroscience), Harvard Medical School, Boston [389]

Shlomo Melmed, MD
Senior Vice President, Academic Affairs; Associate Dean, Cedars Sinai Medical Center, David Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles [333]

David Meltzer, MD, PhD
Associate Professor, Departments of Medicine and Economics, Harris School of Public Policy; Director of the Center for Health and the Social Sciences, The University of Chicago, Chicago [e2]

Jerry R. Mendell, MD
Professor of Pediatrics, Neurology and Pathology, The Ohio State University; Director, Center for Gene Therapy, The Research Institute at Nationwide Children's Hospital, Columbus [382]

Jack H. Mendelson, MD
Professor of Psychiatry (Neuroscience), Harvard Medical School, Belmont [389]

M.-Marsel Mesulam, MD
Director, Cognitive Neurology and Alzheimer's Disease Center; Dunbar Professor of Neurology and Psychiatry, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago [27]

Susan Miesfeldt, MD
Medical Oncology Medical Director, Cancer Risk and Prevention Clinic, Maine Medical Cancer and Maine Center for Cancer Medicine & Blood Disorders, Portland [64]

Edgar L. Milford, MD
Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School; Director, Tissue Typing Laboratory, Brigham and Women's Hospital, Boston [276]

Bruce L. Miller, MD
AW and Mary Margaret Clausen Distinguished Professor of Neurology, University of California, San Francisco School of Medicine, San Francisco [26, 365, 378, e6]

Mark Miller, MD
Associate Director for Research, National Institutes of Health, Bethesda [116]

Samuel I. Miller, MD
Professor of Genome Sciences, Medicine, and Microbiology, University of Washington, Seattle [146]

John D. Minna, MD
Professor, Internal Medicine and Pharmacology; Director, Hamon Center for Therapeutic Oncology Research, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas [85]

Thomas A. Moore, MD
Clinical Professor and Associate Program Director, Department of Medicine, University of Kansas School of Medicine, Wichita [201, e17]

Pat J. Morin, PhD
Senior Investigator, Laboratory of Cellular and Molecular Biology, National Institute on Aging, National Institutes of Health, Bethesda [79]

Robert J. Motzer, MD
Attending Physician, Department of Medicine, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center; Professor of Medicine, Weill Medical College of Cornell University, New York [90, 92]

Haralampos M. Moutsopoulos, MD
Professor and Chair, Department of Pathophysiology, School of Medicine, National University of Athens, Greece [317, 320]

Robert S. Munford, MD
Jan and Henri Bromberg Chair in Internal Medicine, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas [265]

Nikhil C. Munshi, MD
Associate Director, Jerome Lipper Multiple Myeloma Center, Dana-Farber Cancer Institute; Associate Professor, Harvard Medical School, Boston [106]

John R. Murphy, PhD
Professor of Medicine and Microbiology; Chief, Section of Molecular Medicine, Boston University School of Medicine, Boston [131]

Timothy F. Murphy, MD
UB Distinguished Professor, Department of Medicine and Microbiology; Chief, Infectious Diseases, State Univerity of New York, Buffalo [139]

Joseph A. Murray, MD
Professor of Medicine, Division of Gastroenterology and Hepatology, The Mayo Clinic, Rochester [40]

Daniel M. Musher, MD
Chief, Infectious Disease Section, Michael E. DeBakey Veterans Affairs Medical Center; Professor of Medicine and Professor of Molecular Virology and Microbiology, Baylor College of Medicine, Houston [128, 138]

Mark B. Mycyk, MD
Assistant Professor of Emergency Medicine; Director of Clinical Toxicology and Toxicological Research, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago [e35]

Robert J. Myerberg, MD
Professor of Medicine and Physiology; AHA Chair in Cardiovascular Research, University of Miami Miller School of Medicine, Miami [267]

Nitish Naik, MD, DS
Department of Cardiology, All India Institute of Medical Sciences, Ansari Nagar, New Delhi, India [e38]

Eric G. Neilson, MD
Hugh J. Morgan Professor of Medicine and Cell Biology, Physician-in-Chief, Vanderbilt University Hospital; Chairman, Department of Medicine, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville [271, 272, 277, e9]

Gerald T. Nepom, MD, PhD
Director, Benaroya Research Institute at Virginia Mason; Professor, University of Washington School of Medicine, Seattle [309]

Hartmut P. H. Neumann, MD
Head, Section Preventative Medicine, Department of Nephrology and General Medicine, Albert-Ludwigs-University of Freiburg, Germany [337]

Jonathan Newmark, MD, Colonel, Medical Corps, US Army
Deputy Joint Program Executive Officer, Medical Systems, Joint Program Executive Office for Chemical/Biological Defense, US Department of Defense Chemical Casualty Care; Consultant to the US Army Surgeon General; Adjunct Professor, Neurology, F. Edward Hébert School of Medicine, Uniformed Services University of the Health Sciences, Falls Church [215]

Rick A. Nishimura, MD
Judd and Mary Morris Leighton Professor of Cardiovascular Diseases; Professor of Medicine, Mayo Clinic College of Medicine, Rochester [222, e20]

Robert L. Norris, MD
Associate Professor, Department of Surgery, Division of Emergency Medicine, Stanford University School of Medicine, Stanford [391]

Thomas B. Nutman, MD
Head, Helminth Immunology Section; Head, Clinical Parasitology Unit; Laboratory of Parasitic Diseases, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Insitutes of Health, Bethesda [210, 211]

Richard J. O'Brien, MD
Head of Scientific Evaluation, Foundation for Innovative New Diagnostics, Geneva, Switzerland [158]

Patrick O'Gara, MD
Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School; Director, Clinical Cardiology, Brigham and Women's Hospital, Boston [230, e8]

Robert A. O'Rourke, MD
Distinguished Professor of Medicine Emeritus, University of Texas Health Science Center, San Antonio [220]

C. Warren Olanow, MD
Henry P. and Georgette Goldschmidt Professor and Chairman of the Department of Neurology, Professor of Neuroscience, The Mount Sinai School of Medicine, New York [367]

Andrew B. Onderdonk, PhD
Professor of Pathology, Harvard Medical School and Brigham and Women's Hospital, Boston [e14]

Chung Owyang, MD
Professor of Internal Medicine, H. Marvin Pollard Collegiate Professor; Chief, Division of Gastroenterology, University of Michigan Health System, Ann Arbor [284, 290]

Umesh D. Parashar, MBBS, MPH
Lead, Enteric and Respiratory Viruses Team, Epidemiology Branch, Division of Viral Diseases, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta [183]

Jeffrey Parsonnet, MD
Associate Professor of Medicine and Microbiology, Dartmouth Medical School, Lebanon [120]

Parul S. Patel, MD
Transplant Neurologist, California Pacific Medical Center, San Francisco [278]

Shreyaskumar R. Patel, MD
Professor of Medicine, Deputy Chairman, Department of Sarcoma Medical Oncology, University of Texas, Houston [94]

Gustav Paumgartner, MD
Professor of Medicine, University of Munich, Munich, Germany [305]

David A. Pegues, MD
Professor of Medicine, Division of Infectious Diseases, David Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles [146]

Florencia Pereyra, MD
Instructor in Medicine, Harvard Medical School; Division of Infectious Disease, Brigham and Women's Hospital, Boston [e15]

Michael C. Perry, MD, MS
Professor and Director, Division of Hematology/Medical Oncology, Department of Internal Medicine, Nellie B. Smith Chair of Oncology, Columbia [e13]

Michael A. Pesce, PhD
Clinical Professor of Pathology, Columbia University College of Physicians and Surgeons; Director of Specialty Laboratory, New York Presbyterian Hospital, Columbia University Medical Center, New York [Apéndice]

Clarence J. Peters, MD
John Sealy Distinguished University Chair in Tropical and Emerging Virology, Director for Biodefense, Center for Biodefense and Emerging Infectious Diseases, University of Texas Medical Branch in Galveston, Galveston [189, 190]

Eliot A. Phillipson, MD
Professor, Department of Medicine, University of Toronto, Toronto [258]

Gerald B. Pier, PhD
Professor of Medicine (Microbiology and Molecular Genetics), Harvard Medical School; Microbiologist, Brigham and Women's Hospital, Boston [114]

Ronald E. Polk, PharmD
Chair, Department of Pharmacy, Professor of Pharmacy and Medicine, School of Pharmacy, Virginia Commonwealth University, Richmond [127]

Richard J. Pollack, MD
Research Associate in Immunology and Infectious Diseases, Harvard School of Public Health, Boston [392]

Reuven Porat, MD
Professor of Medicine; Director, Internal Medicine, Tel Aviv Sourasky Medical Center, Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv University, Tel Aviv [17]

Daniel A. Portnoy, PhD
Professor of Biochemistry and Molecular Biology, Department of Molecular and Cell Biology, University of California, Berkeley [132]

John T. Potts, Jr., MD
Jackson Distinguished Professor of Clinical Medicine, Harvard Medical School; Director of Research and Physician-in-Chief Emeritus, Massachusetts General Hospital, Charlestown [347]

Lawrie W. Powell, MD, PhD
Professor of Medicine, The University of Queensland and The Royal Brisbane and Women's Hospital, Brisbane, Queensland, Australia [351]

Alvin C. Powers, MD
Joe C. Davis Chair in Biomedical Science; Professor of Medicine, Molecular Physiology and Biophysics; Director, Vanderbilt Diabetes Research and Training Center; Director, Vanderbilt Diabetes Center, Nashville [338]

Daniel S. Pratt, MD
Assistant Professor of Medicine, Harvard Medical School; Director, Liver-Billary-Pancreas Center, Massachusetts General Hospital, Boston [43, 296]

Darwin J. Prockop, MD, PhD
Director of Center for Gene Therapy and Professor of Biochemistry, Tulane Health Sciences Center, New Orleans [357]

Stanley B. Prusiner, MD
Director, Institute for Neurodegenerative Diseases; Professor, Department of Neurology; Professor, Department of Biochemistry and Biophysics, University of California, San Francisco, San Francisco [378]

Daniel J. Rader, MD
Cooper-McClure Professor of Medicine, University of Pennsylvania School of Medicine, Philadelphia [350]

Roshini Rajapaksa, MD, BA
Assistant Professor, Department of Medicine, Gastroenterology, New York University Medical Center School of Medicine and Hospitals Center, New York [44]

Sanjay Ram, MD
Assistant Professor of Medicine, Division of Infectious Diseases and Immunology, University of Massachusetts Medical School, Worcester [137]

Jose A. F. Ramires
Head Professor of Cardiology; University of São Paulo Medical School and Heart Institute-INCOR, São Paulo, Brazil [e37]

Reuben Ramphal, MD
Professor, Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, University of Florida College of Medicine, Gainesville [145]

Neil H. Raskin, MD
Professor of Neurology, University of California, San Francisco, San Francisco [15]

Mario C. Raviglione, MD
Director, StopTB Department, World Health Organization, Geneva [158]

K. Srinath Reddy, MD, DM, MSC
Department of Cardiology, All India Institute of Medical Sciences, Ansari Nagar, New Delhi, India [e38]

Sharon L. Reed, MD
Professor of Pathology and Medicine; Director, Microbiology and Virology Laboratories, University of California, San Diego Medical Center, San Diego [202, e16]

Richard C. Reichman, MD
Professor of Medicine and of Microbiology and Immunology; Director, Infectious Diseases Division, University of Rochester School of Medicine, Rochester [178]

Carol M. Reife, MD
Clinical Associate Professor of Medicine, Jefferson Medical College, Philadelphia [41]

John J. Reilly, Jr., MD
Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School; Vice Chairman, Integrative Services, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital, Boston [254, e24]

John T. Repke, MD
University Professor and Chairman, Department of Obstetrics and Gynecology, Penn State University College of Medicine; Obstetrician-Gynecologist-In-Chief, The Milton S. Hershey Medical Center, Hershey [7]

Victor I. Reus, MD
Professor, Department of Psychiatry, University of California, San Francisco School of Medicine; Attending Physician, Langley Porter Hospital and Clinics, San Francisco [386]

Peter A. Rice, MD
Professor of Medicine, Division of Infectious Diseases and Immunology, University of Massachusetts Medical School, Worcester [137]

Stuart Rich, MD
Professor of Medicine, Section of Cardiology, University of Chicago, Chicago [244]

Gary S. Richardson, MD
Assistant Professor of Psychiatry, Case Western Reserve University, Cleveland; Senior Research Scientist, Sleep Disorders and Research Center, Henry Ford Hospital, Detroit [28]

Elizabeth Robbins, MD
Associate Clinical Professor, University of California, San Francisco, San Francisco [e32]

Gary L. Robertson, MD
Emeritus Professor of Medicine, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago [334]

Daniel M. Roden, MD
Professor of Medicine and Pharmacology, Assistant Vice-Chancellor for Personalized Medicine, Vanderbilt University, Nashville [5]

James A. Romano, Jr., PhD, DABT
Senior Principal Life Specialist, Science Applications International Corporation, Frederick [215]

Karen L. Roos, MD
John and Nancy Nelson Professor of Neurology, Indiana University School of Medicine, Indianapolis [376]

Allan H. Ropper, MD
Executive Vice-Chair, Department of Neurology, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston [268, 372, 373]

Ilene M. Rosen, MD, MSc
Associate Director, Internal Medical Residency Program; Assistant Professor of Clinical Medicine, University of Pennsylvania School of Medicine, Philadelphia [246]

Roger N. Rosenberg, MD
Zale Distinguished Chair and Professor of Neurology, Department of Neurology, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas [368]

F. R. Rosendaal, MD
Professor of Clinical Epidemiology; Chairman, Department of Clinical Epidemiology, and Department of Thrombosis and Hemostasis, Leiden University Medical Center, The Netherlands [111]

Myrna R. Rosenfeld, MD, PhD
Associate Professor of Neurology, Division Neuro-Oncology, Department of Neurology, University of Pennsylvania, Philadelphia [97]

Jean-Claude Roujeau, MD
Professor of Dermatology, Hôpital Henri Mondor, Université Paris XII, Créteil, France [56]

Ambuj Roy, MD, DM
Department of Cardiology, All India Institute of Medical Sciences, Ansari Nagar, New Delhi, India [e38]

Michael A. Rubin, MD, PhD
Assistant Professor of Medicine, Division of Epidemiology and Infectious Diseases, Department of Internal Medicine, University of Utah School of Medicine, Salt Lake City [31]

Robert M. Russell, MD
Director, Jean Mayer USDA Human Nutrition Research Center on Aging at Tufts University; Professor of Medicine and Nutrition, Tufts University, Boston [71]

Thomas A. Russo, MD, CM
Professor of Medicine and Microbiology, State University of New York, Buffalo [143, 156]

Miguel Sabria, MD, PhD
Professor of Medicine, Autonomous University of Barcelona; Chief, Infectious Diseases Section, Germans Trias i Pujol Hospital, Barcelona, Spain [141]

Stephen M. Sagar, MD
Professor of Neurology, Case Western Reserve School of Medicine; Director of Neuro-Oncology, Ireland Cancer Center, University Hospitals of Cleveland, Cleveland [374]

David J. Salant, MD
Professor of Medicine, Pathology, and Laboratory Medicine, Boston University School of Medicine; Chief, Section of Nephrology, Boston Medical Center, Boston [278]

Martin A. Samuels, MD, DSc (Hon)
Chairman, Department of Neurology, Brigham and Women's Hospital; Professor of Neurology, Harvard Medical Center, Boston [e33]

Merle A. Sande,† MD
Professor of Medicine, University of Washington School of Medicine; President, Academic Alliance Foundation, Seattle [31]

Philippe Sansonetti
Professeur à l'Institut Pasteur, Paris, France [147]

Edward A. Sausville, MD, PhD
Professor of Medicine; Associate Director for Clinical Research, Marlene & Stewart Greenebaum Cancer Center, University of Maryland, Baltimore [81]

†Fallecido.

Mohamed H. Sayegh, MD
Director, Warren E. Grupe and John P. Morill Chair in Transplantation Medicine; Professor of Medicine and Pediatrics, Harvard Medical School, Boston [276]

David T. Scadden, MD
Gerald and Darlene Jordan Professor of Medicine, Harvard University; Co-Chair, Department of Stem Cell and Regenerative Biology, Harvard University, Boston [68]

Howard I. Scher, MD
Professor of Medicine, Weill Medical College of Cornell University; D. Wayne Calloway Chair in Urologic Oncology; Chief, Genitourinary Oncology Service, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York [90, 91]

Joan H. Schiller, MD
Professor of Medicine and Hematology/Oncology, University of Texas Southwestern Medical School; Simmons Comprehensive Cancer Center, Dallas [85]

Harry W. Schroeder, Jr., MD, PhD
Professor of Medicine, Microbiology, and Genetics, The University of Alabama, Birmingham [310, e27]

Marc A. Schuckit, MD
Distinguished Professor of Psychiatry, School of Medicine, University of California, San Diego; Director, Alcohol Research Center, VA San Diego Healthcare System, San Diego [387, 388]

H. Ralph Schumacher, MD
Professor of Medicine, University of Pennsylvania School of Medicine, Philadelphia [327]

Gordon E. Schutze, MD
Professor of Pediatrics and Pathology, University of Arkansas for Medical Sciences, College of Medicine; Chief, Pediatric Infectious Diseases, Arkansas Children's Hospital, Little Rock [151]

Stuart Schwartz, PhD
Professor of Human Genetics, Medicine and Pathology, University of Chicago, Chicago [63]

Richard M. Schwartzstein, MD
Professor of Medicine, Harvard Medical School; Associate Chair, Pulmonary and Critical Care Medicine; Vice-President for Education, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston [33]

Julian L. Seifter, MD
Physician, Brigham and Women's Hospital; Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School, Boston [283]

David C. Seldin, MD, PhD
Professor of Medicine and Microbiology; Director, Amyloid Treatment and Research Program Section of Hematology-Oncology, Department of Medicine, Boston University School of Medicine and Boston Medical Center, Boston [324]

Andrew P. Selwyn, MA, MD
Professor of Medicine, Harvard Medical School, Boston [237]

Steven D. Shapiro, MD
Jack D. Myers Professor and Chair, University of Pittsburgh, Pittsburgh [254, 262]

William Silen, MD
Johnson and Johnson Distinguished Professor of Surgery, Emeritus, Harvard Medical School, Boston [14, 293, 294]

Rebecca A. Silliman, MD, PhD
Professor of Medicine and Epidemiology, Boston University Schools of Medicine and Public Health; Chief, Section of Geriatrics, Boston University Medical Center, Boston [9]

Edwin K. Silverman, MD, PhD
Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School, Brigham and Women's Hospital, Boston [254]

Gary G. Singer, MD
Assistant Professor of Clinical Medicine, Washington University School of Medicine, St. Louis [46]

Martha Skinner, MD
Professor of Medicine, Boston University School of Medicine; Director, Special Projects, Amyloid Treatment and Research Program, Boston [324]

Karl Skorecki, MD
Annie Chutick Professor in Medicine (Nephrology); Director, Rappaport Research Institute, Director of Medical and Research Development, Rambam Medical Health Care Campus, Haifa, Israel [274, e39]

Wade S. Smith, MD, PhD
Professor of Neurology, Daryl R. Gress Endowed Chair of Neurocritical Care and Stroke; Director, University of California, San Francisco Neurovascular Service, San Francisco [269, 364]

A. George Smulian, MB, BCh
Associate Professor, University of Cincinnati College of Medicine; Chief, Infectious Disease Section, Cincinnati VA Medical Center, Cincinnati [200]

Arthur J. Sober, MD
Professor, Department of Dermatology, Harvard Medical School; Associate Chief, Department of Dermatology, Massachusetts General Hospital, Boston [83]

Kelly A. Soderberg, PhD, MPH
Director, Program Management, Duke Human Vaccine Institute, Duke University School of Medicine, Durham [308]

Michael F. Sorrell, MD
Robert L. Grissom Professor of Medicine, University of Nebraska Medical Center, Omaha [301]

David H. Spach, MD
Professor of Medicine, Division of Infectious Diseases, University of Washington, Seattle [153]

Peter Speelman, MD, PhD
Professor of Medicine and Infectious Diseases; Head, Division of Infectious Diseases, Tropical Medicine and AIDS; Department of Internal Medicine, Academic Medical Center, University of Amsterdam, The Netherlands [164]

Frank E. Speizer, MD
Edward H. Kass Professor of Medicine, Harvard Medical School, Channing Laboratory, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital, Boston [250]

Jerry L. Spivak, MD
Professor of Medicine, The Johns Hopkins University School of Medicine; Attending Physician, Johns Hopkins Hospital, Baltimore [103]

Andrei C. Sposito
Professor of Medicine, University of Basilia Medical School, Basilia, Brazil [e37]

Walter E. Stamm, MD
Professor of Medicine; Head, Division of Allergy and Infectious Diseases, University of Washington School of Medicine, Seattle [169, 282]

Allen C. Steere, MD
Professor of Medicine, Harvard Medical School, Boston [166]

Robert S. Stern, MD
Dermatologist-in-Chief; Carl J. Herzog Professor of Medicine, Harvard Medical School, Boston [56]

Dennis L. Stevens, MD, PhD
Chief, Infectious Diseases Section, Veteran Affairs Medical Center, Boise; Professor of Medicine, University of Washington School of Medicine, Seattle [119]

Stephen E. Straus,† MD
Senior Investigator, Laboratory of Clinical Investigation, National Institute of Allergy and Infectious Diseases; Director, National Center for Complementary and Alternative Medicine, National Institutes of Health, Bethesda [10, 384]

Lewis Sudarsky, MD
Associate Professor of Neurology, Harvard Medical School; Director of Movement Disorders, Brigham and Women's Hospital, Boston [24]

Alan M. Sugar, MD
Professor of Medicine, Boston University School of Medicine; Medical Director, Infectious Diseases Clinical Services, HIV/AIDS Program, and Infection Control, Cape Cod Healthcare, Hyannis [198]

Donna C. Sullivan, PhD
Associate Professor of Medicine and Microbiology, Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, University of Mississippi School of Medicine, Jackson [194, 199]

†Fallecido.

Paolo M. Suter, MD, MS
Professor of Medicine, Medical Policlinic, Zurich, Switzerland [71]

Morton N. Swartz, MD
Professor of Medicine, Harvard Medical School; Chief, Jackson Firm Medical Service and Infectious Disease Unit, Massachusetts General Hospital, Boston [377]

A. Jamil Tajik, MD
Thomas J. Watson, Jr., Professor; Professor of Medicine and Pediatrics; Chairman (Emeritus), Zayed Cardiovascular Center, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota; Consultant, Cardiovascular Division, Mayo Clinic, Scottsdale [222, e20]

Joel D. Taurog, MD
Professor of Internal Medicine, William M. and Gatha Burnett Professor for Arthritis Research, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas [318]

Stephen F. Templeton, MD
Clinical Assistant Professor of Dermatology, Emory University School of Medicine, Atlanta [e10]

Gregory Tino, MD
Associate Professor of Medicine, University of Pennsylvania School of Medicine; Chief, Pulmonary Clinical Service Hospital of the University of Pennsylvania, Philadelphia [252]

Zelig A. Tochner, MD
Associate Professor of Radiation Oncology; Clinical Director, Proton Therapy Project, University of Pennsylvania, Philadelphia [216]

Gordon F. Tomaselli, MD
David J. Carver Professor of Medicine, Vice Chairman, Department of Medicine for Research, The Johns Hopkins University, Baltimore [224, 225]

Mark Topazian, MD
Associate Professor of Medicine, Mayo College of Medicine, Rochester [285, e25]

Phillip P. Toskes, MD
Professor of Medicine, Division of Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, University of Florida College of Medicine, Gainesville [306, 307]

Jeffrey M. Trent, PhD
President and Scientific Director, Translational Genomics Research Institute, Phoenix [79]

Elbert P. Trulock, MD
Professor of Medicine, Rosemary and I. Jerome Flance Professor of Pulmonary Medicine, Washington University School of Medicine, St. Louis [260]

Hensin Tsao, MD
Assistant Professor of Dermatology, Harvard Medical School; Clinical Director, Melanoma Genetics Program, Massachusetts General Hospital, Boston [83]

Kenneth L. Tyler, MD
Reuler-Lewin Family Professor of Neurology and Professor of Medicine and Microbiology, University of Colorado Health Sciences Center; Chief, Neurology Service, Denver Veterans Affairs Medical Center, Denver [376]

Joseph P. Vacanti, MD
John Homan Professor of Surgery, Harvard Medical School; Surgeon-in-Chief, Massachusetts General Hospital for Children, Boston [69]

Edouard Vannier, PhD
Assistant Professor, Department of Medicine, Division of Infectious Diseases, Tufts–New England Medical Center and Tufts University School of Medicine, Boston [204]

Gauri R. Varadhachary, MD
Associate Professor, Department of Gastrointestinal Medical Oncology, University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston [95]

John Varga, MD
Hughes Professor of Medicine, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago [316]

Bert Vogelstein, MD
Director, Ludwig Center for Cancer Genetics & Therapeutics; Investigator, Howard Hughes Medical Institute; Clayton Professor for Oncology & Pathology, Baltimore [79]

Everett E. Vokes, MD
Director, Section of Hematology/Oncology; Vice Chairman for Clinical Research, Department of Medicine; Deputy Director, Cancer Research Center; John E. Ultmann Professor of Medicine and Radiation and Cellular Oncology, Chicago [84]

Tamara J. Vokes, MD
Associate Professor, Section of Endocrinology, University of Chicago, Chicago [349]

C. Fordham von Reyn, MD
Professor of Medicine (Infectious Disease) and International Health; Director, DARDAR International Programs, Dartmouth Medical School, Lebanon [160]

Matthew K. Waldor, MD, PhD
Professor of Medicine (Microbiology and Molecular Genetics), Channing Laboratory, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston [149]

David H. Walker, MD
The Carnage and Martha Walls Distinguished University Chair in Tropical Diseases; Professor and Chairman, Department of Pathology; Executive Director, Center for Biodefense and Emerging Infectious Disease, University of Texas Medical Branch, Galveston [167]

Richard J. Wallace, Jr., MD
Chairman, Department of Microbiology, University of Texas Health Center at Tyler, Tyler [161]

B. Timothy Walsh, MD
Professor of Psychiatry, College of Physicians & Surgeons, Columbia University; Director, Eating Disorders Research Unit, New York Psychiatric Institute, New York [76]

Peter D. Walzer, MD, MSc
Associate Chief of Staff for Research, Cincinnati VA Medical Center; Professor of Medicine, University of Cincinnati College of Medicine, Cincinnati [200]

Fred Wang, MD
Professor of Medicine, Harvard Medical School, Boston [170, 176]

Carl V. Washington, Jr., MD
Associate Professor of Dermatology, Emory University School of Medicine; Co-Director, Dermatologic Surgery Unit, The Emory Clinic, Atlanta [83]

Anthony P. Weetman, MD, DSc
Professor of Medicine and Dean of the School of Medicine and Biomedical Sciences, University of Sheffield, Sheffield, United Kingdom [335]

Steven E. Weinberger, MD
Senior Vice President for Medical Education Division, American College of Physicians; Senior Lecturer on Medicine, Harvard Medical School; Adjunct Professor of Medicine, University of Pennsylvania School of Medicine, Philadelphia [34, 245–247, 252]

Robert A. Weinstein, MD
Professor of Medicine, Rush University Medical Center; Chairman, Infectious Diseases, Cook County Hospital; Chief Operating Officer, CORE Center, Chicago [125]

Jeffrey I. Weitz, MD
Professor of Medicine and Biochemistry, McMaster University; Director, Henderson Research Centre, Heart and Stroke Foundation/J. Fraser Mustard Chair in Cardiovascular Research; Canada Research Chair (Tier1) in Thrombosis; Career Investigator, Heart and Stroke Foundation of Canada [112]

Peter F. Weller, MD
Professor of Medicine, Harvard Medical School; Co-Chief, Infectious Diseases Division; Chief, Allergy and Inflammation Division; Vice-Chair for Research, Department of Medicine, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston [208–211, 213]

Michael R. Wessels, MD
Professor of Pediatrics and Medicine (Microbiology and Molecular Genetics), Harvard Medical School; Chief, Division of Infectious Diseases, Children's Hospital, Boston [130]

Lee M. Wetzler, MD
Professor of Medicine, Associate Professor of Microbiology, Boston University School of Medicine, Boston [136]

Meir Wetzler, MD
Professor of Medicine, Roswell Park Cancer Institute, Buffalo [104]

L. Joseph Wheat, MD
President and Director, MiraVista Diagnostics and MiraBella Technology, Indianapolis [192]

A. Clinton White, Jr., MD
The Paul R. Stalnaker, MD, Distinguished Professor of Internal Medicine; Director, Infectious Disease Division, Department of Internal Medicine, University of Texas Medical Branch, Galveston [213]

Nicholas J. White, DSc
Professor of Tropical Medicine, Oxford University, United Kingdom; Mahidol University, Bangkok, Thailand [203, e18]

Richard J. Whitley, MD
Loeb Scholar in Pediatrics, Professor of Pediatrics, Microbiology, Medicine, and Neurosurgery, University of Alabama, Birmingham [173]

Gordon H. Williams, MD
Professor of Medicine, Harvard Medical School; Chief, Cardiovascular Endocrinology Section, Brigham and Women's Hospital, Boston [336]

John W. Winkleman, MD, PhD
Assistant Professor of Psychiatry, Harvard Medical School; Medical Director, Sleep Health Center, Brigham and Women's Hospital, Boston [28]

Bruce U. Wintroub, MD
Professor and Chair of Dermatology, Department of Dermatology; Vice Dean, School of Medicine Dean's Office, University of California, San Francisco, San Francisco [56]

Allan W. Wolkoff, MD
Professor of Medicine and Anatomy and Structural Biology; Director, Belfer Institute for Advanced Biomedical Studies; Associate Chair of Medicine for Research; Chief, Division of Hepatology, Albert Einstein College of Medicine, Bronx [297]

Louis Michel Wong-Kee-Song, MD
Assistant Professor of Medicine, Division of Gastroenterology and Hepatology, Mayo College of Medicine, Rochester [285, e25]

Robert L. Wortmann, MD
Dartmouth-Hitchcock Medical Center, Lebanon [353]

Richard Wunderink, MD
Professor, Division of Pulmonary and Critical Care, Department of Medicine, Northwestern University Feinberg School of Medicine; Director, Medical Intensive Care Unit, Northwestern Memorial Hospital, Chicago [251]

Joshua Wynne, MD, MBA, MPH
Executive Associate Dean, Professor of Medicine, University of North Dakota School of Medicine and Health Sciences, Grand Forks [231]

Kim B. Yancey, MD
Professor and Chair, Department of Dermatology, University of Texas, Southwestern, Dallas [52, 55]

Janet A. Yellowitz, DMD, MPH
Associate Professor; Director, Geriatric Dentistry, Baltimore [e7]

Neal S. Young, MD
Chief, Hematology Branch, National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health, Bethesda [102]

Robert C. Young, MD
Chancellor, Fox Chase Cancer Center, Philadelphia [93]

Alan S. L. Yu, MB, BChir
Associate Professor of Medicine, Physiology and Biophysics, University of Southern California Keck School of Medicine, Los Angeles [279]

Victor L. Yu, MD
Professor of Medicine, University of Pittsburgh, Pittsburgh [141]

La primera edición de *Principios de Medicina Interna de Harrison* se publicó hace unos 60 años. Con el paso de los decenios el campo de la medicina interna evolucionó enormemente y en él se incorporaron los progresos impresionantes ocurridos en la ciencia médica, dentro de su armamentario de diagnóstico, prevención y tratamiento. El texto presente ha evolucionado en forma simultánea para estar a la par con tales avances, y al mismo tiempo conserva la apreciación del arte de la medicina y de los principios en que se basa la atención óptima de los enfermos. Los directores de la edición, al conformar y revisar esta última publicación, se comprometieron a hacer del libro un recurso valiosísimo que permitiera a estudiantes y médicos afrontar las exigencias de la medicina actual.

En lo que se refiere a su presentación física, uno de los elementos más notables del texto es el número de figuras nuevas y actualizadas. La edición presente incluye 300 ilustraciones adicionales (20% más que la anterior); con las ilustraciones nuevas incluidas en el DVD, la edición tiene aproximadamente 800 imágenes más, incremento de 60% en la elaboración de tan sólo una edición. Muchas imágenes han sido rediseñadas por artistas gráficos que colaboraron estrechamente con los autores y directores, para ilustrar conceptos complejos, vías y algoritmos en una forma objetiva y atractiva. La decimoséptima edición también incluye un acervo adicional de radiografías, tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT), resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI) e imágenes de ultrasonido, como un reconocimiento del empleo cada vez más frecuente del diagnóstico radiológico en la medicina general. La inclusión de muchísimas más fotografías de piezas histopatológicas y clínicas completa nuestra estrategia concertada para que la edición de *Harrison* consiguiera un vigoroso enriquecimiento por sus ilustraciones.

La decimoséptima edición de esta obra tiene un formato de color que se basa en el aspecto excelente logrado en la edición anterior y va más allá del mismo, para que el contenido sea más accesible y agradable a la vista. El punto en que están situadas las ilustraciones de color en los capítulos, y no en un Atlas separado, fue recibido favorablemente por los lectores de la edición pasada, práctica que conservamos en la presente. Se han hecho innumerables cambios en el diseño para facilitar la lectura del texto y los materiales visuales. Por ejemplo, se han colocado franjas oscuras en algunos cuadros para facilitar su lectura; en la actualidad las citas de cuadros e ilustraciones se pueden lograr de manera instantánea y en color, y las secciones de Tratamiento en cada capítulo han sido rediseñadas para que el acceso a ellas sea más rápido. Los nuevos iconos globales destacan la atención hacia diferencias epidemiológicas y clínicas básicas en la práctica de la medicina en todo el mundo.

La tecnología de información, siempre en constante mejoría, permite al médico ampliar y profundizar la naturaleza, el formato y el medio del contenido incluido en este texto. El libro en la actualidad incluye también un DVD que ha permitido a los directores de la edición ampliar el contenido, en los llamados "capítulos e" (39), de manera que las limitaciones de espacio no impidieron abundar en la información. Además de los capítulos nuevos en el formato tradicional "narrativo", el DVD incluye diversos Atlas diagnósticos y de técnicas, de enorme utilidad para el lector. El DVD también incluye docenas de breves videos de imágenes endoscópicas y cardiacas en movimiento. Dichas técnicas diagnósticas se han vuelto un elemento básico en la práctica de la medicina y los videos muestran con enorme claridad anormalidades de la anatomía, la función y los resultados.

La globalización de las economías y el comercio ha tenido trascendencia extraordinaria en todas las naciones del mundo, desarrolladas y en vías de desarrollo (pobres). El fenómeno anterior ha destacado la realidad de la globalización de la medicina. En ese sentido, el presente texto ha sido usado ampliamente por estudiantes y médicos de todo el mundo y en la medida que el personal asistencial estadounidense ha afrontado situaciones y temas de la salud global, se concede énfasis especial en la edición a la salud mundial en capítulos individuales, con una visión general presentada por los doctores Kim y Farmer en un nuevo capítulo (2) "Aspectos mundiales de la medicina". Los autores han hecho hincapié en las diferencias regionales adecuadas en la prevalencia, la estrategia y el tratamiento de enfermedades que deben ser consideradas para brindar la atención médica de máxima calidad, en varios puntos geográficos. Son solamente puntos que se han destacado sobre los cambios que, en opinión de los directores, harán de esta nueva edición una herramienta útil, no sólo para el estudiante que necesita una fuente experta de conocimientos básicos en medicina interna, sino también para el médico atareado que necesita el resumen más claro, conciso y equilibrado de la mejor información, para fundar en ella sus decisiones clínicas diarias.

La decimoséptima edición se ha beneficiado con la incorporación de un nuevo director, el Dr. Joseph Loscalzo, quien colaboró con el director principal, el Dr. Eugene Braunwald, y se ocupó de elaborar, revisar, o ambas tareas a la vez, los capítulos de las partes sobre Enfermedades del aparato cardiovascular, Enfermedades del aparato respiratorio y Enfermedades de los riñones y vías urinarias. La participación del doctor Loscalzo permitió una transición editorial funcional ante el futuro retiro del doctor Braunwald, quien ha actuado como un estimadísimo director en 12 ediciones del texto.

La Parte 1, "Introducción a la medicina clínica", incluye un nuevo capítulo que sienta la base estructural para apreciar los aspectos globales de la medicina y las variaciones de la incidencia de enfermedades y sus perfiles en todo el mundo. Prepara el terreno para comentar los hechos en capítulos individuales, de aspectos globales vinculados con enfermedades específicas, una característica nueva de esta edición. Además, hay capítulos "electrónicos" de aspectos de calidad y seguridad en la atención de enfermos, aspectos económicos de la prestación de servicios asistenciales, ética en la medicina clínica y diferencias sanitarias. Este último capítulo se ocupa de las pruebas de las diferencias raciales y étnicas en la asistencia clínica en Estados Unidos y en forma global, y plantea diversos enfoques para llevarlas al mínimo.

La Parte 2, "Síntomas principales y cuadro inicial de las enfermedades", constituye una introducción global de la medicina clínica y también una guía práctica para la atención de enfermos con tales manifestaciones. Cada sección se orienta a un grupo particular de enfermedades, explora los conceptos de fisiopatología y diagnóstico diferencial que deben tomarse en consideración en la atención de sujetos con los cuadros clínicos iniciales comunes. Se hace una revisión de los principales síntomas y se establecen correlaciones con estados patológicos específicos y estrategias clínicas para el paciente que por primera vez acude con estos síntomas. En esta parte se incluyen 11 nuevos capítulos; cada uno de los que aparecieron en la edición pasada fue actualizado y dos capítulos tienen nuevos autores. Entre los capítulos "electrónicos" están los Atlas de erupciones febriles; manifestaciones bucales de enfermedad; biopsias de riñón e imágenes de sedimentos urinarios; manifestaciones cutáneas de enfermedades internas e imágenes de sangre periférica y médula ósea. El nuevo capítulo sobre hipercalciemia e hipocalciemia hace una revisión somera de las causas, cuadros iniciales y tratamiento de tales problemas como un complemento del comentario más extenso sobre tal tema en la parte 15, "Endocrinología y metabolismo". Hay capítulos nuevos que se ocupan de cuadros clínicos iniciales frecuentes como los trastornos menstruales y el dolor pélvico, la patogenia y el tratamiento de cefaleas, el diagnóstico y tratamiento del desequilibrio y las causas de la confusión y el delirio.

La Parte 3, "Genética y enfermedades", ha sido actualizada ampliamente y refleja el extraordinario impacto del proyecto del genoma humano y sus consecuencias en la medicina clínica. El material incluido gira decididamente alrededor de la práctica clínica donde la información genética interviene cada vez más. En un nuevo capítulo sobre transferencia génica en medicina clínica se exponen los principios y estrategias de este aspecto terapéutico nuevo, aún en fase experimental.

La Parte 4, "Medicina de regeneración", es una parte nueva iniciada para esta edición, contiene los siguientes capítulos: Aspectos biológicos de los citoblastos; Aplicaciones de las propiedades biológicas de los citoblastos en la medicina clínica; Hemocitoblastos, e Ingeniería hística. Los capítulos resumen el estado actual de conocimientos en estos nuevos campos y destacan la orientación futura de las aplicaciones clínicas de los aspectos biológicos de los blastos en la medicina de regeneración.

La Parte 5, "Nutrición", se ocupa de temas de importancia en la medicina clínica, sea la desnutrición en el contexto de la inanición crónica o enfermedades agudas o las consecuencias del exceso de alimentos en naciones industrializadas. Autores nuevos con experiencia global en nutrición se ocuparon de los capítulos de la malnutrición proteinicocalórica y la nutrición enteral y parenteral. El capítulo nuevo sobre "Evaluación y tratamiento de la obesidad", y otro complementario sobre la "Biología de la obesidad" exploran nuevos conocimientos sobre vías que regulan el peso y composición corporales y la necesidad urgente de contar con medios eficaces para evitar y combatir la "epidemia" global de obesidad y sus complicaciones.

Los capítulos fundamentales de este texto siguen siendo los que tratan trastornos de órganos y sistemas, que abarcan las partes 6 a 17. Incluyen descripciones someras de los aspectos fisiopatológicos de enfermedades de grandes órganos y aparatos y también enfermedades infecciosas, donde se

concede atención particular a manifestaciones clínicas, métodos diagnósticos, aspectos del diagnóstico diferencial y estrategias y directrices terapéuticas.

La Parte 6, "Oncología y hematología", incluye 11 capítulos escritos por autores nuevos, incluso una sección totalmente revisada de "Trastornos de la hemostasia". Se ha agregado un nuevo capítulo "electrónico" sobre "Timoma". Se han incorporado, con un ritmo inusitado, terapias a los recursos para combatir enfermedades oncológicas y hematológicas, razón por la cual también se han incluido mecanismos de acción, aspectos farmacológicos, usos clínicos y efectos tóxicos. También se destacan los progresos recientes en el tratamiento de cánceres de células renales, colorrectal y de mama. Los capítulos revisados comprenden la trascendencia de factores genéticos en la génesis del cáncer y el empleo de los datos de la expresión génica para definir subgrupos pronósticos de enfermedades.

La Parte 7, "Enfermedades infecciosas", comprende una revisión de la información más reciente sobre aspectos epidemiológicos, patogenia y genética de este tipo de enfermedades, y al mismo tiempo cubre las necesidades de clínicos que deben diagnosticar y combatir con toda exactitud infecciones, siempre sometidos a presiones cronológicas y pecuniarias. Las ilustraciones abundantes aportan información básica en un formato de acceso fácil para auxiliar a los clínicos a superar estos problemas. Los autores expertos en cada capítulo plantean recomendaciones específicas en cuanto a regímenes terapéuticos, que incluyen el fármaco o los fármacos más adecuados, sus dosis, duración de la terapia y alternativas. Las tendencias actuales sobre resistencia a antimicrobianos se exponen en detalle, dentro del marco de su trascendencia en las decisiones terapéuticas. En concordancia con el énfasis internacional de esta edición, la sección sobre enfermedades infecciosas incluye datos más amplios sobre prevalencia de enfermedades, distribución, características y tratamiento en diferentes regiones del mundo.

El total de 17 capítulos fue redactado con nuevos enfoques por autores noveles, que incluyeron los progresos recientes en el tratamiento de enfermedades importantes como neumonía, shigelosis y rabia y de infecciones causadas por *Pseudomonas*, *Bartonella, Listeria*, corinebacterias y parvovirus. La sección sobre micosis es totalmente nueva y traduce la experiencia de las autoridades reconocidas sobre cada uno de estos trastornos. Las infecciones vinculadas con la asistencia, aspecto de enorme importancia en los cuidados en general y la resistencia a antimicrobianos en particular, ha sido el tema que revisó el Dr. Robert Weinstein en una forma muy práctica y exhaustiva. Otro tema de importancia cada vez mayor, es decir, el de las infecciones por bacilos entéricos gramnegativos que incluyen *Escherichia coli*, lo exponen los Dres. Thomas Russo y James Johnson en un capítulo totalmente renovado y actualizado. El estupendo capítulo sobre virus de papiloma humano escrito por el Dr. Richard Reichman, comprende la información más reciente y las recomendaciones en cuanto a la vacuna recién aprobada y muy difundida contra virus de papiloma humano (*human papilloma virus*, HPV). Por último, el capítulo sobre infección por VIH y SIDA, redactado por los Dres. Anthony S. Fauci y H. Clifford Lane, ha sido revisado en su totalidad, y se ha concedido importancia a estrategias terapéuticas. Cabría considerarlo con justicia como un clásico en la materia; su enfoque clínicamente pragmático en combinación con la estrategia integral y analítica sobre la patogenia de la enfermedad por VIH ha hecho que se le emplee como referencia absoluta en escuelas de medicina, sobre el tema del VIH y el síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

En este texto es nuevo el capítulo sobre babesiosis, una infección importante de aparición reciente, que origina un ataque grave a los sujetos inmunodeficientes y ancianos. En la versión electrónica del libro se han agregado tres capítulos nuevos de importancia clínica notable: un Atlas de las erupciones que surgen con la fiebre, otro de extensiones de sangre en que se señalan las etapas de los parásitos que causan el paludismo y babesiosis, y un capítulo sobre los aspectos farmacológicos de los agentes antiparasitarios.

Los ataques terroristas en diversas formas se han tornado una realidad amedrentadora en todo el mundo. Entre ellos destacan la amenaza de bioterrorismo con el uso de microorganismos o sus toxinas, sustancias químicas y radiación. En Estados Unidos tal problema ha asumido un relieve particular, a la luz de los ataques con carbunco después del 11 de septiembre de 2001, en que se observó el embate impresionante con un aeroplano contra el World Trade Center en la ciudad de Nueva York y el Pentágono en Washington, DC. En la decimosexta edición los autores elaboraron una nueva sección sobre Bioterrorismo en Medicina Clínica. La Parte 8 en la edición presente ha sido actualizada con descripciones de las medidas "reactivas" más recientes, que han formado parte de los planes y preparativos en Estados Unidos contra ataques bioterroristas. El Dr. Anthony S. Fauci se ocupó de la redacción sencilla de dichos capítulos e incluyen esquemas de lectura fácil, cuadros y algoritmos; el objetivo era permitir el conocimiento de la patogenia, el diagnóstico, el tratamiento y el pronóstico de las enfermedades en cuestión.

La Parte 9, "Enfermedades del aparato cardiovascular", ha sido el producto de la colaboración de dos expertos notables en este campo, los Dres. Eugene Braunwald y Joseph Loscalzo, quienes se integraron al equipo de directores de edición de esta obra. Son capítulos nuevos sobre los aspectos epidemiológicos de enfermedades cardiovasculares, con una visión general de la naturaleza global de la pandemia cada vez mayor, los aspectos biológicos básicos del aparato cardiovascular (donde colaboraron Braunwald, Libby y Loscalzo) y principios de electrofisiología. El nuevo capítulo sobre el índice metabólico resume las manifestaciones clínicas y complicaciones de dicho trastorno, que refleja la prevalencia cada vez mayor de la obesidad y la resistencia a la insulina. Además, se han redactado nuevos capítulos electrónicos que incluyen Atlas de aspectos básicos de electrocardiografía, arritmias, técnicas de imagenología no invasora y revascularización percutánea. Por último, se ha hecho revisión de todos los capítulos de modo que reflejen los datos más nuevos sobre estrategias para el diagnóstico y tratamiento de enfermedades cardiovasculares específicas; de los capítulos en cuestión ocho han sido escritos por nuevos autores.

La Parte 10, "Enfermedades del aparato respiratorio", incluye un nuevo capítulo electrónico de estudios imagenológicos del tórax, donde se incluye un Atlas de radiografías de esta zona y estudios tomográficos computadorizados de enfermedades torácicas muy diversas. Además, nuevos autores han escrito tres capítulos que incluyen uno extraordinario sobre asma, de la autoría de Peter Barnes y otro excelente sobre neumonía, redactado por Lionel Mandell.

Con los progresos en la asistencia médica y las presiones para frenar costos, las unidades de atención intensiva comprenden un porcentaje cada vez mayor de las camas de hospital. La Parte 11, "Atención de enfermos en estado crítico", fue introducida como una sección separada de la edición pasada de este texto. En ella se señalan las medidas para la asistencia óptima en este contexto médico de importancia cada vez mayor e incluye cuatro áreas principales: cuidados respiratorios intensivos, choque y paro cardiaco, cuidados neurológicos intensivos y una nueva sección sobre urgencias oncológicas.

La Parte 12, "Enfermedades de los riñones y vías urinarias", ha sido revisada y reorganizada ampliamente durante la orientación del nuevo director, el Dr. Joseph Loscalzo. Hay un capítulo nuevo y notable sobre los aspectos biológicos y moleculares y celulares del riñón escrito por el Dr. Eric Neilson y otro Atlas electrónico de los sedimentos de orina y cuadro histopatológico de riñones. Además de una actualización minuciosa de cada capítulo revisado, los autores nuevos plantearon en cinco una perspectiva peculiar y contemporánea del tema.

La Parte 13, "Enfermedades de las vías gastrointestinales", comprende dos Atlas nuevos de hallazgos endoscópicos, con fotografías estáticas e imágenes cinematográficas. Se han agregado nuevos capítulos sobre la insuficiencia vascular mesentérica y enfermedades frecuentes del colon, ano y recto, y autores noveles se han ocupado de redactar los otros dos capítulos. Un nuevo autor, el Dr. Bruce Bacon, escribió en forma totalmente nueva el capítulo sobre "Cirrosis y sus complicaciones" y también es el autor del capítulo sobre "Enfermedades genéticas, metabólicas e infiltrantes que afectan al hígado". Un nuevo capítulo electrónico ha sido el "Atlas de biopsias hepáticas".

La Parte 14, "Trastornos del sistema inmunitario, el tejido conjuntivo y las articulaciones", ha sido revisada ampliamente. Se ha hecho una actualización minuciosa del capítulo sobre "Introducción al sistema inmunitario"; se había vuelto un clásico en esta materia y se le utilizaba como la guía sobre inmunología en cursos de posgrado y pregrado. El capítulo en cuestión combina una descripción minuciosa y el análisis de los principios de inmunología básica, con una redacción sucinta sobre la aplicación de los mismos a cuadros clínicos. Su descripción de la relación de la inmunidad innata y la adaptativa es un modelo para entender las complejidades del sistema inmunitario de humanos. Se ha agregado un nuevo capítulo electrónico, redactado por el Dr. Max Cooper, sobre inmunodeficiencias primarias vinculadas con otras enfermedades o como consecuencia de ellas, para complementar el capítulo impreso sobre "Inmunodeficiencias primarias". Un nuevo autor escribió el capítulo sobre "Esclerosis (esclerodermia) generalizada y trastornos relacionados". También un nuevo capítulo electrónico ha sido el "Atlas de imágenes clínicas en los síndromes vasculíticos"; noveles autores también redactaron y rehicieron los capítulos sobre "Sarcoidosis", "Amiloidosis", "Osteoartrosis", "Gota y otras artropatías por cristales". El Dr. Carol Langford, reumátologo clínico, académico y con gran experiencia, se sumó al equipo como autor principal y también como coautor de los capítulos sobre "Síndromes de las vasculitis", "Policondritis recidivante", "Fibromialgia" , "Artritis de las enfermedades generalizadas y otras artropatías" y "Trastornos periarticulares de las extremidades".

La Parte 15, "Endocrinología y metabolismo", fue redactada por autores nuevos, que se encargaron, entre otros, del capítulo sobre "Feocromocitoma", que destaca los progresos recientes sobre las causas genéticas de los tumores secretores de catecolaminas y también estrategias actuales para su diagnóstico y tratamiento. El capítulo sobre los ovarios fue elaborado por un autor nuevo que se encargó de integrar la regulación tradicional del ciclo menstrual por hipotálamo e hipófisis, así como la identificación de los múltiples factores de crecimiento ovárico que regulan el desarrollo de los folículos. La identificación de las vías en cuestión ha ampliado los conocimientos sobre las causas de insuficiencia prematura ovárica e infertilidad. Se han sucedido cambios rápidos en el manejo clínico de muchas endocrinopatías, en particular diabetes, trastornos de lipoproteínas y la menopausia. Los capítulos mencionados y otros más han sido actualizados en forma extensa. Se ha agregado un nuevo "Atlas de manifestaciones clínicas de enfermedades metabólicas" en la forma de un capítulo electrónico.

La Parte 16, "Trastornos neurológicos", fue reescrita en gran medida para incluir los nuevos avances ocurridos en los conocimientos sobre el diagnóstico, tratamiento y prevención de enfermedades de dicho sistema y de tipo psiquiátrico. Son notables los capítulos nuevos sobre el temblor esencial y las cinetopatías, la neuropatía periférica y problemas neurológicos de enfermos hospitalizados. En toda esta sección se incluyen muchas figuras ilustrativas de técnicas neuroimagenológicas y también se añade un Atlas nuevo sobre hallazgos en este terreno. Los conocimientos sobre las demencias, la enfermedad de Parkinson y trastornos neurodegenerativos afines han sido transformados por los hallazgos ocurridos en genética, imagenología modular, biología celular e investigación clínica. Se ha incluido la información más reciente y ello ha servido de guía práctica para el diagnóstico y empleo adecuado de los tratamientos más nuevos. Las terapias recientes también han revolucionado la atención de sujetos con accidente cerebrovascular y esclerosis múltiple, temas que se exponen en una forma basada en pruebas científicas, que serán útiles para todos los médicos y no sólo para los especialistas. En otro capítulo reciente, nacido de la pluma de los Dres. Stephen Hyman y Eric Kandel, se exponen los adelantos para descifrar la patogenia de problemas psiquiátricos frecuentes y también las interrogantes que aún subsisten para la obtención de tratamientos más eficaces.

La Parte 17, "Intoxicación, sobredosis y envenenamiento", contiene cuatro capítulos revisados, que se han transformado en material electrónico. Se ocupan de temas de enorme importancia en la medicina clínica.

La Parte 18 es un rasgo nuevo de *Harrison*. Los denominados *Capítulos electrónicos* (*e chapters*) contienen información proporcionada por nuestros Editores Colaboradores Internacionales. El Dr. Peter Barnes preparó la relativa al naciente uso de biomarcadores pulmonares en COPD (enfermedad pulmonar obstructiva crónica). Tal resumen sobre los últimos avances en este campo tiene utilidad para los médicos e investigadores afines. La enfermedad de Chagas persiste como causa de morbilidad significativa en Centroamérica y Sudamérica y el largo periodo entre la infección y las complicaciones cardiovasculares pueden constituir la causa de su difícil diagnóstico. Las patologías cardiovasculares y sus secuelas, al igual que los procedimientos diagnósticos y terapéuticos actuales, los describen con gran claridad los doctores Sposito y Ramires. En el capítulo e38, de los doctores Reddy, Naik y Roy, se muestran los beneficios potenciales y retos de una polipíldora para factores de riesgo cardiovascular múltiples, un aspecto de interés mundial que da luz sobre el incremento de padecimientos cardiovasculares en todo el mundo. La importancia de la participación mitocondrial en la salud y la enfermedad ha avanzado sobremanera en años recientes y el capítulo e39, redactado por los doctores Skorecki y Mandel, pone en la vanguardia el actual conocimiento de la importancia de la mitocondria en un gran número de enfermedades y procedimientos de diagnóstico y tratamiento.

En el año de 2006 las presiones cronológicas cada vez mayores impuestas a clínicos y el uso cada vez más amplio de sistemas de registros electrónicos en medicina, fueron los factores que permitieron la edición de *Harrison's Practice of Medicine (HP)*. Es una base de datos integral en inglés sobre temas específicos, elaborados rápidamente por autoridades en la materia y en el punto de cuidados. *HP* está altamente estructurado para que los médicos y otros profesionales tengan acceso a los datos más sobresalientes de cualquiera de las 700 enfermedades y cuadros iniciales, en término de minutos. Esta aplicación innovadora se actualiza con regularidad e incluye datos totalmente integrados y detallados sobre el nombre de patente y fármacos genéricos. Además hipervinculados en todo *HP* permiten el acceso inmediato a las publicaciones primarias a través de PubMed. Se puede acceder a *HP* mediante Internet; en este libro se incluyen en el DVD muestras de unos 20 temas fundamentales.

Las publicaciones impresas dentro de la familia de *Harrison* han sido revisadas en las nuevas ediciones. A nivel mundial, estudiantes y clínicos utilizan ampliamente el *Manual de Medicina de Harrison* en español y ante las exigencias de la educación continua para los diversos exámenes de certificación y el énfasis en este trámite, se publicará con esta edición del *Harrison's Self-Assessment and Board Review* en inglés. Este tema ha sido tratado por el Dr. Charles Wiener, del Hospital Johns Hopkins, experto en la materia. Incluye cientos de preguntas basadas en la edición presente de *Harrison*, junto con respuestas y explicaciones.

Si se le considera como un portafolio, se puede obtener el *Harrison* en muy diversos formatos adecuados para todos los niveles de la enseñanza y práctica de la medicina y variedades de entornos asistenciales. Es muy satisfactorio que en las formas impresas o digital el contenido del texto siga siendo muy usado y a él acudan estudiantes y clínicos en todas las áreas de la medicina y la asistencia en el planeta.

Los directores expresan su reconocimiento a los asociados y colegas, expertos en su campo de conocimiento, que nos plantearon críticas constructivas y sugerencias útiles. Entre ellos destacan particularmente las contribuciones de los Dres. Arv Vanagunas, Laura Kulik, Pat Lynch, Sundeep Khosla, Michael Bray, Mark D. Carlson, Daniel H. Lowenstein, Lawrence C. Madoff, Chung Owyang, Alice Pau, Mary Wrigth y Gregory K. Folkers.

También agradecemos en particular a Kenneth y Elaine Kaye y Lindsey Baden, quienes se encargaron de las magníficas ilustraciones de gran calidad de los signos de enfermedades infecciosas. Compartimos la gratitud con Eileen J. Scott, quien dedicó su experiencia editorial a las últimas seis ediciones del libro y con Alan Barnett, el diseñador del texto de la presente edición. El libro pudo materializarse con el auxilio y dedicación de colaboradores de los departamentos editoriales de los editores individuales. Nuestro agradecimiento particular a Patricia L. Duffey, Gregory K. Folkers, Sarah Matero, Julie B. McCoy, Elizabeth Robbins, Kathryn Saxon, Marie Scurti, Sue Anne Tae, Stephanie Tribuna, Karl Cremieux, Amy Camponeschi y Kristina Shontz.

Por último, expresamos nuestra gratitud infinita a los miembros sobresalientes de la organización McGraw-Hill: Mariapaz Ramos Englis, Directora Jefa, quien se jubilará, después de editar el libro, con sus directores en cuatro ediciones de la obra; Phil Galea y Catherine Saggese, Directora y encargada de la Producción, respectivamente; Jenna Esposito, Asistente Editorial; James Halston, Coordinador de la Edición Digital, James F. Shanahan, Director Ejecutivo y Martin J. Wonsiewicz, Encargado de Publicaciones, que en fecha reciente se retiró de McGraw-Hill después de actuar durante diez años como auxiliar eficientísimo de los directores. Todos ellos integran un grupo activo que brindó a los directores de la obra estímulo y orientación sagaz. Todos ellos pudieron orientar los cambios conferidos a esta edición de *Harrison* y hacer que saliera a la luz en el momento oportuno.

Los Editores

1 La práctica de la medicina clínica

Los editores

EL MÉDICO DE NUESTROS DÍAS

Ningún ser humano tiene mayores oportunidades ni contrae tantas responsabilidades y obligaciones como el médico. Necesita grandes dosis de capacidad técnica, conocimientos científicos y comprensión de los aspectos humanos... Se da por sentado que posee tacto, empatía y comprensión, ya que el paciente es algo más que un cúmulo de síntomas, signos, trastornos funcionales, daño de órganos y perturbación de emociones. El enfermo es un ser humano que tiene temores, alberga esperanzas y por ello busca alivio, ayuda y consuelo.

Harrison's Principles of Internal Medicine, 1950

La práctica de la medicina ha cambiado en forma significativa desde que apareció en 1950 la primera edición de este texto. Las consecuencias insospechadas del arribo de la biología molecular en las ciencias biológicas (como lo fue el establecimiento de la secuencia del genoma humano), nuevas técnicas imagenológicas complejas y los progresos en bioinformática y tecnología de la información han contribuido a la proliferación irrestricta de la información científica que ha cambiado fundamentalmente la manera en que los médicos definen, diagnostican, tratan y evitan enfermedades. Dicha "onda explosiva" de los conocimientos científicos no cesa y se ha intensificado con el paso del tiempo.

El uso amplísimo de registros electrónicos y en Internet en medicina también han cambiado la forma en que el facultativo practica su profesión e intercambia información. Es notable cómo el médico actual busca integrar en su práctica diaria los volúmenes impresionantes de conocimientos científicos, pero no debe perder de vista que la finalidad de la medicina es tratar al paciente como persona. A pesar de haber transcurrido más de 50 años, en que se han sucedido progresos científicos desde la primera edición de esta obra, todavía hay que destacar que el fundamento de la atención clínica óptima es cultivar la relación directa entre el médico y su enfermo.

La ciencia y el arte de la medicina. La tecnología con bases científicas y el razonamiento deductivo son los cimientos para solucionar muchos problemas clínicos. Los progresos impresionantes en bioquímica, biología celular y genómica, junto con las nuevas técnicas imagenológicas recientes, permiten llegar a las partes más recónditas de la célula y abrir una ventana a los puntos más profundos del organismo. Los descubrimientos sobre la naturaleza de genes y células aisladas han permitido plantear una nueva base molecular para explicar el funcionamiento de órganos y sistemas. Como situación cada vez más frecuente, el médico comienza a entender la forma en que los cambios sutiles de muchos genes afectan la función de células y organismos. También se comienzan a descifrar los mecanismos complejos que regulan a los genes. La profesión médica está en fase de mirar con ojos nuevos la participación de los blastos en la función hística normal y en la génesis del cáncer, de enfermedades degenerativas y de otros trastornos. Los datos obtenidos de la ciencia médica han mejorado y seguirán ampliando los conocimientos de cuadros patológicos complejos y abrirán nuevas vías para el tratamiento y la prevención de enfermedades. La sola aplicación especializada de técnicas de laboratorio y el empleo de las últimas modalidades terapéuticas no bastan para formar a un buen médico.

El facultativo eficiente, para enfrentarse a un problema clínico difícil, debe identificar los elementos cruciales en la anamnesis y la exploración física completas, ordenar estudios adecuados de laboratorio y extraer los resultados fundamentales de las decenas de hojas de computadora para saber si emprende un tratamiento o asume una actitud expectante. Todo médico a diario debe tomar decisiones definitivas, como saber si conviene rastrear un signo clínico o si sería mejor no concederle gran atención, así como si un tratamiento planeado conlleva mayor riesgo que la propia enfermedad; esta combinación de conocimientos médicos con la intuición, experiencia y juicio cognitivo define al ***arte de la medicina***, tan necesario para practicarla con la solidez de los conocimientos científicos.

HABILIDADES CLÍNICAS

Anamnesis. Al elaborar los antecedentes de una enfermedad, es necesario incluir todos los acontecimientos clínicamente relevantes de la vida del paciente. En general, debe prestarse mayor atención a los hechos recientes. En algún momento, el paciente debe tener la oportunidad de contar su propia historia de la enfermedad sin ser interrumpido de manera frecuente y al mismo tiempo recibir expresiones de interés, ánimo y empatía por parte del médico. Cualquier hecho vinculado con el paciente, por insignificante o distante que parezca, podría ser la clave de la solución de su problema clínico. En términos generales, solamente los pacientes que se sienten cómodos aportarán información completa; por ello, ganar confianza en el máximo grado posible contribuye de manera decisiva a obtener información adecuada en la anamnesis.

El interrogatorio fructífero es algo más que el señalamiento ordenado de síntomas; el médico, al escuchar a su paciente y percatarse de la forma en que describe sus achaques, podrá obtener datos valiosísimos del problema. Las inflexiones de la voz, la expresión facial, los gestos y el "lenguaje corporal" pueden aportar pistas valiosas del significado que tienen los síntomas para el enfermo. La "educación" médica y la capacidad de recordar hechos varían con la persona, por ello todos los datos señalados por cada individuo deben ser corroborados, en la medida de lo posible. Los antecedentes sociales también aportan pistas valiosas respecto al tipo de enfermedades que hay que identificar. Los antecedentes familiares, además de identificar trastornos mendelianos raros, también señalan factores de riesgo de problemas comunes como arteriopatía coronaria, hipertensión o asma. La descripción minuciosa de los datos de la familia puede obligar a solicitar la colaboración de múltiples parientes para que la historia sea completa y exacta. Sin embargo, después del registro inicial habrá que actualizarla sin dificultades. Esta fase del interrogatorio constituye una oportunidad para observar el comportamiento de la persona y buscar indicios que habrían de analizarse con mayor detalle durante la exploración física.

El simple hecho de obtener los datos de la anamnesis da al médico la oportunidad de establecer o reforzar un vínculo peculiar que siente las bases de la relación ideal entre él y su enfermo; dicho proceso permite al facultativo apreciar la percepción que tiene el paciente de la enfermedad, las expectativas del médico y el sistema asistencial respecto a él y las consecuencias pecuniarias y sociales que le impone la enfermedad. Las instalaciones actuales en que se brinda asistencia pueden imponer limitaciones cronológicas a las visitas que se hagan al paciente, pero es importante no acelerar la fase de anamnesis porque él pudiera tener la impresión de que lo que le relata al médico carece de importancia, y de este modo podría omitir datos realmente importantes. Nunca se insistirá demasiado en el carácter confidencial de la relación entre el médico y su paciente.

Exploración física. Con la exploración física se intenta identificar los signos físicos de la enfermedad. La importancia de tales manifestaciones objetivas se refuerza cuando confirman un cambio funcional o estructural sugerido por los datos aportados por el enfermo. Sin embargo, en ocasiones los signos físicos son la única "prueba" de la enfermedad.

La exploración física debe realizarse de forma metódica y rigurosa, teniendo en cuenta la comodidad y el pudor del paciente. Si bien muchas veces se dirige la atención hacia el órgano o parte del cuerpo lesionado, sobre la base de los antecedentes, la exploración física de un nuevo paciente debe extenderse de la cabeza a los pies en una búsqueda objetiva de anomalías. Es necesario proceder de manera sistemática porque, de otro modo, es fácil pasar por alto aspectos importantes. Los resultados de la exploración, al igual que los detalles de los antecedentes, han de ser registrados en el momento mismo que se obtienen, no horas después, cuando ya pueden estar sometidos a distorsiones de la memoria. La habilidad en el diagnóstico físico se adquiere con la experiencia, pero no es sólo la técnica la que determina el éxito de la detección de signos clínicos. Para la detección de petequias aisladas, de soplos diastólicos leves o de pequeñas tumefacciones en el abdomen no se requieren ojos u oídos agudos o dedos particularmente sensibles y sí, en cambio, una mente alerta ante la posibilidad de tales hallazgos. Los signos físicos están sujetos a cambios, por lo que es importante repetir la exploración física tantas veces como la situación clínica lo requiera. El médico cuenta con un enorme número de métodos diagnósticos muy sensibles y en particular los imagenológicos, y por ello podría ceder a la tentación de no conceder tanta importancia a la exploración física. En la actualidad el facultativo atiende por primera vez

a innumerables pacientes después de que se han realizado diversos métodos diagnósticos y se conocen sus resultados; tal situación no debe ser obstáculo para que realice una exploración física minuciosa, porque no es raro que subsistan hallazgos clínicos que no fueron detectados en los estudios diagnósticos previos a la exploración.

Estudios diagnósticos. Los médicos dependen cada vez más de innumerables estudios de laboratorio, para dilucidar problemas clínicos. Sin embargo, no se debe considerar que el cúmulo de datos de laboratorio exima al médico de la responsabilidad de una observación y estudio cuidadosos del paciente. También es esencial tener en cuenta las limitaciones de tales pruebas. Debido a su carácter impersonal, complejidad y precisión aparente, a menudo adquieren un halo de autoridad con independencia de su propia fiabilidad, de los errores humanos de quienes los realizan e interpretan y de las deficiencias de los instrumentos utilizados. Los médicos deben, además, ponderar los riesgos y gastos que derivan de las pruebas de laboratorio que prescriben, en relación con la información que probablemente proporcionen.

Las pruebas de laboratorio no se suelen realizar de manera individual. En vez de ello, generalmente se realizan en "series" de diversas combinaciones de pruebas analíticas que son muy útiles. Por ejemplo, pueden proporcionar la clave para síntomas inespecíficos como debilidad generalizada y fatiga, al mostrar anomalías en la función hepática, lo que sugiere el diagnóstico de hepatopatía crónica. En ocasiones, basta un solo dato anormal, como puede ser la existencia de concentraciones elevadas de calcio sérico, para indicar la presencia de enfermedades determinadas, como el hiperparatiroidismo o una neoplasia oculta.

Puede ser útil el empleo juicioso de métodos de cribado como la medición del colesterol/lipoproteína de baja densidad. En una sola muestra a un precio relativamente barato se pueden hacer valoraciones de laboratorio cómodamente. Las pruebas de detección sistemática son más útiles cuando su objetivo es el descubrimiento de enfermedades o trastornos frecuentes en los que el resultado de la prueba da la pauta para la realización de otras pruebas o intervenciones útiles cuyo costo es mucho más elevado. Por un lado, las mediciones bioquímicas, junto con los estudios sencillos de laboratorio, como el hemograma completo, el análisis de orina y la tasa de eritrosedimentación, a menudo proporcionan indicios para detectar la presencia de una entidad patológica. Por el otro lado, es necesario que el médico aprenda a valorar que a veces existen anomalías detectadas por las pruebas de detección sistemática que no indican necesariamente la existencia de una enfermedad importante. No existe nada más costoso e improductivo que realizar estudios ulteriores basados tan sólo en la detección por el laboratorio, de una anomalía aislada en alguien que, por lo demás, está sano. Entre las más de 40 pruebas que se aplican de manera sistemática a los pacientes suele haber una o dos que tienen valores discretamente anormales. Si no se sospecha una alteración subyacente, se procederá, por lo general, a repetir la prueba con el fin de cerciorarse de que en la detección de tal anomalía no ha habido algún error de laboratorio. En caso de confirmarse la anomalía, es importante considerar su posible significado en el contexto del cuadro que presenta el paciente y de los resultados de las demás pruebas.

Una de las áreas de la medicina en que se han sucedido progresos rápidos es la de los estudios imagenológicos, que poseen ahora mayor sensibilidad y especificidad técnica; con ellos se obtiene información anatómica extraordinariamente precisa que puede ser fundamental para las decisiones clínicas. La ecografía, diversos gammagramas con isótopos, tomografía por computadora (*computed tomography*, CT), imágenes por resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI) y la tomografía de emisión positrónica han sido beneficiosas porque han sustituido a técnicas viejas más penetrantes y han ensanchado las posibilidades diagnósticas. Ante su capacidad innegable y la rapidez con la que se puede confirmar un diagnóstico, el médico puede ceder a la tentación de ordenar una "serie" de estudios de ese tipo. Todo médico sabe de situaciones en las que después de estudios imagenológicos se obtuvieron datos que llevaron finalmente a la detección de un problema inesperado. Sin embargo, los pacientes deben soportar la práctica de tales estudios y es grande el gasto cuando se aplican métodos innecesarios. El médico hábil debe saber la forma de utilizar con juicio y parquedad estos recursos diagnósticos esclarecedores, y plantearse la interrogante de si sus resultados modificarán el tratamiento y redundarán en beneficios para el enfermo.

PRINCIPIOS DE ASISTENCIA MÉDICA

Medicina basada en evidencias (científico-estadística). La medicina de esta índole se basa en el concepto de que las decisiones clínicas se apoyen formalmente en datos, de preferencia los obtenidos de investigaciones comparativas, aleatorizadas y prospectivas en seres humanos; ello se diferencia netamente de la experiencia ocasional, a menudo plagada de errores sistemáticos. Los médicos expertos pueden recibir la influencia de encuentros recientes con pacientes escogidos, salvo que conozcan en detalle la importancia de utilizar estudios de mayor tamaño y objetividad para fundar sus decisiones. La medicina científico-estadística ha asumido importancia cada vez mayor en la práctica diaria de la profesión y ello ha hecho que se publiquen diversas directrices para la práctica.

Directrices para la práctica. Las organizaciones profesionales y las oficiales están elaborando directrices para la práctica que faciliten a los médicos y otro personal asistencial tomar decisiones diagnósticas y terapéuticas que se basen en pruebas de ambos tipos, que su eficacia sea proporcional a su costo, y que se adapten de modo adecuado a un paciente y una situación clínica particular. Al ampliar el número de datos médicos, las directrices pueden servir de marco útil para tratar individuos con entidades o síntomas particulares. Pueden proteger a los enfermos, en particular a los que no reciben beneficios asistenciales adecuados, de que se les brinde atención de mala calidad. Las directrices también protegen a personal meticuloso y consciente contra demandas inadecuadas y negligencia profesional, y a la sociedad, de los costos excesivos que conlleva el abuso de recursos clínicos. Sin embargo, las directrices para la práctica clínica tienen algunos inconvenientes y uno de ellos es simplificar excesivamente las complejidades de la medicina. Además, algunos grupos de profesionistas con perspectivas diferentes pueden plantear recomendaciones divergentes sobre aspectos básicos, como la necesidad de practicar periódicamente sigmoidoscopia en personas en la etapa media de la vida. Por último, las directrices no toman en consideración (ni cabe que lo hagan) la singularidad de cada persona y la de su enfermedad. El gran problema para el médico es integrar dentro de la práctica clínica las recomendaciones útiles brindadas por expertos sin aceptarlas a ciegas ni ser limitados de modo inapropiado por ellas.

Decisiones médicas. La decisión médica es responsabilidad importante del profesional y surge en cualquier etapa de la evolución diagnóstica y terapéutica. Entraña la solicitud para que se practiquen más estudios, peticiones de consulta y decisiones sobre el tratamiento y el pronóstico. Obliga a tener un conocimiento profundo de la fisiopatología y la evolución intrínseca o natural de la enfermedad. Como ya fue descrito, la toma de decisiones clínicas debe basarse en datos científico-estadísticos, de tal manera que los pacientes obtengan el beneficio pleno de ese tipo de conocimientos que adquieren los médicos. Plantear un diagnóstico diferencial, además de obligar a contar con una base amplia de datos, requiere de la capacidad de valorar las probabilidades relativas de que surjan algunas enfermedades. La aplicación del método científico, que incluya planteamiento de hipótesis y reunión de datos, es esencial en la tarea de aceptar o rechazar un diagnóstico particular. El análisis de los diagnósticos diferenciales es una situación reiterativa. Conforme se acumulan nuevos datos o resultados de estudios, el número de cuadros patológicos por considerar puede disminuir o ampliarse de modo apropiado.

A pesar de la importancia de la medicina basada en evidencias, gran parte de las decisiones clínicas se basan en el buen criterio del médico, proceso que es difícil de cuantificar o incluso cualificar. El facultativo debe aplicar sus conocimientos y experiencia como una base para "comparar" factores conocidos, junto con las incertidumbres inevitables y la necesidad de usar juicio intelectual firme; es particularmente importante cuando no se cuenta con una base de pruebas de gran peso. Algunos métodos cuantitativos pueden ser de enorme utilidad para sintetizar la información publicada, incluidos métodos diagnósticos, teorema de Bayes y modelos estadísticos multivariados. Los *métodos diagnósticos* disminuyen la incertidumbre respecto al diagnóstico o el pronóstico en una persona particular y auxilian al médico a seleccionar el mejor tratamiento para la enfermedad. La serie de métodos diagnósticos complementa los datos de la anamnesis y de la exploración física. La precisión o exactitud de un estudio o prueba particular se valora al conocer su sensibilidad (cifra de resultados positivos verdaderos) y especificidad (cifra de resultados negativos verdaderos), y también el valor predictivo que tienen los resultados positivos o negativos. El *teorema de Bayes* utiliza información sobre la sensibilidad y especificidad de cada prueba o estudio, junto con la probabilidad del diagnóstico antes de practicar dicha prueba, para determinar matemáticamente la probabilidad del diagnóstico, después de realizada la prueba. Los problemas clínicos más complejos se pueden abordar con los *modelos estadísticos multivariados*, que generan información muy precisa, incluso si factores múltiples actúan de manera individual o conjunta para modificar el riesgo de que surja la enfermedad, su evolución o respuesta al tratamiento. Algunos estudios que compararon los "resultados" de los modelos estadísticos con los de los clínicos expertos, han señalado que su exactitud es equivalente, aunque los modelos tienden

a ser más congruentes y constantes. Los modelos multivariados pueden ser particularmente útiles para clínicos con poca experiencia. **Consúltese el capítulo 3 para un comentario más detallado de la toma de decisiones en la medicina clínica.**

Registros electrónicos. La dependencia cada vez mayor de computadoras y la fuerza de la tecnología de la información han asumido una importancia creciente en la medicina. Ya es costumbre que muchos datos que envía el laboratorio lo haga a través de computadoras. Muchos centros clínicos poseen registros electrónicos, entrada computadorizada de órdenes y rastreo de fármacos por códigos de barras. Algunos de los sistemas son interactuantes y nos recuerdan o advierten anticipadamente de posibles errores médicos. En muchos sentidos el sistema asistencial ha quedado un poco atrás de otras industrias en la adopción de tecnología de información. Los registros electrónicos tienen la enorme capacidad de brindar acceso rápido a la información clínica, estudios imagenológicos, resultados de laboratorio y fármacos. La información mencionada es utilísima en los intentos constantes de mejorar la calidad y la seguridad del paciente. En circunstancias óptimas los registros deben ser transferidos fácilmente a todo el sistema asistencial y así contar con un acceso fiable a datos e información de anamnesis relevantes. Sin embargo, limitaciones tecnológicas y problemas de confidencialidad y costos siguen frenando la utilización generalizada de registros electrónicos en muchas situaciones clínicas. También hay que destacar que la tecnología mencionada es simplemente un instrumento y nunca sustituirá a las decisiones que son la tarea óptima del médico. En este sentido, aún representan el mejor método para las decisiones en la práctica diaria los conocimientos clínicos y de las necesidades del enfermo.

Evaluación de resultados. Los médicos generalmente utilizan parámetros *objetivos* y fácilmente mensurables para juzgar el resultado de una intervención terapéutica. Por ejemplo, ciertos hallazgos de la exploración física y analíticos como la presión arterial, el (libre) tránsito de una arteria coronaria en la angiografía o el tamaño de una tumoración en una exploración radiológica, pueden proporcionar una información muy importante. Sin embargo, los pacientes suelen buscar atención médica por razones *subjetivas*; desean aliviar el dolor, conservar o recuperar su función y disfrutar de una vida feliz. Los componentes del estado de salud o de la calidad de vida del paciente pueden incluir el bienestar corporal, la capacidad para la actividad física, el funcionalismo personal y profesional, la función sexual, la función intelectual y la percepción global de la salud. Cada una de estas importantes áreas puede evaluarse por medio de entrevistas estructuradas o cuestionarios diseñados para tal efecto. Estas valoraciones también proporcionan parámetros útiles para que el médico pueda juzgar el punto de vista subjetivo del paciente de su incapacidad y de la respuesta al tratamiento, en particular en las enfermedades crónicas. La práctica de la medicina exige considerar e integrar los resultados objetivos y subjetivos.

Aspectos de salud y enfermedad propias de mujeres. Los estudios epidemiológicos y clínicos hechos en épocas pasadas se orientaron más bien a varones, pero otros más recientes han incluido más mujeres, y algunos como la llamada *Women's Health Initiative* se han ocupado exclusivamente de los problemas de este sector de la población. Se advierten diferencias significativas de género en padecimientos. Queda mucho por aprender al respecto y los estudios presentes y futuros deben ampliar el conocimiento de los mecanismos de las diferencias genéricas en la evolución y culminación de algunas enfermedades. **Para un comentario más completo del tema, consúltese el capítulo 6.**

Atención de ancianos. En decenios recientes ha aumentado sobremanera la proporción relativa de los ancianos en las poblaciones de países desarrollados, tendencia que no cesará. En este sentido, las necesidades asistenciales de la población cada vez mayor de ancianos influirán enormemente en la práctica clínica. El médico debe conocer y advertir la disminución de la reserva fisiológica que conlleva el envejecimiento; las respuestas menos eficaces de los ancianos a vacunas como la de la influenza; las reacciones diferentes de ellos a enfermedades frecuentes y trastornos que aparecen comúnmente con el envejecimiento, como depresión, demencia senil, debilidad, incontinencia urinaria y fracturas. **Para un comentario más completo de este tema, consúltese el capítulo 9.**

Errores en el suministro de servicios de salud. Un informe del *Institute of Medicine* recomendaba que, si bien "errar es humano", debía elaborarse un programa ambicioso para disminuir la frecuencia de errores médicos y mejorar la seguridad del paciente, al elaborar y realizar cambios fundamentales en los sistemas asistenciales. Se observan reacciones adversas a fármacos en por lo menos 5% de los pacientes hospitalizados, y su incidencia aumenta cuando se usa un gran número de medicamentos. Al margen de la situación clínica, es responsabilidad del médico administrar con prudencia las poderosas medidas terapéuticas, teniendo en cuenta sus efectos, riesgos potenciales y costos. También es responsabilidad de los hospitales y organizaciones asistenciales crear sistemas que disminuyan los riesgos y garanticen seguridad e inocuidad para el paciente. Los errores en el uso de medicamentos disminuyen con el empleo de sistemas de prescripción que eliminen las interpretaciones erróneas de órdenes escritas. Se pueden reducir al máximo las complicaciones de las infecciones nosocomiales si se practican sistemas de control de infecciones, protocolos de lavado de manos y supervisión cuidadosa del empleo de antibióticos.

La participación del médico en la obtención del consentimiento informado. Los principios fundamentales de la ética médica obligan al médico a procurar los mejores intereses del paciente y respetar su autonomía. La situación anterior se aplica en particular en el caso del consentimiento informado. Muchos enfermos tienen sólo escasos conocimientos médicos y deben depender del facultativo, de manera que regresan en busca de consejos. Éste debe respetar la autonomía de su enfermo y comentar en detalle las alternativas de la asistencia y sus peligros, beneficios y consecuencias posibles, de cada una de ellas.

Se necesita que el paciente firme una hoja de aceptación, en lo que se refiere a casi todos los métodos diagnósticos y terapéuticos. En tales casos adquiere importancia particular que entienda con toda claridad los riesgos y beneficios de los procedimientos; es tal el fundamento del *consentimiento informado.* El médico tiene el deber de explicar todo lo referente a las técnicas en un lenguaje claro y comprensible y corroborar que el paciente entiende la naturaleza de tales técnicas y los riesgos y beneficios que las acompañan. Las explicaciones de este tipo pueden aplacar el temor a lo desconocido, elemento inherente en cualquier hospitalización.

Enfermedad incurable y muerte. Ningún problema es tan penoso como el de alguien afectado por una enfermedad incurable, especialmente cuando pronto sucederá su muerte. ¿Qué se puede decir al paciente y a su familia? ¿Qué medidas deben tomarse para prolongar la vida del enfermo? ¿Qué hacer para mantener su calidad de vida?

Aunque algunas personas piensen lo contrario, no existe alguna norma férrea que obligue al médico a decir inmediatamente "todo" al paciente, ni aun en el caso de que se trate de un adulto con importantes responsabilidades familiares. La información que se debe proporcionar dependerá de la capacidad individual para enfrentarse a una muerte inminente; a menudo, esta capacidad crece con el tiempo y, en la medida de lo posible, la mejor estrategia será no revelar la verdad de una sola vez, sino de manera gradual. El médico perspicaz y perceptivo suele dejarse guiar por el conocimiento de lo que el paciente quiere saber y del momento en que desea saberlo. En esta decisión se han de incluir las creencias religiosas del individuo. El paciente ha de tener la oportunidad de conversar con el médico y hacerle preguntas. Para el enfermo es más fácil compartir con su médico sus sentimientos respecto a la muerte, ya que es probable que éste sea más objetivo y menos emotivo que los miembros de su familia. William Osler escribió: "Una cosa es cierta, no debes ser aquel que, poniéndose el birrete negro, asume la función de juez y quita la esperanza a cualquier paciente." Incluso cuando el paciente pregunta directamente "Doctor: ¿moriré pronto?", el médico debe hacer el intento de establecer si pretende recabar información o necesita consuelo. La mayoría coincide en que sólo una comunicación sincera entre el paciente y el médico puede aclarar tales dudas y guiar al médico sobre lo que debe decir y la manera de hacerlo.

El médico debe proporcionar al enfermo, o procurar que alguien lo haga, apoyos emocional, físico y espiritual, y debe ser compasivo, paciente y sincero. Se gana mucho dando una palmada en el hombro. Se procurará evitar el dolor, mantener la dignidad humana e impedir que el paciente quede aislado de su familia. Estas dos últimas recomendaciones, en particular, suelen descuidarse en los hospitales, donde el empleo de aparatos para mantener la vida anula la atención al individuo y hacen que el personal sanitario se centre exclusivamente en la enfermedad que amenaza su vida. En el contexto de una enfermedad terminal, el objetivo de la medicina debe ser el de *asistir* más que el de *curar*, en el sentido más amplio del término. Al ofrecer asistencia al paciente que está muriendo, el médico debe estar preparado para proporcionar información a los familiares, así como aliviar su aflicción y a veces sus sentimientos de culpabilidad. Es importante que el médico sea capaz de consolar

a la familia y de transmitirle que se hizo todo lo posible para salvar al paciente. **En el capítulo 11 se ofrece una exposición más completa de la atención del enfermo terminal.**

RELACIÓN PACIENTE-MÉDICO

> *Nunca se insistirá demasiado en la trascendencia de la relación personal que prive entre el médico y su paciente, porque un número extraordinariamente grande de situaciones diagnósticas y terapéuticas dependen directamente de ella. Una de las cualidades esenciales del clínico es su interés por la humanidad* ***pues el secreto de la atención reside en satisfacer las necesidades del enfermo****.*
>
> –Francis W. Peabody, 1881-1927

El médico tendrá siempre presente que un paciente es un ser humano individual, con problemas que trascienden mucho más allá de sus síntomas físicos. No son "casos" ni "admisiones" ni "enfermedades". El aspecto anterior asume importancia particular en esta época de alta tecnología en la medicina clínica. Muchos enfermos tienen ansiedad y miedo. El médico debe despertar confianza y tranquilizar verbalmente, pero nunca será arrogante. La actitud seria y profesional, junto con la franqueza y el calor humano, aplacan enormemente la ansiedad y alientan al paciente a compartir todos los aspectos de su vida pasada. Sea cual sea la actitud del enfermo, el médico debe pensar en el entorno en el cual surgió la enfermedad, es decir, en términos del propio paciente y también del medio familiar, social y cultural. La relación ideal médico-paciente se basa en el conocimiento íntimo de la persona, en la confianza mutua y en la capacidad de comunicación.

La dicotomía de la medicina interna dentro y fuera de los hospitales. El entorno hospitalario se ha transformado impresionantemente en los últimos decenios. En fecha reciente han evolucionado los departamentos de urgencia y de medicina intensiva para identificar y tratar a los sujetos en estado crítico y con ello algunos han podido sobrevivir enfermedades que eran mortales. Hay una presión cada vez mayor para acortar la permanencia dentro del hospital y tratar enfermedades complejas en el entorno ambulatorio. En tal transición han intervenido los intentos de disminuir costos y también la posibilidad de utilizar nuevas tecnologías extrahospitalarias, como serían las de imagenología y catéteres para goteo percutáneo para administrar durante largos lapsos antibióticos o soluciones nutricionales, y por datos de que los resultados mejoran si se lleva al mínimo el tiempo que dure el paciente en el hospital. En la actualidad los nosocomios están estructurados para incluir múltiples niveles de atención, como serían el departamento de urgencias, salas para cirugía menor, unidades de observación "de una noche", unidades de cuidados intensivos y otras de atención paliativa, además de los pabellones tradicionales con camas clínicas. La consecuencia de dicha diferenciación ha sido el surgimiento de nuevas especialidades como la medicina de urgencia, los intensivistas, los "hospitalistas" y los cuidados en la fase terminal. Sin embargo, los sistemas mencionados suelen incluir "transferencias" desde la sección ambulatoria a la intrahospitalaria, de la unidad de cuidados intensivos a pabellón de medicina general, y del hospital al departamento ambulatorio. Sin duda, uno de los problemas más importantes de la medicina interna es la continuidad de la atención y del flujo de información durante dichas transiciones, que ponen en peligro la tradicional relación personal entre el paciente y su médico. En el entorno actual, la interacción mencionada ha sido sustituida por grupos de médicos, especialistas y otros profesionales asistenciales. El paciente se beneficia enormemente de la colaboración eficaz entre diversos profesionales asistenciales; sin embargo *es obligación del médico general o principal que atiende al paciente brindar orientación integrada, durante toda la enfermedad.* Para cumplir con esta necesidad, el médico primario o general debe conocer a detalle técnicas, experiencia y objetivo de los especialistas y profesionales afines. El médico primario o general debe asegurar que el paciente obtendrá beneficios de los progresos científicos y de la experiencia de especialistas, en caso de ser necesarios y aun así, es suya la responsabilidad de las decisiones trascendentes en el diagnóstico y el tratamiento.

Apreciación de la experiencia que tuvo el paciente en el hospital. El hospital es una institución cuyo entorno intimida a muchas personas. El sujeto hospitalizado queda dentro de un medio lleno de corrientes de aire, botones y luces muy intensas; su cuerpo es invadido por tubos y alambres y es "acosado" por los integrantes del personal como son enfermeras, sus ayudantes, asistentes de médicos, trabajadoras sociales, tecnólogos, fisioterapeutas, estudiantes de medicina, personal burocrático, los médicos personales y consultores y otros más. Se le transporta a laboratorios especiales e instalaciones imagenológicas llenas de luces parpadeantes, ruidos raros y personal desconocido; puede quedar sin atención alguna durante periodos; a veces tiene que compartir una estancia con otros pacientes con sus propios problemas. No es raro que el paciente pudiera perder el sentido de la realidad. Es importante que el médico valore la experiencia desde la perspectiva del paciente y haga un intento de fomentar una relación personal sólida con él para así orientarlo durante tal "experiencia" y hacer más tolerable una situación agobiante.

Tendencias en la asistencia clínica: obstáculos para el médico humanista. En la práctica asistencial diversas tendencias pueden hacer que la atención se vuelva impersonal. Ellas, de las cuales han sido mencionadas algunas, incluyen: 1) intentos decididos para aplacar los costos cada vez mayores de la asistencia; 2) el número creciente de programas de contención de costos que tienen esa finalidad, pero en los que el paciente puede tener poca oportunidad para escoger un médico o acudir a él en forma constante; 3) depender cada vez más de progresos tecnológicos y computarización para muchos aspectos del diagnóstico y el tratamiento; 4) la necesidad de que participen innumerables médicos en la atención de muchos enfermos en grave estado, y 5) un número cada vez mayor de demandas por negligencia, algunas de las cuales pueden ser justificables, a causa de errores médicos, pero otras pueden traducir una "esperanza ilusoria" por parte de muchos pacientes de que se curen de su enfermedad o que no surjan complicaciones en el curso de padecimientos o métodos complejos.

Los cambios mencionados en el sistema clínico hacen que un objetivo muy difícil de alcanzar para los médicos sea conservar los aspectos *humanos* de la asistencia médica. En Estados Unidos, el *American Board of Internal Medicine*, junto con el *American College of Physicians-American Society of Internal Medicine* y la *European Federation of Internal Medicine*, han publicado un *Charter on Medical Professionalism* que destaca los tres principios principales que los médicos deben cumplir con la sociedad: 1) la prioridad del bienestar del paciente, 2) la autonomía del enfermo y 3) la justicia social. Las cualidades humanistas del médico deben incluir integridad, respeto y altruismo **(fig. 1-1)**. Algunas de las características del médico humanitario son su disponibilidad constante, la expresión de su interés sincero, la voluntad de dedicar tiempo para explicar todos los aspectos de la enfermedad y una actitud acrítica y sin prejuicios al atender a personas de diferentes culturas, modos de vida, actitudes y valores. En ocasiones muchos médicos se enfrentan a enfermos que despiertan intensas reacciones emocionales negativas o positivas. El facultativo debe estar muy consciente de sus propias reacciones hacia estos sujetos y situaciones, y vigilar en forma constante y controlar "cognitivamente" su comportamiento para que la motivación principal de sus actos siempre sean los mejores intereses del paciente.

Un aspecto importante de la asistencia comprende la apreciación de la "calidad de vida" de cada enfermo, que es una evaluación subjetiva de los puntos a los que cada paciente concede el máximo valor. La evaluación en cuestión obliga a tener un conocimiento detallado y a veces muy personal del paciente, que se obtiene más bien por conversaciones deliberadas, calmadas y a menudo

FIGURA 1-1. Ceremonia típica de graduación en una escuela en que los estudiantes son iniciados en las responsabilidades de la atención de pacientes. (*Por cortesía de The University of Texas Health Science Center en San Antonio.*)

repetitivas. Cualquier apresuramiento entorpecerá tales interacciones, pero no debe disminuir la importancia de entender y satisfacer las prioridades de cada enfermo.

EL MÉDICO DEL SIGLO XXI: EXPANSIÓN DE FRONTERAS

La era de la genómica. En la primavera de 2003 se anunció oficialmente la integración completa de las secuencias del genoma de los seres humanos y así comenzó la llamada era genómica. Sin embargo, incluso antes de tal progreso trascendental, la práctica de la medicina había evolucionado como consecuencia de los conocimientos obtenidos del análisis del genoma humano y también de genomas de otros microbios, cuyas secuencias genéticas se pudieron conocer ampliamente como resultado de los extraordinarios avances en las técnicas de la secuenciación y la informática. Ejemplos de esto último incluyen la identificación de un nuevo coronavirus como el agente etiológico del síndrome respiratorio agudo grave (*severe acute respiratory syndrome*, SARS), conocido mejor como neumonía atípica asiática, y el rastreo de la evolución de un virus aviario de influenza que podría causar una pandemia. En la actualidad se utilizan perfiles de expresión génica para orientar la terapéutica y conocer el pronóstico de diversas enfermedades; el empleo de la genotipificación constituye una nueva forma de evaluar el peligro de algunas enfermedades y también la variación de la respuesta a diversos fármacos; los médicos han conocido mejor la participación de algunos genes como causa de algunos trastornos comunes como la obesidad y las alergias. A pesar de tales progresos, apenas se comienza a entender y a utilizar las complejidades de la genómica en el diagnóstico, la prevención y el tratamiento de enfermedades. La tarea se complica por el hecho de que los fenotipos suelen depender no solamente de genes, sino de la interrelación de factores genéticos y ambientales. Apenas se comienzan a aprovechar las posibilidades que brinda la genómica en la práctica de la medicina.

La rapidez con que se han sucedido tales progresos pudiera abrumar al médico en su práctica diaria. Sin embargo, él tiene una tarea importante para asegurar que se apliquen estas tecnologías poderosas y fuentes de nueva información, con sensibilidad e inteligencia al paciente. Dado que la genómica es un campo en evolución rápida, los médicos y profesionales asistenciales deben seguir preparándose para aplicar los nuevos datos en beneficio de la salud y el bienestar de sus enfermos. La práctica de métodos genéticos necesita un consejo inteligente basado en el conocimiento de la utilidad y las limitaciones de las pruebas y las consecuencias que tienen sus resultados en personas específicas. **Véase en el capítulo 64 un comentario más completo del empleo de las pruebas genéticas.**

Globalización de la medicina. Es importante que los médicos tengan conocimientos de enfermedades y servicios asistenciales de sitios distintos de la localidad en que viven. Los viajes internacionales tienen importancia en la propagación de enfermedades, y a veces trastornos que son endémicos en algunas regiones aparecen en otras después que la persona viajó y volvió de ellas. Los pacientes tienen acceso más amplio a experiencias particulares o estudios clínicos en centros médicos distantes y el costo del viaje puede ser rebasado por la calidad de la atención en ellos. El Internet ha transformado la transferencia de información médica mundial, así como otros factores que influyen en los aspectos globales de la medicina; dicho cambio se ha acompañado de la transferencia de información técnica por la telemedicina o la consulta internacional con imágenes radiológicas y muestras patológicas. **Para un comentario más amplio de los aspectos de la globalización, consúltese el capítulo 2.**

Medicina por Internet. En forma global se podría decir que el Internet ha tenido un efecto positivo en la práctica de la medicina, porque los médicos y los pacientes a través de computadoras personales pueden contar casi instantáneamente, en cualquier momento y punto del mundo, con amplísima información. El medio en cuestión tiene un enorme potencial para suministrar información actualizada, directrices de la práctica, conferencias y actualización, contenido de revistas, libros (incluido éste) y comunicación directa con otros médicos y especialistas y por ello se expanden la profundidad y la amplitud de la información que llega al facultativo en cuanto al diagnóstico y la atención de pacientes. En la actualidad se puede tener acceso a muchas de las revistas médicas y contar así con una fuente rápida e integral de información. Tal medio también disminuye el "retraso" informático a que están expuestos médicos y personal asistencial en áreas remotas del mundo, porque los pone en contacto directo e instantáneo con los últimos progresos en la atención médica.

Los enfermos también recurren al Internet con frecuencia cada vez mayor para obtener información de su enfermedad y tratamientos y ponerse en relación con grupos de apoyo. Cada vez más los médicos tienen la posibilidad de atender a individuos que llegan a ellos con información detallada de su enfermedad. En esta situación hay un "estímulo" positivo para que el facultativo esté actualizado y sirve como un "coordinador" para que los pacientes se adentren a esta fuente, al parecer inagotable, de información.

Un inconveniente de gran importancia es que en la red se publica prácticamente todo, esquivando fácilmente el proceso de revisión por expertos que es un requisito esencial para la calidad de las publicaciones. Los médicos y pacientes que buscan información en Internet deben ser conscientes de este peligro. A pesar de dicha limitación, el uso adecuado de este medio está revolucionando el acceso a la información por parte de los médicos y pacientes y en este sentido es un gran beneficio con el que no contaban nuestros predecesores.

Expectativas públicas y responsabilidad. En los últimos decenios se ha ampliado enormemente el nivel de conocimientos y complejidad sobre aspectos sanitarios que posee el público en general. Como consecuencia, se han impuesto mayores expectativas al sistema asistencial, en términos generales, y a los médicos en particular. Se espera que éstos tengan conocimientos completos y actuales en todos los campos en evolución rápida (*ciencia* de la medicina) sin olvidar las necesidades peculiares de cada paciente (*arte* de la medicina). Por ello los médicos son responsables no sólo de los aspectos técnicos de su tarea, sino también de la satisfacción que obtiene el paciente con la asistencia y sus costos.

En muchas partes del mundo hay una exigencia creciente para que los médicos se responsabilicen de la forma en que ejercen la medicina mediante el cumplimiento de ciertos estándares prescritos por los gobiernos federal y estatal. La hospitalización de los pacientes cuyo costo de asistencia es reembolsado por el gobierno y por otros pagadores (como sistemas de seguros) se revisa de manera sistemática. Por tanto, el médico debe justificar la causa y la duración de la hospitalización del paciente cuando éstas se salen del "promedio". La autorización del reembolso o pago está basada en la documentación de la naturaleza y complejidad de la enfermedad, como la reflejan los elementos de la anamnesis y la exploración física. Ha surgido un movimiento cada vez más activo de "pago por rendimiento" que busca vincular los pagos con la calidad de la atención. El movimiento tiene como meta mejorar los estándares de la atención y frenar los costos cada vez más altos. Además, los médicos deben aportar pruebas de que conservan su competencia profesional mediante programas obligatorios de formación continua, auditorías de las historias clínicas de los pacientes, mantenimiento de la certificación o renovación de su título.

Ética médica y nuevas tecnologías. La rapidez de los progresos tecnológicos ha tenido trascendencia extraordinaria en las aplicaciones médicas, mucho más allá de sus objetivos tradicionales de evitar, tratar y curar enfermedades. Aspectos como la clonación, la bioingeniería, la geneterapia, las "interfases" de humanos/computadoras, la nanotecnología y fármacos elaborados sintéticamente o de "diseño" tienen la posibilidad de modificar predisposiciones hereditarias en la génesis de enfermedades, escoger las características deseadas en embriones, incrementar el rendimiento "normal" de humanos, sustituir tejidos enfermos y prolongar sustancialmente la vida. Los médicos, por su preparación intrínseca, tienen la responsabilidad de orientar en el debate sobre el empleo adecuado de tales factores y los límites que hay que imponer a estas técnicas nuevas.

El médico como estudiante perpetuo. Desde el momento en que se gradúa el facultativo de la escuela de medicina, se percata que deberá ser un "eterno estudiante" y que es inacabable el abanico de sus conocimientos y experiencias. El concepto anterior unas veces provoca hilaridad, otras angustia. La primera porque será necesario ampliar siempre los conocimientos que se apliquen a los pacientes; la segunda porque el facultativo se percata que nunca podrá saber lo que quiere o necesita. En el mejor de los casos, él se encargará de transformar esta idea en voluntad para seguir mejorando su perfil profesional y materializar sus potencialidades como profesional. En este sentido tiene la responsabilidad de ampliar siempre sus conocimientos por medio de la lectura, conferencias y cursos y consultar a sus colegas y el Internet. Al médico saturado de actividades se le dificultará dicha tarea; sin embargo, es una obligación la enseñanza continua como parte integral de la carrera y también se le dará máxima prioridad.

Investigación, docencia y práctica de la medicina. El título de *doctor* procede de la palabra latina *docere*, que significa "enseñar" y, por tanto, el médico debe compartir información y conocimientos con los colegas, los estudiantes de medicina y profesionales de ramas afines y con sus pacientes. La práctica de la medicina depende de la suma total de conocimientos que, a su vez, se basa en

una cadena interminable de descubrimientos científicos, observaciones clínicas, análisis e interpretaciones. Los progresos de la medicina se deben a la obtención de nuevos datos a través de la investigación y los avances obtenidos en el tratamiento médico obligan a transmitir dicha información. Una responsabilidad cada vez más amplia hacia la sociedad justifica la petición del médico a los enfermos para que participen en investigaciones clínicas éticas y debidamente aprobadas, siempre que no impliquen riesgos, incomodidades o inconvenientes. Por otra parte, los médicos dedicados a la investigación clínica deben estar muy conscientes de los posibles choques de intereses entre sus objetivos profesionales y su obligación con el paciente como individuo; siempre se concederá prioridad a los mejores intereses de los pacientes.

La ambición de todos los médicos es arrancar a la Naturaleza los secretos que han desconcertado a los filósofos de todos los tiempos; rastrear hasta sus orígenes las causas de las enfermedades, y correlacionar los grandes cúmulos de conocimientos que pudieran aplicarse en forma inmediata para evitar y curar enfermedades.

William Osler, 1849-1919

LECTURAS ADICIONALES

Blank L et al: Medical professionalism in the new millennium: A physician charter 15 months later. Ann Intern Med 138:839, 2003

Council on Graduate Medical Education: *Thirteenth Report: Physician Education for a Changing Health Care Environment.* US Department of Health and Human Services, March 1999

Guttmacher AE, Collins FS: Welcome to the genomic era. N Engl J Med 349:996, 2003

Ludmerer KM, Johns MME: Reforming graduate medical education. JAMA 294:1083, 2005

Straus SE et al: Teaching evidence-based medicine skills can change practice in a community hospital. J Gen Intern Med 20:340, 2005

2 Aspectos mundiales de la medicina

Jim Yong Kim, Paul Farmer

ASPECTOS RELEVANTES DE LA SALUD MUNDIAL (GLOBAL)

La salud a nivel mundial no es una disciplina, sino más bien un conjunto de problemas. Cualquier revisión aislada, lo único que haría es enumerar los problemas principales que surgen al aplicar la medicina basada en evidencias en entornos de enorme pobreza, o en el ámbito internacional. En el presente capítulo los autores señalan los principales organismos internacionales que se ocupan de los problemas mencionados; identifican las barreras más notables que se oponen a la mejoría de la salud de personas que hasta la fecha no han tenido acceso a la medicina moderna, en ningún sentido, y resumen información poblacional en cuanto a los problemas sanitarios que enfrentan los pobres. Exploran problemas específicos, en particular SIDA (cap. 182), aunque también se ocupan de la tuberculosis (TB, cap. 158), el paludismo (cap. 203), el síndrome respiratorio agudo grave ([*severe acute respiratory syndrome,* SARS]; cap. 179) y algunas enfermedades básicas no transmisibles, para enfocar con mayor nitidez los comentarios sobre las barreras que entorpecen la profilaxia, diagnóstico y atención, así como las formas de superarlas. Como paso siguiente, se dedica un espacio a la equidad en salud mundial y se mencionan nociones de justicia social que alguna vez fueron el cimiento de la salud pública internacional, pero que en los últimos decenios han sido dejadas de lado. El siguiente aspecto por tratar sería reconocer la importancia del análisis de eficacia en razón del costo, vinculada con datos pecuniarios a nivel nacional, y al mismo tiempo se destaca la necesidad de exponer las diferencias entre el riesgo de enfermedades y el acceso a la atención médica.

HISTORIA DE LAS INSTITUCIONES ENCARGADAS DE SALUD A NIVEL MUNDIAL

Desde tiempos inmemorables ha habido gran preocupación por problemas sanitarios internacionales, desde las epidemias de peste negra y pandemias de otra índole. Antes de que se planteara la teoría de los gérmenes, cuando se comenzó a entender que las enfermedades epidémicas eran consecuencia del ataque de microbios y no de la acción de "miasmas" o la ira de los dioses, las principales respuestas sociales a dichas epidemias incluían acusaciones del problema a algún grupo humano a quien se responsabilizaba de propagar la enfermedad. En la colonización del continente americano, abundaban creencias inexactas e ineficaces que originaron brotes catastróficos de enfermedades transmisibles en las poblaciones indígenas, criterios que no desaparecieron durante las pandemias de cólera ulteriores. Muchos historiadores señalan que el año en que comenzó el concepto de salud pública y epidemiología moderna fue en 1851, cuando el Dr. John Snow, después de identificar el vínculo entre los brotes de cólera en Londres y las fuentes de abastecimiento de agua utilizadas por la población afectada, eliminó el mango de la bomba de Broad Street. Con ello atajó la epidemia de cólera, pero tendrían que transcurrir más años para que se conociera la causa de la enfermedad.

Se necesitaron conocimientos apropiados de las causas para que naciera la epidemiología y también los intentos de aplicar medidas de salud pública, más allá de los límites administrativos; por consiguiente, sin consenso alguno en las causas y las definiciones de casos, no hubiera habido modelos sólidos de valoración para basar la evaluación de la "carga" o ataque de la enfermedad, o de intervenciones eficaces. Los años finales del siglo XIX fueron testigos del nacimiento y expansión rápidas de la microbiología y la obtención de algunas de las primeras vacunas eficaces, todo lo cual, junto con las medidas para promover la sanidad, constituyeron durante decenios los cimientos de la salud pública actual. Antes de que se contara con antibióticos eficaces a mediados del siglo XX, las empresas sanitarias internacionales se ocupaban más bien de la aplicación transnacional de unas cuantas lecciones aprendidas de campañas locales o regionales. Es posible que la primera organización fundada explícitamente para abordar problemas sanitarios internacionales fuera la Oficina Sanitaria Panamericana, establecida por la colaboración de 11 países del continente americano en 1902. El objetivo de tal oficina, que se transformó en la Organización Panamericana de Salud, fue controlar enfermedades infecciosas en el territorio de toda América. Un problema al que se dedicó interés especial fue el de la fiebre amarilla, que causaba innumerables muertes en América del Sur y Central y que constituía una amenaza para la construcción del canal de Panamá. La identificación del mosquito vector en 1901 hizo que autoridades sanitarias públicas y privadas se enfocaran a su erradicación y en el decenio de 1930 se creó una vacuna contra la enfermedad.

Incluso en los comienzos de la época de la obtención de vacunas, ninguna institución global se ocupaba de los problemas sanitarios de las poblaciones pobres de todo el mundo. Los países colonialistas, con eficacia y causas de motivación variables, buscaban combatir los agentes infecciosos mortales e infecciones conocidas de países en desarrollo, pero no había en ese entonces normas universales ni aspiraciones para que existiera la parcela de salud pública y medicina internacionales. La Liga de las Naciones en los comienzos del siglo XX se interesó por los problemas sanitarios, como el paludismo; varios grupos de la recién fundada Organización de las Naciones Unidas, incluido el Programa de Desarrollo de las Naciones Unidas y el Fondo para la Niñez de las Naciones Unidas (UNICEF), se ocuparon de problemas de salud, pero la primera institución realmente global fue la Organización Mundial de la Salud (OMS). Desde que se fundó en 1948 ha sido testigo de cambios impresionantes en la salud poblacional y también en su organización como la primera institución de salud global. Los líderes en este terreno, con el patrocinio de la OMS, en concordancia con la orientación permanente hacia las enfermedades transmisibles que iban más allá de los linderos administrativos y políticos, emprendieron intentos de erradicar uno de

los mayores problemas de salud internacional: la viruela. Los historiadores que describieron la campaña antivariolosa señalaron las situaciones previas que facilitaron la erradicación: consenso internacional en cuanto a las posibilidades de buenos resultados; una vacuna eficaz y la ausencia de un reservorio no humano del agente etiológico altamente infectante y a menudo mortal. El principal obstáculo era que no se contaba con mecanismos eficaces para la distribución y la aplicación de la vacuna en entornos de pobreza, en los que escaseaba el personal sanitario y eran débiles los sistemas asistenciales. Se necesitaba sin duda alguna la colaboración íntima entre organizaciones administrativas y políticas. Los escépticos se sorprendieron cuando, gracias a la campaña de erradicación de la viruela, tarea que se impusieron en todo el mundo las autoridades en salud pública, se obtuvieron magníficos resultados, en el punto más álgido de la Guerra Fría.

El optimismo que surgió después de la primera campaña fructífera de erradicación de enfermedades a nivel mundial, alentó a la comunidad sanitaria internacional, aunque sólo por un lapso breve. En la Conferencia Internacional sobre Cuidados Primarios Sanitarios en Alma-Ata (hoy Kazajstán) en 1978, se logró un consenso global en cuanto al derecho a dicha asistencia. Sin embargo, después de la declaración visionaria colectiva no hubo recursos importantes y tampoco el consenso aparente reflejó el compromiso unánime respecto al derecho a la salud. Además, como suele ocurrir, paradójicamente el buen éxito militó en contra del compromiso. La investigación en ciencias básicas que permitiría la obtención de vacunas eficaces y tratamientos contra el paludismo y la tuberculosis (TB), cayó en picada en los últimos decenios del siglo XX, después de que las enfermedades fueron controladas en los países ricos, en los que se realizaba gran parte de dichas investigaciones. William H. Stewart, Director General de Sanidad de Estados Unidos, declaró a finales del decenio de 1960 que era el momento de "cerrar el capítulo de las enfermedades infecciosas" y prestar atención a los principales problemas sanitarios de países que habían pasado por una "transición epidemiológica", es decir, en vez de conceder atención a las muertes prematuras causadas por enfermedades infecciosas, se prestó mayor atención a las surgidas por complicaciones de padecimientos crónicos no transmisibles, incluidos cánceres y complicaciones de cardiopatías.

En 1982, el líder visionario de la UNICEF, James P. Grant, frustrado por la sinergia que acompañó a la iniciativa Salud para Todos, anunciada en Alma-Ata, propugnó por una "revolución de supervivencia de niños", que incluía cuatro intervenciones baratas conocidas en forma global con el acrónimo GOBI: vigilancia del crecimiento (*growth*); rehidratación oral; amamantamiento (*breast-feeding*) y vacunaciones (*immunizations*) contra tuberculosis, difteria, tos ferina, tétanos, poliomielitis y sarampión. La campaña GOBI ampliada más adelante a GOBI-FFF (para incluir enseñanza de mujeres [*female*], alimentos [*food*] y planificación familiar) generó controversias desde el comienzo, pero la firmeza de Grant hacia su proyecto permitió hacer mejorías extraordinarias en el campo de la salud de niños pobres, a nivel mundial. El Programa Ampliado sobre Vacunación logró éxitos importantes y se piensa que incrementó más de tres veces la proporción de niños a nivel mundial que recibieron vacunas de máxima importancia, es decir, de menos de 20 a 80% (el nivel buscado).

Por muchas razones (incluidos quizá los buenos resultados de la campaña auspiciada por UNICEF para la supervivencia infantil), aminoró la influencia de la OMS en el decenio de 1980. En los comienzos del decenio de 1990 muchos observadores plantearon que, dados los recursos pecuniarios inmensamente superiores y las relaciones desiguales pero cercanas con los gobiernos de países pobres, el Banco Mundial desplazaría a la OMS como la institución multilateral más importante que intervenía en el terreno de la salud. Una de las metas declaradas del Banco fue auxiliar a los países pobres a identificar intervenciones con "eficacia proporcional al costo", merecedoras del apoyo internacional. Al mismo tiempo, dicho Banco alentó a muchas de las naciones en cuestión a disminuir sus gastos públicos de salud y enseñanza, como parte de programas de ajuste estructural (*structural adjustment programs*, SAP) (más tarde desacreditados) impuestos como condición para tener acceso a créditos y auxilio a través de instituciones financieras internacionales como dicho Banco y el Fondo Monetario Internacional (FMI). Una de las tendencias en cuestión surgida (cuando menos en parte) de las políticas de contención de gastos, fue la reaparición de muchas enfermedades de África, que habían controlado los regímenes coloniales, como el paludismo, la tripanosomosis y la esquistosomosis. La tuberculosis, enfermedad curable, siguió siendo la infección a nivel mundial que mayor número de adultos diezmaba. En los últimos 10 años del siglo XX fallecieron durante el parto medio millón de mujeres por año, y muy pocas instituciones filantrópicas o de respaldo pecuniario de mayor magnitud se orientaron a la salud a nivel mundial.

El SIDA, descrito originalmente en 1981, fue el factor que detonó cambios. En Estados Unidos, el advenimiento de esta infección fatal recién descrita caracterizó a la culminación de una serie de hechos que echó abajo el gran sofisma de "cerrar el capítulo" de enfermedades infecciosas. En África, que surgiría como el epicentro global de la pandemia, la enfermedad por VIH debilitó todavía más los programas de erradicación de la tuberculosis, en tanto que el paludismo siguió segando el mismo número de vidas. Al comenzar el siglo XXI, las tres enfermedades anteriores solas causaron la muerte de unos seis millones de personas por año. Hubo necesidad de nuevas investigaciones, políticas nuevas y noveles mecanismos de financiamiento. En los últimos años surgieron algunas de las innovaciones necesarias. El liderazgo de la OMS había disminuido con el ascenso de instituciones como el Fondo Global para Lucha contra el SIDA, tuberculosis y paludismo; el Programa Mixto de la Organización de Naciones Unidas contra VIH/SIDA (ONUSIDA) y la Fundación Bill & Melinda Gates y los esfuerzos bilaterales como el Plan de Emergencia de la Presidencia de Estados Unidos contra el SIDA (*President's Emergency Plan for AIDS Relief,* PEPFAR). La OMS, con sus 193 naciones integrantes y 147 oficinas de campo, sigue siendo la autoridad en asuntos relacionados con la propagación internacional de infecciones y otras amenazas de la salud. Poco después de comenzar la epidemia de SARS en 2003, fueron reforzadas y puestas en práctica en mayo de 2007 las Normas Sanitarias Internacionales, que sientan las bases legales para la investigación directa de la OMS en muy diversos problemas de salud global, incluida la pandemia de gripe en cualquier estado miembro.

A pesar de una mayor atención y mejores recursos para atender problemas de salud en medios pobres, la falta de coherencia en el interior de instituciones globales (y entre ellas), puede menoscabar gravemente los esfuerzos para integrar una respuesta más global y eficaz. La UNICEF ha tenido muy buenos resultados para plantear y conservar la revolución de supervivencia de niños, pero el final de la administración de James Grant con su muerte en 1995, hizo que la orientación se cambiara a puntos muy diferentes de las vacunaciones; como era de esperar, disminuyó la cobertura. En la OMS han tenido efecto dos transiciones recientes en su liderazgo y, por desgracia, no tiene suficientes fondos a pesar de la necesidad cada vez mayor de abarcar asuntos paulatinamente más amplios y complejos en los problemas de la salud. En otro caso del impacto paradójico de haber logrado un buen resultado, la ampliación rápida de la Fundación Gates, una de las más importantes en la historia de la salud mundial, hizo que otras instituciones y fundaciones cuestionaran la conveniencia de seguir invirtiendo sus recursos más modestos en este terreno. Sin duda ha llegado la llamada "edad de oro" de la salud global, pero es necesario que los líderes de grandes organizaciones como la OMS, el Fondo Global, la UNICEF, ONUSIDA y la Fundación Gates, trabajen juntos para diseñar un esquema más eficaz que aproveche al máximo las oportunidades extraordinarias que en la actualidad se dan. Hacia ese fin, los actores nuevos y viejos en el escenario de la salud mundial deben invertir generosamente recursos para *descubrir* (ciencias básicas relevantes), *desarrollar* nuevas herramientas (preventivas, diagnósticas y terapéuticas), y en una nueva ciencia de cumplimiento o *suministro*.

ASPECTOS ECONÓMICOS DE LA SALUD MUNDIAL

Los intereses políticos y económicos han sido el elemento que ha impulsado a las intervenciones en salud global. Como ya fue mencionado, los intentos tempranos para erradicar la fiebre amarilla guardaron relación con la terminación del Canal de Panamá. Sin embargo, es punto de debate la naturaleza exacta del vínculo entre asuntos económicos y problemas de salud. Algunos economistas y demógrafos argumentan que el desarrollo económico es el elemento clave para mejorar el estado sanitario de las poblaciones, en tanto que otros afirman que la mala salud es la principal barrera contra el desarrollo en países pobres. En uno y otro casos, invertir en la asistencia y especialmente en el control de enfermedades transmisibles debe culminar en un incremento de la productividad. El dilema es dónde hallar los recursos necesarios para comenzar el "ciclo virtuoso" anticipado.

Las instituciones financieras internacionales, incluidos el Banco Mundial y el Fondo Monetario Internacional, han aconsejado invertir en forma limitada y restringir el gasto social en la iguala de servicios de salud y educación. El argumento socioeconómico fue que el presupuesto "equilibrado" y un "clima propicio para inversiones" es decir, privatización, desregulación, menores restricciones al comercio, devaluación de divisas y renegociación de deudas, facilitarían el desarrollo y con ello mejorarían los resultados en el terreno sanitario. Las limitaciones sobre los gastos del sector social recomendadas para muchos países pobres por parte del Banco Mundial y el FMI en los decenios de 1970 a 1990 tendieron a confirmar lo contrario. En los países más pobres hubo mayores limitaciones en los presupuestos de por sí depauperados, destinados al rubro de la salud. Aún más, los gastos en ese sector en muchos de los países mencionados canalizaron la mayor parte de los recursos hacia hospitales de

ciudades que atendían más bien clases "privilegiadas" que podían pagarlos; en consecuencia, en los últimos 25 años, han sido pocas las inversiones para resolver los problemas de las personas más pobres y afectadas en los países depauperados.

Desde 1999, acicateados por el liderazgo de la Fundación Gates y el interés cada vez mayor por superar problemas nuevos y persistentes como el del SIDA, han aumentado los recursos para combatir problemas sanitarios en países pobres, y se destinaron 40 000 millones de dólares en fondos nuevos para descubrir y obtener fármacos y elementos diagnósticos que fueran útiles en enfermedades de personas pobres; para hacer campañas globales contra las epidemias de SIDA, tuberculosis y paludismo, para la obtención y aplicación de vacunas, e incluso para mejorar métodos de reunión de información en entornos con pocos recursos. Sin embargo, para alcanzar los Objetivos del Desarrollo del Milenio, de las Naciones Unidas, que incluyen metas como disminución de la pobreza, enseñanza primaria e igualdad de géneros, habría que aumentar y conservar los gastos destinados al sector salud. Para saber la cantidad y el tiempo necesario es indispensable que se amplíen las capacidades para evaluar la carga de morbilidad global (*global burden of disease,* GBD) y planificar intervenciones que cubran con mayor precisión las necesidades, como aspecto evidente, aunque poco asumido aún. Refinar los instrumentos de cuantificación es una tarea importante en el campo de la salud a nivel mundial, y sólo en fecha reciente se ha contado con evaluaciones firmes de la carga de morbilidad global. Las evaluaciones podrían servir de elementos preliminares o correctivos respecto a intervenciones eficaces entre poblaciones pobres.

ESPERANZA DE VIDA Y CARGA DE MORBILIDAD GLOBAL

Desde finales del decenio de 1980 se han hecho intentos serios para calcular la GBD. El primer estudio en ese sentido realizado en 1990, sentó las bases para la primera notificación sobre *Disease Control Priorities in Developing Countries* (DCP1) y para el Informe sobre el Desarrollo Mundial publicado en 1993 por el Banco Mundial, titulado *Investing in Health*. Los intentos comentados constituyeron un progreso notable en los conocimientos sobre el estado de salud de habitantes de países en desarrollo. El informe *Investing in Health* tuvo enorme influencia: familiarizó a grandes masas con el análisis de costo/eficacia en el terreno de las intervenciones específicas sanitarias y con la noción de años de vida "ajustados" en función de la discapacidad (*disability-adjusted life years,* DALY). Los DALY, que se tornaron en el modelo corriente para evaluar el impacto de un problema sanitario específico en una población, combinan en una sola medida o variable los años absolutos de vida perdidos por la discapacidad, respecto a casos incidentes de un cuadro patológico.

El segundo análisis de la GBD se realizó en información sanitaria obtenida en 2001. El último informe reflejó el incremento en los datos publicados sobre temas de salud en los países más pobres y en la capacidad de los médicos para medir el impacto de enfermedades específicas en cada población. Aun así, incluso en 2001, solamente 107 de 192 naciones vigilaron la información fidedigna sobre las causas de fallecimiento dentro de su territorio. Es esencial ampliar los esfuerzos para reunir todos los datos básicos sobre salud; tal tarea corresponde a la OMS, a los gobiernos de cada nación y a determinadas instituciones académicas. La escasez de información completa ha originado enorme incertidumbre en cuanto a estimaciones de mortalidad global. El nivel de incertidumbre varía desde 1% en lo tocante a estimados de mortalidad por todas las causas en países desarrollados, hasta más de 50% respecto a discapacidades que son consecuencia de enfermedades en las que son incompletos los mecanismos de vigilancia. Sin embargo, conforme han mejorado los métodos de análisis y la calidad de los datos, se han podido identificar tendencias importantes en una comparación de estimados de GBD de 1990 y de 2001.

De los 56 millones de fallecimientos a nivel mundial en 2001, se supo que 33% eran causados por enfermedades transmisibles, enfermedades de la madre y de la etapa perinatal, y por deficiencias nutricionales. Desde 1990 no se ha modificado la proporción de todos los fallecimientos atribuibles a estas causas, pero la fracción de todas las muertes causadas por VIH/SIDA, una enfermedad transmisible, aumentó de 2 a 14%, cifra perturbadora. Después de excluir tales fallecimientos, la fracción de todas las muertes por enfermedades transmisibles, trastornos de la madre y perinatales y deficiencias nutricionales, disminuyó de 33 a 20%. De las muertes que estuvieron dentro del 20% de la cifra total, 97% se produjeron en países de ingresos medios o bajos. La causa principal de muerte en adultos en 2001 fue la cardiopatía isquémica, que comprendió 17.3% de todos los fallecimientos en países con ingresos altos y 11.8% en aquellos con ingresos de nivel medio y bajo. El segundo lugar lo ocupó la enfermedad vascular cerebral, con 9.9% de los fallecimientos en países con ingresos altos y 9.5% de muertes en aquellos con ingresos de nivel medio y bajo. La tercera causa de muerte en países de ingresos altos fueron los cánceres de tráquea, bronquios y pulmones (que comprendieron 5.8% de todas las muertes), pero tales enfermedades no están entre las 10 principales causas de muerte en países de nivel medio y bajo en sus ingresos. De las 10 causas principales de muerte en países pobres, cinco correspondieron a enfermedades transmisibles; sin embargo, en países de ingresos altos, solamente una enfermedad transmisible (infección de vías respiratorias bajas) estuvo incluida entre las 10 principales causas de fallecimientos.

Aproximadamente 20% (10.6 millones) de los 56 millones de personas fallecidas en 2001 fueron niños con menos de cinco años, que murieron por infecciones agudas de vías respiratorias, sarampión, diarrea, paludismo y VIH/SIDA **(fig. 2-1)**. De tales muertes, 99% ocurrieron en países de ingresos de nivel medio y bajo y 40% (completo), en África subsahariana. Si se incluyen los mortinatos, el número de fallecimientos en la niñez aumenta a 13.5 millones a nivel mundial (en promedio, 25% de todas las muertes a nivel mundial) de los cuales más de la mitad (la octava parte de todas las muertes), se produjo antes de cumplir los 12 meses. Entre 1990 y 2001, la mortalidad de niños menores de cinco años disminuyó 30% o más en países de ingresos altos, Latinoamérica, países del Caribe, el Oriente cercano, África del norte y países de ingresos de nivel medio y bajo de Europa y Asia central. Como aspecto notable, el número total de fallecimientos por enfermedades diarreicas disminuyó de 2.4 millones en 1990 a 1.6 millones en 2001, como consecuencia del empleo más amplio de la rehidratación oral en países pobres. El paludismo y la infección por VIH fueron las únicas dos enfermedades en que los índices de fallecimiento en niños aumentaron entre 1990 y 2001.

En personas de 15 a 59 años de edad **(fig. 2-2)**, las enfermedades no transmisibles fueron la causa de más de la mitad de todos los fallecimientos en todas las regiones, excepto el sudeste asiático y África subsahariana, en que dicho tipo de enfermedades, los trastornos maternoperinatales y las deficiencias nutricionales en total explicaron 33 y 66% de todas las muertes, respectivamente. Las personas de 15 a 59 años con trastornos no transmisibles en los países de ingresos bajos y de nivel medio, mostraron 30% de aumento en el riesgo de muerte por sus enfermedades, en comparación con sus coetáneos en países de elevados ingresos. En dicho grupo de edad, las lesiones fueron la causa de 25% de todos los fallecimientos; Europa y Asia central registraron cifras aún mayores y las lesiones fueron la causa de 33% de todas las muertes. En forma global, los índices de muerte en dicho grupo de edad disminuyeron entre 1990 y 2001 en todas las regiones, excepto en Europa y Asia central, en que las enfermedades cardiovasculares y las lesiones han hecho que aumente la mortalidad, y en países de África subsahariana en que ha sido particularmente devastador el impacto de VIH/SIDA en dicha cohorte de edad.

Las enfermedades no transmisibles fueron la causa de prácticamente 60% de todos los fallecimientos en 2001, pero dado que éstas tienen un comienzo tardío, justificaron sólo 40% de los años de vida perdida. A diferencia de ello, dado que surgen con mayor frecuencia en personas más jóvenes, las lesiones explicaron 12% de los años de vida perdida, pero sólo 9% de los fallecimientos. En forma global, en varones se observó un índice de muerte 11% mayor que en las mujeres y también un 15% mayor en la cifra de años de vida perdidos; la cifra refleja a nivel mundial que los varones murieron a edades más tempranas. Como aspecto notable, prácticamente la mitad de la carga de morbilidad en países de ingresos a nivel medio y bajo en 2001 provino de enfermedades no transmisibles, incremento de 10% a partir de 1990.

En comparación con los años de vida perdida hay una mayor incertidumbre en el cálculo de años de vida vividos con discapacidades propias de enfermedades específicas. Los mejores estimados de 2001 indicaron que si bien la prevalencia de enfermedades propias de poblaciones de ancianos (como demencia senil y enfermedades reumáticas o musculoesqueléticas) fue mayor en países de elevados ingresos, fue más grande en países de ingresos bajos y de nivel medio la discapacidad que surgió como consecuencia de enfermedades cardiovasculares, las crónicas de vías respiratorias, y el impacto a largo plazo de enfermedades transmisibles. Por ello y como elemento anticipable, en casi todos los países con ingresos bajos y de nivel medio, las personas tuvieron vida más corta y presentaron discapacidades y deficiencias de salud, en una mayor proporción de su vida. Sobre tal base, 45% de la carga global de morbilidad se produjo en el sudeste asiático y en países de África subsahariana que en conjunto comprenden sólo 33% de la población global.

En su análisis de los factores de riesgo de mala salud, el proyecto GBD observó que la desnutrición fue la causa principal de pérdida de DALY en 1990 y en 2001. En una época en que la obesidad se ha vuelto uno de los más graves problemas sanitarios en muchos países desarrollados, es causa de enorme consternación la persistencia de la desnutrición. La incapacidad a nivel

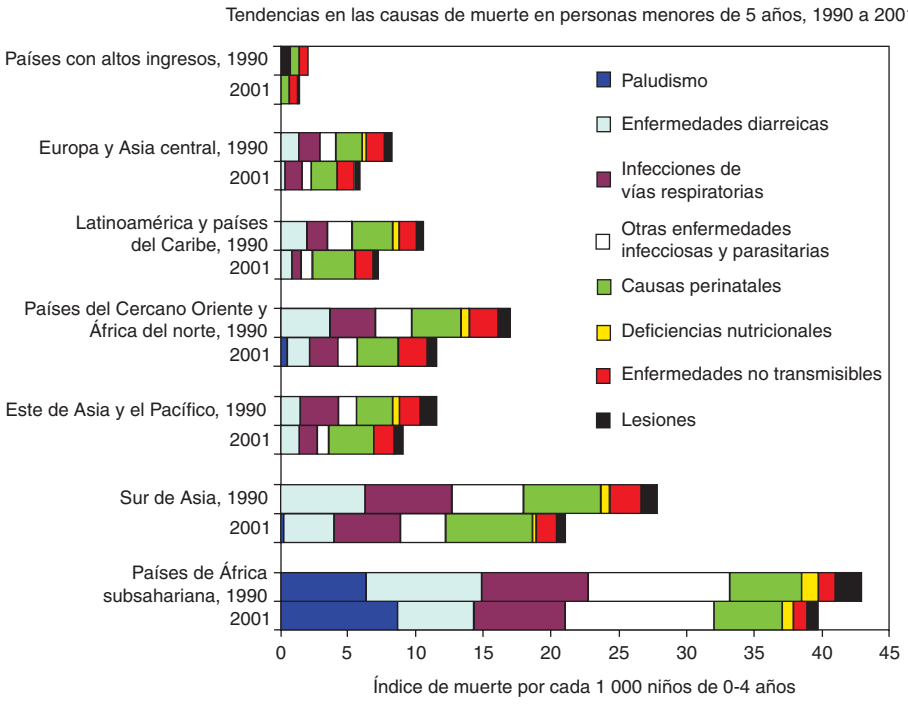

FIGURA 2-1. Índices de muerte en niños desde el nacimiento hasta los cuatro años de edad, según grupos de enfermedades y regiones, en 1990 y en 2001. Las cifras de muerte por causas específicas correspondientes a 1990, elaboradas por Murray y Lopez (1996), quizá no sean totalmente similares o comparables a las de 2001, porque surgieron cambios en la disponibilidad de datos y métodos y también en algunas aproximaciones para la expresión gráfica de las estimaciones de 1990 a las regiones del este de Asia y el Pacífico, sudeste asiático y Europa y Asia central para el 2001. En el caso de todas las regiones geográficas, se excluyeron los países de altos ingresos y se muestran en un solo bloque en la parte más alta de la gráfica. Por tal motivo, las regiones geográficas corresponden a países de ingresos bajos y medios solamente. (*Con autorización de Lopez et al, y de Elsevier.*)

para combatir la enfermedad en un medio con recursos limitados, adquiere enorme importancia al hablar de otras enfermedades crónicas, incluidas las no transmisibles, en las que se han creado terapias eficaces. Será destacada alguna parte de la información, más adelante en este capítulo.

En Estados Unidos, el hecho de contar con antirretrovíricos muy activos (*antiretroviral therapy*, ART) contra el SIDA ha transformado la enfermedad de una entidad en que era inexorable la muerte y la destrucción de la inmunidad de tipo celular, en otra de tipo crónico tratable. En países en desarrollo, sólo desde el 2003 se ha podido contar con un tratamiento más amplio, y en el verano de 2006, el número de pacientes sometidos a terapia excedió 25% el número de aquellos que lo necesitaban. (Queda por corroborar el número de los afortunados que reciben regularmente ART y también apoyo social necesario.) Antes de 2003 se plantearon muchos argumentos para justificar la lentitud con que los programas de ART llegaban a personas que vivían con VIH/SIDA en entornos con limitación de recursos. Los pretextos aducidos incluyeron el precio del tratamiento en comparación con la pobreza del paciente, la complejidad de la intervención y no contar con infraestructura para estudios de vigilancia por métodos de laboratorio y el hecho de no tener personal asistencial entrenado. A menudo no se rebatían argumentos de estrechez de costo/eficacia que originaban dicotomías falsas (prevención o tratamiento, y no ambos). Para esa época el mayor obstáculo era la ambivalencia y a veces el silencio palmario de líderes políticos y expertos en salud pública. El efecto acumulativo de todos los factores fue condenar a muerte a decenas de millones de personas pobres

mundial de alimentar a los hambrientos, es consecuencia de muchos años de fracaso de proyectos de desarrollo y debe considerarse como un problema de máxima prioridad. De hecho, ninguna iniciativa en el campo sanitario, por más abundantes fondos y mejor justificación científica que tenga, tendrá eficacia si no hay nutrición adecuada.

El análisis de GBD se utilizó como elemento básico de la segunda edición de *Disease Control Priorities in Developing Countries* (DCP2), publicado en 2006, y su amplitud y ambición son muy grandes, y en ellos se hace análisis de costo/eficacia para más de 100 intervenciones, e incluye 21 capítulos dedicados a estrategias para reforzar los sistemas sanitarios. Los análisis de costo/eficacia que comparan dos intervenciones relativamente iguales y facilitan la mejor selección en medios limitantes son importantes; sin embargo, conforme aumentan los recursos y las ambiciones respecto al campo de la salud global, los análisis de costo/eficacia (en particular los basados en enfermedades pasadas) no deben menoscabar el compromiso mundial cada vez mayor para aportar recursos y servicios accesibles para todos los que los necesitan. Para ilustrar este punto, se harán precisiones más detalladas respecto al SIDA, que en los últimos 30 años se ha vuelto la enfermedad infecciosa que es causa principal de muerte durante la vida adulta.

SIDA

En el capítulo 182 se hace una revisión global de la epidemia de SIDA en el mundo actual. Por lo pronto sólo se harán comentarios de tal enfermedad en países del mundo en desarrollo. Todo lo aprendido

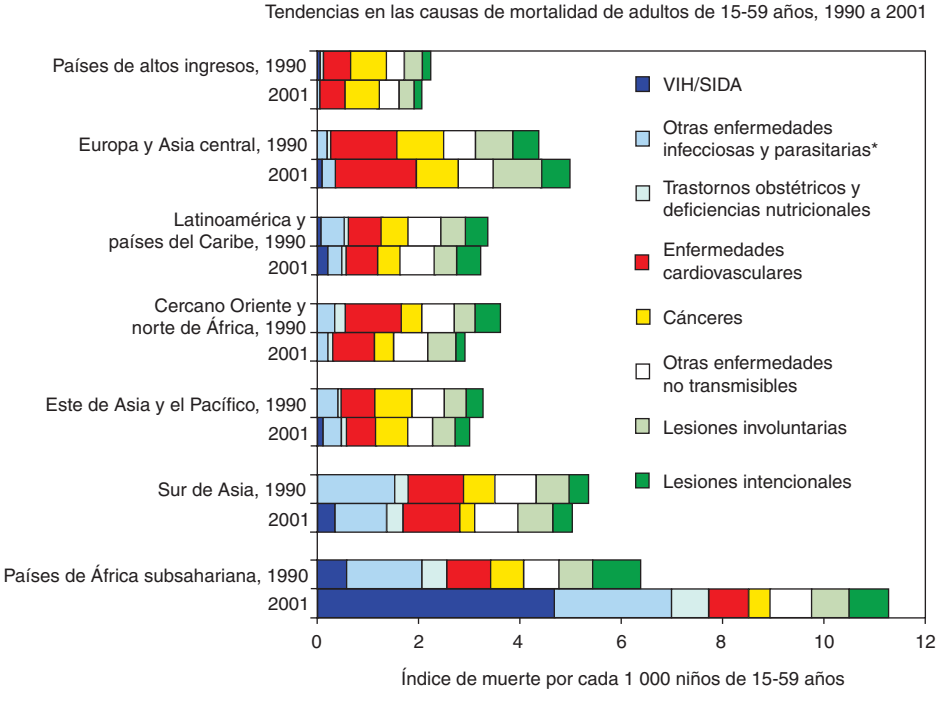

FIGURA 2-2. Índices de muerte en personas de 15 a 59 años, según grupos de enfermedades y regiones en 1990 y 2001. *Incluye infecciones respiratorias. Los índices de muerte por causas específicas correspondientes a 1990, elaborados por Murray y Lopez (1996) quizá no sean totalmente comparables o similares a los del 2001, porque hubo cambios en la disponibilidad de datos y de métodos, y también porque se hicieron algunas aproximaciones para asentar en mapas las estimaciones de 1990, a las regiones de África oriental y el Pacífico, sudeste asiático, Europa y Asia central en 2001. En el caso de todas las regiones geográficas, se excluyeron los países de altos ingresos y se muestran en un solo grupo en la parte superior de la gráfica. Por esa causa, las regiones geográficas incluyen sólo países de ingresos bajos y medios. (*Con autorización de Lopez et al, y de Elsevier.*)

en países en desarrollo, que habían enfermado como consecuencia de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana.

La desigualdad entre los países ricos y los pobres en cuanto al acceso al tratamiento de la infección por VIH ha originado justamente indignación moral en todas partes. En algunos países de nivel medio como Brasil, programas visionarios han acortado la disparidad en el acceso. Otros proyectos innovadores promovidos por organizaciones no gubernamentales internacionales (ONG) en diversos medios han definido claramente que se pueden obtener resultados extraordinarios con una simple estrategia para ART con base en el compromiso y apoyo comunitarios intensivos. En el año 2000, la llamada Iniciativa para Acelerar el Acceso, planteada por las Naciones Unidas, finalmente hizo que participaran las industrias farmacéuticas genéricas y organizaciones de investigación y desde esa fecha los precios de los antirretrovíricos disminuyeron significativamente. Al mismo tiempo, se ha podido contar de manera más amplia con productos combinados a dosis fijas, más fáciles de administrar.

Con base en todo lo aprendido, la OMS auspició una estrategia en salud pública para tratar a personas con SIDA en entornos con escasos recursos; tal estrategia, producto de modelos de atención propiciados por *Partners In Health* de ONG y otros grupos, propuso regímenes de tratamiento estándar de primera línea con base en una receta de cinco fármacos sencillos y otro grupo más complejo (y hasta la fecha más caro) de opciones de segunda línea en reserva. Se estandarizaron los protocolos clínicos comunes y se crearon paquetes de enseñanza intensiva para trabajadores sanitarios y comunitarios y se llevaron a la práctica en muchos países. Los intentos fueron apoyados por fondos inéditos provenientes del Banco Mundial, el Fondo Global y PEPFAR. En 2003 la OMS y ONUSIDA declararon emergencia en salud pública global el hecho de no contar con acceso a ART y los dos organismos plantearon la "iniciativa de 3 por 5" en una meta ambiciosa: procurar que tres millones de personas en países en desarrollo contaran con tratamiento para finales de 2005. Desde esa fecha muchos países establecieron metas nacionales correspondientes y han hecho intentos para integrar ART en sus programas nacionales contra SIDA y sistemas de salud, y propiciar las sinergias entre el tratamiento de VIH/SIDA y actividades preventivas. El comunicado del G8 de 2005 (Gleneagles) respaldando el acceso universal al tratamiento contra VIH, para 2010, constituye un gran avance en ese sentido.

En la actualidad se ha podido apreciar que tienen un fundamento sólido las peticiones de eficacia de ART: en Estados Unidos, el tratamiento en cuestión ha prolongado la vida unos 13 años estimados, por paciente, en promedio, índice de buen resultado que no desmerecería con el de cualquier otro tratamiento antineoplásico o de complicaciones de arteriopatías coronarias. Se han obtenido mayores conocimientos que involucran a la política y a la acción, de los intentos que están en marcha en países en desarrollo. En los últimos 10 años, gracias a la experiencia acumulada en más de 50 países, se ha podido corroborar que los objetivos políticos ambiciosos, fondos adecuados y conocimiento sobre la manera de emprender medidas, pueden transformar impresionantemente las expectativas de personas que viven con infección por VIH en países en desarrollo.

TUBERCULOSIS

El capítulo 158 incluye una revisión concisa de los aspectos fisiopatológicos y terapéuticos de la tuberculosis, enfermedad que acompaña muy a menudo a la infección por VIH en muchos países. En consecuencia, una fracción importante de la reactivación de los casos de tuberculosis registrados en el sur de África, podrían atribuirse a la infección coexistente por VIH. Sin embargo, incluso antes de que surgiera el ataque del virus, se calculaba que menos de la mitad de todos los casos de tuberculosis en países en desarrollo no eran diagnosticados, y en consecuencia, tampoco tratados.

Ante la imposibilidad del diagnóstico y del tratamiento de la tuberculosis, las autoridades internacionales crearon una estrategia para disminuir el embate de la enfermedad. El plan DOTS (terapia observada directamente con regímenes breves [*directly observed therapy using short course*] a base de isoniazida y rifampicina) fue planteada en los comienzos del decenio de 1990 como un modelo cuya eficacia era grande en comparación con el costo, por instituciones como el Banco Mundial, la OMS y otros organismos internacionales. En la estrategia, un elemento básico era la detección de casos pasivos de pacientes en quienes las extensiones en busca del bacilo de tuberculosis eran positivas, y por supuesto para la cura se juzgó necesario el aporte ininterrumpido de los fármacos. DOTS fue totalmente eficaz en muchos casos no complicados de tuberculosis susceptible a fármacos, pero muy pronto surgieron diversos inconvenientes y deficiencias. En primer lugar, el diagnóstico de tuberculosis basado solamente en el estudio microscópico de una extensión no era sensible, por ser un método que nació a finales del siglo XIX. Muchas personas con TB pulmonar y todas las que tenían exclusivamente la forma extrapulmonar, no eran identificadas por medio del estudio microscópico de extensiones, al igual que muchos niños con enfermedad activa. En segundo lugar, la detección de casos pasivos depende de la posibilidad de contar con servicios asistenciales, situación totalmente desigual en regiones con elevada prevalencia de la enfermedad. En tercer lugar, los sujetos con tuberculosis resistente a múltiples fármacos (*multidrug-resistant,* MDR), por definición están infectados con cepas de *Mycobacterium tuberculosis* resistentes a isoniazida y rifampicina; depender exclusivamente de los dos medicamentos es una estrategia ineficaz en situaciones en que la resistencia a fármacos es un problema establecido.

La crisis de resistencia a antibióticos registrada en los hospitales estadounidenses no se circunscribió al mundo industrializado ni a infecciones bacterianas. En algunas zonas, una minoría importante de personas con tuberculosis estaba infectada por cepas resistentes, como mínimo, a un fármaco antifímico de primera línea. Las autoridades en salud mundial adoptaron DOTS-Plus como una estrategia eficaz contra la tuberculosis resistente a múltiples fármacos, según el plan DOTS, y en ella se sumaban los medios diagnósticos y medicamentosos necesarios para tratar la enfermedad por cepas farmacorresistentes. Incluso antes de que pudiera llevarse a países con limitación de recursos el plan DOTS-Plus, surgieron nuevas cepas de *M. tuberculosis* ampliamente resistentes a fármacos ("ultrarresistentes") (*extensively drug-resistant,* XDR) que amenazaban los resultados de los problemas de erradicación de la enfermedad, por ejemplo, en Sudáfrica, que ya mostraba graves deficiencias y en el que las cifras altas de infección por VIH habían hecho que se duplicara la incidencia de TB en los últimos 10 años.

CONOCIMIENTOS ACUMULADOS DE LA COEXISTENCIA DE TUBERCULOSIS Y SIDA COMO ENFERMEDADES CRÓNICAS

Las estrategias eficaces contra la tuberculosis "ultrarresistente" (a múltiples fármacos) han tenido consecuencias en el tratamiento de la infección por VIH farmacorresistente e incluso del paludismo con esa misma característica, el cual, por infecciones repetidas y por el hecho de no contar con terapia eficaz, se ha tornado una enfermedad crónica en algunas zonas de África. Por tal razón, el análisis de SIDA y TB juntos como enfermedades crónicas permite a la profesión médica vislumbrar diversas conclusiones y de ellas muchos son, en términos generales, pertinentes para la salud global **(fig. 2-3)**.

En primer lugar, el cobro de cuotas para prevención y asistencia del SIDA impuso problemas insuperables a personas que vivían en la pobreza, y muchas no podían pagar inclusive cantidades pequeñas por servicios o fármacos. A semejanza de los esfuerzos para combatir la tuberculosis transmitida por aire, los servicios en cuestión, en el mejor de los casos, podrían ser considerados como un bien público para la salud pública. En el comienzo, tal estrategia necesitaría de contribuciones constantes de donantes, pero muchos países africanos en fecha reciente apenas fijaron metas para el aumento de las inversiones nacionales en el terreno sanitario, medida que quizá podría apoyar programas ambiciosos sostenibles a la larga. Mientras tanto, conforme aumentan las inversiones locales, disminuye el precio de los cuidados del SIDA. La obtención de medicamentos genéricos significa que un ART puede costar menos de medio dólar al día, y los costos siguen disminuyendo hasta niveles asequibles para organismos de salud pública en países en desarrollo.

En segundo lugar, el incremento eficaz de proyectos piloto necesitará reforzar sistemas asistenciales y en ocasiones reestructurarlos, incluidos los que se ocupan de la asistencia primaria. En el pasado, el no contar con infraestructura asistencial constituía una barrera para el suministro de ART en las regiones más pobres del mundo; sin embargo, los recursos contra el SIDA que, como mínimo, son importantes, pueden ser orientados a reestructurar sistemas asistenciales públicos en países de África subsahariana y otras regiones aquejadas por VIH, exactamente las zonas en que ha reaparecido la tuberculosis.

En tercer lugar, el no contar con personal asistencial preparado, en especial médico, ha sido un factor citado como razón para la incapacidad de tratar el SIDA en países pobres. La deficiencia es real y subsiste la "fuga de cerebros", que se expondrá más adelante. Sin embargo, una de las causas por las que los médicos abandonan África es que no cuentan con los medios para practicar su profesión. Los fondos contra el SIDA brindan una oportunidad no sólo de reclutar médicos y enfermeras en regiones con deficiencias de servicios, sino también para entrenar a trabajadores sanitarios de la comunidad a fin de supervisar la atención del SIDA y otras enfermedades dentro de sus aldeas y zonas aledañas. Tal preparación podría ser brindada incluso en sitios en que abundan médicos, porque la asistencia de tipo comunitario con supervisión minuciosa representa el estándar más alto de atención de enfermedades crónicas, en el Primer Mundo o el Tercer Mundo.

En cuarto lugar, la extrema pobreza hace que muchos pacientes no cumplan con el tratamiento de enfermedades crónicas, transmisibles o no. Por

FIGURA 2-3. Un paciente de Rwanda que tenía al mismo tiempo infección por VIH y tuberculosis, antes (***izquierda***) y después (***derecha***) de seis meses de tratamiento.

esa razón, la pobreza en todas sus dimensiones ha constituido con mucho la máxima barrera para incrementar y mejorar programas de tratamiento y prevención. Es posible eliminar muchas de las barreras socioeconómicas que se interponen al cumplimiento terapéutico, pero sólo por medio de los llamados "servicios adicionales": complementos de alimento para los hambrientos, auxilio en el transporte a clínicas, asistencia de niños y albergues. En muchas regiones rurales de África el hambre es el problema coexistente principal en individuos con SIDA o TB y estas enfermedades consuntivas no pueden ser tratadas eficazmente sin un ingreso calórico adecuado.

Por último, se necesita un compromiso renovado en ciencias básicas para la identificación y la obtención de vacunas; también se necesitan medios diagnósticos menos caros y más fiables, y nuevas clases de agentes terapéuticos. Todo lo anterior es válido no solamente en el caso de las tres principales enfermedades infecciosas letales (contra las cuales no existe una vacuna eficaz), sino también contra otras enfermedades descuidadas propias de la pobreza.

PALUDISMO

El paludismo ocupa el tercer lugar a nivel mundial como la infección que más muertes causa, en particular entre los niños africanos, que viven en la pobreza.

El costo del paludismo. Los estragos que el paludismo causa en los grupos humanos son enormes. Se ha calculado que cada año afecta a 250 millones de personas y también en ese lapso causa la muerte de 1 a 2.5 millones, más bien embarazadas y niños menores de cinco años. Los individuos pobres sufren de manera desproporcionada las consecuencias de la enfermedad: 58% de los fallecimientos por paludismo se producen en el 20% más pobre de la población mundial y un 90% en África subsahariana. La magnitud diferente de esta carga en la mortalidad es mayor que la que conlleva cualquier otra enfermedad. En forma similar, el diferencial de morbilidad es mayor en el paludismo que en enfermedades causadas por otros patógenos, como se corroboró en un estudio de Zambia, en que se observó una prevalencia 40% mayor de parasitemia en niños menores de cinco años en el quintil más pobre, que en el quintil más rico.

A pesar de las graves consecuencias del paludismo, los pobres son precisamente los que no tienen la capacidad de contar con medidas eficaces de prevención y tratamiento. Los economistas describen las interacciones complejas entre el paludismo y la pobreza desde una perspectiva contraria, pero complementaria: han definido formas en que el paludismo frena el desarrollo económico de las personas y de las naciones en su totalidad. Los análisis microeconómicos orientados a los costos directos y los indirectos han señalado que el paludismo consume incluso un 10% del ingreso anual de cada familia. Un estudio hecho en Ghana que clasificó la población con base en sus ingresos destacó la naturaleza regresiva de dicho costo: los estragos del paludismo representaron sólo 1% del ingreso de una familia acomodada, pero 34% del ingreso de una familia pobre.

A nivel nacional, los análisis macroeconómicos señalan que el paludismo puede disminuir el producto nacional bruto *per capita* (por individuo) en un país que tiene la enfermedad endémica, en 50%, en comparación con lo observado en un país no palúdico. Las causas de tal estrago incluyen la elevada tasa de fecundidad, disminución del desarrollo cognitivo de los niños, menor escolaridad, reducción de los ahorros y de la ayuda económica extranjera y limitación de la movilidad de trabajadores. Ante el enorme costo mencionado, no cabe la sorpresa que después de una revisión importante hecha por los economistas Sachs y Malaney se concluyera en que "donde prospera el paludismo se empobrecen las sociedades humanas".

Medidas para revertir el paludismo. En parte por diferencias en la distribución del vector y el clima, los países con abundantes recursos prácticamente no han hecho aportaciones importantes en la erradicación y el tratamiento del paludismo que sean útiles y aplicables a países tropicales (con pocos recursos). En el año 2001, los jefes de Estado africanos respaldaron el llamado plan de reversión del paludismo de la OMS (*Roll Back Malaria,* RBM), en el cual se plantean estrategias adecuadas para países africanos subsaharianos. Tal campaña (RBM) recomienda una estrategia tripartita para disminuir la morbilidad y la mortalidad por paludismo: el empleo de mosquiteros tratados con insecticidas (*insecticide-treated bed nets,* ITN), la terapia antipalúdica por combinación y la nebulización residual en ambientes techados.

Los mosquiteros impregnados de insecticida constituyen una intervención de salud pública eficaz y con utilidad proporcional a su costo. El metaanálisis de estudios comparativos señaló que la incidencia de paludismo disminuye a 50% en individuos que duermen protegidos por ITN, en comparación con aquellos que no los utilizan. Incluso los mosquiteros sin insecticida disminuyen 25% la incidencia de paludismo. A nivel individual, la utilidad de los mosquiteros va más allá de la protección antipalúdica. Algunos estudios sugieren que disminuye la mortalidad de todas las causas en niños menores de cinco años, en grado mayor al atribuible a la sola disminución en la frecuencia de la enfermedad palúdica. En poblaciones que utilizan mosquiteros también disminuye la morbilidad (específicamente la causada por anemia) que predispone a los niños a enfermedades diarreicas y de vías respiratorias, y a las embarazadas al alumbramiento de niños con bajo peso. En algunas áreas los mosquiteros tienen como beneficio complementario evitar la transmisión de filariosis linfática, leishmaniosis cutánea, enfermedad de Chagas y fiebre recurrente por artrópodos. A nivel comunitario, los investigadores sugieren que el empleo de un mosquitero impregnado de insecticida en una sola familia puede disminuir el número de picaduras de mosquito en casas que están incluso a cientos de metros de distancia. Se ha calculado que el costo de ITN por DALY salvado es de 10 a 38 dólares, lo cual hace que tal recurso sea "uno de los más eficientes" y un "candidato satisfactorio para subsidios públicos".[1]

Algunos programas de RBM rinden escasos resultados, pero en forma global ha aumentado la carga de la enfermedad palúdica. De hecho, la mortalidad anual atribuible a ella aumentó entre 1999 y 2003. El informe de la propia campaña de RBM correspondiente a ese año destaca que los métodos de reunión de datos sobre morbilidad y mortalidad en África subsahariana no son adecuados y por ello los indicadores no se corresponden, es decir, estarían por debajo de los resultados reales de campañas en marcha; a pesar de todo, reconocen que el "RBM actúa contra un entorno en que es cada vez más grave el azote del paludismo".

Los pobres resultados en la ampliación de las protecciones con ITN reflejan las barreras económicas poco identificadas que impiden que el enfermo sin recursos tenga acceso a técnicas preventivas de suma importancia. A pesar de la eficacia probada y los "costos considerados como razonables", el informe del RBM de 2003 indica niveles desalentadores de protección con ITN. En 28 países africanos estudiados solamente 1.3% (límite, 0.2 a 4.9%) de las familias tuvieron como mínimo un ITN y menos de 2% de los niños lo utilizaron durante el sueño. Cabría preguntarnos por qué la campaña del RBM no alcanzó sus objetivos. También cabría preguntar si los africanos no desean utilizar mosquiteros o no identifican al paludismo como un riesgo para la salud, o los directores y donantes de proyecto no han calculado adecuadamente la capacidad de muchos africanos para conseguir mosquiteros.

[1] Nuwaha F: The challenge of chloroquine-resistant malaria in sub-Saharan Africa. Health Policy Plan 16:1, 2001.

Ninguno de los planteamientos anteriores es figurado. La estrategia del RBM destacó inicialmente la importancia de mercados comerciales para la adquisición de ITN para las poblaciones africanas. Un dato en apoyo de tal énfasis era la existencia previa de mercados locales para obtener mosquiteros no tratados con insecticidas en Madagascar y Mali. Es probable, por todo lo comentado, que existiera antes de la campaña del RBM una demanda de mosquiteros y también un sistema de distribución con puntos de venta. Sin embargo, incluso con la aplicación de estrategias de mercadeo con subsidios sociales, esta estrategia no hizo que aumentara en gran medida la protección durante los primeros años de la campaña. Algunos estudios han intentado definir la voluntad de pagar (*willingness to pay,* WTP) y el pago real para obtener mosquiteros en países africanos, y con ello saber por qué no se obtuvieron buenos resultados con las estrategias orientadas al mercado. Los encargados de elaborar normas suelen utilizar cifras de WTP para conocer la escala adecuada de precios, para así elaborar proyectos de mercadotecnia social y calcular las ganancias y la demanda. Un estudio transversal en una comunidad rural de Nigeria aplicó dos cuestionarios con una diferencia de un mes para conocer WTP respecto a ITN por parte de miembros de la comunidad, la adquisición real de ITN (el segundo cuestionario se acompañaba de la oportunidad de adquirir un mosquitero "subsidiado") y evaluar factores (como el estado socioeconómico y el antecedente reciente de enfermedad palúdica) que contribuyeran a la adquisición hipotética o real del mosquitero. Entre las 453 personas que contestaron ambas encuestas el quintil más pobre percibió un mayor riesgo de paludismo que los otros quintiles (27.3% en comparación con 12.9 a 21.6%, p <0.05). Sin embargo, el quintil más pobre quizá fue el que menos probabilidades tenía de adquirir un mosquitero o expresar WTP hipotética. Incluso el quintil más acomodado tuvo la voluntad de pagar sólo 51% del precio del mosquitero fijado por el gobierno; tal dato sugiere que incluso las personas relativamente acomodadas quizá no deseen ni sean capaces de pagar los mosquiteros a precios fijos. Los autores del estudio concluyeron que fiarse de la venta de los mosquiteros solamente quizá sea una medida inadecuada, y que se necesitan más investigaciones para conocer el grado en que es posible disminuir los costos, aumentar la demanda o hacer ambas medidas.

En el estudio hecho en 2002 en las zonas altas de Kenya se compararon las actitudes de personas que vivían en núcleos familiares que contaban con mosquiteros fuertemente subsidiados (n = 190) y residentes de familias que no contaban con tal artículo y que no habían sido destinatarios de otras iniciativas asistenciales (n = 200). De todas las familias, 97% expresaron deseos de compra y pago de un mosquitero. Sin embargo, sólo 4% de quienes tuvieron voluntad de pago, espontáneamente aceptaron cubrir el precio sugerido de 350 chelines kenianos. Después de haber sido advertidos de que "los mosquiteros eran caros", 26% de quienes respondieron expresaron su voluntad de desembolsar el precio completo. El estudio no brindaba mosquiteros para la venta; en consecuencia, se desconoce el número de mosquiteros que en realidad hubieran sido adquiridos. A pesar de ello, el estudio "contextualizó" las WTP hipotéticas respecto a ITN al comparar su costo con otros costos hogareños: el precio de un mosquitero equivale al costo de enviar durante un año a los niños a la escuela primaria. Al asignar el costo relativo de los mosquiteros dentro de un contexto, los autores del estudio plantearon la posibilidad de que las familias en dicho distrito, de las cuales más de la mitad estaban por debajo del nivel de pobreza en Kenya, en realidad hubieran podido adquirir los mosquiteros.

Ante las barreras corroboradas para adquirir ITN, en particular entre los más pobres de los más pobres, muchos investigadores y profesionales en desarrollo que intervinieron en programas antipalúdicos han solicitado la distribución libre de mosquiteros y comparado su importancia como medida de salud pública, con la de la vacunación de niños. Sin embargo, las estrategias de distribución gratuita de mosquiteros han sido frenadas por factores que se ocupan de su factibilidad y el abuso posible (p. ej., usar los mosquiteros para pesca). Los datos de un sistema de distribución gratuita disipan ambas preocupaciones. En 2001, un programa en Kenya auspiciado por UNICEF, intentó distribuir 70 000 mosquiteros a embarazadas, por medio de clínicas prenatales. En término de 12 semanas más de la mitad de los mosquiteros habían llegado a quienes los recibirían. La evaluación de vigilancia al año de 294 mujeres que recibieron los mosquiteros durante el embarazo (152 en un área de gran transmisión y 142 en otra de poca transmisión) indicó que 84% de las mujeres en el área de alta transmisión utilizaron los mosquiteros durante todo el embarazo. Un año después, 77% de ellas los seguían usando. En el área de baja transmisión, 57% de las mujeres utilizaron los mosquiteros durante el embarazo y 46% lo siguieron haciendo un año después. Los resultados contradicen las suposiciones de que los mosquiteros gratuitos quizá no sean utilizados porque quienes los reciben no los valoran.

Ante la extensión y magnitud del problema del paludismo, es poco probable que una sola estrategia sea útil en todas las regiones o poblaciones de un país o a nivel mundial. Los resultados alentadores obtenidos de un sistema de distribución de mosquiteros, basados en patrones en Kenya, destacan la posible utilidad de la colaboración conjunta de empresas públicas y privadas. La sinergia posible entre los programas antipalúdicos y las campañas de vacunación contra el sarampión o posiblemente las campañas de erradicación de filariosis linfática, han sido puntos notificados o sugeridos. Los problemas, como serían las molestias de dormir bajo un mosquitero o los efectos tóxicos de insecticidas, deben ser considerados en campañas educativas.

Superar el problema de erradicación del paludismo obligará a seguir con estudios cuidadosos de estrategias preventivas y terapéuticas apropiadas en el contexto del conocimiento molecular cada vez más complejo de patógenos, vector y huésped. Sin embargo, la apreciación de los aspectos de devastación económica y estructural que causa el paludismo (a semejanza de los que originan la diarrea, el SIDA y la tuberculosis) en las poblaciones más vulnerables deben incrementar el compromiso del gremio médico para el análisis crítico de formas de llevar a la práctica estrategias probadas para evitar y tratar dichas enfermedades.

ENFERMEDADES CRÓNICAS NO TRANSMISIBLES

La carga de morbilidad de enfermedades transmisibles, y en particular la infección por VIH, tuberculosis y paludismo, sigue siendo la causa de la mayor parte de las muertes en regiones con pocos recursos como África subsahariana, pero cerca del 60% de todos los fallecimientos a nivel mundial en 2005 provinieron de enfermedades crónicas no transmisibles (*noncommunicable diseases,* NCD). Aún más, 80% de los fallecimientos atribuibles a este tipo de enfermedades (NCD) se produjeron en países con ingresos de nivel bajo y mediano, en que vive el 85% de la población mundial. En 2005, 8.5 millones de personas a nivel mundial fallecieron de una NCD antes de cumplir 60 años, cifra que rebasó el total de muertes atribuibles a SIDA, TB y paludismo en combinación. Para 2020, las NCD serán causales del 80% de la GBD y siete de cada 10 muertes en países en desarrollo. El incremento reciente en los recursos y la atención a las enfermedades transmisibles es una medida bien recibida y justificada desde hace mucho, pero los países en desarrollo están sometidos a una "doble carga" de enfermedades transmisibles y no transmisibles.

Enfermedades cardiovasculares. A diferencia de la tuberculosis, la infección por VIH y el paludismo, enfermedades causadas por patógenos únicos que lesionan múltiples órganos, las enfermedades cardiovasculares se manifiestan como lesión en un solo órgano o sistema, como consecuencia de diversos factores dañinos. La carga de la enfermedad cardiovascular crónica en países de pocos ingresos sigue siendo una consecuencia de decenios de descuidos y abandono de la atención a la salud; aún más, desde hace mucho las investigaciones en el área cardiovascular y las inversiones en ella se han orientado a cuadros isquémicos cada vez más frecuentes en países de ingresos altos y medios. Mientras tanto, a pesar de la conciencia del impacto que ha tenido en la salud en los comienzos del siglo XX, el daño cardiovascular como forma de reacción a infecciones y malnutrición, en fecha reciente ha sido dejado de lado.

Percibir a las enfermedades cardiovasculares como un problema de poblaciones de viejos en países de ingresos medios o altos ha contribuido a que se descuide su atención en instituciones sanitarias a nivel mundial. Incluso en el este de Europa y en Asia central en que después del colapso de la Unión Soviética hubo una oleada catastrófica de muertes por enfermedades cardiovasculares (p. ej., los índices de mortalidad por cardiopatía isquémica casi se duplicaron entre 1991 y 1994 en Rusia), el flujo modesto de auxilio ultramarino para el desarrollo en el rubro de la salud se orientó a causas transmisibles que originaron menos de un caso en 20 del exceso de muertes en ese lapso.

Las predicciones de un incremento inminente en la proporción de muertes y discapacidades por NCD en países en desarrollo ha propiciado el planteamiento de normas preventivas para restringir el consumo de tabaco, mejorar la dieta y aumentar el ejercicio, junto con la prescripción de regímenes multifarmacológicos para personas con niveles altos de riesgo vascular. Tal agenda podría ser altamente beneficiosa para evitar la pandemia de NCD, pero será poco útil para personas con cardiopatías establecidas que han surgido de cuadros patológicos no aterógenos.

Los aspectos epidemiológicos de la insuficiencia cardiaca traducen desigualdades en la prevalencia de factores de riesgo y del tratamiento. La insuficiencia cardiaca como consecuencia de lesiones pericárdica, miocárdica, endocárdica o valvular, explica incluso una de cada 10 hospitalizaciones en todo el mundo. Desde el decenio de 1950 varios países han señalado una carga muy similar respecto a este problema a nivel del sistema sanitario, pero las causas de insuficiencia cardiaca y la edad de los enfermos afectados variaron con los recursos y con aspectos ecológicos. En poblaciones con un alto índice

de desarrollo humano, la arteriopatía coronaria y la hipertensión en ancianos son las que explican muchos de los casos de insuficiencia cardiaca. No obstante, entre los cientos de millones de personas más pobres a nivel mundial, la insuficiencia cardiaca es el reflejo de la exposición de niños y adultos jóvenes, sumidos en la pobreza, a cepas reumatógenas de estreptococos y microorganismos cardiotrópicos (como VIH, *Trypanosoma cruzi,* enterovirus y *M. tuberculosis*), hipertensión no tratada y deficiencias nutricionales. No se han dilucidado los mecanismos de otras causas de insuficiencia cardiaca que sea frecuente en tales poblaciones como la miocardiopatía dilatada idiopática, la miocardiopatía periobstétrica y la fibrosis endomiocárdica.

De los 2.3 millones de casos anuales de cardiopatía reumática en niños, en promedio, la mitad se observan en África subsahariana; la enfermedad en cuestión desemboca en más de 33 000 casos de endocarditis, 252 000 casos de accidente vascular cerebral y 680 000 fallecimientos al año, casi todos en países en desarrollo. Los investigadores en Etiopía han notificado cifras de muerte anual incluso de 12.5% en zonas rurales. Debido en parte a que la prevención de cardiopatía reumática no avanzó desde que se erradicó la enfermedad en países ricos, en ninguno de los países de África subsahariana se ha erradicado la cardiopatía reumática, a pesar de ejemplos de buenos resultados en Costa Rica, Cuba y algunas naciones caribeñas.

Las estrategias para eliminar la cardiopatía reumática pudieran depender de la detección activa de casos confirmada por ecocardiografía en grupos de alto riesgo, y también los intentos de ampliar el acceso a intervenciones quirúrgicas en niños con daño vascular avanzado. La colaboración entre programas quirúrgicos establecidos y zonas con instalaciones limitadas o no existentes, pudiera ser útil para contar con alguna capacidad y brindar atenciones a individuos que, de no tenerlas, tendrían una muerte temprana y dolorosa. Un objetivo a largo plazo es establecer centros regionales de excelencia equipados para brindar servicios constantes, accesibles y de gran calidad.

En contraste neto con los extraordinarios recursos con que cuentan los individuos en países ricos para tratar las miocardiopatías isquémicas, los pacientes jóvenes con la variante no isquémica de tal enfermedad en países con pocos recursos han recibido escasa atención. Las enfermedades mencionadas explican hasta 25 a 30% de las hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca en entidades de África subsahariana que incluyen las poco conocidas, como la miocardiopatía periobstétrica (en zonas rurales de Haití tiene una incidencia de un caso por 300 neonatos vivos) y de miocardiopatía por VIH. Los regímenes polifarmacológicos que incluyan bloqueadores beta contra la insuficiencia cardiaca, inhibidores de enzima convertidora de angiotensina (*angiotensin converting enzyme,* ACE) y otros antagonistas neurohormonales, pueden disminuir impresionantemente el riesgo de mortalidad y mejorar la calidad de vida de los pacientes mencionados. Los conocimientos acumulados sobre el escalonamiento de los cuidados a largo plazo en la infección por VIH y TB pudieran ser ejemplares en cuanto a los progresos que se hacen para contar con medios de practicar terapias cardiológicas con respecto al manejo cuidadoso de la volemia con diuréticos.

Sólo en fecha reciente ha comenzado la investigación sistemática de las causas del accidente vascular cerebral y la insuficiencia cardiaca en países subsaharianos, pero es poco lo que se sabe del impacto de la hipertensión arterial en tal zona de dicho continente. La hipertensión leve sin tabaquismo en poblaciones con índices pequeños de obesidad, pudiera conllevar poco riesgo de problemas adversos a corto plazo. A diferencia de ello, la hipertensión persistente que rebasa cifras de 180/110 en gran parte no es detectada ni controlada en tal situación. En la cohorte de varones de 45 a 74 años en el estudio de Framingham, la prevalencia de tensiones mayores de 210/120 mmHg disminuyó de 1.8% en el decenio de 1950 a 0.1% en el decenio de 1990, con la introducción de antihipertensivos eficaces. Subsiste el debate en cuanto a las estrategias apropiadas de tamizaje y niveles tope para emprender tratamiento, pero los centros sanitarios rurales en que labora personal no médico deben tener acceso rápido a los fármacos antihipertensivos esenciales.

En 1960, Paul Dudley White et al., señalaron la prevalencia de enfermedades cardiovasculares en la región cercana al hospital Albert Schweitzer en Lambaréné, Gabón. Dicho grupo identificó pocos signos de infarto del miocardio, pero concluyó que la "*elevada prevalencia de estenosis mitral* [sic] es asombrosa… Se tiene la convicción neta de que es un deber traer a estos pacientes los beneficios de una mejor profilaxia con penicilina y de operaciones cardiacas cuando estén indicadas. Existe la misma responsabilidad en lo tocante a defectos cardiovasculares congénitos corregibles".[2] Los líderes de los centros terciarios en África subsahariana y otros países han seguido haciendo llamadas a la prevención y el tratamiento de cuadros cardiovasculares entre las poblaciones pobres. La reconstrucción de servicios asistenciales en respuesta a infecciones pandémicas brinda la oportunidad de identificar y tratar pacientes con daños de órganos y emprender la prevención de cuadros cardiovasculares y otros de tipo crónico, dentro de la pobreza.

Cáncer. Los países de ingresos bajos y de nivel medio aportaron 53 y 56%, respectivamente de los 10 millones de casos y siete millones de muertes por cáncer en el año 2000. Para 2020, en países desarrollados aumentará a 29% el número total de nuevos casos de cáncer y 73% en países en desarrollo. También para el 2020 aumentará a 104% la mortalidad global por cáncer, y el incremento será cinco veces mayor en naciones en desarrollo que en las desarrolladas. Los cambios en el modo de vida "occidental" serán las causas de la mayor incidencia de cánceres de mama, el colon y la próstata, pero tienen también un profundo impacto en la mortalidad y la morbilidad por neoplasias, las realidades históricas, los factores socioculturales y conductuales, la genética y la propia pobreza. Las causas infecciosas explican menos de 10% de los cánceres en países desarrollados, pero causan 25% de todos los casos de cáncer en países de ingresos bajos y de nivel medio. Las causas infecciosas del cáncer como el virus de papiloma humano (cáncer cervicouterino), el virus de hepatitis B (cáncer de hígado) y *Helicobacter pylori* (cáncer de estómago) seguirán teniendo un impacto mucho mayor en países en desarrollo. Los factores ambientales y alimentarios como la contaminación del aire en zonas bajo techo y las dietas hipersódicas también explicarían la mayor frecuencia de algunos cánceres (como los de pulmón y estómago). El consumo de tabaco (fumado y masticado) es la causa más importante de la mayor mortalidad por cánceres de pulmón y boca. A diferencia del menor consumo de tabaco en muchos países desarrollados, el número de fumadores va en aumento en países en desarrollo, en particular en mujeres y personas jóvenes.

Por diversas razones, los resultados de los cánceres son mucho peores en países en desarrollo que en los desarrollados. Los sistemas sobrecargados e insuficientes de sanidad en países pobres simplemente no permiten la detección temprana; en el momento del diagnóstico, 80% de los pacientes tienen ya cáncer en fase incurable. En la mayor parte de los países pobres solamente un número pequeñísimo de los ciudadanos acomodados podrá recibir tratamiento del cáncer e incluso si se cuenta con él, por lo común no alcanzan el nivel estándar la amplitud y calidad de los servicios.

Diabetes. La Federación Internacional contra la Diabetes informa que se espera que el número de diabéticos a nivel mundial aumente de 194 millones a 330 millones para 2030, y tres de cada cuatro diabéticos vivirán en países en desarrollo. La diabetes es mucho más frecuente antes de los 65 años en naciones en desarrollo, razón por la cual tendrán consecuencias mucho más graves las complicaciones microvasculares y macrovasculares. En 2005, se calculó que 1.1 millones de personas fallecieron de enfermedades vinculadas con la diabetes y más del 80% de los fallecimientos se produjeron en países con ingresos bajos y de nivel medio.

Obesidad y consumo de tabaco. En 2004, la OMS distribuyó una Estrategia Global sobre Dieta, Actividad Física y Salud, orientada a la promoción de dietas sanas y actividad física regular, a nivel poblacional, en un intento de disminuir el problema mundial cada vez mayor del sobrepeso y la obesidad. Fue difícil que se aprobara dicha estrategia en la Asamblea Mundial de la Salud, por la decidida oposición de la industria alimentaria y diversos miembros de la OMS, incluido Estados Unidos. La globalización ha ocasionado muchos efectos positivos, pero uno negativo ha sido la proliferación en muchos países desarrollados y en desarrollo de grupos políticos con grandes recursos que han promovido de modo intensivo cambios alimentarios "patológicos" y un mayor consumo de alcohol y tabaco. La inversión extranjera directa en tabaco, bebidas y productos alimenticios en países en desarrollo en 2002 fue de 327 millones de dólares, cifra cinco veces mayor que la cantidad gastada durante un año para combatir enfermedades no transmisibles (NCD), por parte de agencias de financiamiento bilateral, la OMS y el Banco Mundial combinados.

Los tres pilares de la prevención. La OMS estima que 80% de todos los casos de enfermedades cardiovasculares y de diabetes de tipo 2 y también 40% de todos los cánceres se podrían evitar, si el individuo siguiera las tres normas básicas, como son la dieta sana, actividad física y no consumir tabaco. En tanto hay información de que las medidas de origen poblacional pudieran tener alguna trascendencia en los comportamientos en cuestión, es cuerdo destacar que en ninguna población ha habido reversión satisfactoria de los niveles cada vez mayores de obesidad, incluidos los de países de altos ingresos con industrias alimentarias poderosas. Sin embargo, en la isla de Mauricio, una sola medida política que cambió el tipo de aceite comestible distribuido en la población,

[2] Miller DC et al: Survey of cardiovascular disease among Africans in the vicinity of the Albert Schweitzer Hospital in 1960. Am J Cardiol 19:432, 1962.

permitió disminuir los niveles séricos medios de colesterol. Evitar el tabaco también puede adquirir enorme importancia y pudiera ser la modificación conductual más difícil. En el siglo XX 100 millones de personas en todo el mundo fallecieron por enfermedades causadas por el tabaco; se calcula que en el siglo XXI fallecerán más de mil millones de individuos por las mismas enfermedades, y la mayor parte de los fallecimientos se producirán en países en desarrollo. En la actualidad, 80% de los 1 200 millones de fumadores a nivel mundial viven en países con ingresos bajos y nivel medio, en tanto que el consumo del tabaco ha disminuido en muchas naciones desarrolladas, pero en las que están en fase de desarrollo el incremento sigue a razón de aproximadamente 3.4% por año. La Convención para Erradicación del Tabaquismo convocada por la OMS constituyó un progreso importante y comprometió a todas las partes que intervinieron a cumplir un grupo de medidas que disminuyen indudablemente el consumo de tabaco. Sin embargo, muchos países en desarrollo han seguido teniendo una actitud pasiva hacia la erradicación del tabaquismo.

SALUD AMBIENTAL

En una publicación reciente que analizó la forma en que enfermedades y lesiones específicas son modificadas por riesgos ambientales, la OMS determinó que, en promedio, 24% del total de GBD, 33% de GBD en niños y 23% de todas las muertes, eran causadas por factores ambientales modificables. Muchos de los factores que culminaban en el fallecimiento provenían de enfermedades infecciosas; otros dependían de cánceres. Es creciente la información de la dificultad de controlar las causas y la nosología. Hasta 94% de enfermedades diarreicas, vinculadas con el consumo de agua no potable y deficiencias sanitarias, podrían ser atribuidas a factores ambientales. Los factores de riesgo como la contaminación del aire bajo techo, por el empleo de combustibles sólidos, exposición secundaria a humos de tabaco y contaminación aérea en espacios abiertos, podrían explicar 20% de las infecciones de vías respiratorias en países desarrollados e incluso 42% de las mismas infecciones en países en desarrollo. La lista de problemas de salud a los que contribuyen factores ambientales está encabezada por varias formas de lesiones no intencionales y paludismo. En promedio, unos cuatro millones de niños fallecen cada año por causas vinculadas con el entorno insalubre, y el número de muertes de lactantes por factores ambientales en países en desarrollo es 12 veces mayor que en países desarrollados.

SALUD MENTAL

La OMS informa que, en promedio, 450 millones de personas a nivel mundial sufren problemas mentales, neurológicos o conductuales en cualquier momento particular y que cada año aproximadamente 873 000 personas se suicidan. La depresión profunda es la causa principal de DALY perdidos a nivel mundial. Se ha sabido que uno de cada cuatro pacientes que acude a un servicio sanitario padece, cuando menos, una enfermedad mental, neurológica o conductual, pero muchas de ellas no son diagnosticadas ni tratadas. Muchos países con niveles bajos y medios de ingresos destinan menos del 1% de sus gastos sanitarios, de por sí depauperados, a la salud mental.

Existe un número cada vez mayor de terapias eficaces contra muchas de las causas principales de trastornos mentales. Desde hace mucho se cuenta con tratamientos eficaces de varias enfermedades neurológicas, incluidos los cuadros convulsivos. Muchas de las barreras infranqueables para la realización de las terapias es la escasez de personal experto; por ejemplo, varios de los países subsaharianos solamente cuentan con unos cuantos psiquiatras; muchos practican en ciudades y no prestan sus servicios al sector público ni a pacientes pobres. De los escasos enfermos que tienen la suficiente fortuna de ser atendidos por un psiquiatra o un neurólogo, pocos tienen la capacidad de someterse a regímenes terapéuticos: algunas encuestas de pacientes ya diagnosticados que recibían ostensiblemente terapia diaria han indicado que entre los pobres pocos pueden recibir sus medicamentos tal como se les prescriben. Las mismas barreras que se interponen entre los pobres y su acceso fiable a la insulinoterapia o ART, también les impiden beneficiarse de la utilidad de antidepresivos, antipsicóticos y antiepilépticos. Para paliar el problema, algunas autoridades han planteado la capacitación de trabajadores asistenciales en el suministro de apoyo en el cumplimiento (de terapias) de tipo comunitario, servicios de orientación y envío de sujetos que necesitan servicios de salud mental.

Los textos *World Mental Health: Problems and Priorities in Low-Income Countries* hacen análisis integral de la carga que imponen los problemas mentales, conductuales y sociales a países de bajos ingresos y vincula las consecuencias de salud mental, de fuerzas sociales como violencia, transgresión de normas, pobreza y falta de emancipación de mujeres a problemas económicos, políticos y ambientales corrientes.

SISTEMAS SANITARIOS Y LA "FUGA DE CEREBROS"

Una de las grandes barreras muy citadas que entorpecen la asistencia eficaz en situaciones con pocos recursos es el hecho de no contar con personal médico. El fenómeno ha sido llamado *fuga de cerebros,* pues muchos médicos y enfermeras emigran de su país natal en busca de oportunidades a otros países y dejan atrás sistemas asistenciales con deficiencias de personal y de equipo, que tienen que atender enfermedades epidémicas que diezman poblaciones locales. La OMS recomienda que para 100 000 personas debe haber como mínimo, 20 médicos y 100 enfermeras, aunque las notificaciones de dicha organización y otras confirman que muchos países, en particular los de África subsahariana, no alcanzan las cifras prefijadas. Más de la mitad de los países registran menos de 10 médicos por 100 000 personas. A diferencia de ello en Estados Unidos y en Cuba, por cada 100 000 personas hay 279 y 596 médicos, respectivamente. En forma semejante, la mayor parte de los países de África subsahariana no cuentan incluso con la mitad de la cifra mínima de enfermeras recomendada por la OMS. Además de estos recuentos nacionales impresionantes existen *en el interior de los países* desigualdades en el personal asistencial. Las diferencias entre los medios rural y urbano en cuanto al personal asistencial reflejan disparidades entre la riqueza y la salud. En 1992, los distritos más pobres de la zona meridional de África señalaron que por cada 100 000 habitantes había 5.5 médicos, 188.1 enfermeras y 0.5 farmacéuticos. En la misma encuesta se detectó en los distritos más ricos 35.6 médicos, 375.3 enfermeras y 5.4 farmacéuticos por 100 000 habitantes. Prácticamente 90% de la población de Malawi es rural, pero más de 95% del personal clínico se localizaba en instalaciones urbanas y 47% de las enfermeras trabajaban en instalaciones de atención terciaria. Hasta el personal de salud comunitaria preparado para brindar servicios de primera línea a poblaciones rurales, pedía su transferencia a distritos urbanos. Por ejemplo, en 1989, en Kenya había sólo 138 trabajadores sanitarios por 100 000 personas en la zona rural de las provincias nororientales, en tanto que en Nairobi había 688 por 100 000 habitantes.

Además de la transferencia internacional e intranacional de personal, la epidemia de SIDA ha contribuido a la escasez de personal en toda África. Son escasos los datos sobre la prevalencia de la infección por VIH en profesionales sanitarios, pero las cifras disponibles sugieren impactos sustanciales y adversos en el sector salud de por sí excesivamente agobiado. Se calculó en 1999 que 17 a 32% de profesionales asistenciales en Botswana tenían enfermedad por VIH, cifra que aumentaría en años venideros. Un estudio reciente que analizó el destino de una pequeña cohorte de médicos de Uganda identificó que cuando menos 22 de los 77 profesionales que se graduaron de la Escuela de Medicina de la Universidad Makerere en 1984, para 2004 habían fallecido, muy probablemente de SIDA. Se han señalado cifras similares en Sudáfrica, en que el estudio pequeño del Consejo de Investigación de Ciencias Humanas identificó una seroprevalencia de VIH en profesionales de salud similar a la observada en la población general, y en este caso, 15.7% de todos los trabajadores asistenciales estudiados. La escasez de personal médico en zonas en que reciben el embate máximo de la infección por VIH tiene consecuencias enormes en los programas de prevención y tratamiento en tales regiones. El círculo de empobrecimiento del sector salud, fuga de cerebros y escasez de personal para llenar puestos, cuando se cuenta con ellos, son factores que impiden que programas ambiciosos lleven ART a personas que viven con SIDA y son pobres. En fecha reciente el presidente de Botswana declaró que uno de los principales obstáculos a que se enfrenta su país para la expansión rápida del tratamiento contra VIH/SIDA era la "escasez de médicos, enfermeras, farmacéuticos y otro personal asistencial".[3] En Sudáfrica, la migración de casi 600 farmacéuticos en 2001 junto con puestos vacantes destinados a 32 000 enfermeras, siguió imponiendo deficiencias a la capacidad relativamente pudiente del país para cumplir con las metas de programas terapéuticos ampliados. En Malawi, sólo 28% de los puestos de enfermería establecidos están cubiertos por personal. Además, la enseñanza del personal médico adiestrado va en demérito conforme disminuyen los niveles de comunidades sanitarias y académicos, como resultado de migración o enfermedad. Las consecuencias a largo plazo son estremecedoras.

El análisis biosocial adecuado de la fuga de cerebros nos recuerda que la migración del personal asistencial (casi siempre como lo sugieren algunas revisiones de regiones pobres a otras menos pobres), no es simplemente una cuestión de buscar una remuneración más equitativa. También importan las tendencias epidemiológicas y la posibilidad de contar herramientas del oficio, como son las condiciones laborales en general. En muchos medios en que hay fuga de personal asistencial experto, el advenimiento de la infección por VIH ha originado un incremento en la incidencia de tuberculosis; en opinión

[3] Dugger C: Botswana's brain drain cripples war on AIDS. New York Times A10 (13 de noviembre de 2003).

del personal asistencial, también se han vuelto problemas insuperables otras infecciones por oportunistas. En conjunto estos elementos han impedido e imposibilitado la práctica asistencial apropiada, como lo sugiere el comentario de un residente médico en Kenya: "En lo que toca a VIH/SIDA es imposible ir a casa y olvidar todo. Incluso en el caso de las infecciones más sencillas por oportunistas no se cuenta con fármacos. Si contáramos con ellos, apenas bastarían para un ciclo breve. Es imposible desentenderse de todo el problema... Tan sólo por el número, tengo temor de acudir a los pabellones. Es una pesadilla el sólo pensar en atender a los enfermos. Cualquiera siente temor por los riesgos que imponen las infecciones, la diarrea, los orines, el vómito y la sangre... Causa miedo el sólo pensar en volver a tal sitio".[4] Otro residente señaló "Antes de nuestra preparación consideramos a los médicos como superhombres... [Ahora] sólo somos auxiliares para los agonizantes".[5] Por supuesto muestran problemas similares las enfermeras y otro personal.

Ante el entorno difícil en que trabaja dicho personal asistencial, no cabe la sorpresa al saber que el coordinador global de SIDA designado por el gobierno estadounidense señaló que hay más médicos etíopes en Chicago que en toda Etiopía. En Zambia, sólo 50 de los 600 doctores preparados desde la independencia de dicho país en 1964 permanecen en su país natal. Tampoco cabe la sorpresa de que una encuesta hecha en 1999 de estudiantes de medicina en Ghana en su último año de la carrera indicara que 40 de 43 estudiantes una vez graduados, abandonarían el país. Cuando brindar asistencia a un enfermo se torna una pesadilla para los que comienzan su preparación clínica, no cabe la sorpresa de que hay un agotamiento extremo entre los médicos, que practican en un medio muy pobre. En las instituciones del sector público, establecidas para atender a los más pobres, la confluencia de enfermedades epidémicas, falta de recursos que maniatan al personal y tarifas demasiado altas para los usuarios, han causado el síndrome de desgaste profesional en el personal asistencial. Los pacientes y sus parientes son quienes reciben los efectos de dicho desgaste, pues tienen que soportar al mismo tiempo el azote de la enfermedad (con la introducción de tarifas para usuarios) y gran parte del costo de la respuesta, a pesar de todo inadecuada, a las nuevas epidemias y plagas persistentes.

CONCLUSIÓN: HACIA LA CIENCIA DE LA REALIZACIÓN

Las estrategias en salud pública dependen en gran medida de métodos cuantitativos, desde los epidemiológicos y los bioestadísticos, hasta los aspectos económicos. La práctica clínica que incluye la de la medicina interna se funda en una base de conocimientos cada vez más amplia, pero no pierde de vista la atención del paciente individual; rara vez las intervenciones clínicas tienen orientación poblacional. De hecho, ninguna de las estrategias clínicas o de salud pública solas será adecuada para resolver problemas de salud a nivel general. Se necesita transitar un largo tramo para aplicar eficazmente entre las poblaciones pobres de este planeta, los beneficios de la medicina interna, basada en evidencias. Tratar infecciones complejas como SIDA y TB ha sido difícil o a veces imposible; tal tarea se complica aún más con la resistencia a medicamentos y el hecho de no contar con sistemas asistenciales eficaces. Más allá de enfermedades transmisibles, en el terreno de las enfermedades crónicas (como las enfermedades cardiovasculares) la salud global o mundial apenas comienza. Los intentos de resolver cualesquiera de los problemas anteriores en entornos muy depauperados deben ser integrados dentro de intentos más amplios para reforzar sistemas asistenciales endebles y aliviar la crisis cada vez mayor de personal, dentro de tales sistemas.

Por las razones anteriores, las labores académicas y las prácticas en el campo alguna vez conocido como de salud internacional y en la actualidad llamado *equidad de salud mundial* o *global*, han cambiado muy rápidamente. Las labores aún reciben la influencia de la tensión entre la práctica clínica y las intervenciones a escala poblacional, entre el análisis y la acción. Una vez refinados los métodos cuantitativos, cabría preguntarnos la forma en que se orientarían los intentos de aminorar la morbilidad y la mortalidad en prematuros, que se observan entre las poblaciones pobres a nivel mundial. En lo referente al siglo XIX, las perspectivas sobre los derechos humanos han sido útiles para orientar la atención a problemas de los enfermos pobres; tales perspectivas también podrían sugerir estrategias para la distribución equitativa de asistencia. Diversos hospitales universitarios cuentan con programas de aprendizaje de médicos interesados en la salud global o mundial. En escuelas de medicina en Estados Unidos y otros países acomodados, ha ido en aumento el interés por la salud global. Una encuesta informal hecha en la *Harvard Medical School* en 2006 indicó que 25% en promedio de los 160 estudiantes de reciente ingreso habían tenido experiencia importante en salud global o que pensaban hacer su carrera en este terreno. También en otras escuelas de medicina se ha señalado un cambio similar notable. Hace unos 50 años o incluso 10 años, tal vez nadie hubiese imaginado un interés de tal magnitud.

Las epidemias persistentes, los mejores métodos cuantitativos y el interés cada vez mayor, apenas si igualan la inversión nunca antes vista para afrontar los problemas de salud de pobres en el mundo de naciones en desarrollo. Aprovechar la oportunidad pertenece a la profesión médica, y para asegurar que no se desperdicie, los hechos básicos deben ser establecidos por especialistas y legos por igual. Más de 12 millones de personas que fallecen cada año, mueren simplemente por vivir en la pobreza. Una mayoría absoluta de las muertes prematuras se producen en África, y le siguen en esa escala las regiones más pobres de Asia. Muchas de las muertes se producen porque los más pobres del planeta no tienen acceso a los frutos de la ciencia; incluye los fallecimientos por enfermedades que podrían evitarse por vacunas; las muertes durante el parto; los fallecimientos por enfermedades infecciosas que se curarían si se tuviera acceso a antibióticos y otros fármacos esenciales; las muertes por paludismo que se habrían evitado por el uso de mosquiteros y el acceso al tratamiento, y los decesos por enfermedades de origen hídrico. Otros casos de exceso de mortalidad se atribuirían a la inadecuación de esfuerzos para crear nuevas herramientas. Los organismos que apoyan con dinero el descubrimiento y la creación de nuevas herramientas descuidan la necesidad simultánea de estrategias para hacerlas llegar a los pobres. En consecuencia, algunos argüirían que el mayor problema que afrontan los que se dedicarían a disminuir tal diferencia en resultados, sería el hecho de no contar con medios prácticos de distribución en las regiones más afectadas.

La creación de herramientas debe ir seguida inmediatamente por su distribución equitativa. Cuando se crean nuevos medios preventivos y terapéuticos sin prestar atención a la distribución o práctica, los médicos afrontan a veces los llamados *efectos perversos*: aunque haya nuevos instrumentos, se multiplicarán las desigualdades de los resultados, es decir, disminución de la morbilidad y mortalidad entre quienes tienen acceso a ellos, y cifras altas y sostenidas de morbimortalidad entre quienes no tienen acceso, si no hay un plan de igualdad que haga llegar los efectos de tales instrumentos a los grupos expuestos a los mayores peligros. Evitar el futuro mencionado sería el objetivo más importante de la salud global o mundial.

[4] Raviola G et al: HIV, disease plague, demoralization, and "burnout": Resident experience of the medical profession in Nairobi, Kenya. Cult Med Psychiatry 26:55, 2002.
[5] Ibid.

LECTURAS ADICIONALES

Cohen J: The new world of global health. Science 311:162, 2006

Desjarlais R et al (eds): *World Mental Health: Problems and Priorities in Low-Income Countries.* New York, Oxford University Press, 1995

Farmer PE: *Infections and Inequalities: The Modern Plagues,* 2d ed. Berkeley, University of California Press, 2001

———: From "marvelous momentum" to healthcare for all. Response to Garrett L: The challenge of global health. Foreign Affairs 86:155, 2007

Fauci AS et al: Emerging infectious diseases: A 10-year perspective from the National Institute of Allergy and Infectious Diseases. Emerg Infect Dis 11:519, 2005

Garrett L: The challenge of global health. Foreign Affairs 86:14, 2007

Hotez PJ et al: Neglected tropical diseases and HIV/AIDS. Lancet 368:1865, 2006

Jamison DT et al (eds): *Disease Control Priorities in Developing Countries,* 2d ed. Washington, DC, Oxford University Press and The World Bank, 2006

Kim JY et al (eds): *Dying for Growth: Global Inequality and the Health of the Poor.* Monroe, ME, Common Courage Press, 2000

Lopez AD et al: Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: Systematic analysis of population health data. Lancet 367:1747, 2006

Murray CJL, Lopez AD (eds): The global burden of disease: A comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020. Cambridge, MA, Harvard University Press, 1996

Sachs J, Malaney O: The economic and social burden of malaria. Nature 415:680, 2002

World Bank: *World Development Report 1993: Investing in Health.* New York, Oxford University Press, 1993

World Health Organization: *Macroeconomics and Health: Investing in Health for Economic Development*. Geneva, Commission on Macroeconomics and Health, 2001

———: *World Health Report 2006: Working Together for Health*. Geneva, World Health Organization, 2006

3 Toma de decisiones en medicina clínica

Daniel B. Mark

Al estudiante de medicina que tarda 2 h en obtener datos de la anamnesis y efectuar una exploración física, y varias más en organizar toda la información en una presentación coherente, le parece extraordinaria la capacidad del clínico experto para confirmar un diagnóstico y decidir un plan terapéutico en un periodo breve. Aunque el conocimiento médico y la experiencia contribuyen en gran medida a la capacidad del clínico experimentado para hacer con rapidez un diagnóstico diferencial y un plan terapéutico, la mayor parte del proceso implica destreza en la toma de decisiones clínicas. El principal objetivo del presente capítulo es introducir el estudio del razonamiento clínico.

Igualmente difíciles para el estudiante son la utilización apropiada de las pruebas diagnósticas y la integración de los resultados en la evaluación clínica. Por lo general, el médico novato utiliza un método "de escopetazo" con la esperanza de dar en un "blanco" sin saber exactamente qué representa. Por su parte, el médico experto por lo general tendrá presente un objetivo específico y ajustará con eficiencia su estrategia para demostrarlo o descartarlo. El segundo objetivo del capítulo es revisar brevemente algunos de los conceptos estadísticos básicos más importantes que permiten la interpretación y utilización apropiadas de las pruebas diagnósticas; también se exponen los instrumentos cuantitativos que facilitan la toma de decisiones clínicas.

Medicina "basada en evidencias" (factual, o científico-estadística) es el nombre que se da a la que integra los mejores resultados de investigación publicados, con el criterio, el buen juicio clínico y la experiencia, para la atención del enfermo. El tercer objetivo de este capítulo es hacer una revisión somera de algunos de los medios de que se vale la medicina de este tipo.

TOMA DE DECISIONES CLÍNICAS

RAZONAMIENTO CLÍNICO

La actividad clínica más importante no corresponde a los procedimientos o prescripciones, sino a los juicios a partir de los cuales fluyen todos los demás aspectos de la medicina clínica. En esta época de los grandes ensayos clínicos aleatorizados, es fácil pasar por alto la importancia de esta actividad mental de carácter intangible y centrar el objetivo en las guías prácticas de carácter algorítmico elaboradas para mejorar la asistencia. Una de las razones para explicar este aparente abandono es que se ha investigado mucho más sobre cómo *deberían* tomar decisiones los médicos (p. ej., aplicando el modelo de Bayes expuesto más adelante en este capítulo) que sobre cómo *lo hacen* realmente. Así, gran parte de lo que sabemos acerca del razonamiento clínico procede de estudios empíricos sobre actitudes de resolución de problemas no correspondientes al área médica.

A pesar de los importantes adelantos tecnológicos efectuados en el siglo XX, la incertidumbre desempeña todavía una función muy importante en todos los aspectos del proceso de toma de decisiones clínicas. Se puede saber que un paciente no va a vivir mucho, pero no se sabe con certeza cuándo lo va a hacer. Puede prescribirse un nuevo y potente bloqueante (o bloqueador) de receptores para revertir la evolución de la enfermedad de un paciente, pero no es posible saber con certeza si el tratamiento va a tener el efecto deseado y sólo ese efecto. La incertidumbre en lo relativo a la evolución clínica crea la necesidad de utilizar conceptos de probabilidades y otros recursos matemáticos y estadísticos que faciliten el proceso de toma de decisiones clínicas. (Estos recursos se revisarán más adelante en el presente capítulo.)

La incertidumbre se complica por la sobrecarga de información que caracteriza a la medicina moderna. El clínico experto de hoy en día necesita casi dos millones de bloques de información para ejercer la medicina. Los médicos están suscritos a un promedio de siete revistas de medicina, lo que representa más de 2 500 artículos nuevos cada año. Los ordenadores (computadoras) constituyen una solución obvia para el manejo de la información y para una mejor cuantificación y gestión de las incertidumbres diarias de la asistencia médica. Aunque existe la tecnología necesaria para informatizar la práctica médica, todavía es necesario resolver muchos problemas prácticos antes de que la información relativa al paciente pueda estandarizarse e integrarse en una plataforma electrónica única.

Los tres ejemplos siguientes permitirán presentar el razonamiento clínico:

- Un varón de 46 años de edad acude a su internista debido a que presenta hemoptisis como síntoma principal. El médico sabe que el diagnóstico diferencial de la hemoptisis abarca más de 100 procesos patológicos diferentes, incluidos el cáncer y la tuberculosis. El estudio del paciente se inicia con algunas preguntas generales, y se le pide que describa sus síntomas y la cronología de éstos. Cuando finaliza la exploración física, e incluso antes de que se haya ordenado prueba alguna, el médico ha formulado una hipótesis diagnóstica de trabajo y ha planificado un conjunto de pasos para comprobarla. Si el paciente es una persona sana no fumadora en fase de recuperación de una bronquitis vírica, la hipótesis del médico sería que la bronquitis aguda es la causa de la pequeña cantidad de esputo teñido de sangre que había observado el paciente. En este caso, una radiografía de tórax puede generar tranquilidad suficiente y descartar un trastorno más grave.
- Un segundo paciente de 46 años de edad con el mismo cuadro hemoptoico y antecedentes de consumo de cigarrillos de 100 paquetes al año, tos matutina productiva y episodios de esputo teñido con sangre puede permitir el establecimiento como hipótesis diagnóstica principal un carcinoma pulmonar. En consecuencia, junto con la radiografía de tórax, el clínico obtiene la citología de esputo y debe remitir al paciente para la práctica de broncoscopia con aparato fibróptico.
- Un tercer paciente de 46 años de edad con hemoptisis, que procede de un país en vías de desarrollo, también debe estudiarse mediante ecocardiografía, debido a que el médico debe descartar que el soplo diastólico suave que ha detectado en el vértice cardiaco mediante auscultación, corresponda a una estenosis de la mitral de origen reumático.

Estos tres casos ilustran dos aspectos del razonamiento clínico experto: 1) el uso de atajos cognoscitivos (estratagemas) como forma de organizar el complejo material no estructurado que se recoge en la evaluación clínica, y 2) el uso de hipótesis diagnósticas para consolidar la información e indicar los pasos apropiados para establecer el diagnóstico.

EL USO DE "ATAJOS" COGNOSCITIVOS

Las estratagemas cognoscitivas o "reglas empíricas" que en conjunto conforman la *heurística*, permiten resolver con gran eficacia problemas complejos del tipo que surge todos los días en la medicina clínica. Los clínicos se apoyan en tres tipos básicos de heurística. Al estudiar a un paciente, suelen ponderar la probabilidad de que su cuadro sintomático sea similar al de la clase de pacientes en los que se consideran las hipótesis diagnósticas principales. En otras palabras, el clínico busca el diagnóstico del cual el paciente parece constituir un ejemplo representativo; este tipo de estratagema cognoscitiva se denomina *representatividad heurística*.

Mediante este mecanismo de representatividad heurística, un clínico experto puede necesitar sólo unas pocas características de los antecedentes para establecer una hipótesis diagnóstica valiosa. Por ejemplo, un paciente de edad avanzada con fiebre de inicio reciente, tos con producción de abundante esputo, dolor de pecho pleurítico unilateral y disnea se identifica fácilmente como ajustado al modelo de neumonía aguda, probablemente de origen bacteriano. La identificación de consolidación pulmonar focal en la exploración física aumentará la confianza del clínico en este diagnóstico, debido a que se ajusta al modelo de la neumonía bacteriana aguda. Todo ello permite al clínico experto efectuar una evaluación del paciente eficaz, dirigida y rentable desde el punto de vista terapéutico, aunque en los antecedentes (anamnesis) o en la exploración física tal vez no existan muchos más datos de relevancia directa. El estudiante de medicina o el residente poco experto, que todavía no identifica los modelos de mayor prevalencia en medicina clínica, debe esforzarse mucho más para alcanzar el mismo resultado y con el riesgo de pasar por alto el problema clínico importante en el contexto de una gran cantidad de datos recogidos de manera compulsiva pero inútiles.

No obstante, el clínico que utiliza el mecanismo de representatividad heurística puede extraer conclusiones erróneas cuando no tiene en cuenta la prevalencia básica de dos entidades diagnósticas posibles (es decir, las probabilidades *a priori* o preprueba). Considérese un paciente con dolor retroesternal pleurítico, disnea y fébrícula. Un facultativo puede establecer que las dos principales alternativas diagnósticas son la neumonía aguda y la embolia pulmonar aguda. Los clínicos que utilizan la representatividad heurística podrían considerar que ambos diagnósticos son igualmente probables, aunque esta consideración sería errónea si la neumonía fuera mucho más prevalente en la población a la que pertenece el paciente. Los errores también se deben al hecho de pasar por alto que un modelo basado en un pequeño número de observaciones previas es probablemente menos fiable que el establecido sobre muestras de pacientes de mayor tamaño.

Un segundo atajo cognoscitivo frecuente, la *disponibilidad heurística*, se refiere a los juicios clínicos efectuados en función de la facilidad de recuerdo de casos similares estudiados previamente. Por ejemplo, el clínico experimentado puede recordar a 20 pacientes de edad avanzada que ha estudiado durante los últimos años y que presentaron disnea indolora de inicio agudo y en los que finalmente se diagnosticó un infarto agudo de miocardio. El clínico con

poca experiencia puede dedicar un tiempo muy valioso a descartar una causa pulmonar de los síntomas antes de considerar y establecer el diagnóstico cardiaco. En esta situación, el patrón clínico que presenta el paciente no se ajusta al patrón esperado del infarto miocárdico agudo, pero la experiencia con esta presentación atípica y la capacidad para recordarla pueden facilitar al clínico el establecimiento del diagnóstico correcto.

Los errores debidos al mecanismo de disponibilidad heurística pueden deberse a diferentes errores sistemáticos de memoria. Por ejemplo, los cuadros de tipo catastrófico suelen recordarse con una claridad y una intensidad desproporcionadas respecto a su auténtico valor y, por supuesto, las experiencias más recientes resultan más fáciles de recordar, así que influyen con mayor intensidad en el juicio clínico.

La tercera estratagema cognoscitiva de amplio uso, la *heurística basal*, entraña calcular una probabilidad partiendo de un punto conocido (la base) y ajustarla al nuevo caso. El anclaje o uso de datos básicos puede ser una herramienta utilísima para el diagnóstico, pero a menudo se la emplea de manera inexacta. Por ejemplo, el médico puede juzgar que es muy grande la probabilidad de arteriopatía coronaria (*coronary artery disease*, CAD) después de obtener resultados positivos en una prueba ergométrica con talio, porque la predicción se basó en el resultado de tal prueba ("prueba positiva = gran probabilidad de CAD"). Sin embargo, como será expuesto, tal predicción sería inexacta si el cuadro clínico (previo a la prueba) del paciente en estudio señala muy poca probabilidad de enfermedad (p. ej., mujer de 30 años sin factores de riesgo). Como se ilustra en este ejemplo, los elementos básicos no son obligadamente los mismos que las probabilidades previas a la prueba (consultar "Cuantificación de la probabilidad de una enfermedad y teorema de Bayes", más adelante en este capítulo).

GENERACIÓN DE HIPÓTESIS DIAGNÓSTICAS

Los científicos de la esfera cognoscitiva que estudian los procesos ideatorios de los clínicos expertos han observado que estos profesionales agrupan los datos en paquetes o "gajos" que almacenan en su memoria y manipulan para generar hipótesis diagnósticas. Debido a que la memoria a corto plazo sólo puede mantener entre siete a 10 unidades al mismo tiempo, el número de paquetes de información que se pueden integrar de manera activa en actividades para la generación de hipótesis es también limitado. Los atajos cognoscitivos que se han expuesto tienen una función clave en la generación de hipótesis diagnósticas, muchas de las cuales se descartan con la misma rapidez con la que se generan.

Una hipótesis diagnóstica establece un contexto de pasos diagnósticos a seguir y proporciona un conjunto de predicciones comprobables. Por ejemplo, si un hígado agrandado y muy doloroso en la exploración física se debe a hepatitis aguda (la hipótesis), ciertas pruebas de función hepática específicas deberían dar resultados muy altos (la predicción). Si las pruebas resultan normales, es probable que se requiera descartar la hipótesis o modificarla sustancialmente.

Uno de los factores que hacen tan difícil la enseñanza del razonamiento diagnóstico es que los clínicos expertos no siguen un esquema fijo en el estudio del paciente. Desde el principio, están aceptando, refinando y descartando hipótesis diagnósticas. Las preguntas que realizan en la anamnesis están condicionadas por las hipótesis con las que trabajan en ese momento. Incluso la exploración física está dirigida por preguntas específicas más que por una lista de maniobras prefijada. Mientras que el estudiante realiza la palpación del abdomen del paciente alcohólico, esperando encontrar algún dato relevante, el clínico experto realiza una tarea de búsqueda dirigida. ¿Existe esplenomegalia? ¿De qué grado es la hepatomegalia? ¿Presenta el hígado sensibilidad dolorosa a la palpación? ¿Existe alguna masa o ganglio linfático palpable? Cada pregunta centra la atención del profesional para excluir el resto de las entradas de información hasta que se obtiene la respuesta, lo que le permite ir a la siguiente pregunta específica.

Los datos negativos suelen ser tan importantes como los positivos para el establecimiento y refinamiento de las hipótesis diagnósticas. La molestia torácica que no es provocada o no empeora por el ejercicio físico en un paciente activo, reduce la probabilidad de que la causa subyacente sea una cardiopatía isquémica crónica. La ausencia de taquicardia en reposo y de aumento del tamaño de la glándula tiroides disminuye la probabilidad de hipertiroidismo en un paciente con fibrilación auricular paroxística.

El carácter agudo de la enfermedad puede determinar en buena medida que se haga un poco de lado la prevalencia y otros aspectos de la situación descrita. Por ejemplo, a los clínicos se les enseña insistentemente a considerar la disección aórtica como una causa posible de dolor retroesternal agudo intenso, de igual manera que el infarto miocárdico, incluso a pesar de que la evolución típica de la disección sea diferente de la del infarto miocárdico y aunque la disección tenga una prevalencia mucho menor que la de éste (cap. 242). Esta recomendación está basada en el hecho de que es muy difícil efectuar un diagnóstico relativamente infrecuente, aunque de consecuencias catastróficas, como la disección aórtica, a menos que se considere de manera explícita. Si el clínico no encuentra en la anamnesis ninguna de las alteraciones características de la disección y observa presiones arteriales equivalentes en ambos brazos sin déficit del pulso, puede descartar con cierta tranquilidad la hipótesis de la disección aórtica. No obstante, si en la radiografía torácica se observa un ensanchamiento mediastínico, se restablece la hipótesis y se puede ordenar una prueba diagnóstica (p. ej., tomografía por computadora [*computed tomography,* CT] torácica, ecocardiografía transesofágica) para evaluarla con mayor profundidad. En situaciones no críticas, la prevalencia de los diagnósticos alternativos posibles debe tener una importancia mucho mayor en la generación de las hipótesis diagnósticas.

Generación de hipótesis diagnósticas. Debido a que la generación y evaluación de las hipótesis diagnósticas apropiadas representa una habilidad que varía con el clínico, se pueden producir errores en este proceso y el paciente con una enfermedad aguda y grave puede sufrir las trágicas consecuencias. Considérese el siguiente ejemplo hipotético. Un hombre de 45 años de edad con antecedentes de tres semanas de duración de una infección de vías respiratorias superiores (*upper respiratory infection,* URI) de tipo "catarral", acude a su médico con síntomas de disnea y tos productiva. Teniendo en cuenta los síntomas actuales, el clínico rellena un "formulario de evaluación de URI" para mejorar la calidad y la eficacia de la asistencia. El médico completa rápidamente los componentes de la exploración recogidos en este formulario estructurado, señalando en particular la ausencia de fiebre y de alteraciones en la exploración torácica. Después, prescribe un antibiótico por supuesta bronquitis, le enseña al paciente cómo respirar en una bolsa de papel para aliviar su "hiperventilación" y le envía a su casa asegurándole que su enfermedad no es grave. Tras una noche de insomnio con disnea relevante que no desaparece al respirar en la bolsa de papel, el paciente presenta náusea y vómito, y sufre un colapso. Es trasladado al servicio de urgencias con paro cardiaco y no responde a las maniobras de reanimación. En la necropsia se observa un infarto miocárdico posterior con trombo reciente en una arteria coronaria derecha arterioesclerótica. ¿Qué es lo que falló? Incluso antes de comenzar la anamnesis, el médico decidió que el cuadro del paciente no era grave. Por tanto, consideró que podía realizar una evaluación abreviada y enfocada mediante el protocolo de evaluación de URI, en vez de considerar toda la gama de posibilidades y realizar las pruebas apropiadas para confirmar o rechazar sus hipótesis iniciales. En particular, al centrarse en la "URI", el clínico no realizó el estudio completo que requiere la disnea y que hubiera sugerido la presencia de una enfermedad mucho más grave; además, tampoco buscó otros síntomas que le hubieran permitido alcanzar el diagnóstico correcto.

Este ejemplo ilustra hasta qué punto los pacientes pueden presentar síntomas distintos de los que se recogen en los libros de texto, así como las posibles consecuencias de no llevar a cabo el proceso diagnóstico en situaciones de práctica real. El experto, aunque reconoce que las cosas más comunes ocurren a menudo, realiza cada evaluación con un alto nivel de alerta por la posible presencia de datos que indiquen que el diagnóstico inicial puede ser erróneo. A menudo, los pacientes aportan información que "no se ajusta" a ninguna de las principales hipótesis diagnósticas que se están considerando. La distinción entre los indicios reales y las pistas falsas sólo se puede conseguir mediante la práctica y la experiencia. Un clínico menos experimentado que intenta ser demasiado eficiente (como en el ejemplo anterior) puede cometer graves errores de juicio clínico. La revisión rápida y sistemática en busca de síntomas en órganos y sistemas puede ser útil para que el clínico conceda toda la importancia debida a "pistas" al parecer poco significativas.

PRINCIPALES FACTORES QUE INFLUYEN EN LA TOMA DE DECISIONES CLÍNICAS

Más de un decenio de investigación sobre las variaciones en los patrones de la práctica clínica han aportado gran cantidad de información sobre los factores que influyen en las decisiones clínicas. El uso de "atajos" heurísticos, como ya fue descrito, proporciona una explicación parcial, pero existen otros factores importantes que desempeñan un papel relevante en la configuración de las hipótesis diagnósticas y de las decisiones terapéuticas. Estos factores se pueden agrupar conceptualmente en tres categorías solapadas: 1) factores relacionados con las características personales del clínico y con el estilo de su práctica profesional, 2) factores relacionados con el contexto en el que se lleva a cabo la práctica clínica y 3) factores de incentivo económico.

Factores relacionados con el estilo de la práctica profesional. Una de las funciones nodales del médico en su asistencia profesional es actuar como agente o "abogado" del paciente para garantizar que la asistencia que recibe tiene un nivel alto de calidad. Los factores que influyen en este aspecto son los conocimientos, la capacitación y la experiencia del médico. Está claro que los clínicos no pueden practicar medicina basada en evidencias ([*evidence-based medicine,* EBM]; que se considera más adelante en este capítulo) si no están

familiarizados con las pruebas. Como es de esperar, los especialistas por lo general conocen las pruebas de su campo profesional mejor que los médicos generales. Los cirujanos pueden ser más entusiastas para recomendar la cirugía que los especialistas no quirúrgicos, debido su mayor confianza en los efectos beneficiosos de la cirugía. Por la misma razón, los cardiólogos intervencionistas tienen mucha más tendencia a enviar a los pacientes con dolor retroesternal para cateterismo diagnóstico que los cardiólogos no intervencionistas o los médicos generales. Las "creencias" o convicciones del médico que sustentan estos estilos diferentes de la práctica profesional se basan en la experiencia personal y en el recuerdo actualizado, y en la interpretación de las pruebas médicas disponibles. Por ejemplo, los especialistas en insuficiencia cardiaca prescriben con mucho mayor frecuencia un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (*angiotensin-converting enzyme,* ACE) a sus pacientes con insuficiencia cardiaca debido a que están más familiarizados con el objetivo de este tratamiento (definido en ensayos clínicos de gran tamaño) y con los fármacos específicos (incluidos su dosificación y sus efectos adversos), mientras que reaccionan con más tranquilidad frente a posibles problemas vinculados al tratamiento como el aumento en los niveles de creatinina o la hipotensión sintomática. En otros estudios de investigación se ha demostrado una amplia distribución de tiempos de aceptación del tratamiento antibiótico para la enfermedad ulcerosa péptica tras la amplia diseminación de la "prueba" en la bibliografía médica. Algunos gastroenterólogos aceptaron este nuevo tratamiento antes de que las pruebas fueran concluyentes (tal vez como reflejo de un estilo de práctica profesional más enérgico), mientras que otros gastroenterólogos fueron por detrás (un estilo de práctica profesional más conservador, asociado en este caso a médicos de mayor edad). En conjunto, los internistas fueron varios años por detrás de los gastroenterólogos.

La opinión de los líderes con mayor influencia también puede producir un efecto importante en los patrones de la práctica profesional. Esta influencia puede darse a nivel nacional (p. ej., médicos expertos que participan en reuniones de ámbito nacional) o a nivel local (p. ej., programas educativos locales, "consultores periodísticos"). Los líderes de opinión no necesariamente son médicos. Al pasar visita junto a farmacéuticos clínicos, los médicos cometen errores de medicación con menos frecuencia y tienen más tendencia a utilizar tratamientos cuya eficacia está basada en las pruebas.

El bienestar del paciente no es el único factor que influye en las decisiones clínicas. La percepción del clínico acerca del riesgo de una demanda por negligencia profesional debida a una decisión errónea o a una evolución mala, ha dado lugar a un estilo de práctica profesional, denominado *medicina a la defensiva*. Esta práctica conlleva la realización de pruebas y la administración de tratamientos con un riesgo marginal muy pequeño que impide la crítica futura en el caso de una evolución adversa. Por ejemplo, una mujer de 40 años de edad con antecedentes de larga evolución de cefalalgia intermitente y un cuadro reciente de cefalalgia grave con exploración neurológica normal, tiene muy pocas posibilidades de presentar una enfermedad estructural intracraneal. La realización de una CT craneal o de imágenes por resonancia magnética (*magnetic resonance imaging,* MRI), en esta situación constituiría un ejemplo de medicina a la defensiva. Por otra parte, los resultados de la prueba podrían tranquilizar a un paciente con una excesiva ansiedad.

Factores relacionados con el contexto en el que se lleva a cabo la práctica clínica. Los factores incluidos en esta categoría se refieren a los recursos físicos disponibles para la práctica clínica y a los factores de carácter externo relacionados con la misma. El término *demanda (necesidad) inducida por el médico* se refiere a la observación repetida de que los médicos tienen una gran capacidad para acomodarse a las instalaciones médicas que se ponen a su disposición, y a utilizarlas. En uno de los estudios fundamentales en investigación de resultados se demostró que los médicos de Boston daban lugar a una tasa de hospitalización casi 50% mayor que los de New Haven, a pesar de la aparente igualdad de los niveles de salud de los habitantes de ambas ciudades. Los médicos de New Haven no sabían que utilizaban menos camas hospitalarias para sus pacientes y los médicos de Boston no sabían que empleaban criterios menos estrictos para la hospitalización de los pacientes. En ambas ciudades, los médicos adaptaron en forma inconsciente sus estilos de práctica al número de camas disponibles del hospital.

Otros factores externos que pueden influir en la toma de decisiones clínicas son la disponibilidad local de especialistas para consultas y procedimientos, instalaciones de "alta tecnología", como unidades de angiografía, programas de cirugía cardiaca y equipos de resonancia magnética.

Incentivos económicos. Los incentivos económicos están muy relacionados con las otras dos categorías de factores que modifican la práctica clínica; disponer o no de recursos estimula o inhibe el ejercicio clínico. En general, los médicos perciben sus emolumentos en forma de pago por servicio, capitalización o salario. En la modalidad de pago por servicio, cuanto más trabaja más dinero recibe. En este caso, el incentivo es trabajar más. Cuando disminuye la facturación (pago por servicio con descuento), el médico tiende a incrementar el número de servicios (actos médicos) que factura. Por lo contrario, la capitalización consiste en el pago de una cantidad fija por paciente y por año, lo que hace que el médico procure atender a más pacientes pero con una menor cantidad de servicios (actos médicos) por cada uno de ellos. Los servicios más caros son los que suelen estar relacionados con este tipo de incentivo, más que los servicios preventivos más baratos. La compensación económica mediante salario contempla que el médico gane lo mismo con independencia del trabajo clínico que realiza. En este caso, el incentivo es el de atender al menor número de pacientes posible.

En resumen, el proceso experto de toma de decisiones clínicas se puede contemplar como una compleja trama de mecanismos cognoscitivos que se utilizan para simplificar grandes cantidades de información compleja en interacción con las características básicas del profesional relativas a formación y experiencia, todo lo cual está influido por poderosos factores externos que en ocasiones tienen un carácter obstinado. A continuación se revisará un conjunto de recursos y conceptos estadísticos que pueden ayudar a disipar la incertidumbre que acompaña a las decisiones clínicas.

MÉTODOS CUANTITATIVOS QUE FACILITAN LA TOMA DE DECISIONES CLÍNICAS

El proceso de toma de decisiones clínicas se puede dividir en dos partes: 1) definición de las actividades por llevar a cabo y estimación de los resultados probables de cada una, y 2) evaluación del orden de preferencia de las posibles formas de evolución. La primera tarea requiere la integración de la información clave relativa al paciente junto con las pruebas más relevantes obtenidas en la investigación médica, con objeto de crear la estructura de una decisión. En el resto del capítulo se presentarán algunas herramientas cuantitativas que pueden ayudar al clínico en este tipo de actividades.

PREDICCIONES MÉDICAS CUANTITATIVAS

Pruebas diagnósticas: medidas de exactitud de la prueba. El objetivo de realizar una prueba en un paciente es disminuir la incertidumbre relativa al diagnóstico o pronóstico del paciente y ayudar al clínico a tomar decisiones terapéuticas. Aunque las pruebas diagnósticas se suelen considerar como estudios de laboratorio (p. ej., la medición del nivel sérico de amilasa) o como procedimientos (p. ej., colonoscopia o broncoscopia), cualquier intervención tecnológica que introduzca un cambio en nuestro conocimiento del problema que presenta el paciente se puede considerar como una prueba diagnóstica. Por tanto, incluso los antecedentes y la exploración física se pueden contemplar como una forma de prueba diagnóstica. En medicina clínica es frecuente reducir el resultado de una prueba a un valor binario, como positivo o negativo, normal o patológico. En muchos casos, esta forma de simplificación da lugar a la pérdida de información útil. Sin embargo, esta simplificación facilita la demostración de algunos de los usos cuantitativos de los datos aportados por la prueba.

La exactitud de los métodos diagnósticos se define en relación con un modelo normativo ("regla de oro o método de referencia") aceptado, que supuestamente refleja el estado real del paciente **(cuadro 3-1)**. Para definir la validez diagnóstica de un nuevo método es necesario identificar una población apropiada (en circunstancias óptimas, pacientes en quienes se utilizará la nueva prueba), y se aplicarán a todos los sujetos los métodos "de referencia" y nuevo. Hecho lo anterior, se comparan los resultados de ambos. La *sensibilidad* o *índice de resultados positivos verdaderos* de la nueva prueba es la proporción de pacientes con la enfermedad (definida por la norma áurea) que arrojaron resultados positivos con el nuevo estudio; tal índice refleja la certidumbre con la cual el método identifica a pacientes con la enfermedad. La proporción de sujetos con la enfermedad en quienes la prueba es negativa constituye el *índice de resultados negativos falsos* y se calcula con la expresión 1 – sensibilidad. La proporción de personas sin la enfermedad en quienes la prueba es negativa, constituye lo que se llama *índice negativo verdadero* o *especificidad* y refleja la certidumbre con la cual aprueba e identifica con precisión a individuos sin la enfermedad. La proporción de pacientes sin enfermedad en quienes la prueba es positiva constituye el *índice de resultados positivos falsos* que también se calcula con la expresión 1 – especificidad. La prueba perfecta tendría una sensibilidad y una especificidad, ambas de 100% y podría diferenciar en forma precisa a individuos con la enfermedad, de quienes no la padecen.

El cálculo de la sensibilidad y la especificidad exige seleccionar un valor de decisión de la prueba para definir la cifra "límite" (umbral) en cuyo nivel

CUADRO 3-1 ESTIMACIONES DE EXACTITUD DE ESTUDIOS DE DIAGNÓSTICO

Resultado del estudio o prueba	"Situación" de la enfermedad: Presente	Ausente
Positivo	Positivo verdadero (*TP*)	Falso positivo (*FP*)
Negativo	Falso negativo (*FN*)	Negativo verdadero (*TN*)

Identificación de sujetos con la enfermedad

Cifra de resultados positivos verdaderos (sensibilidad) = *TP*/(*TP* + *FN*)
Cifra de resultados negativos falsos = *FN*/(*TP* + *FN*)
Cifra de resultados positivos verdaderos = 1 – cifra de resultados negativos falsos

Identificación de personas sin la enfermedad

Cifra de resultados negativos verdaderos (especificidad) = *TN*/(*TN* + *FP*)
Cifra de resultados positivos falsos = *FP*/(*TN* + *FP*)
Cifra de resultados negativos verdaderos = 1 – cifra de resultados positivos falsos

TP, positivo verdadero (*true-positive*); TN, negativo verdadero (*true-negative*).

(o por arriba del mismo) se considera como "positiva" a la prueba. Para cualquier prueba dada, a medida que se desplaza el valor de corte para mejorar la sensibilidad, característicamente disminuye la especificidad y viceversa. Este "ajuste dinámico compensatorio" en la identificación más exacta de las personas con enfermedad frente a las personas sin enfermedad se suele mostrar de manera gráfica como una curva de eficacia diagnóstica (*receiver operating characteristic*, ROC) (fig. 3-1). Una curva ROC representa la sensibilidad (eje *y*) frente a 1 – especificidad (eje *x*). Cada punto de la curva representa un posible nivel de corte con un valor asociado de sensibilidad y especificidad. El área que queda bajo la curva ROC suele utilizarse como medición cuantitativa del contenido informativo de una prueba. Los valores oscilan entre 0.5 (ausencia completa de información diagnóstica; el valor de la prueba es equivalente al lanzamiento de una moneda) y 1.0 (prueba perfecta).

En las publicaciones médicas que tratan sobre pruebas diagnósticas a menudo se usan las áreas ROC para comparar pruebas alternativas que pueden usarse para un problema diagnóstico específico (fig. 3-1). Se supone que la prueba cuya zona es mayor (es decir, más cercana a 1.0) es la más exacta. Sin embargo, las curvas ROC no son una panacea para evaluar la utilidad de una

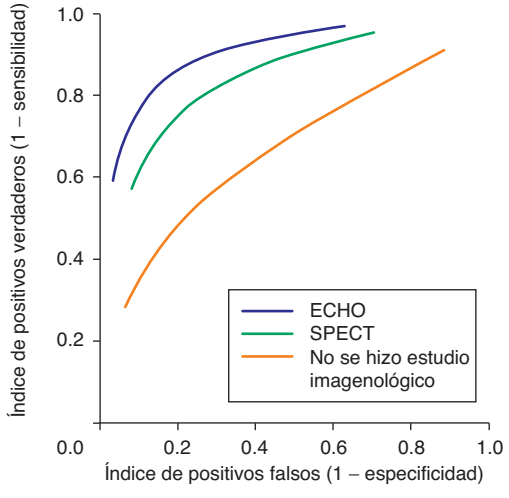

FIGURA 3-1. Curvas de eficacia diagnóstica (ROC) de tres pruebas ergométricas diagnósticas para detectar arteriopatía coronaria (CAD): electrocardiograma (ECG) de esfuerzo; CT de emisión monofotónica (SPECT) de esfuerzo y ecocardiografía (*echocardiography,* ECHO) de esfuerzo. Cada curva ilustra la "compensación" que ocurre entre la mayor sensibilidad de la prueba (detección precisa de sujetos con enfermedad) y la mayor especificidad de la misma (detección precisa de pacientes sin la enfermedad), conforme se varía el valor definitorio cuando la prueba cambia de "negativa" a "positiva". La línea colocada a los 45° indicaría una prueba que no genera información (sensibilidad = especificidad con cada valor de la prueba). El área que está debajo de cada curva (ROC) expresa el contenido de información de la prueba. Al cambiar a un estudio o prueba con un área ROC mayor (p. ej., de ECG de esfuerzo a ecocardiograma de esfuerzo) mejora la exactitud diagnóstica. Sin embargo, las curvas presentadas no fueron medidas en las mismas poblaciones y es muy difícil identificar el efecto que tuvieron los errores sistemáticos de envío en los resultados. (*Con autorización de KE Fleischmann et al: JAMA 280:913, 1998.*)

CUADRO 3-2 MÉTODOS PARA CALCULAR LA PROBABILIDAD DE QUE EXISTE UNA ENFERMEDAD

Probabilidad preprueba de que exista la enfermedad = probabilidad de que existe enfermedad antes de efectuar la prueba.
Se puede utilizar la cifra de prevalencia de la enfermedad en una población, o datos con mayor especificidad de pacientes, para generar esta estimación de probabilidad.
Probabilidad posprueba de que exista la enfermedad = probabilidad de enfermedad que explique tanto la probabilidad antes de la prueba como los resultados de ésta; se llama también valor predictivo de la prueba.
Teorema de Bayes: versión informática:

$$\text{Probabilidad posprueba} = \frac{\text{Probabilidad preprueba} \times \text{sensibilidad de la prueba}}{\text{Probabilidad preprueba} \times \text{sensibilidad de la prueba} + (1 - \text{prevalencia de enfermedad}) \times \text{cifra de resultados positivos falsos con la prueba}}$$

Ejemplo [con una probabilidad de 0.50 antes de la prueba y un resultado "positivo" y una prueba diagnóstica (sensibilidad de la prueba = 0.90; especificidad de la prueba = 0.90)]:

$$\text{Probabilidad posprueba} = \frac{(0.50)(0.90)}{(0.50)(0.90) + (0.50)(0.10)} = 0.90$$

prueba diagnóstica. Al igual que el teorema de Bayes (descrito más adelante), estas curvas están normalmente centradas sólo en un posible parámetro de la prueba (p. ej., respuesta del segmento ST en una prueba de ejercicio sobre cinta continua) con exclusión de otros datos potencialmente relevantes. Además, las comparaciones de áreas ROC no reproducen la manera en que la información aportada por la prueba se utiliza realmente en la práctica clínica. Por último, los sesgos en la población que se utilizan para generar las curvas ROC (p. ej., relativos a una muestra no representativa) pueden introducir un sesgo en las áreas ROC y en la validez de una comparación entre pruebas.

Cuantificación de la probabilidad de una enfermedad y teorema de Bayes. Por desgracia, no existen pruebas perfectas; después de que finaliza una prueba sigue siendo incierta la existencia de la enfermedad en el paciente. La cuantificación de esta incertidumbre residual se puede efectuar mediante el teorema de Bayes, consistente en un modelo matemático simple que permite calcular la probabilidad de tres parámetros después de que se ha realizado la prueba: la probabilidad de enfermedad antes de la prueba, la sensibilidad de la prueba y la especificidad de la prueba (cuadro 3-2). La probabilidad antes de la prueba es una expresión cuantitativa del grado de confianza en un diagnóstico antes de que se realice la prueba. En ausencia de información más relevante se suele estimar a partir de la prevalencia de la enfermedad en la población. Con respecto a algunos procesos patológicos comunes, como la arteriopatía coronaria (CAD), se han creado nomogramas y modelos estadísticos para generar mejores estimaciones de la probabilidad antes de la prueba a partir de elementos de información contenidos en los antecedentes y en la exploración física. Por tanto, la probabilidad después de la prueba es una valoración revisada de la confianza en el diagnóstico, teniendo en cuenta lo que se sabía antes de la realización de la prueba y lo que se sabe después de ella.

El término *valor predictivo* suele utilizarse como sinónimo de probabilidad después de la prueba. Por desgracia es frecuente que los clínicos interpreten erróneamente los valores predictivos, como medidas intrínsecas de la exactitud de la prueba. Los estudios de métodos diagnósticos empeoran la confusión al calcular los valores predictivos en la misma muestra utilizada para medir la sensibilidad y la especificidad. Todas las probabilidades después de la prueba están en función de la prevalencia de la enfermedad en la población en estudio, y por ello los cálculos no tienen importancia clínica, salvo que la prueba se aplique más tarde a poblaciones con la misma prevalencia de la enfermedad. Por las razones comentadas es mejor no usar el término *valor predictivo* y en vez de él utilizar *probabilidad después de la prueba*, que aporta mayor información.

Para entender conceptualmente la forma en que se estima la probabilidad "posprueba" de la enfermedad con el teorema de Bayes, es útil analizar una versión del teorema en cuestión en un nomograma (fig. 3-2). En el nomograma la exactitud de la prueba diagnóstica es expresada en forma sumaria por el *índice de probabilidad* que se define como la proporción o razón de la probabilidad de que surja un resultado con una prueba particular (p. ej., "positivo" o "negativo") en un paciente con la enfermedad, y la probabilidad de que surja dicho resultado en un paciente sin ella.

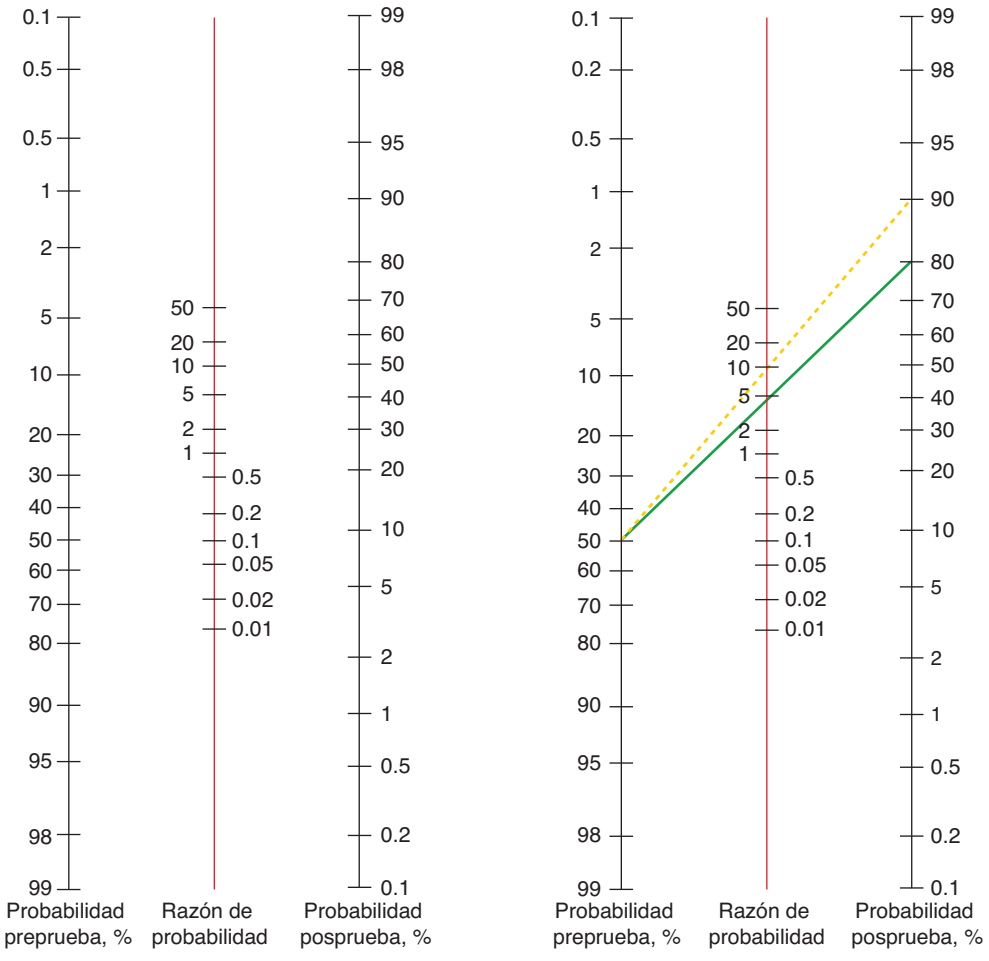

FIGURA 3-2. Versión del teorema de Bayes en nomogramas utilizado para anticipar la probabilidad "posprueba" de enfermedad (*escala de la derecha*) por empleo de la probabilidad "preprueba" de enfermedad (*escala izquierda*) y la razón de probabilidad de que surja un resultado positivo (*escala central*). Consúltese el texto para el cálculo de razones de probabilidad. Al usar este esquema se colocará un dispositivo recto que conecte la probabilidad preprueba y la razón de probabilidad y el operador leerá la probabilidad posprueba. La mitad derecha de la figura ilustra el valor de la positividad en la prueba de esfuerzo con banda sin fin (razón de probabilidad 4, línea verde) y un estudio positivo de perfusión o riego SPECT con talio, de esfuerzo (razón de probabilidad 9; línea amarilla segmentada) en el paciente con una probabilidad preprueba de arteriopatía coronaria de 50%. Los resultados obtenidos con la banda sin fin se muestran con línea continua y los obtenidos con riego con talio, en la línea de guiones. (*Con autorización de DB Mark: Screening Tests, in Atlas of Cardiovascular Risk Factors, Philadelphia, Current Medicine, LLC, 2006.*)

En lo que toca a una prueba positiva, la razón de probabilidad se calcula como la proporción del índice de resultados positivos verdaderos, con el de positivos falsos (o sensibilidad/[1 – especificidad]). Por ejemplo, una prueba con sensibilidad de 0.90 y especificidad de 0.90 tiene una razón de probabilidad de 0.90/(1 – 0.90), o 9. En consecuencia, en lo que se refiere a esta prueba hipotética, el resultado "positivo" tiene una posibilidad nueve veces mayor de surgir en un paciente con la enfermedad, que en otro sin ella. Muchas pruebas en medicina tienen razones de probabilidad de que surja un resultado positivo, de 1.5 a 20. Las cifras más altas corresponden a pruebas que son más exactas para identificar a sujetos con la enfermedad, con valores de 10 o mayores en cuanto a ese aspecto particular. Si la sensibilidad es excelente, pero es menor la especificidad, disminuirá sustancialmente la razón de probabilidad (p. ej., sensibilidad de 90% con especificidad de 60%, de modo que la razón de probabilidad será de 2.25).

En lo que se refiere a una prueba negativa, el índice de probabilidad correspondiente es la proporción entre el índice de resultados negativos falsos y negativos verdaderos (o [1 – sensibilidad]/especificidad). Cuanto menor sea la razón de posibilidad (se acerque a 0), la prueba tendrá un mejor "desempeño" o capacidad de descartar una enfermedad. La prueba hipotética señalada en párrafos anteriores, con sensibilidad y especificidad ambas de 0.9, tendría una razón de probabilidad de que generara un resultado negativo, de (1 – 0.9)/0.9, es decir, 0.11, y ello denota una probabilidad 10 veces mayor de que surja un resultado negativo si la persona no tiene la enfermedad, que si la tuviera.

Aplicaciones a pruebas diagnósticas en CAD. Considérense dos pruebas que se utilizan con frecuencia en el diagnóstico de la CAD, la prueba de ejercicio sobre una banda sin fin y la prueba de visualización del riego miocárdico mediante CT de emisión monofotónica (*single photon emission CT,* SPECT) tras ejercicio (cap. 222). Los metaanálisis han demostrado que la prueba de ejercicio sobre banda sin fin tiene una sensibilidad promedio de 66% y una especificidad promedio de 84%, con un cociente de verosimilitud de 4.1 (0.66/[1 – 0.84]). Si se utiliza esta prueba en un paciente con una probabilidad de CAD preprueba de 10%, la probabilidad de enfermedad posprueba, tras un resultado positivo, aumenta sólo hasta cerca de 30%. Si la probabilidad de CAD antes de la prueba fuera de 80%, la probabilidad de enfermedad después de la prueba tras un resultado positivo estaría cerca de 95 por ciento.

La SPECT de riego miocárdico tras esfuerzo es una prueba más exacta para el diagnóstico de CAD. Para nuestros propósitos, se supone que tiene una sensibilidad y una especificidad de 90%, lo que da lugar a un cociente de verosimilitud de 9.0 (0.90/[1 – 0.90]). Si se vuelve a comprobar la probabilidad baja antes de la prueba y se obtiene un resultado positivo, mediante la figura 3-2 es posible demostrar que la probabilidad después de la prueba de CAD aumenta de 10 a 50%. No obstante, desde un punto de vista de toma de decisiones, la prueba más precisa no ha sido capaz de mejorar lo suficiente la confianza diagnóstica como para introducir una modificación en el tratamiento. De hecho, la prueba ha cambiado nuestra postura desde una certeza bastante clara de que el paciente no presenta CAD, hasta una indecisión completa (una posibilidad 50:50 de enfermedad). En un paciente con una probabilidad antes de la prueba de 80%, la utilización de la SPECT con talio aumenta la probabilidad después de la prueba hasta 97% (en comparación con 95% de la prueba de esfuerzo sobre una banda sin fin). De nuevo, la prueba de mayor exactitud no mejora lo suficiente la confianza después de la prueba como para modificar el tratamiento, y ninguna de las pruebas ha mejorado mucho lo que ya se sabía sólo con los datos clínicos.

Si la probabilidad antes de la prueba es baja (p. ej., 20%), incluso un resultado positivo en un estudio muy preciso no aumenta la probabilidad después de la prueba hasta un intervalo suficiente como para descartar la enfermedad (p. ej., 80%). Al contrario, cuando la probabilidad antes de la prueba es alta, un resultado negativo no descarta adecuadamente la enfermedad. Por tanto, el principal aumento en la confianza diagnóstica respecto al resultado de una prueba se produce cuando el clínico tiene un alto nivel de incertidumbre antes de realizar la prueba (p. ej., una probabilidad antes de la prueba de 30 a 70%). Por ejemplo, si un paciente tiene una probabilidad de CAD antes de la prueba de 50%, la positividad en la prueba de esfuerzo sobre una banda sin fin desplaza la probabilidad después de la prueba hasta 80%, mientras que la positividad en la SPECT con talio tras ejercicio la desplaza hasta 90% (fig. 3-2).

Como ha sido expuesto, el teorema de Bayes aplica diversas simplificaciones importantes que deben ser consideradas. En primer lugar, pocas pruebas dan lugar sólo a dos resultados útiles, positivo o negativo, y muchas pruebas aportan gran cantidad de datos respecto al paciente. Incluso aunque todos estos datos pudieran ser integrados en un resultado sumatorio, pueden existir múltiples niveles de información útil (p. ej., fuertemente positivo, positivo, indeterminado, negativo, fuertemente negativo). Aunque el teorema de Bayes se puede adaptar a este formato de resultado más detallado de la prueba, desde el punto de vista informático es difícil la adaptación.

Por último, se ha afirmado durante cierto tiempo que la sensibilidad y la especificidad son parámetros de exactitud de una prueba independientes de la prevalencia, y en muchos libros de texto todavía se afirma así. Sin embargo, esta suposición estadísticamente útil es simplista en términos clínicos. Por ejemplo, una prueba de esfuerzo sobre banda sin fin presenta

una sensibilidad cercana a 30% en una población de pacientes con CAD de un vaso, mientras que en pacientes con CAD grave y afección de tres vasos esta cifra se acerca a 80%. Por tanto, la mejor estimación de la sensibilidad que se puede usar en una decisión concreta suele variar según la distribución de los estadios de la enfermedad presentes en la población estudiada. En general, una población de pacientes hospitalizados presenta una mayor prevalencia de enfermedad y, en particular, de estadios más avanzados de la misma, en comparación con una población de pacientes ambulatorios. En consecuencia, la sensibilidad de la prueba suele ser mayor en los pacientes hospitalizados, mientras que la especificidad suele ser mayor en los pacientes ambulatorios.

Modelos estadísticos de predicción. El teorema de Bayes, como se ha presentado, aborda un problema de predicción clínica que es ilusoriamente simple en comparación con la mayor parte de los problemas a los que se enfrenta el clínico. Los modelos de predicción, basados en modelos estadísticos multivariables, permiten manejar problemas mucho más complejos y aumentan de manera sustancial la exactitud predictiva para situaciones específicas. Su ventaja más evidente es la posibilidad de tener en cuenta muchos fragmentos solapados de información y asignarles un peso relativo según su contribución a la predicción en cuestión. Por ejemplo, un modelo de regresión logística para calcular la probabilidad de CAD tiene en cuenta todos los factores independientes relevantes aportados por la exploración clínica y por las pruebas diagnósticas, en vez del pequeño conjunto de datos que puede manejar el clínico en su cabeza o mediante el teorema de Bayes. No obstante, a pesar de su fuerza, es complicado utilizar estos modelos sin una calculadora o computadora (aunque esta limitación será superada cuando la medicina se ejerza sobre una plataforma completamente informatizada).

Hasta el momento sólo se han desarrollado y validado adecuadamente unos pocos modelos de predicción. La importancia de la validación independiente en una población distinta de la utilizada para el desarrollo del modelo tiene un valor extraordinario. Habría que considerar con el mismo escepticismo a cualquier modelo de predicción no validado, que el que se tendría en relación con un fármaco o aparato médico nuevo que no ha sido sometido a estudios clínicos rigurosos.

Al comparar directamente los modelos estadísticos con clínicos expertos, se ha observado que los primeros son más constantes, como era de esperar, pero no significativamente más exactos. Por ello, su objetivo principal sería conseguir que los clínicos con menos experiencia establecieran previsiones más precisas respecto a los resultados.

RECURSOS DE APOYO A LA TOMA DE DECISIONES

SISTEMAS DE APOYO A LA TOMA DE DECISIONES

Durante los últimos 35 años se han realizado variados esfuerzos por desarrollar sistemas informáticos que ayuden al clínico a tomar decisiones y a diagnosticar y tratar a los pacientes. Desde el punto de vista conceptual, las computadoras constituyen una forma muy atractiva para el manejo de la enorme cantidad de información a la que se debe enfrentar el médico hoy en día. La computadora puede resultar útil porque establece predicciones precisas de los resultados, simula todo el proceso de decisión y aporta una guía algorítmica. Las predicciones basadas en la computadora en las que se utilizan los modelos de Bayes o de regresión estadística ayudan a tomar la decisión clínica pero realmente no alcanzan una "conclusión" o "recomendación". Los sistemas de inteligencia artificial intentan simular o sustituir al razonamiento humano mediante un análogo establecido en la computadora. Hasta la fecha, estos métodos han alcanzado sólo un éxito limitado. Los sistemas de recuerdo o dirigidos por protocolos no establecen predicciones sino que usan algoritmos existentes como normas clínicas que guían la práctica clínica. Sin embargo, en general, los sistemas de apoyo a la toma de decisiones han producido un impacto muy escaso en la práctica clínica. Los sistemas de recuerdo, aunque todavía no se utilizan mucho, son posiblemente los más promisorios, ante todo para corregir las dosificaciones de fármacos y facilitar el seguimiento de protocolos. El potencial completo de estas estrategias basadas en la computadora sólo se alcanzará cuando la informática esté completamente integrada en la práctica médica.

ANÁLISIS DE DECISIONES

En comparación con los métodos que se acaban de exponer, el análisis de decisiones representa un planteamiento totalmente distinto para el apoyo a la toma de decisiones. Encuentra su principal aplicación en los problemas de decisión complejos y que conllevan un riesgo sustancial, tienen un grado alto de incertidumbre en algún aspecto clave o presentan alguna característica idiosincrásica que no se "ajusta" a las pruebas disponibles. Estos sistemas se llevan a cabo en cinco pasos generales. En primer lugar, el problema de decisión debe estar claramente definido. En segundo lugar, los elementos de decisión deben ser explícitos. Esto conlleva la especificación de las alternativas consideradas, sus resultados más relevantes, las probabilidades de cada uno de los resultados y el orden de prioridades relativo (denominado "utilidad") de cada resultado. También es posible asignar un costo a cada rama del árbol de decisiones, lo que permite el cálculo de la relación costo-eficacia. En forma típica, los datos para validar un modelo de decisiones provienen de publicaciones, de fuentes inéditas, de opinión de expertos y de otras fuentes secundarias. En tercer lugar, hay que "evaluar" el modelo de decisión para conocer el beneficio neto que a largo plazo brinda a la salud y los costos de cada estrategia. En cuarto lugar, hay que calcular los beneficios del incremento sanitario y los costos de estrategias más eficaces. Por último, habrá que utilizar análisis extensos de sensibilidad para identificar los efectos en los resultados de variar las suposiciones iniciales a través de otros valores posibles.

Un "árbol" de decisión creado para evaluar las estrategias para el cribado o detección sistemática de la infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH) se muestra en la **figura 3-3**. Se ha pensado que en Estados Unidos cada año aparecen unos 20 000 casos nuevos de dicha infección, que provienen de sujetos infectados que no saben que tienen la enfermedad. Además, en promedio, 40% de los pacientes seropositivos evolucionan hasta llegar al SIDA en término de 12 meses de su diagnóstico. La identificación temprana brinda la oportunidad de evitar dicha evolución hasta la aparición del síndrome, y para ello se utilizan mediciones seriadas de CD4 y de la "carga" vírica, vinculado con el uso selectivo de antirretrovíricos en combinación, y alentar la disminución de comportamiento sexual de riesgo.

En Estados Unidos los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) en 2003 plantearon que la práctica sistemática de la identificación de VIH debía ser parte de la atención médica corriente. La exploración de este modelo de decisión de la estrategia propuesta, en comparación con las medidas comunes, en el supuesto que había una prevalencia de 1% de infección por VIH no identificada de la población, señaló que el cribado sistemático de una cohorte de varones y mujeres de 43 años amplió la esperanza de vida 5.5 años y costó 194 dólares por persona estudiada. La razón de costo-eficacia del cribado, en relación con la atención corriente fue de 15 078 dólares por año de vida "ajustada a calidad". Los resultados fueron sensibles a suposiciones en cuanto a la eficacia de la modificación conductual en el comportamiento sexual ulterior; los beneficios de la terapia temprana de la infección por VIH y la prevalencia e incidencia de dicha infección en la población "destinataria". Dicho modelo, que incluyó más de 75 puntos separados (de datos) aportó nuevos conocimientos del problema del tratamiento clínico, que no habían sido investigados en un estudio clínico aleatorizado.

El proceso de elaborar y valorar modelos de decisión es demasiado complejo para utilizar en la asistencia clínica de tiempo real. Por esa razón, la posible utilidad de tal método está en la creación de un grupo de modelos publicados que se ocupen de una decisión o área normativa particulares que permitan detectar los puntos clave "de presión" o tensión en el problema. Muchos modelos publicados tienden a orientarse excesivamente para la obtención de una "respuesta", pero su mayor utilidad es ampliar los conocimientos sobre las dudas más importantes a las que debe prestarse atención particular en las decisiones clínicas.

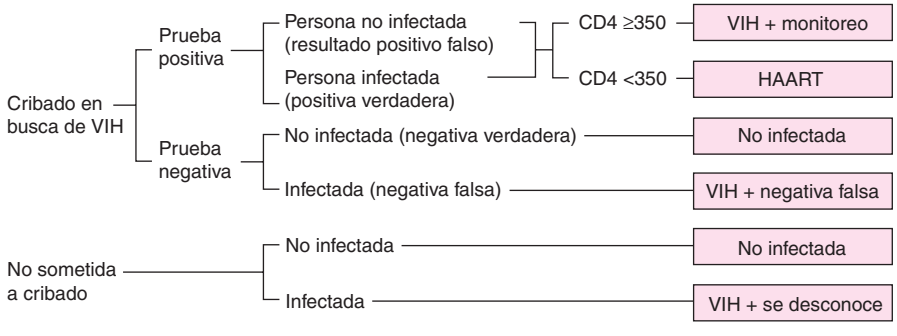

FIGURA 3-3. Estructura básica de un modelo de decisiones utilizado para evaluar estrategias de cribado en busca de VIH en la población general. VIH, virus de inmunodeficiencia humana; HAART, tratamiento con antirretrovíricos muy activos (*highly active antiretroviral therapy*). (*Por cortesía de G. Sanders.*)

CUADRO 3-3 ALGUNOS INSTRUMENTOS PARA LA OBTENCIÓN DE DATOS PROBATORIOS EN LA MEDICINA FACTUAL O CIENTIFICOESTADÍSTICA

Nombre	Descripción	Direcciones de Internet	Forma de obtener
Evidence-Based Medicine Reviews	Bases integrales de datos electrónicos que combinan e integran: 1. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2. ACP Journal Club 3. The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness	*http://www.ovid.com*	Se necesita el pago de suscripción; se puede obtener en bibliotecas de centros médicos y otras instituciones
Cochrane Library	Conjunto de bases de datos de EBM que incluyen The Cochrane Database of Systematic Reviews: artículos completos que revisan temas específicos medicoasistenciales	*http://www.cochrane.org*	Se necesita el pago de suscripción; se puede obtener gratis en la línea resúmenes de revisiones sistemáticas; algunos países aportaron fondos para contar con acceso libre a todos los residentes médicos
ACP Journal Club	Conjunto de resúmenes de estudios originales y revisiones sistemáticas; bimestral; todos los datos desde 1991 están recuperados en una página de Internet que se actualiza cada año	*http://www.acpjc.org*	Se necesita el pago de suscripción
Clinical Evidence	Directorio que se actualiza cada mes, de revisiones concisas de intervenciones clínicas comunes	*http://www.clinicalevidence.com*	Se necesita el pago de suscripción; acceso gratuito para el Reino Unido y países en desarrollo
MEDLINE	Base de datos del *National Library of Medicine*, con citas que llegan a 1966	*http://www.nlm.nih.gov*	Gratuito vía Internet

Nota: ACP, *American College of Physicians*; EBM, medicina factual o medicina basada en pruebas (evidencias).

MEDICINA "BASADA EN LA EVIDENCIA"

Suele definirse el "arte de la medicina" como el ejercicio clínico que combina los conocimientos médicos (incluida información científica), la intuición y el buen juicio en la atención de los pacientes (cap. 1). La medicina basada en evidencia (EBM) actualiza dicho constructo al conceder mayor énfasis a los mecanismos por los cuales los clínicos obtienen los conocimientos disponibles de casi todas las investigaciones más actualizadas e importantes en el campo de la salud humana. Los mecanismos fundamentales de este tipo de medicina se resumen en cuatro fases:

1. Plantear el problema terapéutico y asistencial por resolver
2. Buscar en las publicaciones y bancos de datos resultados de investigación pertinentes
3. Evaluar las pruebas reunidas respecto a validez y pertinencia
4. Integrar esa evaluación con el conocimiento de aspectos particulares del paciente (incluidas sus preferencias)

Las fases 2 y 3 son el elemento básico de la medicina factual que se usa en el ejercicio profesional. De este modo la búsqueda de publicaciones con datos de investigación a nivel mundial y la evaluación de la calidad e importancia de los estudios identificados puede ser muy lenta y obliga a contar con capacidad y preparación que desgraciadamente no tienen muchos clínicos. Por tal razón, el mejor punto de partida para casi todas las investigaciones en medicina factual es la identificación de revisiones sistemáticas recientes del problema que se busca dilucidar **(cuadro 3-3)**.

En términos generales, los recursos para EBM que se reseñan en el cuadro 3-3 permiten tener acceso a información sobre investigación, en dos formas. La primera, los informes de investigación primaria son las investigaciones originales con revisión por árbitros que se publican en revistas médicas. En las pesquisas de EBM el acceso a tal información puede obtenerse inicialmente por medio de MEDLINE, que permite entrar en contacto con un volumen astronómico de datos de resúmenes. Sin embargo, suele ser difícil con el empleo de tal herramienta, identificar notificaciones útiles en un océano de información poco importante o banal y tener la certeza razonable de que no se han dejado de lado publicaciones importantes. La segunda forma, que son las revisiones sistemáticas, reúne en forma integral todas las pruebas publicadas sobre un tema particular hasta una fecha precisa, y también incluye la interpretación de un revisor. Se utilizan criterios explícitos para detectar todas las investigaciones científicas importantes y clasificar su calidad. El prototipo de este tipo de recurso es *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. Uno de los componentes básicos de dicha revisión sistemática es un metaanálisis. En las dos secciones siguientes se revisarán algunos de los principales tipos de publicaciones de investigación clínica disponibles y el proceso de "agregación" de sus datos en los metaanálisis.

Fuentes de datos: estudios y registros clínicos. La noción de aprender de la observación de los pacientes es tan antigua como la propia medicina. En los últimos 50 años ha habido una evolución considerable en los conocimientos de la mejor forma de transformar observaciones burdas, en pruebas (evidencia) útiles. En la actualidad se ha sabido que las notificaciones de casos, la experiencia personal aislada y series pequeñas provenientes de un solo centro, tienen graves limitaciones en su validez y no son útiles para plantear las normas actuales de la práctica. Los principales medios utilizados para elaborar las "pruebas" fidedignas consisten en los datos de estudios clínicos aleatorizados y un gran registro de observaciones. En forma típica, un registro o base de datos se especializa en una enfermedad o un síndrome (como sería cáncer, enfermedad ateroesclerótica cardiaca o insuficiencia coronaria), algún método clínico (como el trasplante de médula ósea, o la revascularización coronaria) o procesos administrativos (datos de demandas utilizados para la elaboración de facturas y pagos).

Por definición, el investigador no controla los datos de observación en la asistencia del enfermo. Con los datos de observación *prospectivos* reunidos de modo cuidadoso se puede lograr un nivel de calidad cercano al de los grandes estudios clínicos. En el otro extremo del espectro los datos reunidos retrospectivamente (como la revisión de expedientes) tienen limitaciones en su forma y contenido respecto a lo que observadores previos consideraban importante registrar, y quizá no esclarezcan adecuadamente la duda bajo investigación. Los datos que no han sido reunidos específicamente para investigación (como serían los de demandas) tendrán importantes limitaciones que a veces son insuperables en la fase de análisis. Las ventajas en relación con los datos de observación incluyen la posibilidad de captar una población más amplia que la representada típicamente en investigaciones clínicas. Además, los datos de observación constituyen el aporte principal de pruebas de planteamientos o dudas en que es imposible planear o realizar un estudio aleatorizado. Por ejemplo, puede ser difícil asignar de modo aleatorio a pacientes, para que se sometan a estrategias diagnósticas o terapéuticas no probadas pero aceptadas ampliamente en la práctica. Además, tampoco se puede asignar de modo aleatorio a los pacientes a categorías como sexo, grupo racial/étnico, estado socioeconómico o país de residencia. Tampoco se podría aleatorizar a pacientes para que se les someta a una intervención que puede ser perjudicial como el tabaquismo, o la alimentación excesiva para originar obesidad.

La diferencia principal entre un estudio clínico perfectamente realizado y otro prospectivo por observación de una estrategia terapéutica particular (también realizado de modo adecuado) es que no existe protección contra algún "sesgo" o error en la selección de tratamiento, en el segundo estudio. El concepto en que se funda el empleo de datos de observación para comparar estrategias diagnósticas o terapéuticas es que existe incertidumbre suficiente en la práctica en el sentido de que pacientes similares serán tratados en forma diferente por médicos diversos. En resumen, la suposición es que existe un elemento de aleatoriedad (en lo que se refiere a la enfermedad y no en sentido estadístico formal) para el tratamiento clínico. En tales casos, cabe utilizar modelos estadísticos para el ajuste de desequilibrios importantes y de "igualamiento", para así hacer una comparación justa entre las opciones terapéuticas. Si el tratamiento no tiene tipo aleatorio (p. ej., todos los sujetos candidatos que tienen arteriopatía coronaria izquierda, son enviados para la práctica de una derivación coronaria), puede ser muy difícil corregir el problema por medios estadísticos, y los datos de observación no aportan pruebas fiables.

En términos generales, el empleo de testigos concomitantes es preferible en grado mayor a los testigos históricos. Por ejemplo, la comparación del tratamiento quirúrgico actual de la enfermedad de la arteria coronaria izquierda, con el tratamiento médico que se hacía en ese tipo de pacientes en el decenio de 1970 (la última en que los pacientes en cuestión fueron tratados sistemáti-

camente con medidas médicas solas) sería bastante desorientador porque en el lapso que medió desde esa fecha se han hecho enormes progresos en la calidad de la "terapia médica".

Los estudios clínicos comparativos y aleatorizados incluyen características de diseño prospectivo cuidadoso propio de los estudios con datos de observaciones mejores, pero también comprenden la asignación aleatoria del tratamiento. El diseño brinda la mayor protección para evitar la confusión por algún error sistemático en la selección de tratamiento (aspecto importante de la validez interna). Sin embargo, es posible que el estudio aleatorizado no cuente con suficiente validez externa si el proceso de reclutamiento de candidatos originó la exclusión de muchos sujetos que podrían haberlo sido.

Quienes utilizan las pruebas médicas deben estar conscientes de que la calidad y posibilidad de aplicación en la práctica de las investigaciones aleatorizadas varían mucho. El diseño de los estudios de ese tipo suele incluir innumerables "concesiones". Por ejemplo, los estudios que buscan la aprobación de la *Food and Drug Administration* (FDA) para un fármaco o aparato en investigación tienen que cumplir con algunas exigencias normativas que pueden dar origen a otro diseño de investigación, del que la práctica clínica diaria de los médicos podría obtener algún beneficio.

Metaanálisis. El prefijo griego *meta* significa algo que está más allá o más arriba en la fase de desarrollo. Los metaanálisis son investigaciones que se efectúan a su vez en resultados de estudios, con el objetivo de combinar y resumir en forma cuantitativa todas las pruebas publicadas. Aunque también se utiliza para combinar resultados de estudios sin asignación aleatoria, los metaanálisis son más útiles y se aplican para resumir todas las investigaciones con dicho tipo de asignación, sobre un problema terapéutico particular. En circunstancias ideales habría que identificar estudios inéditos e incluirlos para evitar "sesgos" informáticos (errores sistemáticos) (es decir, que se publiquen sólo los estudios con resultados "positivos"). Además, algunos de los mejores metaanálisis permiten recuperar y analizar los datos "sin refinar" o burdos a nivel del paciente, de investigaciones individuales, en vez de trabajar sólo con los informes publicados y disponibles de cada estudio. No todos los metaanálisis publicados son fuente fidedigna de datos y pruebas sobre un problema particular. Es importante que el lector revise con enorme cuidado los métodos utilizados en ellos, a fin de asegurar que cuentan con un diseño y análisis apropiados para el estudio. Es probable que sean más persuasivos los resultados de un metaanálisis perfectamente realizado, si incluye algunas investigaciones a gran escala, en que se ha hecho asignación aleatoria de manera apropiada. En situaciones en que los datos disponibles de estudios son pocos o la investigación se hizo inadecuadamente, será mejor no considerar a los metaanálisis como forma de corregir deficiencias en los datos de investigación primaria.

Los metaanálisis se centran típicamente en mediciones "sumarias" de beneficios relativos del tratamiento, como serían los riesgos relativos. Los clínicos también deben analizar la disminución de riesgo absoluto (*absolute risk reduction,* ARR) que cabe esperar del tratamiento. Un modelo útil de resumen de los beneficios absolutos del tratamiento sería un número necesario para tratar (*number needed to treat,* NNT) y evitar un resultado adverso (como muerte o accidente cerebrovascular). Un NNT es simplemente 1/ARR. Por ejemplo, si un tratamiento hipotético disminuyó 33% la mortalidad en la revisión de vigilancia quinquenal (el beneficio relativo del tratamiento), partiendo de 12% (componente comparativo) para llegar a 8% (componente terapéutico), la disminución absoluta del riesgo sería 12 – 8% = 4% y NNT = 1/4 o 25. De esta manera, se necesitaría tratar a 25 pacientes durante cinco años para evitar un fallecimiento. Si se aplica el tratamiento hipotético a una población de menor riesgo, por ejemplo, la que tiene una mortalidad de 6% quinquenal, el beneficio del tratamiento relativo de 33% disminuiría 2% la mortalidad absoluta (de 6 a 4%) y el NNT para el mismo tratamiento en este grupo distinto de pacientes sería de 50. Las comparaciones de estimados de NNT provenientes de estudios diferentes, a pesar de que no siempre son explícitas, deben tomar en consideración la duración de la vigilancia utilizada para originarlas.

Directrices en la práctica clínica. Según la definición que planteó en 1990 el Instituto de Medicina, las directrices en la práctica clínica son "declaraciones sistemáticas que auxilian en las decisiones hechas por el médico y el paciente en cuanto a la atención apropiada, en circunstancias clínicas específicas". La definición insiste en algunos aspectos cruciales en la generación de directrices actuales. En primer lugar, las directrices son creadas con el empleo de EBM. En términos particulares, la esencia del proceso de creación es una indagación bibliográfica sistemática de publicaciones de revisores externos. En segundo lugar, las directrices suelen ocuparse más bien de algún trastorno clínico (como diabetes del adulto, angina estable de pecho) o alguna intervención asistencial (como el cribado en busca de cáncer). En tercer lugar, se pretende que las directrices ayuden en la toma de decisiones y no definan explícitamente las decisiones que habría que hacer en una situación particular. El objetivo primario es mejorar la calidad de la atención médica al identificar aspectos que deben ser estandarizados, con base en las pruebas de gran peso.

Las directrices son documentos descriptivos elaborados por un conjunto de expertos, cuyo material suele ser escogido por organizaciones profesionales interesadas. La representación de los expertos más relevantes varía con el grupo. Los documentos de este tipo consisten en una serie de recomendaciones terapéuticas específicas, una indicación resumida de la cantidad y calidad de pruebas en que se basa cada recomendación y un comentario narrativo de esta última. Muchas recomendaciones tienen escasas o nulas pruebas de apoyo, y de este modo reflejan el consenso de expertos del grupo de directrices. En parte, para proteger contra errores de conjuntos individuales, la fase final en la elaboración de las directrices sería la revisión externa por especialistas, seguida por la revisión final en reacción a las críticas.

Las directrices guardan un vínculo íntimo con la mejoría de calidad en la medicina, por su identificación de prácticas que se basan en mayor grado en las pruebas científicas. Tales prácticas pueden utilizarse como indicadores de calidad. Entre los ejemplos estarían la proporción de sujetos con infarto agudo del miocardio que reciben ácido acetilsalicílico al ser hospitalizados y la proporción de individuos en insuficiencia cardiaca con una mejor fracción de expulsión, que reciben un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE). La medición y la notificación sistemáticas de los indicadores de calidad pueden mejorar selectivamente la calidad, porque muchos médicos prefieren no quedar fuera del proceso de decisión.

CONCLUSIONES

En esta época de la medicina factual, se puede pensar fácilmente que todas las decisiones difíciles a las que se enfrentan los médicos han sido, o pronto lo serán, solucionadas y resumidas en la forma de directrices prácticas y sistemas de recordatorio informatizados. No obstante, la medicina factual permite a los médicos contar con un repertorio de recursos óptimos y perfectibles para tratar a los pacientes. La contribución notable de esta forma de medicina ha sido estimular la creación de recursos más potentes y fáciles de usar en este terreno de la medicina, a los que puedan tener acceso los médicos activos. Todo ello constituye una contribución enorme, que ha cambiado poco a poco la forma en que se ejerce la medicina. Una de las recomendaciones insistentes de los precursores de la EBM ha sido sustituir la dependencia en el "experto local canoso" (que suele equivocarse, pero de cuya palabra nadie duda) por la búsqueda y evaluación sistemática de los datos existentes. Sin embargo, la EBM no ha descartado la necesidad de juicios o evaluaciones subjetivas; cada revisión sistemática constituye la interpretación de un "experto" cuyos sesgos y errores permanecen en gran medida invisibles para quien "consume" (utiliza) la revisión. Además, los metaanálisis no generan datos probatorios si no se cuenta con estudios con asignación aleatoria apropiados, y gran parte de las situaciones que afrontan los clínicos nunca serán sometidas minuciosamente a prueba, en un estudio con asignación aleatoria. En un futuro predecible, seguirán teniendo importancia fundamental en la vida profesional de los médicos y el personal asistencial, las capacidades excelentes de razonamiento clínico y la experiencia, complementada por elementos o herramientas cuantitativas bien diseñadas y una identificación acuciosa de las preferencias de cada enfermo.

LECTURAS ADICIONALES

Balk EM et al: Correlation of quality measures with estimates of treatment effect in meta-analyses of randomized controlled trials. JAMA 287:2973, 2002

Del Mar C et al: *Clinical Thinking: Evidence, Communication and Decision Making.* Malden, Mass., Blackwell, 2006

Grimes DA et al: Refining clinical diagnosis with likelihood ratios. Lancet 365:1500, 2005

Haynes RB et al: *Clinical Epidemiology: How to Do Clinical Practice Research.* Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2006

Peterson ED et al: Association between hospital process performance and outcomes among patients with acute coronary syndromes JAMA 295:1912, 2006

Reilly BM et al: Translating clinical research into clinical practice: Impact of using prediction rules to make decisions. Ann Intern Med 144:201, 2006

Sanders GD et al: Cost-effectiveness of screening for HIV in the era of highly active antiretroviral therapy. N Engl J Med 352:570, 2005

4 Detección sistemática y prevención de enfermedades

Gary J. Martin

Un objetivo básico de la asistencia sanitaria es evitar las enfermedades, o detectarlas con la oportunidad suficiente para que las intervenciones sean más eficaces. Las estrategias para detección sistemática (llamadas también cribado o tamizaje) y prevención de enfermedades se fundamentan en la demostración de que las pruebas y las intervenciones son prácticas y eficaces. En la actualidad es factible practicar muchas de las pruebas de cribado o detección sistemática y son baratas; ejemplos serían las de bioquímica (miden colesterol o glucosa), funcionales (presión arterial o curva de crecimiento), de signos radiológicos (como mamograma, densitometría ósea) o muestras de tejidos (como frotis de Papanicolaou o aspiración con aguja fina). En lo futuro es probable que los estudios genéticos asuman importancia creciente para identificar el riesgo de adquirir enfermedades (cap. 64). Sin embargo, hoy en día tales procedimientos sólo se usan en personas especialmente susceptibles a la acción de genes de gran penetrancia, con base en antecedentes familiares o étnicos (como *BRCA1, BRCA2*). La identificación de genes de baja penetrancia pero de gran frecuencia que originan cuadros comunes como la diabetes o la hipertensión, plantea la posibilidad de que se cuente con nuevos estudios en genética. Sin embargo, cualquier método nuevo de cribado, basado en procedimientos genéticos o de otro tipo, debe ser sometido a valoración rigurosa en aspectos como sensibilidad, especificidad, influencia (impacto) en la enfermedad y eficacia en función de su costo. Es frecuente que se solicite a médicos y pacientes la práctica de nuevos métodos de cribado o tamizaje, incluso antes de hacer una evaluación completa. Por ejemplo, se ha recomendado practicar la tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) integral (de cuerpo entero) como una manera de identificar en primera instancia diversos trastornos. El concepto en cuestión es atractivo, pero no hay pruebas que justifiquen su práctica, porque originaría grandes costos y también el riesgo notable de que generara resultados positivos falsos.

En el presente capítulo se revisarán los principios fundamentales de la detección sistemática o cribado, y la prevención en el entorno de atención primaria. También en los capítulos que exponen dichos temas se harán recomendaciones orientadas a trastornos específicos como enfermedades cardiovasculares, diabetes o cáncer.

PRINCIPIOS FUNDAMENTALES DE LA DETECCIÓN SISTEMÁTICA

En términos generales, los métodos de detección sistemática (cribado o tamizaje) son más eficaces si se aplican a trastornos relativamente comunes que imponen a los pacientes y la sociedad una gran carga patológica **(cuadro 4-1)**. En Estados Unidos las cinco causas principales de muerte son enfermedades del corazón, cánceres, accidentes, trastornos cerebrovasculares y neumopatía obstructiva crónica. Por tal razón, muchas estrategias de prevención se han orientado a tales problemas. Desde una perspectiva sanitaria global, son prioridades las mismas enfermedades, pero el paludismo, la malnutrición, el SIDA, la tuberculosis y la violencia cobran un gran número de vidas (cap. 2).

Un objetivo crucial del cribado es la detección temprana de un factor de riesgo o un trastorno en una etapa en que pueda ser corregido o curado. Por ejemplo, el pronóstico de muchos cánceres es mejor cuando se identifican en la fase premaligna o cuando aún son extirpables. En forma similar, la identificación oportuna de la hipertensión o la hiperlipidemia permite emprender intervenciones terapéuticas que aminoran el riesgo de trastornos cardiovasculares o cerebrovasculares. Sin embargo, la detección oportuna no influye obligadamente en la supervivencia. Por ejemplo, en algunos estudios de identificación temprana de cáncer de pulmón, las neoplasias se identificaron en etapa más temprana, pero la mortalidad global no mostró diferencia entre las poblaciones sometidas al cribado y las que no fueron sometidas a ese método. Esta mejoría aparente en las cifras de supervivencia a cinco años se ha atribuido a la detección de tumores de menor tamaño, y no a un cambio real en la evolución clínica después del diagnóstico. Asimismo, la detección de cáncer de próstata quizá no desemboque en diferencia alguna en la mortalidad, porque la enfermedad suele ser poco activa y otros trastornos coexistentes, como la arteriopatía coronaria, pueden ocasionar la muerte del paciente (cap. 78).

Las enfermedades con un largo periodo de latencia aumentan las posibles ventajas que ofrece la detección temprana. Por ejemplo, el cáncer cervicouterino tiene un largo periodo de latencia entre la fase de displasia y la de carcinoma invasivo, lo cual brinda una oportunidad para detectarlo por medio del cribado sistemático. Se espera que con la introducción de las nuevas vacunas de virus de papiloma se obtenga una mejor prevención y así disminuya al final la importancia que tiene el cribado para detectar cáncer cervical. En el caso del cáncer de colon, un pólipo adenomatoso evoluciona hasta llegar a ser un cáncer invasivo en un lapso de cuatro a 12 años, periodo que permite contar con la oportunidad de detectar lesiones tempranas por medio de la identificación de sangre oculta en heces (*fecal occult blood testing*, FOBT) o por endoscopia. Por otra parte, el cribado es más difícil en casos de cáncer de mama en premenopáusicas, por el lapso relativamente breve entre la aparición de un cáncer mamario circunscrito y la propagación de metástasis a ganglios regionales (se calcula de unos 12 meses).

MÉTODOS PARA CUANTIFICAR LOS BENEFICIOS PARA LA SALUD

No es una medida práctica aplicar todos los métodos posibles de detección poblacional o cribado. Por ejemplo, hoy en día no se recomienda la aplicación sistemática de pruebas para la detección de cáncer laríngeo en fumadores. Es necesario evaluar el peso de las pruebas a favor de emprender medidas de cribado, su relación con el costo y el peligro de resultados positivos falsos. Por ejemplo: ¿Es necesario el uso sistemático de ecografía para la detección de cáncer de ovario en mujeres con riesgo promedio? Se estima que las laparotomías innecesarias después de detectar masas ováricas benignas en realidad causarían más daño que el simple beneficio de detectar un cáncer ovárico esporádico y curable.

Se utilizan diversos criterios de valoración para evaluar los provechos o ganancias posibles de intervenciones de cribado y prevención:

1. *El número de sujetos sometidos al cribado que altere las consecuencias del trastorno en una persona.* Por ejemplo, se ha calculado que se necesita someter a absorciometría radiográfica con doble energía (*dual-energy x-ray absorptiometry*, DEXA) a 731 mujeres de 65 a 69 años, y tratarlas adecuadamente, para evitar un caso de fractura de cuello de fémur por osteoporosis.
2. *La trascendencia absoluta y relativa del cribado en las consecuencias que tenga la enfermedad.* El metaanálisis de estudios de mamografía en Suecia (mujeres de 40 a 70 años) indicó que casi 1.2 mujeres por 1 000 morirían de cáncer de mama si se les sometiera a cribado en un lapso de 12 años. En comparación, se salvarían aproximadamente tres vidas por 1 000 personas, por cáncer de colon, en una población (50 a 75 años) en la que se buscara por cribado cada año sangre oculta en heces (FOBT) en un lapso de 13 años. Con base en el análisis mencionado, en realidad el cribado en busca de cáncer de colon salvaría más vidas de mujeres, que la mamografía. Podría expresarse la trascendencia de FOBT (8.8/1 000 en comparación con 5.9/1 000) al señalar que se salvarían tres vidas por 1 000 o una disminución de 30% en el índice de muerte por cáncer de colon; por tal razón sería importante considerar la trascendencia relativa y absoluta, en el número de vidas salvadas.
3. *El costo por año de vida salvado.* Esta medida se utiliza para evaluar la eficacia de muchas estrategias de cribado y prevención. De manera típica, las estrategias que cuestan menos de 30 000 a 50 000 dólares por año de vida salvado se consideran como "eficaces en proporción a su costo" (cap. 3). Por ejemplo, el uso de alendronato para tratar a mujeres de 65 años de edad con osteoporosis, se acerca a esta cifra límite, ya que costaría unos 30 000 dólares por año de vida salvado.
4. *Incremento en la esperanza promedio de vida de una población.* En el **cuadro 4-2** se incluyen los incrementos previstos en la esperanza de vida, correspondiente a varios métodos de cribado. Sin embargo, hay que destacar que el aumento en dicha esperanza es un promedio que sería aplicable a una población pero no a una persona. En realidad, la mayor parte de la población sometida a cribado no obtendría beneficio alguno y quizá quedaría expuesta al leve riesgo de mostrar resultados positivos falsos. Sin embargo, un pequeño subgrupo de pacientes se beneficiaría sobremanera de la técnica de cribado. Por ejemplo, los frotis de Papanicolaou no benefician a 98% de mujeres que nunca presentarán cáncer cervicouterino. Sin embargo, en lo que toca a 2% que termina por presentar cáncer cervicouterino local, la práctica de los frotis de Papanicolaou agregaría incluso 25 años a su vida. Algunos estudios sugieren que un mes de ganancia en la esperanza de vida constituye un objetivo razonable para aplicar una estrategia preventiva de alcance poblacional.

CUADRO 4-1 RIESGO ACUMULATIVO DURANTE LA VIDA

Cáncer de mama en mujeres	10%
Cáncer de colon	6%
Cáncer cervicouterino en mujeres[a]	2%
Violencia intrafamiliar en mujeres	hasta 15%
Fractura de cuello de fémur en mujeres de raza blanca	16%

[a] Si se supone que se usó una población no sometida a cribado.

CUADRO 4-2 INCREMENTO PROMEDIO CALCULADO EN LA ESPERANZA DE VIDA DE UNA POBLACIÓN

Método de cribado	Incremento promedio
Mamografía	
Mujeres de 40 a 50 años	0-5 días
Mujeres de 50 a 70 años	1 mes
Frotis de Papanicolaou, de 18 a 65 años	2-3 meses
Prueba ergométrica en banda sin fin como forma de cribado en varones de 50 años (asintomáticos)	8 días
Medición de antígeno prostático específico (PSA) y tacto rectal en varones mayores de 50 años	Hasta 2 semanas
Lograr que un fumador de 35 años de edad deje de fumar	3-5 años
Comenzar ejercicio regular en un varón de 40 años (30 min tres veces por semana)	9 meses a 2 años

Nota: PSA, antígeno prostático específico *(prostate-specific antigen)*.

El grupo de trabajo de la *Preventive Services Task Force* (Comisión Especial de Servicios Preventivos), de Estados Unidos (USPSTF), ha hecho recomendaciones para practicar cribados basados en pruebas **(cuadro 4-3)**. Además de estas directrices de índole poblacional, es razonable considerar los antecedentes familiares y sociales para identificar a personas expuestas a riesgos especiales (*www.ahrq.gov/clinic/uspstfix.htm*). Por ejemplo, si hay el antecedente familiar notable de cánceres de mama, colon o próstata, es prudente emprender la estrategia de cribado unos 10 años antes de la fecha (edad) en que presentó cáncer el miembro más joven de la familia. El cribado también debe practicarse en el caso de otras enfermedades comunes, mientras se obtienen nuevas pruebas. Tres ejemplos serían el cribado en busca de diabetes (y para ello utilizar la glucemia con sujeto en ayunas), violencia familiar y coronariopatía en individuos asintomáticos con riesgo intermedio.

CUADRO 4-4 ORIENTACIÓN PARA LA PREVENCIÓN DE ENFERMEDADES

Tema	Capítulo de referencia
Abandono del tabaquismo	390
Consumo de fármacos, drogas y alcohol	387, 388
Nutrición para conservar el balance calórico y el ingreso de vitaminas	70
Consumo de calcio en mujeres mayores de 18 años	348
Ácido fólico: mujeres en edad de procreación	71
Salud de la cavidad bucal	32
Uso de ácido acetilsalicílico para evitar enfermedades cardiovasculares en varones escogidos mayores de 40 años y mujeres mayores de 50 años	235
Quimioprevención del cáncer mamario en mujeres de alto riesgo	86
Prevención de STD y VIH	124, 182
Actividad física	
Exposición a la luz solar	57
Prevención de lesiones (pistolas descargadas, cinturón de seguridad, casco de motociclista)	
Problemas en el anciano	9
Polifarmacia	
Prevención de caídas	
Calefactor con agua caliente <49°C (<120°F)	
Evaluación de visión, audición y salud bucodental	
Vacunaciones (contra neumococos y gripe o influenza)	

Nota: STD, enfermedades de transmisión sexual (*sexually transmitted diseases*).

CUADRO 4-3 SERVICIOS CLÍNICOS PREVENTIVOS PARA ADULTOS CON RIESGO NORMAL, RECOMENDADOS EN ESTADOS UNIDOS POR LA *U.S. PREVENTIVE SERVICES TASK FORCE*

Estudio o trastorno	Población en años[a]	Frecuencia	Capítulo de referencia
Presión arterial, talla y peso	>18	Periódicamente	74
Colesterol	Varones >35	Cada 5 años	235
	Mujeres >45	Cada 5 años	
Diabetes	>45 o antes, si no hay más factores de riesgo	Cada 3 años	338
Frotis de Papanicolaou[b]	Antes de 3 años de haber comenzado la actividad sexual o 21-65 años	Cada 1-3 años	78
Detección de *Chlamydia*	Mujeres de 18-25 años	Cada 1-2 años	169
Mamografía[a]	Mujeres mayores de 40 años	Cada 1-2 años	78, 86
Cáncer colorrectal[a]	>50		78, 87
sangre oculta en heces,		Cada año	
sigmoidoscopia y		Cada 5 años	
colonoscopia		Cada 10 años	
Osteoporosis	Mujeres mayores de 65 años; están en riesgo las que tienen más de 60 años	Periódicamente Una vez	346
Aneurisma aórtico abdominal (ecografía)	Varones entre 65 y 75 años que han fumado	Periódicamente	387
Consumo de alcohol	>18	Periódicamente	29, 30 116, 117
Visión y audición	>65	Cada 10 años	
Vacunaciones en adultos		Dos dosis	
Tétanos-difteria (Td)	>18	Una dosis	
Varicela	Sólo susceptibles >18		
Vacuna de sarampión, parotiditis y rubéola	Mujeres en edad de procreación	Una dosis Cada año	
Neumococos	>65	Si no se hizo antes	
Gripe (influenza)	>50		
Virus del papiloma humano (HPV)	Hasta los 26 años		

[a] El cribado se efectúa antes y con mayor frecuencia, si se detecta un antecedente familiar importante. Los resultados de estudios con asignación aleatoria y comparativos han corroborado que la práctica de la identificación de sangre oculta en heces (FOBT) permite disminuir 15 a 30% las cifras de mortalidad por cáncer de colon. No se han hecho estudios con asignación aleatoria que incluyan la sigmoidoscopia o la colonoscopia, pero investigaciones de casos y testigos ("controles"), perfectamente diseñadas, sugieren una eficacia semejante o mayor con la práctica de identificación de sangre oculta en heces.

[b] En el futuro, la frecuencia del frotis de Papanicolaou tal vez sea influida por la prueba del virus del papiloma humano (*human papillomavirus*, HPV) y su vacuna.

Nota: la medición del antígeno prostático específico (PSA) permite mejorar la detección del cáncer de próstata en fase temprana, pero no hay pruebas concluyentes de que mejore los desenlaces clínicos. La medición del antígeno en cuestión ha sido recomendada por algunas organizaciones profesionales y se realiza ampliamente en clínica, pero en la actualidad, la *Preventive Services Task Force*, de Estados Unidos, no recomienda su empleo (cap. 81).

Fuente: adaptado de *U.S. Preventive Services Task Force*, 2005. *Guide to Clinical Prevention Services*, 3d ed. *http://www.ahrq.gov/clinic/uspstfix.htm*

Eficacia en proporción al costo (rentabilidad). Las técnicas de cribado deben ser eficaces en proporción a lo que cuestan, a fin de poder aplicarse en grandes poblaciones. Los costos incluyen no sólo el gasto que implica la aplicación de la prueba, sino el tiempo que estaría la persona ausente de su trabajo y los peligros posibles. Si la razón riesgo/beneficio es menos favorable, será útil dar información a los pacientes e incluir sus opiniones en el proceso de decisión. Por ejemplo, muchos grupos de expertos, entre ellos la institución estadounidense mencionada (USPSTF), recomiendan proponer con toda persona la práctica de cribado en busca de cáncer de próstata, porque el proceso de decisión es complejo y se basa definitivamente en aspectos individuales. Desde el punto de vista intuitivo la detección temprana de cáncer prostático podría parecer deseable, pero sus riesgos incluyen resultados positivos falsos que pueden originar ansiedad y operaciones quirúrgicas innecesarias. Entre las posibles complicaciones de la operación y la radioterapia están la disfunción eréctil, la incontinencia urinaria y la disfunción intestinal. Algunos varones rechazan la práctica del cribado, en tanto que otros aceptan en mejor grado los riesgos de someterse a una estrategia de detección temprana. Otro ejemplo de situación en que se comparten decisiones es la aceptación de técnicas de cribado en busca de cáncer de colon (cap. 78). En estudios comparativos, la práctica anual de FOBT disminuye 15 a 30% el número de muertes por cáncer de ese órgano. La práctica de sigmoidoscopia con aparato flexible disminuye aproximadamente 60% la frecuencia de esos fallecimientos. La colonoscopia ofrece un beneficio igual o quizá mayor que la sigmoidoscopia con aparato flexible, pero su práctica conlleva gastos y peligros adicionales. No se han hecho comparaciones directas de ambos métodos de cribado en la misma población, pero el costo calculado para la sociedad es semejante, es decir, 10 000 a 25 000 dólares por año de vida salvado. De este modo, un paciente quizá prefiera, en el caso de la sigmoidoscopia con aparato flexible, su facilidad de preparación, menor tiempo de alteraciones del ritmo de vida y un riesgo menor, en tanto que otro tal vez prefiera la sedación y el carácter integral y completo del estudio colonoscópico.

Al considerar la trascendencia de los métodos de cribado, es importante advertir que consumir tabaco y

alcohol, la alimentación y el ejercicio, constituyen la mayor parte de los factores que influyen en las muertes que podrían evitarse en países desarrollados. Quizá la medida asistencial preventiva más determinante para auxiliar a los pacientes es dejar de fumar (cap. 390).

PROBLEMAS COMUNES

A pesar de pruebas contundentes de que las estrategias de prevención originan grandes beneficios en la salud, es difícil llevar a la práctica tales servicios, por las exigencias a veces antagónicas en el tiempo del médico y del paciente, y también por deficiencias en el sistema de pagos y remuneraciones en salud pública. Aún más, los esfuerzos por disminuir los peligros de algunas enfermedades suelen incluir cambios conductuales (como pérdida ponderal, ejercicio, uso de cinturones de seguridad) o combatir cuadros de adicciones (como tabaquismo y alcoholismo), elementos que a veces no se pueden erradicar fácilmente. Suelen resultar útiles la educación pública y los incentivos económicos, además de la orientación que se dé al personal de salud **(cuadro 4-4)**.

El médico puede auxiliarse de varias técnicas ante el número creciente de pruebas de cribado que se recomiendan. Un registro clínico electrónico configurado de manera apropiada permitirá contar con un sistema de recordatorio que facilite al médico rastrear y cumplir con las directrices. Algunos sistemas dan a los pacientes acceso seguro a sus expedientes clínicos, lo cual constituye una forma adicional de asegurar el cumplimiento de las medidas de cribado sistemático. Los sistemas que dan a las enfermeras y otro personal órdenes permanentes, son eficaces para evitar el tabaquismo y para vacunaciones. En Estados Unidos, la *Agency for Healthcare Research and Quality* y los *Centers for Disease Control and Prevention* han elaborado diagramas de flujo como parte de su programa "Ponga en práctica la Prevención" (*"Put Prevention into Practice"*) (*http://www.ahcpr.gov/clinic/ppipix.htm*). En el **cuadro 4-5** se resumen las recomendaciones para cribado y orientación.

Antes de cumplir 50 años toda persona debe someterse sistemáticamente a un examen médico cada uno a tres años, y después de esa edad, cada año. La anamnesis incluirá consumo de fármacos (prescritos o de venta libre), alergias, antecedentes alimentarios, consumo de alcohol y tabaco, prácticas sexuales y antecedentes familiares minuciosos, si no fueron señalados previamente. Entre las mediciones sistemáticas estarán las cuantificaciones de la talla y el peso (índice de masa corporal) y presión arterial, además de la exploración física de signos importantes. La incidencia creciente de cáncer de piel destaca la importancia de identificar lesiones cutáneas sospechosas. Después de los 65 años habrá que valorar la audición y la visión o en fecha anterior si el paciente tiene dificultades en tales sentidos. En el cuadro 4-3 se incluyen otros estudios propios de cada género (sexo) y edad. Durante el examen corriente se brindará consejo y orientación en cuanto a revisiones que hará el propio paciente (como de la piel o de los senos).

Muchos pacientes acuden al médico para la atención continuada de enfermedades crónicas, y cada visita brinda la oportunidad de incluir alguna "medida de prevención" y otros problemas médicos. Por ejemplo, la persona que es tratada de hipertensión o diabetes puede tener cáncer mamario, y en una visita se incluirá una prueba para la detección de cáncer mamario, y en la siguiente se comentará el cribado del cáncer de colon. Otros individuos pueden reaccionar de manera más favorable a una visita claramente definida que se ocupa de todas las intervenciones importantes de cribado y prevención. En algunos pacientes, por edad u otras enfermedades coexistentes, a veces conviene no practicar algunos métodos de cribado ni actividades de prevención, aunque son pocos los datos sobre las situaciones en que será mejor no brindar tales servicios. El riesgo de padecer determinados tipos de cáncer, a semejanza del cervicouterino, al final disminuye y es razonable dejar de realizar frotis de Papanicolaou después de los 65 años, si los recientes fueron negativos. En el caso de los cánceres de mama, colon y próstata, es razonable revalorar la

CUADRO 4-5 CAUSAS DE MORTALIDAD SEGÚN GRUPOS DE EDAD Y OPCIONES PREVENTIVAS CORRESPONDIENTES

Grupo de edad	Causas principales de mortalidad específica de ese grupo	Intervenciones de prevención y cribado por practicar en cada segmento poblacional específico
15-24	1. Accidente 2. Homicidio 3. Suicidio 4. Cánceres 5. Cardiopatías	• Consejo sobre el empleo sistemático del cinturón de seguridad, cascos protectores para usar en bicicleta/motocicleta/ATV (1) • Consejo sobre alimentación y ejercicio (5) • Comentar los peligros del consumo de alcohol durante la conducción de vehículos, la natación o el deporte en bote (1) • Interrogar respecto al estado de vacunación (vacunas contra tétanos, difteria, hepatitis B, MMR, rubéola, varicela, meningitis, HPV) • Interrogar respecto al uso de armas de fuego, posesión de las mismas o ambas situaciones (2,3) • Antecedentes de abuso de estimulantes, incluido el alcohol (2,3) • Cribado en busca de datos de violencia hogareña (2,3) • Cribado en busca de datos de depresión, ideas suicidas/homicidas, o ambos factores (2,3) • Frotis de Papanicolaou para detección sistemática del cáncer cervicouterino; comentar la prevención de STD (4) • Recomendar el examen de piel, mamas y testículos por la propia persona (4) • Evitar la exposición a luz UV y el empleo corriente de pantallas solares (4) • Medición de presión arterial, talla, peso e índice de masa corporal (5) • Comentar los riesgos del consumo de tabaco en la salud; considerar el énfasis en aspectos estéticos y económicos para mejorar los índices de abandono del tabaco en fumadores más jóvenes (4,5) • Detección de *Chlamydia* y orientación anticonceptiva en el caso de mujeres sexualmente activas • Pruebas para identificar VIH, hepatitis B y sífilis si hay comportamientos sexuales de alto riesgo o cualquier antecedente de enfermedad de transmisión sexual
25-44	1. Accidente 2. Cánceres 3. Cardiopatías 4. Suicidio 5. Homicidio 6. Infección por VIH	*Igual a las antes señaladas y considerar además:* • Revalorar el estado del tabaquismo e intentar el abandono del tabaco, en cada visita (2,3) • Obtener antecedentes familiares detallados de cáncer y comenzar tempranamente un programa de cribado/prevención si hay un mayor riesgo para el paciente (2) • Evaluar todos los factores de riesgo cardiovascular (incluidos métodos de cribado para buscar diabetes e hiperlipidemia) y pensar en la prevención primaria con ácido acetilsalicílico en sujetos cuyo riesgo quinquenal de un problema vascular rebase el 3% (3) • Buscar abuso de alcohol a largo plazo, factores de riesgo de hepatitis vírica u otros peligros de que aparezca alguna hepatopatía crónica • Comenzar el cribado de cáncer de mama con mamografía a los 40 años (2)
45-64	1. Cánceres 2. Cardiopatías 3. Accidente 4. Diabetes mellitus 5. Enfermedad cerebrovascular 6. Enfermedad crónica de la porción baja de vías respiratorias 7. Hepatopatía y cirrosis crónicas 8. Suicidio	• Pensar en el cribado en busca de cáncer de próstata con la medición anual del antígeno prostático específico (PSA) y el tacto rectal a los 50 años (quizá antes en afroamericanos o individuos con antecedente familiar) (1) • Comenzar el cribado en busca de cáncer colorrectal a los 50 años, por medio del estudio de excremento en busca de sangre oculta; práctica de sigmoidoscopia con aparato flexible o colonoscopia (1) • Revalorar el estado de la vacunación a los 50 años y prestar atención especial a vacunas contra *Streptococcus pneumoniae,* influenza, tétanos y hepatitis vírica • Considerar la práctica de cribado en busca de coronariopatía en sujetos con mayor riesgo (2,5)
≥65	1. Cardiopatías 2. Cáncer 3. Enfermedad cerebrovascular 4. Enfermedad crónica de la porción baja de vías respiratorias 5. Enfermedad de Alzheimer 6. Influenza y neumonía 7. Diabetes mellitus 8. Nefropatías 9. Accidentes 10. Septicemia	*Igual que las anteriores y además considerar:* • Ocuparse de nuevo del estado del tabaquismo e instar al abandono, en cada visita (1,2,3) • Ecografía "única" en busca de AAA en varones de 65 a 75 años que siempre han fumado • Pensar en la práctica de estudios de función pulmonar en toda persona que ha fumado por largo tiempo, para valorar la aparición de neumopatía obstructiva crónica (3,7) • Vacunación de todos los fumadores contra influenza y *S. pneumoniae* a los 50 años (6) • Identificar a todas las posmenopáusicas (y varones con factores de riesgo) expuestas al peligro de osteoporosis • A los 65 años revalorar el estado de vacunación e insistir en las vacunas contra la influenza y *S. pneumoniae* (3,7) • Buscar demencia senil y depresión (5) • Identificar problemas visuales y auditivos con aspectos de seguridad en el hogar y abuso físico del anciano (9)

Nota: los números entre paréntesis son aspectos del riesgo en la columna de mortalidad, modificados por la intervención especificada.
Abreviaturas: MMR, sarampión-parotiditis-rubéola (*measles-mumps-rubella*); HPV, virus de papiloma humano; STD, enfermedad de transmisión sexual; UV, ultravioleta; PSA, antígeno prostático específico; AAA, aneurisma de aorta abdominal.

necesidad de aplicar pruebas de detección después de los 75 años. En algunos ancianos con enfermedades avanzadas, como la neumopatía obstructiva crónica grave o la insuficiencia cardiaca congestiva o que están inmovilizados, es poco el beneficio de algunos métodos de detección, y si la esperanza de vida es menor de 10 años, surgirán otras prioridades; este cambio en los criterios debe hacerse con gran tacto, y permite prestar mayor atención a los trastornos que podrían repercutir en la calidad y la duración de la vida.

Agradecimientos

El autor agradece al Dr. Dan Evans sus contribuciones a este tema en el Manual de Medicina de Harrison.

LECTURAS ADICIONALES

Barrett-Connor E et al: The rise and fall of menopausal hormone therapy. Annu Rev Public Health 26:115, 2005

Fenton JJ et al: Delivery of cancer screening: How important is the preventive health examination? Arch Intern Med 167(6):580, 2007

Greenland P et al: Coronary artery calcium score combined with Framingham score for risk prediction in asymptomatic individuals. JAMA 291: 210, 2004

Ransohoff DF, Sandler RS: Clinical practice: Screening for colorectal cancer. N Engl J Med 346:40, 2002

U.S. Preventive Services Task Force: Clinical preventive services for normal-risk adults. Put prevention into practice. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD, January 2003. Available at *www.ahrq.gov/ppip/adulttm.htm*

Wright JC, Weinstein MC: Gains in life expectancy from medical interventions—standardizing data on outcomes. N Engl J Med 339:380, 1998

5 Principios de farmacología clínica

Dan M. Roden

Los fármacos constituyen la piedra angular de la terapéutica moderna. Sin embargo, muchos médicos y algunos miembros de la comunidad lega reconocen que los resultados de la farmacoterapia varían sobremanera con la persona. Aunque esta variabilidad se ha percibido como un concomitante impredecible, y por lo tanto inevitable, de la farmacoterapia, en realidad no es así. El objetivo de este capítulo consiste en describir los principios de la farmacología clínica que pueden aplicarse para lograr un uso inocuo y óptimo de los fármacos existentes y de los nuevos.

Los medicamentos interactúan con moléculas específicas para producir efectos tanto beneficiosos como adversos. La sucesión de fenómenos que media entre la administración de un producto farmacológico y la aparición de sus efectos en el organismo se divide en dos componentes importantes, que contribuyen a la variabilidad de las acciones medicamentosas. El primer componente abarca los fenómenos que determinan la llegada del medicamento a las moléculas con que interactúan y su separación de ellas. La consiguiente descripción de la relación entre concentraciones de medicamento y tiempo recibe el nombre de *farmacocinética.* El segundo componente de la variabilidad que presenta la acción de los medicamentos abarca los fenómenos que determinan la variabilidad de las acciones medicamentosas a pesar de que haya equivalencia en la llegada del principio farmacológico a los sitios en que ejercerá su efecto. La descripción de la relación entre concentraciones de medicamento y efecto se denomina *farmacodinámica.* Como se expone más adelante en este capítulo, la variabilidad farmacodinámica puede deberse a la variabilidad de la función de la propia molécula farmacoefectora o a la variabilidad del amplio contexto biológico en que se produce la interacción fármaco-diana para producir los efectos medicamentosos.

Dos objetivos importantes de la farmacología clínica como disciplina son: 1) describir las condiciones en que varían las acciones medicamentosas con el sujeto y 2) conocer los mecanismos que explican dicha variabilidad, para mejorar el tratamiento con los fármacos disponibles y también esclarecer los mecanismos de nuevos fármacos que pudieran ser eficaces para tratar enfermedades en el ser humano. En los comienzos de esta disciplina se hicieron descripciones empíricas de la influencia de la enfermedad X sobre la acción farmacológica Y, o de las personas o familias con sensibilidades infrecuentes a los efectos adversos de los fármacos. Estos hallazgos descriptivos, aunque importantes, se están sustituyendo ahora por el conocimiento de los mecanismos moleculares que explican la variabilidad de las acciones medicamentosas. De esta manera, ahora pueden reinterpretarse los efectos moduladores de la enfermedad, la coadministración de medicamentos o los factores familiares sobre la acción medicamentosa como una variabilidad de la expresión o la función de genes específicos, cuyos productos determinan la farmacocinética y la farmacodinámica. No obstante, es la interacción personal del paciente con su médico u otros profesionales de la salud lo que primero permite identificar una variabilidad poco usual en las acciones farmacológicas; para mejorar la seguridad de los fármacos, lo fundamental es estar siempre alerta a la aparición de respuestas farmacológicas insólitas.

Desde hace decenios se han advertido respuestas medicamentosas poco habituales en algunas familias, lo cual definió, en sus comienzos, el campo de la *farmacogenética*. Ahora, al ser cada vez más evidente la presencia de polimorfismos frecuentes en el genoma humano, ha llegado el momento de reinterpretar los mecanismos descriptivos de la variabilidad de la acción farmacológica como una consecuencia de ciertos polimorfismos del DNA, o conjuntos de ellos, en los distintos individuos. Este planteamiento define el naciente campo de la *farmacogenómica*, que podría permitir a los profesionales integrar los conocimientos moleculares de las bases de la enfermedad con la constitución genómica de la persona, para así poder prescribir tratamientos personalizados, muy eficaces y seguros.

INDICACIONES DE LA FARMACOTERAPIA

Es obvio que los beneficios de la farmacoterapia deberían ser mayores que sus riesgos. Los efectos beneficiosos pueden dividirse en dos grandes categorías: los orientados a aliviar un síntoma y los que pretenden prolongar la vida útil del paciente. El énfasis cada vez mayor en los principios de la medicina basada en la evidencia y en técnicas como los grandes ensayos clínicos y los metaanálisis ha permitido definir los beneficios de la farmacoterapia en subgrupos específicos de pacientes. No siempre es sencillo lograr el equilibrio entre los riesgos y los beneficios; por ejemplo, se pueden emprender tratamientos que logren beneficios sintomáticos pero que acorten la vida en los individuos con enfermedades graves y muy sintomáticas, como la insuficiencia cardiaca y el cáncer. Estas decisiones ilustran la naturaleza personal que posee la relación entre el médico que prescribe y el paciente.

Algunas reacciones adversas son tan frecuentes, y acompañan con tanta facilidad a la farmacoterapia, que se les identifica tan pronto inicia el uso clínico de un medicamento. Por otra parte, algunas reacciones adversas graves pueden ser lo suficientemente raras como para no ser detectadas hasta muchos años después de haberse generalizado el empleo de un medicamento. No se ha resuelto satisfactoriamente el problema de cómo identificar los efectos adversos que son raros pero graves (que pueden alterar profundamente la percepción del cociente beneficios/riesgos en determinados pacientes). Las posibles estrategias van desde una ampliación de los conocimientos sobre las bases moleculares y genéticas de la variabilidad de las acciones medicamentosas, hasta una expansión de los mecanismos de vigilancia posteriores a la comercialización. Ninguna de estas estrategias ha sido totalmente eficaz, por lo que los profesionales han de permanecer constantemente alertas ante la posibilidad de que los síntomas poco usuales estén relacionados con los fármacos específicos o las combinaciones de fármacos que reciben sus enfermos.

Las reacciones beneficiosas y adversas a la farmacoterapia pueden describirse mediante una serie de relaciones de dosis/respuesta **(fig. 5-1)**. Los fármacos bien tolerados poseen un margen amplio, llamado *cociente terapéutico, índice terapéutico* o *ventana terapéutica*, entre las dosis necesarias para producir el efecto terapéutico y las que originan efectos tóxicos. En los casos en que exista una relación similar entre la concentración plasmática del fármaco y sus efectos, la medición seriada de dicha concentración puede ser un elemento muy eficaz para orientar y controlar la farmacoterapia, al permitir que se mantengan las concentraciones por encima del mínimo necesario para obtener un efecto y por debajo del límite que pueda originar efectos tóxicos. Esta vigilancia seriada se ha empleado sobre todo para orientar el tratamiento con determinados agentes, como ciertos antiarrítmicos, anticonvulsivos y antibióticos. En este terreno se han acuñado muchos de los principios de farmacología clínica y de los ejemplos que se exponen a continuación, y que pueden aplicarse ampliamente en terapéutica.

PRINCIPIOS DE FARMACOCINÉTICA

Los fenómenos de absorción, distribución, metabolismo y eliminación (llamados en conjunto *disposición farmacológica*) son los que determinan la concentración de medicamento que llega a las moléculas farmacoefectoras.

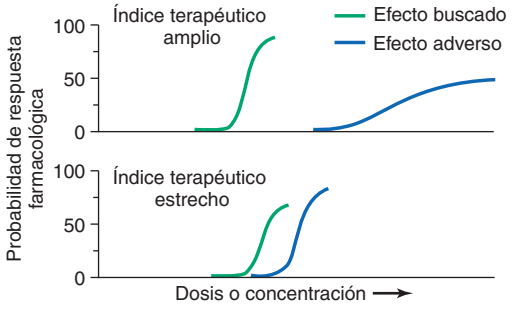

FIGURA 5-1. Concepto de índice terapéutico. Cada gráfico ilustra la relación entre el incremento de la dosis y la probabilidad acumulada de que surja un efecto buscado o adverso del fármaco. ***Esquema superior.*** Fármaco con un amplio índice terapéutico, es decir, una gran separación entre las dos curvas. ***Abajo.*** Fármaco con un índice terapéutico estrecho; en este caso aumenta la posibilidad de que aparezcan efectos adversos con las dosis terapéuticas, porque las curvas no están perfectamente separadas. Además, no es nada deseable que exista una curva semivertical de dosis-respuesta, ya que cualquier incremento de la dosis, por pequeño que sea, hará que se intensifique netamente la posibilidad de efectos tóxicos. Cuando existe una relación definida entre la concentración del fármaco (que por lo común se mide en el plasma) y las curvas de efectos buscados y adversos, es posible utilizar dicha concentración en el eje de abscisas. Adviértase que no todos los pacientes muestran necesariamente una respuesta terapéutica (o efecto adverso) con cualquier dosis, y que algunos efectos (sobre todo adversos) pueden surgir de manera independiente de la dosis.

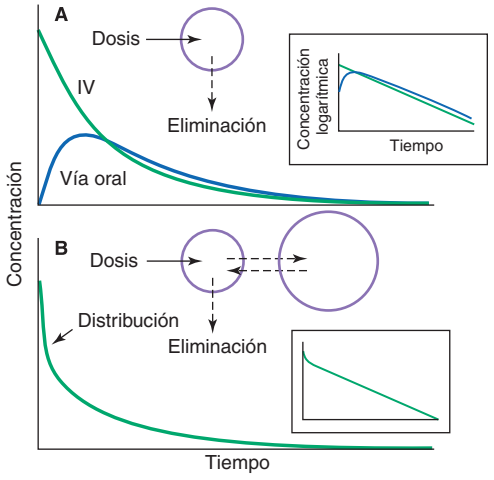

FIGURA 5-2. Curvas idealizadas de tiempo-concentración plasmática después de una sola dosis de fármaco. *A.* Se muestra la evolución cronológica de la concentración de un fármaco después de administrarlo de forma instantánea por vía intravenosa (IV) o de administrarlo por vía oral en un modelo monocompartimental. El área bajo la curva de tiempo/concentración es claramente menor después de usar el fármaco por vía oral que después de administrarlo por vía IV, lo que denota una biodisponibilidad incompleta. Adviértase que, a pesar de esta biodisponibilidad incompleta, la concentración después de la dosis oral puede ser mayor que después de la dosis IV en algunos puntos de corte. El recuadro del ángulo superior derecho muestra que la disminución de las concentraciones con el paso del tiempo es lineal en un gráfico logarítmico (signo que es característico de la eliminación de primer orden) y que la evolución cronológica de la eliminación (paralela) es igual con los fármacos oral e intravenoso. ***B.*** Disminución de la concentración del compartimiento central cuando hay distribución del medicamento hacia y desde un compartimiento periférico, y se elimina del compartimiento central. La disminución inicial rápida de la concentración refleja no sólo la eliminación del fármaco, sino su distribución.

ABSORCIÓN

Biodisponibilidad. Después que se administre un fármaco por vías oral, subcutánea, intramuscular, rectal, sublingual o en forma directa en los sitios buscados de acción, la cantidad que penetra realmente en la circulación general pudiera ser menor que la que se logra con el uso de la vía intravenosa (fig. 5-2*A*). Recibe el nombre de *biodisponibilidad* la fracción de fármaco que llega a la circulación general por otras vías. Puede ser menor de 100% por dos razones: 1) si disminuye la absorción, o 2) el fármaco es metabolizado o eliminado antes de llegar a la circulación general.

Si el fármaco es administrado por una vía que no es la intravenosa, la concentración máxima aparece en etapa ulterior y es menor que después de usar la misma dosis por inyección intravenosa rápida, lo cual se debe a absorción desde el sitio de administración (fig. 5-2). La magnitud de la absorción puede disminuir porque el fármaco es liberado de modo incompleto desde su presentación (comprimido, solución, etc.); pasa por una fase de destrucción en el propio sitio de administración o tiene propiedades fisicoquímicas como la insolubilidad, que impide la absorción completa en el sitio en que es administrado. La absorción lenta ha sido diseñada deliberadamente en productos de "liberación lenta" o "sostenida" para así llevar al mínimo la variación de las concentraciones plasmáticas en el intervalo que media entre la administración de una y otra dosis.

Efecto del "primer paso". Después de ingerir un fármaco debe atravesar el epitelio de las vías intestinales, el sistema venoso porta y llegar al hígado antes de incorporarse en la circulación general (fig. 5-3). Una vez que el medicamento penetra en el enterocito, puede ser metabolizado, transportado en la sangre de la vena porta o ser excretado al pasar otra vez al interior del intestino. La excreción al interior de las asas entéricas y el metabolismo disminuyen la biodisponibilidad sistémica. Una vez que el producto pasa la barrera del enterocito, puede ser captado por el hepatocito, célula en la cual puede haber una mayor limitación de la biodisponibilidad, por acción del metabolismo, o ser excretado en la bilis. Dicha eliminación en el intestino y el hígado, que aminora la cantidad de fármaco que llega a la circulación sistémica, recibe el nombre de *eliminación presistémica* o *de primer paso*.

El desplazamiento del fármaco por la membrana de cualquier célula, incluidos enterocitos y hepatocitos, es una combinación de difusión pasiva y transporte activo, mediado por moléculas de captación y salida específicas de cada fármaco. La molécula de transporte del medicamento que ha sido estudiada en mayor extensión es la glucoproteína P, producto de la expresión normal del gen *MDR1*. La glucoproteína en cuestión se expresa en la porción apical del enterocito y la cara canalicular del hepatocito (fig. 5-3); en ambos sitios actúa como una bomba de salida y con ello limita la disponibilidad del fármaco en la circulación general. La glucoproteína P también es un componente importante de la barrera hematoencefálica, tema que será expuesto más adelante en este capítulo.

El metabolismo de fármacos genera compuestos mucho más polares, mecanismo por el que se excretan con mayor facilidad que el fármaco original;

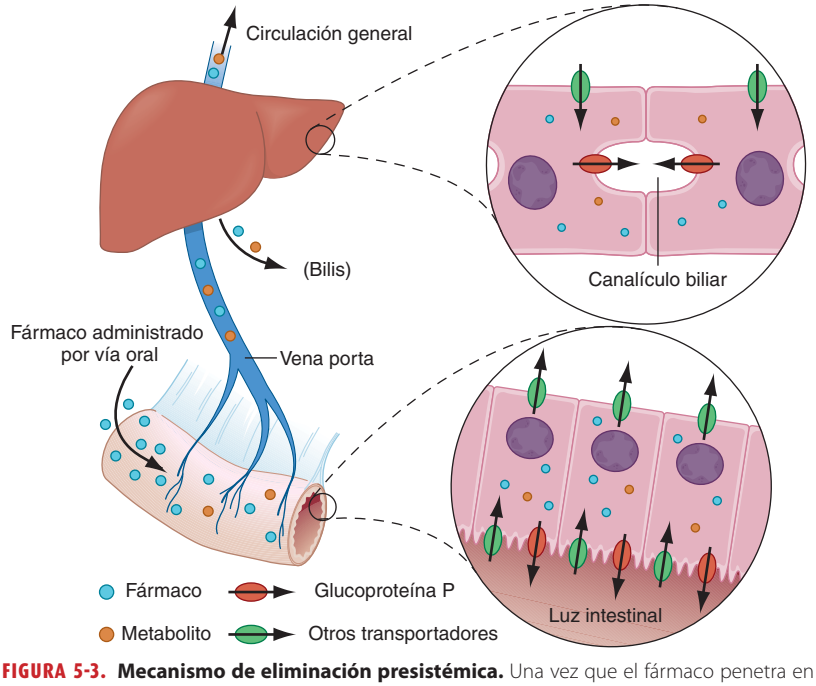

FIGURA 5-3. Mecanismo de eliminación presistémica. Una vez que el fármaco penetra en el enterocito, es objeto de metabolismo, excreción hacia la luz intestinal o transporte por la vena porta. Asimismo, el fármaco puede metabolizarse en el hepatocito y excretarse en la bilis antes de alcanzar, él y sus metabolitos, la circulación general. [*Con autorización de DM Roden, en DP Zipes, J Jalife (eds): Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside, 4th ed. Philadelphia, Saunders, 2003. Copyright 2003 con autorización de Elsevier.*]

CUADRO 5-1 VÍAS MOLECULARES QUE MEDIAN EN LA DISPOSICIÓN FARMACOLÓGICA

Molécula	Sustratos [a]	Inhibidores [a]
CYP3A	Antagonistas del calcio Antiarrítmicos (lidocaína, quinidina, mexiletina) Inhibidores de la reductasa de HMG-CoA ("estatínicos"; véase el texto) Ciclosporina, tacrolimus (tacrolimo) Indinavir, saquinavir, ritonavir	Amiodarona Cetoconazol; itraconazol Eritromicina, claritromicina Ritonavir
CYP2D6 [b]	Timolol, metoprolol, carvedilol Fenformina Codeína Propafenona, flecainida Antidepresivos tricíclicos Fluoxetina, paroxetina	Quinidina (incluso con dosis ultrapequeñas) Antidepresivos tricíclicos Fluoxetina, paroxetina
CYP2C9 [b]	Warfarina Fenitoína Glipizida Losartán	Amiodarona Fluconazol Fenitoína
CYP2C19 [b]	Omeprazol Mefenitoína	
S-Metiltransferasa de tiopurina [b]	6-Mercaptopurina, azatioprina	
N-Acetiltransferasa [b]	Isoniazida Procainamida Hidralazina Algunas sulfonamidas	
UGT1A1 [b]	Irinotecán	
Seudocolinesterasa [b]	Succinilcolina	
Glucoproteína P	Digoxina Inhibidores de la proteasa del VIH Muchos sustratos del CYP3A	Quinidina Amiodarona Verapamilo Ciclosporina Itraconazol Eritromicina

[a] Los inhibidores modifican la vía molecular y con ello pueden afectar el sustrato.
[b] Se han descrito variantes genéticas clínicamente importantes.
Si se desea conocer la lista de sustratos, inhibidores e inductores de los CYP, consultar *http://medicine.iupui.edu/flockhart/table.htm*

ocurre predominantemente en el hígado, pero puede efectuarse en cualquier otro sitio como riñones, epitelio del intestino, pulmones y plasma. El metabolismo de "fase I" comprende la modificación química, muy a menudo la oxidación, que realizan miembros de la superfamilia de monooxigenasa del citocromo P450 (*cytochrome P450*, CYP). Los componentes del citocromo que asumen importancia especial en el metabolismo de fármacos **(cuadro 5-1)** son CYP3A4, CYP3A5, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2 y CYP2E1 y cada fármaco puede servir de sustrato para una o más de las enzimas mencionadas. El metabolismo de "fase II" incluye la conjugación de compuestos endógenos específicos, con fármacos y sus metabolitos. Las enzimas encargadas de las reacciones de fase II incluyen glucuronil-, acetil-, sulfo-, y metiltransferasa. Los metabolitos de medicamentos pueden poseer notable actividad farmacológica, como se expondrá más adelante.

Consecuencias clínicas de la alteración de la biodisponibilidad. Algunos fármacos experimentan un metabolismo presistémico casi completo, por lo que no pueden administrarse por vía oral. La nitroglicerina no puede emplearse por vía oral, pues resulta extraída en su totalidad antes de llegar a la circulación sistémica. Por tal razón, este fármaco se utiliza por las vías sublingual y transdérmica, con las que se esquiva el metabolismo presistémico.

Algunos fármacos con muy extenso metabolismo presistémico pueden administrarse por vía oral si para ello se utilizan dosis mucho mayores de las que se usan por vía intravenosa. Por lo tanto, la dosis intravenosa de verapamilo es normalmente de 1 a 5 mg, mientras que la dosis oral única habitual es de 40 a 120 mg. La administración de dosis pequeñas de ácido acetilsalicílico puede dar lugar a que el fármaco resulte expuesto a la ciclooxigenasa de las plaquetas en la vena porta, pero también a falta de incorporación sistémica por una desacilación de primer paso en el hígado. Éste es un ejemplo de cómo puede aprovecharse el metabolismo presistémico con fines terapéuticos.

DISTRIBUCIÓN Y ELIMINACIÓN

Muchos de los procesos farmacocinéticos son de primer orden, es decir, la velocidad con que ocurren depende de la cantidad de fármaco presente. Más adelante se exponen algunas de las excepciones clínicamente importantes (véase "Principios de selección de dosis"). En el modelo farmacocinético más sencillo (fig. 5-2*A*) un "bolo" del fármaco se administra instantáneamente y llega a un compartimiento central, desde el cual la eliminación sigue un proceso de primer orden. La naturaleza de primer orden que tiene esta eliminación conduce directamente a la fórmula que describe la concentración de medicamento (C) en cualquier momento (tiempo) (t) después de su administración:

$$C = (\text{dosis}/V_c) \cdot e^{(-0.69t/t_{1/2})}$$

en la que V_c es el volumen del compartimiento al que llegó el medicamento y $t_{1/2}$ es la semivida de eliminación. Como consecuencia de esta relación, la expresión gráfica del logaritmo de concentración frente al tiempo es una línea recta (fig. 5-2*A*, recuadro). La *semivida* es el tiempo necesario para que se complete el 50% de un proceso de primer orden. Sobre tal base, la mitad de la eliminación del medicamento se produce después de una semivida de eliminación; el 75% se elimina después de dos semividas, el 87.5% después de tres, y así sucesivamente. En la práctica, los procesos de primer orden, como la eliminación, se completan casi totalmente al cabo de cuatro a cinco semividas.

En algunos casos, el fármaco es retirado desde el compartimiento central no solamente por eliminación, sino también por su distribución hacia compartimientos periféricos. En tal situación, la gráfica de concentración plasmática frente al tiempo tras la administración de un bolo de medicamento, muestra dos componentes exponenciales (o más) (fig. 5-2*B*). En términos generales, la disminución rápida inicial de la concentración de un medicamento no depende de su eliminación, sino de su distribución hacia y desde los tejidos periféricos (procesos también de primer orden), en tanto que el componente más lento sí representa la eliminación del fármaco; la disminución muy rápida inicial suele observarse con la administración intravenosa, pero no por otras vías. Las concentraciones de fármaco en sitios periféricos dependen del equilibrio entre su distribución y su redistribución a partir de dichos sitios periféricos, así como de su eliminación. Una vez completada casi en su totalidad la distribución (cuatro a cinco semividas de distribución), disminuyen en forma correspondiente (en paralelo) las concentraciones plasmática y tisular (hística).

Consecuencias clínicas de las mediciones de la semivida. La semivida de eliminación no solamente determina el tiempo necesario para que las concentraciones de medicamento disminuyan a niveles apenas mensurables después de la administración de un bolo, sino que constituye el factor determinante del tiempo necesario para alcanzar las concentraciones plasmáticas en estado estable después de cualquier modificación de la dosis de fármaco **(fig. 5-4)**. Esto ocurre igual al comienzo de una farmacoterapia crónica (ya sea con múltiples dosis orales o por goteo intravenoso continuo), al cambiar la dosis o el intervalo de dosificación de un tratamiento a largo plazo o al interrumpir el uso del medicamento.

El *estado de equilibrio dinámico* describe la situación, en la administración de un fármaco por largo tiempo, en que la cantidad del medicamento administrado por unidad de tiempo es igual al eliminado en ese mismo lapso. Con los goteos endovenosos continuos, las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio dinámico permanecen estables, mientras que, después de la administración crónica por vía oral, las concentraciones plasmáticas varían durante el intervalo de dosificación, aunque el perfil de tiempo-concentración entre dichos intervalos permanece estable (fig. 5-4).

DISTRIBUCIÓN DEL FÁRMACO

En un sujeto típico de 70 kg, el volumen plasmático es de alrededor de 3 L, el volumen sanguíneo alcanza casi 5.5 L y el agua extracelular fuera de los vasos casi los 42 L. El volumen de distribución de los fármacos que se unen extensamente a proteínas plasmáticas, pero no a componentes tisulares (hísticos), se acerca al volumen plasmático; la warfarina es un ejemplo de tal situación. A diferencia de ello, en el caso de fármacos que se unen ávidamente a los tejidos, el volumen de distribución puede ser mucho mayor que cualquier espacio

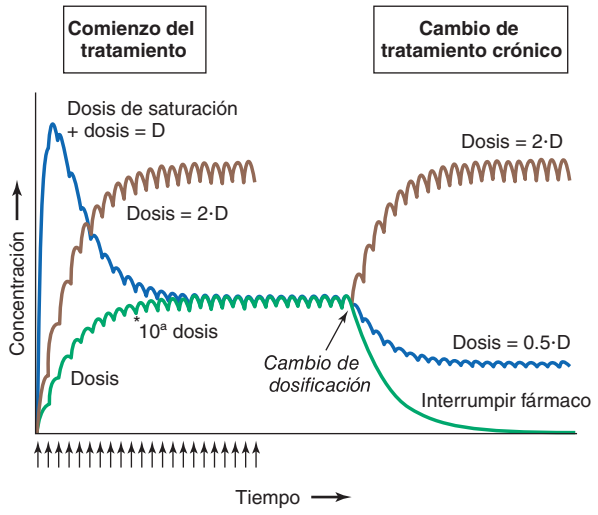

FIGURA 5-4. Acumulación de un fármaco hasta llegar al estado de equilibrio dinámico. En la simulación de este ejemplo, se administró el fármaco (*flechas*) a intervalos iguales a un 50% de la semivida de eliminación. El estado de equilibrio dinámico se alcanza, durante el comienzo del tratamiento, después de unas cinco semividas de eliminación, lo que equivale a 10 dosis. La dosis de saturación inicial no alteró el estado final del equilibrio dinámico alcanzado. La duplicación de la dosis originó una duplicación de la fase de estado estable, pero con el mismo lapso cronológico de acumulación. Una vez alcanzado el estado estable, cualquier cambio de la dosis (aumento, disminución o interrupción del uso del medicamento) originará un nuevo estado de equilibrio dinámico en alrededor de cinco semividas de eliminación. [*Con autorización de DM Roden, en DP Zipes, J Jalife (eds): Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside, 4th ed. Philadelphia, Saunders, 2003. Copyright 2003 con autorización de Elsevier.*]

fisiológico. Por ejemplo, el volumen de distribución de la digoxina y los antidepresivos tricíclicos es de cientos de litros, y obviamente rebasa el volumen corporal total. Los fármacos mencionados no pueden ser extraídos con facilidad por diálisis, consideración importante en casos de sobredosis.

Consecuencias clínicas de la distribución de fármacos. La digoxina alcanza lentamente su lugar de acción en el corazón, a lo largo de una fase de distribución de varias horas. Así, después de su administración intravenosa, los niveles plasmáticos disminuyen, mientras que los observados en el lugar de acción aumentan con el paso de las horas. Sólo cuando es casi completa la distribución, refleja la concentración de digoxina en plasma su efecto farmacológico. Por tal razón, habría que esperar de 6 a 8 h después de su administración antes de medir los niveles plasmáticos de digoxina como orientación del tratamiento.

Los modelos animales han sugerido, y los estudios en seres humanos están confirmando, que la escasa penetración de los fármacos en el encéfalo, la llamada "barrera hematoencefálica", suele traducir un potente proceso de eflujo, mediado por la glucoproteína P, desde las células del endotelio capilar hasta la circulación cerebral. De este modo, la distribución de un fármaco al interior del encéfalo puede ser modulada mediante cambios en la función de la glucoproteína mencionada.

DOSIS DE SATURACIÓN. En algunos fármacos, la indicación puede ser tan urgente que el tiempo necesario para alcanzar las concentraciones en estado estable puede resultar demasiado largo. En dichas situaciones, la administración de dosis de "saturación" puede dar lugar a elevaciones más rápidas de la concentración del producto, para así obtener los efectos terapéuticos antes que con el tratamiento de mantenimiento a largo plazo (fig. 5-4). Sin embargo, el tiempo necesario para alcanzar el verdadero estado de equilibrio dinámico sigue dependiendo únicamente de la semivida de eliminación. Esta estrategia es adecuada sólo con aquellos fármacos que presentan una relación definida entre sus dosis y sus efectos.

La enfermedad puede alterar los requerimientos de saturación: en la insuficiencia cardiaca congestiva disminuye el volumen central de distribución de la lidocaína. En consecuencia, se necesitan regímenes de saturación menores de lo normal para obtener concentraciones plasmáticas equivalentes y evitar los efectos tóxicos del medicamento.

RITMO DE ADMINISTRACIÓN INTRAVENOSA. Aunque las simulaciones de la figura 5-2 utilizan un único bolo intravenoso, este método rara vez es adecuado en la práctica diaria, ya que pueden surgir reacciones adversas a causa de las concentraciones transitorias extraordinariamente altas que se alcanzan. Por el contrario, los fármacos suelen administrarse por vía oral o por goteo intravenoso más lento. Algunos fármacos son tan predeciblemente letales cuando se infunden a demasiada velocidad, que deberían tomarse precauciones especiales para evitar los bolos accidentales. Por ejemplo, debe evitarse la administración intravenosa de soluciones de potasio que excedan de los 20 meq/L, salvo en circunstancias excepcionales y con vigilancia extrema. Así se lleva al mínimo la posibilidad de un paro cardiaco, que puede ocurrir a consecuencia de un incremento accidental de la velocidad de goteo con las soluciones más concentradas.

La administración intravenosa excesivamente rápida puede tener consecuencias catastróficas, aunque las concentraciones altas transitorias después de usar tal vía pueden ser usadas provechosamente. Por ejemplo, para ejercer su efecto con rapidez, el empleo de midazolam como sedante intravenoso depende de su rápida captación por el encéfalo durante la fase de distribución, con una posterior salida del encéfalo durante la redistribución del fármaco conforme se alcanza el equilibrio.

Asimismo, la adenosina debe administrarse en forma de bolo rápido en el tratamiento de las taquicardias supraventriculares de reentrada (cap. 226), para evitar su eliminación por captación rapidísima (*semivida* [$t_{1/2}$] de segundos) de los eritrocitos y las células endoteliales antes de que el fármaco pueda llegar a su lugar de acción, que es el nudo auriculoventricular.

UNIÓN A PROTEÍNAS PLASMÁTICAS

Muchos fármacos circulan en el plasma unidos de modo parcial a proteínas plasmáticas. Solamente el fármaco libre, es decir, el no unido, llega a los lugares de acción farmacológica; por tal motivo, la respuesta al fármaco depende de la concentración de la fracción libre, y no de la concentración total de fármaco circulante en plasma.

Consecuencias clínicas de la alteración de la unión a proteínas. En el caso de los fármacos que por lo regular se unen ávidamente a las proteínas plasmáticas (>90%), los cambios pequeños en la magnitud de la unión (como los causados por alguna enfermedad) originan un gran cambio en la cantidad de producto libre y, en consecuencia, en su efecto medicamentoso. La glucoproteína ácida α_1, un reactivo de fase aguda, se une a los fármacos de tipo alcalino, como la lidocaína o la quinidina, y aumenta su nivel en una serie de situaciones frecuentes, como el infarto de miocardio, la cirugía, las enfermedades neoplásicas, la artritis reumatoide y las quemaduras. Esta mayor unión puede disminuir los efectos farmacológicos a las concentraciones terapéuticas de fármaco total. Por el contrario, situaciones como la hipoalbuminemia, las hepatopatías y las nefropatías disminuyen la magnitud de la unión del fármaco, particularmente si es ácido o neutro, como la fenitoína. En tal situación aumenta la concentración plasmática de la fracción libre, de manera que aumenta la eficacia, pero también la toxicidad del medicamento, cuando se utiliza el fármaco total (libre + unido) para vigilar el tratamiento.

ELIMINACIÓN

Cuando se elimina el fármaco del cuerpo, la cantidad que está presente en el organismo disminuye con el tiempo. Un concepto importante para cuantificar dicha disminución consistiría en considerar que las concentraciones de fármaco al comienzo y al final de un periodo dado permanecen invariables, y que un volumen específico del cuerpo ha sido "depurado" de fármaco durante ese periodo. Ello definiría la eliminación como una relación de volumen/tiempo. La eliminación comprende tanto el metabolismo del medicamento como su excreción.

Consecuencias clínicas de la alteración de la eliminación • ***AJUSTE DE LA POSOLOGÍA.*** Mientras que la semivida de eliminación determina el tiempo necesario para alcanzar las concentraciones plasmáticas en estado estable (*steady-state plasma concentrations,* C_{ss}), la *magnitud* de dicho estado de equilibrio depende únicamente de la eliminación (*clearance,* Cl) y la dosis. En el caso de un fármaco administrado en goteo intravenoso, esta relación es

$$Css = \text{ritmo de administración}/Cl \quad \text{o} \quad \text{ritmo de administración} = Cl \times Css$$

Cuando el fármaco se administre por vía oral, la concentración plasmática media (*average*) dentro del intervalo de dosificación ($C_{avg,ss}$) sustituirá a la C_{ss} y habrá que incluir la biodisponibilidad (F):

$$F \times \text{ritmo de administración} = Cl \times C_{avg,ss}$$

Las variantes genéticas, las interacciones medicamentosas y las enfermedades que reducen la actividad de las enzimas metabolizadoras de fármacos o los mecanismos de excreción, pueden hacer que disminuya la eliminación y, por consiguiente, que sea necesario reducir la dosis para evitar la toxicidad. Por el contrario, algunas interacciones medicamentosas y variantes genéticas intensifican la expresión del CYP, por lo que podría ser necesario aumentar la dosis para mantener el efecto terapéutico.

CONCEPTO DE FARMACOCINÉTICA DE ALTO RIESGO. Cuando un fármaco utiliza una sola vía exclusivamente para su eliminación, cualquier situación o trastorno que la inhiba (por enfermedad, de orden genético o por interacción medicamentosa) puede ocasionar cambios impresionantes en las concentraciones del medicamento y con ello agravar el peligro de que surjan efectos tóxicos vinculados con la concentración. Por ejemplo, la administración de medicamentos que inhiben la glucoproteína P disminuye la eliminación de digoxina, porque dicha glucoproteína constituye el mediador principal para la eliminación de tal producto; el riesgo de toxicidad por digoxina es grande cuando surge la interacción mencionada, salvo si se disminuyen las dosis del cardiofármaco. Por lo contrario, cuando los fármacos son eliminados por múltiples vías de metabolismo o excreción, es mucho menos probable que la ausencia de una vía (por alguna variante genética o interacción medicamentosa) tenga gran trascendencia en las concentraciones o acciones del fármaco.

METABOLITOS ACTIVOS

Desde un punto de vista evolutivo, el metabolismo de los fármacos surgió probablemente como sistema de defensa frente a los xenobióticos nocivos (sustancias extrañas, como las provenientes de las plantas) a que estuvieron expuestos inadvertidamente nuestros antepasados. Esta idea de función protectora primitiva se ve respaldada por la organización de las bombas de captación y eflujo de fármacos y por el hecho de que los mismos se metabolizan en el intestino y el hígado antes de incorporarse a la circulación general (fig. 5-3).

Sin embargo, los metabolitos de los fármacos no siempre son inactivos desde el punto de vista farmacológico. Los metabolitos pueden originar efectos semejantes o distintos a los del fármaco original, o solapados con los de éste. Por ejemplo, la *N*-acetil-procainamida (NAPA) es un metabolito importante de la procainamida, un antiarrítmico. Al ejercer sus efectos antiarrítmicos, se advierte que sus propiedades electrofisiológicas difieren de las del fármaco original. Por consiguiente, la acumulación del metabolito NAPA constituye la explicación habitual de la notable prolongación del QT y la taquicardia ventricular polimorfa (*torsades de pointes*) (cap. 226) que aparecen durante el tratamiento con procainamida. Así, la práctica frecuente en los laboratorios, consistente en agregar las concentraciones de procainamida a las de NAPA para calcular el efecto terapéutico total, es inapropiada.

Los profármacos son productos inactivos que deben ser metabolizados para que generen metabolitos activos, que son los que median los efectos de la sustancia. Entre los ejemplos están los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (*angiotensin-converting enzyme*, ACE), el losartán, bloqueador del receptor de angiotensina, el antineoplásico irinotecán y la codeína, un analgésico (cuyo metabolito activo, la morfina, quizá sea la que explica el efecto opioide durante la administración de la codeína). Se ha dicho también que el metabolismo de los medicamentos interviene en la bioactivación de ciertos procarcinógenos y en la generación de metabolitos reactivos que median en algunos efectos farmacológicos adversos (como la hepatotoxicidad del paracetamol [acetaminofén], que se expondrá más adelante en este capítulo).

PRINCIPIOS DE FARMACODINÁMICA

Una vez que el fármaco llega al sitio molecular en que actuará, modifica la función de esa molécula farmacoefectora y, como resultado, produce un efecto que percibirán el paciente y el médico. En el caso de los medicamentos utilizados de manera urgente para combatir síntomas agudos, cabe esperar (o buscar) que no haya retraso entre la interacción del fármaco con la molécula farmacoefectora y la aparición del efecto clínico o que éste sea mínimo; entre los ejemplos estarían la trombosis vascular, el choque, la hipertensión maligna o el estado epiléptico.

Sin embargo, en muchas enfermedades es menos urgente la indicación del tratamiento y, de hecho, es frecuente que surja un retraso entre la interacción del fármaco con la molécula farmacoefectora y su efecto clínico. Los mecanismos farmacocinéticos que contribuyen a tal retraso son la captación en los compartimientos periféricos y la generación y acumulación de metabolitos activos. Por lo común, el efecto clínico es una consecuencia alejada del efecto molecular inicial que origina el medicamento. Así, la administración de un inhibidor de la bomba de protones o de un bloqueador del receptor H_2 produce un aumento inmediato del pH en el interior del estómago, pero una curación diferida de la úlcera. La quimioterapia antineoplásica inevitablemente origina efectos terapéuticos tardíos, mucho después de que el fármaco resulte indetectable en el plasma y los tejidos. Así, la traducción de la acción molecular del fármaco en un efecto clínico es un fenómeno muy complejo que depende de los detalles del estado patológico tratado. Estas complejidades han hecho que sea menos factible la aplicación del análisis matemático riguroso a la farmacodinámica y su variabilidad que a la farmacocinética. Sin embargo, es posible identificar algunos principios clínicamente importantes.

El efecto de un fármaco suele depender de mecanismos fisiopatológicos básicos. De este modo, algún producto quizá no ejerza acción alguna o desencadene muy diversas acciones en sujetos sanos en comparación con los pacientes. Además, la enfermedad concomitante complica la interpretación de la reacción a la farmacoterapia, en particular los efectos adversos. Por ejemplo, las dosis grandes de anticonvulsivos como la fenilhidantoína pueden ocasionar síntomas del sistema nervioso que a veces se confunden con el trastorno neurológico primario. En forma similar, la intensificación de la disnea en una persona con neumopatía crónica que recibe amiodarona pudiera provenir del fármaco, de la enfermedad primaria o de un problema cardiopulmonar intercurrente. De este modo, la presencia de neumopatía crónica puede alterar la razón de riesgo/beneficio en un paciente específico, al grado de impedir el empleo de la amiodarona.

El concepto de que un fármaco interactúa con un receptor molecular específico no implica necesariamente que el efecto del medicamento vaya a ser constante a lo largo del tiempo, incluso aunque se conservaran estables las concentraciones del fármaco y sus metabolitos. La interacción entre el fármaco y el receptor se produce dentro de un medio biológico complejo que por sí mismo varía y modula el efecto del medicamento. Por ejemplo, el bloqueo de los canales iónicos por los fármacos, que constituye un efecto anticonvulsivo y antiarrítmico importante, suele ser modulado por el potencial de membrana, que en sí mismo depende de factores como el nivel de potasio extracelular o la isquemia. Por todo ello, los efectos de estos fármacos pueden variar con las características del medio externo. La enfermedad o el propio fármaco podría regular al alza o a la baja los receptores. Por ejemplo, los bloqueadores de los receptores adrenérgicos beta (bloqueadores beta) regulan al alza el número de receptores beta durante su administración a largo plazo. Este efecto no suele originar resistencia a las acciones terapéuticas de los medicamentos, pero puede dar lugar a graves efectos mediados por agonistas (como hipertensión o taquicardia) si se interrumpe repentinamente el uso del fármaco bloqueador.

PRINCIPIOS DE SELECCIÓN DE DOSIS

El objetivo buscado del tratamiento con cualquier fármaco consiste en maximizar la posibilidad de obtener un efecto beneficioso al tiempo que se minimiza el riesgo de reacciones adversas. La experiencia con el uso del fármaco, ya sea en ensayos clínicos con grupo testigo o tras la aprobación de su distribución comercial, define las relaciones existentes entre la dosis (o la concentración plasmática) y estos efectos duales, y constituye el punto de partida para comenzar la farmacoterapia.

La figura 5-1 ilustra las relaciones entre dosis, concentraciones plasmáticas, eficacia y efectos adversos, y conlleva algunas consecuencias importantes:

1. *El efecto medicamentoso que se pretende debe definirse cuando se comienza la administración del fármaco.* En el caso de algunos medicamentos puede ser difícil medir objetivamente el efecto buscado, y el comienzo de las manifestaciones de eficacia puede retrasarse semanas o meses; entre los ejemplos de esta categoría estarían los fármacos usados contra el cáncer y en las enfermedades psiquiátricas. A veces se usa un medicamento para combatir un síntoma, como el dolor o las palpitaciones, y en estos casos es el paciente quien señalará al médico si la dosis escogida es eficaz. En otras situaciones, como el tratamiento anticoagulante o antihipertensivo, se puede medir fácilmente la respuesta buscada.

2. *La naturaleza de los efectos tóxicos previstos suele ser el elemento que determina la dosis inicial.* Si los efectos adversos son poco importantes, quizá sea aceptable comenzar la administración con una dosis muy probablemente eficaz y ajustarla después a la baja si aparecen reacciones adversas. Sin embargo, este método está rara vez justificado (si es que lo está alguno) cuando los efectos tóxicos previstos son graves o letales; en dichas circunstancias, será más adecuado comenzar la administración con la dosis mínima capaz de producir el efecto buscado.

3. *Las consideraciones anteriores no son válidas si es imposible definir las relaciones comentadas entre la dosis y los efectos.* El punto anterior es especialmente importante en lo que se refiere a algunos efectos adversos medicamentosos (que se comentarán con mayor detalle más adelante en este capítulo) cuya aparición no se puede vincular fácilmente con la dosis del producto medicamentoso.

4. *Si la dosis de medicamento no origina el efecto buscado, está justificado su incremento sólo cuando no hay efectos tóxicos y la posibilidad de que éstos surjan, y sean graves, es pequeña.* Por ejemplo, un pequeño porcentaje de los pacientes con focos convulsivos muy activos necesita niveles plasmáticos de fenitoína mayores de 20 μg/ml para controlar las convulsiones. Las dosis para alcanzar dicho efecto pueden ser adecuadas, si se toleran. Por lo contrario, la experiencia clínica con flecainida sugiere que los niveles mayores de 1 000 ng/ml, o las dosis mayores de 400 mg/día, pueden acompañarse de un mayor riesgo de muerte súbita; así, los incrementos de la dosis más allá de dichos límites no suelen ser apropiados, incluso aunque parezcan tolerarse bien.

También hay que pensar en otros mecanismos que pueden culminar en ineficacia del fármaco; ejemplos frecuentes son las interacciones medicamentosas y la falta de cumplimiento. Se trata de una situación en la que puede resultar especialmente útil medir las concentraciones de fármaco en plasma, si ello es posible. El incumplimiento por parte del enfermo constituye un problema muy frecuente de los tratamientos a largo plazo, como los de la hipertensión y la epilepsia, y se observa en un 25% o más de los sujetos en aquellos entornos terapéuticos en que no se hace ningún esfuerzo para involucrar a los pacientes en la responsabilidad de su propia atención. Los regímenes con múltiples fármacos y varias dosis al día pueden propiciar fácilmente incumplimiento.

La vigilancia de la respuesta al tratamiento por medio de mediciones fisiológicas o de las concentraciones plasmáticas obliga a conocer las relaciones entre la concentración en plasma y los efectos previstos. Por ejemplo, la medición del intervalo QT durante la administración de sotalol o dofetilida se utiliza para evitar las grandes prolongaciones de dicho intervalo, que podrían anunciar arritmias graves. En dicha situación, es adecuada la evaluación electrocardiográfica en el momento en que se prevé que se alcanzarán la concentración plasmática máxima y el efecto máximo (p. ej., 1 a 2 h después de administrar una dosis, en estado de equilibrio dinámico). Conservar en niveles altos la concentración de un aminoglucósido conlleva un riesgo de efectos tóxicos en los riñones, por lo que habrá que ajustar las dosis basándose en las concentraciones plasmáticas mínimas (predosis). Por otra parte, la eficacia de los aminoglucósidos se garantiza ajustando la dosis como si las concentraciones máximas se sitúan por encima de la concentración antibacteriana mínima. Para ajustar las dosis de otros fármacos (p. ej., anticonvulsivos) habrá que medir la concentración en su nivel mínimo durante el intervalo de dosificación, exactamente antes de una dosis en estado estable (fig. 5-4), para asegurarse de mantener el efecto terapéutico.

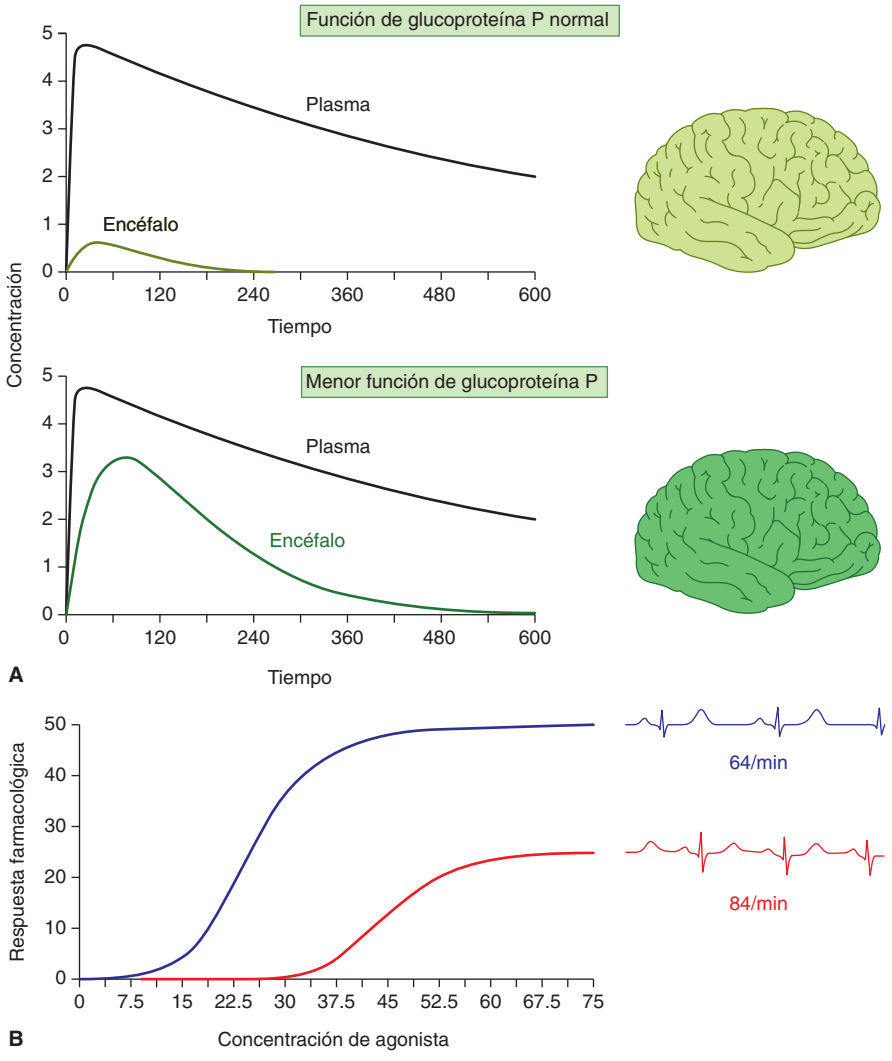

FIGURA 5-5. ***A.*** La glucoproteína P que actúa como bomba de salida "excluye" la salida de fármacos desde el epitelio de los capilares encefálicos y es un elemento básico de la barrera hematoencefálica. Sobre tal base, cuando disminuye su función (por interacciones medicamentosas o una variabilidad de origen genético de la transcripción génica) aumenta la penetración de fármacos "sustratos" al interior del encéfalo, incluso si no cambian sus concentraciones plasmáticas. ***B.*** La gráfica señala un efecto del polimorfismo del receptor β_1 en la función de receptores, *in vitro*. Las personas con una variante hipofuncional pueden mostrar intensificación de la bradicardia o de la hipotensión arterial al exponerse a agentes bloqueadores de receptores.

CONCENTRACIÓN DE FÁRMACOS EN PLASMA COMO ELEMENTO DE ORIENTACIÓN DEL TRATAMIENTO

Algunos factores, como las interacciones con otros fármacos, las alteraciones de la eliminación y la distribución inducidas por enfermedades, y las variaciones genéticas de la disposición farmacológica, se combinan para generar niveles plasmáticos muy diversos en pacientes que reciben la misma dosis. Por consiguiente, si es posible establecer una relación predecible entre la concentración de fármaco en plasma y los efectos beneficiosos o adversos, la medición de los niveles plasmáticos puede constituir un instrumento útil para orientar la selección de una dosis óptima; esto es especialmente cierto cuando es muy estrecha la ventana entre los niveles plasmáticos que originan efectos terapéuticos y los que producen efectos adversos, como ocurre con la digoxina, la teofilina, algunos antiarrítmicos, los aminoglucósidos, la ciclosporina y los anticonvulsivos. Por otra parte, si hay gran variabilidad del acceso del medicamento a sitios importantes de acción extraplasmáticos, será imposible usar la concentración plasmática medida en forma seriada como elemento que oriente en el tratamiento **(fig. 5-5*A*)**.

La eliminación de primer orden, en su expresión más común, implica que las concentraciones media, máxima y mínima en estado estable se relacionan linealmente con el ritmo de administración de las dosis. Según esto, la dosis de mantenimiento puede ajustarse basándose en la relación que existe entre las concentraciones buscada y medida en *el estado estable*; por ejemplo, si se desea duplicar la concentración plasmática en estado estable, deberá duplicarse la dosis. En algunos casos con grandes dosis queda saturada la eliminación, y tal proceso en esa situación surge con una cantidad fija por unidad de tiempo (orden cero). En el caso de los fármacos con esta propiedad (como la fenitoína y la teofilina), las concentraciones plasmáticas cambian desproporcionadamente más que la alteración de la frecuencia de administración. En dicha situación, cualquier cambio de la dosis debe ser pequeño, para minimizar la impredecibilidad, y habrá que utilizar determinaciones seriadas de las concentraciones plasmáticas con el fin de garantizar que cualquier modificación de la dosis logre el nivel deseado.

DETERMINACIÓN DE LA DOSIS DE MANTENIMIENTO

Normalmente, la mejor manera de aumentar la posología consiste en cambiar la dosis, pero no el intervalo de dosificación; por ejemplo, administración de 200 mg cada 8 h en vez de 100 mg cada 8 h. Sin embargo, este planteamiento sólo es aceptable cuando la concentración máxima resultante no es tóxica y los valores valle no descienden más allá de la concentración mínima efectiva durante un periodo indeseable. Alternativamente, puede cambiarse el estado estable modificando la frecuencia de administración, pero no la cantidad de cada dosis. En este caso cambiará la magnitud de las fluctuaciones alrededor del valor medio del estado estable: cuanto más breve sea el intervalo de dosificación, menor será la diferencia entre los niveles máximo y mínimo.

Las fluctuaciones dentro del intervalo de dosificación están determinadas por la relación entre dicho intervalo de dosificación y la semivida del fármaco. Si el intervalo de dosificación es igual que la semivida del fármaco, la fluctuación será de alrededor del doble, lo que suele ser aceptable. En el caso de los fármacos que tienen un índice terapéutico pequeño, los cambios posológicos deben ser conservadores (menos de 50% de la dosis) y tener una frecuencia que no rebase tres a cuatro semividas. Otros fármacos, como muchos antihipertensivos, tienen pocos efectos tóxicos en relación con la dosis, de manera que su índice terapéutico es grande. Incluso si el fármaco se elimina rápidamente, se le puede administrar de manera infrecuente. Así, 75 mg de captopril lo disminuirán la presión arterial hasta por 12 h, no obstante que la semivida de eliminación de dicho fármaco es de unas 2 h. Esto se debe a que la dosis aumenta la concentración plasmática del medicamento muchas veces por encima del valor umbral de su efecto farmacológico.

EFECTOS DE LA ENFERMEDAD EN LA CONCENTRACIÓN Y LA RESPUESTA FARMACOLÓGICAS

ENFERMEDADES RENALES

La excreción renal de los fármacos y sus metabolitos suele realizarse por filtración glomerular y mediante transportadores farmacoespecíficos, de los que sólo unos pocos se han identificado. Si un fármaco o sus metabolitos se excretan fundamentalmente por los riñones y los niveles plasmáticos elevados se asocian a efectos adversos, deberá reducirse la posología en las personas con disfunción renal, para evitar la aparición de efectos tóxicos. La dofetilida y el sotalol, ambos antiarrítmicos, son excretados principalmente por el riñón y pueden prolongar el QT y originar arritmias si no se disminuye su dosis en caso de nefropatía. Así, en la nefropatía terminal, el sotalol puede administrarse en dosis de 40 mg después de la diálisis (cada tres días), mientras que la dosis habitual diaria es de 80 a 120 mg cada 12 h. La meperidina, un analgésico narcótico, es metabolizada extensamente por el hígado, por lo que la insuficiencia renal tiene escaso efecto sobre su concentración plasmática. A pesar de ello, la normeperidina, su metabolito, es excretada por los riñones, se acumula en caso de insuficiencia renal y probablemente explique los signos de excitación del sistema nervioso central, como irritabilidad, calambres y convulsiones, que surgen cuando se administran múltiples dosis de meperidina a individuos con nefropatía. En la uremia puede alterarse la unión a proteínas de algunos fármacos (como la fenitoína), por lo que podría convenir medir la concentración de fármaco libre.

En las nefropatías no terminales, los cambios de la eliminación renal de fármacos suelen ser proporcionales a los de la eliminación de creatinina, que puede medirse directamente o estimarse a partir de la creatinina sérica (cap. 272). Esta estimación, sabiendo la cantidad de fármaco que se excreta normalmente por los riñones y la que se excreta por mecanismos extrarrenales, permite calcular los ajustes de dosis necesarios. En la práctica, casi todas las decisiones de ajuste de dosis en individuos con insuficiencia renal utilizan los ajustes de la dosis o de los intervalos de dosificación que recomiendan las publicaciones basándose en la gravedad de la disfunción renal, que se mide con la eliminación de creatinina. Cualquier modificación de la dosis realizada de esta manera supone una primera aproximación y debe respaldarse posteriormente con las concentraciones plasmáticas (si es factible) y la observación clínica, para optimizar aún más el tratamiento de cada paciente individual.

ENFERMEDADES DEL HÍGADO

A diferencia de la disminución predecible que experimenta la eliminación de fármacos en caso de insuficiencia renal, los efectos de la hepatitis o la cirrosis sobre la disposición farmacológica van del deterioro al incremento de la eliminación farmacológica de manera impredecible. Las pruebas de función hepática habituales no sirven para ajustar la dosis. El metabolismo de primer paso puede disminuir, aumentando así la biodisponibilidad oral, como consecuencia de la perturbación de la función de los hepatocitos, de la alteración de la arquitectura hepática y de las derivaciones portocavas. La biodisponibilidad oral de los fármacos con un importante primer paso, como la morfina, la meperidina, el midazolam y la nifedipina, se duplica prácticamente en los sujetos con cirrosis, en comparación con los que tienen una función hepática normal. Por lo tanto, en esta situación habrá que disminuir el tamaño de la dosis oral de estos fármacos.

INSUFICIENCIA CARDIACA Y CHOQUE

Al disminuir el riego a los tejidos se redistribuye el gasto cardiaco para conservar el flujo sanguíneo al corazón y el encéfalo a expensas del que llega a otros tejidos (cap. 227). En consecuencia, el medicamento se puede distribuir en un volumen de distribución más pequeño; así, surgirán mayores concentraciones en el plasma y los tejidos con mejor riego (como el encéfalo y el corazón) quedarán expuestos a estas concentraciones más altas. Si el encéfalo o el corazón son sensibles a la acción del medicamento, surgirá una alteración de la respuesta. Igualmente, el menor riego de los riñones y el hígado puede disminuir la eliminación del fármaco. De esta manera, en la insuficiencia cardiaca congestiva grave, en el choque hemorrágico y el choque cardiógeno puede ser excesiva la respuesta a las dosis de fármaco habituales, por lo que en estos casos podría ser necesario disminuirlas. Por ejemplo, la eliminación de lidocaína disminuye en cerca del 50% la insuficiencia cardiaca, y los niveles terapéuticos en plasma se alcanzan con velocidades de goteo de tan sólo la mitad de las normalmente necesarias. También disminuye el volumen de distribución de dicho anestésico, y por ello habrá que reducir la dosis de saturación.

USO DE FÁRMACOS EN LOS ANCIANOS

En ancianos, cuadros patológicos múltiples y diversos fármacos utilizados para combatirlos ocasionan más interacciones medicamentosas y efectos adversos. El envejecimiento también cambia la función de órganos, especialmente los que participan en la eliminación de medicamentos. Las dosis iniciales deben ser menores de las que por lo regular se usan para el adulto y habrá que aumentarlas lentamente. También habrá que conservar al mínimo el número de fármacos y de dosis al día.

Aun cuando no exista nefropatía, la eliminación renal del anciano puede disminuir de un 35 a 50%. Por ello es necesario ajustar las dosis de los fármacos que se eliminan predominantemente por el riñón. En los ancianos, la masa muscular y la producción de creatinina disminuyen, razón por la cual puede haber una concentración normal de creatinina en suero a pesar de que esté deteriorada su eliminación; las dosis se ajustarán con arreglo a la eliminación de creatinina, como se expone en párrafos anteriores. El envejecimiento también hace que disminuyan el volumen del hígado y la magnitud del flujo sanguíneo hepático, y quizá también la actividad de las enzimas hepáticas metabolizadoras de fármacos; así, en el anciano disminuye la eliminación de algunos fármacos por el hígado. Como ocurre con las hepatopatías, es difícil predecir tales cambios.

Los ancianos pueden mostrar alteraciones de su sensibilidad a los fármacos; ejemplos de ello serían la intensificación de los efectos analgésicos de los opioides, la mayor sedación con las benzodiazepinas y otros depresores del sistema nervioso central (SNC), y el mayor riesgo de hemorragia con los anticoagulantes, incluso aunque se controlen con precisión los parámetros de la coagulación. Son frecuentes también las respuestas más intensas a los fármacos de acción cardiovascular, por la menor reactividad de los mecanismos homeostáticos normales. Por el contrario, el anciano muestra una menor sensibilidad a los bloqueadores beta.

Las reacciones medicamentosas adversas son especialmente frecuentes en los ancianos por la alteración de su farmacocinética y farmacodinámica, por el uso frecuente de varios fármacos simultáneamente y por la presencia de enfermedades concomitantes. Por ejemplo, el empleo de benzodiazepinas de semivida larga se ha vinculado con la aparición de fracturas de cadera en los ancianos, lo cual refleja quizá tanto el riesgo de caídas por la acción de dichos tranquilizantes (a causa de una mayor sedación) como la mayor incidencia de osteoporosis que presentan los ancianos. Según las encuestas poblacionales en ancianos no institucionalizados, hasta 10% refiere haber sufrido al menos una reacción medicamentosa adversa durante el año anterior.

DETERMINANTES GENÉTICOS DE LA RESPUESTA A FÁRMACOS

PRINCIPIOS DE LAS VARIACIONES GENÉTICAS Y RASGOS HUMANOS

(Véanse también los caps. 62 y 64.) Cada vez se identifican más variantes del genoma humano capaces de modificar los niveles de expresión o de función de las moléculas importantes para la farmacocinética y la farmacodinámica; pueden ser mutaciones (variantes muy raras que a menudo se acompañan de enfermedades) o polimorfismos, variantes que son mucho más comunes en la población. Las variantes pueden aparecer en un solo nucleótido (conocido como polimorfismo de nucleótido único [*single nucleotide polymorphism*, SNP] o comprender la inserción o la deleción de uno o más nucleótidos. Pueden localizarse en los exones (regiones codificadoras) o los intrones (secuencias no codificadoras intercaladas). Los polimorfismos exónicos pueden alterar la proteína codificada y las variantes proteínicas mostrar alteraciones de su función. En forma semejante, los polimorfismos en las regiones intrónicas pueden alterar la expresión génica y el nivel de proteína.

Conforme se obtienen mayores conocimientos de las variaciones del genoma humano, se van describiendo vínculos entre los polimorfismos y diversos rasgos (incluida la respuesta a la farmacoterapia). Algunos de ellos dependen de series perfectamente probadas de datos, incluidos estudios *in vitro* que demuestran variantes de la función proteínica, la agregación familiar del alelo de las variantes con el rasgo y las asociaciones en poblaciones grandes. En otros casos, las asociaciones no tienen tanto peso. En la práctica clínica general habrá que pensar en la identificación de asociaciones "reales" como un problema que es necesario resolver antes de la genómica, y en particular el concepto de definir el genotipo para identificar fármacos óptimos (o dosis) en enfermos individuales antes de administrarlos. Sin embargo, es grande el atractivo de utilizar la información genómica para orientar el tratamiento.

Las tasas de eficacia y de efectos adversos de los fármacos varían con el grupo étnico. Se han planteado innumerables explicaciones de tales diferencias; por medio de métodos genómicos se ha sabido que las variantes funcionalmente importantes que determinan las diferencias en la respuesta medicamentosa suelen presentar distintas distribuciones en los diferentes grupos étnicos; este dato puede tener importancia para la administración de fármacos en los grupos mencionados, así como para la obtención de nuevos medicamentos.

BIOTRANSFORMACIÓN GENÉTICAMENTE DETERMINADA DE FÁRMACOS Y EFECTOS VARIABLES

Desde finales del siglo XIX se planteó el concepto de que algunas variaciones genéticamente determinadas del metabolismo de los fármacos podían vincu-

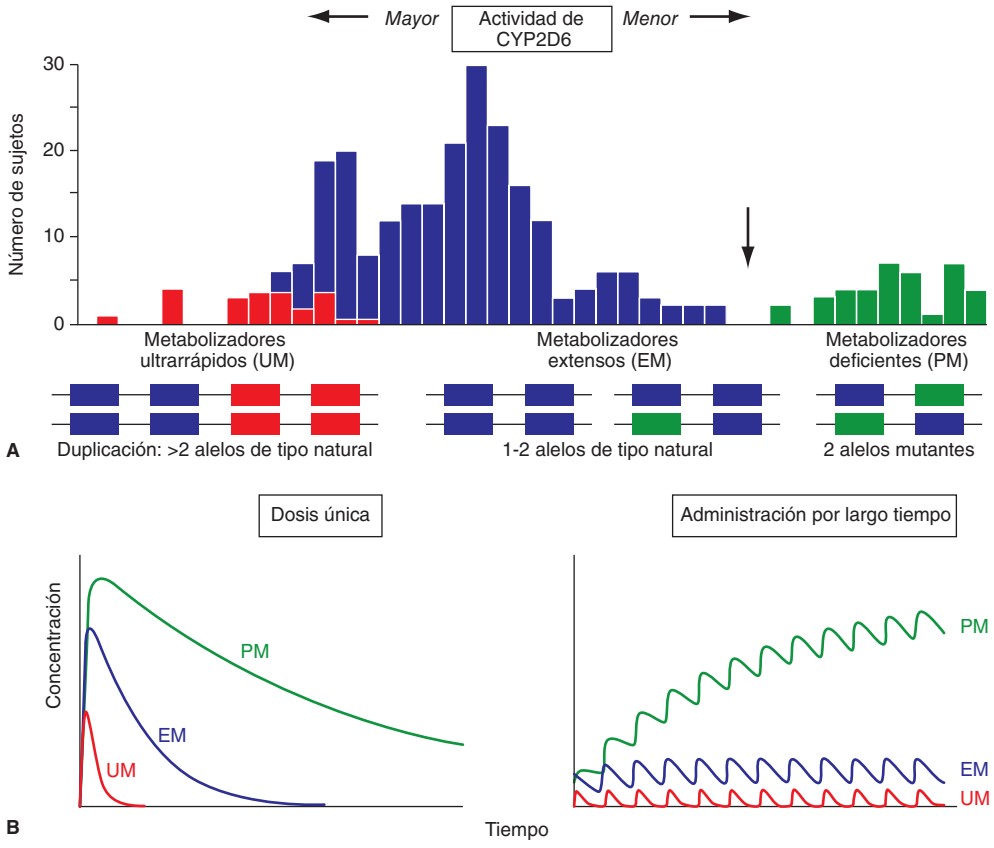

FIGURA 5-6. ***A.*** La actividad metabólica de CYP2D6 se evaluó en 290 sujetos al administrarles una dosis de prueba de un sustrato "explorador" y medir en la orina la formación del metabolito generado por CYP2D6. La *flecha gruesa* señala un antimodo claro, que diferencia a los metabolizadores ineficaces (PM, en verde) que tienen dos alelos de CYP2D6 de pérdida de función, que indica estructuras de intrón-exón por debajo del esquema de barras. Los individuos con uno o dos alelos funcionales son clasificados dentro del grupo de metabolizadores extensos (EM, azul). También se incluyen metabolizadores ultrarrápidos (*ultrarapid metabolizers,* UM), con dos a 12 copias funcionales del gen (rojo) que muestra la máxima actividad enzimática. (*Con autorización de M-L Dahl et al: J Pharmacol Exp Ther 274:516, 1995*). ***B.*** Las simulaciones indican los efectos "anticipados" del genotipo CYP2D6 en la eliminación de un fármaco sustrato. Con una sola dosis (*izquierda*) se advierte una relación inversa de "gen-dosis" entre el número de alelos activos y las áreas debajo de las curvas de tiempo-concentración (más pequeñas en sujetos UM; máximas en sujetos PM); ello denota que la eliminación alcanza su máximo en sujetos UM. Además, la semivida de eliminación es más larga en personas PM. El conjunto de la derecha indica que estas diferencias con una sola dosis se intensifican durante la administración por largo tiempo: las concentraciones en estado de equilibrio dinámico son mucho mayores en personas PM (menor eliminación) y también es más largo el tiempo necesario para llegar a dicho estado (semivida de eliminación más larga).

larse con variaciones en sus niveles y efectos, y a mitad del siglo XX se detectaron los primeros ejemplos de agrupamiento familiar de reacciones medicamentosas poco frecuentes por el mecanismo comentado. En el ser humano se han descrito variantes genéticas importantes en las múltiples vías moleculares de biotransformación y eliminación de fármacos (cuadro 5-1). La distribución multimodal precisa (como se muestra en la **fig. 5-6**) hace pensar en la existencia de un efecto predominante de las variantes en un solo gen en el metabolismo de dicho sustrato. Los individuos con dos alelos (variantes) que codifican una proteína no funcional integran un grupo que suele denominarse de *metabolizadores deficientes* (fenotipo PM [*poor metabolizers*]); muchas variantes producen dicha pérdida funcional, lo que complica el uso de la técnica del genotipo en la práctica clínica. Los individuos con un alelo funcional "elaboran" otro más (*metabolizadores intermedios*) y quizá sean idénticos a las personas con dos alelos funcionales (*metabolizadores extensos* [*extensive metabolizers,* EM]). También se han descrito en lo que toca a algunos rasgos, los *metabolizadores ultrarrápidos* que poseen actividad enzimática grande (por duplicación génica; fig. 5-6). Muchos medicamentos de uso amplio inhiben las vías de eliminación específicas de un fármaco (cuadro 5-1), y por tal razón, si lo reciben los sujetos EM pueden reaccionar como lo hacen los pacientes PM (*fenocopia*). Los polimorfismos en los genes que codifican la captación del fármaco o los transportadores de salida del mismo pueden ser otro elemento que contribuya a la variabilidad en la llegada del fármaco a los sitios "destinatarios" y, por tanto, a los efectos del producto. Sin embargo, no se han descrito alelos con pérdida de función en los genes comentados.

Variantes del CYP. CYP3A4 es la isoenzima CYP más abundante en el hígado y el intestino, y también la encargada de metabolizar el mayor número de fármacos en la práctica terapéutica. La actividad del CYP3A4 es muy variable (hasta en un orden de magnitud) de una persona a otra, pero no se conocen en detalle los mecanismos subyacentes. Un gen muy cercano, el que codifica el CYP3A5 (que comparte sustratos con el CYP3A4), presenta variantes de pérdida funcional sobre todo en las poblaciones provenientes de África. El CYP3A abarca ambas enzimas.

El CYP2D6 ocupa el segundo lugar después del CYP3A4 en cuanto al número de fármacos de uso común que metaboliza. El CYP2D6 tiene una distribución polimórfica, y presentan el fenotipo PM aproximadamente el 7% de las poblaciones de origen europeo y africano (pero poquísimos asiáticos) (fig. 5-6). Se han descrito docenas de variantes de pérdida de función en el gen del CYP2D6; el genotipo PM surge en individuos con dos alelos de ese tipo. Además, se han identificado, en particular en personas del norte de África, metabolizadores ultrarrápidos con múltiples copias funcionales del gen de citocromo CYP2D6.

El CYP2D6 constituye la principal vía metabólica de diversos fármacos (cuadro 5-1). La codeína es biotransformada por acción del CYP2D6 en morfina, que es un metabolito potente y activo, de manera que sus efectos disminuyen en los PM y se intensifican en los metabolizadores ultrarrápidos. En el caso de medicamentos con propiedades de bloqueo beta metabolizados por medio de CYP2D6 que incluyen el producto oftálmico timolol y la propafenona, un antiarrítmico que bloquea los conductos de sodio, los sujetos PM presentan mayores signos de bloqueo beta (que incluyen bradicardia y broncoespasmo) en comparación con los EM. Además, en personas EM la eliminación de propafenona sigue una evolución no lineal en altas dosis, de forma, por ejemplo, que al triplicar la dosis aumenta 10 veces la concentración de fármaco. La fenformina, un hipoglucemiante oral, se retiró del mercado porque a veces originaba una intensa acidosis láctica; esto se debió probablemente a la presencia de concentraciones elevadas en los PM con CYP2D6. Los metabolizadores ultrarrápidos a veces necesitan dosis altísimas de antidepresivos tricíclicos para alcanzar el efecto terapéutico, y al recibir codeína pueden mostrar euforia y náuseas transitorias por la generación rapidísima de morfina. El tamoxifén es biotransformado por CYP2D6 en un metabolito activo, de tal manera que su eficacia depende en parte de tal polimorfismo. Además, el empleo generalizado de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (*selective serotonin reuptake inhibitors,* SSRI) para combatir los "bochornos" vinculados con tamoxifén, pudiera también alterar los efectos del medicamento porque muchos SSRI (como fluoxetina o paroxetina) también inhiben la enzima mencionada.

Entre los asiáticos es común (20%) el fenotipo PM del CYP2C19, que es más raro (3 a 5%) en las poblaciones de origen europeo. Se ha demostrado la trascendencia que tiene el metabolismo del omeprazol, un inhibidor de la bomba de protones, mediado por el CYP2C19 polimórfico, al observarse que las cifras de curación de úlceras con las dosis habituales eran notablemente menores en los sujetos EM (29%) que en los PM (100%). Por ello, conocer la trascendencia de este polimorfismo habría sido importante para desarrollar el fármaco, y conocer el genotipo de CYP2C19 del sujeto mejoraría el tratamiento.

Existen variantes alélicas comunes de *CYP2C9* que codifican proteínas con pérdida de la función catalítica. Estos alelos "variantes" o discordantes se vinculan con cifras mayores de complicaciones neurológicas, cuando se usa fenilhidantoína, y la aparición de hipoglucemia con la glipicida. El losartán, bloqueador de receptor de angiotensina, es un profármaco bioactivado por CYP2C9 y como consecuencia, los sujetos metabolizadores débiles o inadecuados (PM) y los que reciben los fármacos inhibidores pueden presentar mínima respuesta al tratamiento.

Variantes de transferasa. Uno de los polimorfismos de fase II más estudiados es el rasgo de PM de la S-metiltransferasa de tiopurina (*thiopurine S-methyltransferase*, TPMT). La TPMT bioinactiva el fármaco antileucémico 6-mercaptopurina. Además, dicho fármaco por sí mismo constituye un metabolito activo de la azatioprina, que es un inmunosupresor. Los homocigotos respecto a los alelos que codifican la TPMT inactiva (uno de cada 300 individuos) muestran pancitopenia normalmente grave, y que puede ser fatal si reciben las dosis habituales de azatioprina o 6-mercaptopurina. Por otra parte, los homocigotos con alelos totalmente funcionales pueden mostrar (con los fármacos) menores efectos antiinflamatorios o antileucémicos.

La *N*-acetilación es catalizada por la *N*-acetiltransferasa (NAT) hepática, que en realidad representa la actividad de dos genes, *NAT-1* y *NAT-2*. Las dos enzimas transfieren un grupo acetilo de la acetil-coenzima A al fármaco; la actividad de la NAT-1 suele ser constante, en tanto que los polimorfismos de *NAT-2* causan diferencias individuales de la magnitud y rapidez con que se acetilan los fármacos, lo que permite definir a los "acetiladores rápidos" y los "acetiladores lentos". Estos últimos comprenden aproximadamente la mitad de las poblaciones europea y de origen africano, pero son menos frecuentes entre los asiáticos.

Los acetiladores lentos muestran una mayor incidencia de síndromes lúpicos farmacoinducidos durante la administración de procainamida e hidralazina, y de hepatitis con la isoniazida. La inducción de la actividad del CYP (como la causada por la rifampicina) también intensifica el riesgo de hepatitis por isoniazida, lo que quizá refleje la generación de metabolitos reactivos de acetilhidrazina, que en sí misma es un metabolito isoniazídico.

Las personas homocigóticas respecto a un polimorfismo de promotor común que disminuye la transcripción de la glucuronosiltransferasa de difosfato de uridina (*[uridine diphosphate glucuronosyltransferase] UGT1A1*) presentan hiperbilirrubinemia benigna (síndrome de Gilbert; cap. 297). La variante en cuestión se ha vinculado con diarrea y mayor depresión de médula ósea cuando se utiliza el irinotecán, profármaco antineoplásico, cuyo metabolito activo es destoxicado normalmente por medio de la glucuronidación mediada por glucuronosiltransferasa de difosfato de uridina.

VARIABILIDAD DE LAS MOLÉCULAS FARMACOEFECTORAS CON LAS QUE INTERACTÚAN LOS MEDICAMENTOS

Conforme las técnicas moleculares identifican que ciertos productos génicos son las dianas de la acción farmacológica, se descubren polimorfismos que alteran la función o la expresión de dichas dianas, modulando con ello sus efectos en los pacientes. Los múltiples polimorfismos identificados en el receptor adrenérgico β_2 parecen relacionarse con fenotipos específicos en el asma y la insuficiencia cardiaca congestiva, enfermedades en las que cabría esperar que la función del receptor β_2 fuera el elemento que determinase el pronóstico. Los polimorfismos del gen de dicho receptor también se han vinculado con una respuesta a los agonistas inhalados de este receptor, en tanto que en los sujetos con el gen del receptor adrenérgico β_1 se ha advertido una gran variabilidad en la lentificación de la frecuencia cardiaca y la disminución de la presión arterial (fig. 5-5*B*). Además, se ha dicho que en la insuficiencia cardiaca participa un polimorfismo común en el gen del receptor adrenérgico β_1, en lo que se refiere a los resultados clínicos variables durante la administración del bucindolol, un bloqueador beta. La reacción al zileutón, un inhibidor de la 5-lipooxigenasa, en los asmáticos quizá provenga de polimorfismos que determinan el nivel de expresión del gen de dicha enzima. La herceptina, que potencia la cardiotoxicidad por antraciclina, no es eficaz en las mujeres con cánceres mamarios que no expresan el receptor de dicho compuesto (herceptina); por todo lo comentado, la "genotipificación" del tumor es un mecanismo que sirve para evitar el uso de medicamentos potencialmente tóxicos en pacientes que no obtendrán de ellos beneficio alguno.

Los fármacos también pueden interactuar con las vías genéticas de la enfermedad, es decir, desencadenar o exacerbar los síntomas de las afecciones subyacentes. En las porfirias, se piensa que los inductores del CYP incrementan la actividad de las enzimas en sentido proximal a la enzima deficitaria, lo que exacerbaría o desencadenaría los ataques (cap. 352). El déficit de deshidrogenasa de glucosa-6-fosfato (*glucose-6-phosphate dehydrogenase,* G6PD), muy frecuente en las personas de ascendencia africana o mediterránea, agrava el peligro de anemia hemolítica como reacción a la primaquina y otros fármacos que no ocasionan hemólisis en los sujetos con cantidades adecuadas de dicha enzima (cap. 101). Los individuos con mutaciones en el receptor de rianodina, que controla el calcio intracelular en el músculo de fibra estriada y otros tejidos, pueden no mostrar síntomas hasta que se exponen a algunos anestésicos generales, que desencadenarán el síndrome de hipertermia maligna. Hay antiarrítmicos y otros fármacos que prolongan notablemente el intervalo QT y causan taquicardia ventricular polimorfa (*torsades de pointes*) (cap. 226); en algunos individuos, dicho efecto adverso representa el afloramiento de un síndrome congénito del QT largo que estaba a nivel subclínico.

POLIMORFISMOS QUE MODULAN EL CONTEXTO BIOLÓGICO DENTRO DEL CUAL TIENEN LUGAR LAS INTERACCIONES DEL FÁRMACO CON LA MOLÉCULA EFECTORA

La interacción de un medicamento con su molécula efectora se traduce en una acción clínica dentro de un entorno biológico complejo que a menudo está él mismo perturbado por la enfermedad. De esta manera, los polimorfismos que determinan la variabilidad de esta función biológica pueden influir profundamente en las reacciones a medicamentos, aunque los genes que intervienen no sean en sí mismos dianas directas de la acción de los fármacos. Los polimorfismos en genes que son importantes para la homeostasia de lípidos (como el transportador ABCA1 y la proteína de transporte del éster de colesterol) modulan la respuesta a los "estatínicos", que son inhibidores de la reductasa de 3-hidroximetilglutaril-coenzima A (3-*hydroxymethylglutaryl-coenzyme* A, HMG-CoA). En un gran estudio, la combinación de un diurético con una variante del gen de adducina (que codifica una proteína del citoesqueleto importante para la absorción de sodio por túbulos renales) disminuyó el peligro de accidente cerebrovascular o infarto del miocardio, en tanto que ninguno de los elementos ejerció por separado tal efecto. Los polimorfismos frecuentes en los genes que codifican los conductos de iones que por sí mismos no son los "puntos de acción" de fármacos que prolongan el QT, a pesar de todo pueden influir en la magnitud con la que tales medicamentos afectan los trazos electrocardiográficos y originan arritmias. Los datos anteriores, además de orientar hacia la posibilidad de nuevos mecanismos para conocer la acción medicamentosa también pueden ser utilizados para la síntesis de nuevos fármacos. Por ejemplo, se ha identificado a un conjunto de polimorfismos en el gen que codifica la proteína que activa la 5-lipooxigenasa (FLAP) como factor de riesgo de infarto del miocardio en una población de Islandia, y el estudio inicial de un inhibidor de FLAP se hizo únicamente en personas con alelo de alto riesgo.

VARIANTES MÚLTIPLES QUE MODULAN EFECTOS DE FÁRMACOS

Como se ha comentado, para cada fármaco con un mecanismo de acción y vías de eliminación definidos, se pueden identificar diversos "genes candidatos" o posibles en que los polimorfismos pueden mediar respuestas clínicas variables. De hecho, los polimorfismos en múltiples genes se han vinculado con la variabilidad en el efecto de un solo fármaco. Las variantes de pérdida de función de CYP2C9 se acompañan de la necesidad de usar dosis de sostén menores de la warfarina, anticoagulante antagonista de vitamina K. En homocigotos raros (<2%) de estos alelos variantes a veces es difícil establecer las dosis de sostén de warfarina y al parecer aumenta el peligro de que surjan complicaciones hemorrágicas. Además de *CYP2C9*, las variantes en la región promotora de *VKORC1* que codifica una epoxidorreductasa de vitamina K permiten anticipar las dosis de warfarina; estas variantes promotoras están en ajustado *desequilibrio de ligamiento*, es decir, el análisis genotípico en un sitio polimórfico dentro del *bloque de haplotipo* aporta información útil sobre la identidad de genotipos en otros sitios de ligamiento (cap. 62). De este modo, la variabilidad en la respuesta a la warfarina puede ser "ligada o vinculada" con polimorfismos de la región codificadora CYP2C9 y con los haplotipos promotores en *VKORC1* a los que la warfarina tiene como sitios de acción.

En la medida que mejoren las tecnologías para definir el genotipo y se acumulen datos de individuos con respuestas medicamentosas perfectamente corroboradas, será posible indagar cientos de polimorfismos en docenas de genes "candidatos" o con alguna acción posible; esta metodología se ha aplicado para "echar mano" de los polimorfismos no codificadores "ligados" en el gen de la reductasa de HMG-CoA para anticipar la eficacia de los inhibidores de dicha reductasa y también en variantes del gen que codifica el receptor 1 de la hormona liberadora de corticotropina, para anticipar la eficacia de los corticoesteroides inhalados en asmáticos.

En la actualidad están en evolución técnicas para analizar miles de polimorfismos de un solo nucleótido (*single nucleotide polymorphisms,* SNP) en el genoma o para rehacer rápidamente la secuencia de cada genoma personal. Tales métodos, que se han aplicado para identificar a los nuevos genes que modulan la susceptibilidad de enfermedades (cap. 62) pudieran ser aplicables al problema de identificar los elementos de predicción genómica de los efectos variables de fármacos.

PERSPECTIVAS PARA INCORPORAR LA INFORMACIÓN GENÉTICA A LA PRÁCTICA CLÍNICA

Los ejemplos de asociaciones entre genotipos específicos y respuestas a medicamentos plantean la tentadora posibilidad de someter a los pacientes a genotipificaciones de rutina en busca de los *loci* que se sabe modulan los niveles de fármacos o la respuesta a éstos antes de prescribirles alguna me-

dicación. Por tal razón, en Estados Unidos la *Food and Drug Administration* (FDA) ha aprobado estudiar en seres humanos algunos de los polimorfismos descritos en párrafos anteriores, incluidos los que están en *TPMT, UGT1A1, CYP2D6* y *CYP2C19*. Los dos objetivos serían identificar a las personas que posiblemente presenten reacciones adversas y a aquellas otras que tal vez reaccionarán satisfactoriamente. Entre los obstáculos que habrá que superar antes de que esto se convierta en realidad están la replicación de incluso las asociaciones de mayor importancia, la demostración de su rentabilidad, la creación de técnicas de fácil uso y repetición para identificar el genotipo y los problemas éticos de esta última tarea. Las barreras en cuestión parecen formidables, pero la especialidad está en su fase inicial y evoluciona con gran rapidez. Por tanto, uno de los resultados importantes de conocer mejor la participación de los mecanismos genéticos en la acción de los medicamentos ha sido mejorar el cribado de los fármacos durante su proceso de desarrollo, para disminuir las probabilidades de un metabolismo extraordinariamente variable o de efectos tóxicos imprevistos (como serían la taquicardia ventricular polimorfa, o *torsades de pointes*).

INTERACCIONES ENTRE FÁRMACOS

Las interacciones farmacológicas pueden complicar el tratamiento al incrementar o disminuir en forma nociva las acciones del fármaco; las interacciones pueden depender de cambios en la eliminación del medicamento o en la respuesta al mismo, sin que cambien los niveles del producto medicamentoso. *Es importante incluir las interacciones en el diagnóstico diferencial de cualquier respuesta inusitada durante la administración de un medicamento.* Los médicos y las personas que administran medicamentos deben estar perfectamente conscientes de que el paciente muy a menudo acude a ellos con un legado de fármacos que han adquirido por experiencias clínicas anteriores, frecuentemente con múltiples médicos que quizá no conocieran todas las medicaciones del enfermo. La anamnesis farmacológica meticulosa debe incluir una revisión de los fármacos que recibe y ha recibido la persona y, si es necesario, acudir al farmacéutico para que identifique la receta. También hay que averiguar el uso de agentes que no son señalados voluntariamente durante el interrogatorio, como productos que se obtienen sin receta (*over-the counter,* OTC), suplementos nutricionales y agentes tópicos como las gotas para los ojos. En la actualidad se pueden conocer las interacciones importantes si se consultan algunas fuentes electrónicas. No es práctico esperar que el médico atareado memorice todo lo anterior, pero algunos fármacos siempre conllevan el riesgo de originar interacciones, a menudo al inhibir o inducir vías de eliminación específicas de fármacos. En el cuadro 5-2 se presentan ejemplos. Por esta razón, cuando se inicia o interrumpe la administración de tales fármacos, el médico que receta debe estar especialmente alerta por la posibilidad de interacciones.

CUADRO 5-2 FÁRMACOS CON ALTO RIESGO DE ORIGINAR INTERACCIONES FARMACOCINÉTICAS

Fármaco	Mecanismo	Ejemplos
Antiácidos Secuestradores de ácidos biliares	Disminución de la absorción	Antiácidos/tetraciclinas Colestiramina/digoxina
Inhibidores de la bomba de protones Bloqueadores de receptores H_2	Alteración del pH estomacal	Disminución de la absorción de cetoconazol
Rifampicina Carbamazepina Barbitúricos Fenitoína Hipérico Glutetimida	Inducción del metabolismo hepático	Menor concentración y disminución de los efectos de: warfarina quinidina ciclosporina losartán anticonceptivos orales metadona
Antidepresivos tricíclicos Fluoxetina Quinidina	Inhibidores de la isoenzima CYP2D6	Intensificación del bloqueo beta Disminución del efecto de la codeína
Cimetidina	Inhibidor de múltiples isoenzimas CYP	Mayor concentración e intensificación de los efectos de: warfarina teofilina fenitoína
Cetoconazol, itraconazol Eritromicina, claritromicina Bloqueadores de los canales del calcio Ritonavir	Inhibidor del CYP3A	Concentraciones y efectos tóxicos mayores de: algunos inhibidores de la reductasa de HMG-CoA; ciclosporina; cisaprida, terfenadina (se persiste en su uso) Concentraciones y efectos mayores del indinavir (con ritonavir) Disminución en la eliminación y las dosis necesarias de: ciclosporina (con antagonistas del calcio)
Alopurinol	Inhibidor de xantinaoxidasa	Toxicidad de azatioprina y 6-mercaptopurina
Amiodarona	Inhibidor de muchas isoenzimas CYP y del glucógeno P	Menor eliminación (con riesgo de efectos tóxicos) de: warfarina digoxina quinidina
Gemfibrazol (y otros fibratos)	Inhibición del CYP3A	Rabdomiólisis si se administra junto con algunos inhibidores de la reductasa de HMG-CoA
Quinidina Amiodarona Verapamilo Ciclosporina Itraconazol Eritromicina	Inhibición de la glucoproteína P	Riesgo de efectos tóxicos de la digoxina
Fenilbutazona Probenecid Salicilatos	Inhibición del transporte tubular renal	Salicilatos → mayor riesgo de efectos tóxicos del metotrexato

INTERACCIONES FARMACOCINÉTICAS QUE AMINORAN LOS EFECTOS DE FÁRMACOS

La absorción de un fármaco por vía gastrointestinal puede disminuir si la interacción medicamentosa hace que la sustancia se ligue en el intestino, como sería el caso de los antiácidos con aluminio, las suspensiones de kaolín y pectina o los secuestrantes de ácidos biliares. Los medicamentos como los antagonistas del receptor H_2 histamínico o los inhibidores de la bomba de protones que alteran el pH gástrico pueden disminuir la solubilidad y, por consiguiente, la absorción de bases débiles como el cetoconazol (ketoconazol).

La expresión de algunos genes que se encargan de la eliminación de fármacos y, en particular, los *CYP3A* y *MDR1*, puede intensificarse enormemente por la acción de fármacos inductores como la rifampicina, la carbamazepina, la fenitoína, el hipérico y la glutetimida, así como por el humo de tabaco, la exposición a insecticidas clorados como el DDT (CYP1A2) y la ingestión crónica de alcohol. La administración de agentes inductores disminuye los niveles plasmáticos en un lapso de dos a tres semanas, conforme aumenta la expresión de los genes. Si se estabiliza la dosis de un fármaco en presencia de un inductor que dejará de utilizarse más adelante, pueden surgir signos graves de toxicidad conforme la eliminación vuelva a los niveles que había antes de la inducción y aumenten las concentraciones del medicamento. Las personas muestran variaciones en la magnitud con que se puede inducir este metabolismo de fármacos, que quizá tenga lugar por mecanismos genéticos.

En forma semejante, las interacciones que inhiben la bioactivación de profármacos disminuirán los efectos medicamentosos. El efecto analgésico de la codeína depende de que es metabolizada a morfina por medio de CYP2D6. En consecuencia, la quinidina, inhibidora de CYP2D6, aminora la eficacia analgésica de la codeína en metabolizadores extensos.

Las interacciones que disminuyen la llegada del fármaco a sitios intracelulares de acción, aplacan los efectos medicamentosos: los antidepresivos tricíclicos pueden aminorar el efecto antihipertensivo de la clonidina al disminuir su captación en las neuronas adrenérgicas. La menor penetración de múltiples inhibidores de proteasa de VIH, en el SNC (con el peligro concomitante de facilitar la réplica de virus en un sitio "aislado" o santuario) podría ser atribuible a la exclusión del fármaco, del SNC, mediada por glucoproteína-P. En consecuencia, se ha propuesto la inhibición de dicha glucoproteína como una técnica terapéutica para mejorar la penetración del medicamento en el SNC (fig. 5-5*A*).

INTERACCIONES FARMACOCINÉTICAS QUE INTENSIFICAN LOS EFECTOS DE MEDICAMENTOS

En esta situación, el mecanismo más frecuente es la inhibición de la eliminación del medicamento. A diferencia de la inducción, no participa la síntesis de proteínas nuevas y el efecto surge conforme se acumula el fármaco y cualquier metabolito inhibidor (en función de su semivida de eliminación). Los sustratos compartidos de una sola enzima "compiten" por el acceso al sitio activo de la proteína, y por ello cabría considerar como inhibidores a muchos sustratos de CYP. Sin embargo, algunos medicamentos son especialmente potentes como inhibidores (y a veces pueden no ser incluso sustratos) de vías de eliminación específica de fármacos y, por tal razón, al usar dichos agentes los clínicos, deben estar muy alertas sobre la posibilidad de interacciones (cuadro 5-2). Entre los fármacos interactuantes más señalados de este tipo están cimetidina, eritromicina y otros antibióticos macrólidos (claritromicina, pero no azitromicina), cetoconazol y otros antimicóticos azólicos, el ritonavir, antirretrovírico y elevadas concentraciones de jugo de toronja (cuadro 5-2). Las consecuencias de tales interacciones dependerán del fármaco del cual queda inhibida su eliminación; fármacos de alto riesgo son aquellos que no cuentan con vías alternas de eliminación y en los que su acumulación agrava el peligro de efectos tóxicos graves (véase "Concepto de farmacocinética de alto riesgo" antes en este capítulo). Entre los ejemplos estarían los inhibidores de CYP3A que agravan el riesgo de efectos tóxicos de la ciclosporina o de rabdomiólisis en el caso de algunos inhibidores de la reductasa de HMG-CoA (lovastatina, simvastatina, atorvastatina) e inhibidores de glucoproteína P que intensifican el riesgo de efectos tóxicos con la digoxina.

La fenitoína, inductora de muchos sistemas que incluyen el CYP3A, inhibe el CYP2C9. El metabolismo del losartán por el CYP2C9, hasta la aparición de su metabolito activo, es inhibido por la fenitoína, surgiendo la posibilidad de que se pierda su efecto antihipertensivo.

El ritonavir, un antivírico, es un potentísimo inhibidor de CYP3A4 que se ha añadido a regímenes contra VIH, no por sus efectos antivíricos, sino porque disminuye la eliminación y con ello mejora la eficacia de otros agentes de ese mismo tipo. El jugo de toronja (pero no el de naranja), por lo común en grandes cantidades, inhibe CYP3A; los individuos que reciben medicamentos en que incluso la más mínima inhibición de CYP3A puede agravar el riesgo de que surjan efectos adversos (como ciclosporina y algunos inhibidores de reductasa de HMG-CoA) no deben consumir dicho jugo.

CYP2D6 es inhibido extraordinariamente por la quinidina, diversos neurolépticos (clorpromazina y haloperidol) y fluoxetina y paroxetina, SSRI. Las consecuencias clínicas de la interacción de la fluoxetina con los sustratos del CYP2D6 quizá no se manifiesten durante semanas después de haber comenzado el uso del fármaco, por su larguísima semivida y la generación lenta del metabolito que inhibe esta isoenzima (CYP2D6).

La 6-mercaptopurina, que es el metabolito activo de la azatioprina, se metaboliza no sólo por la acción de la TPMT, sino por una xantinaoxidasa. Cuando se administra alopurinol, un inhibidor potente de la xantinaoxidasa, con dosis habituales de azatioprina o 6-mercaptopurina, puede surgir efectos tóxicos fatales (como supresión de la médula ósea).

Algunos fármacos son secretados por los sistemas de transporte tubular renal para aniones orgánicos. La inhibición de tales sistemas origina una acumulación excesiva de medicamento. Por ejemplo, el salicilato disminuye la eliminación del metotrexato por los riñones, interacción que culmina a veces en efectos tóxicos de este último antineoplásico. La secreción tubular renal contribuye sustancialmente a la eliminación de la penicilina, que puede ser inhibida por el probenecid (así incrementa su efecto terapéutico). De modo similar, la inhibición del sistema de transporte tubular de cationes por parte de la cimetidina disminuye la eliminación de dofetilida y procainamida por los riñones, así como la de su metabolito activo *N*-acetil-procainamida (NAPA).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS NO MEDIADAS POR CAMBIOS EN LA ELIMINACIÓN DE FÁRMACOS

Los medicamentos pueden actuar sobre componentes separados de un proceso común hasta generar efectos mucho mayores de los que ocasionarían solos. La terapéutica antitrombótica a base de combinaciones de antiplaquetarios (inhibidores de glucoproteína IIb/IIIa, ácido acetilsalicílico y clopidogrel) y anticoagulantes (warfarina, heparina) suele utilizarse en casos de vasculopatías, aunque tales combinaciones conllevan un mayor peligro de hemorragia.

Los antiinflamatorios no esteroideos (*nonsteroidal anti-inflammatory drugs*, NSAID) causan úlceras gástricas y, en las personas que reciben warfarina, triplican el riesgo de hemorragia por dicha úlcera si se usan conjuntamente.

La indometacina, el piroxicam y quizá otros NSAID antagonizan los efectos antihipertensivos de bloqueadores adrenérgicos beta, diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y otros medicamentos. El incremento resultante de presión arterial varía de insignificante a intenso; tal efecto no surge con ácido acetilsalicílico y sulindac, pero se ha detectado con el inhibidor de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) celecoxib.

La taquicardia polimórfica durante la administración de antiarrítmicos que prolongan el intervalo QT (quinidina, sotalol, dofetilida) surge con frecuencia mucho mayor en los enfermos que también reciben diuréticos, lo cual quizá traduce la aparición de hipopotasiemia. *In vitro*, la disminución del nivel de potasio, además de prolongar el intervalo QT en ausencia del fármaco, también potencia el bloqueo medicamentoso de los canales iónicos, lo que culmina en la prolongación de dicho intervalo; asimismo, algunos diuréticos poseen acciones electrofisiológicas directas que prolongan el QT.

La administración de potasio suplementario origina hiperpotasiemia más intensa y más frecuente cuando disminuye la eliminación de dicho mineral por la administración conjunta de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), espironolactona, amilorida o triamtereno.

Los efectos del sildenafilo son consecuencia de la inhibición de la isoforma de la fosfodiesterasa tipo 5 que inactiva en los vasos el monofosfato de guanosina (*guanosine monophosphate,* GMP) cíclico. La nitroglicerina y los nitratos similares, usados para combatir la angina, originan vasodilatación al aumentar los niveles de GMP cíclico; así, la administración conjunta de estos nitratos y sildenafilo puede originar una hipotensión notable, que puede ser fatal en las personas con enfermedad coronaria.

A veces, la combinación de fármacos intensifica su eficacia global, disminuye los efectos tóxicos farmacoespecíficos o posee ambas propiedades. Estas interacciones terapéuticamente útiles se describen más adelante en donde se exponen las entidades patológicas específicas en que se aplican.

REACCIONES ADVERSAS A FÁRMACOS

Los efectos beneficiosos de los medicamentos se acompañan de un riesgo inexorable de reacciones adversas. La morbilidad y la mortalidad que éstas causan suelen ocasionar problemas diagnósticos, porque pueden afectar a cualquier órgano y sistema de la economía, y ser tomadas erróneamente por signos de la enfermedad primaria.

Las reacciones adversas se clasifican en dos grupos amplios. El primero es consecuencia de la intensificación de una acción farmacológica buscada, como sería la mayor hemorragia con el uso de anticoagulantes o la supresión de médula ósea con los antineoplásicos. El segundo tipo de reacciones adversas proviene de los efectos tóxicos no vinculados con las acciones farmacológicas buscadas. El último grupo suele surgir de modo imprevisto (en particular con nuevos fármacos), suele ser grave, y es consecuencia de mecanismos conocidos y desconocidos.

Los fármacos pueden incrementar la frecuencia de un hecho que sea común en la población general y puede ser difícil de identificar; un ejemplo excelente sería el incremento en la frecuencia de infarto del miocardio con el rofecoxib, inhibidor de COX-2. Los medicamentos también causan efectos adversos raros y graves como serían anormalidades hematológicas, arritmias o disfunción de hígado o riñones. Antes de la aprobación normativa y la distribución, los productos nuevos se someten a prueba en pacientes que a menudo no están tan enfermos como los que recibirán el producto con fines terapéuticos, y que tienen menos enfermedades concurrentes que éstos. Ante el número relativamente pequeño de individuos estudiados en investigaciones clínicas y la naturaleza escogida de los mismos, quizá no se identifiquen efectos adversos raros u ocasionales antes de que se apruebe el uso del producto; por ello, los médicos deben tener cautela al recetar y administrar medicamentos nuevos y estar alertas en busca de reacciones adversas que antes no se habían detectado.

La identificación y el esclarecimiento de mecanismos que explican efectos farmacológicos adversos pueden facilitar la síntesis de nuevos compuestos más seguros o permitir a un subgrupo de enfermos con un riesgo especialmente grande ser excluido de la exposición a fármacos. Los sistemas de notificación de reacciones adversas a nivel nacional, como los empleados en Estados Unidos por la *Food and Drug Administration* (se pueden notificar directamente las reacciones sospechadas de este tipo en *http://www.fda.gov/medwatch/report/hcp.htm*) y en el Reino Unido por el *Committee on Safety of Medicines*, han resultado útiles. La publicación o notificación de una reacción adversa recién identificada puede estimular en breve plazo la aparición de muchos informes similares sobre reacciones antes no detectadas.

A veces se aprovechan las reacciones "adversas" para usarlas como nueva indicación de un fármaco. La hipertricosis no buscada durante la administración de minoxidil a pacientes muy hipertensos permitió crear un fármaco que estimulara el crecimiento del cabello. Al principio, el sildenafilo se desarrolló como un antianginoso, pero sus efectos sobre la disfunción eréctil no sólo condujeron a una nueva indicación del producto, sino que ampliaron los conocimientos sobre la participación de la fosfodiesterasa de tipo 5 en el tejido eréctil. Los ejemplos anteriores refuerzan el concepto de que el médico y el personal asistencial deben estar muy alertas ante la posibilidad

de que los síntomas poco frecuentes traduzcan efectos no detectados del medicamento.

Se sabe que del 25 al 50% de los enfermos cometen errores al autoadministrarse los medicamentos recetados, errores que pueden ser el punto de partida de reacciones adversas. Asimismo, los enfermos cometen errores con los fármacos que se obtienen sin receta, por no leer ni cumplir las instrucciones de los envases. Los médicos han de reconocer que el hecho de incluir instrucciones en las recetas no siempre garantiza el cumplimiento.

En los hospitales, los fármacos se administran en un entorno controlado y el cumplimiento del paciente suele estar garantizado. A pesar de ello pueden surgir errores (quizá haya equivocaciones en el tipo de medicamento o su dosis, o puede administrarse el producto al paciente equivocado) y el problema se ha abordado gracias a los mejores sistemas de distribución y administración de medicamentos.

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

En cada hospitalización, los enfermos reciben una media de 10 fármacos diferentes. Cuanto más graves estén, más fármacos recibirán, y también aumentará la probabilidad de reacciones adversas. Si el paciente hospitalizado recibe menos de seis productos diferentes, la probabilidad de una reacción adversa es de alrededor del 5%; pero, si recibe más de 15 fármacos, dicha probabilidad excede del 40%. Los análisis retrospectivos de enfermos ambulatorios han señalado la aparición de efectos adversos en el 20% de ellos. También se identifican reacciones adversas graves con los productos herbolarios y los compuestos que se obtienen sin receta: entre los ejemplos están la hepatotoxicidad que surge con el consumo de kava, la mialgia-eosinofilia con el uso de L-triptófano y los accidentes cerebrovasculares que surgen con el uso de fenilpropanolamina, situaciones que han originado muertes.

Un grupo pequeño de fármacos de uso generalizado es el responsable de un número desproporcionado de reacciones. Se sabe que el 90% de las mismas están causadas por el ácido acetilsalicílico y otros antiinflamatorios no esteroideos, los analgésicos, la digoxina, los anticoagulantes, los diuréticos, los antimicrobianos, los glucocorticoides, los antineoplásicos y los hipoglucemiantes, aunque los medicamentos que causan tales problemas difieren entre los pacientes ambulatorios y los hospitalizados.

EFECTOS TÓXICOS NO RELACIONADOS CON LA ACTIVIDAD FARMACOLÓGICA PRIMARIA DE UN PRODUCTO

Reacciones citotóxicas. Los fármacos, o los metabolitos reactivos generados por acción de las isoenzimas CYP, se unen en forma covalente a macromoléculas hísticas (como las proteínas o el DNA) hasta originar efectos tóxicos en los tejidos. Dada la naturaleza reactiva de los metabolitos, la unión covalente suele suceder cerca del lugar en que se producen, que normalmente es el hígado.

La causa más frecuente de hepatotoxicosis farmacoinducida es la sobredosificación del paracetamol. En circunstancias normales, los metabolitos reactivos son destoxificados cuando se combinan con el glutatión del hígado. Si se agota este último, los metabolitos se unen a proteínas del hígado y así dañan a los hepatocitos. La necrosis hepática originada por la ingestión de paracetamol se puede evitar, o cuando menos aplacar, si se administran sustancias como la *N*-acetilcisteína, que aminora la unión de los metabolitos electrófilos a las proteínas del hígado. El riesgo de necrosis hepática relacionado con paracetamol se agrava en sujetos que reciben fármacos como fenobarbital o fenitoína, que intensifican el metabolismo de los medicamentos, o etanol, que agota la reserva de glutatión. Esta toxicidad ha surgido aun a dosis terapéuticas, por lo que debería avisarse a los pacientes en situación de riesgo a causa de estos mecanismos.

Mecanismos inmunológicos. Casi todos los agentes farmacológicos son moléculas de poco tamaño y bajo peso (<2 000 kD), por lo que son escasamente inmunógenos. En consecuencia, para que surja la respuesta inmunitaria a un medicamento se necesita su activación *in vivo* y su unión covalente a proteínas, carbohidratos o ácidos nucleicos.

La estimulación de la producción de anticuerpos por parte de un fármaco puede mediar en la lesión hística por varios mecanismos. El anticuerpo puede atacar al fármaco si éste se une en forma covalente a una célula y con ello la destruye; tal situación se observa en la anemia hemolítica inducida por penicilina. Los complejos anticuerpo-fármaco-antígeno son adsorbidos pasivamente por células cuya presencia es circunstancial, y que serán destruidas por la activación del complemento; esta situación se observa en la trombocitopenia inducida por quinina y quinidina. La trombocitopenia inducida por heparina surge cuando los anticuerpos contra los complejos de péptido del factor plaquetario 4 y heparina generan complejos inmunitarios que activan las plaquetas; en estos casos, la trombocitopenia se acompaña de trombosis "paradójica" y se trata con inhibidores de la trombina. Los fármacos, o sus metabolitos reactivos, pueden alterar el tejido del hospedador y volverlo antigénico, desencadenando así la aparición de autoanticuerpos. Por ejemplo, la hidralazina y la procainamida (y sus metabolitos reactivos) alteran por mecanismos químicos el material nuclear, estimulan la formación de anticuerpos antinucleares y a veces originan lupus eritematoso. La aplasia eritrocítica pura farmacoinducida (cap. 102) proviene de una reacción medicamentosa de origen inmunitario. La fenitoína y la IgG purificada obtenida de un sujeto con aplasia eritrocítica pura causada por fenitoína pueden inhibir la formación de eritrocitos en los cultivos de médula ósea.

La enfermedad del suero (cap. 311) es consecuencia del depósito de complejos fármaco-anticuerpo circulantes en las superficies endoteliales. En estos casos se activa el complemento, se generan en forma local factores quimiotácticos y surge una respuesta inflamatoria en el sitio en que quedan atrapados los complejos. A veces aparecen en tales situaciones artralgias, urticaria, linfadenopatía, glomerulonefritis o encefalitis. Causas comunes del problema son las proteínas heterólogas (las presentes en vacunas, la estreptocinasa y los anticuerpos usados con fines terapéuticos) y los antibióticos. Muchos fármacos, y en particular los antimicrobianos, los inhibidores de la ACE y el ácido acetilsalicílico desencadenan anafilaxia, con producción de IgE que se une a la membrana de las células cebadas. El contacto con un antígeno del medicamento desencadena una serie de fenómenos bioquímicos dentro de la célula cebada y hace que se liberen mediadores que originarán los signos característicos, como urticaria, sibilancias, congestión facial, rinorrea y a veces hipotensión.

Los medicamentos también desencadenan respuestas inmunitarias mediadas por células. Las sustancias aplicadas en forma tópica interactúan a veces con grupos sulfhidrilo o amino en la piel y reaccionan con los linfocitos sensibilizados hasta producir la erupción característica de la dermatitis por contacto. Surgen también otros tipos de erupciones por la interacción entre factores séricos, fármacos y linfocitos sensibilizados.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LAS REACCIONES MEDICAMENTOSAS ADVERSAS

Las manifestaciones de las enfermedades inducidas por fármacos recuerdan con frecuencia a las de otras enfermedades, y un conjunto dado de manifestaciones puede estar producido por fármacos diferentes y distintos. El descubrimiento de la participación que tienen uno o varios fármacos en un trastorno determinado depende de la apreciación de las posibles reacciones adversas a medicamentos en cualquier enfermedad, de la identificación de la relación temporal entre la administración del medicamento y la aparición de dicho cuadro y de la familiaridad con las manifestaciones comunes de los fármacos. Se han descrito muchas relaciones entre determinados fármacos y ciertas reacciones específicas, pero siempre habrá una "primera vez" para una relación nueva y habrá que sospechar que todos los fármacos pueden originar un efecto adverso si el entorno clínico es apropiado.

Los cuadros anormales causados por la acción farmacológica buscada de un medicamento se identifican con mayor facilidad que las enfermedades atribuibles a mecanismos inmunitarios o de otro tipo. Por ejemplo, efectos adversos como las arritmias en personas que reciben digitálicos, la hipoglucemia entre quienes reciben insulina y la hemorragia en las personas tratadas con anticoagulantes, pueden guardar una relación más directa con un fármaco específico que síntomas como la fiebre o una erupción, a veces causados por muchos medicamentos u otros factores.

Las fuentes electrónicas de consulta sobre reacciones medicamentosas adversas pueden ser útiles. Sin embargo, la recopilación exhaustiva a veces hace que se pierda el sentido de la perspectiva en cuanto a la frecuencia y gravedad de dichos problemas, y ello varía notablemente con el paciente.

Conseguir los antecedentes farmacológicos del paciente es importante para el diagnóstico. Hay que prestar atención a los fármacos que se obtienen sin receta y a las hierbas medicinales, así como a los medicamentos que se obtienen con receta. Cada tipo puede ocasionar efectos adversos y pueden surgir interacciones nocivas entre los medicamentos que se adquieren sin receta y los que se obtienen sólo con ella. Entre estos efectos están la pérdida de eficacia de los anticonceptivos orales, o la ciclosporina, cuando se consumen simultáneamente con hipérico. Además, es frecuente que varios médicos traten al mismo paciente y que surjan combinaciones medicamentosas dobles, aditivas, contraproducentes o sinérgicas, si todos ellos desconocen los antecedentes farmacoterapéuticos del individuo. Cada médico debe averiguar qué fármacos recibe su paciente, cuando menos en los últimos 30 días, antes de recetar más medicamentos. El médico o la enfermera debe señalar por escrito la interrupción del uso de fármacos por no ser eficaces o por ocasionar efectos adversos, para evitar su reutilización en forma impensada o hasta peligrosa. Una causa de exposición adicional a fármacos que a menudo no se detecta fácilmente es la aplicación tópica; por ejemplo, el individuo que se queja de broncoespasmo quizá no mencione que utiliza un bloqueador beta en preparación oftálmica,

salvo que se le pregunte específicamente. Es frecuente el antecedente de efectos adversos en el pasado; el paciente de esta categoría muestra predisposición a enfermedades farmacoinducidas, razón por la cual dichos antecedentes deben obligar a tener mayores precauciones en la prescripción y administración de fármacos.

Los estudios de laboratorio pueden incluir la identificación de anticuerpos séricos en algunas personas con alergia a fármacos en que intervienen elementos formadores de la sangre, como agranulocitosis, anemia hemolítica y trombocitopenia. Por ejemplo, la quinina y la quinidina pueden originar aglutinación plaquetaria *in vitro*, en presencia del complemento y del suero de una persona que ha presentado trombocitopenia después de usar dicho medicamento. En el diagnóstico también pueden ser útiles las anormalidades bioquímicas, como el déficit de G6PD, y el nivel de seudocolinesterasa sérica o el genotipo, a menudo después de la aparición de un efecto adverso en la persona o un pariente.

Si se sospecha una reacción adversa, la retirada del fármaco sospechoso seguida de la desaparición de la reacción constituye una prueba provisional de que el problema corresponde a un trastorno farmacoinducido. La prueba confirmatoria se puede obtener al comenzar de nuevo en forma cauta el uso del medicamento y advertir si reaparece la reacción. Sin embargo, tal maniobra se hará solamente si la confirmación resulta útil para el tratamiento futuro del individuo y si el intento en cuestión no entraña riesgos excesivos. En el caso de las reacciones adversas que dependen de la concentración de medicamento, la disminución de la dosis puede hacer que desaparezca la reacción, y su aumento, la reaparición de dicha reacción. Sin embargo, si se piensa que la reacción es alérgica, la nueva administración del medicamento puede conllevar riesgo, porque a veces surge anafilaxia. No es prudente administrar de nuevo un producto en tal situación, salvo que no se cuente con otros medicamentos y se necesite el tratamiento.

Si el paciente recibe varios fármacos cuando se sospecha una reacción adversa, habrá que identificar a quienes tienen la mayor posibilidad de causarla; incluye los posibles agentes nocivos y fármacos que alteran su eliminación. Habrá que interrumpir inmediatamente el uso de todos ellos y, si esto no es factible, se interrumpirá el uso de uno en uno; se empezará por el más sospechoso y se observará a la persona en busca de signos de mejoría. El tiempo necesario para que desaparezca un efecto adverso dependiente de la concentración está en función del tiempo necesario para que la concentración disminuya por debajo de los límites en que surge el efecto adverso; ello, a su vez, dependerá del nivel sanguíneo inicial y de la velocidad de eliminación o del metabolismo del producto medicamentoso. Los efectos adversos de los fármacos con semividas largas necesitan mucho tiempo para desaparecer.

RESUMEN

La farmacología clínica moderna tiene por objetivo sustituir el uso empírico de los fármacos por tratamientos basados en un conocimiento profundo de los factores que determinan la respuesta individual a la farmacoterapia. A este proceso contribuyen la farmacología molecular, la farmacocinética, la genética, los ensayos clínicos y la formación del prescriptor. Ninguna reacción farmacológica debe tildarse jamás de *idiosincrática*; todas las reacciones tienen un mecanismo cuya comprensión ayudará a orientar los futuros tratamientos con ese fármaco o sus sucesores. Este conocimiento de la variabilidad de las acciones medicamentosas, en rápida expansión, hace que el proceso de la prescripción de fármacos sea cada vez más intimidante para el médico. Sin embargo, una serie de principios fundamentales deben guiar este proceso:

- Los beneficios de la farmacoterapia, cualquiera que sea la manera en que ésta se defina, deben ser siempre superiores a los riesgos.
- Debe utilizarse la dosis más pequeña necesaria para producir el efecto deseado.
- Debe minimizarse el número de medicamentos y dosis al día.
- Aunque la bibliografía está en rápida expansión, el acceso a ella es cada vez más fácil; recursos como las computadoras y los dispositivos manuales para explorar bases de datos de publicaciones y opiniones imparciales serán cada vez más comunes.
- La genética determina parcialmente la variabilidad de la respuesta a los medicamentos y podría llegar a formar parte de la práctica clínica.
- Quienes prescriben deben poner especial cuidado al añadir o retirar fármacos especialmente proclives a causar interacciones y reacciones adversas.
- Quienes prescriben deberían utilizar sólo un número limitado de fármacos, aquéllos con los que estén plenamente familiarizados.

LECTURAS ADICIONALES

Bailey DG, Dresser GK: Interactions between grapefruit juice and cardiovascular drugs. Am J Cardiovasc Drugs 4:281, 2004

Chasman DI et al: Pharmacogenetic study of statin therapy and cholesterol reduction. JAMA 291:2821, 2004

Eichelbaum M et al: Pharmacogenomics and individualized drug therapy. Annu Rev Med 57:119, 2006

Gurwitz JH: Serious adverse drug effects—Seeing the trees through the forest. N Engl J Med 354:1413, 2006

Hakonarson H et al: Effects of a 5-lipoxygenase-activating protein inhibitor on biomarkers associated with risk of myocardial infarction: a randomized trial. JAMA 293:2245, 2005

Johnson JA, Turner ST: Hypertension pharmacogenomics: Current status and future directions. Curr Opin Mol Ther 7:218, 2005

Kim RB: Transporters and drug discovery: Why, when, and how. Mol Pharm 3:26, 2006

Liggett SB et al: A polymorphism within a conserved β_1-adrenergic receptor motif alters cardiac function and β-blocker response in human heart failure. Proc Natl Acad Sci USA 103:11288–11293, 2006

Navarro VJ, Senior JR: Drug-related hepatotoxicity. N Engl J Med 354:731, 2006

Pirmohamed M et al: Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: Prospective analysis of 18,820 patients. Br Med J 329:15, 2004

Rieder MJ et al: Effect of VKORC1 haplotypes on transcriptional regulation and warfarin dose. N Engl J Med 352:2285, 2005

Roden DM: Drug-induced prolongation of the QT Interval. N Engl J Med 350:1013, 2004

——— et al: Pharmacogenomics: challenges and opportunities. Ann Intern Med, 145:745, 2006

Shu Y et al: Evolutionary conservation predicts function of variants of the human organic cation transporter, OCT1. Proc Natl Acad Sci USA 100:5902, 2003

Weiss ST et al: Asthma steroid pharmacogenetics: A study strategy to identify replicated treatment responses. Proc Am Thorac Soc 1:364, 2004

6 Salud de la mujer

Andrea Dunaif

El estudio de las diferencias biológicas entre uno y otro sexos ha terminado por constituir una disciplina científica. Un informe del *Institute of Medicine* (IOM) indicó que el sexo de la persona tiene trascendencia amplia en los procesos biológicos y patológicos, y concluyó en forma sucinta que en materia de enfermedades hay diferencias importantes entre los sexos. Los *National Institutes of Health* fundaron la *Office of Research on Women's Health* en 1990 para crear una agenda de investigaciones futuras en ese terreno. Al mismo tiempo todo lo referente a la salud y enfermedad de mujeres ha terminado por constituir una nueva disciplina clínica que se orienta a trastornos que surgen con mucha mayor frecuencia en ellas. La integración de la disciplina de salud femenina dentro de la medicina interna y otras especialidades se ha acompañado de nuevas estrategias para el cuidado de la salud, en particular mayor atención a la enseñanza de la mujer y participación en la prevención de enfermedades y en las decisiones clínicas.

El informe del IOM recomienda emplear el término *diferencia sexual* para referirse a fenómenos biológicos que difieren entre varones y mujeres, y *diferencia de género* para denotar los aspectos vinculados con influencias sociales. Los trastornos que se exponen en esta sección se revisan con mayor detalle en otros capítulos.

RIESGO DE ENFERMEDAD: REALIDAD Y PERCEPCIÓN

En el hemisferio occidental las causas principales de fallecimiento son iguales en varones y mujeres: 1) cardiopatías; 2) cáncer, y 3) enfermedades cerebrovasculares **(cuadro 6-1; fig. 6-1)**. La causa principal de muerte por neoplasias, que es el cáncer pulmonar, afecta por igual a varones y mujeres, y genera índices de mortalidad mayores que la combinación de los cánceres de mama, colon y próstata. El de mama ocupa el segundo lugar entre las causas de muerte por cáncer en mujeres, pero constituye una frecuencia 60% menor de fallecimientos que el pulmonar. Hay una propensión sustancialmente mayor de los

CUADRO 6-1 DECESOS Y PORCENTAJE DEL TOTAL DE FALLECIMIENTOS CORRESPONDIENTE A LAS 15 CAUSAS PRINCIPALES DE MUERTE, POR GRUPO SEXUAL, EN ESTADOS UNIDOS, 2003

	Mujeres			Hombres		
Causa de muerte	Rango	Fallecimientos	Total de fallecimientos, %	Rango	Fallecimientos	Total de fallecimientos, %
Cardiopatías	1	348 994	28.0	1	336 095	28.0
Neoplasias malignas	2	268 912	21.6	2	287 990	24.0
Enfermedades cerebrovasculares	3	96 263	7.7	4	61 426	5.1
Enfermedades crónicas de vías respiratorias inferiores	4	65 668	5.3	5	60 714	5.1
Enfermedad de Alzheimer	5	45 122	3.6	10	18 335	1.5
Diabetes mellitus	6	38 781	3.1	6	35 438	2.9
Accidentes	7	38 745	3.1	3	70 532	5.9
Influenza, neumonía	8	36 385	2.9	7	28 778	2.4
Nefritis, síndrome nefrótico, nefrosis	9	21 972	1.8	9	20 481	1.7
Septicemia	10	19 082	1.5	12	14 987	1.2
Hipertensión esencial (primaria); nefropatía hipertensiva	11	13 727	1.1	15	8 213	0.7
Hepatopatía crónica, cirrosis	12	9 591	0.8	11	17 912	1.5
Enfermedad de Parkinson	13	7 817	0.6	14	10 180	0.8
Autolesión intencional (suicidio)	14	6 281	0.5	8	25 203	2.1
Agresión (homicidio)	15	3 850	0.3	13	13 882	1.2

Fuente: con autorización de *Centers for Disease Control and Prevention: National Vital Statistics Reports,* Vol. 54, No. 13, April 19, 2006, Table 12. *http://www.cdc.gov/nchs/data/nvsr/nvsr54/nvsr54_13.pdf*

varones a fallecer por suicidio, homicidio y accidentes, en comparación con las mujeres.

El riesgo de que las mujeres tengan algunas enfermedades aumenta en la menopausia, que surge con una mediana de 51.4 años de edad. En los países industrializados el periodo posmenopáusico abarca la tercera parte de la vida de la mujer. En la menopausia disminuyen repentinamente los niveles de estrógeno y ello induce diversas respuestas fisiológicas y metabólicas. Los índices de enfermedad cardiovascular aumentan y comienza a disminuir con rapidez la densidad ósea después de la menopausia. En Estados Unidos las mujeres viven cinco años más, en promedio, que los varones y la esperanza de vida de las nacidas en 2004 es de 80.4 años en comparación con 75.2 años en los varones. Las ancianas son mucho más numerosas que los ancianos, y por ello algunos trastornos propios de la senectud como la hipertensión muestran preponderancia por ellas. Sin embargo, la diferencia en la esperanza de vida entre unos y otras ha disminuido en promedio 0.1 años anualmente desde 1980 y, si persiste esta convergencia en las cifras de mortalidad, se calcula que para el 2054 los índices serán similares.

La percepción del riesgo de enfermedades por parte de las mujeres suele ser inexacta. Por las campañas de divulgación pública en Estados Unidos casi la mitad de las mujeres saben que las enfermedades cardiovasculares constituyen la causa principal de su muerte. Sin embargo, el problema que más temen es el cáncer de mama, a pesar de que desde el decenio de 1990 han disminuido las tasas de muerte por esa neoplasia. En cualquier decenio particular de la vida, el riesgo de que una mujer muestre cáncer de mama nunca rebasa un caso en 34. Si una mujer vive más de 85 años, el riesgo de que sufra cáncer mamario en lo que le resta de vida es de un caso en nueve, pero hay mayor probabilidad de que fallezca de enfermedades cardiovasculares que de cáncer mamario. En otras palabras, aunque muchas ancianas adquieren cáncer de mama, fallecen de otras causas. Del mismo modo, sólo una minoría de las mujeres saben que el cáncer de pulmón es la causa principal de muerte por neoplasia en mujeres. Tales conceptos erróneos constituyen un elemento desafortunado porque perpetúan la escasa atención que se presta a factores modificables de riesgo como dislipidemia, hipertensión y tabaquismo (cigarrillos).

No existe una disposición generalizada de los médicos a aceptar el riesgo de enfermedades cardiovasculares en las mujeres. Una encuesta de médicos en 2004 identificó que las mujeres con riesgo intermedio de enfermedades de ese tipo, según la puntuación de riesgo Framingham, tuvieron una posibilidad mucho mayor de ser asignadas a una categoría de riesgo más baja que los varones con perfiles de riesgo similares. Aún más, al estar frente a actores que representaban a pacientes con dolor retroesternal, las estimaciones de los médicos respecto a las probabilidades de cardiopatía coronaria (*coronary heart disease,* CHD) fueron significativamente menores en las mujeres, y más bajas para las de raza negra que para las de raza blanca. Las percepciones en cuestión por parte de las pacientes y el médico han generado notables diferencias en la atención cardiovascular.

DIFERENCIAS SEXUALES EN SALUD Y ENFERMEDAD

ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

(Véase también el cap. 365.) La enfermedad de Alzheimer (*Alzheimer disease,* AD) afecta a mujeres con una frecuencia casi dos veces mayor que a varones. El riesgo de que surja el trastorno aumenta con la edad, y por ello parte de tal diferencia sexual obedece al hecho de que las mujeres viven más. Sin embargo, otros factores quizá contribuyan al mayor riesgo de padecer la enfermedad de Alzheimer en las mujeres. Se advierten diferencias sexuales en tamaño, estructura y organización funcional del encéfalo. Hay cada vez más pruebas de diferencias específicas por sexo en la expresión génica, no sólo en lo que se refiere a los genes de los cromosomas X y Y, sino también de algunos genes autosómicos. Los estrógenos ejercen efectos genómicos pleiotrópicos y no genómicos en el sistema nervioso central, que incluyen acciones neurotróficas en zonas fundamentales que intervienen en la cognición y la memoria. Las mujeres con enfermedad de Alzheimer tienen niveles de estrógenos endógenos más bajos, en comparación con aquéllas sin la enfermedad. Las observaciones comentadas han permitido plantear la hipótesis de que los estrógenos son neuroprotectores.

Los datos de algunos estudios sugieren que la administración de estrógenos mejora la función cognitiva en posmenopáusicas sin demencia y también en mujeres con AD, y algunos estudios de observación han indicado que la hormonoterapia en posmenopáusicas (*postmenopausal hormone therapy,* PHT) puede hacer que disminuya el riesgo de enfermedad de Alzheimer. Sin embargo, en algunas investigaciones en que el grupo testigo recibió placebo no se detectó mejoría alguna en la evolución de la enfermedad ni en la función cognitiva después de 15 meses de que mujeres con AD recibieran hormonoterapia. Aún más, el *Women's Health Initiative Memory Study* (WHIMS), una investigación complementaria de la *Women's Health Initiative* (WHI), no identificó beneficio alguno (en comparación con placebo), al usar estrógeno solo (estrógeno equino en forma continua y combinado [*combined continuous equine estrogen,* CEE], en dosis de 0.625 mg todos los días) o estrógeno con un progestágeno (CEE, 0.625 mg todos los días y acetato de medroxiprogesterona [*medroxyprogesterone acetate,* MPA], en dosis de 2.5 mg todos los días) en la función cognitiva o en la génesis de demencia senil en mujeres de 65 años y mayores. Por lo expuesto, también hubo un incremento significativamente mayor de demencia senil y deficiencias leves en la esfera cognitiva en mujeres que recibieron hormonoterapia. La explicación posible de los resultados discrepantes entre los estudios por observación y los de tipo clínico aleatorizados no se ha dilucidado (cap. 342).

CARDIOPATÍA CORONARIA

(Véase también el cap. 237.) Se han identificado importantes diferencias en la frecuencia de cardiopatía coronaria (CHD) entre uno y otro sexos, que constituye la causa principal de muerte en ambos grupos en países desarrollados. Los índices de mortalidad de CHD en los varones disminuyeron en los últimos 30 años, pero han aumentado en mujeres. Desde 1984 han muerto más mujeres que varones por enfermedades cardiovasculares. Los esteroides gonadales ejercen intensos efectos en el aparato cardiovascular y el metabolismo de lípidos. El estrógeno incrementa los niveles de lipoproteína de alta densidad (*high-density lipoprotein,* HDL) y disminuye los de baja densidad (*low-density lipoprotein* LDL), en tanto que los andrógenos ejercen el efecto contrario. El estrógeno ejerce efectos vasodilatadores directos en el endotelio vascular, incrementa la sensibilidad a la insulina y posee propiedades antioxidantes. Se advierte un incremento notable en la cifra de CHD después de la menopausia natural y la quirúrgica, lo cual sugiere que los estrógenos endógenos tienen acción protectora en el corazón. Las mujeres también muestran intervalos QT

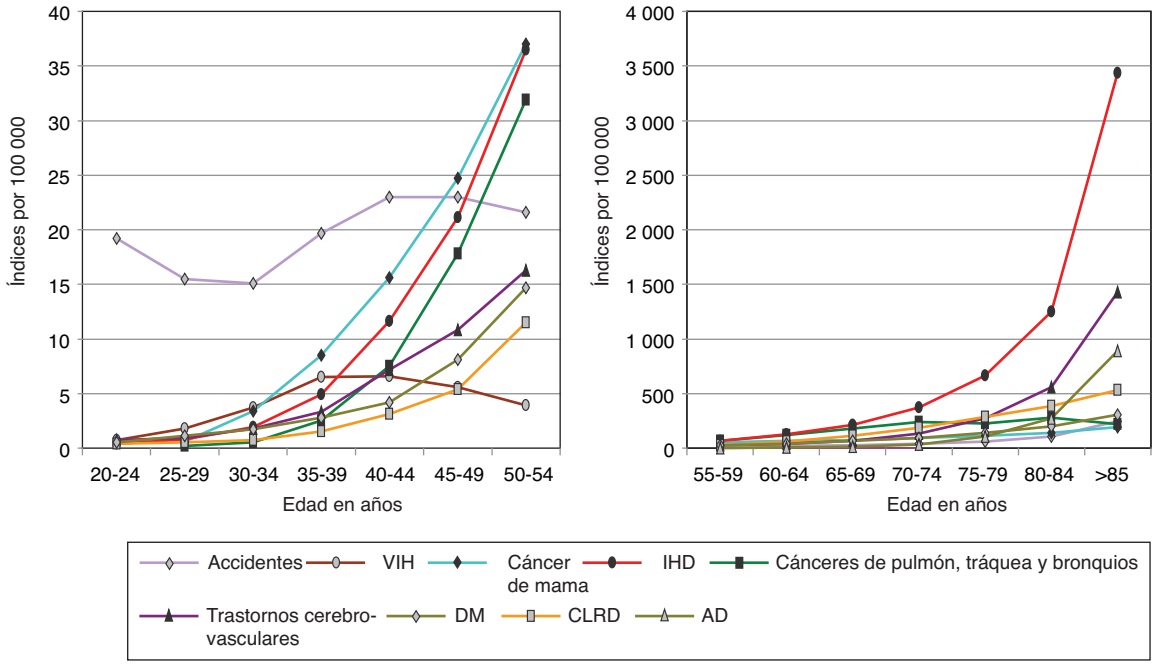

FIGURA 6-1. Índices de mortalidad por 100 000 personas en 2003, según grupos quinquenales en mujeres estadounidenses. Es importante advertir que la escala de las abscisas aumentó 10 veces en la gráfica de la derecha, en comparación con la de la izquierda. Los accidentes y VIH/SIDA constituyen las causas principales de muerte en mujeres de 20 a 34 años. Los accidentes, el cáncer de mama y la cardiopatía isquémica (*ischemic heart disease,* IHD) son las causas principales de muerte en mujeres de 35 a 44 años. El cáncer de mama es la causa principal de muerte en mujeres de 45 a 49 años y la IHD se torna la causa principal de fallecimiento en mujeres, desde los 50 años de vida. En mujeres más ancianas la cardiopatía isquémica sigue siendo la causa principal de muerte; ocupan el segundo lugar las enfermedades cerebrovasculares, y entre los fallecimientos por cáncer, la fracción mayor corresponde al pulmonar. AD, enfermedad de Alzheimer; CLRD, enfermedad crónica de vías respiratorias inferiores (*chronic lower respiratory disease*); DM, diabetes mellitus. (*Con autorización de Centers for Disease Control and Prevention, www.cdc.gov/nchs/data/statab/Mortfinal2003_worktable21Or.pdf*)

más largos en los electrocardiogramas, lo cual incrementa su susceptibilidad a algunas arritmias. Los estudios en animales sugieren que las diferencias en la duración del intervalo QT entre uno y otro sexos son causadas por los efectos de esteroides sexuales en la repolarización cardiaca, en parte por sus efectos en los conductos de potasio del corazón, regulados por voltaje; hay una densidad menor del componente rápido (I_{Kr}) de la corriente de potasio rectificadora tardía (I_K) en mujeres.

El cuadro inicial de CHD es diferente en las mujeres, que por lo común tienen 10 a 15 años más que sus equivalentes del sexo masculino, y hay mayor posibilidad de que sufran otras enfermedades como hipertensión, insuficiencia cardiaca congestiva y diabetes mellitus (DM). En el estudio Framingham, el síntoma inicial más frecuente de CHD en mujeres fue la angina de pecho, en tanto que en los varones fue el infarto del miocardio. Las mujeres más a menudo tienen síntomas atípicos como náusea, vómitos, indigestión y dorsalgia alta.

El cuadro inicial de infarto del miocardio en las mujeres muy a menudo es de paro cardiaco o choque cardiógeno, en tanto en los varones es más bien de taquicardia ventricular. Aún más, la probabilidad de morir de un infarto es mayor en mujeres jóvenes que en varones de edad semejante, y la mortalidad de las menores de 50 años es del doble de la de los varones, incluso después de ajustar diferencias de gravedad y tratamiento de la enfermedad. Por consiguiente, cuanto menor edad tenga la mujer, tanto mayor será su riesgo de morir de un infarto del miocardio, en comparación con los varones (fig. 6-2).

No hay gran posibilidad de que los médicos sospechen alguna cardiopatía en mujeres con dolor retroesternal y menos de que les apliquen métodos diagnósticos y terapéuticos de tipo cardiovascular. Además, se advierten diferencias sexuales en la exactitud de algunos métodos diagnósticos. En comparación con los varones, la tasa de resultados falsos en la electrocardiografía de esfuerzo, sean positivos o negativos, es mayor en las mujeres. Hay menor probabilidad de que las mujeres sean sometidas a tratamientos como angioplastia, administración de trombolíticos, injertos de derivación de arteria coronaria, bloqueadores beta o ácido acetilsalicílico (aspirina). También se detectan diferencias sexuales en los resultados cuando las mujeres con CHD son sometidas a intervenciones terapéuticas. En las que se operan para la colocación de un injerto de derivación coronaria la enfermedad está más avanzada, la mortalidad perioperatoria es mayor, hay menos alivio de la angina y la permeabilidad del injerto es menor; sin embargo, las cifras de supervivencia a cinco y 10 años son semejantes. Las mujeres a quienes se practica angioplastia coronaria transluminal percutánea tienen índices de buenos resultados angiográficos y clínicos iniciales menores que en varones, pero también tienen un índice menor de nueva estenosis y un pronóstico mejor a largo plazo. Ellas quizá se beneficien menos y presenten complicaciones hemorrágicas graves más frecuentemente con los trombolíticos que los varones. Las diferencias sexuales observadas se explican en parte por factores como edad más avanzada, otras enfermedades coexistentes y CHD más grave en mujeres en el momento de los hechos o de los procedimientos.

Factores importantes de riesgo de que surja CHD en varones y mujeres son la hipercolesterolemia, la hipertensión, el tabaquismo, la obesidad y los niveles bajos de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (HDL), la diabetes y la falta de actividad física. Los niveles de triglicéridos totales constituyen un factor independiente de riesgo de CHD en mujeres, pero no en varones. Los menores niveles de colesterol-HDL y la presencia de diabetes constituyen factores más importantes de riesgo de que surja CHD en mujeres que en varones. El tabaquismo es un importante factor de riesgo de que aparezca CHD en ellas porque acelera la ateroesclerosis, ejerce efectos negativos directos en

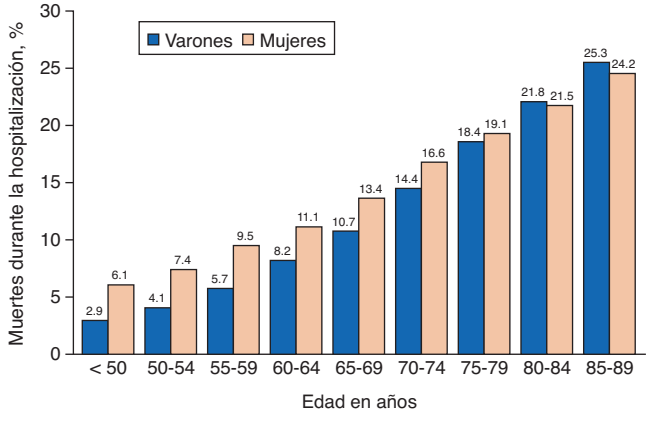

FIGURA 6-2. Índices de muerte por edades durante la hospitalización por infarto miocárdico en mujeres y varones. La mortalidad global durante la hospitalización fue de 16.7% en mujeres y 11.5% en varones, pero fue el doble en las mujeres menores de 50 años en comparación con los varones dentro de los mismos límites de edad. La interacción entre el sexo y la edad fue significativa (p <0.001). (*Con autorización de V Vaccarino et al: N Engl J Med 341:217, 1999.*)

la función cardiaca y se vincula con la aparición más temprana de menopausia. Los fármacos hipocolesterolemiantes son igualmente eficaces en varones y mujeres en la prevención primaria y secundaria de CHD. Sin embargo, ante la percepción de que las mujeres tienen menor riesgo de mostrar CHD, son sometidas a un número menor de intervenciones contra factores de riesgo modificables que los varones. A diferencia de los varones, en estudios aleatorizados se ha observado que en mujeres el ácido acetilsalicílico no fue eficaz como medida preventiva primaria contra CHD; aun así, disminuyó significativamente el riesgo de accidente isquémico. También es subóptima la prevención secundaria en mujeres con CHD identificada. En el comienzo del estudio, sólo alrededor de 30% de mujeres que participaban en el *Heart and Estrogen/progestin Replacement Study* (HERS), una investigación sobre prevención secundaria en mujeres con CHD establecida, recibían bloqueadores beta y sólo 45% recibían hipolipemiantes.

Las diferencias de género en la prevalencia de CHD, efectos biológicos beneficiosos del estradiol en el aparato cardiovascular y el menor riesgo de CHD en estudios de mujeres por observación que recibieron hormonoterapia en posmenopáusicas (PHT), permitió el empleo más amplio de PHT para evitar dichas enfermedades. Sin embargo, la WHI, que estudió a más de 16 000 mujeres que recibían estrógeno equino y además MPA o placebo y más de 10 000 personas después de extirpar el útero que recibían estrógeno equino en forma continua y combinado (CEE) solo o placebo, no demostró beneficio alguno con PHT en la prevención primaria o secundaria de CHD. Además, la combinación de estrógeno equino y MPA se acompañó de un mayor peligro de CHD, particularmente en el primer año de la administración, en tanto que el uso sólo de CEE no aumentó ni disminuyó el riesgo de CHD. No se han obtenido pruebas de los efectos cardioprotectores de los estrógenos en estudios aleatorizados más pequeños que utilizaron estradiol oral o transdérmico y es un dato en contra de la hipótesis de que el tipo de estrógeno o la vía de su administración explicaron el hecho de que no disminuyera el riesgo de CHD. En la WHI hubo datos que sugerían disminución del riesgo de CHD en mujeres de 50 a 59 años, desde el nivel inicial (básico), y que recibieron CEE solo. El dato anterior sugiere que la fecha en que comienza la PHT es de máxima importancia para la cardioprotección y concuerda con la "hipótesis del momento oportuno". Según dicha hipótesis, la PHT ejerce efectos diferenciales de acuerdo con la etapa de la ateroesclerosis; se observan efectos adversos en el caso de lesiones avanzadas inestables. La hipótesis en cuestión está en investigación por medio de estudios clínicos aleatorizados. **La PHT se analiza con mayor detalle en el capítulo 342.**

DIABETES MELLITUS

(Véase también el cap. 338.) Las mujeres son más sensibles a la insulina que los varones. A pesar de ello, la prevalencia de la diabetes de tipo 2 es similar en ambos. También se advierte una diferencia sexual de la relación entre los niveles endógenos de andrógeno y el riesgo de diabetes mellitus (DM): los mayores niveles de testosterona biodisponibles se acompañan de un mayor riesgo en mujeres, en tanto que la disminución de los niveles biodisponibles de dicha hormona se acompañan de un menor peligro en varones. El síndrome de ovario poliquístico y la diabetes gravídica, trastornos frecuentes en premenopáusicas, conllevan un riesgo significativamente mayor en el caso de la diabetes de tipo 2. Las premenopáusicas diabéticas perdieron el efecto cardioprotector propio del sexo femenino y tuvieron cifras idénticas de CHD que los varones. Las mujeres en cuestión mostraron deficiente función endotelial y menores respuestas vasodilatadoras de coronarias, elementos que pueden predisponer a complicaciones cardiovasculares. En diabéticos, las mujeres presentaron un riesgo de infarto de miocardio mayor que los varones; ellas igualmente mostraron una mayor posibilidad de hipertrofia ventricular izquierda. En la WHI la administración de estrógeno equino y acetato de medroxiprogesterona (MPA) disminuyó de manera significativa la incidencia de diabetes, en tanto que el uso del estrógeno solo tendió únicamente a disminuir la incidencia de diabetes.

HIPERTENSIÓN

(Véase también el cap. 241.) Después de los 60 años de edad la hipertensión es más frecuente en mujeres que en varones estadounidenses, en gran parte por su mayor prevalencia en grupos de ancianos y la mayor supervivencia de las mujeres. En 30% de las mujeres mayores de 60 años existe hipertensión sistólica aislada. Las hormonas sexuales modifican la presión arterial. Las normotensas y las hipertensas tienen niveles tensionales mayores durante la fase folicular que durante la luteínica. En el *Nurses Health Study*, el riesgo relativo de hipertensión fue de 1.8 en usuarias de anticonceptivos orales, pero dicho riesgo es menor con los nuevos preparados anticonceptivos de bajas dosis. La PHT no se asocia con la hipertensión. Entre las causas secundarias de hipertensión se observa una preponderancia de la displasia fibromuscular de la arteria renal en mujeres.

Los beneficios del tratamiento de la hipertensión han sido impresionantes en mujeres y en varones. En un metaanálisis de los efectos del tratamiento de la hipertensión, en el *Individual Data Analysis of Antihypertensive Intervention Trial* se observó una disminución del riesgo de accidente cerebrovascular y de incidentes cardiovasculares importantes en mujeres. La eficacia de varios antihipertensivos al parecer es similar en mujeres y en varones; sin embargo, ellas pueden mostrar más efectos secundarios. Por ejemplo, existe una mayor posibilidad de que ellas presenten tos con los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

TRASTORNOS AUTOINMUNITARIOS

(Véase también el cap. 312.) La mayor parte de los trastornos autoinmunitarios afectan con frecuencia más grande a mujeres que a varones; incluyen trastornos autoinmunitarios de tiroides e hígado, lupus, artritis reumatoide (*rheumatoid arthritis,* RA), esclerodermia, esclerosis múltiple (*multiple sclerosis,* MS) y púrpura trombocitopénica idiopática. Sin embargo, no existe diferencia sexual en la incidencia de DM de tipo 1 y la espondilitis anquilosante afecta con mayor frecuencia a varones. Es relativamente poca la diferencia de la frecuencia de infecciones bacterianas entre varones y mujeres. En términos generales, las diferencias sexuales en el caso de las enfermedades víricas podrían ser explicadas por diferencias en los comportamientos como la exposición o la frecuencia de vacunaciones. Se han señalado diferencias sexuales en relación con las respuestas inmunitarias y en las reacciones adversas a las vacunas. Por ejemplo, es mayor la preponderancia de artritis posvacunal en mujeres.

Los mecanismos de las diferencias sexuales comentadas no se han dilucidado. Las respuestas inmunitarias adaptativas son más potentes en mujeres que en varones, lo cual podría explicarse por la acción estimulante de los estrógenos y las acciones inhibidoras de los andrógenos en los mediadores celulares de la inmunidad. Se advierte variación en las respuestas inmunitarias durante el ciclo menstrual, lo cual es congruente con la participación importante de las hormonas gonadales, y la actividad de algunas enfermedades autoinmunitarias se altera con la castración o con el embarazo (como artritis reumatoide y esclerosis múltiple, que muestran remisión durante la gestación). A pesar de ello, la mayor parte de los estudios indican que los estrógenos y progestágenos exógenos en la forma de hormonoterapia restitutiva o anticonceptivos orales no modifican la incidencia ni la actividad de enfermedades autoinmunitarias. Se ha pensado que la exposición a los antígenos fetales, entre ellos los de células fetales circulantes que persisten en algunos tejidos, aumenta el riesgo de respuestas autoinmunitarias. Sin duda existe un componente genético importante en la autoinmunidad, como lo indica el agrupamiento familiar y las asociaciones del antígeno leucocítico humano (*human leukocyte antigen,* HLA) con muchos trastornos de ese tipo. Sin embargo, los tipos de HLA no son sexualmente dimórficos.

INFECCIÓN POR VIH

(Véase también el cap. 182.) De los 40 millones de personas infectadas por VIH-1 a nivel mundial, casi la mitad son mujeres. El SIDA constituye una causa importante de muerte en mujeres jóvenes (fig. 6-1). El contacto heterosexual con un compañero "de peligro" es la categoría de transmisión que ha crecido con mayor rapidez y las mujeres son más susceptibles que los varones a la infección por dicho virus; esta mayor susceptibilidad se explica en parte por una mayor prevalencia de enfermedades de transmisión sexual en las mujeres. Algunos estudios han sugerido que los anticonceptivos hormonales pudieran agravar el peligro de transmisión de VIH. Se ha demostrado que la progesterona incrementa la susceptibilidad de infecciones en modelos de VIH en primates no humanos. También tienen mayor probabilidad las mujeres que los varones de ser infectadas por variantes múltiples del virus. Las pacientes infectadas por VIH muestran disminución más rápida del número de linfocitos CD4 que los varones. En comparación con ellos, las infectadas por dicho virus terminan por mostrar más a menudo candidosis, pero presentan sarcoma de Kaposi con menor frecuencia que los varones.

Otras enfermedades de transmisión sexual como la clamidiosis y la gonorrea son causas importantes de infecundidad en mujeres, y la infección por virus de papiloma las predispone al cáncer cervicouterino.

OBESIDAD

(Véase también el cap. 75.) La prevalencia de obesidad es mayor en mujeres que en varones. Según datos de un estudio reciente de la *Agency for Healthcare Research and Quality*, más de 80% de personas que se sometieron a cirugía bariátrica fueron mujeres. El embarazo y la menopausia son factores de riesgo de obesidad. Se advierten importantes diferencias de género en la distribución de la grasa corporal. De manera característica las mujeres tienen un perfil gluteofemoral o de tipo ginecoide en la distribución de grasa, en tanto que en los varones de manera típica hay un perfil central o androide. Los esteroides gonadales al parecer son los reguladores principales de la distribución de

grasa, por medio de efectos directos en el tejido adiposo. Los estudios en seres humanos también sugieren que dichos esteroides intervienen en la modulación de la ingesta de alimentos y el consumo de energía.

En varones y mujeres, la obesidad de la mitad superior del cuerpo, caracterizada por un incremento de la grasa visceral, se acompaña de un mayor peligro de enfermedades cardiovasculares y diabetes mellitus. En las mujeres los niveles de andrógeno endógeno guardan un vínculo positivo con la obesidad de la mitad superior del cuerpo, y la administración de andrógeno hace que aumente la grasa visceral. A diferencia de ello, se advierte una relación inversa entre los niveles de andrógeno endógeno y la obesidad central en varones. Además, la administración de andrógeno hace que disminuya la grasa visceral en varones con obesidad central. No se han dilucidado las razones de estas diferencias de género y la relación entre la grasa visceral y los andrógenos. La obesidad intensifica el peligro de que las mujeres muestren algunos cánceres, en particular el de mama y endometrio en posmenopáusicas, hecho que en parte depende de que el tejido adiposo constituye una fuente extragonadal de estrógeno, al aromatizar los andrógenos suprarrenales y ováricos circulantes, sobre todo la conversión de la androstenediona en estrona. La obesidad agrava el peligro de infecundidad, parto espontáneo y complicaciones gravídicas.

OSTEOPOROSIS

(Véase también el cap. 348.) La osteoporosis es unas cinco veces más común en posmenopáusicas que en varones de igual edad, y las fracturas de cadera de origen osteoporótico constituyen una causa importante de morbilidad en las ancianas. Los varones acumulan más masa ósea y la pierden con mayor lentitud que las mujeres. Las diferencias sexuales en la masa ósea se identifican incluso desde la lactancia. El consumo de calcio, la vitamina D y los estrógenos intervienen importantemente en la formación y la pérdida de hueso. En la adolescencia, sobre todo, el consumo de calcio constituye un factor determinante de la masa ósea máxima. Como dato sorprendente, la hipovitaminosis D es frecuente en ancianas, y aparece en más de 40% de aquéllas que viven en el hemisferio septentrional. Se han identificado en los huesos receptores de estrógenos y andrógenos. La deficiencia de estrógenos se acompaña de una mayor actividad de osteoclastos y un menor número de unidades osteógenas, lo cual culmina en pérdida ósea neta. La enzima aromatasa, que transforma los andrógenos en estrógenos, también aparece en los huesos. Estudios recientes indican que los estrógenos constituyen un factor determinante en la masa ósea en varones (proveniente de la aromatización de andrógenos) y también en mujeres.

ASPECTOS FARMACOLÓGICOS

En promedio, las mujeres muestran menor peso corporal, órganos de menor tamaño, mayor porcentaje de grasa y agua corporal total en menor cantidad que los varones. También existen importantes diferencias sexuales en la acción y el metabolismo de fármacos, no explicadas por las diferencias de talla y composición corporales. Los esteroides gonadales alteran la unión y el metabolismo de diversos fármacos. Además, cada fase del ciclo menstrual y el embarazo altera la acción de medicamentos. Se sabe que 66% de casos de taquicardia ventricular polimorfa (*torsades des pointes*) farmacoinducidas, una arritmia mortal ventricular rara, aparecen en mujeres, porque tienen un intervalo QT más largo y vulnerable. Los fármacos mencionados, que incluyen algunos antihistamínicos, antibióticos, antiarrítmicos y antipsicóticos pueden prolongar la repolarización cardiaca al bloquear los conductos de potasio regulados por voltaje, particularmente I_{Kr}. Las mujeres necesitan dosis menores de neurolépticos para controlar la esquizofrenia; recuperan a más breve plazo la conciencia después de la anestesia que los varones que reciben las mismas dosis de anestésicos; también ingieren más medicamentos que los varones, incluidas las presentaciones que se adquieren sin receta y los suplementos. El mayor uso de medicamentos y las diferencias biológicas mencionadas pudieran explicar su mayor frecuencia publicada de reacciones adversas medicamentosas.

TRASTORNOS PSICOLÓGICOS

(Véase también el cap. 386.) La depresión, la ansiedad y los trastornos afectivos y de la conducta alimentaria (bulimia y anorexia nerviosas) son más frecuentes en mujeres que en varones. Estudios epidemiológicos en países desarrollados y en desarrollo siempre han detectado que la frecuencia de depresión mayor es del doble en mujeres que en varones, y las diferencias sexuales comienzan a manifestarse desde los inicios de la adolescencia. La depresión aparece en 10% de las mujeres durante la gestación y en 10 a 15% en el posparto. Existe una mayor posibilidad de que reaparezca la depresión después de nuevos embarazos. La incidencia de depresión mayor disminuye después de los 45 años y no aumenta con el comienzo de la menopausia. La depresión en las mujeres al parecer tiene un peor pronóstico que en los varones; sus accesos duran más y hay una menor frecuencia de remisión espontánea. La esquizofrenia y los trastornos bipolares afectan igualmente a varones y mujeres, aunque pudiera haber diferencias sexuales en los síntomas.

Los factores biológicos y sociales explican la mayor prevalencia de trastornos depresivos en las mujeres. Los varones tienen mayores niveles de la serotonina, un neurotransmisor. Los esteroides gonadales también modifican el ánimo y sus fluctuaciones en el ciclo menstrual han sido vinculadas con síntomas del síndrome premenstrual. Las hormonas sexuales afectan de modo preferente las respuestas hipotalámicas-hipofisarias-suprarrenales al estrés. La testosterona al parecer aplaca las respuestas del cortisol a la hormona liberadora de corticotropina. Los niveles bajos y altos de estrógeno activan al eje recién mencionado.

TRASTORNOS DEL SUEÑO

(Véase también el cap. 28.) Se han observado notables diferencias sexuales en el sueño y sus trastornos. Mientras duermen, las mujeres muestran una intensificación de la actividad de ondas lentas, diferencias en el momento en que aparece la actividad delta y un incremento en el número de "husos" del sueño. La testosterona modula el control nervioso de la respiración y los aspectos mecánicos de las vías respiratorias altas. Los varones tienen una mayor prevalencia de apnea hípnica. La administración de testosterona a varones hipogonadales y también a mujeres incrementa los episodios apneicos durante el sueño. Las mujeres con el síndrome de ovario poliquístico hiperandrogénico tienen una mayor prevalencia de apnea hípnica obstructiva y los episodios de apnea guardan relación con el nivel de testosterona circulante en ella. A diferencia de lo comentado, la progesterona acelera la respiración y en el pasado se utilizaron los progestágenos para tratar la apnea hípnica.

TOXICOMANÍAS Y TABAQUISMO

(Véanse también los caps. 387 y 390.) Las toxicomanías son más frecuentes en varones que en mujeres, pero 33% de los estadounidenses alcohólicos son del sexo femenino. Las alcohólicas no son diagnosticadas con tanta frecuencia como los alcohólicos. Una proporción mayor de varones que de mujeres solicita auxilio por alcoholismo y toxicomanías. Existe una mayor posibilidad de que los varones acudan a una institución para ser tratados de alcoholismo o toxicomanía, en tanto que las mujeres tienden a acudir al médico de atención primaria o a un profesional en salud mental en solicitud de auxilio, bajo el pretexto de sufrir un problema psicosocial. El alcoholismo en época tardía de la vida es más frecuente en mujeres que en varones. En promedio, las alcohólicas beben menos que los alcohólicos, pero muestran el mismo grado de perturbación y deficiencias. Los niveles de alcohol en sangre son mayores en mujeres que en varones después de beber volúmenes equivalentes de alcohol, ajustados al peso corporal. La mayor biodisponibilidad del alcohol en mujeres que en varones proviene del volumen menor de distribución y el metabolismo gástrico más lento del alcohol, como consecuencia de la menor actividad de la deshidrogenasa alcohólica en el estómago. Además, hay una mayor posibilidad de que las alcohólicas abusen de tranquilizantes, sedantes y anfetaminas; muestran una cifra de mortalidad mayor que las no alcohólicas y los varones alcohólicos. Al parecer, también muestran hepatopatías de origen alcohólico y otros problemas causados por el alcohol, con antecedentes alcohólicos más breves y niveles menores de consumo de bebidas alcohólicas. El abuso de alcohol también impone problemas especiales a las mujeres porque menoscaba la fecundidad y deteriora la salud del producto (síndrome alcohólico fetal). Incluso el consumo moderado de alcohol agrava el riesgo de cáncer mamario, hipertensión y accidente cerebrovascular en mujeres.

Un número mayor de varones que de mujeres fuman tabaco, pero la prevalencia del tabaquismo ha disminuido con mayor rapidez en ellos. El tabaquismo aumenta notablemente el riesgo de enfermedades cardiovasculares en premenopáusicas y también se vincula con la aparición de la menopausia a menor edad. Las mujeres que fuman tienen una mayor probabilidad de presentar neumopatía obstructiva crónica y cáncer pulmonar que los varones, aun con una exposición a niveles menores de humo de tabaco.

VIOLENCIA CONTRA LAS MUJERES

La violencia intrafamiliar es la causa más frecuente de lesiones físicas en mujeres y supera a la incidencia combinada de los otros tipos de lesión (como violación, agresión con violencia y accidentes automovilísticos). La agresión sexual es uno de los delitos más frecuentes que sufren las mujeres. Se sabe que en Estados Unidos una de cada cinco adultas señaló haber sido asaltada sexualmente durante su vida. Las adultas tienen mayor propensión a ser violadas por el cónyuge, un ex cónyuge o un conocido que por un extraño. La violencia intrafamiliar también puede ser un signo no detectado de algunos cuadros clínicos, como el dolor abdominal crónico, las cefaleas, las toxicomanías y los trastornos de la alimentación, además de manifestaciones más patentes como los traumatismos.

RESUMEN

La salud de las mujeres es ya una disciplina, y es bien reconocida la importancia de las diferencias sexuales en los fenómenos biológicos. Es evidente que el conocimiento de los mecanismos por los que surgen las diferencias en cuestión seguramente tendrá trascendencia en la salud de las mujeres y de los varones. Por ejemplo, se acepta que los estrógenos constituyen reguladores importantes de la densidad ósea en varones y en mujeres. Conocer mejor los aspectos biológicos de la acción de hormonas sexuales ha permitido diseñar fármacos con efectos de agonismo y antagonismo de hormonas histoespecíficas. Los descubrimientos en cuestión seguramente permitirán la modulación selectiva de las acciones de hormonas sexuales en mujeres y en varones para evitar y combatir enfermedades.

LECTURAS ADICIONALES

Hsia J et al: Conjugated equine estrogens and coronary heart disease: The Women's Health Initiative. Arch Intern Med 166:357, 2006

Mendelsohn ME, Karas RH: Molecular and cellular basis of cardiovascular gender differences. Science 308:1583, 2005

Mosca L et al: National Study of Physician Awareness and Adherence to Cardiovascular Disease Prevention Guidelines. Circulation 111:499, 2005

Ridker PM et al: A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. N Engl J Med 352:1293, 2005

Special Section Women's Health. Science 308:1569, 2005

Turgeon JL et al: Hormone therapy: Physiological complexity belies therapeutic simplicity. Science 304:1269, 2004

Wizemann TM, Pardue M-L (eds): *Exploring the Biological Contributions to Human Health: Does Sex Matter?* Washington, DC, National Academy of Sciences, 2001

7 Trastornos médicos durante el embarazo

Robert L. Barbieri, John T. Repke

Cada año se producen en Estados Unidos alrededor de cuatro millones de partos. Una proporción importante de estos embarazos se complica por una o más enfermedades. Hace tres decenios, muchos trastornos constituían una contraindicación para el embarazo. Sin embargo, los adelantos logrados hasta ahora en obstetricia, neonatología, anestesiología obstétrica y medicina han aumentado las expectativas de que estos embarazos complicados tengan un resultado excelente tanto para la madre como para el feto, a pesar de las enfermedades que los complican. El embarazo requiere un conjunto de importantes adaptaciones fisiológicas, como el aumento extraordinario del gasto cardiaco. Las enfermedades que interfieren con las adaptaciones fisiológicas del embarazo incrementan el riesgo de fracaso, y al contrario, en algunos casos es el propio embarazo el que influye de manera adversa en una enfermedad subyacente.

HIPERTENSIÓN (Véase también el cap. 241)

En el embarazo, el gasto cardiaco aumenta un 40% debido fundamentalmente al incremento del volumen de expulsión (eyección). La frecuencia cardiaca aumenta aproximadamente 10 latidos por minuto (lpm) durante el tercer trimestre. En el segundo trimestre del embarazo, la resistencia vascular sistémica disminuye y se acompaña también de una disminución de la presión arterial. Durante el embarazo, una presión arterial de 140/90 mmHg se considera alta y se vincula con un incremento importante de la morbilidad y la mortalidad perinatales. En todas las embarazadas, la medición de la presión arterial se debe llevar a cabo en sedestación, debido a que en muchas mujeres la postura en decúbito lateral origina una presión arterial menor de la registrada en sedestación. El diagnóstico de hipertensión requiere la obtención de dos mediciones altas de la presión arterial, separadas por un mínimo de 6 h. La hipertensión durante el embarazo suele deberse a preeclampsia, hipertensión crónica, hipertensión gestacional o nefropatía.

PREECLAMPSIA

Se sabe que 5 a 7% de todas las embarazadas terminan por padecer *preeclampsia*, que incluye hipertensión no mostrada antes (presión >140/90 mmHg) y proteinuria (>300 mg/24 h) después de las 20 semanas de gestación. Se desconocen los factores placentarios exactos que originan el problema, pero el resultado final es el vasoespasmo y la lesión endotelial de múltiples órganos. La secreción excesiva de la tirosincinasa 1 soluble similar a fms, un antagonista natural del factor de crecimiento del endotelio vascular, y la menor secreción del factor de crecimiento mencionado, pudieran contribuir a la disfunción endotelial, la hipertensión y la proteinuria observadas en la preeclampsia. Las células del endotelio glomerular muestran turgencia y disminuyen el diámetro interior de los vasos. La preeclampsia conlleva alteraciones en la autorregulación circulatoria cerebral, con un incremento del riesgo de accidente cerebrovascular, con presiones arteriales casi normales. Los factores de riesgo para la aparición de preeclampsia son nuliparidad, diabetes mellitus, antecedentes de nefropatía o hipertensión crónica, antecedentes de preeclampsia, edades extremas de la madre (>35 o <15 años), obesidad, mutación del factor V de Leiden, gen T235 del angiotensinógeno, mutación del gen de la protrombina G20210A, síndrome de anticuerpos antifosfolípido y gestación múltiple.

La *preeclampsia grave* consiste en la aparición reciente de hipertensión y proteinuria acompañadas por disfunción del sistema nervioso central (SNC) (cefalalgias, visión borrosa, convulsiones, coma), elevaciones importantes en la presión arterial (>160/110 mmHg), proteinuria grave (>5 g/24 h), oliguria o insuficiencia renal, edema pulmonar, lesión hepatocelular (aminotransaminasa de alanina [*alanine aminotransaminase,* ALT] mayor de dos veces el límite superior de la normalidad), trombocitopenia (recuento plaquetario <100 000/μl) o coagulación intravascular diseminada. Las mujeres con *preeclampsia de grado leve* son aquéllas en las que aparecen hipertensión, proteinuria y edema sin evidencia de preeclampsia grave. El síndrome HELLP (hemólisis, elevación de las enzimas hepáticas, plaquetopenia [*hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets*]) representa un subgrupo especial de preeclampsia grave y constituye una causa importante de morbilidad y mortalidad en esta enfermedad. La aparición de disfunción plaquetaria y de alteraciones de la coagulación incrementa aún más el riesgo de accidente cerebrovascular.

Rx PREECLAMPSIA

La preeclampsia desaparece al cabo de pocas semanas tras el parto. En las embarazadas con preeclampsia antes de la semana 37 de gestación, el parto reduce la morbilidad en la madre pero expone al feto al riesgo de un parto prematuro. El tratamiento de la preeclampsia es difícil debido a que requiere que el clínico considere simultáneamente la salud del feto y de la madre para tomar decisiones que permitan la supervivencia del pequeño en las mejores condiciones. En general, antes de que se alcance el término de la gestación, las mujeres con preeclampsia *leve* pueden tratarse de manera conservadora mediante reposo en cama, vigilancia cuidadosa de la presión arterial y la función renal, y vigilancia intensiva del feto. En el caso de mujeres con preeclampsia *grave* se recomienda el nacimiento del producto, salvo que la gestante sea candidata para la atención "expectativa" en un hospital de especialidades. Esta última modalidad en el caso de la preeclampsia grave que surge mucho antes del término, brinda algunos beneficios para el feto pero conlleva riesgos importantes para la embarazada.

El tratamiento definitivo de la preeclampsia es el parto con salida del feto y la placenta. En las mujeres con preeclampsia grave, el tratamiento activo de las presiones arteriales >160/110 mmHg reduce el riesgo de accidentes cerebrovasculares. Para el tratamiento de la preeclampsia, los medicamentos más utilizados son el labetalol y la hidralazina por vía intravenosa. Es posible que la segunda se vincule con más episodios de hipotensión materna que el primero. También se pueden usar otros agentes alternativos como los antagonistas del calcio. La presión arterial alta se debe disminuir de manera lenta para evitar la hipotensión y la disminución del flujo sanguíneo al feto. *Es necesario evitar la administración de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina* (angiotensin-converting enzyme, *ACE*) *así como de bloqueadores del receptor de la angiotensina durante los trimestres segundo y tercero del embarazo, debido a sus efectos adversos en el desarrollo fetal.* Las embarazadas que se tratan con inhibidores de la ACE suelen desarrollar oligohidramnios, que puede deberse a la disminución de la función renal del feto.

El sulfato de magnesio es el fármaco más apropiado para evitar y tratar las convulsiones por eclampsia. En dos grandes estudios clínicos con asignación aleatoria se demostró la superioridad del sulfato de magnesio respecto a la fenilhidantoína y el diazepam, y en otro estudio reciente de igual tipo se demostró la eficacia del mismo fármaco para aminorar el peligro de convulsiones y quizás el de muerte de la madre.

El magnesio puede prevenir las convulsiones al interaccionar con los receptores de *N*-metil-D-aspartato (NMDA) en el sistema nervioso central. Dadas las dificultades para pronosticar las convulsiones vinculadas a la preeclampsia en función de la gravedad de la enfermedad, se recomienda que una vez que se toma la decisión de llevar adelante el parto, todas las pacientes con un diagnóstico de preeclampsia sean tratadas con sulfato de magnesio (véase a continuación el cuadro de **"Regímenes"**).

REGÍMENES DE ADMINISTRACIÓN DE SULFATO DE MAGNESIO PARA LA PREVENCIÓN DE CONVULSIONES EN MUJERES PREECLÁMPTICAS EN PRIMERA ETAPA DEL PARTO

Vía intramuscular	Vía intravenosa
10 g (5 g en plano IM en cada glúteo)[a]	Administración de 6 g del fármaco en un lapso de 15 min
	1 a 3 g/h por goteo continuo (bomba)
5 g en plano profundo, IM cada 4 h, en lados alternos	Puede mezclarse con 100 ml de solución de cristaloides; para administración intravenosa rápida se prepara como solución de 20%; se aplica a un ritmo máximo de 1 g/min
	40 g de $MgSO_4 \cdot 7H_2O$ en 1 000 ml de solución de Ringer con lactato: se administra en goteo a razón de 25 a 75 ml/h (1 a 3 g/h)[a]

[a]Preparado en forma de solución al 50 %.

HIPERTENSIÓN CRÓNICA ESENCIAL

El embarazo complicado por una hipertensión crónica esencial se relaciona con un menor crecimiento intrauterino y una mayor mortalidad perinatal. Las embarazadas con hipertensión crónica presentan un mayor riesgo de preeclampsia y desprendimiento placentario. Las mujeres con hipertensión crónica deben estudiarse con todo cuidado antes de que se embaracen, para identificar posibles causas remediables de hipertensión y para comprobar que la medicación antihipertensiva prescrita no produce efectos adversos sobre el embarazo (p. ej., inhibidores de la ACE, bloqueadores del receptor de la angiotensina). La metildopa alfa y el labetalol son los fármacos utilizados con mayor frecuencia para el tratamiento de la hipertensión crónica durante el embarazo. Es necesaria la evaluación previa de la función renal para diferenciar los efectos de la hipertensión crónica y los de la preeclampsia en caso de que la hipertensión empeore durante el embarazo. No existen datos convincentes que demuestren que el tratamiento de la hipertensión crónica de grado leve mejore la evolución perinatal.

HIPERTENSIÓN GESTACIONAL

Este cuadro consiste en aumento de la presión arterial durante el embarazo o durante las primeras 24 h tras el parto, sin hipertensión crónica preexistente ni otros signos de preeclampsia. La hipertensión gestacional no complicada que no evoluciona a preeclampsia no se ha vinculado con resultados adversos para el embarazo ni con un pronóstico adverso a largo plazo.

NEFROPATÍA (Véanse también los caps. 272 y 280)

El embarazo normal se caracteriza por una mayor filtración glomerular y de la depuración de creatinina. Esto se debe al incremento del flujo plasmático renal y de las presiones de filtración glomerular. Las pacientes con nefropatía e hipertensión primarias suelen presentar un empeoramiento de la hipertensión durante el embarazo. Cuando se superpone un cuadro de preeclampsia, la lesión endotelial adicional da lugar a un síndrome de pérdida capilar que puede dificultar el tratamiento de estas pacientes. En general, las pacientes con nefropatía e hipertensión primarias se benefician del tratamiento activo de la presión arterial. El consejo previo a la concepción es también esencial para estas pacientes, de manera que se pueda evaluar con precisión el riesgo antes de que se inicie el embarazo, con tiempo para efectuar las modificaciones y ajustes necesarios en la medicación. En general, el nivel sérico de creatinina antes del embarazo <133 µmol/L (<1.5 mg/100 ml) se vincula con un pronóstico favorable. Cuando la nefropatía empeora durante el embarazo resulta esencial la colaboración estrecha entre el nefrólogo y el especialista en medicina maternofetal para que las decisiones relativas al parto sean tomadas en el contexto de las secuelas de prematuridad del neonato frente a las secuelas a largo plazo que puede presentar la madre respecto a su futura función renal.

CARDIOPATÍA

VALVULOPATÍA

(Véase también el cap. 230.) Representa el problema cardiaco más frecuente como complicación del embarazo.

Estenosis de la válvula mitral. Es la valvulopatía que con mayor frecuencia da lugar al fallecimiento de la paciente durante el embarazo. El incremento del volumen sanguíneo y del gasto cardiaco inducido por el embarazo puede dar lugar a un edema pulmonar en las pacientes con estenosis de la mitral. El embarazo vinculado a estenosis de la mitral de larga evolución puede complicarse con hipertensión pulmonar. Se han observado casos de muerte súbita cuando el proceso conlleva hipovolemia. El control cuidadoso de la frecuencia cardiaca, en particular durante el embarazo y el parto, minimiza el efecto de la taquicardia y del tiempo reducido del llenado ventricular sobre la función cardiaca. Las embarazadas con estenosis de la mitral presentan un mayor riesgo de fibrilación auricular y de otras taquiarritmias. Se recomienda el tratamiento médico de la estenosis de la mitral grave y de la fibrilación auricular mediante digoxina y bloqueadores beta. Durante el embarazo es posible realizar una valvulotomía con globo o balón.

Insuficiencia de la válvula mitral e insuficiencia aórtica y estenosis. Por lo general, estos cuadros se toleran bien durante el embarazo. La disminución de la resistencia vascular sistémica inducida por el embarazo reduce el riesgo de insuficiencia cardiaca en estas situaciones. Como norma, el prolapso de la válvula mitral no constituye un problema en las pacientes embarazadas con estenosis aórtica, a menos que sea muy grave, y suele ser bien tolerado. En los casos más graves de estenosis aórtica puede estar indicada la limitación de la actividad o la valvuloplastia con globo.

CARDIOPATÍA CONGÉNITA

(Véase también el cap. 229.) La presencia de una cardiopatía congénita en la madre aumenta el riesgo de cardiopatía congénita en el recién nacido. Se recomienda el estudio de detección prenatal de cardiopatía congénita en el feto mediante ecografía. En ausencia de hipertensión pulmonar, las comunicaciones interauriculares o interventriculares suelen ser bien toleradas durante el embarazo, a condición de que el estado cardiaco de la paciente antes del embarazo haya sido favorable. En las pacientes con comunicaciones intracardiacas por lo general se recomienda la utilización de filtros de aire en los equipos de infusión intravenosos durante el parto.

OTRAS CARDIOPATÍAS

La taquicardia supraventricular (cap. 226) es otra complicación cardiaca frecuente en el embarazo. El tratamiento es el mismo que el de la paciente no embarazada, y la tolerancia del feto frente a medicamentos como la adenosina y los antagonistas del calcio es aceptable. Siempre que sea necesaria se puede realizar la electrocardioversión, que suele ser bien tolerada por la madre y el feto.

La miocardiopatía periparto (cap. 231) es un trastorno infrecuente del embarazo aunado a miocarditis y cuya causa sigue siendo desconocida. El tratamiento está dirigido al alivio sintomático y a la mejoría de la función cardiaca. Muchas pacientes se recuperan por completo; otras sufren como secuela una miocardiopatía dilatada progresiva. Se han observado casos de recurrencia en embarazos posteriores, por lo que es necesario aconsejar a las pacientes que eviten un nuevo embarazo tras el diagnóstico de miocardiopatía periparto.

LESIONES CARDIACAS ESPECÍFICAS DE ALTO RIESGO

Síndrome de Marfan. (Véase también el cap. 357.) Es una enfermedad de herencia autosómica dominante que conlleva un riesgo alto de morbilidad materna. Alrededor de 15% de las embarazadas con síndrome de Marfan presenta alguna manifestación cardiovascular importante durante el embarazo, aunque ésta no suele ser fatal. Se considera que un diámetro de la raíz aórtica menor de 40 mm constituye un factor predictivo de evolución favorable del embarazo. Se ha sugerido el tratamiento profiláctico con bloqueadores beta, aunque no se han realizado ensayos clínicos a gran escala en embarazadas.

Hipertensión pulmonar. (Véase también el cap. 244.) La mortalidad materna en el contexto de la hipertensión pulmonar grave es alta, y la hipertensión pulmonar primaria es una contraindicación para el embarazo. En estas circunstancias puede ser aconsejable la interrupción del embarazo con objeto de preservar la vida de la madre. En el síndrome de Eisenmenger, es decir, la combinación de hipertensión pulmonar con cortocircuito derecha-izquierda por anomalías congénitas (cap. 229), es frecuente la muerte de la madre y del feto. La hipotensión sistémica puede aparecer tras una hemorragia, por una maniobra de Valsalva prolongada o debido a anestesia regional; una complicación muy temida es la muerte súbita debida a hipotensión. El tratamiento de estas pacientes es extremadamente difícil y por lo general durante el parto se recomienda monitoreo hemodinámico invasivo.

En las pacientes con hipertensión pulmonar el parto por vía vaginal es hemodinámicamente menos exigente que la cesárea, que se debe reservar para indicaciones obstétricas aceptadas.

TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA Y EMBOLIA PULMONAR (Véase también el cap. 256)

El estado de hipercoagulabilidad es característico del embarazo y en una de cada 2 000 embarazadas aparece trombosis venosa profunda (*deep venous thrombosis*, DVT). La embolia pulmonar constituye una de las causas más frecuentes de muerte de la gestante en Estados Unidos. En las embarazadas, la trombosis venosa profunda surge con frecuencia mucho mayor en la extremidad pélvica izquierda que en la derecha, por la compresión que ejerce la arteria iliaca derecha y el útero en la vena iliaca izquierda. La resistencia de la proteína C activada debida a la mutación del factor V de Leiden incrementa el riesgo de DVT y de embolia pulmonar durante el embarazo. Alrededor de 25% de las mujeres con DVT durante el embarazo presentan el alelo del factor mencionado. La presencia de la mutación de dicho factor también aumenta el riesgo de preeclampsia grave. Otras mutaciones genéticas vinculadas con la DVT durante el embarazo son la mutación G20210A de la protrombina (heterocigotos y homocigotos) y la mutación C677T de la reductasa de metilentetrahidrofolato (homocigotos).

Rx TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA

El diagnóstico y el tratamiento activos de la DVT y de la sospecha de embolia pulmonar permiten optimizar la evolución de la madre y el feto. En general, durante el embarazo se deben utilizar todas las modalidades diagnósticas y terapéuticas que se aplican en la mujer no embarazada. En la paciente embarazada con DVT está indicado el tratamiento anticoagulante con heparina de bajo peso molecular (*low-molecular-weight heparin,* LMWH) o heparina no fraccionada. La LMWH conlleva a veces un mayor riesgo de hematoma epidural en mujeres en quienes se usa la anestesia homónima en la primera fase del parto. Una estrategia para solucionar el problema sería cambiar de LMWH a la heparina no fraccionada antes de la fecha prevista del parto. El tratamiento con warfarina está contraindicado durante el primer trimestre debido a su vinculación con la condrodisplasia fetal punteada. Durante el segundo y tercer trimestres la warfarina puede causar atrofia óptica y retraso mental en el feto. Cuando la tromboembolia venosa profunda se produce durante el periodo posparto, el tratamiento con LMWH por siete a 10 días se puede continuar con la administración de warfarina tres a seis meses. La warfarina no está contraindicada en las mujeres que amamantan.

TRASTORNOS ENDOCRINOS

Diabetes mellitus

(Véase también el cap. 338.) Durante el embarazo, la unidad fetoplacentaria induce cambios metabólicos importantes cuyo fin es el de dirigir la glucosa y los aminoácidos hacia el feto mientras que la madre usa las cetonas y los triglicéridos para cubrir sus necesidades metabólicas. Estos cambios metabólicos conllevan una resistencia materna a la insulina, debida en parte a la producción placentaria de esteroides, de una variante de la hormona de crecimiento y de lactógeno placentario. Aunque se ha considerado que el embarazo es un estado de "inanición acelerada", probablemente pueda caracterizarse mejor como un estado de "cetosis acelerada". Durante el embarazo, tras el ayuno nocturno, la glucosa plasmática disminuye entre 0.8 y 1.1 mmol/L (15 a 20 mg/100 ml) más que en la mujer no embarazada. Esta diferencia se debe al uso de la glucosa por parte del feto. Durante las fases iniciales del embarazo, el ayuno puede acompañarse de concentraciones circulantes de glucosa en el intervalo de 2.2 mmol/L (40 mg/100 ml) y se puede asociar a síntomas de hipoglucemia. Al contrario de la disminución en la concentración materna de glucosa, tras el ayuno los niveles plasmáticos de hidroxibutirato y acetoacetato aumentan hasta dos y cuatro veces el valor normal.

Rx DIABETES MELLITUS EN EL EMBARAZO

El embarazo complicado por dicho trastorno metabólico se acompaña de cifras más altas de morbilidad y mortalidad maternas y perinatales. La orientación y el tratamiento antes de la concepción son importantes para la diabética que planea embarazarse, disminuyen el peligro de malformaciones congénitas y mejoran la culminación del embarazo. La suplementación con folato disminuye la incidencia de defectos del tubo neural, que se dan con mayor frecuencia en los hijos de diabéticas. Además, la optimización del control de la glucosa durante los periodos clave de la organogénesis reduce la incidencia de otras anomalías congénitas, como la agenesia sacra, la displasia caudal, la agenesia renal y la comunicación interventricular.

Una vez establecido el embarazo, el control de la glucosa se debe llevar a cabo de manera más activa que en la mujer no embarazada. Además de los cambios en la alimentación, es necesaria una vigilancia más frecuente de la glucemia, que por lo común conlleva inyecciones adicionales de insulina o la utilización de una bomba de insulina. La concentración de glucosa en sangre en ayunas se debe mantener en <5.8 mmol/L (<105 mg/100 ml), sin permitir que este valor supere los 7.8 mmol/L (140 mg/100 ml). Desde el tercer trimestre, la vigilancia regular del control materno de la glucosa y la evaluación del crecimiento fetal (ecografía obstétrica), así como de la oxigenación fetoplacentaria (monitoreo de la frecuencia cardiaca fetal o perfil biofísico) permiten optimizar la evolución del embarazo. Las diabéticas embarazadas sin vasculopatía tienen un riesgo mayor de que su hijo sea macrosómico, por lo que es importante el seguimiento del crecimiento fetal mediante ecografía. La macrosomía fetal se vincula con un mayor riesgo materno y con traumatismo fetal durante el parto. Las embarazadas con diabetes muestran un riesgo mayor de preeclampsia, y las que presentan vasculopatía también tienen un riesgo más alto de restricción intrauterina del crecimiento que conlleva un mayor riesgo de muerte fetal y neonatal. Mediante el control activo de la glucosa y la aplicación de medidas de vigilancia intensiva en la madre y el feto se han obtenido resultados excelentes en los embarazos de pacientes con nefropatía diabética y retinopatía proliferativa.

El control de la glucemia puede ser más difícil de alcanzar a medida que progresa el embarazo, debido al aumento de la resistencia a la insulina. Por el retraso en la maduración pulmonar que presentan los fetos de madres diabéticas se debe evitar el parto prematuro, a menos que existan pruebas bioquímicas de madurez pulmonar fetal. En general, los esfuerzos para controlar la glucosa y mantener el embarazo hasta la fecha estimada del parto permiten obtener buenos resultados tanto para la madre como para el recién nacido.

DIABETES GESTACIONAL

En toda embarazada se debería descartar la presencia de diabetes gestacional, a menos que pertenezca a un grupo de bajo riesgo. Las mujeres con bajo riesgo de diabetes gestacional son las que tienen <25 años de edad; aquéllas cuyo índice de masa corporal es <25 kg/m^2, sin antecedentes maternos de macrosomía o diabetes gestacional, y sin un familiar de primer grado diabético; y las que no pertenecen a algún grupo étnico de alto riesgo (estadounidenses de origen africano, hispánico o indígena). Una estrategia característica en dos pasos para establecer el diagnóstico de diabetes gestacional implica la administración de una dosis de estimulación de 50 g de glucosa por vía oral, con una única medición de la glucemia al cabo de 60 min. Si la glucemia es <7.8 mmol/L (<140 mg/100 ml), la prueba se considera normal. La glucemia >7.8 mmol/L (>140 mg/100 ml) justifica la administración de una nueva dosis de estimulación con 100 g de glucosa por vía oral, así como la realización de mediciones de la glucemia en ayunas y a las 1, 2 y 3 h. Los valores normales son las concentraciones séricas de glucosa <5.8 mmol/L (<105 mg/100 ml), 10.5 mmol/L (190 mg/100 ml), 9.1 mmol/L (165 mg/100 ml) y 8.0 mmol/L (145 mg/100 ml), respectivamente. Algunos centros han adoptado criterios más conservadores y usan como "límite" para el cribado <7.5 mmol/L (<135 mg/100 ml) y cifras <5.3 mmol/L (<95 mg/100 ml), <10 mmol/L (<180 mg/100 ml), <8.6 mmol/L (<155 mg/100 ml) y <7.8 mmol/L (<140 mg/100 ml) como norma superior para practicar una prueba de tolerancia a la glucosa durante tres horas.

Las embarazadas con diabetes gestacional presentan un riesgo aumentado de preeclampsia, de dar a luz a fetos grandes respecto a su edad gestacional y de sufrir laceraciones durante el parto. Sus hijos tienen riesgo de hipoglucemia y de traumatismo de parto (lesión del plexo braquial).

Rx DIABETES GESTACIONAL

El tratamiento de la diabetes gestacional con una estrategia bifásica de intervención alimentaria, seguida de inyecciones de insulina si con la sola dieta no se controla la glucemia adecuadamente (glucemia en ayuno <5.6 mmol/L [<100 mg/100 ml] y un nivel posprandial a las 2 h <7.0 mmol/L [<126 mg/100 ml]), conlleva disminución del peligro de traumatismo fetal durante el nacimiento. En fecha reciente se ha recurrido ampliamente al empleo de la gliburida, un hipoglucemiante ingerido, para tratar la diabetes gestacional que no mejora con la dietoterapia. Se necesitan más datos sobre la inocuidad y eficacia de dicho fármaco para tratar la diabetes gestacional, porque suplantaría a la insulina como el agente más indicado. En el caso de mujeres con diabetes gestacional hay un riesgo de 40% de que aparezca diabetes en término de 10 años después del primer embarazo, y se le diagnostique. Es importante dar orientación a toda mujer con el antecedente de diabetes gestacional, que incluya estrategias preventivas, y valorar regularmente la diabetes.

ENFERMEDAD TIROIDEA

(Véase también el cap. 335.) Durante el embarazo, el incremento de la globulina que fija la tirosina y que se debe a la acción de los estrógenos da lugar a un aumento en los niveles circulantes de triyodotironina (T_3) total y tiroxina (T_4) total. El embarazo no modifica los niveles circulantes normales de T_4 libre, T_3 libre y hormona estimulante del tiroides (*thyroid stimulating hormone*, TSH).

Normalmente, la glándula tiroides se agranda durante el embarazo. El hipertiroidismo materno se observa con una frecuencia aproximada de dos por cada 1 000 embarazos y suele ser bien tolerado por la embarazada. Los signos y los síntomas clínicos deben poner en alerta al clínico respecto a la aparición de esta enfermedad. Muchas de las adaptaciones fisiológicas al embarazo pueden simular signos sutiles de hipertiroidismo. Aunque la embarazada es capaz de tolerar un hipertiroidismo de grado leve sin que aparezcan secuelas adversas, los cuadros de hipertiroidismo más grave pueden dar lugar a aborto espontáneo o a parto prematuro, mientras que la tirotoxicosis se vincula con un riesgo relevante de mortalidad materna.

Rx HIPERTIROIDISMO EN EL EMBARAZO

El *hipertiroidismo* durante el embarazo se debe estudiar y tratar de manera activa. El agente de tratamiento más apropiado es el propiltiouracilo. Debido a que este fármaco atraviesa la barrera placentaria, se debe administrar con su dosis eficaz mínima con objeto de mantener el nivel de T_4 libre en la franja alta de la normalidad. El metimazol atraviesa la placenta mejor incluso que el propiltiouracilo y se ha vinculado con aplasia cutánea fetal. Durante el embarazo no se debe administrar yodo radiactivo, ni para el diagnóstico ni para el tratamiento, debido a sus efectos en la glándula tiroidea fetal. En circunstancias de urgencia, puede requerirse de un tratamiento adicional con bloqueadores beta y con una solución saturada de yoduro potásico. El hipertiroidismo es más difícil de controlar durante el primer trimestre, no así en el tercero, en que resulta más sencillo.

El objetivo del tratamiento del *hipotiroidismo* es la conservación de la TSH sérica en el margen de la normalidad, y la tiroxina es el fármaco más apropiado. Los niños cuyas madres presentan una TSH sérica alta (con una tiroxina total normal) durante el embarazo presentan peores resultados en las pruebas neuropsicológicas. Durante el embarazo, la dosis de tiroxina necesaria para mantener la TSH en el intervalo normal es más alta. En un estudio se observó que la dosis de sustitución media de tiroxina necesaria para mantener la TSH en valores normales era de 0.1 mg/día antes del embarazo y de 0.15 mg/día durante el embarazo. Las mayores necesidades corporales de tiroxina aparecen incluso desde la quinta semana del embarazo, razón por la cual una estrategia sería incrementar 30% la dosis de dicha hormona tan pronto se diagnostique el embarazo y ajustar dicha dosis por medio de mediciones seriadas de la hormona estimulante del tiroides.

TRASTORNOS HEMATOLÓGICOS

El embarazo se ha considerado como un estado de anemia fisiológica. Parte de la disminución en la concentración de hemoglobina se debe a dilución, pero las causas principales de anemia corregible durante el embarazo son los déficit de hierro y folato.

En los grupos de población en riesgo alto de hemoglobinopatías (cap. 99), la electroforesis de la hemoglobina debe formar parte del estudio sistemático de detección prenatal. Las hemoglobinopatías se pueden acompañar de una mayor morbilidad y de mortalidad materna y fetal. El tratamiento debe dirigirse a la hemoglobinopatía específica y suele ser el mismo para la embarazada que para la ingrávida. El diagnóstico prenatal de las hemoglobinopatías en el feto se puede llevar a cabo fácilmente y debe considerarse de manera prospectiva con los padres antes de que se inicie el embarazo o al poco tiempo.

La trombocitopenia es relativamente frecuente durante el embarazo. La mayor parte de los casos corresponde a cuadros de trombocitopenia gestacional benigna, pero en el diagnóstico diferencial se deben incluir la trombocitopenia inmunitaria (cap. 109) y la preeclampsia. La trombocitopenia de la madre también puede deberse a complicaciones obstétricas de carácter complicado como la retención de un feto muerto, la sepsis, el desprendimiento placentario y la embolia del líquido amniótico.

TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO

El dolor de cabeza que surge durante la gestación suele deberse a migraña (cap. 15), trastorno que puede empeorar, mejorar o no mostrar cambios con el embarazo. La cefalalgia de aparición reciente o que empeora, particularmente si conlleva visión borrosa, puede denotar la aparición de eclampsia (párrafos anteriores) o hipertensión intracraneal benigna (llamada también seudotumor cerebral, cap. 29); la diplopía por parálisis del sexto par sugiere presencia de la hipertensión mencionada. El riesgo de convulsiones en mujeres con epilepsia se agrava en el puerperio, pero no siempre se manifiesta durante el embarazo; su tratamiento se aborda en el capítulo 363. Suele pensarse que el riesgo de accidente cerebrovascular aumenta durante la gestación, a causa del estado de hipercoagulabilidad; sin embargo, algunos estudios sugieren que el periodo de mayor riesgo se localiza en el puerperio, y en esa etapa pueden surgir accidentes isquémicos y hemorrágicos cerebrovasculares. En párrafos anteriores fueron resumidas las directrices para utilizar la heparina (véase "Trombosis venosa profunda y embolia pulmonar"); la warfarina es teratógena y es mejor no usarla.

El comienzo de un trastorno cinético nuevo en la gestación sugiere la aparición de corea gravídica, variante de la corea de Sydenham, vinculada con la fiebre reumática y la infección por estreptococos (cap. 315); dicha corea puede reaparecer en nuevos embarazos. Las mujeres con esclerosis múltiple preexistente (cap. 375) muestran disminución gradual del riesgo de recidivas, conforme evoluciona el embarazo, y por lo contrario, un mayor riesgo de ataques en el puerperio. No se administrarán interferones beta a embarazadas con esclerosis múltiple, pero las recidivas moderadas o graves pueden tratarse inocuamente con la administración intermitente (cada segundo o tercer día) de corticoesteroides. Por último, durante el embarazo pueden manifestarse algunas neoplasias, en particular el adenoma de hipófisis y el meningioma (cap. 374), a causa de aceleración del crecimiento, quizá impulsado por factores hormonales.

Entre los trastornos de nervios periféricos que surgen con el embarazo destacan la parálisis de Bell (parálisis facial idiopática, cap. 379) con una frecuencia alrededor de tres veces mayor durante el tercer trimestre y el puerperio inmediato que en la población general. La administración de glucocorticoides debe cumplir las pautas establecidas para las mujeres ingrávidas. Las neuropatías por atrapamiento son comunes en las etapas finales del embarazo, quizá por efecto de la retención de líquidos. Las manifestaciones iniciales del síndrome del túnel carpiano (nervio mediano) incluyen dolor y parestesias en la mano, que empeoran por la noche, y más tarde debilidad en los músculos de la eminencia tenar. El tratamiento suele ser conservador; puede resultar útil la aplicación de una férula en la muñeca y por lo común se difieren las inyecciones de glucocorticoides o el corte operatorio del túnel. La meralgia parestésica (del nervio femorocutáneo) incluye dolor e insensibilidad en la cara externa del muslo, sin debilidad. Se tranquiliza a la mujer explicándole que los síntomas en cuestión son benignos y que cabe esperar que desaparezcan espontáneamente una vez concluido el embarazo.

El empleo juicioso de métodos neuroimagenológicos es razonable durante la gestación. En algunos centros se exige obtener el consentimiento formal de las embarazadas para obtener imágenes por resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI). Datos de experimentación indican que la MRI con alta potencia de campo puede ser teratógena para roedores; sin embargo, los estudios sobre el efecto de esta técnica en embarazadas no han señalado riesgo alguno para el feto, ni siquiera con la exposición prolongada. El gadolinio, agente de contraste paramagnético en la MRI, por lo común no se administra, menos aún en el primer trimestre, porque cruza la barrera hematoencefálica. También la tomografía computadorizada del encéfalo se considera un método seguro, ante todo porque es rápido, genera poca dispersión radiactiva y porque el contenido de la pelvis suele quedar protegido; en la medida de lo posible, será mejor no hacer estudios con medios de contraste yodados.

ENFERMEDADES GASTROINTESTINALES Y HEPÁTICAS

Hasta 90% de las embarazadas presentan náusea y vómito durante el primer trimestre del embarazo. En ocasiones, la hiperemesis del embarazo requiere la hospitalización para prevenir la deshidratación; en algunos casos puede requerirse la nutrición parenteral.

Durante el segundo y tercer trimestres la enfermedad de Crohn puede presentar exacerbaciones. La colitis ulcerosa puede presentar una exacerbación en el primer trimestre y durante el periodo posparto inicial. El tratamiento médico de estas enfermedades durante el embarazo es idéntico al que reciben las pacientes ingrávidas (cap. 289).

La exacerbación de los cuadros patológicos de la vesícula biliar durante el embarazo es frecuente. En parte, este hecho se debe a la alteración inducida por el propio embarazo en el metabolismo de la bilis y de los ácidos grasos. Por lo general, la colestasis intrahepática del embarazo es un cuadro que se observa en el tercer trimestre. Este trastorno se puede acompañar de un prurito intenso y también se vincula con una mayor mortalidad fetal. Se ha sugerido que el depósito de sales biliares en la placenta puede contribuir a una insuficiencia uteroplacentaria progresiva. Por tanto, es necesaria la vigilancia fetal regular una vez diagnosticada la colestasis intrahepática. Se han obtenido resultados favorables con ursodiol.

El hígado graso agudo constituye una complicación infrecuente del embarazo. A menudo se confunde con el síndrome HELLP (véase "Preeclampsia", anteriormente) y con la preeclampsia grave; el diagnóstico de hígado graso agudo del embarazo se puede realizar mediante estudios de imagen y evaluación analítica. Por lo general, el hígado graso agudo del embarazo se caracteriza por un incremento importante de las concentraciones de bilirrubina y amonio, y por hipoglucemia. El tratamiento del hígado graso agudo del embarazo consiste en la aplicación de medidas de sostén; se han observado casos de recurrencia en embarazos subsiguientes.

En todas las embarazadas se debe descartar la infección por el virus de la hepatitis B. Esta información es importante para el pediatra, tras el parto. En todos los recién nacidos se debe realizar la vacunación contra el virus de la hepatitis B. Los hijos de mujeres portadoras de antígeno de superficie del virus de la hepatitis B también deben recibir inmunoglobulinas frente a la hepatitis B lo antes posible tras el parto, y preferiblemente durante las primeras 72 h. Se recomienda realizar pruebas de detección de hepatitis C en los individuos con alto riesgo de exposición.

INFECCIONES

INFECCIONES BACTERIANAS

Aparte de la vaginosis bacteriana, las infecciones bacterianas más frecuentes durante el embarazo afectan al sistema urinario (cap. 282). Muchas embarazadas presentan bacteriuria asintomática debida principalmente a la estasis provocada por los efectos de los compuestos progesterónicos sobre el músculo liso ureteral y vesical, y a la compresión ejercida por el útero agrandado. En sí misma, la bacteriuria asintomática no se vincula con resultados adversos en el embarazo. No obstante, cuando la mujer no recibe tratamiento puede aparecer una pielonefritis sintomática. De hecho, cerca de 75% de los casos de pielonefritis vinculada al embarazo se deben a bacteriuria asintomática no tratada. Para descartar una bacteriuria asintomática, en todas las embarazadas se debe realizar un cultivo de orina durante la primera visita prenatal. En las mujeres de riesgo alto, como pueden ser las pacientes con rasgo drepanocítico o antecedentes de infecciones del sistema urinario, está indicada la detección subsiguiente con tiras de nitrito o esterasa leucocitaria. En todas las mujeres con positividad es necesario el tratamiento.

La aparición de dolor abdominal y fiebre durante el embarazo plantea un dilema clínico. El diagnóstico de mayor preocupación es la infección amniótica intrauterina. Aunque la infección amniótica se produce con mayor frecuencia tras la rotura de las membranas, esto no siempre es así. En general, en estas circunstancias no se recomienda el tratamiento antibiótico como medida temporal. Cuando se sospecha una infección intrauterina, suele estar indicada la inducción del parto con administración simultánea de antibioticoterapia. La infección amniótica intrauterina con frecuencia se debe a patógenos como *E. coli* y estreptococos del grupo B. En las pacientes con riesgo alto a término o antes del término de la gestación se recomienda la profilaxis intraparto sistemática frente a la enfermedad estreptocócica del grupo B (*group B streptococcal,* GBS). Los fármacos más apropiados son la penicilina G y la ampicilina. En las pacientes con alergia a la penicilina se recomienda la administración de clindamicina. Con el fin de disminuir la morbilidad neonatal por GBS se recomienda el "cribado" universal de embarazadas para detectar tal problema, entre las 35 y las 37 semanas de la gestación, así como emprender durante el parto antibioticoterapia en las infectadas.

La infección posparto constituye una causa importante de morbilidad y mortalidad maternas. Aunque es infrecuente tras el parto vaginal, la endomiometritis posparto se produce hasta en 5% de las pacientes en las que se realiza una cesárea programada y hasta en 25% de las que se intervienen mediante cesárea de urgencia tras un parto prolongado. En todas las pacientes en las que se realiza cesárea es necesaria la profilaxis con antibióticos. Dado que la mayor parte de los casos de endomiometritis posparto tienen un origen polimicrobiano, se recomienda la cobertura antibiótica de amplio espectro con penicilina, un aminoglucósido y metronidazol (cap. 157). La mayor parte de los casos se resuelven durante las primeras 72 h. Las mujeres que no responden al tratamiento antibiótico de la endometritis posparto deben estudiarse para descartar una tromboflebitis pélvica séptica. Los estudios imagenológicos pueden resultar útiles para corroborar el diagnóstico, que representa fundamentalmente un diagnóstico clínico de exclusión. Por lo general, las pacientes con tromboflebitis pélvica séptica presentan una taquicardia desproporcionada respecto al grado de fiebre, y mejoran pronto con la administración intravenosa de heparina.

En todas las pacientes es necesario un estudio de detección sistemática prenatal para descartar gonorrea e infección por clamidias, de manera que la positividad para cualesquiera de ellas obliga a la rápida administración del tratamiento. Los agentes más apropiados son la ceftriaxona y la azitromicina (caps. 137 y 169).

INFECCIONES VÍRICAS

Infección por virus citomegálico. La infección vírica plantea un difícil problema clínico en el embarazo. La causa más común de la infección congénita en Estados Unidos es el virus citomegálico (*cytomegalovirus,* CMV) (cap. 175). Entre 50 y 90% de las mujeres en edad fértil presenta anticuerpos contra CMV, aunque es raro que la reactivación del CMV dé lugar a infección neonatal. Con mayor frecuencia, la infección primaria por CMV durante el embarazo genera un riesgo de afección congénita por el mismo. En la actualidad no existe ningún tratamiento aceptado contra el CMV durante el embarazo, debido a que ninguno de los propuestos ha demostrado proteger de manera eficaz al feto. Además, resulta imposible saber en qué casos el feto presenta una infección por CMV potencialmente letal. La enfermedad por CMV grave en el recién nacido se caracteriza principalmente por petequias, hepatoesplenomegalia e ictericia. También se pueden observar coriorretinitis, macrocefalia, calcificaciones intracraneales, hepatitis, anemia hemolítica y púrpura. Además, se ha descrito afección del sistema nervioso central (SNC) con retraso psicomotor y anomalías oculares, auditivas y dentarias.

Rubéola. (Véase también el cap. 186.) El virus de la rubéola es un teratógeno conocido; durante el primer trimestre la rubéola conlleva un riesgo alto de malformaciones fetales, aunque este riesgo disminuye en grado significativo en fases posteriores del embarazo. La rubéola congénita se puede diagnosticar mediante la detección de anticuerpos IgM en la sangre del feto obtenida por vía percutánea umbilical. En todas las embarazadas es necesario el conocimiento de su estado inmunitario respecto a la rubéola. De hecho, en todas las mujeres en edad fértil, estén o no embarazadas, es necesario verificar el estado inmunitario frente a la rubéola, administrando la vacuna si estuviera indicado. La incidencia de la variante congénita en Estados Unidos es extremadamente baja.

Virus del herpes. (Véase también el cap. 172.) La adquisición de herpes genital durante el embarazo tiene como secuelas posibles aborto espontáneo, prematuridad y herpes congénito y neonatal. En un estudio de cohortes efectuado recientemente sobre embarazadas sin antecedentes de infección herpética, se demostró que alrededor de 2% de las mujeres adquiría una nueva infección por herpes durante el embarazo. Cerca de 60% de las mujeres infectadas no presentaba síntomas clínicos. La infección se produjo con una incidencia similar en los tres trimestres. Cuando la seroconversión frente al herpes se produjo al principio del embarazo, el riesgo de transmisión al recién nacido fue muy bajo. En las mujeres que adquirieron el herpes genital poco antes del parto, el riesgo de transmisión fue alto. El riesgo de lesiones genitales herpéticas activas al término de la gestación se puede reducir mediante la prescripción de aciclovir durante las cuatro últimas semanas del embarazo a las mujeres que han tenido su primer episodio de herpes genital durante el embarazo.

La infección del recién nacido por virus del herpes puede tener un efecto devastador. El herpes neonatal diseminado conlleva altas tasas de mortalidad y morbilidad, debido a la afección que produce en el sistema nervioso central. Se ha recomendado que la embarazada con lesiones activas de herpes genital en el momento del parto sea atendida por medio de cesárea.

Parvovirus. (Véase también el cap. 177.) La infección por parvovirus (parvovirus B19) se puede producir durante el embarazo, no suele causar secuelas, pero las mujeres susceptibles infectadas durante el embarazo pueden presentar riesgo de anasarca (hidropesía o edema) fetal secundaria a los padecimientos aplasia eritroide y anemia profunda.

Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). (Véase también el cap. 182.) La causa principal de la infección por el VIH en los niños es la transmisión del virus de la madre al recién nacido durante el periodo perinatal. Las situaciones de exposición, que incrementan el riesgo de transmisión madre-hijo, son el parto vaginal, el parto prematuro, el traumatismo de la piel del feto y la hemorragia materna. Además, la infección reciente con una carga vírica materna alta, recuento CD4+ T materno bajo, parto prolongado, periodo prolongado de rotura de membranas y presencia de otras infecciones del sistema genital como sífilis o herpes, incrementan el riesgo de transmisión. La lactancia también puede dar lugar a la transmisión del VIH al recién nacido y, por tanto, está contraindicada en la mayoría de las madres infectadas por el VIH y que viven en países desarrollados. No existen pruebas definitivas para concluir que la evolución de la infección por el VIH se modifique por el embarazo. Tampoco existen pruebas suficientes para sugerir que la infección por el VIH no complicada influya de manera adversa sobre el embarazo, aparte del riesgo inherente que conlleva la propia infección.

Rx INFECCIÓN POR VIH EN EL EMBARAZO

La mayor parte de los casos de transmisión vertical de VIH-1 entre la gestante y el producto se producen durante el parto. Los mecanismos de transmisión vertical incluyen infección después de rotura de las membranas y contacto directo del feto con secreciones o sangre infectadas de las vías genitales de su madre. La zidovudina (ZDV) administrada durante el embarazo y el parto y también al neonato aminora 70% el peligro de transmisión vertical. La cesárea se acompaña de una mayor disminución del riesgo en comparación con el parto vaginal, especialmente con una mujer que tiene un número de virus mayor de 1 000 copias/ml. Sea cual sea la forma y vía de nacimiento, hay que administrar zidovudina durante el parto.

RESUMEN

La mortalidad materna ha disminuido de manera progresiva durante los últimos 70 años. La tasa de mortalidad materna se ha reducido desde casi 600/100 000 nacidos vivos en 1935 hasta 8/100 000 nacidos vivos en 2002. Las causas más frecuentes de muerte de las embarazadas en Estados Unidos son, en orden decreciente de frecuencia, embolia pulmonar, hemorragia durante el parto, hipertensión, sepsis, cuadros cardiovasculares que incluyen miocardiopatía posparto, y embarazo ectópico. Con el avance de las modalidades diagnósticas y terapéuticas, así como con los adelantos introducidos en el tratamiento de la infertilidad, va en aumento el número de pacientes con complicaciones médicas que necesita y busca una asistencia obstétrica compleja. La obtención de mejores resultados en los embarazos de estas mujeres se puede conseguir mediante equipos constituidos por internistas y especialistas en medicina maternofetal (obstetricia de alto riesgo) que aconsejen a las pacientes acerca de los riesgos del embarazo y que establezcan las pautas terapéuticas antes de la concepción. Es absolutamente clave considerar la enorme importancia que tiene la adopción de medidas y consejos antes de la concepción. Es responsabilidad de todos los médicos que atienden a mujeres en edad fértil considerar la planificación familiar de su paciente como parte de la evaluación médica global.

LECTURAS ADICIONALES

Alexander EK et al: Timing and magnitude of increases in levothyroxine requirements during pregnancy in women with hypothyroidism. N Engl J Med 351:292, 2005

Bates SM et al: Use of antithrombotic agents during pregnancy: The Seventh ACCP Conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. Chest 126:627S, 2004

Buchanan TA, Xiang AH: Gestational diabetes mellitus. J Clin Invest 115:485, 2005

Crowther CA et al: Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. N Engl J Med 352:2477, 2005

Deneux-Tharaux C et al: Underreporting of pregnancy-related mortality in the United States and Europe. Obstet Gynecol 106:684, 2005

Kaaja RJ, Greer IA: Manifestations of chronic disease during pregnancy. JAMA 294:2751, 2005

Levine RJ: Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. N Engl J Med 350:672, 2004

Magee LA et al: Hydralazine for treatment of severe hypertension in pregnancy: Meta-analysis. BMJ 327:955, 2003

Sibai BM: Chronic hypertension in pregnancy. Obstet Gynecol 100:369, 2002

The Magpie Trial Collaborative Group: Do women with preeclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulfate? The Magpie Trial: A randomized placebo-controlled trial. Lancet 359:1877, 2002

8 Evaluación médica del paciente quirúrgico

Wei C. Lau, Kim A. Eagle

Cada año en Estados Unidos más de 40 millones de personas son sometidas a operaciones extracardiacas. Las complicaciones cardiovasculares y pulmonares siguen constituyendo las principales causas de morbilidad y mortalidad. Las nacientes prácticas "basadas en evidencia" (científico-estadísticas) obligan a que el internista realice una evaluación individualizada del paciente operatorio para una cuantificación y estratificación exactas de los riesgos desde el preoperatorio y así orientar las estrategias óptimas en esa fase, para disminuirlos. El capítulo presente se ocupa de la evaluación preoperatoria de riesgos pulmonares, orientada de modo específico para detectar pacientes de riesgo intermedio o alto, de modo que se les apliquen terapias perioperatorias estratégicas para mejorar la culminación de la cirugía. También revisa el tratamiento y la profilaxia perioperatoria de diabetes mellitus, endocarditis y tromboembolia venosa.

ANESTÉSICOS

Las cifras de mortalidad son muy pequeñas con los anestésicos actuales seguros, especialmente en personas de poco riesgo que serán sometidas a técnicas de bajo riesgo **(cuadro 8-1)**. Los anestésicos por inhalación ejercen efectos predecibles en los aparatos circulatorio y respiratorio; todos disminuyen la presión arterial con arreglo a sus dosis, al aminorar el tono simpático, originar vasodilatación sistémica, depresión del miocardio y disminuir el gasto cardiaco. El tipo mencionado de anestésicos también origina depresión respiratoria, con menores respuestas a la hipercapnia y la hipoxemia, según sus dosis, y ejercen un efecto variable en la frecuencia cardiaca. Combinados con agentes de bloqueo neuromuscular, los anestésicos inhalados también disminuyen la capacidad residual funcional del pulmón, porque aminora sobremanera la función de músculos intercostales y del diafragma; todo lo anterior hace que sea menor el volumen pulmonar y ello puede originar atelectasia en las zonas basales o más inferiores del pulmón y a su vez originar hipoxemia arterial por desigualdad entre la ventilación y el riego y también un mayor peligro de complicaciones pulmonares en el posoperatorio.

Algunos metaanálisis han explorado la inocuidad de la anestesia general (productos por inhalación) y la que abarca el neuroeje (epidural o raquídea) y han detectado que la mortalidad global fue menor con el segundo tipo de anestesia. Con ella también se observaron índices menores de trombosis venosa, embolia pulmonar, neumonía y depresión respiratoria. Sin embargo, entre una y otra técnicas no hubo diferencias significativas en la frecuencia de fenómenos cardiacos nocivos. Es útil combinar el bloqueo del neuroeje y la anestesia general cuando se busca disminuir las dosis necesarias para lograr la segunda. Los datos del metaanálisis de investigaciones comparativas aleatorizadas también se inclinan por el uso de analgesia epidural en el posoperatorio, para combatir el dolor por más de 24 horas.

EVALUACIÓN DE PACIENTES DE RIESGO INTERMEDIO O ALTO

Se han elaborado cuestionarios sencillos y estandarizados para utilizarlos como herramientas de detección primaria en el preoperatorio, como los del **cuadro 8-2**, para identificar a los pacientes expuestos a riesgo intermedio o alto que se beneficiarían de una evaluación clínica más detallada. Tal evaluación preoperatoria debe comenzar siempre con la anamnesis y la exploración física minuciosas y con la práctica de un electrocardiograma (ECG) con sujeto en reposo y 12 derivaciones según las recomendaciones y lineamientos del *American College of Cardiology/American Heart Association* (ACC/AHA). En el interrogatorio se buscarán síntomas de cardiopatía o neumopatía ocultos. La urgencia para practicar la operación debe valorarse, porque los métodos de verdadera urgencia se acompañan de cifras inevitablemente mayores de morbilidad y mortalidad. Los métodos de laboratorio antes de la operación se practicarán sólo en el caso de trastornos clínicos específicos, según los datos de la exploración clínica. Sobre tal base, no necesitan estudios o pruebas los individuos sanos de cualquier edad a quienes se practicarán métodos planeados y que no tienen cuadros clínicos coexistentes, salvo que la magnitud de la agresión operatoria pudiera ocasionar cambios insólitos en relación con el estado basal u original.

EVALUACIÓN PREOPERATORIA DEL RIESGO CARDIOVASCULAR

La evaluación de la tolerancia al ejercicio para anticipar el riesgo perioperatorio intrahospitalario es muy útil en individuos que por sí mismos señalan al médico el empeoramiento de los síntomas cardiopulmonares inducidos por el ejercicio; personas que se beneficiarían de estudios no invasores o invasores de tipo cardiovascular, independientemente del método operatorio planeado,

CUADRO 8-1 CIRUGÍA: ESTRATIFICACIÓN DE RIESGOS DE MÉTODOS QUIRÚRGICOS EXTRACARDIACOS COMUNES

Alto y muy alto	• Operaciones mayores de urgencia, particularmente en ancianos • Cirugía vascular mayor aórtica y no carotídea de otro tipo (endovascular y no endovascular) • Operaciones duraderas que se acompañan de enormes desplazamientos de líquidos, pérdida sanguínea o de ambos problemas
Intermedio	• Cirugía torácica mayor • Cirugía abdominal mayor • Cirugía por endarterectomía carotídea • Cirugía de cabeza y cuello • Cirugía ortopédica • Cirugía de próstata
Menor	• Cirugía de ojos, piel y superficial • Métodos endoscópicos

Fuente: con autorización de KA Eagle et al.

e individuos con arteriopatía coronaria (*coronary artery disease,* CAD) identificada o con múltiples factores de riesgo, pero que aún pueden hacer ejercicio. En el caso de la predicción de los problemas perioperatorios se ha definido la tolerancia deficiente al ejercicio como la incapacidad de caminar cuatro "cuadras" o ascender dos tramos de escaleras con ritmo normal o cumplir con un nivel equivalente metabólico (*metabolic equivalent,* MET) de cuatro (como sería transportar objetos de 6 a 9 kg; jugar golf o dobles de tenis) porque aparecen disnea, angina o fatiga excesiva **(cuadro 8-3)**.

Algunos estudios han comparado en forma prospectiva algunos índices de riesgo cardiovascular. Dada su sencillez y exactitud hay gran aceptación del índice revisado de riesgo cardiovascular (*revised cardiac risk index,* RCRI) **(cuadro 8-4)**. Tal índice se basa en la presencia o ausencia de seis factores identificables de predicción que incluyen cirugía de alto riesgo, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardiaca congestiva, enfermedad cerebrovascular, diabetes mellitus y disfunción renal. A cada uno de los elementos mencionados se le concede un punto. Después se puede calcular en forma predictiva el peligro de graves problemas cardiacos, definidos como infarto del miocardio, edema pulmonar, fibrilación ventricular o paro cardiaco primario y

CUADRO 8-2 CUESTIONARIOS PREOPERATORIOS ESTANDARIZADOS[a]

1. Edad, peso y talla
2. Usted:
   ¿Es mujer y tiene 55 años o más o es varón y tiene 45 años o más?
   En caso afirmativo, ¿también tiene usted 70 años de edad o más?
3. ¿Recibe anticoagulantes (para fluidificar la sangre)?
4. ¿Ha padecido usted algunos de los siguientes problemas del corazón o cuadros parecidos?:
   Enfermedades del corazón
   Un ataque cardiaco en los últimos seis meses
   Angina (dolor en el pecho)
   Latidos irregulares
   Insuficiencia cardiaca
5. ¿Ha padecido usted alguna vez las siguientes enfermedades?:
   Artritis reumatoide
   Enfermedades de riñón
   Enfermedades de hígado
   Diabetes
6. ¿Le falta el aire cuando está acostado?
7. ¿Recibe actualmente oxígeno como tratamiento?
8. ¿Tiene tos crónica que genera secreciones o líquido?
9. ¿Ha tenido problemas o enfermedades de los pulmones?
10. ¿Usted o alguno de sus parientes cercanos han tenido algún problema con la anestesia, salvo náuseas?
    En caso afirmativo, describir el problema
11. Si la persona es del sexo femenino, ¿es posible que se haya embarazado?
    Prueba del embarazo
    Señalar la fecha del último período menstrual

[a] Señalamiento de información al paciente, del *University of Michigan Health System.* Los pacientes con respuestas afirmativas a cualesquiera de las preguntas 2 a 9 deben ser sometidos a una evaluación clínica más detallada.
Fuente: con autorización de KK Tremper, P Benedict: Anesthesiology 92:1212, 2000.

CUADRO 8-3 ESTADO FUNCIONAL

Riesgo	
Mayor	• Dificultad con las actividades de la vida diaria del adulto • No puede caminar cuatro cuadras, subir dos tramos de escaleras ni alcanza el nivel de cuatro en MET
	• Inactivo pero sin limitaciones • Activo: hace trabajos vigorosos
Menor	• Realiza ejercicios vigorosos regularmente

Fuente: con autorización de KA Eagle et al.

bloqueo completo. Con base en la presencia de ninguno, uno, dos, tres o más de los elementos clínicos de predicción mencionados, se ha calculado que la posibilidad de que surja uno de los graves problemas cardiacos comentados es de 0.5, 1, 5 y 10%, respectivamente **(fig. 8-1)**. En el caso del RCRI 0 hay un riesgo de 0.4 a 0.5% de problemas cardiacos; RCRI 1 conlleva un riesgo de 0.9 a 1.3%; RCRI 2, de 4 a 6.6% y si el RCRI es de 3 o más, el riesgo de problemas cardiacos va de 9 a 11%. La utilidad clínica de dicho índice es la posibilidad de identificar pacientes con tres o más elementos de predicción, expuestos a un riesgo mayor (10% o más) de complicaciones cardiacas, que podrían beneficiarse de una estratificación más detallada de riesgos por métodos no invasores cardiacos o el comienzo del tratamiento médico preventivo desde el preoperatorio.

PRUEBAS CARDIACAS NO INVASORAS EN EL PREOPERATORIO PARA LA ESTRATIFICACIÓN DE RIESGOS

Son pocos los testimonios en favor de la aplicación general de métodos no invasores de tipo cardiaco en el preoperatorio, para toda persona a quien se practique una operación mayor. Más bien, es útil en clínica y tiene una relación de costo/eficacia, la estrategia selectiva basada en la categorización de riesgos clínicos. Existe un posible beneficio para identificar a sujetos asintomáticos pero de alto riesgo como los que tienen CAD de coronaria izquierda o el equivalente de la misma, o los que tienen ataque de tres vasos por CAD con deficiente función de ventrículo izquierdo, que pudieran beneficiarse de la revascularización coronaria (cap. 237). Sin embargo, las pruebas obtenidas no refuerzan los intentos intensivos para identificar a pacientes con riesgo intermedio pero sin síntomas aunque con arteriopatía coronaria avanzada, dado que la revascularización de tales vasos al parecer tiene pocas ventajas, en comparación con la terapia médica.

Si el recuento del RCRI es de tres puntos o más en sujetos con isquemia grave del miocardio en pruebas de esfuerzo, el médico tendrá que pensar, antes de una operación extracardiaca, en la revascularización coronaria. Las pruebas cardiacas no invasoras son muy adecuadas si se prevé que en el caso

CUADRO 8-4 REVISIÓN DE MARCADORES CLÍNICOS DEL ÍNDICE DE RIESGO CARDIOVASCULAR

Métodos quirúrgicos de alto riesgo
- Cirugía vascular
- Métodos intraperitoneales o intratorácicos mayores

Cardiopatía isquémica
- Antecedente de infarto del miocardio
- Angina actual, isquémica según consideraciones
- Necesidad de nitroglicerina sublingual
- Prueba de esfuerzo positiva
- Ondas Q patológicas en ECG
- Antecedente de PTCA, CABG, o ambas, con angina actual considerada como isquémica

Insuficiencia cardiaca congestiva
- Insuficiencia ventricular izquierda, según los datos de exploración física
- Antecedente de disnea paroxística nocturna
- Antecedente de edema pulmonar
- Tercer ruido (S3) de galope en la auscultación del corazón
- Estertores en ambos campos pulmonares en la auscultación
- Edema pulmonar en radiografías de tórax

Enfermedades cerebrovasculares
- Antecedente de ataque isquémico transitorio
- Antecedente de accidente cerebrovascular

Diabetes mellitus
- Tratamiento con insulina

Insuficiencia renal crónica
- Creatinina sérica >2 mg/100 ml

Nota: ECG, electrocardiograma; PTCA, angioplastia coronaria transluminal percutánea (*percutaneous transluminal coronary angioplasty*); CABG, cirugía de derivación coronaria con injerto.
Fuente: con autorización de TH Lee et al.

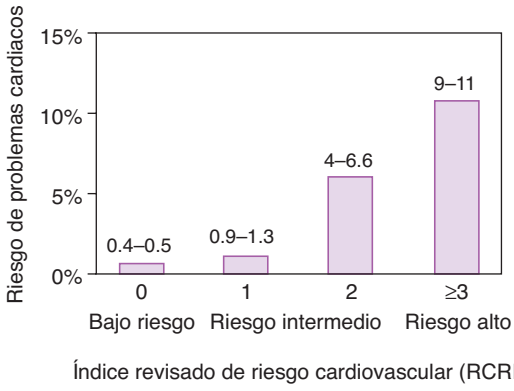

FIGURA 8-1. Estratificación de riesgos basada en *Revised Cardiac Risk Index*. Derivación y validación prospectiva de un índice simple para predecir el riesgo que en el corazón tiene la cirugía extracardiaca mayor. Los problemas cardiacos incluyen infarto del miocardio, edema pulmonar, fibrilación ventricular, asistolia cardiaca y bloqueo completo del corazón. (*Con autorización de TH Lee et al.*)

de una prueba fuertemente positiva el paciente se ajustará a las directrices para la práctica de angiografía y revascularización coronaria. Los métodos de estimulación farmacológica son más útiles que los ergométricos en individuos con limitaciones funcionales. La ecocardiografía con dobutamina o las pruebas de perfusión con radionúclidos y dipiridamol, adenosina o dobutamina (cap. 222) generan excelentes valores predictivos negativos (cercanos a 100%), pero los valores predictivos positivos son inadecuados (<20%) para identificar a sujetos en peligro de infarto del miocardio o muerte en el perioperatorio. Sobre tal base, el estudio negativo tranquiliza a médico y paciente, pero si es positivo, constituye un elemento relativamente insuficiente de predicción de que ocurra en el perioperatorio un problema cardiaco "de gran trascendencia". En la **figura 8-2** se señala una estrategia escalonada.

MODIFICACIÓN DE RIESGOS POR MEDIO DE ESTRATEGIAS PREVENTIVAS PARA DISMINUIR EL RIESGO CARDIACO

Revascularización coronaria en el perioperatorio. En la actualidad, las opciones posibles para disminuir los riesgos cardiovasculares en el perioperatorio comprenden revascularización de arterias coronarias, terapias médicas preventivas o ambas técnicas (cap. 237). La revascularización coronaria *profiláctica* con injerto de derivación en dicha arteria (*coronary artery bypass graf-*

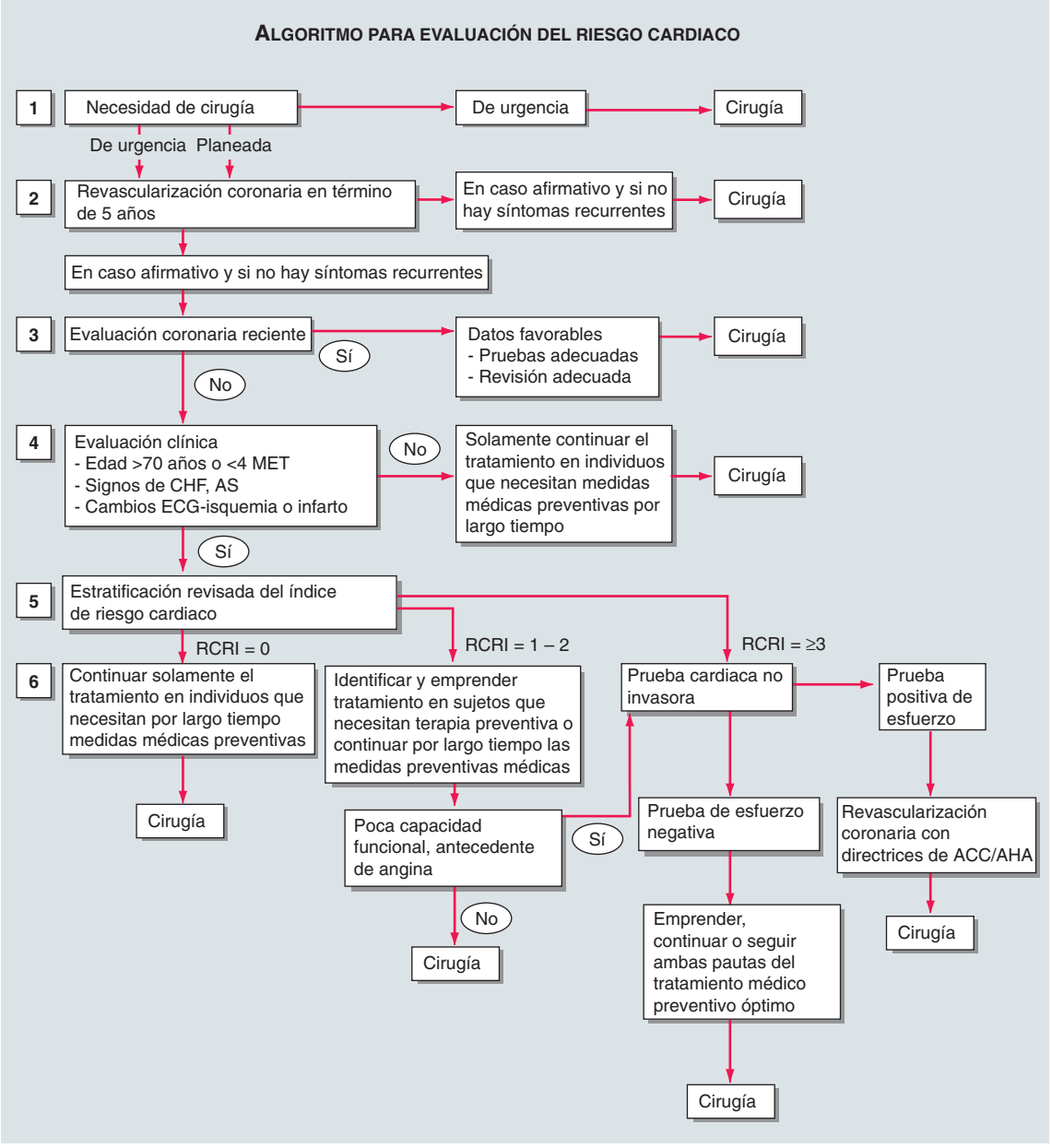

FIGURA 8-2. Algoritmo compuesto para evaluar y estratificar los riesgos cardiacos en sujetos a quienes se practicará una operación extracardiaca. Evaluación clínica escalonada: 1) cirugía de urgencia; 2) revascularización coronaria previa; 3) evaluación coronaria previa; 4) evaluación clínica; 5) índice revisado de riesgo cardiaco; 6) estrategias de modificación de riesgos. Terapia médica preventiva = bloqueadores beta y administración de estatínicos. RCRI, índice revisado de riesgo cardiovascular; CHF, insuficiencia cardiaca congestiva (*congestive heart failure*); AS, ateroesclerosis (*atherosclerosis*). (*Con autorización de KA Eagle et al y de TH Lee et al.*)

ting, CABG) o una intervención coronaria percutánea (*percutaneous coronary intervention,* PCI) no genera beneficio alguno en la supervivencia a corto o mediano plazo para sujetos sin CAD de coronaria izquierda o CAD de tres vasos, en presencia de función sistólica ventricular izquierda deficiente. La PCI se acompaña de un menor peligro técnico que CABG en el entorno perioperatorio, pero la colocación de una endoprótesis coronaria en un lapso breve antes de la cirugía extracardiaca puede agravar el peligro de hemorragia durante la operación, si se administran dobles antiplaquetarios como el ácido acetilsalicílico y el clopidogrel, o agrava el riesgo perioperatorio de infarto del miocardio y muerte de origen cardiaca por trombosis de la endoprótesis si prematuramente se interrumpe la terapia mencionada (cap. 240). Se recomienda, en la medida de lo posible, diferir cuatro a seis semanas la operación extracardiaca después de colocar una endoprótesis metálica "desnuda" en coronarias, y tres a seis meses después de una endoprótesis, para elución de fármacos. En caso de que en cuestión de días a cuatro semanas sea indispensable la cirugía extracardiaca después de PCI, al parecer una alternativa razonable sería la angioplastia con balón sencillo sin colocar la endoprótesis, debido a que en los pacientes de este tipo no se necesitan dos antiplaquetarios.

TERAPIAS MÉDICAS PREVENTIVAS EN EL PERIOPERATORIO. La estrategia en cuestión, que incluye antagonistas adrenérgicos beta, inhibidores de reductasa de hidroximetilglutaril-coenzima A (*hydroxymethylglutaryl-coenzyme A,* HMG-CoA) (estatínicos) y ácido acetilsalicílico, tiene la finalidad en el periodo perioperatorio, de aplacar la estimulación adrenérgica, la isquemia y la inflamación, exacerbados en tal lapso.

ANTAGONISTAS ADRENÉRGICOS BETA. Las pautas de actualización recientes del ACC/AHA, que plantean recomendaciones para administrar bloqueadores beta en el perioperatorio, incluyen los puntos siguientes: 1) *Es importante continuar el uso* de bloqueadores beta en sujetos de alto riesgo que los recibían y quienes serán sometidos a operaciones vasculares, y los fármacos *deben administrarse* a sujetos de alto riesgo, identificados por isquemia del miocardio o por la evaluación preoperatoria programada para la práctica de la cirugía vascular (indicaciones de clase I). 2) *Probablemente sea recomendable* el uso de los bloqueadores beta (indicación de clase IIa) en sujetos de alto riesgo definidos por múltiples elementos de predicción clínica, a quienes se practicarán técnicas de riesgo intermedio o alto. *Cabe pensar en su uso* (indicación clase IIb) para individuos de riesgo intermedio que serán sometidos a métodos de riesgo intermedio o grande o para sujetos de bajo riesgo a quienes se practicará cirugía vascular.

INHIBIDORES DE LA REDUCTASA DE HMG-COA (ESTATÍNICOS). Estudios prospectivos y retrospectivos aportan datos que apoyan el uso profiláctico de los estatínicos para disminuir en el perioperatorio las complicaciones cardiacas en sujetos con ateroesclerosis establecida. Habría que esperar los resultados de investigaciones en marcha para esclarecer de manera definitiva la utilidad futura de la profilaxis con estatínicos para disminuir el riesgo cardiaco perioperatorio, pero en la actualidad cabría utilizarlos en pacientes de riesgo intermedio o alto, con enfermedad cardiovascular ateroesclerótica a quienes se practicará cirugía extracardiaca mayor.

INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA (ACE). Las pruebas refuerzan la necesidad de interrumpir el uso de inhibidores de enzima convertidora de angiotensina (*angiotensin-converting enzyme,* ACE) y los bloqueadores de receptores de angiotensina 24 h antes de una operación extracardiaca, por sus efectos circulatorios adversos después de la inducción de la anestesia.

AGENTES ANTIPLAQUETARIOS INGERIBLES. Las recomendaciones basadas en la evidencia en cuanto al empleo de ácido acetilsalicílico, clopidogrel o ambos para disminuir en el perioperatorio el riesgo cardiovascular, no tienen certidumbre. Se ha observado un incremento sustancial en los casos de hemorragia perioperatoria y necesidad de transfusiones en personas que reciben los dos antiplaquetarios mencionados. La interrupción del uso de ambos durante cinco a siete días antes de una operación mayor para llevar al mínimo el riesgo de hemorragia y necesidad de transfusiones en el perioperatorio, debe compararse con la posibilidad de que se agrave el peligro de un síndrome coronario agudo y de trombosis subaguda en la derivación en sujetos a quienes se ha colocado recientemente dicho dispositivo en una coronaria. Si el clínico decide interrumpir el uso de los antiplaquetarios antes de la operación, habrá que reanudar tal medida tan pronto sea posible después de realizada.

BLOQUEADORES DE CANALES DE CALCIO. No hay pruebas que apoyen el uso de los bloqueadores de canales de calcio como estrategia profiláctica para disminuir el riesgo perioperatorio en la cirugía extracardiaca mayor.

CUADRO 8-5 FACTORES PREDISPONENTES DE RIESGO DE COMPLICACIONES PULMONARES

1. Infección de porción alta de vías respiratorias: tos, disnea
2. Tener más de 60 años de edad
3. COPD
4. Clase ≥2 de la *American Society of Anesthesiologists*
5. Funcionalmente dependiente
6. Insuficiencia cardiaca congestiva
7. Albúmina sérica <3.5 g/100 ml
8. FEV_1 <2 L
9. MVV <50% del valor calculado previamente
10. PEF <100 L o 50% del valor calculado previamente
11. P_{CO_2} ≥45 mmHg
12. P_{O_2} ≤50 mmHg

Nota: COPD, neumopatía obstructiva crónica; FEV_1, volumen espiratorio forzado en 1 s (*forced expiratory volume in 1 s*); MVV, ventilación voluntaria máxima (*maximum voluntary ventilation*); PEF, índice de flujo espiratorio máximo (*peak expiratory flow rate*); P_{CO_2}, presión parcial de dióxido de carbono; P_{O_2}, presión parcial de oxígeno.
Fuente: con autorización de GW Smetana et al y de DN Mohr et al: Postgrad Med 100:247, 1996.

EVALUACIÓN PULMONAR PREOPERATORIA

Es frecuente que surjan complicaciones pulmonares en el preoperatorio y causan morbilidad y mortalidad notables. Las directrices del *American College of Physicians* son las siguientes:

1) Se revisará a toda persona a quien se practicará una operación extracardiaca, en busca de factores de riesgo de complicaciones pulmonares **(cuadro 8-5)**.

2) Se considera que están expuestos a un mayor peligro de complicaciones pulmonares en el posoperatorio los pacientes que son sometidos a operaciones de urgencia o que duran más de 3 h; reparación de un aneurisma aórtico; cirugía vascular; operaciones mayores en abdomen, tórax, sistema nervioso, cabeza y cuello y el uso de anestesia general.

3) Todo sujeto con un mayor peligro de complicaciones pulmonares debe ser entrenado para que haga ejercicios de respiración profunda, espirometría por incentivo o ambas técnicas, y en él se utilizará selectivamente una sonda nasogástrica para combatir en el posoperatorio náusea, vómitos o distensión abdominal sintomática y así disminuir los peligros en tal fase **(cuadro 8-6)**.

4) La espirometría y las radiografías de tórax como métodos sistemáticos en el preoperatorio son menos útiles para anticipar la posibilidad de riesgos de complicaciones pulmonares después de la operación, pero pudieran convenir en individuos con neumopatía obstructiva crónica (*chronic obstructive pulmonary disease,* COPD) o asma.

5) No conviene, en un intento de disminuir riesgos pulmonares en el posoperatorio, practicar cateterismo de arteria pulmonar, ni usar nutrición parenteral o enteral total.

Otras estrategias de modificación de riesgos pulmonares en el preoperatorio.

Es importante emprender las estrategias comentadas para disminuir las complicaciones pulmonares en el posoperatorio, en particular en sujetos de alto

CUADRO 8-6 MODIFICACIÓN DEL RIESGO PARA AMINORAR LAS COMPLICACIONES PULMONARES EN EL PERIOPERATORIO

Perioperatorio
- Interrupción del tabaquismo
- Entrenamiento en la respiración apropiada (espirometría por incentivo)
- Administración de broncodilatadores por inhalación
- Control de infección y secreciones, cuando así convenga
- Disminución de peso cuando sea apropiado

Durante la operación
- Duración limitada de la anestesia
- Escoger bloqueadores neuromusculares de acción más breve cuando así convenga
- Evitar la broncoaspiración
- Conservar broncodilatación óptima

Después de la operación
- Continuación de medidas del preoperatorio con atención particular a
  - maniobras para la capacidad inspiratoria
  - movilización de secreciones
  - ambulación temprana
  - alentar a toser
  - empleo selectivo de sonda nasogástrica
  - analgesia adecuada sin narcóticos en cantidades excesivas

Fuente: con autorización de VA Lawrence et al y de WF Dunn, PD Scanlon, Mayo Clin Proc 68:371, 1993.

riesgo. El individuo que en el preoperatorio muestra tos o disnea debe ser valorado para identificar la causa de tales síntomas. Se orientará a los fumadores para que dejen el tabaco cuando menos ocho semanas antes de una operación planeada. Los individuos con asma o COPD pueden recibir corticoesteroides y broncodilatadores en el preoperatorio y el posoperatorio, para llevar a nivel óptimo la función pulmonar. En el preoperatorio habrá que tratar toda infección pulmonar por bacterias.

DIABETES MELLITUS

(Véase también cap. 338.) Muchos sujetos con diabetes mellitus tienen CAD sintomática o asintomática notable y a veces isquemia asintomática del miocardio por disfunción del sistema autónomo. Las pruebas refuerzan la necesidad de un control intensivo de la glucemia en el perioperatorio, hasta alcanzar niveles casi normales de glucosa (90 a 110 mg/100 ml), en comparación con el control glucémico moderado (120 a 200 mg/100 ml) con insulina en goteo endovenoso. Habría que comparar dicha práctica, con el peligro de complicaciones por hipoglucemia. En la mañana de la operación no se utilizarán agonistas hipoglucemiantes orales. La hiperglucemia perioperatoria debe combatirse con el goteo intravenoso de insulina de acción corta o la administrada en plano subcutáneo con una "escala móvil". Los individuos controlados con la sola dieta pueden ser operados, pero sólo con una vigilancia posoperatoria minuciosa.

PROFILAXIA DE ENDOCARDITIS INFECCIOSA

(Véase también cap. 118.) El operador debe administrar antibióticos con fin profiláctico, desde el perioperatorio, a todo individuo con cardiopatía congénita o valvular, válvulas protésicas, prolapso de válvula mitral u otras anormalidades cardiacas, con arreglo a las directrices de la práctica del *American College of Cardiology/American Heart Association* (ACC/AHA).

PROFILAXIA DE LA TROMBOEMBOLIA VENOSA

(Véase también el cap. 256.) La profilaxia perioperatoria de la tromboembolia venosa debe cumplir con las directrices establecidas, por el *American College of Chest Physicians*. No conviene usar ácido acetilsalicílico como agente único para la tromboprofilaxis. Otra estrategia incluye el uso de dosis pequeñas de heparina no fraccionada (≤5 000 U por vía subcutánea dos veces al día); heparina de bajo peso molecular (como 30 mg de enoxaparina, dos veces al día o 40 mg una vez al día) o un pentasacárido (fondaparinux, 2.5 mg una vez al día) a pacientes con riesgo moderado, y heparina no fraccionada (5 000 U por vía subcutánea tres veces al día) a sujetos de alto riesgo. Complementos útiles de los anticoagulantes son las medias de compresión graduada y los dispositivos de compresión neumática.

LECTURAS ADICIONALES

Eagle KA et al: ACC/AHA guideline update for perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery—executive summary: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1996 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery). J Am Coll Cardiol 39:542, 2002

Fleisher LA et al: ACC/AHA 2006 guideline update for perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery: Focused update on perioperative beta-blocker therapy. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to update the 2002 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery). J Am Coll Cardiol 47:2343, 2006

Geerts WH et al: Prevention of venous thromboembolism: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 126(Suppl 3):338S, 2004

Lawrence VA et al: Strategies to reduce postoperative pulmonary complications after noncardiothoracic surgery: Systematic review for the American College of Physicians. Ann Intern Med 144:596, 2006

Lee TH et al: Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. Circulation 100:1043, 1999

Lindenauer PK et al: Perioperative beta-blocker therapy and mortality after major noncardiac surgery. N Engl J Med 353:349, 2005

McFalls EO et al: Coronary-artery revascularization before elective major vascular surgery. N Engl J Med 351:2795, 2004

Qaseem A et al: Risk assessment for and strategies to reduce perioperative pulmonary complications for patients undergoing noncardiothoracic surgery: A guideline from the American College of Physicians. Ann Intern Med 144:575, 2006

Smetana GW et al: Preoperative pulmonary risk stratification for noncardiothoracic surgery: Systematic review for the American College of Physicians. Ann Intern Med 144:581, 2006

9 Medicina geriátrica

Lisa B. Caruso, Rebecca A. Silliman

ENVEJECIMIENTO

El *envejecimiento* es la disminución progresiva e ineludible en la reserva funcional, en primer término, y después, de la función de todos los órganos, con el transcurso del tiempo. Es una situación heterogénea; varía ampliamente con la persona y con el órgano en el mismo sujeto. No constituye una enfermedad, pero en ella aumenta la posibilidad de que surjan diversos males, a menudo impresionantemente conforme envejece la persona. La composición bioquímica de los tejidos cambia con el envejecimiento; disminuye la capacidad fisiológica y también la capacidad de conservar la homeostasia como mecanismo de adaptación a elementos de estrés, y con la senectud se agrava la vulnerabilidad a que surjan cuadros patológicos. Después de la madurez la tasa de mortalidad aumenta exponencialmente con la edad.

ASPECTOS DEMOGRÁFICOS DEL ENVEJECIMIENTO

A nivel mundial todas las poblaciones son cada vez más viejas. Los progresos en los factores ambientales (como agua limpia y mejores medidas sanitarias) y conductuales (nutrición y menor exposición a riesgos) y el tratamiento y la prevención de enfermedades infecciosas, han sido los factores que explican en gran medida la ampliación de la esperanza de vida (en los últimos 30 años) desde 1900. En Estados Unidos para el año 2030 una de cada cinco personas tendrá más de 65 años. La distribución geográfica de las personas viejas no es uniforme. La mitad de los ancianos estadounidenses se concentra en nueve estados, encabezados por California, Florida, Nueva York y Texas.

ASPECTOS GLOBALES DEL ENVEJECIMIENTO

Se calcula que entre 2000 y 2030 el número de adultos mayores a nivel mundial pasará de 420 a 974 millones. En la actualidad, 59% de ese segmento poblacional vive en países en desarrollo de África, Asia, América Latina, el Caribe y Oceanía. Los países en desarrollo tienen el número mayor y absoluto de adultos mayores y en ellos se localiza el máximo incremento porcentual.

Solamente 13% de personas de 80 años y mayores viven en Estados Unidos; más de 40% de ese mismo segmento poblacional viven en Asia. Dentro de las cifras mencionadas se entremezclan factores que tienen importancia máxima. Las mujeres viven más que los varones y sólo 15% de quienes rebasan los 100 años de vida son del sexo masculino. Los varones se casan de nuevo con mayor frecuencia que las mujeres, y en consecuencia las ancianas no tienen pareja y viven solas. Existe una mayor posibilidad de que las mujeres no tengan recursos pecuniarios adecuados; respecto a los varones, también ellas quedan en situación de discapacidad una fracción mayor de los años que les restan. En Estados Unidos los índices de discapacidad disminuyeron en los decenios de 1980 y 1990, pero tal tendencia pudiera revertirse por la "epidemia" de obesidad e inactividad física. Otro aspecto de preocupación en países que tienen ya elevadas proporciones de adultos mayores (como Japón, Suecia, Grecia e Italia en los que 17 a 18% de su población la componen ciudadanos mayores de 65 años), es la razón (proporción) del grupo de tal edad con el de 15 a 64 años, es decir la razón "de dependencia". Tal razón varía de 22% en Europa a 6% en África, pero para el año 2050 se espera que aumente a más de 50% en Europa, y para esa misma fecha otras zonas del mundo rebasarán el 25%, excepto África.

ESPERANZA DE VIDA

No es raro que a los ancianos no se les brinden tratamientos que prolonguen la existencia, porque se "subestima" su esperanza de vida. La **figura 9-1** representa la esperanza promedio en función de la edad, junto con cifras para los cuartiles más altos y más bajos de la población. En la actualidad las mujeres de raza blanca tienen la mayor esperanza. Las mujeres de raza negra y varones blancos tienen esperanza de vida casi idéntica y la más corta la tienen los varones de raza negra. A los 85 años prácticamente desaparecen las diferencias raciales en este parámetro. Se espera que la persona promedio de 75 años llegue a los 86 y

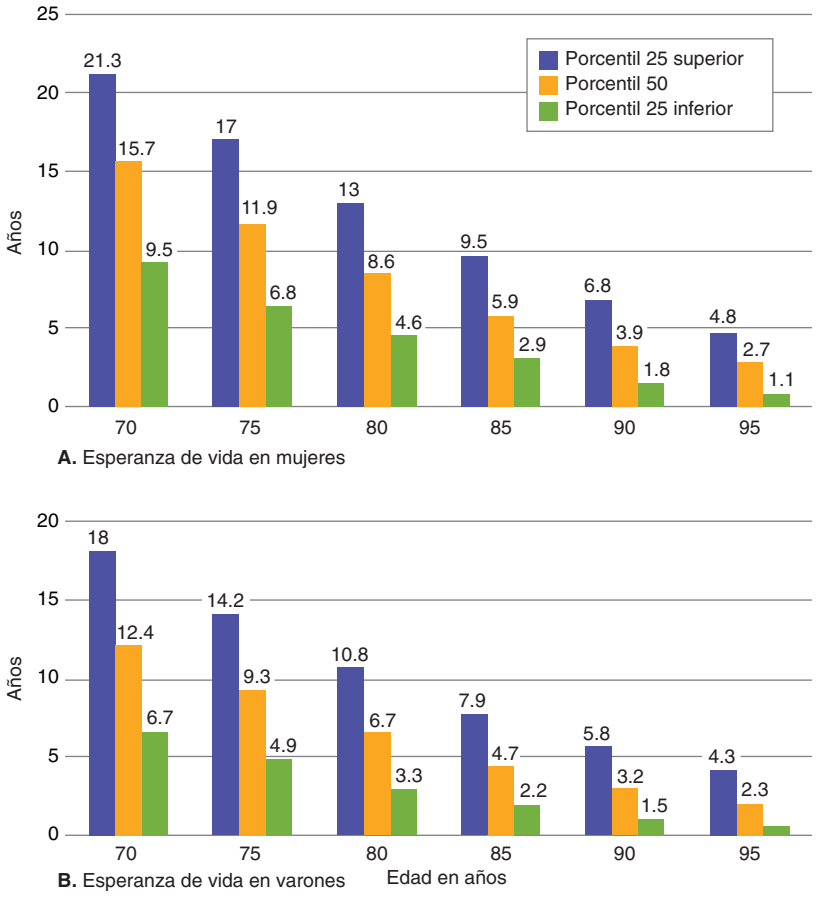

FIGURA 9-1. Cuartiles superior, medio e inferior de esperanza de vida para mujeres y varones en edades escogidas. (*Con autorización de LC Walter, KE Covinsky, JAMA 285:2751, 2001.*)

el que tiene 85 años en promedio, a los 91 años. Además, cuando se explora el asunto, la edad no constituye un factor determinante de la eficacia de alguna intervención particular. Por todo lo comentado, el solo elemento de la edad no debe utilizarse para negar al anciano la posibilidad de intervenciones que prolonguen su existencia.

ASPECTOS BIOLÓGICOS DEL ENVEJECIMIENTO

Al envejecer la persona se vuelve cada vez más diferente de los demás. En lo que se refiere a cualquier variable que se mida, con la edad aumenta la variación en la distribución de valores y cifras en la población. El valor medio tiende a ascender y descender, pero el incremento propio del envejecimiento en el rango de valores es un testimonio notable de las manifestaciones heterogéneas del proceso de envejecimiento. Además, los mecanismos homeostáticos reaccionan con mayor lentitud a los agentes estresantes y se necesita más tiempo para recuperar la función normal conforme envejece la persona. También con la senectud disminuye la capacidad de conservar una función estable, ante cambios en el ambiente, situación llamada *alostasia*.

Uno de los problemas que surge con el envejecimiento es nosológico: ¿En qué momento cabría considerar un cambio particular como una alteración "normal" propia del envejecimiento y cuándo se transforma en enfermedad? No han cesado de surgir ideas en cuanto a los límites de lo normal en relación con un grupo particular de edad. Alguna vez se consideró que el anciano de 75 años con presión arterial de 170/90 mmHg tenía un incremento de la presión sistólica propia del envejecimiento y que no necesitaba intervención alguna. En la actualidad sabemos que tal cifra refleja la mayor rigidez de los vasos y constituye uno de los factores más importantes de riesgo de complicaciones y muerte de origen cardiovascular. Se ha demostrado en forma semejante, por la vigilancia de personas con glucemia en ayunas de 6.1 a 6.7 mmol/L (110 a 120 mg/100 ml), que están expuestas a un mayor peligro de sufrir complicaciones de la diabetes. Sobre tal base, en la actualidad se define cualquier dismetabolismo de la glucosa como el nivel de tal carbohidrato en ayunas >6.1 mmol/L (>110 mg/100 ml). Por todo lo comentado se han modificado las indicaciones respecto a intervenciones para cambiar la evolución natural, y seguirán cambiando conforme se tengan más datos respecto al envejecimiento.

No se ha dilucidado si los cambios propios de la senectud que originan el fenotipo del anciano tienen como origen común procesos globales que alteran las funciones de células u órganos, o son contribuciones heterogéneas de diferentes órganos o sistemas o en distintos individuos. Los estudios del envejecimiento (*gerontología*) se orientan a conocer las bases celulares y moleculares de los cambios propios de la edad y tienen dos objetivos terapéuticos finales: conservar la función todo el tiempo posible y extender la duración de la vida. Las dos metas posiblemente no estén vinculadas.

El hecho de no contar con sistemas de modelos para estudiar el envejecimiento ha entorpecido el progreso. Durante muchos años, los investigadores estudiaron réplicas de la senectud de células normales en cultivo. Se preguntaban por qué las células normales tienen un potencial finito de réplica *in vitro* y por qué las células de personas más viejas presentan menos divisiones que las de sujetos más jóvenes. Innumerables especialistas han pensado que los datos provenientes de dichos estudios quizá aporten información sobre el proceso de envejecimiento. Sin embargo, el vínculo entre la ausencia de división celular en un medio sintético de cultivo y el fenotipo de envejecimiento de todo el organismo, es apenas sostenible en el mejor de los casos. Los tejidos corporales con la máxima capacidad de duplicación deben "identificar" a los órganos más susceptibles de mostrar la deficiente réplica propia del envejecimiento. En los seres humanos los órganos en cuestión son el revestimiento del intestino delgado y el sistema hemopoyético. En caso de no haber enfermedad, ningún problema propio del envejecimiento es causado por la incapacidad que tienen las células de multiplicarse. Los ancianos no pierden superficie de absorción del intestino delgado ni dejan de producir células hemáticas. Se necesitan mejores modelos *in vitro* de la senectud.

Los estudios experimentales sobre envejecimiento dependen netamente de la manipulación de la duración de la vida en organismos intactos como los gusanos, las moscas y los roedores. Los estudios han aportado conocimientos notables. La alteración de los genes que intervienen en la reparación del DNA suele originar envejecimiento prematuro; la de los genes que intervienen en las señales de insulina por lo regular permite prolongar la vida. En los gusanos, la prolongación de la vida se puede lograr al modificar la expresión génica en un solo tejido que son las neuronas. La restricción calórica (como mínimo 30% menor en una dieta "discrecional") aumenta la duración promedio y máxima de la vida en muy diversas especies. En algunas de ellas, las intervenciones que se relacionan con la prolongación de la vida activan la expresión de uno o más de una familia de genes llamado *sirtuinas* que silencian la expresión de otros genes. Sin embargo, las observaciones mencionadas y otras importantes no han permitido integrar un cuadro global del origen molecular del envejecimiento. Algunas ideas se resumen el cuadro 9-1.

A veces se obtienen nuevos conocimientos de estudios que intentan dilucidar síndromes clínicos que originan un fenotipo de envejecimiento pre-

CUADRO 9-1 ALGUNAS TEORÍAS SOBRE LA SENECTUD

Hipótesis	Forma en que actúa
Genética	El envejecimiento es un programa genético activado después de la vida reproductiva, una vez terminada la misión evolutiva de la persona
Estrés oxidativo	La acumulación de daños oxidativos de DNA, proteínas y lípidos interfiere con la función normal y hace que disminuyan las respuestas al estrés
Disfunción de mitocondrias	Una deleción común en DNA de mitocondria con la edad deteriora la función y altera los procesos metabólicos celulares y la capacidad de adaptación a cambios ambientales
Cambios hormonales	La disminución y pérdida del ritmo circadiano en la secreción de algunas hormonas origina un estado de deficiencia funcional en ellas
Acortamiento del telómero	El envejecimiento se vincula con una disminución en la capacidad de duplicación y réplica de células
Deficiencia de las defensas del hospedador	El deterioro del sistema inmunitario y su menor capacidad de reaccionar a agentes infecciosos y la hiperactividad de la inmunidad natural originan vulnerabilidad a presiones ambientales
Acumulación de células envejecidas	La renovación de tejido se torna disfuncional al perderse la capacidad de renovación

maturo, las llamadas progerias segmentarias; son cuadros hereditarios raros que remedan de modo imperfecto el envejecimiento normal; comprenden los síndromes de Werner, Bloom, Cockayne y Rothmund-Thomson y la progeria de Hutchinson-Gilford. La última entidad mencionada incluye la mutación en la lámina A, componente del recubrimiento nuclear. Los síntomas comienzan desde la niñez temprana y la mediana de supervivencia es de sólo unos 13 años. Los demás síndromes de progeria estudiados incluyen mutaciones en las helicasas de DNA que intervienen en la reparación y recombinación de dicho ácido. Los síndromes tienen componentes como aceleración del envejecimiento y conllevan un mayor peligro de cánceres. El síndrome de Werner muestra ateroesclerosis acelerada como signo más notable. No se sabe si las alteraciones en cuestión aportarán datos sobre el envejecimiento normal. Sin embargo, sugieren que la conservación de la integridad del genoma es una función vulnerable que, si se realiza a nivel subóptimo, puede culminar en envejecimiento prematuro.

Genética y longevidad excepcionales. De la misma forma que los estudios de genética han aportado datos sobre el envejecimiento prematuro, algunos estudios de familias han permitido identificar signos de retraso del envejecimiento. Estudios en gemelos sugieren que alrededor de 30% de la variación de la longevidad se puede atribuir a factores genéticos, y el resto a elementos ambientales y conductuales. La vida larga se manifiesta en algunas familias y los estudios de sujetos centenarios y sus descendientes pueden definir algunos fenotipos particularmente adaptativos. Por ejemplo, hay una menor posibilidad de que los centenarios porten el alelo de apolipoproteína E ε4 que se vincula con un mayor riesgo de cardiopatías y de enfermedad de Alzheimer. Los judíos asquenazíes centenarios y su descendencia, según estudios, tienen el mayor tamaño de las lipoproteínas de alta densidad (*high-density lipoprotein,* HDL) y de menor densidad (*low-density lipoprotein,* LDL); muestran una menor prevalencia de hipertensión, enfermedades cardiovasculares y síndromes metabólicos y una mayor posibilidad de poseer la variante ateroprotectora del gen de proteína de transferencia del éster de colesterilo. Conforme prosigan los estudios de poblaciones genéticamente más homogéneas como las de Islandia y Cerdeña, se podrán obtener más contribuciones genéticas del envejecimiento sano.

Debilidad, discapacidad y enfermedades coexistentes. La debilidad ("endeblez") es un síndrome clínico que incluye tres o más de los elementos siguientes: pérdida involuntaria de 4.5 kg o más en los 12 meses anteriores (que traducen deficiencia en la nutrición, mayor catabolia y sarcopenia); sensación de agotamiento (poca resistencia); poca potencia en la prensión (debilidad), lentificación de la marcha y escasa actividad física. La "endeblez" se sobreañade a la discapacidad y enfermedades coexistentes, pero no equivale a ellas. Se acompaña de un mayor peligro de caídas, discapacidad y muerte. No se sabe si es un síndrome clínico aislado o múltiples síndromes y es de origen central o tiene causas múltiples. Los sujetos endebles comparten muchas características físicas y bioquímicas, y están en marcha estudios para evaluar si el síndrome o parte del mismo pueden mejorar con algunas intervenciones.

ENFERMEDADES CRÓNICAS Y SUS CONSECUENCIAS

Con el envejecimiento aumentan la incidencia, la prevalencia y la intensidad del ataque de las enfermedades crónicas, y este último factor también se acompaña de un mayor peligro de discapacidad y una menor posibilidad de recuperarse de ella una vez que surge.

Perspectiva global. En 2005 las enfermedades crónicas causaban 20 millones de fallecimientos a nivel mundial en personas de 70 años y mayores. Los principales elementos patológicos contribuyentes fueron enfermedades cardiovasculares (30%), cáncer (13%), neumopatías crónicas (7%) y diabetes mellitus (2%). Las enfermedades, facilitadas en gran medida por el tabaquismo y la obesidad, no se concentran en países desarrollados; más bien constituyen un problema de gran magnitud y más frecuente en países en desarrollo con escasos ingresos, que no tienen los recursos para evitar y combatir enfermedades crónicas y sus consecuencias.

Consideraciones generales. La hipertensión y la diabetes mellitus son dos problemas crónicos frecuentes cuya prevalencia aumenta con el envejecimiento. En Estados Unidos, la *National Health and Nutrition Examination Survey* calcula que la hipertensión tiene una prevalencia de 60 a 84% y la de la diabetes mellitus, entre 18 y 21% en adultos mayores de 65 años. La prevalencia de las dos enfermedades, según cálculos, aumentará sustancialmente según indican los aspectos demográficos del envejecimiento y la obesidad. Además, van en aumento los índices de hipertensión incontrolable en ancianos. La hipertensión y la diabetes aceleran el deterioro funcional de tal segmento de población; la primera acelera el deterioro cognitivo y la segunda el de tipo físico. La diabetes también se acompaña de un mayor riesgo y gravedad de incontinencia urinaria (*urinary incontinence,* UI) y de caídas en ancianas. Además, la diabetes y el accidente cerebrovascular casi siempre se acompañan de una menor capacidad de recuperación funcional en los ancianos.

Con el envejecimiento también aumenta la incidencia de muchos cánceres y la mortalidad por algunas neoplasias específicas. La incidencia de cáncer ajustada a edades es 10 veces mayor en la población que tiene más de 65 años, en comparación con quienes tienen menos de esa cifra, y la mortalidad del cáncer ajustada a edades es 15 veces mayor. Como consecuencia, se espera que la incidencia de cáncer aumente de modo desproporcionado en relación con el crecimiento poblacional global, tendencia que se observa en todo el mundo. Además, la mayoría de quienes sobreviven al cáncer (más de 60%) tienen más de 65 años.

En el año 2000, las principales causas de fallecimiento en estadounidenses ancianos fueron cardiopatías (33%), cáncer (22%) y enfermedades cardiovasculares (8%). Ha persistido la disminución en el índice de muertes por cardiopatía; en el año 2006 el cáncer fue la causa principal de fallecimiento en personas menores de 85 años. Tratar enfermedades crónicas en los adultos mayores es una tarea particularmente difícil. Como ejemplo, se ha definido que la hipertensión y la diabetes son factores de riesgo de que surjan enfermedades microvasculares y macrovasculares. Los estudios clínicos aleatorizados han demostrado eficacia terapéutica y se han definido las directrices para el tratamiento. A pesar de ello, un cúmulo importante de pruebas indica que ambos problemas son tratados de manera inadecuada, particularmente en adultos mayores que tienen otras enfermedades. Parte del problema depende del hecho de que muchos estudios clínicos omiten a sujetos con enfermedades coexistentes, de tal forma que es difícil extrapolar sus resultados a ancianos con las enfermedades coexistentes que también reciben otros fármacos. Los riegos de interacciones intermedicamentosas o de alimentos y fármacos se agravan en función del número de medicamentos utilizados y la edad del sujeto. Además, en la calidad de vida el médico debe tomar en consideración la trascendencia de la enfermedad y su tratamiento. En tal situación, el estado funcional corriente y la rapidez del deterioro previo constituyen factores útiles para estimar el nivel de funcionamiento que puede recuperar el paciente. En forma concertada con las preferencias y metas vitales del paciente, dicha información es útil para que médicos y enfermos tomen decisiones óptimas a nivel individual.

Un intento para obtener buena calidad de la "red" asistencial (médico-científica) para ancianos mayores atendidos en el entorno ambulatorio ha sido el proyecto llamado *Assessing Care of Vulnerable Elders* (ACOVE). El proyecto en cuestión y sus indicadores cubren 22 "temas" como enfermedades, síndromes, deficiencias y situaciones clínicas que son prevalentes y tienen notable influencia en la calidad de vida; se le diseñó para uniformar la atención de personas mayores de 65 años con un grave riesgo de muerte o deterioro funcional en un lapso de dos años, y se basa en edad, salud ("autocuantificada"), y autonotificación de la capacidad física y de las limitaciones funcionales. Dicho medio de evaluación tiene inconvenientes. Los indicadores por lo común se centran en la atención de una enfermedad o trastorno una sola vez y es demasiado grande el número total de indicadores (236). Sin embargo, al parecer la mejor calidad de atención se vincula con prolongación de la supervivencia. Se necesitan mejores estrategias orientadas al conjunto de intervenciones para quienes obtendrán beneficios.

ESTUDIO DEL PACIENTE: Paciente geriátrico

EVALUACIÓN FUNCIONAL. El anciano puede tener múltiples enfermedades crónicas, pero su estado funcional es el mejor indicador del pronóstico y su longevidad. Dicho estado se define como la adecuación y suficiencia con que la persona puede ocuparse de sus necesidades diarias. Los cambios de función pueden denotar alguna enfermedad médica, evolución de deficiencias cognitivas, cambios en el apoyo social, depresión, abuso de estimulantes o una combinación de los factores anteriores. Es importante no aceptar tales cambios como "simplemente parte del envejecimiento". Para identificar y modificar los cambios, es esencial corroborar por escrito el estado funcional inicial del sujeto.

En el **cuadro 9-2** se incluyen algunas estrategias breves de "cribado" para evaluar en forma general el estado funcional.

La primera oportunidad de evaluar el estado funcional de un anciano surge en el momento en el que se le saluda y que camina los metros que

CUADRO 9-2 INSTRUMENTOS BREVES DE EVALUACIÓN SUGERIDOS EN ANCIANOS

Dominio	Instrumento	Sensibilidad	Especificidad	Tiempo (min)	Cifra límite	Comentarios
Esfera intelectual						
Demencia senil	MMSE	79-100%[a]	46-100%	49	<24[b]	Técnica muy estudiada y aceptada
	Prueba de tiempo y cambios cronometrados	94-100%	37-46%	<2	<3 s para el tiempo y <10 s para el cambio	Sensible y rápida
Delirio	CAM	94-100%	90-95%	<5		Sensible y fácil de aplicar
Trastornos de la afectividad	5 preguntas GDS	97%	85%	1	2	Detección rápida
Deficiencias visuales	Cartelón de Snellen	"Norma áurea"	"Norma áurea"	2	Imposibilidad de leer la línea a 20/40	Uso universal
Deficiencias auditivas	Voz susurrada	80-90%	70-89%	0.5	50% correcta	No se necesita equipo especial
	Audiometría de tonos puros	94-100%	70-94%	<5	Incapacidad de escuchar >2 sonidos de 440 db (0.5, 1, 2 y 3 kHz)	La puede practicar personal preparado de consultorio
Salud odontológica	DENTAL[c]	82%	90%	<2 (estimado)	Puntuación >2	
Estado nutricional	Pérdida ponderal >4.5 kg en los 6 meses anteriores o pesar <45 kg	65-70%	87-88%		Sí a uno u otras	
Marcha y equilibrio	"Tiempo de levantarse y caminar"	88%	94%	<1	>20 s	No necesita equipo especial

[a] Algunos estudios han detectado sensibilidades mayores, pero muchos de los hechos en sujetos con demencia senil pertenecen a este rango.
[b] El límite de corte depende del número de variables, que incluyen edad, nivel educativo y extracción racial o étnica.
[c] KA Atchinson, TA Dolan. Development of the geriatric oral health assessment index. J Dent Educ 11:680, 1990.

Nota: MMSE, *Mini-Mental Status Examination;* CAM, método de evaluación de confusión (*confusion assessment method*); GDS, escala de depresión en ancianos (*geriatric depression scale*).
Fuente: con autorización de CK Cassel et al. *Geriatric Medicine: An Evidence-Based Approach,* 4th ed. New York, Springer-Verlag, 2003.

separan la sala de espera del cuarto de exploración. ¿De qué manera capta el saludo? ¿Necesita ayuda para levantarse de una silla? ¿Utiliza algún dispositivo de auxilio como un bastón o una andadera? ¿Con qué velocidad marcha? ¿Qué estabilidad tiene su marcha? ¿Se fatiga después de caminar un tramo corto? Las observaciones anteriores aportan datos importantes en la forma en que una enfermedad crónica afecta la vida de un adulto mayor.

Los elementos que más se usan para evaluar el estado funcional incluyen las actividades básicas de la vida diaria (*activities of daily living,* ADL), que comprenden aquellas que son esenciales para la independencia física, y otras que son medios (instrumentos) (*instrumental activities of daily living,* IADL) necesarios para la independencia en la comunidad. Las ADL incluyen vestirse, bañarse, alimentarse, limpieza de ano y uretra, traslado y marcha (ambulación). Los IADL incluyen administrar dinero, uso y aplicación de fármacos, empleo de transportes y del teléfono, compras, tareas domésticas y preparación de alimentos. Es importante que el médico junto con el paciente revise todas las actividades mencionadas desde el encuentro inicial y a intervalos periódicos. Sin embargo, las deficiencias cognitivas y los factores psicosociales pueden anular el autoseñalamiento por parte del paciente, y a veces se necesita la participación de terceros (parientes) para una evaluación precisa. Una vez identificados los déficit funcionales, es factible recurrir a servicios propios de la comunidad (formales) o apoyos familiares (informales) para que el anciano siga viviendo en un entorno con las mínimas restricciones posibles.

Otras dimensiones de la evaluación funcional de un anciano comprenden la marcha y el equilibrio, la cognición, la visión y la audición, la salud dental y nutricional y la capacidad de conducción de vehículos. Un índice clínico válido del equilibrio en adultos mayores es la prueba cronometrada de levantarse y caminar. Se observa a la persona y se mide el tiempo necesario para que se levante de una silla, camine 3 m, gire y vuelva a sentarse en ella. El anciano sano debe completar la prueba en menos de 10 s. La dificultad para realizarla se acompaña de un mayor peligro de caídas y justifica una más detenida evaluación de la movilidad.

Los elementos de cribado que permiten evaluar la cognición de un adulto mayor son útiles para identificar la demencia y el delirio, dos síndromes frecuentes en ancianos, y ambos tienen un efecto importante en el estado funcional de la población senil. Además, el interrogatorio quizá no genere datos exactos y orientadores si no se identifican las deficiencias cognitivas antes de la evaluación médica. El método más utilizado para evaluar la función intelectual es el del *Mini-Mental State Examination* (MMSE) (cap. 26). En vez de él cabe recurrir al instrumento *Mini-Cog* de evaluación y quizá sea mejor para evaluar poblaciones de diversas culturas. El *Mini-Cog* comprende la repetición de tres palabras no relacionadas, seguida del dibujo de la carátula de un reloj (*clock-drawing test,* CDT) que señale una hora específica. Las horas escogidas son 11:10 u 8:20. Hecho lo anterior se pide a la persona que recuerde las tres palabras. Se le concede un punto por cada palabra recordada después de CDT y dos puntos para un "reloj normal". La puntuación de 0-2 constituye una prueba de cribado positivo que denota demencia senil.

El delirio puede originar pérdida de la independencia, hospitalizaciones duraderas y mayores costos asistenciales, y constituir un peligro para la vida. El personal asistencial a menudo no lo diagnostica ni lo identifica como manifestación de otras enfermedades médicas. El *Confusion Assessment Method* (CAM) es muy sensible y específico para identificar el problema. Se hace el diagnóstico cuando el estado confusional es: 1) de comienzo agudo con una evolución fluctuante, 2) se acompaña de falta de atención, 3) se manifiesta por desorganización de las ideas o 4) se altera el nivel de conciencia. Los métodos sencillos para evaluar la atención incluyen pedir a la persona que repita una serie de números o señale los meses del año en sentido retrógrado.

Los especialistas son los encargados de realizar las evaluaciones de la visión y la audición completas, pero es importante que cualquier persona que atiende a un adulto mayor pueda identificar déficit en tales funciones, porque es frecuente que surjan en los ancianos; pueden culminar en la pérdida de la independencia, y a menudo son consecuencia de cuadros tratables. En el consultorio las técnicas más usadas son las básicas para evaluar la agudeza visual como la de la tarjeta Jaeger sostenida manualmente para evaluar la visión cercana y el cartelón de Snellen fijado en la pared. La deficiencia visual se define como la imposibilidad de leer la línea 20/40 o peor. La propia agudeza visual no se ha vinculado con un mayor peligro de caídas, en muchos estudios; sin embargo, contribuyen a la estabilidad postural y la identificación de objetos, factores como la visión binocular, la percepción de profundidad y la sensibilidad a contrastes. Las deficiencias auditivas pueden hacer que disminuya la función física, y surjan depresión y aislamiento social. Como métodos de cribado suelen utilizarse la técnica de "susurro" y la evaluación con un audioscopio manual. Para realizar la primera el explorador cubre el oído contrario del paciente en el estudio, espira completamente y después susurra alguna pregunta de contestación fácil a una distancia de 60 cm desde el oído que se evalúa. Se ha demostrado que la colocación de una prótesis auditiva amplificadora para combatir la hipoacusia mejora la calidad de la vida. Sería conveniente que los pacientes que muestran deficiencias de la vista o el oído sean atendidos por un oftalmólogo y un audiólogo que se encargarán de una evaluación completa. Las deficiencias de la audición y la visión en combinación se acompañan de disminución del estado funcional, en comparación con cualquiera de las dos por separado.

La malnutrición se observa a veces en los adultos mayores y conlleva incremento de la mortalidad, la morbilidad y el internamiento en instituciones de asilo. En adultos que viven en la comunidad cabe utilizar las definiciones siguientes de malnutrición: 1) pérdida ponderal involuntaria

(4.5 kg o más en los últimos seis meses; 4% o más en el curso de un año); 2) anormalidades en el índice de masa corporal ([*body mass index*, BMI]: peso/talla^2 [en kg/m^2] [p. ej., BMI <22 o BMI >27]); 3) hipoalbuminemia (como 38 g/L o menos [≤3.8 g/100 ml]), 4) hipocolesterolemia (como sería <4.1 mmol/L [<160 mg/100 ml]) o 5) deficiencias de alguna vitamina o macronutriente específicos (como vitamina B_{12}). Al surgir cualesquiera de las alteraciones anteriores hay que emprender una evaluación multidimensional. El clínico debe revisar el acceso del individuo a alimentos. ¿Hay barreras económicas o de otro tipo para la alimentación de buena calidad? ¿Existen problemas dentales que interfieren en el consumo, como serían prótesis laxas, falta de piezas dentales u otras alteraciones de la boca? Muchas enfermedades clínicas interfieren en la digestión o la absorción de alimentos, incrementan las necesidades nutricionales o imponen restricciones en la alimentación. ¿La persona no puede comprar o preparar alimentos o alimentarse por sí sola? ¿El paciente tiene hábitos culturales o preferencias alimentarias que afectarían su estado nutricional? La inapetencia puede provenir de consumo de fármacos, enfermedades médicas o depresión.

En el caso de muchos adultos mayores, la independencia depende de la conducción de un automóvil. Sin embargo, en los adolescentes y en los ancianos aumenta el índice de violaciones del tránsito por conductor. En un estudio se identificó un diseño inadecuado de copiado en MMSE; un menor número de "cuadras" caminadas y más anormalidades de los pies como elementos de mejor predicción de problemas adversos en la conducción de automóviles. A pesar de que la persona puede ser sometida a evaluaciones formales de conducción de vehículos, a menudo por parte de expertos en rehabilitación, el clínico también de manera indirecta evaluará las capacidades de conducción o la práctica de evaluaciones de visión, cognición y motoras en el consultorio. El propio paciente es quien toma la decisión de que no puede conducir más su automóvil; sin embargo, si él tiene escasa compenetración o conocimiento de sus deficiencias físicas, cognitivas o de ambos tipos, los parientes, los amigos, y personal asistencial y a veces empleados gubernamentales son los encargados de conservar la seguridad del anciano y también de otros conductores.

SÍNDROMES GERIÁTRICOS

El término denota la aparición de un síntoma frecuente en adultos mayores; muchos síndromes tienen origen multifactorial. En el texto serán señalados algunos temas en mayor detalle.

Demencia senil y delirio. La demencia senil es un síndrome de deterioro progresivo de múltiples facultades intelectuales que origina deficiencias cognitivas y funcionales. Incluye el estado de confusión crónica, en tanto que el delirio es un estado agudo del mismo problema. Es importante diferenciar entre una y otra entidades. La identificación y el tratamiento tempranos de las causas del delirio mejoran los resultados. El trastorno en cuestión puede ser la única manifestación de la enfermedad fatal en el adulto mayor. La demencia senil y el delirio se caracterizan por desorientación, deficiencias de la memoria; paranoia; alucinaciones, labilidad emocional e inversión del ciclo del sueño y vigilia. Entre los signos fundamentales del delirio están su comienzo agudo, menor atención y alteración del nivel de conciencia. **Una y otra entidades se describen en mayor detalle en los capítulos 26 y 365, respectivamente.**

Los objetivos principales de atender un sujeto con demencia senil son conservar la calidad óptima de la vida y aprovechar al máximo las funciones cognitivas y físicas. Por tal razón, al atender el médico por primera vez a un anciano con deficiencia cognitiva, un objetivo fundamental es identificar y combatir las causas reversibles de la deficiencia como infecciones, anormalidades de electrólitos, hipovitaminosis, tiroidopatías, abuso de estimulantes, medicamentos, y enfermedades psiquiátricas. El clínico debe plantear en tal situación preguntas básicas: 1) ¿El paciente está seguro en la comunidad? 2) ¿El enfermo puede realizar por sí mismo ADL e IADL? 3) ¿Qué asistencia se necesita para llevar al máximo las funciones del sujeto en su situación vital? Es posible que la persona no pueda dar contestaciones exactas a tales preguntas, de manera que será útil contar con un informante objetivo y con sus funciones intelectuales intactas.

Si la persona asume conductas peligrosas como dejar encendida la estufa o perderse en la comunidad, habrá que emprender un plan de asistencia que incluya la mayor supervisión del paciente. Al evolucionar la demencia senil se necesitarán más servicios asistenciales, formales e informales para apoyar al paciente en la comunidad. Los *cuidadores formales* se ocupan en forma remunerada de la asistencia; entre los ejemplos estarían las enfermeras visitadoras, auxiliares de salud en el hogar que ayuden a la higiene personal, auxiliares que se encarguen de las tareas domésticas y la preparación de alimentos, servicio de alimento a domicilio, programas diurnos de adultos y servicios estatales y de asilos para ancianos. Los *auxiliadores informales* son personas que atienden al adulto mayor, en forma no remunerada. Estarían entre ellos los parientes, amigos, vecinos o miembros de la iglesia.

El cuidador primario de un demente senil puede necesitar mayor apoyo del médico que el paciente. Atender a un cónyuge o padre discapacitado conlleva un mayor peligro de depresión o ansiedad. Los cuidadores sometidos a grandes presiones psíquicas o emocionales tienen un mayor peligro de fallecer, en comparación con quienes no se encargan de tal tarea. Los elementos que anticipan el internamiento en un asilo en el caso de sujetos con enfermedad de Alzheimer incluyen agresión, daños físicos, paranoia, vagabundeo nocturno e incapacidad de reconocer al cuidador. Los programas de asistencia y relevo diurnos para adultos permiten disminuir la sobrecarga al auxiliador. Los grupos de apoyo como las organizaciones de las cuales un ejemplo es la que se ocupa de enfermos de Alzheimer, son útiles para orientar y enseñar a los cuidadores y disminuir las presiones excesivas.

Cuando la persona con demencia senil muestra un comportamiento agresivo, habrá que descartar como causas enfermedades médicas: infecciones, síndrome de dolor y efectos adversos de fármacos. Sin embargo, dichos comportamientos suelen ser parte del cuadro demencial. Si el enfermo o terceros pueden ser lesionados por el comportamiento agitado y éste no cede con terapia no farmacológica como "reorientación" y darle un entorno tranquilo o un medio conocido, cabrá recurrir a dosis pequeñas de psicotrópicos. Cabe utilizar antipsicóticos, ansiolíticos o antidepresivos, según el tipo de síntomas. Se pueden usar risperidona en dosis bajas (0.25 a 1.5 mg/día) u olanzapina (2.5 a 10 mg/día) si la persona tiene delirios o alucinaciones que la perturban. También, contra los síntomas de depresión cabe usar antidepresivos como el citalopram (10 a 30 mg/día). Los individuos que reciben antipsicóticos deben ser vigilados con gran minuciosidad para detectar la aparición de efectos extrapiramidales adversos como temblor, rigidez y bradicinesia. Habrá que utilizar la dosis mínima posible e intentar, todavía más, disminuirla a intervalos de seis meses. En ocasiones, al empeorar las funciones cognitivas las personas dejan de mostrar la psicosis o la depresión que originaron el comportamiento agitado.

Caídas. El comentario sobre este problema excluye a las que surgen en casos de convulsiones, accidente cerebrovascular, síncope o un peligro ambiental imposible de resolver (cap. 24). Los índices de caídas y el peligro de lesiones por ellas se agravan con el envejecimiento. En Estados Unidos cada año, en promedio, 30% de adultos que viven en la comunidad, mayores de 65 años, sufren caídas, en tanto que 50% de aquellos que tienen más de 80 años sufren el problema. Las lesiones en 20 a 30% de las víctimas disminuyen la movilidad y la independencia ulteriores y 3 a 5% de las caídas culminan en alguna fractura. Las caídas constituyen un factor de riesgo independiente para el internamiento en un asilo. A menudo ocurren sin que el personal asistencial se entere. Ante la frecuencia de las caídas y la morbilidad y mortalidad que conllevan en adultos mayores, todo anciano debe ser sometido a una evaluación del peligro de caer y se le interrogará sobre este problema en los últimos 12 meses.

Muchas caídas tienen origen multifactorial, pero a veces constituyen la manifestación de otra enfermedad, como una infección o un cuadro neurológico, o el efecto adverso de un fármaco. Además, los cambios funcionales propios de la senectud contribuyen al peligro de que ocurra el problema; incluyen disminución de la propiocepción, mayor "balanceo" postural y deterioro de la sensibilidad de los barorreflejos, que culminan en hipotensión ortostática. La evaluación de una caída debe comenzar con un relato que incluya las circunstancias en el momento de que sucedió, o cualquier síntoma concomitante, con una revisión minuciosa de los fármacos de prescripción y los que se adquieren sin receta que use el individuo. En la exploración física se incluirán signos vitales posturales, evaluación de la visión, de la marcha y el equilibrio, así como del sistema locomotor en cuanto a estabilidad articular y arcos de movimiento. La evaluación del entorno del hogar de la persona por parte de una enfermera visitadora u otro miembro del personal asistencial permite a veces identificar peligros adicionales que agraven el riesgo de caídas como serían apiñamiento, alfombras laxas o deficiencias en la iluminación.

Las intervenciones orientadas a disminuir la frecuencia de caídas también deben conservar la movilidad y la independencia. Se ha observado que los medios físicos de sujeción guardan un vínculo notable con un mayor peligro de caídas y un riesgo mayor de lesiones graves por ellas en residentes de asilos. Los principales factores de riesgo de caídas se incluyen en el **cuadro 9-3**. Entre algunos de los que intervienen en tal incremento están disminución de

la depuración de creatinina (<1.1 ml/s [<65 ml/min]); menores niveles séricos de 25-hidroxivitamina D (<39 mmol/L) y niveles séricos altos de hormona paratiroidea; insomnio y temor de caídas. En el cuadro 9-3 también se incluyen las intervenciones sugeridas destinadas a combatir los factores más comunes en tal problema. El ejercicio general y entrenamiento en equilibrio; *t'ai chi;* eliminación de psicotrópicos y detección e intervención multidisciplinaria y multifactorial de factores de riesgo disminuyen el peligro de caídas.

Incontinencia urinaria (UI). Constituye un problema grave de adultos mayores y ataca incluso a 30% de ancianos en la comunidad y a la mitad de quienes están internados en asilos. Hasta los 80 años, el índice de ataque es del doble en mujeres que en varones; después de esa edad afecta por igual a uno y otro sexos. Además de la enorme trascendencia de la UI en el bienestar, que incluye vergüenza, aislamiento social y depresión, constituye un factor de peligro para el internamiento en un asilo. Aunque no es parte normal del envejecimiento, factores como la propia senectud, deficiencias funcionales, demencia senil, obesidad, tabaquismo, trastornos de la afectividad, estreñimiento, algunas enfermedades médicas (como neumopatía obstructiva crónica e insuficiencia cardiaca) y el antecedente de operaciones ginecológicas, suelen acompañarse de UI. El problema suele provenir de una combinación de los factores de riesgo mencionados.

El médico debe interrogar directamente a los ancianos si muestran síntomas de UI, porque sólo la mitad de las mujeres que viven en la comunidad y que la sufren lo informarán al personal asistencial. En estos casos habrá que definir si la UI es *transitoria* o *establecida,* aunque a veces se hace el diagnóstico erróneo de la primera y se deja sin tratamiento la segunda. Es útil el recurso nemotécnico "DRIIIPP" **(cuadro 9-4)** cuando se evalúan condiciones reversibles que pudieran causar o contribuir a la incontinencia. Si se identifican y combaten los problemas en cuestión, el adulto mayor se beneficiará al librarse de la incontinencia y los síntomas de otras enfermedades coexistentes.

El derrame de orina se produce en cuatro formas. La vejiga puede mostrar limitación de sus capacidades de vaciarse *o* de almacenar orina; o uno o ambos de los esfínteres uretrales tienen menor capacidad de permitir que se almacene la orina o que sea expulsada. Pueden surgir deficiencias en uno o más de los mecanismos de almacenamiento de orina en la porción baja de vías urinarias. Se han planteado cuatro clasificaciones de UI establecida con base en dichos conocimientos de las vías urinarias bajas; a saber: incontinencias de esfuerzo, urgencia, mixtas (esfuerzo y urgencia) y por rebosamiento.

La *incontinencia de esfuerzo,* rara en varones, es consecuencia de la inadecuación de los mecanismos esfinterianos uretrales para retener la orina durante el llenado de la vejiga. La persona describe como síntomas expulsión de cantidades pequeñas de orina durante actividades que incrementan la presión intraabdominal como tos, risa, estornudos, levantar pesos o levantarse de la posición sedente. Los antecedentes son muy sensibles (0.906), pero no son muy específicos (0.511) para diagnosticar esta forma de incontinencia. La prueba de esfuerzo en el consultorio se realiza al pedir a la persona que se ponga de pie con la vejiga llena y que tosa. El estudio es positivo si la expulsión de orina coincide con la tos. La contracción involuntaria de la vejiga inducida por la tos puede hacer que salga orina varios segundos después de toser. Las causas más comunes de la incontinencia de esfuerzo en mujeres son insuficiencia de los medios de apoyo pélvicos por los embarazos, cirugía de aparato genital femenino y los menores efectos del estrógeno en tejidos de las vías urinarias bajas. Las intervenciones quirúrgicas son el tratamiento más eficaz; los ejercicios de músculos de la pelvis son útiles aunque la ineficacia con ellos es mayor en personas que muestran dos o más "derrames" de orina al día.

La *incontinencia de urgencia,* conocida también como hiperactividad del detrusor (*detrusor overactivity*, DO), se caracteriza por contracciones no inhibidas de la vejiga y es la forma más común de este problema en los ancianos. La persona suele describir que no puede controlar la necesidad de orinar. Son frecuentes la poliaquiuria y la incontinencia nocturna que se acompañan particularmente de expulsión de mayores volúmenes de orina (más de 100 ml). La incontinencia de este tipo puede ser idiopática, vinculada con lesiones del sistema nervioso central como accidente cerebrovascular o proveniente de irritación de la vejiga por infección, cálculos o tumores. El término *hiperactividad del detrusor con menor contractilidad (detrusor hyperactivity with impaired contractility,* DHIC) es el tipo de incontinencia de urgencia que se caracteriza por contracciones vesicales involuntarias con debilidad del músculo detrusor, que culmina en el vaciamiento incompleto de la vejiga. El diagnóstico se basa

CUADRO 9-3 COMPONENTES RECOMENDADOS DE LA EVALUACIÓN Y EL TRATAMIENTO CLÍNICOS DE ANCIANOS QUE VIVEN EN LA COMUNIDAD EXPUESTOS AL PELIGRO DE CAÍDAS

Evaluación y factor de riesgo	Tratamiento
Circunstancias de caídas anteriores[a]	Cambios en el entorno y actividad para disminuir la posibilidad de que se repitan las caídas
Uso de medicamentos Fármacos de alto riesgo (como benzodiazepinas, otros hipnóticos, neurolépticos, antidepresivos, anticonvulsivos y antiarrítmicos de clase 1A)[a,b,c] Cuatro indicadores o más[c]	Revisión y disminución de medicamento
Visión[a] Agudeza <20/60 Menor percepción de profundidad Menor sensibilidad a contrastes Cataratas	Iluminación suficiente sin brillos; evitar el uso de anteojos multifocales durante la marcha; envío a un oftalmólogo
Tensión postural (después de 5 min o más en decúbito, inmediatamente después de la bipedestación y 2 min después de la posición de pie) [c] ≥20 mmHg (≥20%) de disminución en la presión sistólica con síntomas o sin ellos; sea inmediatamente o después de 2 min de la bipedestación	Diagnóstico y tratamiento de la causa principal, si es posible; revisión y disminución del número y dosis de fármacos; modificación de la restricción de sodio; hidratación adecuada; estrategias compensatorias (como elevación de la cabecera del lecho, ponerse lentamente de pie o ejercicios de dorsiflexión); medias compresivas; farmacoterapia si son ineficaces las estrategias anteriores
Equilibrio y marcha[b,c] Notificación del paciente u observación de inestabilidad Deficiencia en la evaluación breve (p. ej., la prueba de levantarse y andar o la evaluación de la movilidad orientada a "realización")	Diagnóstico y tratamiento de la causa primaria, si es posible; disminución del número y dosis de fármacos que alteran el equilibrio; intervenciones del ambiente; envío al fisioterapeuta para el uso de dispositivos de ayuda y para entrenamiento en la marcha y el equilibrio progresivo
Exploración neurológica "particularizada" Disminución de la propiocepción[a] Disminución de las funciones cognitivas[a] Menor potencia muscular[b,c]	Diagnóstico y tratamiento de la causa primaria, si es posible; intensificación de estímulos propioceptivos (con un dispositivo de auxilio o calzado apropiado que rodeé el pie y tenga un talón bajo y suela delgada); disminución del número y dosis de fármacos que entorpecen las funciones intelectuales; conciencia por parte de los cuidadores, de déficit cognitivos; disminución de factores de riesgo en el entorno; envío al fisioterapeuta para entrenamiento de marcha, equilibrio y potencia
Exploración musculoesquelética "particularizada": exploración de extremidades (articulaciones y arco de movimiento) y exploración de los pies[a]	Diagnóstico y tratamiento de la causa primaria, si es posible; envío al fisioterapeuta para entrenamiento en potencia, arco de movimiento y marcha y equilibrio, así como para el uso de dispositivos de auxilio; empleo de calzado apropiado; envío al podólogo
Examen cardiovascular "particularizado"[b] Síncope Arritmias (si hay alguna causa identificada de tipo cardiaco, anormalidades en el electrocardiograma y síncope)	Envío al cardiólogo; masaje de seno carotídeo (en caso de síncope)
Evaluación de peligros hogareños después de salida de un hospital [b,c]	Eliminación de alfombras poco ajustadas y empleo de luces nocturnas; tapetes antideslizantes en el baño y rieles en escaleras; se necesitan otras intervenciones

[a] La recomendación para hacer tal evaluación se basa en datos de observación, de que el hallazgo se acompaña de un mayor peligro de caídas.
[b] La recomendación para hacer tal evaluación se basa en datos de uno o más estudios comparativos y aleatorizados de una sola intervención.
[c] La recomendación para hacer tal evaluación se basa en datos de uno o más estudios comparativos aleatorizados de una estrategia de intervención multifactorial que incluyó dicho componente.
Fuente: con autorización de ME Tinetti: N Engl J Med 348:45, 2003.

CUADRO 9-4 PROBLEMAS REVERSIBLES VINCULADOS CON LA INCONTINENCIA URINARIA

*D*elirio
*R*estricción de la movilidad: por enfermedades, lesiones, trastornos de la locomoción, medios de sujeción
*I*nfecciones: infección aguda y sintomática de vías urinarias
*I*nflamación: vaginitis atrófica
*I*mpacción: de excrementos
*P*oliuria: diabetes, ingestión de cafeína y sobrecarga volumétrica
*F*ármacos *(pharmaceuticals):* diuréticos, agonistas o antagonistas adrenérgicos alfa, anticolinérgicos (psicotrópicos, antidepresivos y antiparkinsonianos)

Fuente: con autorización de DB Reuben et al.

más bien en los síntomas, sin que haya retención de orina ni la expulsión de orina con maniobras de esfuerzo.

La medición de la orina residual después de micción (*postvoid residual,* PVR) puede ser parte de la evaluación de todos los pacientes. En un medio estéril se sondea la vejiga 5 o 10 min después que orinó la persona. En términos generales, el volumen residual mayor de 200 ml sugiere hipoactividad del detrusor u obstrucción. Convendría en este caso enviar al paciente al urólogo para una evaluación más detenida.

El tratamiento inicial de la incontinencia por urgencia incluye la "rehabilitación" vesical al instar a que la persona orine cada 2 h o según la frecuencia del síntoma. También puede intentar el control de la urgencia al sentarse o estar de pie tranquilo en tanto se enfoca a que "pase" o ceda la urgencia antes de caminar lentamente al retrete para orinar. Si la persona no tiene incontinencia durante dos días puede prolongarse el intervalo previo a la micción 30 a 60 min, hasta que la persona orine cada 3 a 4 h. Al tratamiento anterior se puede agregar anticolinérgicos como oxibutinina y tolterodina que relajan la vejiga. Su empleo en ancianos puede quedar frenado por síntomas anticolinérgicos como retención de orina, confusión, estreñimiento y xerostomía. La persona que consume tolterodina tiene un menor peligro de xerostomía y menor posibilidad de que deje de usar el fármaco por efectos adversos, aunque la eficacia de los dos productos es semejante.

La *incontinencia mixta* denota un cuadro en que coexisten manifestaciones de los dos tipos de incontinencia (esfuerzo y urgencia). La aplicación de un cuestionario rápido y sencillo con tres preguntas sobre incontinencia (*three incontinence questions,* 3IQ) en el consultorio del médico general permite clasificar los dos tipos de incontinencia en mujeres. La primera pregunta indaga si en los últimos 90 días hubo escurrimiento de orina. La segunda permite que el paciente conozca mejor los tipos de incontinencia por esfuerzo, urgencia u otros. La tercera pregunta indaga el tipo de incontinencia con base en los síntomas en los últimos 90 días: esfuerzo, urgencia, mixta u otras. El método 3IQ mejoró la posibilidad de una identificación positiva de la incontinencia de urgencia (razón de posibilidades + 3.29) y la incontinencia de esfuerzo (razón de posibilidades + 2.13).

La *incontinencia por rebosamiento* proviene de obstrucción del cuello vesical o de atonía de la vejiga. Los varones y rara vez las mujeres pueden señalar goteo después de la micción, una urgencia incesante por orinar o necesidad de pujar para expulsar la orina. En la exploración física se puede palpar distensión de la vejiga. Las causas más comunes de incontinencia por rebosamiento en varones son hipertrofia y cáncer de próstata y estenosis uretrales, en tanto que en las mujeres el problema proviene a veces de un cistocele. La atonía o la hipoactividad del detrusor puede ser causada por alguna enfermedad de médula espinal, neuropatía autonómica causada por diabetes, alcoholismo, deficiencia de vitamina B_{12}, enfermedad de Parkinson, tabes dorsal u obstrucción crónica del cuello vesical. Los métodos urodinámicos permiten diferenciar entre la obstrucción uretral y la hipoactividad del detrusor. El tratamiento más eficaz en el caso de obstrucción es su eliminación quirúrgica. Puede ser necesario el sondeo intermitente o permanente en "candidatos" no quirúrgicos con obstrucción, o en pacientes con hipoactividad del detrusor. En caso de hipertrofia prostática benigna (*benign prostatic hypertrophy,* BPH) y si el varón no muestra retención de orina, los bloqueadores adrenérgicos alfa como terazosina, doxazosina o tamulosina pueden aplacar los síntomas de poliaquiuria y nicturia. La finasterida, inhibidor de la reductasa 5α puede ser útil, combinada con doxazosina, para aplacar los síntomas de las vías urinarias bajas causados por BPH en varones con un volumen total de la próstata de 25 ml o mayor.

La *entidad de incontinencia funcional* es propia de sujetos que tienen UI u otras deficiencias cognitivas o funcionales que limitan su capacidad de limpieza anal o uretral. Sin embargo, a veces el médico no detecta otras causas tratables del problema, si presupone que proviene de demencia senil o de inmovilidad en tales enfermos.

Úlceras por presión. El cuadro en cuestión, conocido también como úlceras por decúbito, es propio de ancianos con poca movilidad. Surge cuando aparece necrosis tisular (hística) por una mayor presión sobre la piel y alguna prominencia ósea. Dicha complicación puede aparecer en cualquier sitio del cuerpo, pero 80% de las úlceras surgen en los talones, maléolo externo, sacro, isquion y trocánter mayor. Las fuerzas de cizallamiento que distienden y angulan vasos sanguíneos y las fuerzas de fricción que "despegan" las capas de epidermis o dermis, pueden culminar en necrosis hística y úlceras abiertas. La humedad incrementa la fricción, lo que culmina en maceración y erosiones cutáneas superficiales.

La incidencia publicada en Estados Unidos varía enormemente con el sitio en que se practica la asistencia: instituciones generales de cuidados agudos, 0.4 a 38%; atención a largo plazo, 2.2 a 23.9% y asistencia domiciliaria, 0 a 17%. Los índices de prevalencia varían de 10 a 18% en instituciones de cuidados generales agudos, 2.3 a 28% en cuidados a largo plazo y 0 a 29% en caso de asistencia domiciliaria. En ancianos y personas que viven en asilos, la aparición de una úlcera por presión aumenta cuatro tantos la cifra de mortalidad. La osteomielitis y la sepsis son complicaciones importantes de las úlceras mencionadas.

La idea de que todas las úlceras de este tipo son evitables, ha generado controversias. Cambiar cada 2 h de posición al paciente en peligro de presentar las úlceras y contar con colchones que disminuyen la presión en pacientes inmovilizados, son intervenciones corrientes para evitar ese tipo de úlceras, pero al final otros factores ineluctables contribuyen a la solución de continuidad cutánea en algunos pacientes. En el **cuadro 9-5** se incluyen algunos factores principales de riesgo vinculados con la aparición de úlceras por presión.

Una vez que se identifica la úlcera, es importante conocer su origen. Las causadas por presión están en sitios de apoyo. Las úlceras de origen diabético también pueden ser causadas por presión en las extremidades deterioradas por neuropatías y por vasculopatías que incluyan vasos gruesos y finos. Las úlceras por estasis venosa aparecen en las extremidades pélvicas con edema o sin él, por la insuficiencia de las válvulas en las venas. Las úlceras por isquemia arterial aparecen en sitios en que hay menor flujo sanguíneo. Para curar los tejidos necesitan aporte sanguíneo adecuado, y por tal razón, se pueden obtener datos diagnósticos si se miden los pulsos en los índices de tobillo-brazo (*ankle-brachial indices*, ABI) en el caso de úlceras de extremidades pélvicas. Un ABI menor de 0.4 se acompaña de una posibilidad pequeña de que cicatricen las heridas. Si la persona no constituye un candidato operatorio para revascularización, la atención se orientará a que la herida no se infecte, y a aliviar cualquier molestia del individuo.

Si se identifica que la úlcera es causada por presión habrá que "estadificarla" para emprender la terapia apropiada. La estadificación del **cuadro 9-6** se basa en un sistema creado en 1989 en Estados Unidos por el *National Pressure Ulcer Advisory Panel*. El eritema que no palidece al tacto entraña daño vascular y hemorragia. Las úlceras en etapa 1 evolucionan a la etapa 4 incluso en uno o dos días, según la extensión y profundidad de la necrosis. Una vez que surge una escara dura y negra es difícil estadificar la úlcera, hasta después de eliminar el tejido necrótico. Tres fases importantes en el tratamiento de una úlcera que permiten su curación son desbridamiento, limpieza y colocación de apósitos. El *desbridamiento* quirúrgico o por medios químicos se necesita

CUADRO 9-5 FACTORES DE RIESGO GRAVE VINCULADOS CON LA APARICIÓN DE ÚLCERAS POR PRESIÓN EN EL ANCIANO

Alteraciones en la sensibilidad o reacción a molestias
Enfermedades degenerativas del sistema nervioso
Enfermedades cerebrovasculares
Lesión en sistema nervioso central (SNC)
Depresión
Fármacos que disminuyen la conciencia y el nivel de alerta
Alteraciones de la movilidad
Lesiones del sistema nervioso
Fracturas
Dolor
Elementos de sujeción física
Cambios importantes en el peso (5% o más en los 30 días anteriores o 10% o más en los 180 días previos)
Desnutrición proteinicocalórica
Edema
Incontinencia
Fecal y urinaria

Fuente: con autorización de *American Medical Directors Association* (AMDA): *Pressure Ulcers*. Columbia, MD, *American Medical Directors Association,* 1996.

CUADRO 9-6 SISTEMA DE ESTADIFICACIÓN DE ÚLCERAS POR PRESIÓN

Etapa 1
Eritema que no palidece en una piel intacta, o dislocación, edema, induración y calor alrededor de una prominencia ósea en individuos con piel oscura; es la lesión que anticipa la aparición de una úlcera en la piel

Etapa 2
Pérdida de espesor parcial de la piel que abarca epidermis, dermis, o ambas capas. La úlcera es superficial y aparece únicamente en la forma de abrasión, vesícula o un cráter superficial.

Etapa 3
Pérdida de todas las capas de la piel, en que hay lesión del tejido subcutáneo o necrosis del mismo que va más profundamente, pero no llega a la aponeurosis. El aspecto clínico de la úlcera es de un cráter profundo con tejido vecino despegado o sin él.

Etapa 4
Pérdida de todas las capas de la piel con destrucción extensa, necrosis o lesión hística de músculos, huesos, y estructuras de apoyo (como tendones, cápsula articular). Las úlceras por presión en etapa 4 a veces se acompañan de despegamiento de la piel y trayectos fistulosos.

Fuente: con autorización del *American Medical Directors Association* (AMDA): *Pressure Ulcers*. Columbia, MD, American Medical Directors Association, 1996.

para eliminar el tejido necrótico y permitir que prolifere el tejido de granulación nuevo. El tejido necrótico también contiene bacterias que dificultan la curación. La *limpieza* de la herida permite disminuir el número de bacterias. Para este fin es mejor la solución salina normal, porque su empleo protege al tejido de granulación nuevo. En caso de heridas infectadas y fétidas, pueden utilizarse como desinfectantes bactericidas como la yodopovidona al 1%, el ácido acético al 0.25% o el hipoclorito de sodio al 0.5% (solución de Dakin), pero no se excederá de siete días cada vez, porque son citotóxicos para los fibroblastos y retrasan la cicatrización. No constituyen objeto de este capítulo comentarios del uso de *apósitos*, pero la selección de uno de ellos debe basarse en la etapa de la úlcera, exista o no infección local, si hay o no exudado excesivo o si se necesita desbridamiento ininterrumpido. El tratamiento de las úlceras por presión debe ser interdisciplinario y en él participarán médicos, enfermeras, especialistas en cuidado de heridas, terapeutas ocupacionales o físicos y nutriólogos. Por lo común, las úlceras en las etapas 1 y 2 cicatrizan en días o semanas, en tanto que las de las etapas 3 y 4 pueden durar dos a cuatro semanas, pero en ocasiones tardan meses para cicatrizar.

PREVENCIÓN Y ANCIANIDAD SANA

Un elemento básico en la atención de ancianos es evitar el deterioro funcional, los accidentes y la aparición de enfermedades nuevas o el empeoramiento de las prevalentes. Muchos ancianos, al ser interrogados, señalan que conservan su independencia como máxima prioridad. Por ello, a pesar de que en los *US Preventive Services Task Force* (USPSTF) se han admitido 30 recomendaciones para prevención primaria y secundaria en ancianos, las más útiles en este sentido son las que insisten en la meta de conservar la independencia. En este capítulo se señalarán con mayor detalle algunos puntos específicos respecto a la visión y la audición, conducción segura de vehículos y evitar caídas.

Nutrición. La nutrición adecuada es fundamental para la senectud sana. En términos generales, las necesidades de productos energéticos disminuyen con la edad porque aminora la masa corporal magra y también la actividad física. A pesar de tal decremento, los ancianos pueden estar expuestos al peligro de desnutrición por efectos adversos de fármacos; deficiencias funcionales, visuales o cognitivas; enfermedades de la boca, problemas con la deglución o pérdida del olfato y el gusto; depresión y aislamiento social y enfermedades crónicas.

Las cantidades necesarias y proporcionales de proteínas, grasas y carbohidratos no cambian con el envejecimiento, pero las calorías provenientes de carbohidratos poco a poco sustituyen a las provenientes de la grasa. Para conservar una ingesta calórica adecuada y mejorar la salud cardiovascular, habrá que cambiar los ácidos grasos *"trans"* por otros monoinsaturados (aceites de oliva, canola, cacahuates, aguacates, nueces y semillas); omega-3 (sardinas, macarelas, salmón, atún, lenguado y mero) y omega-6 (aceites líquidos vegetales), llamada ("dieta mediterránea"). Los adultos mayores a menudo ingieren pocas cantidades de fibra vegetal y líquidos y por ello hay que instarlos a que mejoren el ingreso de ambos, particularmente como antídotos del estreñimiento propio de la senectud. Las cantidades necesarias de vitaminas no cambian con la edad, pero los ancianos están predispuestos particularmente al ingreso inadecuado de vitaminas D y B_{12} y calcio, y hay que pensar en administrar suplementos.

Deterioro funcional. En Estados Unidos hay 14 millones de adultos mayores que no están en instituciones de asilo y que tienen discapacidades funcionales; de ese total, las mujeres muestran más discapacidades (43%) que los varones (40%). El ejercicio mejora la composición corporal, el bienestar psíquico, la culminación de enfermedades y aminora el peligro de caídas dañinas. El ejercicio físico e intelectual también aminora el peligro de demencia senil. Incluso las personas más sedentarias se benefician con una mayor actividad física. Se interrogará a todo paciente respecto del nivel de dicha actividad, es decir, el número de días en la semana promedio que dedica como mínimo 15 min a caminar, montar bicicleta, nadar, "entrenamiento" ponderal y otros ejercicios. La prescripción ergométrica puede ser beneficiosa y debe abarcar flexibilidad, resistencia, potencia y equilibrio, pero también hay que prestar atención previamente a problemas musculoesqueléticos, calzado y factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares. En el **cuadro 9-7** se incluyen directrices para tal prescripción.

El programa ergométrico o de ejercicios debe emprenderse poco a poco. En forma creciente las organizaciones comunitarias se encargan de programas grupales supervisados. En Estados Unidos el *National Institute on Aging* también posee algunos medios directos y de video para ancianos.

Prevención de accidentes. Además del ejercicio, es de máxima importancia mostrar atención a la prevención de accidentes. En párrafos anteriores se hizo referencia a la evaluación del riesgo de caídas. Además, tal riesgo disminuye con el ejercicio, en particular el orientado al equilibrio, resistencia y entrenamiento aeróbico. También hay que instar al uso de cinturones de seguridad. Por cada kilómetro que conducen, los ancianos están expuestos al máximo riesgo de sufrir lesiones graves o muerte como consecuencia de accidentes en vehículos motorizados. Para tener seguridad en tal actividad es de máxima importancia valorar la capacidad de conducir de manera segura (véase párrafos anteriores). A los ancianos que montan bicicletas, motocicletas u otro tipo de vehículos se les indicará protegerse la cabeza con casco. Las lesiones craneoencefálicas son frecuentes entre conductores y particularmente devastadoras en adultos mayores. El casco aminora el peligro.

La ingesta moderada de alcohol, según algunos especialistas, conlleva efectos saludables, pero tiene algunas consecuencias en ancianos porque, ante los cambios de su distribución, mayor sensibilidad encefálica a sus efectos y la posibilidad de interacciones con medicamentos (todo ello en función de la edad), aumenta el peligro de que surjan efectos adversos, incluso si los niveles de consumo son menores que los que muestran sus equivalentes más jóvenes. Cuando se usa como cifra definitoria un mínimo de 12 "copas" al año, se clasifica a 29% de los ancianos como consumidores "regulares" o corrientes: 40% de varones y 21% de mujeres. En Estados Unidos el *National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism* recomienda que toda persona de uno y otro sexos de 65 años y mayor no consuma más de tres copas al día ni más de siete a la semana, en tanto que la *American Geriatrics Society* recomienda no consumir más de dos copas en cualquier ocasión aislada para beber. Disminuir los límites de "bebidas" o la abstinencia son recomendables para quienes consumen fármacos que interactúan con el alcohol o que tienen un problema clínico que lo exacerba. Una estrategia para identificar el consumo desenfrenado de alcohol es en primer lugar preguntar respecto a los días en que hubo tal consumo en los 12 meses anteriores. Si un varón indica que consumió cinco o más copas al día o una mujer, cuatro o más copas en ese lapso, conviene realizar un interrogatorio más detenido. Una estrategia validada para identificar el consumo nocivo de bebidas es AUDIT (*Alcohol Use Disorders Identification Test*) de 10 puntos.

PREVENCIÓN Y DETECCIÓN TEMPRANA DE ENFERMEDADES

Vacunaciones. La eficacia de las vacunas disminuye con la edad, pero el peligro de que no sean aplicadas supera con mucho las consecuencias de una protección incompleta. Por ello se recomienda vacunar contra la influenza cada año, y todo adulto de 65 años y mayor debe recibir la vacuna neumocócica mínimo una vez. Además, se intentará en una ocasión la revacunación si la original se hizo cinco años o más antes y las personas tenían 65 años o menos en la fecha de esa vacunación. Cada 10 años se hará vacunación antitetánica.

Salud ósea. El 70% de las mujeres de 80 años o mayores tienen osteoporosis. Ante este riesgo extraordinario, ante la morbilidad y mortalidad notables que conllevan las fracturas osteoporóticas y la eficacia probada de los bisfofonatos para mejorar la densidad de minerales en hueso y para evitar las fracturas, en toda mujer mayor de 65 años se practicarán métodos de cribado, como mínimo una vez, como la absorciometría radiográfica con doble energía (*dual-energy x-ray absorptiometry,* DEXA). No se ha precisado el intervalo más adecuado entre una y otra pruebas de cribado, si bien se recomienda un mínimo

CUADRO 9-7 RECOMENDACIONES PARA LA PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO ÓPTIMOS DE ENFERMEDADES EN ADULTOS MAYORES

Modalidad	Entrenamiento de resistencia	Entrenamiento de fortaleza cardiovascular	Entrenamiento para obtener flexibilidad	Entrenamiento para lograr equilibrio
Dosis				
Frecuencia	2-3 días/semana	3-7 días/semana	1-7 días/semana	3-7 días/semana
Volumen	1-3 grupos de 8-12 repeticiones; 8-10 grandes grupos musculares	20-60 min por sesión	Grupos de músculos mayores 1, presión sostenida (20 s) cada uno	1-2 grupos de 4-10 ejercicios diferentes en que se insista en las posturas dinámicas[a]
Intensidad	15-18 en la escala percibida de ejercicio (70-80% 1 RM), 6 grupos/repetición, reposo de 1-2 min entre uno y otro grupos	12-14 en la escala de ejercicio percibida (50-60% de reserva del latido cardiaco o capacidad máxima de ejercicio)	Técnica de facilitación neuromuscular progresiva[b]	Dificultad progresiva, según sea tolerada, en el nivel en que aún no sea "dominado"[c]
Condiciones para la eficacia máxima y seguridad	Poca velocidad sin movimientos balísticos, día de reposo entre una y otra sesiones "Buena condición física", no hay sustitución de músculos No hay apnea, maniobras de Valsalva Incremento ponderal progresivo para conservar la intensidad relativa con la máxima carga Si es posible, entrenamiento de potencia (velocidad y carga grandes) con lo que se obtienen beneficios de mayor potencia, fuerza, resistencia, equilibrio y densidad óseas	Actividad de bajo impacto en caso de artritis; el impacto grande es más potente para la remodelación ósea Carga ponderal que incluye pendientes-escaleras (mejor) si es posible Mejorar la carga ergométrica progresivamente para conservar la intensidad relativa El ejercicio percibido es mejor que la vigilancia del pulso para evaluar la intensidad Pueden acumularse lapsos breves (10 min) de ejercicio hasta llegar al volumen "prefijado" Ejercicio de fortaleza de alta intensidad 1 h/semana que equivale a 3 a 4 h/semana de ejercicio de intensidad moderada en caso de beneficios cardiovasculares/metabólicos	Estiramiento estático y no balístico Estiramiento de músculos calentados que completan otros ejercicios como parte del "enfriamiento"	Entorno o vigilancia segura Formas de entrenamiento dinámico y estático Incremento gradual en la dificultad conforme se demuestre la competencia

[a] Entre los ejemplos de actividad de mayor equilibrio están los movimientos de *t'ai chi*, practicar el yoga o movimientos de ballet, marcha en tándem, estar apoyado en una sola pierna, "encorvarse" sobre objetos, trepar y descender lentamente escalones, girar el cuerpo, apoyarse en los talones y dedos del pie, caminar en una superficie blanda con colchones de espuma de caucho; conservar el equilibrio en un vehículo en movimiento como autobús o tren y tareas dobles (adición de un elemento de distracción cognitiva como nombrar animales en tanto se intenta el equilibrio), etcétera.

[b] La facilitación neuromuscular propioceptiva incluye tensión lo más intensa posible, y después relajar los músculos usados; intentar mayor tensión (mayor distancia) y por último conservar durante 20 s, como mínimo, el punto de distensión máxima.

[c] La intensidad se aumenta al disminuir la base de sustentación (p. ej., evolucionar desde apoyarse en los dos pies en tanto se apoya la parte trasera de una silla, a estar sobre un solo pie sin apoyo manual); disminuir otros estímulos sensitivos (como cerrar los ojos o permanecer de pie en una almohada de espuma de hule) o al cambiar el centro de la masa (p. ej., sostener un objeto pesado en un lado en tanto se conserva el equilibrio, apoyarse en un solo pie en tanto se eleva el otro pie y se mueve atrás del cuerpo o flexionarse hacia adelante al máximo sin caer ni mover los pies).

Nota: 1 RM, una repetición máxima, que es un índice de potencia dinámica máxima; el máximo peso que una persona puede sostener con un grupo muscular particular una vez, en buena forma; la escala de ejercicio percibido es una autocuantificación de la intensidad con que trabaja el organismo.

Fuente: con autorización de MAF Singh: J. Gerontol: Med Sci 57A:M274, 2002.

de dos años para medir con certeza algún cambio en la densidad ósea. No se recomienda la medición sistemática de los niveles de vitamina D, pero hay que pensar en practicar tal medición inicial en toda mujer expuesta al elevado riesgo de la deficiencia vitamínica por inadecuación alimentaria, por no exponerse lo suficiente a la luz solar o ambos factores a la vez.

Detección oportuna de cáncer. El efecto de la detección oportuna de cáncer no se manifiesta durante tres a cinco años, como mínimo; por esta causa, es posible que no brinde beneficios a personas con una menor esperanza de vida. Entre las consideraciones importantes están los valores y las preferencias individuales.

CÁNCER DE MAMA. La incidencia de cáncer mamario aumenta con el envejecimiento y alcanza su máximo en el octavo decenio de la vida. La sensibilidad y la especificidad de la mamografía alcanzan su máximo en el noveno decenio. Más de 25% de las muertes por cáncer mamario acaecen en mujeres de 80 años y mayores. Los hechos anteriores sugieren que el cribado por mamografía sería beneficioso en ancianas; sin embargo, sólo dos investigaciones clínicas han explorado la eficacia de tal medida de detección inicial en mujeres de 70 años y mayores, y los datos no fueron concluyentes. Las mejores pruebas por observación que apoyan el cribado se obtuvieron de dos estudios de vigilancia, epidemiología y resultados finales de Medicare en que se detectó un vínculo entre la mamografía como método de cribado y una disminución en la mortalidad por cáncer de mama. La detección mamográfica en los dos años previos al diagnóstico de cáncer de mama eliminó las diferencias en el tamaño y el estadio del tumor mamario, propias del envejecimiento, al momento del diagnóstico.

La exploración clínica de las mamas (*clinical breast examination,* CBE) anual es una alternativa que puede ser atractiva como método de cribado en vez de la mamografía, porque la atrofia posmenopáusica del tejido mamario mejora la sensibilidad de CBE en ancianas, en comparación con mujeres más jóvenes. También es menos incómoda y más barata que un mamograma. Sin embargo, se le utilizará para complementar el cribado por mamografía y se le reservará como estrategia única sólo en mujeres que rechazan la técnica mencionada o que no pueden someterse a ella.

CÁNCER DE PRÓSTATA. La detección inicial (cribado) en ancianos es un tema particularmente difícil, porque un número cada vez mayor de ellos fallecen por dicho cáncer glandular. A pesar de ello, 92% de los fallecimientos por tal causa suceden en varones mayores de 65 años. El cáncer de próstata se puede detectar por medio de la medición del antígeno prostático específico, pero tal método de cribado no ha disminuido la mortalidad por dicha neoplasia. La *U.S. Preventive Services Task Force* ha concluido que no hay pruebas para recomendar o no la práctica de dicho método de cribado. Otras organizaciones como la *American Cancer Society* y la *American Urological Society* recomiendan el método de cribado en varones que tienen como mínimo una esperanza de vida de 10 años. El asunto se complica por el hecho de que las técnicas para tratar el cáncer de próstata afectan enormemente la calidad de vida. Además, es imposible predecir con exactitud si un cáncer de próstata en particular es mortal. Ante la incertidumbre mencionada se reservará la medición del antígeno prostático específico (*prostate-specific antigen*, PSA) como método de cribado para los ancianos más robustos y sólo después de un comentario minucioso de las ventajas o desventajas de su práctica.

CÁNCER COLORRECTAL. La identificación anual o bianual de sangre oculta en heces (*fecal occult blood testing,* FOBT) disminuye la mortalidad en personas mayores de 80 años. Otras opciones de cribado incluyen la sigmoidoscopia cada cinco años; FOBT y sigmoidoscopia (cada cinco años), la enema de bario con doble contraste (cada cinco a 10 años) y la colonoscopia (cada 10 años).

Ningún método ha sido mejor que otro y todos ellos muestran eficacia en razón de su costo. El solo examen rectal digital (*digital rectal examination,* DRE) o con FOBT no es recomendable (a pesar que el DRE se utiliza para la identificación inicial del cáncer prostático). Seleccionar la estrategia para la detección inicial de cáncer colorrectal tiene como base innumerables consideraciones que incluyen el riesgo de tal técnica. La colonoscopia pudiera constituir la opción más atractiva; con ella se puede visualizar totalmente el colon y obtener muestras hísticas si se identifica alguna anormalidad. Si no se identifica, no es necesario repetirla durante 10 años. Sin embargo, la preparación adecuada obliga a que las extremidades inferiores tengan potencia y movilidad y también la persona tolere pérdidas importantes de líquido. Además, la técnica conlleva un pequeño peligro de perforación o hemorragia intestinal. A pesar de todo, la mitad de los cánceres del colon aparecen más allá del radio de visión de un sigmoidoscopio.

CÁNCER DE PULMÓN. Ocupa todavía un lugar importante entre las causas de muerte, pero no se ha demostrado eficacia de alguna intervención de cribado inicial.

Modificación del riesgo de enfermedades. Los estudios longitudinales han aportado pruebas de que la modificación de factores de riesgo, en especial abandonar el tabaquismo y disminuir la presión arterial particularmente en la etapa media de la vida, o incluso hasta los 75 años, trae mayores beneficios con los años que las terapias médicas y quirúrgicas, sobre todo en varones. Además, los niveles menores de factores de riesgo en la etapa media se acompañan de una supervivencia sin graves complicaciones hasta los 85 años. Las modificaciones en el modo de vida en la etapa media son importantes, pero también son provechosas incluso las que se hacen más tardíamente. Una persona nunca es demasiado vieja para beneficiarse del abandono del tabaquismo.

Los ancianos también están expuestos al peligro de obesidad, que se ha vuelto más común con las cohortes sucesivas. De los varones, 33.4% de los que tienen 65 a 74 años son obesos, en comparación con 20.4% de quienes tienen más de 75 años. En las mujeres, cifras similares serían 38.8 y 25.1%. La pérdida ponderal en ancianos obesos conlleva la posible ventaja de mejorar la movilidad y disminuir la gravedad de enfermedades coexistentes. Sin embargo, habrá que hacerla con enorme cautela y se le procurará con entrenamiento aeróbico y de resistencia, porque muchos obesos son relativamente sarcopénicos. No existe dato alguno que confirme la eficacia e inocuidad de las farmacoterapias en obesos ancianos. La cirugía bariátrica tiene morbilidad/mortalidad perioperatoria mayor en adultos mayores, pero si se logran buenos resultados, también habrá disminución en la gravedad de enfermedades coexistentes.

LECTURAS ADICIONALES

Brown JS et al: The sensitivity and specificity of a simple test to distinguish between urge and stress urinary incontinence. Ann Intern Med 144:715, 2006

Cassel CK et al (eds): *Geriatric Medicine: An Evidence-Based Approach,* 4th ed. New York, Springer-Verlag, 2003

Kirkland JL et al: Adipogenesis and aging: Does aging make fat go MAD? Exp Gerontol 37:757, 2002

Perls T, Terry D: Understanding the determinants of exceptional longevity. Ann Intern Med 139:445, 2003

Reuben DB et al: *Geriatrics At Your Fingertips: 2006–2007,* 8th ed. New York: The American Geriatrics Society, 2006

Tinetti ME et al: Potential pitfalls of disease-specific guidelines for patients with multiple conditions. N Engl J Med 351:2870, 2004

Walter LC et al: Screening for colorectal, breast, and cervical cancer in the elderly: A review of the evidence. Am J Med 118:1078, 2005

10 Medicina complementaria y alternativa

Stephen E. Straus†

ASPECTOS GENERALES

La medicina, que hasta hace no mucho tiempo fuera el dominio de médicos generales independientes y sus enfermeras auxiliares, hoy concentra a una gran variedad de especialistas y profesionales conexos (físicos en radiación, citólogos, enfermeras facultativas, asistentes sociales en psiquiatría, higienistas odontológicos y muchos más) que dominan recursos con una capacidad inusitada para prolongar la vida y conservar su calidad. Esta evolución del sistema de salud se ha logrado en parte gracias a un esfuerzo formidable basado en la observación crítica y la investigación formal, el cual desaprueba algunas prácticas otrora aceptadas y fomenta la aparición de nuevas estrategias que compiten por ser aceptadas. La magnitud de estos cambios se ha hecho evidente a través de las ediciones sucesivas de este texto.

También otros factores han influido en la evolución incesante de la medicina. La inmigración y las modificaciones demográficas que conlleva han tenido como resultado la presencia de poblaciones heterogéneas que valoran sus propias tradiciones. Las expectativas de salud de la población y la naturaleza del sistema asistencial por sí mismo han sido modificadas por el acceso inédito a fuentes de información, bienes y servicios; por los ingresos disponibles para sufragar su costo y por una amalgama de normas y leyes diversas que por un lado constriñen la práctica clínica y por el otro brindan mayor libertad en la elección de alternativas. La aparición de la medicina complementaria y alternativa es un signo de los cambios que se han sucedido en la asistencia clínica.

DEFINICIONES

En todas las generaciones han existido prácticas médicas no aceptadas por el grueso de los profesionales y que han sido calificadas con suspicacia y desechadas como inverosímiles o irracionales. Durante un tiempo, estrategias que tuvieron algún atractivo pero que no fueron probadas en profundidad fueron calificadas de *no convencionales.* En los últimos 10 años, más o menos, han terminado por ser llamadas *medicina alternativa y complementaria* (*complementary and alternative medicine,* CAM), lo cual refleja su empleo como complementos o sustitutivos de prácticas aceptadas de manera más general, respectivamente. La CAM no incluye prácticas que nacieron en el laboratorio y que fueron trasladadas a la clínica (humanos), ni otras que fueron perfectamente estudiadas y desechadas, pero que se las han arreglado para conservar algún favor del público. Más bien, la CAM entraña estrategias con persistencia y aceptación general sorprendentes, muchas de las cuales afirman que disponen de algún apoyo basado en hechos probados. Hasta fecha reciente se podía definir a la CAM como el conjunto de las prácticas que no se enseñaban ampliamente en las facultades de medicina y que no se reembolsaban. Sin embargo, los estudiantes de medicina solicitan cada vez más y reciben alguna enseñanza sobre CAM, en tanto que las compañías de seguros y otros pagadores han identificado a la CAM como un instrumento comercial para atraer a nuevos clientes bien aposentados. En los últimos años se ha acuñado otro término, *medicina integral,* con el fin de sugerir que algunos métodos de CAM y quienes los aplican son valiosos y dignos de ser agregados al repertorio clínico.

ALCANCE

Las innumerables prácticas y productos que quedan englobados dentro de la CAM **(cuadro 10-1)** se pueden clasificar en cinco terrenos con muchos puntos comunes. Se agrupan como procedimientos de CAM *basados en principios biológicos* a intervenciones como dietas especiales, megadosis de vitaminas y minerales, y extractos de productos animales o botánicos. Se clasifica dentro de los procedimientos de CAM *manipulativos y fundados en el cuerpo* al masaje, la manipulación osteopráctica y quiropráctica, y las terapias craneosacras. Algunas formas de meditación, espiritualidad e hipnosis y sus variantes son estrategias de CAM que intentan modificar y reforzar vías encefálicas para influir en la salud y el comportamiento. Los tres terrenos de la CAM cuentan con análogos bien aceptados en la medicina alopática convencional: dietas con poca grasa y poco colesterol; fisioterapia; psicoterapia, sólo para señalar unas cuantas.

El cuarto terreno se conoce como *medicina energética*, para reflejar el aprovechamiento de campos de energía verdaderos o supuestos. En la actualidad, entre los productos de aceptación creciente en relación con la salud están los imanes. Sin embargo, hace más de 2 000 años, aunque los médicos griegos pensaban que la salud se basa en un equilibrio de los humores vitales, los médicos asiáticos postulaban el flujo y el equilibrio de las energías vitales y proponían métodos e instrumentos para restaurarlos. Con la acupuntura se busca corregir la energía que fluye por meridianos especiales o canales. Con el reiki, que es una técnica japonesa, y con la imposición de manos, en una variante actual, un terapeuta devoto intenta diagnosticar y corregir la energía de la persona tocando y pasando las manos sobre el cuerpo de ésta.

†Fallecido. El doctor Straus contribuyó en la obra de *Harrison* desde la 13a. edición. Murió el 24 de mayo de 2007.

CUADRO 10-1 ALGUNAS PRÁCTICAS DE LA MEDICINA COMPLEMENTARIA Y ALTERNATIVA

Tipo	Descripción
Acupuntura	Práctica médica china que incluye la colocación de agujas finísimas en canales no anatómicos de energía llamados meridianos
Alexander, técnica de	Terapéutica cinética, que destaca el empleo eficiente de músculos para aplacar el dolor, disminuir la sobrecarga del esqueleto y mejorar la postura
Antroposófica, medicina	Sistema espiritual de la medicina que incorpora plantas medicinales, homeopatía, dieta y cinesoterapia llamada euritmia
Aromaterapia	Empleo de aceites esenciales vegetales (concentrados destilados) para masajes, baños o inhalación
Ayurvédica, medicina	El principal sistema de medicina tradicional de la India que utiliza el diagnóstico por el pulso y la revisión de la lengua; el tratamiento comprende dieta, ejercicios, plantas medicinales, masajes con aceite y regímenes de eliminación (con uso de eméticos, laxantes y otros productos)
Bach, flores de	Infusiones florales diluidas que se utilizan para combatir cuadros emocionales
Biorretroalimentación	El empleo de aparatos que traducen fenómenos fisiológicos en señales de audio o visuales
Coreoterapia (danza terapéutica)	Método terapéutico que utiliza la danza y el movimiento para facilitar la expresión y el desahogo emocionales
Craneosacra, terapia	Manipulación suave del cráneo y la columna
Curanderismo	Una tradición espiritual común en comunidades mexicanoestadounidenses que utiliza "limpias" rituales, plantas medicinales y conjuros
Feldenkrais, movimientos	Secuencias muy estructuradas de movimientos que insisten en la colocación precisa de la cabeza en una posición adecuada
Guiada, imaginación	El empleo de la imaginación para desencadenar imágenes específicas que al parecer modifican la función fisiológica
Hidroterapia (hidropatía)	Tratamientos que utilizan agua con diversas temperaturas, a veces reposada en el sereno o a presión, y otras ocasiones con sales u otras sustancias adicionadas
Hipnosis	La inducción de alteraciones del ánimo dentro de las cuales el sujeto se torna receptivo a sugerencias específicas
Masaje	El empleo de movimientos firmes específicos de deslizamiento y "amasado", y fricción para lograr relajación muscular
Meditación	Modalidad en que la persona trata de tener conciencia plena, pero sin interferencia de pensamientos
Musicoterapia	Canto, ejecución de instrumentos o escuchar música
Nativa, medicina estadounidense	Sistemas heterogéneos de los cuales muchos incorporan plegarias, cantos, música, ceremonias sanatorias, consejos, plantas medicinales, imposición de manos y otras más (como sería la limpieza ritual con humo de plantas sagradas)
Naturopatía	Mezcla de modalidades que incluye el uso de plantas medicinales como homeopatía, acupuntura, hidroterapia, dieta y ejercicio
Osteopatía	Terreno médico que incorpora técnicas de manipulación para corregir anormalidades del sistema musculoesquelético
Quiropráctica, medicina	Ajuste de las vértebras de la columna, en un intento de modificar la función neuromuscular
Reflexología/terapia de zonas	Estimulación manual de puntos en las manos y en los pies, que al decir de sus partidarios, modifica órganos distantes
Rolfing, integración/estructural	Terapia de manipulación que intenta realinear el cuerpo por la manipulación de tejidos profundos como las aponeurosis
Shiatsu/acupresión	Presión digital en puntos que siguen meridianos no anatómicos
Siddha, medicina	Sistema médico de la India (prevalente en tamiles) que utiliza técnicas de respiración, conjuros, plantas medicinales y *muppu* (preparado con tres sales)
T'ai chi ch'aun	Ejercicios a manera de danza chinos descritos como "meditación en movimiento"
Terapéutico, toque (presión de puntos)	Versión secular de la imposición de manos, descrita como "meditación curativa" (preparado con tres sales)
Tibetana, medicina	Sistema médico que utiliza el diagnóstico por estudio del pulso y la orina; entre sus modalidades curativas están plantas medicinales, dieta y masaje
Tradicional, medicina china	Sistema médico que utiliza la revisión de la lengua y los pulsos para el diagnóstico, y también acupuntura, mezcla de plantas medicinales, masaje, ejercicio y dieta
Trager, movimientos	Masaje suave en combinación con movimientos pasivos suaves para que los pacientes alcancen el máximo de libertad de movimiento
Unani, medicina	Un sistema de la India proveniente de la medicina persa, practicado más bien por la comunidad de musulmanes; también denominado "hikmat"
Yoga	Práctica de la India que incluye posturas (*asanas*), ejercicios de respiración *(pranayama)* y práctica de limpia (*kriyas*)

El quinto terreno, denominado *sistemas alternativos,* combina elementos de los cuatro anteriores y busca proporcionar estrategias primarias que cubran todas las necesidades relativas a la salud y no simplemente soluciones coadyuvantes. Las variantes occidentales incluyen prácticas desarrolladas por los indígenas americanos, la homeopatía y la medicina natural o naturista. Las variantes orientales, como la medicina ayurvédica de la India, la medicina tradicional china y la medicina tibetana, proponen una diversidad de ejercicios de meditación y de productos fitoterapéuticos.

CARACTERÍSTICAS DE EMPLEO

A pesar de su enorme éxito, la biomedicina occidental actual posee características que a veces desalientan a los pacientes: muchas enfermedades, en particular las crónicas, no curan y ni siquiera se alivian; los tratamientos existentes pueden desencadenar graves reacciones adversas, y la atención brindada es fragmentaria e impersonal. La CAM, a pesar de su falta de demostración formal, es atractiva para muchas personas, porque quienes las ejercen son optimistas. Dedican mucho tiempo a hablar con sus pacientes y a establecer con ellos contacto manual. La CAM faculta a los pacientes para tomar sus propias decisiones en materia de salud; considera que sus productos naturales son inherentemente más sanos y seguros que los sintéticos, y brindan una atención holista, lo cual significa que para elaborar el plan terapéutico se incluyen contextos de enfermedad más amplios de tipo médico, social y emocional.

La primera gran encuesta realizada por Eisenberg en 1993 sorprendió a la comunidad médica al demostrar que más de 30% de los estadounidenses utilizan CAM. Desde esa fecha, innumerables estudios han ampliado estas conclusiones al encuestar a grupos demográficos y poblaciones de pacientes específicos. El estudio que los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), de Estados Unidos realizaron con aproximadamente 31 000 estadounidenses adultos indicó que, en 2002, 36% de ellos habían utilizado una o más modalidades, de las cuales las más socorridas fueron las estrategias espirituales, la fitoterapia, la quiropráctica y el masaje. Más de 1% habían sido sometidos a acupuntura ese año. Las encuestas entre cancerosos indicaron que 30 a 86% de ellos utilizaban CAM, y la cifra más elevada correspondía a los que tenían enfermedad más avanzada y a los que eran sometidos a tratamientos agresivos. En forma semejante, en individuos con SIDA se advirtió que un 36 a 91% de ellos utilizaban CAM. En enfermedades crónicas devastadoras como las mencionadas, se ha recurrido a la CAM para tener la esperanza de curación en situaciones en que ha fracasado la medicina tradicional o convencional, para prolongar la vida, aplacar los efectos adversos de tratamientos y brindar apoyo y comodidad emocional y física. Las encuestas, si bien incluyen todavía aspectos poco precisos en la definición de lo que importa o lo que se considera en el tratamiento por CAM, han indicado que los estadounidenses están dispuestos a hacer erogaciones adicionales por tales servicios y se ha calculado que, en Estados Unidos, se gastan cada año 7 000 millones de dólares en complementos vitamínicos y minerales; 4 000 millones en yerbas medicinales y otros productos naturales, y casi 4 000 millones más en complementos para deportistas. Eisenberg señaló que el total de dólares gastados en CAM en 1997 se acercó a 30 000 millones y, en términos generales, hubo un número mayor de visitas a quienes ofrecen servicios de CAM que a los médicos alópatas.

MODALIDADES DE CAM

Medicina osteopática u osteomedicina. En 1892, en el corazón de Estados Unidos, el médico Andrew Taylor Still promovió la osteomedicina o medicina

osteopática, basada originalmente en la creencia de que la manipulación de los tejidos blandos y los huesos permitía corregir enfermedades de diversa índole del sistema musculoesquelético y otros órganos. En los 100 años siguientes, la osteomedicina evolucionó progresivamente hacia la medicina convencional (alopática). En la actualidad, la preparación, la práctica, la acreditación probatoria, la aprobación oficial y el pago de los médicos de esta especialidad son prácticamente idénticos a los de los médicos alópatas; la preparación incluye cuatro años de estudios en la escuela de medicina osteopática, seguidos de preparación en especialidades y subespecialidades y certificación por organizaciones como la *American Board of Internal Medicine.* Algunos médicos osteópatas siguen practicando la manipulación de la columna vertebral, más bien como una forma de abordar y aliviar molestias musculoesqueléticas específicas.

Medicina quiropráctica. En 1895, Daniel David Palmer fundó en Missouri la primera escuela de medicina quiropráctica, que enseñaba a manipular la columna vertebral. Palmer creía que las subluxaciones o luxaciones parciales de las vértebras originaban enfermedad al comprimir raíces nerviosas fundamentales. Hoy en día, los quiroprácticos reciben preparación durante cinco años en ciencias básicas y clínicas pertinentes. Con frecuencia creciente completan cursos de posgrado adicionales en radiología y terapéutica ambulatoria, predominantemente de trastornos musculoesqueléticos, a pesar de que en este terreno hay subgrupos que siguen realizando la manipulación contra otras entidades patológicas. Los quiroprácticos también dan consejos sobre nutrición, ejercicio y otras técnicas para conservar la salud. En Estados Unidos se conceden licenciaturas y autorizaciones para ejercer medicina quiropráctica a más de 70 000 médicos en todo el país.

Acupuntura. La acupuntura, componente venerable de la medicina tradicional china, ha surgido en decenios recientes como una disciplina clínica independiente. Más de 3 000 médicos estadounidenses han recibido preparación de posgrado especializada en esa técnica que les permite practicarla en más de 40 estados y en el Distrito de Columbia. Más de 4 000 personas que no son médicos también han recibido preparación más amplia, que les ha permitido obtener permisos para practicar en forma independiente o bajo la supervisión de un médico.

Masaje terapéutico. Basados en milenios de conocimientos empíricos, unas 80 escuelas estadounidenses enseñan a sus estudiantes muy diversas técnicas de manipulación de los tejidos blandos, que constituyen el masaje. En ese país, 31 estados y el Distrito de Columbia autorizan a sus educandos a realizar masaje terapéutico.

Medicina natural. En Estados Unidos 12 estados conceden un título a médicos para practicar medicina natural, disciplina que comenzó en la Europa central a finales del siglo XVIII. Los tratamientos que en esa época eran corrientes solían ser ineficaces y a veces dañinos, por lo que estimularon la búsqueda de estrategias más seguras y "naturales" y el resultado fue la medicina natural. El concepto en que se basa esa disciplina es que el cuerpo posee mecanismos potentes para curarse por sí mismo, que el médico puede estimular y canalizar si tiene conocimientos apropiados sobre el tema. Alrededor de 1 400 médicos naturistas han completado en Estados Unidos cuatro años de enseñanza en ciencias básicas y clínicas y han recibido autorización para tratar a poblaciones predominantemente extrahospitalarias. Se usan pruebas diagnósticas convencionales y no convencionales y se prescriben medicamentos en general en dosis relativamente bajas, plantas medicinales, dietas especiales y ejercicios.

Medicina homeopática. A finales del siglo XVIII también surgió la homeopatía, otra disciplina que reaccionó contra los efectos tóxicos de los productos alopáticos de esa época. Fue fundada por Samuel Hahnemann, médico alemán, quien planteó que las sustancias que originan reacciones adversas particulares en una persona sana pueden utilizarse para tratar o evitar esos mismos síntomas en alguien enfermo si se le administra en cantidades minúsculas, planteamiento conocido como "doctrina de los similares". Por ejemplo, el contacto con el zumaque (*Rhus toxicodendron*) origina ampollas pruriginosas. La homeopatía recomienda administrar extractos altamente diluidos de zumaque para tratar otras erupciones pruriginosas y ampollosas como la varicela. Al comenzar el siglo XIX, la homeopatía, disciplina apenas en sus inicios, utilizaba pruebas ciegas o "anónimas" en voluntarios y anticipaba el empleo más amplio de investigaciones en que los testigos reciben placebo para "probar" los materiales más idóneos para desencadenar o aliviar los síntomas. A mediados del siglo XIX la homeopatía había logrado una presencia notable en las instituciones médicas estadounidenses y, en realidad, puede haber facilitado la difusión de la vacunación y la desensibilización de alergenos, técnicas que utilizan cantidades muy pequeñas de materiales para obtener resultados biológicos mensurables. Sin embargo, en la actualidad ha disminuido la aceptación de la homeopatía en Estados Unidos en comparación con otros países: sigue siendo la mayor de las modalidades de CAM en el Reino Unido, Alemania y Francia y se usa ampliamente en la India. En Estados Unidos, sólo tres estados conceden títulos para practicar la homeopatía. La disminución relativa de la aceptación de este método depende, cuando menos en parte, de la imposibilidad de articular un mecanismo racional para explicar por qué los productos diluidos a más de 10^{60}, que rebasa con mucho el número de Avogadro, pueden desencadenar efectos biológicos. A pesar de ello, es fácil obtener remedios homeopáticos y los médicos naturistas y otros titulados y no titulados las recomiendan.

Otras disciplinas. Existen otras disciplinas dentro de la CAM, algunas de las cuales exigen preparación formal como las que culminan en un doctorado en medicina oriental, o aprendizajes ampliados como la fitoterapia. Por desgracia, en la mayor parte de los otros campos no ha habido una aceptación unánime de las normas de la práctica, trámites de acreditación probatoria, exigencias de educación continua o responsabilidad profesional.

NORMAS

Como se señaló en párrafos anteriores, algunas modalidades de CAM están sometidas a normas exigentes. Sin embargo, no se sigue tal exigencia en cuanto a los productos de CAM. En general, los productos fitoterapéuticos y los complementos dietéticos tienen un estado legal peculiar que permite al público una libertad notable de elección, pero también surgen muchos problemas no deseados, que serán resumidos luego.

Las plantas medicinales y los productos fitoterapéuticos que han sido elementos básicos de casi todas las estrategias curativas tradicionales, se suponían inocuos mucho antes de que se pusieran en vigor normas farmacológicas estrictas por parte de la *Food and Drug Administration* (FDA), de Estados Unidos. En 1994, el Congreso estadounidense aprobó la llamada *Dietary Supplements Health and Education Act* (DSHEA) que permite la venta libre de suplementos alimenticios como se hacía, pero sin la exigencia impuesta a los fabricantes de fármacos que se expenden con receta o a los productos clásicos de venta libre, que han de demostrar que sus productos son seguros y eficaces antes de su distribución comercial. La FDA puede retirar del mercado los suplementos, sólo si se prueba que son peligrosos. Quienes proveen suplementos alimentarios no pueden afirmar que éstos evitan o combaten alguna enfermedad. Sin embargo, sí se puede afirmar que conservan la "estructura y función normales" de órganos y sistemas corporales. Por ejemplo, no se puede decir que un producto cura la artritis, pero sí se puede afirmar que conserva el "funcionamiento y salud normales de las articulaciones".

Los productos homeopáticos son más antiguos que las normas farmacológicas de la FDA y se expenden sin que se les exijan pruebas de eficacia. Sin embargo, sería razonable suponer, dado el grado de dilución de tales productos, que la mayoría son inocuos.

SEGURIDAD (INOCUIDAD)

A pesar de que al parecer no muestran efectos tóxicos, los productos homeopáticos, a semejanza de otros productos y prácticas de CAM, conllevan un tipo de riesgo, particularmente que se usen en sustitución de modalidades más convencionales con beneficios probados. Las personas poseen libertad amplia para escoger lo que redunda en su beneficio, aunque tales decisiones las aparten de un tratamiento eficaz; no obstante, los tribunales han dictaminado que el derecho de los padres para rechazar el tratamiento de sus hijos es limitado si se trata de enfermedades que pueden ser fatales. Los investigadores tienen una gran obligación ética de no omitir tratamientos de eficacia demostrada para enfermedades graves, con el fin de ensayar tratamientos cuya eficacia no se haya demostrado.

El empleo de otras variantes de CAM puede producir además otros riesgos: lesiones causadas por alguna técnica; efectos tóxicos inherentes a la modalidad, e interferencia del método con tratamientos más convencionales.

Lesiones. Las intervenciones físicas y de manipulación pueden lesionar a los enfermos. Hace algunos decenios, las agujas de acupuntura reutilizables transmitieron la infección por el virus de la hepatitis B; en la actualidad, la norma en estos casos exige usar agujas desechables. El masaje demasiado intenso puede originar lesiones de tejidos blandos. La manipulación de la columna vertebral en individuos con lesiones vertebrales no diagnosticadas se ha vinculado con daño medular, y la manipulación cervical se ha relacionado con la aparición de accidente cerebrovascular. Estos acontecimientos son al parecer aislados.

Efectos tóxicos inherentes. El público en general puede creer que los productos "naturales" son inherentemente "inocuos", pero se sabe con claridad

que dichos productos pueden ser tóxicos. La identificación errónea de setas medicinales ha ocasionado insuficiencia hepática. La contaminación de complementos de triptófano originó el síndrome de eosinofilia-mialgia. Los productos fitoterapéuticos que contenían determinadas especies de *Aristolochia* se vincularon con cáncer de las vías genitourinarias. En 2001, extractos de *kava*, usados desde la antigüedad por habitantes de las islas del Pacífico, por sus propiedades ansiolíticas y sedantes moderadas, se vincularon con insuficiencia hepática fulminante. Se sabe que algunos productos como *Ginkgo biloba,* de gran aceptación, prolongan el tiempo de hemorragia y su uso se ha acompañado de hemorragia en el posoperatorio. Uno de los productos que ha generado mayores controversias es *Ephedra sinica* o *ma huang,* usado por la medicina tradicional china para tratar por breve tiempo el asma y la congestión bronquial. El fundamento científico para estas indicaciones se descubrió cuando se demostró que la efedra contenía alcaloides, especialmente efedrina y seudoefedrina. Cuando se promulgó la *Dietary Supplement Health and Education Act* (DSHEA), el mercado estadounidense se inundó con suplementos a base de efedra y productos vegetales ricos en cafeína, con la afirmación de que estimulaban la pérdida de peso y mejoraban el rendimiento de los deportistas. Señalamientos de hechos adversos graves y letales, surgidos con el consumo de productos a base de efedra, obligaron a una revisión de los datos disponibles de ellos, basados en pruebas científicas y por último en 2004 en Estados Unidos la FDA prohibió su venta.

Interacciones entre plantas medicinales y fármacos. Los constituyentes de unos pocos productos naturales, además de ser tóxicos, también pueden interferir en el metabolismo de fármacos útiles para salvar la vida. Este efecto fue ejemplificado muy claramente al demostrar en 2000 que el consumo de hipérico (hierba de San Juan) interfiere en la biodisponibilidad del indinavir, inhibidor de proteasa de VIH. Estudios ulteriores demostraron que también interfería en el metabolismo de inhibidores de la topoisomerasa como el irinotecán, con la ciclosporina y con otros fármacos. El número de casos de interferencia depende de la capacidad de la hiperforina, que se encuentra en el hipérico, para aumentar la expresión del receptor X de pregnano, un factor regulador nuclear polifacético que estimula la expresión de innumerables enzimas hepáticas oxidativas, de conjugación y de salida, que intervienen en el metabolismo de fármacos y alimentos.

OBTENCIÓN DE PRUEBAS

La evolución de la CAM siguió una estructura epistemológica muy diferente de la que usó la biomedicina contemporánea. Las observaciones empíricas de pacientes individuales constituyen la base primaria de pruebas, gracias a las cuales se orienta y se enseña la CAM. Sin embargo, en los últimos decenios, se han realizado miles de estudios de diversas variantes de CAM que comprenden cientos de investigaciones de productos fitoterapéuticos, acupuntura u homeopatía. A la fecha se ha comprobado la eficacia de muy pocas CAM. Algunos factores contribuyen a que no se cuente con pruebas convincentes. La mayor parte de los estudios sobre la CAM han tenido como deficiencias graves el hecho de no incluir testigos apropiados, mostrar sesgos o errores sistemáticos por parte de los investigadores, que las muestras sean de pequeño tamaño, depender de índices de eficacia muy subjetivos y no validados, y practicar pruebas estadísticas inapropiadas.

Además, diversos problemas metodológicos cuestionan incluso los estudios sobre CAM mejor diseñados. No existen directrices uniformes para la práctica, y los productos fitoterapéuticos que se distribuyen en el mercado estadounidense tienen calidad y composición extraordinariamente variables. Algunas prácticas de la CAM no pueden someterse a investigaciones con anonimato. Por ejemplo, el paciente y terapeuta sabrían si se ha hecho manipulación de la columna vertebral. A pesar de ello, los problemas en cuestión no son peculiares y propios de la CAM, dado que también complican los intentos de estudiar modalidades convencionales como la psicoterapia o la cirugía. En la actualidad se intenta asignar en forma aleatoria a los pacientes a otras intervenciones de control con la misma dificultad, y la acupuntura en los puntos tradicionales se compara con la colocación de agujas en puntos considerados irrelevantes.

Incluso con las mejorías constantes en el diseño y práctica de los estudios, surgen problemas de creencia en cuanto a la generalidad y aceptación de los resultados de algunas investigaciones sobre CAM. A muchos médicos les cuesta creer los resultados positivos de procedimientos exóticos que no han surgido del paradigma experimental clásico, gracias al cual se obtuvieron fármacos y agentes biológicos, particularmente la progresión ordenada de los estudios preclínicos en las fases sucesivas de los ensayos clínicos. De mayor importancia, es difícil aceptar resultados que van contra la intuición o aquellos cuyo mecanismo principal no puede ser explicado de manera racional. Como se sugirió, un ejemplo de este dilema implica estudios de homeopatía. Algunos ensayos clínicos de productos homeopáticos contra el asma, la diarrea infantil y otros cuadros frecuentes, comunicaron resultados positivos. Dos revisiones sistemáticas de ensayos de homeopatía produjeron una impresión global favorable de los datos de los ensayos clínicos y llegaron a la conclusión que los tratamientos brindaban más beneficios que el placebo. Incluso los mejores ensayos y las revisiones comentadas han sido objeto de crítica, por la metodología que usaron. No se han esclarecido las pruebas que obligarían a un cambio arrollador en la creencia de los beneficios de la homeopatía, ante el hecho de que no se han planteado explicaciones lógicas de la forma en que sustancias diluidas hasta el punto en que sólo queda el soluto podrían ejercer efectos fisiológicos.

A pesar de lo anterior, y aun cuando los problemas metodológicos siguen asediando a los ensayos sobre acupuntura, se ha observado aceptación creciente, incluso en centros académicos, de la eficacia de esta modalidad. La aceptación cada vez mayor de los resultados de la acupuntura en parte ha dependido de su aplicación y uso más extensos en Estados Unidos, incluso dentro de grandes centros médicos en que se le utiliza como una técnica complementaria para combatir el dolor. Aun así, su aceptación al parecer ha rebasado algo más que su atractivo para grandes poblaciones. Desde mediados del decenio de 1970 estudios bioquímicos e imagenológicos comenzaron a generar pruebas de que la introducción de agujas podría liberar opioides endógenos que se unían a receptores específicos que median los efectos beneficiosos de los analgésicos narcóticos.

PRUEBAS EXISTENTES

Si bien es difícil concluir definitivamente que una estrategia no posee mérito alguno, en particular la CAM, es muy factible discernir que la magnitud de dicho efecto o grado de beneficio es demasiado pequeño como para seguir adelante y realizar más investigaciones. En los últimos 100 años fracasaron muchos métodos; baste recordar los exóticos aparatos eléctricos, métodos y tónicos que cayeron en el olvido. Suelen plantearse dos cuestiones: 1) ¿Merece ser rechazada cualesquiera de las modalidades más contemporáneas de CAM? 2) Si se demostrara que son ineficaces, ¿cambiaría la mentalidad de alguien respecto a su uso?

El caso del laetrilo es orientador en este sentido. En el decenio de 1970 se pregonó que este extracto de semillas de albaricoque curaba tumores sólidos. Miles de estadounidenses cruzaron la frontera mexicana a fin de procurarse laetrilo para su uso personal. El hecho de que no existieran datos preclínicos positivos hizo que muchos oncólogos no intentaran practicar estudios sobre el producto, hasta que la presión pública exigió una respuesta al dilema. Dos investigaciones hechas en el decenio de 1980 no demostraron beneficio alguno con la administración de laetrilo. En la actualidad, algunas personas siguen solicitando el producto, pero su número es muchísimo menor que el de antes de la obtención de información significativa. Un destino similar tuvo el coctel de fármacos utilizados para pacientes cancerosos en los decenios de 1970 y 1980 por el doctor Luigi DiBella en Italia, una vez que grandes estudios indicaron que no ejercía un efecto trascendental y detectable en la evolución de diversos cánceres avanzados.

A diferencia de lo anterior, siguen usándose con gran frecuencia algunos procedimientos que fueron probados exhaustivamente y que resultaron ineficaces. Por ejemplo, Linus Pauling, bioquímico renombrado y activo pacifista, afirmó que la vitamina C era la cura del resfriado común. Algunos estudios de gran calidad no demostraron efecto clínicamente importante de la vitamina para evitar o combatir resfriados víricos. Los estudios iniciales fueron criticados porque utilizaron cantidades muy pequeñas de la vitamina, aunque tampoco se obtuvieron resultados positivos con dosis ampliamente superiores a su biodisponibilidad. A pesar de todo, la ingestión de cantidades adicionales de vitamina C sigue siendo un hábito frecuente en personas que perciben los síntomas iniciales de un resfriado. Para muchos individuos, esta práctica constituye un derroche pero no es perjudicial; a pesar de todo, la vitamina C puede causar perjuicios en personas con sobrecarga de hierro (por hemocromatosis o por necesidad de transfusiones a largo plazo), pues genera radicales libres en condiciones de exceso de hierro.

A pesar de la ineficacia de algunas variantes de CAM, los estudios iniciales han generado datos positivos o cuando menos alentadores con varias de ellas. Entre las fuentes adecuadas de información se cuentan la base de datos *Natural Medicines Comprehensive* (*www.NaturalDatabase.com*) y las páginas web de los *National Institutes of Health* (NIH), *http://ods.od.nih.gov; http://nccam.nih.gov/health/* y *http://www3.cancer.gov/occam/information.html*

Vitaminas y minerales

- *Vitamina A:* la información de estudios a gran escala en algunos países en vías de desarrollo demostró que la prevalencia de hipovitaminosis A con-

lleva mayor riesgo de mortalidad en niños de corta edad. Estudios prospectivos indicaron que la ingestión de 100 000 a 200 000 UI de vitamina A dos veces al año disminuía en grado significativo el índice global de muerte en la niñez temprana y posiblemente también la evolución de VIH/SIDA.

- *Ácido fólico:* los índices de defectos del tubo neural en neonatos disminuyen significativamente si la madre recibe suplementos de ácido fólico en sus alimentos.
- *Ácido fólico, vitamina B_6 y vitamina B_{12}:* algunos estudios comparativos, doblemente anónimos, aleatorizados y de buena calidad han aportado datos que sugirieron que la combinación mencionada de vitaminas disminuía los niveles séricos de homocisteína, pero ello no ha aminorado el peligro de puntos finales cardiovasculares.
- *Vitaminas C y E, caroteno beta y cinc:* los resultados de un gran estudio comparativo con asignación aleatoria indicaron que la combinación de estos suplementos disminuía la progresión de la degeneración macular senil.

Incluso vitaminas y minerales supuestamente inocuos en dosis moderadas pueden producir efectos adversos inesperados. En dos grandes ensayos comparativos con caroteno beta para evitar el cáncer o enfermedades de la retina, se detectaron cifras mayores de cáncer pulmonar en personas asignadas para recibir el suplemento. Están en marcha grandes estudios prospectivos que buscan corroborar los beneficios de la ingestión de suplementos sobre la tasa de cáncer prostático (vitamina E y selenio) y de enfermedad de Alzheimer (vitamina E).

Plantas medicinales y otros productos naturales

- *Glucosamina, condroitinsulfato, o ambos:* después de revisiones sistemáticas de estudios comparativos se llegó a la conclusión de que los dos productos mencionados obtenidos de articulaciones de animales son mejores que el placebo para mejorar la función y disminuir el estrechamiento del espacio interarticular en personas con artrosis de rodilla. No se sabe si su uso también lentifica la degradación del cartílago articular.
- *Ginkgo biloba:* en Estados Unidos en el año 2000 se gastaron casi 250 millones de dólares en este producto vegetal. Las publicaciones no aportan pruebas de que mejoren las funciones intelectuales, pero más de 3 000 ancianos estadounidenses participan hoy día en una investigación anónima y aleatorizada para dilucidar si su empleo disminuye la fecha de comienzo y la evolución de la demencia senil.
- *Palma enana* (Serenoa repens) y *ciruela africana* (Pygeum africanum): cada una de las plantas anteriores, según sus partidarios, es útil para que los ancianos obtengan alivio sintomático de la hiperplasia prostática benigna. Las ventas de la palma enana van a la alza y en el año 2000 se calculó que los estadounidenses consumieron 131 millones de dólares de tal producto. Sin embargo, los estudios clínicos no han señalado eficacia de dicho vegetal en tal trastorno.
- *Hierba de San Juan* (Hypericum perforatum): es una de las plantas medicinales más consumidas en todo el mundo; innumerables estudios pequeños y revisiones sistemáticas han sugerido que el hipérico beneficia a personas con síndromes depresivos de muy diversa índole. En investigaciones en que los testigos recibieron placebo, hubo asignación aleatoria y se siguieron normas de alta calidad, el hipérico no fue mejor que el placebo para tratar la depresión profunda de mediana intensidad, un espectro de enfermedades que justifica sin duda alguna la evaluación y el tratamiento profesionales.
- *Especies de Echinacea:* las raíces de esta planta se usan ampliamente para combatir o evitar infecciones respiratorias y en el año 2000 se observó una venta de más de 200 millones de dólares. A pesar de que estudios *in vitro* han demostrado que los constituyentes de *Echinacea* estimulan las respuestas inmunitarias humoral y celular, las revisiones sistemáticas de ensayos clínicos no han concluido que sean beneficiosos.

Otras modalidades

- *Acupuntura:* una resolución por consenso de la conferencia celebrada en 1997 auspiciada por los NIH concluyó que existen pruebas de que la acupuntura alivia la náusea debida a la quimioterapia y el dolor después de extracción de molares. Algunos estudios ulteriores han confirmado estas impresiones tempranas en náusea y vómito agudos, pero los datos respecto al tratamiento del dolor han sido tan ambivalentes que han sido pocas las pruebas de que brinde beneficio en el dolor neuropático. Sin embargo, un estudio perfectamente realizado y publicado en 2004 concluyó que con la acupuntura se obtiene alivio complementario notable en sujetos con osteoartrosis de la rodilla.
- *Medicina psicosomática:* investigaciones clínicas apoyan el empleo de la biorretroalimentación contra la incontinencia, la cefalea y la rehabilitación después de accidente cerebrovascular. La hipnosis puede ser beneficiosa para aplacar el dolor ocasionado por intervenciones quirúrgicas menores, la náusea debida a la quimioterapia y el síndrome de colon irritable.
- *Manipulación de la columna vertebral:* revisiones sistemáticas de investigaciones bastante bien diseñadas, llevaron a la conclusión de que la manipulación quiropráctica u osteopática mejora notablemente a individuos con dorsalgia aguda no complicada. No existen pruebas de que sean mejores que las técnicas convencionales, que su relación costo-eficacia sea mayor, ni de que modifiquen las consecuencias a largo plazo.

RESUMEN

Los pacientes que se encontraban bajo el cuidado de quien escribió este capítulo utilizaron siempre muy diversas modalidades no probadas. El médico debe abordar cada encuentro como una oportunidad para entender mejor a los enfermos, sus creencias y esperanzas, y también como una oportunidad de orientar sus decisiones en forma constructiva. Muchas de estas decisiones son totalmente inocuas y pueden caber en el contexto de intervenciones diagnósticas y terapéuticas de mayor magnitud. Sin embargo, habría que desalentar activamente el uso de algunas de ellas. Es probable que a la larga, bajo el embate de las pruebas científicas, muchas de las modalidades de CAM caigan en descrédito. Algunas otras obtendrán quizás apoyo suficiente para integrarse a los métodos predominantes: la próxima generación de médicos nunca sabrá que alguna vez generaron intensas controversias.

LECTURAS ADICIONALES

Adams M, Jewell AP: The use of complementary and alternative medicine by cancer patients. Int Semin Surg Oncol 4:10, 2007

Barnes PM et al: Complementary and alternative medicine use among adults: United States, 2002. Adv Data 27:1, 2004

Bent S et al: Saw palmetto for benign prostatic hyperplasia. N Engl J Med 354: 557, 2006

Berman B et al: Effectiveness of acupuncture as adjunctive therapy in osteoarthritis of the knee: A randomized, controlled trial. Ann Intern Med 141:120, 2004

De Smet PA: Herbal remedies. N Engl J Med 347:2046, 2002

Eisenberg DM et al: Trends in alternative medicine use in the United States, 1990–1997: Results of a follow-up national survey. JAMA 280:1569, 1998

Kaptchuk TJ: Acupuncture: Theory, efficacy and practice. Ann Intern Med 136:374, 2002

Kinsel JF, Straus SE: Complementary and alternative therapeutics: Rigorous research is needed to support claims. Annu Rev Pharmacol Toxicol 43:463, 2003

11 Atención paliativa y terminal

Ezekiel J. Emanuel, Joshua Hauser, Linda L. Emanuel

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

En el año 2003 fallecieron en Estados Unidos 2 448 288 personas (cuadro 11-1). Más de 70% de esas muertes ocurrieron en mayores de 65 años. Los aspectos epidemiológicos de la mortalidad son similares en casi todos los países desarrollados y las enfermedades que causan predominantemente la muerte son las cardiovasculares y el cáncer, lo cual representa un cambio extraordinario respecto de 1900, cuando las cardiopatías ocasionaban alrededor de 8% de todos los fallecimientos y el cáncer causaba la muerte de menos de 4% de ese total. En el año 2003, el SIDA motivó menos de 1% de todas las muertes, aunque sigue siendo la causa principal de fallecimiento en personas de 35 a 44 años.

Se calcula que en los países desarrollados, cerca de 70% de todos los fallecimientos son precedidos de alguna enfermedad o trastorno, de manera que parece razonable planificar la muerte hacia el futuro previsible. El cáncer ha constituido un ejemplo de la aplicación de la atención terminal, pero no es la única enfermedad con una fase terminal identificable y previsible. La insuficiencia cardiaca, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (*chronic obstructive pulmonary disease,* COPD), la insuficiencia hepática crónica, la demencia y otros trastornos tienen fases terminales identificables, por esa razón una parte de las especialidades médicas debiera ser una estrategia sistemática para brindar atención terminal. Muchas personas que sufren alguna enfermedad también benefician de las medidas paliativas, sea cual sea el pronóstico.

CUADRO 11-1 DIEZ CAUSAS PRINCIPALES DE FALLECIMIENTO EN ESTADOS UNIDOS Y GRAN BRETAÑA

	Estados Unidos			Gran Bretaña	
Causa de muerte	Número de fallecimientos	Porcentaje del total	Número de muertes en personas de 65 años o mayores	Número de fallecimientos	Porcentaje del total
Todas las muertes	2 448 288	100	1 804 373	538 254	100
Cardiopatía	685 089	28	563 390	129 009	24
Cáncer	556 902	22.7	388 390	135 955	25.3
Accidente cerebrovascular	157 689	6.4	138 134	57 808	10.7
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	126 382	5.2	109 139	27 905	5.2
Accidentes	109 277	4.5	34 335	10 979	2
Diabetes	74 219	3	54 919	6 316	1.2
Neumonía y gripe	65 163	2.7	57 670	34 477	6.4
Enfermedad de Alzheimer	63 457	2.6	62 814	5 055	0.9
Nefritis, síndrome nefrítico, nefrosis	42 453	1.7	35 254	3 287	0.6
Septicemia	34 069	1.3	26 445	2 206	0.4

Fuente: con autorización del *National Center for Health Statistics* (2003) *http://www.cdc.gov/nchs; National Statistics* (Great Britain, 2003) *http://www.statistics.gov.uk*

En circunstancias óptimas habrá que considerar tales medidas como parte de un plan global y completo para todos los pacientes.

En los últimos decenios en Estados Unidos han habido cambios notables en cuanto al sitio en que fallecen las personas, lo cual coincide con las preferencias del paciente y de su familia. En el decenio de 1980, casi 60% de los estadounidenses fallecían dentro de hospitales. A partir de 2000, la tendencia ha sido la contraria, es decir, cerca de 40% murieron internados en hospitales (fig. 11-1). El cambio ha sido más notorio en el caso de personas que mueren de cáncer y COPD, y en personas más jóvenes y muy ancianas. En el último decenio se vinculó con el empleo creciente de la atención en instituciones de cuidados paliativos; en 2005, en promedio, 33% de todos los individuos que fallecieron en Estados Unidos recibieron la atención mencionada. Los cancerosos constituyen casi la mitad de quienes son atendidos en instituciones de ese tipo, y en promedio, 60% de todos los cancerosos en fase terminal fueron atendidos en los centros en cuestión. Aproximadamente 70% de individuos que recibieron cuidados paliativos para enfermos terminales murieron fuera del hospital. Además, al acortarse la permanencia hospitalaria se ha podido tratar en el hogar y en servicios ambulatorios a individuos con enfermedades más graves. En consecuencia, el suministro de atención paliativa y terminal óptima obliga a brindar servicios apropiados en diversas situaciones, incluido el entorno extrahospitalario, o fuera de los centros de atención paliativa.

ESTRUCTURA DE LOS CENTROS DE ATENCIÓN PALIATIVA Y PARA ENFERMOS TERMINALES

En este tipo de servicio uno de los elementos fundamentales es la atención por parte de un equipo interdisciplinario, que normalmente proporciona tratamiento del dolor y de diversos síntomas, servicios espirituales y psicológicos para el enfermo, y apoyo para la familia y parientes que lo atienden durante la enfermedad. También incluye apoyo en el periodo de duelo.

Los pacientes en fase terminal presentan enfermedades avanzadas de muy diverso tipo, y a menudo tienen varios síntomas que requieren alivio y regímenes terapéuticos incruentos, en un entorno asistencial cómodo. Para brindar cuidados paliativos y atención terminal de buena calidad es fundamental emprender medidas que se orienten hacia cuatro aspectos principales: 1) síntomas físicos; 2) síntomas psicológicos; 3) necesidades sociales que incluyan relaciones interpersonales, cuidados y aspectos económicos, y 4) necesidades existenciales o espirituales.

La evaluación integral permite identificar y valorar necesidades en los cuatro aspectos mencionados. Se definen objetivos asistenciales, al comentarlos con el paciente, su familia o ambos, con base en la evaluación de cada uno de los aspectos mencionados. Las intervenciones se orientan a mejorar o corregir síntomas y satisfacer necesidades. Los médicos son los encargados de algunas intervenciones técnicas especializadas, y también de la coordinación de ellas, pero no pueden ocuparse de la prestación de todos estos servicios. De no satisfacerse las necesidades en alguno de los aspectos mencionados, no podrá lograrse una muerte digna. Es por ello que el grupo interdisciplinario, con coordinación y comunicación eficaces, reviste importancia especial en brindar los cuidados que se requieren en la etapa terminal de la vida. Según la situación, los miembros indispensables del grupo interdisciplinario comprenderán médicos, enfermeras, trabajadoras sociales, capellanes, auxiliares de enfermería, fisioterapeutas, orientadores en fases de duelo y voluntarios.

EVALUACIÓN INICIAL Y PLANIFICACIÓN DE CUIDADOS

Evaluación integral. Los métodos estandarizados para realizar la evaluación inicial integral (de la persona en su totalidad) se orientan a valorar el estado del paciente en los cuatro aspectos alterados por la enfermedad: físico, mental, social y espiritual. La evaluación de los síntomas físicos y mentales debe basarse en una versión modificada de la anamnesis y exploración física tradicionales, que se orienta predominantemente al síntoma o síntomas principales. Las preguntas serán útiles a fin de esclarecer los síntomas, pero también para identificar causas de sufrimiento y el grado en que los síntomas interfieren en la calidad de vida. La evaluación estandarizada es de máxima importancia. Hoy día sólo en oncología se cuenta con 21 instrumentos de evaluación de síntomas. Los instrumentos con capacidades psicométricas satisfactorias que evalúan muy diversos síntomas incluyen *Memorial Symptom Assessment Scale* (MSAS), la *Rotterdam Symptom Checklist,* el *Worthing, Chemotherapy Questionnaire* y el *Computerized Symptom Assessment Instrument.* Los medios anteriores de evaluación son largos y pueden ser útiles en indagaciones clínicas iniciales o de investigación. Instrumentos más pequeños y breves son útiles para personas cuyo estado funcional no permite valoraciones integrales. Entre los instrumentos adecuados con tales características están *Condensed Memorial Symptom Assessment Scale,* el *Edmonton Symptom Assessment System,* el *M.D. Anderson Symptom Assessment Inventory* y la *Symptom Distress Scale.* El uso de dichas escalas asegura que la evaluación sea integral y completa y no se limita a la evaluación del dolor y otros cuantos síntomas o signos físicos. Es preferible evitar métodos invasivos o cruentos en la atención del enfermo en fase terminal, e incluso hacer una valoración muy minuciosa de los que entrañan penetración mínima, en cuanto a los beneficios que ofrecen, en comparación con las molestias que implican para el paciente. También es posible omitir partes de la exploración física que sean incómodas y que no brinden mucha información útil.

Respecto a las necesidades sociales, los profesionales asistenciales deben evaluar el estado de relaciones importantes, problemas económicos, necesidades de cuidados y atención, y acceso a servicios médicos. Entre las preguntas importantes estarán: *¿Con qué frecuencia cuenta con la presencia de alguien para sentirse acompañado? ¿Qué efecto ha tenido la enfermedad en la familia? ¿De qué manera ha influido en las relaciones o las ha afectado? ¿Cuánta ayuda necesita usted con situaciones como preparar alimentos y consumirlos o caminar dentro y fuera de casa? ¿Qué tanta dificultad enfrenta usted para obtener los cuidados médicos que necesita?* En el terreno de las necesidades existenciales, los cuidadores deben evaluar la angustia y la necesidad de seguridad emocional y existencial del

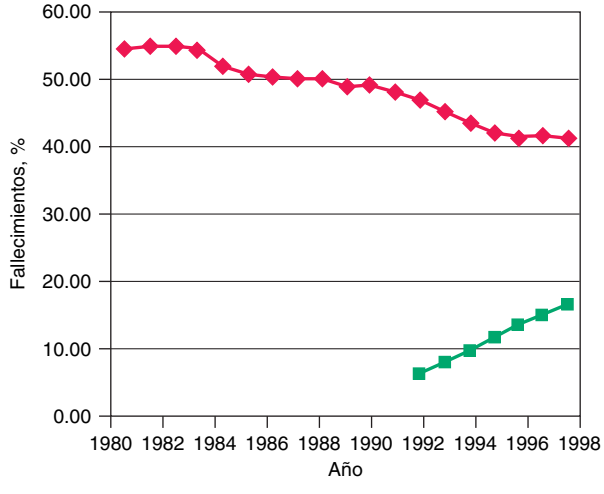

FIGURA 11-1. Gráfico que muestra tendencias en relación con el lugar del fallecimiento durante los últimos 20 años. ◆, Porcentaje de fallecimientos en el hospital; ■, porcentaje de fallecimientos en un centro de atención paliativa para enfermos terminales.

paciente, y de contar con alguna finalidad o significado. Entre las preguntas de evaluación útiles están: *Desde que comenzó la enfermedad, ¿qué tanto significado le encuentra usted a la vida? ¿Qué cosas son más importantes para usted en esta etapa?* Además, es útil preguntar sobre el concepto que tiene el paciente de la atención que recibe: *¿Qué tanto respeto le tienen los médicos y las enfermeras? ¿Qué tan clara es la información que se le transmite en cuanto a lo que puede esperarse en el caso de su enfermedad? Según usted lo percibe: ¿qué tanto de la atención médica que recibe concuerda con lo que quisiera?* Si se detectan preocupaciones o dudas en cualesquiera de estos aspectos, convendría ahondar más en el interrogatorio.

Comunicación. Especialmente cuando alguna enfermedad pone en peligro la vida, se producen situaciones de gran tensión emocional que a veces desencadenan conflictos; en conjunto se denominan "de malas noticias"; en tales situaciones resulta esencial contar con técnicas y métodos apropiados de comunicación. Los momentos en cuestión incluyen aquéllos en que se transmiten al paciente, sus parientes o ambos, las características del diagnóstico terminal; el pronóstico de la enfermedad, cualquier deficiencia o ineficacia terapéutica, no insistir más en las afirmaciones de curación y de prolongar la vida, en tanto que se centrarán los intentos en medidas y paliación más bien sintomáticas, planes anticipados de atención y características de la muerte real.

Así como los cirujanos planifican y preparan grandes operaciones o los investigadores ensayan la presentación de los resultados de un estudio, los médicos y los profesionales asistenciales que se ocupan de personas con enfermedades avanzadas deben contar con una estrategia conocida y practicada para transmitir información importante y planificar intervenciones. Además, los allegados conceden importancia no sólo a la preparación integral que muestre el médico para revelar malas noticias, sino también al entorno en que éstas se transmiten. Por ejemplo, 27% de familias que han tomado decisiones críticas para enfermos en la unidad de cuidados intensivos (*intensive care unit,* ICU) desearon contar con un espacio físico mejor y más íntimo para comunicarse con los médicos, y 48% de ese grupo obtuvieron tranquilización con la presencia de algún ministro o sacerdote.

Un procedimiento organizado y eficaz para transmitir malas nuevas, en siete etapas, se expresa con el acrónimo P-SPIKES: 1) ***p***reparar los comentarios; 2) ***s***ituación, es decir, escoger el entorno apropiado en que se produzca la interacción; 3) comenzar los comentarios al valorar y confirmar lo que entienden el ***p***aciente, sus parientes, o ambos; 4) valorar la forma en que uno y otros captan mejor la nueva ***i***nformación y la cantidad o grado que desean saber; 5) brindar la comunicación de las nuevas (***k***nowledge), necesaria, ante todo lo comentado; 6) permitir la expresión de respuestas ***e***mocionales, y 7) compartir (***s***hare) planes para las siguientes fases de los cuidados. El cuadro 11-2 incluye un resumen de todas estas etapas o pasos, junto con frases sugeridas y explicaciones fundamentales de cada una.

Evaluación continuada de objetivos. Entre los obstáculos importantes para lograr que se brinde atención paliativa y terminal de buena calidad, están la dificultad para hacer un diagnóstico preciso y la resistencia emocional de los enfermos y sus parientes a aceptar las consecuencias de un mal pronóstico. Una solución práctica a tales obstáculos sería integrar las medidas paliativas con las curativas, sea cual fuere el pronóstico. Con esta estrategia, el comienzo de las medidas paliativas no conlleva un sentido de fracaso, es decir, que ya no se cuenta con más tratamientos o que "habrá que abandonar toda esperanza". Un aspecto fundamental para integrar la atención paliativa con la curativa es incluir una evaluación continua de objetivos como parte de la revaloración diaria, que se produce en casi todos los "encuentros" entre el paciente y el médico.

Los objetivos de la atención son muchos y varían desde curar una enfermedad específica hasta aliviar un síntoma, o retrasar la evolución de una enfermedad incurable, adaptar la situación a una incapacidad progresiva sin perturbar a la familia, e infundir paz espiritual o significado personal al moribundo en una forma que deje en sus seres queridos recuerdos positivos. La

CUADRO 11-2 ELEMENTOS PARA ANUNCIAR MALAS NOTICIAS: LA TÉCNICA P-SPIKES

Acrónimo	Etapas	Objetivo de la interacción	Preparativos, preguntas o frases
P	Preparación	Prepararse mentalmente para la interacción con el paciente y con la familia.	Revisar la información que debe ser transmitida. Planear la forma en que se dará apoyo emocional. Repasar las fases decisivas y las frases que se usarán en la interacción.
S	Entorno en que se produce la interacción	Asegurarse de que se cuenta con el entorno adecuado para una discusión importante y de gran contenido emocional.	Asegurarse de que están presentes el paciente, su familia y los elementos de apoyo social adecuados. Dedicar un tiempo suficiente. Garantizar la intimidad y evitar interrupciones por otras personas o por instrumentos de localización. Llevar una caja de pañuelos desechables.
P	Percepción y preparación del paciente	Comenzar la discusión estableciendo los datos básicos y evaluando si el paciente y sus allegados pueden captar la información. Paliar la tensión pidiendo la contribución del paciente y de su familia.	Comenzar con preguntas abiertas para alentar la participación. Entre las frases por utilizar están: *¿Qué sabe usted respecto a su enfermedad?* *Cuando surgió por primera vez el síntoma X, ¿qué pensó usted que podía ser?* *¿Qué le dijo el Dr. X cuando lo envió a este centro?* *¿Qué cree que va a suceder?*
I	Invitación y necesidad de información	Identificar la información que necesitan el paciente y su familia, y los límites que desean respecto a las malas noticias.	Ejemplos de frases que se podrán utilizar: *Si este trastorno resulta ser grave, ¿desea saberlo?* *¿Le agradaría que yo le dijera todos los detalles de su afección?* *En caso contrario, ¿con quién desearía que hablara?*
K	Comunicación de la noticia	Comunicar las malas noticias u otros datos con delicadeza y sensatez, al paciente y su familia.	No limitarse a transmitir de golpe la información al paciente y a su familia. Comprobar que el paciente y la familia entienden lo que se les dice. Ejemplos de frases que se podrán utilizar: *Me apena mucho tener que decirle esto, pero...* *Desgraciadamente, las pruebas demuestran...* *Me temo que le traigo malas noticias...*
E	Enfática (categórica) y exploración	Identificar el origen de las emociones, por ejemplo, un mal pronóstico. Establecer lazos categóricos con los sentimientos del paciente y de sus allegados. Explorar el asunto por medio de preguntas abiertas.	Los sentimientos intensos como reacción a las malas noticias son normales. Reconocer lo que sienten el paciente y sus allegados. Recordarles que estos sentimientos son normales aunque sean espantosos. Darles tiempo para que respondan. Recordar al paciente y a su familia que no los abandonará. Ejemplos de frases que se podrán utilizar: *Me imagino que esto es muy duro para usted.* *Parece muy alterado. Dígame cómo se siente.* *Desearía que las cosas fueran diferentes.* *Haré todo lo que esté en mis manos para ayudarle.*
S	Sumario y planeación	Definir para el paciente y la familia las siguientes fases, incluidas pruebas o intervenciones adicionales.	Lo desconocido y lo incierto son elementos que agravan la ansiedad. Recomendar un plan con objetivos e hitos. Proporcione las razones fundamentales para la aceptación (o rechazo) por parte del paciente o de su familia. Si el enfermo o su familia no están preparados para discutir las fases siguientes, será mejor programar una nueva visita.

Fuente: adaptado de Buckman.

identificación de los objetivos asistenciales se puede hacer si se sigue un protocolo de siete fases: 1) asegurar que la información sea lo más completa posible y que la entienden todas las partes en juego (véanse párrafos anteriores); 2) explorar lo que desean o esperan el paciente y su familia para así identificar objetivos importantes y reales; 3) compartir todas las opciones con el enfermo y su familia; 4) reaccionar con empatía conforme ambas partes se adaptan a la esperanza decreciente; 5) elaborar un plan que destaque lo que habrá que hacer para alcanzar los objetivos reales; 6) cumplir lo mejor posible ese plan, y 7) revisar y resumir periódicamente el plan, y en cada encuentro analizar si habrá que revisar los objetivos asistenciales, con el enfermo, sus parientes o ambas partes. No es necesario seguir un orden riguroso en las fases anteriores, pero en conjunto constituyen una estructura útil para interactuar con los pacientes y sus parientes en aspectos como los objetivos de la atención. Una situación especialmente difícil es la del paciente o un pariente que tiene problemas para abandonar un objetivo no real. Una estrategia sería ayudarlo a reorientarse hacia metas más reales y también sugerir que a pesar de que se tengan los mejores deseos, resultará prudente también incorporar otros resultados y puntos finales.

Planificación de cuidados anticipada • ***PRÁCTICAS.*** La planificación de cuidados anticipada es el proceso en que se planifican las medidas médicas que habrán de emprenderse cuando llegue el momento en que el enfermo ya no sea capaz de tomar decisiones clínicas. En circunstancias óptimas, la planificación debe hacerse antes de una crisis asistencial o de la fase terminal de la enfermedad. Por desgracia, tal empresa se ve entorpecida por algunas barreras. Si bien 80% de los estadounidenses aceptan la planificación anticipada y el respeto de sus últimas voluntades, sólo 29% los ejercen realmente. Casi todos los enfermos esperan que sean los médicos los que emprendan la planificación anticipada de los cuidados y esperan que sean ellos quienes se encarguen del asunto. Los pacientes también desean comentar con sus allegados todos los aspectos de dicha planificación. Sin embargo, hay una mayor probabilidad de que los enfermos con expectativas irreales se inclinen por tratamientos agresivos. Menos de 33% de los profesionales asistenciales ha cumplimentado su plan de cuidados anticipado. Por tal motivo, el primer paso adecuado sería que el personal asistencial por sí mismo complete planes de instrucciones a futuro; con ellos se percatarán de las decisiones críticas en el proceso y situaciones especialmente difíciles y le permitirá interactuar con la verdad a sus enfermos, es decir, que ellos se ocuparon oportunamente de los planes anticipatorios.

Las etapas de los planes anticipados y eficaces de atención se orientan a: 1) presentar el tema; 2) estructurar la discusión; 3) revisar los planes comentados por el paciente y sus allegados; 4) documentar los planes, es decir, aportar datos probatorios; 5) actualizarlos periódicamente, y 6) aplicar las disposiciones de asistencia anticipadas **(cuadro 11-3)**. Dos de los principales obstáculos para elaborar planes anticipados de atención son los problemas para plantear el tema y estructurar una discusión breve. El planteamiento del tema puede hacerse de manera eficaz como un hecho corriente que se recomienda a todos los pacientes, de forma similar a como se plantearía un seguro de vida o la redacción de testamento. Casi todos los casos muy difíciles incluyeron episodios inesperados y agudos de daño encefálico en personas jóvenes.

CUADRO 11-3 FASES DE LA PLANIFICACIÓN DE CUIDADOS ANTICIPADA

Fase	Objetivos por alcanzar y medidas por cubrir	Frases o argumentos de utilidad
Presentar el tema de la planificación anticipada	Preguntar al enfermo si sabe lo que representa la planificación de cuidados anticipada y si se ha ceñido a ella. Indicar que usted, como médico, ha cumplido sus disposiciones anticipadas. Indicar que intenta la planificación de cuidados anticipada con todos los enfermos, independientemente de su pronóstico. Explicar los objetivos del proceso, como el reconocimiento de la autoridad del paciente, y asegurar que usted y el representante comprenden las preferencias del paciente. Proporcionar al paciente bibliografía pertinente que incluya las normas de disposiciones anticipadas que usted prefiere utilizar. Recomendar al paciente que elija a un representante, capacitado para tomar decisiones, que deberá acudir a la siguiente reunión.	*Me gustaría comentar con usted algunos puntos que intento exponer a todos mis enfermos. Se conocen como planificación de cuidados anticipada. Considero que es un tema tan importante que yo también lo he decidido para mí. ¿Conoce usted en detalle la planificación de cuidados anticipada o testamento vital?* *¿Ha pensado en el tipo de cuidados que desearía si se enferma muy gravemente y no puede transmitirlos de palabra? Ese es el objetivo de la planificación de cuidados anticipada.* *No existe ningún cambio del estado de salud que no hayamos comentado. Le expongo el tema ahora porque es una cuestión sensata para todo el mundo, independientemente del estado de salud y de la edad.* Disponer, incluso en la sala de espera, copias de la legislación sobre disposiciones anticipadas para los pacientes y sus familias. Informarse sobre formularios específicos del estado (disponibles en *www.nhpco.org)*
Discusión estructurada del escenario y el paciente	Afirmar que el objetivo del proceso es cumplir con los deseos del paciente, en el caso de que pierda su capacidad de tomar decisiones. Recabar los objetivos globales del paciente sobre la asistencia sanitaria. Recabar las preferencias del paciente en cuanto a intervenciones específicas en algunas situaciones importantes y frecuentes. Ayudar al paciente a que defina el umbral para el retiro o rechazo de intervenciones. Definir las preferencias del enfermo sobre la función del representante.	Utilizar una lista estructurada con situaciones típicas. Comenzar la discusión con el estado vegetativo persistente y pensar en otras situaciones, como la recuperación de un problema agudo y una afección aguda con discapacidad grave, y preguntar al paciente por sus preferencias respecto a intervenciones específicas como el uso de respirador, alimentación nasogástrica y reanimación cardiopulmonar, hasta métodos menos agresivos como transfusiones de sangre y antibióticos.
Revisar las preferencias del paciente	Una vez que el enfermo ha manifestado sus preferencias sobre las intervenciones, se revisarán para asegurarse de que son congruentes y que el representante las conoce.	
Documentar las preferencias del enfermo	Completar formalmente las disposiciones anticipadas y pedir a los testigos que las firmen. Dar copia al paciente y al representante. Incorporar una copia a la historia clínica del paciente y resumir en una nota de avance.	
Actualizar las disposiciones	Periódicamente, y si se producen cambios importantes en el estado del enfermo, se revisarán junto con el paciente las decisiones existentes y se harán modificaciones.	
Cumplir las disposiciones anticipadas	Las disposiciones anticipadas sólo entran en efecto cuando el paciente queda incapacitado para tomar decisiones médicas. Leer de nuevo las disposiciones para asegurarse de su contenido. Comentar con el representante las acciones que piensa llevar a cabo de acuerdo con las disposiciones del paciente.	

La estructuración de una discusión centrada en un tema constituye una habilidad de comunicación fundamental. Se seleccionará al familiar o a la persona más cercana que se ocupará de los cuidados y se le recomendará que participe en la elaboración del plan de cuidados anticipado. Se elegirá un método de trabajo, preferentemente uno que haya sido evaluado y que haya demostrado que produce expresiones fidedignas y válidas de las preferencias del enfermo, y se orientará al paciente y a su representante a seguirlo. Existe este tipo de métodos para situaciones generales y otro para situaciones específicas de enfermedad. Se comentará con el paciente y con su representante una situación, como ejemplo para demostrar la forma en que conviene analizar los problemas. Suele ser útil comenzar con una situación acerca de la que el paciente posiblemente tenga preferencias establecidas, como quedar en un estado vegetativo persistente. Una vez que se hayan identificado las preferencias del paciente en cuanto a intervenciones en dicha situación, se sugerirá que tanto él como su representante comenten y completen el método de trabajo para las demás. Si se considera adecuado se sugerirá que los familiares participen en la discusión. En la siguiente visita se analizarán las preferencias del paciente, y se identificará y

resolverá cualquier incongruencia. Una vez que el enfermo y su representante hayan firmado el documento, se incluirá éste en el expediente clínico y se facilitará copia a cada uno de los miembros importantes de la familia y a las instituciones asistenciales. Las preferencias de cada paciente pueden cambiar, y por ello habrá que revisar periódicamente los documentos en cuestión o después de una crisis de la enfermedad o de alguna experiencia personal.

TIPOS DE DOCUMENTOS. Los documentos para planificación de cuidados anticipada pertenecen a dos grandes categorías. La primera incluye las últimas voluntades o disposiciones anticipadas; son documentos de recomendación que describen las decisiones que deberán regir los cuidados. Algunas son más específicas y se ocupan de situaciones e intervenciones diferentes, para que el paciente escoja. Entre ellas, algunas son de uso general y otras están elaboradas para que las utilicen los pacientes con un tipo específico de enfermedad, como cáncer o infección por VIH. Los documentos menos específicos pueden ser declaraciones generales de que no se practiquen intervenciones para conservar la vida, o formularios que describen los valores que deben orientar las decisiones de cuidados terminales específicos. El segundo tipo de planificación anticipada permite la designación de algún tercero que se encargue de la asistencia (conocido también como apoderado designado por poder notarial en asuntos de salud), que es la persona escogida por el paciente para que tome decisiones. La elección no admite disyunción; suele utilizarse una disposición combinada que orienta los cuidados y designa al representante y debe indicar con toda claridad si, en caso de haber choque de intereses, deben tener prioridad las preferencias especificadas por el paciente o las decisiones del representante.

Una distinción que puede crear confusión es la oposición entre documentos estatutarios y documentos consultivos. Los primeros se elaboran para cumplir con leyes estatales importantes. Los documentos consultivos se elaboran para reflejar los deseos del enfermo. Ambos son documentos legales, los primeros basados en las leyes locales y los segundos, en el derecho consuetudinario o constitucional.

ASPECTOS LEGALES. Hasta el año 2006, en Estados Unidos 48 estados y el Distrito de Columbia habían promulgado leyes sobre últimas voluntades. En Estados Unidos los estados de Massachusetts y Michigan no tienen leyes sobre "testamentos vitales", aunque tienen leyes que se ocupan de los apoderados designados por poder notarial. En 25 estados, las leyes señalan que el testamento vital no es válido si la mujer está embarazada. Sin embargo, a semejanza de los otros estados, excepto Alaska, han aplicado poderes notariales para asuntos médicos, que permiten a los pacientes designar a un representante o apoderado para que se encargue de tomar decisiones, con autoridad para interrumpir tratamientos que conserven la vida. Solamente en Alaska la ley prohíbe a los representantes ese tipo de decisiones (interrumpir tales tratamientos).

La Suprema Corte de Estados Unidos ha dictaminado que los pacientes tienen el derecho constitucional de rechazar y dar por terminadas las intervenciones médicas, incluidas aquéllas que conservan la vida, y que los pacientes mentalmente incapacitados pueden tener este derecho si aportan "pruebas claras y convincentes" de sus preferencias. Las declaraciones de voluntades anticipadas permiten a los enfermos aportar tales pruebas, y por ello los comentaristas están de acuerdo en que tienen protección constitucional. Muchos comentaristas piensan que un estado de la nación tiene la obligación de hacer que se cumpla cualquier orden clara de cuidados a futuro, escrita o no, en una forma "oficial". En muchos estados se han promulgado leyes que de manera explícita aceptan y hacen valer órdenes fuera del estado. Si el individuo no utiliza una forma estatutaria, sería conveniente añadir una de ellas a las órdenes de cuidados a futuro que se escojan. Es posible obtener fácilmente las formas de cada localidad, y gratuitamente del personal asistencial y de pacientes y sus parientes a través del sitio web de la *National Hospice and Palliative Care Organization* (*http://www.nhpco.org*).

INTERVENCIONES

SIGNOS FÍSICOS Y SU TRATAMIENTO

Se ha concedido enorme importancia al alivio del dolor de los moribundos. Algunas instituciones han hecho que la evaluación del dolor sea un "quinto signo vital", para insistir en su trascendencia; los grandes sistemas asistenciales también han recomendado tal medida, como la *Veterans Administration* y organismos de acreditación, como las *Joint Commission on the Accreditation of Health Care Organizations* (JCAHO). Esta estrategia hacia el dolor como quinto signo vital ha sido importante simbólicamente, pero ningún documento informativo ha cambiado las prácticas de analgesia y medidas para combatir el dolor. La atención terminal satisfactoria incluye por necesidad medidas analgésicas adecuadas, pero este punto obliga a tomar medidas adicionales. La frecuencia de los síntomas varía con la enfermedad y otros factores. Los síntomas físicos y psíquicos más comunes en pacientes en fase terminal son dolor, fatiga, insomnio, anorexia, disnea, depresión, ansiedad, además de náusea y vómito. En los últimos días de la vida también es frecuente que surja el síndrome confusional terminal. La evaluación de individuos con cáncer avanzado indica que los pacientes presentan un promedio de 11.5 síntomas y signos físicos y psíquicos diferentes **(cuadro 11-4)**.

CUADRO 11-4 SIGNOS Y SÍNTOMAS FÍSICOS Y PSICOLÓGICOS FRECUENTES EN LOS ENFERMOS EN ETAPA TERMINAL

Físicos	Psicológicos
Dolor	Ansiedad
Fatiga y debilidad	Depresión
Disnea	Desesperanza
Insomnio	Pérdida del sentido de la existencia
Sequedad de boca	Irritabilidad
Anorexia	Falta de concentración
Náusea y vómito	Desorientación
Estreñimiento	Síndrome confusional (delirio)
Tos	Pérdida de la libido
Edema de extremidades superiores o inferiores	
Prurito	
Diarrea	
Disfagia	
Mareo	
Incontinencia fecal y urinaria	
Adormecimiento/hormigueo de manos o pies	

Las evaluaciones para identificar la causa de los síntomas deben limitarse a los datos de la anamnesis y la exploración física. En algunos casos, los estudios radiológicos o diagnósticos de otro tipo brindarán beneficio suficiente para orientar en las medidas paliativas óptimas que justifiquen los riesgos, las molestias e incomodidades de su realización en el enfermo muy grave. En el presente capítulo se expondrán sólo unos cuantos de los síntomas frecuentes que constituyen problemas para el tratamiento. **El tratamiento de otros síntomas como la náusea y el vómito, el insomnio y la diarrea se aborda en los capítulos 39 y 77, 28 y 40, respectivamente.**

Dolor • ***FRECUENCIA.*** La frecuencia del dolor en sujetos en fase terminal varía ampliamente. En 36 a 90% de individuos con cáncer avanzado surge dolor intenso. En la investigación SUPPORT de personas hospitalizadas con trastornos diversos y con una supervivencia calculada de seis meses o menos, 22% de ellas señalaron dolor moderado o intenso y, de acuerdo con el informe de los cuidadores de dichos pacientes, 50% tuvieron niveles similares de dolor en los últimos días de su vida.

CAUSAS. El *dolor nociceptivo* resulta de estimulación mecánica o química directa de nociceptores y de las señales nerviosas normales que llegan al encéfalo. El dolor tiende a ser circunscrito, sordo, pulsátil o de tipo cólico o calambre. El ejemplo clásico lo constituyen las metástasis en huesos. El *dolor visceral* es causado por la estimulación de nociceptores en vías gastrointestinales y respiratorias y otros órganos y sistemas. Es un tipo de dolor profundo o cólico vinculado clásicamente con la pancreatitis, el infarto del miocardio o la invasión neoplásica de vísceras. El *dolor neuropático* proviene de señales desordenadas y ectópicas de nervios. Los pacientes lo describen como dolor ardoroso, "descargas eléctricas" o como "choque". Ejemplos clásicos serían el dolor que surge después del accidente cerebrovascular, la invasión del plexo braquial por metástasis tumorales y la neuralgia herpética.

EVALUACIÓN. El dolor es una vivencia subjetiva. Con base en las circunstancias, perspectivas y estado fisiológico del enfermo, el mismo tipo de lesión puede originar niveles distintos de dolor expresado, y la necesidad de su alivio. La evaluación sistemática incluye esclarecer los aspectos siguientes: 1) tipo: pulsátil, cólico, ardoroso, etc.; 2) periodicidad: continuo, con o sin exacerbaciones, o "incidental"; 3) sitio; 4) intensidad; 5) factores que lo modifican; 6) efectos de tratamientos; 7) impacto funcional, y 8) impacto en el paciente. Cabe recurrir a algunos índices validados de evaluación del dolor como la escala analógica visual, el inventario breve sobre dolor y el componente sobre dolor de algunos de los instrumentos de evaluación más amplios y completos. Es importante que de manera frecuente se hagan revaloraciones para conocer los efectos de las intervenciones.

TRATAMIENTO. El tratamiento del dolor debe adaptarse a las necesidades y características de cada persona, con el objetivo de que pueda prevenirse el dolor

crónico y aliviarse el dolor recalcitrante. Al final de la vida no hay razón para ignorar lo que señala el paciente. Los analgésicos constituyen los elementos básicos del tratamiento. Si son ineficaces o se necesitan intervenciones no farmacológicas (incluidos radioterapia, métodos anestésicos o neuroquirúrgicos como bloqueos de nervios periféricos o morfina epidural), conviene consultar a un especialista en dolor.

El tratamiento farmacológico sigue el criterio de tres fases recomendado por la Organización Mundial de la Salud, el cual comprende el uso de analgésicos no opiáceos, opiáceos de acción débil y opiáceos potentes, con o sin coadyuvantes (cap. 12). Los fármacos que se usan inicialmente contra el dolor poco intenso son los analgésicos no opiáceos, en particular los antiinflamatorios no esteroideos (*nonsteroidal anti-inflammatory drugs,* NSAID). Su efecto consiste ante todo en inhibir la acción de prostaglandinas en sitios periféricos y reducir la inflamación, pero también ejerce efectos en el sistema nervioso central (SNC). Tienen un efecto "de techo". El ibuprofén, incluso en dosis de 1 600 mg/día, conlleva riesgos mínimos de hemorragia y disfunción renal y constituye uno de los fármacos satisfactorios para usarse al principio. Es importante no usarlos en individuos con antecedentes de hemorragia intensa de vías gastrointestinales (GI) o de otros sitios. En sujetos que han sufrido gastritis leve o enfermedad por reflujo gastroesofágico (*gastroesophageal reflux disease,* GERD) habrá que usar medidas para disminuir el ácido estomacal (acidopénicas) como los fármacos inhibidores de la bomba de protones. Otra posibilidad es el uso de paracetamol en personas con el antecedente de hemorragia de vías GI, e incluso se pueden utilizar en forma inocua 4 g/día, cuatro veces al día. En individuos con disfunción hepática por metástasis u otras causas o en quienes han consumido abundantemente alcohol, habrá que disminuir tales dosis.

Si no son suficientes los analgésicos no opiáceos habrá que recurrir a los opiáceos. Interactúan con los receptores opiáceos mu en el SNC para activar las neuronas que inhiben el dolor; casi todos son antagonistas de receptores. No deberán utilizarse en casos de dolor crónico en fases terminales de la vida los opiáceos que tienen una combinación de efectos agonistas y antagonistas, que son útiles después de un cuadro doloroso agudo. Los opiáceos de acción débil, como la codeína, se utilizarán al principio. Sin embargo, si dichos fármacos deben usarse en dosis crecientes y ni así alivian en grado suficiente el dolor, habrá que recurrir a los opiáceos potentes, como 5 a 10 mg de morfina cada 4 h. Conviene combinar los analgésicos no opiáceos con los opiáceos porque potencian el efecto de estos últimos.

En el caso de dolor continuo se administrarán los opiáceos en un régimen regular permanente, compatible con la duración de sus efectos analgésicos. Es importante administrarlos no sólo cuando el paciente sienta dolor, porque lo que se intenta es evitar su aparición. También hay que dar a los enfermos fármacos de "rescate" o de último recurso como la morfina líquida contra el dolor que persiste a pesar del uso de analgésicos intensos, y por lo común la dosis será, en promedio, 20% de la inicial. Deberá explicárseles que el uso del medicamento de rescate no evita que se tome la siguiente dosis habitual de analgésico. Si después de 24 h el dolor sigue siendo incontrolable y reaparece antes de recibir la siguiente dosis, lo cual obliga a la persona a utilizar el medicamento de rescate, se incrementará la dosis diaria de opiáceos en igual proporción que la dosis total de rescate utilizada por el paciente, o en 50% de la dosis diaria establecida en el caso de dolor moderado y en 100% en el caso de dolor intenso.

No es conveniente comenzar la terapia con el empleo de preparados de liberación extendida. En vez de ellos será mejor orientar las medidas al uso de preparados de acción breve para ajustar las dosis, en las primeras 24 a 48 h, y así permitir que el clínico conozca las dosis necesarias de opioides. Una vez que se logra la analgesia con preparados de acción breve se podrá cambiar a otros de liberación extendida. Incluso cuando se sigue un régimen estable con este último tipo de fármacos a veces surge dolor "coincidente" como sería el que ocurre durante los movimientos o los cambios de vestido. Es importante consumir preparados de acción breve antes de los episodios anticipables. A pesar de que es una situación menos frecuente, puede surgir "ineficacia" al final de la acción de las dosis en el caso de opioides de larga acción, y ello indica que presentarán dolor a las 8 h de haber recibido un fármaco cuya frecuencia es cada 12 h. En tales situaciones conviene un lapso de prueba que consiste en administrar cada 8 h los fármacos para cada 12 horas.

Ante las diferencias en los receptores de opioides, la tolerancia cruzada entre ellos es incompleta y los individuos pueden mostrar diferentes reacciones adversas con opioides de distinto tipo. Por tal razón, si no se obtiene analgesia o aparecen demasiados efectos adversos, convendrá cambiar a otro preparado opioide. En el cambio, se comenzará con 50 a 75% de la dosis equianalgésica reconocida y publicada del nuevo opioide.

A diferencia de los NSAID, los opioides no tienen un efecto de "techo"; por tal razón, no existe una dosis máxima, independientemente del número de miligramos que recibe el enfermo. La dosis apropiada es aquella necesaria para aliviar el dolor; éste es un aspecto importante que el clínico debe explicar a su enfermo y parientes. En los individuos en fase terminal muy pocas veces suceden casos de adicción o de depresión respiratoria excesiva; el temor de que surjan las reacciones adversas mencionadas no será un pretexto para impedir el uso de dosis cada vez mayores de opioides si no se logra alivio suficiente del dolor, o incluso para no justificar el empleo de antagonistas de opioides.

Las reacciones adversas a opiáceos deben preverse y tratarse con anticipación. Prácticamente todos los enfermos presentan estreñimiento, que puede ser muy debilitante (véase más adelante en este capítulo). Si no se evita esa complicación, suele motivarse el incumplimiento terapéutico. La metilnaltrexona es un fármaco que combate el estreñimiento inducido por opioides al bloquear los receptores periféricos de tales sustancias, pero no los receptores centrales, para obtener analgesia. En estudios en que los testigos recibieron placebo se ha demostrado que incluso produjo efectos laxantes en término de 24 h de administrada. Cerca de 33% de los pacientes presentan náusea y vómito, pero surge tolerancia, por lo común en término de una semana. Por tal razón, cuando se comienza el uso de opiáceos hay que ordenar, con fin profiláctico, algún fármaco como la metoclopramida o un antagonista serotonínico, e interrumpir su uso después de una semana. También se ha demostrado que la olanzapina tiene propiedades antinauseosas y puede tener eficacia contra el delirio o la ansiedad, con la ventaja de favorecer un incremento ponderal.

La somnolencia, reacción frecuente con opioides, suele ceder en término de una semana. En ese lapso el trastorno puede ser tratado con psicoestimulantes como la dextroanfetamina, el metilfenidato o el modafinilo. Este último tiene la ventaja que se administra una sola vez al día. Señalamientos de estudios piloto han sugerido que el donepezilo también puede ser útil para combatir la somnolencia inducida por opioides y para aplacar la fatiga y la ansiedad. Los metabolitos de la morfina y de muchos opioides son eliminados por los riñones. En casos de insuficiencia renal puede ser necesario ajustar las dosis.

Los individuos con enfermedades graves y que necesitan alivio permanente del dolor rara vez se tornan adictos. El hecho de sospechar tal problema no debe ser un pretexto para no usar analgésicos en pacientes en etapa terminal. Es probable que el enfermo y sus parientes no administren los opioides, porque temen que surja adicción o dependencia. Los médicos y el personal asistencial deben tranquilizar a ambas partes al insistir que no surgirá adicción a los opioides si se utilizan exactamente como se ordenan para analgesia; el miedo también impedirá que el enfermo reciba sus fármacos noche y día. Sin embargo se sabe de casos de "desvío" de los fármacos para que los consuman otros parientes o para ser vendidos en forma ilícita. Se necesita a veces recomendar al paciente y a quien lo cuida, las medidas para el almacenamiento seguro de los opioides. En este sentido son útiles contratos escritos por ambas partes, que indiquen que si tal medida es ineficaz se necesitará a veces transferir al enfermo a una institución segura.

La tolerancia es la necesidad de recibir dosis crecientes del fármaco, para obtener el mismo nivel de analgesia sin cambio en la enfermedad. En el caso de sujetos con enfermedad avanzada, es la propia evolución de ésta, y no la aparición de tolerancia, lo que obliga a incrementar la dosis de opiáceos para analgesia. La dependencia física es indicada por síntomas que provienen de la interrupción repentina de la administración de opiáceos, y es importante no confundirla con la adicción.

Los analgésicos complementarios o "coadyuvantes" son productos no opioides que potencian los efectos de los opioides para aliviar el dolor; asumen importancia especial en el tratamiento del dolor neuropático. En la actualidad un fármaco de primera línea contra dicho dolor, por diversas causas es la gabapentina, anticonvulsivo estudiado inicialmente para tratar la neuralgia herpética. Su administración se comienza con dosis de 100 a 300 mg dos o tres veces al día, con incrementos de 50 a 100% cada tres días. Por lo regular se logra eficacia con 900 a 3 600 mg/día en dos o tres dosis. Una posible reacción adversa que hay que anticipar es la confusión o la somnolencia, especialmente en los ancianos. Otros fármacos eficaces de este grupo incluyen la pregabalina que posee el mismo mecanismo de acción que la gabapentina, pero que se absorbe con mayor eficacia en las vías gastrointestinales. La lamotrigina es otro agente nuevo del que se desconoce su mecanismo de acción, pero su eficacia ha sido comprobada. Con él, se recomienda comenzar con 25 a 50 mg/día y aumentar hasta 100 mg/día. La carbamazepina, agente de la primera generación, ha sido eficaz según estudios aleatorizados, contra el dolor neuropático. Otros anticonvulsivos que pueden ser eficaces como complementos o coadyuvantes son el topiramato (25 a 50 mg cada 6 o 12 h y aumentar hasta 100 a 300 mg/día) y la oxcarbazepina (75 a 300 mg dos veces al día y aumentar a 1 200 mg también dos veces al día). Los glucocorticoides, de preferencia la dexametasona una vez al día, son útiles para aplacar la inflamación que origina dolor, y al mismo tiempo mejoran el ánimo, la energía y el apetito. Sus principales reacciones adversas incluyen confusión, dificultad para dormir y retención de líquidos. Tales productos son especialmente eficaces contra el dolor de huesos y el abdominal, por distensión de vías GI o del hígado. Para aliviar el dolor

pueden ser eficaces otros productos como la clonidina y el baclofén; son de índole complementaria y por lo regular habrá que utilizarlos junto con opioides, pero no en vez de ellos. La metadona en dosis cuidadosamente evaluadas, dada su semivida impredecible en muchos enfermos, muestra actividad en el receptor de *N*-metil-D-aspartamato (NMDA) y es útil en síndromes de dolor complejo y en el neuropático. Por lo común se le reserva para casos en que son ineficaces o no se pueden conseguir opioides de primera línea (morfina, oxicodona e hidromorfona).

La radioterapia permite tratar el dolor de huesos que nace de lesiones metastásicas únicas. El dolor proveniente de metástasis múltiples puede ceder con radiofármacos como el estroncio-89 y el samario-153. También el dolor mencionado puede ceder con los bisfosfonatos (como el pamidronato, a razón de 90 mg cada cuatro semanas) y la calcitonina (200 UI por vía intranasal una o dos veces al día), pero tardan varios días para que comience su acción.

CUADRO 11-5 PRODUCTOS PARA COMBATIR EL ESTREÑIMIENTO

Categorías de productos	Dosis	Comentarios
Laxantes estimulantes		
Jugo de ciruela	120-240 ml/día	Agentes que estimulan de manera directa el peristaltismo y pueden disminuir la absorción de agua por parte del colon
Senn (Senocot)	2-8 comprimidos PO 2 veces al día	
Bisacodilo	5-15 mg/d PO, PR	Actúan en términos de 6-12 h
Laxantes osmóticos		Los agentes en cuestión no son absorbidos. Atraen y retienen agua en vías gastrointestinales
Lactulosa	15-30 ml PO cada 4-8 h	
Hidróxido de magnesio (leche de magnesia)	15-30 ml/día PO	La lactulosa puede originar flatulencia y timpanismo
Citrato de magnesio	125-250 ml/día PO	La lactulosa necesita 24 h para actuar; los productos de magnesio, 6 h
Reblandecedores de heces		Los agentes en cuestión actúan al intensificar la secreción de agua y también como detergentes que mejoran la penetración de agua en los excrementos
Docusato sódico (Colace)	300-600 mg/día PO	
Docusato cálcico	300-600 mg/día PO	Tarda uno a tres días para actuar
Supositorios y enemas		
Bisacodilo	10-15 PR al día	Dosis fija es la llamada enema de Fleet de 4.5 onzas
Enema de fosfato de sodio	PR al día	

Nota: PO, vía oral; PR, vía rectal.

Estreñimiento • ***FRECUENCIA.*** Según estudios publicados, hasta 90% de los sujetos en fase terminal presentan estreñimiento.

CAUSAS. La hipercalciemia y otros factores originan estreñimiento, pero es una consecuencia previsible del uso de opiáceos para combatir el dolor y la disnea y de los antidepresivos tricíclicos, que poseen efectos anticolinérgicos, y también proviene de la inactividad y la alimentación deficiente que son frecuentes en enfermos muy graves. Sin tratamiento, el estreñimiento origina intenso dolor y vómito y también se acompaña de confusión y delirio. Siempre que se utilicen opioides u otros fármacos que seguramente causarán estreñimiento, habrá que emprender medidas anticipatorias contra él.

EVALUACIÓN. El clínico debe definir los hábitos de defecación que incluyan la frecuencia de eliminación, la consistencia y el volumen de las heces. Es importante hacer un tacto rectal y una exploración abdominal para descartar impacción o un cuadro abdominal agudo. Rara vez se necesitan estudios radiográficos que vayan más allá de una simple radiografía de abdomen en casos en que se sospeche obstrucción.

TRATAMIENTO. La actividad física, la hidratación adecuada y tratamientos dietéticos a base de fibra vegetal y residuos pueden ser útiles, pero su eficacia es escasa en enfermos muy graves, y los residuos pueden exacerbar problemas si la causa del trastorno es la disminución de la motilidad intestinal. La fibra está contraindicada si se administran opiáceos. Los elementos básicos del tratamiento son laxantes estimulantes y osmóticos, reblandecedores de las heces, líquidos y enemas **(cuadro 11-5)**. En los intentos de evitar el estreñimiento que causan los opiáceos y otros medicamentos, habrá que utilizar una combinación de laxantes y reblandecedores de heces (tales como senna o docusato). Si después de varios días de tratamiento el individuo no ha defecado, se requerirá un tacto rectal para extraer los excrementos impactados y colocar un supositorio. En caso de obstrucción intestinal o estasis gástrica inminentes es útil el octreótido, para disminuir el volumen de secreciones. Para individuos en quienes se sospecha dificultad de movimiento puede resultar de utilidad la metoclopramida.

Náusea • ***FRECUENCIA.*** Incluso 70% de personas con cáncer avanzado tiene náusea, definida como la sensación subjetiva de la necesidad imperiosa por vomitar.

CAUSAS. La náusea y el vómito son causados por estimulación de uno de cuatro sitios: las vías gastrointestinales, el sistema vestibular, la zona desencadenante quimiorreceptora (*chemoreceptor trigger zone,* CTZ) y la corteza cerebral. Los tratamientos médicos de la náusea se orientan a los receptores en cada uno de los sitios mencionados: las vías gastrointestinales contienen mecanorreceptores, quimiorreceptores y receptores del tipo 3 de 5-hidroxitriptamina (5-HT3); el sistema vestibular incluye receptores histamínicos y acetilcolínicos y la CTZ posee quimiorreceptores, receptores tipo 2 dopamínicos y de 5-HT3. Un ejemplo de náusea muy probablemente mediada por la corteza es la de tipo anticipatorio antes de recibir el enfermo una dosis de quimioterapéuticos u otros estímulos nocivos.

Entre las causas específicas de la náusea están cambios metabólicos (insuficiencia hepática, uremia por insuficiencia renal e hipercalciemia); obstrucción intestinal, estreñimiento, infección, enfermedad de reflujo gastroesofágico (GERD), enfermedad vestibular, metástasis en encéfalo, fármacos (que incluyen antibióticos como NSAID, inhibidores de la bomba de protones, opioides y quimioterapéuticos) y radioterapia. La ansiedad también contribuye a la náusea.

TRATAMIENTO. El tratamiento médico de la náusea se orienta a la causa anatómica y mediada por receptores, que se puede identificar gracias al interrogatorio y la exploración física cuidadosos. Cuando no se identifica una sola causa específica, muchos clínicos recomiendan comenzar el tratamiento con antagonistas de dopamina como el haloperidol o la proclorperazina. Esta última por lo común tiene efecto más sedante que el primer fármaco mencionado. Si se sospecha hipomotilidad, la metoclopramida constituye un fármaco eficaz. Si se piensa que hay inflamación de las vías GI, el tratamiento apropiado incluye glucocorticoides como la dexametasona. En la náusea que surge después de quimioterapia o de radioterapia es recomendable usar uno de los antagonistas del receptor 5-HT3 (ondansetrón, granisetrón, dolasetrón). Si el clínico piensa que existe una causa vestibular (como la cinetosis o la laberintitis) pueden ser eficaces antihistamínicos como la meclizina (cuya reacción adversa primaria es la somnolencia) o anticolinérgicos como la escopolamina. En la náusea anticipatoria está indicado el uso de una benzodiazepina, como el lorazepam. Al igual que ocurre con los antihistamínicos, las principales reacciones adversas de este último son somnolencia y confusión.

Disnea • ***FRECUENCIA.*** La disnea es la vivencia subjetiva de falta de aire. Prácticamente 75% de los moribundos la presentan. Constituye uno de los signos físicos más angustiantes, incluso más que el dolor.

EVALUACIÓN. Al igual que ocurre con el dolor, la disnea es una vivencia subjetiva que tal vez no guarde relación con índices objetivos, como P_{O_2}, P_{CO_2} o la frecuencia respiratoria. En consecuencia, rara vez son útiles para orientar en el tratamiento las mediciones de la saturación de oxígeno por oximetría de pulsos o la cuantificación de gases en sangre. Entre las causas potencialmente reversibles o tratables de la disnea están infecciones, derrames pleurales, embolia pulmonar o compresión de las vías respiratorias por un tumor pulmonar. Sin embargo, el médico debe sopesar con gran detenimiento la razón riesgo/beneficio de las intervenciones diagnósticas y terapéuticas en personas que tienen poca vida por delante, antes de emprender estudios de diagnóstico. A menudo no se identifican causas secundarias y la disnea es la consecuencia de la evolución de la enfermedad primaria que resulta imposible combatir. La ansiedad causada por la disnea y la sensación de ahogo exacerban gravemente la disnea original, en un ciclo de refuerzo negativo.

TRATAMIENTO. En caso de que se identifiquen causas reversibles o tratables habrá que combatirlas, porque las reacciones adversas del tratamiento como el drenaje repetido de derrames o el uso de anticoagulantes, son menos molestas que la propia disnea. A veces están justificados tratamientos más "intensivos" como la colocación de una endoprótesis en una lesión bronquial si no hay duda de que la disnea proviene de invasión tumoral en ese sitio, y si el enfermo

CUADRO 11-6 MEDICAMENTOS PARA TRATAR LA DISNEA

Fármaco	Dosis	Comentarios
Opiáceos de acción débil		Para enfermos con disnea leve
Codeína (sola o con 325 mg de paracetamol)	30 mg PO cada 4 h	Para pacientes que no han usado anteriormente opiáceos
Hidrocodona	5 mg PO cada 4 h	
Opiáceos potentes		Para pacientes que no han usado anteriormente opiáceos y que tienen disnea moderada a intensa
Morfina	5-10 mg PO cada 4 h	
	30-50% de la dosis basal de opiáceos cada 4 h	Para pacientes que ya han recibido opiáceos contra el dolor u otros síntomas
Oxicodona	5-10 mg PO cada 4 h	
Hidromorfona	1-2 mg PO cada 4 h	
Ansiolíticos		Administrar una dosis cada hora hasta obtener relajación y seguir con la dosis de mantenimiento
Lorazepam	0.5-2.0 mg PO/SL/IV cada hora, para seguir cada 4-6 h	
Clonazepam	0.25-2.0 mg PO cada 12 h	
Midazolam	0.5 mg IV cada 15 min	

Nota: PO, vía oral; SL, sublingual; IV, vía intravenosa.

y sus parientes son informados de los riesgos de tal método. Por lo común, el tratamiento es sintomático **(cuadro 11-6)**. Las dosis pequeñas de opiáceos disminuyen la sensibilidad del centro respiratorio y la sensación de disnea. En caso de no usar dichos fármacos, cabe emprender el empleo de opiáceos de acción débil; si el enfermo ya los recibe habrá que recurrir a la morfina u otros opioides fuertes. Los datos de investigaciones comparativas no refuerzan el empleo de opioides nebulizados para combatir la disnea, al final de la vida. Las fenotiazinas y la clorpromazina pueden ser útiles si se combinan con opioides. Las benzodiazepinas pueden ser provechosas en caso de haber ansiedad, pero no deben ser fármacos de primera línea ni se les utilizará solas en el tratamiento de la disnea. Si la persona tiene el antecedente de neumopatía obstructiva crónica (COPD), o asma, son útiles a veces los broncodilatadores y los glucocorticoides inhalados. En caso de edema pulmonar por insuficiencia cardiaca conviene estimular la diuresis con un fármaco como la furosemida. El exceso de secreciones se puede combatir con escopolamina por vía transdérmica o intravenosa. Se puede usar oxígeno, aunque solamente constituye un placebo caro. En algunas familias y enfermos el uso de dicho gas es desconcertante, en tanto que en otros es tranquilizante. Entre las intervenciones más generales que puede practicar el personal médico están: sentar erecto al paciente; eliminar humos u otros irritantes como perfumes; asegurar que haya aire fresco con suficiente humedad y llevar al mínimo otros factores que pueden intensificar la ansiedad.

Fatiga • ***FRECUENCIA.*** Más de 90% de estos pacientes presentan fatiga, debilidad o ambos trastornos. A menudo se cita a la fatiga como uno de los síntomas más angustiantes.

CAUSAS. Las innumerables causas de fatiga en el sujeto en fase terminal se pueden clasificar con base en la enfermedad primaria; pueden provenir de factores inducidos por la enfermedad, como serían el factor de necrosis tumoral y otras citocinas, o depender de factores secundarios como caquexia, deshidratación, anemia, infección, hipotiroidismo y reacciones adversas a fármacos. Además de la baja ingesta calórica, factores como la pérdida de masa muscular y cambios en las enzimas de los músculos pueden intervenir importantemente en la fatiga en la fase terminal de la enfermedad. Se han planteado hipótesis de la importancia de los cambios en el sistema nervioso central (SNC), en particular el sistema reticular activador, basándose en comunicaciones de fatiga en pacientes a los que se aplicó radiación craneal, que experimentaban depresión, o con dolor crónico sin que presentaran caquexia ni otros cambios fisiológicos. Por último, la depresión y otras causas de angustia psíquica contribuyen a la fatiga.

EVALUACIÓN. La fatiga es una vivencia subjetiva; pueden estar ausentes cualesquier cambios objetivos, incluido de peso corporal. Como consecuencia, la evaluación dependerá de la notificación del propio paciente. Las escalas usadas para medir la fatiga, como la *Edmonton Functional Assessment Tool,* las *Fatigue Self-Report Scales* o la *Rhoten Fatigue Scale* por lo común son útiles en investigación pero no en la clínica. En la práctica clínica, la mejor medición puede consistir en el uso de una evaluación funcional sencilla, como el *Karnofsky Performance Status* o la pregunta del *Eastern Cooperative Oncology Group:* "¿Qué proporción del día pasa el paciente en cama?" En esta valoración del estado funcional de 0 a 4: 0 = actividad normal; 1 = sintomático pero sin estar acostado; 2 = menos de la mitad del tiempo en cama; 3 = más de la mitad del tiempo en cama, y 4 = todo el tiempo en cama. La escala mencionada permite hacer evaluaciones en el curso cronológico y guarda relación con la intensidad y el pronóstico globales de la enfermedad.

TRATAMIENTO. Al final de la vida no se "curará" la fatiga, pero los objetivos serán aplacarla y ajustar las expectativas. Habrá que utilizar intervenciones conductuales para no culpar a la persona de su inactividad, y orientar a la familia y al enfermo de que la enfermedad primaria provoca cambios fisiológicos que causan niveles bajos de energía. Saber que el problema es fisiológico y no psicológico es útil para modificar las expectativas en cuanto al nivel de actividad física del paciente. En la práctica, esto quizá signifique disminuir actividades diarias como el cuidado de la casa y la cocina o eventos sociales extradomiciliarios, y hace que sea aceptable recibir las visitas estirado en un sofá. Al mismo tiempo, la instauración de pautas de ejercicio que sean factibles puede hacer que aumenten los niveles de endorfinas, disminuya el desgaste muscular y aminore el peligro de depresión. Además, asegurar una buena hidratación sin que empeore el edema, es útil para aplacar la fatiga. Es útil a veces interrumpir el uso de fármacos que empeoran la fatiga, e incluyen productos con acción en corazón, benzodiazepinas, algunos antidepresivos u opioides, si hay control satisfactorio del dolor.

Pocas intervenciones farmacológicas se orientan contra la fatiga y la debilidad. El uso de glucocorticoides puede mejorar la energía y el estado de ánimo. Se prefiere la dexametasona, porque se administra en una sola dosis al día y posee mínima actividad mineralocorticoide. El beneficio, en caso de aparecer, se advertirá en término de 30 días. Los psicoestimulantes como la dextroanfetamina (5 a 10 mg PO) y el metilfenidato (2.5 a 5 mg PO) pueden mejorar los niveles de energía, aunque se sabe de una investigación aleatorizada que no detectó beneficio del metilfenidato en comparación con el placebo, para combatir la fatiga propia del cáncer. El fármaco se administrará por la mañana y al mediodía para llevar al mínimo el peligro de insomnio que puede ser contraproducente. El modafinilo, fármaco obtenido contra la narcolepsia, ha sido medianamente promisorio en el tratamiento de la fatiga y tiene la ventaja de que se administra una vez al día. No se ha dilucidado su intervención precisa en tal signo, al final de la vida. Pruebas ocasionales sugieren que la L-carnitina podría mejorar la fatiga, la depresión y las perturbaciones del sueño.

SÍNTOMAS PSICOLÓGICOS Y SU TRATAMIENTO

Depresión • ***FRECUENCIA.*** La depresión en los últimos días de la vida constituye una situación aparentemente paradójica. Muchas personas la consideran normal en enfermos muy graves, cerca de la agonía. A menudo estas personas afirman que cualquiera estaría deprimido en tal situación. La depresión no es parte necesaria de la enfermedad terminal y entraña sufrimiento innecesario. La tristeza, la ansiedad, la ira y la irritabilidad son reacciones normales a un problema grave, pero típicamente tienen poca intensidad y son transitorios. La tristeza y la ansiedad persistentes son anormales y sugieren la existencia de depresión mayor. Aunque el 75% de los pacientes en fase terminal muestran síntomas de depresión, menos de 25% de tales enfermos tienen depresión profunda.

CAUSAS. Los antecedentes personales o familiares de depresión, de cuadros maniacodepresivos o de intento de suicidio conllevan un mayor riesgo de que surja depresión en enfermos en etapa terminal. Otros síntomas como el dolor y la fatiga conllevan cifras más altas de depresión; el dolor incontrolable puede exacerbarla y ésta hacer que el paciente se sienta más agobiado por el dolor. La ocasionan también muchos fármacos utilizados en las etapas terminales, como los glucocorticoides y algunos antineoplásicos, como el tamoxifén, la interleucina 2, interferón alfa y vincristina. Algunos cuadros terminales, como el cáncer pancreático y ciertos accidentes cerebrovasculares, se asocian con tasas más altas de depresión, si bien se trata de un punto controvertido. Por último, la depresión puede atribuirse al duelo por la pérdida de un papel o función social, el aislamiento social o la soledad.

EVALUACIÓN. El diagnóstico de la depresión en enfermos terminales se ve complicado porque con el proceso de agonía se asocian muchos de los síntomas del sistema nervioso autónomo incluidos en los criterios del DSM-IV, como insomnio, anorexia y pérdida de peso, fatiga, disminución de la libido y dificultad de concentración. Por tal razón, la evaluación de la depresión en

sujetos en muy grave estado debe orientarse a la disforia (anímica), la sensación de indefensión, ausencia de esperanzas y falta de interés, de goce y de concentración en actividades normales. Facilitan la detección preguntas como "¿con qué frecuencia se siente desanimado y triste?" (muchas veces o respuestas semejantes) o "¿se siente deprimido la mayor parte del tiempo?"

La depresión puede confundirse con ciertas afecciones. Pueden remedarla y hay que descartar endocrinopatías como el hipotiroidismo o el síndrome de Cushing, anormalidades de electrólitos como hipercalciemia y acatisia, en particular por antieméticos que bloquean la dopamina como la metoclopramida y la proclorperazina.

TRATAMIENTO. Los médicos deben tratar todos los síntomas físicos, como el dolor, que pudieran causar o exacerbar la depresión. También es provechoso alentar la adaptación a las muchas pérdidas experimentadas por el enfermo. A veces son útiles intervenciones no farmacológicas, como serían el consejo psicológico en grupo o individual, y terapias conductuales, como la relajación o la imaginación guiada, en particular si se combinan con fármacos.

La base del tratamiento siguen siendo las intervenciones farmacológicas. Se usan los mismos medicamentos para combatir la depresión en sujetos en fase terminal que en aquéllos que no están en esa fase. En ocasiones, se prefieren los psicoestimulantes para pacientes con mal pronóstico o para los que presentan fatiga o somnolencia inducida por opiáceos. Los psicoestimulantes comparativamente tienen acción rápida, actúan en término de días, y no es necesario que transcurran semanas para que comiencen a actuar los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (*selective serotonin reuptake inhibitors,* SSRI). Conviene comenzar la administración de dextroanfetamina o metilfenidato con 2.5 a 5.0 mg por la mañana y al mediodía, las mismas dosis iniciales que se usan para combatir la fatiga. Es posible aumentar poco a poco la dosis hasta llegar a 15 mg dos veces al día. La dosis inicial de modafinilo es de 100 mg/día que se aumentará a 200 mg si con el límite bajo de las dosis no se obtiene efecto alguno. La pemolina es un psicoestimulante no anfetamínico con poca capacidad de generar abuso. También es eficaz como antidepresivo si se comienza su administración con 18.75 mg en la mañana y al mediodía. Se le absorbe en la mucosa de la boca, por lo cual se le prefiere en sujetos con obstrucción intestinal o disfagia. Si la pemolina se utiliza por largo tiempo habrá que hacer mediciones seriadas de la función hepática. Los psicoestimulantes también se combinan con los antidepresivos tradicionales, mientras se espera que actúen estos últimos, y después de unas cuantas semanas se disminuye poco a poco su dosis si es necesario. Los psicoestimulantes generan efectos adversos, en particular ansiedad, insomnio y rara vez paranoia, lo cual puede obligar a disminuir la dosis o interrumpir el tratamiento.

La mirtazapina, antagonista de los receptores serotonínicos postsinápticos, es un psicoestimulante promisorio. Habrá que comenzar con una dosis de 7.5 mg a la hora de acostarse. Posee propiedades sedantes, antieméticas y ansiolíticas y pocas interacciones medicamentosas. Su reacción adversa, que es el incremento ponderal, puede ser beneficioso en individuos en muy grave estado; su presentación es la de tabletas que se desintegran en la boca.

Si se pronostica que la persona vivirá meses o más, el tratamiento preferente incluiría los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina como fluoxetina, sertralina, paroxetina y citalopram e inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina, como la venlafaxina, por su eficacia y por mostrar reacciones adversas relativamente escasas. Ya que las dosis pequeñas de estos medicamentos pueden ser eficaces en enfermos muy graves, debe usarse la mitad de la dosis inicial que se administra a adultos sanos. La dosis inicial de fluoxetina es de 10 mg una vez al día. En casi todos los casos es factible administrar una sola dosis diaria. La decisión de utilizar algún SSRI en particular debe basarse en: 1) los buenos resultados o ineficacia observados con un medicamento específico y 2) el perfil más favorable de reacciones adversas correspondiente a ese agente en particular. Por ejemplo, si la fatiga es el síntoma mayor, sería conveniente un SSRI con mayor "estimulación" como la fluoxetina. En la persona en que las manifestaciones principales son ansiedad e insomnio, será más adecuado utilizar un producto más sedante (paroxetina).

Los antidepresivos atípicos son recomendables sólo en circunstancias escogidas, por lo común con el auxilio de un especialista. La trazodona puede ser un antidepresivo eficaz, pero es sedante y origina a veces hipotensión ortostática y, rara vez, priapismo. Por la razón expuesta, se le utilizará solamente cuando se busca un efecto sedante, y a menudo se utiliza en sujetos con insomnio y la dosis inicial es de 25 mg. El bupropión, además de su efecto antidepresivo, aumenta la energía y es útil en el caso de sujetos deprimidos y que tienen fatiga. Sin embargo, también ocasiona convulsiones y ello impide su empleo en individuos con riesgo de neoplasias del SNC o síndrome confusional terminal. Por último, en enfermos muy graves que padecen una combinación de ansiedad y depresión puede ser eficaz el alprazolam, una benzodiazepina que se da en dosis inicial de 0.25 a 1.0 mg tres veces al día. El alprazolam, a pesar de que es potente y actúa con prontitud, genera muchas interacciones medicamentosas y puede ocasionar síndrome confusional, especialmente en enfermos muy graves, porque se une con fuerza al complejo de receptor de benzodiazepina-ácido aminobutírico gamma (*gamma-aminobutyric acid*, GABA).

Los antidepresivos tricíclicos no son recomendables, salvo que se utilicen como coadyuvantes o complemento en el tratamiento del dolor. Tampoco se recomiendan los inhibidores de la monoaminooxidasa (MAO), por sus reacciones adversas e interacciones medicamentosas peligrosas.

Síndrome confusional • ***FRECUENCIA.*** En las semanas o meses que anteceden a la muerte, es poco frecuente el síndrome mencionado, si bien no se le diagnostica con la frecuencia debida. Sin embargo, dicho trastorno se torna relativamente frecuente en las horas y días que anteceden a la muerte. Incluso 85% de pacientes en las etapas activas de la agonía por cáncer puede presentar síndrome confusional terminal.

CAUSAS. El síndrome confusional es una disfunción cerebral global que se caracteriza por alteración de las funciones cognitivas y de la conciencia. Suele ir precedido de ansiedad, cambios del esquema de sueño (en particular inversión día-noche) y disminución de la atención. A diferencia de la demencia, el síndrome confusional comienza en forma aguda y es reversible, si bien esa característica podría ser más teórica que real en personas próximas a fallecer. El individuo con demencia senil puede presentar el síndrome mencionado (delirio); por ello, este tipo de enfermos son más vulnerables a este problema.

Las causas del delirio comprenden encefalopatía metabólica que es consecuencia de insuficiencia hepática o renal, hipoxemia o infección; desequilibrios de electrólitos como hipercalciemia; síndromes paraneoplásicos, deshidratación y tumores encefálicos primarios; metástasis al encéfalo o propagación del tumor a las leptomeninges. Por lo regular en sujetos agónicos el delirio es causado por las reacciones adversas de tratamientos que incluyen radioterapia contra las metástasis cerebrales, y fármacos que incluyen opioides, glucocorticoides, anticolinérgicos, antihistamínicos, antieméticos, benzodiazepinas y quimioterapéuticos. Puede haber varios orígenes, por ejemplo la deshidratación exacerba a veces el delirio inducido por opioides.

EVALUACIÓN. Es importante que el médico y el personal asistencial identifiquen el síndrome confusional en todo individuo en fase terminal, por signos como desorientación de comienzo reciente, deficiencias cognitivas, somnolencia, niveles fluctuantes de conciencia o delirios con agitación o sin ella. El síndrome confusional debe diferenciarse de la ansiedad aguda y de la depresión, así como de la demencia senil. El signo definitorio básico es la alteración de la conciencia, muy difícil de identificar en casos de ansiedad, depresión y demencia senil. Es posible que sea más frecuente el delirio "hiperactivo" caracterizado por confusión y agitación francas; sin embargo, también hay que buscar el delirio "hipoactivo" caracterizado por la inversión de los ciclos de sueño y vigilia y por la disminución del estado de alerta.

En algunos casos es útil diferenciar el síndrome confusional respecto de otros cuadros, por medio de instrumentos de evaluación formal como el Miniexamen del Estado Mental (que no diferencia el síndrome confusional de la demencia) o la *Delirium Rating Scale* (que sí distingue entre síndrome confusional y demencia). El médico debe valorar con gran minuciosidad la lista de fármacos que recibe el enfermo. Sin embargo, en menos de la mitad de sujetos en fase terminal se identifica un factor causal reversible de la confusión. Puesto que la mayoría de los enfermos en fase terminal que presentan síndrome confusional se aproximarán a la muerte mientras están en su hogar, en general no son convenientes evaluaciones extensas de tipo diagnóstico, como las punciones lumbares o los estudios neurorradiológicos.

TRATAMIENTO. Uno de los objetivos más importantes de la atención terminal es lograr que los pacientes en esa fase de su vida tengan la lucidez suficiente para despedirse de sus seres queridos. El síndrome confusional, particularmente si incluye agitación en los días finales, es muy perturbador para la familia y los cuidadores. Un factor determinante de gran peso de la dificultad de sobrellevar la muerte de un familiar es presenciar una muerte difícil. Por esa razón, habrá que tratar intensivamente el síndrome confusional en la fase terminal de la vida.

Al surgir el primer signo del síndrome confusional, como sería la inversión del esquema de sueño día-noche con pocos cambios de la actividad mental, habrá que comunicar a la familia que llegó el momento de asegurarse de que han dicho todo lo que querían. Hay que informar a la familia de que el síndrome confusional es una situación frecuente poco antes de morir.

Si se sospecha que la causa del síndrome son los fármacos como los opiáceos, habrá que interrumpir el uso de los agentes que no sean necesarios. Se combatirán otras causas reversibles como el estreñimiento, la retención urinaria y

CUADRO 11-7 MEDICAMENTOS PARA TRATAR EL SÍNDROME CONFUSIONAL

Fármaco	Dosis
Neurolépticos	
Haloperidol	0.5-5 mg cada 2-12 h, PO/IV/SC/IM
Tioridazina	10-75 mg cada 4-8 h, PO
Clorpromazina	12.5-50 mg cada 4-12 h, PO/IV/IM
Neurolépticos atípicos	
Olanzapina	2.5-5 mg/día o 2 veces al día, PO
Risperidona	1-3 mg cada 12 h, PO
Ansiolíticos	
Lorazepam	0.5-2 mg cada 1-4 h, PO/IV/IM
Midazolam	1-5 mg/h en infusión continua, IV/SC
Anestésicos	
Propofol	0.3-2.0 mg/h en infusión IV continua

Nota: PO, vía oral; IV, intravenosa; SC, subcutánea; IM, intramuscular.

las anormalidades metabólicas. Se emprenderán medidas de apoyo destinadas a proporcionar un entorno familiar, que incluirá la restricción de las visitas sólo a personas próximas al paciente y la eliminación de nuevas experiencias; se brindará orientación al paciente, de ser posible, facilitándole un reloj y un calendario, y se controlarán suavemente las alucinaciones y los errores cognitivos.

La farmacoterapia se centra en el empleo de neurolépticos y, en el caso extremo, anestésicos (cuadro 11-7). El haloperidol sigue siendo el fármaco de primera línea. Por lo común, es posible controlar la situación con una dosis pequeña (1 a 3 mg/día cada 6 h), aunque algunos enfermos necesitan incluso 20 mg/día. Se puede administrar por vía oral, subcutánea e intravenosa. Conviene no aplicarlo por vía intramuscular, excepto cuando constituya la única forma de control. La olanzapina, neuroléptico atípico, ha sido notablemente eficaz para la resolución completa del delirio en cancerosos; posee otros efectos beneficiosos en enfermos terminales, que incluyen propiedades antinauseosas y ansiolíticas e incremento ponderal. Es útil en individuos en quienes se prevé una mayor esperanza de vida, porque es menos posible que origine disforia, y conlleva un menor peligro de reacciones distónicas. Asimismo, su metabolismo se hace en múltiples vías, y por ello se puede usar en individuos con disfunción hepática y renal. La desventaja de la olanzapina es que sólo existe en presentación ingerible y por ello se necesita que transcurra una semana para llegar a un estado de equilibrio dinámico. La dosis usual es de 2.5 a 5 mg PO dos veces al día. La clorpromazina (10 a 25 mg cada 4 a 6 h) puede ser útil si se busca un efecto sedante, y se puede administrar por vía IV o rectal además de la vía oral. Las reacciones distónicas que son consecuencia del bloqueo dopamínico constituyen una reacción adversa de los neurolépticos, aunque según señalamientos, son raras cuando se utilizan para combatir el delirio terminal. Si aparecen reacciones distónicas habrá que administrar benzatropina. Es posible combinar los neurolépticos con lorazepam para aplacar la agitación, si la confusión psíquica es consecuencia de la abstinencia de alcohol o de sedantes.

Si no se obtiene respuesta alguna con los fármacos de primera línea habrá que hacer una consulta a un especialista, para cambiar a otro fármaco. Si después de usar el segundo neuroléptico no hay mejoría, quizá se necesite la sedación con un anestésico como el propofol o la infusión continua de midazolam. Según algunas estimaciones, en los últimos días de la vida, incluso 25% de los enfermos con síndrome confusional, en particular el que se acompaña de inquietud, con mioclonos o convulsiones, pueden necesitar el uso de sedantes.

Sólo cuando la violencia del enfermo represente un peligro para él o para terceros, cabrá utilizar medios físicos de sujeción. En caso de usarlos habrá que revalorar muy a menudo su justificación.

Insomnio • ***FRECUENCIA.*** Los trastornos del dormir, que se definen como la dificultad para conciliar el sueño o conservarlo, la dificultad para dormir como mínimo durante tres días por semana o la que origina perturbaciones en las funciones diurnas, se observan entre 19 y 63% de individuos en la fase avanzada del cáncer.

CAUSAS. Los cancerosos presentan cambios en la eficiencia del sueño como la prolongación del sueño de etapa I. Otras causas del insomnio son la coexistencia de otras enfermedades físicas como tiroidopatías o psicológicas como la depresión y la ansiedad. Factores que contribuyen a las alteraciones del sueño son los fármacos como los antidepresivos, los psicoestimulantes, los corticoesteroides y los agonistas beta, y también la cafeína y el alcohol. Innumerables productos que se adquieren sin receta contienen cafeína y antihistamínicos lo cual contribuye a veces a que surjan trastornos del dormir.

EVALUACIÓN. La evaluación debe incluir preguntas específicas sobre el comienzo y conservación del sueño y el despertar en las primeras horas de la mañana, porque aportarán datos de los agentes causales y para el tratamiento. También se interrogará a la persona sobre problemas previos con el sueño, se hará un tamizaje en busca de depresión y ansiedad y se indicará si hay síntomas de alguna tiroidopatía. La cafeína y el alcohol son causas notables de problemas con el dormir y hay que obtener datos con el interrogatorio cuidadoso, respecto a su consumo. El uso excesivo y la abstinencia del consumo de alcohol pueden causar problemas del sueño.

INTERVENCIONES. Los elementos fundamentales de la intervención incluyen mejorar la "higiene" del sueño (alentar una hora constante para dormir; disminuir las distracciones nocturnas, eliminar la cafeína y otros estimulantes y el alcohol), intervenciones para combatir la ansiedad y la depresión y por último el tratamiento del propio insomnio. En el caso de sujetos con depresión que tienen insomnio y ansiedad, es útil un antidepresivo sedante como la mirtazapina. En el anciano, un producto que puede ser útil es la trazodona, con dosis iniciales de 25 mg a la hora de acostarse, y también dosis menores si se busca un efecto antidepresivo. El zolpidem muestra una menor incidencia de delirio en los pacientes en comparación con la benzodiazepinas tradicionales, aunque ello no se ha definido de manera inobjetable. Si se administran benzodiazepinas será mejor usar las de acción breve (como el lorazepam) y no las de larga acción (como el diazepam). Hay que observar al paciente que recibe tales fármacos, en busca de signos de intensificación de la confusión y del delirio.

NECESIDADES SOCIALES Y SU TRATAMIENTO

Problemas económicos • ***FRECUENCIA.*** La agonía puede imponer enormes cargas económicas a los pacientes y sus familias y originar graves perturbaciones. En Estados Unidos, país que tiene uno de los sistemas de seguridad social menos integrales de los países desarrollados, alrededor de 20% de los enfermos en etapa terminal y su familia gastan más del 10% del ingreso familiar en servicios médicos y asistenciales, además de las primas de seguros médicos. Se sabe que 10 a 30% de las familias venden valores, gastan sus ahorros o se comprometen con una hipoteca para pagar los gastos de la atención médica. Aproximadamente 40% de los enfermos en fase terminal en Estados Unidos indican que su enfermedad constituye una carga económica moderada o abrumadora para su familia.

Es posible que el paciente disminuya o suspenda sus actividades laborales. En 20% de los casos, algún allegado del enfermo en fase terminal deja de trabajar para atenderlo. Las principales causas básicas de la gran carga económica están relacionadas con la incapacidad física y con la necesidad de asistencia, como la que se requiere para las labores domésticas, cuidados de enfermería y atención personal. Los enfermos más debilitados y los pobres son los que representan las mayores cargas económicas.

TRATAMIENTO. Es importante tomar en consideración la carga económica, que a menudo se vincula con diversos resultados adversos para la salud, como son el dar preferencia a las medidas que brinden comodidad sobre las que prolongan la vida y también pensar en la eutanasia o el suicidio asistido por un médico. Las grandes cargas económicas tienden a agravar las angustias y preocupaciones de la familia y los cuidadores de enfermos en fase terminal, y la pobreza se vincula con muchos resultados adversos. Puede ser útil el auxilio que preste desde fecha temprana un asistente social para acceder a todas las ventajas disponibles. Muchas personas y profesionales asistenciales desconocen las opciones de suscribir un seguro de gastos médicos por largo tiempo, del relevo para el descanso del cuidador, la *Family Medical Leave Act* (FMLA) en Estados Unidos, y otras fuentes de ayuda. Algunas de las opciones anteriores (como lapsos de "descanso" por los cuidadores) pueden ser parte de un programa formal en una institución de atención de enfermos terminales, pero otros no necesitan incorporación a un programa de la institución de auxilio (como FMLA).

Relaciones • ***FRECUENCIA.*** Entre las necesidades universales de los seres humanos está el dejar resueltos los problemas personales y dar por terminada la historia de las relaciones vividas. Cuando se pregunta a una persona si es preferible morir repentinamente o hacerlo después de una enfermedad, muy a menudo al principio escoge la primera opción, pero pronto cambia y prefiere la segunda, porque refleja la importancia de contar con tiempo para despedirse de sus seres queridos. Los allegados desolados que no han tenido la posibilidad de despedirse de su ser querido, muy a menudo tienen más dificultades para superar el periodo de duelo.

TRATAMIENTO. El cuidado de enfermos muy graves obliga a hacer esfuerzos para facilitar el tipo de encuentros y el tiempo dedicado a la familia y amigos, necesarios para satisfacer tales exigencias. La familia y los amigos íntimos

pueden tener necesidad de disponer de horas de visita sin restricciones, lo cual quizá incluya dormir cerca del paciente incluso en ambientes institucionales de otro modo sometidos a reglamento. Los médicos y los profesionales asistenciales pueden facilitar y resolver interacciones difíciles entre el enfermo y otros miembros de la familia. Será muy apreciada la ayuda prestada a los pacientes y a su familia que se sienten inseguros sobre la forma de generar o conservar recuerdos, ya sea ofreciendo objetos como un álbum de recortes o una caja de recuerdos o brindándoles sugerencias y fuentes de información. Tomar fotografías y filmar videos puede ser especialmente útil en el caso de pacientes en fase terminal que tienen niños o nietos de corta edad.

Cuidadores familiares • ***FRECUENCIA.*** El cuidado de un enfermo grave impone una carga muy dura a la familia. A menudo se solicita a los allegados que se encarguen del transporte y la economía doméstica, así como de otros servicios. Generalmente, los cuidados proporcionados por la familia se complementan con los de profesionales remunerados, como enfermeras domiciliarias o personas que ofrecen cuidados a enfermos terminales; en general, sólo 25% de los cuidados provienen exclusivamente de la ayuda de profesionales retribuidos. La tendencia a que las personas mueran fuera de los hospitales, hará que aumente la necesidad de que la familia se ocupe de los cuidados terminales. Con frecuencia cada vez mayor, se solicita a los parientes su auxilio en maniobras de cuidado físico (como cambiar de posición al individuo y bañarlo) y también de índole médica (como evaluar síntomas y dar fármacos) además de la asistencia y el apoyo emocionales.

Aproximadamente 75% de los familiares que cuidan a pacientes en fase terminal son mujeres (esposas, hijas e incluso hermanas). Dado que muchas son viudas, las mujeres tienden a depender menos de su familia para obtener cuidados para sí mismas y necesitarán en mayor medida la ayuda de profesionales remunerados. Alrededor de 20% de los enfermos en etapa terminal comentan notables deficiencias en sus necesidades de atención de enfermería y cuidados personales. El impacto de las medidas asistenciales en los cuidadores de la familia es notable: los cuidadores atribulados y los que atienden todos los días tienen una mayor mortalidad, en comparación con los testigos que no se dedican a tal actividad.

TRATAMIENTO. Es indispensable conocer todo lo referente a necesidades no satisfechas y tratar de satisfacerlas, cuando sea posible, a través de la familia o de servicios profesionales retribuidos. El auxilio social ofrecido por centros de oración u otros grupos comunitarios se puede obtener a veces por medio de una o dos llamadas telefónicas realizadas por el personal médico a alguna persona que el propio paciente o sus allegados indiquen. El médico debe identificar las instituciones que apoyan específicamente a los cuidadores dentro de la familia, por medio de fuentes locales o a nivel nacional por medio de grupos como la *National Family Caregivers Association* (*www.nfcacares.org*), la *American Cancer Society* (*www.cancer.org*) y la *Alzheimer Association* (*www.alz.org*).

NECESIDADES EXISTENCIALES Y SU TRATAMIENTO

FRECUENCIA. Los aspectos religiosos y espirituales suelen ser importantes para los moribundos. Hasta 70% de los enfermos indican que en la fase terminal de su enfermedad se tornan más religiosos o espirituales, y muchos obtienen consuelo con diversas prácticas de uno y otro tipos, como la oración. Sin embargo, alrededor de 20% de los enfermos en esa fase pierden religiosidad y a menudo se sienten de algún modo engañados o traicionados al verse abocados a una fase terminal. Otros pacientes necesitan hallar un significado y objetivo existencial que es diferente y a veces contrario a las prácticas religiosas o espirituales. Si se les pregunta, el enfermo y los cuidadores de la familia suelen indicar que quisieran que el personal asistencial profesional preste mayor atención a aspectos religiosos y espirituales.

EVALUACIÓN. El personal asistencial con frecuencia duda si debe involucrarse en las vivencias religiosas, espirituales y existenciales de sus pacientes, porque a su parecer se trata de cosas muy íntimas o ajenas a la enfermedad del paciente. Sin embargo, los médicos y otros miembros del equipo interdisciplinario deberían ser capaces por lo menos de detectar las necesidades espirituales y existenciales. Se han elaborado preguntas de detección para que el médico identifique los aspectos espirituales de su paciente. El desasosiego espiritual puede agravar otros tipos de sufrimiento e incluso enmascararlos, como dolor físico resistente al tratamiento, ansiedad o depresión. Por lo común bastan las preguntas de selección dentro de la evaluación integral de la persona. Una evaluación e intervención más profundas rara vez son adecuadas para el médico, salvo que no se cuente con otro miembro más adecuado del equipo interdisciplinario. La ayuda de pastores o sacerdotes será útil en estos casos, tanto si pertenecen a la institución clínica como a la comunidad del enfermo.

TRATAMIENTO. No se ha definido con exactitud la forma de facilitar las prácticas religiosas, la espiritualidad y las indagaciones existenciales y en qué grado mejoran los cuidados terminales. Un dato claro en lo que se refiere al médico es que una intervención principal es averiguar la participación y la importancia de aspectos espirituales y la religión en la vida del enfermo; sólo así él se sentirá "escuchado" y el médico permitirá identificar necesidades específicas. En un estudio, solamente el 36% de quienes respondieron indicaron que podría ser reconfortante la participación de un clérigo o sacerdote. Sin embargo, esta intensificación del interés religioso y espiritual en una fracción importante de los moribundos sugiere la conveniencia de preguntar a cada paciente la forma adecuada de satisfacer tal necesidad.

GESTIÓN DE LAS ÚLTIMAS ETAPAS DE LA VIDA

RETIRO Y ABSTENCIÓN DE MEDIDAS PARA PROLONGAR LA VIDA

ASPECTOS LEGALES. Desde hace siglos se ha considerado ético el negarse a aceptar o el suspender las intervenciones para prolongar la vida. El consenso legal actual es que los enfermos tienen derechos constituciones y civiles para rechazar intervenciones médicas. Los tribunales han sostenido que los pacientes incapacitados tienen el derecho a rechazar intervenciones de ese tipo. En el caso de enfermos incapacitados o en fase terminal que no hayan elaborado ningún documento de voluntades anticipadas, el familiar más cercano podrá ejercer este derecho, aunque en algunas legislaturas de Estados Unidos ese derecho sea restringido y dependa de la claridad y solidez de las pruebas sobre las preferencias del enfermo. Los tribunales limitan la capacidad de la familia para interrumpir tratamientos que prolonguen la vida en el caso de sujetos conscientes, incapacitados, pero no en fase terminal. En teoría, el derecho del enfermo para rechazar tratamientos médicos puede ser restringido por cuatro intereses contrapuestos: 1) conservación de la vida; 2) prevención del suicidio; 3) protección de terceros (p. ej., niños), y 4) conservación de la integridad de la profesión médica. En la práctica, estos intereses casi nunca anulan el derecho de los pacientes capacitados y de los incapacitados que hayan consignado explícitamente sus voluntades anticipadas.

En lo que respecta a los pacientes incapacitados que hayan designado a un representante sin indicaciones específicas de sus deseos o intenciones, o que nunca hayan redactado una declaración de voluntades anticipadas, se han sugerido tres criterios para orientar en la decisión de terminar las intervenciones médicas. En primer lugar, algunos comentaristas sugieren que habría que administrar los cuidados ordinarios, pero que se podrían suspender los cuidados extraordinarios. La diferencia entre cuidados ordinarios y extraordinarios es bastante ambigua, y por ello los tribunales y los comentaristas aceptan ampliamente que no debe utilizarse para justificar decisiones relativas a la interrupción del tratamiento. En segundo lugar, muchos tribunales han recomendado usar el criterio de "juicio de sustitución" según el cual la persona subrogada tratará de imaginar lo que el individuo incapaz haría si pudiera expresarlo. Sin embargo, casi todos los sustitutos, incluso los miembros muy cercanos de la familia, no pueden prever con exactitud lo que desearía el enfermo. Por ello, esta forma de "juicio de sustitución" termina por ser un juego adivinatorio y no un modo de satisfacer las intenciones o deseos del enfermo. Por último, el criterio del "interés superior" sostiene que los sustitutos deben evaluar los tratamientos comparando y sopesando sus beneficios y riesgos, con el fin de escoger los tratamientos cuyos beneficios superen en gran medida las desventajas o aspectos difíciles. La participación de los clínicos es nítida y crucial en este asunto, al explicar de manera cuidadosa y objetiva los beneficios sabidos y los aspectos difíciles de tratamientos específicos. Sin embargo, incluso con la información más clara posible, distintos individuos sustentan criterios totalmente diferentes sobre cuáles son los mejores intereses del enfermo, y dentro de las familias hay discordancias y hasta conflictos manifiestos. El criterio anterior ha sido criticado porque no existe una sola forma de definir el equilibrio entre los beneficios y los aspectos difíciles por sobrellevar, y dependen de los valores personales del paciente. En la práctica, los médicos se basan en los allegados para tomar decisiones que a su parecer son las mejores, y objetan solamente aquellas que exigen tratamientos que a juicio de los médicos no son beneficiosas.

PRÁCTICAS. Se han vuelto práctica corriente las medidas de abstención y retiro de intervenciones médicas que prolonguen la vida de pacientes en fase terminal. Más de 90% de los enfermos estadounidenses fallecen sin que se les practique reanimación cardiopulmonar (*cardiopulmonary resuscitation,* CPR), y un número igual rechaza ser sometido a otras intervenciones que puedan prolongar la vida. Por ejemplo, durante el periodo de 1987 a 1988 en las unidades de cuidados intensivos (ICU) se practicó reanimación cardiopulmonar un 49% de las veces, pero sólo un 10% entre 1992 y 1993. En promedio, se interrumpieron 3.8 intervenciones como el uso de vasopresores y transfusiones en cada sujeto agonizante atendido en la unidad de cuidados intensivos. Sin embargo, las prácticas varían ampliamente con el hospital y la ICU, lo cual

sugiere un elemento importante, que es el de las preferencias del médico, y no los datos objetivos.

La respiración mecánica es uno de los recursos que mayores dificultades genera cuando es interrumpida. Las dos estrategias son la *desintubación terminal*, que es la extracción de la sonda endotraqueal, y la *desconexión progresiva terminal* del respirador, que es la disminución gradual de la fracción de oxígeno inspirado (F_{IO_2}) o frecuencia del respirador. Cerca de 33% de los médicos que trabajan en ICU prefieren utilizar la técnica de desconexión progresiva terminal del respirador, en tanto que 13% se inclinan por la desintubación; la mayoría de los facultativos utiliza ambas técnicas. Algunos expertos recomiendan la separación terminal del respirador, porque las personas no presentan obstrucción de vías respiratorias altas y por las molestias originadas por las secreciones o el estridor; sin embargo, la separación terminal también prolonga el proceso de agonía y no permite a la familia acompañar a la persona sin la molestia que impone una sonda endotraqueal. Para asegurar la comodidad del paciente consciente o semiconsciente antes del retiro del respirador, se interrumpirá el bloqueo neuromuscular y se administrarán sedantes y analgésicos. La interrupción del bloqueo neuromuscular permite que el enfermo exteriorice su incomodidad, lo que facilita el ajuste de las dosis de sedantes y analgésicos; también permite la interacción entre el paciente y su familia. Una práctica frecuente es la inyección en bolo de 2 a 4 mg de midazolam o de lorazepam antes del retiro del respirador seguido de 5 a 10 mg de morfina y la infusión continua de morfina (50% de la dosis en bolo por hora) durante el retiro. En caso de secreciones abundantes de vías respiratorias altas cabe recurrir a la administración intravenosa de escopolamina con un ritmo de 100 μg/h. Hay que utilizar contra la disfunción respiratoria o los signos de dolor, dosis adicionales de morfina (intravenosa directa) o aceleración del ritmo de goteo. Se necesitarán dosis más altas en individuos que ya recibían sedantes y opioides. Habrá que tranquilizar a la familia respecto a tratamientos de síntomas comunes después de que se ha separado al individuo del respirador, como disnea o agitación, y advertirles la poca certeza de la duración de la vida después de que no se tiene el apoyo ventilatorio: incluso 10% de los enfermos inesperadamente sobreviven un día o más después que se interrumpe la ventilación mecánica.

ATENCIÓN INÚTIL

Después de 1985 algunos comentaristas plantearon que los médicos deben anular y no usar tratamientos fútiles o inútiles que exigen familias o individuos en fase terminal. No existe una definición o norma objetiva de la futilidad o inutilidad, pero se han planteado algunas categorías. Inutilidad fisiológica significa que una intervención no tendrá efecto fisiológico. Algunos autores han definido los tratamientos inútiles cualitativos como aquellos que "no terminan con la dependencia total del enfermo de medidas médicas intensivas". La inutilidad cuantitativa se produce cuando "los médicos concluyen (por la experiencia personal, las experiencias compartidas con colegas o los datos empíricos notificados) que en los últimos 100 casos un tratamiento médico ha resultado inútil". El término en cuestión encubre juicios de valor subjetivos respecto al momento en que un tratamiento "deja de ser beneficioso". Decidir si es beneficioso un tratamiento que permite agregar seis semanas más de vida o una ventaja de supervivencia del 1%, depende de las preferencias y objetivos del enfermo. Además, las predicciones hechas por los médicos del momento en que dejan de ser útiles los tratamientos se apartan marcadamente de la definición cuantitativa. Cuando los residentes médicos pensaban que la reanimación cardiopulmonar era inútil cuantitativamente, más de uno de cada cinco enfermos tenía una posibilidad mayor del 10% de sobrevivir al alta hospitalaria. La inutilidad cuantitativa rara vez se aplica en las unidades de cuidados intensivos. Muchos comentaristas rechazan el término futilidad como criterio para interrumpir medidas asistenciales y prefieren, en vez de él, considerar a las situaciones fútiles o inútiles como las que representan conflictos en que puede obtenerse beneficio con la "negociación" cuidadosa entre las familias y el personal asistencial.

Algunos hospitales llevan a la práctica normas unilaterales de "no reanimar", para las cuales los clínicos cuentan con una orden en casos en que las familias no llegan a un consenso y si en opinión de los médicos la reanimación sería inútil. La norma comentada no sustituye a la comunicación y a la negociación cuidadosa y paciente, pero acepta que no siempre se puede llegar a acuerdos "concordantes". Los estados de Texas, Virginia, Maryland y California en la práctica tienen leyes de "inutilidad médica" bajo las cuales los médicos pueden acogerse contra acusaciones de que pudieran dar por terminado tratamientos vitales, en contra de los deseos de la parentela. Por ejemplo, en Texas, en que por medio de consulta ética no se puede resolver algún desacuerdo respecto a dar por terminadas las intervenciones entre el personal médico y la familia, se supone que el hospital intenta facilitar la transferencia del enfermo a otra institución que tiene voluntad de emprender tratamientos. Si lo anterior no se cumple después de 10 días, el hospital y el médico unilateralmente pueden interrumpir el tratamiento que en opinión del personal es inútil. La familia puede apelar a un tribunal estatal. Los datos iniciales sugirieron que las leyes incrementan las consultas sobre inutilidad por parte del comité de ética y que si bien muchas familias aceptan la interrupción terapéutica, en promedio 10 a 15% de otras no la aceptan. Aproximadamente 12 casos han sido planteados a los tribunales en Texas, en los siete años que han mediado después de que se adoptó la ley.

EUTANASIA Y SUICIDIO ASISTIDO POR EL MÉDICO

Una y otra medidas se definen en el **cuadro 11-8**. Terminar los cuidados que prolongan la vida y administrar opiáceos para combatir síntomas se considera desde hace mucho tiempo una práctica ética por parte de la profesión médica y una práctica legal por parte de los tribunales, y es importante no confundirlas con la eutanasia o con el suicidio asistido por el médico.

ASPECTOS LEGALES. La eutanasia es una medida legal en los Países Bajos y Bélgica, y aunque fue legalizada en la porción norteña de Australia, más tarde fue rechazada. No es legal en ninguna legislatura de Estados Unidos. El suicidio asistido por el médico es legal en Oregon, pero solamente si se cumple un gran número de criterios y aun así, sólo después de un trámite que incluye un periodo de espera de 15 días. En Suiza, cualquier profano puede ayudar legalmente al suicidio. En todos los demás países y en todas las legislaturas de Estados Unidos, el suicidio asistido por el médico y la eutanasia son ilegales en forma explícita o por derecho consuetudinario.

PRÁCTICAS. Menos de 10 a 20% de enfermos en fase terminal piensan realmente en la eutanasia o en el suicidio asistido por el médico para sí mismos. En los Países Bajos y en Oregon, más de 70% de los pacientes que utilizan tales intervenciones están aquejados por la fase terminal de cáncer; menos de 5% de los fallecimientos por eutanasia o suicidio asistido por el médico se refiere a pacientes con SIDA o esclerosis lateral amiotrófica. En los Países Bajos, si se agrupan todos los actos legales e ilegales, la eutanasia y el suicidio asistido por el médico representa menos del 3.5% de todas las muertes. En Oregon, el 0.1% aproximadamente de los pacientes fallecen por suicidio asistido por el médico, aunque esta cifra podría ser menor que la real.

El dolor no constituye el elemento principal por el cual los pacientes solicitan o se interesan por la eutanasia o por el suicidio asistido por el médico. Entre los primeros pacientes que practicaron el suicidio asistido por el médico en Oregon, solamente uno de 15 recibía analgesia inadecuada, en comparación con 15 de 43 pacientes de un grupo de referencia que mostraban alivio inadecuado del dolor. Al parecer los factores primarios por los que surge el deseo de que se practique eutanasia o suicidio asistido por el médico, son depresión, desesperanza y en forma más ambigua, preocupación por la pérdida de la dignidad o la autonomía. Un estudio en los Países Bajos indicó que los cancerosos en fase terminal y deprimidos mostraron una posibilidad cuatro veces mayor de solicitar la eutanasia y confirmó que el dolor no controlado no se vinculaba con un mayor interés por tal medida extrema.

La eutanasia y el suicidio asistido por el médico no garantizan la muerte indolora y rápida. Los datos obtenidos de los Países Bajos indican que en 20% de

CUADRO 11-8 DEFINICIONES DE SUICIDIO ASISTIDO Y EUTANASIA

Nombre de la intervención	Definición	Lugares donde es legal
Eutanasia activa voluntaria	Administración intencional de medicamentos u otras intervenciones para causar la muerte del paciente, con el consentimiento informado del paciente.	Países Bajos Bélgica
Eutanasia activa involuntaria	Administración intencional de medicamentos u otras intervenciones para causar la muerte, cuando el paciente estaba capacitado para dar su consentimiento pero no lo hizo (p. ej., es posible que no se le haya preguntado).	En ningún sitio
Eutanasia pasiva	Omitir o retirar tratamientos médicos que prolongan la vida y dejar que la persona fallezca (terminar los tratamientos que conservan la vida).	En todas partes
Suicidio asistido por el médico	Un médico proporciona medicamentos u otras intervenciones a un paciente, en el entendido de que éste las utilizará para suicidarse.	Oregon Países Bajos Bélgica Suiza

los casos surgen problemas técnicos y de otra índole, como la recuperación de la conciencia desde el coma farmacoinducido, la no entrada en coma, la regurgitación de medicamentos y el tiempo prolongado hasta la muerte. Los problemas fueron significativamente más frecuentes en el caso del suicidio asistido por el médico, y a veces obliga al facultativo a intervenir y practicar la eutanasia.

Se sabe que entre 12 y 54% de los médicos, ejerzan o no en un sitio donde es legal la eutanasia, en su carrera han recibido una solicitud para realizarla o para llevar a cabo suicidio asistido. Es de enorme importancia tener capacidad de afrontar una solicitud de ese tipo. A pesar de ser muy difícil de realizar, pudiera ser una forma más de dar solución a los sufrimientos intensos. Los profesionales asistenciales, después de que el enfermo les solicita la práctica de eutanasia o de suicidio asistido por el médico, deben esclarecer con enorme precisión la solicitud por medio de preguntas categóricas y abiertas para conocer en detalle la causa básica de la misma, como: "¿Qué le hace pensar en esta opción?" Una medida contraproducente sería declararse moralmente en contra o a favor de la intervención, porque daría la impresión, en el primer caso, de ser excesivamente severo en sus juicios o, en el segundo, de apoyar la idea de que la vida del enfermo no merece la pena. Los profesionales asistenciales deben insistir al paciente de que se le seguirá cuidando y que no cesará el compromiso con su atención. Se informará al paciente sobre otras opciones menos controvertidas, como el tratamiento de los síntomas y el retiro de tratamientos no deseados; se le comunicará la realidad de la eutanasia y del suicidio asistido por el médico, porque fácilmente el enfermo tiene conceptos erróneos respecto a su eficacia y también se le explicarán las consecuencias legales de su decisión. Entre los factores que quizá impelen a la persona a la solicitud de dichas intervenciones están la depresión, la desesperanza y otros síntomas de padecimiento psicológico, así como el sufrimiento físico y las preocupaciones económicas, factores que hay que valorar y tratar con decisión. Después de estas intervenciones y esclarecimiento de las opciones, la mayoría de los enfermos elige una estrategia menos controvertida de suspender las intervenciones que prolonguen la vida, que incluirá tal vez el rechazo de la nutrición y la hidratación.

CUIDADOS EN LAS ÚLTIMAS HORAS DE VIDA

Las personas en general tienen muy poca experiencia con los hechos reales de la agonía y la muerte; a menudo no saben lo que cabe esperar de las últimas horas y de los momentos posteriores. Por consiguiente, la familia y otros cuidadores deben estar preparados, en particular si se planea que el fallecimiento se dé en el hogar.

De manera típica las personas en los últimos días de su vida tienen debilidad y fatiga extremas y no pueden abandonar el lecho; a veces surgen en tales casos las úlceras de decúbito. Sin embargo, la decisión de cambiar de posición a una persona que está en etapa terminal de su vida debe compararse con las posibles molestias que puede originar el movimiento. Dejan de comer y de beber, lo que provoca sequedad de las membranas mucosas y disfagia. La limpieza cuidadosa del interior de la boca, la aplicación de lubricantes de los labios y el uso de lágrimas artificiales son medidas que sustituyen los intentos de alimentación. El paciente, al perder el reflejo nauseoso y mostrar disfagia, también presenta acumulación de secreciones orales, lo cual produce ruidos durante la respiración que a veces se denominan "estertores agónicos". La escopolamina disminuye el volumen de las secreciones. También se experimentan cambios de la respiración con periodos de apnea o respiración de Cheyne-Stokes. La disminución del volumen intravascular y del gasto cardiaco origina taquicardia, hipotensión, frialdad en zonas periféricas y manchas de la piel (*livedo reticularis*). Los pacientes también presentan a veces incontinencia urinaria y, con menor frecuencia, incontinencia fecal. Los cambios en el nivel de conciencia y en la función neurológica por lo común siguen caminos diferentes hasta la muerte **(fig. 11-2)**.

Cada uno de estos cambios terminales origina enorme desasosiego y sufrimiento al paciente y a su familia, que requiere tranquilización verbal e intervenciones con fines precisos **(cuadro 11-9)**. Habrá que informar a la familia de la posible aparición de estos cambios e incluso se puede dar información en una hoja, para anticiparse a los problemas y reducir al mínimo el desasosiego y el sufrimiento. La angustia y ansiedad de los allegados y de los cuidadores puede aplacarse si se entiende que los pacientes dejan de comer porque se están muriendo, y no que se mueren porque han dejado de comer. De forma semejante, informar a la familia y a los cuidadores de que se puede producir "estertor agónico" y que ello no denota ahogo o asfixia, disminuirá su preocupación con los ruidos respiratorios.

Los allegados y los cuidadores también pueden sentirse culpables de interrumpir los tratamientos y temer que están "matando" al enfermo; esto puede ocasionar la solicitud de intervenciones que quizá sean ineficaces. En tal caso, el médico debe recordar a la familia y a los cuidadores el carácter inevitable de los hechos y los objetivos paliativos. Las intervenciones pueden prolongar el proceso de agonía y ocasionar molestias e incomodidades. Los facultativos también insistirán en que el rechazo de tratamientos es una medida legal y ética y que ello no es la causa del fallecimiento del paciente. Es posible que estas palabras de tranquilización se tengan que repetir muchas veces.

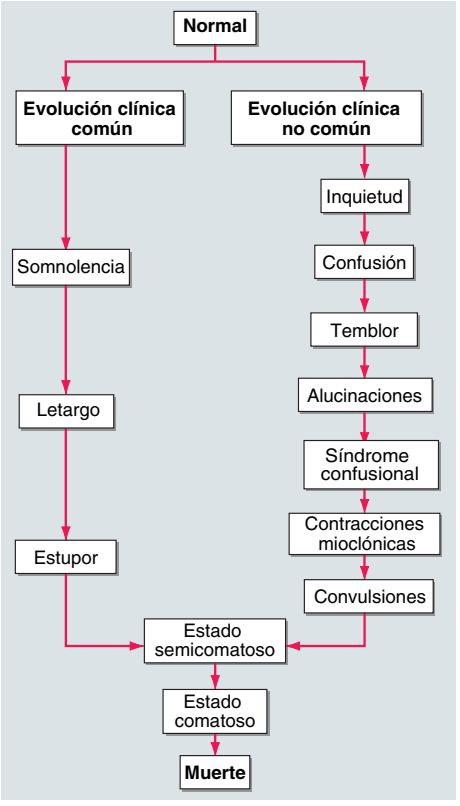

FIGURA 11-2. Evolución clínica común y no común en los últimos días de vida de pacientes en fase terminal. (*Con autorización de FD Ferris et al: Module 4: Palliative care, in Comprehensive Guide for the Care of Persons with HIV Disease. Toronto: Mt. Sinai Hospital and Casey Hospice, 1995, in www.cpsonline.info/content/resources/hivmodule4.html*)

Se ha dicho que los últimos sentidos que se pierden son el oído y el tacto. Por consiguiente, debe permitirse a la familia y a los cuidadores que se comuniquen con la persona agonizante. Alentarlos a que le hablen directamente aunque esté inconsciente, y que le sostengan la mano o le demuestren su afecto de otras formas son métodos eficaces para encauzar su necesidad de "hacer algo" por el paciente.

Si se ha previsto que el paciente fallezca en su hogar, el médico debe informar a los allegados y cuidadores la forma de conocer si la persona ha fallecido. Los signos cardinales son la interrupción de la función cardiaca y de la respiración; las pupilas quedan fijas; el cuerpo se enfría, asume un color blanquecino grisáceo y céreo; los músculos se relajan y puede haber incontinencia. Hay que recordar a todos ellos que los ojos pueden quedar abiertos debido a la desaparición de la grasa retroorbitaria y al desplazamiento hacia atrás de la órbita, que dificulta que los párpados cubran el globo ocular.

El médico debe decidir un plan para que algún miembro de la familia o un cuidador le avisen de la agonía y la muerte del paciente. Si no se ha establecido un plan, pueden asustarse y llamar al servicio de urgencias, lo que desencadenará una serie de hechos no deseados, que van desde la llegada del personal de urgencias y la reanimación, hasta el ingreso en el hospital. Se darán instrucciones a la familia y los cuidadores para que se pongan en contacto con los servicios de cuidados para enfermos terminales (si esto estaba previsto), con el médico que atendía al paciente o con el miembro de turno del equipo de atención paliativa. También se les advertirá que no es necesario llamar al forense, salvo que las normas estatales lo exijan para todos los fallecimientos. Si no se sospecha algún acto delictivo, tampoco es necesario que el personal asistencial se ponga en contacto con el forense.

Cuando se produce la muerte, incluso los allegados mejor preparados pueden experimentar un estado de choque y de pérdida, y una gran desazón emocional. Necesitan tiempo para aceptar y asimilar el hecho, y ser reconfortados. El personal asistencial redactará una tarjeta o carta de pésame a la familia, cuya finalidad será resaltar las virtudes de la persona fallecida, el privilegio que constituyó atenderla, y expresar apoyo por el duro trance por el que pasan. Muchos médicos acuden a los funerales de sus pacientes; aunque este hecho rebasa cualquier tipo de obligación clínica, la presencia del médico puede ser una fuente de apoyo para la familia y el funeral es una oportunidad para que el médico dé por terminados sus servicios.

CUADRO 11-9 INTERVENCIONES PARA TRATAR LOS CAMBIOS EN EL ESTADO DEL ENFERMO DURANTE SUS ÚLTIMOS DÍAS Y HORAS

Cambios en el estado del paciente	Complicación potencial	Reacción y preocupación posibles de la familia	Consejo e intervención
Fatiga profunda	Postración en cama y aparición de úlceras por decúbito con tendencia a infección, fetidez y dolor, así como artralgias	El paciente no tiene fuerzas y se abandona a su suerte	Asegurar a la familia y a los cuidadores que la fatiga terminal no mejorará con las intervenciones y hay que aceptarla. Utilizar colchón de aire si es necesario.
Anorexia	Ninguna	El paciente se abandona a su suerte; tendrá hambre y se morirá de inanición	Asegurar a la familia y a los cuidadores que el paciente no come porque se está muriendo; no comer en los últimos días de vida no ocasiona sufrimiento ni muerte. La alimentación forzada, ya sea oral, parenteral o enteral, no aplaca los síntomas ni prolonga la vida.
Deshidratación	Sequedad en membranas mucosas (véase más adelante)	El paciente tendrá sed y fallecerá por deshidratación	Asegurar a la familia y a los cuidadores que la deshidratación terminal no ocasiona sufrimiento, porque los pacientes pierden conciencia antes de experimentar ningún síntoma. La hidratación intravenosa puede empeorar los síntomas de disnea por aparición de edema pulmonar y periférico, y prolongar la agonía.
Disfagia	Imposibilidad de tragar medicamentos por vía oral necesarios para los cuidados paliativos		No forzar la ingestión oral. Suspender todos los medicamentos innecesarios cuyo uso se haya continuado, como antibióticos, diuréticos, antidepresivos y laxantes. Si resulta difícil tragar comprimidos, transformar los medicamentos esenciales (analgésicos, antieméticos, ansiolíticos y psicofármacos) en soluciones para administración oral, o para administración bucal, sublingual o rectal.
Estertor agónico		El paciente se asfixia y se ahoga	Asegurar a la familia y a los cuidadores que el estertor es causado por secreciones en la bucofaringe y que la persona no se está ahogando. Disminuir el volumen de secreciones con 0.2-0.4 mg de escopolamina por vía subcutánea cada 4 h o aplicar uno a tres parches cada tres días. Cambiar de posición al paciente para permitir el drenaje de las secreciones. No aspirar; esta maniobra puede causar molestias al paciente y a la familia y suele ser ineficaz.
Apnea, respiración de Cheyne-Stokes, disnea		El paciente se está asfixiando	Asegurar a la familia y los cuidadores que los pacientes inconscientes no sienten ahogo ni falta de aire. Los episodios apneicos suelen constituir un cambio premórbido. Pueden utilizarse opiáceos o ansiolíticos para la disnea. Es poco probable que el oxígeno alivie los síntomas de disnea y puede prolongar la agonía.
Incontinencia urinaria o fecal	Erosión cutánea si transcurren días hasta la muerte Posible transmisión de agentes infecciosos a los cuidadores	El enfermo está sucio, huele mal y repele físicamente	Recordar a la familia y los cuidadores que utilicen precauciones universales. Cambiar frecuentemente la ropa personal y de cama. Utilizar pañales, sonda vesical o sonda rectal en caso de haber diarrea o diuresis abundante.
Agitación o síndrome confusional	Inversión del ciclo día-noche Autolesiones o lesiones a sus cuidadores	El paciente siente un dolor muy vivo y tendrá una muerte terrible	Explicar a la familia y a los cuidadores que la agitación y el síndrome confusional no significan necesariamente dolor físico. Según el pronóstico y los objetivos terapéuticos, pensar en determinar las causas del síndrome confusional, y modificar la medicación. Combatir los síntomas con haloperidol, clorpromazina, diazepam o midazolam.
Sequedad de mucosas	Grietas en los labios, úlceras en la boca y candidosis también pueden causar dolor Fetidez	El enfermo puede oler mal y repeler físicamente	Usar colutorios con bicarbonato sódico o algún sustitutivo de la saliva cada 15-30 minutos. Utilizar nistatina tópica contra la candidosis. Aplicar una capa de vaselina en los labios y la mucosa nasal cada 60-90 minutos. Usar lubricantes oftálmicos cada 4 h o lágrimas artificiales cada 30 minutos.

La muerte del cónyuge es un poderoso factor de predicción de mala salud o aun de muerte del miembro de la pareja que le sobrevive. Es importante alertar al médico personal de la muerte del cónyuge, para que esté atento a la aparición de síntomas que podrían exigir atención profesional.

SERVICIOS DE ATENCIÓN PALIATIVA: CÓMO Y DÓNDE CONSEGUIRLOS

La selección de la mejor estrategia para brindar cuidados paliativos a los pacientes dependerá de sus preferencias, la disponibilidad de cuidadores y servicios especializados cercanos, los recursos institucionales y el sistema de reembolso. El modelo principal de servicios de atención paliativa está constituido por el conjunto de medidas para enfermos terminales que en inglés se conoce como *hospice*, aunque no es el único. En Estados Unidos, la mayor parte de la atención que se brinda en centros de asistencia a personas en fase terminal, se realiza en residencias para ancianos. En 2002, más de 20% de los servicios en cuestión se realizaban en asilos. En Estados Unidos, Medicare sufraga este tipo de servicios como Parte A, la modalidad de reembolso del seguro hospitalario. Dos médicos deben certificar que el pronóstico de vida es de seis meses o menos si la enfermedad sigue su evolución habitual. Los pronósticos son probabilísticos por naturaleza; no se pide que el paciente fallezca en el término de seis meses, sino que padezca una afección que provoca la muerte de la mitad de los pacientes en el plazo de seis meses. Los pacientes firman un contrato con el servicio de atención paliativa para enfermos terminales, que indica que no recurrirán a servicios curativos vinculados con su enfermedad terminal, pero pueden recibir servicios médicos contra otros trastornos coexistentes. También es posible darse de baja y reincorporarse más adelante; el servicio paliativo que brinda el plan Medicare puede ser revocado más tarde para incorporarse a los beneficios tradicionales del sistema. Los pagos de los cuidados para enfermos terminales se realizan por día y no por servicio. Cubren los servicios del médico que se encarga de dirigir el equipo asistencial; las visitas regulares al hogar por parte de enfermeras tituladas y enfermeras en prácticas autorizadas; el servicio de auxiliares de salud a domicilio y de ayuda doméstica; el asesoramiento en cuestiones dietéticas; el servicio de un capellán; la asistencia social; la ayuda para superar el duelo, y los equipos y suministros médicos y medicamentos. No se descarta terapia específica alguna y el objetivo es que cada una de ellas pueda utilizarse por sus efectos sintomáticos (a diferencia de la capacidad de modificar la enfermedad). El plan Medicare en su parte B cubre los cuidados clínicos adicionales, incluidos los servicios del médico de atención primaria si está previsto por Medicare, aunque se esté usando la prestación para pacientes terminales.

En 2005, la duración media de permanencia en un servicio de atención paliativa para enfermos terminales fue de 59 días, y la mediana fue de 26 días. Estos periodos más breves crean obstáculos para poder establecer servicios paliativos de alta calidad en el hogar de los enfermos y también imponen cargas económicas a los proveedores de cuidados para enfermos terminales, porque las evaluaciones iniciales y los planes asistenciales de la institución utilizan muchos recursos. Los médicos harán derivaciones tempranas al servicio de cuidados para enfermos terminales, con el fin de que los pacientes puedan disponer durante mayor tiempo de atención paliativa.

Los centros para pacientes terminales han sido el mecanismo principal para que los pacientes en fase terminal se beneficien de los métodos paliativos. Sin embargo, en la actualidad se intenta garantizar la continuidad de los cuidados paliativos en cualquier entorno y tiempo.

Los servicios de atención paliativa pueden obtenerse ahora como servicios consultivos en hospitales, en centros de día y otros entornos de régimen ambulatorio, así como en residencias asistidas. Las consultas de atención paliativa para pacientes que no reciben cuidados terminales pueden facturarse igual que otras consultas amparadas por la parte B de Medicare, es decir, la parte de reembolso del médico. Muchos piensan que hay que brindar cuidados paliativos a los pacientes, independientemente del pronóstico que tenga su situación. No hay que someter al paciente y a su familia a una decisión entre "cuidados curativos y cuidados paliativos" porque desde el punto de vista psíquico rara vez es posible adoptar este tipo de cambio decisivo para enfrentarse a la muerte.

ORIENTACIONES FUTURAS

MEDIDAS DE RESULTADOS

Es imposible medir los cuidados al final de la vida de una persona con la mayor parte de los índices de resultados validados disponibles, porque los cuidados paliativos no consideran la muerte como un mal resultado. Análogamente, es posible que los allegados y los enfermos que reciben atención en etapa terminal de la vida no deseen los elementos que se usan para las mediciones de calidad de vida habituales. Es difícil medir elementos como el control de los síntomas, la mejoría de las relaciones interfamiliares y la calidad del duelo, y rara vez constituyen el elemento central de los índices de resultados elaborados cuidadosamente o de uso común. A pesar de todo, los resultados o consecuencias son importantes en la asistencia que se brinda al final de la vida, igual que ocurre en cualquier otro campo de la atención médica. En la actualidad, se están elaborando instrumentos específicos de atención para los últimos días de la vida, tanto para la evaluación como el *Brief Hospice Inventory* y el NEST (instrumento de cribado de las necesidades al final de la vida [*needs near the end of life screening tool*]) como para medir resultados como la *Palliative Care Outcomes Scale*, y para pronóstico, como el *Palliative Prognosis Index*. El campo de los cuidados al finalizar la vida muy pronto se incorporará a una época de práctica basada en la evidencia y de mejorías incesantes a través de ensayos clínicos.

LECTURAS ADICIONALES

Sitios Web

Education in Palliative and End of Life Care (EPEC): *http://www.epec.net*
End of Life—Palliative Education Resource Center: *http://www.eperc.mcw.edu*
National Hospice and Palliative Care Organization (including state-specific advance directives): *http://www.nhpco.org*
NCCN: The National Comprehensive Cancer Network palliative care guidelines: *http://www.nccn.org*
Center to Advance Palliative Care: *http://www.capc.org*
Family Caregiver Alliance: *http://www.caregiver.org*
National Family Caregivers Association: *http://www.nfcacares.org/*
The Medical Directive: *http://www.medicaldirective.org*
American Academy of Hospice and Palliative Medicine: *www.aahpm.org*

Libros

American Society of Clinical Oncology: *Optimizing Cancer Care—The Importance of Symptom Management*. vols 1 and 2. Alexandria, VA, ASCO, 2001

Buckman R: *How to Break Bad News: A Guide for Health Care Professionals*. Baltimore, Johns Hopkins University Press, 1992

Artículos

Christakis NA, Allison PD: Mortality after the hospitalization of a spouse. N Engl J Med 354:719, 2006.

Emanuel L et al, for the Palliative Care Guidelines Group of the American Hospice Foundation: Integrating palliative care into disease management guidelines. Journal of Palliative Medicine 7:774, 2004

Kapo J et al: Palliative care for the older adult. J Palliat Med 10:185, 2007

Lynn J: Serving patients who may die soon and their families: The role of hospice and other services. JAMA 285:925, 2001

Meisel A et al, for the American College of Physicians–American Society of Internal Medicine End-of-Life Care Consensus Panel: Seven legal barriers to end-of-life care: Myths, realities, and grains of truth. JAMA 284:2495, 2000

Murray SA et al: Illness trajectories and palliative care. BMJ 330:1007, 2005

12 Dolor: fisiopatología y tratamiento

Howard L. Fields, Joseph B. Martin

Los objetivos de la medicina son mantener y restablecer la salud y aliviar los sufrimientos. Para alcanzarlos resulta esencial que el médico conozca bien el dolor. Como todo el mundo sabe, el dolor es un signo de enfermedad, y es también el motivo que con mayor frecuencia lleva al paciente a consultar al médico. La función del sistema de percepción del dolor (sistema sensorial) es proteger al cuerpo y conservar la homeostasis; realiza esa función al detectar, localizar e identificar elementos nocivos para los tejidos. Como las distintas enfermedades producen modelos característicos de lesión hística, la calidad, la evolución en el tiempo y el sitio donde el paciente localiza el dolor, así como las zonas de hipersensibilidad al contacto y la presión constituyen pistas importantes para el diagnóstico y se utilizan también para evaluar los resultados del tratamiento. Una vez obtenida la información mencionada, el médico tiene la obligación de aliviar el dolor en forma rápida y eficaz.

SISTEMA SENSORIAL DEL DOLOR

El dolor es una sensación desagradable que se concentra en alguna parte del cuerpo. Se describe a menudo como un proceso penetrante o destructivo de los tejidos (p. ej., lancinante, quemante, constrictivo, desgarrante u opresivo) o como una reacción emocional o corporal (p. ej., terrorífico, nauseabundo, asqueante). Además, todo dolor moderado o intenso conlleva ansiedad y el deseo imperioso de eludir o de suprimir esa sensación. Estas características se corresponden con la dualidad del dolor, que es tanto una sensación como una emoción. Los dolores agudos se caracterizan por producir un estado de excitación y de estrés que conlleva una mayor presión arterial, de la frecuencia cardiaca, del diámetro pupilar y de las concentraciones de cortisol en plasma. Además, suele haber contracciones musculares locales (p. ej., flexión de los miembros, rigidez de la pared abdominal).

MECANISMOS PERIFÉRICOS

El nociceptor aferente primario. En los nervios periféricos se encuentran los axones de tres clases distintas de neuronas: las neuronas sensoriales aferentes, las neuronas motoras y las neuronas simpáticas posganglionares (fig. 12-1). Los cuerpos celulares de las neuronas aferentes primarias están situados en los ganglios de las raíces dorsales, a nivel de los agujeros vertebrales. El tronco del axón aferente primario, al bifurcarse, envía una prolongación que penetra en la médula espinal y otra que inerva los tejidos periféricos. Las neuronas aferentes primarias se clasifican por su diámetro, su grado de mielinización y su velocidad de conducción. Las fibras más gruesas: A-beta (Aβ), producen respuestas máximas frente a los roces ligeros (tacto superficial) o ante los estímulos del movimiento; se encuentran principalmente en los nervios que se distribuyen por la piel. En personas normales, la excitación de estas fibras no produce dolor. Hay otras dos clases de fibras aferentes primarias: las fibras A-delta (Aδ) mielínicas y finas, y las fibras amielínicas (fibras C) (fig. 12-1). Estas fibras se encuentran en los nervios de la piel y en las estructuras somáticas y viscerales profundas. Algunos tejidos, como la córnea, sólo poseen fibras aferentes Aδ y C. La mayoría de las fibras aferentes Aδ y C sólo produce respuestas máximas al aplicar estímulos intensos (dolorosos) y despierta la sensación subjetiva de dolor cuando se las somete a estímulos eléctricos; esto las define como *nociceptores aferentes primarios* (*receptores del dolor*). La capacidad para detectar los estímulos dolorosos desaparece por completo al bloquear los axones Aδ y C.

Cada uno de los nociceptores aferentes primarios puede responder a distintas clases de estímulos nocivos. Por ejemplo, la mayoría de los nociceptores responde al calor; a los estímulos mecánicos intensos, como un pellizco, y a la aplicación de sustancias químicas irritantes como trifosfato de adenosina (*adenosine triphosphate*, ATP), serotonina, bradicinina e histamina.

Sensibilización. Aplicando estímulos intensos, repetidos, o prolongados a un tejido lesionado o inflamado se observa que el umbral de excitación de los nociceptores aferentes primarios sufre un descenso y que la frecuencia de descarga aumenta cualquiera que sea la intensidad del estímulo. Este proceso, llamado *sensibilización,* está favorecido por los mediadores de la inflamación, como la bradicinina, algunas prostaglandinas y los leucotrienos. En los tejidos sensibilizados, los estímulos normalmente innocuos pueden producir dolor. La sensibilización tiene importancia clínica, ya que contribuye al dolor provocado por el contacto o la presión, al dolor de la inflamación y a la hiperalgesia. Un ejemplo típico de sensibilización es la piel quemada por el sol, donde una palmada suave en la espalda o una ducha templada pueden despertar un dolor intenso.

La sensibilización adquiere particular importancia en el caso del dolor espontáneo y el originado por la palpación de tejidos profundos. Normalmente las vísceras son bastante insensibles a estímulos mecánicos y térmicos nocivos, si bien las vísceras huecas originan molestias intensas cuando se distienden. En cambio, estructuras profundas como las articulaciones o vísceras huecas, sí son afectadas por un proceso patológico con un componente inflamatorio, de manera característica se vuelven extraordinariamente sensibles a la estimulación mecánica.

Gran parte de las fibras aferentes Aδ y C que inervan las vísceras son completamente insensibles en los tejidos normales, no lesionados ni inflamados. Es decir, no responden a los estímulos mecánicos o térmicos conocidos ni producen espontáneamente ningún impulso. Sin embargo, cuando aparecen mediadores de la inflamación, estas fibras aferentes se vuelven sensibles a los

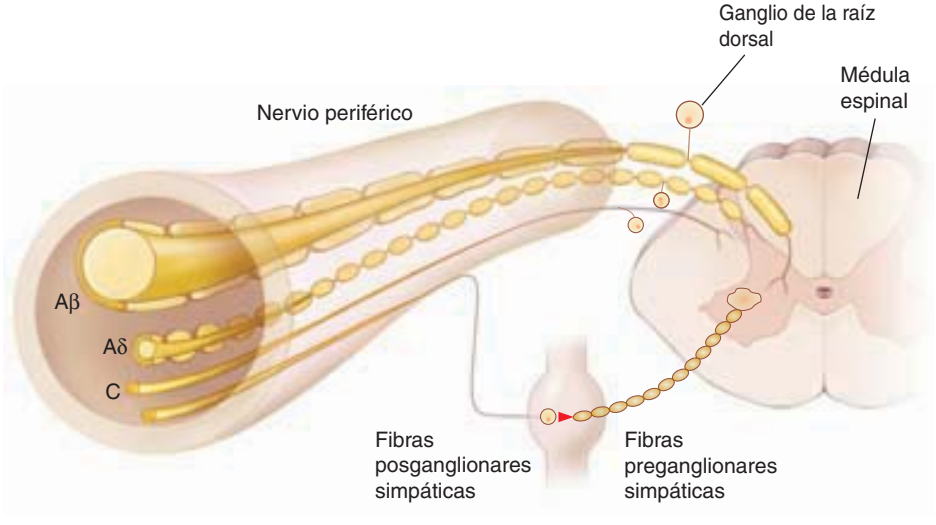

FIGURA 12-1. Componentes de un nervio cutáneo típico. Se advierten dos categorías funcionales bien definidas de los axones: aferentes primarios con pericarion en el ganglio de la raíz dorsal y fibras posganglionares simpáticas con pericarion en el ganglio simpático. Entre los aferentes primarios están los axones de gran diámetro mielínicos (Aβ), los mielínicos de diámetro fino (Aδ) y los amielínicos (C). Todas las fibras posganglionares simpáticas son amielínicas.

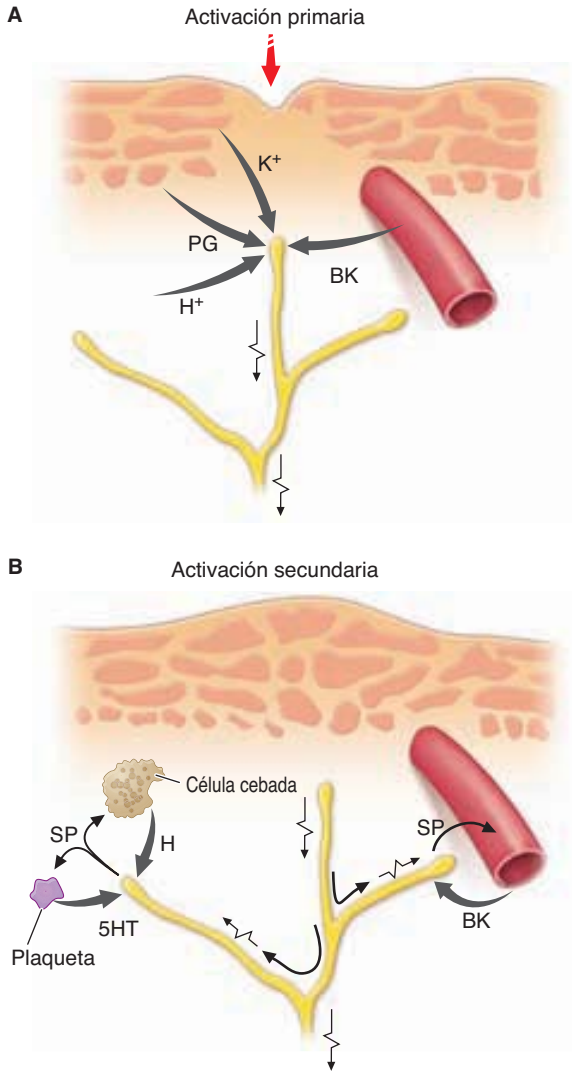

FIGURA 12-2. Fenómenos que culminan en activación, sensibilización y propagación de la sensibilización de terminaciones nociceptoras aferentes primarias. *A.* Activación directa por presión intensa y lesión celular consecutiva. La lesión celular induce disminución del pH (H^+), es decir la acidificación del medio, y origina la liberación de potasio (K^+) y la síntesis de prostaglandinas (PG) y bradicinina (*bradykinin*, BK). Las prostaglandinas intensifican la sensibilidad de la terminación a la bradicinina y otras sustancias productoras de dolor. ***B.*** Activación secundaria. Los impulsos generados en la terminación estimulada se propagan no sólo a la médula espinal, sino también a otras ramas terminales, en las que inducen la liberación de péptidos, incluida la sustancia P (SP). Esta última origina vasodilatación y edema neurógeno, con mayor acumulación de bradicinina. La sustancia P también induce la liberación de histamina (H) de las células cebadas y serotonina (5HT) de las plaquetas.

estímulos mecánicos. Dichas fibras, denominadas *nociceptores silenciosos*, tienen propiedades características que pueden explicar cómo las estructuras profundas relativamente insensibles pueden convertirse, en circunstancias anormales, en una fuente de dolor intenso y debilitante. Factores que contribuyen en grado importante a la sensibilización son la disminución del pH, las prostaglandinas, los leucotrienos y otros mediadores de inflamación como la bradicinina.

Inflamación inducida por los nociceptores. Los nociceptores aferentes primarios poseen también una función neuroefectora. En general, los nociceptores contienen mediadores polipeptídicos que se liberan cuando las terminales periféricas se estimulan (fig. 12-2). Uno de esos mediadores es la sustancia P, un péptido de 11 aminoácidos. La sustancia P que liberan los nociceptores aferentes primarios desempeña muchas actividades biológicas: es un potente vasodilatador, produce desgranulación de los mastocitos y quimiotaxis de los leucocitos, y aumenta la producción y la liberación de los mediadores de la inflamación. Curiosamente, la desaparición de la sustancia P en las articulaciones atenúa la gravedad de la artritis experimental. Los nociceptores aferentes primarios no son simples mensajeros pasivos de los agentes que amenazan con lesionar los tejidos, sino que desempeñan una función activa en la defensa hística a través de sus funciones neuroefectoras.

VÍAS CENTRALES DEL DOLOR

La médula espinal y el dolor irradiado. Los axones de los nociceptores aferentes primarios penetran a través de las raíces dorsales en la médula espinal y terminan en las astas posteriores de la sustancia gris medular (fig. 12-3). Las terminales de los axones aferentes primarios entran en contacto con neuronas medulares que transmiten las señales dolorosas a las regiones del encéfalo encargadas de la percepción del dolor. Cuando los estímulos nocivos activan vías aferentes primarias, liberan neurotransmisores desde sus terminaciones, que estimulan a neuronas de la médula espinal. El principal neurotransmisor liberado es el ácido glutámico (glutamato) que excita rápidamente las neuronas del asta dorsal. Las terminaciones de nociceptores aferentes primarios también liberan péptidos, que incluyen la sustancia P y un péptido vinculado con el gen de calcitonina, con lo cual la excitación de las neuronas del asta dorsal es más lenta y dura mayor tiempo. El axón de cada neurona aferente primaria se pone en contacto con muchas neuronas medulares, y en cada neurona medular confluyen los impulsos procedentes de muchas fibras aferentes primarias.

El hecho de que confluyan muchos impulsos sensoriales en una sola neurona medular transmisora del dolor tiene gran importancia, ya que permite explicar el fenómeno del dolor irradiado. Todas las neuronas medulares que reciben impulsos de las vísceras y de las estructuras musculoesqueléticas profundas también los reciben de la piel. Las distintas formas en que se produce esta convergencia de impulsos dependen del segmento medular en el que se encuentre el ganglio de la raíz dorsal que recibe la inervación aferente de una estructura. Por ejemplo, las fibras aferentes que transmiten los impulsos sensoriales de la porción central del diafragma proceden de los ganglios de las raíces cervicales posteriores tercera y cuarta. Las fibras aferentes primarias cuyos cuerpos neuronales se encuentran en esos mismos ganglios inervan la piel del hombro y de la parte inferior del cuello. Por esa razón, los impulsos sensoriales procedentes de la piel del hombro y de la porción central del diafragma confluyen en las neuronas transmisoras del dolor situadas en los segmentos tercero y cuarto de la médula cervical. *Debido a esta convergencia y al hecho de que las neuronas medulares reciben con mayor frecuencia impulsos procedentes de la piel, la excitación que despiertan en esas neuronas los impulsos procedentes de las estructuras profundas son localizados erróneamente por el paciente en un sitio que corresponde aproximadamente a la región cutánea inervada por el mismo segmento medular.* De ahí que una inflamación situada cerca de la porción central del diafragma se perciba habitualmente como un dolor ubicado en el hombro. Este desplazamiento espacial de la sensación dolorosa desde el sitio donde realmente asienta la lesión hasta un lugar diferente se denomina *dolor irradiado.*

Vías ascendentes del dolor. La mayor parte de las neuronas medulares que reciben los impulsos procedentes de los nociceptores aferentes primarios envían sus axones al tálamo contralateral. Estos axones forman el haz espinotalámico contralateral que ocupa la sustancia blanca anterolateral de la médula

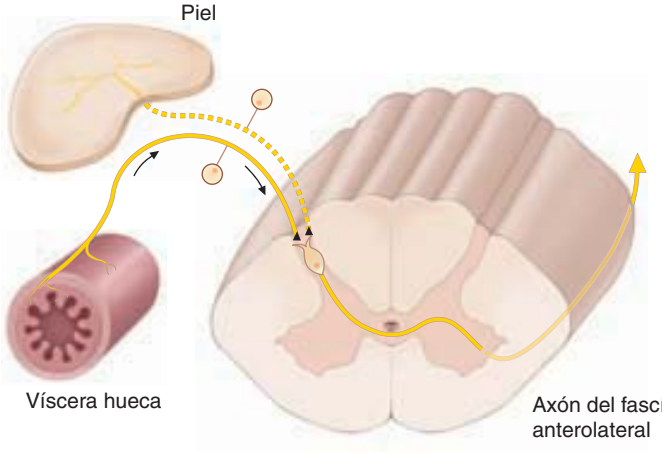

FIGURA 12-3. Hipótesis de convergencia-proyección del dolor irradiado ("referido"). Según esta hipótesis, los nociceptores aferentes viscerales convergen en las mismas neuronas de proyección del dolor que las aferentes de estructuras somáticas en que éste es percibido. El encéfalo no tiene forma de saber cuál fue el punto real de origen de los estímulos que recibe y "proyecta" erróneamente la sensación a la estructura somática.

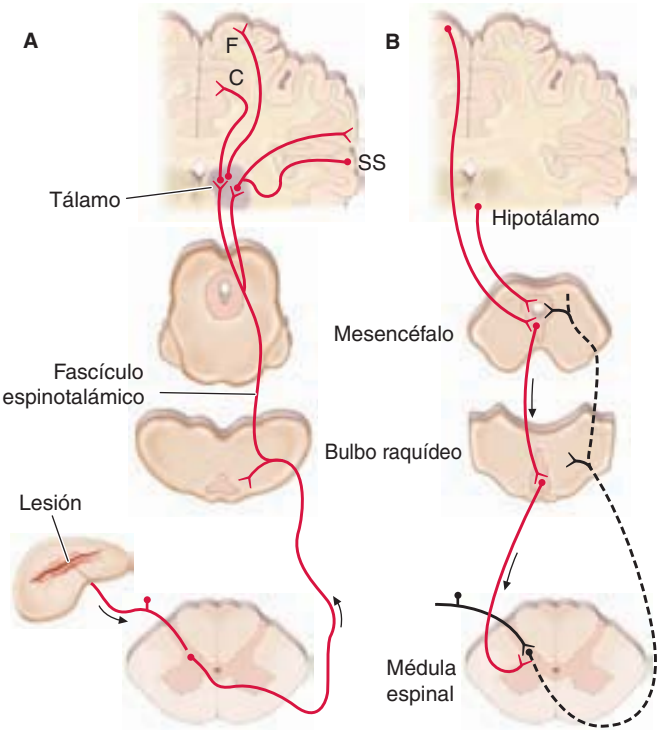

FIGURA 12-4. Vías de transmisión y modulación del dolor. *A.* Sistema de transmisión de mensajes nociceptivos. Los estímulos nocivos activan las terminaciones periféricas sensoriales del nociceptor aferente primario, por el fenómeno de transducción. Una vez ocurrida, el mensaje es transmitido en el nervio periférico hasta la médula espinal, sitio en el cual establece sinapsis con las neuronas de origen de la vía ascendente principal del dolor, que es el fascículo espinotalámico. El mensaje por medio del relevo llega al tálamo y a la circunvolución anterior del cíngulo (C), la corteza insular frontal (F) y la corteza somatosensorial (SS). ***B.*** Red de modulación del dolor. Los estímulos que provienen de la corteza frontal y el hipotálamo activan neuronas en el mesencéfalo que controlan las células medulares de transmisión del dolor, a través de neuronas en el bulbo raquídeo.

espinal, el borde externo del bulbo raquídeo, y la porción lateral de la protuberancia y el mesencéfalo. El haz espinotalámico resulta esencial para conducir las sensaciones dolorosas del ser humano; su interrupción provoca un déficit permanente de la discriminación del dolor y la temperatura.

Los axones del haz espinotalámico ascienden a varias regiones del tálamo. A partir de este órgano se advierte una extraordinaria divergencia en el trayecto de las señales del dolor, a zonas amplias de la corteza cerebral, que intervienen en diferentes aspectos de la experiencia del dolor (fig. 12-4). Una de las proyecciones talámicas se localiza en la corteza somatosensorial, proyección que media los componentes totalmente sensoriales del dolor, es decir, su sitio, intensidad y características. Otras neuronas talámicas envían proyecciones a regiones corticales vinculadas con respuestas emocionales, como sería la circunvolución del cíngulo y otras zonas de los lóbulos frontales. Las vías que llegan a la corteza frontal son las que confieren la dimensión emocional afectiva o desagradable del dolor; dicha dimensión ocasiona sufrimiento y ejerce un control potente en el comportamiento. A causa de tal dimensión, uno de los concomitantes constantes del dolor es el miedo o temor.

MODULACIÓN DEL DOLOR

El dolor producido por lesiones semejantes varía considerablemente según las circunstancias y la persona. Por ejemplo, hay deportistas que soportan fracturas graves con sólo un dolor mínimo, y la clásica encuesta de Beecher durante la Segunda Guerra Mundial reveló que muchos combatientes apenas sentían las heridas de guerra que en la vida civil habrían causado dolores insufribles. Además, la simple sugerencia de un alivio puede inducir un efecto analgésico importante (efecto de placebo). Por otro lado, hay lesiones mínimas, como una punción venosa, que les resultan insoportables a muchos pacientes, y se ha comprobado que la simple expectativa de sufrir un dolor provoca su aparición en ausencia de todo estímulo nocivo.

La poderosa influencia que ejercen los factores psicológicos y la misma expectativa del dolor sobre la intensidad con que se perciben las sensaciones dolorosas indica claramente que existen circuitos cerebrales capaces de modular la actividad de las vías transmisoras del dolor. Uno de estos circuitos tiene conexiones con el hipotálamo, el mesencéfalo y el bulbo raquídeo, y que controla selectivamente a las neuronas medulares que transmiten el dolor a lo largo de una vía descendente (fig. 12-4).

Los estudios imagenológicos del encéfalo humano han señalado que el circuito que modula el dolor participa en el efecto "analgésico" de la atención, la sugestión y de los analgésicos opioides. Además, cada una de las estructuras que componen esa vía contiene receptores de opioides y es sensible a la aplicación directa de ese tipo de fármacos. En los animales, las lesiones del sistema mencionado disminuyen el efecto analgésico de los opioides administrados por vía sistémica, como la morfina. Junto con el receptor de opioides, los núcleos componentes de este circuito que modula el dolor contienen péptidos opioides endógenos, como las encefalinas y la endorfina beta.

El dolor o el miedo prolongados son los estímulos que más eficazmente excitan a este sistema de modulación mediado por los opiáceos endógenos. Existen pruebas de que después de una intervención quirúrgica, y también en los pacientes que reciben un placebo para aliviar el dolor, se produce una liberación de los opiáceos endógenos que amortiguan el dolor.

Los circuitos que modulan el dolor pueden intensificarlo o suprimirlo. Las neuronas que lo inhiben o lo facilitan en el bulbo raquídeo emiten proyecciones hacia otras que transmiten el dolor medular y lo controlan. Las neuronas encargadas de la transmisión del dolor son activadas por las neuronas moduladoras, de manera que en teoría es posible generar una señal de dolor sin que exista un estímulo nocivo periférico. De hecho, estudios imagenológicos funcionales han demostrado una mayor actividad del circuito durante la migraña. El circuito central que facilita la aparición de dolor podría explicar el hecho de que se puede inducir dolor por sugestión, y así aportaría una base conceptual para entender la forma en que los factores psicológicos contribuyen al dolor crónico.

DOLOR NEUROPÁTICO

Las sensaciones dolorosas pueden desaparecer o disminuir cuando existen lesiones del sistema nervioso central y periférico. Paradójicamente, las lesiones o trastornos funcionales del sistema nervioso pueden producir dolor. Por ejemplo, las lesiones de los nervios periféricos (como ocurre en la neuropatía diabética) o de las neuronas aferentes primarias (como en el herpes zoster) producen dolores irradiados en la región del cuerpo que normalmente está inervada por los nervios lesionados. También, aunque con menor frecuencia, hay dolores que se vinculan a ciertas lesiones del sistema nervioso central, especialmente las del tálamo y el haz espinotalámico. Estos dolores neuropáticos suelen ser intensos y bastante rebeldes a los tratamientos habituales del dolor.

En general, el dolor neuropático tiene propiedades extrañas; semeja un hormigueo, quemazón o descarga eléctrica, y los roces muy suaves pueden desencadenarlo, datos todos que son diferentes en otras clases de dolor. En la exploración, es característico que se descubra un déficit sensorial en el territorio del dolor. La hiperpatía también es un signo característico del dolor neuropático; la persona suele quejarse de que los estímulos cinéticos más insignificantes desencadenan dolor intensísimo (alodinia). En este sentido, posee interés clínico el hecho de que la lidocaína tópica al 5%, aplicada en la forma de parches, sea eficaz en individuos con neuralgia posherpética cuyo signo sobresaliente es la alodinia.

Diversos mecanismos contribuyen a la aparición del dolor neuropático. Al igual que ocurre con los nociceptores aferentes primarios sensibilizados, las fibras aferentes primarias y también los nociceptores, una vez lesionados, se vuelven muy sensibles a los estímulos mecánicos y empiezan a emitir impulsos en ausencia de todo estímulo. Existen pruebas de que este aumento de la sensibilidad y de la activación espontánea se debe a una concentración alta de los canales del sodio. Cuando las fibras aferentes primarias se lesionan, también pueden sensibilizarse a la noradrenalina. Curiosamente, las neuronas medulares transmisoras del dolor, que por lo regular interrumpen los impulsos aferentes, también pueden activarse espontáneamente. De ese modo, los cambios lesivos tanto del sistema nervioso central como del periférico contribuyen a la aparición del dolor neuropático.

Dolor mantenido por el sistema simpático. Cierto número de pacientes que padecen una lesión de los nervios periféricos sufren dolores quemantes (causalgia) en el territorio de distribución de esos nervios. Por lo común, el dolor aparece horas, días o incluso semanas después de la lesión, y conlleva hinchazón del miembro, osteoporosis periarticular y lesiones artríticas en las articulaciones distales. El bloqueo de la inervación simpática de la extremidad afectada alivia de manera impresionante e inmediata el dolor. Los nociceptores aferentes primarios lesionados adquieren sensibilidad adrenérgica y es posible activarlos por estimulación de la corriente simpática centrífuga. Diversas lesiones, como las fracturas óseas, los traumatismos de los tejidos blandos, los infartos de miocardio y el ictus apoplético (cap. 370) pueden producir un síndrome parecido llamado *distrofia simpática refleja* sin que exista lesión nerviosa evidente. La fisiopatología de este proceso se conoce mal, pero el dolor puede aliviarse en cuestión de minutos con un bloqueo anestésico del sistema nervioso simpático. Ello denota que la actividad simpática puede "reclutar" a

CUADRO 12-1 FÁRMACOS CON PROPIEDADES ANALGÉSICAS

Nombre genérico	Dosis, en mg	Intervalo	Comentarios
Analgésicos no opiáceos: Dosis e intervalos usuales			
Ácido acetilsalicílico	650 PO	q4 h	Se cuenta con preparados con capa entérica
Paracetamol	650 PO	q4 h	Pocas veces surgen reacciones adversas
Ibuprofén	400 PO	q4-6 h	Se obtiene sin prescripción
Naproxén	250-500 PO	q12 h	Los efectos tardíos pueden provenir de su semivida larga
Fenoprofén	200 PO	q4-6 h	Contraindicado en nefropatías
Indometacina	25-50 PO	q8 h	Son frecuentes los efectos adversos en vías gastrointestinales
Cetorolaco	15-60 IM/IV	q4-6 h	Existe una preparación para uso parenteral
Celecoxib	100-200 PO	q12-24 h	Útil en artritis
Valdecoxib	10-20 PO	q12-24 h	Se le retiró del mercado estadounidense en 2005

Nombre genérico	Dosis parenteral, en mg	Dosis PO, mg	Comentarios
Analgésicos opiáceos: Dosis e intervalos usuales			
Codeína	30-60 q4 h	30-60 q4 h	Su uso genera náusea frecuentemente
Oxicodona	_	5-10 q4-6 h	También se le distribuye junto con paracetamol o ácido acetilsalicílico
Morfina	10 q4 h	60 q4 h	
Morfina de liberación sostenida	_	30-200 bid o tid	Preparado ingerible de liberación lenta
Hidromorfona	1-2 q4 h	2-4 q4 h	Su acción es más breve que la del sulfato de morfina
Levorfanol	2 q6-8 h	4 q6-8 h	Su acción es más larga que la del sulfato de morfina; se absorbe satisfactoriamente PO
Metadona	10 q6-8 h	20 q6-8 h	La sedación es duradera por su larga semivida
Meperidina	75-100 q3-4 h	300 q4 h	Se absorbe poco después de ingerido; la normeperidina es un metabolito tóxico
Butorfanol	_	1-2 q4 h	Nebulización intranasal
Fentanilo	25-100 µg/h	_	Parche transdérmico cuya acción dura 72 h
Tramadol	_	50-100 q4-6 h	Acción mixta o de opioides/adrenérgicos

Nombre genérico	Bloqueo de captación 5-HT	Bloqueo de captación NE	Potencia sedante	Potencia anticolinérgica	Hipotensión ortostática	Arritmias cardiacas	Dosis promedio, en mg/día	Límites de dosis, mg/día
Antidepresivos[a]								
Doxepina	++	+	Grande	Moderada	Moderada	Menos	200	75-400
Amitriptilina	++++	++	Grande	Máxima	Moderada	Sí	150	25-300
Imipramina	++++	++	Moderada	Moderada	Grande	Sí	200	75-400
Nortriptilina	+++	++	Moderada	Moderada	Pequeña	Sí	100	40-150
Desipramina	+++	++++	Pequeña	Pequeña	Pequeña	Sí	150	50-300
Venlafaxina	+++	++	Pequeña	Ninguna	Ninguna	No	150	75-400
Duloxetina	+++	+++	Pequeña	Ninguna	Ninguna	No	40	30-60

Nombre genérico	Dosis PO, en mg	Intervalo	Nombre genérico	Dosis PO, en mg	Intervalo
Anticonvulsivos y antiarrítmicos[a]					
Fenilhidantoína	300	Diariamente/qhs	Clonazepam	1	q6 h
Carbamazepina	200-300	q6 h	Gabapentina[b]	600-1 200	q8 h
Oxcarbazepina	300	bid	Pregabalina	150-600	bid

[a] En Estados Unidos la *Food and Drug Administration* (FDA) no ha aprobado el uso de antidepresivos, anticonvulsivos ni antiarrítmicos para tratar el dolor.
[b] La FDA ha aprobado dosis de gabapentina incluso en 1 800 mg/día contra la neuralgia posherpética.

Nota: 5-HT, serotonina; NE, noradrenalina *(norepinephrine)*; q, cada; bid, dos veces al día; tid, tres veces al día; qhs, a la hora de acostarse.

los nociceptores sanos, cuando aparece la inflamación. Es importante identificar signos de hiperactividad simpática en individuos con dolor e inflamación postraumáticos y sin otra explicación neta.

Rx DOLOR AGUDO

El tratamiento óptimo de cualquier tipo de dolor sería eliminar su causa; en esa situación siempre se haría en primer lugar el diagnóstico antes de formular planes terapéuticos. A veces la corrección del cuadro primario no alivia inmediatamente el dolor. Aún más, algunos trastornos son tan dolorosos que resulta esencial la analgesia rápida y eficaz (como sería el estado posoperatorio reciente, quemaduras, traumatismos, cáncer, crisis drepanocítica). Los analgésicos constituyen la primera línea de la terapéutica en tales casos y todos los médicos deben conocer en detalle su uso.

ÁCIDO ACETILSALICÍLICO, PARACETAMOL Y ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS (NSAID). Estos fármacos se estudian juntos porque se usan para tratar problemas similares y porque quizá tienen el mismo mecanismo de acción **(cuadro 12-1)**. Todos inhiben la ciclooxigenasa (COX) y, salvo el paracetamol (acetaminofén), todos son antiinflamatorios si se administran en dosis altas. Son especialmente eficaces para aliviar las cefalalgias leves o moderadas y los dolores de origen musculoesquelético.

Los inhibidores de la COX son los analgésicos más utilizados porque pueden adquirirse sin receta y porque son eficaces contra los dolores más frecuentes. Se absorben bien por vía digestiva y, usados esporádicamente, sus efectos secundarios son mínimos. Cuando el ácido acetilsalicílico y los antiinflamatorios no esteroideos (*nonsteroidal anti-inflammatory drugs,* NSAID) son consumidos por largo tiempo, su efecto secundario más frecuente es la irritación gástrica, y éste es el problema que con mayor frecuencia obliga a reducir las dosis. La irritación de la mucosa gástrica es más intensa con el ácido acetilsalicílico, que puede erosionarla y ulcerarla y con ello originar pérdida hemática o perforación. El ácido acetilsalicílico acetila de manera irreversible las plaquetas y con ello interfiere en la coagulación de la sangre, razón por la cual la hemorragia de vías gastrointestinales constituye un peligro particular. La senectud y el antecedente de enfermedades gastrointestinales agravan los peligros con el ácido acetilsalicílico y los NSAID. Además de los conocidos efectos tóxicos en las vías gastrointestinales, un problema importante en personas que los utilizan por largo tiempo es su toxicidad renal y hay que vigilar con gran detenimiento a todo paciente que está en riesgo de mostrar disfunción o insuficiencia renal. Los NSAID también ocasionan aumento de la presión arterial en una proporción importante de individuos. La administración a largo plazo de estos fármacos obliga a medir en forma regular la presión arterial y emprender tratamiento si es necesario. El paracetamol, a pesar de su efecto tóxico en el hígado cuando se usa en dosis altas, rara vez produce irritación estomacal y no interfiere en la función plaquetaria.

Cuando se obtuvo una forma parenteral de NSAID, el cetorolaco, se amplió la utilidad de estos fármacos contra los dolores agudos intensos. Los efectos del cetorolaco son lo bastante potentes y rápidos para sustituir a los opiáceos en muchos pacientes con cefalalgias y dolores musculoesqueléticos agudos e intensos.

Hay dos clases principales de COX: la COX-1 se expresa de manera constitutiva y la COX-2 se induce en los estados inflamatorios. Los fármacos con selectividad por COX-2 poseen moderada potencia analgésica y ocasionan menor irritación del estómago que los inhibidores no selectivos de COX. No se ha dilucidado si el uso de fármacos con selectividad por COX-2 supone un menor peligro de efectos nefrotóxicos, en comparación con los NSAID no selectivos. Por otra parte, los fármacos con selectividad por COX-2 brindan beneficio notable en el tratamiento del dolor posoperatorio agudo porque no afectan la coagulación; ésta sería una situación en que estarían contraindicados los inhibidores no selectivos de COX, porque alteran la coagulación sanguínea mediada por plaquetas, de manera que conllevan intensificación de la hemorragia en el sitio operatorio. Los inhibidores de COX-2 que incluyen el celecoxib (Celebrex) y el valdecoxib (Bextra), agravan el riesgo cardiovascular; es posible que sea un efecto genérico de los NSAID, excluido el ácido acetilsalicílico. Los fármacos mencionados están contraindicados en individuos que se encuentran en el periodo inmediato a la colocación de una derivación de arteria coronaria, y se utilizarán con cautela en sujetos con el antecedente de notables factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares.

ANALGÉSICOS OPIÁCEOS. Los opiáceos son los fármacos más potentes que existen hasta ahora para aliviar el dolor. Además, de todos los analgésicos, son los que tienen el margen más amplio de eficacia, lo que los convierte en el método más fiable para el alivio rápido del dolor. Sus efectos secundarios, aunque frecuentes, no suelen ser graves, salvo la depresión respiratoria, que puede neutralizarse pronto con naloxona, el antagonista de los narcóticos. El médico no debe vacilar en emplear opiáceos en los pacientes con dolor agudo e intenso. En el **cuadro 12-1** se citan los de uso más frecuente.

Los opiáceos producen analgesia actuando sobre el sistema nervioso central. Estos agentes estimulan a las neuronas inhibidoras del dolor y neutralizan directamente a las neuronas transmisoras de los impulsos dolorosos. La mayoría de los opiáceos comercializados actúa en un mismo receptor (receptor mu) y se distinguen principalmente por su potencia, rapidez de acción, duración del efecto y vía más idónea de administración. Aunque los distintos opiáceos tienen efectos secundarios similares que dependen de la dosis (acción sedante, depresión respiratoria, prurito, estreñimiento), algunos de ellos se deben a la acumulación de metabolitos no opiáceos que son exclusivos de cada fármaco. Un ejemplo notable de esto es la normeperidina (un metabolito de la petidina) que produce hiperexcitabilidad y convulsiones insensibles a la naloxona, y que se acumula mucho más en los pacientes con insuficiencia renal.

Los opiáceos alivian más rápidamente el dolor si se inyectan por vía intravenosa; sus efectos por vía oral son bastante más lentos. Sus efectos secundarios inmediatos suelen ser náusea, vómito y somnolencia, pero la consecuencia más grave es la depresión respiratoria. Todo paciente con un deterioro respiratorio de cualquier clase y que recibe opiáceos debe estar sometido a vigilancia estrecha y es útil monitorizar la saturación de oxígeno y tener a mano naloxona, el antagonista de los opiáceos. Las dosis que alivian el dolor y las que producen efectos secundarios varían mucho de un paciente a otro. Por esta razón, al comenzar el tratamiento es necesario tantear la dosis y los intervalos más idóneos. El objetivo primordial es aliviar suficientemente el dolor. Esto obliga a preguntarle al paciente qué alivio ha conseguido con el fármaco utilizado y, en tal caso, cuánto ha durado ese alivio. *El error más frecuente que comete el médico al tratar los dolores intensos con un opiáceo es prescribir una dosis insuficiente. Como muchos pacientes son reacios a quejarse, esta conducta acarrea un sufrimiento innecesario.* Si no aparecen efectos sedantes en el momento de máxima acción del opiáceo, el médico no debe dudar en repetir la dosis inicial para aliviar satisfactoriamente el dolor.

Un método moderno capaz de aliviar satisfactoriamente el dolor consiste en el uso de la analgesia regulada por el paciente (*patient-controlled analgesia,* PCA). En la PCA se utiliza un dispositivo que libera continuamente una dosis basal de un opiáceo, al que se añaden nuevas dosis predeterminadas, en cuanto el paciente pulsa un botón. Así, el paciente puede calcular la dosis más idónea. Este método se usa mucho para combatir el dolor posoperatorio, pero no hay ninguna razón que impida aplicarlo a cualquier paciente hospitalizado con dolores intensos y persistentes. La PCA también se utiliza temporalmente en la asistencia domiciliaria de los pacientes con dolores rebeldes del tratamiento, como los del cáncer metastásico.

Existe variabilidad de un paciente a otro en la índole y las dosis de los analgésicos, y por tal razón la administración intravenosa de PCA suele comenzarse después de que se ha controlado el dolor. Se puede aplicar repetidamente, según sea necesaria, la dosis inmediata y rápida del fármaco (por lo regular 1 mg de morfina o 40 µg de fentanilo). Para evitar dosis excesivas se programan con un intervalo entre una y otra dosis, y se cumple después de aplicar la dosis exigida (5 a 10 min) y un límite de la dosis total administrada por hora. Algunos especialistas han recomendado el goteo simultáneo basal del fármaco por PCA, pero ello agrava el peligro de depresión respiratoria y no incrementa la eficacia global de la técnica.

Muchos médicos, enfermeras y pacientes se resisten al empleo de los opiáceos, por un temor excesivo a que pueda generarse adicción a los narcóticos. En realidad, si se hace un uso médico correcto de ellos es muy remota la posibilidad de que esto ocurra.

La utilidad de los opiáceos se ha ampliado desde que se emplean nuevas vías para administrarlos. La más importante es la administración medular. Los opiáceos se pueden inyectar a través de un catéter colocado a nivel intratecal o epidural. Gracias al contacto directo del opiáceo con la médula espinal se obtiene una analgesia regional con una dosis total bastante baja. Además, con esta técnica se pueden reducir al mínimo los efectos secundarios, como la sedación, la náusea y la depresión respiratoria. Este método se ha utilizado mucho en las intervenciones obstétricas y en los dolores posoperatorios de la parte inferior del cuerpo. Los opiáceos también pueden administrarse por vía intranasal (butorfanol), rectal y transcutánea (fentanilo), evitándose así las molestias e incomodidades inherentes a la necesidad de poner inyecciones frecuentes a los pacientes que no pueden tomar medicamentos por vía oral. El parche transdérmico con fentanilo ofrece la ventaja de producir niveles plasmáticos bastante estables, lo cual lleva al máximo la comodidad para el enfermo.

Combinaciones de opiáceos e inhibidores de la ciclooxigenasa. Si se usan a la vez opiáceos e inhibidores de la COX se obtienen efectos aditivos. Como se puede utilizar una dosis menor de cada uno de ellos y obtener el mismo grado de analgesia, y como sus efectos secundarios no se suman, estas combinaciones pueden emplearse para atenuar la intensidad de los efectos secundarios dependientes de las dosis. Las mezclas de paracetamol y de un opiáceo en proporciones constantes entrañan un riesgo especial. Si se administran dosis más altas por la mayor intensidad del dolor o por el menor efecto de los opiáceos, debido al aumento de su tolerancia, pueden alcanzarse concentraciones de paracetamol hepatotóxicas.

DOLOR CRÓNICO

Tratar a un paciente con dolores crónicos es un verdadero reto intelectual y emocional. El problema del paciente suele ser difícil de diagnosticar; estos pacientes exigen que el médico les dedique tiempo y a menudo están emocionalmente angustiados. El intento tradicional de investigar una oscura enfermedad orgánica suele resultar infructuoso. Por otro lado, la evaluación psicológica y los paradigmas terapéuticos basados en el comportamiento suelen resultar útiles, ante todo en el ámbito de un centro de tratamiento multidisciplinario del dolor.

Hay varios factores que pueden generar, perpetuar, o agravar el dolor crónico. Por supuesto, en primer lugar, el paciente puede tener sólo una enfermedad que sea singularmente dolorosa e incurable en el momento actual. La artritis, el cáncer, las jaquecas, la fibromialgia y la neuropatía diabética son ejemplos de esto. En segundo lugar, puede haber factores secundarios de cronicidad que se inician con la enfermedad y que perduran una vez curada ésta, como ocurre con las lesiones de los nervios sensoriales, los impulsos simpáticos eferentes y las contracciones musculares reflejas dolorosas. Por último, hay varios procesos psicológicos que pueden agudizar o incluso originar el dolor.

Hay que prestar una atención especial a ciertos aspectos de los antecedentes médicos. Como la depresión es el trastorno afectivo que con mayor frecuencia afecta a los pacientes con dolores crónicos, es necesario preguntarles sobre su estado de ánimo, el apetito, los hábitos del sueño y las actividades diarias. Se puede utilizar un simple cuestionario estándar, por ejemplo, el *Beck Depression Inventory*, como medio de detección sistemática. Es importante recordar que la depresión mayor es una enfermedad frecuente y potencialmente fatal la cual tiene tratamiento.

Otros indicios de que los dolores crónicos de un paciente están favorecidos por algún trastorno emocional importante son: la existencia de dolores ubicados en muchos sitios del cuerpo no relacionados entre sí; los problemas dolorosos recurrentes, pero separados en el tiempo, que comenzaron en la infancia o la adolescencia; el dolor que se inicia en el momento de producirse un traumatismo emocional, como la pérdida del cónyuge o de uno de los padres; los antecedentes de abusos físicos o sexuales, y el consumo actual o anterior de sustancias tóxicas.

En la exploración, conviene observar especialmente si el paciente protege la región dolorosa y evita ciertas posturas o movimientos a causa del dolor. El dato de un componente mecánico del dolor puede tener utilidad diagnóstica y terapéutica. En las zonas dolorosas hay que explorar la sensibilidad profunda al dolor, para ver si se localiza en los músculos, las estructuras ligamentosas o las articulaciones. El dolor miofascial crónico es muy frecuente y, en estos pacientes, la palpación profunda puede poner de manifiesto puntos desencadenantes bien delimitados, en forma de bandas o nódulos musculares duros. El diagnóstico se afianza si el dolor se alivia inyectando un anestésico local en esas zonas desencadenantes. Se pensará en un componente neuropático del dolor cuando haya signos de lesión de un nervio, como son: una zona de hipoestesia, sensibilidad intensa de la piel, debilidad y atrofia muscular o abolición de los reflejos tendinosos profundos. Las pruebas que sugieren una participación del sistema nervioso simpático son: la presencia de hinchazón difusa, los cambios de coloración y temperatura de la piel y la hipersensibilidad cutánea y articular en comparación con el

lado normal. Además, tiene valor diagnóstico el alivio del dolor con un bloqueo del simpático.

Cuando se estudia a un paciente con dolor crónico conviene evaluar los factores emocionales y orgánicos antes de emprender el tratamiento. La confianza del paciente aumenta si esos problemas se estudian a la vez, sin esperar a descartar causas orgánicas del dolor, en parte porque así se le asegura que un estudio psicológico no significa que el médico ponga en duda la veracidad de sus molestias. Incluso cuando se descubre una causa orgánica del dolor, sigue siendo conveniente investigar otros factores. Por ejemplo, los pacientes cancerosos con metástasis óseas dolorosas también pueden sufrir dolores por lesiones nerviosas y por una depresión importante. El tratamiento ideal obliga a buscar y a tratar cada uno de esos factores.

Rx DOLOR CRÓNICO

Una vez terminado el estudio y descubiertos los probables factores causales y agravantes hay que elaborar un plan terapéutico explícito. Para ello, es importante que el tratamiento persiga unos objetivos concretos y realistas, como son: lograr que el paciente duerma bien por la noche o que sea capaz de salir de compras o de reincorporarse al trabajo. A veces, para mejorar la calidad de vida del paciente hay que acudir a un método multidisciplinario donde se utilicen fármacos, asesoramiento, fisioterapia, bloqueo de los nervios e incluso la cirugía. Se cuenta también con algunas técnicas nuevas, relativamente cruentas, que pueden ser útiles en algunos casos de dolor rebelde. Las técnicas incluyen la implantación de cánulas intrarraquídeas para la administración de morfina, o electrodos intrarraquídeos para estimulación medular (espinal). No se cuenta con criterios que permitan prever qué pacientes mejorarán con tales métodos. Por lo común se les reserva para aquéllos que no mejoran con las terapéuticas farmacológicas comunes. Antes de usar cualquiera de los métodos en cuestión conviene evaluar al paciente en forma integral en una clínica de dolor multidisciplinaria. No es necesario remitir a un centro tal a todos los sujetos con dolor crónico. En algunos casos la farmacoterapia es suficiente para obtener alivio apropiado.

ANTIDEPRESIVOS. Los antidepresivos tricíclicos (*tricyclic antidepressants,* TCA) (amitriptilina, imipramina, nortriptilina, desipramina; cuadro 12-1) son sumamente útiles para tratar a los pacientes con dolores crónicos. Aunque se obtuvieron para combatir la depresión, los tricíclicos tienen varios efectos biológicos dependientes de las dosis entre los que se encuentra su acción analgésica en diversos procesos clínicos. Se desconoce el mecanismo, pero la acción analgésica de los tricíclicos comienza más rápidamente y aparece con dosis menores de las que por lo común se necesitan para tratar la depresión. Además, estos fármacos también alivian el dolor crónico de los pacientes que no están deprimidos. Hay pruebas de que los agentes tricíclicos potencian la acción analgésica de los opiáceos y, por tanto, de que coadyuvan eficazmente a combatir los dolores intensos y persistentes, como los que producen los tumores malignos. En el **cuadro 12-2** se citan algunos de los procesos dolorosos que responden a los tricíclicos. Estos fármacos son de especial utilidad para tratar los dolores neuropáticos, como los que aparecen en la neuropatía diabética y en la neuralgia posherpética, donde hay muy pocas alternativas terapéuticas.

Los antidepresivos tricíclicos con propiedades analgésicas se distinguen por tener efectos adversos notables (cuadro 12-1; cap. 386). Algunas de estas reacciones adversas, como la hipotensión ortostática, el retraso en la conducción cardiaca, deficiencias de la memoria, estreñimiento y retención de orina, son muy problemáticas en ancianos, y otras más se agregan a los efectos adversos de los analgésicos opioides. Los inhibidores de la recaptación selectiva de serotonina, como la fluoxetina (Prozac), tienen reacciones adversas menos graves y en menor número que los TCA, pero son mucho menos eficaces para aliviar el dolor. Es interesante saber que venlafaxina (Effexor) y duloxetina (Cymbalta), antidepresivos no tricíclicos que bloquean la recaptación de serotonina y noradrenalina, conservan gran parte del efecto analgésico de los TCA y tienen un perfil de reacciones adversas muy similar al de los inhibidores de la recaptación selectiva de serotonina. Dichos fármacos pueden ser de particular utilidad en personas que no toleran los efectos adversos de los tricíclicos.

CUADRO 12-2 CUADROS DOLOROSOS QUE MEJORAN CON LOS ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS

Neuralgia posherpética[a]
Neuropatía diabética[a]
Cefalalgia tensional[a]
Jaqueca[a]
Artritis reumatoidea,[a,b]
Dorsalgia baja crónica[b]
Cáncer
Dolor después de accidente vascular cerebral central

[a] Estudios comparativos demostraron su capacidad analgésica.
[b] Estudios comparativos demostraron su efecto beneficioso, pero no analgésico.

ANTICONVULSIVOS Y ANTIARRÍTMICOS. Estos fármacos se utilizan principalmente en los pacientes con dolores neuropáticos. La fenilhidantoína (Dilantin) y la carbamazepina (Tegretol) fueron los primeros agentes con los que se demostró un alivio del dolor en la neuralgia del trigémino. Este dolor se caracteriza por ser brusco, breve y lancinante, como un latigazo o una descarga eléctrica. De hecho, los anticonvulsivos parecen ser especialmente útiles contra dolores que tienen ese carácter lancinante. Los nuevos anticonvulsivos, como la gabapentina (Neurontin) y la pregabalina (Lyrica) son eficaces contra dolores neuropáticos de muy diversa índole.

Los antiarrítmicos, como la mexiletina (Mexitil) y la lidocaína en dosis bajas, también son eficaces en los dolores neuropáticos. Estos fármacos bloquean los impulsos de los nociceptores aferentes primarios que aparecen espontáneamente cuando esas estructuras resultan lesionadas.

ADMINISTRACIÓN PROLONGADA DE OPIÁCEOS. El uso a largo plazo de los opiáceos se acepta cuando los pacientes padecen dolores originados por una enfermedad maligna. Su empleo prolongado es más discutible en los dolores crónicos de origen no neoplásico, pero es evidente que los opiáceos constituyen para muchos pacientes la mejor alternativa disponible. Es fácil comprender esto porque, de todos los analgésicos, los opiáceos son los fármacos más potentes y eficaces que existen. Aunque la habituación es rara en los pacientes que utilizan por vez primera los opiáceos como analgésicos, es probable que con el consumo prolongado aparezca cierto grado de tolerancia y dependencia física. Por tanto, antes de emprender un tratamiento con opiáceos hay que ensayar otras posibilidades, y es necesario explicarle al paciente las limitaciones y los riesgos de los opiáceos. También es importante señalar que algunos opiáceos tienen propiedades mixtas, agonistas-antagonistas (p. ej., la pentazocina y el butorfanol). Desde el punto de vista práctico esto significa que estos agentes pueden empeorar el dolor al inducir un síndrome de abstinencia en los pacientes con dependencia física de otros analgésicos opiáceos.

Cuando los pacientes ambulatorios son tratados con opiáceos por vía oral a largo plazo, conviene que utilicen compuestos de acción prolongada, como el levorfanol, la metadona o la morfina de liberación lenta (cuadro 12-1). El fentanilo transdérmico es otra opción excelente. Gracias al perfil farmacológico de estos fármacos se obtiene un alivio prolongado del dolor, se minimizan los efectos secundarios que, como la sedación, se vinculan con valores altos de los niveles plasmáticos pico (máximos), y quizá se reduce la probabilidad del dolor de rebote que acompaña al descenso rápido en el plasma de la concentración de los opiáceos. El estreñimiento es un efecto secundario prácticamente constante con el uso de opiáceos y debe tratarse de forma expectante.

TRATAMIENTO DEL DOLOR NEUROPÁTICO. Es importante individualizar el tratamiento en sujetos con dicha forma de dolor. Algunos principios generales sirven para orientar en la terapéutica: el primero es emprender acciones rápidas para obtener alivio y el segundo, llevar al mínimo las reacciones adversas de fármacos. Por ejemplo, en personas con neuralgia posherpética y extraordinaria hipersensibilidad cutánea, con la lidocaína tópica (parches de Lidoderm) se puede obtener alivio inmediato sin efectos adversos. En individuos con dolor neuropático se pueden utilizar como productos de primera línea los anticonvulsivos (gabapentina o pregabalina, como ya fue comentado) o los antidepresivos. También son eficaces los antiarrítmicos como la lidocaína y la mexiletina (véase antes en este capítulo). No hay consenso respecto al género de fármacos que deben utilizarse como elementos de primera línea en todos los cuadros dolorosos crónicos. Sin embargo, dado que se necesitan para aliviar el dolor dosis relativamente grandes de anticonvulsivos, es muy frecuente que surja sedación, que también es un problema con los antidepresivos tricíclicos, aunque no lo es tanto con los inhibidores de la recaptación de serotonina/noradrenalina ([*serotonin/norepinephrine reuptake inhibitors,* SNRI], como venlafaxina y duloxetina). De este modo, en el anciano o en individuos cuyas actividades cotidianas exigen un alto nivel de agudeza psíquica, hay que pensar en el uso de los últimos fármacos como productos de primera línea. A diferencia de ello, los opioides se utilizarán como fármacos de segunda o tercera línea. Los opioides son muy eficaces contra muchos cuadros dolorosos pero producen sedación y su efecto tiende a disminuir con el tiempo y ello obliga a incrementar las dosis; a veces el dolor empeora porque surge dependencia física. Cabe recurrir a combinaciones de fármacos de diferentes clases para llevar a nivel óptimo el control del dolor.

Es importante subrayar que muchos pacientes, en particular los que padecen dolores crónicos, acuden al médico sobre todo porque están sufriendo y porque sólo él puede proporcionarles los medicamentos que necesitan para aliviarse. Es responsabilidad fundamental de todo médico el reducir al mínimo las molestias físicas y emocionales de sus pacientes. Un paso importante para cumplir este objetivo es conocer a fondo los mecanismos del dolor y los fármacos analgésicos.

LECTURAS ADICIONALES

Craig AD: How do you feel? Interoception: The sense of the physiological condition of the body. Nat Rev Neurosci 8:655, 2002

Fields HL: Should we be reluctant to prescribe opioids for chronic nonmalignant pain? Pain 129:233, 2007
Keltner JR et al: Isolating the modulatory effect of expectation on pain transmission: A functional magnetic resonance imaging study. J Neurosci 26:4437, 2006
Macintyre PE: Safety and efficacy of patient-controlled analgesia. Br J Anaesth 87:36, 2001
Wager TD et al: Placebo-induced changes in FMRI in the anticipation and experience of pain. Science 303:1162, 2004

13 Molestias retroesternales

Thomas H. Lee

Las molestias en el pecho están entre los problemas que con mayor frecuencia debe afrontar el médico en la consulta y en el servicio de urgencias. El diagnóstico diferencial se extiende a los trastornos que afectan a todos los órganos del tórax y el abdomen, y cuyas implicaciones pronósticas pueden variar desde muy benignas hasta peligrosas para la vida (cuadro 13-1). Cuando no se diagnostican trastornos potencialmente tan graves como la cardiopatía isquémica aguda, la disección aórtica o la embolia pulmonar, pueden sobrevenir complicaciones muy graves e incluso la muerte. A la inversa, cuando se aplica una actitud demasiado conservadora a pacientes que tienen pocos riesgos, las consecuencias son hospitalización, pruebas y exploraciones que pueden ser innecesarias, y angustia.

CAUSAS DE LAS MOLESTIAS RETROESTERNALES

Isquemia y lesión miocárdica. La isquemia miocárdica aparece cuando el aporte de oxígeno al corazón es insuficiente para cubrir sus necesidades metabólicas. Esta desigualdad puede deberse al menor aporte de oxígeno, al aumento de las demandas, o a ambos factores. La causa subyacente que más tiende a causar isquemia miocárdica es la oclusión de las arterias coronarias que resulta de ateroesclerosis; si se produce esa obstrucción, sobrevienen episodios de isquemia transitoria que desencadenan la mayor demanda de oxígeno exigida por el ejercicio. Ahora bien, la isquemia también puede aparecer por un estrés psicológico, o deberse a fiebre o a una comida abundante, o ser consecuencia de un menor aporte de oxígeno a los tejidos, como en la anemia, la hipoxia o la hipotensión. La hipertrofia ventricular debida a valvulopatía, a miocardiopatía hipertrófica o a hipertensión puede predisponer a una isquemia del miocardio a causa del menor paso de la sangre desde las arterias coronarias epicárdicas hacia el endocardio.

ANGINA DE PECHO. (Véase también el cap. 237.) La molestia retroesternal de la isquemia miocárdica es un malestar visceral que suele percibirse como una sensación de pesadez, opresión o aplastamiento (cuadro 13-2). Otros adjetivos comunes que se aplican al dolor anginoso son ardoroso y sordo. Algunos pacientes niegan toda sensación de "dolor", pero admiten que a veces tienen disnea o una vaga sensación de angustia o ansiedad. A veces, el uso de términos como "agudo" o "punzante" (transfictivo) por parte del paciente denota más la intensidad del dolor que sus atributos específicos.

CUADRO 13-1 ENTIDADES QUE SE INCLUIRÁN EN EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE SUJETOS HOSPITALIZADOS POR DOLOR RETROESTERNAL AGUDO QUE NO DESCARTA LA POSIBILIDAD DE INFARTO DEL MIOCARDIO

Diagnóstico	Porcentaje
Enfermedad gastroesofágica[a]	42
Reflujo gastroesofágico	
Cuadros de motilidad esofágica	
Úlcera péptica	
Cálculos vesiculares	
Cardiopatía isquémica	31
Síndromes de pared de tórax	28
Pericarditis	4
Pleuritis o neumonitis	2
Embolia pulmonar	2
Cáncer de pulmón	1.5
Aneurisma aórtico	1
Estenosis aórtica	1
Herpes zoster	1

[a] En orden de frecuencia.
Con autorización de: P Fruergaard et al: Eur Heart J 17:1028, 1996.

El dolor de la angina de pecho suele percibirse en la región retroesternal; pocos pacientes lo localizan en una zona pequeña. Las molestias pueden irradiarse a cuello, mandíbula, dientes, brazos y hombros, lo cual refleja el origen común en las astas posteriores de la médula espinal de las neuronas sensoriales que inervan el corazón y estas zonas. Algunos pacientes se quejan, como síntoma único de la isquemia, de un dolor sordo y profundo en los sitios de irradiación del dolor. A veces, refieren molestias epigástricas durante los episodios de isquemia. Pocas veces el dolor se irradia hasta el ombligo o hacia la espalda.

La angina de pecho estable suele aparecer poco a poco con el ejercicio, la excitación emocional, o después de una comida pesada. El reposo o la administración de nitroglicerina sublingual suele aliviar el dolor en unos minutos. En cambio, el dolor fugaz o momentáneo (que dura sólo unos minutos) rara vez es de origen isquémico. Igualmente, el dolor que dura varias horas no es probable que se deba a una angina de pecho, ante todo si el electrocardiograma (ECG) del paciente no muestra signos de isquemia.

Los episodios de angina pueden desencadenarse por cualquier presión fisiológica o psicológica que provoque taquicardia. La mayor parte del riego coronario se produce en la diástole, cuando la presión del interior del ventrículo izquierdo se opone al flujo coronario y, alcanza su valor mínimo. Como la taquicardia reduce la duración de la diástole, la perfusión miocárdica también disminuye.

ANGINA INESTABLE E INFARTO DEL MIOCARDIO. (Véanse también los caps. 238 y 239.) Los pacientes que sufren estos trastornos isquémicos agudos suelen quejarse de síntomas con caracteres parecidos a los de la angina de pecho, pero que son más graves y prolongados. Estos trastornos pueden aparecer en reposo, y la nitroglicerina sublingual a veces sólo produce un alivio transitorio o nulo. Entre los síntomas que acompañan al dolor anginoso están la sudación, la disnea, la náusea y la sensación de vahído o sudación.

La exploración física puede resultar por completo normal en los pacientes con dolor retroesternal (dolor de pecho o "torácico") generado por una cardiopatía isquémica. Una auscultación atenta durante los episodios isquémicos puede descubrir un tercer o cuarto tono, que indica la existencia de insuficiencia miocárdica sistólica o diastólica. Cuando se ausculta un soplo pasajero de insuficiencia de la mitral debe pensarse en un trastorno funcional isquémico de un músculo papilar. Los episodios de isquemia grave pueden causar congestión pulmonar e incluso edema de pulmón.

OTRAS CAUSAS CARDIACAS. La isquemia miocárdica, causada por una miocardiopatía hipertrófica, una estenosis aórtica u otros trastornos, provoca una angina de pecho parecida a la que produce la ateroesclerosis coronaria. En esos casos suele haber un soplo sistólico u otros signos que sugieren la existencia de alteraciones distintas a la ateroesclerosis coronaria y que pueden contribuir a explicar los síntomas del paciente. Algunas personas con dolor retroesternal y angiografía coronaria normal muestran anormalidades funcionales de la circulación coronaria que varían desde el espasmo visible en ese estudio, hasta respuestas vasodilatadoras anormales e intensificación de las respuestas vasoconstrictoras. Se ha llamado "síndrome X" al cuadro de dolor anginoso y depresión del segmento ST de aspecto isquémico durante fases de esfuerzo o estrés, a pesar de una arteriografía coronaria normal. Algunos datos indican que muchos de los pacientes de ese tipo presentan cambios limitados en el flujo coronario por reacción a la estimulación externa con marcapasos o a la administración de vasodilatadores coronarios. A pesar de que el dolor retroesternal puede ser efecto de isquemia del miocardio en estos pacientes, su pronóstico es excelente.

Pericarditis. (Véase también el cap. 232.) Se supone que el dolor de la pericarditis se debe a la inflamación de la pleura parietal adyacente, ya que se sostiene que la mayor parte del pericardio es insensible al dolor. Por eso, una pericarditis infecciosa que suele afectar a la pleura adyacente suele producir dolor, mientras que las enfermedades que sólo producen inflamación local (como el infarto del miocardio o la hiperazoemia) y el taponamiento cardiaco, suelen acompañarse de un dolor de pecho leve o nulo.

La inervación sensorial de la pleura parietal adyacente procede de varios sitios y por eso el dolor de la pericarditis puede aparecer en zonas que van desde el hombro y el cuello hasta el abdomen y la espalda. Pero lo más frecuente es el dolor retroesternal que se acentúa con la tos, las respiraciones profundas o los

CUADRO 13-2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS TÍPICAS DE LOS CUADROS PRINCIPALES QUE ORIGINAN MOLESTIA RETROESTERNAL AGUDA

Cuadro patológico	Duración	Características	Sitio	Características concurrentes
Angina	Más de 2 y menos de 10 min	"Opresivo", compresivo, constrictivo, "de pesantez", ardoroso	Retroesternal, a menudo con radiación al cuello, la mandíbula, los hombros o los brazos (a menudo el izquierdo) o como molestia circunscrita en tales sitios	Desencadenado por el ejercicio, exposición al frío o presión emocional Ritmo de galope S_4 o soplo de insuficiencia mitral durante el dolor
Angina inestable	10-20 min	Semejante al de la angina, pero a menudo más intenso	Semejante al de la angina	Similar al de la angina, pero aparece con ejercicio leve y aun en reposo
Infarto agudo del miocardio	Variable; a menudo más de 30 min	Semejante al de la angina, pero a menudo más intenso	Semejante al de la angina	No se alivia con nitroglicerina Puede acompañarse de manifestaciones de insuficiencia cardiaca o arritmias
Estenosis aórtica	Episodios recurrentes, como se han descrito en caso de angina	Igual al descrito en la angina	Igual al descrito en la angina	Soplo sistólico con un punto máximo tardío que irradia a las arterias carótidas
Pericarditis	Horas o días; puede ser episódica	Invasiva	Retroesternal o hacia la punta del corazón; puede irradiar al hombro izquierdo	Puede ceder cuando la persona se sienta y flexiona la cintura hacia adelante Frote pericárdico
Disección de aorta	Comienzo repentino de dolor incesante	Sensación de desgarro o rotura; transfictivo	Cara anterior del tórax que a menudo irradia el dorso, en la zona interescapular	Surge junto con hipertensión, con alguna enfermedad primaria de tejido conectivo o en ambas situaciones, como el síndrome de Marfan Soplo de insuficiencia aórtica, roce y taponamiento pericárdicos o ausencia de pulsos periféricos
Embolia pulmonar	Comienzo repentino; dura varios minutos a varias horas	Pleurítico	A menudo lateral, en el lado de la embolia	Disnea, taquipnea, taquicardia e hipotensión
Hipertensión pulmonar	Variable	Opresivo	Subesternal	Disnea, signos de mayor presión venosa, como edema y distensión de vena yugular
Neumonitis o pleuritis	Variable	Pleurítico	Unilateral, a menudo circunscrita	Disnea, tos, fiebre, estertores, roce ocasional
Neumotórax espontáneo	Comienzo repentino; varias horas	Pleurítico	En sentido lateral al lado del neumotórax (hacia afuera)	Disnea, apagamiento de ruidos respiratorios en el lado del neumotórax
Reflujo esofágico	10-60 min	Ardoroso	Subesternal, epigástrico	Empeora con el decúbito posprandial Cede con los antiácidos
Espasmo esofágico	2-30 min	Opresivo, compresivo, ardoroso	Retroesternal	Muy similar al dolor anginoso
Úlcera péptica	Dolor prolongado	Ardoroso	Epigástrico, subesternal	Cede con los alimentos o los antiácidos
Enfermedades de vesícula biliar	Dolor prolongado	Ardoroso, compresivo	Epigástrico, cuadrante superior derecho abdominal, subesternal	Puede aparecer después de una comida
Enfermedades musculoesqueléticas	Variable	Sordo	Variable	Se agrava con el movimiento Puede reproducirse con presión local en la exploración (palpación)
Herpes zoster	Variable	Penetrante o ardoroso	Distribución en dermatomas	Aparición de vesículas en la zona de la molestia
Cuadros emocionales y psiquiátricos	Variable; puede ser pasajero	Variable	Variable; puede ser retroesternal	Factores situacionales pueden desencadenar los síntomas A menudo se detecta con el interrogatorio cuidadoso ansiedad o depresión

cambios de postura, movimientos todos que provocan un desplazamiento de las superficies pleurales. El dolor suele empeorar en decúbito supino y se alivia al incorporarse y echarse hacia adelante. Es menos frecuente un malestar doloroso, parecido al de un infarto del miocardio.

Enfermedades de la aorta. (Véase también el cap. 242.) La *disección aórtica* es un proceso potencialmente catastrófico consecutivo a la propagación de un hematoma por la subíntima arterial, en el espesor de la pared de la aorta. El hematoma puede comenzar por un desgarro de la íntima o por la rotura de los *vasa vasorum* situados en la capa media de la aorta. Este proceso puede ser consecuencia de un traumatismo de la aorta; por ejemplo, en un accidente de automóvil o cuando se explora a un paciente con un catéter o un balón o globo intraaórtico y se lesiona la capa íntima de la aorta. La disección aórtica por causas no traumáticas es un proceso raro si no hay tampoco hipertensión ni ningún otro proceso asociado que desgaste o lesione los elementos elásticos o musculares de la capa media de la aorta. La degeneración quística de la media puede ser una característica de varias enfermedades hereditarias del tejido conectivo, como los síndromes de Marfan y de Ehlers-Danlos. Cerca de 50% de todas las disecciones aórticas de las mujeres menores de 40 años se producen durante el embarazo.

Casi todos los pacientes con disección aguda de la aorta presentan dolor retroesternal intenso, aunque algunos pacientes con disección crónica han sido diagnosticados sin llegar a tener síntomas concurrentes. A diferencia del dolor de la cardiopatía isquémica, los síntomas de la disección aórtica suelen alcanzar pronto su intensidad máxima, y por esa razón muchas veces provocan el colapso del paciente. La enseñanza clásica es que los adjetivos utilizados para describir el dolor reflejan los mecanismos que ocurren dentro de la pared de la aorta; ellos son "desgarro o rotura", pero datos recientes sugieren que la molestia inicial más común es el dolor intenso penetrante de comienzo repentino. El punto en que aparece guarda relación con el sitio y la magnitud de la disección. Por eso, la disección que comienza en la aorta ascendente y avanza hacia la aorta descendente tiene tendencia a producir dolor en la parte anterior del tórax y a extenderse hacia la espalda, entre los omóplatos.

Los signos físicos pueden también indicar una extensión de la disección aórtica que dificulta el paso de la sangre hacia las ramas arteriales de la aorta. De esa manera, la ausencia de pulsaciones en uno o ambos brazos o el surgimiento de accidente cerebrovascular o de una paraplejía pueden ser, todos ellos, consecuencias catastróficas de la disección aórtica. Los hematomas que se extienden en dirección proximal y socavan el dispositivo de la válvula aórtica o de las arterias coronarias pueden causar una insuficiencia aórtica aguda o un infarto agudo de miocardio. La rotura del hematoma en el espacio pericárdico va seguida de taponamiento pericárdico.

Otra lesión aórtica que puede producir dolor de pecho es el *aneurisma de la aorta torácica.* Los aneurismas aórticos suelen ser asintomáticos, pero pueden producir dolor retroesternal y otros síntomas, por compresión de las estructuras vecinas. Este dolor tiene tendencia a ser continuo, profundo y, a veces, intenso.

Embolia pulmonar. (Véase también el cap. 256.) Se supone que el dolor retroesternal de la embolia pulmonar se debe a la distensión de la arteria pulmonar o al infarto de un segmento del pulmón adyacente a la pleura. La embolia pulmonar masiva a veces produce un dolor de pecho que hace pensar en un

infarto agudo de miocardio. Las embolias menores suelen producir focos de infarto pulmonar que se manifiestan por un dolor de costado de tipo pleurítico. Los síntomas asociados son disnea y, en ocasiones, hemoptisis. También suele haber taquicardia. Algunas alteraciones electrocardiográficas (ECG) características permiten reforzar el diagnóstico, aunque no siempre están presentes.

Neumotórax. (Véase también el cap. 257.) Cuando surgen de improviso dolor pleurítico y un cuadro apneico debe sospecharse neumotórax espontáneo y también embolia pulmonar. Los dos cuadros pueden aparecer sin que haya un hecho desencadenante en personas sin neumopatía, o ser consecuencia de trastornos pulmonares ocultos.

Neumonía o pleuritis. (Véanse también los caps. 251 y 257.) Las enfermedades pulmonares que lesionan o inflaman la pleura suelen producir dolor punzante, como de cuchillada, que se acentúa con la inspiración o la tos.

Trastornos digestivos. (Véase también el cap. 286.) El dolor esofágico causado por el reflujo de ácido del estómago, por espasmos, obstrucción o por una lesión, puede ser difícil de distinguir del dolor de origen miocárdico. En general, el reflujo ácido produce una sensación de ardor profundo que puede agravarse al tomar alcohol, ácido acetilsalicílico o ciertos alimentos; esta molestia suele aliviarse con antiácidos u otros agentes que inhiben la secreción de ácido. Los síntomas del reflujo suelen acentuarse al tumbarse y pueden empeorar a primeras horas de la mañana, cuando el estómago está vacío y no hay alimentos que puedan absorber el ácido gástrico.

Los espasmos esofágicos pueden coincidir o no con el reflujo y producen un dolor de constricción u opresión indistinguible del de la angina. Es frecuente que el espasmo esofágico se alivie pronto con los fármacos antianginosos, como la nifedipina sublingual, lo que aumenta todavía más la confusión entre estos dos cuadros. El dolor de pecho también puede ser consecuencia de una lesión del esófago, como en el desgarro de Mallory-Weiss, producido por vómito intenso.

Las enfermedades del tubo digestivo situadas por debajo del diafragma también pueden producir dolor retroesternal; por ejemplo, la *úlcera péptica*, las *enfermedades biliares* y las *pancreatitis*. Estos trastornos suelen provocar dolor abdominal y molestias de pecho, pero es probable que ninguno de estos síntomas tenga relación con el ejercicio. El dolor de la enfermedad ulcerosa por lo general aparece 60 a 90 min después de las comidas, cuando la secreción de ácido posprandial deja de ser neutralizada por los alimentos del estómago. La colecistitis suele producir un dolor que el paciente describe como sordo y profundo, y que aparece una o más horas después de las comidas.

Trastornos neuromusculares. Las *lesiones de los discos cervicales* pueden producir dolor al comprimir las raíces nerviosas. Los dolores en los territorios de uno o más dermatomas también pueden deberse a *calambres de los músculos intercostales* o al *herpes zoster*. El herpes zoster puede producir dolor de pecho antes de que aparezcan las lesiones cutáneas.

Los *síndromes condrocostal* y *condroesternal* son las causas más frecuentes del dolor de origen musculoesquelético que se localiza en la región anterior del tórax. Sólo de cuando en cuando hay signos físicos de costocondritis, como hinchazón, enrojecimiento y aumento local de la temperatura (síndrome de Tietze). El dolor de estos síndromes suele ser agudo y fugaz, pero a veces los pacientes se quejan de dolor sordo y profundo que dura horas. La compresión directa sobre las articulaciones condroesternales y costocondrales puede reproducir el dolor de éstos y otros síndromes musculoesqueléticos. También pueden producir dolor de pecho las artropatías del hombro y la columna, así como las bursitis. En algunos pacientes que además de estos síndromes padecen isquemia miocárdica, los síntomas se vuelven confusos y difíciles de deslindar.

Trastornos emocionales y psiquiátricos. Hasta 10% de los pacientes que acuden a los servicios de urgencia con dolor retroesternal agudo padecen ataques agudos de pánico u otras alteraciones emocionales. Estos individuos presentan síntomas muy variables, pero suelen describir sus molestias como una tensión o tirantez visceral o como un dolor sordo y profundo que dura más de 30 min. Algunos pacientes relatan otras molestias o hacen descripciones atípicas, como dolores efímeros, pinchazos o molestias limitadas a una zona específica. El electrocardiograma de los pacientes con trastornos emocionales puede ser difícil de interpretar si hay hiperventilación que provoca alteraciones de ST-T. La anamnesis detallada puede aportar pistas sobre la existencia de depresión, ataques anteriores de pánico, somatizaciones, agorafobia u otras fobias.

ESTUDIO DEL PACIENTE: Molestias retroesternales

Al estudiar a un paciente con una molestia retroesternal deben buscarse dos objetivos: establecer el diagnóstico y valorar la inocuidad del plan terapéutico, el cual deberá aplicarse de inmediato. Hacer esto último es lo más apremiante cuando un paciente se queja de una molestia precordial aguda, como ocurre con los casos que se atienden en el servicio de urgencias. En esas situaciones el clínico debe concentrarse primeramente en definir si el paciente necesita una intervención enérgica para diagnosticar o tratar un cuadro que puede causar la muerte, como son una cardiopatía isquémica aguda, disección aguda de la aorta, embolia pulmonar y neumotórax a presión. Si es improbable que estén presentes tales trastornos, el clínico debe atender problemas como el estado clínico seguro de la persona al regresar a su hogar, el internamiento en una unidad de atención extracoronaria o la práctica inmediata de pruebas ergométricas (de esfuerzo). En el **cuadro 13-3** se ofrece una lista de preguntas que deben hacerse al evaluar a un paciente con una molestia retroesternal, así como las entidades más importantes de considerar en cada momento del estudio.

CUADRO 13-3 ASPECTOS POR CONSIDERAR EN LA EVALUACIÓN INICIAL DE SUJETOS CON DOLOR RETROESTERNAL

1. ¿La molestia retroesternal puede ser causada por un trastorno agudo que puede ser fatal y que justifica la hospitalización inmediata y la evaluación intensiva?
   - Cardiopatía isquémica
   - Disección aórtica
   - Embolia pulmonar
   - Neumotórax espontáneo
2. De no ser así: ¿la molestia puede provenir de un cuadro crónico que pudiera originar complicaciones graves?
   - Angina estable
   - Estenosis aórtica
   - Hipertensión pulmonar
3. De no ser así: ¿la molestia puede provenir de un cuadro agudo que justifica un tratamiento específico?
   - Pericarditis
   - Neumonía o pleuritis
   - Herpes zoster
4. De no ser así: ¿la molestia puede provenir de otro trastorno crónico tratable?
   - Reflujo esofágico
   - Espasmo esofágico
   - Ulceropatía péptica
   - Vesiculopatía
   - Otros trastornos gastrointestinales
   - Discopatía cervical
   - Artritis del hombro o la columna
   - Costocondritis
   - Otros trastornos musculoesqueléticos
   - Estado de ansiedad

MOLESTIA AGUDA EN EL PECHO. En los pacientes con una molestia paraesternal aguda hay que valorar ante todo el estado hemodinámico y la respiración. Si hay algún deterioro de estas funciones, el tratamiento debe dirigirse antes que nada a compensarlas y a mantener estable al paciente antes de iniciar la evaluación diagnóstica. Pero si el caso no exige medidas terapéuticas urgentes, entonces hay que obtener una anamnesis específica, una exploración física y estudios de laboratorio, con el fin de valorar el riesgo de que se trate de un trastorno que ponga en peligro la vida.

El clínico que atiende a sus pacientes en su consultorio no debe suponer que el cuadro no corresponde a cardiopatía isquémica aguda, incluso si la prevalencia pudiera ser menor. En Estados Unidos se han tornado cada vez más frecuentes los pleitos por negligencia, por el hecho de que no se identificaron infartos del miocardio durante las evaluaciones en el consultorio y en muchos de esos casos no se realizaron ECG. El número de enfermos de alto riesgo atendidos en el consultorio quizá vaya en aumento, por el apiñamiento prevalente en los departamentos de urgencias.

Cualquiera que sea la situación, en la *anamnesis* hay que preguntar sobre la calidad y la ubicación de la molestia (cuadro 13-2), así como sobre su forma de comienzo y duración. La isquemia miocárdica suele caracterizarse por la intensificación paulatina de los síntomas en un plazo de minutos. Los dolores fugaces o los que duran horas y cursan sin alteraciones electrocardiográficas probablemente no sean de origen isquémico. La presencia de factores de riesgo de arteriopatía coronaria puede avivar la sospecha de que exista esta entidad, pero la falta de identificación de esos factores no disminuye la probabilidad de isquemia del miocardio en un grado tal que justifique la decisión de dar de alta al enfermo.

La irradiación extensa del dolor retroesternal incrementa la probabilidad de que sea causado por infarto del miocardio. El dolor retroesternal que se irradia al brazo izquierdo es frecuente en la cardiopatía isquémica aguda, pero la irradiación al brazo derecho también es congruente con ese cuadro patológico. En la **figura 13-1** se incluyen estimaciones tomadas de algunos estudios, sobre el impacto de algunos signos clínicos obtenidos en el interrogatorio, respecto a la probabilidad de que un paciente tenga infarto agudo del miocardio.

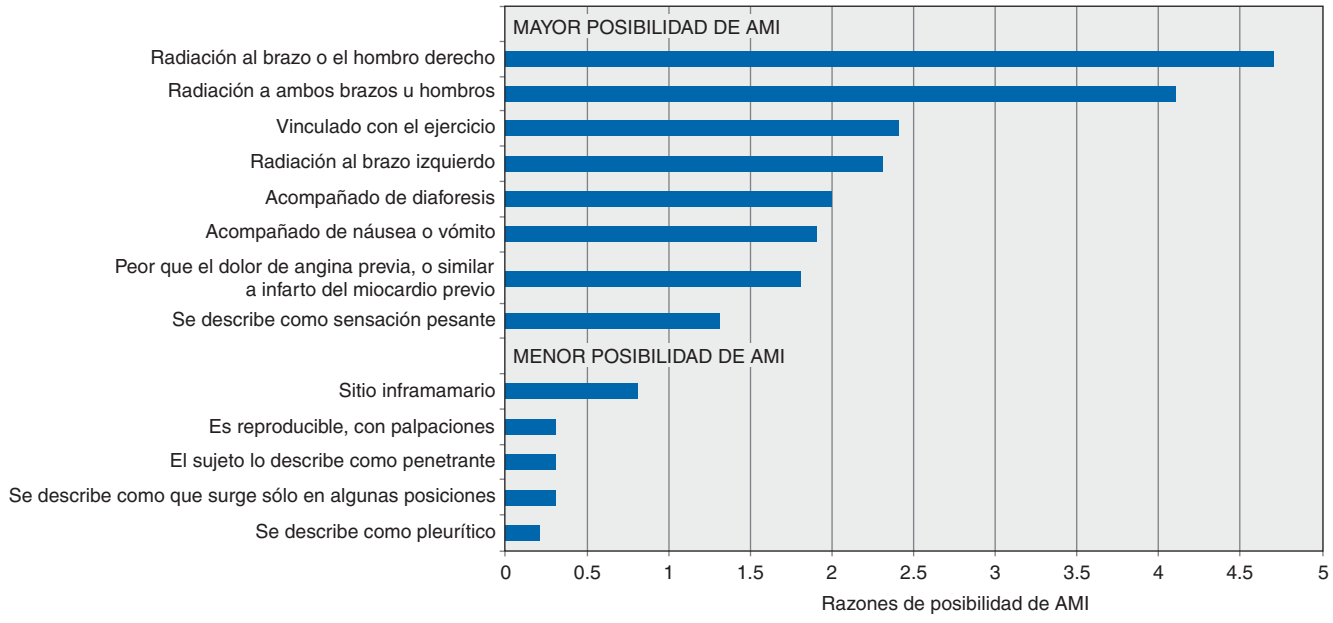

FIGURA 13-1. Trascendencia de las características del dolor retroesternal en las posibilidades de infarto agudo del miocardio (*acute myocardial infarction*, AMI). *(Figura preparada con datos de Swap y Nagurney.)*

El dolor en el hombro derecho es frecuente en la colecistitis aguda, pero este síndrome suele incluir dolor en el abdomen y no en el pecho. El dolor retroesternal que se irradia al espacio interescapular debe suscitar la sospecha de una probable disección aórtica.

En la *exploración física* hay que medir la presión arterial en ambos brazos y las pulsaciones en ambas piernas. La mala irrigación de un miembro puede deberse a una disección aórtica que ha reducido el flujo sanguíneo de una rama de la aorta. Al auscultar el tórax puede percibirse una disminución de los ruidos respiratorios, un roce pleural, o los signos de un neumotórax, de una embolia pulmonar, una neumonía, o una pleuresía. El neumotórax a presión puede originar desplazamiento de la tráquea respecto de la línea media hacia el lado opuesto al del neumotórax. En la exploración del corazón el operador debe buscar frote pericárdico, soplos sistólico y diastólico y tercer o cuarto ruido cardiaco. La presión en la pared torácica puede reproducir síntomas en individuos cuyo dolor retroesternal tiene causas musculoesqueléticas; es importante que el clínico pregunte al paciente si el síndrome de dolor retroesternal es "reproducido" totalmente, antes de afirmar con demasiada confianza que no existen trastornos primarios más graves.

La *electrocardiografía* (ECG) es un examen esencial en los adultos con una molestia retroesternal que no tenga una causa traumática obvia. Si se descubren cambios del ECG congruentes con isquemia o infarto (cap. 221) existe un riesgo evidente de infarto agudo de miocardio o de angina inestable **(cuadro 13-4)** y es necesario ingresar al paciente en una unidad dotada de monitorización electrocardiográfica y de los medios necesarios para responder a un paro cardiaco. Pero si no se encuentran cambios en el ECG tampoco puede excluirse una cardiopatía isquémica aguda, aunque los pacientes con un ECG normal o con cambios inespecíficos de ST-T sólo están poco expuestos a sufrir complicaciones capaces de poner en peligro la vida. Muchas veces, si no se considera conveniente dar el alta inmediata a estos pacientes, está indicado someterlos de inmediato o poco después a una prueba de esfuerzo.

En la evaluación en el servicio de urgencias de una molestia aguda en el pecho, a menudo se miden algunos indicadores de lesión miocárdica. Los más usuales son la creatincinasa (*creatine kinase*, CK), la CK-MB y las dos troponinas cardiacas (I y T). Se cuenta ahora con mediciones rápidas y de cabecera de las troponinas cardiacas, un procedimiento que ofrece resultados lo bastante exactos como para establecer el pronóstico y orientar el tratamiento. Algunos datos refuerzan la utilidad de otros indicadores, como la mioglobina sérica, la proteína C reactiva (*C-reactive protein*, CRP), el factor de crecimiento placentario, mieloperoxidasa y el péptido natriurético de tipo B (*B-type natriuretic peptide*, BNP); es objeto de investigación incesante la utilidad que tienen en el diagnóstico. Por sí mismos, estos indicadores no producen valores con una sensibilidad tal que permita detectar infarto del miocardio agudo ni pronosticar eventuales complicaciones. Por eso, un solo valor negativo en estas pruebas no basta para fundamentar la decisión de devolver a un paciente a su casa.

Las pruebas de estimulación para detectar arteriopatía coronaria no son adecuadas en sujetos que tienen dolor retroesternal permanente. En estos casos debe considerarse la obtención de gammagrafía de perfusión miocárdica con el sujeto en reposo; la imagen gammagráfica normal disminuye la sospecha de una eventual arteriopatía coronaria y ayuda a evitar la hospitalización cuando el riesgo es bajo. Los resultados iniciales promisorios sugieren que la tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) de "64 rebanadas" y las imágenes por resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI) del corazón pudieran poseer la precisión suficiente para el diagnóstico de coronariopatías, y que tales técnicas terminen por utilizarse ampliamente en individuos con dolor retroesternal agudo en quienes no se tiene certeza del diagnóstico.

Los clínicos a menudo realizan intentos terapéuticos que incluyen la aplicación de nitroglicerina sublingual o antiácidos o, en el enfermo estable atendido en el consultorio, un inhibidor de la bomba de protones. Un error frecuente es suponer que la respuesta a cualquiera de esas intervenciones esclarece el diagnóstico. Aunque esa información suele ser de utilidad, la respuesta del paciente en ocasiones se debe a efecto de placebo. Por tanto, la isquemia miocárdica nunca debe descartarse basándose únicamente en la respuesta favorable a la administración de un antiácido. Del

CUADRO 13-4 PREVALENCIA DE INFARTO DEL MIOCARDIO Y DE ANGINA INESTABLE EN SUBGRUPOS DE ENFERMOS CON DOLOR RETROESTERNAL AGUDO EN EL SERVICIO DE URGENCIAS

Resultado	Prevalencia	
	Infarto del miocardio, %	Angina inestable, %
Elevación de ST (≥1 mm) u ondas Q en el ECG reciente (no antiguo)	79	12
Isquemia o sobrecarga en ECG, reciente (no antigua) (depresión de ST ≥1 mm, u ondas T isquémicas)	20	41
Ninguno de los cambios ECG antes citados, pero el antecedente de angina o infarto del miocardio (antecedente de un ataque al corazón o del uso de nitroglicerina)	4	51
Ninguno de los cambios ECG antes citados, y ausencia de antecedentes de angina o infarto del miocardio (antecedente de un ataque al corazón o del uso de nitroglicerina)	2	14

Nota: ECG, electrocardiograma.
Datos inéditos de Brigham and Women's Hospital Chest Pain Study, 1997-1999.

mismo modo, la falta de alivio del dolor al administrar nitroglicerina no excluye el diagnóstico de coronariopatía.

Si la anamnesis o la exploración del paciente son compatibles con una disección aórtica, hay que obtener inmediatamente estudios de imagen para examinar la aorta, dado el alto riesgo de complicaciones catastróficas que implica este proceso. Las exploraciones indicadas son una tomografía computadorizada del tórax con contraste, una resonancia magnética, o ecocardiografía transesofágica.

Se debe pensar en una embolia pulmonar aguda cuando el paciente presenta síntomas respiratorios, dolor de pecho de tipo pleurítico, hemoptisis, o antecedentes de tromboembolias venosas o de trastornos de la coagulación. Los primeros estudios suelen incluir la CT-angiografía o un gammagrama pulmonar y se combinan a veces con la ecografía venosa de extremidades pélvicas o la aplicación del dímero D.

Si los pacientes con molestias precordiales agudas no presentan signos de un trastorno que ponga en peligro la vida, el médico debe pensar entonces en algún problema crónico grave capaz de causar complicaciones importantes, el más frecuente de los cuales es la angina estable. Una pauta de conducta que se admite en la actualidad es que estos pacientes de bajo riesgo se sometan en breve plazo a una prueba de esfuerzo con una banda sin fin, sea en la consulta o en el servicio de urgencias. Ahora bien, la prueba de esfuerzo no está indicada en los pacientes que: 1) refieren un dolor de origen supuestamente isquémico que aparece en reposo, o 2) tienen alteraciones en el ECG compatibles con isquemia cuya antigüedad se ignora.

En los pacientes con molestias de pecho persistentes y sin signos de un proceso peligroso para la vida conviene indagar la presencia de alguna enfermedad que pueda mejorar con un tratamiento inmediato (cuadro 13-3). Por ejemplo, la pericarditis puede sospecharse por la anamnesis, la exploración física y el electrocardiograma (cuadro 13-2). El médico debe evaluar con todo cuidado los caracteres de la presión arterial e indicar a esos pacientes una ecografía para detectar indicios de un taponamiento pericárdico inminente. Las radiografías de tórax son útiles para ponderar la posibilidad de enfermedad pulmonar.

DIRECTRICES Y RUTAS CRÍTICAS EN CASO DE MOLESTIA RETROESTERNAL AGUDA

El *American College of Cardiology*, la *American Heart Association* y otros organismos estadounidenses han elaborado directrices para la evaluación inicial de personas con dolor precordial agudo. Ahí se recomienda realizar electrocardiografía en prácticamente todos los casos de ese tipo de dolor que no muestren una causa extracardiaca evidente, y obtener radiografía de tórax en aquéllos con signos o síntomas compatibles con insuficiencia cardiaca congestiva, valvulopatía cardiaca, enfermedad pericárdica o disección o aneurisma aórtico.

Las directrices de la *American College of Cardiology/American Heart Association* sobre pruebas ergométricas refuerzan su empleo en sujetos de bajo riesgo que acuden inicialmente al departamento de urgencias y también en algunos otros escogidos, con riesgo intermedio. No obstante, las directrices destacan la realización de estudios ergométricos únicamente después de que se hayan buscado en forma inicial signos de alto riesgo u otros indicadores de hospitalización.

Muchos centros médicos han adoptado rutas críticas y otros tipos de directrices para mejorar la eficiencia y apresurar el tratamiento de individuos con síndromes de cardiopatía isquémica aguda, de alto riesgo. Las recomendaciones destacan las estrategias siguientes:

- Identificación y tratamiento inmediatos cuando el pronóstico podría mejorar con medidas como la reperfusión de urgencia por medio de intervenciones coronarias percutáneas o la administración de agentes trombolíticos.
- Selección para envío a instalaciones monitorizadas de atención extracoronaria, como son las unidades de atención intermedia o las que atienden a sujetos con dolor retroesternal y poca probabilidad de complicaciones; por ejemplo, aquéllos que no presentan nuevos cambios isquémicos en el registro electrocardiográfico y que tampoco tienen dolor retroesternal constante. Tales pacientes pueden observarse sin riesgo en la unidad de atención extracoronaria, y someterse a pruebas de esfuerzo en fase temprana o darse de alta del hospital. La estratificación de riesgos puede facilitarse con el empleo de algoritmos multifactoriales validados en forma prospectiva, que se han publicado en referencia a situaciones de cardiopatía isquémica aguda y sus complicaciones.
- Permanencia más breve en la unidad de atención coronaria y en el hospital. En años recientes se ha disminuido a 12 h o menos el tiempo mínimo recomendado de permanencia en cama junto a monitores si el paciente ya no tiene síntomas, cuando no se cuenta con aparatos para aplicar pruebas de esfuerzo u otros estudios para estratificación de riesgos.

MOLESTIA NO AGUDA EN EL PECHO

En los pacientes que no necesitan hospitalización ni observación intramuros, la búsqueda debe dirigirse a identificar la causa de los síntomas y la probabilidad de que surjan complicaciones graves. Los métodos no invasores para detectar coronariopatía permiten diagnosticar el problema e identificar a pacientes con formas de coronariopatía de alto riesgo que pudieran beneficiarse de la revascularización. Las enfermedades digestivas que producen dolor en el pecho se pueden estudiar mediante endoscopia, examen radiológico o ensayos de farmacoterapia. Los trastornos emocionales y psiquiátricos requieren estudio y tratamiento apropiados; los ensayos aleatorizados sobre este tema señalan que las pautas del tratamiento cognoscitivo y las terapéuticas de grupo alivian los síntomas de esos pacientes.

LECTURAS ADICIONALES

Brennan M-L et al: Prognostic value of myeloperoxidase in patients with chest pain. N Engl J Med 349:1595, 2003

Gibbons RJ et al: ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Exercise Testing). Available at *www.acc.org/qualityandscience/clinical/guidelines/exercise/dirindex.htm*. Accessed on January 22, 2006

Gibson PB et al: Low event rate for stress-only perfusion imaging in patients evaluated for chest pain. J Am Coll Cardiol 39:999, 2002

Heeschem C et al: Prognostic value of placental growth factor in patients with chest pain. JAMA 291:435, 2004

Kwong RY et al: Detecting acute coronary syndrome in the emergency department with cardiac magnetic resonance imaging. Circulation 197:531, 2003

Leber AW et al: Quantification of obstructive and nonobstructive coronary lesions of 64-slice computed tomography. J Am Coll Cardiol 46:147, 2005

Swap CJ, Nagurney JT: Value and limitations of chest pain history in the evaluation of patients with suspected acute coronary syndromes. JAMA 294:2623, 2005

Tong KL et al: Myocardial contrast echocardiography versus Thrombolysis in Myocardial Infarction score in patients presenting to the emergency department with chest pain and a nondiagnostic electrocardiogram. J Am Coll Cardiol 46:928, 2005

Tsai TT et al: Acute aortic syndromes. Circulation 205:3802, 2005

14 Dolor abdominal

William Silen

La interpretación del clínico ante el dolor abdominal agudo constituye un verdadero problema y un desafío. La necesidad de aplicar un tratamiento apropiado puede ser urgente, por lo que a veces resulta imposible estudiar con calma al paciente, como se hace en otras circunstancias. Son pocas las situaciones clínicas que exigen más discernimiento, porque el más catastrófico de los fenómenos patológicos puede ir precedido de síntomas y signos más sutiles. Tienen mucha importancia una anamnesis detallada y una exploración física meticulosa. La clasificación etiológica del **cuadro 14-1**, aunque es incompleta, constituye un punto de referencia útil para evaluar a los pacientes con dolor abdominal.

El diagnóstico de "abdomen agudo o quirúrgico" es inadecuado, por sus connotaciones engañosas y erróneas. Es posible que el más evidente de los "abdómenes agudos" no exija una intervención quirúrgica, y que el más leve de los dolores abdominales sea la expresión de una lesión que exige corrección urgente. Para lograr un diagnóstico seguro es necesario que todo paciente con dolor abdominal de aparición reciente se someta inmediatamente a una evaluación adecuada, lógica y completa.

ALGUNOS MECANISMOS DEL DOLOR QUE SE ORIGINA EN EL ABDOMEN

Inflamación del peritoneo parietal. El dolor del peritoneo parietal de origen inflamatorio es sordo, constante y se localiza justamente en la zona inflamada; como se transmite por las fibras somáticas que inervan al peritoneo parietal, su localización se puede precisar con gran exactitud. La intensidad del dolor depende de la clase y de la cantidad de sustancias extrañas que se ponen en contacto con la superficie peritoneal en un periodo determinado. Por ejemplo, la liberación repentina en la cavidad peritoneal de una pequeña cantidad de jugo gástrico *estéril* ácido produce un dolor mucho más intenso que la misma cantidad de heces neutras fuertemente contaminadas. El jugo pancreático, con sus enzimas activas, provoca más dolor e inflamación que la misma cantidad de bilis estéril, que no contiene enzimas potentes. La sangre y la orina suelen ser tan poco irritantes que pueden pasar inadvertidas, salvo que su contacto con el peritoneo haya sido brusco y masivo. En el caso de las contaminaciones bacterianas, como ocurre en la enfermedad inflamatoria pélvica, el dolor suele ser poco intenso al principio hasta que la multiplicación bacteriana da lugar a la formación de sustancias irritantes.

La velocidad con que una sustancia nociva irrita al peritoneo es tan importante que la perforación de una úlcera péptica puede causar cuadros clínicos totalmente distintos, dependiendo únicamente de la rapidez con la que el jugo gástrico entra en la cavidad abdominal.

Constantemente se observa que el dolor de la inflamación peritoneal se acentúa con la compresión o los cambios de tensión del peritoneo, tanto si están provocados por la palpación o por los movimientos del paciente, como si lo están por la tos o el estornudo. El paciente con peritonitis permanece quieto en la cama, evitando en lo posible todo movimiento, a diferencia del paciente con un cólico que puede estar retorciéndose continuamente.

Otra característica semiológica de la irritación peritoneal es el espasmo tónico reflejo de la musculatura abdominal, y que se localiza en el segmento corporal afectado. La intensidad de este espasmo muscular tónico vinculado a la inflamación peritoneal depende de la localización del proceso inflamatorio, de la velocidad con que aparece, y de la integridad del sistema nervioso. Así, el espasmo que acompaña a la perforación de un apéndice retrocecal o de una úlcera en la transcavidad de los epiplones puede ser mínimo o nulo gracias a la acción protectora de las vísceras situadas por encima. También es frecuente que el espasmo muscular disminuya de intensidad cuando el proceso afectado evoluciona lentamente. Las urgencias abdominales catastróficas, como la úlcera perforada, pueden producir dolores o espasmos musculares mínimos e incluso indetectables en los pacientes psicóticos o en los ancianos obnubilados, debilitados o gravemente enfermos.

Obstrucción de las vísceras huecas. El dolor causado por la obstrucción de las vísceras abdominales huecas se describe clásicamente como un dolor intermitente, o de carácter cólico. Pero la ausencia de un auténtico espasmo no debe inducir a error, porque la distensión de una víscera hueca puede producir un dolor constante acompañado de exacerbaciones ocasionales. Los dolores cólicos no muestran una localización tan precisa como el dolor de la inflamación peritoneal.

El dolor que se presenta con una obstrucción del intestino delgado, considerado como tipo cólico suele ser periumbilical o supraumbilical y está mal delimitado. A medida que el intestino se dilata progresivamente y pierde su tono muscular, el carácter cólico del dolor tiende a disminuir. Cuando a la obstrucción se sobreañade a la estrangulación, el dolor puede extenderse hacia la región lumbar baja si hay tracción de la raíz del mesenterio. El dolor cólico de una obstrucción del colon es menos intenso que el del intestino delgado y suele localizarse en la zona infraumbilical. Es frecuente que el dolor de la obstrucción del colon se irradie a la región lumbar.

La distensión *repentina* de las vías biliares produce un dolor constante muy intenso que no suele presentar las características del cólico; por eso, el término *cólico biliar* es engañoso. La distensión aguda de la vesícula biliar suele producir dolor en el hipocondrio derecho que se irradia hacia atrás, por el lado derecho de la espalda hasta la punta de la escápula derecha, y la distensión del colédoco suele acompañarse de dolor en el epigastrio con irradiación a la región lumbar alta. Pero las variaciones de estas clases de dolor son tan frecuentes que puede resultar imposible distinguirlas. Así, muchas veces falta el dolor subescapular típico o la irradiación hacia la región lumbar. La dilatación paulatina de las vías biliares, como ocurre en el carcinoma de la cabeza del páncreas, puede ser indolora o producir únicamente un dolor sordo y poco intenso en el epigastrio o el hipocondrio derecho. El dolor debido a la distensión de los conductos pancreáticos es similar al de la dilatación del colédoco pero, además, es muy frecuente que se acentúe al acostarse y se alivie en bipedestación.

La obstrucción de la vejiga urinaria produce dolor suprapúbico sordo y en general poco intenso. La inquietud o agitación puede ser el único signo de

CUADRO 14-1 ALGUNAS CAUSAS IMPORTANTES DE DOLOR ABDOMINAL

Dolor que se origina en el abdomen

- Inflamación del peritoneo parietal
  - Contaminación bacteriana
    - Perforación apendicular o de otra víscera hueca
    - Enfermedad inflamatoria pélvica
  - Irritación de tipo químico
    - Úlcera perforada
    - Pancreatitis
    - Dolor intermenstrual
- Obstrucción mecánica de víscera hueca
  - Obstrucción de intestino delgado o grueso
  - Obstrucción del árbol biliar
  - Obstrucción del uréter
- Perturbaciones vasculares
  - Embolia o trombosis
  - Rotura de vasos
  - Oclusión por presión o torsión
  - Anemia drepanocítica
- Pared abdominal
  - Distorsión o tracción del mesenterio
  - Traumatismo o inflexión de músculos
- Distensión de superficies viscerales como el caso de hemorragia
  - Cápsulas de hígado o riñón
- Inflamación de una víscera hueca
  - Apendicitis
  - Fiebre tifoidea
  - Tiflitis

Dolor referido proveniente de un punto extraabdominal

- Origen cardiotorácico
  - Infarto agudo del miocardio
  - Miocarditis, endocarditis, pericarditis
  - Insuficiencia cardiaca congestiva
  - Neumonía
  - Embolia pulmonar
  - Pleurodinia
  - Neumotórax
  - Empiema
  - Alteraciones, espasmo, rotura o inflamación del esófago
- Genitales
  - Torsión testicular

Causas metabólicas

- Diabetes
- Uremia
- Hiperlipidemia
- Hiperparatiroidismo
- Insuficiencia suprarrenal aguda
- Poliserositis familiar recurrente
- Porfiria
- Deficiencia del inhibidor de esterasa C'1 (edema angioneurótico)

Causas neurológicas/psiquiátricas

- Herpes zoster
- Tabes dorsal
- Causalgia
- Radiculitis por infección o artritis
- Compresión medular o de raíces nerviosas
- Trastornos funcionales
- Trastornos psiquiátricos

Causas tóxicas

- Saturnismo (plomo)
- Venenos de insectos o animales
  - Araña viuda negra
  - Mordeduras de serpientes

Mecanismos no precisados

- Abstención de narcóticos
- Golpe de calor (siriasis)

distensión de la vejiga en un paciente obnubilado que no se queja de dolor. En cambio, la obstrucción aguda de la porción intravesical del uréter se caracteriza por un intenso dolor suprapúbico y del flanco abdominal que se irradia al pene, al escroto y a la parte superointerna del muslo. La obstrucción a nivel de la unión pelviureteral produce dolor en el ángulo costovertebral, mientras que la obstrucción del resto del uréter conlleva dolor en un flanco que a menudo se extiende hacia el mismo lado del abdomen.

Trastornos vasculares. A pesar de la amplia experiencia que afirma lo contrario, existe la idea errónea de que el dolor propio de los trastornos vasculares intraabdominales es de carácter repentino y catastrófico. Es cierto que el dolor de una embolia o una trombosis de la arteria mesentérica superior o el de la rotura inminente de un aneurisma de la aorta abdominal puede ser intenso y difuso, pero con la misma frecuencia, el paciente que sufre una oclusión de la arteria mesentérica superior se queja solamente de un dolor leve, continuo y difuso dos o tres días antes de que aparezca el colapso vascular o los signos de inflamación peritoneal. Las molestias iniciales y aparentemente insignificantes se deben al hiperperistaltismo más que a la inflamación del peritoneo. En efecto, la ausencia de dolor provocado y de rigidez al explorar a un paciente con dolor abdominal continuo y difuso, y que probablemente padece una enfermedad vascular, es un dato bastante característico de la oclusión de la arteria mesentérica superior. El dolor abdominal irradiado a la región sacra, a los flancos del abdomen o a los genitales siempre debe sugerir la posible rotura de un aneurisma de la aorta abdominal. El dolor puede persistir varios días antes de que sobrevenga la rotura y el colapso vascular.

Pared abdominal. El dolor que se origina en la pared abdominal suele ser sordo y continuo. Los movimientos, la permanencia prolongada en pie y la compresión acentúan el malestar y el espasmo muscular. Cuando se forma un hematoma en la fascia del recto, molestia más frecuente ahora en los pacientes que toman anticoagulantes, puede encontrarse una tumefacción en los cuadrantes inferiores del abdomen. Para distinguir una miositis de la pared abdominal de un proceso intraabdominal, que puede producir dolor en el mismo lugar, puede resultar útil el dato de afección simultánea de otros músculos del cuerpo.

EL DOLOR IRRADIADO EN LAS ENFERMEDADES ABDOMINALES

El dolor que se irradia al abdomen a partir de un trastorno en el tórax, en la columna vertebral o los genitales, puede constituir un problema diagnóstico incómodo, porque las enfermedades de la parte superior del abdomen, como la colecistitis aguda o la úlcera perforada, muchas veces concurren con complicaciones intratorácicas. Una máxima de gran importancia pero olvidada con frecuencia afirma que se debe pensar en un proceso intratorácico en todo paciente con dolor abdominal, ante todo si el dolor está ubicado en la parte superior del abdomen. El interrogatorio y la exploración sistemática dirigidos a descubrir un infarto pulmonar o de miocardio, neumonía basal, una pericarditis o esofagitis graves (las enfermedades intratorácicas que con mayor frecuencia simulan urgencias abdominales) casi siempre proporcionarán pistas suficientes para establecer el diagnóstico exacto. La pleuritis diafragmática secundaria a una neumonía o a un infarto pulmonar puede producir dolor en el hipocondrio derecho y en la región supraclavicular, debiendo distinguirse esta última irradiación del dolor subescapular referido debido a la distensión aguda del árbol biliar extrahepático. En último término, para averiguar si el dolor es de origen abdominal puede requerirse mantener al paciente en observación varias horas y repetir el interrogatorio y la exploración durante ese tiempo hasta conseguir el diagnóstico o decidir los estudios apropiados.

En el dolor irradiado de origen torácico, el paciente suele inmovilizar el hemitórax enfermo y disminuir su excursión diafragmática, además de contener la respiración y de reducir la amplitud de las oscilaciones respiratorias mucho más que cuando padece una enfermedad intraabdominal. Asimismo, la contractura de los músculos abdominales causada por el dolor irradiado disminuye claramente durante la inspiración, mientras que en el dolor de origen abdominal esa contractura se mantiene durante las dos fases de la respiración. La palpación del abdomen en la zona a la que se irradia el dolor tampoco exacerba el dolor y en muchos casos más bien parece aliviarlo. Como no es raro que las enfermedades torácicas y abdominales coexistan en un mismo paciente, a veces es difícil o imposible distinguirlas. Por ejemplo, es frecuente que un paciente con diagnóstico de enfermedad de las vías biliares se queje de dolor epigástrico cuando sufre un infarto del miocardio, o que un cólico biliar produzca un dolor que se irradia a la región precordial o al hombro izquierdo en un paciente que anteriormente padecía angina de pecho. **Véase el capítulo 12, donde se explica la irradiación del dolor hacia una zona ya antes enferma.**

El dolor irradiado procedente de la columna vertebral, que suele deberse a la compresión o irritación de las raíces nerviosas, se acentúa de forma característica con ciertos movimientos como la tos, los estornudos o los giros inadecuados y conlleva hiperestesia en los dermatomas afectados. El dolor que se irradia al abdomen desde los testículos o las vesículas seminales se exacerba en general con la más mínima presión que se aplique a cualquiera de estos órganos. En estos casos, el malestar abdominal es sordo, continuo y mal delimitado.

CRISIS ABDOMINALES METABÓLICAS

El dolor generado por alteraciones metabólicas puede confundirse casi con cualquier enfermedad intraabdominal. Los mecanismos que intervienen pueden ser diversos. En algunos casos, como en la hipertrigliceridemia, la misma alteración metabólica puede ir acompañada de un proceso intraabdominal, como la pancreatitis, que si no se diagnostica puede acabar en un procedimiento cruento innecesario. El déficit de esterasa de C1 vinculado al edema angioneurótico suele acompañarse de accesos de dolor abdominal. Siempre que no esté clara la causa de un dolor abdominal hay que pensar en su posible origen metabólico. El dolor abdominal también es un rasgo característico de la fiebre mediterránea familiar (cap. 323).

El problema del diagnóstico diferencial no es fácil de resolver. El dolor de la porfiria y del cólico saturnino suelen ser difíciles de distinguir del de una obstrucción intestinal, porque ambos conllevan peristaltismo intenso. El dolor de la diabetes o la hiperazoemia es inespecífico, y tanto el dolor espontáneo como el provocado por la exploración cambian de localización e intensidad. A veces, la acidosis diabética es desencadenada por una apendicitis aguda o una obstrucción intestinal, de modo que si la corrección de las alteraciones metabólicas no va seguida de una rápida desaparición del dolor abdominal, hay que sospechar la existencia de un problema orgánico subyacente. Las picaduras de la araña viuda negra producen dolor y rigidez intensos de los músculos del abdomen y la espalda, una región que en los procesos intraabdominales pocas veces se afecta.

CAUSAS NEURÓGENAS

A veces aparece causalgia en las enfermedades que lesionan los nervios sensoriales. Tienen un carácter quemante tipo alodinia y suelen circunscribirse al territorio de distribución de cada nervio periférico. Los estímulos normales, como los roces y los cambios de temperatura, pueden convertirse en causalgia que se percibe incluso con el paciente en reposo. El dato de zonas dolorosas irregularmente distribuidas por la piel puede ser el único signo de que la causa subyacente del dolor es una antigua lesión nerviosa. Aunque el dolor se puede desencadenar con la palpación suave, no hay rigidez de la musculatura abdominal ni alteraciones de los movimientos respiratorios. La aparición de distensión abdominal es poco frecuente y el dolor no tiene relación con la ingestión de alimentos.

El dolor que se origina en las raíces o los nervios raquídeos aparece y desaparece con gran rapidez y es de tipo lancinante (cap. 16). Puede deberse a neuropatía por herpes zoster, a compresiones causadas por artropatías, tumores, hernias del núcleo pulposo, diabetes o sífilis. No tiene relación con la ingestión de alimentos ni se acompaña de distensión abdominal o cambios de la respiración. Es frecuente la contractura muscular intensa, como en las crisis gástricas de la tabes dorsal, pero la palpación abdominal lo alivia o no lo acentúa. El dolor empeora con los movimientos de la columna y suele afectar al territorio de unos pocos dermatomas siendo la hiperestesia el signo dominante.

El dolor por causas funcionales no se ajusta a ninguno de los perfiles mencionados. Es difícil definir sus mecanismos. El síndrome de colon irritable (*irritable bowel syndrome*, IBS) es un trastorno gastrointestinal funcional que se caracteriza por dolor difuso asociado con alteraciones en los hábitos de defecación. El diagnóstico se hace con base en los criterios clínicos (cap. 290) y después de descartar anormalidades estructurales demostrables sin olvidar signos de alerta que indiquen otras patologías. Los accesos de dolor abdominal suelen ser desencadenados por estrés, y su tipo y situación varían sobremanera. En ciertos casos surgen náusea y vómito. El dolor bien delimitado a la palpación y el espasmo muscular son inconstantes o no aparecen. Se desconocen las causas del síndrome de colon irritable o cuadros funcionales similares en los cuales la interacción multifactorial es fundamental.

ESTUDIO DEL PACIENTE: Dolor abdominal

Son pocos los trastornos abdominales en que la intervención quirúrgica es tan urgente que impida cumplir la norma de estudiar de forma ordenada y metódica al paciente, independientemente de su gravedad. Sólo las

hemorragias que amenazan con desangrar al paciente obligan a trasladarlo de inmediato al quirófano (p. ej., la rotura de un aneurisma), pero en esos casos se necesitan sólo unos minutos para evaluar la naturaleza del problema. En esas circunstancias es preciso eliminar todos los obstáculos, canalizar una vena de calibre suficiente para inyectar de inmediato los líquidos necesarios, e iniciar la intervención. Muchos pacientes de este tipo han fallecido en el servicio de radiología o en el de urgencias mientras esperaban exploraciones innecesarias, como un electrocardiograma o una placa de abdomen. *No existen contraindicaciones para operar cuando se atiende una hemorragia masiva.* Esta situación afortunadamente es infrecuente. Los comentarios anteriores no son válidos en el caso de la hemorragia de vías gastrointestinales, que a menudo se trata por otros medios (cap. 42).

Nada hay que pueda sustituir a una *anamnesis detallada*, ordenada y concienzuda, ya que es mucho más valiosa que cualquier estudio analítico o radiográfico. Esta clase de anamnesis es laboriosa y exige tiempo, lo que las hace poco socorridas, a pesar de que en la mayor parte de los casos se puede realizar un diagnóstico bastante acertado con base en la sola anamnesis. El diagnóstico por guías del dolor abdominal no ofrece ninguna ventaja en comparación con el estudio clínico exclusivo. Cuando el dolor abdominal es *agudo*, el diagnóstico por lo general se establece fácilmente, pero se obtienen menos aciertos en los pacientes con dolor *crónico*. El síndrome del intestino irritable es una de las causas más frecuentes de dolor abdominal que conviene siempre recordar (cap. 290). Es posible que la ubicación del dolor ayude a reducir los posibles diagnósticos **(cuadro 14-2)**; sin embargo, la *sucesión cronológica de los hechos* relatados por el paciente suele ser más importante que la insistencia en localizar el dolor. Si el explorador actúa sin prisa y con amplitud de miras, plantea las preguntas oportunas y escucha atentamente, es frecuente que el propio paciente le proporcione el diagnóstico. Hay que prestar mucha atención a los problemas extraabdominales que pueden causar el dolor; así, en las mujeres resulta esencial obtener una anamnesis detallada de las menstruaciones. *No* debe renunciarse al empleo de analgésicos o narcóticos hasta que se haya formulado un diagnóstico o un plan de acción definitivo, ya que es poco probable que el diagnóstico quede encubierto por un uso apropiado de los analgésicos.

En la exploración puede bastar una inspección perspicaz del paciente, por ejemplo, de la cara, de su postura en la cama y de los movimientos respiratorios, para obtener pistas valiosas. La cantidad de datos que hay que recoger es directamente proporcional a la sutileza y meticulosidad del explorador. Cuando se ha explorado ruda o bruscamente a un paciente con inflamación peritoneal es casi imposible que un segundo explorador consiga evaluarlo acertadamente. En un paciente sospechoso de peritonitis es cruel e innecesaria la maniobra de provocar el dolor de rebote soltando bruscamente la mano que palpa con profundidad el abdomen. La misma información se obtiene percutiendo con suavidad el abdomen (signo de rebote en miniatura), una maniobra que tiene mucha más especificidad y valor de localización. Pidiendo al paciente que tosa se obtendrá también el signo de rebote sin necesidad de poner la mano en el abdomen. Además, la demostración forzada del rebote provoca un sobresalto y un espasmo defensivo cuando se asiste a un paciente nervioso o aprensivo que no tiene verdadero rebote. Una vesícula biliar palpable puede pasar inadvertida si las maniobras palpatorias son tan súbitas que a la rigidez muscular involuntaria se sobreañade un espasmo muscular voluntario.

Igual que con la anamnesis, no hay nada que sustituya a la dedicación de un tiempo suficiente para realizar la exploración. Los signos abdominales pueden ser mínimos, pero si se acompañan de síntomas congruentes, pueden ser de enorme importancia. En la práctica, los signos abdominales pueden faltar por completo en las peritonitis pélvicas, de modo que *es indispensable realizar una exploración rectal y pélvica concienzudas en todas las pacientes con dolor abdominal.* El dolor provocado por el tacto rectal o la exploración de la pelvis en ausencia de otros signos abdominales puede deberse a procesos quirúrgicos como una apendicitis perforada, las diverticulitis, la torsión de un quiste de ovario y muchos otros.

Se ha prestado mucha atención a la presencia o ausencia de ruidos peristálticos, a su carácter y a su frecuencia. La auscultación del abdomen es uno de los métodos menos fructíferos de la exploración física de los pacientes con dolor abdominal. Las catástrofes abdominales, como la obstrucción con estrangulamiento del intestino delgado o la apendicitis perforada, pueden conllevar ruidos peristálticos normales. A la inversa, cuando la porción del intestino situada por encima del lugar de la obstrucción sufre una distensión y edema intensos, los ruidos peristálticos pueden perder los rasgos propios de los borborigmos y debilitarse o desaparecer aunque no exista peritonitis. La peritonitis química grave y de comienzo brusco suele asociarse a un verdadero silencio abdominal. También es importante valorar el estado de hidratación del paciente.

A veces, los datos de laboratorio tienen gran valor para evaluar a un paciente con dolor abdominal pero, con pocas excepciones, es raro que ayuden a establecer el diagnóstico. La leucocitosis nunca debe utilizarse como dato aislado para decidir si una intervención está indicada o no. Puede haber leucocitosis mayor de 20 000/μl en una perforación visceral, pero la pancreatitis, la colecistitis aguda, la enfermedad inflamatoria pélvica y el infarto intestinal también pueden presentar leucocitosis intensa. En los casos de perforación de una víscera abdominal no es raro que la cifra de leucocitos sea normal. El diagnóstico de anemia puede ser más útil que el recuento de leucocitos, ante todo si se tienen en cuenta los datos de la historia.

El análisis de orina puede servir para conocer el estado de hidratación o descartar una enfermedad renal grave, una diabetes o una infección urinaria. También pueden resultar útiles las concentraciones de nitrógeno ureico, glucosa y bilirrubina sérica. Los niveles de amilasa sérica pueden elevarse en muchas enfermedades distintas a la pancreatitis, como la úlcera perforada, la obstrucción intestinal con estrangulación y la colecistitis aguda; por tanto, una amilasa sérica alta no excluye la necesidad de una intervención. La medición de la lipasa sérica puede tener más valor a este respecto que la amilasa sérica.

Las radiografías simples de abdomen en bipedestación o decúbito lateral pueden ser valiosas cuando hay obstrucción intestinal, úlcera perforada, y otros procesos, pero suelen ser innecesarias en los pacientes con apendicitis aguda o con una hernia externa estrangulada. Hay casos raros en los que el estudio de la porción alta del tubo digestivo con bario o con un contraste hidrosoluble puede demostrar una obstrucción intestinal parcial que no se habría diagnosticado con otros medios. Si hay dudas sobre la existencia de una obstrucción del colon no debe administrarse sulfato de bario por vía oral. Por otro lado, cuando se sospecha una obstrucción del colon (sin perforación), una radiografía de colon por enema puede ser parte del diagnóstico.

Si no hay antecedentes de traumatismo, el lavado peritoneal se ha sustituido por otras técnicas diagnósticas como la ecografía, la tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) y la laparoscopia. Se ha comprobado que la ecografía es útil para detectar una vesícula biliar o un páncreas agrandados, para descubrir unos cálculos biliares, un ovario agrandado, o un embarazo tubárico. La laparoscopia es de particular utilidad para diagnosticar los procesos de la pelvis, como el quiste de ovario,

CUADRO 14-2 ENTIDADES POR CONSIDERAR EN EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DEL DOLOR ABDOMINAL, SEGÚN SITIOS

Cuadrante superior derecho
- Colecistitis
- Colangitis
- Pancreatitis
- Neumonía/empiema
- Pleuritis/pleurodinia
- Absceso subdiafragmático
- Hepatitis
- Síndrome de Budd-Chiari

Zona epigástrica
- Ulceropatía péptica
- Gastritis
- Reflujo gastroesofágico
- Pancreatitis
- Infarto del miocardio
- Pericarditis
- Rotura de aneurisma aórtico
- Esofagitis

Cuadrante superior izquierdo
- Infarto esplénico
- Rotura esplénica
- Absceso esplénico
- Gastritis
- Úlcera gástrica
- Pancreatitis
- Absceso subdiafragmático

Cuadrante inferior derecho
- Apendicitis
- Salpingitis
- Hernia inguinal
- Embarazo ectópico
- Nefrolitiasis
- Enteropatía inflamatoria
- Linfadenitis mesentérica
- Tiflitis

Zona periumbilical
- Etapa incipiente de apendicitis
- Gastroenteritis
- Obstrucción intestinal
- Rotura de aneurisma aórtico

Cuadrante inferior izquierdo
- Diverticulitis
- Salpingitis
- Hernia inguinal
- Embarazo ectópico
- Nefrolitiasis
- Síndrome de colon irritable
- Enteropatía inflamatoria

Dolor difuso no localizado
- Gastroenteritis
- Isquemia mesentérica
- Obstrucción intestinal
- Síndrome de colon irritable
- Peritonitis
- Diabetes
- Paludismo
- Poliserositis familiar recurrente
- Enfermedades metabólicas
- Enfermedades psiquiátricas

el embarazo tubárico, la salpingitis y la apendicitis aguda. Los estudios radioisotópicos pueden servir para diferenciar la colecistitis aguda de la pancreatitis aguda. La CT puede demostrar agrandamiento del páncreas, rotura del bazo o engrosamiento de la pared del colon o del apéndice y las imágenes espiculares o estriadas del mesocolon o del mesoapéndice, que son características de la diverticulitis o la apendicitis.

A veces, incluso en el mejor de los casos, a pesar de disponer de todos los medios y de la máxima pericia clínica, resulta imposible hacer un diagnóstico concluyente en la primera exploración. Sin embargo, aunque se desconozca el diagnóstico anatómico, cualquier médico o cirujano reflexivo y experimentado es capaz, basándose únicamente en el cuadro clínico, de advertir sobradamente que existe una indicación clara de operar. Siempre que esta decisión sea dudosa, una espera vigilante para repetir el interrogatorio y la exploración acabará casi siempre por aclarar la verdadera naturaleza de la enfermedad e indicará la conducta correcta que conviene seguir.

LECTURAS ADICIONALES

Cervero F, Laird JM: Visceral pain. Lancet 353:2145, 1999

Jones PF: Suspected acute appendicitis: Trends in management over 30 years. Br J Surg 88:1570, 2001

Lyon C, Clark DC: Diagnosis of acute abdominal pain in older patients. Am Fam Physician 74:1537, 2006

Silen W: Cope's Early Diagnosis of the Acute Abdomen, 21st ed, New York and Oxford: Oxford University Press, 2005

Tait IS et al: Do patients with abdominal pain wait unduly long for analgesia? J R Coll Surg Edinb 44:181, 1999

15 Cefalalgia

Peter J. Goadsby, Neil H. Raskin

La cefalea (dolor de cabeza o cefalalgia) constituye una de las entidades clínicas más frecuentes por la que los pacientes acuden al médico. Su diagnóstico y su tratamiento se basan en una estrategia clínica cuidadosa, ampliada por el conocimiento de las características anatómicas, fisiológicas y farmacológicas de las vías del sistema nervioso que median los diversos síndromes de ese tipo.

PRINCIPIOS GENERALES

La clasificación creada por la *International Headache Society,* define a la cefalea como primaria o secundaria **(cuadro 15-1)**. La cefalea primaria es aquella en que el dolor y sus características constituyen el cuadro intrínseco, en tanto que las *secundarias* son causadas por problemas exógenos. El dolor primario suele originar incapacidad considerable y deterioro de la calidad de vida. La forma secundaria leve como la que surge con infecciones de vías respiratorias altas es frecuente, pero rara vez genera un problema preocupante. La cefalea que puede ser letal es relativamente rara, pero se necesita vigilancia para identificar y tratar apropiadamente a quienes la padecen.

ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA DE LA CEFALEA

El dolor suele aparecer con la estimulación de nociceptores periféricos, por reacción a lesiones hísticas, distensión visceral u otros factores (cap. 12). En esas situaciones la percepción del dolor es una respuesta normal (fisiológica) mediada por el sistema nervioso sano. El dolor también puede surgir cuando se lesionan o se activan inapropiadamente vías sensoriales (del dolor) del sistema nervioso periférico o central. La cefalalgia puede obedecer a uno o a ambos mecanismos. Las estructuras craneales que producen dolor son relativamente escasas: el cuero cabelludo, la arteria meníngea media, los senos de la duramadre, la hoz del cerebro y los segmentos proximales de las grandes arterias piales. El epéndimo ventricular, el plexo coroideo, las venas piales y gran parte del tejido encefálico no generan dolor.

Las estructuras básicas que intervienen en la cefalea primaria al parecer son:

- los gruesos vasos intracraneales y la duramadre
- las terminaciones periféricas del nervio trigémino que se distribuyen en las estructuras anteriores
- la porción caudal en el núcleo del trigémino que llega a las astas dorsales de la porción cervical superior de la médula y recibe impulsos de las raíces del primero y del segundo nervio cervicales (complejo trigeminocervical)
- los sistemas moduladores del dolor en el encéfalo que reciben impulsos de nociceptores trigéminos

Se conoce como *sistema trigeminovascular* la inervación de los gruesos vasos intracraneales y la duramadre, por parte del nervio trigémino. En las cefalalgias autónomas trigéminas que incluyen la cefalea histamínica y la hemicránea paroxística hay síntomas autónomos como la *epífora* y la *congestión de vías nasales*, que también aparecen en la migraña. Los síntomas mencionados reflejan la activación de las vías parasimpáticas craneales, y los estudios imagenológicos funcionales indican que al aparecer cambios vasculares en la migraña y la cefalea histamínica, son activados por tales sistemas autónomos craneales. La migraña y otros dolores primarios no son "cefaleas vasculares"; tales trastornos no manifiestan de manera fidedigna cambios vasculares y es imposible anticipar, con base en los efectos vasculares, los resultados del tratamiento.

ESTUDIO CLÍNICO DE LA CEFALALGIA AGUDA DE NUEVA APARICIÓN

En los pacientes que tienen una primera cefalalgia intensa las posibilidades diagnósticas son totalmente distintas que en los que han tenido cefalalgias de repetición a lo largo de muchos años. En las cefalalgias intensas de nueva aparición, la probabilidad de un signo de posible gravedad es mucho mayor que en las cefalalgias recidivantes. Las personas cuyo dolor comenzó en fecha reciente necesitan evaluación y a menudo tratamiento inmediato. Entre las causas graves por considerar están meningitis, hemorragia subaracnoidea, hematoma epidural o subdural, glaucoma y sinusitis purulenta. Si surgen síntomas y signos alarmantes **(cuadro 15-2)** son de máxima importancia el diagnóstico y el tratamiento rápidos.

Un primer paso esencial en el estudio es una exploración neurológica completa. En la mayor parte de los casos, si la exploración es anormal, se procederá a efectuar una tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) o imágenes por resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI). Como procedimiento inicial de detección sistemática de los procesos intracraneales, parece que la sensibilidad de ambos métodos es idéntica. En algunas circunstancias también se necesita la punción lumbar (*lumbar puncture*, LP), salvo que por otros medios se pueda confirmar el origen benigno. Una valoración general de la cefalalgia aguda debería incluir el estudio de la

CUADRO 15-1 CAUSAS COMUNES DE CEFALEA

Cefalea primaria		Cefalea secundaria	
Tipo	**%**	**Tipo**	**%**
Migraña	16	Infección generalizada	63
Tensional	69	Lesión craneoencefálica	4
Histamínica	0.1	Trastornos vasculares	1
Transfictiva idiopática	2	Hemorragia subaracnoidea	<1
Por ejercicio	1	Tumor encefálico	0.1

Fuente: basado en J Olesen *et al*: *The Headaches*. Philadelphia, Lippincott, Williams & Wilkins, 2005.

CUADRO 15-2 SÍNTOMAS DE CEFALALGIA QUE SUGIEREN UN TRASTORNO PRIMARIO GRAVE

Cefalalgia siempre "peor"
Primera cefalalgia intensa
Cefalalgia subaguda que empeora en el lapso de días o semanas
Anormalidades del examen neurológico
Fiebre o signos generalizados no explicados
Vómito que antecede a la cefalalgia
Dolor inducido al flexionar la cintura hacia adelante, alzar pesos o por tos
Dolor que interrumpe el sueño o que aparece inmediatamente después de despertarse la persona
Enfermedades generalizadas identificadas
Comienzo después de los 55 años
Dolor vinculado con sensibilidad local, por ejemplo región de la arteria temporal

función cardiovascular y renal con control de la presión arterial y análisis de orina, oftalmoscopia, medición de la presión intraocular y de la refracción, palpación de las arterias craneales, y exploración de la región cervical en relación con el efecto de los movimientos pasivos de la cabeza y estudios de imagen.

El médico debe valorar también el estado psíquico de la persona porque existe una relación entre la cefalea y la depresión. Muchas personas que todos los días muestran ciclos de dolor terminan por mostrar depresión, aunque esta última por sí misma rara vez lo causa. Los fármacos con acciones antidepresivas también son eficaces para evitar la cefalea tensional y la migraña.

Los trastornos acompañados de cefalalgias recidivantes pueden exacerbarse por el dolor consecutivo a intervenciones otológicas o endodóncicas. Por tanto, el dolor de cabeza consecutivo a alteraciones o traumatismos del tejido puede reavivar un síndrome migrañoso que permanecía inactivo. En estos casos, el tratamiento de la cefalalgia será ineficaz mientras no se elimine el problema principal.

En párrafos siguientes describiremos los cuadros primarios graves que se acompañan de cefalea. El tumor cerebral es causa rara del dolor, e incluso muy pocas veces origina dolor intenso. En la mayoría de sujetos cuyo cuadro inicial es cefalea intensa, la causa es benigna.

CEFALEA SECUNDARIA

La asistencia en casos de cefalea secundaria se orienta al diagnóstico y tratamiento del problema primario.

MENINGITIS

Las cefalalgias agudas e intensas con rigidez de nuca y fiebre indican una meningitis. En estos casos es imprescindible practicar una punción lumbar. A menudo, los movimientos oculares producen una agudización llamativa del dolor. La meningitis es especialmente fácil de confundir con la jaqueca, ya que en ambas se observan los síntomas cardinales de cefalalgia martilleante, fotofobia, náusea y vómito. **En los capítulos 376 y 377 se considera la meningitis.**

HEMORRAGIA INTRACRANEAL

La cefalalgia aguda e intensa con rigidez de nuca pero sin fiebre debe sugerir una hemorragia subaracnoidea. También la rotura de un aneurisma, una malformación arteriovenosa o una hemorragia intraparenquimatosa pueden manifestarse sólo con cefalalgia. En algunas ocasiones raras, cuando la hemorragia es pequeña o se encuentra situada por debajo del agujero occipital, la CT craneal puede resultar normal. Por tanto, para establecer el diagnóstico definitivo de hemorragia subaracnoidea puede requerirse la punción lumbar. **En el capítulo 269 se expone la hemorragia intracraneal.**

TUMOR CEREBRAL

Alrededor de 30% de los pacientes con tumores cerebrales considera que su trastorno más importante es el dolor de cabeza. La cefalalgia no suele ser específica, sino más bien intermitente, profunda, sorda y de intensidad moderada, empeora con el ejercicio o el cambio de posición, y puede acompañarse de náusea y vómito. No obstante, este conjunto de síntomas es mucho más frecuente en la jaqueca que en los tumores cerebrales. En 10% de los pacientes las cefalalgias de los tumores cerebrales interrumpen el sueño. El vómito que precede por semanas a la aparición de cefalalgia es muy característico de los tumores de la fosa posterior. Los antecedentes de amenorrea o galactorrea indican un adenoma hipofisario secretor de prolactina (o un síndrome de ovario poliquístico) como origen de la cefalalgia. Los dolores de nueva aparición en pacientes con neoplasias conocidas sugieren el desarrollo de metástasis cerebrales o de meningitis carcinomatosa. Las cefalalgias que se presentan súbitamente después de inclinarse, de levantarse o de toser pueden ser consecuencia de una lesión ocupante de espacio en la fosa posterior (o de una malformación de Chiari). **En el capítulo 374 se exponen los tumores cerebrales.**

ARTERITIS DE LA TEMPORAL

(Véanse también los caps. 29 y 319.) La arteritis de la temporal (de células gigantes) es un trastorno inflamatorio de las arterias que a menudo afecta a la circulación carotídea extracraneal. Es frecuente en los ancianos, con una incidencia anual de 77 por 100 000 en las personas mayores de 50 años. La edad promedio en el momento de su aparición es de 70 años y 65% de los pacientes son mujeres. Alrededor de 50% de los enfermos no tratados se quedan ciegos por afección de la arteria oftálmica y sus ramas; de hecho, la neuropatía óptica isquémica inducida por la arteritis de células gigantes es la causa principal de la ceguera bilateral de desarrollo rápido en pacientes mayores de 60 años. Como el tratamiento con glucocorticoides evita eficazmente esta complicación, es importante diagnosticar cuanto antes la enfermedad.

Los síntomas iniciales típicos son cefalalgia, polimialgia reumática (cap. 319), claudicación mandibular, fiebre y pérdida de peso. La cefalalgia es el síntoma dominante y suele acompañarse de malestar general y dolores musculares. El dolor de cabeza puede ser unilateral o bilateral y en 50% de los pacientes es de localización temporal, aunque puede afectar a cualquiera o a todas las zonas del cráneo. Suele aparecer de manera gradual a lo largo de algunas horas antes de alcanzar su intensidad máxima, pero a veces comienza de manera explosiva. El dolor pocas veces es pulsátil (martilleante) y casi siempre se describe como sordo y pesado, con dolores lancinantes de tipo punzante superpuestos, similares a los dolores agudos de la jaqueca. La mayoría de los pacientes puede reconocer como superficial el origen de su cefalalgia y localizarlo en una zona externa del cráneo, y saber que no procede del interior del mismo (donde localizan el dolor los pacientes con jaqueca). Existe sensibilidad con la palpación, a menudo intensa, en el cuero cabelludo; peinarse o apoyar la cabeza en una almohada puede resultar imposible debido al dolor. La cefalalgia suele empeorar por la noche y agravarse por la exposición al frío. En estos enfermos pueden encontrarse nódulos enrojecidos y sensibles con la palpación o estrías rojas en la piel que cubren las arterias temporales, así como sensibilidad con la palpación de dichas arterias o, con menor frecuencia, de las occipitales.

La velocidad de eritrosedimentación (*erythrocyte sedimentation rate*, ESR) suele estar alta, aunque una ESR normal no excluye el diagnóstico de arteritis de células gigantes. Cuando la sospecha clínica es grande, tras la realización de la biopsia de la arteria temporal debe iniciarse un tratamiento con prednisona en dosis de 80 mg/día durante las primeras cuatro a seis semanas. La prevalencia de la jaqueca en los ancianos es alta, bastante mayor que la de la arteritis de células gigantes. Los pacientes con jaqueca a menudo refieren alivio con la prednisona, por lo que la respuesta terapéutica debe interpretarse con cautela.

GLAUCOMA

El glaucoma puede manifestarse por una cefalalgia postrante acompañada de náusea y vómito. La historia clínica suele revelar que la cefalalgia comenzó con un intenso dolor ocular. En la exploración física, el ojo suele estar enrojecido y con una pupila fija y moderadamente dilatada. **En el capítulo 29 se expone el glaucoma.**

SÍNDROMES DE CEFALEA PRIMARIA

Las cefaleas primarias son cuadros en que el dolor cefálico y signos acompañantes aparecen sin que exista causa exógena alguna (cuadro 15-1). Las más frecuentes son migraña, cefalea tensional y cefalea histamínica.

MIGRAÑA

La migraña, que ocupa el segundo lugar como causa de dolor de cabeza, ataca en promedio a 15% de mujeres y 6% de varones. Por lo regular es un episodio que se acompaña de algunos signos como hipersensibilidad a la luz, al sonido o al movimiento; también se acompaña a veces de náusea y vómito. Una descripción útil de la migraña es la de un síndrome benigno y repetitivo de dolor acompañado de otras manifestaciones de disfunción neurológica en combinaciones diversas **(cuadro 15-3)**. A menudo se le identifica por los factores que la desencadenan (*desencadenantes* o *gatillos*).

El encéfalo del paciente es particularmente sensible a estímulos ambientales y sensitivos y las personas predispuestas no se habitúan fácilmente a estímulos sensitivos. Dicha sensibilidad se intensifica en mujeres durante el ciclo menstrual. El dolor de cabeza puede ser provocado o agravado por algunos elementos desencadenantes como resplandores, luces brillantes, ruidos o sonidos y otros estímulos aferentes; hambre, estrés excesivo; ejercicio físico, tormentas o cambios barométricos; fluctuaciones hormonales durante la menstruación; insomnio o hipersomnia, y estimulación por alcohol u otras sustancias. El conocimiento de la susceptibilidad del paciente a elementos específicos de estimulación es útil en las estrategias terapéuticas, que incluyen ajustes al modo de vida.

Patogenia. La sensibilidad que es característica de la migraña probablemente proviene de la disfunción de los sistemas de control monoaminérgicos sensitivos que están en el tronco encefálico y el tálamo **(fig. 15-1)**.

CUADRO 15-3 SÍNTOMAS QUE ACOMPAÑARON A LOS ATAQUES DE JAQUECA INTERNA EN 500 PACIENTES

Síntomas	Número de pacientes afectados, %
Náusea	87
Fotofobia	82
Obnubilación	72
Dolor a la palpación del cuero cabelludo	65
Vómito	56
Perturbaciones visuales	36
Fotopsia	26
Espectros de fortificación	10
Parestesias	33
Vértigo	33
Alteración de la conciencia	18
Síncope	10
Convulsión	4
Estado confusional	4
Diarrea	16

Fuente: con autorización de NH Raskin, *Headache,* 2d ed. New York, Churchill Livingston, 1988.

La activación de las células en el núcleo trigémino hace que se liberen neuropéptidos vasoactivos, en particular el péptido vinculado con el gen de calcitonina (*calcitonin gene-related peptide*, CGRP), en las terminaciones vasculares del nervio trigémino. En fecha reciente, han sido promisorios en la terapia de la migraña los antagonistas de CGRP. A nivel central, las neuronas trigéminas de segundo orden cruzan la línea media y establecen proyecciones en los núcleos ventrobasal y posterior del tálamo, para mayor "procesamiento" de estímulos. Como aspecto adicional, existen proyecciones de la sustancia gris periacueductal y el hipotálamo, a partir de las cuales los sistemas descendentes recíprocos poseen efectos antinociceptivos definidos. Es posible que otras regiones del tronco encefálico intervengan en la modulación descendente del dolor trigémino e incluyen al núcleo del locus ceruleus en la protuberancia y la porción rostroventromedial del bulbo raquídeo.

Los datos farmacológicos y de otra índole señalan la participación de 5-hidroxitriptamina, un neurotransmisor (5-HT; conocido también como serotonina), en la migraña. Hace unos 50 años se observó que la metisergida antagonizaba algunas acciones periféricas de 5-HT, y se introdujo como el primer producto que podía evitar ataques migrañosos. Los triptanos han sido diseñados para estimular de manera selectiva subpoblaciones de receptores de 5-HT; como mínimo existen en seres humanos 14 receptores diferentes. Los fármacos en cuestión son agonistas potentes de los receptores de 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D} y 5-HT_{1F} y menos potentes en el caso del receptor de 5-HT_{1A}. Un cúmulo cada vez mayor de datos indica que la eficacia antimigrañosa de tales productos depende de su capacidad de estimular los receptores de 5-$HT_{1B/1D}$ situados en vasos sanguíneos y terminaciones nerviosas.

Los datos también señalan la intervención de la dopamina en la fisiopatología de algunos subtipos de migraña. Muchos de los síntomas del trastorno pueden ser inducidos por estimulación dopaminérgica. Aún más, en los pacientes se ha detectado hipersensibilidad a receptores dopamínicos, como lo demuestra la inducción de bostezos, náusea, vómito, hipotensión y otros síntomas de un ataque de migraña, al administrar dosis de agonistas dopaminérgicos que no afectarían a personas no migrañosas. Los antagonistas del receptor dopamínico constituyen agentes eficaces contra la migraña, en particular si se aplican por vía parenteral o junto con otros antimigrañosos.

Los genes de migraña identificados gracias al estudio de familias con migraña hemipléjica de tipo familiar (*familial hemiplegic migraine*, FHM) indican participación de conductos de iones, lo cual sugiere que las alteraciones en la excitabilidad de la membrana predisponen a la migraña. Se ha sabido que causan FHM 1 las mutaciones en el gen *CACNA1A* del conducto de calcio regulado por voltaje de tipo $Ca_v2.1$ (P/Q); dicha mutación es la que origina, en promedio, la mitad de los casos en FHM. Las mutaciones en el gen *ATP1A2* de la trifosfatasa de adenosina (*adenosine triphosphatase*, ATPasa) de sodio y potasio, llamado FHM 2, causan aproximadamente 20% de los casos de FHM. Las mutaciones en el gen de *SCN1A* del conducto de sodio regulado por voltaje en neuronas originan FHM 3. Los estudios neuroimagenológicos funcionales han sugerido que entre los candidatos satisfactorios que participan de manera específica en la cefalea primaria están regiones del tronco encefálico (en la migraña) (fig. 15-2) y la región de la sustancia gris en la porción posterior del hipotálamo cerca de las neuronas del marcapasos circadiano de humanos en el núcleo supraquiasmático, en la cefalea histamínica (fig. 15-3).

Diagnóstico y signos clínicos. Los criterios para el diagnóstico de migrañas se incluyen en el cuadro 15-4. Se necesita la fuerte sospecha por parte del personal asistencial para el diagnóstico: el aura migrañosa que incluye perturbaciones visuales con destellos o líneas en zigzag que se desplazan por todo el campo visual, u otros síntomas neurológicos, ha sido uno de los señalamientos hechos por 20 a 25% de los pacientes (solamente). Un diario de los dolores suele ser útil para hacer el diagnóstico; también es útil para evaluar la discapacidad y la frecuencia del tratamiento en los ataques agudos. Se califica de enfermedad crónica a los episodios de migraña que surgen todos los días o con una frecuencia similar (consúltese "Cefalea diaria crónica", más adelante en este capítulo). Es importante diferenciar entre migraña y cefalea tensional (descrita más adelante en el capítulo), que es el síndrome primario más frecuente que atiende el médico en su práctica. *La migraña, en su nivel más elemental, es el dolor de cabeza que se acompaña de otros signos, y la cefalea tensional es el dolor sin tales signos. Muchos sujetos con dolor incapacitante probablemente tienen migraña.*

Los individuos con migraña acefálica presentan signos neurológicos repetitivos, a menudo con náusea o vómito, pero escaso o nulo dolor. El vértigo puede ser el signo sobresaliente; se ha calculado que 33% de individuos enviados a especialistas para tratar el vértigo o el mareo tienen como entidad primaria migraña.

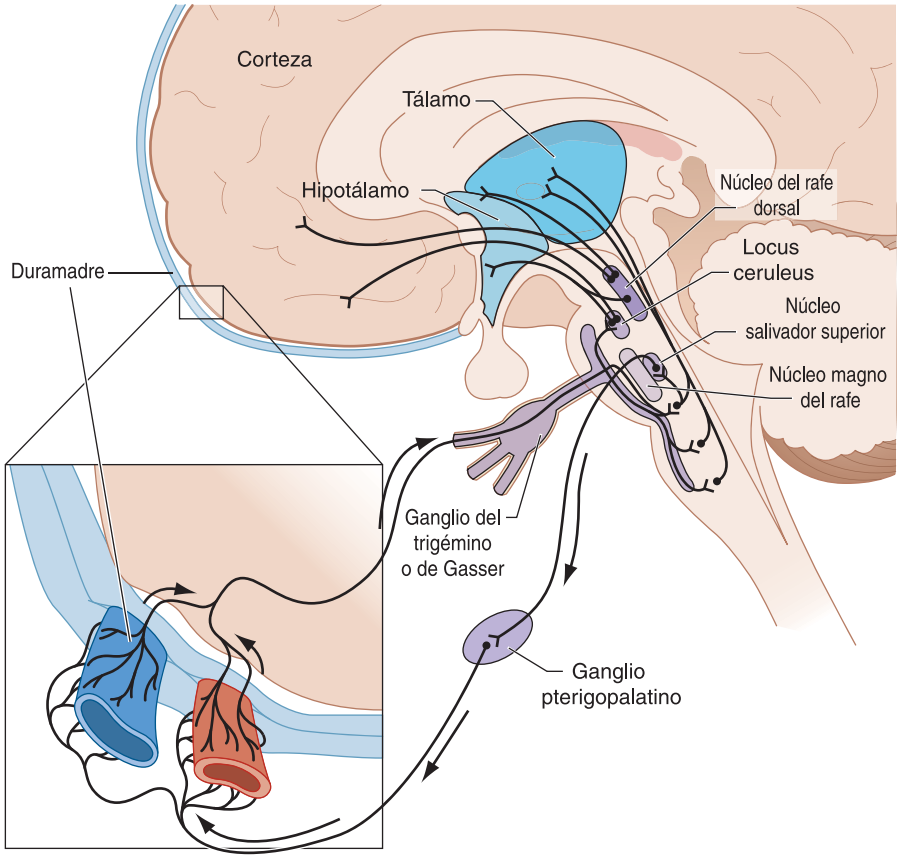

FIGURA 15-1. Vías del tronco encefálico que modulan los estímulos sensitivos (de entrada). Las vías básicas para el dolor y la migraña son las de los impulsos trigeminovasculares que provienen de vasos meníngeos, que cursan por el ganglio del trigémino y establecen sinapsis en neuronas de segundo orden en el complejo trigeminocervical. Las neuronas en cuestión a su vez establecen proyecciones en la vía quintotalámica y después de decusación en el tronco encefálico, establecen sinapsis con neuronas en el tálamo. La modulación importante de los impulsos nociceptivos trigeminovasculares proviene del núcleo del rafe dorsal, del locus ceruleus y del núcleo magno del rafe.

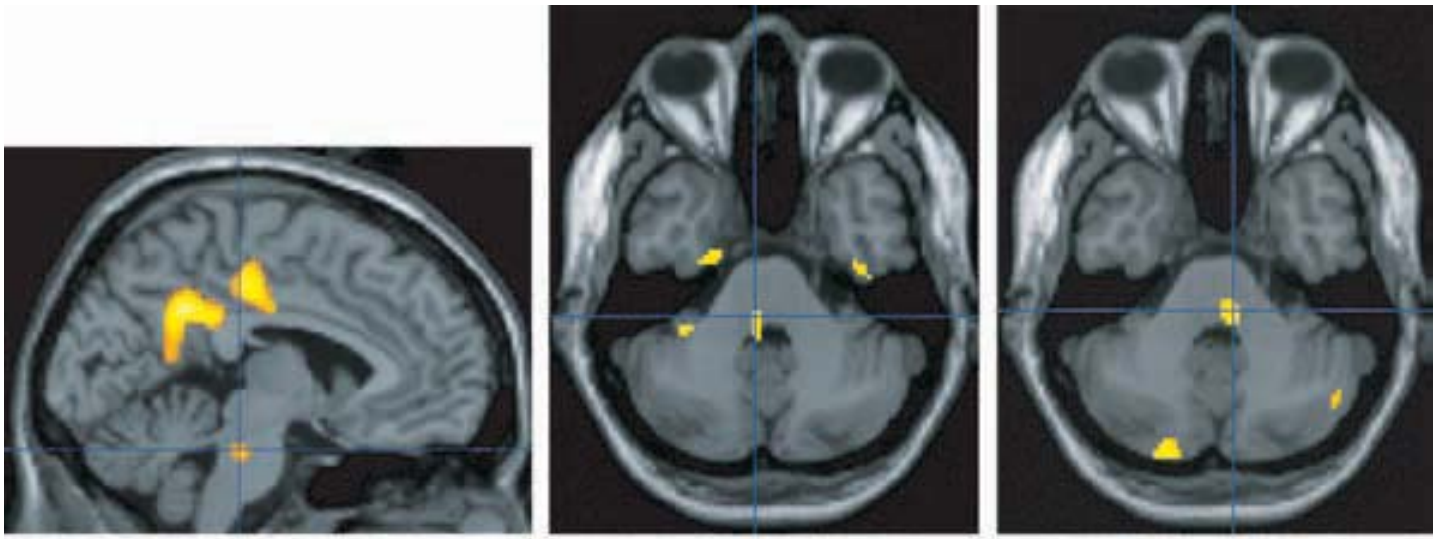

A B C

FIGURA 15-2. Activación de la migraña en estudios de tomografía por emisión de positrones (*positron emission tomography*, PET). En los ataques espontáneos de la migraña episódica (***A***) se activa la región de la protuberancia dorsolateral (intersección de las *líneas de color azul oscuro*); en la migraña crónica se identifica un cuadro idéntico (no se muestra). Dicha área, que incluye la porción noradrenérgica del locus ceruleus es fundamental en la expresión de la migraña. Aún más, la lateralización de cambios en dicha región del tronco encefálico guarda relación con la lateralización del dolor cefálico en la migraña hemicránea; las imágenes mostradas en los conjuntos ***B*** y ***C*** son de pacientes con cefalea migrañosa aguda, en los lados derecho e izquierdo, respectivamente. *(Con autorización de S Afridi et al: Arch Neurol 62:1270, 2005; Brain 128:932, 2005.)*

MIGRAÑAS

Una vez corroborado el diagnóstico es importante evaluar la magnitud del ataque y la discapacidad en el paciente. La Puntuación de Evaluación de Discapacidad de Migraña (*Migraine Disability Assessment Score,* MIDAS) es un instrumento validado y de uso fácil **(fig. 15-4)**.

La enseñanza del enfermo es un aspecto importante de la asistencia de la migraña. En Estados Unidos se cuenta con información de *www.achenet.org* que es el sitio de la red del *American Council for Headache Education* (ACHE). Es importante que los pacientes sepan que la migraña entraña una tendencia hereditaria a sufrir dolor de cabeza y que puede ser modificada y controlada por ajustes en el modo de vida y medicamentos, pero no erradicada; y excepto en algunas ocasiones en mujeres que reciben estrógenos o anticonceptivos orales, el dolor no se acompaña de cuadros graves o letales.

ASISTENCIA NO FARMACOLÓGICA. La migraña suele ser tratada por diversas estrategias no farmacológicas. Muchos enfermos se benefician de la identificación y la evitación de elementos específicos que desencadenan el dolor. El estilo regulado de vida es útil e incluye una dieta sana, ejercicio regular, sueño reparador y regular, evitar el consumo excesivo de cafeína y alcohol y también evitar cambios agudos en los niveles de estrés.

Las medidas que son beneficiosas para un paciente determinado deben aplicarse de forma sistemática ya que, en ese caso, constituyen una estrategia sencilla y rentable. Los enfermos con jaqueca no tienen más estrés que las personas sin cefalalgia sino que, más bien, la cuestión parece ser una respuesta excesiva al estrés. Como resulta imposible eliminar las situaciones de estrés de la vida cotidiana, la reducción de las respuestas a ellas con ayuda de diversas técnicas puede resultar útil para muchos pacientes. Entre estas técnicas se encuentran el yoga, la meditación trascendental, la hipnosis y las de acondicionamiento como la biorregulación. En muchos enfermos tal estrategia es, en el mejor de los casos, un complemento de la farmacoterapia. Es poco probable que las medidas no farmacológicas eviten todos los ataques de migraña. Si son eficaces para impedir dichos ataques, se necesitan métodos farmacológicos para yugular el ataque.

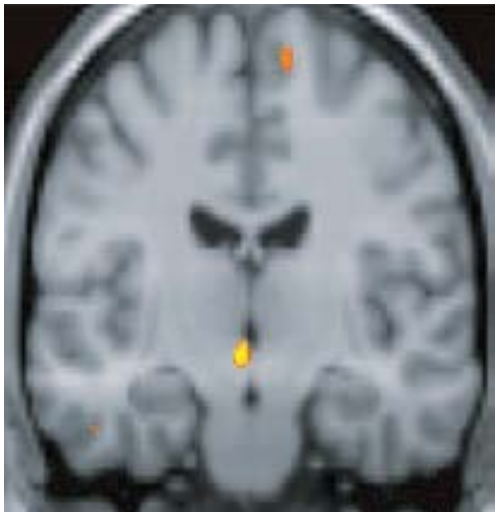

FIGURA 15-3. Activación de la sustancia gris en la porción posterior del hipotálamo y la tomografía de emisión de positrones (PET) en una persona con cefalea aguda histamínica. La activación de la sustancia gris de la porción posterior del hipotálamo en la tomografía por emisión positrónica (PET) corresponde a una persona con cefalea aguda histamínica. *(Con autorización de A May et al: Lancet 352-275, 1998.)*

TERAPIAS CONTRA ATAQUES AGUDOS DE MIGRAÑA. El elemento básico de la farmacoterapia es el empleo juicioso de uno o más de los fármacos eficaces contra la migraña **(cuadro 15-5)**. La selección del régimen óptimo en un paciente en particular depende de diversos factores, y de ellos el más importante es la gravedad de la crisis. Los ataques leves por lo común pueden ser superados con agentes orales, y su índice promedio de eficacia es de 50 a 70%. Los ataques graves de migraña obligan a usar medidas parenterales. Muchos fármacos eficaces en el tratamiento de la migraña pertenecen a alguna de las tres clases farmacológicas principales: antiinflamatorios, agonistas del receptor $5HT_{1B/1D}$ y antagonistas del receptor de dopamina.

En general, la dosis eficaz del fármaco elegido debe usarse lo antes posible tras la instauración de la crisis. Si se requiere medicación adicional en los 60 min siguientes debido a que los síntomas hayan reaparecido o no hayan cedido, en las

CUADRO 15-4 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS SIMPLIFICADOS DE MIGRAÑA

Los criterios incluyen ataques repetidos de dolor de cabeza que duran 4 a 72 h en individuos cuyos datos de la exploración física son normales, que no tienen otra causa razonable de su dolor, y además:

Como mínimo, tienen dos de los signos siguientes	Y además, como mínimo, uno de los signos siguientes:
Dolor unilateral	Náusea/vómito
Dolor pulsátil	Fotofobia y fonofobia
Agravamiento con el movimiento	
Intensidad moderada o grande	

Fuente: con autorización de *International Headache Society Classification (Headache Classification Committee of the International Headache Society,* 2004).

Cuestionario MIDAS*

INSTRUCCIONES: conteste las siguientes preguntas relacionadas con TODOS los dolores de cabeza que usted ha tenido en los últimos 90 días. Señale con un 0 si no realizó la actividad diaria en los últimos 90 días.

1. ¿Cuántos días en los últimos 90 días no realizó usted sus labores o no acudió a la escuela por el dolor de cabeza?..... ____días
2. ¿Cuántos días en los últimos 90 días disminuyó su productividad en su trabajo o en la escuela a 50% o más, por los dolores de cabeza *(no incluye los días contados en la pregunta 1 en que usted no acudió a su trabajo o escuela)*?..... ____días
3. ¿Cuántos días en los últimos 90 días **no** realizó usted labores domésticas por su cefalea?..... ____días
4. ¿Cuántos días en los últimos 90 días disminuyó 50% o más su productividad en sus labores caseras, a causa de las cefaleas (*no incluye días contados en la pregunta 3, en la cual la persona no realizó su tarea doméstica*)?..... ____días
5. ¿Cuántos días en los últimos 90 días no practicó sus actividades familiares, sociales o de distracción, por el dolor de cabeza?..... ____días

A. ¿Cuántos días en los últimos 90 días tuvo usted dolor de cabeza? (*si el dolor duró más de un día, contar los días en cuestión*)..... ____días

B. En una escala del 0 al 10: en promedio: ¿qué intensidad tuvieron las cefaleas? **(***0 equivale a ausencia de dolor y 10 el dolor más intenso posible***)**.... ____

*Puntuación de evaluación de la discapacidad por migraña
(Las preguntas 1-5 se utilizan para calcular el índice o puntuación MIDAS)
Grado I: discapacidad mínima o poco frecuente: 0-5
Grado II: discapacidad leve o poco frecuente: 6-10
Grado III: discapacidad moderada: 11-20
Grado IV: discapacidad intensa: >20

© Innovative Medical Research 1997

FIGURA 15-4. Cuestionario MIDAS. MIDAS, *Migraine Disability Assessment Score*.

crisis posteriores deberá aumentarse la dosis inicial. El tratamiento de la jaqueca debe individualizarse para cada paciente y no es posible establecer un protocolo uniforme para todos ellos. Es posible que deba perfeccionarse constantemente la medicación, personalizándola hasta identificar aquélla que proporcione al paciente un alivio rápido y completo y con los efectos secundarios mínimos **(cuadro 15-6)**.

Antiinflamatorios no esteroideos. Tanto la gravedad como la duración de las crisis de jaqueca pueden reducirse en grado importante con antiinflamatorios (cuadro 15-5). De hecho, muchos pacientes con jaqueca no diagnosticados se automedican con antiinflamatorios no esteroideos (*nonsteroidal anti-inflammatory drugs*, NSAID) de venta sin receta. Existe el acuerdo universal de que los antiinflamatorios no esteroideos alcanzan su máxima eficacia cuando se toman al comienzo del episodio de jaqueca, mientras que su eficacia no suele ser óptima en las crisis moderadas o graves. La *Food and Drug Administration* (FDA), de Estados Unidos ha aprobado la combinación de paracetamol, ácido acetilsalicílico y cafeína para el tratamiento de la jaqueca leve o moderada. Se ha demostrado que la combinación de ácido acetilsalicílico y metoclopramida es equivalente a una dosis única de sumatriptán. Los principales efectos secundarios de los NSAID son la dispepsia y la irritación gastrointestinal.

AGONISTAS de 5-HT$_1$. Oral. La estimulación de los receptores 5-HT$_{1B/1D}$ puede detener una crisis aguda de jaqueca. La ergotamina y la dihidroergotamina son agonistas no selectivos de estos receptores, mientras que la serie de fármacos denominados triptanos son agonistas selectivos del receptor 5-HT$_{1B/1D}$. En la actualidad existen varios triptanos (p. ej., naratriptán, rizatriptán, eletriptán, sumatriptán, zolmitriptán, almotriptán, frovatriptán) para el tratamiento de la jaqueca.

Las propiedades farmacológicas de todos los componentes del grupo de los triptanos son similares, aunque su eficacia clínica es hasta cierto punto variable. Parece que el rizatriptán es el de acción más rápida y el más eficaz de los triptanos comercializados en Estados Unidos. Las tasas de eficacia del sumatriptán y el zolmitriptán son similares y lo mismo sucede con el momento de su acción, en tanto que el comienzo de ésta es más lento con el naratriptán, que también parece menos eficaz. La eficacia clínica parece más relacionada con el $t_{máx}$ (tiempo hasta alcanzar la concentración plasmática máxima) que con la potencia, la semivida o la biodisponibilidad. Esta observación concuerda con los abundantes datos que indican que los analgésicos de acción más rápida son más eficaces que los de acción más lenta.

Por desgracia, la monoterapia por vía oral con agonistas selectivos del receptor 5-HT$_{1B/1D}$ no proporciona un alivio rápido, constante y completo de la jaqueca en todos los pacientes. Los triptanos no son eficaces en la jaqueca con aura, salvo que se administren antes de que el aura termine y se inicie la cefalalgia. Los efectos secundarios, aunque suelen ser leves y transitorios, son comunes. Además, los agonistas 5-HT$_{1B/1D}$ están contraindicados en los pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular. La recidiva de la cefalalgia es una importante limitación para el uso de los triptanos y ocurre, por lo menos de forma ocasional, en la mayoría de los enfermos.

Los preparados de ergotamina ofrecen un medio inespecífico para estimular los receptores 5-HT$_1$. Debe buscarse la dosis no nauseosa de ergotamina, ya que la dosis que provoca náusea es demasiado alta y puede intensificar la cefalalgia. Salvo en las formulaciones sublinguales de ergotamina, las presentaciones por vía oral contienen también 100 mg de cafeína (en teoría, para potenciar la absorción de la ergotamina y posiblemente para ejercer una actividad vasoconstrictora adicional). La dosis oral media de ergotamina en las crisis de jaqueca es de 2 mg. Como los estudios clínicos que demostraron la eficacia de la ergotamina en la jaqueca son anteriores a la metodología de los ensayos clínicos llevados a cabo con triptanos, resulta difícil hacer una valoración comparativa de la eficacia de ambos tipos de fármacos. En general, parece que la incidencia de náusea es mucho mayor con la ergotamina que con los triptanos, aunque la incidencia de recidivas de la cefalalgia es menor.

Nasal. Los tratamientos antijaquecosos no parenterales de acción más rápida que pueden autoadministrarse son las formulaciones nasales de dihidroergotamina (Migranal), zolmitriptán (Zomig nasal) o sumatriptán. Los atomizadores nasales proporcionan concentraciones sanguíneas importantes en 30 a 60 min. Aunque, en teoría, los atomizadores nasales podrían proporcionar un alivio más rápido y eficaz de la crisis de jaqueca que las presentaciones por vía oral, la eficacia descrita con ellos es sólo de 50 a 60 por ciento.

Parenteral. La administración parenteral de fármacos como la dihidroergotamina y el sumatriptán fue aprobada por la FDA para el alivio rápido de las crisis de jaqueca. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan a los 3 min de la administración intravenosa, a los 30 min de la intramuscular y a los 45 min de la subcutánea. Si la crisis no ha llegado a su nivel máximo, la administración intramuscular o subcutánea de 1 mg de dihidroergotamina será suficiente en 80 a 90% de los pacientes. El sumatriptán, en dosis de 6 mg por vía subcutánea, resulta eficaz en casi 70 a 80% de los casos.

ANTAGONISTAS DE LA DOPAMINA. Oral. Los antagonistas de la dopamina administrados por vía oral son un tratamiento coadyuvante en la jaqueca. Durante las crisis, la absorción de los fármacos se altera por reducción de la movilidad gastrointestinal. Si no hay náusea, la absorción se retrasa con un intervalo que depende de la intensidad de la crisis y no de su duración. Por tanto, cuando los NSAID, los triptanos, o ambos, administrados por vía oral, fracasan, debe considerarse la posibilidad de añadir un antagonista de la dopamina, como 10 mg de metoclopramida, para favorecer la absorción gástrica. Además, los antagonistas de la dopamina disminuyen la náusea y el vómito y restablecen la movilidad gástrica normal.

Parenteral. Los antagonistas de la dopamina por vía parenteral (p. ej., clorpromazina, proclorperazina, metoclopramida) también pueden mejorar en grado considerable la jaqueca; pueden administrarse en combinación con agonistas 5-HT$_{1B/1D}$ por vía parenteral. Un protocolo intravenoso utilizado por lo común en el tratamiento de la jaqueca intensa es la administración en 2 min de una mezcla de 5 mg de proclorperazina y 0.5 mg de dihidroergotamina.

OTROS FÁRMACOS PARA LA JAQUECA AGUDA. Oral. La combinación de paracetamol, dicloralfenazona e isometepteno en una o dos cápsulas fue considerada por la FDA como "posiblemente" eficaz en el tratamiento de la jaqueca. Como los estudios clínicos que demuestran la eficacia de esta combinación analgésica en la jaqueca son anteriores a los métodos de los ensayos clínicos usados con los triptanos, resulta difícil comparar la eficacia de este compuesto simpaticomimético con la de otros medicamentos.

Nasal. Existe una presentación nasal de butorfanol para el tratamiento del dolor agudo. Igual que sucede con los narcóticos, el uso de butorfanol nasal debe limitarse a un grupo concreto de pacientes con jaqueca, como se describirá más adelante en este capítulo.

Parenteral. Los narcóticos son eficaces en el tratamiento a corto plazo de la jaqueca. Por ejemplo, la meperidina por vía intravenosa suele administrarse en dosis de 50 a 100 mg en

CUADRO 15-5 TRATAMIENTO DE LA MIGRAÑA AGUDA

Fármaco	Nombre comercial	Dosis
Analgésico sencillo		
Paracetamol, ácido acetilsalicílico y cafeína	Excedrin Migraine	Dos comprimidos o comprimidos oblongos q6 h (máximo, 8 al día)
NSAID		
Naproxén	Aleve, Anaprox, genérico	220-550 mg PO bid
Ibuprofén	Advil, Motrin, Nuprin, genérico	400 mg PO q3-4 h
Ácido tolfenámico	Clotam Rapid	200 mg PO. Se puede repetir una vez después de 1-2 h
Agonistas de 5-HT$_1$		
Ingeribles		
Ergotamina	Ergomar	Una tableta sublingual de 2 mg en el comienzo y cada 30 min (máximo, 3 al día y 5 por semana)
Ergotamina 1 mg, y cafeína, 100 mg	Ercaf, Wigraine	Una o dos tabletas en el comienzo, para seguir con una tableta cada 30 min (máximo 6 al día y 10 por semana)
Naratriptán	Amerge	Tableta de 2.5 mg en el comienzo y se puede repetir una vez después de 4 h
Rizatriptán	Maxalt Maxalt-MLT	Tableta de 5-10 mg en el comienzo, y se puede repetir después de 2 h (máximo, 30 mg/día)
Sumatriptán	Imitrex	Tableta de 50-100 mg en el comienzo; se puede repetir después de 2 h (máximo, 200 mg/día)
Frovatriptán	Frova	Tableta de 2.5 mg en el comienzo, y se puede repetir después de 2 h (máximo, 5 mg/día)
Almotriptán	Axert	Tableta de 12.5 mg en el comienzo, y se puede repetir después de 2 h (máximo, 25 mg/día)
Eletriptán	Relpax	40 u 80 mg
Zolmitriptán	Zomig Zomig Rapimelt	Tableta de 2.5 mg en el comienzo, y se puede repetir después de 2 h (máximo, 10 mg/día)
Vía nasal		
Dihidroergotamina	Migranal en nebulización nasal	Antes de aplicar la nebulización habrá que cebar la bomba 4 veces; se aplica una nebulización (0.5 mg) y 15 min después, la segunda
Sumatriptán	Imitrex en nebulización nasal	Aplicación intranasal de 5-20 mg en la forma de 4 nebulizaciones de 5 mg o una sola de 20 mg (se puede repetir una vez después de 2 h y no exceder de una dosis de 40 mg/día)
Zolmitriptán	Zomig	Aplicación intranasal de 5 mg en una nebulización (se puede repetir una vez después de 2 h, pero sin exceder la dosis de 10 mg/día)
Vía parenteral		
Dihidroergotamina	DHE-45	1 mg por vías IV, IM o SC en el comienzo y cada hora (máximo 3 mg/día; 6 mg por semana)
Sumatriptán	Imitrex inyectable	6 mg por vía SC en el comienzo (se puede repetir una vez después de 1 h, en un máximo de 2 dosis en 24 h)
Antagonistas de dopamina		
Ingeridos		
Metoclopramida	Reglan,[a] genérico[a]	5-10 mg/día
Proclorperazina	Compazine,[a] genérico[a]	1-25 mg/día
Vía parenteral		
Clorpromazina	Genérico[a]	0.1 mg/kg IV a 2 mg/min; máximo 35 mg/día
Metoclopramida	Reglan,[a] genérico	10 mg IV
Proclorperazina	Compazine,[a] genérico[a]	10 mg IV
Otros		
Ingeribles		
Paracetamol, 325 mg, y además dicloralfenazona, 100 mg *y además* isometepteno, 65 mg	Midrin, Duradrin, genérico	Dos cápsulas en el comienzo, seguidas de una más cada hora (máximo, 5 cápsulas)
Vía nasal		
Butorfanol	Stadol[a]	1 mg (una nebulización en una fosa nasal) y se puede repetir si es necesario en cuestión de 1-2 h
Vía parenteral		
Narcóticos	Genérico[a]	Se cuenta con múltiples preparados y dosis; consultar el cuadro 12-1

[a] No todos los fármacos están indicados específicamente por parte de la FDA para combatir la migraña. Hay que consultar las normas y directrices locales.

Nota: a veces son complementos útiles los antieméticos (como 10 mg de domperidona o de ondansetrón) o los procinéticos (como la metoclopramida en dosis de 10 mg).

Abreviaturas: NSAID, antiinflamatorios no esteroideos; 5-HT, 5-hidroxitriptamina; PO, vía oral; SC; vía subcutánea; IV, vía intravenosa; IM, vía intramuscular; bid, dos veces al día; q, cada.

los servicios de urgencias. Este tratamiento "funciona" en el sentido de que elimina el dolor de la jaqueca. Sin embargo, el régimen mencionado es subóptimo en personas con cefalea repetitiva. Los narcóticos no erradican el mecanismo primario del dolor, sino que más bien modifican la percepción o sensación del mismo. Además, entre quienes ingieren narcóticos como la oxicodona o la hidrocodona, la adicción a ellos genera enorme confusión en el tratamiento de la migraña. La migraña se agrava e intensifica con el deseo irrefrenable por los narcóticos, su abstinencia o por ambos factores. Por tanto, se recomienda limitar el uso de los narcóticos en la jaqueca a los enfermos con cefalalgias intensas pero poco frecuentes y que no responden a otros tratamientos farmacológicos.

CEFALEA POR ABUSO DE FÁRMACOS. Los fármacos utilizados en ataques agudos, en particular la codeína o algunos analgésicos que incluyen barbitúricos en combinación, muestran propensión a agravar la frecuencia del dolor e inducir un estado de cefalea rebelde diaria o casi diaria, con el nombre mencionado (por abuso). El problema posiblemente no constituye una entidad independiente sino una reacción del paciente a un fármaco en particular. Los pacientes que tienen durante la semana dos o más días de cefalea, deben recibir orientación para que eviten el consumo frecuente de analgésicos (consultar "Cefalea diaria crónica" más adelante en este capítulo).

TRATAMIENTOS PREVENTIVOS. Las personas con una mayor frecuencia de ataques migrañosos o crisis que no mejoran o lo hacen inadecuadamente a tratamientos "para yugularlas", son candidatos adecuados para recibir agentes profilácticos. En términos generales, hay que pensar en el uso de tales productos en un subgrupo de individuos que durante un mes tienen cinco ataques o más. El empleo de muchos de los agentes en cuestión se acompaña de reacciones adversas importantes; además, el cálculo y ajuste de la dosis es difícil, porque se han calculado las dosis recomendadas a partir de cuadros diferentes de la migraña. No se ha dilucidado el mecanismo de acción de tales fármacos y es probable que modifiquen la sensibilidad cerebral, que constituye un elemento etiológico de la migraña. La terapia por lo común comienza con una dosis pequeña del producto escogido, y se aumenta poco a poco hasta un máximo razonable para alcanzar beneficio clínico.

Los fármacos que pueden estabilizar la migraña se incluyen en el **cuadro 15-7**; es importante administrarlos todos los días, y por lo regular existe un periodo de dos a 12 semanas, como mínimo, para que comiencen a ejercer su acción. Los fármacos aprobados en Estados Unidos por parte de la FDA para el régimen profiláctico contra la migraña incluyen propranolol, timolol, valproato sódico, topiramato y metisergida (no se distribuye en ese país). Además, otros fármacos al parecer poseen eficacia profiláctica; entre ellos están amitriptilina, nortriptilina, flunarizina, fenelzina, gabapentina, topiramato y ciproheptadina. Debido a sus efectos secundarios posiblemente graves, la fenelzina y la metisergida suelen reservarse para casos recalcitrantes. La fenelzina es un inhibidor de monoaminooxidasa (*monoamine oxidase inhibitor*, MAOI), por lo que no puede combinarse con alimentos que contienen tiramina, descongestionantes ni petidina. La metisergida puede provocar fibrosis retroperitoneal o de las válvulas cardiacas cuando se administra durante más de seis meses, por lo que es necesario vigilar a los pacientes que la toman; el riesgo de estas complicaciones se calcula en 1:1 500 y es probable que desaparezcan cuando se interrumpa la administración del fármaco.

La probabilidad de obtener buenos resultados con cualquiera de los antimigrañosos es de 50 a 75%. Muchos sujetos mejoran de manera adecuada con dosis bajas de amitriptilina, propranolol, topiramato, gabapentina o valproato. Si estos fármacos fracasan o producen efectos secundarios inaceptables, podrá optarse por la metisergida o la fenelzina. Una vez lograda la estabilización eficaz, el fármaco se mantiene durante cinco a seis meses y después debe iniciarse una reducción lenta de las dosis para valorar la necesidad de continuar el tratamiento. Muchos pacientes pueden interrumpir el tratamiento durante periodos prolongados, lo que indica que los fármacos alteran la evolución natural de la enfermedad.

CUADRO 15-6 ESTRATIFICACIÓN CLÍNICA DE TRATAMIENTOS DE MIGRAÑA ESPECÍFICA AGUDA

Situación clínica	Opciones de tratamiento
Ineficacia de NSAID/ analgésicos	**Primer grupo** Sumatriptán 50 o 100 mg PO Almotriptán 12.5 mg PO Rizatriptán 10 mg PO Eletriptán 40 mg PO Zolmitriptán 2.5 mg PO **Efecto más lento/mayor tolerancia** Naratriptán 2.5 mg PO Frovatriptán 2.5 mg PO **Cefalea infrecuente** Ergotamina, 1-2 mg PO Nebulización nasal de dihidroergotamina, 2 mg
Náusea temprana o dificultad para ingerir comprimidos	Zolmitriptán, 5 mg en nebulización nasal Sumatriptán, 20 mg en nebulización nasal Rizatriptán, 10 mg en obleas MLT
Reaparición de la cefalea	Ergotamina, 2 mg (PR más eficaz/por lo común con cafeína) Naratriptán 2.5 mg PO Almotriptán 12.5 mg PO Eletriptán 40 mg
Intolerancia de tratamientos inmediatos	Naratriptán 2.5 mg Almotriptán 12.5 mg
Vómito temprano	Zolmitriptán, 5 mg en nebulización nasal Sumatriptán 25 mg PR Sumatriptán 6 mg SC
Cefalea vinculada con menstruación	**Prevención** Ergotamina, ingerida por la noche Estrógenos, parches **Tratamiento** Triptanos Dihidroergotamina en nebulización nasal
Síntomas de evolución muy rápida	Zolmitriptán, 5 mg de nebulización nasal Sumatriptán, 6 mg por vía SC Dihidroergotamina 1 mg IM

CEFALEA TENSIONAL

Signos clínicos. El término *cefalea tensional* (*tension-type headache*, TTH) suele utilizarse para describir un síndrome de cefalea crónica que se caracteriza por molestias bilaterales, como si una banda constrictiva rodeara el cráneo. En forma típica el dolor evoluciona lentamente, tiene oscilaciones en su intensidad y persiste de manera más o menos continua durante varios días; puede ser episódico o crónico (aparecer más de 15 días al mes).

Una estrategia clínica útil es diagnosticar TTH en personas cuyo dolor no se acompaña absolutamente de manifestaciones como náusea, vómito, fotofobia, fonofobia, osmofobia, pulsaciones y agravamiento con el movimiento. El enfoque anterior permite separar con nitidez la migraña, que posee una o más de las características mencionadas y que es la entidad principal en el diagnóstico diferencial de TTH. Sin embargo, la definición de TTH por parte de la *International Headache Society* permite combinaciones diversas de náusea, fotofobia o fonofobia, lo cual señala la dificultad para diferenciar entre las dos entidades clínicas mencionadas. Los sujetos cuya cefalea se ajusta al fenotipo de TTH y que tienen migraña en otras ocasiones, junto con el antecedente familiar de migraña, cuadros migrañosos en la niñez o migraña típica que desencadena los ataques migrañosos, pueden ser biológicamente diferentes de los que tienen TTH sin alguna de las características comentadas.

Fisiopatología. No se conocen en detalle los aspectos fisiopatológicos de la TTH. Es posible que el dolor provenga de algún trastorno primario en su modulación por el sistema nervioso central (SNC) (como elemento solo), a diferencia de la migraña en que participan perturbaciones más generalizadas de la modulación sensitiva. Algunos datos sugieren una contribución genética a TTH, pero quizá no constituya un hallazgo válido: ante los criterios diagnósticos actuales, los estudios incluyeron indudablemente a muchos sujetos migrañosos. El calificativo de *cefalea tensional* denota que el dolor es producto de *tensión nerviosa*, aunque no hay pruebas netas de que proviene de la tensión. Se ha considerado que la contracción muscular es un signo que diferencia la TTH de la migraña, pero al parecer no hay discrepancias en la contracción, entre los dos tipos de dolor.

℞ CEFALEA TENSIONAL

El dolor de TTH por lo común se puede combatir con analgésicos sencillos como paracetamol, ácido acetilsalicílico o NSAID. También son eficaces técnicas conductuales, como la relajación. Estudios clínicos han demostrado que los triptanos en la TTH pura no son útiles, aunque lo son la TTH en combinación con migraña. En el caso de TTH crónica, el único fármaco de eficacia probada es la amitriptilina (cuadro 15-7). No se ha demostrado la eficacia de otros tricíclicos, los inhibidores de la recaptación selectiva de serotonina ni las benzodiazepinas. No hay pruebas de la eficacia de la acupuntura. Tampoco se ha obtenido beneficio en estudios en que los testigos recibieron placebo, y se probó la toxina botulínica de tipo A en TTH crónica.

CEFALALGIAS AUTÓNOMAS TRIGEMINALES, INCLUIDA LA DE BROTES

Las cefalalgias autónomas trigeminales (*trigeminal autonomic cephalalgias*, TAC) son un grupo de dolores primarios que incluyen la cefalea histamínica, la hemicránea paroxística y SUNCT (ataques de cefalea neuralgiforme unilaterales breves con hiperemia conjuntival y epífora [*short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks with conjunctival injection and tearing*]). Las TAC se caracterizan por ataques relativamente breves de dolor de cabeza, que se acompañan de síntomas autónomos de pares craneales como epífora, hiperemia conjuntival o congestión de vías nasales **(cuadro 15-8)**. El dolor suele ser intenso y puede atacar más de una vez al día. Dada la coexistencia de congestión de vías nasales o rinorrea, a menudo se hace el diagnóstico equivocado de que se trata de una "cefalea por sinusitis" y se administran descongestivos, que resultan ineficaces.

Es importante diferenciar TAC, de las cefaleas breves que no muestran manifestaciones autónomas notables de pares craneales, en particular neuralgia del trigémino, cefalea transfictiva primaria y cefalea hípnica. Para clasificar a los pacientes, son útiles datos como las características y duración de los ciclos, su frecuencia y el momento en que surgen los ataques. Es importante practicar procedimientos imagenológicos de la hipófisis y pruebas de función hipofisaria en sujetos con TAC porque hay cuadros iniciales excesivos de TAC en sujetos con cefaleas que provienen de algún tumor hipofisario.

Cefalea histamínica. La entidad mencionada es una forma rara de cefalea primaria, y su frecuencia poblacional es de 0.1%. El dolor es profundo, por lo común retroorbitario a menudo intensísimo, no fluctuante y con características explosivas. Un signo básico de dicha forma de cefalea es su periodicidad. Cuando menos uno de los ataques diarios de dolor reaparece aproximadamente a la misma hora todos los días, en el lapso que dure la crisis. El típico paciente en forma diaria tiene uno o dos ataques de dolor unilateral relativamente breve, que dura ocho a 10 semanas al año y que suele ser seguido de un lapso sin dolor de un año, en promedio. La cefalea histamínica se califica de crónica si no hay periodo de remisión sostenida. En el lapso intercrítico los sujetos por lo común se sienten bien. En 50% de los pacientes el problema comienza en la noche y la frecuencia de ataque es tres veces mayor en varones que en mujeres. La persona con la cefalea histamínica tiende a desplazarse incesantemente durante los ataques, con movimientos repetitivos, de balanceo, o se frota la cabeza para sentir alivio; algunos incluso se tornan agresivos durante los ataques, situación totalmente diferente de la que se observa en personas con migraña, que prefieren estar inmóviles en esos lapsos.

La cefalea histamínica se acompaña de síntomas ipsolaterales de activación autónoma parasimpática de pares craneales: hiperemia conjuntival o epífora, rinorrea o congestión nasal o disfunción simpática craneal en la forma de ptosis. El déficit simpático es periférico y posiblemente se deba a activación parasimpática, con lesión de las fibras simpáticas ascendentes que rodean a la arteria carótida dilatada, en el tramo que pasa al interior de la cavidad craneal. Si aparecen, la fotofobia y la fonofobia muy a menudo son unilaterales y del mismo lado que el dolor, en vez de ser bilaterales como se observa en la migraña. Dicho fenómeno de fotofobia/fonofobia unilateral es característico de TAC. Es posible que la cefalea histamínica sea un trastorno en que intervienen neuronas del marcapasos central en la región del hipotálamo posterior (fig. 15-2).

℞ CEFALEA HISTAMÍNICA

El tratamiento más satisfactorio incluye administrar fármacos para evitar los ataques histamínicos, hasta que haya cedido la crisis. Sin embargo, en algún momento de la evolución es necesario tratar los ataques agudos en todos los individuos con cefalea histamínica.

TRATAMIENTO DEL ATAQUE AGUDO. Los ataques de la cefalea mencionada alcanzan su máximo (pico) rápidamente y por ello se necesita que las medidas terapéuticas tengan comienzo de acción rápido. Muchos pacientes con la entidad mencionada reaccionan excelentemente a la inhalación de oxígeno; el gas debe administrarse en forma pura (100%) a razón de 10 a 12 L/min durante 15 a 20 min. Al

CUADRO 15-7 MEDIDAS PREVENTIVAS CONTRA LA MIGRAÑA[a]

Fármaco	Dosis	Reacciones adversas escogidas
Pizotifén[b]	0.5-2 mg qd	Incremento ponderal Somnolencia
Bloqueadores beta		
Propranolol	40-120 mg bid	Menor energía Cansancio Síntomas posturales *Contraindicado en el asma*
Tricíclicos		
Amitriptilina	10-75 mg en la noche	Somnolencia
Dotiepina	25-75 mg en la noche	
Nortriptilina	25-75 mg en la noche	***Nota:*** algunos pacientes necesitan sólo una dosis total de 10 mg, aunque por lo común se requieren 1-1.5 mg/kg de peso corporal
Anticonvulsivos		
Topiramato	25-200 mg/d	Parestesias Síntomas de esfera cognitiva Adelgazamiento Glaucoma Cuidado si existe nefrolitiasis
Valproato	400-600 mg bid	Somnolencia Incremento ponderal Temblor Caída del cabello Anormalidades del feto Anormalidades hematológicas o del hígado
Gabapentina	900-3 600 mg qd	Mareos Sedación
Serotonérgicos		
Metisergida	1-4 mg qd	Mareos Calambres en extremidades inferiores Caída del cabello Fibrosis retroperitoneal (cada 6 meses se necesita dejar de administrar el fármaco durante un mes)
Flunarizina[b]	5-15 mg qd	Somnolencia Incremento ponderal Depresión Parkinsonismo
No hay pruebas convincentes obtenidas de estudios comparativos		
Verapamilo		
Investigaciones comparativas no demostraron *efecto alguno*		
Nimodipina		
Clonidina		
SSRI: fluoxetina		

[a] Las medidas preventivas más usadas se incluyen en dosis razonables y efectos adversos frecuentes. No todos los medicamentos incluidos han sido aprobados por la FDA; hay que consultar normas y directrices de la localidad.
[b] No se distribuye en Estados Unidos.
Nota: bid, dos veces al día: qd, diariamente; SSRI, inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina *[selective serotonin reuptake inhibitor]*.

parecer el flujo y el contenido elevado de oxígeno son importantes. El sumatriptán en dosis de 6 mg por plano subcutáneo comienza su acción a muy breve plazo, y acortará un ataque para que dure 10 a 15 min. No hay manifestaciones de taquifilaxia. Las nebulizaciones nasales de sumatriptán (20 mg) y zolmitriptán (5 mg) son eficaces en la cefalea aguda histamínica y constituyen una opción útil en personas que rechazan la autoinyección diaria. El sumatriptán oral no es eficaz para evitar la cefalea histamínica ni como tratamiento inmediato de la misma.

TRATAMIENTOS PREVENTIVOS. (Cuadro 15-9.) El tipo de tratamiento preventivo que se escoja contra la cefalea histamínica depende en parte de la duración de la crisis. Los individuos que muestran crisis largas o aquellos en quienes la cefalea es crónica, necesitan fármacos que sean innocuos si se utilizan por largos periodos. En caso de que las crisis sean relativamente breves, pueden ser muy útiles ciclos limitados de glucocorticoesteroides ingeridos o metisergida (no se distribuye en Estados Unidos). El ciclo de 10 días que comience con 60 mg de prednisona al día durante siete días, para disminuir rápidamente su dosis, puede interrumpir la crisis dolorosa en muchos enfermos. Si se utiliza ergotamina (1 a 2 mg) es más eficaz si se administra 1 a 2 h antes del ataque previsto. Los individuos que consumen este último fármaco todos los días deben ser orientados en cuanto a los síntomas incipientes de ergotismo, que pueden incluir vómito, insensibilidad, disestesias, dolor y cianosis de extremidades; es importante que el límite semanal no rebase los 14 mg. El litio (600 a 900 mg/día) al parecer es particularmente útil en la forma crónica del trastorno.

Muchos expertos se inclinan por el uso de verapamilo como tratamiento preventivo de primera línea en sujetos con la forma crónica de la cefalea o con crisis duraderas. En la práctica, la utilidad del verapamilo no es inferior a la del litio, pero algunos pacientes necesitan dosis del verapamilo que rebasan con mucho las administradas contra cardiopatías. Los límites de las dosis iniciales son 40 a 80 mg dos veces al día; las dosis eficaces pueden llegar incluso a 960 mg/día. Las reacciones adversas como el estreñimiento y el edema de miembros inferiores pueden ser problemáticas. Sin embargo, el aspecto más grave de interés es la inocuidad del verapamilo en el aparato cardiovascular, particularmente en dosis altas. El fármaco puede originar bloqueo cardiaco al lentificar la conducción en el nódulo auriculoventricular, situación que puede ser vigilada al medir el intervalo PR en un electrocardiograma (ECG) estándar, en forma seriada. En promedio, 20% de individuos que reciben verapamilo terminan por mostrar anormalidades en el ECG, que aparecen incluso con dosis de 240 mg/día; ellas pueden empeorar con el paso del tiempo entre quienes reciben dosis estables. En todos los enfermos se recomienda practicar un electrocardiograma inicial o basal que se repetirá 10 días después de un cambio de dosis, en los pacientes en quienes se emprenderán incrementos que rebasan los 240 mg/día. Los aumentos en la dosis por lo común se hacen en fracciones de 80 mg; en sujetos que durante largo tiempo reciben verapamilo conviene practicar un electrocardiograma cada seis meses.

TERAPIA DE NEUROESTIMULACIÓN. Si los tratamientos médicos son ineficaces en la cefalea histamínica crónica, cabe recurrir a estrategias de neuroestimulación. En una proporción sustancial de enfermos se han obtenido muy buenos resultados con la estimulación profunda de la sustancia gris del hipotálamo posterior. También se han señalado resultados favorables con una estrategia menos penetrante, de estimulación del nervio occipital.

Hemicránea paroxística. La hemicránea paroxística (*paroxysmal hemicrania*, PH) se caracteriza por episodios de cefalea breves, intensos, frecuentes y unilaterales. A semejanza de la cefalea histamínica, el dolor tiende a ser retroorbitario, pero puede percibirse en toda la cabeza, y se acompaña de fenómenos autónomos como epífora y congestión nasal. Según se dice, los individuos con remisiones tienen PH episódica, en tanto que aquellos con la forma sin remisión, tienen PH crónica. Los signos esenciales de PH son: dolor intensísimo unilateral; ataques breves (2 a 45 min); ataques frecuentísimos (por lo común más de cinco al día); manifestaciones autónomas intensas en la misma mitad de la cabeza en que aparece el dolor; evolución rápida (menos de 72 h); y respuesta excelente a la indometacina. A diferencia de la cefalea histamínica que afecta predominantemente a varones, en el caso de PH la proporción varones:mujeres se acerca a 1:1.

El fármaco más indicado es la indometacina (25 a 75 mg tres veces al día) que puede suprimir totalmente los ataques de PH. El tratamiento se complica a veces por reacciones adversas en vías gastrointestinales, inducidas por indometacina, pero no se cuenta con otras posibilidades que siempre sean eficaces. En algunos enfermos es útil el topiramato. El piroxicam se ha utilizado, aunque no tiene la misma eficacia que la indometacina. El verapamilo, tratamiento eficaz de la cefalea histamínica al parecer no es útil contra la hemicránea paroxística. En pacientes ocasionales la hemicránea comentada coexiste con neuralgia del trigémino (síndrome de tic-PH); en forma semejante al síndrome de tic-brotes cada componente puede obligar a emprender un tratamiento separado.

Según señalamientos surge PH secundaria después de lesiones en la región de la silla turca, que incluyen malformaciones arteriovenosas, meningioma del seno cavernoso y tumores epidermoides. Existe mayor posibilidad de que la PH sea secundaria si el paciente necesita dosis de indometacina altas (>200 mg/día). En individuos con PH bilateral aparente habrá que sospechar hipertensión de líquido cefalorraquídeo (LCR). Es importante destacar que la indometacina disminuye la presión de dicho líquido. Si se piensa en la entidad en el diagnóstico, está indicada la práctica de MRI para descartar una lesión hipofisaria.

SUNCT/SUNA. Los SUNCT es un raro síndrome de cefalea primaria caracterizada por dolor orbitario o temporal intenso en un solo lado, transfictivo o pulsátil. Para confirmar el diagnóstico se necesita que surjan como mínimo 20 ataques y que duren 5 a 240 s; también es necesario que haya hiperemia de la conjuntiva del ojo del mismo lado y epífora. En algunos pacientes no surge la hiperemia mencionada ni la epífora y se ha sugerido la presencia de SUNA (ataques de cefalea neuralgiforme unilateral breve con síntomas autónomos

CUADRO 15-8 SIGNOS CLÍNICOS DE LAS CEFALALGIAS AUTÓNOMAS TRIGÉMINAS

	Cefalea en grupos	Hemicránea paroxística	SUNCT
Sexo (género)	M > F	F = M	F aproximadamente M
Dolor			
Tipo	Dolor transfictivo, terebrante	Pulsátil, terebrante, transfictivo	Ardoroso, transfictivo, agudo
Intensidad	Intensísimo	Intensísimo	Intenso a intensísimo
Sitio	Órbita y sien	Órbita, sien	Periorbitario
Frecuencia de ataque	1/cada 48 h-8/día	1-40/día (más de 5 al día, en más de la mitad de las veces)	3-200/día
Duración del ataque	15-180 min	2-30 min	5-240 s
Signos autónomos	Sí	Sí	Sí (la hiperemia conjuntival y la epífora son notables) [a]
Signos migrañosos [b]	Sí	Sí	Sí
Alcohol como desencadenante	Sí	No	No
Desencadenantes de la piel	No	No	Sí
Efecto de la indometacina	—	Sí [c]	—
Tratamiento abortivo	Inyección de sumatriptán o en nebulización nasal Oxígeno	No hay tratamiento eficaz	Lidocaína (IV)
Tratamiento profiláctico	Verapamilo Metisergida Litio	Indometacina	Lamotrigina Topiramato Gabapentina

[a] En caso de no aparecer hiperemia conjuntival ni epífora pensar en SUNA.
[b] De forma típica náusea, fotofobia o fonofobia; fotofobia y fonofobia son unilaterales en el mismo lado del dolor.
[c] Indica respuesta completa a la indometacina.
Nota: SUNCT, ataques de dolor neuralgiforme unilateral y breve con hiperemia conjuntival y epífora.

de pares craneales [*short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks with cranial autonomic symptoms*]).

DIAGNÓSTICO. El dolor de SUNCT/SUNA es bilateral y puede surgir en cualquier punto de la cabeza. Por lo común aparecen tres características fundamentales: dolor transfictivo único (punzadas) por lo regular breves; grupos de punzadas o un ataque más duradero que incluye muchas punzadas, y entre una y otra el dolor no cede totalmente, de tal forma que se manifiesta un fenómeno "de rueda dentada" con ataques que duran muchos minutos. Cada modelo puede observarse en el contexto de dolor continuo primario. Las características que permiten sospechar el diagnóstico de SUNCT son capacidad de desencadenar los ataques por impulsos cutáneos o de otro tipo, falta del periodo rebelde para el desencadenamiento entre uno y otro ataques y el hecho de que la persona no mejora con la indometacina. Además de las perturbaciones sensitivas trigéminas, el examen neurológico es normal en SUNCT primario.

El diagnóstico de SUNCT suele confundirse con el de neuralgia del trigémino (*trigeminal neuralgia*, TN), particularmente la primera rama de ese nervio (cap. 371). La presencia de neuralgia trigémina la indican los síntomas autónomos de pares craneales, que son mínimos o no aparecen, y un periodo rebelde neto, hasta el momento de inducción del dolor.

SUNCT SECUNDARIO (SINTOMÁTICO). Los SUNCT aparece a veces con lesiones de la fosa posterior o hipofisaria. Todos los individuos con SUNCT/SUNA deben ser evaluados por medio de pruebas de la función hipofisaria y MRI del cerebro, con proyecciones hipofisarias.

CUADRO 15-9 MEDIDAS PREVENTIVAS DE LA CEFALEA HISTAMÍNICA

Prevención a corto plazo	Prevención a largo plazo
Cefalea histamínica episódica	**Dolor histamínico episódico o crónico prolongado**
Prednisona, 1 mg/kg de peso hasta llegar a 60 mg/día y disminuir la dosis en un lapso de 21 días	Verapamilo 160-960 mg/día Litio 400-800 mg/día
Metisergida, 3-12 mg/día	Metisergida 3-12 mg/día
Verapamilo, 160-960 mg/día	Topiramato[a] 100-400 mg/día
Inyección del nervio occipital mayor de Arnold	Gabapentina[a] 1 200-3 600 mg/día Melatonina[a] 9-12 mg/día

[a] Beneficio no probado pero posible.

Rx SUNCT/SUNA

TERAPIA PARA REGULAR LOS ATAQUES. La terapia de los ataques agudos no es un concepto útil en SUNCT/SUNA, porque ellos duran poco tiempo. Sin embargo, en sujetos hospitalizados es posible utilizar la lidocaína intravenosa, que frena los síntomas.

TERAPIA PREVENTIVA. El objetivo del tratamiento es la prevención a largo plazo, para llevar al mínimo las discapacidades y la hospitalización. El fármaco más adecuado para la profilaxia es la lamotrigina, a razón de 200 a 400 mg/día. También son eficaces el topiramato y la gabapentina. Según algunos pacientes, la carbamazepina en dosis de 400 a 500 mg/día sólo genera beneficio mínimo.

Rara vez son útiles las técnicas operatorias como la descompresión microvascular o la destrucción del trigémino, y a menudo originan complicaciones a largo plazo. La inyección del nervio occipital mayor de Arnold genera poco beneficio en algunos pacientes. Se han observado resultados ambiguos con la estimulación del nervio mencionado. En un solo paciente se logró el control completo con la estimulación encefálica profunda de la región hipotalámica posterior. En casos rebeldes es eficaz la prevención a corto plazo a base de lidocaína intravenosa.

CEFALEA DIARIA CRÓNICA

La denominación general de cefalea diaria crónica (*chronic daily headache*, CDH) se puede aplicar a la situación en que el individuo presenta cefalea durante 15 días o más durante el mes. La CDH no es una entidad aislada, sino que incluye muy diversos síndromes de cefalea, incluida TTH crónica, así como el dolor de cabeza que es consecuencia de traumatismos, inflamación, infecciones, abuso de fármacos y otras causas **(cuadro 15-10)**. Los estimados poblaciones sugieren que, en promedio, 4% de los adultos tienen cefalea diariamente o casi todos los días. El dolor diario puede ser primario o secundario, aspecto importante por considerar en las directrices del tratamiento.

ESTUDIO DEL PACIENTE: Cefalea diaria crónica

La primera medida en el tratamiento de sujetos con CDH es diagnosticar cualquier problema primario (cuadro 15-10). En el caso de sujetos con cefaleas primarias, el diagnóstico del tipo de cefalea orientará en el tratamiento. En sujetos con CDH son muy útiles los fármacos con fin preventivo como los tricíclicos, amitriptilina o doxepina, en dosis incluso de 1 mg/kg. El empleo de los tricíclicos se comienza con dosis pequeñas (10 a 25 mg) al día y puede emprenderse 12 h antes del momento previsto del despertamiento, para así evitar la somnolencia matinal excesiva. En los pa-

CUADRO 15-10 CLASIFICACIÓN DE LA CEFALEA DIARIA CRÓNICA

Primaria		
>4 h diariamente	**<4 h al día**	**Secundaria**
Migraña crónica[a]	Cefalea crónica histamínica[b]	Postraumática Lesión craneoencefálica Yatrógena Posinfecciosa
Cefalea crónica tensional[a]	Hemicránea paroxística crónica	Inflamatoria como Arteritis de células gigantes Sarcoidosis Síndrome de Behçet
Hemicránea continua[a]	SUNCT/SUNA	Infección crónica del SNC
Cefalea diaria persistente nueva[a]	Cefalea hípnica	Cefalea por abuso de fármacos[a]

[a] Puede ser complicada por el abuso de analgésicos.
[b] Algunos individuos pueden tener cefalea que dura más de 4 h al día.
Nota: SUNCT, ataques de dolor neuralgiforme unilateral y breve, con hiperemia conjuntival y epífora; SUNA, ataques de cefalea neuralgiforme unilateral breve con síntomas autónomos de pares craneales.

cientes con migraña también son útiles otros como topiramato, valproato y gabapentina. La flunarizina puede ser muy eficaz en algunos enfermos y también lo son la metisergida o la fenelzina.

TRATAMIENTO DE LA CEFALEA CRÓNICA DIARIA, DISCAPACITANTE Y REBELDE MÉDICAMENTE. Es difícil tratar la cefalea rebelde con medidas médicas. Para la fecha en que se escribe este texto, el único método promisorio es la estimulación del nervio occipital que al parecer modula el procesamiento talámico en la migraña y ha sido promisorio en la cefalea crónica histamínica y en la hemicránea continua (véase más adelante en este capítulo). En seres humanos, no se ha obtenido beneficio objetivo con la toxina botulínica en la migraña crónica.

CEFALEA POR ABUSO DE FÁRMACOS. La entidad en cuestión puede agravar la frecuencia del dolor de cabeza e inducir un estado de cefalea diaria o casi diaria rebelde al tratamiento, que ha sido llamado *cefalea por abuso de fármacos*. Una proporción importante de individuos que dejan de recibir analgésicos experimentaran mejoría sustancial en la gravedad y la frecuencia de su dolor. Sin embargo, incluso después de interrumpir el empleo de analgésicos, en muchos individuos persiste, aunque al parecer sientan alguna mejoría clínica, en particular si regularmente han utilizado codeína o barbitúricos. Es probable que los síntomas residuales constituyan el problema primario de la cefalea.

Tratamiento del abuso de fármacos: pacientes ambulatorios. En el caso del abuso de fármacos es esencial disminuir y eliminar el consumo de analgésicos. Un enfoque sería disminuir las dosis 10% cada una a dos semanas. Es posible en algunos pacientes interrumpir inmediatamente el consumo de los analgésicos, a condición de que no existan contraindicaciones. Los dos enfoques son facilitados por el empleo de un diario farmacológico, durante 30 a 60 días antes de interrumpir el uso; ello permite identificar la magnitud del problema. Con una dosis pequeña de NSAID como el naproxén, 500 mg dos veces al día, si es tolerado, se aliviará el dolor residual conforme disminuye el consumo de analgésicos. El abuso de NSAID por lo común no constituye un problema para el individuo con cefalea diaria si ingiere el fármaco una o dos veces al día; sin embargo, los problemas de abuso pueden surgir con esquemas posológicos más frecuentes. Una vez que la persona ha disminuido sustancialmente el consumo del analgésico habrá que usar un fármaco preventivo. Hay que insistir que *los productos preventivos por lo común no son útiles en presencia de abuso de analgésicos*. La causa más frecuente del estado de rebeldía al tratamiento es el empleo de un producto preventivo, y que se sigan utilizando regularmente los analgésicos. En el caso de algunos pacientes es muy difícil interrumpir el consumo de los analgésicos y a menudo la mejor estrategia es señalar al paciente que es inevitable cierto grado de dolor durante el periodo inicial.

Tratamiento del abuso de medicamentos: pacientes hospitalizados. Algunas personas necesitarán ser hospitalizadas para su desintoxicación. En forma típica, han fracasado los intentos de la abstinencia a nivel ambulatorio, o tienen un problema médico grave como diabetes mellitus que complicaría el periodo de abstinencia fuera del hospital. Después del internamiento se interrumpe por completo durante el primer día el consumo de medicamentos para empleo inmediato, siempre y cuando no existan contraindicaciones. Se administran antieméticos y soluciones según se necesiten. La clonidina se emplea para combatir los síntomas de abstinencia de opiáceos. En el caso de que el dolor sea intolerable y agudo en las horas diurnas, es útil administrar por la vena 1 g de ácido acetilsalicílico (producto no aprobado en Estados Unidos); por la noche es provechosa a veces la clorpromazina por vía intramuscular y es indispensable que el paciente sea hidratado de modo adecuado. Si no hay mejoría en el lapso de tres a cinco días, cabe utilizar un ciclo de dihidroergotamina intravenosa (DHE), aplicada cada 8 h durante tres días consecutivos, y así inducir una remisión significativa que permitirá emprender el uso de fármacos preventivos. A menudo se necesitan antagonistas de 5-HT_3 como el ondansetrón o granisetrón, con DHE, para evitar la náusea intensa.

CUADRO 15-11 ENTIDADES POR INCLUIR EN EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE CEFALEA PERSISTENTE DIARIA NUEVA

Primaria	Secundaria
De tipo migrañoso	Hemorragia subaracnoidea
Sin signos (de tipo tensional)	Cefalea por disminución del volumen de LCR
	Cefalea por hipertensión del LCR
	Cefalea postraumática [a]
	Meningitis crónica

[a] Incluye formas posinfecciosas.

CEFALEA NUEVA DIARIA Y PERSISTENTE. La cefalea nueva diaria y persistente (*new daily persistent headache*, NDPH) es un síndrome clínicamente peculiar y sus causas se incluyen en el **cuadro 15-11**.

Cuadro inicial. El cuadro inicial en NDPH incluye cefalea casi todos los días, comenzó en fecha reciente y el paciente lo recuerda con nitidez. El dolor por lo común comienza de manera repentina, aunque puede hacerlo de manera gradual. Para clasificar este síndrome, se ha propuesto como el límite superior una evolución de tres días. Los enfermos recuerdan el día exacto y las circunstancias en que comenzó el dolor de cabeza. La molestia nueva y persistente no muestra remisión. La primera prioridad es diferenciar entre la causa primaria y la secundaria del síndrome. Entre las causas secundarias la más grave es la hemorragia subaracnoidea y es importante descartarla por datos de anamnesis o por estudios apropiados (cap. 269).

NDPH secundaria. ***Cefalea por disminución del volumen de líquido cefalorraquídeo (LCR).*** En los síndromes de ese tipo el dolor de cabeza surge con las posiciones: empieza cuando el paciente se sienta o está en bipedestación erecta, y muestra resolución con el decúbito. El dolor, que es occipitofrontal, es una molestia sorda pero puede ser pulsátil. De manera típica, el individuo con cefalea crónica por poco volumen de LCR señala desde el comienzo el antecedente de cefalea de un día al siguiente, que por lo común no la tenía al despertar por la mañana, pero que empeora durante el día. El decúbito suele mejorar la cefalea en términos de minutos e incluso 1 h, y reaparece la molestia cuando el individuo recupera su posición erecta.

La causa más frecuente del dolor, por la disminución persistente del volumen del LCR, es la fuga del mismo después de punción lumbar (LP). La cefalea en tal situación suele comenzar en término de 48 h, pero puede hacerlo incluso hasta los 12 días. Su incidencia va de 10 a 30%. A veces se obtiene alivio temporal con bebidas con cafeína. Además de la punción, entre los hechos originales pueden estar la inyección epidural o una maniobra vigorosa de Valsalva, como la que se hace al alzar pesos, pujar, toser, desbloquear las trompas de Eustaquio en un aeroplano o en el caso de orgasmos múltiples. Se ha identificado con precisión la posibilidad de que las fugas del LCR sean espontáneas, y hay que pensar en tal situación siempre que los antecedentes de la cefalea sean típicos, incluso si no hubo un problema original. Conforme pasa el tiempo desde ese hecho, la naturaleza postural quizá no se advierta con nitidez; se han identificado situaciones en que el hecho original acaeció años antes del diagnóstico de cefalea. Los síntomas al parecer son consecuencia del volumen bajo y no de la disminución de la presión; a pesar de las presiones bajas del LCR, se identifican típicamente 0 a 50 mmH_2O, y en una fuga corroborada se detectó una presión incluso de 140 mmH_2O. El síndrome de taquicardia ortostática postural [(*postural orthostatic tachycardia syndrome*, POTS) (cap. 370)] puede tener como manifestación inicial la cefalea ortostática semejante a la que ocurre cuando disminuye el volumen del LCR y en estos casos es una entidad que debe ser incluida en el diagnóstico diferencial.

Si convienen estudios imagenológicos para identificar el origen de una supuesta fuga, el primero y más conveniente es la resonancia magnética con gadolinio como material de contraste **(fig. 15-5)**. El contraste meníngeo difuso es tan típico, que puede corroborarse el diagnóstico dentro del contexto clínico apropiado. En la resonancia a veces se detectan malformaciones de Chiari, y en estos casos la cirugía para descomprimir la fosa posterior por lo regular empeora el dolor. El origen de la fuga de LCR puede identificarse por MRI espinal, por mielograma/CT o con estudios del LCR con ^{111}In-DTPA; en caso de no identificar en forma directa el sitio de fuga, la eliminación temprana del radionúclido ^{111}In-DTPA en la vejiga o su evolución lenta por el encéfalo sugiere la fuga del líquido cefalorraquídeo.

El tratamiento inicial de la disminución de volumen de LCR es el reposo absoluto. En sujetos con dolor persistente, suele ser muy eficaz la administración intravenosa de cafeína (500 mg en 500 ml de solución salina administrados en 120 min). Antes de administrar dicho fármaco se practicará un ECG para identificar alguna arritmia. Es razonable administrar como mínimo dos venoclisis de solución de cafeína antes de emprender métodos adicionales para identificar el origen de la fuga de dicho líquido. La cafeína intravenosa es un producto inocuo y a veces curativo, y por ello ahorra a muchos pacientes la práctica de nuevas investigaciones. Si no se obtienen buenos resultados pudiera ser útil una faja abdominal. Si se identifica la fuga, la sangre utilizada como parche autólogo suele ser curativa. La sangre aplicada de esta manera también es eficaz contra la cefalea después de LP; en tal situación se identifica el sitio empíricamente como aquel en que se practicó la

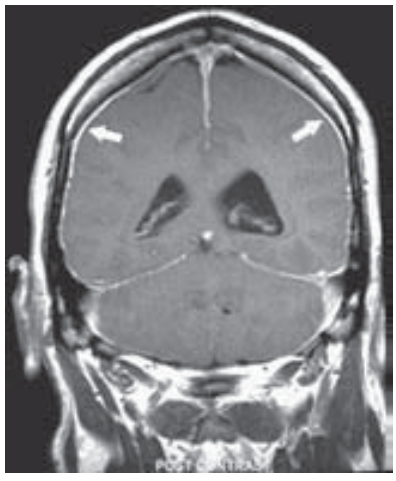

FIGURA 15-5. Imagen por resonancia magnética en que se observa depósito de material de contraste en forma difusa en las meninges después de administrar gadolinio en una persona con cefalea por disminución del volumen del líquido cefalorraquídeo.

punción. En personas con dolor rebelde, otra posibilidad útil es la teofilina ingerida; sin embargo, su efecto es menos rápido que el de la cafeína.

Cefalea por hipertensión del LCR. Una causa perfectamente reconocida de cefalea es la hipertensión de líquido cefalorraquídeo. Los estudios imagenológicos del encéfalo permiten identificar la causa, por ejemplo, una lesión expansiva. La NDPH por la mayor presión de líquido puede ser el síntoma inicial en sujetos con hipertensión intracraneal idiopática (seudotumor cerebral) sin problemas visuales, en particular si los fondos de ojo son normales. La hipertensión intracraneal persistente puede desencadenar migraña crónica; el cuadro inicial típico en estos casos es el antecedente de cefalea generalizada, con el despertar, y que mejora con el paso de las horas. Por lo común empeora con el decúbito. Son frecuentes las amaurosis. El diagnóstico es relativamente directo en caso de papiledema, pero no hay que descartar tal posibilidad incluso en personas sin cambios en la fundoscopia. Conviene practicar un método campimétrico formal incluso si no hay ataque oftálmico manifiesto. La cefalea al levantarse la persona por la mañana o la que ocurre por la noche también es característica de la apnea hípnica obstructiva o de la hipertensión controlada inadecuadamente.

Para evaluar a pacientes en quienes se sospecha hipertensión de LCR se necesitan estudios imagenológicos del cerebro. Es una práctica más eficaz realizar resonancia magnética que incluya un venograma/MR como estudio inicial. Si no existen contraindicaciones, habrá que medir la presión del LCR por punción lumbar, método que se realizará cuando el individuo muestra síntomas al grado de que se puede evaluar la presión y la respuesta a la extracción de 20 a 30 ml de líquido cefalorraquídeo. Se confirmó el diagnóstico cuando hay mayor presión de abertura, y mejoría de las cefaleas después de extraer el líquido cefalorraquídeo.

El tratamiento inicial incluye acetazolamida (250 a 500 mg dos veces al día); la cefalea puede mejorar en el curso de semanas. Si dicho fármaco es ineficaz, el que le sigue en utilidad es el topiramato; posee muchas acciones que pueden ser útiles en tal situación, como serían inhibición de la anhidrasa carbónica, pérdida ponderal y estabilización de la membrana neuronal, muy probablemente mediada por efectos en las vías de fosforilación. Los individuos fuertemente afectados que no mejoran con medidas médicas necesitan medición frecuente de la presión intracraneal y a veces colocación de una derivación.

Cefalea postraumática. Un hecho traumático podría desencadenar un cuadro de cefalea que dure meses o años después del problema original. El término *traumatismo* se utiliza en forma muy general: puede surgir el dolor de cabeza después de una lesión craneoencefálica, pero también puede hacerlo después de un episodio infeccioso, en forma típica, meningitis vírica, un cuadro similar al resfriado o una parasitosis. La cefalea se acompaña a veces de mareos, vértigo y deficiencia de la memoria. Los síntomas pueden ceder después de semanas o persistir meses o años luego de la lesión. En forma típica, el estudio neurológico genera resultados normales y los datos de CT, MRI no son importantes. En ocasiones, el hematoma subdural crónico remedia este problema. En una serie, 33% de individuos con NDPH señalaron haber sufrido cefalea que comenzó después de un cuadro transitorio similar al resfriado, caracterizado por fiebre, rigidez del cuello, fotofobia y malestar general intenso. La evaluación no detectó la causa del dolor. No hay pruebas convincentes de que la infección por virus de Epstein-Barr intervenga en dicho síndrome. Un factor de complicación es que muchos sujetos son sometidos a punción lumbar durante la fase aguda de la enfermedad; en tales casos hay que pensar en que la cefalea es yatrógena y provino del volumen deficiente de LCR. También puede presentarse cefalea postraumática en caso de disección de la carótida y de hemorragia subaracnoidea, y de cirugía intracraneal. El hecho primario al parecer es que el problema traumático que afectó las meninges productoras de dolor pudo desencadenar un cuadro cefaleico que duró muchos años.

El tratamiento es, en gran medida, empírico. Pueden utilizarse con beneficio probado antidepresivos tricíclicos, en particular amitriptilina y anticonvulsivos como topiramato, valproato y gabapentina. La fenelzina (un MAOI) puede ser útil en pacientes perfectamente seleccionados. El dolor por lo común cede en término de tres a cinco años, pero puede ser muy incapacitante.

NDPH primaria. La entidad mencionada afecta a varones y mujeres. Puede ser de tipo migrañoso, con signos de migraña o sin signo alguno, y asume el aspecto de TTH de comienzo reciente (cuadro 15-11). Las características migrañosas son frecuentes e incluyen cefalea unilateral y dolor pulsátil; cada componente aparece en 33% de los pacientes. En la mitad de los enfermos, aproximadamente, se observan náusea, fotofobia, fonofobia o los tres signos. Algunos individuos tienen el antecedente de migraña; sin embargo, la proporción de quienes presentan NDPH y que tienen migraña preexistente no es mayor que la frecuencia de migraña en la población general. A los 24 meses, 86% de los pacientes, en promedio, no tienen cefalea. El tratamiento de NDPH primaria de tipo migrañoso incluye las medidas preventivas que son eficaces en la migraña (cuadro 15-7). La NDPH asintomática es una de las formas de cefalea primaria más rebeldes al tratamiento. Se pueden intentar medidas preventivas corrientes, pero suelen ser ineficaces.

OTRAS CEFALEAS PRIMARIAS

Hemicránea continua. Los signos esenciales de la hemicránea continua son dolor unilateral moderado y continuo, vinculado con fluctuaciones del dolor intenso; la solución completa de la molestia con indometacina, y exacerbaciones que pueden acompañarse de manifestaciones del sistema autónomo, e incluyen hiperemia conjuntival, epífora y fotofobia en el lado afectado. El problema puede comenzar entre los 11 y los 58 años; la frecuencia de ataque en mujeres es del doble que la de varones. Se desconoce la causa.

Rx HEMICRÁNEA CONTINUA

El tratamiento comprende indometacina; otros NSAID al parecer son de escaso o nulo beneficio. Se ha planteado la posibilidad de utilizar la inyección intramuscular de 100 mg de indometacina como un método diagnóstico; también se ha recomendado la inyección de un placebo. Como otra posibilidad, se puede emprender un lapso de prueba de indometacina ingerida que comience con 25 mg tres veces al día, para seguir con 50 mg con la misma frecuencia y terminar con 75 mg cada 8 h. Se necesitan a veces dos semanas de terapia para evaluar si tales dosis han tenido utilidad. En algunos pacientes es útil el topiramato. La estimulación del nervio occipital puede intervenir en personas con hemicránea continua que no toleran la indometacina.

Cefalea transfictiva primaria. El signo esencial de la cefalea transfictiva primaria es el dolor transfictivo confinado a la cabeza o en raras ocasiones la cara, que dura 1 s o muchos segundos o minutos y se manifiesta por una sola sensación transfictiva o una serie de ellas; porque no aparecen signos concomitantes del sistema autónomo de la cara, porque no hay algún elemento cutáneo que desencadenó los ataques y porque hay un modelo de recidiva a intervalos irregulares (horas o días). Los dolores han sido descritos como "pinchazo de picahielo" o "molestias con oscilaciones irregulares". Son más frecuentes en individuos con otras cefaleas primarias como migraña, TAC y hemicránea continua.

Rx CEFALEA PRIMARIA TRANSFICTIVA

Suele ser excelente la reacción de la cefalea primaria transfictiva a la administración de 25 a 50 mg de indometacina dos o tres veces al día. Por norma general, los síntomas

aparecen y desaparecen y después de un periodo de control con indometacina es adecuado interrumpir el tratamiento y observar los resultados.

Cefalea primaria por tos. La cefalea de este tipo es un dolor generalizado que comienza en forma repentina, dura minutos y es desencadenado por la tos; se le puede evitar al impedir la tos u otro hecho desencadenante como serían estornudos, pujar, reír o agacharse. En todos los sujetos con el síndrome hay que descartar causas graves antes de plantear un diagnóstico de cefalea "benigna" primaria por tos. La causa del dolor cefálico puede ser una malformación de Chiari o cualquier lesión que obstruya las vías por las que circula el LCR o que desplaza las estructuras encefálicas. Otras entidades que pueden tener a la cefalea por tos o del ejercicio como manifestación inicial incluyen aneurisma cerebral, estenosis carotídea y enfermedad vertebrobasilar. La cefalea benigna por tos puede asemejarse a la benigna después de ejercicio (véase más adelante en este capítulo), pero los individuos con el primer tipo de dolor en forma típica son ancianos.

Rx CEFALEA PRIMARIA POR TOS

El fármaco más indicado es la indometacina en dosis de 25 a 50 mg dos a tres veces al día. Algunos sujetos con la cefalea mencionada alivian de su dolor con la punción lumbar. Esta es una opción sencilla si se le compara con el uso duradero de la indometacina, y es eficaz en aproximadamente 33% de los pacientes. No se ha identificado el mecanismo de tal respuesta.

Cefalea primaria por ejercicio. El dolor en estos casos posee características que se asemejan a las de la cefalea por tos y la migraña. Puede ser desencadenado por cualquier tipo de ejercicio y posee la característica pulsátil de la migraña. La molestia que dura 5 min a 24 h es de comienzo bilateral y pulsátil; en personas susceptibles a la migraña aparecen signos migrañosos. La cefalea primaria por ejercicio se evita haciendo lo propio con el ejercicio excesivo, particularmente en clima cálido o a grandes alturas.

No se ha identificado el mecanismo de la cefalea primaria mencionada. Un síndrome podría ser explicado por la distensión aguda de venas; el comienzo agudo del dolor con la maniobra de pujar (Valsalva) y retener el aliento, como el caso de la cefalea de los levantadores de pesas. El ejercicio puede ocasionar cefalea en cuadros ocultos graves y hay que tenerlos presentes en quienes padecen cefalea por ejercicio. El dolor de la angina de pecho puede irradiarse a la cabeza, tal vez por las conexiones centrales de los aferentes vagales, y su manifestación inicial es el dolor por ejercicio (cefalea de origen cardiaco). El vínculo con el ejercicio es el dato clínico principal de que el dolor provino del corazón. En ocasiones el feocromocitoma origina cefalea con el ejercicio. Otras causas posibles son las lesiones intracraneales y la estenosis de las arterias carótidas.

Rx CEFALEA PRIMARIA POR EJERCICIO

Es importante que los regímenes de ejercicio comiencen en nivel moderado y evolucionen poco a poco hasta llegar a intensidades mayores. La indometacina en dosis diarias de 25 a 150 mg suele ser eficaz en la cefalea benigna de este tipo. Medidas profilácticas útiles son la administración de 50 mg de indometacina, 1 mg de ergotamina ingerido; de 2 mg de dihidroergotamina por nebulización nasal o 1 a 2 mg de metisergida ingerida, 30 a 45 min antes del ejercicio.

Cefalea primaria por excitación sexual. El dolor de cabeza en estos casos es desencadenado por la excitación sexual. Suele comenzar por una molestia sorda en ambos lados que se intensifica repentinamente en el orgasmo. La molestia puede evitarse o disminuir al aplacar la actividad sexual antes del orgasmo. Se han señalado tres tipos de cefalea de esta índole: una molestia sorda en la cabeza y el cuello que se intensifica conforme aumenta la excitación sexual; un dolor repentino, intenso explosivo durante el orgasmo, y la cefalea postural que surge después del coito y que se asemeja a la molestia que aparece con la disminución de la presión del líquido cefalorraquídeo. Esto último proviene de la actividad sexual vigorosa y es una forma de cefalea por disminución de la presión de dicho líquido. El dolor que surge en el momento del orgasmo no siempre tiene índole benigna; se sabe que 5 a 12% de los casos de hemorragia subaracnoidea son desencadenados por el coito. La cefalea de ese origen es señalada en varones con mayor frecuencia que en mujeres y puede aparecer en cualquier momento durante los años de actividad sexual. En ocasiones es algo pasajero y no molesta de nuevo a la persona, incluso sin cambio neto en la actividad sexual. En sujetos que interrumpen su actividad erótica cuando perciben por primera vez la cefalea, ésta puede ceder en un lapso de 5 min a 2 h. En aproximadamente 50% de los pacientes la cefalea de origen sexual puede ceder en un término de seis meses. En promedio, la mitad de los enfermos con la cefalea mencionada tienen el antecedente de cefaleas por ejercicio, pero no hay una frecuencia mayor de cefaleas por tos. La migraña probablemente sea más común en personas con cefalea de origen sexual.

Rx CEFALEA PRIMARIA DE ORIGEN SEXUAL

Las cefaleas benignas de este tipo reaparecen de manera irregular e infrecuente. El tratamiento suele limitarse a la tranquilización verbal y el consejo de interrumpir la actividad sexual si aparece un dolor leve prodrómico. El propranolol puede utilizarse para evitar la cefalea que reaparece en forma regular y frecuente, y su dosis varía de 40 a 200 mg/día. Otro fármaco al que se puede recurrir es el diltiazem, bloqueador de conductos de calcio, en dosis de 60 mg tres veces al día. También pueden ser útiles la ergotamina (1 mg) o la indometacina (25 a 50 mg) ingeridas 30 a 45 min antes de la actividad sexual.

Cefalea primaria "en trueno". La cefalea intensa de comienzo repentino puede ocurrir sin que surja algún agente incitante conocido. Entre las entidades por incluir en el diagnóstico diferencial están la hemorragia centinela de un aneurisma intracraneal, la disección de arteria cervicocefálica y la trombosis venosa central. El dolor de comienzo explosivo también puede provenir de la ingestión de simpaticomiméticos o de alimentos ricos en tiramina en una persona que ingiere inhibidores de monoaminooxidasa o puede ser un síntoma de feocromocitoma. No hay certeza de si la cefalea "en trueno" es el cuadro inicial de un aneurisma cerebral indemne. Una vez que los estudios neuroimagenológicos y la punción lumbar descartan hemorragia subaracnoidea, las personas con el dolor mencionado por lo común evolucionan satisfactoriamente a largo plazo. En un estudio de sujetos en que no hubo signos patológicos en la CT ni de líquido cefalorraquídeo, un promedio de 15% mostraron episodios repetitivos de la cefalea "en trueno" y prácticamente la mitad mostraron más adelante migraña o alguna cefalea tensional.

El médico debe investigar con todo detalle, mediante procedimientos neuroimagenológicos (CT o si es posible MRI con angiografía MR) y estudios del LCR, el cuadro inicial de cualquier cefalea intensa y repentina. La angiografía cerebral formal se reservará para casos en que no se identifica algún cuadro primario y en situaciones clínicas en que hay una sugerencia neta de aneurisma intracraneal. La constricción segmentaria reversible de vasos cerebrales puede observarse en la cefalea primaria "en trueno" sin aneurisma intracraneal. En presencia de leucoencefalopatía posterior, entre las entidades por incluir en el diagnóstico diferencial están angitis cerebral, toxicidad por fármacos y drogas (ciclosporina, metotrexato/citarabina intrarraquídeos, seudoefedrina o cocaína), efectos postransfusionales y angiopatía posparto. La administración de nimodipina puede ser útil, aunque por definición la vasoconstricción de la cefalea primaria "en trueno" incluye la resolución espontánea.

Cefalea hípnica. El síndrome doloroso en cuestión comienza en forma típica horas después de que la persona empezó a dormir. Los dolores duran 15 a 30 min y suelen ser moderadamente intensos y generalizados, aunque a veces son unilaterales y pulsátiles. El individuo puede señalar que vuelve a dormir sólo para ser despertado por un nuevo ataque horas después. Durante la noche suelen sucederse tres repeticiones de ese modelo. Las siestas diurnas también pueden desencadenar el dolor de la cabeza. Los casos predominantes son del sexo femenino y el cuadro por lo común comienza después de los 60 años. En muchos pacientes el dolor es bilateral, pero puede ser unilateral. Por lo regular no aparecen fotofobia ni fonofobia y náusea. La entidad importante que hay que considerar en segundo lugar en el caso de esta cefalea es la hipertensión mal controlada; se recomienda la medición continua de la presión arterial durante 24 h para detectar este cuadro tratable.

Rx CEFALEA HÍPNICA

Las personas con esta forma de dolor por lo común mejoran con una dosis de carbonato de litio a la hora de acostarse (200 a 600 mg). Si la persona no tolera el litio, otra estrategia sería administrar verapamilo (160 mg) o metisergida (1 a 4 mg a la hora de acostarse). En aproximadamente un tercio de los pacientes se puede obtener eficacia con una o dos tazas de café o 60 mg de cafeína ingerida a la hora de acos-

tarse. Algunos señalamientos individuales sugieren que pueden ser eficaces 5 mg de flunarizina cada noche.

LECTURAS ADICIONALES

Cohen AS et al: Trigeminal autonomic cephalalgias: Current and future treatments. Headache 47:969, 2007

Goadsby PJ: Is medication-overuse headache a distinct biological entity? Nat Clin Pract Neurol 2:401, 2006

Headache Classification Committee of the International Headache Society: The international classification of headache disorders (second edition). Cephalalgia 24:1, 2004

Lance JW, Goadsby PJ: *Mechanism and Management of Headache*. New York, Elsevier, 2005

Levy M et al: The clinical characteristics of headache in patients with pituitary tumours. Brain 128:1921, 2005

Olesen J et al: *The Headaches*. Philadelphia, Lippincott, Williams & Wilkins, 2005

16 Dolor de espalda y cuello

John W. Engstrom

En nuestra sociedad, las consideraciones siguientes destacan la importancia del dolor de espalda (dorsalgia o lumbalgia) y cuello: 1) cada año el costo de la dorsalgia y la lumbalgia en Estados Unidos rebasa los 100 000 millones de dólares, que incluyen los gastos directos de la asistencia médica y también los costos por la pérdida de la productividad; 2) los síntomas de la espalda son la causa más frecuente de incapacidad en los pacientes menores de 45 años; 3) la lumbalgia (dorsalgia baja) es el segundo motivo más frecuente de consulta médica en Estados Unidos, y 4) aproximadamente 1% de la población estadounidense sufre discapacidad crónica por esta causa.

ANATOMÍA DE LA COLUMNA VERTEBRAL

La porción anterior de la columna está formada por los cuerpos vertebrales cilíndricos, separados por discos intervertebrales. Los ligamentos longitudinal anterior y posterior mantienen unidos a ambos componentes. Los discos intervertebrales están formados por un núcleo pulposo gelatinoso central rodeado de un anillo cartilaginoso resistente, el anillo fibroso; los discos representan 25% de la longitud de la columna (figs. 16-1 y 16-2) y su tamaño es mayor en las regiones cervical y lumbar, donde los movimientos de la columna son más amplios. En las personas jóvenes son elásticos y permiten que los cuerpos vertebrales se muevan fácilmente unos sobre otros, pero la elasticidad se pierde con la edad. La función de la parte anterior de la columna consiste en absorber los choques producidos por los movimientos típicos del cuerpo, como andar o correr.

La porción posterior consta de los arcos vertebrales y siete apófisis. Cada arco está formado por un par de pedículos cilíndricos por delante y un par de láminas por detrás. En el arco vertebral se originan dos apófisis transversas en dirección lateral, una apófisis espinosa hacia atrás y dos carillas articulares superiores y dos inferiores. La posición de una faceta superior y otra inferior constituye la llamada articulación interarticular. Las funciones de la parte posterior de la columna consisten en proteger la médula espinal y los nervios situados dentro del conducto raquídeo y estabilizar a la columna, proporcionando zonas para la inserción de los músculos y ligamentos. La contracción de los músculos insertados en las apófisis espinosas y transversas produce un sistema de poleas y palancas que permiten la flexión, la extensión y la inclinación lateral de la columna.

La lesión de las raíces nerviosas (*radiculopatía*) es causa frecuente de dolor en cuello, brazo, lumbalgia y dolor en extremidades (figs. 25-2 y 25-3). Las raíces nerviosas salen de la columna exactamente por arriba de los cuerpos vertebrales respectivos en la región cervical (la raíz del séptimo nervio cervical sale a nivel de C6-C7), y por debajo de sus respectivos cuerpos vertebrales en las regiones torácica (dorsal) y lumbar (la raíz del primer nervio dorsal [torácico] sale a nivel de T1-T2). Las raíces de nervios cervicales siguen un trayecto intrarraquídeo relativamente pequeño antes de salir de la columna. En cambio, dado que la médula espinal termina a nivel de la primera o segunda vértebra lumbar, las raíces lumbares siguen un largo trayecto intrarraquídeo y pueden ser lesionadas en cualquier punto desde la porción alta de la región lumbar hasta su zona de salida en el agujero intervertebral. Por ejemplo, es frecuente que la hernia discal a nivel de L4-L5 comprima la raíz del primer nervio sacro (fig. 16-3).

Las estructuras de la columna sensibles al dolor son el periostio de los cuerpos vertebrales, la duramadre, las carillas articulares, el anillo fibroso del disco intervertebral, las venas epidurales y el ligamento longitudinal posterior. La alteración de estas diversas estructuras de la columna sensibles al dolor explica muchos casos de dolor de espalda en los que no existe compresión de la raíz nerviosa. En condiciones normales, el núcleo pulposo del disco intervertebral no es sensible al dolor. La sensación dolorosa viaja por el nervio senovertebral que nace del nervio raquídeo en cada segmento de la columna y vuelve a entrar en el conducto raquídeo a través del agujero intervertebral del mismo nivel. Las regiones cervical y lumbar son las que tienen mayor capacidad de movimiento y más propensión para sufrir lesiones.

ESTUDIO DEL PACIENTE: Dorsalgia

TIPOS DE DORSALGIA. La primera medida esencial es conocer el tipo de dolor que percibe el enfermo. También hay que prestar atención a la identificación de factores de riesgo de que surjan enfermedades primarias graves; la mayor parte de ellas depende de radiculopatía, fractura, tumor, infección o dolor referido nacido de vísceras (cuadro 16-1).

El *dolor local* se debe a la distensión de las estructuras sensibles al dolor que comprimen o irritan las terminaciones nerviosas sensoriales. El dolor se localiza cerca de la parte afectada de la espalda.

El *dolor irradiado* a la espalda puede proceder de vísceras abdominales o pélvicas. Suele describirse como fundamentalmente abdominal o pélvico, aunque acompañado de dolor de espalda, y no suele variar con la postura. A veces, el paciente sólo refiere dolor de espalda.

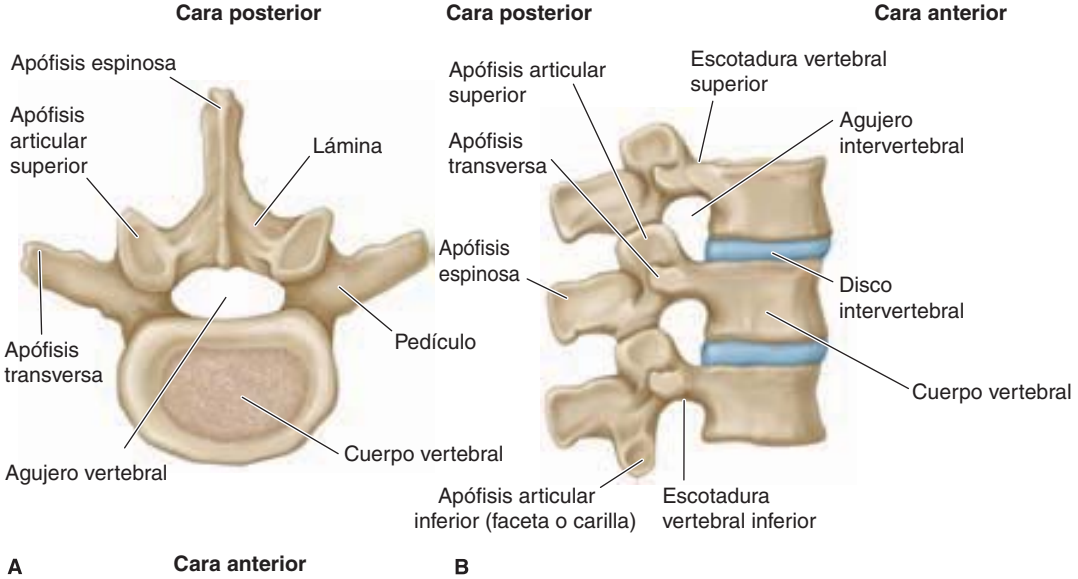

FIGURA 16-1. Anatomía de las vértebras. *(Con autorización de A Gauthier Cornuelle, DH Gronefeld: Radiographic Anatomy Positioning. New York, McGraw-Hill, 1998.)*

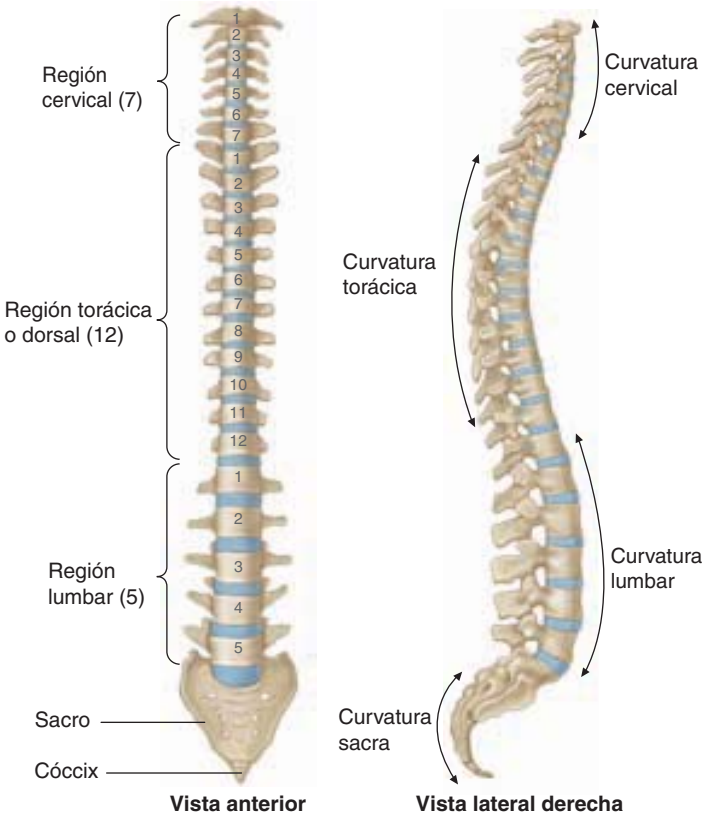

FIGURA 16-2. Columna vertebral. *(Con autorización de A Gauthier Cornuelle, DH Gronefeld: Radiographic Anatomy Positioning. New York, McGraw-Hill, 1998.)*

El *dolor con origen en la columna* puede localizarse en la espalda o irradiarse a las nalgas o piernas. Las enfermedades que afectan a la parte alta de la región lumbar tienden a producir dolor en la región lumbar, las ingles o la parte anterior de los muslos. En las que afectan a la parte inferior de la región lumbar, el dolor se irradia a las nalgas, la parte posterior de los muslos o, con menor frecuencia, a las pantorrillas o los pies. Las inyecciones de estimulación en estructuras de la columna sensibles al dolor (discografía) pueden producir en la pierna un dolor que no sigue una distribución dermatómica. No se conoce la patogenia exacta de este dolor "esclerotómico", pero puede explicar muchos casos en los que el dolor de espalda y de la pierna no va acompañado de signos de compresión de las raíces nerviosas.

El *dolor radicular de espalda* es agudo y se irradia desde la columna a la pierna, siguiendo el territorio de una raíz nerviosa (véase "Enfermedad de los discos lumbares", más adelante en este capítulo). La tos, los estornudos o las contracciones voluntarias de los músculos abdominales (levantamiento de objetos pesados o presión durante la defecación) pueden despertar el dolor irradiado, que puede aumentar también con las posturas que distienden los nervios y las raíces nerviosas. Al sentarse, se distiende el nervio ciático (raíces L5 y S1) que pasa por detrás de la cadera. El nervio femoral (raíces L2, L3 y L4) pasa por delante de la cadera, por lo que no se distiende en esta posición. A menudo, la mera descripción del dolor no basta para distinguir con claridad entre el de tipo esclerotómico y el radicular.

El *dolor acompañado de espasmo muscular*, aunque de origen oscuro, suele asociarse a muchos trastornos de la columna. Los espasmos van acompañados de posturas anormales, tensión de los músculos paravertebrales y dolor sordo.

Cuando se consideran las posibles causas del dolor, es importante conocer las circunstancias relacionadas con su aparición. Algunas víctimas de accidentes o lesiones laborales pueden exagerar sus dolores con objeto de lograr compensaciones económicas o por razones psicológicas.

EXPLORACIÓN DE LA ESPALDA. Es recomendable hacer una exploración que abarque el abdomen y el recto. El dolor de espalda irradiado desde órganos viscerales puede reproducirse al palpar el abdomen (pancreatitis, aneurisma de la aorta abdominal [AAA]) o al percutir los ángulos costovertebrales (pielonefritis).

La columna normal tiene zonas de lordosis cervical y lumbar y una cifosis torácica. La intensificación de tales contornos normales puede originar hipercifosis de la porción torácica o hiperlordosis de la lumbar. En la inspección se puede identificar la curvatura lateral de la columna (escoliosis), o asimetría de los músculos pararraquídeos, que sugieren espasmo. La dorsalgia que nace de la columna ósea suele ser provocada por palpación o percusión sobre las apófisis espinosas de las vértebras afectadas.

La flexión del tronco hacia adelante suele estar limitada por espasmo de músculos pararraquídeos; estos últimos pueden aplanar la lordosis lumbar corriente. La afección de las caderas es normal en sujetos con alguna espondilopatía lumbar, pero la flexión de la columna lumbar está limitada y a veces es dolorosa. La flexión lateral hacia el lado contrario del que existe el daño del elemento raquídeo puede distender los tejidos lesionados, agravar el dolor y limitar el movimiento. La hiperextensión de la columna (con la persona en decúbito ventral o en bipedestación) muestra limitación en casos de compresión de raíces nerviosas, alteraciones de las carillas articulares u otras enfermedades de la columna ósea.

El dolor por coxartropatía (enfermedad de las caderas) puede asemejarse al que muestra la enfermedad de la región lumbar (lumbopatías). La coxartropatía puede reproducirse mediante la rotación interna y externa de la cadera, con la rodilla y la cadera en flexión (signo de Patrick) y al percutir el examinador el talón con su palma, con el miembro pélvico en extensión.

Estando la persona en decúbito dorsal, la flexión pasiva de la extremidad pélvica en extensión, a nivel de la cadera, distiende las raíces de los nervios L5 y S1 y el nervio ciático. La distensión se acentúa si durante esa maniobra se hace dorsiflexión pasiva del pie. Normalmente es posible que se produzca flexión de por lo menos 80°, sin ocasionar dolor, pero la tensión de los músculos isquiotibiales puede causarlo en algunos enfermos. La prueba de *elevación de la pierna recta* (*en extensión*) (*straight leg-raising*, SLR) arroja resultados positivos si al hacerla reaparece el dolor común del dorso o de la extremidad. La producción del signo con SLR en posición sedente es útil para dilucidar si tal dato es duplicable, es decir, reaparece con la maniobra. El sujeto puede describir dolor en la porción baja del dorso, los glúteos, cara posterior del muslo o la pierna, pero el signo definitivo es que su dolor reaparece diario. La *SLR cruzada* adquiere positividad si la flexión de un miembro pélvico hace que reaparezca el dolor en el miembro contrario o los glúteos. Para identificar hernia discal el signo de SLR cruzada es menos sensible pero más específico que el signo SLR. La lesión de

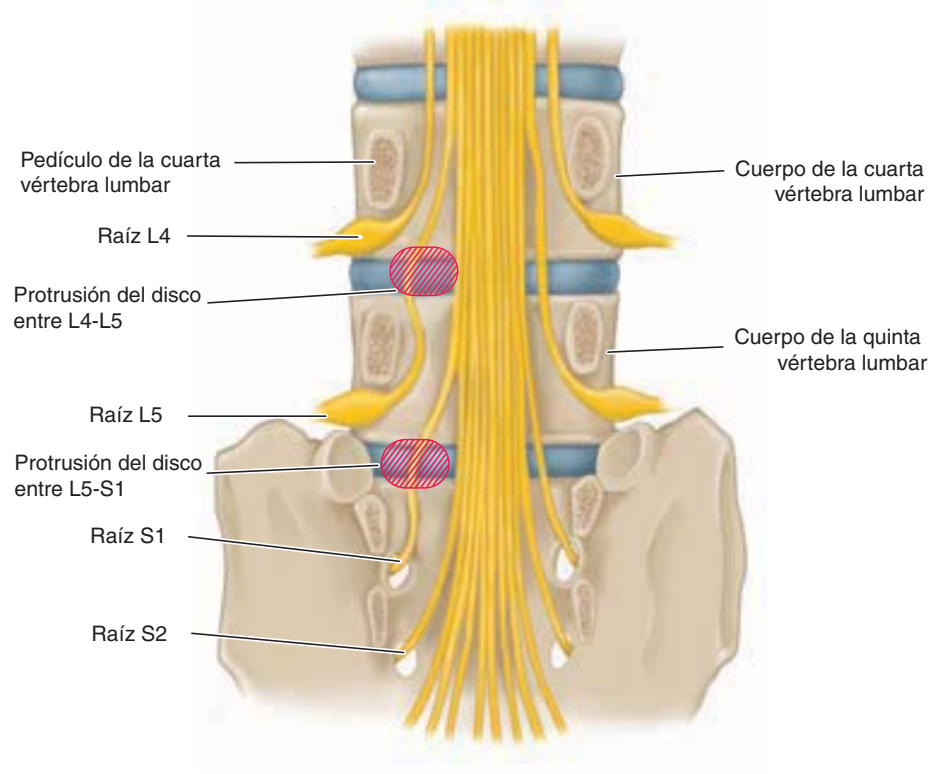

FIGURA 16-3. Compresión de las raíces L5 y S1 por hernia discal. *(Con autorización de RD Adams et al: Principles of Neurology, 8th ed. New York, McGraw-Hill, 2005.)*

CUADRO 16-1 LUMBALGIA AGUDA: FACTORES DE RIESGO DE QUE TENGA ALGUNA CAUSA ESTRUCTURAL IMPORTANTE

Datos de interrogatorio
- El dolor empeora en el reposo o en la noche
- Antecedente de cáncer
- Antecedente de infección crónica (en particular de pulmones, vías urinarias o piel)
- Antecedente de traumatismo
- Incontinencia
- Tener más de 50 años de edad
- Abuso de drogas intravenosas
- Empleo de glucocorticoides
- Antecedente de un déficit neurológico de evolución rápida

Datos de la exploración física
- Fiebre inexplicada
- Adelgazamiento inexplicado
- Dolor a la percusión en la columna
- Una masa en abdomen, recto o pelvis (órganos reproductores femeninos)
- Signo de Patrick o de la percusión del talón
- Signos con elevación del miembro pélvico o con la elevación inversa de dicho miembro en extensión
- Déficit neurológico focal progresivo

un nervio o sus raíces siempre ocurre en el lado del dolor. La *SLR inversa* se desencadena al pedir al paciente que esté de pie junto a la mesa de exploración y que en forma pasiva extienda cada miembro pélvico con la rodilla en extensión completa. Dicha maniobra, que pone en tensión las raíces de los nervios L2-L4 y el nervio crural, se considera positiva si reaparece la dorsalgia usual o el dolor en la extremidad, que percibe el enfermo.

El examen neurológico incluye la búsqueda de debilidad focal o atrofia muscular, cambios reflejos focales, menor sensibilidad de las extremidades pélvicas y signos de lesión de la médula espinal. El explorador debe estar alerta hacia la posibilidad de debilidad por fatiga que se define como la fluctuación de potencia durante los estudios de músculos. La debilidad mencionada también puede provenir de dolor o una combinación de dolor y debilidad primaria real. La debilidad mixta sin dolor se debe a la falta de esfuerzo. En algunos casos, la electromiografía (EMG) ayudará a definir si existe o no debilidad verdadera. Los signos de lesiones de raíces nerviosas específicas se resumen en el cuadro 16-2 y se explican más adelante.

ESTUDIOS DE LABORATORIO, IMAGENOLÓGICOS Y DE EMG. En la evaluación inicial de lumbalgia baja aguda (*acute low back pain*, ALBP) inespecífica (menos de tres meses de duración) pocas veces se necesitan estudios corrientes de laboratorio. Si hay factores de riesgo de una enfermedad primaria grave están indicados estudios de laboratorio [biometría hemática completa, tasa de eritrosedimentación (*erythrocyte sedimentation rate*, ESR) y análisis de orina].

La tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) es mejor que las radiografías corrientes para detectar fracturas de estructuras en la mitad posterior de la columna, en las uniones craneocervicales y craneotorácicas, vértebras C1 y C2, fragmentos óseos dentro del conducto raquídeo o alineación defectuosa; las tomografías se utilizan cada vez más como método primario de detección para identificar traumatismos moderados o graves. De no haber factores de riesgo, los estudios imagenológicos en cuestión rara vez son útiles en casos de ALBP inespecífica. Imágenes por resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI) y CT-mielografía son los métodos radiográficos más indicados para evaluar cuadros más graves que afectan la columna. La resonancia magnética es mejor para la definición de estructuras de partes blandas, en tanto que con la CT-mielografía se obtienen imágenes óptimas de las fosas laterales del conducto raquídeo y las lesiones óseas, y es tolerada por los sujetos claustrofóbicos. Es notable el valor diagnóstico adicional de los estudios neuroimagenológicos actuales, pero subsiste la preocupación de que pueda abusarse de ellos en casos de lumbalgia baja aguda.

Puede recurrirse a los estudios electrodiagnósticos para valorar la integridad del sistema nervioso periférico **(cap. e30)**. Los estudios de la conducción nerviosa sensorial resultan normales cuando la pérdida focal de sensibilidad se debe a una lesión de la raíz nerviosa, ya que éstas son proximales a los cuerpos neuronales de los ganglios dorsales. En las radiculopatías, el rendimiento diagnóstico de la EMG con aguja es superior al de los estudios de conducción nerviosa. Las alteraciones de desnervación de distribución miotómica (segmentaria) se detectan estudiando varios músculos inervados por raíces nerviosas y nervios distintos; el modelo de afección muscular revela la raíz o raíces causativas de la lesión. Cuando el dolor o la incapacidad para el esfuerzo limitan el estudio clínico de la debilidad muscular, el EMG con agujas proporciona información objetiva sobre la lesión de la fibra motora. El EMG y los estudios de conducción nerviosa son normales cuando sólo existe dolor de la extremidad o lesión o irritación de la raíz nerviosa sensorial.

CUADRO 16-2 RADICULOPATÍA LUMBOSACRA: MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS

Raíces nerviosas lumbosacras	Signos destacables en la exploración			Distribución del dolor
	Reflejos	Signos sensoriales	Motores	
L2[a]	—	Mitad superior de la cara anterior del muslo	Psoas (flexión de la cadera)	Cara anterior del muslo
L3[a]	—	Mitad inferior de la cara anterior del muslo	Psoas (flexión de la cadera) Cuadríceps (extensión de la rodilla) Aducción del muslo	Cara anterior del muslo y la rodilla
L4[a]	Cuadricipital (rotuliano)	Cara anterior de la rodilla Cara interna de la pantorrilla	Cuadríceps (extensión de la rodilla)[b] Aducción del muslo Tibial anterior (dorsiflexión del pie)	Rodilla, cara interna de la pantorrilla Cara anteroexterna del muslo
L5[c]	—	Superficie dorsal: pie Cara externa de la pantorrilla	Peroneos (eversión del pie)[b] Tibial anterior (dorsiflexión del pie) Glúteo mediano (abducción de la cadera) Dorsiflexiones de los dedos del pie	Cara externa de la pantorrilla, dorso del pie, cara posteroexterna del muslo, glúteos
S1[c]	Gemelos o sóleo (aquiliano)	Superficie plantar: pie Cara lateral: pie	Gemelos o sóleo (flexión plantar del pie)[b] Abductor del primer dedo (flexores de los dedos del pie)[b] Glúteo mayor (extensión de la cadera)	Planta del pie, cara posterior de la pantorrilla, cara posterior del muslo, glúteos

[a] Aparece el signo de elevación de la pierna recta o en extensión inversa; véase el apartado "Exploración de la espalda".
[b] Los músculos de este grupo reciben de la raíz la mayor parte de su inervación.
[c] Aparece el signo de elevación de la pierna recta o en extensión; véase el apartado "Exploración de la espalda".

CAUSAS DE DOLOR DE ESPALDA (cuadro 16-3)

ANOMALÍAS CONGÉNITAS DE LA REGIÓN LUMBAR

La *espondilólisis* es un defecto óseo de la porción interarticular (segmento cercano a la unión del pedículo y la lámina) de las vértebras; la causa del defecto puede consistir en una fractura por sobrecarga en un segmento con una anomalía congénita. El defecto, que en general es bilateral, se observa mejor en las proyecciones oblicuas de las radiografías simples, CT o CT de emisión monofotónica (*single photon emission CT*, SPECT) y se vincula con traumatismos únicos, lesiones leves repetidas o el crecimiento. Aunque a menudo es asintomática, constituye la causa más frecuente de lumbalgia persistente en adolescentes y suele depender de la actividad.

La *espondilolistesis* es el deslizamiento anterior del cuerpo vertebral, los pedículos y las carillas articulares superiores, mientras que los elementos posteriores quedan detrás. Se vincula con espondilólisis y enfermedades degenerativas de la columna y es más frecuente en la mujer. El deslizamiento puede ser asintomático, pero también suele provocar dolor lumbar, lesiones de las raíces nerviosas (ante todo de L5) o estenosis sintomática de la columna. En la proximidad del segmento que se ha "deslizado" hacia adelante (ante todo L4 sobre L5 o, a veces, L5 sobre S1) puede encontrarse sensibilidad con la palpación. Con la palpación profunda puede apreciarse un "escalón" formado por los elementos posteriores del seg-

CUADRO 16-3 CAUSAS DE DORSALGIA BAJA (LUMBALGIA) Y DOLOR CERVICAL

- Congénitas o del desarrollo
  - Espondilólisis y espondilolistesis[a]
  - Cifoescoliosis[a]
  - Espina bífida oculta[a]
  - Compresión de médula espinal[a]
- Traumatismos de poca intensidad
  - Luxación o distensión
  - Latigazo ("chicotazo")[b] cervical
- Fracturas
  - Traumáticas: caídas, accidentes en vehículos motorizados
  - Atraumáticas: osteoporosis, infiltración neoplásica, corticoterapia (exógena)
- Hernia de disco intervertebral
- Cuadros degenerativos
  - Complejo disco-osteofito
  - Rotura interna del disco
  - Estenosis del conducto raquídeo con claudicación neurógena[a]
  - Enfermedad articular incovertebral[b]
  - Enfermedad de la articulación atlantoaxoidea (como en la artritis reumatoide)[a]
- Artritis
  - Espondilosis
  - Artropatía de carillas o sacroiliaca
  - Autoinmunitarias (espondilitis anquilosante, síndrome de Reiter)
- Neoplasias: metastásicas, de la sangre, tumores óseos primarios
- Infección o inflamación
  - Osteomielitis vertebral
  - Absceso epidural espinal
  - Sepsis discal
  - Meningitis
  - Aracnoiditis lumbar[a]
- Metabólicas
  - Osteoporosis: hiperparatiroidismo, inmovilidad
  - Osteoesclerosis (enfermedad de Paget)
- Vasculares
  - Aneurisma aórtico abdominal
  - Disección de arteria vertebral[b]
- Otras
  - Dolor irradiado de afección de vísceras
  - Posturales
  - Psiquiátricas, simulación, síndrome de dolor crónico

[a] Únicamente la lumbalgia (dorsalgia baja).
[b] Sólo el dolor cervical.

mento superior con la articulación espondilolistésica. Si el desplazamiento de L4 sobre L5 es extremo, se observará un acortamiento del tronco con prominencia del abdomen. En estos casos puede producirse un síndrome de cola de caballo (*cauda equina syndrome*, CES) (véase más adelante en este capítulo). Se pensará en una intervención quirúrgica si los síntomas persisten por más de un año y no mejoran con medidas conservadoras (reposo o fisioterapia). La cirugía suele estar indicada en situaciones en que hay déficit neurológico progresivo, marcha anormal o deformidades posturales, "basculación" mayor de 50% o escoliosis.

La *espina bífida oculta* es la persistencia de la separación de uno o varios arcos vertebrales en sentido posterior, es decir, los arcos no se cierran en toda su circunferencia. En estos casos las meninges y la médula espinal son normales. Sobre el defecto puede haber una pequeña depresión o un lipoma. Casi todos los casos son asintomáticos y se identifican de manera accidental al valorar la dorsalgia.

El *síndrome de compresión medular* suele asumir al principio la forma de un trastorno progresivo de la cola de caballo (véase más adelante en este capítulo), aunque también la mielopatía puede ser el cuadro inicial. El sujeto suele ser un adulto joven que se queja de dolor perineal o perianal a veces después de traumatismos menores. En los estudios neuroimagenológicos se advierte un cono de ubicación baja (por debajo de L1-L2) y un *filum terminale* corto y engrosado.

TRAUMATISMOS

Un paciente que se queja de dolor de espalda e incapacidad para mover las piernas puede tener una fractura o una luxación de la columna y, en el caso de las fracturas por encima de L1, una compresión de la médula espinal. En estos pacientes hay que tener cuidado para no agravar la lesión de la médula espinal o de las raíces nerviosas. En espera de los resultados de las radiografías simples, ha de inmovilizarse la espalda.

Torceduras y distensiones. Los términos *torcedura lumbar, distensión* o *espasmo muscular de origen mecánico* se aplican a lesiones leves y de evolución limitada vinculadas a levantamiento de objetos pesados, caídas o desaceleraciones súbitas, como las que tienen lugar en los accidentes de tráfico. Todos estos términos son muy amplios y no describen con claridad ninguna lesión anatómica específica. El dolor suele limitarse a la parte inferior de la espalda sin irradiación a las nalgas ni a las piernas. Los pacientes con dolor lumbar y espasmo de los músculos paravertebrales suelen adoptar posturas poco habituales.

Fracturas vertebrales traumáticas. La mayor parte de las fracturas traumáticas de los cuerpos vertebrales lumbares se deben a lesiones por compresión o flexión que producen una cuña o compresión anterior. En los traumatismos más graves, el paciente puede sufrir una fractura-luxación o una fractura "por estallido" que afecta al cuerpo vertebral y los elementos posteriores. Las fracturas vertebrales traumáticas se deben a caídas desde alturas (es frecuente la fractura de la porción interarticular de L5), desaceleraciones súbitas en accidentes de tráfico o lesiones directas. En estos casos es frecuente la alteración neurológica asociada y está indicado el tratamiento quirúrgico temprano. En situaciones de traumatismo no penetrante, cabe reformatear las tomografías computadorizadas del tórax, el abdomen o la pelvis para detectar fracturas vertebrales coexistentes.

ENFERMEDAD DE LOS DISCOS LUMBARES

Este trastorno es una causa frecuente de dolor crónico o recidivante de la zona lumbar y las piernas (figs. 16-3 y 16-4). Afecta ante todo a los niveles L4-L5 y L5-S1, aunque en ocasiones participan también niveles lumbares más altos. La causa de la lesión del disco suele ser desconocida; el riesgo es mayor en las personas con sobrepeso. La hernia discal es poco frecuente antes de los 20 años de edad y es rara en los discos fibróticos del anciano. La degeneración del núcleo pulposo y del anillo fibroso se agrava con la edad y puede ser asintomática o dolorosa. Los factores genéticos intervienen a veces como elementos de predisposición para la degeneración discal en algunos pacientes. El dolor puede situarse en la zona baja del dorso y se irradia sólo a la extremidad pélvica, el glúteo o la cadera. Un estornudo, la tos o cualquier movimiento insignificante pueden originar prolapso del núcleo pulposo, con lo cual se desplaza hacia atrás el anillo roto y debilitado. En el caso de discopatía grave el núcleo puede sobresalir a través del anillo (hernia) o mostrar extrusión al grado de quedar como un segmento libre en el conducto raquídeo.

Se discute cuál puede ser el mecanismo por el que la lesión del disco intervertebral causa dolor de espalda. La parte interna del anillo fibroso y el núcleo pulposo no están inervados. La inflamación y la producción de citocinas proinflamatorias en el disco herniado y roto podrían desencadenar o perpetuar el dolor. El crecimiento hacia adentro de fibras nerviosas nociceptivas (dolor) que penetran hacia porciones más internas del disco intervertebral dañado justificaría el dolor crónico "discógeno". El disco herniado puede lesionar la raíz nerviosa (radiculopatía) por compresión, inflamación, o ambas; suelen producirse grados diversos de desmielinización y pérdida axonal.

Entre los síntomas de rotura de disco destacan dorsalgia, postura anormal, limitación de los movimientos raquídeos (en particular la flexión) o dolor radicular. Si la pérdida sensorial o la hiporreflexia tendinosa profunda menor o ausente siguen un perfil de dermatomas, ello sugerirá más bien una lesión de

FIGURA 16-4. Imagen de resonancia magnética de una hernia de disco lumbar; a la *izquierda*, radiculopatía de S1. Imagen sagital con tiempo de relajación T1, a la *izquierda*; las *flechas* marcan los márgenes del disco. La imagen sagital con tiempo de relajación T2, a la *derecha*, indica protrusión discal a nivel de L5-S1 (*flechas*), que desplaza la porción central del saco meníngeo.

una raíz específica, y no la distribución característica del dolor. Las alteraciones motoras (debilidad focal, atrofia muscular o fasciculaciones) aparecen con menor frecuencia que las sensoriales o reflejas. Los síntomas y los signos por lo regular son unilaterales, pero en caso de grandes hernias centrales de disco que comprimen al mismo nivel varias raíces nerviosas descendentes dentro del conducto raquídeo, puede haber ataque bilateral. En el cuadro 16-2 se incluyen las manifestaciones clínicas de lesiones de raíces de nervios específicos. Hay datos que sugieren que la hernia de disco lumbar con un déficit radicular no progresivo puede ser tratada por medios no quirúrgicos. La magnitud de la protrusión discal puede disminuir naturalmente con el paso del tiempo.

Entre las entidades por incluir en el diagnóstico diferencial están diversos cuadros graves y tratables, como son abscesos epidurales, hematomas o tumores. La presencia de fiebre, dolor constante que no cede con cambio de posición, anormalidades esfinterianas o signos de ataque de médula espinal, sugieren que el problema tiene otra causa y no la discopatía lumbar. La arreflexia aquiliana bilateral puede ser un signo normal en ancianos o una manifestación de radiculopatía bilateral a nivel de S1. La arreflexia tendinosa profunda o la pérdida focal de la sensación puede traducir lesión de una raíz nerviosa, pero también hay que pensar en otros sitios de lesión en el trayecto del nervio. Por ejemplo, la falta del reflejo rotuliano pudiera resultar de neuropatía crural y no de lesión de la raíz nerviosa L4. La pérdida de la sensación en el pie y la porción externa distal de la pantorrilla puede ser consecuencia de afección del nervio ciático poplíteo externo o el femorocutáneo del muslo, y no de lesión de la raíz nerviosa L5. La atrofia focal de músculos puede traducir lesión de una raíz nerviosa o de un nervio periférico, afección de las neuronas del asta anterior, o desuso.

Se requiere MRI o CT-mielografía para definir el sitio y el tipo de alteración existente. La sola resonancia magnética raquídea ofrece imágenes muy detalladas de la anatomía de partes blandas intrarraquídeas y de tejidos vecinos. Las lesiones óseas de las fosas laterales o los agujeros intervertebrales se visualizan en forma óptima con CT-mielografía. No es fácil relacionar los datos neurorradiológicos con los síntomas, en particular el dolor. Los desgarros detectables en la imagen con medio de contraste, en el anillo fibroso o las protrusiones discales, han sido aceptados ampliamente como causas comunes de dorsalgia; sin embargo, en una investigación se advirtió que la mayoría de los adultos asintomáticos mostraban signos semejantes. También fueron frecuentes las protrusiones discales asintomáticas, anormalidades que pueden tornarse más notorias con el medio de contraste. Además, en el caso de personas con hernia discal diagnosticada, sometidas a tratamiento médico quirúrgico, la persistencia de la hernia 10 años después no guardó relación con los resultados clínicos. En resumen, en la resonancia magnética, detectar protrusión discal, desgarros en el anillo fibroso o una imagen más nítida con medio de contraste, constituyen signos frecuentes accidentales que por sí mismos no obligan a decisiones terapéuticas en sujetos con dorsalgia.

Existen cuatro indicaciones para la cirugía del disco intervertebral: 1) debilidad motora progresiva secundaria a la lesión de la raíz nerviosa, demostrada con exploración clínica o con EMG, 2) alteraciones funcionales intestinales o vesicales u otros signos de compresión de la médula espinal, 3) dolor radicular incapacitante que no responde a un tratamiento conservador mantenido durante por lo menos cuatro semanas y 4) incapacidad recidivante, pese al tratamiento conservador. Estos dos últimos criterios son más subjetivos y están peor establecidos que los otros. También debe considerarse el tratamiento quirúrgico cuando el dolor o los signos neurológicos no ceden sustancialmente en cuatro a 12 semanas.

El método quirúrgico más utilizado es la hemilaminectomía parcial con extirpación del disco prolapsado. Se piensa en fusionar los segmentos lumbares afectados sólo si hay inestabilidad importante de la columna (como sería la espondilolistesis degenerativa o la espondilólisis ístmica). En los últimos cinco años, aumentó a más del doble el número de fusiones lumbares realizadas en Estados Unidos, por razones que se desconocen. No se han realizado grandes estudios aleatorizados y prospectivos que comparen la fusión con otros tipos de intervenciones quirúrgicas. En una investigación los sujetos con lumbalgia persistente a pesar de la discectomía inicial no tuvieron una mejor evolución con la fusión raquídea que con el régimen conservador de intervención cognitiva y ejercicio.

El *síndrome de cola de caballo* (CES) es una lesión de múltiples raíces lumbosacras dentro del conducto raquídeo. Pueden surgir signos como dorsalgia baja (lumbalgia), debilidad y arreflexia en las extremidades pélvicas, anestesia en una zona en silla de montar y pérdida de la función vesical. Es importante diferenciar dicho problema, de los trastornos de la porción inferior de la médula espinal (síndrome del cono medular), de la mielitis transversa aguda (cap. 372) y del síndrome de Guillain-Barré (cap. 380). A veces hay un ataque combinado del cono medular y de la cola de caballo. El CES suele ser causado por rotura de un disco intervertebral lumbosacro, fractura de la columna lumbosacra, hematoma dentro del conducto raquídeo (después de punción lumbar en sujetos con coagulopatía), tumores compresivos u otras lesiones expansivas. Entre las opciones terapéuticas están la descompresión quirúrgica, que a veces debe realizarse urgentemente en un intento de restaurar o conservar la función motora o esfinteriana, o radioterapia paliativa o quimioterapia contra metástasis tumorales (cap. 374).

ENFERMEDADES DEGENERATIVAS

La *estenosis raquídea lumbar* es el angostamiento del conducto raquídeo a nivel lumbar. La *claudicación neurógena* es el síntoma común y es el dolor en el dorso, los glúteos o en el miembro pélvico, inducido por la marcha o la bipedestación y que se alivia con la posición sedente. Los síntomas suelen abarcar ambas extremidades. Por sí misma la estenosis lumbar suele ser asintomática y es poca la correlación entre la intensidad de los síntomas y el grado de estenosis del conducto raquídeo. A diferencia de la claudicación de origen vascular, los síntomas suelen desencadenarse por el simple hecho de estar de pie, sin caminar. A diferencia de la discopatía lumbar, el cuadro sintomático cede con la posición sedente. Si la estenosis raquídea conlleva radiculopatía, puede surgir debilidad focal, pérdida sensorial o cambios reflejos. En raras ocasiones hay deficiencias neurológicas graves como parálisis e incontinencia urinaria. La estenosis raquídea puede ser adquirida (75%), congénita o una combinación de ambos factores. Las formas congénitas (acondroplasia, idiopática) se caracterizan por unos pedículos cortos y gruesos que producen estenosis tanto del conducto raquídeo como de la fosita lateral. Los factores adquiridos que pueden contribuir a la estenosis raquídea son las enfermedades degenerativas (espondilosis, espondilolistesis, escoliosis), traumatismos, cirugía espinal, los trastornos metabólicos o endocrinos (lipomatosis epidural, osteoporosis, acromegalia, osteodistrofia renal, hipoparatiroidismo) y la enfermedad de Paget. La MRI proporciona la mejor información sobre la anatomía anormal **(fig. 16-5)**.

El tratamiento conservador consiste en antiinflamatorios no esteroideos (*nonsteroidal anti-inflammatory drugs*, NSAID), programas de ejercicio y tratamiento sintomático de los episodios de dolor agudo. Cuando el tratamiento médico no logra un alivio suficiente del dolor que permita la realización de las actividades de la vida diaria o cuando existen signos neurológicos focales importantes, se considerará el tratamiento quirúrgico. Muchos individuos con claudicación neurógena tratados por cirugía tienen alivio mínimo de 75% de su dorsalgia y su dolor de extremidades. Hasta 25% sufren recidivas de la estenosis en el mismo nivel o en el nivel adyacente en los cinco años siguientes a la intervención inicial; los síntomas recidivantes suelen responder a una segunda descompresión quirúrgica.

La *hipertrofia de las carillas articulares* puede producir síntomas radiculares unilaterales secundarios a la compresión ósea, idénticos a los de la radiculopatía relacionada con el disco. A veces se identifican signos de estiramiento, debilidad motora focal, hiporreflexia o disminución de la sensibilidad en un dermatoma. Las carillas superior e inferior hipertróficas se visualizan por estudios radiográficos, CT o MRI. La foraminotomía operatoria logra alivio a largo plazo del dolor de extremidades y dorso en 80 a 90% de tales pacientes. No se ha estudiado rigurosamente la utilidad contra el dolor de los bloqueos terapéuticos de las carillas interarticulares.

ARTRITIS

La *espondilosis* o enfermedad osteoartrítica de la columna suele ocurrir en etapas avanzadas de la vida y que afecte ante todo a la región cervical y lum-

FIGURA 16-5. Estenosis raquídea. La resonancia magnética sagital con tiempo T2 de relajación y eco de espines rápido de la región lumbar normal (***izquierda***) y con estenosis (***derecha***), indica zonas multifocales de estrechamiento (*flechas*) de los espacios del líquido cefalorraquídeo que rodean a las raíces nerviosas dentro del saco meníngeo.

bosacra. Los pacientes suelen referir un dolor en la espalda que aumenta con el movimiento y se vincula con rigidez. La relación entre los síntomas clínicos y los datos radiológicos no suele ser directa. El dolor puede ser intenso con datos radiológicos, de CT o de MRI mínimos y, por lo contrario, pueden encontrarse grandes osteofitos en pacientes asintomáticos. Surge radiculopatía cuando las carillas y los osteofitos hipertróficos comprimen raíces nerviosas en la acanaladura lateral o el agujero intervertebral. Los osteofitos que surgen en el cuerpo vertebral pueden causar estenosis central raquídea o contribuir a ella. La degeneración discal también interviene para disminuir el área transversal del agujero intervertebral; el pedículo descendente puede comprimir la raíz nerviosa en ese punto. En raras ocasiones los cambios osteoartríticos de la columna lumbar bastan para comprimir la cola de caballo.

Espondilitis anquilosante. (Véase también cap. 318.) Esta peculiar enfermedad artrítica de la columna se manifiesta normalmente con un dolor gradual que aparece en la región lumbar y en las nalgas. Los pacientes suelen ser varones menores de 40 años. Las manifestaciones asociadas consisten en rigidez matutina de espalda, dolor nocturno que no se alivia con el reposo, elevación de la tasa de eritrosedimentación y presencia del antígeno de histocompatibilidad HLA-B27. Se caracteriza por su comienzo en la juventud y la dorsalgia que mejora con el ejercicio. Conforme evoluciona la enfermedad se pierde la lordosis lumbar normal y se intensifica la cifosis torácica. Después de inflamación y erosión de las fibras externas del anillo fibroso en el punto de contacto con el cuerpo vertebral, surge osificación y proliferación ósea, que forma puentes que unen cuerpos vertebrales vecinos y disminuye la movilidad raquídea en todos los planos. Los signos radiológicos determinantes son cambios destructivos periarticulares, esclerosis de las articulaciones sacroiliacas y puentes entre los cuerpos vertebrales cuya fusión origina la llamada "columna de bambú".

Las fracturas por fatiga, que se producen a través de los elementos óseos posteriores con anquilosis espontánea, de la columna osteoporótica rígida, pueden originar dolor focal, compresión de médula espinal o CES. A veces surge subluxación atlantoaxoidea con compresión de la médula espinal. La función respiratoria puede disminuir si hay anquilosis de las costillas al articularse en la columna y disminución de la altura de la columna dorsal (torácica). En muchos pacientes la administración de agentes contra el factor de necrosis tumoral es eficaz para disminuir la actividad patológica. En forma semejante a lo que ocurre en la espondilitis anquilosante, puede haber limitación de movimientos en el síndrome de Reiter, la artritis psoriásica y la enteropatía inflamatoria crónica.

NEOPLASIAS

(Véase también el cap. 374.) La dorsalgia es la manifestación neurológica más frecuente en sujetos con cáncer generalizado y suele ser causada por metástasis en vértebras. Las metástasis de carcinomas (de mama, pulmón, próstata, tiroides, riñón y vías gastrointestinales), el mieloma múltiple y los linfomas de Hodgkin y no de Hodgkin muy a menudo afectan la columna. El dolor del dorso proveniente de cáncer puede ser constante, sordo, que persiste con el reposo y empeora por la noche. A diferencia de ello, la lumbalgia de origen mecánico mejora con el reposo. En las radiografías simples se pueden identificar o no lesiones destructivas en uno o varios cuerpos vertebrales, sin ataque del espacio interarticular (discal). Los estudios más indicados si se sospecha metástasis en la columna son MRI, CT y CT-mielografía. Se prefiere a la resonancia magnética pero el método más rápido es mejor porque el estado del enfermo puede empeorar a muy corto plazo. Menos de 5% de individuos que no caminan en la fecha del diagnóstico recuperarán su capacidad de marcha y por ello es crucial el diagnóstico oportuno y temprano.

INFECCIONES/INFLAMACIÓN

La *osteomielitis vertebral* suele ser causada por estafilococos, aunque a veces intervienen otras bacterias o el bacilo de la tuberculosis (enfermedad de Pott). El origen primario suelen constituirlo las vías urinarias, la piel o los pulmones. Otro factor reconocido de riesgo es el abuso de drogas intravenosas. Siempre que se detecte osteomielitis piógena hay que pensar en la posibilidad de endocarditis bacteriana. Los datos más frecuentes son un dolor de espalda que se exacerba por el movimiento y que no se alivia con el reposo, la sensibilidad en la columna sobre el segmento afectado y la elevación de la tasa de eritrosedimentación globular. Una minoría de enfermos puede presentar fiebre o leucocitosis. Las radiografías simples revelan estrechamiento del espacio intervertebral con erosión de las vértebras adyacentes, si bien estas alteraciones diagnósticas pueden tardar semanas o meses en aparecer. Tanto la CT como la MRI son sensibles y específicas en la osteomielitis; la disponibilidad de la CT es mayor en servicios de urgencia y algunos pacientes con dolor de espalda intenso la toleran mejor.

El cuadro inicial del *absceso epidural espinal* (cap. 372) incluye dorsalgia (agravada por los movimientos o la palpación) y fiebre. También se observan a veces signos de lesión de raíces o compresión de médula espinal. El absceso puede abarcar múltiples niveles espinales y se identifica mejor por medio de resonancia magnética de la columna.

La *aracnoiditis lumbar* por adherencias con radiculopatía es causada por fibrosis después de inflamación del espacio subaracnoideo. La fibrosis origina adherencias de raíces nerviosas y con ello dorsalgia y dolor de extremidades, acompañado de cambios motores, sensoriales o reflejos. Las causas de aracnoiditis comprenden múltiples operaciones lumbares, infecciones crónicas de la columna, lesión medular, hemorragia intrarraquídea, mielografía (rara), inyección intrarraquídea de glucocorticoides y anestésicos y cuerpos extraños. En la resonancia magnética se pueden observar raíces nerviosas que se "agrupan" en sentido central y se adhieren a la duramadre en sentido periférico, o loculaciones del líquido cefalorraquídeo dentro del saco intrarraquídeo. La compresión o "agrupamiento" anormal de raíces también puede surgir en la polineuropatía desmielinizante o la infiltración neoplásica. El tratamiento suele ser insatisfactorio. No se han obtenido buenos resultados con la lisis microquirúrgica de adherencias, la rizotomía dorsal, ni con la gangliectomía de raíces dorsales. La estimulación de la región dorsal de la médula para aliviar el dolor ha producido resultados diversos. Han mostrado poca utilidad las inyecciones epidurales de glucocorticoides.

CAUSAS METABÓLICAS

Osteoporosis y osteoesclerosis. La inmovilización o trastornos sistémicos primarios como osteomalacia, hiperparatiroidismo, hipertiroidismo, mieloma múltiple, metástasis de carcinoma o uso de glucocorticoides, pueden acelerar la osteoporosis y debilitar el cuerpo vertebral, lo que ocasiona fracturas por compresión y dolor. La causa atraumática más frecuente de las fracturas en dicha estructura es la osteoporosis posmenopáusica (tipo 1) o senil (tipo 2) (cap. 348). Se observan fracturas por compresión incluso en 50% de las personas con osteoporosis intensa, y las que han sufrido una fractura tienen un riesgo 4.5 veces mayor de que ocurra de nuevo. La manifestación única de una fractura por compresión puede ser dorsalgia o dolor radicular localizados y exacerbados por el movimiento y a menudo reproducidos en la palpación sobre las apófisis espinosas de las vértebras afectadas. El diagnóstico se corrobora dentro del contexto clínico, con los signos neurológicos y las imágenes radiográficas de la columna. Se ha demostrado que el riesgo de fracturas por osteoporosis disminuye con el empleo de fármacos contra la resorción, como los bisfosfonatos (p. ej., el alendronato), el estrógeno transdérmico y el tamoxifén. Se sabe que menos de 33% de sujetos que han sufrido fracturas por compresión han sido tratados adecuadamente de osteoporosis a pesar del mayor peligro de fracturas futuras; las cifras de prevención primaria en personas en peligro, pero sin antecedente de fractura, son todavía menores. Las fracturas por compresión por arriba de la región mesotorácica sugieren un cáncer; si se sospecha la neoplasia, conviene practicar biopsia de hueso o la investigación diagnóstica en busca del tumor primario. **Para un comentario completo del diagnóstico y el tratamiento de la osteoporosis, consúltese el capítulo 348.**

Existen intervenciones [vertebroplastia percutánea (*percutaneous vertebroplasty*, PVP), cifoplastia] contra las fracturas por compresión osteoporóticas, que se acompañan de dolor debilitante. Los candidatos a la PVP tienen dorsalgia en la línea media, dolor a la palpación en la apófisis espinosa del cuerpo vertebral afectado, pérdida de la altura del cuerpo vertebral menor de 80% y comienzo de síntomas en los 120 días anteriores. La técnica PVP consiste en inyección de polimetilacrilato bajo orientación fluoroscópica en el cuerpo vertebral afectado. La cifoplastia agrega la inflación de un balón en el cuerpo vertebral antes de inyectar el cemento. Entre las complicaciones raras están la extravasación del cemento y su paso al espacio epidural (con lo que aparece mielopatía) o la embolia pulmonar mortal al migrar el cemento en el interior de las venas pararraquídeas. En promedio, 75% de los pacientes que cumplen con los criterios de selección han señalado que ha mejorado su calidad de vida. También se ha señalado alivio del dolor después de PVP en personas con metástasis vertebrales, mielomas o hemangiomas.

La osteoesclerosis, que es el incremento anormal de la densidad de hueso causada a menudo por la enfermedad de Paget, se identifica fácilmente en estudios radiográficos corrientes y a veces origina dorsalgia. Puede surgir compresión de médula espinal o de raíces nerviosas por la zona del hueso que se apoya en tales estructuras. **Para un comentario más detallado de estas osteopatías, consúltense los capítulos 347 a 349.**

DOLOR QUE SE IRRADIA DE TRASTORNOS VISCERALES

En las enfermedades del tórax, el abdomen o la pelvis, el dolor puede irradiarse a la porción posterior del segmento espinal o medular que inerva el órgano

enfermo. A veces la dorsalgia puede ser la primera y única manifestación. Los trastornos del hemiabdomen superior suelen irradiar dolor hacia las regiones dorsal baja o lumbar alta (de la octava vértebra dorsal a la primera y segunda vértebras lumbares), los del hemiabdomen inferior irradian el dolor a la región lumbar (segunda a cuarta vértebras lumbares) y los de la pelvis lo hacen a la región sacra. No se manifiestan signos locales (dolor a la palpación de la columna, espasmos de músculos pararraquídeos) y los movimientos normales de la columna generan dolor mínimo o nulo.

Dolor dorsal bajo y lumbar alto en las enfermedades abdominales. La úlcera péptica o los tumores de la parte posterior del estómago o del duodeno producen un dolor epigástrico típico (caps. 87 y 287), pero cuando existe extensión retroperitoneal puede aparecer un dolor paravertebral o en la línea media de la espalda. Es más probable que los alimentos grasos produzcan dolor de espalda relacionado con una enfermedad de la vía biliar. Las enfermedades del páncreas pueden provocar dolor de espalda a la derecha de la columna (afección de la cabeza del páncreas) o a la izquierda (afección del cuerpo o la cola). La afección de las estructuras retroperitoneales (hemorragia, tumores, pielonefritis) pueden producir un dolor paravertebral que se irradia a la parte inferior del abdomen, a las ingles o a la parte anterior de los muslos. Las lesiones tumorales de la región del psoas iliaco suelen producir dolor lumbar unilateral que se irradia hacia la ingle, los labios de la vulva o los testículos. La aparición súbita de dolor lumbar en un paciente tratado con anticoagulantes debe hacer que se piense en una hemorragia retroperitoneal.

En 15 a 20% de los pacientes con rotura contenida de un aneurisma de la aorta abdominal (AAA) existe sólo dolor de espalda. La tríada clínica clásica de dolor abdominal, choque y dolor de espalda en un anciano se encuentra tan sólo en <20% de los casos. En dos terceras partes de los pacientes existen dos de estas tres manifestaciones y la mitad presenta hipotensión. El paciente típico es un varón anciano fumador y con dolor de espalda. A menudo no se sospecha el diagnóstico porque los síntomas y los signos son inespecíficos. Entre los errores diagnósticos frecuentes se encuentran el dolor de espalda inespecífico, la diverticulitis, el cólico renal, la sepsis y el infarto del miocardio. Una exploración cuidadosa que revele una tumefacción pulsátil (en 50 a 75% de los pacientes) es un dato físico importante. Los pacientes en que se sospecha AAA deben ser evaluados con ecografía, CT o MRI (cap. 242).

Los trastornos inflamatorios intestinales (colitis, diverticulitis) o las neoplasias del colon pueden producir dolor abdominal bajo, dolor en la parte media de la región lumbar, o ambos. La distribución del dolor puede ser en cinturón, rodeando el cuerpo. Una lesión del colon transverso o del principio del descendente puede provocar un dolor irradiado a la parte media o izquierda de la espalda en el nivel L2-L3. Las enfermedades del colon sigmoides pueden manifestarse con dolor en las regiones sacra o suprapúbica media o en la fosa iliaca izquierda del abdomen.

Dolor sacro en las enfermedades ginecológicas y urológicas. Es raro que los órganos pélvicos produzcan dolor lumbar, salvo las enfermedades ginecológicas que afectan a los ligamentos uterosacros. El dolor se irradia a la región sacra. La endometriosis o el carcinoma uterino pueden afectar a los ligamentos uterosacros. El dolor que surge con la endometriosis típicamente es premenstrual y continúa e incluso se fusiona con el dolor menstrual. La posición deficiente del útero puede originar tracción del ligamento uterosacro (retroversión, descenso y prolapso) u originar dolor sacro después de la bipedestación duradera.

El dolor menstrual puede percibirse en la región sacra. Los cólicos mal delimitados irradian a los miembros pélvicos. En general, el dolor causado por la infiltración de cáncer en los nervios es continuo, de intensidad creciente y no cede en el reposo por la noche. Con menor frecuencia la radioterapia de tumores pélvicos origina dolor sacro, por la necrosis por radiación tardía de tejidos o nervios. La dorsalgia baja o lumbalgia que se irradia a uno o varios muslos es frecuente en las últimas semanas del embarazo.

Los orígenes urológicos del dolor lumbosacro son la prostatitis crónica, el carcinoma de próstata con metástasis vertebrales (cap. 91) y las enfermedades de riñones y uréteres. Las lesiones de la vejiga y los testículos no suelen producir dolor de espalda. Las enfermedades renales, infecciosas, inflamatorias o neoplásicas pueden provocar un dolor lumbosacro homolateral y lo mismo puede suceder en la trombosis de la arteria o de la vena renal. La obstrucción ureteral por cálculos renales puede provocar dolor lumbar paravertebral.

OTRAS CAUSAS DE DORSALGIA

Dolor de espalda postural. Hay un grupo de pacientes con dolor lumbar crónico (*chronic low back pain*, CLBP) e inespecífico en los que, tras un estudio exhaustivo, no se logra encontrar ninguna lesión patológica ni anatómica. Estos enfermos refieren un dolor difuso y vago en la espalda cuando permanecen sentados o en pie durante mucho tiempo, que cede con el reposo. La exploración física es anodina, salvo por una "mala postura". Por medio de estudios imagenológicos o de laboratorio es imposible identificar una causa específica. A veces son útiles los ejercicios para reforzar los músculos pararraquídeos y del abdomen.

Enfermedad psiquiátrica. En pacientes con histeria de compensación, fingimiento, abuso de sustancias, ansiedad crónica o depresión puede encontrarse CLBP. Muchos enfermos con CLBP tienen antecedentes de enfermedades psiquiátricas (depresión, ansiedad, abuso de sustancias) o de traumatismos infantiles (abusos sexuales o maltrato físico) anteriores a la aparición del dolor de espalda. Se ha utilizado la evaluación psicológica preoperatoria para descartar a individuos con notables trastornos psíquicos, mismos que permitirían prever un desenlace quirúrgico insatisfactorio.

Dolor no identificado. En ocasiones no puede establecerse la causa del dolor lumbar. Algunos pacientes se someten a múltiples intervenciones que no logran eliminar el dolor ni la incapacidad. Las indicaciones originales de la cirugía pueden ser dudosas cuando sólo existe dolor, no hay signos neurológicos definitivos o en la CT o en la MRI sólo se observa una herniación poco importante del disco. Se han propuesto sistemas de puntuación basados en los signos neurológicos, los factores psicológicos, los estudios fisiológicos y en los estudios de imagen para reducir al mínimo la probabilidad de que la cirugía resulte insatisfactoria.

Rx DORSALGIA

DOLOR LUMBAR AGUDO (ALBP). El dolor lumbar agudo (*acute low back pain*, ALBP) se define como un dolor de duración inferior a tres meses. En 85% de los adultos con ALBP no acompañado de dolor en la pierna puede esperarse una recuperación completa. La mayoría de estos pacientes tiene síntomas puramente "mecánicos", es decir, un dolor que empeora con el movimiento y mejora con el reposo.

Para justificar un método minimalista de la asistencia de cada paciente concreto se han usado estudios de observación. Sin embargo, estos estudios comparten diversas limitaciones: 1) a menudo falta un verdadero grupo de control con placebo, 2) suponen que la causa del dolor de espalda es similar en todos los pacientes que consultan a distintos grupos (médicos generales, ortopedistas, neurólogos), 3) no se proporciona información sobre los detalles del tratamiento y 4) no se intenta una tabulación de los casos graves de dolor lumbar agudo.

Los algoritmos elaborados para guiar el tratamiento de las dorsalgias **(fig. 16-6)** se han basado en las directrices de práctica clínica publicadas (*clinical practice guidelines,* CPG). Sin embargo, dado que estas últimas se basan en pruebas incompletas, será mejor que no prevalezcan sobre el buen juicio clínico.

La valoración inicial debe excluir las causas graves de afección de la columna que requieren una intervención urgente, como son las infecciones, el cáncer y los traumatismos. En el cuadro 16-1 se incluyen los factores de riesgo de una causa grave de ALBP. No son necesarios los métodos de laboratorio en caso de no haber factores de riesgo. Rara vez conviene la práctica de radiografías simples de columna o CT durante los primeros 30 días en que han aparecido los síntomas, salvo que se sospeche una fractura de columna.

Los estudios clínicos no han señalado beneficio con más de dos días de reposo absoluto en casos de ALBP no complicado. Hay información de que el reposo absoluto también es ineficaz en personas con ciática o dorsalgia aguda con signos de lesión de raíces nerviosas. En forma similar, la tracción es eficaz en casos de ALBP. Entre las ventajas posibles de la ambulación temprana en casos de ALBP están la conservación del condicionamiento cardiovascular, una mejor nutrición de disco y cartílago, mayor potencia de huesos y músculos, e incremento de los niveles de endorfina. Se supo que un lapso de prueba de ejercicio vigoroso temprano no arrojó resultados positivos, pero se desconoce la utilidad del ejercicio menos vigoroso u otros programas de acondicionamiento ergonómico. La reanudación temprana de la actividad física normal (sin trabajos manuales pesados) posiblemente sea beneficiosa.

No existen pruebas que apoyen el tratamiento del dolor lumbar agudo o del dolor de cuello con acupuntura, estimulación nerviosa eléctrica transcutánea, masaje, ecografía, diatermia, ni estimulación eléctrica. Los collarines pueden servir de algo al limitar los movimientos espontáneos y los reflejos del cuello que exacerban el dolor. No se cuenta con datos sobre la eficacia del hielo; la aplicación de calor puede aplacar a breve plazo el dolor y la discapacidad; las intervenciones son opcionales, dado que no se cuenta con pruebas positivas de su bajo costo y poco riesgo. Tampoco se ha estudiado de manera rigurosa la biorretroalimentación. En el tratamiento de casos agudos no se recomiendan las inyecciones en las articulaciones interapofisarias, puntos gatillo ni en ligamentos.

En estudios clínicos rigurosos no se ha confirmado la utilidad de modificaciones posturales. En la práctica, la supresión temporal de una actividad que se sabe aumenta la tensión mecánica de la columna (levantamiento de objetos pesados, postura sedente prolongada, inclinación o torsión, hacer fuerza al defecar) puede resultar útil.

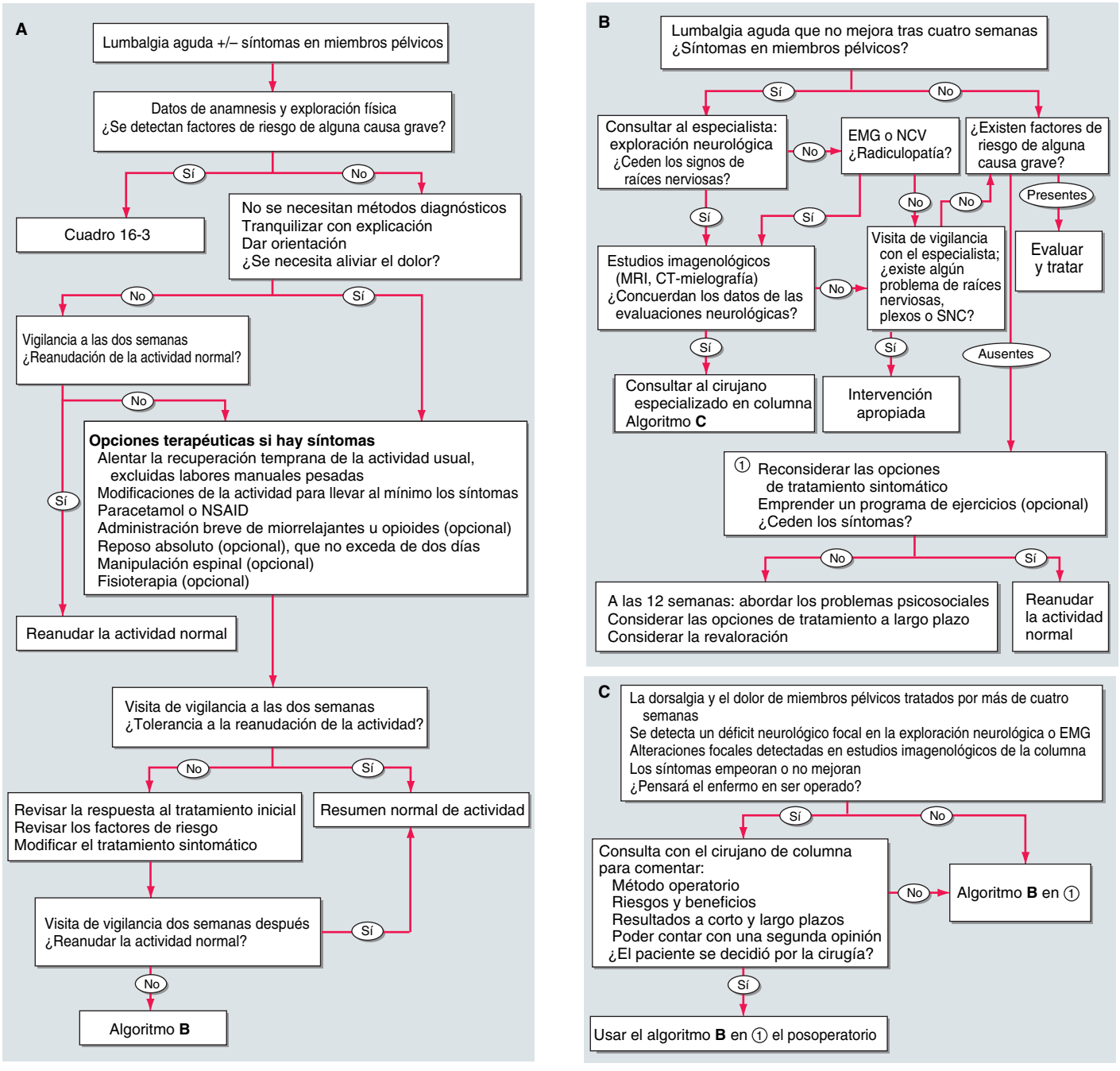

FIGURA 16-6. Algoritmos para tratar la lumbalgia aguda en una persona de 18 años o mayor. ***A.*** Síntomas con duración menor de tres meses, primeras cuatro semanas. ***B.*** Semanas 4 a 12 de tratamiento. ①, el punto de entrada del algoritmo C en el posoperatorio o si el paciente rechaza la operación. ***C.*** Opciones quirúrgicas. (NSAID, antiinflamatorios no esteroideos; EMG, electromiografía; NCV, velocidad de conducción nerviosa [*nerve conduction velocity*] [medición]; MRI, resonancia magnética; CT, tomografía computadorizada; SNC, sistema nervioso central.)

Una parte importante del tratamiento es la educación de los pacientes. La satisfacción de éstos y las probabilidades de seguimiento aumentan cuando conocen el pronóstico, los métodos terapéuticos, las modificaciones de la actividad y las estrategias para evitar futuras exacerbaciones. En un estudio, los pacientes que creían no haber recibido una explicación adecuada de sus síntomas deseaban someterse a nuevas pruebas diagnósticas. No son concluyentes las pruebas de la eficacia de programas educativos estructurados (técnicas del refuerzo del dorso); las pruebas son muy pequeñas en cuanto a beneficio a corto plazo, pero no hay datos de que se obtenga beneficio a largo plazo. Estudios aleatorizados sobre el uso de la "escuela de la espalda" como prevención primaria de la lesión y del dolor lumbar no han podido confirmar sus beneficios.

Los antiinflamatorios no esteroideos y el paracetamol (véase el cuadro 12-1) son agentes eficaces que se obtienen sin receta, contra ALBP. Con los miorrelajantes (10 mg de ciclobenzaprina ingeridos a la hora de acostarse como dosis inicial, para llegar incluso a 10 mg ingeridos tres veces al día) logra beneficio a corto plazo (cuatro a siete días) particularmente por la noche, si la molestia altera el sueño, pero la somnolencia limita su uso durante el día. Los analgésicos opioides no son más eficaces que NSAID o el paracetamol como tratamiento inicial de ALBP, pero no mejoran la posibilidad de reanudar las labores habituales. A veces se necesita utilizar por un lapso breve los opioides en individuos que no mejoran con paracetamol ni NSAID o que no los toleran. No hay pruebas en apoyo del empleo de glucocorticoides ingeribles ni antidepresivos tricíclicos contra dolor lumbar agudo.

En ocasiones, los glucocorticoides por vía epidural originan alivio breve del dolor en la lumbalgia aguda y la radiculopatía, pero no hay pruebas de que dicha analgesia dure más de un mes. En el tratamiento inicial de la lumbalgia aguda sin radiculopatía no están indicados los anestésicos epidurales, los glucocorticoides ni los opioides. Los bloqueos diagnósticos de raíces nerviosas han sido recomendados para dilucidar si el dolor nace de una raíz nerviosa específica. Sin embargo, la situación puede mejorar aun cuando el síndrome doloroso no se deba a afección de alguna raíz nerviosa; puede deberse a efectos de placebo, a ubicación distal de lesiones dolorosas del nervio periférico o a la anestesia del nervio sinovertebral. Los bloqueos terapéuticos de raíces nerviosas mediante la inyección de glucocorticoides y un anestésico local constituyen una opción después de que fracasan las medidas conservadoras, en particular cuando se necesita el alivio temporal del dolor.

Una opción razonable sería un ciclo breve de manipulación de la columna lumbar o fisioterapia (*physical therapy,* PT) para el alivio sintomático de ALBP no complicada.

CUADRO 16-4 SIGNOS NEUROLÓGICOS DE LA RADICULOPATÍA

Raíces de nervios cervicales	Signos destacables en la exploración			Distribución del dolor
	Reflejos	Sensoriales	Motores	
C5	Bicipital	Sobre la cara externa del deltoides	Supraespinoso[a] (abducción inicial del brazo) Infraespinoso[a] (rotación externa del brazo) Deltoides[a] (abducción del brazo) Bíceps (flexión del brazo)	Cara externa del brazo e interna del omóplato
C6	Bicipital	Pulgar e índice Mitad radial de la mano y el antebrazo	Bíceps (flexión del brazo) Pronador redondo (rotación interna del antebrazo)	Cara externa del antebrazo, pulgar, e índice
C7	Tricipital	Dedos medios Dorso del antebrazo	Tríceps[a] (extensión del brazo) Extensores de la muñeca[a] Extensor común de los dedos[a] (extensión de los dedos)	Cara posterior del brazo, cara dorsal del antebrazo y externa de la mano
C8	Flexores de dedos	Meñique Mitad interna de la mano y el antebrazo	Abductor corto del pulgar (abducción D1) Primer interóseo dorsal (abducción D2) Abductor del quinto dedo (abducción D5)	Cuarto y quinto dedos, mitad interna del antebrazo
T1	Flexores de dedos	Axila y cara interna del brazo	Abductor corto del pulgar (abducción D1) Primer interóseo dorsal (abducción D2) Abductor del quinto dedo (abducción D5)	Mitad interna del brazo, axila

[a] Los músculos en cuestión reciben gran parte de sus fibras nerviosas de la raíz mencionada.

Los estudios prospectivos y aleatorizados son difíciles de realizar, en parte porque no hay consenso sobre lo que constituye un elemento testigo/placebo adecuado. No se han definido con certeza los protocolos de PT o quiroprácticos específicos para obtener beneficio.

LUMBALGIA CRÓNICA (CLBP). El cuadro en cuestión, definido como dolor que dura más de 12 semanas, es el que origina más de la mitad de los costos totales de la atención y las consecuencias de las dorsalgias. Entre los factores de riesgo están obesidad, ser mujer, senectud, antecedente de dorsalgia, menor movilidad de la columna, dolor que irradia a un miembro pélvico, niveles altos de agobio psíquico, deficiencias importantes en la salud (autovaloradas), mínima actividad física, tabaquismo, insatisfacción laboral y dolor diseminado. Se han utilizado combinaciones de estos factores premorbosos para seleccionar anticipadamente a las personas con ALBP que posiblemente terminen por mostrar CLBP. El diagnóstico y tratamiento iniciales de tales enfermos es semejante al que se sigue en ALBP. El tratamiento de este grupo heterogéneo se orienta a la causa básica, si se le identifica; el objetivo final es restaurar la función, en el máximo grado posible.

Muchas entidades causantes de CLBP pueden ser identificadas por la combinación de estudios de neuroimagen y electrofisiológicos. Las técnicas preferentes son la MRI y la CT-mielografía de la columna. Los estudios de imagen sólo deben practicarse cuando existen probabilidades de que sus resultados influyan en el tratamiento quirúrgico o médico.

Los estudios por inyección se pueden utilizar en el diagnóstico para identificar el origen anatómico de la dorsalgia. Se ha utilizado la discografía para reproducir el típico dolor, y como prueba de que la molestia nace en un disco específico. También, en forma similar, el alivio del dolor después de un bloqueo en el agujero intervertebral (de una raíz nerviosa) o la inyección de glucocorticoides se ha usado como prueba de que la articulación interapofisaria o las raíces nerviosas son el punto de origen. Sin embargo, por lo común no se considera la posibilidad de que la reacción a la inyección constituya un efecto placebo o provenga de la absorción de los glucocorticoides a nivel general. Se desconoce en gran medida la utilidad de tales métodos en el tratamiento de CLBP o en la selección de candidatos para operaciones, a pesar de su empleo amplio. No se ha estudiado rigurosamente la utilidad de la termografía en la evaluación de las radiculopatías.

El diagnóstico de lesión de la raíz nerviosa alcanza su máxima seguridad cuando la historia, la exploración, los resultados de los estudios de imagen y el EMG concuerdan. La correlación entre CT y EMG para la localización de la lesión de las raíces nerviosas oscila entre 65 y 73%. Hasta la tercera parte de los adultos asintomáticos tienen herniaciones de disco detectables en la CT o en la MRI. Por tanto, cuando la intervención quirúrgica se indica sólo a partir de la información radiográfica y del dolor, aumentan las probabilidades de obtener resultados insatisfactorios.

En un estudio no doblemente ciego en individuos con ciática crónica se observó que la cirugía aceleraba el alivio de los síntomas, en un lapso aproximado de 60 días; sin embargo, después de transcurrir un año no se obtuvo ventaja con ella en comparación con los métodos médicos conservadores, y prácticamente todos los enfermos (95%) de ambos grupos se recuperaron plenamente independientemente del tratamiento escogido.

El CLBP se ha tratado con diversas medidas conservadoras. Las exacerbaciones agudas y subagudas se tratan con NSAID y métodos para mejorar la comodidad. No existen pruebas que apoyen la superioridad de un NSAID sobre los demás. El reposo en cama no debe superar los dos días. El objetivo primordial es la tolerancia de la actividad, mientras que el alivio del dolor ocupa un lugar secundario. Los programas de ejercicios pueden corregir la atrofia de los músculos paravertebrales y reforzar la extensión del tronco. El ejercicio físico intenso y supervisado o los programas de "endurecimiento de trabajo" (bajo la guía de un fisioterapeuta) han resultado eficaces para que el paciente vuelva al trabajo, mejore de la distancia que puede recorrer y la disminución del dolor. El beneficio puede ser duradero, con regímenes de ejercicio en el hogar. Ante la naturaleza heterogénea de este grupo de enfermos es difícil recomendar un plan de ejercicios específicos o de PT. No se ha corroborado en el tratamiento de CLBP la utilidad de la manipulación, de "métodos orientados al dorso", ni las inyecciones epidurales de corticoesteroides. Tampoco hay pruebas firmes que apoyen el empleo de la acupuntura o de la tracción. La disminución del absentismo por enfermedad, la utilización de la atención médica por largo tiempo y gastos de pensión quizá rebasen los costos iniciales de los tratamientos multidisciplinarios. Los estudios de hidroterapia en CLBP han generado resultados ambiguos; sin embargo, dado su costo y riesgo bajos, cabría pensar en ella como una opción terapéutica. No se ha estudiado adecuadamente la CLBP en la utilidad de la estimulación eléctrica transcutánea de nervios (*transcutaneous electrical nerve stimulation,* TENS).

DOLOR EN EL CUELLO Y EL HOMBRO (cuadro 16-4)

El dolor cervical, que suele originarse de enfermedades de las vértebras y partes blandas del cuello, es un problema frecuente (presente en 4.6% de los adultos en un estudio). En general, el dolor originado en las vértebras cervicales se produce con los movimientos del cuello y tiende a asociarse a hipersensibilidad focal en la columna y limitación del movimiento. El dolor procedente del plexo braquial, el hombro o los nervios periféricos puede confundirse con una enfermedad de la región cervical, pero la historia clínica y la exploración suelen identificar su origen más distal. Los traumatismos de la región cervical, las enfermedades del disco o la espondilosis pueden ser asintomáticas o dolorosas y pueden ocasionar mielopatía, radiculopatía, o ambas. Las raíces nerviosas más afectadas son C7 y C6.

TRAUMATISMOS DE LA REGIÓN CERVICAL

El traumatismo de la región cervical (fracturas, subluxaciones) puede comprimir la médula espinal. Los accidentes de tráfico, los delitos violentos o las caídas son la causa de 87% de las lesiones de la médula espinal (cap. 372). Para reducir al mínimo la lesión de la médula espinal debida a los movimientos de los segmentos inestables de la región cervical, es imprescindible practicar una inmovilización inmediata del cuello. La tomografía computadorizada constituye el método diagnóstico más indicado para detectar fracturas agudas. Después de un traumatismo importante en la columna cervical, es frecuente que muestren lesión las arterias vertebrales; muchos cuadros son asintomáticos y se detectan visualmente por MRI y angiografía.

La *lesión por latigazo* ("*chicotazo*") cervical se debe a un traumatismo (en general por choque automovilístico) que produce una torsión o distensión musculoligamentosa del cuello por hiperflexión o hiperextensión. Este diagnóstico no debe aplicarse a los pacientes con fracturas, hernia de disco, lesión craneal, ni alteración de la conciencia. Los procedimientos imagenológicos de la columna vertebral no son eficaces en proporción a su costo, a muy breve plazo, pero son útiles para identificar hernias discales si los síntomas duran más de seis semanas después de la lesión. Las personas que sufren síntomas graves al inicio tienden a mostrar un peor desenlace a largo plazo.

ENFERMEDAD DE DISCO CERVICAL

La hernia del disco cervical más bajo es causa frecuente de dolor o disestesias en cuello, hombro, brazo o mano. Las manifestaciones usuales son dolor, rigidez y limitación de movimientos por el dolor, en el caso del cuello. La hernia del disco cervical es la que explica, en promedio, 25% de las radiculopatías en esa zona. La extensión y la rotación lateral del cuello angostan el agujero intervertebral ipsolateral y pueden reproducir los síntomas radiculares (signo de Spurling). En personas jóvenes, la compresión aguda de raíces nerviosas

por rotura de disco cervical suele depender de traumatismo. El disco cervical suele herniarse en dirección posterolateral cerca de la fosita lateral y del agujero intervertebral. En el cuadro 16-4 se reseñan los perfiles típicos de los cambios reflejos, sensoriales y motores que acompañan a lesiones específicas de las raíces nerviosas cervicales; sin embargo, 1) es común que haya superposición de funciones con las raíces nerviosas vecinas; 2) los síntomas y signos pueden aparecer en sólo una parte del territorio de la raíz nerviosa lesionada, y 3) el sitio en que surge el dolor es uno de los elementos más variables entre las manifestaciones clínicas.

ESPONDILOSIS CERVICAL

La osteoartrosis de la región cervical de la columna vertebral puede originar dolor del cuello que se irradia a la nuca, hombros o los brazos, o bien ser fuente de cefalalgias en la región occipital posterior (inervada por las raíces nerviosas C2-C4). Los osteofitos, las protrusiones discales y la hipertrofia de articulaciones interapofisarias o incovertebrales comprimen a veces una o varias raíces nerviosas, en los agujeros intervertebrales **(fig. 16-7)**; dicha compresión explica 75% de las radiculopatías en la zona cervical. Las raíces más afectadas son C7 y C6. La médula cervical también puede mostrar compresión por la estenosis del conducto raquídeo por osteofitos, osificación del ligamento longitudinal posterior (*ossification of the posterior longitudinal ligament*, OPLL), o un gran disco central. También puede haber combinaciones de radiculopatía y mielopatía. La afección de la médula espinal lo sugiere el síntoma de Lhermitt, sensación "eléctrica" desencadenada por la flexión del cuello y que irradia hacia abajo por la columna desde la porción superior. Si la compresión medular no se acompaña de dolor del cuello o es mínimo, puede haber confusión en el diagnóstico con otras entidades como la esclerosis lateral amiotrófica (cap. 369), la esclerosis múltiple (cap. 375), tumores de la médula espinal o siringomielia (cap. 372). El médico debe pensar en la posibilidad de espondilosis cervical incluso si el cuadro inicial incluye síntomas o signos únicamente en extremidades pélvicas. La MRI es el estudio más indicado para identificar anormalidades anatómicas, pero basta CT simple para detectar osteofitos (espolones), angostamiento de agujeros u OPLL. Por medio de EMG y estudios de conducción nerviosa se localiza y evalúa la gravedad de la lesión en una raíz nerviosa.

OTRAS CAUSAS DE DOLOR CERVICAL

La *artritis reumatoide* (*rheumatoid arthritis*, RA) (cap. 314) de las articulaciones interapofisarias cervicales genera dolor, rigidez y limitación de movimiento en esa zona. En casos avanzados, la sinovitis de la articulación atlantoaxoidea (C1-C2; fig. 16-2) puede dañar el ligamento transverso del atlas y desplazar dicho hueso hacia adelante sobre el eje (subluxación atlantoaxoidea). En 30% de individuos con RA se obtienen signos radiológicos de la subluxación mencionada. No cabe la sorpresa de que el grado de subluxación guarde relación con la gravedad de la enfermedad erosiva. En caso de aparecer tal complicación, es importante la evaluación cuidadosa para identificar signos tempranos de mielopatía. Algunos pacientes terminan por mostrar compresión de la porción alta de médula espinal que culmina en cuadriparesia, disfunción respiratoria y muerte. Si se detecta mielopatía o inestabilidad espinal hay que pensar en la intervención quirúrgica.

La *espondilitis anquilosante* puede ocasionar dolor cervical y con menor frecuencia, subluxación atlantoaxoidea; a veces se necesita una intervención quirúrgica para evitar la compresión de la médula espinal. El *herpes zoster* agudo tiene como manifestación inicial a veces dolor agudo en el cuello o la nuca antes que broten las vesículas. Las *neoplasias* metastásicas de la región cervical, las *infecciones* (osteomielitis y abscesos epidurales) y las *osteopatías metabólicas* también pueden producir dolor de cuello. Asimismo, puede haber dolor irradiado desde el corazón en casos de cardiopatía isquémica (síndrome de angina cervical).

ESTRECHO TORÁCICO SUPERIOR

El estrecho recién mencionado es una región anatómica en la que se encuentran la primera costilla, la arteria y la vena subclavias, el plexo braquial, la clavícula y el vértice pulmonar. La lesión de estas estructuras puede causar un dolor relacionado con la postura o el movimiento alrededor del hombro y de la región supraclavicular. El *síndrome del estrecho torácico superior* (*thoracic outlet syndrome,* TOS) *neurógeno verdadero* se debe a la compresión del tronco inferior del plexo braquial o rama ventral de C8 o raíces nerviosas de T1 por una banda anómala de tejido que conecta una apófisis transversa alargada de C7 con la primera costilla. Los signos consisten en debilidad de los músculos intrínsecos de la mano y disminución de la sensibilidad en la porción palmar de los dedos cuarto y quinto. El EMG y los estudios de conducción nerviosa confirman el diagnóstico. El tratamiento consiste en la sección quirúrgica de la banda anómala. Típicamente no mejoran la debilidad y la atrofia de músculos intrínsecos de la mano, pero la operación frena la evolución insidiosa de la debilidad. El *TOS arterial* es consecuencia de compresión de la arteria subclavia por acción de una costilla cervical; la compresión origina dilatación posestenótica de la arteria y formación de trombos. En la extremidad afectada disminuye la presión arterial y en la mano puede haber signos de émbolos; no se detectan signos neurológicos. La ecografía confirma el diagnóstico sin necesidad de penetración corporal. El tratamiento incluye el uso de trombolíticos o anticoagulantes (con o sin embolectomía) y ablación quirúrgica de la costilla cervical que comprime la arteria o la vena subclavia. El TOS incierto incluye un gran número de casos de dolor crónico del brazo y el hombro sin causa manifiesta. La falta de detección de signos sensoriales en la exploración física o de marcadores de análisis de laboratorio correspondientes a este trastorno, suele generar incertidumbre diagnóstica. La utilidad de la cirugía en caso de TOS incierto es motivo de controversia. La estrategia conservadora incluye el tratamiento multidisciplinario del dolor, aunque suele no dar resultados satisfactorios.

PLEXO BRAQUIAL Y NERVIOS

El dolor producido por lesiones del plexo braquial o de los nervios periféricos del brazo puede confundirse a veces con el originado en la región cervical. La infiltración neoplásica del tronco inferior del plexo braquial produce un dolor de hombro que se irradia hacia abajo por el brazo, entumecimiento del meñique y del anular y debilidad de los músculos intrínsecos de la mano inervados por los nervios cubital y mediano. La fibrosis posradiación (la situación más común es el carcinoma de mama) puede producir signos similares, aunque el dolor aparece con menor frecuencia. Otra causa posible es el tumor de Pancoast del pulmón (cap. 85) y hay que considerarlo, ante todo si se identifica síndrome de Horner. La *neuropatía supraescapular* puede producir un intenso dolor del hombro y debilidad y emaciación de los músculos supraespinoso e infraespinoso. La *neuritis braquial aguda* suele confundirse con una radiculopatía. Consiste en un dolor intenso del hombro o de la escápula que aparece súbitamente y al que sigue, tras días o semanas, una debilidad de los músculos de la parte proximal del brazo y de la cintura escapular inervados por los troncos superior o medio o por haces del plexo braquial. Antes de que aparezca el cuadro suele haber infección. Los nervios más afectados son el supraescapular y el del serrato mayor; el ataque de este último suele ocasionar escápula alada. Puede aparecer neuritis braquial y manifestarse en parálisis diafragmática aislada. Hasta 75% de los pacientes con neuritis braquial logran una recuperación completa a los dos años y 89% a los tres años.

Casos ocasionales de síndrome del túnel del carpo conllevan dolor y parestesias que se extienden hacia el antebrazo, el brazo y el hombro, simulando una

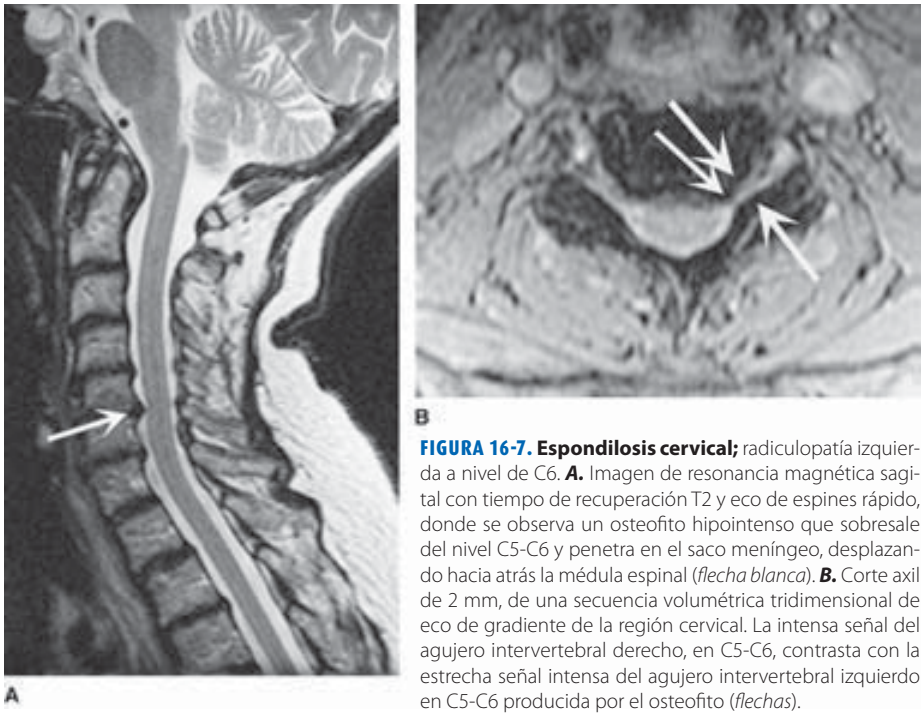

FIGURA 16-7. Espondilosis cervical; radiculopatía izquierda a nivel de C6. ***A.*** Imagen de resonancia magnética sagital con tiempo de recuperación T2 y eco de espines rápido, donde se observa un osteofito hipointenso que sobresale del nivel C5-C6 y penetra en el saco meníngeo, desplazando hacia atrás la médula espinal (*flecha blanca*). ***B.*** Corte axil de 2 mm, de una secuencia volumétrica tridimensional de eco de gradiente de la región cervical. La intensa señal del agujero intervertebral derecho, en C5-C6, contrasta con la estrecha señal intensa del agujero intervertebral izquierdo en C5-C6 producida por el osteofito (*flechas*).

lesión de las raíces C5 o C6. Las lesiones de los nervios radial y cubital pueden simular una radiculopatía C7 o C8, respectivamente. El EMG y los estudios de conducción nerviosa permiten localizar con exactitud las lesiones de las raíces nerviosas, el plexo braquial o los nervios. **Para una exposición más detallada de los trastornos de los nervios periféricos, véase el capítulo 379.**

HOMBRO

El dolor que nace en el hombro a veces remeda el que surge de la columna. En ausencia de síntomas o signos de radiculopatía, el diagnóstico diferencial comprende el dolor mecánico del hombro (tendinitis, bursitis, rotura del manguito de los rotadores, luxación, capsulitis adhesiva y pinzamiento del manguito bajo el acromion) y el dolor irradiado (irritación subdiafragmática, angina, tumor de Pancoast). El dolor mecánico suele empeorar por la noche, concurre con sensibilidad local en el hombro y se agrava con la abducción, la rotación interna o la extensión del brazo. El dolor de la enfermedad del hombro puede irradiarse a veces hacia el brazo o la mano, pero no se vincula con alteraciones sensoriales, motoras y de los reflejos.

Rx DOLOR DEL CUELLO

Se han realizado pocos estudios clínicos diseñados satisfactoriamente que se ocupen del tratamiento óptimo de la cervicalgia o de la radiculopatía cervical. Objetivos razonables son aliviar el dolor, evitar recidivas y propiciar mejor función neurológica. El tratamiento sintomático incluye el uso de analgésicos, un collar cervical blando o ambos métodos. Casi todas las recomendaciones terapéuticas reflejan experiencias aisladas, series de casos o conclusiones provenientes de estudios de la columna lumbar. No se han realizado estudios comparativos de prednisona oral ni de inyecciones transforaminales de glucocorticoides. Entre las indicaciones razonables para operaciones en discos cervicales están el déficit motor radicular progresivo, el dolor que no mejora con medidas conservadoras y que restringe actividades de la vida diaria, o la compresión de la médula cervical. El tratamiento operatorio de hernias de discos cervicales, por lo común se hace por la vía de acceso anterior y la práctica de discectomía seguida de fusión intercorporal anterior. Otra posibilidad aceptable es la laminectomía parcial posterior simple con discectomía. Otra técnica operatoria incluye implantar un disco artificial; en una investigación prospectiva los resultados después de dos años se inclinaron a favor del implante, en comparación con la discectomía cervical anterior tradicional con fusión. No se ha aprobado el disco artificial para uso general en Estados Unidos. El riesgo de una radiculopatía o mielopatía ulteriores en los segmentos cervicales muy junto al sitio de fusión, es de aproximadamente 3% por año y 26% por decenio. Por lo regular se señala que el riesgo es una complicación tardía de la cirugía, pero también puede reflejar la evolución natural de una discopatía cervical degenerativa.

La radiculopatía cervical no progresiva por hernia de un disco cervical puede ser tratada por medios conservadores, incluso si hay algún déficit neurológico focal, con muy buenas probabilidades de resultados satisfactorios. Sin embargo, si la radiculopatía en esa zona proviene de compresión por espondilosis cervical, suele estar indicada la descompresión quirúrgica para evitar que evolucionen los signos neurológicos.

La mielopatía espondilótica cervical se trata en forma típica por medio de descompresión por vía anterior y fusión o laminectomía para frenar la evolución de la mielopatía que aparece en 20 a 30% de individuos no tratados. Sin embargo, un estudio prospectivo en que se compararon la cirugía con las medidas conservadoras contra la mielopatía espondilótica cervical no mostró diferencias en los resultados después de dos años de vigilancia.

LECTURAS ADICIONALES

Atlas SJ, Nardin RA: Evaluation and treatment of low back pain: An evidence-based approach to clinical care. Muscle Nerve 27:265, 2003

Bagley LJ: Imaging of spinal trauma. Radiol Clin North Am 44:1, 2006

Cassidy JD et al: Effect of eliminating compensation for pain and suffering on the outcome of insurance claims for whiplash injury. N Engl J Med 342:1179, 2000

Cavalier R et al: Spondylolysis and spondylolisthesis in children and adolescents: Diagnosis, natural history, and non-surgical management. J Am Acad Orthop Surg 14:417, 2006

Cowan JA Jr et al: Changes in the utilization of spinal fusion in the United States. Neurosurgery 59:1, 2006

Gorbach C et al: Therapeutic efficacy of facet joint blocks. AJR Am J Roentgenol 186:5, 2006

Mummaneni PV et al: Clinical and radiographic analysis of cervical disk arthroplasty compared with allograft fusion: A randomized controlled clinical trial. J Neurosurg Spine 6:198, 2007

Peul WC et al: Surgery versus prolonged conservative treatment for sciatica. N Engl J Med 356:2245, 2007

van Alfen N, van Engelen BG: The clinical spectrum of neuralgic amyotrophy in 246 cases. Brain 129:438, 2006

Weinstein JN et al: Surgical versus nonsurgical treatment for lumbar degenerative spondylolisthesis. N Engl J Med 356:2257, 2007

——— et al: Surgical vs nonoperative treatment for lumbar disc herniation. The spine patient outcomes research trial (SPORT): A randomized trial. JAMA 296:2441, 2006

SECCIÓN 2 ALTERACIONES DE LA TEMPERATURA CORPORAL

17 Fiebre e hipertermia

Charles A. Dinarello, Reuven Porat

El control de la temperatura corporal es una función del hipotálamo. Tanto las neuronas de su porción anterior preóptica como las de la porción posterior reciben dos tipos de señales: uno procedente de los receptores de calor y frío que llega por los nervios periféricos y otro de la temperatura de la sangre que baña la región. Estos dos tipos de señales se integran en el centro termorregulador del hipotálamo para mantener la temperatura normal. En un ambiente neutro, el metabolismo humano produce siempre más calor del necesario para mantener la temperatura corporal central en 37 grados centígrados.

En condiciones normales y a pesar de las variaciones ambientales, el organismo mantiene la temperatura normal porque el centro termorregulador hipotalámico equilibra el exceso de producción de calor derivado de la actividad metabólica en los músculos y el hígado con la pérdida de calor producida a partir de la piel y los pulmones. Según estudios realizados en personas sanas de 18 a 40 años, la temperatura bucal media es de 36.8 ± 0.4°C, con niveles mínimos a las 6:00 horas y máximos a las 16:00 a 18:00 horas. La temperatura bucal máxima normal es de 37.2°C a las 6:00 horas y de 37.7°C a las 16:00 horas; estos valores corresponden al percentil 99 de las personas sanas. Según los resultados de estos estudios, *debe definirse como fiebre una temperatura matutina >37.2°C o una temperatura vespertina >37.7°C.* La variación diaria normal típica de la temperatura es de 0.5°C. Sin embargo, en algunas personas en fase de recuperación de una enfermedad febril, esta variación diaria puede llegar a ser de incluso 1.0°C. Durante una enfermedad febril, las variaciones circadianas se mantienen, pero en niveles más altos, febriles. Las variaciones diarias de la temperatura al parecer siguen un "modelo fijo" y constante desde la niñez temprana; a diferencia de ello, los ancianos pueden tener una menor capacidad de "expresar" fiebre, y presentar sólo un incremento mínimo de temperatura, incluso en infecciones graves.

La temperatura rectal suele ser 0.4°C mayor que la bucal. Es probable que estas lecturas bucales más bajas sean atribuibles a la respiración bucal, factor ante todo importante en los pacientes con infecciones respiratorias y respiración rápida. La temperatura esofágica baja refleja con mayor exactitud la temperatura central. Los termómetros timpánicos miden la energía calórica radiante de la membrana timpánica (*tympanic membrane*, TM) y del conducto auditivo vecino, dando valores absolutos (modo no ajustado) o valores calculados automáticamente a partir de aquéllos, basándose en nomogramas que relacionan la energía radiante medida con la temperatura central real y obtenidos en estudios clínicos (modo ajustado). Estas mediciones, aunque cómodas, pueden ser más variables que las obtenidas directamente en la boca o el recto. Los estudios efectuados con adultos demuestran que las lecturas son más bajas con los termómetros timpánicos de modo no ajustado que con los de modo ajustado, con valores de los primeros 0.8°C inferiores a los obtenidos en el recto.

Durante la edad fértil, la temperatura matutina de la mujer suele ser menor en las dos semanas anteriores a la ovulación, elevándose unos 0.6°C con la ovulación y permaneciendo en ese valor hasta que se produce la menstruación. La temperatura corporal puede elevarse después de las comidas. El embarazo y las disfunciones endocrinas también afectan a la temperatura corporal.

FIEBRE E HIPERTERMIA

FIEBRE

La fiebre es una elevación de la temperatura corporal que supera la variación diaria normal y se produce *en combinación con una elevación del punto de ajuste hipotalámico*, por ejemplo, desde 37 a 39°C, esta desviación del punto de ajuste desde un nivel "normotérmico" a otro febril es muy similar al reajuste de un termostato casero a un nivel más alto con el fin de elevar la temperatura ambiental de una habitación. Una vez que el punto de ajuste hipotalámico se eleva, las neuronas del centro vasomotor se activan y comienza la vasoconstricción. La persona aprecia primero vasoconstricción en las manos y los pies. La desviación de la sangre que se aparta de la periferia hacia los órganos internos determina esencialmente una disminución de la pérdida de calor por la piel y el paciente siente frío. En la mayor parte de los casos, la temperatura corporal aumenta de 1 a 2°C. En este momento puede aparecer temblor, que aumenta la producción de calor por los músculos; sin embargo, si los mecanismos de conservación del calor son suficientes para elevar la temperatura de la sangre, este temblor no será necesario. La producción calórica por mecanismos químicos (sin contracción) por parte del hígado también contribuye a incrementar la temperatura central. En los humanos, los ajustes conductuales (como colocarse más ropas o mantas), son útiles para aumentar la temperatura corporal, al disminuir la pérdida calórica.

Los procesos de conservación (vasoconstricción) y producción (escalofrío y aumento de la actividad metabólica) de calor se mantienen hasta que la temperatura de la sangre que baña las neuronas hipotalámicas se adapta a la nueva situación del termostato. Una vez alcanzado ese punto, el hipotálamo mantiene la temperatura en un nivel febril mediante los mismos mecanismos de equilibrio de calor que tienen lugar en el estado afebril. Cuando el punto de ajuste hipotalámico vuelve a su ajuste más bajo (porque disminuye la concentración de pirógenos o por la administración de antipiréticos), se inician los procesos de pérdida de calor mediante vasodilatación y sudación. La pérdida de calor por medio de la sudación y la vasodilatación continúa hasta que la temperatura de la sangre del hipotálamo se acopla al punto de fijación más bajo. Cambios conductuales (como quitarse prendas de vestir) facilitan la pérdida calórica.

A la fiebre >41.5°C se le denomina *hiperpirexia*. Esta fiebre extraordinariamente alta puede encontrarse en pacientes con infecciones graves, pero lo más frecuente es que se observe en enfermos con hemorragias del sistema nervioso central (SNC). En la era preantibiótica, la fiebre secundaria a diversas enfermedades infecciosas rara vez superaba los 41.1°C y se ha propuesto que este "techo térmico" natural dependería de la formación de neuropéptidos que actuarían como antipiréticos centrales.

En algunos casos raros, el punto de ajuste hipotalámico se eleva a causa de traumatismos, hemorragias o tumores locales o por una alteración funcional del propio hipotálamo. A veces, se utiliza el término *fiebre hipotalámica* para aludir a las elevaciones de la temperatura causadas por alteraciones de la función hipotalámica. Sin embargo, la temperatura corporal de la mayoría de los pacientes con lesión hipotalámica es subnormal, en lugar de supranormal.

HIPERTERMIA

Muchas personas con incremento térmico tienen fiebre, pero existen circunstancias en las que la mayor temperatura no constituye fiebre sino hipertermia (cuadro 17-1). Dicho signo se caracteriza por incremento no controlado de la temperatura corporal, que rebasa la capacidad del organismo para perder calor. No cambia el "nivel umbral" o "punto de ajuste" de la función del centro termorregulador del hipotálamo. A diferencia de la fiebre que surge durante infecciones, en la hipertermia no participan moléculas pirógenas (consultar "Pirógenos" más adelante en este capítulo). La exposición al calor exógeno y la producción de calor endógeno son los dos mecanismos por los que la hipertermia puede dar lugar a temperaturas internas peligrosamente altas. La producción excesiva de calor puede producir hipertermia con gran facilidad, pese al control fisiológico y conductual de la temperatura corporal. Por ejemplo, una ropa excesivamente aislante puede provocar una elevación de la temperatura central y el trabajo o el ejercicio en ambientes cálidos puede generar calor a una velocidad superior a la que puede perderse a través de los mecanismos periféricos.

El *golpe de calor*, causado por el fracaso de la termorregulación en un ambiente cálido, puede o no asociarse al ejercicio. El *golpe de calor con ejercicio* es típico de los jóvenes que hacen ejercicio con temperaturas o humedades ambientales elevadas. En un entorno seco y con eficiencia máxima, por medio del sudor se disipan casi 600 kcal/h, lo cual obliga a la producción de más de 1 L de sudor. Incluso en sujetos normales la deshidratación o el consumo de fármacos de uso común (como los antihistamínicos que se adquieren sin receta y que tienen efectos adversos anticolinérgicos) pueden desencadenar el "golpe de calor" por ejercicio. En forma típica el *golpe de calor clásico o que no entraña ejercicio (farmacoinducido)* se observa en individuos de muy corta edad o ancianos, particularmente durante ondas cálidas. En Estados Unidos, según los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), entre 1979 y 1997 hubo 7 000 fallecimientos atribuidos al calor. Las personas más susceptibles son los ancianos, los enfermos que guardan reposo absoluto, las personas que ingieren anticolinérgicos o antiparkinsonianos o diuréticos, o aquéllas que por fuerza permanecen en entornos con poca ventilación y sin aire acondicionado.

La incidencia de la *hipertermia inducida por fármacos* ha aumentado debido al uso progresivo de psicofármacos y de drogas ilegales. Este tipo de hipertermia puede deberse a los inhibidores de la monoaminooxidasa (*monoamine oxidase inhibitors*, MAOI), los antidepresivos tricíclicos y las anfetaminas, así como a productos ilegales como la fenciclidina (*phencyclidine*, PCP), la dietilamida del ácido lisérgico (*lysergic acid diethylamide*, LSD), la metilendioximetanfetamina (MDMA, "éxtasis") o la cocaína.

La *hipertermia maligna* afecta a personas con alteraciones hereditarias del retículo sarcoplásmico del músculo estriado que producen un rápido aumento de las concentraciones intracelulares de calcio por reacción al halotano y a otros anestésicos por inhalación, así como a la succinilcolina. En minutos se presentan elevación de la temperatura, aumento del metabolismo muscular, rigidez, rabdomiólisis, acidosis e inestabilidad cardiovascular. Este raro trastorno a menudo es fatal. El *síndrome maligno por neurolépticos* (*neuroleptic malignant syndrome,* NMS) ocurre con el empleo de los fármacos de ese tipo (fenotiazinas antipsicóticas, haloperidol, proclorperazina, metoclopramida) o cuando se interrumpe el empleo de fármacos dopaminérgicos; se caracteriza por rigidez muscular cérea, efectos adversos extrapiramidales, disregulación del sistema autónomo e hipertermia. El trastorno parece deberse a la inhibición de los receptores dopamínicos centrales del hipotálamo, con lo cual se genera más calor y disminuye la disipación de éste. El *síndrome serotonínico* que surge con los inhibidores de la recaptación

CUADRO 17-1 CAUSAS DE SÍNDROME DE HIPERTERMIA

Golpe de calor (siriasis)
Por ejercicio: causado por el ejercicio realizado en un entorno con clima más cálido que lo normal o con exceso de humedad Farmacoinducido: por anticolinérgicos, incluidos antihistamínicos; antiparkinsonianos; diuréticos y fenotiazinas
Hipertermia inducida por drogas y fármacos
Anfetaminas, cocaína, fenciclidina (PCP), metilendioximetanfetamina (MDMA, "éxtasis"); dietilamida del ácido lisérgico (LSD), salicilatos, litio, anticolinérgicos y simpaticomiméticos
Síndrome maligno por neurolépticos
Fenotiazinas; butirofenonas, incluidos el haloperidol y el bromperidol; fluoxetina; loxapina; dibenzodiazepinas tricíclicas; metoclopramida; domperidona; tiotixeno; molindona; abstinencia de agentes dopaminérgicos
Síndrome serotonínico
Inhibidores de la recaptación selectiva de serotonina (SSRI); inhibidores de la monoaminooxidasa (MAOI); antidepresivos tricíclicos
Hipertermia maligna
Anestésicos por inhalación, succinilcolina
Endocrinopatías
Tirotoxicosis, feocromocitoma
Lesión del sistema nervioso central
Hemorragia cerebral, estado epiléptico, lesión del hipotálamo

Fuente: con autorización de FJ Curley, RS Irwin, JM Rippe *et al* (eds): *Intensive Care Medicine,* 3d ed. Boston, Little, Brown, 1996.

selectiva de serotonina (*selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRI), MAOI y otros fármacos serotoninérgicos, tiene innumerables signos comunes, como la hipertermia, pero se puede diferenciar por incluir la presencia de diarrea, temblor y mioclono, y no por la rigidez cérea del síndrome maligno por neurolépticos. La tirotoxicosis y el feocromocitoma también pueden intensificar la termogenia.

Es importante distinguir entre fiebre e hipertermia, ya que esta última puede ser rápidamente fatal y es característico que no responda a los antipiréticos. Sin embargo, en una situación de emergencia es difícil hacer tal diferenciación. Por ejemplo, en la sepsis sistémica, la fiebre (hiperpirexia) puede tener comienzo rápido y las temperaturas rebasar los 40.5°C. La hipertermia suele ser diagnosticada con base en los hechos que ocurrieron poco antes de que aumentara la temperatura central; por ejemplo, exposición al calor o administración de fármacos que interfieren en la termorregulación. En individuos con síndromes de siriasis ("golpe de calor") y en los que reciben fármacos que bloquean la sudación, la piel está caliente pero seca, en tanto que en la fiebre, tal órgano puede estar frío como consecuencia de vasoconstricción. En la hipertermia los antipiréticos no aplacan el incremento térmico, en tanto que en la fiebre (e incluso en la hiperpirexia) las dosis adecuadas de ácido acetilsalicílico o de paracetamol disminuyen moderadamente la temperatura corporal.

PATOGENIA DE LA FIEBRE

PIRÓGENOS

El término *pirógeno* se usa para aludir a cualquier sustancia productora de fiebre. Los pirógenos *exógenos* proceden del entorno exterior del paciente; casi todos son productos microbianos, toxinas o microorganismos completos. El ejemplo clásico de pirógeno exógeno es la endotoxina de tipo lipopolisacárido producida por todas las bacterias gramnegativas. Entre los productos pirógenos de los microorganismos grampositivos están las enterotoxinas de *Staphylococcus aureus* y las toxinas de los estreptococos de grupos A y B, llamadas también *superantígenos.* Una toxina estafilocócica de importancia clínica es la que poseen algunas cepas de *S. aureus* obtenidas de individuos con síndrome de choque tóxico. Dichos productos de estafilococos y estreptococos causan fiebre en animales de experimentación cuando se les inyecta por la vena en concentraciones de 1 a 10 μg/kg de peso. La endotoxina es una molécula fuertemente pirógena en humanos, y si se inyecta por la vena en voluntarios una dosis de 2 a 3 ng/kg produce fiebre, leucocitosis y proteínas de fase aguda y por lo regular síntomas de malestar general.

CITOCINAS PIRÓGENAS

Las citocinas son proteínas pequeñas (peso molecular, 10 000 a 20 000 Da) que regulan los procesos inmunitarios, inflamatorios y hematopoyéticos. Por ejemplo, la estimulación de la proliferación de linfocitos durante una respuesta inmunitaria a la vacunación se debe a las citocinas interleucina-1 (IL-1) e IL-6. Algunas citocinas también originan fiebre; en épocas pasadas se les conocía como *pirógenos endógenos* y ahora tienen el nombre de *citocinas pirógenas.* Entre estas últimas están las IL-1 e IL-6, el factor de necrosis tumoral (*tumor necrosis factor*, TNF), el factor neurotrópico ciliar (*ciliary neurotropic factor*, CNTF) y el interferón (IFN) alfa. (IL-18, miembro de la familia de interleucina 1, al parecer no tiene actividad pirógena.) Probablemente existan otras citocinas pirógenas. Cada citocina está codificada por un gen independiente y se ha demostrado que cada citocina pirógena ocasiona fiebre en animales de laboratorio y en personas. Inyectados a seres humanos, la IL-1 y el TNF causan fiebre incluso en dosis pequeñas (10 a 100 ng/kg). A diferencia de ello, en lo que se refiere a la IL-6, se necesita una dosis de 1 a 10 μg/kg de peso para que surja la fiebre.

La síntesis y la liberación de las citocinas pirógenas endógenas dependen de la inducción de una amplia variedad de pirógenos exógenos que en su mayor parte proceden de fuentes bacterianas o fúngicas reconocibles, así como víricas. Sin embargo, en ausencia de infecciones microbianas, la inflamación, los traumatismos, la necrosis del tejido o los complejos antígeno-anticuerpo pueden inducir la producción de IL-1, TNF, IL-6 o de todas ellas que, tanto de manera individual como combinada, hacen que el hipotálamo eleve el punto de ajuste hasta niveles febriles.

ELEVACIÓN DEL PUNTO DE AJUSTE HIPOTALÁMICO POR LAS CITOCINAS

Durante la fiebre, los niveles de prostaglandina E_2 (PGE_2) ascienden en el tejido hipotalámico y en el tercer ventrículo cerebral. La concentración de PGE_2 alcanza su máximo valor en los órganos vasculares circunventriculares (*organum vasculosum* de la lámina terminal), que son redes de capilares de gran calibre situadas en torno a los centros reguladores hipotalámicos. La destrucción de estos órganos reduce la capacidad de los pirógenos para producir

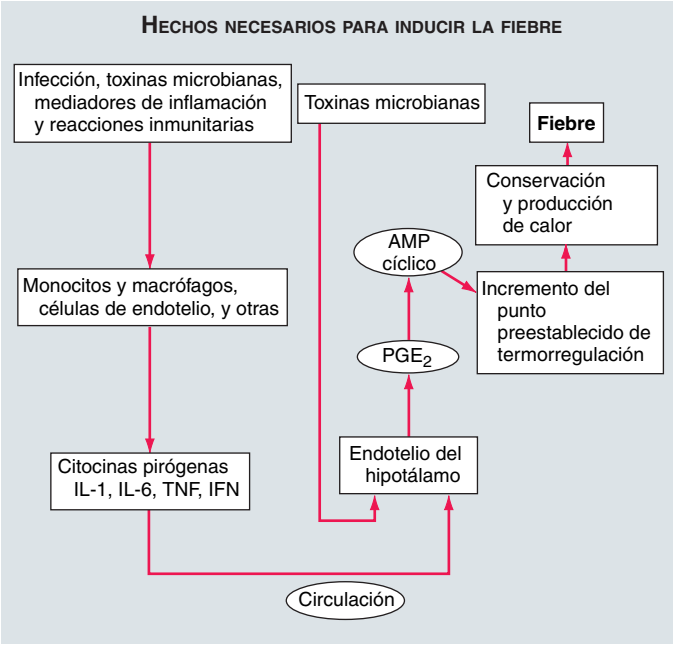

FIGURA 17-1. Cronología de hechos necesarios para inducir la fiebre. Abreviaturas: AMP, 5′-monofosfato de adenosina; IFN, interferón; IL, interleucina; PGE_2, prostaglandina E_2; TNF, factor de necrosis tumoral.

fiebre. Sin embargo, en la mayor parte de los estudios animales no fue posible demostrar que las citocinas pirógenas pasen de la circulación al encéfalo propiamente dicho. Por tanto, parece que tanto los pirógenos exógenos como los endógenos actúan en el endotelio de estos capilares y que esta interacción es el primer paso de la producción de la fiebre, es decir, la elevación del punto de ajuste en niveles febriles.

En la **figura 17-1** se muestran los fenómenos esenciales del desarrollo de la fiebre. Como ya se ha mencionado, varios tipos de células pueden producir citocinas pirógenas, como IL-1, IL-6 y TNF, que pasan a la circulación general. Aunque los efectos generales de estas citocinas circulantes provocan la aparición de fiebre a través de la síntesis de PGE_2, también inducen la formación de esta última en los tejidos periféricos. El aumento de la PGE_2 en la periferia es la causa de las mialgias y artralgias inespecíficas que a menudo acompañan a la fiebre. Según expertos, parte de PGE_2 sistémica no es destruida por el pulmón y llega al hipotálamo a través de la sangre de la carótida interna. Sin embargo, es la inducción de la PGE_2 en el encéfalo la que inicia el proceso de elevación del punto de fijación hipotalámico para la temperatura central.

Existen cuatro receptores de PGE_2 y cada uno estimula la célula de una forma distinta. El tercero (EP-3) resulta esencial para la fiebre: cuando el gen de este receptor falta en el ratón, la inyección de IL-1 o de endotoxina no provoca fiebre. La deleción de los demás genes de los receptores de PGE_2 no produce efecto alguno en el mecanismo de la fiebre. Aunque la PGE_2 resulta esencial para la fiebre, esta sustancia no es un neurotransmisor. Más bien, su liberación en el lado encefálico del endotelio hipotalámico estimula el receptor de PGE_2 de las células gliales, lo que se traduce en la rápida liberación de 5′-monofosfato de adenosina (cAMP) cíclico, que sí es un neurotransmisor. Como se muestra en la figura 17-1, la liberación de AMP cíclico por las células gliales activa las terminales neuronales del centro termorregulador que se extienden hacia el interior de la zona. Parece que la liberación de AMP cíclico es la causa de los cambios del punto de ajuste hipotalámico, bien por vía directa o bien por vía indirecta, induciendo la liberación de neurotransmisores. En el endotelio hipotalámico se identifican receptores característicos de productos microbianos. Los receptores en cuestión han recibido el nombre de *receptores tipo peaje* y son similares en muchos sentidos a los receptores de IL-1. La activación directa de estos receptores también hace que se produzcan PGE_2 y fiebre.

PRODUCCIÓN DE CITOCINAS EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Varias enfermedades víricas producen infecciones activas del encéfalo. Las células gliales y, posiblemente, también las neuronas sintetizan IL-1, TNF e IL-6. Además, las células gliales y las neuronas sintetizan CNTF. ¿Qué importancia tienen las citocinas producidas por el propio encéfalo en la generación de fiebre? En los animales de experimentación, las concentraciones de citocinas necesarias para producir fiebre son varios órdenes de magnitud inferiores cuando se inyectan directamente en el encéfalo que cuando se inyectan por vía

intravenosa. Por tanto, aparentemente, la producción de estas citocinas por el sistema nervioso central (SNC) puede elevar el punto de ajuste del hipotálamo, evitando los órganos circunventriculares que intervienen en la fiebre causada por las citocinas circulantes. Las citocinas del sistema nervioso central podrían ser las causativas de la hiperpirexia vinculada a las hemorragias, los traumatismos o las infecciones de dicho sistema.

ESTUDIO DEL PACIENTE: Fiebre o hipertermia

EXPLORACIÓN FÍSICA. El médico debe prestar atención a la evolución cronológica de los hechos y también de signos y síntomas de otro tipo que antecedieron a la fiebre. Puede medir la temperatura por vía bucal o rectal, pero se usará siempre el mismo sitio. Las temperaturas axilares son muy poco fidedignas. Los aparatos electrónicos para medir la temperatura en la membrana del tímpano son fiables y es preferible su uso a las mediciones en la boca en individuos con neuropatías, como alguna infección aguda o el asma.

PRUEBAS DE LABORATORIO. La serie de pruebas incluirá la hematimetría completa; el recuento diferencial se hará en forma manual o con un instrumento sensible a la identificación de neutrófilos, formas juveniles o en banda, gránulos tóxicos y cuerpos de Döhle, y estos últimos tres elementos sugieren una infección bacteriana. En caso de infecciones por virus puede haber neutropenia.

Medir las citocinas circulantes en sujetos con fiebre tiene poca utilidad, porque los niveles de las de tipo pirógeno en la sangre circulante suelen estar por debajo del límite de detección del método del laboratorio o no coinciden con la fiebre. Algunas investigaciones han señalado correlaciones entre los niveles de IL-6 circulantes y los "picos" de la fiebre, pero los índices más útiles en sujetos febriles son el nivel de proteína C reactiva y la velocidad de eritrosedimentación. Ambos marcadores de procesos patológicos son particularmente útiles para identificar enfermedades en sujetos con incrementos mínimos de la temperatura corporal.

FIEBRE ENTRE QUIENES RECIBEN ANTICITOCÍNICOS. Hasta la fecha en que se escribió este texto, más de 750 000 pacientes estadounidenses recibían anticitocínicos a largo plazo contra la enfermedad de Crohn, la artritis reumatoide o la psoriasis. Cabría preguntarse si la administración de tales fármacos encubre la infección al evitar la fiebre. Con el empleo cada vez más amplio de tales productos para disminuir la actividad de las IL-1, 6 y 12 y el factor de necrosis tumoral (TNF), habrá que considerar el efecto que tienen en la reacción febril.

El bloqueo de la actividad citocínica tiene el inconveniente clínico neto de disminuir el nivel de las defensas inmunitarias contra muchas de las infecciones corrientes por bacterias y oportunistas. Las infecciones por oportunistas señaladas en individuos que reciben anticuerpos neutralizantes contra TNF-α (infliximab o adalimumab) son semejantes a las notificadas en la población infectada por VIH-1 (p. ej., infección nueva por *Mycobacterium tuberculosis* o reactivación de un cuadro causado por ella con diseminación). El uso del receptor soluble del TNF, etanercept, también se acompaña de infecciones por oportunistas, pero en menor grado que las causadas por anticuerpos neutralizantes.

En casi todos los casos publicados de infección vinculada con la administración de anticitocínicos, la fiebre es uno de los primeros signos. Sin embargo, no se sabe la magnitud con la cual disminuye la respuesta febril en dichos pacientes. La fiebre en un sujeto que termina por mostrar una infección durante la administración de anticitocínicos posiblemente dependa de la acción directa de los productos microbianos en el centro termorregulador del hipotálamo, con inducción de PGE_2. Por ejemplo, el bloqueo de la actividad de IL-1 o TNF durante la fiebre experimental inducida por endotoxinas en voluntarios no modifica la respuesta febril.

℞ FIEBRE E HIPERTERMIA

DECISIÓN DE TRATAR LA FIEBRE. Casi todas las fiebres surgen en casos de infecciones que ceden por sí solas, como las virosis comunes. En dichos casos no está contraindicado el uso de un antipirético; no hay pruebas clínicas significativas de que tal tipo de fármacos retrasen la resolución de las infecciones víricas o bacterianas, ni hay datos de que la fiebre facilite la recuperación después de infección o actúe como un complemento del sistema inmunitario. De hecho, la producción periférica de PGE_2 es un inmunosupresor potente. En resumen, el tratamiento de la fiebre y sus síntomas no es lesivo ni lentifica la resolución de infecciones comunes por virus y bacterias.

Sin embargo, en las infecciones bacterianas el hecho de no usar antipiréticos a veces es útil para evaluar la eficacia de algún antibiótico particular, en especial en caso de que no se haya logrado identificar el microorganismo patógeno en cultivo. El empleo rutinario de antipiréticos puede disimular alguna infección bacteriana mal tratada. En algunos casos el hecho de no usar antipiréticos puede facilitar el diagnóstico de un cuadro febril poco común. Por ejemplo, en la mayor parte de las fiebres se exageran los máximos y mínimos diarios de la temperatura, pero los momentos habituales respectivos pueden revertirse en la fiebre tifoidea y en la tuberculosis diseminada. En la fiebre tifoidea, la brucelosis, la leptospirosis, algunas fiebres inducidas por fármacos y en la fiebre facticia, se produce una disociación entre pulso y temperatura (bradicardia relativa). En los recién nacidos, los ancianos, los pacientes con insuficiencia renal crónica y los que reciben glucocorticoides, las infecciones pueden no ir acompañadas de fiebre o la temperatura central puede ser hipotérmica. En el choque séptico se observa hipotermia.

Algunas infecciones poseen perfiles característicos en que los episodios febriles están separados por lapsos en que hay temperatura normal. Por ejemplo, *Plasmodium vivax* origina fiebre cada tres días (terciana) en tanto que *P. malariae* lo hace cada cuatro días (cuartana). Otras fiebres recidivantes son las que surgen en infecciones por *Borrelia* en que se observa un lapso de fiebre durante días, y le sigue un periodo afebril de varios días, y otro de días de recidiva de la fiebre. En el caso del modelo de Pel-Ebstein, después de fiebre que dura tres a 10 días se observan periodos afebriles de igual duración; el modelo anterior puede ser el característico de la enfermedad de Hodgkin y otros linfomas. En la neutropenia cíclica, la fiebre aparece cada 21 días y acompaña a la neutropenia. No se advierte periodicidad de la fiebre en individuos con poliserositis familiar recurrente.

La fiebre recurrente es un hecho probado en algún punto cronológico de muchas de las enfermedades autoinmunitarias y en todas las de tipo autoinflamatorio. Entre estas últimas están la enfermedad de Still del adulto y de jóvenes; la poliserositis familiar recurrente, el síndrome de hiper-IgD, el síndrome autoinflamatorio criógeno familiar, la enfermedad autoinflamatoria neonatal que afecta a múltiples órganos, los síndromes de Blau, Schnitzler, Muckle-Wells y el síndrome periódico vinculado con el receptor del factor de necrosis tumoral (TNF). Además de las fiebres recurrentes, las enfermedades en cuestión se caracterizan por inflamación de serosas y neutrofilia. La fiebre que acompaña a las enfermedades mencionadas disminuye impresionantemente cuando se bloquea la actividad de IL-1β. Por lo mencionado, las anticitocinas aplacan la fiebre en enfermedades autoinmunitarias y autoinflamatorias. Las fiebres en este último tipo de enfermedades son mediadas por IL-1β, pero los pacientes también mejoran con antipiréticos.

MECANISMOS DE ACCIÓN DE LOS ANTIPIRÉTICOS. La disminución de la fiebre al aminorar el punto hipotalámico prefijado de ajuste que mostró elevación, está en función directa de la disminución de los niveles de PGE_2 en el centro termorregulador. La síntesis de PGE_2 depende de la enzima ciclooxigenasa, que se expresa de forma constitutiva. El sustrato para la ciclooxigenasa es el ácido araquidónico liberado por la membrana celular, siendo esta liberación el paso limitador para la síntesis de aquélla. Por tanto, los inhibidores de la ciclooxigenasa son antipiréticos potentes. La potencia antipirética de diversos fármacos es directamente proporcional a la inhibición de la ciclooxigenasa cerebral que producen. El paracetamol es un débil inhibidor de la ciclooxigenasa en el tejido periférico, por lo que su actividad antiinflamatoria es escasa; sin embargo, en el encéfalo el sistema del citocromo p450 lo oxida y, en esta forma, oxidada, inhibe la actividad de la ciclooxigenasa (COX). Además, en el encéfalo, la inhibición de otra enzima, la COX-3, por parte del paracetamol, podría explicar el efecto antipirético de este último. Sin embargo, la COX-3 no se detecta fuera del sistema nervioso central.

La actividad reductora de la fiebre (antipirética) en el ser humano es aproximadamente similar para el ácido acetilsalicílico y el paracetamol administrados por vía oral. Los antiinflamatorios no esteroideos (*nonsteroidal anti-inflammatory drugs,* NSAID), como el ibuprofén e inhibidores específicos de COX-2, también son excelentes antipiréticos. El tratamiento prolongado con dosis altas de antipiréticos como el ácido acetilsalicílico o los NSAID usados en la artritis no reduce la temperatura central normal del organismo, por lo que parece que la PGE_2 no desempeña papel alguno en la termorregulación normal.

Como antipiréticos eficaces, los glucocorticoides actúan en dos niveles. En primer lugar, y al igual que los inhibidores de la ciclooxigenasa, reducen la síntesis de PGE_2 oponiéndose a la actividad de la fosfolipasa A_2 necesaria para la liberación del ácido araquidónico de la membrana celular. En segundo lugar, bloquean la transcripción del mRNA de las citocinas pirógenas. Las escasas pruebas de experimentos indican que el ibuprofén y los inhibidores de COX-2 disminuyen la producción de IL-6 inducida por IL-1 y pueden contribuir a la actividad antipirética de los antiinflamatorios no esteroideos.

PAUTAS PARA EL TRATAMIENTO DE LA FIEBRE. Los objetivos del tratamiento de la fiebre consisten, en primer lugar, en bajar el punto de fijación hipotalámico alto y, en segundo, facilitar la pérdida de calor. La reducción de la fiebre con antipiréticos favorece el alivio de otros síntomas generales como las cefalalgias, las mialgias y las artralgias.

El ácido acetilsalicílico y los NSAID por vía oral reducen eficazmente la fiebre, pero pueden producir efectos adversos en las plaquetas y el aparato digestivo. Por tanto, el paracetamol resulta preferible como antipirético a todos estos otros fármacos. En los niños debe usarse paracetamol porque el ácido acetilsalicílico aumenta el riesgo de síndrome de Reye. Cuando el paciente no puede tomar antipiréticos por vía oral, puede recurrirse a presentaciones parenterales de NSAID o a supositorios rectales de diversos antipiréticos.

En algunos grupos de pacientes se recomienda tratar la fiebre. Ésta aumenta la necesidad de oxígeno (es decir, por cada grado de ascenso por encima de 37°C, el consumo de oxígeno se incrementa en un 13%) y puede agravar una insuficiencia cardiaca, cerebrovascular o pulmonar previa. La temperatura alta puede inducir alteraciones mentales en pacientes con enfermedades cerebrales orgánicas. En los niños con antecedentes de convulsiones febriles o no febriles el tratamiento para reducir la fiebre debe ser enérgico, aunque no está claro qué es lo que desencadena las convulsiones febriles y tampoco existe correlación entre la elevación absoluta de la temperatura y la aparición de convulsiones febriles en los niños predispuestos.

En la hiperpirexia, el uso de mantas de frío facilita la reducción de la temperatura; sin embargo, éstas no deben usarse sin antipiréticos por vía oral. En los pacientes con hiperpirexia por enfermedades o traumatismos del sistema nervioso central la reducción de la temperatura central mitiga los efectos nocivos que la elevación de la temperatura ejerce sobre el encéfalo.

TRATAMIENTO DE LA HIPERTERMIA. Una temperatura central alta en un paciente con historia adecuada (p. ej., exposición al calor ambiental o tratamiento con anticolinérgicos o neurolépticos, antidepresivos tricíclicos, succinilcolina o halotano) junto con datos clínicos apropiados (piel seca, alucinaciones, delirio, dilatación de pupilas, rigidez muscular o elevación de los niveles de creatinfosfocinasa) debe hacer pensar en una hipertermia. No suele intentarse que baje un punto de ajuste hipotalámico que ya se encuentra en su posición normal. El enfriamiento físico con esponjas, ventiladores, mantas de frío e incluso baños con hielo debe iniciarse de inmediato, a lo cual se agrega la administración de líquidos intravenosos y fármacos apropiados (véase más adelante en este capítulo). Si con estos medios externos no se consigue un enfriamiento suficiente, puede intentarse el enfriamiento interno con lavados gástricos o peritoneales con solución salina helada. En circunstancias extremas, puede recurrirse a la hemodiálisis e incluso a la derivación cardiopulmonar, enfriando la sangre.

La hipertermia maligna debe tratarse de inmediato, interrumpiendo la anestesia y administrando dantroleno sódico por vía intravenosa. La dosis recomendada es de 1 a 2.5 mg/kg de peso por vía intravenosa cada 6 h por al menos 24 a 48 h, hasta que pueda iniciarse, si es necesario, la administración oral del fármaco. También hay que administrar procainamida a los pacientes con hipertermia maligna ya que existe la posibilidad de que se produzca fibrilación ventricular. En el síndrome maligno por neurolépticos y en la hipertermia inducida por fármacos también está indicado el dantroleno en dosis similares e incluso puede resultar útil en la hipertermia de la tirotoxicosis y el síndrome de serotonina. El síndrome maligno por neurolépticos puede tratarse asimismo con bromocriptina, levodopa, amantadina o nifedipina, o con inducción de parálisis muscular con curare o pancuronio. La sobredosis de antidepresivos tricíclicos puede tratarse con fisostigmina.

Agradecimiento

Los autores agradecen cumplidamente las importantes contribuciones de Jeffrey A. Gelfand a las ediciones anteriores de este capítulo.

LECTURAS ADICIONALES

De koning HD et al: Beneficial response to anakinra and thalidomide in Schnitzler's syndrome. Ann Rheum Dis 65:542, 2006

Dinarello CA: Infection, fever, and exogenous and endogenous pyrogens: Some concepts have changed. J Endotoxin Res 10:202, 2004

Hawkins PN et al: Spectrum of clinical features in Muckle-Wells syndrome and response to anakinra. Arthritis Rheum 50:607, 2004

Hoffman HM et al: Prevention of cold-associated acute inflammation in familial cold autoinflammatory syndrome by interleukin-1 receptor antagonist. Lancet 364:1779, 2004

Keane J et al: Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor-α-neutralizing agent. N Engl J Med 345:1098, 2001

Pascual V et al: Role of interleukin-1 (IL-1) in the pathogenesis of systemic onset juvenile idiopathic arthritis and clinical response to IL-1 blockade. J Exp Med 201:1479, 2005

Simon A, van Der Meer JW: Pathogenesis of familial periodic fever syndromes or hereditary autoinflammatory syndromes. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 292:R86, 2007

——— et al: Beneficial response to interleukin-1 receptor antagonist in TRAPS. Am J Med 117:208, 2004

Wallis RS et al: Differential effects of TNF blockers on TB immunity. Ann Rheum Dis 64(Suppl3):132, 2005

——— et al: Granulomatous infectious diseases associated with tumor necrosis factor antagonists. Clin Infect Dis 38:1261, 2004

18 Fiebre y erupciones

Elaine T. Kaye, Kenneth M. Kaye

El paciente que presenta un cuadro febril agudo acompañado de una erupción constituye muchas veces un problema diagnóstico para el médico. Sin embargo, las características de la erupción, junto con las del cuadro clínico, con gran frecuencia ayudan a llegar pronto al diagnóstico y permiten iniciar un tratamiento capaz de salvar la vida o tomar medidas esenciales para controlar la infección. **En el capítulo e5 se presentan imágenes representativas de muchas de las erupciones consideradas en este capítulo.**

ESTUDIO DEL PACIENTE: Fiebre y erupciones

Una historia completa de los pacientes con fiebre y erupción será aquélla que contenga los datos siguientes: estado inmunitario, medicamentos tomados el mes anterior, antecedentes de ciertos viajes, vacunaciones, contactos con animales de compañía u otra clase, antecedentes de mordeduras de animales o picaduras de artrópodos, existencia de anormalidades cardiacas, artefactos de prótesis, contacto con otras personas enfermas y exposición a las enfermedades de transmisión sexual. Asimismo, en la historia deben registrarse el comienzo de la erupción, la dirección que sigue al extenderse y su velocidad de difusión.

Para que la exploración física sea completa, habrá que prestar gran atención a la erupción, evaluando y definiendo con precisión sus rasgos más sobresalientes. Primero, resulta esencial establecer el *tipo* de lesión que la constituye. Las *máculas* son lesiones planas caracterizadas por una zona que cambia de color (p. ej., un eritema que palidece con la presión). Las *pápulas* son lesiones sólidas y elevadas <5 mm de diámetro, las *placas* son lesiones planas de superficie lisa (en meseta) que miden >5 mm y los *nódulos* son lesiones >5 mm de diámetro y de forma más redondeada. Las *ronchas* (urticaria) son pápulas o placas de color rosado pálido que, al extenderse, pueden hacerse anulares (en forma de anillo); las ronchas clásicas (no vasculíticas) son transitorias y sólo duran de 24 a 48 h en una zona concreta. Las *vesículas* (<5 mm) y las *ampollas* (>5 mm) son lesiones elevadas y circunscritas de contenido líquido. Las *pústulas* son lesiones elevadas que contienen un exudado purulento; las enfermedades que causan erupciones vesiculosas, como la varicela y el herpes simple, pueden evolucionar hacia la formación de pústulas. La *púrpura no palpable* es una lesión plana debida a hemorragia de la piel; las lesiones purpúricas <3 mm se llaman *petequias* y las que miden >3 mm *equimosis*. La *púrpura palpable* consiste en lesiones elevadas originadas por inflamación de la pared vascular (vasculitis), con la consiguiente hemorragia. Una *úlcera* es un defecto de la piel que se extiende por lo menos hasta la capa superior de la dermis y una *escara* (mancha negra o *tâche noir*) es una lesión necrótica cubierta por una costra negra.

Otros caracteres propios de las erupciones son su *morfología* (p. ej., anular, o en diana), su *disposición* y su *distribución* (p. ej., central o periférica). **Para más detalles, véanse los capítulos 52, 54 y 115.**

CLASIFICACIÓN DE LAS ERUPCIONES

En el presente capítulo se estudian las erupciones que dependen de enfermedades generales, sin incluir las erupciones cutáneas circunscritas (como la celulitis o el impétigo), que también pueden ir acompañadas de fiebre (cap. 119). Las erupciones se clasifican aquí según la forma y distribución de las lesiones. Por razones prácticas, esta clasificación se establece a partir de las manifestaciones patológicas más típicas. Ahora bien, la forma puede variar conforme evoluciona la erupción, y las manifestaciones de las enfermedades que se vinculan con erupciones están sujetas a muchas variaciones (cap. 54). Por ejemplo, la erupción petequial clásica de la fiebre exantematosa (moteada) de

CUADRO 18-1 ENFERMEDADES QUE SE ACOMPAÑAN DE FIEBRE Y ERUPCIONES

Enfermedad	Etiología	Descripción	Grupos afectados/ factores epidemiológicos	Síndrome clínico	Capítulo
Erupciones maculopapulosas de distribución central					
Meningococemia aguda[a]	———	———	———	———	136
Sarampión (primera enfermedad)	Paramixovirus	Lesiones circunscritas que confluyen en la forma de erupción y que se propagan de la línea de implantación del cabello hacia abajo, sin afectar palmas ni plantas; dura tres días o más y se observan manchas de Koplik	Individuos no inmunes	Tos, conjuntivitis, coriza, postración intensa	185
Rubéola (tercera enfermedad)	Togavirus	Se propaga desde la línea de implantación del cabello hacia abajo y desaparece conforme avanza; puntos de Forschheimer	Individuos no inmunes	Adenopatía, artritis	186
Eritema infeccioso (quinta enfermedad)	Parvovirus humano B19	Imagen de "carrillos abofeteados" de color rojo vivo, seguida por una erupción reticular en entramado que aparece y desaparece en un lapso de tres semanas; en raras ocasiones aparece el síndrome papuloso-purpúrico de "guantes y calcetines" en manos y pies	Más común en niños de 3-12 años; aparecen en invierno y primavera (hemisferio septentrional)	Febrícula; artritis en adultos; después de que la fiebre muestra resolución surge erupción	177
Exantema súbito (roséola, sexta enfermedad)	Virus herpético humano 6	Erupción maculopapulosa difusa (no afecta la cara) que muestra resolución en dos días	Por lo común afecta niños menores de tres años	Surge erupción después de resolución de la fiebre; semejante al exantema Boston (echovirus 16)	175
Infección primaria por VIH	VIH	Máculas y pápulas difusas inespecíficas; pueden ser urticarianas; en algunos casos úlceras en la boca o los genitales	Personas infectadas recientemente por VIH	Faringitis, adenopatía y artralgias	182
Mononucleosis infecciosa	Virus de Epstein-Barr	Erupción maculopapulosa difusa (10 a 15% de los casos; 90% si se administra ampicilina); urticaria en algunos casos; edema periorbitario (50%); petequias en paladar (25%)	Adolescentes y adultos jóvenes	Hepatoesplenomegalia, faringitis, linfadenopatía cervical, linfocitosis atípica y anticuerpos heterófilos	174
Otros exantemas víricos	Echovirus 2, 4, 9, 11, 16, 19 y 25; virus coxsackie A9, B1 y B5; etcétera	Signos cutáneos que remedan los de la rubéola o el sarampión	Afecta a los niños con mayor frecuencia que a los adultos	Síndromes víricos inespecíficos	184
Erupción exantematosa farmacoinducida	Fármacos (antibióticos, anticonvulsivos, diuréticos y otros)	Máculas y pápulas de color rojo vivo, intensamente pruriginosas, simétricas, en tronco y extremidades; pueden confluir	Aparece dos a tres días después de la exposición en personas de por sí sensibilizadas; por lo demás, surge después de dos a tres semanas (pero puede hacerlo en cualquier momento incluso poco después de interrumpir el uso del fármaco)	Signos variables; fiebre y eosinofilia	56
Tifus epidémico	*Rickettsia prowazekii*	Erupción maculopapulosa que aparece en axilas, se propaga al tronco y más tarde a extremidades; por lo común no afecta cara, palmas y plantas; evoluciona desde máculas que palidecen hasta una erupción confluyente con petequias; erupción evanescente en el tipo recidivante (enfermedad de Brill-Zinsser)	Exposición a piojos del cuerpo; aparece el tifus recidivante, incluso después de 30-50 años	Cefalea, mialgias; sin tratamiento la mortalidad es de 10-40%; el cuadro inicial es menos intenso en la forma recidivante	167
Tifus endémico (murino)	*Rickettsia typhi*	Erupción maculopapulosa que por lo común no ataca palmas ni plantas	Exposición a pulgas de ratas o gatos	Cefalea, mialgias	167
Rickettsiosis fluvial japonesa	*Orientia tsutsugamushi*	Erupción maculosa difusa que comienza en el tronco; en el sitio de la picadura de la garrapata aparece una escara	Endémica en el Pacífico sur, Australia, Asia; transmitida por ácaros	Cefalea, mialgias, adenopatía regional; sin tratamiento la mortalidad puede ser de 30%	167
Rickettsiosis maculadas	*Rickettsia conorii* (fiebre botonosa), *Rickettsia australis* (tipo de garrapata del norte de Queensland), *Rickettsia sibirica* (tifus de garrapata siberiana) y otros	La escara es frecuente en el sitio de picadura; erupción maculopapulosa (en raras ocasiones, vesiculosa y petequial) en la porción proximal de extremidades, que se difunde al tronco y la cara	Exposición a garrapatas; *R. conorii* en zonas mediterráneas, India y África; *R. australis* en Australia; *R. sibirica* en Siberia y Mongolia	Cefalea, mialgias y adenopatía regional	167
Ehrlichiosis monocitotrópica humana[b]	*Ehrlichia chaffeensis*	Erupción maculopapulosa (40% de los casos) que aparece en tronco y extremidades; puede ser petequial	Transmitida por picadura de garrapata; más común en zonas del sureste, sur del medio oeste y zona mesoatlántica de Estados Unidos	Cefalea, mialgias y leucopenia	167

(continúa)

CUADRO 18-1 ENFERMEDADES QUE SE ACOMPAÑAN DE FIEBRE Y ERUPCIONES (CONTINUACIÓN)

Enfermedad	Etiología	Descripción	Grupos afectados/ factores epidemiológicos	Síndrome clínico	Capítulo
Leptospirosis	*Leptospira interrogans*	Erupción maculopapulosa; conjuntivitis; en algunos casos, hemorragia de escleróticas	Exposición a agua contaminada con orina de animales	Mialgias; meningitis aséptica; *forma fulminante:* fiebre icterohemorrágica (enfermedad de Weil)	164
Enfermedad de Lyme	*Borrelia burgdorferi*	Pápula que se expande a una lesión anular eritematosa con una zona pálida central (eritema migratorio crónico o ECM; diámetro promedio, 15 cm), a veces con anillo concéntrico y otras con un centro indurado o vesiculoso; en algunos casos hay múltiples lesiones ECM secundarias	Picadura de la garrapata vectora	Cefalea, mialgias, escalofríos, fotofobia de aparición aguda; ataque de SNC o del miocardio, artritis, semanas o meses después en algunos pacientes	166
Fiebre tifoidea	*Salmonella typhi*	Máculas y pápulas eritematosas transitorias que palidecen al tacto, de 2-4 mm por lo común en el tronco (color rosa)	Ingestión de alimentos o agua contaminados (rara en Estados Unidos)	Dolor abdominal y diarrea variables; cefalea, mialgias y hepatoesplenomegalia	146
Dengue[c]	Virus de dengue (cuatro serotipos; flavivirus)	Erupción en la mitad de los casos; inicialmente hay rubicundez difusa; en un punto medio durante la enfermedad, comienzo de maculopápulas en el tronco y se difunden en sentido centrífugo, a extremidades y cara; prurito, hiperestesia en algunos casos; después de la defervescencia, petequias en las extremidades en algunos pacientes	Aparece en zonas de trópicos y subtropicales; transmitida por mosquitos	Cefalea, dolor musculoesquelético ("fiebre quebrantahuesos"); leucopenia, a veces fiebre bifásica	189
Sodoku	*Spirillum minus*	Escara en el sitio de la mordedura; después hay una erupción violácea o rojo pardusca irregular que afecta tronco y extremidades	Mordedura de rata; aparece predominantemente en Asia y es rara en Estados Unidos	Adenopatía regional, sin tratamiento, fiebres recidivantes	...
Borreliosis (fiebre recidivante)	Especies de *Borrelia*	Erupción central al final del episodio febril; en algunos pacientes hay petequias	Exposición a garrapatas o piojos corporales	Fiebre recidivante, cefalea, mialgias, hepatoesplenomegalia	165
Eritema marginado (fiebre reumática)	*Streptococcus* del grupo A	Pápulas anulares eritematosas y "placas" que surgen en la forma de lesiones policíclicas en "rachas" sobre el tronco y zona proximal de extremidades; en término de horas evoluciona y muestra resolución	Sujetos con fiebre reumática	Faringitis antes de que aparezcan poliartritis, carditis, nódulos subcutáneos y corea	315
Lupus eritematoso sistémico	Enfermedad autoinmunitaria	Eritema maculoso y papuloso a menudo en zonas expuestas a la luz solar; lesiones de lupus discoide (atrofia local, exfoliación, cambios pigmentosos); telangiectasia periungueal; eritema malar; la vasculitis a veces origina urticaria, púrpura palpable; erosiones en la boca en algunos casos	Más común en mujeres jóvenes o en etapa intermedia de la vida; las exacerbaciones son desencadenadas por la exposición a rayos solares	Artritis; afección de corazón, pulmones, riñones, sangre y vasos finos	313
Enfermedad de Still	Enfermedad autoinmunitaria	Pápulas eritematosas transitorias de 2 a 5 mm que en su punto máximo aparecen en fiebre o tronco, porción proximal de extremidades; las lesiones son evanescentes	En niños y adultos jóvenes	Fiebre alta en agujas, poliartritis, esplenomegalia, velocidad de eritrosedimentación >100 mm/h	331
Faringitis arcanobacteriana	*Arcanobacterium (Corynebacterium) haemolyticum*	Erupción maculopapulosa eritematosa difusa que abarca tronco y porción proximal de extremidades; puede mostrar descamación	Niños y adultos jóvenes	Faringitis exudativa, linfadenomegalia	131
Erupciones periféricas					
Meningococemia crónica; infección gonocócica diseminada;[a] infección por parvovirus B19 humano[g]	—	—	—	—	136, 137, 177
Fiebre moteada de las Montañas Rocosas	*Rickettsia rickettsii*	La erupción comienza en las muñecas y tobillos y se dispersa en sentido centrípeto; en etapa ulterior aparece en palmas y plantas; evoluciona desde máculas que palidecen hasta surgir petequias	Garrapata vectora; distribución amplia pero es más frecuente en zonas del sureste y suroeste-centro de Estados Unidos	Cefalea, mialgias, dolor abdominal; sin tratamiento puede haber 40% de casos de muerte	167

(continúa)

CUADRO 18-1 ENFERMEDADES QUE SE ACOMPAÑAN DE FIEBRE Y ERUPCIONES (CONTINUACIÓN)

Enfermedad	Etiología	Descripción	Grupos afectados/ factores epidemiológicos	Síndrome clínico	Capítulo
Sífilis secundaria	*Treponema pallidum*	Chancro primario coincidente en 10% de los casos; erupción papulosa exfoliativa bronceada, difusa pero notable en palmas y plantas; la erupción nunca es vesiculosa en adultos; condiloma plano, placas mucosas y alopecia en algunos casos	Transmisión sexual	Fiebre, síntomas generales	162
Sarampión atípico	Paramixovirus	Erupción maculopapulosa que comienza en zona distal de extremidades y avanza en sentido centrípeto; evoluciona a veces hasta la forma de vesículas o petequias; edema de extremidades; no aparecen las manchas de Koplik	Las personas contraen el sarampión si reciberon en 1963-1967 vacuna con el virus muerto en Estados Unidos y más adelante no recibieron vacuna de virus vivo	Cefalea, neumonía nodular	185
Glosopeda	La causa más frecuente es el virus coxsackie A16	Vesículas y erosiones dolorosas en la boca; máculas de 0.25 cm en manos y pies con un borde eritematoso que evolucionan hasta la forma de vesículas dolorosas	Verano y otoño; principalmente en menores de 10 años; afecta a múltiples miembros de la familia	Fiebre transitoria	184
Eritema multiforme	Fármacos, infección, causas idiopáticas	Lesiones "en diana" (eritema central rodeado por una zona más clara y otra zona de eritema) incluso de 2 cm; simétrica en rodillas, codos, palmas y plantas; puede tornarse difusa; abarca a veces superficies mucosas; en su forma máxima puede ser mortal (síndrome de Stevens-Johnson)	Ingestión de fármacos (como sulfas, fenilhidantoína o penicilina); infección por virus de herpes simple o *Mycoplasma pneumoniae*	Varía con el factor predisponente	—[d]
Fiebre por mordedura de rata (de Haverhill)	*Streptobacillus moniliformis*	Erupción maculopapulosa en palmas, plantas y extremidades; tiende a ser más intensa en articulaciones; la erupción a veces se generaliza; puede ser purpúrica o mostrar descamación	Mordedura de rata, ingestión de alimento contaminado	Mialgias; artritis (50%); la fiebre muestra recidiva en algunos casos	—
Endocarditis bacteriana	*Streptococcus, Staphylococcus* y otros	*Curso subagudo:* nódulos de Osler (nódulos rosa dolorosos en yemas de dedos de manos o pies); petequias en piel y mucosa; hemorragias en astilla. *Curso agudo (Staphylococcus aureus):* lesiones de Janeway (máculas eritematosas o hemorrágicas indolorosas por lo común en palmas y plantas)	Anormalidades en válvulas cardiacas; consumo de drogas intravenosas	Soplo cardiaco de aparición reciente	118
Eritemas exfoliativos confluyentes					
Escarlatina	*Streptococcus* de grupo A (exotoxinas pirógenas A, B, C)	Eritema difuso que puede palidecer y comienza en la cara y avanza a tronco y extremidades; palidez peribucal; al palpar la piel parece de "papel de lija"; intensificación del eritema lineal en pliegues cutáneos (líneas de Pastia); enantema de la lengua que en el comienzo es blanquecino y evoluciona a rojo "frambuesa"; descamación en la segunda semana	Afecta con mayor frecuencia a niños de 2-10 años; suele surgir después de faringitis por estreptococo de grupo A	Fiebre, faringitis y cefalea	130
Enfermedad de Kawasaki	Causas idiopáticas	Erupción semejante a la de la escarlatina (escarlatiniforme) o eritema multiforme; grietas de labios, lengua de frambuesa; conjuntivitis, eritema de manos y pies; descamación en etapa ulterior de la enfermedad	Niños menores de ocho años	Adenopatía cervical, faringitis, inflamación de arterias coronarias	54, 319
Síndrome de choque tóxico por estreptococos	*Streptococcus* de grupo A (vinculado con la exotoxina A pirógena, B, o ambas, o algunos tipos M)	Si aparece, erupción a menudo de tipo escarlatiniforme	Surge a veces en el marco de infecciones graves por estreptococo del grupo A como la fascitis necrosante, la bacteriemia o la neumonía	Insuficiencia de múltiples órganos; hipotensión; tasa de mortalidad de 30%	130
Síndrome de choque tóxico por estafilococos	*S. aureus* (síndrome de choque tóxico por toxina 1, enterotoxina B o C)	Eritema difuso que abarca palmas; eritema notable en superficies mucosas; conjuntivitis; descamación a los 7-10 días de la enfermedad	Colonización con *S. aureus* productor de toxina	Fiebre >39°C, hipotensión, disfunción de múltiples órganos	129
Síndrome de piel escaldada por estafilococos	*S. aureus,* grupo fago II	Eritema difuso y doloroso al tacto a menudo con bulas y descamación; signo de Nikolsky	Colonización con *S. aureus* toxígeno; aparece en niños menores de 10 años (llamada "enfermedad de Ritter" en neonatos) y en adultos con disfunción renal	Irritabilidad; secreciones nasales o en conjuntivas	129

(continúa)

CUADRO 18-1 ENFERMEDADES QUE SE ACOMPAÑAN DE FIEBRE Y ERUPCIONES (CONTINUACIÓN)

Enfermedad	Etiología	Descripción	Grupos afectados/ factores epidemiológicos	Síndrome clínico	Capítulo
Síndrome de eritrodermia exfoliativa	Psoriasis como trastorno primario, eccema, erupción medicamentosa, micosis fungoide	Eritema difuso (a menudo exfoliativo) intercalado con lesiones del problema primario	Suele afectar adultos mayores de 50 años y es más común en varones	Fiebre, escalofríos (dificultad en la termorregulación); linfadenopatía	53, 56
Síndrome de Stevens-Johnson (SJS); necrólisis epidérmica tóxica (TEN)	Fármacos y otras causas (infecciones, neoplasias y enfermedad de reacción inversa [injerto contra hospedador])	Eritema difuso o lesiones similares a la "diana" que evolucionan hasta formar bulas, con esfacelo y necrosis de toda la epidermis; signo de Nikolsky. *TEN:* forma máxima de SJS. *SJS:* forma máxima del eritema multiforme	Poco frecuente en niños; más común en sujetos con infección por VIH o una reacción inversa (injerto contra hospedador)	Deshidratación, sepsis que surge a veces porque la piel no tiene ya integridad normal; mortalidad de 25%	56
Erupciones vesiculobulosas					
Exantema vírico de manos, pies y boca;[e] síndrome estafilocócico de "piel escaldada"; necrólisis epidérmica tóxica[f]	___	___	___	___	___[d]
Varicela	Virus de varicela-zoster	Máculas (de 2-3 mm) que evolucionan hasta formar pápulas y después vesículas (a veces umbilicadas) o una base eritematosa ("gotas de rocío en el pétalo de una rosa"); pústulas que después forman costras; lesiones que aparecen en brotes y pueden abarcar piel cabelluda, boca y son muy pruriginosas	Suele afectar niños; 10% de los adultos son susceptibles; surge con mayor frecuencia a finales del invierno y en la primavera	Malestar general; ataque leve en niños sanos; forma más intensa con complicaciones en adultos y niños inmunodeficientes	173
Foliculitis por *Pseudomonas* (agua caliente de tinas)	*Pseudomonas aeruginosa*	Lesiones foliculares, papulares, vesiculosas o pustulosas, pruriginosas y eritematosas que pueden abarcar axilas, glúteos, abdomen y especialmente zonas cubiertas por trajes de baño; pueden manifestarse en la forma de nódulos muy sensibles aislados en superficies palmar o plantar (a este último cuadro se ha dado el nombre de "síndrome por *Pseudomonas*" en el pie)	Personas que se bañan en agua caliente de tinas y piscinas; aparece en brotes	Otalgia, ardor de ojos, de faringe o ambas zonas; por lo común cede por sí sola	145
Viruela	Virus de viruela	Máculas rojas en lengua y paladar que evolucionan hasta la forma de pápulas y vesículas; las máculas en la piel evolucionan hasta generar pápulas y después vesículas y al final pústulas en el curso de una semana y más tarde hay costras de las lesiones; en el comienzo, las lesiones aparecen en la cara y se diseminan de modo centrífugo desde el tronco a las extremidades; difieren de la varicela en que: 1) las lesiones cutáneas en cualquier zona particular están en la misma fase del desarrollo y 2) se advierte una distribución notable de las lesiones en la cara y las extremidades (incluidas palmas y plantas) a diferencia de la erupción más notable en el tronco	Personas no inmunes expuestas al virus de la viruela	Pródromo que incluye fiebre, cefalea, dorsalgia y mialgias; vómito en la mitad de los pacientes	214
Infección primaria por virus de herpes simple (HSV)	HSV	Eritema seguido rápidamente de las *vesículas agrupadas* características que evolucionan hasta formar pústulas; las lesiones dolorosas pueden ulcerarse, en particular en las mucosas; las lesiones en el sitio de inoculación; más común la gingivoestomatitis en caso de ataque por HSV-1 y lesiones en genitales en ataque por HSV-2; la enfermedad recidivante es menos intensa (el herpes labial no afecta la mucosa de la boca)	La infección primaria es más frecuente en niños y adultos jóvenes respecto a HSV-1, y adultos jóvenes sexualmente activos respecto a HSV-2; no hay fiebre en la infección recurrente	Linfadenopatía regional	172

(continúa)

CUADRO 18-1 ENFERMEDADES QUE SE ACOMPAÑAN DE FIEBRE Y ERUPCIONES (CONTINUACIÓN)

Enfermedad	Etiología	Descripción	Grupos afectados/ factores epidemiológicos	Síndrome clínico	Capítulo
Infección por virus herpético diseminada	Virus de varicela-zoster o HSV	Vesículas generalizadas que evolucionan hasta la forma de pústulas y úlceras; las lesiones individuales son semejantes a las causadas del virus de varicela-zoster y HSV. *Diseminación del zoster cutáneo:* >25 lesiones que van más allá del dermatoma afectado. *HSV:* en algunos casos lesiones mucocutáneas progresivas extensas; las lesiones por HSV a veces se diseminan en la piel eccematosa (eccema herpético); puede surgir diseminación visceral por HSV y haber sólo escasas lesiones de la piel.	Individuos con inmunosupresión, eccema	Afección de vísceras (en particular el hígado) en algunos pacientes	172, 173, 376
Rickettsiosis pustulosa	*Rickettsia akari*	En el punto de la picadura del ácaro surge una escara; erupción generalizada que abarca cara, tronco y extremidades; puede afectar palmas y plantas; <100 pápulas y placas (2-10 mm); las primeras lesiones terminan formando vesículas y evolucionan a la forma de pústulas	Se observa en grupos urbanos; transmitida por mordeduras de ratón	Cefaleas, mialgias, adenopatía regional, ataque leve	167
Infección por *Vibrio vulnificus* diseminada	*V. vulnificus*	Las lesiones eritematosas evolucionan hasta la forma de bulas hemorrágicas y después úlceras necróticas	Pacientes con cirrosis, diabetes, insuficiencia renal; exposición por ingestión de mariscos contaminados	Hipotensión; mortalidad de 50%	149
Ectima gangrenoso	*P. aeruginosa,* otros bacilos gramnegativos y hongos	La placa indurada evoluciona a la forma de bula hemorrágica o pústula que muestra esfacelo y con ella se forma una escara; hay una aureola eritematosa más común en axilas, ingles y regiones perianales	En general afecta a pacientes neutropénicos; se presenta en hasta 28% de individuos con bacteriemia por *Pseudomonas*	Signos clínicos de sepsis	145
Erupciones urticarianas					
Vasculitis urticariana	Enfermedad del suero a menudo por infección (que incluye virus de hepatitis B, enterovirus, parásitos); fármacos (que incluyen penicilinas, sulfonamidas, salicilatos, barbitúricos); conectivopatías; causas idiopáticas	Zonas de edema circunscritas y eritematosas; a veces induradas; pruriginosas o ardorosas; las lesiones a veces son purpúricas; las lesiones individuales duran incluso cinco días	En la enfermedad del suero aparece 8-14 días después de exposición al antígeno en personas no sensibilizadas; puede aparecer en término de 36 h en sujetos sensibilizados	Malestar general, linfadenopatía, mialgias y artralgias	319 [d]
Erupciones nodulares					
Infección diseminada	Hongos (p. ej., candidosis, histoplasmosis, criptococosis, esporotricosis, coccidioidomicosis); micobacterias	Nódulos subcutáneos (incluso de 3 cm); fluctuantes, y que drenan como signo común en caso de ataque por micobacterias; nódulos necróticos (en extremidades, regiones periorbitarias o nasales) como signo más frecuente con *Aspergillus, Mucor*	Hospedadores inmunodeficientes (personas que han recibido médula ósea en trasplante; individuos sometidos a quimioterapia y sujetos infectados por VIH y alcohólicos)	Los signos varían con el microorganismo	—[d]
Eritema nudoso (paniculitis septal)	Infecciones (p. ej., las causadas por estreptococos, hongos, micobacterias o *Yersinia*); fármacos (como sulfas, penicilinas, anticonceptivos orales); sarcoidosis; causas idiopáticas	Grandes nódulos subcutáneos no ulcerados y violáceos; extraordinariamente sensibles; por lo común en piernas, pero también en brazos	Más frecuentes en mujeres de 15-30 años	Artralgias (50%); los signos varían con el cuadro coexistente	—[d]
Síndrome de Sweet (dermatosis neutrófila febril aguda)	Infección por *Yersinia;* trastornos linfoproliferativos; causas idiopáticas	Nódulos edematosos dolorosos, rojos o azulosos que parecen vesículas; por lo común en cara, cuello, extremidades escapulares; al aparecer en las extremidades pélvicas pueden remedar el eritema nudoso	Más frecuentes en mujeres y en personas de 30-60 años; 20% de los casos se vinculan con cánceres (en este grupo hay ataque igual de varones y mujeres)	Cefalea, artralgias y leucocitosis	54
Angiomatosis bacilar	*Bartonella henselae* o *Bartonella quintana*	Muchas formas que incluyen nódulos eritematosos vasculares lisos; lesiones exofíticas friables; placas eritematosas (pueden estar secas y exfoliativas); nódulos subcutáneos (pueden ser eritematosos)	Por lo común aparece en la infección por VIH	Peliosis de hígado y bazo en algunos casos; las lesiones pueden afectar múltiples órganos; bacteriemia	153

(continúa)

CUADRO 18-1 ENFERMEDADES QUE SE ACOMPAÑAN DE FIEBRE Y ERUPCIONES (CONTINUACIÓN)

Enfermedad	Etiología	Descripción	Grupos afectados/ factores epidemiológicos	Síndrome clínico	Capítulo
Erupciones purpúricas					
Fiebre moteada de las Montañas Rocosas; espirilosis; endocarditis;[e] tifus epidémico;[g] dengue;[c] infección por parvovirus B19 humano[g]	___	___	___	___	___[d]
Meningococemia aguda	*Neisseria meningitidis*	En el comienzo surgen lesiones maculopapulosas de color rosa que evolucionan hasta formar petequias; estas últimas comienzan a ser numerosas y a veces se agrandan y forman vesículas; afección más común de tronco y extremidades; pueden aparecer en cara, manos, pies e incluir púrpura fulminante que refleja lesión intravascular diseminada (véase más adelante)	Más frecuente en niños, en personas con asplenia o deficiencia terminal de componentes del complemento (C5-C8)	Hipotensión, meningitis (antecedida a veces por infección de vías respiratorias altas)	136
Púrpura fulminante	Coagulación intravascular diseminada grave	Grandes equimosis de formas irregulares y nítidas que evolucionan a bulas hemorrágicas y después a lesiones necróticas oscuras	Personas con sepsis (por lo común la causada por *N. meningitidis*); cánceres o traumatismos masivos; sujetos asplénicos con gran peligro de mostrar septicemia	Hipotensión	136, 265
Meningococemia crónica	*N. meningitidis*	Diversas erupciones recidivantes que incluyen maculopápulas rosa; nódulos (por lo común en extremidades pélvicas); petequias (a veces en centros vesiculosos en evolución); zonas purpúricas con centros azul grisáceo pálidos	Sujetos con deficiencias de complemento	Fiebre, a veces intermitente; artritis, mialgias, cefalea	136
Infección gonocócica diseminada	*Neisseria gonorrhoeae*	Pápulas (1-5 mm) que en cuestión de uno a dos días evolucionan a la forma de pústulas hemorrágicas con centros necróticos grises; las bulas hemorrágicas aparecen rara vez; las lesiones (por lo común menos de 40) están distribuidas en sentido periférico cerca de articulaciones (más comunes en extremidades escapulares)	Personas sexualmente activas (más a menudo mujeres); algunos sujetos con deficiencia de complemento	Febrícula, tenosinovitis y artritis	137
Erupción petequial por enterovirus	Por lo común virus Echo 9 o Coxsackie A9	Lesiones petequiales diseminadas (también pueden ser maculopapulosas, vesiculares o urticarianas)	A menudo aparece en brotes	Faringitis, cefalea; meningitis aséptica por virus echo 9	184
Fiebre hemorrágica vírica	Arbovirus y arenavirus	Erupción petequial	Personas que han residido en zonas endémicas o han viajado a ellas, u otras formas de exposición a virus	Tríada de fiebre, choque, hemorragia en mucosa o vías gastrointestinales	189, 190
Púrpura trombocitopénica trombótica/ síndrome urémico hemolítico	Forma idiopática, *Escherichia coli* O157: H7 (toxina de Shiga), fármacos	Petequias	Personas con gastroenteritis por *E. coli* O157:H7 (especialmente niños); quimioterápicos antineoplásicos; infección por VIH; enfermedades autoinmunitarias; embarazadas o mujeres posparto	Fiebre (no siempre surge); anemia hemolítica; trombocitopenia, disfunción de riñones y de sistema nervioso; los datos de estudios de coagulación son normales	54, 101, 109, 143, 147
Afección de vasos finos de la piel (vasculitis leucocitoclástica)	Infecciones (que incluyen las causadas por *Streptococcus* grupo A, hepatitis vírica), fármacos, sustancias químicas, alergenos de alimentos y causas idiopáticas	Lesiones purpúricas palpables en brotes en piernas u otras zonas inferiores; pueden tornarse vesiculosas o ulcerosas; por lo común muestran resolución en tres a cuatro semanas	Aparece en enfermedades de muy diversa índole y que incluyen enfermedades del tejido conectivo, crioglobulinemia, cánceres, púrpura de Henoch-Schönlein (HSP); más frecuente en niños	Fiebre, malestar general, artralgias, mialgias; vasculitis sistémica en algunos casos; en HSP a menudo hay ataque de riñones, articulares y vías gastrointestinales	54

(continúa)

CUADRO 18-1 ENFERMEDADES QUE SE ACOMPAÑAN DE FIEBRE Y ERUPCIONES (CONTINUACIÓN)

Enfermedad	Etiología	Descripción	Grupos afectados/ factores epidemiológicos	Síndrome clínico	Capítulo
Erupciones con úlceras, escaras, o ambas					
Rickettsiosis fluvial japonesa; fibras moteadas por *Rickettsia*; fiebre por mordedura de ratas;[g] rickettsiosis pustulosa, ectima gangrenoso[h]	___	___	___	____	__[d]
Tularemia	*Francisella tularensis*	Forma ulceroglandular; pápula dolorosa y eritematosa que evoluciona a la forma de úlcera dolorosa y necrótica con bordes altos; en 35% de los casos, erupciones (maculopapulosas, vesiculopapulosas, acneiformes, urticarianas, eritema nudoso o eritema multiforme)	Exposición a garrapatas, insectos voladores hematófagos y animales infectados	Fiebre, cefalea, linfadenopatía	151
Carbunco	*Bacillus anthracis*	Pápula pruriginosa que se agranda y evoluciona hasta formar una úlcera indolora de 1 a 3 cm, rodeada de vesículas, y después se transforma en una escara central con edema; cicatriz residual	Exposición a animales infectados o productos u otra exposición a esporas del carbunco	Linfadenopatía, cefaleas	214

[a] Véase "Erupciones purpúricas".
[b] En la ehrlichiosis granulocitotrópica humana o la anaplasmosis (causada por *Anaplasma phagocytophila;* más común en zonas de medio oeste y noreste altas en Estados Unidos); rara vez hay erupción.
[c] Véase "Fiebre hemorrágica vírica" en el apartado de "Erupciones purpúricas" respecto a la fiebre del dengue hemorrágico/síndrome de choque por dengue.
[d] Consúltense capítulos según el origen específico.
[e] Véase "Erupciones periféricas".
[f] Véase "Eritemas exfoliativos concluyentes".
[g] Véase "Erupciones maculopapulosas de distribución central".
[h] Véase "Erupciones vesiculobulosas".
***Nota*:** ECM, eritema crónico migratorio; SNC, sistema nervioso central; SJS, síndrome de Stevens-Johnson *(Stevens-Johnson syndrome);* TEN, necrólisis epidérmica tóxica *(toxic epidermal necrolysis);* HSV, virus del herpes simple *(herpes simplex virus);* HSP, púrpura de Henoch-Schönlein *(Henoch-Schönlein purpura);* VIH, virus de inmunodeficiencia humana.

las Montañas Rocosas ([*Rocky Mountain spotted fever*, RMSF], cap. 167) puede consistir al principio en máculas eritematosas circunscritas en la periferia y que palidecen al comprimirlas; sin embargo, hay veces en que esa erupción no afecta a las partes acras e incluso puede faltar por completo.

Las enfermedades que producen fiebre y erupciones se pueden clasificar según la clase de erupción en maculopapulosas de distribución central o periférica, exfoliativas confluentes, vesiculoampollosas, urticarianas, nodulares, purpúricas, ulceradas o escaras **(cuadro 18-1)**. El lector encontrará una descripción más detallada de las enfermedades vinculadas a erupciones en los capítulos que se ocupan de cada proceso patológico específico (los capítulos de referencia se citan en el texto y se enumeran en el cuadro 18-1).

ERUPCIONES MACULOPAPULOSAS DE DISTRIBUCIÓN CENTRAL

Las erupciones que brotan en el tronco son las más comunes. La de sarampión se inicia en la línea del nacimiento del pelo a los dos o tres días de instaurada la enfermedad y desciende hacia el tronco respetando las palmas de las manos y las plantas de los pies (cap. 185). Comienza por lesiones eritematosas separadas, que confluyen al extenderse la erupción. Las manchas de Koplik (lesiones blancoazuladas de 1 a 2 mm rodeadas de un halo eritematoso y situadas en la mucosa bucal) son patognomónicas del sarampión y se descubren por lo general en los dos primeros días de síntomas. No deben confundirse con las manchas de Fordyce (glándulas sebáceas ectópicas), que carecen de halo eritematoso y se encuentran en la boca de las personas sanas. Las manchas de Koplik pueden coincidir parcialmente en el tiempo con el exantema del sarampión.

La *rubéola* también se extiende desde la línea del cabello hacia abajo, pero a diferencia del sarampión, su exantema tiende a desaparecer de las zonas inicialmente afectadas conforme se desplaza a otros sitios y puede ser pruriginoso (cap. 186). En ocasiones aparecen manchas de Forchheimer (petequias en el paladar), pero no son específicas, ya que también se observan en la mononucleosis (cap. 174) y en la escarlatina (cap. 130). En los adultos con rubéola son frecuentes las adenopatías retroauriculares y suboccipitales, como también la artritis. Hay que evitar el contacto de las embarazadas con las personas enfermas, puesto que la rubéola provoca alteraciones congénitas graves. Muchas cepas de enterovirus (cap. 184), principalmente los echovirus y los coxsackievirus, producen trastornos inespecíficos de fiebre y erupciones que, a veces, recuerdan a las de la rubéola y el sarampión. Tanto la mononucleosis infecciosa causada por virus de Epstein-Barr (cap. 174), como la infección primaria por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (cap. 182) pueden provocar faringitis, adenopatías y un exantema maculopapuloso inespecífico.

La erupción del *eritema infeccioso* (quinta enfermedad), cuyo agente causal es el parvovirus humano B19, afecta ante todo a niños de tres a 12 años de edad; aparece después de remitir la fiebre como un eritema brillante en las mejillas ("mejillas abofeteadas") que palidece con la presión y que va acompañado de palidez peribucal (cap. 177). Al día siguiente, se inicia una erupción más difusa (con frecuencia pruriginosa) en el tronco y los miembros que, luego, se convierte pronto en una erupción reticular con aspecto de encaje que aparece y desaparece (ante todo con los cambios de temperatura) durante tres semanas. Los adultos con la quinta enfermedad suelen sufrir artritis y en las embarazadas con el proceso puede desarrollarse una hidropesía fetal.

El *exantema súbito* (roséola) es causado por el virus del herpes humano 6 y es más frecuente en niños menores de tres años (cap. 175). Como en el eritema infeccioso, la erupción suele aparecer una vez desaparecida la fiebre y está formado por máculas y pápulas rosadas de 2 o 3 mm que rara vez confluyen, aparecen al principio en el tronco y a veces en los miembros (respetando la cara), y se desvanecen al cabo de dos días.

Aunque las reacciones a fármacos se manifiestan de muchas maneras, como sería en forma de urticaria, las *erupciones exantemáticas inducidas por los fármacos* (cap. 56) son las más frecuentes, y resultan difíciles de distinguir de los exantemas víricos; las erupciones de origen farmacológico suelen ser más eritematosas y pruriginosas que los exantemas víricos, pero estas diferencias no tienen mucho valor. El antecedente de haber tomado un medicamento nuevo y la ausencia de postración pueden ayudar a distinguir un eritema farmacológico de la erupción de otro origen. Estas erupciones pueden durar hasta dos semanas después de interrumpir el fármaco nocivo. Algunos grupos de población están más predispuestos que otros a las erupciones por fármacos. Entre 50 y 60% de los pacientes infectados por el VIH presentan erupciones al tomar sulfamidas y 90% de los pacientes con mononucleosis causada por el virus de Epstein-Barr manifiestan erupciones al recibir ampicilina.

Se debe pensar en una *rickettsiosis* (cap. 167) en el paciente con una erupción maculopapulosa de distribución central. El contexto habitual del *tifus epidémico* (exantemático) es el de una guerra o una catástrofe natural, donde la población está expuesta a los piojos del cuerpo. El tifus "recrudescente" se debe tener en cuenta en los europeos que emigran a Estados Unidos. Sin embargo, en el sudeste de Estados Unidos, se describe una forma autóctona de tifus, presuntamente transmitida por ardillas voladoras. El *tifus endémico* o la *leptospirosis* (debida a una espiroqueta; cap. 164) se encuentran en medios urbanos donde proliferan los roedores. Fuera de Estados Unidos, hay otras rickettsiosis que producen estados de fiebre maculosa y que hay que sospechar en los residentes de estos países o en las personas que viajan a las zonas endémicas. Del mismo modo, la *fiebre tifoidea*, una enfermedad distinta de las rickettsiosis y causada por *Salmonella typhi* (cap. 146), suele adquirirse al viajar fuera de Estados Unidos. En regiones tropicales y subtropicales del

planeta (cap. 189) se observa el dengue, causado por un flavivirus transmitido por mosquitos.

Algunas erupciones maculopapulosas de distribución central poseen rasgos característicos. El eritema crónico migratorio (ECM), o erupción de la enfermedad de Lyme (cap. 166), se manifiesta por placas anulares únicas o múltiples. Las lesiones no tratadas de ECM suelen desaparecer al cabo de un mes pero pueden durar más de un año. El *eritema marginado* o erupción de la fiebre reumática aguda (cap. 315) se caracteriza normalmente por lesiones anulares transitorias que se extienden y cambian de lugar.

Las enfermedades vasculares del colágeno pueden producir fiebre y erupciones. Los pacientes con *lupus eritematoso generalizado* (cap. 313) suelen presentar una erupción eritematosa de bordes bien definidos, que se distribuye en forma de mariposa por las mejillas (eritema malar) además de otras muchas manifestaciones de la piel. La *enfermedad de Still* (cap. 331) se caracteriza por una erupción fugaz de color salmón ubicada en el tronco y que coincide con los picos de fiebre.

ERUPCIONES PERIFÉRICAS

Estas erupciones se caracterizan por ser más intensas en la periferia del cuerpo o por comenzar en las partes periféricas (acras) antes de avanzar centrípetamente. En la fiebre exantemática de las Montañas Rocosas (RMSF) (cap. 167), son esenciales el diagnóstico y el tratamiento precoces, porque el pronóstico es grave si no se trata. Las lesiones, primero maculosas, se convierten en petequiales, comienzan por las muñecas y tobillos, se extienden centrípetamente y sólo en fases tardías de la enfermedad aparecen en las palmas de las manos y las plantas de los pies. La erupción de la *sífilis secundaria* (cap. 162), que puede ser difusa pero más acusada en las palmas y las plantas, debe tenerse presente en el diagnóstico diferencial de la pitiriasis rosada, ante todo en pacientes de vida sexual activa. El *sarampión atípico* (cap. 185) se observa en individuos que adquieren el sarampión tras haber recibido en Estados Unidos la vacuna del sarampión con virus muertos durante los años 1963 y 1967 y que más tarde no fueron vacunados con la vacuna de virus vivos. La *enfermedad de manos, pies y boca* (cap. 184), causada comúnmente por el coxsackievirus A16, se distingue por las vesículas dolorosas ubicadas en boca y extremidades; se observan brotes epidémicos en el ámbito familiar. Las clásicas lesiones en diana del *eritema multiforme* (EM) se distribuyen simétricamente en codos, rodillas, palmas, plantas y cara. En casos graves dichas lesiones se diseminan de manera difusa y afectan superficies mucosas. Se ha considerado que el síndrome de Stevens-Johnson es la forma máxima de eritema multiforme y puede ser mortal. Las lesiones pueden aparecer en las manos y los pies en la *endocarditis* (cap. 118).

ERITEMAS EXFOLIATIVOS CONFLUENTES

Estas erupciones consisten en un eritema difuso, seguido con frecuencia de descamación. Las erupciones causadas por *Staphylococcus aureus* o *Streptococcus* del grupo A están mediadas por toxinas. La *escarlatina* (cap. 130) suele aparecer después de una faringitis; los pacientes tienen rubefacción facial, lengua en "frambuesa" y petequias marcadas en los pliegues del tronco (líneas de Pastia). La *enfermedad de Kawasaki* (caps. 54 y 319) aparece en la población infantil, en la que causa grietas en los labios, lengua en frambuesa, conjuntivitis, adenopatías y, a veces, anomalías cardiacas. El *síndrome del choque tóxico estreptocócico* (cap. 130) se manifiesta por hipotensión arterial, fracaso multiorgánico y, a menudo, una infección grave por estreptococos del grupo A (p. ej., fascitis necrosante). El *síndrome del choque tóxico estafilocócico* (cap. 129) también produce hipotensión y fracaso multiorgánico pero, por lo general, sólo se demuestra una colonización por *S. aureus*, no una infección grave por dicho agente. El *síndrome estafilocócico de la piel escaldada* (cap. 129) aparece ante todo en adultos inmunodeprimidos y en niños. Suele haber un eritema generalizado evidente durante la fase prodrómica de fiebre y malestar; es característica la hipersensibilidad profunda provocada con la presión sobre la piel. En la fase de descamación, es fácil conseguir que se formen ampollas cutáneas ejerciendo una ligera presión lateral (signos de Nikolsky). En su variante leve, hay una erupción de tipo escarlatiforme, pero el paciente no tiene lengua en frambuesa ni palidez peribucal. A diferencia del síndrome estafilocócico de la piel escaldada, en el que el plano de despegamiento se sitúa en la superficie epidérmica, en la *necrólisis epidérmica tóxica* (cap. 56), variante máxima del síndrome de Stevens-Johnson, el desprendimiento afecta a la totalidad de la epidermis, lo que hace que la enfermedad sea grave. El *síndrome de la eritrodermia exfoliativa* (caps. 53 y 56) es una reacción grave vinculada a una intoxicación general que se debe muchas veces a eccemas, psoriasis, micosis fungoide o a una reacción intensa a fármacos.

ERUPCIONES VESICULOAMPOLLOSAS

La *varicela* (cap. 173) es una enfermedad muy contagiosa que suele aparecer en invierno o primavera. En cualquier instante dado y dentro de una misma región del cuerpo, las lesiones de la varicela se encuentran en distintos estadios evolutivos. En los hospedadores inmunodeprimidos, las vesículas de la varicela pueden carecer de la base eritematosa característica o mostrar un aspecto hemorrágico. Las lesiones de la foliculitis por *Pseudomonas* (cap. 145) también son pruriginosas y el aspecto inicial puede ser semejante al de la varicela. Sin embargo, dicha forma de foliculitis aparece frecuentemente en brotes después que la persona se baña en agua caliente de tinas o balnearios, y las lesiones surgen en regiones cubiertas por los trajes de baño (bañadores). Las lesiones de la *viruela* (cap. 214) tienen aspecto similar a las de la varicela, pero todas están en la misma fase de evolución en una región particular. Las lesiones de la viruela se localizan preferentemente en la cara y las extremidades, en tanto que las de la varicela lo hacen más bien en el tronco. La infección por virus de herpes simple (cap. 172) se caracteriza por las típicas vesículas en grupos sobre una base eritematosa. La infección primaria de tipo herpético se acompaña de fiebre y efectos tóxicos, en tanto que la forma recurrente es menos intensa. La *rickettsiosis pustulosa* (cap. 167) suele verse en el medio urbano y se caracteriza por vesículas y pústulas. Se puede distinguir de la varicela por la presencia de una escara en el sitio de la picadura del ácaro del ratón y la base de placa o pápula de cada vesícula. La infección diseminada por *Vibrio vulnificus* (cap. 149) o el ectima gangrenoso debido a *Pseudomonas aeruginosa* (cap. 145) deben tenerse en cuenta en los pacientes inmunodeprimidos con sepsis y ampollas hemorrágicas.

ERUPCIONES URTICARIANAS

Las personas que padecen la urticaria clásica experimentan reacciones de hipersensibilidad que no van acompañadas de fiebre. Cuando hay fiebre, las erupciones urticarianas suelen deberse a *vasculitis urticariana* (cap. 319). A diferencia de las lesiones de la urticaria clásica, que duran hasta 48 h, estas otras lesiones persisten incluso cinco días. Sus causas son: la enfermedad del suero (inducida a menudo por fármacos como penicilina, sulfamidas, salicilatos o barbitúricos), enfermedades del tejido conectivo (p. ej., lupus eritematoso sistémico o síndrome de Sjögren) e infecciones (p. ej., virus de la hepatitis B, enterovirus o parásitos). Las neoplasias malignas también pueden causar fiebre y urticaria crónica (cap. 54).

ERUPCIONES NODULARES

En personas inmunodeprimidas las lesiones nodulares suelen depender de una infección diseminada. Los pacientes con *candidosis* diseminada (debida con frecuencia a *Candida tropicalis*) pueden presentar la tríada de fiebre, mialgias y erupciones nodulares (cap. 196). Las lesiones de *criptococosis* diseminada (cap. 195) pueden imitar a las del molusco contagioso (cap. 176). Cuando los nódulos se necrosan, deben sospecharse una *aspergilosis* (cap. 197) o una *mucormicosis* (cap. 198). El *eritema nudoso* se manifiesta por nódulos muy dolorosos en los miembros inferiores. El *síndrome de Sweet* (cap. 54) debe recordarse en los individuos con múltiples nódulos y placas, a menudo tan edematosos que adoptan el aspecto de vesículas o ampollas. Este síndrome puede afectar a personas sanas o a pacientes con procesos linfoproliferativos.

ERUPCIONES PURPÚRICAS

La *meningococemia aguda* (cap. 136) se manifiesta clásicamente en los niños por una erupción petequial, aunque las primeras lesiones pueden palidecer con la compresión o recordar a las de la urticaria. La RMSF debe tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial de la meningococemia aguda; la *infección por echovirus* 9 (cap. 184) también puede imitarla; los pacientes deben ser tratados como si tuvieran una sepsis bacteriana, ya que resulta imposible diferenciar precozmente estos padecimientos. Las grandes zonas equimóticas de la *púrpura fulminante* (caps. 136 y 265) reflejan una grave coagulación intravascular que puede deberse a causas infecciosas o no infecciosas. Las lesiones de la *meningococemia crónica* (cap. 136) pueden adoptar diversos aspectos, entre ellos el petequial. En las piernas pueden aparecer nódulos purpúricos similares a los del eritema nodoso, aunque sin su intensa sensibilidad. Las lesiones de la *gonococemia diseminada* (cap. 137) son pústulas hemorrágicas peculiares, escasas y cuantificables, ubicadas por lo general cerca de las articulaciones. Las lesiones de la meningococemia crónica y las de la gonococemia pueden ser indistinguibles en cuanto a su aspecto y distribución. En los pacientes con antecedentes de un viaje compatible y una erupción petequial hay que pensar en la *fiebre hemorrágica vírica* (caps. 189 y 190). La *púrpura trombótica trombocitopénica* (caps. 54, 101 y 109) y el *síndrome urémico hemolítico* (caps. 109, 143 y 147) están estrechamente relacionados y constituyen causas no infecciosas de fiebre y petequias. La *vasculitis cutánea de vaso pequeño* (*vasculitis leucocitoclástica*) se manifiesta por una púrpura palpable y obedece a múltiples causas (cap. 54).

ERUPCIONES CON ÚLCERAS O ESCARAS

La presencia de una úlcera o una escara en el contexto de una erupción más amplia puede ser importante para el diagnóstico. Por ejemplo, la presencia de

una escara puede indicar el diagnóstico de tifus de la maleza (cap. 167) en el ambiente apropiado. En otras enfermedades (p. ej., el carbunco; cap. 214) la úlcera o la escara puede ser la única manifestación cutánea.

LECTURAS ADICIONALES

Cherry JD: Contemporary infectious exanthems. Clin Infect Dis 16:199, 1993

———: Cutaneous manifestations of systemic infections, in *Textbook of Pediatric Infectious Diseases,* vol. 1, 4th ed, RD Feigin, JD Cherry (eds). Philadelphia, Saunders, 1998, pp 713–737

Eichenfield LF et al (eds): *Textbook of Neonatal Dermatology.* Phildelphia, Saunders, 2001

Freedberg IM et al (eds): *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*, 6th ed. New York, McGraw-Hill, 2003

Levin S, Goodman LJ: An approach to acute fever and rash (AFR) in the adult. Curr Clin Top Infect Dis 15:19, 1995

Paller AS, Mancini AJ (eds): *Hurwitz Clinical Pediatric Dermatology,* 3d ed. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2006

Schlossberg D: Fever and rash. Infect Dis Clin North Am 10:101, 1996

Weber DJ et al: The acutely ill patient with fever and rash, in *Principles and Practice of Infectious Diseases,* vol 1, 6th ed, GL Mandell et al (eds). Philadelphia, Elsevier Churchill Livingstone, 2005, pp 729–746

Wenner HA: Virus diseases associated with cutaneous eruptions. Prog Med Virol 16:269, 1973

Wolff K, Johnson RAJ: *Fitzpatrick's Color Atlas and Synopsis of Clinical Dermatology,* 5th ed. New York, McGraw-Hill, 2005

19 Fiebre de origen desconocido

Jeffrey A. Gelfand, Michael V. Callahan

DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN

La *fiebre de origen desconocido* (*fever of unknown origin*, FUO) fue definida por Petersdorf y Beeson en 1961 como: 1) una temperatura superior a 38.3°C medida en varias ocasiones, 2) con una duración de más de tres semanas y 3) en la que no se llega a un diagnóstico a pesar de un estudio de una semana con el enfermo hospitalizado. Aunque esta definición se ha venido utilizando desde hace más de 30 años, Durack y Street han propuesto un nuevo sistema de clasificación de la FUO: 1) FUO clásica, 2) FUO nosocomial, 3) FUO neutropénica y 4) FUO que acompaña a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

La *fiebre de origen desconocido clásica* se ajusta bien a la primera definición de FUO, de la que sólo difiere en el requisito previo al estudio de una semana de duración en un hospital. Esta nueva definición es más amplia; estipula tres visitas ambulatorias o tres días en el hospital, sin que se descubra la causa de la fiebre o una semana de estudio ambulatorio "inteligente y cruento". La *FUO nosocomial* es la aparición de una temperatura de 38.3°C o superior cuantificada en varias ocasiones en un paciente hospitalizado que está recibiendo atención "aguda" y que en el momento de su ingreso no presentaba infección ni estaba incubándola. El requisito mínimo para plantear este diagnóstico es un periodo de estudio de tres días, con una incubación de los cultivos no inferior a dos días. La *FUO neutropénica* se define como una temperatura igual o superior a 38.3°C medida en varias ocasiones, en un paciente cuyo recuento de neutrófilos es inferior a 500/μl o en el que se prevé un descenso hasta ese nivel en el plazo de uno o dos días. El diagnóstico de FUO neutropénica se plantea cuando no se encuentra una causa específica después de tres días de estudio, incluidos por lo menos dos días de incubación de los cultivos. La *FUO que acompaña a la infección por el VIH* se define por una temperatura de 38.3°C o mayor valorada en varias ocasiones a lo largo de un periodo de más de cuatro semanas en pacientes ambulatorios o de más de tres días en hospitalizados con infección por el VIH. El diagnóstico se lleva a cabo cuando un estudio apropiado de por lo menos tres días de duración, incluido un mínimo de dos días de incubación de los cultivos, no revela la causa.

La adopción de estas categorías generales de FUO en las publicaciones médicas podría permitir una recopilación más racional de los datos relacionados con grupos tan dispares. En el resto del capítulo la exposición se centrará en la FUO clásica, salvo que se especifique lo contrario.

CAUSAS DE FUO CLÁSICA

En el **cuadro 19-1** se resumen los datos de diversos estudios extensos de FUO realizados desde el inicio de la era antibiótica, incluido un estudio prospectivo de 167 pacientes adultos con FUO en los ocho hospitales universitarios de los Países Bajos; en el que se utilizó un protocolo normalizado donde el primer autor revisó a todos los pacientes. Coincidiendo con la generalización del uso de los antibióticos se han desarrollado técnicas diagnósticas, tanto cruentas como incruentas, cada vez más útiles. Los estudios más recientes revelan no sólo el cambio del modelo de la enfermedad, sino el impacto de las técnicas diagnósticas, que han hecho posible eliminar el diagnóstico de FUO en múltiples pacientes que presentan enfermedades específicas. Es posible que el uso universal de los cultivos microbiológicos y el empleo generalizado de antibióticos potentes de amplio espectro hayan reducido el número de infecciones que causan FUO. La amplia disponibilidad de la ecografía, de la tomografía por computadora (*computed tomography*, CT) y de las imágenes por resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI), el rastreo con radionúclidos y la tomografía por emisión de positrones (*positron emission tomography*, PET) ha permitido la detección de neoplasias ocultas y linfomas en pacientes en quienes previamente se diagnosticaba una FUO. De igual forma, la generalización de las pruebas inmunitarias altamente sensibles y específicas ha reducido el número de casos no detectados de lupus eritematoso generalizado y de otras enfermedades autoinmunitarias.

Las infecciones, en particular la tuberculosis extrapulmonar, siguen siendo la causa más importante de FUO. Los síndromes mononucleósicos prolongados producidos por el virus de Epstein-Barr, por el citomegalovirus (CMV) o por el VIH son trastornos en los que el retraso de la respuesta de anticuerpos induce a confusión en relación con su causalidad en casos de FUO. Los abscesos intraabdominales (a veces mal delimitados) y renales, retroperitoneales y paravertebrales siguen siendo difíciles de diagnosticar. La malacoplaquia renal, con placas o nódulos submucosos que afectan a las vías urinarias, puede originar una FUO que suele ser mortal si no se trata. Se vincula a infección por bacterias coliformes y es más frecuente en enfermos con defectos de la eliminación intracelular de las bacterias; el tratamiento se hace con fluoroquinolonas o trimetoprim-sulfametoxazol. En ocasiones pueden intervenir otros microorganismos. También ha de pensarse en la osteomielitis, ante todo cuando se han implantado prótesis, así como en la endocarditis infecciosa. Aunque la endocarditis infecciosa verdadera con cultivo negativo es rara, la existencia de microorganismos de crecimiento lento del grupo HACEK (*Haemophilus aphrophilus, Actinobacillus actinomycetemcomitans, Cardiobacterium hominis, Eikenella corrodens* y *Kingella kingae*; cap. 140), especies de *Bartonella* (antiguamente *Rochalimaea*), especies de *Legionella, Coxiella burnetii, Chlamydia psittaci* y hongos puede dar lugar a errores diagnósticos. La prostatitis, los abscesos dentales, la sinusitis y la colangitis siguen siendo fuentes de fiebre oculta.

CUADRO 19-1 FIEBRE DE ORIGEN DESCONOCIDO CLÁSICA EN ADULTOS

Autores (y año de publicación)	Periodo de estudio	Número de casos	Infecciones (%)	Neoplasias (%)	Enfermedades inflamatorias no infecciosas (%)	Causas diversas (%)	Causas no diagnosticadas (%)
Petersdorf y Beeson (1961)	1952–1957	100	36	19	19[a]	19[a]	7
Larson y Featherstone (1982)	1970–1980	105	30	31	16[a]	11[a]	12
Knockaert y Vanneste (1992)	1980–1989	199	22.5	7	23[a]	21.5[a]	25.5
De Kleijn *et al*. (1997, Parte 1)	1992–1994	167	26	12.5	24	8	30

[a] Se han retabulado los datos brutos que aportan los investigadores, para adaptarlos a las categorías diagnósticas modificadas.
Fuente: con autorización de De Kleijn *et al*., 1997 (Parte 1).

Las enfermedades micóticas, ante todo la histoplasmosis que afecta al sistema reticuloendotelial, pueden producir FUO. Si coexiste cefalalgia debe estudiarse de inmediato el líquido cefalorraquídeo para descartar la presencia de *Cryptococcus neoformans*. El paludismo (que puede ser secundario a una transfusión, a no haber administrado el agente profiláctico apropiado o a una infección por una cepa resistente a los fármacos) sigue siendo una causa de FUO, ante todo en cuadros asincrónicos. Una infección por protozoarios afín, la babesiosis, puede causar FUO, y están aumentando su distribución geográfica y su incidencia, en especial entre ancianos y sujetos inmunosuprimidos.

En la mayor parte de las series iniciales, la siguiente causa por orden de frecuencia tras las infecciones fueron las neoplasias (cuadro 19-1). En las dos series más recientes se observó un descenso del porcentaje de casos de FUO originados por neoplasias, el cual fue atribuido a los adelantos en las técnicas diagnósticas (en particular tomografía de alta resolución, MRI, PET y ensayos de antígenos tumorales). Esta observación no disminuye la importancia de incluir las neoplasias dentro del diagnóstico diferencial inicial de un paciente febril. Algunos enfermos de las series referidas tenían enfermedades como arteritis de la temporal, enfermedad de Still del adulto, fiebre medicamentosa y fiebre simulada. En series recientes, entre casi 25 y 30% de los casos de FUO quedaron sin diagnosticar. El término general *enfermedades inflamatorias no infecciosas* se usa para aludir a enfermedades vasculíticas o reumáticas generalizadas, como la polimialgia reumática, el lupus y la enfermedad de Still del adulto, así como a enfermedades granulomatosas como la sarcoidosis, la enfermedad de Crohn y la hepatitis granulomatosa.

La enfermedad multisistémica es la causa más frecuente de FUO en el anciano, siendo la primera entidad causal de este grupo la arteritis de células gigantes. En personas mayores de 50 años la enfermedad en cuestión explica 15 a 20% de los casos de FUO. La tuberculosis es la infección más frecuente que origina FUO en el anciano, y en tal grupo de edad el cáncer de colon es la causa importante de FUO de tipo neoplásico.

En algunos estudios se han agrupado innumerables enfermedades heterogéneas dentro de la categoría de "diversas". Este grupo incluye la fiebre por medicamentos, la embolia pulmonar, la fiebre simulada (fingida o ficticia), síndromes febriles periódicos hereditarios (fiebre mediterránea familiar, síndrome de hiper-IgD, síndrome periódico vinculado con receptores del factor de necrosis tumoral; criourticaria familiar, el síndrome de Muckle-Wells) y la enfermedad de Fabry.

En todos los casos de fiebre prolongada debe considerarse la posibilidad de una relación con fármacos. Éstos pueden inducir cualquier modelo febril. Prácticamente todas las clases de fármacos producen fiebre, aunque lo hacen con mayor frecuencia los antimicrobianos (en particular los antibióticos lactámicos beta), los agentes cardiovasculares (p. ej., quinidina), los antineoplásicos y los que actúan en el sistema nervioso central (p. ej., fenilhidantoína).

Es incuestionable que conforme se prolonga la fiebre, disminuye la posibilidad de que tenga un origen infeccioso, incluso en el caso de infecciones de causas poco activas como brucelosis, paracoccidioidomicosis o paludismo debido a *Plasmodium malariae*. En una serie de 347 pacientes remitidos a los *National Institutes of Health* entre 1961 y 1977, sólo 6% tuvieron una infección **(cuadro 19-2)**. Un porcentaje importante (9%) tenía fiebres simuladas, es decir, fiebre debida a elevaciones falsas de la temperatura o a enfermedades autoprovocadas. Un número sustancial de estos casos simulados afectaba a mujeres jóvenes con profesiones sanitarias. Merece la pena señalar que 8% de los pacientes con fiebre prolongada (algunos de los cuales presentaban estudios de función hepática completamente normales) padecían hepatitis granulomatosa y que 6% tenían la enfermedad de Still del adulto. Tras un estudio prolongado, en 19% de los casos no se llegó a un diagnóstico específico. Un total de 27% de pacientes no tuvieron fiebre durante las semanas de observación que permanecieron internados o tenían un ritmo circadiano excesivo de la temperatura, sin escalofríos, aceleración del pulso u otras anomalías.

En el diagnóstico diferencial de FUO clásica en adultos cabe incorporar más de 200 cuadros patológicos y los más comunes se incluyen en el **cuadro 19-3**. La lista es válida estrictamente para Estados Unidos. Son de máxima importancia las consideraciones geográficas. Por ejemplo, en Japón hay que pensar en el virus linfotrópico de células T humano tipo I; en China la infección tiene mayor importancia y sobresale la tuberculosis, y en España la leishmaniosis visceral puede ser una causa más frecuente de FUO. La frecuencia de viajes internacionales destaca la necesidad de un interrogatorio detallado respecto a ellos y la aparición incesante de nuevas enfermedades infecciosas hace que la lista pueda ser incompleta. La posibilidad de actividad terrorista internacional y nacional que incluya la liberación intencional de agentes infecciosos de los cuales muchos pueden ocasionar enfermedades cuya manifestación inicial sea fiebre duradera, destaca la necesidad de obtener información esclarecedora de tipo ambiental, ocupacional y profesional con notificación temprana a autoridades sanitarias en casos de origen sospechoso (cap. 214).

CUADRO 19-2 CAUSAS DE FUO QUE DURA MÁS DE SEIS MESES

Causa(s)	Casos, %
No identificada	19
Diversas	13
Simuladas	9
Hepatitis granulomatosa	8
Neoplasia	7
Enfermedad de Still	6
Infección	6
Enfermedad vascular de tejido conjuntivo	4
Fiebre mediterránea familiar	3
Ausencia de fiebre[a]	27

[a] No se observó fiebre real en las dos a tres semanas de observación intrahospitalaria. Incluyó pacientes con ritmo circadiano muy acentuado.
Fuente: datos de un estudio de 347 pacientes remitidos a los *National Institutes of Health* entre 1961 y 1977 con diagnóstico provisional de fiebre de origen desconocido que duró más de seis meses (R Aduan et al. Prolonged fever of unknown origin. Clin Res 26:558A, 1978).

ESTUDIOS DE DIAGNÓSTICO ESPECIALIZADOS

FUO clásica. La **figura 19-1** es un algoritmo escalonado que muestra las investigaciones diagnósticas y la terapéutica aplicada contra la FUO. El algoritmo incluye "pistas diagnósticas posibles", según las han establecido Kleijn *et al.*; tales indicios pueden ser datos fundamentales en el interrogatorio (p. ej., viajes), signos de localización o síntomas decisivos. Algunas maniobras diagnósticas específicas asumen máxima importancia en el esclarecimiento del origen de fiebres duraderas. Si se sospecha fiebre simulada, habrá que utilizar termómetros electrónicos, supervisar la medición de la temperatura y cuantificar simultáneamente las temperaturas de la orina y corporal. En los frotis de gota gruesa de sangre se buscará la presencia de *Plasmodium*; en los frotis delgados, preparados con una técnica adecuada y colorantes de buena calidad y sometidos al estudio microscópico experto, se buscará definir la especie de *Plasmodium* e identificar *Babesia, Trypanosoma, Leishmania, Rickettsia* y *Borrelia*. Se repetirá la revisión de todo tejido extraído durante alguna operación previa e importante; hay que solicitar las laminillas anatomopatológicas y, si es necesario, se examinarán de nuevo los bloques de parafina del material fijado y se harán otros estudios especializados. También se revisarán de nuevo las radiografías importantes, porque la simple revisión de los diagnósticos radiográficos previos podría no ser suficiente. También habrá que guardar muestras de suero en el laboratorio tan pronto sea posible, y se les conservará para estudios futuros cuando se intente medir los incrementos en los títulos de anticuerpos.

Aglutininas febriles es un término impreciso que en muchos laboratorios denota los estudios serológicos para identificar salmonelosis, brucelosis y rickettsiosis. Pocas veces son útiles estos métodos, dada su escasa sensibilidad y su especificidad variable. Es importante ordenar al laboratorio cultivos de múltiples muestras de sangre (no menos de tres y rara vez más de seis, incluidas las destinadas a la investigación de anaerobios), durante un mínimo de dos semanas, para lograr que pudieran estar presentes microorganismos del grupo HACEK y así contar con tiempo suficiente para que proliferen (cap. 140). Cuando se sospeche la administración previa de terapéutica antimicrobiana o el antecedente de infección micótica o por micobacterias atípicas, habrá que recurrir a técnicas de cultivo de sangre por lisis-centrifugación. También se agregará L-cisteína o piridoxal a los medios para cultivo de sangre, lo cual facilitará la identificación de estreptococos con variantes nutricionales. Hay que destacar asimismo que una serie de cultivos en que se detecten múltiples microorganismos puede reflejar la autoinyección de sustancias contaminadas. También conviene hacer cultivos de orina, incluso los destinados a identificar micobacterias, hongos y virus citomegálicos. En el caso de fiebres recurrentes con meningitis linfocítica (meningitis de Mollaret), habrá que estudiar el líquido cefalorraquídeo en busca de virus herpéticos, con la reacción en cadena de la polimerasa (*polymerase chain reaction*, PCR), para amplificar y detectar el ácido nucleico vírico (cap. 172). Un señalamiento reciente describió un microconjunto de oligonucleótidos con acentuada multiplicidad que utilizó amplificación de PCR y que contenía "sondas" para todas las especies reconocidas de virus de vertebrados y 135 géneros y especies bacterianas, 73 micóticos y 63 parasitarios. La corroboración clínica final de los microconjuntos disminuirá todavía más los índices de FUO no diagnosticadas de origen infeccioso.

En todo estudio de la FUO, un parámetro que debe considerarse es la tasa de eritrosedimentación (*erythrocyte sedimentation rate*, ESR). Una elevación llamativa de la ESR con anemia de enfermedades crónicas suele observarse en casos de arteritis de células gigantes y polimialgia reumática, causas frecuentes de FUO en pacientes mayores de 50 años. Debe sospecharse la enfermedad de Still si existe una elevación de la ESR, leucocitosis y anemia; esta enfermedad a menudo se acompaña de artralgias, poliserositis (pleuritis, pericarditis), adeno-

CUADRO 19-3 CAUSAS DE FIEBRE DE ORIGEN DESCONOCIDO (FUO) EN ADULTOS ESTADOUNIDENSES

Infecciones

Infecciones piógenas circunscritas
- Apendicitis
- Benigna, linforreticulosis
- Colangitis
- Colecistitis
- Dental, absceso
- Diverticulitis o absceso
- Hepático, absceso
- Mesentérica, linfadenitis
- Osteomielitis
- Pancreático, absceso
- Pélvica, enfermedad inflamatoria
- Perirrenal o intrarrenal, absceso
- Prostático, absceso
- Renal, malacoplaquia
- Sinusitis
- Subfrénico, absceso
- Supurada, tromboflebitis
- Transcavitario epiploideo, absceso
- Tuboovárico, absceso

Infecciones intravasculares
- Bacteriana, aortitis
- Bacteriana, endocarditis
- Catéter vascular, infección de

Infecciones bacterianas generalizadas
- Bartonelosis
- Brucelosis
- *Campylobacter,* infección por
- Gonococemia
- Legionarios, enfermedad de los
- Leptospirosis
- Linforreticulosis benigna o angiomatosis bacilar *(B. henselae)*
- Listeriosis
- Lyme, enfermedad de
- Melioidosis
- Meningococemia
- Rata, fiebre por mordedura de
- Recurrente, fiebre
- Salmonelosis
- Sífilis
- Tularemia
- Tifoidea, fiebre
- Vibriosis
- *Yersinia,* infección por

Infecciones por micobacterias
- *M. avium o M. intracellulare,* infecciones por
- Otras infecciones por micobacterias atípicas
- Tuberculosis

Otras infecciones bacterianas
- Actinomicosis
- Angiomatosis bacilar
- Nocardiosis
- Whipple, enfermedad de

Rickettsiosis
- Anaplasmosis
- Ehrlichiosis
- Fiebre Q
- Montañas Rocosas, fiebre moteada de las
- Rickettsiosis pustulosa
- Tifo murino

Infecciones por micoplasmas

Infecciones por *Chlamydia* (clamidiosis)
- Linfogranuloma venéreo
- Psitacosis
- TWAR, infección por *(C. pneumoniae)*

Infecciones por virus
- Citomegalovirus, infección por
- Colorado, fiebre por garrapata del
- Coxsackie, virus del grupo B, infección
- Dengue
- Epstein-Barr, virus, infección por
- Hepatitis A, B, C, D y E
- Parvovirus B19, infección
- Virus de la inmunodeficiencia humana, infección por
- Virus del herpes humano 6, infección por
- Linfocítica, coriomeningitis

Micosis
- Aspergilosis
- Blastomicosis
- Candidosis
- Coccidioidomicosis
- Criptococosis
- Esporotricosis
- Histoplasmosis
- Mucormicosis
- Paracoccidioidomicosis
- *Pneumocystis,* infección por

Parasitosis
- Amibiosis
- Babesiosis
- Chagas, enfermedad de
- Leishmaniosis
- Paludismo
- Estrongiloidiosis
- Toxocariosis
- Toxoplasmosis
- Triquinosis

Infecciones supuestas por agente no identificado
- Kawasaki, enfermedad (síndrome de ganglios linfáticos mucocutáneos)
- Kikuchi, linfadenitis necrosante

Neoplasias

Malignas (cánceres)
- Colon, cáncer de
- Hepatoma
- Hodgkin, linfoma de
- Inmunoblásticas, linfoma de células T
- Leucemia
- Linfomatoide, granulomatosis
- Maligna, histiocitosis
- No Hodgkin, linfoma
- Páncreas, cáncer de
- Renales, carcinoma de células
- Sarcoma
- Vesícula, carcinoma de

Benignas
- Auricular, mixoma
- Castleman, enfermedad de
- Renal, angiomiolipoma

Hipertermia habitual

(Intensificación anormal del ritmo circadiano)

Enfermedades vasculares del tejido conjuntivo e hipersensibilidad

Arteritis de células gigantes o polimialgia reumática
Behçet, enfermedad de
Eritema multiforme,
Eritema nudoso,
Hipersensibilidad, neumonitis por
Hipersensibilidad, vasculitis por
Poliarteritis nudosa
Recidivante, policondritis
Reumática, fiebre
Reumatoide, artritis
Schnitzler, síndrome de
Sistémico (generalizado), lupus eritematoso
Still, enfermedad de, del adulto
Takayasu, aortitis de
Tejido conjuntivo, enfermedad mixta del
Weber-Christian, enfermedad de
Wegener, granulomatosis de

Enfermedades granulomatosas

Crohn, enfermedad de
Granulomatosa, hepatitis
Línea media, granuloma de la
Sarcoidosis

Trastornos diversos

Aorta, disección de la
Gota
Hematomas
Hemoglobinopatías
Hísticos, infarto o necrosis
Laennec, cirrosis de
Medicamentoso, fiebre de origen
PFPA, síndrome: fiebre periódica, adenitis, faringitis, aftas
Miocardio, síndrome posinfarto del
Recurrentes, émbolos pulmonares
Tiroiditis subaguda (de De Quervain)

Enfermedades hereditarias y metabólicas

Suprarrenal, insuficiencia
Cíclica, neutropenia
Fabry, enfermedad de
Familiar, criourticaria
Familiar, fiebre mediterránea
Hiperinmunoglobulinemia D y fiebre periódica
Hipertrigliceridemia de tipo V
Muckle-Wells, síndrome de
Necrosis tumoral, síndrome periódico vinculado con el receptor de
Sordera, urticaria y amiloidosis

Trastornos de la termorregulación

Central
- Cerebrovascular, accidente
- Encefálico, tumor
- Encefalitis
- Hipotalámica, disfunción

Periféricas
- Hipertiroidismo
- Feocromocitoma

Fiebres simuladas

FUO "afebril" (<38.3°C)

Nota: PFPA, fiebre periódica, adenitis, faringitis, aftas *(periodic fever, adenitis, pharyngitis, aphthae).*
Fuente: modificado de RK Root, RG Petersdorf, en JD Wilson *et al* (eds): *Harrison's Principles of Internal Medicine,* 12th ed. New York, McGraw-Hill, 1991.

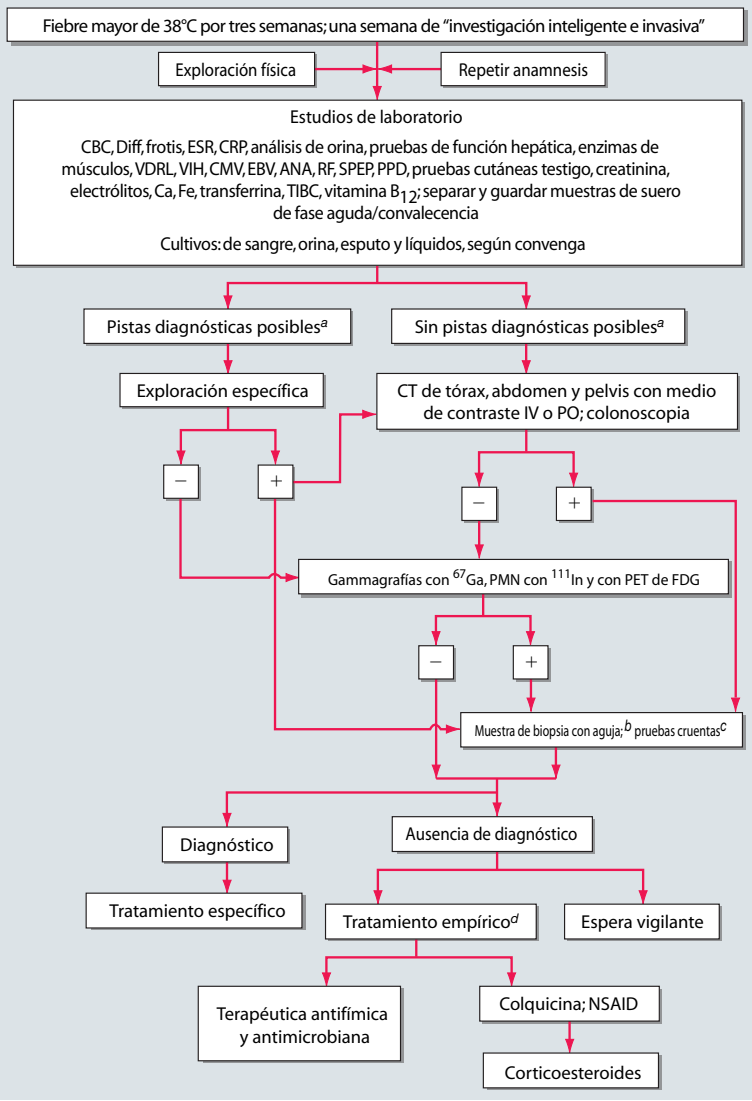

FIGURA 19-1. Diagnóstico y tratamiento del sujeto con FUO clásica.[a] "Pistas diagnósticas posibles", según las esbozan De Kleijn *et al.* (1997, Parte II) pueden ser algunos datos fundamentales de la anamnesis, signos de localización o síntomas clave. ANA, Anticuerpos antinucleares; CBC, biometría hemática completa (*complete blood count*); CMV, citomegalovirus; CRP, proteína C reactiva (*C-reactive protein*); CT, tomografía computadorizada; Diff, diagnóstico diferencial (*differential*); EBV, virus de Epstein-Barr (*Epstein-Barr virus*); ESR, tasa de eritrosedimentación; FDG, fluorodesoxiglucosa F18; NSAID, antiinflamatorios no esteroideos; PET, tomografía por emisión de positrones; PMN, polimorfonucleares; PPD, derivado proteínico purificado; RF, factor reumatoide (*rheumatoid factor*); SPEP, electroforesis de proteínas séricas (*serum protein electrophoresis*); TB, tuberculosis; TIBC, capacidad total de unión al hierro (*total iron-binding capacity*); VDRL, prueba del *Venereal Disease Research Laboratory*. [b] Biopsia de material hepático obtenido por aguja y también de cualquier otro tejido indicado por "vistas potencialmente diagnósticas". [c] En los métodos invasores se puede incluir la laparoscopia. [d] Terapia empírica como último recurso, ante el pronóstico satisfactorio de muchos enfermos con FUO que persiste sin la certeza de un diagnóstico.

patías, esplenomegalia y exantema. La cifra de proteína C reactiva puede ser una referencia útil al compararla con la tasa de eritrosedimentación y es un indicador más sensible y específico de una respuesta metabólica inflamatoria "de fase aguda". Es importante medir los títulos de anticuerpos antinuclear, anticitoplásmico de neutrófilos, factor reumatoide y crioglobulinas séricas para descartar otras enfermedades vasculares del tejido conectivo y vasculitis. Una elevación de la cifra sérica de enzima convertidora de angiotensina señala la posibilidad de sarcoidosis. Con raras excepciones, la cutirreacción con derivado proteínico purificado de potencia intermedia (*purified protein derivative*, PPD) se utilizará para la identificación inicial de tuberculosis en sujetos con FUO clásica. También conviene efectuar pruebas testigo, como sería la titulación del antígeno de parotiditis en prueba cutánea (Aventis-Pasteur, Swiftwater, PA). Nunca se olvidará que la cutirreacción con PPD y los métodos comparativos pueden arrojar resultados negativos en la tuberculosis miliar, la sarcoidosis, la enfermedad de Hodgkin, la malnutrición o el síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

Los métodos incruentos deben incluir un estudio de vías gastrointestinales altas con material de contraste y vigilancia del paso del material por el intestino delgado, así como colonoscopia para explorar el íleon terminal y el ciego. La colonoscopia está especialmente indicada en ancianos. Se repetirán las radiografías de tórax en caso de surgir síntomas nuevos. La expulsión de esputo se puede inducir con un nebulizador ultrasónico, y el material se someterá a cultivos y estudios citológicos. Si se detectan signos o síntomas neumológicos, habrá que ponderar la necesidad de broncoscopia con lavado broncoalveolar, para obtener material de cultivo y para estudio citológico. También se hará CT espiral de alta resolución del tórax y el abdomen, con medios de contraste intravenoso y oral. Sin embargo, si se sospecha una lesión raquídea o pararraquídea, se prefiere la resonancia magnética; esta última puede ser mejor que la CT para demostrar la presencia de abscesos intraabdominales y disección aórtica, pero se desconoce la utilidad relativa de uno y otro métodos en el diagnóstico de FUO. En la actualidad, conviene practicar CT abdominal con medio de contraste, salvo que exista alguna indicación específica para realizar MRI. La arteriografía puede resultar útil en sujetos en quienes se sospecha vasculitis necrosante generalizada. Pueden identificarse aneurismas en saco (sacciformes), muy a menudo en vasos renales o hepáticos y es posible que, si la biopsia se dificulta, ese dato permita el diagnóstico de arteritis. La ecografía del abdomen es útil para investigar las vías hepatobiliares, los riñones, el bazo y la pelvis. La ecocardiografía puede resultar útil en la evaluación en busca de endocarditis bacteriana, pericarditis, endocarditis trombótica abacteriana y mixomas auriculares. En la identificación de las lesiones mencionadas es ante todo sensible la ecocardiografía transesofágica.

Los métodos gammagráficos con radionúclidos como el azufre coloidal con tecnecio-99m (^{99m}Tc), el citrato de galio-67 (^{67}Ga), o el indio-111 (^{111}In) para marcar leucocitos pueden resultar útiles en la identificación o localización de los cuadros inflamatorios. En un estudio, la gammagrafía con galio aportó información diagnóstica útil en cerca de 33% de los casos, y se sugirió que en realidad habría que utilizar dicho procedimiento antes de otras técnicas imagenológicas cuando no hubiere sospecha de alguna anormalidad en un órgano específico. Es posible que el método PET, que brinda más rápidamente los resultados (horas en comparación con días), resulte ser más sensible y específico que la gammagrafía con ^{67}Ga en FUO. Se emprenderá gammagrafía ósea con ^{99m}Tc en busca de osteomielitis o metástasis en hueso; cabe recurrir a la gammagrafía con ^{67}Ga para identificar sarcoidosis (cap. 322) o el ataque de *Pneumocystis* (cap. 200) en los pulmones o la enfermedad de Crohn (cap. 289) en el abdomen. También se puede usar en la localización de los abscesos leucocitos marcados con ^{111}In. Estas técnicas gammagráficas producen a menudo resultados falsos, tanto positivos como negativos. El método PET con fluorodesoxiglucosa F18 (FDG) al parecer es mejor que otras formas de estudios imagenológicos con radionúclidos. Los FDG utilizados en PET se acumulan en tumores y en sitios de inflamación y se ha demostrado con gran fiabilidad en sitios de vasculitis. Por lo comentado, si se dispone de PET de FDG habrá que preferirla al gammagrama con ^{67}Ga en el diagnóstico de fiebre de origen desconocido.

Hay que pensar en la obtención de fragmentos de hígado y médula ósea para biopsia, en la investigación de FUO, si los estudios mencionados no aportan datos útiles y la fiebre persiste. Se ha hecho el diagnóstico de hepatitis granulomatosa por medio de biopsia de hígado, aun cuando las enzimas hepáticas sean normales y ninguna otra pista diagnóstica sugiera la posibilidad de hepatopatía. Es importante cultivar todas las muestras para biopsia en busca de bacterias, micobacterias y hongos. En forma similar, en caso de no haber datos orientadores o pistas que denoten la participación de la médula ósea, la toma de material medular para biopsia (no la simple aspiración) para estudios histopatológicos y cultivo ha permitido confirmar diagnósticos ulteriormente en la investigación. En la medida de lo posible, hay que conservar un fragmento del bloque hístico para hacer en lo futuro cortes o tinciones. Las técnicas de PCR permiten identificar y clasificar DNA micobacteriano en tejidos fijados e incluidos en parafina, en algunos centros de investigación. Por tanto, en algunos casos se puede hacer un diagnóstico retrospectivo por medio de estudios de tejidos fijados tiempo atrás (estudios histopatológicos). En la persona mayor de 50 años (y a veces más joven) que muestra síntomas y datos de laboratorio apropiados, el muestreo a ciegas de un fragmento de biopsia en una o ambas arterias temporales puede confirmar el diagnóstico de arteritis. El dolor a la palpación o la disminución de las pulsaciones, en caso de percibirse, orientarán la selección de un sitio para la obtención del material. La biopsia de ganglios linfáticos puede resultar útil si hay linfadenomegalia, pero los ganglios de la ingle suelen ser palpables y pocas veces generan datos útiles en el diagnóstico.

Cuando todos los demás estudios han sido negativos, a veces se ha recurrido a la laparotomía exploradora, aunque en la actualidad ha sido sustituida por las modernas técnicas imagenológicas y de biopsia dirigida. La biopsia

laparoscópica puede proporcionar muestras ganglionares o hepáticas con una orientación más apropiada y menor morbilidad por la penetración corporal.

FUO nosocomial. (Véase también cap. 125.) Las consideraciones más importantes para el diagnóstico de la FUO nosocomial son la predisposición subyacente del paciente y las posibles complicaciones de la hospitalización. Debe comenzarse por realizar una exploración física y un estudio analítico específico para descartar la presencia de abscesos, hematomas o cuerpos extraños infectados en el campo quirúrgico o de intervención original. Más de 50% de los pacientes con FUO nosocomial presentan infección, debiéndose sospechar de catéteres intravasculares, las prótesis y las flebitis sépticas. En este marco, la conducta apropiada es centrarse en zonas en las que pueda haber infecciones ocultas, como en los senos de pacientes intubados o en abscesos prostáticos en varones con sondas vesicales. La colitis por *Clostridium difficile* puede acompañarse de fiebre y leucocitosis antes de la aparición de diarrea. En cerca de 25% de los pacientes con FUO nosocomial la causa de la fiebre no es infecciosa. Entre las causas no infecciosas se encuentran la colecistitis alitiásica, la tromboflebitis de las venas profundas y la embolia pulmonar. Algunas de las múltiples causas posibles que deben considerarse son fiebre medicamentosa; reacciones postransfusionales; abstinencia de alcohol, fármacos o drogas; insuficiencia suprarrenal; tiroiditis; pancreatitis; gota y seudogota. Al igual que en la FUO clásica, resulta imprescindible la realización constante de exploraciones físicas meticulosas, aunada a la aplicación de técnicas diagnósticas específicas. Deben realizarse múltiples cultivos de sangre, material de heridas y líquidos. Las pruebas diagnósticas deben repetirse con gran frecuencia, mientras se mantiene un umbral bajo para la realización de los procedimientos (CT, ecografía, gammagrafía con leucocitos marcados con ^{111}In, estudios venosos incruentos). Aun así, pueden quedar sin diagnóstico 20% de los casos de FUO nosocomial.

Al igual que los procedimientos diagnósticos, la intervención terapéutica debe ser rápida y decisiva, ya que muchos pacientes están gravemente enfermos. Es necesario sustituir (y someter a cultivo) los catéteres intravenosos, interrumpir la administración de los fármacos durante 72 h e iniciar un tratamiento empírico si existe riesgo de bacteriemia. En muchos hospitales la cobertura antibiótica empírica para la FUO nosocomial hoy en día incluye vancomicina contra *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina, así como cobertura de amplio espectro para microorganismos gramnegativos con piperacilina/tazobactam, ticarcilina/ácido clavulánico, imipenem o meropenem. La *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) y la *Society for Critical Care Medicine* han publicado conjuntamente recomendaciones prácticas acerca de muchos de estos aspectos, las cuales pueden consultarse en el sitio de Internet de la IDSA (*www.journals.uchicago.edu/IDSA/ guidelines*).

FUO neutropénica. (Véase también el cap. 82.) Los pacientes neutropénicos son susceptibles al desarrollo de infecciones bacterianas y micóticas focales, infecciones bacteriémicas, infecciones vinculadas con catéteres (incluida la tromboflebitis séptica) e infecciones perianales. Son frecuentes las infecciones por *Candida* y *Aspergillus*. Las infecciones por el virus del herpes simple o por el citomegalovirus (CMV) en ocasiones causan FUO en este grupo de pacientes. Aunque la duración de la enfermedad puede ser corta en estos casos, las consecuencias de una infección no tratada pueden ser devastadoras, con infección en 50 a 60% y bacteriemia en 20% de los casos. La IDSA ha publicado unas recomendaciones prácticas extensas para estos pacientes neutropénicos gravemente enfermos; dichas recomendaciones cuentan con el sitio de Internet citado en la sección anterior. En estos pacientes, la existencia de mucositis grave, profilaxis con quinolonas, colonización por *S. aureus* resistente a la meticilina, infección evidente relacionada con catéteres o hipotensión requiere el uso de vancomicina más ceftazidima, cefepima o un carbapenémico con o sin un aminoglucósido para proporcionar una cobertura empírica para la sepsis bacteriana.

FUO vinculada con la infección por el VIH. La infección por el VIH puede ser causa de fiebre. La infección por *Mycobacterium avium* o *Mycobacterium intracellulare*, la tuberculosis, la toxoplasmosis, la infección por CMV, la infección por *Pneumocystis*, la salmonelosis, la criptococosis, la histoplasmosis, el linfoma no Hodgkin y, con especial importancia, la fiebre medicamentosa, son posibles causas de FUO. La infección por micobacterias puede diagnosticarse mediante hemocultivos y biopsias hepática, de médula ósea y ganglionares. Debe realizarse tomografía computadorizada de tórax para identificar posibles adenopatías mediastínicas. Los estudios serológicos pueden detectar el antígeno criptococócico, y la gammagrafía con ^{67}Ga puede ayudar a identificar la infección pulmonar por *Pneumocystis*. La FUO tiene etiología infecciosa en >80% de los pacientes infectados por VIH, pero en tales enfermos también debe considerarse la posibilidad de fiebre medicamentosa y linfoma. El tratamiento de la FUO vinculada al VIH depende de múltiples factores y se comenta en el capítulo 182.

Rx FIEBRE DE ORIGEN DESCONOCIDO

En esta sección se dedica espacio exclusivamente a la FUO clásica. Otros modificadores de dicha fiebre, como la neutropenia, la infección por VIH o la atención intranosocomial, modifican en gran medida la ecuación de riesgo y dicta el tratamiento con base en la probabilidad de causas diversas de la fiebre y también en los riesgos y beneficios calculados de una estrategia empírica guiada. También intervienen factores como la edad y el estado físico del paciente; en comparación con el adulto joven y fuerte, es probable que en el anciano débil convenga emprender antes un lapso de prueba de terapéutica empírica.

Los aspectos más destacables en la FUO clásica son la observación y la exploración ininterrumpidas, y evitar el tratamiento empírico a ciegas. La antibioticoterapia (incluso la antifímica) puede disminuir irrevocablemente la posibilidad de identificar en cultivos bacterias o micobacterias trofoselectivas y definir la causa última. Sin embargo, la inestabilidad de los signos vitales o la neutropenia constituyen indicaciones para emprender tratamiento empírico con, por ejemplo, una fluoroquinolona y además piperacilina (véase "FUO nosocomial" antes en este capítulo), o con el régimen mencionado. Entidades patológicas como cirrosis, asplenia, consumo intercurrente de fármacos inmunosupresores o un viaje reciente a tierras lejanas y exóticas podrían desplazar el fiel de la balanza hacia una instauración más temprana de tratamiento empírico con fármacos antiinfecciosos. Si la cutirreacción resulta positiva con PPD o si se detecta hepatitis granulomatosa u otro trastorno de ese tipo (granulomatoso) con anergia (y es poco posible que haya sarcoide), habrá que emprender un tratamiento de prueba a base de isoniazida y rifampicina (y tal vez un tercer fármaco) y, por lo común, continuar el tratamiento hasta por seis semanas. Si la fiebre no cede en el periodo mencionado, deberá investigarse alguna otra entidad que no se sospechaba.

La respuesta de la fiebre reumática y de la enfermedad de Still al ácido acetilsalicílico y a los antiinflamatorios no esteroideos (*nonsteroidal anti-inflammatory drugs,* NSAID) puede ser impresionante. Los efectos de los glucocorticoides en la arteritis de la temporal, la polimialgia reumática y la hepatitis granulomatosa son igualmente llamativos. La colquicina es muy eficaz para prevenir los ataques de fiebre mediterránea familiar, pero es poco activa cuando el ataque ya ha comenzado. El riesgo de que los glucocorticoides o los NSAID enmascaren la fiebre, con la consecuente diseminación de la infección, obliga a evitar su uso mientras no se haya descartado con seguridad el componente infeccioso y que se considere probable una enfermedad inflamatoria debilitante o peligrosa.

Cuando tras una observación prolongada (más de seis meses) no logra identificarse la causa de la FUO, el pronóstico suele ser bueno, a pesar de lo molesta que pueda ser la fiebre para el paciente. En estas circunstancias, los síntomas debilitantes se tratan con NSAID, dejando los glucocorticoides como último recurso. El inicio de un tratamiento empírico no marca el final del estudio diagnóstico, sino que obliga al médico a volver a efectuar procedimientos meticulosos de exploración y evaluación. Paciencia, compasión, ecuanimidad y flexibilidad intelectual son atributos indispensables para que el médico se enfrente con éxito a la fiebre de origen desconocido.

Agradecimiento

El doctor Sheldon M. Wolff, hoy finado, fue uno de los autores de una versión previa de este capítulo. A su memoria está dedicada la versión presente. Agradecemos cumplidamente las contribuciones importantes del Dr. Charles A. Dinarello al capítulo presente en las ediciones anteriores.

LECTURAS ADICIONALES

Bleeker-Rovers CP et al: A prospective multicenter study on fever of unknown origin: The yield of a structured diagnostic protocol. Medicine 86:26, 2007

De Kleijn EM et al: Fever of unknown origin (FUO): I. A prospective multicenter study of 167 patients with FUO, using fixed epidemiologic entry criteria. Medicine 76:392, 1997

——— et al: Fever of unknown origin (FUO): II. Diagnostic procedures in a prospective multicenter study of 167 patients. Medicine 76:401, 1997

Goto M et al: A retrospective review of 226 hospitalized patients with fever. Intern Med 46:17, 2007

Hirschmann JV: Fever of unknown origin in adults. Clin Infect Dis 24:291, 1997

Hughes WT et al: 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. Clin Infect Dis 34:730, 2002

Knockaert DC et al: Fever of unknown origin in adults: 40 years on. J Intern Med 253:263, 2003

Mourad O et al: A comprehensive evidence-based approach to fever of unknown origin. Arch Intern Med 163:545, 2003

O'Grady NP et al: Practice guidelines for evaluating new fever in critically ill adult patients. Clin Infect Dis 26:1042, 1998

Zenone T: Fever of unknown origin in adults: Evaluation of 144 cases in a non-university hospital. Scand J Infect Dis 38:632, 2006

20 Hipotermia y congelación

Daniel F. Danzl

HIPOTERMIA

La hipotermia accidental ocurre cuando la temperatura corporal central desciende, de manera no intencionada, por debajo de 35°C, temperatura a la cual comienzan a ser ineficaces muchos de los mecanismos fisiológicos compensadores cuya función consiste en conservar el calor. La *hipotermia accidental primaria* es consecuencia de la exposición directa al frío de una persona previamente sana. La tasa de mortalidad es mucho mayor en los pacientes que sufren *hipotermia secundaria* como complicación de una enfermedad general grave.

CAUSAS

La hipotermia accidental primaria puede producirse en cualquier lugar y en cualquier estación. Aunque surgen muchos casos durante los meses de invierno y en los climas más fríos, también se produce con una frecuencia sorprendente en climas más cálidos. Muchos factores influyen en que las personas en las edades extremas de la vida, es decir los ancianos y los recién nacidos, tengan una vulnerabilidad especial a la hipotermia **(cuadro 20-1)**. Los ancianos tienen menor protección térmica y están más propensos a la inmovilidad, a la desnutrición y a enfermedades generales que interfieren en la generación o la conservación del calor. La demencia senil, las enfermedades psiquiátricas y los factores socioeconómicos se suman a menudo a estos problemas, e impiden la práctica de medidas adecuadas para evitar la hipotermia. En los recién nacidos, la pérdida de calor es alta debido a su mayor proporción entre superficie y masa, y a la falta de respuestas conductuales adaptativas y de escalofríos, eficaces. Además, la malnutrición puede contribuir a la pérdida de calor, por ausencia de grasa subcutánea y porque conlleva agotamiento de las reservas de energía que se utilizan para la termogénesis.

Las personas cuyos trabajos o aficiones entrañan una gran exposición a climas fríos corren, como es lógico, mayor riesgo de hipotermia. La historia militar está repleta de tragedias hipotérmicas. Los cazadores, los marineros, los esquiadores y los escaladores también corren un gran riesgo de exposición, tanto relacionado con la producción de lesiones como por los cambios del clima, o por la falta de preparación.

El etanol produce vasodilatación (que aumenta la pérdida de calor), reduce la termogénesis y la gluconeogénesis y puede alterar la capacidad de juicio o producir obnubilación. Las fenotiazinas, los barbitúricos, las benzodiazepinas, los antidepresivos tricíclicos y otros muchos medicamentos aminoran la vasoconstricción por un mecanismo central. Hasta 25% de los pacientes que ingresan en una unidad de cuidados intensivos por sobredosis de fármacos están hipotérmicos. Los anestésicos pueden bloquear la respuesta de escalofrío, y sus efectos pueden sumarse a la falta de abrigo adecuado en el quirófano o en la sala de recuperación.

Varios tipos de trastornos endocrinos pueden ocasionar hipotermia. El hipotiroidismo, ante todo en casos extremos como sucede con el coma por mixedema, reduce el metabolismo y altera la termogénesis y las respuestas conductuales. La insuficiencia suprarrenal y el hipopituitarismo también pueden incrementar la predisposición a la hipotermia. La hipoglucemia, en particular la causada por la insulina o los antidiabéticos orales, se acompaña asimismo de hipotermia, en parte como consecuencia de los efectos neuroglucopénicos en la función hipotalámica. El aumento de la osmolalidad y las alteraciones metabólicas de la uremia, la cetoacidosis diabética y la acidosis láctica pueden inducir anomalías de la termorregulación hipotalámica.

Las lesiones neurológicas secundarias a traumatismos, el accidente cerebrovascular, la hemorragia subaracnoidea o las lesiones hipotalámicas aumentan la tendencia a la hipotermia. La agenesia del cuerpo calloso o síndrome de Shapiro es una causa de hipotermia episódica caracterizada por una profusa transpiración, seguida de un descenso rápido de la temperatura. La lesión aguda de la médula espinal altera las vías autonómicas que producen los escalofríos, y anula las respuestas vasoconstrictoras reflejas inducidas por el frío.

La hipotermia que acompaña a la sepsis es un signo de mal pronóstico. La insuficiencia hepática reduce los depósitos de glucógeno y la gluconeogénesis, además de disminuir la respuesta de temblor. En el infarto agudo de miocardio con gasto cardiaco bajo, la hipotermia puede corregirse tras la reanimación adecuada. Las quemaduras extensas, la psoriasis, las eritrodermias y otras enfermedades cutáneas aumentan el flujo sanguíneo periférico, con la consiguiente pérdida excesiva de calor.

CUADRO 20-1 FACTORES DE RIESGO PARA LA APARICIÓN DE HIPOTERMIA

- Extremos de edad
  - Ancianos
  - Neonatos
- Exposición ambiental
  - Ocupacional
  - Por deportes
  - Por ropa inadecuada
  - Por inmersión
- Sustancias y fármacos tóxicos
  - Etanol
  - Fenotiazinas
  - Barbitúricos
  - Carcinomatosis
  - Anestésicos
  - Bloqueadores neuromusculares
  - Antidepresores
- Energía insuficiente
  - Desnutrición
  - Marasmo
  - Kwashiorkor
- Trastornos endocrinos
  - Diabetes mellitus
    - Hipoglucemia
    - Hipotiroidismo
    - Insuficiencia suprarrenal
    - Hipopituitarismo
- Relacionados con trastornos neurológicos
  - Accidente cerebrovascular
  - Trastornos hipotalámicos
  - Enfermedad de Parkinson
  - Lesiones de la médula espinal
- Órganos y sistemas diversos
  - Traumatismo
  - Sepsis
  - Choque
  - Insuficiencia hepática o renal
- Quemaduras y trastornos dermatológicos exfoliativos
- Inmovilidad o debilidad

TERMORREGULACIÓN

El calor se pierde a través de cinco mecanismos: radiación (55 a 65% de la pérdida de calor), conducción (10 a 15%, aunque este porcentaje es mucho mayor en el agua fría), convección (aumenta con el viento), respiración y evaporación (sobre las que influyen la temperatura ambiental y la humedad relativa).

La parte anterior preóptica del hipotálamo es la que, en circunstancias normales, coordina la termorregulación (cap. 17). La defensa inmediata de la termoneutralidad se efectúa a través del sistema nervioso autónomo, mientras que el control a largo plazo depende del sistema endocrino. Las respuestas del sistema nervioso autónomo consisten en liberación de noradrenalina, aumento del tono muscular y escalofríos, que incrementan la termogénesis y el metabolismo basal. La termorrecepción cutánea del frío produce un reflejo de vasoconstricción directo para conservar el calor. La exposición prolongada al frío también estimula al eje tiroideo, con el consiguiente incremento del metabolismo.

CUADRO CLÍNICO INICIAL

En la mayor parte de los casos de hipotermia el antecedente de exposición a factores ambientales, como una exposición prolongada al aire libre sin las ropas adecuadas, hace que el diagnóstico sea evidente. Sin embargo, en ambientes urbanos, la presentación inicial suele ser más sutil y el médico puede pensar en otras enfermedades, exposiciones a toxinas o trastornos psiquiátricos.

Tras una estimulación inicial por la hipotermia, se produce una depresión de todos los sistemas orgánicos. El momento en que aparecen estas manifestaciones clínicas es muy variable **(cuadro 20-2)**. Si no se conoce la temperatura central, resultará difícil interpretar el resto de las constantes vitales. Por ejemplo, la taquicardia que no guarda proporción con la temperatura central indica hipotermia secundaria a hipoglucemia, hipovolemia o sobredosis de tóxicos. La producción de dióxido de carbono disminuye de manera progresiva, por lo cual la frecuencia respiratoria puede ser lenta; la hiperventilación persistente indica lesión del sistema nervioso central (SNC) o acidosis orgánica. Un deterioro importante del nivel de conciencia en un paciente con hipotermia ligera debe sugerir sobredosis de algún producto tóxico, o disfunción del SNC secundaria a una infección o un traumatismo.

También los datos de la exploración física pueden alterarse en la hipotermia. Por ejemplo, suponer que la causa de una arreflexia es sólo la hipotermia puede ocultar y retrasar el diagnóstico de una lesión de la médula espinal. Los pacientes con hipotermia pueden mostrar confusión o agitación, síntomas que ceden más rápidamente con el calentamiento que con el uso de sujeción física. Un ejemplo clásico de conducta mal adaptada de los pacientes con hipotermia es el desvestimiento paradójico, que consiste en quitarse la ropa porreacción al frío. El íleo y el espasmo de los rectos abdominales inducidos por el frío pueden simular o remedar un trastorno abdominal agudo verdadero (cap. 14).

Al atender por vez primera a un sujeto con paro cardiaco por hipotermia, está indicada la reanimación cardiopulmonar, a menos que: 1) se compruebe un estado no susceptible de reanimación, 2) se identifiquen lesiones claramente fatales o 3) no sea posible deprimir una pared torácica congelada. Una vez iniciada la reanimación, se considerará que el pronóstico es grave si existen signos de lisis celular diseminada, lo que se traduce en una concentración sérica de potasio superior a 10 mmol/L (10 meq/L). Otros datos que

CUADRO 20-2 CAMBIOS FUNCIONALES RELACIONADOS CON HIPOTERMIA ACCIDENTAL

Intensidad	Temperatura corporal	Sistema nervioso central	Sistema cardiovascular	Sistema respiratorio	Riñones y sistema endocrino	Neuromuscular
Leve	35-32.2°C	Depresión lineal del metabolismo encefálico; amnesia; apatía; disartria; deterioro del juicio; comportamiento de inadaptación	Taquicardia, luego bradicardia progresiva; prolongación del ciclo cardiaco; vasoconstricción; aumento en el gasto cardiaco y en la tensión arterial	Taquipnea, luego disminución en el volumen respiratorio por minuto; reducción del consumo de oxígeno; broncorrea; broncoespasmo	Diuresis; aumento en las concentraciones de catecolaminas, corticoesteroides suprarrenales, triyodotironina y tiroxina; intensificación del metabolismo con los escalofríos	Hipertonía muscular antes de los escalofríos, luego de fatiga
Moderada	<32.2-28°C	Anormalidades electroencefalográficas (EEG): depresión progresiva del nivel de conciencia; midriasis; el sujeto se despoja paradójicamente de sus ropas; alucinaciones	Disminución progresiva del pulso y del gasto cardiaco; intensificación de arritmias auriculares y ventriculares; cambios ECG sugestivos (onda J)	Hipoventilación; disminución de 50% en la producción de dióxido de carbono por cada disminución de 8°C en la temperatura; abolición de reflejos respiratorios protectores	Incremento de 50% en el flujo sanguíneo renal; autorregulación renal ilesa; alteración en la acción de la insulina	Hiporreflexia; disminución de la termogénesis provocada por escalofríos; rigidez
Intensa	<28°C	Pérdida de la autorregulación cerebrovascular, disminución del flujo sanguíneo cerebral; arreflexia ocular; disminución progresiva en la actividad EEG	Reducciones progresivas en tensión arterial, frecuencia cardiaca y gasto cardiaco; arritmias por reentrada; riesgo máximo de fibrilación ventricular; asistolia	Congestión y edema pulmonar; disminución de 75% en el consumo de oxígeno; apnea	La disminución del flujo sanguíneo renal se acompaña de una reducción paralela en el gasto cardiaco; poliuria extrema; poiquilotermia; disminución de 80% en el metabolismo basal	Ningún movimiento; disminución de la velocidad de conducción nerviosa; arreflexia periférica; arreflexia corneal u oculocefálica

Fuente: con modificaciones, de RR Kempainen, DD Brunette: Resp. Care 49:192, 2004.

impiden continuar la reanimación son la temperatura central <10 a 12°C, pH <6.5 o la demostración de trombosis intravascular con fibrinógeno <0.5 g/L (<50 mg/100 ml). La decisión para dar por terminada la reanimación antes de calentar al paciente una vez que su temperatura desciende a menos de 33°C se basará en el tipo y la gravedad de factores desencadenantes de la hipotermia. No existen indicadores pronósticos confirmados de la recuperación de la hipotermia. El antecedente de asfixia con enfriamiento secundario es el factor de predicción negativo más importante en cuanto a la supervivencia.

DIAGNÓSTICO Y ESTABILIZACIÓN

La hipotermia se confirma midiendo la temperatura central, preferiblemente en dos lugares. Las sondas rectales deben introducirse 15 cm, sin que estén en contacto con heces frías. Es importante colocar simultáneamente una sonda esofágica 24 cm por debajo de la laringe; puede generar cifras altas pero falsas durante el tratamiento con calor por inhalación. No conviene depender de la sola termografía timpánica de radiación infrarroja.

Después de documentar un diagnóstico de hipotermia, se instaura vigilancia cardiaca, y se hace lo posible por limitar la pérdida adicional de calor. Si el paciente se encuentra en fibrilación ventricular, se intentará resolverla mediante desfibrilación (2 J/kg). Si no se restablece el ritmo, se calienta de nuevo al paciente hasta que llegue a una temperatura de 30 a 32°C antes de repetir los intentos de desfibrilación. Siempre está justificada la administración de oxígeno suplementario, ya que la desviación a la izquierda de la curva de disociación de la oxihemoglobina tiene efectos adversos para la oxigenación de los tejidos. La vasoconstricción de estos pacientes puede hacer que la oximetría de pulsos no sea fiable. Si se han perdido los reflejos protectores de las vías respiratorias, deberá hacerse intubación endotraqueal no traumática. La preoxigenación adecuada evitará las arritmias ventriculares. Rara vez conviene aplicar estimulación cardiaca externa para corregir bradidisritmias por hipotermia, la técnica transtorácica será preferible.

La introducción de una sonda gástrica evita la dilatación que es consecuencia de la pérdida de la motilidad intestinal. Las sondas vesicales a permanencia facilitan el control de la diuresis inducida por el frío. En la hipotermia crónica es habitual que surja deshidratación y la mayoría de los pacientes mejora con la administración intravenosa rápida de soluciones de cristaloides. La solución salina normal es preferible a la de Ringer con lactato, porque en el paciente hipotérmico el hígado no metaboliza lo suficiente el lactato. La colocación de un catéter en la arteria pulmonar, aunque puede ser útil, conlleva el riesgo de perforar este vaso por su menor flexibilidad. Es mejor no introducir un catéter central en la aurícula derecha fría, por el riesgo de desencadenar arritmias.

No deben corregirse los gases de la sangre arterial con base en la temperatura (cap. 48). El pH de 7.42 no corregido y la P_{CO_2} de 40 mmHg reflejan ventilación alveolar adecuada y estado de equilibrio acidobásico, a cualquier temperatura central. Los desequilibrios acidobásicos deben corregirse de manera gradual, ya que el sistema de amortiguamiento con bicarbonato es ineficaz. Un error frecuente consiste en inducir una hiperventilación excesiva en una situación en que está disminuida la producción de CO_2. Cuando la P_{CO_2} disminuye 10 mmHg a 28°C, duplica el incremento de 0.08 en el pH que se observa a 37 grados centígrados.

La intensidad de la anemia quizá sea subvalorada debido a que el hematócrito aumenta en 2% por cada grado centígrado de disminución de la temperatura. Son frecuentes la eliminación leucocítica y la supresión de la médula ósea, que pueden contribuir a disimular una infección. Aunque en la hipotermia crónica es más común la hipopotasiemia, también puede encontrarse hiperpotasiemia; la hipotermia puede encubrir las alteraciones electrocardiográficas previsibles. El riesgo de alteraciones electrolíticas es mayor en los pacientes con insuficiencia renal, acidosis metabólica o rabdomiólisis.

Las coagulopatías son frecuentes porque el frío inhibe las reacciones enzimáticas necesarias para la activación de la cascada intrínseca. Además, la producción de tromboxano B_2 por las plaquetas depende de la temperatura y la función plaquetaria está alterada. La administración de plaquetas y plasma fresco congelado resulta ineficaz. Los resultados de las cuantificaciones de los tiempos de protrombina y parcial de tromboplastina parecen engañosamente normales y contrastan con la coagulopatía observada *in vivo*. Parece que esta contradicción se debe a que todas las pruebas de coagulación se realizan a 37°C, con lo que las enzimas se recalientan.

ESTRATEGIAS DE CALENTAMIENTO

La decisión inicial fundamental es si el calentamiento debe ser pasivo o activo. El *calentamiento externo pasivo* consiste simplemente en cubrir y aislar al paciente en un entorno cálido. Con la cabeza cubierta, la velocidad de calentamiento suele ser de 0.5 a 2°C/h. Esta técnica es la ideal en sujetos sanos que sufren hipotermia accidental primaria, leve y aguda. Para mantener la termogénesis endógena, el paciente ha de disponer de energía y glucógeno suficientes.

Es conveniente evitar la aplicación directa de calor en las extremidades de pacientes con hipotermia grave en virtud de que esto puede desencadenar vasodilatación periférica y una respuesta en la temperatura central "subsiguiente al desplome", que se caracteriza por una declinación persistente en la temperatura central después que se aparta al paciente del frío. La aplicación de calor en el tronco disminuye el riesgo de desplome subsiguiente de la temperatura.

El calentamiento activo es necesario en las siguientes circunstancias: temperatura central <32°C (poiquilotermia), inestabilidad vascular, edades extremas, disfunción del SNC, insuficiencia endocrina o presunta hipotermia secundaria. La mejor forma de proceder a un calentamiento externo activo consiste en usar mantas calentadoras con aire circulante a presión. Otras opciones son las fuentes de calor radiante y las compresas calientes. La vigilancia de un paciente hipotérmico en un baño caliente es extraordinariamente difícil. Debe evitarse el uso de mantas eléctricas, ya que la piel con vasoconstricción se quema con facilidad.

El operador cuenta con innumerables opciones de *calentamiento central activo.* Una opción cómoda es el calentamiento de vías respiratorias con oxígeno humidificado y calentado (40 a 45°C) por medio de una mascarilla o una sonda endotraqueal. El calentamiento de las vías respiratorias aporta menos calor que otras formas de calentamiento central activo, pero elimina la pérdida calórica con la respiración y agrega 1 a 2°C a la cifra global de calentamiento. Es importante calentar las soluciones de cristaloides a una temperatura de 40 a 42°C. La cantidad de calor aportado es importante sólo durante la fluidoterapia volumétrica masiva. El método más eficaz para calentar y administrar soluciones o sangre consiste en un intercambiador térmico a contracorriente integrado. El lavado con solución tibia de las vías gastrointestinales o la vejiga transfiere calor mínimo, por la escasa superficie disponible. Los métodos en cuestión deben reservarse para individuos en paro cardiaco y, en consecuencia, utilizarse combinados con todas las técnicas de calentamiento activo con que se cuenta. El lavado a tórax cerrado es mucho más eficaz en individuos con hipotermia profunda y paro cardiaco. Los dos hemitórax se lavan por medio de dos sondas de grueso calibre para toracostomía que se introducen en el hemitórax izquierdo o en ambos lados. Es importante no colocar para calentamiento sondas de toracostomía en el hemitórax izquierdo de un individuo que muestra riego espontáneo. El lavado peritoneal con líquido de diálisis a temperatura de 40 a 45°C transfiere eficazmente calor cuando dicho líquido se introduce por dos catéteres o sondas, y se le aspira para ser extraído. A semejanza de la diálisis peritoneal, la hemodiálisis corriente es de particular utilidad en personas con anormalidades de electrólitos, rabdomiólisis o ingestión de toxinas.

Se considerarán las opciones de calentamiento extracorporal de la sangre **(cuadro 20-3)** en pacientes con hipotermia grave, sobre todo los que sufren *hipotermia accidental primaria*. También hay que analizar la utilización de la derivación cardiopulmonar en pacientes sin riego, ni contraindicaciones corroboradas para la reanimación. Asimismo, en los pacientes con extremidades completamente congeladas o cuando existe destrucción importante de tejidos combinada con rabdomiólisis, el apoyo circulatorio puede ser la única opción eficaz. No hay pruebas de que el calentamiento muy rápido mejore la supervivencia de los pacientes con riego sanguíneo. La mejor estrategia suele ser la combinación de técnicas de calentamiento pasivo, activo troncal y central activo.

CUADRO 20-3 OPCIONES PARA CALENTAMIENTO EXTRACORPORAL

Técnica de calentamiento extracorporal	Consideraciones
Venovenosa (VV)	Circuito: catéter en CV a catéter CV o periférico No hay apoyo circulatorio ni de oxigenador Ritmos de flujo de 150-400 ml/min ROR, 2-3°C/h
Hemodiálisis (HD)	Circuito: canulación de uno o dos vasos Estabilización de anormalidades de electrólitos o de niveles de tóxicos Volúmenes de los sitios de intercambio, 200-500 ml/min ROR, 2-3°C/h
Calentamiento arteriovenoso continuo (CAVR)	Circuito: catéteres femorales percutáneos 8.5 F Se necesita que la tensión sistólica sea de 60 mmHg No se requiere especialista en transfusología, ni bomba o anticoagulantes Tasas de flujo, 225-375 ml/min ROR, 3-4°C/h
Circulación extracorporal (CPB)	Circuito: apoyo circulatorio completo con bomba y oxigenador Gradiente de temperatura de los líquidos de perfusión (5-10°C) Tasas de flujo, 2-7 L/min (promedio 3-4) ROR incluso de 9.5°C/h

Nota: CV, venosa central *(central venous);* ROR, rapidez de calentamiento *(rate of rewarming);* CAVR, calentamiento arteriovenoso continuo *(continuous arteriovenous rewarming);* CPB, circulación extracorporal *(cardiopulmonary bypass).*

Rx HIPOTERMIA

Cuando un paciente está hipotérmico, los órganos y el aparato cardiovascular apenas responden a la mayor parte de los medicamentos. Además, las dosis acumulativas pueden producir toxicidad durante el calentamiento, debido a la mayor captación de los fármacos por las proteínas y a la alteración del metabolismo y la excreción. Como ejemplo, la administración de dosis múltiples de digoxina o insulina es ineficaz mientras el paciente permanece en hipotermia, en tanto que el fármaco residual es potencialmente tóxico durante el calentamiento.

Uno de los primeros objetivos que deben plantearse se refiere a alcanzar una tensión arterial media de por lo menos 60 mmHg. Si la hipotensión no cede con el goteo de soluciones de cristaloides o coloides y con el calentamiento, habrá que pensar en la administración de dosis bajas de dopamina (2 a 5 μg/kg/min). El riego del aparato cardiovascular en vasoconstricción también puede mejorar con dosis pequeñas de nitroglicerina intravenosa.

Al principio habrá que vigilar instrumentalmente las arritmias auriculares, sin más intervención, porque la respuesta ventricular será lenta y durante el calentamiento gran parte de aquéllas mostrarán conversión espontánea. No es fácil dilucidar la utilidad de la profilaxis y el tratamiento de las arritmias ventriculares. La hipotermia puede suprimir la ectopia ventricular preexistente, pero ésta reaparecerá en el calentamiento. Ninguno de los agentes de clase I ha sido inocuo y eficaz. Si se cuenta con tosilato de bretilio, será el antiarrítmico ventricular más indicado dentro de la clase III. No hay pruebas de que la amiodarona sea innocua.

En general, no está justificado establecer un tratamiento empírico de la insuficiencia suprarrenal, salvo que los antecedentes del paciente indiquen una dependencia de los esteroides o una insuficiencia suprarrenal o se observe ausencia de respuesta al calentamiento con las medidas habituales. Por otra parte, la administración de levotiroxina por vía parenteral a los pacientes eutiroideos con hipotermia puede ser peligrosa. Los resultados de estudios de laboratorio pueden demorarse o alterarse en presencia del síndrome de eutiroideo enfermo (cap. 335), y por ello deben buscarse indicios de hipotiroidismo en la anamnesis o en la exploración física. Cuando la causa de la hipotermia es el mixedema, la fase de relajación del reflejo aquíleo es mayor que la fase de contracción.

La hipotermia disimula los síntomas y los signos de infección, en particular la fiebre y la leucocitosis. Los escalofríos y la sensación de frío de personas con infecciones pueden ser confundidos con los escalofríos habituales. Salvo en los casos leves, resulta esencial hacer cultivos múltiples y repetir la exploración física. A menos que se identifique un foco infeccioso, la profilaxis empírica con antibióticos está justificada principalmente en ancianos, recién nacidos e inmunodeprimidos.

Las medidas preventivas deben comentarse con las personas de alto riesgo, en concreto con los ancianos o los que trabajan en situaciones que los exponen a menudo a un frío extremo. Debe insistirse en la importancia del uso de varias capas de ropa y de la protección de la cabeza, de alojamientos apropiados, de aumentar la ingesta calórica y de evitar el etanol, además de la facilidad de acceso a los servicios de rescate.

CONGELAMIENTO

Entre los daños que causa el frío en los tejidos periféricos están las lesiones propias del congelamiento, además de otras de patogenia distinta. Los tejidos se congelan rápidamente cuando hacen contacto con conductores térmicos como metales o soluciones volátiles. Otros factores predisponentes serían las ropas demasiado ceñidas o el uso de botas apretadas, así como la inmovilidad y los fármacos vasoconstrictores. Surge congelamiento cuando la temperatura hística disminuye a menos de 0°C. Los cristales de hielo que se forman distorsionan y destruyen la arquitectura celular. Una vez que se lesiona el endotelio vascular, la estasis avanza rápidamente hasta la trombosis microvascular. Cuando el tejido se descongela, ocurre isquemia dérmica progresiva. Los vasos finos comienzan a colapsarse, los cortocircuitos arteriovenosos aumentan las presiones hísticas y se produce edema progresivo. Por último, aparecen trombosis, isquemia y necrosis superficial. La aparición de la momificación y la demarcación pueden llevar de semanas a meses.

CUADRO CLÍNICO INICIAL

Las primeras manifestaciones de la congelación pueden ser sorprendentemente benignas. Entre los síntomas siempre se detecta un déficit sensorial que afecta al tacto superficial y a la percepción del dolor y la temperatura. Las zonas periféricas y la porción distal de las extremidades son las zonas que con mayor frecuencia se tornan insensibles. Algunos pacientes se quejan de una sensación de pesadez o tener "extremidades de madera".

El tejido profundo congelado puede tener aspecto céreo, manchado, amarillento o violáceo-blanquecino. Los signos iniciales más favorables son la persistencia de calor o sensibilidad moderadas, junto con un color normal. Cuando el tejido subcutáneo puede plegarse o es posible hacer rodar la dermis sobre las prominencias óseas, la lesión suele ser superficial.

FIGURA 20-1. Congelamiento con vesículas, rodeadas de edema y eritema.

Desde el punto de vista clínico es muy práctico clasificar el congelamiento en superficial o profundo. El primero no incluye pérdida de tejido. Desde el punto de vista clásico, el congelamiento se clasifica de manera retrospectiva a semejanza de una quemadura, una vez que con el tiempo quedan "eliminadas las alteraciones resultantes". El congelamiento de primer grado ocasiona sólo anestesia y eritema. Se considera que es de segundo grado si aparecen vesículas superficiales rodeadas de edema y eritema (fig. 20-1). Las vesículas hemorrágicas denotan la existencia de una lesión grave a los vasos finos e indican que el congelamiento es de tercer grado. La lesión de cuarto grado daña los tejidos subcuticulares, musculares y óseos.

Las dos lesiones periféricas por frío, sin congelación, más frecuentes, son el *sabañón* (*pernio*) y el *pie de inmersión* (*de trinchera*). El sabañón se debe a una lesión neuronal y endotelial inducida por la exposición repetida al frío seco. Las mujeres jóvenes, en particular las que tienen antecedentes de fenómeno de Raynaud, son las más propensas. La vasoespasticidad persistente y la vasculitis pueden provocar eritema, edema leve y prurito. En último término aparecen placas, nódulos azules y úlceras. Es típico que estas lesiones aparezcan en el dorso de las manos y los pies. Por el contrario, el pie de inmersión (de trinchera) se debe a la exposición repetida a un frío húmedo por encima del punto de congelación. Al principio, el pie está cianótico, frío y edematoso. La aparición ulterior de ampollas guarda semejanza con el cuadro de la congelación. La vesiculación degenera pronto en úlceras y gangrena, por licuefacción. En los casos leves, los pacientes se quejan de hiperhidrosis, sensibilidad al frío y ambulación dolorosa durante muchos años.

Rx CONGELAMIENTO

El tejido congelado debe descongelarse de manera rápida y completa mediante inmersión en agua circulante de 37 a 40°C. El calentamiento rápido suele producir una hiperemia inicial. La formación temprana de grandes burbujas claras distales es más favorable que la aparición de pequeñas burbujas proximales oscuras y hemorrágicas. Un error común es la interrupción prematura de la descongelación, ya que el restablecimiento de la circulación produce intenso dolor. En los casos de congelación profunda, será necesario administrar narcóticos por vía parenteral. Si la cianosis persiste tras el calentamiento, deberán vigilarse con todo cuidado las presiones de los compartimientos mioaponeuróticos.

Son muchos los protocolos terapéuticos experimentales a base de antitrombóticos y vasodilatadores evaluados. No existen pruebas concluyentes de que el dextrano (dextrán), la heparina, los esteroides, los antagonistas del calcio o el oxígeno hiperbárico o los inhibidores de prostaglandina permitan salvar los tejidos. En el cuadro 20-4 se resume un protocolo terapéutico útil para casos de congelación.

A menos que se manifieste una infección, toda decisión sobre desbridamiento o amputación deberá diferirse hasta contar con pruebas claras de demarcación, momificación y desprendimiento. La angiografía por resonancia magnética demuestra la línea de delimitación antes que los datos clínicos. Las secuelas sintomáticas más frecuentes reflejan la lesión neuronal y tono simpático anormal persistente, caracterizados por parestesias, alteración de la percepción térmica e hiperhidrosis. Las manifestaciones tardías consisten en deformidades de las uñas, carcinomas cutáneos y lesiones de las epífisis óseas en los niños.

El tratamiento del síndrome de sabañón suele consistir en medidas de apoyo. En la perniosis resistente, algunas alternativas son nifedipina, esteroides o limaprost, un análogo de la prostaglandina E_1.

CUADRO 20-4 TRATAMIENTO DEL CONGELAMIENTO

Antes del descongelamiento	Durante el descongelamiento	Después del descongelamiento
Alejar a la persona del entorno frío	Considerar la analgesia parenteral y el cetorolaco	Consolidar, secar y proteger la zona afectada y elevarla; si hay maceración del pliegue interdigital de los pies, colocar torundas de algodón
Impedir el descongelamiento parcial y el nuevo congelamiento	Administrar 400 mg de ibuprofén PO	Si las vesículas con líquido claro están intactas, aspirarlo o dejar que transcurran algunos días para que se resorba el líquido; una vez rotas se hará desbridamiento y se cubrirán con apósitos a base de antibióticos o una pomada estéril de áloe (sábila)
Estabilizar la temperatura central y combatir la hipotermia	Sumergir la parte congelada en agua circulante a 37-40°C (vigilado con termómetro) que contenga un jabón antiséptico hasta obtener rubor distal (10-45 min)	Dejar intactas las vesículas hemorrágicas para evitar que se sequen e infecten
Proteger la zona congelada, y procurar que no haya fricción ni masaje	Pedir a la persona que mueva suavemente la zona afectada	Continuar la ingestión de 400 mg de ibuprofén PO (12 mg/kg/día) cada 8 a 12 h
Resolver los problemas médicos o quirúrgicos	Si el dolor persiste, disminuir la temperatura del agua a 35-37°C y administrar narcóticos parenterales	Analizar la conveniencia de aplicar vacuna antitetánica y aplicar medidas de profilaxis contra estreptococos; elevar la zona Hidroterapia a 37°C Considerar la administración de fenoxibenzamina en casos graves

LECTURAS ADICIONALES

Brieva J et al: Severe hypothermia: Challenging normal physiology. Anesth Intensive Care 33:662, 2005

Danzl DF: Accidental hypothermia, *in Rosen's Emergency Medicine: Concepts and Clinical Practice,* 6th ed, J Marx et al (eds). St. Louis, Mosby, 2006, p 2236

Ervasti O et al: The occurrence of frostbite and its risk factors in young men. Int J Circumpolar Health 63:71, 2004

Giesbrecht GG: Cold stress, near drowning and accidental hypothermia: A review. Aviat Space Environ Med 71:733, 2000

Jurkovich GJ: Environmental cold-induced injury. Surg Clin North Am 87(1):247, viii, 2007

Kempainen RR, Brunette DD: The evaluation and management of accidental hypothermia. Respir Care 49:192, 2004

Vassal T et al: Severe accidental hypothermia treated in an ICU: Prognosis and outcome. Chest 120:1998, 2001

21 Síncope

Mark D. Carlson

El *síncope* es una pérdida transitoria del conocimiento y el tono postural a consecuencia de una disminución en el flujo sanguíneo cerebral que se acompaña de una recuperación espontánea. Puede presentarse en forma súbita, sin advertencia, o ir precedido de síntomas de desvanecimiento ("presíncope"), como son mareo, lipotimia, una sensación de calor, diaforesis, náusea y visión borrosa que en ocasiones antecede a la ceguera transitoria. Los síntomas previos al síncope tienen una duración variable y aumentan de intensidad hasta que ocurre una pérdida del conocimiento, o se resuelven antes de la pérdida del conocimiento si se corrige la isquemia cerebral. La diferenciación entre el síncope y una convulsión es un problema diagnóstico importante, a veces difícil.

El síncope puede ser benigno cuando ocurre como consecuencia de efectos normales del reflejo cardiovascular sobre la frecuencia cardiaca y el tono vascular, o importante cuando se debe a una arritmia cardiaca potencialmente mortal. El síncope puede presentarse como un fenómeno aislado o ser recidivante. El síncope recidivante, inexplicable sobre todo en un individuo con cardiopatía estructural, conlleva un riesgo elevado de defunción (mortalidad de 40% al cabo de dos años).

FISIOPATOLOGÍA

En circunstancias normales la presión arterial general es regulada por un proceso complejo que incluye musculatura, válvulas venosas, sistema nervioso autónomo y sistema renina-aldosterona-angiotensina. Es importante conocer estos procesos para comprender la fisiopatología del síncope. Aproximadamente tres cuartas partes del volumen sanguíneo general están contenidas en el lecho venoso, y toda interferencia en el retorno venoso desencadenará una disminución en el gasto cardiaco. El flujo sanguíneo cerebral puede mantenerse cuando compensa con el aumento del gasto cardiaco y la vasoconstricción arterial periférica, pero cuando no son eficientes estos ajustes, la hipotensión con la disminución resultante en el riego sanguíneo del cerebro a menos de la mitad de lo normal origina el síncope. En condiciones normales, el estancamiento de sangre en las partes inferiores del cuerpo es prevenido por: 1) reflejos vasopresores que desencadenan constricción de arteriolas y vénulas periféricas; 2) aceleración refleja del corazón por medio de reflejos aórtico y carotídeo, y 3) mejoría del retorno venoso al corazón por la actividad de los músculos de las extremidades. El inclinar a una persona normal en posición vertical en una mesa basculante hace que se acumule algo de sangre en las extremidades inferiores y disminuye levemente el gasto cardiaco; esto se acompañará de un descenso transitorio leve en la tensión sistólica. Sin embargo, en un paciente con reflejos vasomotores deficientes, la inclinación vertical produce un descenso brusco y persistente en la presión arterial y desencadena un desmayo.

CAUSAS DE SÍNCOPE

La disminución transitoria en el flujo sanguíneo cerebral suele deberse a uno de tres mecanismos generales: trastornos del tono vascular o el volumen sanguíneo, trastornos cardiovasculares que incluyen lesiones obstructivas y arritmias cardiacas o enfermedades vasculares cerebrales (cuadro 21-1). Sin embargo, no raras veces la causa del síncope es multifactorial.

TRASTORNOS DEL TONO VASCULAR O DEL VOLUMEN SANGUÍNEO

Los trastornos del tono vascular o del volumen sanguíneo que pueden ocasionar síncope incluyen los síncopes reflejos y una serie de trastornos que ocasionan intolerancia al ortostatismo. Los síncopes reflejos (que comprenden síncope neurocardiógeno, síncope circunstancial e hipersensibilidad del seno carotídeo) comparten mecanismos fisiopatológicos del sistema nervioso autónomo comunes: un componente cardioinhibidor (p. ej., bradicardia debida a un aumento en la actividad vagal), un componente vasodepresor (p. ej., vasodilatación inadecuada debido a supresión simpática), o ambas a la vez.

Síncope neurocardiógeno (vasovagal y vasopresor). El término *neurocardiógeno* en general se utiliza para englobar el síncope vasovagal y el vasodepresor. En términos estrictos, el síncope vasovagal se acompaña de supresión simpática (vasodilatación) y de un aumento en la actividad parasimpática (bradicardia), en tanto que el síncope vasodepresor conlleva únicamente supresión simpática.

Estas formas de síncope son el desmayo común que pueden experimentar las personas normales; contribuyen a casi la mitad de todos los episodios de síncope. El síncope neurocardiógeno suele ser recidivante y comúnmente es desencadenado por un ambiente caluroso o de aglomeración, alcohol, fatiga extrema, dolor intenso, hambre, posición de bipedestación prolongada y situaciones emotivas o estresantes. Los episodios suelen ir precedidos de un pródromo presincopal que dura de segundos a minutos, y raras veces ocurre en la posición supina. El individuo suele estar sentado o de pie y experimen-

CUADRO 21-1 CAUSAS DE SÍNCOPE

- I. Trastornos del tono vascular o del volumen sanguíneo
  - A. Síncopes reflejos
    - 1. Neurocardiógeno
    - 2. Circunstancial
      - Tos
      - Micción
      - Defecación
      - Maniobra de Valsalva
      - Deglución
    - 3. Hipersensibilidad del seno carotídeo
  - B. Hipotensión ortostática
    - 1. Provocada por fármacos (antihipertensores o vasodilatadores)
    - 2. Insuficiencia autonómica pura (hipotensión ortostática idiopática)
    - 3. Atrofias de múltiples órganos
    - 4. Neuropatía periférica (diabética, alcohólica, nutricional, amiloidea)
    - 5. Desacondicionamiento físico
    - 6. Simpatectomía
    - 7. Disminución del volumen sanguíneo
- II. Trastornos cardiovasculares
  - A. Causas estructurales y obstructivas
    - 1. Embolia pulmonar
    - 2. Hipertensión pulmonar
    - 3. Mixoma auricular
    - 4. Estenosis de la válvula mitral
    - 5. Enfermedades miocárdicas (infarto miocárdico agudo masivo)
    - 6. Restricción o constricción del miocardio del ventrículo izquierdo
    - 7. Constricción o taponamiento pericárdico
    - 8. Obstrucción del infundíbulo aórtico
    - 9. Estenosis de la válvula aórtica
    - 10. Miocardiopatía obstructiva hipertrófica
  - B. Arritmias cardiacas
    - 1. Bradiarritmias
      - a. Bradicardia sinusal, bloqueo sinoauricular, paro sinusal, síndrome de disfunción sinusal
      - b. Bloqueo auriculoventricular
    - 2. Taquiarritmias
      - a. Taquicardia supraventricular con enfermedades cardiovasculares estructurales
      - b. Fibrilación auricular con síndrome de Wolff-Parkinson-White
      - c. Aleteo auricular con conducción auriculoventricular 1:1
      - d. Taquicardia ventricular
- III. Trastornos vasculares cerebrales
  - A. Insuficiencia vertebrobasilar
  - B. Migraña de la arteria basilar
- IV. Otros trastornos que semejan síncope
  - A. Metabólicos
    - 1. Hipoxia
    - 2. Anemia
    - 3. Disminución del dióxido de carbono consecutiva a hiperventilación
    - 4. Hipoglucemia
  - B. Psicógenos
    - 1. Ataques de ansiedad
    - 2. Desmayo por histeria
  - C. Convulsiones

ta debilidad, náusea, diaforesis, mareo, visión borrosa y a menudo un latido cardiaco enérgico con taquicardia con posterior ralentización cardiaca y una disminución en la presión arterial antes de perder el conocimiento. El individuo tiene aspecto pálido o cenizo; en las personas de tez oscura, la palidez puede ser detectable únicamente en las conjuntivas y los labios. Los pacientes con síntomas presincopales de instauración gradual tienen tiempo para protegerse de las lesiones; en otros, el síncope ocurre en forma brusca, sin advertencia.

Son variables la profundidad y la duración de la inconsciencia. A veces el paciente permanece parcialmente alerta a su entorno, o puede haber una falta de respuesta completa. El enfermo inconsciente por lo general yace inmóvil, con los músculos esqueléticos relajados, pero pueden presentarse algunos espasmos clónicos de las extremidades y el rostro. Suele mantenerse el control de los esfínteres, en contraste con una convulsión. El pulso es débil o aparentemente nulo, la presión arterial es baja o no detectable y la respiración es casi imperceptible. La duración de la inconsciencia raras veces es mayor de unos minutos si se resuelven las condiciones que desencadenaron el episodio. Una vez que el paciente se coloca en una posición horizontal, mejora la fuerza del pulso, comienza a reaparecer el color en la cara, la respiración se vuelve más rápida y profunda y se restablece el estado de conciencia. Algunos individuos experimentan una sensación de debilidad residual después de recuperar la conciencia, y el incorporarse demasiado pronto puede desencadenar otro desmayo. La pérdida de la conciencia es prolongada si un individuo se mantiene vertical; por consiguiente, es esencial que los individuos con síncope vasovagal asuman una posición en decúbito lo más pronto posible. Aunque por lo general el síncope neurocardiógeno es benigno, suele asociarse a asistolia e hipotensión prolongadas, lo que origina una lesión por hipoxemia o isquemia.

El síncope neurocardiógeno a menudo ocurre en el contexto de un aumento en la actividad simpática y el estancamiento venoso. Se considera que, en estas circunstancias, la contracción miocárdica enérgica de un ventrículo izquierdo relativamente vacío activa mecanorreceptores miocárdicos y fibras de nervios vagales aferentes que inhiben la actividad simpática e incrementan la actividad parasimpática. La vasodilatación y bradicardia resultantes inducen a la hipotensión y al síncope. Si bien el reflejo en el que intervienen los mecanorreceptores miocárdicos es el mecanismo que suele afectarse como la causa del síncope neurocardiógeno, también operan otros reflejos. Los pacientes con trasplante cardiaco (corazón desnervado) han experimentado respuestas cardiovasculares idénticas a las que se presentan durante el síncope neurocardiógeno. Esto no debería ser posible si la respuesta dependiera únicamente de los mecanismos reflejos descritos antes, a menos que el corazón trasplantado se hubiese reinervado. Asimismo, el síncope neurocardiógeno a menudo ocurre en respuesta a estímulos (temor, tensión emocional o dolor) que pueden no relacionarse con estancamiento venoso en las extremidades inferiores, lo cual sugiere que el reflejo tiene un componente cerebral.

A diferencia de los mecanismos periféricos, se tiene duda sobre los mecanismos del sistema nervioso central (SNC) que intervienen en el síncope neurocardiógeno, pero un aumento súbito en las concentraciones centrales de serotonina contribuye a la supresión simpática. Los opiáceos endógenos (endorfinas) y la adenosina también son posibles participantes en la patogenia.

Síncope circunstancial. Diversas actividades, entre las que se incluyen tos, deglución, micción y defecación, se relacionan con síncope en individuos susceptibles. Al igual que el síncope neurocardiógeno, estos síndromes implican una respuesta cardioinhibidora o una respuesta vasodepresora o ambas a la vez. La tos, la micción y la defecación acompañan a maniobras (como la de Valsalva, pujo y tos) que contribuyen a la hipotensión y al síncope al reducir el retorno venoso. El incremento en la presión intracraneal a consecuencia del aumento en la presión intratorácica también contribuye disminuyendo el flujo sanguíneo cerebral.

Es típico que el síncope tusígeno se presente en varones con bronquitis crónica o neumopatía obstructiva crónica durante o después de los accesos prolongados de tos. El síncope miccional se presenta predominantemente en varones de edad mediana y avanzada, sobre todo en aquellos con hipertrofia prostática y obstrucción del cuello vesical; la pérdida de conocimiento por lo general ocurre por las noches durante o inmediatamente después de orinar. El síncope por deglución o el síncope por defecación se presentan en varones y mujeres. El síncope por deglución está relacionado con trastornos esofágicos, en particular espasmo esofágico. En algunos individuos, determinados alimentos y bebidas gaseosas o frías inician episodios al activar receptores sensoriales esofágicos que detonan la bradicardia sinusal refleja o el bloqueo auriculoventricular (AV). El síndrome por defecación probablemente es consecutivo a la maniobra de Valsalva en individuos de mayor edad con estreñimiento.

Hipersensibilidad del seno carotídeo. El síncope debido a hipersensibilidad del seno carotídeo es desencadenado por la presión ejercida sobre los barorreceptores del seno carotídeo, los cuales están situados precisamente en posición cefálica a la bifurcación de la arteria carótida común. Esto ocurre por lo regular en caso de aplicarse un collar ajustado o el girar la cabeza a un lado. La hipersensibilidad del seno carotídeo se presenta sobre todo en varones de 50 años de edad o más. La activación de los barorreceptores del seno carotídeo origina impulsos transmitidos a través del nervio de Hering, una rama del nervio glosofaríngeo, hacia el bulbo raquídeo en el tronco encefálico. Estos impulsos aferentes activan fibras de nervios simpáticos eferentes que van al corazón y los vasos sanguíneos, fibras vagales de nervios eferentes que inervan el corazón, o ambas a la vez. En los pacientes con hipersensibilidad del seno carotídeo, estas respuestas pueden ocasionar paro sinusal o bloqueo auriculoventricular (una respuesta cardioinhibidora), vasodilatación (una respuesta vasodepresora) o ambas a la vez (una respuesta mixta). No se han documentado los mecanismos subyacentes que intervienen en la hipersensibilidad del seno carotídeo y no existen criterios diagnósticos validados.

Hipotensión postural (ortostática). La intolerancia ortostática puede deberse a hipovolemia o a trastornos en el control vascular. Estos últimos ocurren debido a agentes que afectan la vasculatura o a consecuencia de anormalidades primarias o secundarias en el control autonómico. El levantarse súbitamente desde una posición supina o el ponerse de pie tranquilamente son circunstancias desencadenantes. *La hipotensión ortostática es la causa de síncope hasta en 30% de las personas de edad avanzada; la polimedicación con antihipertensivos o antidepresivos suele contribuir en estos pacientes.*

El síncope postural puede presentarse en personas por lo demás normales con reflejos posturales defectuosos. La insuficiencia autonómica pura (anteriormente denominada *hipotensión postural idiopática*) se caracteriza por hipotensión ortostática, síncope y presíncope, vejiga neurocardiógena, estreñimiento, intolerancia al calor, incapacidad para sudar y disfunción eréctil (cap. 370). El trastorno es más frecuente en varones que en mujeres y típicamente comienza entre los 50 y los 75 años de edad.

La hipotensión ortostática, que a menudo se acompaña de alteraciones en la sudación, impotencia y disfunciones esfinterianas, representa una manifestación primaria de otros trastornos diversos del sistema nervioso autónomo (cap. 370). Entre las causas más comunes de hipotensión ortostática neurógena están enfermedades crónicas del sistema nervioso periférico que afectan a las fibras posganglionares no mielinizadas (p. ej., polineuropatía diabética, nutricional y amiloidea). Mucho menos comunes son las atrofias de múltiples sistemas; éstos son trastornos del sistema nervioso central en los cuales la hipotensión ortostática se asocia a 1) parkinsonismo (síndrome de Shy-Drager); 2) degeneración cerebelosa progresiva, o 3) un síndrome parkinsoniano y cerebeloso más variable (cap. 366). Una disautonomía posganglionar aguda y rara representa una variante del síndrome de Guillain-Barré (cap. 380); un trastorno relacionado, la neuropatía autonómica autoinmunitaria, se acompaña de la generación de autoanticuerpos frente al receptor ganglionar de acetilcolina.

Hay diversas causas adicionales del síncope postural: 1) después del desacondicionamiento físico (p. ej., tras enfermedades prolongadas con reposo en cama prolongado sobre todo en individuos de edad avanzada con una reducción en el tono muscular) o después de no cargar peso por periodos prolongados, como en los vuelos espaciales; 2) tras la simpatectomía que ha anulado los reflejos vasopresores, y 3) en pacientes que reciben antihipertensores o vasodilatadores y aquellos que tienen hipovolemia a causa de diuréticos, sudación excesiva, diarrea, vómito, hemorragia o insuficiencia suprarrenal.

Neuralgia glosofaríngea. El síncope debido a neuralgia glosofaríngea (cap. 371) va precedido de dolor en la orofaringe, la fosa amigdalina o la lengua. La pérdida del conocimiento suele acompañarse de asistolia más que vasodilatación. Se considera que el mecanismo implica la activación de impulsos aferentes en el nervio glosofaríngeo que terminan en el núcleo solitario del bulbo raquídeo y, a través de colaterales, activa al núcleo motor dorsal del nervio vago.

TRASTORNOS CARDIOVASCULARES

El síncope cardiaco se debe a una reducción súbita en el gasto cardiaco, causada más comúnmente por una arritmia cardiaca. En individuos normales, frecuencias cardiacas de entre 30 y 180 latidos por minutos (lpm) no reducen el flujo sanguíneo cerebral, sobre todo si la persona se encuentra en la posición supina. A medida que disminuye la frecuencia cardiaca, aumentan el tiempo de llenado ventricular y el volumen sistólico para mantener un gasto cardiaco normal. A frecuencias de menos de 30 lpm, el volumen sistólico ya

no puede aumentar para compensar adecuadamente la frecuencia cardiaca reducida. A frecuencias mayores de casi 180 lpm, el tiempo de llenado ventricular es inadecuado para mantener un volumen sistólico adecuado. En cualquier caso puede presentarse hipoperfusión cerebral y síncope. La postura vertical; las enfermedades vasculares cerebrales; la anemia; la pérdida de la sincronía auriculoventricular, y las enfermedades coronarias, miocárdicas o valvulares reducen la tolerancia a las alteraciones en la frecuencia cardiaca.

Las bradiarritmias (cap. 225) se presentan a consecuencia de una anormalidad en la generación del impulso (p. ej., paro sinoauricular) o la conducción del impulso (p. ej., bloqueo auriculoventricular). Cualquiera de los dos ocasiona síncope cuando la frecuencia del marcapasos de escape es insuficiente para mantener el gasto cardiaco. El síncope debido a bradiarritmias puede presentarse de manera brusca, sin síntomas previos al síncope, y experimentar recidiva varias veces al día. Los pacientes con *síndrome de disfunción sinusal* tienen pausas sinusales (>3 s), y aquellos con síncope consecutivo a un bloqueo auriculoventricular avanzado (*síndrome de Stokes-Adams-Morgagni*) muestran datos de afección del sistema de conducción (p. ej., prolongación del intervalo de PR, bloqueo de rama). Sin embargo, la arritmia suele ser transitoria y el electrocardiograma de superficie o el registro electrocardiográfico continuo (Holter) obtenido más tarde puede no revelar la anormalidad. El *síndrome bradicardia-taquicardia* es una variante común de disfunción del nódulo sinusal en la cual por lo general ocurre síncope como resultado de pausas sinusales intensas, algunas de las cuales ocurren al terminar paroxismos de taquiarritmias auriculares. Los fármacos son una causa común de bradiarritmias, sobre todo en pacientes con cardiopatía estructural subyacente. La digoxina, los bloqueadores de los receptores adrenérgicos beta, los antagonistas de los canales del calcio y muchos fármacos antiarrítmicos suprimen la generación de impulsos en el nódulo sinoauricular o hacen lenta la conducción a través del nódulo auriculoventricular.

El síncope debido a una *taquiarritmia* (cap. 226) suele ir precedido de palpitaciones o mareos pero puede presentarse bruscamente sin síntomas de advertencia. Es improbable que las *taquiarritmias supraventriculares* produzcan síncopes en individuos con corazones estructuralmente normales pero sí los ocasionan en pacientes con: 1) cardiopatía que también altera el gasto cardiaco, 2) enfermedades vasculares cerebrales, 3) trastorno del tono vascular o del volumen sanguíneo o 4) una respuesta ventricular rápida. Estas taquicardias muy comúnmente se deben a aleteo auricular paroxístico, fibrilación auricular o por reentrada que afecta al nódulo auriculoventricular o las vías accesorias que se desvían en parte o en todo el sistema de conducción auriculoventricular. Los pacientes con *síndrome de Wolff-Parkinson-White* experimentan síncope cuando ocurre una frecuencia ventricular muy rápida a consecuencia de una reentrada a través de una conexión auriculoventricular accesoria.

En los pacientes con cardiopatía estructural, la taquicardia ventricular es una causa común de síncope, sobre todo en aquellos con infartos miocárdicos previos. Los enfermos con estenosis aórtica y miocardiopatía obstructiva hipertrófica también corren riesgo de taquicardia ventricular. Los individuos con anormalidades en la repolarización ventricular (prolongación del intervalo QT) corren riesgo de presentar taquicardia ventricular polimorfa (*torsades de pointes*). Los que tienen una forma hereditaria de este síndrome a menudo presentan un antecedente familiar de muerte súbita en individuos jóvenes. Los marcadores genéticos permiten identificar algunos enfermos con síndrome de QT largo familiar, pero aún no se ha determinado la utilidad clínica de estos marcadores. Algunos medicamentos (es decir, determinados antiarrítmicos y la eritromicina) y trastornos electrolíticos (p. ej., hipopotasiemia, hipocalciemia, hipomagnesiemia) prolongan el intervalo QT y predisponen a *torsades de pointes.* Los agentes antiarrítmicos pueden desencadenar taquicardia ventricular, sobre todo en pacientes con cardiopatía estructural.

Además de las arritmias, el síncope también puede producirse por diversos trastornos cardiovasculares estructurales. Los episodios suelen ser desencadenados cuando el gasto cardiaco no puede incrementar adecuadamente para compensar la vasodilatación periférica. Esta última puede ser apropiada, por ejemplo, después del ejercicio, o presentarse debido a la activación inadecuada de reflejos mecanorreceptores del ventrículo izquierdo, como ocurre en la obstrucción del infundíbulo aórtico (estenosis de la válvula aórtica o miocardiopatía obstructiva hipertrófica). La obstrucción al flujo anterógrado es la razón más frecuente de que el gasto cardiaco no pueda aumentar. El taponamiento pericárdico es una causa rara de síncope. El síncope se presenta hasta en 10% de los pacientes con embolia pulmonar masiva y puede ocurrir con el esfuerzo en pacientes que tienen hipertensión pulmonar primaria grave. La causa es la incapacidad del ventrículo derecho para proporcionar un gasto cardiaco apropiado a causa de obstrucción o un incremento en la resistencia vascular pulmonar. La pérdida del conocimiento suele acompañarse de otros síntomas como dolor torácico y disnea. El mixoma auricular, un trombo en una válvula protésica y, raras veces, la estenosis mitral, alteran el llenado ventricular izquierdo, disminuyen el gasto cardiaco y ocasionan síncope.

ENFERMEDAD VASCULAR CEREBRAL

La enfermedad vascular cerebral por sí sola raras veces ocasiona síncope pero puede disminuir el umbral para el síncope en pacientes con otras causas. Las arterias vertebrobasilares, que irrigan las estructuras del tronco encefálico que intervienen en el mantenimiento de la conciencia, suelen resultar afectadas cuando un trastorno vascular cerebral produce o contribuye al síncope. Una excepción es el paciente poco frecuente con estenosis carotídea bilateral intensa y síncope recidivante, a menudo desencadenado por asumir la posición de bipedestación o caminar. La mayoría de los sujetos que experimentan mareo o síncope debido a un trastorno vascular cerebral también tienen síntomas de isquemia neurológica focal, como debilidad en los brazos o en las piernas, diplopía, ataxia, disartria o alteraciones sensoriales. La migraña de origen en la arteria basilar es un trastorno raro que produce síncope en adolescentes.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

ATAQUES DE ANSIEDAD Y SÍNDROME DE HIPERVENTILACIÓN

La ansiedad, como la que ocurre en los ataques de pánico, a menudo es interpretada como una sensación de desvanecimiento o mareo que semeja al presíncope. Sin embargo, los síntomas no se acompañan de palidez facial y no se alivian con asumir la posición de decúbito. El diagnóstico se establece con base en los síntomas concomitantes como la sensación de muerte inminente, la disnea, las palpitaciones y la sensación de hormigueo en los dedos y en la región perioral. Los ataques a menudo se reproducen con la hiperventilación, dando lugar a hipocapnia, alcalosis, aumento en la resistencia vascular cerebral y disminución en el flujo sanguíneo cerebral. La liberación de adrenalina también contribuye a los síntomas.

CONVULSIONES

Una convulsión va precedida de un aura, que es causada por una descarga epiléptica focal y de ahí que tenga importancia para localizar el problema (cap. 363). El aura suele ir seguida de una normalización rápida o de una pérdida de conocimiento. La lesión por caída es frecuente en una convulsión y rara en el síncope, ya que únicamente en las convulsiones generalizadas hay abolición instantánea de los reflejos protectores. Los movimientos tónico-clónicos persistentes son característicos de las convulsiones, pero la actividad epileptiforme clónica breve, o tónico-clónica puede acompañarse de episodios de desmayo. El periodo de inconsciencia en las convulsiones tiende a ser más prolongado que en el síncope. La incontinencia urinaria es frecuente en las convulsiones y rara en el síncope. La reanudación de la conciencia es rápida en el síncope y lenta después de una convulsión. La confusión mental, la cefalea y la somnolencia son secuelas comunes de las convulsiones, en tanto que la debilidad física con un sensorio despejado caracteriza al estado postsincopal. Los accesos repetidos de pérdida del conocimiento en una persona joven con una frecuencia de varias veces por día o mes son más sugestivos de epilepsia que de síncope. Véase en el cuadro 363-7 una comparación de las convulsiones y del síncope.

HIPOGLUCEMIA

La hipoglucemia grave suele deberse a una enfermedad importante como un tumor de los islotes de Langerhans o enfermedad avanzada de suprarrenales, hipófisis o hígado, o a la administración excesiva de insulina.

DESMAYO PSICÓGENO

El ataque no suele acompañarse de una manifestación externa de ansiedad. La falta de cambio en el pulso y en la presión arterial o en el color de la piel o las mucosas lo distinguen del desmayo vasodepresor.

ESTUDIO DEL PACIENTE: Síncope

El diagnóstico de síncope suele representar un reto. La causa puede ser evidente únicamente al momento del episodio y, si acaso, dejar algunos indicios para cuando el paciente es atendido después por el médico. El médico habrá de pensar primeramente en las causas que constituyen una urgencia

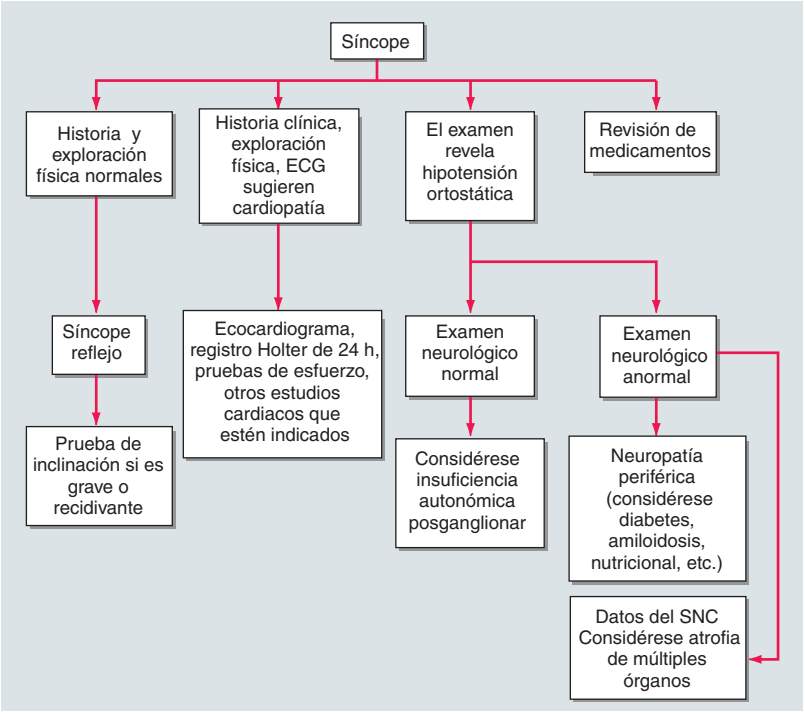

FIGURA 21-1. Un algoritmo para estudiar al paciente con síncope.

terapéutica, entre las que se incluyen hemorragia interna masiva o infarto miocárdico, que puede ser indoloro, y arritmias cardiacas. En personas de edad avanzada, un desmayo súbito, sin una causa evidente, hará sospechar un bloqueo cardiaco completo o una taquiarritmia, aun cuando todos los datos sean negativos al examinar al enfermo.

En la **figura 21-1** se muestra un enfoque algorítmico al síncope. Una historia clínica cuidadosa es la herramienta diagnóstica más importante, tanto para sugerir la causa correcta como para descartar posibles causas importantes (cuadro 21-1). El carácter de los sucesos y su cronología inmediatamente antes, durante y después de un episodio de síncope, a menudo brindan indicios importantes sobre la causa. La pérdida de conocimiento en situaciones determinadas, como durante una flebopunción y durante la micción o cuando ocurre hipovolemia, sugiere una anormalidad en el tono vascular. La posición del paciente al momento del episodio sincopal es importante; es improbable que el síncope en la posición supina sea vasovagal y sugiere una arritmia o una convulsión. El síncope debido a síndrome del seno carotídeo puede ocurrir cuando el individuo usa una camiseta con un cuello ajustado, al girar la cabeza (al mirar atrás para ver mientras se conduce en reversa) o al manipular el cuello (como al afeitarse). Es necesario tomar en cuenta los medicamentos que ha tomado el paciente, incluidos los de venta libre o los complementos de las tiendas de salud, con atención especial a cambios recientes.

La exploración física incluirá la valoración de la frecuencia cardiaca y la presión arterial en las posiciones supina, sedente y de pie. En caso de síncope recidivante inexplicable, un intento por reproducir un ataque ayudará al diagnóstico. Los ataques de ansiedad desencadenados por la hiperventilación son reproducidos fácilmente haciendo que el paciente respire con rapidez y profundidad durante 2 a 3 min. El síncope tusígeno es reproducido mediante la maniobra de Valsalva. En general se evitará el masaje del seno carotídeo, a menos que la ecografía carotídea sea negativa para un ateroma, ya que se desconoce su especificidad diagnóstica y puede desencadenar un ataque de isquemia transitoria (*transient ischemic attack*, TIA) o accidente vascular cerebral en individuos con ateromas carotídeos.

ESTUDIOS DIAGNÓSTICOS. Los estudios diagnósticos que se elijan dependerán de los antecedentes y de la exploración física. Por lo general están indicadas las determinaciones de electrólitos en suero, glucemia y hematócrito. Se valorarán las enzimas cardiacas cuando se sospeche isquemia miocárdica. Los análisis toxicológicos de sangre y orina pueden revelar el consumo de alcohol u otras drogas. En los pacientes con posible insuficiencia corticosuprarrenal se determinan las concentraciones plasmáticas de aldosterona y mineralocorticoides.

Si bien es poco probable que el electrocardiograma de superficie proporcione un diagnóstico definitivo, puede brindar datos respecto a la causa del síncope y *habrá de realizarse en casi todos los casos.* Las anormalidades en la conducción (prolongación de PR y bloqueo de rama) sugieren una bradiarritmia, en tanto que las ondas Q anormales o la prolongación del intervalo QT sugieren una taquiarritmia ventricular. Los pacientes hospitalizados habrán de someterse a vigilancia electrocardiográfica continua; los enfermos ambulatorios portarán un monitor Holter durante 24 a 48 h. Cuando sea posible se relacionarán los síntomas con la presentación de arritmias. El registro electrocardiográfico continuo permitirá documentar la causa del síncope hasta en 15% de los casos. Los monitores de episodios cardiacos son útiles en personas con síntomas infrecuentes, sobre todo en aquellas con presíncope. Puede requerirse un monitor de episodios implantable en el caso de que los episodios sean extremadamente infrecuentes. La aparición de un potencial tardío en un electrocardiograma de señal promediada conlleva un mayor riesgo de taquiarritmias ventriculares en pacientes con un infarto miocárdico previo. Las alternancias de onda T de bajo voltaje (visualmente no manifiestas) también se asocian a la presentación de arritmias ventriculares persistentes.

Los *estudios electrofisiológicos cardiacos cruentos* proporcionan información de importancia para el diagnóstico y el pronóstico en lo referente a función del nódulo sinusal, conducción auriculoventricular y arritmias supraventriculares y ventriculares (caps. 225 y 226). La prolongación del tiempo de recuperación del nódulo sinusal (>1 500 ms) es un dato específico (85 a 100%) para el diagnóstico de disfunción del nódulo sinusal pero tiene una baja sensibilidad; la vigilancia electrocardiográfica constante suele ser más eficaz para el diagnóstico de esta anormalidad. La prolongación del intervalo HV y el bloqueo de la conducción por debajo del haz de His indican que la disfunción de His-Purkinje es la causa del síncope. La estimulación programada de las arritmias ventriculares es de gran utilidad en quienes han experimentado un infarto del miocardio; la sensibilidad y la especificidad de esta técnica es menor en individuos con corazones normales o en aquellos con otras enfermedades cardiacas distintas de la cardiopatía isquémica.

La *prueba de inclinación vertical* en mesa basculante está indicada en el síncope recidivante, en un solo episodio de síncope que produjo lesión o en un episodio de síncope en condiciones de "alto riesgo" (piloto, conductor de vehículo comercial, etc.) haya o no un antecedente de cardiopatía preexistente o episodios vasovagales previos. En pacientes susceptibles, la inclinación vertical a un ángulo de entre 60 y 80° durante 30 a 60 min desencadena un episodio vasovagal. El protocolo puede abreviarse si la inclinación vertical se combina con la administración de medicamentos que producen estancamiento venoso o que aumentan la estimulación adrenérgica (isoproterenol, nitroglicerina, edrofonio o adenosina). Es difícil verificar la sensibilidad y la especificidad de la prueba de inclinación en mesa basculante debido a la falta de criterios validados. Asimismo, los reflejos que intervienen en el síncope vasovagal pueden desencadenarse en la mayoría de los individuos con el estímulo apropiado. Se ha comunicado que la especificidad de la prueba de inclinación en mesa basculante se acerca a 90%, pero es menor cuando se utiliza estimulación farmacológica. La sensibilidad notificada para la prueba fluctúa entre 20 y 74%; la variabilidad se debe a las diferencias en los grupos de pacientes estudiados, las técnicas utilizadas y la carencia de una verdadera "prueba de referencia" respecto a la cual comparar los resultados de la prueba. La reproducibilidad (en un tiempo que fluctúa desde varias horas hasta semanas) es de 80 a 90% para una respuesta en principio positiva, pero puede ser menor para una respuesta inicialmente negativa (fluctuando entre 30 y 90%).

Otras pruebas diversas son útiles para determinar si existe cardiopatía estructural que pueda causar síncope. El ecocardiograma con examen Doppler permite detectar anormalidades valvulares, miocárdicas y pericárdicas. El ecocardiograma es la "prueba de referencia" para el diagnóstico de miocardiopatía hipertrófica y mixoma auricular. La cinerresonancia magnética cardiaca constituye una modalidad incruenta alternativa que es de utilidad en pacientes en quienes no se pueden obtener imágenes ecocardiográficas de calidad diagnóstica. Este estudio también está indicado en los pacientes cuando se sospecha displasia arritmógena del ventrículo derecho o taquicardia ventricular del infundíbulo ventricular derecho. Ambos problemas se relacionan con anormalidades estructura-

les del ventrículo derecho que se visualizan mejor en las imágenes de resonancia magnética que mediante ecocardiograma. Las pruebas de esfuerzo permiten detectar isquemias o arritmias desencadenadas por el ejercicio. En algunos pacientes es necesario el cateterismo cardiaco para diagnosticar la existencia o la gravedad de enfermedad de la arteria coronaria o anormalidades vasculares. La tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) ultrarrápida, la gammagrafía de la ventilación-perfusión o la angiografía pulmonar están indicadas en quienes el síncope se debe a embolia pulmonar.

En los casos de posible síncope vascular cerebral están indicados los estudios por neuroimágenes, entre los que se incluyen ecografía Doppler de los sistemas carotídeo y vertebrobasilar, resonancia magnética nuclear, angiografía por resonancia magnética y angiografía radiográfica de la vasculatura cerebral (cap. 364). La electroencefalografía se realiza cuando hay sospecha de convulsiones.

Rx SÍNCOPE

El tratamiento del síncope está dirigido a la causa fundamental. Este análisis se centrará en los trastornos del control autonómico. **Las arritmias se describen en los capítulos 225 y 226, las cardiopatías valvulares en el capítulo 230 y los trastornos vasculares cerebrales en el capítulo 364.**

Se tomarán en cuenta determinadas precauciones independientemente de la causa del síncope. Ante la primera señal de síntomas, los pacientes harán todo lo posible por evitar lesionarse en caso de que pierdan el conocimiento. Los enfermos con episodios frecuentes o los que han experimentado síncope sin síntomas de advertencia, habrán de evitar situaciones en las cuales la pérdida brusca del conocimiento pudiera ocasionar lesiones (p. ej., subir escaleras, nadar solos, operar maquinaria pesada, conducir automóviles). Los pacientes habrán de disminuir el nivel de la cabeza en el grado posible y de preferencia acostarse. Se evitará bajar la cabeza encorvándose con flexión de la cintura, ya que puede comprometer más el retorno venoso al corazón. Cuando es apropiado, los familiares u otros contactos cercanos habrán de instruirse respecto al problema. Esto garantizará el tratamiento apropiado y evitará el aplicar tratamiento inadecuado (compresiones torácicas relacionadas con la reanimación cardiopulmonar) que pueden infligir traumatismo.

A los individuos que han perdido el conocimiento, se les colocará en una posición que maximice el flujo sanguíneo cerebral, ofrezca protección contra el traumatismo y garantice la permeabilidad de las vías respiratorias. En la medida de lo posible, se colocará al paciente en posición supina con la cabeza girada hacia un lado para evitar tanto la broncoaspiración como que la lengua bloquee la vía respiratoria. La valoración del pulso y de la auscultación cardiaca directa ayuda a determinar si el episodio guarda relación con bradiarritmia o una taquiarritmia. Se aflojará la ropa que esté muy justa alrededor del cuello o la cintura. La estimulación periférica, como el agua fría sobre la cara, es de utilidad. A los pacientes no se les dará nada por vía oral ni se les permitirá incorporarse hasta que haya cedido la sensación de debilidad física.

A los pacientes con síncope vasovagal se les darán instrucciones para evitar situaciones o estímulos que les han hecho perder el conocimiento y para que asuman una posición de decúbito cuando presenten síntomas premonitorios. Estas modificaciones en la conducta por sí mismas son suficientes en las personas con episodios infrecuentes y relativamente benignos de síncope vasovagal, sobre todo cuando ocurre la pérdida de conocimiento en respuesta a un estímulo específico. El entrenamiento en la inclinación (el incorporarse y apoyarse sobre una pared por periodos progresivamente más prolongados cada día) se ha utilizado con resultados limitados, sobre todo en pacientes con intolerancia ortostática. Los episodios relacionados con hipovolemia pueden prevenirse mediante la toma de sal y líquido antes de los sucesos desencadenantes.

Puede requerirse farmacoterapia cuando el síncope vasovagal es resistente a las medidas antes mencionadas, cuando los episodios son frecuentes o cuando el síncope se relaciona con un riesgo importante de lesión. Los bloqueadores de los receptores adrenérgicos beta (metoprolol, 25 a 50 mg cada 12 h; atenolol, 25 a 50 mg cada 24 h; o nadolol, 10 a 20 mg cada 12 h; todos en dosis iniciales), los fármacos más ampliamente utilizados, mitigan el incremento en la contractilidad miocárdica que estimula los mecanorreceptores del ventrículo izquierdo y también bloquean los receptores centrales a la serotonina. Los inhibidores de la recaptación de serotonina (paroxetina, 20 a 40 mg cada 24 h; o sertralina, 25 a 50 mg cada 24 h) al parecer son eficaces en algunos pacientes. Asimismo, se ha utilizado con éxito el bupropión de liberación lenta (150 mg cada 24 h), otro antidepresivo. Los bloqueadores beta y los inhibidores de la recaptación de serotonina se toleran bien y a menudo se utilizan como fármacos de primera opción en pacientes más jóvenes. La hidrofludrocortisona (0.1 a 0.2 mg cada 24 h), un mineralocorticoide, favorece la retención de sodio, la expansión del volumen y vasoconstricción periférica al incrementar la sensibilidad de los receptores beta a las catecolaminas endógenas. La hidrofludrocortisona es útil en pacientes con hipovolemia y en aquellos que también tienen hipotensión postural. La proamatina (2.5 a 10 mg cada 12 o cada 8 h) es un agonista alfa que se ha utilizado como fármaco de primera opción en algunos casos. En un ensayo comparativo aleatorizado, la proamatina resultó más eficaz que el placebo para prevenir el síncope durante la prueba de inclinación vertical; sin embargo, en algunos pacientes, la proamatina y la hidrofludrocortisona aumentan la presión arterial en posición supina en reposo, lo cual es problemático en los hipertensos.

La disopiramida (150 mg cada 12 h), un antiarrítmico vagolítico con propiedades inótropas negativas, y la escopolamina transdérmica, otro vagolítico, se han utilizado para tratar el síncope vasovagal, lo mismo que la teofilina y la efedrina. Los efectos secundarios asociados a estos fármacos han limitado su utilidad para esta indicación. La disopiramida es un antiarrítmico tipo 1A y se utilizará con gran precaución, si acaso, en pacientes con riesgo de presentar arritmias ventriculares.

Si bien varios ensayos clínicos han sugerido que la farmacoterapia del síncope neurocardiógeno es eficaz, los pocos ensayos comparativos aleatorizados y prospectivos a largo plazo han demostrado resultados contradictorios. En el *Prevention of Syncope Trial* (POST), el metoprolol resultó ineficaz en pacientes de menos de 42 años de edad pero disminuyó la frecuencia de síncope en los mayores de 42, haciendo surgir la posibilidad de que existan diferencias importantes relacionadas con la edad en la respuesta a la farmacoterapia.

Los estudios con marcapasos permanentes para el síncope neurocardiógeno también han proporcionado resultados mixtos. El marcapasos bicameral es eficaz en pacientes con episodios frecuentes de síncope vasovagal, sobre todo en aquellos con asistolia prolongada asociada a episodios vasovagales. Son muy eficaces los marcapasos que pueden programarse para marcar transitoriamente a una frecuencia elevada (90 a 100 lpm) después de un intenso desplome en la frecuencia cardiaca intrínseca del paciente.

A los enfermos con hipotensión ortostática se les darán instrucciones para incorporarse de manera lenta y sistemática (de la posición supina a la sedente, de la sedente a la bipedestación) desde la cama o desde una silla. El movimiento de las piernas antes de incorporarse facilita el retorno venoso de las extremidades inferiores. Cuando sea posible, los medicamentos que agravan el problema (vasodilatadores, diuréticos, etc.) habrán de suspenderse. La elevación de la cabecera de la cama (20 a 30 cm) y el uso de medias compresivas es de utilidad.

Otras modalidades terapéuticas incluyen la carga de sal y diversos agentes farmacológicos como las aminas simpaticomiméticas, los inhibidores de la monoaminooxidasa, los bloqueadores beta y la levodopa. El tratamiento de la hipotensión ortostática secundaria a trastornos centrales o periféricos del sistema nervioso autónomo se describe en el capítulo 370.

La neuralgia del glosofaríngeo se trata con carbamazepina, que es eficaz para el síncope lo mismo que para el dolor. A los pacientes con hipersensibilidad del seno carotídeo se les darán instrucciones para que eviten prendas y situaciones que estimulan a los barorreceptores del seno carotídeo. Habrán de girar con todo el cuerpo, y no sólo la cabeza, cuando volteen a un lado. Los pacientes con síncope intratable consecutivo a la respuesta cardioinhibidora a la estimulación del seno carotídeo habrán de someterse a la implantación de un marcapasos permanente.

A los enfermos con síncope se les hospitalizará cuando exista la posibilidad de que el episodio pueda haberse debido a una anormalidad potencialmente letal o si parece probable la recidiva con lesiones importantes. A estos individuos se les ingresará en una habitación con vigilancia electrocardiográfica continua. A los sujetos con un corazón normal y en quienes los antecedentes son sugestivos de un síncope vasovagal o circunstancial, se les tratará como pacientes ambulatorios cuando los episodios no son frecuentes ni graves.

LECTURAS ADICIONALES

Grubb BP: Neurocardiogenic syncope and related disorders of orthostatic intolerance. Circulation 111:2997, 2005

———, Olshansky B (eds): *Syncope: Mechanisms and Management*, 2d ed. Malden, Mass., Blackwell Futura, 2005

Kapoor WN: Current evaluation in management of syncope. Circulation 106:1606, 2002

Kaufman H et al: Midodrine in neurally mediated syncope: A doubl blind, randomized, crossover study. Ann Neurol 52:342, 2002

Kaufmann H, Bhattacharya K: Diagnosis and treatment of neurally mediated syncope. Neurologist 8:175, 2002

Kerr SRJ et al: Carotid sinus hypersensitivity in asymptomatic older persons: Implications for diagnosis of syncope and falls. Arch Intern Med 166: 515, 2006

Maisel W, Stebenson W: Syncope—getting to the heart of the matter. N Engl J Med 347:931, 2002

Soteriades E et al: Incidence and prognosis of syncope. N Engl J Med 347:878, 2002

Strickberger SA et al: AHA/ACCF scientific statement on the evaluation of syncope: From the American Heart Association Councils on Clinical Cardiology, Cardiovascular Nursing, Cardiovascular Disease in the Young, and Stroke, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group; and the American College of Cardiology Foundation: In collaboration with the Heart Rhythm Society: Endorsed by the American Autonomic Society. Circulation 113(2):316, 2006

van Dijk N et al: Quality of life within one year following presentation after transient loss of consciousness. Am J Cardio 100:672, 2007

22 Mareo y vértigo

Robert B. Daroff

El mareo constituye un síntoma frecuente y a menudo muy molesto. Los pacientes utilizan este término para referirse a diversas sensaciones, entre ellas algunas que parecen semánticamente adecuadas (p. ej., aturdimiento, desvanecimiento, sensación de giro, sensación de vahído, etc.) y otras que son deficientes e inducen a error, como confusión, visión borrosa, cefalalgia u hormigueo. Además, algunos enfermos con trastornos de la marcha causados por neuropatía periférica, mielopatía, espasticidad, rigidez parkinsoniana o ataxia cerebelosa y sin vértigo ni sensaciones cefálicas anómalas describen su problema como "mareo". En este contexto, el término *mareo* se está utilizando para describir una alteración de la movilidad. Puede haber también aturdimiento leve, en especial cuando existe pérdida de la sensibilidad en los pies o visión deficiente; esto se denomina *mareo por defecto multisensorial* y ocurre en ancianos que afirman marearse sólo durante la ambulación. La disminución de la sensibilidad postural (secundaria a una neuropatía o a una mielopatía) y la visión deficiente (debida a cataratas o a degeneración de la retina) llevan al paciente a depender en exceso de un aparato vestibular que también está envejeciendo. Un nombre menos preciso pero en ocasiones reconfortante para el paciente es *desequilibrio benigno del envejecimiento.* Por consiguiente, es necesario obtener datos de la anamnesis para establecer con exactitud qué es lo que está experimentando el paciente que dice: "Doctor, estoy mareado". Tras eliminar los síntomas que no guardan relación alguna con el problema, o las alteraciones de la marcha, el "mareo" suele significar *desvanecimiento* (presíncope) o *vértigo* (una sensación ilusoria o alucinatoria de movimiento de los objetos que nos rodean o de nuestro propio cuerpo, por lo común una sensación de giro). Desde el punto de vista operativo, el mareo se clasifica en tres categorías: 1) desvanecimiento; 2) vértigo, y 3) sensaciones diversas en la cabeza.

VAHÍDO (DESVANECIMIENTO)

Antes de experimentar el desmayo en sí (síncope), el paciente presenta a menudo un conjunto de síntomas presincopales (desvanecimiento) que reflejan una isquemia de grado no suficiente para alterar la conciencia. Éstos consisten en lipotimia, "mareo" sin un verdadero vértigo, una sensación de calor, diaforesis, náusea y visión borrosa que en ocasiones antecede a la ceguera. Los síntomas previos al síncope tienen una duración variable y aumentan de intensidad hasta que ocurre pérdida del conocimiento o se resuelven antes de la pérdida del conocimiento si se corrige la isquemia cerebral. **En el capítulo 21 se describen con detalle el desvanecimiento y el síncope.**

VÉRTIGO

El vértigo suele deberse a un trastorno en el sistema vestibular. Los órganos terminales de este sistema, situados en el laberinto óseo del oído interno, son tres conductos semicirculares y un aparato otolítico (utrículo y sáculo) en cada lado. Los conductos semicirculares actúan como transductores de la aceleración angular, mientras que los aparatos otolíticos efectúan la transducción de la aceleración lineal y de las fuerzas gravitatorias estáticas, que son las que permiten percibir la posición de la cabeza en el espacio. La información generada en los órganos terminales se envía hacia los núcleos vestibulares del tallo encefálico, a través del octavo par craneal. Las principales proyecciones de los núcleos vestibulares se encaminan a los núcleos de los pares craneales III, IV y VI, la médula espinal, la corteza cerebral y el cerebelo. El reflejo vestibuloocular (*vestibuloocular reflex*, VOR) actúa para mantener la estabilidad visual durante el movimiento de la cabeza, y depende de las proyecciones directas que proceden de los núcleos vestibulares y que se dirigen a los núcleos del sexto par craneal (nervio motor ocular externo) situados en la protuberancia y, a través del fascículo longitudinal interno, a los núcleos de los pares tercero (motor ocular común) y cuarto (patético) situados en el mesencéfalo. Estas conexiones explican el nistagmo (oscilación pendular de los ojos) que acompaña casi de manera invariable a la disfunción vestibular. Los nervios y los núcleos vestibulares se proyectan a zonas del cerebelo (principalmente el flóculo y el nódulo) que regulan el VOR. Las vías vestibuloespinales ayudan a conservar la estabilidad postural. Las proyecciones hacia la corteza cerebral, a través del tálamo, permiten la percepción consciente de la posición y de los movimientos de la cabeza.

El sistema vestibular es uno de los tres sistemas sensoriales que facilitan la orientación espacial y la postura; los otros dos son el sistema visual (desde la retina hasta la corteza occipital) y el sistema somatosensorial que lleva información periférica de los receptores cutáneos, articulares y musculares. Estos tres sistemas estabilizadores se superponen en grado suficiente como para compensar (de forma parcial o completa) las deficiencias de cada uno de ellos. El vértigo puede representar una estimulación fisiológica o una disfunción patológica de cualesquiera de estos tres sistemas.

Vértigo fisiológico. Se produce en individuos normales cuando: 1) el cerebro se enfrenta a un desequilibrio entre los tres sistemas sensoriales estabilizadores; 2) el sistema vestibular está sometido a movimientos cefálicos para los que no estaba adaptado, como ocurre en el balanceo de un barco; 3) posiciones extrañas de la cabeza y el cuello, como una extensión extrema al pintar el techo, o 4) seguir con la vista movimientos giratorios. Este desequilibrio intersensorial explica el mareo que se produce al viajar en coche, el vértigo de la altura y el vértigo que se experimenta con mayor frecuencia durante las escenas de persecución de las películas; en este último caso, la sensación visual de movimiento ambiental no se acompaña de una información similar procedente del sistema vestibular y del sistema somatosensorial. Otro ejemplo de vértigo fisiológico lo constituye el *mareo espacial*, que es un efecto transitorio frecuente del movimiento activo de la cabeza en condiciones de ingravidez.

Vértigo patológico. Este tipo de vértigo se produce por lesiones en los sistemas visual, somatosensorial o vestibular. El vértigo visual está producido por la utilización de lentes nuevas o incorrectamente graduadas, o por la instauración súbita de una paresia muscular extraocular con diplopía; en cualquiera de estos casos, la compensación que efectúa el sistema nervioso central (SNC) contrarresta rápidamente la sensación de vértigo. El vértigo somatosensorial, que es infrecuente en forma aislada, suele deberse a una neuropatía periférica que disminuye la inervación sensorial necesaria para que se produzca la compensación central cuando existe una disfunción del sistema vestibular o visual.

La causa más frecuente de vértigo patológico es la disfunción vestibular que afecta ya sea el órgano "terminal" (laberinto), el nervio o conexiones centrales. El vértigo con frecuencia conlleva náusea, nistagmo rítmico, inestabilidad postural y ataxia de la marcha. La sensación de vértigo aumenta con los movimientos rápidos de la cabeza, por lo que los pacientes tienden a no moverla.

DISFUNCIÓN LABERÍNTICA. Esta disfunción origina un vértigo giratorio o lineal intenso. En el vértigo giratorio, la alucinación de movimiento, bien del entorno, bien de uno mismo, tiene una dirección de alejamiento del lado de la lesión. Las fases rápidas del nistagmo tienen también una dirección de alejamiento del lado lesionado, y el paciente tiende a caerse hacia el lado de la lesión, en particular en la oscuridad o cuando tiene los ojos cerrados.

En circunstancias normales, cuando la cabeza está en posición recta y permanece en reposo, los órganos vestibulares terminales generan una frecuencia tónica de activación en reposo que es similar en ambos lados. Cuando se produce una aceleración giratoria, las posiciones anatómicas de los conductos semicirculares en cada lado requieren una mayor frecuencia de activación en uno de los lados, con una disminución compensadora en el otro. Esta modificación de la actividad nerviosa se proyecta en última instancia hacia la corteza cerebral, donde se suma a la información procedente de los sistemas visual y somatosensorial para generar una sensación consciente adecuada de movimiento giratorio. Después de cesar el movimiento, la frecuencia de activación de los dos órganos se invierte; en el lado en el que la frecuencia inicial aumenta, la activación disminuye, y en el otro, aumenta. Se experimenta una sensación de rotación en la dirección opuesta; puesto que la cabeza no presenta en realidad ningún movimiento, esta sensación alucinatoria se denomina *vértigo fisiológico posrotacional.*

Cualquier cuadro anormal que modifique la frecuencia de llegada de impulsos a un órgano terminal, y que origina recepción desigual de impulsos al tallo encefálico y, en última instancia, a la corteza cerebral, produce vértigo. Cabe imaginar a este síntoma como la interpretación cortical inadecuada de impulsos anómalos centrípetos procedentes del tronco, como rotación real de la cabeza. Las anomalías transitorias producen síntomas de corta duración. Cuando se origina un déficit unilateral fijo, los mecanismos compensadores centrales disminuyen el vértigo. Debido a que la compensación depende de la plasticidad de las conexiones existentes entre los núcleos vestibulares y el cerebelo, los pacientes con afección cerebelosa o del tronco encefálico presentan una menor capacidad adaptativa y pueden experimentar persistencia indefinida de los síntomas. A pesar de la existencia de conexiones cerebelosas normales, la compensación siempre es deficiente en los cuadros de lesiones bilaterales fijas e intensas; estos pacientes presentan síntomas de modo permanente cuando mueven la cabeza.

La *disfunción laberíntica unilateral aguda* se produce por infección, traumatismo e isquemia. A menudo es posible identificar una causa específica, por lo que el cuadro se describe como *laberintitis aguda*, *vestibulopatía periférica aguda* o *neuritis vestibular*. Los ataques de vértigo son breves y persiste una sensación leve de la molestia durante varios días. Se ha dicho que en el cuadro en cuestión interviene la infección por el virus de herpes simple de tipo 1. No es posible pronosticar con certeza si la persona que se recupera de la primera crisis de vértigo sufrirá recurrencia de estos accesos.

La isquemia laberíntica, causada probablemente por oclusión de la rama laberíntica de la arteria auditiva interna, puede ser la única manifestación de insuficiencia vertebrobasilar (cap. 364). El cuadro inicial en estos casos incluye el comienzo repentino de vértigo intenso, náusea y vómito, pero sin acúfenos ni hipoacusia.

La *disfunción laberíntica bilateral aguda* suele ser provocada por toxinas como fármacos o alcohol. Los fármacos más comunes que la causan son los antibióticos aminoglucósidos que afectan a las células pilosas de los órganos vestibuloterminales y pueden causar un trastorno permanente del equilibrio.

La *disfunción laberíntica unilateral recidivante*, acompañada de signos y síntomas de afección coclear (pérdida auditiva progresiva y acúfenos), suele deberse a enfermedad de Ménière (cap. 30). Cuando no existen manifestaciones auditivas, el término *neuronitis vestibular* indica la existencia de un vértigo recidivante monosintomático. El accidente isquémico transitorio de la circulación cerebral posterior (insuficiencia vertebrobasilar) produce rara vez un vértigo recidivante sin signos concomitantes de tipo motor, sensorial, visual, de pares craneales o cerebelosos (cap. 364).

El *vértigo postural (o de posición)* se desencadena por la colocación de la cabeza en posición de decúbito, tanto a la derecha como a la izquierda. El vértigo postural paroxístico benigno (*benign paroxysmal positional vertigo*, BPPV) es particularmente frecuente. Aunque puede deberse a un traumatismo craneoencefálico, por lo común no se identifica factor desencadenante alguno. Suele desaparecer de forma espontánea al cabo de semanas o meses. El vértigo y el nistagmo concurrente pueden presentar un modelo característico de latencia, fatigabilidad y habituación que difiere del que presenta el vértigo postural central **(cuadro 22-1)**, que es menos frecuente y que se debe a lesiones en el cuarto ventrículo y zonas vecinas. Además, el tipo del nistagmo en el BPPV del conducto posterior suele ser característico. En decúbito dorsal, con la cabeza girada hacia el lado del oído enfermo (el oído enfermo hacia abajo), el ojo que está en plano inferior muestra un nistagmo torsional de gran amplitud, y el de la parte superior tiene un grado menor de torsión, combinado con el nistagmo ascendente. Si los ojos están dirigidos hacia el oído que quedó en el plano superior, el nistagmo vertical en el ojo que está en ese punto aumenta de amplitud. También puede haber desequilibrio leve en la posición erecta.

Habrá que sospechar la presencia de una *fístula perilinfática* si la maniobra de Valsalva o el ejercicio desencadenan el vértigo episódico, ante todo si ha habido desde hace algún tiempo una hipoacusia neurosensorial progresiva y gradual. El problema suele ser causado por traumatismo craneoencefálico o barotraumatismo que surge después de cirugía del oído medio.

CUADRO 22-1 VÉRTIGO POSICIONAL PAROXÍSTICO BENIGNO (BPPV) Y VÉRTIGO POSICIONAL CENTRAL

Características	BPPV	Central
Latencia[a]	3-40 s	Ninguna; vértigo y nistagmo inmediato
Fatigabilidad[b]	Sí	No
Habituación [c]	Sí	No
Intensidad del vértigo	Intensa	Leve
Reproducibilidad[d]	Variable	Satisfactoria

[a] Tiempo que media entre asumir la posición de la cabeza y el comienzo de los síntomas.
[b] Los síntomas desaparecen si se conserva la posición problemática.
[c] Los síntomas disminuyen en los intentos repetidos.
[d] Posibilidad de que surja el síntoma durante cualquier sesión de exploración.

CUADRO 22-2 MANIFESTACIONES DEL VÉRTIGO PERIFÉRICO Y CENTRAL

Signo o síntoma	Periférico (laberinto)	Central (tallo encefálico o cerebelo)
Dirección del nistagmo asociado	Unidireccional; lesión opuesta en fase rápida[a]	Bidireccional o unidireccional
Nistagmo puramente horizontal sin un componente de torsión	Raro	Común
Nistagmo vertical o puramente torsional	Nunca se presenta	Puede presentarse
Fijación visual	Inhibe el nistagmo y el vértigo	No hay inhibición
Gravedad del vértigo	Intensa	A menudo leve
Dirección del giro	Hacia la fase rápida	Variable
Dirección de la caída	Hacia la fase lenta	Variable
Duración de los síntomas	Finita (minutos, días, semanas) pero recidivantes	Puede ser crónico
Acúfenos, sordera o ambos	A menudo se presenta	Por lo general no se presenta
Anormalidades concomitantes en el SNC	Ninguno	Extremadamente común (p. ej., diplopía, hipo, neuropatía de pares craneales, disartria)
Causas comunes	BPPV, infecciones (laberintitis), enfermedad de Ménière, neuronitis, isquemia, traumatismo, toxinas	Vasculares, neoplasia desmielinizante

[a] En la enfermedad de Ménière, la dirección de la fase rápida es variable.

VÉRTIGO ORIGINADO EN EL NERVIO VESTIBULAR. Este cuadro surge con enfermedades que afectan al nervio en el peñasco (hueso petroso) o en el ángulo pontocerebeloso. Es menos intenso y paroxístico con menor frecuencia, pero tiene muchas de las características del vértigo laberíntico. La rama auditiva vecina del octavo par suele ser afectada, lo cual explica el hecho frecuente de que junto al vértigo también surjan acúfenos e hipoacusia unilateral. La causa más frecuente de disfunción del octavo par es un tumor, por lo común un schwannoma (*neurinoma del acústico*) o un meningioma. Las neoplasias mencionadas crecen lentamente y disminuyen poco a poco la salida de impulsos desde el laberinto, al grado de que los mecanismos compensatorios centrales no pueden evitar ni llevar al mínimo el vértigo; las manifestaciones más frecuentes son los síntomas auditivos de pérdida de la audición y acúfenos.

VÉRTIGO DE ORIGEN CENTRAL. Las lesiones del tallo encefálico o el cerebelo originan vértigo agudo, pero los signos y síntomas que lo acompañan permiten diferenciarlo del de origen laberíntico **(cuadro 22-2)**. En ocasiones, el cuadro inicial de una lesión aguda del componente vestibulocerebeloso incluye vértigo monosintomático idéntico al que surge en una laberintopatía.

El vértigo puede ser una manifestación del aura de la jaqueca (cap. 15), pero algunos enfermos de jaqueca tienen episodios de vértigo sin que acompañen a la cefalalgia. Habrá que pensar en el tratamiento antijaquecoso en los pacientes mencionados, que tienen episodios vertiginosos por lo demás no dilucidados.

La *epilepsia de origen vestibular*, que es el vértigo secundario a actividad epiléptica del lóbulo temporal, constituye un trastorno raro y casi siempre se combina con otras manifestaciones epilépticas.

VÉRTIGO PSICÓGENO. A éste en ocasiones se le denomina vértigo postural fóbico y suele presentarse en forma concomitante a los ataques de pánico (cap. 386) o agorafobia (temor a los grandes espacios abiertos, a multitudes o a dejar la seguridad del hogar). Se debe sospechar en los pacientes tan "incapacitados" por sus síntomas que se niegan durante largos periodos a abandonar su casa. A pesar de sus molestias la mayoría de los pacientes con vértigo de origen orgánico intentan realizar sus actividades habituales. El vértigo orgánico conlleva nistagmo; la causa psicógena es prácticamente segura cuando no existe nistagmo durante un episodio de vértigo. Los síntomas suelen aparecer tras un episodio de disfunción aguda del laberinto.

SENSACIONES DIVERSAS EN LA CABEZA

Esta designación se utiliza principalmente con objeto de realizar la clasificación inicial para describir las sensaciones de "mareo" que no corresponden a

desvanecimiento ni a vértigo. La isquemia cefálica o la disfunción vestibular pueden ser tan poco intensas que los síntomas habituales no se identifican con claridad. Por ejemplo, un pequeño descenso de la presión arterial o un ligero desequilibrio vestibular pueden causar sensaciones diferentes de desvanecimiento o vértigo claro, pero que pueden identificarse correctamente durante las técnicas con pruebas de estimulación (véase más adelante en este capítulo). Otras causas de mareo en esta categoría son el síndrome de hiperventilación, la hipoglucemia y los síntomas somáticos de una depresión clínica; en estos pacientes las exploraciones neurológicas y las pruebas de función vestibular son normales. Los pacientes deprimidos a menudo insisten que la depresión es "secundaria" al vértigo.

ESTUDIO DEL PACIENTE: Mareo y vértigo

El instrumento diagnóstico más importante es la anamnesis cuidadosa centrada en comprender el significado del término "mareo" para el paciente. ¿Corresponde a desvanecimiento (presíncope)? ¿Se acompaña de sensación de giro? Si cualquiera de estas respuestas es afirmativa y la exploración neurológica es normal, se deben realizar los estudios apropiados para descartar las muy diversas causas de isquemia cefálica, presíncope (cap. 21) o de disfunción vestibular.

Cuando el significado del término "mareo" es incierto, pueden ser útiles las pruebas de estimulación. Estas pruebas se pueden realizar en el consultorio y mediante ellas se simula una isquemia cefálica o una disfunción vestibular. La isquemia cefálica es evidente si el mareo reaparece durante maniobras que producen hipotensión ortostática. Otra prueba de estimulación es la maniobra de Valsalva, que disminuye el flujo sanguíneo cerebral y debe reproducir los síntomas isquémicos.

La hiperventilación es la causa del mareo en muchas personas ansiosas; puede no aparecer el hormigueo de las manos y la cara. La hipoventilación forzada durante 1 min está indicada en personas con mareo no esclarecido y datos normales en los exámenes neurológicos.

La prueba de estimulación más sencilla para la disfunción vestibular es la rotación rápida con interrupción súbita del movimiento en una silla giratoria. Esta prueba induce siempre un cuadro de vértigo que el paciente puede comparar con sus propios síntomas de mareo. El intenso vértigo inducido puede ser diferente del síntoma que se produce espontáneamente, pero poco después, cuando el vértigo casi ha cedido, el paciente presenta una sensación de aturdimiento que puede identificar como "mi mareo". Cuando esto es así, el cuadro que había sido clasificado al principio como de "sensaciones cefálicas diversas" se puede diagnosticar ahora adecuadamente como un cuadro de vértigo leve secundario a una vestibulopatía.

Es importante someter a un estudio adecuado a todo individuo con síntomas de vértigo posicional (cuadro 22-1). Una prueba estimulatoria vestibular de valor diagnóstico definitivo, para la cual se colocan al paciente anteojos de Frenzel (gafas autoiluminadas con lentes convexas que anulan la visión del enfermo pero permiten al examinador revisar los ojos a gran aumento) consiste en producir sacudimiento intenso de la cabeza en el plano horizontal durante unos 10 s. Si al cesar esta fase de sacudimiento surge nistagmo, aun cuando no haya vértigo, se demuestra la presencia de disfunción vestibular. La maniobra puede repetirse en el plano vertical. Si las pruebas estimuladoras demuestran que el mareo es un síntoma vestibular, se emprenderá la evaluación del vértigo de este origen.

EVALUACIÓN DE LOS PACIENTES CON VÉRTIGO VESTIBULAR PATOLÓGICO

La evaluación depende de si se sospecha o no una causa central (cuadro 22-2), y en caso de que así sea, debe efectuarse una resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI) craneal. En general, este tipo de examen no es útil en los casos de vértigo monosintomático recidivante con datos normales en la exploración neurológica. El BPPV típico no requiere ningún estudio especial una vez establecido el diagnóstico (cuadro 22-1).

Las pruebas de función vestibular son útiles para: 1) demostrar la presencia de alguna alteración cuando es difícil distinguir el origen orgánico o psicógeno de un cuadro de vértigo; 2) identificar el lado en que está la alteración, y 3) distinguir causas periféricas o centrales del vértigo. La prueba habitual es la electronistagmografía, en la que se aplica agua (o aire) caliente y fría sobre las membranas del tímpano y se comparan las velocidades de fase lenta del nistagmo resultante en los oídos derecho e izquierdo. La disminución de la velocidad en uno de los lados indica hipofunción ("paresia del conducto"). La imposibilidad de inducir nistagmo con agua helada implica la "muerte del laberinto". En algunos hospitales se pueden valorar de forma cuantitativa diferentes aspectos del reflejo vestibuloocular utilizando sillas giratorias dirigidas por ordenador y registrando de forma oculográfica los movimientos oculares.

Las enfermedades del SNC pueden producir sensaciones de mareo de todo tipo. Por consiguiente, siempre es necesario realizar una exploración neurológica, incluso cuando los datos de la anamnesis o las pruebas de estimulación sugieran causas cardiaca, vestibular periférica o psicógena. Cualquier alteración detectada en dicha exploración requiere la realización de los estudios neurodiagnósticos apropiados.

CUADRO 22-3 TRATAMIENTO DEL VÉRTIGO

Agente [a]	Dosis [b]
Antihistamínicos	
Meclizina	25-50 mg 3 veces/día
Dimenhidrinato	50 mg 1-2 veces/día
Prometazina[c]	25-50 mg en supositorio o inyección IM
Benzodiazepinas	
Diazepam	2.5 mg 1-3 veces/día
Clonazepam	0.25 mg 1-3 veces/día
Fenotiazinas	
Proclorperazina[c]	5 mg por vía IM o supositorio de 25 mg
Anticolinérgicos[d]	
Escopolamina transdérmica	Parche transdérmico
Simpaticomiméticos[d]	
Efedrina	25 mg/día
Preparados combinados[d]	
Efedrina y prometazina	25 mg/día de cada fármaco
Ejercicios terapéuticos	
Maniobra de reposicionamiento[e]	
Rehabilitación vestibular[f]	
Otros	
Diuréticos o una dieta hiposódica (1 g/día)[g]	
Antijaquecosos[h]	
Cirugía del oído interno[i]	
Glucocorticoides[c]	100 mg/día por tres días, y reducir en 20 mg cada tres días

[a] Los fármacos incluidos en la lista han sido aprobados por la *U.S. Food and Drug Administration*, pero muchos no han sido aprobados para tratar el vértigo.
[b] Dosis inicial frecuente en administración oral (salvo que se señale lo contrario) para adultos; es posible alcanzar la dosis de sostén con incrementos graduales.
[c] Únicamente contra el vértigo agudo.
[d] Únicamente contra la cinetosis.
[e] Contra el vértigo posicional paroxístico benigno.
[f] Contra el vértigo diferente del de Ménière y posicional.
[g] Contra la enfermedad de Ménière.
[h] Contra el vértigo que acompaña a la jaqueca (véase el cap. 15, que incluye una lista de antijaquecosos preventivos).
[i] En la fístula perilinfática y en casos rebeldes al tratamiento de enfermedad de Ménière.

Rx VÉRTIGO

El tratamiento del vértigo agudo consiste en reposo absoluto (un máximo de uno o dos días) y supresores vestibulares como los antihistamínicos (meclizina, dimenhidrinato, prometazina), tranquilizantes con efectos GABA-érgicos (diazepam, clonazepam), fenotiazinas (proclorperazina) o glucocorticoides **(cuadro 22-3)**. Si el vértigo persiste después de varios días, muchas autoridades del área recomiendan que el sujeto camine, con la intención de inducir mecanismos compensatorios centrales, a pesar de que sienta una breve molestia. El vértigo crónico de origen laberíntico puede tratarse con un programa de rehabilitación vestibular sistematizado tendiente a facilitar la compresión central.

El BPPV del conducto semicircular posterior, el tipo más común, a menudo desaparece espontáneamente, pero cuando es persistente, responde muy bien a programas específicos de recolocación diseñados para vaciar los restos particulados del conducto semicircular posterior. Uno de estos ejercicios, el procedimiento de Epley, se demuestra gráficamente en cuatro idiomas en un sitio web para su uso en la consulta médica y como autotratamiento (*www.charite.de/ch/neuro/vertigo.html*).

Las medidas para evitar la reaparición del vértigo tienen eficacia variable. Los antihistamínicos se utilizan a menudo, pero tienen escaso valor. La enfermedad de Ménière puede mejorar con un diurético o, lo que es más importante, una dieta que restrinja el consumo de sal (1 g/día). Los accesos recurrentes de vértigo acompañado de jaqueca deben tratarse con fármacos contra la jaqueca (cap. 15). Se cuenta con diversas técnicas de cirugía del oído interno para tratar la enfermedad de Ménière rebelde, pero sólo en contadas ocasiones se requieren.

El vértigo psicógeno ("postural fóbico") se trata mejor mediante psicoterapia cognitiva-comportamental.

Se recomienda la consulta de estos sitios a los médicos y a los enfermos de vértigo: *www.iVertigo.net* y *www.tchain.com*

Consideraciones globales. No se dispone de estudios epidemiológicos que indiquen una mayor frecuencia de tipos específicos de vértigo en diferentes zonas geográficas. Sin embargo, si bien el BPPV del conducto semicircular posterior es con mucho la forma más frecuente de vértigo postural en la mayor parte de los países, al parecer hay un número demasiado alto de informes de BPP horizontal (lateral) procedentes de Italia y Corea.

LECTURAS ADICIONALES

Dieterich M: Dizziness. The Neurologist 10:154, 2004

Halmagi GM: Diagnosis and management of vertigo. Clin Med 5:159, 2005

Leigh RJ, Zee DS: *Neurology of Eye Movement,* 4th ed. New York, Oxford, 2006, pp 76–79; 559–597

Strupp M et al: Methylprednisolone, valacyclovir, or the combination for vestibular neuritis. N Engl J Med 351:354, 2004

———, Brandt T: Pharmacological advances in the treatment of neuro-otological and eye movement disorders. Curr Opin Neurol 19:33, 2006

White J et al: Canalith repositioning for benign paroxysmal positional vertigo. Otol Neurotol 26:704, 2005

Zingler VC et al: Causative factors and epidemiology of bilateral vestibulopathy in 255 patients. Ann Neurol 61:524, 2007

23 Debilidad y parálisis

Michael J. Aminoff

La función motora normal implica la integración de la actividad muscular que es modulada por la actividad de la corteza cerebral, los ganglios basales, el cerebelo y la médula espinal. La disfunción del sistema motor desencadena debilidad o parálisis, las cuales se describen en este capítulo, ataxia (cap. 368) o movimientos anormales (cap. 367). La forma en que se inicia el cuadro clínico, la distribución y la debilidad concomitante ayudan a sugerir su causa.

La *debilidad* es una disminución en la fuerza que es ejercida por uno o más músculos. Los pacientes suelen confundir con la debilidad el aumento de la tendencia a la fatiga o la limitación en la función a consecuencia del dolor o la rigidez articular. El *aumento en la tendencia a la fatiga* es la imposibilidad para mantener el desempeño de una actividad que debiera ser normal para una persona de la misma edad, sexo y estatura. A veces se requiere más tiempo para ejercer toda la fuerza, y esta *bradicinesia* es malinterpretada como debilidad. La disminución grave de las sensaciones propioceptivas también puede interpretarse como debilidad a causa de la falta de información retroalimentaria adecuada respecto a la dirección y la fuerza de los movimientos. Por último, la *apraxia*, un trastorno de la planificación y el inicio de un movimiento especializado o aprendido que no tiene relación con una deficiencia motora o sensorial importante (cap. 27), a veces es confundido con la debilidad por el personal médico no experimentado.

La *parálisis* indica debilidad que es tan intensa que no se puede contraer siquiera el músculo, en tanto que la *paresia* es la debilidad leve o moderada. El prefijo "hemi" alude a la mitad del cuerpo, "para" ambas piernas y "cuadri" a las cuatro extremidades. El sufijo "plejía" significa debilidad intensa o parálisis.

La debilidad o la parálisis típicamente se acompañan de otras anormalidades neurológicas que ayudan a localizar el sitio de la lesión causante. Éstas incluyen cambios en tono muscular, masa muscular, reflejos miotáticos y reflejos cutáneos **(cuadro 23-1)**.

El *tono* es la resistencia de un músculo a la distensión pasiva. Las anormalidades en el sistema nervioso central (SNC) que producen debilidad en general ocasionan *espasticidad*, un aumento en el tono relacionado con la afección de las motoneuronas superiores. La espasticidad depende de la velocidad, y tiende a ceder de manera súbita después de alcanzar un máximo (el fenómeno de "navaja de muelle"), afectando predominantemente a los músculos antigravitatorios (es decir, los flexores de las extremidades superiores y los extensores de las extremidades inferiores). La espasticidad es distinta de la rigidez y la paratonía, otros dos tipos de hipertonía. La *rigidez* es un aumento del tono que se presenta en todo el arco de movilidad (una rigidez de "tubería" o de "plástico") y afecta con el mismo grado a flexores y extensores; a veces tiene un carácter de rueda dentada que es favorecido por el movimiento voluntario de la extremidad contralateral (reforzamiento). La rigidez se presenta con determinados trastornos extrapiramidales como la enfermedad de Parkinson. La *paratonía (gegenhalten)* es un aumento en el tono que varía irregularmente de una manera que parece relacionada con el grado de relajación, se presenta en todo el arco de movilidad y afecta con la misma intensidad a flexores y extensores; suele deberse a enfermedad de los lóbulos frontales. La debilidad con una *disminución del tono (flacidez)* o un tono normal ocurre en el caso de trastornos en las *unidades motoras.* Una unidad motora consiste en una sola motoneurona inferior y todas las fibras musculares que inerva.

CUADRO 23-1 SIGNOS QUE DISTINGUEN EL ORIGEN DE LA DEBILIDAD

Signo	Motoneurona superior	Motoneurona inferior	Miopática
Atrofia	Ninguno	Grave	Leve
Fasciculaciones	Ninguno	Comunes	Ninguna
Tono	Espástico	Disminuido	Normal/ disminuido
Distribución de la debilidad	Piramidal/regional	Distal/ segmentario	Proximal
Reflejos tendinosos	Hiperactivos	Hipoactivos/ arrefléxicos	Normales/ hipoactivos
Signo de Babinski	Presente	Ausente	Ausente

La *masa muscular* por lo general no resulta afectada en pacientes con lesiones de las motoneuronas superiores, aunque tarde o temprano puede producirse una atrofia leve por desuso. En cambio, la atrofia suele ser llamativa cuando una lesión de motoneurona inferior es la causa de la debilidad y también se presenta con las miopatías avanzadas.

Los *reflejos miotáticos (tendinosos)* suelen acentuarse en las lesiones de motoneuronas superiores, aunque pueden estar hipoactivos o arrefléxicos durante un periodo variable inmediatamente después del inicio de una lesión aguda. Esto se acompaña por lo general, pero no siempre, de anormalidades en los *reflejos cutáneos* (como los abdominales superficiales; cap. 361) y, en particular, por un reflejo extensor plantar (Babinski). Los reflejos miotáticos están hipoactivos en pacientes con lesiones de motoneurona inferior cuando hay una afección directa de los arcos reflejos específicos. Los reflejos miotáticos generalmente se conservan en los pacientes con debilidad miopática, excepto en las etapas avanzadas, que es cuando a veces se atenúan. En los trastornos de la unión neuromuscular, la intensidad de los reflejos se ve afectada por la actividad voluntaria precedente de los músculos afectados, cada actividad lleva a una intensificación de los reflejos inicialmente hipoactivos en el síndrome miasténico de Lambert-Eaton y, a la inversa, a la hipoactividad de los reflejos inicialmente normales en la miastenia grave (cap. 381).

La distinción entre la debilidad *neuropática* (motoneurona inferior) y la *miopática* en ocasiones resulta difícil por los datos clínicos, aunque la debilidad distal probablemente es neuropática y la debilidad proximal simétrica es de carácter miopático. Las *fasciculaciones* (contracción visible o palpable de un músculo a consecuencia de la descarga espontánea de una unidad motora) y la atrofia incipiente indican que la debilidad es de índole neuropática.

PATOGENIA

Debilidad de la motoneurona superior. Este tipo de debilidad se debe a trastornos que afectan las motoneuronas superiores o sus axones en la corteza cerebral, la sustancia blanca subcortical, la cápsula interna, el tronco encefálico o la médula espinal **(fig. 23-1)**. Estas lesiones producen debilidad por una merma en la activación de las motoneuronas inferiores. En general, los grupos de músculos distales son afectados con más intensidad que los proximales y resultan ilesos los movimientos axiales, a menos que la lesión sea grave y bilateral. En el caso de una afección corticobulbar, suele observarse debilidad únicamente en la parte inferior de la cara y de la lengua; casi siempre quedan ilesos los músculos extraoculares, los de la parte superior de la cara, los faríngeos y los de la mandíbula. En las lesiones corticobulbares bilaterales, a menudo sobreviene *parálisis seudobulbar,* y manifestaciones como disartria, disfagia, disfonía e inestabilidad emocional acompañan a la debilidad facial bilateral y a un reflejo mandibular hiperactivo. La espasticidad acompaña a la debilidad de la motoneurona superior pero puede no presentarse en la fase aguda. Las lesiones de motoneurona superior también afectan la capacidad para llevar a

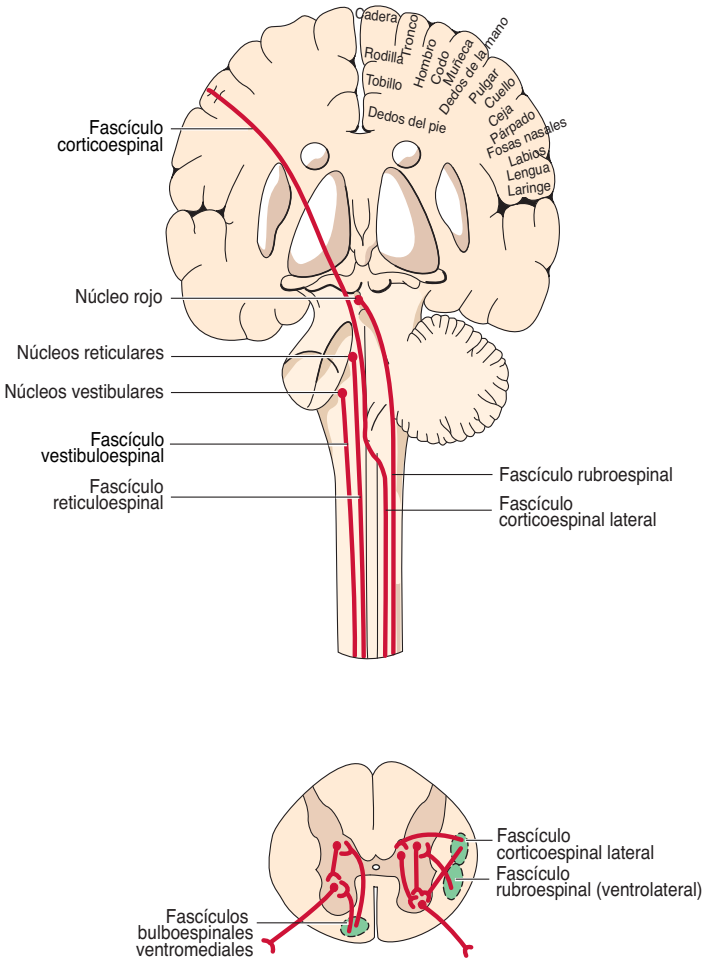

FIGURA 23-1. Vías corticoespinales y bulboespinales de la motoneurona superior. Las motoneuronas superiores tienen sus cuerpos celulares en la capa V de la corteza motora primaria (la circunvolución precentral, o área de Brodmann 4) y en la corteza premotora y motora complementaria (área 6). Las motoneuronas superiores en la corteza motora primaria tienen la organización somatotópica que se ilustra en el lado derecho de la figura.

Los axones de las motoneuronas superiores descienden a través de la sustancia blanca subcortical y la extremidad posterior de la cápsula interna. Los axones del *sistema piramidal* o *corticoespinal* descienden por el tronco encefálico en el pedúnculo cerebral del mesencéfalo, la base de la protuberancia y las pirámides medulares. En la unión cervicomedular, la mayoría de los axones piramidales experimentan decusación hacia el tracto corticoespinal contralateral de la médula espinal lateral, pero 10 a 30% se mantienen ipsolaterales en la médula espinal anterior. Las neuronas piramidales tienen conexiones monosinápticas directas con las motoneuronas inferiores. Inervan de manera más densa las motoneuronas inferiores de los músculos de la mano e intervienen en la ejecución de los movimientos finos aprendidos. Las neuronas corticobulbares son similares a las neuronas corticoespinales pero inervan núcleos motores del tallo encefálico.

Las *motoneuronas superiores bulborraquídeas* influyen en la fuerza y el tono pero no son parte del sistema piramidal. Las *vías bulboespinales ventromediales* descendentes se originan en el techo del mesencéfalo (vía tectoespinal), los núcleos vestibulares (la vía vestibuloespinal) y la formación reticular (vía reticuloespinal). Estas vías influyen en los músculos axiales y proximales e intervienen en el mantenimiento de la postura y de los movimientos integrados de las extremidades y el tronco. Las *vías bulboespinales ventrolaterales* descendentes, que se originan predominantemente en el núcleo rojo (vía rubroespinal), facilitan los músculos distales de la extremidad. Al sistema bulboespinal a veces se le conoce como el *sistema de motoneurona superior extrapiramidal.* En todas las figuras, los cuerpos de las células nerviosas y las terminaciones de los axones se muestran, respectivamente, como círculos cerrados y horquillas.

cabo movimientos repetitivos rápidos. Estos movimientos son lentos y burdos, pero se conserva la ritmicidad normal. Las maniobras de dedo-nariz-dedo y tobillo-rodilla-espinilla se llevan a cabo en forma lenta pero adecuada.

Debilidad secundaria a lesión de la motoneurona inferior. Este tipo se debe a trastornos de los cuerpos celulares de las motoneuronas inferiores y los núcleos motores del tronco encefálico y del asta anterior de la médula espinal, o

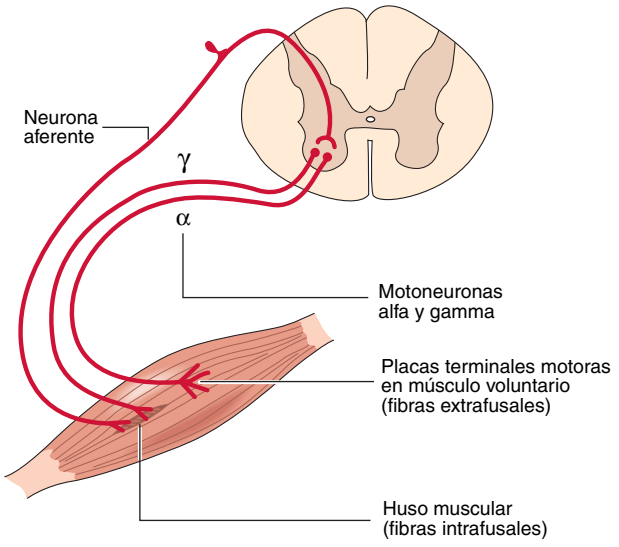

FIGURA 23-2. Las motoneuronas inferiores se dividen en tipos alfa y gamma. Las motoneuronas alfa de mayor tamaño son más numerosas e inervan las fibras musculares que se encuentran fuera de los husos de la unidad motora. La pérdida de las motoneuronas alfa y la destrucción de sus axones producen debilidad de motoneurona inferior. Las motoneuronas gamma más pequeñas y menos numerosas inervan las fibras musculares intrafusales del huso muscular y contribuyen al tono normal y a los reflejos miotáticos. La motoneurona alfa recibe inervación excitadora directa de motoneuronas corticales y fibras aferentes primarias del huso muscular. Las motoneuronas alfa y gamma también reciben impulsos excitadores de otras vías de motoneuronas superiores descendentes, impulsos sensoriales segmentarios y de interneuronas. Las motoneuronas alfa reciben inhibición directa de interneuronas de células de Renshaw, y otras interneuronas inhiben de manera indirecta las motoneuronas alfa y gamma.

Un reflejo tendinoso requiere la función de todas las estructuras ilustradas. Una percusión en un tendón extiende los husos musculares (que son activados tónicamente por las motoneuronas gamma) y activa las neuronas aferentes del huso primario. Éstas estimulan las motoneuronas alfa en la médula espinal, produciendo una breve contracción muscular, que es el reflejo tendinoso conocido.

bien, a disfunción de los axones de estas neuronas en su paso hacia el músculo esquelético (fig. 23-2). La debilidad se debe a una disminución del número de fibras musculares que pueden activarse, a causa de una pérdida de las motoneuronas alfa o la destrucción de sus conexiones con el músculo. La destrucción de motoneuronas gamma no causa debilidad pero disminuye la tensión en los husos musculares, lo cual reduce el tono muscular y atenúa los reflejos miotáticos en el examen neurológico. La falta de un reflejo miotático sugiere afección de las fibras aferentes del huso muscular.

Cuando resulta afectada una unidad motora, sobre todo en las enfermedades de células del asta anterior, experimenta descargas espontáneas y ocasiona *fasciculaciones* que pueden observarse o detectarse clínicamente o registrarse mediante electromiografía (EMG). Cuando las motoneuronas alfa o sus axones degeneran, las fibras del músculo desnervado también se descargan espontáneamente. Estas descargas simples de fibras musculares, o *potenciales de fibrilación*, no pueden verse o palparse pero es posible registrarlos mediante un electromiograma. Si existe debilidad de motoneurona inferior, el reclutamiento de las unidades motoras es tardío o está reducido, y a una determinada frecuencia de descarga se activa un menor número que lo normal. Esto contrasta con la debilidad de la motoneurona superior, en la cual, un número normal de unidades motoras es activado a una determinada frecuencia pero con una disminución en la frecuencia de descarga máxima.

Debilidad miopática. La debilidad miopática es producida por trastornos de las fibras musculares. Las alteraciones de las uniones neuromusculares también producen debilidad, pero ésta tiene un grado y una distribución variables, sujetos a la influencia de la actividad precedente del músculo afectado. En una fibra muscular, si la terminación nerviosa libera un número normal de moléculas de acetilcolina a nivel presináptico y se abre un número suficiente de receptores a la acetilcolina postsinápticos, la placa terminal alcanza un umbral y de esta manera genera un potencial de acción que se difunde por la membrana de la fibra muscular y hacia el sistema de túbulos transversos. Esta excitación eléctrica activa fenómenos intracelulares que producen una contracción dependiente de energía en la fibra muscular (acoplamiento de la excitación y la contracción).

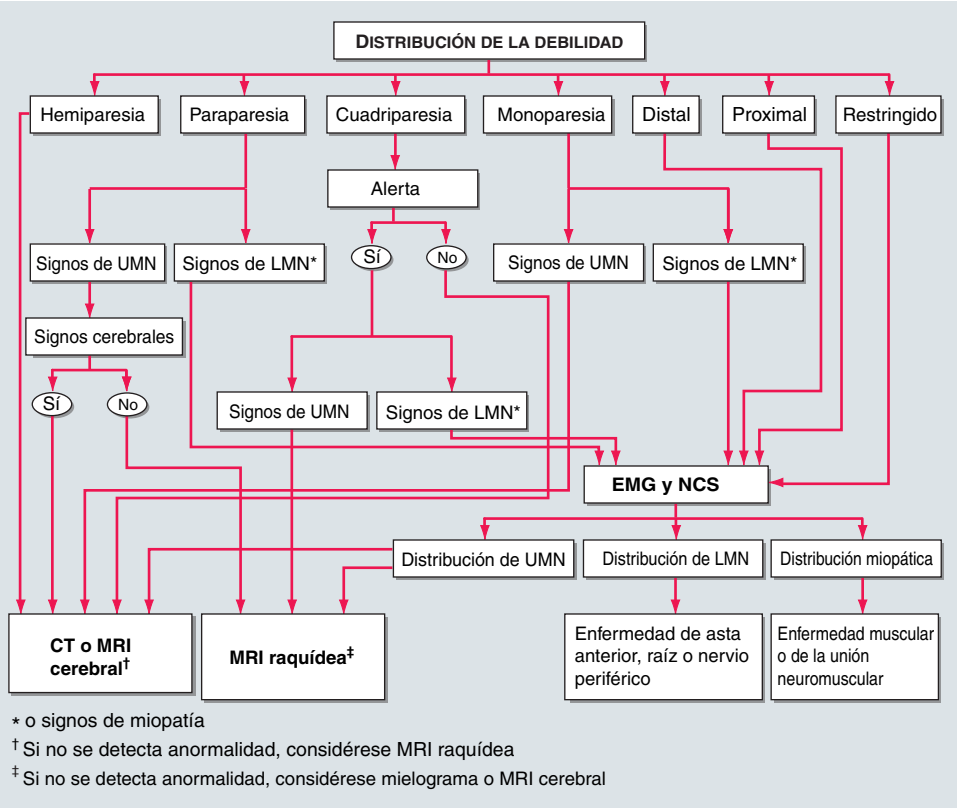

FIGURA 23-3. Un algoritmo para el estudio inicial de un paciente con debilidad. EMG, electromiografía; LMN, motoneurona inferior (*lower motor neuron*); NCS, estudio de conducción nerviosa (*nerve conduction studies*); UMN, motoneurona superior (*upper motor neuron*).

La debilidad miopática es producida por una disminución del número o de la fuerza contráctil de las fibras musculares activadas en las unidades motoras. En las distrofias musculares, las miopatías inflamatorias o las miopatías con necrosis de fibras musculares, se reduce el número de fibras musculares en muchas unidades motoras. En el electromiograma está reducido el tamaño de cada potencial de acción de la unidad motora, y las unidades motoras deben reclutarse con más rapidez que lo normal para producir la potencia deseada. Algunas miopatías ocasionan debilidad por pérdida de la fuerza contráctil de las fibras musculares o por la afección relativamente selectiva de las fibras de tipo II (rápidas). Éstas pueden no afectar el tamaño de los potenciales de acción de las unidades motoras individuales y se detectan por una discrepancia entre la actividad eléctrica y la fuerza de un músculo.

Las enfermedades de la unión neuromuscular, como la miastenia grave, producen debilidad de una manera similar, pero la pérdida de las fibras musculares es funcional (debido a la incapacidad para activarlas) en vez de estar relacionada con la pérdida de las fibras musculares. El número de fibras musculares que se activa varía con el tiempo, lo que depende del estado de reposo de las uniones neuromusculares. En consecuencia, la debilidad por cansancio es sugestiva de miastenia grave o de otros trastornos de la unión neuromuscular.

Hemiparesia. La hemiparesia se debe a lesión de la motoneurona superior por encima de la médula espinal mesocervical; la mayor parte de estas lesiones se encuentran por encima del foramen magno. Otras deficiencias neurológicas manifiestas permiten localizar la lesión. Por consiguiente, los trastornos de lenguaje, las alteraciones sensoriales corticales, las anormalidades cognitivas, los trastornos de la integración visual-espacial, la apraxia o las convulsiones, señalan una lesión cortical. Los defectos homónimos en el campo visual reflejan una lesión hemisférica cortical o una subcortical. Una hemiparesia "motora pura" de la cara, el brazo o la pierna, a menudo se debe a una pequeña lesión circunscrita en la rama posterior de la cápsula interna, el pedúnculo cerebral o la parte superior de la protuberancia. Algunas lesiones del tronco encefálico producen "parálisis cruzada", que consiste en signos ipsolaterales de pares craneales y hemiparesia contralateral (cap. 364). La falta de signos de pares craneales o de debilidad facial sugiere que una hemiparesia se debe a una lesión en la parte alta de la médula espinal cervical, sobre todo si se acompaña de pérdida ipsolateral de la propiocepción y pérdida contralateral de la sensación del dolor y la temperatura (síndrome de Brown-Séquard).

La *hemiparesia aguda* o *episódica* suele deberse a accidente vascular cerebral isquémico o hemorrágico, pero también guarda relación con la hemorragia que se produce en tumores cerebrales o como consecuencia de traumatismos; otras causas incluyen una lesión estructural focal o un proceso inflamatorio como esclerosis múltiple, absceso o sarcoidosis. La valoración comienza inmediatamente con un estudio de tomografía axial computadorizada (*computed tomography*, CT) del cerebro (fig. 23-3) y estudios de laboratorio. Si la CT es normal y es poco factible un ictus isquémico, debe realizarse una resonancia magnética nuclear (*magnetic resonance imaging*, MRI) del cerebro o de la médula espinal.

La *hemiparesia subaguda* que evoluciona en el transcurso de algunos días o semanas tiene un diagnóstico diferencial amplio. Una causa común es el hematoma subdural, sobre todo en ancianos o en pacientes que reciben tratamiento anticoagulante, aun cuando no exista antecedente de traumatismo. Las posibilidades infecciosas comprenden absceso cerebral, granulomas o meningitis por hongos e infecciones parasitarias. La debilidad por neoplasias primarias y metastásicas evoluciona en el transcurso de días a semanas. El SIDA se presenta con una hemiparesia subaguda debida a toxoplasmosis o linfoma primario del sistema nervioso central (SNC). Merecen consideración los procesos inflamatorios no infecciosos, como la esclerosis múltiple o, lo que es menos común, la sarcoidosis. Si la resonancia magnética nuclear del cerebro es normal y no hay signos corticales y hemisféricos, se debería realizar una resonancia magnética nuclear de la columna cervical.

La *hemiparesia crónica* que evoluciona durante un periodo de meses suele deberse a una neoplasia o una malformación vascular, un hematoma subdural crónico o una enfermedad degenerativa. Si la resonancia magnética nuclear del cerebro es normal, se considerará la posibilidad de una lesión del foramen magno o de la parte alta de la médula espinal cervical.

Paraparesia. Una lesión intrarraquídea a nivel de la médula espinal dorsal alta o por debajo de la misma es la causa más frecuente, pero una paresia también puede deberse a lesiones en otros sitios que alteran las motoneuronas superiores (sobre todo las lesiones intracraneales parasagitales) y las motoneuronas inferiores [trastornos de la célula del asta anterior, síndromes de cauda equina debidos a la afección de las raíces nerviosas derivadas de la parte baja de la médula espinal (cap. 372) y neuropatías periféricas].

La *paraparesia aguda* puede no reconocerse como debida a una enfermedad de la médula espinal en la etapa inicial si las piernas están flácidas y arrefléxicas. Sin embargo, por lo general ocurre déficit sensorial en las piernas con un nivel superior en el tronco; una pérdida sensorial concomitante que sugiere síndrome de médula central; o reflejos miotáticos hiperactivos en las piernas con reflejos normales en los brazos. Es importante obtener imágenes de la médula espinal (fig. 23-3). Las lesiones por compresión (sobre todo tumores epidurales, abscesos o hematomas, pero también prolapso de un disco intervertebral y afección vertebral por cáncer o infección), infarto de la médula espinal (por lo general se respeta la propiocepción), una fístula arteriovenosa u otra anomalía vascular, y mielitis transversa, son algunas de las posibles causas (cap. 372).

Las enfermedades de los hemisferios cerebrales que producen paraparesia aguda incluyen isquemia de la arteria cerebral anterior (también resulta afectada la contracción de los hombros), trombosis del seno sagital superior o de las venas corticales e hidrocefalia aguda. Si los signos de motoneurona superior se acompañan de somnolencia, confusión, convulsiones u otros signos hemisféricos, se debería realizar una resonancia magnética nuclear del cerebro.

La paraparesia puede deberse a un síndrome de cauda equina, por ejemplo, después de un traumatismo de la parte baja del dorso, una hernia de disco en la línea media o un tumor intrarraquídeo; si bien son afectados los esfínteres, a menudo queda ilesa la flexión de la cadera, lo mismo que la sensibilidad en la región anterolateral del muslo. Raras veces la paraparesia es causada por enfermedad de las células del asta anterior de evolución rápida (p. ej., infección por poliovirus o por el virus del Nilo Occidental), neuropatía periférica

(p. ej., síndrome de Guillain-Barré; cap. 380) o miopatía (cap. 382). En estos casos, los estudios electrofisiológicos son de utilidad diagnóstica y reorientan la evaluación subsiguiente.

La *paraparesia subaguda* o *crónica* con espasticidad es causada por la afección de la motoneurona superior. Cuando hay un déficit sensorial concomitante de la extremidad inferior y afección del esfínter, es factible un trastorno crónico de la médula espinal (cap. 372). Si la resonancia magnética de la médula espinal es normal, está indicada la resonancia magnética nuclear del cerebro. En el caso de que se presenten signos hemisféricos, es probable un meningioma parasagital o hidrocefalia crónica, y el mejor estudio inicial es la resonancia magnética nuclear del cerebro. En la situación rara en la que una paraparesia crónica tiene un origen en la motoneurona inferior o miopático, suele sospecharse la ubicación con base en los datos clínicos por la falta de espasticidad y confirmarse mediante electromiografía y pruebas de conducción nerviosa.

Tetraparesia o debilidad generalizada. La debilidad generalizada puede deberse a trastornos del sistema nervioso central o de la unidad motora. Si bien a menudo se usan en forma indistinta los términos *tetraparesia* y *debilidad generalizada*, es común que se emplee tetraparesia cuando se sospecha como causa una afección de motoneurona superior, y debilidad generalizada cuando es probable una enfermedad de la unidad motora. La debilidad por trastornos del sistema nervioso central suele asociarse a cambios en la conciencia o cognitivos, con espasticidad y reflejos miotáticos intensos, y con alteraciones en la sensación. La mayor parte de las causas neuromusculares de debilidad generalizada se asocian a una función cognitiva normal, hipotonía y reflejos miotáticos hipoactivos. En el **cuadro 23-2** se enuncian las principales causas de debilidad intermitentes. Es posible que un paciente con fatigabilidad generalizada sin debilidad objetiva tenga el síndrome de fatiga crónica (cap. 384).

TETRAPARESIA AGUDA. La tetraparesia aguda que se instaura en cuestión de minutos puede deberse a trastornos de las motoneuronas superiores (p. ej., anoxia, hipotensión, isquemia del tallo encefálico de la médula cervical, traumatismo y anormalidades metabólicas generales) o musculares (trastornos electrolíticos, determinados errores congénitos del metabolismo energético muscular, toxinas o parálisis periódicas). La instauración en el curso de algunas horas a semanas puede deberse, además de lo anterior, a trastornos de motoneuronas inferiores. El síndrome de Guillain-Barré (cap. 380) es la debilidad de motoneurona inferior más común que avanza en el transcurso de días a cuatro semanas; detectar elevación en las concentraciones de proteína en el líquido cefalorraquídeo es útil pero puede no encontrarse en las primeras etapas de la evolución.

En los pacientes obnubilados, la evaluación comienza con una tomografía axial computadorizada del cerebro. Si se presentan signos de motoneurona superior pero el paciente está alerta, el estudio inicial suele ser una resonancia magnética nuclear de la médula espinal. Si la debilidad es por afección de la motoneurona inferior, miopática o de origen indeterminado, el enfoque clínico comienza con los análisis de la sangre para determinar las concentraciones de enzimas musculares y electrólitos, así como un electromiograma y un estudio de conducción nerviosa.

TETRAPARESIA SUBAGUDA O CRÓNICA. Cuando la tetraparesia debida a enfermedad de motoneurona superior sobreviene en el curso de algunas semanas, meses o años, suele poderse distinguir clínicamente entre los trastornos de los hemisferios cerebrales, el tronco encefálico y la médula espinal cervical. Se debe realizar una resonancia magnética nuclear del sitio del trastorno clínicamente sospechado. Los estudios electromiográficos y de conducción nerviosa ayudan a distinguir la enfermedad de motoneurona inferior (que por lo general se presenta con debilidad más intensa en la parte distal) de la debilidad miopática, que típicamente es proximal.

CUADRO 23-2 CAUSAS DE DEBILIDAD GENERALIZADA EPISÓDICA

1. Trastornos electrolíticos, p. ej., hipopotasiemia, hiperpotasiemia, hipercalciemia, hipernatriemia, hiponatriemia, hipofosfatemia, hipermagnesiemia
2. Trastornos musculares
   a. Enfermedades de los canales iónicos (parálisis periódicas)
   b. Defectos metabólicos en el músculo (alteraciones en la utilización de carbohidratos o ácidos grasos; función mitocondrial anormal)
3. Trastornos de la unión neuromuscular
   a. Miastenia grave
   b. Síndrome miasténico de Lambert-Eaton
4. Trastornos del sistema nervioso central
   a. Ataques isquémicos transitorios del tronco encefálico
   b. Isquemia cerebral global transitoria
   c. Esclerosis múltiple

Monoparesia. Ésta suele deberse a una enfermedad de motoneurona inferior, con o sin afección sensorial concomitante. La debilidad de la motoneurona superior en ocasiones se presenta como una monoparesia de músculos distales y no antigravitatorios. La debilidad miopática raras veces se limita a una extremidad.

MONOPARESIA AGUDA. Si la debilidad afecta predominantemente a los músculos distales y no antigravitatorios y no se acompaña de alteraciones sensoriales ni de dolor, es probable una isquemia cortical focal (cap. 364); las posibilidades diagnósticas son similares a las de la hemiparesia aguda. El déficit sensorial y el dolor suelen acompañar a la debilidad aguda de la motoneurona inferior; la debilidad suele estar circunscrita a una sola raíz nerviosa o nervio periférico en la extremidad pero en ocasiones refleja afección del plexo. Si se sospecha debilidad de motoneurona inferior, o es dudosa la distribución de la debilidad, la valoración clínica comienza con un electromiograma y un estudio de la conducción nerviosa.

MONOPARESIA SUBAGUDA O CRÓNICA. La debilidad y la atrofia que sobrevienen en el curso de algunas semanas o meses por lo general se originan en una motoneurona inferior. Si se acompañan de síntomas sensoriales, es factible una causa periférica (nervio, raíz o plexo); cuando no se presentan tales síntomas, se considerará la afección de células del asta anterior. En cualquier caso, está indicado un estudio electrodiagnóstico. Si la debilidad es de tipo de motoneurona superior, una lesión circunscrita de la corteza (circunvolución paracentral) o de la médula podría ser la causa, y se debe llevar a cabo un estudio de imagen del sitio apropiado.

Debilidad distal. La afección de dos o más extremidades en la parte distal sugiere enfermedad de motoneurona inferior o de nervios periféricos. La debilidad aguda de la parte distal de la extremidad inferior ocurre en ocasiones por una polineuropatía tóxica aguda o un síndrome de cauda equina. La debilidad simétrica distal suele sobrevenir en el curso de semanas, meses o años y, cuando se acompaña de entumecimiento, se debe a enfermedades metabólicas, tóxicas, hereditarias, degenerativas o inflamatorias de los nervios periféricos (cap. 379). Las enfermedades de la célula del asta anterior comienzan en la parte distal pero típicamente son asimétricas y no se acompañan de entumecimiento (cap. 369). Raras veces las miopatías se presentan con debilidad distal (cap. 382). Los estudios electrodiagnósticos ayudan a localizar el trastorno (fig. 23-3).

Debilidad proximal. La miopatía a menudo produce debilidad simétrica de la cintura pélvica o escapular (cap. 382). Las enfermedades de la unión neuromuscular [como la miastenia grave (cap. 381)] pueden producir debilidad proximal simétrica a menudo asociada a ptosis, diplopía y debilidad bulbar y tienen una gravedad que fluctúa durante el día. La tendencia a la fatiga extrema que se presenta en algunos casos de miastenia grave puede incluso sugerir debilidad episódica, pero la fuerza raras veces se normaliza por completo. En las enfermedades que afectan la célula del asta anterior, la debilidad proximal suele ser asimétrica, pero puede ser simétrica cuando es familiar. El entumecimiento no ocurre con alguna de estas enfermedades. La evaluación suele comenzar con la determinación de las concentraciones séricas de creatincinasa y los estudios electrofisiológicos.

Debilidad en una distribución restringida. La debilidad puede no encajar en alguna de las distribuciones antes mencionadas y limitarse, por ejemplo, a los músculos extraoculares, hemifaciales, bulbares o respiratorios. Si es unilateral, la debilidad restringida suele deberse a enfermedad de motoneurona inferior o de nervios periféricos, como en el caso de una parálisis facial (cap. 379) o una paresia aislada del músculo oblicuo superior (cap. 382). La debilidad de parte de una extremidad por lo general se debe a una lesión de nervio periférico, como síndrome del túnel del carpo u otra neuropatía por compresión. La debilidad relativamente simétrica de los músculos extraoculares o bulbares por lo general se debe a una miopatía (cap. 382) o un trastorno de la unión neuromuscular (cap. 381). La parálisis facial bilateral con arreflexia sugiere síndrome de Guillain-Barré (cap. 380). El agravamiento de la debilidad relativamente simétrica con fatiga es característico de los trastornos de la unión neuromuscular. La debilidad bulbar asimétrica suele deberse a enfermedad de la neurona motora. La debilidad limitada a músculos respiratorios es rara y por lo general se debe a una enfermedad de la neurona motora, miastenia grave o polimiositis/dermatomiositis (cap. 383).

AGRADECIMIENTO

Richard K. Olney, MD, fue el autor de este capítulo en ediciones previas, y se agradecen sus colaboraciones en las últimas tres ediciones de la obra de Harrison.

24 Trastornos de la marcha y el equilibrio

Lewis Sudarsky

PREVALENCIA, MORBILIDAD Y MORTALIDAD

Los problemas de la marcha y el equilibrio son comunes en los ancianos y contribuyen al riesgo de caídas y lesiones. Se han descrito trastornos de la marcha en 15% de los individuos de más de 65 años. Hacia los 80 años de edad, una persona de cada cuatro utilizará un dispositivo mecánico para auxiliarse en la ambulación. Entre los que tienen 85 años o más, la prevalencia de anormalidades en la marcha se acerca a 40%. En estudios epidemiológicos, constantemente se identifican los trastornos de la marcha como un factor de riesgo importante para caídas y lesiones.

Un número importante de personas de edad avanzada refieren un equilibrio inseguro y experimentan caídas y temor a caerse. Los estudios prospectivos indican que cada año 20 a 30% de las personas de más de 65 años experimentan caídas, y la proporción es incluso más elevada en ancianos hospitalizados y en pacientes internados en asilos o residencias. Cada año 8% de los individuos de más de 75 años sufren una lesión grave relacionada con una caída. Las fracturas de la cadera a menudo son motivo de hospitalización y de internamiento en asilos. Por cada persona con invalidez física hay otras cuya independencia funcional se ve limitada por la ansiedad y el temor a las caídas. Casi uno de cada cinco individuos ancianos voluntariamente limita sus actividades debido a su temor a caerse. Al perderse la capacidad de caminar disminuye la calidad de vida y aumentan la morbilidad y la mortalidad.

ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA

La marcha bipedal erguida depende de la integración satisfactoria del control postural y la locomoción. Estas funciones están ampliamente distribuidas en el sistema nervioso central. La biomecánica de la marcha bipedal es compleja y la ejecución fácilmente resulta alterada por lesiones a cualquier nivel. Los centros de mando y control en el tronco encefálico, el cerebelo y el cerebro anterior modifican la acción de los generadores de la pauta raquídea para favorecer el dar pasos. Si bien se puede obtener una forma de "locomoción fingida" en animales cuadrúpedos tras la sección transversal raquídea, esta capacidad es limitada en los primates. La generación de pasos en éstos depende de los centros locomotores que se encuentran en el techo de la protuberancia anular, el mesencéfalo y la región subtalámica. Ocurren sinergismos locomotores a través de la formación reticular y las vías descendentes en la médula espinal ventromedial. El control cerebral proporciona un objetivo y propósito a la marcha e interviene evitando obstáculos y adaptando los programas locomotores al contexto y a las condiciones del terreno.

Para el control postural se requiere mantener el centro de la masa sobre la base de apoyo durante el ciclo de la marcha. Los ajustes posturales inconscientes mantienen el equilibrio en bipedestación: se pueden medir respuestas de latencia prolongada en los músculos de la pierna, que comienzan 110 ms después de una perturbación. El movimiento anterógrado del centro de la masa proporciona la fuerza propulsiva para dar pasos, pero la incapacidad para mantener el centro de la masa en los límites de la estabilidad origina caídas. No se ha definido bien el sustrato anatómico del equilibrio dinámico, pero el núcleo vestibular y el cerebelo en la línea media contribuyen al control del equilibrio en los animales. Los pacientes con lesiones de estas estructuras tienen alteraciones en el equilibrio durante la bipedestación y la marcha.

El equilibrio en la bipedestación depende de una información sensorial de calidad satisfactoria de la posición del centro del cuerpo con respecto al entorno, la superficie de apoyo y las fuerzas gravitatorias. La información sensorial para el control postural es generada principalmente por el sistema visual, el sistema vestibular y los receptores propioceptivos en los husos musculares y en las articulaciones. Generalmente se dispone de una redundancia saludable en la información aferente sensorial, pero la pérdida de dos de las tres vías es suficiente para alterar el equilibrio de la bipedestación. Los trastornos del equilibrio en individuos de edad avanzada a veces se deben a múltiples lesiones en el sistema sensorial y periférico (p. ej., pérdida visual, deficiencia vestibular, neuropatía periférica), que degradan de manera crítica la calidad de la información aferente que se requiere para la estabilidad del equilibrio.

Los pacientes de edad avanzada con anormalidades en el estado mental y demencia por enfermedades neurodegenerativas parecen ser muy propensos a las caídas y a las lesiones. La fragilidad, la debilidad muscular y el desacondicionamiento sin duda contribuyen al riesgo. Hay un creciente número de artículos publicados sobre el empleo de los recursos de atención para el control de la locomoción. La capacidad para caminar mientras se presta atención a una tarea cognitiva (tarea doble) se ve muy afectada en adultos de edad avanzada con un antecedente de caídas. La marcha en general se considera inconsciente y automática, pero los individuos de edad avanzada con deficiencias en la función ejecutiva no tienen la capacidad de control de la atención que se requiere para lograr el equilibrio dinámico cuando se distraen.

TRASTORNOS DE LA MARCHA

La heterogeneidad de los trastornos en la marcha que se observa en la práctica clínica refleja la extensa red de sistemas neurales que intervienen en la tarea. Existe la posibilidad de que aparezcan anormalidades, y la marcha es vulnerable a las enfermedades neurológicas a cualquier nivel. Los trastornos de la marcha se han clasificado en forma descriptiva, con base en las anormalidades funcionales y la biomecánica. Un problema con este enfoque es que muchas marchas deficientes tienen un aspecto fundamentalmente similar. Esta imbricación refleja modelos comunes de adaptación a la estabilidad del equilibrio amenazada y la declinación del desempeño. *El trastorno de la marcha que se observa clínicamente debe visualizarse como el producto de un déficit neurológico y una adaptación funcional.* Las características singulares de la marcha deficiente a menudo son abatidas por la respuesta de adaptación. A continuación se resumen algunos de los tipos comunes de marcha anormal. Los trastornos de la marcha también se clasifican de acuerdo con su causa, según se enuncia en el cuadro 24-1.

Marcha cautelosa. Se utiliza el término *marcha cautelosa* para describir al paciente que camina con un paso corto y con una reducción en el centro de la masa, como si caminase sobre una superficie resbalosa. Este trastorno es común y no específico. En esencia, representa una adaptación a una amenaza postural percibida. Puede acompañarse de temor a caerse. En un estudio, este trastorno se observó en más de un tercio de los pacientes de edad avanzada con un trastorno de la marcha a un nivel más superior. La fisioterapia a menudo mejora la marcha al grado en que la observación de seguimiento revela un trastorno subyacente más específico.

Marcha con las piernas rígidas. La marcha espástica se caracteriza por rigidez de las piernas, un desequilibrio del tono muscular y una tendencia a la circunducción y al arrastre de los pies. El trastorno refleja alteración del mando corticoespinal e hiperactividad de los reflejos raquídeos. El paciente puede caminar sobre sus dedos. En casos extremos, las piernas se cruzan debido al aumento en el tono de los músculos aductores. Se observan signos de motoneurona superior en la exploración física. El calzado a menudo muestra una distribución irregular en el desgaste a través del lado externo. El trastorno puede ser de origen cerebral o raquídeo.

La mielopatía por espondilosis cervical es una causa común de marcha espástica o espástica-atáxica. Las enfermedades desmielinizantes y los traumatismos son las principales causas de mielopatía en pacientes más jóvenes. En una mielopatía progresiva crónica de causa desconocida, los estudios de laboratorio y de imágenes documentan un diagnóstico de esclerosis múltiple. Un antecedente familiar sugerirá paraplejía espástica hereditaria (*hereditary spastic paraplegia*, HSP). En la actualidad se dispone de pruebas genéticas para algunas de las mutaciones comunes que producen paraplejía espástica hereditaria. La paraparesia espástica tropical relacionada con el virus (retrovirus) linfotrópico de células T humanas de tipo 1 (*human T cell lymphotropic virus type 1*, HTLV-1) es endémica en algunas partes del Caribe y de Sudamérica. Una lesión estructural, como un tumor o una malformación vascular raquídea, habrá de descartarse con las pruebas apropiadas. **En el capítulo 372 se describen con detalle los trastornos de la médula espinal.**

En la espasticidad cerebral es común la asimetría, por lo general se observa afección de las extremidades superiores y es frecuente la disartria concomitante.

CUADRO 24-1 CAUSAS DE LOS TRASTORNOS DE LA MARCHA

	Casos	Porcentaje
Deficiencias sensoriales	22	18.3
Mielopatía	20	16.7
Infartos múltiples	18	15.0
Parkinsonismo	14	11.7
Degeneración cerebelosa	8	6.7
Hidrocefalia	8	6.7
Tóxicas/metabólicas	3	2.5
Psicógenas	4	3.3
Otras	6	5.0
Causas desconocidas	17	14.2
Total	120	100%

Fuente: reproducido con autorización de Masdeu y colaboradores.

Las causas comunes incluyen vasculopatía (accidente cerebrovascular), esclerosis múltiple y lesiones perinatales del sistema nervioso (parálisis cerebral).

Otras marchas espásticas incluyen distonía (cap. 382) y el síndrome de la persona rígida. La distonía es un trastorno que se caracteriza por contracciones musculares persistentes, lo que origina movimientos de torsión repetitivos y una postura anormal. A menudo tiene una base genética. Los espasmos distónicos producen flexión plantar e inversión de los pies, a veces con torsión del tronco. En el síndrome autoinmunitario de la persona rígida hay una lordosis acentuada de la columna lumbar y una hiperactivación de los músculos antagonistas, lo que limita la movilidad del tronco y de las extremidades inferiores y origina una postura tiesa o rígida.

Parkinsonismo y marcha congelada. La enfermedad de Parkinson (cap. 366) es común y afecta a 1% de la población de más de 55 años. La postura encorvada y la marcha arrastrando los pies son manifestaciones características y distintivas. Los pacientes a veces aceleran (apresuran) el caminar o muestran retropulsión. Hay dificultades para iniciar la marcha (congelamiento) y una tendencia a girar con todo el cuerpo. El desequilibrio y las caídas se presentan a medida que avanza la enfermedad en el transcurso de algunos años. Otros trastornos neurodegenerativos progresivos también se acompañan de una marcha congelada; entre ellos se incluyen parálisis supranuclear progresiva, atrofia de múltiples sistemas, degeneración corticobasal y degeneración del núcleo pálido primario. Estos pacientes con síndromes de parkinsonismo atípicos a menudo manifiestan rigidez axial, inestabilidad en la postura y una marcha arrastrando los pies, pero tienden a no presentar el temblor de la mano de flexión y extensión de los dedos con la abducción y aducción del palmar característico de la enfermedad de Parkinson. Las caídas en el primer año sugieren la posibilidad de una parálisis supranuclear progresiva.

Los trastornos con movimiento hipercinético también producen alteraciones características irreconocibles en la marcha. En la enfermedad de Huntington (cap. 367), la presentación imprevisible de movimientos coreicos confiere a la marcha un carácter danzante. La discinesia tardía es la causa de muchos trastornos estereotípicos singulares de la marcha que se observan en los pacientes psiquiátricos crónicos.

Trastorno de marcha frontal. El trastorno de marcha frontal, a veces conocido como "apraxia de la marcha", es común en los ancianos y obedece a diversas causas. Las manifestaciones típicas incluyen una base de apoyo amplia, pasos cortos, arrastre de los pies y dificultad para iniciar la marcha y para girar. Muchos pacientes muestran dificultades para comenzar a caminar, lo que se caracteriza en términos descriptivos como el síndrome de "deslizamiento del embrague" o "falla en el arranque de la marcha". El término *parkinsonismo de la parte inferior del cuerpo* también se utiliza para describir a estos sujetos. En general se conserva la fuerza y los enfermos pueden realizar movimientos para dar pasos cuando están de pie y mantener el equilibrio al mismo tiempo. Este trastorno altera el control motor a un nivel superior, por contraposición a una apraxia.

La causa más común de un trastorno de marcha frontal es una vasculopatía, sobre todo enfermedad de vasos pequeños subcorticales. A menudo se encuentran lesiones en la parte profunda de la sustancia blanca frontal y en el centro oval. El trastorno de la marcha es la característica sobresaliente en los pacientes hipertensos con lesiones isquémicas de la sustancia blanca de la parte profunda del hemisferio (enfermedad de Binswanger). El síndrome clínico incluye cambios mentales (de grados variables), disartria, estado seudobulbar (desinhibición emocional), aumento del tono e hiperreflexia en las extremidades inferiores.

La hidrocefalia comunicante en el adulto también se manifiesta por un trastorno de la marcha de este tipo. Otras características de la tríada diagnóstica (cambio mental, incontinencia) pueden no presentarse en las etapas iniciales. La resonancia magnética nuclear (*magnetic resonance imaging*, MRI) demuestra crecimiento ventricular, un aumento en el vacío de flujo alrededor del acueducto y un grado variable de cambio en la sustancia blanca periventricular. Se requiere una punción lumbar o una prueba dinámica para confirmar la existencia de una hidrocefalia.

Marcha atáxica cerebelosa. Los trastornos del cerebelo tienen una repercusión importante en la marcha y el equilibrio. La marcha atáxica cerebelosa se caracteriza por una base de apoyo amplia, inestabilidad lateral del tronco, colocación errática del pie y descompensación del equilibrio al tratar de caminar en tándem. La dificultad para mantener el equilibrio al girar es una de las primeras manifestaciones. Los pacientes no pueden caminar en tándem talón a dedo, y muestran una oscilación troncal en la postura de base estrecha o en tándem. Manifiestan una considerable variación en su tendencia a caerse durante las actividades cotidianas.

Las causas de la ataxia cerebelosa en los pacientes de edad avanzada incluyen accidente cerebrovascular, traumatismo, tumores y enfermedad neurodegenerativa, lo que incluye atrofia de múltiples sistemas (caps. 366 y 370) y diversas formas de degeneración cerebelosa hereditaria (cap. 368). La resonancia magnética nuclear demuestra la magnitud y la topografía de la atrofia cerebelosa. Una expansión corta en el sitio de mutación de X frágil (premutación de X frágil) se ha relacionado con ataxia de la marcha en varones de edad avanzada. La degeneración cerebelosa alcohólica puede detectarse por los antecedentes y a menudo se confirma mediante la resonancia magnética nuclear.

Ataxia sensorial. Según se mencionó con anterioridad, el equilibrio depende de la información aferente de gran calidad derivada de los sistemas visual y vestibular y de la propiocepción. Cuando se pierde o se degrada esta información, se altera el equilibrio durante la locomoción y sobreviene inestabilidad. Un ejemplo típico es la ataxia sensorial que ocurre en los pacientes con neurosífilis tabética. El equivalente contemporáneo es el individuo con neuropatía que afecta fibras de gran tamaño. La deficiencia de vitamina B_{12} es una causa tratable de pérdida sensorial de fibras de gran tamaño en la médula espinal y el sistema nervioso periférico. El sentido de la posición articular y de la vibración está reducido en las extremidades inferiores. La postura de estos pacientes muestra desestabilización al cerrar los ojos; a menudo miran hacia sus pies al caminar y lo hacen con deficiencia en la oscuridad. Se ha descrito a personas con desequilibrio por pérdida vestibular bilateral, causada por enfermedad o por la administración de fármacos ototóxicos. En el cuadro 24-2 se compara la ataxia sensorial con la ataxia cerebelosa y el trastorno de marcha frontal. Algunos pacientes muestran un síndrome de desequilibrio por el efecto combinado de múltiples deficiencias sensoriales. Estos enfermos, a menudo ancianos y diabéticos, tienen alteraciones en la propiocepción, la visión y el sentido vestibular que alteran el apoyo postural.

Enfermedades neuromusculares. Los pacientes con enfermedades neuromusculares a menudo tienen una marcha anormal, en ocasiones como manifestación clínica inicial. Con la debilidad distal (neuropatía periférica) aumenta la altura del paso para compensar la caída del pie, y la planta del pie puede chancletear en el piso durante la aceptación de peso. La neuropatía se acompaña de cierto grado de desequilibrio sensorial, según se mencionó antes. Los pacientes con miopatía o distrofia muscular típicamente manifiestan debilidad proximal. La debilidad del cinturón de la cadera puede ocasionar un grado de oscilación pélvica excesiva durante la locomoción.

Trastornos tóxicos y metabólicos. La intoxicación alcohólica es la causa más común de la dificultad aguda para caminar. La toxicidad crónica por medicamentos y trastornos metabólicos altera la función motora y la marcha. Puede haber cambios en el estado mental y el examen revela asterixis o mioclono. Se altera el equilibrio estático y estos pacientes fácilmente pierden el equilibrio. El desequilibrio es evidente en los nefrópatas crónicos y en pacientes con insuficiencia hepática, en quienes la asterixis altera el apoyo postural. Los medicamentos sedantes, sobre todo los neurolépticos y las benzodiazepinas de acción prolongada, afectan el control postural e incrementan el riesgo de caídas. Es importante reconocer estos trastornos debido a que a menudo son tratables.

Trastorno psicógeno de la marcha. Los trastornos psicógenos son comunes en la consulta ambulatoria y en su forma de presentación suele estar implicada la marcha. Algunos pacientes con ansiedad extrema o fobia caminan con una precaución excesiva con abducción de los brazos, como si caminaran sobre

CUADRO 24-2 CARACTERÍSTICAS DE LA ATAXIA CEREBELOSA, LA ATAXIA SENSORIAL Y LOS TRASTORNOS FRONTALES DE LA MARCHA

	Ataxia cerebelosa	Ataxia sensorial	Marcha frontal
Base de apoyo	Base amplia	Base estrecha, mira hacia abajo	Base amplia
Velocidad	Variable	Lenta	Muy lenta
Paso	Irregular, tambaleo	Regular con desviación en la dirección	Cortos, arrastre de los pies
Romberg	+/–	Inestable, caídas	+/–
Tobillo → espinilla	Anormal	+/–	Normal
Inicio	Normal	Normal	Vacilante
Giros	Inestable	+/–	Vacilante, múltiples pasos
Inestabilidad postural	+	+++	++++ Sinergias posturales deficientes al levantarse de una silla
Caídas	Fenómeno tardío	Frecuente	Frecuentes

hielo. Esta marcha inapropiadamente precavida difiere en grado de la marcha del individuo inseguro y que hace ajustes por el desequilibrio. Los sujetos con depresión muestran principalmente lentitud, una manifestación de retardo psicomotor y la falta de propósito en su paso. Los trastornos de la marcha conversivos son de los más espectaculares. Los giros raros de la postura con pérdida de la energía muscular (astasia-abasia), movimientos extremadamente lentos y fluctuaciones espectaculares en el tiempo se observan en pacientes con trastornos somatoformes y reacciones de conversión.

ESTUDIO DEL PACIENTE: Trastorno de la marcha de evolución lenta

Al analizar los antecedentes es útil preguntar sobre el inicio y la evolución de la invalidez. El comenzar a darse cuenta de una marcha inestable a menudo ocurre tras una caída. La evolución gradual o la evolución súbita sugiere alguna enfermedad vascular. El trastorno de la marcha puede acompañarse de sensación de urgencia para orinar e incontinencia, sobre todo en los pacientes con afección de la columna cervical o con hidrocefalia. Es importante analizar el consumo de alcohol y de medicamentos que afectan la marcha y el equilibrio. La información sobre el sitio derivada del examen neurológico es de utilidad para reducir la lista de posibles diagnósticos.

La observación de la marcha brinda un sentido inmediato del grado de invalidez del paciente. A veces se observan tipos de anormalidad característicos, aunque las marchas defectuosas suelen tener un aspecto fundamentalmente similar. La cadencia (pasos/minuto), la velocidad y la longitud del paso se registran cronometrando lo que tarda un paciente en recorrer una distancia establecida. El observar al sujeto mientras se levanta de una silla permite una valoración funcional adecuada del equilibrio.

Los estudios de imágenes del cerebro brindan información en pacientes con un trastorno de la marcha no diagnosticado. La resonancia magnética nuclear es sensible en las lesiones cerebrales de enfermedades vasculares o desmielinizantes y representa una prueba de detección sistemática satisfactoria para la hidrocefalia oculta. Los pacientes con caídas recidivantes corren el riesgo de un hematoma subdural. Muchos ancianos con dificultades en la marcha y en el equilibrio tienen anormalidades de la sustancia blanca en la región periventricular y en el centro semioval. Si bien estas lesiones pueden ser un dato incidental, una afección sustancial de la sustancia blanca finalmente repercutirá en el control cerebral de la locomoción.

TRASTORNOS DEL EQUILIBRIO

El equilibrio es la capacidad para mantener el balance: un estado en el cual se neutralizan fuerzas físicas opositoras. Desde el punto de vista fisiológico esto significa que el organismo tiene la capacidad para controlar el centro de la masa con respecto a la gravedad y la superficie de apoyo. En realidad, nadie se percata de qué es o dónde está el centro de la masa, pero todos, incluidos gimnastas, esquiadores y clavadistas de plataforma, se mueven para controlarla. El desequilibrio implica un trastorno en el equilibrio. Los trastornos del equilibrio se manifiestan por dificultad para mantener la postura al caminar y durante la bipedestación y por un sentido subjetivo de desequilibrio, una forma de mareo.

El cerebelo y el sistema vestibular organizan las respuestas antigravitatorias que se requieren para mantener la postura vertical. Según se mencionó antes, estas respuestas son fisiológicamente complejas, y no se comprende bien la representación anatómica. La deficiencia, que origina desequilibrio, puede ocurrir en varios niveles: nivel cerebeloso, vestibular, somatosensorial y nivel superior. Los pacientes con ataxia hereditaria o degeneración cerebelosa de origen alcohólico por lo general no se quejan de mareos, pero se altera visiblemente su equilibrio. El examen neurológico revelará diversos signos cerebelosos. La compensación postural evita las caídas en las primeras fases, pero es inevitable que ocurran éstas conforme evoluciona la enfermedad. La progresión de la ataxia neurodegenerativa suele determinarse por una serie de años transcurridos hasta que se pierde la ambulación estable. Los trastornos vestibulares tienen síntomas y signos de tres categorías: vértigo, la apreciación subjetiva o ilusión de movimiento; nistagmo, un signo vestibulooculomotor; y equilibrio deficiente, una alteración en la función vestibulorraquídea. No todo paciente tiene todas las manifestaciones. Los individuos con deficiencias vestibulares relacionadas con fármacos ototóxicos no manifiestan vértigo o nistagmo, pero su equilibrio se altera al ponerse de pie y caminar, y el enfermo no puede ambular en la oscuridad. Se dispone de estudios de laboratorio para analizar las deficiencias vestibulooculomotoras y vestibulorraquídeas.

Las deficiencias somatosensoriales también producen desequilibrio y caídas. Suele haber una sensación subjetiva de equilibrio inseguro y temor a las caídas. El control de la postura se ve alterado por el cierre de los ojos (signo de Romberg); estos pacientes también tienen dificultad para ambular en la oscuridad. Un ejemplo espectacular es el enfermo con neuropatía sensorial subaguda autoinmunitaria, a veces un trastorno paraneoplásico (cap. 97). Las maniobras compensadoras permiten a estos pacientes caminar prácticamente sin que tengan la capacidad de la propiocepción, pero la tarea requiere una vigilancia visual activa. Los individuos con trastornos del equilibrio a un nivel más superior tienen dificultades para mantener el equilibrio durante las actividades cotidianas y pueden presentar caídas. No se percatan bien de su alteración en el equilibrio. Son ejemplos típicos los sujetos con parálisis supranuclear progresiva e hidrocefalia con presión normal. Los enfermos que reciben medicamentos sedantes también encajan en esta categoría. En los estudios prospectivos, las alteraciones cognitivas y el empleo de medicamentos sedantes incrementan sustancialmente el riesgo de caídas.

CUADRO 24-3 FACTORES DE RIESGO PARA CAÍDAS, UN METAANÁLISIS: RESUMEN DE 16 ESTUDIOS COMPARATIVOS

Factor de riesgo	RR medios (OR)	Intervalo
Debilidad	4.9	1.9-10.3
Déficit de equilibrio	3.2	1.6-5.4
Trastornos de la marcha	3.0	1.7-4.8
Deficiencia visual	2.8	1.1-7.4
Limitación de la movilidad	2.5	1.0-5.3
Alteración cognitiva	2.4	2.0-4.7
Alteración en el estado funcional	2.0	1.0-3.1
Hipotensión postural	1.9	1.0-3.4

Nota: RR, riesgos relativos derivados de estudios prospectivos; OR, índices de probabilidades *(odds ratios)* derivados de estudios retrospectivos.
Fuente: reimpreso, de Masdeu et al, con autorización.

CAÍDAS

Las caídas son un fenómeno común, sobre todo en los ancianos. Se han descrito cambios modestos en la función del equilibrio en individuos sanos de edad avanzada a consecuencia del envejecimiento normal. Las deficiencias sutiles en los sistemas sensoriales, la atención y el tiempo de reacción motriz contribuyen al riesgo, y son múltiples los riesgos ambientales. Los estudios epidemiológicos han identificado una serie de factores de riesgo para las caídas, que se resumen en el cuadro 24-3. Una caída no representa un problema neurológico, ni razón para remitir a una persona a un especialista, pero hay circunstancias en las cuales la evaluación neurológica es apropiada. En un estudio clásico, el 90% de las caídas ocurre en 10% de los individuos, en un grupo conocido como *pacientes con caídas recidivantes.* Algunos de éstos son individuos frágiles de edad avanzada que padecen enfermedades crónicas. Las caídas recurrentes a veces indican alteraciones importantes en el equilibrio. El síncope, las convulsiones o las caídas relacionadas con la pérdida de conocimiento requieren evaluación y tratamiento apropiados (caps. 21 y 363).

La clasificación descriptiva de las caídas es tan difícil como la clasificación de los trastornos de la marcha, por muchas de las mismas razones. Los sistemas de control postural tienen una amplia distribución y ocurre una serie de anormalidades relacionadas con las enfermedades. A diferencia de los problemas en la marcha que se ponen de manifiesto al observarse, las caídas raras veces se observan en el consultorio. El paciente y la familia tienen información limitada sobre lo que desencadenó la caída. Las lesiones pueden complicar la exploración física. Si bien no hay una nosología estándar para las caídas, se pueden identificar pautas comunes.

Resbalones, tropiezos y "caídas mecánicas". El resbalón en un suelo helado, el tropezarse con obstáculos y las caídas relacionadas con factores ambientales evidentes a menudo se denominan *caídas mecánicas.* En ocasiones ocurren en individuos sanos con una buena compensación del equilibrio. Las caídas por tropiezos frecuentes despiertan la sospecha de una deficiencia neurológica subyacente. Los enfermos con espasticidad, debilidad de la pierna o pie caído experimentan caídas por tropiezos.

Debilidad y fragilidad. Los individuos que no tienen fuerza en los músculos antigravitatorios, manifiestan dificultad para levantarse de una silla, se fatigan fácilmente al caminar y tienen dificultad para mantener su equilibrio tras una perturbación. Estos pacientes a menudo no pueden levantarse tras una caída y pueden quedarse en el piso durante una hora o más hasta que alguien les ayude. El desacondicionamiento de este tipo suele ser tratable. El entrenamiento en fuerza de resistencia aumenta la masa muscular y la fuerza de las piernas en las personas de 80 a 90 años de edad.

Caídas súbitas y caídas por síncope. Las caídas súbitas son aquellas que ocurren por síncope sin pérdida del conocimiento. Los pacientes que se desploman por la falta de tono postural plantean un reto diagnóstico. El sujeto puede referir que sus piernas simplemente dieron de sí; la familia puede describir al paciente como una persona que se "desmaya mucho". La hipotensión ortos-

tática es un factor que interviene en algunas de estas caídas. La asterixis o la epilepsia altera el apoyo postural. Un quiste coloidal en el tercer ventrículo puede manifestarse por obstrucción intermitente del foramen de Monroe, y originar caídas súbitas, Si bien las caídas por síncope son más comunes en los pacientes de edad avanzada con factores de riesgo vasculares, no deben confundirse con los ataques de isquemia vertebrobasilar.

Caídas en desplome. Algunos pacientes conservan el tono en los músculos antigravitatorios pero se caen como un tronco de árbol, como si las defensas posturales se hubiesen desenganchado. Puede haber una dirección uniforme en estas caídas. El individuo con una enfermedad cerebelosa puede inclinarse y desplomarse sobre el lado de la lesión. Los pacientes con lesiones del sistema vestibular o sus vías centrales pueden experimentar pulsión lateral y desplomarse. Los pacientes con parálisis supranuclear progresiva a menudo se caen hacia atrás. Las caídas de este tipo ocurren en casos de enfermedad de Parkinson avanzada una vez que se ha presentado la inestabilidad postural.

Congelamiento de la marcha. Otro tipo de caída que ocurre en la enfermedad de Parkinson y trastornos relacionados es la caída debida al congelamiento de la marcha. Los pies se quedan pegados en el piso y el centro de la masa se mantiene en movimiento, lo que origina un desequilibrio del cual no se puede recuperar el individuo. Esto puede ocasionar una caída hacia delante. El congelamiento de la marcha también ocurre a medida que el paciente trata de girar y modificar la dirección. Asimismo, el sujeto con enfermedad de Parkinson y con marcha festinante encuentra que sus pies no pueden mantener el paso, lo que resulta en una caída hacia delante.

Caídas relacionadas con déficit sensorial. Los pacientes con deficiencias somatosensoriales, visuales o vestibulares son propensos a las caídas. Estos enfermos tienen dificultades especiales que tienen que ver con la iluminación deficiente o con el caminar en terreno irregular. A menudo expresan desequilibrio subjetivo, aprehensión y temor a caerse. Las deficiencias en el sentido de la posición y la vibración articular son evidentes en la exploración física.

Rx MEDIDAS PARA REDUCIR EL RIESGO DE CAÍDAS Y LESIONES

Se hará lo posible por definir la causa del trastorno en la marcha y el mecanismo de las caídas. Se registrarán la presión arterial en bipedestación. Se puede proporcionar un tratamiento específico una vez que se haya establecido el diagnóstico. A menudo se recomiendan medidas terapéuticas en pacientes de edad avanzada con riesgo importante de caídas, aun cuando no se identifique alguna enfermedad neurológica. Una visita al hogar para detectar condiciones de riesgo ambientales es de utilidad. Se recomiendan diversas modificaciones para mejorar la seguridad, entre las que se incluyen una mejor iluminación y la instalación de barras y de superficies antideslizantes.

Las medidas de rehabilitación pretenden mejorar la fuerza muscular y la estabilidad del equilibrio y hacer que el paciente se vuelva más resistente a las lesiones. El entrenamiento en fuerza de resistencia de gran intensidad con pesos y aparatos es de utilidad para mejorar la masa muscular, aun en los pacientes de edad avanzada débiles. Se obtienen mejoras en la postura y en la marcha, lo cual se traducirá en un menor riesgo de caídas y lesiones. La meta del entrenamiento del equilibrio sensorial es mejorar la estabilidad del equilibrio. Se logran ganancias cuantificables en algunas semanas de entrenamiento y los beneficios pueden mantenerse durante seis meses mediante un programa de ejercicio en el hogar de 10 a 20 min. Este método es muy satisfactorio en pacientes con trastornos del equilibrio de origen vestibular y somatosensorial. El estudio de *Yale Health and Aging* (estudio de Yale sobre salud y envejecimiento) utilizó una estrategia de eliminación de múltiples factores de riesgo específicos para disminuir las caídas en los ancianos. Se ajustaron los medicamentos que se prescribían y se adaptaron programas de ejercicio en el hogar a las necesidades del paciente, con base en una evaluación geriátrica inicial. El programa logró una reducción de 44% en las caídas, en comparación con un grupo control de pacientes que tuvieron visitas sociales periódicas.

LECTURAS ADICIONALES

Bronstein A et al: *Clinical Disorders of Balance, Posture and Gait.* London, Arnold Press, 2003

Ganz DA et al: Will my patient fall? JAMA 297:77, 2007

Masdeu J et al: *Gait Disorders of Aging: With Special Reference to Falls.* Boston, Little Brown, 1995

Snijders AH et al: Neurological gait disorders in elderly people: Clinical approach and classification. Lancet Neurol 6:63, 2007

Springer S et al: Dual-tasking effects on gait variability: The role of aging, falls, and executive function. Mov Disord 21:950, 2006

Sudarsky L: Gait disorders in the elderly. N Engl J Med 322:1441, 1990

Tinetti ME: Preventing falls in elderly persons. N Engl J Med 348:42, 2003

25 Entumecimiento, hormigueo y déficit sensorial

Michael J. Aminoff, Arthur K. Asbury

La sensación somática normal refleja un proceso de vigilancia constante, de lo cual llega escasa información a la conciencia en condiciones normales. En cambio, los trastornos en la sensación, sobre todo cuando se experimentan como dolorosos, son alarmantes y dominan la atención de quien lo padece. El médico debe ser capaz de identificar las sensaciones anormales con base en la forma en que son descritas, conocer el tipo y su lugar probable de origen y reconocer sus implicaciones.

SÍNTOMAS POSITIVOS Y NEGATIVOS

Los síntomas sensoriales anormales se dividen en dos categorías, positivos y negativos. El síntoma positivo prototípico es la sensación de hormigueo; otros fenómenos sensoriales positivos son alteraciones en las sensaciones que se describen como picazón, molestia en forma de banda, sensaciones de descarga como el rayo (lancinantes), dolorimiento, punción, torsión, tracción, opresión, quemadura, de choque eléctrico o sensaciones burdas. Estos síntomas suelen ser dolorosos.

Los fenómenos positivos se deben a ráfagas de impulsos generados en sitios en los que existe una disminución del umbral o una mayor excitabilidad a lo largo de una vía sensorial, ya sea periférica o central. La naturaleza y la intensidad de la sensación anormal experimentada dependen del número, la frecuencia, el momento y la distribución de los impulsos ectópicos, así como del tipo y la función del tejido nervioso en el que se originan. Debido a que los fenómenos positivos representan un exceso de actividad en las vías sensoriales, no se acompañan necesariamente de un déficit sensorial (pérdida) en la exploración.

Los fenómenos negativos representan pérdida de la función sensorial y se caracterizan por disminución o ausencia de sensaciones, que a menudo se experimenta como entumecimiento, y por datos anormales en el examen sensorial. En los trastornos que afectan la sensación periférica, se estima que por lo menos la mitad de los axones aferentes que inervan un determinado sitio se pierden o se vuelven no funcionales antes que pueda demostrarse una deficiencia sensorial en el examen clínico. Este umbral varía con la rapidez de la pérdida de la función en las fibras nerviosas sensoriales. Si la rapidez de la pérdida es lenta, la falta de sensación cutánea puede pasar inadvertida al paciente y será suficiente demostrar en la exploración física, aun cuando algunas fibras sensoriales estén funcionando; si es rápida, los fenómenos tanto positivos como negativos suelen ser llamativos. Los grados asintomáticos de disfunción sensorial se pueden mostrar mediante estudios de la conducción de nervio sensorial o potenciales evocados somatosensoriales (**cap. e31**).

Si bien los síntomas sensoriales pueden ser positivos o negativos. Los signos sensoriales en el examen siempre son una indicación de fenómenos negativos.

TERMINOLOGÍA

Los términos que se utilizan para caracterizar trastornos sensoriales son descriptivos y se basan en convenciones. Las parestesias y las disestesias son términos generales que se utilizan para denotar síntomas sensoriales positivos. Es típico que el término *parestesias* aluda a la sensación de hormigueo o de picazón pero puede incluir una amplia gama de otras sensaciones anormales, excepto dolor; a veces se implica que se perciben espontáneamente sensaciones anormales. El término más general *disestesias* denota todos los tipos de sensaciones anormales entre las que se incluyen las dolorosas, independientemente de que un estímulo resulte evidente.

Otra serie de términos alude a anormalidades sensoriales que se encuentran en el examen. La *hipestesia* o *hipoestesia* alude a una reducción de la sensación cutánea a un tipo de examen específico como presión, tacto leve y estímulos cálidos o fríos; la *anestesia*, a una ausencia completa de la sensación en la piel para los mismos estímulos más la punción, y la *hipoalgesia* o la *analgesia* a una reducción o ausencia en la percepción del dolor (nocicepción), como la percepción de la calidad de la punción desencadenada con un alfiler. *Hiperestesia* significa dolor por reacción al tacto. De forma similar, la *alodinia* describe la situación en la que un estímulo que normalmente es indoloro, una vez perci-

bido, se experimenta como doloroso, incluso como insoportable. Un ejemplo es la percepción de una sensación dolorosa al aplicar un diapasón vibrante. La *hiperalgesia* denota un dolor intenso por reacción a un estímulo levemente dañino, y el término *hiperpatía* se utiliza en un sentido amplio para englobar todos los fenómenos descritos por la hiperestesia, la alodinia y la hiperalgesia. En la hiperpatía, el umbral para un estímulo doloroso está aumentado y la percepción está diferida, pero una vez que se siente resulta excesivamente dolorosa.

Los trastornos de la sensibilidad profunda, que se originan en los husos musculares, los tendones y las articulaciones, afectan a la sensibilidad propioceptiva (sentido de la posición). Entre sus manifestaciones figuran la inestabilidad, en particular con los ojos cerrados o en la oscuridad, la torpeza o imprecisión de los movimientos y la inestabilidad de la marcha, que en conjunto reciben el nombre de *ataxia sensorial.* Otros datos habituales pero no constantes de la exploración son la disminución o ausencia del sentido de la posición y de la sensibilidad vibratoria y la ausencia de reflejos osteotendinosos en las extremidades afectadas. El signo de Romberg es positivo, lo que indica que el paciente oscila o se cae cuando se le pide permanecer de pie con los pies juntos y los ojos cerrados. En los estados graves de desaferentación que afectan a la sensibilidad profunda, el paciente no puede caminar ni permanecer en pie sin ayuda, ni siquiera sentado sin apoyo. Se producen movimientos involuntarios continuos (*seudoatetosis*) de las manos y de los brazos, en especial con los ojos cerrados.

ANATOMÍA DE LA SENSIBILIDAD

La inervación cutánea aferente depende de una amplia variedad de receptores, tanto terminaciones libres (nociceptores y termorreceptores) como terminaciones encapsuladas (mecanorreceptores). Cada uno de ellos posee un espectro de sensibilidades frente a estímulos específicos, tamaño y grado de delimitación de los campos receptivos y características de adaptación propias. Gran parte del conocimiento de estos receptores procede de la creación de técnicas de estudio de fibras nerviosas intraneurales intactas en personas despiertas no anestesiadas. No sólo es posible registrar fibras nerviosas aisladas, grandes o pequeñas, sino también estimular de forma independiente fibras únicas. En una fibra mielínica aferente de gran tamaño es posible percibir y localizar un único impulso, sea procedente de un estímulo natural o provocado por microestimulación eléctrica.

Las fibras aferentes de los troncos nerviosos periféricos discurren por las raíces dorsales y penetran en el asta posterior de la médula espinal **(fig. 25-1)**. Desde allí, las fibras de menor calibre siguen una vía diferente hasta la corteza parietal que las fibras más gruesas. Las proyecciones polisinápticas de las fibras de menor calibre (amielínicas y mielínicas pequeñas), que transmiten principalmente la sensibilidad nociceptiva, térmica y táctil, cruzan la línea media y ascienden en los cordones anterior y lateral contralaterales de la médula espinal, a través del tronco del encéfalo, el núcleo ventral posterolateral (*ventral posterolateral*, VPL) del tálamo, para proyectarse finalmente en la circunvolución poscentral de la corteza parietal (cap. 12). Ésta es la *vía espinotalámica* o *sistema anterolateral.* Las fibras de grueso calibre, que conducen la sensibilidad táctil, la sensación de posición y la cinestesia, se proyectan rostralmente en el cordón posterior homolateral de la médula espinal y establecen su primera sinapsis en los núcleos grácil o cuneiforme de la porción inferior del bulbo. Los axones de la neurona de segundo orden se decusan y ascienden por el lemnisco interno, ubicado medialmente en el bulbo raquídeo y en el techo de la protuberancia y el mesencéfalo, estableciendo sinapsis en el VPL. La neurona de tercer orden se proyecta a la corteza parietal; este sistema en su conjunto se denomina *vía del cordón posterior-lemnisco interno* (o, simplemente, lemniscal). Téngase en cuenta que a pesar de que la vía lemniscal como la anterolateral se proyectan desde la médula espinal hasta el tálamo, es la vía anterolateral (cruzada) la que se denomina, por consenso, *haz espinotalámico.*

Aunque se conocen relativamente bien los tipos y las funciones de las fibras que constituyen los sistemas espinotalámico y lemniscal, se ha observado que otras muchas fibras, en particular las encargadas de la sensibilidad táctil, de presión y de posición, ascienden con un modelo de distribución difusa, tanto de forma homolateral como contralateral, en los cuadrantes anterolaterales de la médula espinal. Estas características anatómicas explican el hecho de que una persona con una lesión completa conocida de los cordones posteriores de la médula pueda presentar un déficit sensorial ligero en la exploración clínica.

EXPLORACIÓN DE LA SENSIBILIDAD

Los principales componentes del examen sensorial son las pruebas de sensación primaria (dolor, tacto, vibración, posición articular y sensación térmica; **cuadro 25-1**).

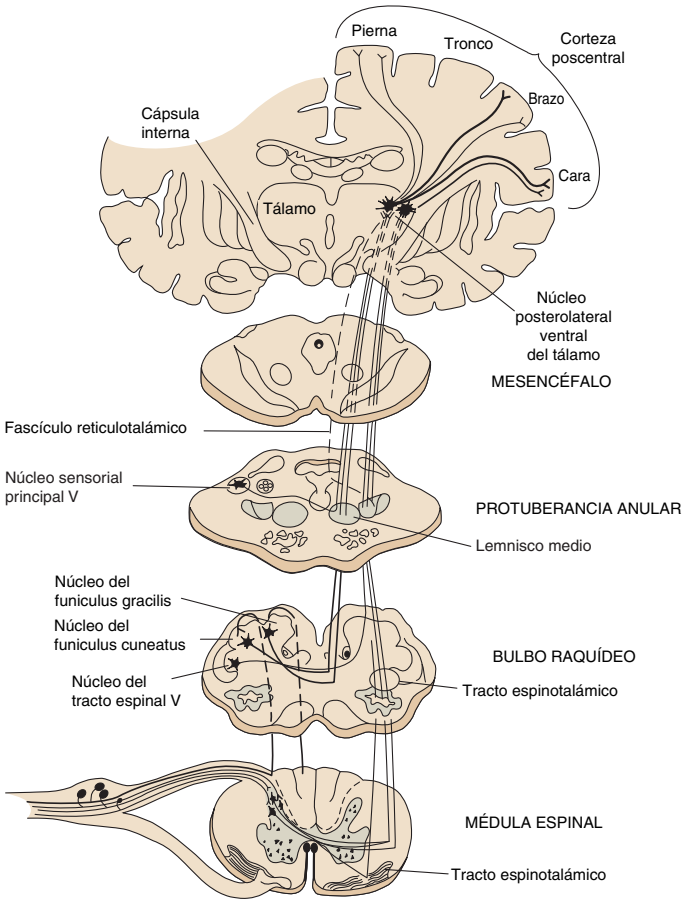

FIGURA 25-1. Las principales vías somatosensoriales. Se muestra el tracto espinotalámico (dolor, sensación de la temperatura) y el sistema de la columna posterior y lemniscal (tacto, presión, posición articular). Se señalan las ramas colaterales desde el fascículo anterolateral ascendente (tracto espinotalámico) hasta los núcleos en el bulbo raquídeo, la protuberancia anular y el mesencéfalo así como las terminaciones nucleares del tracto. (*Reproducida de AH Ropper, RH Brown, en Adams and Victor's Principles of Neurology, 8th ed. New York, McGraw-Hill, 2007.*)

Parece pertinente revisar algunos principios generales. El explorador debe basarse en las respuestas o reacciones del sujeto, particularmente cuando estudia la sensibilidad cutánea (al alfileretazo, al tacto, al calor o al frío). Ese elemento subjetivo complica la interpretación del examen sensorial. Además, el estudio no puede ser sino parcial en algunos pacientes. Por ejemplo, en el sujeto estuporoso, el examen sensorial se limita a observar la rapidez de alejamiento de la parte del cuerpo en que se aplica un pellizco u otro estímulo nocivo. Un aspecto esencial es comparar la respuesta que se produce en un lado del cuerpo, con la del lado opuesto. En el paciente alerta pero que no colabora quizá no sea posible examinar la sensibilidad cutánea. Sin embargo, se obtendrá una idea de la función propioceptiva si se valora la mejor ejecución de movimientos que necesitan equilibrio y precisión. A menudo el cuadro inicial incluye síntomas sensoriales que no concuerdan con una localización anatómica precisa y que no concurren con anormalidades ni incongruencias manifiestas en el examen. En estos casos el explorador debe establecer si los síntomas sensoriales son una petición disfrazada de auxilio, por problemas psicológicos o situacionales. Habrá que ser muy prudente cuando se intente esclarecer esta posibilidad. Por último, el examen sensorial de un sujeto sin signos ni síntomas neurológicos puede ser breve y consistirá en la estimulación con alfiler, tacto y vibración en manos y pies, además de evaluación de la postura y la marcha, que incluya la maniobra de Romberg. La evaluación de la postura y la marcha también permite conocer la integridad de los sistemas motor y cerebeloso.

Sensibilidad primaria. (Véase cuadro 25-1.) La sensibilidad al dolor suele explorarse con un alfiler, pidiendo al paciente que se concentre en el carácter del pinchazo o sensación desagradable del estímulo, y no sólo en la percepción de presión o roce. Se debe realizar un mapa de las zonas de hipoalgesia dirigiéndose desde las zonas más hipoalgésicas a las menos afectadas **(figs. 25-2** y **25-3)**.

CUADRO 25-1 PRUEBAS PARA VALORAR LA SENSIBILIDAD PRIMARIA

Sentido	Instrumento de prueba	Terminaciones activadas	Calibre de la fibra mediadora	Vía central
Dolor	Alfiler	Nociceptores cutáneos	Fino	SpTh, también D
Temperatura, calor	Objeto metálico caliente	Termorreceptores cutáneos del calor	Fino	SpTh
Temperatura, frío	Objeto metálico frío	Termorreceptores cutáneos del frío	Fino	SpTh
Tacto	Torunda, cepillo de cerdas finas	Mecanorreceptores cutáneos, también terminaciones desnudas	Grueso y fino	Lem, también D y SpTh
Vibración	Diapasón, 128 Hz	Mecanorreceptores, en particular corpúsculos de Pacini	Grueso	Lem, también D
Posición articular	Movimiento pasivo de articulaciones específicas	Terminaciones en cápsula articular y tendón; husos musculares	Grueso	Lem, también D

Nota: D, proyecciones ascendentes difusas en las columnas ipsolateral, contralateral y anterolateral; SpTh, proyección espinotalámica, contralateral *(spinothalamic);* Lem, proyección de la columna posterior y lemniscal, ipsolateral.

La mejor forma de explorar la sensibilidad térmica, tanto al calor como al frío, consiste en usar recipientes pequeños llenos de agua a la temperatura deseada. Se trata de un sistema poco práctico en la mayoría de los contextos clínicos. Otra forma de estudiar la sensibilidad al frío consiste en poner en contacto con la piel del paciente un objeto de metal, como un diapasón a temperatura ambiental. Para estudiar las temperaturas calientes, el diapasón u otro objeto de metal puede sumergirse en agua caliente que tenga la temperatura deseada y a continuación aplicarse a la piel del paciente. Se debe explorar la apreciación tanto del frío como del calor, ya que los receptores para cada uno de estos estímulos son diferentes.

La sensación de tacto suele explorarse con un pequeño trozo de algodón o un cepillo de cerdas muy finas. En general, es preferible no tocar la piel pilosa, ya que cada folículo está rodeado de múltiples terminaciones sensoriales.

La exploración de la posición articular permite conocer la sensibilidad propioceptiva, una de las funciones más importantes del sistema sensorial. Se pide al paciente que cierre los ojos y se explora la posición articular en el dedo gordo del pie y en los dedos de las manos. Cuando se cometen errores en la identificación de la dirección del movimiento pasivo del dedo gordo del pie o de un dedo de la mano, se deben explorar articulaciones más proximales. Se puede estudiar la sensibilidad postural de las articulaciones proximales, principalmente las del hombro, pidiendo al paciente que junte los dos dedos índices mientras mantiene los brazos extendidos y los ojos cerrados. Las personas normales deben ser capaces de realizar esta maniobra de forma bastante precisa con errores de 1 cm o menos.

El sentido de la vibración se examina con un diapasón que vibra a 128 Hz. La vibración suele examinarse sobre puntos óseos, comenzando en la parte distal; en los pies, se pone a prueba ésta sobre la superficie dorsal de la falange distal de los dedos gordos y en los maléolos de los tobillos, en tanto que en las manos, en la parte dorsal, en la falange distal de los dedos. Si se detectan anomalías, a continuación se pueden explorar lugares más proximales. Es posible comparar los umbrales de vibración en la misma zona del paciente y el explorador con fines de control de la exploración.

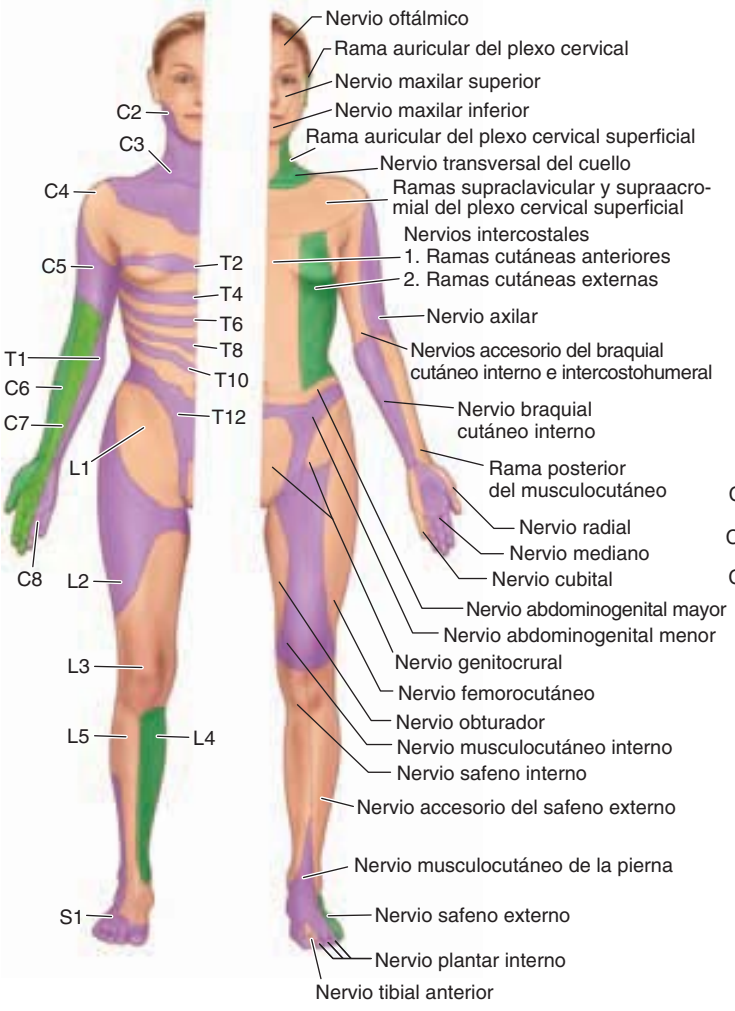

FIGURA 25-2. Vista anterior de los dermatomas (*izquierda*) y zonas cutáneas (*derecha*) en que se distribuyen los nervios periféricos individuales. (*Con autorización de MB Carpenter y J Sutin, en Human Neuroanatomy, 8th ed, Baltimore, Williams & Wilkins, 1983.*)

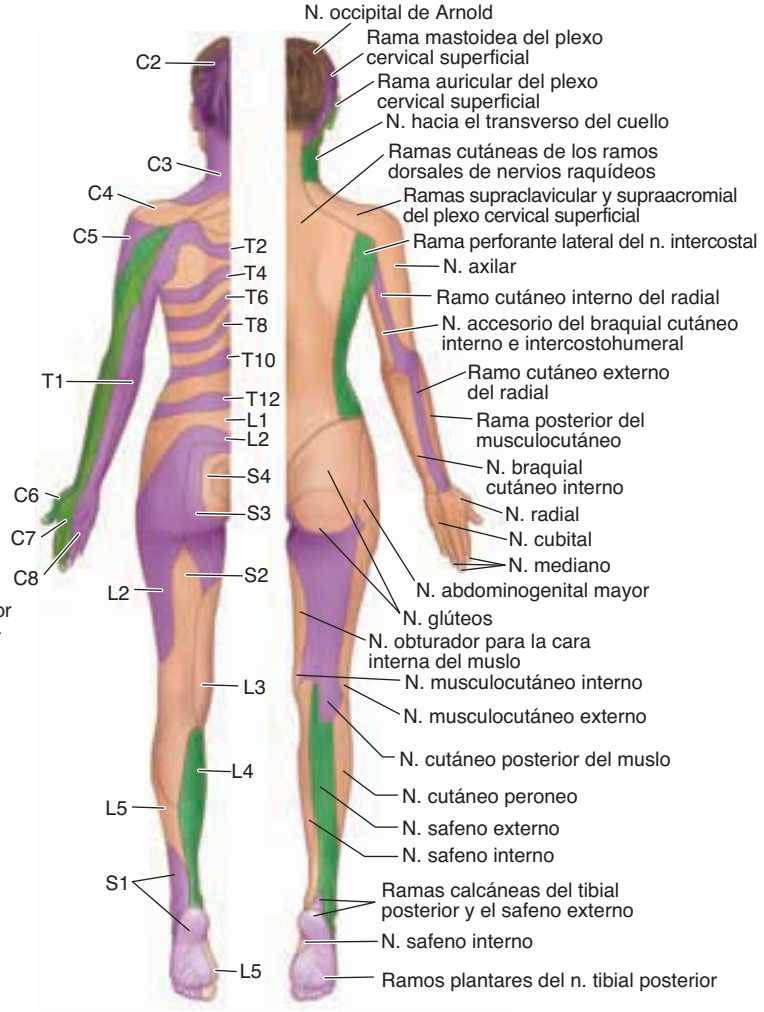

FIGURA 25-3. Vista posterior de los dermatomas (*izquierda*) y zonas cutáneas (*derecha*) en que se distribuyen los nervios periféricos individuales. (*Con autorización de MB Carpenter y J Sutin, en Human Neuroanatomy, 8th ed, Baltimore, Williams & Wilkins, 1983.*)

Pruebas de evaluación sensorial cuantitativa. En la actualidad se dispone de eficaces dispositivos de exploración sensorial. Las pruebas de evaluación sensorial cuantitativa son de especial utilidad para la evaluación seriada de la sensibilidad cutánea en ensayos clínicos. Las pruebas de umbral para la sensibilidad táctil, vibratoria y térmica constituyen la aplicación de uso más extendido.

Sensación cortical. Entre los métodos más utilizados para valorar la función cortical están la discriminación de dos puntos, la localización táctil y la estimulación simultánea bilateral, así como estudios para detectar grafestesia y estereognosia. Las alteraciones en estas pruebas sensoriales, en presencia de una sensibilidad primaria normal en un paciente despierto que colabora, indican una lesión de la corteza parietal o de las proyecciones talamocorticales al lóbulo parietal. Cuando la sensibilidad primaria está alterada, estas funciones discriminatorias corticales en general también son anormales. Siempre se deben realizar comparaciones entre dos localizaciones análogas en ambos lados del cuerpo, puesto que el déficit en el caso de una lesión parietal específica probablemente sea hemilateral. Esto es válido en toda la exploración de la sensibilidad cortical.

La *discriminación entre dos puntos* se explora mediante unos calibradores especiales cuyos puntos admiten una separación de 2 mm a varios centímetros, y que se pueden aplicar de manera simultánea en el lugar que se intenta explorar. Un lugar frecuente de exploración es la yema de los dedos; un individuo normal puede distinguir en esa localización una separación de unos 3 milímetros.

La *localización del tacto* se explora habitualmente mediante la presión ligera con la punta del dedo del explorador, pidiendo al paciente, que permanece con los ojos cerrados, que identifique el lugar del contacto con la yema de su dedo. La *estimulación simultánea bilateral* de lugares análogos (p. ej., el dorso de ambas manos) puede realizarse con el fin de establecer si la percepción del contacto se extingue de forma sistemática en un lado o en el otro. Este fenómeno se denomina *extinción*. La *grafestesia* describe la capacidad de reconocer con los ojos cerrados letras o números trazados con la punta del dedo del explorador en diversas partes del cuerpo. Se suele comparar la palma de una mano con la del lado contrario. También en este caso la comparación entre ambos lados tiene importancia crucial. La incapacidad de reconocer los números o letras trazados se denomina *agrafestesia*.

La *estereognosia* es la capacidad de identificar objetos comunes mediante la palpación, reconociendo su forma, contextura y tamaño. Los objetos comunes habituales son los mejores para explorarla, como una canica, un clip de papel o unas monedas. Los pacientes con estereognosia normal deben ser capaces de distinguir las monedas de distintos tamaños sin mirarlas. Se permitirá a los pacientes que sólo toquen el objeto con una mano cada vez. Si no pueden identificarlo con una mano se debe colocar el objeto en la otra para comparar. Cuando una persona no puede identificar objetos comunes y monedas con una mano, pero puede hacerlo con la otra, se dice que tiene *astereognosia* de la mano con la que no reconoce los objetos.

LOCALIZACIÓN DE LAS ALTERACIONES SENSORIALES

Los síntomas y signos sensoriales pueden deberse a lesiones en casi cualquier nivel del sistema nervioso central, incluidos la corteza parietal, la sustancia blanca profunda, el tálamo, el tronco encefálico, la médula espinal, la raíz espinal, el nervio periférico y los receptores sensoriales. La forma más importante de localizar su origen consiste en observar la distribución y la naturaleza de los signos y síntomas sensoriales. La extensión (área), la configuración, la simetría, la calidad y la intensidad son elementos esenciales que deben identificarse durante la exploración.

Las disestesias sin datos sensoriales en la exploración pueden resultar difíciles de interpretar. Como ejemplo cabe señalar el hecho de que una disestesia con hormigueo de distribución en zonas periféricas (manos y pies) puede ser de origen generalizado, por ejemplo, secundaria a hiperventilación, o quizá haber sido inducida por un fármaco, como el diurético acetazolamida. Las disestesias distales también pueden ser una de las primeras manifestaciones de una polineuropatía en evolución o bien anunciar una mielopatía, como un déficit de vitamina B_{12}. En ocasiones, las disestesias distales no tienen una base definible. En cambio, las disestesias que corresponden a un territorio nervioso periférico particular indican la existencia de una lesión en ese tronco nervioso. Por ejemplo, las disestesias limitadas al dedo meñique y la mitad del anular de una mano indican de forma fiable la existencia de un trastorno del nervio cubital, por lo común en el codo.

Nervio y raíz nerviosa. En las lesiones focales de un tronco nervioso, de intensidad suficiente para causar un déficit, las anomalías sensoriales asociadas se localizan fácilmente y en general tienen límites bien definidos (figs. 25-2 y 25-3). Las lesiones radiculares se acompañan a menudo de dolor profundo a lo largo del trayecto del tronco nervioso relacionado. Cuando existe compresión de la raíz quinta lumbar (L5) o primera sacra (S1), como puede suceder en caso de rotura de un disco intervertebral, la ciática es una manifestación frecuente (cap. 16). Cuando una lesión afecta a una sola raíz, las deficiencias sensoriales son mínimas o nulas debido a que se exponen ampliamente los territorios de raíces adyacentes.

En el caso de las polineuropatías, las deficiencias sensoriales en general son graduadas y tienen una distribución distal y simétrica (cap. 379). Las disestesias, seguidas de entumecimiento, comienzan en los dedos de los pies y ascienden de manera simétrica. Cuando las disestesias llegan a las rodillas, por lo general han aparecido en las yemas de los dedos. El proceso al parecer depende de la longitud del nervio, y el déficit suele describirse como de tipo "calcetín y guante". La afección de las manos y los pies también ocurre en lesiones de la parte superior de la médula cervical o del tronco encefálico, pero entonces se encontrará un nivel superior en el trastorno sensorial en el tronco y habrá otros datos de una lesión central, como afección del esfínter o signos de una lesión de motoneurona superior (cap. 23). Si bien la mayoría de las polineuropatías son pansensoriales y afectan todas las modalidades de la sensación, puede ocurrir disfunción sensorial selectiva de acuerdo con el tamaño de la fibra nerviosa. Las polineuropatías de fibras pequeñas se caracterizan por disestesias urentes, dolorosas con disminución de la sensación a la punción y a los estímulos térmicos pero respetando la propiocepción, la función motora y los reflejos tendinosos profundos. El tacto es afectado de manera variable; cuando es respetado, a la distribución sensorial se le refiere como *disociación sensorial*. Ésta puede presentarse en las lesiones de la médula espinal al igual que en las neuropatías de fibras pequeñas. Las polineuropatías de fibras grandes se caracterizan por deficiencias en los sentidos de la vibración y la posición, desequilibrio, arreflexia tendinosa y disfunción motriz variable pero conservación de la mayor parte de la sensación cutánea. Las disestesias, cuando se presentan del todo, tienden a tener un carácter de sensación de hormigueo o en banda.

Médula espinal. (Véase también cap. 372.) Si ocurre transección de la médula espinal, toda la sensación se pierde por debajo del nivel de la transección. Asimismo, se pierde la función vesical e intestinal, lo mismo que la función motriz. La hemisección de la médula espinal produce el síndrome de Brown-Séquard, con ausencia de dolor y de la sensación de la temperatura en la parte contralateral y en la cantidad de la sensación propioceptiva y de la fuerza en la parte ipsolateral por debajo de la lesión (véanse figs. 25-1 y 372-1).

El entumecimiento o las parestesias en ambos pies pueden surgir por una lesión en la médula espinal; esto es muy probable cuando el nivel superior de la pérdida sensorial se extiende al tronco. En caso de estar afectadas todas las extremidades, la lesión probablemente se encuentra en la región cervical o en el tronco encefálico, a menos que la causa sea una neuropatía periférica. El encontrar signos de motoneurona superior (cap. 23) respalda una lesión central; una banda hiperestésica sobre el tronco sugiere el nivel de la afección.

Una pérdida sensorial disociada refleja la afección del tracto espinotalámico en la médula espinal, sobre todo cuando la deficiencia es unilateral y tiene un nivel superior en el tronco. La afección del tracto espinotalámico bilateral ocurre con lesiones que afectan el centro de la médula espinal, como en la siringomielia. Hay una pérdida sensorial disociada con alteraciones en la apreciación de la función y la temperatura pero se conserva relativamente la sensación al tacto leve, el sentido de la posición y la vibración.

La disfunción de las columnas posteriores en la médula espinal o de la zona de entrada en la raíz posterior origina una sensación de distribución en banda alrededor del tronco o una sensación de opresión en una o más extremidades. La flexión del cuello a veces origina una sensación semejante a un choque eléctrico que irradia por el dorso y hacia las piernas (síndrome de Lhermitte) en pacientes con una lesión cervical que afecta las columnas posteriores, por ejemplo por esclerosis múltiple, espondilosis cervical o irradiación reciente a la región cervical.

Tronco encefálico. Las distribuciones cruzadas en el trastorno sensorial, en las cuales un lado de la cara y el lado opuesto del cuerpo resultan afectados, se localizan en la parte lateral del bulbo raquídeo. Aquí, una lesión pequeña puede dañar tanto al tracto trigémino descendente lateral como a las fibras espinotalámicas ascendentes que inervan el brazo opuesto, la pierna y la mitad del tronco (véase la fig. 364-10). Una lesión en el techo de la protuberancia anular y del mesencéfalo, donde emergen los tractos lemniscales y espinotalámicos, produce una pérdida pansensorial en la parte contralateral.

Tálamo. Las alteraciones hemisensoriales con entumecimiento y sensación de hormigueo desde la cabeza hasta los pies suelen ser de origen talámico, pero pueden originarse en la región parietal anterior. Si son de inicio brusco, es probable que la lesión se deba a un accidente vascular cerebral pequeño

(infarto lagunar), sobre todo si se circunscribe al tálamo. En ocasiones, en el caso de lesiones que afectan al núcleo VPL o a la sustancia blanca adyacente, sobreviene un síndrome de dolor talámico, también denominado *síndrome de Déjerine-Roussy.* El dolor unilateral inexorable y persistente a menudo se describe en términos dramáticos.

Corteza. En las lesiones del lóbulo parietal, tanto de la corteza como de la sustancia blanca subyacente, los síntomas más notables son la agnosia de la mitad contralateral del cuerpo, la falta de atención de la misma localización y la tendencia a no utilizar la mano y el brazo afectados. En los métodos de evaluación de la corteza sensorial (discriminación de dos puntos, grafestesia y otros), a menudo se detectan anormalidades, pero la sensibilidad primaria suele estar intacta. El cuadro inicial de un infarto parietal anterior puede ser un síndrome seudotalámico con pérdida hemilateral cruzada de la sensibilidad primaria desde la cabeza hasta los dedos del pie. También pueden aparecer disestesias o zonas de insensibilidad, y en raras ocasiones un estado doloroso.

Convulsiones sensoriales focales. En general, este tipo de convulsiones son consecuencia de lesiones en el área de la circunvolución poscentral o la precentral. Los síntomas principales de este tipo de convulsiones focales son el hormigueo, pero pueden aparecer sensaciones más complejas; por ejemplo, de apremio o prisa, de calor o de un movimiento que no es detectable. Es típico que los síntomas sean unilaterales; suelen comenzar en el brazo o la mano, el rostro o los pies, y a menudo se diseminan de una manera que refleja la representación cortical de diferentes partes corporales, como en una marcha jacksoniana. La duración de las convulsiones es variable; pueden ser transitorias; duran únicamente algunos segundos, o persisten durante 1 h o más. Las manifestaciones motrices focales pueden sobrevenir, a menudo generalizándose con pérdida de conocimiento y espasmos tonicoclónicos.

26 Confusión y delirio

S. Andrew Josephson, Bruce L. Miller

La *confusión*, un estado mental y conductual de merma en la comprensión, la coherencia y la capacidad para razonar, es uno de los problemas más frecuentes que se encuentran en medicina, y contribuye a un gran número de visitas a los servicios de urgencia, hospitalizaciones y consultas de pacientes internados. El *delirio*, un término que se utiliza para describir un estado de confusión aguda, sigue siendo una causa principal de morbilidad y mortalidad, al contribuir, tan sólo en Estados Unidos, con miles de millones de dólares cada año a los costos en atención sanitaria. El delirio a menudo pasa inadvertido pese a pruebas claras de que suele ser la manifestación cognitiva de enfermedades médicas o neurológicas importantes subyacentes.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DEL DELIRIO

Se utilizan muy diversos términos para describir el delirio, entre los cuales se incluye encefalopatía, insuficiencia cerebral aguda, estado de confusión aguda y psicosis posoperatoria o de la unidad de cuidados intensivos (*intensive care unit*, ICU). El delirio tiene muchas manifestaciones clínicas, pero básicamente se define como un deterioro más bien agudo de la cognición que fluctúa en el curso de horas o días. El dato distintivo del delirio es un déficit de atención, si bien son afectados de manera variable todos los dominios cognitivos (inclusive memoria, función ejecutiva, tareas visuoespaciales y lenguaje). Los síntomas relacionados incluyen alteraciones en los ciclos de sueño y vigilia, trastornos de la percepción como alucinaciones y delirios, cambios en el afecto y datos autonómicos que incluyen inestabilidad de la frecuencia cardiaca y de la presión arterial.

El delirio es un diagnóstico clínico que sólo se establece a la cabecera del paciente. Se han descrito dos categorías clínicas amplias de delirio, los subtipos hiperreactivos y los hiporreactivos, con base en las características psicomotrices diferentes. El síndrome cognitivo que acompaña a la abstinencia grave de alcohol sigue siendo el ejemplo típico del subtipo hiperreactivo, que se caracteriza por alucinaciones intensas, agitación e hiperreactividad, las cuales a menudo van acompañadas de inestabilidad autonómica potencialmente mortal. En contraste notable se encuentra el subtipo de delirio hipoactivo, que se ejemplifica en la intoxicación por opiáceos, en el cual los pacientes están abstraídos e inmóviles, con apatía notoria y bradicinesia motriz.

Esta dicotomía entre los subtipos de delirio es un concepto de utilidad, pero los pacientes a menudo encajan en algún punto de un amplio espectro entre los extremos de hiperreactividad e hipoactividad, que a veces fluctúan entre sí por minutos. Por tanto, los clínicos deben reconocer la amplia gama de presentaciones de delirio a fin de identificar a todos los enfermos con este trastorno cognitivo potencialmente reversible. Los sujetos hiperactivos, como los que presentan *delirium tremens*, fácilmente se reconocen por su agitación grave característica, temblores, alucinaciones e inestabilidad autonómica. Quienes presentan una alteración pero de aspecto tranquilo muy a menudo pasan inadvertidos en las salas médicas y en la ICU, y sin embargo, múltiples estudios sugieren que este subtipo hipoactivo no reconocido es el que conlleva pronósticos más desfavorables.

Se hace hincapié en la reversibilidad del delirio en virtud de que muchas causas, por ejemplo las infecciones multiorgánicas y los efectos de medicamentos, son fáciles de tratar. Sin embargo, los efectos cognitivos del delirio a largo plazo en gran parte siguen sin conocerse y no se han estudiado bien. Algunas crisis de delirio continúan durante semanas, meses o incluso años. La persistencia del delirio en algunos pacientes y su elevada tasa de recidiva se debe al tratamiento inadecuado de la causa subyacente de este síndrome. En algunos casos, el delirio no cede en virtud de que hay una lesión neuronal permanente subyacente. Aun después que se resuelve un episodio de delirio, puede haber efectos residuales de este trastorno. Son muy variables los sucesos que el paciente recuerda después del delirio, fluctuando desde la amnesia completa hasta la repetición de la reexperiencia del periodo atemorizante de confusión de una manera perturbadora, de un modo similar a lo que se observa en un paciente con trastorno por estrés postraumático.

FACTORES DE RIESGO

Un plan de prevención primaria eficaz para el delirio comienza con la identificación de los pacientes con máximo riesgo, entre lo que se incluye la preparación para un procedimiento quirúrgico electivo o el ingresar al hospital. Si bien no se ha aceptado ampliamente un solo sistema de evaluación validado como un método para la detección sistemática de pacientes asintomáticos, hay múltiples factores de riesgo bien documentados para el delirio.

Los dos riesgos identificados más constantemente son la edad avanzada y la disfunción cognitiva inicial. Los individuos que tienen más de 65 años o que muestran bajas calificaciones en las pruebas estandarizadas de la cognición presentan delirio al hospitalizarse con una frecuencia que se aproxima a 50%. No se ha documentado si la edad y la disfunción cognitiva inicial son factores de riesgo verdaderamente independientes. Otros factores predisponentes son la privación sensorial, como las alteraciones auditivas y visuales persistentes, lo mismo que los índices de salud global deficientes, como son inmovilidad inicial, desnutrición y enfermedades médicas o neurológicas subyacentes.

Los riesgos intrahospitalarios para el delirio incluyen el sondaje vesical, sujeción física, privación de sueño y sensorial y la adición de tres o más medicamentos nuevos. El evitar estos riesgos sigue siendo un componente fundamental de la prevención y del tratamiento del delirio. Los factores de riesgo quirúrgicos y anestésicos para la aparición de delirio posoperatorio incluyen procedimientos específicos como los que entrañan derivación cardiopulmonar y tratamiento inadecuado o excesivo del dolor en el periodo posoperatorio inmediato.

La relación entre el delirio y la demencia (cap. 365) se complica por la imbricación importante entre estos dos trastornos, y no siempre es sencillo distinguir entre ambos. La demencia y la disfunción cognitiva preexistente representan factores de riesgo importantes para el delirio, y por lo menos dos tercios de los casos de delirio se presentan en individuos con demencia subyacente concomitante. Una forma de demencia con parkinsonismo, denominada *demencia con cuerpos de Lewy*, se caracteriza por una evolución fluctuante, alucinaciones visuales sobresalientes, parkinsonismo y un déficit en la atención que únicamente es similar al delirio hiperactivo. El delirio en los ancianos a menudo refleja una lesión cerebral que es vulnerable debido a un trastorno neurodegenerativo subyacente. Por tanto, la aparición de delirio a veces vaticina la instauración de un trastorno cerebral previamente no reconocido.

CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS

El delirio es una enfermedad común, pero la frecuencia de notificación ha variado ampliamente según los criterios utilizados para definir el trastorno. Los estimados del delirio en los pacientes hospitalizados fluctúan entre 14 y 56%, y se han comunicado tasas más elevadas para los ancianos y para los individuos sometidos a operaciones de la cadera. Los pacientes de edad avanzada que están internados en la unidad de cuidados intensivos tienen tasas muy elevadas de delirio, las cuales fluctúan entre 70 y 87%. El trastorno no se reconoce hasta en un tercio de los pacientes internados con delirio, y el diagnóstico es

muy problemático en el entorno de la ICU donde a menudo es difícil apreciar la disfunción cognitiva en el contexto de enfermedades multiorgánicas importantes y en un paciente sedado. El delirio en la ICU habrá de considerarse como una manifestación importante de la disfunción orgánica no diferente a la insuficiencia hepática, renal o cardiaca. Fuera del contexto hospitalario agudo, el delirio se presenta en casi dos tercios de los pacientes internados en asilos o residencias y en más de 80% de los que se encuentran en su etapa final de la vida. Estos cálculos resaltan la frecuencia notablemente elevada de este síndrome cognitivo en personas de edad avanzada, un grupo que cabe esperar aumente en el siguiente decenio con el envejecimiento de la generación que nació inmediatamente después de la Segunda Guerra Mundial.

En los decenios previos un episodio de delirio se consideraba como un trastorno transitorio que conllevaba un pronóstico benigno. En la actualidad el delirio claramente se ha relacionado con una morbilidad sustancial y un aumento en la morbilidad, y cada vez se reconoce más como un signo de una enfermedad subyacente importante. Los estimados recientes de la mortalidad intrahospitalaria en pacientes con delirio han fluctuado entre 25 y 33%, una tasa que es similar a la de los que presentan sepsis. Los enfermos con un episodio de delirio intrahospitalario tienen una mortalidad más elevada en los meses y los años subsiguientes a su enfermedad en comparación con los pacientes hospitalizados sin delirio de edad equiparable. Los enfermos con delirio hospitalizados tienen una hospitalización más prolongada, más posibilidades de ser dados de alta a un asilo y una mayor tendencia a experimentar episodios subsiguientes de delirio; en consecuencia, este trastorno tiene enormes implicaciones económicas.

PATOGENIA

La patogenia y la anatomía del delirio no están bien dilucidadas. El déficit en la atención que constituye el dato neuropsicológico distintivo del delirio parece tener una ubicación difusa en el tronco encefálico, la corteza prefrontal, el tálamo y los lóbulos parietales. Raras veces, las lesiones focales como los accidentes cerebrovasculares isquémicos han desencadenado delirios en personas por lo demás sanas. Se han comunicado con más frecuencia lesiones parietales derechas y talámicas dorsales mediales, lo que resalta la importancia de estas zonas en la patogenia del delirio. En la mayor parte de los casos, el delirio es resultado de alteraciones difusas en las regiones corticales y subcorticales, más que de una causa neuroanatómica focal. Los datos electroencefalográficos (EEG) en personas con delirio por lo general muestran una lentitud simétrica, un dato no específico que apoya una disfunción cerebral difusa.

La deficiencia de acetilcolina desempeña una función importante en la patogenia del delirio. Los medicamentos con propiedades anticolinérgicas pueden desencadenar delirios en individuos susceptibles, y las modalidades de tratamiento ideadas para mejorar el tono colinérgico, como los inhibidores de la colinesterasa, en pequeños ensayos, han demostrado aliviar los síntomas de delirio. Los pacientes con demencia son susceptibles a episodios de delirio, en tanto que aquellos con enfermedad de Alzheimer tienen un estado de deficiencia colinérgica crónico a consecuencia de la degeneración de neuronas productoras de acetilcolina en el prosencéfalo basal. Otra demencia común relacionada con una disminución en la concentración de acetilcolina, la demencia con cuerpos de Lewy, clínicamente es similar al delirio en algunos pacientes. Otros neurotransmisores quizá también intervienen en este trastorno cerebral difuso. Por ejemplo, los incrementos en la dopamina desencadenan asimismo delirio. Los pacientes con enfermedad de Parkinson tratados con medicamentos dopaminérgicos desarrollan un estado delirante que se caracteriza por alucinaciones visuales, fluctuaciones y confusión. En cambio, por mucho tiempo se ha reconocido que la reducción en el tono dopaminérgico con antagonistas de la dopamina, como los medicamentos antipsicóticos típicos y atípicos, representa un tratamiento sintomático eficaz en pacientes con delirio.

No todos los individuos expuestos al mismo efecto nocivo presentarán signos de delirio. Una dosis baja de un medicamento anticolinérgico puede no tener efectos cognitivos en un adulto joven sano pero puede ocasionar un delirio florido en una persona de edad avanzada con una demencia subyacente documentada. Sin embargo, una dosis muy alta del mismo medicamento anticolinérgico puede desencadenar delirio incluso en personas jóvenes sanas. Este concepto de la aparición del delirio como resultado de una lesión en individuos predispuestos en la actualidad es el concepto sobre la patogenia más ampliamente aceptado. Por tanto, si un individuo previamente sano sin un antecedente de enfermedad cognitiva desarrolla delirio en el contexto de una lesión relativamente menor, como cirugía electiva u hospitalización, entonces habrá de considerarse una enfermedad neurológica subyacente no reconocida, como una enfermedad neurodegenerativa, múltiples accidentes cerebrovasculares previos, u otra causa cerebral más difusa. En este contexto, el delirio puede visualizarse como el síntoma que resulta de una "prueba de estrés para el cerebro" desencadenada por la lesión. La exposición a factores desencadenantes conocidos como una infección multiorgánica o medicamentos nocivos pueden desenmascarar una merma en la reserva cerebral y vaticinar una enfermedad subyacente importante y potencialmente tratable.

CUADRO 26-1 ALGORITMO DIAGNÓSTICO DEL *CONFUSION ASSESSMENT METHOD* (CAM)

El diagnóstico de delirio requiere de la presentación de las manifestaciones 1 y 2 *y de* 3 o 4[a]

- La manifestación 1: inicio agudo y evolución fluctuante
  - Esta manifestación se cumple por las respuestas positivas a las siguientes preguntas: ¿Hay datos de un cambio agudo en el estado mental respecto del estado premórbido del paciente? ¿Fluctuó el comportamiento (anormal) durante el día, es decir, tendió a aparecer y desaparecer, o aumentó y disminuyó de gravedad?
- Manifestación 2: inatención
  - Esta manifestación se cumple por una respuesta positiva a esta pregunta: ¿Tuvo el paciente dificultad para enfocar su atención (p. ej., era fácil de distraerse) o tuvo dificultad para atender lo que se estaba diciendo?
- Manifestación 3: pensamiento desorganizado
  - Esta manifestación se cumple con una respuesta positiva a esta pregunta: ¿Era desorganizado o incoherente el pensamiento del paciente, por ejemplo, una conversación irrelevante o vaga, el flujo confuso o ilógico de ideas o el cambio imprevisible de un tema a otro?
- Manifestación 4: alteración en el nivel de conciencia
  - Esta manifestación se cumple con cualquier respuesta diferente a "alerta" a la siguiente pregunta: en general, ¿cómo calificaría el nivel de conciencia de este paciente: alerta (normal), vigilante (hiperalerta), letárgico (soñoliento, fácilmente reactivo), estupor (dificultad para despertar) o comatoso (no reacciona)?

[a] La información suele obtenerse de una fuente fiable (p. ej., un familiar, un profesional que atiende al paciente o una enfermera).

Fuente: con modificaciones, de Inouye SK et al: Ann Intern Med 113:941, 1990.

ESTUDIO DEL PACIENTE: Delirio

Dado que el diagnóstico de delirio es clínico y se establece a la cabecera del paciente, se requiere un interrogatorio cuidadoso y una exploración física minuciosa al evaluar a los enfermos con posibles estados de confusión. Las herramientas de detección ayudan a los médicos y a las enfermeras a identificar a los pacientes con delirio, y entre ellas incluyen el *Confusion Assessment Method* (CAM) **(cuadro 26-1)**; la Escala del Síndrome Cerebral Orgánico, la Escala de Calificación del Delirio y en la ICU, la Escala de Detección del Delirio y la versión del CAM para la ICU. Estas escalas están basadas en criterios del *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM) de la *American Psychiatric Association* o de la *International Classification of Diseases* (ICD) de la Organización Mundial de la Salud. Lamentablemente, estas escalas por sí mismas no identifican una completa gama de pacientes con delirio. Todos los enfermos con confusión aguda se presupondrán con delirio independientemente de que sus manifestaciones se deban a la amplia variedad de posibles manifestaciones clínicas. Una evolución que fluctúa en el curso de algunas horas o días y que se puede agravar por la noche (denominada *confusión vespertina progresiva*) es típica pero no esencial para el diagnóstico. La observación del paciente por lo general revela una alteración en el nivel de la conciencia o un déficit de atención. Otras manifestaciones distintivas que se presentan en el enfermo con delirio incluyen alteraciones en los ciclos de sueño-vigilia, trastornos cognitivos como alucinaciones o delirios, inestabilidad autonómica y cambios en el afecto.

ANTECEDENTES. Es difícil investigar con exactitud los antecedentes en los pacientes delirantes que tienen alteraciones en los niveles de conciencia o trastornos en la atención. La información obtenida de una fuente colateral como el cónyuge u otro miembro de la familia es, por tanto, inestimable. Los tres aspectos más importantes de los antecedentes incluyen la función cognitiva inicial del enfermo, la cronología de la enfermedad actual y los medicamentos que en la actualidad está recibiendo.

La función cognitiva premórbida puede evaluarse a través de la fuente colateral o, si se requiere, mediante una revisión del expediente del paciente externo. El delirio por definición representa un cambio que es relativamente agudo, por lo general en el transcurso de horas a días, a partir de un punto de referencia cognitivo. Como resultado, un estado de confusión aguda es casi imposible de diagnosticar sin algún conocimiento de la función cognitiva premórbida. Sin esta información, muchos pacientes con demencia o depresión pueden confundirse como portadores de delirio durante una sola evaluación inicial. Sólo las conversaciones con los familiares permitirán determinar que los individuos con un cuadro clínico más hipoactivo, apáticos y con lentitud psicomotriz, muestran un estado diferente al

premórbido. Se ha demostrado que diversos instrumentos validados, entre los que se incluyen la escala de la Calificación de la Demencia Bendecida Modificada y la *Clinical Dementia Rating* (CDR), permiten diagnosticar con precisión disfunción cognitiva utilizando como fuente de información a otra persona. Las alteraciones cognitivas premórbidas son comunes en los pacientes con delirio. Aun cuando no se encuentre tal antecedente de alteraciones cognitivas, de cualquier manera se tendrá muy presente la posibilidad de un trastorno neurológico subyacente previamente no reconocido.

Es importante determinar la cronología del cambio cognitivo no sólo para documentar un diagnóstico de delirio, sino también para correlacionar el inicio de la enfermedad con las causas potencialmente tratables, como cambios recientes en medicamentos o síntomas de infección general.

Los medicamentos siguen siendo una causa común de delirio, sobre todo los compuestos que tienen propiedades anticolinérgicas o sedantes. Se estima que casi un tercio de todos los casos de delirio son consecuencia de medicamentos, sobre todo en los ancianos. Los antecedentes de farmacoterapia habrán de incluir todas las prescripciones, así como las sustancias de venta libre y herbarias que ha tomado el paciente y cualquier cambio reciente en la dosificación o la formulación, lo que incluye la sustitución de medicamentos de patente con genéricos.

Otros elementos importantes de los antecedentes son la detección de síntomas de insuficiencia de órganos o infección multiorgánica, que a menudo contribuyen al delirio en los ancianos. En pacientes con delirio más jóvenes es común un antecedente de consumo de drogas ilícitas, alcoholismo o exposición a sustancias tóxicas. Por último, el preguntar al paciente y a alguien cercano sobre otros síntomas que acompañan al delirio, como depresión o alucinaciones, ayudará a identificar posibles objetivos de tratamiento.

EXPLORACIÓN FÍSICA. La exploración física general en un paciente con delirio incluirá una detección cuidadosa de signos de infección como fiebre, taquipnea, consolidación pulmonar, soplo cardiaco o rigidez de nuca. Se valora el estado hídrico del paciente; tanto la deshidratación como la sobrecarga de líquido con la hipoxia resultante se han relacionado con delirio, y cada una de ellas suele corregirse con facilidad. El aspecto de la piel es de utilidad, pues puede mostrar ictericia en individuos con encefalopatía hepática, cianosis en caso de hipoxia o trayectos de aguja en quienes utilizan drogas intravenosas.

El examen neurológico requiere una evaluación cuidadosa del estado mental. Los individuos con delirio a menudo presentan una evolución fluctuante; por tanto es posible que se pase por alto el diagnóstico cuando se depende de un solo momento en la evaluación. Algunos enfermos muestran la pauta característica de confusión vespertina progresiva, es decir, un agravamiento de su trastorno por la noche. En estos casos, la valoración únicamente durante las visitas matutinas puede dar un falso sentido de tranquilidad.

Una alteración en el nivel de la conciencia que va desde la hiperreactividad hasta la letargia y el coma se presenta en la mayoría de los enfermos con delirio y fácilmente se valora a la cabecera del enfermo. En el individuo con un nivel de conciencia más o menos normal, es necesaria la detección de un déficit de atención, ya que esta deficiencia es el dato neuropsicológico típico del delirio. La esfera de la atención puede valorarse mientras se obtienen los antecedentes del paciente. El lenguaje tangencial, un flujo fragmentario de ideas o la imposibilidad para obedecer órdenes complejas, a menudo significan un problema de atención. Se dispone de pruebas neuropsicológicas formales para valorar la atención, pero una simple prueba de atención verbal anterógrada es fácil y relativamente sensible. En esta tarea se les pide a los pacientes que repitan series de dígitos al azar sucesivamente más largas, comenzando con dos dígitos seguidos. Los adultos promedio pueden repetir una serie de entre cinco a siete dígitos antes de titubear; una serie de dígitos de cuatro o menos por lo general indica una deficiencia en la atención a menos que existan obstáculos auditivos o de lenguaje.

Las pruebas neuropsicológicas más formales pueden ser de gran utilidad para valorar al paciente con delirio, pero por lo general son demasiado engorrosas y dilatadas en los pacientes hospitalizados. Un estudio [*Mini Mental Status Examination* (MMSE)] sencillo (véase cuadro 365-5) brinda cierta información respecto a orientación, lenguaje y habilidades visuoespaciales; sin embargo, el desempeño de algunas tareas en el MMSE como pronunciar "mundo" hacia atrás o la sustracción seriada de dígitos resultará alterada por las deficiencias de atención de los pacientes con delirio y por tanto no son fiables.

La parte restante del examen neurológico de detección se enfocará a identificar nuevas deficiencias neurológicas focales. Los accidentes cerebrovasculares circunscritos o las lesiones expansivas aisladas raras veces son la causa del delirio, pero los pacientes con enfermedad cerebrovascular difusa subyacente o trastornos neurodegenerativos pueden no tener la capacidad para tolerar intelectualmente lesiones nuevas más o menos pequeñas. También se realizará detección de signos adicionales de trastornos neurodegenerativos como parkinsonismo, el cual se observa no sólo en la enfermedad de Parkinson idiopática sino también en otros trastornos demenciales como la enfermedad de Alzheimer, la demencia con cuerpos de Lewy y la parálisis supranuclear progresiva. La presentación de mioclono multifocal o asterixis en el examen motor es no específica pero suele indicar una causa metabólica o tóxica del delirio.

ETIOLOGÍA. Algunas causas son fáciles de distinguir mediante un interrogatorio cuidadoso y una exploración física minuciosa, en tanto que otras requieren la confirmación mediante estudios de laboratorio, estudios de imágenes u otras pruebas auxiliares. Un grupo extenso y diverso de lesiones puede ocasionar delirio, y la causa en muchos pacientes suele ser multifactorial. En el **cuadro 26-2** se enuncian causas comunes.

Los medicamentos prescritos, los de venta libre y los herbarios suelen desencadenar delirio. Los medicamentos con propiedades anticolinérgicas, los narcóticos y las benzodiazepinas son causa muy frecuente, pero casi cualquier compuesto puede desencadenar una disfunción cognitiva en un paciente predispuesto. Si bien un enfermo de edad avanzada con demencia premórbida puede presentar delirio al recibir una dosis relativamente pequeña de un medicamento, otros individuos menos susceptibles sólo presentan delirio con dosis muy elevadas del mismo medicamento. Esta observación resalta la importancia de correlacionar la cronología de los cambios recientes en los medicamentos, lo que incluye dosis y formulación, con el inicio de la disfunción cognitiva.

En los pacientes más jóvenes, en especial, las drogas ilícitas y las toxinas son causas comunes de delirio. Además de las drogas más típicas, el aumento reciente en la disponibilidad de las llamadas drogas de club, como la metilendioximetanfetamina (MDMA, éxtasis), el hidroxibutirato gamma (*gamma-hydroxybutyrate,* GHB) y el agente semejante a la fenciclidina

CUADRO 26-2 CAUSAS COMUNES DE DELIRIO

- Toxinas
  - Medicamentos prescritos: sobre todo los que tienen propiedades anticolinérgicas, los narcóticos y las benzodiazepinas
  - Drogas: intoxicación alcohólica y abstinencia de alcohol, opiáceos, éxtasis, LSD, GHB, PCP, cetamina, cocaína
  - Venenos: inhalantes, monóxido de carbono, etilenglicol, plaguicidas
- Trastornos metabólicos
  - Alteraciones electrolíticas: hipopotasiemia, hiperglucemia, hiponatriemia, hipernatriemia, hipercalciemia, hipocalciemia, hipomagnesiemia
  - Hipotermia e hipertermia
  - Insuficiencia pulmonar: hipoxemia e hipercapnia
  - Insuficiencia hepática/encefalopatía hepática
  - Insuficiencia renal/uremia
  - Insuficiencia cardiaca
  - Deficiencias de vitaminas: B_{12}, tiamina, folato, niacina
  - Deshidratación y desnutrición
  - Anemia
- Infecciones
  - Infecciones generalizadas: infecciones urinarias, neumonía, infecciones de piel y tejidos blandos, sepsis
  - Infecciones del SNC: meningitis, encefalitis, absceso cerebral
- Trastornos endocrinos
  - Hipertiroidismo, hipotiroidismo
  - Hiperparatiroidismo
  - Insuficiencia suprarrenal
- Trastornos cerebrovasculares
  - Estados de hipoperfusión global
  - Encefalopatía hipertensiva
  - Accidentes cerebrovasculares isquémicos focales y hemorragias: sobre todo lesiones parietales y talámicas no dominantes
- Trastornos autoinmunitarios
  - Vasculitis del SNC
  - Lupus cerebral
- Trastornos relacionados con convulsiones
  - Estado epiléptico no convulsivo
  - Convulsiones intermitentes con estados posictales prolongados
- Trastornos neoplásicos
  - Metástasis difusas al cerebro
  - Gliomatosis cerebral
  - Meningitis carcinomatosa
- Hospitalización
- Delirio terminal

Abreviaturas: LSD, dietilamida del ácido lisérgico *(lysergic acid diethylamide);* GHB, hidroxibutirato gamma; PCP, fenciclidina; SNC, sistema nervioso central.

(PCP), cetamina, han dado origen a un aumento en las personas jóvenes que se presentan en estado de delirio en unidades de atención médica aguda. Muchos medicamentos de prescripción frecuente como los opiáceos orales y las benzodiazepinas en la actualidad a menudo son objeto de consumo excesivo y son fáciles de conseguir en las calles. La intoxicación alcohólica con altas concentraciones séricas produce confusión, pero es más común que la abstinencia de alcohol desencadene un delirio hiperactivo típico. La abstinencia de alcohol y de benzodiazepinas habrá de considerarse en todos los casos de delirio ya que hasta los pacientes que beben unas cuantas raciones de alcohol todos los días experimentarán síntomas de abstinencia relativamente graves al hospitalizarse.

Las anormalidades metabólicas como los trastornos electrolíticos del sodio, el calcio, el magnesio o la glucosa, ocasionan delirio, y los trastornos leves desencadenan alteraciones cognitivas sustanciales en individuos susceptibles. Otras causas metabólicas comunes son insuficiencia hepática e insuficiencia renal, hipercapnia e hipoxia, deficiencias vitamínicas de tiamina y B_{12}, trastornos autoinmunitarios como vasculitis del sistema nervioso central (SNC), y endocrinopatías como trastornos tiroideos y suprarrenales.

Las infecciones multiorgánicas a menudo ocasionan delirio, sobre todo en los ancianos. Una situación común implica la aparición de un deterioro cognitivo agudo en el contexto de una infección de las vías urinarias en un paciente con demencia premórbida. La neumonía, las infecciones cutáneas como la celulitis y la sepsis declarada también pueden ocasionar delirio. Esta llamada encefalopatía séptica, a menudo observada en la unidad de cuidados intensivos, probablemente se debe a la liberación de citocinas proinflamatorias y sus efectos cerebrales difusos. Las infecciones del sistema nervioso central como meningitis, encefalitis y absceso son causas menos comunes de delirio; sin embargo, dada la elevada mortalidad inherente a estos trastornos cuando no se tratan con rapidez, siempre se mantendrá un alto grado de suspicacia.

En algunos individuos susceptibles, la exposición a un entorno desconocido de un hospital puede desencadenar delirio. Esta causa suele ocurrir como parte de un delirio multifactorial y habrá de considerarse un diagnóstico de exclusión después de investigar minuciosamente todas las demás causas. Muchos métodos de prevención primaria y tratamiento del delirio implican técnicas relativamente sencillas para abordar los aspectos del entorno de internamiento que producen más confusión.

Las causas cerebrovasculares suelen deberse a una hipoperfusión global en el contexto de una hipotensión periférica por insuficiencia cardiaca, choque séptico, deshidratación o anemia. Los accidentes cerebrovasculares focales en el lóbulo parietal derecho y el tálamo dorsal medial raras veces originan un estado de delirio. Una situación más frecuente implica un nuevo accidente cerebrovascular focal o hemorragia que produce confusión en un enfermo cuya reserva cerebral está reducida. En estos individuos, a veces es difícil distinguir entre la disfunción cognitiva resultante de una nueva lesión neurovascular en sí y el delirio debido a complicaciones infecciosas, metabólicas y farmacológicas que acompañan a la hospitalización después del accidente cerebrovascular.

Dado que suele observarse una elevación fluctuante en el delirio, se pueden pasar por alto las convulsiones intermitentes al considerar las posibles causas. Tanto el estado epiléptico no convulsivo, como las convulsiones focales o generales recidivantes seguidas de confusión posictal, pueden ocasionar delirio; el electroencefalograma sigue siendo indispensable para este diagnóstico. La actividad epiléptica que se disemina a partir de un foco eléctrico en una masa o infarto puede explicar una disfunción cognitiva global causada por lesiones relativamente pequeñas.

Es muy común que los pacientes experimenten delirio en las etapas finales de la vida en unidades de atención paliativa. Esta condición, a veces descrita como *inquietud terminal*, debe identificarse y tratarse de manera intensiva ya que es una causa importante de malestar para el paciente y su familia al final de la vida de aquél. Cabe recordar que estos enfermos también sufren causas más comunes de delirio como las infecciones generalizadas.

ESTUDIOS DE LABORATORIO Y VALORACIÓN DIAGNÓSTICA. Un enfoque rentable para la valoración diagnóstica del delirio permite que los antecedentes y la exploración física sirvan de guía para realizar los estudios. Ningún algoritmo establecido para los estudios encajará en todos los enfermos delirantes dado el impresionante número de causas potenciales, pero en el **cuadro 26-3** se detalla un enfoque por pasos. Si en las primeras fases se identifica un factor desencadenante claro, como un medicamento nocivo, entonces se requieren escasos estudios adicionales. Sin embargo, si no se descubre alguna posible causa con la evaluación inicial habrá de iniciarse la búsqueda intensiva de una causa fundamental.

Los estudios de laboratorio básicos, entre los que se incluyen hematimetría completa, estudios electrolíticos y pruebas de funcionamiento hepático y renal, se obtendrán en todos los pacientes con delirio. En los enfermos de edad avanzada, es importante la detección de infecciones generalizadas, lo que incluye radiografías torácicas, examen general de orina y cultivo de orina, y posiblemente hemocultivos. En los individuos más jóvenes, son apropiados los análisis de suero y orina en las primeras fases de la valoración diagnóstica para detectar medicamentos y sustancias tóxicas. Los estudios de laboratorio adicionales enfocados a otras causas autoinmunitarias, endocrinológicas, metabólicas e infecciosas, se reservarán para los pacientes en quienes el diagnóstico sigue siendo dudoso después de los primeros análisis.

CUADRO 26-3 EVALUACIÓN PASO A PASO DE UN PACIENTE CON DELIRIO

- Valoración inicial
  - Interrogatorio con especial atención a medicamentos (incluidos los de venta libre y los herbarios)
  - Exploración física general y examen neurológico
  - Hematimetría completa
  - Estudios de electrólitos que incluyen calcio, magnesio, fósforo
  - Pruebas de funcionamiento hepático incluida albúmina
  - Pruebas de funcionamiento renal
- Primera serie de evaluaciones adicionales guiadas por la evaluación inicial
  - Detección de infecciones generalizadas
    - Examen y cultivo de orina
    - Radiografía torácica
    - Hemocultivos
  - Electrocardiograma
  - Gases en sangre arterial
  - Detección toxicológica en suero, orina o ambos (se lleva a cabo antes en personas jóvenes)
  - Estudios de imágenes del cerebro con MRI con difusión y gadolinio (preferido) o CT
  - Sospecha de infección del SNC: punción lumbar después de estudios de imagen de cerebro
  - Sospecha de causas relacionadas con convulsiones: electroencefalograma (EEG) (si es alta la sospecha se llevará a cabo de inmediato)
- Segunda serie de evaluaciones adicionales
  - Determinaciones de vitaminas: B_{12}, folato, tiamina
  - Estudios de laboratorio endocrinológicos: hormona estimulante de la tiroides y tiroxina libre; cortisol
  - Amoniaco en suero
  - Velocidad de eritrosedimentación
  - Estudios serológicos autoinmunitarios: anticuerpos antinucleares (ANA), concentraciones de complemento; p-ANCA, c-ANCA
  - Estudios serológicos infecciosos: reagina de plasmina rápida; estudios serológicos micóticos y víricos si es alta la sospecha; anticuerpo de VIH
  - Punción lumbar (si no se realizó ya)
  - MRI del cerebro con y sin gadolinio (si no se ha llevado a cabo)

Nota: p-ANCA, anticuerpo anticitoplasma neutrófilico perinuclear *(perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibody);* c-ANCA, anticuerpo anticitoplasma neutrofílico citoplásmico *(cytoplasmic antineutrophil cytoplasmic antibody).*

Múltiples estudios han demostrado que las imágenes cerebrales en los pacientes con delirio no suelen ser de utilidad. Sin embargo, si la valoración inicial no revela algún diagnóstico, la mayoría de los clínicos recurren rápidamente a los estudios de imágenes del cerebro a fin de descartar causas estructurales. Una tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) sin medio de contraste permite identificar masas de gran tamaño y hemorragias, pero por lo demás es relativamente insensible para descubrir una causa del delirio. La capacidad de la resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI) para identificar la mayor parte de los accidentes cerebrovasculares de tipo isquémico agudo y para brindar detalles neuroanatómicos que proporcionan indicios de posibles infecciones o trastornos inflamatorios, neurodegenerativos y neoplásicos, hace de este estudio la modalidad preferida. Puesto que es limitada la disponibilidad de las técnicas de resonancia magnética nuclear, en virtud de la rapidez de las imágenes, la cooperación del paciente y las contraindicaciones para la exposición magnética, muchos clínicos comienzan con la tomografía computadorizada y proceden a la resonancia magnética nuclear cuando sigue sin determinarse la causa del delirio.

Es necesario obtener de inmediato una punción lumbar (*lumbar puncture*, LP), después de las neuroimágenes apropiadas, en todos los pacientes en quienes se sospecha infección del sistema nervioso central (SNC). El examen del líquido cefalorraquídeo (LCR) también es de utilidad para identificar trastornos inflamatorios y neoplásicos, lo mismo que para diagnosticar encefalopatía hepática, al identificar una elevación en las concentraciones de glutamina en el LCR. Por consiguiente, la punción lumbar se considerará en todo enfermo con delirio cuyos estudios de valoración resulten negativos. El electroencefalograma no desempeña una función sistemática en el estudio del delirio, pero sigue siendo de gran utilidad cuando se consideran causas relacionadas con convulsiones.

℞ DELIRIO

El tratamiento del delirio comienza con la atención al factor desencadenante fundamental (p. ej., pacientes con infecciones generalizadas habrán de recibir antibióticos apropiados y se les corregirá con cautela los trastornos electrolíticos subyacentes). Estas medidas a menudo permiten la resolución rápida del delirio. El atacar a ciegas los síntomas de delirio con medios farmacoterapéuticos sólo sirve para prolongar el tiempo en que los pacientes permanecen en el estado de confusión y puede encubrir información diagnóstica de importancia.

Los métodos relativamente sencillos de atención de apoyo son muy eficaces para tratar a los enfermos con delirio. La reorientación por el personal de enfermería y la familia del paciente en combinación con relojes visibles, calendarios y ventanas orientadas al exterior, permite reducir la confusión. El aislamiento sensorial se prevendrá proporcionando gafas y dispositivos auditivos a los enfermos que lo requieran. La exacerbación vespertina progresiva de los síntomas puede abordarse en gran medida mediante la vigilancia de los ciclos de sueño y vigilia apropiados. Durante el día, una habitación bien iluminada habrá de acompañarse de actividades o ejercicios para prevenir las siestas. Por la noche, un entorno tranquilo y en penumbra con interrupciones limitadas por parte del personal permite el reposo apropiado. Estas intervenciones en el ciclo del sueño y vigilia son muy importantes en la unidad de cuidados intensivos ya que la habitual actividad constante durante las 24 h suele provocar delirio. Se ha demostrado que el tratar de reproducir el entorno doméstico en la medida de lo posible ayuda al tratamiento e incluso a la prevención del delirio. Las visitas de amigos y familiares durante todo el día minimizan la ansiedad inherente al flujo constante de caras nuevas de personal y médicos. El permitir a los pacientes hospitalizados acceso a ropa de cama, prendas de vestir y objetos nocturnos familiares harán que el entorno hospitalario resulte menos extraño y por tanto menos confuso. Las medidas de enfermería estándar simples, como el mantener la nutrición adecuada y el estado de volumen apropiado, así como el tratamiento de la incontinencia y la prevención y el tratamiento de las escaras, también ayudarán a aliviar el malestar y la confusión resultante.

En algunos casos, los pacientes plantean una amenaza para su propia seguridad o la del personal, y se requiere tratamiento agudo. Las alarmas de cama y los asientos personales son más eficaces y mucho menos desorientadores que las sujeciones físicas. Se evitará la sedación farmacológica, pero cuando sea necesaria, se administran medicamentos antipsicóticos típicos o atípicos en dosis muy bajas, según se requiera y esto resulta eficaz. La relación reciente del empleo de antipsicóticos atípicos en los ancianos con un aumento en la mortalidad subraya la importancia de utilizar con prudencia estos medicamentos y sólo como un último recurso. Las benzodiazepinas no tienen la misma eficacia que los antipsicóticos y a menudo agravan la confusión por sus propiedades sedantes. Si bien muchos clínicos todavía utilizan benzodiazepinas para tratar la confusión aguda, su empleo habrá de limitarse únicamente a los casos en los cuales el delirio es causado por la abstinencia de alcohol o de benzodiazepinas.

PREVENCIÓN

Habida cuenta de la elevada morbilidad inherente al delirio y de los costos de atención sanitaria tan elevados que conlleva, reviste suma importancia establecer un plan eficaz para prevenir el delirio en pacientes hospitalizados. La identificación atinada de pacientes con riesgo elevado constituye el primer paso, seguido por el inicio de procedimientos apropiados. En un ensayo se aleatorizó a más de 850 pacientes ancianos a protocolos estandarizados simples aplicados para controlar los factores de riesgo de delirio, como alteraciones cognitivas, inmovilidad, alteraciones visuales, alteraciones auditivas, privación del sueño y deshidratación. Se observaron reducciones importantes en el número y la duración de episodios de delirio en el grupo con tratamiento, pero lamentablemente no se modificaron las tasas de recidiva de delirio. Todos los hospitales y sistemas de atención sanitaria se esfuerzan por instaurar protocolos estandarizados para abordar los factores de riesgo comunes, con la meta de disminuir la presentación de delirio.

Agradecimientos

En la edición previa, Allan H. Ropper contribuyó a una sección sobre los estados de confusión aguda que se incorporó en esta versión actualizada.

LECTURAS ADICIONALES

Ely EW et al: Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. JAMA 291:1753, 2004

Inouye SK : Delirium in older persons. N Engl J Med 354:1157, 2006

——— et al: A multicomponent intervention to prevent delirium in hospitalized older patients. N Engl J Med 340:669, 1999

Kalisvaart KJ et al: Risk factors and prediction of postoperative delirium in elderly hip-surgery patients: Implementation and validation of a medical risk factor model. J Am Geriatr Soc 54:817, 2006

Young J, Inouye SK: Delirium in older people. BMJ 334:842, 2007

27 Afasia, amnesia y otros trastornos cerebrales focales

M.-Marsel Mesulam

La corteza cerebral del encéfalo del ser humano contiene aproximadamente 20 mil millones de neuronas en un área de 2.5 m^2. Las áreas *sensoriales primarias* constituyen un portal obligatorio para la incorporación de información sensorial a los circuitos corticales, mientras que las áreas *motoras primarias* proporcionan una vía final común para la coordinación de las actividades motoras complejas. Las áreas sensoriales y motoras primarias ocupan 10% de la corteza cerebral. El resto está ocupado por las áreas unimodal, heteromodal, paralímbica y límbica, que se conocen en conjunto como *corteza de asociación* **(fig. 27-1)**. La corteza de asociación gobierna los fenómenos de integración relacionados con la cognición, la emoción y el comportamiento. Para realizar una valoración eficaz de la corteza de asociación y de sus trastornos es preciso llevar a cabo un estudio sistemático de estas funciones mentales.

Según los criterios neurológicos actuales, no existen centros para "oír palabras", "percibir el espacio" o "almacenar recuerdos". Las funciones (dominios) cognitivas y conductuales están coordinadas por *redes nerviosas a gran escala* con intersecciones entre ellas, que contienen componentes corticales y subcorticales conectados. La concepción de la función cortical superior como redes tiene por lo menos cuatro consecuencias de importancia clínica: 1) un único dominio, como el lenguaje o la memoria, puede ser perturbado por la lesión de un área cualquiera de las pertenecientes a la misma red; 2) una lesión limitada a un área sola puede originar múltiples déficit, que afectan a las funciones de todas las redes que intersecan en dicha región; 3) la lesión de un componente de una red puede producir déficit mínimos o transitorios si otras partes de la red experimentan una reorganización compensadora, y 4) los sitios anatómicos concretos en el seno de una red presentan una especialización relativa (pero no absoluta) para los diferentes aspectos conductuales de la función en cuestión. En la práctica clínica, tienen la máxima importancia cinco redes de gran escala definidas anatómicamente: una red perisilviana del lenguaje; una red parietofrontal de la orientación espacial; una red occipitotemporal del reconocimiento de objetos y caras; una red límbica de la memoria de retención, y una red prefrontal de la atención y el comportamiento.

LA RED PERISILVIANA IZQUIERDA DEL LENGUAJE: AFASIAS Y TRASTORNOS SIMILARES

El lenguaje permite la comunicación y la reestructuración de los pensamientos y experiencias vinculándolos a símbolos arbitrarios que llamamos palabras. El sustrato nervioso del lenguaje está compuesto de una red distribuida centrada en la región perisilviana del hemisferio *izquierdo.* El polo posterior de esta red está situado en la unión temporoparietal e incluye una región que se conoce como *zona de Wernicke*. Una función esencial de la zona de Wernicke es transformar los estímulos sensoriales en sus representaciones léxicas de manera que éstas puedan establecer las asociaciones distribuidas que confieren a la palabra su significado. El polo anterior de la red del lenguaje está situado en la circunvolución frontal inferior e incluye una zona conocida como *zona de Broca*. Una función esencial de esta zona es transformar las representaciones verbales nerviosas en sus secuencias articuladas, de forma que sea posible emitir las palabras en forma de lenguaje hablado. La función de secuenciación u ordenamiento seriado del área de Broca parece implicar también el ordenamiento de las palabras en frases de modo que la formulación resultante tenga una *sintaxis* (gramática) adecuada al significado. Las áreas de Wernicke y de Broca están conectadas entre sí y con otras regiones perisilvianas, temporales, prefrontales y parietales posteriores, e integran así una red nerviosa que se encarga de los diversos aspectos de la función del lenguaje. La lesión de cualquiera de estos componentes o de sus conexiones puede ocasionar trastornos del lenguaje (*afasia*). Se hará el diagnóstico de afasia sólo si existen déficit en los aspectos formales del lenguaje, como nombrar, elegir palabras, la comprensión, la adecuación ortográfica y la sintaxis. La disartria y el mutismo por

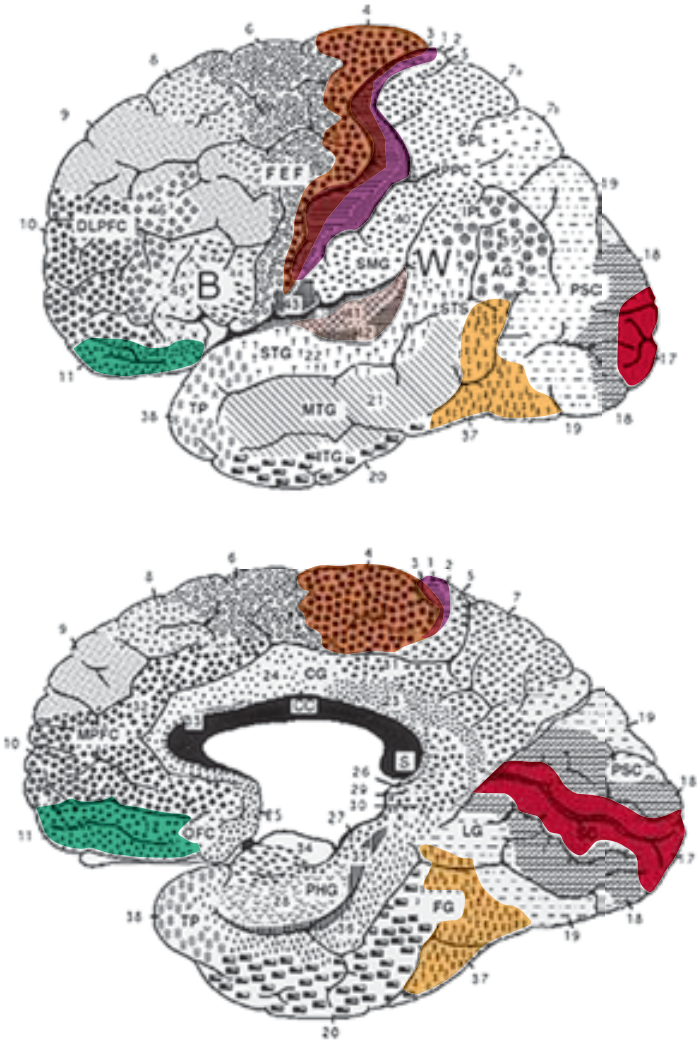

FIGURA 27-1. Caras externa (*arriba*) e interna (*abajo*) de los hemisferios cerebrales. Los números señalan las zonas citoarquitectónicas de Brodmann. El área 17 corresponde a la corteza visual primaria, las áreas 41 a 42 a la corteza auditiva primaria, las 1 a 3 a la corteza somatosensorial primaria y la 4, a la corteza motora primaria. El resto de la corteza encefálica contiene áreas de asociación. AG, circunvolución angular (*angular gyrus*); B, área de Broca; CC, cuerpo calloso; CG, corteza del cíngulo (*cingulate gyrus*); DLPFC, corteza prefrontal dorsolateral (*dorsolateral prefrontal cortex*); FEF, campos oculares frontales (corteza premotora) (*frontal eye fields*); FG, circunvolución fusiforme (*fusiform gyrus*); IPL, lóbulo parietal inferior (*inferior parietal lobule*); ITG, circunvolución temporal inferior (*inferior temporal gyrus*); LG, circunvolución lingual (*lingual gyrus*); MPFC, corteza prefrontal interna (*medial prefrontal cortex*); MTG, circunvolución temporal media (*middle temporal gyrus*); OFC, corteza orbitofrontal (*orbitofrontal cortex*); PHG, circunvolución parahipocámpica (*parahippocampal gyrus*); PPC, corteza parietal posterior (*posterior parietal cortex*); PSC, corteza periestriada (*peristriate cortex*); SC, corteza estriada (*striate cortex*); SMG, circunvolución supramarginal (*supramarginal gyrus*); SPL, lóbulo parietal superior (*superior parietal lobule*); STG, circunvolución temporal superior (*superior temporal gyrus*); STS, surco temporal superior (*superior temporal sulcus*); TP, corteza temporopolar (*temporopolar cortex*); W, área de Wernicke.

sí mismos no equivalen a un diagnóstico de afasia. La red del lenguaje muestra un perfil de predominio hemisférico izquierdo en la inmensa mayoría de la población. En casi 90% de los sujetos diestros y en 60% de los zurdos la afasia se produce únicamente tras lesiones en el hemisferio izquierdo. En algunas personas no es posible identificar un predominio hemisférico respecto al lenguaje y en algunas otras (entre ellas una pequeña minoría de personas diestras) existe un predominio hemisférico derecho para el lenguaje. El trastorno del lenguaje que se produce en una lesión hemisférica derecha en una persona diestra recibe el nombre de *afasia cruzada.*

EXPLORACIÓN CLÍNICA

La exploración clínica del lenguaje debe comprender una valoración de la función de denominación, el habla espontánea, la comprensión, la repetición, la lectura y la escritura. El déficit de la función de denominación (*anomia*) es el dato más frecuente en los pacientes afásicos. Cuando se pide que nombren objetos comunes (un lápiz o un reloj de pulsera) o sus partes (la goma de borrar, la pulsera), el paciente puede ser incapaz de encontrar la palabra adecuada, utilizar un circunloquio para describir el objeto ("la cosa de escribir") o dice una palabra equivocada (*parafasia*). Cuando el paciente dice una palabra incorrecta pero existente ("bolígrafo" en lugar de "lápiz") el error al nombrar se denomina *parafasia semántica*; cuando la palabra se acerca a la respuesta correcta, pero es fonéticamente impropia ("pátis" en lugar de lápiz) se denomina *parafasia fonémica.* Si se pide al paciente que nombre partes del cuerpo, formas geométricas o partes que componen los objetos (tapón de un bolígrafo, solapa de un abrigo), se pueden poner de manifiesto formas leves de anomia en personas que, por lo demás, pueden nombrar los objetos comunes. En la mayor parte de las anomias, el paciente no es capaz de recuperar el nombre apropiado cuando se le muestra un objeto, pero puede señalar el objeto correcto cuando el explorador le dice el nombre. Esto se llama defecto unidireccional de denominación. Si el paciente no puede denominar correctamente ni reconocer el nombre preciso, lo que indica que existe una alteración de la comprensión del lenguaje, existe un déficit bidireccional de denominación. El *habla espontánea* se describe como "fluida" cuando conserva la longitud e intensidad de emisión de la frase y la melodía adecuadas, y como "no fluida" si experimenta interrupciones, es escasa y la longitud media de las frases es inferior a cuatro palabras. El explorador debe observar también si el habla es parafásica o si es rica en circunloquios; si existe una relativa pobreza de sustantivos y de verbos de acción con respecto a las palabras funcionales (preposiciones, conjunciones); y si el orden de las palabras, los tiempos, los sufijos, los prefijos, los plurales y los posesivos son apropiados. La *comprensión* puede explorarse evaluando la capacidad del paciente para seguir la conversación, haciendo preguntas cuya respuesta es sí o no (¿puede volar un perro? o ¿nieva en verano?), o se pide al paciente que señale objetos (¿de dónde viene la luz de este cuarto?). Para valorar la capacidad de comprensión de una estructura sintáctica compleja se pueden utilizar frases con oraciones subordinadas o construcciones en voz pasiva (un tigre es comido por un león, ¿qué animal queda vivo?). No se deben utilizar órdenes como cerrar o abrir los ojos, levantarse, sentarse o darse la vuelta para evaluar la comprensión global, porque las respuestas adecuadas a estos movimientos axiales pueden estar indemnes en pacientes que sufren profundos trastornos de la comprensión.

La *repetición* se evalúa pidiendo al paciente que repita palabras sueltas, frases cortas, o secuencias de palabras como "ni síes, ni noes, ni peros". Explorar la repetición con palabras de pronunciación difícil como hipopótamo valora mejor la disartria que la afasia. Los pacientes afásicos pueden tener pocas dificultades con los trabalenguas, pero encontrar especialmente difícil repetir una serie de palabras funcionales. Es importante cerciorarse de que el número de palabras no exceda del lapso de atención del paciente. En caso contrario, la incapacidad de repetir es reflejo de la disminución del lapso de atención y no indicación de un defecto afásico. La *lectura* debe evaluarse, tanto en lo que respecta a las dificultades de lectura en voz alta, como en lo que concierne a la comprensión. La *escritura* se evalúa con respecto a los errores ortográficos, el orden de las palabras y la gramática. La *alexia* describe la incapacidad de leer en voz alta o de comprender palabras sueltas y frases sencillas; el término *agrafia* (o disgrafía) se refiere a un déficit adquirido en la ortografía o la gramática del lenguaje escrito.

La correspondencia entre déficit individuales de la función del lenguaje y la localización de la lesión no guarda una relación biunívoca rígida y debe concebirse en el contexto del modelo de red distribuida. No obstante, la clasificación de los pacientes afásicos en enfermos con síndromes clínicos específicos ayuda a identificar la distribución anatómica más probable de la enfermedad neurológica subyacente y tiene consecuencias causales y pronósticas **(cuadro 27-1)**. Los síndromes enunciados en el cuadro 27-1 son más aplicables a las afasias causadas por accidentes vasculares cerebrales (*cerebrovascular accidents,* CVA). Pueden dividirse en síndromes "centrales", que son consecuencia de la afección de los dos centros de la red del lenguaje (áreas de Broca y de Wernicke), y los síndromes de "desconexión", que surgen de lesiones que interrumpen las conexiones funcionales de estos centros entre sí y con los otros componentes de la red del lenguaje. Los síndromes descritos a continuación son idealizaciones; pocas veces existen síndromes puros.

Afasia de Wernicke. En ella existe un trastorno de la comprensión del lenguaje hablado y escrito. La producción del lenguaje es fluida, pero está llena de parafasias y perífrasis. La tendencia a los errores parafásicos puede ser tan intensa que dé lugar a secuencias de neologismos, lo que constituye la base de lo que se denomina jergafasia. El habla contiene un gran número de palabras funcionales (p. ej., preposiciones, conjunciones), pero pocos sustantivos o verbos que se refieren a acciones específicas. Por tanto, la producción es

voluminosa pero con escasa información. Por ejemplo, un paciente intenta describir en el siguiente pasaje cómo su mujer tiró a la basura algo importante, quizá su dentadura postiza: "ya no la necesitamos, dijo. Y con ella bajó y estaba mi dientedura... den... denti... mi dentista. Y resulta que estaban en esa bolsa... ¿lo ve? ¿Cómo pudo pasar? ¿Cómo pudo pasar una cosa así...? Así que dice que ya no la necesitamos... no creo que la vayamos a usar. Y si ahora tengo algún problema y viene alguien dentro de un mes, dentro de dos meses o dentro de seis meses, tendré un nuevo dentista. ¿Dónde están mis dos... mis dos pequeñas piezas de dentista que uso... que yo... todas tiradas. Si ella tira todo... visitaremos algunos amigos de ella y ella no puede tirarlos".

Los gestos y la mímica no mejoran la comunicación. El paciente no parece darse cuenta de que su lenguaje es incomprensible, y se puede enfadar o impacientar cuando el explorador no consigue descifrar el significado de un enunciado marcadamente parafásico. En algunos pacientes, este tipo de afasia puede acompañarse de agitación intensa y de conductas paranoides. Un área de comprensión que puede estar conservada es la capacidad de obedecer órdenes orientadas a la musculatura axial. La disociación que existe entre la incapacidad de comprensión de preguntas sencillas ("¿cómo se llama usted?") en un paciente que cierra rápidamente los ojos, se sienta o se da la vuelta cuando se le pide, es característica de la afasia de Wernicke y ayuda a diferenciarla de la sordera, los trastornos psiquiátricos y la simulación. Los pacientes con afasia de Wernicke no pueden expresar sus pensamientos con palabras de significado apropiado y tampoco descifrar el significado de las palabras transmitidas en ninguna modalidad. Por tanto, esta afasia tiene tanto componentes expresivos como receptivos. También están alteradas la repetición, la denominación, la lectura y la escritura.

El lugar de lesión que con mayor frecuencia se acompaña de afasia de Wernicke es la parte posterior de la red del lenguaje, y tiende a afectar por lo menos a parte del área de Wernicke. La causa más frecuente es una embolia en la rama inferior de la arteria cerebral media y, en especial, en la rama temporal posterior o angular (cap. 364). Otras causas son la hemorragia intracerebral, el traumatismo craneoencefálico grave o las neoplasias. En los pacientes con afasia de Wernicke es frecuente la coexistencia de una hemianopsia o cuadrantanopsia superior, y puede haber un discreto borramiento del surco nasogeniano derecho, aunque a menudo la exploración no revela otros datos. El habla con parafasias y neologismos en un paciente agitado con datos por lo demás irrelevantes en la exploración neurológica debe suscitar la sospecha de un trastorno psiquiátrico primario, como la esquizofrenia o la manía, pero el dilema se suele esclarecer por la presencia de los otros componentes característicos de la afasia adquirida y por la ausencia de trastornos psiquiátricos previos. Algunos individuos con afasia de Wernicke debida a hemorragia intracerebral o a traumatismo craneoencefálico pueden mejorar con la curación de la hemorragia o de la lesión. El pronóstico sobre la recuperación es reservado en la mayor parte de los casos.

Afasia de Broca. En esta entidad el habla carece de fluidez, es dificultosa, disártrica e interrumpida por múltiples pausas para encontrar las palabras. Está empobrecida en lo que respecta a palabras funcionales, pero enriquecida en sustantivos y verbos de significado apropiado. El orden anormal de las palabras y la utilización inadecuada de *morfemas ligados* (terminaciones de las palabras que se utilizan para expresar tiempos, posesivos o plurales) da lugar a un agramatismo característico. El habla es telegráfica y concisa, pero proporciona bastante información. En el siguiente pasaje, un varón con afasia de Broca describe sus antecedentes médicos: "veo al dotor...el dotor me manda a Capital. Voy al hospital. Dotor me tiene cama..dos..tre día..dotor manda casa".

La producción lingüística puede reducirse a un gruñido o a una sola palabra ("sí" o "no"), que se emite con entonaciones diferentes en un intento de expresar la aprobación o desaprobación. Además de la fluidez, también la denominación y la repetición están alteradas. La comprensión del lenguaje hablado está intacta, excepto en frases de sintaxis difícil con estructura pasiva u oraciones subordinadas incluidas. La comprensión de la lectura está también conservada, con la excepción ocasional de una incapacidad específica para leer pequeñas palabras gramaticales como las conjunciones y los pronombres. Estas dos últimas características indican que la afasia de Broca no es sólo un trastorno "expresivo" o "motor", sino que también incluye un déficit de la comprensión de las palabras funcionales y de la sintaxis. Los pacientes con afasia de Broca pueden estar llorosos, se frustran con facilidad y se deprimen profundamente. A diferencia de lo que ocurre en la afasia de Wernicke, son conscientes de su situación. Incluso cuando el habla espontánea es muy disártrica, el paciente puede ser capaz de conservar la articulación de las palabras relativamente normal cuando canta. Esta disociación se ha utilizado para desarrollar estrategias terapéuticas específicas (terapia de entonación melódica) en pacientes con afasia de Broca. Otros trastornos neurológicos que suelen encontrarse en estos pacientes son la parálisis facial derecha, la hemiparesia o hemiplejía y una apraxia bucofacial que se caracteriza por la incapacidad para obedecer órdenes orientadas a la musculatura bucofaríngea y facial (p. ej., los pacientes son incapaces de demostrar cómo apagarían soplando una cerilla o sorberían a través de un tubito). Los campos visuales están intactos. La causa más frecuente es el infarto del área de Broca (circunvolución frontal inferior; "B" en la fig. 27-1) y la corteza perisilviana anterior e insular circundante, por oclusión de la rama superior de la arteria cerebral media (cap. 364). También las lesiones expansivas, entre ellas un tumor (primario o metastásico), la hemorragia intracerebral o subdural, o un absceso, pueden presentarse al principio en forma de afasia de Broca. Las lesiones de pequeño tamaño limitadas a la parte posterior del área de Broca pueden producir un déficit no afásico de la articulación de la palabra y con frecuencia reversible, por lo regular aunado a una leve debilidad de la musculatura facial derecha. Cuando la causa es una deficiencia vascular cerebral, el máximo de la recuperación de la función del lenguaje se alcanza en dos a seis meses; pasado este tiempo, la recuperación es escasa.

CUADRO 27-1 SIGNOS CLÍNICOS DE LAS AFASIAS Y CUADROS SIMILARES

	Comprensión	Repetición del lenguaje hablado	Mención de nombres	Fluidez
De Wernicke	Deficiente	Deficiente	Deficiente	Deficiente o mayor
De Broca	Conservada (excepto reglas sintácticas)	Deficiente	Deficiente	Disminuida
Global	Deficiente	Deficiente	Deficiente	Disminuida
De conducción	Conservada	Deficiente	Deficiente	Conservada
Transcortical no fluida (motora)	Conservada	Conservado	Deficiente	Disminuida
Transcortical fluida (sensorial)	Deficiente	Conservado	Deficiente	Conservada
Aislamiento	Deficiente	Ecolalia	Deficiente	No hay habla con finalidad determinada
Anómica	Conservada	Conservada	Deficiente	Conservada, excepto pausas para escoger palabras
Sordera pura a palabras	Deficiente sólo en lenguaje hablado	Deficiente	Conservado	Conservada
Alexia pura	Deficiente sólo en la lectura	Conservada	Conservado	Conservada

Afasia total (global). En esta entidad el habla no es fluida y la comprensión del lenguaje hablado está gravemente alterada. También están afectadas la denominación, la repetición, la lectura y la escritura. Este síndrome representa la afección combinada de las áreas de Broca y de Wernicke, y suele ser consecuencia de accidentes vasculares cerebrales que afectan a todo el territorio de la arteria cerebral media del hemisferio izquierdo. La mayoría de los pacientes presenta al principio mutismo o sólo dice unas pocas palabras, como "hola" o "sí". Son signos concurrentes la hemiplejía derecha, el déficit hemisensorial y la hemianopsia homónima. A veces, un paciente con una lesión del área de Wernicke muestra en el comienzo afasia global, que pronto evoluciona y se transforma en afasia de Wernicke.

Afasia de conducción. La producción verbal es fluida pero parafásica, la comprensión del lenguaje hablado está intacta y existe un grave trastorno de la repetición. También se deterioran la denominación y la escritura. La lectura en voz alta está alterada, pero se conserva la comprensión de la lectura. La lesión no afecta las áreas de Broca y de Wernicke, pero sí las vías de proyección que las unen, de manera que las representaciones verbales nerviosas formadas en el área de Wernicke y las zonas vecinas no pueden ser transmitidas al área de Broca para su ensamblado en los correspondientes modelos de articulación. En ocasiones, una lesión del área de Wernicke produce una afasia de Wernicke transitoria, que evoluciona pronto a una afasia de conducción. La producción verbal parafásica de la afasia de conducción interfiere en la capacidad para expresar los significados, pero el déficit no es comparativamente tan grave como

el que presentan los pacientes con afasia de Wernicke. Los signos neurológicos que surgen en la afasia de conducción varían con la localización de la lesión primaria.

Afasia transcortical no fluida (afasia transcortical motora). Las características clínicas son similares a las de la afasia de Broca, pero la repetición está intacta y el agramatismo puede ser menos intenso. El resto de la exploración neurológica puede resultar normal, pero también puede haber hemiparesia derecha. El lugar de la lesión desconecta la red del lenguaje intacta de las zonas prefrontales del cerebro y suele afectar a la zona anterior de la línea divisoria entre los territorios de las arterias cerebral anterior y cerebral media o la corteza motora suplementaria en el territorio de la arteria cerebral anterior.

Afasia transcortical fluida (afasia transcortical sensorial). Las características clínicas son similares a las de la afasia de Wernicke, pero la repetición está intacta. El lugar de la lesión desconecta el "centro" intacto de la red nerviosa del lenguaje de otras áreas de asociación temporoparietales. Entre los datos neurológicos concomitantes se cuenta la hemianopsia. La afasia transcortical fluida puede aparecer junto con lesiones vasculares cerebrales (p. ej., infartos en la parte posterior de la zona divisoria entre los territorios de irrigación) o a neoplasias que afectan a la corteza temporoparietal por detrás del área de Wernicke.

Afasia de aislamiento. Este raro síndrome representa una combinación de las dos afasias transcorticales. La comprensión está gravemente afectada y no existe producción intencional del lenguaje. El paciente puede repetir como un loro fragmentos de conversaciones oídas (*ecolalia*), lo que indica que los mecanismos nerviosos de la repetición están relativamente conservados. Este trastorno representa el deterioro anormal de la red nerviosa del lenguaje cuando queda aislada de otras regiones del encéfalo. Las áreas de Broca y de Wernicke tienden a estar conservadas, pero existe lesión de la corteza frontal, parietal y temporal circundante. Las lesiones son irregulares y dispersas, y pueden aparecer a causa de anoxia, intoxicación por monóxido de carbono o infartos completos de las zonas divisorias de los territorios de irrigación.

Afasia anómica. Este tipo de afasia podría considerarse como el síndrome de "disfunción mínima" de la red del lenguaje. La articulación, la comprensión y la repetición están intactas, pero la denominación por confrontación, la selección de las palabras y la adecuación ortográfica están alteradas. El habla es rica en palabras funcionales, pero pobre en sustantivos y verbos que denotan acciones específicas. La producción del lenguaje es fluida, pero con parafasias, perífrasis y carente de contenido, es decir, no informa. Los lugares de lesión pueden estar en cualquier punto dentro de la red nerviosa del lenguaje del hemisferio izquierdo, incluidas las circunvoluciones temporales media e inferior. *La afasia anómica es el trastorno del lenguaje que se observa con mayor frecuencia en el traumatismo craneoencefálico, en la encefalopatía metabólica y en la enfermedad de Alzheimer.*

Sordera de palabras puras. Las causas más comunes son accidente vascular cerebral que afecta a la arteria cerebral media de ambos lados o del lado izquierdo y que afectan a la circunvolución temporal superior. El efecto neto de la lesión subyacente es la interrupción del flujo de información desde la corteza de asociación auditiva unimodal, al área de Wernicke. Los pacientes con este síndrome no tienen dificultad en la comprensión del lenguaje escrito, y pueden expresarse bien al hablar o escribir. A estos enfermos no se les dificulta la interpretación y la reacción a sonidos ambientales, ya que la corteza auditiva primaria y las conexiones auditivas subcorticales están intactas. La información auditiva no puede transmitirse a la red del lenguaje, y por ello no es posible decodificarla hasta generar representaciones verbales nerviosas, y el paciente reacciona al habla como si se tratara de una lengua extranjera indescifrable. Los enfermos no pueden repetir el lenguaje hablado, pero no tienen dificultad para denominar objetos. Con el tiempo, los sujetos con sordera verbal pura aprenden a leer los labios y dan la impresión de haber mejorado. Es posible que no se identifiquen hallazgos neurológicos adicionales, pero en los casos agudos son frecuentes las reacciones paranoides agitadas. Las causas más frecuentes de este síndrome son las lesiones vasculares cerebrales.

Alexia pura sin agrafia. El cuadro en cuestión es el equivalente visual de la sordera verbal pura. Las lesiones, por lo regular una combinación de lesiones de la corteza occipital izquierda y del sector posterior del cuerpo calloso (el esplenio), interrumpen el flujo de información visual a la red nerviosa del lenguaje. Por lo común existe hemianopsia derecha, pero el núcleo de la red del lenguaje permanece intacto. El paciente puede comprender y producir el lenguaje hablado, nombrar los objetos situados en el hemicampo visual izquierdo, repetir y escribir. Sin embargo, actúa como si fuera completamente analfabeto cuando se le pide que lea incluso la frase más sencilla, ya que la información visual de las palabras escritas (presentada al hemicampo visual izquierdo intacto) no puede alcanzar la red nerviosa del lenguaje. Los objetos situados en el hemicampo izquierdo pueden nombrarse con precisión, debido a que activan asociaciones no visuales en el hemisferio derecho, que a su vez pueden confluir a la red nerviosa del lenguaje a través de vías transcallosas situadas por delante del rodete del cuerpo calloso. Los pacientes con este síndrome pueden perder también la capacidad de nombrar los colores, aunque pueden aparearlos, es decir, igualarlos por cotejo. Esta alteración se conoce como *anomia del color.* La causa más frecuente de la alexia pura es una lesión vascular cerebral en el territorio de la arteria cerebral posterior o una neoplasia infiltrante en la corteza occipital izquierda que afecta a las radiaciones ópticas y a las fibras que unen los dos hemisferios en el rodete del cuerpo calloso. La arteria cerebral posterior también riega los componentes temporales mediales del sistema límbico, razón por la cual los pacientes con alexia pura pueden sufrir también amnesia, que suele ser transitoria debido a que la lesión límbica es unilateral.

Afemia. En esta entidad existe un trastorno grave de la fluidez verbal (con frecuencia mutismo) de comienzo agudo, que no puede ser explicado por disfunciones corticobulbar, cerebelosa o extrapiramidal. La recuperación es la regla y transcurre por una fase intermedia en la que el paciente emite un susurro ronco. La escritura, la lectura y la comprensión están intactas, de forma que no se trata de un verdadero síndrome afásico. Puede haber lesiones parciales del área de Broca o lesiones subcorticales que interrumpen sus conexiones con otras partes del encéfalo. En ocasiones, el lugar de la lesión está situado en la cara medial de los lóbulos frontales y puede afectar a la corteza motora suplementaria del hemisferio izquierdo.

Apraxia. Este término genérico designa un déficit motor complejo que no es posible atribuir a disfunción piramidal, extrapiramidal, cerebelosa o sensorial, y que no deriva de la incapacidad del paciente para comprender la naturaleza de la tarea. La forma que con mayor frecuencia se observa en la práctica clínica se denomina *apraxia ideomotora.* El paciente no es capaz de obedecer las órdenes de realizar un acto motor específico ("tosa" o "apague esta cerilla") o de imitar la utilización de un instrumento de uso común (un peine, un martillo, una pajilla o un cepillo de dientes) en ausencia del objeto real. La capacidad del paciente para comprender la orden se asegura al mostrar múltiples movimientos y valorar que él puede reconocer el correcto. Algunos pacientes con este tipo de apraxia pueden imitar el movimiento apropiado (cuando lo realiza el explorador) y no tienen dificultades cuando se les facilita el objeto real, indicando que los mecanismos sensorimotores necesarios para la realización del movimiento están intactos. Algunas formas de apraxia ideomotora representan una desconexión de la red nerviosa del lenguaje de los sistemas motores piramidales: se comprenden las órdenes para efectuar movimientos complejos, pero no se pueden transmitir a las áreas motoras adecuadas, incluso cuando los mecanismos motores importantes están intactos. La *apraxia bucofacial* consiste en un déficit apráxico de los movimientos de la cara y la boca. La *apraxia de extremidades* comprende los déficit apráxicos de los movimientos de los brazos y las piernas. La apraxia ideomotora casi siempre es causada por lesiones del hemisferio izquierdo y se acompaña a menudo de síndromes afásicos, en particular de afasias de Broca y de conducción. Su presencia no puede corroborarse en los pacientes que presentan déficit de la comprensión del lenguaje. Como se ha señalado, la capacidad para obedecer órdenes que implican a la musculatura axial (como "cierre los ojos" o "levántese"), radica en vías diferentes que pueden estar intactas en pacientes que por lo demás sufren una afasia y apraxia graves. Los individuos con lesiones de la parte anterior del cuerpo calloso pueden presentar un tipo especial de apraxia ideomotora limitada a la mitad izquierda del cuerpo. Puesto que no está afectada la manipulación de objetos reales, la apraxia ideomotora por sí misma no limita las actividades de la vida diaria.

La *apraxia ideatoria* designa un déficit en la ejecución de una serie ordenada de movimientos con una finalidad en aquellos pacientes que no presentan dificultad alguna para ejecutar cada uno de los componentes de la secuencia. Por ejemplo, cuando se les pide que tomen un bolígrafo y escriban, puede estar distorsionada la secuencia de quitar la tapa al bolígrafo, colocarla en el otro extremo, girar la punta hacia la superficie de escritura y escribir, y es posible que ellos intenten hacerlo con el extremo equivocado del bolígrafo o incluso con el capuchón que han retirado. Estos problemas en la secuencia motora se observan generalmente en estados de confusión y demencias seniles, más que en las lesiones locales vinculadas con los trastornos afásicos. La *apraxia cinéti-*

ca de las extremidades implica una torpeza para la utilización de herramientas, que no puede atribuirse a disfunción sensorial, piramidal, extrapiramidal ni cerebelosa. Este trastorno puede surgir en un contexto de lesiones focales de la corteza premotora o *degeneración ganglionar corticobasal.*

Síndrome de Gerstmann. Se llama síndrome de Gerstmann a la combinación de *acalculia* (trastorno del cálculo aritmético simple), *disgrafía* (deficiencia para la escritura), *anomia digital* (incapacidad para nombrar cada dedo; p. ej., índice o pulgar) y *confusión derecha-izquierda* (la incapacidad de decir si una mano, un pie o un brazo del paciente o del explorador está situado en la parte derecha o izquierda del cuerpo). Para corroborar el diagnóstico, es importante confirmar que los problemas de denominación de los dedos y de los lados no forman parte de una anomia más generalizada y que el paciente no está por lo demás afásico. Cuando se observa el síndrome de Gerstmann aislado, suele acompañarse de lesión de la mitad inferior del lóbulo parietal (en particular de la circunvolución angular) del hemisferio izquierdo.

Aprosodia. Las variaciones del énfasis melódico y de la entonación influyen en el significado y el efecto del lenguaje hablado. Por ejemplo, las palabras y la sintaxis de los enunciados: es inteligente, y ¿es *inteligente*? son idénticas; sin embargo, los mensajes que transmiten son muy diferentes, debido a las diferencias de entonación y del énfasis con que se formulan. Este aspecto del lenguaje recibe el nombre de *prosodia.* La lesión de las áreas perisilvianas del hemisferio derecho puede interferir en la prosodia del habla y causar síndromes de aprosodia. La lesión de las regiones del hemisferio derecho que corresponden al área de Wernicke produce un mayor trastorno de la decodificación de la prosodia del habla, mientras que las lesiones del hemisferio derecho que corresponden al área de Broca generan un mayor trastorno en la capacidad para introducir en el lenguaje hablado una prosodia adecuada al significado. Este último déficit es la forma más frecuente de aprosodia que se detecta en la práctica clínica: el paciente produce un lenguaje gramaticalmente correcto, con una elección adecuada de las palabras, pero las frases se emiten con una entonación monótona que interfiere en la capacidad para transmitir el énfasis y las emociones deseados. Los pacientes con este tipo de aprosodia dan la impresión equívoca de estar deprimidos o indiferentes.

Afasias subcorticales. La lesión de los componentes subcorticales de la red del lenguaje (p. ej., el cuerpo estriado y el tálamo del hemisferio izquierdo) también pueden producir afasia. Los síndromes resultantes contienen combinaciones de los déficit en diversos aspectos del lenguaje, pero rara vez se adaptan a los patrones específicos que se describen en el cuadro 27-1. En un paciente con CVA, una afasia anómica acompañada de disartria o una afasia fluida con hemiparesia deben suscitar la sospecha de una lesión subcortical.

Afasias progresivas. En la práctica, las afasias adquiridas se presentan con más frecuencia en uno de dos contextos: los CVA y las enfermedades degenerativas. Las afasias causadas por los CVA comienzan de manera brusca y producen deficiencias máximas al inicio. La lesión fundamental está relativamente circunscrita y se acompaña de una pérdida total de la función neural en el sitio de la lesión. Éstas son las afasias "típicas" descritas antes en las que pueden distinguirse relaciones relativamente reproducibles entre el sitio de la lesión y la distribución de la afasia. Las afasias causadas por enfermedades neurodegenerativas tienen una instauración insidiosa y una evolución inexorable de manera que los síntomas se modifican con el tiempo. Dado que la pérdida neuronal en las zonas afectadas por la neurodegeneración es parcial y por cuanto tiende a incluir múltiples componentes de la red del lenguaje, son menos evidentes las distribuciones clínicas distintivas y las correlaciones clinicoanatómicas.

Demencia es un término genérico que se utiliza para designar una enfermedad neurodegenerativa que altera el intelecto y el comportamiento al grado en que resultan afectadas las actividades cotidianas (cap. 365). La enfermedad de Alzheimer es la causa individual más frecuente de demencia. La neuropatología de la enfermedad de Alzheimer produce la pérdida neuronal más incipiente y profunda en partes del cerebro relacionadas con la memoria como la corteza endorrinal y el hipocampo. Es por esto que la pérdida progresiva de la memoria para los sucesos y experiencias recientes es la manifestación fundamental de la enfermedad de Alzheimer. Con el tiempo, las alteraciones neuronales en la enfermedad de Alzheimer se diseminan a la red del lenguaje y a una afasia progresiva, por lo general de tipo anómico, se añade a la amnesia progresiva. Sin embargo, hay otros tipos de demencia, en los que la neurodegeneración por lo general afecta al lenguaje más que a la red de la memoria en el cerebro, lo que origina el surgimiento de una afasia progresiva que se convierte en el aspecto más destacado del cuadro clínico durante la fase inicial de la enfermedad. La afasia progresiva primaria (*primary progressive aphasia,* PPA) es el síndrome más ampliamente reconocido con este tipo de alteración selectiva del lenguaje.

PRESENTACIÓN CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO DE PPA. El paciente con PPA acude a atención médica a causa de dificultades para recordar palabras, tipos de lenguaje anormales y errores de pronunciación de instauración reciente. La PPA se diagnostica cuando se mantienen relativamente intactas otras facultades mentales como la memoria para los sucesos cotidianos, habilidades visuoespaciales (evaluadas mediante pruebas de dibujo y reconocimiento de caras), y comportamiento (valoradas mediante los antecedentes obtenidos de una tercera persona); cuando el lenguaje es el principal aspecto disfuncional durante los primeros años de la enfermedad, y cuando los estudios por imágenes de las estructuras cerebrales no revelan una lesión específica, que no sea la atrofia, que explique la deficiencia del lenguaje. Las alteraciones en otras funciones cognitivas también surgen, pero la disfunción del lenguaje sigue siendo la manifestación más sobresaliente y se deteriora con más rapidez durante toda la enfermedad.

LENGUAJE EN LA PPA. Las alteraciones del lenguaje en la PPA varían de un paciente a otro. Algunos enfermos no pueden encontrar las palabras correctas para expresar los pensamientos; otros no comprenden el significado de las palabras escuchadas o leídas; hay otros que no pueden nombrar objetos del entorno. La alteración en el lenguaje puede ser fluida (es decir, con articulación normal, flujo y número de palabras por expresión) o no fluida. El signo individual más frecuente de la afasia primaria progresiva es la anomia que se manifiesta con incapacidad para encontrar la palabra correcta durante la conversación o la incapacidad para nombrar objetos que muestra el examinador, o ambas cosas a la vez. Muchos pacientes permanecen en una fase anómica durante la mayor parte de la enfermedad y experimentan una intensificación gradual de las deficiencias para encontrar las palabras al grado de un mutismo inminente. Sin embargo, otros continúan desarrollando distintas formas de agramatismo o deficiencias en la comprensión de las palabras, o de ambas cosas a la vez. El agramatismo consiste en un orden inapropiado de las palabras y en el uso equivocado de pequeñas palabras gramaticales. Una paciente, por ejemplo, envío el siguiente mensaje por correo electrónico a su hija: "vendré a mi casa en tu coche y conduciré mi coche a Chicago... tendrás tu coche de regreso y el estacionamiento de mi coche a la entrada de mi casa. Te quiero, Mamá." Las deficiencias en la comprensión, cuando se presentan, comienzan con una incapacidad ocasional para comprender palabras individuales de baja frecuencia y evolucionan gradualmente para abarcar la comprensión del lenguaje que se utiliza en las conversaciones.

Las alteraciones en la sintaxis, la comprensión, la denominación o la escritura en la PPA no son diferentes de las que se observan en afasias por causas vasculares cerebrales. Sin embargo, forman pautas levemente diferentes. De acuerdo con una clasificación propuesta por Gorno-Tempini et al., es posible reconocer tres variantes de PPA: una variante agramatical que se caracteriza por una fluidez deficiente y alteraciones en la sintaxis, una variante semántica caracterizada por una preservación de la fluidez y la sintaxis pero una comprensión deficiente de palabras individuales, y una variante logopénica caracterizada por la preservación de la sintaxis y la comprensión pero con pausas frecuentes para encontrar las palabras durante la charla espontánea. A la variante agramatical también se le conoce como *afasia progresiva no fluida* y guarda similitudes con la afasia de Broca. Sin embargo, no suele ocurrir disartria. A la variante semántica de la PPA también se le conoce como *demencia semántica* y tiene algunas características similares a la de la afasia de Wernicke, pero las dificultades en la comprensión tienden a ser más leves. La diferencia más notable entre las afasias causadas por los accidentes vasculares cerebrales y las ocasionadas por enfermedades neurodegenerativas es la mejoría subsiguiente al accidente vascular cerebral en las afasias relacionadas con este problema, lo que conduce a una cristalización progresiva de los subtipos enunciados en el cuadro 27-1, frente al deterioro gradual que lleva a una pérdida de la especificidad sindrómica conforme avanza la enfermedad.

FISIOPATOLOGÍA. Los pacientes con PPA muestran atrofia progresiva (indicativa de pérdida neuronal), ralentización en las ondas electroencefalográficas, disminución del flujo sanguíneo (medido mediante tomografía computadorizada [*computed tomography*, CT] por emisión de fotones simples) y disminución de la utilización de la glucosa (determinada mediante tomografía por emisión de positrones) que son más acentuadas en la red del lenguaje del cerebro. Las anormalidades pueden mantenerse circunscritas por muchos años a las cortezas perisilviana y temporal anterior del hemisferio izquierdo. Por consiguiente, la focalización clínica de la afasia primaria progresiva es congruente con la selectividad anatómica del proceso patológico subyacente.

Las tres variantes muestran distribuciones superpuestas en la pérdida neuronal pero la variante agramatical guarda una relación más íntima con la atrofia en las partes anteriores de la red del lenguaje (donde está situada la zona de Broca), la variante semántica con atrofia en los componentes temporales de la red del lenguaje y la variante logopénica con atrofia en el componente temporoparietal de la red del lenguaje. La relación entre una comprensión deficiente del lenguaje y la lesión en la zona de Wernicke, que es una característica de las afasias relacionadas con el accidente vascular cerebral, no se presenta en la PPA. En cambio, la comprensión deficiente está muy íntimamente relacionada con la pérdida neuronal en la corteza temporal lateral y anterior.

NEUROPATOLOGÍA. Aproximadamente 30% de los pacientes han mostrado las alteraciones anatomopatológicas microscópicas de la enfermedad de Alzheimer, supuestamente con una distribución atípica de las lesiones. En la mayoría de los casos, la neuropatología queda englobada dentro de la familia de las degeneraciones lobulares frontotemporales (*frontotemporal lobar degenerations*, FTLD) y se caracteriza por diversas combinaciones de pérdida neuronal focal, gliosis, inclusiones positivas tau, cuerpos de Pick e inclusiones de ubicuitina negativas tau (cap. 365). En tiempos recientes las formas familiares de PPA con inclusiones de ubicuitina negativas tau se han vinculado con mutaciones del gen de la progranulina en el cromosoma 17. Se han demostrado diferencias en la apolipoproteína E y el genotipo de la proteína prión entre los pacientes con tipos clínicos típicos de enfermedad de Alzheimer y aquellos con un diagnóstico de PPA. Se ha planteado la posibilidad interesante de que un antecedente personal o familiar de dislexia puede ser un factor de riesgo para la afasia primaria progresiva, por lo menos en algunos pacientes, lo que sugiere que esta enfermedad puede originarse sobre un fondo de vulnerabilidad genética o del desarrollo que afecta zonas del cerebro relacionadas con el lenguaje.

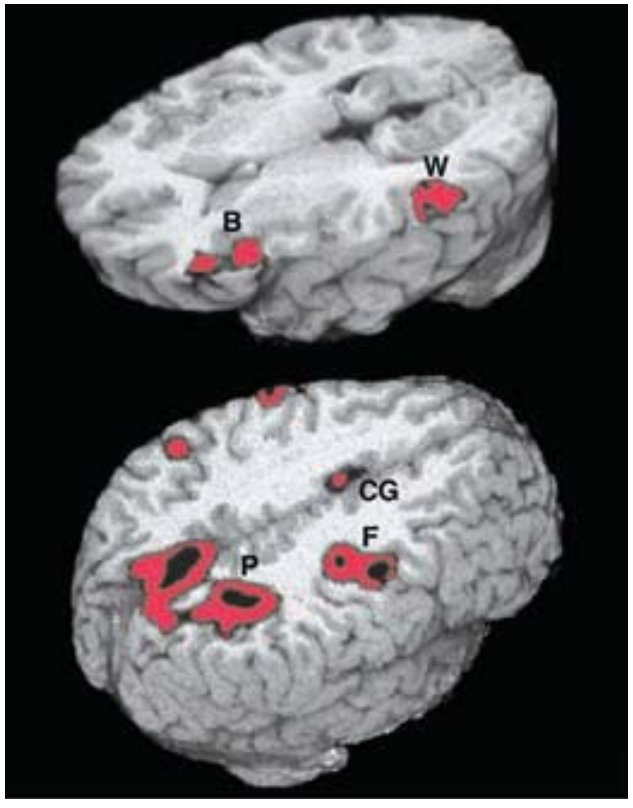

FIGURA 27-2. Imagen de resonancia magnética funcional de las áreas del lenguaje y la atención espacial en sujetos neurológicamente intactos. Las *zonas oscuras* son regiones de activación notable propias de tareas. *Arriba:* se pidió a los sujetos que indicaran si dos palabras eran sinónimas. Esta tarea lingüística generó activación simultánea de los dos epicentros de la red del lenguaje, las áreas de Broca (B) y la de Wernicke (W). La activación ocurrió sólo en las zonas activadas del hemisferio izquierdo. *Abajo:* se pidió a los sujetos que cambiaran su atención espacial hacia un punto diana periférico. La tarea permitió la activación simultánea de los tres epicentros de la red de atención: la corteza parietal posterior (P), los campos oculares frontales (F) y la circunvolución del cíngulo (CG). La activación se produjo predominantemente en el hemisferio derecho. (*Por cortesía de Darren Gitelman, MD; con autorización.*)

LA RED PARIETOFRONTAL DE ORIENTACIÓN ESPACIAL: NEGLIGENCIA (DESCUIDO) Y TRASTORNOS AFINES

NEGLIGENCIA HEMIESPACIAL

Una red a gran escala que contiene tres componentes corticales principales se ocupa de la orientación adaptativa a los hechos importantes en el espacio extrapersonal. La *corteza del cíngulo* da acceso a un "mapa límbico de motivación" del espacio extrapersonal, la *corteza parietal posterior* lo hace a un mapa sensorial-representativo, y los *campos oculares frontales*, a estrategias motoras de conductas de atención **(fig. 27-2)**. Los componentes subcorticales de esta red comprenden el núcleo estriado y el tálamo. La negligencia hemiespacial contralateral a la lesión representa uno de los resultados de la lesión de cualesquiera de los componentes corticales o subcorticales de esta red. *La idea tradicional de que la negligencia hemiespacial siempre es un signo de lesión parietal es inexacta.* Al atenerse a esta organización anatómica, las manifestaciones clínicas de la negligencia comprenderían tres componentes conductuales: los hechos sensoriales (o sus representaciones mentales) en el hemiespacio objeto de negligencia ejercen un efecto poco importante en la conciencia global; son muy pocos los intentos de exploración y de orientación hacia el espacio descuidado; y el paciente se comporta como si el hemiespacio objeto de negligencia (descuidado) estuviera devaluado desde el punto de vista de la motivación.

Según lo plantea un modelo de cognición espacial, el hemisferio derecho dirige la atención a *todo* el espacio extrapersonal, mientras que el hemisferio izquierdo dirige la atención principalmente al hemiespacio contralateral derecho. Por consiguiente, las lesiones hemisféricas unilaterales izquierdas no producen una negligencia importante del espacio contralateral a la lesión, debido a que los mecanismos de atención del hemisferio derecho hacia su mismo lado pueden compensar la pérdida de las funciones de atención dirigidas *contralateralmente* del hemisferio izquierdo. Sin embargo, las lesiones hemisféricas derechas unilaterales producen una grave negligencia hemiespacial izquierda en el lado contrario a la lesión, porque el hemisferio izquierdo indemne no posee mecanismos para dirigir la atención hacia su propio lado. Este modelo concuerda con la experiencia clínica, que demuestra que la negligencia del lado contrario a la lesión es más frecuente, grave y duradera en las lesiones hemisféricas derechas que en las izquierdas. Es rara la negligencia del hemiespacio derecho, incluso en zurdos con lesiones hemisféricas izquierdas.

Los pacientes con negligencia grave pueden ser incapaces de vestirse, afeitarse o arreglarse la parte izquierda del cuerpo, de comer los alimentos situados en la parte izquierda de la bandeja, así como de leer la mitad izquierda de las frases. Cuando el explorador dibuja un círculo grande (de 12 a 15 cm de diámetro) y pide al sujeto que coloque los números del uno al 12 como si el círculo representara la cara de un reloj, existe una tendencia a agrupar los números en la mitad derecha y dejar vacío el lado izquierdo. Cuando se pide al enfermo que copie un dibujo sencillo puede ser incapaz de copiar los detalles en el lado izquierdo; cuando se le pide que escriba, presenta una tendencia a dejar un margen excesivamente ancho en el lado izquierdo.

Dos pruebas útiles para evaluar la negligencia y que pueden realizarse a la cabecera del enfermo son la *estimulación bilateral simultánea* y la *cancelación de objetivos visuales.* En la primera, el explorador realiza una estimulación unilateral o bilateral simultánea en las modalidades visual, auditiva y táctil. Tras las lesiones hemisféricas derechas, los pacientes que no tienen dificultades para detectar los estímulos unilaterales de cada lado por separado experimentan la estimulación bilateral como si procediera únicamente del lado derecho. Este fenómeno, denominado *extinción*, es una manifestación del aspecto sensorial-representativo de la negligencia hemiespacial. En la prueba de detección de objetivos, los objetos que se deben detectar (p. ej., las letras "a") están distribuidos con otros objetos irrelevantes (p. ej., otras letras del alfabeto) en un folio de 21.5 × 28 cm, y se pide al paciente que rodee con un círculo todos los objetos que debe buscar. La incapacidad de detectar los objetos en el lado izquierdo constituye una manifestación del déficit explorador que existe en la negligencia hemiespacial **(fig. 27-3*A*)**. La hemianopsia por sí misma no interfiere en la realización de esta tarea, ya que al paciente se le permite girar la cabeza y los ojos hacia la izquierda. La tendencia normal, en las tareas de detección de objetos, es empezar por el cuadrante superior izquierdo y moverse de manera sistemática en movimientos de barrido horizontal o vertical. Algunos pacientes muestran una tendencia a iniciar el proceso desde el lado derecho y a continuar de una manera caprichosa. Esto representa una manifestación sutil de la negligencia del lado izquierdo, incluso cuando el paciente al final consigue detectar todos los objetos de la búsqueda. Algunos pacientes con negligencia niegan también la existencia de hemiparesia o hemihipoestesia, e incluso pueden negar tener una extremidad paralizada, trastorno que recibe el nombre de *anosognosia*.

Las lesiones vasculares cerebrales y las neoplasias del hemisferio derecho son las causas más frecuentes de negligencia hemiespacial. Según el lugar

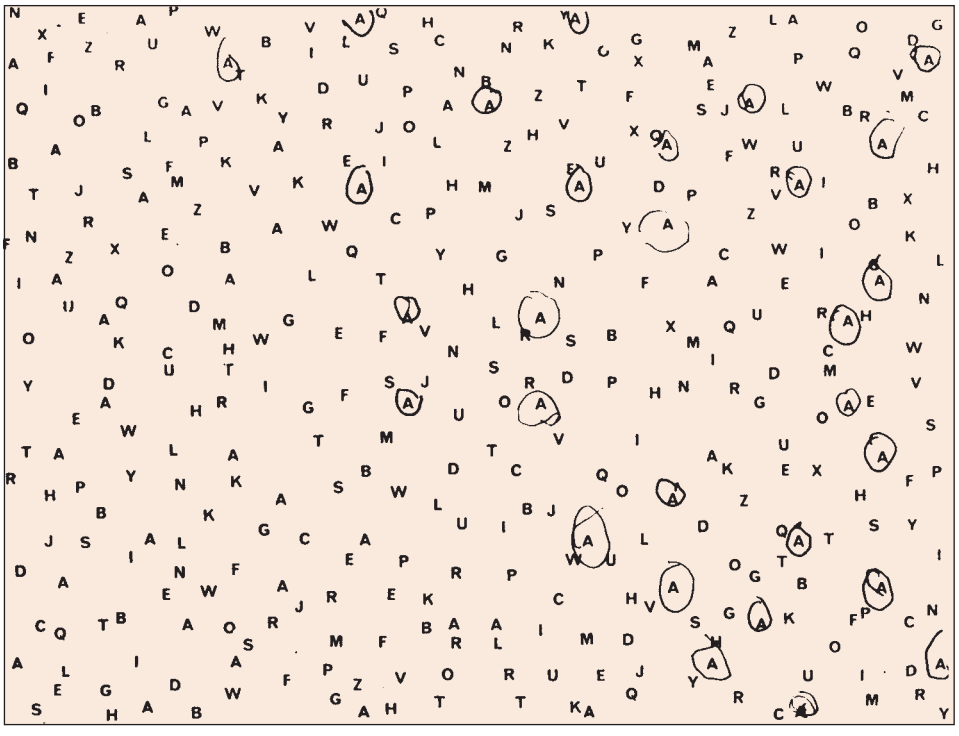

A

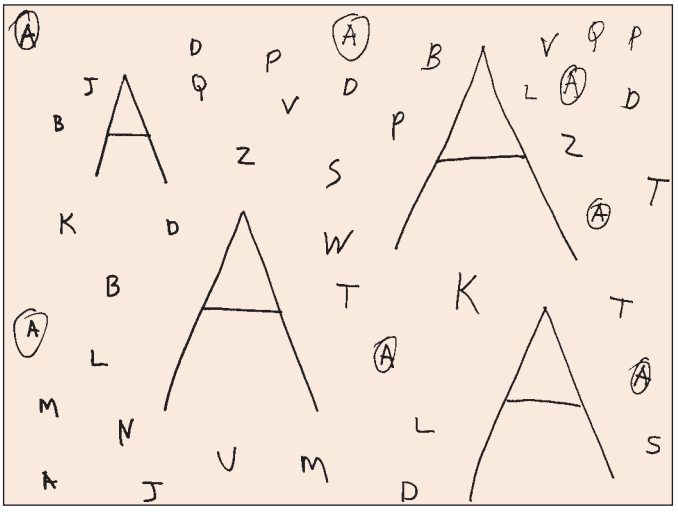

B

FIGURA 27-3. Datos de desatención hemiespacial izquierdo y simultanagnosia. ***A.*** Se pidió a un varón de 47 años con una considerable lesión frontoparietal del hemisferio derecho que encerrara en un círculo todas las letras "A". Marcó de esa manera solamente las letras del lado derecho del esquema, lo cual constituyó una manifestación de desatención hemiespacial izquierda. ***B.*** Una mujer de 70 años con el antecedente de haber mostrado demencia degenerativa durante dos años, pudo encerrar en círculos casi todas las letras pequeñas, pero pasó por alto las de mayor tamaño. Esta situación corresponde a simultanagnosia.

de la lesión, el paciente con negligencia puede tener también hemiparesia, hemihipoestesia y hemianopsia del lado izquierdo, pero éstos no son datos invariables. La mayoría de los enfermos experimentan una mejoría considerable de la negligencia hemiespacial, por lo regular en las primeras semanas del proceso.

SÍNDROME DE BÁLINT, SIMULTANAGNOSIA, APRAXIA DEL VESTIDO Y APRAXIA DE CONSTRUCCIÓN

La afección bilateral de la red de la orientación espacial, en especial de sus componentes parietales, da origen a un estado de desorientación espacial grave que se denomina *síndrome de Bálint.* Éste consiste en un déficit en la exploración visuomotora ordenada del ambiente (*apraxia oculomotora*) y en la precisión para alcanzar con la mano objetivos visuales (*apraxia óptica*). El tercer componente del síndrome de Bálint, y el más impresionante, se llama *simultanagnosia*, y representa una incapacidad para integrar la información visual en el centro de la mirada con información más periférica. El paciente se aferra al detalle situado en el centro de la mirada sin intentar explorar el entorno visual en busca de información adicional. Al paciente con simultanagnosia "los árboles le impiden ver el bosque". No capta en su totalidad las escenas visuales complejas, lo que conlleva graves limitaciones en la identificación visual de objetos y de escenas. Por ejemplo, un paciente al que se le muestra una lámpara de mesa y se le pide que diga el nombre del objeto puede mirar a su base circular y llamarla cenicero. Algunos pacientes con simultanagnosia afirman que los objetos que miran pueden desaparecer de forma repentina, lo que probablemente indica una incapacidad para volver la vista al punto original de la mirada tras un breve desplazamiento sacádico. El movimiento y los estímulos que distraen exacerban intensamente las dificultades de la percepción visual. La simultanagnosia puede, en ocasiones, aparecer sin los otros dos componentes del síndrome de Bálint.

Para el diagnóstico de la simultanagnosia a la cabecera del enfermo se puede utilizar una modificación de la prueba de marcar letras descrita anteriormente. En esta modificación, algunos de los objetivos (como las letras "a") se hacen de un tamaño mucho mayor que las demás (de 7.5 a 10 cm frente a 2.5 cm de altura) y todas ellas son incluidas entre otras letras no relacionadas. Los pacientes con simultanagnosia presentan una tendencia característica, y contraria a la intuición, de pasar por alto los objetivos de mayor tamaño (**fig. 27-3*B***). Esto se debe a que la información necesaria para identificar los objetivos grandes no puede limitarse a la línea inmediata de la mirada y requiere integrar la información visual a través de un campo de visión más extenso. La mayor dificultad para la detección de los objetivos grandes también indica que el trastorno de la función visual no se debe a falta de agudeza visual, y que el problema es central y no periférico. El síndrome de Bálint es consecuencia de lesiones parietales dorsales bilaterales: son situaciones frecuentes los infartos en la zona límite entre los territorios de riego de la arteria cerebral media y posterior, la hipoglucemia, la trombosis del seno sagital o los trastornos degenerativos, como la enfermedad de Alzheimer. En pacientes con síndrome de Bálint por accidente vascular cerebral son frecuentes los defectos campimétricos (por lo común cuadrantanopsias inferiores).

Otra manifestación de las lesiones parietales dorsales bilaterales (o del lado derecho) es la *apraxia del vestido.* Los pacientes en esta situación son incapaces de alinear el eje del cuerpo con el eje de la prenda de vestir, y se les verá luchando por conseguir meter el brazo por un pliegue en lugar de hacerlo por la manga o sujetando la prenda por su parte inferior. Las lesiones que afectan a la corteza parietal posterior del hemisferio derecho originan también grandes dificultades para copiar dibujos simples; esta alteración recibe el nombre de *apraxia de construcción*, y es más grave si la lesión afecta al hemisferio derecho. En algunos pacientes con lesiones del hemisferio derecho, las dificultades con el dibujo se limitan a la parte izquierda de la figura y representan una manifestación de la negligencia hemiespacial; en otros, existe un déficit más extenso en la reproducción de contornos y en la perspectiva tridimensional. La apraxia del vestido y la de la construcción representan situaciones especiales de un trastorno más general de la orientación espacial.

LA RED OCCIPITOTEMPORAL DE RECONOCIMIENTO DE OBJETOS: PROSOPAGNOSIA Y AGNOSIA DE LOS OBJETOS

La información perceptiva sobre las caras y los objetos se codifica inicialmente en la corteza visual primaria (estriado) y en las áreas de asociación visuales periestriadas contiguas (hacia arriba). Esta información se transmite después a las áreas de asociación visuales situadas debajo de la corteza occipitotemporal y después a otras áreas heteromodales y paralímbicas de la corteza cerebral. Las lesiones bilaterales de las circunvoluciones fusiforme y lingual de la corteza occipitotemporal interrumpen este proceso e interfieren en la capacidad que posee esta información perceptiva, por lo demás intacta, de activar asociaciones multimodales distribuidas que conducen al reconocimiento de las caras y de los objetos. Los trastornos del reconocimiento de caras y objetos resultantes reciben el nombre de *prosopagnosia* y *agnosia visual de los objetos.*

El paciente con prosopagnosia no es capaz de reconocer rostros familiares e incluso, en ocasiones, el propio reflejo de su cara en el espejo. No se trata de un déficit perceptivo, puesto que los pacientes prosopagnósicos pueden decir con facilidad si dos caras son idénticas o no. Además, un paciente prosopagnósico que es incapaz de reconocer únicamente por inspección visual una cara familiar, puede utilizar "indicios" auditivos para lograr la identificación cuando se le permite oír la voz de la persona. Por tanto, el déficit de la prosopagnosia es específico de modalidad y representa la existencia de una lesión que impide la activación por la información visual importante de parámetros multimodales por lo demás intactos. Damasio ha señalado que el déficit de la prosopagnosia no se limita al reconocimiento de las caras, sino que también se extiende al reconocimiento de miembros individuales de grupos genéricos de objetos mayores. Por ejemplo, de manera característica, los pacientes prosopagnósicos no tienen dificultades para la identificación genérica de una cara como una cara o de un coche como un coche, pero no pueden reconocer la identidad de una cara determinada o la marca de un coche concreto. Esto refleja un déficit en el reconocimiento visual de rasgos peculiares que caracterizan a cada uno de los miembros de una clase de objetos. Cuando los problemas de reconocimiento se generalizan y se extienden a la identificación genérica y a objetos comunes, el trastorno recibe el nombre de agnosia visual de los objetos. A diferencia de los pacientes prosopagnósicos, quienes sufren agnosia de los objetos no pueden reconocer una cara ni un coche como tales.

Es importante diferenciar la agnosia visual de los objetos respecto de la anomia. El paciente con anomia no puede nombrar el objeto, pero sí puede describir su uso. Por lo contrario, el paciente con agnosia visual es incapaz de denominar un objeto presentado a su vista ni describir su uso. Las lesiones características de la prosopagnosia y de la agnosia visual de los objetos consisten en infartos bilaterales del territorio de las arterias cerebrales posteriores. Los déficit coexistentes pueden consistir en defectos campimétricos visuales (especialmente cuadrantanopsias superiores) o una ceguera central para el color, que recibe el nombre de *acromatopsia.* En ciertos casos la lesión causal es unilateral. En estos casos, la prosopagnosia acompaña a lesiones del hemisferio derecho y la agnosia de los objetos, a las lesiones del lado izquierdo.

LA RED LÍMBICA DE LA MEMORIA: AMNESIAS

Las áreas límbicas y paralímbicas (como el hipocampo, el núcleo amigdalino y la corteza endorrinal), los núcleos anterior y medial del tálamo, las partes medial y basal del estriado y el hipotálamo constituyen en conjunto una red nerviosa distribuida que se denomina *sistema límbico.* Las relaciones conductuales de esta red comprenden la coordinación de las emociones, la motivación, el tono autónomo y la función endocrina. Un área más de especialización de la red límbica y la que reviste mayor importancia en la práctica clínica, es la de la memoria declarativa (consciente) de hechos y experiencias recientes. La alteración de esta función se llama *estado amnésico.* En caso de no haber déficit de motivación, atención, lenguaje o de la función visuoespacial, el diagnóstico clínico de un estado amnésico global persistente siempre se vincula con lesiones bilaterales de la red límbica, por lo común en el complejo hipocampo-endorrinal o el tálamo.

La red límbica es el sitio que muestra daño en los estados amnésicos, pero es casi seguro que no constituye el lugar de almacenamiento de los recuerdos. Estos últimos son almacenados en forma muy amplia en toda la corteza encefálica. La función que se atribuye a la red límbica es unir estos fragmentos de amplia distribución en fenómenos y experiencias coherentes que sirvan de apoyo a la recordación consciente. El daño de la red mencionada no destruye necesariamente los recuerdos, pero impide que se recuperen de una manera consciente (declarativa) para formar una entidad coherente. Los fragmentos individuales de información no se pierden a pesar de las lesiones límbicas y pueden convertirse en lo que se denomina *memoria implícita.* Por ejemplo, las personas con estados amnésicos no adquieren nuevas capacidades motoras o perceptivas, a pesar de que quizá no tengan conocimiento consciente de las experiencias que culminan en su adquisición.

El trastorno de la memoria en el estado amnésico es multimodal, y posee componentes retrógrados y anterógrados. La *amnesia retrógrada* entraña la incapacidad para recordar experiencias que se produjeron antes de la instauración del estado amnésico. Los sucesos relativamente recientes son más vulnerables a la amnesia retrógrada que los acontecimientos más remotos y más extensamente consolidados. Un paciente que acude al servicio de urgencias diciendo que no recuerda su identidad, pero que puede recordar los sucesos del día anterior, casi con seguridad no padece un trastorno de memoria de causa neurológica. El segundo componente del estado amnésico, y el más importante, es la *amnesia anterógrada*, que indica la incapacidad para almacenar, retener y recordar nuevos conocimientos. Los pacientes con estados amnésicos están perfectamente alerta y motivados, pero son incapaces de recordar qué han comido unos pocos minutos antes o los detalles de un suceso importante que han podido experimentar pocas horas antes. En las fases agudas, existe también una tendencia a rellenar las lagunas de memoria con información imprecisa, inventada y a menudo inverosímil. Es lo que se conoce como *confabulación.* Los pacientes con síndrome amnésico olvidan que se olvidan y, cuando se les pregunta, tienden a negar la existencia de un problema con su memoria.

El paciente en estado amnésico casi siempre está desorientado, en particular en el tiempo. La orientación temporal precisa y un conocimiento concreto de las noticias de la actualidad descartan un trastorno amnésico importante. El explorador puede estudiar el componente anterógrado de un estado amnésico leyendo en voz alta una lista de cuatro o cinco palabras hasta cinco veces o hasta que el paciente pueda repetir inmediatamente la lista completa sin pausas. En la siguiente fase de la exploración, sin distraer al enfermo, se le permite que se concentre en las palabras y las repase interiormente durante 1 min antes de pedirle que las repita. La repetición precisa en esta fase indica que el paciente está motivado y lo bastante atento como para retener las palabras en la mente durante un lapso mínimo de 1 min. La fase final de la exploración implica un periodo de retención de 5 a 10 min en el transcurso del cual el paciente se dedica a otras tareas. Un recuerdo apropiado al final de este intervalo requiere codificación, retención y recuperación. Los amnésicos fracasan en esta fase de la tarea y pueden incluso olvidarse de que se les ha pedido que recuerden una lista de palabras. Un reconocimiento apropiado de las palabras en una lista de elección múltiple en un paciente que no puede recordarlas indica que el trastorno de memoria es menos grave y que afecta principalmente a la fase de recuperación de la memoria. El componente retrógrado de la amnesia puede valorarse por medio de preguntas vinculadas con hechos autobiográficos o históricos. El componente anterógrado de dichos estados suele ser más notable que el retrógrado. En casos raros por lo común junto con la epilepsia del lóbulo temporal o la ingestión de alguna benzodiazepina puede predominar el componente retrógrado.

La valoración de la memoria puede ser muy difícil. Las evaluaciones directas a la cabecera del enfermo quizá sólo detecten las deficiencias más graves. En las menos graves, como es el caso en la epilepsia del lóbulo temporal, lesión craneoencefálica de poca intensidad o demencia senil temprana, se necesitan evaluaciones cuantitativas por parte de neuropsicólogos. Los estados confusionales causados por encefalopatías toxicometabólicas y algunos tipos de lesión del lóbulo frontal obstaculizan la capacidad de atención y originan deficiencias secundarias de la memoria, aun cuando no existan lesiones límbicas. Este tipo de deficiencia de la memoria puede diferenciarse del estado amnésico por haber más deficiencias en tareas vinculadas con la atención, que describiremos más adelante en el apartado de los lóbulos frontales.

Son muchas las enfermedades neurológicas que pueden producir un estado amnésico. Entre ellas están los tumores (del ala del esfenoides, de la parte posterior del cuerpo calloso, del tálamo o de la porción medial del lóbulo temporal), los infartos (en los territorios de las arterias cerebrales anterior o posterior), el traumatismo craneoencefálico, la encefalitis por herpes simple, la encefalopatía de Wernicke-Korsakoff, la encefalitis límbica paraneoplásica y las demencias degenerativas, como la enfermedad de Alzheimer o la de Pick. El denominador común de todas estas enfermedades es que producen una afección bilateral de uno o más componentes de la red límbica, a menudo el hipocampo, la corteza endorrinal, los cuerpos mamilares del hipotálamo y el tálamo límbico. A veces, las lesiones unilaterales izquierdas dan lugar a un estado amnésico, pero el trastorno de la memoria tiende a ser transitorio. Dependiendo de la naturaleza y de la distribución de la enfermedad neurológica subyacente, el paciente puede tener también defectos campimétricos, limitación de los movimientos oculares o signos cerebelosos.

La *amnesia global transitoria* es un síndrome característico que suele aparecer a finales de la etapa media de la vida. La persona muestra desorientación aguda y pregunta repetidamente quién es, dónde está y qué hace. La crisis amnésica se caracteriza por amnesia anterógrada (incapacidad de retener información nueva) y también retrógrada, respecto a hechos relativamente recientes que surgieron antes de comenzar el trastorno. El síndrome suele mostrar resolución en término de 24 a 48 h, para luego ir seguido de una reincorporación del periodo afectado por la amnesia retrógrada, si bien hay pérdida persistente de la memoria de los hechos ocurridos durante la crisis. En cerca de 20% de los enfermos surgen recidivas. Se ha planteado que la migraña, las convulsiones del lóbulo temporal y fenómenos isquémicos transitorios en el territorio cerebral posterior causan la amnesia global transitoria. Cuando no se acompaña de otros signos del sistema nervioso, tiende a favorecer el diagnóstico inexacto de un trastorno psiquiátrico.

LA RED PREFRONTAL DE LA ATENCIÓN Y EL COMPORTAMIENTO

Aproximadamente un tercio de toda la corteza cerebral del encéfalo humano se localiza en los lóbulos frontales. Ellos pueden subdividirse en componentes motor-premotor, prefrontal dorsolateral, prefrontal medial y orbitofrontal. Los términos *síndrome del lóbulo frontal* y *corteza prefrontal* aluden sólo a los tres últimos componentes mencionados. Se trata de las partes de la corteza cerebral que muestran una mayor expansión filogenética en los primates y en especial en los seres humanos. Las áreas prefrontal dorsolateral, prefrontal medial y orbitofrontal, y las estructuras subcorticales con las que están conectadas (es decir, la cabeza del núcleo caudado y el núcleo dorsomedial del tálamo) forman en conjunto una red a gran escala que coordina aspectos inmensamente complejos del conocimiento y el comportamiento humanos.

La red prefrontal desempeña un papel importante en las conductas que requieren integrar el pensamiento con la emoción y la motivación. No existe una fórmula simple para resumir estas relaciones funcionales variadas de la corteza prefrontal. Su integridad parece ser importante para la percepción consciente simultánea del contexto, las opciones, las consecuencias, la importancia y las perspectivas, de manera que sea posible formular inferencias adaptativas, decisiones y acciones. La lesión de esta parte del cerebro trastorna la flexibilidad mental, el razonamiento, la formación de hipótesis, el pensamiento abstracto, la previsión, el juicio, la retención activa de la información y la capacidad para inhibir las respuestas inadecuadas. Las conductas alteradas por las lesiones de la corteza prefrontal, en especial las relacionadas con la manipulación del contenido mental, a menudo reciben el nombre de "funciones directivas".

Incluso las lesiones prefrontales bilaterales muy extensas pueden dejar intactas todas las funciones sensoriales, motoras y cognitivas básicas, a la vez que originan alteraciones aisladas, pero muy intensas, de la personalidad y el comportamiento. Las manifestaciones clínicas más frecuentes de una lesión de la red prefrontal adoptan la forma de dos síndromes relativamente diferenciados. En el *síndrome abúlico frontal,* el paciente presenta falta de iniciativa, de creatividad y de curiosidad, y manifiesta una indiferencia emocional y apatía que invaden todo. En el *síndrome de desinhibición frontal*, el sujeto se muestra socialmente desinhibido y manifiesta trastornos graves del juicio, la introspección y la previsión. Es muy notable la disociación que existe entre la función intelectual intacta y la falta total del sentido común más rudimentario. A pesar de que están conservadas todas las funciones esenciales de la memoria, el paciente es incapaz de aprender de la experiencia y persiste en mantener conductas inapropiadas sin experimentar dolor emocional, culpa o remordimiento cuando estas conductas tienen repetidamente consecuencias desastrosas. Esta alteración puede aparecer sólo en situaciones reales, en las que la conducta se encuentra bajo un control externo mínimo, y no manifestarse en el entorno estructurado de la consulta médica. Examinar el juicio preguntando a los pacientes qué harían si se incendiara un teatro o encontraran en la calle un sobre con sello y dirección, no es una estrategia que aporte demasiada información, porque aquéllos que responden con sensatez a estas cuestiones en la consulta pueden seguir actuando absurdamente en el contexto más complejo de la vida real. Por tanto, el médico debe estar preparado para corroborar el diagnóstico de enfermedad del lóbulo frontal basándose sólo en la información de la anamnesis, incluso cuando la exploración del estado mental en el consultorio pueda ser bastante normal.

El síndrome abúlico tiende a surgir en caso de una lesión de la corteza prefrontal dorsolateral, mientras que el síndrome de desinhibición lo hace con lesiones de la corteza prefrontal medial u orbitofrontal. Estos síndromes tienden a producirse casi exclusivamente con lesiones bilaterales, con mayor frecuencia en una situación de traumatismo craneoencefálico, deficiencia vascular cerebral, rotura de aneurismas, hidrocefalia, tumores (entre ellos metástasis, glioblastoma y meningiomas de la hoz o del surco olfatorio) o enfermedades degenerativas focales. Las lesiones unilaterales limitadas a la corteza prefrontal pueden permanecer asintomáticas hasta que la afección se extiende al lado opuesto. La aparición de reflejos de fases primitivas del desarrollo (llamados también signos de liberación frontal), como el de prensión palmar (inducido al rozar la palma) y el de succión (inducido al rozar los labios), se observa fundamentalmente en pacientes con grandes lesiones estructurales que se extienden a los componentes premotores del lóbulo frontal o en el contexto de encefalopatías metabólicas. La inmensa mayoría de los pacientes con lesiones prefrontales y síndromes conductuales del lóbulo frontal no muestran estos reflejos.

La afección de la red prefrontal altera diversas funciones relacionadas con la atención, como la memoria activa (la conservación activa transitoria de información), la capacidad de concentración, la búsqueda y la recuperación de información almacenada, la inhibición de respuestas inmediatas pero inapropiadas y la flexibilidad mental. La capacidad de centrarse en una línea de pensamiento y la capacidad de variar, de forma flexible, el centro de la atención desde un pensamiento o estímulo a otro, pueden estar deterioradas. La retención de dígitos (que debería ser de siete hacia delante y de cinco hacia atrás) está disminuida; el recitado de los meses del año hacia atrás (que debería llevar al paciente menos de 15 s) está lentificado; y el número de palabras que comienzan por a, f o s que pueden generarse en 1 min (normalmente 12 o más por cada letra) está disminuido, incluso en pacientes no afásicos. Es característico que el rendimiento se retarde progresivamente a medida que se avanza en la tarea; por ejemplo, cuando se pide al paciente que cuente hacia atrás de tres en tres, éste responde: 100, 97...94...91...88, etcétera, y tal vez no complete la tarea. En pruebas que implican hacer algo o dejar de hacerlo (en las que se pide al sujeto que levante el dedo cuando oiga un golpe, pero que lo deje quieto cuando oiga dos), los pacientes muestran una incapacidad característica para permanecer quietos cuando el estímulo así lo indica; la flexibilidad mental (que se evalúa observando la capacidad para cambiar de criterio en las tareas de clasificar o emparejar), está empobrecida; aumenta la tendencia a distraerse por estímulos irrelevantes, y existe una propensión llamativa a la falta de constancia y a la perseverancia.

Estos déficit de atención alteran el registro y la recuperación ordenados de nueva información y pueden causar un déficit de memoria *secundario.* Se diferencian de los defectos *primarios* de la memoria del estado amnésico, al demostrar que mejoran cuando se reduce el nivel de atención de la tarea solicitada al paciente. La memoria activa (también denominada memoria inmediata) es una función de la atención basada en mantener temporalmente activa la información. Está muy bien relacionada con la integridad de la red prefrontal y el sistema reticular activador ascendente. Por otra parte, la memoria de retención depende de un almacenamiento estable (fuera de línea) y se vincula con la integridad de la red límbica. La diferenciación entre los mecanismos nerviosos subyacentes queda ilustrada por la observación de que pacientes gravemente amnésicos incapaces de recordar sucesos ocurridos minutos antes, pueden tener una memoria activa intacta, o superior, como se pone de manifiesto en las pruebas de repetición de números.

Las lesiones del núcleo caudado o del núcleo dorsomedial del tálamo (componentes subcorticales de la red prefrontal) pueden producir también el cuadro clínico del síndrome del lóbulo frontal. Ésta es una razón por la que las alteraciones del estado mental que acompañan a las enfermedades degenerativas de los ganglios basales, como la enfermedad de Parkinson o de Huntington, pueden adoptar la forma de un síndrome del lóbulo frontal. Dadas sus amplias conexiones con otras regiones de la corteza de asociación, un papel computador esencial de la red prefrontal es su funcionamiento como integrador o director de orquesta de otras redes. Las lesiones multifocales bilaterales de los hemisferios cerebrales, ninguna de las cuales es por sí sola lo bastante grande para causar déficit cognitivos específicos como afasia o negligencia, pueden interferir en conjunto en la capacidad de conexión y la función integradora de la corteza prefrontal. El síndrome del lóbulo frontal es el perfil de conducta que con mayor frecuencia acompaña a diversas enfermedades cerebrales bilaterales multifocales, entre ellas la encefalopatía metabólica, la esclerosis múltiple, el déficit de vitamina B_{12} y otras. De hecho, la inmensa mayoría de los pacientes en quienes se diagnostica clínicamente un síndrome del lóbulo frontal suelen tener lesiones que no afectan a la corteza prefrontal, sino a los componentes subcorticales de la red prefrontal o a sus conexiones con otras partes del encéfalo. Con el fin de no establecer un diagnóstico de "síndrome del lóbulo frontal" en un paciente que no presenta signos de enfermedad cortical frontal, es aconsejable utilizar el término diagnóstico de *síndrome de la red prefrontal*, entendiendo que las lesiones causales pueden estar situadas en cualquier lugar de esta red distribuida.

El paciente con afección del lóbulo frontal suscita posibles dilemas en el diagnóstico diferencial: la abulia y la indiferencia pueden ser interpretadas erróneamente como depresión, y la desinhibición como manía idiopática o actos impulsivos. Puede retrasarse la intervención apropiada mientras continúa la proliferación de un tumor tratable. Una estrategia informada respecto a la investigación de la enfermedad del lóbulo frontal y sus manifestaciones en el comportamiento puede ayudar a evitar estos errores.

CUIDADOS DEL PACIENTE CON DÉFICIT DE LA FUNCIÓN CORTICAL SUPERIOR

Algunos de los déficit descritos en el presente capítulo son tan complejos que pueden dejar perplejos no sólo al paciente y a su familia, sino también al médico. Es obligado realizar una valoración clínica sistemática, con el fin de caracterizar la naturaleza del trastorno y explicarlo en términos comprensibles al paciente y a su familia. Esta explicación puede ayudar a disipar por lo menos algunas de las angustias, abordar la impresión errónea de que el déficit

(p. ej., la desinhibición social o la incapacidad de reconocer a los miembros de la familia) tiene motivos psicológicos y aportar sugerencias prácticas respecto a las actividades de la vida diaria. La consulta con un neuropsicólogo experimentado puede ayudar a formular el diagnóstico y el tratamiento. Por ejemplo, a los pacientes con simultanagnosia se les debe indicar que cuando no encuentren algo se retiren hacia atrás, de forma que el campo inmediato de la mirada comprenda una zona de búsqueda mayor. Algunas personas con enfermedad del lóbulo frontal pueden ser muy irritables y aun maltratar a su cónyuge y, no obstante, conservar toda la cortesía pertinente en la visita al consultorio. En esos casos, la anamnesis podría ser más importante que la exploración directa (a la cabecera) para decidir el curso apropiado del tratamiento.

La depresión reactiva es frecuente en los pacientes con disfunción cortical superior y debe recibir tratamiento. Estos pacientes pueden ser sensibles a las dosis habituales de antidepresivos o ansiolíticos, por lo que es necesario ajustar con todo cuidado la dosis. La lesión cerebral puede causar una disociación entre los sentimientos y su expresión, de forma que un paciente que superficialmente puede tener un aspecto alegre podría estar sufriendo una depresión subyacente cuyo tratamiento estaría justificado. En muchos casos, la agitación puede controlarse tranquilizando al enfermo. En otros, puede requerirse el uso de benzodiazepinas o antidepresivos sedantes. El uso de neurolépticos para el control de la agitación debe reservarse sólo para los casos rebeldes, ya que en los pacientes con lesión cerebral coexistente son frecuentes los efectos secundarios extrapiramidales.

Es frecuente la mejoría espontánea de los déficit cognitivos originados por lesiones neurológicas agudas. Es más rápida en las primeras semanas, pero puede continuar durante un periodo de hasta dos años, ante todo en individuos jóvenes con lesiones cerebrales únicas. Se conoce poco sobre los mecanismos de esta recuperación. Parte de los déficit iniciales parecen surgir de una disfunción remota (diasquisis) en partes del encéfalo conectadas con el punto de la lesión inicial. La mejoría de estos pacientes puede reflejar, por lo menos en parte, una normalización de la disfunción a distancia. Otros mecanismos pueden incluir la reorganización funcional de las neuronas sobrevivientes contiguas a la lesión o la utilización compensadora de estructuras homólogas, por ejemplo, la circunvolución temporal superior derecha en la recuperación de la afasia de Wernicke. En algunos pacientes con lesiones extensas que afectan a las áreas de Broca y de Wernicke, sólo el área de Wernicke puede mostrar una reorganización compensadora contralateral (o funcionalidad bilateral), lo que plantea una situación en la que una lesión que debió originar una afasia global, se acompaña de una afasia de Broca residual. El pronóstico para la recuperación de la afasia es mejor cuando no se afecta el área de Wernicke. Se han utilizado procedimientos de rehabilitación cognitiva en el tratamiento de los déficit corticales superiores. Existen pocos estudios controlados, pero algunos sí muestran beneficio con la rehabilitación en la recuperación de la negligencia hemiespacial y la afasia. Algunos tipos de déficit pueden ser más propensos a la recuperación que otros. Por ejemplo, es más probable que los pacientes con afasias no fluidas se beneficien de la logopedia que los pacientes con afasias fluidas y déficit de comprensión. En general, las lesiones que se acompañan de negación de la enfermedad (p. ej., anosognosia) comprenden déficit cognitivos más resistentes a la rehabilitación. Es raro que la recuperación de la disfunción cortical superior sea completa. Es necesario realizar una valoración neuropsicológica periódica para cuantificar el ritmo de mejoría y establecer recomendaciones específicas para la rehabilitación cognitiva, introducir las modificaciones necesarias en el entorno doméstico y evaluar el calendario de regreso al colegio o al trabajo.

En la práctica médica general, muchas personas con déficit en las funciones cognitivas superiores sufren demencia senil. Existe la idea errónea de que las demencias de ese tipo son anatómicamente difusas y que causan deficiencias cognitivas globales. Esa hipótesis se cumple sólo en las fases terminales. En gran parte de la evolución clínica las demencias seniles son extraordinariamente selectivas en lo referente a sus características anatómicas y cognitivas. Por ejemplo, la enfermedad de Alzheimer, que ejerce su mayor poder destructivo en las áreas temporales mediales pertenecientes a la red de la memoria, se caracteriza clínicamente por una amnesia de profundidad correspondiente. Se sabe de otras demencias seniles en que la memoria está intacta. La demencia del lóbulo frontal es consecuencia de la degeneración selectiva de esta estructura anatómica y origina una disolución gradual de la conducta y la atención compleja. La afasia progresiva primaria se distingue por una atrofia gradual de la red perisilviana izquierda del lenguaje y ocasiona una disolución progresiva del lenguaje que puede permanecer aislada incluso durante 10 años. La estrategia esclarecedora del diagnóstico diferencial y el tratamiento de estos pacientes obliga a conocer los principios que vinculan a las redes nerviosas con funciones cerebrales superiores.

LECTURAS ADICIONALES

Catani M, Ffychte H: The rises and falls of disconnection syndromes. Brain 128:2224, 2005

Cruts M et al: Null mutations in progranulin cause ubiquitin-positive frontotemporal dementia linked to chromosome 17q21. Nature 442:916, 2006

Gitelman DR et al: A large-scale distributed network for covert spatial attention. Further anatomical delineation based on stringent behavioral and cognitive controls. Brain 122:1093, 1999

Heiss W-D et al: Differential capacity of left and right hemispheric areas for compensation of poststroke aphasia. Ann Neurol 45:430, 1999

Hillis AE: Aphasia: Progress in the last quarter of a century. Neurology 69:200, 2007

Knibb JA et al: Clinical and pathological characterization of progressive aphasia. Ann Neurol 59:156, 2006

Leiguarda RC, Marsden CD: Limb apraxias: Higher-order disorders of sensorimotor integration. Brain 123:860, 2000

Li X et al: Prion protein codon 129 genotype is altered in primary progressive aphasia. Ann Neurol 58:858, 2005

Mesulam M-M: Behavioral neuroanatomy: Large-scale networks, association cortex, frontal syndromes, the limbic system and hemispheric specializations, in *Principles of Behavioral and Cognitive Neurology*, 2d ed, M-M Mesulam (ed). New York, Oxford University Press, 2000, pp 1–120

———: Current concepts: Primary progressive aphasia—a language-based dementia. New Engl J Med 348:1535, 2003

———: The human frontal lobes: Transcending the default mode through contingent encoding, in *Principles of Frontal Lobe Function*, DT Stuss, RT Knight (eds). New York, Oxford University Press, 2002, pp 8–30

Summerfield JJ et al: Orienting attention based on long-term memory experience. Neuron 49:905, 2006

28 Trastornos del sueño

Charles A. Czeisler, John W. Winkelman, Gary S. Richardson

Los trastornos del sueño son una de las causas de consulta más frecuentes de la práctica médica. Más de 50% de los adultos en Estados Unidos presentan por lo menos trastornos del sueño esporádicos. Para la mayoría, esto supone una noche de sueño escaso y somnolencia diurna que se presentan de forma ocasional. Sin embargo, el Instituto de Medicina, de Estados Unidos, calcula que 50 a 70 millones de estadounidenses padecen algún trastorno crónico y serio del sueño y de la vigilia, lo que puede ocasionar alteraciones importantes en el funcionamiento diurno. Además, los trastornos del sueño pueden contribuir a la aparición o agravamiento de trastornos físicos o psiquiátricos. Hace 30 años, muchos de estos trastornos se trataban con hipnóticos, sin llevar a cabo una evaluación diagnóstica adecuada. Desde entonces se ha identificado un grupo definido de trastornos del sueño y la vigilia (despertar).

FISIOLOGÍA DEL SUEÑO Y LA VIGILIA

La mayoría de los adultos duermen 7 u 8 h cada noche, aunque el momento, la duración y la estructura interna del sueño varían entre las personas sanas, y en función de la edad. En los extremos se sitúan los lactantes y los ancianos, que tienen interrupciones frecuentes del sueño. En Estados Unidos, las personas de edad intermedia suelen tener un periodo diario de sueño, aunque en algunas culturas el sueño puede estar dividido en una siesta después de comer y un periodo de sueño nocturno más corto. El ciclo sueño-vigilia está gobernado por dos sistemas neurobiológicos principales: uno que genera activamente el sueño y los procesos relacionados con él, y otro que programa el

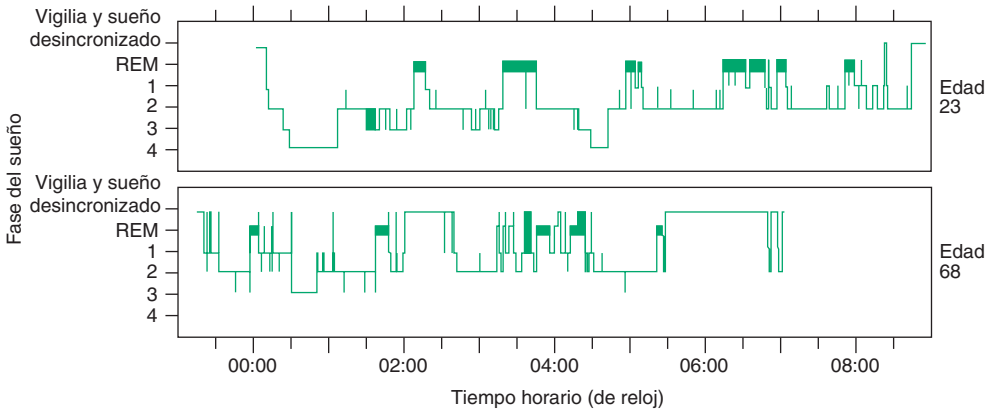

FIGURA 28-1. Etapas del sueño desincronizado (REM) (*barras sólidas*), las cuatro fases del sueño sincronizado (NREM) y la vigilia durante toda la noche en varones representativos (adulto joven y anciano). Los signos característicos del sueño en los ancianos incluyen disminución del sueño de ondas lentas, despertamientos espontáneos y frecuentes, comienzo temprano del sueño y despertamiento en las primeras horas de la mañana. *(Con autorización de Division of Sleep Medicine, Brigham and Women's Hospital.)*

momento del sueño dentro del ciclo diario de 24 h. Las alteraciones en estos sistemas, intrínsecas o extrínsecas (ambientales, relacionadas con fármacos o enfermedades), pueden causar trastornos del sueño o del ritmo circadiano.

ESTADOS Y FASES DEL SUEÑO

Los estados y las fases del sueño del ser humano se definen según los perfiles característicos que se obtienen mediante el electroencefalograma (EEG), el electrooculograma (EOG, una medición de la actividad de los movimientos oculares) y el electromiograma de superficie (EMG) de los músculos del mentón y del cuello. El registro continuo de este grupo de parámetros electrofisiológicos para definir el sueño y la vigilia se denomina *polisomnografía*.

Los perfiles polisomnográficos definen dos estados del sueño: 1) sueño desincronizado o de movimientos oculares rápidos (*rapid-eye-movement*, REM), y 2) sueño sincronizado o sin movimientos oculares rápidos (*non-rapid-eye-movement*, NREM). El sueño NREM se clasifica a su vez en cuatro fases, que se caracterizan por una elevación del umbral para despertarse y una lentitud creciente del EEG cortical. El sueño REM se caracteriza por un EEG de baja amplitud y de frecuencia mixta, similar al de la fase 1 del NREM. El EOG muestra salvas o disparos de movimientos oculares rápidos similares a las que se observan cuando la persona está despierta con los ojos abiertos. No existe actividad en el EMG realizado en los músculos del mentón, lo que refleja la atonía muscular completa, gobernada por el tronco encefálico, característica de este estado.

ORGANIZACIÓN DEL SUEÑO EN EL SER HUMANO

El sueño nocturno normal en el adulto muestra una organización constante en noches sucesivas (fig. 28-1). Después de conciliar el sueño, éste suele evolucionar en las fases 1 a 4 del NREM durante 45 a 60 min. El sueño de ondas lentas (NREM fases 3 y 4) predomina durante el primer tercio de la noche, y abarca de 15 a 25% del sueño nocturno total en los adultos jóvenes. Varios factores, principalmente la edad, influyen en el porcentaje del sueño de ondas lentas (véase más adelante en el presente capítulo). La privación previa de sueño aumenta la rapidez con que se inicia el sueño de ondas lentas y también la intensidad y la duración de éste.

El primer episodio de sueño REM suele ocurrir en la segunda hora de sueño. El inicio más rápido del sueño REM en un adulto joven (ante todo si aparece antes de transcurridos 30 min) puede indicar la presencia de alteraciones como depresión endógena, narcolepsia, trastornos del ritmo circadiano o abstinencia de drogas. Los sueños NREM y REM se alternan durante el resto de la noche con un promedio de 90 a 110 min (el ciclo de sueño "ultradiano"). En conjunto, el sueño REM ocupa de 20 a 25% del tiempo de sueño total y las fases 1 y 2 del sueño NREM, de 50 a 60 por ciento.

La edad tiene una gran importancia en la organización de los estados del sueño (fig. 28-1). El sueño de ondas lentas predomina durante la infancia y disminuye repentinamente en la pubertad y durante el segundo y tercer decenios de la vida. Después de los 30 años de edad hay una disminución progresiva, casi lineal, de la cantidad de sueño de ondas lentas, y también se reduce notablemente la amplitud de la actividad delta del EEG que comprende el sueño de ondas lentas. Con el envejecimiento también disminuye la profundidad del sueño de ondas lentas, según se mide por el umbral de despertar frente a estímulos auditivos. En el anciano por lo demás sano puede desaparecer del todo el sueño de ondas lentas, particularmente en varones.

El sueño REM tiene un perfil diferente según la edad, que el sueño de ondas lentas. En el lactante, el sueño REM puede comprender 50% del tiempo de sueño total, siendo este porcentaje inversamente proporcional a la edad de desarrollo. La cantidad de sueño REM disminuye repentinamente hacia el primer año de vida, a medida que se desarrolla el ciclo REM-NREM. Durante el resto de la vida, hasta la ancianidad extrema, el sueño REM ocupa un porcentaje relativamente constante del tiempo total de sueño.

NEUROANATOMÍA DEL SUEÑO

Los experimentos en animales han señalado la participación variable a la formación reticular bulbar, el tálamo y la parte basal del prosencéfalo en la generación del sueño, mientras que se ha sugerido que la formación reticular del tronco encefálico, el mesencéfalo, el subtálamo, el tálamo y la parte basal del prosencéfalo desempeñan una función en la generación de la vigilia o en el EEG del despertar.

Las hipótesis actuales sugieren que la capacidad para la generación del sueño o la vigilia se distribuye a lo largo de un "núcleo" axial de neuronas que se extiende desde el tronco encefálico en el plano rostral hasta la base del prosencéfalo. El comienzo del sueño coincide con la activación selectiva de un grupo de neuronas relacionadas con el ácido aminobutírico gamma (*gamma-aminobutyric acid*, GABA) y de tipo galaninérgico, ubicadas en la porción preóptica ventrolateral del hipotálamo (*ventrolateral preoptic*, VLPO). Estas neuronas se proyectan a múltiples centros distintivos que controlan el estado de vigilia y los inhiben, entre los que se incluye el núcleo tuberomamilar (histaminérgico), mismos que son importantes para el sistema ascendente del despertar, lo que indica que las neuronas hipotalámicas (VLPO) desempeñen una función ejecutiva decisiva en la regulación del sueño.

En la protuberancia hay regiones específicas que guardan relación con cada una de las características neurofisiológicas del sueño REM. Lesiones pequeñas en la parte dorsal de la protuberancia originan la pérdida de la inhibición muscular descendente que suele ocurrir junto con el sueño REM; microinyecciones del agonista colinérgico carbacol en la sustancia reticular de la protuberancia producen un estado con todas las características de ese tipo de sueño. Algunas enfermedades del ser humano y de los animales simulan estas manipulaciones experimentales. En la narcolepsia, por ejemplo, se produce una parálisis (cataplejía) súbita, completa o parcial, por reacción a diferentes estímulos. En perros con esta enfermedad, la fisostigmina, un inhibidor central de la colinesterasa, aumenta la frecuencia de los accesos de cataplejía, mientras que la atropina los disminuye. Por lo contrario, en el trastorno del comportamiento en el sueño REM (véase más adelante en el presente capítulo) los pacientes presentan una inhibición motora incompleta durante ese tipo de sueño, que causa movimientos involuntarios y a veces violentos durante este sueño.

NEUROQUÍMICA DEL SUEÑO

Los primeros estudios experimentales que se centraron en los núcleos del rafe del tronco encefálico parecían señalar a la serotonina como el neurotransmisor primario inductor del sueño, mientras que las catecolaminas eran consideradas como las encargadas de la vigilia. Modelos neuroquímicos simples han dado origen a formulaciones más complejas en las que participan múltiples sistemas de la vigilia paralelos. Los estudios farmacológicos sugieren que la histamina, la acetilcolina, la dopamina, la serotonina y la noradrenalina intervienen favoreciendo el despertar. Además, se sabe que la neurotransmisión colinérgica pontina interviene en la generación de sueño REM. La adenosina interviene en el estado de alerta inducido por la cafeína, mientras que el efecto hipnótico de las benzodiazepinas y los barbitúricos sugiere la actuación de ligandos endógenos del complejo receptor $GABA_A$. Se ha señalado que la hipocretina (orexina), neuropéptido recién definido, participa en los aspectos fisiopatológicos de la narcolepsia (véase más adelante en este capítulo), si bien no se ha definido su participación en la regulación normal del sueño.

Se han identificado diferentes sustancias inductoras del sueño, aunque no se sabe si tales sustancias intervienen en el proceso regulador sueño-vigilia endógeno. Entre ellas figuran la prostaglandina D_2, el péptido inductor del sueño delta, el muramildipéptido, la interleucina-1, amidas primarias de ácidos grasos y la melatonina. El efecto hipnótico de estas sustancias se limita por lo general al sueño NREM o sueño de ondas lentas, aunque también se han

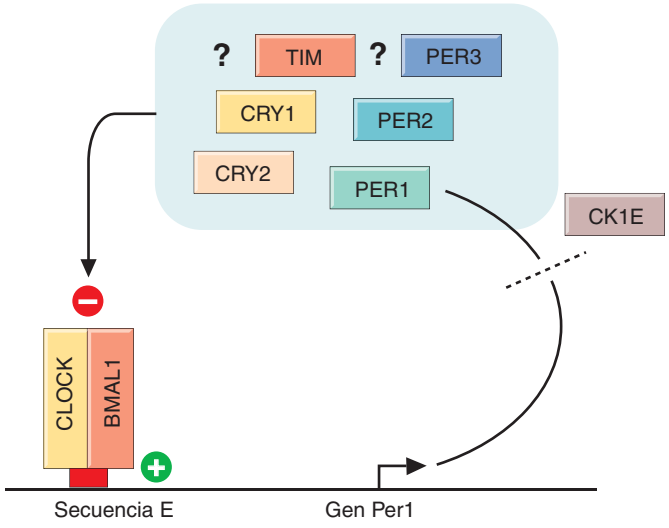

FIGURA 28-2. Modelo de bucle de retroalimentación molecular en la zona central del reloj circadiano de mamíferos. El elemento positivo del bucle de retroalimentación (+) es la activación transcriptiva del gen *Per1* (y probablemente otros genes de reloj) por parte de un heterodímero de los factores de transcripción CLOCK y BMAL1 (llamado también MOP3) ligado al elemento regulador del DNA de la secuencia E. El transcripto *Per1* y su producto, que es la proteína PER1 del componente de reloj, se acumulan en el citoplasma celular. Al acumularse la proteína mencionada es reclutada para formar parte de un complejo multiproteínico que al parecer contiene otras proteínas del componente del reloj circadiano como los criptocromos (*cryptochromes,* CRY), proteínas Period (PER) y otras más. Una vez formado el complejo es transportado al núcleo (a través de la *línea discontinua*) en el cual actúa como elemento negativo del bucle de retroalimentación (–), al inhibir la actividad del heterodímero del factor de transcripción CLOCK-BMAL1. En consecuencia, disminuye la concentración de las proteínas de reloj PER1 y otras de ese tipo en el complejo inhibidor, lo cual permite que CLOCK-BMAL1 active la transcripción de *Per1* y otros genes y comience así otro ciclo. La dinámica del ciclo molecular durante 24 h es controlada en varios niveles, incluida la regulación del ritmo de degradación de proteína PER por caseincinasa 1 épsilon (*casein kinase-1 epsilon,* CK1E). Se piensa que contribuyen a la estabilidad de esta situación componentes adicionales de esta red reguladora genética, que no incluimos en aras de la claridad. Los signos de interrogación señalan a las supuestas proteínas de reloj como Timeless (TIM), aunque todavía no se tienen pruebas genéticas de su participación en el mecanismo de reloj de mamíferos. *(Con autorización de Charles J. Weitz, Ph.D., Department of Neurobiology, Harvard Medical School.)*

descubierto péptidos que aumentan el sueño REM. Muchos de estos "factores del sueño" propuestos, como la interleucina 1 y la prostaglandina D_2, actúan también en la función inmunitaria, lo que sugiere una relación entre esta función y los estados de sueño-vigilia.

FISIOLOGÍA DEL RITMO CIRCADIANO

El ciclo sueño-vigilia es el más evidente de los diversos ritmos de 24 h que presenta el ser humano. Hay también variaciones diarias importantes en la función endocrina, termorreguladora, cardiaca, pulmonar, renal, gastrointestinal y cognitiva. A nivel molecular, los ritmos circadianos endógenos son inducidos por bucles de retroalimentación autosostenidos de tipo transcripcional o traslacional **(fig. 28-2)**. Al evaluar la variación diaria, es importante distinguir entre aquellos componentes rítmicos generados pasivamente por las variaciones del entorno o de la conducta (p. ej., el aumento de la presión arterial y de la frecuencia cardiaca en la bipedestación) y aquellos estimulados activamente por un proceso endógeno oscilatorio (p. ej., la variación circadiana en el nivel de cortisol en plasma que persiste en condiciones ambientales y de conducta diferentes).

Se acepta que muchos tejidos periféricos en los mamíferos tienen relojes circadianos que regulan diversos fenómenos fisiológicos, pero tales oscilaciones histoespecíficas independientes son coordinadas por un marcapasos nervioso central situado en los núcleos supraquiasmáticos (*suprachiasmatic nuclei*, SCN) del hipotálamo. La destrucción de dichos núcleos en ambos lados hace que se pierda el ritmo circadiano endógeno propio de la actividad locomotora, que se puede restaurar solamente al trasplantar la misma estructura de un animal donante. El periodo genéticamente determinado de este oscilador nervioso endógeno, que en la persona promedio es de unas 24.2 h, está sincronizado de manera normal con el periodo de 24 h del ciclo natural de luz y oscuridad. Pequeñas diferencias en el periodo circadiano subyacen a variaciones en la preferencia diurna, de manera que el periodo circadiano es más breve en individuos que típicamente se levantan temprano en comparación con los que se acuestan tarde. La sincronización de los ritmos circadianos en mamíferos, gracias a los ciclos de luz y oscuridad, es mediada por el fascículo retinohipotalámico, vía monosináptica que vincula neuronas ganglionares retinianas, fotorreceptoras y especializadas, directamente a los núcleos supraquiasmáticos. El ser humano es bastante sensible a los efectos de reajuste de la luz, particularmente en el extremo azul del espectro visible (entre 460 y 480 nm).

La cronología y la estructura interna del sueño guardan relación directa con las señales producidas por el marcapasos endógeno. Paradójicamente, los ritmos circadianos endógenos de tendencia al sueño, somnolencia y propensión al sueño REM alcanzan su nivel máximo próximos al momento del despertar, inmediatamente después del punto más bajo del ciclo circadiano endógeno de la temperatura, mientras que el ritmo circadiano de propensión al despertar, alcanza su máximo 1 a 3 h antes de la hora habitual de acostarse. De este modo, estos ritmos se oponen en el tiempo al declinar homeostático de la tendencia al sueño durante el episodio de sueño habitual y al ascenso de la tendencia al sueño durante la vigilia diurna, respectivamente. Por consiguiente, la falta de coordinación de las señales emitidas por el marcapasos circadiano endógeno con el ciclo de sueño-vigilia deseado es la causante del insomnio, así como de la disminución en el nivel de alerta y del menor rendimiento cognitivo en los trabajadores nocturnos y en quienes viajan por avión.

RELACIÓN ENTRE LA CONDUCTA Y LOS ESTADOS Y FASES DEL SUEÑO

Los estadios polisomnográficos del sueño se correlacionan con cambios en la conducta durante los estados y fases específicas del sueño. Durante la fase de transición de la vigilia al sueño (fase 1 del sueño) los sujetos pueden responder a estímulos auditivos o visuales débiles sin "despertarse". Además, la incorporación dentro de la memoria se inhibe al inicio de la fase 1 del sueño NREM, por lo que las personas que se despiertan en esta fase suelen negar que han estado dormidos. Las transiciones en cuestión pueden irrumpir en la vigilia conductual después de privación del sueño, a pesar de todo esfuerzo por mantenerse despierto (véase "Trastornos del sueño por horarios cambiantes de trabajo", más adelante en el presente capítulo).

El despertar del sueño REM se acompaña del recuerdo vívido de las imágenes de los sueños en más de 80% de los casos. La fiabilidad del recuerdo de los sueños aumenta en los episodios de sueño REM que se producen avanzada la noche. Tras la interrupción del sueño NREM también pueden recordarse las imágenes de los sueños, pero éstas carecen normalmente de los detalles y viveza de las imágenes de los sueños REM. La incidencia del recuerdo de lo soñado en el sueño NREM puede aumentar tras una privación selectiva de sueño REM, lo que sugiere que este último tipo de sueño y el soñar no están inexorablemente unidos.

CORRELACIONES FISIOLÓGICAS EN RELACIÓN CON LAS FASES Y ESTADOS DEL SUEÑO

Todos los sistemas fisiológicos más importantes están influidos por el sueño. Las alteraciones de la función cardiovascular son la disminución de la presión arterial y de la frecuencia cardiaca durante el sueño NREM, en particular en el transcurso del sueño de ondas lentas. Durante el sueño REM, la actividad por fases (salvas o disparos de movimientos oculares) se vincula con una variabilidad tanto de la presión arterial como de la frecuencia cardiaca, gobernadas sobre todo por el nervio vago. Las arritmias cardiacas pueden aparecer selectivamente durante el sueño REM. La función respiratoria también varía. La frecuencia respiratoria se hace más regular durante el sueño NREM (ante todo en el sueño de ondas lentas) y en el sueño REM tónico, cuando se compara con el estado de relajación en la vigilia, y se vuelve muy irregular durante el sueño REM por fases. La ventilación por minuto disminuye en el sueño NREM de forma no proporcional al descenso en el ritmo metabólico al inicio del sueño, produciendo un ascenso de la presión de dióxido de carbono (P_{CO_2}).

La función endocrina también se modifica con el sueño. El sueño de ondas lentas se vincula con la secreción de hormona de crecimiento, mientras que el sueño en general guarda relación con una mayor secreción de prolactina. El sueño tiene un efecto complejo en la secreción de la hormona luteinizante (*luteinizing hormone*, LH); durante la pubertad, el sueño conlleva un aumento de la secreción de LH, mientras que en la mujer adulta el sueño inhibe la secreción de LH al inicio de la fase folicular del ciclo menstrual. El comienzo del sueño (y probablemente el sueño de ondas lentas) surge junto con inhibición de la hormona estimulante de la tiroides y del eje adrenocorticotropina-cortisol, un efecto que se superpone al ritmo circadiano en los dos sistemas.

La hormona pineal melatonina se secreta predominantemente por la noche, tanto en las especies diurnas como en las que desarrollan su actividad por la noche, lo que refleja la regulación de la actividad pineal por el marcapasos cir-

cadiano mediante una vía neuronal indirecta que une los SCN y la glándula pineal. La secreción de melatonina no depende del sueño, por lo que persiste en personas que se mantienen despiertas toda la noche. Además, algunos datos recientes sugieren que la melatonina exógena aumenta la somnolencia y puede potenciar el sueño cuando se administra a individuos sin problemas de sueño que intentan dormir durante las horas de luz diurna, cuando los niveles de melatonina endógena son bajos. No se conoce la eficacia de la melatonina como agente farmacéutico inductor del sueño en individuos insomnes.

El sueño se acompaña también de modificaciones en la función termorreguladora. El sueño NREM produce una atenuación de las respuestas termorreguladoras al calor o al frío, y en estudios realizados en animales las neuronas termosensibles del hipotálamo presentan una reducción, dependiente del sueño NREM, de su capacidad termorreguladora. El sueño REM se produce junto con una ausencia completa de la respuesta termorreguladora, con lo que surge una poiquilotermia funcional. No obstante, el posible efecto adverso de esta falta de termorregulación se mitiga por la inhibición del sueño REM a temperaturas ambientales extremas.

TRASTORNOS DEL SUEÑO Y LA VIGILIA

ESTUDIO DEL PACIENTE: Trastornos del sueño

Los pacientes pueden acudir al médico por: 1) una incapacidad aguda o crónica de dormir adecuadamente por la noche (insomnio); 2) fatiga crónica, somnolencia o cansancio diurno, o 3) una manifestación de la conducta vinculada con el propio sueño. Las molestias relacionadas con el insomnio o la excesiva somnolencia diurna deben considerarse como síntomas (como la fiebre o el dolor) de trastornos subyacentes. Conocer el diagnóstico diferencial de estas molestias resulta esencial para identificar un trastorno médico oculto. Sólo entonces puede aplicarse un tratamiento apropiado en lugar de ofrecer pautas inespecíficas (p. ej., somníferos que se adquieren sin receta). El diagnóstico de exclusión, como el insomnio primario, únicamente debe asumirse una vez que se han descartado otras posibilidades. En el cuadro 28-1 se muestran los métodos diagnósticos y de tratamiento del paciente que se queja de excesiva somnolencia diurna.

Es crucial una anamnesis cuidadosa. En especial, son importantes la duración, gravedad y constancia del problema, así como la estimación por el paciente, cuando el problema es el insomnio, de las consecuencias de la pérdida de sueño, en la actividad diurna. La información que ofrezca un amigo o familiar puede ser de gran ayuda para valorar la repercusión del trastorno en la actividad diaria, ya que algunos pacientes tienden a restar importancia a síntomas potencialmente comprometedores, como serían el ronquido intenso o el quedarse dormidos mientras conducen. A los pacientes con sueño excesivo se les recomendará evitar conducir vehículos, excepto que hayan recibido un tratamiento eficaz.

El cumplimiento por parte del paciente de un diario que recoja el horario de sueño, trabajo y fármacos durante un periodo de por lo menos dos semanas puede ayudar al médico a entender mejor la naturaleza del problema. El horario de trabajo y de sueño (incluidas las siestas y los despertares nocturnos), así como el consumo de alcohol y drogas o fármacos de los que se abusa, incluida la cafeína y los hipnóticos, se debe anotar cada día.

Es necesario realizar una polisomnografía para el diagnóstico de trastornos específicos como la narcolepsia y la apnea del sueño, pudiendo ser también de utilidad en otros marcos. Además de las tres variables electrofisiológicas que se usan para definir los estados y las etapas del sueño, el polisomnograma clínico estándar comprende la medición de la respiración (esfuerzo respiratorio, flujo aéreo y saturación de oxígeno), EMG del tibial anterior y electrocardiograma.

CUADRO 28-1 VALORACIÓN DEL PACIENTE QUE PRESENTA SOMNOLENCIA DIURNA EXCESIVA

Datos en los antecedentes y en la exploración física	Valoración diagnóstica	Diagnóstico	Tratamiento
Obesidad, ronquidos, hipertensión	Polisomnografía con vigilancia respiratoria	Apnea del sueño obstructiva	Ventilación con presión positiva continua; cirugía otorrinolaringológica (p. ej., uvulopalatofaringoplastia); dispositivo dental; farmacoterapia (p. ej., protriptilina), adelgazamiento
Cataplejía, alucinaciones hipnagógicas, parálisis del sueño, antecedente familiar	Polisomnografía con múltiples pruebas de latencia del sueño	Síndrome de narcolepsia-cataplexia	Estimulantes (p. ej., modafinilo, metilfenidato); antidepresores supresores del sueño REM (p. ej., protriptilina); asesoría genética
Piernas inquietas, trastorno del sueño, trastornos médicos predisponentes (p. ej., deficiencia de hierro o insuficiencia renal)	Valoración de trastornos médicos predisponentes	Síndrome de piernas inquietas	Tratamiento de trastornos predisponentes, de ser posible; agonistas de la dopamina (p. ej., pramipexol, ropinirol)
Trastornos del sueño, trastornos médicos predisponentes (p. ej., asma), tratamientos médicos predisponentes (p. ej., teofilina) o ambos	Registro diario del sueño y la vigilia	Insomnio (véase texto)	Tratamiento de trastornos predisponentes, cambio en el tratamiento o ambos, de ser posible; tratamiento conductual; agonista del receptor a la benzodiazepina de acción breve (p. ej., zolpidem)

Nota: REM, movimientos oculares rápidos; EMG, electromiograma.

EVALUACIÓN DEL INSOMNIO

El insomnio es la falta de sueño apropiado, como la refiere el enfermo; se clasifica según la naturaleza de la interrupción del sueño y la duración del problema. El insomnio se clasifica en dificultad para iniciar el sueño (*insomnio de conciliación*), despertares frecuentes o prolongados (*insomnio de conservación del sueño*), despertares por la mañana temprano (*insomnio tardío*) o somnolencia o fatiga persistente a pesar de un sueño de duración adecuada (*sueño no reparador*). De forma similar, la duración del síntoma influye en las consideraciones diagnósticas y terapéuticas. Un problema de insomnio de una o varias noches (dentro de un único episodio) se denomina *insomnio transitorio*, y en ocasiones resulta de una situación de estrés o de un cambio en el horario de sueño o del ambiente (p. ej., los vuelos transoceánicos). El *insomnio de corta duración* es el que persiste entre unos pocos días y tres semanas. Un trastorno de esta duración se suele vincular con un estrés más prolongado, como el que se produce en el periodo de recuperación de una intervención quirúrgica o tras una enfermedad de corta duración. El *insomnio de larga duración* o *crónico* sucede durante meses o años y, a diferencia del insomnio de corta duración, exige una evaluación profunda de las causas subyacentes (véase más adelante en este capítulo). A menudo, el insomnio crónico es un trastorno con periodos de mejoría y de empeoramiento, con exacerbaciones espontáneas o inducidas por factores estresantes.

Es un hecho común, y sin mayor consecuencia, que ocasionalmente una persona duerma mal por la noche cuando está aquejada de estrés o alterada por problemas externos. No obstante, el insomnio persistente puede deteriorar las funciones diurnas, ocasionar lesiones por accidentes y favorecer la aparición de depresión profunda. Además, datos recientes indican que las personas con insomnio crónico hacen mayor uso de los recursos de salud, independientemente de trastornos médicos y psiquiátricos coexistentes.

Todos los tipos de insomnio pueden ser exacerbados y perpetuados por comportamientos que no permiten conciliar ni conservar el sueño. La *mala higiene hípnica* se caracteriza por un perfil conductual previo al sueño o un entorno del dormitorio que no permite conciliar el sueño. Los ruidos o las luces en la alcoba interfieren en el sueño, al igual que un compañero de cama que muestra movimientos periódicos de extremidades durante el sueño o el que ronca estentóreamente. Los relojes que hacen ruido pueden intensificar la ansiedad por las horas que se necesitan para conciliar el sueño. Los fármacos que actúan en el sistema nervioso central, comidas abundantes, ejercicio vigoroso y baños con agua caliente poco antes de dormir interfieren en el inicio del sueño. Muchas personas participan en actividades laborales difíciles y que generan tensión durante la noche y así surge un estado incompatible con el comienzo del sueño. En vez de consumir productos hipnóticos habrá que recomendar a los pacientes que eviten las actividades que generan tensión antes de acostarse en la cama, elaborar un ritual soporífero al acostarse y preparar y conservar el entorno de la alcoba para dormir. Es importante que todos los días, incluso los fines de semana, haya una hora constante y regular para despertar y levantarse.

INSOMNIO PRIMARIO

Muchas personas con insomnio crónico no tienen una causa clara, única e identificable de los problemas con el sueño. Más bien, su insomnio tiene cau-

sas múltiples que pueden evolucionar con el paso de los años. Además, el principal problema del sueño puede cambiar con el paso del tiempo, es decir, en un punto predomina al principio el insomnio, y en otras ocasiones, múltiples despertamientos o sueño no reparador. También pueden intervenir trastornos psiquiátricos sindrómicos (como ansiedad y trastornos del ánimo), condicionamiento negativo hacia el entorno para dormir (insomnio psicofisiológico, véase más adelante en este capítulo), amplificación del tiempo de periodo diurno y de vigilia (percepción errónea del estado del sueño), hiperdespertamiento fisiológico y poca higiene hípnica (véase antes en el presente capítulo). Los cuadros en cuestión a su vez pueden ser causa y consecuencia del insomnio crónico, por lo que muchas personas seguirán una evolución progresiva en sus síntomas, en la cual la intensidad es proporcional al carácter crónico y gran parte del síntoma podrá persistir incluso después del tratamiento eficaz de la causa desencadenante inicial. El tratamiento del insomnio primario suele dirigirse a cada uno de los supuestos factores participantes: terapias conductuales contra la ansiedad y el condicionamiento negativo (véase más adelante en este capítulo), farmacoterapia en caso de trastornos del ánimo o ansiedad, e insistir en la conservación de la higiene hípnica adecuada.

Si persiste el insomnio a pesar de tratar los factores participantes mencionados, cabe recurrir a la farmacoterapia, sobre bases empíricas, por la noche o de manera intermitente. Para tal fin se utilizan algunos compuestos sedantes. Los "somníferos" más utilizados para cuya adquisición no se necesita receta, son las bebidas alcohólicas y los antihistamínicos. Las primeras pueden resultar útiles para conciliar el sueño, pero su uso lo perturba durante la noche y puede terminar en abuso, dependencia y un cuadro de abstinencia en la persona predispuesta. Los antihistamínicos resultan útiles cuando se emplean en forma intermitente pero a menudo producen tolerancia rápida y tienen múltiples efectos secundarios (sobre todo anticolinérgicos), los cuales limitan su uso, en particular en los ancianos. Los agonistas de los receptores a la benzodiazepina son la clase de medicamentos más eficaces y mejor tolerados para tratar el insomnio. La amplia gama de semividas permite la flexibilidad en la duración de la acción sedante. Los agentes prescritos con más frecuencia en esta familia son zaleplón (5 a 20 mg), con una semivida de 1 a 2 h; zolpidem (5 a 10 mg) y triazolam (0.125 a 0.25 mg), con semividas de 2 a 3 h; eszopiclona (1 a 3 mg), con una semivida de 5.5 a 8 h; y temazepam (15 a 30 mg) y lorazepam (0.5 a 2 mg), con semividas de 6 a 12 h. Por lo general, los efectos secundarios son mínimos cuando la dosis se mantiene baja y la concentración sérica se minimiza durante las horas de vigilia (utilizando el agente eficaz de acción más breve). Datos recientes sugieren que por lo menos un agonista del receptor a la benzodiazepina (eszopiclona) sigue siendo eficaz durante seis meses de uso nocturno. Sin embargo, no se ha valorado el uso por periodos más prolongados, y no está claro si esto es aplicable a los demás agentes de esta clase. Asimismo, aun el uso breve constante de agonistas de los receptores a la benzodiazepina puede ocasionar insomnio de rebote al retirarlos. La posibilidad de insomnio de rebote y tolerancia se minimiza mediante tratamientos de duración breve, uso intermitente o reducción gradual de la dosis. En el insomnio agudo es recomendable el uso nocturno de un agonista de los receptores a la benzodiazepina durante un máximo de dos a cuatro semanas. En el insomnio crónico se recomienda el uso intermitente, a menos que las consecuencias del insomnio no tratado superen los problemas relacionados con el uso crónico. Es mejor no usar los agonistas mencionados o utilizarlos con gran parquedad en individuos con antecedentes de toxicomanías. Fármacos distintos de los agonistas de receptores benzodiazepínicos a los que cabe recurrir, son los antidepresivos heterocíclicos (trazodona, amitriptilina y doxepina) porque no tienen la capacidad de generar abuso y son menos costosos. La trazodona (25 a 100 mg) se utiliza con mayor frecuencia que los antidepresivos tricíclicos por su semivida mucho más breve (5 a 9 h), su actividad anticolinérgica mucho menor (evitando estreñimiento, retención urinaria y taquicardia, particularmente en los ancianos), su menor relación con aumento de peso y su actividad mucho más segura en caso de dosis excesiva. El riesgo de priapismo es pequeño (cerca de uno en 10 000).

Insomnio psicofisiológico. El *insomnio psicofisiológico* persistente es un trastorno de la conducta en el que los pacientes están preocupados porque perciben la imposibilidad de dormir suficientemente por la noche. El trastorno del sueño suele ser desencadenado por un hecho que genera tensión emocional; no obstante, los malos hábitos de sueño adquiridos durante el periodo de tensión ("fobia al insomnio") persisten durante mucho tiempo después del incidente inicial. Estos pacientes entran en un estado de hipervigilia por sus propios esfuerzos persistentes de dormir, por los que hacen por obtener un entorno que fomente el sueño, o ambas cosas a la vez, y el insomnio es una respuesta condicionada o aprendida. Los pacientes con insomnio psicofisiológico se quedan dormidos más fácilmente en momentos no programados (cuando no lo están intentando) o fuera del entorno del hogar. En estos casos, los registros polisomnográficos revelan un trastorno objetivo del sueño, a menudo con un tiempo anormal de latencia de sueño, despertares nocturnos frecuentes y un aumento de la fase 1 de transición del sueño. Se prestará rigurosa atención para mejorar la higiene del sueño, la corrección de conductas contraproducentes que estimulen el estado de alerta antes de la hora de acostarse y se minimizarán las creencias exageradas en torno a las consecuencias negativas del insomnio. La terapia conductista es el tratamiento más apropiado del insomnio psicofisiológico, con utilización de fármacos sólo de manera intermitente. Cuando los pacientes están despiertos más de 20 min deben leer o realizar otras actividades relajantes que les distraigan de la ansiedad relacionada con el insomnio. Además, se deben establecer horarios para acostarse y levantarse, a fin de limitar el tiempo que se permanece en la cama, para que se iguale con el tiempo de sueño total percibido. Por lo regular ello ocasionará privación de sueño, mayor incitación al mismo y, al final, un sueño más reparador. Más adelante podrá aumentarse de manera gradual el tiempo que se permanezca en la cama. Además, se fomentarán los métodos dirigidos a producir relajación en el contexto del sueño (p. ej., medicación, relajación muscular).

Insomnio situacional transitorio (insomnio agudo). El cuadro en cuestión surge típicamente después de que cambia el entorno para dormir (p. ej., en la cama desconocida de un hotel o de un hospital) o antes o después de un hecho importante de la vida, como cambio de trabajo, pérdida de un ser querido, enfermedades o ansiedad en cuanto a una fecha límite o un examen. Pueden aparecer de modo simultáneo una mayor latencia para dormir, despertares frecuentes del sueño y despertar en hora muy temprana. La recuperación suele ser rápida, en cuestión de semanas. El tratamiento es sintomático, con el empleo intermitente de hipnóticos y la desaparición del cuadro de angustia primario. El *insomnio de las grandes alturas* es la perturbación del sueño que ocurre a menudo por la permanencia en regiones de gran altitud. La mitad de las veces surge respiración periódica del tipo Cheyne-Stokes durante el sueño sincronizado (NREM) a grandes alturas y se recupera el perfil de respiración regular durante el sueño desincronizado (REM). Según expertos, la hipoxia y la hipocapnia intervienen en la génesis de la respiración periódica. El despertar frecuente y el sueño de poca calidad (superficial) caracterizan al insomnio de grandes alturas, y suele ser peor en las primeras noches en tales sitios, pero puede persistir. La administración de acetazolamida puede disminuir el lapso en la respiración periódica y aminorar sustancialmente la hipoxia durante el sueño.

INSOMNIO COMÓRBIDO

Insomnio que surge con los trastornos mentales. Alrededor de 80% de los pacientes con enfermedades psiquiátricas presentan trastornos relacionados con el sueño. No obstante, hay una heterogeneidad considerable en la naturaleza del trastorno del sueño en tales trastornos y entre pacientes con el mismo diagnóstico. La *depresión* puede acompañarse de insomnios de conciliación, de la fase para mantener el sueño y de despertar prematuro. No obstante, en algunos pacientes deprimidos se produce hipersomnio, ante todo en adolescentes y pacientes con depresión bipolar o estacional (otoño/invierno) (cap. 386). De hecho, el trastorno del sueño es un signo autonómico importante de depresión y puede comenzar antes que el paciente perciba cambios en su estado de ánimo. En la depresión los datos polisomnográficos constantes son: disminución del tiempo de latencia del sueño REM, alargamiento del primer episodio de sueño REM y acortamiento del primer episodio de sueño NREM; no obstante, estos datos no son específicos de la depresión, y la intensidad de estos cambios varía según la edad y los síntomas. En los pacientes deprimidos existe también disminución del sueño de ondas lentas y reducción del sueño continuo.

En la *manía* y la *hipomanía*, el tiempo de latencia aumenta y el tiempo total de sueño se puede reducir. Los pacientes con *trastornos de ansiedad* no suelen presentar las alteraciones del sueño REM y del sueño de ondas lentas que muestran los pacientes con depresión endógena. Por último, los *alcohólicos crónicos* carecen de sueño de ondas lentas, tienen un lapso menor de sueño REM (como respuesta aguda al alcohol) y despertares frecuentes durante la noche. Esto deteriora el nivel de alerta diurno. El sueño de los alcohólicos crónicos puede permanecer alterado durante años después de la interrupción del consumo de alcohol. En la *esquizofrenia* se alteran la estructura y la fisiología del sueño (con una disminución de la cantidad de sueño de fase 4 y una falta de aumento de sueño REM tras privación de este tipo de sueño); los esquizofrénicos crónicos suelen tener sueño fragmentado, con inversión del ritmo diurno-nocturno e insomnio.

Insomnio que surge con los trastornos neurológicos. Diferentes trastornos neurológicos producen interrupción del sueño a través de mecanismos indirectos inespecíficos (p. ej., el dolor en la espondilosis cervical o la lumbalgia) o al alterar las estructuras nerviosas centrales que intervienen en la generación y el control del sueño. Por ejemplo, desde hace mucho tiempo se ha relacionado la *demencia senil* de cualquier origen con trastornos en la coordinación del ciclo sueño-vigilia, a menudo caracterizados por paseos errantes nocturnos y una exacerbación de los síntomas por la noche (el denominado "cuadro crepuscular").

En contadas ocasiones la *epilepsia* se puede manifestar inicialmente en la forma de un trastorno del sueño (cap. 363). Los datos de anamnesis suelen incluir una conducta anormal, a veces con movimientos convulsivos, durante el sueño, y el diagnóstico diferencial comprende el trastorno de la conducta en el sueño REM, el síndrome de apnea hípnica y el trastorno del sueño por movimientos periódicos de las extremidades (véase antes en este capítulo). El diagnóstico requiere de polisomnografía nocturna con equipo completo de EEG. Otras enfermedades neurológicas que se acompañan de movimientos anormales, como la *enfermedad de Parkinson*, el *hemibalismo*, la *corea de Huntington* y el *síndrome de la Tourette* (cap. 366), incluyen también interrupción del sueño, presumiblemente por mecanismos secundarios. No obstante, los movimientos anormales disminuyen en gran medida durante el sueño. Las personas con cefalalgia pueden tener exacerbaciones relacionadas con el sueño (*jaqueca* o *cefalalgia histamínica*) (cap. 15) por mecanismos desconocidos.

El *insomnio familiar mortal* es un trastorno hereditario poco frecuente que se produce por la degeneración bilateral de los núcleos anterior y dorsomedial del tálamo. Los pacientes presentan disfunción autonómica progresiva, que va sucedida de disartria, mioclono, coma y deceso. La patogenia es una mutación en el gen de la proteína prión (cap. 378).

Insomnio que acompaña a otros trastornos médicos. Existen diversas enfermedades que se acompañan de alteraciones del sueño. A menudo, la asociación es inespecífica, por ejemplo, entre el dolor crónico de las enfermedades reumatológicas y la interrupción del sueño. Conocer dicho vínculo es importante, porque los síntomas relacionados con el sueño son el motivo de consulta de muchos de estos pacientes. En estos casos, la actitud más eficaz consiste en el tratamiento de la enfermedad subyacente o de sus síntomas. La interrupción del sueño puede ser el resultado del uso apropiado de fármacos como los glucocorticoides (véase más adelante en el presente capítulo).

Es notable la relación que priva entre la interrupción del sueño y el *asma*. En muchos asmáticos se produce una variación diaria importante en la resistencia de las vías respiratorias, que origina intensificación de los síntomas asmáticos por la noche, ante todo durante el sueño. Además, el tratamiento del asma con compuestos basados en la teofilina, agonistas adrenérgicos o glucocorticoides puede por sí mismo interrumpir el sueño. Cuando la pérdida del sueño es un efecto secundario importante del tratamiento del asma, los esteroides inhalados (p. ej., beclometasona) pueden ser una alternativa eficaz porque no lo alteran.

La *cardiopatía isquémica* se puede acompañar también de trastornos del sueño. La propia isquemia puede ser la consecuencia de aumentos del tono simpático producidos por apnea hípnica. Los pacientes suelen solicitar atención por problemas de pesadillas o de sueños perturbadores vívidos, con o sin conciencia de los síntomas de angina más clásicos o de alteraciones respiratorias. El tratamiento de la apnea hípnica puede mejorar sustancialmente la angina y la calidad del sueño nocturno. La *disnea paroxística nocturna* puede aparecer también a causa de la cardiopatía isquémica incluyente del sueño como parte del cuadro, que produce congestión pulmonar que se agrava con el decúbito.

La *enfermedad pulmonar obstructiva crónica* se acompaña también de interrupciones del sueño. Otros trastornos que también las muestran son: *fibrosis quística, menopausia, hipertiroidismo, reflujo gastroesofágico, insuficiencia renal* e *insuficiencia hepática.*

Insomnio dependiente de fármacos, estupefacientes o alcohol. La ingestión de una gran variedad de sustancias puede provocar la interrupción del sueño. La cafeína es, quizá, la causa farmacológica de insomnio, de consumo más frecuente. Produce un aumento en el tiempo de latencia de inicio del sueño, despertares más frecuentes durante el sueño y reduce el tiempo de sueño total; su efecto tras la ingestión dura 8 a 14 h. En algunos pacientes basta con pequeñas cantidades de café para alterar de manera importante el sueño; por tanto, en ellos se debe intentar un periodo de abstinencia de cafeína de uno a dos meses. De forma similar, el alcohol y la nicotina pueden interferir en el sueño, aunque muchos pacientes los usen para relajarse e inducirlo. El alcohol puede aumentar la somnolencia y acortar el tiempo de latencia del sueño, pero incluso cantidades moderadas aumentan los despertares en la segunda mitad de la noche. Además, la ingestión de alcohol anterior al sueño está contraindicada en pacientes con apnea hípnica, por el efecto inhibidor del alcohol en el tono muscular de las vías respiratorias superiores. De manera inmediata, el consumo de anfetaminas y cocaína suprime el sueño REM y reduce el tiempo de sueño total, el cual vuelve a la normalidad con el uso de ambas por largo tiempo. La abstinencia de estas sustancias produce un sueño REM de rebote. Diversos fármacos pueden causar insomnio. Los antidepresivos, los simpaticomiméticos y los glucocorticoides constituyen causas frecuentes de insomnio. Además, puede producirse un insomnio de rebote grave con la abstinencia aguda de hipnóticos, ante todo tras la ingestión de dosis altas de benzodiazepinas de semivida corta. Por esa razón, las dosis de hipnóticos deben ser bajas o moderadas, y se deben disminuir progresivamente antes de suprimirlas del todo.

SÍNDROME DE PIERNAS INQUIETAS (RLS)

Los pacientes con este trastorno sensorimotor describen una disestesia de hormigueo o reptante dentro de las pantorrillas o de los pies, o a veces incluso en las extremidades superiores, con una necesidad irresistible de mover las extremidades afectadas. En la mayoría de los pacientes con el síndrome de piernas inquietas (*restless legs syndrome*, RLS), las disestesias y la inquietud empeoran bastante durante la noche, y a menudo dificultan la conciliación del sueño. Este trastorno se agrava con la inactividad y se alivia temporalmente con el movimiento. Se diferencia de la parestesia, que es consecuencia de neuropatía periférica en que ésta persiste con la actividad. La gravedad de este trastorno crónico puede sufrir altibajos con el tiempo y puede agravarse por la privación del sueño, el consumo de cafeína, alcohol, antidepresivos serotoninérgicos y el embarazo. La prevalencia es de 1 a 5% en la parte inicial o media de la vida adulta y aumenta a 10 a 20% en personas mayores de 60 años. Parece haber diferencias importantes en la prevalencia del síndrome entre grupos raciales; en Estados Unidos la frecuencia es mayor en personas de ascendencia nórdica. Cerca de 33% de los pacientes (en especial aquéllos en quienes la enfermedad fue de inicio temprano) tendrán múltiples familiares afectados. Se han identificado por lo menos tres *loci* cromosómicos distintos en el RLS familiar, aunque no se ha identificado algún gen hasta el momento. La deficiencia de hierro y la insuficiencia renal pueden ocasionar RLS, el cual se considera en este caso secundario. Los síntomas de RLS son muy sensibles a los fármacos dopaminérgicos (p. ej., pramipexol en dosis de 0.25 a 0.5 mg a las 20:00 h o ropinirol en dosis de 0.5 a 4.0 mg en el mismo horario), los cuales representan tratamientos de elección. Opiáceos, benzodiazepinas y gabapentina también son de utilidad terapéutica. La mayoría de los pacientes con piernas inquietas también experimentan movimientos periódicos de las extremidades durante el sueño, aunque no ocurre lo opuesto.

TRASTORNO POR MOVIMIENTO PERIÓDICO DE LAS EXTREMIDADES (PLMD)

Los *movimientos periódicos de las extremidades durante el sueño (periodic limb movements of sleep*, PLMS), anteriormente conocidos como mioclono nocturno, consisten en extensiones estereotípicas del dedo gordo del pie y dorsiflexión del pie de 0.5 a 5.0 s de duración, los cuales se repiten cada 20 a 40 s durante el sueño NREM, en episodios que duran minutos a horas, según se documentan mediante registros del EMG en superficies bilaterales del tibial anterior en la polisomnografía. El PLMS es el principal dato polisomnográfico objetivo en 17% de los pacientes con insomnio y en 11% de los que padecen somnolencia diurna excesiva **(fig. 28-3)**. A menudo no se determina si es un dato incidental o la causa de la alteración en el sueño. Cuando se considera que es lo último, al PLMS se le denomina trastorno por movimiento periódico de las extremidades (*periodic limb movement disorder,* PLMD). El PLMS ocurre en una amplia gama de trastornos del sueño (ya que incluye narcolepsia, apnea del sueño, trastorno de conducta durante el sueño REM y diversas formas de insomnio) y se asocia a despertar frecuente y a un mayor número de transiciones en la etapa del sueño. No se ha esclarecido bien la fisiopatología, aunque los individuos con transecciones raquídeas altas muestran movimientos periódicos de las piernas durante el sueño, lo que sugiere la existencia de un generador raquídeo. Las opciones de tratamiento incluyen medicamentos dopaminérgicos o benzodiazepinas.

EVALUACIÓN DE LA SOMNOLENCIA DIURNA

Las perturbaciones de las actividades diurnas causadas por la pérdida de sueño pueden ser difíciles de cuantificar en la práctica clínica, por varias razones. En primer lugar, la somnolencia no es necesariamente proporcional a la valoración subjetiva de la privación de sueño. En la apnea hípnica obstructiva, por ejemplo, las interrupciones del sueño breves y repetidas acompañadas de reanudación de la respiración al final del episodio de apnea ocasionan un perjuicio importante durante la vigilia, a pesar de que el paciente quizá no se percate de la fragmentación del sueño. En segundo lugar, las descripciones subjetivas de la perturbación durante las horas de vigilia varían de un paciente a otro. Algunos sujetos manifiestan que se sienten "soñolientos", "fatigados", o "cansados" y pueden tener un sentido claro del significado de estos términos, mientras que otros usan las mismas palabras para describir una situación completamente diferente. En tercer lugar, la somnolencia, ante todo si es profunda, puede afectar al juicio de una manera análoga al alcohol, por lo cual se reduce la conciencia subjetiva del problema y del deterioro cognitivo y de la actividad motora subsiguiente. Por último, los pacientes pueden resistirse a admitir que la somnolencia es un problema, porque no suelen percibir lo que significa tener un estado de alerta normal y porque la somnolencia por lo general se valora peyorativamente, atribuyéndola con mayor frecuencia a una motivación escasa que a una necesidad fisiológica satisfecha inadecuadamente.

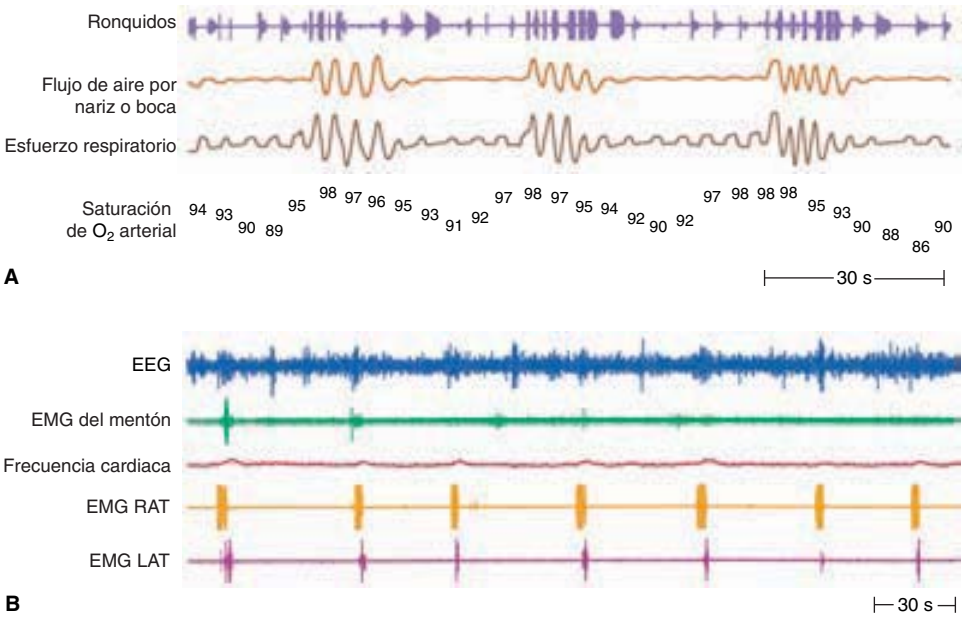

FIGURA 28-3. Registros polisomnográficos de (*A*) apnea hípnica obstructiva y (*B*) movimiento periódico hípnico de las extremidades. Obsérvense el ronquido y la disminución de la corriente de aire en presencia de un esfuerzo respiratorio ininterrumpido, que se vincula con la desaturación ulterior de oxígeno (*arriba*). Los movimientos periódicos de las extremidades surgen con intervalos relativamente constantes entre uno y otro, y se acompañan de cambios en el EEG y de incremento de la frecuencia cardiaca (*abajo*). Abreviaturas: RAT, tibial anterior derecho (*right anterior tibialis*); LAT, tibial anterior izquierdo (*left anterior tibialis*). *(Con autorización de Division of Sleep Medicine, Brigham and Women's Hospital.)*

En la valoración clínica de la somnolencia, el interrogatorio específico sobre los momentos en que se producen los episodios de sueño durante las horas de vigilia, tanto los episodios voluntarios como los involuntarios, es necesario determinar los límites de los efectos adversos de la somnolencia en la actividad diaria del paciente. El interrogatorio debe abordar situaciones específicas, entre las que se encuentran los episodios de sueño inadvertidos durante la conducción de vehículos o en otras situaciones de posible riesgo, la somnolencia en el trabajo o en la escuela (y cómo afecta a su rendimiento) y el efecto de la somnolencia en la vida familiar y social. El conducir es muy riesgoso para los pacientes con más tendencia a dormirse. El tiempo de reacción suele alterarse por las 24 h de pérdida de sueño o por el nivel de alcoholemia de 0.10 g/100 ml. Más de la mitad de los estadounidenses admiten conducir cuando tienen sueño. Se estima que unas 250 000 colisiones de vehículos por año se deben a conductores soñolientos, lo que representa 20% de todas las lesiones importantes por colisiones. Las leyes para conducir soñoliento, dirigidas a aumentar la información para todos los conductores sobre los riesgos de conducir en tal estado y establecer sanciones comparables a las que se aplican a la conducción en estado alcohólico, están por aprobarse en diversos estados. Para reducir el riesgo de las colisiones en el transporte relacionadas con el sueño se requiere la detección sistemática de trastornos del sueño, procurar un número adecuado de áreas de reposo seguras en las carreteras, y mantenimiento de cinturones para el hombro sin obstrucción y reglas estrictas para hacer cumplir y vigilar el cumplimiento de los reglamentos de horas de servicio. El indicio de una alteración importante en la vida diaria [junto con entidades como un trastorno primario del sueño como la narcolepsia o el síndrome de apnea hípnica, o con horarios de sueño-vigilia impuestos o voluntarios (véase más adelante en el presente capítulo "Trastornos del sueño por horarios cambiantes de trabajo")] suscita la cuestión de la responsabilidad de los médicos de notificar el aumento del riesgo de accidentes de tránsito relacionados con la somnolencia a las autoridades encargadas de los permisos para conducir vehículos. Como ocurre con la epilepsia, en Estados Unidos las leyes varían según las entidades federativas, y los precedentes legales existentes no brindan una interpretación coherente del equilibrio entre la responsabilidad del médico y el derecho a la intimidad del paciente. Como mínimo, el médico debe informar y mantener un intercambio de opiniones con el paciente con respecto al aumento del riesgo de utilizar un vehículo, así como recomendar el abandono de la conducción hasta que se pueda instaurar el tratamiento o modificar el horario.

La diferenciación entre la somnolencia y la fatiga puede resultar útil para detectar pacientes con problemas de fatiga o cansancio en el contexto de trastornos como la fibromialgia (cap. 329), el síndrome de fatiga crónica (cap. 384) o déficit endocrinos como el hipotiroidismo (cap. 335) o la enfermedad de Addison (cap. 336). Aunque personas con estos trastornos pueden normalmente distinguir sus síntomas durante el día, de la somnolencia que se produce con la privación de sueño, puede darse una superposición importante. La afirmación se cumple particularmente cuando el trastorno primario también produce una interrupción crónica del sueño (p. ej., la apnea hípnica en el hipotiroidismo) o un sueño anormal (p. ej., la fibromialgia).

Aunque la evaluación clínica del problema de excesiva somnolencia suele ser suficiente, algunas veces es necesaria una cuantificación objetiva. La valoración de la actividad diaria como un índice del sueño adecuado, se puede hacer con la prueba múltiple de latencia del sueño (*multiple sleep latency test*, MSLT), en la cual se realiza una medición repetida de la latencia de sueño (tiempo hasta el inicio del sueño) en condiciones normalizadas durante un día después de sueño nocturno cuantificado. El promedio de la latencia tras realizar cuatro a seis pruebas (efectuadas cada 2 h durante el periodo de vigilia del día) se considera una medida objetiva de la tendencia al sueño diurno. Los trastornos del sueño que originan somnolencia diurna patológica pueden distinguirse de forma fidedigna con la MSLT. Además, las mediciones múltiples del inicio del sueño pueden identificar transiciones directas de la vigilia al sueño REM que sugieran una afección específica (p. ej., narcolepsia).

NARCOLEPSIA

La narcolepsia es un trastorno de la capacidad para mantener la vigila de forma voluntaria y un trastorno de la regulación del sueño REM (cuadro 28-2). La "tétrada de la narcolepsia" clásica está formada por somnolencia diurna excesiva, y además tres síntomas específicos relacionados con una intrusión de las características del sueño REM (p. ej., atonía muscular, sueños vívidos) en la transición entre la vigilia y el sueño: 1) debilidad o pérdida aguda del tono muscular sin pérdida de conciencia que a menudo se desencadena por una emoción (cataplejía); 2) alucinaciones al inicio del sueño (alucinaciones hipnagógicas) o durante el despertar (alucinaciones hipnopómpicas), y 3) parálisis muscular al despertar (parálisis del sueño). La gravedad de la cataplejía varía, de modo que los pacientes pueden tener dos o tres accesos de cataplejía, ya sea al día o incluso en un decenio. Algunas personas con narcolepsia confirmada objetivamente (véase más adelante en este capítulo) pueden no mostrar signos de cataplejía. En los que sufren este último trastorno también puede variar la extensión y la duración de un ataque desde una basculación transitoria del maxilar inferior que duró unos cuantos segundos, hasta casos raros de parálisis flácida de todos los músculos voluntarios, que dure incluso 20 a 30 min. En forma típica los síntomas de la narcolepsia comienzan en el segundo decenio de la vida, aunque el trastorno puede iniciarse a cualquier edad entre los cinco y los 50 años. Una vez establecida, la enfermedad es crónica y no tiene remisiones. Se han descrito formas secundarias de narcolepsia, como la que sobreviene después de traumatismo craneoencefálico.

La narcolepsia afecta aproximadamente a una persona de cada 4 000 en Estados Unidos y al parecer su base es genética. En fecha reciente, algunas líneas convergentes de demostración señalan que la hipocretina (orexina), un neuropéptido hipotalámico, interviene en la patogenia del trastorno: 1) la mutación del gen del receptor 2 de hipocretina se ha vinculado con narcolepsia en perros; 2) los ratones con "ablación" del gen de hipocretina muestran incapacidad genética para sintetizar dicho neuropéptido y tienen un fenotipo, según se valora por criterios conductuales y electrofisiológicos, un hecho similar a lo que ocurre en la narcolepsia en seres humanos, y 3) en muchos sujetos que

CUADRO 28-2 PREVALENCIA DE SÍNTOMAS EN LA NARCOLEPSIA

Síntoma	Prevalencia, %
Somnolencia excesiva en horas diurnas	100
Perturbaciones del sueño (insomnio)	87
Cataplejía	76
Alucinaciones hipnagógicas	68
Parálisis durante el sueño	64
Problemas de la memoria	50

Fuente: con autorización de TA Roth, L Merlotti en SA Burton et al (eds), *Narcolepsy 3rd International Symposium: Selected Symposium Proceedings.* Chicago, Matrix Communications, 1989.

tienen narcolepsia y cataplejía disminuyen los niveles de hipocretina en líquido cefalorraquídeo. El perfil hereditario de la narcolepsia en seres humanos es más complejo que en el modelo canino. Sin embargo, casi todas las personas que tienen narcolepsia y cataplejía presentan el antígeno leucocítico humano (*human leukocyte antigen*, HLA) DQB1*0602 (cap. 309), lo que sugiere que podría intervenir un trastorno inmunitario.

Diagnóstico. Los criterios de diagnóstico aún son un tema de discusión. Sin duda, la comprobación objetiva de somnolencia diurna excesiva, típicamente con una latencia de sueño media menor de 8 min determinada mediante MSLT, es una característica diagnóstica esencial aunque inespecífica. Deben excluirse rigurosamente otros trastornos que producen somnolencia excesiva, como la apnea hípnica o la privación del sueño crónica. La otra característica diagnóstica objetiva de la narcolepsia es la presencia de sueño REM en dos de las siestas durante MSLT. La regulación anormal del sueño REM también se manifiesta por la aparición de esa forma de sueño inmediatamente después o en los primeros minutos tras el inicio del sueño en 50% de los pacientes con narcolepsia, una rareza en individuos no afectados que mantienen un ciclo de sueño-vigilia corriente. Los síntomas relacionados con el sueño REM o la tétrada de la narcolepsia clásica tienen una presencia variable. Cada vez existe una mayor certeza de que los pacientes con narcolepsia que sufren cataplejía (la mitad o las dos terceras partes de los pacientes) pueden representar un grupo más homogéneo, que los pacientes que no muestran este síntoma. Sin embargo, puede ser difícil confirmar de modo fidedigno el antecedente de cataplejía. A menudo, las alucinaciones hipnagógicas e hipnopómpicas y la parálisis del sueño se manifiestan en individuos sin narcolepsia y pueden estar presentes en tan sólo 50% de los que la padecen. En la narcolepsia es frecuente observar interrupciones del sueño nocturnas, pero éstas también son síntomas inespecíficos. De modo similar, el antecedente de "conducta automática" (un estado parecido a un trance durante el cual persiste la actividad motora simple) es inespecífico de la narcolepsia y sirve principalmente para corroborar la presencia de somnolencia diurna.

Rx NARCOLEPSIA

El tratamiento de la narcolepsia es sintomático y la somnolencia se combate con fármacos que estimulen la vigilia. El modafinilo es el fármaco más indicado, más bien porque conlleva menos efectos adversos que los antiguos estimulantes y tiene una semivida larga; se administra una sola dosis diaria de 200 a 400 mg. Aún se utilizan como fármacos alternos, particularmente en casos rebeldes, los medicamentos antiguos como el metilfenidato (10 mg dos veces al día a 20 mg cuatro veces al día) o dextroanfetamina (10 mg dos veces al día). Estos últimos medicamentos en la actualidad están disponibles en formulaciones de liberación lenta, que prolongan la duración de los efectos y permiten la posología una vez al día.

El tratamiento de los fenómenos relacionados con el sueño REM, cataplejía, alucinaciones hipnagógicas y parálisis del sueño, requiere la supresión poderosa de esa forma de sueño, que producen los fármacos antidepresivos. Los antidepresivos tricíclicos [p. ej., protriptilina (10 a 40 mg/día) y clomipramina (25 a 50 mg/día)] y los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (*selective serotonin reuptake inhibitors,* SSRI) [p. ej., fluoxetina (10 a 20 mg/día)] se utilizan comúnmente con este fin. La eficacia de los antidepresivos queda disminuida en gran medida por sus efectos secundarios anticolinérgicos (tricíclicos) y por los trastornos del sueño y la disfunción sexual (SSRI). Como alternativa, el hidroxibutirato gamma (*gamma hydroxybutyrate,* GHB), administrado a la hora de acostarse, y 4 h más tarde, es eficaz para reducir los episodios cataplejicos diurnos. Dormir el suficiente tiempo durante la noche y planificar las siestas diurnas constituyen medidas preventivas importantes.

SÍNDROMES DE APNEA HÍPNICA

La disfunción respiratoria durante el sueño es una causa frecuente e importante de somnolencia diurna excesiva, así como de alteración del sueño nocturno. Se calcula que de dos a cinco millones de personas en Estados Unidos tienen pausas en la respiración de 10 a 150 s, entre 30 y varios cientos de veces durante el sueño cada noche. Estas pausas en la respiración pueden producirse por una oclusión de la vía respiratoria (*apnea del sueño obstructiva*), ausencia de movimientos respiratorios (*apnea del sueño central*) o por combinación de estos factores (*apnea del sueño mixta*) (fig. 28-3). Si estos trastornos no se diagnostican ni tratan correctamente, pueden ocasionar: un deterioro importante, y a veces incapacitante, de la alerta diurna; un riesgo mayor de accidentes de tránsito, relacionados con el sueño; hipertensión y otras complicaciones cardiovasculares graves, y una mayor mortalidad. La apnea hípnica es especialmente prevalente en varones con sobrepeso y en ancianos, y se calcula que aún permanecen sin diagnosticar 80 a 90% de los individuos afectados, lo cual es un hecho desafortunado, ya que se cuenta con un tratamiento eficaz. **Se remite a los lectores al capítulo 259 para una revisión global del diagnóstico y el tratamiento de los pacientes con estos trastornos.**

PARASOMNIAS

El término *parasomnia* se aplica a las conductas anormales que se producen durante el sueño. Un conjunto de parasomnias se origina en el sueño NREM, que varía desde los despertares breves y confusos, hasta el sonambulismo y los terrores nocturnos. Los motivos de consulta suelen relacionarse con la propia conducta, si bien las parasomnias pueden alterar la continuidad del sueño o producir trastornos leves en el estado de alerta durante el día. Dos parasomnias principales se presentan durante el sueño REM: el trastorno de la conducta por sueño REM (*REM sleep behavior disorder*, RBD), que se describirá más adelante en este capítulo, y el trastorno por pesadillas.

Sonambulismo. Los pacientes afectados por este trastorno realizan actividades motoras automáticas que pueden ser simples o complejas. Las personas pueden levantarse de la cama, andar, orinar en algún lugar inadecuado o salir de la casa, estando sólo semiconscientes. Despertarlos puede resultar difícil, y algunos pueden reaccionar con agitación e incluso con violencia a esos intentos. Pasear dormido sucede en la fase 3 o 4 del sueño NREM, por lo regular en las primeras 2 h de la noche, y es más frecuente en niños y adolescentes, en quienes estas fases del sueño son más poderosas. Los episodios suelen ser aislados, pero pueden ser recurrentes en 1 a 6% de los pacientes. La causa es desconocida y se supone que tiene un origen familiar en aproximadamente la tercera parte de los casos.

Terrores nocturnos. Este trastorno, llamado también *pavor nocturno*, ocurre principalmente en niños pequeños durante las primeras horas después del inicio del sueño, en las fases 3 y 4 del sueño NREM. El niño grita de repente y presenta un despertar con signos de estimulación autonómica, como sudación, taquicardia e hiperventilación. A veces, es difícil despertarlo y rara vez recuerda el incidente a la mañana siguiente. En general se tranquiliza al enfermo explicándole que el problema cede por sí solo y es benigno y que no convienen terapéuticas específicas. Los terrores nocturnos y el sonambulismo representan anormalidades del sistema del despertar. En cambio, las *pesadillas* (accesos de ansiedad onírica) surgen durante el sueño desincronizado y causan un despertar muy vivo, con recuerdos intactos del episodio perturbador.

Bruxismo en el sueño. El bruxismo es un rechinamiento (roce) de los dientes, fuerte e involuntario, durante el sueño, que afecta a 10 a 20% de la población. El paciente no suele estar consciente del problema. La edad típica de comienzo se sitúa entre los 17 y los 20 años, y la remisión espontánea suele ocurrir alrededor de los 40 años. La distribución por sexos parece ser igual. En muchos casos, el diagnóstico se entrevé durante la exploración dental, el daño es pequeño y no está indicado tratamiento alguno. En los casos más graves, es necesario colocar un protector de caucho sobre los dientes con el fin de prevenir la desfiguración de éstos. El tratamiento del estrés o, en algunos casos, la biorretroalimentación pueden resultar útiles cuando el bruxismo es manifestación de la sobretensión psicológica. Existen informes aislados de efectos beneficiosos logrados mediante el tratamiento con benzodiazepinas.

Enuresis en el sueño. La enuresis nocturna, como el sonambulismo y los terrores nocturnos, es otra parasomnia que se produce durante el sueño en los jóvenes. Antes de los cinco o seis años de edad, la enuresis nocturna probablemente deba considerarse como una característica normal del desarrollo. Este trastorno suele mejorar espontáneamente en la pubertad, su prevalencia en la adolescencia tardía es de 1 a 3% y es raro en los adultos. En pacientes mayores con enuresis se debe diferenciar la enuresis primaria de la secundaria; esta última se define como la enuresis en sujetos que han sido totalmente continentes de seis a 12 meses. El tratamiento de la forma primaria se reserva para los pacientes de edad adecuada (mayores de cinco o seis años) y consiste en ejercicios de rehabilitación de la vejiga y terapia de tipo conductista. Las anomalías urológicas son más frecuentes en la enuresis primaria y deben valorarse mediante exploración urológica. Las causas importantes de enuresis secundaria son trastornos emocionales, infecciones o malformaciones de las vías urinarias, lesiones de la cola de caballo, epilepsia, apnea hípnica y algunos tratamientos farmacológicos. La farmacoterapia sintomática consiste en desmopresina (0.2 mg a la hora de acostarse), clorhidrato de oxibutinina (5 a 10 mg a la hora de acostarse) o imipramina (10 a 50 mg a la hora de acostarse).

Parasomnias diversas. Otras entidades clínicas cumplen los criterios de parasomnia porque se presentan de forma selectiva durante el sueño y se acompañan de cierto grado de interrupción del sueño. Los ejemplos incluyen *jactatio capitis nocturna* (golpes de la cabeza nocturnos), trastorno de movimientos

rítmicos, despertares con confusión, trastorno de alimentación relacionado con el sueño y calambres nocturnos en las piernas.

Trastorno de la conducta en el sueño REM (RBD). Esta parasomnia es infrecuente y se distingue de las demás, en que surge en el sueño REM. Afecta principalmente a varones de edad madura o avanzada, muchos de los cuales tienen antecedentes de enfermedad neurológica previa. Aproximadamente la mitad de los pacientes con RBD presentarán enfermedad de Parkinson (cap. 366) a los 10 a 20 años. El síntoma inicial es una conducta agitada o violenta durante el sueño, que es descrita por el compañero de cama. Al contrario de lo que se observa en el sonambulismo típico, son frecuentes las lesiones en el paciente o en su compañero y, al despertarse, el enfermo recuerda de forma vívida las imágenes del sueño, a menudo desagradables. El diagnóstico diferencial se debe hacer principalmente con las convulsiones nocturnas, que se pueden descartar con la polisomnografía. En el RBD, no hay actividad convulsiva en el EEG y se observa una desinhibición de la atonía motora habitual en el EMG durante el sueño REM, que conlleva momentos de conducta motora compleja. La patogenia no es clara, pero puede ser la consecuencia de lesiones de zonas del tallo encefálico que se encargan de la inhibición motora descendente durante el sueño REM. A favor de esta hipótesis están las semejanzas importantes entre el RBD y el sueño de animales con lesiones bilaterales en las zonas del techo de la protuberancia que controlan la inhibición motora en el sueño REM. El tratamiento con clonazepam (0.5 a 1.0 mg a la hora de acostarse) logra una mejoría duradera en casi todos los casos descritos.

TRASTORNOS DEL SUEÑO POR ALTERACIÓN DEL RITMO CIRCADIANO

Un subgrupo de los pacientes que tienen insomnio o hipersomnio pueden presentar un trastorno del *ritmo* del sueño más que de la *generación* de éste. Los trastornos del ritmo del sueño pueden ser orgánicos (es decir, por un defecto intrínseco en el marcapasos circadiano o la recepción de los estímulos aferentes) o ambientales (causados por la interrupción de la exposición a los estímulos que llegan del entorno). Sea cual sea el origen, los síntomas reflejan la influencia del marcapasos circadiano en el que se basa el ciclo sueño-vigilia. Por tanto, un método terapéutico eficaz debe orientarse a ajustar adecuadamente la fase del oscilador.

Síndrome del cambio rápido de zona horaria (síndrome transoceánico). Anualmente, más de 60 millones de personas realizan vuelos transoceánicos, lo cual se suele acompañar de somnolencia diurna excesiva, insomnio del inicio del sueño y despertares frecuentes del sueño, ante todo en la segunda mitad de la noche. Son frecuentes las molestias gastrointestinales. El síndrome es pasajero, normalmente dura de dos a 14 días dependiendo del número de husos horarios atravesados, la dirección del viaje, la edad y la capacidad de adaptación al desplazamiento de fase que tenga la persona que viaja. Según se dice, los viajeros que pasan más tiempo en la calle se adaptan más rápidamente que aquéllos que permanecen en las habitaciones del hotel, tal vez por la exposición a la luz del sol. El problema de la vigilia prolongada se aplaca si se evita la pérdida previa del sueño y se hace una siesta en la tarde anterior al viaje nocturno. Estudios de laboratorio sugieren que dosis microscópicas de melatonina, hormona de la glándula pineal, puede mejorar la eficiencia hípnica, pero sólo cuando las concentraciones endógenas de dicha hormona sean bajas (como sería en las horas diurnas biológicas); además, la melatonina puede inducir desfase en los ritmos de humanos. Se necesita un estudio clínico extenso que valore la inocuidad y la eficacia de dicha hormona en el tratamiento del desfase horario y otros trastornos circadianos del sueño.

Trastorno del sueño por horarios cambiantes de trabajo. En Estados Unidos, alrededor de siete millones de personas trabajan regularmente por la noche, de forma permanente o rotatoria. Además, cada semana millones de estadounidenses deciden permanecer despiertos por la noche, ya sea para terminar un trabajo, conducir vehículos en distancias largas o entregarse a actividades recreativas, lo que produce pérdida de sueño y alteración del ritmo circadiano del ciclo sueño-vigilia.

Los estudios realizados en trabajadores que laboran sistemáticamente en horarios cambiantes indican que el sistema de coordinación circadiano no es capaz de adaptarse satisfactoriamente a tal inversión de horarios. Esto origina una falta de ajuste entre el horario trabajo-descanso deseado y el ritmo del marcapasos, lo que redunda en un sueño diurno alterado en la mayoría de los sujetos. La consiguiente privación de sueño incrementa el lapso en que se está despierto antes de trabajar, produce desfase circadiano, con descenso del nivel de alerta y del funcionamiento, incremento del tiempo de reacción y un mayor riesgo de errores de ejecución, lo que significa un riesgo mayor de accidentes en los trabajadores nocturnos y otros sometidos a privación de sueño. El trastorno del sueño hace aumentar casi al doble el riesgo de un accidente fatal de trabajo. Los problemas adicionales incluyen mayores tasas de cáncer, trastornos cardiacos, gastrointestinales y de la reproducción en trabajadores nocturnos crónicos.

El inicio del sueño se vincula con una disminución notable de la percepción de los estímulos sonoros y visuales, y debilitamiento de la conciencia. De este modo, el individuo soñoliento puede intentar la realización de tareas motoras ordinarias y conocidas durante la transición entre la vigilia y el sueño (fase 1 del sueño) en ausencia de una información sensorial ambiental suficiente. Los conductores de vehículos son especialmente vulnerables a los accidentes relacionados con el sueño, ya que a menudo al estar insomnes no atienden los señalamientos del peligro de la fatiga. Sus esfuerzos por dominar por simple fuerza de voluntad el potente estímulo biológico de dormir puede desencadenar una catástrofe cuando los procesos del sueño invaden involuntariamente el cerebro despierto. Es una característica que las invasiones hípnicas duran tan sólo unos segundos, pero a veces persisten durante más tiempo. Estas intrusiones breves y frecuentes de la fase 1 del sueño en la vigilia, son el componente principal de las alteraciones del rendimiento psicomotor que se observan en el estado de somnolencia. Existe un aumento notable del riesgo de accidentes mortales de carretera entre las primeras horas de la mañana y las últimas horas de la tarde, lo que coincide con los valores máximos del ritmo circadiano de tendencia al sueño.

El personal médico constituye otro grupo de trabajadores con riesgo de accidentes y otras consecuencias adversas de la falta de sueño y de la sincronización anormal del ritmo circadiano. Investigaciones recientes han demostrado que la costumbre de programar a internos y residentes para que trabajen turnos de 30 h consecutivas duplica el riesgo de fallas en la atención en los internos de las unidades de cuidados intensivos que trabajan por la noche y aumenta significativamente el riesgo de errores médicos importantes en dichas unidades. Asimismo, el trabajar durante más de 24 h en forma consecutiva aumenta el riesgo de lesiones por punción con aguja y aumenta a más del doble el riesgo de colisiones en vehículos motorizados en el lugar donde se reside. Alrededor de 20% de los internos de hospitales refieren haber cometido errores relacionados con la fatiga que lesionaron a un paciente, y 5% admiten haber cometido algún error que produjo el deceso de un paciente.

Cinco a 10% de los individuos programados para trabajar por la noche o en las primeras horas de la mañana tienen dificultades mucho mayores que las promedio para mantenerse despiertos durante el trabajo nocturno y dormir durante el día; a estos individuos se les diagnostica un trastorno crónico grave en el trabajo por turnos (*shift-work disorder*, SWD). Los pacientes con este trastorno tienen un nivel de somnolencia excesiva durante el trabajo nocturno e insomnio durante el sueño diurno que el médico juzga clínicamente importante; el trastorno se relaciona con un aumento en el riesgo de accidentes relacionados con el sueño y con algunas de las enfermedades asociadas al trabajo nocturno. Los pacientes con SWD crónico y grave se muestran profundamente soñolientos por la noche. De hecho, sus latencias de sueño durante el trabajo nocturno promedian apenas 2 min, en comparación con la duración media de la latencia del sueño observada en pacientes con narcolepsia o apnea grave durante el sueño diurno.

℞ TRASTORNO POR TRABAJO EN TURNOS

La cafeína a menudo se utiliza para favorecer el estado de alerta. Sin embargo, puede fomentar el sueño en forma indefinida, y no protege a los consumidores de los lapsos en el funcionamiento relacionados con el sueño. Los cambios posturales, el ejercicio y la implantación estratégica de oportunidades para siestas a veces reducen temporalmente el riesgo de lapsos de funcionamiento relacionados con la fatiga. La exposición a la luz brillante en los periodos apropiados facilita la adaptación rápida al trabajo en turnos nocturnos.

Si bien se utilizan muchas técnicas (p. ej., tratamiento de la luz) para facilitar la adaptación a trabajos nocturnos con objeto de ayudar a los pacientes con este trastorno, el modafinilo es el único agente terapéutico que alguna vez se ha valorado para tratar a este grupo de pacientes específicos. En dosis de 200 mg, administrados 30 a 60 min antes de comenzar cada turno nocturno, está aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA), de Estados Unidos, como un tratamiento de la somnolencia excesiva durante el trabajo nocturno en pacientes con SWD. Aunque el tratamiento con modafinilo aumenta en grado importante la latencia del sueño y reduce el riesgo de lapsos de atención durante el turno de la noche, los pacientes con SWD se mantienen excesivamente soñolientos por la noche, aun cuando se estén tratando con modafinilo.

Los programas de seguridad promoverán la difusión de información sobre el sueño y aumentarán la conciencia de los riesgos inherentes al trabajo nocturno. La meta debe ser minimizar tanto la privación de sueño como los trastornos circadianos. Los horarios de trabajo habrán de diseñarse para minimizar: 1) exposición al trabajo nocturno, 2) la frecuencia de rotación de turno de manera que los turnos no roten más de una vez cada dos a tres semanas, 3) el número de turnos nocturnos consecutivos y 4) la duración de los turnos nocturnos. Las duraciones de turnos de más de 16 h habrá de reconocerse en general como factores que aumentan el riesgo de los errores relacio-

nados con el sueño y lapsos en el funcionamiento a un nivel que es inaceptable en circunstancias que no sean de urgencia.

Síndrome del retraso en la fase del sueño. El síndrome del retraso en la fase del sueño se caracteriza por: 1) inicio del sueño y de la hora de despertarse invariablemente más tarde de lo que se desea; 2) tiempo de sueño real casi las mismas horas cada día, y 3) polisomnografía básicamente normal durante toda la noche, excepto por el retraso en el inicio del sueño. Los pacientes tienen una fase circadiana endógena anormalmente retrasada, y el nivel mínimo de temperatura en el horario habitual se alcanza más tarde de lo normal. Este retraso en la fase puede deberse a: 1) un periodo intrínseco del marcapasos circadiano endógeno, anormalmente largo; 2) una reducción anómala de la capacidad de avance de fase del marcapasos, o 3) un horario sueño-vigilia previo irregular, caracterizado por las frecuentes noches que el paciente elige permanecer despierto hasta bien pasada la medianoche (por razones sociales, escolares o laborales). En la mayor parte de los casos es difícil distinguir entre estos factores, ya que los pacientes con un periodo intrínseco anormalmente largo son más propensos a "elegir" actividades nocturnas tardías porque son incapaces de dormirse en su momento. Los pacientes suelen ser adultos jóvenes. Este trastorno autoperpetuado puede persistir durante años y no suele corregirse con los esfuerzos por restablecer el horario de sueño normal. Los métodos de tratamiento mediante fototerapia con luz intensa durante las horas de la mañana o la administración de melatonina en las horas de la tarde resultan promisorios en estos pacientes, aunque la tasa de recidiva es alta.

Trastorno de fase avanzada del sueño (despertar prematuro). El trastorno de fase avanzada del sueño (*advanced sleep phase disorder*, ASPD), que viene a ser lo contrario del síndrome de fase tardía, afecta con gran frecuencia a ancianos; de éstos, 15% señalan que no pueden dormir después de las 5:00 horas y el doble se queja de que despierta demasiado temprano y esto, por lo menos varias veces por semana. Los sujetos que muestran el trastorno tienen somnolencia excesiva durante el día, en las horas de la tarde y la noche, lapso en que tienen gran dificultad para permanecer despiertos incluso en situaciones sociales. En forma típica, la persona se despierta entre las 3:00 y las 5:00 de la mañana todos los días, a menudo horas antes de la programada o deseada de despertamiento. Además del trastorno vinculado con la edad, también se ha señalado una variante familiar de comienzo temprano. En una familia de ese tipo, el ASPD dominante autosómico fue producto de una mutación errónea en el componente del reloj circadiano (PER2, que se muestra en la fig. 28-2), la cual alteró el periodo circadiano. En personas con el trastorno puede ser útil la luminoterapia con luces brillantes durante la noche, para reajustar el marcapasos circadiano de modo que actúe en horas ulteriores.

Trastorno del ciclo sueño-vigilia diferente de 24 h. Este trastorno puede aparecer cuando la capacidad de avance de fase máxima del marcapasos circadiano no se ajusta para acomodarse a la diferencia entre el día geofísico de 24 h y el periodo intrínseco del marcapasos en el paciente. Por otra parte, los pacientes que autoseleccionan la exposición a la luz artificial pueden provocar un marcapasos circadiano con un horario mayor de 24 h. Los pacientes afectados no son capaces de mantener una relación de fase estable entre la estimulación del marcapasos y el día de 24 h. De forma característica, presentan un modelo creciente de retrasos sucesivos en las horas de iniciar el sueño y las de despertarse, lo que evoluciona a un desajuste de fase con la hora local. Cuando los ritmos endógenos del paciente están fuera de fase en relación con el ambiente local, el insomnio coexiste con somnolencia diurna excesiva. Por lo contrario, cuando los ritmos endógenos están en fase con el ambiente local, los síntomas desaparecen. Los intervalos de alternancia entre los periodos sintomáticos y los asintomáticos pueden durar semanas o meses. Los ciegos incapaces de percibir la luz son particularmente susceptibles a este trastorno. Se ha observado que la administración nocturna de dosis bajas (0.5 mg) de melatonina mejora el sueño y, en algunos casos, hasta induce una sincronización del marcapasos circadiano.

CONSECUENCIAS MÉDICAS DE LOS RITMOS CIRCADIANOS

Se han observado variaciones circadianas notables en la incidencia del infarto del miocardio agudo, muerte súbita cardiaca y deficiencia circulatoria cerebral, que son las principales causas de muerte en Estados Unidos. La agregación plaquetaria aumenta después del despertar en las primeras horas de la mañana, coincidiendo con la incidencia máxima de estas alteraciones cardiovasculares. Un mejor conocimiento del posible papel de los ritmos circadianos en la desestabilización aguda de un trastorno crónico como la ateroesclerosis puede mejorar el conocimiento de la fisiopatología.

Los procedimientos diagnósticos y terapéuticos también pueden recibir la influencia del momento del día en el que se recoge la información. Ejemplos de ello son: la presión arterial, la temperatura corporal, la prueba de supresión con dexametasona y los niveles plasmáticos de cortisol. Se ha descrito que el momento del día en que se administran quimioterapéuticos influye en el resultado del tratamiento. Pocos médicos se percatan de la gran influencia que tiene el momento en que se hacen (o el ciclo sueño-vigilia) las mediciones habituales.

Además, el nivel de toxicidad y el grado de eficacia de los fármacos pueden variar durante el día. Por ejemplo, en animales de experimentación se han observado diferencias de hasta cinco veces en las tasas de mortalidad tras la administración de agentes tóxicos en distintos momentos del día. Los efectos de los agentes anestésicos son especialmente sensibles al momento del día en que se administran. Por último, el médico debe ser cada vez más consciente de los riesgos para la salud pública que surgen con las demandas crecientes de los horarios de trabajo-descanso-entretenimiento en nuestra sociedad de actividad incesante durante las 24 horas.

LECTURAS ADICIONALES

Flemons WW: Clinical practice. Obstructive sleep apnea. N Engl J Med 347:498, 2002

Pack AI et al: Risk factors for excessive sleepiness in older adults. Ann Neurol 59:893, 2006

Scammell TE: The neurobiology, diagnosis, and treatment of narcolepsy. Ann Neurol 53:154, 2003

Silber MH: Clinical practice. Chronic insomnia. N Engl J Med 353:803, 2005

SECCIÓN 4 TRASTORNOS DE OJOS, OÍDOS, NARIZ Y GARGANTA

29 Trastornos oculares

Jonathan C. Horton

SISTEMA VISUAL DEL SER HUMANO

El sistema visual constituye un medio sumamente eficaz para la asimilación rápida de la información ambiental que ayuda a orientar el comportamiento. El acto de la visión comienza por la captación de las imágenes enfocadas por la córnea y el cristalino en una membrana fotosensible situada en el dorso del ojo, denominada *retina*. En realidad, la retina forma parte del cerebro, y su migración a la periferia le permite servir de transductor y convertir los modelos de energía lumínica en señales neuronales. La luz es absorbida por el fotopigmento existente en dos grupos de receptores: los bastones y los conos. La retina humana cuenta aproximadamente con 100 millones de bastones y cinco millones de conos. Los bastones actúan en entornos de iluminación escotópica o atenuada. Los conos lo hacen en medios fotópicos o de luz diurna y se especializan en la percepción de los colores y la resolución espacial fina. La mayoría de los conos está dentro de la mácula, que es la porción de la retina que se ocupa de los 10° centrales de visión. La mácula dispone en su centro de una pequeña concavidad, la *fóvea*, ocupada exclusivamente por conos, en la que la agudeza visual es máxima.

Los fotorreceptores sufren hiperpolarización con la luz y activan a las células bipolares, amacrinas y horizontales de la capa nuclear interna. Una vez modificada la respuesta fotorreceptora por este circuito retiniano tan complejo, el flujo de la información sensorial converge finalmente en una vía final común: las células ganglionares. Éstas traducen la imagen visual que incide en la retina en un aluvión de potenciales de acción, en continuo cambio, que se propaga a lo largo de la vía óptica principal hasta los centros visuales del cerebro. Cada

retina cuenta con un millón de células ganglionares, y por este motivo existen un millón de fibras en cada nervio óptico.

Los axones de las células ganglionares se extienden por la cara interna de la retina hasta la capa de fibras nerviosas, abandonan el ojo por el disco óptico y emigran a través del nervio, quiasma y cintilla ópticos, hasta alcanzar los centros cerebrales. La mayor parte de las fibras establece contacto sináptico con las neuronas del cuerpo geniculado lateral, estación talámica de relevo, y ellas se proyectan, a su vez, en la corteza visual primaria. Esta vía reticulogeniculocortical sensorial aferente masiva constituye el sustrato nervioso de la percepción visual. Si bien es verdad que el cuerpo geniculado externo o lateral es el principal destino de las fibras de la retina, otras células ganglionares se proyectan a núcleos visuales subcorticales diferentes con distintas funciones. Las neuronas ganglionares que median la miosis pupilar y los ritmos circadianos son fotosensibles, gracias a la acción de un pigmento visual recién reconocido, la melanopsina. Las reacciones pupilares son mediadas por los impulsos que llegan a los núcleos olivares pretectales en el mesencéfalo, los cuales, a su vez, envían impulsos a los núcleos de Edinger-Westphal, emisores de fibras parasimpáticas al esfínter del iris por medio de una neurona internucial en el ganglio ciliar. Los ritmos circadianos son regulados por una proyección retiniana que termina en el núcleo supraquiasmático. La orientación visual y los movimientos extraoculares responden a impulsos centrípetos retinianos que llegan al cuerpo cuadrigémino anterior. La estabilización de la mirada y los reflejos optocinéticos son gobernados por un grupo de pequeños elementos retinianos que en conjunto se denominan *sistema óptico accesorio del tallo encefálico.*

Los ojos deben rotar constantemente dentro de cada órbita para enfocar y mantener los objetivos del interés visual, sobre la fóvea. Esta actividad, denominada *foveación* o mirada, está gobernada por un sistema motor eferente muy elaborado. Seis músculos extraoculares mueven cada ojo y están inervados por los pares craneales III (motor ocular común), IV (patético) y VI (motor ocular externo). La actividad de estos núcleos oculomotores está coordinada por mecanismos protuberanciales y mesencefálicos que se encargan del seguimiento ocular suave, movimientos sacádicos y estabilización de la mirada durante los movimientos de la cabeza y el cuerpo. Estos centros oculomotores del tronco encefálico a su vez, están gobernados por grandes regiones de la corteza frontal y parietooccipital que envían estímulos aferentes supranucleares descendentes.

VALORACIÓN CLÍNICA DE LA FUNCIÓN VISUAL

ESTADO DE REFRACCIÓN

Cuando se examina a un enfermo con una visión reducida, lo primero que es necesario saber es si existe un defecto de refracción. En la *emetropía* los rayos paralelos del infinito son enfocados perfectamente en la retina. Por desgracia, sólo una minoría de la población posee este estado. En la *miopía*, el globo ocular es demasiado largo y los rayos luminosos inciden en un punto focal situado delante de la retina. Los objetos cercanos se ven con claridad, pero para distinguir los remotos es necesaria una lente divergente que se coloca delante del ojo. En la *hipermetropía* el globo ocular es muy corto, y por eso se utiliza una lente convergente que complementa el poder de refracción ocular. En el *astigmatismo* la superficie corneal no es totalmente esférica y es necesario emplear una lente cilíndrica correctora. En los últimos años se ha hecho posible corregir los defectos de refracción gracias al láser excimérico mediante queratomileusis *in situ* asistida por láser (*laser in situ keratomileusis,* LASIK), con el fin de modificar la curvatura de la córnea.

A partir de edades intermedias, aparece la *presbicia*, que se debe a la incapacidad del cristalino para aumentar su poder de refracción y acomodar los objetos cercanos. Para compensar la presbicia en un ojo emétrope es necesario utilizar gafas de lectura. En cambio, un paciente que utilice gafas para la corrección de lejos suele necesitar lentes bifocales. La única excepción es el ojo miope, ya que puede lograr una visión nítida de cerca simplemente retirando las gafas prescritas para la visión remota.

Los defectos de refracción suelen instaurarse de manera gradual y se mantienen estables después de la adolescencia, salvo en circunstancias excepcionales. Así, por ejemplo, el inicio agudo de la diabetes mellitus puede ocasionar miopía súbita por la inhibición de líquido y la turgencia del cristalino inducidas por la hiperglucemia. El examen de la visión con un agujero estenopeico resulta muy útil para descartar pronto un defecto de la refracción. Si la agudeza visual mejora cuando se coloca el agujero mencionado, el paciente requiere un estudio formal de la refracción.

AGUDEZA VISUAL

Para medir la agudeza a una distancia de 6 m se cuenta con los optotipos o cartelones de Snellen. Existe una versión a escala más cómoda de estos optotipos, el de Rosenbaum, que se coloca a 36 cm del enfermo (fig. 29-1). Todas las personas deben ser capaces de leer la línea 6/6 m con cada ojo, utilizando la corrección apropiada para la refracción. Los pacientes que necesiten gafas de lectura por presbicia deben utilizarlas para realizar una medición exacta con el optotipo de Rosenbaum. Si no existe una agudeza de 6/6 en cada ojo, es necesario buscar una explicación del defecto visual. Cuando la agudeza es inferior a 6/240, hay que examinar la capacidad para contar dedos, ver los movimientos de la mano, captar una luz brillante o no percibir luz alguna. La administración fiscal estadounidense define la ceguera legal como una agudeza máxima corregida de 6/60 o menos en el ojo con mejor visión, o un campo visual binocular que se extienda 20° o menos. Las leyes para la conducción de vehículos en Estados Unidos varían de una entidad federativa a otra, pero muchas de ellas exigen una agudeza corregida de 6/12, al menos, en uno de los ojos para que el conductor goce de todos sus privilegios. Los pacientes con hemianopsia homónima no pueden conducir.

Con buena iluminación, se sostiene el cartelón a 35 cm del ojo. La visión de cada ojo se registra por separado, con lentes y sin ellas. Los individuos con presbiopía deben leer a través de la parte bifocal. Los miopes deberán examinarse sólo con sus lentes.

CORTESÍA DE J.G. ROSENBAUM, M.D.

FIGURA 29-1. El cartelón de optotipos de Rosenbaum es una versión a menor escala del de Snellen que permite valorar la agudeza visual a poca distancia. Una vez registrada la agudeza, el equivalente de la distancia de Snellen debe llevar una notación que indique que la visión se midió de cerca y no a 6 m. O bien, la agudeza puede señalarse empleando el sistema numérico de Jaeger.

PUPILAS

Las pupilas se deben examinar por separado con una luz tenue mientras el paciente mantiene la mirada fija en un objeto lejano. Si se observa una respuesta inmediata a la luz (fotomotora), no es necesario medir la respuesta cercana, porque no existen casos aislados de pérdida de la constricción (miosis) para la acomodación. Por este motivo, la sigla PERRLA (pupilas isocóricas [*equal*], redondas y reactivas a la luz y la acomodación) significa, a la postre, un es-

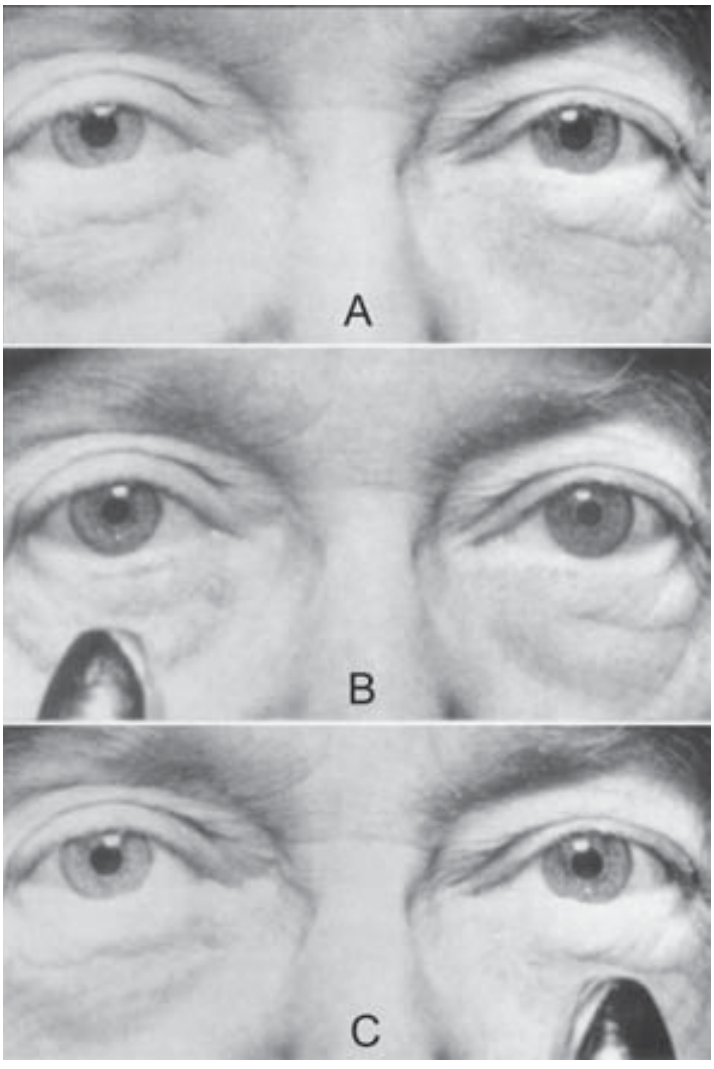

FIGURA 29-2. Demostración de un defecto aferente relativo de la pupila (pupila de Marcus Gunn) en el ojo izquierdo, mediante la fijación de la vista del paciente en un objeto distante. ***A.*** Con una iluminación de fondo en penumbra, las pupilas son del mismo tamaño y están relativamente grandes. ***B.*** El hacer brillar el destello de una luz en el ojo derecho evoca una constricción intensa y simétrica en las dos pupilas. ***C.*** La oscilación de la luz en el ojo izquierdo lesionado produce dilatación de las dos pupilas, aunque se mantienen más pequeñas que en ***A.*** El hacer oscilar de nuevo la luz sobre el ojo derecho sano volvería a producir la constricción simétrica que se muestra en ***B.*** Adviértase que las pupilas siempre permanecen simétricas; la lesión de la retina izquierda/nervio óptico se pone de manifiesto por una constricción bilateral de la pupila más débil tras el estímulo con una luz aplicada en el ojo izquierdo en comparación con el ojo derecho. *(Reproducida de P Levatin, Arch Ophtalmol 62:768, 1959.)*

fuerzo inútil. No obstante, conviene examinar la respuesta cercana cuando el reflejo fotomotor es muy deficiente o nulo. En la neurosífilis (pupila de Argyll Robertson), las lesiones del mesencéfalo dorsal (hidrocefalia oclusiva, tumores de la región pineal) y después de una regeneración aberrante (parálisis del nervio motor ocular común, pupila tónica de Adie) se observa una disociación entre la respuesta fotomotora y la acomodación.

La pupila de un ojo sin percepción lumínica no responde a la estimulación lumínica directa. Si sólo existe una lesión parcial de la retina o del nervio óptico, la respuesta pupilar directa será menor que la respuesta pupilar consensual que se induce al iluminar el otro ojo. Este *defecto pupilar aferente relativo* (pupila de Marcus Gunn) puede desencadenarse con la prueba del destello oscilante (fig. 29-2). Se trata de un signo extremadamente útil en la neuritis óptica retrobulbar y otras enfermedades del nervio óptico, ya que puede constituir el único dato objetivo de la enfermedad.

La desigualdad sutil en el tamaño de las pupilas, de hasta 0.5 mm, es bastante común en las personas normales. El diagnóstico de anisocoria esencial o fisiológica se afianza cuando la asimetría relativa de las pupilas permanece constante a pesar de modificar la iluminación ambiental. Si la anisocoria se intensifica con una luz tenue, indica una paresia simpática del músculo dilatador de la pupila. La tríada de miosis, ptosis ipsolateral y anhidrosis constituye el *síndrome de Horner*, aunque a menudo falta la anhidrosis. A veces, la causa de este síndrome es una deficiencia circulatoria del tallo encefálico, la disección carotídea o una neoplasia que comprime la cadena simpática, pero en la mayor parte de las ocasiones no se llega a conocer la causa.

La anisocoria que aumenta con una luz brillante sugiere una parálisis parasimpática. La primera sospecha es una paresia del nervio motor ocular común. Esta posibilidad se descarta si los movimientos oculares son íntegros y el enfermo no padece ptosis ni diplopía. La dilatación aguda de la pupila (midriasis) se puede deber al daño del ganglio ciliar de la órbita. Los mecanismos habituales comprenden infecciones (herpes zoster, virus de influenza), traumatismos (no penetrantes o penetrantes, quirúrgicos) o isquemia (diabetes, arteritis de la temporal). Cuando ocurre desnervación del iris, el esfínter de la pupila no responde bien a la luz, pero la respuesta a la acomodación suele conservarse bastante intacta. Si se retira el estímulo de acomodación, la pupila vuelve a dilatarse con gran lentitud, en comparación con una pupila normal; de aquí la denominación de *pupila tónica.* En el *síndrome de Adie*, la pupila tónica se vincula con hiporreflexia o arreflexia tendinosa en los miembros inferiores. Este trastorno benigno que ocurre fundamentalmente en mujeres jóvenes y sanas representa, al parecer, una disautonomía leve. Las pupilas tónicas también se observan en el síndrome de Shy-Drager, la hipohidrosis segmentaria, la diabetes y la amiloidosis. A veces, se descubre una pupila tónica de manera casual en un sujeto completamente normal y asintomático. El diagnóstico se confirma instilando una gota de pilocarpina diluida (al 0.125%) en cada ojo. La hipersensibilidad por desnervación ocasiona constricción pupilar en la pupila tónica, mientras que la pupila normal no presenta respuesta alguna. La dilatación farmacológica por la instilación accidental o deliberada de fármacos anticolinérgicos (colirios de atropina o escopolamina) en el ojo también puede inducir midriasis pupilar. En estas circunstancias, la pilocarpina con una concentración normal (al 1%) no produce constricción.

Las dos pupilas muestran afección por igual cuando se utilizan medicamentos por vía generalizada. Su tamaño disminuye con la administración de narcóticos (morfina, heroína) y aumenta con la de anticolinérgicos (escopolamina). Los fármacos parasimpáticos (pilocarpina, bromuro de demecario) que se utilizan para combatir el glaucoma, producen miosis. En todo paciente con una anomalía pupilar no justificada conviene realizar un examen con la lámpara de hendidura para descartar traumatismo quirúrgico del iris, cuerpo extraño oculto, lesión perforante, inflamación intraocular, adherencias (sinequias), glaucoma de ángulo cerrado o rotura del esfínter iridiano secundaria a contusión.

MOVIMIENTOS Y ALINEACIÓN OCULARES

Los movimientos oculares se examinan pidiendo al paciente que siga a un pequeño objeto con los dos ojos abiertos, como una linterna de bolsillo, en los campos cardinales de la mirada. Los movimientos oculares normales de seguimiento son suaves, simétricos, íntegros y mantenidos en todas las direcciones sin nistagmo. Los movimientos sacádicos o de fijación repetida y rápida de los ojos se evalúan pidiendo al enfermo que mire una y otra vez dos objetos estáticos. Los ojos deben moverse rápida y exactamente, con un único salto, hasta su objetivo. El alineamiento ocular se puede examinar colocando una linterna de bolsillo delante del enfermo a una distancia aproximada de 1 m. Si la orientación de los ojos sigue la línea recta, el reflejo lumínico corneal quedará centrado en la parte media de cada pupila. Para examinar la alineación ocular con mayor precisión, se puede utilizar la prueba de oclusión. Se indica al enfermo que fije la mirada en un pequeño objeto situado a distancia. Luego se ocluye rápidamente uno de los ojos y se observa la respuesta en el ojo contralateral. Si el segundo ojo se desvía para fijar la mirada en el objetivo, significa que estaba mal alineado. Si no se mueve, se destapa el primer ojo y se repite la prueba con el segundo. Si ninguno de los ojos se mueve, existe alineación ortotrópica, y si se aprecia tal alineación para la mirada primaria, pero el paciente señala ver doble (diplopía), se efectuará la prueba de oclusión inclinando la cabeza o girándola en la dirección en la que el enfermo sufre la doble visión. Con un poco de práctica, el examinador puede detectar una desviación ocular (heterotropía) de tan sólo 1 a 2° con la prueba de oclusión. Las desviaciones se miden colocando prismas delante del ojo mal alineado para valorar la fuerza necesaria que neutralice el desplazamiento de fijación inducido al ocluir el ojo contralateral.

ESTEREOPSIA

La agudeza estereópsica se evalúa presentando objetos con una disparidad retiniana de forma separada para cada ojo, con imágenes polarizadas. Las pruebas más utilizadas en la consulta miden un conjunto de umbrales, entre 800 y 40 s de arco. La agudeza normal es de 40 s de arco. Si un paciente alcanza este nivel de agudeza, se puede afirmar que sus ojos tienen un alineamiento

ortotrópico y que la visión de cada uno de ellos se encuentra intacta. Los estereogramas de puntos aleatorios no tienen referencias o pistas de profundidad monocular y constituyen una prueba excelente para la detección selectiva del estrabismo y la ambliopía en los niños.

VISIÓN CROMÁTICA

La retina contiene tres tipos de conos cuyos pigmentos visuales poseen sensibilidad espectral máxima diferente: rojos (560 nm), verdes (530 nm) y azules (430 nm). Los pigmentos de los conos rojos y verdes están codificados en el cromosoma X y el de los conos azules en el cromosoma 7. Las mutaciones del pigmento de los conos azules son extraordinariamente raras, pero la de los pigmentos rojos y verdes pueden producir ceguera congénita para los colores, ligada al cromosoma X, en 8% de los varones. Las personas afectadas no son en realidad ciegas para los colores; se diferencian de los sujetos normales en la manera de percibir el color y de combinar las luces monocromáticas primarias que corresponden a un color determinado. Las personas con tricromatismo anómalo poseen los tres tipos de conos, pero la mutación en uno de los pigmentos (por lo general el rojo o el verde) causa un desplazamiento en la sensibilidad espectral máxima y altera el porcentaje de colores primarios que se necesitan para lograr el ajuste del color. Los dicromatismos se caracterizan por la presencia de sólo dos tipos de conos; por ello, estas personas aceptan un igualamiento cromático basado exclusivamente en dos colores primarios. La agudeza visual de las personas con tricromatismos o dicromatismos anómalos es de 6/6, pero la discriminación de las tonalidades se encuentra alterada. Las láminas en color de Ishihara sirven para detectar la ceguera para los colores rojo y verde. Las láminas de prueba contienen un número oculto que sólo resulta visible para las personas que confunden los colores a causa de su ceguera para el rojo y el verde. Como la ceguera para los colores (daltonismo) está ligada casi exclusivamente al cromosoma X, esta prueba únicamente debería aplicarse a los niños del sexo masculino.

A menudo las láminas de Ishihara se utilizan para detectar defectos adquiridos de la visión cromática, si bien son pruebas de detección selectiva (cribado) de ceguera congénita para los colores. Por lo general, los defectos adquiridos de la visión cromática se deben a enfermedades de la mácula o del nervio óptico. Por ejemplo, los pacientes con antecedentes de neuritis óptica suelen quejarse de falta de saturación de los colores mucho tiempo después de recuperar su agudeza visual. La ceguera para los colores también puede obedecer a deficiencias circulatorias bilaterales que afecten a la porción ventral del lóbulo occipital (acromatopsia cerebral). Estos enfermos sólo perciben sombras de grises y tienen dificultad para reconocer las caras (prosopagnosia). Los infartos del lóbulo occipital dominante a veces originan una anomia para los colores. Los enfermos afectados son capaces de discriminar los colores, pero no de nombrarlos.

CAMPOS VISUALES

La visión puede alterarse por la lesión del sistema visual en cualquier punto desde los ojos hasta los lóbulos occipitales. El lugar de la lesión se puede precisar con bastante exactitud elaborando un mapa del déficit campimétrico mediante la prueba de confrontación digital y relacionándolo después con la anatomía topográfica de la vía visual **(fig. 29-3)**. El mapeo cuantitativo de los campos visuales se logra mediante perímetros computadorizados (Humphrey, Octopus) que emiten una diana de intensidad variable y con posiciones fijas en el campo visual (fig. 29-3*A*). Al generar un impreso automatizado de umbrales luminosos, la perimetría estática mencionada constituye una forma sensible de identificar escotomas en el campo visual. El instrumento es muy útil para la evaluación seriada de la función visual en trastornos crónicos como glaucoma o hipertensión intracraneal.

El problema más complicado del análisis campimétrico consiste en decidir si una lesión se sitúa delante del quiasma óptico, en él, o detrás de éste. Cuando el escotoma queda confinado a un solo ojo, la lesión debe situarse delante del quiasma, sea en el nervio óptico, o en la retina. Las lesiones retinianas producen escotomas que concuerdan ópticamente con su localización en el fondo de ojo. De este modo, un desprendimiento superonasal de la retina genera un defecto en el campo inferotemporal. El daño de la mácula produce un escotoma central (fig. 29-3*B*).

Las enfermedades del nervio óptico se acompañan de esquemas característicos de pérdidas del campo visual. El glaucoma destruye selectivamente los axones que entran por los polos superotemporal e inferotemporal del disco óptico y da lugar a escotomas arqueados con la forma de una cimitarra turca, que parten del punto ciego, se incurvan alrededor de la zona de fijación y terminan de manera plana frente al meridiano horizontal (fig. 29-3*C*). Este tipo de defecto campimétrico sigue una disposición en espejo respecto a la capa de fibras nerviosas de la región temporal de la retina. Los escotomas arqueados o de las capas fibrosas nerviosas también se observan en la neuritis óptica, la neuropatía óptica isquémica, los *drusen* del disco óptico y la oclusión de ramas de la arteria retiniana.

La lesión de todo el polo superior o inferior del disco óptico produce un defecto altitudinal que sigue al meridiano horizontal (fig. 29-3*D*). Este modelo de déficit campimétrico es típico de la neuropatía óptica isquémica, pero también se observa en las oclusiones vasculares de la retina, el glaucoma avanzado y la neuritis óptica.

Aproximadamente la mitad de las fibras del nervio óptico parten de las células ganglionares que inervan la mácula. La lesión de las fibras papilomaculares produce un escotoma cecocentral que abarca el punto ciego y la mácula (fig. 29-3*E*). Si el daño es irreversible, la porción temporal del disco óptico acaba mostrando palidez. La palidez temporal secundaria al escotoma cecocentral puede aparecer en la neuritis óptica y las neuropatías ópticas nutricional, tóxica, hereditaria de Leber y compresiva. Conviene recordar que la zona temporal del disco óptico es algo más pálida que la nasal, en la mayoría de las personas normales. Por eso, a veces no es fácil confirmar si la palidez temporal que se identifica en el examen de fondo de ojo constituye una alteración patológica. La palidez del ribete nasal del disco óptico es un signo menos equívoco de atrofia óptica.

En el quiasma óptico las fibras de las células ganglionares nasales cruzan hacia la cintilla óptica contralateral. Las fibras cruzadas sufren mayor lesión por compresión que las no cruzadas. En consecuencia, las masas en la región sellar producen una hemianopsia temporal en cada ojo. Los tumores anteriores al quiasma óptico, como los meningiomas del tubérculo de la silla turca, producen un escotoma de la unión, que se caracteriza por neuropatía óptica en un ojo, y un defecto del campo temporal superior en el otro (fig. 29-3*G*). La compresión más simétrica del quiasma óptico por adenoma hipofisario (fig. 333-4), meningioma, craneofaringioma, glioma o aneurisma, origina hemianopsia bitemporal (fig. 29-3*H*). El desarrollo insidioso de hemianopsia bitemporal suele pasar inadvertido para el enfermo y escapa a la detección del médico, a menos que se examine cada ojo por separado.

No es fácil localizar con exactitud una lesión posquiasmática, porque toda lesión situada en cualquier lugar de la cintilla óptica, cuerpo geniculado lateral, radiaciones ópticas o corteza visual puede causar hemianopsia homónima, es decir, un defecto del hemicampo temporal en el ojo contralateral y un defecto homónimo del hemicampo nasal en el ojo ipsolateral (fig. 29-3*I*). Una lesión posquiasmática unilateral no afecta a la agudeza visual de cada ojo, pero el enfermo sólo puede leer las letras situadas únicamente en la mitad izquierda o derecha de la escala ocular. Las lesiones de las radiaciones ópticas suelen producir defectos campimétricos poco congruentes o incongruentes en cada ojo. El daño de las radiaciones ópticas del lóbulo temporal (asa de Meyer) produce una cuadrantanopsia homónima superior (fig. 29-3*J*), mientras que la lesión de las radiaciones ópticas del lóbulo parietal ocasiona una cuadrantanopsia homónima inferior (fig. 29-3*K*). Las lesiones de la corteza visual primaria ocasionan defectos hemianópsicos congruentes y densos. La oclusión de la arteria cerebral posterior que irriga el lóbulo occipital es una causa frecuente de hemianopsia homónima total. Algunos enfermos con hemianopsia secundaria a deficiencias circulatorias occipitales no sufren lesión macular, porque la representación macular en la punta del lóbulo occipital recibe sangre de vasos colaterales nacidos de la arteria cerebral media (fig. 29-3*L*). La destrucción de los dos lóbulos occipitales produce ceguera cortical. Este trastorno se diferencia de la ceguera bilateral prequiasmática porque las respuestas pupilares y los fondos de ojo permanecen normales.

TRASTORNOS

OJO ROJO (CONJUNTIVITIS) O DOLOROSO

Abrasiones corneales. Las abrasiones de la córnea se identifican mejor instilando una gota de fluoresceína en el ojo y examinándolo mediante la lámpara de hendidura con una luz azul cobalto. Si no se cuenta con dicha lámpara, bastará con una linterna de bolsillo con un filtro azul. El daño del epitelio corneal se manifiesta por la fluorescencia amarilla de la membrana basal expuesta, debajo del epitelio. Es importante buscar cuerpos extraños. Para examinar los fondos de saco conjuntivales se tira del párpado inferior hacia abajo y se evierte el superior. Un cuerpo extraño se puede eliminar con una torunda de algodón humedecido, después de instilar en el ojo una gota de anestésico tópico como la proparacaína. Otra posibilidad es lavar abundantemente el ojo con solución salina o lágrimas artificiales para extraer el cuerpo extraño. Si el epitelio corneal ha sufrido una abrasión, se debe aplicar una pomada antibiótica y colocar un parche sobre el ojo. La aplicación de una gota de un ciclopléjico de acción intermedia, como el clorhidrato de ciclopentolato a 1%, alivia el dolor, ya que se relaja el cuerpo ciliar. Hay que examinar de nuevo el ojo al día siguiente. Las abrasiones leves no requieren parche ni cicloplejía.

Hemorragia subconjuntival. Esta hemorragia se debe a la rotura de pequeños vasos que atraviesan a modo de puente el espacio virtual entre la episclerótica y la conjuntiva. La sangre diseca este espacio y produce un ojo rojo muy llamativo, pero no afecta a la visión y la hemorragia cede sin tratamiento. La hemorragia subconjuntival suele aparecer de manera espontánea, aunque a veces es consecuencia de una contusión, la fricción ocular o la tos muy intensa. En ocasiones, constituye un signo de trastorno hemorrágico subyacente.

Pinguécula. La pinguécula es un pequeño nódulo conjuntival elevado del limbo temporal o nasal. Estas lesiones son muy comunes en el adulto y tienen muy poca importancia, salvo que se inflamen (pingueculitis). El *pterigión* remeda la pinguécula, pero cruza el limbo hasta llegar a la superficie de la córnea. Su extirpación está justificada si produce síntomas de irritación o visión borrosa, si bien son frecuentes las recidivas.

Blefaritis. La blefaritis es la inflamación de los párpados. La forma más común se vincula con el acné rosácea o la dermatitis seborreica. Los bordes palpebrales suelen colonizarse intensamente por estafilococos. Cuando se realiza inspección minuciosa, se aprecia una superficie grasa y ulcerada, así como la presencia de costras con detritus descamados que se adhieren a las pestañas. El tratamiento consiste en aplicar compresas calientes, mantener una rigurosa higiene palpebral y aplicar antibióticos tópicos como la *eritromicina*. El *orzuelo* externo se produce por la infección estafilocócica de las glándulas superficiales accesorias de Zeis o Moll situadas en los bordes palpebrales. El orzuelo interno se produce después de una infección supurativa de las glándulas de Meibomio, las cuales producen una secreción oleosa y están situadas dentro del tarso palpebral. Para tratar la inflamación de las glándulas de Meibomio (meibomitis) o la blefaritis crónica y grave, en ocasiones se necesitan antibióticos de acción generalizada, casi siempre tetraciclinas. El *chalazión* es una inflamación granulomatosa indolora de una glándula de Meibomio que produce un nódulo parecido a un guisante dentro del párpado. Se puede hacer una incisión y evacuarlo, o se inyectan glucocorticoides. Ante una lesión ulcerosa no curada de los párpados debe sospecharse siempre carcinoma basocelular, epidermoide o de las glándulas de Meibomio.

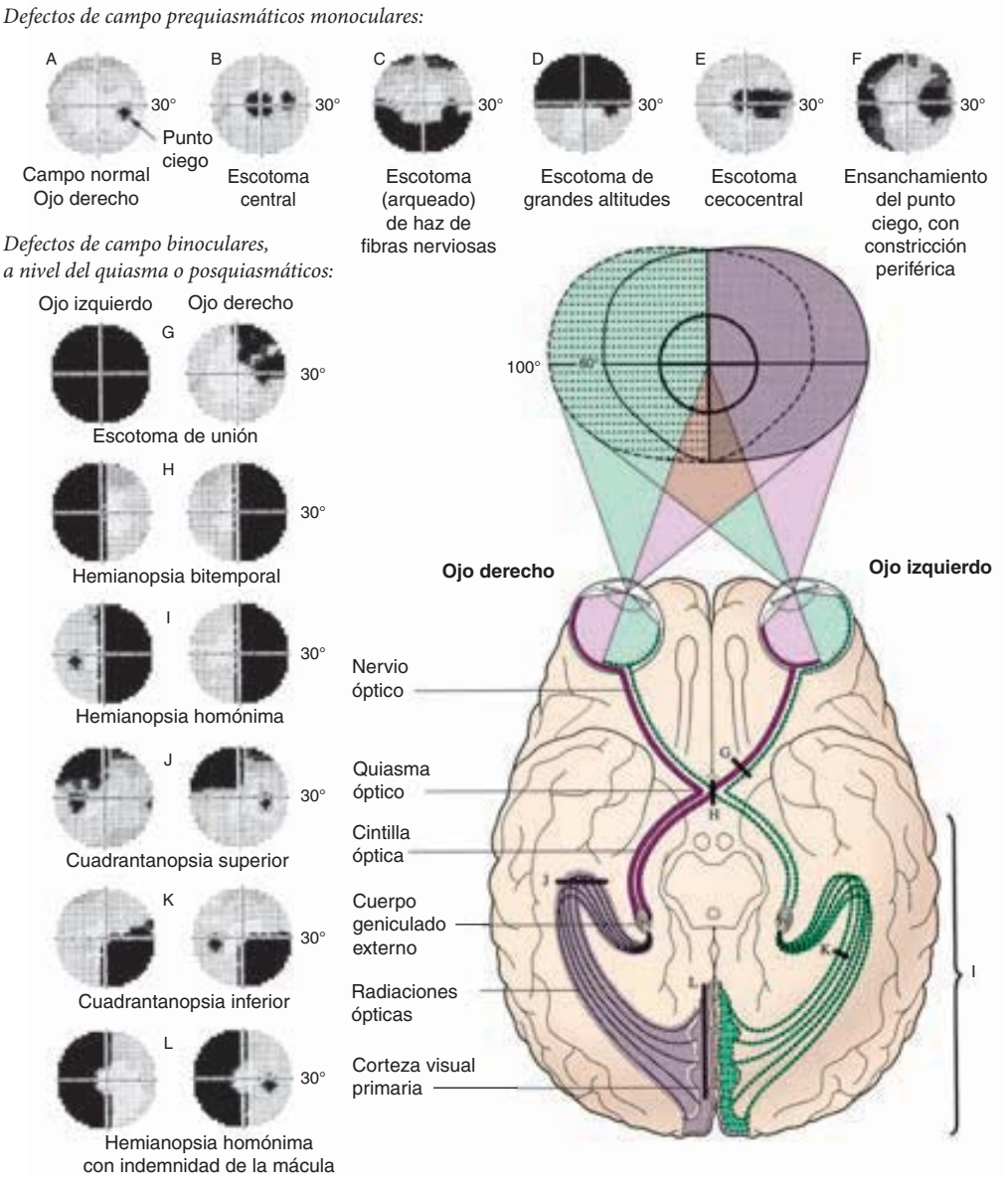

FIGURA 29-3. Vista ventral del encéfalo en la que los perfiles de la pérdida campimétrica se correlacionan con los sitios de lesión en la vía visual. Se advierte superposición parcial de los campos, lo cual genera 120° de visión binocular central, flanqueada por una franja monocular semilunar de 40° a cada lado. Los mapas campimétricos de esta figura se elaboraron con un perímetro computadorizado (Humphrey Instruments, Carl Zeiss, Inc.). Representan la sensibilidad de la retina al estímulo luminoso en los 30 centrales, empleando un formato de *escala de grises*. En *negro* se presentan las áreas de pérdida campimétrica visual. Los ejemplos de defectos de campo prequiasmáticos monoculares frecuentes, corresponden al ojo derecho. Por convenio, los campos visuales se representan siempre con el ojo izquierdo a la izquierda y con el derecho a la derecha, justamente en la forma en que el sujeto percibe su entorno.

Dacriocistitis. Este trastorno consiste en inflamación del sistema de drenaje lagrimal que puede ocasionar epífora (lagrimeo) e hiperemia ocular. La presión suave sobre el saco lagrimal induce dolor y el reflujo de moco o pus a partir del punto lagrimal. La dacriocistitis suele aparecer cuando se obstruye el sistema lagrimal y se trata con la administración de antibióticos tópicos o de acción generalizada, seguida de sondeo o de intervención quirúrgica, para restablecer su permeabilidad. El *entropión* (inversión del párpado) o el *ectropión* (combadura o eversión del párpado) también son causas de epífora e irritación ocular.

Conjuntivitis. Las conjuntivitis son la causa más frecuente del ojo rojo y doloroso. El dolor es mínimo y la agudeza visual apenas disminuye. La causa vírica más frecuente es el adenovirus. Éste produce una secreción serosa, con sensación ligera de cuerpo extraño y fotofobia. Las infecciones bacterianas tienden a producir un exudado más mucopurulento. Los casos más leves de conjuntivitis infecciosas suelen tratarse de manera empírica con antibióticos oculares tópicos de amplio espectro, como la sulfacetamida al 10%, la combinación polimixina-bacitracina-neomicina o trimetoprim-polimixina. La tinción y los cultivos suelen reservarse para los casos graves, resistentes o recidivantes de conjuntivitis. Es necesario advertir al enfermo que se lave con frecuencia las manos, no se toque los ojos, y que evite el contacto directo con otras personas, para prevenir el contagio.

Conjuntivitis alérgica. Es muy común y suele confundirse con la conjuntivitis infecciosa. El prurito, la hiperemia y la epífora constituyen las manifestaciones típicas. La conjuntiva palpebral presenta a veces hipertrofia, con excrecencias gigantes llamadas papilas en empedrado. La irritación por lentes de contacto o por la presencia crónica de cualquier cuerpo extraño también puede dar ese aspecto. La *conjuntivitis atópica* se manifiesta en sujetos con dermatitis atópica o asma. Los síntomas ocasionados por la conjuntivitis alérgica se alivian con compresas frías, vasoconstrictores tópicos, antihistamínicos y estabilizadores de las células cebadas como el cromoglicato sódico. Las soluciones tópicas de glucocorticoides proporcionan alivio intenso en las conjuntivitis de carácter inmunitario, pero no es aconsejable su uso duradero, por las complicaciones

de glaucoma, cataratas e infección secundaria que causan. Los antiinflamatorios no esteroideos (*nonsteroidal anti-inflammatory drugs*, NSAID) por vía tópica, como cetorolaco o trometamina, constituyen una alternativa más adecuada.

Queratoconjuntivitis seca. Este trastorno también recibe el nombre de ojo seco; produce ardor, sensación de cuerpo extraño, hiperemia y fotofobia. En los casos leves el ojo tiene un aspecto sorprendentemente normal, pero la producción de lágrimas medida con papel filtro (tira de Schirmer) es deficiente. Algunos fármacos de acción generalizada como los antihistamínicos, anticolinérgicos y psicotrópicos pueden originar sequedad ocular porque aminoran la secreción lagrimal. Los trastornos que afectan directamente a la glándula lagrimal, como la sarcoidosis o el síndrome de Sjögren, también producen xerostomía. Algunos enfermos presentan ojo seco después de la radioterapia si el campo terapéutico incluye las órbitas. Los problemas de sequedad ocular son también comunes después de lesiones que afectan a los pares craneales V o VII. La anestesia corneal resulta en particular peligrosa porque la ausencia del reflejo de parpadeo normal expone la córnea a lesiones indoloras no percibidas por el paciente. El ojo seco se controla mediante la aplicación frecuente y abundante de lágrimas artificiales y lubricantes oculares. En los casos graves se puede taponar o cauterizar el punto lagrimal para aminorar la producción de lágrimas.

Queratitis. La queratitis constituye una amenaza para la visión debido al riesgo de opacidad corneal, cicatrización y perforación. A nivel mundial, las dos causas principales de ceguera por queratitis son el tracoma debido a la infección por clamidias y el déficit de vitamina A relacionado con la desnutrición. Las lentes de contacto contribuyen decisivamente a las infecciones y úlceras corneales en Estados Unidos. Estas lentes no pueden ser utilizadas por personas con infección ocular activa. Conviene separar en el estudio de la córnea las infecciones superficiales (*queratoconjuntivitis*) de las más profundas, ulceradas y graves. Estas últimas se acompañan de una mayor pérdida visual, dolor, fotofobia, eritema y secreción. El examen con la lámpara de hendidura muestra solución de continuidad del epitelio corneal, un infiltrado opaco o un absceso en el estroma, así como una reacción celular inflamatoria en la cámara anterior. En los casos graves el pus asienta en la base de la cámara anterior y provoca hipopión. El tratamiento antibiótico empírico debe iniciarse sin dilación, después de obtener material de raspado corneal para tinción de Gram o de Giemsa, y cultivos. Los antibióticos tópicos reforzados son muy eficaces y deben emplearse con otros fármacos similares por vía subconjuntival. La queratitis micótica debe despertar la sospecha siempre de un hongo causal. Las infecciones fúngicas son frecuentes en climas húmedos y cálidos, en particular si la córnea ha sufrido una lesión penetrante por una planta o material vegetal.

Herpes simple. Los *virus herpéticos* constituyen una causa importante de ceguera debida a queratitis. La mayoría de los adultos estadounidenses presenta anticuerpos séricos contra el herpes simple, cuya presencia denota infección vírica previa (cap. 172). En general, la primoinfección ocular es producida por el herpes simple de tipo 1 y no por el tipo 2. Se manifiesta en la forma de una blefaroconjuntivitis folicular unilateral, que se confunde fácilmente con la conjuntivitis adenovírica, a menos que aparezcan las vesículas reveladoras alrededor de la piel periocular o la conjuntiva. El patrón dendrítico de ulceración del epitelio corneal, que detecta la tinción con fluoresceína, es patognomónico de la infección herpética, pero sólo se observa en un reducido número de primoinfecciones. Las infecciones oculares recurrentes son consecuencia de la reactivación del virus herpético latente. La erupción vírica en el epitelio corneal puede producir el aspecto dendrítico característico del herpes. La afección del estroma corneal origina edema, vascularización e iridociclitis. La queratitis herpética se trata con antivíricos por vía tópica, cicloplejicos y aciclovir por vía oral. Los glucocorticoides por vía tópica ayudan a mitigar la aparición de cicatrices corneales, pero deben emplearse con mucho cuidado por el riesgo de fusión y perforación de la córnea. Además, los esteroides por vía tópica conllevan el riesgo de perpetuar la infección e inducir un glaucoma.

Herpes zoster. El herpes zoster, que surge por la reactivación del virus latente de la varicela, origina dermatitis vesiculosa y dolorosa que sigue la distribución del dermatoma correspondiente. Los síntomas oculares pueden aparecer tras la erupción del zoster en cualquier rama del nervio trigémino, pero son más frecuentes cuando las vesículas se forman en la nariz, es decir, cuando se afecta el nervio nasociliar (V1) (signo de Hutchinson). El herpes zoster oftálmico produce dendritas corneales que son difíciles de distinguir de las del herpes simple. La queratitis del estroma, la uveítis anterior, la hipertensión ocular, las parálisis oculomotoras, la necrosis aguda de la retina y la cicatrización y neuralgia posherpéticas representan otras secuelas comunes. El herpes zoster oftálmico se trata con antivíricos y cicloplejicos. En los casos más graves se pueden añadir esteroides para prevenir la ceguera permanente debido a una cicatrización corneal.

Epiescleritis. El término epiescleritis se aplica a la inflamación de la episclerótica, una capa fina de tejido conectivo situado entre la conjuntiva y la esclerótica. La epiescleritis remeda la conjuntivitis, pero es un trastorno más restringido y no produce secreción. La mayor parte de los casos son idiopáticos, pero algunos acompañan a enfermedades autoinmunitarias. La *escleritis* es una inflamación más profunda y grave que suele acompañar a enfermedades del tejido conectivo, como la artritis reumatoide, el lupus eritematoso, la poliarteritis nudosa, la granulomatosis de Wegener o la policondritis recidivante. La inflamación y el engrosamiento esclerosales pueden ser difusos o nodulares. En las formas de escleritis anterior, el globo ocular adquiere un tono violáceo y el enfermo señala dolor a la palpación y espontáneo intenso en los ojos. La escleritis posterior se caracteriza por dolor y eritema menos intensos, pero suele concurrir con proptosis, derrame coroideo, disminución de la motilidad y pérdida de la visión. La epiescleritis y la escleritis deben tratarse con NSAID, y si son ineficaces, se pueden administrar glucocorticoides por vía tópica o incluso generalizada, en particular si el trastorno básico es de tipo autoinmunitario.

Uveítis. La uveítis que afecta a las estructuras anteriores del ojo se denomina *iritis* o *iridociclitis.* El diagnóstico exige el examen con lámpara de hendidura, con el que se identifican células inflamatorias flotantes en el humor acuoso o depositadas sobre el endotelio corneal (precipitados queratósicos). La uveítis anterior se observa en enfermedades como sarcoidosis, espondilitis anquilosante, artritis reumatoide juvenil, enteropatía inflamatoria, psoriasis, síndrome de Reiter y enfermedad de Behçet. Igualmente, acompaña a infecciones herpéticas, sífilis, enfermedad de Lyme, oncocercosis, tuberculosis y lepra. Si bien la uveítis anterior puede aparecer junto con muchas enfermedades, en la mayor parte de los casos no se conoce su causa. Por ese motivo, los estudios de laboratorio se reservan casi siempre para los enfermos con uveítis anterior recidivante o grave. El tratamiento, que se basa en la administración cautelosa de corticoesteroides por vía tópica, busca reducir la inflamación y la cicatrización. La dilatación pupilar reduce el dolor y evita la formación de sinequias.

Uveítis posterior. La uveítis posterior se identifica por la inflamación del vítreo, la retina o la coroides en el examen del fondo de ojo. El trastorno mencionado, con mayor frecuencia que la uveítis anterior, suele depender de una enfermedad generalizada identificable. Algunos enfermos sufren panuveítis o inflamación de los segmentos anterior y posterior del ojo. La uveítis posterior constituye una manifestación de enfermedades autoinmunitarias como sarcoidosis, enfermedad de Behçet, síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada y enteropatía inflamatoria (fig. 29-4). También acompaña a otras enfermedades como toxoplasmosis, oncocercosis, cisticercosis, coccidioidomicosis, toxocarosis e histoplasmosis, así como a las infecciones producidas por microorganismos como *Candida, Pneumocystis carinii, Cryptococcus, Aspergillus*, virus herpético y citomegálico (véase la fig. 175-1), u otras enfermedades como sífilis, enfermedad de Lyme, tuberculosis, linforreticulosis benigna, enfermedad de Whipple y brucelosis. En la esclerosis múltiple pueden aparecer lesiones inflamatorias crónicas en la zona periférica más extrema de la retina (*pars planitis* o *uveítis intermedia*).

Glaucoma de ángulo cerrado agudo. El glaucoma de ángulo cerrado agudo es una causa rara y a menudo erróneamente diagnosticada, de ojo rojo y doloroso. El riesgo es mayor en las personas con una cámara anterior reducida, ya sea por la escasa longitud axial (hipermetropía) o por el engrosamiento del cristalino a causa del desarrollo gradual de cataratas. Cuando la pupila adquiere una dilatación intermedia, la porción periférica del iris bloquea el flujo de humor acuoso a través del ángulo anterior, con aumento repentino de la presión intraocular que genera dolor, hiperemia, edema corneal, oscurecimiento y visión borrosa. En algunos enfermos los síntomas oculares son encubiertos por náusea, vómito o cefalalgia, lo que da lugar a la investigación innecesaria de enfermedades abdominales o neurológicas. El diagnóstico se corrobora al medir la presión intraocular durante el ataque agudo o al practicar gonioscopia para detectar el estrechamiento del ángulo de la cámara, por medio de una lente de contacto con espejos especiales. El cierre agudo del ángulo se trata con acetazolamida por vía oral o intravenosa, bloqueadores beta por vía tópica, análogos de prostaglandina, agonistas adrenérgicos α_2 y pilocarpina para inducir miosis. Si las medidas anteriores son ineficaces puede recurrirse al láser, con el que se crea un orificio en la periferia del iris para

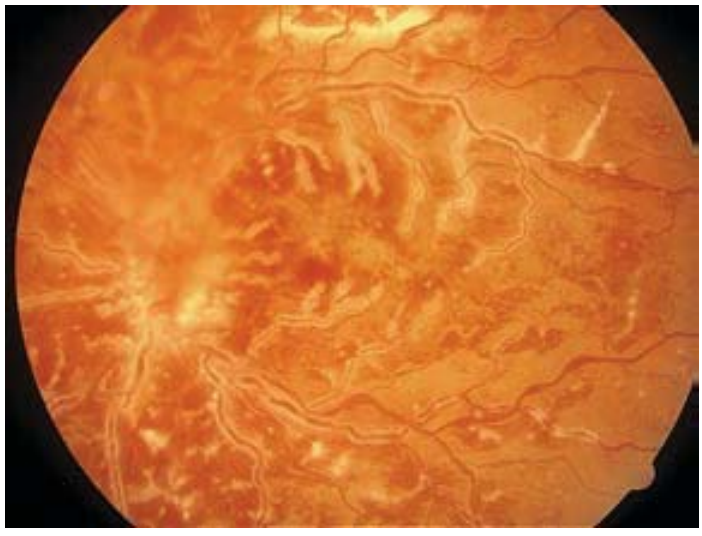

FIGURA 29-4. Vasculitis retiniana, uveítis y hemorragia en una mujer de 32 años con enfermedad de Crohn. Destacan las venas cubiertas de un exudado blanquecino. Después de la administración intravenosa de metilprednisolona, la agudeza visual mejoró de 20/400 a 20/20.

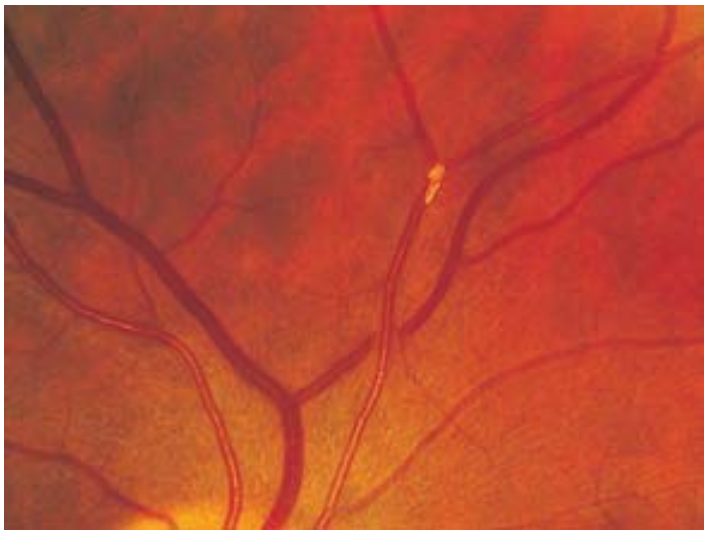

FIGURA 29-5. La placa de Hollenhorst alojada en la bifurcación de una arteriola retiniana corrobora que el paciente ha generado émbolos a partir de la arteria carótida, grandes vasos o el corazón.

aliviar el bloqueo pupilar. Muchos médicos no son partidarios decididos de dilatar sistemáticamente la pupila para el examen del fondo de ojo porque temen que se desencadene un glaucoma de ángulo cerrado. En realidad, el riesgo es remoto y queda más que compensado por el posible beneficio que representa para el paciente el descubrimiento de una lesión oculta en el fondo de ojo, que sólo se detecta con la pupila por completo dilatada. Además, un único ataque de cierre del ángulo tras la dilatación farmacológica casi nunca produce daño permanente en el ojo y hace las veces de prueba de estimulación para identificar a los enfermos con ángulos estrechos que podrían beneficiarse de la iridectomía profiláctica con láser.

Endoftalmitis. Este trastorno se debe a las infecciones bacterianas, víricas, fúngicas o parasitarias de las estructuras internas del ojo y suele adquirirse por diseminación hematógena desde un lugar remoto. El riesgo máximo de endoftalmitis endógena lo presentan los enfermos crónicos, diabéticos o inmunodeprimidos, en particular aquéllos con antecedentes de cateterismo intravenoso prolongado o hemocultivos positivos. La mayoría de ellos sufren dolor e hiperemia oculares, pero a veces el único síntoma es la pérdida de la visión. Los émbolos sépticos que parten de una lesión cardiaca valvular o de un absceso dental y se alojan en la circulación retiniana pueden producir endoftalmitis. Las hemorragias retinianas con un centro blanco (manchas de Roth) se consideran patognomónicas de la endocarditis bacteriana subaguda, pero también pueden observarse en la leucemia, diabetes y otras muchas enfermedades. La endoftalmitis representa, asimismo, una complicación de la cirugía ocular, a veces meses o incluso años después de la intervención. En un enfermo con infección o inflamación ocular sin causa manifiesta, debe sospecharse un cuerpo extraño penetrante oculto o un traumatismo no reconocido del globo ocular.

PÉRDIDA TRANSITORIA O REPENTINA DE LA VISIÓN

Amaurosis fugaz. La amaurosis fugaz se define como el ataque isquémico transitorio en la retina (cap. 364). El tejido nervioso tiene un metabolismo intenso, de modo que cuando se interrumpe el flujo sanguíneo de la retina durante más de unos segundos se produce una *ceguera monocular transitoria*, término que se utiliza de forma indistinta con el de amaurosis fugaz. Los pacientes señalan un desvanecimiento rápido de la visión, como si una cortina les nublara la vista, a veces sólo en una parte del campo visual. La amaurosis fugaz casi siempre se debe a un émbolo enclavado en una arteriola retiniana (fig. 29-5). Si el émbolo se desintegra o logra salvar el obstáculo, se restablece el flujo y la visión retorna pronto a la normalidad sin ocasionar un daño permanente. Sin embargo, si se interrumpe el flujo sanguíneo de forma prolongada, aparece un infarto en la porción interna de la retina. La oftalmoscopia revela zonas de retina blanquecina y edematosa que siguen la distribución de las ramas arteriolares de la retina. La oclusión completa de la arteria central de la retina produce el cese del flujo sanguíneo y una retina lechosa, con fóvea de color rojo cereza (fig. 29-6). Los émbolos se componen de colesterol (placa de Hollenhorst), calcio o restos de plaquetas y fibrina. El punto de origen más común es una placa ateroesclerótica en la arteria carótida o en la aorta, pero los émbolos también pueden provenir del corazón, ante todo en los enfermos con valvulopatías, fibrilación auricular o anomalías cinéticas parietales.

En ciertos casos la amaurosis fugaz se debe a una menor presión de riego en la arteria central de la retina, a causa de una estenosis crítica o muy estrecha de la arteria carótida ipsolateral y del escaso flujo colateral por el polígono de Willis. En estas circunstancias, la amaurosis fugaz sobreviene cuando se produce un descenso de la presión arterial generalizada (sistémica) o empeora ligeramente la estenosis carotídea. En ocasiones, se observa pérdida motora o sensorial contralateral, que indica la isquemia simultánea del hemisferio cerebral.

La oclusión arterial retiniana también acompaña, en escasas ocasiones, a trastornos como jaqueca retiniana, lupus eritematoso, anticuerpos anticardiolipina (fig. 29-6), estados de déficit de anticoagulantes (deficiencia de proteínas S y C, y déficit de antitrombina III), embarazo, consumo de drogas por vía intravenosa, discrasias sanguíneas y arteritis de la arteria temporal.

La *hipertensión arterial sistémica* grave causa esclerosis en las arterias de la retina, hemorragias en astilla, infartos focales de la capa de fibras nerviosas (manchas algodonosas) y fuga de lípidos y líquidos (exudados duros) hacia la mácula (fig. 29-7). La ceguera súbita de las crisis hipertensivas puede obe-

FIGURA 29-6. Oclusión de la arteria retiniana central, combinada con neuropatía óptica isquémica, en una mujer de 19 años con una elevada concentración de anticuerpos contra cardiolipina. Nótese la mancha anaranjada (en vez de rojo cereza) que corresponde a la excavación y el sector indemne de la retina, en un plano inmediatamente temporal respecto de la papila óptica.

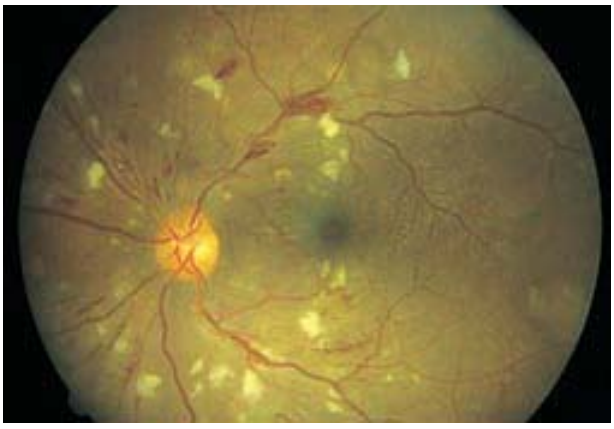

FIGURA 29-7. Retinopatía por hipertensión con hemorragias dispersas en astilla o flama y puntos algodonosos (infartos en la capa de fibras nerviosas) en una persona con cefalalgia y presión arterial de 234/120.

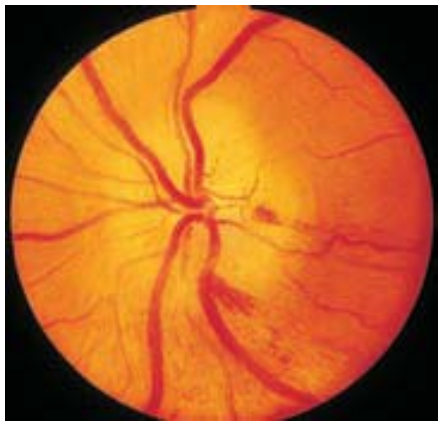

FIGURA 29-9. Neuropatía óptica isquémica anterior ocasionada por arteritis temporal en una mujer de 78 años con palidez y edema de la papila, hemorragia, pérdida visual, mialgias y tasa de eritrosedimentación de 86 mm/hora.

decer al espasmo de las arteriolas de la retina con la consiguiente isquemia retiniana. Además, la hipertensión aguda puede producir pérdida de la visión por tumefacción isquémica del disco óptico. La retinopatía hipertensiva aguda se debe tratar por disminución de la presión arterial. Sin embargo, el descenso no debe ocurrir de manera repentina, porque conlleva el riesgo de infarto del disco óptico causado por la deficiencia súbita de riego.

La *oclusión inminente de la vena central de la retina* o *de sus ramas* puede ocasionar un oscurecimiento prolongado de la visión parecido al de la amaurosis fugaz. Las venas se ingurgitan y presentan inflamación; además se observan múltiples hemorragias en la retina (fig. 29-8). El flujo venoso se recupera espontáneamente en algunos pacientes, pero en otros la obstrucción se perpetúa con una hemorragia retiniana extensa (aspecto de "sangre y truenos"), infarto y ceguera. La oclusión venosa de la retina suele ser idiopática, pero entre los factores principales de riesgo están la hipertensión, la diabetes y el glaucoma. La policitemia, la trombocitemia y otros factores causantes del estado subyacente de hipercoagulabilidad deben corregirse; suele ser beneficioso el tratamiento con salicilatos.

Neuropatía óptica isquémica anterior (AION). El trastorno mencionado es causado por la insuficiencia del riego de las arterias ciliares posteriores que llevan sangre a la papila óptica. Origina una pérdida visual indolora monocular, que suele ser repentina, aunque algunos pacientes muestran empeoramiento progresivo. El disco óptico se encuentra tumefacto y rodeado por hemorragias en astilla de la capa de fibras nerviosas (fig. 29-9). La neuropatía óptica isquémica anterior (*anterior ischemic optic neuropathy*, AION) se clasifica en dos formas: arterítica y no arterítica. La más frecuente es la no arterítica. No se ha identificado causa específica alguna, aunque la diabetes y la hipertensión constituyen factores de riesgo frecuentes. No se conoce tratamiento. Alrededor de 5% de los pacientes, en particular los mayores de 60 años, padecen la forma arterítica de AION vinculada con la arteritis de células gigantes (temporal) (cap. 319). Es absolutamente esencial identificar a los pacientes con AION arterítica para instituir de inmediato la corticoterapia y prevenir la ceguera del segundo ojo. A veces, se aprecian síntomas de polimialgia reumática y tanto la tasa de eritrosedimentación como los niveles de proteína C reactiva suelen aumentar. En un enfermo con ceguera por posible AION arterítica, es indispensable realizar biopsia de la arteria temporal para confirmar el diagnóstico, pero el tratamiento con corticoesteroides debe iniciarse sin esperar a sus resultados. El diagnóstico de AION arterítica es difícil de sostener si los datos de la tasa de eritrosedimentación son normales y la biopsia de la arteria temporal es negativa, pero se han descrito casos raros con esas características.

Neuropatía óptica isquémica posterior. Este trastorno constituye una causa poco común de ceguera aguda. Se debe a la combinación de anemia grave e hipotensión. Se han descrito casos después de grandes pérdidas hemáticas transoperatorias, traumatismos con exsanguinación, hemorragias de vías digestivas y diálisis renal. En términos generales, el fondo de ojo parece normal, pero la tumefacción del disco óptico se produce siempre que el trastorno se extiende en un área suficiente en sentido anterior. En algunos pacientes es posible recuperar la visión mediante la transfusión inmediata de sangre y la corrección de la hipotensión.

Neuritis óptica. La neuritis óptica es una enfermedad inflamatoria frecuente del nervio óptico. En el *Optic Neuritis Treatment Trial* (ONTT, estudio del tratamiento de la neuritis óptica), la edad promedio de los enfermos era de 32 años; 77% eran mujeres; 92% referían dolor ocular (en particular con los movimientos oculares), y 35% mostraban edema del disco óptico. El episodio desmielinizante en la mayor parte de los casos fue retrobulbar y el fondo de ojo pareció normal en el primer examen (fig. 29-10), pese a que en los meses siguientes se observó palidez progresiva del disco óptico.

Prácticamente todos los enfermos recuperan de manera gradual la visión después de un episodio aislado de neuritis óptica, incluso sin tratamiento. Esta norma es tan fiable, que si la visión no mejora después del primer ataque de

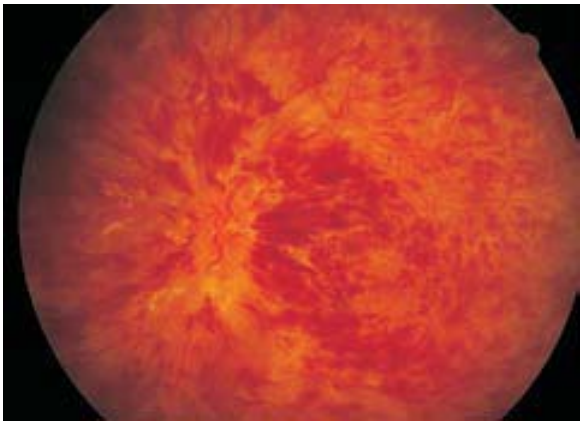

FIGURA 29-8. Oclusión de la vena central de la retina, que origina hemorragia retiniana masiva ("sangre y truenos"), isquemia y pérdida de la visión.

FIGURA 29-10. La neuritis óptica retrobulbar se caracteriza por datos normales en el primer estudio del fondo de ojo, lo que explica el aforismo de que "el médico no ve nada y el paciente tampoco". La atrofia del nervio óptico surge después de ataques graves o repetidos.

neuritis óptica, debe dudarse del diagnóstico original. La administración intravenosa de dosis altas de metilprednisolona (250 mg cada 6 h durante tres días) para seguir con la prednisona ingerible (1 mg/kg/día durante 11 días) no genera diferencia alguna en la agudeza visual final (medida seis meses después del ataque), pero se logra recuperar la función visual más rápidamente.

En algunos sujetos la neuritis óptica sigue siendo un trastorno aislado. Sin embargo, en el estudio ONTT se demostró que la probabilidad acumulativa decenal de que surgiera esclerosis múltiple clínicamente definida después de neuritis óptica, era de 38%. En sujetos con dos o más placas desmielinizantes detectadas en la resonancia magnética (*magnetic resonance*, MR) del encéfalo, la administración de interferón β1a puede retrasar la aparición de más lesiones. En resumen, se recomienda en el primer ataque de neuritis óptica practicar la resonancia mencionada. Si es grave la pérdida visual (mayor de 20/100), la administración intravenosa de glucocorticoides seguida de la ingestión de los mismos, apresura la recuperación. Si en la resonancia magnética se identifican lesiones múltiples habrá que considerar el tratamiento con interferón β1a.

Neuropatía óptica hereditaria de Leber. Se trata de una enfermedad de los varones jóvenes que se caracteriza por la pérdida indolora, grave y central de la visión de un ojo, que surge en forma gradual, y semanas o meses después ataca al otro ojo. En la fase aguda el disco óptico muestra una ligera plétora con telangiectasias capilares superficiales, pero sin fugas vasculares en la angiografía con fluoresceína. Por último, ocurre atrofia óptica. La neuropatía óptica de Leber se debe a una mutación puntual en el codón 11778 del gen mitocondrial que codifica la subunidad 4 de la deshidrogenasa del dinucleótido de nicotinamida y adenina (*nicotinamide adenine dinucleotide dehydrogenase*, NADH). Se han identificado ulteriormente otras mutaciones que originan la enfermedad, casi siempre en genes mitocondriales que codifican proteínas que participan en el transporte de electrones. Las mutaciones mitocondriales causantes de la neuropatía de Leber son transmitidas por la madre a todos sus hijos, pero sólo los varones sufren los síntomas. No se cuenta con tratamiento.

Neuropatía óptica tóxica. Esta enfermedad puede ocasionar pérdida aguda de la visión con tumefacción bilateral del disco óptico y escotomas centrales o cecocentrales. Se han descrito este tipo de casos con el consumo de etambutol, el alcohol metílico (licores destilados clandestinamente) y el etilenglicol (anticongelante), y con la inhalación de monóxido de carbono. La pérdida de la visión también puede aparecer gradualmente en la neuropatía óptica tóxica y se acompaña de atrofia óptica sin una fase aguda de edema del disco óptico (fig. 29-11). Se ha dicho que en la génesis de la neuropatía óptica tóxica intervienen muchas sustancias, pero las pruebas que apoyan tal vínculo son débiles en muchos casos. La siguiente es una lista parcial de los posibles fármacos o toxinas nocivos: disulfiram, etoclorovinol, cloranfenicol, amiodarona, anticuerpo anti-CD3 monoclonal, ciprofloxacina, digital, estreptomicina, plomo, arsénico, talio, penicilamina D, isoniazida, emetina y sulfamidas. Los estados deficitarios secundarios al ayuno, malabsorción o etilismo pueden ocasionar una pérdida visual insidiosa. Conviene medir los niveles de tiamina, vitamina B_{12} y folato en todo paciente con escotomas centrales bilaterales no justificados y palidez del disco óptico.

FIGURA 29-11. La atrofia del nervio óptico no es una entidad específica sino que denota la combinación de palidez de la papila, estrechamiento de las arteriolas y destrucción de la capa de fibras nerviosas, producida por muy diversas oftalmopatías, en particular las neuropatías del óptico.

FIGURA 29-12. La entidad llamada papiledema incluye edema de la papila por mayor presión intracraneal. En el caso de esta joven obesa con la hipertensión mencionada, se planteó el diagnóstico equivocado de jaqueca, hasta que el examen del fondo de ojo indicó elevación de la papila, hemorragias y manchas algodonosas.

Edema de la papila. El edema de la papila significa la tumefacción bilateral del disco óptico secundaria al aumento de la presión intracraneal (fig. 29-12). La cefalalgia es un concomitante habitual, pero no invariable. Todas las demás formas de tumefacción del disco óptico, ya sea por neuritis óptica o neuropatía óptica isquémica, deben designarse como "edema del disco óptico". Esta convención es arbitraria pero evita confusiones. Con frecuencia resulta difícil diferenciar el edema de la papila, de otras formas de edema en el disco óptico, únicamente por el examen del fondo de ojo. El oscurecimiento transitorio de la visión representa un síntoma clásico del edema de papila y puede afectar a uno o a los dos ojos al mismo tiempo. Por lo regular dura muy pocos segundos, pero a veces persiste más. Los episodios de oscurecimiento surgen después de cambios bruscos de la postura o aparecen de manera espontánea. Si estos episodios se prolongan u ocurren con espontaneidad, el edema de papila es inminente. El edema de papila no modifica la agudeza visual, salvo que sea grave o se acompañe con edema y hemorragia de la mácula. La campimetría revela aumento del punto ciego y constricción periférica (fig. 29-3*F*). En caso de edema progresivo de papila, los defectos periféricos del campo visual evolucionan de manera insidiosa, mientras que el nervio óptico se atrofia. En estas circunstancias, la disminución de la hinchazón del disco óptico constituye un signo ominoso de necrosis del nervio, más que un signo favorable de desaparición del edema de papila.

La evaluación del edema de papila exige practicar estudios neuroimagenológicos para descartar una lesión intracraneal. Conviene efectuar una angiografía con MR en algunos pacientes seleccionados, para investigar una posible obstrucción de los senos venosos de la duramadre o un cortocircuito arteriovenoso. Si el estudio neurorradiológico es normal se debe medir la presión de abertura subaracnoidea mediante punción lumbar para confirmar si está o no elevada. En caso de que se encuentre elevada y el líquido cefalorraquídeo sea normal se puede plantear por exclusión el diagnóstico de *seudotumor cerebral* (hipertensión intracraneal idiopática). La mayoría de los enfermos son jóvenes, pertenecen al sexo femenino y padecen obesidad. El tratamiento con un inhibidor de la anhidrasa carbónica como la acetazolamida disminuye la presión intracraneal, porque aminora la síntesis de líquido cefalorraquídeo. El adelgazamiento resulta esencial, pero suele ser infructuoso. Si son ineficaces la acetazolamida y el adelgazamiento, y la pérdida del campo visual progresa, debe efectuarse sin dilación una derivación lumboperitoneal o una fenestración de la vaina del nervio óptico, para prevenir la ceguera. En ocasiones, la ceguera de aparición repentina producida por edema fulminante de papila constituye una urgencia quirúrgica.

***Drusen* del disco óptico.** Se trata de depósitos refringentes situados dentro del parénquima de la cabeza del nervio óptico (fig. 29-13). No tienen relación con los *drusen* de la retina que aparecen con la degeneración macular relacionada con la edad. Los *drusen* del disco óptico son más comunes en las personas con ancestros noreuropeos. El diagnóstico es patente cuando se identifican las partículas brillantes en la superficie del disco óptico. Sin embargo, los *drusen* se ocultan en muchos pacientes debajo de la superficie y esta imagen se confunde a menudo con un edema de papila. Conviene reconocer el seudoedema de papila debido a los *drusen* del nervio óptico, para evitar un estudio innecesario en busca del edema mencionado. La ecografía y la tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) tienen sensibilidad suficiente para detectar los

FIGURA 29-13. *Drusen* de la papila óptica, que son depósitos calcificados de origen desconocido dentro de dicha estructura. A veces se les confunde con edema de la papila.

FIGURA 29-14. La imagen del **desprendimiento retiniano** es de una capa elevada de tejido retiniano, con pliegues. En este caso quedó indemne la fóvea, de modo que la agudeza visual fue normal, pero el desprendimiento en la mitad superior produjo un escotoma inferior.

drusen enterrados en el disco óptico, porque contienen calcio, y en la mayoría de los enfermos detectarlos representa un dato casual e inocuo, aunque a veces pueden oscurecer la visión. En el estudio perimétrico se observa agrandamiento del punto ciego, así como escotomas arqueados por la lesión del nervio óptico. Los *drusen* tienden a quedar expuestos más en la superficie del disco, con la edad, a medida que evoluciona la atrofia óptica. La hemorragia, las membranas neovasculares coroideas y la neuropatía óptica isquémica anterior se producen con mayor frecuencia en los enfermos con *drusen* del disco óptico. No se conoce tratamiento.

Degeneración vítrea. Ocurre en todas las personas con el envejecimiento y produce síntomas visuales agudos y crónicos. En el vítreo surgen opacidades que generan sombras molestas sobre la retina. A medida que el ojo se mueve, estas sombritas o "moscas volantes" tan molestas lo hacen de manera sincrónica, pero con un cierto retraso debido a la inercia del gel vítreo. La tracción del vítreo sobre la retina produce una estimulación mecánica que justifica la percepción de destellos. Esta fotopsia es pasajera y se limita a un único ojo, a diferencia de los centelleos bilaterales y prolongados de la migraña cortical. La contracción del vítreo puede ocasionar una separación súbita de la retina que se anuncia por una lluvia alarmante de moscas volantes y fotopsia. Este trastorno, denominado *desprendimiento vítreo*, suele constituir un episodio involutivo común en los ancianos. Resulta inofensivo a menos que se lesione la retina. El examen cuidadoso del fondo de ojo, con dilatación pupilar, resulta forzoso en todo enfermo que señale la presencia de moscas volantes o fotopsia, ya que deben buscarse desgarros y orificios periféricos. Si se detecta este tipo de lesión, la aplicación de láser o la crioterapia puede detener el desprendimiento de retina. A veces, el desgarro rompe un vaso de la retina y origina una hemorragia en el vítreo, con pérdida repentina de la visión. Cuando se intenta la oftalmoscopia, el fondo de ojo aparece oculto detrás de un velo rojo oscuro de sangre. Es necesaria la ecografía para examinar el interior del ojo en busca de un desgarro o desprendimiento de retina. Si la hemorragia no cede espontáneamente, se puede extirpar el vítreo mediante cirugía. La hemorragia del vítreo también sobreviene a partir de la neovascularización frágil que prolifera en la superficie de la retina en la diabetes, la anemia falciforme y en otras enfermedades oculares isquémicas.

Desprendimiento de retina. El desprendimiento de retina produce síntomas de moscas volantes, destellos y un escotoma en el campo visual periférico que corresponde a la zona de desprendimiento (fig. 29-14). Si el desprendimiento abarca la fóvea, aparece un defecto pupilar aferente y se reduce la agudeza visual. El desprendimiento de retina se inicia en la mayor parte de los casos por un orificio, colgajo o desgarro de la retina periférica (desprendimiento regmatógeno de retina). Los pacientes con adelgazamiento de la retina periférica (degeneración reticular) son especialmente vulnerables a esta lesión. Una vez que se ha producido la rotura dentro de la retina, el vítreo licuado pasa libremente al espacio subretiniano y comienza a separar la retina, del epitelio pigmentario. La combinación de la tracción vítrea sobre la superficie de la retina y del paso de líquido detrás de ésta conduce inexorablemente al desprendimiento. El riesgo máximo de desprendimiento de retina afecta a los enfermos con antecedentes de miopía, traumatismo o extracción previa de cataratas. El diagnóstico se confirma mediante el examen oftalmoscópico con la pupila dilatada.

Jaqueca clásica. (Véase también el cap. 15.) Este trastorno suele ir precedido de un aura visual de unos 20 min. Durante la crisis típica ocurre una pequeña alteración central en el campo de la visión, que se desplaza hacia la periferia, dejando un escotoma transitorio a su paso. El borde expansivo del escotoma jaquecoso tiene un aspecto centelleante, saltarín o irregular semejante a los bastiones de una ciudad fortificada, de donde proviene el término *espectros de fortificación*. La descripción por parte de los pacientes de estos espectros de fortificación es muy variable y puede confundirse con una amaurosis fugaz. Los patrones de migraña suelen durar más tiempo y son percibidos en los dos ojos, mientras que la amaurosis fugaz es más breve y afecta a un ojo. Los fenómenos de la jaqueca permanecen activos en la oscuridad o con los ojos cerrados y, por regla general, se limitan al hemicampo visual derecho o izquierdo, aunque a veces afectan a los dos campos al mismo tiempo. Los enfermos suelen narrar una larga historia de ataques estereotípicos. Una vez que ceden los signos visuales, la mayoría de los pacientes comienzan a presentar cefalalgia.

Ataques isquémicos transitorios. La insuficiencia vertebrobasilar puede causar síntomas visuales homónimos agudos. Muchos pacientes describen erróneamente los síntomas en su ojo izquierdo o derecho cuando en realidad se manifiestan en el hemicampo izquierdo o derecho de ambos ojos. La interrupción del aporte sanguíneo a la corteza visual ocasiona repentinamente una nube o cortina gris en la visión y puede acompañarse de destellos y otros fenómenos positivos similares a los de la jaqueca. Los ataques isquémicos corticales tienen una duración más corta que la jaqueca, ocurren en enfermos de mayor edad y no son seguidos de cefalalgia. Además, pueden acompañarse de signos de isquemia del tallo encefálico, como diplopía, vértigo, entumecimientos, debilidad o disartria.

Deficiencia vascular cerebral. El accidente vascular cerebral se produce cuando se interrumpe de manera prolongada la corriente sanguínea de la corteza visual, por la arteria cerebral posterior. El único dato de la exploración es un defecto homónimo del campo visual que se detiene súbitamente en el meridiano vertical. La deficiencia nacida en el lóbulo occipital suele producirse por la oclusión trombótica del sistema vertebrobasilar, una embolia o la disección. Otras causas comunes de pérdida hemianópsica cortical de la visión son la hemorragia lobular, los tumores, los abscesos y las malformaciones arteriovenosas.

Pérdida de la visión facticia (funcional, no orgánica). Se trata de la pérdida de la visión que ocurre, supuestamente, en los histéricos o simuladores. Este último grupo representa la inmensa mayoría y se trata de personas que buscan atraer simpatía, un tratamiento especial o una ventaja pecuniaria al fingir la pérdida de la visión. El diagnóstico debe sospecharse ante datos atípicos, nulos o contradictorios en la anamnesis y la exploración física, falta de congruencia de datos de las pruebas o la identificación de un motivo oculto. En esta sociedad nuestra tan litigante, la búsqueda fraudulenta de compensaciones ha generado una epidemia de cegueras facticias.

PÉRDIDA CRÓNICA DE LA VISIÓN

Catarata. La catarata es una opacidad del cristalino con la intensidad suficiente para reducir la visión. La mayor parte de las cataratas se forman lentamente a causa del envejecimiento y producen una alteración gradual de la visión. Las cataratas se originan con mayor rapidez en los enfermos con antecedentes de traumatismos oculares, uveítis o diabetes mellitus. También

pueden obedecer a enfermedades genéticas como la distrofia miotónica, la neurofibromatosis de tipo 2 y la galactosemia. Por otro lado, constituyen un efecto secundario de la radioterapia y del tratamiento con glucocorticoides, y en estos casos, de forma característica, tienen una localización subcapsular posterior. Las cataratas se pueden reconocer por el reflejo rojo alterado del fondo de ojo, al examinarlo con el oftalmoscopio, o por el estudio del ojo dilatado, con lámpara de hendidura.

El único tratamiento posible de las cataratas es la extirpación quirúrgica del cristalino opacificado. Cada año se realizan más de un millón de operaciones de cataratas en Estados Unidos, por lo general bajo anestesia local y de forma ambulatoria. Se coloca una lente intraocular de plástico o silicona en la cámara posterior de la cápsula del cristalino evacuada, sustituyendo a la lente natural; la visión se recupera rápidamente. En más de 95% de los pacientes operados de cataratas hay mejoría de la visión. En muchos casos, la cápsula lenticular del ojo, dejada durante la extirpación de las cataratas, acaba por opacificarse y produce una pérdida secundaria de la visión. La práctica de un pequeño orificio en la cápsula lenticular con un rayo láser restablece la claridad.

Glaucoma. El glaucoma es una neuropatía óptica insidiosa, de avance lento, que suele acompañarse de incremento persistente de la presión intraocular. Constituye la causa más importante de ceguera en los estadounidenses de origen africano. Se ignora cuál sea el mecanismo por el que el aumento de la presión intraocular daña el nervio óptico. Se lesionan en primer lugar los axones que penetran en las caras inferotemporal y superotemporal del disco óptico, lo que produce los característicos escotomas arqueados o de la capa de fibras nerviosas que se descubren en la perimetría. A medida que se destruyen las fibras se contrae el ribete nervioso del disco óptico y se agranda la excavación fisiológica en su interior (fig. 29-15). Este cuadro se conoce coloquialmente como "excavación" patológica. La relación entre el diámetro de la excavación y el del disco suele expresarse en forma de razón o cociente; por ejemplo, 0.2/1. Esta razón entre excavación y disco es muy variable en los sujetos normales, y por eso resulta difícil diagnosticar el glaucoma por la sola presencia de una excavación óptica inusitadamente grande o profunda. Es necesario consignar en detalle los datos de exámenes seriados que se piensen realizar. En un enfermo con una excavación fisiológica grande, ésta se mantiene estable, mientras que en el paciente con glaucoma aumenta irremisiblemente con el tiempo. La detección de un defecto campimétrico en una perimetría formal también contribuye al diagnóstico del glaucoma. Por último, la mayoría de los pacientes con glaucoma muestra un aumento de la presión intraocular. No obstante, es sorprendente el número de pacientes con una excavación glaucomatosa típica y un defecto campimétrico cuya presión intraocular jamás excede (aparentemente) del límite normal de 20 mmHg (el denominado glaucoma de baja presión).

En el glaucoma de ángulo cerrado agudo el ojo se encuentra rojo y doloroso debido al aumento repentino y grave de la presión intraocular. Estos casos representan tan sólo una parte de los enfermos con glaucoma. La mayoría de éstos tiene un ángulo de la cámara anterior abierto. Se desconoce la causa de la mayor presión intraocular en el glaucoma de ángulo abierto, pero se ha vinculado con mutaciones génicas en sus formas hereditarias.

El glaucoma suele ser indoloro (salvo en el de ángulo agudo). Queda indemne la agudeza visual en la fóvea, hasta llegar a la etapa final de la enfermedad. Por las razones anteriores, surge a veces daño grave e irreversible antes de que el paciente o el médico identifiquen el problema (se diagnostique). Es de máxima importancia la búsqueda sistemática de glaucoma en los enfermos, al cuantificar la razón excavación/disco en la oftalmoscopia y al medir la presión intraocular. El glaucoma se trata en forma tópica con agonistas adrenérgicos y colinérgicos, bloqueadores beta y análogos de prostaglandina. A veces, la absorción generalizada del bloqueador beta contenido en un colirio ocular basta para producir efectos secundarios del tipo de bradicardia, hipotensión, bloqueo cardiaco, broncoespasmo, impotencia o depresión. Para reducir la presión intraocular, y también la producción de humor acuoso, se emplean los inhibidores de la anhidrasa carbónica por vía tópica u oral. El tratamiento con láser de la red trabecular del ángulo de la cámara anterior mejora el flujo de salida del humor acuoso. Si el tratamiento médico o con láser no detiene el daño del nervio óptico producido por el glaucoma, es necesario construir un filtro por vía quirúrgica (trabeculectomía) para dar salida al humor acuoso, de una manera controlada.

FIGURA 29-15. El glaucoma produce una concavidad, o excavación, conforme se destruye el ribete nervioso y la porción central se agranda y queda excavada. En este paciente la razón aproximada excavación/papila fue de 0.7/1.0.

FIGURA 29-16. Degeneración macular senil que comienza con la acumulación de *drusen* dentro de la mácula. Su aspecto es el de depósitos subretinianos amarillentos y dispersos.

Degeneración macular. Es la causa principal de la pérdida gradual, indolora, bilateral y central de la visión en el anciano. El antiguo término "degeneración macular senil", erróneamente interpretado por muchos pacientes como una denominación poco afortunada, ha sido sustituido por degeneración macular propia. Existe una forma no exudativa (seca) y otra exudativa (húmeda). La inflamación es importante en las dos formas de degeneración de la mácula; datos genéticos recientes indican que la susceptibilidad guarda relación con variantes en el gen para el factor H del complemento, un inhibidor de la vía alternativa del complemento. El trastorno no exudativo se inicia por la acumulación de depósitos extracelulares, denominados *drusen*, debajo del epitelio del pigmento retiniano. Su aspecto oftalmoscópico es muy variado, pero se caracteriza en general por pequeñas lesiones amarillas congregadas en la mácula (fig. 29-16). Con el tiempo se agrandan, proliferan y confluyen. El epitelio pigmentario de la retina sufre un desprendimiento delimitado y se atrofia, lo que provoca una pérdida de la visión al interferir en la función de los fotorreceptores. La administración de vitaminas C y E, caroteno beta y cinc puede retrasar la degeneración macular seca.

La degeneración macular exudativa, que ocurre tan sólo en un pequeño grupo de pacientes, aparece cuando proliferan nuevos vasos coroideos a través de defectos de la membrana de Bruch en el espacio virtual situado debajo del epitelio pigmentario de la retina. La fuga a partir de estos vasos eleva la retina y el epitelio pigmentario y los distorsiona (metamorfopsia) y produce visión borrosa. En general, los síntomas se inician de manera gradual, pero a veces la hemorragia a partir de las membranas neovasculares coroideas suprarretinianas origina pérdida aguda de la visión. No es fácil descubrir las membranas neovasculares en el fondo de ojo, porque se sitúan debajo de la retina. La angiografía con fluoresceína o verde de indocianina resulta muy útil para el diagnóstico. Las membranas neovasculares se tratan con fotodinamicoterapia o la inyección intraocular de antagonistas del factor de crecimiento endotelial vascular. Los intentos quirúrgicos para resecar las membranas subretinianas en la degeneración macular relacionada con el envejecimiento no han mejorado la visión en la mayoría de los pacientes. Sin embargo, los desenlaces han sido más alentadores en los pacientes con membranas neovasculares coroidales por síndrome de histoplasmosis ocular.

La hemorragia subretiniana grave o repetida debida a las membranas neovasculares produce fibrosis con la formación de una cicatriz redonda (discoide) en la mácula y la pérdida permanente de la visión central.

Coriorretinopatía serosa central. Afecta fundamentalmente a los varones entre 20 y 50 años. La fuga de líquido seroso de la coroides produce un pequeño

desprendimiento del epitelio del pigmento retiniano y de la retina neurosensorial. Estos desprendimientos dan lugar a síntomas agudos o crónicos de metamorfopsia y visión borrosa cuando afectan a la mácula. Se trata de fenómenos difíciles de observar con el oftalmoscopio directo, porque la retina desprendida es transparente y se halla mínimamente elevada. Sin embargo, el diagnóstico de la coriorretinopatía serosa central se define fácilmente en la angiografía con fluoresceína, que revela el paso del colorante al espacio subretiniano. No se conoce la causa de la coriorretinopatía expuesta. Los síntomas pueden ceder espontáneamente si se vuelve a insertar la retina, pero es frecuente la recidiva. La fotocoagulación con láser ha mejorado el estado de algunos enfermos.

Retinopatía diabética. Era un proceso raro hasta 1921, año en el que se descubrió la insulina, con la mejoría impresionante que originó en la esperanza de vida de estos pacientes. En la actualidad es una de las primeras causas de ceguera en Estados Unidos. La retinopatía de la diabetes tarda años en manifestarse, pero acaba haciéndolo en casi todos los casos. Resulta esencial la vigilancia periódica del fondo de ojo en todo diabético. En la retinopatía diabética avanzada, la proliferación de los nuevos vasos sanguíneos produce ceguera debida a hemorragia vítrea, desprendimiento de retina y glaucoma (fig. 338-9). Estas complicaciones pueden evitarse en la mayoría de los enfermos con la fotocoagulación panretiniana con láser en un momento apropiado de la evolución del trastorno. **Las manifestaciones y el tratamiento de la retinopatía diabética se exponen en mayor detalle en el capítulo 338.**

Retinitis pigmentaria. Es un término genérico con el que se define a un grupo heterogéneo de distrofias de los conos y bastones caracterizado por ceguera nocturna progresiva (nictalopía), constricción del campo visual con un escotoma anular, pérdida de la agudeza y electrorretinograma (ERG) anómalo. Aparece de manera esporádica o con un perfil autosómico recesivo, dominante o ligado al cromosoma X. El nombre de esta enfermedad proviene de los depósitos negros irregulares de pigmento arracimado en la porción periférica de la retina que se denominan *espículas óseas* debido a su vaga semejanza con las espículas del hueso esponjoso **(fig. 29-17)**. En realidad se trata de un término desafortunado, porque la retinitis pigmentaria no es un fenómeno inflamatorio. La mayor parte de los casos se debe a una mutación del gen de la rodopsina, el fotopigmento de los bastones, o del gen de la periferina, glucoproteína situada en los segmentos externos del fotorreceptor. La vitamina A (15 000 UI/día) retrasa ligeramente el deterioro del ERG, pero no posee ningún efecto beneficioso en la agudeza ni los campos visuales. Algunas formas de retinitis pigmentaria se vinculan con enfermedades generalizadas hereditarias raras (degeneración olivopontocerebelosa, enfermedad de Bassen-Kornzweig, síndrome de Kearns-Sayre, enfermedad de Refsum). El tratamiento con cloroquina, hidroxicloroquina y fenotiazinas (en particular tioridazina) por largo tiempo puede causar pérdida de la visión por retinopatía tóxica que remeda la retinitis pigmentaria.

Membrana epirretiniana. Es un tejido fibrocelular que crece en la superficie interna de la retina y ocasiona metamorfopsia, así como disminución de la agudeza visual por distorsión macular. Con el oftalmoscopio se advierte una membrana arrugada, parecida al celofán, sobre la retina. Esta membrana es más común en los enfermos de más de 50 años y suele ser unilateral. En general se trata de casos idiopáticos aunque algunos obedecen a retinopatía hipertensiva, diabetes, desprendimiento de retina o traumatismo. Cuando la agudeza visual disminuye hasta un nivel cercano a 6/24, se recomienda la vitrectomía y el desprendimiento quirúrgico de la membrana para aliviar el fruncimiento macular. La contracción de una membrana epirretiniana puede originar un *orificio macular*. Sin embargo, la mayor parte de los orificios maculares se debe a la tracción vítrea local dentro de la fóvea. En algunos casos esporádicos la vitrectomía puede mejorar la agudeza visual.

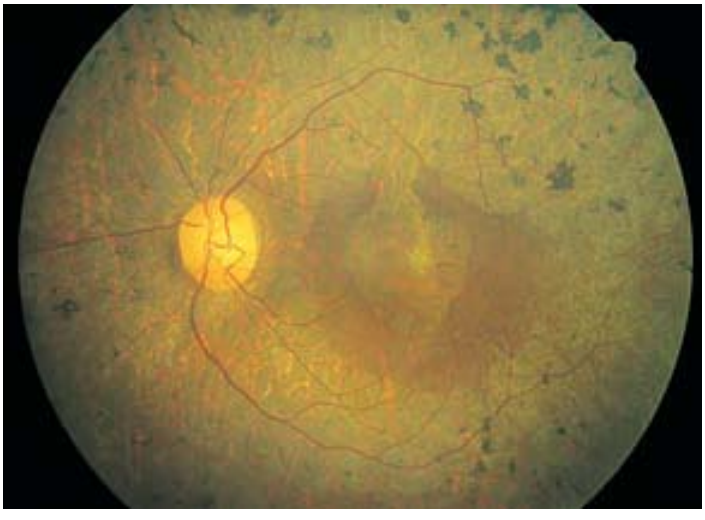

FIGURA 29-17. Retinitis pigmentosa con acumulaciones oscuras de pigmento en la periferia de la retina, llamadas "espículas óseas". Se advierte también atrofia del epitelio pigmentoso retiniano, lo que permite identificar fácilmente los vasos propios de la coroides.

FIGURA 29-18. Melanoma del coroides, que tiene el aspecto de un abultamiento oscuro, en el fondo temporal inferior, que comprime la fóvea.

Melanoma y otros tumores. El melanoma es el tumor primario más común del ojo **(fig. 29-18)**. Produce fotopsia, escotoma progresivo y pérdida de la visión. A menudo resulta complicado distinguir un pequeño melanoma de un nevo coroideo benigno. Se necesita un examen seriado para documentar el perfil de crecimiento maligno. Existe controversia acerca del tratamiento del melanoma. Las opciones comprenden la enucleación, la ablación local y la radiación. El número de *tumores metastásicos* oculares excede a los tumores primarios. El carcinoma de mama y pulmón muestra propensión especial a enviar metástasis a la coroides o el iris. La leucemia y el linfoma también invaden con frecuencia los tejidos oculares. A veces el único signo en la exploración ocular lo constituyen los detritus celulares del vítreo, que pueden remedar una uveítis crónica posterior. El *tumor retrobulbar* del nervio óptico (meningioma, glioma) o el *tumor quiasmático* (adenoma hipofisario, meningioma) produce una pérdida gradual de la visión con muy pocos signos objetivos, excepto palidez del disco óptico. En ocasiones, la expansión súbita de un adenoma hipofisario a causa del infarto y derrame de sangre (*apoplejía hipofisaria*), causa una pérdida aguda retrobulbar de la visión con cefalalgia, náusea y parálisis de los nervios oculomotores. En todo paciente con déficit campimétrico o atrofia óptica debe considerarse la CT o MR si no se descubre la causa después de un análisis cuidadoso de los datos de la anamnesis y la exploración meticulosa del ojo.

PROPTOSIS

Ante la presencia de asimetría en los globos oculares, lo primero que debe decidir el médico es cuál de los dos globos es anormal. ¿Se encuentra un ojo hundido en la órbita (*enoftalmía*), o es el otro el que sobresale (*exoftalmía* o *proptosis*)? En el síndrome de Horner, el globo ocular pequeño puede aparentar una enoftalmía. La enoftalmía verdadera suele ser consecuencia de traumatismo, atrofia de la grasa retrobulbar o fractura del piso de la órbita. La posición de los ojos dentro de las órbitas se mide mediante el exoftalmómetro de Hertel, instrumento manual que registra la posición de la superficie anterior de la córnea con respecto al borde lateral de la órbita. Si no se cuenta con este instrumento, se puede evaluar la posición relativa del ojo, pidiendo al enfermo que flexione la cabeza hacia delante y mire hacia abajo. Desde esta perspectiva se puede detectar una proptosis de tan sólo 2 mm en un ojo. La aparición y la evolución de la proptosis entrañan la presencia de una lesión expansiva en la órbita, y suele justificar la práctica de CT o resonancia magnética.

Oftalmopatía de Graves. La oftalmopatía de Graves es la causa principal de proptosis en el adulto (cap. 335). La proptosis es a menudo asimétrica e incluso

puede aparentar unilateralidad. El globo ocular sobresale, por la inflamación orbitaria y la ingurgitación de los músculos extraoculares, en particular del músculo recto interno y del recto inferior. Los síntomas cardinales consisten en exposición corneal, retracción palpebral, hiperemia conjuntival, restricción de la mirada, diplopía y pérdida de la visión por compresión del nervio óptico. La oftalmopatía comentada se trata con 60 mg de prednisona ingerible/día durante un mes, con disminución progresiva de la dosis en un lapso de meses; lubricantes tópicos, operaciones de párpados y de músculos extraoculares o descompresión orbitaria. La radioterapia no es eficaz.

Seudotumor de la órbita. El seudotumor de la órbita es un síndrome orbitario idiopático e inflamatorio que suele confundirse con la oftalmopatía de Graves. Los síntomas consisten en dolor, limitación de los movimientos oculares, proptosis y congestión. Los resultados de estudios en busca de sarcoidosis, granulomatosis de Wegener y otros tipos de vasculitis o colagenosis de la órbita dan resultados negativos. Las técnicas imagenológicas suelen mostrar hinchazón de los músculos extraoculares (miositis orbitaria) con engrosamiento de los tendones. En cambio, los tendones de los músculos mencionados suelen estar intactos en la oftalmopatía de Graves. El síndrome de Tolosa-Hunt puede considerarse como una extensión del seudotumor de la órbita a través de la hendidura esfenoidal hasta el seno cavernoso. El diagnóstico de seudotumor de la órbita es complejo. La biopsia de la órbita suele revelar datos inespecíficos de infiltración grasa por linfocitos, células plasmáticas y eosinófilos. La mejor confirmación del diagnóstico se obtiene de manera indirecta por la respuesta tan notoria a la corticoterapia por vía sistémica.

Celulitis orbitaria. Este trastorno ocasiona dolor, eritema palpebral, proptosis, quemosis conjuntival, restricción de la movilidad, disminución de la agudeza visual, defecto pupilar aferente, fiebre y leucocitosis. Suele originarse en un seno paranasal, en particular por la diseminación contigua de la infección desde el seno etmoidal a través de la delgada lámina papirácea de la parte medial de la órbita. En todo paciente con sospecha de celulitis orbitaria se deben averiguar los antecedentes de infección reciente de las vías respiratorias superiores, sinusitis crónica, secreciones mucosas espesas o enfermedad dental. Hay que obtener sangre para cultivos, que suelen ser negativos. La mayoría de los enfermos responden al tratamiento empírico con antibióticos de amplio espectro por vía intravenosa. A veces, la celulitis orbitaria sigue un curso fulminante con proptosis masiva, ceguera, trombosis séptica del seno cavernoso y meningitis. Para evitar esta enfermedad, la celulitis orbitaria habrá de tratarse en forma intensiva en las primeras etapas, obteniéndose imágenes inmediatas de los globos oculares y administrándose antibioticoterapia que incluya actividad contra *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina. El drenaje quirúrgico inmediato de un absceso orbitario o de la sinusitis paranasal está indicado si la función del nervio óptico empeora a pesar de los antibióticos.

Tumores. Los tumores de la órbita originan proptosis progresiva e indolora. Los tumores primarios más frecuentes son el hemangioma, el linfangioma, el neurofibroma, el quiste dermoide, el carcinoma adenoquístico, el glioma del nervio óptico, el meningioma del nervio óptico y los tumores benignos mixtos de la glándula lagrimal. Los tumores metastásicos orbitarios se observan a menudo en los carcinomas de mama y pulmonar, y el linfoma. A veces, el diagnóstico mediante aspiración con aguja fina seguido de la radioterapia urgente conserva la visión.

Fístulas carotideocavernosas. Las fístulas carotideocavernosas con drenaje anterior a través de la órbita causan proptosis, diplopía, glaucoma y vasos conjuntivales flexuosos y enrojecidos. En general, las fístulas directas se deben a traumatismos y se diagnostican fácilmente debido a los signos tan impresionantes producidos por este cortocircuito con alto flujo y presión. Las fístulas indirectas o malformaciones arteriovenosas de la duramadre suelen aparecer de forma espontánea, ante todo en las mujeres de edad avanzada. Los signos son más sutiles y a menudo el médico no entrevé el diagnóstico. La combinación de proptosis leve, diplopía, engrosamiento de los músculos y quemosis ocular se confunde a menudo con una oftalmopatía tiroidea. La auscultación de un soplo en la cabeza o la notificación por parte del paciente de un ruido en su interior constituyen una clave diagnóstica muy útil. El estudio imagenológico revela una dilatación de la vena oftálmica superior en las órbitas. Las fístulas carotideocavernosas se pueden eliminar mediante embolización intravascular.

PTOSIS

Blefaroptosis. La blefaroptosis es la caída o descenso anómalo del párpado. La ptosis unilateral o bilateral puede ser congénita debido a la disgenesia del músculo elevador del párpado superior o a la inserción anómala de su aponeurosis en el párpado. La ptosis adquirida puede desarrollarse de forma tan gradual que el enfermo no perciba el problema. Para identificar la fecha de comienzo conviene examinar fotografías antiguas. Es necesario preguntar por los antecedentes de traumatismos, cirugía ocular, uso de lentes de contacto, diplopía, síntomas sistémicos (p. ej., disfagia o debilidad de los músculos periféricos) o antecedentes familiares de ptosis. La ptosis fluctuante, que empeora en las horas finales del día, es típica de la miastenia grave. El examen debe centrarse en la búsqueda de proptosis, masas o deformidades palpebrales, inflamación, anisocoria o limitación de la movilidad. La amplitud de las hendiduras palpebrales se mide en la posición primaria de la mirada para cuantificar el grado de ptosis. A veces no se concede a la ptosis la importancia debida si el paciente compensa el defecto elevando la frente con el músculo frontal.

Ptosis mecánica. Este trastorno afecta a muchas personas mayores debido al estiramiento y redundancia de la piel del párpado y de la grasa subcutánea (dermatocalasia). El peso adicional de estos tejidos laxos origina la caída del párpado. El engrosamiento o la deformación del párpado consecutivo a infección, tumores, traumatismos e inflamación también causan una ptosis de índole puramente mecánica.

Ptosis aponeurótica. Se trata de una dehiscencia o estiramiento adquirido del tendón aponeurótico que conecta el músculo elevador con la lámina tarsiana del párpado. Es más común en las personas mayores, probablemente por la pérdida de la elasticidad del tejido conectivo. La ptosis aponeurótica constituye también una secuela frecuente de la tumefacción palpebral debida a una infección o contusión de la órbita, cirugía de cataratas o uso de lentes de contacto duras.

Ptosis miógena. Las causas son la miastenia grave (cap. 381) y una variedad de miopatías raras. El término *oftalmoplejía externa progresiva crónica* denota un espectro de enfermedades generalizadas originadas por mutaciones del DNA mitocondrial. Como su nombre lo indica, los datos más destacados consisten en ptosis simétrica y de avance lento, así como en limitación de los movimientos oculares. En general, la diplopía es un síntoma tardío, porque todos los movimientos oculares disminuyen por igual. En la variante de *Kearns-Sayre* aparecen alteraciones en el pigmento de la retina y en la conducción cardiaca. La biopsia del músculo periférico muestra las características "fibras rojas rotas". La *distrofia oculofaríngea* es una enfermedad autosómica diferente, con entidad propia, que se inicia en etapas intermedias de la vida y se caracteriza por ptosis, limitación de los movimientos oculares y dificultades para la deglución. La *distrofia miotónica*, otro trastorno autosómico dominante, produce ptosis, oftalmoparesia, cataratas y retinopatía pigmentaria. Estos enfermos presentan atrofia muscular, miotonía, calvicie frontal y anomalías cardiacas.

Ptosis neurógena. Se debe a una lesión que afecta a la inervación de uno de los dos músculos que abren el párpado: el músculo de Müller o el elevador del párpado superior. El examen de la pupila ayuda a diferenciar estas dos posibilidades. En el síndrome de Horner, el ojo con la ptosis tiene una pupila de menor tamaño y los movimientos oculares son completos. En la parálisis del nervio motor ocular común, el ojo con la ptosis tiene una pupila más dilatada o normal. Cuando la pupila es normal pero existe una limitación para la aproximación, la elevación y el descenso de los músculos extraoculares, debe sospecharse parálisis del nervio motor ocular común que dejó indemne la pupila (véase la siguiente sección). Ocasionalmente, una lesión del pequeño subnúcleo central del complejo oculomotor produce una ptosis bilateral con movimientos oculares y pupilas conservados.

VISIÓN DOBLE (DIPLOPÍA)

Lo primero que debe aclararse es si la diplopía persiste en uno u otro ojo después de ocluir el ojo contrario. Si persiste, el diagnóstico es de diplopía monocular. La causa suele radicar dentro del ojo y no posee consecuencias nefastas para el paciente. Las aberraciones de la córnea (p. ej., queratocono, pterigión), los defectos de refracción no corregidos, las cataratas o la tracción foveolar son causa de diplopía monocular. A veces, se trata de un síntoma de simulación o enfermedad psiquiátrica. La diplopía que se alivia al tapar un ojo es una diplopía binocular que obedece a una alteración en la alineación de los ojos. Es necesario investigar la naturaleza de la visión doble (desplazamiento lateral puro o desplazamiento vertical parcial de las imágenes), el modo de aparición, su duración, la intermitencia, la variación circadiana y los síntomas neurológicos o sistémicos coexistentes. Si el paciente sufre diplopía durante el examen, las

pruebas de movilidad deberían indicar una deficiencia que corresponda a los síntomas descritos. De todas maneras, suele ser difícil detectar una pequeña limitación en las excursiones de los ojos. Por ejemplo, el paciente con paresia discreta del nervio motor ocular externo izquierdo puede mostrar aparentemente movimientos oculares completos, pese a sufrir diplopía horizontal al mirar a la izquierda. En este caso, la prueba de oclusión ofrece un método más sensible para descubrir el mal alineamiento ocular. Esta prueba debe realizarse en la posición primaria de la mirada y con la cabeza girada e inclinada en cada dirección. En el ejemplo citado, una prueba de oclusión con la cabeza girada a la derecha aumentaría al máximo el desplazamiento de fijación inducido con la prueba.

A veces, una prueba de oclusión efectuada a un enfermo asintomático durante una exploración sistemática revela una desviación ocular. Si los movimientos oculares son íntegros y la falta de alineación ocular es la misma en todas las direcciones de la mirada (desviación concomitante), el diagnóstico es estrabismo. En esta anomalía, que afecta a cerca de 1% de la población, se altera la fusión de la mirada en la lactancia o la primera fase de la niñez. Para evitar la diplopía, el ojo no fijador suprime la visión. Este hecho provoca anormalidades de la visión (ambliopía u ojo "perezoso") en el ojo desviado de algunos niños.

La diplopía binocular se debe a un gran número de trastornos: infecciones, neoplasias y trastornos metabólicos, degenerativos, inflamatorios o vasculares. Conviene saber si la diplopía es de origen neural o proviene de restricción de la rotación del globo ocular debida a una enfermedad orbitaria. Los seudotumores orbitarios, la miositis, las infecciones, los tumores, las enfermedades de la tiroides y el atrapamiento muscular (p. ej., por una fractura por estallido del piso de la órbita) causan diplopía restrictiva. El diagnóstico de restricción suele confirmarse al identificar otros signos y síntomas propios de la orbitopatía local, junto con estudios imagenológicos.

Miastenia grave. (Véase también el cap. 381.) Esta enfermedad es una causa fundamental de diplopía. Suele ser intermitente, variable y no se limita a una distribución concreta de los nervios oculomotores. Las pupilas se conservan siempre normales. Se aprecia ptosis fluctuante. Muchos enfermos padecen una forma ocular pura de la enfermedad sin signos de debilidad muscular generalizada. El diagnóstico se puede confirmar con una inyección intravenosa de edrofonio o establecer la presencia de anticuerpos contra los receptores de acetilcolina. Sin embargo, un resultado negativo de estas pruebas no descarta el diagnóstico. El *botulismo* por intoxicación alimentaria o infección de las heridas puede simular una miastenia ocular.

Una vez descartada una enfermedad restrictiva de la órbita, así como la miastenia grave, la causa más probable de diplopía binocular es la lesión de alguno de los pares craneales que inervan a los músculos extraoculares.

Nervio motor ocular común. El tercer par craneal inerva los músculos rectos interno, inferior y superior; el músculo oblicuo inferior; el músculo elevador del párpado superior, y el esfínter del iris. La parálisis completa del nervio motor ocular común se caracteriza por ptosis, dilatación pupilar y un ojo dirigido debido al efecto de los músculos recto externo y oblicuo superior, que no tienen oposición ninguna. Esta combinación de signos resulta obvia. Sin embargo, el diagnóstico de la parálisis inicial o parcial del nervio motor ocular común ofrece más dificultades. En estos casos puede observarse cualquier combinación de ptosis, dilatación pupilar y debilidad de los músculos extraoculares inervados por el nervio motor ocular común. Para confirmar el diagnóstico es necesario realizar exploraciones frecuentes y seriadas en la fase evolutiva de la parálisis. La presentación de una parálisis de nervio oculomotor con afección de una pupila, sobre todo cuando se acompaña de dolor, sugiere una lesión por compresión, como un tumor o un aneurisma en el círculo de Willis. Se obtendrán estudios por neuroimágenes, junto con CT o angiografía por resonancia magnética. En ocasiones, se lleva a cabo una arteriografía con catéter para descartar un aneurisma.

La lesión del núcleo del nervio motor ocular común en la parte rostral del mesencéfalo produce signos diferentes a los de la lesión del propio nervio. Entonces se observa ptosis bilateral, ya que el músculo elevador está inervado por un único subnúcleo central; además se observa debilidad del músculo recto superior contralateral, que recibe su inervación del núcleo del motor ocular común del otro lado. A veces, los dos músculos rectos superiores presentan debilidad. La parálisis aislada del núcleo del tercer par craneal es poco común. En general, la exploración neurológica revela otros signos que sugieren una lesión del tallo encefálico por infarto, hemorragia, tumor o infección.

La lesión de las estructuras que rodean a los fascículos del nervio motor ocular común que descienden por el mesencéfalo ha dado origen a un conjunto de denominaciones epónimas clásicas. El *síndrome de Nothnagel* consiste en una lesión del pedúnculo cerebeloso superior con parálisis ipsolateral del nervio motor ocular común y ataxia cerebelosa contralateral. El *síndrome de Benedikt* se debe a la lesión del núcleo rojo y conlleva parálisis ipsolateral del nervio motor ocular común y temblor, corea y atetosis contralaterales. El *síndrome de Claude* tiene rasgos de los dos síndromes anteriores y se debe a la lesión del núcleo rojo y del pedúnculo cerebeloso superior. Por último, la lesión del pedúnculo cerebral origina la parálisis ipsolateral del tercer par y la hemiparesia contralateral del *síndrome de Weber.*

Dentro del espacio subaracnoideo, el nervio motor ocular común es vulnerable al efecto de los aneurismas, meningitis, tumores, infarto y compresión. En los casos de hernia cerebral, el nervio queda atrapado entre el borde de la tienda y el gancho (uncus) del lóbulo temporal. La parálisis del nervio recién señalado puede obedecer asimismo a una torsión del mesencéfalo o a las hemorragias producidas durante la hernia. Dentro del seno cavernoso, el tercer par puede sufrir parálisis a causa de aneurisma carotídeo, fístula carotideocavernosa, trombosis del seno cavernoso, tumores (adenoma hipofisario, meningioma, metástasis), herpes zoster o el síndrome de Tolosa-Hunt.

La causa de parálisis del nervio motor ocular común aislada, con indemnidad de la pupila, no siempre es identificable, incluso después de los estudios de imagen y pruebas extensas de laboratorio. Se piensa que en la mayor parte de estos casos es consecuencia del infarto microvascular del nervio en algún tramo de su extensión desde el tallo encefálico hasta la órbita. Por lo general, el enfermo refiere dolor. Los factores principales de riesgo son la diabetes, la hipertensión y las enfermedades vasculares. En general, se observa recuperación espontánea en cuestión de meses. Si no ocurre así o si aparecen nuevos datos, hay que replantear el diagnóstico de parálisis microvascular del nervio motor ocular común. La regeneración aberrante se observa a menudo cuando el nervio antes mencionado sufre una lesión traumática o compresiva (tumor, aneurisma). El crecimiento en dirección inadecuada de las fibras que se dirigen al músculo elevador y a los músculos rectos explica la elevación del párpado con la mirada hacia abajo o aproximación. La pupila también se constriñe al intentar la aproximación, elevación o descenso del globo ocular. Esta regeneración aberrante no tiene lugar cuando la parálisis del nervio comentado se debe a un infarto microvascular y, por eso, elimina esta entidad diagnóstica.

Nervio patético. El cuarto par craneal se origina en el mesencéfalo, inmediatamente por debajo del complejo del nervio motor ocular común. Sus fibras salen en el plano dorsal del tallo encefálico y se cruzan para inervar los músculos oblicuos superiores contralaterales. Las acciones principales de este músculo consisten en la depresión y rotación interna del globo ocular. Por eso, la parálisis origina una hipertrofia y exciclotorsión. La ciclotorsión rara vez es advertida por el enfermo, quien, sin embargo, refiere diplopía vertical, predominantemente al leer o mirar hacia abajo. La diplopía vertical se agudiza al inclinar la cabeza del lado de la parálisis y se alivia al alejarla de éste. Esta "prueba de inclinación de la cabeza" constituye un rasgo diagnóstico cardinal.

La parálisis aislada del nervio patético se observa con todas las causas enumeradas anteriormente para el nervio motor ocular común, salvo el aneurisma. El nervio patético tiene una especial tendencia a lesionarse después de traumatismos craneales cerrados. Se piensa que el borde libre de la tienda del encéfalo comprime el nervio al producirse el golpe. La mayor parte de las parálisis aisladas del nervio patético son idiopáticas y, por eso, se diagnostican mediante exclusión como "microvasculares". Casi todos los enfermos se recuperan espontáneamente en unos meses. Para aliviar por lapsos breves la diplopía se puede utilizar un prisma revertido (adaptado convenientemente a las gafas del paciente como una lente adhesiva de Fresnel). Si no cede la parálisis se pueden realinear los ojos debilitando el músculo oblicuo inferior.

Nervio motor ocular externo. El sexto par craneal inerva el músculo recto externo. Su parálisis produce una diplopía horizontal que empeora al dirigir la mirada al lado de la lesión. La lesión nuclear acarrea consecuencias diferentes porque el núcleo de este nervio contiene interneuronas que se proyectan a través del fascículo longitudinal medial hasta el subnúcleo del recto interno del complejo motor ocular común contralateral. Por eso, una lesión del núcleo del nervio motor ocular externo produce parálisis lateral completa de la mirada a causa de la debilidad de los rectos externo ipsolateral e interno contralateral. El *síndrome de Foville* que sigue a las lesiones protuberanciales dorsales comprende parálisis lateral de la mirada, parálisis facial ipsolateral y hemiparesia contralateral debido a la lesión de las fibras corticoespinales descendentes. El *síndrome de Millard-Gubler* por lesión protuberancial ventral es parecido, a excepción de los signos oculares. En lugar de la parálisis de la mirada, sólo se detecta debilidad del músculo recto externo porque la lesión

ocurre en el fascículo del nervio motor ocular externo más que en su núcleo. Las causas más frecuentes de parálisis del motor ocular externo originadas en el tallo encefálico son los infartos, tumores, hemorragias, malformaciones vasculares y esclerosis múltiple.

Después de abandonar la parte ventral de la protuberancia, el nervio motor ocular externo se dirige hacia adelante a lo largo del canal basilar (clivus), perfora la duramadre de la punta del peñasco y se introduce en el seno cavernoso. A lo largo de su trayecto subaracnoideo, este nervio puede sufrir lesión por meningitis, tumores (meningioma, cordoma, meningitis carcinomatosa), hemorragias subaracnoideas, traumatismos y compresiones originadas por aneurismas o vasos dolicoectásicos. Las mastoiditis del vértice del peñasco pueden ocasionar sordera, dolor y parálisis homolateral del nervio motor ocular externo (*síndrome de Gradenigo*). Dentro del seno cavernoso, el nervio puede dañarse por aneurismas carotídeos, fístulas carotideocavernosas, tumores (adenoma hipofisario, meningioma, carcinoma nasofaríngeo), infecciones herpéticas y síndrome de Tolosa-Hunt.

La parálisis unilateral o bilateral del nervio motor ocular externo constituye un signo clásico de hipertensión intracraneal. El diagnóstico se puede confirmar con un examen de fondo de ojo que revele edema de papila. No hay consenso respecto al mecanismo, pero probablemente se debe al desplazamiento retrocaudal del tallo encefálico. Este mismo fenómeno explica la parálisis del nervio motor ocular externo en estados de hipotensión intracraneal (p. ej., después de punción lumbar, anestesia epidural o fuga espontánea del líquido cefalorraquídeo de la duramadre).

El tratamiento de la parálisis del nervio motor ocular externo consiste en corregir inmediatamente la causa. No obstante, en muchos casos esta última no llega a esclarecerse a pesar de un estudio diligente. Como se señaló en el apartado de las parálisis aisladas de los nervios patético o motor ocular común, se admite que en la mayor parte de estos casos depende de infartos microvasculares porque suelen ocurrir en la diabetes y en otras enfermedades vasculares. Quizá algunas lesiones se deban a una mononeuritis posinfecciosa (p. ej., después de influenza). Si se ocluye uno de los ojos o se aplica un prisma temporal, se alivia la diplopía hasta que cede la parálisis. Cuando la recuperación es incompleta, la cirugía sobre los músculos oculares permite realinear casi siempre los ojos, por lo menos en la posición primaria de la mirada. Un enfermo con parálisis del nervio motor ocular externo que no mejore debe ser revisado en busca de una causa oculta (p. ej., cordoma, meningitis carcinomatosa, fístula carotideocavernosa, miastenia grave).

Parálisis múltiple de los nervios oculomotores. El cuadro en cuestión no debe atribuirse a episodios microvasculares espontáneos que afecten a más de un par craneal al mismo tiempo. Esta curiosa coincidencia se observa predominantemente en diabéticos, pero su diagnóstico sólo se realiza de manera retrospectiva tras agotar todas las demás alternativas diagnósticas. Los estudios imagenológicos deben centrarse en el seno cavernoso, hendidura esfenoidal y vértice orbitario, que es donde los tres nervios oculomotores se hallan muy próximos entre sí. En un enfermo diabético o inmunodeprimido, las infecciones micóticas (*Aspergillus,* Mucorales, *Cryptococcus*) representan una causa frecuente de parálisis nerviosa múltiple. En un sujeto con enfermedad maligna generalizada debe sospecharse una meningitis carcinomatosa. La citología puede resultar negativa a pesar de la obtención repetida de muestras de líquido cefalorraquídeo. El síndrome miasténico de Lambert-Eaton en casos de cáncer también produce oftalmoplejía. La arteritis de células gigantes (temporal) se manifiesta en ocasiones en la forma de diplopía debida a la parálisis isquémica de los músculos extraoculares. El síndrome de Fisher, una variante ocular del de Guillain-Barré, puede causar oftalmoplejía con arreflexia y ataxia. En general, la ataxia es leve y los reflejos son normales. Se detectan anticuerpos antiganglósido (GQ1b) en alrededor de 50% de los casos.

Trastornos supranucleares de la mirada. Se confunden a menudo con la parálisis múltiple de los nervios oculomotores. Por ejemplo, la encefalopatía de Wernicke puede producir nistagmo y deficiencia parcial de la mirada horizontal y vertical, que es similar a una parálisis mixta de los nervios motor ocular externo y común. Este trastorno se observa en enfermos desnutridos o alcohólicos y puede corregirse con la tiamina. Otras causas importantes de parálisis supranuclear de la mirada comprenden los infartos, las hemorragias, los tumores, la esclerosis múltiple, la encefalitis, las vasculitis y la enfermedad de Whipple. Los trastornos de la mirada vertical, en particular los movimientos sacádicos inferiores, constituyen un signo temprano de la parálisis supranuclear progresiva. En fases posteriores de la enfermedad se alteran también los movimientos de seguimiento uniforme. La enfermedad de Parkinson, la corea de Huntington y la degeneración olivopontocerebelosa también pueden alterar la mirada vertical.

El *área visual de la corteza cerebral frontal* participa en los movimientos sacádicos contralaterales. Cuando se produce deficiencia circulatoria hemisférica, los ojos suelen desviarse al lado de la lesión debido al efecto, sin oposición alguna, del área visual frontal del lado sano. Con el tiempo, ese déficit cede. Las convulsiones por lo general conllevan el efecto contrario: los ojos se alejan de forma conjugada del foco irritativo. Las *lesiones parietales* dificultan el seguimiento uniforme de objetos que se desplazan hacia el lado de la lesión. Las lesiones parietales bilaterales producen el *síndrome de Balint*, que se caracteriza por alteración de la coordinación entre ojos y manos (ataxia óptica), dificultad para iniciar los movimientos oculares voluntarios (apraxia ocular) y desorientación visuoespacial (simultanagnosia).

Mirada horizontal. Las áreas aferentes corticales descendentes que intervienen en la mirada horizontal convergen finalmente en la protuberancia. Las neuronas de la formación reticular protuberancial paramediana controlan la mirada conjugada al mismo lado y se proyectan directamente al núcleo del nervio motor ocular externo homolateral. Una lesión de la formación reticular protuberancial paramediana o del núcleo del nervio motor ocular externo origina parálisis de la mirada conjugada homolateral. Las lesiones en cualesquiera de estos lugares producen síndromes clínicos casi idénticos, con la siguiente excepción: la estimulación vestibular (maniobra oculocefálica o calórica) mueve los ojos de forma conjugada hacia el lado, en un enfermo con lesión de la formación reticular protuberancial paramediana, pero no en otro con lesión del núcleo del nervio motor ocular externo.

OFTALMOPLEJÍA INTERNUCLEAR. Se debe a la lesión del fascículo longitudinal medial que asciende desde el núcleo del nervio motor ocular externo de la protuberancia hasta el núcleo oculomotor del mesencéfalo (de aquí el nombre de "internuclear"). El daño de las fibras que conducen la señal conjugada desde las interneuronas del nervio motor ocular externo hasta las motoneuronas que controlan el músculo recto interno contralateral impide la aproximación durante los movimientos laterales de la mirada. Por ejemplo, un enfermo con oftalmoplejía internuclear izquierda mostrará lentitud o ausencia de movimientos de aproximación del ojo izquierdo **(fig. 29-19)**. Un paciente con la lesión bilateral del fascículo longitudinal medial sufrirá una oftalmoplejía internuclear bilateral. La esclerosis múltiple representa la causa más común, pero otras causas son los tumores, las deficiencias circulatorias, el traumatismo o cualquier lesión del tallo encefálico. El *síndrome del uno y medio* se debe a una lesión combinada del fascículo longitudinal medial y del núcleo del nervio motor ocular externo del mismo lado. El único movimiento ocular horizontal que puede realizar el enfermo es la separación del ojo al lado contrario.

Mirada vertical. Está gobernada desde el mesencéfalo. No se conocen bien los circuitos neuronales afectados en los trastornos de la mirada vertical, aunque las lesiones del núcleo intersticial rostral del fascículo longitudinal medial y del núcleo intersticial de Cajal producen paresia supranuclear de la mirada hacia arriba, hacia abajo, o de todos los movimientos verticales del ojo. La causa más frecuente es la isquemia distal del tronco basilar. La *desviación no conjugada* consiste en una falta de alineación vertical de los ojos que suele manifestarse en todas las posiciones de la mirada. Este dato tiene un valor localizador muy escaso, porque la desviación no conjugada se ha descrito después de lesiones en regiones muy distintas del tallo encefálico y cerebelo.

SÍNDROME DE PARINAUD. Llamado también síndrome mesencefálico dorsal, es un trastorno supranuclear de la mirada vertical por lesión de la comisura posterior. Se trata de un signo clásico de la hidrocefalia por estenosis silviana. Los tumores pineales (germinoma, pineoblastoma), la cisticercosis y el accidente vascular cerebral también producen un síndrome de Parinaud. Entre sus características destacan la pérdida de la mirada hacia arriba (y a veces también hacia abajo), el nistagmo de convergencia-retracción al tratar de mirar hacia arriba, la desviación ocular hacia abajo (signo del "sol poniente"), la retracción palpebral (signo de Collier), la desviación no conjugada, la seudoparálisis del nervio motor ocular externo y la disociación entre la respuesta fotomotora y la acomodación en las pupilas.

Nistagmo. Es una oscilación rítmica de los ojos que normalmente se debe a la estimulación vestibular y optocinética o surge de manera anormal en un conjunto de enfermedades (cap. 22). Las alteraciones oculares o de los nervios

FIGURA 29-19. Oftalmoplejía internuclear izquierda (*internuclear ophthalmoplegia,* INO). *A.* En la posición primaria de la mirada, los ojos tienen un aspecto normal. ***B.*** La mirada horizontal hacia la izquierda está intacta. ***C.*** Al intentar dirigir la mirada horizontal hacia la derecha, el ojo izquierdo no presenta aducción. En los pacientes con afección leve el ojo puede presentar aducción parcial o más lenta que la normal. El nistagmo suele presentarse en el ojo con abducción. ***D.*** Las imágenes ponderadas en T2 y las de resonancia magnética a través de la protuberancia anular muestran una placa desmielinizante en el fascículo longitudinal medial izquierdo (*flecha*).

ópticos, presentes en los primeros momentos de vida o durante la infancia, pueden producir un nistagmo complejo de búsqueda con movimientos irregulares pendulares (sinusoides) y en sacudida. Por lo general, este nistagmo se denomina *nistagmo sensorial congénito*, un término poco apropiado, ya que incluso en niños con lesiones congénitas, el nistagmo no se manifiesta hasta varios meses después del nacimiento. El *nistagmo motor congénito,* que se asemeja al nistagmo sensorial congénito, se manifiesta por ausencia de cualquier tipo de anomalía del sistema visual sensorial. La agudeza visual también disminuye en el nistagmo motor congénito, probablemente por el propio nistagmo, pero nunca alcanza un nivel de 6/60.

NISTAGMO RÍTMICO. Se caracteriza por un alejamiento lento del objetivo seguido de un movimiento sacádico corrector rápido. Por convención, el nistagmo se clasifica según el componente rápido. El nistagmo rítmico puede batir hacia abajo, hacia arriba, en sentido horizontal (a la izquierda o a la derecha) o tener un carácter rotatorio. El perfil del nistagmo varía según la posición de la mirada. Algunos pacientes están totalmente inconscientes de su nistagmo y otros refieren un movimiento subjetivo de vaivén del entorno (osciloscopia) que corresponde al nistagmo. El nistagmo fino es difícil de apreciar con un examen superficial de los ojos. La observación de los movimientos nistágmicos del disco óptico durante la oftalmoscopia constituye un método sensible para detectar los grados más sutiles de nistagmo.

NISTAGMO INDUCIDO POR LA MIRADA. Es el tipo más frecuente de nistagmo rítmico. Cuando los ojos quedan en posición excéntrica en la órbita, tienen una tendencia natural a regresar a su posición primaria. La persona trata de efectuar un movimiento sacádico corrector para mantener la posición desviada de los ojos. Muchos individuos normales presentan un nistagmo leve inducido por la mirada. Este nistagmo se exagera con ciertas sustancias (sedantes, antiepilépticos, alcohol), paresias musculares, miastenia grave, enfermedades desmielinizantes, así como lesiones del ángulo pontocerebeloso, tronco encefálico y cerebelo.

NISTAGMO VESTIBULAR. El *nistagmo vestibular* se debe a la disfunción del laberinto (enfermedad de Ménière), nervio vestibular o núcleo vestibular del tronco encefálico. El nistagmo vestibular periférico ocurre a menudo en forma de crisis y se manifiesta por síntomas como náusea y vértigo. También puede acompañarse de zumbidos de oído y pérdida de la audición. Los cambios bruscos en la posición de la cabeza a veces provocan o exacerban los síntomas.

NISTAGMO CON DESPLAZAMIENTO HACIA ABAJO. El nistagmo con tal característica tiene lugar en las lesiones próximas a la unión craneocervical (malformación de Chiari, invaginación basilar). Se ha descrito también en la deficiencia circulatoria del tallo encefálico o cerebeloso, intoxicación por litio o antiepilépticos, alcoholismo y esclerosis múltiple. El *nistagmo con desplazamiento hacia arriba* surge en casos de lesión del tegmento protuberancial por deficiencia circulatoria, enfermedades desmielinizantes o tumores.

Opsoclono. Es un trastorno raro y llamativo de los movimientos oculares que consiste en series de movimientos sacádicos consecutivos (sacadomanía). Si los movimientos sacádicos se limitan al plano horizontal, se prefiere hablar de *aleteo ocular.* Puede presentarse en encefalitis víricas, traumatismos, o como efecto paraneoplásico del neuroblastoma, carcinoma de mama y otros trastornos malignos. También se ha descrito como fenómeno pasajero benigno en personas por lo demás sanas.

LECTURAS ADICIONALES

Albert DM et al (eds): *Albert and Jakobiec's Principles and Practice of Ophthalmology,* 3d ed. Philadelphia, Saunders, 2007

Balcer LJ et al: Natalizumab reduces visual loss in patients with relapsing multiple sclerosis. Neurology 68:1299, 2007

Gariano RF, Gardner TW: Retinal angiogenesis in development and disease. Nature 438:960, 2005

Rosenfeld PJ et al: Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. N Engl J Med 355:1419, 2006

Rutar T et al: Ophthalmic manifestations of infections caused by the USA300 clone of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus.* Ophthalmology 113:1455, 2006

30 Trastornos del olfato, el gusto y la audición

Anil K. Lalwani

OLFATO

El sentido del olfato es el que permite captar el sabor y las características agradables de los alimentos y las bebidas. Junto con el sistema del trigémino, actúa como un sistema de detección de productos químicos inhalados, incluidas sustancias peligrosas como el gas natural, el humo de los cigarrillos y los contaminantes del aire. La disfunción del sentido del olfato afecta a casi 1% de las personas menores de 60 años, y a más de 50% de la población que ha rebasado esa edad.

DEFINICIONES

El *olfato* consiste en la percepción del olor por la nariz. El *gusto* es la percepción de los sabores: salado, dulce, ácido y amargo por la lengua. Diversas sensaciones relacionadas que se producen al comer, como las sensaciones somáticas de frío, calor e irritación, están mediadas por las fibras aferentes trigeminales, nasofaríngeas y vagales localizadas en la nariz, la cavidad bucal, la lengua, la faringe y la laringe. El *sabor* se define como una interacción compleja entre el gusto, el olfato y la sensibilidad somática. Los términos relativos a los trastornos del olfato son: *anosmia*, o falta de la capacidad para oler; *hiposmia*, o disminución de dicha capacidad; *hiperosmia* (aumento de la sensibilidad frente a un olor); *disosmia* (distorsión en la percepción de un olor); *fantosmia*, percepción de un olor cuando no existe alguno, y *agnosia* o incapacidad para clasificar, contrastar o identificar verbalmente las sensaciones olfativas, aunque pueda ser normal la capacidad para diferenciar distintos olores o para reconocerlos. Los estímulos olfativos se llaman *odorantes*. Cada categoría de *disfunción olfativa* se puede subclasificar en total (aplicada a todos los olores) o parcial (disfunción de sólo algunos olores concretos).

FISIOLOGÍA DEL OLFATO

El *epitelio olfativo* está situado en la parte superior de las cavidades nasales y tiene una distribución muy variable entre los individuos; con el tiempo pierde su homogeneidad, ya que algunas zonas pequeñas experimentan metaplasima y se producen islas de epitelio seudorrespiratorio. Se considera que este proceso es consecutivo a lesiones de toxinas ambientales, bacterias y virus. La neurona sensorial primaria en el epitelio olfativo es la célula bipolar. El proceso dendrítico de la célula bipolar tiene una vesícula bulboide que se proyecta hacia la mucosa y que porta seis a ocho cilios que contienen receptores a olores. En promedio, cada célula bipolar genera 56 cm^2 de área superficial para recibir estímulos olfativos. Estas neuronas sensoriales primarias son únicas entre los sistemas sensoriales por cuanto son de vida breve, se reemplazan con regularidad y se regeneran y establecen nuevas conexiones centrales después de lesionadas. Las células madre (citoblastos o células totipotentes) basales, situadas en la superficie basal del epitelio olfativo, son las progenitoras que se diferencian en nuevas células bipolares (fig. 30-1).

Entre 50 y 200 axones no mielinizados de células de receptores forman los fila del nervio olfativo; pasan a través de la lámina cribiforme para terminar en masas esféricas de neurópilo, denominadas *glomérulos*, en el bulbo olfativo. Las células de envoltura olfativa que tienen características similares a la glia de los sistemas nerviosos central y periférico, rodean a los axones en todo su trayecto. Los glomérulos constituyen focos de un grado alto de convergencia de información, debido a que en ellos entran muchas más fibras de las que salen. Las principales neuronas de segundo orden son las células mitrales. La dendrita primaria de cada célula mitral se introduce en un solo glomérulo. Los axones de las células mitrales se extienden junto con los axones de las células adyacentes de los glomérulos hasta alcanzar el sistema límbico, con inclusión del núcleo olfativo anterior, y la amígdala. La percepción consciente del olfato requiere la estimulación de la corteza prepiriforme o del núcleo amigdaloide.

Un asiento secundario de la quimiorrecepción olfativa es el epitelio del órgano vomeronasal, estructura tubular que se abre en la parte ventral del tabique nasal. En el ser humano, esta estructura es rudimentaria y no funcional, carente de proyecciones centrales. Las neuronas sensoriales situadas en el órgano vomeronasal detectan feromonas, señales químicas no volátiles que en los mamíferos inferiores desencadenan conductas reproductoras y sociales innatas y estereotipadas, así como cambios neuroendocrinos.

La sensación olfativa se inicia con la introducción de una sustancia odorante en los cilios de la neurona bipolar. La mayor parte de esas sustancias son hidrófobas; a medida que pasan desde la fase aérea de la cavidad nasal a la fase acuosa de la mucosa olfativa, son transportadas hacia los cilios por pequeñas proteínas hidrosolubles denominadas *proteínas de fijación de sustancias odoríferas* y se unen de manera reversible a los receptores de la superficie de los cilios. La unión origina cambios de conformación en la proteína receptora, la activación de segundos mensajeros acoplados a la proteína G y la generación de potenciales de acción en las neuronas primarias. Al parecer, la intensidad es codificada por el número de impulsos que llegan a las neuronas aferentes.

Las proteínas del receptor olfativo pertenecen a la gran familia de receptores acoplados a la proteína G, la cual incluye también las rodopsinas, los receptores adrenérgicos alfa/beta, los receptores muscarínicos de la acetilcolina y los receptores de los neurotransmisores dopamina, serotonina y sustancia P. En el ser humano se han identificado 300 a 1 000 genes de receptores olfativos que pertenecen a 20 familias diferentes, situadas en conglomerados, en más de 25 sitios de cromosomas diferentes. Al parecer, cada neurona olfativa expresa sólo un gen del receptor o, a lo sumo, sólo unos cuantos, y así se establece la base molecular de la diferenciación de los olores. Hasta donde se sabe, las neuronas bipolares que expresan receptores similares están dispersas en zonas espaciales bien delimitadas. Tales neuronas similares convergen en unos cuantos glomérulos del bulbo olfativo. El resultado es un mapa espacial de la forma probable en que el sujeto capta los estímulos odoríferos, de manera muy semejante a la organización tonotópica por la cual se perciben los sonidos.

TRASTORNOS DEL SENTIDO DEL OLFATO

Los trastornos del sentido del olfato son producidos por alteraciones que interfieren en el acceso de la sustancia odorante al neuroepitelio olfativo (pérdida de transporte), lesiones de la región receptora (pérdida sensorial) o lesión de las vías olfativas centrales (pérdida nerviosa). En el momento presente no existen pruebas clínicas que permitan diferenciar estos tres tipos diferentes de trastornos olfativos. Por fortuna, la evolución de cada una de las enfermedades de este sentido, aporta datos importantes acerca de su origen. Las causas principales de los trastornos olfativos se resumen en el cuadro 30-1; las más frecuentes son los traumatismos craneoencefálicos y las infecciones víricas. El traumatismo craneoencefálico es una causa común de anosmia en niños y adultos jóvenes, mientras que los cuadros de origen vírico predominan en adultos mayores.

El traumatismo craneoencefálico conlleva alteración unilateral o bilateral del olfato hasta en 15% de los casos; la anosmia es más frecuente que la hiposmia. La disfunción olfativa es más común cuando el traumatismo ocasiona pérdida de la conciencia, es moderadamente grave (grados II a V) y conlleva fractura de cráneo. Los traumatismos y fracturas frontales desorganizan la lámina cribosa y lesionan los axones olfativos que la atraviesan. En ocasiones el cuadro se acompaña de rinorrea del líquido cefalorraquídeo (LCR), ocasio-

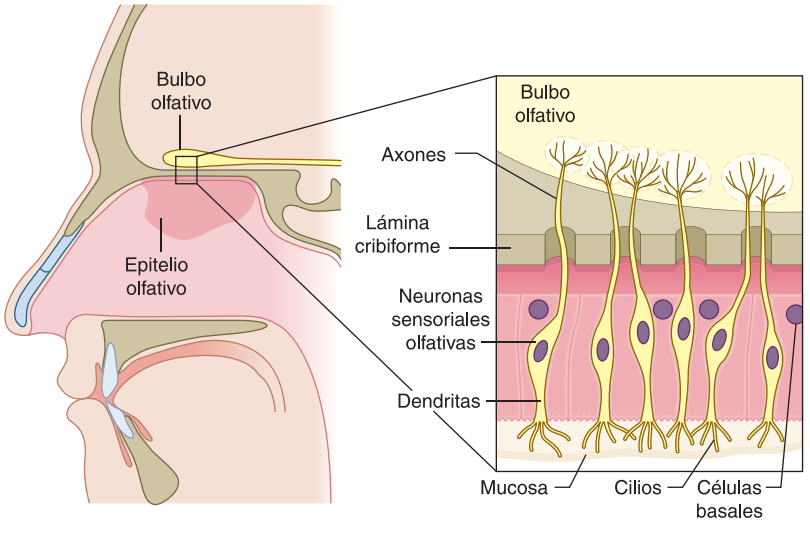

FIGURA 30-1. Olfato. Las neuronas celulares olfativas (células bipolares) están embebidas en una pequeña zona de epitelio especializado ubicada en la fosa posterior dorsal de la cavidad nasal. Sus neuronas proyectan axones al bulbo olfativo del cerebro, una pequeña estructura ovoide que yace sobre la lámina cribiforme del hueso etmoides. Las sustancias odoríferas se unen a receptores específicos en los cilios olfativos e inician una cascada de potenciales de acción que lleva a la producción de potenciales de acción en los axones sensoriales.

CUADRO 30-1 CAUSAS DE DISFUNCIÓN OLFATIVA

Pérdidas de transporte
- Alérgica, rinitis
- Bacterianas, rinitis y sinusitis
- Congénitas, anormalidades
- Nasales, neoplasias
- Nasales, pólipos
- Nasal, desviación del tabique
- Nasales, operaciones en vías
- Virus, infecciones por

Pérdidas sensitivas
- Fármacos
- Neoplasias
- Radioterapia
- Toxinas, exposición a
- Virus, infecciones por

Pérdidas provenientes de ataque de nervios
- Alcoholismo
- Alzheimer, enfermedad de
- Cinc, deficiencia de
- Depresión
- Diabetes mellitus
- Fármacos/toxinas
- Hipotiroidismo
- Huntington, corea de
- Kallmann, síndrome de
- Malnutrición
- Neoplasias
- Neurocirugía
- Parkinson, enfermedad de
- SIDA
- Tabaquismo
- Traumatismo
- Vitamina B_{12}, deficiencia de

nada por desgarro de la duramadre que reviste la lámina cribosa y los senos paranasales. La anosmia también puede acompañar a los golpes en la parte posterior de la cabeza (occipucio). La anosmia de origen traumático suele ser permanente; sólo 10% de los pacientes experimentan algún tipo de mejoría o recuperación completa. En la recuperación puede producirse una alteración funcional del sentido del olfato, como fenómeno transitorio.

Las infecciones víricas destruyen el neuroepitelio olfativo, que es sustituido por epitelio respiratorio. El virus de parainfluenza de tipo 3 parece ser especialmente perjudicial para la olfacción del ser humano. La infección por VIH conlleva distorsión subjetiva del gusto y del olfato, que puede agravarse a medida que avanza la enfermedad. La pérdida de los sentidos del gusto y del olfato puede influir en buena medida en el desarrollo y avance de la consunción vinculada con la infección por VIH. La anosmia congénita es infrecuente, aunque importante. El síndrome de Kallmann es un trastorno ligado al cromosoma X que se caracteriza por anosmia congénita e hipogonadismo hipogonadotrópico, y que se debe a la falta de migración desde la placa olfativa, de las neuronas receptoras olfativas y de las neuronas que sintetizan hormona liberadora de gonadotropinas (cap. 340). La anosmia también se puede observar en albinos. En estos pacientes existen las células receptoras, pero son hipoplásicas, carecen de cilios y no se proyectan más allá de las células sustentaculares adyacentes.

El meningioma situado en la región frontal inferior constituye la causa neoplásica más frecuente de anosmia; la pérdida del olfato puede representar la única alteración neurológica al inicio del trastorno. En contadas ocasiones la anosmia acompaña a los gliomas situados en el lóbulo frontal. A veces, los adenomas de hipófisis, craneofaringiomas, meningiomas supraparasillares y aneurismas de la parte anterior del polígono de Willis se pueden extender en dirección anterior y lesionar las estructuras olfativas. Estos tumores y hamartomas también pueden inducir crisis epilépticas, con alucinaciones olfativas, lo que indica afección del gancho del lóbulo temporal.

La disfunción olfativa es común en diversas enfermedades neurológicas, entre las que se incluyen enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica y esclerosis múltiple. En las enfermedades de Alzheimer y de Parkinson, la pérdida olfativa es el primer signo clínico de la enfermedad. En la enfermedad de Parkinson, las deficiencias olfativas bilaterales ocurren con más frecuencia que los signos fundamentales del trastorno como el temblor. En la esclerosis múltiple, la pérdida olfativa guarda relación con lesiones visibles mediante resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI), en las áreas de procesamiento olfativo en los lóbulos temporal y frontal.

La disosmia, o distorsión subjetiva de la percepción olfativa, puede acompañar a cuadros intranasales que alteran parcialmente el olfato, o bien representar una fase en la recuperación de una anosmia neurógena. La mayor parte de los trastornos de disosmia consisten en olores desagradables que pueden acompañarse de distorsiones del gusto. La disosmia a veces acompaña a la depresión.

ESTUDIO DEL PACIENTE: Trastornos del sentido del olfato

La anosmia unilateral es poco frecuente. Sólo puede diagnosticarse cuando se efectúan pruebas olfativas separadas en cada cavidad nasal. Por otra parte, la anosmia bilateral hace que el paciente acuda al médico. Los pacientes anósmicos suelen indicar la presencia de ageusia, aun cuando sus umbrales gustativos estén dentro del margen normal. En realidad, no detectan de modo adecuado el sabor, que constituye principalmente una función olfativa. La exploración física debe incluir un examen completo de oídos, aparato respiratorio superior, cabeza y cuello. Resulta indispensable la exploración neurológica con estudio de los pares craneales y de las funciones cerebelosa y sensorimotora. También es necesario descartar la presencia de signos de depresión psíquica.

La función olfativa sensorial se mide por diversos métodos. En el procedimiento comercial Odor Stix se emplea una barra odorífera que se sostiene a una distancia de 8 a 15 cm de la nariz del enfermo. La prueba basada en el uso de alcohol incluye una bolsita con alcohol isopropílico que se abre y se sostiene a 30 cm de los orificios nasales. Se ha comercializado una tarjeta para raspar y oler que contiene tres olores y permite comprobar también de manera aproximada la función olfativa. Una prueba mejor es la Prueba de Identificación de Olores de la Universidad de Pennsylvania (*University of Pennsylvania Smell Identification Test*, UPSIT), que consiste en un sistema de raspar y oler sobre microcápsulas de elección forzosa, con 40 reactivos. Por ejemplo, uno de ellos señala "Este olor se parece más al del: a) chocolate, b) plátano, c) cebolla o d) ensalada de frutas". Esta prueba tiene gran fiabilidad, es sensible a las diferencias de edad y sexo, y proporciona una estimación cuantitativa precisa del déficit olfativo. La UPSIT, que es una prueba de elección forzada, también se utiliza para identificar a simuladores que típicamente refieren menos respuestas correctas que lo que sucedería al azar. La puntuación promedio de las personas con anosmia total es un poco mayor de lo que puede atribuirse al azar, gracias a la inclusión de sustancias odorantes que actúan mediante estimulación del trigémino.

Las pruebas de umbral olfativo son otro método para valorar la función olfativa. Después de valorar la función olfativa sensorial, se documenta el umbral de detección de un olor como metiletilcarbinol utilizando concentraciones graduadas para cada lado de la nariz. La resistencia nasal también puede medirse mediante rinomanometría anterior a cada lado de la nariz.

Son necesarias la tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) o imágenes por resonancia magnética (MRI) craneales para descartar sinusitis paranasal, tumores de la fosa craneal anterior, de la cavidad nasal o de los senos paranasales, así como fracturas no sospechadas en la fosa craneal anterior. Las alteraciones óseas se detectan mejor mediante CT. La MRI es útil para evaluar los bulbos olfativos, los ventrículos y otros tejidos blandos intracraneales. La CT coronal es óptima para evaluar la lámina cribosa, la fosa craneal anterior y la anatomía de los senos paranasales.

Si es posible, se obtiene biopsia del epitelio olfativo. Sin embargo, dada la degeneración difusa del epitelio olfativo y la intercalación del epitelio respiratorio en la zona olfativa de los adultos sin distinción olfativa manifiesta, los resultados de la biopsia deben interpretarse con precaución.

Rx TRASTORNOS DEL SENTIDO DEL OLFATO

El tratamiento de los pacientes con pérdidas olfativas de transporte secundarias a rinitis alérgica, rinitis bacteriana y sinusitis, pólipos, tumores o alteraciones estructurales de las cavidades nasales puede efectuarse en forma racional y con grandes probabilidades de mejoría. En estos casos, suelen ser eficaces para el restablecimiento del sentido del olfato productos antialérgicos, antibióticos, glucocorticoides por vía tópica y general, y las intervenciones quirúrgicas de pólipos nasales, desviación del tabique nasal y sinusitis hiperplásica crónica.

No existe tratamiento con eficacia demostrada en las pérdidas olfativas sensoriales y nerviosas. Afortunadamente, a menudo el paciente se recupera de manera espontánea. Algunos autores han indicado el tratamiento con cinc y vitaminas (en particular, vitamina A). Sin duda, el déficit intenso de cinc puede producir pérdida y distorsión del sentido del olfato, aunque no constituye un problema clínico, excepto en zonas geográficas muy específicas (cap. 71). La degeneración epitelial que surge en casos de hipovitaminosis A puede producir anosmia, pero en los países occidentales es muy baja la prevalencia del déficit de esa vitamina. La exposición al humo de los cigarrillos y a otros productos químicos tóxicos existentes en el aire puede causar metaplasia del epitelio olfativo. Es posible la recuperación espontánea cuando se interrumpe la acción del elemento lesivo. Por tanto, es útil orientar a los pacientes en ese sentido.

Como se señaló antes, más de 50% de las personas mayores de 60 años de edad presentan disfunción olfativa. No existe tratamiento eficaz alguno contra la presbiosmia, pero a menudo los enfermos se sienten más tranquilos cuando se les hace saber que este problema es frecuente en su grupo de edad. Además, el diagnóstico temprano y la orientación pueden ayudar a los pacientes a compensar su pérdida del olfato. La

incidencia de accidentes relacionados con el gas natural es desproporcionadamente alta en los ancianos, quizá debido en parte a su pérdida gradual del olfato. El mercaptano, que da un olor "punzante" al gas natural, es un estimulante olfativo y no activa los receptores del gusto. Muchos ancianos con disfunción olfativa muestran también reducción de la sensibilidad gustativa, lo que conlleva propensión a intensificar el sabor a los alimentos, por lo común aumentando la cantidad de sal que se les añade.

GUSTO

En comparación con los trastornos del olfato, los del gusto son poco comunes. La pérdida de la sensibilidad olfativa suele acompañarse de síntomas de ageusia, es decir, de pérdida del sentido del gusto, por lo común junto con umbrales normales de detección del gusto.

DEFINICIONES

Los trastornos del sentido del gusto se pueden clasificar como *ageusia total*, o incapacidad para percibir los sabores dulce, salado, amargo y ácido; *ageusia parcial*, donde el paciente pueda detectar algunas aunque no todas las sensaciones gustativas; *ageusia específica*, o incapacidad para detectar el sabor de algunas sustancias; *hipogeusia total*, en la que el paciente presenta disminución de la sensibilidad frente a todas las sustancias gustativas; *hipogeusia parcial*, o disminución de la sensibilidad frente a algunas sustancias gustativas; *disgeusia* o *fantogeusia*, en la que el paciente presenta distorsión en la percepción de un sabor, es decir, confunde el sabor de una sustancia, o percibe un sabor cuando no ha ingerido sustancia alguna. La confusión entre el sabor ácido y amargo, y con menor frecuencia entre salado y amargo, puede reflejar errores de tipo semántico o tener una base fisiopatológica verdadera. Es posible diferenciar la pérdida del reconocimiento del sabor en los pacientes con alteración olfativa que presentan pérdida simultánea del gusto y del olfato cuando se les pide que digan si son capaces de reconocer el sabor dulce en los refrescos, el salado en las patatas a la francesa y así sucesivamente.

FISIOLOGÍA DEL SENTIDO DEL GUSTO

Las células receptoras gustativas se localizan en las yemas gustativas, que constituyen grupos esféricos de células dispuestos como las ramas de un árbol frutal (fig. 30-2). En la superficie, la yema gustativa posee un poro en el que sobresalen las microvellosidades de las células receptoras. A diferencia del sistema olfativo, la célula receptora no es la neurona primaria. En vez de ello, las fibras nerviosas aferentes gustativas entran en contacto con células individuales receptoras del gusto. Las papilas se encuentran a lo largo del borde lateral y el dorso de la lengua; en la unión del dorso y la base de la lengua, y en el paladar, la epiglotis, la laringe y el esófago.

Las sustancias saborizantes logran acceso a las células receptoras a través del poro del gusto. Tradicionalmente se han reconocido cuatro clases de gusto: dulce, salado, agrio y amargo y en tiempos más recientes "umami" (glutamato monosódico, gluanilato disódico, inosinato disódico). Las sustancias saborizantes entran al poro del gusto en una solución e inician la transducción activando receptores acoplados a las proteínas G o activando directamente los canales iónicos en las microvellosidades dentro de la papila gustativa. Las fibras aferentes gustativas individuales casi siempre responden a una serie de sustancias químicas diferentes. Al igual que con el olfato y otros sistemas sensoriales, la intensidad al parecer es codificada por la cantidad de actividad neural.

El sentido del gusto está mediado por los nervios facial, glosofaríngeo y vago. La cuerda timpánica (rama del facial) permite la percepción gustativa en los dos tercios anteriores de la lengua. El tercio posterior está inervado por la rama lingual del nervio glosofaríngeo. Los estímulos aferentes procedentes del paladar alcanzan el nervio petroso superficial mayor, y a través de él llegan al ganglio geniculado; luego alcanzan el tronco encefálico a través del nervio facial. La rama interna del nervio laríngeo superior del vago contiene las señales aferentes gustativas procedentes de la laringe, incluidas la epiglotis y el esófago.

Las conexiones centrales de los nervios finalizan en el tronco encefálico, en el núcleo del fascículo solitario. La vía central del núcleo del fascículo solitario se proyecta en los núcleos parabraquiales homolaterales de la protuberancia. Desde esos núcleos se proyectan dos vías divergentes. Una de ellas asciende hasta la estación de relevo en el tálamo dorsal, donde establece sinapsis y continúa hasta la corteza de la ínsula. También hay pruebas de la existencia de una vía directa desde los núcleos parabraquiales hasta la corteza. (El olfato y el gusto parecen ser excepcionales dentro de los sistemas sensoriales en cuanto a que, al menos, algunas fibras no atraviesan el tálamo.) La otra vía procedente de los núcleos parabraquiales alcanza la parte ventral del prosencéfalo, con inclusión del hipotálamo lateral, la sustancia innominada, el núcleo central del núcleo amigdalino y la estría terminal.

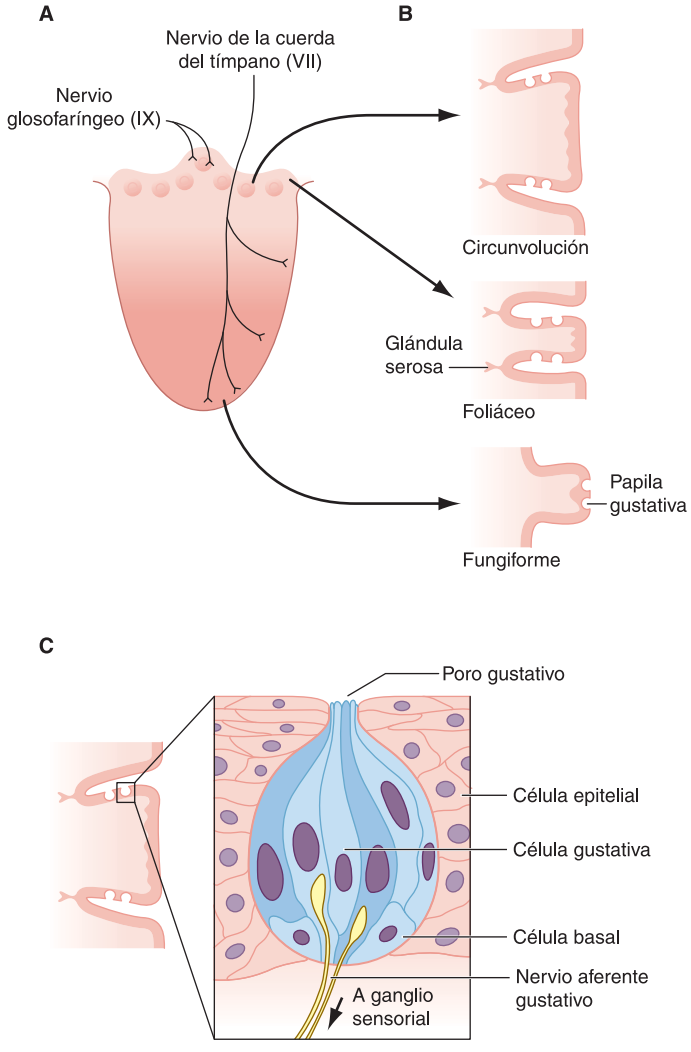

FIGURA 30-2. Gusto. *A.* Las papilas gustativas de los dos tercios anteriores de la lengua están inervadas por fibras gustativas que viajan en una rama del nervio facial (VII) denominada cuerda del tímpano. Las papilas gustativas del tercio posterior de la lengua son inervadas por fibras gustativas que viajan en la rama lingual del nervio glosofaríngeo (IX). *[Con adaptaciones, de ER Kandel et al (eds): Principles of Neural Science, 4th ed, New York, McGraw-Hill, 2000; reproducida con autorización."]* ***B.*** Los principales tipos de papilas gustativas se muestran en cortes transversales esquemáticos. Cada tipo predomina en zonas específicas de la lengua, según se indica con las flechas de ***A. C.*** Cada papila gustativa contiene 50 a 150 células gustativas que se extienden desde la base de la papila gustativa, hasta el poro gustativo, donde las microvellosidades apicales de las células gustativas tienen contacto con las sustancias saborizantes que se disuelven en la saliva y en el moco del poro gustativo. El acceso de sustancias saborizantes a la región basolateral de estas células generalmente es impedido por las uniones intercelulares entre las células gustativas. Éstas son células de vida breve que son reemplazadas por citoblastos de la base de la papila gustativa. Tres tipos de células gustativas en cada papila gustativa (células claras, células oscuras y células intermedias) representan diferentes etapas de diferenciación o diferentes linajes celulares. Los estímulos gustativos, detectados en el extremo apical de la célula gustativa inducen a potenciales de acción que originan la liberación de neurotransmisor en las sinapsis formadas en la base de la célula gustativa con fibras gustativas que transmiten señales al cerebro.

TRASTORNOS DEL SENTIDO DEL GUSTO

Los trastornos del sentido del gusto se producen por afecciones que interfieren en el acceso de las sustancias sápidas a las células receptoras en la yema gustativa (pérdida de transporte), por trastornos que lesionan las células receptoras (pérdida sensorial) o por lesión de los nervios gustativos aferentes y de las vías gustativas centrales (pérdida nerviosa) (cuadro 30-2). Las *pérdidas de transporte gustativo* se producen por xerostomía secundaria a muchas causas, como el síndrome de Sjögren, la radioterapia, la intoxicación por metales pesados y la colonización bacteriana del poro gustativo. Las *pérdidas gustativas sensoriales* se producen por afecciones inflamatorias y degenerativas de la cavidad bucal; por un gran número de fármacos, en particular los que interfieren en el recambio celular, como los antitiroideos y antineoplásicos; la radioterapia en

CUADRO 30-2 CAUSAS DE DISFUNCIÓN DEL GUSTO (DISGEUSIAS)

Pérdidas gustativas de transporte
- Fármacos
- Intoxicación por metales pesados
- Radioterapia
- Sjögren, síndrome de
- Xerostomía

Pérdidas gustativas de tipo sensitivo
- Candidosis
- Cavidad bucal, neoplasias de la
- Endocrinos, trastornos
- Envejecimiento
- Fármacos (antitiroideos y antineoplásicos)
- Pénfigo
- Radioterapia
- Virus, infecciones por (en particular los herpéticos)

Pérdidas gustativas por ataque de nervios
- Accidente vascular cerebral y otros trastornos del SNC
- Cavidad bucal, cirugía de la
- Cavidad bucal, neoplasias de la
- Diabetes mellitus
- Hipotiroidismo
- Nefropatías
- Radioterapia
- Traumatismos
- Vías respiratorias altas, infección de

la cavidad bucal y faringe; las infecciones víricas; los trastornos endocrinos; los tumores y el envejecimiento. Las *pérdidas gustativas nerviosas* son secundarias a tumores, traumatismos e intervenciones quirúrgicas en las que se lesionan las fibras aferentes gustativas. Las yemas gustativas se degeneran cuando se seccionan sus fibras aferentes, aunque permanecen cuando son seccionados sus componentes aferentes somatosensoriales. En los pacientes de nefropatía aumentan los umbrales para percibir los sabores dulces y ácidos, efecto que desaparece tras la diálisis.

La causa más frecuente de disfunción del sentido del gusto en la práctica clínica son los efectos adversos de los fármacos. Sea cual sea su origen, la xerostomía puede acompañarse de disfunción gustativa. Aparece en situaciones como el desaseo bucal y la falta de higiene dental, y puede influir de manera adversa en la mucosa bucal; todo ello produce disgeusia. Sin embargo, la insuficiencia grave de las glándulas salivales no necesariamente causa alteraciones en el sentido del gusto. La xerostomía, además del uso de antibióticos o glucocorticoides y de la afección de la función inmunitaria, puede inducir la proliferación excesiva de *Candida*; cuando ocurre sola, sin candidosis bucal ni signos floridos de infección, esta proliferación puede manifestarse por una sensación de mal sabor o por hipogeusia. Cuando la disfunción del gusto aparece en un paciente con riesgo de proliferación fúngica excesiva, está justificado un ciclo de tratamiento con nistatina o algún otro medicamento antimicótico.

Las infecciones de las vías respiratorias altas y los traumatismos craneoencefálicos pueden ocasionar disfunción del olfato y del gusto; por lo general, es más probable que mejore el gusto que el olfato. No se conoce en detalle el mecanismo de la alteración del gusto en estas situaciones. El traumatismo de la rama timpánica del nervio facial durante la cirugía del oído medio o durante la extracción del tercer molar es relativamente frecuente y puede causar disgeusia. Las lesiones bilaterales en la rama timpánica del facial se suelen acompañar de hipogeusia, mientras que las lesiones unilaterales causan sólo síntomas limitados.

Como ya se dijo, el propio envejecimiento puede disminuir el sentido del gusto. La disfunción gustativa puede limitarse a un solo compuesto y ser leve.

ESTUDIO DEL PACIENTE: Trastornos del sentido del gusto

Es necesario estudiar las funciones gustativa y olfativa de todo paciente que presente ageusia o hipogeusia. La evaluación clínica del gusto no está tan bien desarrollada o normalizada como la del olfato. El primer paso es realizar una prueba gustativa supraliminar en toda la boca en relación con la calidad, intensidad y percepción agradable de los cuatro sabores básicos: dulce, salado, ácido y amargo. Las sustancias que se utilizan con mayor frecuencia para el estudio del sentido del gusto son la sacarosa, el ácido cítrico o ácido clorhídrico, la cafeína o la quinidina (sulfato o clorhidrato) y el cloruro sódico. Para la comprobación del gusto, estas sustancias deben estar recién preparadas y tener viscosidad similar. En la cuantificación del sentido del gusto, los umbrales de detección se obtienen aplicando diluciones graduadas en los diferentes cuadrantes de la lengua, o en toda ella. La prueba gustativa con electricidad (*electrogustometría*) se utiliza en clínica para identificar los déficit gustativos en cuadrantes específicos de la lengua. La comprobación gustativa regional también es posible para evaluar la posibilidad de disfunción circunscrita en uno o más campos receptores, debido a una lesión periférica o central. La evolución del trastorno y los estudios de localización aportan datos importantes sobre su causa. Por ejemplo, la ausencia de sentido del gusto en los dos tercios de la lengua y la presencia simultánea de parálisis facial indica que la lesión es proximal al punto de unión de la cuerda del tímpano con el nervio facial en la mastoides.

TRASTORNOS DEL SENTIDO DEL GUSTO

Los recursos para el tratamiento de los trastornos del gusto (disgeusias) son limitados. No se conocen medidas eficaces contra los trastornos neurosensoriales del gusto. La disgeusia por una lesión quirúrgica que entraña el estiramiento de la cuerda del tímpano por lo común mejora en un lapso de tres o cuatro meses, pero si el nervio en cuestión se secciona la disfunción suele ser permanente. La disgeusia consecutiva a traumatismo puede mostrar resolución espontánea sin intervención alguna, y sigue tal evolución con mayor frecuencia que la disfunción postraumática del olfato. Las alteraciones idiopáticas de la sensibilidad del gusto suelen ser estables, aunque a veces empeoran; no se ha demostrado utilidad de la administración de cinc y de vitaminas. Conviene aplicar medidas tendientes a corregir los factores que alteran la percepción del gusto. La xerostomía se trata con saliva artificial, y brinda algunos beneficios a personas con alteraciones en el entorno bucal y salival. La pilocarpina por vía oral puede ser beneficiosa contra diversas formas de xerostomía. El tratamiento apropiado de infecciones por bacterias y hongos en la cavidad bucal puede ser muy útil para mejorar la función gustativa. Las disgeusias por fármacos suelen desaparecer cuando se cambia el medicamento recetado.

AUDICIÓN

La sordera (hipoacusia) es uno de los trastornos de los sentidos más frecuentes en el ser humano y puede presentarse a cualquier edad. Se calcula que cerca de 10% de la población adulta muestra algún grado de sordera, y 33% de personas mayores de 65 años tienen hipoacusia de magnitud suficiente como para necesitar una prótesis auditiva.

FISIOLOGÍA DE LA AUDICIÓN

(Fig. 30-3.) La función de las porciones externa y media del oído es amplificar el sonido para facilitar la mecanotransducción que realizan las células ciliadas del oído interno. Al penetrar en el conducto auditivo externo las ondas sonoras mueven la membrana del tímpano, la cual desplaza a su vez los huesecillos martillo, yunque y estribo del oído medio. El desplazamiento de la base del estribo origina cambios tensionales en el oído interno lleno de líquido y así se desencadena una onda que viaja a la membrana basilar del caracol. La membrana timpánica y la cadena de huesecillos del oído medio constituyen un mecanismo de igualamiento de impedancia, con lo que mejora la eficiencia de la transferencia energética del aire al oído interno lleno de líquido.

Los estereocilios de las células ciliadas del órgano de Corti, que descansan sobre la membrana basilar, están en contacto con la membrana tectorial y sufren deformación por esta onda de movimiento. El desplazamiento máximo de la membrana basilar está regido por la frecuencia con que vibra el sonido estimulante. Los sonidos de alta frecuencia producen desplazamiento máximo de la membrana basilar en las proximidades de la base de la cóclea. Conforme disminuye la frecuencia del sonido de estimulación, el punto de desplazamiento máximo se dirige hacia la punta de la cóclea.

Las células ciliadas internas y externas del órgano de Corti muestran un patrón de inervación diferente, pero ambas son mecanorreceptoras. La inervación aferente depende principalmente de las células ciliadas internas, y la eferente, de las externas. La motilidad de las células ciliadas externas modifica la micromecánica de las células ciliadas internas creando un amplificador coclear, lo que explica la gran sensibilidad y la selectividad de frecuencias de la cóclea.

Comenzando en la cóclea se mantiene la especificidad de la frecuencia en cada punto de la vía auditiva central: núcleos cocleares dorsal y ventral, cuerpo trapezoide, complejo olivar superior, menisco lateral, tubérculo cuadrigémino inferior, cuerpo geniculado interno y corteza auditiva. Para frecuencias bajas, las fibras del VIII par pueden responder de una forma más o menos sincrónica con el sonido de estimulación. Para frecuencias más altas, se produce un bloqueo de fase, de forma que las neuronas vuelven a responder frente a fases particulares del ciclo de la onda de sonido. La intensidad está codificada por el grado de actividad nerviosa de las distintas neuronas, el número de aquellas que son activas y las neuronas específicas que son activadas.

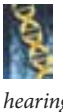

CAUSAS GENÉTICAS DE HIPOACUSIA

Más de 50% de los casos de hipoacusia que se observan en niños parecen tener un origen hereditario; la hipoacusia hereditaria (*hereditary hearing impairment*, HHI) también puede manifestarse en fases ulteriores de la vida. La HHI se puede clasificar como no sindrómica, cuando el trastor-

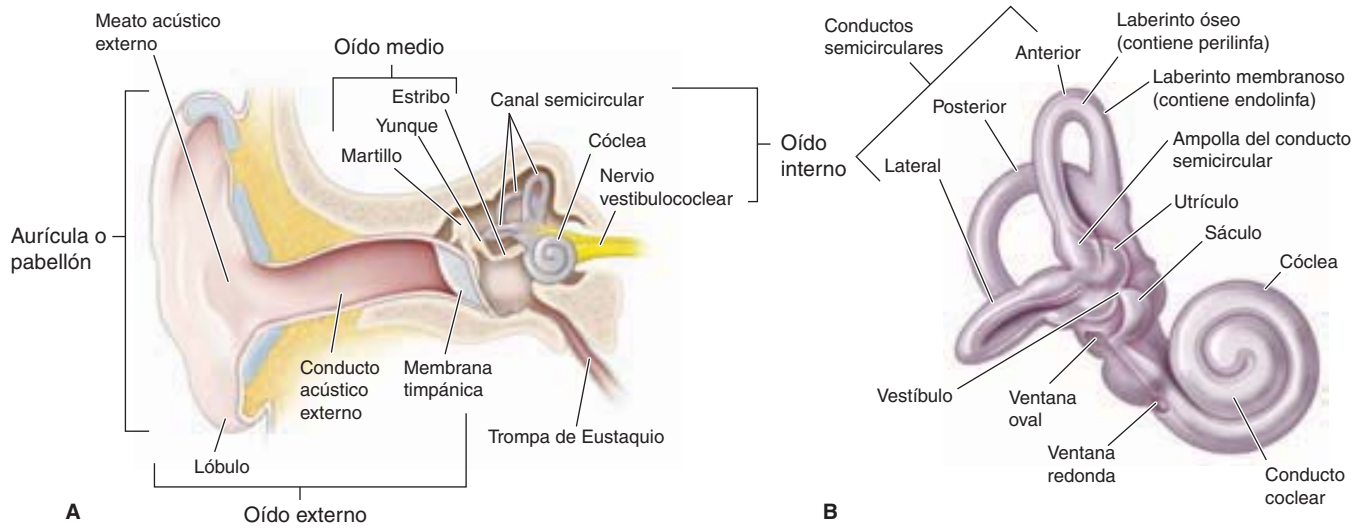

FIGURA 30-3. Anatomía del oído. *A.* Esquema de un corte coronal modificado del oído externo y el temporal, que muestra las estructuras de los oídos medio e interno. ***B.*** Esquema detallado del oído interno.

no auditivo constituye la única alteración clínica, o sindrómica cuando la hipoacusia conlleva anomalías en otros órganos o sistemas. Casi las dos terceras partes de los casos de HHI son de tipo no sindrómico, mientras que el tercio restante son sindrómicos. Entre 70 y 80% de los casos de HHI no sindrómica es de tipo hereditario, autosómico recesivo designado DFNB; otro 15 a 20% es autosómico dominante (DFNA). Menos de 5% son trastornos ligados al cromosoma X o transmitidos por la madre a través de las mitocondrias.

Se han localizado unos 100 loci en los que existen genes que codifican la HHI no sindrómica, con un número similar de modos dominante y recesivo de herencia; se han clonado múltiples genes diferentes **(cuadro 30-3)**. Los genes que controlan la audición pueden ser clasificados como proteínas estructurales (MYH9, MYO7A, MYO15, TECTA, DIAPH1), factores de transcripción (POU3F4, POU4F3), conductos iónicos (KCNQ4, SLC26A4) y proteínas de unión intercelular comunicante o de distancia interoclusal (*gap junction*) (GJB2, GJB3, GJB6). Algunos de estos genes, como el de la conexina 26 (GJB2), TECTA y TMC1, pueden causar formas autosómicas dominante y recesiva de HHI no sindrómica. En general, la hipoacusia que depende de genes dominantes se inicia en la adolescencia o en la edad adulta y su gravedad es variable, mientras que la vinculada con genes recesivos es congénita e intensa. La conexina 26 reviste especial importancia debido a que está en relación con casi 20% de los casos de sordera infantil. Dos mutaciones de cambio de marco, 35delG y 167delT, contribuyen a más de 50% de los casos; sin embargo, la detección sistemática de estas dos mutaciones bastó para diagnosticar la sordera recesiva relacionada con GJB2. La mutación 167delT tiene una gran prevalencia en judíos asquenazíes; aproximadamente uno de cada 1 765 individuos de esta población es homocigoto y afectado. La hipoacusia también puede presentar variación entre los miembros de una misma familia, lo que sugiere que en el fenotipo auditivo también influyen otros genes o factores.

La contribución de la genética a la presbiacusia (véase antes en este capítulo) también se esclarece cada vez más. Además de GJB2, otros genes no sindrómicos diversos guardan relación con la sordera que avanza con la edad. La sensibilidad a los efectos ototóxicos de los aminoglucósidos puede heredarse de la madre, por medio de una mutación mitocóndrica. También la predisposición a la hipoacusia inducida por ruidos puede tener origen genético.

Existen >400 síndromes en que hay hipoacusia. Entre ellos están el síndrome de Usher (retinitis pigmentosa e hipoacusia), el síndrome de Waardenburg (alteraciones pigmentarias e hipoacusia), el síndrome de Pendred (alteraciones en la formación de la tiroides e hipoacusia), el síndrome de Alport (nefropatía e hipoacusia), el síndrome de Jervell y Lange-Nielsen (prolongación del intervalo QT e hipoacusia), la neurofibromatosis de tipo 2 (schwannoma acústico bilateral) y los trastornos mitocondriales [encefalopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios similares a los de deficiencia circulatoria (*mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes*, MELAS); epilepsia mioclónica y fibras musculares estriadas rasgadas (*myoclonic epilepsy and ragged red fibers*, MERRF); oftalmoplejía externa progresiva (*progressive external ophthalmoplegia*, PEO)] **(cuadro 30-4)**.

TRASTORNOS DEL SENTIDO DE LA AUDICIÓN

La hipoacusia puede deberse a lesiones del pabellón auricular, conducto auditivo externo, oído medio, oído interno o vías auditivas centrales **(fig. 30-4)**.

CUADRO 30-3 GENES QUE INTERVIENEN EN LAS ALTERACIONES AUDITIVAS HEREDITARIAS

Designación	Gen	Función
Autosómicos dominantes		
	CRYM	Proteína fijadora de hormona tiroidea
DFNA1	*DIAPH1*	Proteína citoesquelética
DFNA2	*GJB3(Cx31)*	Uniones intercelulares comunicantes
DFNA2	*KCNQ4*	Canal de potasio
DFNA3	*GJB2(Cx26)*	Uniones intercelulares comunicantes
DFNA3	*GJB6(Cx30)*	Uniones intercelulares comunicantes
DFNA4	*MYH14*	Miosina no muscular clase II
DFNA5	*DFNA5*	Desconocida
DFNA6/14/38	*WFS*	Proteína transmembranaria
DFNA8/12	*TECTA*	Proteína membranaria tectorial
DFNA9	*COCH*	Desconocida
DFNA10	*EYA4*	Gen de desarrollo
DFNA11	*MYO7A*	Proteína citoesquelética
DFNA13	*COL11A2*	Proteína citoesquelética
DFNA15	*POU4F3*	Factor de transcripción
DFNA17	*MYH9*	Proteína citoesquelética
DFNA20/26	*ACTG1*	Proteína citoesquelética
DFNA22	*MYO6*	Miosina no estándar
DFNA28	*TFCP2L3*	Factor de transcripción
DFNA36	*TMC1*	Proteína transmembranaria
DFNA48	*MYO1A*	Miosina no estándar
Autosómicos recesivos		
	SLC26A5 (prestina)	Proteína motriz
DFNB1	*GJB2 (CX26)*	Uniones intercelulares comunicantes
	GJB6 (CX30)	Uniones intercelulares comunicantes
DFNB2	*MYO7A*	Proteína citoesquelética
DFNB3	*MYO15*	Proteína citoesquelética
DFNB4	*PDS(SLC26A4)*	Transportador de cloruro/yoduro
DFNB6	*TMIE*	Proteína transmembranaria
DFNB7/B11	*TMC1*	Proteína transmembranaria
DFNB9	*OTOF*	Tráfico de vesículas de membrana
DFNB8/10	*TMPRSS3*	Proteasa de serina transmembranaria
DFNB12	*CDH23*	Proteína de adherencia intercelular
DFNB16	*STRC*	Proteína de estereocilios
DFNB18	*USH1C*	Desconocida
DFNB21	*TECTA*	Proteína de membrana tectorial
DFNB22	*OTOA*	Adherencia de gel a célula no sensorial
DFNB23	*PCDH15*	Morfogénesis y cohesión
DFNB28	*TRIOBP*	Proteína de organización de citoesqueleto
DFNB29	*CLDN14*	Uniones intercelulares
DFNB30	*MYO3A*	Niacina de señalación motriz híbrida
DFNB31	*WHRN*	Proteína que contiene el dominio PDZ
DFNB36	*ESPN*	Proteína de fascículo de actina insensible a Ca
DFNB37	*MYO6*	Miosina no estándar
DFNB67	*TMHS*	Función desconocida; proteína tetraspán

CUADRO 30-4 GENES QUE INTERVIENEN EN LAS ALTERACIONES AUDITIVAS HEREDITARIAS SINDRÓMICAS

Síndrome	Gen	Función
Síndrome de Alport	*COL4A3-5*	Proteína citoesquelética
Síndrome BOR	*EYA1*	Gen de desarrollo
	SIX1	Gen de desarrollo
Síndrome de Jervell y Lange-Nielsen	*KVLQT1*	Rectificador retardado del canal de K^+
	KCNE1	Rectificador retardado del canal de K^+
Enfermedad de Norrie	*Norrin*	Interacciones intercelulares
Síndrome de Pendred	*SLC26A4*	Transportador de cloruro/yoduro
Treacher Collins	*TCOF1*	Transporte nucleolar-citoplásmico
Síndrome de Usher	*MYO7A*	Proteína citoesquelética
	USH1C	Desconocido
	CDH23	Proteína de adherencia intercelular
	PCDH15	Molécula de adhesión celular
	SANS	Proteína relacionada con harmonina
	USH2A	Molécula de adhesión celular
	VLGR1	Receptor acoplado a proteína G
	USH3	Desconocida
WS tipos I, III	*PAX3*	Factor de transcripción
WS tipo II	*MITF*	Factor de transcripción
	SLUG	Factor de transcripción
WS tipo IV	*EDNRB*	Receptor a la endotelina B
	EDN3	Ligando de receptor a la endotelina B
	SOX10	Factor de transcripción

Nota: BOR, síndrome branquiootorrenal; WS, síndrome de Waardenburg *(Waardenburg syndrome).*

En términos generales, las lesiones del pabellón auricular, el conducto auditivo externo o el oído medio producen hipoacusia por conducción, mientras que las lesiones del oído interno y del VIII par producen hipoacusia de tipo neurosensorial.

Hipoacusia de conducción. Las hipoacusias de conducción se producen por la obstrucción del conducto auditivo externo causada por cerumen, restos celulares y cuerpos extraños; la tumefacción del revestimiento del propio conducto; la atresia o estenosis y los tumores del conducto; las perforaciones de la membrana timpánica, como ocurre en la otitis media crónica; la rotura de la cadena de huesecillos, como se observa en la necrosis de la apófisis larga del yunque en los casos de traumatismo o infección; la otoesclerosis y los cuadros de acumulación de líquido, cicatrización o tumores en el oído medio. Raras veces se presentan malformaciones en el oído interno como sordera conductiva que comienza en la edad adulta.

El *colesteatoma*, es decir, la presencia de epitelio pavimentoso estratificado en el oído medio o en la mastoides, aparece con frecuencia en el adulto. Es una lesión benigna de crecimiento lento que destruye el hueso y el tejido auditivo normal. Las teorías acerca de la patogenia del colesteatoma adquirido son la implantación traumática, la migración con invasión a través de una perforación y la metaplasia tras una infección crónica con irritación. En la exploración física se suele observar una perforación rellena de material blanquecino espeso correspondiente a restos escamosos. Un oído con supuración crónica que no mejora con la antibioticoterapia adecuada debe plantear la posibilidad de un colesteatoma. Es frecuente la hipoacusia de conducción debida a la erosión de los osículos. Es necesaria la cirugía para eliminar este trastorno insidioso y destructivo.

La hipoacusia de conducción en presencia del conducto auditivo externo normal y de la membrana timpánica intacta sugiere afección osicular. La fijación del estribo debido a otoesclerosis constituye una causa frecuente de hipoacusia de conducción de bajas frecuencias. Afecta por igual a varones y a mujeres y se transmite de forma autosómica dominante simple con penetrancia incompleta. La hipoacusia suele comenzar entre los últimos años de la adolescencia y el quinto decenio de la vida; en las mujeres, se suele detectar al principio del embarazo, dado que en este periodo se acelera el trastorno otoesclerótico. La rehabilitación auditiva adecuada se lleva a cabo mediante la colocación de una prótesis auditiva o un procedimiento quirúrgico breve (estapedectomía). La extensión de la otoesclerosis más allá de la placa basal del estribo hasta afectar a la cóclea (otoesclerosis coclear) puede ocasionar hipoacusia mixta o neurosensorial. No hay consenso en relación con el tratamiento con fluoruro para prevenir la hipoacusia que acompaña a la otoesclerosis coclear.

La disfunción de la trompa de Eustaquio es extremadamente frecuente en el adulto y puede predisponer a cuadros de otitis media aguda (*acute otitis*

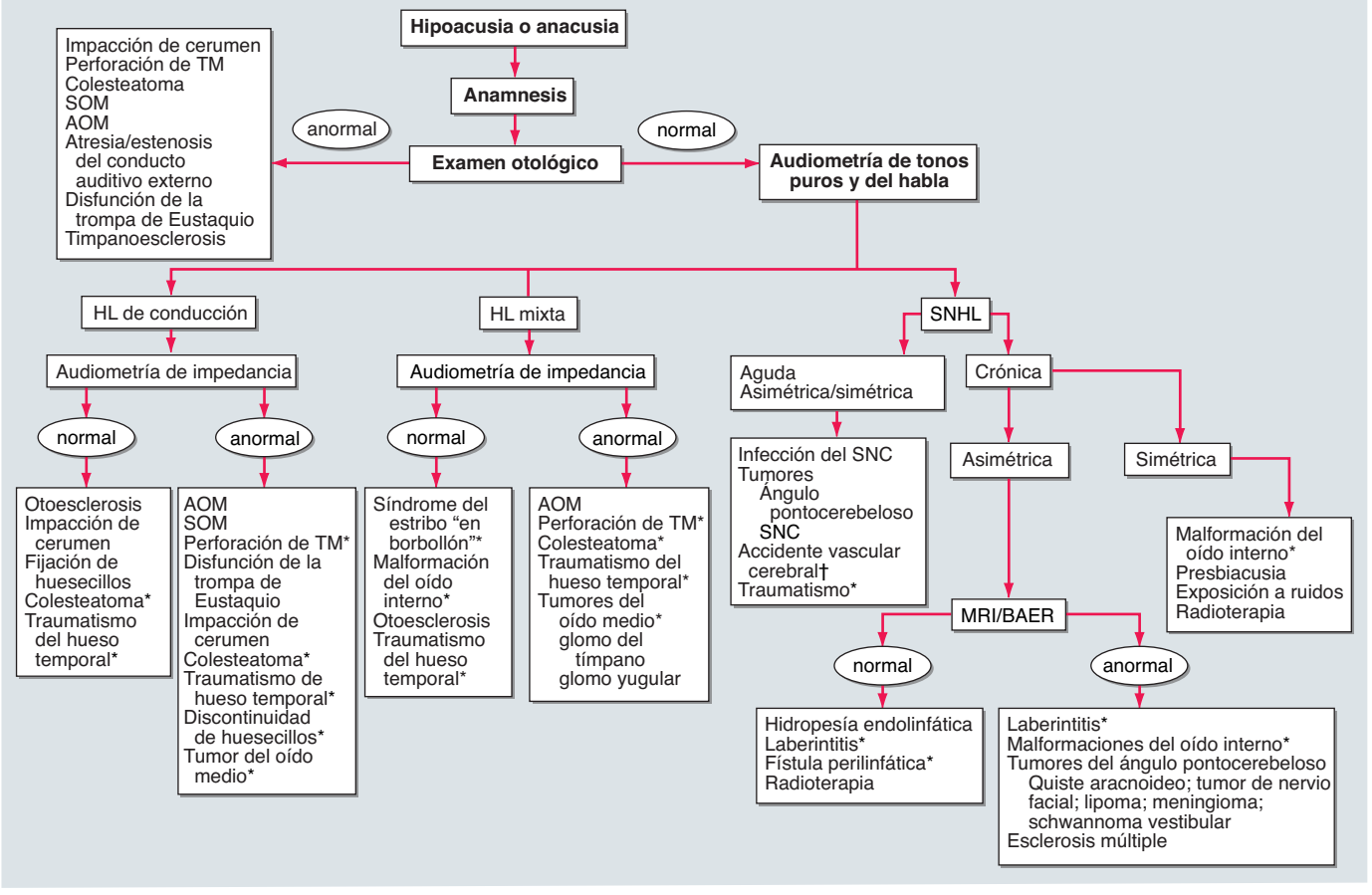

FIGURA 30-4. Algoritmo para el diagnóstico y tratamiento de la hipoacusia o la anacusia. HL, hipoacusia (o anacusia) (*hearing loss*); SNHL, hipoacusia neurosensorial (*sensorineural hearing loss*); TM, membrana del tímpano (*tympanic membrane*); SOM, otitis media serosa; AOM, otitis media aguda; *, CT del hueso temporal; MRI, resonancia magnética; BAER, respuestas provocadas auditivas del tronco encefálico; SNC, sistema nervioso central.

media, AOM) o de otitis media serosa (*serous otitis media*, SOM). Los traumatismos, la AOM y la otitis media crónica representan la causa más frecuente de perforación de la membrana timpánica. Aunque las perforaciones de pequeño tamaño suelen curar espontáneamente, los defectos de mayor tamaño requieren, por lo regular, de su corrección quirúrgica. La timpanoplastia es muy eficaz (>90%) para la reparación de la perforación de la membrana timpánica. Por lo general, la otoscopia es la única técnica necesaria para el diagnóstico de AOM, SOM, otitis media crónica, impacción de cerumen, perforación de la membrana timpánica y disfunción de la trompa de Eustaquio.

Hipoacusia neurosensorial. La lesión de las células ciliadas del órgano de Corti puede deberse a ruido intenso, infecciones víricas, fármacos ototóxicos (p. ej., salicilatos, quinidina y sus análogos sintéticos, antibióticos aminoglucósidos, diuréticos con acción en asa de Henle, como la furosemida y el ácido etacrínico, y antineoplásicos como el cisplatino), fracturas del hueso temporal, meningitis, otoesclerosis coclear (véase antes en el presente capítulo), enfermedad de Ménière y envejecimiento. Las malformaciones congénitas del oído interno pueden ser la causa de la hipoacusia en algunos pacientes adultos. La predisposición genética por sí misma, o añadida a factores ambientales, también puede ser la causa.

La *presbiacusia* (hipoacusia propia del envejecimiento) representa la causa más frecuente de hipoacusia neurosensorial en el adulto. En sus fases iniciales se caracteriza por pérdida de audición simétrica y progresiva de los sonidos de alta frecuencia, hasta llegar a una fase aguda. Al evolucionar, la hipoacusia afecta a todas las frecuencias. Además, y más importante para el paciente, la hipoacusia conlleva una disminución importante de la claridad de percepción del sonido. Hay pérdida de discriminación de los fonemas, alteraciones de reclutamiento (aumento anómalo de la intensidad del sonido) y dificultad particular para comprender el habla en ambientes ruidosos. Con las prótesis auditivas se obtiene una rehabilitación limitada si la puntuación de reconocimiento de palabras ha disminuido por debajo de 50%. Los implantes cocleares representan el tratamiento de elección cuando los dispositivos acústicos resultan inadecuados, aun cuando la sordera sea incompleta.

La *enfermedad de Ménière* se caracteriza por episodios de vértigo, hipoacusia neurosensorial fluctuante, acúfenos y sensación de plétora auditiva. Durante muchas crisis iniciales de vértigo es posible que no aparezcan los acúfenos, la hipoacusia, o ambos, pero sí lo hacen de manera invariable a medida que evoluciona la enfermedad, aumentando su intensidad durante las crisis agudas. La incidencia anual de la enfermedad de Ménière es de 0.5 a 7.5 por 1 000; se inicia con mayor frecuencia durante el quinto decenio de la vida, pero también puede aparecer en adultos jóvenes o en ancianos. Histológicamente se observa distensión del sistema endolinfático (hidropesía endolinfática) con degeneración de las células ciliadas vestibulares y cocleares. Estas alteraciones pueden deberse a disfunción del saco endolinfático a causa de infección, traumatismos, enfermedad autoinmunitaria, causas inflamatorias o tumor; la categoría en la que se incluyen la mayoría de los pacientes es la de causa idiopática, que es la que con más precisión se debe denominar enfermedad de Ménière. Aunque se puede observar cualquier tipo de hipoacusia, lo más característico es una hipoacusia neurosensorial, unilateral y de baja frecuencia. Es necesaria la MRI para excluir una afección retrococlear como los tumores del ángulo pontocerebeloso o las enfermedades desmielinizantes. El tratamiento se orienta al control del vértigo. La clave del tratamiento para el control del vértigo rotatorio es la dieta hiposódica. En los casos más resistentes, los diuréticos, los glucocorticoides en un ciclo de corta duración y la gentamicina intratimpánica pueden resultar útiles. El tratamiento quirúrgico del vértigo se reserva para los casos en que no se obtiene mejoría con estas medidas, y consiste en la descompresión del saco endolinfático, laberintectomía y sección del nervio vestibular. Estas dos últimas técnicas eliminan el vértigo rotatorio en más de 90% de los casos. Por desgracia, no existe tratamiento alguno eficaz contra la hipoacusia, los acúfenos o la sensación de plenitud auditiva que acompañan a la enfermedad de Ménière.

La hipoacusia neurosensorial también puede originarse de cualquier trastorno neoplásico, vascular, desmielinizante, infeccioso, degenerativo o traumático que afecte a las vías auditivas centrales. El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) causa alteraciones centrales y periféricas del sistema auditivo y puede originar alteración auditiva neurosensorial.

La combinación de hipoacusia de conducción y neurosensorial se denomina *hipoacusia mixta*. Estos cuadros se deben a entidades patológicas que afectan simultáneamente al oído medio y al oído interno, como la otoesclerosis de los osículos y la cóclea, los traumatismos craneales, la otitis media crónica, el colesteatoma, los tumores del oído medio y algunas malformaciones del oído interno.

Los *traumatismos* que causan fracturas del hueso temporal se pueden acompañar de hipoacusia de conducción, neurosensorial o mixta. Si la fractura no afecta el oído interno, puede ser simplemente una hipoacusia de conducción secundaria a la rotura de la membrana timpánica o a la desarticulación de la cadena de osículos. Estas alteraciones son susceptibles de corrección quirúrgica. Las fracturas del hueso temporal que afectan al oído interno conllevan hipoacusia profunda con vértigo intenso. En estos casos se puede producir una fístula perilinfática con salida del líquido del oído interno hacia el oído medio, lo que requiere una intervención quirúrgica. Es frecuente la lesión concurrente del nervio facial. La CT es la mejor técnica imagenológica para estudiar la fractura del hueso temporal, evaluar el conducto auditivo externo y discernir la integridad de la cadena de huesecillos, así como la posible afección del oído interno. Las pérdidas de líquido cefalorraquídeo (LCR) que acompañan a las fracturas del hueso temporal suelen desaparecer de manera espontánea; es incierta la utilidad de la antibioticoterapia profiláctica.

Los *acúfenos (tinnitus)* se definen como la percepción de sonido cuando realmente no existe sonido alguno en el ambiente. Puede ser un zumbido, un sonido de rugido o de retintineo, y también ser pulsátil (sincrónico con el latido cardiaco). Los acúfenos suelen acompañar a las hipoacusias de conducción o neurosensoriales. No se ha dilucidado la fisiopatología de los acúfenos. Su causa suele identificarse cuando se descubre la de la hipoacusia coexistente. Los acúfenos pueden ser el primer síntoma de algún cuadro grave como el schwannoma vestibular. Los de carácter pulsátil obligan a evaluación del sistema vascular de la cabeza para descartar tumores como el paraganglioma del glomo yugular, los aneurismas y las lesiones arteriales estenóticas; también pueden aparecer con la otitis media serosa.

ESTUDIO DEL PACIENTE: Trastornos del sentido del oído

En la evaluación del paciente con alteraciones auditivas, el objetivo es conocer: 1) la naturaleza de la alteración auditiva (de conducción, neurosensorial o mixta), 2) la gravedad de la alteración (leve, moderada, intensa, profunda), 3) la anatomía de la alteración (pabellón auricular, oído medio, oído interno o vía auditiva central) y 4) la causa. Con los datos de la anamnesis se deben definir las características de la hipoacusia, como su duración, su forma de inicio (súbita o gradual), su velocidad de evolución (rápida o lenta) y su lateralidad (unilateral o bilateral). También es necesario conocer la presencia o ausencia de acúfenos, vértigo, alteración del equilibrio, sensación de plétora auditiva, otorrea, cefalalgia, disfunción del nervio facial y parestesias en cabeza y cuello. También son de importancia la información sobre traumatismo craneoencefálico, exposición a ototoxinas y a ruido laboral o por diversión, así como los antecedentes familiares y alteraciones auditivas. La hipoacusia unilateral y de inicio súbito, con acúfenos o sin ellos, puede deberse a infección vírica del oído interno o a un trastorno vascular. Los pacientes con hipoacusia unilateral (neurosensorial o de conducción) suelen presentar disminución de la audición, dificultades para la localización de los sonidos y problemas también para oír con claridad cuando hay ruido de fondo. La evolución gradual del déficit auditivo es frecuente en la otoesclerosis, en la hipoacusia inducida por el ruido, en los casos de schwannoma vestibular y en la enfermedad de Ménière. Característicamente, los schwannomas vestibulares de pequeño tamaño suelen originar una alteración auditiva asimétrica, acúfenos y trastornos del equilibrio (rara vez vértigo); la neuropatía craneal, en particular la del nervio trigémino o facial, puede acompañar a los tumores de mayor tamaño. Además de la hipoacusia, la enfermedad de Ménière se puede acompañar de vértigo episódico, acúfenos y sensación de plétora auditiva. La hipoacusia acompañada de otorrea se debe con mayor frecuencia a otitis media crónica o a colesteatoma.

En la exploración física se deben evaluar el pabellón auricular, el conducto auditivo externo y la membrana timpánica. El conducto auditivo externo del anciano suele ser frágil y seco; es preferible eliminar el cerumen mediante aspiración y asas para cerumen, evitando la irrigación. Al estudiar el tímpano, la topografía de la membrana timpánica tiene más importancia que la presencia o ausencia del muy solicitado reflejo luminoso. Además de la zona tensa (los dos tercios inferiores del tímpano), también es necesario examinar la parte flácida que queda por encima de la apófisis corta del martillo, debido a que en esta zona es posible observar bolsas de retracción en casos de disfunción crónica de la trompa de Eustaquio o de colesteatoma. Es necesaria la insuflación del conducto auditivo externo para evaluar la movilidad de la membrana timpánica. También está indicada una inspección cuidadosa de la nariz, la nasofaringe y las vías respiratorias altas. La presencia de un derrame seroso unilateral en el adulto obliga a realizar una exploración de la nasofaringe con endoscopio flexible, para excluir un tumor. Los pares craneales deben ser evaluados cuidadosamente con atención especial a los nervios facial y trigémino, que suelen presentar alteraciones en los casos de tumor situado en el ángulo pontocerebeloso.

Las pruebas con diapasón de Weber y Rinne, en las que se emplea un diapasón de 512 Hz, se usan para diferenciar la hipoacusia de conducción,

de la neurosensorial, y para confirmar los datos de la evaluación audiológica. En la prueba de Rinne se compara la capacidad de audición mediante conducción a través del aire, con la capacidad a través del hueso. Se mantienen las puntas de un diapasón vibrando cerca del meato del conducto auditivo externo y después el mango se coloca sobre la apófisis mastoides; para su contacto directo se debe colocar sobre los dientes o en la dentadura postiza. Se pide al paciente que señale si el sonido es más alto en la conducción por aire o en aquella a través del hueso. En condiciones normales, y en presencia de hipoacusia neurosensorial, el sonido se capta más alto en la conducción por aire, que a través del hueso; sin embargo, cuando la hipoacusia de conducción es ≥30 dB (véase "Evaluación audiológica", en seguida), el estímulo transmitido a través del hueso se percibe con más intensidad que el transmitido a través del aire. Para efectuar la prueba de Weber, el operador coloca la base del diapasón vibrante en la línea media de la cabeza y pregunta al paciente si percibe el sonido o vibración en los dos oídos o si lo percibe mejor en uno que en el otro. En el caso de hipoacusia unilateral por conducción, el sonido se percibe en el oído afectado, y en la hipoacusia neurosensorial de un lado se percibe en el oído sano. Se necesita una diferencia de 5 dB en la audición entre uno y otro oídos para considerar que existe lateralización.

ESTUDIO DE LA AUDICIÓN EN EL LABORATORIO

Evaluación audiológica. La evaluación audiológica mínima para el estudio de la hipoacusia consiste en la medición de los umbrales de sonidos (tonos) puros, el umbral de comprensión del habla, la puntuación de discriminación, la timpanometría, los reflejos acústicos y el "declive" del reflejo acústico. Esta batería de pruebas permite la evaluación global del sistema auditivo completo y saber si está indicada la diferenciación más precisa entre la hipoacusia sensorial (coclear) y la nerviosa (retrococlear).

La *audiometría de tonos puros* permite evaluar la agudeza auditiva respecto a los tonos puros. La prueba debe estar a cargo de un especialista en audiología y se realiza en una habitación con aislamiento acústico. El estímulo con tonos puros se efectúa mediante un audiómetro, dispositivo electrónico que permite la presentación de frecuencias específicas (por lo general, entre 250 y 8 000 Hz) con intensidades específicas. En cada oído se definen los umbrales para la conducción a través del aire y del hueso. Los umbrales de la conducción a través del aire se valoran mediante la presentación del estímulo en el aire, con el uso de auriculares. Los umbrales de la conducción ósea se conocen al colocar el mango de un diapasón en vibración, o el oscilador de un audiómetro, en contacto con la cabeza. Cuando existe una hipoacusia, en el oído no sometido a prueba se presenta un ruido de amplio espectro para *enmascaramiento*, de manera que las respuestas estén basadas en la percepción a través del oído que está siendo evaluado.

Las respuestas se miden en decibelios. Un *audiograma* es una gráfica de intensidad en decibelios en la que se compara el umbral, con la frecuencia. Un decibelio (dB) es igual a 20 veces el logaritmo del cociente entre la presión de sonido necesaria para alcanzar el umbral en el paciente y la presión de sonido necesaria para alcanzar el umbral en una persona con audición normal. Por tanto, un cambio de 6 dB representa una duplicación de la presión de sonido, mientras que un cambio de 20 dB constituye una modificación de 10 veces en esta presión. El ruido intenso, que depende de la frecuencia, intensidad y duración de un sonido, se duplica aproximadamente con cada incremento de 10 dB en la presión de sonido. Por otra parte, el tono no se correlaciona directamente con la frecuencia. La percepción del tono cambia con lentitud en las frecuencias baja y alta. En la zona media, que es importante para el habla del ser humano, el tono varía más rápidamente con los cambios de la frecuencia.

La audiometría de tonos puros define la presencia y gravedad de la alteración auditiva, la afección unilateral o bilateral y el tipo de hipoacusia. Las hipoacusias de conducción con un gran componente "expansivo", como ocurre a menudo en los derrames originados en el oído medio, inducen la elevación de los umbrales que predomina en las frecuencias altas. Las hipoacusias de conducción con un gran componente de rigidez, como ocurre en la fijación de la base del estribo durante la fase inicial de la otoesclerosis, producen elevaciones del umbral en las frecuencias bajas. A menudo, la hipoacusia de conducción afecta a todas las frecuencias, lo que sugiere la participación de los mecanismos de rigidez y de "ocupación de espacio". En general, las hipoacusias de tipo neurosensorial, como la presbiacusia, afectan más intensamente a las frecuencias altas que a las bajas. Una excepción la constituye la enfermedad de Ménière, que se acompaña característicamente de hipoacusia neurosensorial de frecuencia baja. La hipoacusia inducida por el ruido se caracteriza por un tipo poco usual de alteración de la audición debido a que la pérdida a 4 000 Hz es mayor que para frecuencias más altas. En condiciones normales, los schwannomas vestibulares alteran las frecuencias altas, aunque pueden dar lugar a cualquier tipo nervioso de pérdida auditiva.

El reconocimiento del habla requiere una estimulación nerviosa sincrónica mayor que la necesaria para la apreciación de los tonos puros. La *audiometría del habla* permite comprobar la claridad con la que se oye. El *umbral de recepción del habla* (*speech reception threshold*, SRT) se define como la intensidad con la que se reconoce el habla como símbolo con significado, y se obtiene mediante la presentación de palabras con dos sílabas y un acento igual en cada una de ellas. La intensidad con la cual el paciente puede repetir correctamente 50% de las palabras es el SRT. Una vez que se determina el SRT, se comprueba la discriminación o capacidad de reconocimiento de palabras mediante la presentación de palabras monosilábicas a 25 a 40 dB por encima del umbral de recepción del habla. Las palabras están fonéticamente equilibradas en el sentido de que los fonemas (sonidos del habla) se muestran con la misma frecuencia que tienen en la conversación normal. Una persona con audición normal o con una hipoacusia de conducción puede repetir de manera correcta entre 88 y 100% de las palabras fonéticamente equilibradas. Los pacientes con hipoacusia neurosensorial muestran una pérdida variable de la discriminación. Como regla general, las lesiones neuronales implican un deterioro mayor en la capacidad de discriminación que las lesiones localizadas en el oído interno. Por ejemplo, en el individuo con hipoacusia neurosensorial asimétrica leve, un dato para el diagnóstico de schwannoma vestibular es la presencia de un deterioro mayor del esperado, en la capacidad de discriminación. El deterioro de la discriminación para intensidades mayores del SRT sugiere también la presencia de una lesión en el VIII par o en las vías auditivas centrales.

La *timpanometría* mide la impedancia del oído medio frente al sonido y es de particular utilidad para la identificación y el diagnóstico de los derrames en el oído medio. Un *timpanograma* es la representación gráfica del cambio en la impedancia o en la distensibilidad a medida que se modifica la presión en el conducto auditivo externo. En condiciones normales, el oído medio se adapta bien a la presión atmosférica, por lo que la distensibilidad se reduce a medida que aumenta o disminuye la presión; este patrón se observa en la audición normal y en situaciones de hipoacusia neurosensorial. La distensibilidad que no se modifica con los cambios en la presión sugiere un derrame en el oído medio. Cuando existe una presión negativa en el oído medio, como en la obstrucción de la trompa de Eustaquio, el punto de distensibilidad máxima se alcanza cuando la presión en el conducto auditivo externo es negativa. Un timpanograma en el que no es posible obtener un punto de distensibilidad máxima es más característico de los cuadros de discontinuidad de la cadena de huesecillos. En la otoesclerosis se puede observar una reducción en la distensibilidad máxima.

Durante la timpanometría, un tono intenso induce la contracción del músculo del estribo (estapedio). Se puede detectar el cambio en la distensibilidad del oído medio tras la contracción del músculo mencionado. La presencia o ausencia de este reflejo acústico es importante para la localización anatómica de la parálisis del nervio facial y de la causa de la hipoacusia. Los umbrales normales o altos del *reflejo acústico* en una persona con hipoacusia neurosensorial relevante sugieren que el origen del cuadro es coclear. La evaluación del *"declive"* o *decaimiento del reflejo acústico* es útil para diferenciar la hipoacusia sensorial, de la nerviosa. En esta última, el reflejo se adapta o presenta declive con el paso del tiempo.

Las *emisiones otoacústicas* (*otoacoustic emissions*, OAE) se pueden medir mediante micrófonos sensibles colocados en el conducto auditivo externo. Las emisiones pueden ser espontáneas o provocadas mediante estimulación con sonido. La presencia de OAE indica que las células ciliadas más externas del órgano de Corti permanecen intactas y pueden ser utilizadas para evaluar los umbrales de audición y para diferenciar la hipoacusia sensorial, de la nerviosa.

Respuestas provocadas. La *electrococleografía* mide los potenciales provocados iniciales generados en la cóclea y en el VIII par. Los potenciales del receptor registrados son el coclear microfónico, generado por las células ciliadas externas del órgano de Corti, y el potencial de suma generado por las células ciliadas internas por reacción al sonido. Todo el potencial de acción que representa la estimulación compuesta de las neuronas de primer orden también puede ser registrado mediante electrococleografía. Desde el punto de vista clínico, esta prueba es útil para el diagnóstico de la enfermedad de Ménière, en la que se observa una elevación del cociente entre el potencial de suma y el potencial de acción.

Las *respuestas provocadas auditivas del tronco encefálico* (*brainstem auditory evoked responses*, BAER) son útiles para diferenciar la localización anatómica de la causa de la hipoacusia neurosensorial. En respuesta al sonido aparecen cinco potenciales eléctricos diferentes procedentes de "estaciones" distintas a lo largo de las vías auditivas periférica y central; estos potenciales eléctricos se pueden registrar mediante cálculo del promedio, en electrodos colocados en la superficie del cuero cabelludo. Las BAER son útiles en las situaciones en las que aquéllos no pueden o no quieren indicar de manera voluntaria los umbrales. También se utilizan para evaluar la integridad del VIII par y del tronco encefálico en diversas situaciones clínicas como la monitorización transoperatoria y la declaración de muerte cerebral.

La *prueba del potencial miógeno evocado vestibular* (*vestibular-evoked myogenic potential*, VEMP) desencadena un reflejo de estímulo cólico cuya acti-

vidad aferente se origina en células acústicamente sensibles en el sáculo, con señales conducidas a través del nervio vestibular inferior. El VEMP es una respuesta bifásica de latencia breve registrada del músculo esternocleidomastoideo con contracción tónica en respuesta a chasquidos o ruidos auditivos intensos. Los VEMP pueden estar disminuidos o ausentes en pacientes con enfermedad de Ménière en las primeras y últimas etapas, neuritis vestibular, vértigo postural paroxístico benigno y schwannoma vestibular. Por otra parte, el umbral para los VEMP puede ser menor en casos de dehiscencia del canal superior y fístula perilinfática.

Estudios imagenológicos. La selección de las pruebas radiológicas depende en gran medida de los objetivos que se buscan, es decir, la evaluación de la anatomía ósea del oído externo, medio e interno, o la evaluación del VIII par y el cerebro. La CT axial y coronal del hueso temporal con cortes finos de 1 mm es la técnica más adecuada para valorar el calibre del conducto auditivo externo, la integridad de la cadena de huesecillos y la presencia de afección del oído medio o la mastoides; también permite detectar malformaciones en el oído interno. La CT también es la técnica más adecuada para la detección de la erosión ósea que se observa a menudo en casos de otitis media crónica y colesteatoma. La MRI es superior a la CT para evaluar afecciones retrococleares como el schwannoma vestibular, el meningioma, otras lesiones del ángulo pontocerebeloso, lesiones desmielinizantes del tronco encefálico y tumores cerebrales. La CT y la MRI tienen una capacidad similar para identificar las malformaciones del oído interno y valorar el "libre tránsito" por la cóclea, en la evaluación prequirúrgica de los pacientes que requieren un implante de ese órgano.

℞ TRASTORNOS DEL SENTIDO DEL OÍDO

En general, las hipoacusias de conducción son susceptibles de corrección mediante intervención quirúrgica, mientras que las de tipo neurosensorial son más difíciles de tratar. La atresia del conducto auditivo externo puede ser reparada quirúrgicamente, a menudo con mejoría importante de la audición. Las perforaciones de la membrana timpánica originadas por otitis media crónica o traumatismo pueden ser reparadas mediante timpanoplastia efectuada de manera ambulatoria. De la misma forma, las hipoacusias de conducción observadas con la otoesclerosis pueden ser tratadas mediante estapedectomía, que permite obtener buenos resultados en 90 a 95% de los casos. Las sondas de timpanostomía facilitan el rápido retorno a una audición normal en las personas con derrame en el oído medio. Los audífonos son eficaces y suelen ser bien tolerados por los pacientes con hipoacusia de conducción.

En los pacientes con hipoacusia neurosensorial leve, moderada o intensa se obtienen buenos resultados con prótesis auditivas de diferente configuración y potencia. En la actualidad, las prótesis mencionadas se han mejorado para aumentar su grado de fidelidad y disminuir su tamaño. La generación actual de tales dispositivos permite su introducción completa en el conducto auditivo externo, reduciendo de esta forma el estigma social que suele acompañar a su uso. En general, cuanto más grave es la alteración de la audición, mayor es el tamaño del aparato necesario para la rehabilitación de la propia audición. Las prótesis digitales permiten la programación individual, y el uso de micrófonos múltiples y con posibilidad de colocación direccional en el pabellón auricular, son útiles en los entornos muy ruidosos. Todos los audífonos protéticos amplifican el ruido además del habla, y por ello, la única solución absoluta que se ha encontrado hasta el momento, es colocar el micrófono más cerca de la persona que habla que de la fuente de ruido. Esta posibilidad no es factible con los dispositivos que se introducen por completo en el conducto auditivo externo y que son estéticamente más aceptables.

En muchas situaciones, como las conferencias y el teatro, las personas que presentan hipoacusia pueden mejorar su audición mediante dispositivos de ayuda basados en el principio de que la persona que habla esté más cerca del micrófono, que cualquier forma de ruido. Los dispositivos de ayuda son la transmisión infrarroja y la frecuencia modulada (FM), así como la colocación de un asa o campo electromagnético alrededor de la habitación para facilitar la transmisión del habla a la prótesis del paciente. Los audífonos equipados con telebobinas también se pueden usar de esta manera junto con teléfonos preparados adecuadamente.

Los implantes cocleares son apropiados en los casos en los que la prótesis auditiva no logra una rehabilitación adecuada de la audición. Los criterios para la implantación son hipoacusia intensa o profunda con una puntuación de reconocimiento de palabras ≤30% en las mejores condiciones. En todo el mundo se han realizado implantes cocleares en más de 20 000 personas con sordera (incluyendo 4 000 niños). Los implantes cocleares son prótesis nerviosas que convierten la energía del sonido en energía eléctrica y que se usan para estimular directamente la rama auditiva del VIII par. En la mayor parte de los casos de pérdida auditiva profunda las células ciliadas del sistema auditivo han desaparecido, pero se conservan las neuronas ganglionares de la rama auditiva del VIII par. Los implantes cocleares están constituidos por electrodos que se insertan en la cóclea a través de la ventana redonda, procesadores del habla que extraen los elementos acústicos del habla para su conversión en corrientes eléctricas y un dispositivo para la transmisión de la energía eléctrica a través de la piel. Los pacientes con implantes perciben un sonido que les ayuda a la lectura del habla, les facilita el reconocimiento de palabras y les permite el modelado de su propia voz. Por lo general, a los tres meses del implante los pacientes adultos pueden comprender el habla sin necesidad de ayuda visual. Con la generación actual de implantes cocleares con múltiples canales, casi 75% de los pacientes pueden sostener una conversación telefónica. En los pacientes con destrucción bilateral del VIII par debido a traumatismo o a schwannoma vestibular bilateral (p. ej., en la neurofibromatosis de tipo 2), la colocación de implantes auditivos en el tronco encefálico, en la proximidad del núcleo coclear, puede facilitar la rehabilitación de la audición.

El zumbido de oídos (acúfenos) a menudo acompaña a la sordera. Al igual que para el ruido de fondo, los acúfenos pueden degradar la comprensión del lenguaje en individuos con alteraciones auditivas. El tratamiento de los acúfenos suele orientarse a llevar al mínimo la importancia que le concede el paciente. Los acúfenos pueden aliviarse "disimulándolos" con música ambiental. Para suprimir los acúfenos también son útiles los aparatos auxiliares como los "enmascaradores", que pueden emitir al oído afectado un sonido que sea más agradable que el propio acúfeno. El empleo de un enmascarador de acúfenos suele ir seguido de varias horas de inhibición del síntoma. Los antidepresivos también han tenido un efecto beneficioso para que el paciente afronte el acúfeno.

Los pacientes duros de oído suelen conseguir buenos resultados tras la reducción del ruido innecesario (p. ej., radio o televisión) debido a que de esta manera aumentan el cociente señal/ruido. La comprensión del habla está facilitada por la lectura de los labios; por ello, el paciente con hipoacusia se debe sentar enfrente de la persona que habla y con buena iluminación, observar su cara con facilidad. Aunque se debe hablar con una voz fuerte y clara, hay que tener en cuenta que en la hipoacusia neurosensorial en general y en las personas duras de oído en particular, el reclutamiento (la capacidad para oír los sonidos emitidos con intensidad normal) puede ser problemático. Por encima de todo, no es posible una comunicación óptima sin que ambas partes dediquen a ello toda su atención.

PREVENCIÓN

La hipoacusia de conducción se puede impedir en la AOM mediante la antibioticoterapia rápida y con una duración adecuada, y en los casos de derrame en el oído medio de 12 semanas o más de evolución, mediante la ventilación del oído medio con sondas de timpanostomía. La pérdida de la función vestibular y la sordera producidas por antibióticos aminoglucósidos se pueden evitar mediante la vigilancia cuidadosa de los niveles séricos máximo y medio.

Cerca de 10 millones de estadounidenses tienen hipoacusia producida por el ruido, y otros 20 millones están expuestos a niveles peligrosos de ruido en su ambiente laboral. La primera forma se puede prever evitando la exposición a los ruidos intensos o mediante el uso constante de tapones de oído o protectores rellenos de líquido, para amortiguar los ruidos intensos. Las actividades de gran riesgo para la hipoacusia inducida por el ruido son el trabajo de la madera y el metal con equipos eléctricos, la práctica del tiro al blanco y la caza con armas de fuego de pequeño tamaño. Todas las máquinas eléctricas y de combustión interna, como las utilizadas para recoger la nieve y las hojas, las motos de nieve, los motores fuera de borda y las sierras de cadena, requieren la utilización de protectores del oído. Casi todos los casos de hipoacusia inducida por el ruido se pueden prevenir mediante medidas educativas que deben comenzar antes de la adolescencia. Son necesarios los programas industriales de mantenimiento de la capacidad auditiva en los trabajadores cuando la exposición durante un periodo de 8 h tiene un promedio de 85 dB. Los trabajadores que desempeñan su labor en este tipo de ambientes con ruido intenso deben ser evaluados mediante un estudio audiológico antes del contrato y más tarde con periodicidad anual, y utilizarán forzosamente protectores auditivos.

Agradecimiento

El autor agradece la colaboración del Dr. James B. Snow, Jr., a este capítulo.

LECTURAS ADICIONALES

Benton R: On the origin of smell: Odorant receptors in insects. Cell Mol Life Sci 63:1579, 2006

Breer H et al: The sense of smell: Multiple olfactory subsystems. Cell Mol Life Sci 63:1465, 2004

Breslin PA, Huang L: Human taste: Peripheral anatomy, taste transduction, and coding. Adv Otorhinolaryngol 63:152, 2006

Dulac C: Sparse encoding of natural scents. Neuron 50:816, 2006

Gates GA, Mills JH: Presbycusis. Lancet 366:1111, 2005

Gudziol V et al: Clinical significance of results from olfactory testing. Laryngoscope 116:1858, 2006

Heckmann JG, Lang CJ: Neurological causes of taste disorders. Adv Otorhinolaryngol 63:255, 2006

Lalwani AK (ed): *Current Diagnosis and Treatment in Otolaryngology— Head & Neck Surgery*, 2d ed. New York, McGraw-Hill, 2007

Rennels M, Pickering LK: Sensorineural hearing loss in children. Lancet 365:2085, 2005

31 Faringitis, sinusitis, otitis y otras infecciones de las vías respiratorias superiores

Michael A. Rubin, Ralph Gonzales, Merle A. Sande

Las infecciones de las vías respiratorias superiores (*upper respiratory infections*, URI) tienen una trascendencia extraordinaria en la salud pública. En conjunto constituyen algunas de las entidades que con mayor frecuencia obligan a acudir a médicos de atención primaria, y a pesar de que suelen ser cuadros benignos, su elevada incidencia y su alto índice de contagio las colocan entre las causas principales de ausentismo laboral o escolar. A pesar de que una fracción pequeña (alrededor de 25%) de casos es causada por bacterias, las URI constituyen las entidades patológicas principales por las cuales se recetan antibióticos en forma ambulatoria en Estados Unidos. El consumo enorme de tales fármacos contra dichas enfermedades ha contribuido al aumento en la frecuencia de resistencia a ellos, entre los microorganismos patógenos extranosocomiales más frecuentes, como *Streptococcus pneumoniae*, tendencia que por sí sola ha tenido trascendencia enorme en el sector de salud pública.

La mayor parte de las URI es causada por virus, pero es difícil diferenciar a quienes tienen una infección primaria vírica, y quienes tienen una infección del mismo tipo, pero bacteriana. De hecho son idénticos los signos y los síntomas de uno y otro cuadros clínicos. No se cuenta con métodos rápidos y prácticos para la mayor parte de estos síndromes, razón por la cual las infecciones agudas se diagnostican principalmente sobre bases clínicas, lo cual dificulta en grado sumo el empleo juicioso de los antibióticos en estos casos.

INFECCIONES INESPECÍFICAS DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS SUPERIORES

Las URI inespecíficas son un grupo poco preciso de trastornos que en conjunto constituyen el principal motivo de visitas ambulatorias en Estados Unidos. Por definición, las URI inespecíficas no muestran signos importantes de localización, y se les identifica por diversos nombres descriptivos, todos calificados de *agudos*, como *rinitis infecciosa*, *rinofaringitis* o *nasofaringitis*, *coriza* y *catarro nasal*, así como la etiqueta bastante amplia de *resfriado común*.

Etiología. La gran diversidad de clasificaciones de URI traduce la enorme variedad de agentes causales y las manifestaciones heterogéneas de los patógenos más frecuentes. Casi todas las URI inespecíficas son causadas por virus que provienen de múltiples familias y con un número enorme de tipos antigénicos. Por ejemplo, hay por lo menos 100 inmunotipos de rinovirus (cap. 179), la causa más común de infecciones respiratorias altas (aproximadamente 30 a 40% de los casos); otras causas incluyen el virus de la influenza (tres inmunotipos; cap. 180) al igual que el virus de la parainfluenza (cuatro inmunotipos), coronavirus (por lo menos tres inmunotipos) y adenovirus (47 inmunotipos) (cap. 179). El virus sincitial respiratorio (*respiratory syncytial virus*, RSV) también abarca un porcentaje pequeño de casos, cada año, así como virus que no ocasionan de manera típica URI (como serían enterovirus, virus de la rubéola y de la varicela-zoster). Incluso con técnicas muy complejas de diagnóstico y cultivo, en una proporción notable de casos (25 a 30%) no se identifica con certeza el patógeno.

Manifestaciones clínicas. Los signos y síntomas de las URI inespecíficas son semejantes a los de otras infecciones de las mismas vías, pero no tienen una localización precisa en algún sitio anatómico particular como los senos paranasales, la faringe o las vías respiratorias inferiores. Las infecciones inespecíficas suelen describirse como síndromes catarrales agudos benignos que ceden por sí solos, con una mediana aproximada de una semana de duración. Sus signos y síntomas son heterogéneos y muy variables de un sujeto a otro. Los signos y síntomas principales de las infecciones mencionadas incluyen rinorrea (purulenta o no), congestión nasal, tos y faringitis; otras manifestaciones, como fiebre, malestar general, estornudos y ronquera, son más variables, y la fiebre es más frecuente en lactantes y niños de corta edad. En ocasiones, el cuadro clínico refleja el virus patógeno causal; mialgias y fatiga, por ejemplo, surgen a veces con las infecciones por virus de la influenza y de la parainfluenza, en tanto que la conjuntivitis puede sugerir infecciones por adenovirus o enterovirus. Los signos observados en la exploración física suelen ser inespecíficos y poco notables. Se sabe que de 0.5 a 2% de los resfriados son complicados por infecciones bacterianas secundarias (como rinosinusitis, otitis media y neumonía), particularmente en poblaciones de alto riesgo como los lactantes, los ancianos y los enfermos crónicos. Las infecciones bacterianas secundarias por lo común siguen una evolución larga, tienen un cuadro de empeoramiento del trastorno y los signos y los síntomas terminan por localizarse. La presencia de secreciones purulentas en las fosas nasales o en la faringe se ha utilizado a menudo como signo de sinusitis o faringitis; sin embargo, también aparecen en las URI inespecíficas, y de no haber otros signos clínicos, no señalan con exactitud la presencia de una infección bacteriana.

INFECCIONES DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS SUPERIORES

Los antibióticos no tienen utilidad alguna para tratar las URI inespecíficas y no complicadas. En caso de no haber signos clínicos de una infección bacteriana, el tratamiento es totalmente sintomático, e incluye descongestionantes y antiinflamatorios no esteroideos. Otros tratamientos orientados a combatir un síntoma específico suelen resultar útiles, como el dextrometorfán, para combatir la tos, y las pastillas para chupar (trociscos) con anestésicos tópicos para el dolor de garganta. Los estudios clínicos hechos con cinc, vitamina C, equinácea y otros remedios no han señalado beneficios constantes fidedignos para combatir las infecciones inespecíficas de este tipo.

INFECCIONES DE LOS SENOS PARANASALES

El término *sinusitis* señala un cuadro inflamatorio que afecta a los cuatro pares de estructuras que están junto a la cavidad nasal. La mayor parte de los casos de sinusitis afectan a varios senos, pero el que se afecta con mayor frecuencia es el seno maxilar, seguido en frecuencia por los senos del etmoides, frontales y del esfenoides. Cada seno está recubierto de epitelio respiratorio que produce moco, el cual es expulsado por acción de los cilios a través del orificio del antro sinusal y de ahí a la cavidad nasal. En circunstancias normales no se acumula el moco en el interior de los senos, los cuales permanecen estériles a pesar de estar muy cerca de las vías nasales en que abundan las bacterias. Sin embargo, si se obstruyen los orificios de salida de los senos y si hay deficiencia o ausencia del mecanismo de limpieza por parte de los cilios, puede haber retención de las secreciones y surgir así los signos y síntomas típicos de la sinusitis. Las secreciones retenidas pueden infectarse por diversos patógenos, como virus, bacterias y hongos. La sinusitis afecta a una proporción extraordinaria de la sociedad y explica la realización de millones de consultas a los médicos de atención primaria cada año, al grado de ocupar el quinto lugar como entidad en la cual se administran antibióticos. Se clasifican típicamente según la duración de la enfermedad (aguda o crónica); por su origen (infeccioso o no infeccioso) y de ser un cuadro infeccioso, según el patógeno que las causó (virus, bacterias u hongos).

SINUSITIS AGUDA

Se define como la inflamación de los senos paranasales que dura menos de cuatro semanas y comprende la mayor parte de los casos de la enfermedad. El diagnóstico se hace predominantemente en el entorno ambulatorio y la enfermedad surge por lo regular a causa de una URI por virus. Es difícil diferenciar sobre bases clínicas entre las sinusitis agudas de origen bacteriano y vírico. En consecuencia, no es de extrañar que se administren frecuentemente antibióticos (en 85 a 98% de los casos) contra dicho trastorno.

Etiología. Diversos factores infecciosos y no infecciosos contribuyen a la obstrucción aguda de los orificios sinusales o a la deficiencia en los mecanismos de limpieza por cilios y, como consecuencia, a la aparición de sinusitis. Entre los factores no infecciosos están la rinitis alérgica (con edema de la mucosa u obstrucción por pólipo), barotraumatismo (por bucear en aguas profundas o viajar en aeroplanos) o irritantes químicos. También obstruyen los orificios sinusales cuadros como las neoplasias de vías nasales y sinusales (como el carcinoma escamoso) o trastornos granulomatosos (como la granulomatosis de Wegener o el rinoescleroma), en tanto que los trastornos que alteran el contenido de moco (como la fibrosis quística) causan sinusitis al afectar al mecanismo de limpieza del moco por medio de los cilios. En el entorno hospitalario la intubación nasotraqueal constituye el principal factor de riesgo de que surja sinusitis nosocomial en unidades de cuidado intensivo.

La sinusitis infecciosa aguda puede ser causada por microorganismos muy diversos que incluyen virus, bacterias y hongos. Es mucho más frecuente la rinosinusitis vírica que la sinusitis bacteriana, si bien han sido relativamente pocos los estudios que han obtenido muestras de aspiración sinusal para detectar la presencia de virus diferentes. En los estudios practicados las partículas aisladas con mayor frecuencia (solas o con bacterias) han sido rinovirus, virus de la parainfluenza y virus de la influenza. Se han descrito en mayor detalle las bacterias que originan la sinusitis; entre los casos atribuibles a contagio

extrahospitalario están los patógenos *S. pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* no tipificable como los más comunes, porque causan 50 a 60% de los casos. *Moraxella catarrhalis* origina enfermedad en un porcentaje importante de niños (20%), pero es menor su frecuencia en los adultos. Otras especies de estreptococos y *Staphylococcus aureus* producen sólo un pequeño porcentaje de los casos, si bien cada vez hay más preocupación por las cepas extrahospitalarias de *S. aureus* resistente a meticilina (*methicillin-resistant* S. aureus, MRSA) como una causa emergente. A veces se identifican anaerobios en infecciones de las raíces de premolares, que se propagaron al seno maxilar vecino. No se ha precisado la participación de *Chlamydia pneumoniae* y *Mycoplasma pneumoniae* en la patogenia de la sinusitis aguda. Los casos nosocomiales por lo regular son producidos por bacterias que están en el entorno hospitalario como *S. aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Klebsiella pneumoniae* y especies de *Enterobacter.* A menudo los cuadros en cuestión son polimicrobianos e intervienen microorganismos muy resistentes a diversos antibióticos. Los hongos también son microorganismos que, sin duda, originan sinusitis, aunque la mayoría de los cuadros agudos causados por ellos se observan en sujetos inmunodeficientes y constituyen infecciones invasivas que pueden ser mortales. El ejemplo mejor conocido es la mucormicosis rinocerebral causada por miembros del orden Mucorales como *Rhizopus*, *Rhizomucor*, *Mucor*, *Absidia* y *Cunninghamella.* Las infecciones en cuestión también pueden afectar a diabéticos con cetoacidosis, aunque a veces afectan a personas que han recibido órganos en trasplante, individuos con cánceres hematológicos y otros que han recibido glucocorticoides o deferoxamina por largo tiempo. Causas ocasionales de la enfermedad han sido otros mohos hialinos, verbigracia, especies de *Aspergillus* y *Fusarium.*

Manifestaciones clínicas. La mayor parte de los casos de sinusitis aguda surge después de una URI vírica o junto con ella, por lo cual es difícil diferenciar las manifestaciones clínicas de una y otra. Una proporción importante de sujetos con resfriados muestra inflamación de senos paranasales, si bien la sinusitis bacteriana complica sólo 0.2 a 2% de dichas infecciones víricas. Los síntomas iniciales frecuentes de la sinusitis comprenden secreción nasal y congestión de vías nasales, dolor o sensación de presión en la cara y cefalalgia. A menudo se piensa que la secreción nasal espesa, purulenta o con un cambio de color denota la presencia de sinusitis bacteriana, pero también se la observa en fase temprana en infecciones víricas como el resfriado y no es específica de ninguna infección bacteriana particular. Otros síntomas inespecíficos comprenden tos, estornudos y fiebre. También en la sinusitis bacteriana se observa odontalgia, con mayor frecuencia en los molares inferiores, y halitosis.

En la sinusitis aguda, el dolor sinusal o la sensación de presión suele localizarse en el seno afectado (en particular el del maxilar) y puede empeorar cuando la persona flexiona la cintura hacia adelante o está en decúbito supino. Aunque es poco frecuente, a veces los síntomas de sinusitis esfenoidal o etmoidal avanzada pueden ser profundos y comprenden dolor frontal o retroorbitario intenso que irradia al occipucio, trombosis del seno cavernoso y signos de celulitis orbitaria. La sinusitis focal aguda no es común, pero debe pensarse en ella en la persona con síntomas intensos en el seno maxilar y fiebre, sea cual sea la duración de la enfermedad. Asimismo, la sinusitis frontal avanzada tiene a veces como manifestación inicial un cuadro denominado *tumor turgente de Pott*, en que hay hinchazón en partes blandas y edema blando sobre el hueso frontal, proveniente de un absceso subperióstico comunicante. Entre las complicaciones que pueden ser fatales están la meningitis, y los abscesos epidurales y cerebrales.

El cuadro inicial de personas con sinusitis micótica aguda (como la mucormicosis) suele incluir síntomas nacidos de la presión, en particular si la infección se propaga a las órbitas y al seno cavernoso. Es frecuente observar signos como la hinchazón y la celulitis orbitarias, la proptosis, la ptosis y la disminución de los movimientos extraoculares y también dolor retroorbitario y periorbitario. A menudo se identifican úlceras nasofaríngeas, epistaxis y cefalalgias, y se ha descrito afección de los pares craneales V y VII, en casos más avanzados. En la exploración quizá se advierta erosión ósea. A menudo el aspecto de la persona no es de gran gravedad a pesar de la evolución rápida de tales infecciones.

Los individuos con sinusitis nosocomial aguda a menudo están en estado crítico y por tal razón no muestran el típico cuadro clínico de la enfermedad sinusal. Sin embargo, habrá que sospechar la presencia de tal entidad patológica si los sujetos hospitalizados que tienen factores de riesgo conducentes a tal problema (como intubación nasotraqueal) presentan fiebre de origen desconocido.

Diagnóstico. Suele ser difícil diferenciar entre las formas vírica y bacteriana de la sinusitis en el entorno extrahospitalario, ante la sensibilidad y especificidad relativamente escasas de las manifestaciones clínicas comunes. Un signo clínico que ha sido útil para orientar las decisiones diagnósticas y terapéuticas es la duración de la enfermedad. Habida cuenta que la sinusitis bacteriana aguda es rara en pacientes cuyos síntomas han persistido durante menos de siete días, diversos expertos en la actualidad recomiendan limitar este diagnóstico a los pacientes con síntomas "persistentes" (es decir, síntomas que duran más de siete días en adultos o más de 10 a 14 días en niños) que se acompañan de secreción nasal purulenta **(cuadro 31-1)**. Incluso entre los pacientes que cumplen con estos criterios, sólo 40 a 50% tienen sinusitis bacteriana verdadera. No se recomienda en los casos corrientes utilizar la tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) ni las radiografías de senos, particularmente al principio de la enfermedad (antes de siete días), ante la alta prevalencia de anormalidades semejantes a las de personas con rinosinusitis vírica aguda. En la evaluación de la sinusitis crónica, recurrente o persistente, el método radiográfico más indicado es la tomografía computadorizada de los senos.

Los datos de la anamnesis, el entorno clínico o ambos factores, permiten identificar causas de sinusitis aguda por bacterias anaerobias, la forma aguda por hongos o las sinusitis de causas no infecciosas como la rinosinusitis alérgica. En el caso de un paciente inmunodeficiente con una infección micótica aguda de los senos se necesita la exploración inmediata por parte de un otorrinolaringólogo. Es importante que un patólogo analice los fragmentos de biopsia de zonas afectadas en busca de signos de hifas de hongos e invasión hística. En casos de sospecha de sinusitis nosocomial aguda se realizará como método confirmatorio la tomografía computadorizada de los senos paranasales. El tratamiento debe orientarse al microorganismo patógeno, y por tal razón conviene obtener material de aspiración de los senos, de ser posible, para la práctica de cultivos y antibiogramas.

Rx SINUSITIS AGUDA

La mayoría de los sujetos a quienes se diagnostica rinosinusitis aguda por el cuadro clínico mejora sin necesidad de antibióticos. La estrategia inicial preferente en los adultos con síntomas leves o moderados que duran poco son los métodos orientados a facilitar el drenaje de los senos, como serían descongestionantes orales y tópicos, lavado de vías nasales con solución salina y, si existe el antecedente de sinusitis o alergias crónicas, glucocorticoides nasales. Los pacientes adultos que no mejoran después de siete días, los niños que no mejoran después de 10 a 14 días y los enfermos con síntomas más graves (independientemente de la duración) habrán de tratarse con antibióticos (cuadro 31-1). Los fármacos de uso empírico consistirán en los que tengan el espectro más reducido y que sean activos contra los patógenos bacterianos más frecuentes como *S. pneumoniae* y *H. influenzae* e incluyen productos como la amoxicilina. Ninguna investigación clínica ha arrojado datos que apoyen el empleo de agentes de amplio espectro en los casos comunes de sinusitis bacteriana, incluso en la época actual en que ha proliferado *S. pneumoniae* farmacorresistente. Incluso 10% de los enfermos no mejoran con la administración inicial de antimicrobianos y habrá que pensar en estos casos en la aspiración de los senos paranasales, el lavado de dichas estructuras, o ambos métodos, que hará un otorrinolaringólogo. No se recomienda utilizar antibióticos con fin profiláctico, para evitar episodios de sinusitis bacteriana aguda recurrente.

La intervención quirúrgica y los antibióticos intravenosos por lo común se reservan para individuos con enfermedad grave, o para los que tienen complicaciones intracraneales como abscesos o afección de la órbita. Las personas inmunodeficientes con sinusitis micótica invasiva aguda suelen necesitar desbridamiento quirúrgico extenso y administración intravenosa de antimicóticos que sean activos contra las formas micóticas (hifas), como la anfotericina B. El tratamiento específico se individualizará según la especie del hongo y las características del enfermo.

El tratamiento de la sinusitis nosocomial debe comenzar con el uso de antibióticos de amplio espectro para combatir patógenos comunes como *S. aureus* y bacilos gramnegativos. Después de esa fase, la farmacoterapia se adaptará a los resultados de los cultivos y antibiogramas del material de aspiración sinusal.

SINUSITIS CRÓNICA

Esta enfermedad se caracteriza por síntomas de inflamación sinusal que duran más de 12 semanas. El trastorno suele ser producido por bacterias u hongos y en casi todos los enfermos es muy difícil lograr la curación clínica. Muchos pacientes han sido sometidos a ciclos repetidos de antibacterianos y múltiples operaciones de los senos, lo cual ha agravado el peligro de colonización con patógenos resistentes a antibióticos y de complicaciones quirúrgicas. Las personas suelen mostrar una morbilidad importante, a veces por muchos años.

En la *sinusitis bacteriana crónica* se piensa que la infección depende de la deficiencia del mecanismo de limpieza mucociliar, por infecciones repetidas y no por infección bacteriana persistente. Sin embargo, se sabe poco de la patogenia de este trastorno. Algunos problemas como la fibrosis quística predisponen a los sujetos a la sinusitis bacteriana crónica, pero la mayoría de los enfermos con este cuadro no tienen un trastorno primario obvio que obstruya el drenaje de los senos, no hay deficiencia de la acción de los cilios, ni disfunción inmunitaria. Los enfermos constantemente presentan congestión nasal y sensación compresiva en los senos, con periodos intermitentes de exacerbaciones, que a veces persisten años. La tomografía computadorizada

CUADRO 31-1 LINEAMIENTOS PARA EL DIAGNÓSTICO Y EL TRATAMIENTO DE LA SINUSITIS AGUDA

Grupo de edad	Criterios diagnósticos	Recomendaciones de tratamiento[a]
Adultos	Síntomas moderados (p. ej., purulencia nasal/congestión o tos) durante >7 días *o* Síntomas graves de cualquier duración, que incluyan edema facial unilateral/focal u odontalgia	*Tratamiento inicial* Amoxicilina, 500 mg PO cada 8 h u 875 mg PO cada 12 h, *o* TMP-SMX, un comprimido de doble potencia PO cada 12 h durante 10-14 días *Administración de antibióticos en los 30 días o prevalencia >30% de* S. pneumoniae *resistente a penicilina* Amoxicilina, 1 000 mg PO cada 8 h, *o* Amoxicilina/clavulanato (liberación prolongada), 2 000 mg PO cada 12 h *o* Fluoroquinolona antineumocócica (p. ej., levofloxacina, 500 mg PO cada 24 h) *Tratamiento reciente ineficaz* Amoxicilina/clavulanato (liberación prolongada), 2 000 mg PO cada 12 h *o* Amoxicilina, 1 500 mg cada 12 h, más clindamicina, 300 mg PO cada 6 h, *o* Fluoroquinolona antineumocócica (p. ej., levofloxacina, 500 mg PO cada 24 h)
Niños	Síntomas moderados (p. ej., purulencia/congestión nasal *o* tos) durante >10-14 días *o* Síntomas graves de cualquier duración, que incluyan fiebre (>38.8°C), edema o dolor facial unilateral/focal	*Tratamiento inicial* Amoxicilina, 45-90 mg/kg cada 24 h (hasta 2 g) PO fraccionados en dosis (cada 12 o cada 8 h), *o* Axetilo de cefuroxima, 30 mg/kg cada 24 h PO en dosis fraccionadas (cada 12 h), *o* Cefdinir, 14 mg/kg PO cada 24 h *Administración de antibióticos en 30 días, tratamiento reciente ineficaz, o prevalencia >30% de* S. pneumoniae *resistente a la penicilina* Amoxicilina, 90 mg/kg, cada 24 h (hasta 2 g) PO en dosis fraccionadas (cada 12 h), más clavulanato, 6.4 mg/kg cada 24 h PO en dosis fraccionadas (cada 12 h) (suspensión de potencia adicional) *o* Axetilo de cefuroxima, 30 mg/kg cada 24 h PO en dosis fraccionadas (cada 12 h), *o* Cefdinir, 14 mg/kg PO cada 24 h

[a] A menos que se especifique lo contrario, la duración del tratamiento por lo general es de 10 días, con seguimiento apropiado.
Nota: TMP-SMX, trimetoprim-sulfametoxazol; PO, por vía oral.
Fuentes: *American Academy of Pediatrics Subcommittee on Management of Sinusitis and Committee on Quality improvement, 2001*; Hickner et al, 2001; Piccirillo, 2004; and Sinus and Allergy Health Partnership, 2004.

puede resultar útil para definir la magnitud de la enfermedad y la reacción al tratamiento. El equipo terapéutico debe incluir un otorrinolaringólogo para que practique exámenes endoscópicos y obtenga muestras de tejido para estudio histológico y cultivo.

La *sinusitis micótica crónica* es una enfermedad de hospedadores inmunocompetentes y por lo regular es no invasora, aunque puede serlo de manera progresiva y lenta. La variante no invasiva, que depende típicamente del ataque de mohos hialinos, como especies de *Aspergillus* y mohos dematiáceos, como especies de *Curvularia* o *Bipolaris*, puede surgir en diferentes situaciones. En la enfermedad leve, poco activa, que suele emerger en casos de ineficacia repetida de los antibacterianos, sólo se identifican en la tomografía computadorizada de los senos cambios inespecíficos en la mucosa. Las operaciones endoscópicas por lo común logran la curación en estos enfermos, que no necesitarán antimicóticos. El cuadro inicial de otra manifestación de la enfermedad incluye síntomas de larga duración, a menudo unilaterales, y opacificación de un solo seno en los estudios radiológicos, a causa del micetoma (esfera micótica) dentro del seno paranasal. El tratamiento del trastorno también es quirúrgico, aunque quizá esté justificado en casos raros en que hay erosión de hueso, la administración generalizada de antimicóticos. La tercera forma de la enfermedad, denominada *sinusitis micótica alérgica*, se observa en pacientes con antecedentes de poliposis nasal y asma, y que han sido sometidos a múltiples operaciones de los senos. En estos casos, los pacientes generan moco espeso y eosinófilo, con consistencia semejante a la crema de cacahuate (maní), pero que contiene escasas hifas micóticas, en el estudio histológico. El cuadro inicial en estos casos suele ser la pansinusitis.

Rx SINUSITIS CRÓNICA

El tratamiento de la sinusitis bacteriana crónica puede ser muy difícil y se basa principalmente en ciclos de antibioticoterapia orientada por cultivos repetidos, en algunas ocasiones durante tres a cuatro semanas por ciclo; la administración de glucocorticoides intranasales, y la irrigación mecánica del seno con solución salina estéril. Si es ineficaz el tratamiento mencionado, cabe emprender la cirugía con la cual a veces se obtiene alivio intenso aunque breve. El tratamiento de la sinusitis micótica crónica consiste en la extracción quirúrgica del moco impactado. Por desgracia, es frecuente que el cuadro reaparezca.

INFECCIONES DEL OÍDO Y LA APÓFISIS MASTOIDES

Las infecciones del oído y estructuras cercanas pueden afectar al oído medio y al externo, e incluir piel, cartílago, periostio, conducto auditivo y las cavidades timpánica y mastoidea. Causas conocidas de dichas infecciones son los virus y las bacterias, y algunas de ellas ocasionan complicaciones notables si no son tratadas apropiadamente.

INFECCIONES DE ESTRUCTURAS DEL OÍDO EXTERNO

Suele ser difícil distinguir las infecciones que afectan las estructuras del oído externo respecto de los trastornos inflamatorios no infecciosos que cursan con manifestaciones clínicas similares. Se considerarán los trastornos inflamatorios como una causa posible de irritación del oído externo, en particular cuando no hay adenopatía local o regional. Además de las causas más destacadas de inflamación, como traumatismo, picadura de insectos y exposición excesiva a la luz solar o al frío extremo, el diagnóstico diferencial incluirá trastornos menos comunes como los autoinmunitarios (p. ej., lupus o policondritis recidivante) y las vasculitis (p. ej., granulomatosis de Wegener).

Celulitis auricular. Se trata de una infección de la piel que cubre el oído externo y surge típicamente después de algún traumatismo local de poca intensidad. El cuadro inicial incluye los típicos signos y síntomas de infección de piel/partes blandas en que hay dolor al tacto, eritema, hinchazón y calor del oído externo (en particular el lóbulo de la oreja), pero sin afección manifiesta del conducto auditivo o estructuras más internas. El tratamiento comprende la aplicación de compresas calientes y antibióticos orales, como la dicloxacilina que muestra actividad contra los típicos patógenos de la piel y las partes blandas (en particular *S. aureus* y estreptococos). A veces se necesita en casos más graves el uso de antibióticos intravenosos, como las cefalosporinas de primera generación (caso de la cefazolina), o una penicilina resistente a la penicilinasa (p. ej., la nafcilina).

Pericondritis. La pericondritis, que es la infección del pericondrio del cartílago auricular, aparece típicamente después de un traumatismo local (como perforar el lóbulo de la oreja, quemaduras o desgarros). A veces, si la infección se propaga y llega al cartílago de la oreja, puede surgir también condritis. El cuadro infeccioso se asemeja mucho a la celulitis auricular, e incluye eritema, hinchazón y dolor extraordinario a la palpación de la oreja, aunque en la pericondritis hay una menor afección del lóbulo. Los patógenos más comunes son *P. aeruginosa* y *S. aureus*, si bien a veces intervienen otros grampositivos y gramnegativos. El tratamiento comprende el uso de antibióticos sistémicos con actividad contra *P. aeruginosa* y *S. aureus*. En forma típica se utiliza una penicilina que sea activa contra seudomonas (como la piperacilina) o una combinación de penicilina resistente a la penicilinasa y una quinolona con acción contra seudomonas (como la combinación de nafcilina y ciprofloxacina). Pueden resultar útiles la incisión y el drenaje para obtener material de cultivo y para que muestre resolución la infección, situación que a veces tarda varias semanas. Cuando la pericondritis no responde al tratamiento antimicrobiano adecuado se considerará una causa inflamatoria no infecciosa, por ejemplo, la policondritis recidivante suele confundirse con pericondritis infecciosa.

Otitis externa. Este término denota el conjunto de enfermedades que afectan principalmente al conducto auditivo. La otitis externa suele ser producto de una combinación de factores como calor, retención de humedad y descamación y maceración del epitelio del conducto externo. La enfermedad se manifiesta en diversas formas que se identifican en: circunscrita, difusa, crónica o invasiva. Su origen es predominantemente bacteriano y los patógenos

genos que afectan con mayor frecuencia a los pacientes son *P. aeruginosa* y *S. aureus*.

En el tercio externo del conducto auditivo puede surgir otitis externa circunscrita aguda (*furunculosis*) y en ese sitio la piel cubre el cartílago y abundan los folículos pilosos. Al igual que ocurre con la furunculosis en cualquier otro sitio, el patógeno común es *S. aureus* y el tratamiento consiste, de manera típica, en la administración oral de una penicilina antiestafilocócica (como la dicloxacilina), e incisión y drenaje si se formaron abscesos.

La otitis externa difusa y aguda, conocida también como oído del nadador, puede surgir aun cuando la persona no nade. El calor, la humedad y la pérdida del cerumen protector culminan en exceso de humedad y alcalinización (mayor pH) en el conducto auditivo, lo cual a su vez macera e irrita la piel. En esta situación surge la infección; el patógeno predominante es *P. aeruginosa*, si bien se han identificado otros gramnegativos y grampositivos en individuos con este problema. El cuadro suele comenzar con prurito y evoluciona hasta el dolor intenso desencadenado a menudo por cualquier manipulación del pabellón o del trago. El comienzo del dolor suele acompañarse de la aparición de eritema e hinchazón del conducto auditivo, a menudo con secreción escasa, blanquecina y espesa. El tratamiento comprende la limpieza del conducto para eliminar restos e intensificar la actividad de productos tópicos, como serían solución salina hipertónica o mezclas de alcohol y ácido acético. La inflamación también se puede aplacar por la adición de glucocorticoides al régimen terapéutico o por el empleo de solución de Burow (acetato de aluminio en agua). Los antibióticos son más eficaces si se administran por vía tópica. Las mezclas óticas permiten combatir adecuadamente al patógeno; por lo común comprenden combinaciones de neomicina y polimixina, con glucocorticoides o sin ellos.

La otitis crónica externa suele resultar de la irritación local repetitiva que surge con mayor frecuencia de la expulsión persistente de material de drenaje de una infección crónica del oído medio. Otras causas de irritación repetitiva como la introducción de aplicadores (bastoncillos de algodón) u otros objetos extraños en el conducto auditivo, también originan el problema, y lo causan, asimismo, infecciones crónicas raras como la sífilis, la tuberculosis o la lepra. En forma típica, el cuadro inicial de la otitis crónica externa incluye una dermatitis exfoliativa eritematosa en donde el síntoma predominante es el prurito y no el dolor; habrá que diferenciar este estado de otros que producen un cuadro clínico similar, como las formas atópica y seborreica de la dermatitis, la psoriasis y la dermatomicosis. El tratamiento consiste en identificar y tratar o eliminar el agente o situación anormal, si bien la resolución satisfactoria suele ser difícil.

La otitis externa invasiva, conocida también como la forma *maligna* o *necrosante* del trastorno es una enfermedad agresiva que puede causar la muerte y afecta predominantemente a diabéticos ancianos y otros sujetos inmunodeficientes. El trastorno comienza en el conducto auditivo externo, evoluciona de manera lenta en semanas o meses y, a veces, es difícil diferenciarla de un caso grave de otitis crónica externa, por la presencia de otorrea purulenta y el eritema y la hinchazón del oído y del conducto auditivo externo. A menudo surge otalgia intensa y profunda, y es posible usarla para diferenciar el trastorno invasivo de la otitis crónica externa. El signo característico en la exploración es la presencia de tejido de granulación en la cara posteroinferior del conducto externo, cerca de la unión del hueso y el cartílago. Si no es tratada y frenada la infección puede propagarse a la base del cráneo (y causar osteomielitis de dicha estructura) y de ahí a las meninges y el encéfalo, con una tasa muy grande de mortalidad. A veces se afectan los pares craneales, en primer lugar y con mayor frecuencia el nervio facial. Si la infección se extiende a esa zona habrá trombosis de la porción mastoidea del seno transverso. Cabe recurrir a la tomografía computadorizada en la cual se observa erosión del hueso temporal y la base del cráneo, para evaluar la magnitud del ataque, y también a las gammagrafías con galio y tecnecio-99. El patógeno más frecuente es *P. aeruginosa*, aunque en algunos casos la enfermedad ha sido causada por *S. aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Aspergillus*, *Actinomyces* y algunas bacterias gramnegativas. Es importante en todos los pacientes limpiar el conducto auditivo externo y obtener fragmentos del tejido de granulación dentro de esa región (o de tejidos más profundos) para biopsia y también para identificar el microorganismo patógeno en cultivo. La antibioticoterapia intravenosa se orienta contra el patógeno identificado. En el caso de *P. aeruginosa* en forma típica el régimen incluye una penicilina o una cefalosporina contra seudomonas (como piperacilina o ceftazidima) con un aminoglucósido. A menudo se utiliza un antibiótico del tipo de las fluoroquinolonas en vez del aminoglucósido, que se puede incluso ingerir por la excelente biodisponibilidad de esta clase de fármacos. Además, por lo común se aplican gotas con un antibiótico que sea activo contra *Pseudomonas* (como ciprofloxacina) y se combina con glucocorticoides para aplacar la inflamación. En ocasiones se pueden tratar sólo con fluoroquinolonas por vía oral y ótica algunos casos de otitis externa invasora por *Pseudomonas* en sus etapas incipientes, aunque con vigilancia muy minuciosa. En la actualidad rara vez conviene el desbridamiento quirúrgico intenso que alguna vez fue componente importante del tratamiento.

INFECCIONES DE ESTRUCTURAS DEL OÍDO MEDIO

La *otitis media* es un cuadro inflamatorio del oído medio a consecuencia de disfunción de la trompa de Eustaquio y que acompaña a diversas enfermedades, incluidas las URI y la rinosinusitis crónica. La reacción inflamatoria en dichos cuadros permite que se genere trasudado estéril dentro de las cavidades del oído medio y la apófisis mastoides. Si tal líquido es contaminado por bacterias o virus de la nasofaringe, surgirá infección que producirá un cuadro agudo (o a veces crónico).

Otitis media aguda. La otitis media aguda surge cuando patógenos provenientes de la nasofaringe contaminan el líquido inflamatorio acumulado en el oído medio, por ejemplo, cuando la persona se suena la nariz durante una URI. La proliferación de estos patógenos en el sitio mencionado hace que surjan los signos y síntomas típicos de infección aguda del oído medio. Para diagnosticar otitis media aguda se necesita demostrar la presencia de líquido en el oído medio (con inmovilidad del tímpano) y los signos o síntomas concurrentes del trastorno local o generalizado **(cuadro 31-2)**.

ETIOLOGÍA. En forma típica la otitis media aguda surge después de una URI vírica. Por sí mismos, los virus patógenos (muy a menudo el sincitial respiratorio, el de la influenza, el rinovirus y los enterovirus) originan otitis media aguda; muy a menudo también predisponen a la aparición de otitis media bacteriana. En estudios realizados mediante timpanocentesis se ha observado de manera constante que *S. pneumoniae* constituye la bacteria más importante, aislada incluso en 35% de los pacientes. *H. influenzae* (cepas no tipificables) y *M. catarrhalis* también son causas bacterianas comunes de otitis media aguda, y cada vez resultan más problemáticas las cepas extrahospitalarias de MRSA como un agente etiológico emergente. Los virus como los mencionados en párrafos anteriores se han aislado solos o con bacterias en 17 a 40% de los casos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS. De forma característica, la presencia de líquido en el oído medio se demuestra o confirma por medio de otoscopia neumática. Si no aparece el líquido, la membrana timpánica se desplaza visiblemente con la aplicación de presiones positiva y negativa, pero este movimiento es casi nulo cuando existe líquido. En el caso de una infección bacteriana la membrana mencionada también puede mostrar eritema, estar abombada o retraída o a veces mostrar perforación espontánea. Los signos y los síntomas que acompañan a la infección pueden ser locales o generales, e incluyen otalgia, otorrea, hipoacusia, fiebre o irritabilidad. Por lo común se advierte eritema del tímpano, pero es un signo inespecífico porque a menudo se le observa en casos de inflamación de la mucosa de vías respiratorias superiores (p. ej., en la exploración de niños de corta edad). Otros signos y síntomas señalados en ocasiones son vértigo, nistagmo y acúfenos.

℞ OTITIS MEDIA AGUDA

La utilidad de los antibióticos para tratar la otitis media aguda es controvertida. La mayor parte de los casos muestra resolución espontánea una semana después de que comenzó la enfermedad, pero al parecer se obtiene algún beneficio con los antibióticos, y una mayor proporción de sujetos tratados, en comparación con pacientes no tratados, quedan asintomáticos, es decir, sin la enfermedad, tres a cinco días después del diagnóstico. La dificultad de saber anticipadamente qué pacientes se beneficiarán de la antibioticoterapia ha permitido seguir estrategias diferentes. Por ejemplo, en los Países Bajos, los médicos tratan la otitis media aguda con un lapso de observación inicial y medidas intensivas contra el dolor, que incluyen antiinflamatorios, y reservan los antibióticos para pacientes de alto riesgo, para los que tienen enfermedad complicada o los que no mejoran después de 48 a 72 h. En cambio, muchos expertos de Estados Unidos siguen recomendando la antibioticoterapia en niños menores de seis meses, por la mayor frecuencia de complicaciones secundarias en esta población de pequeños que desde el punto de vista funcional son inmunoinmaduros. Sin embargo, en la actualidad suele considerarse al tratamiento antimicrobiano como una opción razonable en Estados Unidos para la afección leve a moderada en niños de seis meses a dos años de edad con un diagnóstico dudoso y en niños de dos años de edad o más (cuadro 31-2).

Ante los datos de la mayor parte de los estudios de agentes causales de la otitis

CUADRO 31-2 LINEAMIENTOS PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA OTITIS MEDIA AGUDA

Gravedad de la enfermedad	Criterios diagnósticos	Recomendaciones terapéuticas
Leve a moderada	Líquido en el oído medio, que se manifiesta por una disminución en la movilidad de la membrana timpánica, nivel hidroaéreo debajo de la membrana timpánica, membrana timpánica protuberante, otorrea purulenta *e* Instauración aguda de signos y síntomas de inflamación del oído medio lo que incluye fiebre, otalgia, hipoacusia, acúfenos, vértigo, eritema de la membrana timpánica	*Tratamiento inicial* [a] Sólo observación (alivio de los síntomas únicamente)[b] *o* Amoxicilina, 80-90 mg/kg cada 24 h (hasta 2 g) PO en dosis fraccionada (cada 12 o cada 8 h) *o* Cefdinir, 14 mg/kg cada 24 h PO en una dosis o en dosis fraccionadas (cada 12 h), *o* Cefuroxima, 30 mg/kg cada 24 h PO en dosis fraccionadas (cada 12 h), *o* Azitromicina, 10 mg/kg cada 24 h PO el primer día seguida de 5 mg/kg cada 24 h PO durante 4 días *Administración de antibióticos en 30 días o tratamiento reciente ineficaz* [a,c] Amoxicilina, 90 mg/kg cada 24 h (hasta 2 g) PO en dosis fraccionadas (cada 12 h), más clavulanato, 6.4 mg/kg cada 24 h PO en dosis fraccionadas (cada 12 h) *o* Ceftriaxona, 50 mg/kg IV/IM cada 24 h durante 3 días, *o* Clindamicina, 30-40 mg/kg cada 24 h PO en dosis fraccionadas (cada 8 h)
Grave	Lo ya mencionado, con temperaturas ≥39.0°C *u* Otalgia moderada a grave	*Tratamiento inicial* [a] Amoxicilina, 90 mg/kg cada 24 h (hasta 2 g) PO en dosis fraccionadas (cada 12 h), más clavulanato, 6.4 mg/kg cada 24 h PO en dosis fraccionadas (cada 12 h), *o* Ceftriaxona, 50 mg/kg IV/IM cada 24 h durante 3 días *Administración de antibióticos en 30 días o tratamiento reciente ineficaz* [a,c] Ceftriaxona, 50 mg/kg IV/IM cada 24 h durante 3 días, *o* Clindamicina, 30-40 mg/kg cada 24 h PO en dosis fraccionadas (cada 12 h) *o* Considérese timpanocentesis con cultivo

[a] Duración (a menos que se especifique lo contrario): 10 días en pacientes <6 años de edad y pacientes con enfermedad grave; cinco a siete días (considerando la observación únicamente en individuos previamente sanos con afección leve) para pacientes de seis años de edad o menos.
[b] La observación (difiriendo el tratamiento antibacteriano durante 48 a 72 h y limitar el tratamiento al alivio de los síntomas) es una opción en los casos de observación leve a moderada en niños de seis meses a dos años de edad con un diagnóstico dudoso y en niños de dos años o más de edad.
[c] Falta de mejoría, agravamiento clínico o ambos después de 48 a 72 h de observación o tratamiento.
Fuentes: *American Academy of Pediatrics Subcommittee on Management of Acute Otitis Media, 2004*; Dowell et al, 1998.

media aguda, que corroboran de manera constante perfiles similares de patógenos, el tratamiento suele ser empírico, excepto en los escasos pacientes en que está justificada la timpanocentesis (neonatos, casos de resistencia al tratamiento o situaciones en que el enfermo está muy grave o tiene una inmunodeficiencia). A pesar de que en 25%, aproximadamente, de las cepas de *S. pneumoniae* aisladas se advierte resistencia a la penicilina y la amoxicilina, resistencia que también comparten 33% de cepas de *H. influenzae* y casi todas las cepas de *M. catarrhalis*, los estudios de resultados siempre detectan que la amoxicilina genera los mismos resultados satisfactorios que cualquier otro agente, razón por la cual sigue siendo el fármaco de primera línea en las recomendaciones hechas en múltiples fuentes (cuadro 31-2). El tratamiento de la otitis media aguda sin complicaciones típicamente se administra durante cinco a siete días a los enfermos de seis años de edad o más; los esquemas más prolongados (p. ej., 10 días) se reservan para los niños menores de seis y para los pacientes con enfermedad grave en quienes el tratamiento con un esquema breve resulta inadecuado.

Se recomienda cambiar el régimen si no mejora el cuadro clínico a las 72 h de emprender el tratamiento, ante la posibilidad de que la infección se deba a una cepa de *H. influenzae* o *M. catarrhalis* productora de lactamasa beta o con una cepa de *S. pneumoniae* resistente a la penicilina. Los descongestionantes y los antihistamínicos suelen utilizarse como elementos coadyuvantes o complementarios para aplacar la congestión y aliviar la obstrucción de la trompa de Eustaquio, pero en investigaciones clínicas no se han obtenido pruebas notables de beneficio con ninguno de estos tipos de fármacos.

Otitis media aguda recurrente. El trastorno en cuestión (que incluye más de tres episodios en un lapso de seis meses o cuatro episodios en 12 meses) suele ser causado por recidiva o infección, aunque los datos indican que la mayor parte de las recidivas tempranas son infecciones nuevas. En términos generales, los mismos patógenos que originan la otitis media aguda causan la forma recurrente; incluso en estos casos, el tratamiento recomendado incluye antibióticos que son activos contra microorganismos productores de lactamasa beta. La profilaxis con antibióticos en individuos con otitis media aguda recurrente (como sería la que se hace con trimetoprim-sulfametoxazol [TMP-SMX] o amoxicilina) puede disminuir las recurrencias en un promedio de un episodio por año, pero dicho beneficio es pequeño en comparación con el costo del fármaco y la enorme posibilidad de colonización con patógenos resistentes a antibióticos. Tienen utilidad global cuestionable otras medidas como serían la colocación de sondas de timpanostomía, la adenoidectomía y la amigdalectomía junto con adenoidectomía, ante el beneficio relativamente pequeño que conllevan, en comparación con la posibilidad de que surjan complicaciones.

Otitis media serosa. La otitis media serosa u otitis media con derrame aparece cuando se acumula líquido en el oído medio durante un lapso prolongado y no existen signos ni síntomas de infección. En términos generales, los derrames agudos ceden espontáneamente, la mayor parte en dos a cuatro semanas. Sin embargo, en algunos casos (en particular después de un episodio de otitis media aguda) los derrames persisten durante meses. Estos derrames crónicos o a largo plazo se acompañan a menudo de hipoacusia notable en el oído afectado. En niños de corta edad, los derrames persistentes y la hipoacusia también deterioran la capacidad de formación del habla. La mayor parte de los niños con otitis media y derrame muestran resolución espontánea en 90 días sin antibioticoterapia. En general, la antibioticoterapia o la miringotomía con colocación de sondas de timpanostomía se reservan para pacientes en quienes el derrame en ambos oídos: 1) ha persistido 90 días por lo menos y 2) se ha acompañado de notable hipoacusia bilateral. Con esta estrategia conservadora y la aplicación de criterios estrictos de diagnóstico de las otitis media aguda y media con derrame, se ha calculado que cada año se evita en Estados Unidos la práctica de seis a ocho millones de ciclos de antibiótico.

Otitis media crónica. La otitis media crónica supurada se caracteriza por la otorrea purulenta persistente o recurrente, junto con perforación del tímpano. Por lo común se advierte cierto grado de hipoacusia conductiva. El cuadro a veces se ha dividido en dos subcategorías: activa e inactiva. La enfermedad inactiva se caracteriza por perforación central del tímpano que permite la salida del líquido purulento desde el oído medio. Si la perforación es más periférica, el epitelio pavimentoso del conducto auditivo puede invadir el oído medio a través de la perforación y se forma así una masa de restos queratináceos (*colesteatoma*) en el sitio de la invasión. La masa se agranda y puede erosionar el hueso y estimular la aparición de nuevas infecciones, lo cual puede culminar en meningitis, absceso encefálico o parálisis del séptimo par craneal. El tratamiento de la otitis media activa crónica es quirúrgico y se pueden realizar mastoidectomía, miringoplastia y timpanoplastia como métodos extranosocomiales, con una cifra global de buenos resultados cercana a 80%. Es más difícil curar la otitis media inactiva crónica, porque obliga a usar ciclos repetitivos de antibióticos tópicos en gotas óticas durante los periodos de drenaje. Con los antibióticos sistémicos se obtienen cifras mayores de curación, pero no se ha precisado su utilidad en el tratamiento de este trastorno.

Mastoiditis. La mastoiditis aguda era un cuadro relativamente frecuente en los niños antes de que se contara con los antibióticos. Las celdillas neumáticas de la apófisis mastoides tienen conexiones con el oído medio, razón por la cual la acumulación de líquido y su infección en la mastoides presentaban las mismas características que en el oído medio. Es muy probable que el tratamiento temprano y frecuente de la otitis media aguda constituya la razón de la disminución de la incidencia de mastoiditis aguda a sólo 1.2 a 2.0 casos

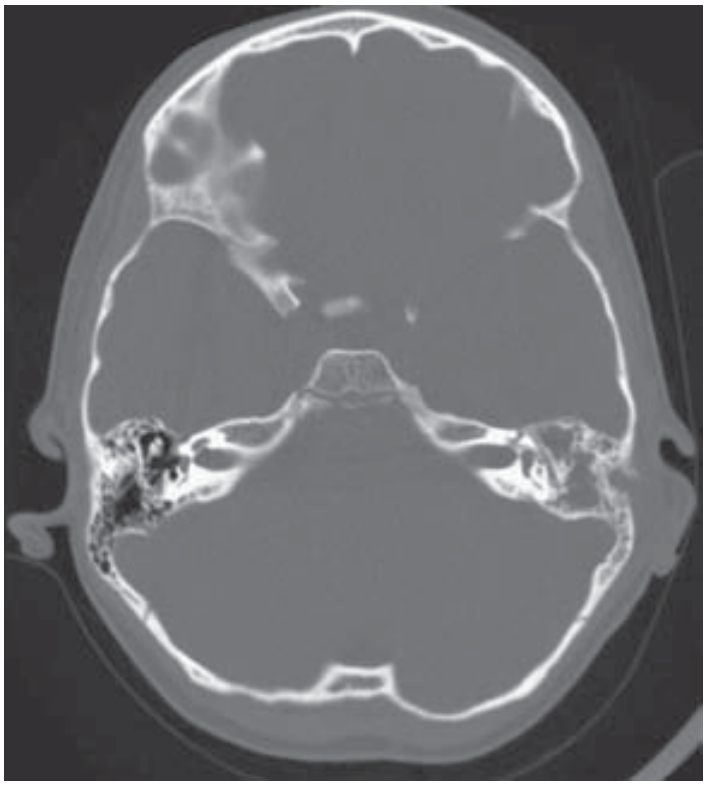

FIGURA 31-1. Mastoiditis aguda. Imagen de CT axial que muestra una acumulación aguda de líquido en las celdillas mastoideas del lado izquierdo.

por 100 000 personas/año en países con las cifras más altas de elaboración de recetas contra la otitis media aguda. En zonas como los Países Bajos en donde se utilizan muy poco los antibióticos contra la otitis media aguda, la incidencia de mastoiditis aguda es aproximadamente del doble de la observada en otros países como Estados Unidos. Sin embargo, Dinamarca, que es un país cercano a los Países Bajos, tiene una cifra de mastoiditis aguda similar a la de ellos, pero una cifra de antibioticoterapia contra otitis media aguda similar a la de Estados Unidos.

En el típico caso de mastoiditis aguda, se acumula exudado purulento en las celdillas neumáticas de la apófisis mastoides (fig. 31-1), que origina presión que a veces erosiona el hueso vecino y hace que se formen cavidades "a manera de abscesos" que suelen identificarse en la tomografía computadorizada. El cuadro típico inicial incluye dolor, eritema e hinchazón de la apófisis mastoides, con desplazamiento del pabellón de la oreja, junto con los signos y síntomas típicos de infección aguda del oído medio. En contadas ocasiones surgen complicaciones graves si la infección "se propaga" debajo del periostio del hueso temporal hasta causar un absceso subperióstico, erosiona hasta la punta de la mastoides para causar un absceso profundo del cuello o se extiende hacia atrás hasta originar trombosis séptica del seno transverso.

Es importante realizar cultivos de líquido purulento, siempre que sea posible, para orientar el tratamiento antimicrobiano. El tratamiento empírico inicial por lo común se dirige contra los microorganismos que característicamente originan la otitis media aguda, como *S. pneumoniae*, *H. influenzae* y *M. catarrhalis*. Algunos pacientes que tienen una evolución más grave o duradera de la enfermedad deben ser tratados por infección por *S. aureus* y bacilos gramnegativos (incluidas *Pseudomonas*). Una vez que se cuenta con los resultados de los cultivos se aplicará una terapéutica más individualizada y no empírica y general. Casi todos los enfermos pueden ser tratados conservadoramente con antibióticos intravenosos; la cirugía (mastoidectomía cortical) se reserva para casos complicados o para enfermos donde fue ineficaz el tratamiento conservador.

INFECCIONES DE LA FARINGE Y LA CAVIDAD BUCAL

Las infecciones bucofaríngeas van desde cuadros víricos leves que ceden por sí solos, hasta infecciones bacterianas graves y mortales. El síntoma inicial más frecuente es la faringitis, que constituye una de las causas más frecuentes de visitas ambulatorias de adultos y niños. A pesar de que la faringitis también es un síntoma de muchos cuadros no infecciosos, la mayoría de los pacientes con una nueva faringitis por lo común tienen un cuadro agudo de origen vírico o bacteriano en la faringe.

FARINGITIS AGUDA

Millones de consultas a médicos de atención primaria cada año se deben a faringitis; la mayor parte de los casos de faringitis aguda es causada por virus respiratorios típicos. El origen más importante de problemas es la infección con *Streptococcus* hemolítico beta del grupo A (*S. pyogenes*), el cual produce glomerulonefritis aguda y fiebre reumática aguda. El riesgo de fiebre reumática se reduce mediante el tratamiento oportuno con penicilina.

Etiología. Microorganismos de muy diverso tipo causan la faringitis aguda. Es posible sólo entrever la importancia relativa de los patógenos diferentes porque una proporción importante de casos (aproximadamente 30%) no tienen una causa identificada. La causa identificable más común de la faringitis aguda la constituyen los virus de tipo respiratorio, y una gran proporción de casos la producen los rinovirus (alrededor de 20% de los casos) y los coronavirus (como mínimo, 5%). También originan una fracción importante de casos virus como los de la influenza o la parainfluenza y los adenovirus; estos últimos también causan un síndrome clínicamente más grave: la fiebre faringoconjuntival. Otros virus importantes pero menos frecuentes son el de herpes simple (*herpes simplex virus*, HSV) tipos 1 y 2, el de Coxsackie A, el virus citomegálico (*cytomegalovirus*, CMV) y el de Epstein-Barr (*Epstein-Barr virus*, EBV). La infección aguda por VIH puede asumir la forma inicial de faringitis aguda y hay que pensar en ella en poblaciones de alto riesgo.

La faringitis bacteriana aguda es causada, de manera típica, por *S. pyogenes*, que abarca en promedio 5 a 15% de todos los casos de faringitis aguda en adultos; las cifras varían con la estación del año y la utilización del sistema asistencial. La faringitis por estreptococos del grupo A es fundamentalmente una enfermedad que afecta a niños de cinco a 15 años; no es frecuente en niños menores de tres años, como lo es la fiebre reumática. Los estreptococos C y G son la causa de una fracción pequeña de casos, a pesar de que dichos grupos serológicos no son reumatógenos. Las causas bacterianas restantes de la faringitis aguda son poco comunes (<1% cada uno), pero hay que pensar en su presencia en grupos con exposición apropiada, por la gravedad de la enfermedad si se deja sin tratamiento; los agentes causales en cuestión comprenden *Neisseria gonorrhoeae*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Corynebacterium ulcerans*, *Yersinia enterocolitica* y *Treponema pallidum* (en la sífilis secundaria). Las bacterias anaerobias también originan faringitis aguda (*angina de Vincent*) y contribuyen a infecciones polimicrobianas más graves como los abscesos periamigdalino o retrofaríngeo (véase más adelante en el presente capítulo). Se han identificado algunos microorganismos atípicos como *M. pneumoniae* y *C. pneumoniae* en individuos con faringitis aguda; no se sabe si los dos agentes son comensales o causan infección aguda.

Manifestaciones clínicas. Los signos y los síntomas que acompañan a la faringitis aguda no son elementos fiables para entrever cuál es el agente causal; sin embargo, el cuadro inicial suele sugerir mayor probabilidad de una causa que de la otra. La faringitis aguda por virus de vías respiratorias, como los rinovirus o los coronavirus, por lo común no es grave y se acompaña típicamente de un conjunto de síntomas de coriza, que se han definido mejor como signos inespecíficos de URI. Pocas veces se detectan signos en la exploración física; la fiebre es ocasional y no se advierten adenopatía cervical dolorosa al tacto ni exudado faríngeo. En cambio, la faringitis aguda por virus de la influenza puede ser intensa y mostrar una propensión mucho mayor a acompañarse de fiebre y de mialgias, cefalalgia y tos. El cuadro inicial de la fiebre faringoconjuntival por adenovirus es muy similar. En la exploración se puede identificar exudado faríngeo, pero tal cuadro puede ser difícil de diferenciar de la faringitis por estreptococos. Sin embargo, la faringitis por adenovirus se diferencia por la presencia de conjuntivitis en 33 a 50% de los enfermos. La faringitis aguda por infección primaria por HSV también puede imitar la faringitis estreptocócica en algunos casos que incluyen inflamación y exudado en la faringe, pero la presencia de vesículas y úlceras superficiales en el paladar blando permite diferenciar una enfermedad de la otra. El síndrome por HSV es diferente de la faringitis causada por virus Coxsackie (*herpangina*) y se distingue por la aparición de vesículas pequeñas en el paladar y la úvula, que más tarde se rompen y dejan úlceras blanquecinas superficiales. La faringitis exudativa aguda que conlleva fiebre, fatiga, linfadenopatía generalizada y a veces esplenomegalia, es una manifestación característica de la mononucleosis infecciosa por EBV o CMV. La infección primaria aguda por VIH suele acompañarse de fiebre y faringitis aguda y también de mialgias, artralgias, malestar general y a veces maculopápulas no pruriginosas, cuadro que puede ser seguido de linfadenopatía y úlceras en la mucosa, sin exudado.

Los signos clínicos de faringitis aguda por estreptococos de los grupos A, C y G son semejantes y van desde un cuadro relativamente benigno o leve sin muchos de los síntomas concurrentes, hasta un trastorno clínicamente grave con dolor faríngeo profundo, fiebre, escalofríos y dolor abdominal. Por lo

común se detecta hiperemia de la membrana faríngea con hipertrofia amigdalina y exudado, junto con dolor a la palpación de los ganglios cervicales anteriores. Por lo regular no se advierten las manifestaciones de coriza como la tos, y en caso de haberla, sugieren que un virus es el agente patógeno. Las cepas de *S. pyogenes* que generan toxina eritrógena también producen escarlatina, que se caracteriza por una erupción eritematosa y lengua en "fresa". El cuadro inicial de otros tipos de faringitis bacteriana aguda (como la gonocócica, la diftérica y la causada por yersinias) suele incluir faringitis exudativa, con otros signos clínicos o sin ellos. Los datos de la historia clínica son los que suelen sugerir su causa.

Diagnóstico. El objetivo principal de los métodos diagnósticos es diferenciar la faringitis estreptocócica aguda de la de otros orígenes (particularmente la vírica), de modo que se permitan administrar con mayor eficacia los antibióticos en sujetos que se pueden beneficiar de ellos. Sin embargo, la norma más adecuada para el diagnóstico de faringitis estreptocócica no se ha establecido definitivamente. En términos generales se concede esa jerarquía al cultivo del exudado faríngeo. No obstante, con este método no es posible diferenciar entre la infección y la colonización, y se necesita que transcurran 24 a 48 h para obtener resultados, que variarán con la técnica y los protocolos para el cultivo. Las pruebas rápidas de detección de antígeno ofrecen una especificidad satisfactoria (>90%) pero una sensibilidad más baja cuando se realizan en la consulta general. También se ha demostrado que la sensibilidad varía con los tipos de afección clínica (65 a 90%). Algunos sistemas de predicción clínica (cuadro 31-3) mejoran la sensibilidad de los métodos de detección rápida de antígeno a cifras mayores de 90% en situaciones controladas. La sensibilidad que se obtiene en la práctica diaria suele ser menor, razón por la cual algunas sociedades médicas y profesionales siguen recomendando que se practique un cultivo de exudado faríngeo si los métodos de detección rápida de antígenos arrojan resultados negativos, a fin de aminorar la probabilidad de contagio y las complicaciones de la enfermedad causada por estreptococos del grupo A. A pesar de lo señalado, en Estados Unidos los *Centers for Disease Control and Prevention*, la *Infectious Diseases Society of America*, el *American College of Physicians* y la *American Academy of Family Physicians* no recomiendan la práctica de cultivo si los adultos muestran resultados negativos en una prueba de detección rápida de antígeno, ante la prevalencia menor y el poco beneficio que se obtiene en dicho grupo de edad.

En algunos sitios se pueden practicar cultivos y métodos diagnósticos rápidos destinados a identificar otras causas de faringitis aguda, como virus de la influenza, adenovirus, HSV, EBV, CMV y *M. pneumoniae*, y cabe recurrir a ellos si se sospechan tales infecciones. El diagnóstico de infección aguda por el virus de Epstein-Barr (EBV) depende principalmente de la detección de anticuerpos al virus con un ensayo de aglutinación heterófila (prueba de inmunotransferencia con laminilla) o enzimoinmunoanálisis de adsorción. Las pruebas para RNA o antígeno (p24) de VIH se llevan a cabo cuando se sospecha la infección por VIH primaria aguda. En caso de entrever otras causas bacterianas (en particular *N. gonorrhoeae*, *C. diphtheriae* y *Y. enterocolitica*) hay que practicar cultivos específicos, porque es posible que no se detecten al pasar inadvertidos tales microorganismos en el cultivo corriente de exudado faríngeo.

CUADRO 31-3 LINEAMIENTOS PARA EL DIAGNÓSTICO Y EL TRATAMIENTO DE LA FARINGITIS AGUDA

Grupo de edad	Criterios diagnósticos	Recomendaciones terapéuticas[a]
Adultos	*Sospecha clínica de faringitis estreptocócica* (p. ej., fiebre, edema de las amígdalas, exudado, crecimiento/dolor de ganglios linfáticos cervicales anteriores, sin tos o coriza) [b] *con:* Antecedente de fiebre reumática *o* Exposición doméstica documentada *o* Detección rápida positiva para estreptococos	Penicilina V, 500 mg PO cada 8 h, *o* Amoxicilina, 500 mg PO cada 12 h, *o* Eritromicina, 250 mg PO cada 6 h, *o* Penicilina G benzatínica, una sola dosis de 1.2 millones de U IM
Niños	*Sospecha clínica de faringitis estreptocócica* (p. ej., edema amigdalino, exudado, crecimiento/dolor de ganglios linfáticos cervicales anteriores, sin coriza) *con:* Antecedente de fiebre reumática *o* Exposición doméstica documentada *o* Prueba rápida positiva para estreptococo *o* Cultivo faríngeo positivo (en pacientes con detección rápida negativa para estreptococos)	Amoxicilina, 45 mg/kg cada 24 h PO en dosis fraccionadas (cada 12 o cada 8 h), *o* Penicilina VK, 50 mg/kg cada 24 h PO en dosis fraccionadas (cada 12 h), *o* Cefalexina, 50 mg/kg cada 24 h PO en dosis fraccionadas (cada 6 h), *o* Penicilina G benzatínica, una sola dosis de 25 000 U/kg IM

[a] A menos que se especifique lo contrario, la duración del tratamiento generalmente es de 10 días, con seguimiento apropiado.
[b] Algunas organizaciones apoyan el tratamiento de adultos que tienen estos síntomas y signos sin administrar una prueba rápida de antígeno estreptocócico.
Fuentes: Cooper et al, 2001; Schwartz et al, 1998.

Rx FARINGITIS

La antibioticoterapia de la faringitis por *S. pyogenes* brinda innumerables beneficios, entre ellos la disminución del riesgo de que surja fiebre reumática. Sin embargo, la magnitud de tal beneficio es bastante pequeña, porque en la actualidad la fiebre reumática constituye una enfermedad esporádica, incluso en pacientes no tratados. A pesar de lo comentado, si se comienza el tratamiento en las 48 horas posteriores al inicio de la enfermedad, también se acorta la duración de los síntomas. Otro beneficio de esa terapéutica sería la posibilidad de frenar el contagio de la faringitis por estreptococos, particularmente en zonas con apiñamiento humano o contacto muy cercano. Por las razones anteriores se recomienda la antibioticoterapia contra la faringitis aguda en casos en que se confirma que *S. pyogenes* es el agente causal, por el método de detección rápida de antígeno o por cultivo de exudado faríngeo. En otras situaciones habrá que administrar antibióticos en los casos "corrientes" sólo si se identifica otra bacteria causal. El tratamiento eficaz contra la faringitis estreptocócica incluye una sola dosis de bencilpenicilina benzatínica por vía intramuscular (IM) o un ciclo completo de 10 días de penicilina oral (cuadro 31-3). La eritromicina se puede usar en vez de la penicilina, si bien en algunas zonas del mundo (particularmente Europa) la resistencia a dicho macrólido en cepas de *S. pyogenes* impide su uso. Los antibióticos nuevos (aunque más caros) también son activos contra los estreptococos, pero no tienen eficacia mayor que los fármacos antes citados. No se necesita llevar a la práctica pruebas para corroborar que hubo curación, ya que quizá indiquen sólo una colonización crónica. No hay datos que apoyen el uso de la antibioticoterapia contra la faringitis por estreptococos de grupo C o G, o en aquella en quien se ha identificado el cultivo de *Mycoplasma* o *Chlamydia*. Conviene en sujetos expuestos al riesgo de recidiva de la fiebre reumática, la profilaxis con penicilina (1.2 millones de U de bencilpenicilina benzatínica por vía intramuscular cada tres a cuatro semanas).

El tratamiento de la faringitis vírica es totalmente sintomático, excepto en casos de infección por virus de la influenza o de herpes simple. En el primer caso, existen diversos agentes terapéuticos como la amantadina o la rimantadina, y dos nuevos que son el oseltamivir y el zanamivir. Su administración debe iniciarse en las 36 a 48 h siguientes al inicio de los síntomas, para acortar significativamente la duración de la enfermedad. De los fármacos comentados, sólo el oseltamivir y el zanamivir muestran actividad contra virus de la influenza A y B, y por consiguiente, se usan si se desconocen las características de la infección en la localidad. La infección bucofaríngea por HSV a veces mejora con antivíricos como el aciclovir, si bien estos fármacos suelen reservarse para individuos inmunodeprimidos.

Complicaciones. La complicación más conocida de la faringitis estreptocócica aguda es la fiebre reumática, pero sigue siendo pequeño el riesgo de que surja después de una infección aguda. Otras complicaciones comprenden glomerulonefritis aguda e innumerables cuadros supurados como absceso periamigdalino, otitis media, mastoiditis, sinusitis, bacteriemia y neumonía, cuadros que muestran frecuencias muy bajas. Con la antibioticoterapia de la faringitis estreptocócica aguda se evita la aparición de fiebre reumática; sin embargo, no hay pruebas de que se evite la glomerulonefritis aguda. Algunos datos respaldan el uso de antibióticos para impedir las complicaciones supuradas de la faringitis estreptocócica, en particular del absceso periamigdalino en cuya patogenia también pueden intervenir anaerobios de la boca como *Fusobacterium*. Los abscesos por lo común conllevan dolor faríngeo intenso, disfagia, fiebre y deshidratación, a menudo con desplazamiento medial de la amígdala en la exploración. Si bien el empleo oportuno de antibióticos intravenosos (p. ej., clindamicina; penicilina G con metronidazol) evita la necesidad de drenaje quirúrgico en algunos casos, es típico que el tratamiento implique la aspiración con aguja o la incisión y el drenaje.

INFECCIONES DE LA BOCA

Además de la enfermedad periodontal como la gingivitis, las infecciones dentro de la cavidad de la boca muy a menudo dependen del ataque de especies

de HSV o de *Candida*. El virus de herpes simple, además de originar úlceras herpéticas de los labios, dolorosas, puede infectar la lengua y la mucosa del vestíbulo de la cavidad bucal y hacer que se formen vesículas irritantes. Los agentes antivíricos tópicos (como el aciclovir o el penciclovir) se pueden aplicar externamente en las úlceras herpéticas labiales (fuegos o calenturas), pero suele ser necesaria la ingestión de aciclovir o su aplicación intravenosa contra infecciones primarias, cuadros extensos infecciosos de la cavidad bucal e infecciones en sujetos inmunodeficientes. La candidosis bucofaríngea (*algodoncillo*) es causada por diversas especies de *Candida*, y en particular *C. albicans*. El algodoncillo afecta predominantemente a neonatos, personas inmunodeficientes (en particular a los enfermos de SIDA) e individuos que han recibido antibióticos o glucocorticoides por largo tiempo. Además de la faringitis la persona suele señalar ardor en la lengua y en la exploración física se identifican placas friables blanquecinas o grisáceas en las encías, la lengua y la mucosa de la cavidad bucal. El tratamiento, que por lo general consiste en una suspensión de antimicótico oral (nistatina o clotrimazol) o fluconazol oral, a menudo da buenos resultados. En los casos raros de moniliosis resistente al fluconazol que se observan en algunos pacientes con SIDA, otras opciones terapéuticas incluyen formulaciones orales de itraconazol, anfotericina B o voriconazol así como las equinocandinas intravenosas (caspofunginas, micafungina y anidulafungina).

La angina de Vincent, conocida también como *gingivitis ulceronecrosante aguda* o "*boca de trinchera*" es una forma peculiar e impresionante de gingivitis que se caracteriza por dolor e inflamación de las encías, con úlceras en las papilas interdentales, que fácilmente sangran. La ocasionan los anaerobios de la cavidad bucal, por lo cual de manera típica los enfermos muestran mal aliento (halitosis) y el cuadro inicial suele ser de fiebre, malestar general y linfadenopatía. El tratamiento comprende el desbridamiento y la administración oral de una combinación de penicilina y metronidazol, y como alternativa utilizar la clindamicina sola.

La angina de Ludwig es una celulitis de evolución rápida, potencialmente mortal, que afecta los espacios sublingual y submandibular y, de forma característica, tiene como punto de partida alguna pieza dental infectada o extraída en fecha reciente, muy a menudo segundos y terceros molares inferiores. La mejoría en los cuidados odontológicos ha aminorado en grado sustancial la incidencia del problema. La infección en las zonas comentadas origina disfagia, odinofagia y un edema "leñoso" en la región sublingual que hace que la lengua se eleve y retroceda, con la posibilidad de obstruir las vías respiratorias. También se pueden observar fiebre, disartria y babeo y la voz del enfermo parece como si tuviera dentro de la boca una papa (patata) caliente. Se necesita a veces intubación o traqueostomía para el libre tránsito de aire, porque la causa más frecuente de fallecimiento es la asfixia. Hay que vigilar con gran detenimiento al enfermo y aplicarle sin dilación antibióticos intravenosos, que sean activos contra estreptococos y anaerobios de la boca. Entre los agentes recomendados están ampicilina/sulbactam y dosis altas de penicilina más metronidazol.

La septicemia posanginal (*enfermedad de Lemierre*) es una rara infección bucofaríngea por anaerobios causada principalmente por *Fusobacterium necrophorum*. El trastorno por lo común tiene como punto de partida faringitis (muy a menudo en adolescentes y adultos jóvenes) y el cuadro inicial puede ser de amigdalitis exudativa o absceso periamigdalino. La infección del tejido faríngeo profundo permite que los microorganismos pasen al espacio faríngeo lateral, que contiene la arteria carótida y la vena yugular interna. Como consecuencia, surge tromboflebitis séptica de la vena mencionada, que conlleva dolor, disfagia, edema y rigidez del cuello. La septicemia por lo común aparece tres a 10 días después de comenzar la faringitis y concurre con focos infecciosos "metastásicos" en los pulmones y otros sitios distantes. A veces la infección se extiende por la vaina carotídea y de ahí pasa al compartimiento posterior del mediastino, con lo que causa mediastinitis o erosiona la arteria carótida, y uno de los signos tempranos incluye pequeñas hemorragias repetitivas en la cavidad bucal. La tasa de mortalidad de estas infecciones invasivas puede llegar a 50%. El tratamiento comprende antibióticos intravenosos (bencilpenicilina o clindamicina) y la evacuación quirúrgica de cualquier acumulación de pus. El empleo concomitante de anticoagulantes para evitar embolias es un punto controvertido, aunque algunos especialistas lo recomiendan.

INFECCIONES DE LA LARINGE Y LA EPIGLOTIS

LARINGITIS

La *laringitis* se define como la inflamación que afecta a la laringe y que puede ser causada por diversos cuadros infecciosos y no infecciosos. En los países desarrollados la mayor parte de los casos de la enfermedad que atiende el médico es de tipo agudo. La laringitis aguda es un síndrome frecuente causado principalmente por los mismos virus que causan otras URI. De hecho, la mayor parte de los casos de laringitis acompaña a una infección de vías respiratorias superiores.

Etiología. Se ha dicho que en la laringitis vírica aguda intervienen casi todos los principales virus de tipo respiratorio, como rinovirus, virus de la influenza y de la parainfluenza, adenovirus, virus coxsackie, coronavirus y virus sincitial respiratorio. La laringitis aguda también puede surgir en infecciones agudas de vías respiratorias causadas por bacterias, como las producidas por *Streptococcus* grupo A o *C. diphtheriae* (aunque la difteria prácticamente ha sido eliminada en Estados Unidos). Otras bacterias patógenas que al parecer intervienen en la causa (no aclarada) de la laringitis aguda comprenden *M. catarrhalis*, que se ha identificado en cultivo nasofaríngeo en un porcentaje relevante de personas con laringitis aguda. La laringitis crónica de origen infeccioso es menos frecuente en países desarrollados que en los que están en fase de desarrollo. Suele ser difícil diferenciar la laringitis por *Mycobacterium tuberculosis* del cáncer laríngeo, en parte porque a menudo no se detectan signos, síntomas ni signos radiográficos típicos de enfermedad de los pulmones. *Histoplasma* y *Blastomyces* pueden ocasionar laringitis, a menudo como complicación de una infección generalizada. Algunas especies de *Candida* también originan laringitis, que suele acompañarse de candidosis de la boca (algodoncillo) o esofagitis, particularmente en personas inmunodeprimidas. Algunos casos ocasionales de laringitis crónica son causados por *Coccidioides* y *Cryptococcus*.

Manifestaciones clínicas. La laringitis se caracteriza por ronquera, aunque a veces también hay disminución del tono de la voz o afonía. La laringitis aguda es causada predominantemente por virus respiratorios, de manera que la sintomatología suele acompañarse de otros síntomas y signos de URI, como rinorrea, congestión nasal, tos y faringitis. En la laringoscopia directa por lo regular se advierten eritema y edema laríngeos difusos, junto con congestión de vasos de la cuerda vocal inferior. Además, el cuadro crónico (como sería la laringitis tuberculosa) suele incluir nódulos y úlceras de la mucosa, identificables en la laringoscopia; a veces las lesiones mencionadas son tomadas erróneamente por cáncer laríngeo.

℞ LARINGITIS

La laringitis aguda suele ser tratada sólo con humidificación y reposo de la voz. No se recomienda usar antibióticos, excepto si se identifica en cultivo *Streptococcus* del grupo A y en este caso, la penicilina es el fármaco más indicado. La selección del fármaco contra la laringitis crónica depende del microorganismo patógeno, para cuya identificación por lo regular se necesita obtener una muestra de biopsia y cultivarla. Los sujetos con tuberculosis laríngea son muy contagiosos, dado el gran número de microorganismos que pueden dispersarse en el aire fácilmente por aerosol. Es necesario tratarlos de igual manera que se haría en quienes tienen enfermedad pulmonar activa.

LARINGOTRAQUEÍTIS AGUDA (CRUP)

El término *crup* suele incluir un grupo de trastornos que conforman el llamado "síndrome de crup" o laringotraqueítis, y todos ellos son trastornos agudos, predominantemente víricos de vías respiratorias, que se caracterizan por edema extraordinario de la región subglótica de la laringe. La laringotraqueítis afecta ante todo a niños menores de seis años. Para obtener más datos sobre esta enfermedad, consúltese un texto de pediatría.

EPIGLOTITIS

La *epiglotitis aguda* (supraglotitis) es una celulitis aguda y de evolución rápida de la epiglotis y estructuras vecinas, que a veces culmina en la obstrucción completa y en ocasiones mortal de las vías respiratorias, en niños y adultos. Antes de que se contara ampliamente con la vacuna contra *H. influenzae* tipo b (Hib), la entidad en cuestión era mucho más frecuente en niños, y su incidencia máxima se observaba hacia los 3.5 años de edad. En algunos países, la vacunación masiva contra Hib ha disminuido la frecuencia anual de epiglotitis aguda en niños en más de 90%; en cambio, la frecuencia anual en adultos se ha modificado poco desde el advenimiento de la vacuna de Hib. Ante el peligro de obstrucción de vías respiratorias, la epiglotitis aguda constituye una urgencia médica, particularmente en niños, y asumen importancia máxima el diagnóstico expedito y la protección de las vías mencionadas.

Etiología. Después de la introducción de la vacuna contra Hib a mediados del decenio de 1980, la incidencia de la enfermedad disminuyó de manera impresionante en niños de Estados Unidos. No obstante, el hecho de no aplicar la vacuna o que ésta sea ineficaz, ha originado que muchos de los casos que aún se observan en niños provengan de infección por Hib. En adultos y, en fecha más reciente, en niños, se ha dicho que originan epiglotitis otras bacterias patógenas y la más común es *Streptococcus* del grupo A. Otros microorganismos

FIGURA 31-2. Epiglotitis aguda. En esta radiografía lateral del cuello para visualizar los tejidos blandos, la flecha indica el crecimiento y el edema de la epiglotis (el "signo de la huella digital").

menos frecuentes son *S. pneumoniae*, *Haemophilus parainfluenzae* y *S. aureus.* No se sabe si los virus causan la epiglotitis aguda.

Manifestaciones y diagnóstico. En forma típica el cuadro inicial de la epiglotitis es más agudo en niños de corta edad que en adolescentes o adultos. Al comenzar el trastorno, casi todos los menores han tenido ya síntomas por menos de 24 h, incluida fiebre alta, faringitis intensa, taquicardia, signos tóxicos generalizados y, en muchos casos, babeo con el niño sentado y flexionado hacia delante. Pueden surgir también síntomas y signos de obstrucción de vías respiratorias y evolucionar de manera muy rápida. El trastorno, que es menos grave en adolescentes y adultos, suele surgir uno o dos días después de faringitis intensa y acompañarse de disnea, babeo y estridor. La exploración física de personas con epiglotitis aguda puede identificar un cuadro disneico moderado o intenso, con estridor inspiratorio y retracciones de la pared del tórax. Las manifestaciones mencionadas *disminuyen* al evolucionar la enfermedad y el paciente se cansa. Por lo contrario, en la exploración bucofaríngea se advierte una hiperemia mucho menos intensa de la que cabe esperar por los síntomas, dato que debe orientar al clínico en cuanto a la causa de los síntomas y la obstrucción que se localiza más allá de las amígdalas faríngeas. El diagnóstico por lo común se hace sobre bases clínicas, aunque a menudo se realiza fibrolaringoscopia directa en un entorno controlado (como sería en el quirófano) para observar la típica epiglotis edematosa "de color rojo cereza" y obtener muestras para cultivo y facilitar la colocación de una sonda endotraqueal. No se recomienda la observación directa en la sala de exploración (con un abatelenguas [depresor lingual] y laringoscopia indirecta) por el peligro de que surja laringoespasmo fulminante y obstrucción completa de las vías respiratorias. Las radiografías laterales del cuello y los análisis de laboratorio son útiles en el diagnóstico, pero pueden retrasar la importantísima permeabilidad de las vías respiratorias y hacer que se desplace excesivamente o cambie de posición al paciente y conlleve al riesgo de mayor deterioro de la ventilación. En forma típica, en las radiografías de cuello se advierte agrandamiento de la epiglotis edematosa ("signo de la huella digital", fig. 31-2) por lo común con dilatación de la hipofaringe y normalidad de las estructuras subglóticas. En forma corriente los resultados de estudios de laboratorio señalan leucocitosis leve o moderada con predominio de neutrófilos. Los cultivos de sangre arrojan resultados positivos (identificación de patógenos) en una proporción importante de casos.

Rx EPIGLOTITIS

El libre tránsito de aire siempre es el aspecto prioritario en la epiglotitis aguda, aun cuando sólo se entrevé la posibilidad de que exista tal entidad. No se recomienda sistemáticamente la simple observación en busca de signos de obstrucción inminente de las vías respiratorias, particularmente en niños. Muchos adultos han sido atendidos en esta manera, porque se ha percibido que la enfermedad es más leve en ellos, pero algunos datos sugieren que tal estrategia puede ser peligrosa y quizá deba reservarse sólo para adultos que aún no han mostrado disnea ni estridor. Una vez garantizada la permeabilidad de la vía aérea y tras obtener muestras de sangre y de secreción epiglótica para cultivo, se emprenderá la antibioticoterapia intravenosa para atacar a los microorganismos más comunes, en particular *H. influenzae.* En años recientes ha aumentado en grado relevante la resistencia de dicho microorganismo a la ampicilina, razón por la cual se recomienda en la actualidad usar una combinación de lactámico beta con inhibidor de lactamasa beta o una cefalosporina de segunda o tercera generación. En forma típica se utilizan ampicilina con sulbactam, cefuroxima, cefotaxima o ceftriaxona y se reservan la clindamicina y el trimetoprim-sulfametoxazol para sujetos alérgicos a los lactámicos beta. La antibioticoterapia se continuará durante siete a 10 días y hay que "ajustarla" si es necesario contra el microorganismo identificado en cultivo. Si los contactos familiares de la persona con epiglotitis por *H. influenzae* incluyen un niño no vacunado, menor de cuatro años, será necesario administrar rifampicina con fin profiláctico a todos los miembros del grupo familiar (incluido el paciente) durante cuatro días, para erradicar el estado de portador de *H. influenzae.*

INFECCIONES DE ESTRUCTURAS PROFUNDAS DEL CUELLO

Las infecciones profundas del cuello suelen ser extensiones de un cuadro infeccioso que está en otros sitios primarios, muy a menudo en la faringe o la cavidad bucal. Muchas de las infecciones mencionadas son mortales pero difíciles de detectar en su etapa incipiente, en que pueden ser erradicadas con mayor facilidad. Tres de los espacios clínicamente más importantes en el cuello son el submaxilar (y sublingual), el faríngeo lateral (o parafaríngeo) y el retrofaríngeo. Los espacios en cuestión se comunican mutuamente y con otras estructuras importantes de la cabeza, el cuello y el tórax, y por tal razón las infecciones pueden propagarse fácilmente a zonas como el mediastino, la vaina carotídea, la base del cráneo y las meninges. Una vez que la infección alcanza tales zonas sensibles, la mortalidad puede alcanzar porcentajes de hasta 20 a 50 por ciento.

La infección de los espacios submaxilar, sublingual o ambos, típicamente proviene de la extracción o infección reciente de una pieza dental inferior. El resultado es una infección grave, que puede ser mortal, denominada angina de Ludwig (consultar antes en este capítulo "Infecciones de la boca"). La infección del espacio faríngeo lateral o parafaríngeo suele ser complicación de algunas infecciones frecuentes de la cavidad bucal y vías respiratorias superiores, entre ellas amigdalitis, abscesos periamigdalinos, faringitis, mastoiditis o infección periodontal. El espacio mencionado, en plano profundo respecto a la pared externa de la faringe, incluye diversas estructuras sensibles como serían la arteria carótida, la vena yugular interna, la cadena simpática cervical y partes de los pares craneales IX a XII; en su extremo distal, comunica con el compartimiento posterior del mediastino. Por tanto, la penetración del espacio mencionado por microorganismos patógenos puede ser fatal a muy corto plazo. En la exploración se puede advertir moderado desplazamiento de las amígdalas, trismo y rigidez del cuello, pero es fácil no identificar la hinchazón de la pared externa o lateral de la faringe. El diagnóstico se confirma por CT. El tratamiento consiste en la conservación de la vía aérea, la evacuación quirúrgica de acumulaciones de líquido, así como un ciclo de 10 días, como mínimo, de antibióticos intravenosos, que sean activos contra estreptococos y anaerobios de la boca (como ampicilina con sulbactam). En párrafos anteriores ("Infecciones de la boca") fue descrita una forma particularmente grave de la infección que afecta los componentes de la vaina carotídea y que ha recibido el nombre de septicemia posanginosa (o enfermedad de Lemierre). La infección del espacio retrofaríngeo puede ser extraordinariamente peligrosa, porque se localiza detrás de la faringe, desde la base del cráneo hasta el compartimiento superior del mediastino. Las infecciones en el espacio en cuestión son más frecuentes en niños menores de cinco años de edad, por la presencia de algunos pequeños ganglios retrofaríngeos que muestran atrofia hacia los cuatro años de edad. La infección suele ser consecuencia de extensión de una infección de otro sitio, muy a menudo una faringitis aguda. Otros cuadros de origen incluirían otitis media, amigdalitis, infecciones dentales, angina de Ludwig y la extensión anterior de osteomielitis vertebral. La infección del espacio retrofaríngeo también puede surgir después de traumatismos penetrantes de la retrofaringe (p. ej., tras un procedimiento endoscópico). Las infecciones por lo regular son polimicrobianas, es decir, una combinación de aerobios y anaerobios; los patógenos más frecuentes son estreptococos hemolíticos beta del grupo A y *S. aureus. M. tuberculosis* fue en épocas pasadas una causa frecuente del problema, pero ahora es rara en Estados Unidos.

El cuadro inicial típico de los abscesos retrofaríngeos incluye faringitis, fiebre, disfagia y dolor del cuello, y a menudo hay babeo por la dificultad y dolor al deglutir. En la exploración se advertirá dolor a la palpación de ganglios cervicales, hinchazón del cuello y eritema y edema difusos de la retrofaringe, así como una "prominencia" en la pared posterior de esta estructura, si bien esto

último quizá no se identifique a simple vista. Por lo común, en la radiografía lateral de cuello o la CT se identifica una tumefacción en partes blandas. Ante el peligro de obstrucción de las vías respiratorias, el tratamiento comienza asegurando su permeabilidad, seguido de una combinación de drenaje quirúrgico y antibioticoterapia intravenosa. La administración inicial de fármacos sobre bases empíricas debe proteger contra estreptococos, anaerobios de la boca y *S. aureus*; por lo regular son eficaces ampicilina con sulbactam, clindamicina sola o la combinación de esta última y ceftriaxona. Las complicaciones surgen predominantemente a causa de la extensión a otras zonas, que incluyen rotura a la retrofaringe, y ello puede culminar en neumonitis por aspiración y empiema. La extensión también puede hacerse al espacio faríngeo lateral y el mediastino, de lo cual surgen mediastinitis y pericarditis o alguno de los grandes vasos cercanos. Todos los problemas mencionados conllevan una alta mortalidad.

LECTURAS ADICIONALES

American Academy of Pediatrics Subcommittee on Management of Acute Otitis Media: Diagnosis and management of acute otitis media. Pediatrics 113:1451, 2004

American Academy of Pediatrics Subcommittee on Management of Sinusitis and Committee on Quality Improvement: Clinical practice guideline: Management of sinusitis. Pediatrics 108:798, 2001

Cooper RJ et al: Principles of appropriate antibiotic use for acute pharyngitis in adults: Background. Ann Intern Med 134:509, 2001

Dowell SF et al: Otitis media—principles of judicious use of antimicrobial agents. Pediatrics 101:165, 1998

Gonzales R et al: Principles of appropriate antibiotic use for treatment of nonspecific upper respiratory tract infections in adults: Background. Ann Intern Med 134:490, 2001

Hickner JM et al: Principles of appropriate antibiotic use for acute rhinosinusitis in adults: Background. Ann Intern Med 134:498, 2001

Piccirillo JF: Acute bacterial sinusitis. N Engl J Med 351:902, 2004

Rafei K et al: Airway infectious disease emergencies. Pediatr Clin North Am 53:215, 2006

Schwartz B et al: Pharyngitis—principles of judicious use of antimicrobial agents. Pediatrics 101:171, 1998

Sinus and Allergy Health Partnership: Antimicrobial treatment guidelines for acute bacterial rhinosinusitis. Otolaryngol Head Neck Surg 130:1, 2004

Van Zuijlen DA et al: National differences in incidence of acute mastoiditis: Relationship to prescribing patterns of antibiotics for acute otitis media? Pediatr Infect Dis J 20:140, 2001

Wenzel RP et al: Acute bronchitis. N Engl J Med 355:2125, 2006

32 Manifestaciones bucales de enfermedades

Samuel C. Durso

Los internistas, como médicos generales y consultores, valoran a personas con enfermedades de las partes blandas de la boca, los dientes y la faringe. Se necesita conocer el medio interior de la boca y sus estructuras peculiares para orientar en los servicios preventivos e identificar manifestaciones bucales de enfermedades locales o sistémicas **(cap. e7)**. Aún más, los internistas a menudo colaboran con los dentistas en la atención de personas con diversos trastornos médicos que afectan al buen estado de la cavidad bucal o que serán sometidas a procedimientos odontológicos que incrementarán el riesgo de que surjan complicaciones clínicas.

ENFERMEDADES DE LOS DIENTES Y ESTRUCTURAS PERIODONTALES

PIEZAS DENTALES Y ESTRUCTURAS PERIODONTALES

La formación de los dientes comienza en la sexta semana de la vida embrionaria y continúa hasta los 17 años de edad. El desarrollo de las piezas dentales comienza en el feto y continúa después de que "hacen erupción". En circunstancias normales, a los tres años el niño tiene ya sus 20 dientes temporales (dientes de leche), que pierde paulatinamente hasta los 13 años. Hacia los seis años comienzan a salir las piezas permanentes, que son 32, y para los 14 años han hecho erupción todas, aunque a veces surgen más tarde las llamadas muelas del juicio o terceros molares.

La pieza dental que ha brotado consta de una corona visible cubierta de esmalte y las raíces, situadas por debajo de la línea gingival y cubiertas por un cemento osteiforme. La *dentina*, material más denso que el hueso y extraordinariamente sensible al dolor, comprende la mayor parte del "parénquima" dentario. Dicho material rodea a un "centro" que es la *pulpa* mixomatosa y que contiene vasos y nervios. El diente está anclado firmemente en el alvéolo gracias al *periodontio*, que es una estructura de apoyo que comprende las encías, el hueso alveolar, el cemento y el ligamento periodontal. Este último fija firmemente el cemento al hueso alveolar. Encima del ligamento existe una franja de encía, inmediatamente debajo de la corona. Sobre la base de esta última hay un espacio de unos cuantos milímetros de encía libre (1 a 3 mm) que forma un surco superficial, en el borde situado entre la encía y la pieza dental.

Caries, enfermedades de la pulpa, periapicales y complicaciones. La caries de piezas dentales se inicia sin generar síntomas, como una patología destructiva de la superficie dura de los dientes. *Streptococcus mutans*, principalmente, y otras bacterias, colonizan la capa orgánica de "amortiguamiento" en la superficie dental para producir la llamada *placa dentobacteriana*. Si no son eliminados por cepillado o por una acción natural de la saliva y las partes blandas de la boca, los ácidos de las bacterias desmineralizan el esmalte. La caries es más frecuente en las grietas y las depresiones de las superficies oclusales. También son vulnerables las superficies junto a zonas de restauración y las raíces al descubierto, por el hecho particular de que la población de adultos mayores y ancianos todavía tienen dientes. Con el paso del tiempo la caries afecta a la dentina subyacente, origina cavitación del esmalte y por último penetra en la pulpa, con lo que produce una *pulpitis aguda*. En esta fase inicial en que está circunscrita la infección a la pulpa, la pieza dental se torna sensible a la percusión, al calor o al frío, pero el dolor cede inmediatamente después de que desaparece la acción del estímulo irritante. Si la infección se propaga a la pulpa, surge *pulpitis irreversible* que culminará en necrosis de este tejido. En la etapa final el dolor es intenso y tiene características penetrantes o pulsátiles de los dolores viscerales y empeora con la persona en decúbito. Una vez que se ha completado la necrosis de la pulpa el dolor puede ser constante o intermitente, pero se pierde la sensibilidad al frío.

El tratamiento de la caries consiste en eliminar el tejido duro reblandecido e infectado; sellar la dentina al descubierto y restaurar la estructura odontológica con amalgamas de plata, mezclas o aleaciones de materiales plásticos, oro o porcelana. Una vez que surge la pulpitis irreversible se necesita el tratamiento de los conductos o canales de las raíces y se extrae el contenido de la cámara pulpar y los conductos mencionados, seguido de limpieza profunda, aplicación de antisépticos y colocación de un material inerte. Otra posibilidad es extraer la pieza dental.

La infección de la pulpa en caso de que no se propague por el esmalte cariado origina un *absceso periapical* que causa dolor con la masticación. Si la infección es leve y crónica, se forma un *granuloma periapical* o al final un *quiste periapical*, y cualquiera de los dos originará en la punta de la raíz una imagen radiolúcida en las radiografías. El absceso periapical no tratado erosiona el hueso alveolar y produce osteomielitis, penetra y se propaga por las encías (*parulis*) o disecciona planos aponeuróticos profundos y produce una celulitis virulenta (angina de Ludwig) que afecta el espacio submaxilar y el piso de la boca (cap. 157). Los ancianos, los diabéticos y las personas que reciben glucocorticoides posiblemente sientan poco o ningún dolor o fiebre, conforme surgen estas complicaciones.

Enfermedad periodontal. Esta enfermedad origina más pérdidas de piezas dentales que la caries, particularmente en los ancianos. A semejanza de esta última, la infección crónica de la encía y las estructuras de fijación de las piezas dentales comienza con la formación de la placa dentobacteriana. El trastorno comienza de manera insidiosa por arriba de la línea de la encía y el surco gingival. La placa, que incluye la placa mineralizada (cálculos), se puede evitar por medio de higiene dental apropiada que incluya la limpieza periódica por un profesional. Si no se toman las medidas adecuadas, aparece inflamación crónica que originará hiperemia indolora de las encías libres y fija (*gingivitis*) que sangra cuando se cepilla. Si no se inicia el tratamiento aparece *periodontitis* intensa, la cual origina profundización del surco normal y destrucción del ligamento periodontal. Alrededor de las piezas dentarias se forman "bolsas" que se llenan de pus y restos alimenticios. Al quedar destruida la zona periodontal la pieza se afloja y se desprende. Al final se reabsorbe el hueso alveolar. Se ha planteado la posibilidad de que la inflamación crónica, consecuencia de enfermedad periodontal por largo tiempo, sea un elemento condicionante

de la coronariopatía y el accidente cerebrovascular. Los estudios epidemiológicos muestran un vínculo moderado aunque significativo entre la inflamación mencionada y la aterogénesis, aunque no se ha corroborado su participación causal.

Las formas aguda y activa de la enfermedad periodontal aparecen con menor frecuencia que las crónicas que hemos descrito. Sin embargo, si el hospedador está sometido a estrés o expuesto a un nuevo patógeno, puede haber enfermedad del tejido mencionado, de evolución rápida y muy destructiva. Un ejemplo "virulento" sería la llamada *gingivitis ulceronecrosante aguda* (*acute necrotizing ulcerative gingivitis*, ANUG) o *infección de Vincent*, que fue llamada "boca de trinchera" en la Primera Guerra Mundial. El estrés, la falta de higiene bucal y el consumo de tabaco y alcohol son factores de riesgo. El cuadro inicial incluye la aparición repentina de inflamación de las encías, úlceras, hemorragia, necrosis de la encía interdental y aliento fétido (halitosis). La *periodontitis juvenil localizada* que afecta a adolescentes es particularmente destructiva y al parecer se vincula con deficiencia en la quimiotaxia de neutrófilos. La *periodontitis que aparece en el SIDA* se asemeja a ANUG en algunos enfermos o a una forma más destructiva de la periodontitis crónica de adultos, en otros casos. También puede originar un cuadro destructivo similar a la gangrena de partes blandas de la boca y el hueso que se asemeja al cuadro llamado *noma*, identificado en niños con malnutrición profunda en naciones en desarrollo.

Prevención de la caries y la infección periodontal. A pesar de la menor prevalencia de caries dental y enfermedad periodontal en Estados Unidos, que ha sido producto en gran medida por la fluoración del agua y la mejoría en los servicios odontológicos, respectivamente, las dos enfermedades siguen siendo un grave problema sanitario a nivel mundial y en algunos grupos particulares. El internista puede alentar la profilaxis al incluir preguntas sobre los cuidados en la higiene bucal como parte del mantenimiento de la salud. Las poblaciones expuestas al riesgo de mostrar las dos patologías mencionadas incluyen personas con xerostomía, diabéticos, alcohólicos, fumadores, personas con síndrome de Down y sujetos con hiperplasia gingival. Además, las personas de bajo nivel socioeconómico que no reciben servicios dentales adecuados y los que tienen poca capacidad para el cuidado de su persona (como los que viven en asilos, los que tienen demencia senil o discapacidades de las extremidades superiores) muestran el trastorno con mayor frecuencia. Es importante dar orientación sobre la práctica regular de medidas de higiene dental y la limpieza por profesionales, el empleo de pastas dentífricas con fluoruro, las aplicaciones de fluoruro por parte de odontólogos, el empleo de cepillos eléctricos en sujetos con disminución de la destreza e instruir a los cuidadores que atiendan a personas que no pueden valerse por sí mismas. Los internistas que atienden estudiantes internacionales que se preparan en Estados Unidos deben estar conscientes de que tal población muestra una elevada prevalencia de caries dental. Los costos, el temor hacia el odontólogo y las diferencias de lenguaje y culturales pueden impedir que algunos acudan a servicios dentales preventivos.

Trastornos del desarrollo y sistémicos que afectan a los dientes y los tejidos periodontales. La mala oclusión es el problema más frecuente durante el desarrollo y además constituye una situación antiestética que interfiere con la masticación si no es corregida por técnicas ortodónticas. Es frecuente la impactación de los terceros molares y a veces se infectan. El prognatismo secundario a *acromegalia* también puede ocasionar mala oclusión, al igual que las deformidades de ambos maxilares por *enfermedad ósea de Paget*. El retardo en la erupción de las piezas dentales, la micrognatia y la protrusión de la lengua son signos ocasionales de *cretinismo* e *hipopituitarismo*. La sífilis congénita origina los dientes bífidos de Hutchinson, con punta más angosta y coronas de molares finamente nodulares (en frambuesa).

La *hipoplasia del esmalte* origina defectos de la corona que van desde depresiones hasta grietas profundas en las piezas temporales o permanentes. Algunas causas de estos problemas son infección intrauterina (por sífilis o rubéola), hipovitaminosis (A, C o D), trastornos del metabolismo de calcio (malabsorción, raquitismo resistente a vitamina D, hipoparatiroidismo), nacimiento prematuro, fiebre alta o algunos defectos hereditarios raros (*amelogénesis imperfecta*). Las tetraciclinas, administradas en dosis altas en los primeros ocho años de vida, pueden originar hipoplasia y manchas del esmalte. La exposición a pigmentos endógenos puede manchar los dientes en desarrollo: la *eritroblastosis fetal* (color verdoso o negro azuloso); las hepatopatías congénitas (color verde o pardo amarillento) y la porfiria (color rojo o pardo que emite fluorescencia con la luz ultravioleta). Surgen *manchas jaspeadas* si en la etapa de desarrollo ingirieron fluoruros en exceso. Existe desgaste del esmalte con el envejecimiento, el bruxismo o las exposiciones excesivas a ácidos (como sería en casos de reflujo gástrico crónico o bulimia).

La pérdida prematura de piezas dentales, consecuencia de periodontitis, surge en casos de neutropenia cíclica, síndrome de Papillon-Lefèvre o de Chédiak-Higashi y leucemias. La laxitud o aflojamiento focales rápidos de piezas suele ser por infecciones, pero entre otras causas menos frecuentes están histiocitosis X, sarcoma de Ewing, osteosarcoma o linfoma de Burkitt. La caída temprana de los dientes primarios es un signo de *hipofosfatasia*, que es una alteración poco frecuente y congénita del metabolismo.

El embarazo origina a veces inflamación intensa de las encías y *granulomas piógenos* localizados. Se advierte enfermedad periodontal intensa en el síndrome de Down y en la diabetes mellitus. La *hiperplasia gingival* puede deberse a la administración de fenilhidantoína, de bloqueadores de los canales del calcio como la nifedipina y del consumo de ciclosporina. Tienen un aspecto similar la *fibromatosis gingival familiar idiopática* y otros trastornos afines a dicho síndrome. La interrupción de la farmacoterapia suele revertir el cuadro aunque a veces se necesita cirugía para el control de los dos trastornos. Surge en forma variable *eritema gingival lineal* en individuos con infección avanzada por VIH, y quizá represente deficiencia inmunitaria y disminución en la actividad de los polimorfonucleares. El edema difuso o focal de las encías puede ser un signo de leucemia mielomonocítica aguda (*acute myelomonocytic leukemia*, AML) temprana o tardía y también de otros trastornos linfoproliferativos. Un signo raro aunque patognomónico de la granulomatosis de Wegener es la gingivitis granulosa rojo-violácea (encías en fresa).

ENFERMEDADES DE LA MUCOSA BUCAL

Infecciones. Casi todas las enfermedades de la mucosa bucal son causadas por microorganismos (cuadro 32-1).

Lesiones pigmentadas. Véase el cuadro 32-2.

Enfermedades dermatológicas. Véanse los cuadros 32-1, 32-2 y 32-3 y los capítulos 52 a 56.

Enfermedades de la lengua. Véase el cuadro 32-4.

Enfermedad por VIH y SIDA. Véanse los cuadros 32-1, 32-2, 32-3 y 32-5; el capítulo 182, y las figuras 174-1 y 196-1.

Úlceras. Las úlceras constituyen algunas de las lesiones más frecuentes de la mucosa de la boca. Tienen múltiples causas, pero el hospedador y el perfil de las lesiones, que incluyen la presencia de signos sistémicos, facilitan el diagnóstico diferencial (cuadro 32-1). Casi todas las úlceras agudas son dolorosas y ceden por sí solas. La mayor parte la constituyen las úlceras aftosas recurrentes y la infección por herpes simple. Las úlceras aftosas persistentes y profundas pueden ser idiopáticas y surgir con la infección por VIH/SIDA. Las lesiones aftosas suelen ser la manifestación inicial del *síndrome de Behçet* (cap. 320). Pueden aparecer lesiones de aspecto similar, aunque menos dolorosas en el síndrome de Reiter y a veces aparecen úlceras aftosas en el lupus discoide o el *lupus eritematoso sistémico* (cap. 316). También aparecen úlceras similares a aftas en la enfermedad de Crohn (cap. 289), pero a diferencia de la variedad aftosa frecuente, su cuadro histológico incluye inflamación granulomatosa. Se ha comunicado que las aftas recurrentes en algunos individuos con *enfermedad celiaca* desaparecen cuando se elimina el gluten de la alimentación.

Un cuadro de interés particular lo constituyen las úlceras crónicas relativamente indoloras y las placas mixtas de color blanco-rojizas (eritroplasia y leucoplasia) que persisten más de dos semanas. Hay que pensar desde el inicio en la posibilidad de carcinoma escamoso y displasia premaligna y se debe obtener un fragmento de tejido para biopsia diagnóstica. Esto es de gran importancia, porque el cáncer en su etapa incipiente puede ser tratado con mayor facilidad que cuando está en etapa tardía. Entre los sitios de alto riesgo están el labio inferior, el piso de la boca, las porciones ventral y lateral de la lengua y el conjunto de paladar blando/pilares amigdalinos. Entre los factores de riesgo del cáncer de boca en países occidentales están la exposición a la luz solar (labio inferior) y el consumo de tabaco y alcohol. En India y otros países de Asia, una causa frecuente de cáncer de boca es el tabaco sin humo mezclado con betel (una nuez), cal apagada y especias. Entre las causas poco frecuentes están la sífilis y el síndrome de Plummer-Vinson (deficiencia de hierro).

Algunas causas poco frecuentes de úlceras crónicas como tuberculosis, micosis, granulomatosis de Wegener y granulomas de la línea media pueden tener un aspecto similar al carcinoma. El diagnóstico preciso depende de identificar otras manifestaciones clínicas y tomar una biopsia de la lesión. De manera típica el chancro sifilítico no duele y puede pasar inadvertido fácilmente aunque existe de manera invariable linfadenopatía regional. La confirmación se logra por métodos bacterianos y serológicos apropiados.

CUADRO 32-1 LESIONES VESICULOSAS, BULOSAS O ULCERADAS DE LA MUCOSA DE LA BOCA

Enfermedad	Localización habitual	Signos clínicos	Evolución
Enfermedades por virus			
Gingivoestomatitis herpética aguda primaria (por virus de herpes simple de tipo 1, y a veces de tipo 2)	Mucosa de labios y boca (mucosa vestibular, gingival y lingual)	Vesículas labiales que se rompen y encostran y vesículas intrabucales que rápido muestran úlceras; causan gran dolor; gingivitis aguda, fiebre, malestar general, halitosis y linfadenopatía cervical; afecta a lactantes, niños y adultos jóvenes	Cura espontáneamente en 10-14 días. Salvo que se infecten en forma secundaria, las lesiones que duran más de tres semanas no son causadas por infección primaria por virus de herpes simple
Herpes labial recurrente (calentura o fuegos)	Unión mucocutánea de los labios; piel peribucal	Grupos de vesículas que después de mostrar erupción coalescen para romperse y encostrarse; duelen al tacto o con el contacto con alimentos muy condimentados	Dura en promedio una semana, pero el cuadro puede ser duradero si se infecta en forma secundaria. Si la lesión es grave los antivíricos tópicos o ingeridos pueden acortar el tiempo de curación.
Herpes intrabucal simple recurrente	Paladar blando y encía	Vesículas pequeñas sobre epitelio queratinizado que se rompen y coalescen; dolorosas	Cura con espontaneidad en una semana, aproximadamente. Si el herpes es intenso, los antivíricos tópicos o ingeridos pueden acortar el tiempo de curación
Varicela (virus de varicela-zoster)	Encía y mucosa de la boca	Las lesiones en la piel se acompañan a veces de vesículas pequeñas en la mucosa de la boca, que se rompen para formar úlceras superficiales. Pueden coalecer hasta formar grandes lesiones ampollosas que se ulceran; la mucosa puede mostrar eritema generalizado	Las lesiones curan espontáneamente en dos semanas
Herpes zoster (reactivación del virus de varicela-zoster)	Carrillos, lengua, encía o paladar blando	Erupciones vesiculares unilaterales y úlceras con un perfil lineal que siguen la distribución sensitiva del nervio trigémino o de alguna de sus ramas	Curación gradual sin dejar cicatrices, salvo que haya infección secundaria; es frecuente la neuralgia posherpética. El aciclovir, el fanciclovir o el valaciclovir por vía oral acortan el tiempo de curación y disminuyen la neuralgia posherpética
Mononucleosis infecciosa (virus de Epstein-Barr)	Mucosa de la boca	Fatiga, faringitis, malestar general, fiebre y linfadenopatía cervical; por lo común algunos días antes de la linfadenopatía surgen innumerables úlceras pequeñas, aparecen puntos hemorrágicos en la encía y múltiples petequias en la unión del paladar blando y duro	Las lesiones en la boca desaparecen en la convalecencia; no está indicado tratamiento, salvo el uso de glucocorticoides si la tumefacción de las amígdalas pone en peligro la ventilación
Herpangina (virus coxsackie A; posiblemente también virus coxsackie B y echo)	Mucosa de la boca, faringe, lengua	Fiebre, faringitis y vesículas bucofaríngeas, todas de comienzo inmediato, por lo común en niños menores de cuatro años en los meses cálidos (verano); congestión faríngea difusa y vesículas (1-2 mm) de color blanco grisáceo rodeadas de aréola roja; las vesículas se agrandan y ulceran	Periodo de incubación de dos a nueve días; hay fiebre durante uno a cuatro días; la recuperación se produce en forma satisfactoria
Enfermedad de mano, pie y boca (glosopeda) (el más común es el virus coxsackie A16)	Mucosa de la boca, faringe, palmas y plantas	Fiebre, malestar general, cefalea con vesículas bucofaríngeas que se tornan en úlceras dolorosas y superficiales; cuadro muy infeccioso que por lo común afecta a niños menores de 10 años	Periodo de incubación que dura dos a 18 días; las lesiones curan espontáneamente en dos a cuatro semanas
Infección primaria por VIH	Encías, paladar blando y faringe	Gingivitis aguda y úlceras bucofaríngeas que se acompañan de un cuadro febril similar a la mononucleosis y que incluye linfadenopatía	El cuadro anterior es seguido por seroconversión de VIH, infección asintomática por VIH, y al final enfermedad por dicho virus
Enfermedades por bacterias u hongos			
Gingivitis ulceronecrosante aguda ("boca de trinchera", infección de Vincent)	Encías	Dolor y hemorragia de la encía, caracterizada por necrosis y úlceras de las papilas gingivales y los márgenes y además linfadenopatía y halitosis	Con el desbridamiento y el lavado a base de agua oxigenada diluida (1:3) se obtiene alivio en 24 h; se pueden usar antibióticos en trastornos extraordinariamente agudos; el trastorno puede reaparecer
Sífilis prenatal (congénita)	Paladar blando, maxilar inferior, lengua y dientes	Afectación por gomas del paladar, maxilar inferior y huesos de la cara, incisivos de Hutchinson, molares en "mora", glositis, placas mucosas y grietas en los ángulos de la boca	Deformidades de piezas dentales permanentes (irreversibles)
Sífilis primaria (chancro)	La lesión surge en el punto de entrada del microorganismo; puede aparecer en labios, lengua o zona amigdalina	Pápulas pequeñas que pronto se transforman en una gran úlcera indolora con borde indurado; linfadenopatía unilateral; el chancro y los ganglios linfáticos contienen espiroquetas; entre la 3ª y la 4ª semanas se tornan positivas las pruebas serológicas	Curación del chancro en uno a dos meses, seguido de sífilis secundaria en seis a ocho semanas
Sífilis secundaria	La mucosa de la boca es afectada a menudo con "manchas" o placas mucosas predominantemente en el paladar blando y también en comisuras de la boca	Lesiones maculopapulosas de la mucosa bucal de 5-10 mm de diámetro con una úlcera central cubierta por una membrana grisácea. En las superficies mucosas de diversas zonas hay erupciones y también en la piel, acompañadas de fiebre, malestar general y faringitis	Las lesiones pueden persistir desde semanas hasta un año
Sífilis terciaria	Paladar blando y lengua	Infiltración por gomas del paladar y la lengua seguido de úlceras y fibrosis; la atrofia de las papilas de la lengua ocasiona el signo característico de "lisura" de ese órgano e inflamación	Las gomas pueden destruir el paladar y perforarlo por completo
Gonorrea	Las lesiones pueden aparecer en la boca en el sitio de inoculación o en forma secundaria por propagación hematógena desde el foco primario en otras partes	La mayor parte de las infecciones faríngeas son asintomáticas; pueden producir ardor o prurito; la bucofaringe y las amígdalas pueden ulcerarse y mostrar eritema; la saliva es viscosa y fétida	Más difícil de erradicar que la infección urogenital, aunque la faringitis por lo común muestra resolución con los antimicrobianos apropiados

(continúa)

CUADRO 32-1 LESIONES VESICULOSAS, BULOSAS O ULCERADAS DE LA MUCOSA DE LA BOCA (CONTINUACIÓN)

Enfermedad	Localización habitual	Signos clínicos	Evolución
Tuberculosis	Lengua, área amigdalina, paladar blando	Surge una úlcera indolora y única, irregular de 1-5 cm cubierta de un exudado persistente; tiene un borde firme "socavado"	Es frecuente la autoinoculación a partir de la infección pulmonar; las lesiones muestran resolución con los antimicrobianos apropiados
Actinomicosis cervicofacial	Edema en regiones de la cara, cuello y piso de la boca	La infección puede vincularse con la extracción de una pieza dental, fractura del maxilar inferior o salida de un molar; en su forma aguda se asemeja a un absceso piógeno agudo, pero contiene "gránulos de azufre" amarillentos, micelios grampositivos y sus hifas	En forma típica, las zonas edematosas son duras y aumentan de tamaño de manera indolora; surgen múltiples abscesos con fístulas húmedas; la penicilina es el fármaco de primera línea y por lo regular se necesita cirugía
Histoplasmosis	Cualquier área de la boca, particularmente la lengua, las encías o el paladar	Lesiones nodulares, verrugosas o granulomatosas. Las úlceras están induradas y dolorosas; por lo común la vía de propagación es hematógena o el foco inicial está en pulmones, pero puede ser primaria	Se necesitan antimicóticos de acción sistémica para combatir el trastorno
Candidosis (cuadro 32-3)			
Enfermedades de la piel			
Penfigoide de membranas mucosas	De manera típica origina eritema gingival intenso y úlceras; puede afectar a otras zonas de la cavidad bucal, el esófago y la vagina	Vesículas o ampollas dolorosas, blancas grisáceas, colapsadas, que abarcan todo el epitelio, con una zona eritematosa periférica; las lesiones gingivales se descaman y dejan una zona ulcerada	Evolución prolongada con remisiones y exacerbaciones; la afección de sitios diferentes se produce de modo lento; los glucocorticoides temporalmente calman los síntomas, pero no controlan la enfermedad
Eritemas multiformes menor y mayor (síndrome de Stevens-Johnson)	Predominantemente la mucosa de la boca y la piel de manos y pies	Bulas rotas intrabucales rodeadas de una zona inflamatoria; los labios pueden mostrar costras hemorrágicas; es patognomónica la lesión cutánea en "diana"; la persona puede mostrar signos profundos de toxicidad	Inicio muy rápido; cuadro que suele ser idiopático, pero puede vincularse con algún elemento desencadenante como una reacción medicamentosa; el trastorno puede durar tres a seis semanas; en caso de eritema multiforme mayor la mortalidad va de 5-15% si no se trata
Pénfigo vulgar	Mucosa de la boca y piel; sitios de traumatismo mecánico (paladar blando/duro, frenillo, mucosa del vestíbulo de labios y boca)	Por lo común (>70%), el cuadro inicial incluye lesiones de la boca; hay bulas frágiles y rotas y zonas ulceradas en la cavidad bucal; afecta principalmente a adultos mayores y ancianos	Con la aparición repetitiva de bulas, los efectos tóxicos pueden culminar en caquexia, infección y muerte en 24 meses; suele ser controlable con glucocorticoides orales
Liquen plano	Mucosa de la boca y piel	Estrías blancas en la boca; nódulos violáceos en la piel en los sitios de fricción; ocasionalmente causa úlceras de la mucosa bucal y gingivitis erosiva	Las estrías blanquecinas solas por lo común son asintomáticas; suele ser difícil tratar las lesiones erosivas, pero pueden mejorar con glucocorticoides
Otros trastornos			
Úlceras aftosas recurrentes	Por lo común sobre la mucosa no queratinizada de la boca (mucosa vestibular y labial, piso de la boca, paladar blando, porción lateral y ventral de la lengua)	Úlceras únicas o en grupos, dolorosas, con un borde eritematoso; las lesiones pueden tener 1-2 mm de diámetro en "brotes" (herpetiformes), 1-5 mm (menor) o 5-15 mm (mayor)	Las lesiones curan en término de una a dos semanas, pero pueden reaparecer cada mes o varias veces al año; la barrera protectora con orabase y corticoesteroides tópicos permite el alivio sintomático; en casos graves se necesitan a veces los glucocorticoides de acción sistémica
Síndrome de Behçet	Mucosa de la boca, ojos, genitales, intestino y SNC	Múltiples úlceras aftosas en la boca; cambios oculares inflamatorios, lesiones ulceradas en los genitales; enteropatía inflamatoria y afección del SNC	Las lesiones de la boca son la primera manifestación del síndrome; persiste durante varias semanas y al curar no deja cicatrices
Úlceras traumáticas	Cualquier sitio de la mucosa de la boca; las prótesis suelen causar úlceras en el vestíbulo	Lesiones localizadas, circunscritas y ulceradas con borde rojo; son producidas por la mordedura accidental de la mucosa, penetración por un cuerpo extraño o irritación crónica por una prótesis dental	Las lesiones por lo común curan en siete a 10 días una vez que se elimina el elemento irritante, salvo que haya infección secundaria
Carcinoma escamoso	Cualquier zona de la boca, muy a menudo labio inferior, lengua y piso de la boca	Úlcera con borde elevado e indurado; no cicatriza pero no duele demasiado; las lesiones tienden a surgir en zonas de eritroplasia/leucoplasia o en el caso de la lengua atrófica lisa	Invade y destruye tejidos subyacentes y a menudo envía metástasis a ganglios linfáticos regionales
Leucemia mieloide aguda (por lo común monocítica)	Encías	Edema y úlceras superficiales de las encías, seguidas de hiperplasia con necrosis extensa y hemorragia; en otras zonas pueden surgir úlceras profundas en la mucosa, complicadas por infección secundaria	Por lo regular mejora con el tratamiento sistémico de la leucemia; a veces se necesita radioterapia local
Linfoma	Encías, lengua, paladar y zona amigdalina	Área elevada y ulcerada que puede proliferar rápidamente y así asumir la forma de inflamación traumática	El linfoma es mortal sin tratamiento; puede ser la indicación de una infección oculta por VIH
Quemaduras por sustancias químicas o calor	Cualquier zona de la boca	En zona esfacelada blanca por el contacto con agentes corrosivos (como aspirina o queso fundido) que se aplican en forma local; si se elimina la zona esfacelada queda una superficie cruenta y dolorosa	La lesión cura en cuestión de semanas, si no muestra infección secundaria

Nota: HSV, virus de herpes simple *(herpes simplex virus);* SNC, sistema nervioso central.

CUADRO 32-2 LESIONES PIGMENTADAS DE LA MUCOSA DE LA BOCA

Enfermedad	Localización habitual	Manifestaciones clínicas	Evolución
Mácula melanótica de la boca	Cualquier zona de la boca	Mácula parda o negra circunscrita o localizada difusa	Persiste indefinidamente; no crece
Pigmentación difusa por melanina	Cualquier zona de la boca	Hiperpigmentación difusa, que va de pálida a pardo-oscura; puede ser fisiológica (racial) o por tabaquismo	Persiste indefinidamente
Nevos	Cualquier zona de la boca	Hiperpigmentación parda a oscura circunscrita y localizada	Persiste indefinidamente
Melanoma maligno	Cualquier zona de la boca	El melanoma puede ser plano y difuso, indoloro, pardo o negro y sobresalir o ser nodular	Se expande e invade en fecha temprana; las metástasis ocasionan la muerte
Enfermedad de Addison	Cualquier zona de la boca pero predomina en la mucosa vestibular	Zonas o manchas de hiperpigmentación negra azulosa a parda oscura que surgen en los comienzos de la enfermedad, acompañadas de hiperpigmentación difusa de la piel; otros síntomas de insuficiencia suprarrenal	Trastorno controlado por corticoterapia de reposición
Síndrome de Peutz-Jeghers	Cualquier zona de la boca	"Manchas" pardas-oscuras, en labios, mucosa vestibular, con distribución característica del pigmento en labios, nariz, ojos y manos; forma concomitante y poliposis intestinal	Las lesiones hiperpigmentadas de la boca persisten indefinidamente; los pólipos gastrointestinales pueden tornarse cancerosos
Ingestión de fármacos (neurolépticos, anticonceptivos orales, minociclina, zidovudina, derivados de quinina)	Cualquier zona de la boca	Zonas de hiperpigmentación pardas, negras o grises	Desaparece poco a poco después de que se interrumpe el uso del fármaco
Tatuaje con amalgama	Encías y mucosa alveolar	Zonas hiperpigmentadas pequeñas y oscuras azules, vinculadas con partículas de amalgama "injertadas" en tejidos blandos; se manifiestan en las radiografías en la forma de partículas radiopacas	Persiste indefinidamente
Pigmentación por metales pesados (bismuto, mercurio, plomo)	Borde gingival	Línea hiperpigmentada fina azul-negruzca en el borde gingival; rara vez se manifiesta excepto en niños expuestos a pinturas a base de plomo	Denota absorción sistémica; no es importante en la salud de la boca
Lengua negra vellosa	Dorso de la lengua	Elongación de papilas filiformes de la lengua que se tiñen con el café, el té, el tabaco o bacterias pigmentadas	Mejora en una a dos semanas con el cepillado suave de la lengua o la interrupción del uso del antibiótico, si provino de proliferación excesiva de bacterias
"Manchas" de Fordyce	Mucosa vestibular y labial	Abundantes manchas amarillentas pequeñas por debajo de la superficie mucosa; no causa síntomas; es causada por hiperplasia de glándulas sebáceas	Benignas; persiste sin cambio manifiesto
Sarcoma de Kaposi	Habitualmente afecta al paladar, pero puede afectar cualquier otro sitio	Placas rojas y azules de tamaño y forma variable; a menudo se agrandan, se tornan nodulares y pueden ulcerarse	Por lo común denota infección por VIH o linfoma no Hodgkin; rara vez es fatal, pero a veces necesita tratamiento por comodidad o estética
Quistes de retención mucosa	Mucosa vestibular y labial	Quiste lleno de líquido claro azuloso por moco extravasado de una glándula salival menor lesionada	Cuadro benigno; no duelen, sólo si sufren traumatismo; se extirpan quirúrgicamente

CUADRO 32-3 LESIONES "BLANCAS" DE LA MUCOSA DE LA BOCA

Enfermedad	Localización habitual	Manifestaciones clínicas	Evolución
Liquen plano	Mucosa vestibular, lengua, encía y labios; piel	Estrías, placas blancas, áreas enrojecidas, úlceras de la boca; pápulas violáceas en la piel; el cuadro puede ser asintomático, doloroso o molesto; las reacciones liquenoides a fármacos pueden tener aspecto similar	Duradera, mejora con corticoesteroides tópicos
Nevo esponjoso plano	Mucosa de la boca, vagina y mucosa anal	Engrosamiento blanquecino e indoloro del epitelio; comienza en la fase de adolescencia/comienzo de la vida adulta; de tipo familiar	Benigna y permanente
Leucoplasia del fumador y lesiones de tabaco sin humo	Cualquier área de la mucosa de la boca, y a veces depende del sitio del contacto con el tabaco	Zona o mancha blanca que puede adquirir una consistencia firme, áspera o roja, con grietas o úlceras; puede ocasionar dolor sordo y espontáneo, aunque por lo común no duele	Pueden mostrar resolución si el sujeto abandona su hábito; en 2% de los casos las lesiones terminan por mostrar carcinoma escamoso; es esencial la biopsia temprana
Eritroplasia con manchas blancas o sin ellas	Piso de la boca común en varones; en mujeres lengua y mucosa vestibular	Placa rojiza aterciopelada que a veces está entremezclada con placas blancas o zonas rojas lisas	Gran riesgo de cáncer escamoso; es esencial la biopsia temprana
Candidosis	Cualquier zona de la boca	*Tipo seudomembranoso* ("algodoncillo"), zonas blancas cremosas similares a cuajo, debajo de las cuales queda una superficie cruenta y sangrante si se le raspa. Aparecen en lactantes enfermos, ancianos debilitados que reciben glucocorticoides o antibióticos de amplio espectro, en dosis grandes, o en individuos con síndrome de inmunodeficiencia humana.	Mejora adecuadamente con antimicóticos y con corrección de causas predisponentes, en la medida de lo posible
		Tipo eritematoso: zonas aplanadas, enrojecidas y a veces con dolor en algunos grupos de pacientes	La evolución es igual que en el tipo seudomembranoso
		Leucoplasia por Candida: engrosamiento blanco del epitelio que no se puede eliminar por *Candida*	Mejora con la terapia duradera a base de antimicóticos
		Queilitis del ángulo de la boca: grietas dolorosas en la comisura de la boca	Mejora con la terapia tópica con antimicóticos
Leucoplasia vellosa	Mitad externa de la lengua y rara vez en otros sitios de la mucosa bucal	Zonas blanquecinas que van desde pequeñas y planas a acentuación extensa de los pliegues verticales; aparece en portadores de VIH en todos los grupos de riesgo de SIDA	Causada por EBV; mejora con dosis altas de aciclovir, pero reaparece; rara vez origina molestias salvo que haya infección secundaria por *Candida*
Verrugas (virus de papiloma)	Cualquier punto de la piel y mucosa de la boca	Lesiones papilares únicas o múltiples con superficies queratinizadas gruesas y blancas que contienen muchas zonas puntiformes sobresalientes; lesiones en "coliflor" cubiertas de mucosa de color normal, múltiples "excrecencias" pálidas o rosas (hiperplasia epitelial focal)	Las lesiones proliferan en forma rápida y se diseminan; hay que pensar en carcinoma escamoso y descartar tal posibilidad con la biopsia; se hará ablación con láser; puede mostrar regresión en sujetos infectados con VIH si reciben antirretrovíricos

Nota: EBV, virus de Epstein-Barr *(Epstein-Barr virus).*

CUADRO 32-4 ALTERACIONES DE LA LENGUA

Tipo de cambio	Manifestaciones clínicas
Cambios de tamaño o morfología	
Macroglosia	Agrandamiento de la lengua que puede ser parte de un síndrome que se observa en trastornos del desarrollo como los síndromes de Down, de Simpson-Golabi-Behmel o de Beckwith-Wiedemann; puede depender de un tumor (hemangioma o linfangioma), enfermedades metabólicas (como amiloidosis primaria) y perturbaciones endocrinas (como la acromegalia o el cretinismo)
Lengua con grietas ("escrotal")	La superficie del dorso y los lados de la lengua están cubiertos de grietas indoloras, superficiales y profundas en las cuales se pueden reunir restos hísticos, e irritarse
Glositis romboide mediana	Anomalía congénita de la lengua con una zona ovoide "desnuda" en la parte posterior media de la lengua; puede depender de candidosis y mejorar con antimicóticos
Cambios de color	
Lengua "geográfica" (glositis migratoria benigna)	Cuadro inflamatorio asintomático de la lengua con pérdida rápida y nueva proliferación de las papilas filiformes, y con ello se tiene un aspecto de zonas vivas rojas que "se desplazan" en la superficie de la lengua
Lengua vellosa	Elongación de papilas filiformes en la superficie dorsal interna porque no se descama normalmente la capa de queratina de las papilas; el color negro pardusco puede provenir de la tinción con tabaco, alimentos, o microorganismos cromógenos
"Lengua en fresa" y "frambuesa"	El aspecto de la lengua durante la escarlatina, por la hipertrofia de papilas puntiformes y además cambios en las filiformes
Lengua "lisa"	La atrofia puede vincularse con xerostomía, anemia perniciosa, anemia ferropénica, pelagra o sífilis; también acompañarse de una sensación de ardor y dolor; puede ser expresión de candidosis eritematosa que mejora con antimicóticos

Los trastornos de fragilidad de la mucosa pueden originar úlceras dolorosas de la boca, que tardan más de dos semanas en curar. Los principales trastornos adquiridos son *penfigoide de mucosa* y *pénfigo vulgar.* Sus características clínicas suelen ser peculiares, pero hay que practicar un estudio inmunohistoquímico para el diagnóstico y para diferenciar las dos entidades del *liquen plano* y de reacciones a medicamentos.

Enfermedades hematológicas y nutricionales. Existe mayor posibilidad de que los internistas atiendan sujetos con hemopatías adquiridas y no congénitas. La hemorragia después de algún traumatismo pequeño suele cesar luego de 15 min y después de 60 min de haber sido extraída una pieza dental si se aplica presión local. Si la hemorragia que dura un tiempo mayor no proviene de la lesión ininterrumpida o rotura de un gran vaso, obliga a buscar una coagulopatía. Los individuos con disfunción plaquetaria o trombocitopenia, además de la hemorragia, con frecuencia presentan petequias y equimosis en la línea de "vibración" entre los paladares blando y duro.

Todas las formas de leucemia, pero particularmente la mielomonocítica aguda, originan gingivorragia y úlceras e hiperplasia gingivales. Las úlceras de la cavidad bucal son un signo de agranulocitosis y las úlceras y la mucositis suelen ser complicaciones graves de la quimioterapia y de la radioterapia contra cánceres hematológicos y de otro tipo. El síndrome de Plummer-Vinson (ferropenia, estomatitis de la comisura de la boca, glositis y disfagia) aumenta el riesgo de cáncer escamoso de la boca y de cáncer del esófago en la red hística poscricoidea. Se advierten papilas atróficas, enrojecimiento y ardor de la lengua en casos de anemia perniciosa. Las hipovitaminosis del grupo B producen muchos de los mismos síntomas comentados y también úlceras de la boca y queilosis. Ésta se observa en la deficiencia de hierro. El escorbuto también puede originar edema, hemorragia gingival, úlceras en las encías y aflojamiento de piezas dentales.

CAUSAS NO DENTALES DE DOLOR EN LA BOCA

La mayoría de los casos del dolor de estructuras dentales proviene de la pulpa o los tejidos periodontales inflamados o lesionados. Muchas veces no se identifican las causas no odontológicas. En muchas situaciones es predecible la odontalgia, siendo proporcional al estímulo aplicado y puede atribuirse a un trastorno identificable (como caries o un absceso). La anestesia local elimina el dolor que proviene de estructuras dentales o periodontales, pero no el referido. El dolor mioaponeurótico referido a los músculos de la masticación es el problema extradental más frecuente. Estos músculos son sensibles al tacto y duelen con el sobreuso. Muchos pacientes presentan bruxismo (el acto de rechinar los dientes, a menudo durante el sueño), que es consecuencia de estrés y ansiedad. El *trastorno temporomandibular* guarda relación íntima; afecta predominantemente a mujeres de 15 a 45 años. Sus características son dolor, limitación del movimiento del maxilar inferior y chasquidos de la articulación temporomandibular. Son muchas las causas y la mala oclusión no desempeña el papel principal que alguna vez se le atribuyó. La *osteoartritis* es una causa frecuente de dolor al masticar. Se obtiene alivio con antiinflamatorios, inactividad del maxilar inferior, consumo de alimentos blandos y aplicación de calor. La articulación temporomandibular está afectada en la mitad de sujetos con *artritis reumatoide* y suele ser un signo tardío de la enfermedad grave. El dolor preauricular bilateral, particularmente por la mañana, limita el arco de movimiento.

La *neuralgia migrañosa* a veces muestra localización circunscrita a la boca. Algunos datos importantes para su identificación son los episodios de dolor y remisión de la molestia sin causa identificable y persistencia del dolor a pesar del uso de anestésicos locales. La *neuralgia del trigémino* o *tic doloroso* puede abarcar parcial o totalmente las ramas maxilar inferior o superior del trigémino y producir dolor en una pieza dental o algunas de ellas. El dolor puede aparecer de manera espontánea o ser desencadenado al tocar el labio o la encía, cepillarse los dientes o masticar. La *neuralgia del glosofaríngeo* origina síntomas neuropáticos agudos similares en la distribución del noveno par craneal. La deglución, el estornudo, la tos o la presión en el trago auricular desencadenan dolor que es percibido en la base de la lengua, la faringe y el paladar blando y puede irradiarse a la articulación temporomandibular. La inflamación (*neuritis*) de las ramas maxilares superior e inferior del trigémino (p. ej., en la sinusitis maxilar, el neuroma y el infiltrado leucémico) se diferencia de la odontalgia corriente por la característica neuropática de la molestia. A veces, después de la extracción de una pieza dental surge *dolor fantasma*. El dolor y la hiperalgesia retroauricular y en la zona lateral de la cara constituyen algunos de los síntomas tempranos de la parálisis de Bell el mismo día en que surge la debilidad de los músculos de la cara o un poco antes. En forma semejante, antes de que surjan las lesiones visibles del herpes zoster que afecta al séptimo par (síndrome de Ramsey-Hunt) o el trigémino, aparecen síntomas similares a los descritos; cada uno de estos

CUADRO 32-5 LESIONES EN LA BOCA VINCULADAS POR INFECCIÓN CON VIH

Morfología de la lesión	Manifestaciones clínicas
Pápulas, nódulos y placas	Candidosis (hiperplásica y seudomembranosa)[a] Condiloma acuminado (infección por virus de papiloma humano) Carcinoma escamoso (en etapas preinvasiva e invasiva) Linfoma no-Hodgkin[a] Leucoplasia vellosa[a]
Úlceras	Úlceras aftosas recurrentes[a] Queilitis del ángulo de la boca Carcinoma escamoso Gingivitis ulcerada necrosante aguda[a] Periodontitis ulcerada necrosante[a] Estomatitis ulcerada necrosante Linfoma no Hodgkin[a] Infección por virus (de herpes simple o zoster, citomegalovirus) *Mycobacterium tuberculosis, Mycobacterium avium-intracellulare* Micosis (histoplasmosis, criptococosis, candidosis, geotricosis, aspergilosis) Infección bacteriana (por *Escherichia coli, Enterobacter cloacae, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa*) Reacciones a fármacos (úlceras únicas o múltiples)
Lesiones pigmentadas	Sarcoma de Kaposi[a] Angiomatosis bacilar (lesiones de piel y vísceras más frecuentes que las de la boca) Hiperpigmentación por zidovudina (piel, uñas y a veces mucosa de la boca) Enfermedad de Addison
Lesiones diversas	Eritema gingival lineal[a]

[a] Importante asociación con infección por el virus de inmunodeficiencia humana.

trastornos puede ocasionar *neuralgia posherpética* como secuela. La *isquemia coronaria* puede originar dolor exclusivamente en la cara y el maxilar inferior. A semejanza de la típica angina de pecho, puede reaparecer si se aumenta la "demanda" o se impone mayor trabajo al miocardio. El dolor sordo en algunos molares o premolares superiores puede señalar la presencia de *sinusitis maxilar superior.*

La arteritis de células gigantes se caracteriza por generar odontalgia, pero también puede ocasionar dolor facial o faringitis sin cefalea. Es relativamente común la "claudicación" de músculos de la masticación y la lengua durante la masticación o el habla. El infarto lingual es raro. Los individuos con tiroiditis subaguda suelen sentir dolor referido a la cara o el maxilar inferior antes de que se advierta la hipersensibilidad tiroidea y el hipertiroidismo transitorio.

El síndrome de ardor lingual (glosodinia) surge sin que exista alguna causa identificable (como hipovitaminosis B_{12}, deficiencia de hierro, síndrome de Plummer-Vinson, diabetes mellitus, infección leve por *Candida*, sensibilidad a alimentos o xerostomía sutil) y afecta predominantemente a posmenopáusicas. El origen puede ser neuropático. Algunos enfermos se benefician con la administración de clonazepam, ácido lipoico alfa y una terapia conductual cognitiva.

ENFERMEDADES DE LAS GLÁNDULAS SALIVALES

La saliva es esencial para el buen funcionamiento de la boca. Sus componentes principales, que son agua y mucina, constituyen un solvente de limpieza y un líquido lubricante. Además, contiene factores antimicrobianos, como lisozimas, lactoperoxidasa, IgA secretoria. También posee el factor de crecimiento epidérmico, minerales y sistemas de neutralización. Las principales glándulas salivales secretan saliva de manera intermitente en respuesta a la estimulación del sistema autónomo que es más intensa durante una comida que en otras circunstancias. Se advierte secreción continua de moco por parte de cientos de glándulas menores que están en los labios y los carrillos. En consecuencia, se perturba la función bucal cuando disminuye la producción de saliva. Se percibe boca seca (*xerostomía*) cuando el flujo de saliva disminuye a la mitad. Las causas más comunes son fármacos, en particular aquéllos con propiedades anticolinérgicas, aunque también influyen los bloqueadores alfa y beta, bloqueadores de los canales del calcio y diuréticos. Otras causas de xerostomía son el síndrome de Sjögren, parotiditis crónica, obstrucción del conducto salival, diabetes mellitus, infección por VIH/SIDA y radioterapia de cabeza y cuello. El tratamiento comprende eliminar o limitar el uso de fármacos xerógenos, cuidados odontológicos preventivos y suplementos de líquidos ingeribles. Los caramelos o el chicle sin azúcar pueden estimular la secreción de saliva si la disfunción es leve. Si subsisten suficientes cantidades de tejido exocrino se puede mejorar la secreción de saliva con pilocarpina o cevimelina. Los sustitutos de saliva comercializados o los geles de ese tipo alivian la sequedad, pero hay que suplementarlos con aplicaciones de fluoruro para evitar la caries.

El cuadro inicial de la *sialolitiasis* consiste en edema doloroso, pero en algunos casos es sólo el edema o el dolor. El cálculo obstructor produce espasmo cuando el sujeto come. Las medidas conservadoras consisten en calor local, masaje e hidratación. Es posible expulsar los cálculos pequeños si se estimula la secreción de saliva con pastillas de menta o gotas de jugo de limón. Si se sospecha infección bacteriana se requiere antibioticoterapia. En adultos con *parotiditis bacteriana aguda*, en forma típica hay ataque en un solo lado y a menudo afecta a personas que fueron operadas en los 14 días anteriores. *Staphylococcus aureus* es la bacteria implicada con mayor frecuencia. La deshidratación constituye un elemento importante de riesgo de parotiditis, y también la senectud y los trastornos debilitantes crónicos. La sialadenitis bacteriana crónica es consecuencia de la disminución en la secreción de saliva y de una infección bacteriana repetitiva. Si la infección bacteriana no mejora con antibioticoterapia, habrá que ampliar el diagnóstico diferencial para incluir neoplasias benignas y malignas, trastornos linfoproliferativos, síndrome de Sjögren, sarcoidosis, tuberculosis, linfadenitis, actinomicosis y granulomatosis de Wegener. Hay agrandamiento de ambas parótidas sin dolor en caso de diabetes mellitus, cirrosis, bulimia, infección por VIH/SIDA y fármacos (como yoduros o propiltiouracilo).

El 66% de las neoplasias de glándulas salivales corresponden al *adenoma pleomórfico*. La parótida es la principal glándula salival afectada y el cuadro inicial es de una masa firme de crecimiento lento. A pesar de ser una neoplasia benigna, la tumoración reaparece si no se extirpa por completo. Las neoplasias como los carcinomas mucoepidermoides, el adenoide quístico y el adenocarcinoma tienen un crecimiento muy rápido, según su estadio anatomopatológico. Pueden ulcerarse e invadir nervios y producir entumecimiento y parálisis de la cara. La radiación con haz de neutrones es una terapia eficaz; la supervivencia a cinco años es cercana a 68% en el caso de tumores malignos de glándulas salivales.

ATENCIÓN ODONTOLÓGICA DE PACIENTES CON PROBLEMAS MÉDICOS COMPLEJOS

En este tipo de sujetos, la atención odontológica habitual (extracciones, eliminación del sarro y limpieza, restauración y maniobras de endodoncia) es extraordinariamente segura. Los motivos más frecuentes de preocupación por atención odontológica en personas con un problema médico, son el temor de hemorragia excesiva en pacientes que reciben anticoagulantes; infección de válvulas cardiacas y prótesis por la siembra hematógena de flora bucal y por complicaciones cardiovasculares que son consecuencia del uso de vasopresores junto con anestésicos locales durante el tratamiento odontológico. La experiencia confirma que son pocos los riesgos de cualesquiera de las complicaciones mencionadas.

La persona a quien se extrae una pieza dental o sometida a manipulaciones en alvéolos o encías rara vez presenta hemorragia incoercible siempre y cuando las dosis de warfarina se encuentren dentro de los límites terapéuticos recomendados para evitar trombosis venosa, fibrilación auricular o el buen funcionamiento de una válvula mecánica en el corazón. Sin embargo, con niveles subterapéuticos de anticoagulantes se han señalado casos de complicaciones embólicas y muerte. La anticoagulación terapéutica debe iniciarse antes del procedimiento planeado y se debe continuar durante el mismo. También es posible continuar sin problemas la administración de dosis bajas de aspirina (como 81 a 325 mg).

Los pacientes con riesgo grande o moderado de presentar endocarditis bacteriana (cap. 118) deben mantener una higiene óptima de la boca, que incluya el uso de hilo dental y la limpieza de la cavidad bucal a cargo de un profesional. En toda persona con riesgo se recomienda el uso profiláctico de antibióticos cuando se van a someter a técnicas odontológicas que quizá originen hemorragia intensa y bacteriemia. En caso de aparecer hemorragia inesperada se obtendrá protección preventiva y eficaz con antibióticos administrados 2 h después de la intervención.

Sin duda, la siembra bacteriana de tipo hematógeno proveniente de una infección en la boca originará infección tardía de prótesis articulares y obligará a extraer el tejido infectado (drenaje, extracción y preparación de conductos de raíces) y usar la antibioticoterapia apropiada. Sin embargo, no hay pruebas de que aparezca infección tardía de prótesis articulares después de los procedimientos odontológicos habituales. Por esto, no se recomienda la profilaxis con antibióticos antes de procedimientos odontológicos en sujetos con clavos, tornillos o placas ortopédicas. A pesar de lo señalado se recomienda dicha precaución en los siguientes dos años de la colocación de una prótesis articular y en sujetos con prótesis de ese tipo que tienen artropatías inflamatorias, inmunodepresión, diabetes mellitus de tipo 1, infección previa en una prótesis articular, hemofilia o desnutrición.

Suele haber duda y preocupación en cuanto al uso de vasoconstrictores en personas con hipertensión y cardiopatías. Los vasoconstrictores aumentan la profundidad y la duración de la anestesia local y así permiten disminuir la dosis del anestésico y sus efectos adversos. Si se evita la inyección intravascular, será posible administrar inocuamente la lidocaína al 2%, con adrenalina al 1:100 000 (limitado a un total de 0.036 mg de adrenalina) en personas con hipertensión controlada y cardiopatía coronaria estable, arritmias o insuficiencia cardiaca congestiva. Hay que tener precaución en personas que reciben antidepresivos tricíclicos y bloqueadores beta no selectivos, ya que tales medicamentos pueden potenciar el efecto de la adrenalina.

Es importante diferir cualquier tratamiento odontológico como mínimo un mes después de un infarto del miocardio. Después de ese lapso es pequeño el riesgo de un nuevo infarto, siempre y cuando el individuo esté estable médicamente (ritmo estable, angina estable y sin insuficiencia cardiaca). En las personas que han sufrido un accidente cerebrovascular los procedimientos odontológicos planeados deberán diferirse incluso seis meses. En ambas situaciones, la disminución eficaz del estrés obliga a que sean adecuadas las medidas analgésicas. Para ello se requiere la dosis mínima del vasoconstrictor para obtener hemostasia y anestesia local adecuadas.

La administración de bifosfonatos puede acompañarse de *osteonecrosis* del maxilar inferior. Muchos de los pacientes afectados han recibido dosis altas de aminobifosfonatos contra el mieloma múltiple o metástasis de cáncer mamario y también han sido sometidos a extracción de piezas dentales o cirugía estomatológica. Las lesiones intrabucales tienen el aspecto de hueso duro amarillo-blanquecino al descubierto, sea el maxilar inferior o el superior. En 66% de los casos son dolorosas. Los individuos que están a punto de recibir aminobifosfonatos también deben ser sometidos a medidas preventivas en la boca que aminoren el peligro de infección y con ello la necesidad de futura cirugía dentoalveolar.

HALITOSIS

La halitosis normalmente proviene de la cavidad bucal o de las vías nasales. El mal olor proviene de compuestos sulfurados volátiles que surgen de la

descomposición bacteriana de alimentos y restos celulares. Entre las causas comunes están la enfermedad periodontal, la caries y las formas agudas de gingivitis, prótesis con ajuste deficiente, abscesos de la cavidad bucal y "recubrimiento" (sarro) de la lengua. El tratamiento incluye corregir la higiene, tratar la infección y cepillar la lengua. La xerostomía producirá y exacerbará la halitosis. En algunos casos el mal aliento proviene de "bolsas" llenas de restos tisulares (hísticos) en las criptas amigdalinas, divertículo esofágico, estasis de esófago (como se observa en casos de acalasia y estenosis), sinusitis y absceso pulmonar. Algunas enfermedades sistémicas originan olores característicos: insuficiencia renal (olor amoniacal), insuficiencia hepática (a pescado) y cetoacidosis (olor dulzón frutal). La gastritis por *Helicobacter pylori* también puede acompañarse de aliento amoniacal. Si no se puede detectar en forma objetiva el olor, habrá que pensar en la posibilidad de seudohalitosis o incluso halitofobia, que representan grados variables de enfermedad psiquiátrica.

ENVEJECIMIENTO Y SALUD BUCAL

La pérdida de piezas dentales y las enfermedades odontológicas no son consecuencias normales del envejecimiento, si bien un conjunto complejo de cambios estructurales y funcionales que surgen con la edad pueden influir en la salud de la cavidad bucal. Los cambios sutiles en la estructura bucal (como disminución del espacio y el volumen de la pulpa, esclerosis de túbulos de dentina, proporciones alteradas del contenido de nervios y vasos en la pulpa) resultarán en una menor sensibilidad al dolor o alteración de ella, disminución de la capacidad de reparación e incremento en la fragilidad de los dientes. Además, la reposición de ácinos salivales por grasa propia del envejecimiento puede disminuir la reserva fisiológica y con ello agravar el riesgo de xerostomía.

La higiene deficiente de la boca suele ser consecuencia de deficiencias de la vista o de pérdida de la destreza manual y la flexibilidad de las extremidades superiores; esto es especialmente frecuente en personas que viven en asilos. Hay que destacar que la limpieza constante de la boca y los dientes disminuye la incidencia de neumonía. Otros riesgos de caries dental comprenden una exposición escasa a fluoruro en forma permanente, y la preferencia de algunos adultos mayores por alimentos muy dulces cuando aminoran las funciones del gusto y el olfato. Los factores comentados surgen en una proporción creciente en sujetos mayores de 75 años que conservan sus piezas dentales y que han sido sometidos a restauraciones extensas y que tienen las raíces al descubierto. Sin los cuidados personales y profesionales minuciosos puede avanzar demasiado la caries y aun así no generar síntomas. El resultado es que gran parte de la pieza o toda ella queda destruida antes de detectar el problema.

La enfermedad periodontal, que es la causa principal de pérdida de piezas dentales, se manifiesta por pérdida de la altura del hueso alveolar. A los 50 años más de 90% de los estadounidenses han tenido ya cierto grado de la enfermedad mencionada. Los adultos sanos que no han presentado pérdida notable de hueso alveolar al cumplir 60 años, no presentan de manera típica el empeoramiento notable que se observa con la edad avanzada.

La ausencia absoluta de piezas dentales con la senectud, aunque es menos frecuente que en decenios pasados, afecta a la mitad de los estadounidenses de 85 años y mayores. Hay modificación impresionante del habla, la masticación y los contornos de la cara. La ausencia de piezas dentales también puede empeorar la apnea obstructiva del sueño, particularmente en personas sin síntomas durante el uso de prótesis. Las prótesis completas pueden mejorar la articulación del habla y restaurar los contornos faciales modificados. No es tan segura la restauración de la masticación y quienes esperan que las prótesis mejoren la función masticatoria suelen quedar desalentados. Las prótesis necesitan ajuste periódico en el cual se tome en consideración el remodelado inevitable que origina un menor volumen del borde alveolar. Puede surgir dolor por fricción o lesiones traumáticas por las prótesis mal ajustadas. Este último problema y el desaseo de la boca pueden crear un entorno en el que fácilmente surge candidosis. El cuadro en cuestión puede ser asintomático o doloroso y lo denota la presencia de tejido liso o granuloso eritematoso, que "sigue" el perfil de la zona cubierta por el dispositivo artificial.

Agradecimientos

El autor agradece al Dr. John S. Greenspan, quien había redactado este capítulo en la edición pasada, su contribución a la edición presente.

LECTURAS ADICIONALES

Durso SC: Interaction with other health team members in caring for elderly patients. Dent Clin N Am 49:377, 2005

Little JW et al (eds): *Dental Management of the Medically Compromised Patient*, 6th ed. St. Louis, Mosby, 2002

Regezi JA, Sciubba JJ: *Oral Pathology: Clinical Pathologic Correlations*, 4th ed. Philadelphia, Saunders, 2002

Spahr A et al: Periodontal infection and coronary heart disease. Role of periodontal bacteria and importance of total pathogen burden in the coronary event and periodontal disease (CORODONT) study. Arch Intern Med 166:554, 2006

Woo SB et al: Systematic Review: Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. Ann Intern Med 144:753, 2006

SECCIÓN 5 ALTERACIONES EN LAS FUNCIONES CIRCULATORIA Y RESPIRATORIA

33 Disnea y edema pulmonar

Richard M. Schwartzstein

DISNEA

La *American Thoracic Society* define a la *disnea* como la "vivencia subjetiva de dificultad para respirar, que incluye sensaciones cualitativamente diferentes de intensidad variable. Tal experiencia es producto de interacciones entre factores fisiológicos, psicológicos, sociales y ambientales diversos y puede inducir respuestas secundarias de tipo fisiológico y conductual". La disnea, que constituye una manifestación o "síntoma", debe diferenciarse de los signos de incremento en el "trabajo" para respirar.

MECANISMOS DE LA DISNEA

Las sensaciones al respirar son consecuencia de interacciones entre los impulsos *eferentes* o motores ("proalimentarios") que provienen del encéfalo y que llegan a los músculos de la ventilación, y los *aferentes* que son los impulsos sensitivos que vienen de los receptores de todo el organismo ("retroalimentarios"), así como los mecanismos de integración de tales datos y que, como cabría deducir, se sitúan en el encéfalo (fig. 33-1). Un estado patológico cualquiera puede originar disnea por uno o más mecanismos, y de ellos, algunos pudieran activarse y operar en circunstancias determinadas, pero no en otras.

Estímulos eferentes motores. Los trastornos de la "bomba" ventilatoria se acompañan de un mayor trabajo de la respiración o la sensación de que se necesita un mayor esfuerzo para respirar. Si los músculos están débiles o fatigados se necesitará mayor esfuerzo, a pesar de que los aspectos mecánicos del aparato respiratorio sean normales. La mayor llegada de estímulos nerviosos que vienen de la corteza cerebral, según expertos, debe percibirse en forma de una descarga resultante que es enviada a la corteza sensitiva al mismo tiempo que se envían señales a los músculos que intervienen en la ventilación.

Estímulos aferentes sensitivos. Los quimiorreceptores en el corpúsculo carotídeo y el bulbo raquídeo son activados por la hipoxemia, por la hipercapnia aguda y la acidemia. Su estimulación y la de otros puede causar incremento de la ventilación y con ello la sensación de "falta de aire". Los mecanorreceptores en los pulmones, después de ser estimulados por el broncoespasmo, generan una sensación de opresión retroesternal. Al parecer contribuyen a la falta de aire los receptores J, sensibles al edema intersticial, y los receptores en vasos pulmonares, activados por los cambios inmediatos (agudos) en la presión de la arteria pulmonar. La distensión pulmonar se acompaña de la sensación de que es imposible respirar de manera profunda o satisfactoria. No se ha dilucidado si tal sensación proviene de los receptores en los pulmones o la pared del tórax, o si es una variante de la sensación de falta de aire. Se piensa que los metaboreceptores que están en músculo de fibra estriada son activados por cambios en el entorno bioquímico local del tejido activo durante el ejercicio y que, al ser estimulados, contribuyen a la dificultad para respirar.

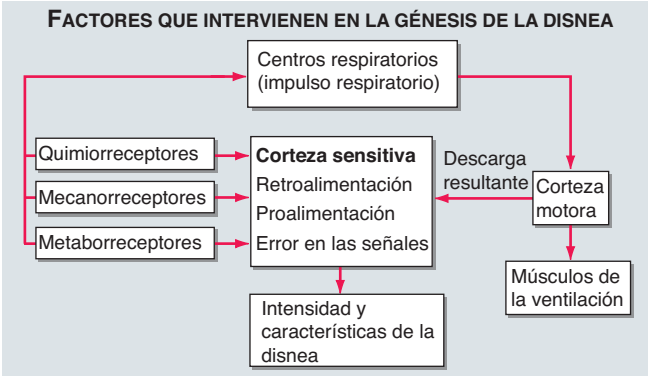

FIGURA 33-1. Modelo hipotético de integración de estímulos sensitivos en la génesis de la disnea. Los estímulos aferentes que provienen de receptores en todo el aparato pulmonar llegan directamente a la corteza sensitiva para contribuir a la "experiencia" sensitiva primaria (cualitativa) y, en reacción, emprender la actividad de la bomba respiratoria (retroalimentación). Los estímulos aferentes también llegan a zonas del encéfalo encargadas del control de la respiración. La corteza motora que reacciona a estímulos que provienen de los centros de control envía "mensajes" nerviosos a los músculos ventilatorios y como consecuencia hay una descarga en la corteza sensitiva ("estímulos proalimentarios" respecto a los estímulos enviados a los músculos). Si no hay concordancia de los estímulos proalimentarios y los retroalimentarios surge una señal de "error" y aumenta la intensidad de la disnea. *(Con autorización de Gillette y Schwartzstein.)*

Integración: Discordancia entre impulsos aferentes-reaferentes. La discordancia entre los estímulos "proalimentarios" que llegan a los músculos de la ventilación y la "retroalimentación" desde receptores que vigilan la respuesta de la bomba ventilatoria, agrava la intensidad de la disnea; tal situación adquiere importancia particular cuando hay una perturbación mecánica de la bomba mencionada, como en el asma o la neumopatía obstructiva crónica (*chronic obstructive pulmonary disease*, COPD).

Ansiedad. La ansiedad aguda puede agravar la disnea al alterar la interpretación de los datos sensitivos u ocasionar "perfiles" de respiración que agraven las anormalidades funcionales en el aparato respiratorio. En sujetos con limitaciones del flujo espiratorio, por ejemplo, el aumento de la frecuencia respiratoria que acompaña a la ansiedad aguda ocasiona distensión pulmonar, incremento del trabajo y del esfuerzo para respirar y una sensación de que la respiración es incompleta o insatisfactoria.

EVALUACIÓN DE LA DISNEA

Características de la sensación. Como sucede con el dolor, la evaluación de la disnea comienza con la identificación de las características de la molestia (cuadro 33-1). En el caso de personas con dificultad para describir las sensaciones provenientes de su respiración, son útiles los cuestionarios sobre disnea o listas de frases que suelen utilizar los pacientes.

Intensidad de estímulos sensitivos. Para medir la disnea en el reposo, la que surge inmediatamente después del ejercicio o al recordar alguna tarea física reproducible como ascender escaleras en el hogar, cabe utilizar una escala de Borg modificada o de tipo analógico visual. Otra alternativa sería interrogar sobre las actividades que puede realizar la persona, es decir, lo que tiene que hacer hasta llegar a sentir discapacidad. El llamado Índice Basal de Disnea y el Cuestionario de Enfermedades Respiratorias Crónicas suelen utilizarse para dicho fin.

CUADRO 33-1 RELACIÓN ENTRE LOS ELEMENTOS DESCRIPTIVOS CUALITATIVOS Y LOS MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS DE LA DISNEA

Elemento de descripción	Fisiopatología
Sensación de constricción del tórax	Broncoconstricción, edema intersticial (asma, isquemia del miocardio)
Mayor esfuerzo o trabajo de la respiración	Obstrucción de vías respiratorias, enfermedades neuromusculares (COPD, asma moderada o intensa, miopatía o cifoescoliosis)
Sed de aire, necesidad de respirar, o urgencia para hacerlo	Mayor "impulso" respiratorio (CHF, embolia pulmonar, obstrucción moderada o grave del flujo aéreo)
Imposibilidad de respirar hondamente o de modo satisfactorio	Distensión pulmonar (asma, COPD) y restricción del volumen respiratorio (fibrosis pulmonar, restricción de la pared del tórax)
Respiración "pesada", rápida o acelerada	Desacondicionamiento

Nota: CHF, insuficiencia cardiaca congestiva *(congestive heart failure);* COPD, neumopatía obstructiva crónica.
Fuente: Con autorización de Schwartzstein y Feller-Kopman.

Dimensión afectiva. Para que el paciente señale una sensación transformada en síntoma debe percibirla como desagradable e interpretarla como anormal. Apenas se comienzan a conocer las mejores formas de evaluar la dimensión afectiva de la disnea. Algunas terapias contra ella, como la rehabilitación pulmonar, pueden aplacar las molestias para respirar, en parte, al alterar dicha dimensión.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La disnea es la consecuencia de alteraciones de la función normal en el aparato cardiopulmonar. Cabe considerar las alteraciones del aparato respiratorio en el contexto de un elemento "controlador" (estimulación de la respiración); la bomba ventilatoria (huesos y músculos integrantes de la pared del tórax; las vías respiratorias y la pleura); y el intercambiador de gases (alvéolos, vasos pulmonares y parénquima pulmonar vecino). En forma semejante, cabe agrupar en tres categorías las alteraciones del aparato cardiovascular: trastornos que se acompañan de niveles alto, normal y bajo del gasto cardiaco (fig. 33-2).

Disnea que nace del aparato respiratorio • ***CENTRO REGULADOR.*** La hipoxemia y la hipercapnia agudas surgen a causa de una mayor actividad del centro regulador. La estimulación de los receptores en pulmón, como se observa en el broncoespasmo agudo, el edema intersticial y la embolia pulmonar también originan hiperventilación y disnea y una sensación de opresión retroesternal en casos de asma. Las grandes alturas, la hiperprogesteronemia propia del embarazo y fármacos como el ácido acetilsalicílico, estimulan el centro regulador y originan a veces disnea incluso si el aparato respiratorio es normal.

BOMBA VENTILATORIA. Las alteraciones de las vías respiratorias (como en casos de asma, enfisema, bronquitis crónica y bronquiectasia) hacen que aumenten

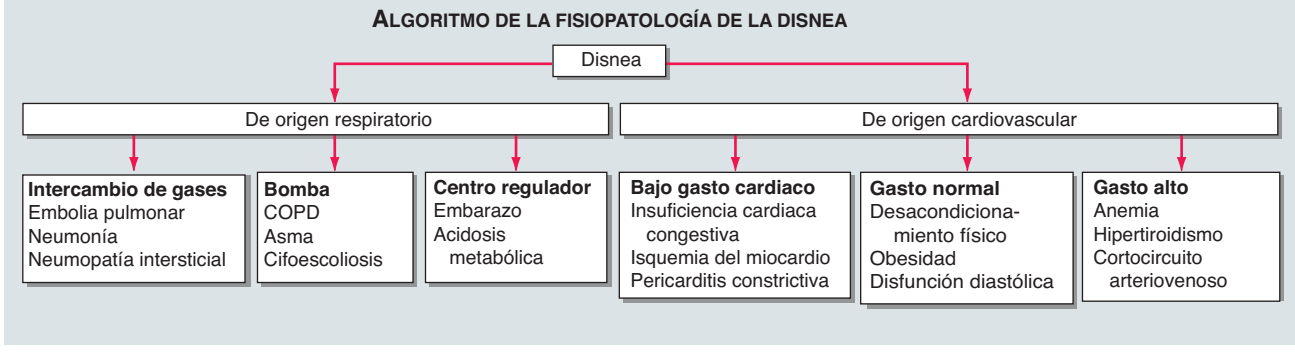

FIGURA 33-2. Aspectos fisiopatológicos de la disnea. El médico, al atender a una persona con disnea de causa no precisa, deberá comenzar el análisis al considerar muy diversas categorías fisiopatológicas que explican la mayor parte de los casos. COPD, neumopatía obstructiva crónica. *(Con autorización de Schwartzstein y Feller-Kopman.)*

la resistencia de vías respiratorias y el trabajo de la respiración. La distensión pulmonar intensifica todavía más el trabajo de la respiración y a veces origina una sensación de que es imposible respirar hondamente. Un mayor esfuerzo para respirar también se observa en situaciones que vuelven rígida la pared del tórax como la cifoescoliosis, o que debilitan los músculos de la ventilación, como la miastenia grave o el síndrome de Guillain-Barré. Los grandes derrames pleurales pueden contribuir a la disnea, al incrementar el trabajo de la respiración y al estimular los receptores pulmonares, si también coexisten con atelectasia.

INTERCAMBIADOR DE GASES. La neumonía, el edema pulmonar y la broncoaspiración interfieren en el intercambio gaseoso. Las neumopatías vasculares e intersticiales así como la congestión de vasos pulmonares pueden originar disnea, por estimulación directa de los receptores pulmonares. En tales casos, de manera típica, la corrección de la hipoxemia apenas si disminuye la intensidad de la disnea.

Disnea originada en el aparato cardiovascular • ***GASTO CARDIACO ELEVADO.*** La anemia leve o moderada se acompaña de dificultad para la respiración durante el ejercicio. Los cortocircuitos intracardiacos de izquierda a derecha pueden originar incremento del gasto cardiaco y disnea, aunque en sus últimas etapas ambos pueden ser complicados por la hipertensión pulmonar y contribuir a la disnea. La falta de aire propia de la obesidad quizá provenga de múltiples mecanismos que incluyen aumento del gasto cardiaco y disminución de la función de la bomba ventilatoria.

GASTO CARDIACO NORMAL. El "desacondicionamiento" cardiovascular se caracteriza por la aparición temprana de metabolismo anaeróbico y estimulación de quimiorreceptores y metaborreceptores. La disfunción diastólica (por hipertensión, estenosis aórtica o miocardiopatía hipertrófica) es una causa, que se identifica con frecuencia cada vez mayor, de disnea inducida por el ejercicio. Una causa más bien rara de disnea crónica son las enfermedades del pericardio, como la pericarditis constrictiva.

GASTO CARDIACO BAJO. Las enfermedades del miocardio que son consecuencia de arteriopatía coronaria y de miocardiopatías no isquémicas causan aumento del volumen y de las presiones telediastólicas del ventrículo izquierdo y también en las presiones capilares pulmonares. Los receptores pulmonares son estimulados por las mayores presiones vasculares y el edema intersticial resultante, lo que origina disnea.

ESTUDIO DEL PACIENTE: Disnea

(Fig. 33-3.) En el *interrogatorio* se pedirá a la persona que con sus propias palabras describa su molestia y el efecto de los cambios de posición, las infecciones y los estímulos ambientales en la disnea. La ortopnea es un signo frecuente de insuficiencia cardiaca congestiva, la disfunción mecánica del diafragma vinculada con la obesidad o el asma desencadenada por reflujo esofágico. La disnea nocturna sugiere insuficiencia cardiaca congestiva o asma. Hay una mayor probabilidad de que los episodios agudos e intermitentes de disnea reflejen lapsos de isquemia del miocardio, broncoespasmo o embolia pulmonar, en tanto que la disnea persistente crónica es típica de una neumopatía obstructiva crónica y de enfermedad intersticial del pulmón. Hay que identificar factores de riesgo de alguna neumopatía ocupacional y de arteriopatía coronaria. El médico debe pensar en un mixoma de aurícula izquierda o un síndrome hepatopulmonar si la persona refiere *platipnea*, definida como la disnea al estar de pie y que cede en decúbito dorsal.

La *exploración física* debe comenzar durante la entrevista. La incapacidad del individuo para completar frases antes de detenerse y tomar aire, sugiere un cuadro que culmina en estimulación del centro regulador o deficiencia de bomba ventilatoria con una menor capacidad vital. Las manifestaciones de un mayor trabajo de la respiración (retracciones supraclaviculares, empleo de músculos accesorios de la respiración o procurarse una posición de "trípode", el sujeto está sentado, pero con las manos apoyadas en las rodillas), denota problemas de la bomba ventilatoria, muy a menudo mayor resistencia de vías respiratorias o rigidez de pulmones y pared del tórax. Al valorar los signos vitales, el médico debe hacer una evaluación precisa de la frecuencia respiratoria y tratar de identificar pulso paradójico (cap. 232); en caso de que sea >10 mmHg, debe pensar en la existencia de COPD. En la exploración general hay que buscar signos de anemia (palidez de conjuntivas), cianosis y cirrosis (arañas vasculares y ginecomastia). En la exploración del tórax el médico debe detectar simetría de movimientos; practicará percusión (la matidez denota derrame pleural y la hiperresonancia es un signo de enfisema) y por último auscultación (sibilancias, estertores, roncus y prolongación de la fase espiratoria, así como disminución de ruidos respiratorios, denotan la posibilidad de trastornos de las vías respiratorias; también debe investigar si hay edema intersticial o fibrosis). En la exploración del corazón habrá que buscar signos de mayores presiones en cavidades derechas (distensión venosa yugular, edema, intensificación del componente de la pulmonar en el segundo ruido cardiaco); disfunción de ventrículo izquierdo (ritmos de galope como S3 y S4 que denotan tercero y cuarto ruidos) y valvulopatías (soplos). Al revisar el abdomen con la persona en decúbito dorsal hay que investigar si hay movimiento paradójico de dicha zona (se desplaza hacia dentro durante la inspiración), que es un signo de debilidad diafragmática. El hipocratismo digital puede denotar la presencia de fibrosis intersticial pulmonar y la presencia de edema o deformación articular y cambios compatibles con la enfermedad de Raynaud puede orientar hacia la posibilidad de un cuadro de enfermedades del tejido conjuntivo que guarde relación con la neumopatía.

Se pedirá a la persona disneica con el ejercicio que marche, bajo observación, para así reproducir los síntomas. Hay que buscar nuevos signos que no estaban presentes en el reposo y también valorar la saturación de oxígeno. Si se logra detectar un "cuadro de síntomas" quizá se ahorre al paciente dinero en pruebas de laboratorio.

Después del interrogatorio y la exploración física hay que practicar una *radiografía de tórax.* Es necesario evaluar los volúmenes pulmonares (la distensión pulmonar denota neumopatía obstructiva; los volúmenes pulmonares pequeños sugieren edema o fibrosis intersticial, disfunción diafragmática o disminución de los movimientos de la pared torácica). El explorador debe buscar signos de afección intersticial y enfisema en el parénquima pulmonar. La gran intensidad de los perfiles de los vasos pulmonares en lóbulos superiores denota hipertensión venosa, en tanto que el agrandamiento de las arterias pulmonares centrales sugiere hipertensión en ellas. El ensanchamiento de la silueta cardiaca sugiere miocardiopatía dilatada o alguna valvulopatía. El derrame pleural en ambos lados es típico de insuficiencia cardiaca congestiva y de algunas formas de conjuntivopatías. El derrame unilateral incrementa la posibilidad de carcinoma y embolia pulmonar, pero también puede observarse en casos de insuficiencia cardiaca. La *tomografía computadorizada* (*computed tomography*, CT) *del tórax* suele reservarse para una evaluación más detallada del parénquima pulmonar (neumopatía intersticial) y posible embolia pulmonar.

Los estudios de laboratorio deben incluir la práctica de un electrocardiograma en busca de signos de hipertrofia ventricular y de infarto miocárdico previo. El ecocardiograma está indicado en sujetos en quienes se sospecha disfunción sistólica, hipertensión pulmonar o valvulopatía cardiaca.

Diferenciación entre disnea de origen cardiovascular y de origen respiratorio. Si la persona tiene manifestaciones de una neumopatía y una cardiopatía, debe practicarse una prueba de esfuerzo cardiopulmonar para saber cuál de los dos aparatos es el asiento de la limitación ergométrica. Si con el ejercicio máximo se alcanza la ventilación máxima calculada, ello demuestra un incremento del espacio muerto o hipoxemia (saturación de oxígeno menor de 90%) o en caso de que surja broncoespasmo, es probable que el problema se origine en el aparato respiratorio. Otra posibilidad es que si la frecuencia cardiaca supera el 85% de la máxima calculada, se activa tempranamente el "umbral anaeróbico", la presión arterial aumenta o disminuye excesivamente durante el ejercicio, disminuye el "pulso" de O_2 (consumo de O_2/frecuencia cardiaca, que es un indicador del volumen sistólico), o se identifican cambios electrocardiográficos propios de la isquemia, posiblemente alguna anormalidad del aparato cardiovascular explique la deficiencia de la respiración.

Rx DISNEA

En el caso mencionado, el primer objetivo es corregir el problema que causa el síntoma. De ser imposible, intente aplacar la intensidad del mismo y sus efectos en la calidad de vida del paciente. Es necesario administrar oxígeno suplementario si la saturación de dicho gas en el reposo es de 90% o menor, o si la saturación disminuye a los niveles mencionados mientras el individuo está activo. En el caso de personas con COPD, los programas de rehabilitación pulmonar han producido efectos positivos en la

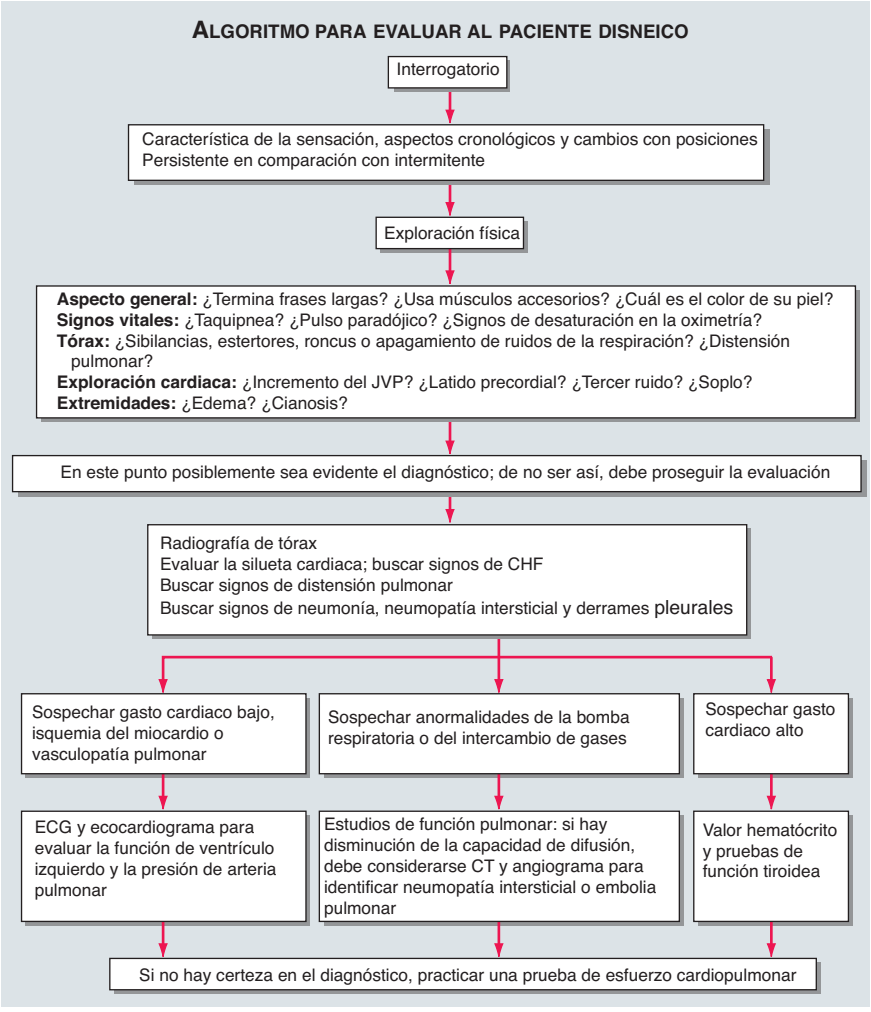

FIGURA 33-3. Algoritmo para evaluar al paciente disneico. JVP, pulso venoso yugular (*jugular venous pulse*); CHF, insuficiencia cardiaca congestiva; ECG, electrocardiograma; CT, tomografía computadorizada. *(Con autorización de Schwartzstein y Feller-Kopman.)*

disnea, en la capacidad ergométrica y en la frecuencia de hospitalización. Los estudios con ansiolíticos y antidepresivos no siempre han demostrado algún beneficio. Están en fase de estudio las intervenciones experimentales, como el aire frío en la cara, la vibración de la pared del tórax y furosemida inhalada para modular la información aferente que proviene de receptores de todo el aparato respiratorio.

EDEMA PULMONAR

MECANISMOS DE ACUMULACIÓN DE LÍQUIDO

El volumen de líquido que se acumula en el plano intersticial de los pulmones depende del "equilibrio" entre fuerzas hidrostáticas y oncóticas dentro de los capilares pulmonares y en el tejido vecino. La presión hidrostática facilita el desplazamiento de líquidos desde los capilares, al intersticio pulmonar. Por lo contrario, la presión oncótica, que depende de la concentración de proteínas en la sangre, facilita el desplazamiento de líquido al interior de los vasos. La albúmina, que es la proteína principal en el plasma, puede disminuir en situaciones como la cirrosis y el síndrome nefrótico. La hipoalbuminemia facilita la penetración de líquido a los tejidos, con cualquier presión hidrostática particular dentro del capilar, pero por lo común no basta por sí misma para originar edema intersticial. En la persona sana, las uniones intercelulares herméticas del endotelio capilar no son permeables a las proteínas, y los vasos linfáticos en los tejidos eliminan las pequeñas cantidades de proteína que pudieran fugarse; en conjunto, estos factores originan una fuerza oncótica que conserva al líquido dentro del capilar. Sin embargo, la pérdida de continuidad de la barrera mencionada permite la salida de proteínas desde el lecho capilar y facilita la penetración de líquido en el tejido pulmonar.

Edema pulmonar cardiógeno. (Véase también el cap. 266.) Las anormalidades cardiacas que a veces originan incremento de la presión venosa pulmonar desequilibran las fuerzas que actúan entre los capilares y el plano intersticial. La presión hidrostática aumenta y sale líquido del capilar, con mayor velocidad, de lo cual surge edema intersticial y en casos más graves, alveolar. La aparición de derrames pleurales puede deteriorar aún más la función del aparato respiratorio y contribuir a la disnea.

Los signos tempranos de edema pulmonar comprenden disnea con el ejercicio y ortopnea. En las radiografías de tórax se observa engrosamiento peribronquial, intensificación de la trama vascular en la mitad superior de los pulmones y líneas B de Kerley. Al empeorar el edema, los alvéolos se llenan de líquido; en la radiografía se advierte llenado alveolar irregular, típicamente en la distribución perihiliar, que evoluciona hasta la aparición de infiltrados alveolares difusos. El mayor edema de las vías respiratorias se acompaña de roncus y sibilancias.

Edema pulmonar no cardiógeno. Por definición, las presiones hidrostáticas son normales en el edema pulmonar no cardiógeno. El agua pulmonar aumenta por daño del endotelio capilar pulmonar con fuga de proteínas y otras macromoléculas y su paso a tejidos; el líquido se desplaza con la proteína conforme cambian las fuerzas oncóticas desde el vaso hasta el tejido pulmonar vecino. El cuadro anterior se acompaña de disfunción de la capa de sustancia tensioactiva que reviste los alvéolos, con incremento de las fuerzas de superficie y una propensión de los alvéolos al colapso cuando los volúmenes pulmonares son pequeños. En lo que toca a la funcionalidad, el edema pulmonar no cardiógeno se caracteriza por un "cortocircuito" intrapulmonar con hipoxemia y menor distensibilidad de los pulmones. En el cuadro histopatológico se advierten membranas hialinas en el interior de los alvéolos y la inflamación puede culminar en fibrosis pulmonar. En el cuadro clínico, cabe observar desde disnea leve hasta insuficiencia respiratoria. Los datos de la auscultación en los pulmones pueden ser relativamente normales a pesar de que en las radiografías de tórax se identifiquen infiltrados alveolares difusos. En la tomografía computadorizada se advierte que la distribución del edema alveolar es más heterogénea de lo que se pensaba.

Es útil dividir las causas de edema pulmonar no cardiógeno al tomar en consideración si el daño de los pulmones posiblemente sea consecuencia de causas vasculares directas, indirectas o pulmonares (cuadro 33-2). Las lesiones directas son mediadas por las vías respiratorias (como la broncoaspiración) o son consecuencia de un traumatismo torácico no penetrante. La lesión indirecta es la consecuencia de mediadores

CUADRO 33-2 CAUSAS FRECUENTES DE EDEMA PULMONAR NO CARDIÓGENO

Lesión directa del pulmón
Traumatismo de tórax, contusión pulmonar
Broncoaspiración
Inhalación de humos
Neumonía
Toxicidad por oxígeno
Embolia pulmonar, reanudación del riego (reperfusión)
Lesión hematógena de los pulmones
Sepsis
Pancreatitis
Traumatismo no torácico
Reacciones de leucoaglutinación
Transfusiones múltiples
Consumo de drogas intravenosas como heroína
Derivación cardiopulmonar (extracorporal)
Lesión pulmonar posible y además mayor presión hidrostática
Edema pulmonar de grandes alturas
Edema pulmonar neurógeno
Edema pulmonar por reexpansión

que llegan al pulmón por la corriente sanguínea. La tercera categoría incluye cuadros que son consecuencia de cambios agudos en las presiones de los vasos pulmonares, quizá como resultado de descarga repentina del sistema autónomo en el caso de edema neurógeno o el de grandes alturas, u oscilaciones repentinas de la presión pleural, así como daño transitorio de los capilares pulmonares en el caso del edema pulmonar por reexpansión.

Diferenciación entre el edema pulmonar cardiógeno y no cardiógeno. Los datos del *interrogatorio* son esenciales para evaluar la posibilidad de alguna cardiopatía primaria y para identificar algunos de los cuadros que se acompañan de edema pulmonar no cardiógeno. En la *exploración física* en casos de edema pulmonar cardiógeno se advierten signos de mayores presiones intracardiacas (tercer ruido [S3] o galope; aceleración del pulso venoso yugular y edema periférico) y estertores, sibilancias o ambos al auscultar el tórax. A diferencia de ello, en la exploración física en casos de edema pulmonar no cardiógeno predominan signos del cuadro desencadenante; los signos en los pulmones pueden ser relativamente normales en las fases incipientes del problema. En la *radiografía de tórax*, en caso de edema pulmonar cardiógeno se advierte típicamente ensanchamiento de la silueta cardiaca, redistribución vascular, engrosamiento intersticial e infiltrados alveolares perihiliares; es frecuente observar derrame pleural. En el edema no cardiógeno el tamaño del corazón es normal, los infiltrados alveolares están distribuidos con mayor uniformidad en los pulmones y pocas veces hay derrames pleurales. Por último, la *hipoxemia* del edema pulmonar cardiógeno depende en gran medida de la desigualdad entre ventilación y perfusión, que mejora con la administración de oxígeno suplementario. A diferencia de lo mencionado, la hipoxemia en el edema no cardiógeno proviene más bien de cortocircuito intrapulmonar y persiste típicamente a pesar de la administración de elevadas concentraciones de oxígeno por inhalación.

LECTURAS ADICIONALES

Abidov A et al: Prognostic significance of dyspnea in patients referred for cardiac stress testing. N Engl J Med 353:1889, 2005

Dyspnea mechanisms, assessment, and management: A consensus statement. Am Rev Resp Crit Care Med 159:321, 1999

Gillette MA, Schwartzstein RM: Mechanisms of dyspnea, in *Supportive Care in Respiratory Disease*, SH Ahmedzai and MF Muer (eds). Oxford, U.K., Oxford University Press, 2005

Mahler DA et al. Descriptors of breathlessness in cardiorespiratory diseases. Am J Respir Crit Care Med 154:1357, 1996

———, O'Donnell DE (eds): *Dyspnea: Mechanisms*, *Measurement*, *and Management*. New York, Marcel Dekker, 2005

Schwartzstein RM. The language of dyspnea, in *Dyspnea: Mechanisms*, *Measurement*, *and Management*, DA Mahler and DE O'Donnell (eds). New York, Marcel Dekker, 2005

———, FELLER-KOPMAN D. Shortness of breath, in *Primary Care Cardiology*, 2d ed, E Braunwald and L Goldman (eds). Philadelphia: WB Saunders, 2003

34 Tos y hemoptisis

Steven E. Weinberger, David A. Lipson

TOS

La tos es una espiración explosiva que actúa como mecanismo protector para limpiar el árbol traqueobronquial de las secreciones y del material extraño. No obstante, si es excesiva o molesta, se convierte en uno de los síntomas más frecuentes por los que se solicita la ayuda médica. Los motivos de consulta suelen ser las molestias derivadas de la propia tos, la interferencia en la vida cotidiana y la preocupación de que pudiera reflejar la existencia de un cáncer.

MECANISMO

La tos se puede iniciar de manera voluntaria o refleja. El reflejo defensivo tiene ramas o componentes aferentes y eferentes. La *rama aferente* comprende los receptores situados en el territorio de distribución sensorial de los nervios trigémino, glosofaríngeo, laríngeo superior y vago. La *rama eferente* comprende el nervio laríngeo recurrente y los nervios raquídeos. La tos comienza por una inspiración profunda, sigue con el cierre de la glotis, la relajación del diafragma y la contracción de este músculo contra la glotis cerrada. El importante aumento de la presión intratorácica positiva origina estrechamiento de la tráquea. Cuando se abre la glotis, la enorme diferencia de presión entre la vía respiratoria y la atmósfera, junto con el estrechamiento de la tráquea, causan el flujo rápido a través de la tráquea. Las fuerzas de cizallamiento que se desarrollan ayudan a eliminar el moco y las partículas extrañas.

CAUSAS

La tos es desencadenada por diversos irritantes de la vía respiratoria que penetran en el árbol traqueobronquial por inhalación (humo, polvo, emisiones, cuerpos extraños) o por aspiración (secreciones de la vía respiratoria alta, contenido gástrico). Esos estímulos pueden incidir en los receptores de las vías respiratorias altas (en particular la faringe y la laringe) o en las vías respiratorias bajas después de llegar al árbol traqueobronquial por medio de inhalación o aspiración. Si la tos es desencadenada por secreciones en las vías altas (como ocurriría con el goteo posnasal) o por contenido gástrico (como en el reflujo gastroesofágico), es probable que pase inadvertido el factor desencadenante y persista la tos. Además, la exposición duradera a los irritantes en cuestión puede desencadenar inflamación de las vías respiratorias que por sí sola podrá iniciar la tos y sensibilizar dichas vías a otras sustancias irritantes. La tos que surge con el reflujo gastroesofágico proviene sólo en parte de la irritación de los receptores de vías respiratorias altas o de broncoaspiración del contenido del estómago, dado que también puede contribuir un mecanismo reflejo mediado por el neumogástrico, a causa de la presencia de ácido en la porción distal del esófago.

Todo trastorno que produzca inflamación, constricción, infiltración o compresión de la vía respiratoria puede acompañarse de tos. La inflamación suele deberse a infecciones respiratorias que van desde bronquitis víricas o bacterianas, hasta bronquiectasias. La inflamación respiratoria de la bronquitis vírica persiste a veces mucho tiempo después de que desaparecieron los síntomas agudos característicos y produce tos que dura varias semanas. La infección por *B. pertussis* es otra causa de tos persistente en el adulto; sin embargo, su diagnóstico suele fundamentarse en el cuadro clínico (cap. 142). El asma constituye otra causa frecuente de tos. Las circunstancias clínicas por lo general indican cuándo la tos es secundaria al asma, pero algunos enfermos presentan tos sin sibilancias ni disnea, lo que dificulta el diagnóstico ("variante de asma tusígena"). Las neoplasias que infiltran la pared respiratoria, como el carcinoma broncógeno o el tumor carcinoide, suelen acompañarse de tos. La infiltración respiratoria por granulomas también ocasiona tos, como se observa en la sarcoidosis o en las tuberculosis endobronquiales. La compresión respiratoria se debe a masas extrínsecas, incluidos los ganglios linfáticos, los tumores mediastínicos y los aneurismas de la aorta.

Entre los ejemplos de enfermedades parenquimatosas del pulmón que pueden ocasionar tos se encuentran la enfermedad pulmonar intersticial, la neumonía y el absceso pulmonar. La insuficiencia cardiaca congestiva puede acompañarse de tos, posiblemente por el edema intersticial y peribronquial. La tos no productiva representa una complicación del uso de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (*angiotensin-converting enzyme*, ACE), que afecta a 5 a 20% de los enfermos que los reciben. Por lo general se inicia en la primera semana del tratamiento, pero a veces tarda hasta seis meses en manifestarse. El mecanismo no se conoce con certeza, pero podría depender de la acumulación de bradicinina o sustancia P, ambas sustancias degradadas por la enzima convertidora de angiotensina. A diferencia de ello, al parecer los antagonistas del receptor de angiotensina II no intensifican la tos, quizá porque los fármacos en cuestión no aumentan en grado significativo los niveles de bradicinina.

Las causas más frecuentes de tos pueden clasificarse por la duración del cuadro. La tos aguda (menos de tres semanas) suele deberse a infección de las vías respiratorias altas (en particular, el resfriado o influenza, la sinusitis bacteriana aguda y la tos ferina), aunque trastornos más graves, como la neumonía, la embolia pulmonar y la insuficiencia cardiaca congestiva, también pueden comenzar de esta manera. La tos subaguda (entre tres y ocho semanas) por lo regular surge después de infecciones y es consecuencia de la persistencia de inflamación de las vías respiratorias, "rinorrea posnasal" o ambos problemas, después de infección vírica, tos ferina o infección por *Mycoplasma* o *Chlamydia*. En la persona con tos subaguda que no es claramente posinfecciosa, hay que pensar en las causas heterogéneas de la tos crónica. La tos crónica (más de ocho semanas) en un fumador señala la probabilidad de enfermedad pulmonar obstructiva crónica o de carcinoma broncógeno. En una persona no fumadora cuya radiografía de tórax es normal y que no recibe ACE, las causas

más frecuentes de tos crónica son el goteo nasal posterior (a veces llamado *síndrome de tos de vías respiratorias superiores*), el asma y el reflujo gastroesofágico. También se ha señalado a la bronquitis por eosinófilos, en ausencia de asma, como causa posible de tos crónica.

ESTUDIO DEL PACIENTE: Tos

Las claves más importantes para conocer la causa de la tos se recogen casi siempre con la *anamnesis* detallada. Las preguntas más pertinentes son:

1. ¿Es la tos aguda, subaguda o crónica?
2. ¿Se observaban al principio síntomas propios de infección respiratoria?
3. ¿Es de carácter estacional o conlleva sibilancias?
4. ¿Incluye síntomas que sugieran goteo posnasal (secreción nasal, aclaramiento frecuente de la garganta) o reflujo gastroesofágico (pirosis o sensación de regurgitación)? Sin embargo, la ausencia de estos síntomas sugerentes no excluye ninguno de tales diagnósticos.
5. ¿Conlleva fiebre o esputo? En caso de acompañarse de esputo, ¿cuáles son sus características?
6. ¿Muestra el paciente también otra enfermedad u otros factores de riesgo (p. ej., fumador, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana [VIH], exposiciones ambientales)?
7. ¿Está tomando el paciente algún ACE?

La *exploración física* general puede apuntar a alguna causa sistémica o no pulmonar de tos como insuficiencia cardiaca, tumor primario no pulmonar. El examen de la bucofaringe puede sugerir signos de goteo posnasal como la presencia de moco o eritema bucofaríngeo, o bien revelar la imagen "empedrada" de la mucosa. La auscultación torácica puede señalar estridor inspiratorio (que indica enfermedad respiratoria alta), roncus o sibilancias espiratorias (que indica enfermedad respiratoria baja) o ruidos crepitantes inspiratorios (que sugieren ataque del parénquima pulmonar como la enfermedad pulmonar intersticial, la neumonía o el edema pulmonar).

La *radiografía de tórax* a veces resulta muy útil porque sugiere o confirma la causa de la tos. Entre los datos posibles más interesantes destaca la presencia de una masa intratorácica, un infiltrado circunscrito en el parénquima pulmonar o una enfermedad intersticial o alveolar difusa. La presencia de zonas en "panal de abeja" o quistes puede sugerir bronquiectasias, mientras que las adenopatías hiliares bilaterales simétricas apuntan a la sarcoidosis.

Las *pruebas de función respiratoria* (cap. 246) son útiles para valorar las anomalías funcionales que acompañan a algunos trastornos causantes de tos. La medición del flujo espiratorio máximo puede poner de manifiesto una obstrucción reversible del flujo de aire, característica del asma. Si se sospecha asma pero el flujo es normal, las pruebas de estimulación bronquial con metacolina o la inhalación de aire frío pueden desencadenar hiperreactividad en la vía respiratoria al estímulo broncoconstrictor. La medición de los volúmenes pulmonares y de la capacidad de difusión se utiliza fundamentalmente para detectar la presencia de un modelo restrictivo que suele observarse en las enfermedades intersticiales difusas del pulmón.

Si se produce *esputo*, conviene obtener una muestra para estudio macroscópico y microscópico. El esputo purulento sugiere bronquitis crónica, bronquiectasias, neumonía o absceso pulmonar. El esputo con sangre aparece en estos mismos procesos, pero obliga a descartar un tumor endobronquial. Una cifra de eosinófilos mayor de 3% en la tinción de esputo inducido en un paciente sin asma sugiere la posibilidad de bronquitis por eosinófilos. Las tinciones de Gram y para bacilos acidorresistentes, aunadas a los cultivos apropiados pueden demostrar la presencia de un agente infeccioso particular, en tanto que el estudio citológico del esputo puede confirmar el diagnóstico de cáncer pulmonar.

Los estudios más especializados son útiles en circunstancias concretas. La *broncoscopia con fibra óptica* representa el procedimiento más útil para observar un tumor endobronquial y recoger muestras para estudios de citología e histología. La inspección de la mucosa traqueobronquial puede mostrar los granulomas endobronquiales, muy frecuentes de la sarcoidosis, mientras que el diagnóstico se confirma por la biopsia endobronquial de estas lesiones o por la biopsia transbronquial del intersticio pulmonar. La inspección de la mucosa respiratoria mediante broncoscopia también pone de relieve el aspecto característico del sarcoma endobronquial de Kaposi en los enfermos con SIDA. La *tomografía computadorizada de alta resolución* (*high-resolution computed tomography*, HRCT) confirma la presencia de enfermedad intersticial pulmonar y puede sugerir el diagnóstico, de acuerdo con el modelo anormal específico. Se trata de la técnica más idónea para demostrar la dilatación de la vía respiratoria y confirmar el diagnóstico de bronquiectasias.

En la **figura 34-1** se muestra un algoritmo diagnóstico para la evaluación de la tos crónica.

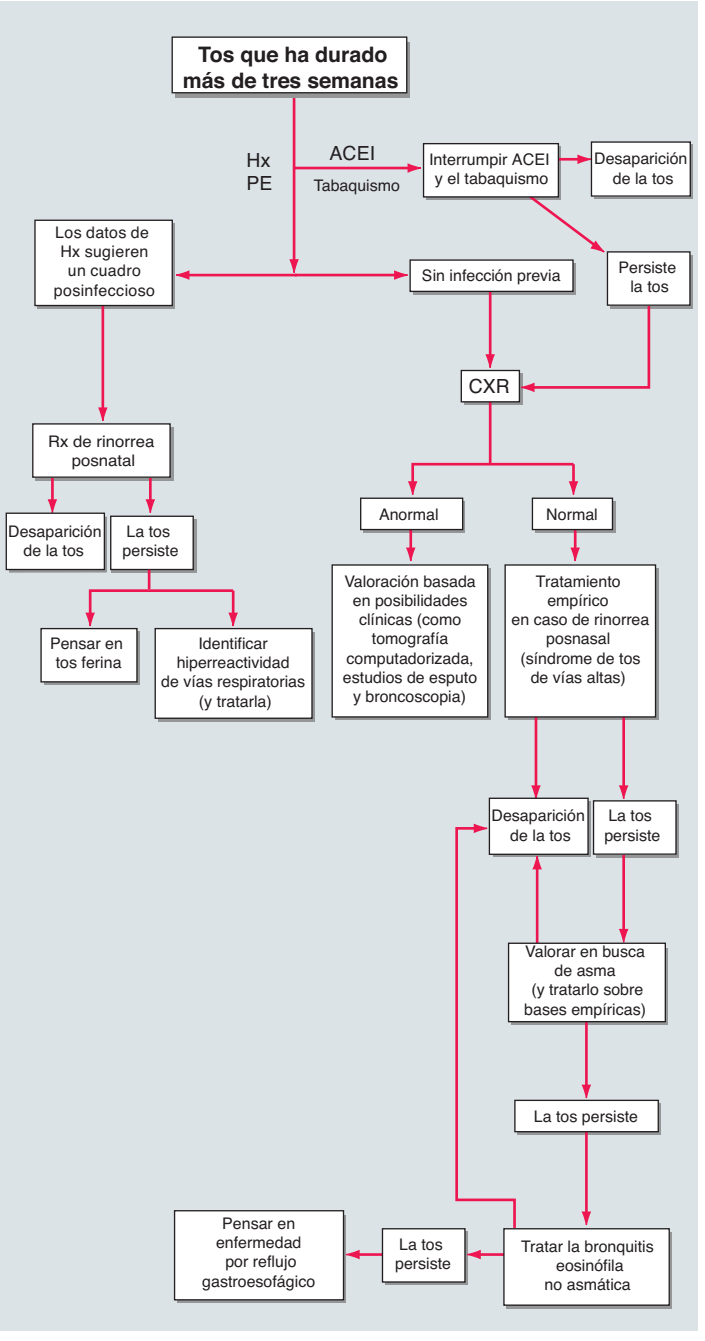

FIGURA 34-1. Algoritmo para tratar la tos que ha durado más de tres semanas. Se considera aguda a la tos que dura tres a ocho semanas, y crónica a la que lleva más de ocho semanas. Hx, interrogatorio; PE, exploración física (*physical examination*); ACEI, inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (*angiotensin-converting enzyme inhibitor*); Rx, tratamiento; CXR, radiografía de tórax (*chest x-ray*).

COMPLICACIONES

Las complicaciones más frecuentes de la tos son el dolor en el pecho y en la pared abdominal, la incontinencia urinaria y el agotamiento. En ocasiones, los paroxismos de tos desencadenan un síncope (síncope tusígeno; cap. 21) debido a las presiones intratorácicas y alveolares tan positivas, que reducen el retorno venoso y, por consiguiente, el gasto cardiaco. Las fracturas costales inducidas por la tos pueden observarse en personas por lo demás sanas, pero

obligan a descartar la existencia de una fractura patológica, como acontece en el mieloma múltiple, en la osteoporosis y en los cuadros de metástasis osteolíticas.

Rx TOS

El tratamiento definitivo de la tos requiere identificar la causa subyacente; después, se debe emprender el tratamiento específico. La eliminación del agente exógeno nocivo (humo de tabaco, inhibidores de la ACE) o del desencadenante endógeno (goteo posnasal, reflujo gastroesofágico) suele producir buenos resultados cuando se identifica la causa. Otras consideraciones importantes son el tratamiento de las infecciones respiratorias específicas; los broncodilatadores, en caso de obstrucción potencialmente reversible de la vía respiratoria; la fisioterapia respiratoria, para mejorar la eliminación de las secreciones en los enfermos con bronquiectasias, y el tratamiento de los tumores endobronquiales o de la enfermedad pulmonar intersticial, si es apropiado y se cuenta con este tipo de tratamiento. En pacientes con tos crónica no explicada suele recurrirse a una estrategia terapéutica empírica que sirva también a fines diagnósticos, para lo cual se comienza con una combinación de antihistamínicos y descongestivos o la nebulización nasal de ipratropio para tratar el goteo o rinorrea posnasal no identificada. Si esta medida re-sulta ineficaz, deberá ir seguida por tratamiento del asma y del reflujo gastroesofágico, en ese orden.

Debe considerarse el tratamiento sintomático o inespecífico de la tos cuando 1) no se conoce la causa o no se cuenta con tratamiento específico, y 2) la tos carece de función útil o produce grandes molestias. La tos irritativa y no productiva se puede suprimir con un antitusígeno, que aumenta la latencia o el umbral del centro de la tos. Estos fármacos son la codeína (15 mg, cuatro veces al día) u otros medicamentos no narcóticos como el dextrometorfán (15 mg, cuatro veces al día). Estos fármacos alivian el síntoma de la tos al interrumpir el círculo vicioso de los paroxismos prolongados. Sin embargo, no se recomienda suprimir la tos productiva con la que se expulsan cantidades importantes de esputo, puesto que la retención de éste en el árbol traqueobronquial puede impedir la distribución de la ventilación alveolar y la capacidad de los pulmones para hacer frente a las infecciones.

CUADRO 34-1 ENTIDADES QUE DEBE INCLUIR EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA HEMOPTISIS

Punto de origen fuera de las vías respiratorias bajas
Hemorragia originada en las vías respiratorias altas (nasofaringe)
Hemorragia de vías gastrointestinales
Punto de origen traqueobronquial
Neoplasia (carcinoma broncógeno, metástasis de tumor endobronquial, sarcoma de Kaposi, carcinoide bronquial)
Bronquitis (aguda o crónica)
Bronquiectasia
Broncolitiasis
Traumatismo de vías respiratorias
Cuerpos extraños
Punto de origen en el parénquima pulmonar
Absceso pulmonar
Neumonía
Tuberculosis
Micetoma ("bola fungosa")
Síndrome de Goodpasture
Hemosiderosis pulmonar idiopática
Granulomatosis de Wegener
Neumonitis lúpica
Contusión pulmonar
Origen primario vascular
Malformación arteriovenosa
Embolia pulmonar
Hipertensión venosa pulmonar (en particular, estenosis de la válvula mitral)
Rotura de arteria pulmonar por manipulación de un catéter con punta de globo o balón
Causas diversas o raras
Endometriosis pulmonar (hemoptisis catamenial)
Coagulopatía sistémica o empleo de anticoagulantes o trombolíticos

Adaptado de SE Weinberger: *Principles of Pulmonary Medicine,* 4th ed. Philadelphia, Saunders, 2004, con autorización.

HEMOPTISIS

La *hemoptisis* se define como la expectoración de sangre del aparato respiratorio y varía desde la "tinción" sanguinolenta del esputo hasta la expulsión de cantidades masivas de sangre. La *hemoptisis masiva* se define de manera variable como la expectoración de más de 100 a 600 ml en un periodo de 24 h, aunque el cálculo hecho por el paciente de la cantidad de sangre expectorada es normalmente poco fiable. La expectoración de cantidades incluso relativamente pequeñas de sangre constituye un síntoma de alarma y puede indicar la presencia de alguna enfermedad más grave, como el carcinoma broncógeno. Por otra parte, la hemoptisis masiva puede representar en sí misma un problema agudo y potencialmente fatal. La sangre puede llenar las vías respiratorias y los espacios alveolares y no sólo alterar gravemente el intercambio gaseoso sino que puede causar asfixia.

CAUSAS

Puesto que es fácil atribuir erróneamente un origen en las vías respiratorias bajas a un sangrado de la nasofaringe o el aparato digestivo, es muy importante esclarecer desde el principio cuál es el foco verdadero. Los datos clave de un origen en el tubo digestivo son su aspecto rojo oscuro y un pH ácido, a diferencia del aspecto rojo brillante y el pH alcalino típico de la hemoptisis verdadera.

La clasificación etiológica de la hemoptisis se basa en el lugar de origen dentro del pulmón **(cuadro 34-1)**. El foco más común de pérdida hemática es la vía respiratoria, es decir, el árbol traqueobronquial, que puede sufrir inflamación (bronquitis aguda y crónica, bronquiectasias) o neoplasia (carcinoma broncógeno, carcinoma metastásico endobronquial o tumor carcinoide bronquial). Las arterias bronquiales que nacen de la aorta o de las intercostales, y que por ello forman parte de la circulación sistémica de alta presión, pueden ser el origen de hemorragia en casos de bronquitis o bronquiectasia, o bien, de tumores endobronquiales. La sangre procedente del parénquima pulmonar puede manar de un solo foco bien delimitado, como infección (neumonía, absceso pulmonar, tuberculosis), o de un trastorno difuso que afecte al parénquima (coagulopatía o cuadro autoinmunitario del tipo del síndrome de Goodpasture). Los trastornos que afectan principalmente a los vasos pulmonares son la enfermedad embólica del pulmón y otros problemas que conllevan elevación de las presiones venosa y capilar de los pulmones, como la estenosis de la mitral o la insuficiencia del ventrículo izquierdo.

La frecuencia relativa de las diferentes causas de hemoptisis varía con la serie, pero los estudios más recientes sugieren que la bronquitis y el carcinoma broncógeno son las dos causas más comunes en Estados Unidos. Pese a la incidencia menor de tuberculosis y bronquiectasias que se ha observado en las series más recientes, comparadas con las antiguas, estos dos trastornos continúan representando las causas más frecuentes de hemoptisis masiva en algunas series, en particular a nivel mundial. Un porcentaje importante de enfermos (hasta 30% en algunas series) no muestra una causa conocida de la hemoptisis, a pesar de un amplio estudio. A estos pacientes se les clasifica dentro del grupo de hemoptisis idiopática o criptógena, y probablemente la causa de la pérdida hemática reside en una lesión respiratoria o parenquimatosa sutil.

ESTUDIO DEL PACIENTE: Hemoptisis

Los datos de la *anamnesis* son muy útiles. La hemoptisis que se describe como la expulsión de esputo mucopurulento o purulento con estrías de sangre a menudo sugiere bronquitis. La producción crónica de esputo acompañada de cambios recientes en su cantidad o aspecto orienta hacia la reagudización de una bronquitis crónica. La fiebre o los escalofríos que acompañan al esputo purulento teñido de sangre sugieren neumonía, mientras que el olor pútrido del esputo hace sospechar un absceso de pulmón. Si la expectoración es crónica y abundante hay que valorar la posibilidad de bronquiectasias. La hemoptisis que sigue al inicio repentino de dolor pleurítico y disnea sugiere embolia pulmonar.

Es necesario recoger los antecedentes personales o actuales de otros trastornos como nefropatías (la hemoptisis aparece en el síndrome de Goodpasture o en la granulomatosis de Wegener), el lupus eritematoso (muestra hemorragia pulmonar por neumonitis lúpica) o tumores malignos previos (cáncer recidivante de pulmón o metástasis endobronquiales por un tumor primario no pulmonar) o el tratamiento de cáncer (con quimioterapia o trasplante de médula ósea reciente). En un enfermo con SIDA es necesario valorar la posibilidad de sarcoma de Kaposi endobronquial o del parénquima pulmonar. Los factores de riesgo de carcinoma broncógeno, en particular el tabaco y la exposición al asbesto, también deben ser considerados. Por último, la anamnesis se centrará en los antecedentes de trastornos hemorrágicos, el tratamiento con anticoagulantes o el uso de medicamentos que puedan presentarse con trombocitopenia.

La *exploración física* también proporciona datos de interés para el diagnóstico. Por ejemplo, la exploración torácica puede revelar un frote pleural (embolia pulmonar), crepitaciones confinadas o difusas (hemorragia parenquimatosa u otro cuadro parenquimatoso acompañado de hemorragia), signos de obstrucción respiratoria (bronquitis crónica) o roncus intenso, con o sin sibilancias, o crepitaciones (bronquiectasias). La exploración cardiaca pone de manifiesto los signos de hipertensión arterial pulmonar, estenosis de la mitral o insuficiencia cardiaca. El examen dermatológico a veces indica la presencia del sarcoma de Kaposi, malformaciones arteriovenosas propias de la enfermedad de Osler-Rendu-Weber o lesiones que sugieren lupus eritematoso sistémico.

El *estudio diagnóstico* de la hemoptisis debe comenzar con una radiografía de tórax para buscar un abultamiento o masa (seguida por una tomografía computadorizada), signos que sugieren bronquiectasias (cap. 252) o enfermedades circunscritas o difusas del parénquima (que pueden indicar hemorragia local o difusa, o una zona bien delimitada de neumonitis). En general, el estudio inicial también comprende un hemograma completo, pruebas de coagulación y evaluación de posibles enfermedades del riñón mediante análisis de orina, así como medición de los niveles de nitrógeno ureico en sangre y creatinina. En caso de expectoración, está indicado el examen del esputo mediante tinción de Gram y búsqueda de bacilos acidorresistentes (junto con los cultivos correspondientes).

El *broncoscopio de fibra óptica* es muy útil para localizar el foco de hemorragia y observar las lesiones endobronquiales. Ante una hemorragia masiva es preferible el broncoscopio rígido en lugar del de fibra óptica, porque permite un mayor control de la ventilación y una mayor aspiración. Si se sospecha la presencia de bronquiectasias, la tomografía computadorizada de alta resolución (HRCT) constituye la técnica diagnóstica más indicada.

En la **figura 34-2** se muestra un algoritmo diagnóstico para evaluar la hemoptisis no masiva.

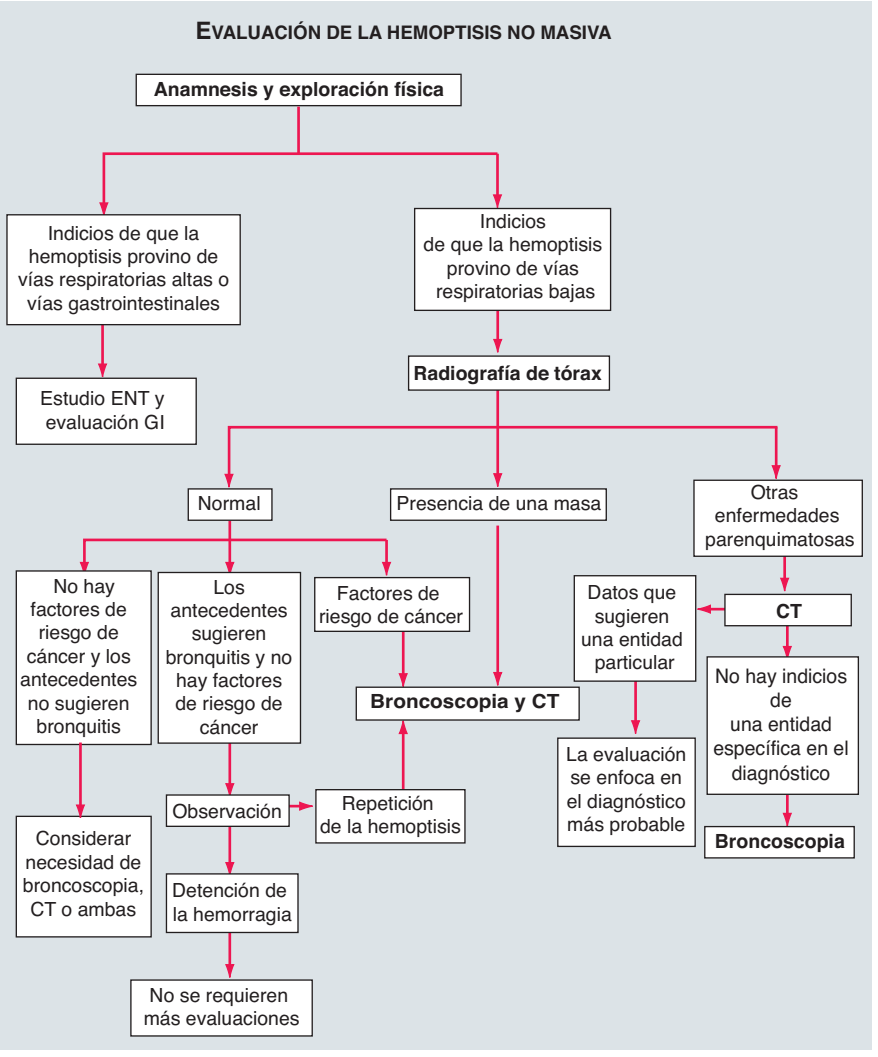

FIGURA 34-2. Algoritmo para evaluar la hemoptisis no masiva. ENT, oído, nariz y garganta (*ear, nose, and throat*); GI, gastrointestinal, CT, tomografía computadorizada (*computed tomography*).

Rx HEMOPTISIS

La rapidez de la hemorragia y su efecto en el intercambio gaseoso son los factores que rigen la urgencia del tratamiento. Si la hemorragia se limita a la aparición de estrías de sangre en el esputo o a una cantidad muy pequeña de sangre pura, el intercambio gaseoso suele estar conservado y la prioridad fundamental es definir el diagnóstico. Ante la hemoptisis masiva es fundamental mantener el intercambio gaseoso apropiado, evitar que la sangre fluya hacia zonas del pulmón no afectadas y prevenir la asfixia; éstas son las máximas prioridades. El reposo del enfermo y la supresión parcial de la tos ayudan a que cese la hemorragia. Si se conoce el origen de la sangre y éste se limita a un solo pulmón, se puede colocar el pulmón hemorrágico en posición declive para que el pulmón sano no aspire líquido hemático.

Si se produce una hemorragia masiva, la necesidad de controlar la ventilación y mantener el intercambio gaseoso apropiado puede obligar a realizar intubación endotraqueal y emprender ventilación mecánica. En un paciente que corra riesgo de sufrir penetración de sangre en el pulmón contralateral al de la hemorragia, a pesar del cambio postural correcto, se pueden aislar los bronquios principales derecho e izquierdo a cada lado mediante la intubación selectiva del pulmón que no sangra o mediante el uso de tubos endotraqueales de doble luz con un diseño especial. Otra opción consiste en introducir un catéter con globo (balón) a través del broncoscopio, bajo observación directa, e inflarlo para ocluir el bronquio por el que mana la sangre. Esta técnica no sólo evita la aspiración de sangre hacia zonas no afectadas, sino que puede propiciar el taponamiento y el cese de la hemorragia.

Existen otras técnicas que se aplican al control de la hemorragia profusa como la fototerapia con láser, la embolización y la ablación quirúrgica de la zona pulmonar afectada. Si la sangre proviene de un tumor endobronquial, el láser de neodimio:itrio-aluminio-granate (*neodymum:yttrium-aluminum-garnet,* Nd:YAG) a menudo logra hemostasia transitoria por coagulación del foco sangrante. El electrocauterio, en el que se usa corriente eléctrica para la destrucción térmica del tejido, también se puede aplicar para cohibir las hemorragias procedentes de un tumor endobronquial. La embolización de arteria bronquial es un procedimiento arteriográfico en el que se canula un vaso proximal al sitio sangrante y luego se inyecta un material como Gelfoam para ocluir el vaso que sangra. La ablación quirúrgica constituye una opción para el tratamiento urgente de la hemoptisis que pone en peligro la vida y que no mejora con las demás medidas, o para el tratamiento planeado y definitivo de trastornos circunscritos con hemorragia recurrente.

LECTURAS ADICIONALES

American College of Chest Physicians: Diagnosis and management of cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest 129:1S, 2006

Gibson PG et al: Eosinophilic bronchitis: Clinical manifestations and implications for treatment. Thorax 57:178, 2002

Haque RA et al: Chronic idiopathic cough. A discrete clinical entity? Chest 127:1710, 2005

Irwin RS, Madison JM: The diagnosis and treatment of cough. N Engl J Med 343:1715, 2000

———, ———: The persistently troublesome cough. Am J Respir Crit Care Med 165:1469, 2002

Jean-Baptiste E: Clinical assessment and management of massive hemoptysis. Crit Care Med 28:1642, 2000

Khalil A et al: Role of MDCT in identification of the bleeding site and the vessels causing hemoptysis. AJR Am J Roentgenol 188:W117, 2007

35 Hipoxia y cianosis

Eugene Braunwald

HIPOXIA

La función fundamental de los aparatos cardiaco y respiratorio es el suministro de oxígeno (y sustratos) a las células y la eliminación del dióxido de carbono (y otros productos metabólicos) de ellas. La conservación adecuada de la función mencionada depende de la integridad de los aparatos cardiovascular y respiratorio, números y cantidades adecuadas de eritrocitos y hemoglobina, y el aporte de gas inspirado que contenga niveles suficientes de oxígeno.

EFECTOS

La menor disponibilidad de oxígeno en las células origina inhibición de la cadena respiratoria e incremento de la glucólisis anaeróbica; este cambio del metabolismo aeróbico al anaeróbico, llamado también efecto Pasteur, conserva la producción parcial aunque muy pequeña de trifosfato de adenosina (*adenosine triphosphate*, ATP). En la hipoxia profunda en que es inadecuada la producción de ATP para cubrir las necesidades energéticas del equilibrio iónico y osmótico, la despolarización de la membrana celular permite la penetración no controlada de calcio y la activación de las fosfolipasas y proteasas que dependen de dicho ion. Los fenómenos en cuestión a su vez originan turgencia celular y al final necrosis de células.

Las adaptaciones a la hipoxia son mediadas en parte por la "plusregulación" de genes que codifican diversas proteínas, entre las que se incluyen enzimas glucolíticas como la cinasa de fosfoglicerato y fructocinasa, así como transportadores Glut-1 y Glut-2 de glucosa; por factores de crecimiento, como el endotelial vascular (*vascular endothelial growth factor*, VEGF) y la eritropoyetina, que intensifica la producción de eritrocitos.

Durante la hipoxia se dilatan las arteriolas en la circulación general, cuando menos en parte, por aberturas de conductos de K_{ATP} en las células de miocitos de fibra lisa en vasos, a causa de la disminución de la concentración de ATP inducida por la hipoxia. A diferencia de ello, en miocitos de fibra lisa de vasos pulmonares, la inhibición de los conductos de K^+ causa despolarización, que a su vez activa los conductos de Ca^{2+} regulados por voltaje, lo cual incrementa el $[Ca^{2+}]$ citosólico y hace que se contraigan las células de los miocitos de fibra lisa. La constricción de arteria pulmonar inducida por hipoxia "desplaza" la sangre y la lleva desde zonas mal ventiladas hasta otras mejor ventiladas del pulmón; sin embargo, también incrementa la resistencia vascular pulmonar y la poscarga de ventrículo derecho.

Efectos en el sistema nervioso central. Los cambios en el sistema nervioso central y particularmente en centros superiores, son consecuencia especialmente importante de la hipoxia. La hipoxia aguda suele disminuir el nivel de juicio, origina incoordinación motora y un cuadro clínico semejante al del alcoholismo agudo. La enfermedad de grandes alturas se caracteriza por cefalea, que es consecuencia de vasodilatación cerebral, y por manifestaciones gastrointestinales, mareo, insomnio y fatiga, o somnolencia. La constricción arterial y a veces venosa de pulmones origina fuga capilar y edema pulmonar a grandes alturas (*high-altitude pulmonary edema*, HAPE) (cap. 33), que intensifica la hipoxia y puede desencadenar un círculo vicioso. En raras ocasiones surge edema cerebral a grandes alturas (*high-altitude cerebral edema*, HACE); se manifiesta por cefalea intensa y papiledema y puede llegar al coma. Conforme se agrava la hipoxia hay afección de los centros del tallo encefálico y el sujeto muere como consecuencia de insuficiencia respiratoria.

CAUSAS DE HIPOXIA

Hipoxia de origen respiratorio. Cuando la hipoxia surge como consecuencia de insuficiencia respiratoria, disminuye la Pa_{O_2} y si la insuficiencia es persistente, la curva de disociación de hemoglobina-oxígeno (Hb-O_2) (véase la fig. 99-2) se desplaza a la derecha y en cualquier nivel de P_{O_2} hístico se liberan mayores cantidades de oxígeno. Es posible que se torne más intensa la hipoxemia arterial, es decir, la disminución de la saturación de oxígeno en sangre arterial (Sa_{O_2}) y surja también cianosis, cuando la depresión de Pa_{O_2} es consecuencia de una neumopatía, que cuando aparece como consecuencia de disminución en la fracción de oxígeno en el aire inspirado (*fraction of inspired oxygen*, F_{IO_2}). En esta última situación, disminuye la Pa_{CO_2} como consecuencia de la hiperventilación inducida por anoxia, y la curva de disociación Hb-O_2 se desplaza a la izquierda, y ello limita la disminución de la Sa_{O_2} en cualquier nivel de la presión parcial de oxígeno en sangre arterial (Pa_{O_2}).

La causa más frecuente de hipoxia de origen respiratorio es la *desigualdad entre la ventilación y el riego* que es consecuencia del riego de alvéolos poco ventilados. La hipoxemia de tipo respiratorio puede ser causada por *hipoventilación* y se acompaña en este caso de incremento de Pa_{CO_2} (cap. 246). Las dos formas de hipoxia respiratoria mencionada pueden corregirse con la inspiración de oxígeno al 100% durante varios minutos. Una tercera causa es la derivación de la sangre, desde las arterias pulmonares al lecho venoso (*cortocircuito intrapulmonar de derecha a izquierda*) al regar las zonas no ventiladas del pulmón, como ocurre en la atelectasia pulmonar por conexiones arteriovenosas en dicho órgano. En dicha situación la disminución de Pa_{O_2} es corregible solamente de manera parcial por la F_{IO_2} del 100 por ciento.

Hipoxia secundaria al ascender a grandes alturas. Si el individuo asciende rápidamente a 3 000 m de altura, la disminución del contenido de oxígeno del aire inspirado (F_{IO_2}) hace que disminuya la P_{O_2} alveolar a 60 mmHg, aproximadamente, y así surge un cuadro llamado *enfermedad de grandes alturas* (véase antes en este capítulo). A altitudes superiores, la saturación arterial declina rápidamente y los síntomas se agravan; y a 5 000 m, las personas no aclimatadas no muestran funciones normales.

Hipoxia secundaria a cortocircuito de derecha a izquierda extrapulmonar. Esta causa de hipoxia es fisiológicamente similar al cortocircuito intrapulmonar, pero se debe a malformaciones cardiacas congénitas como la tetralogía de Fallot, la transposición de los grandes vasos y el complejo de Eisenmenger (cap. 229). Como ocurre en el cortocircuito de derecha a izquierda intrapulmonar, la Pa_{O_2} no puede normalizarse respirando O_2 al 100 por ciento.

Hipoxia anémica. Cualquier disminución de la concentración de hemoglobina conlleva un descenso correspondiente de la capacidad de transporte de oxígeno de la sangre. La Pa_{O_2} permanece normal, pero la cantidad absoluta de oxígeno transportado por unidad de volumen de sangre disminuye. A medida que la sangre anémica pasa a través de los capilares y se extrae de ella la cantidad habitual de oxígeno, la P_{O_2} de la sangre venosa desciende en mayor grado de lo que ocurriría normalmente.

Intoxicación por monóxido de carbono (CO). (Véase también el **cap. e34.**) La hemoglobina unida al monóxido de carbono (carboxihemoglobina, COHb) no está disponible para el transporte de oxígeno. Además, la presencia de carboxihemoglobina desvía la curva de disociación de la hemoglobina hacia la izquierda (véase fig. 99-2), de manera que sólo se puede liberar oxígeno a presiones inferiores, lo cual contribuye a un nivel de hipoxia hística mucho mayor.

Hipoxia circulatoria. Al igual que en la hipoxia, en la anemia la Pa_{O_2} es normal, pero las P_{O_2} venosa e hística aminoran a causa del menor riego a los tejidos, y la mayor extracción de O_2 por ellos. El cuadro fisiopatológico en cuestión hace que se agrande la diferencia de O_2 entre sangre venosa mixta/arterial, o el gradiente $(a - \bar{v})$. En la insuficiencia cardiaca surge hipoxia circulatoria generalizada (cap. 227) y también en muchas formas de choque (cap. 264).

Hipoxia de órganos específicos. La hipoxia circulatoria localizada puede surgir al disminuir el riego como consecuencia de obstrucción de alguna arteria, como en el caso de la ateroesclerosis localizada en cualquier lecho vascular, o como consecuencia de constricción, igual que se observa en el fenómeno de Raynaud (cap. 243). Dicha forma de hipoxia también puede ser consecuencia de obstrucción venosa y la expansión resultante del líquido intersticial causa compresión arterial que, por lo tanto, disminuye la circulación en su interior. El edema que agranda la distancia que debe recorrer el oxígeno antes de llegar a las células también causa hipoxia localizada. En un intento de conservar el riego adecuado para órganos vitales en individuos con menor gasto cardiaco como consecuencia de insuficiencia cardiaca o choque hipovolémico, la vasoconstricción puede disminuir la corriente que llega a las extremidades y la piel y con ello hace que aparezca hipoxia en tales regiones.

Aumento de las necesidades de oxígeno. Si el consumo de oxígeno de los tejidos está elevado sin el correspondiente incremento del riego, se produce hipoxia hística y disminuye la P_{O_2} de la sangre venosa. Por lo general, el cuadro clínico de los pacientes con hipoxia debida a un aumento en el metabolismo basal es bastante diferente del de los otros tipos de hipoxia: la piel está caliente y enrojecida, debido a un mayor flujo sanguíneo a ella, que disipa la excesiva cantidad de calor producida, y no suele haber cianosis.

El ejercicio es un ejemplo clásico de aumento en las necesidades hísticas de oxígeno. Las mayores demandas normalmente se satisfacen mediante varios

mecanismos: 1) aumento del gasto cardiaco y de la ventilación y, por tanto, del oxígeno liberado en los tejidos; 2) cambio preferente en la dirección de la sangre hacia los músculos que se están ejercitando, mediante variaciones en las resistencias vasculares de varios lechos circulatorios, de manera directa o refleja; 3) aumento de la extracción de oxígeno de la sangre suministrada e incremento de la diferencia en el contenido arteriovenoso de oxígeno, y 4) disminución del pH de los tejidos y de la sangre capilar, desplazando la curva a la derecha de Hb-O_2 (véase la fig. 99-2) y liberando de esta forma más oxígeno de la hemoglobina. Si se rebasa la capacidad de estos mecanismos se producirá hipoxia, en especial de los músculos que están realizando el ejercicio.

Utilización deficiente de oxígeno. El cianuro (**cap. e35**) y otros tóxicos de acción similar producen hipoxia celular. Los tejidos son incapaces de utilizar el oxígeno y, como consecuencia, la sangre venosa tiende a presentar una alta presión de este gas. Este proceso se ha denominado *hipoxia histotóxica*.

ADAPTACIÓN A LA HIPOXIA

Un componente importante de la reacción del aparato respiratorio a la hipoxia proviene de células quimiosensibles especiales en el corpúsculo carotídeo y el aórtico y en el centro ventilatorio del tallo encefálico. La estimulación de dichas células por parte de la hipoxia intensifica la ventilación, con pérdida de CO_2 y puede culminar en alcalosis respiratoria. En combinación con la acidosis metabólica que es consecuencia de la generación de ácido láctico, disminuye el nivel de bicarbonato sérico (cap. 48).

Al disminuir la Pa_{O_2}, también aminora la resistencia cerebrovascular y aumenta la corriente al encéfalo, en un intento de conservar el aporte de oxígeno a tal órgano. Sin embargo, si la disminución de la Pa_{O_2} se acompaña de hiperventilación y de disminución de la Pa_{CO_2}, aumenta la resistencia vascular, disminuye el riego al encéfalo y se intensifica la hipoxia.

La vasodilatación sistémica difusa que se observa en la hipoxia generalizada hace que aumente el gasto cardiaco. En personas con cardiopatía primaria, la necesidad mayor de los tejidos periféricos, en cuanto a un incremento del gasto cardiaco por hipoxia, puede desencadenar insuficiencia congestiva. En individuos con cardiopatía isquémica la disminución de la Pa_{O_2} puede agravar la isquemia del miocardio y deteriorar todavía más la función del ventrículo izquierdo.

Uno de los mecanismos importantes compensatorios de la hipoxia crónica es el incremento en la concentración de hemoglobina y del número de eritrocitos en la sangre circulante, es decir, el surgimiento de policitemia que es consecuencia de la producción de eritropoyetina (cap. 103). En individuos con hipoxemia crónica que surge de vivir largo tiempo en grandes alturas (por arriba de 4 200 m), aparece un cuadro llamado *mal crónico de montaña* y se caracteriza por disminución del impulso ventilatorio, menor ventilación, eritrocitosis, cianosis, debilidad, ventriculomegalia derecha que es consecuencia de hipertensión de vasos pulmonares, e incluso estupor.

CIANOSIS

El término *cianosis* denota el color azulado de la piel y las mucosas, que se debe a la presencia de una cantidad de hemoglobina reducida o de derivados de dicho pigmento mayor de lo normal en los vasos sanguíneos de pequeño calibre de esas zonas. Por lo general, es más intensa en los labios, lechos ungueales, orejas y eminencias malares. La cianosis, en especial si ha aparecido recientemente, es detectada con más facilidad por un miembro de la familia que por el propio paciente. La "cianosis roja" de la policitemia vera (cap. 103) se debe diferenciar de la cianosis verdadera, que será expuesta en el presente capítulo. La carboxihemoglobina produce congestión de color rojo cereza, más que cianosis (**cap. e35**).

El grado de cianosis es modificado por el color de los pigmentos cutáneos y el grosor de la piel, así como por el estado de los capilares cutáneos. La detección clínica precisa de la presencia y grado de la cianosis resulta difícil, tal y como lo demuestran los estudios oximétricos. En algunos casos se puede detectar con fiabilidad cianosis central cuando la saturación de la sangre arterial ha descendido hasta un 85%; en otros individuos, en particular en quienes tienen la piel oscura, puede no detectarse hasta que la saturación ha descendido hasta 75%. En este último caso resulta más útil explorar las mucosas de la cavidad bucal y las conjuntivas que la piel.

El aumento de la cantidad de hemoglobina reducida en los vasos mucocutáneos que culmina en cianosis puede ser consecuencia de una mayor cantidad de sangre venosa de la piel, por efecto de dilatación de las vénulas o de los extremos venosos de los capilares, o de menor saturación de oxígeno de la sangre capilar. En general, la cianosis resulta evidente cuando la concentración capilar media de hemoglobina reducida supera los 40 g/L (4 g/100 ml).

En cuanto a la génesis de la cianosis, tiene mayor importancia la cantidad *absoluta* de hemoglobina reducida que la cantidad *relativa*. Sobre tal base, en un paciente con anemia intensa, la cantidad *relativa* de hemoglobina reducida de la sangre venosa puede ser muy grande en relación con la cantidad total de hemoglobina. Sin embargo, dado que la concentración de esta última está muy disminuida, la cantidad *absoluta* de hemoglobina reducida puede ser todavía pequeña y, por tanto, los pacientes con anemia intensa y desaturación arterial incluso *importante* no presentan cianosis. Al contrario, cuanto más alto es el contenido total de hemoglobina, mayor es la tendencia hacia la cianosis; por consiguiente, los pacientes con policitemia intensa tienden a estar cianóticos con niveles de saturación arterial de oxígeno mayores que aquéllos con valores de hematócrito normales. De igual forma, la congestión pasiva local, que produce una elevación en la cantidad total de hemoglobina reducida que existe en los vasos de una zona determinada, puede ocasionar cianosis. También se observa cianosis cuando aparece en sangre una hemoglobina no funcional, como la metahemoglobina o la sulfahemoglobina (cap. 99).

La cianosis se puede subdividir en central y periférica. En el tipo *central* existe desaturación de la sangre arterial o un derivado anómalo de la hemoglobina, y están afectadas tanto las mucosas como la piel. La cianosis *periférica* se debe a disminución de la velocidad del flujo de la sangre en una zona determinada y a la extracción anormalmente alta del oxígeno de la sangre arterial que tiene una saturación normal. Se trata del resultado de vasoconstricción y de disminución del flujo arterial periférico, como ocurre en la exposición al frío, el choque, la insuficiencia cardiaca congestiva y las enfermedades vasculares periféricas. A menudo, en estas enfermedades las mucosas de la cavidad bucal o las sublinguales, parecen no tener cianosis. La distinción clínica entre las cianosis centrales y periféricas no siempre es sencilla, y en cuadros como el choque cardiógeno con edema pulmonar puede existir una mezcla de ambas clases.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Cianosis central. **(Cuadro 35-1.)** El descenso en la saturación de oxígeno arterial (Sa_{O_2}) se debe a la reducción importante de la presión de oxígeno de la sangre arterial. Esto puede ocasionar descenso en la presión de oxígeno del aire inspirado (FI_{O_2}) sin hiperventilación alveolar compensatoria suficiente para mantener la presión alveolar de oxígeno. La cianosis suele hacerse evidente si se asciende a una altitud de 4 000 metros.

La *disminución grave de la función pulmonar*, por riego de zonas pulmonares poco o nada ventiladas o de hipoventilación, es causa frecuente de cianosis central (cap. 246). Ésta puede producirse en forma aguda, como en la neumonía extensa o en el edema pulmonar, o en las enfermedades pulmonares crónicas (p. ej., enfisema). En esta última situación suele haber policitemia y se puede producir la deformidad de los dedos en palillo de tambor o hipocratismo (véase más adelante en este capítulo). Otra causa de la disminución de la Sa_{O_2} es el *cortocircuito y paso de la sangre venosa sistémica al circuito arterial*. Este mecanismo se observa en algunas formas

CUADRO 35-1 CAUSAS DE CIANOSIS

Cianosis central
Disminución de la saturación de oxígeno arterial
Menor presión atmosférica: grandes altitudes
Deficiencia de la función pulmonar
Hipoventilación alveolar
Desigualdad entre la ventilación y el riego pulmonares (riego de alvéolos hipoventilados)
Menor difusión de oxígeno
Cortocircuitos anatómicos
Algunos tipos de cardiopatías congénitas
Fístulas arteriovenosas pulmonares
Múltiples cortocircuitos intrapulmonares pequeños
Hemoglobina con poca afinidad por oxígeno
Anormalidades de la hemoglobina
Metahemoglobinemia: hereditaria o adquirida
Sulfohemoglobinemia: adquirida
Carboxihemoglobinemia (no la cianosis real)
Cianosis periférica
Menor gasto cardiaco
Exposición al frío
Redistribución del flujo sanguíneo desde las extremidades
Obstrucción arterial
Obstrucción venosa

de cardiopatía congénita que se acompañan de cianosis (véanse párrafos anteriores y el cap. 229).

Las *fístulas arteriovenosas pulmonares* pueden ser congénitas o adquiridas, solitarias o múltiples, microscópicas o masivas. El grado de cianosis que producen estas fístulas depende de su tamaño y número. Aparecen con alguna frecuencia en la telangiectasia hemorrágica hereditaria. La desaturación arterial de oxígeno se produce también en algunos pacientes con cirrosis, probablemente a causa de la existencia de fístulas pulmonares arteriovenosas o de anastomosis entre la vena porta y las venas pulmonares.

En los pacientes con cortocircuitos cardiacos o pulmonares de derecha a izquierda, la presencia y la intensidad de la cianosis dependen del tamaño de la derivación, con respecto al flujo sistémico, así como de la saturación de la oxihemoglobina de la sangre venosa. Con la mayor extracción de oxígeno de la sangre que llevan a cabo los músculos en ejercicio, la sangre venosa que vuelve al hemicardio derecho está más insaturada que en el sujeto en reposo, y el cortocircuito de esta sangre intensifica la cianosis. En los pacientes con insaturación arterial existe a menudo policitemia secundaria que contribuye a la cianosis.

La cianosis pueden producirla pequeñas cantidades de metahemoglobina circulante y cantidades incluso menores de sulfahemoglobina (cap. 99). Pese a que son causas poco frecuentes de cianosis, estos pigmentos anómalos de la hemoglobina se pueden identificar mediante un espectroscopio cuando ya no es posible explicar la cianosis por función deficiente del aparato circulatorio o respiratorio. Por lo general, no aparecen dedos hipocráticos.

Cianosis periférica. Al parecer, la causa más común de cianosis periférica es la vasoconstricción generalizada que resulta de la exposición al agua o al aire fríos. Cuando el gasto cardiaco disminuye se produce vasoconstricción cutánea como mecanismo compensatorio para el desvío de sangre de la piel hacia zonas más vitales (p. ej., sistema nervioso central y corazón), situación que puede ocasionar cianosis de las extremidades a pesar de que la sangre arterial presente saturación normal.

La obstrucción arterial de una extremidad, ocasionada por un émbolo o constricción arteriolar, como en el vasoespasmo inducido por el frío (fenómeno de Raynaud, cap. 243), suele producir palidez y frialdad, aunque puede haber también cianosis. La obstrucción venosa, como en el caso de la tromboflebitis, dilata los plexos venosos subpapilares y de esta manera intensifica la cianosis.

ESTUDIO DEL PACIENTE: Cianosis

Para llegar a detectar con exactitud la causa de la cianosis son importantes algunos datos:

1. Es importante indagar la fecha en que comenzó la cianosis. La que ha estado presente desde el nacimiento o la lactancia, regularmente es causada por alguna cardiopatía congénita.
2. Debe diferenciarse entre la cianosis central y la periférica. En la investigación son útiles los datos de trastornos del aparato respiratorio o cardiovascular. El masaje o el calentamiento suave de la extremidad cianótica mejorará el flujo sanguíneo periférico y anulará la cianosis periférica, pero no la central.
3. Es importante verificar si existe o no el signo de dedos hipocráticos (véase más adelante). La combinación de cianosis y dedos hipocráticos es frecuente en individuos con cardiopatía congénita y a veces se observa cortocircuito de derecha a izquierda en sujetos con alguna neumopatía, como abscesos o fístulas arteriovenosas pulmonares. En cambio, ni la cianosis periférica ni la central de aparición aguda se *manifiestan* por dedos hipocráticos.
4. Es importante cuantificar Pa_{O_2} y Sa_{O_2} y, cuando resulta difícil identificar los mecanismos de la cianosis, debe estudiarse la sangre por espectroscopia y otros métodos en busca de especies anormales de hemoglobina (elemento crítico en el diagnóstico diferencial de la cianosis).

ACROPAQUIA (HIPOCRATISMO) DIGITAL

El agrandamiento redondeado selectivo del segmento distal de los dedos de las manos y los pies, debido a la proliferación del tejido conectivo, en especial de su parte dorsal, se denomina *hipocratismo digital* u *acropaquia*; con esto se produce una mayor esponjosidad de las partes blandas de la base de la uña. La acropaquia puede ser hereditaria, idiopática, o adquirida y como concomitante de una gran cantidad de alteraciones, entre las que figuran las cardiopatías cianóticas (véase antes en este capítulo), la endocarditis infecciosa y una gran variedad de problemas pulmonares (entre ellos figuran el cáncer de pulmón primario y metastásico, la bronquiectasia, el absceso pulmonar, la fibrosis quística y el mesotelioma), así como algunas enfermedades digestivas (entre ellas la enteritis regional, la colitis ulcerosa crónica y la cirrosis hepática). En algunos casos es ocupacional, por ejemplo en operadores de martillos neumáticos.

En pacientes con cáncer pulmonar primario y metastásico, mesotelioma, bronquiectasia y cirrosis hepáticas puede haber una *osteoartropatía hipertrófica* asociada. En esta entidad, la neoformación de hueso en las diáfisis distales de los huesos largos de las extremidades causa dolor y alteraciones simétricas análogas a la artritis en hombros, rodillas, tobillos, muñecas y codos. El diagnóstico de la osteoartropatía hipertrófica puede confirmarse mediante radiografías y gammagrafía. Pese a que no se conoce el mecanismo de producción del hipocratismo, parece ser secundario a la presencia de una sustancia (presumiblemente humoral) que produce dilatación de los vasos de la punta de los dedos.

LECTURAS ADICIONALES

Fawcett RS et al: Nail abnormalities: Clues to systemic disease. Am Fam Physician 69:1417, 2004

Giordano FJ: Oxygen, oxidative stress, hypoxia, and heart failure. J Clin Invest 115:500, 2005

Griffey RT et al: Cyanosis. J Emerg Med 18:369, 2000

Hackett PH, Roach RC: Current concepts: High altitude illness. N Engl J Med 345:107, 2001

Levy MM: Pathophysiology of oxygen delivery in respiratory failure. Chest 128(Suppl 2):547S, 2005

Michiels C: Physiological and pathological responses to hypoxia. Am J Pathol 164:1875, 2004

Tsai BM et al: Hypoxic pulmonary vasoconstriction in cardiothoracic surgery: Basic mechanisms to potential therapies. Ann Thorac Surg 78:360, 2004

36 Edema

Eugene Braunwald, Joseph Loscalzo

El *edema* se define como un incremento clínicamente manifiesto en el volumen del líquido intersticial, que puede aumentar varios litros antes de que el trastorno sea evidente. Por tanto, es frecuente que previo a la aparición manifiesta del edema se produzca un aumento de varios kilogramos de peso: se puede obtener un adelgazamiento similar mediante la diuresis en un paciente apenas edematoso antes de llegar al "peso seco". *Anasarca* es el edema masivo generalizado. Los términos ascitis (cap. 44) e *hidrotórax* se refieren a la acumulación de exceso de líquidos en las cavidades peritoneal y pleural, respectivamente, y se considera que son formas especiales de edema.

Según su causa y mecanismo, el edema puede ser circunscrito o tener una distribución generalizada; se reconoce en su forma generalizada por un aspecto hinchado de la cara, que es más notable en las zonas periorbitarias, y por la persistencia de una muesca cutánea después de presionar la piel: es lo que se denomina edema blando (con "fóvea"). En su forma más sutil se puede detectar por el hecho de que después de retirar el estetoscopio de la pared torácica el borde de la campana deja una impronta sobre la piel del pecho, que dura algunos minutos. Cuando un anillo oprime más que antes o cuando el paciente se queja de dificultad para calzarse, en especial por la tarde, puede haber edema.

PATOGENIA

Aproximadamente un tercio del agua corporal total está situada en el espacio extracelular. Cerca de 75% de este espacio se compone a su vez de líquido intersticial, y el resto es el plasma.

Fuerzas de Starling. Las fuerzas que regulan la distribución de los líquidos en estos dos componentes del compartimiento extracelular con frecuencia se denominan *fuerzas de Starling*. La presión hidrostática del interior del sistema vascular y la presión coloidooncótica del líquido intersticial tienden a estimular el desplazamiento del líquido desde el espacio vascular hasta el extravascular. Por lo contrario, la presión oncótica coloidal de las proteínas del plasma y la presión hidrostática del líquido intersticial, denominada *tensión hística*, facilitan el movimiento de este último hacia el interior del compartimiento vascular.

Como consecuencia de estas fuerzas, ocurre un desplazamiento del agua y los solutos difusibles desde el espacio vascular en el extremo arteriolar de los capilares. El líquido vuelve desde el espacio intersticial al sistema vascular en el extremo venoso de los capilares y a través de los linfáticos y, a no ser que éstos se obstruyan, el flujo de la linfa tiende a aumentar si existe desplazamiento neto de líquidos del compartimiento vascular hacia el intersticio. Por lo general, estas fuerzas están compensadas, de manera que existe un estado de equilibrio por lo que se refiere al tamaño de los compartimientos intravascular y del intersticio, aunque esto permite que entre ambos espacios se produzcan intercambios de gran magnitud. Sin embargo, si alguna de las fuerzas hidrostáticas u oncóticas se altera en grado importante, se producirá un movimiento neto de líquidos desde un componente del espacio extracelular hasta el otro. Así pues, la aparición de edema depende de una o más alteraciones en las fuerzas de Starling, de tal suerte que se produce un desplazamiento neto de líquido del sistema vascular hacia el intersticio o hacia una cavidad corporal.

El aumento de la presión capilar como causa de edema puede ser el resultado de aumento de la presión venosa por obstrucción local del drenaje venoso. Un incremento de la presión capilar puede ser generalizado, como ocurre en la insuficiencia cardiaca congestiva (véase más adelante en este capítulo). Las fuerzas de Starling se desequilibran cuando la presión coloidooncótica del plasma se reduce, debido a cualquier factor que cause hipoalbuminemia intensa como desnutrición, hepatopatía, pérdida de proteínas por la orina o por el tubo digestivo, o un estado catabólico intenso. El edema puede localizarse en una extremidad si aumenta la presión venosa por tromboflebitis unilateral (véase más adelante).

Daño capilar. También se puede producir edema por daño en el endotelio capilar, lo cual aumenta su permeabilidad y permite la transferencia de proteínas hacia el compartimiento intersticial. Las lesiones en las paredes de los capilares pueden aparecer por la acción de fármacos, agentes víricos o bacterianos, así como por traumatismo térmico o mecánico. La mayor permeabilidad capilar también puede deberse a una reacción de hipersensibilidad y es característica de las lesiones inmunitarias. Probablemente, también la lesión del endotelio capilar es la causa del edema inflamatorio, que por lo general no es blando, se encuentra circunscrito y conlleva otros signos inflamatorios, como enrojecimiento, aumento del calor local e hipersensibilidad.

Disminución del volumen arterial efectivo. En muchas formas de edema disminuye el volumen arterial efectivo como parámetro que representa el llenado del árbol arterial. La disminución en la corriente de dicho árbol puede provenir de reducción del gasto cardiaco, de la resistencia vascular sistémica o de ambos factores. Como consecuencia de tal déficit, se activan respuestas fisiológicas orientadas a normalizar el volumen arterial efectivo. Un elemento básico de tales respuestas es la retención de sodio y, en consecuencia, de agua, que culmina en edema.

Factores renales y sistema de renina-angiotensina-aldosterona (RAA). (Véase también el cap. 336.) En el análisis final, la retención de sodio por riñones es el elemento básico en la génesis del edema generalizado. La disminución de la corriente sanguínea por dichos órganos, que caracteriza a estados donde disminuye el volumen arterial efectivo, es "transformada" por las células yuxtaglomerulares renales (células mioepiteliales especializadas que rodean a la arteriola aferente) en una señal que intensifica la liberación de renina (cap. 336). Esta última es una enzima con masa molecular aproximada de 40 000 Da que actúa en su sustrato, el angiotensinógeno, una globulina α_2 sintetizada por el hígado, para que libere angiotensina I, que es un decapéptido desdoblado hasta la forma de angiotensina II (AII), un octapéptido. La AII posee propiedades vasoconstrictoras generalizadas y es activa en particular en las arteriolas eferentes; dicha constricción en tales vasos hace que disminuya la presión hidrostática en los capilares peritubulares, en tanto que el incremento de la fracción de filtración eleva la presión oncótica (coloidoosmótica) en tales vasos, de manera que aumenta la resorción de sodio y agua en el túbulo proximal y también en la rama ascendente del asa de Henle.

Desde hace mucho se acepta que el sistema RAA es de tipo hormonal; sin embargo, opera a nivel local. En el interior del riñón la AII producida hace que surja constricción de la arteria eferente del glomérulo y esta "retroalimentación tubuloglomerular" hace que se retengan sodio y agua. Los efectos de AII en riñones son mediados por la activación de los receptores de tipo 1 de AII que pueden ser bloqueados por antagonistas específicos (bloqueadores de receptores de angiotensina [*angiotensin receptor blockers*, ARB]).

Los mecanismos que explican la mayor liberación de renina al disminuir la corriente sanguínea por riñones incluyen: 1) una respuesta de barorreceptores en que el menor riego por riñones origina un llenado incompleto de las arteriolas en tales órganos y una menor distensión de las células yuxtaglomerulares, señal que intensifica la síntesis o la liberación de renina (o ambos factores); 2) menor filtración glomerular, que aminora la carga de NaCl que llega a los túbulos distales y la mácula densa, células en los túbulos contorneados distales que actúan como quimiorreceptoras y que envían señales a las células yuxtaglomerulares vecinas para que secreten renina, y 3) activación de los receptores adrenérgicos beta en las células yuxtaglomerulares por parte del sistema simpático y por catecolaminas circulantes que también estimulan la liberación de renina. En términos generales, los tres mecanismos en cuestión concertadamente intensifican la retención de sodio y con ello contribuyen a la aparición de edema.

La angiotensina II que penetra en la circulación general estimula la producción de aldosterona por la zona glomerular de la corteza suprarrenal. A su vez, dicha hormona intensifica la resorción de sodio (y la excreción de potasio) por el túbulo colector. En personas con insuficiencia cardiaca, además de aumentar la secreción de aldosterona, también se prolonga la semivida biológica de tal hormona, lo cual hace que aumente todavía más el nivel plasmático de la misma. La disminución del flujo sanguíneo hepático, en particular durante el ejercicio, a causa de reducción del gasto cardiaco, origina la menor catabolia de la aldosterona por el hígado. La activación del sistema de RAA es más notable en la fase inicial de la insuficiencia cardiaca aguda grave, y menos intensa en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica compensada.

En la insuficiencia cardiaca se secretan cantidades de aldosterona mayores de lo normal, y el bloqueo de la acción de la aldosterona mediante espironolactona (un antagonista de la aldosterona) o amilorida (bloqueador de los conductos epiteliales de Na^+) con frecuencia induce una diuresis moderada en los estados edematosos. Aun así, los persistentes niveles altos de aldosterona (o de otros mineralocorticoides) por sí solos no siempre permiten la acumulación de edema, tal y como se pone de manifiesto por la falta de retención intensa de líquidos en la mayor parte de los casos de hiperaldosteronismo primario (cap. 336). Es más, pese a que los individuos normales retienen algo de cloruro de sodio y de agua bajo la influencia de un mineralocorticoide potente, como el acetato de desoxicorticosterona o la fludrocortisona, la acumulación desaparece espontáneamente, pese a la exposición sostenida al esteroide, fenómeno que se denomina *escape de los mineralocorticoides*. El hecho de que las personas normales que reciben altas dosis de mineralocorticoides no acumulen grandes cantidades de líquido ni presenten edema, probablemente se debe a un aumento de la filtración glomerular (natriuresis por presión) y a la acción de una sustancia o sustancias natriuréticas (véase más adelante en el presente capítulo). La secreción continua de aldosterona en la acumulación de líquidos de los pacientes con edema secundario a insuficiencia cardiaca, síndrome nefrótico y cirrosis puede ser más importante, desde el momento en que estos pacientes son incapaces de subsanar la deficiencia de volumen sanguíneo arterial eficaz. Como consecuencia, no presentan natriuresis por presión.

Arginina-vasopresina (AVP). (Véase también el cap. 334.) La AVP es secretada como respuesta al aumento de la concentración osmótica dentro de las células; estimula a los receptores V_2 que incrementan la resorción de agua libre en el túbulo distal y el colector. De este modo, aumenta el agua corporal total. En muchos enfermos con insuficiencia cardiaca la AVP se eleva a causa de un estímulo no osmótico aún sin identificar vinculado con la disminución del volumen arterial eficaz. En estos pacientes, la AVP no se reduce cuando disminuye la osmolalidad, como sucede en situaciones normales, y este hecho contribuye a la hiponatriemia y a la aparición del edema.

Endotelina. Es un péptido vasoconstrictor potente liberado por las células endoteliales; su concentración se eleva en la insuficiencia cardiaca y contribuye a la vasoconstricción renal, la retención de Na^+ y el edema de la insuficiencia cardiaca.

Péptidos natriuréticos. La distensión auricular, la sobrecarga de sodio o ambas, facilitan la liberación al torrente circulatorio del péptido natriurético auricular (*atrial natriuretic peptide*, ANP), un polipéptido; en los gránulos secretorios que existen dentro de los miocitos auriculares se almacena un precursor de alto peso molecular del ANP. La liberación de ANP produce: 1) eliminación de sodio y de agua al aumentar el filtrado glomerular, inhibir la resorción de sodio en el túbulo proximal e inhibir la liberación de renina y aldosterona, y 2) dilatación venosa y arteriolar al antagonizar las acciones vasoconstrictoras de AII, AVP y la estimulación simpática. Por lo expuesto, el ANP tiene la capacidad de oponerse a la retención de sodio y a la elevación de la presión arterial de los estados hipervolémicos.

El péptido natriurético cerebral (*brain natriuretic peptide*, BNP), íntimamente relacionado, se almacena de manera predominante en el miocardio ventricular y se libera cuando aumenta la presión diastólica del ventrículo. Sus acciones remedan las del ANP. Los niveles circulantes de los ANP y BNP aumentan en la insuficiencia cardiaca congestiva, pero evidentemente no con la intensidad necesaria para evitar el edema. Además, en los estados de edema (en particular en la insuficiencia cardiaca), se observa una resistencia anómala a los efectos de los péptidos natriuréticos.

CAUSAS CLÍNICAS DEL EDEMA

Obstrucción del drenaje venoso (y linfático) de una extremidad. En esta situación, la presión hidrostática del lecho capilar por debajo de la obstrucción se eleva, de manera que se transfiere más cantidad de líquido de lo normal desde el espacio vascular al intersticial. Dado que las vías alternativas (p. ej., los vasos linfáticos) también pueden estar obstruidas, este fenómeno produce un mayor volumen de líquido intersticial en la extremidad, es decir, una retención de líquido en esa parte. La tensión hística aumenta en el miembro afectado hasta que contrarresta las alteraciones primarias de las fuerzas de Starling, momento a partir del cual deja de acumularse el líquido. El efecto neto es el aumento local del volumen de líquido intersticial, que origina edema circunscrito. El desplazamiento de líquido a una extremidad puede surgir a expensas del volumen sanguíneo del resto del cuerpo y con ello aminora el volumen arterial efectivo y hace que se retengan NaCl y H_2O hasta que se corrige el déficit del volumen plasmático. La misma sucesión de fenómenos se observa en la ascitis y el hidrotórax en que el líquido queda atrapado o se acumula en cavidades, y así aminora el volumen intravascular y origina retención secundaria de sodio y líquido.

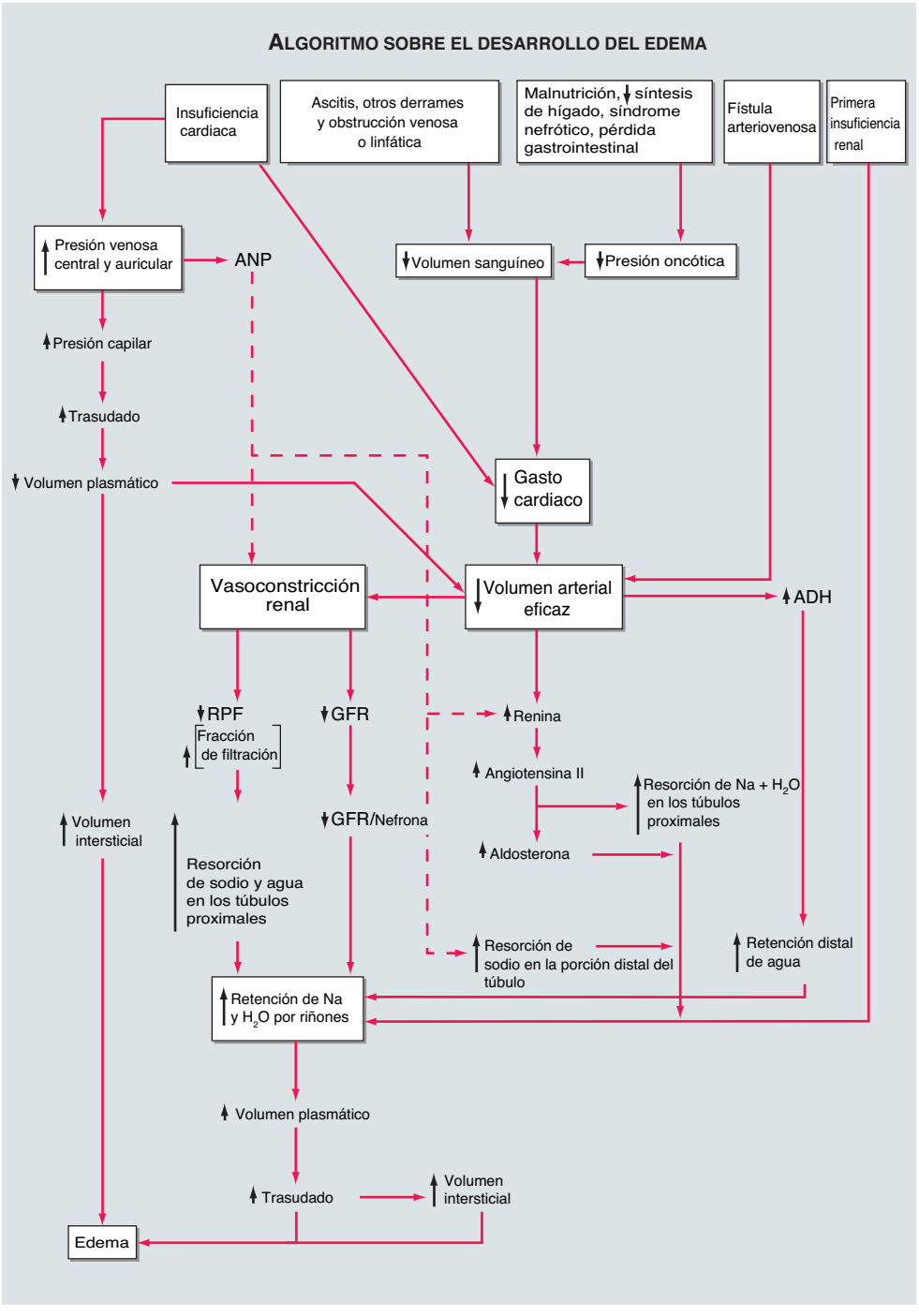

FIGURA 36-1. Sucesión de fenómenos que originan formación y retención de sodio y agua, y aparición de edema. ANP, péptido natriurético auricular; RPF, flujo plasmático renal (*renal plasma flow*); GFR, tasa de filtración glomerular (*glomerular filtration rate*); ADH, hormona antidiurética (*antidiuretic hormone*). Las líneas interrumpidas indican los factores inhibidores.

Insuficiencia cardiaca congestiva. (Véase también el cap. 227.) En este trastorno, el vaciamiento sistólico defectuoso de las cavidades cardiacas, el deterioro de la relajación ventricular, o ambos, facilitan la acumulación de sangre en el corazón y en la circulación venosa a expensas del volumen arterial eficaz, iniciándose la mencionada secuencia de acontecimientos (fig. 36-1). En la insuficiencia cardiaca leve, un pequeño aumento en el volumen sanguíneo total puede subsanar el déficit de volumen arterial y establecer un nuevo estado de equilibrio porque, a través del funcionamiento de la ley de Starling del corazón, el aumento en el volumen de sangre del interior de las cavidades cardiacas estimula las contracciones más poderosas y puede, por tanto, aumentar el gasto cardiaco. Sin embargo, si el trastorno cardiaco es más grave, la retención de líquido persistirá y el mayor volumen de sangre se acumulará en la circulación venosa. Al disminuir el gasto cardiaco, el decremento en la inhibición del centro vasomotor (mediado por barorreflejos) activa los nervios constrictores de riñones y el sistema RAA, lo cual origina retención de sodio y agua.

El vaciamiento ventricular incompleto (insuficiencia cardiaca sistólica), la relajación ventricular inadecuada (insuficiencia cardiaca diastólica), o ambos, elevan la presión diastólica ventricular. Si el deterioro de la función cardiaca afecta al ventrículo derecho, las presiones en las venas y los capilares sistémicos pueden elevarse, aumentando así la trasudación de líquido hacia el espacio intersticial y favoreciendo la aparición de edema periférico. La elevada presión venosa sistémica se transmite al conducto torácico, con la consiguiente reducción del drenaje linfático, que aumenta todavía más la acumulación de edema.

Si la deficiencia de la función cardiaca (vaciamiento o relajación ventriculares incompletos) afecta predominantemente al ventrículo izquierdo, aumentarán las presiones venosa y de los capilares pulmonares. Con ello aumenta la presión de la arteria pulmonar, lo que a su vez dificulta el vaciamiento del

ventrículo derecho, de tal manera que se incrementan la presión diastólica de esa cavidad y las presiones venosas central y sistémica, lo cual aumenta la posibilidad de que se forme edema periférico. El aumento de la presión capilar pulmonar puede originar edema pulmonar, que disminuye el intercambio gaseoso. La hipoxemia resultante puede causar mayor menoscabo de la función cardiaca y a veces genera un círculo vicioso.

Síndrome nefrótico y otros estados de hipoalbuminemia. (Véase también el cap. 277.) La alteración primaria en estos trastornos consiste en una reducción de la presión coloidooncótica debida a las pérdidas masivas de proteínas por la orina. En la hipoalbuminemia grave (con el consecuente descenso de la presión coloidoosmótica), el sodio y el agua retenidos no pueden permanecer en el compartimiento vascular, y disminuyen los volúmenes sanguíneos total y eficaz. El proceso anterior desencadena la sucesión de fenómenos que culminan en edema, descritos anteriormente, y que incluyen la activación del sistema de RAA. La disminución de la función renal contribuye todavía más a la génesis del edema. En otras situaciones que originan una hipoalbuminemia *intensa*, como 1) los estados graves de deficiencia nutricional, 2) la hepatopatía crónica grave (véase más adelante en este capítulo) y 3) la enteropatía con pérdida de proteínas, ocurre una sucesión similar de acontecimientos.

Cirrosis. (Véanse también los caps. 44 y 302.) Este estado se caracteriza por el bloqueo del drenaje venoso hepático, lo que a su vez amplía el volumen sanguíneo esplácnico y permite la mayor formación de linfa en el hígado. La hipertensión intrahepática actúa como un poderoso estímulo para la retención renal de Na^+ y la disminución del volumen arterial eficaz. Estas alteraciones a menudo se complican con una hipoalbuminemia, que es consecuencia de la menor síntesis hepática y reducen todavía más el volumen arterial eficaz, con la consiguiente activación del sistema RAA, de los nervios simpáticos renales y otros mecanismos de retención de agua y cloruro de sodio. La concentración de la aldosterona circulante se eleva, por la incapacidad del hígado para metabolizarla. Al principio, el exceso de líquido intersticial se localiza predominantemente en la parte alta del sistema venoso porta congestionado y los linfáticos hepáticos obstruidos, es decir, en la cavidad peritoneal (ascitis, cap. 44). En las fases más avanzadas, particularmente cuando existe hipoalbuminemia grave, se puede observar edema periférico. La producción excesiva de prostaglandinas (PGE_2 y PGI_2) en la cirrosis atenúa la retención de Na^+. Cuando se inhibe la síntesis de estas sustancias con los antiinflamatorios no esteroideos (*nonsteroidal anti-inflammatory drugs*, NSAID), empeora la función renal y aumenta la retención de sodio.

Edema inducido por fármacos. Un gran número de fármacos de uso frecuente puede originar edema (cuadro 36-1). Entre sus mecanismos se cuentan la vasoconstricción renal (antiinflamatorios no esteroideos y ciclosporina), la dilatación arteriolar (vasodilatadores), el aumento de la resorción renal de sodio (hormonas esteroides) y la lesión capilar (interleucina 2).

Edema idiopático. Este síndrome, que se produce de forma casi exclusiva en las mujeres, se caracteriza por episodios periódicos de edema (sin relación con el ciclo menstrual) que con frecuencia conllevan distensión abdominal. Se producen alteraciones diurnas del peso, con retención ortostática de cloruro de sodio y agua, de forma que la persona pese varios kilos más tras haber permanecido de pie durante unas pocas horas. Tales cambios del peso diurno sugieren un aumento en la permeabilidad capilar que parece tener intensidad fluctuante se agrava cuando el tiempo es caluroso. Existen algunos datos de que en este trastorno disminuye el volumen plasmático, con activación secundaria del sistema RAA y supresión anómala de la liberación de arginina-vasopresina.

El edema idiopático debe diferenciarse del edema cíclico o premenstrual, en el que la retención de cloruro de sodio y agua puede ser secundaria a hiperestimulación estrogénica. Existen también algunos casos en los que el edema parece estar "inducido por los diuréticos". Se ha planteado que, en estos pacientes, la administración de diuréticos por largo tiempo induce una leve disminución del volumen sanguíneo, que a su vez produce hiperreninemia crónica e hiperplasia del aparato yuxtaglomerular. Los mecanismos de retención de sodio parecen superar a los efectos directos de los diuréticos. La interrupción *súbita* de los diuréticos puede dejar sin "contrapeso" a las fuerzas que retienen sodio, con lo que surge la retención de líquidos y la aparición de edema. En este trastorno se ha descrito una menor actividad dopaminérgica, así como una menor eliminación de calicreína y cinina por orina, que podría tener importancia patogénica.

CUADRO 36-1 FÁRMACOS QUE PUEDEN RELACIONARSE CON LA APARICIÓN DE EDEMA

- Antiinflamatorios no esteroideos
- Antihipertensores
  - Vasodilatadores arteriales y arteriolares directos
    - Hidralazina
    - Clonidina
    - Metildopa
    - Guanetidina
    - Minoxidil
  - Antagonistas de los canales del calcio
  - Antagonistas adrenérgicos alfa
  - Tiazolidinadionas
- Hormonas esteroides
  - Glucocorticoides
  - Esteroides anabólicos
  - Estrógenos
  - Progestágenos
- Ciclosporina
- Hormona del crecimiento
- Inmunoterapia
  - Interleucina 2
  - Anticuerpo monoclonal OKT3

Fuente: Tomado de Chertow.

Rx EDEMA IDIOPÁTICO

El tratamiento del edema cíclico idiopático comprende la disminución de la ingestión de sal de mesa, el reposo en posición horizontal durante varias horas al día y el uso de medias elásticas (desde antes de levantarse por la mañana). Se ha descrito que una amplia variedad de fármacos, entre los que figuran los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, la progesterona, la bromocriptina, agonista de los receptores dopaminérgicos, y la dextroanfetamina (una amina simpaticomimética), son útiles cuando se administran a pacientes que no responden a medidas más sencillas. Los diuréticos son útiles al principio pero pueden perder su eficacia si se usan por largo tiempo; por ello, sólo se deben utilizar de forma limitada, si es que se emplean. La interrupción persistente del uso de diuréticos induce, de forma paradójica, diuresis en los casos de edema "inducido por diuréticos" descritos anteriormente en el presente capítulo.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

EDEMA CIRCUNSCRITO

(Véase también el cap. 243.) Por lo regular, el edema que se origina por inflamación o hipersensibilidad se identifica fácilmente. El edema local debido a obstrucción venosa o linfática puede estar producido por tromboflebitis, linfangitis crónica, ablación de los ganglios linfáticos regionales, filariosis, etcétera. El linfedema es particularmente difícil de tratar porque la limitación de la corriente linfática origina una mayor concentración proteínica en el líquido intersticial, hecho que agrava aún más la retención de líquidos.

EDEMA GENERALIZADO

Las diferencias entre las tres causas principales de edema generalizado se muestran en el cuadro 36-2.

La mayoría de los pacientes con edema generalizado padecen alteraciones cardiacas, renales, hepáticas o nutricionales avanzadas. En consecuencia, el diagnóstico diferencial del edema generalizado se debe dirigir hacia la identificación o exclusión de estas enfermedades.

Edema de la insuficiencia cardiaca. (Véase también el cap. 227.) La presencia de una enfermedad cardiaca, manifestada por cardiomegalia o ritmo de galope, junto con la existencia de signos de insuficiencia cardiaca, como disnea, estertores basales, distensión venosa y hepatomegalia, en la exploración clínica, suelen denotar que la insuficiencia cardiaca es la causa del edema. Las pruebas incruentas, como la ecocardiografía o la angiografía con radionúclidos, pueden resultar útiles para definir el diagnóstico de cardiopatía. El edema de la insuficiencia cardiaca suele ocurrir en las porciones péndulas del cuerpo.

Edema del síndrome nefrótico. (Véase también el cap. 277.) En este trastorno hay proteinuria intensa (>3.5 g/día), hipoalbuminemia grave (<35 g/L) y, en algunos casos, hipercolesterolemia. El síndrome puede surgir durante el transcurso de diferentes enfermedades renales, como la glomerulonefritis, la glomeruloesclerosis diabética y las reacciones de hipersensibilidad. Pueden existir o no antecedentes de enfermedades renales.

CUADRO 36-2 CAUSAS PRINCIPALES DE EDEMA GENERALIZADO: DATOS DE ANAMNESIS, EXPLORACIÓN FÍSICA Y ESTUDIOS DE LABORATORIO

Órgano o sistema	Datos de anamnesis	Datos de la exploración física	Resultados de estudios de laboratorio
Corazón	Es notable la disnea con el ejercicio, a menudo aunada a ortopnea o disnea paroxística nocturna	Aumento de la presión venosa yugular, presencia del tercer ruido ventricular, galope (S3); a veces hay pulso apical desplazado o discinético; si el cuadro es grave se observarán cianosis periférica, frialdad de extremidades y reducción de la presión diferencial	Es frecuente que aumente la razón de nitrógeno ureico a creatinina; hay aumento del nivel de ácido úrico; suele disminuir la natriemia; a veces hay mayor nivel de enzimas hepáticas, cuando hay congestión de hígado
Hígado	Poco frecuente la disnea, excepto si concurre con ascitis muy intensa; muy a menudo hay el antecedente de abuso de alcohol	Se acompaña a menudo de ascitis; la presión venosa yugular es normal o baja; la presión arterial es menor que en casos de nefropatías o cardiopatías; puede haber uno o más signos adicionales de hepatopatía crónica (ictericia, eritema palmar, contracturas de Dupuytren, angiomas arácneos, ginecomastia en el varón, asterixis y otros signos de encefalopatía)	Si el trastorno es grave se observa disminución de la albúmina sérica, el colesterol y otras proteínas sintetizadas por el hígado (transferrina, fibrinógeno); hay aumento de las enzimas hepáticas, según la causa e intensidad de la lesión del hígado; tendencia a la hipopotasiemia, la alcalosis respiratoria; se observa macrocitosis por deficiencia de ácido fólico
Riñones	Cuadro por lo común crónico; puede acompañarse de signos y síntomas de uremia que incluyen inapetencia, disgeusia (regusto metálico o a pescado), alteración de las características del sueño, dificultad de concentración; acatisia o mioclono; puede haber disnea, pero suele ser menos intensa que en la insuficiencia cardiaca	La presión arterial puede aumentar; en ciertos casos hay retinopatía hipertensiva o diabética; hedor nitrogenado; puede predominar el edema periorbitario; en etapa avanzada, junto con uremia y brote pericárdico	Albuminuria, hipoalbuminemia; a veces aumentan la creatinina y el nitrógeno ureico en suero; hipercaliemia, acidosis metabólica, hiperfosfatemia, hipocalciemia, anemia (por lo común normocítica)

Fuente: Tomado de Chertow.

Edema de la glomerulonefritis aguda y de otras formas de insuficiencia renal. (Véase también el cap. 277.) El edema que se produce durante las fases agudas de la glomerulonefritis se acompaña en forma característica de hematuria, proteinuria e hipertensión. Pese a que existen datos que apoyan el criterio de que la retención de líquidos se debe a una mayor permeabilidad capilar, en la mayor parte de los casos el edema se produce por retención primaria de cloruro de sodio y de agua debida a la propia insuficiencia renal. Esta situación es distinta de la insuficiencia cardiaca congestiva en cuanto que se caracteriza por un gasto cardiaco normal (o en ocasiones alto) y una diferencia arteriovenosa de oxígeno normal. Los pacientes con edema por insuficiencia renal suelen tener signos de congestión pulmonar en las radiografías de tórax antes de que la cardiomegalia sea importante y, por lo general, no presentan ortopnea. Los enfermos con alteraciones *crónicas* de la función renal también pueden padecer edema por una retención renal primaria de NaCl y de agua.

Edema de la cirrosis. (Véase también el cap. 302.) El edema de origen hepático se caracteriza por la presencia concomitante de ascitis, así como datos bioquímicos y clínicos de enfermedad hepática (circulación venosa colateral, ictericia y nevos arácneos). La ascitis (cap. 44) suele ser rebelde al tratamiento dado que es el resultado de una combinación de obstrucción del drenaje linfático hepático, hipertensión porta e hipoalbuminemia. Una acumulación importante de líquido ascítico puede aumentar la presión intraabdominal y dificultar el retorno venoso de las extremidades inferiores. Por tanto, tiende a facilitar la acumulación de edema también en esta región.

Edema de origen nutricional. El consumo de una dieta notablemente deficiente en proteínas por largo tiempo puede producir hipoproteinemia y edema. Este último puede intensificarse por la cardiopatía del beriberi, también de origen nutricional, en la que se producen múltiples fístulas arteriovenosas periféricas que disminuyen el riego sistémico y el volumen arterial sanguíneo eficaz, lo que facilita la formación de edema (cap. 71). El edema puede incluso aumentar cuando estos individuos emaciados reciben por primera vez una dieta adecuada. La ingestión de más alimentos puede aumentar la cantidad de sodio que se ingiere, la cual se retiene junto con el agua. Este denominado "edema de realimentación" también puede estar relacionado con la liberación de insulina, que aumenta de forma directa la resorción tubular de sodio. Además de la hipoalbuminemia, las deficiencias de potasio y de calorías también pueden desempeñar un papel importante en el edema de la inanición.

Otras causas de edema. Entre éstas figuran el hipotiroidismo, en el que el edema (mixedema) frecuentemente puede localizarse en la región pretibial y que también puede vincularse con tumefacción periorbitaria; exceso de hormonas corticosuprarrenales de origen exógeno; embarazo, y administración de estrógenos y vasodilatadores, en particular dihidropiridinas como la nifedipina.

DISTRIBUCIÓN DEL EDEMA

La distribución del edema es una guía importante para averiguar su causa. Sobre tal base, el edema limitado a una pierna o a uno o ambos brazos suele ser el resultado de obstrucción venosa o linfática. El edema de la hipoproteinemia es generalizado, particularmente notable en los tejidos muy laxos de los párpados y de la cara, y tiende a ser más intenso por la mañana, por la posición en decúbito que se adopta durante la noche. Entre las causas menos frecuentes de edema facial figuran la triquinosis, las reacciones alérgicas y el mixedema. Por otro lado, el edema que aparece con la insuficiencia cardiaca tiende a ser más intenso en las piernas y a intensificarse por la tarde, un hecho que también depende, en gran medida, de la postura. Cuando los sujetos con insuficiencia cardiaca permanecen en cama, el edema suele ser más notable en la región presacra. La parálisis disminuye el drenaje linfático y venoso del lado afectado y puede originar edema unilateral.

OTROS FACTORES DIAGNÓSTICOS

Entre éstos destacan el color, el grosor y la sensibilidad de la piel. El aumento local de sensibilidad y temperatura sugiere la presencia de inflamación local. La cianosis circunscrita puede indicar que existe obstrucción venosa. En los individuos que tienen cuadros repetidos y prolongados de edema, la piel que cubre las zonas afectadas suele estar engrosada, endurecida y con frecuencia enrojecida.

La estimación de la presión venosa es importante para valorar el edema. Por lo general, se puede reconocer la existencia de un aumento relevante de la presión venosa por el nivel al que se colapsan las venas cervicales (cap. 220). En los enfermos con obstrucción de la vena cava superior, el edema se limita a la cara, el cuello y las extremidades superiores, donde la presión venosa está aumentada en comparación con la que hay en las extremidades inferiores. La insuficiencia cardiaca grave puede causar ascitis, que es posible diferenciar de la producida por la cirrosis hepática, por la presión venosa yugular, que por lo común está elevada en la insuficiencia cardiaca y normal, y baja en la cirrosis.

La cuantificación de la concentración de albúmina sérica puede ser muy útil para identificar a los pacientes en los que el edema se debe, por lo menos en parte, a la presión coloidooncótica intravascular disminuida. La presencia de proteinuria proporciona claves importantes. La ausencia de proteínas en orina excluye el síndrome nefrótico pero no las causas no proteinúricas de insuficiencia renal. La proteinuria leve o moderada es normal en los pacientes con insuficiencia cardiaca.

ESTUDIO DEL PACIENTE: Edema

La primera pregunta importante que se debe formular es si el edema es circunscrito o generalizado. Si está circunscrito, deben considerarse los fenómenos locales que pueden causarlo. Si el edema es generalizado, en primer lugar se debe evaluar si existe una hipoalbuminemia importante, es decir, una concentración sérica de albúmina inferior a 25 g/L. Si esto es así, los datos de anamnesis, exploración física, del análisis de orina y otras pruebas de laboratorio serán útiles para valorar si hay cirrosis, desnutrición grave, gastroenteropatía con pérdida de proteínas o síndrome nefrótico, que constituyan la causa subyacente del proceso. Si no existe hipoalbuminemia se debe verificar si se está ante una insuficiencia cardiaca congestiva de grado suficiente como para producir edema generalizado. Por último, se debe dilucidar si el paciente tiene diuresis adecuada o si existe oliguria relevante o incluso anuria. **Estas alteraciones se estudian en los capítulos 45, 273 y 274.**

LECTURAS ADICIONALES

Abassi ZA et al: Control of extracellular fluid volume and the pathophysiology of edema formation, in *The Kidney*, 7th ed, BM Brenner (ed). Philadelphia, Saunders, 2004, pp 777–856

Chertow GM: Approach to the patient with edema, in *Cardiology for the Primary Care Physician*, 2d ed, E Braunwald, L Goldman (eds). Philadelphia, Saunders, 2003, pp 117–128

Diskin CJ et al: Edema, oncotic pressure, and free entropy: Novel considerations for treatment of edema through attention to thermodynamics. Nephron 78:131, 1998

McCullough JC: Renal disorders and heart disease, in *Braunwald's Heart Disease*, 7th ed, D Zipes et al (eds). Philadelphia, Saunders, 2005

O'Brien JG et al: Treatment of edema. Am Fam Physician 71:2111, 2005

Streeten DH: Idiopathic edema. Pathogenesis, clinical features, and treatment. Endocrinol Metab Clin North Am 24:531, 1995

37 Palpitaciones

Joseph Loscalzo

Las palpitaciones son manifestaciones muy comunes en pacientes que acuden al médico y que se definen mejor como "latidos fuertes" o la sensación de "retumbo" o "vibración" en el tórax. Esta sensación puede ser intermitente o prolongada, y ser regular o irregular. La mayoría de las personas interpretan las palpitaciones como una percepción inusual del latido cardiaco y se ponen muy nerviosas cuando notan que se les ha "saltado" o "faltado" un latido cardiaco. Las palpitaciones suelen apreciarse cuando el paciente está descansando tranquilamente y otros estímulos son mínimos. Las palpitaciones de índole postural reflejan un proceso estructural en el corazón (p. ej., mixoma auricular) o en un sitio adyacente al mismo (p. ej., masa mediastínica).

Las palpitaciones son desencadenadas por causas cardiacas (43%), psiquiátricas (31%), diversas (10%) y desconocidas (16%), según una serie extensa de casos. Las causas cardiacas comprenden extrasístoles auriculares y ventriculares, arritmias supraventriculares y ventriculares, prolapso de la válvula mitral, insuficiencia aórtica y mixoma auricular. Las palpitaciones intermitentes suelen deberse a extrasístoles auriculares o ventriculares: el latido posextrasistólico es percibido por el paciente en virtud del aumento en la dimensión telediastólica de los ventrículos tras la pausa en el ciclo cardiaco y el incremento en la fuerza de la contracción (*potenciación posextrasistólica*) de ese latido. Las palpitaciones regulares y prolongadas son causadas por taquicardias supraventriculares y ventriculares regulares (cap. 226). Las palpitaciones irregulares y prolongadas se deben a fibrilación auricular.

Es importante advertir que la mayor parte de las arritmias no se acompaña de palpitaciones. Cuando sí se relacionan ambas, por lo general conviene pedir al paciente que "dé golpecitos imitando el ritmo de las palpitaciones o que se tome el pulso mientras ocurren las mismas". En general, los estados cardiovasculares hiperdinámicos causados por la estimulación catecolaminérgica a causa de ejercicio, estrés o feocromocitoma pueden originar palpitaciones. Además, el crecimiento del ventrículo que ocurre en la insuficiencia aórtica y el precordio hiperdinámico que la acompaña a menudo originan la sensación de palpitaciones. Otros factores que intensifican la fuerza de la contracción miocárdica, como el tabaquismo, la cafeína, la aminofilina, la atropina, la tiroxina, la cocaína y las anfetaminas, pueden ocasionar palpitaciones.

Las causas psiquiátricas de las palpitaciones incluyen ataque de pánico o trastorno de angustia, estados de ansiedad y estados de conversión histérica, solos o combinados. Los pacientes cuyas palpitaciones se deben a causas psiquiátricas refieren más a menudo una duración más prolongada de la sensación (más de 15 min) y otros síntomas acompañantes que los enfermos con palpitaciones por otras causas. Entre éstas se incluyen tirotoxicosis, medicamentos y drogas (véanse párrafos anteriores) y etanol, contracciones espontáneas del músculo esquelético de la pared torácica, feocromocitoma y mastocitosis multiorgánica.

ESTUDIO DEL PACIENTE: Palpitaciones

La principal meta en la valoración de los pacientes con palpitaciones radica en determinar si el síntoma se debe a una arritmia potencialmente mortal. Los enfermos con arteriopatía coronaria (*coronary artery disease*, CAD) previa o factores de riesgo de esta enfermedad corren un riesgo máximo de presentar arritmias ventriculares como causa de las palpitaciones. Además, la relación de éstas con otros síntomas que sugieren inestabilidad hemodinámica, entre los que se incluyen síncope o mareo, apoyan este diagnóstico. Las palpitaciones causadas por taquiarritmias prolongadas en pacientes con arteriopatía coronaria algunas veces se acompañan de angina de pecho o disnea. En caso de disfunción ventricular (sistólica o diastólica), estenosis aórtica, miocardiopatía hipertrófica o estenosis mitral, con o sin arteriopatía coronaria, las palpitaciones se acompañan de disnea por un incremento en la presión de la aurícula izquierda y la presión en cuña de los capilares pulmonares.

Las maniobras fundamentales de la exploración física que ayudan a confirmar o refutar la presentación de una arritmia como causa de las palpitaciones y sus consecuencias hemodinámicas adversas son la determinación de los signos vitales, la valoración de la presión venosa yugular y el pulso y la auscultación del tórax y el precordio. Se puede utilizar un electrocardiograma en reposo para documentar la arritmia. Si se sabe que el ejercicio desencadena este signo y las palpitaciones que la acompañan, se utilizará la electrocardiografía para establecer el diagnóstico. Cuando la arritmia no es tan frecuente se debe recurrir a otros métodos como el registro electrocardiográfico continuo (Holter); la vigilancia transtelefónica, mediante la cual el paciente puede transmitir un trazado electrocardiográfico durante un episodio percibido, y los registros de circuito (externos o implantables), que permiten capturar el fenómeno electrocardiográfico para su revisión ulterior.

La mayoría de los individuos con palpitaciones no presenta arritmias graves o cardiopatía estructural subyacente. Las extrasístoles auriculares o ventriculares benignas que se presentan en ocasiones aisladas a menudo se tratan mediante bloqueadores adrenérgicos beta si resultan problemáticas para el individuo. Las palpitaciones desencadenadas por alcohol, tabaco o drogas ilícitas deben tratarse con abstención, en tanto que las ocasionadas por agentes farmacológicos se controlarán considerando las diferentes modalidades de tratamiento alternativas. Las causas psiquiátricas de las palpitaciones pueden mejorar con la farmacoterapia o con la psicoterapia cognitiva. El médico habrá de advertir que las palpitaciones son en el menor de los casos molestas y, en ocasiones, atemorizan al paciente. Una vez que se han descartado causas importantes de este síntoma se tranquilizará al enfermo confirmándole que las palpitaciones no afectarán de manera adversa su pronóstico.

Agradecimiento

El Dr. Thomas Lee fue autor de este capítulo en ediciones previas. Parte del material publicado en la 16a. edición se publica en esta nueva edición.

LECTURAS ADICIONALES

Abbott AV: Diagnostic approach to palpitations. Am Fam Physician 71:743, 2005

Pickett CC, Zimetbaum PJ: Palpitations: A proper evaluation and approach to effective medical therapy. Curr Cardiol Rep 7:362, 2005

Weber BE, Kapoor WN: Evaluation and outcomes of patients with palpitations. Am J Med 100:138, 1996

SECCIÓN 6 ALTERACIONES DE LA FUNCIÓN GASTROINTESTINAL

38 Disfagia

Raj K. Goyal

La *disfagia* se define como una sensación de obstrucción o "adherencia" del alimento a su paso por la boca, la faringe o el esófago. Sin embargo, a menudo se utiliza como un término demasiado general, para incluir otras manifestaciones que surgen con la dificultad para deglutir. El término *afagia* denota la obstrucción esofágica completa, por lo común por impacción del bolo alimentario, y representa una emergencia médica. En alteraciones de la fase voluntaria de la deglución surge *dificultad para iniciar el acto de tragar* o *deglutir*; sin embargo, superada la fase mencionada, la deglución culmina normalmente. *Odinofagia* significa la deglución dolorosa y a menudo coexiste con la disfagia. El *globo faríngeo* es la sensación de atascamiento de una masa en la faringe. Sin embargo, no existe dificultad alguna para la deglución. La disfagia orofaríngea se caracteriza por el *curso anormal del alimento* que culmina en regurgitación nasal y broncoaspiración laríngea y pulmonar durante la deglución. La *fagofobia* es el miedo a deglutir y el *rechazo a tragar* o *deglutir*; a veces se observa en la histeria, la rabia, el tétanos y la parálisis faríngea, por el temor de broncoaspiración. Las lesiones inflamatorias y dolorosas que originan odinofagia pueden causar también el rechazo a deglutir. Algunos pacientes perciben la trayectoria del bolo alimentario en el esófago y esta hipersensibilidad de tal órgano no se acompaña de "adherencia" u obstrucción por alimentos.

ASPECTOS FISIOLÓGICOS DE LA DEGLUCIÓN

La deglución comienza con una fase voluntaria o bucal que incluye otra preparatoria durante la cual el bolo alimentario, idóneo para ser deglutido, es preparado, y otra fase de transferencia en la cual dicho bolo es impulsado al interior de la faringe por contracción de la lengua. En este punto el bolo activa los receptores sensitivos orofaríngeos que desencadenan el reflejo de la deglución; este último es mediado por mecanismos centrales y entraña una serie completa de fenómenos. Impulsa el alimento por la faringe y el esófago e impide que penetre en las vías respiratorias. Cuando el bolo es impulsado en sentido retrógrado por la lengua la laringe se desplaza hacia adelante y se abre el esfínter esofágico superior (*upper esophageal sphincter*, UES). Al pasar el bolo por la faringe, la contracción del músculo constrictor superior de dicha zona, mientras actúa contra el paladar blando contraído, desencadena una contracción peristáltica que hace que el bolo descienda rápidamente por la faringe y el esófago. Cuando entra el alimento al esófago se abre el esfínter esofágico inferior (*lower esophageal sphincter*, LES) y permanece abierto hasta que la contracción peristáltica arrastra el bolo al estómago. La contracción mencionada en reacción a la deglución recibe el nombre de *peristaltismo primario*; comprende la inhibición, seguida de contracción seriada de músculos en todo el conducto de la deglución. La inhibición que antecede a la contracción peristáltica ha sido llamada *inhibición deglutiva*. La distensión local del esófago por alimento residual desencadena el *peristaltismo secundario*.

Los músculos de la cavidad de la boca, faringe, el esfínter esofágico superior y la porción cervical del esófago están hechos de fibra estriada e inervados de manera directa por las motoneuronas inferiores, que cursan por los pares craneales. Los músculos de la cavidad bucal son inervados por el quinto y el séptimo pares craneales y los de la lengua por el duodécimo par. Los músculos de la faringe son inervados por el noveno y el décimo pares craneales.

El esfínter esofágico superior consiste en músculos constrictores y dilatadores. Los primeros comprenden el cricofaríngeo y el constrictor inferior de la faringe. Los dilatadores incluyen diversos músculos suprahioideos, entre otros el geniohioideo. Los músculos constrictores son inervados por el décimo par craneal y los dilatadores por el duodécimo y también por el quinto y el séptimo pares. El esfínter superior permanece obturado por las propiedades elásticas de su pared y por la contracción tónica neurógena del cricofaríngeo. La inhibición de la actividad excitadora vagal en el sistema nervioso central relaja al cricofaríngeo, y la contracción de los músculos dilatadores hace que el esfínter superior se abra, al producir el desplazamiento ascendente y anterógrado de la laringe.

El aparato neuromuscular del peristaltismo es diferente en la zona cervical y en la torácica del esófago. En la porción cervical de dicho órgano, a semejanza de los músculos faríngeos, está compuesto de músculos de fibra estriada e inervado por motoneuronas inferiores que cursan en el décimo par craneal o neumogástrico. El peristaltismo en la porción cervical del esófago proviene de la activación seriada de las motoneuronas vagales en el núcleo ambiguo.

A diferencia de ello, el esófago torácico y el esfínter esofágico inferior están integrados por músculos de fibra lisa e inervados por neuronas excitadoras e inhibidoras dentro del plexo mientérico del esófago. Los neurotransmisores de los nervios excitadores son la acetilcolina y la sustancia P, y de los inhibidores, el péptido intestinal vasoactivo (*vasoactive intestinal peptide*, VIP) y el óxido nítrico. Grupos separados de fibras preganglionares parasimpáticas en el décimo par craneal, que nacen de su núcleo motor dorsal, establecen proyecciones en las neuronas mientéricas posganglionares inhibidoras y excitadoras. El peristaltismo proviene de la activación programada de las vías inhibidoras seguida por las vías vagales excitadoras, y consiste en una sucesión de fenómenos de inhibición (inhibición deglutiva) seguida de contracciones. El esfínter inferior se relaja con la inhibición deglutiva al comienzo del peristaltismo esofágico.

El LES está cerrado en el reposo a causa de su tono miógeno intrínseco, influido por nervios excitadores e inhibidores. La función de dicho esfínter es complementada por la de los músculos de fibra estriada de los pilares diafragmáticos, que rodean al esfínter y actúan como una estructura esfinteriana externa.

FISIOPATOLOGÍA DE LA DISFAGIA

Con base en el sitio anatómico de afección puede dividirse la disfagia en bucal (oral), faríngea y esofágica. El transporte normal del bolo ingerido, por el conducto de la deglución, depende del tamaño del mismo y el diámetro del interior de la faringe, la fuerza de contracción peristáltica y la inhibición deglutiva que incluye la relajación normal de los esfínteres esofágicos superior e inferior durante la deglución. Se conoce como *disfagia mecánica* a la que es causada por un gran bolo o disminución del diámetro faríngeo, en tanto que recibe el nombre de *disfagia motora* la causada por debilidad de las contracciones peristálticas o disminución de la inhibición deglutiva que origina contracciones no peristálticas y disminución en la relajación esfinteriana.

Disfagia oral y faríngea (orofaríngea). La disfagia mencionada, es decir, de la fase oral, se vincula con la formación y control deficientes del bolo, de modo que el alimento puede escaparse de la boca o permanecer demasiado tiempo en ella, o el paciente puede sentir dificultad para desencadenar el reflejo de deglución. El control deficiente del bolo también puede hacer que prematuramente se derrame alimento al interior de la faringe y sea aspirado por la laringe no protegida, en las cavidades nasales, o por ambas estructuras. La disfagia de la fase faríngea se acompaña de permanencia (estasis) del alimento en la faringe, por propulsión faríngea deficiente y obstrucción del esfínter esofágico superior. La estasis faríngea culmina en la regurgitación nasal y la aspiración laríngea durante la deglución o después de ocurrida. Signos definitorios de la disfagia orofaríngea son la regurgitación nasal y la aspiración laríngea durante el proceso de deglución.

La disfagia orofaríngea puede provenir de causas mecánicas, entre otras, diversas anormalidades del desarrollo, tumores de cabeza y cuello, radioterapia y cuadros inflamatorios **(cuadro 38-1)**.

La disfagia motora orofaríngea es consecuencia del deterioro del esfuerzo voluntario necesario para la preparación del bolo o de alteraciones neuro-

CUADRO 38-1 DISFAGIA OROFARÍNGEA

Disfagia mecánica orofaríngea

I. Defectos parietales
  A. Congénitos
    1. Labio y paladar hendidos
    2. Hendiduras laríngeas
  B. Estado posquirúrgico
II. Estenosis intrínseca
  A. Inflamatoria
    1. Vírica (herpes simple, varicela zoster, virus citomegálico)
    2. Bacteriana (absceso periamigdalino)
    3. Micótica *(Candida)*
    4. Enfermedades ampollosas mucocutáneas
    5. Lesión por cáusticos, sustancias químicas o calor
  B. Membranas
    1. Síndrome de Plummer-Vinson
  C. Estrecheces
    1. Micrognatia congénita
    2. Ingestión de cáusticos
    3. Estado ulterior a radiación
  D. Tumores
    1. Benignos
    2. Malignos
III. Compresión extrínseca
  A. Absceso o masa retrofaríngea
  B. Divertículo de Zenker
  C. Tiroidopatías
  D. Osteofitos vertebrales

Disfagia motora orofaríngea

I. Enfermedades de la corteza encefálica y del tallo cerebral
  A. Con alteraciones de la conciencia o demencia senil
    1. Demencias, incluida la enfermedad de Alzheimer
    2. Alteración de la conciencia, encefalopatía metabólica, encefalitis, meningitis, accidente cerebrovascular y lesión cerebral
  B. Confusiones cognitivas normales
    1. Lesión cerebral
    2. Parálisis cerebral
    3. Rabia, tétanos, neurosífilis
    4. Enfermedad cerebrovascular
    5. Enfermedad de Parkinson y otras lesiones extrapiramidales
    6. Esclerosis múltiple (parálisis bulbar y seudobulbar)
    7. Esclerosis lateral amiotrófica (enfermedad de motoneurona)
    8. Poliomielitis y síndrome pospoliomielítico
II. Enfermedades de pares craneales (V, VII, IX, X y XII)
  A. Meningitis basilar (inflamatoria crónica o neoplásica)
  B. Lesión de pares nerviosos
  C. Neuropatías (síndrome de Guillain-Barré, disautonomía familiar, sarcoide, diabetes y otras causas)
III. Neuromusculares
  A. Miastenia grave
  B. Síndrome de Eaton-Lambert
  C. Toxina botulínica
  D. Aminoglucósidos y otros fármacos
IV. Trastornos musculares
  A. Miositis (polimiositis, dermatomiositis o sarcoidosis)
  B. Miopatía metabólica (miopatía mitocóndrica o de origen tiroideo)
  C. Miopatías primarias (distrofia miotónica y miopatía oculofaríngea)

musculares que afectan dicha preparación, el comienzo del reflejo de deglución, el paso cronometrado del alimento por la faringe y el hecho de evitar que penetre en las vías nasales y la laringe abierta. La parálisis de los músculos suprahioideos hace que se pierda la abertura de UES y surja disfagia profunda. Cada lado de la faringe es inervado por nervios ipsolaterales, de manera que una lesión unilateral de las motoneuronas ocasiona parálisis faríngea unilateral.

Los trastornos neuromusculares que originan disfagia se incluyen en el cuadro 38-1; comprenden problemas corticales y suprabulbares, lesiones de pares craneales en sus núcleos del tallo encefálico o su trayectoria hasta los músculos; defectos de la neurotransmisión en las láminas terminales motoras, y miopatías. Algunos de estos trastornos también afectan músculos de la laringe y las cuerdas vocales y ello origina ronquera.

La fase orofaríngea de la deglución dura apenas 1 s y por ello se necesita la videofluoroscopia en secuencia para detectar y analizar anormalidades de las funciones oral y faríngea. Sin embargo, los estudios en cuestión se podrán realizar sólo si el paciente está totalmente consciente y colabora. El estudio de deglución videofluoroscópico (*videofluoroscopic swallowing study*, VFSS) que utiliza bario de consistencias diferentes puede detectar dificultades en la fase oral de la deglución. La faringe se estudia para identificar estasis del bario en las fositas glosoepiglóticas (valéculas) y los senos piriformes, de la regurgitación de dicho material en las vías nasales y el árbol traqueobronquial. Se vigilan con gran detenimiento las ondas contráctiles de la faringe y la abertura del UES con la deglución. Los estudios manométricos pueden demostrar disminución de la amplitud de las contracciones faríngeas y menor presión de UES, sin que disminuya ulteriormente la presión en la deglución (véase fig. 286-3). El tratamiento general consiste en maniobras para disminuir la estasis faríngea e intensificar la protección de vías respiratorias, y para ello se necesitará la dirección de un terapeuta de deglución entrenado. A veces se necesita para el apoyo nutricional la alimentación por sonda nasogástrica o un tubo de gastrostomía colocado por medio de endoscopia; sin embargo, las maniobras mencionadas no protegen contra la aspiración de secreciones salivales. La alimentación por tubo de gastrostomía en realidad puede incrementar el reflujo gastroesofágico y originar una mayor aspiración. La alimentación por tubo de yeyunostomía puede hacer que disminuya el reflujo.

La disfagia que es consecuencia de un accidente cerebrovascular por lo común mejora con el paso del tiempo, aunque no del todo. Los individuos con miastenia grave (cap. 381) y polimiositis (cap. 383) pueden mejorar con el tratamiento de su enfermedad primaria. Por lo común es útil la miotomía del cricofaríngeo. Rara vez se necesitan métodos quirúrgicos extensos para evitar la broncoaspiración. El sujeto fallece más bien por complicaciones pulmonares.

La barra cricofaríngea es consecuencia de que el cricofaríngeo no se relaja pero persiste la actividad normal de los músculos suprahioideos en la deglución. La deglución de papilla de bario señala una prominencia de la pared posterior de la faringe a nivel de la porción inferior del cartílago cricoides (véase fig. 286-1). Se identifica una barra cricofaríngea transitoria incluso en 5% de personas sin disfagia a quienes se practica una serie gastroduodenal; puede surgir en personas normales durante la maniobra de Valsalva (pujar). La barra persistente puede ser causada por fibrosis del cricofaríngeo. En caso de que haya síntomas intensos de tal problema, puede ser útil el corte de dicho músculo, si hay signos funcionales de obstrucción por él, pero la técnica mencionada está contraindicada en caso de reflujo gastroesofágico porque puede originar aspiración faríngea y pulmonar. El globo faríngeo aparece más bien en personas con problemas emocionales, en particular mujeres. Los resultados de estudios con bario y la manometría son normales. El tratamiento consiste más bien en tranquilización verbal. Algunas personas con globo faríngeo tienen también esofagitis por reflujo y pueden mejorar con el tratamiento de esta última.

Disfagia esofágica. En el adulto, el interior del esófago puede distenderse y alcanzar 4 cm de diámetro. Si el esófago no se dilata y rebasa los 2.5 cm de diámetro, puede surgir disfagia para alimentos sólidos. La disfagia siempre aparece si el esófago no se distiende más allá de 1.3 cm. Las lesiones circunferenciales originan dicho problema con mayor frecuencia que las que abarcan sólo una parte de la circunferencia de la pared esofágica, porque los segmentos indemnes conservan su distensibilidad. Las causas esofágicas de la disfagia mecánica se incluyen en el **cuadro 38-2**. Las más frecuentes comprenden carcinoma, estenosis péptica y benigna de otra índole y anillo esofágico inferior. La disfagia motora esofágica puede ser consecuencia de anormalidades en el peristaltismo e inhibición deglutiva por enfermedades de los músculos de fibra estriada o lisa del esófago.

Las enfermedades de músculos de fibra estriada también afectan la porción cervical del esófago, además de hacerlo con los músculos orofaríngeos. Las manifestaciones clínicas de afección del esófago cervical suelen ser rebasadas por las de la disfagia orofaríngea.

Las enfermedades del segmento del músculo de fibra lisa afectan la zona torácica del esófago y el esfínter esofágico inferior. Surge disfagia cuando las contracciones peristálticas son débiles o faltan, o si las contracciones no son peristálticas. La falta de peristaltismo (aperistaltismo) puede depender de la incapacidad del esfínter esofágico inferior para relajarse. La debilidad de la potencia contráctil aparece por debilidad muscular, en la esclerodermia, o por disminución del efecto colinérgico. Las contracciones no peristálticas y la imposibilidad de relajación de LES surgen por deterioro de la inervación inhibidora. En el espasmo esofágico difuso (*diffuse esophageal spasm*, DES), el deterioro abarca solamente la inervación inhibidora al cuerpo del esófago, en tanto que en la acalasia hay deterioro de la inervación inhibidora del cuerpo esofágico y del esfínter esofágico inferior. La disfagia por debilidad de músculos del esófago suele vincularse con síntomas de enfermedad por reflujo gastroesofágico (*gastroesophageal reflux disease*, GERD). En forma típica, la disfagia por pérdida de la inervación inhibidora no se acompaña de GERD, pero a veces con ella surge dolor retroesternal.

CUADRO 38-2 DISFAGIA ESOFÁGICA

Disfagia mecánica esofágica

I. Defectos parietales
  A. Congénitos
  B. Fístula traqueoesofágica
II. Estrechamiento intrínseco
  A. Esofagitis inflamatoria
    1. Vírica (herpes simple, varicela zoster, virus citomegálico)
    2. Bacteriana
    3. Micótica *(Candida)*
    4. Enfermedades ampollosas mucocutáneas
    5. Lesión por cáusticos, sustancias químicas o calor
    6. Esofagitis eosinófila
  B. Membranas y anillos
    1. Esofágico (congénito, inflamatorio)
    2. Anillo en la mucosa esofágica inferior (anillo de Schatzki)
    3. Esofagitis eosinófila
    4. Enfermedad de reacción adversa (hospedador contra injerto), trastornos mucocutáneos
  C. Estenosis benignas
    1. Péptica
    2. Por cáusticos
    3. Por tabletas
    4. Inflamatorias (enfermedad de Crohn, *Candida*, lesiones mucocutáneas)
    5. Isquémicas
    6. Posoperatoria
    7. Por radiación
    8. Congénita
  D. Tumores
    1. Benigna
    2. Maligna
III. Compresión extrínseca
  A. Compresión vascular (disfagia lusoria, arteria subclavia derecha aberrante, aorta en el lado derecho, auriculomegalia izquierda, aneurisma y aorta)
  B. Masas en mediastino posterior
  C. Hematoma y fibrosis posvagotomía

Disfagia motora esofágica

I. Trastornos del esófago cervical (véanse trastornos motores orofaríngeos, cuadro 38-1)
II. Trastornos del esófago torácico
  A. Enfermedades de músculo de fibras lisas o nervios excitadores
    1. Debilidad de la contracción muscular o del tono del LES
      a. Idiopático
      b. Esclerodermia y conjuntivopatías afines
      c. Miopatías de víscera hueca
      d. Distrofia miotónica
      e. Neuromiopatía metabólica (amiloide, ¿alcohol y diabetes?)
      f. Fármacos y drogas: anticolinérgicos, miorrelajantes de fibra lisa
    2. Intensificación de la contracción muscular
      a. Peristaltismo hipertensivo (esófago de cascanueces)
      b. LES hipertensivo, LES con hipercontracción
  B. Trastornos de la inervación inhibidora
    1. Espasmo esofágico difuso
    2. Acalasia
      a. Primaria
      b. Secundaria (enfermedad de Chagas, carcinoma, linfoma, síndrome de seudoobstrucción intestinal neuropática)
    3. Anillo contráctil esofágico inferior

Nota: LES, esfínter esofágico inferior.

Las causas de disfagia motora esofágica se incluyen en el cuadro 38-2; comprenden el ataque del esófago por esclerodermia, la acalasia, DES y otros trastornos motores.

ESTUDIO DEL PACIENTE: Disfagia

La **figura 38-1** incluye un algoritmo para el estudio del individuo con disfagia.

INTERROGATORIO. Los datos del interrogatorio pueden servir de base para un diagnóstico provisional en más de 80% de los enfermos. El sitio de la disfagia descrito por el paciente permite identificar el punto en que está la obstrucción del esófago; la lesión se localiza a nivel del sitio percibido de disfagia o por debajo del mismo.

Los síntomas coexistentes aportan importantes pistas para el diagnóstico. La regurgitación por vías nasales y la aspiración traqueobronquial con la deglución son signos determinantes de parálisis faríngea o de una fístula traqueoesofágica. La aspiración traqueobronquial no vinculada con la deglución pudiera provenir de acalasia, divertículo de Zenker o reflujo gastroesofágico.

La coexistencia de síntomas laríngeos y la disfagia se observan en diversos trastornos neuromusculares. La aparición de ronquera puede ser un signo diagnóstico trascendente. Si ella antecede a la disfagia, por lo común la lesión primaria se localiza en la laringe; la ronquera después de disfagia puede sugerir afección del nervio laríngeo recurrente por extensión de carcinoma esofágico. A veces la ronquera proviene de laringitis que es consecuencia de reflujo gastroesofágico. El hipo rara vez surge con una lesión de la porción distal del esófago. La sibilancia unilateral con disfagia puede denotar la presencia de una masa mediastínica que afecta el esófago y un gran bronquio.

El tipo de alimento que origina la disfagia aporta información útil. La dificultad que surge sólo con los sólidos orienta hacia la disfagia mecánica, con disminución moderada del diámetro interior. En la obstrucción avanzada la disfagia aparece con la ingestión de líquidos y sólidos. A diferencia de ello, la disfagia motora por acalasia, y DES, abarca sólidos y líquidos desde su comienzo. Los individuos con esclerodermia tienen disfagia para los sólidos que no depende de la postura, y para los líquidos, cuando están en decúbito, pero no si están en posición erecta. Cuando aparece una estenosis péptica en personas con dicha enfermedad, la disfagia se torna más persistente.

La duración y la evolución de la disfagia son útiles en el diagnóstico. La disfagia transitoria puede provenir de un cuadro inflamatorio, y la progresiva que dura semanas a meses sugiere carcinoma del esófago. La disfagia episódica para sólidos, que dura años, denota la presencia de una enfermedad benigna que es característica de un anillo esofágico inferior.

El adelgazamiento intenso, que no guarda proporción con el grado de disfagia, sugiere netamente la presencia de un carcinoma.

El dolor retroesternal con la disfagia aparece en DES y enfermedades motoras afines. El dolor mencionado que recuerda DES puede aparecer en la obstrucción del esófago por un gran bolo alimenticio. El antecedente duradero de pirosis y reflujo antes de la disfagia denota la presencia de una estenosis péptica. Los datos en el interrogatorio que indican intubación nasogástrica duradera, ingestión de cáusticos y de comprimidos sin agua, radioterapia previa o enfermedades mucocutáneas vinculadas, pueden señalar la causa de la estenosis esofágica. En caso de odinofagia habrá que sospechar esofagitis por *Candida*, herpes o inducida por comprimidos.

En individuos con SIDA y otros estados de inmunodeficiencia, hay que pensar en esofagitis infecciosa por microorganismos oportunistas como *Candida*, virus de herpes simple, o virus citomegálico y por algunos tumores como el sarcoma de Kaposi y el linfoma.

EXPLORACIÓN FÍSICA. Los datos obtenidos en ella son importantes en caso de disfagia motora oral y faríngea. Hay que identificar signos de parálisis bulbar o seudobulbar que incluyen disartria, disfonía, ptosis, atrofia lingual e hiperactividad de reflejo masetérico, además de signos de enfermedad neuromuscular generalizada. El operador debe explorar el cuello en busca de tiromegalia o una anormalidad espinal. La inspección cuidadosa de la boca y la faringe permite identificar lesiones que interfieren a veces con el paso de alimentos. Puede haber complicaciones pulmonares como la neumonía aguda o crónica por broncoaspiración.

La información obtenida por exploración física a menudo no es orientadora en la disfagia esofágica. Los cambios de la piel en las extremidades pueden sugerir esclerodermia y otras enfermedades de tejido conjuntivo o enfermedades mucocutáneas, penfigoide o epidermólisis ampollosa que pueden afectar el esófago. A veces se identifica propagación del cáncer a ganglios linfáticos e hígado.

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS. La disfagia suele ser una manifestación de enfermedades orgánicas y no un signo funcional. Si se sospecha disfagia oral o faríngea, el método más indicado es VFSS hecho por un radiólogo y un terapeuta de la deglución. La videoendoscopia se practica corrientemente sólo en centros especializados. También se necesita con frecuencia la evaluación otorrinolaringoscópica y neurológica.

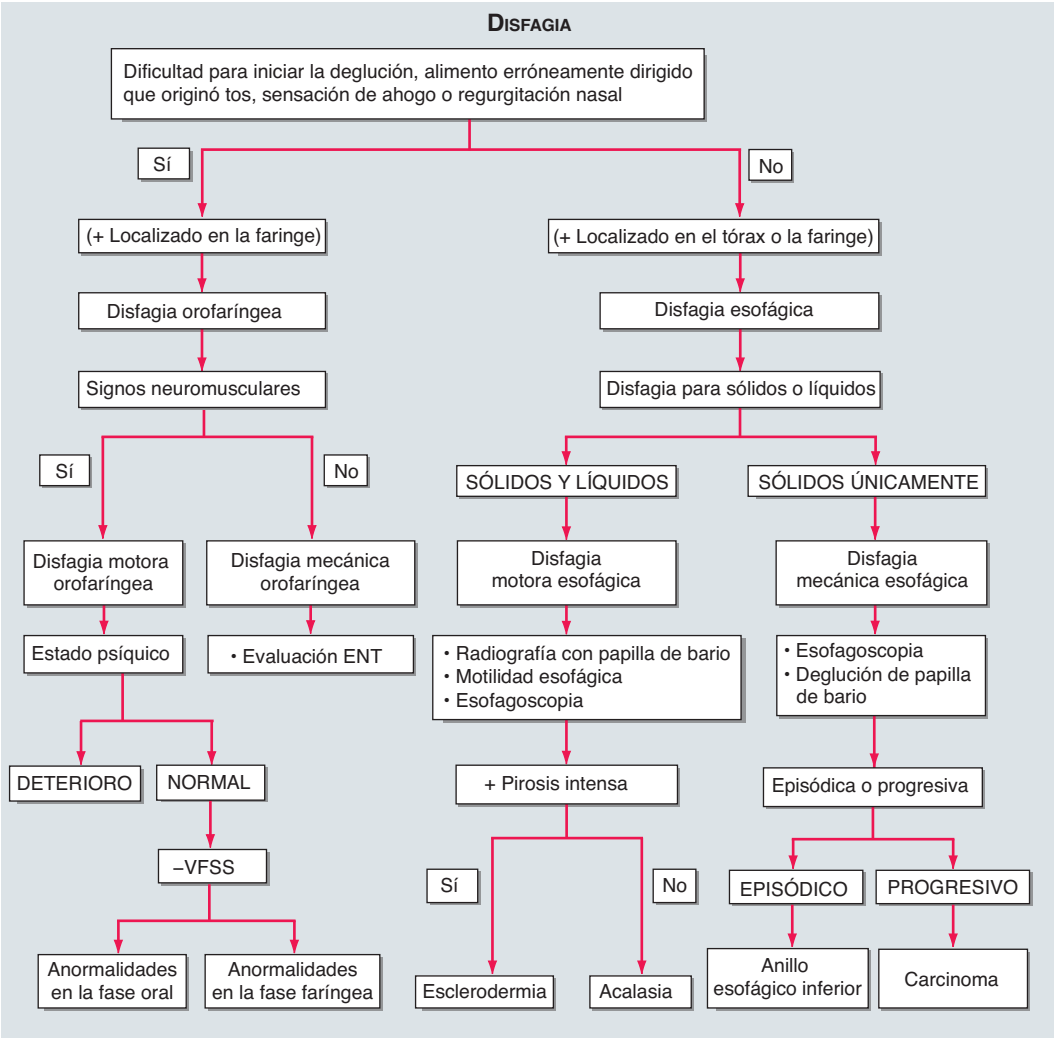

FIGURA 38-1. Algoritmo para estudio del paciente de disfagia. ENT, otorrinolaringología (*ear, nose, and throat*); VFSS, estudio de deglución por videofluoroscopia.

Si se sospecha disfagia mecánica esofágica con base en los datos de la historia clínica, los métodos diagnósticos más indicados son la radiografía con ingestión de papilla de bario y la esofagogastroscopia con toma de fragmentos de mucosa para biopsia o sin ella. A veces son útiles los estudios como tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) y la ecografía endoscópica. En el caso de la disfagia esofágica motora, métodos diagnósticos útiles son la radiografía con deglución de papilla de bario, la manometría esofágica y la medición del pH esofágico y evaluación de impedancia. La esofagogastroscopia suele realizarse en sujetos con disfagia motora, para descartar alguna anormalidad estructural sobreañadida (cap. 286).

LECTURAS ADICIONALES

Massey B, Shaker R: Oral pharyngeal and upper esophageal sphincter motility disorders. *www.GImotilityonline.com; doi*:10.1038/gimo19, 2006

McCullough TM, Jaffe D: Head and neck disorders causing dysphagia. *www.GI motilityonline. com; doi:*10.1038/gimo36, 2006

Paterson WG et al: Esophageal motility disorders. *www.GImotility online. com;* doi:10.1038/gimo20, 2006

39 Náusea, vómito e indigestión

William L. Hasler

Se llama *náusea* a la sensación subjetiva de la necesidad de vomitar. El *vómito* (emesis) consiste en la expulsión por la boca del contenido de la porción superior del tubo digestivo por efecto de la contracción de los músculos de éste y de la pared toracoabdominal. El vómito es diferente de la *regurgitación*, que es el "retorno" sin esfuerzo del contenido gástrico a la boca. La *rumiación* es la regurgitación repetida del contenido gástrico, que a menudo se vuelve a masticar y a deglutir. A diferencia del vómito, estos fenómenos con frecuencia están sometidos a cierto grado de control voluntario. *Indigestión* es un término inespecífico que abarca diversas molestias de la parte superior del abdomen, como la náusea, el vómito, la pirosis, la regurgitación y la dispepsia (la presencia de manifestaciones que, en opinión de los expertos, proviene de la región gastroduodenal). Algunos sujetos con dispepsia señalan predominantemente ardor epigástrico, molestias "mordicantes" o dolor. Otros con dispepsia tienen síntomas muy diversos, que incluyen llenura posprandial, saciedad temprana (imposibilidad de terminar la ingestión de una comida, por sensación de plétora prematura), meteorismo, eructos y anorexia.

NÁUSEA Y VÓMITO

MECANISMOS

El vómito es un fenómeno coordinado por el tronco encefálico, y que ocurre por mediación de las respuestas neuromusculares en intestinos, faringe y pared toracoabdominal. No se conocen en detalle los mecanismos que explican la náusea, pero posiblemente comprenden factores de la corteza encefálica, porque tal situación exige la participación de la percepción consciente. Lo anterior es apoyado por estudios electroencefalográficos que indican activación de las regiones de la corteza temporofrontal durante la náusea.

Coordinación de la emesis. La emesis tiene su punto de partida en núcleos del tronco encefálico que incluyen el del fascículo solitario, el dorsal vagal y el frénico, y otros bulbares que regulan la respiración; los núcleos que controlan los movimientos de faringe, cara y lengua coordinan el comienzo de la emesis. No se han identificado los neurotransmisores que intervienen en tal coordinación, aunque se ha planteado que participan vías de la neurocinina-1 (*neurokinin-1*, NK1), serotonina 5-HT_3 y vasopresina.

Los músculos somáticos y viscerales presentan respuestas estereotipadas durante la emesis. Los músculos torácicos de la inspiración y los de la pared torácica se contraen, produciendo altas presiones intratorácicas e intraabdominales que facilitan la expulsión del contenido gástrico. El cardias del estómago se hernia a través del diafragma, y la laringe se desplaza hacia arriba para estimular la propulsión del material por vomitar, hacia la boca. En situaciones normales, las contracciones de la porción superior del tubo digestivo que migran en dirección distal son reguladas por un fenómeno eléctrico, la onda lenta, de 3 ciclos/min en el estómago y 11 ciclos/min en el duodeno. Con el vómito, las ondas lentas son reemplazadas por la actividad de "espigas" en dirección a la boca, que induce contracciones retrógradas que ayudan a la expulsión bucal del contenido del intestino delgado.

Activadores del vómito. Los estímulos eméticos actúan en diversas localizaciones anatómicas. El vómito provocado por pensamientos u olores nocivos se origina en la corteza cerebral, pero son los pares craneales sus mediadores tras

la activación del reflejo nauseoso. La cinetosis y los trastornos del oído interno actúan en el laberinto, mientras que los irritantes gástricos y los antineoplásicos emetógenos, como el cisplatino, estimulan los reflejos vagales gastroduodenales aferentes. Las vías aferentes viscerales no gástricas son activadas por la obstrucción del intestino delgado y el colon y por la isquemia mesentérica. La zona postrema, un núcleo bulbar, responde a los estímulos eméticos transmitidos por la sangre y se denomina *zona de activación de quimiorreceptores.* Muchos fármacos eméticos actúan en la zona postrema, al igual que las toxinas bacterianas y las alteraciones metabólicas, como la uremia, la hipoxia y la cetoacidosis.

Los neurotransmisores mediadores de la inducción del vómito muestran selectividad por algunos sitios anatómicos. Los trastornos laberínticos estimulan los receptores colinérgicos muscarínicos M_1 y los receptores histaminérgicos H_1, mientras que los estímulos aferentes vagales gastroduodenales activan los receptores de 5-HT_3 (serotonina). La zona postrema está ricamente inervada por fibras que actúan en diferentes subtipos de receptores que comprenden los 5-HT_3, M_1, H_1 y D_2 de la dopamina. No se conoce con detalle la presencia de mediadores de transmisores en la corteza cerebral, si bien se han definido algunas vías CB_1 canabinoides en ella; el tratamiento farmacológico óptimo del vómito obliga a conocerlas.

CUADRO 39-1 CAUSAS DE NÁUSEA Y VÓMITO

Intraperitoneales	Extraperitoneales	Farmacoterapia/ trastornos metabólicos
Trastornos obstructivos	Enfermedades cardiopulmonares	Fármacos
Obstrucción del píloro	Miocardiopatía	Quimioterapéuticos antineoplásicos
Obstrucción del intestino delgado	Infarto del miocardio	Antibióticos
Obstrucción del colon	Enfermedades del laberinto	Antiarrítmicos cardiacos
Síndrome de arteria mesentérica superior	Cinetosis	Digoxina
Infecciones entéricas	Laberintitis	Hipoglucemiantes orales
Víricas	Cánceres	Anticonceptivos orales
Bacterianas	Trastornos intracerebrales	Endocrinopatías/trastornos metabólicos
Enfermedades inflamatorias	Cánceres	Embarazo
Colecistitis	Hemorragia	Uremia
Pancreatitis	Absceso	Cetoacidosis
Apendicitis	Hidrocefalia	Enfermedad de tiroides y paratiroides
Hepatitis	Trastornos psiquiátricos	Insuficiencia suprarrenal
Disfunción sensitivomotora	Anorexia y bulimia nerviosas	Toxinas
Gastroparesia	Depresión	Insuficiencia hepática
Seudoobstrucción intestinal	Vómito en posoperatorio	Consumo de etanol
Dispepsia funcional		
Reflujo gastroesofágico		
Náusea idiopática crónica		
Vómito funcional		
Síndrome de vómito cíclico		
Cólicos de vías biliares		
Estado ulterior a radiación abdominal		

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La náusea y el vómito se deben a trastornos que ocurren dentro y fuera del tubo digestivo, así como a fármacos y toxinas circulantes (cuadro 39-1).

Trastornos intraperitoneales. La obstrucción visceral y la inflamación de las vísceras huecas o macizas producen vómito como síntoma principal. La obstrucción gástrica se debe a úlcera péptica y a tumores malignos, mientras que las obstrucciones del intestino delgado y el colon son consecuencia de adherencias, tumores benignos o malignos, vólvulos, invaginación o enfermedades inflamatorias como la de Crohn. El síndrome de la arteria mesentérica superior, que se presenta después de pérdida de peso o tras reposo duradero en cama, resulta de la compresión del duodeno por la arteria mesentérica situada sobre él. La irradiación del abdomen desencadena vómito al alterar la función contráctil del intestino e inducir estenosis. El cólico biliar origina náusea, probablemente por acción en los nervios aferentes viscerales. El vómito de la pancreatitis, la colecistitis y la apendicitis se deben a la irritación visceral circunscrita y a la inducción de íleo. Las infecciones intestinales por virus y bacterias como *Staphylococcus aureus* y *Bacillus cereus* se cuentan entre las causas más frecuentes de vómito agudo, en especial en los niños. Las infecciones por oportunistas, como las causadas por virus citomegálico o del herpes simple, inducen vómito en individuos inmunodeprimidos.

Los trastornos motores digestivos también son una causa frecuente de náusea y vómito. La *gastroparesia* se define como un retraso del vaciamiento del alimento del estómago que se produce después de una vagotomía realizada para tratar la úlcera péptica, el adenocarcinoma pancreático, la insuficiencia vascular mesentérica o en enfermedades sistémicas como la diabetes, la esclerodermia y la amiloidosis. La gastroparesia idiopática que surge sin la presencia de enfermedad sistémica, en ocasiones después de un pródromo de virosis, sugiere una causa infecciosa. La *seudoobstrucción intestinal* se caracteriza por trastorno de la actividad motora del intestino y el colon, y produce retención intestinal de residuos de alimentos y secreciones, proliferación bacteriana excesiva, malabsorción de nutrimentos y aparición de náusea, vómito, distensión, dolor o cambio del ritmo de la defecación. La seudoobstrucción intestinal puede ser idiopática, hereditaria (en forma de neuropatía o miopatía visceral familiar), o ser el resultado de enfermedad sistémica o consecuencia paraneoplásica de un tumor maligno, como el carcinoma microcítico pulmonar. Las personas con reflujo gastroesofágico refieren haber tenido náuseas y vómitos, como lo hacen algunos sujetos con dispepsia funcional y síndrome de colon irritable.

En adultos se han identificado otros tres trastornos funcionales sin anormalidades orgánicas. La *náusea idiopática crónica* es aquélla sin vómito que aparece varias veces en la semana, en tanto que el *vómito funcional* se define como la aparición de uno o más episodios de emesis cada semana, en ausencia de algún problema alimentario o trastorno psiquiátrico. El *síndrome cíclico de vómito* es un cuadro raro de origen desconocido que causa episodios periódicos perfectamente caracterizados de náusea y vómito incesante. El síndrome se acompaña muy a menudo de migraña, lo cual sugiere que algunos casos pudieran constituir variantes de este malestar. El vómito cíclico es más frecuente en niños, aunque se han descrito casos en adultos, y quizá guarda relación con el vaciamiento rápido del estómago y con el consumo de canabis por largo tiempo.

Trastornos extraperitoneales. El infarto miocárdico y la insuficiencia cardiaca congestiva son causas cardiovasculares de náusea y vómito. La emesis surge después de 25% de operaciones quirúrgicas, con mayor frecuencia laparotomía e intervenciones ortopédicas, y tiene mayor prevalencia en mujeres. La hipertensión intracraneal que nace de tumores, hemorragias, abscesos u obstrucción de la salida de líquido cefalorraquídeo, origina vómito notable con náusea o sin ella. La cinetosis, la laberintitis y la enfermedad de Ménière desencadenan los síntomas en que intervienen vías laberínticas. Los pacientes con trastornos psiquiátricos, entre los que se cuentan anorexia nerviosa, bulimia nerviosa, ansiedad y depresión, pueden describir náusea intensa posiblemente vinculada con retraso del vaciamiento gástrico.

Medicamentos y alteraciones metabólicas. Los fármacos son una causa frecuente de vómito y pueden actuar en el estómago (analgésicos, eritromicina), o en la zona postrema (digoxina, opiáceos, antiparkinsonianos). Los agentes que provocan vómito comprenden antibióticos, antiarrítmicos, antihipertensivos, hipoglucemiantes orales y anticonceptivos. La quimioterapia contra el cáncer causa vómito agudo (horas después de su administración), tardío (transcurrido un día o más) o previsible. El vómito agudo originado por agentes muy emetógenos, como el cisplatino, es mediado por 5-HT_3, mientras que el tardío es independiente de 5-HT_3. La náusea previsible suele prevenirse mejor con ansiolíticos que con antieméticos.

Diversos trastornos metabólicos desencadenan náusea y vómito. El embarazo es la causa endocrinológica más frecuente de náusea; 70% de las gestantes la sufren en el primer trimestre. La hiperemesis gravídica es una forma grave de náusea del embarazo que puede producir alteraciones hidroelectrolíticas importantes. La uremia, la cetoacidosis, la insuficiencia suprarrenal y las enfermedades paratiroideas y tiroideas son otras causas metabólicas de vómito.

Las toxinas circulantes desencadenan síntomas a través de sus efectos en la zona postrema. En la insuficiencia hepática fulminante se generan toxinas endógenas, mientras que una infección entérica bacteriana puede producir enterotoxinas exógenas. La intoxicación etílica es causa tóxica frecuente de náusea y vómito.

ESTUDIO DEL PACIENTE: Náusea y vómito

ANAMNESIS Y EXPLORACIÓN FÍSICA. La anamnesis ayuda a identificar la causa de náusea y vómito no explicados. Es frecuente que los fármacos

y las toxinas produzcan síntomas agudos, mientras que las enfermedades "establecidas" son causa de molestias crónicas. La obstrucción del píloro y la gastroparesia originan vómito en término de 60 min de la ingestión de alimentos, en tanto que el que surge por obstrucción intestinal aparece más tardíamente. En casos graves de gastroparesia el vómito puede contener residuos de alimentos ingeridos horas o días antes. La presencia de hematemesis plantea la sospecha de úlcera o cáncer, o un desgarro de Mallory-Weiss, en tanto que la expulsión de material fecaloide se advierte en casos de obstrucción de la porción distal del intestino o del colon. El vómito bilioso excluye la obstrucción gástrica, mientras que vomitar alimento sin digerir es compatible con un trastorno faringoesofágico como el divertículo de Zenker o la acalasia. El alivio del dolor abdominal por el vómito es característico de la obstrucción del intestino delgado, pero el vómito no aplaca el dolor de la pancreatitis o de la colecistitis. La pérdida extraordinaria de peso despierta la sospecha de tumor maligno o de obstrucción. La presencia de fiebre sugiere inflamación; si existe cefalalgia o alteraciones de los campos visuales se debe considerar la posibilidad de un origen intracraneal. El vértigo o los acúfenos indican un trastorno del laberinto.

La exploración física complementa la información obtenida en la anamnesis. La hipotensión ortostática y la poca turgencia de la piel denotan deficiencia del líquido intravascular. Las anormalidades en pulmones plantean la posibilidad de que haya habido broncoaspiración del material vomitado. La auscultación del abdomen puede poner de manifiesto la ausencia de ruidos intestinales en el íleo. Los sonidos de tono agudo sugieren obstrucción intestinal, y en la gastroparesia o la obstrucción pilórica se percibe "bazuqueo" con el movimiento lateral (sucusión hipocrática) del paciente. El dolor a la palpación o la rigidez de la pared abdominal por reacción defensiva involuntaria suscitan la sospecha de inflamación; la sangre en las heces orienta hacia la presencia de lesión de mucosas por úlcera, isquemia o tumor. Las causas neurológicas actúan en el edema de papila, los déficit campimétricos o las alteraciones neurológicas focales. La manifestación de masas palpables o adenopatía denota la presencia de una neoplasia.

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS. Si los síntomas son rebeldes o el diagnóstico es difícil de corroborar, algunas pruebas diagnósticas pueden orientar el tratamiento clínico. La reposición de electrólitos está indicada si existe hipopotasiemia o alcalosis metabólica. La detección de anemia ferropénica obliga a buscar una lesión de la mucosa. Las alteraciones de las enzimas pancreáticas o de las pruebas bioquímicas hepáticas apuntan hacia un trastorno pancreaticobiliar, mientras que los trastornos endocrinos o reumáticos se diagnostican con valoraciones hormonales o pruebas serológicas específicas. Si se considera la posibilidad de obstrucción luminal, las radiografías de abdomen con el sujeto en decúbito y en bipedestación pueden mostrar niveles hidroaéreos con disminución de aire en el colon. El íleo se caracteriza por la dilatación difusa de asas intestinales llenas de aire.

Cuando las pruebas diagnósticas iniciales son infructuosas pueden requerirse estudios anatómicos adicionales. La endoscopia de vías digestivas altas detecta úlceras pépticas o tumores malignos gastroesofágicos, y las radiografías de intestino delgado con bario diagnostican la obstrucción parcial de ese segmento. La colonoscopia o la enema de bario permite detectar la obstrucción del colon. Las ecografías o la tomografía computadorizada del abdomen definen los trastornos inflamatorios intraperitoneales, y la tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) o las imágenes por resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI) de la cabeza delinearán enfermedades intracraneales. Si se piensa en la posibilidad de isquemia son útiles la angiografía mesentérica o la resonancia magnética.

Los estudios de motilidad digestiva pueden detectar un trastorno gastrointestinal funcional que causó los síntomas cuando el resultado de la búsqueda de las alteraciones anatómicas es negativo. La forma más común de diagnosticar la gastroparesia es la gammagrafía de estómago, en la que se mide la expulsión de una papilla marcada con un radionúclido. También se ha demostrado la utilidad de las pruebas de aliento con isótopos y los métodos telemétricos con cápsula. Como alternativa en el diagnóstico de gastroparesia se ha propuesto la electrogastrografía, una forma no invasora de cuantificar la actividad de ondas lentas del estómago mediante electrodos cutáneos colocados sobre el estómago. La posibilidad de seudoobstrucción intestinal la sugieren datos anormales de las radiografías con tránsito de bario o con material de contraste en intestino delgado. Por medio de manometría de yeyunoíleon se puede obtener confirmación del diagnóstico y definir en mayor detalle la anormalidad motora, en la forma de un cuadro neuropático o miopático, con base en los perfiles y trazos contráctiles. Los estudios en cuestión pueden ahorrar al paciente la necesidad de alguna operación abierta para obtener material de biopsia de intestino, para estudiar el músculo de fibra lisa o buscar degeneración neuronal.

Rx NÁUSEA Y VÓMITO

PRINCIPIOS GENERALES. El tratamiento del vómito debe orientarse a corregir anormalidades médicas o quirúrgicas remediables, en la medida de lo posible. Se debe considerar el ingreso hospitalario si existe deshidratación grave, en especial si resulta imposible la rehidratación por vía oral. Una vez que comienza a tolerarse la ingestión de líquidos, se reanuda la administración de nutrimentos en forma de líquidos de bajo contenido en grasa, porque los lípidos retrasan el vaciamiento gástrico. Se deben evitar los alimentos ricos en residuos no digeribles porque también prolongan la retención gástrica.

ANTIEMÉTICOS. Los antieméticos de empleo más frecuente actúan en el sistema nervioso central **(cuadro 39-2)**. En el tratamiento de la cinetosis y los trastornos del oído interno resultan útiles los antihistamínicos, como la meclizina y el dimenhidrinato, y los anticolinérgicos, como la escopolamina, que actúan en vías activadas por el laberinto. Los antagonistas del receptor D_2 de la dopamina se emplean para tratar el vómito desencadenado por estímulos de la zona postrema, y son eficaces en muchos casos de causas farmacológicas, tóxicas y metabólicas del vómito. Los antagonistas de la dopamina atraviesan libremente la barrera hematoencefálica y pueden causar ansiedad, reacciones distónicas e hiperprolactinemia (galactorrea y disfunción sexual), así como discinesia tardía irreversible.

Otros fármacos poseen propiedades antieméticas. Los antagonistas de serotonina ($5\text{-}HT_3$) como el ondansetrón y el granisetrón son útiles para combatir el vómito en el posoperatorio, que surge después de radioterapia y para evitar la emesis inducida por quimioterapéuticos antineoplásicos. No se ha definido con exactitud la utilidad de los antagonistas mencionados en casos de emesis de otras causas. Con los antidepresivos tricíclicos en dosis bajas se obtiene beneficio sintomático en individuos con náusea no explicada, de naturaleza funcional, y también en diabéticos con náusea y vómito, cuya enfermedad primaria ha durado largo tiempo.

ESTIMULANTES MOTORES GASTROINTESTINALES. Los fármacos que estimulan el vaciamiento estomacal están indicados en la gastroparesia **(cuadro 39-2)**. La metoclopramida, que es un agonista de $5\text{-}HT_4$ y antagonista de D_2 a la vez, resulta eficaz contra dicho cuadro, pero en 25% de los pacientes los efectos adversos antidopaminérgicos limitan su uso. La eritromicina, un antibiótico macrólido, puede incrementar la motilidad gastroduodenal, al actuar en receptores de motilina, que es un estimulante endógeno de la actividad motora en el ayuno. La eritromicina intravenosa es útil en sujetos con gastroparesia rebelde al tratamiento; sin embargo, también tienen alguna utilidad las formas orales del fármaco. La domperidona, un antagonista D_2 no disponible en Estados Unidos, tiene efectos procinéticos y antieméticos, pero no penetra en la mayor parte de las restantes regiones cerebrales, por ello la ansiedad y las reacciones distónicas no son frecuentes. El principal efecto secundario de la domperidona es la inducción de hiperprolactinemia, por sus efectos en las regiones hipofisarias en las que la barrera hematoencefálica es porosa. El tegaserod, agonista de $5\text{-}HT_4$, estimula potentemente el vaciamiento estomacal en sujetos con gastroparesia; sin embargo, no se han corroborado sus efectos en los síntomas de la retención gástrica.

Los pacientes con trastornos rebeldes de la motilidad de la porción superior de las vías gastrointestinales plantean problemas terapéuticos importantes. Las suspensiones líquidas de fármacos procinéticos pueden resultar beneficiosas, porque los líquidos se eliminan más rápidamente del estómago que los comprimidos. La metoclopramida se puede administrar por vía subcutánea en los pacientes que no mejoran con los medicamentos orales. La seudoobstrucción intestinal puede mejorar con el octreótido, que induce complejos motores propagados en el intestino delgado. Según resultados de estudios no comparativos, las inyecciones pilóricas de toxina botulínica son beneficiosas en sujetos con gastroparesia idiopática o diabética. La hechura de yeyunostomía para alimentación con sonda disminuye las hospitalizaciones y mejora el estado global de algunas personas con gastroparesia que no reaccionan a los fármacos. Las opciones quirúrgicas son escasas en casos rebeldes al tratamiento, pero la gastroparesia después de vagotomía puede mejorar con la ablación casi total del estómago. La implantación de "marcapasos" y neuroestimulantes eléctricos en el estómago pueden aplacar los síntomas, mejorar la calidad de la vida y aminorar los gastos asistenciales en individuos con gastroparesia rebelde a fármacos.

SITUACIONES CLÍNICAS PARTICULARES. Los agentes quimioterapéuticos contra el cáncer, como el cisplatino, son muy emetógenos (cap. 77). En la mayor parte de los casos, los antagonistas de $5\text{-}HT_3$ administrados de forma profiláctica evitan el vómito agudo inducido por la quimioterapia (cuadro 39-2). A menudo los efectos antieméticos óptimos se logran con un antagonista $5\text{-}HT_3$ combinado con un glucocorticoide. En dosis altas, la metoclopramida resulta eficaz para controlar el vómito inducido por la quimioterapia, mientras que las benzodiazepinas, como el lorazepam, son más útiles para controlar la náusea y el vómito previsibles. El vómito tardío que ocurre entre uno y cinco días después de la quimioterapia es más difícil de tratar. Los antagonistas NK_1 (como el aprepitant) poseen propiedades antieméticas y antinauseosas durante los periodos agudo y tardío después de la quimioterapia. Los canabinoides como el

CUADRO 39-2 TRATAMIENTO DE LA NÁUSEA Y EL VÓMITO

Tratamiento	Mecanismo	Ejemplos	Indicaciones clínicas
Antieméticos	Antihistaminérgicos	Dimenhidrinato, meclizina	Cinetosis y ataque del oído interno
	Anticolinérgicos	Escopolamina	Cinetosis y ataque del oído interno
	Antidopaminérgicos	Proclorperazina, tietilperazina	Emesis inducida por fármacos, toxinas o factores metabólicos
	Antagonista de 5-HT_3	Ondansetrón, granisetrón	Emesis inducida por quimioterapéuticos y radiación; emesis posoperatoria
	Antagonista de NK_1	Aprepitant	Náuseas y vómitos inducidos por quimioterapéuticos
	Antidepresivo tricíclico	Amitriptilina, nortriptilina	Náusea idiopática crónica; vómito funcional; síndrome de vómito cíclico
Procinéticos	Agonista de 5-HT_4 y antidopaminérgico	Metoclopramida	Gastroparesia
	Agonista de motilina	Eritromicina	¿Gastroparesia?, seudoobstrucción intestinal
	Antidopaminérgico periférico	Domperidona	Gastroparesia
	Agonista de 5-HT_4	Tegaserod	¿Gastroparesia?, seudoobstrucción intestinal
	Análogo de somatostatina	Octreótido	Seudoobstrucción intestinal
Casos especiales	Benzodiazepinas	Lorazepam	Náuseas y vómitos anticipatorios, con quimioterapéuticos
	Glucocorticoides	Metilprednisolona, dexametasona	Emesis inducida por quimioterapéuticos
	Canabinoides	Tetrahidrocanabinol	¿Emesis inducida por quimioterapéuticos?

tetrahidrocanabinol, recomendados desde hace mucho tiempo contra la emesis que surge con el cáncer ejercen notables efectos adversos y no son más eficaces que los agentes antidopaminérgicos. Casi todos los regímenes medicamentosos actuales son más eficaces para controlar la emesis que la náusea.

El médico debe ser prudente en el tratamiento de la paciente con náusea durante el embarazo. Los estudios respecto a los efectos teratógenos de los antieméticos disponibles han tenido resultados contradictorios. Se han realizado pocos estudios comparativos sobre la náusea del embarazo, aunque los antihistamínicos, como la meclizina, y los antidopaminérgicos, como la proclorperazina, son más eficaces que el placebo. Algunos obstetras sugieren otros tratamientos como piridoxina, acupresión o jengibre.

Es muy difícil controlar la emesis en el síndrome de vómito cíclico. En muchas personas, la administración profiláctica a base de antidepresivos tricíclicos, ciproheptadina o antagonistas del adrenorreceptor beta, aminora a veces la frecuencia de los ataques. El tratamiento de las exacerbaciones agudas se basa fundamentalmente en la administración intravenosa de antagonistas de 5-HT_3 en combinación con los efectos sedantes de alguna benzodiazepina como el lorazepam. Estudios pequeños han señalado beneficio de los antimigrañosos, incluido el sumatriptán, agonista de 5-HT_1 (serotonina), y también de algunos anticonvulsivos nuevos.

INDIGESTIÓN

MECANISMOS

Las causas más comunes de indigestión son el reflujo de ácido gastroesofágico y la dispepsia funcional. Otras son más bien consecuencia de enfermedades orgánicas más graves.

Reflujo ácido gastroesofágico. El reflujo ácido puede ser consecuencia de diversos defectos funcionales. La disminución del tono del esfínter esofágico inferior (*lower esophageal sphincter*, LES) es una causa importante de reflujo en individuos con esclerodermia y en el embarazo, y también puede intervenir en sujetos sin más cuadros sistémicos. Muchas personas presentan relajación frecuente y transitoria de LES durante las cuales penetra ácido al esófago. El exceso de comidas y la aerofagia de manera transitoria pueden "anular" la función de barrera que tiene el LES, en tanto que la disminución de la motilidad del resto del esófago, y la menor secreción de saliva, prolongan la exposición al ácido. No hay consenso respecto a la importancia de la hernia hiatal, si bien demasiados individuos con reflujo la tienen, muchos que padecen este último no presentan pirosis excesiva.

Disfunción motora gástrica. Se piensa que el trastorno de la motilidad gástrica produce reflujo de ácido en algunos pacientes con indigestión. En 25 a 50% de los individuos con dispepsia funcional también se observa retraso en el vaciamiento gástrico. La relación de estos defectos con la inducción de síntomas es incierta, porque muchos estudios muestran poca correlación entre la gravedad de los síntomas y el grado de disfunción motora. Los trastornos de la relajación anormal del fondo gástrico pueden originar síntomas dispépticos como distensión, plétora, náusea y saciedad temprana.

Hipersensibilidad aferente visceral. El trastorno de la función sensorial gástrica también puede causar dispepsia. La hipersensibilidad aferente visceral se demostró por primera vez en pacientes con el síndrome de colon irritable, que tenían un aumento de la percepción de la insuflación de balones (globos) en el recto sin variación de la distensibilidad rectal. En forma semejante, las personas dispépticas muestran molestias con la distensión fúndica, incluso con presiones menores de las que soportan testigos sanos. Algunos individuos con pirosis tienen una exposición normal del esófago a ácido. Dichas personas con pirosis funcional, según expertos, tienen una mayor percepción del pH normal del esófago.

Otros factores. *Helicobacter pylori* participa netamente como factor causal de la ulceropatía péptica, pero las úlceras originan un corto número de casos de dispepsia. Se ha considerado que la infección por *H. pylori* constituye un factor de poca importancia en la génesis de la dispepsia funcional. En cambio, la dispepsia funcional conlleva una menor percepción del bienestar físico y psíquico, situación exacerbada por estrés, lo cual sugiere la gran importancia que tienen los factores psicológicos. Los analgésicos originan dispepsia; los nitratos, los bloqueadores de canales de calcio, la teofilina y la progesterona estimulan el reflujo de ácido. Otros factores exógenos que inducen dicho reflujo comprenden etanol, tabaco y cafeína, por un mecanismo de relajación del LES. Los factores genéticos pueden contribuir al surgimiento de reflujo de ácido.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Enfermedad de reflujo gastroesofágico. La enfermedad mencionada (*gastroesophageal reflux disease*, GERD) prevalece en la sociedad del hemisferio occidental. Se sabe que 40% de los estadounidenses señalan la aparición de pirosis una vez al mes, y que 7 a 10% de tal población lo señala diariamente. Muchos casos de pirosis surgen por el reflujo excesivo de ácido; sin embargo, en promedio, 10% de sujetos con pirosis funcional tienen grados normales de exposición del esófago a ácido.

Dispepsia funcional. Prácticamente 25% de la población muestra síntomas dispépticos, como mínimo seis veces al año, pero sólo 10 a 20% de ese grupo acude al médico. La dispepsia funcional, que es la causa de síntomas en 60% de los dispépticos, se define como la persistencia de llenura posprandial molesta, saciedad temprana, dolor o ardor epigástrico por tres meses o más, y los síntomas comenzaron como mínimo seis meses antes del diagnóstico, sin que exista una causa orgánica. La mayoría de quienes la padecen tienen una evolución benigna, pero un pequeño número que tienen infección por *H. pylori* y consumen antiinflamatorios no esteroideos (*nonsteroidal anti-inflammatory drugs*, NSAID) evolucionan hasta mostrar úlcera. Al igual que ocurre con la gastroparesia idiopática, algunos casos de dispepsia funcional parecen ser consecuencia de una infección gastrointestinal previa.

Ulceropatía. En casi todos los casos de GERD no hay destrucción de tejido del esófago. Sin embargo, 5% de los enfermos terminan por mostrar úlceras en ese órgano, y en algunos se forman estenosis. Por medio de los síntomas solos es muy difícil diferenciar entre la esofagitis no erosiva y la forma erosiva o ulcerosa. Se sabe que 15 a 25% de los casos de dispepsia nacen de úlceras del estómago o del duodeno. Las causas más comunes de ulceropatía son la infección del estómago por *H. pylori* y el empleo de NSAID. Otras causas poco comunes de úlcera gastroduodenal incluyen enfermedad de Crohn (cap. 289) y síndrome de Zollinger-Ellison (cap. 287), cuadro que es consecuencia de la producción excesiva de gastrina por un tumor endocrino.

Tumores malignos. Los pacientes con dispepsia a menudo acuden al médico, por temor a un cáncer. Sin embargo, menos de 2% de los casos se deben a un

tumor maligno gastroesofágico. El carcinoma escamoso de esófago es más frecuente en individuos con antecedentes de consumo de tabaco o etanol. Otros factores de riesgo son un episodio previo de ingestión de cáusticos, acalasia y la tilosis, un trastorno hereditario. El adenocarcinoma de esófago suele ser complicación del reflujo gastroesofágico de larga evolución. De 8 a 20% de los pacientes con GERD presentan metaplasia mucosa glandular del epitelio pavimentoso de la parte inferior del esófago, que recibe el nombre de *metaplasia de Barrett*. Esta situación predispone al adenocarcinoma de esófago (cap. 87). Los tumores gástricos comprenden el adenocarcinoma, cuya prevalencia es mayor en algunas sociedades asiáticas, y el linfoma.

Otras causas. La esofagitis por reflujo de alcalinos origina síntomas similares de GERD en individuos que han sido operados de ulceropatía péptica. Las infecciones por hongos o virus oportunistas en el esófago pueden producir pirosis o molestias retroesternales, pero con mayor frecuencia causan odinofagia. Otras causas de inflamación esofágica comprenden esofagitis eosinófila y la causada por comprimidos. El cólico de vías biliares se incluye entre las entidades que se consideran dentro del diagnóstico diferencial de dispepsia, pero muchos de los individuos que lo muestran realmente señalan episodios delimitados de dolor en el cuadrante superior derecho del vientre o la zona epigástrica y no molestias ardorosas crónicas, náusea ni distensión abdominal. En los casos de deficiencia de lactasa en intestinos surgen gases, distensión abdominal, molestias y diarrea después de la ingestión de lactosa; afecta 15 a 25% de sujetos de raza blanca cuyos antepasados provinieron del norte de Europa, pero es más común en afroestadounidenses y asiáticos. Otros síndromes de intolerancia a carbohidratos (como fructosa o sorbitol) originan síntomas similares. La proliferación excesiva de bacterias en intestino delgado puede originar dispepsia, a menudo con disfunción intestinal, distensión y malabsorción. Causan dispepsia entidades como pancreatopatías (pancreatitis crónica y cánceres), carcinoma hepatocelular, esprue celiaco, enfermedad de Ménétrier, trastornos infiltrantes (sarcoidosis y gastroenteritis eosinófila), isquemia mesentérica, trastornos de tiroides y paratiroides y gran tensión de la pared abdominal. Entre las causas extraabdominales de indigestión están insuficiencia cardiaca congestiva y tuberculosis.

ESTUDIO DEL PACIENTE: Indigestión

ANAMNESIS Y EXPLORACIÓN FÍSICA. El paciente con indigestión debe ser sometido a un interrogatorio exhaustivo. La GERD clásicamente produce pirosis, una sensación de calor detrás del esternón que comienza en el epigastrio y se desplaza hacia el cuello. Es frecuente que la pirosis se exacerbe por las comidas y puede despertar al paciente. Los síntomas coexistentes son la regurgitación de ácido y la sialorrea por liberación refleja de secreciones salivales saladas en la boca. Entre los síntomas atípicos se incluyen faringitis, asma, tos, bronquitis, ronquera y dolor precordial que remeda una angina de pecho. Algunos pacientes con reflujo de ácido en estudio de pH esofágico no describen pirosis sino dolor abdominal u otros síntomas.

Algunas personas con dispepsia señalan como signo predominante dolor o ardor epigástrico, intermitente, y no generalizado o localizado en otras regiones. Otras señalan un síndrome de molestias posprandiales caracterizado por llenura que surge después de consumir comidas de volumen normal, y saciedad temprana que impide terminar la ingestión de alimentos corrientes, varias veces por semana, y que se acompañan de meteorismo, eructos o náuseas. La dispepsia funcional "se sobreañade" a otras enteropatías funcionales como el síndrome de colon irritable.

La exploración física de los individuos con causas funcionales de indigestión suele resultar normal. En la GERD atípica puede haber eritema faríngeo y sibilancias. La regurgitación prolongada de ácido produce deterioro dental. Los pacientes con dispepsia funcional pueden padecer dolor a la palpación epigástrica o distensión abdominal.

Para diferenciar las causas funcionales y orgánicas de indigestión es preciso excluir algunos signos identificados en la anamnesis y la exploración. La odinofagia sugiere una infección esofágica, mientras que la disfagia puede indicar un bloqueo esofágico benigno o maligno. Un motivo de alarma es la pérdida de peso no explicada, el vómito repetido con datos de deshidratación, la hemorragia digestiva oculta o visible, una tumefacción palpable o la presencia de adenopatía y un antecedente familiar de cáncer gastrointestinal.

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS. La indigestión es un cuadro muy frecuente en la población y casi todos los casos son consecuencia de GERD o de dispepsia funcional, razones por las cuales un principio general en los estudios de diagnóstico es realizar sólo pruebas escogidas y bien dirigidas, que se harán en personas seleccionadas.

CUADRO 39-3 SÍNTOMAS DE ALARMA EN EL REFLUJO GASTROESOFÁGICO

- Odinofagia
- Pérdida ponderal inexplicada
- Vómitos repetitivos
- Hemorragia oculta o manifiesta en vías gastrointestinales
- Ictericia
- Masa o adenopatía palpable
- Antecedente familiar de cánceres en vías gastrointestinales

Una vez excluidos los factores de alarma **(cuadro 39-3)**, los pacientes con GERD típica no requieren más evaluación y son tratados de forma empírica. La endoscopia de vías digestivas altas está indicada para excluir una lesión de la mucosa en pacientes con síntomas atípicos, si los síntomas no ceden con los fármacos supresores del ácido, o si existen factores de alarma. En el caso de pirosis que ha durado más de cinco años y en particular en quienes tienen más de 50 años de edad, algunos expertos recomiendan la práctica de endoscopia para la identificación sistemática de la metaplasia de Barrett. Sin embargo, estudios comparativos no han validado los beneficios de esta estrategia. Se considera la posibilidad de medir pH esofágico como técnica extrahospitalaria en caso de síntomas de algunos cuadros rebeldes a fármacos y manifestaciones atípicas como dolor retroesternal no explicado. Lo más frecuente es practicar una manometría esofágica cuando se planea el tratamiento quirúrgico de la GERD. La baja presión del LES puede señalar fracaso del tratamiento médico e identificar a aquellos pacientes que requieren cirugía. La demostración de trastornos del peristaltismo del cuerpo esofágico puede afectar a la decisión de operar, o modificar la elección del procedimiento quirúrgico. Es posible esclarecer el diagnóstico en los pacientes con síntomas atípicos mediante la manometría con pruebas de estimulación. La instilación a ciegas de solución salina y después de ácido en el esófago, denominada *prueba de Bernstein*, puede aclarar si una molestia retroesternal no explicada es consecuencia del reflujo de ácido.

La endoscopia de vías altas se realiza como el método de diagnóstico inicial en personas con dispepsia no explicada, que tienen más de 55 años de edad, factores de "alarma" ante el alto riesgo de cánceres y úlceras en tales grupos. La estrategia terapéutica en personas menores de 55 años sin factores de alarma depende de la prevalencia de infección por *H. pylori* en la población local. En individuos que viven en regiones con una prevalencia baja de dicho microorganismo (menos de 10%), se recomienda un lapso de cuatro semanas de prueba con un medicamento potente supresor de ácido, como un inhibidor de bomba de protones. De ser ineficaz se aplica muy a menudo un esquema de "estudiar y tratar". La situación en el caso de *H. pylori* se evalúa por medio de mediciones de urea en el aliento y de antígeno en excrementos o por métodos serológicos sanguíneos. Las personas con positividad de dicha bacteria reciben tratamiento para erradicarla. Si con cualesquiera de los regímenes muestran resolución los síntomas, no se necesitan más intervenciones. En el caso de personas de zonas con elevada prevalencia de tal microorganismo (más de 10%), se recomienda inicialmente una estrategia de "estudiar y tratar" y más tarde en caso de que sea ineficaz el tratamiento de *H. pylori* o en aquellas personas en que no hay infección, se emprenderá un lapso ulterior de prueba con un régimen supresor de ácido. En cada uno de los subgrupos mencionados se reserva la endoscopia de zona superior del aparato digestivo para quienes no mejoran con el tratamiento.

En caso de haber otros factores, conviene emprender más estudios. Si se señala la presencia de hemorragia se hace un estudio hematimétrico para descartar anemia. También se miden niveles de hormona tiroidea o calcio en químicas sanguíneas, para identificar alguna metabolicopatía. Si se sospechan causas pancreaticobiliares, se efectúan químicas sanguíneas para medir niveles de las sustancias producidas por páncreas e hígado. En caso de detectar anormalidades se puede obtener información importante por la ecografía o la tomografía computadorizada del abdomen. También se piensa en la práctica de un gammagrama del vaciamiento gástrico en sujetos con dispepsia similar a la de la dismotilidad, si son ineficaces los fármacos. Por medio de gammagrama de estómago también se evalúa la gastroparesia en personas con GERD, en particular si se piensa en realizar alguna intervención quirúrgica. El estudio del aliento después de ingestión de carbohidratos permite detectar deficiencia de lactasa, intolerancia a otros carbohidratos de los alimentos, o proliferación excesiva de bacterias en intestino delgado.

Rx INDIGESTIÓN

PRINCIPIOS GENERALES. En la indigestión leve es posible que baste tranquilizar al paciente respecto a que una valoración cuidadosa no ha revelado ninguna enfermedad orgánica grave. Cuando sea posible debe interrumpirse el consumo de fármacos que ocasionen reflujo de ácido o dispepsia. Los pacientes con GERD deben limitar el consumo de etanol, cafeína, chocolate y tabaco por sus efectos en el esfínter esofágico inferior (LES). Otras medidas eficaces en la GERD son la ingestión de una dieta con pocas grasas, evitar tomar alimentos antes de acostarse y elevar la cabecera de la cama.

Cuando sea posible se debe plantear el tratamiento específico de las enfermedades orgánicas. En trastornos como el cólico biliar es adecuada la intervención quirúrgica, mientras que el déficit de lactasa y la enfermedad celiaca responden a dietas especiales. Algunas enfermedades como la úlcera péptica requieren tratamientos médicos específicos para su curación. Sin embargo, dado que la mayoría de los pacientes tienen dispepsia funcional o GERD como causas de la indigestión, están indicados los medicamentos que controlan la secreción de ácido gástrico, estimulan la motilidad de la parte superior del tubo digestivo, o amortiguan la sensibilidad gástrica.

MEDICAMENTOS SUPRESORES O NEUTRALIZADORES DEL ÁCIDO. Los fármacos que reducen o neutralizan el ácido son los más usados en la GERD. Los antagonistas de los receptores H_2 de la histamina como la cimetidina, la ranitidina, la famotidina y la nizatidina son útiles en el tratamiento de la GERD leve o moderada. Si los síntomas son graves, o en muchos casos de esofagitis erosiva o ulcerada, son necesarios inhibidores de la bomba de protones como omeprazol, lansoprazol, rabeprazol, pantoprazol o esomeprazol. Estos fármacos, que inhiben la trifosfatasa de adenosina (*adenosine triphosphatase,* ATPasa) H^+, K^+ gástrica, son más potentes que los antagonistas del receptor H_2. Es posible administrar en forma continua fármacos supresores de ácido o según sean necesarios, y ello depende de la gravedad de los síntomas. En el caso de que al principio se haya administrado al paciente un inhibidor de la bomba de protones se puede cambiar a un antagonista H_2. En algunos casos rebeldes al tratamiento se ha planteado la posibilidad de combinar un inhibidor de bomba de protones y un antagonista de H_2.

Los fármacos supresores de ácido también son eficaces en algunos pacientes escogidos que tienen dispepsia funcional. El metaanálisis de ocho estudios con testigos, que calculó una razón de riesgo de 0.86 con un intervalo de confianza de 95% de 0.78 a 0.95, señaló que la administración de inhibidor de bomba de protones era mejor que el placebo. No se han corroborado los beneficios de productos menos potentes de ese tipo (reductores de ácido) como los antagonistas de H_2.

Los antiácidos líquidos son útiles para el control breve de GERD leve, pero son menos eficaces en la enfermedad intensa, salvo que se utilicen en dosis altas, las cuales originarán efectos adversos (diarrea y estreñimiento en el caso de agentes que contienen magnesio, o aluminio, respectivamente). El ácido algínico en combinación con los antiácidos puede formar una barrera "flotante" contra el reflujo de ácido en personas que al estar en posición erecta muestran síntomas. El sucralfato es una sal de hidróxido de aluminio y octasulfato de sacarosa que neutraliza el ácido y se liga a la pepsina y las sales biliares. Se piensa que su eficacia en GERD es similar a la de los antagonistas de receptores H_2.

ERRADICACIÓN DE *HELICOBACTER PYLORI*. La erradicación de dicho microorganismo está indicada claramente sólo en el caso de úlcera péptica y de un linfoma gástrico de tejido linfoide vinculado a la mucosa. No se ha definido la utilidad de tal erradicación en la dispepsia funcional, pero menos de 15% de los casos se deben a la infección. El metaanálisis de 13 estudios con testigos permitió calcular una razón de riesgo de 0.91 con un intervalo de confianza de 95% de 0.87 a 0.96 y se advirtió que la terapia de erradicación de *H. pylori* era mejor que el placebo. Combinaciones medicamentosas han señalado eficacia para eliminar la infección (cap. 287); casi todas incluyen administrar durante 10 a 14 días un inhibidor de bomba de protones o subsalicilato de bismuto, junto con dos antibióticos. La infección por *H. pylori* se acompaña de una menor prevalencia de enfermedad por reflujo gastroesofágico (GERD), especialmente en el anciano. Sin embargo, su erradicación no empeora los síntomas de GERD. Hasta la fecha no se han planteado recomendaciones de "consenso" en cuanto a la erradicación de *H. pylori* en pacientes con reflujo gastroesofágico.

ESTIMULANTES DE LA MOTILIDAD GASTROINTESTINAL. Los estimulantes de la motilidad (conocidos también como procinéticos) como la metoclopramida, la eritromicina, la domperidona y el tegaserod tienen escasa utilidad en GERD. El baclofén, agonista del ácido aminobutírico gamma B (*gamma-aminobutyric acid B,* GABA-B), disminuye la exposición del esófago al ácido al inhibir las relajaciones transitorias de LES; quedan por dilucidar, después de grandes estudios, los beneficios clínicos de tal fármaco. Algunas investigaciones han valorado la eficacia de los fármacos procinéticos en la dispepsia funcional; sin embargo, no se han obtenido pruebas convincentes de sus beneficios. Algunos clínicos sugieren que las personas con síntomas que remedan la molestia posprandial pueden reaccionar preferentemente a los procinéticos.

OTRAS OPCIONES. A veces se plantea la posibilidad de una operación antirreflujo (fundoplicatura) en sujetos con GERD que son jóvenes y que pueden necesitar tratamiento permanente; que tienen la pirosis y la regurgitación típicas y reaccionan a los inhibidores de bomba de protones. Los sujetos que pudieran no reaccionar adecuadamente a las medidas quirúrgicas incluyen los que tienen síntomas atípicos, aquellos en quienes es inadecuada la respuesta a los inhibidores de la bomba de protones, y los que tienen dismotilidad esofágica. La fundoplicatura se realiza por vía laparoscópica, en la medida de lo posible, e incluye las técnicas de Nissen y Toupet, donde parte de la zona proximal del estómago se emplea para rodear de manera parcial o completa la zona distal del esófago y así mejorar la presión del esfínter esofágico inferior. Entre las complicaciones a largo plazo están disfagia, un síndrome de meteorismo gaseoso y gastroparesia. Se han estudiado en personas con GERD resistente métodos endoscópicos para mejorar la función de barrera de la unión gastroesofágica y que incluyen aplicación de radiofrecuencias, implante de biopolímero y gastroplicatura, con resultados variables y algunas consecuencias adversas.

Algunos individuos con pirosis y dispepsia funcionales que no mejoran con tratamientos corrientes pueden hacerlo con la administración de dosis pequeñas de antidepresivos tricíclicos. Se desconoce su mecanismo de acción, pero pudiera abarcar aplacamiento de los fenómenos de "modificación" del dolor visceral en el encéfalo. Hay pacientes de indigestión en quienes el meteorismo y los gases incluyen algunos de los síntomas más molestos, difíciles de combatir. En algunos enfermos se obtienen beneficios al descartar de la dieta alimentos de fácil fermentación como leguminosas, y con el empleo de simeticona o carbón vegetal activado. Los tratamientos que modifican la flora intestinal, incluidos antibióticos y preparados prebióticos que contienen cultivos bacterianos activos, son de utilidad para casos de sobrecrecimiento bacteriano y trastornos gastrointestinales funcionales de vías bajas, pero su utilidad en la dispepsia funcional no está probada. Pueden darse tratamientos psicológicos para la dispepsia funcional resistente al tratamiento, pero se carece de información que demuestre su eficacia.

LECTURAS ADICIONALES

Abell TL et al: Treatment of gastroparesis: A multidisciplinary clinical review. Neurogastroenterol Motil 18:263, 2006

DeVault KR, Castell DO: American College of Gastroenterology. Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. Am J Gastroenterol 100:190, 2005

Galmiche JP et al: Functional esophageal disorders. Gastroenterology 130: 1459, 2006

Hasler WL, Chey WD: Nausea and vomiting. Gastroenterology 125:1860, 2003

Kahrilas PJ, Lee TJ: Pathophysiology of gastroesophageal reflux disease. Thor Surg Clin 15:323, 2005

Parkman HP et al: American Gastroenterological Association technical review on the diagnosis and treatment of gastroparesis. Gastroenterology 127:1592, 2004

Schwartzberg LS: Chemotherapy-induced nausea and vomiting: Clinician and patient perspectives. J Support Oncol 5(suppl 1):5, 2007

Tack J et al: Functional gastroduodenal disorders. Gastroenterology 130:1466, 2006

Talley NJ et al: American Gastroenterological Association technical review on the evaluation of dyspepsia. Gastroenterology 129:1756, 2005

Talley NJ et al: Guidelines for the management of dyspepsia. Am J Gastroenterol 100:2324, 2005

40 Diarrea y estreñimiento

Michael Camilleri, Joseph A. Murray

La diarrea y el estreñimiento son trastornos sumamente frecuentes y, en conjunto, causan pérdidas enormes por morbilidad, productividad laboral y consumo de recursos médicos. En todo el mundo hay más de 1 000 millones de individuos que cada año sufren uno o más accesos de diarrea aguda. De los 100 millones de estadounidenses que año tras año padecen diarrea aguda, casi la mitad se ven obligados a restringir sus actividades, 10% deben consultar al médico, alrededor de 250 000 tienen que ser hospitalizados y casi 5 000 (principalmente ancianos) fallecen. Se calcula que la carga económica anual que esto supone para la sociedad supera los 20 000 millones de dólares. La diarrea infecciosa aguda sigue siendo una de las causas más frecuentes de muerte en países pobres, en particular en niños, y es motivo de dos a tres millones de fallecimientos cada año. A diferencia de ello, el estreñimiento rara vez causa la muerte y es muy común en países ricos, propicia automedicación y en 33% de los casos el enfermo consulta al médico. Las estadísticas poblacionales sobre

diarrea y estreñimiento crónicos son más inciertas, tal vez por las definiciones y notificación variables, pero la frecuencia de ambos problemas también es grande. Las encuestas poblacionales en Estados Unidos señalan índices de prevalencia de diarrea crónica de 2 a 7%, y de estreñimiento crónico de 12 a 19%, y hay una frecuencia de ataque dos veces mayor en mujeres que en varones. La diarrea y el estreñimiento son dos de las dolencias que con mayor frecuencia llevan a consultar al internista y a los médicos generales o familiares, y ambas comprenden casi 50% de los casos que se envían al gastroenterólogo.

Aunque en un extremo del espectro la diarrea y el estreñimiento pueden significar simplemente síntomas molestos, en el otro constituyen trastornos graves capaces de amenazar la vida. Incluso un síntoma leve de este tipo puede ser el indicio de una lesión subyacente grave del tubo digestivo, como el cáncer colorrectal, o de todo el organismo, como una enfermedad tiroidea. Ante la heterogeneidad de sus causas y la posible gravedad de estos dos cuadros tan frecuentes, es indispensable que el médico conozca la fisiopatología, los métodos de diagnóstico y las bases terapéuticas de la diarrea y el estreñimiento, a fin de prestar asistencia racional y rentable.

FISIOLOGÍA NORMAL

La función principal del intestino delgado es digerir y asimilar nutrientes de alimentos. Junto con el colon desempeña funciones importantes que regulan la secreción y la absorción de agua y electrólitos; el almacenamiento y transporte ulterior del contenido intraluminal, en sentido aboral, y la recuperación de algunos nutrientes después del metabolismo de carbohidratos por parte de bacterias, que no son absorbidos en el intestino delgado. En el **cuadro 40-1** se resumen las principales funciones motoras. Las alteraciones del control de los líquidos y electrólitos contribuyen importantemente a la aparición de la diarrea, y los trastornos de las funciones motora y sensorial del colon producen cuadros muy prevalentes, como el síndrome del colon irritable (*irritable bowel syndrome*, IBS), y la diarrea y el estreñimiento crónicos.

REGULACIÓN NERVIOSA

La inervación del intestino delgado y el colon es intrínseca y extrínseca; la primera, conocida también como sistema nervioso intestinal, comprende las capas neuronales mientéricas, de la submucosa y la mucosa. La función de estas tres capas está modulada por las neuronas internunciales, cuya actividad depende de algunas aminas o péptidos neurotransmisores, como acetilcolina, péptido intestinal vasoactivo (*vasoactive intestinal peptide*, VIP), opioides, noradrenalina, serotonina, trifosfato de adenosina (*adenosine triphosphate*, ATP) y óxido nítrico. El plexo mientérico regula el funcionamiento de los músculos de fibra lisa, y el plexo submucoso influye en la secreción y la absorción.

La *inervación extrínseca* del intestino delgado y del colon forma parte del sistema nervioso autónomo y también modula las funciones motora y secretora. Los nervios parasimpáticos transmiten impulsos sensitivos de vísceras y excitatorios al colon. Las fibras parasimpáticas que viajan por un nervio neumogástrico llegan al intestino delgado y la zona proximal del colon, a través de ramas de la arteria mesentérica superior. La porción distal del colon recibe las fibras de los nervios parasimpáticos sacros (S_{2-4}), a través del plexo pélvico; dichas fibras transcurren a través de la pared del colon en la forma de fibras intracólicas ascendentes, y llegan (y en algunos casos incluyen) a la porción proximal del colon. Los principales neurotransmisores que estimulan la función motora son la acetilcolina y las taquicininas, como la sustancia P. Los impulsos simpáticos modulan las funciones motoras y llegan al intestino delgado y al colon siguiendo las arcadas arteriales de las arterias mesentéricas superior e inferior. Los impulsos aferentes simpáticos que llegan al intestino actúan principalmente al estimular los esfínteres e inhibir las fibras musculares no esfinterianas. Las vías aferentes viscerales conducen los estímulos sensoriales procedentes del intestino hasta el sistema nervioso central; al principio, esos impulsos discurren por las fibras simpáticas, pero al aproximarse a la médula espinal se separan, el pericarion de dichas fibras está en los ganglios de las raíces dorsales, y entran en las astas posteriores de la médula espinal. Los impulsos aferentes discurren entonces por el haz espinotalámico lateral y por la vía nociceptiva de los cordones posteriores para ir más allá del tálamo y tallo encefálico, hasta la ínsula y la corteza cerebral, donde finalmente son percibidos. Hay otras fibras aferentes que hacen sinapsis en los ganglios prevertebrales y que modulan de forma refleja la motilidad intestinal.

CUADRO 40-1 MOTILIDAD GASTROINTESTINAL NORMAL: FUNCIONES EN DIFERENTES NIVELES ANATÓMICOS

Estómago y yeyunoíleon
MMC sincronizados en ayuno
Acomodación, trituración, mezcla y tránsito
Estómago, 3 h en promedio
Yeyunoíleon, 3 h en promedio
El reservorio ileal vacía el bolo
Colon: mezcla, fermentación, absorción y tránsito irregulares
Ascendente y transverso: reservorios
Descendente: conducto
Sigmoide/recto: reservorio a voluntad

Nota: MMC, complejo motor migratorio.

ABSORCIÓN Y SECRECIÓN DE LOS LÍQUIDOS EN EL INTESTINO

Cada día entran en el tubo digestivo 9 L de líquidos en promedio; aproximadamente 1 L de los líquidos residuales llega hasta el colon y con las heces se excretan unos 0.2 L/día. El colon tiene gran espacio en su interior y gran capacidad funcional: puede recuperar hasta cuatro veces su volumen normal de 0.8 L/día, siempre que la velocidad de avance del contenido permita la resorción normal. Por tanto, el colon es capaz de compensar en parte las alteraciones de la absorción o de la secreción de otros segmentos del intestino.

En el colon, el sodio se absorbe básicamente mediante intercambios de electrones, y su captación se produce en la membrana apical; esto también es compensado por la función que ejerce la bomba del sodio, situada en la parte basolateral de la membrana. Existen varios mediadores de origen nervioso o extranervioso que regulan el equilibrio de los líquidos y electrólitos en el colon, como son los mediadores colinérgicos, adrenérgicos y serotoninérgicos. La angiotensina y la aldosterona también influyen en la absorción por el colon, lo que indica que el desarrollo embrionario del epitelio del colon distal y de los túbulos renales tiene un mismo origen.

MOTILIDAD DEL INTESTINO DELGADO

Durante el ayuno, la motilidad del intestino delgado se caracteriza por un fenómeno cíclico denominado complejo motor migratorio (*migrating motor complex*, MMC), cuya función es eliminar del intestino delgado a los residuos no digeribles de los alimentos ("ama de llaves" intestinal). Esta serie de contracciones estructuradas y propulsivas duran 4 min en promedio, se repiten cada 60 a 90 min, y suelen abarcar a todo el intestino delgado. Después de cada comida, el intestino delgado produce contracciones de mezcla irregulares y de amplitud relativamente escasa, salvo en el íleon distal, donde aparecen contracciones potentes que, a intervalos, vacían el íleon desplazando su contenido en la forma de bolos.

FUNCIONES DE RESERVORIO Y RECUPERACIÓN ILEOCÓLICA

El íleon en su porción distal funciona como un reservorio que se vacía de forma intermitente por el desplazamiento de bolos o segmentos de material alimenticio. De ese modo, hay tiempo para que los líquidos, los electrólitos y los nutrimentos puedan reutilizarse. Las haustras, al segmentar el colon y crear compartimientos, facilitan la mezcla, la retención de residuos y el espesamiento de las heces. Se ha identificado con frecuencia cada vez mayor la interacción íntima entre la función del colon y la ecología luminal. Las bacterias residentes en dicho órgano son necesarias para la digestión de carbohidratos no absorbidos que llegan al colon, incluso en personas sanas, y de este modo constituyen una fuente vital de nutrientes para la mucosa. En circunstancias normales la flora del colon también "mantiene a raya" a los patógenos, por diversos mecanismos. En estado normal, las porciones ascendente y transversa del colon hacen las veces de reservorios (tránsito de 15 h, en promedio), mientras que el colon descendente actúa como un conducto de paso (tránsito de 3 h, en promedio). El colon actúa eficazmente en la conservación del sodio y el agua, función que es muy importante en los pacientes con pérdida sódica, en quienes el intestino delgado por sí solo es incapaz de conservar el equilibrio de dicho mineral. Los trastornos de la función de reservorio del colon proximal, o de la función propulsora del colon descendente, pueden producir diarrea o estreñimiento. Del mismo modo puede aparecer estreñimiento a causa de trastornos del reservorio rectal o sigmoideo, que por lo común se deben a alguna alteración funcional del piso de la pelvis o de la coordinación de la defecación.

MOTILIDAD Y TONO DEL COLON

El MMC del intestino delgado no pasa al colon, salvo en raras ocasiones. Sin embargo, las contracciones fásicas o de breve duración mezclan el contenido del colon y, a veces, las contracciones propagadas de gran amplitud (*high-amplitude propagated contractions*, HAPC) (>75 mmHg) implican movimientos masivos, los cuales recorren todo el colon y se producen unas cinco veces al día, por lo general al despertarse el individuo por la mañana y después de las comidas. El aumento en la frecuencia de HAPC puede ocasionar diarrea o

urgencia. Las contracciones predominantemente fásicas son irregulares, no propulsivas, y su función es la de "mezclar".

El tono del colon consiste en un estado de semicontracción basal o de fondo a la que se sobreañaden las contracciones fásicas (que por lo común duran menos de 15 s). El tono es un cofactor importante de la capacitancia (acomodación al volumen) y de la sensibilidad del colon.

MOTILIDAD POSPRANDIAL DEL COLON

Las contracciones fásicas y tónicas del colon aumentan durante 2 h, aproximadamente, después de las comidas. La primera fase (unos 10 min) está mediada por el nervio vago y estimulada por la distensión mecánica del estómago. La respuesta ulterior del colon requiere un estímulo calórico y por lo menos en parte está mediada por hormonas, como la gastrina y la serotonina.

DEFECACIÓN

La contracción tónica del músculo puborrectal, que forma un cabestrillo suspensorio alrededor de la unión anorrectal, es importante para mantener la continencia; durante la defecación, los nervios parasimpáticos sacros relajan este músculo y ayudan a enderezar el ángulo anorrectal (fig. 40-1). La distensión del recto relaja transitoriamente el esfínter anal interno gracias a la inervación simpática intrínseca y refleja. A medida que las contracciones del sigmoide y el recto aumentan la presión en el interior del recto, el ángulo rectosigmoideo se abre más de 15°. La relajación voluntaria del esfínter anal externo (formado por fibras musculares estriadas y cuya contracción depende del nervio pudendo) permite la evacuación de las heces, función intensificada por aumento de la presión intraabdominal mediante la maniobra de Valsalva (pujar). La defecación también puede retrasarse en forma voluntaria, por la contracción del esfínter externo del ano.

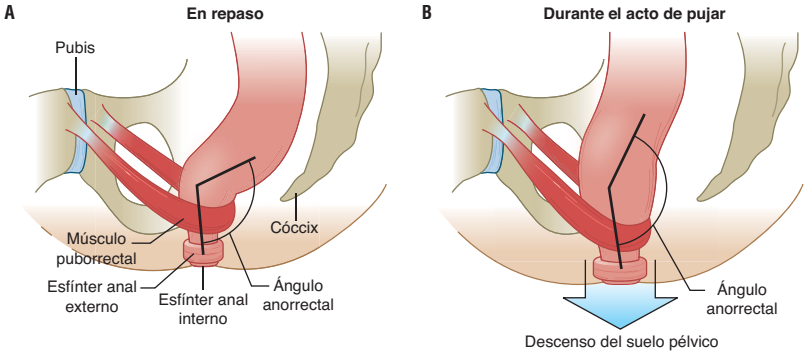

FIGURA 40-1. Corte sagital de ano y recto. *A.* En reposo. *B.* Durante el esfuerzo para defecar. La continencia fecal es conservada por la sensibilidad normal del recto y la contracción tónica del esfínter anal interno y el músculo puborrectal, que rodea el recto y conserva el ángulo anorrectal entre 80 y 110°. En la defecación se relajan los músculos del suelo de la pelvis (incluido el puborrectal) y el ángulo mencionado se endereza 15° como mínimo y el perineo desciende 1.0 a 3.5 cm. El esfínter anal externo también se relaja y aminora la presión que ejerce en el conducto anal. *(Con autorización de Lembo y Camilleri.)*

DIARREA

DEFINICIÓN

La diarrea se define, en sentido amplio, como la expulsión de heces no formadas o anormalmente líquidas, con una mayor frecuencia de defecación. Para un adulto que consuma una dieta que priva en el hemisferio occidental, una cantidad de heces superior a 200 g/día puede considerarse, en general, como diarreica. Se puede definir como diarrea *aguda* la que dura menos de dos semanas, como diarrea *persistente* si dura de dos a cuatro semanas, y como diarrea *crónica* la que dura más de cuatro semanas.

Existen dos cuadros frecuentes en los cuales se evacua una cantidad total de heces menor de 200 g/día y que es necesario distinguir de la diarrea, ya que los algoritmos diagnósticos y terapéuticos de ambos son diferentes. Uno es la *seudodiarrea*, o eliminación frecuente de pequeñas cantidades de heces, que suele acompañarse de tenesmo rectal y que se observa en el síndrome del colon irritable o en algunos trastornos anorrectales, como las proctitis. El otro es la *incontinencia fecal*, o evacuación involuntaria del contenido del recto, causada predominantemente por trastornos neuromusculares o algún problema estructural de la región anorrectal. La diarrea y el tenesmo, en particular si son intensos, pueden producir o agravar la incontinencia. La seudodiarrea y la incontinencia fecal se observan con la misma frecuencia o mayor aún que la diarrea crónica, y siempre debe tenerse en cuenta su posible presencia en los pacientes que se quejan de "diarrea". La diarrea por rebosamiento a veces surge en personas en asilos, y es causada por impacción fecal, que se puede identificar de modo fácil por el tacto rectal. En general, la anamnesis y la exploración física minuciosas permiten distinguir dichos cuadros de la verdadera diarrea.

DIARREA AGUDA

Más de 90% de los casos de diarrea aguda se deben a agentes infecciosos; estos casos se manifiestan a menudo por vómito, fiebre y dolores abdominales. La proporción de 10% restante se debe a medicamentos, ingestión de sustancias tóxicas, isquemia y otros trastornos.

Agentes infecciosos. La mayor parte de las diarreas infecciosas se transmite por vía fecal-oral, a través de contactos personales directos o, con mayor frecuencia, al ingerir alimentos o agua contaminados con los microorganismos patógenos que están en las heces de humanos o de animales. En las personas inmunocompetentes, la flora fecal saprófita, que abarca a más de 500 especies taxonómicamente distintas, rara vez produce diarrea, y en realidad puede desempeñar un papel protector, impidiendo la proliferación de agentes patógenos ingeridos. Las perturbaciones de la flora por acción de antibióticos pueden ocasionar diarrea al disminuir la función digestiva de las bacterias residentes o al permitir la proliferación de patógenos como *Clostridium difficile* (cap. 123). La lesión o infección aguda aparece cuando el agente patógeno ingerido supera a las defensas inmunitarias y no inmunitarias (ácido gástrico, enzimas digestivas, secreción de moco, peristaltismo y flora saprófita supresora) de las mucosas digestivas del hospedador. Gracias a los vínculos conocidos que muestran los datos clínicos con agentes enteropatógenos específicos, se cuenta a veces con algunas pistas diagnósticas.

En Estados Unidos se conocen los siguientes grupos de alto riesgo:

1. Los *viajeros.* Casi 40% de los turistas que llegan a las regiones endémicas de América Latina, África y Asia sufren la llamada diarrea del viajero, que principalmente se debe a *Escherichia coli* enterotoxígena o enteroagregada y también a *Campylobacter*, *Shigella*, *Aeromonas*, norovirus, *Coronavirus* y *Salmonella.* Quienes viajan a Rusia (en particular a San Petersburgo) están más expuestos a padecer diarreas originadas por *Giardia*; y los que visitan Nepal pueden contagiarse por *Cyclospora.* Las personas que hacen excursiones, acampan o nadan en parques naturales pueden adquirir una infección por *Giardia*. Las personas que participan en cruceros de barcos también pueden padecer brotes de gastroenteritis causadas por agentes como el virus de Norwalk.
2. Los *consumidores de ciertos alimentos.* La diarrea que aparece inmediatamente después del consumo de alimentos en una fiesta, banquete o restaurante debe propiciar sospecha de infección por *Salmonella*, *Campylobacter* o *Shigella*, que contaminan a los pollos; por *E. coli* enterohemorrágica (O157:H7), que se encuentra en las hamburguesas poco cocinadas; por *Bacillus cereus*, en las frituras de arroz; por *Staphylococcus aureus* o *Salmonella*, en la mayonesa o la crema pastelera; por *Salmonella*, en los huevos; y por especies de *Vibrio*, *Salmonella* o virus de la hepatitis A, en los mariscos, en particular si se consumen crudos.
3. Las *personas con inmunodeficiencias.* Las personas que padecen inmunodeficiencias primarias (p. ej., déficit de IgA, hipogammaglobulinemia variable común, enfermedad granulomatosa crónica) o lo que es mucho más frecuente, un estado de inmunodeficiencia secundaria, como en los ancianos, el SIDA o el tratamiento con inmunodepresores, están expuestos a padecer diarrea. Los patógenos intestinales habituales suelen producir un estado diarreico más intenso y prolongado y, en particular en los pacientes con SIDA, aparecen infecciones por oportunistas, como las originadas por especies de *Mycobacterium*, a ciertos virus (citomegálico, adenovirus y del herpes simple); y a algunos protozoarios (*Cryptosporidium*, *Isospora belli*, *Microsporidia* y *Blastocystis hominis*) (cap. 182). En los sujetos con SIDA, los agentes que se transmiten por contagio venéreo a través del recto (p. ej., *Neisseria gonorrhoeae*, *Treponema pallidum*, *Chlamydia*) pueden facilitar la aparición de proctocolitis. Los individuos con hemocromatosis están predispuestos especialmente a padecer infecciones invasoras e incluso mortales por especies entéricas como *Vibrio* y *Yersinia* y es importante que no consuman pescado crudo.
4. El *personal de las guarderías y sus familiares*. En estos casos, conviene recordar que son muy frecuentes las infecciones por *Shigella*, *Giardia*, *Cryptosporidium*, rotavirus y otros agentes.
5. *Personas que residen en centros de asilo.* La diarrea infecciosa es una de las clases más frecuentes de infecciones nosocomiales en muchos hospitales y en los centros de cuidado a largo plazo; los agentes causales son muy variados, pero el más frecuente es *Clostridium difficile.*

La fisiopatología que explica la diarrea aguda debida a agentes infecciosos origina manifestaciones clínicas específicas que pueden tener utilidad diagnóstica (cuadro 40-2). Se observa diarrea acuosa abundante secundaria a hipersecreción del intestino delgado cuando se han ingerido toxinas bacterianas preformadas, bacterias productoras de enterotoxinas, y patógenos capaces de adherirse al intestino. En los dos primeros casos, la diarrea puede aparecer súbitamente en cuestión de horas y se acompaña de vómito intenso con fiebre mínima o nula; en el tercero suele haber menos vómito, mayor distensión o más dolores cólicos abdominales, y fiebre más alta. Todos los microorganismos invasores y que elaboran citotoxinas producen fiebre alta y dolores abdominales. Con frecuencia las bacterias invasoras y *Entamoeba histolytica* producen diarrea sanguinolenta (llamada *disentería*). *Yersinia* invade la mucosa del íleon terminal y del colon proximal, y puede causar dolores abdominales especialmente intensos, con hipersensibilidad a la palpación, al grado de simular apendicitis aguda.

Finalmente, la diarrea infecciosa puede acompañarse de manifestaciones generalizadas. A veces, el síndrome de Reiter (artritis, uretritis y conjuntivitis) acompaña u ocurre tras infecciones por *Salmonella*, *Campylobacter*, *Shigella* y *Yersinia*. La yersiniosis también puede causar pericarditis, glomerulonefritis y tiroiditis autoinmunitaria. Asimismo, *E. coli* enterohemorrágica (O157:H7) y *Shigella* pueden causar *síndrome hemolítico-urémico* que produce gran mortalidad. En la actualidad se ha identificado al síndrome de IBS posinfecciosa como complicación de la diarrea infecciosa. La diarrea aguda también puede ser un signo importante de varias infecciones generalizadas, como *hepatitis vírica*, *listeriosis*, *legionelosis* y *síndrome de choque tóxico*.

CUADRO 40-2 RELACIÓN ENTRE LOS ASPECTOS BIOPATOLÓGICOS DE LOS AGENTES CAUSALES Y EL CUADRO CLÍNICO DE LA DIARREA INFECCIOSA AGUDA

Aspecto biopatológico/ agentes	Periodo de incubación	Vómito	Dolor abdominal	Fiebre	Diarrea
Sustancias toxígenas					
Toxina preformada					
Bacillus cereus, *S. aureus*, *Clostridium perfringens*	1–8 h	3–4+	1–2+	0–1+	3–4+, acuosa
Enterotoxina	8–24 h				
Vibrio cholerae, *Escherichia coli* enterotoxígena, *Klebsiella pneumoniae*, especies de *Aeromonas*	8–72 h	2–4+	1–2+	0–1+	3–4+, acuosa
Enteroadherentes					
E. coli enteropatógena y enteroadherente, miembros de *Giardia*, criptosporidiosis, helmintos	1–8 días	0–1+	1–3+	0–2+	1–2+, acuosa, babosa
Productores de citotoxina					
Clostridium difficile	1–3 días	0–1+	3–4+	1–2+	1–3+, por lo común acuosa y a veces sanguinolenta
E. coli hemorrágica	12–72 h	0–1+	3–4+	1–2+	1–3+, al principio acuosa y pronto sanguinolenta
Microorganismos invasores					
Inflamación mínima					
Rotavirus y agente de Norwalk	1–3 días	1–3+	2–3+	3–4+	1–3+, acuosa
Inflamación variable					
Salmonella, Campylobacter y especies de *Aeromonas, Vibrio parahaemolyticus, Yersinia*	12 h–11 días	0–3+	2–4+	3–4+	1–4+, acuosa o sanguinolenta
Inflamación intensa					
Especies de Shigella, E. coli enteroinvasora y *Entamoeba histolytica*	12 h–8 días	0–1+	3–4+	3–4+	1–2+, sanguinolenta

Fuente: Con autorización de DW Powell, en T Yamada (ed): Textbook of Gastroenterology and Hepatology, 4th ed. Philadelphia, Lippincott, Williams & Wilkins, 2003; y DR Syndman, en SL Gorbach (ed): *Infectious Diarrhea*. London, Blackwell, 1986.

Otras causas. Es probable que los efectos adversos de los medicamentos sean la causa no infecciosa más frecuente de diarrea aguda, y esta relación se puede sospechar si el consumo del fármaco coincide en el tiempo, con el comienzo de los síntomas. Aunque hay muchísimos medicamentos capaces de producir diarrea, algunos de los señalados con mayor frecuencia son los antibióticos, los antiarrítmicos cardiacos, los antihipertensivos, los antiinflamatorios no esteroideos (*nonsteroidal anti-inflammatory drugs*, NSAID), algunos antidepresivos, los antineoplásicos, los broncodilatadores, los antiácidos y los laxantes. La *colitis isquémica*, con oclusión o sin ella, suele aparecer en personas de más de 50 años, y muchas veces se manifiesta por dolor agudo en la parte inferior del abdomen, seguido de diarrea, originalmente líquida y abundante y después sanguinolenta, y suele ocasionar lesiones inflamatorias agudas del colon descendente y el sigmoide, pero no afecta al recto. También puede aparecer diarrea aguda que acompañe a la *diverticulitis* del colon y a la *enfermedad del injerto contra el hospedador* (*rechazo inverso*). A veces se observa diarrea aguda, a menudo acompañada de alteración importante del estado general, después de ingerir productos tóxicos, como insecticidas organofosforados, amanita y otras setas, y arsénico, así como toxinas ambientales preformadas presentes en ciertos pescados, como la intoxicación denominada ciguatera y la debida a la ingestión de peces escómbridos. Los trastornos que originan diarrea crónica también pueden confundirse al principio con diarrea aguda. Así ocurre en la enfermedad inflamatoria intestinal (*inflammatory bowel disease*, IBD) y en algunas otras diarreas inflamatorias crónicas que pueden tener un comienzo repentino en vez de insidioso y presentan las mismas manifestaciones que una infección.

ESTUDIO DEL PACIENTE: Diarrea aguda

Las medidas que deben tomarse para valorar la diarrea aguda dependen de su gravedad, de su duración y de diversos factores del hospedador (fig. 40-2). La mayor parte de los episodios de diarrea aguda son leves y ceden espontáneamente, por lo que no justifican los gastos ni la posible morbilidad que acompaña a las intervenciones diagnósticas y farmacológicas. Sin embargo, la evaluación de la diarrea está indicada en los siguientes casos: diarrea profusa con deshidratación, si las heces contienen sangre macroscópica, cuando la fiebre es >38.5°C, o persiste >48 h sin mejorar, si hay nuevos brotes en la comunidad, cuando existe dolor abdominal intenso en pacientes mayores de 50 años, y si la diarrea afecta a los ancianos (de 70 años o mayores) o a los sujetos inmunodeprimidos. En algunos casos de diarrea febril de intensidad moderada con leucocitos fecales (o con niveles de proteínas leucocíticas mayores en las heces) o con la presencia de sangre macroscópica, podría omitirse la evaluación diagnóstica y probar en su lugar el tratamiento empírico con antibióticos (véase más adelante en el presente capítulo).

La prueba diagnóstica esencial cuando se sospecha diarrea infecciosa aguda e intensa es el análisis microbiológico de las heces. Las técnicas consisten en: cultivo de bacterias y virus patógenos, examen directo en busca de parásitos o sus huevos e inmunoanálisis para detectar las toxinas bacterianas (*C. difficile*) o los antígenos víricos (rotavirus) y protozoarios (*Giardia*, *E. histolytica*). Los vínculos clínico-epidemiológicos antes citados ayudan a orientar el estudio. Si se considera que participa un determinado patógeno o un grupo de posibles patógenos no será preciso practicar todo el conjunto de pruebas, pero en algunos casos convendrá hacer cultivos especiales, por ejemplo, para identificar *E. coli* enterohemorrágica o de otros tipos, o las especies de *Vibrio* y de *Yersinia*. El diagnóstico molecular de los agentes patógenos se puede lograr por identificación de las secuencias características del DNA; y con las técnicas de microconfiguración, aún en fase de prueba, se podría disponer de un método de diagnóstico más rápido, sensible, específico y rentable.

La diarrea persistente suele ser causada por *Giardia* (cap. 202), pero hay que pensar también en otros agentes, como *C. difficile* (ante todo si se han administrado antibióticos), *E. histolytica*, *Cryptosporidium*, *Campylobac-*

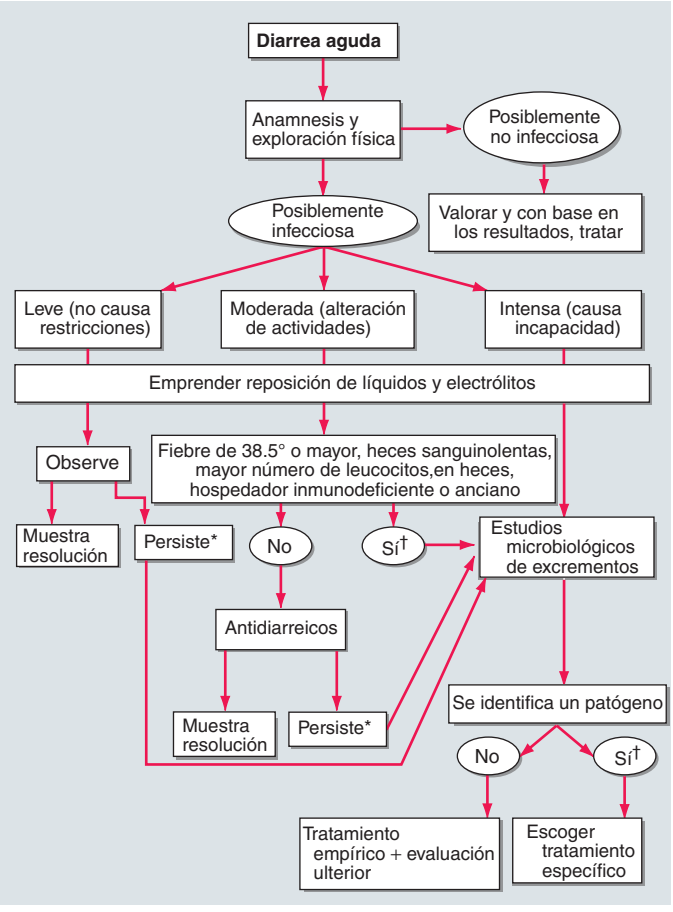

FIGURA 40-2. Algoritmo para tratar la diarrea aguda. Pensar en la farmacoterapia empírica antes de la evaluación, que incluirá metronidazol (*) y quinolona (†).

ter y otros. Si no se identifica algún factor patógeno en el estudio de las heces puede estar indicada una sigmoidoscopia con instrumento flexible para tomar muestras de biopsia y la endoscopia de la zona alta de las vías gastrointestinales, con aspiración del contenido duodenal y con toma de material para biopsia. La diarrea variedad Brainerd es una entidad que se ha identificado con frecuencia cada vez mayor y que consiste en un episodio de comienzo repentino que persiste como mínimo cuatro semanas, pero a veces dura uno a tres años, y según expertos es de origen infeccioso. Pudiera provenir de la inflamación sutil de la porción distal del intestino delgado o proximal del colon.

En los pacientes con diarrea persistente y sin causa conocida puede estar indicado el examen anatómico por sigmoidoscopia, colonoscopia o tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) abdominal (u otras técnicas imagenológicas), con el fin de descartar enfermedad inflamatoria intestinal, o también como estrategia primera en los pacientes con una presunta diarrea aguda no infecciosa, como la que podría causar la colitis isquémica, la diverticulitis o la obstrucción intestinal incompleta.

Rx DIARREA AGUDA

En todas las diarreas agudas la reposición de líquidos y electrólitos tiene importancia esencial. En los casos leves puede ser suficiente el aporte exclusivo de líquidos. Si la diarrea es intensa, y para evitar la deshidratación, que es la principal causa de muerte, habrá que administrar inmediatamente soluciones con azúcar y electrólitos (bebidas para deportistas, o un preparado similar) por vía oral. En los pacientes con deshidratación intensa, en particular en lactantes y ancianos, se necesita la rehidratación por vía intravenosa.

En la diarrea de grado moderado, sin fiebre ni sangre en las heces, la loperamida, que inhibe la secreción y la motilidad intestinal, puede aliviar los síntomas. No obstante, es mejor no usar este tipo de fármacos en los pacientes con disentería febril, porque pueden agravar o prolongar la duración de la diarrea. El subsalicilato de bismuto puede aliviar el vómito y la diarrea, pero no debe administrarse a los pacientes inmunodeprimidos, ante el riesgo de encefalopatía por bismuto.

El uso prudente de los antibióticos está indicado en casos escogidos de diarrea aguda, y pueden disminuir su intensidad y duración (fig. 40-2). Hay muchos médicos que tratan empíricamente (sin evaluación diagnóstica) a los pacientes con disentería febril moderada o grave con una quinolona, como la ciprofloxacina (500 mg cada 12 h durante tres a cinco días). También se puede pensar en el tratamiento empírico con metronidazol (250 mg cada 6 h durante siete días) cuando se sospecha giardiosis. La elección de los antibióticos y las pautas de dosificación dependen de cada microorganismo específico y de los cuadros patológicos que se diagnostican (caps. 122, 143 y 146-152). Se descubra o no el microorganismo causal, los antibióticos están indicados en los pacientes inmunodeprimidos, en los que tienen válvulas cardiacas mecánicas o injertos vasculares recientes, y en los ancianos. La profilaxis con antibióticos está indicada en algunos pacientes que viajan a países de alto riesgo en los que es fácil presentar diarreas que pueden ser graves, como ocurre en los casos de inmunodepresión, de enfermedad inflamatoria intestinal o de aclorhidria gástrica. El empleo de trimetoprim/sulfametoxazol, ciprofloxacina, o rifaximina puede disminuir 90% la frecuencia de diarrea bacteriana en los viajeros mencionados, aunque el último antibiótico quizá no sea útil en caso de la variedad invasora. Por último, los médicos deben tener enorme cuidado para identificar si está en marcha un brote de cuadros diarreicos, y alertar a las autoridades de sanidad inmediatamente para así aminorar la magnitud del ataque en la población.

DIARREA CRÓNICA

Cuando la diarrea dura más de cuatro semanas es preciso estudiarla para descartar algún trastorno subyacente grave. A diferencia de la diarrea aguda, la mayoría de las múltiples causas de la diarrea crónica no son infecciosas. La clasificación de las diarreas crónicas según su mecanismo fisiopatológico facilita la estrategia racional para tratarlas, aunque muchas enfermedades causan dicho problema por varios mecanismos (cuadro 40-3).

CUADRO 40-3 CAUSAS PRINCIPALES DE DIARREA CRÓNICA, CON ARREGLO AL MECANISMO FISIOPATOLÓGICO PREDOMINANTE

Causas secretoras

- Laxantes estimulantes exógenos
- Ingestión de etanol por largo tiempo
- Otros fármacos y toxinas
- Laxantes endógenos (ácidos biliares dihidroxilados)
- Diarrea secretoria idiopática
- Algunas infecciones bacterianas
- Ablación, enfermedad o fístula intestinal (menor absorción)
- Obstrucción parcial del intestino o impacción fecal
- Tumores hormonógenos (carcinoide, VIPoma, cáncer de la médula tiroidea, mastocitosis, gastrinoma, adenoma velloso colorrectal)
- Enfermedad de Addison
- Defectos congénitos de la absorción de electrólitos

Causas osmóticas

- Laxantes osmóticos (Mg^{2+}, PO_4^{3-}, SO_4^{-2})
- Deficiencias de lactasa y otros disacáridos
- Carbohidratos no absorbibles (sorbitol, lactulosa, polietilenglicol)

Causas por esteatorrea

- Maldigestión intraluminal (insuficiencia exocrina pancreática, proliferación bacteriana, cirugía bariátrica y hepatopatía)
- Malabsorción por mucosa (esprue celiaco, enfermedad de Whipple, infecciones, abetalipoproteinemia, isquemia)
- Obstrucción posmucosa (obstrucción linfática primaria o secundaria)

Causas inflamatorias

- Enteropatía inflamatoria idiopática (colitis ulcerosa de Crohn crónica)
- Colitis linfocítica y colagenosa
- Trastornos inmunitarios de la mucosa (inmunodeficiencias primarias o secundarias, alergia a alimentos, gastroenteritis eosinofílica, rechazo inverso [enfermedad de injerto contra hospedador])
- Infecciones (bacterias, virus y parásitos invasores, diarrea de Brainerd)
- Lesión por radiación
- Cánceres de vías gastrointestinales

Dismotilidad como causa

- Síndrome del colon irritable (incluye IBS posinfeccioso)
- Neuromiopatías viscerales
- Hipertiroidismo
- Fármacos (agentes procinéticos)
- Estado ulterior a vagotomía

Causas fingidas

- Síndrome de Münchausen
- Trastornos de la alimentación

Causas yatrógenas

- Colecistectomía
- Ablación de íleon
- Cirugía bariátrica
- Vagotomía, fundoplicación

Diarrea secretora. Las diarreas secretoras se deben a alteraciones del transporte de los líquidos y electrólitos a través de la mucosa intestinal. Clínicamente se caracterizan por ser muy voluminosas, acuosas, por lo general indoloras, y persistentes a pesar del ayuno. Como no hay malabsorción de solutos, la osmolaridad fecal depende de la normalidad de los electrólitos endógenos sin que exista diferencia osmótica fecal.

MEDICAMENTOS. Los efectos adversos de los fármacos y los productos tóxicos que se ingieren en forma continuada son la causa más frecuente de las diarreas secretoras crónicas. Hay cientos de medicamentos, como los que se adquieren con receta o sin ella (véase el apartado anterior "Otras causas" en "Diarrea aguda"), capaces de producir diarrea. También hay que tener en cuenta el consumo habitual o subrepticio de laxantes estimulantes del peristaltismo, como el sen, la cáscara sagrada, el bisacodilo y el aceite de ricino. El consumo de etanol a largo plazo puede causar diarrea secretora al lesionar el enterocito y disminuir por ese mecanismo la absorción de agua y sodio, además de apresurar el tránsito y de provocar otras alteraciones. La ingestión involuntaria de ciertos tóxicos ambientales, como el arsénico, puede causar formas crónicas de diarrea. En ocasiones, algunas infecciones bacterianas pueden persistir y producir, además, una diarrea de tipo secretor.

ABLACIÓN INTESTINAL, ENFERMEDADES DE LA MUCOSA O FÍSTULAS ENTEROCÓLICAS. Las situaciones mencionadas pueden causar diarrea de tipo secretor al disminuir la superficie necesaria para que se resorban los líquidos y electrólitos secretados. A diferencia de otras diarreas secretoras, la debida a esos trastornos tiende a empeorar con las comidas. En algunas enfermedades, como en la ileítis de Crohn o tras la ablación de menos de 100 cm del íleon terminal, los dihidroxiácidos biliares pueden dejar de absorberse y estimular la secreción en el colon (diarrea colorreica). Este mecanismo puede facilitar la aparición de la llamada *diarrea secretora idiopática*, que produce malabsorción funcional de los ácidos biliares, con íleon terminal de aspecto normal. La obstrucción parcial del intestino, la estenosis de una enterostomía de descarga o la impacción de las heces, paradójicamente pueden producir evacuación voluminosa, a través de la hipersecreción.

HORMONAS. Aunque no son frecuentes, el ejemplo clásico de una diarrea secretora es la diarrea mediada por hormonas. Los *tumores carcinoides metastásicos del tubo digestivo* o, en ocasiones, los *carcinoides bronquiales primarios* pueden producir diarrea acuosa aislada o acompañada de otras manifestaciones del síndrome carcinoide, como episodios de hiperemia cutánea, sibilancias, disnea y lesiones valvulares del hemicardio derecho. La diarrea se debe a la entrada en la circulación de potentes secretagogos intestinales como la serotonina, la histamina, las prostaglandinas y varias cininas. En raras ocasiones se observan lesiones cutáneas con aspecto de pelagra consecutivas a una sobreproducción de serotonina, con la pérdida de niacina. El *gastrinoma*, uno de los tumores neuroendocrinos más frecuentes, se manifiesta casi siempre por úlceras pépticas rebeldes, pero en un tercio de los casos produce diarrea, y en un 10% este síntoma puede ser la única manifestación clínica. La mayor parte de las veces la diarrea surge por digestión deficiente de las grasas porque el pH intraduodenal bajo inactiva las enzimas pancreáticas, pero también hay varios secretagogos que se liberan con la gastrina y que pueden influir. El síndrome de la diarrea acuosa con hipopotasiemia y aclorhidria, llamado también *cólera pancreático*, se debe a un adenoma pancreático de células no beta denominado *vipoma*, que secreta el péptido intestinal vasoactivo (VIP) y otras hormonas peptídicas como el polipéptido pancreático, la secretina, la gastrina, el polipéptido inhibidor de la gastrina (también llamado péptido insulinotrópico dependiente de glucosa), la neurotensina, la calcitonina y las prostaglandinas. Con frecuencia la diarrea secretora es masiva y el volumen de las heces excede de 3 L/día, y se han descrito volúmenes incluso de 20 L/día. Los vipomas pueden producir deshidratación con peligro para la vida, trastornos neuromusculares por la hipopotasiemia concurrente, hipomagnesiemia o hipocalciemia, rubefacción e hiperglucemia. El *carcinoma medular de la tiroides* puede manifestarse por diarrea acuosa debida a la calcitonina, a otros péptidos secretores o a las prostaglandinas. Este tumor es esporádico, pero en 25 a 50% de los casos forma parte de la neoplasia endocrina múltiple de tipo 2a, junto con los feocromocitomas y el hiperparatiroidismo. En la enfermedad metastásica a menudo hay diarrea notable y el pronóstico es insatisfactorio. La *mastocitosis generalizada*, que puede acompañar a una lesión cutánea, que es la urticaria pigmentosa, algunas veces produce diarrea secretora y mediada por la histamina o, en otras ocasiones, diarrea inflamatoria debida a la infiltración del intestino por los mastocitos. Los *adenomas vellosos colorrectales* de gran tamaño rara vez conllevan diarrea secretora que puede causar hipopotasiemia, se puede inhibir con los NSAID y parece estar mediada por las prostaglandinas.

DEFECTOS CONGÉNITOS DE LA ABSORCIÓN DE IONES. Estos defectos representan una causa rara de diarrea acuosa, la cual se inicia al nacer, y que consiste en un intercambio deficiente del Cl^-/HCO_3^- (*cloridorrea congénita*) con alcalosis, y en un intercambio deficiente del Na^+/H^+ con acidosis. Algunos déficit hormonales pueden surgir junto con la diarrea acuosa, como ocurre en la insuficiencia suprarrenal (enfermedad de Addison), que puede mostrar también hiperpigmentación.

Diarrea osmótica. La diarrea osmótica aparece al ingerir solutos osmóticamente activos y poco absorbibles que atraen líquidos hacia la luz intestinal en cantidad suficiente para superar la capacidad de resorción del colon. El agua que contienen las heces aumenta en proporción a la carga de solutos. Un hecho característico de esta diarrea es que desaparece con el ayuno o al interrumpir la ingestión del producto nocivo.

LAXANTES OSMÓTICOS. La ingestión de antiácidos con magnesio, complementos naturales o laxantes puede inducir diarrea osmótica, que se caracteriza por diferencia osmótica en los excrementos (>50 mosmol/L):osmolaridad sérica (en forma típica 290 mosmol/kg)[2 × (sodio fecal + concentración de potasio)]. No se recomienda medir la osmolaridad de heces pues, incluso si se cuantifica inmediatamente después de evacuadas, puede generar errores, porque las bacterias del colon metabolizan los carbohidratos y originan una mayor osmolaridad.

MALABSORCIÓN DE CARBOHIDRATOS. La malabsorción de carbohidratos a causa de defectos congénitos o adquiridos de las disacaridasas y otras enzimas del borde en cepillo de los enterocitos, produce diarrea osmótica con un pH bajo. Una de las causas más comunes de diarrea crónica en adultos es la *deficiencia de lactasa*, que afecta a 75% de personas de raza no blanca, a nivel mundial, y a 5 a 30% de sujetos en Estados Unidos; la carga total de lactosa en cualquier momento influye en los síntomas que surgen. Muchos pacientes aprenden a no consumir productos lácteos, sin requerir tratamiento con suplementos de enzimas. Hay malabsorción frecuente en el caso de algunos azúcares, sorbitol, lactulosa o fructuosa, y surge diarrea si se ingieren los fármacos que los tienen, se masca chicle o se comen caramelos endulzados con dichos azúcares que tienen absorción deficiente o incompleta.

Causas esteatorreicas. La malabsorción de grasas puede ocasionar expulsión de heces diarreicas grasientas, de difícil eliminación y fétidas que suele acompañarse de pérdida de peso y carencias nutricionales originadas por la malabsorción simultánea de aminoácidos y vitaminas. El aumento de volumen de las heces depende de los efectos osmóticos de los ácidos grasos, particularmente después de hidroxilación bacteriana y, en menor grado, por la masa excesiva de grasa neutra. Desde el punto de vista cuantitativo la esteatorrea se define como la cantidad de grasa en heces que rebasa los 7 g/día, que es la cifra normal. La diarrea de tránsito rápido puede hacer que la grasa mencionada llegue a 14 g/día; la grasa promedio en heces diariamente es de 15 a 25 g en enfermedades de intestino delgado e incluso excede los 32 g en caso de insuficiencia exocrina del páncreas. La esteatorrea también puede surgir por digestión deficiente intraluminal, malabsorción de mucosa u obstrucción linfática.

MALDIGESTIÓN INTRALUMINAL. El trastorno mencionado casi siempre se debe a insuficiencia exocrina del páncreas, alteración que aparece cuando se pierde más de 90% de la función secretora de esta glándula. La *pancreatitis crónica*, que suele ser secuela del consumo excesivo de alcohol, causa por lo común insuficiencia pancreática. Otras causas son: la *fibrosis quística*, la *obstrucción de los conductos pancreáticos* y, rara vez, un *somatostatinoma*. La proliferación excesiva de bacterias en el intestino delgado puede desconjugar los ácidos biliares y alterar la formación de las micelas, con lo que disminuye la digestión de las grasas; esto ocurre cuando hay estasis en un asa ciega, un divertículo del intestino delgado, o un trastorno motor, y es especialmente probable en los ancianos. Por último, la cirrosis o la obstrucción biliar puede causar esteatorrea leve al disminuir la concentración intraluminal de los ácidos biliares.

MALABSORCIÓN POR MUCOSA. La absorción deficiente por parte de la mucosa se observa en diversas enteropatías, pero muy a menudo, en el caso de la *enfermedad celiaca*. Este padecimiento sensible al gluten afecta a personas de cualquier edad y se caracteriza por atrofia de vellosidades e hiperplasia de criptas en la porción proximal del intestino delgado, y su cuadro inicial puede ser de diarrea grasienta, que acompaña a múltiples deficiencias nutricionales de gravedad diversa. La enfermedad celiaca es mucho más frecuente de lo que se pensaba, y afecta, en promedio, a 1% de la población; su cuadro inicial no incluye esteatorrea, puede remedar IBS, y muestra otras manifestaciones gas-

trointestinales (GI) y extraintestinales. El *esprue tropical* puede producir un cuadro histológico y clínico parecido, pero afecta a los habitantes de los climas tropicales o a quienes viajan a esas zonas; a menudo comienza de forma repentina y mejora con los antibióticos, lo que sugiere un origen infeccioso. La *enfermedad de Whipple*, debida al bacilo *Tropheryma whipplei* y a una infiltración histiocítica de la mucosa del intestino delgado, es otra causa menos frecuente de esteatorrea que suele afectar a varones jóvenes o de mediana edad; se acompaña frecuentemente de artralgias, fiebre, adenopatías y profundo cansancio, y puede afectar al sistema nervioso central y al endocardio. Un cuadro clínico e histológico parecido es el que se observa en las infecciones por *Mycobacterium avium-intracellulare* en los pacientes con SIDA. La *abetalipoproteinemia* es un defecto raro de la formación de los quilomicrones con malabsorción de grasas; afecta a los niños y conlleva acantocitosis eritrocítica, ataxia y retinitis pigmentaria. Otros trastornos que pueden causar malabsorción por alteraciones de la mucosa son las infecciones, en particular las causadas por protozoarios como *Giardia*, diversos medicamentos, como la colquicina, la colestiramina y la neomicina, y también la isquemia crónica.

OBSTRUCCIÓN LINFÁTICA POSMUCOSA. La fisiopatología de este proceso, que se observa en la rara *linfangiectasia intestinal congénita* o en la *obstrucción adquirida de los linfáticos* secundaria a traumatismos, tumores o a infecciones, origina un conjunto característico de manifestaciones: malabsorción de grasas acompañada de pérdida intestinal de proteínas (a menudo seguida de edema) y de linfopenia. La absorción de los carbohidratos y los aminoácidos se mantiene normal.

Causas inflamatorias. Las diarreas de causa inflamatoria suelen acompañarse de dolores, fiebre, hemorragias u otras manifestaciones de inflamación. Probablemente el mecanismo de la diarrea no es sólo la exudación, sino que, según el sitio de la lesión, puede haber malabsorción de grasas, defectos de absorción de líquidos o electrólitos, e hipersecreción o hiperperistaltismo originados por la liberación de citocinas y otros mediadores de la inflamación. En el análisis de las heces el dato más común en estos cuadros es la presencia de leucocitos o de proteínas leucocíticas, como la calprotectina. En las inflamaciones graves, la pérdida de proteínas por la exudación puede producir anasarca (edema generalizado). Todo anciano o persona de mediana edad afectada por diarrea crónica de tipo inflamatorio, especialmente si es sanguinolenta, debe ser estudiada a fondo para descartar un tumor colorrectal.

ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL IDIOPÁTICA. Los trastornos de este grupo, como la *enfermedad de Crohn* y la *colitis ulcerosa crónica*, constituyen las causas más frecuentes de diarrea crónica en los adultos, y su intensidad varía desde las formas leves hasta las de comienzo fulminante y con peligro para la vida. Estas entidades pueden acompañarse de uveítis, poliartralgias, hepatopatías colestásicas (colangitis esclerosante primaria) y lesiones cutáneas (eritema nudoso, piodermia gangrenosa). La *colitis microscópica*, que incluye la *colitis linfocítica* y la *colagenosa*, es una causa de diarrea acuosa crónica identificada con frecuencia cada vez mayor, especialmente en mujeres en etapa media de la vida, y en personas que reciben NSAID; para el diagnóstico histológico se necesita un fragmento de colon de aspecto normal. Puede coexistir con síntomas que sugieran IBS o con esprue celiaco. En forma típica, mejora de modo adecuado con los antiinflamatorios (como el bismuto), con la loperamida, agonista de opioides, o el budesónido.

INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS Y SECUNDARIAS. La inmunodeficiencia puede causar diarreas infecciosas duraderas. En la *hipogammaglobulinemia* común variable la diarrea es especialmente frecuente y suele ser secundaria a giardiosis.

GASTROENTERITIS EOSINOFÍLICA. La infiltración de eosinófilos en la mucosa, la muscular o la serosa de cualquier segmento del tubo digestivo puede producir diarrea, dolores, vómito o ascitis. Los pacientes suelen tener antecedentes de atopia, cristales de Charcot-Leyden expulsados por los contenidos de eosinófilos rotos visibles en el examen microscópico de las heces, y en 50 a 75% de los casos, eosinofilia periférica. En los adultos hay hipersensibilidad a ciertos alimentos, pero es rara la auténtica alergia alimentaria causante de diarrea crónica.

OTRAS CAUSAS. La diarrea inflamatoria crónica también puede ser secundaria a *enterocolitis por radiación*, a la *enfermedad del injerto contra el hospedador* (*rechazo inverso*), al *síndrome de Behçet* y al *síndrome de Cronkite-Canada*, entre otros.

Diarrea por trastornos de la motilidad intestinal. Muchos cuadros de diarrea incluyen tránsito intestinal acelerado, como fenómeno secundario o facilitador, pero la diarrea generada por un trastorno primario de la motilidad intestinal es rara. Las heces suelen tener los caracteres de la diarrea secretora, pero el tránsito intestinal rápido puede generar esteatorrea leve con expulsión incluso de 14 g/día de grasa fecal por maldigestión secundaria. El *hipertiroidismo*, el *síndrome carcinoide* y algunos fármacos (p. ej., los procinéticos, las prostaglandinas) pueden producir hiperperistaltismo, seguido de diarrea. Las neuromiopatías viscerales primarias o la seudoobstrucción intestinal adquirida idiopática pueden dar lugar a un estancamiento del contenido intestinal acompañado de proliferación excesiva bacteriana y seguida de diarrea. La *diarrea de origen diabético*, a menudo acompañada de neuropatías periféricas y de neuropatía autonómica generalizada, puede deberse en parte a dismotilidad intestinal.

El *síndrome del colon irritable*, que es sumamente frecuente (prevalencia puntual de 10%, incidencia anual de 1 a 2%), se caracteriza por respuestas sensorimotoras anómalas del intestino delgado y el colon a diversos estímulos. De modo típico, los síntomas y las evacuaciones frecuentes cesan durante la noche y se alternan con periodos de estreñimiento, hay también dolor abdominal que se alivia al defecar, y en ciertos casos existe pérdida de peso o auténtica diarrea.

Diarrea fingida. La diarrea fingida, ficticia o simulada representa hasta 15% de los casos de diarrea que se reciben en los centros de asistencia terciaria. Asume la forma del *síndrome de Münchausen* (simulación o autolesión con alguna finalidad) o de *bulimia*, y en esos casos algunos pacientes se autoadministran secretamente laxantes, solos o junto con otros medicamentos (p. ej., diuréticos), o añaden subrepticiamente agua u orina a las heces que envían a analizar. Tales pacientes, mujeres por lo regular, a menudo tienen antecedentes psiquiátricos y con gran frecuencia tienen profesiones relacionadas con la asistencia sanitaria. También suelen presentar hipotensión e hipopotasiemia. Es difícil valorar a los pacientes mencionados: la contaminación de las heces con agua u orina es sugerida porque muestran la bajísima o alta osmolaridad, respectivamente. A menudo estos enfermos niegan el problema, pero mejoran con la ayuda del psiquiatra cuando reconocen su conducta.

ESTUDIO DEL PACIENTE: Diarrea crónica

Son muchas las técnicas de laboratorio para estudiar un problema tan frecuente como la diarrea crónica, pero gran parte de esos recursos son costosos o exigen técnicas invasoras. Por tales razones, la evaluación diagnóstica debe orientarse de manera racional por los datos de la anamnesis y la exploración física cuidadosas **(fig. 40-3*A*)**. Si no se obtiene información en ambas, pudieran estar justificados estudios simples de selección para orientar la práctica de estudios más complejos **(fig. 40-3*B*)**. Por medio de los datos de anamnesis, de la exploración **(cuadro 40-4)** y de los análisis sistemáticos de sangre, se buscará identificar el mecanismo de la diarrea, descubrir los vínculos útiles para el diagnóstico, y valorar el estado nutricional y de los líquidos y electrólitos. Hay que interrogar al paciente sobre el comienzo, la duración, la evolución, y los factores que empeoran (alimentarios principalmente) o que alivian la diarrea, así como sobre las características de las heces diarreicas. Debe tomarse nota de la presencia o ausencia de incontinencia fecal, fiebre, pérdida de peso, dolores, ciertos factores de riesgo (viajes, consumo de fármacos, contactos con otras personas con diarrea), y de las demás manifestaciones extraintestinales habituales (lesiones cutáneas, artralgias, aftas bucales). Un antecedente familiar de IBD o esprue puede indicar esas posibilidades. Los datos de la exploración física pueden proporcionar pistas, como una tumefacción tiroidea, sibilancias, soplos cardiacos, edemas, hepatomegalia, masas abdominales, adenopatías, lesiones mucocutáneas, fístulas perianales, y la posible relajación del esfínter anal. En sangre periférica, la presencia de leucocitosis, eritrosedimentación elevada o de proteína C reactiva, son signos de inflamación, y la anemia indica pérdidas de sangre o carencias nutricionales; puede observarse eosinofilia en las parasitosis, las neoplasias, las enfermedades vasculares de la colágena, los cuadros alérgicos, y en la gastroenteritis eosinofílica. El análisis bioquímico sanguíneo puede descubrir trastornos hepáticos y alteraciones de los electrólitos u otras alteraciones metabólicas. La medición de los anticuerpos contra la transglutaminasa hística a veces resulta útil para identificar enfermedad celiaca.

A menudo, durante la primera entrevista está indicado realizar un lapso terapéutico de prueba, que puede ser resolutivo y muy rentable cuando se sospecha un trastorno preciso. Por ejemplo, la diarrea acuosa crónica que cesa con el ayuno en una persona joven y por lo demás sana puede justificar la prueba de una dieta pobre en lactosa; una inflamación con diarrea persistente que comenzó después de una excursión a la montaña

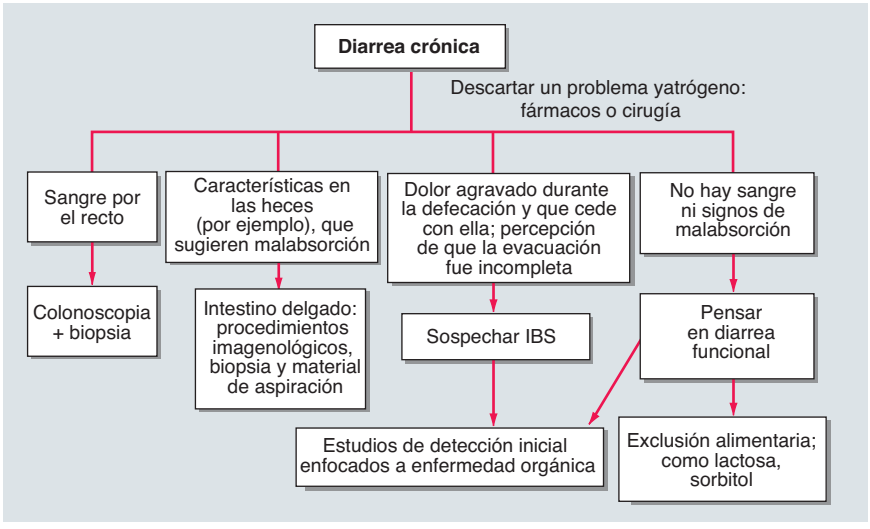

A

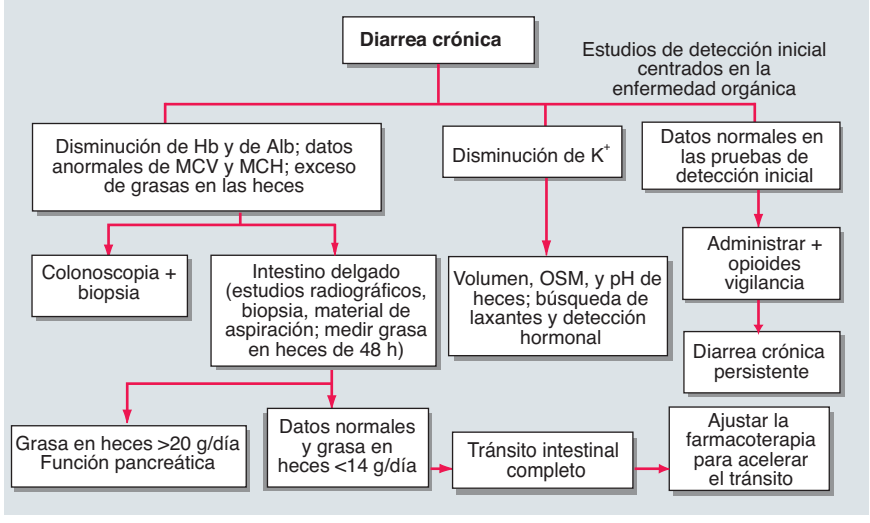

B

FIGURA 40-3. Diarrea crónica. ***A.*** Tratamiento inicial basado en los síntomas o signos acompañantes. ***B.*** Evaluación basada en datos de alguna técnica de detección inicial adecuada, con limitaciones de edad respecto a enfermedad orgánica. IBS, Síndrome de colon irritable; Hb, hemoglobina; Alb, albúmina; MCV, volumen corpuscular medio (*mean corpuscular volume*); MCH, hemoglobina corpuscular media (*mean corpuscular hemoglobin*); OSM, osmolaridad. *(Con autorización de M Camilleri: Clin Gastroenterol Hepatol. 2:198, 2004.)*

(con mochila a la espalda) justifica emprender un lapso de prueba con metronidazol ante la posibilidad de una giardiosis; y una diarrea posprandial que persiste tras la ablación ileal puede tratarse con colestiramina antes de llevar a cabo más pesquisas. Cuando los síntomas perduran es necesario algún estudio adicional.

Hay cuadros que pueden sospecharse en la primera entrevista, como la enfermedad inflamatoria intestinal idiopática, pero a veces se necesitan otras pruebas encaminadas a confirmar un diagnóstico y a precisar la gravedad o la extensión de una enfermedad para encauzar bien el tratamiento. Cuando se sospecha un síndrome de colon irritable, el paciente debe someterse en primer lugar a una proctosigmoidoscopia con toma de material para biopsia de la mucosa; si los datos son normales se debe tranquilizar al paciente y, si está indicado, hay que tratarle con antiespasmódicos, antidiarreicos y agentes hidrófilos que aumenten el volumen del contenido intestinal, y también con ansiolíticos o antidepresivos. Todo paciente con diarrea crónica y hematoquezia debe ser estudiado mediante colonoscopia y con análisis microbiológico de las heces.

Se calcula que en dos tercios de diarreas crónicas, después de un primer estudio, la causa sigue sin descubrirse, y es necesario realizar otras pruebas. La reunión y el análisis de las heces de varios días permiten obtener datos objetivos que faciliten confirmar el diagnóstico o identificar el tipo de diarrea, así como realizar la selección prioritaria de otras pruebas más idóneas según el caso (fig. 40-3*B*). Si las heces pesan más de 200 g/día hay que realizar otros análisis, como la concentración de electrólitos, el pH, la investigación de hemorragias ocultas, el examen de los leucocitos (o el estudio de las proteínas leucocíticas), la evaluación cuantitativa de la grasa y un análisis para detectar la presencia de laxantes en las heces.

En las diarreas secretoras (acuosas, con diferencia osmótica normal), hay que reconsiderar los posibles efectos secundarios de algún fármaco o de ciertos laxantes usados subrepticiamente. También hay que realizar estudios microbiológicos a base de coprocultivos para identificar bacterias (usando además medios apropiados para *Aeromonas* y *Pleisiomonas*), examen de las heces en busca de parásitos o sus huevos, y análisis para identificar los antígenos de *Giardia* (la prueba más sensible de la giardiosis). Se puede descartar la proliferación bacteriana excesiva en el intestino delgado al cultivar muestras del contenido intestinal obtenido por aspiración y realizar recuentos de colonias, o por medio de pruebas con glucosa o xilosa para medir el hidrógeno u otro metabolito (p. ej., $^{14}CO_2$) en el aire espirado (prueba del aliento). Sin embargo, la interpretación de las pruebas del aliento puede ser ambigua o confusa en los trastornos del tránsito intestinal. Cuando los datos de la anamnesis u otros datos lo sugieran, deben hacerse pruebas de cribado de las hormonas peptídicas, como los niveles séricos de gastrina, VIP, calcitonina, y de la hormona tiroidea u hormona estimulante de la tiroides, o la cuantificación del ácido 5-hidroxiindolacético y de la histamina en orina. La endoscopia alta, la colonoscopia con toma de muestras de biopsia y el estudio radiológico del intestino delgado son útiles para descartar una enfermedad estructural o un trastorno inflamatorio oculto.

Las siguientes pesquisas que deben realizarse en la diarrea osmótica deben orientarse a demostrar intolerancia a la lactosa y la ingestión de magnesio, las dos causas más importantes de esta clase de diarrea. Un pH fecal bajo apunta hacia la malabsorción de los carbohidratos; la malabsorción de lactosa se puede confirmar con pruebas del aliento con uso de lactosa, al observar los efectos de la dieta sin lactosa y de la administración de este disacárido (prueba estimulante; p. ej., con 1 L de leche). Pocas veces puede identificarse la lactasa en las muestras de biopsia del intestino delgado. Si las heces contienen niveles altos de magnesio o de laxantes hay que pensar en la ingestión inadvertida o subrepticia de estos productos y conviene pedir ayuda al psiquiatra.

En los casos de esteatorrea confirmada debe realizarse una endoscopia con toma de material para biopsia del intestino delgado (y aspiración del contenido intestinal en busca de *Giardia* y para realizar cultivos con recuento de colonias); si estas técnicas no aclaran el diagnóstico, el siguiente paso suele ser un estudio radiológico del intestino delgado. Si no se obtienen datos positivos en las pruebas de intestino delgado o si se sospecha de una pancreatopatía, habrá que descartar por medio de estudios directos la insuficiencia exocrina del páncreas, y para ello se puede utilizar la prueba de estimulación de secretina-colecistocinina o una variación que se practique con endoscopia. En términos generales, no se practican más los métodos indirectos como la cuantificación de la actividad de quimiotripsina en heces o la prueba de bentiromida, por su sensibilidad y especificidad pequeñas.

CUADRO 40-4 EXPLORACIÓN FÍSICA DE SUJETOS CON DIARREA CRÓNICA

1. ¿Existen manifestaciones generales que sugieren malabsorción o enfermedad intestinal inflamatoria (IBD) como anemia, dermatitis herpetiforme, edema o hipocratismo digital?
2. ¿Se advierten manifestaciones que sugieren alguna neuropatía autonómica o enfermedad conjuntiva primaria, en pupilas, o trastornos con la postura ortostática, en piel, manos o articulaciones?
3. ¿Se identifica alguna masa o dolor a la palpación en el abdomen?
4. ¿Se observan anormalidades de la mucosa del recto o defectos en él o alteración en las funciones del esfínter anal?
5. ¿Se advierten manifestaciones mucocutáneas de enfermedad generalizada como dermatitis herpetiforme (enfermedad celiaca); eritema nudoso (colitis ulcerosa); hiperemia (carcinoide) o úlceras de la boca correspondientes a IBD o enfermedad celiaca?

Debe sospecharse la presencia de diarreas inflamatorias crónicas cuando las heces contienen sangre o leucocitos. Esos datos deben inducir a realizar coprocultivos, examen de las heces en busca de parásitos y sus huevos, análisis para detectar la toxina de *C. difficile*, una colonoscopia con toma de material para biopsia y, si está indicado, un examen del intestino delgado con medio de contraste.

DIARREA CRÓNICA

El tratamiento de la diarrea crónica varía según la causa en cada caso concreto y puede ser curativo, supresor o empírico. Si se puede erradicar la causa, el tratamiento tiene efectos curativos, como ocurre al extirpar un cáncer colorrectal, al administrar antibióticos en la enfermedad de Whipple o al interrumpir el consumo de un fármaco nocivo. En muchos procesos crónicos, la diarrea se puede controlar al suprimir los mecanismos subyacentes. Así ocurre al eliminar la lactosa de la dieta cuando hay una deficiencia de lactasa; o al suprimir los alimentos con gluten en el esprue celiaco; al utilizar los glucocorticoides u otros antiinflamatorios en la enfermedad inflamatoria intestinal; los agentes adsortivos, como la colestiramina, en la malabsorción de los ácidos biliares en el íleon; los inhibidores de la bomba de protones, como el omeprazol, en la hipersecreción gástrica de los gastrinomas; los análogos de la somatostatina, como el octreótido, en los carcinoides malignos; los inhibidores de las prostaglandinas, como la indometacina, en el carcinoma medular de la tiroides; y las enzimas pancreáticas sustitutivas, en la insuficiencia exocrina del páncreas. Cuando la causa o el mecanismo exacto de una diarrea elude todas las pesquisas diagnósticas, aún se puede aliviar la diarrea con un tratamiento empírico. Los opiáceos de acción leve, como el difenoxilato o la loperamida, suelen resultar útiles en las diarreas acuosas de poca o moderada intensidad, pero si su gravedad es mayor puede tener más eficacia la codeína o la tintura de opio. Ahora bien, estos agentes antiperistálticos deben evitarse en la enfermedad inflamatoria intestinal, ya que podrían desencadenar megacolon tóxico. La clonidina, un agonista adrenérgico α_2, puede suprimir la diarrea de origen diabético. La reposición de líquidos y electrólitos es una medida terapéutica importante en todos los pacientes con diarrea crónica (véase el apartado "Diarrea aguda" antes en este capítulo). Asimismo, en ocasiones es necesario reponer las vitaminas liposolubles en los pacientes con esteatorrea crónica.

ESTREÑIMIENTO

DEFINICIÓN

El estreñimiento es un síntoma frecuente en la práctica clínica y por lo común consiste en la defecación persistentemente difícil, poco frecuente o aparentemente incompleta. Dado el amplio margen que tienen los hábitos normales de la evacuación intestinal, es difícil definir con exactitud el estreñimiento. La mayoría de las personas realiza tres evacuaciones a la semana como mínimo, pero la frecuencia de las deposiciones no es por sí sola un criterio suficiente para imponer la etiqueta diagnóstica de estreñimiento. Muchos pacientes estreñidos describen una frecuencia normal de la defecación, pero se quejan de molestias subjetivas, como esfuerzos excesivos, plétora en la parte baja del abdomen, sensación de evacuaciones incompletas o de expulsar heces muy duras. Hay que analizar en detalle los síntomas de cada paciente para averiguar lo que quieren decir con "estreñimiento" o con "dificultades" para la defecación.

La forma y la consistencia de las heces suelen guardar una estrecha relación con el tiempo transcurrido desde la defecación anterior. Cuando el tránsito es lento hay heces duras o en forma de bolas, mientras que el tránsito rápido produce heces laxas y acuosas. Tanto las heces en bolas pequeñas como las muy grandes son más difíciles de expulsar que las normales.

La sensación que producen las heces duras o la necesidad de realizar esfuerzos excesivos es más difícil de valorar objetivamente, pero la mejor manera de saber si un paciente tiene dificultades para defecar es averiguar si tiene necesidad de emplear enemas o de utilizar los dedos para desimpactar las heces.

Los factores psicosociales o culturales también pueden ser importantes. La persona cuyos padres concedieron enorme importancia a la defecación diaria sentirá enorme preocupación si deja de defecar un día; algunos niños "retienen excrementos" para que se les preste atención o por temor a que sientan dolor por la irritación anal y algunos adultos por lo común no conceden importancia o retrasan los estímulos que indican la proximidad de la defecación.

ETIOLOGÍA

Fisiopatológicamente, el estreñimiento crónico se debe por lo regular a la ingestión insuficiente de fibra vegetal, a trastornos del tránsito por el colon o de la función anorrectal consecutivos a algún problema neurogastrointestinal, o a la acción de ciertos fármacos; o surge junto con cualesquiera de las múltiples enfermedades generalizadas que afectan al tubo digestivo (cuadro 40-5). El estreñimiento de reciente aparición puede ser un síntoma de algún trastorno orgánico importante, como un tumor o una estenosis. En el *estreñimiento idiopático*, algunos pacientes tienen vaciamiento retardado del colon ascendente y transverso, con tránsito más prolongado (a menudo en el colon proximal) y escasa frecuencia de las HAPC propulsivas. La *obstrucción de salida para la defecación* (llamada también *trastorno de la evacuación*) es capaz de retrasar el tránsito por el colon y se corrige (reeducación del enfermo con la defecación alterada) mediante un mecanismo de biorretroalimentación. El estreñimiento de cualquier origen puede agravarse cuando una enfermedad crónica produce deterioro físico o mental que tiene como consecuencia inactividad o inmovilidad física.

CUADRO 40-5 CAUSAS DE ESTREÑIMIENTO EN ADULTOS

Tipos de estreñimiento y causas	Ejemplos
Comienzo reciente	
Obstrucción del colon	Neoplasia; estenosis: isquémica, diverticular, inflamatoria
Espasmo del esfínter anal	Grieta anal, hemorroides dolorosas
Medicamentos	
Crónico (a largo plazo)	
Síndrome de colon irritable	Estreñimiento predominante y que causa alteraciones
Medicamentos	Bloqueadores del calcio, antidepresivos
Seudoobstrucción colónica	Estreñimiento por tránsito lento, megacolon (en ocasiones, enfermedad de Hirschsprung o de Chagas)
Trastornos de la evacuación por recto	Disfunción del piso pélvico, anismo, síndrome del perineo descendente, prolapso de mucosa rectal, rectocele
Endocrinopatías	Hipotiroidismo, hipercalciemia, embarazo
Trastornos psiquiátricos	Depresión, trastornos de la alimentación, fármacos
Enfermedades del sistema nervioso	Mal de Parkinson, esclerosis múltiple, lesión de médula espinal
Miopatías generalizadas	Esclerosis generalizada o sistémica progresiva

ESTUDIO DEL PACIENTE: Estreñimiento

La anamnesis detallada debe profundizar en los síntomas del paciente y confirmar si existe realmente estreñimiento, basándose en la frecuencia (p. ej., menos de tres evacuaciones por semana), en la consistencia de las heces (pastosas o duras), en esfuerzos excesivos para defecar, en la larga duración del acto de la defecación, o en la necesidad de apoyar el perineo o de manipular con los dedos la región anorrectal. En la inmensa mayor parte de los casos (probablemente >90%) no hay causa subyacente (cáncer, depresión o hipotiroidismo) y el estreñimiento mejora con hidratación generosa, con la práctica de ejercicio y con la adición de fibra a la dieta (15 a 25 g/día). Son elementos clave: la alimentación equilibrada, el control de los medicamentos utilizados y la atención de los problemas psicosociales. La exploración física, en particular el tacto rectal, debe ayudar a excluir la mayor parte de los trastornos importantes que producen estreñimiento, y posiblemente aporten datos sugerentes de algún trastorno de la evacuación (p. ej., aumento del tono del esfínter anal).

Si existe pérdida de peso, hemorragia rectal o anemia, además del estreñimiento, es indispensable realizar una sigmoidoscopia y además una enema con material radiopaco, o una colonoscopia, ante todo en los pacientes de más de 40 años, con el fin de descartar una enfermedad estructural como el cáncer o las estenosis. En estos casos, la colonoscopia sola es más rentable, ya que permite tomar muestras de las lesiones de la mucosa, para biopsia, realizar polipectomía o dilatar las estenosis. Practicar enema con material radiopaco tiene ventajas sobre la colonoscopia cuando el estreñimiento no conlleva otros síntomas, ya que es menos costosa y permite diagnosticar la dilatación del colon y todas las estenosis o lesiones importantes de la mucosa que probablemente existirán en ese caso. La melanosis del colon, o pigmentación de la mucosa del colon, es un signo del consumo de laxantes a base de antraquinonas, como la cáscara sagrada o el sen, aunque esto se puede descubrir igualmente con los datos de la anamnesis detallada. Las radiografías del colon también sirven para descubrir algún trastorno inesperado, como el megacolon o el colon "por laxantes". La cuantificación del calcio, potasio y de la hormona estimulante de la tiroides en el suero permitirá descubrir a los pocos pacientes que presentan trastornos metabólicos.

Es posible que los pacientes con estreñimiento más rebelde no mejoren con el solo aumento del consumo de fibra vegetal, y hay que ayudarles para

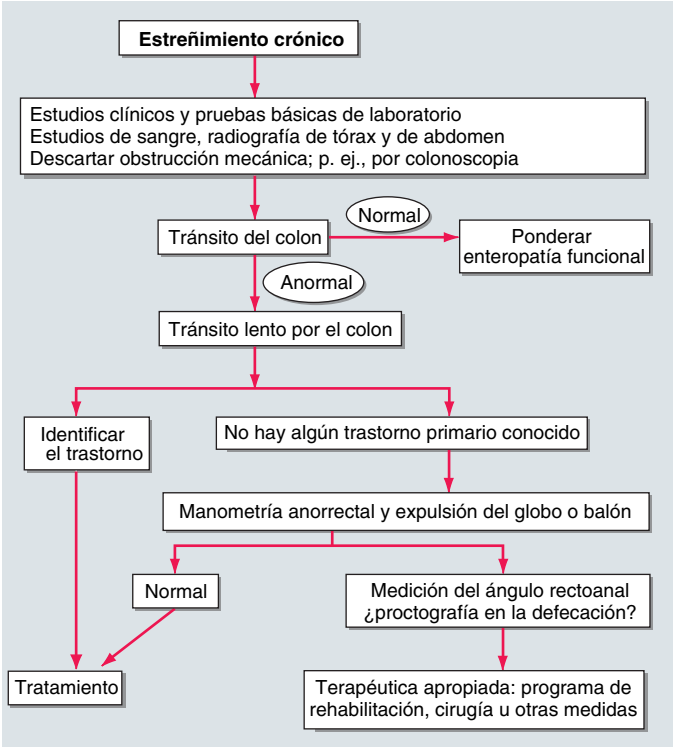

FIGURA 40-4. Algoritmo para el tratamiento del estreñimiento.

que adquieran un hábito o pauta de evacuación: tomar un laxante osmótico (lactulosa, sorbitol, polietilenglicol) y evacuar con enema o un supositorio de glicerina, según necesidades. Después de desayunar se aconseja permanecer unos 15 o 20 min en el retrete, sin distraerse ni realizar esfuerzos, ya que los esfuerzos excesivos pueden contribuir a la formación de hemorroides, y si el piso de la pelvis es débil o hay una lesión del nervio pudendo, varios años después puede producirse obstrucción de la defecación por un síndrome de perineo descendido. Se supone que los pacientes que no mejoran con estas medidas sencillas o que necesitan un tratamiento prolongado con estimulantes del peristaltismo, con el consiguiente riesgo de padecer un síndrome por abuso de laxantes, padecen estreñimiento grave o rebelde al tratamiento y deben someterse a nuevos estudios (fig. 40-4). También se cuenta con agentes nuevos que inducen la secreción (como lubiprostona, un activador de conductos de cloruro).

ESTUDIO DEL ESTREÑIMIENTO INTENSO

Hay una minoría de pacientes estreñidos (probablemente <5%) considerados como casos graves o "rebeldes", y que es muy probable que tengan que ser atendidos por un gastroenterólogo o enviados a un centro asistencial. Cuando se vigilan ulteriormente, en ocasiones se descubre una causa desconocida con anterioridad como alteraciones de la evacuación, abuso de laxantes, simulación o trastornos psiquiátricos. En muchos pacientes son útiles las evaluaciones de la fisiología del colon y del suelo pélvico, así como del estado psíquico, si se pretende una selección racional de la terapéutica. Incluso en estos pacientes seleccionados exhaustivamente que tienen estreñimiento grave, se identifica alguna causa de su problema sólo en 66% de quienes son enviados a instituciones de tercer nivel (especialidades) (véase más adelante en este capítulo).

Medición del tránsito del colon. Las pruebas de tránsito con un marcador radiopaco son sencillas, reproducibles, por lo general inocuas, fiables, y muy adecuadas en la práctica clínica para evaluar a los pacientes estreñidos. Hay varios métodos de valor constatado que son muy sencillos. Por ejemplo, cinco días después de ingerir el material radiopaco se obtiene una radiografía, la cual debe indicar que 80% del marcador ha sido eliminado del colon sin el uso de laxantes o enemas. Este método no permite evaluar el tránsito por el estómago ni el intestino delgado.

El estudio radioisotópico con una cápsula de liberación retardada que contiene partículas marcadas radiactivamente es un método no invasor y de baja exposición a la radiación que se ha utilizado para averiguar si la función del colon durante 24 a 48 h es normal, rápida o lenta. Esta estrategia permite evaluar simultáneamente el tránsito por estómago, intestino delgado (que puede ser importante en más o menos 20% de pacientes en que hay retraso del tránsito del colon, porque puede reflejar un trastorno más generalizado de la motilidad de vías GI) y del colon. Sus inconvenientes son el mayor costo y la necesidad de usar materiales que tienen que prepararse en un laboratorio de medicina nuclear.

Pruebas anorrectales y del piso de la pelvis. Se sospecha la existencia de trastornos funcionales del piso de la pelvis cuando hay dificultades para evacuar el recto, sensación persistente de ocupación rectal, dolor rectal, y necesidad de acudir a la extracción digital de las heces, de comprimir la pared posterior de la vagina, de apoyar el perineo durante el esfuerzo de la defecación y de realizar un esfuerzo excesivo. Estos síntomas tan importantes deben compararse con la sensación de evacuación rectal incompleta que es habitual en el síndrome del colon irritable.

La evaluación psicológica formal permite detectar problemas con la alimentación, con los "aspectos de control", depresión o cuadros de estrés postraumático, que pueden mejorar con intervención cognitiva de otra índole y ser importantes para recuperar la calidad de vida en individuos cuyo cuadro inicial es de estreñimiento crónico.

Una prueba clínica sencilla que puede realizarse en el consultorio para comprobar la falta de relajación del músculo puborrectal consiste en pedir al paciente, durante el tacto rectal, que haga fuerza para expulsar el dedo índice. El movimiento del puborrectal hacia atrás durante el esfuerzo indicará si hay buena coordinación de los músculos del piso de la pelvis.

También es bastante fácil medir clínicamente el descenso perineal al colocar al paciente en decúbito lateral izquierdo y observar si el descenso del perineo es escaso o nulo (<1.5 cm indica un trastorno funcional del piso de la pelvis), o si los esfuerzos provocan demasiado abombamiento perineal con respecto a los puntos óseos de referencia (>4 cm indican descenso perineal excesivo).

Un estudio global útil de la evacuación es la prueba de expulsión con balón. El operador coloca una sonda vesical con punta de balón y la infla con 50 ml de agua. En circunstancias normales el individuo sentado en un retrete en decúbito lateral izquierdo puede expulsarlo; en la posición lateral se cuantifica el peso necesario para facilitar la expulsión del balón, y normalmente ésta se da al agregar menos de 200 gramos.

La manometría anorrectal, si se utiliza para valorar a sujetos con estreñimiento extenso, permite a veces identificar un tono excesivamente alto en el reposo (>80 mmHg), o de contracción del esfínter anal, lo cual sugiere anismo (espasmo del esfínter mencionado). El estudio comentado también identifica síndromes raros, como la enfermedad de Hirschsprung del adulto, porque falta el reflejo inhibidor rectoanal.

La defecografía (enema dinámica de bario que incluye proyecciones laterales practicadas durante la expulsión del material de contraste) permite identificar "anormalidades leves" en muchos pacientes; los hallazgos más notables son los cambios medidos en el ángulo rectoanal, los defectos anatómicos del recto, como prolapso de su mucosa interna, y enteroceles o rectoceles. Sólo unos cuantos pacientes identifican cuadros que pueden corregirse quirúrgicamente; comprenden invaginación grave de todas las capas del intestino con obstrucción completa del orificio de salida por obturación infundibuliforme del conducto anal, o un rectocele extraordinariamente grande que de manera preferente se llena durante los intentos de defecación, en vez de expulsar el bario por el ano. En resumen, la defecografía obliga a contar con un radiólogo interesado y experto, y las anormalidades no son patognomónicas de la disfunción del suelo pélvico. La causa más común de la obstrucción del conducto de salida es que el músculo puborrectal no se relaja, pero tal situación no se identifica en la defecografía, sino que se necesita un estudio dinámico como la proctografía. Otra posibilidad ha sido el uso de resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI), y con ella se obtiene mayor información sobre la estructura y la función del suelo pélvico, el estado de la porción distal del colon y recto y los esfínteres anales.

Los estudios con imágenes dinámicas, como la proctografía durante la defecación o la expulsión por gammagrafía, de heces artificiales, permiten medir el descenso del perineo y el ángulo anorrectal en reposo durante la compresión y el esfuerzo; y la expulsión gammagráfica permite medir la cantidad de "heces artificiales" evacuadas. El hecho de que el ángulo recto anal no se rectifique 15°, al menos durante la defecación, confirma la disfunción del suelo pélvico.

Las exploraciones neurológicas (como la electromiografía), son más útiles para evaluar a los pacientes con incontinencia que para los que tienen síntomas compatibles con obstrucción a la defecación. La ausencia de signos neurológicos en los miembros inferiores indica que cualquier dato objetivo de desnervación del músculo puborrectal se debe a una lesión de la pelvis (p. ej., obstétrica) o a la distensión del nervio pudendo consecutiva a esfuerzos crónicos de larga duración. El estreñimiento es frecuente en sujetos con lesiones medulares, enfermedades neurológicas como la de Parkinson, esclerosis múltiple y neuropatías de origen diabético.

Las respuestas provocadas de la médula espinal que se obtienen aplicando estímulos eléctricos al recto o estímulos magnéticos a la médula lumbosacra

para generar la contracción del esfínter externo del ano sirven para diagnosticar a los pacientes que padecen neuropatías limitadas a la región sacra y que tienen una velocidad de conducción residual suficiente como para ser tratados con métodos de biorretroalimentación.

En resumen, la prueba de la expulsión de un globo o balón es una prueba importante para la detección selectiva de los trastornos funcionales anorrectales. Si resulta positiva, los métodos apropiados para evaluar a los pacientes con una presunta obstrucción a la defecación son los que estudian la anatomía del recto o de los esfínteres anales y los que exploran la relajación del piso de la pelvis.

℞ ESTREÑIMIENTO

Una vez conocida la causa del estreñimiento pueden tomarse decisiones terapéuticas. El estreñimiento debido a tránsito lento requiere tratamiento médico o quirúrgico enérgico; el anismo o los trastornos funcionales del piso de la pelvis suelen responder a los métodos de biorretroalimentación (fig. 40-4). Sin embargo, solamente 60% de los enfermos, en promedio, con estreñimiento grave tienen algún problema funcional (50%, retraso en el tránsito del colon y otro 50%, un problema de evacuación). Los individuos con lesiones de médula espinal u otros cuadros neurológicos necesitan un régimen minucioso que suele incluir estimulación del recto, enemas terapéuticas y la administración de laxantes en un horario muy preciso.

Las personas con estreñimiento por tránsito lento pueden ser tratadas con laxantes hidrófilos, osmóticos, procinéticos, secretorios y estimulantes que incluyen la fibra vegetal, productos de *Plantago*, leche de magnesia, lactulosa, polietilenglicol (solución para lavado del colon), lubiprostona y bisacodilo. Los nuevos fármacos orientados a mejorar la motilidad y la secreción pudieran ser aplicables en circunstancias como IBS, en que predomina el estreñimiento en mujeres, o estreñimiento grave. Si es ineficaz un lapso de prueba de tres a seis meses con medidas médicas y los individuos persisten en su estreñimiento por lentitud de tránsito no vinculado con defecación obstruida, habrá que pensar en la práctica de colectomía por laparoscopia, con ileorrectostomía; sin embargo, no se emprenderán tales métodos si hay manifestaciones ininterrumpidas de un trastorno de la evacuación o de dismotilidad generalizada de vías GI. Está justificado el envío del enfermo a un centro especializado para la práctica de más pruebas de la función motora del colon. La decisión de recurrir a la cirugía se facilita en casos de megacolon y megarrecto. Las complicaciones posquirúrgicas comprenden la obstrucción de intestino delgado (11%) y expulsión involuntaria de excremento, particularmente durante la noche en el primer año después de la operación. La frecuencia de defecación incluye tres a ocho sesiones al día durante el primer año, para disminuir a una a tres al día en el segundo año después de la cirugía.

Los pacientes que padecen trastornos mixtos (evacuación y tránsito o motilidad) deben aprender a reutilizar el piso de la pelvis (biorretroalimentación y relajación muscular), buscar asesoría psicológica y seguir el asesoramiento en cuanto a la alimentación antes de acudir a la colectomía e ileoproctostomía si el estudio del tránsito colónico no se normaliza y los síntomas persisten a pesar de la biorretroalimentación y el tratamiento médico optimizado. En personas con la sola disfunción del suelo pélvico, la rehabilitación por biorretroalimentación conlleva un índice de buenos resultados de 70 a 80%, medido por la obtención de hábitos defecatorios cómodos. Los intentos para tratar la disfunción del suelo pélvico por medio de operaciones (corte del esfínter anal interno-músculo puborrectal) han producido mediocres resultados y han sido abandonados en gran medida.

LECTURAS ADICIONALES

Bartlett JG: Narrative review: The new epidemic of *Clostridium difficile*-associated enteric disease. Ann Intern Med 145:758, 2006

Camilleri M: Chronic diarrhea: A review on pathophysiology and management for the clinical gastroenterologist. Clin Gastroenterol Hepatol 2:198, 2004

Farrell RJ, Kelly CP: Celiac sprue. N Engl J Med 346:180, 2002

Gadewar S, Fasano A: Current concepts in the evaluation, diagnosis and management of acute infectious diarrhea. Curr Opin Pharmacol 5:559, 2005

Lembo A, Camilleri M: Chronic constipation. N Engl J Med 349:1360, 2003

Musher DM, Musher BL: Contagious acute gastrointestinal infections. N Engl J Med 351:2417, 2004

Wald A: Constipation in the primary care setting: Current concepts and misconceptions. Am J Med 119:736, 2006

Wald A: Clinical practice. Fecal incontinence in adults. N Engl J Med 356: 1648, 2007

41 Pérdida de peso

Carol M. Reife

Toda pérdida de peso importante que una persona previamente sana no ha buscado deliberadamente suele indicar la existencia de una enfermedad sistémica. Por tanto, siempre que se realice el interrogatorio clínico deberá preguntarse sobre los cambios de peso, ya que una pérdida de 5% del peso corporal en un periodo de seis a 12 meses exige la ejecución inmediata de estudios adicionales.

REGULACIÓN FISIOLÓGICA DEL PESO

El individuo normal mantiene su peso corporal en un nivel predeterminado de estabilidad muy notable, dado lo mucho que varían a diario la ingestión de calorías y el grado de actividad. Debido a la importancia fisiológica que tiene conservar reservas de energía, resulta difícil bajar de peso voluntariamente y no recuperarlo.

El apetito y el metabolismo están regulados por una complicada red de factores nerviosos y hormonales. Los centros hipotalámicos del hambre y la saciedad son esenciales en estos fenómenos (cap. 74). Algunos neuropéptidos, como la hormona liberadora de la corticotropina (*corticotropin-releasing hormone*, CRH), la hormona estimulante de los melanocitos alfa (α-*melanocyte stimulating hormone*, α-MSH), y el transcrito relacionado con la cocaína y las anfetaminas (*cocaine and amphetamine-related transcript*, CART) producen anorexia al actuar en el sistema nervioso central (SNC) en los centros de la saciedad. Los péptidos gastrointestinales ghrelina, glucagon, somatostatina y colecistocinina son los que originan saciedad y disminuyen la ingesta de alimentos. La hipoglucemia suprime la acción de la insulina, con lo cual aminora la utilización de glucosa e inhibe la acción del centro de la saciedad.

El tejido adiposo produce leptina y contribuye en buena medida a la conservación de la homeostasis ponderal (a largo plazo) al actuar en el hipotálamo para disminuir la ingestión de alimento e incrementar el consumo de energía (cap. 74). La leptina suprime la expresión del neuropéptido Y del hipotálamo, que es un potente estimulante del apetito, e intensifica la expresión de la hormona estimulante de melanocitos alfa, que por medio del receptor de melanocortina (MC4R) ejerce el efecto de mitigar el apetito. Así pues, la leptina activa varias vías nerviosas descendentes que alteran la conducta de búsqueda de alimentos y el metabolismo. Sin embargo, el déficit de leptina, que se produce conjuntamente con la pérdida del tejido adiposo, estimula el apetito e induce otras respuestas adaptativas, como la inhibición en el hipotálamo de la hormona liberadora de tirotropina (*thyrotropin-releasing hormone*, TRH) y de la hormona liberadora de gonadotropina (*gonadotropin-releasing hormone*, GnRH).

Hay diversas citocinas, como el factor de necrosis tumoral alfa (*tumor necrosis factor-alpha*, TNF-α), la interleucina-6 (IL-6), la IL-1, el interferón gamma (IFN-γ), el factor neurotrópico ciliar (*ciliary neurotrophic factor*, CNTF), y el factor inhibidor de la leucemia (*leukemia inhibitory factor*, LIF), que pueden inducir caquexia (cap. 17). Además de tal acción, estos factores pueden causar fiebre y deprimir la función miocárdica, modular las respuestas inflamatorias e inmunitarias, y estimular varias alteraciones metabólicas específicas. El TNF-α por ejemplo, moviliza preferentemente la grasa, pero respeta el músculo estriado. Las concentraciones de una o varias de estas citocinas pueden estar elevadas en personas con cáncer, sepsis, trastornos inflamatorios crónicos, SIDA e insuficiencia cardiaca congestiva.

La pérdida de peso se produce cuando el consumo de energía supera las calorías disponibles para ese fin (cap. 72). En la mayoría de los individuos, cerca de la mitad de la energía de los alimentos se utiliza en funciones tan básicas como la conservación de la temperatura corporal. En una persona de 70 kg de peso, el metabolismo basal consume unas 1 800 kcal/día. Alrededor de 40% de las calorías ingeridas se consumen en el ejercicio, aunque los deportistas pueden utilizar más de 50% cuando lo realizan en grado intenso. Alrededor de 10% de la ingestión calórica se utiliza para la termogénesis alimentaria, proceso en el que la energía se consume en la digestión, la absorción y el metabolismo de los alimentos.

Los mecanismos de la pérdida de peso son: la menor ingestión de alimentos, la malabsorción, la pérdida de calorías y el aumento de las necesidades de energía **(fig. 41-1)**. Las variaciones del peso corporal pueden deberse a los cambios experimentados por la masa de tejido o por el volumen de líquidos que contiene el cuerpo. En general, un déficit de 3 500 kcal corresponde a una pérdida de 0.45 kg de grasa corporal, pero también debe tenerse en cuenta el agua (1 kg/L) que se gana o se pierde. La pérdida de peso que dura semanas a meses casi siempre supone una pérdida de la masa de tejido.

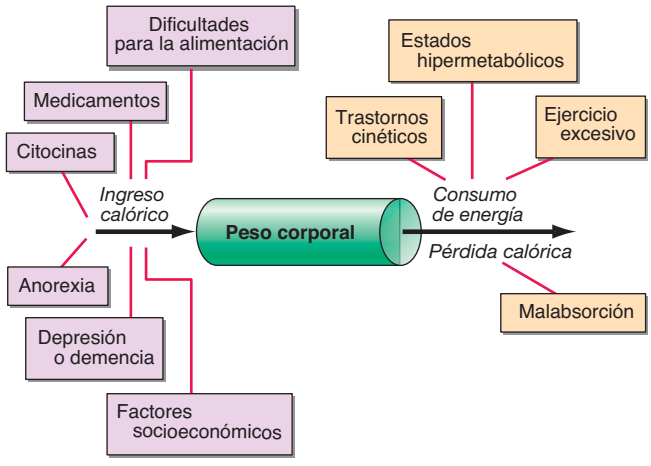

FIGURA 41-1. Balance de energía y aspectos fisiopatológicos de la reducción de peso.

En la ingestión de alimentos influye una variedad de estímulos visuales, olfativos y gustativos, además de factores genéticos, psicológicos y sociales. La absorción puede disminuir si hay insuficiencia pancreática, colestasis, esprue celiaco, tumores intestinales, lesiones por radiación, enfermedad inflamatoria intestinal, infecciones o por efecto de los medicamentos. Las manifestaciones de estos cuadros anormales se pueden sospechar si existen alteraciones en la frecuencia de la defecación y la consistencia de las heces. Además, pueden perderse calorías con el vómito o la diarrea, con la glucosuria de la diabetes mellitus o por la existencia de fístulas. El gasto de energía en reposo disminuye con la edad y puede cambiar con el estado de la función tiroidea. El peso corporal empieza a disminuir a partir de los 60 años de edad a razón de 0.5% anual. La composición del cuerpo también se modifica con el envejecimiento; el tejido adiposo aumenta y la masa muscular magra disminuye con la edad.

SIGNIFICADO DE LA PÉRDIDA DE PESO

La pérdida de peso no deseada, en particular en los ancianos, no es un hecho raro, y conlleva mayor morbilidad y mortalidad, aun después de tener en cuenta los cuadros patológicos coexistentes. Los estudios prospectivos indican que la pérdida de peso involuntaria de magnitud significativa conlleva mortalidad de 25% en los 18 meses siguientes. En los estudios retrospectivos sobre la pérdida importante de peso de los ancianos se ha comprobado que las tasas de mortalidad son de 9 a 38% en los dos a tres años posteriores.

En los pacientes con cáncer que pierden peso, se observa disminución de la capacidad funcional, de la respuesta a la quimioterapia y de la supervivencia media (cap. 77). Además, la pérdida de peso intensa predispone a las infecciones. Los pacientes sometidos a cirugía programada y que han perdido más de 4.5 kg en seis meses tienen mayor mortalidad quirúrgica. Las deficiencias de nutrimentos y vitaminas también acompañan a la pérdida de peso importante (cap. 71).

CAUSAS DE LA PÉRDIDA DE PESO

Hay una larga lista de causas capaces de producir pérdida de peso (cuadro 41-1). En los ancianos, las más frecuentes son la depresión, el cáncer y las enfermedades gastrointestinales benignas. El cáncer de pulmón y del tubo digestivo son las neoplasias malignas más frecuentes en los pacientes que experimentan pérdida de peso. En las personas más jóvenes hay que tener en cuenta la diabetes mellitus; el hipertiroidismo; las perturbaciones psiquiátricas, incluidos los trastornos de la alimentación, y las infecciones, en particular por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

Rara vez permanece oculta la causa de la pérdida de peso involuntaria. Por medio de la anamnesis y la exploración física minuciosas, así como pruebas diagnósticas bien orientadas, la causa de la pérdida de peso se descubre incluso en 75% de los pacientes. En el resto no se detecta causa alguna luego de una extensa búsqueda. En estos pacientes con estudio negativo, la tasa de mortalidad es menor que cuando se ha identificado alguna enfermedad orgánica.

Los pacientes que padecen cuadros patológicos que justifican la pérdida de peso suelen tener signos y síntomas que permiten sospechar la afección de un determinado órgano, aparato o sistema corporal. Los tumores del aparato digestivo, incluidos los de páncreas e hígado, pueden menoscabar tempranamente la ingestión de alimentos y producir pérdida de peso antes de que aparezcan otros síntomas. El cáncer de pulmón puede manifestarse en la forma de neumonía posobstructiva con disnea, o tos y hemoptisis, pero también suele cursar sin síntomas y debe sospecharse incluso en personas no fumadoras. La depresión y el aislamiento pueden originar pérdida importante de peso, en particular en los ancianos. En la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y en la insuficiencia cardiaca congestiva llega a aparecer anorexia y un mayor gasto energético en reposo. El adelgazamiento puede ser la primera manifestación de algunas enfermedades infecciosas, como la infección por el VIH, la tuberculosis, las endocarditis y las infecciones fúngicas y parasitarias. El hipertiroidismo o el feocromocitoma aumenta el metabolismo basal; los ancianos con hipertiroidismo apático pueden presentar pérdida de peso y debilidad, con pocas manifestaciones más de tirotoxicosis. La diabetes mellitus de aparición reciente suele acompañarse de adelgazamiento a causa de la glucosuria y de la pérdida de los efectos anabolizantes de la insulina. La insuficiencia suprarrenal puede sospecharse por la hiperpigmentación, la hiponatriemia y la hiperpotasiemia.

CUADRO 41-1 CAUSAS DE REDUCCIÓN DE PESO

- Cáncer
- Endocrinas y metabólicas
  - Hipertiroidismo
  - Diabetes mellitus
  - Feocromocitoma
  - Insuficiencia suprarrenal
- Trastornos gastrointestinales
  - Malabsorción
  - Obstrucción
  - Anemia perniciosa
- Cardiopatías
  - Isquemia crónica
  - Insuficiencia cardiaca congestiva crónica
- Neumopatías
  - Enfisema
  - Neumopatía obstructiva crónica
- Insuficiencia renal
- Enfermedades reumatológicas
- Infecciones
  - Por VIH
  - Tuberculosis
  - Parasitosis
  - Endocarditis bacteriana subaguda
- Medicamentos
  - Antibióticos
  - Antiinflamatorios no esteroideos
  - Inhibidores de la recaptación de serotonina
  - Metformina
  - Levodopa
  - Inhibidores de la ACE
  - Otros fármacos
- Trastornos de la boca y de los dientes
- Factores de la senectud
  - Cambios funcionales
  - Hipogeusia e hiposmia
  - Discapacidades funcionales
- Sistema nervioso
  - Accidente apoplético
  - Enfermedad de Parkinson
  - Trastornos neuromusculares
  - Demencia senil
- Sociales
  - Aislamiento
  - Dificultades económicas
- Psiquiátricas y conductuales
  - Depresión
  - Ansiedad
  - Duelo
  - Alcoholismo
  - Trastornos de la alimentación
  - Incremento de la actividad o del ejercicio
- Idiopáticos

Nota: ACE, enzima convertidora de angiotensina *(angiotensin-converting enzyme).*

ESTUDIO DEL PACIENTE: Pérdida de peso

Antes de emprender una búsqueda extensa es importante comprobar que efectivamente existe pérdida de peso y medir el lapso en que ocurrió. Casi 50% de los pacientes que aseguran haber experimentado adelgazamiento importante, en realidad no presentan ningún cambio del peso corporal que pueda medirse objetivamente. Si no pueden precisarse esos datos, la pérdida de peso se puede confirmar por los agujeros del cinturón o la talla de la ropa que han tenido que disminuir. No es raro atender pacientes que no se han percatado que en realidad han tenido una pérdida significativa de peso. Por eso es importante cuantificar sistemáticamente en la consulta el peso corporal de cada paciente.

En la anamnesis por aparatos hay que buscar signos o síntomas que estén vinculados con cuadros que por lo común producen pérdida de peso, como la fiebre, los dolores, la disnea o la tos, las palpitaciones, los cambios de la micción y los signos de alguna enfermedad neurológica. También deben buscarse trastornos gastrointestinales, como la dificultad para comer, la disfagia, la anorexia, la náusea y los cambios en el hábito de la defecación. Hay que preguntar por viajes y el consumo de cigarrillos, de alcohol y de toda clase de medicamentos, e indagar también sobre los antecedentes de otras enfermedades o de intervenciones quirúrgicas, así como sobre las enfermedades de los familiares. Hay que evaluar los factores de riesgo de la infección por el VIH, y también deben buscarse signos de depresión o de demencia senil, además de tener en cuenta los factores sociales que, como los problemas económicos, puedan repercutir en la adquisición o ingestión de alimentos.

En la exploración física hay que empezar por la cuantificación del peso y registrar las constantes vitales. En la piel hay que explorar la turgencia y constatar si existe palidez, ictericia, cicatrices de una intervención anterior

o estigmas de alguna enfermedad sistémica. A menudo se obtienen pistas que llevan a realizar otros estudios si se descubren lesiones de algodoncillo (candidosis) en la boca o enfermedades dentales, bocio, adenopatías, trastornos respiratorios o cardiacos, o cualquier detalle que se descubra en la exploración minuciosa del abdomen. En los varones debe practicarse un tacto rectal para palpar la próstata y un estudio de identificación de sangre oculta en heces; y todas las mujeres deben someterse a un tacto ginecológico, aunque se les haya extirpado la matriz. La exploración neurológica debe completarse con la evaluación del estado mental y pruebas de cribado en busca de depresión.

Por medio de las pruebas de laboratorio se tratará de confirmar o descartar los cuadros patológicos que hayan sido sugeridos por la anamnesis y la exploración física **(cuadro 41-2)**. Los primeros datos complementarios deben consistir en un hemograma con recuento diferencial y la valoración de constantes bioquímicas del suero, como glucosa, electrólitos; pruebas funcionales del hígado y riñón, calciemia, cuantificación de la hormona estimulante de la tiroides (*thyroid-stimulating hormone*, TSH), análisis de orina y una radiografía de tórax. En los pacientes expuestos a la infección por el VIH hay que realizar las correspondientes pruebas serológicas (anticuerpos anti-VIH). En todos los casos hay que actualizar/repetir las pruebas de detección selectiva (cribado) recomendadas para algunos cánceres, según el sexo y el grupo de edad, como la mamografía y las colonoscopias (cap. 78). Si hay signos o síntomas gastrointestinales, la endoscopia alta, baja o ambas y el estudio abdominal mediante tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) o las imágenes por resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI) tienen un índice de confirmación diagnóstica relativamente alto, compatible con la alta prevalencia que tienen los trastornos gastrointestinales en los pacientes con pérdida de peso. Si no se detecta causa alguna que explique el adelgazamiento, conviene programar la cuidadosa vigilancia clínica del paciente, mejor que insistir en otras pruebas sin ninguna orientación clínica.

CUADRO 41-2 ESTUDIOS DE CRIBADO (DETECCIÓN SISTEMÁTICA) PARA EVALUAR LA REDUCCIÓN DE PESO INVOLUNTARIA

Pruebas iniciales	Otros estudios
Hemograma completo	Prueba para identificar VIH
Medición de electrólitos, calcio y glucosa	Endoscopia de la porción alta o baja de las vías gastrointestinales
Pruebas de las funciones renal y hepática	Tomografía computadorizada o resonancia magnética del abdomen
Análisis de orina	Tomografía computadorizada del tórax
Medición de hormona estimulante de la tiroides	
Radiografía de tórax	
Pruebas sistemáticas para la detección de cáncer	

LECTURAS ADICIONALES

Alibhai S: An approach to the management of unintentional weight loss in elderly people. CMAJ 172:773, 2005

Bouras EP, Lange SM: Rational approach to patients with unintentional weight loss. Mayo Clinic Proc 76:923, 2001

Hernandez JL, Matorras JA: Involuntary weight loss without specific symptoms: A clinical prediction score for malignant neoplasm. Q J Med 96: 649, 2003

Inui A: Cancer anorexia-cachexia syndrome: Current issues in research and management. Cancer J Clinicians 52:72, 2002

Nora E, Raman A: Hypermetabolism, cachexia and wasting. Curr Opin Endocrinol Diabetes 12:326, 2005

Schwartz MW: Brain pathways controlling food intake and body weight. Exp Biol Med 226:978, 2001

Strasser F, Bruera ED: Update on anorexia and cachexia. Hematol Oncol Clin North Am 16:589, 2002

Wallace JI: Involuntary weight loss in elderly outpatients: Recognition, etiologies, and treatment. Clin Geriatr Med 13:717, 1997

42 Hemorragia de vías digestivas

Loren Laine

La hemorragia de vías digestivas (*gastrointestinal*, GI) puede manifestarse de cinco formas. La *hematemesis* es el vómito de sangre roja o "en posos de café". La *melena* se caracteriza por heces malolientes y negras de aspecto similar al alquitrán. La *hematoquezia* es la evacuación de sangre de color rojo vivo o granate por el recto. Las *pérdidas ocultas de sangre en el aparato digestivo* (*GI bleeding*, GIB) pueden descubrirse con un análisis de sangre oculta en heces o por la presencia de deficiencia de hierro. Por último, a veces los pacientes presentan sólo *síntomas de anemia o de pérdida de sangre*, como mareo, síncope, angina de pecho o disnea.

CAUSAS DE HEMORRAGIA DE VÍAS DIGESTIVAS

Hemorragias de vías digestivas altas. **(Cuadro 42-1.)** En Estados Unidos y en Europa la incidencia anual de hospitalizaciones por pérdida oculta de sangre en las vías digestivas altas (*upper GIB*, UGIB) es cercana a 0.1%, con mortalidad de 5 a 10%. No es frecuente que aquéllos mueran exangües; suelen fallecer por la descompensación de enfermedades subyacentes. En los pacientes menores de 60 años que no padecen neoplasias malignas ni insuficiencia funcional de ningún órgano, la mortalidad es <1%. Entre los factores clínicos independientes que señalan peligro de muerte en pacientes hospitalizados por recurrencia de hemorragia de vías digestivas altas son senectud, coexistencia de otras enfermedades y deterioro hemodinámico (taquicardia o hipotensión).

Las úlceras pépticas son la causa más frecuente de UGIB, y explican incluso 50% de los casos, en promedio; una proporción cada vez mayor proviene del consumo de antiinflamatorios no esteroideos (*nonsteroidal anti-inflammatory drugs*, NSAID), en tanto que ha disminuido la prevalencia de ataque de *Helicobacter pylori*. Los desgarros de Mallory-Weiss causan 5 a 10%, o incluso 15% de los casos. El porcentaje de pacientes que sangran a causa de las varices oscila entre 5 y 30%, aproximadamente, según la población estudiada. Es frecuente que la gastropatía erosiva o hemorrágica [p. ej., causada por fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID) o por alcohol] y la esofagitis erosiva produzcan UGIB leves, pero rara vez son importantes.

ÚLCERA PÉPTICA. Además de las manifestaciones clínicas, las características de la úlcera en la endoscopia también son datos importantes para el pronóstico. Hasta 33% de los pacientes con hemorragias activas o con un vaso visible que no sangra volverá a sangrar y necesitará una intervención urgente si sigue un tratamiento conservador. Estos pacientes mejoran claramente si se tratan por vía endoscópica con electrocoagulación bipolar, sondas de calor, o con inyecciones esclerosantes (p. ej., de alcohol absoluto, adrenalina al 1:10 000), con lo que disminuyen las hemorragias, la permanencia hospitalaria, las tasas de mortalidad y los costos. En cambio, en los pacientes con una úlcera de base limpia, la posibilidad de que repitan las hemorragias es casi nula. Si no hay otra razón para la hospitalización, estos pacientes deben ser dados de alta el mismo día de su ingreso en el hospital, una vez estabilizada su situación. Los pacientes en los que el fondo de la úlcera contiene sangre deben permanecer hospitalizados durante tres días, ya que la mayor parte de las hemorragias recidivantes se produce durante ese periodo.

Los datos de estudios comparativos aleatorizados corroboran que la venoclisis constante de un inhibidor de bomba de protones (*proton pump inhibitor*, PPI) (en altas dosis, como 80 mg de omeprazol en bolo rápido y 8 mg/h en goteo) planeado para conservar el pH intragástrico por arriba de 6 y mejorar la estabilidad del coágulo, disminuye nuevas crisis hemorrágicas (pero no la mortalidad) en sujetos con úlceras de alto riesgo (hemorragia activa, un vaso visible no sangrante o un coágulo adherido), incluso después de terapéutica

CUADRO 42-1 ORÍGENES DE HEMORRAGIA EN ENFERMOS HOSPITALIZADOS POR HEMORRAGIA DE LA PORCIÓN ALTA DE VÍAS GI DE 2000-2002

Origen de la hemorragia	Proporción de pacientes, %
Úlceras	31-59
Varices	7-20
Desgarros de Mallory-Weiss	4-8
Erosiones gastroduodenales	2-7
Esofagitis erosiva	1-13
Neoplasias	2-7
Ectasias vasculares	0-6
Causa no identificada	8-14

Fuente: Con autorización de M Van Leerdam et al: Am J Gastroenterol 98:1494, 2003; DM Jensen et al: Gastrointest Endosc 57-AB147, 2003; KC Thomopoulos et al: Eur J Gastroenterol Hepatol 16:177, 2004; F Di Fiore et al: Eur J Gastroenterol Hepatol 17:641, 2005.

endoscópica apropiada. El comienzo del tratamiento desde la primera visita al médico en todos los pacientes de UGIB no mejora significativamente el pronóstico, como serían nuevas hemorragias, transfusiones o mortalidad, en comparación con el hecho de comenzar el tratamiento sólo cuando se identifiquen en el momento de la endoscopia úlceras de alto riesgo.

Cerca de 33% de los pacientes con hemorragia ocasionada por úlcera vuelven a sangrar en un periodo de uno a dos años. La profilaxis de las nuevas hemorragias se dirige a los tres factores patogénicos principales de la úlcera: *Helicobacter pylori*, los NSAID y el ácido estomacal. Cuando se elimina *H. pylori* en los pacientes con úlceras hemorrágicas disminuyen extraordinariamente las recidivas de la hemorragia a <5%. Si un paciente que toma NSAID presenta una úlcera hemorrágica hay que interrumpir su consumo, siempre que sea posible. Si es necesario continuar el uso de antiinflamatorios no esteroideos, el tratamiento inicial debe incluir un inhibidor de la bomba de protones. Las estrategias preventivas a largo plazo para disminuir la frecuencia de úlceras relacionadas con NSAID incluyen utilizar un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa 2 (COX-2) o agregar otras coadyuvantes a los NSAID tradicionales. Las medidas adicionales eficaces son PPI y misoprostol, pero los primeros se utilizan más comúnmente porque se administran con menor frecuencia (una vez al día) y tienen menos efectos adversos (como la diarrea). Sin embargo, la administración de un PPI complementario o de un coxib solos se acompañan de un índice anual de repetición de hemorragia cercano a 10% en sujetos de alto riesgo (p. ej., una úlcera sangrante reciente). La combinación de coxib e PPI permite la disminución significativa en úlceras y de hemorragia repetitiva y debe utilizarse en individuos de riesgo altísimo. Las personas con úlceras sangrantes sin relación con *H. pylori* o NSAID deben recibir indefinidamente dosis completas de antisecretorios. **El tema de las úlceras pépticas se expone en el capítulo 287.**

DESGARROS DE MALLORY-WEISS. Los datos clásicos en el interrogatorio consisten en vómito, arcadas o tos, seguidos de hematemesis, ante todo en los sujetos alcohólicos. La hemorragia debida a estos desgarros, que suelen aparecer en la vertiente gástrica de la unión gastroesofágica, en 80 a 90% de los casos se cohíbe espontáneamente y reaparece sólo en 0 a 7%. El tratamiento endoscópico resulta eficaz durante la fase de hemorragia activa. En ciertos casos se requiere angiografía terapéutica con goteo endoarterial de vasopresina o embolización, y tratamiento quirúrgico con sobrehilado del desgarro. **Los desgarros de Mallory-Weiss se explican en el capítulo 286.**

VARICES ESOFÁGICAS. Los pacientes con hemorragia de varices tienen peor pronóstico que los que sangran por otras causas. El tratamiento endoscópico realizado en ese momento disminuye la repetición de las hemorragias, y las sesiones endoscópicas repetidas para suprimir las varices disminuyen en grado considerable la reaparición de la hemorragia y la mortalidad. La técnica más idónea es la ligadura endoscópica de las varices esofágicas, porque la hemorragia reaparece menos veces, la mortalidad disminuye, hay menos complicaciones locales, y se necesitan menos sesiones terapéuticas para erradicar las varices, que con la escleroterapia.

El octreótido (administración IV rápida de 50 μg o 50 μg/h en venoclisis durante dos a cinco días) es útil en el control de la hemorragia aguda si se utiliza en combinación con la terapia endoscópica. También son eficaces otros agentes vasoactivos como la somatostatina y la terlipresina que no se distribuyen en Estados Unidos. Se recomienda, asimismo, la antibioticoterapia (como las quinolonas) en individuos con cirrosis cuyo cuadro inicial es UGIB, porque los antibióticos disminuyen en tal población las infecciones bacterianas y la muerte. A largo plazo, la administración de bloqueadores beta no selectivos disminuye la hemorragia repetitiva por varices esofágicas. Se recomienda la administración de bloqueadores beta durante largo tiempo y además la ligadura por endoscopia para evitar la repetición de las hemorragias en varices esofágicas.

En individuos que muestran hemorragia persistente o repetitiva a pesar de las medidas endoscópicas y médicas está justificada la terapia más penetrante. La derivación portosistémica intrahepática transyugular (*transjugular intrahepatic portosystemic shunt*, TIPS) disminuye la posibilidad de nueva hemorragia, con mayor eficacia que la terapia endoscópica, aunque con ella es más común la encefalopatía hepática y los índices de mortalidad son similares. Muchos individuos a quienes se ha practicado TIPS muestran estenosis de la derivación en término de uno a dos años y necesitan una nueva intervención para conservar el libre tránsito por los conductos, aunque el empleo de endoprótesis "recubiertas" al parecer ha disminuido en grado importante la disfunción de tal dispositivo, cuando menos en el primer año. Los datos de una comparación aleatorizada de TIPS y derivación esplenorrenal distal en la cirrosis de clase A o B de Child-Pugh, en que había hemorragia refractaria de varices no indicaron diferencia significativa en el índice de nueva hemorragia, encefalopatía o supervivencia, pero hubo un índice mucho mayor de nuevas intervenciones operatorias después de TIPS (82 en comparación con 11%). En consecuencia, la TIPS es más adecuada en individuos con hepatopatía más grave y en quienes se prevé en lo futuro la posibilidad de trasplante. Los sujetos con cirrosis menos intensa y compensada necesitarán menos reintervenciones con la cirugía descompresiva, aunque hay que pensar también en los mayores riesgos iniciales de la intervención.

La hipertensión porta también origina las hemorragias por varices gástricas, varices ectópicas situadas en el intestino delgado y el colon, y las de la gastropatía y la enterocolopatía hipertensivas.

GASTROPATÍA ("GASTRITIS") HEMORRÁGICA Y EROSIVA. Gastropatía o gastritis hemorrágica y erosiva es la denominación utilizada para designar a las hemorragias y erosiones subepiteliales que se identifican en la endoscopia. Se trata de lesiones de la mucosa y que por tanto no producen hemorragias importantes. Aparecen en varias situaciones clínicas, siendo las más importantes la ingestión de NSAID o de alcohol, y el estrés. Cerca de 50% de los pacientes que ingieren prolongadamente NSAID tienen erosiones (15 a 30% sufren úlceras), y 20% de los alcohólicos bebedores activos que tienen síntomas de UGIB presentan signos de hemorragia o de erosiones subepiteliales.

Las lesiones de la mucosa gástrica relacionadas con el estrés sólo aparecen en pacientes muy graves, como los que han sufrido traumatismos intensos, intervenciones de cirugía mayor, quemaduras de extensión superior a un tercio de la superficie corporal, enfermedades intracraneales graves o alguna otra enfermedad importante (dependencia de un ventilador mecánico, coagulopatías). Es probable que las hemorragias no sean importantes, salvo que existan úlceras. La mortalidad de estos pacientes es bastante alta, dada la gravedad de la enfermedad subyacente.

La incidencia de hemorragias en las úlceras o en las lesiones de la mucosa gástrica relacionadas con el estrés ha disminuido mucho en los últimos años, tal vez debido a los mejores cuidados prestados a los pacientes gravemente enfermos. La profilaxis farmacológica de las hemorragias puede estar indicada en esos pacientes de alto riesgo. Datos de innumerables estudios corroboran la eficacia de los antagonistas intravenosos de receptor H_2, que son más eficaces que el sucralfato pero no mejores que la suspensión de PPI de liberación inmediata, a través de sondas nasogástricas. Las medidas profilácticas disminuyen la posibilidad de hemorragia, pero no el índice de mortalidad.

OTRAS CAUSAS. Otras causas menos frecuentes de UGIB son la duodenitis erosiva, las neoplasias, las fístulas aortointestinales, las lesiones vasculares [como la telangiectasia hemorrágica hereditaria (de Osler-Weber-Rendu) y las ectasias vasculares del antro gástrico ("estómago en sandía cortada")], la lesión de Dieulafoy (en la que un vaso anómalo de la mucosa sangra por un punto defectuoso de ésta), la gastropatía de prolapso (prolapso del estómago proximal en el esófago provocado por los esfuerzos del vómito, ante todo en los alcohólicos), y la hemobilia y la hemorragia del colédoco o del conducto pancreático.

Hemorragias del intestino delgado. Los cuadros causantes de hemorragia del intestino delgado (hemorragias fuera del alcance del endoscopio estándar de vías altas) son difíciles de diagnosticar y explican la mayor parte de los casos de hemorragia digestiva de causa desconocida. Afortunadamente, las hemorragias del intestino delgado no son frecuentes. Las causas más comunes son las ectasias vasculares y los tumores (p. ej., adenocarcinoma, leiomioma, linfomas, pólipos benignos, tumores carcinoides, metástasis y lipomas). Otras causas menos frecuentes son la enfermedad de Crohn, las infecciones, la isquemia, la vasculitis, las varices, los divertículos, el divertículo de Meckel, los quistes de duplicación y la invaginación. Los NSAID inducen erosiones y úlceras de intestino delgado y pudieran ser una causa relativamente frecuente de GIB crónica de origen impreciso; los coxib inducen la lesión de dicha zona intestinal con menor frecuencia que los NSAID tradicionales.

El divertículo de Meckel es la causa más frecuente de GIB bajas (*lower GIB*, LGIB) de cuantía importante en los niños y su frecuencia disminuye con la edad. En los adultos menores de 40 a 50 años, los tumores del intestino delgado son los que más veces producen hemorragias de origen desconocido en las vías digestivas, mientras que en los pacientes mayores de 50 a 60 años la causa más común son las ectasias vasculares.

En lo posible, las ectasias vasculares deben tratarse por vía endoscópica. Se deben operar las ectasias vasculares localizadas en un único segmento del intestino delgado cuando ha sido ineficaz el tratamiento endoscópico. Se han utilizado compuestos de estrógeno-progesterona para tratar ectasias vasculares, pero en una investigación con estudio doble no se consiguió evitar la hemorragia recidivante. Las lesiones aisladas, como tumores, divertículos o duplicaciones, suelen tratarse con ablación quirúrgica.

Hemorragias del colon. La incidencia de hospitalizaciones por LGIB es unas cinco veces menor que en las UGIB. La causa más frecuente de LGIB son probablemente las hemorroides; las fisuras (grietas) anales también producen pequeñas hemorragias y dolor. Si se excluyen a estos cuadros locales del ano, que

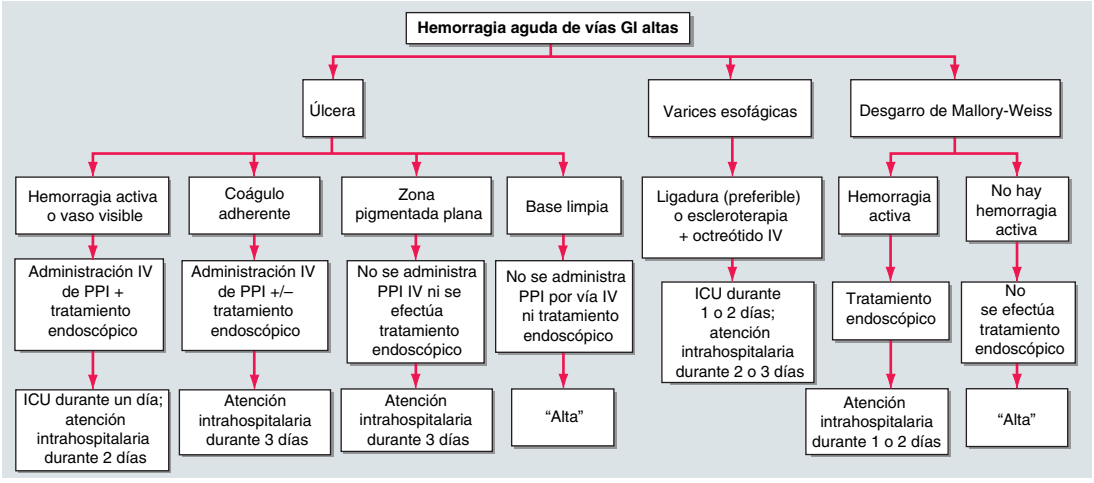

FIGURA 42-1. Algoritmo sugerido para el diagnóstico y tratamiento de pacientes con hemorragia aguda de las vías digestivas altas. Las recomendaciones de nivel de asistencia y la fecha del alta suponen que se estabilizó el enfermo y que no surgieron nuevas crisis hemorrágicas ni otros problemas médicos concomitantes. IV, vía intravenosa; PPI, inhibidor de bomba de protones; ICU, unidad de cuidados intensivos (*intensive care unit*).

rara vez requieren hospitalización, las causas más frecuentes de LGIB en los adultos son los divertículos, las ectasias vasculares (en particular en el colon proximal de los pacientes >70 años), las neoplasias (pólipos adenomatosos y adenocarcinoma) y las colitis, especialmente la enteropatía inflamatoria idiopática o infecciosa, aunque a veces también la colitis isquémica o la inducida por la radiación. Son causas menos frecuentes la hemorragia pospolipectomía, el síndrome de la úlcera rectal solitaria, las úlceras o la colitis inducida por los NSAID, otras neoplasias, los traumatismos, las varices ectópicas (casi siempre rectales), la hiperplasia nodular linfoide, las vasculitis y las fístulas aortocólicas. En los niños y los adolescentes, las causas más frecuentes de hemorragia importante del colon son la enteropatía inflamatoria y los pólipos juveniles.

La hemorragia de los divertículos es de comienzo repentino, suele ser indolora, a veces masiva, y con frecuencia procede del hemicolon derecho; no surgen de manera característica pequeñas hemorragias ni sangre oculta en heces. Los informes clínicos indican que en los divertículos hemorrágicos del colon la hemorragia se cohíbe espontáneamente en cerca de 80% de los casos, y reaparece en 20 a 25%. Con la vasopresina o la embolización endoarterial por una técnica superselectiva se logrará cohibir la hemorragia en la mayoría de los enfermos. Si persiste o reaparece tal problema, conviene la ablación quirúrgica segmentaria.

La hemorragia de las ectasias vasculares del hemicolon derecho en los ancianos puede ser evidente u oculta; a veces es crónica y sólo de manera ocasional es hemodinámicamente importante. La hemostasia por vía endoscópica puede ser eficaz para tratar las ectasias vasculares, al igual que las hemorragias aisladas de una úlcera o las que siguen a una polipectomía, mientras que la polipectomía endoscópica se emplea para tratar, si es posible, los pólipos hemorrágicos del colon. En general, el tratamiento quirúrgico es necesario cuando hay hemorragias profusas, continuas o recidivantes procedentes de diversas lesiones del colon, que no pueden resolverse con tratamiento médico o endoscópico.

ESTUDIO DEL PACIENTE: Hemorragia gastrointestinal

La medición de la frecuencia cardiaca y de la presión arterial es la mejor manera de iniciar el estudio de un paciente con GIB. Las hemorragias de alcance clínico modifican esas constantes al cambiar de postura al paciente; después aparece taquicardia y, al final, hipotensión, incluso con el sujeto en decúbito. En cambio, la hemoglobina no desciende inmediatamente después de una GIB aguda, porque el volumen del plasma y el de los eritrocitos disminuyen proporcionalmente (es decir, "las personas pierden sangre entera"). Por ello, en los primeros momentos de una hemorragia grave la hemoglobina es normal o está mínimamente disminuida. A medida que los líquidos extravasculares se desplazan hacia el espacio vascular para restablecer la volemia, la hemoglobina desciende, pero este proceso puede tardar 72 h. Los pacientes con GIB lenta y prolongada llegan a tener cifras muy bajas de hemoglobina, aunque tengan presión arterial y frecuencia cardiaca normales. Con la aparición de anemia ferropénica, el volumen corpuscular medio disminuye y la anisocitosis aumenta con mayor número de formas inmaduras.

DIFERENCIACIÓN ENTRE LA UGIB Y LA LGIB. La hematemesis indica que el origen de la GIB es alto (por encima del ligamento de Treitz). La melena indica que hubo sangre derramada en el tubo digestivo por lo menos durante 14 h. Por tanto, cuanto más proximal esté situado el punto de hemorragia, más probable es que haya melena. La hematoquezia suele depender de GIB procedente de un sitio más bajo, aunque también una lesión alta puede sangrar tan rápidamente que la sangre no permanezca el tiempo suficiente en el intestino para asumir la forma de melena. Cuando la hematoquezia es la primera manifestación de una UGIB, conlleva deterioro hemodinámico y de descenso del nivel de hemoglobina. Las lesiones hemorrágicas del intestino delgado pueden causar melena o hematoquezia. Otras pistas que orientan a la UGIB son los ruidos intestinales intensos y la elevación del nitrógeno de urea sanguínea, que se produce al disminuir la volemia y absorberse las proteínas sanguíneas derramadas en el intestino.

La aspiración nasogástrica extrae material sin sangre incluso en 18% de los casos de las UGIB (casi siempre de origen duodenal). Cuando ese material está teñido de bilis no es posible excluir una lesión pospilórica hemorrágica, ya que se sabe que en 50% de los casos, aproximadamente, detectar bilis en el material aspirado no es fidedigno. Las pruebas de hemorragia oculta que se realizan con el material de aspiración en el que no existe sangre macroscópica, carecen de valor clínico.

EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA DE LOS PACIENTES CON GIB. GIB altas. (Fig. 42-1.) Es raro que los datos de la anamnesis y la exploración física permitan identificar el origen de una GIB. La endoscopia alta es la técnica más indicada en los pacientes con UGIB y debe realizarse urgentemente si hay inestabilidad hemodinámica (hipotensión, taquicardia o modificaciones de la frecuencia cardiaca o de la presión arterial con los cambios de postura). Cuando la hemorragia es más leve también debe efectuarse tempranamente endoscopia sistemática, para poder tomar decisiones terapéuticas acertadas. Los pacientes con hemorragias importantes y con datos endoscópicos de alto riesgo (varices, úlceras con hemorragia activa, o un vaso visible) mejoran con la hemostasia endoscópica y, en cambio, se puede dar de alta a los que tienen lesiones de escaso riesgo (p. ej., úlceras de base limpia, desgarros de Mallory-Weiss que no sangran, gastropatía erosiva o hemorrágica), si sus cifras de hemoglobina y sus constantes vitales se mantienen estables, y no tienen otros problemas médicos.

Hemorragia de vías digestivas bajas (LGIB) (Fig. 42-2.) En sujetos con hematoquezia e inestabilidad hemodinámica se efectuará endoscopia de la porción superior de las vías digestivas, para descartar hemorragia en ellas antes de investigar la porción inferior. Cuando se sospecha la presencia de hemorragia de vías bajas puede efectuarse sigmoidoscopia en fase temprana, para detectar algunas lesiones bien definidas en la porción inferior. Sin embargo, el procedimiento se dificulta cuando hay hemorragia incoercible, por lo que a menudo no es posible identificar el punto de origen. La sigmoidoscopia resulta más útil en pacientes menores de 40 años con hemorragias poco importantes.

En pacientes con LGIB, la técnica más conveniente es la colonoscopia tras la administración de una solución de lavado por vía oral, salvo cuando la hemorragia es demasiado abundante, o cuando la sigmoidoscopia ha descubierto ya una lesión evidente que sangra activamente. La gammagrafía con eritrocitos marcados con tecnecio-99m (^{99m}Tc) genera

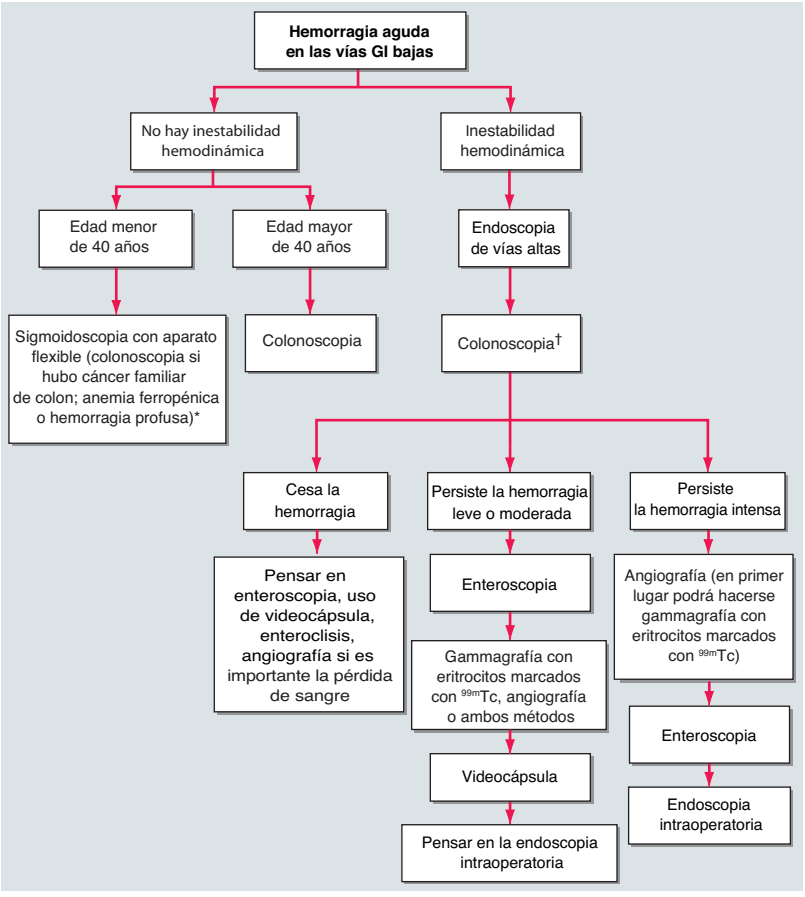

FIGURA 42-2. Algoritmo sugerido para el diagnóstico y tratamiento de sujetos con hemorragia aguda de las vías digestivas bajas. Las recomendaciones seriadas dentro del apartado de "inestabilidad hemodinámica" suponen que debe determinarse que una prueba no ha arrojado resultados diagnósticos antes de efectuar la siguiente. *Algunos autores sugieren realizar colonoscopia también en casos de rectorragia de cualquier intensidad en personas de menos de 40 años. †Si una hemorragia masiva no deja tiempo para hacer lavado del colon, debe efectuarse angiografía.

imágenes repetidas durante un periodo de hasta 24 h y es capaz de identificar la ubicación aproximada de la hemorragia. Sin embargo, las gammagrafías con radionúclidos deben ser interpretadas con cautela, porque sus resultados son muy variables. Cuando una lesión de la zona baja del tubo digestivo está sangrando en ese momento, la angiografía puede detectar el punto sangrante (al demostrar la extravasación del medio de contraste y su paso a la luz intestinal), y también permite tratar la hemorragia, junto con goteo intraarterial de vasopresina o embolización. Aun después de cohibirse la hemorragia, la angiografía permite identificar las lesiones que poseen vascularización anormal, como las ectasias vasculares o los tumores.

GIB de origen impreciso. La GIB de origen impreciso se define como la hemorragia persistente o repetitiva de la cual no se ha identificado alguna causa por medio de estudios rutinarios endoscópicos y radiográficos con contraste; pudiera ser manifiesta (como melena o hematoquezia) u oculta. Por lo común la etapa siguiente es la práctica de enteroscopia "anterógrada" con un enteroscopio especial o un colonoscopio pediátrico para revisar todo el duodeno y parte del yeyuno. Por medio de la técnica mencionada es posible identificar sitios de probable hemorragia en 20 a 40% de los sujetos con GIB de origen indeterminado. La endoscopia con videocápsula que permite la revisión endoscópica de todo el intestino delgado mejora la identificación diagnóstica en casos de GIB de origen indeterminado: en una revisión sistemática de 14 estudios en que se compararon la enteroscopia "anterógrada" con la técnica de cápsula se advirtió que ambas generaron "hallazgos clínicamente significativos" en 26 y 56% de los pacientes, respectivamente. Sin embargo, la falta de control de la cápsula impide su manipulación y la visualización completa del intestino; además, con esta técnica no se pueden obtener fragmentos de tejido y tampoco aplicar algún tratamiento. La nueva técnica endoscópica que es la enteroscopia con doble balón permite al técnico explorar potencialmente y emprender tratamientos a gran parte del intestino delgado o todo ese órgano. Si no se obtienen resultados positivos o no se dispone de la enteroscopia y la endoscopia por videocápsula, habrá que emprender estudios radiográficos especializados de tal zona (como la enteroclisis). Están en estudio nuevas técnicas imagenológicas que incluyen la enterografía por tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) y resonancia magnética.

Los pacientes que sufren hemorragias repetidas y que necesitan transfusiones u hospitalizaciones repetidas deben someterse a otros estudios, entre ellos gammagrafía con eritrocitos marcados con ^{99m}Tc. La angiografía es útil aun cuando la hemorragia ha cesado, puesto que puede descubrir anomalías vasculares o vasos tumorales. También debe hacerse gammagrafía con pertecnetato de ^{99m}Tc para diagnosticar el divertículo de Meckel, ante todo si el paciente es un joven. Cuando ninguna prueba dilucida el diagnóstico, y se trata de un paciente que sangra de forma persistente o recidivante y que requiere transfusiones repetidas, está indicada la endoscopia intraoperatoria.

GIB oculta. Las GIB ocultas pueden manifestarse por anemia ferropénica o por una prueba positiva de sangre oculta en heces. Si el paciente no presenta síntomas de las vías digestivas altas, el estudio de una hemorragia oculta debe empezar por la práctica de colonoscopia, en particular en los pacientes mayores de 40 años. Si el estudio del colon no arroja datos confirmatorios, algunos autores sólo realizan una endoscopia alta cuando hay anemia ferropénica o síntomas de vías digestivas altas, mientras otros recomiendan la endoscopia alta en todos los casos, ya que esta técnica detecta una lesión o alteración incluso en 25 a 40% de estos pacientes. Si las exploraciones endoscópicas estándar no identifican alteración alguna y el paciente tiene anemia ferropénica, está indicada la enteroscopia, la enteroclisis, o ambas técnicas.

LECTURAS ADICIONALES

Chan FK et al: Proton pump inhibitor plus a COX-2 inhibitor for the prevention of recurrent ulcer bleeding in patients with arthritis: A double blinded, randomized trial. Gastroenterology 130:A-105, 2006

Cipolletta L et al: Outpatient management for low-risk nonvariceal upper GI bleeding: A randomized controlled trial. Gastrointest Endosc 55:1, 2002

Conrad SA et al: Randomized, double-blind comparison of immediate-release omeprazole oral suspension versus intravenous cimetidine for the prevention of upper gastrointestinal bleeding in critically ill patients. Crit Care Med 33:760, 2005

D'Amico G et al: Pharmacological treatment of portal hypertension: An evidence-based approach. Semin Liver Dis 19:475, 1999

Henderson JM et al: Distal splenorenal shunt versus transjugular intrahepatic portal systematic shunt for variceal bleeding: A randomized trial. Gastroenterology 130:1643, 2006

Laine L, Cook D: Endoscopic ligation compared with sclerotherapy for treatment of esophageal variceal bleeding: A meta-analysis. Ann Intern Med 123:280, 1995

Lau JYW et al: Effect of intravenous omeprazole on recurrent bleeding after endoscopic treatment of bleeding peptic ulcers. N Engl J Med 343:310, 2000

Marmo R et al: Dual therapy versus monotherapy in endoscopic treatment of high-risk bleeding ulcers: A meta-analysis of controlled trials. Am J Gastroenterol 102:279, 2007

Rockall TA et al: Risk assessment after acute upper gastrointestinal haemorrhage. Gut 38:316, 1996

Triester SL et al. A meta-analysis of the yield of capsule endoscopy compared to other diagnostic modalities in patients with obscure gastrointestinal bleeding. Am J Gastroenterol 100:2407, 2005

43 Ictericia

Daniel S. Pratt, Marshall M. Kaplan

La ictericia es la coloración amarillenta de la piel y las mucosas debida al depósito de bilirrubina. Esto último sólo se produce cuando hay hiperbilirrubinemia sérica y representa un signo de hepatopatía o, con menos frecuencia, de un trastorno hemolítico. La exploración física permite calcular el grado de elevación de la bilirrubina sérica: para detectar aumentos ligeros de la bilirrubina sérica lo mejor es examinar el velo del paladar y las escleróticas, los cuales tienen afinidad especial por la bilirrubina, a causa de su riqueza en elastina. Cuando se detecta ictericia en las escleróticas, la bilirrubina sérica es, por lo menos, de 51 µmol/L (3.0 mg/100 ml). La ictericia en las escleróticas es más difícil de identificar cuando el examen se realiza en una habitación con luz fluorescente, por lo que se recomienda hacerlo con luz natural. Si en la exploración se sospecha ictericia en las escleróticas, el siguiente paso es examinar la región sublingual. En las personas de piel clara, ésta se tiñe de amarillo a medida que los niveles de bilirrubina sérica se elevan, e incluso toma una coloración verdosa si la ictericia es de larga evolución; el color verde se debe a la transformación de la bilirrubina en biliverdina por un proceso de oxidación.

El diagnóstico diferencial de la coloración amarilla de la piel abarca a pocas entidades patológicas. Además de la ictericia, la piel se tiñe de amarillo en la carotenodermia, con el consumo del fármaco llamado quinacrina o al exponerse excesivamente a los fenoles. Se denomina carotenodermia al color amarillo que producen los carotenos en la piel; se observa en individuos sanos que ingieren cantidades excesivas de verduras y frutas que contienen carotenos, como zanahorias, verduras foliáceas, calabacitas, melocotones y naranjas. A diferencia de la ictericia, en la que el color amarillo se reparte homogéneamente por todo el cuerpo, el pigmento de los carotenos se concentra en las palmas, las plantas, la frente y los pliegues nasolabiales. Además, la carotenodermia se distingue de la ictericia porque no tiñe las escleróticas. La quinacrina colorea la piel de amarillo en 4 a 37% de los pacientes que la consumen. A diferencia de los carotenos, el fármaco mencionado puede teñir las escleróticas.

Otro signo sensible del aumento de bilirrubina en el suero es el color oscuro de la orina que se observa cuando se excreta bilirrubina conjugada, por el riñón. Con frecuencia los pacientes afirman que la orina tiene el color del té o de bebidas de cola. La bilirrubinuria indica que la fracción directa de la bilirrubina sérica está elevada y, por ello, que existe una hepatopatía.

Los niveles de bilirrubina sérica se elevan cuando existe desequilibrio entre la formación y la eliminación de la bilirrubina. Para estudiar de forma racional a un paciente con ictericia es necesario conocer la síntesis y el metabolismo de este pigmento.

SÍNTESIS Y METABOLISMO DE LA BILIRRUBINA

(Véase también cap. 297.) La bilirrubina es un pigmento tetrapirrólico que se produce durante la degradación del grupo hemo o hem (ferroprotoporfirina IX). Entre 70 y 80% de los 250 a 300 mg de bilirrubina que se forman cada día proceden de la degradación de la hemoglobina de los eritrocitos envejecidos. El resto proviene de la destrucción prematura de las células eritroides en la médula ósea y del recambio de las hemoproteínas (mioglobina y citocromos) presentes en los tejidos de todo el cuerpo.

La bilirrubina se forma en las células reticuloendoteliales, principalmente el bazo y el hígado. La primera reacción está catalizada por la enzima hemooxigenasa, que separa por oxidación el puente alfa del grupo porfirina y abre el anillo del hemo. Los productos finales de esta reacción son biliverdina, monóxido de carbono y hierro. La segunda reacción, catalizada por la enzima del citosol reductasa de biliverdina, reduce el puente metileno central de la biliverdina y la convierte en bilirrubina. Esta bilirrubina formada en las células reticuloendoteliales es prácticamente insoluble en agua. La razón es el fuerte enlace hidrogénico interno de las fracciones hidrosolubles de la bilirrubina y los grupos carboxilo del ácido propiónico de una mitad dipirrólica de la molécula, con los grupos imino y lactámico de la mitad contraria. La configuración impide el acceso del solvente a los residuos polares de la bilirrubina y desplaza al exterior los residuos hidrófobos. Para ser transportada por la sangre la bilirrubina debe ser soluble, lo cual se logra por su unión no covalente reversible a la albúmina. La bilirrubina no conjugada ligada a albúmina es transportada hasta el hígado, donde los hepatocitos la captan (pero no a la albúmina) por un fenómeno en que participa por lo menos en parte el transporte por membrana mediado por portador. No se ha identificado un transportador específico de la bilirrubina (cap. 297, fig. 297-1).

Una vez dentro del hepatocito, la bilirrubina no conjugada se liga a la proteína citosólica ligandina o a la transferasa B de glutatión S. Se pensaba que la ligandina era una proteína de transporte encargada de llevar la bilirrubina no conjugada desde la membrana plasmática hasta el retículo endoplásmico del hepatocito, pero parece ser que su acción disminuye la salida de bilirrubina para que vuelva al plasma. Los estudios sugieren que la bilirrubina no conjugada pudiera difundirse rápidamente por sí sola a través del citosol acuoso, entre las membranas. En el retículo endoplásmico la bilirrubina se solubiliza al conjugarse con el ácido glucurónico, fenómeno que rompe las ligaduras de hidrógeno internas y genera el monoglucurónido y el diglucurónido de bilirrubina. La conjugación del ácido glucurónico en bilirrubina es catalizada por la glucuronosiltransferasa de uridindifosfato (*uridine diphosphate-glucuronosyl transferase*, UDPGT) de bilirrubina. Los conjugados de bilirrubina, ya entonces hidrófilos, se difunden desde el retículo endoplásmico hasta la membrana canalicular, sitio en el cual el monoglucurónido y el diglucurónido son transportados activamente en la bilis canalicular por un mecanismo que depende de energía y que incluye la proteína 2 de resistencia a múltiples fármacos.

La bilirrubina conjugada que se excreta en la bilis pasa después al duodeno y a la parte proximal del intestino delgado sin ninguna otra transformación. Esta bilirrubina conjugada no se absorbe en la mucosa intestinal, y al llegar al íleon distal y al colon se convierte, por hidrólisis, en bilirrubina no conjugada por acción de las glucuronidasas beta bacterianas. Después, las bacterias normales del intestino reducen la bilirrubina no conjugada y forman un grupo de tetrapirroles incoloros llamados urobilinógenos. Entre 80 y 90% de estos productos se eliminan con las heces, sin transformar o convertidos por oxidación en derivados de color naranja llamados urobilinas. El restante 10 a 20% de los urobilinógenos se absorbe pasivamente, pasa a la vena porta y vuelve a eliminarse por el hígado. Sólo una pequeña parte (por lo común menos de 3 mg/100 ml) eluden la captación hepática, se filtran en el glomérulo renal y se eliminan por la orina.

MEDICIÓN DE LA BILIRRUBINA SÉRICA

Los términos bilirrubina de reacción directa y de reacción indirecta se basan en el método original de van den Bergh. Este análisis, o una variedad del mismo, todavía se usa en la mayor parte de los laboratorios de bioquímica clínica para medir la bilirrubina sérica. En este análisis, la bilirrubina se pone en contacto con el ácido diazosulfanílico, y se separa en dos azopigmentos de dipirrilmeteno bastante estables que tienen una absorción máxima a 540 nm, lo que permite su análisis por fotometría. La fracción directa es la que reacciona con el ácido diazosulfanílico sin necesidad de ninguna sustancia aceleradora, como el alcohol. Esta fracción directa es un índice aproximado de la bilirrubina conjugada del suero. La bilirrubina sérica total es la cantidad de este pigmento que reacciona después de añadir alcohol. La fracción indirecta es la diferencia entre la bilirrubina total y la fracción directa, y permite calcular la cantidad de bilirrubina no conjugada que contiene el suero.

Medida por el método de van den Bergh, la concentración normal de bilirrubina sérica es de 17 µmol/L (<1 mg/100 ml). Hasta 30% del total o 5.1 µmol/L (0.3 mg/100 ml) pueden ser bilirrubina de reacción directa (conjugada). Las concentraciones séricas totales están entre 3.4 y 15.4 µmol/L (0.2 y 0.9 mg/100 ml) en 95% de la población normal.

Hay varias técnicas nuevas, aunque de ejecución más incómoda, que han aumentado considerablemente nuestros conocimientos sobre el metabolismo de la bilirrubina. Con ellas se ha demostrado en primer lugar que las personas normales o los afectados por el síndrome de Gilbert tienen casi 100% de la bilirrubina sérica en forma no conjugada, y que menos de 3% es bilirrubina monoconjugada. En segundo lugar, se ha observado que en los pacientes ictéricos por alguna enfermedad hepatobiliar la cantidad de bilirrubina sérica total medida con estos métodos nuevos, más exactos, es menor que la valorada con la técnica de los diazoderivados. Ello sugiere que en el suero de los pacientes con enfermedades hepatobiliares existen compuestos diazopositivos que no son bilirrubina. En tercer lugar, estos estudios indican que en los pacientes ictéricos con trastornos hepatobiliares los monoglucurónidos de bilirrubina predominan sobre los diglucurónidos. En cuarto lugar, hay una parte de la bilirrubina de reacción directa que es bilirrubina conjugada y que está unida covalentemente a la albúmina. Esta fracción de la bilirrubina unida a la albúmina (*fracción delta* o *biliproteína*) es una parte importante de la bilirrubina total que está en el suero de los pacientes con colestasis y con alteraciones hepatobiliares. La bilirrubina conjugada unida a la albúmina se forma en el suero cuando los glucurónidos de bilirrubina aumentan progresivamente a medida que disminuye su eliminación por el hígado. Dada su estrecha unión con la albúmina, el tiempo de "depuración" sérica de la bilirrubina unida a la albúmina se acerca a la semivida de la albúmina (12 a 14 días), en vez de a la breve semivida de la bilirrubina, que es de unas cuatro horas.

La larga semivida de la bilirrubina conjugada unida a la albúmina explica dos hechos que presentan los individuos con ictericia y hepatopatías, hasta ahora sin resolver: 1) algunos pacientes con hiperbilirrubinemia conjugada no presentan bilirrubinuria durante la fase de recuperación de su enfermedad, porque la bilirrubina está unida a la albúmina, de modo que no se filtra en los glomérulos renales, y 2) las concentraciones altas de bilirrubina sérica de algunos pacientes que, por lo demás, parecen recuperarse satisfactoriamente, descienden con más lentitud de lo esperado. En las últimas fases de la recuperación de las enfermedades hepatobiliares toda la bilirrubina conjugada puede ser bilirrubina unida a la albúmina. Sus niveles séricos descienden lentamente debido a la prolongada semivida de la albúmina.

MEDICIÓN DE LA BILIRRUBINA EN ORINA

La bilirrubina no conjugada del suero está siempre unida a la albúmina, no se filtra en el riñón y no aparece en la orina. La bilirrubina conjugada se filtra en el glomérulo y la mayor parte de ella se resorbe en el túbulo proximal; una pequeña parte se elimina por la orina. Toda la bilirrubina que se detecta en la orina es conjugada. La presencia de bilirrubinuria indica que existe una hepatopatía. La prueba de la tira reactiva (Ictotest) en la orina proporciona la misma información que el fraccionamiento de la bilirrubina en el suero; es una prueba muy exacta. En los sujetos con colestasis prolongada, la prueba puede ser falsamente negativa debido al predominio de la bilirrubina conjugada unida de manera covalente a la albúmina.

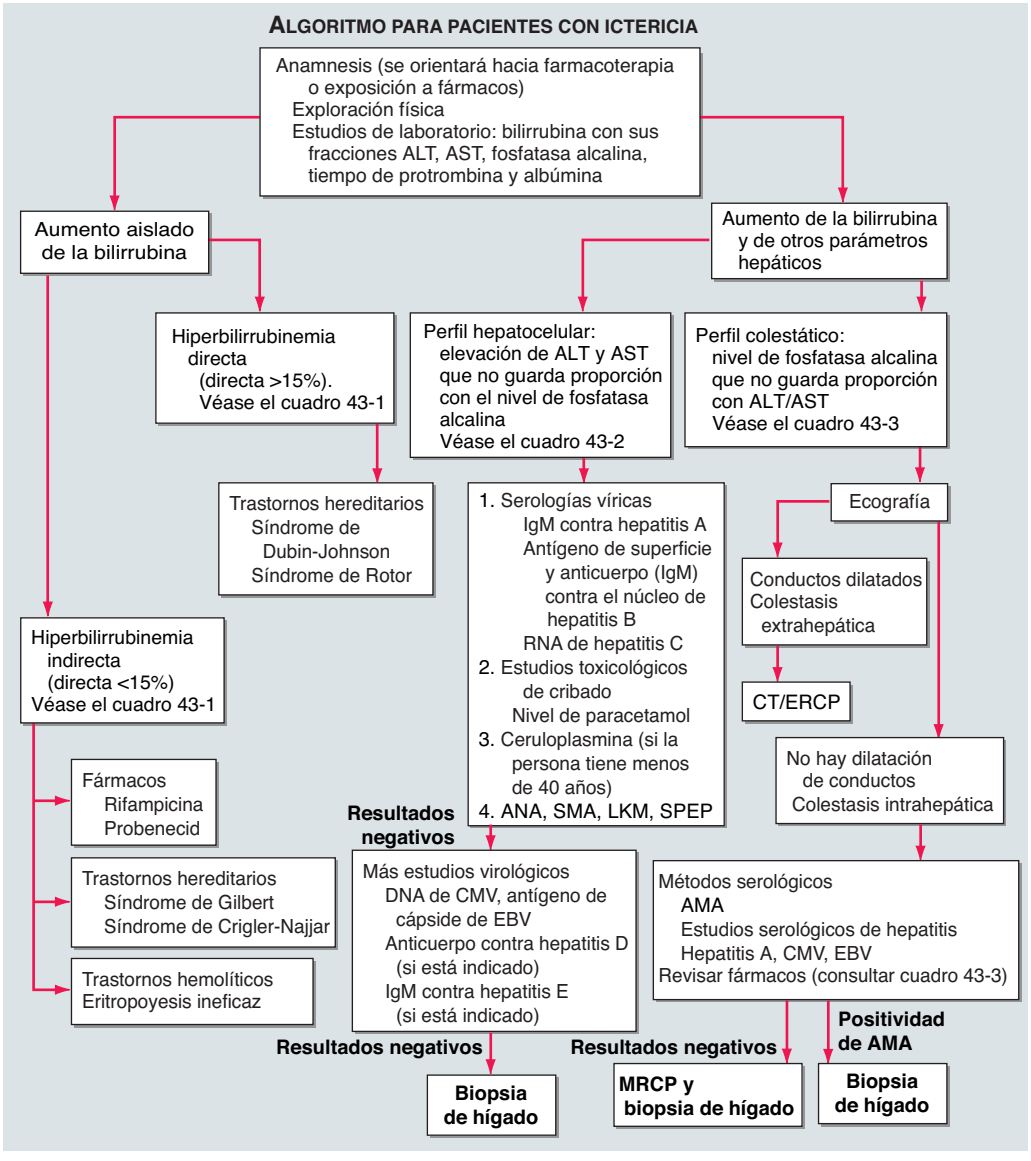

FIGURA 43-1. Evaluación de la persona con ictericia. MRCP, colangiopancreatografía por resonancia magnética; ALT, aminotransferasa de alanina; AST, aminotransferasa de aspartato; SMA, anticuerpo contra músculo de fibra lisa (*smooth-muscle antibody*); AMA, anticuerpo antimitocondria (*antimitochondrial antibody*); LKM, anticuerpo contra microsoma de hígado y riñón (*liver-kidney microsomal antibody*); SPEP, electroforesis de proteínas séricas (*serum protein electrophoresis*); CMV, citomegalovirus; EBV, virus de Epstein-Barr; ANA, anticuerpos antinucleares.

ESTUDIO DEL PACIENTE: Bilirrubina

La bilirrubina presente en el suero es el resultado de un equilibrio entre el paso (a la sangre) de la bilirrubina recién formada y la eliminación de este pigmento por el sistema hepatobiliar. La hiperbilirrubinemia puede deberse a: 1) formación excesiva de bilirrubina; 2) disminución de la captación, conjugación o eliminación de la bilirrubina, o 3) regurgitación de la bilirrubina conjugada o no conjugada, por los hepatocitos o por los conductos biliares lesionados. El aumento de la bilirrubina no conjugada en el suero se puede deber a producción excesiva, a un déficit de la captación, o a la falta de conjugación de la bilirrubina. La bilirrubina conjugada se eleva cuando disminuye su eliminación a los conductillos biliares o si hay fugas retrógradas del pigmento. Los primeros pasos del estudio de un paciente con ictericia intentarán averiguar: 1) si predomina la hiperbilirrubinemia conjugada o no conjugada, y 2) si hay otras pruebas bioquímicas hepáticas anormales. Aunque existan pocos datos, con una interpretación analítica se puede evaluar racionalmente al paciente (fig. 43-1). Aquí se tratará sólo el estudio de los pacientes adultos con ictericia.

ELEVACIÓN AISLADA DE LA BILIRRUBINA SÉRICA. Hiperbilirrubinemia no conjugada. El diagnóstico diferencial de la hiperbilirrubinemia no conjugada aislada incluye a pocas entidades patológicas (cuadro 43-1). Lo esencial es averiguar si el paciente padece un trastorno hemolítico con la consiguiente producción excesiva de bilirrubina (trastornos hemolíticos y eritropoyesis ineficaz) o si existe menor captación/conjugación hepática de la bilirrubina (por fármacos o por trastornos genéticos).

Los trastornos hemolíticos causantes de producción excesiva de grupos hemo pueden ser hereditarios o adquiridos. Los hereditarios son la esferocitosis, la anemia de células falciformes y las deficiencias de enzimas eritrocitarias, como la de cinasa de piruvato y la de deshidrogenasa de glucosa-6-fosfato. En estos trastornos, la bilirrubina sérica rara vez se eleva por encima de los 86 µmol/L (5 mg/100 ml). Pueden observarse valores más altos cuando coexiste algún trastorno funcional hepatocelular o renal, o en las hemólisis agudas, como ocurre en las crisis drepanocíticas. Cuando se estudia la ictericia de los pacientes con hemólisis crónica es importante recordar que ellos tienen una alta incidencia de litiasis biliar por cálculos pigmentarios (como de bilirrubinato cálcico), lo cual aumenta la probabilidad de una coledocolitiasis como explicación alternativa de la hiperbilirrubinemia.

Los cuadros hemolíticos adquiridos son: la anemia hemolítica microangiopática (p. ej., del síndrome hemolítico-urémico), la hemoglobinuria paroxística nocturna, anemia acantocítica y las hemólisis de mecanismo inmunitario. La eritropoyesis ineficaz se observa en las deficiencias de cobalamina, folato y hierro.

Si no hay hemólisis, el médico debe pensar en un problema relacionado con la captación o conjugación de la bilirrubina en el hígado. Fármacos, como la rifampicina y el probenecid, pueden producir hiperbilirrubinemia no conjugada al disminuir la captación hepática de la bilirrubina. Se observa una menor conjugación de la bilirrubina en tres trastornos hereditarios: en los tipos I y II del síndrome de Crigler-Najjar, y en el síndrome

CUADRO 43-1 CAUSAS DE HIPERBILIRRUBINEMIA AISLADA

I. Hiperbilirrubinemia indirecta
  A. Trastornos hemolíticos
    1. Hereditarios
      a. Esferocitosis, eliptocitosis
        Deficiencia de deshidrogenasa glucosa-6-fosfato y cinasa de piruvato
      b. Anemia drepanocítica
    2. Adquiridos
      a. Anemias hemolíticas microangiopáticas
      b. Hemoglobinuria paroxística nocturna
      c. Anemia acantocítica
      d. Hemólisis de origen inmunitario
  B. Eritropoyesis ineficaz
    1. Deficiencias de cobalamina, ácido fólico, ferropenia grave y talasemia
  C. Fármacos
    1. Rifampicina, probenecid, ribavirina
  D. Cuadros hereditarios
    1. Síndrome de Crigler-Najjar, tipos I y II
    2. Síndrome de Gilbert
II. Hiperbilirrubinemia directa
  A. Cuadros hereditarios
    1. Síndrome de Dubin-Johnson
    2. Síndrome de Rotor

de Gilbert. El *síndrome de Crigler-Najjar de tipo I* es extraordinariamente raro, propio de recién nacidos, y se caracteriza por ictericia intensa (bilirrubina >342 µmol/L [>20 mg/100 ml]) que produce lesiones neurológicas originadas por la ictericia nuclear (encefalopatía bilirrubínica), y que con frecuencia ocasiona la muerte en la lactancia o la infancia. Estos pacientes carecen por completo de la actividad de la enzima UDPGT, que casi siempre se debe a mutaciones del dominio 3′ esencial del gen de la *UDPGT*; son por ello totalmente incapaces de conjugar la bilirrubina y, por tanto, no la eliminan. El único tratamiento eficaz es el trasplante ortotópico de hígado. El empleo del tratamiento génico y la administración en goteo de hepatocitos alogénicos son métodos experimentales con un futuro promisorio en esta devastadora enfermedad.

El *síndrome de Crigler-Najjar de tipo II* es algo más frecuente que el tipo I. Los pacientes llegan a la edad adulta con cifras de bilirrubina que oscilan entre 103 y 428 µmol/L (6 y 25 mg/100 ml). En este caso, las mutaciones del gen *UDPGT* de bilirrubina disminuyen, pero no anulan del todo la actividad de la enzima. La actividad de esta enzima puede potenciarse administrando fenobarbital, que es capaz de aminorar las concentraciones de la bilirrubina sérica en estos pacientes. A pesar de la ictericia intensa, los pacientes suelen alcanzar la vida adulta, aunque pueden ser más sensibles a la ictericia nuclear si sufren el estrés de una enfermedad intercurrente o una intervención quirúrgica.

El *síndrome de Gilbert* se caracteriza también por disminución en la conjugación de bilirrubina, causada por la menor actividad de UDPGT de bilirrubina. Las personas con síndrome de Gilbert muestran hiperbilirrubinemia leve de la forma no conjugada, con concentración sérica casi siempre menor de 103 µmol/L (6 mg/100 ml). La cifra sérica puede fluctuar y a menudo la ictericia se identifica sólo en lapsos de ayuno. Un defecto molecular identificado en sujetos con síndrome de Gilbert se ha ubicado en el elemento TATAA de la región del promotor 5′ del gen de *UDPGT* de bilirrubina en un punto corriente arriba del exón 1. Por sí solo, el defecto no basta necesariamente para producir el síndrome clínico de Gilbert porque incluso pacientes homocigotos respecto a ese defecto no tienen las cifras de hiperbilirrubinemia que caracterizan al síndrome. En fecha reciente se ha identificado un polimorfismo intensificador que disminuye la actividad transcriptiva. La disminución en la transcripción, causada por ambas mutaciones en conjunto, puede ser de máxima importancia para la génesis del síndrome. A diferencia de los síndromes de Crigler-Najjar, el de Gilbert es muy frecuente. La cifra publicada de incidencia varía entre 3 y 7% de la población y predomina en varones a razón de dos a 7:1.

Hiperbilirrubinemia conjugada. La hiperbilirrubinemia conjugada se encuentra en dos trastornos hereditarios poco frecuentes: el *síndrome de Dubin-Johnson* y el *síndrome de Rotor* (cuadro 43-1). Los pacientes afectados en ambos presentan ictericia asintomática, que suele aparecer en el segundo decenio de vida. El defecto del síndrome de Dubin-Johnson consiste en mutaciones del gen que codifica la proteína 2 de resistencia a múltiples fármacos. Estos pacientes tienen una excreción defectuosa de la bilirrubina a los conductos biliares. En el síndrome de Rotor parece existir un problema de depósito de la bilirrubina en el hígado. Estos dos síndromes se pueden diferenciar, pero clínicamente no es necesario hacerlo, dada su naturaleza benigna.

INCREMENTO DE LA BILIRRUBINA SÉRICA ACOMPAÑADO DE OTRAS ANOMALÍAS DE LAS PRUEBAS HEPÁTICAS. El resto del presente capítulo se dedicará al estudio de los pacientes que, además de la hiperbilirrubinemia conjugada, tienen alteraciones de otras pruebas hepáticas; pueden dividirse en los afectados por un proceso hepatocelular primario y los que presentan colestasis intrahepática o extrahepática. Una vez establecida esta diferenciación (basándose en datos de la anamnesis, la exploración física y el tipo de afección de las pruebas funcionales hepáticas), el médico puede encauzar correctamente el estudio ulterior (fig. 43-1).

Anamnesis. La anamnesis minuciosa y completa es quizá la parte más importante del estudio del paciente que presenta ictericia inexplicada. Son aspectos importantes de la misma: la exposición anterior a cualquier agente químico o medicamento, sea prescrito por el médico o productos que se obtienen sin receta, como los preparados herbarios y vitamínicos, o fármacos como los esteroides anabolizantes. Con un interrogatorio minucioso, hay que averiguar si el paciente ha recibido productos por vía parenteral, transfusión, tatuajes, fármacos por vía intranasal o intravenosa y prácticas sexuales. También es importante la historia de los viajes recientes, el contacto con otras personas con ictericia, el consumo de alcohol o de alimentos posiblemente contaminados, la exposición laboral a hepatotoxinas, la duración de la ictericia y la existencia de otros síntomas como artralgias, mialgias, exantemas, anorexia, pérdida de peso, dolores abdominales, fiebre, prurito y alteraciones de la orina y las heces. Ninguno de estos últimos síntomas es específico de un trastorno determinado, pero ayudan a sospechar su presencia. En este sentido, el antecedente de mialgias y artralgias antes de la ictericia sugiere hepatitis, vírica o relacionada con algún fármaco, y la ictericia acompañada de dolor intenso y de comienzo súbito en el hipocondrio derecho junto con escalofríos indica coledocolitiasis y colangitis ascendente.

Exploración física. En la inspección general se debe estimar el estado nutricional del paciente. La atrofia de los músculos temporales y de la musculatura proximal es un signo de enfermedades consuntivas prolongadas, como el cáncer de páncreas o las cirrosis. Se observan estigmas de hepatopatía crónica, como arañas vasculares (*nevos arácneos*), eritema palmar, ginecomastia, circulación venosa abdominal en cabeza de medusa, contracturas de Dupuytren, hipertrofia parotídea y atrofia testicular en la cirrosis alcohólica avanzada (de Laennec) y, a veces, en otras clases de cirrosis. La tumefacción del ganglio supraclavicular izquierdo (ganglio de Virchow) o la aparición de un nódulo periumbilical (nódulo de la hermana María José) indican una neoplasia abdominal cancerosa. La distensión venosa yugular, que es un signo de insuficiencia cardiaca derecha, sugiere la existencia de congestión hepática. En las cirrosis avanzadas puede observarse derrame pleural derecho sin ascitis clínicamente evidente.

En el abdomen, la exploración debe comprobar el tamaño y la consistencia del hígado, la existencia de bazo palpable, por lo cual está agrandado, y buscar una posible ascitis. En los pacientes con cirrosis a veces se encuentra agrandado el lóbulo hepático izquierdo, que se palpa por debajo del apéndice xifoides, y esplenomegalia. El hígado agrandado y nodular al tacto o una tumefacción abdominal notable sugieren una neoplasia maligna del abdomen. El hígado doloroso y agrandado puede corresponder a hepatitis vírica o alcohólica o, con menos frecuencia, a congestión hepática aguda secundaria a insuficiencia cardiaca derecha. El dolor intenso a la palpación y la interrupción de la inspiración ante la presión digital en el hipocondrio derecho (signo de Murphy) sugieren colecistitis o, en ocasiones, colangitis ascendente. Cuando la ictericia concurre con ascitis se debe sospechar cirrosis o una neoplasia maligna con diseminación peritoneal.

Pruebas de laboratorio. Cuando el médico atiende a un paciente de ictericia de causa desconocida, existe una batería de pruebas que puede ser útil al iniciar el estudio. Tales pruebas comprenden la medición de la bilirrubina y sus fracciones, en el suero, las aminotransferasas, la fosfatasa alcalina, la albúmina y el tiempo de protrombina. La cuantificación de enzimas [aminotransferasa de alanina (*alanine aminotransferase*, ALT), aminotransferasa de aspartato (*aspartate aminotransferase*, AST) y fosfatasa alcalina] sirve para distinguir las lesiones hepatocelulares, de los cuadros

colestáticos (cuadro 296-1; fig. 43-1), un paso esencial para seleccionar las siguientes pruebas por solicitar. En general, los pacientes afectados por un trastorno hepatocelular tienen una elevación desproporcionada del nivel de aminotransferasas con respecto a la fosfatasa alcalina. Los pacientes con un cuadro colestático tienen una elevación desproporcionada del nivel de la fosfatasa alcalina en relación con el de las aminotransferasas. La bilirrubina puede estar considerablemente elevada, tanto en entidades patológicas hepatocelulares como en las colestasis y, por tanto, no suele resultar útil para distinguir unas de otras.

Además de los análisis de enzimas, en todos los pacientes con ictericia deben realizarse otras pruebas sanguíneas para evaluar la función hepática, como la cifra de albúmina y el tiempo de protrombina. Un nivel de albúmina bajo es propio de un problema crónico, como la cirrosis o el cáncer, mientras que el nivel normal debe hacer pensar en un cuadro más agudo, como hepatitis vírica o coledocolitiasis. El tiempo de protrombina prolongado indica deficiencia de vitamina K, debida a ictericia prolongada o a malabsorción de la vitamina K, o un deterioro importante de la función hepática. Si el tiempo de protrombina alterado no se corrige con la administración parenteral de vitamina K se debe sospechar la presencia de lesión hepatocelular intensa.

Los valores de la bilirrubina, las enzimas, la albúmina y el tiempo de protrombina permiten dilucidar si un paciente ictérico tiene lesión hepatocelular o colestasis. Las causas y el estudio de cada una de estas posibilidades son bastante diferentes.

Trastornos hepatocelulares. Las enfermedades hepatocelulares que pueden producir ictericia son: la hepatitis vírica, la intoxicación por fármacos o agentes ambientales, el alcohol y las cirrosis de cualquier causa en fase terminal **(cuadro 43-2)**. Hay que pensar en enfermedad de Wilson que, según se pensaba, afectaba más bien a adultos jóvenes, en todos los adultos si no se identifica otra causa de la ictericia. La hepatitis autoinmunitaria por lo general se observa en mujeres jóvenes o de mediana edad, pero puede afectar a los varones y a mujeres de cualquier edad. La hepatitis alcohólica se puede distinguir de la hepatitis por virus y agentes tóxicos por el tipo de alteración que experimentan las aminotransferasas. Los pacientes de hepatitis alcohólica por lo común tienen un cociente AST:ALT de 2:1 como mínimo. La AST rara vez supera las 300 U/L. En cambio, los sujetos con hepatitis vírica aguda o con lesiones causadas por tóxicos lo bastante graves como para producir ictericia suelen tener valores de aminotransferasas superiores a 500 U/L, y cifras de ALT mayores o iguales que las de AST. En ocasiones, el grado de elevación de las aminotransferasas permite diferenciar los cuadros hepatocelulares agudos, de los originados por colestasis. Aunque en ambos casos pueden detectarse aumentos de ALT y AST menores de ocho veces por encima de lo normal, los valores superiores a 25 o más se observan principalmente en las enfermedades hepatocelulares agudas. Los individuos con ictericia debida a cirrosis pueden tener cifras de aminotransferasas normales o sólo ligeramente elevadas.

Una vez que el médico confirma que el paciente padece un trastorno hepatocelular, las pruebas que debe solicitar en busca de hepatitis vírica son: anticuerpos IgM de la hepatitis A, el antígeno de superficie y el anticuerpo IgM del núcleo del virus de la hepatitis B y una prueba del RNA del virus de la hepatitis C. Pueden transcurrir muchas semanas antes de que el anticuerpo del virus C pueda detectarse y, por tanto, si se sospecha hepatitis aguda, esta prueba es poco fidedigna. En algunos casos pueden estar indicados estudios en busca de los virus de las hepatitis D y E, del virus de Epstein-Barr (*Epstein-Barr virus*, EBV) y del citomegalovirus (CMV). La cuantificación de la ceruloplasmina es el primer dato del cribado que hay que practicar si se sospecha enfermedad de Wilson. La existencia de hepatitis autoinmunitaria se conoce por medio de medición de anticuerpos antinucleares y de inmunoglobulinas específicas.

Las lesiones hepatocelulares por fármacos se pueden dividir en previsibles y no previsibles. Las reacciones medicamentosas previsibles dependen de la dosis y afectan a todos los pacientes que ingieren una dosis tóxica del fármaco en cuestión. El ejemplo clásico es la hepatotoxicosis por paracetamol. Las reacciones medicamentosas no previsibles, también llamadas idiosincrásicas, no dependen de la dosis y se observan en una minoría de pacientes. Hay muchos fármacos capaces de producir lesiones hepáticas idiosincrásicas. Las toxinas ambientales también son una causa importante de lesión hepatocelular. Entre ellas hay productos químicos industriales, como el cloruro de vinilo, los preparados herbarios que contienen alcaloides de la pirrolidina (té de Jamaica), Kava Kava y setas como *Amanita phalloides* o *A. verna*, que contienen amatoxinas muy lesivas para el hígado.

CUADRO 43-2 TRASTORNOS HEPATOCELULARES QUE PUEDEN ORIGINAR ICTERICIA

- Hepatitis vírica
  - Hepatitis A, B, C, D y E
  - Infección por virus de Epstein-Barr
  - Infección por citomegalovirus
  - Herpes simple
- Alcoholismo
- Toxicidad por fármacos y drogas
  - Predecible, que depende de dosis, como la causada por paracetamol
  - No predecible, idiosincrásica, como la causada por isoniazida
- Toxinas del ambiente
  - Cloruro de vinilo
  - Té de jamaica: alcaloides de pirrolizidina
  - Kava Kava
  - Setas silvestres: *Amanita phalloides* o *A. verna*
- Enfermedad de Wilson
- Hepatitis autoinmunitaria

Trastornos colestáticos. Cuando el tipo de alteración de las pruebas hepáticas sugiere un problema colestático, el siguiente paso que se plantea es averiguar si la colestasis es intrahepatíca o extrahepática (fig. 43-1). Esta distinción puede resultar difícil, y a menudo los datos de las pruebas de laboratorio, la anamnesis y la exploración física carecen de utilidad. La exploración que está indicada a continuación es una ecografía; esta técnica es barata, no expone a radiación al paciente y puede descubrir la dilatación de los conductos biliares intrahepatícos y extrahepáticos con mucha sensibilidad y especificidad. La ausencia de dilatación del árbol biliar sugiere colestasis intrahepática, mientras que la dilatación biliar indica colestasis extrahepática. Hay resultados negativos falsos en los pacientes con obstrucción parcial del colédoco o en los casos de cirrosis o de colangitis esclerosante primaria (*primary sclerosing cholangitis*, PSC), en los que las cicatricesimpiden que se dilaten los conductos intrahepáticos.

La ecografía puede detectar la colestasis extrahepática, pero rara vez descubre el lugar o la causa de la obstrucción. La porción distal del colédoco es un área especialmente difícil de apreciar en la ecografía, debido al gas intestinal interpuesto. Las siguientes pruebas que están indicadas son la tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT), colangiopancreatografía por resonancia magnética (*magnetic resonance cholangiopancreatography*, MRCP) y la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (*endoscopic retrograde cholangiopancreatography*, ERCP). La CT es mejor que la MRCP para explorar la cabeza del páncreas y para diagnosticar coledocolitiasis de la porción distal del colédoco, en particular cuando los conductos biliares no están dilatados. La ERCP es la técnica más indicada para diagnosticar la coledocolitiasis; se efectúa introduciendo por la boca un endoscopio de visión lateral hasta el duodeno. Se puede identificar así la ampolla de Vater, a través de la cual se hace avanzar un catéter. Luego se inyecta un medio de contraste que permite observar el colédoco y el conducto pancreático. Este cateterismo se consigue en 80 a 95% de los casos, según la experiencia del explorador. Además de sus posibilidades diagnósticas, la ERCP permite realizar varias intervenciones terapéuticas, como la extracción de los cálculos del colédoco y la colocación de endoprótesis. En quienes no se han obtenido buenos resultados con ERCP y existe la gran posibilidad de que se necesite alguna intervención terapéutica, con la angiografía transhepática se puede obtener la misma información, y permite tal intervención. La MRCP es una técnica no invasora que se practica ampliamente para mostrar los conductos biliar y pancreático; ha sustituido a la ERCP como el método inicial de diagnóstico en casos en que, según el médico, es pequeña la necesidad de una intervención.

En los pacientes con evidente *colestasis intrahepática*, el diagnóstico suele basarse en pruebas serológicas y una biopsia hepática percutánea. Hay una larga lista de trastornos diferentes que producen colestasis intrahepática **(cuadro 43-3)**, y también existen enfermedades que suelen producir una lesión de tipo hepatocelular y que a veces se manifiestan con un patrón lesivo colestático. Las hepatitis B y C pueden causar inflamación colestática (hepatitis colestática fibrosante). Esta variedad ha sido descrita en los pacientes sometidos a trasplantes de órganos sólidos. La hepatitis A, la hepatitis alcohólica, las infecciones por el EBV y el CMV también pueden manifestarse en la forma de hepatopatía colestática.

Los fármacos pueden producir colestasis intrahepática, es decir, una variedad de hepatitis inducida por fármacos. Esta colestasis por fármacos suele ser reversible una vez eliminado el fármaco nocivo, pero pueden

CUADRO 43-3 TRASTORNOS COLESTÁTICOS QUE PUEDEN ORIGINAR ICTERICIA

I. Intrahepáticos
- A. Hepatitis vírica
  - 1. Hepatitis colestática fibrótica: hepatitis B y C
  - 2. Hepatitis A, virus de Epstein-Barr, citomegalovirus
- B. Hepatitis por alcohol
- C. Toxicidad por fármacos
  - 1. Colestasis pura: esteroides anabólicos y anticonceptivos
  - 2. Hepatitis colestática: clorpromazina o estolato de eritromicina
  - 3. Colestasis crónica: clorpromazina y proclorperazina
- D. Cirrosis biliar primaria
- E. Colangitis esclerosante primaria
- F. Síndrome de conducto biliar "evanescente"
  - 1. Rechazo de hígado en trasplante (a largo plazo)
  - 2. Sarcoidosis
  - 3. Fármacos
- G. Cuadros hereditarios
  - 1. Colestasis intrahepática familiar progresiva
  - 2. Colestasis recurrente benigna
- H. Colestasis del embarazo
- I. Nutrición parenteral total
- J. Sepsis no hepatobiliar
- K. Colestasis benigna del posoperatorio
- L. Síndrome paraneoplásico
- M. Enfermedad venooclusiva
- N. Enfermedad de rechazo inverso (injerto contra hospedador)
- O. Enfermedad infiltrativa
  - 1. Tuberculosis
  - 2. Linfoma
  - 3. Amiloide

II. Extrahepáticas
- A. Cancerosas
  - 1. Colangiocarcinoma
  - 2. Cáncer de páncreas
  - 3. Cáncer de vesícula
  - 4. Cáncer de ampolla de Vater
  - 5. Ataque canceroso de ganglios linfáticos del hilio hepático
- B. Benigno
  - 1. Coledocolitiasis
  - 2. Posoperatorio de estructuras biliares
  - 3. Colangitis esclerosante primaria
  - 4. Pancreatitis crónica
  - 5. Colangiopatía del SIDA
  - 6. Síndrome de Mirizzi
  - 7. Parasitosis (ascarosis)

transcurrir muchos meses para que desaparezca la colestasis. Los agentes que la causan con mayor frecuencia son los esteroides anabolizantes y los anticonceptivos, pero también se han descrito hepatitis colestáticas con clorpromazina, imipramina, tolbutamida, sulindac, cimetidina y el estolato de eritromicina. También aparece en los pacientes que ingieren trimetoprim-sulfametoxazol y antibióticos a base de penicilina como la ampicilina, la dicloxacilina y el ácido clavulánico. En ciertos casos la colestasis se vuelve crónica y se acompaña de fibrosis progresiva a pesar de interrumpir oportunamente la administración del fármaco lesivo. Se ha observado colestasis crónica con la clorpromazina y la proclorperazina.

La *cirrosis biliar primaria* es una enfermedad que predomina en las mujeres de mediana edad y que origina destrucción progresiva de los conductos biliares interlobulillares. Se diagnostica por la presencia de anticuerpos antimitocondriales, que se detectan en 95% de los pacientes. La *colangitis esclerosante primaria* (PSC) se caracteriza por destrucción y fibrosis de los grandes conductos biliares, pero puede afectar únicamente a los conductos biliares intrahepáticos y manifestarse por colestasis intrahepática. Sin embargo, en 95% de los pacientes de PSC, están afectados los conductos biliares intrahepáticos y extrahepáticos. Este cuadro se diagnostica mediante visualización del árbol biliar. Es patognomónico el hallazgo de un gran número de estenosis de los conductos con dilataciones situadas en posición proximal respecto de cada estrechamiento. Cerca de 75% de los pacientes con PSC padecen una enfermedad inflamatoria intestinal.

El *síndrome del conducto biliar evanescente* y la *ductopenia del adulto* son trastornos raros en los que la biopsia hepática muestra un escaso número de conductos biliares. El cuadro histológico es similar al de la cirrosis biliar primaria, y se observa en los pacientes con rechazo crónico después de someterse a un trasplante hepático, y también en los que sufren enfermedad del injerto contra el hospedador (rechazo inverso) tras un trasplante de médula ósea. El síndrome del conducto biliar evanescente también aparece en casos raros de sarcoidosis, en los pacientes que ingieren ciertos fármacos, como la clorpromazina, y de forma idiopática.

Existen también formas familiares de la colestasis intrahepática. Los síndromes de esta categoría incluyen las *colestasis intrahepática familiar progresiva* (*progressive familial intrahepatic cholestasis*, PFIC) *de tipos 1-3* y la *colestasis recurrente benigna* (*benign recurrent cholestasis*, BRC). Los dos tipos de colestasis son cuadros recesivos autosómicos que surgen por mutaciones en el gen *ATP8B1* que codifica a una proteína de la subfamilia de trifosfatasas de adenosina (*adenosine triphosphatases*, ATPasas) de tipo P; no se conoce en detalle la función exacta de tal proteína. La PFIC1 es un cuadro progresivo que se manifiesta en la niñez, en tanto que la BRC lo hace en una etapa más tardía y se caracteriza por episodios repetitivos de ictericia y prurito; ellos ceden por sí solos pero pueden ser debilitantes. La PFIC2 es causada por mutaciones en el gen *ABCB11* que codifica la bomba de "expulsión" de sales biliares, y la PFIC3 es causada por mutaciones en la glucoproteína 3 P resistente a múltiples fármacos. La *colestasis del embarazo* aparece en el segundo y tercer trimestres de la gestación y desaparece después del parto. Se desconoce su causa, pero quizá sea hereditaria, y la colestasis puede inducirse con la administración de estrógenos.

Otras causas de colestasis intrahepática son las formas secundarias a la nutrición parenteral total (*total parenteral nutrition*, TPN), las sepsis no hepatobiliares, la colestasis posoperatoria benigna y un síndrome paraneoplásico observable en algunos cánceres, como la enfermedad de Hodgkin, el cáncer medular del tiroides, el hipernefroma, el sarcoma renal, los linfomas de células T, el cáncer de próstata y diversas neoplasias gastrointestinales. Se ha usado el término *síndrome de Stauffer* para la colestasis intrahepática específicamente vinculada con cáncer de células renales. En los pacientes que presentan colestasis en las unidades de cuidados intensivos debe sospecharse ante todo una ictericia producida por sepsis, "hígado de choque" y TPN. Cuando aparece ictericia después de un trasplante hepático, lo más probable es que se deba a la enfermedad venooclusiva o al rechazo inverso.

Las causas de la *colestasis extrahepática* pueden ser malignas y benignas (cuadro 43-3). Entre las primeras están las neoplasias malignas del páncreas, de la vesícula biliar, la ampolla de Vater y el colangiocarcinoma. Este último casi siempre conlleva PSC y es enormemente difícil de diagnosticar porque su aspecto suele ser idéntico al de la PSC. Los tumores pancreáticos y de la vesícula, igual que el colangiocarcinoma, son tumores casi siempre inextirpables y de mal pronóstico. De todos los tumores que se manifiestan por una ictericia indolora, el carcinoma de la ampolla es el que con mayor frecuencia se cura con cirugía. Las adenopatías del hilio hepático originadas por metástasis de otros cánceres pueden causar obstrucción del árbol biliar extrahepático.

La *coledocolitiasis* es la causa más frecuente de colestasis extrahepática. El cuadro clínico puede variar desde una ligera molestia en el hipocondrio derecho aunada a incremento mínimo de las enzimas hepáticas, hasta las de colangitis ascendente con ictericia, sepsis y colapso circulatorio. La PSC puede aparecer cuando hay estenosis de alcance clínico circunscritas al árbol biliar extrahepático. Cuando existe una estenosis dominante, las dilataciones repetidas por vía endoscópica constituyen un tratamiento eficaz. La pancreatitis crónica rara vez produce estenosis del colédoco distal a su paso por la cabeza del páncreas. La colangiopatía del SIDA es un trastorno causado por lo común por la infección del epitelio de los conductos biliares por el CMV o por criptosporidios, y la colangiografía genera imágenes similares a las de la PSC. El cuadro inicial incluye cifras muy altas de fosfatasa alcalina en suero, de 800 UI/L por término medio, pero la bilirrubina suele ser casi normal, y en general son pacientes que no tienen ictericia.

RESUMEN

En el presente capítulo no se ha pretendido hacer una revisión enciclopédica de todos los trastornos causantes de ictericia, sino proporcionar una base que ayude al médico a evaluar al paciente de forma racional (fig. 43-1).

En pocas palabras, el primer paso es realizar las pruebas sanguíneas adecuadas para averiguar si el paciente muestra sólo incremento de la bilirrubina sérica. En ese caso hay que preguntarse si dicha elevación se debe a un aumento de la fracción no conjugada, o de la conjugada. Si la hiperbilirrubinemia se acompaña de alteración de otras pruebas hepáticas, la pregunta es: ¿la causa es un problema hepatocelular o una colestasis? Si se trata de colestasis,

¿es intrahepática o extrahepática? A todas estas preguntas se puede contestar realizando anamnesis y exploración física detalladas, y haciendo una interpretación analítica tanto de las pruebas de laboratorio como de las técnicas y exploraciones radiológicas.

LECTURAS ADICIONALES

BosmaPJ: Inherited disorders of bilirubin metabolism. J Hepatol 38:107, 2003

Ferenci P: Wilson's disease. Clin Gastroenterol Hepatol 3:726, 2005

Fox IJ et al: Treatment of the Crigler-Najjar syndrome type I with hepatocyte transplantation. N Engl J Med 338:1422, 1998

Glasova H, Beuers U: Extrahepatic manifestations of cholestasis. J Gastroenterol Hepatol 9:938, 2002

Pratt DS, Kaplan MM: Laboratory tests, in *Schiff's Diseases of the Liver*, 9th ed, ER Schiff et al (eds). Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2003

Trauner M et al: Molecular pathogenesis of cholestasis. N Engl J Med 339: 1217, 1998

44 Hinchazón abdominal y ascitis

Robert M. Glickman, Roshini Rajapaksa

HINCHAZÓN ABDOMINAL

La hinchazón o distensión del abdomen es un problema frecuente en la práctica clínica y puede ser la primera manifestación de una enfermedad sistémica o de un trastorno abdominal insospechado. El dato *subjetivo* de "inflamación" del abdomen, que suele describirse como una sensación de plétora o distensión, suele ser transitorio, y muchas veces depende de algún trastorno gastrointestinal funcional si no coexisten signos físicos objetivos de aumento del perímetro abdominal ni de hinchazón local. La *obesidad* y la lordosis lumbar también pueden producir abultamiento del abdomen, pero, por los datos de la anamnesis y la exploración física minuciosa suelen diferenciarse fácilmente del verdadero aumento de volumen de la cavidad abdominal.

ANAMNESIS

El paciente puede ser el primero en advertir la distensión abdominal ante la necesidad de aumentar progresivamente el tamaño de la ropa o del cinturón, por la presencia de hernias abdominales o inguinales, o por la aparición de una hinchazón delimitada. Con frecuencia el tamaño del abdomen aumenta en grado considerable, pero pasa inadvertido durante semanas o meses, por coexistir con obesidad o por la forma insidiosa en que se desarrolla la ascitis, sin dolor ni signos de localización. La distensión progresiva del abdomen puede acompañarse de sensación de "tirantez" o "estiramiento" de los flancos del abdomen o de las ingles, y una sensación vaga de lumbalgia. Cuando existe dolor circunscrito, la causa suele ser la afección de algún órgano abdominal (p. ej., hígado con congestión pasiva, bazo agrandado o tumor del colon). El dolor es raro en las cirrosis con ascitis y, cuando existe, debe sospecharse pancreatitis, carcinoma hepatocelular o peritonitis. La ascitis a presión y los tumores abdominales pueden producir aumento de la presión intraabdominal, seguido de síntomas de indigestión y pirosis debidos al reflujo gastroesofágico, o de disnea, ortopnea por hernias de la pared abdominal (inguinales y umbilicales) y taquipnea por elevación del diafragma. La dificultad respiratoria también puede ser influida por la coexistencia de derrames pleurales, ante todo en el lado derecho, y que supuestamente se deben a la fuga de líquido ascítico por los conductos linfáticos del diafragma. Se denomina *hidrotórax hepático* al gran derrame pleural que oculta en las radiografías gran parte de los campos pulmonares. Al sujeto que presenta hinchazón abdominal difusa se le debe preguntar si ha abusado del consumo de alcohol, si ha tenido ictericia o hematuria o si han cambiado sus hábitos de defecación. La información de la anamnesis puede aportar pistas que podrían señalar una probable cirrosis oculta, tumor del colon con siembra peritoneal, insuficiencia cardiaca congestiva o nefrosis.

EXPLORACIÓN FÍSICA

Una exploración física completa y concienzuda brindará pistas muy valiosas sobre la causa de la hinchazón abdominal. En ese sentido, el eritema palmar y las arañas vasculares sugieren una cirrosis subyacente, mientras que la adenopatía supraclavicular (ganglio de Virchow) debe apuntar a la sospecha de una neoplasia maligna "oculta" del tubo digestivo.

La *inspección* del abdomen es importante. Observando los contornos abdominales se pueden distinguir las hinchazones circunscritas y las generalizadas. El abdomen distendido a presión, con la piel tensa y estirada, los flancos abultados y con eversión umbilical, es característico de la ascitis. Una trama venosa muy notable bajo la piel del abdomen y cuyo flujo sanguíneo se aleja del ombligo, suele indicar la existencia de hipertensión porta, mientras que las colaterales venosas en las que la sangre se dirige de la parte baja del abdomen hacia el ombligo, sugieren obstrucción de la vena cava inferior; y el flujo sanguíneo que discurre en sentido inferior, en dirección del ombligo, es signo de obstrucción de la vena cava superior. Un abdomen "acuminado", en el que se aprecia el relieve de las asas intestinales subyacentes, suele deberse a distensión u obstrucción intestinal. La presencia de un abultamiento epigástrico, con evidente peristaltismo que avanza de izquierda a derecha, casi siempre denota estenosis pilórica; y el hígado con focos metastásicos puede verse y palparse como un abultamiento nodular ubicado en el hipocondrio derecho que se desplaza con la respiración.

La a*uscultación* puede descubrir los sonidos de gorgoteo de tono agudo propios del comienzo de una obstrucción intestinal, o el ruido de sucusión o chapoteo que causan los líquidos y gases acumulados en exceso en una víscera hueca dilatada. En ocasiones, la auscultación cuidadosa sobre un hígado agrandado percibe el ruido áspero que produce el flujo sanguíneo de un tumor muy vascularizado (en particular del carcinoma hepatocelular) o el roce parecido al del cuero debido a un nódulo superficial. Un zumbido venoso en el ombligo puede sugerir la hipertensión porta, lo mismo que el aumento de la circulación colateral alrededor del hígado. Signos importantes que denotan la presencia de líquido intraabdominal son la onda líquida y la matidez del flanco, que se desplaza con los cambios de posición del paciente, aunque para producir tales signos se necesitan, como mínimo, 1 500 ml de líquido. En obesos es difícil demostrar la presencia de cantidades pequeñas, y a menudo son detectadas por la exploración ecográfica del vientre, en la cual se pueden identificar incluso 100 ml de líquido. Con percusión cuidadosa se puede distinguir el agrandamiento generalizado del abdomen, de las hinchazones circunscritas producidas por el útero grande, un quiste de ovario o la vejiga distendida. Por percusión también es posible delinear un hígado anormalmente pequeño o grande. La desaparición de la matidez hepática normal es un signo de necrosis hepática masiva y también puede ser una pista de la presencia de gases libres en la cavidad peritoneal, como en la perforación de una víscera hueca.

La *palpación* suele ser difícil cuando hay ascitis masiva, y la maniobra del témpano (o del rebote) puede ser la única manera de palpar el hígado o el bazo. Un bazo algo aumentado en un abdomen con ascitis puede ser el único indicio de una cirrosis oculta. Cuando hay signos de hipertensión porta, el hígado blando sugiere que la obstrucción al flujo porta es extrahepática, mientras que un hígado de consistencia firme señala a la cirrosis como causa de la hipertensión porta. La palpación del hígado muy duro y con nódulos sugiere que este órgano está infiltrado por un tumor y, si conlleva ascitis, casi puede asegurarse que hay siembra de metástasis en el peritoneo. Cuando aparece un nódulo periumbilical duro (nódulo de la hermana María José) hay que pensar en metástasis de un tumor primario del tubo digestivo o de los órganos de la pelvis, y el hígado pulsátil con ascitis es un dato propio de la insuficiencia tricuspídea.

Hay que tratar de averiguar si un abultamiento es sólido o quístico, de superficie lisa o irregular, y si se desplaza o no con la respiración. El hígado, el bazo y la vesícula biliar deben descender con la inspiración, salvo que estén fijos por adherencias o por un tumor que se ha extendido más allá del órgano de origen. Si un abultamiento está fijo y no desciende con la respiración, es probable que esté en posición retroperitoneal. La hiperestesia, en particular si está circunscrita, puede indicar un cuadro inflamatorio, por ejemplo, un absceso; pero también puede deberse a la distensión del peritoneo visceral o a la necrosis de un tumor. Los tactos rectal y ginecológico son indispensables, ya que pueden poner de manifiesto abultamiento originado por un tumor o una infección no detectable con otros métodos.

El e*studio radiológico* y los *análisis de laboratorio* son esenciales para confirmar o ampliar las impresiones recogidas en la exploración física. Las radiografías simples de abdomen en bipedestación y en decúbito pueden demostrar asas intestinales dilatadas con los niveles líquidos característicos de la obstrucción intestinal, o el deslustrado o borrosidad difusa y la desaparición de los bordes del psoas tan sugestivos de ascitis. La ecografía suele ser muy valiosa para detectar la ascitis, para descubrir masas, y para calcular el tamaño del hígado y el bazo. La tomografía computadorizada (CT) proporciona datos similares. Muchas veces se necesita un rastreo de CT para ver la región retro-

CUADRO 44-1 CARACTERÍSTICAS DEL LÍQUIDO ASCÍTICO EN DIVERSAS ENFERMEDADES

Enfermedad	Aspecto macroscópico	Proteínas, g/L	Gradiente de albúmina en suero o en líquido de ascitis, en g/100 ml	Recuento celular		Otras pruebas por realizar
				Eritrocitos, >10 000 células/μl	Leucocitos/μl	
Cirrosis	Ambarino o con bilis	<25 (95%)	>1.1	1%	<250 (90%);[a] predominantemente mesotelial	
Neoplasias	Ambarino, hemorrágico, mucinoso o quiloso	>25 (75%)	<1.1	20%	>1 000 (50%) tipos celulares variables	Citología, estudio de bloque celular, biopsia de peritoneo
Peritonitis tuberculosa	Claro, turbio, hemorrágico, quiloso	>25 (50%)	<1.1	7%	>1 000 (70%); por lo regular >70% de linfocitos	Biopsia de peritoneo, tinción y cultivo en busca de bacilos acidorresistentes
Peritonitis piógena	Turbio o purulento	Si es purulento, >25	<1.1	Poco común	Predominantemente polimorfonucleares	Tinción de Gram positiva, cultivo
Insuficiencia cardiaca congestiva	Ambarino	Variable, 15-53	>1.1	10%	<1 000 (90%); por lo común mesotelial, con mononucleares	
Nefrosis	Ambarino o quiloso	<25 (100%)	<1.1	Poco común	<250; mesotelial, con mononucleares	Si es quiloso, extracción y tinción con colorante de Sudán
Ascitis pancreática (pancreatitis, seudoquiste)	Turbio, hemorrágico o quiloso	Variable, a menudo >25	<1.1	Variable, puede ser sanguinolento	Variable	Mayor nivel de amilasa en el líquido ascítico y el suero

[a] Las circunstancias en que se examinó el líquido y se seleccionó a los pacientes no fueron idénticas entre todas las series. Por tanto, las cifras porcentuales (entre paréntesis) deben tomarse sólo como indicación del orden de magnitud y no como la cifra exacta de incidencia de cualquier dato anormal.

peritoneal, el páncreas y los ganglios linfáticos. Las radiografías simples de abdomen pueden detectar un colon distendido debido a una colitis ulcerosa insospechada y ofrecer datos valiosos sobre el tamaño del hígado y el bazo. El hemidiafragma derecho irregular y elevado a veces es indicio de absceso hepático o de carcinoma hepatocelular. Con frecuencia se necesitan estudios del tubo digestivo, con bario u otros medios de contraste, para localizar el tumor primario.

Entre las anormalidades de datos de laboratorio que sugieren fuertemente cirrosis como causa de la ascitis están la trombocitopenia no explicada, la hipoalbuminemia y la prolongación del tiempo de protrombina.

ASCITIS

Al estudiar a un paciente con ascitis hay que plantearse siempre la necesidad de averiguar su causa. En la mayor parte de los casos la ascitis aparece formando parte de una enfermedad bien conocida, como la cirrosis, la insuficiencia cardiaca congestiva, la nefrosis o una carcinomatosis diseminada. En estos casos, el médico debe comprobar que la ascitis se ha desarrollado eficazmente a causa de la enfermedad básica subyacente y que no se debe a otro proceso patológico distinto o no relacionado. Es necesario hacer esta distinción incluso cuando la causa de la ascitis parezca evidente. Por ejemplo, cuando en un paciente con cirrosis compensada que tiene una ascitis mínima se desarrolla una ascitis progresiva, que es cada vez más rebelde a la restricción de sodio y a los diuréticos, el empeoramiento del cuadro tiende a atribuirse a la hepatopatía progresiva. Sin embargo, esta descompensación puede deberse a un carcinoma hepatocelular, a trombosis de la vena porta, a una peritonitis bacteriana espontánea o incluso a la tuberculosis. El escaso y desalentador número de veces que se diagnostica una peritonitis tuberculosa o un carcinoma hepatocelular en un paciente con cirrosis y ascitis guarda relación con la poca frecuencia con que se sospecha la posible aparición de estos cuadros sobreañadidos. Del mismo modo, la aparición de ascitis en un paciente con insuficiencia cardiaca congestiva puede deberse a carcinoma diseminado con metástasis peritoneales. Sin embargo, hay que destacar que si bien se conocen muchas causas diferentes de ascitis, en Estados Unidos más de 80% de los casos son consecuencia de cirrosis. Entre los factores de riesgo para que aparezca este último trastorno están alcoholismo, hepatitis vírica, esteatohepatitis no alcohólica y el antecedente familiar de hepatopatías.

Parte de la evaluación sistemática del individuo ascítico es la paracentesis con fin diagnóstico (50 a 100 ml) y no se necesita siempre para realizarla la administración previa de plaquetas o plasma fresco congelado, salvo si se sospecha coagulación intravascular diseminada. El líquido se somete a examen macroscópico y se analiza para valorar la cantidad de proteínas, y hacer un recuento y tipificación de las células, realizar tinciones de Gram y de bacilos acidorresistentes, y cultivos. El estudio citológico y de las masas/conglomerados celulares puede descubrir carcinoma insospechado. El médico debe calcular el gradiente de albúmina entre suero y ascitis (*serum ascites albumin gradient*, SAAG) para saber si el líquido es un trasudado o un exudado. Dicho gradiente guarda relación directa con la presión porta. El gradiente mayor de 1.1 g/100 ml (alto) es característico de la ascitis cirrótica no complicada, y en más de 97% de las veces diferencia la ascitis por hipertensión porta de la no debida a tal cuadro. Otras causas de la ascitis de gradiente alto son la hepatitis alcohólica, la insuficiencia cardiaca congestiva, metástasis en hígado, pericarditis constrictiva y síndrome de Budd-Chiari. El gradiente bajo, es decir, menos de 1.1 g/100 ml sugiere, con una exactitud mayor de 97%, que la ascitis no proviene de hipertensión porta y obliga a investigar otros orígenes como carcinomatosis peritoneal, peritonitis tuberculosa, pancreatitis, serositis, peritonitis piógena y síndrome nefrótico (cuadro 44-1). El cuadro 44-1 incluye algunos de los estados patológicos que originan la ascitis con SAAG alto y también el bajo. Aunque los resultados del análisis del líquido ascítico en un cuadro patológico particular son variables, algunos datos son lo bastante característicos como para sospechar la posible presencia de algunas enfermedades. Por ejemplo, el líquido sanguinolento con >25 g/L de proteínas es raro en la cirrosis no complicada, pero es compatible con peritonitis tuberculosa o una neoplasia. El líquido turbio con predominio de polimorfonucleares (>250/μl) y con tinción de Gram positiva es característico de peritonitis bacteriana; pero si la mayor parte de las células son linfocitos se debe sospechar tuberculosis. El examen completo de cada líquido ascítico es de enorme importancia, puesto que en ocasiones sólo hay un dato anormal. Por ejemplo, si el líquido es un trasudado típico, pero contiene más de 250 leucocitos/μl, ese dato debe considerarse atípico para una cirrosis y es necesario buscar un tumor o una infección. Tal es el caso en particular cuando se estudia la ascitis de la cirrosis, en la que puede existir infección oculta que se manifieste únicamente por mínimas elevaciones del número de leucocitos en el líquido peritoneal (300 a 500 células/μl). En un alto porcentaje de esos casos la tinción de Gram del líquido puede resultar negativa, lo que hace indispensable realizar cultivos del líquido peritoneal. Al inocular (a la cabecera del paciente) el líquido ascítico recién extraído en los frascos habituales de hemocultivo, aumenta enormemente el número de resultados positivos cuando la muestra contiene material infeccioso (90% de resultados positivos frente a 40% con los cultivos corrientes de laboratorio). El examen visual directo del peritoneo (por laparoscopia) permite descubrir si hay masas tumorales y lesiones tuberculosas en él, o focos metastásicos en el hígado. Debe obtenerse material para biopsia bajo control visual directo, porque así aumenta la exactitud diagnóstica de la técnica.

La *ascitis quilosa* es un líquido peritoneal turbio, lechoso o cremoso porque contiene linfa torácica o intestinal. Con el microscopio se descubren glóbulos de grasa teñibles con el colorante de Sudán y el examen bioquímico muestra

su riqueza en triglicéridos. El líquido lácteo opaco por lo común tiene una concentración de triglicéridos mayor de 11.3 mmol/L (>1 000 mg/100 ml), pero para el diagnóstico basta la concentración de triglicéridos mayor de 2.3 mmol/L (>200 mg/100 ml). Un líquido turbio debido a la presencia de leucocitos o células tumorales se puede confundir con el líquido quiloso (seudoquiloso), y muchas veces conviene tratar la muestra por alcalinización y extracción con éter. Los álcalis tienden a disolver las proteínas celulares y, por tanto, a disminuir la turbidez, y si los lípidos son los causantes de la opacidad, su extracción con el éter conseguirá aclarar el líquido. La ascitis quilosa casi siempre se debe a obstrucción linfática secundaria a traumatismos, tumores, tuberculosis, filariosis (cap. 211), o a anomalías congénitas. También se observa en el síndrome nefrótico.

Es infrecuente que el líquido ascítico pueda ser de tipo *mucinoso*, y entonces cabe pensar en un seudomixoma peritoneal (cap. 291) o, con menor frecuencia, en el carcinoma coloide del estómago o del colon con implantes peritoneales.

En ocasiones, la ascitis aparece como un dato aparentemente aislado sin ninguna manifestación clínica de una enfermedad subyacente. Es entonces cuando un estudio concienzudo del líquido ascítico puede proporcionar pistas para orientar las pesquisas ulteriores que deben emprenderse. En primer lugar hay que analizar el líquido para saber si el gradiente es alto (trasudado) o bajo (exudado). La *ascitis de gradiente alto* (*por trasudado*) de origen impreciso suele depender de cirrosis oculta, hipertensión venosa del lado derecho que incrementa la presión sinusoidal del hígado, síndrome de Budd-Chiari o metástasis masivas en el hígado. Las cirrosis con función hepática bien conservada (con albúmina normal) resultan en ascitis y acompañadas constantemente de hipertensión porta intensa (cap. 301). Para su estudio deben llevarse a cabo pruebas de función hepática, gammagrafía hepatoesplénica u otros métodos imagenológicos (CT o ecografía), con el fin de descubrir lesiones nodulares en el hígado, o realizar una prueba de desviación del coloide del isótopo que permita sospechar hipertensión porta. En ocasiones puede resultar útil medir la presión venosa capilar del hígado, para demostrar la hipertensión porta. Por último, si está clínicamente indicada, la biopsia hepática podrá confirmar el diagnóstico de cirrosis y quizá sugerir su origen. Hay otros trastornos que pueden producir congestión venosa del hígado y la consiguiente ascitis; es preciso estar muy alerta sobre posibles lesiones valvulares del hemicardio derecho, y sospechar especialmente una pericarditis constrictiva, cuadros cuyo diagnóstico seguro puede exigir la práctica de estudios imagenológicos del corazón, y cateterismo cardiaco. La trombosis de las venas suprahepáticas se diagnostica con las técnicas de "imagen" que permiten observar esas venas (ecografía Doppler, angiografía, CT y resonancia magnética) y que podrán demostrar su obstrucción, trombosis o invasión por un tumor. En ocasiones se observa trasudado ascítico, que coincide con un tumor benigno del ovario, en particular un fibroma (síndrome de Meigs), que produce ascitis e hidrotórax.

En la *ascitis de gradiente bajo* (*exudado*), el estudio debe comenzar con la búsqueda de un trastorno peritoneal primario, siendo las infecciones y los tumores los más importantes. La peritonitis tuberculosa (cuadro 44-1) se diagnostica mejor con una biopsia por vía percutánea o por laparoscopia. El estudio histológico casi siempre muestra la presencia de granulomas en los que pueden detectarse los bacilos acidorresistentes. Los cultivos del líquido peritoneal para detectar la tuberculosis suelen tardar seis semanas, razón por la cual el aspecto histológico característico, aunado a tinciones adecuadas permiten iniciar en seguida el tratamiento tuberculostático. De igual modo, el diagnóstico de la siembra peritoneal de un tumor se puede hacer estudiando la citología del líquido peritoneal o, si es negativa, realizando biopsia peritoneal. En esos casos hay que tratar de diagnosticar la naturaleza y localización del tumor primario con las exploraciones pertinentes. La ascitis pancreática (cuadro 44-1) se acompaña constantemente de la extravasación del jugo pancreático desde un conducto excretor del páncreas, y casi siempre es un seudoquiste el causante del escape. El examen del páncreas por ecografía o por CT seguido de la observación del conducto pancreático por cateterismo directo [p. ej. colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (*endoscopic retrograde cholangiopancreatography*, ERCP)] suele descubrir el sitio de la fuga y ayuda a realizar la ablación quirúrgica.

Un análisis de los factores fisiológicos y metabólicos que intervienen en la aparición de la ascitis (véanse los detalles en el cap. 301), junto con un estudio muy completo de la naturaleza del líquido ascítico, siempre ayuda a descubrir el origen de ella y a instituir el tratamiento apropiado.

Agradecimiento

El Dr. Kurt J. Isselbacher ha sido coautor del presente capítulo en ediciones anteriores.

LECTURAS ADICIONALES

Lipsky MS, Sternbach MR: Evaluation and initial management of patients with ascites. Am Fam Physician 54:1327, 1996

McHutchison JG: Differential diagnosis of ascites. Semin Liver Dis 17:191, 1997

Parsons SL et al: Malignant ascites. Br J Surg 83:6, 1996

Pinto PC et al: Large volume paracentesis in nonedematous patients with tense ascites: Its effect on intravascular volume. Hepatology 8:207, 1988

Runyon BA: Management of adult patients with ascites due to cirrhosis. Hepatology 39:841, 2004

SECCIÓN 7 ALTERACIONES DE LA FUNCIÓN RENAL Y DE LAS VÍAS URINARIAS

45 Hiperazoemia y alteraciones urinarias

Bradley M. Denker, Barry M. Brenner

El funcionamiento normal del riñón se realiza mediante múltiples procesos celulares para mantener la homeostasis del organismo. Los trastornos de cualquiera de esas funciones pueden ocasionar diversas alteraciones capaces de influir negativamente en la supervivencia. Las manifestaciones clínicas de esas consecuencias nocivas dependen de la fisiopatología de las lesiones renales y muchas veces se reconocerán desde el principio por un grupo de síntomas, de signos físicos anormales y de alteraciones en los estudios de laboratorio que permitirán llegar al diagnóstico de un síndrome específico conocido. Esos síndromes renales **(cuadro 45-1)** pueden ser la consecuencia de alguna enfermedad general o de una enfermedad primaria del riñón. Los síndromes nefrológicos suelen constar de varios elementos que reflejan los procesos patológicos subyacentes. La duración y la gravedad de la enfermedad afectan las manifestaciones observadas y es típico que comprendan una o más de las siguientes: 1) alteraciones del volumen de la orina (oliguria, anuria, poliuria); 2) alteraciones del sedimento urinario (eritrocitos, leucocitos, cilindros y cristales); 3) eliminación anormal de las proteínas séricas (proteinuria); 4) disminución de la tasa de filtración glomerular (*glomerular filtration rate*, GFR) (hiperazoemia); 5) hipertensión con o sin aumento del volumen total de los líquidos corporales (edema); 6) trastornos de los electrólitos, o 7) en algunos síndromes, fiebre y dolor. Al combinarse de distintas maneras, estas manifestaciones permiten identificar a alguno de los principales síndromes renales (cuadro 45-1), disminuir el número de entidades que intervienen en el diagnóstico diferencial, elegir los métodos de evaluación diagnóstica y ayudar a la toma de decisiones terapéuticas. Todos estos síndromes y las enfermedades con ellos vinculadas se estudian detalladamente en los capítulos siguientes. El presente capítulo se ocupa de diversas alteraciones renales cuya importancia es decisiva para diferenciar estos cuadros, y que son: 1) la reducción de la GFR, seguida de hiperazoemia; 2) las alteraciones del sedimento urinario, con o sin eliminación de proteínas, y 3) los cambios del volumen urinario.

CUADRO 45-1 DATOS CLÍNICOS Y DE LABORATORIO INICIALES PARA DEFINIR SÍNDROMES IMPORTANTES EN NEFROLOGÍA

Síndromes	Datos importantes para el diagnóstico	Signos frecuentes	Capítulos que aportan datos de síndromes y enfermedades
Insuficiencia renal aguda o de evolución rápida	Anuria Oliguria Disminución corroborada y reciente de la GFR	Hipertensión, hematuria Proteinuria, piuria Cilindros, edema	Caps. 273, 277, 279, 283
Nefritis aguda	Hematuria, cilindros de eritrocitos Hiperazoemia, oliguria Edema, hipertensión	Proteinuria Piuria Congestión circulatoria	Cap. 277
Insuficiencia renal crónica	Hiperazoemia que dura más de tres meses Síntomas o signos duraderos de uremia Síntomas o signos de osteodistrofia renal Disminución del volumen de ambos riñones Cilindros de diverso tipo en el sedimento de la orina	Proteinuria Cilindros Poliuria, nicturia Edema, hipertensión Trastornos de electrólitos	Caps. 272, 274
Síndrome nefrótico	Proteinuria >3.5 g por 1.73 m^2 en 24 h Hipoalbuminemia Edema Hiperlipidemia	Cilindros Lipiduria	Cap. 277
Anormalidades asintomáticas en orina	Hematuria Proteinuria (menos de los límites nefróticos) Piuria estéril, cilindros		Cap. 277
Infección de vías urinarias o pielonefritis	Bacteriuria >10^5 colonias/ml Presencia corroborada de otros agentes infecciosos en la orina Piuria, cilindros leucocíticos Polaquiuria, urgencia para la micción Dolor a la palpación de la vejiga y del flanco	Hematuria Hiperazoemia leve Proteinuria leve Fiebre	Cap. 282
Defecto de los túbulos renales	Trastornos de electrólitos Poliuria, nicturia Calcificación renal Nefromegalia Defectos del transporte renal	Hematuria Proteinuria "tubular" (<1 g/24 h) Enuresis	Caps. 278, 279
Hipertensión	Hipertensión sistólica o diastólica	Proteinuria Cilindros Hiperazoemia	Caps. 241, 280
Nefrolitiasis	Antecedente de expulsión o de extracción de un cálculo Detección previa de un cálculo en radiografías Cólico renal	Hematuria Piuria Polaquiuria, urgencia de micción	Cap. 281
Obstrucción de vías urinarias	Hiperazoemia, oliguria, anuria Poliuria, nicturia, retención de orina Lentificación del chorro de orina Hipertrofia prostática, nefromegalia Dolor del flanco a la palpación, plétora vesical después de orinar	Hematuria Piuria Enuresis, disuria	Cap. 283

Nota: GFR, tasa de filtración glomerular.

HIPERAZOEMIA

EVALUACIÓN DE LA TASA DE FILTRACIÓN GLOMERULAR (GFR)

La medición seriada de la GFR es importante en el ámbito hospitalario y en el extrahospitalario y para ello existen varios métodos que se describirán más adelante. En la mayor parte de las circunstancias clínicas agudas no se cuenta con una determinación de la GFR y se recurre a la concentración sérica de creatinina para estimar la GFR a fin de administrar las dosis apropiadas de medicamentos que se excretan por vía renal y vigilar los cambios a corto plazo en la GFR. La creatinina sérica es el marcador más ampliamente utilizado para la GFR, y ésta guarda una relación directa con la excreción urinaria de creatinina e inversa con la creatinina sérica (U_{Cr}/P_{Cr}). La depuración de creatinina se calcula a partir de tales mediciones para un lapso definido (por lo general 24 h) y se expresa en mililitros por minuto. Basándose en dicha relación y en algunos inconvenientes importantes (véase más adelante en este capítulo), la GFR desciende paralelamente al aumento de la P_{Cr}. Si no se reducen las dosis de los fármacos que se eliminan por el riñón, la morbilidad y la mortalidad pueden aumentar en grado considerable debido a una intoxicación por ellos (p. ej., por digoxina, aminoglucósidos). En los enfermos ambulatorios, la creatinina sérica suele utilizarse como sustitutivo de la GFR (aunque con una exactitud mucho menor; véase después en el presente capítulo). En los sujetos con insuficiencia renal progresiva crónica hay una relación aproximadamente lineal entre $1/P_{Cr}$ y el tiempo. La pendiente de esta línea recta permanece constante en cada paciente y, cuando se obtienen valores que no concuerdan con ella, hay que empezar a buscar un trastorno agudo añadido (p. ej., pérdida de líquidos, reacciones a fármacos). Es preciso insistir en que los signos y los síntomas de la hiperazoemia aparecen con concentraciones bastante diferentes de la creatinina sérica, dependiendo a veces del paciente (talla, edad y sexo), de la clase de nefropatía subyacente, de la existencia o no de otras enfermedades coexistentes y del verdadero valor de la GFR. En general, los pacientes no presentan síntomas de hiperazoemia hasta que la insuficiencia renal es bastante intensa (GFR <15 ml/min).

La GFR disminuida causa la retención de productos de desecho nitrogenados (hiperazoemia), como creatinina y nitrógeno ureico en suero. La hiperazoemia puede resultar de disminución de la circulación renal, nefropatía intrínseca o trastornos posrenales (obstrucción ureteral; véase más adelante en el presente capítulo y la fig. 45-1). La cuantificación exacta de la GFR es problemática porque los marcadores utilizados habitualmente (urea y creatinina) poseen características que menoscaban su exactitud como marcadores de eliminación. La depuración de urea subestima en grado importante la GFR en virtud de que la urea se reabsorbe en los túbulos. La creatinina se deriva del metabolismo muscular de creatinina y su generación varía poco de un día a otro. La creatinina es útil para estimar la GFR por cuanto es un soluto pequeño y es filtrada sin obstáculos. Sin embargo, las concentraciones séricas de creatinina pueden aumentar agudamente por la ingestión de carne cocida, y la creatinina puede secretarse hacia el túbulo proximal a través de una vía de cationes orgánicos, lo cual hace que se sobrestime la GFR. Existen muchas situaciones clínicas en las que no se dispone de una depuración de creatinina, y es necesario tomar decisiones respecto a la dosificación de medicamentos basándose en la creatinina sérica. Existen dos fórmulas de uso amplio para calcular la GFR: 1) la de Cockcroft-Gault, que toma en cuenta la edad y la masa muscular (este valor debe multiplicarse por 0.85 en las mujeres, ya que en ellas una menor fracción del peso corporal consta de músculo):

$$\text{Depuración de creatinina (ml/min)} = \frac{(140 - \text{edad}) \times \text{peso corporal magro (kg)}}{\text{creatinina plasmática (mg/100 ml)} \times 72}$$

y 2) MDRD (modificación de la dieta en la nefropatía [*modification of diet in renal disease*]):

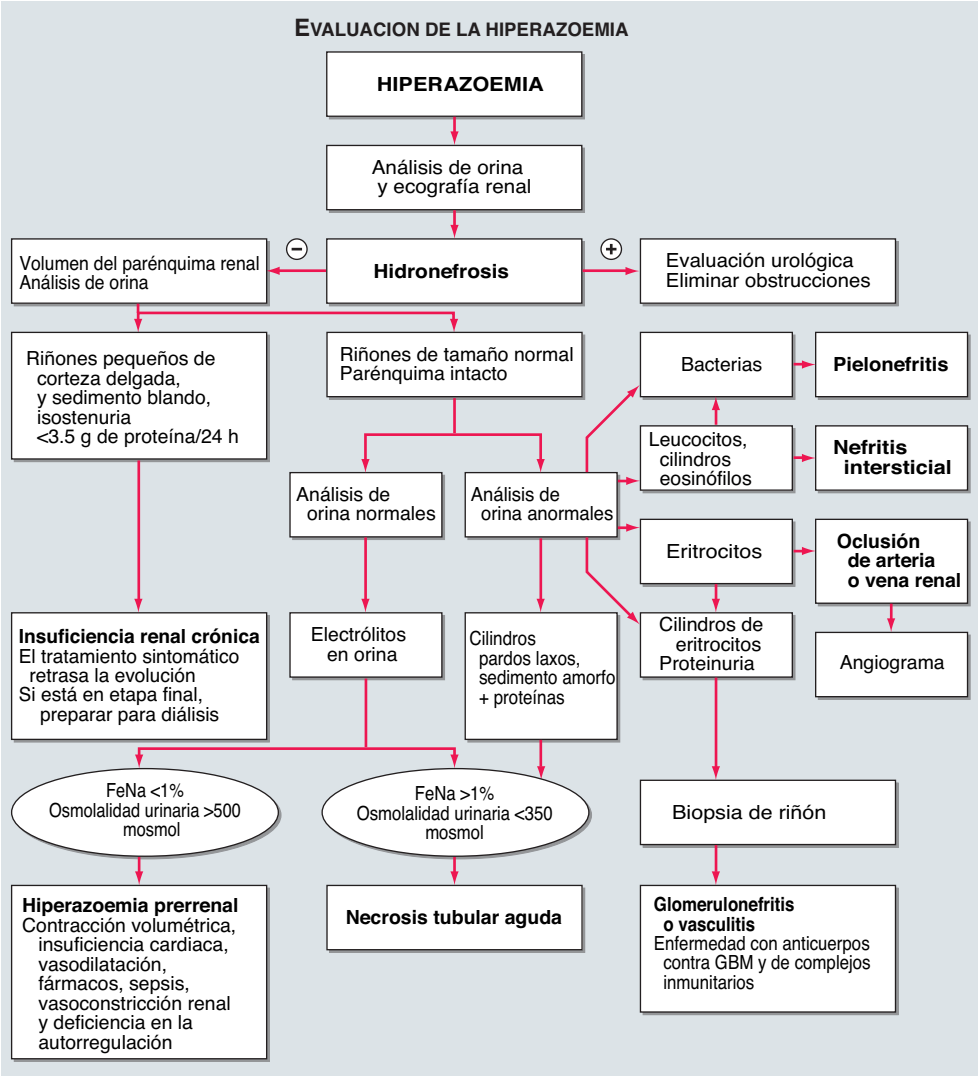

FIGURA 45-1. Algoritmo para el estudio del sujeto con hiperazoemia. GBM, membrana basal glomerular (*glomerular basement membrane*).

$$\text{GFR (ml/min por 1.73 m}^2) = 186.3 \times P_{Cr}\,(e^{-1.154}) \times \text{edad}\,(e^{-0.203}) \times (0.742 \text{ si es mujer}) \times (1.21 \text{ si es de raza negra}).$$

Aunque más engorrosa que la fórmula de Cockcroft-Gault, la ecuación de MDRD se considera más precisa, y se encuentra en múltiples sitios Web para realizar el cálculo (*www.kidney.org/professional/kdoqi/gfr_calculator.cfm*).

La pérdida gradual de masa muscular por enfermedades crónicas, uso prolongado de corticoesteroides o desnutrición, puede encubrir cambios importantes en la GFR con cambios leves o imperceptibles en la concentración sérica de creatinina. Se dispone de determinaciones más exactas de la GFR en las que se utiliza la depuración de inulina o agentes marcados con radionúclidos como el yotalamato-^{125}I o el ácido etilendiaminotetraacético (*ethylenediaminetetraacetic acid*, EDTA). Estos métodos son muy precisos debido a la cuantificación precisa y a que no hay de por medio alguna reabsorción/secreción renal; deberán utilizarse para la valoración periódica de la GFR en pacientes en quienes la creatinina probablemente no sea un indicador fiable (enfermos con disminución de la masa muscular a consecuencia de edad, desnutrición, enfermedades concomitantes). (Véase también el cuadro 274-2.) La cistatina C es un miembro de la superfamilia de inhibidores de la proteasa de cisteína derivados de la cistatina y es producida a una velocidad relativamente constante por todas las células nucleadas. La producción de cistatina C no es afectada por la dieta o por el estado nutricional y representa un indicador más sensible de la GFR que la concentración plasmática de creatinina. Sin embargo, aún no se ha validado en muchas situaciones clínicas.

ESTUDIO DEL PACIENTE: Hiperazoemia

Una vez comprobada la disminución de la GFR, el médico tiene que averiguar si se debe a lesión renal aguda o crónica. Las circunstancias clínicas, los datos de la anamnesis y los de estudios de laboratorio permiten llevar a cabo fácilmente esa diferenciación. Ahora bien, las alteraciones características que la insuficiencia renal crónica originan en las pruebas de laboratorio, como la anemia, la hipocalciemia y la hiperfosfatemia, son frecuentes también en individuos con insuficiencia renal aguda. Los signos radiográficos de osteodistrofia renal (cap. 274) sólo aparecen en la insuficiencia renal crónica, pero son datos muy tardíos y esos pacientes suelen estar sometidos a diálisis. En ocasiones, los análisis de orina y la ecografía renal pueden ayudar a diferenciar la insuficiencia renal aguda, de la crónica. En la figura 45-1 se incluye un método para valorar a los pacientes con hiperazoemia. Con frecuencia los que están en fase de insuficiencia renal crónica avanzada tienen proteinuria moderada, pérdida del poder de concentración de la orina (isostenuria; isoosmótica con plasma) y riñones pequeños en la ecografía que, además, se caracterizan por su mayor ecogenicidad y el adelgazamiento de la corteza. El tratamiento debe dirigirse a retrasar el avance progresivo de la enfermedad renal y a aliviar sintomáticamente el edema, la acidosis, la anemia y la hiperfosfatemia, como se explica en el capítulo 274. La insuficiencia renal aguda (cap. 273) puede aparecer a consecuencia de trastornos que alteran el flujo sanguíneo renal (hiperazoemia prerrenal), de enfermedades renales propiamente dichas (que lesionan los vasos, los glomérulos o los túbulos) o de problemas posrenales (obstrucción del flujo urinario en los uréteres, la vejiga o la uretra) (cap. 283).

Insuficiencia prerrenal. La disminución de la circulación renal representa 40 a 80% de los casos de insuficiencia renal aguda y, si se trata apropiadamente, se puede revertir de modo fácil. Las causas de la hiperazoemia prerrenal abarcan cualquier trastorno capaz de disminuir el volumen de sangre circulante, como los estados de hipovolemia (hemorragias digestivas, quemaduras, diarreas, diuréticos), el secuestro de líquidos (pancreatitis, peritonitis, rabdomiólisis), o la disminución de la volemia eficaz circulante (choque cardiógeno, sepsis). El riego renal también puede alterarse cuando disminuye el gasto cardiaco debido a vasodilatación periférica (sepsis, fármacos) o a vasoconstricción renal intensa [insuficiencia cardiaca grave, síndrome hepatorrenal, fármacos como los antiinflamatorios no esteroideos (*nonsteroidal anti-inflammatory drugs*, NSAID)]. La hipovolemia verdadera o "eficaz" produce un descenso de la presión arterial media que, a su vez, desencadena diversas respuestas humorales y nerviosas, como la estimulación del sistema nervioso simpático y del sistema renina-angiotensina-aldosterona, y la liberación de hormona antidiurética (*antidiuretic hormone*, ADH). La GFR se conserva gracias a la relajación de las arteriolas aferentes, mediada por las prostaglandinas, y a la constricción de las arteriolas eferentes, mediada por la angiotensina II. Cuando la presión arterial media disminuye por debajo de 80 mmHg, la GFR desciende tajantemente.

Si los NSAID inhiben la producción de prostaglandinas, puede aparecer vasoconstricción renal intensa e insuficiencia renal aguda. Los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (*angiotensin-converting enzyme*, ACE) disminuyen el tono de las arteriolas eferentes y pueden tener el mismo efecto en la presión de riego de los capilares glomerulares. Los pacientes que reciben NSAID o inhibidores de la ACE cuando sufren un estado de hipovolemia por cualquier causa, son más sensibles a la insuficiencia renal aguda de causa hemodinámica. Los pacientes con estenosis de la arteria renal (o estenosis en un solo riñón) necesitan vasoconstricción moderada de las arteriolas eferentes para mantener la presión de filtración glomerular y son especialmente sensibles al descenso brusco de la GFR cuando se tratan con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

La deficiencia de riego duradera de los riñones puede causar necrosis tubular aguda (*acute tubular necrosis*, ATN; más adelante en el presente capítulo se describe una enfermedad renal intrínseca). El análisis de orina y los electrólitos urinarios pueden servir para diferenciar la hiperazoemia prerenal, de la ATN **(cuadro 45-2)**. Los resultados del análisis de orina de los sujetos con hiperazoemia prerrenal se pueden deducir teniendo en cuenta los efectos estimulantes de la noradrenalina, la angiotensina II, la ADH, y el escaso paso de líquido por los túbulos consecutivo a la resorción del agua y la sal de la orina. En los trastornos prerrenales, los túbulos están indemnes y, por tanto, la orina se concentra bien (>500 mosmol), el Na se retiene con avidez (concentración del Na en orina <20 m*M*/L; eliminación fraccionada de Na <1%), y la U_{Cr}/P_{Cr} es >40 (cuadro 45-2). En la hiperazoemia prerrenal, el sedimento urinario suele ser normal o a veces contiene cilindros hialinos y granulosos, mientras que el sedimento de la ATN suele estar repleto de restos celulares y de cilindros granulosos turbios de color castaño.

Hiperazoemia posrenal. La obstrucción de las vías urinarias representa menos de 5% de los casos de insuficiencia renal aguda, suele ser reversible y debe excluirse desde el comienzo del estudio (fig. 45-1). Un solo riñón es capaz de realizar depuración suficiente, de modo que la insuficiencia renal aguda ocasionada por un cuadro obstructivo exige que haya obstáculos en la uretra o el cuello de la vejiga, obstrucción de ambos uréteres, o en un único lado si el paciente tiene un solo riñón funcional. La obstrucción se suele diagnosticar por ecografía, técnica con la que se demuestra la dilatación de los uréteres. Sin embargo, la ecografía puede ser negativa al principio de la obstrucción, o si hay algún obstáculo que impide que los uréteres se dilaten (como cuando quedan englobados por un tumor de la pelvis o periureteral). **En el capítulo 283 se analizan las afecciones urológicas específicas que causan obstrucción.**

Enfermedades renales intrínsecas. Cuando se puede descartar a la hiperazoemia prerrenal y posrenal como causa de la insuficiencia renal, es que existe una enfermedad parenquimatosa renal. Los trastornos renales intrínsecos pueden deberse a enfermedades de los grandes vasos renales, la microcirculación y los glomérulos, o del intersticio y los túbulos renales. La ATN de origen isquémico y tóxico representa alrededor de 90% de los casos de insuficiencia renal aguda. Como se describe en la figura 45-1, el cuadro clínico y los datos del análisis de orina sirven para separar las distintas causas de la insuficiencia renal aguda intrínseca. La hiperazoemia prerrenal y la ATN forman parte del espectro de la deficiencia renal de riego; en la ATN hay signos de lesión estructural de los túbulos, mientras que en la hiperazoemia prerrenal se observa rápida reversibilidad de los cambios estructurales en cuanto se restablece el riego renal suficiente. Por tanto, la ATN se puede distinguir muchas veces de la hiperazoemia prerrenal por el análisis de orina y por su diferente composición de electrólitos (cuadro 45-2 y fig. 45-1). La ATN isquémica se observa con mayor frecuencia en los pacientes que se han sometido a intervenciones de cirugía mayor o con hipovolemia intensa, sepsis fulminantes o quemaduras extensas. La ATN nefrotóxica es una complicación de la administración de fármacos de uso habitual, porque casi siempre provocan a la vez vasoconstricción intrarrenal, efectos tóxicos directos sobre los túbulos y obstrucción de éstos. El riñón está expuesto a sufrir lesiones tóxicas debido a la abundancia de sus vasos y de su flujo sanguíneo (25% del gasto cardiaco), y a su capacidad para concentrar y metabolizar los productos tóxicos. La causa concreta de alguna ATN se suele descubrir por la diligente búsqueda de las múltiples nefrotoxinas y de los trastornos que causan hipotensión. Muchas veces bastará con dejar de consumir los productos nefrotóxicos y mantener la presión arterial para que no haya necesidad de emprender la diálisis, dejando simplemente que con el transcurso del tiempo los túbulos se recuperen. **En el capítulo 273 se incluye una larga lista de los fármacos y las sustancias tóxicas capaces de provocar necrosis tubular aguda.**

CUADRO 45-2 RESULTADOS DE ESTUDIOS DE LABORATORIO EN LA INSUFICIENCIA RENAL AGUDA

Índice	Hiperazoemia prerrenal	Insuficiencia renal aguda oligúrica
BUN/P_{Cr}	>20:1	10–15:1
Sodio en orina (U_{Na}), en meq/L	<20	>40
Osmolalidad urinaria, en mosmol/L H_2O	>500	<350
Excreción fraccionada de sodio	<1%	>2%
$FE_{Na} = \frac{U_{Na} \times P_{Cr} \times 100}{P_{Na} \times U_{Cr}}$		
Creatinina en orina/plasma (U_{Cr}/P_{Cr})	>40	<20

Nota: BUN, nitrógeno de la urea sanguínea *(blood urea nitrogen)*; P_{Cr}, creatinina plasmática; U_{Na}, concentración de sodio en orina; P_{Na}, concentración de sodio en plasma; U_{Cr}, concentración de creatinina en orina.

Los trastornos que lesionan los túbulos y el intersticio pueden producir insuficiencia renal aguda; entre ellos están la nefritis intersticial inducida por fármacos (ante todo por antibióticos, NSAID y diuréticos), las infecciones graves (bacterianas y víricas), algunas enfermedades generales (p. ej., lupus eritematoso generalizado) o los procesos infiltrativos (p. ej., sarcoidosis, linfomas y leucemias). En el capítulo 279 se encontrará una relación de los fármacos que se vinculan con nefritis intersticial alérgica. En el análisis de orina suelen apreciarse proteinuria, hematuria y piuria de intensidad moderada (en cerca de 75% de los casos) y, a veces, cilindros leucocíticos. Se ha señalado que la información de cilindros hemáticos en la nefritis intersticial debe motivar la búsqueda inmediata de una enfermedad glomerular (fig. 45-1). En ocasiones se necesita una biopsia renal para diferenciar entre estos dos cuadros. El dato de eosinófilos en la orina, que se observan mejor con la tinción de Hansel, denota nefritis intersticial alérgica. Sin embargo, la ausencia de eosinófilos en la orina no excluye estas posibles causas.

La oclusión de los grandes vasos renales (arterias y venas) es una causa poco frecuente de insuficiencia renal aguda. Cuando la GFR disminuye considerablemente por este mecanismo, deben sospecharse problemas bilaterales, o unilaterales si el paciente tiene un solo riñón funcional. Las arterias renales pueden quedar ocluidas por embolias ateromatosas, tromboembolias, trombosis *in situ*, disección aórtica o vasculitis. La insuficiencia renal ateroembólica puede aparecer espontáneamente, pero casi siempre surge después de alguna manipulación instrumental reciente de la aorta. Estos émbolos poseen abundante colesterol y se enclavan en las arterias renales de mediano y pequeño calibres, y así producen una reacción inflamatoria con abundantes eosinófilos. Los individuos con insuficiencia renal aguda de origen ateroembólico por lo común muestran en su evolución análisis de orina normales, pero pueden detectarse en la orina eosinófilos y cilindros. La confirmación diagnóstica se consigue con la biopsia renal que, sin embargo, suele ser innecesaria si hay otros estigmas de embolias ateromatosas (*livedo reticularis*, infartos periféricos distales, eosinofilia). La trombosis de la arteria renal puede acompañarse de ligera proteinuria y hematuria, mientras que la trombosis de la vena renal suele ocasionar proteinuria y hematuria intensas. **La confirmación diagnóstica de estas catástrofes vasculares suele exigir la práctica de una angiografía; su estudio se describe en el capítulo 280.**

Las enfermedades glomerulares (glomerulonefritis o vasculitis) y de la microcirculación renal (síndromes hemolítico-urémicos, púrpura trombótica trombocitopénica o hipertensión maligna) suelen manifestarse por distintas combinaciones de los signos de lesión glomerular: proteinuria, hematuria, disminución de la GFR, y por alteraciones de la eliminación del sodio, seguidas de hipertensión arterial, edemas y congestión circulatoria (síndrome nefrítico agudo). Estos datos pueden corresponder a una enfermedad renal primaria o a las manifestaciones renales de una enfermedad general. El cuadro clínico y otros datos de laboratorio ayudan a distinguir las nefropatías primarias respecto de las enfermedades generales con afección renal. El dato de cilindros hemáticos en la orina indica la necesidad de realizar tempranamente una muestra de biopsia renal (fig. 45-1), ya que el cuadro histológico tiene repercusiones importantes en el diagnóstico, el pronóstico y el tratamiento. La hematuria sin cilindros hemáticos en la orina también puede corresponder a una enfermedad glomerular y su estudio se resume en la **figura 45-2. En el capítulo 277 se ofrece una detallada exposición de las glomerulonefritis y de las enfermedades de la microcirculación.**

Oliguria y anuria. La *oliguria* consiste en la diuresis a 24 h menor de 500 ml, y la *anuria* es la ausencia completa de la formación de orina (<50 ml). La anuria puede deberse a obstrucción completa de las vías urinarias, a oclusión total de las arterias o las venas renales, y a choque (que se manifiesta por profunda hipotensión e intensa vasoconstricción renal). La necrosis cortical, la ATN y la glomerulonefritis de rápido avance también en ocasiones producen anuria. La oliguria puede acompañar a cualquier trastorno causante de insuficiencia renal crónica y su pronóstico es muy grave en cuanto a la recuperación de la función renal en todos los casos, salvo en la hiperazoemia prerrenal. El término *no oligúrica* se refiere a la producción de orina por encima de 500 ml/día, que presentan los pacientes con hiperazoemia aguda o crónica. En la ATN no oligúrica, los trastornos del

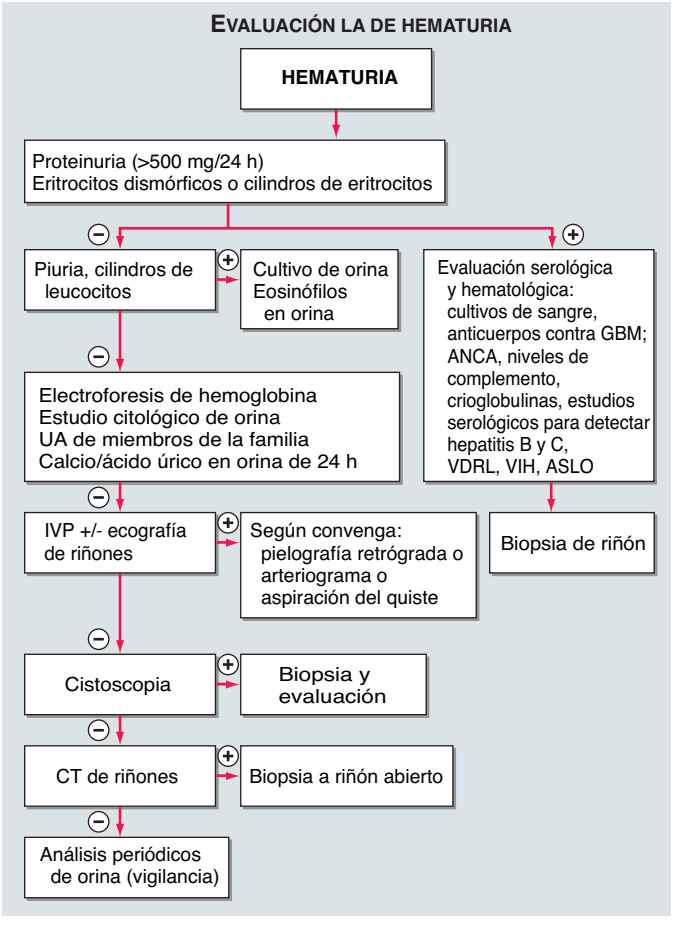

FIGURA 45-2. Algoritmo para el estudio del sujeto con hematuria. GBM, membrana basal glomerular; ANCA, anticuerpos citoplásmicos contra neutrófilos (*antineutrophil cytoplasmic antibody*); VDRL, *Venereal Disease Research Laboratory* (batería de pruebas para la investigación de enfermedades venéreas); ASLO, antiestreptolisina O; UA, análisis de orina (*urinalysis*); IVP, pielografía intravenosa (*intravenous pyelography*); CT, tomografía computadorizada (*computed tomography*).

equilibrio del potasio y del hidrógeno son menos graves que en los pacientes oligúricos, y la función renal suele recuperarse con mayor celeridad.

ALTERACIONES URINARIAS

PROTEINURIA

El estudio de la proteinuria se describe en forma esquemática en la figura 45-3 y suele iniciarse luego de demostrar colorimétricamente la presencia de proteínas con el análisis de la orina con tiras reactivas. Éstas detectan predominantemente la albúmina y dan resultados positivos falsos cuando el pH es >7.0 y la orina está muy concentrada o contaminada con sangre. Cuando se utilizan tiras reactivas y la orina está muy diluida, puede quedar "disimulada" la existencia de una cantidad considerable de proteínas y pasar inadvertida la proteinuria, fundamentalmente debida a proteínas distintas a la albúmina. Este hecho reviste especial importancia cuando se buscan proteínas de Bence-Jones en la orina de los pacientes con mieloma múltiple. Las pruebas para medir exactamente la concentración urinaria de todas las proteínas se basan en la precipitación de las proteínas con el ácido sulfosalicílico o tricloroacético. Hoy existen tiras reactivas ultrasensibles que identifican la presencia de oligoalbuminuria (de 30 a 300 mg/día), que es un indicador temprano de las enfermedades glomerulares y que ha permitido pronosticar la lesión glomerular en las primeras fases de la nefropatía diabética (fig. 45-3).

La magnitud de la proteinuria y la composición de las proteínas urinarias dependen del mecanismo de la lesión renal que genera la pérdida de esas proteínas. La carga eléctrica y el tamaño de esas proteínas prácticamente impiden que la totalidad de la albúmina, las globulinas y otras proteínas de alto peso molecular atraviesen la pared de los glomérulos. Si esa barrera sufre roturas, no obstante, las proteínas del plasma pueden pasar a la orina (proteinuria glomerular; fig. 45-3). Las proteínas de menor tamaño (<20 kDa) se filtran fácilmente pero vuelven a resorberse en el túbulo proximal. Las personas normales eliminan menos de 150 mg/día de proteínas enteras y <30 mg/día de albúmina. Las demás proteínas urinarias son secretadas por los túbulos (proteína de Tamm-Horsfall, IgA y urocinasa) o corresponden a la filtración de pequeñas cantidades de microglobulina β_2, apoproteínas, enzimas y hormonas peptídicas. Otro mecanismo que puede explicar la proteinuria es la formación de proteínas anormales en cantidades excesivas, suficientes como para superar la capacidad de resorción de los túbulos. Esto ocurre principalmente en las discrasias de células plasmáticas y en los linfomas que conllevan producción monoclonal de las cadenas ligeras de las inmunoglobulinas.

Las células endoteliales de los glomérulos normales forman una barrera perforada por poros que miden unos 100 nm, donde quedan atrapadas las células y otras partículas, pero que es atravesada fácilmente por la mayor parte de las proteínas. La membrana basal glomerular impide el paso de las proteínas de mayor tamaño (>100 kDa), mientras que las expansiones de las células epiteliales (podocitos) recubren la vertiente urinaria de la membrana basal y forman un grupo de conductos estrechos (diafragmas con hendiduras) que dejan pasar las moléculas de agua y de los solutos pequeños pero no proteínas. Algunas enfermedades glomerulares, como la lesión con cambios mínimos, producen fusión de los podocitos e inducen una pérdida preferentemente "selectiva" de albúmina (fig. 45-3). En otras glomerulopatías pueden producirse roturas de la membrana basal y de los diafragmas con hendiduras para la filtración (p. ej., cuando hay depósito de complejos inmunitarios), produciéndose entonces la pérdida de gran cantidad de proteínas, como la albúmina y otras proteínas del plasma. La fusión de los podocitos incrementa la presión que soporta la membrana basal de los capilares y debido a ello aparecen zonas donde los poros se han agrandado. La consecuencia final de la presión alta y el mayor tamaño de los poros es un aumento considerable de la proteinuria ("no selectiva"; fig. 45-3).

Cuando la pérdida total de proteínas supera los 3.5 g/día suele haber también hipoalbuminemia, hiperlipemia y edemas (síndrome nefrótico; fig. 45-3). Sin embargo, en otras nefropatías puede observarse esta misma eliminación de proteínas por la orina, superior a 3.5 g/día, pero sin las manifestaciones del síndrome nefrótico (fig. 45-3). En tal situación, las discrasias de las células plasmáticas (mieloma múltiple) pueden acompañarse de eliminación de grandes cantidades de cadenas ligeras por la orina, sin que las tiras reactivas (que detectan principalmente la albúmina) las descubran. Las cadenas ligeras que se forman en estos trastornos se filtran en los glomérulos y superan el poder de resorción del túbulo proximal. La precipitación de las proteínas por el ácido sulfosalicílico, con una magnitud no proporcional a la cantidad estimada por las tiras reactivas, sugiere la presencia de cadenas ligeras (proteína de Bence Jones), las cuales por lo común se redisuelven al calentar el precipitado. La insuficiencia renal secundaria a estos procesos obedece a varios mecanismos, como la obstrucción de los túbulos (nefropatía por cilindros) y el depósito de las cadenas ligeras.

La hipoalbuminemia del síndrome nefrótico se debe a pérdida excesiva de albúmina en la orina y a una mayor catabolia de la albúmina que se filtra en el túbulo proximal. Las tasas de síntesis hepática de albúmina aumentan aunque no a niveles suficientes para prevenir la hipoalbuminemia. Se presenta edema por retención primaria de sodio en los riñones y por disminución de la presión oncótica del plasma, lo cual facilita el desplazamiento de líquido de capilares al espacio intersticial. En algunos pacientes los mecanismos que tienen como función corregir la disminución del volumen intravascular eficaz contribuyen a la aparición de edema; dichos mecanismos comprenden la activación del sistema de renina-angiotensina, la hormona antidiurética y el sistema nervioso simpático, que intervienen en la resorción excesiva de sodio y agua por riñones.

La intensidad del edema guarda relación con la magnitud de la hipoalbuminemia y también depende de otros factores, como cardiopatías o enfermedad vascular periférica. La disminución de la presión oncótica y las pérdidas (por la orina) de las proteínas reguladoras parecen estimular la síntesis de lipoproteínas en el hígado. La hiperlipidemia consecutiva facilita la aparición de cuerpos lípidos (cilindros grasos, cuerpos grasos ovales) en la orina. Otras proteínas que se pierden por la orina ocasionan diversos trastornos metabólicos; entre ellas están la globulina fijadora de la tiroxina, la proteína fijadora del calciferol, la transferrina y las proteínas fijadoras de metales. A menudo, el síndrome nefrótico grave conlleva un estado de hipercoagulabilidad debido a las pérdidas de antitrombina III por la orina, a las concentraciones séricas disminuidas de las proteínas S y C, a la hiperfibrinogenemia y al aumento de la agregación plaquetaria. Algunos pacientes presentan deficiencia intensa de IgG, con el consiguiente deterioro de la inmunidad. Hay muchas enfermedades (algunas se citan en la fig. 45-3) y fármacos que pueden producir el síndrome nefrótico, que se enumeran en forma completa en el capítulo 277.

HEMATURIA, PIURIA Y CILINDRURIA

La hematuria aislada, sin proteinuria ni otras células o cilindros, suele denotar la presencia de hemorragia de las vías urinarias. En condiciones normales, se eliminan hasta dos millones diarios de eritrocitos. La hematuria se define

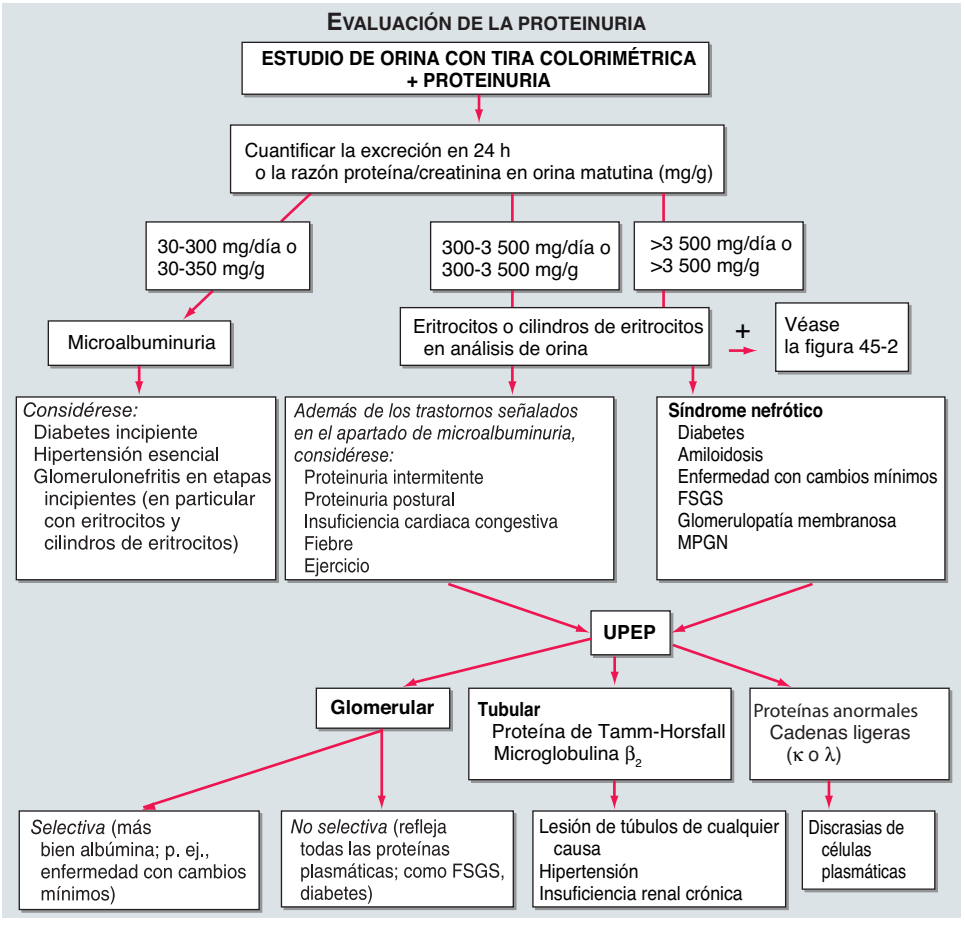

FIGURA 45-3. Algoritmo para el estudio del paciente con proteinuria. La investigación del trastorno suele emprenderse cuando hay positividad de la tira colorimétrica en el análisis ordinario de orina. Las tiras ordinarias detectan principalmente albúmina, aunque no cuando su concentración urinaria es de 30 a 300 mg/día. Sin embargo, para la cuantificación precisa de la proteinuria debe utilizarse la orina reunida en 24 h o la razón de proteína/creatinina en orina obtenida en la mañana (mg/g). El perfil de proteinuria en UPEP (electroforesis de proteínas en orina [*urine protein electrophoresis*]) se clasifica en "glomerular", "tubular" o "anormal", según el punto de origen de las proteínas en orina. La proteinuria glomerular proviene de la permeabilidad anormal de los glomérulos. El túbulo renal produce normalmente las "proteínas tubulares", como la de Tamm-Horsfall, que se excreta en la orina. Las proteínas anormales circulantes, como las cadenas ligeras kappa o lambda, se filtran rápidamente, por su pequeñez. FSGS, glomeruloesclerosis segmentaria focal (*focal segmental glomerulosclerosis*); MPGN, glomerulonefritis membranoproliferativa (*membranoproliferative glomerulonephritis*).

como la presencia de dos a cinco eritrocitos por campo microscópico de alto poder (*high-power field*, HPF) con el objetivo de inmersión y puede detectarse con tiras reactivas. Las causas más comunes de hematuria aislada son los cálculos, las neoplasias, la tuberculosis, los traumatismos y la prostatitis. La hematuria macroscópica con coágulos casi nunca indica hemorragia glomerular, sino más bien un problema posrenal, es decir, del sistema colector. El estudio de los pacientes con microhematuria se describe en la figura 45-2. A menudo, se observa hematuria en un solo análisis y ello puede deberse a la menstruación, al ejercicio, a un traumatismo leve, a una enfermedad vírica o a un proceso alérgico. Los análisis anuales de orina de los soldados durante un periodo de 10 años han permitido detectar una incidencia de hematuria de 38%. Sin embargo, la hematuria persistente o intensa (más de tres eritrocitos/HPF en tres análisis de orina, o un solo análisis con >100 eritrocitos, o hematuria macroscópica) ha permitido diagnosticar una lesión renal o urológica relevante en 9.1%. Incluso los individuos que siguen un tratamiento anticoagulante prolongado deben ser estudiados como se describe en la figura 45-2. En los pacientes con hematuria aislada indolora (con eritrocitos de forma normal) la sospecha de una neoplasia urogenital aumenta con la edad. Las neoplasias son raras en los niños, y es más probable que una hematuria aislada sea "idiopática" o provenga de una anomalía congénita. La hematuria acompañada de piuria y bacteriuria es característica de una infección y debe tratarse con antibióticos después de realizar los cultivos apropiados. La cistitis o uretritis aguda de las mujeres puede causar hematuria macroscópica. La hipercalciuria y la hiperuricosuria también son factores de riesgo en los episodios aislados de hematuria inexplicable, en los niños y en los adultos. En algunos de estos pacientes (50 a 60%), al reducir la eliminación de calcio y ácido úrico por medio de modificaciones en la dieta, se puede eliminar la hematuria microscópica.

La *hematuria microscópica aislada* puede ser manifestación de enfermedades glomerulares. Los eritrocitos de origen glomerular suelen ser dismórficos cuando se examinan con el microscopio de contraste de fases. La forma de los eritrocitos también puede ser irregular cuando se producen cambios del pH y de la osmolaridad en la nefrona distal. Sin embargo, el informe de eritrocitos dismórficos varía mucho con el observador. Las causas más frecuentes de microhematuria glomerular son la nefropatía por IgA, la nefritis hereditaria y la enfermedad de la membrana basal delgada. La nefropatía por IgA y la nefritis hereditaria pueden manifestarse por hematuria macroscópica. Las personas con nefritis hereditaria suelen tener antecedentes familiares de insuficiencia renal, y entre los sujetos con enfermedad de la membrana basal delgada es frecuente que haya algún familiar con microhematuria. Para diagnosticar con seguridad estos trastornos se necesita la biopsia renal, aspecto que se estudiará en mayor detalle en el capítulo 277. La hematuria con eritrocitos dismórficos, acompañada de cilindros hemáticos y de una eliminación de proteínas >500 mg/día conforman un repertorio de datos que prácticamente equivale al diagnóstico de glomerulonefritis. Los cilindros hemáticos se forman a partir de los eritrocitos que pasan al líquido tubular y que quedan atrapados en el gel de la proteína de Tamm-Horsfall formando un molde cilíndrico. Incluso en ausencia de hiperazoemia, estos pacientes deben someterse a un estudio serológico y a biopsia renal, como se señala en la figura 45-2.

La *piuria aislada* es infrecuente, ya que las reacciones inflamatorias del riñón o del sistema colector también producen hematuria. La presencia de bacterias en la orina sugiere una infección, y el dato de cilindros leucocíticos junto a las bacterias, denota pielonefritis. También pueden observarse leucocitos o cilindros leucocíticos en los cuadros tubulointersticiales, como la nefritis intersticial, el lupus eritematoso diseminado y el rechazo del trasplante. En la orina de las nefropatías crónicas pueden identificarse cilindros que contienen células degeneradas, llamados *cilindros céreos*. Se supone que los *cilindros gruesos* se forman en los túbulos dilatados de grandes nefronas que han sufrido hipertrofia compensadora consecutiva a una reducción de la masa del parénquima renal (p. ej., en la insuficiencia renal crónica). La mezcla de cilindros gruesos con cilindros celulares y eritrocitos es un signo característico de ciertos trastornos latentes, como la glomerulonefritis crónica con glomerulonefritis activa.

ALTERACIONES DEL VOLUMEN DE ORINA

El volumen de orina producida por los riñones depende de la cantidad de líquidos ingeridos, de la función renal y de las necesidades fisiológicas del individuo. Véanse en el título anterior "Hiperazoemia" los comentarios sobre la disminución (oliguria) o la ausencia de producción de orina (anuria). **La fisiología de la formación del agua y de su conservación por el riñón se estudia en el capítulo 272.**

POLIURIA

Es difícil por los antecedentes que los pacientes distingan la polaquiuria (a menudo de volúmenes pequeños) de la poliuria (>3 L/día) y se requiere la recolección de la orina durante 24 h para la valoración **(fig. 45-4)**. La poliuria se debe a dos mecanismos potenciales; 1) excreción de solutos no absorbibles (como la glucosa) o 2) excreción de agua (por lo general a consecuencia de un defecto en la producción de ADH o en la reactividad renal). Para distinguir la diuresis de un soluto de la diuresis de agua y para determinar si la diuresis es apropiada a las circunstancias clínicas, se determina la osmolalidad urinaria. Una persona elimina, en término medio, de 600 a 800 mosm/día de solutos, sobre todo urea y electrólitos. Si la diuresis es >3 L/día (lo que arbitrariamente se define como poliuria) y la orina es diluida (<250 mosmol/L), entonces la eliminación total de miliosmoles es normal y se trata de diuresis acuosa.

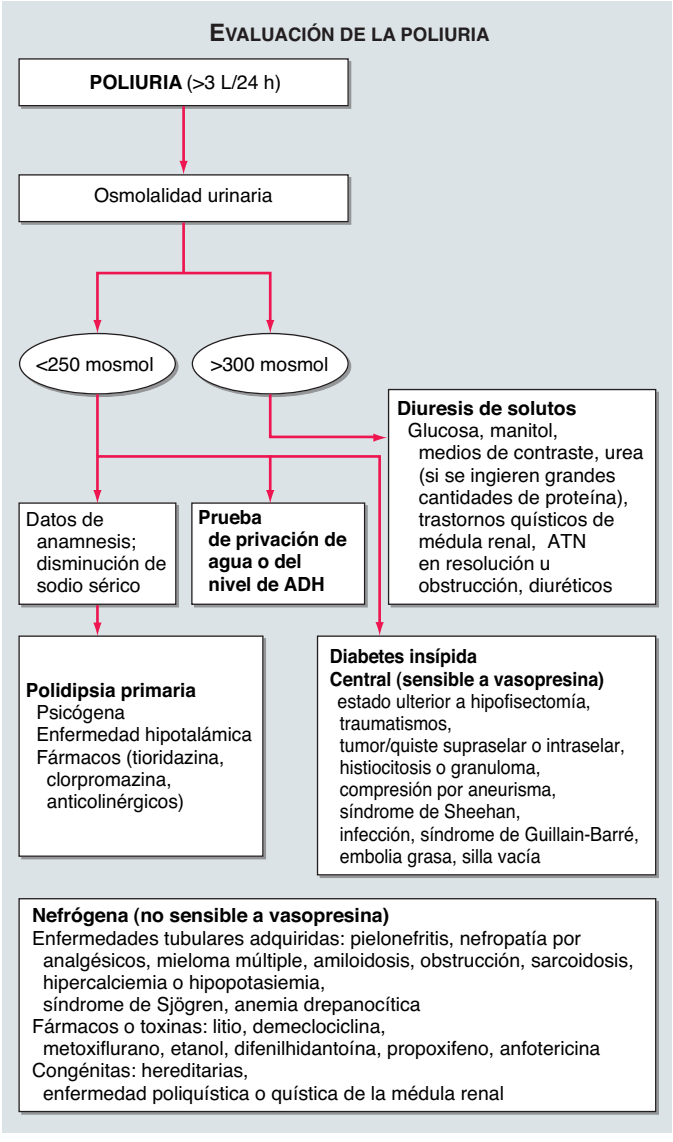

FIGURA 45-4. Algoritmo para el estudio del paciente con poliuria. ATN, necrosis tubular aguda; ADH, hormona antidiurética.

Esto es lo que ocurre en la polidipsia, en la secreción inapropiada de hormona antidiurética (diabetes insípida central) o en la falta de respuesta del túbulo a la vasopresina (diabetes insípida nefrógena). Si el volumen de orina es >3 L/día y la osmolalidad urinaria es >300 mosmol/L, se trata claramente de una diuresis de solutos, y es imprescindible buscar el soluto o solutos "implicados".

La filtración excesiva de un soluto que se resorbe poco, como la glucosa, el manitol o la urea, puede reducir la resorción de NaCl y de agua en el túbulo proximal e inducir una mayor diuresis. La diabetes mellitus descompensada es la causa más frecuente de la diuresis de solutos, y origina disminución de volumen e hipertonía del suero. Como la concentración de Na en la orina es menor que en la sangre, se pierde más agua que Na, y ello va seguido de hipernatriemia e hipertonía. La diuresis yatrógena habitual de los solutos se produce al administrar manitol o medios de contraste radiológicos y al consumir alimentos ricos en proteínas (vía enteral o parenteral), que es seguido de una mayor producción y eliminación de urea. Con menor frecuencia a veces se observan pérdidas excesivas de Na en las enfermedades quísticas del riñón, en el síndrome de Bartter o en el curso de los trastornos tubulointersticiales (como en la fase de resolución de la ATN). En los trastornos denominados nefropatías con pérdida de sal, las lesiones tubulares disminuyen directamente la resorción del Na, e indirectamente la capacidad de respuesta del túbulo a la aldosterona. En general se pierde poco Na, y la diuresis forzosa es menor de 2 L/día, pero la ATN y la diuresis posobstructiva son excepciones a esta regla y pueden acompañarse de natriuresis y poliuria considerables.

La formación de orina abundante y diluida corresponde a un cuadro de polidipsia o a diabetes insípida. La polidipsia primaria puede deberse a un hábito adquirido de beber líquidos, a trastornos psiquiátricos, a lesiones neurológicas, o al efecto de algún fármaco. En la polidipsia deliberada, el volumen de líquido extracelular es normal o mayor de lo normal y los niveles de vasopresina están disminuidos porque la osmolalidad sérica tiende a acercarse a los límites inferiores de la normalidad.

La diabetes insípida central puede ser idiopática o secundaria a diversos trastornos hipotalámicos, incluidos los posteriores a la hipofisectomía, aquellos por traumatismos o por enfermedades neoplásicas, inflamatorias, vasculares o infecciosas hipotalámicas. La diabetes insípida central idiopática surge después de la destrucción selectiva de las neuronas secretoras de la vasopresina, de los núcleos supraópticos y paraventriculares, y puede heredarse con carácter autosómico dominante o ser de aparición espontánea. La diabetes insípida nefrógena puede aparecer en alguno de los distintos trastornos que se resumen en la figura 45-4.

La mejor manera de distinguir la diabetes insípida central de la nefrógena es cuantificar la concentración plasmática de vasopresina. Otra posibilidad es efectuar la prueba de privación de agua y la prueba de la vasopresina (inyección de vasopresina exógena) para diferenciar la polidipsia primaria, de la diabetes insípida central o nefrógena. **Para más detalles, véase el capítulo 334.**

LECTURAS ADICIONALES

Anderson S et al: Renal and systemic manifestations of glomerular disease, in *Brenner & Rector's The Kidney*, 7th ed, BM Brenner (ed). Philadelphia, Saunders, 2004, pp 1927–1954

Berl T, Verbalis J: Pathophysiology of water metabolism, in *Brenner & Rector's The Kidney*, 7th ed, BM Brenner (ed). Philadelphia, Saunders, 2004, pp 857–920

Kasiske BL, Keane WF: Laboratory assessment of renal disease: Clearance, urinalysis and renal biopsy, in *Brenner & Rector's The Kidney*, 7th ed, BM Brenner (ed). Philadelphia, Saunders, 2004, pp 1107–1150

Khadra MH et al: A prospective analysis of 1,930 patients with hematuria to evaluate current diagnostic practice. J Urol 163:524, 2000

Rodrigo E et al: Measurement of renal function in pre-ESRD patients. Kidney Int Suppl 80:11, 2002

Sasaki S: Nephrogenic diabetes insipidus: Update of genetic and clinical aspects. Nephrol Dial Transplant 19:1351, 2004

Shrier RW et al: Acute renal failure: Definitions, diagnosis, pathogenesis and therapy. J Clin Invest 114:5, 2004

46 Alteraciones de líquidos y electrólitos

Gary G. Singer, Barry M. Brenner

SODIO Y AGUA

Composición de los líquidos corporales. El agua es el elemento que más abunda en el organismo, ya que constituye alrededor de 50% del peso corporal en las mujeres y 60% en los varones. Esta diferencia se atribuye al distinto porcentaje de tejido adiposo que comparativamente tienen los varones y las mujeres. El agua corporal total está distribuida en dos grandes compartimientos: 55 a 75% es intracelular [líquido intracelular (*intracellular fluid*, ICF)], y 25 a 45% es extracelular [líquido extracelular (*extracellular fluid*, ECF)]. El ECF se divide a su vez en espacio intravascular (agua del plasma) y espacio extravascular (intersticial) en una proporción de 1:3.

La concentración de solutos o de partículas que contiene un líquido se denomina *osmolalidad* y se expresa en miliosmoles por kilogramo de agua (mosmol/kg). El agua atraviesa las membranas celulares para alcanzar el equilibrio osmótico (osmolalidad del ECF = osmolalidad del ICF). Los solutos u osmoles extracelulares son muy distintos de los intracelulares debido a sus diferencias de permeabilidad y a la existencia de transportadores y de bombas que intervienen en los intercambios de solutos. Las principales partículas del ECF son el Na^+ y sus correspondientes aniones de Cl^- y HCO_3^-, mientras que el K^+ y los ésteres de los fosfatos orgánicos (trifosfato de adenosina [*adenosine triphosphate*, ATP], fosfato de creatina y fosfolípidos) son los osmoles que predominan en el ICF. Los solutos que están exclusivamente en el ECF o el ICF son los que determinan la *osmolalidad eficaz* (o *tonicidad*) de cada comparti-

miento. El Na^+ está principalmente en el compartimiento extracelular, por lo cual la cantidad total de ese ion en el organismo muestra correspondencia con el volumen del ECF. Del mismo modo, el K^+ y los aniones que lo acompañan predominan en el ICF y son necesarios para el funcionamiento normal de las células. En consecuencia, el número de partículas intracelulares es relativamente constante, y los cambios de osmolalidad del ICF suelen deberse a cambios de la cantidad de agua que contiene el ICF. Ahora bien, en algunas circunstancias, las células del encéfalo pueden alterar su contenido de solutos intracelulares para defenderse de los grandes desplazamientos del agua. Este proceso de *adaptación osmótica* es importante porque permite mantener invariable el volumen de las células, y se observa en la hiponatriemia y en la hipernatriemia. Al principio, esta respuesta está mediada por intercambios del K^+ y el Na^+ a través de las células, seguidos de síntesis, entradas o salidas de solutos orgánicos (los llamados osmolitos), como el inositol, la betaína y la glutamina. En la hiponatriemia crónica, las células cerebrales pierden solutos, y mantienen así el volumen celular y atenúan la intensidad de los síntomas neurológicos. Durante la hipernatriemia crónica ocurre lo contrario. Algunos solutos, como la urea, no influyen en los desplazamientos del agua a través de las membranas celulares y se denominan *osmoles ineficaces*.

El movimiento de los líquidos entre los espacios intravascular e intersticial se produce a través de la pared capilar y está sometido a las fuerzas de Starling (la presión hidrostática capilar y la presión coloidosmótica). El gradiente de la presión hidrostática transcapilar es mayor que el gradiente de la presión oncótica, y eso facilita el desplazamiento del ultrafiltrado del plasma hacia el espacio extravascular. Este líquido vuelve al compartimiento intravascular acompañando al flujo linfático.

Balance (equilibrio) hídrico. (Véase también el cap. 272.) La osmolalidad normal del plasma es de 275 a 290 mosmol/kg y se mantiene dentro de límites estrictos gracias a mecanismos capaces de percibir cambios de la tonicidad, del orden de 1 a 2%. Para mantener el estado de equilibrio, es preciso ingerir y eliminar la misma cantidad de agua. Las alteraciones de la homeostasis hídrica dan lugar a hiponatriemia o hipernatriemia. En las personas normales, las pérdidas forzosas de agua se producen por la orina y las heces y por evaporación a través de la piel y del aparato respiratorio, siendo la menor de todas ellas la que se produce por el aparato digestivo, salvo en los sujetos con diarrea, vómito o enterostomías con evacuación abundante. Las pérdidas insensibles o por evaporación tienen importancia para regular la temperatura central del cuerpo. Las pérdidas forzosas de agua por el riñón están condicionadas por la necesidad de eliminar el mínimo de solutos indispensables para mantener el estado de equilibrio. Normalmente tienen que eliminarse 600 mosmol/día, y como la osmolalidad máxima de la orina es de 1 200 mosmol/kg, la diuresis tiene que ser de 500 ml/día, como mínimo, para que se mantenga el equilibrio de los solutos.

INGESTIÓN DE AGUA. El principal estímulo para la ingestión de agua es la *sed*, sensación que surge cuando aumenta la osmolalidad eficaz o disminuye el ECF o la presión arterial. Todo aumento de tonicidad estimula a los *osmorreceptores*, ubicados en la parte anterolateral del hipotálamo. Los osmoles ineficaces, como la urea o la glucosa, no estimulan la sensación de sed. El "umbral" osmótico de la sed es por término medio de 295 mosmol/kg y varía con el individuo. En situaciones normales, la ingestión diaria de agua supera las necesidades fisiológicas de este líquido.

ELIMINACIÓN DEL AGUA. A diferencia de la ingestión, la eliminación del agua está estrictamente regulada por factores fisiológicos. El factor determinante de la eliminación de agua por el riñón es la *vasopresina de arginina* ([*arginine vasopressin*, AVP]; antes llamada hormona antidiurética), un polipéptido sintetizado por los núcleos supraópticos y paraventriculares del hipotálamo y secretado por el lóbulo posterior de la hipófisis. Cuando la AVP se une a los receptores V_2 situados en la membrana basolateral de las células principales de los conductos colectores del riñón, se activa la adenililciclasa y se inicia una serie de fenómenos que finalizan cuando los conductos para el agua penetran en la membrana luminal. Ellos son codificados por el gen de la *acuaporina 2* (cap. 334) y son activados específicamente por la AVP. La consecuencia final es la resorción pasiva del agua por gradiente osmótico desde la luz del conducto colector al intersticio hipertónico de la médula renal. La hipertonía es el estímulo que más aumenta la secreción de AVP. La mayor parte de los solutos del ECF son sales de Na^+, de manera que la osmolalidad eficaz depende principalmente de la concentración del Na^+ en el plasma. Los osmorreceptores hipotalámicos son sensibles a cualquier aumento o disminución de la tonicidad, cambios que producen, respectivamente, disminución o aumento del volumen celular, y ello desencadena incremento o inhibición de la secreción de AVP. El umbral osmótico para la liberación de AVP es de 280 a 290 mosmol/kg, y el mecanismo tiene sensibilidad suficiente para que la osmolalidad del plasma no varíe más de 1 a 2 por ciento.

Entre los factores no osmóticos que influyen en la secreción de AVP se encuentran el *volumen circulante* (*arterial*) *eficaz*, la náusea, el dolor, el estrés, la hipoglucemia, el embarazo y muchos fármacos. La respuesta hemodinámica que generan estos estímulos se produce a través de los barorreceptores del seno carotídeo. La sensibilidad de estos receptores es bastante menor que la de los osmorreceptores. En efecto, para estimular la liberación de la AVP se necesita una hipovolemia cuya intensidad sea suficiente para disminuir la presión arterial media, ya que las pequeñas variaciones de la volemia tienen poco efecto.

Para mantener la homeostasia y la concentración normal de Na^+ en plasma, la ingestión de agua sin solutos debe originar al final la pérdida del mismo volumen de agua, carente de electrólitos. Se necesitan tres pasos para que el riñón pueda eliminar una sobrecarga de agua: 1) filtración y paso del agua (y electrólitos) a los sitios de la nefrona donde se diluye la orina; 2) resorción activa del Na^+ y el Cl^-, sin agua, en la porción gruesa de la rama ascendente del asa de Henle (*thick ascending limb of the loop of Henle*, TALH) y, en menor grado, en la nefrona distal, y 3) mantenimiento de la dilución de la orina gracias a la impermeabilidad del conducto colector al agua cuando falta la acción de la AVP. Si se altera cualquiera de estos pasos, la eliminación de agua libre disminuye y, en último término, aparece hiponatriemia.

Balance (equilibrio) del sodio. Existe una bomba del sodio que expulsa activamente el agua de las células: es la bomba de trifosfatasa de adenosina (*adenosine triphosphatase*, ATPasa) de Na^+ y K^+. Por ello, de 85 a 90% de todo el N^+ es extracelular, y el volumen de ECF guarda correspondencia con la cantidad total del Na^+ corporal. Los mecanismos que regulan el volumen normal de los líquidos corporales mantienen el equilibrio entre la pérdida y el ingreso de Na^+. Cuando no ocurre así, aparecen situaciones patológicas, por exceso o por defecto de Na^+, que se manifiestan por estados edematosos o de hipovolemia, respectivamente. Es importante distinguir entre trastornos de la osmorregulación y trastornos de la regulación de volumen, ya que el equilibrio del agua y el del Na^+ se regulan independientemente. En términos generales, los cambios en la concentración de Na^+ reflejan trastornos de la homeostasia del agua, mientras que las alteraciones de la cantidad de sodio se manifiestan por contracción o expansión de volumen del ECF y denotan el balance anormal del Na^+ (desequilibrio).

INGESTIÓN DE SODIO. Los individuos que consumen la típica dieta occidental suelen ingerir en promedio 150 mmol de NaCl diarios, cantidad que normalmente supera las necesidades básicas. Como se ha señalado antes, el sodio es el principal catión extracelular. Por tanto, la ingestión diaria de Na^+ produce un mayor volumen del ECF, y esto a su vez estimula la eliminación renal de Na^+ para mantener estable el equilibrio de ese catión.

ELIMINACIÓN DEL SODIO. (Véase también el cap. 272.) La regulación de la eliminación del Na^+ depende de muchos factores y es el factor determinante del equilibrio de ese catión. El déficit o el exceso de Na^+ se manifiesta por descenso o aumento, respectivamente, de la volemia circulante eficaz. Esos cambios de volemia tienden a producir cambios correspondientes en la tasa de filtración glomerular (*glomerular filtration rate*, GFR). Sin embargo, la resorción tubular del Na^+ (y no la GFR) es el principal mecanismo regulador de su eliminación. Casi dos tercios del Na^+ que se filtra en los glomérulos se resorben en el túbulo contorneado proximal, fenómeno que es isosmótico y electroneutro. En la porción gruesa de la rama ascendente del asa de Henle se reaborbe 25 a 30% del Na^+ gracias al *cotransportador de* Na^+*–*K^+*–2*Cl^- apical (un proceso activo, pero también electroneutro). Por último, la resorción de 5% del Na^+ en el túbulo contorneado distal se verifica mediante el *cotransportador de* Na^+*–*Cl^- *sensible a las tiazidas*. La resorción final del Na^+ tiene lugar en los conductos colectores de la corteza y la médula renal, y se elimina una cantidad que equivale aproximadamente a la que se ingiere cada día.

HIPOVOLEMIA

Causas. La verdadera disminución de volumen o hipovolemia suele consistir en un estado de pérdida de sodio y agua que supera las cantidades ingeridas de estos elementos y que origina la disminución del volumen del ECF. Las pérdidas de Na^+ pueden ser renales o extrarrenales **(cuadro 46-1)**.

PÉRDIDAS RENALES. Hay muchos factores que causan pérdidas excesivas de agua y NaCl por la orina, incluida la administración de diuréticos. Estos fármacos inhiben a lo largo de la nefrona las vías por donde se resorbe específicamente el Na^+. Cuando aumenta la filtración de solutos no resorbidos, como la glucosa o la urea, también puede disminuir la resorción tubular del Na^+ y el agua, lo que induce la diuresis osmótica o de solutos. Esto es lo que suele ocu-

CUADRO 46-1 CAUSAS DE HIPOVOLEMIA

I. Contracción del volumen extracelular
  A. Pérdida extrarrenal de sodio
    1. Por vías gastrointestinales (vómito, aspiración nasogástrica, drenaje, fístulas, diarrea)
    2. Por piel/pulmones (pérdidas insensibles, sudor, quemaduras)
    3. Hemorragia
  B. Pérdida de sodio y agua por riñones
    1. Diuréticos
    2. Diuresis osmótica
    3. Hipoaldosteronismo
    4. Nefropatías con pérdida de sodio
  C. Pérdida de agua por riñones
    1. Diabetes insípida (central o nefrógena)
II. Volumen extracelular normal o con expansión
  A. Disminución del gasto cardiaco
    1. Trastornos de miocardio, válvulas o pericardio
  B. Redistribución
    1. Hipoalbuminemia (cirrosis hepática, síndrome nefrótico)
    2. Fuga por capilares (pancreatitis aguda, isquemia intestinal, rabdomiólisis)
  C. Mayor capacitancia venosa
    1. Sepsis

rrir en la diabetes mellitus descompensada y en los pacientes sometidos a una hiperalimentación rica en proteínas. El manitol es otro diurético que produce diuresis osmótica porque el túbulo renal es impermeable a este fármaco. Hay muchas nefropatías tubulares e intersticiales que conllevan pérdidas de Na^+. También se observan pérdidas excesivas de agua y de Na^+ en la fase diurética de la necrosis tubular aguda (cap. 273) y después de resolución de la obstrucción bilateral de las vías urinarias. Por último, el déficit de mineralocorticoides (hipoaldosteronismo) origina pérdidas de sodio, aunque la función renal intrínseca sea normal.

La eliminación masiva de agua por el riñón también puede causar hipovolemia. La reducción de volumen de los ECF suele ser menos intensa, ya que dos tercios del líquido que se pierde proceden del agua intracelular. Las entidades que causan pérdidas urinarias de agua son la *diabetes insípida central* (*central diabetes insipidus*, CDI) y la *diabetes insípida nefrógena* (*nephrogenic diabetes insipidus*, NDI), debidas, respectivamente, a una menor secreción de AVP y a falta de respuesta del riñón a la AVP, y que se estudiarán más adelante.

PÉRDIDAS EXTRARRENALES. Las causas de hipovolemia ajenas al riñón comprenden las pérdidas de líquidos que se producen por el tubo digestivo, la piel y el aparato respiratorio, y la acumulación de líquidos en el tercer espacio (quemaduras, pancreatitis, peritonitis). En el tubo digestivo se acumulan unos 9 L diarios de líquido, 2 L son líquidos ingeridos y 7 L son secreciones digestivas. Cerca de 98% de esa cantidad se resorbe, por lo que las pérdidas por los excrementos son sólo de 100 a 200 ml/día. Si la absorción disminuye o la secreción aumenta se producirá deshidratación. Como las secreciones gástricas tienen pH bajo (gran concentración de H^+), y las secreciones biliar, pancreática e intestinal son alcalinas (alta concentración de HCO_3^-), el vómito y la diarrea suelen producir alcalosis y acidosis metabólicas, respectivamente.

La evaporación de agua por la piel y el aparato respiratorio contribuye a la termorregulación. Estas *pérdidas insensibles* alcanzan los 500 ml/día. En las enfermedades febriles, tras la exposición prolongada al calor o con el ejercicio, las pérdidas de agua y sodio por la piel y el sudor pueden ser lo suficiente profusas para ocasionar deshidratación. La concentración del Na^+ en el sudor es normalmente de 20 a 50 mmol/L, cifras que disminuyen cuando hay sudación intensa por acción de la aldosterona. Como el sudor es hipotónico, con la sudación se pierde más agua que Na^+. El déficit de agua se reduce al mínimo al aumentar la sed. Sin embargo, la pérdida progresiva de Na^+ se manifiesta por hipovolemia. En la hiperventilación aumenta la pérdida de agua que se evapora por el aparato respiratorio, predominantemente en los pacientes con fiebre sometidos a ventilación mecánica.

Algunos trastornos facilitan el secuestro de líquidos en el *tercer espacio.* Aunque este compartimiento es extracelular, no se intercambia con ECF ni con ICF. En realidad, es líquido que procede del ECF y que por tanto puede causar hipovolemia. Son ejemplos de este espacio la luz intestinal cuando hay obstrucción del tubo digestivo, el tejido subcutáneo en las quemaduras graves, el espacio retroperitoneal en la pancreatitis aguda y la cavidad peritoneal en las peritonitis. Por último, las hemorragias graves de cualquier origen pueden producir hipovolemia.

Fisiopatología. Las pérdidas de ECF se manifiestan por reducción del volumen del plasma e hipotensión arterial. La hipotensión se debe a disminución del retorno venoso (precarga) y del gasto cardiaco; con ello se estimulan los barorreceptores del seno carotídeo y del cayado aórtico y se activan el sistema nervioso simpático y el sistema renina-angiotensina. El objetivo final es procurar que se mantenga la presión arterial media y la circulación coronaria y cerebral. A diferencia de la respuesta del aparato cardiovascular, los efectos en el riñón se dirigen a restablecer el volumen del ECF, por medio de disminución de la GFR y la carga de Na^+ filtrada y, lo que es más importante, a favorecer la resorción tubular del Na^+. El aumento del tono simpático incrementa la resorción del Na^+ en el túbulo proximal y reduce la GFR a través de vasoconstricción más intensa de las arteriolas aferentes. El sodio se resorbe también en el túbulo contorneado proximal debido a la mayor producción de angiotensina II y al trastorno hemodinámico que sufren los capilares peritubulares (disminución de la presión hidrostática y aumento de la presión oncótica). La mayor resorción del Na^+ en el conducto colector es un factor importante en la adaptación del riñón a la reducción del volumen del ECF, y se debe a la mayor secreción de *aldosterona* y de la AVP, así como a inhibición de la secreción del *péptido natriurético auricular.*

Cuadro clínico. Los datos de la anamnesis detallada suelen resultar útiles para identificar la causa de la disminución del volumen del ECF (p. ej., vómito, diarreas, poliuria, sudación). La mayor parte de los síntomas son inespecíficos y dependen del desequilibrio electrolítico y del déficit de la irrigación de tejidos, y consisten en cansancio, debilidad, calambres, sed y mareo ortostático. Si las pérdidas hídricas son más intensas, la isquemia de los órganos afectados se manifiesta por oliguria, cianosis, dolores abdominales y torácicos, confusión mental y obnubilación. La menor turgencia cutánea y la sequedad de las mucosas no son parámetros fieles de la disminución del líquido intersticial. Los signos de hipovolemia (reducción del volumen intravascular) son descenso de la presión venosa yugular, hipotensión postural y taquicardia postural. Las pérdidas de líquidos agudas y profusas van seguidas de choque hipovolémico, que se manifiesta por hipotensión, taquicardia, vasoconstricción periférica y deficiencia del riego periférico (cianosis, miembros fríos y sudorosos, oliguria y alteración de la conciencia).

Diagnóstico. En general, bastan la anamnesis y la exploración clínica concienzudas para diagnosticar el origen de la hipovolemia. Los datos de laboratorio por lo general ayudan a confirmar el diagnóstico clínico. Suele haber incremento del nitrógeno de la urea sanguínea (*blood urea nitrogen*, BUN) y de la creatinina en plasma, a causa de la menor GFR. En el sujeto normal el cociente BUN/creatinina es de 10:1, pero en la *hiperazoemia prerrenal* la hipovolemia produce resorción de la urea y elevación desproporcionada del BUN con respecto a la creatinina, por lo que el cociente BUN/creatinina es de 20:1 o mayor aún. El BUN alto (con respecto a la creatinina) también puede deberse a aumento de la producción de urea, como ocurre durante la hiperalimentación rica en proteínas, al administrar corticoesteroides y en las hemorragias digestivas.

Como respuesta compensadora a la hipovolemia se observa aumento de la resorción de Na^+ y agua por el riñón, y ello se manifiesta por cambios de la composición de la orina. En esos casos, la concentración del Na^+ en la orina suele ser menor de 20 mmol/L, salvo cuando conlleva disminución de la resorción del Na^+, como ocurre en la necrosis tubular aguda (cap. 273). Otra excepción es la hipovolemia ulterior a vómito, porque la alcalosis metabólica y el aumento del HCO_3^- que aparecen disminuyen la resorción del Na^+ en el túbulo proximal. En este caso el Cl^- urinario es bajo (<20 mmol/L). La osmolalidad y la densidad urinaria de los sujetos con hipovolemia suelen ser mayores de 450 mosmol/kg, y de 1.015, respectivamente, como corresponde al aumento de secreción de la AVP. Sin embargo, en la hipovolemia secundaria a diabetes insípida, la osmolalidad y la densidad urinarias denotan dilución deficiente de la orina.

Rx HIPOVOLEMIA

El tratamiento se orienta a normalizar la volemia por medio de la administración de líquidos de composición similar a los que se han perdido y reponer los que siguen perdiéndose. Los síntomas y signos, como la reducción del peso corporal, ayudan a calcular la intensidad de las pérdidas y también hay que vigilarlos para apreciar la eficacia del tratamiento. Se pueden corregir las pérdidas escasas administrando los líquidos por vía oral, pero la hipovolemia más intensa obliga a tratamiento intravenoso. En los pacientes con natriemia normal o poco disminuida, la mejor opción para rehidratar es la solución salina isotónica o normal (NaCl al 0.9% o con 154 mmol/L de Na^+), que se debe administrar para empezar a tratar a los pacientes con hipotensión o choque. La hipernatriemia indica que hay un mayor déficit de agua que de Na^+, y para corregirla se requiere una solución hipotónica, como la solución salina seminormal (NaCl al 0.45% o 77 mmol/L de Na^+), o una solución de glucosa al 5%. Los indivi-

duos con hemorragia importante acompañada de anemia, o con pérdidas profusas de líquidos intravasculares, pueden necesitar transfusión de sangre o el uso de soluciones coloidales (albúmina, dextrán). Si aparece hipopotasiemia desde el principio o por efecto de la mayor eliminación urinaria de K^+, ésta se debe corregir añadiendo las cantidades adecuadas de KCl a los líquidos de la rehidratación.

HIPONATRIEMIA

Causas. La concentración plasmática de Na^+ menor de 135 mmol/L suele indicar un estado hipotónico. Ahora bien, en algunos casos de hiponatriemia, la osmolalidad del plasma puede resultar normal o alta. La hiponatriemia isotónica o ligeramente hipotónica puede observarse como complicación de la extirpación de la vejiga o de la próstata a través de la uretra, cuando se absorbe gran cantidad de las soluciones isoosmóticas (manitol) o hipoosmóticas (sorbitol o glicina) que se utilizan para lavar la vejiga, y con ello aparece hiponatriemia de dilución. La transformación metabólica del sorbitol y la glicina en CO_2 y agua puede causar hipotonía si el líquido y los solutos acumulados no se eliminan pronto. La hiponatriemia hipertónica puede deberse a hiperglucemia o, en ocasiones, a la administración de manitol. El déficit relativo de insulina hace que los miocitos se vuelvan impermeables a la glucosa. Por tanto, en la diabetes mellitus mal compensada, la glucosa es un osmol o soluto eficaz que retira agua de las células musculares y ocasiona hiponatriemia. La concentración del Na^+ en plasma desciende 1.4 mmol/L por cada 100 mg/100 ml que eleva la concentración de glucosa en el plasma.

La mayor parte de las causas de hiponatriemia conllevan un descenso de la osmolalidad del plasma **(cuadro 46-2)**. En términos generales, la hiponatriemia hipotónica se debe a aumento primario del agua (y a pérdida secundaria del Na^+) o a pérdida primaria de Na^+ (con aumento secundario del agua). Si no se bebe agua ni se administran líquidos hipotónicos, la hiponatriemia suele acompañarse de choque hipovolémico que es secundario al intenso déficit de sodio y al desplazamiento transcelular del agua. La reducción del volumen de ECF estimula la sed y la secreción de AVP. Al aumentar la ingestión de agua y disminuir su eliminación por el riñón aparece hiponatriemia. Es importante saber que la *hiponatriemia inducida por los diuréticos* casi siempre se debe a diuréticos tiazídicos. Los diuréticos con acción en el asa de Henle producen hipotonía en el intersticio medular y disminuyen la capacidad máxima de concentración de la orina. Con ello aminora la capacidad de la AVP para retener agua. En cambio, los diuréticos tiazídicos producen agotamiento del Na^+ y del K^+ y retención de agua mediada por la AVP. También puede aparecer hiponatriemia mediante un proceso de *desalinización*: ello ocurre cuando la tonicidad urinaria (suma de las concentraciones de Na^+ y K^+) supera a la de los líquidos administrados (incluida la solución salina). Este fenómeno explica algunos casos de hiponatriemia posoperatoria y de pérdida de sodio en el cerebro después de las intervenciones de neurocirugía.

CUADRO 46-2 CAUSAS DE HIPONATRIEMIA

I. Seudohiponatriemia
  A. Osmolalidad plasmática normal
    1. Hiperlipidemia
    2. Hiperproteinemia
    3. Estado ulterior a extirpación transuretral de próstata/tumor vesical
  B. Mayor osmolalidad plasmática
    1. Hiperglucemia
    2. Manitol
II. Hiponatriemia hipoosmolal
  A. Pérdida primaria de sodio (incremento hídrico secundario)
    1. Pérdida integumentaria: sudación, quemaduras
    2. Pérdidas por vías gastrointestinales: vómito, drenaje por sondas, fístula, obstrucción, diarrea
    3. Pérdida por riñones: diuréticos, diuresis osmótica, hipoaldosteronismo, nefropatía con pérdida de sodio; diuresis posobstructiva, necrosis tubular aguda no oligúrica
  B. Incremento primario de agua (pérdida secundaria de sodio)
    1. Polidipsia primaria
    2. Disminución del ingreso de solutos (como sería potomanía de cerveza)
    3. Liberación de vasopresina de arginina por dolor, náusea o fármacos
    4. Síndrome de secreción inapropiada de vasopresina de arginina
    5. Deficiencia de glucocorticoides
    6. Hipotiroidismo
    7. Insuficiencia renal crónica
  C. Incremento primario de sodio (excedido por el aumento hídrico secundario)
    1. Insuficiencia cardiaca
    2. Cirrosis hepática
    3. Síndrome nefrótico

La hiponatriemia que coexiste con un mayor volumen de los ECF suele acompañarse de la aparición de edema, como en la insuficiencia cardiaca congestiva, la cirrosis hepática y el síndrome nefrótico. Todos estos cuadros tienen en común la disminución de la volemia arterial circulante eficaz, que produce aumento de la sed y de los niveles de AVP. Otros factores que aminoran la eliminación de agua sin solutos son la disminución de la GFR, la menor llegada de los líquidos de ultrafiltración glomerular a los sitios donde se produce la dilución de la orina (debido a la mayor fracción de agua y Na^+ que se resorbe en el túbulo proximal) y la administración de diuréticos. A menudo, la intensidad de la hiponatriemia guarda relación con la gravedad del trastorno subyacente y es un factor importante para el pronóstico. La insuficiencia renal aguda oligúrica y la insuficiencia renal crónica pueden acompañarse de hiponatriemia si la ingestión de agua supera la capacidad para eliminar volúmenes equivalentes de ésta.

La hiponatriemia que no se acompaña de contracción del ECF, de disminución de la volemia arterial circulante eficaz, ni de insuficiencia renal, suele deberse a una mayor secreción de AVP y va seguida de menor eliminación de agua. En estos casos también es preciso ingerir o administrar agua, porque los niveles altos de AVP no suelen ser suficientes por sí solos para producir hiponatriemia. Este trastorno, denominado *síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética* (*syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion*, SIADH) es la causa más frecuente de hiponatriemia normovolémica y se debe a la liberación anormal de AVP por el lóbulo posterior de la hipófisis o a síntesis ectópica de esta hormona (cap. 334). La eliminación de agua libre por el riñón disminuye, mientras que la regulación del Na^+ no se altera. Las causas más frecuentes de SIADH son los cuadros neuropsiquiátricos y pulmonares, los tumores malignos, las intervenciones de cirugía mayor (dolor posoperatorio) y algunos fármacos. El dolor intenso y la náusea son estímulos fisiológicos para la secreción de AVP, pero son insuficientes si no hay hipovolemia o hiperosmolaridad. El modelo de secreción de la AVP puede servir para clasificar al SIADH en cuatro clases: 1) secreción de AVP autónoma y aberrante (producción ectópica); 2) regulación normal de la liberación de AVP ajustada a un nivel más bajo de la osmolalidad u *osmostato de reajuste* (caquexia, malnutrición); 3) respuesta normal de la AVP a la hipertonía que no se inhibe del todo ante una osmolalidad baja (sección incompleta del tallo hipofisario), y 4) secreción normal de AVP con aumento de la sensibilidad a sus efectos o secreción de algún otro factor antidiurético (raro). Los pacientes con el síndrome nefrógeno de antidiuresis inadecuada tienen datos clínicos de laboratorio compatibles con el SIADH, pero concentraciones no detectables de AVP. Se ha planteado la hipótesis de que este trastorno se debe a una ganancia de mutaciones de función en el receptor V_2.

Las hormonas pueden causar hiponatriemia por exceso o por deficiencia. La insuficiencia suprarrenal (cap. 336) y el hipotiroidismo (cap. 335) a veces se manifiestan por hiponatriemia y no deben confundirse con el SIADH. La secreción disminuida de mineralocorticoides puede contribuir a la hiponatriemia de la insuficiencia suprarrenal, pero es el déficit de cortisol el que induce indirectamente la hipersecreción de AVP (por una hipovolemia secundaria) o directamente (por secreción simultánea del factor de liberación de la corticotropina). El hipotiroidismo produce hiponatriemia mediante varios mecanismos, como la reducción del gasto cardiaco y de la GFR, y el aumento de secreción de AVP por reacción a los estímulos hemodinámicos.

Por último, puede aparecer hiponatriemia sin que exista AVP ni insuficiencia renal si el riñón es incapaz de eliminar un gran volumen de agua ingerida. En la polidipsia psicógena o primaria, el impulso para consumir agua puede sobrepasar la gran capacidad de eliminación normal del riñón, que es de 12 L/día (cap. 334). Estos pacientes suelen tener una enfermedad psiquiátrica y reciben medicamentos, como las fenotiazinas, que aumentan la sensación de sed al provocar sequedad de boca. La eliminación urinaria máxima depende de la osmolalidad urinaria mínima que puede alcanzarse y de la eliminación forzosa de los solutos. El metabolismo de una dieta normal produce unos 600 mosmol/día, y la osmolalidad mínima del ser humano es de 50 mosmol/kg. Por tanto, la eliminación urinaria máxima diaria será de 12 L (600 ÷ 50 = 12). La eliminación de solutos alrededor de 750 mosmol/día representa, por definición, *diuresis osmótica*. Una dieta escasa de proteínas produce menos de 250 mosmol/día, y se traduce en eliminación urinaria máxima de 5 L/día y en tonicidad urinaria mínima de 50 mosmol/kg. Los grandes bebedores de cerveza por lo común ingieren pocas proteínas y electrólitos y consumen grandes cantidades de esa bebida, que pueden exceder la capacidad de eliminación renal, dando lugar a hiponatriemia. Este fenómeno se denomina *potomanía de la cerveza*.

Cuadro clínico. Las manifestaciones clínicas de la hiponatriemia se relacionan con los desplazamientos osmóticos del agua que producen aumento de volumen del ICF, en particular turgencia de las células cerebrales o edema cerebral. Por tanto, los síntomas son principalmente neurológicos, y su gravedad

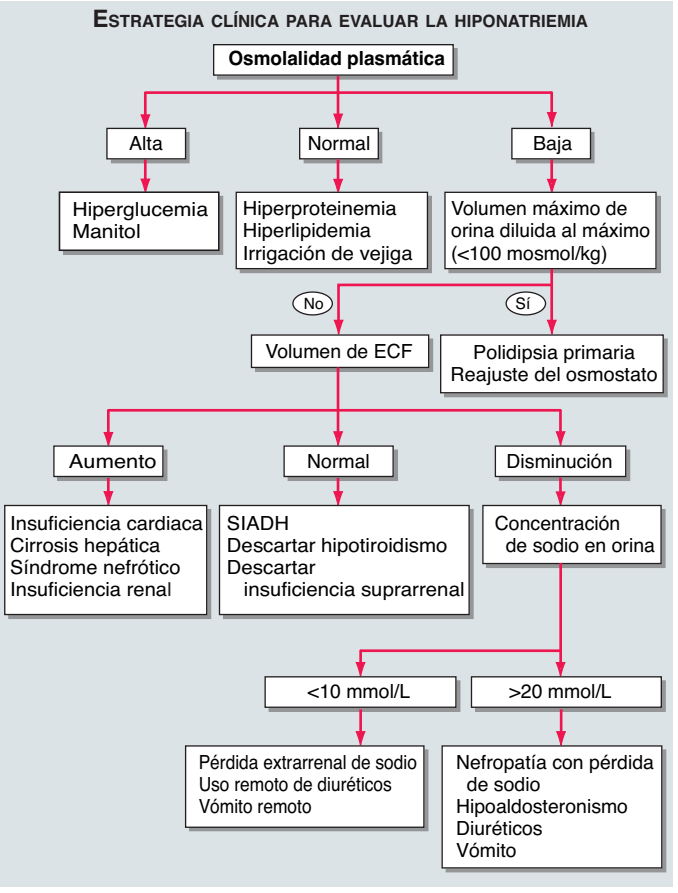

FIGURA 46-1. Algoritmo que indica la estrategia clínica para evaluar la hiponatriemia. ECF, líquido extracelular; SIADH, síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética.

depende de la rapidez de comienzo y del descenso absoluto de la concentración plasmática del Na^+. Los sujetos afectados pueden estar asintomáticos o quejarse de náusea y malestar. A medida que desciende la concentración del Na^+ en el plasma, los síntomas empeoran y aparecen cefalalgia, letargo, confusión mental y obnubilación. No suele haber estupor, convulsiones, ni coma, salvo que las concentraciones del Na^+ en plasma sean inferiores a 120 mmol/L o desciendan súbitamente. Como se ha señalado antes, en la hiponatriemia crónica hay mecanismos compensadores que mantienen el volumen celular. La pérdida de Na^+ y K^+ y, seguidamente, de los osmolitos orgánicos por parte de las células cerebrales, reduce la hinchazón cerebral mediante desplazamientos secundarios del agua que atraviesa las células (desde el ICF al ECF). El resultado final es que disminuyen el edema cerebral y sus síntomas.

Diagnóstico. (Fig. 46-1.) La hiponatriemia no es una enfermedad sino una manifestación de distintos trastornos. Con frecuencia hay que averiguar la causa subyacente mediante la anamnesis y la exploración física detalladas, incluida una evaluación del volumen de los ECF y de la volemia arterial circulante eficaz. En el diagnóstico diferencial de la hiponatriemia, de la expansión del volumen de los ECF y de la reducción de la volemia circulante eficaz, deben incluirse la insuficiencia cardiaca congestiva, la cirrosis hepática y el síndrome nefrótico. El hipotiroidismo y la insuficiencia suprarrenal suelen acompañarse de un volumen de ECF casi normal y con disminución de la volemia arterial circulante eficaz. Todas estas enfermedades poseen signos y síntomas característicos, y los pacientes con SIADH suelen tener volemia normal.

Hay cuatro variables de laboratorio que proporcionan información y permiten "restringir" el diagnóstico diferencial de la hiponatriemia: 1) la osmolalidad del plasma, 2) la osmolalidad urinaria, 3) la concentración del Na^+ en orina y 4) la concentración de K^+ en orina. Como la tonicidad del ECF depende principalmente de la concentración del Na^+, la mayoría de los sujetos con hiponatriemia tiene una osmolalidad plasmática disminuida. La respuesta adecuada del riñón a la hipoosmolalidad es la eliminación de un volumen máximo de orina diluida, es decir, de orina cuya osmolalidad y densidad son menores de 100 mosmol/kg y de 1.003, respectivamente. Ello es lo que ocurre en los pacientes con polidipsia primaria. De no ser así, hay que sospechar disminución de la eliminación de agua libre por acción de la AVP en el riñón. La secreción de ella puede ser una respuesta fisiológica a los estímulos de carácter hemodinámico, pero también puede ser una reacción inapropiada en el contexto de hiponatriemia y normovolemia. Como el Na^+ es el principal catión del ECF y predomina mucho en este compartimiento, la reducción de volumen del ECF ocasiona un déficit de la cantidad total de Na^+ en el organismo. Por eso, la hipovolemia de los pacientes que conservan una función renal normal induce mayor resorción tubular del Na^+ y concentración urinaria de Na^+ inferior a 20 mmol/L. El dato de una concentración urinaria de Na^+ superior a esa cifra en la hiponatriemia hipovolémica significa que existen nefropatía con pérdida de sal, estado de hipoaldosteronismo, tratamiento con diuréticos o, en ocasiones, sólo vómito. Para evaluar la eficacia del tratamiento se pueden vigilar en forma seriada la osmolalidad urinaria y la concentración de Na^+ en la orina.

El SIADH se caracteriza por hiponatriemia hipoosmótica y orina inapropiadamente concentrada (osmolalidad urinaria mayor de 100 mosmol/kg). Los pacientes suelen tener normovolemia y balance normal de Na^+; la volemia tiende a mostrar una leve expansión a consecuencia de la retención de agua, y el Na^+ eliminado por la orina es igual al ingerido (la concentración de Na^+ en orina suele ser mayor de 40 mmol/L). Por definición, en estos pacientes las funciones renal, suprarrenal y tiroidea son normales, al igual que lo son el nivel de K^+ y el equilibrio acidobásico. El SIADH suele acompañarse de hipouricemia porque la expansión de volumen produce uricosuria. En cambio, en los pacientes con hipovolemia suele haber hiperuricemia secundaria al aumento de la resorción de los uratos en el túbulo proximal.

Rx HIPONATRIEMIA

El tratamiento tiene dos objetivos: 1) elevar la concentración plasmática de Na^+, al restringir la ingestión de agua y facilitar la pérdida de agua, y 2) corregir el trastorno primario. En general, la hiponatriemia leve y sin síntomas tiene poca importancia clínica y no exige tratamiento. Para corregir la hipovolemia asintomática que acompaña a la reducción de volumen del ECF hay que reponer el Na^+, por lo general en la forma de solución salina isotónica. Los efectos directos del NaCl administrado en la concentración plasmática del Na^+ carecen de trascendencia. Sin embargo, una vez obtenida la normovolemia, desaparece el estímulo hemodinámico para la liberación de AVP, y eso favorece la eliminación del exceso de agua. La hipopotasiemia que surge con los estados edematosos tiende a guardar relación con la gravedad del trastorno primario y no suele ocasionar síntomas; estos pacientes tienen mayor aumento del agua corporal total que del Na^+ corporal total. El tratamiento debe consistir en restringir la ingestión de Na^+ y agua, corregir la hipopotasiemia y favorecer una pérdida de agua mayor que la de Na^+. Para esto último puede requerirse administrar diuréticos con acción en el asa de Henle y reponer un porcentaje de las pérdidas de Na^+ por la orina, que garantice la eliminación final de agua libre. El volumen de agua ingerida debe ser inferior al de la orina eliminada. Al corregir el déficit de K^+ puede aumentar el nivel del Na^+ del plasma, porque la salida de éste de las células aumenta a medida que aquél penetra en ellas. La restricción de agua es también un elemento del tratamiento de la hiponatriemia que acompaña a la polidipsia primaria, a la insuficiencia renal y al SIADH (cap. 334). La aparición reciente de antagonistas no peptídicos de la vasopresina ha introducido un nuevo tratamiento selectivo de la hiponatriemia euvolémica e hipervolémica.

La rapidez de la corrección de la hiponatriemia depende de que haya o no trastornos neurológicos. Ello, a su vez, depende de la rapidez de comienzo y la magnitud del descenso de la concentración de Na^+ en el plasma. En los pacientes sin síntomas, dicha concentración debe elevarse, pero a una velocidad que no supere los 0.5 a 1.0 mmol/L/h y en cantidad no inferior a 10 a 12 mmol/L durante las primeras 24 h. La hiponatriemia aguda o intensa (Na^+ en plasma <110 a 115 mmol/L) suele manifestarse por trastornos del estado de conciencia, acompañados o no de convulsiones, y es necesario corregirla más rápidamente. La hiponatriemia intensa y con síntomas debe tratarse con solución salina hipertónica, y la concentración de Na^+ en el plasma deberá aumentar a razón de 1 a 2 mmol/L/h durante las primeras 3 a 4 h, o hasta que cedan las convulsiones. También aquí es probable que la concentración de Na^+ en el plasma no deba elevarse más de 12 mmol/L en las primeras 24 h. La cantidad necesaria para alcanzar en el plasma una determinada concentración de Na^+ se puede calcular al multiplicar el déficit de la concentración de Na^+ en el plasma por el agua corporal total.

En condiciones normales, el agua corporal total constituye 50% de la masa corporal magra en las mujeres y 60% en los varones. Por tanto, para elevar la concentración de Na^+ en el plasma desde 105 hasta 115 mmol/L en un varón de 70 kg de peso, se necesitan 420 mmol de Na^+, es decir: $(115 - 105) \times 70 \times 0.6$. El riesgo que se corre al corregir la hiponatriemia con demasiada rapidez es la aparición del *síndrome de desmielinización osmótica* (*osmotic demyelination syndrome*, ODS), un cuadro neurológico caracterizado por parálisis flácida, disartria y disfagia, y cuya presencia suele sospecharse por el cuadro clínico y puede confirmarse por estudios neuroimagenológicos apropiados; carece de tratamiento específico y se acompaña de morbilidad y mortalidad considerables. Los pacientes con hiponatriemia crónica están más expuestos a sufrir un ODS, porque el volumen de sus células cerebrales ha vuelto

casi a normalizarse gracias a los mecanismos osmóticos compensadores descritos. Por tanto, la administración de solución salina hipertónica a esos individuos puede causar una retracción osmótica repentina de las células cerebrales. Otros factores de riesgo del ODS (además de la corrección rápida o excesiva de la hiponatriemia) son lesiones cerebrales de origen anóxico, hipopotasiemia y desnutrición, en particular la secundaria a alcoholismo. La restricción de agua para tratar la polidipsia primaria y el tratamiento con solución salina intravenosa en los pacientes con reducción del volumen del ECF, también puede originar corrección demasiado rápida de la hiponatriemia a causa de la inhibición de la AVP y de diuresis forzada de agua. Ello se puede evitar por medio de la administración de agua o utilización de un análogo de la AVP para conseguir la eliminación lenta del agua libre. **Véase el capítulo 334 para más detalles.**

HIPERNATRIEMIA

Causas. La hipernatriemia se define como la concentración de Na^+ en plasma mayor de 145 mmol/L. El Na^+ y los aniones concurrentes son los principales osmoles eficaces del ECF, y por ello la hipernatriemia constituye un estado de hiperosmolalidad. Debido a que el número de partículas en el ICF es una cantidad fija, para que se mantenga el equilibrio osmótico en la hipernatriemia es necesario que se produzca retracción de volumen de dicho líquido. La hipernatriemia puede deberse a un aumento primario del Na^+ o a déficit de agua. Los dos elementos que componen la respuesta adecuada a la hipernatriemia son la mayor ingestión de agua estimulada por la sed y la eliminación de un volumen mínimo de orina concentrada al máximo, y que refleja la secreción de AVP por reacción a un estímulo osmótico.

En la práctica, la mayor parte de los casos de hipernatriemia se deben a pérdidas de agua. El agua está repartida en una proporción de 2:1 entre el ICF y el ECF, de modo que la pérdida de una determinada cantidad de agua sin solutos induce disminución del compartimiento del ICF de más del doble que la del ECF. Por ejemplo, supónganse tres situaciones: la pérdida de 1 L de agua, la de NaCl isotónico y la de NaCl semiisotónico. Si se pierde 1 L de agua, el volumen del ICF disminuirá en 667 ml, mientras que del ECF sólo se perderán 333 ml. Como la mayor parte del Na^+ se encuentra en el ECF, el volumen de este compartimiento se reducirá en 1 L si el líquido que se pierde es isoosmótico. Un litro de NaCl semiisotónico equivale a 500 ml de agua (un tercio en el ECF, dos tercios en el ICF) más 500 ml de solución salina isotónica (toda ella en el ECF). Por tanto, la pérdida de 1 L de solución salina semiisotónica reduce los volúmenes del ECF y del ICF en 667 y 333 ml, respectivamente.

El grado de hiperosmolalidad suele ser leve, salvo que el mecanismo de la sed no funcione normalmente o no exista acceso al agua para beber. Esto último se observa en los lactantes, los minusválidos, los pacientes con trastornos mentales y los enfermos intubados en una unidad de cuidados intensivos. En raras ocasiones, la falta de sed se debe a *hipodipsia primaria* causada por la lesión de los osmorreceptores hipotalámicos que regulan la sed, y que suele acompañarse de regulación osmótica anormal de la secreción de AVP. La hipodipsia primaria puede depender de ciertas lesiones, como enfermedades granulomatosas, oclusiones vasculares y tumores. Hay un subgrupo de hipernatriemia hipodípsica, llamada *hipernatriemia esencial*, que no mejora con la ingestión forzada de agua y que parece deberse a defectos específicos de los osmorreceptores, lo cual produce secreción de AVP no regulada por mecanismos osmóticos. Por eso, los efectos hemodinámicos de la sobrecarga de agua originan inhibición de la AVP y eliminación de orina diluida.

Las causas de la pérdida de agua libre pueden ser renales o extrarrenales. Estas últimas pueden depender de la evaporación del agua por la piel y el aparato respiratorio (pérdidas insensibles) o de pérdidas por el aparato digestivo. Las pérdidas insensibles aumentan con la fiebre, el ejercicio, la exposición al calor, en las quemaduras graves y en los pacientes sometidos a ventilación mecánica. Además, la concentración de Na^+ en el sudor disminuye cuando hay sudación profusa, y de ese modo aumenta la pérdida de agua sin solutos. La diarrea es la causa más frecuente de hipernatriemia de origen digestivo. Concretamente, las diarreas osmóticas (inducidas por la lactulosa, el sorbitol o la malabsorción de carbohidratos) y las gastroenteritis víricas producen pérdidas de agua que superan a las del Na^+ y el K^+. En cambio, las diarreas secretoras (como las del cólera, carcinoides y VIPomas) tienen osmolalidad fecal parecida a la del plasma (el doble de la suma de las concentraciones de Na^+ y K^+), y se manifiestan por disminución del volumen de los ECF con Na^+ normal en el plasma o por hiponatriemia.

Las pérdidas de agua por el riñón son la causa más frecuente de hipernatriemia y se deben a diuresis osmótica o inducida por fármacos, o a diabetes insípida (cap. 334). Los diuréticos con acción en el asa de Henle alteran el mecanismo de contracorriente y producen diuresis isoosmótica de solutos. Ello causa hipotonía del intersticio de la médula renal y disminuye la capacidad de concentración renal. La presencia de solutos orgánicos no resorbidos en la luz tubular mengua la resorción osmótica del agua. Con ello se producen pérdidas de agua superiores a las de Na^+ y K^+, lo que se denomina diuresis osmótica. La causa más frecuente de diuresis osmótica es la hiperglucemia y la glucosuria de la diabetes mellitus mal compensada. La administración de manitol por vía intravenosa y el aumento de la producción endógena de urea (dieta rica en proteínas) también pueden producir diuresis osmótica.

La hipernatriemia secundaria a pérdidas no osmóticas de agua por la orina suele deberse a: 1) diabetes insípida central (CDI), que se caracteriza por menor secreción de AVP, o 2) diabetes insípida nefrógena (NDI) debida a resistencia del órgano efector (riñón) a la acción de la AVP. La causa más frecuente de CDI es la destrucción de la neurohipófisis, que puede ocurrir por traumatismos, neurocirugía, enfermedades granulomatosas, neoplasias, accidentes vasculares o infecciones. En muchos casos, dicha forma de diabetes es idiopática, pero en ocasiones es hereditaria. La forma familiar se hereda con carácter autosómico dominante y se atribuye a mutaciones del gen de la propresofisina (el precursor de la AVP). La NDI puede ser hereditaria o adquirida; la forma congénita es un trastorno recesivo ligado al cromosoma X consecutivo a la mutación del gen del receptor de la V_2. Las mutaciones del gen autosómico de la *acuaporina 2* también pueden producir NDI. El gen de la *acuaporina 2* codifica la proteína de los conductos del agua, cuya introducción en la membrana es estimulada por la AVP. Entre las muy diversas causas de NDI esporádica destacan los fármacos (en particular litio), hipercalciemia, hipopotasiemia y cuadros que aminoran la hipertonía medular (p. ej., la necrosis papilar o la diuresis osmótica). Las embarazadas pueden presentar NDI durante el segundo o tercer trimestre debido a la formación excesiva de vasopresina en la placenta.

Por último, aunque no es frecuente, un aumento primario del Na^+ puede causar también hipernatriemia. Por ejemplo, la administración de $NaHCO_3$ o de NaCl hipertónico, o la sustitución del azúcar por sal en los preparados de la alimentación infantil pueden originar esta complicación.

Cuadro clínico. A causa de la hipertonía, el agua sale de las células y con ello disminuye el volumen del ICF. También aminora el volumen de las células cerebrales y aumenta el riesgo de hemorragias subaracnoideas o intracerebrales. Por eso, los principales síntomas de la hipernatriemia son neurológicos y consisten en alteraciones del estado de conciencia, debilidad, irritabilidad neuromuscular, déficit neurológicos focales y, en ocasiones, coma o convulsiones. También puede haber poliuria o sed. Por razones desconocidas, los pacientes con polidipsia debida a CDI tienen preferencia por el agua enfriada con hielo. Los enfermos con antecedentes de sudación excesiva, diarreas o diuresis osmótica suelen tener signos y síntomas de hipovolemia. Al igual que en la hiponatriemia, la gravedad de las manifestaciones clínicas depende de la inmediatez y la magnitud de la elevación del Na^+ en el plasma. En general, la hipernatriemia crónica produce menos síntomas gracias a los mecanismos compensadores que tratan de mantener sin cambios el volumen celular. Al principio las células cerebrales captan las sales de Na^+ y K^+, y seguidamente se produce acumulación de osmolitos orgánicos, como el inositol. De ese modo se recupera el volumen del ICF hasta la normalidad.

Diagnóstico **(Fig. 46-2.)** La anamnesis y la exploración física completas suelen aportar pistas sobre la causa subyacente de la hipernatriemia. Entre los signos y los síntomas de más interés están la ausencia o la presencia de sed, de sudación, diarrea, poliuria y los datos de disminución de volumen del ECF. En el interrogatorio se obtendrá una lista que recoja todos los medicamentos consumidos recientemente, y la exploración física es incompleta si no contiene una evaluación del estado neurológico y de la conciencia. Resulta esencial medir el volumen y la osmolalidad urinarias para saber si hay hiperosmolalidad. La respuesta del riñón a la hipernatriemia es la eliminación de un volumen mínimo (500 ml/día) de orina concentrada al máximo (osmolalidad urinaria >800 mosmol/kg). Estos datos sugieren que hay pérdidas de agua ajenas al riñón o que se han administrado soluciones hipertónicas con sales de Na^+. Cuando hay expansión de volumen del ECF y natriuresis (Na^+ en orina >100 mmol/L, en general) se puede asegurar que existe un exceso primario de sodio.

Muchas causas de hipernatriemia conllevan poliuria y osmolalidad urinaria submáxima. El producto del volumen por la osmolalidad urinaria, es decir, la rapidez de eliminación de solutos, es útil para averiguar el origen de la poliuria (véase antes en el presente capítulo). Para mantener el estado de equilibrio, la eliminación total de solutos debe ser igual a la formación de éstos. Como se afirmó anteriormente, las personas que consumen una dieta normal producen unos 600 mosmol/día. Por tanto, la eliminación diaria de solutos mayor de 750 mosmol equivale a diuresis osmótica. Esto se puede confirmar midiendo la glucosa y la urea en orina. En general, tanto la CDI como la NDI producen poliuria y orina hipotónica (osmolalidad urinaria <250 mosmol/kg). La hipernatriemia suele ser poco intensa, salvo que coexistan trastornos de la sed. La

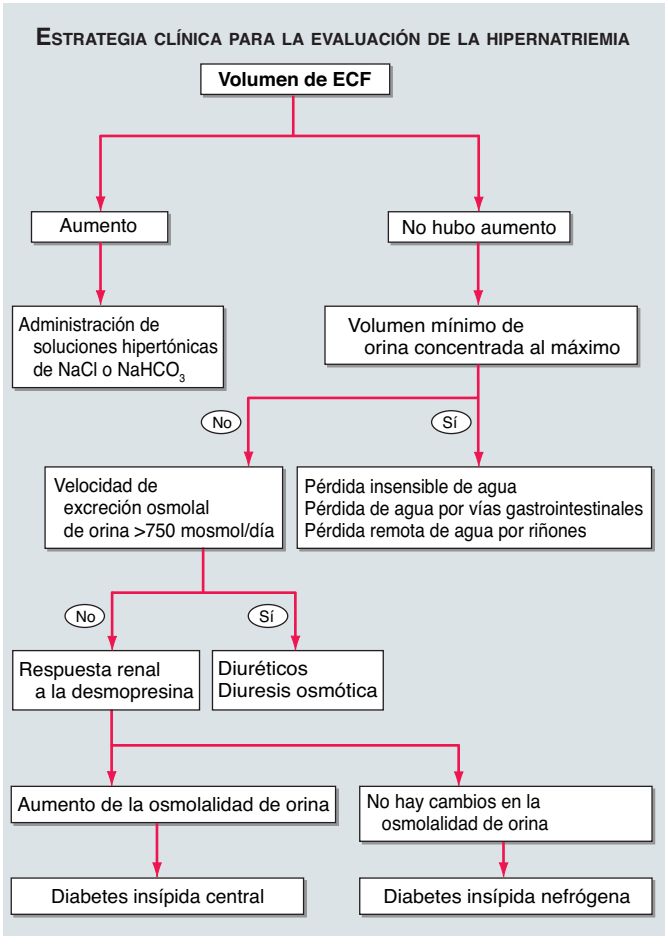

FIGURA 46-2. Algoritmo que muestra la estrategia clínica para la evaluación de la hipernatriemia.

anamnesis, la exploración física y los datos analíticos oportunos con frecuencia ayudan a eliminar las causas de la NDI adquirida. En general, uno y otro trastornos se pueden diferenciar por medio de la administración intranasal de 10 μg de desmopresina (un análogo de la AVP) después de una cuidadosa restricción de agua. Con ello, la osmolalidad urinaria debe elevarse por lo menos 50% en la CDI, sin producir ningún cambio en la NDI. Desgraciadamente, el diagnóstico puede ser difícil porque los defectos de secreción y la acción de la AVP son parciales.

℞ HIPERNATRIEMIA

El tratamiento tiene como fin detener la pérdida progresiva de agua, al corregir el trastorno causal subyacente y reponer el déficit de agua. En los pacientes con hipovolemia hay que restablecer el volumen de ECF. La cantidad de agua que se necesita para corregir el déficit se puede calcular con la siguiente ecuación:

$$\text{Déficit de agua} = \frac{\text{concentración de } Na^+ \text{ en el plasma} - 140}{140} \times \text{agua corporal total}$$

En la hipernatriemia por pérdidas de agua, el agua corporal total abarca alrededor de 50% de la masa corporal magra en los varones y 40% en las mujeres. Por ejemplo, se calcula que en una mujer de 50 kg de peso con concentración de Na^+ en plasma de 160 mmol/L, existe un déficit de agua libre de 2.9 L {[(160 − 140) ÷ 140] × (0.4 × 50)}. Al igual que en la hiponatriemia, es peligroso corregir rápidamente la hipernatriemia, porque un descenso repentino de la osmolalidad puede causar una entrada rápida del agua en las células que están sometidas a adaptación osmótica, y esto podría producir hinchazón de las células cerebrales, con mayor riesgo de aparición de convulsiones o de lesiones neurológicas permanentes. Por tanto, el déficit de agua debe corregirse lentamente, durante un periodo de 48 a 72 h como mínimo. Para calcular la rapidez de la hidratación hay que tener en cuenta también las pérdidas continuas de agua, y la concentración del Na^+ en plasma debe descender 0.5 mmol/L/h, sin rebasar los 12 mmol/L en las primeras 24 horas.

La mejor vía para administrar el agua es la oral o una sonda nasogástrica (u otro tubo de alimentación). Asimismo, se puede usar solución glucosada al 5%, o solución salina semiisotónica, por vía intravenosa. El tratamiento más idóneo contra la CDI es la vasopresina intranasal (cap. 334). Otras opciones para disminuir la diuresis consisten en administrar dieta con poca sal de mesa e ingerir un diurético tiazídico en dosis bajas. En algunos pacientes con CDI parcial han sido eficaces los fármacos que estimulan la secreción de AVP o que potencian sus efectos en el riñón. Estos últimos son la clorpropamida, el clofibrato, la carbamazepina y los antiinflamatorios no esteroideos (*nonsteroidal anti-inflammatory drugs,* NSAID). El defecto de concentración de la orina propio de la NDI se puede corregir al tratar el cuadro subyacente o eliminar el fármaco nocivo. La poliuria sintomática de la NDI se puede tratar con una dieta con poco Na^+ y diuréticos tiazídicos, como se mencionó anteriormente. Así, se induce una ligera hipovolemia que aumenta la resorción proximal de sal y agua y reduce la cantidad de ambos que llega al sitio donde actúa la AVP, es decir, al conducto colector. Los NSAID, al disminuir la síntesis de las prostaglandinas renales, potencian los efectos de la AVP y con ello aumentan la osmolalidad urinaria y disminuyen la diuresis. La amilorida puede resultar útil en los pacientes con NDI que necesitan ingerir litio. Para que el litio sea nefrotóxico es necesario que el fármaco penetre en las células del conducto colector a través de los conductos de sodio sensibles a la amilorida.

POTASIO

Balance del potasio. El potasio es el principal catión del medio intracelular, donde alcanza una concentración aproximada de 150 mmol/L, mientras que en el plasma la concentración del K^+ es de 3.5 a 5.0 mmol/L. Por tanto, la cantidad de K^+ en el ECF (30 a 70 mmol) constituye menos de 2% del potasio corporal total (2 500 a 4 500 mmol). El cociente de la concentración de K^+ entre el ICF y el ECF, que normalmente es de 38:1, se mantiene gracias al potencial de membrana en reposo y resulta esencial para la normalidad de la función neuromuscular. La bomba basolateral de ATPasa de Na^+ y K^+ transporta activamente al K^+ al interior de la célula y al Na^+ fuera de ella, en una proporción de 2:3, y la difusión pasiva del K^+ hacia fuera es el factor cuantitativamente más importante que genera el potencial de membrana en reposo. La actividad electrógena de la bomba de ATPasa de Na^+ y K^+ se puede estimular aumentando la concentración de Na^+ intracelular y se puede inhibir cuando se produce intoxicación digitálica o en presencia de enfermedades crónicas, como la insuficiencia cardiaca o renal.

Conforme al régimen de alimentación de los países occidentales, la persona ingiere entre 40 y 120 mmol/día de K^+, o sea 1 mmol/kg/día aproximadamente, y 90% de esta cantidad se absorbe en el tubo digestivo. Para mantener un equilibrio constante es preciso que la ingestión y la eliminación sean iguales. En el comienzo, los mecanismos compensadores del riñón, y la eliminación urinaria después, impiden que la concentración plasmática del K^+ se duplique como sucedería si este mineral fuera ingerido con la dieta y permaneciera en el compartimiento del ECF. La mayor parte del K^+ que se absorbe inmediatamente después de las comidas, luego de elevar su concentración en el plasma, penetra en las células, paso facilitado por la liberación de insulina y por los niveles basales de catecolaminas. Pero al final, el exceso de K^+ se elimina por la orina (véase más adelante en el presente capítulo). No se conoce en detalle la regulación de la biotransformación del K^+ en las vías gastrointestinales. En la insuficiencia renal crónica, las pérdidas de K^+ por las heces pueden aumentar desde 10 hasta 50 o 60% (del K^+ ingerido). Además, la secreción de K^+ por el colon puede aumentar en los pacientes con diarrea profusa, lo que puede originar una disminución muy importante de dicho catión.

Eliminación de potasio. (Véase también el cap. 272.) El riñón es la principal vía utilizada para eliminar el exceso de K^+ de los alimentos y de otras fuentes. La cantidad de K^+ que se filtra (GFR × concentración plasmática de K^+ = 180 L/día × 4 mmol/L = 720 mmol/día) es 10 a 20 veces mayor que la cantidad de K^+ que está en el ECF. Parte de esa proporción de 90% del K^+ filtrado se resorbe en el túbulo contorneado proximal y en el asa de Henle. En el túbulo proximal, el K^+ se resorbe pasivamente junto con el Na^+ y el agua, mientras que el cotransportador del Na^+–K^+–$2Cl^-$ sirve para captar el K^+ que pasa por la porción gruesa de la rama ascendente del asa de Henle. Por ello, la cantidad de K^+ que llega a la nefrona distal [túbulo contorneado distal y conducto colector cortical (*cortical collecting duct*, CCD)] se aproxima a la cantidad ingerida. En último término se produce secreción o resorción del K^+ según que exista exceso o disminución de K^+, respectivamente. La célula principal es la encargada de la secreción de K^+ en el último tramo del túbulo contorneado distal (túbulo colector). Prácticamente toda la regulación de la eliminación del K^+ por los riñones y del balance del K^+ corporal total se produce en la nefrona distal. La secreción de potasio está regulada por dos estímulos fisiológicos: la aldosterona y la hipopotasiemia. La aldosterona es secretada por las células de la zona glomerular de la corteza suprarrenal cuando aumenta el nivel de la renina y la angiotensina II

CUADRO 46-3 CAUSAS DE HIPOPOTASIEMIA

- I. Disminución del ingreso de potasio
  - A. Inanición
  - B. Ingestión de arcilla
- II. Redistribución en las células
  - A. Acidobásico
    - 1. Alcalosis metabólica
  - B. Hormonal
    - 1. Insulina
    - 2. Agonistas adrenérgicos β_2 (endógenos o exógenos)
    - 3. Antagonistas adrenérgicos alfa
  - C. Estado anabólico
    - 1. Vitamina B_{12} o ácido fólico (producción eritrocítica)
    - 2. Factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (producción de leucocitos)
    - 3. Nutrición parenteral total
  - D. Otras
    - 1. Seudohipopotasemia
    - 2. Hipotermia
    - 3. Parálisis hipopotasiémica periódica
    - 4. Efectos tóxicos del bario
- III. Mayor pérdida de potasio
  - A. Extrarrenal
    - 1. Pérdida por vías gastrointestinales (diarrea)
    - 2. Pérdida integumentaria (sudor)
  - B. Riñones
    - 1. Mayor flujo distal: diuréticos, diuresis osmótica, nefropatías con pérdida de sodio
    - 2. Mayor secreción de potasio
      - a. Exceso de mineralocorticoides: hiperaldosteronismo primario del secundario (hipertensión maligna, tumores secretores de renina, estenosis de arteria renal, hipovolemia); exceso aparente de mineralocorticoides (regaliz, tabaco mascado, carbenoxolona), hiperplasia suprarrenal congénita, síndrome de Cushing, síndrome de Bartter
      - b. Aporte distal de aniones que no son resorbidos: vómito, aspiración nasogástrica; acidosis tubular renal proximal (tipo 2), cetoacidosis diabética (abuso de toluenos por inhalación), derivados de penicilina
      - c. Otros: anfotericina B, síndrome de Liddle, hipomagnesiemia

o cuando hay hiperpotasiemia. La concentración del K^+ en plasma puede afectar de modo directo a la secreción de K^+, independientemente de la acción de la aldosterona. Las pérdidas de K^+ por el riñón, además de depender de la concentración del K^+ en la luz del CCD, están en función de la eliminación diaria de solutos (véase antes en el presente capítulo). Como la eliminación equivale al producto de la concentración multiplicada por el volumen, el aumento del flujo en la nefrona distal puede aumentar en grado considerable la eliminación urinaria del K^+. Por último, en la reducción intensa de K^+ disminuye la secreción de este catión, y su resorción es regulada por incremento (plusregulada) en los conductos colectores de la corteza y la médula renal.

HIPOPOTASIEMIA

Causas. (Véase el cuadro 46-3.) La hipopotasiemia se define como la concentración del K^+ en plasma <3.5 mmol/L, y puede deberse a una o varias de las siguientes causas: ingestión disminuida, penetración en las células o aumento final de las pérdidas. La ingestión insuficiente rara vez es la única causa de la disminución de K^+, puesto que la eliminación urinaria puede descender realmente a menos de 15 mmol/día gracias a la resorción final del K^+ en la nefrona distal. A excepción de algunos sectores urbanos necesitados y determinados grupos culturales, la cantidad de K^+ en la dieta casi siempre excede de la que se elimina por la orina. Ahora bien, la restricción de K^+ en la dieta puede agravar la hipopotasiemia secundaria a pérdidas digestivas o renales excesivas. Una causa poco frecuente de ingestión escasa de K^+ es el hábito de comer arcilla (geofagia), porque ella retiene el K^+ y el hierro de la dieta. Esta costumbre estuvo muy extendida entre las personas de ascendencia africana del sur de Estados Unidos.

REDISTRIBUCIÓN INTRACELULAR. El paso del K^+ a las células puede disminuir pasajeramente la concentración plasmática de este catión, sin alterar la cuantía del K^+ corporal total. Cualquiera que sea la causa, la magnitud de ese cambio es bastante pequeña, muchas veces inferior a 1 mmol/L. Sin embargo, la acción conjunta de varios factores puede mermar sobremanera la concentración de K^+ en el plasma e incrementar la hipopotasiemia debida a las pérdidas de este catión. La alcalosis metabólica suele acompañarse de hipopotasiemia. Esto es consecuencia de redistribución del K^+ o de pérdida excesiva de éste por el riñón. El tratamiento de la cetoacidosis diabética con insulina puede producir hipopotasiemia al estimular el antitransportador del Na^+ y el H^+ y, secundariamente, la bomba de ATPasa de Na^+ y K^+. Además, la hiperglucemia descompensada suele producir disminución de K^+ consecutiva a la diuresis osmótica (véase más adelante en el presente capítulo). La liberación de catecolaminas inducida por el estrés y la administración de agonistas adrenérgicos β_2 induce directamente la captación de K^+ y la secreción de insulina por las células beta de los islotes pancreáticos. La *parálisis periódica hipopotasiémica* es un trastorno raro caracterizado por episodios repetidos de parálisis o debilidad (cap. 382). El K^+ es el principal catión del ICF, y por ello los estados anabólicos son capaces de producir hipopotasiemia causada por la entrada del K^+ en las células. Ello puede ocurrir después del crecimiento celular rápido que se observa en los pacientes con anemia perniciosa tratados con vitamina B_{12} o en los que muestran neutropenia que se tratan con el factor estimulante de las colonias de granulocitos-macrófagos. Las transfusiones masivas de eritrocitos descongelados y lavados pueden producir hipopotasiemia, porque los eritrocitos congelados han perdido la mitad de su potasio durante el periodo de almacenamiento.

PÉRDIDAS EXTRARRENALES DE POTASIO. La sudación excesiva puede causar agotamiento del K^+ por aumento de las pérdidas cutáneas y renales de ese catión. El hiperaldosteronismo secundario a la reducción del volumen del ECF aumenta la eliminación de K^+ por la orina (cap. 336). En condiciones normales, el K^+ que se pierde con las heces comprende 5 a 10 mmol/día en un volumen de 100 a 200 ml. Puede surgir hipopotasiemia secundaria a pérdidas por vías digestivas en los pacientes con diarreas profusas (por lo común secretoras) por adenomas vellosos, VIPomas o abuso de laxantes. Sin embargo, la eliminación de las secreciones gástricas no justifica la moderada o intensa disminución de K^+ que a menudo ocurre con el vómito o con la aspiración nasogástrica. La concentración de K^+ en el líquido del estómago es de 5 a 10 mmol/L, por lo cual sería necesario perder de 30 a 80 L de líquido con el vómito para que se produjera el déficit de 300 a 400 mmol de K^+ que suele observarse en estos pacientes. En realidad, la hipopotasiemia se debe principalmente a la mayor eliminación de K^+ por el riñón. La pérdida del contenido gástrico ocasiona hipovolemia y alcalosis metabólica, y facilitan ambas el aumento de la potasiuria. La hipovolemia estimula la secreción de aldosterona, la cual aumenta la secreción de K^+ por las células principales. Además, la carga de HCO_3^- filtrada supera la capacidad de resorción del túbulo contorneado proximal, y ello aumenta el paso de $NaHCO_3$ a la nefrona distal, elevándose con ello el gradiente electroquímico que intensifica la pérdida de K^+ por la orina.

PÉRDIDAS RENALES DE POTASIO. (Véase también el cap. 336.) En general, la mayor parte de los casos de hipopotasiemia crónica se deben a pérdidas renales de K^+, que dependen de la acción de factores que aumentan la concentración del K^+ en la luz del CCD o el flujo del líquido filtrado por la nefrona distal. El exceso de mineralocorticoides suele producir hipopotasiemia. El *hiperaldosteronismo primario* se debe a un trastorno de la regulación de la secreción de aldosterona causado por un adenoma suprarrenal (síndrome de Conn) o por carcinoma o hiperplasia suprarrenal. Hay un subgrupo raro de pacientes en los que este trastorno es de tipo familiar (autosómico dominante) y donde los niveles de aldosterona pueden inhibirse por la administración de glucocorticoides en dosis bajas. El defecto molecular que causa el *hiperaldosteronismo corregible con glucocorticoides* es el reordenamiento de un gen (debido a un entrecruzamiento cromosómico), en el que se sitúa la región 5′-reguladora del gen de la 11β-hidroxilasa y la secuencia codificadora del gen de la sintasa de aldosterona. Por tanto, los mineralocorticoides se sintetizan en la zona fascicular y están regulados por la corticotropina. Diversos trastornos que conllevan hiperreninemia, producen hiperaldosteronismo secundario y pérdidas renales de K^+. Se observan por lo regular niveles altos de renina en la hipertensión vasculorrenal y en la hipertensión maligna. Los tumores del aparato yuxtaglomerular que secretan renina son también una causa rara de hipopotasiemia. Se han descrito otros tumores que producen renina, como el carcinoma de células renales, el cáncer de ovario y el tumor de Wilms. También existe hiperreninemia secundaria a la disminución del volumen arterial circulante eficaz.

Cuando no hay cifras altas de renina ni de aldosterona, el aumento de secreción de K^+ por la nefrona distal puede deberse a la producción excesiva de mineralocorticoides distintos de la aldosterona, como en el caso de la *hiperplasia suprarrenal congénita*. Normalmente no hay potasiuria estimulada por los glucocorticoides porque el cortisol se convierte en cortisona por acción de la deshidrogenasa de 11β-hidroxiesteroides (11β-*hydroxysteroid dehydrogenase*, 11β-HSDH). De ahí que el déficit o la inhibición de la 11β-HSDH permita que el cortisol se una a los receptores de la aldosterona y produzca el *síndrome de exceso aparente de mineralocorticoides*. Los fármacos que inhiben la enzima 11β-HSDH son el ácido glicirrícico, que se encuentra en el regaliz y el tabaco de mascar, y la carbenoxolona. La hipopotasiemia puede ser una manifestación del síndrome de Cushing si la capacidad de la 11β-HSDH para

inactivar el cortisol es sobrepasada por la elevación persistente de los niveles de glucocorticoides.

El *síndrome de Liddle* es una rara enfermedad familiar (autosómica dominante) que se caracteriza por hipertensión, alcalosis metabólica hipopotasiémica, pérdidas renales de K^+, e inhibición de la secreción de renina y aldosterona. Cuando en la nefrona distal aumenta el flujo del Na^+ unido a un anión no resorbible (distinto del Cl^-), incrementa la secreción de K^+. Esto, acompañado de bicarbonaturia, es lo que suele ocurrir en la acidosis tubular renal (*renal tubular acidosis*, RTA) *proximal de tipo 2* y en el vómito. La cetoacidosis diabética y el abuso de tolueno (por inhalación de pegamentos) pueden aumentar el paso de hidroxibutirato beta y de hipurato, respectivamente, por el CCD e intensificar las pérdidas renales de K^+. Cuando se administran derivados de la penicilina en dosis altas a los pacientes con hipovolemia, se estimula también la secreción de K^+ y la diuresis osmótica. La *RTA distal clásica (de tipo 1)* conlleva hipopotasiemia, a causa de aumento de las pérdidas renales de K^+, y cuyo mecanismo es dudoso. La anfotericina B produce hipopotasiemia al aumentar la permeabilidad de la nefrona distal al Na^+ y al K^+ y las pérdidas de este último por el riñón.

El *síndrome de Bartter* se caracteriza por hipopotasiemia, alcalosis metabólica, hiperaldosteronismo hiporreninémico secundario a disminución del volumen del ECF, e hiperplasia del aparato yuxtaglomerular. Por último, el uso y el abuso de diuréticos son una causa frecuente de agotamiento del K^+. Los inhibidores de la anhidrasa carbónica, los diuréticos con acción en el asa de Henle y las tiazidas producen, todos ellos, potasiuria abundante. La hipopotasiemia tiende a ser más intensa cuando se emplean fármacos de acción prolongada y depende de la dosis. La mayor eliminación del K^+ por el riñón depende principalmente del aumento del flujo de solutos por la nefrona distal y al hiperaldosteronismo secundario (debido a la hipovolemia). **Véase también el capítulo 278**.

Cuadro clínico. Las manifestaciones clínicas de la disminución del K^+ varían mucho con el paciente, y su gravedad depende de la magnitud de la hipopotasiemia. Pocas veces hay síntomas, salvo que la concentración del K^+ en el plasma descienda por debajo de 3 mmol/L. Los enfermos suelen quejarse de cansancio, mialgias y debilidad muscular de los miembros inferiores causada por la mayor negatividad del potencial de membrana en reposo. La hipopotasiemia más intensa puede producir debilidad progresiva, hipoventilación (por afección de los músculos de la respiración) y, por último, parálisis completa. El deterioro del metabolismo muscular y la escasa respuesta hiperémica al ejercicio, que acompañan a la disminución del K^+, intensifican el riesgo de rabdomiólisis. La función de la musculatura de fibra lisa también puede resultar afectada y manifestarse por íleo paralítico.

Las alteraciones electrocardiográficas en la hipopotasiemia (fig. 221-16) se deben al retraso de la repolarización ventricular y no guardan estrecha relación con la concentración del K^+ en el plasma. Las primeras alteraciones son el aplanamiento o inversión de la onda T, onda U prominente, depresión del segmento ST e intervalo QU prolongado. La disminución intensa de K^+ puede producir un intervalo PR largo, voltaje disminuido y ensanchamiento del complejo QRS, lo que aumenta el riesgo de arritmias ventriculares, ante todo en los pacientes con isquemia miocárdica o hipertrofia del ventrículo izquierdo. La hipopotasiemia también puede predisponer a la intoxicación digitálica. La hipopotasiemia suele acompañarse de trastornos del equilibrio acidobásico relacionados con el trastorno primario. Además, la disminución de K^+ produce acidificación intracelular y mayor eliminación final de ácidos o la formación de más HCO_3^-. Esto se debe a la mayor resorción proximal del HCO_3^-, al aumento de la amoniogénesis renal y a la mayor secreción distal de H^+. Todo esto facilita la aparición de alcalosis metabólica, cambio que presentan con frecuencia los pacientes con hipopotasiemia. No es raro que en la disminución de K^+ aparezca NDI (véase antes en el presente capítulo), que se manifiesta por polidipsia y poliuria. En la hipopotasiemia también puede aparecer intolerancia a la glucosa, que ha sido atribuida a una menor secreción de insulina o a resistencia periférica a esa hormona.

Diagnóstico. (Fig. 46-3.) En la mayor parte de los casos, la causa de la disminución del K^+ se puede identificar por medio de la anamnesis minuciosa. El abuso de diuréticos y de laxantes, así como el vómito subrepticio, pueden ser difíciles de descubrir, pero es necesario descartarlos. En los pacientes con leucocitosis intensa (p. ej., en la leucemia mieloide aguda) y con una potasiemia normal puede medirse, excepcionalmente, una concentración baja del K^+ en el plasma debida a la captación del K^+ por los leucocitos a temperatura ambiental. Esta *seudohipopotasiemia* se puede evitar al conservar la sangre en hielo o separar rápidamente el plasma (o el suero) de las células sanguíneas.

Después de descartar la ingestión escasa o el paso del K^+ al medio intracelular como posibles causas de la hipopotasiemia, hay que examinar la respuesta del riñón para aclarar el origen de la pérdida de K^+. La respuesta renal adecuada a la disminución de K^+ es la eliminación urinaria menor de 15 mmol/día de K^+ por aumento de la resorción y por menor secreción distal de ese catión.

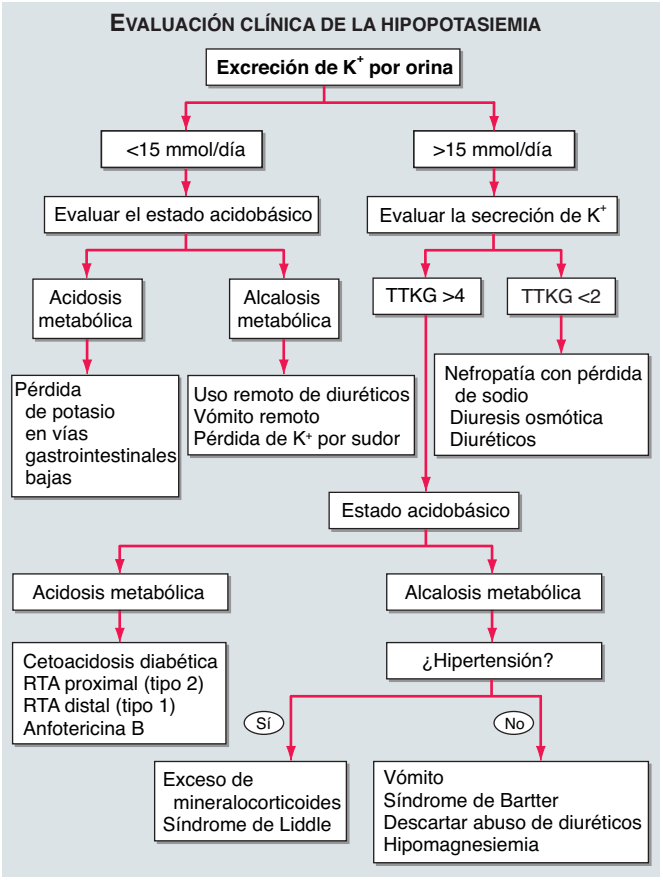

FIGURA 46-3. Algoritmo que muestra la estrategia clínica para la evaluación de la hipopotasiemia. TTKG, gradiente de concentración de K^+ transtubular; RTA, acidosis tubular renal.

La hipopotasiemia unida a la nefroeliminación mínima de K^+ indica que éste se está perdiendo por la piel o por el tubo digestivo, o que hay antecedentes de vómito o de consumo de diuréticos. Como se describió anteriormente, la pérdida de K^+ por el riñón puede deberse a factores que aumentan la concentración de K^+ en el CCD o al flujo de líquidos por la nefrona distal (o por ambos mecanismos). El estado volumétrico de los ECF, la presión arterial y el trastorno acidobásico coexistente pueden servir para diferenciar las causas de las pérdidas excesivas de K^+ por el riñón. Un método rápido y sencillo que permite valorar la fuerza impulsora de la secreción final del K^+ es medir el *gradiente de la concentración transtubular del* K^+ (*transtubular* K^+ *concentration gradient*, TTKG). El TTKG es el cociente entre la concentración del K^+ en la luz del CCD ($[K^+]_{CCD}$) y la que existe en los capilares peritubulares o en el plasma ($[K^+]_P$). La fiabilidad de este parámetro depende de tres supuestos: 1) que se resorban pocos solutos en el conducto colector medular (*medullary collecting duct*, MCD), 2) que el K^+ no se segregue ni se resorba en el MCD y 3) que se conozca la osmolalidad del líquido que ocupa el CCD terminal. En ciertos casos hay resorción o secreción importante de K^+ en el MCD, salvo en la disminución o el exceso muy intensos de K^+, respectivamente. Cuando actúa la AVP ($OSM_U \geq OSM_P$), la osmolalidad en el CCD terminal es igual a la del plasma, y se puede calcular la concentración del K^+ en la nefrona distal dividiendo la concentración del K^+ en orina ($[K^+]_U$) entre el cociente de la osmolalidad urinaria y la osmolalidad plasmática (OSM_U/OSM_P):

$$[K^+]_{CCD} = [K^+]_U \div (OSM_U/OSM_P)TTKG$$
$$= [K^+]_{CCD}/[K^+]_P = [K^+]_U \div (OSM_U/OSM_P)/[K^+]_P$$

Si la hipopotasiemia coincide con un TTKG mayor de cuatro se deben sospechar pérdidas renales de K^+ originadas por mayor secreción de éste en el túbulo distal. Los niveles de renina y aldosterona en el plasma suelen servir para diferenciar las distintas causas del hiperaldosteronismo. La bicarbonaturia y la eliminación de otros aniones no resorbibles también aumentan el TTKG y producen pérdidas renales de potasio.

Rx HIPOPOTASIEMIA

Los objetivos terapéuticos se dirigen a corregir el déficit de K^+ y a reducir al mínimo las pérdidas que siguen produciéndose. A excepción de la parálisis periódica, la hipo-

potasiemia debida a desplazamientos transcelulares rara vez requiere suplementos intravenosos de K^+, que pueden producir hiperpotasiemia de rebote. En términos generales, es menos peligroso corregir la hipopotasiemia por medio de la ingestión de K^+. El grado de disminución del K^+ no guarda relación estrecha con la concentración del K^+ en el plasma. Así, el descenso de 1 mmol/L de K^+ en el plasma (p. ej., desde 4.0 hasta 3.0 mmol/L) puede suponer un déficit de 200 a 400 mmol de K^+ corporal total, y los pacientes con menos de 3.0 mmol/L de K^+ en plasma suelen necesitar más de 600 mmol de K^+ para corregir el déficit. Además, los factores que favorecen la salida del K^+ de las células (como en el déficit de insulina de la cetoacidosis diabética) pueden causar una subestimación del déficit de K^+. Por tanto, es necesario vigilar con frecuencia la concentración de K^+ en el plasma para valorar la respuesta al tratamiento. El mejor preparado suele ser el cloruro potásico, porque favorece la corrección más rápida de la hipopotasiemia y de la alcalosis metabólica. El bicarbonato y el citrato (que se convierte en HCO_3^-) potásicos tienden a alcalinizar al paciente y estarían más indicados en la hipopotasiemia causada por diarreas crónicas o por acidosis tubular renal (RTA).

Los pacientes con hipopotasiemia intensa o que no pueden ingerir cosa alguna deben recibir tratamiento de reposición con KCl por vía intravenosa. La concentración máxima de K^+ no debe superar los 40 mmol/L cuando se administra por una vena periférica o los 60 mmol/L si se usa una vena central. La velocidad del goteo no debe exceder de 20 mmol/h, salvo que haya parálisis o arritmias ventriculares peligrosas para la vida. Lo ideal es mezclar el KCl con una solución salina normal, porque las soluciones glucosadas, al principio, pueden agravar la hipopotasiemia, ya que el K^+ penetra en las células por acción de la insulina. La administración rápida de K^+ por vía intravenosa debe hacerse con muchas precauciones y obliga a observar atentamente la aparición de signos clínicos de hiperpotasiemia (vigilancia electrocardiográfica y exploración neuromuscular).

HIPERPOTASIEMIA

Causas. La hiperpotasiemia, que se define como la concentración de K^+ en plasma >5.0 mmol/L, aparece cuando el K^+ es liberado por las células, o disminuyen sus pérdidas renales. Su ingestión rara vez es la única causa de hiperpotasiemia, ya que el fenómeno de *adaptación al potasio* provoca una eliminación rápida del mismo cuando aumenta su ingestión. Se observa hiperpotasiemia yatrógena cuando se repone K^+ con demasiado entusiasmo por vía parenteral, o en los pacientes con insuficiencia renal. La *seudohiperpotasiemia* consiste en la concentración artificialmente alta de K^+ en plasma consecutiva a la salida del K^+ celular poco antes o después de una punción venosa. Los factores que favorecen la seudohiperpotasiemia son la aplicación prolongada de un torniquete con o sin maniobras repetidas de cierre del puño, la hemólisis, y las leucocitosis o las trombocitosis intensas. Estas dos últimas causas incrementan el K^+ sérico al liberarse el intracelular después de la formación del coágulo. La seudohiperpotasiemia debe sospecharse en los pacientes que no tienen síntomas ni ningún proceso de fondo evidente. Si se utiliza una técnica correcta para las punciones venosas, la concentración del K^+ en el plasma (no así en el suero) debe resultar normal. La hemólisis intravascular, el síndrome de la lisis tumoral y la rabdomiólisis liberan el K^+ del interior de las células a causa de la destrucción hística.

Las acidosis metabólicas, salvo las originadas por la acumulación de aniones orgánicos, se pueden acompañar de hiperpotasiemia leve debida al amortiguamiento intracelular de los H^+ (véase antes en el presente capítulo). El déficit de insulina y la hipertonía (p. ej., en la hiperglucemia) facilitan el paso del K^+ desde el ICF al ECF. La magnitud de la hiperpotasiemia inducida por el ejercicio depende de la intensidad de éste; su causa radica en la liberación de K^+ por los músculos y suele desaparecer rápidamente además de acompañarse con frecuencia de hipopotasiemia de rebote. La administración de bloqueadores beta es una causa rara de hiperpotasiemia, pero puede favorecer el aumento de K^+ en el plasma debido a otros trastornos. La *parálisis periódica hiperpotasiémica* (cap. 382) es un raro cuadro autosómico dominante que se caracteriza por episodios de parálisis o debilidad muscular desencadenados por los estímulos que normalmente producen hiperpotasiemia ligera (p. ej., el ejercicio). El defecto genético al parecer consiste en la sustitución de un solo aminoácido, consecutiva a una mutación del gen del conducto del Na^+ del músculo de fibra estriada. También puede haber hiperpotasiemia en la intoxicación digitálica grave, debido a la inhibición de la bomba de ATPasa de Na^+ y K^+. Los relajantes musculares que actúan en la despolarización, como la succinilcolina, pueden aumentar el K^+ en el plasma, ante todo en los pacientes que han sufrido quemaduras extensas o traumatismos masivos o en los que padecen una enfermedad neuromuscular.

La hiperpotasiemia crónica casi siempre se debe a decremento de la eliminación renal de K^+, por trastornos de la secreción o por un menor flujo de solutos por el túbulo distal **(cuadro 46-4)**. Este último factor rara vez es la única causa de la menor eliminación del K^+, pero puede facilitar notablemente la hiperpotasiemia de los pacientes con desnutrición proteínica (eliminación baja de urea) y con reducción del volumen de ECF (menor flujo de NaCl por la nefrona distal). La menor secreción de K^+ por las células principales se debe a que disminuye la resorción del Na^+ o aumenta la resorción del cloruro.

CUADRO 46-4 CAUSAS DE HIPERPOTASIEMIA

I. Insuficiencia renal
II. Disminución del flujo distal (como disminución del volumen circulante arterial efectivo)
III. Disminución de la secreción de potasio
  A. Disminución de la resorción de sodio
    1. Hipoaldosteronismo primario: insuficiencia suprarrenal, deficiencia de enzimas suprarrenales (21-hidroxilasa, deshidrogenasa de 3β- hidroxiesteroide, metiloxidasa de corticosterona)
    2. Hipoaldosteronismo secundario: hiporreninemia, fármacos (inhibidores de la ACE, NSAID, heparina)
    3. Resistencia de aldosterona: seudohipoaldosteronismo, enfermedad tubulointersticial, fármacos (diuréticos que ahorran potasio, trimetoprim, pentamidina)
  B. Mayor resorción de cloruro (desviación de cloruros)
    1. Síndrome de Gordon
    2. Ciclosporina

Nota: ACE, enzima convertidora de angiotensina; NSAID, antiinflamatorios no esteroideos.

El *hipoaldosteronismo hiporreninémico* es un síndrome caracterizado por normovolemia o aumento del volumen del ECF junto con niveles inhibidos de renina y de aldosterona (caps. 336 y 338). Este trastorno suele observarse en la insuficiencia renal leve, la nefropatía diabética o la nefropatía tubulointersticial crónica. Los pacientes suelen reaccionar con menor potasiuria a la administración de mineralocorticoides exógenos, lo que indica que la mayor resorción distal del Cl^- (resorción electroneutra del Na^+) puede explicar muchos de los datos del hipoaldosteronismo hiporreninémico. Los NSAID inhiben la secreción de renina y la síntesis de las prostaglandinas renales vasodilatadoras. El consiguiente descenso de la tasa de filtración glomerular y de la secreción de K^+ suele manifestarse por hiperpotasiemia. Por regla general, la magnitud de la hiperpotasiemia debida al hipoaldosteronismo es leve si no hay ingestión abundante de K^+ ni insuficiencia renal.

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (*angiotensin-converting enzyme*, ACE) bloquean la conversión de angiotensina I en angiotensina II. Los antagonistas del receptor de angiotensina inhiben de manera directa las acciones de la angiotensina II en los receptores AT1 de angiotensina II. La acción de estos dos fármacos disminuye la liberación de aldosterona. Los pacientes más propensos a sufrir hiperpotasiemia inducida por los inhibidores de la ACE son los que padecen diabetes mellitus, insuficiencia renal, disminución del volumen arterial circulante eficaz, estenosis bilateral de las arterias renales, o que al mismo tiempo toman diuréticos ahorradores de K^+ o fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID).

El déficit de síntesis de la aldosterona puede deberse a *insuficiencia suprarrenal primaria* (enfermedad de Addison) o al déficit congénito de enzimas suprarrenales (cap. 336). La heparina (incluida la heparina de bajo peso molecular) inhibe la producción de aldosterona por las células de la zona glomerular y puede causar hiperpotasiemia intensa en los pacientes con nefropatías subyacentes o con diabetes mellitus, o en los que reciben diuréticos que ahorran K^+, inhibidores de la ACE o NSAID. El *seudohipoaldosteronismo* es un trastorno de índole familiar poco frecuente, caracterizado por hiperpotasiemia, acidosis metabólica, pérdidas renales de Na^+, hipotensión, niveles altos de renina y aldosterona, y resistencia de los órganos efectores a la aldosterona. En estos pacientes, el gen que codifica el receptor de los mineralocorticoides es normal y las alteraciones electrolíticas pueden ser neutralizadas con dosis farmacológicas de un mineralocorticoide exógeno (p. ej., 9α-fludrocortisona) o un inhibidor de la 11β-HSDH (p. ej., la carbenoxolona). Los diuréticos que ahorran K^+ disminuyen la potasiuria que produce la aldosterona. La espironolactona es un antagonista competitivo de los mineralocorticoides, mientras que la amilorida y el triamtereno inhiben el conducto apical del Na^+ de las células principales. Otros dos fármacos que disminuyen la secreción de K^+ al impedir la resorción del Na^+ en la nefrona distal son el trimetoprim y la pentamidina. Estos antimicrobianos pueden contribuir a la hiperpotasiemia que a menudo presentan los pacientes infectados por el VIH cuando se les trata de neumonía por *Pneumocystis carinii*.

A menudo, la hiperpotasiemia complica la insuficiencia renal aguda, debido a la mayor liberación de K^+ por las células (acidosis, catabolismo) y a su menor eliminación. El aumento del flujo y de la secreción de K^+ por la nefrona distal compensa la reducción de la masa renal funcional en la insuficiencia renal crónica. Ahora bien, estos mecanismos de adaptación no bastan para mantener el equilibrio del K^+ cuando la filtración glomerular (GFR) desciende por debajo de 10 a 15 ml/min o cuando aparece oliguria. Por otra parte, la obstrucción asintomática de las vías urinarias suele ser causa de una hiperpotasiemia que

pasa inadvertida. Otras nefropatías que conllevan menor eliminación del K^+ son la nefritis intersticial inducida por fármacos, la nefritis del lupus, la drepanocitosis y la nefropatía diabética.

El *síndrome de Gordon* es una entidad poco frecuente que conlleva hiperpotasiemia, acidosis metabólica y filtración glomerular normal. Estos pacientes suelen tener expansión de volumen, inhibición de la renina y la aldosterona, y resistencia a la potasiuria que normalmente producen los mineralocorticoides exógenos. Se ha sostenido que estos hallazgos podrían explicarse por la mayor resorción distal del Cl^- (resorción electroneutra del Na^+), llamada también *derivación de Cl*$^-$. La hiperpotasiemia vinculada a los efectos nefrotóxicos de la ciclosporina quizá se deba parcialmente a este mecanismo. La RTA distal (de tipo 4) con *hiperpotasiemia* puede deberse a hipoaldosteronismo o a la derivación del Cl^- (resistente a la aldosterona).

Cuadro clínico. El potencial de membrana en reposo tiene relación con el cociente de las concentraciones del K^+ entre el ICF y el ECF, de manera que la hiperpotasiemia produce despolarización parcial de la membrana celular. Cuando la despolarización se prolonga, la excitabilidad de la membrana disminuye y aparece debilidad, que puede empeorar hasta causar parálisis flácida e hipoventilación si se afectan los músculos de la respiración. La hiperpotasiemia inhibe también la amoniogénesis renal y la resorción del NH_4^+ en la porción gruesa de la rama ascendente del asa de Henle (TALH). De esa manera disminuye la eliminación final de ácido y aparece acidosis metabólica, que puede incrementar la hiperpotasiemia debido a la salida del K^+ de las células.

Las consecuencias más graves de la hiperpotasiemia son sus efectos tóxicos en el corazón, que no guardan relación con la concentración del K^+ en el plasma. Las primeras alteraciones electrocardiográficas son aumento de amplitud de la onda T u ondas T altas. Si la hiperpotasiemia se intensifica aparecen prolongación del intervalo PR y del QRS, retraso de la conducción auriculoventricular y desaparición de las ondas P. El ensanchamiento progresivo del complejo QRS y su fusión con la onda T producen un trazo ondulante formado por ondas sinusoides (monofásicas). El último hecho suele ser la fibrilación ventricular o la asistolia.

Diagnóstico. (Fig. 46-4.) Con raras excepciones, la hiperpotasiemia crónica se debe siempre a una menor eliminación del K^+. Si la causa no está muy clara y no hay síntomas, es preciso descartar la seudohiperpotasiemia, como se indicó anteriormente. También hay que excluir la insuficiencia renal aguda oligúrica y la insuficiencia renal crónica avanzada. En la anamnesis se identificarán los medicamentos que alteran el tratamiento del K^+ y las posibles fuentes de ingestión de éste. En la exploración física resulta esencial evaluar el volumen de los ECF, la volemia circulante eficaz y la diuresis. La magnitud de la hiperpotasiemia se refleja en los síntomas, en la concentración plasmática del K^+ y en los cambios electrocardiográficos.

La respuesta adecuada del riñón a la hiperpotasiemia es la eliminación de 200 mmol diarios de K^+, como mínimo. En la mayor parte de los casos, las pérdidas menores de K^+ por la orina se deben a disminución de la secreción renal del K^+, que se puede evaluar midiendo el TTKG. Un TTKG <10 indica que la fuerza impulsora de la eliminación de K^+ está disminuida, por hipoaldosteronismo o por resistencia renal a la acción de los mineralocorticoides. Ello se puede averiguar al evaluar la potasiuria que se produce tras la administración de un mineralocorticoide (p. ej., 9α-fludrocortisona). La insuficiencia suprarrenal primaria se puede distinguir del hipoaldosteronismo hiporreninémico explorando el sistema renina-angiotensina. Para ello, se deben medir los niveles de renina y aldosterona con el paciente en decúbito y en bipedestación después de tres días de restricción del Na^+ en la dieta (ingestión de Na^+ <10 mmol/día) y de administrar un diurético con acción en asa de Henle para producir disminución leve de volumen. La hiperpotasiemia resistente a la aldosterona puede deberse a los distintos factores que aminoran la resorción distal del Na^+ o que causan derivación del Cl^-. En el primer caso se producen pérdidas de sal, reducción del volumen de los ECF, y niveles altos de renina y aldosterona. En cambio, en la resorción distal excesiva del Cl^- hay expansión de volumen y está inhibida la secreción de renina y aldosterona. Como se ha mencionado, es raro que el hipoaldosteronismo produzca hiperpotasiemia grave si no hay mayor ingestión de K^+ con los alimentos, insuficiencia renal, desplazamientos transcelulares del K^+ o consumo de fármacos que inhiben la potasiuria.

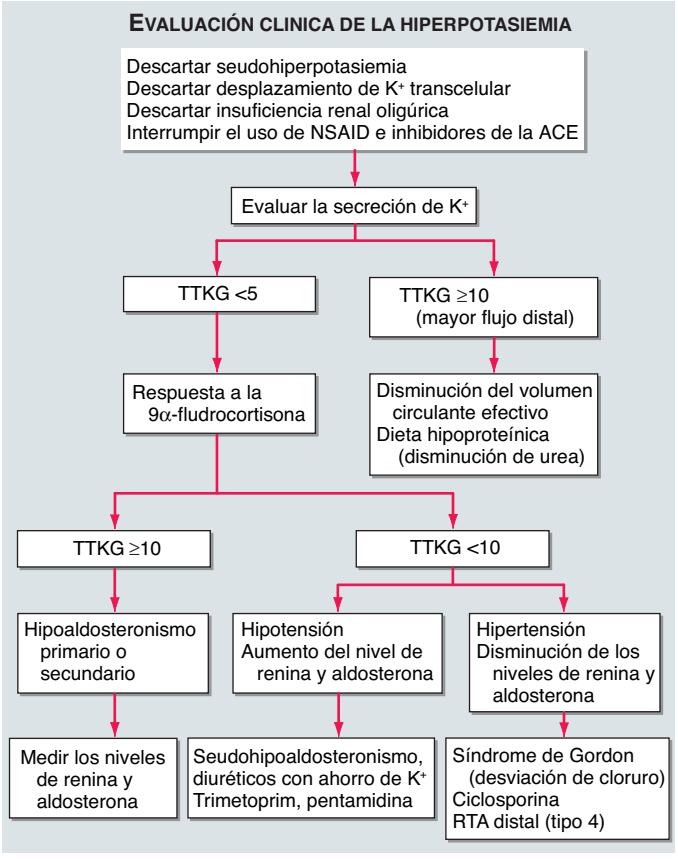

FIGURA 46-4. Algoritmo que muestra la estrategia clínica para evaluar hiperpotasiemia. NSAID, antiinflamatorios no esteroideos; ACE, enzima convertidora de angiotensina; RTA, acidosis tubular renal; TTKG, gradiente de concentración de K^+ transtubular.

HIPERPOTASIEMIA

El método terapéutico depende de la magnitud de la hiperpotasiemia, que se refleja en la concentración de K^+ en plasma, en la debilidad muscular concomitante y en las alteraciones electrocardiográficas. En ciertos casos se observa hipopotasiemia capaz de causar la muerte, salvo que la concentración de K^+ en plasma supere los 7.5 mmol/L, y esto suele acompañarse de profunda debilidad y de ausencia de las ondas P, de ensanchamiento del QRS, o de arritmias ventriculares, en el electrocardiograma.

La hiperpotasiemia grave requiere tratamiento urgente dirigido a reducir al mínimo la despolarización de la membrana y la entrada del K^+ en las células, así como a facilitar su pérdida. Además, hay que interrumpir el aporte exógeno de K^+ y la administración de fármacos que inhiban la potasiuria. La excitabilidad de las membranas disminuye con la administración de gluconato cálcico en las dosis habituales de 10 ml de una solución a 10% que se inyecta en goteo durante 2 o 3 min. Sus efectos tardan pocos minutos en aparecer, pero su duración es breve (30 a 60 min), pudiendo repetirse la dosis citada si no se observan cambios electrocardiográficos, pasados 5 a 10 min. La insulina estimula la entrada de K^+ en las células por los mecanismos que se describieron con anterioridad, y de ese modo disminuye transitoriamente la concentración de K^+ en el plasma. Aunque la glucosa sola basta para estimular la liberación de insulina por las células beta normales del páncreas, se obtiene una respuesta más rápida si se administra insulina exógena (con glucosa para evitar la hipoglucemia). Una mezcla que se recomienda en general para esto consiste en 10 a 20 U de insulina regular y 25 a 50 g de glucosa. Evidentemente, a los pacientes con hiperglucemia no se les debe administrar glucosa. Si resulta eficaz, la concentración de K^+ en el plasma debe descender 0.5 a 1.5 mmol/L al cabo de 15 a 30 min, y el efecto durará unas horas. El tratamiento con sustancias alcalinas, como el $NaHCO_3$, también puede desplazar el K^+ al interior de las células. Lo más inocuo es utilizar una solución isotónica que contiene tres ampollas por litro (134 mmol/L de $NaHCO_3$), y lo ideal es reservar esto para la hiperpotasiemia que acompaña a la acidosis metabólica. Los pacientes con nefropatías en fase terminal rara vez responden a este tratamiento y quizá no toleren la sobrecarga de sodio y la consiguiente expansión de la volemia. Los agonistas adrenérgicos β_2 administrados por vía parenteral o en nebulización estimulan la captación del K^+ por las células (véase antes en el presente capítulo). Su acción comienza a los 30 min, reducen la concentración del K^+ en plasma en 0.5 a 1.5 mmol/L, y sus efectos duran de 2 a 4 horas.

Para eliminar el K^+ se pueden usar diuréticos, resinas de intercambio de cationes o la diálisis. Los diuréticos con acción en asa de Henle y las tiazidas suelen administrarse combinados, y pueden aumentar la eliminación de K^+ si la función renal es suficiente. El sulfonato de poliestireno sódico es una resina de intercambio de cationes que favorece el intercambio del K^+ por el Na^+ en el tubo digestivo. Cada gramo de esta resina fija 1 mmol de K^+ y libera 2 o 3 mmol de Na^+. Se suele administrar por vía oral en dosis de 25 a 50 g mezclados con 100 ml de sorbitol al 20%, para evitar el estreñimiento.

Con ello, el K^+ en plasma desciende 0.5 a 1.0 mmol/L en 1 o 2 h, efecto que dura de 4 a 6 h. El sulfonato de poliestireno sódico también se puede utilizar en enema de retención, mezclando 50 g de la resina con 50 ml de sorbitol al 70% y 150 ml de agua corriente. El sorbitol no debe administrarse por enema a pacientes recién operados, ya que aumenta la incidencia de necrosis del colon inducida por ese azúcar, especialmente después de un trasplante renal. La forma más rápida y eficaz de reducir la concentración de K^+ en plasma es la hemodiálisis. Este recurso debe reservarse para los pacientes con insuficiencia renal y para los que tienen una hiperpotasiemia que pone en peligro la vida y que es resistente a medidas más conservadoras. La diálisis peritoneal también permite eliminar K^+, pero su eficacia con respecto a la hemodiálisis es de sólo 15 a 20%. Por último, hay que tratar el proceso de fondo causante de la hiperpotasiemia, lo cual puede exigir, según cada caso, cambios de la dieta, corrección de la acidosis metabólica, hidratación cautelosa y administración de mineralocorticoides exógenos.

LECTURAS ADICIONALES

Adrogue HJ, Madias NE: Hypernatremia. N Engl J Med 342:1493, 2000

———: Hyponatremia. N Engl J Med 342:1581, 2000

Berl T, Verbalis J: Pathophysiology of water metabolism, in *Brenner & Rector's The Kidney*, 7th ed, BM Brenner (ed). Philadelphia, Saunders, 2004

Cohn JN et al: New guidelines for potassium replacement in clinical practice: A contemporary review by the National Council on Potassium in Clinical Practice. Arch Intern Med 160:2429, 2000

Goldszmidt MA, Iliescu EA: DDAVP to prevent rapid correction in hyponatremia. Clin Nephrol 53:226, 2000

Greenberg A, Verbalis JG: Vasopressin receptor antagonists. Kidney Int 69:2124, 2006

Gross P: Treatment of severe hyponatremia. Kidney Int 60:2417, 2001

Harrigan MR: Cerebral salt wasting syndrome. Crit Care Clin 17:125, 2001

Mount DB: Disorders of potassium balance, in *Brenner & Rector's The Kidney*, 7th ed, BM Brenner (ed). Philadelphia, Saunders, 2004

Nielsen S et al: Aquaporins in the kidney: From molecules to medicine. Physiol Rev 82:205, 2002

Warnock DG: Genetic forms of renal potassium and magnesium wasting. Am J Med 112:235, 2002

47 Hipercalciemia e hipocalciemia

Sundeep Khosla

El ion calcio tiene una participación decisiva en la función celular normal y en el envío de señales, y regula diversos fenómenos fisiológicos como el envío de señales neuromusculares, la contractilidad del corazón, la secreción de hormonas y la coagulación de la sangre. Por tal razón, las concentraciones extracelulares de dicho mineral se conservan dentro de límites extraordinariamente angostos y precisos por medio de mecanismos de retroalimentación en que participa la hormona paratiroidea (*parathyroid hormone*, PTH) y la 1,25-dihidroxivitamina D [1,25$(OH)_2$D], metabolito activo de dicha vitamina. Los mecanismos de retroalimentación mencionados son controlados por señales integradoras que van de las glándulas paratiroides a riñones, intestinos y huesos **(fig. 47-1)** (cap. 346).

Las alteraciones en la calciemia son relativamente frecuentes y podrían ser manifestación precursora de alguna enfermedad oculta; el capítulo presente hace un resumen del diagnóstico y tratamiento de pacientes con alteraciones en los niveles de calcio en suero. **Consúltese el capítulo 347 para un comentario más detallado.**

HIPERCALCIEMIA

CAUSAS

Es posible conocer y clasificar las causas de la hipercalciemia con base en perturbaciones de los mecanismos normales de retroalimentación que regulan el calcio sérico **(cuadro 47-1)**. El exceso en la producción de PTH que no es suprimido adecuadamente por el incremento de la calciemia surge en neoplasias primarias de las paratiroides (adenomas, hiperplasia o rara vez carcinoma), en que hay un incremento de la masa de células paratiroideas y deficiencia en la retroalimentación por intervención del calcio. También se observa secreción inapropiada de PTH en relación con el nivel externo de calcio sérico, en caso de mutaciones heterocigotas que inactivan el receptor "sensor" de calcio (*calcium sensor receptor*, CaSR), lo que entorpece la "percepción" del nivel extracelular del mineral por parte de paratiroides y riñones, y que resulta en hipercalciemia hipocalciúrica familiar (*familial hypocalciuric hypercalcemia*, FHH). La secreción de PTH por parte de neoplasias es extraordinariamente rara, pero muchos tumores sólidos producen el péptido relacionado a PTH (*PTH-related peptide*, PTHrP), que muestra homología con la hormona paratiroidea en los primeros 13 aminoácidos, se liga al receptor de la misma y, con ello, remeda los efectos de dicha hormona en huesos y riñones. En el caso de la hipercalciemia cancerosa mediada por PTHrP, la hipercalciemia notable suprime los niveles de PTH. La hipercalciemia vinculada con enfermedad granulomatosa (como sarcoidosis) o los linfomas, dependen de la mayor conversión de 25(OH)D en el metabolito potente 1,25$(OH)_2$D. En los trastornos de ese tipo, este último metabolito intensifica la absorción de calcio por intestinos, con lo que surge hipercalciemia y supresión de PTH. Los cuadros que intensifican de modo directo la movilización de calcio desde los huesos como el hipertiroidismo o metástasis osteolíticas, también pueden originar hipercalciemia con supresión de la secreción de PTH, acción que también tiene la sobrecarga exógena de calcio como ocurriría en el síndrome de leche-alcalinos o en la nutrición parenteral total con enriquecimiento excesivo de calcio.

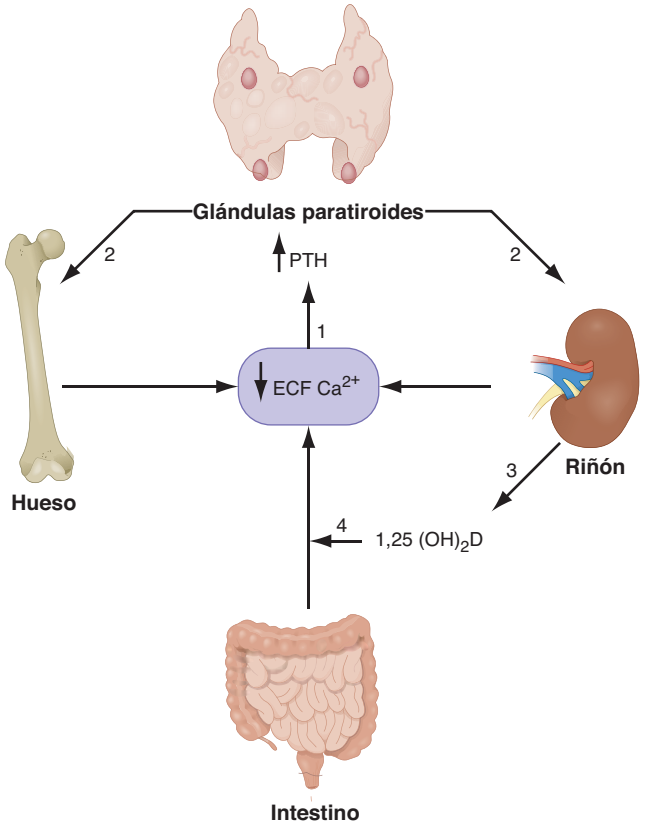

FIGURA 47-1. Mecanismos de retroalimentación que conservan las concentraciones de calcio extracelular dentro de límites fisiológicos precisos [8.9 a 10.1 mg/100 ml (2.2 a 2.5 m*M*)]. La disminución del calcio extracelular (*extracellular fluid*, ECF) (Ca^{2+}) hace que aumente la secreción de hormona paratiroidea (PTH) (1) por activación del receptor sensor de calcio en las células paratiroideas. A su vez la hormona paratiroidea intensifica la reabsorción tubular de calcio por parte del riñón (2) y la resorción de calcio desde el hueso (2) y también estimula la producción de 1,25$(OH)_2$D por los riñones (3). A su vez, el metabolito de la vitamina actúa principalmente en el intestino para intensificar la absorción de calcio (4). En conjunto, estos mecanismos homeostáticos normalizan la calciemia.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La hipercalciemia leve (entre 11 y 11.5 mg/100 ml) por lo común no genera síntomas y se le identifica sólo en las cuantificaciones sistemáticas de calcio. Algunas personas pueden señalar síntomas neuropsiquiátricos vagos como serían dificultad para concentrarse, cambios de personalidad o depresión. Otras

CUADRO 47-1 CAUSAS DE HIPERCALCIEMIA

- Producción excesiva de PTH
  - Hiperparatiroidismo primario (adenoma, hiperplasia o en raras ocasiones, carcinoma)
  - Hiperparatiroidismo terciario (estimulación duradera de la secreción de PTH en caso de insuficiencia renal)
  - Secreción ectópica de PTH (muy rara)
  - Mutaciones inactivantes de CaSR (FHH)
  - Alteraciones en la función de CaSR (terapia con litio)
- Hipercalciemia de origen canceroso
  - Producción excesiva de PTHrP (muchos tumores sólidos)
  - Metástasis esqueléticas líticas (de mama o mieloma)
- Exceso en la producción de $1,25(OH)_2D$
  - Enfermedades granulomatosas (sarcoidosis, tuberculosis, silicosis)
  - Linfomas
  - Intoxicación por vitamina D
- Incremento primario en la resorción de hueso
  - Hipertiroidismo
  - Inmovilización
- Ingesta excesiva de calcio
  - Síndrome de leche y alcalinos
  - Nutrición parenteral total
- Otras causas
  - Endocrinopatías (insuficiencia suprarrenal, feocromocitoma, VIPoma)
  - Fármacos (tiazídicos, vitamina A, antiestrógenos)

Nota: CaSR, receptor sensor de calcio; FHH, hipercalciemia hipocalciúrica familiar; PTH, hormona paratiroidea; PTHrP, péptido relacionado a PTH; VIPoma, tumor secretor de péptido intestinal vasoactivo *(vasoactive intestinal peptide-oma)*.

manifestaciones iniciales pueden incluir enfermedad ulceropéptica o nefrolitiasis y puede haber un mayor riesgo de fracturas. La hipercalciemia más intensa (>12 a 13 mg/100 ml), en particular si aparece en brevísimo tiempo, puede ocasionar letargo, estupor o coma y también síntomas de vías gastrointestinales (como náusea, anorexia, estreñimiento o pancreatitis). La hipercalciemia disminuye la capacidad de concentración del riñón, que puede originar poliuria y polidipsia. En lo que se refiere al hiperparatiroidismo de vieja fecha, la persona puede acudir al médico con dolor de huesos o fracturas patológicas. Por último, la hipercalciemia puede ocasionar notables cambios electrocardiográficos, incluidos bradicardia, bloqueo auriculoventricular (AV) e intervalos QT cortos; los cambios en la calciemia pueden ser vigilados al medir de modo seriado el intervalo QT (fig. 221-16).

DIAGNÓSTICO

La primera acción en la evaluación diagnóstica de hipercalciemia o hipocalciemia es asegurar que las alteraciones en la calciemia no provengan de concentraciones anormales de albúmina. En promedio, la mitad del calcio total se encuentra en estado ionizado y el resto está ligado principalmente a la albúmina. Es posible la medición directa del calcio ionizado, pero sus niveles son influidos fácilmente por los métodos de obtención y otros artefactos; por ello, quizá sea preferible medir el calcio y la albúmina totales para "corregir" el calcio sérico. Cuando disminuyen las concentraciones de albúmina sérica, la concentración corregida de calcio se calcula al añadir 0.2 m*M* (0.8 mg/100 ml) al nivel de calcio total, por cada decremento de 1.0 g/100 ml de albúmina sérica por debajo de la cifra de referencia, que es de 4.1 g/100 ml en lo que toca a la albúmina, y en forma contraria, en el caso de incrementos de la albúmina sérica.

Por medio del interrogatorio detallado se pueden obtener pistas importantes del origen de la hipercalciemia (cuadro 47-1). La forma crónica suele ser causada por hiperparatiroidismo primario, a diferencia de la segunda causa más frecuente del problema, que es un cáncer oculto. En el interrogatorio se debe incluir consumo de fármacos, operaciones en el cuello y síntomas sistémicos que sugieran sarcoidosis o linfoma.

Una vez confirmada la hipercalciemia real, la siguiente prueba de laboratorio más importante en la evaluación diagnóstica es la medición del nivel de PTH; para ello se utiliza una técnica "de dos sitios" en lo que toca a la hormona intacta. Los incrementos en la hormona suelen acompañarse de hipofosfatemia. Además, habrá de cuantificarse el nivel de creatinina sérica para evaluar la función renal, pues puede deteriorarla la hipercalciemia y mostrar alteraciones la eliminación de PTH por tales órganos, según los fragmentos detectados por el método de laboratorio. Si aumenta el nivel de PTH (o es "inapropiadamente normal") en el caso de aumento de calcio y menor nivel de fósforo, el diagnóstico casi siempre será de hiperparatiroidismo primario. Las personas con hipercalciemia hipocalciúrica familiar (FHH) casi siempre tienen en el comienzo incremento mínimo de los niveles de PTH e hipercalciemia, razón por la cual hay que pensar en tal diagnóstico y descartarlo, porque las intervenciones en paratiroides no son eficaces contra dicho problema. La razón de eliminación de calcio/creatinina (calculada en la forma de calcio urinario/calcio sérico entre creatinina urinaria/creatinina sérica) <0.01 sugiere FHH, en particular si hay el antecedente familiar de hipercalciemia asintomática leve. Es muy rara la secreción ectópica de hormona paratiroidea.

La supresión del nivel de PTH en casos de hipercalciemia, corresponde más bien a la hipercalciemia no mediada por paratiroides, muy a menudo causada por una neoplasia primaria. La neoplasia que origina el exceso de calcio suele ser manifiesta, pero a veces se necesita medir el nivel de PTHrP para confirmar el diagnóstico de hipercalciemia de origen canceroso. En los trastornos granulomatosos aumentan los niveles séricos de $1,25(OH)_2D$ y la evaluación clínica en combinación con métodos de laboratorio permitirá confirmar el diagnóstico de los trastornos incluidos en el cuadro 47-1.

Rx HIPERCALCIEMIA

La hipercalciemia asintomática leve por lo común no necesita tratamiento inmediato y éste debe depender del diagnóstico principal. A diferencia de ello, la forma significativa y sintomática obliga a una intervención terapéutica, sea cual sea el origen del exceso de calcio. Las medidas iniciales contra la hipercalciemia notable comienzan con la expansión volumétrica, porque el problema invariablemente culmina en deshidratación; se necesitan en las primeras 24 h 4 a 6 L de solución salina intravenosa, sin olvidar que cuadros coexistentes primarios (como insuficiencia cardiaca congestiva) obligan a veces a emplear diuréticos con acción en asa de Henle para intensificar la excreción de sodio y calcio. Sin embargo, es mejor no utilizar los diuréticos mencionados hasta que se haya normalizado la volemia. Si hay una mayor movilización de calcio desde el hueso (como ocurre en los cánceres o el hiperparatiroidismo intenso) habrá que pensar en el uso de fármacos que inhiben la resorción de hueso. En Estados Unidos la *Food and Drug Administration* ha aprobado el uso de ácido zoledrónico (p. ej., una dosis de 4 mg por vía intravenosa en 30 min, aproximadamente); el pamidronato (60 a 90 mg por vía intravenosa en un lapso de 2 a 4 h) y el etidronato (7.5 mg/kg de peso al día durante tres a siete días consecutivos), para tratar la hipercalciemia de origen canceroso en los adultos. Los fármacos comienzan su acción en término de uno a tres días y los niveles de calcio sérico se normalizan en 60 a 90% de los pacientes. A veces habrá que repetir el uso de bisfosfonatos en goteo endovenoso si reaparece la hipercalciemia. Los bisfosfonatos, por su eficacia, han sustituido a la calcitonina o la plicamicina, que actualmente se usan muy poco para combatir la hipercalciemia. En casos raros se necesita la diálisis. Por último, a pesar de que el fosfato intravenoso quela el calcio y disminuye sus niveles en suero, la terapia en cuestión puede ser tóxica porque los complejos de calcio y fosfato se pueden depositar en tejidos y dañar extensamente órganos.

En personas con hipercalciemia mediada por $1,25(OH)_2D$, se prefieren los glucocorticoides, porque pueden disminuir la producción de dicho metabolito de la vitamina. Muy a menudo se utilizan dosis intravenosas de 100 a 300 mg de hidrocortisona al día o prednisona por vía oral (40 a 60 mg al día) durante tres a siete días. Otros fármacos como cetoconazol (ketoconazol), cloroquina e hidroxicloroquina, también disminuyen la producción de $1,25(OH)_2D$ y se usan ocasionalmente.

HIPOCALCIEMIA

CAUSAS

Cabe diferenciar las causas de la hipocalciemia si los niveles de PTH séricos son bajos (hipoparatiroidismo) o altos (hiperparatiroidismo secundario). La deficiencia de calcio sérico puede tener otras causas más, pero la más común es la disminución en la producción de PTH o vitamina D **(cuadro 47-2)** (cap. 347). La PTH constituye el elemento defensivo principal contra la hipocalciemia, razón por la cual los trastornos en que disminuye la producción o la secreción de la hormona pueden acompañarse de hipocalciemia profunda y mortal. En los adultos, el hipoparatiroidismo muy a menudo es consecuencia del daño inadvertido de las cuatro glándulas durante operaciones en tiroides o en paratiroides. El hipoparatiroidismo es un signo fundamental de las endocrinopatías autoinmunitarias (cap. 345); en raras ocasiones acompaña a enfermedades infiltrantes como la sarcoidosis. La menor secreción de PTH puede ser consecuencia de deficiencia de magnesio o de la activación de mutaciones en CaSR que suprime la PTH, de modo que los efectos que surgen son contrarios a los que se observan en caso de hipercalciemia hipocalciúrica familiar.

También causan hipocalciemia la deficiencia de vitamina D, la menor producción del metabolito $1,25(OH)_2D$ (más bien consecuencia de insuficiencia renal) o en contadas ocasiones, la resistencia a vitamina D. No obstante, la hipocalciemia en dichos trastornos no es tan profunda como la observada en el hipoparatiroidismo, porque las paratiroides pueden emprender un incremento compensatorio en la secreción de PTH. La hipocalciemia también se observa en situaciones que acompañan a lesión hística grave como quemadu-

CUADRO 47-2 CAUSAS DE HIPOCALCIEMIA

Niveles bajos de hormona paratiroidea (hipoparatiroidismo)

- Agenesia paratiroidea
  - Aislada
  - Síndrome de DiGeorge
- Destrucción de paratiroides
  - Quirúrgica
  - Por radiación
  - Infiltración por metástasis o enfermedades sistémicas
  - Autoinmunitaria
- Menor función paratiroidea
  - Hipomagnesiemia
  - Activación de mutaciones de CaSR

Niveles elevados de hormona paratiroidea (hiperparatiroidismo secundario)

- Deficiencia o menor producción/actividad de vitamina D o de $1,25(OH)_2D$
  - Hipovitaminosis D de origen nutricional (ingesta o absorción deficientes)
  - Insuficiencia renal con una menor producción de $1,25(OH)_2D$
  - Resistencia a vitamina D que incluye defectos del receptor
- Síndromes de resistencia de hormona paratiroidea
  - Mutaciones del receptor de PTH
  - Seudohipoparatiroidismo (mutaciones de proteína G)
- Fármacos
  - Quelantes de calcio
  - Inhibidores de la resorción de hueso (bisfosfonatos, plicamicina)
  - Alteración del metabolismo de vitamina D (difenilhidantoína, cetoconazol)
- Causas diversas
  - Pancreatitis aguda
  - Rabdomiólisis aguda
  - Síndrome de hueso "hambriento" después de paratiroidectomía
  - Metástasis osteoblásticas con estimulación notable en la osteogénesis (cáncer de próstata)

Nota: CaSR, receptor sensor de calcio; PTH, hormona paratiroidea.

ras, rabdomiólisis, lisis tumoral o pancreatitis. En las situaciones comentadas, el origen del problema puede incluir una combinación de hipoalbuminemia, hiperfosfatemia, depósito de calcio en tejidos y una menor secreción de hormona paratiroidea.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los sujetos con hipocalciemia pueden no mostrar síntomas si la disminución del calcio sérico es relativamente leve y crónica, o puede surgir al principio alguna complicación fatal. La hipocalciemia moderada o grave se acompaña de parestesias, por lo común de dedos de manos y pies y zonas peribucales, y es causada por una mayor irritabilidad neuromuscular. En la exploración física, el examinador puede producir el signo de Chvostek (contracción de músculos peribucales en reacción a la percusión suave del nervio facial por delante de la oreja), aunque también puede aparecer en aproximadamente 10% de sujetos normales. El espasmo carpiano se puede inducir al inflar el manguito de un esfigmomanómetro 20 mmHg por arriba de la tensión sistólica del paciente, durante 3 min (signo de Trousseau). La hipocalciemia intensa puede inducir convulsiones, espasmo carpopedal, broncoespasmo, laringoespasmo y prolongación del intervalo QT.

ESTRATEGIA DIAGNÓSTICA

Además de medir el calcio sérico es útil conocer los niveles de albúmina, fósforo y magnesio. Al igual que se hace en la evaluación de la hipercalciemia, la cuantificación del nivel de PTH es de máxima importancia en la evaluación de la deficiencia de calcio. La supresión del nivel de PTH (o un "nivel inapropiadamente bajo") en caso de hipocalciemia, confirma ausencia o disminución de la secreción de la hormona (hipoparatiroidismo) como la causa de la hipocalciemia. El interrogatorio más detallado por lo común identificará la causa básica (diferenciar entre agenesia y destrucción de paratiroides). A diferencia de ello, el incremento del nivel de PTH (hiperparatiroidismo secundario) orientará la atención hacia el eje de vitamina D como causa de la hipocalciemia. La deficiencia alimentaria de la vitamina mencionada se valora mejor al medir los niveles de 25-hidroxivitamina D en suero, que refleja las reservas de la vitamina. En caso de insuficiencia renal o sospecha de resistencia a vitamina D, es útil medir los niveles séricos de 1,25-dihidroxivitamina D.

Rx HIPOCALCIEMIA

El tratamiento dependerá de la intensidad de la hipocalciemia, la rapidez con la cual ha surgido y continuado y las complicaciones acompañantes (como convulsiones o laringoespasmo). La forma aguda sintomática se trata inicialmente con 10 ml de solución de gluconato de calcio, al 10% peso/volumen (90 mg o 2.2 mmol), por vía intravenosa en 50 ml de solución glucosada al 5% o de cloruro de sodio al 0.9% por la vía mencionada en un lapso de 5 min. La hipocalciemia persistente obliga al goteo intravenoso constante (en forma típica 10 ampolletas de gluconato de calcio o 900 mg de calcio en 1 L de solución glucosada al 5% o de cloruro de sodio al 0.9% en un lapso de 24 h). En caso de haber hipomagnesiemia acompañante se le tratará mediante suplementos adecuados de magnesio.

La hipocalciemia a largo plazo (crónica) por hipoparatiroidismo se trata con suplementos de calcio (1 000 a 1 500 mg/día de calcio elemental en fracciones) más vitaminas D_2 o D_3 (25 000 a 100 000 U/día) o calcitriol ($1,25[OH]_2D$, a razón de 0.25 a 2 µg/día). En la actualidad se usan con menor frecuencia otros metabolitos de la vitamina como dihidrotaquisterol o alfacalcidiol. Sin embargo, la hipovitaminosis D se trata mejor a base de suplementos de la vitamina, y la dosis depende de la gravedad del déficit y de la causa primaria. Por tal razón, la hipovitaminosis de origen nutricional suele mejorar con dosis relativamente pequeñas de vitamina D (50 000 U dos a tres veces a la semana durante varios meses), en tanto que la deficiencia por malabsorción obliga a veces a usar dosis mucho mayores (100 000 U/día de la vitamina o más). El objetivo terapéutico es que la calciemia quede dentro de límites normales bajos para evitar la hipercalciuria, que puede ocasionar nefrolitiasis.

LECTURAS ADICIONALES

Bilezikian JP, Silverberg SJ: Asymptomatic primary hyperparathyroidism. N Engl J Med 350:1746, 2004

Farford B et al: Nonsurgical management of primary hyperparathyroidism. Mayo Clin Proc 82(3):351, 2007

Finkelstein JS, Potts JT Jr: Medical management of hypercalcemia, in *Endocrinology*, 5th ed, LJ DeGroot, JL Jameson (eds). Philadelphia, Elsevier, 2006

Kifor O et al: Activating antibodies to the calcium-sensing receptor in two patients with autoimmune hypoparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab 89:548, 2004

Marx SJ: Hyperparathyroid and hypoparathyroid disorders. N Engl J Med 343:1863, 2000

Stewart AF: Hypercalcemia associated with cancer. N Engl J Med 352:373, 2005

Thakker RV: Genetics of endocrine and metabolic disorders: parathyroid. Rev Endocr Metab Disord 5:37, 2004

48 Acidosis y alcalosis

Thomas D. DuBose, Jr.

HOMEOSTASIS ACIDOBÁSICA NORMAL

El pH arterial sistémico se mantiene entre 7.35 y 7.45 debido al amortiguamiento químico extracelular e intracelular y a los mecanismos reguladores que aportan los pulmones y los riñones. El control de la presión arterial de CO_2 (Pa_{CO_2}) por el sistema nervioso central y el aparato respiratorio, y el control del bicarbonato plasmático por los riñones, estabilizan el pH arterial mediante la eliminación o la retención de ácidos o álcalis. Los componentes metabólico y respiratorio que regulan el pH sistémico están descritos por la ecuación de Henderson-Hasselbalch:

$$pH = 6.1 + \log \frac{HCO_3^-}{Pa_{CO_2} \times 0.0301}$$

En casi todas las circunstancias, la producción y la eliminación de CO_2 están equilibradas, y la Pa_{CO_2} habitual en situación estable se mantiene en

40 mmHg. El déficit de eliminación de CO_2 produce hipercapnia, mientras que su eliminación excesiva ocasiona hipocapnia. No obstante, la producción y la eliminación se equilibran otra vez en un nuevo valor de "equilibrio dinámico" de Pa_{CO_2}. Por tanto, la Pa_{CO_2} está regulada principalmente por factores respiratorios o nerviosos (cap. 258) y no por la velocidad de producción de CO_2. La hipercapnia suele ser consecuencia de la hipoventilación y no de una mayor producción de CO_2. Los aumentos o las disminuciones de la Pa_{CO_2} representan alteraciones del control respiratorio/nervioso o son cambios compensadores por reacción a una alteración primaria de la $[HCO_3^-]$ plasmática.

Los riñones regulan la $[HCO_3^-]$ plasmática mediante tres acciones principales: l) "resorción" del HCO_3^- filtrado, 2) formación de ácido titulable y 3) eliminación de NH_4^+ por la orina. Los riñones filtran alrededor de 4 000 mmol de HCO_3^- al día. Para resorber la carga filtrada de HCO_3^-, los túbulos renales deben secretar, por tanto, 4 000 mmol de hidrogeniones. En el túbulo proximal se resorbe 80 a 90% del HCO_3^-. La nefrona distal resorbe el resto y secreta protones, como los producidos por el metabolismo, para mantener el pH sistémico. Aunque esta cantidad de protones, 40 a 60 mmol/día, es pequeña, debe ser secretada para evitar que se produzca un balance positivo crónico de H^+ y acidosis metabólica. Esta cantidad de protones secretados está representada en la orina como ácido titulable y NH_4^+. La acidosis metabólica que surge en el marco de la función renal normal aumenta la producción y la eliminación de NH_4^+, producción y eliminación que están alteradas en caso de insuficiencia renal crónica, hiperpotasiemia y acidosis tubular renal.

En resumen, estas respuestas reguladoras, como el amortiguamiento químico, la regulación de la Pa_{CO_2} por el aparato respiratorio y la de $[HCO_3^-]$ por los riñones, actúan de forma concertada para mantener el pH arterial sistémico entre 7.35 y 7.45.

DIAGNÓSTICO DE LOS TIPOS GENERALES DE ALTERACIONES

Las alteraciones clínicas más frecuentes son los trastornos acidobásicos simples, es decir, acidosis o alcalosis metabólicas, y acidosis o alcalosis respiratorias. Dado que la compensación no es completa en los trastornos simples, el pH es anormal. Las situaciones clínicas más complicadas causan alteraciones acidobásicas.

TRASTORNOS ACIDOBÁSICOS SIMPLES

Las alteraciones respiratorias primarias (cambios primarios de la Pa_{CO_2}) ocasionan respuestas metabólicas compensadoras (cambios secundarios de la $[HCO_3^-]$), y los trastornos metabólicos primarios desencadenan respuestas respiratorias compensadoras previsibles. Es posible pronosticar la compensación fisiológica a partir de las relaciones que se muestran en el **cuadro 48-1**. La acidosis metabólica debida a un aumento de los ácidos endógenos (p. ej., cetoacidosis) disminuye la $[HCO_3^-]$ del líquido extracelular y el pH extracelular. En consecuencia, los quimiorreceptores del bulbo raquídeo son estimulados para aumentar la ventilación y recuperar la relación entre $[HCO_3^-]$ y Pa_{CO_2} y, por consiguiente, normalizar el pH. El grado de compensación respiratoria que cabe esperar en una forma simple de acidosis metabólica se puede pronosticar a partir de la relación: $Pa_{CO_2} = (1.5 \times [HCO_3^-]) + 8 \pm 2$, es decir, es de prever que la Pa_{CO_2} descienda 1.25 mmHg por cada milimol por litro de disminución de la $[HCO_3^-]$. Por tanto, cabe esperar que un paciente con acidosis metabólica y $[HCO_3^-]$ de 12 mmol/L, tuviera Pa_{CO_2} entre 24 y 28 mmHg. Valores de Pa_{CO_2} inferiores a 24 o superiores a 28 mmHg definirían a un trastorno mixto (acidosis metabólica y alcalosis respiratoria, o acidosis metabólica y acidosis respiratoria, respectivamente). Otra forma de juzgar la adecuación de la respuesta de la $[HCO_3^-]$ o de la Pa_{CO_2} consiste en utilizar un nomograma del estado acidobásico **(fig. 48-1)**. Aunque las zonas sombreadas del nomograma muestran los límites del intervalo de confianza de 95% para la compensación normal en las alteraciones simples, la observación de valores acidobásicos dentro de la zona sombreada no descarta necesariamente una alteración mixta. La superposición de un trastorno con otro puede dar valores situados dentro de la zona de un tercero. Por tanto, el nomograma, aunque resulta cómodo, no sustituye a las ecuaciones del cuadro 48-1.

TRASTORNOS ACIDOBÁSICOS MIXTOS

Los trastornos acidobásicos mixtos, definidos como trastornos independientes coexistentes y no como respuestas meramente compensadoras, se observan a menudo en los pacientes de las unidades de cuidados intensivos y pueden dar origen a cifras extremas peligrosas de pH **(cuadro 48-2)**. Un enfermo con cetoacidosis diabética (acidosis metabólica) puede sufrir un problema respiratorio independiente causante de acidosis o alcalosis respiratoria. Los individuos con enfermedad pulmonar primaria quizá no reaccionen ante la acidosis metabólica con una respuesta ventilatoria adecuada, debido a su insuficiente reserva respiratoria. Esta superposición de una acidosis respiratoria a una acidosis metabólica puede ocasionar acidemia intensa de mal pronóstico. Cuando en el mismo paciente coexisten acidosis metabólica y alcalosis metabólica, el pH puede ser normal o casi normal. Cuando el pH es normal, la brecha aniónica (*anion gap*, AG) alta (véase más adelante en este capítulo) denota la presencia de acidosis metabólica. La diferencia en ΔAG (valor prevalente al que se resta la AG) y ΔHCO_3^- (normal al que se resta HCO_3^-

CUADRO 48-1 PREDICCIÓN DE RESPUESTAS COMPENSATORIAS EN PERTURBACIONES ACIDOBÁSICAS SIMPLES Y CARACTERÍSTICAS DE LOS CAMBIOS

Trastorno	Predicción de compensación	Amplitud de valores pH	HCO_3^-	Pa_{CO_2}
Acidosis metabólica	$Pa_{CO_2} = (1.5 \times HCO_3^-) + 8 \pm 2$ *o* Pa_{CO_2} hará que disminuya 1.25 mmHg por cada mmol/L de disminución en $[HCO_3^-]$ *o* $Pa_{CO_2} = [HCO_3^-] + 15$	Bajo	Bajo	Bajo
Alcalosis metabólica	Pa_{CO_2} hará que aumente 0.75 mmHg por cada mmol/L de aumento en $[HCO_3^-]$ *o* Pa_{CO_2} hará que aumente 6 mmHg por cada 10 mmol/L de aumento en $[HCO_3^-]$ *o* $Pa_{CO_2} = [HCO_3^-] + 15$	Alto	Alto	Alto
Alcalosis respiratoria		Alto	Bajo	Bajo
Aguda	$[HCO_3^-]$ hará que disminuya 0.2 mmol/L por cada mmHg de disminución en Pa_{CO_2}			
Crónica	$[HCO_3^-]$ hará que disminuya 0.4 mmol/L por cada mmHg de disminución en Pa_{CO_2}			
Acidosis respiratoria		Bajo	Alto	Alto
Aguda	$[HCO_3^-]$ hará que aumente 0.1 mmol/L por cada mmHg de aumento en Pa_{CO_2}			
Crónica	$[HCO_3^-]$ hará que aumente 0.4 mmol/L por cada mmHg de aumento en Pa_{CO_2}			

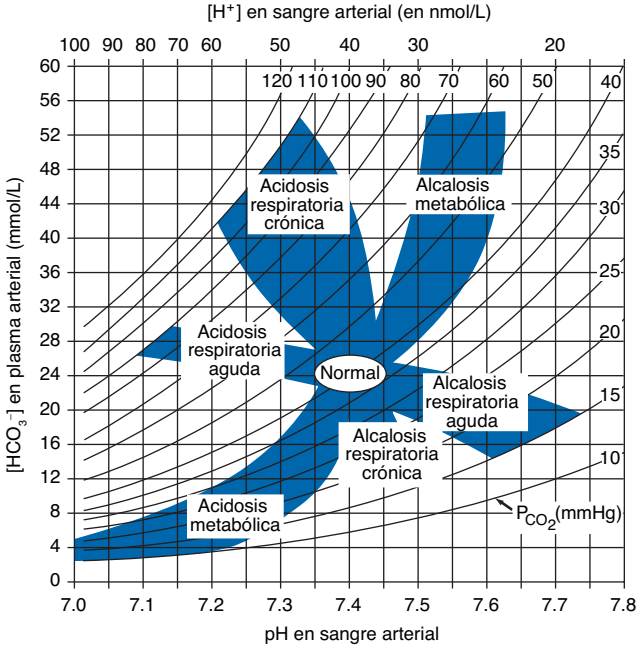

FIGURA 48-1. Nomograma acidobásico. Se señalan los límites de confianza de 90% de las compensaciones respiratorias y metabólicas normales, en perturbaciones acidobásicas primarias. *(Con autorización de DuBose.)*

CUADRO 48-2 EJEMPLOS DE TRASTORNOS ACIDOBÁSICOS MIXTOS

Metabólicos y respiratorios mixtos

Acidosis metabólica – alcalosis respiratoria
Aspecto clave: acidosis metabólica con AG grande o normal; Pa_{CO_2} prevalente *por debajo* de la cifra anticipada (cuadro 48-1)
Ejemplo: Na^+, 140; K^+, 4.0; Cl^-, 106; HCO_3^-, 14; AG, 20; Pa_{CO_2}, 24; pH, 7.39 (acidosis láctica, sepsis en ICU)

Acidosis metabólica – acidosis respiratoria
Aspecto clave: acidosis metabólica con AG grande o normal; Pa_{CO_2} prevalente *por arriba* de la cifra anticipada (cuadro 48-1)
Ejemplo: Na^+, 140; K^+, 4.0; Cl^-, 102; HCO_3^-, 18; AG, 20; Pa_{CO_2}, 38; pH, 7.30 (neumonía y edema pulmonar graves)

Alcalosis metabólica – alcalosis respiratoria
Aspecto clave: Pa_{CO_2} no aumenta como se calcula; pH mayor de lo esperado
Ejemplo: Na^+, 140; K^+, 4.0; Cl^-, 91; HCO_3^-, 33; AG, 16; Pa_{CO_2}, 38; pH, 7.55 (hepatopatía y diuréticos)

Alcalosis metabólica – acidosis respiratoria
Aspecto clave: Pa_{CO_2} mayor del calculado; pH normal
Ejemplo: Na^+, 140; K^+, 3.5; Cl^-, 88; HCO_3^-, 42; AG, 10; Pa_{CO_2}, 67; pH, 7.42 (COPD con diuréticos)

Trastornos metabólicos mixtos

Acidosis metabólica – alcalosis metabólica
Aspecto clave: solamente detectable con acidosis con AG grande; $\Delta AG >> \Delta HCO_3^-$
Ejemplo: Na^+, 140; K^+, 3.0; Cl^-, 95; HCO_3^-, 25; AG, 20; Pa_{CO_2}, 40; pH, 7.42 (uremia con vómitos)

Acidosis metabólica – acidosis metabólica
Aspecto clave: acidosis mixta con AG grande-AG normal; ΔHCO_3^- se explica por el cambio combinado en ΔAG y ΔCl^-
Ejemplo: Na^+, 135; K^+, 3.0; Cl^-, 110; HCO_3^-, 10; AG, 15; Pa_{CO_2}, 25; pH, 7.20 (diarrea con acidosis láctica, efectos tóxicos del tolueno, tratamiento de la cetoacidosis diabética)

Nota: AG, diferencia (brecha) aniónica; ICU, unidad de cuidados intensivos (*intensive care unit*); COPD, neumopatía obstructiva crónica (*chronic obstructive pulmonary disease*).

prevalente) denota la presencia de una mezcla de acidosis-alcalosis metabólica con diferencia aniónica grande (véase ejemplo más adelante). Un diabético con cetoacidosis puede padecer una disfunción renal que cause acidosis metabólica simultánea. Los pacientes que han ingerido sobredosis de combinaciones de fármacos, como sedantes y salicilatos, pueden presentar alteraciones mixtas por efecto de la respuesta acidobásica a cada uno de los fármacos (acidosis metabólica mezclada con acidosis respiratoria o alcalosis respiratoria, respectivamente). Aún más complejas son las alteraciones acidobásicas triples. Por ejemplo, los pacientes con acidosis metabólica, debida a cetoacidosis alcohólica, pueden experimentar alcalosis metabólica secundaria al vómito, y alcalosis respiratoria sobreañadida, por la hiperventilación provocada por la disfunción hepática o por la abstinencia de alcohol.

ESTUDIO DEL PACIENTE: Trastornos acidobásicos

En el cuadro 48-3 se presenta una estrategia escalonada para el diagnóstico de trastornos acidobásicos. Al medir los gases sanguíneos, se tendrá gran cuidado en la obtención de la muestra de sangre arterial, sin utilizar heparina excesiva. De manera simultánea, antes del tratamiento se obtendrá sangre para medir electrólitos y gases en sangre arterial, porque con la alcalosis metabólica y la acidosis respiratoria aumenta (HCO_3^-). Al contrario, en la acidosis metabólica y la alcalosis respiratoria disminuye tal parámetro (HCO_3^-). En el laboratorio clínico se miden tanto el pH como la Pa_{CO_2}, y la $[HCO_3^-]$ se calcula a partir de la ecuación de Henderson-Hasselbalch. Este valor calculado se debe comparar con la $[HCO_3^-]$ (CO_2 total) medido en el perfil de electrólitos. Estos dos valores deben ser concordantes, con una diferencia máxima de 2 mmol/L. Si ello no ocurre, es posible que las muestras no se hayan extraído simultáneamente, que se haya producido un error de laboratorio, o un error al calcular la $[HCO_3^-]$. Una vez verificados los valores acidobásicos en sangre, se podrá identificar el trastorno acidobásico, con precisión.

CUADRO 48-3 MÉTODO ESCALONADO PARA EL DIAGNÓSTICO DE TRASTORNOS ACIDOBÁSICOS

1. Medir simultáneamente gases y electrólitos en sangre arterial (ABG)
2. Comparar $[HCO_3^-]$ en ABG y electrólitos para verificar su exactitud
3. Calcular la brecha aniónica (AG)
4. Identificar cuatro causas de acidosis por incremento de AG (cetoacidosis, acidosis por ácido láctico, insuficiencia renal y toxinas)
5. Identificar dos causas de acidosis hipoclorémica alta o que no depende de brecha aniónica (pérdida de bicarbonato por vías gastrointestinales, acidosis tubular renal)
6. Estimar la respuesta compensatoria (cuadro 48-1)
7. Comparar la ΔAG y la ΔHCO_3^-
8. Comparar los cambios en cloruros al cambiar el sodio

Nota: ABG, gases en sangre arterial *(arterial blood gases)*.

CÁLCULO DE LA BRECHA (DIFERENCIA) ANIÓNICA. En todas las evaluaciones de los trastornos acidobásicos debe realizarse un cálculo simple de diferencia aniónica (AG), que representa los aniones no medidos en el plasma (normalmente 10 a 12 mmol/L) y se calcula: $AG = Na^+ - (Cl^- + HCO_3^-)$. Los aniones no medidos comprenden proteínas aniónicas, fosfato, sulfato y aniones orgánicos. Cuando en el líquido extracelular se acumulan aniones ácidos, como el acetoacetato y el lactato, la AG aumenta y origina acidosis con gran AG. El aumento de la AG suele depender de un incremento de los aniones no medidos y, con menor frecuencia, de disminución de los cationes no medidos (calcio, magnesio, potasio). Además, la AG puede aumentar secundariamente a la elevación de la albúmina iónica, ya sea por una mayor concentración de albúmina o por alcalosis, que altera la carga de la albúmina. La disminución de la AG puede deberse a: 1) aumento de los cationes no medidos; 2) adición a la sangre, de cationes anormales, como el litio (intoxicación por litio) o las inmunoglobulinas catiónicas (discrasias de células plasmáticas); 3) disminución de la concentración de albúmina, el principal ion plasmático (síndrome nefrótico); 4) disminución de la carga aniónica eficaz de la albúmina causada por la acidosis, o 5) hiperviscosidad e hiperlipidemia intensa, que puede dar lugar a una infravaloración de las concentraciones de sodio y cloruro. Un descenso de 1 g/100 ml en la albúmina sérica respecto del valor normal (4.5 g/100 ml) reduce la brecha aniónica en 2.5 meq/L. Es importante conocer las causas frecuentes de acidosis con AG grande o alta (cuadro 48-3).

En presencia de albúmina sérica normal, la AG alta suele deberse a ácidos sin cloruro que contienen aniones inorgánicos (fosfato, sulfato), orgánicos (cetoácidos, lactato, aniones orgánicos urémicos), exógenos (salicilato o toxinas ingeridas, con producción de ácidos orgánicos) o no identificados. La AG alta es significativa incluso cuando se sobreañade un trastorno acidobásico más, que modifica independientemente la $[HCO_3^-]$. Una situación de este tipo, en la que la $[HCO_3^-]$ puede resultar normal o incluso alta, estaría representada por la presencia simultánea de acidosis metabólica de la variedad de brecha aniónica alta y además, acidosis respiratoria crónica o alcalosis metabólica (cuadro 48-2). Compárese el cambio en $[HCO_3^-]$ (ΔHCO_3^-) y el cambio en la AG (ΔAG).

Del mismo modo, valores normales de $[HCO_3^-]$, Pa_{CO_2} y pH no aseguran que no exista una alteración acidobásica. Por ejemplo, un alcohólico con vómito puede experimentar alcalosis metabólica con pH de 7.55, Pa_{CO_2} de 48 mmHg, $[HCO_3^-]$ de 40 mmol/L, [Na+] de 135, $[Cl^-]$ de 80 y $[K^+]$ de 2.8. Si este paciente presentara entonces cetoacidosis alcohólica superpuesta a una concentración de 15 m*M* de hidroxibutirato beta, el pH arterial descendería hasta 7.40, la $[HCO_3^-]$ a 25 mmol/L y la Pa_{CO_2} hasta 40 mmHg. Aunque los gases sanguíneos son normales, la AG se elevó hasta 30 mmol/L, lo que indica que existe una mezcla de alcalosis metabólica y acidosis metabólica. La combinación de acidosis con diferencia aniónica grande y alcalosis metabólica se identifica fácilmente al comparar las diferencias (valores Δ) en el sujeto normal, con los valores prevalecientes del paciente. En el ejemplo mencionado ΔHCO_3^- es de 0 (25 – 25 mmol/L), pero ΔAG es de 20 (30 – 10 mmol/L). En consecuencia, no se toma en consideración 20 mmol/L en el valor Δ/Δ (ΔAG hasta ΔHCO_3^-).

ACIDOSIS METABÓLICA

La acidosis metabólica puede producirse por efecto del aumento de la producción endógena de ácido (como el lactato o los cetoácidos), por la pérdida de bicarbonato (como ocurre en la diarrea) o por la acumulación de ácidos endógenos (como ocurre en la insuficiencia renal). La acidosis metabólica ejerce efectos notables en los aparatos respiratorio y cardiaco y el sistema nervioso. El descenso del pH sanguíneo conlleva un aumento característico de

CUADRO 48-4 CAUSAS DE ACIDOSIS METABÓLICA POR BRECHA ANIÓNICA ALTA

- Acidosis láctica
- Cetoacidosis
  - Diabética
  - Alcohólica
  - Por inanición
- Toxinas
  - Etilenglicol
  - Metanol
  - Salicilatos
  - Propilenglicol
  - Ácido piroglutámico
- Insuficiencia renal (aguda y crónica)

la ventilación, en especial del volumen de ventilación pulmonar (respiración de Kussmaul). La contractilidad cardiaca intrínseca puede estar deprimida, pero la función inotrópica puede resultar normal debido a la liberación de catecolaminas. Es posible la presencia de vasodilatación arterial periférica y de venoconstricción central; la disminución de la distensibilidad vascular central y pulmonar predispone a edema pulmonar incluso con cargas mínimas de volumen. La función del sistema nervioso central está deprimida, con cefalalgia, letargo, estupor y, en algunos casos, hasta coma. También puede haber intolerancia a la glucosa.

Existen dos categorías principales de acidosis metabólica clínica: con brecha aniónica alta, o con tal variable normal, o la acidosis hiperclorémica (cuadros 48-3 y 48-4).

℞ ACIDOSIS METABÓLICA

La administración de soluciones alcalinas para tratar la acidosis metabólica se debe reservar para los casos de acidemia intensa, excepto cuando el paciente carece de "HCO_3^- potencial" en plasma. Esta última variable se puede calcular a partir del incremento (Δ) de la brecha aniónica ($\Delta AG = \Delta G$ del paciente $- 10$). Es preciso establecer si el anión ácido en el plasma es metabolizable (es decir, hidroxibutirato beta, acetoacetato y lactato) o no (aniones que se acumulan en la insuficiencia renal crónica y en caso de ingestión de toxinas). En esta última situación es necesaria la recuperación de la función renal para reponer el déficit de $[HCO_3^-]$, proceso lento y a menudo imprevisible. En consecuencia, los pacientes con acidosis con AG normal (acidosis hiperclorémica), con AG ligeramente elevada (acidosis mixta hiperclorémica y con AG) o con AG atribuible a un anión no metabolizable en presencia de insuficiencia renal, deben recibir tratamiento alcalinizante, ya sea por la vía oral ($NaHCO_3$ o solución de Shohl) o intravenosa ($NaHCO_3$), en cantidad suficiente para elevar lentamente la $[HCO_3^-]$ plasmática hasta valores de 20 a 22 mmol/litro.

No obstante, existe controversia con respecto a la utilización de alcalinos en los pacientes que presentan acidosis pura con AG debida a la acumulación de un anión ácido orgánico metabolizable (cetoacidosis o acidosis láctica). En general, la acidosis intensa (pH <7.20) vuelve aconsejable la administración intravenosa de 50 a 100 meq de $NaHCO_3$, en 30 a 45 min, durante 1 a 2 h iniciales de tratamiento. La administración de esta modesta cantidad de alcalinos en esta situación parece constituir una medida adicional de seguridad, pero resulta esencial controlar los electrólitos plasmáticos durante el tratamiento, ya que la $[K^+]$ puede disminuir al elevarse el pH. El objetivo no es llevar estos valores a la normalidad sino aumentar la $[HCO_3^-]$ hasta 10 meq/L y el pH hasta 7.15.

ACIDOSIS CON DIFERENCIA ANIÓNICA ALTA

ESTUDIO DEL PACIENTE: Acidosis con diferencia aniónica elevada

Existen cuatro causas principales de acidosis con AG alta: 1) acidosis láctica, 2) cetoacidosis, 3) ingestión de toxinas y 4) insuficiencia renal aguda y crónica (cuadro 48-4). La detección inicial para diferenciar las acidosis con AG alta debe comprender: 1) revisión de los datos de la anamnesis en busca de pruebas de ingestión de fármacos y toxinas y medición de gases en sangre arterial para detectar alcalosis respiratoria coexistente (salicilatos); 2) identificación de la posible presencia de diabetes mellitus (cetoacidosis diabética); 3) búsqueda de pruebas de alcoholismo o de valores altos de hidroxibutirato beta (cetoacidosis alcohólica); 4) observación en busca de signos clínicos de uremia, y medición del nitrógeno de urea sanguínea (*blood urea nitrogen*, BUN) y creatinina (acidosis urémica); 5) inspección de la orina en busca de cristales de oxalato (etilenglicol), y 6) diagnóstico de las múltiples situaciones clínicas en las que pueden estar aumentados los valores de lactato (hipotensión, choque, insuficiencia cardiaca, leucemia, cáncer, e ingestión de fármacos o toxinas).

Acidosis láctica. La acumulación de L-lactato en el plasma puede ser secundaria a riego hístico deficiente (tipo A): insuficiencia circulatoria (choque, insuficiencia cardiaca), anemia intensa, defectos de las enzimas mitocondriales, e inhibidores (monóxido de carbono, cianuro), o a trastornos aerobios (tipo B): cánceres, inhibidores de la transcriptsa inversa análoga de nucleósido en el virus de la inmunodeficiencia en humanos, diabetes mellitus, insuficiencia renal o hepática, deficiencia de tiamina, infecciones graves (cólera, paludismo), convulsiones o ingestión de fármacos o toxinas (biguanidas, etanol, metanol, propilenglicol, isoniazida y fructosa). El propilenglicol a veces se utiliza como vehículo de fármacos IV, incluido el lorazepam, y en algunas situaciones se han señalado sus efectos tóxicos. Una causa frecuente de acidosis láctica es la isquemia o el infarto intestinal no detectado en una persona con ateroesclerosis grave o descompensación cardiaca, que recibe vasopresores. Se ha dicho que surge acidemia piroglutámica en sujetos en estado crítico que reciben acetaminofén, si se acompaña de la merma de glutatión. La acidosis D-láctica, que a veces surge en casos de derivaciones yeyunoileales, síndrome de intestino corto u obstrucción intestinal, se origina en la formación de D-lactato o bacterias intestinales.

ESTUDIO DEL PACIENTE: Acidosis láctica

En primer lugar es preciso corregir el trastorno primario que interrumpe el metabolismo del lactato; se restablecerá el riego hístico cuando sea insuficiente. Si es posible, se evitará el uso de vasoconstrictores, ya que pueden disminuir todavía más el riego hístico. Se suele aconsejar el tratamiento alcalinizante en caso de acidemia aguda intensa (pH <7.15), a fin de mejorar la función cardiaca y la utilización del lactato. Sin embargo, la administración de $NaHCO_3$ puede deprimir, paradójicamente, el rendimiento cardiaco y exacerbar la acidosis al estimular la producción de lactato (el HCO_3^- estimula a la fosfofructocinasa). Aunque el empleo de alcalinizantes en la acidosis láctica moderada es objeto de controversia, en general se acepta que los esfuerzos por normalizar el pH o la $[HCO_3^-]$ mediante la administración de $NaHCO_3$ exógeno son perjudiciales. Un método muy razonable consiste en administrar suficiente $NaHCO_3$ para elevar el pH arterial hasta un máximo de 7.2 durante 30 a 40 minutos.

El tratamiento con $NaHCO_3$ puede producir sobrecarga de líquidos e hipertensión, debido a que la cantidad requerida puede ser enorme cuando la acumulación de ácido láctico es incesante. La administración de líquidos no es tolerada adecuadamente, debido a la venoconstricción central, en particular en el paciente oligúrico. Si es posible remediar la causa primaria de la acidosis láctica, el lactato sanguíneo se convertirá en HCO_3^- y podrá ocasionar alcalosis de rebote.

Cetoacidosis • ***CETOACIDOSIS DIABÉTICA (DKA).*** La entidad mencionada es causada por aumento del metabolismo de los ácidos grasos y la acumulación de cetoácidos (acetoacetato e hidroxibutirato beta). La cetoacidosis diabética (*diabetic ketoacidosis*, DKA) suele aparecer en pacientes con diabetes mellitus insulinodependiente, en que cesa la aplicación de insulina o surge una enfermedad intercurrente, como infección, gastroenteritis, pancreatitis o infarto del miocardio, que aumentan de forma temporal y aguda las necesidades de insulina. La acumulación de cetoácidos es la que causa el aumento de la AG y casi siempre conlleva hiperglucemia [glucosa >17 mmol/L (300 mg/100 ml)]. La relación entre ΔAG y ΔHCO_3^- es de casi 1:1 en la cetoacidosis diabética, pero puede disminuir en el sujeto bien hidratado, con función renal indemne. La excreción de cetoácidos por la orina disminuye la diferencia aniónica en dicha situación. Debe destacarse lo siguiente: dado que la insulina impide la producción de cetonas, rara vez se necesita administrar bicarbonato, excepto en casos de acidemia extrema (pH <7.1), y en tal situación, sólo en cantidades limitadas. En forma típica los individuos con DKA muestran disminución volumétrica y necesitan fluidoterapia a base de solución salina isotónica. Sin embargo, no es rara la expansión volumétrica excesiva, después de administrar soluciones intravenosas (IV), y contribuye al desarrollo de acidosis hiperclorémica durante el tratamiento de DKA, porque la expansión mencionada incrementa la excreción de anión cetoácido por orina (pérdida de bicarbonato potencial). El elemento básico para tratar el problema anterior es la insulina simple por vía IV y se describe en mayor detalle en el capítulo 338.

CETOACIDOSIS ALCOHÓLICA (AKA). Los alcohólicos crónicos pueden mostrar cetoacidosis cuando disminuye o cesa repentinamente el consumo de alcohol y la nutrición es deficiente. La cetoacidosis alcohólica (*alcoholic ketoacidosis*, AKA) por lo común se asocia con borracheras desenfrenadas, vómitos, dolor abdominal, inanición y disminución volumétrica. La concentración de glucosa es variable y la acidosis puede ser intensa por el incremento de las cetonas,

predominantemente hidroxibutirato beta. El deficiente riego sanguíneo puede intensificar la producción de ácido láctico; la alcalosis respiratoria crónica puede acompañarse de hepatopatía y surgir alcalosis metabólica por vómitos (consultar de nuevo la relación entre ΔAG y ΔHCO_3^-). De este modo, en la AKA son frecuentes los trastornos acidobásicos mixtos. Conforme se restaura la circulación con la administración de solución salina isotónica, cambia a acetoacetato la acumulación preferente de hidroxibutirato beta, y ello explica la observación clínica frecuente de una reacción al nitroprusiato cada vez más positiva conforme mejora el enfermo. Por medio de la reacción cetónica de nitroprusiato (Acetest) se puede detectar el ácido acetoacético, pero no el hidroxibutirato beta, de manera que el grado de cetosis y cetonuria puede cambiar no sólo con el tratamiento sino también que en el comienzo no se le valore en su nivel real (se subestime). Los sujetos con AKA por lo común tienen en el comienzo función renal relativamente normal, a diferencia de la cetoacidosis diabética en que dicha función suele decrecer por la disminución volumétrica (diuresis osmótica) o por nefropatía diabética. Por esa razón, el individuo con AKA y función renal normal puede excretar cantidades relativamente grandes de cetoácidos por la orina y mostrar AG relativamente normal, y una diferencia en la relación $\Delta AG/\Delta HCO_3^-$. De modo típico, los niveles de insulina son pequeños y hay aumento en las concentraciones de triglicéridos, cortisol, glucagon y hormona de crecimiento.

℞ CETOACIDOSIS ALCOHÓLICA

La AKA casi siempre se acompaña de déficit en el líquido extracelular y es necesaria la reposición, por la administración IV de solución salina y glucosada (glucosa al 5% en solución salina al 0.9%). A veces coexisten hipofosfatemia, hipopotasiemia e hipomagnesiemia, que deben ser corregidas. La hipofosfatemia suele aparecer 12 a 24 h después de la hospitalización, puede ser exacerbada por la venoclisis de soluciones glucosadas y, cuando es intensa, llega a producir rabdomiólisis. Este trastorno se puede acompañar de hemorragia de vías digestivas altas, pancreatitis y neumonía.

Acidosis inducida por fármacos y toxinas • ***SALICILATOS.*** (Véase también **cap. e34.**) La intoxicación por salicilatos en adultos por lo regular origina alcalosis respiratoria o una mezcla de acidosis metabólica con AG grande y alcalosis respiratoria. Sólo una parte de AG es causada por salicilatos. También suele aumentar la producción de ácido láctico.

℞ ACIDOSIS INDUCIDA

Inmediatamente después del lavado gástrico intensivo con solución salina isotónica (no se usará solución de bicarbonato), se administrará por sonda nasogástrica carbón vegetal activado. En el sujeto acidótico, para facilitar la eliminación de salicilatos se administra solución intravenosa de $NaHCO_3$ en cantidades suficientes para alcalinizar la orina y conservar la diuresis (pH de orina >7.5). El tratamiento anterior es "directo" en individuos acidóticos, pero puede ser peligroso si coexiste la alcalosis respiratoria. Los individuos alcalémicos no deben recibir solución de bicarbonato de sodio. Se puede administrar acetazolamida cuando no es posible conseguir diuresis alcalina para mejorar el volumen de sobrecarga asociado con la administración de $NaHCO_3^-$, pero este fármaco puede producir acidosis metabólica sistémica si no se administra HCO_3^-. La hipopotasiemia puede ser consecuencia de la diuresis alcalina, provocada por el $NaHCO_3$, y se debe tratar de forma rápida y enérgica. Se deben administrar soluciones con glucosa debido al peligro de hipoglucemia. La excesiva pérdida insensible de líquidos puede producir disminución volumétrica intensa e hipernatriemia. Si una insuficiencia renal impide la rápida eliminación de los salicilatos, se realizará hemodiálisis frente a un dializado de bicarbonato.

ALCOHOLES. En la mayor parte de las situaciones fisiológicas, el sodio, la urea y la glucosa son los que generan la presión osmótica de la sangre. La osmolalidad plasmática se calcula con el uso de la siguiente expresión: $P_{osm} = 2Na^+ + Glu + BUN$ (todos en mmol/L) o utilizando los valores corrientes de laboratorio, en los que la glucosa y el BUN se expresan en miligramos por 100 ml: $P_{osm} = 2Na^+ + Glu/18 + BUN/2.8$. La osmolalidad calculada y la medida en la práctica deben coincidir dentro de un margen de 10 a 15 mmol/kgH_2O. Cuando la osmolalidad medida supera la osmolalidad calculada en más de 15 a 20 mmol/kgH_2O, prevalece una de dos circunstancias: el sodio sérico está falsamente bajo, como ocurre en caso de hiperlipidemia o hiperproteinemia (seudohiponatriemia), o se han acumulado en el plasma osmolitos distintos de las sales de sodio, la glucosa o la urea. Como ejemplos están la presencia de manitol, medios de contraste radiológico, alcohol isopropílico, etilenglicol, propilenglicol, etanol, metanol y acetona. En esta situación, la diferencia entre la osmolalidad calculada y la medida (*brecha osmolar*) es proporcional a la concentración del soluto no medido. Con los datos de la anamnesis y la sospecha apropiados, la detección de la diferencia osmolar es útil para establecer la presencia de acidosis con AG, que acompaña a las intoxicaciones. Tres alcoholes pueden originar intoxicaciones letales: etilenglicol, metanol y alcohol isopropílico. Los tres aumentan la diferencia osmolal, pero solamente los dos primeros originan acidosis con una gran diferencia de la brecha aniónica (AG).

ETILENGLICOL. (Véase también el **cap. e34.**) La ingestión de etilenglicol (que se emplea comúnmente como anticongelante) causa acidosis metabólica y lesiones graves del sistema nervioso central, el corazón, los pulmones y los riñones. El aumento de las diferencias aniónica y osmolar pueden atribuirse al etilenglicol y a sus metabolitos, al ácido oxálico, al ácido glicólico y a otros ácidos orgánicos. La producción de ácido láctico aumenta a causa de la inhibición del ciclo del ácido tricarboxílico y la alteración del estado oxirreductor intracelular. El diagnóstico se deriva por la observación de cristales de oxalato en la orina, la presencia de la diferencia osmolar en el suero y la acidosis con AG alta. Si la persona ingiere anticongelante que contenga un producto fluorescente, puede ser útil la aplicación de una lámpara de Wood a la orina. Es importante emprender inmediatamente el tratamiento, y no esperar en tal situación, a que se cuente con la medición de los niveles de etilenglicol.

℞ ACIDOSIS INDUCIDA POR ALCOHOL

Comprende la instauración rápida de diuresis salina u osmótica y la administración de suplementos de tiamina y piridoxina, fomepizol o etanol, y práctica de diálisis. La administración intravenosa del fomepizol, inhibidor de la deshidrogenasa de alcohol (4-metil-pirazol; 7 mg/kg como dosis inicial), o de etanol hasta alcanzar valores de 22 mmol/L (100 mg/100 ml) permite disminuir la toxicidad, ya que compite con el etilenglicol en su metabolismo por la deshidrogenasa de alcohol. El fomepizol es muy caro, pero tiene la ventaja de producir una disminución predecible de los niveles de etilenglicol sin ocasionar los efectos adversos que posee el alcohol etílico, como el embotamiento excesivo.

METANOL. (Véase también el **cap. e34.**) La ingestión de metanol (alcohol de madera) ocasiona acidosis metabólica, y sus metabolitos, formaldehído y el ácido fórmico, producen graves lesiones del nervio óptico y del sistema nervioso central. A la acidosis pueden contribuir el ácido láctico, los cetoácidos y otros ácidos orgánicos no identificados. Debido a su bajo peso molecular (32 Da), suele haber diferencia osmolar.

℞ ACIDOSIS METABÓLICA

Es similar al de la intoxicación por etilenglicol, y comprende medidas generales de sostén, administración de fomepizol o etanol, y hemodiálisis.

ALCOHOL ISOPROPÍLICO. El isopropanol ingerido se absorbe con rapidez y puede ser letal si se consumen incluso 150 ml de alcohol metílico, solvente o descongelante. El nivel plasmático mayor de 400 mg/100 ml es mortal. El alcohol isopropílico difiere del etilenglicol y del metanol en que el compuesto original y no sus metabolitos es el tóxico, y la acidosis no aparece porque se excreta rápidamente la acetona.

℞ EFECTOS TÓXICOS DEL ALCOHOL

Los efectos tóxicos del alcohol isopropanólico se tratan por medio de actitud expectante y medidas de apoyo; soluciones IV, vasopresores, apoyo ventilatorio si es necesario y a veces hemodiálisis si el coma ha durado bastante o hay niveles mayores de 400 mg/100 mililitros.

Insuficiencia renal. (Véanse también los caps. 273 y 274.) La acidosis hiperclorémica de la insuficiencia renal moderada se convierte al final en la acidosis con la AG alta, propia de la insuficiencia renal avanzada. A la patogenia contribuyen la filtración deficiente y la resorción de aniones orgánicos. Al evolucionar la enfermedad renal, llega un momento en que el número de nefronas funcionantes resulta insuficiente para equilibrar la producción neta de ácido. Por tanto, la acidosis urémica se caracteriza por disminución de la producción y eliminación de NH_4^+, debida predominantemente a la disminución de la masa renal. La $[HCO_3^-]$ pocas veces disminuye por debajo de 15 mmol/L y la AG rara vez supera los 20 mmol/L. El ácido retenido en la insuficiencia renal crónica es amortiguado por sales alcalinas procedentes del hueso. A pesar de la

CUADRO 48-5 CAUSAS DE ACIDOSIS SIN DIFERENCIA ANIÓNICA

I. Pérdida de bicarbonato por vías gastrointestinales
  A. Diarrea
  B. Drenaje externo por conducto pancreático o asa intestinal
  C. Ureterosigmoidostomía, asas yeyunales o ileales
  D. Fármacos
    1. Cloruro de calcio (acidificante)
    2. Sulfato de magnesio (diarrea)
    3. Colestiramina (diarrea de ácidos biliares)
II. Acidosis renal
  A. Hipopotasiemia
    1. RTA proximal (tipo 2)
    2. RTA distal (clásica) (tipo 1)
  B. Hiperpotasiemia
    1. Disfunción generalizada de nefrona distal (RTA de tipo 4)
      a. Deficiencia de mineralocorticoides
      b. Resistencia a los mineralocorticoides (PHA I dominante autosómica)
      c. Defecto de voltaje (PHA I y PHA II dominantes autosómicas)
      d. Enfermedad tubulointersticial
III. Hiperpotasiemia farmacoinducida (con insuficiencia renal)
  A. Diuréticos que ahorran potasio (amilorida, triamtereno, espironolactona)
  B. Trimetoprim
  C. Pentamidina
  D. ACE-I y ARB
  E. Antiinflamatorios no esteroideos
  F. Ciclosporina y tacrolimús
IV. Otros
  A. Cargas de ácido (cloruro de amonio, hiperalimentación)
  B. Pérdida de la cetosis potencial de bicarbonato con excreción de cetona
  C. Acidosis por expansión (administración rápida de solución salina)
  D. Hipurato
  E. Resinas de intercambio catiónico

Nota: RTA, acidosis tubular renal; ACE-I, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina *(angiotensin-converting enzyme inhibitors);* ARB, bloqueadores del receptor de angiotensina *(angiotensin receptor blockers);* PHA, seudohipoaldosteronismo *(pseudohypoaldosteronism).*

importante retención de ácido (hasta 20 mmol/día), el $[HCO_3^-]$ sérico ya no disminuye más, lo que indica la participación de amortiguadores de fuera del compartimiento extracelular. La acidosis metabólica crónica ocasiona pérdida importante de masa ósea, debida a la disminución del carbonato cálcico del hueso. La acidosis crónica también aumenta la eliminación urinaria de calcio, de forma proporcional a la retención acumulativa de ácido.

Rx INSUFICIENCIA RENAL

Dada la relación que guarda la acidosis por insuficiencia renal y la catabolia de músculos y las osteopatías, en la acidosis urémica y en la acidosis hiperclorémica de la insuficiencia renal se necesita la reposición de alcalinos por vía oral para conservar el nivel de bicarbonato entre 20 y 24 mmol/L; ello se logra con cantidades relativamente pequeñas de alcalinos (1.0 a 1.5 mmol/kg de peso corporal al día). Sales alcalinizantes igualmente eficaces son el citrato de sodio (solución de Shohl) o las tabletas de bicarbonato de sodio (tabletas de 650 mg que contienen 7.8 meq). El citrato estimula la absorción de aluminio en el aparato digestivo y nunca se debe administrar con antiácidos que contengan aluminio, debido al riesgo de intoxicación por este metal. Si existe hiperpotasiemia, se debe añadir furosemida (60 a 80 mg/día).

ACIDOSIS METABÓLICAS HIPERCLORÉMICAS

El organismo puede perder álcalis por el aparato digestivo, en caso de diarrea, o por los riñones (acidosis tubular renal [*renal tubular acidosis*, RTA]). En estos trastornos (cuadro 48-5), los cambios recíprocos de $[Cl^-]$ y de $[HCO_3^-]$ dan por resultado AG normal. En la acidosis hiperclorémica pura, por tanto, el aumento de $[Cl^-]$ por encima de los valores normales es igual a la disminución de $[HCO_3^-]$. La ausencia de esta relación sugiere un trastorno mixto.

ESTUDIO DEL PACIENTE: Acidosis metabólicas hiperclorémicas

En la diarrea, dado que las heces contienen más $[HCO_3^-]$ y HCO_3^- descompuesto que el plasma, junto con la disminución de volumen aparece acidosis metabólica. En lugar de pH ácido de la orina (como sería de esperar por la acidosis sistémica), los valores suelen situarse alrededor de 6, debido a que la acidosis metabólica y la hipopotasiemia aumentan la síntesis y la eliminación renales de NH_4^+, y se produce así un amortiguador urinario que aumenta el pH de la orina. La acidosis metabólica debida a pérdidas digestivas y con pH urinario alto se puede diferenciar de la RTA (cap. 278) porque la eliminación urinaria de NH_4^+ es característicamente baja en la acidosis tubular mencionada y es alta en la diarrea. Los valores de NH_4^+ en orina se obtienen al calcular la brecha aniónica en orina (*urine anion gap*, UAG): UAG = $[Na^+ + K^+]_u - [Cl^-]_u$. Cuando $[Cl^-]_u > [Na^+ + K^+]$, la brecha aniónica es negativa por definición. Esto indica que el nivel urinario de amonio está adecuadamente alto, lo que sugiere que la acidosis tiene una causa extrarrenal. Al contrario, si la brecha aniónica urinaria es positiva, la concentración de amonio en orina será baja, lo cual sugerirá que la acidosis proviene de los riñones.

La pérdida de parénquima renal funcional por enfermedad renal progresiva ocasiona acidosis hiperclorémica cuando la tasa de filtración glomerular (*glomerular filtration rate*, GFR) se sitúa entre 20 y 50 ml/min, y acidosis urémica con AG alta cuando la GFR desciende hasta <20 ml/min. Esta forma de avance es habitual en las formas tubulointersticiales de enfermedad renal, aunque en la enfermedad glomerular avanzada puede persistir la acidosis metabólica hiperclorémica. En la insuficiencia renal avanzada, la amoniogénesis está reducida en proporción a la pérdida de masa funcional renal, y también puede estar alterada la acumulación y el atrapamiento de amonio en el conducto colector medular externo. Debido a los aumentos adaptativos de la secreción de K^+ por el conducto colector y por el colon, la acidosis de la insuficiencia renal crónica es característicamente normopotasiemia.

La RTA proximal (de tipo 2) (cap. 278) casi siempre se debe a disfunción generalizada de los túbulos proximales, con glucosuria, aminoaciduria generalizada y fosfaturia (síndrome de Fanconi). Con $[HCO_3^-]$ plasmática baja, el pH urinario es ácido (pH <5.5). La eliminación fraccionada de $[HCO_3^-]$ puede ser superior a 10 a 15% cuando el HCO_3^- sérico es superior a 20 mmol/L. Dado que el HCO_3^- no se resorbe normalmente en el túbulo proximal, el tratamiento con $NaHCO_3$ puede ocasionar una mayor pérdida renal de potasio e hipopotasiemia.

Los signos típicos en la forma adquirida o hereditaria de la clásica RTA distal (RTA de tipo 1) incluyen hipopotasiemia, acidosis hiperclorémica, disminución en la excreción urinaria de NH_4^+ (UAG positiva, disminución de $[NH_4^+]$ en orina) así como pH inapropiadamente alto en la orina (mayor de 5.5). Los pacientes con tales características no acidifican la orina por debajo de pH de 5.5. Muchos sujetos tienen hipocitraturia e hipercalciuria, de modo que es frecuente observar nefrolitiasis, nefrocalcinosis y osteopatía. En la disfunción generalizada de la nefrona distal (RTA de tipo 4), la hiperpotasiemia no es proporcional a la disminución de la filtración glomerular porque hay disfunción coexistente de potasio y de la secreción de ácidos. Hay disminución invariable en la excreción de amonio por orina y puede haber deterioro de la función renal, por ejemplo, por nefropatía diabética, amiloidosis o enfermedad tubulointersticial.

De modo típico, el hipoaldosteronismo hiporreninémico origina acidosis metabólica hiperclorémica, más a menudo en ancianos con diabetes mellitus o enfermedad tubulointersticial e insuficiencia renal. Los enfermos por lo común tienen insuficiencia renal leve o moderada (GRF, 20 a 50 ml/min) y acidosis, con mayores niveles de potasio en suero (5.2 a 6.0 mmol/L), hipertensión coexistente e insuficiencia cardiaca congestiva. La acidosis metabólica y la hiperpotasiemia no guardan proporción con el deterioro en la filtración glomerular. Los antiinflamatorios no esteroideos, el trimetoprim, la pentamidina y los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (*angiotensin converting enzyme*, ACE) también causan hiperpotasiemia con acidosis metabólica hiperclorémica en sujetos con insuficiencia renal (cuadro 48-5). **Consultar el capítulo 278 para conocer aspectos de fisiopatología, diagnóstico y tratamiento de acidosis tubular renal (RTA).**

ALCALOSIS METABÓLICA

La alcalosis metabólica se manifiesta por pH arterial alto, aumento de la $[HCO_3^-]$ sérica y aumento de la Pa_{CO2} a causa de la hipoventilación alveolar compensadora (cuadro 48-1). A menudo conlleva hipocloremia e hipopotasiemia. El pH arterial es la variable que confirma el diagnóstico, dado que está aumentado en la alcalosis metabólica y disminuido o normal en la acidosis respiratoria. La alcalosis metabólica frecuentemente surge junto con otros trastornos como acidosis o alcalosis respiratoria, o acidosis metabólica.

PATOGENIA

La alcalosis metabólica se produce a causa de ganancia neta de $[HCO_3^-]$ o de pérdida de ácidos no volátiles (en general HCl, por el vómito) procedentes del líquido extracelular. Dado que es poco habitual que se añadan alcalinizantes al

organismo, el trastorno entraña una fase generadora, en la que la pérdida de ácido suele causar alcalosis, y una fase de "mantenimiento", en la que el riñón es incapaz de compensar mediante la eliminación de bicarbonato (HCO_3^-).

En circunstancias normales, los riñones poseen una impresionante capacidad de eliminar HCO_3^-, y la persistencia de alcalosis metabólica representa ineficacia de parte de ellos para eliminar HCO_3^- en la forma habitual. Para que se añada HCO_3^- al líquido extracelular es preciso que se administre de forma exógena o que se sintetice de manera endógena, en parte o en su totalidad, por los riñones. Éstos retendrán, en lugar de eliminar, el exceso de álcalis y mantendrán la alcalosis si: 1) los déficit de volumen, de cloruro y de K^+ coexisten con una disminución de la GFR, lo que incrementa la secreción de H^+ en el túbulo distal; o 2) existe hipopotasiemia debido a un hiperaldosteronismo autónomo. En el primer caso, la alcalosis se corrige mediante la administración de NaCl y KCl, mientras que en el segundo es necesario revertir la alcalosis mediante tratamiento farmacológico o quirúrgico, y no con la administración de solución salina.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Para identificar la causa de la alcalosis metabólica (cuadro 48-6) es necesario evaluar el estado del volumen de líquido extracelular (*extracellular fluid volume*, ECFV), la presión arterial con el sujeto en posición supina y erecta, la $[K^+]$ sérica y el sistema de renina-aldosterona. Por ejemplo, la presencia de hipertensión e hipopotasiemia crónicas en un paciente alcalótico sugiere exceso de mineralocorticoides o hipertensión tratada con diuréticos. La actividad baja de renina plasmática y $[Na^+]$ y $[Cl^-]$ urinarias normales en un paciente no tratado con diuréticos indican un síndrome de exceso primario de mineralocorticoides. La combinación de hipopotasiemia y alcalosis en un paciente normotenso y no edematoso puede deberse a síndromes de Bartter o de Gitelman, un déficit de magnesio, vómito, álcalis exógenos o ingestión de diuréticos. La cuantificación de los electrólitos en orina (en especial del $[Cl^-]$ urinario) y los métodos de "cribado" de la orina en busca de diuréticos pueden resultar útiles. Si la orina es alcalina, con $[Na^+]$ y $[K^+]$ altas pero con $[Cl^-]$ baja, el diagnóstico suele ser de vómito (manifiesto o subrepticio) o de ingestión de álcalis. Si la orina es relativamente ácida y presenta una baja concentración de Na^+, K^+ y Cl^-, las alteraciones más probables son vómito previo, estado poshipercápnico o ingestión previa de diuréticos. Si, por otra parte, no están disminuidas las concentraciones de sodio, potasio ni cloruro en la orina, se valorará la posibilidad de déficit de magnesio, síndromes de Bartter o de Gitelman o la ingestión corriente de diuréticos. Los síndromes de Bartter y de Gitelman se distinguen porque en este último aparecen hipocalciuria e hipomagnesiemia. Recientemente se han dilucidado las bases genética y molecular de estas dos enfermedades (cap. 278).

CUADRO 48-6 CAUSAS DE ALCALOSIS METABÓLICA

I. Cargas exógenas de bicarbonato (HCO_3^-)
  A. Administración "aguda" de alcalinos (en forma rápida y grandes cantidades)
  B. Síndrome de leche y alcalinos
II. Contracción eficaz del volumen extracelular; normotensión; hipopotasiemia e hiperaldosteronismo hiporreninémico secundario
  A. De origen gastrointestinal
    1. Vómitos
    2. Aspiración gástrica
    3. Cloridorrea congénita
    4. Adenoma velloso
  B. Origen renal
    1. Diuréticos
    2. Estado poshipercápnico
    3. Hipercalciemia/hipoparatiroidismo
    4. Recuperación de la acidosis láctica o la cetoacidosis
    5. Aniones no resorbibles que incluyen penicilina o carbenicilina
    6. Deficiencia de magnesio
    7. Agotamiento de potasio
    8. Síndrome de Bartter (pérdida de las mutaciones funcionales en TALH)
    9. Síndrome de Gitelman (pérdida de la mutación funcional en el cotransportador de sodio y cloruro en DCT)
III. Expansión de volumen extracelular; hipertensión, deficiencia de K^+ y exceso de mineralocorticoides
  A. Nivel alto de renina
    1. Estenosis de arteria renal
    2. Hipertensión acelerada
    3. Tumor reninógeno
    4. Administración de estrógeno
  B. Nivel bajo de renina
    1. Aldosteronismo primario
      a. Adenoma
      b. Hiperplasia
      c. Carcinoma
    2. Defectos de enzimas suprarrenales
      a. Deficiencia de 11β-hidroxilasa
      b. Deficiencia de 17α-hidroxilasa
    3. Síndrome o enfermedad de Cushing
    4. Otras
      a. Regaliz
      b. Carbenoxolona
      c. Tabaco masticado
IV. Mutación con incremento de función del conducto renal de sodio con expansión de volumen extracelular, hipertensión, hipopotasiemia así como hipoaldosteronismo-hiporreninémico
  A. Síndrome de Liddle

Nota: TALH, rama ascendente gruesa del asa de Henle *(thick ascending limb of Henle's loop)*; DCT, túbulo contorneado distal *(distal convoluted tubule)*.

Administración de álcalis. La administración crónica de álcalis a sujetos con función renal normal rara vez produce alcalosis. Sin embargo, en pacientes con alteraciones hemodinámicas coexistentes puede surgir alcalosis al superarse la capacidad normal de eliminación de HCO_3^- o al existir aumento de la resorción de HCO_3^-. Entre estos pacientes están los que reciben HCO_3^- por vía oral o intravenosa, sobrecargas de acetato (soluciones de hiperalimentación parenteral) o de citrato (transfusiones) o antiácidos y además resinas de intercambio catiónico (hidróxido de aluminio y sulfonato de poliestireno sódico).

ALCALOSIS METABÓLICA ACOMPAÑADA DE CONTRACCIÓN DEL ECFV, DISMINUCIÓN DE K^+ E HIPERALDOSTERONISMO HIPERRENINÉMICO SECUNDARIO

Origen en vías digestivas. Las pérdidas gastrointestinales de H^+ por vómito o aspiración gástrica ocasionan retención de HCO_3^-. La pérdida de líquido y NaCl en el vómito o el líquido de aspiración nasogástrico origina contracción del ECFV y aumento de la secreción de renina y aldosterona. La contracción volumétrica por medio de la disminución de la filtración glomerular resulta en una mayor capacidad del túbulo renal para resorber HCO_3^-. Sin embargo, en la fase de vómito activo la carga filtrada de bicarbonato aumenta de modo agudo hasta el punto en que se rebasa la capacidad de resorción de HCO_3^- por el túbulo proximal. El exceso de $NaHCO_3$ que se escapa del túbulo proximal llega al túbulo distal, sitio en que la aldosterona intensifica la secreción del ion H^+ y el aporte del anión HCO_3^- resorbido inadecuadamente. La corrección del volumen extracelular contraído, por medio de solución salina y la de los déficit de potasio corrige, a su vez, el trastorno acidobásico y la deficiencia de cloruro.

Origen renal • ***DIURÉTICOS.*** (Véase también cap. 227.) Los fármacos que inducen cloruresis como las tiazidas y diuréticos con acción en asa de Henle (furosemida, bumetanida, torsemida y ácido etacrínico) disminuyen de manera aguda e inmediata el ECFV sin alterar el contenido total de bicarbonato del organismo. Aumenta la (HCO_3^-) sérica porque la disminución del volumen extracelular "contrae" el bicarbonato en el plasma (alcalosis por contracción). La administración de diuréticos por largo tiempo, tiende a generar alcalosis por la mayor llegada de sodio a porciones distales, de modo que se estimula la secreción de K^+ e H^+. La alcalosis se mantiene por la persistencia de la contracción del ECFV, el hiperaldosteronismo secundario, el déficit de K^+ y el efecto directo del diurético (mientras continúe la administración del mismo). La corrección de la alcalosis se consigue mediante la administración de solución salina isotónica para corregir el déficit del volumen de líquido extracelular.

TRASTORNOS CON PÉRDIDA DE SOLUTOS: SÍNDROMES DE BARTTER Y DE GITELMAN. Véase el capítulo 278.

ANIONES NO RESORBIBLES Y DÉFICIT DE MAGNESIO. La administración de grandes cantidades de aniones no resorbibles, como la penicilina o la carbenicilina, estimula la acidificación distal y la secreción de K^+ al aumentar la diferencia de potencial transepitelial (negativo en la luz). El déficit de Mg^{2+} produce alcalosis hipopotasiémica al aumentar la acidificación distal a través de la estimulación de renina y, por tanto, la secreción de aldosterona.

DISMINUCIÓN DE POTASIO. La pérdida de K^+ por tiempo largo puede ocasionar alcalosis metabólica al incrementar la eliminación urinaria de ácido. Se produce una mayor producción y absorción de NH_4^+ y se estimula la resorción de HCO_3^-. El déficit de K^+ crónico estimula la H^+, K^+-trifosfatasa de adenosina (*adenosine triphosphatase*, ATPasa) renal para producir una mayor absorción

de K^+ a expensas de incremento de la secreción de H^+. La alcalosis que acompaña a la disminución intensa de K^+ es resistente a la administración de sodio, mientras que se corrige con la reposición del déficit de potasio.

SITUACIÓN DESPUÉS DEL TRATAMIENTO DE LA ACIDOSIS LÁCTICA O DE LA CETOACIDOSIS. Cuando se elimina de manera repentina un estímulo primario para la generación de ácido láctico o de cetoácido, como ocurre con la corrección de la insuficiencia circulatoria o con el tratamiento insulínico, el lactato o las cetonas se metabolizan para proporcionar una cantidad equivalente de HCO_3^-. Otras fuentes de HCO_3^- se suman a la cantidad original producida por el metabolismo del anión orgánico para crear exceso de HCO_3^-. Estas fuentes son: 1) el nuevo HCO_3^- añadido a la sangre por los riñones a consecuencia del aumento de la eliminación de ácido durante el periodo de acidosis previo, y 2) el empleo de álcalis durante la fase de tratamiento de la acidosis. La contracción del ECFV inducida por la acidosis y el déficit de K^+ actúan manteniendo la alcalosis.

POSHIPERCAPNIA. La retención prolongada de CO_2 con acidosis respiratoria crónica facilita la absorción renal de HCO_3^- y la producción de nuevo HCO_3^- (aumento de la eliminación neta de ácido). Si la Pa_{CO_2} se normaliza, se produce alcalosis metabólica debido a la elevación persistente de la $[HCO_3^-]$. Se produce alcalosis si la Pa_{CO_2} alta se normaliza súbitamente, al cambiar la ventilación mecánica controlada. La contracción concurrente del ECFV no permite una corrección completa de la alcalosis mediante la corrección aislada de la Pa_{CO_2}, y la alcalosis persiste hasta que se administran suplementos de cloruro (Cl^-).

ALCALOSIS METABÓLICA QUE ACOMPAÑA A EXPANSIÓN DEL ECFV, HIPERTENSIÓN E HIPERALDOSTERONISMO

Los mayores niveles de aldosterona pueden ser consecuencia de la producción excesiva y autónoma primaria de suprarrenales o de la liberación de aldosterona como consecuencia de la producción excesiva de renina por riñones. El exceso de mineralocorticoides aumenta la excreción neta de ácido y puede originar alcalosis metabólica, que podría empeorar por la coexistencia de la deficiencia de potasio. La expansión del volumen extracelular por retención de sodio causa hipertensión. La caliuresis persiste por el exceso de mineralocorticoides y la absorción de sodio en la porción distal de la nefrona, que intensifica la excreción y agotamiento continuo de potasio con polidipsia, por incapacidad de concentrar la orina y por la poliuria.

El síndrome de Liddle (cap. 278) es causado por el aumento de actividad de los conductos de Na^+ del conducto colector, y es una enfermedad hereditaria poco frecuente que conlleva hipertensión a causa de expansión de volumen; se manifiesta por alcalosis hipopotasiémica y cifras normales de aldosterona.

Síntomas. Consisten en alteraciones de la función del sistema nervioso central y periférico, similares a las de la hipocalciemia (cap. 346): confusión mental, embotamiento y predisposición a las convulsiones, parestesias, calambres, tetania, agravamiento de las arritmias e hipoxemia en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Las alteraciones electrolíticas en estos casos consisten en hipopotasiemia e hipofosfatemia.

℞ ALCALOSIS METABÓLICA

Está dirigido fundamentalmente a corregir el estímulo primario para la producción de HCO_3^-. Cuando existe aldosteronismo primario, estenosis de arteria renal o síndrome de Cushing, la corrección de la causa subyacente corrige la alcalosis. La pérdida de $[H^+]$ por el estómago o por los riñones se puede mitigar mediante el empleo de inhibidores de la bomba de protones o la supresión de los diuréticos. El segundo aspecto del tratamiento consiste en eliminar los factores que perpetúan la resorción de HCO_3^-, como la contracción del ECFV o el déficit de K^+. Aunque es necesario reponer los déficit de K^+, el tratamiento con NaCl suele ser suficiente para corregir la alcalosis en presencia de contracción del ECFV, indicada por $[Cl^-]$ en orina baja.

Si trastornos coexistentes contraindican la venoclisis de solución salina, se puede acelerar la pérdida renal de HCO_3^- mediante la administración de acetazolamida, inhibidor de la anhidrasa carbónica, que suele ser eficaz en los pacientes con función renal suficiente, aunque puede empeorar las pérdidas de K^+. También es eficaz el ácido clorhídrico diluido (HCl al 0.1 *M*) pero puede causar hemólisis y es necesario administrarlo en una vena central y con lentitud. La hemodiálisis contra un dializado con poco bicarbonato y abundante cloruro puede ser eficaz si hay deficiencia de la función renal.

CUADRO 48-7 TRASTORNOS ACIDOBÁSICOS RESPIRATORIOS

I. Alcalosis
- A. Estimulación del sistema nervioso central
  - 1. Dolor
  - 2. Ansiedad, psicosis
  - 3. Fiebre
  - 4. Accidente cerebrovascular
  - 5. Meningitis, encefalitis
  - 6. Tumor
  - 7. Traumatismo
- B. Hipoxemia o hipoxia hística
  - 1. Grandes alturas; disminución de Pa_{CO_2}
  - 2. Neumonía, edema pulmonar
  - 3. Broncoaspiración
  - 4. Anemia intensa
- C. Fármacos u hormonas
  - 1. Embarazo, progesterona
  - 2. Salicilatos
  - 3. Insuficiencia cardiaca
- D. Estimulación de receptores torácicos
  - 1. Hemotórax
  - 2. Tórax flácido
  - 3. Insuficiencia cardiaca
  - 4. Embolia pulmonar
- E. Diversas
  - 1. Septicemia
  - 2. Insuficiencia hepática
  - 3. Hiperventilación mecánica
  - 4. Exposición al calor
  - 5. Recuperación después de acidosis metabólica

II. Acidosis
- A. Central
  - 1. Fármacos (anestésicos, morfina, sedantes)
  - 2. Accidente cerebrovascular
  - 3. Infección
- B. Vías respiratorias
  - 1. Obstrucción
  - 2. Asma
- C. Parénquima
  - 1. Enfisema
  - 2. Neumoconiosis
  - 3. Bronquitis
  - 4. Síndrome disneico del adulto
  - 5. Barotraumatismo
- D. Neuromusculares
  - 1. Poliomielitis
  - 2. Cifoescoliosis
  - 3. Miastenia
  - 4. Distrofias musculares
- E. Diversas
  - 1. Obesidad
  - 2. Hipoventilación
  - 3. Hipercapnia permisiva

ACIDOSIS RESPIRATORIA

La acidosis respiratoria puede deberse a enfermedad pulmonar grave, fatiga de los músculos de la respiración o alteraciones en el control de la ventilación, y se reconoce por el aumento de la Pa_{CO_2} y la disminución del pH (cuadro 48-7). En la acidosis respiratoria aguda existe una elevación compensadora inmediata (debida a los mecanismos de amortiguamiento celulares) de HCO_3^-, que aumenta 1 mmol/L por cada 10 mmHg de incremento de la Pa_{CO_2}. En la acidosis respiratoria crónica (>24 h) se produce una adaptación renal, y el $[HCO_3^-]$ aumenta 4 mmol/L por cada 10 mmHg de incremento de la Pa_{CO_2}. El HCO_3^- sérico no suele aumentar por encima de 38 mmol/litro.

Las características clínicas varían con la intensidad y la duración de la acidosis respiratoria, la enfermedad primaria y de que haya o no hipoxemia concurrente. Un aumento rápido de la Pa_{CO_2} puede ocasionar ansiedad, disnea, confusión, psicosis y alucinaciones, e incluso evolucionar y llegar al coma. Grados menores de disfunción en caso de hipercapnia crónica comprenden alteraciones del sueño, pérdida de memoria, somnolencia diurna, alteraciones de la personalidad, deterioro de la coordinación y alteraciones motoras como temblor, contracciones mioclónicas y asterixis. Las cefalalgias y otros signos que remedan hipertensión intracraneal, como el edema de papila, las alteraciones de los reflejos y la debilidad muscular focal, se deben a la vasoconstricción secundaria a la pérdida de los efectos vasodilatadores del dióxido de carbono.

La depresión del centro respiratorio causada por diversos fármacos, lesiones o enfermedades puede producir acidosis respiratoria, que en ocasiones aparece de forma aguda con los anestésicos generales, los sedantes y los traumatismos craneales, y otras de forma crónica con los sedantes, el alcohol, los tumores intracraneales y los síndromes de alteraciones respiratorias con el sueño, entre ellos el síndrome alveolar primario y el síndrome de obesidad-hipoventilación (caps. 258 y 259). Las alteraciones o la enfermedad de las neuronas motoras, de la unión neuromuscular y del músculo de fibra estriada pueden producir hipoventilación por fatiga de los músculos de la respiración. La ventilación mecánica, cuando no está adecuadamente ajustada y supervisada, puede ocasionar acidosis respiratoria, en particular si se eleva súbitamente la producción de CO_2 (a causa de fiebre, agitación, sepsis o sobrealimentación) o disminuye la ventilación alveolar debido a un empeoramiento de la función pulmonar. Los niveles altos de presión teleespiratoria positiva en presencia de un gasto cardiaco disminuido pueden producir hipercapnia como consecuencia de los grandes aumentos del espacio muerto alveolar (cap. 246). La hipercapnia permisiva se utiliza cada vez más, ya que los estudios sugieren que las tasas de mortalidad son menores que con la ventilación mecánica corriente, en particular en los casos de enfermedad del sistema nervioso central

o cardiopatía. Los efectos beneficiosos posibles de la hipercapnia permisiva pueden ser atenuados por la corrección de la acidemia por administración de bicarbonato de sodio.

Se produce hipercapnia aguda después de la oclusión súbita de las vías respiratorias superiores o de un broncoespasmo generalizado, como ocurre en caso de asma grave, anafilaxia, quemaduras por inhalación o lesiones por toxinas. Surgen hipercapnia crónica y acidosis respiratoria en caso de enfermedad pulmonar obstructiva terminal. Los trastornos restrictivos que afectan la pared torácica y los pulmones pueden causar acidosis respiratoria debido a que el alto costo metabólico de la respiración fatiga los músculos respiratorios. Las fases avanzadas de los defectos restrictivos intrapulmonares y extrapulmonares asumen la forma de acidosis respiratoria crónica.

Para el diagnóstico de la acidosis respiratoria se requiere, por definición, la cuantificación de la Pa_{CO_2} y del pH arterial. Los datos de la anamnesis y de la exploración física detalladas a menudo indican la causa. Los estudios de la función pulmonar (cap. 246), entre ellos la espirometría, la capacidad de difusión del monóxido de carbono, los volúmenes pulmonares, la Pa_{CO_2} arterial y la saturación arterial de O_2, por lo general permiten saber si la acidosis respiratoria es secundaria a una enfermedad pulmonar. La búsqueda de causas no pulmonares comprenderá la anamnesis farmacológica detallada, la medición del valor hematócrito, y la evaluación de las vías respiratorias superiores, la pared torácica, la pleura y la función neuromuscular.

℞ ACIDOSIS RESPIRATORIA

El tratamiento de la acidosis respiratoria depende de su intensidad y de su rapidez de aparición. La forma aguda puede ser peligrosa para la vida, y las medidas para corregir la causa subyacente se deben tomar al mismo tiempo que se inicia la restauración de la ventilación alveolar adecuada. Para ello puede requerirse la intubación endotraqueal y el empleo de ventilación mecánica asistida. La administración de oxígeno se ajustará con todo cuidado en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva grave y retención crónica de CO_2, que estén respirando espontáneamente (cap. 254). Cuando el oxígeno se utiliza de manera imprudente puede agravarse la acidosis respiratoria. Se evitará la corrección enérgica y rápida de la hipercapnia, ya que la disminución de la Pa_{CO_2} puede originar las mismas complicaciones que se observan con la alcalosis respiratoria aguda (es decir, arritmias cardiacas, disminución del riego cerebral y convulsiones). La Pa_{CO_2} debe disminuirse gradualmente en caso de acidosis respiratoria crónica, y el objetivo será la recuperación de los valores basales y el aporte de cantidades suficientes de Cl^- y de K^+ para aumentar la eliminación renal de bicarbonato (HCO_3^-).

La acidosis respiratoria crónica suele ser difícil de corregir, aunque las medidas destinadas a mejorar la función pulmonar (cap. 254) pueden aliviar a algunos pacientes y evitar un mayor deterioro en casi todos.

ALCALOSIS RESPIRATORIA

La hiperventilación alveolar disminuye la Pa_{CO_2} y aumenta la relación HCO_3^-/Pa_{CO_2}, incrementando así el pH (cuadro 48-7). Los amortiguadores celulares distintos del bicarbonato reaccionan con el consumo de HCO_3^-. Aparece hipocapnia cuando un estímulo ventilatorio suficientemente fuerte hace que la eliminación de CO_2 por los pulmones supere su producción metabólica por los tejidos. El pH y la $[HCO_3^-]$ plasmáticos parecen variar proporcionalmente con la Pa_{CO_2} entre 40 y 15 mmHg. La relación entre la concentración arterial de iones hidrógeno y la Pa_{CO_2} es de unos 0.7 mmol/L/mmHg (o 0.01 U de pH/mmHg), mientras que para el $[HCO_3^-]$ plasmático es de 0.2 mmol/L/mmHg. La hipocapnia que persiste más de 2 a 6 h es compensada aún más por la disminución de la eliminación renal de amonio y de ácido titulable, y por una menor resorción de HCO_3^- filtrado. La adaptación renal completa a la alcalosis respiratoria puede tardar varios días y requiere el estado volumétrico y de la función renal normales. Los riñones parecen responder directamente al descenso de la Pa_{CO_2} y no a la propia alcalosis. En la alcalosis respiratoria crónica, un descenso de 1 mmHg en la Pa_{CO_2} induce una disminución de 0.4 a 0.5 mmol/L de la $[HCO_3^-]$ y de 0.3 mmol/L de la $[H^+]$ (o elevación de 0.003 en el pH).

Los efectos de la alcalosis respiratoria varían con su duración e intensidad, pero corresponden principalmente a los de la enfermedad subyacente. La disminución del flujo sanguíneo cerebral a causa del descenso rápido de la Pa_{CO_2} puede ocasionar inestabilidad, confusión mental y convulsiones, incluso en ausencia de hipoxemia. Los efectos cardiovasculares de la hipocapnia aguda en el ser humano consciente suelen ser mínimos, pero en el paciente anestesiado o sometido a ventilación mecánica pueden disminuir el gasto cardiaco y la presión arterial, debido a los efectos depresores de la anestesia y de la ventilación con presión positiva, en la frecuencia cardiaca, la resistencia sistémica y el retorno venoso. En los pacientes con cardiopatía pueden aparecer arritmias cardiacas a causa de las alteraciones en la "descarga" de oxígeno en la sangre, debidas al desplazamiento hacia la izquierda de la curva de disociación del oxígeno y la hemoglobina (efecto Bohr). La alcalosis respiratoria aguda produce desplazamientos intracelulares de Na^+, K^+ y PO_4^- y aminora la $[Ca^{2+}]$ libre al aumentar la fracción unida a las proteínas. La hipopotasiemia inducida por la hipocapnia suele ser poco importante.

La alcalosis respiratoria crónica es el trastorno acidobásico más frecuente en los sujetos en estado crítico y, cuando es intensa, conlleva un mal pronóstico. Muchos trastornos cardiopulmonares presentan alcalosis respiratoria en sus fases iniciales o intermedias, y el dato de normocapnia e hipoxemia en un paciente con hiperventilación puede anunciar la aparición a muy corto plazo, de insuficiencia respiratoria, y debe ser la justificación para emprender una evaluación para saber si el paciente está empezando a fatigarse. La alcalosis respiratoria es frecuente durante la ventilación mecánica.

El síndrome de hiperventilación puede ser incapacitante. La existencia de parestesias, insensibilidad peribucal, opresión o dolor en la pared torácica, mareos, incapacidad para respirar adecuadamente y, en raras ocasiones, tetania, pueden tener por sí mismos la suficiente gravedad, para perpetuar el trastorno. La gasometría arterial demuestra la presencia de alcalosis respiratoria aguda o crónica, a menudo con hipocapnia del orden de 15 a 30 mmHg y sin hipoxemia. Las enfermedades o lesiones del sistema nervioso central pueden producir varios "patrones" de hiperventilación con cifras mantenidas de Pa_{CO_2} entre 20 y 30 mmHg. El hipertiroidismo, las sobrecargas calóricas altas y el ejercicio elevan el metabolismo basal, pero la ventilación suele aumentar proporcionalmente, de modo que los gases en sangre arterial permanecen sin cambios y no se produce alcalosis metabólica. Los salicilatos son la causa más frecuente de alcalosis respiratoria inducida por fármacos, a causa de la estimulación directa de los quimiorreceptores bulbares (**cap. e34**). Las metilxantinas, la teofilina y la aminofilina estimulan la ventilación y aumentan la respuesta ventilatoria al CO_2. La progesterona aumenta la ventilación y reduce la Pa_{CO_2} del orden de 5 a 10 mmHg. Por consiguiente, la alcalosis respiratoria crónica es una característica frecuente del embarazo. También es notable la alcalosis respiratoria en la insuficiencia hepática, y su intensidad guarda relación con el grado de dicha insuficiencia. La alcalosis respiratoria es, a menudo, un signo temprano en la septicemia por microorganismos gramnegativos, antes de la aparición de fiebre, hipoxemia o hipotensión.

El diagnóstico de la alcalosis respiratoria depende de la medición del pH arterial y de la Pa_{CO_2}. El $[K^+]$ en plasma a menudo está disminuido y el $[Cl^-]$ aumentado. En la fase aguda, la alcalosis respiratoria no conlleva una mayor eliminación renal de HCO_3^-, pero en unas horas disminuye la eliminación neta de ácido. En general, la concentración de HCO_3^- desciende 2.0 mmol/L por cada disminución de 10 mmHg de la Pa_{CO_2}. La hipocapnia crónica reduce la $[HCO_3^-]$ sérica en 4.0 mmol/L por cada disminución de 10 mmHg de la Pa_{CO_2}. Es raro observar un HCO_3^- plasmático <12 mmol/L a causa de alcalosis respiratoria pura.

Cuando se plantea el diagnóstico de alcalosis respiratoria es preciso investigar su causa. El diagnóstico de síndrome de hiperventilación se establece por exclusión. En los casos difíciles es importante descartar otros trastornos como la embolia pulmonar, la enfermedad coronaria y el hipertiroidismo.

℞ ALCALOSIS RESPIRATORIA

El tratamiento de la alcalosis respiratoria va dirigido a corregir el trastorno primario. Si es una complicación del tratamiento con ventilación mecánica, las modificaciones del espacio muerto, el volumen de ventilación pulmonar y la frecuencia ventilatoria pueden reducir al mínimo la hipocapnia. Los pacientes con síndrome de hiperventilación mejoran si se les tranquiliza, se les hace respirar en una bolsa de papel durante las crisis sintomáticas y se presta atención a la tensión psicológica subyacente. No se recomiendan los antidepresivos ni los sedantes. Los bloqueadores de los receptores adrenérgicos beta (bloqueadores beta o betabloqueantes) a veces mejoran las manifestaciones periféricas del estado hiperadrenérgico.

LECTURAS ADICIONALES

DuBose TD Jr: Acid-base disorders, in *Brenner and Rector's The Kidney*, 8th ed, BM Brenner (ed). Philadelphia, Saunders, 2007, in press

———, Alpern RJ: Renal tubular acidosis, in *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, 8th ed, CR Scriver et al (eds). New York, McGraw-Hill, 2001

Galla JH: Metabolic alkalosis, in *Acid-Base and Electrolyte Disorders—A Companion to Brenner and Rector's The Kidney*, TD Du-Bose, LL Hamm (eds). Philadelphia, Saunders, 2002, pp 109–128

Laski ME, Wesson DE: Lactic acidosis, in *Acid-Base and Electrolyte Disorders—A Companion to Brenner and Rector's The Kidney*, TD DuBose, LL Hamm (eds). Philadelphia, Saunders, 2002, pp 83–107

Madias NE: Respiratory alkalosis, in *Acid-Base and Electrolyte Disorders— A Companion to Brenner and Rector's The Kidney*, TD DuBose, LL Hamm (eds). Philadelphia, Saunders, 2002, pp 147–164

Wesson DE et al: Clinical syndromes of metabolic alkalosis, in *The Kidney: Physiology and Pathophysiology*, 3d ed, DW Seldin, G Giebisch (eds). Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2000, pp 2055–2072

SECCIÓN 8 ALTERACIONES DE LA FUNCIÓN SEXUAL Y REPRODUCTORA

49 Disfunción sexual

Kevin T. McVary

La disfunción sexual masculina afecta de 10 a 25% de los varones de edad madura y avanzada. La disfunción sexual femenina ocurre con una frecuencia similar. Los cambios demográficos, la gran aceptación de los tratamientos recientes y una mayor conciencia de la disfunción sexual entre los enfermos y en la sociedad han dado como resultado un mayor número de diagnósticos y un aumento en el costo de los servicios de salud por este problema. Ya que muchos pacientes se resisten a hablar de su vida sexual, el médico debe abordar este tema de forma directa para obtener antecedentes completos sobre la disfunción sexual.

DISFUNCIÓN SEXUAL MASCULINA

FISIOLOGÍA DE LA RESPUESTA SEXUAL MASCULINA

La función sexual masculina normal requiere: 1) una libido conservada, 2) capacidad para lograr y mantener la erección del pene, 3) la eyaculación y 4) la detumescencia. El término *libido* se refiere al deseo sexual y recibe influencias de estímulos visuales, olfatorios, táctiles, auditivos, hormonales y de la imaginación. Los esteroides sexuales, en particular la testosterona, potencian la libido, que puede estar disminuida por trastornos hormonales, psiquiátricos o por fármacos.

La tumescencia del pene que produce la erección, se debe a un aumento del flujo sanguíneo en la red lagunar, posterior a una relajación total de las arterias y del músculo liso de los cuerpos cavernosos. La microarquitectura de los cuerpos cavernosos incluye una masa de músculos de fibras lisas (trabéculas) que contiene una red de vasos con revestimiento endotelial (espacios lagunares). La compresión subsiguiente del músculo liso trabecular contra la túnica albugínea fibroelástica, produce el cierre pasivo de las venas emisarias y la acumulación de sangre en los cuerpos cavernosos. Si la erección es completa y el mecanismo valvular funciona adecuadamente, los cuerpos cavernosos se transforman en cilindros no comprimibles de los que no escapa la sangre.

El sistema nervioso central (SNC) tiene una influencia importante mediante la estimulación o el antagonismo de las vías medulares que median la función eréctil y la eyaculación. La respuesta eréctil está controlada por una combinación de inervación central (psicógena) y periférica (reflexógena). Los nervios sensoriales que se originan en receptores ubicados en la piel del pene y en el glande convergen para formar el nervio dorsal del pene, que se dirige a los ganglios de las raíces dorsales S2-S4 tras formar el nervio pudendo. Las fibras nerviosas parasimpáticas que llegan al pene nacen en las neuronas de las columnas mediolaterales de los segmentos medulares sacros S2-S4. La inervación simpática tiene su origen en los segmentos medulares T-11 a L-2 y descienden por el plexo hipogástrico.

El estímulo nervioso sobre el tono del músculo liso resulta esencial para iniciar y mantener la erección. También existe una interacción compleja entre las células del músculo liso de los cuerpos cavernosos y la capa de células endoteliales que yace por arriba (fig. 49-1*A*). El óxido nítrico es un vasodilatador que promueve la erección y es antagonizado por la endotelina-1 (ET-1) y la Rho cinasa, que median la vasoconstricción. El óxido nítrico se sintetiza a partir de L-arginina mediante la enzima sintetasa de óxido nítrico y es liberado por la inervación autónoma no adrenérgica ni colinérgica (NANC), actuando a nivel postsináptico sobre las células del músculo liso. El óxido nítrico aumenta la producción de 3′,5′-monofosfato de guanosina cíclico ([*guanosine monophosphate*, GMP] cíclico), induciendo una relajación del músculo liso (fig. 49-1*B*). El GMP cíclico se descompone en forma gradual por la fosfodiesterasa de tipo 5 (*phosphodiesterase type 5*, PDE-5). Los inhibidores de la PDE-5, como el sildenafil, mantienen la erección por la disminución en la degradación del GMP cíclico. Sin embargo, si no se produce cierto nivel de óxido nítrico, la administración de un inhibidor de la PDE-5 no es eficaz ya que el fármaco facilita pero no activa la cascada enzimática inicial. Además del óxido nítrico, en el interior del tejido cavernoso se sintetizan prostaglandinas vasoactivas (PGE_1, $PGF_{2\alpha}$), que aumentan los niveles de monofosfato de adenosina (*adenosine monophosphate*, AMP) cíclico y que también relajan las células del músculo liso de los cuerpos cavernosos.

El sistema nervioso simpático estimula la *eyaculación* e induce la contracción del epidídimo, los vasos deferentes, las vesículas seminales y la próstata

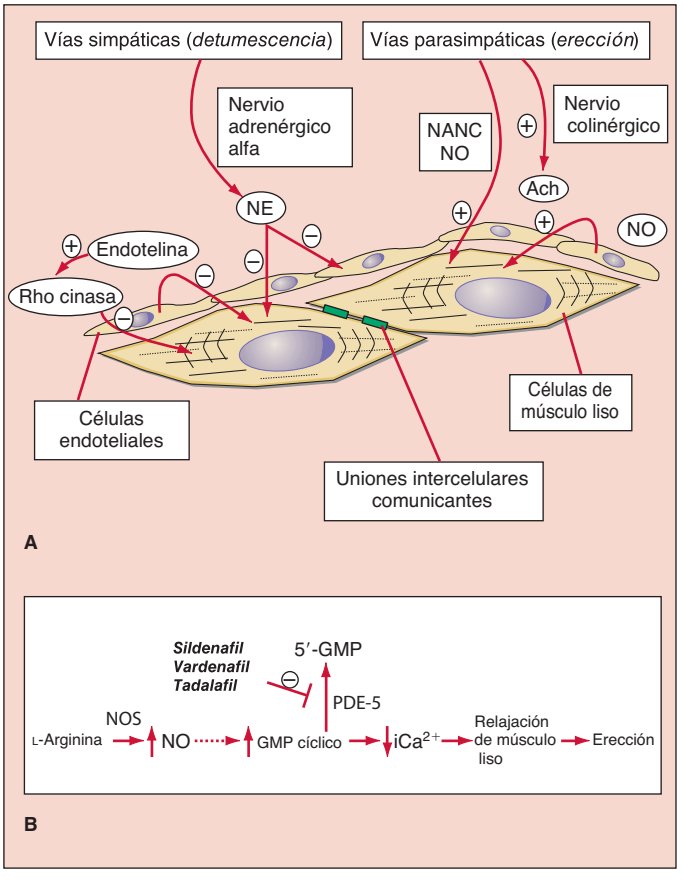

FIGURA 49-1. Vías que controlan la erección y la detumescencia. *A.* La erección es mediada por vías parasimpáticas colinérgicas y vías no adrenérgicas ni colinérgicas (NANC) que liberan óxido nítrico (NO). Las células endoteliales también lo liberan, y con ello induce relajación de las células de músculo de fibra lisa en vasos y aumento de la corriente sanguínea, todo lo cual culmina en la erección. La detumescencia es mediada por vías simpáticas que liberan noradrenalina, que estimula las vías adrenérgicas alfa con lo cual las células de músculo de fibra lisa en vasos se contraen. La endotelina, liberada de células endoteliales, también induce la contracción. La activación de la Rho cinasa por medio de la actividad de endotelina (entre otras) contribuye también a la detumescencia al alterar el envío de señales de calcio. ***B.*** Vías bioquímicas de la síntesis de acción del óxido nítrico. El sildenafil, el vardenafil y el tadalafil intensifican la función eréctil al inhibir la fosfodiesterasa de tipo 5 (PDE-5) y de esta manera persisten los niveles altos del 3′,5′-monofosfato de guanosina cíclico (GMP cíclico). NOS, sintasa de óxido nítrico; iCa^{2+}, calcio intracelular; NE, noradrenalina (*norepinephrine*); Ach, acetilcolina (*acetylcholine*).

que hacen que el líquido seminal penetre en la uretra. Posterior a la emisión del líquido seminal se producen contracciones rítmicas de los músculos bulbocavernoso e isquiocavernoso y esto origina la eyaculación. La *eyaculación prematura* se relaciona con la ansiedad o con un comportamiento adquirido y puede tratarse con técnicas psicológicas para modificar la conducta o con fármacos como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (*selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRI). La *eyaculación retrógrada* se produce cuando el esfínter uretral interno no se cierra. Se presenta en varones diabéticos o después de intervenciones quirúrgicas que afectan al cuello de la vejiga.

La *detumescencia* es mediada por noradrenalina que proviene de los nervios simpáticos, la endotelina generada en la superficie vascular y la contracción de los músculos lisos inducida por los receptores adrenérgicos alfa postsinápticos así como la activación de Rho cinasa. Estos fenómenos aumentan el flujo venoso y restablecen el estado de flacidez. Los escapes venosos pueden ocasionar detumescencia prematura y se cree que están causados por una relajación insuficiente del músculo liso de los cuerpos cavernosos más que por un defecto anatómico concreto. Se denomina *priapismo* a la erección persistente y dolorosa y puede relacionarse con anemia drepanocítica, estados de hipercoagulabilidad, lesión de la médula espinal o inyección de vasodilatadores en el pene.

DISFUNCIÓN ERÉCTIL

Aspectos epidemiológicos. La disfunción eréctil (*erectile dysfunction*, ED) aunque no se considera parte normal del proceso de envejecimiento, es concomitante de algunos cambios fisiológicos y psíquicos propios de la senectud. El *Massachusetts Male Aging Study* (MMAS), por medio de una encuesta realizada entre varones de 40 a 70 años de edad, mostró que 52% de los que contestaron expresaron cierto grado de ED. Existía ED completa en 10% de los encuestados, ED moderada en 25% y ED mínima en 17%. La incidencia de ED moderada o grave era más del doble entre los varones de 40 a 70 años. En el *National Health and Social Life Survey* (NHSLS), que incluyó una muestra representativa de varones y mujeres de 18 a 59 años de edad, 10% de los varones declaró ser incapaz de mantener una erección (lo que concuerda con la proporción de varones con ED grave en el MMAS). La incidencia más alta correspondió a varones del grupo de 50 a 59 años (21%) y a los de clase económica baja (14%), divorciados (14%) y de menor nivel cultural (13%).

La incidencia de ED es mayor en los varones con algunas enfermedades como diabetes mellitus, obesidad, síntomas de las vías urinarias inferiores como consecuencia de hiperplasia prostática benigna (*benign prostatic hyperplasia*, BPH), cardiopatía, hipertensión y concentración reducida de lipoproteína de alta densidad (*high-density lipoprotein*, HDL). El tabaquismo es un factor de riesgo grave en la aparición de ED. Otros factores son los medicamentos utilizados para la diabetes o las enfermedades cardiovasculares (véase más adelante en el presente capítulo). Se observa mayor incidencia de ED en varones sometidos a radioterapia o después de cirugía por cáncer de próstata y en aquéllos que tienen lesiones de la porción baja de la médula espinal. Entre las causas psíquicas de la disfunción están depresión, ira, estrés por desempleo u otras causas.

Fisiopatología. Existen tres mecanismos básicos que pueden ocasionar ED: 1) incapacidad para iniciar la erección (causa psicógena, endocrina o neurógena); 2) insuficiencia de llenado (arteriógena), o 3) incapacidad para almacenar un volumen de sangre suficiente en la red lagunar (disfunción venooclusiva). Estas causas no son excluyentes entre sí y en muchos pacientes los factores que contribuyen a la aparición de ED son múltiples. Por ejemplo, la disminución de la presión de llenado puede conducir de forma secundaria a un escape venoso. El factor psicógeno a menudo coexiste con otros factores causales y siempre se debe tener presente. La diabetes, la aterosclerosis y las relacionadas con fármacos son la causa en más de 80% de los casos de ED entre los varones de edad avanzada.

CAUSA VASCULAR. La causa orgánica más frecuente de ED es la alteración de los flujos sanguíneos aferente y eferente del pene. La arteriopatía aterosclerótica o traumática disminuye el flujo hacia los espacios lagunares, dando lugar a una rigidez menor y a la necesidad de mayor tiempo para conseguir la erección completa. Un flujo de salida venoso excesivo, aunque exista un flujo de entrada suficiente, también puede contribuir a la presencia de ED. Las alteraciones estructurales de los componentes fibroelásticos de los cuerpos cavernosos producen disminución de la distensibilidad y la imposibilidad para comprimir las venas de la túnica albugínea. Este trastorno se produce con el envejecimiento, por el aumento del entrecruzamiento de las fibras de colágena inducido por glucosilación no enzimática, por hipoxia o por alteraciones en la síntesis de colágena vinculadas a hipercolesterolemia.

CAUSAS NEURÓGENAS. Las enfermedades que afectan a la médula espinal sacra o a las fibras autónomas del pene imposibilitan al sistema nervioso para relajar el músculo liso del pene, originando de este modo ED. En los pacientes con lesión de la médula espinal, el grado de ED depende de la amplitud y del nivel de la lesión. Los pacientes con lesiones incompletas o de la parte superior de la médula espinal tienen más probabilidades de mantener la capacidad de erección que los que sufren lesiones completas o de la parte inferior de la médula espinal. Si bien 75% de los pacientes con lesiones de la médula espinal presentan cierta capacidad eréctil, sólo 25% de ellos tienen erecciones aptas para la penetración. Otros trastornos neurológicos que a menudo se vinculan a ED son la esclerosis múltiple y la neuropatía periférica. La causa de esta última suele ser la diabetes o el alcoholismo. La cirugía de la pelvis puede causar ED por la rotura de la inervación autónoma.

CAUSAS ENDOCRINAS. Los andrógenos aumentan la libido, pero aún no se establece su participación exacta en la función eréctil. Los individuos con valores de testosterona en niveles de castración pueden lograr erecciones mediante estímulos visuales o sexuales. No obstante, los niveles normales de testosterona parecen ser importantes para la función eréctil, en particular en los varones de edad avanzada. El tratamiento con restitución de andrógenos puede mejorar la función eréctil deprimida cuando es consecuencia de hipogonadismo; no es útil cuando la ED conlleva niveles normales de testosterona endógena. El aumento de prolactina disminuye la libido al suprimir la hormona liberadora de gonadotropina (*gonadotropin-releasing hormone*, GnRH) y también origina disminución de los niveles de testosterona. El tratamiento de la hiperprolactinemia con agonistas de la dopamina puede restablecer la libido y los valores de testosterona.

DIABETES. La ED afecta de 35 a 75% de los varones diabéticos. Los mecanismos patológicos tienen relación principalmente con las complicaciones vasculares y neurológicas vinculadas a la enfermedad. Las complicaciones macrovasculares de la diabetes se relacionan principalmente con la edad, mientras que las microvasculares se vinculan a la duración de la diabetes y al grado de control glucémico (cap. 338). Los diabéticos también tienen cantidades reducidas de sintetasa de óxido nítrico en el endotelio y en el tejido nervioso.

CAUSAS PSÍQUICAS. Dos mecanismos contribuyen a la inhibición de las erecciones en la ED psicógena. En primer lugar, los estímulos psicógenos de la médula sacra pueden inhibir las respuestas reflexógenas y con ello, bloquear la activación del flujo vasodilatador de entrada hacia el pene. En segundo lugar, un exceso de estimulación simpática en el paciente ansioso puede aumentar el tono del músculo liso del pene. Las causas más frecuentes de ED psicógena son la angustia por el desempeño, la depresión, los problemas de relación, la pérdida de atracción, la inhibición sexual, los conflictos relacionados con las preferencias sexuales, abuso sexual en la infancia y el miedo al embarazo o a las enfermedades de transmisión sexual. Casi todos los pacientes con ED, incluso cuando existe una base orgánica evidente, presentan un componente psicógeno por reacción a la disfunción eréctil.

CAUSAS RELACIONADAS CON FÁRMACOS. Se calcula que la ED inducida por fármacos **(cuadro 49-1)** afecta a 25% de los varones que reciben atención ambulatoria. Entre los antihipertensivos, los que con mayor frecuencia se han vinculado a ED son los diuréticos tiazídicos y los bloqueadores adrenérgicos beta. Con menos frecuencia se cita a los antagonistas del calcio y a los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina. Estos fármacos pueden actuar de forma directa en el organismo (p. ej., los bloqueadores de los canales del calcio) o de modo indirecto reduciendo la presión arterial pélvica, que es importante en la erección del pene. Es menos probable que los bloqueadores adrenérgicos alfa causen ED. Los estrógenos, los agonistas de la GnRH, los antagonistas H_2 y la espironolactona producen ED al impedir la producción de gonadotropina o bloqueando la acción andrógena. Los antidepresivos y antipsicóticos (en particular los neurolépticos, los tricíclicos y los SSRI) se asocian con problemas en la erección, la eyaculación, el orgasmo y el deseo sexual.

Muchos fármacos pueden producir ED, pero los pacientes suelen presentar factores de riesgo concomitantes que confunden el cuadro clínico. En los casos en que exista un vínculo evidente entre el inicio del tratamiento con un fármaco y la aparición de ED, deben considerarse fármacos alternativos. Por otro lado, suele ser práctico tratar la ED sin cambiar de medicamentos, ya que puede resultar difícil establecer la relación causal de un fármaco.

ESTUDIO DEL PACIENTE: Disfunción eréctil

Una buena relación entre el médico y el paciente ayuda a poner de manifiesto las posibles causas de ED, muchas de las cuales requieren que se traten temas personales, en ocasiones embarazosos. Por este motivo, a

CUADRO 49-1 FÁRMACOS VINCULADOS CON LA DISFUNCIÓN ERÉCTIL

Clasificación	Fármacos y drogas
Diuréticos	Tiazidas
	Espironolactona
Antihipertensivos	Bloqueadores de los canales del calcio
	Metildopa
	Clonidina
	Reserpina
	Bloqueadores adrenérgicos beta
	Guanetidina
Fármacos con acción en corazón y antihiperlipidémicos	Digoxina
	Gemfibrozil
	Clofibrato
Antidepresivos	Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina
	Antidepresivos tricíclicos
	Litio
	Inhibidores de monoaminooxidasa
Tranquilizantes	Butirofenonas
	Fenotiazinas
Antagonistas de H_2	Ranitidina
	Cimetidina
Hormonas	Progesterona
	Estrógenos
	Corticoesteroides
	Agonistas de GnRH
	Inhibidores de 5α-reductasa
	Acetato de ciproterona
Agentes citotóxicos	Ciclofosfamida
	Metotrexato
	Roferón-A
Anticolinérgicos	Disopiramida
	Anticonvulsivos
Fármacos de abuso	Etanol
	Cocaína
	Marihuana

menudo el profesional de atención primaria resulta el más apropiado para iniciar la evaluación. Debe obtenerse una historia clínica completa que recoja los antecedentes médicos y sexuales para valorar si la causa de ED es orgánica, psicógena o multifactorial (fig. 49-2). Las primeras preguntas deben centrarse en el inicio de los síntomas, la presencia y la duración de las erecciones parciales y el avance del trastorno. La existencia de erecciones nocturnas o a primeras horas de la mañana es útil para distinguir la ED fisiológica de la psicógena. Las erecciones nocturnas se producen durante la fase de sueño de movimientos oculares rápidos (*rapid eye movement*, REM) y exige que los sistemas neurológicos y circulatorios estén intactos. Las causas orgánicas de ED suelen caracterizarse por una alteración gradual y persistente de la incapacidad para mantener erecciones nocturnas, coitales o autoestimuladas. También se debe preguntar sobre la existencia de curvatura del pene o dolor durante el coito. Asimismo, es importante indagar sobre la libido, ya que la disminución del impulso sexual y la ED son, en ocasiones, los primeros signos de alteraciones endocrinas (p. ej., aumento de la prolactina, disminución de la concentración de testosterona). Resulta útil preguntar si el problema se limita al coito con una pareja en particular o con otra u otras; no es infrecuente que la ED surja vinculada a relaciones sexuales nuevas o extramatrimoniales. La ED ocasional, a diferencia de la ED constante, sugiere causas psíquicas. La eyaculación se ve afectada con una frecuencia mucho menor que la erección, si bien debe preguntarse si la eyaculación es normal, precoz, retrasada o no se produce. Deben identificarse factores de riesgo importantes, como diabetes mellitus, arteriopatía coronaria (*coronary artery disease*, CAD) y trastornos neurológicos. Se deben recabar los antecedentes quirúrgicos del paciente, con atención especial a las intervenciones intestinales, de vejiga, de próstata o vasculares. El consumo de fármacos o drogas también es importante. Los cambios sociales que pueden desencadenar ED son esenciales en la evaluación, entre ellos las inquietudes por el estado de salud, el fallecimiento de la esposa, el divorcio, los problemas de relación y las preocupaciones económicas.

La ED con frecuencia incluye a factores de riesgo de células endoteliales, razón por la cual en los varones con este problema se observan índices mayores de infarto manifiesto y asintomático del miocardio. La disfunción, por sí sola en un varón asintomático, obliga a pensar en otros trastornos vasculares que incluyen arteriopatía coronaria.

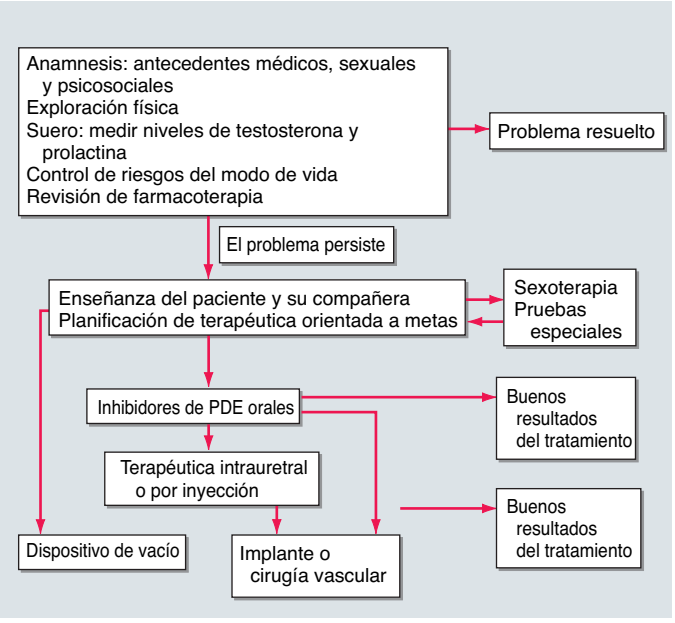

FIGURA 49-2. Algoritmo para evaluar y tratar a varones con disfunción eréctil.

La exploración física es esencial en la valoración de la ED. Se deben buscar signos de hipertensión, así como de enfermedades tiroideas, hepáticas, hematológicas, cardiovasculares o renales. Hay que valorar los sistemas endocrino y vascular, los genitales externos y la próstata. Debe hacerse una palpación meticulosa del pene, a lo largo de los cuerpos penianos, para detectar placas fibróticas. La disminución del tamaño de los testículos y la pérdida de los caracteres sexuales secundarios sugieren hipogonadismo. La exploración neurológica debe incluir una valoración del tono del esfínter anal, el reflejo bulbocavernoso y pruebas para detectar neuropatía periférica.

Si bien la hiperprolactinemia es poco frecuente, debe medirse la prolactina sérica ya que la disminución de la libido o la disfunción sexual pueden ser síntomas de un prolactinoma u otras tumoraciones de la silla turca (cap. 333). Hay que medir la concentración de testosterona en el suero y si es baja, medir la de gonadotropinas para establecer si el hipogonadismo es de origen primario (testicular) o secundario (hipotalámico-hipofisario) (cap. 340). Cuando no existen estudios recientes, es útil realizar química sanguínea, biometría hemática y perfiles de lípidos ya que pueden mostrar la presencia de anemia, diabetes, hiperlipidemia y otras enfermedades sistémicas vinculadas con la disfunción eréctil. Es importante la evaluación del antígeno prostático específico (*prostate specific antigen*, PSA) en suero según las directrices clínicas recomendadas (cap. 91).

Rara vez es necesario realizar otras pruebas diagnósticas en la evaluación de la ED. Sin embargo, hay casos en que ciertas pruebas especializadas facilitan la comprensión de los mecanismos anatomopatológicos de ED y ayudan a elegir las opciones de tratamiento. Las pruebas especializadas opcionales son: 1) estudios de tumescencia y rigidez peniana nocturnas; 2) pruebas vasculares (inyección de sustancias vasoactivas en el consultorio, ecografía Doppler del pene, angiografía del pene, cavernosografía o cavernosometría de infusión dinámica); 3) pruebas neurológicas (prueba de sensibilidad vibratoria con la biotensiometría, potenciales evocados somatosensoriales), y 4) pruebas de diagnóstico psicológico. La información que puede obtenerse mediante estos procedimientos debe ponderarse frente a su carácter invasor y sus repercusiones económicas.

Rx DISFUNCIÓN SEXUAL MASCULINA

EDUCACIÓN DEL PACIENTE. La educación del paciente y de su pareja es esencial en el tratamiento de la ED. La educación facilita el entendimiento de la enfermedad, los resultados de las pruebas y la selección del tratamiento. Comentar las opciones terapéuticas ayuda a aclarar cuál es la mejor y a ponderar los tratamientos de elección y de segunda línea. A los pacientes con hábitos de riesgo alto, como consumo de tabaco, de alcohol o de drogas, se les debe explicar la participación que tienen estos factores en el desarrollo de la disfunción eréctil.

MEDICAMENTOS ORALES. El sildenafil, el tadalafil y el vardenifil son los únicos medicamentos orales eficaces aprobados para el tratamiento de la ED. Los tres

mejoran extraordinariamente los resultados y son eficaces para tratar las diversas causas como las de origen psicológico, vascular, por diabetes mellitus, posterior a una prostatectomía radical (métodos con indemnidad de nervios) y lesiones de médula espinal. Son inhibidores selectivos y potentes de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE-5) que es la fosfodiesterasa predominante, isoforma que se encuentra en el pene. Se administran en dosis graduadas y mejoran las erecciones después de la estimulación sexual. Comienzan su acción de 60 a 120 min después de su ingestión según el fármaco utilizado y otros factores como ingesta reciente de alimentos. Se deben iniciar dosis pequeñas en los ancianos, en personas que utilizan bloqueadores alfa, en los que tienen insuficiencia renal o que reciben fármacos que inhiben la vía metabólica de CYP3A4 en el hígado como eritromicina, cimetidina, cetoconazol (ketoconazol) y posiblemente itraconazol y mibefradil ya que aumentan la concentración sérica de los inhibidores de PDE-5 y estimulan la hipotensión. Las combinaciones de testosterona con inhibidores de PDE-5 son útiles para mejorar la función eréctil en varones hipogonadales con disfunción eréctil que no reaccionan a los inhibidores mencionados. Estos fármacos no afectan la eyaculación, el orgasmo ni el deseo sexual. Los efectos adversos son cefalea (19%), hiperemia facial (9%), dispepsia (6%) y congestión nasal (4%). En promedio, 7% de los usuarios de sildenafil pueden presentar en forma transitoria alteraciones de la visión cromática (efecto del halo azul), mientras que 6% de quienes reciben tadalafil pueden presentar lumbalgia. Los inhibidores de PDE-5 están contraindicados en varones que reciben nitratos por enfermedades cardiovasculares, como los fármacos que se usan por vía oral, sublingual, transnasal o tópica. Estos fármacos potencian sus efectos hipotensores y pueden ocasionar choque profundo. De manera similar, los estimulantes a base de nitrato de amilo/butilo pueden tener un efecto sinérgico letal en la presión arterial. Es preferible no usar inhibidores de PDE-5 en personas con insuficiencia cardiaca congestiva y miocardiopatía, por el peligro de colapso vascular. Dado que la actividad sexual conlleva un mayor gasto fisiológico [5 a 6 equivalentes metabólicos (*metabolic equivalents,* METS)] se recomienda a los médicos que sean prudentes al prescribir cualquier fármaco para la actividad sexual en pacientes con enfermedad coronaria activa, insuficiencia cardiaca, hipotensión limítrofe o hipovolemia así como en aquéllos que reciben tratamientos antihipertensivos complejos.

Los inhibidores de PDE-5 comparten un mecanismo común de acción, pero existen algunas diferencias entre los tres. El sildenafil, por ser el más antiguo, ha generado los datos más sólidos que confirman su actividad, inocuidad y tolerancia. Recientemente se aprobó su uso para la hipertensión pulmonar y la ED. El tadalafil tiene como característica su semivida más larga. Los tres son eficaces en personas con ED de cualquier edad, intensidad y causa. Tienen diferencias farmacocinéticas y farmacodinámicas, pero no son importantes en su uso clínico.

TERAPIA CON ANDRÓGENOS. El tratamiento con testosterona se utiliza para combatir las causas primarias y secundarias del hipogonadismo (cap. 340). La terapia sustitutiva con andrógenos en caso de niveles normales de testosterona rara vez es eficaz y no se recomienda. Las vías de administración incluyen parches y geles transdérmicos; administración parenteral de ésteres de testosterona de larga acción (enantato y cipionato) y preparados orales (derivados 17α-alquilados) (cap. 340). La aplicación transdérmica de testosterona en parches o geles (50 a 100 mg/día) remeda bien los niveles fisiológicos de la hormona, pero no se sabe si se traduce en una mejor función sexual. La aplicación intramuscular de 200 a 300 mg cada dos a tres semanas es otra opción, pero dista mucho de ser la reposición fisiológica ideal. Los preparados orales de andrógeno tienen la capacidad de producir efectos tóxicos en hígado y no se recomienda su uso. La administración de testosterona está contraindicada en varones con cánceres sensibles a los andrógenos (como el de próstata) y puede ser inapropiada en aquellos con obstrucción del cuello de la vejiga. Se debe cuantificar el PSA antes de administrarlos y también valorar la función hepática antes y después de usar testosterona.

DISPOSITIVOS DE CONSTRICCIÓN POR VACÍO. Los dispositivos de constricción por vacío (*vaccum constriction devices,* VCD) son un método de tratamiento bien establecido y no invasor. Constituyen una alternativa terapéutica razonable para pacientes concretos que no pueden recibir sildenafil o que no desean someterse a otro tipo de intervenciones. Los VCD atraen sangre venosa al interior del pene y utilizan un anillo constrictor para limitar el retorno venoso y mantener la tumescencia. Los incidentes adversos en el uso de los VCD son dolor, entumecimiento, formación de hematomas y alteración de la eyaculación. Además, muchos pacientes se quejan de que los dispositivos resultan molestos y de que las erecciones que inducen no tienen un aspecto natural (fisiológico) ni se sienten así.

ALPROSTADIL INTRAURETRAL. Cuando un paciente no responde al tratamiento con fármacos de administración oral, la siguiente pauta de tratamiento razonable consiste en la aplicación intrauretral o la autoinyección de sustancias vasoactivas. La prostaglandina E_1 (alprostadil) intrauretral, en forma de comprimidos semisólidos (dosis de 125 a 1 000 μg), se administra mediante un aplicador. Alrededor de 65% de los varones que reciben alprostadil intrauretral en el consultorio responden con una erección, pero sólo 50% de éstos consigue consumar un coito en su hogar. La aplicación intrauretral se vincula con una incidencia notablemente menor de priapismo cuando se compara con la inyección intracavernosa.

AUTOINYECCIÓN INTRACAVERNOSA. La inyección de formulaciones sintéticas de alprostadil resulta eficaz en 70 a 80% de los pacientes con ED, pero las tasas de abandono son altas debido al carácter invasor de su administración. El intervalo posológico es de 1 a 40 μg. El tratamiento inyectable está contraindicado en los varones con antecedentes de hipersensibilidad al fármaco y en aquéllos con riesgo de sufrir priapismo (estados de hipercoagulabilidad, enfermedad drepanocítica). Entre los efectos secundarios se encuentran acontecimientos locales adversos, erecciones prolongadas, dolor y fibrosis secundaria al uso crónico. En ocasiones son útiles diversas combinaciones de alprostadil, fentolamina y papaverina.

PROCEDIMIENTOS QUIRÚRGICOS. Una alternativa terapéutica menos frecuente es la implantación quirúrgica de prótesis penianas semirrígidas o inflables. Estos tratamientos son invasores, se vinculan con posibles complicaciones y, en general, se reservan para tratar los casos de ED rebeldes a otras formas de tratamiento. A pesar de su alto costo económico y su carácter invasor, las prótesis penianas satisfacen sumamente al paciente.

TERAPIA SEXUAL. Un curso de terapia sexual puede ser útil para tratar factores interpersonales concretos que afectan al funcionamiento sexual. Este tratamiento suele basarse en plática durante las sesiones y ejercicios en casa, que son específicos para la persona y su relación. Es preferible el tratamiento de ambos miembros de la pareja en todos los casos en que el paciente mantenga una relación estable.

DISFUNCIÓN SEXUAL DE LA MUJER

Tradicionalmente se han incluido en la categoría de disfunción sexual de la mujer (*female sexual dysfunction*, FSD) las alteraciones del deseo sexual y de la excitación, así como el dolor y la inhibición del orgasmo. Los factores de riesgo de disfunción son semejantes a los de los varones: enfermedades cardiovasculares, trastornos endocrinos, hipertensión, alteraciones del sistema nervioso y tabaquismo (cuadro 49-2).

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

La información epidemiológica que se tiene es escasa, pero algunas estimaciones publicadas indican que hasta 43% de las mujeres aquejan por lo menos un problema sexual. A pesar del interés reciente por las causas orgánicas de FSD, los problemas más comunes siguen siendo los trastornos del deseo y de la fase inicial de estimulación (incluidos síntomas de deficiencia en la lubricación) cuando se les estudia en una población general.

ASPECTOS FISIOLÓGICOS DE LA RESPUESTA SEXUAL DE LA MUJER

La respuesta sexual de la mujer requiere de estrógenos. También es posible que participen los andrógenos aunque no es un dato corroborado. En el sistema nervioso central (SNC), los estrógenos y los andrógenos actúan en forma sinérgica para iniciar y acrecentar la excitación sexual y la reacción en ese sentido. Diversos estudios han señalado intensificación de la libido en mujeres durante las fases preovulatorias del ciclo menstrual, lo cual sugiere que las hormonas que intervienen en la fase de incremento ovulatorio (como estrógenos) intensifican el deseo erótico.

La motivación sexual es influida poderosamente por el contexto que incluye el entorno y factores propios de la pareja. Una vez que se alcanza deseo sexual suficiente, la excitación es mediada por los sistemas nerviosos central y autónomo. Según expertos los estímulos simpáticos que provienen del cerebro aumentan el deseo en tanto que la actividad parasimpática periférica produce vasocongestión del clítoris y secreción vaginal (lubricación).

CUADRO 49-2 FACTORES DE RIESGO DE DISFUNCIÓN SEXUAL DE LA MUJER

- Enfermedades del sistema nervioso: accidente apoplético, lesión de médula espinal, mal de Parkinson
- Traumatismos, operaciones en genitales, radiación
- Endocrinopatías: diabetes, hiperprolactinemia
- Insuficiencia renal o hepática
- Enfermedades cardiovasculares
- Factores psicológicos y trastornos de relaciones interpersonales: abuso sexual, agentes estresantes
- Medicamentos
  - Antiandrógenos: cimetidina, espironolactona
  - Antidepresivos, alcohol, hipnóticos, sedantes
  - Antiestrógenos o antagonistas de GnRH
  - Antihistamínicos, aminas simpaticomiméticas
  - Antihipertensores: diuréticos, bloqueadores de canales del calcio
  - Agentes alquilantes
  - Anticolinérgicos

Los neurotransmisores que se ocupan de la ingurgitación de los cuerpos cavernosos del clítoris son similares a los del varón e intervienen netamente en la producción de óxido nítrico (*nitric oxide*, NO) por medio de las estructuras nerviosas, músculo liso y endotelio. La red fina de nervios y arteriolas vaginales estimula la producción de un trasudado vaginal. Los principales transmisores de la respuesta vaginal compleja no se han identificado, pero se sospecha que intervienen el NO y el polipéptido vasointestinal (*vasointestinal polypeptide*, VIP). Los investigadores que estudian la respuesta sexual normal de la mujer han rebatido el concepto viejo de una relación lineal y creciente entre deseo inicial, excitación, vasocongestión, lubricación y al final el orgasmo. Los encargados de la salud deben pensar en un paradigma de resultados emocionales y físicos positivos, con inclusión de un punto máximo orgásmico y disminución de actividad, muchos de ellos o ninguno.

A pesar de las diferencias anatómicas netas y de las variaciones en el número y densidad de los lechos vasculares y nerviosos entre varones y mujeres, los efectores primarios de la respuesta sexual son muy similares. Para la excitación es importante que las vías sensitivas estén intactas, por lo que los niveles menores de función sexual son más frecuentes en mujeres con neuropatías periféricas (como la causada por diabetes). La lubricación vaginal requiere de un trasudado de suero que surge por la mayor vascularidad de los órganos del aparato reproductor femenino vinculados con la excitación. La insuficiencia vascular de diversas causas puede entorpecer la lubricación adecuada y originar dispareunia. La relajación de cuerpos cavernosos y la capa de músculo liso en las arteriolas se produce por el incremento de la sintetasa de óxido nítrico (*nitric oxide synthase*, NOS) y estimula la ingurgitación del clítoris y el vestíbulo. Para el orgasmo se necesita que las vías de impulsos simpáticos de salida estén intactas y por ello los problemas con el orgasmo son frecuentes en mujeres con lesiones de la médula espinal.

ESTUDIO DEL PACIENTE: Disfunción sexual de la mujer

Muchas mujeres no aportan voluntariamente datos sobre su respuesta sexual. Las preguntas abiertas en una atmósfera empática son útiles para comenzar los comentarios sobre la "salud sexual" de mujeres que sienten aversión a comentar tales situaciones. Una vez que ellas han expresado verbalmente alguna molestia habrá que realizar una evaluación integral que incluya anamnesis, antecedentes psicosociales, exploración física y algunos métodos de laboratorio.

Entre la anamnesis se obtendrán datos de los aspectos corrientes como médicos, quirúrgicos, obstétricos, psicológicos, ginecológicos, sexuales y sociales. Es importante conocer las experiencias habidas, la intimidad, conocimientos y disponibilidad de la pareja. También habrá que identificar los trastornos clínicos que pudieran deteriorar la salud sexual como diabetes, enfermedades cardiovasculares, cuadros ginecológicos, antecedentes obstétricos, depresión, trastornos de ansiedad y enfermedades del sistema nervioso. Hay que revisar la farmacoterapia utilizada porque algunos medicamentos pueden alterar la excitación, la libido y el orgasmo. Se deben ofrecer consejos e identificar las causas de estrés. En la exploración física se incluirán los genitales, incluso el clítoris. En el examen ginecológico del piso de la pelvis se pueden identificar prolapsos u otros problemas. Se necesitan algunos métodos de laboratorio, en particular si no se tiene certeza del estado en cuanto a menopausia. Por lo común se medirán estradiol, hormona foliculoestimulante (*follicle stimulating hormone*, FSH) y hormona luteinizante (*luteinizing hormone*, LH) y también habrá que valorar la deshidroepiandrosterona (DHEA) porque refleja la secreción de andrógenos de origen suprarrenal. La biometría hemática completa, las pruebas de función hepática y los estudios de lípidos son útiles si no se practicaron recientemente. Los métodos diagnósticos complejos como la ecografía Doppler y la biotesiometría de clítoris requieren de equipo caro y son de utilidad no probada. Es importante que la mujer identifique los síntomas que más incomodidad le causan.

La evaluación de FSD se hacía más bien dentro de un contexto psicosocial. Sin embargo, las incongruencias entre las categorías diagnósticas sustentadas sólo en consideraciones psicosociales y la identificación cada vez más frecuente de causas orgánicas, han hecho que se elabore una nueva clasificación de la disfunción sexual de la mujer. Este esquema diagnóstico se ha basado en cuatro componentes que no son mutuamente excluyentes: 1) *deseo sexual hipoactivo:* la persistencia o falta repetitiva de pensamientos y receptividad, hacia la actividad sexual, lo cual origina gran estrés personal. El deseo hipoactivo puede ser consecuencia de insuficiencia endocrina, o vincularse con trastornos psicológicos o emocionales; 2) *trastorno en la estimulación sexual:* la persistencia o la incapacidad repetida de alcanzar o conservar la excitación sexual que origina tensión personal; 3) *trastornos en el orgasmo:* la pérdida persistente o recurrente de la capacidad de orgasmo después de haber tenido estimulación sexual suficiente, lo cual causa tensión personal, y 4) *trastornos de dolor con el sexo:* dolor persistente o repetitivo en los genitales que surge con la estimulación sexual diferente del coito y que causa gran estrés. La clasificación nueva destaca la "tensión personal" como un elemento inseparable de la disfunción y proporciona a los clínicos un marco organizado para la evaluación previa a los métodos de guía más tradicionales o colateral a éstos.

Rx DISFUNCIÓN SEXUAL DE LA MUJER

ASPECTOS GENERALES. Es importante que los comentarios sean francos, porque la pareja puede necesitar orientación en cuanto a respuestas anatómicas y fisiológicas normales que incluirá la importancia del orgasmo en los encuentros sexuales. Habrá que explicar los cambios funcionales propios del envejecimiento, las enfermedades o de ambos factores. A veces habrá que recordar a la pareja que es mejor la estimulación del clítoris que la penetración durante el coito.

El primer paso será la modificación conductual y las terapias no farmacológicas. El consejo a la paciente y a su compañero puede mejorar la comunicación y disminuir el estrés en la relación personal. Los cambios en el estilo de vida que incluyan factores de riesgo conocidos pueden ser parte importante del tratamiento. También hay que enfatizar una buena salud física y evitar prácticas nocivas (como el tabaquismo y el abuso de alcohol) o consumo de medicamentos que muy probablemente originen FSD (cuadro 49-2). El empleo de lubricantes puede disminuir las molestias de la dispareunia y la resequedad. A veces se necesita modificar algunos fármacos "nocivos" como los antidepresivos, a algunos medicamentos con poca trascendencia en la función sexual, disminuir sus dosis, cambiar a otros productos o iniciar lapsos sin ellos.

HORMONOTERAPIA. En las mujeres posmenopáusicas puede resultar útil la reposición de estrógenos para combatir la atrofia vaginal, disminuir el dolor durante el coito y mejorar la sensibilidad del clítoris (cap. 342). El método más común es la restitución del estrógeno faltante mediante su administración en forma de crema, de manera que se evitan los efectos adversos sistémicos. Los niveles de andrógenos en las mujeres disminuyen notablemente antes de la menopausia. Sin embargo, la disminución de los valores de testosterona o deshidroepiandrosterona (DHEA) no es un elemento predictivo eficaz de que se obtendrá un resultado positivo con el tratamiento a base de andrógenos. La eficacia de los andrógenos exógenos no se ha corroborado en estudios publicados, salvo en circunstancias particulares (insuficiencia ovárica prematura o estados menopáusicos) y en trastornos secundarios a la excitación.

MEDICAMENTOS ORALES. La falta de eficacia de los inhibidores de PDE-5 en la FSD ha originado una gran desilusión dada la posible intervención de funciones que dependen del óxido nítrico en la respuesta sexual normal de la mujer. Es primordial no recurrir a la PDE-5 para la disfunción sexual de la mujer mientras no haya pruebas de su eficacia.

DISPOSITIVO DE VACÍO PARA EL CLÍTORIS. En mujeres con problemas de estimulación y orgasmo puede utilizarse un dispositivo de vacío que se aplica en el clítoris. Este aparato de operación manual, que funciona con batería, tiene una pequeña copa de plástico suave que aplica vacío en el clítoris estimulándolo, lo cual favorece el flujo de sangre hacia los cuerpos cavernosos y una mayor ingurgitación y lubricación de la vagina.

LECTURAS ADICIONALES

Araujo AB et al: Changes in sexual function in middle-aged and older men: Longitudinal data from the Massachusetts male aging study. J Am Geriatr Soc 52:1502, 2004

Basson R: Recent advances in women's sexual function and dysfunction. Menopause 11:714, 2004

Bhasin S et al: Sexual dysfunction in men and women with endocrine disorders. Lancet 369(9561):597, 2007

Burnett AL: Erectile dysfunction. J Urol 175:S25, 2006

Davis SR et al: Endocrine aspects of female sexual dysfunction. J Sex Med 1:82, 2004

Doggrell SA: Comparison of clinical trials with sildenafil, vardenafil, and tadalafil in erectile dysfunction. Expert Opin Pharmacother 6:75, 2005

Pauls RN et al: Female sexual dysfunction: principles of diagnosis and therapy. Obstet Gynecol Surv 60:196, 2005

Rees PM et al: Sexual function in men and women with neurological disorders. Lancet 369(9560):512, 2007

50 Hirsutismo y virilización

David A. Ehrmann

El *hirsutismo*, que se define como una proliferación capilar excesiva que sigue un perfil masculino, afecta a cerca de 10% de las mujeres. Suele constituir una variante del crecimiento capilar normal, aunque en ciertos casos sugiere la aparición de algún trastorno oculto grave. El hirsutismo suele ser idiopático, pero puede ser causado por trastornos que conllevan exceso de andrógenos, como el síndrome de ovario poliquístico (*polycystic ovarian syndrome*, PCOS) o la hiperplasia suprarrenal congénita (*congenital adrenal hyperplasia*, CAH) (cuadro 50-1). Entre las manifestaciones cutáneas que suelen asociarse al hirsutismo se encuentran el acné y la calvicie con patrón masculino (alopecia androgénica). Por otro lado, la *virilización* es un estado en el que los niveles de andrógenos son suficientemente altos como para producir signos y síntomas como voz ronca, atrofia mamaria, aumento de la masa muscular, clitoromegalia y aumento de la libido; la virilización es un signo de mal pronóstico que sugiere la posibilidad de una neoplasia ovárica o suprarrenal.

CRECIMIENTO Y DIFERENCIACIÓN DEL FOLÍCULO PILOSO

El pelo puede clasificarse en *vello* (fino, suave y no pigmentado) o *terminal* (largo, áspero y pigmentado). El número de folículos pilosos no varía durante la vida de una persona, pero el tamaño folicular y el tipo de pelo pueden modificarse por efecto de múltiples factores, en especial los andrógenos, los cuales son necesarios para el desarrollo del pelo terminal y de las glándulas sebáceas y controlan la diferenciación de las unidades pilosebáceas (*pilosebaceous units*, PSU) en un folículo piloso terminal o en una glándula sebácea. En el primer caso, los andrógenos transforman el vello en un pelo terminal; en el segundo caso, el componente sebáceo prolifera y el pelo permanece como vello.

El ciclo de crecimiento del pelo tiene tres fases: 1) *anágena* (fase de crecimiento), 2) *catágena* (fase involutiva) y 3) *telógena* (fase de reposo). Dependiendo de la zona corporal, la regulación hormonal puede desempeñar un papel importante en el ciclo de crecimiento del pelo. Por ejemplo, las cejas, las pestañas y el vello son insensibles a los andrógenos, mientras que las zonas axilar y púbica son sensibles a dosis bajas de andrógenos. El crecimiento del pelo en la cara, el pecho, la zona superior del abdomen y la espalda requiere niveles más altos de andrógenos y, por consiguiente, es más característico del patrón típico masculino. El exceso de andrógenos en las mujeres produce un aumento del crecimiento del pelo en la mayor parte de las zonas sensibles a los andrógenos, pero se manifestará con pérdida de pelo en la región del cuero cabelludo, debido en parte a la disminución del tiempo en que el pelo permanece en la fase anágena.

En la mayor parte de los casos de hirsutismo existe un exceso de andrógenos subyacente, pero sólo existe una correlación moderada entre los niveles de andrógenos y la cantidad de crecimiento del pelo. Esto se debe al hecho de que el crecimiento del pelo en el folículo depende de factores locales y de la variabilidad en la sensibilidad del órgano diana. Los factores genéticos y los antecedentes étnicos también influyen en el crecimiento del pelo. En general, los individuos morenos suelen ser más hirsutos que los rubios o pelirrojos. Los asiáticos y los indígenas estadounidenses presentan relativamente poco pelo en las regiones sensibles a los niveles altos de andrógenos, en tanto que los individuos de ascendencia mediterránea son más hirsutos.

CUADRO 50-1 CAUSAS DE HIRSUTISMO

Hiperandrogenismo gonadal
Hiperandrogenismo ovárico
Síndrome de ovario poliquístico o hiperandrogenismo ovárico funcional
Bloqueos esteroidógenos ováricos
Síndromes de resistencia extrema a la insulina
Neoplasias de ovario
Hiperandrogenismo suprarrenal
Adrenarca prematura
Hiperandrogenismo suprarrenal funcional
Hiperplasia suprarrenal congénita (no clásica y clásica)
Acción y metabolismo anormales del cortisol
Neoplasias suprarrenales
Otros trastornos endocrinos
Síndrome de Cushing
Hiperprolactinemia
Acromegalia
Producción excesiva de andrógeno en zonas periféricas
Obesidad
Cuadro idiopático
Hiperandrogenismo en el embarazo
Hiperreacción lútea
Tecoma del embarazo
Fármacos
Andrógenos
Anticonceptivos orales que contienen progestágenos andrógenos
Minoxidil
Fenilhidantoína
Diazóxido
Ciclosporina
Hermafroditismo verdadero

VALORACIÓN CLÍNICA

Entre los antecedentes importantes en la valoración del hirsutismo, se encuentran la edad de inicio y la rapidez del crecimiento del pelo, así como los síntomas y signos asociados (p. ej., acné). Dependiendo de la causa, el exceso de crecimiento del pelo suele apreciarse durante el segundo y el tercer decenios. El crecimiento suele ser lento pero progresivo. El desarrollo repentino y el rápido avance del hirsutismo, indican la posibilidad de una neoplasia secretora de andrógenos, en cuyo caso pueden encontrarse datos de virilización.

Se debe establecer la edad de inicio de la menstruación (menarca) y el patrón del ciclo menstrual; cuando existen ciclos irregulares desde la menarca, es más probable que el exceso de andrógenos sea de origen ovárico que de origen suprarrenal. Los síntomas asociados, como la galactorrea, deben evaluarse sin dilación en busca de hiperprolactinemia (cap. 333) y posiblemente hipotiroidismo (cap. 335). La hipertensión, la presencia de estrías, la formación de hematomas con facilidad, la obesidad centrípeta y la debilidad sugieren un hipercortisolismo (síndrome de Cushing; cap. 336). Es raro que los pacientes con un exceso de hormona del crecimiento (es decir, acromegalia) padezcan hirsutismo. El uso de medicamentos como la fenilhidantoína (fenitoína), el minoxidil o la ciclosporina puede asociarse a causas de exceso de crecimiento del pelo independientes de los andrógenos (es decir, hipertricosis). Una historia familiar de infertilidad, hirsutismo o ambas, puede sugerir enfermedades como la hiperplasia suprarrenal congénita no clásica (cap. 336).

En la exploración física se deben medir la talla, el peso y el índice de masa corporal (*body mass index*, BMI). Un BMI >25 kg/m^2 indica sobrepeso y valores >30 kg/m^2 suelen asociarse a hirsutismo. Debe medirse la presión arterial, ya que en la hipertensión puede haber causas suprarrenales. Entre los signos cutáneos que a veces acompañan al exceso de andrógenos y a la resistencia a la insulina están la acantosis pigmentaria (*acanthosis nigricans*) y los fibromas péndulos.

Resulta esencial realizar una valoración clínica objetiva de la cantidad y la distribución del pelo en toda mujer con hirsutismo. Esta valoración permite distinguir entre hirsutismo e hipertricosis y proporciona un punto de referencia basal para evaluar la respuesta al tratamiento. Un método sencillo y muy utilizado para medir el crecimiento del pelo es la escala de Ferriman y Gallwey modificada (fig. 50-1), en la que a cada una de las de nueve zonas sensibles a los andrógenos se le asigna un valor de cero a cuatro. Alrededor de 95% de las mujeres de raza blanca tienen una puntuación inferior a ocho; de este modo es normal que la mayoría de las mujeres presenten cierto crecimiento del pelo en zonas sensibles a los andrógenos. Puntuaciones superiores a ocho sugieren un exceso de crecimiento del pelo mediado por andrógenos, dato que requiere una valoración más profunda mediante evaluación hormonal (véase más adelante en el presente capítulo). En los grupos raciales/étnicos que tienen menos probabilidad de presentar hirsutismo (p. ej., mujeres asiáticas), deben buscarse signos cutáneos añadidos al exceso de andrógenos, como acné pustulosa o pelo ralo.

EVALUACIÓN HORMONAL

Los andrógenos son secretados por los ovarios y por las glándulas suprarrenales por efecto de sus hormonas estimulantes respectivas, la hormona luteinizante (*luteinizing hormone*, LH) y la corticotropina (*adrenocorticotropic hormone*, ACTH). Los principales esteroides circulantes que participan en la causa del hirsutismo son la androstenediona, la deshidroepiandrosterona (DHEA) y su forma sulfatada, el sulfato de deshidroepiandrosterona (DHEAS). Normalmente los ovarios y las glándulas suprarrenales contribuyen por igual a la producción de testosterona. Además, aproximadamente 50% de la testosterona total se origina por secreción glandular directa y el resto deriva de la conversión periférica de androstenediona y DHEA (cap. 340).

Si bien la testosterona es el andrógeno circulante más importante, es el penúltimo andrógeno implicado en la aparición de hirsutismo. La testosterona

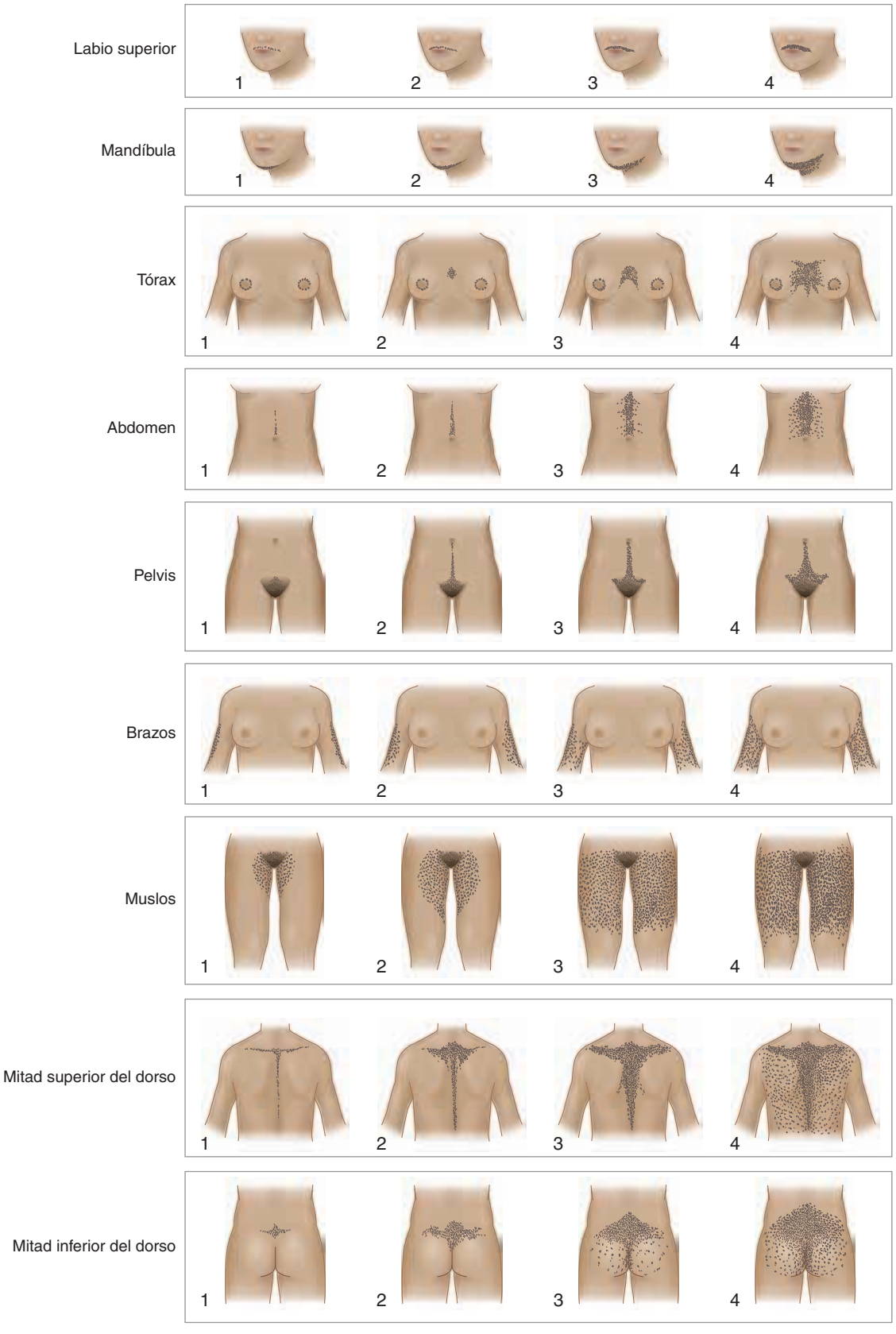

FIGURA 50-1. Escala cuantitativa de hirsutismo, de Ferriman y Gallwey. Se hace una gradación de nueve zonas corporales que tienen áreas sensibles a andrógeno, desde 0 (ningún cabello terminal) hasta 4 (francamente viril) y así se hace una suma total. El hirsutismo normal tiene una puntuación menor de 8. *(Modificada con autorización de DA Ehrmann et al: Hyperandrogenism, hirsutism, and polycystic ovary syndrome, en LJ DeGroot and JL Jameson [eds], Endocrinology, 5th ed. Philadelphia, Saunders, 2006.)*

se convierte en una hormona más potente, la dihidrotestosterona (DHT), mediante la enzima 5α-reductasa, que se localiza en la unidad pilosebácea. La DHT tiene una afinidad mayor por los receptores androgénicos y se disocia de ellos más lentamente. La producción local de DHT permite que actúe como un mediador primario de la acción de los andrógenos en la unidad pilosebácea. Existen dos isoenzimas de la 5α-reductasa: el tipo 2 se encuentra en la próstata y en los folículos pilosos, mientras que el tipo 1 se localiza fundamentalmente en las glándulas sebáceas.

En la figura 50-2 se incluye un algoritmo para estudiar al enfermo en la detección de hiperandrogenemia. Además de medir los niveles hemáticos de

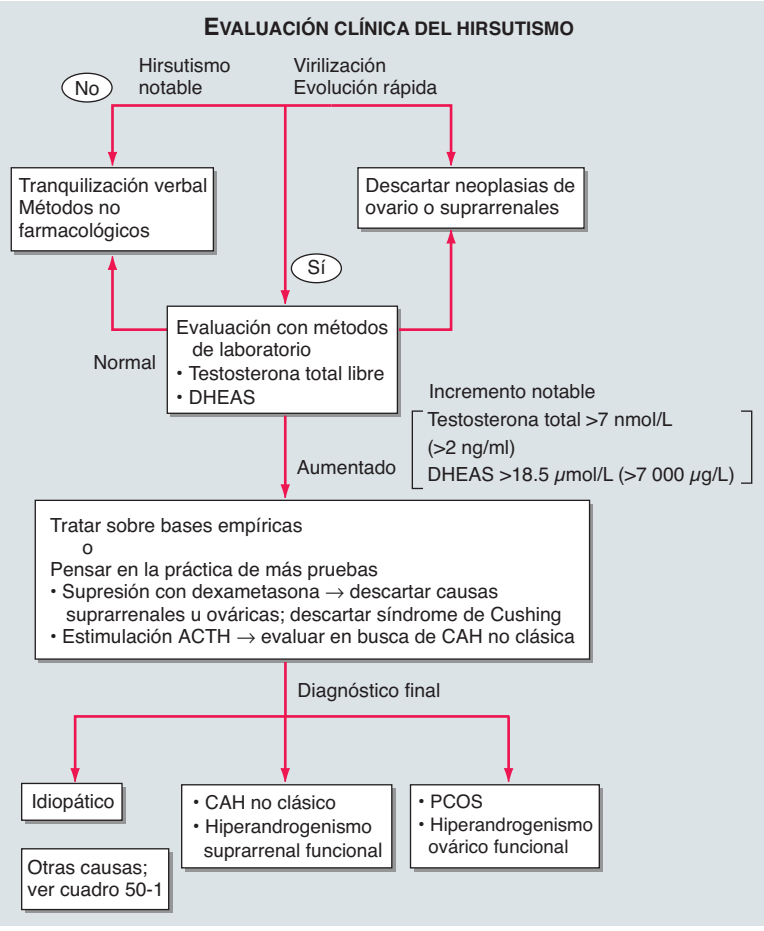

FIGURA 50-2. Algoritmo para la evaluación y el diagnóstico diferencial del hirsutismo. ACTH, hormona adrenocorticotrópica; CAH, hiperplasia suprarrenal congénita; DHEAS, forma sulfatada de deshidroepiandrosterona; PCOS, síndrome de ovario poliquístico.

testosterona y de DHEAS, también es importante conocer el nivel de testosterona libre. La fracción de testosterona que no se liga a la proteína portadora (globulina ligadora de hormona sexual [*sex-hormone binding globulin*, SHBG]) queda disponible para su conversión biológica en dihidrotestosterona y para ligarse a receptores de andrógenos. La hiperinsulinemia o el exceso de andrógenos disminuye la producción de SHBG por parte del hígado, con lo cual los niveles de testosterona totales quedan en la franja alta del valor normal, mientras que ocurre un incremento mucho mayor de la hor mona libre. Después de la menopausia decrece la producción de testosterona por los ovarios, pero en éstos disminuye todavía más la de estrógeno y aminora la concentración de SHBG. Por lo tanto, aumenta la proporción relativa de testosterona libre y puede exacerbarse el hirsutismo después de la menopausia.

Una concentración basal de testosterona total en plasma >12 nmol/L (>3.5 ng/ml) suele indicar la existencia de un tumor virilizante, mientras que una concentración >7 nmol/L (>2 ng/ml) crea la sospecha de un tumor. Un nivel de DHEAS basal >18.5 μmol/L (>7 000 μg/L) sugiere un tumor suprarrenal. Si bien se ha propuesto el DHEAS como un "marcador" del exceso de andrógenos de predominio suprarrenal, es frecuente encontrar elevaciones moderadas de DHEAS en mujeres con PCOS. Se debe emplear la tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) o las imágenes por resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI) para localizar una tumoración suprarrenal, siempre que la evaluación clínica y los niveles hormonales sugieran su presencia.

La PCOS es la causa más frecuente del exceso de andrógenos de origen ovárico (cap. 341). Sin embargo, el aumento de la relación entre LH y la hormona foliculoestimulante, que a menudo se observa tras un estudio meticuloso de las pacientes con PCOS, puede no apreciarse hasta en 50% de estas mujeres debido a la secreción pulsátil de gonadotropinas. Si se realiza una ecografía, ésta muestra ovarios agrandados, aumento del estroma o ambos, en muchas mujeres con PCOS. No obstante, también pueden hallarse ovarios poliquísticos en mujeres que no presentan las características clínicas ni de laboratorio de la PCOS. Por consiguiente, los ovarios poliquísticos constituyen un dato relativamente poco sensible e inespecífico para el diagnóstico de hiperandrogenismo ovárico. Aunque no suelen ser necesarias, las pruebas con agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas pueden emplearse para establecer un diagnóstico específico de hiperandrogenismo ovárico. Un nivel máximo de 17-hidroxiprogesterona ≥7.8 nmol/L (≥2.6 μg/L), tras la administración de 100 μg de nafarelina (o 10 μg/kg de leuprolide) por vía subcutánea, es prácticamente diagnóstico de hiperandrogenismo ovárico.

Dado que dosis bajas de glucocorticoides suprimen pronto a los andrógenos suprarrenales, la prueba de supresión con dexametasona puede distinguir si la superproducción de andrógenos tiene lugar en los ovarios o en las glándulas suprarrenales. Se extrae una muestra de sangre antes y después de la administración de dexametasona (0.5 mg por vía oral cada 6 h durante cuatro días). Una supresión de la testosterona libre en plasma en el intervalo normal sugiere un origen suprarrenal; una supresión incompleta sugiere un exceso de andrógenos de origen ovárico. La prueba de supresión aplicando 1 mg de dexametasona por la noche y cuantificando a las 8:00 horas el cortisol sérico, es útil si se tiene la sospecha clínica del síndrome de Cushing (cap. 336).

La CAH no clásica suele deberse a déficit de 21-hidroxilasa, pero también puede estar producida por defectos autosómicos recesivos de otras enzimas esteroidógenas necesarias para la síntesis suprarrenal de corticoesteroides (cap. 336). Debido al defecto enzimático, la glándula suprarrenal no puede secretar glucocorticoides de manera eficaz (en particular cortisol), esto origina una menor inhibición de retroalimentación negativa de ACTH, lo cual causa hiperplasia compensatoria de las suprarrenales y la acumulación de precursores de esteroides que más tarde son transformados en andrógenos. El déficit de 21-hidroxilasa puede excluirse con seguridad si se determina un nivel de 17-hidroxiprogesterona por la mañana <6 nmol/L (<2 μg/L) (obtenido en la fase folicular). Otra forma de diagnosticar el déficit de 21-hidroxilasa consiste en la valoración de 17-hidroxiprogesterona 1 h después de administrar 250 μg de ACTH sintética (cosintropina) por vía intravenosa.

Rx HIRSUTISMO

El tratamiento del hirsutismo puede llevarse a cabo con fármacos o mediante técnicas mecánicas de eliminación del pelo. En todos los casos se deben considerar los tratamientos no farmacológicos, ya sea como tratamiento exclusivo o bien como tratamiento coadyuvante.

Entre los tratamientos no farmacológicos se encuentran: 1) blanquear el pelo; 2) métodos de depilación (eliminación del pelo de la superficie de la piel) como el rasurado y los métodos químicos, o 3) métodos depilatorios (eliminación del pelo junto con la raíz) como el arrancamiento, tratamiento con cera, electrólisis y tratamiento con láser. A pesar de lo que puede parecer, el rasurado no aumenta la velocidad de crecimiento del pelo ni su densidad. Los tratamientos depilatorios químicos pueden resultar útiles en el hirsutismo leve que únicamente afecta a zonas de piel limitadas, aunque puede producir irritación cutánea. El tratamiento con cera elimina el pelo temporalmente, pero es un tratamiento incómodo. La electrólisis resulta eficaz para eliminar el pelo de un modo más permanente, sobre todo si la realiza un electrólogo experto. La fototerapia con láser parece ser eficaz para eliminar el pelo; retrasa la reaparición de éste y, en algunos pacientes, lo elimina de forma permanente. Se están evaluando los efectos y complicaciones a largo plazo vinculados al tratamiento con láser.

El tratamiento farmacológico se dirige a interrumpir uno o más de los pasos de la vía de síntesis y acción de andrógenos: 1) supresión de la producción de andrógenos en el ovario, en las suprarrenales o en ambos; 2) incremento de proteínas plasmáticas fijadoras de andrógenos, particularmente SHBG; 3) alteración de la conversión periférica de precursores de los andrógenos en andrógenos activos, y 4) inhibición de la acción de los andrógenos en los tejidos efectores. La disminución del crecimiento del pelo no suele ser evidente hasta los cuatro a seis meses después del inicio del tratamiento médico y en la mayor parte de los casos es moderada.

El tratamiento mediante la combinación de estrógenos y progestágenos, en forma de anticonceptivos orales, suele ser el tratamiento endocrino preferente para el hirsutismo y el acné después los métodos cosméticos y dermatológicos. El componente estrogénico de la mayor parte de los anticonceptivos orales utilizados en la actualidad es el etinilestradiol o el mestranol. La supresión de la LH hace que disminuya la producción de andrógenos en el ovario. La disminución de los niveles de andrógenos también induce un aumento de SHBG relacionado con la dosis, disminuyendo así la fracción de testosterona plasmática libre. También se ha demostrado que el tratamiento combinado disminuye la DHEAS, quizá al reducir los niveles de ACTH. Los estrógenos tienen un efecto supresor directo y dependiente de la dosis sobre la función de la célula sebácea.

La elección de un anticonceptivo oral específico debe estar basada en el componente progestágeno, ya que éste varía en cuanto a su efecto en los niveles de SHBG y

su potencial androgénico. El diacetato de etinodiol presenta un potencial androgénico relativamente bajo, mientras que progestágenos como el norgestrel y el levonorgestrel son especialmente androgénicos, como lo demuestra su atenuación del aumento de SHBG inducido por los estrógenos. El norgestimato representa a la nueva generación de progestágenos que prácticamente carecen de efectos androgénicos. En Estados Unidos se ha aprobado el uso de drospirenona, un análogo de espironolactona que posee actividades antimineralocorticoide y antiandrogénica, como agente progestacional en combinación con el etinilestradiol. Sus propiedades sugieren que podría ser el fármaco más indicado para combatir el hirsutismo.

Los anticonceptivos orales están contraindicados en mujeres con antecedentes de enfermedad tromboembólica o con cáncer de mama u otros cánceres dependientes de los estrógenos (cap. 342). El tabaquismo, la hipertensión o la jaqueca constituyen contraindicaciones relativas para el uso de anticonceptivos orales. En la mayor parte de los estudios, el tratamiento exclusivo con estrógenos y progesterona mejora la extensión del acné en un máximo de 50 a 70%. Por lo contrario, el efecto en el crecimiento del pelo no se evidencia durante seis meses y el efecto máximo requiere de nueve a 12 meses debido a la duración del ciclo de crecimiento del pelo. La mejoría del hirsutismo es característica en 20% y suele ser poco más que un estancamiento en el avance del crecimiento del pelo.

Los andrógenos suprarrenales son más sensibles que el cortisol a los efectos supresores de los glucocorticoides. Por consiguiente, los glucocorticoides constituyen la base principal del tratamiento de los pacientes con CAH. Si bien se ha comunicado que los glucocorticoides restablecen la función ovulatoria en algunas mujeres con PCOS, este efecto es extremadamente variable. Debido a los efectos secundarios del exceso de glucocorticoides deben utilizarse dosis bajas. Se debe administrar dexametasona (0.2 a 0.5 mg) o prednisona (5 a 10 mg) a la hora de acostarse para lograr una supresión máxima mediante la inhibición de la oleada nocturna de hormona adrenocorticotrópica.

El acetato de ciproterona es el antiandrógeno prototípico. Actúa principalmente mediante inhibición competitiva de la unión de testosterona y DHT a los receptores androgénicos. Además, puede potenciar la eliminación metabólica de testosterona mediante la inducción de enzimas hepáticas. Aunque no está aprobado su uso en Estados Unidos, el acetato de ciproterona se utiliza mucho en Canadá, México y Europa. La ciproterona (50 a 100 mg) se administra en los días 1 a 15 del ciclo menstrual y el etinilestradiol (50 μg) en los días 5 a 26. Los efectos secundarios que puede producir el acetato de ciproterona son sangrado uterino irregular, náusea, cefalalgia, fatiga, aumento de peso y disminución de la libido.

La espironolactona, que por lo común se utiliza como un antagonista mineralocorticoide, también es un antiandrógeno débil. Resulta casi tan eficaz como el acetato de ciproterona cuando se utiliza en dosis suficientemente altas (100 a 200 mg/día). Se debe hacer un control periódico de los pacientes para detectar hiperpotasiemia o hipertensión, aunque estos efectos secundarios son poco frecuentes. Debe evitarse el embarazo por el riesgo de feminización de los fetos masculinos. La espironolactona también puede producir irregularidades menstruales. Suele usarse en combinación con un anticonceptivo oral, que suprime la producción de andrógeno por los ovarios y es útil para evitar la concepción.

La flutamida es un potente antiandrógeno no esteroideo que resulta eficaz en el tratamiento del hirsutismo, pero el temor a la inducción de disfunción hepatocelular ha limitado su uso. La finasterida es un inhibidor competitivo de la 5α-reductasa de tipo 2. Se han observado efectos beneficiosos sobre el hirsutismo, pero la prominencia de 5α-reductasa de tipo 1 en la unidad pilosebácea parece ser responsable de su limitada eficacia. La finasterida también podría alterar la diferenciación sexual en los fetos varones, por lo que debe evitarse en mujeres que puedan quedar embarazadas.

En Estados Unidos se ha aprobado el uso de la crema de eflornitina (Vaniqa) como un tratamiento nuevo del vello facial excesivo en las mujeres, pero no se ha definido su eficacia a largo plazo. Puede irritar la piel si se abusa de su empleo. Por último, la selección de cualquier agente específico debe adaptarse a las necesidades propias de la mujer en tratamiento. Como destacamos, la farmacoterapia contra el hirsutismo debe utilizarse junto con estrategias no farmacológicas. Es también útil revisar el perfil que sigue la distribución capilar en la mujer de la población normal, para evitar esperanzas mal fundadas.

LECTURAS ADICIONALES

Carmina E: Antiandrogens for the treatment of hirsutism. Expert Opin Investig Drugs 11:357, 2002

Ehrmann DA: Polycystic ovary syndrome. N Engl J Med 352:1223, 2005

Hordinsky M et al: Hair loss and hirsutism in the elderly. Clin Geriatr Med 18:121, 2002

Lanigan SW: Management of unwanted hair in females. Clin Exp Dermatol 26:644, 2001

Rosenfield RL: Clinical practice. Hirsutism. N Engl J Med 353:2578, 2005

Sanchez LA et al: Laser hair reduction in the hirsute patient: A critical assessment. Hum Reprod Update 8:169, 2002

51 Trastornos menstruales y dolor pélvico

Janet E. Hall

Los trastornos menstruales pueden ser la manifestación de alguna anormalidad primaria que pudiera tener consecuencias a largo plazo en la salud. La expulsión frecuente o duradera de sangre suele hacer que la mujer solicite atención médica, pero la expulsión poco frecuente o nula es menos molesta o difícil y es probable que la paciente no lo señale al médico ni acuda a él. De ese modo, una parte importantísima de la entrevista con cualquier mujer son sus antecedentes menstruales particularizados. El dolor pélvico es una molestia frecuente que puede depender de alguna anormalidad de los órganos de la reproducción, pero puede provenir también del aparato gastrointestinal y genitourinario o del sistema musculoesquelético. En algunos casos el dolor puede requerir atención quirúrgica de urgencia.

TRASTORNOS MENSTRUALES

DEFINICIÓN Y PREVALENCIA

El término *amenorrea* denota la ausencia de periodos menstruales. Se le clasifica como *primaria* si la mujer nunca ha tenido expulsión de menstruo en ausencia de hormonoterapia o *secundaria* si ya ha presentado una menstruación previa y durante tres a seis meses no menstruó. La *oligomenorrea* se define como ciclos que duran más de 35 días o si hay menos de 10 menstruaciones al año. La frecuencia y el volumen del sangrado vaginal son irregulares en la oligomenorrea. Suele acompañarse de falta de ovulación, situación que también se observa con los intervalos intermenstruales menores de 24 días o sangrado transvaginal que dura más de siete días. Recibe el nombre de *sangrado uterino disfuncional* la expulsión frecuente o irregular y abundante de sangre, después de descartar lesiones anatómicas del útero o diátesis hemorrágica.

Amenorrea primaria. Trastorno raro que aparece en menos de 1% de la población femenina. Sin embargo, de 3 a 5% de las mujeres en un año particular presentan como mínimo tres meses de amenorrea secundaria. No hay pruebas de que la raza o la etnia influya en la prevalencia de amenorrea. No obstante, ante la importancia de la nutrición adecuada para que la función reproductiva sea normal, varía notablemente en diferentes zonas del mundo la edad en que la mujer comienza a menstruar y la prevalencia de amenorrea secundaria.

Por costumbre, se ha definido a la amenorrea primaria como el hecho de que a los 16 años una mujer no haya menstruado. Sin embargo, hay que investigar otros factores como crecimiento, características sexuales secundarias, la presencia de dolor pélvico cíclico y la tendencia secular a que la menarquia surja en etapa más temprana, particularmente en jóvenes afroestadounidenses, pues todos ellos influyen en la edad en que surge la amenorrea primaria. Por esto, se debe iniciar a los 15 o 16 años la evaluación de la amenorrea, en presencia de crecimiento y características sexuales secundarias normales; se comenzará a los 13 años en caso de no haber características sexuales secundarias o si la talla es menor del tercer percentil; a los 12 o 13 años en caso de que se hayan desarrollado las mamas y haya dolor pélvico cíclico y en los dos años siguientes al desarrollo mamario si no ha habido menarquia.

Amenorrea secundaria u oligomenorrea. La anovulación y los ciclos irregulares son relativamente frecuentes de dos a cuatro años después de la menarquia y durante uno a dos años antes del periodo menstrual final. En los años intermedios la duración del ciclo menstrual es de 28 días, en promedio, y el intervalo intermenstrual normal va de 25 a 35 días. La variabilidad de un ciclo a otro en la mujer individual que ovula de manera constante suele ser de más o menos dos días. El embarazo es la causa más común de amenorrea

y hay que descartarlo al inicio de cualquier evaluación de irregularidades menstruales. Sin embargo, muchas son las mujeres en quienes falta un periodo menstrual de cuando en cuando. El hecho de que la amenorrea secundaria dure tres o más meses debe obligar a la evaluación de la paciente así como el antecedente de intervalos intermenstruales mayores de 35 días o menores de 21 días o la expulsión de sangre que persiste por más de siete días.

DIAGNÓSTICO

La evaluación de la disfunción menstrual depende del conocimiento de las interrelaciones entre los cuatro componentes críticos del aparato reproductor: 1) el hipotálamo; 2) la hipófisis; 3) los ovarios, y 4) el útero y el conducto de salida (vaginal) (fig. 51-1; cap. 341). Este sistema funciona gracias a complejos de retroalimentación negativa y positiva en que participan los esteroides (estradiol y progesterona) y los péptidos ováricos (inhibina B e inhibina A) y las hormonas de hipotálamo [hormona liberadora de gonadotropina (*gonadotropin-releasing hormone*, GnRH)] e hipofisarias [hormonas foliculoestimulante (*follicle-stimulating hormone*, FSH) y luteinizante (*luteinizing hormone*, LH)] que son componentes de este sistema (fig. 51-1).

Se debe clasificar a los trastornos de la función menstrual en dos categorías principales: trastornos del útero y el conducto de salida y alteraciones de la ovulación. Muchas de las causas que originan amenorrea primaria son congénitas, pero no se les identifica hasta la pubertad (p. ej., anormalidades genéticas, cromosómicas y anatómicas). Todas las causas de amenorrea secundaria también pueden originar la forma primaria.

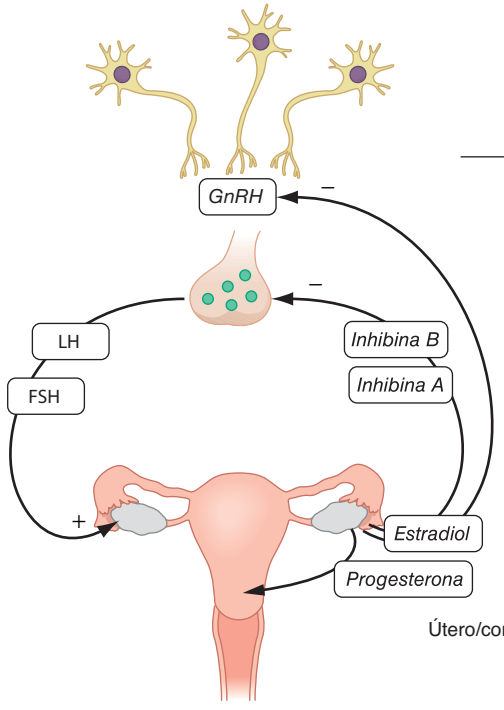

	Primaria	Secundaria
Hipotálamo	27%	36%
Hipófisis	2%	15%
PCOS	7%	30%
Ovario	43%	12%
Útero/conducto de salida	19%	7%

FIGURA 51-1. Participación del eje hipotálamo-hipófisis-ovario en el origen de la amenorrea. La secreción de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) por el hipotálamo estimula la secreción de la hormona foliculoestimulante (FSH) y la luteinizante (LH) por la hipófisis, para inducir la foliculogénesis y la esteroidogénesis ováricas. La secreción de estradiol y progesterona por los ovarios controla el desprendimiento del endometrio, con lo que se origina la menstruación y en combinación con las inhibinas, permite la regulación retroalimentaria del hipotálamo y la hipófisis para controlar la secreción de FSH y LH. La prevalencia de amenorrea que es consecuencia de anormalidades en cada nivel del aparato reproductor (hipófisis, ovario, útero y conducto de salida) varía con el hecho de si es primaria o secundaria. PCOS, síndrome de ovarios poliquísticos.

Trastornos del útero o del conducto de salida. En forma típica, las anormalidades del útero y del conducto de salida se manifiestan inicialmente como una amenorrea primaria. En mujeres en que es normal el desarrollo puberal y tienen "vagina ciega", el diagnóstico diferencial incluye *obstrucción* por un tabique vaginal transverso o himen imperforado; *agenesia de conductos de Müller* (síndrome de Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser) que se ha vinculado con mutaciones en el gen *WNT4* y *síndrome de insensibilidad a los andrógenos* (*androgen insensitivity syndrome*, AIS), que es una enfermedad recesiva ligada a X que explica 10%, aproximadamente, de todos los casos de amenorrea primaria (cap. 340). Las personas con AIS tienen un cariotipo 46 XY, pero al no mostrar reactividad del receptor de andrógeno pueden presentar subandrogenización profunda y genitales externos femeninos. La ausencia de vello púbico y axilar las diferencia, sobre bases clínicas, de las personas con agenesia de conductos de Müller. El *síndrome de Asherman* tiene como manifestación inicial amenorrea secundaria o hipomenorrea y es consecuencia de la oblitera-ción parcial o completa de la cavidad uterina por adherencias que impiden el crecimiento normal y el desprendimiento del endometrio. El legrado que se realiza en caso de complicaciones del embarazo provoca más del 90% de los casos de esta patología; la tuberculosis genital es una causa importante en regiones endémicas.

Rx TRASTORNOS DEL ÚTERO O DEL CONDUCTO DE SALIDA

La *obstrucción* del conducto de salida obliga a su corrección quirúrgica. En esta situación aumenta el riesgo de endometriosis, quizá por el flujo menstrual retrógrado. La *agenesia de los conductos de Müller* también requiere intervención quirúrgica, aunque en algunas mujeres es suficiente la dilatación vaginal. La función ovárica es normal y por ello se pueden utilizar técnicas de reproducción asistida con una portadora "subrogada". El *síndrome de resistencia a andrógenos* obliga a una gonadectomía, porque existe el riesgo de gonadoblastoma en las gónadas disgénicas. No hay acuerdo en cuanto a si esto debe realizarse al inicio de la niñez o una vez que termina el desarrollo de las mamas. La reposición de estrógeno está indicada después de la gonadectomía y a veces se necesita dilatación vaginal que permita el coito.

Alteración de la ovulación. Después de descartar las anormalidades del útero y del conducto de salida, las demás causas de amenorrea comprenden trastornos de la ovulación. El diagnóstico diferencial se basa en los resultados de los primeros estudios, que incluyen una prueba de embarazo, gonadotropinas y evaluación de hiperandrogenismo (fig. 51-2).

HIPOGONADISMO HIPOGONADOTRÓPICO. Las anormalidades anatómicas, genéticas o funcionales que interfieren en la secreción de GnRH hipotalámicos o reactividad hipofisaria normal a GnRH, presentan concentraciones bajas de estrógeno y valores normales o bajos de LH y FSH. Los tumores y enfermedades infiltrantes, si bien son relativamente raros, deben ser incluidos en el diagnóstico diferencial de hipogonadismo hipogonadotrópico (cap. 333). La sintomatología inicial puede ser de amenorrea primaria o secundaria. Aparecen a veces otros signos que sugieren disfunción de hipotálamo o hipófisis, como talla corta, diabetes insípida, galactorrea o cefalea. El hipogonadismo hipogonadotrópico también puede aparecer después de radiación craneal. En el periodo posparto puede depender de necrosis hipofisaria (síndrome de Sheehan) o de hipofisitis linfocítica. La disfunción reproductiva suele acompañarse de hiperprolactinemia, sea por lesiones neuroanatómicas o fármacos, razones por las cuales hay que cuantificar la prolactina en toda persona con hipogonadismo hipogonadotrópico (cap. 333).

El hipogonadismo hipogonadotrópico aislado (*isolated hypogonadotropic hypogonadism*, IHH) es más frecuente en varones que en mujeres y suele acompañarse de anosmia. Esta patología suele tener como manifestación inicial amenorrea primaria. Se han identificado diversas causas genéticas de IHH (caps. 340 y 341).

La amenorrea hipotalámica funcional (*hypothalamic amenorrhea*, HA) es causada por una diferencia entre el consumo de energía y el ingreso de productos energéticos. La secreción de leptina puede intervenir decisivamente en la transducción de las señales que llegan de la periferia al hipotálamo, en la HA. El eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenales también puede intervenir. El diagnóstico de HA por lo común se hace con base en los datos del interrogatorio y exploración física cuidadosos y la demostración de valores bajos de gonadotropinas y normales de prolactina. Hay que descartar específicamente (cap. 76) trastornos de la alimentación y enfermedades crónicas. Los datos atípicos del interrogatorio, la cefalea, los signos y otras disfunciones hipotalámicas o la hiperprolactinemia, incluso si es leve, obligan a realizar estudios imagenológicos del cráneo, como tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) o resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI), para descartar una causa neuroanatómica.

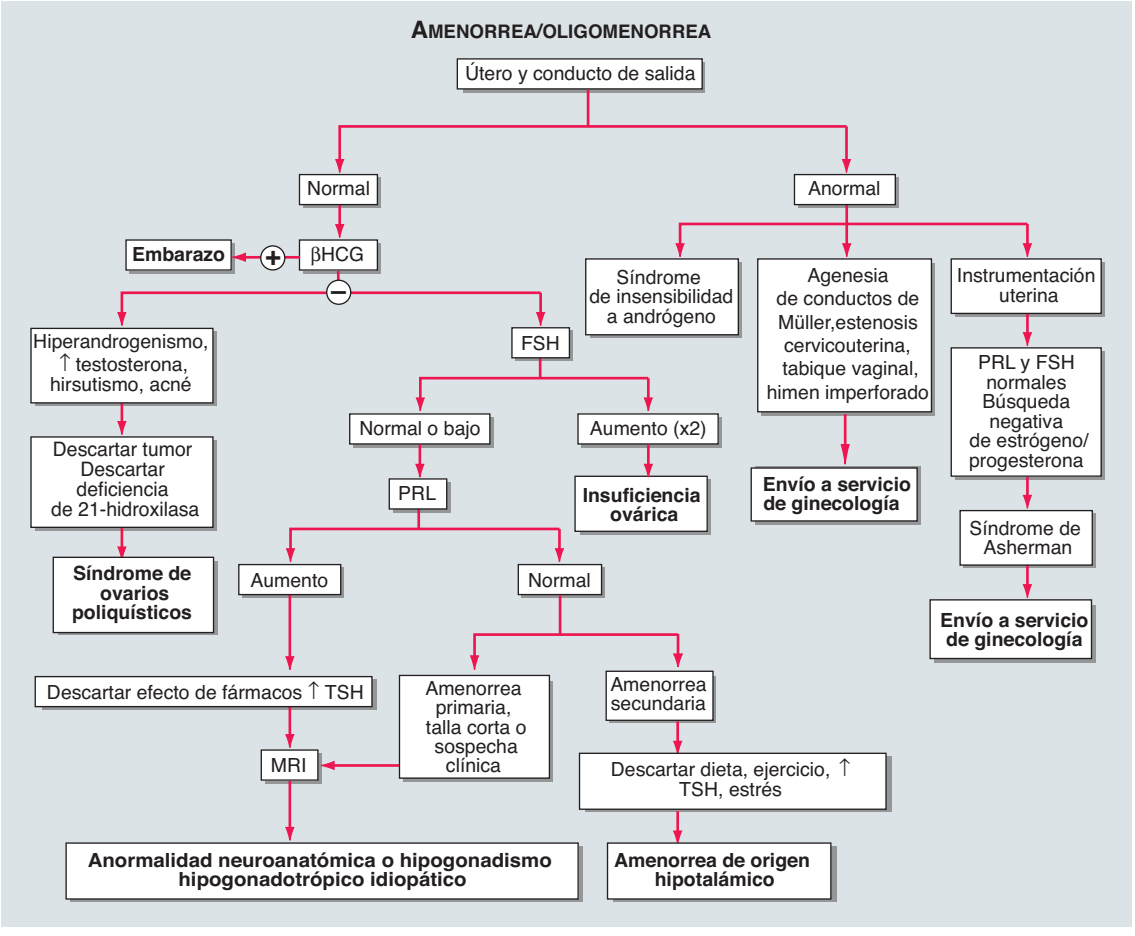

FIGURA 51-2. Algoritmo para evaluación de la amenorrea. βhCG, gonadotropina coriónica humana (*human chorionic gonadotropin*) beta; PRL, prolactina; FSH, hormona foliculoestimulante; TSH, hormona estimulante de la tiroides (*thyroid-stimulating hormone*).

HIPOGONADISMO HIPERGONADOTRÓPICO. La insuficiencia ovárica se califica de prematura si afecta a mujeres antes de los 40 años. Se acompaña con pérdida del elemento restrictivo de retroalimentación negativa en el hipotálamo y la hipófisis, con lo cual aumentan los valores de FSH y LH. La FSH es un mejor marcador de la insuficiencia ovárica, pues sus niveles son menos variables que los de la LH. Al igual que con la menopausia natural, la insuficiencia ovárica prematura (*premature ovarian failure*, POF) puede aparecer y desaparecer y se necesitan cuantificaciones seriadas para confirmar el diagnóstico.

Una vez confirmado el diagnóstico de POF, conviene hacer nuevos estudios porque otros problemas médicos pueden acompañar a esta entidad. Por ejemplo, la POF acompaña a diversas anormalidades cromosómicas como el síndrome de Turner, síndromes de insuficiencia poliglandular autoinmunitaria, secundarios a radioterapia o quimioterapia y galactosemia. Sin embargo, en la mayor parte de los casos se identifica una causa. Es importante saber que la insuficiencia ovárica temprana aparece en portadoras premutacionales del síndrome de X frágil, porque aumenta el riesgo de retraso mental profundo en hijos varones con mutaciones de *FMR1*.

El hipogonadismo hipergonadotrópico surge raras veces en otros trastornos, como las mutaciones en los receptores de FSH o LH. La deficiencia de aromatasa y de 17α-hidroxilasa se acompaña de incremento de la concentración de gonadotropinas, con hiperandrogenismo e hipertensión, respectivamente. En términos generales, los tumores secretores de gonadotropinas en mujeres en etapa reproductiva, suelen mostrar con más frecuencia al inicio, concentraciones mayores de estrógeno y no menores y originan hiperestimulación ovárica o sangrado uterino disfuncional.

Rx AMENORREA CAUSADA POR ALTERACIONES OVULATORIAS

La amenorrea casi siempre aparece con bajos valores de estrógeno que persisten por largo tiempo, causada por hipogonadismo hipogonadotrópico o por insuficiencia ovárica. La aparición de características sexuales secundarias necesita del ajuste gradual de reposición a base de estradiol con la adición final de un progestágeno. Los síntomas de hipoestrogenismo se tratan con hormonas de reposición o anticonceptivos orales. Las personas con hipogonadismo hipogonadotrópico interesadas en la fecundidad necesitan recibir GnRH en forma pulsátil o FSH y LH exógenas, en tanto que las mujeres con insuficiencia ovárica pueden pensar en la donación de ovocitos, en quienes existen buenas posibilidades de lograr resultados satisfactorios.

SÍNDROME DE OVARIOS POLIQUÍSTICOS (PCOS). Esta enfermedad se diagnostica con base en la presencia de signos clínicos o bioquímicos de hiperandrogenismo, así como amenorrea u oligomenorrea. Los síntomas por lo general se originan poco después de la menarquia y evolucionan lentamente. Las mujeres delgadas con síndrome de ovarios poliquísticos (*polycystic ovarian syndrome*, PCOS) suelen tener valores altos de LH en presencia de concentraciones normales o bajas de FSH y estradiol. La anormalidad de LH/FSH es menos intensa en obesas, en quienes la resistencia a insulina constituye un signo más notable. Muchas mujeres tienen una morfología de ovarios poliquísticos en la imagen ecográfica, aunque hay controversias en cuanto a si la característica morfológica, en combinación con el hiperandrogenismo, es suficiente para el diagnóstico.

Rx SÍNDROME DE OVARIOS POLIQUÍSTICOS

La principal anormalidad de mujeres con PCOS es que no hay ovulación regular ni predecible. Por este motivo, pueden presentar sangrado uterino disfuncional e hiperplasia endometrial vinculada a la exposición a estrógenos no antagonizada. Se puede lograr la protección endometrial con anticonceptivos o con progestágenos (acetato de medroxiprogesterona, 5 a 10 mg o progesterona micronizada, 200 mg/día durante 10 a 14 días de cada mes). Los anticonceptivos orales son útiles para tratar síntomas de hiperandrogenismo y también la espironolactona que actúa como un antagonista débil del receptor de andrógenos. En algunas mujeres puede tratarse el síndrome metabólico coexistente (cap. 236). Para aquellas interesadas en la reproducción y descendencia, la primera etapa importante es el control ponderal. El citrato de clomifeno es muy eficaz como tratamiento de primera línea, con la adición de metformina o sin ella. Las gonadotropinas exógenas pueden ser utilizadas por clínicos expertos.

DOLOR PÉLVICO

El mecanismo que origina el dolor pélvico es similar al que causa el dolor abdominal (cap. 14) e incluye inflamación del peritoneo parietal, obstrucción

CUADRO 51-1 CAUSAS DE DOLOR PÉLVICO

	Agudo	Crónico
Dolor pélvico cíclico		Síntomas premenstruales Dolor intermenstrual Dismenorrea Endometriosis
Dolor pélvico no cíclico	Enfermedad inflamatoria pélvica Rotura o hemorragia en un quiste ovárico o torsión de ovario Embarazo ectópico Endometritis Crecimiento "o degeneración" agudos de miomas uterinos	Síndrome de congestión pélvica Adherencias y retroversión del útero Cánceres en el aparato reproductor femenino Vulvodinia Antecedente de abuso sexual

de alguna víscera hueca, perturbaciones vasculares y dolor que se origina en la pared abdominal. El dolor pélvico puede traducir enfermedad pélvica (de órganos de la reproducción) *per se*, pero también puede reflejar problemas extrapélvicos que originan dolor referido que se percibe en la pelvis. Incluso en 60% de los casos, el dolor pélvico se puede atribuir a problemas de vías gastrointestinales como apendicitis, colecistitis, infecciones, obstrucción intestinal, diverticulitis o enteropatías inflamatorias. Otra de las causas frecuentes de dolor pélvico son los trastornos de vías urinarias y el sistema musculoesquelético.

ESTUDIO DEL PACIENTE: Dolor pélvico

Son útiles para identificar la causa del dolor pélvico agudo el interrogatorio minucioso que incluya el tipo, sitio, radiación y el incremento o decremento de la intensidad del dolor. Hay que buscar vínculos específicos con sangrado transvaginal, actividad sexual, defecación, micción, movimiento o consumo de alimentos. Es esencial el antecedente menstrual cuidadoso para evaluar la posibilidad de un embarazo. Saber si el dolor es agudo y no crónico y cíclico y no cíclico son elementos que orientarán en nuevos estudios (cuadro 51-1). Sin embargo, los problemas que originan dolor cíclico a veces causan dolor no cíclico y también es válida la situación contraria.

DOLOR PÉLVICO AGUDO

La *enfermedad inflamatoria pélvica* a menudo tiene como manifestación inicial dolor bilateral en el hipogastrio. Por lo regular tiene inicio reciente y es exacerbado por el coito o movimientos oscilatorios. En la mitad de las mujeres, aproximadamente, hay fiebre y en 33%, sangrado uterino anormal. Puede haber secreción vaginal reciente, uretritis y escalofríos, pero son signos menos específicos. Las *alteraciones de los anexos* pueden manifestarse inicialmente de forma aguda por rotura, hemorragia o torsión de quistes y con menor frecuencia neoplasias de ovario, trompas de Falopio o áreas paraováricas. Puede haber fiebre con la torsión ovárica. El *embarazo ectópico* se acompaña de dolor en las fosas iliacas o en el hipogastrio, sangrado transvaginal y anormalidades del ciclo menstrual y los signos clínicos suelen aparecer seis a ocho semanas después de la última menstruación normal. Puede haber signos ortostáticos y fiebre. Algunos factores de riesgo son la presencia de patología tubaria identificada, embarazos ectópicos previos, el antecedente de infertilidad, exposición al dietilestilbestrol (DES) durante la vida fetal de la mujer o el haber presentado infecciones pélvicas. Las *patologías uterinas* incluyen endometritis y, con menor frecuencia, leiomiomas (fibromas) en degeneración. La endometritis suele acompañarse de sangrado transvaginal y signos generalizados de infección. Aparece en un marco de infecciones de transmisión sexual, maniobras de instrumentación uterina o infección posparto.

Son útiles para confirmar el diagnóstico y orientar el tratamiento, la práctica de una prueba sensible de embarazo, biometría hemática completa con fórmula diferencial, análisis de orina, pruebas para identificar infecciones por clamidias y gonococos y la ecografía abdominal.

Rx DOLOR PÉLVICO AGUDO

El tratamiento depende de la causa sospechada, pero a veces es necesaria una intervención quirúrgica o ginecológica. El tratamiento conservador es un aspecto importante por considerar en el caso de quistes ováricos sin torsión, para evitar operaciones ginecológicas innecesarias y el riesgo ulterior de esterilidad por las adherencias. En la actualidad la mayor parte de los embarazos ectópicos indemnes se tratan con metotrexato, que es eficaz en 84 a 96% de las mujeres. Sin embargo a veces se necesita tratamiento quirúrgico.

DOLOR PÉLVICO CRÓNICO

Algunas mujeres presentan molestias en la fecha de la ovulación (*dolor intermenstrual*); puede ser muy intenso aunque por lo común es breve. Se piensa que en el mecanismo interviene la expansión rápida del folículo dominante, aunque puede ser causado por irritación peritoneal por el líquido folicular liberado en el momento de la ovulación. Muchas mujeres presentan síntomas premenstruales como molestias en las mamas, "antojo" de alimentos y distensión o molestias abdominales. Estos síntomas moliminales permiten anticipar la ovulación aunque su ausencia es menos útil.

Dismenorrea. El término denota las molestias de tipo cólico en la parte baja del abdomen que comienzan con la menstruación y que disminuyen poco a poco en las 12 a 72 h siguientes. A veces se acompaña de náusea, diarrea, fatiga y cefalea. Afecta del 60 al 93% de las adolescentes y comienza con el establecimiento de los ciclos ovulatorios regulares. Su prevalencia disminuye después del embarazo y con el empleo de anticonceptivos orales.

La *dismenorrea primaria* es consecuencia de mayores reservas de precursores de prostaglandinas, generados por la estimulación secuencial del útero por estrógeno y progesterona. En la menstruación los precursores son convertidos en prostaglandinas que originan contracciones uterinas intensas, menor flujo sanguíneo y mayor hipersensibilidad de nervios periféricos, lo que culmina en dolor.

La *dismenorrea secundaria* es causada por alteraciones básicas en el aparato reproductor femenino. La *endometriosis* es consecuencia de la presencia de glándulas y estroma endometriales fuera del útero. Los depósitos de endometrio ectópico reaccionan a la estimulación hormonal y originan dismenorrea, que suele aparecer unos días antes de la menstruación. La endometriosis puede acompañarse de dolor en el coito (dispareunia), defecación dolorosa y nódulos dolorosos en el ligamento uterosacro. La fibrosis y las adherencias originan a veces desplazamiento del cuello uterino hacia un lado. Puede aumentar el nivel de CA125, pero es muy poco su valor predictivo negativo. Para el diagnóstico definitivo se necesita una laparoscopia. La magnitud de los síntomas no siempre es un elemento que prediga la extensión de la endometriosis. Otras causas secundarias de dismenorrea incluyen adenomiosis, trastorno causado por la presencia de glándulas y estroma endometriales ectópicos dentro del miometrio. La estenosis cervicouterina puede ser consecuencia de traumatismo, infección u operaciones.

Rx DISMENORREA

En el tratamiento de la dismenorrea se puede obtener algún beneficio con la aplicación local de calor; el uso de vitaminas B_1, B_6 y E y magnesio; la acupuntura, el yoga y el ejercicio. Sin embargo, los productos más eficaces son los antiinflamatorios no esteroideos (*nonsteroidal anti-inflammatory drugs,* NSAID) y con ellos se obtienen más de 80% de respuesta sostenida. El ibuprofén, el naproxén, el cetoprofén, el ácido mefenámico y la nimesulida son todos mejores que el placebo. Su administración se inicia un día antes de la fecha prevista de la menstruación y por lo común se continúa durante dos a tres días. Los anticonceptivos orales también reducen los síntomas de la dismenorrea. El hecho de que la sintomatología no mejore con NSAID y anticonceptivos orales sugiere un problema del aparato reproductor femenino, como endometriosis, y se debe realizar una laparoscopia diagnóstica para orientar el tratamiento ulterior.

LECTURAS ADICIONALES

Dawood MY: Primary dysmenorrhea: Advances in pathogenesis and management. Obstet Gynecol 108:428, 2006

Genazzani AD et al: Diagnostic and therapeutic approach to hypothalamic amenorrhea. Ann NY Acad Sci 1092:103, 2006

Hall JE: Neuroendocrine control of the menstrual cycle, in *Yen and Jaffe's Reproductive Endocrinology*, 5th ed. JF Strauss, RL Barbieri (eds). Philadelphia, Elsevier, 2004, pp 195–211

Latthe P et al: Factors predisposing women to chronic pelvic pain: Systematic review. BMJ 332(7544):749, 2006

Pittock ST et al: Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser anomaly and its associated malformations. Am J Med Genet A 135:314, 2005

Wittenberger MD et al: The FMR1 premutation and reproduction. Fertil Steril 87:456, 2007

SECCIÓN 9 ALTERACIONES DE LA PIEL

52 Estudio del paciente con trastornos cutáneos

Thomas J. Lawley, Kim B. Yancey

La dificultad del examen de la piel radica en distinguir lo normal de lo anormal y los signos importantes de los triviales, así como en integrar los signos y síntomas pertinentes en un diagnóstico diferencial apropiado. El hecho de que el mayor órgano corporal resulte visible es a la vez una ventaja y un inconveniente para los que lo examinan. Es una ventaja porque no se necesita ningún instrumento especial aparte de una lupa y porque es posible tomar muestras para biopsia con pocas molestias. Sin embargo, el observador casual puede verse abrumado por una gran variedad de estímulos y pasar por alto importantes signos sutiles de enfermedades cutáneas o generalizadas. Por ejemplo, las desigualdades de color y forma, en ocasiones mínimas, que diferencian a un melanoma maligno (fig. 52-1) de un nevo pigmentario benigno (fig. 52-2) pueden ser difíciles de identificar. Para facilitar la interpretación de las lesiones cutáneas se han desarrollado diversos términos descriptivos para clasificarlas (cuadros 52-1 a 52-3; fig. 52-3) y para formular un diagnóstico diferencial (cuadro 52-4). Por ejemplo, la presencia de un gran número de pápulas descamativas, por lo general indicativa de una psoriasis o dermatitis atópica, sitúa al paciente en una categoría diagnóstica diferente de los que presentan pápulas hemorrágicas, que suelen ser un signo de vasculitis o de sepsis (figs. 52-4 y 52-5, respectivamente). Es importante diferenciar las lesiones cutáneas primarias de las alteraciones cutáneas secundarias. Si el explorador se centra en las erosiones lineales que se extienden sobre una zona de eritema y descamación puede suponer erróneamente que la erosión es la lesión primaria y el eritema y la descamación son secundarios, aunque la interpretación correcta sería que el paciente padece una dermatitis eccematosa pruriginosa y las erosiones han sido producidas por el rascado.

ESTUDIO DEL PACIENTE: Trastornos de la piel

Al examinar la piel suele ser aconsejable evaluar al paciente antes de obtener los antecedentes. De esta forma es seguro que se examina toda la superficie cutánea y los datos objetivos se podrán integrar con los datos oportunos que se obtengan. En el examen de la piel es preciso observar y tener en cuenta cuatro características básicas de cualquier lesión cutánea: la distribución de la erupción, el tipo o tipos de lesión primaria y la forma y disposición de las lesiones. La exploración óptima de la piel deberá incluir su evaluación, la del cabello y las uñas así como la de las membranas mucosas de la boca, los ojos, las vías nasales, la nasofaringe y la región anogenital. En el examen inicial es importante que el paciente se despoje

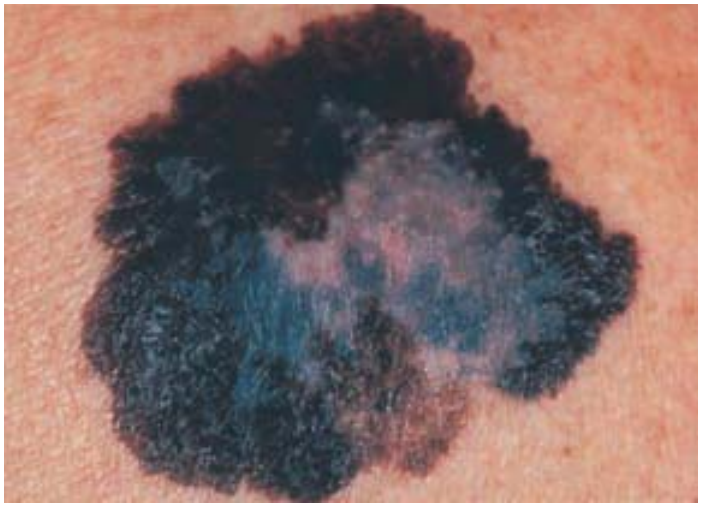

FIGURA 52-1. Melanoma superficial "en extensión". Es el tipo de melanoma más frecuente. Las lesiones por lo común tienen carácter asimétrico, irregularidad de bordes, diversidad de colores (negro, azul, pardo, rosa y blanco), más de 6 mm de diámetro y antecedentes de modificaciones (como aumento de tamaño o aparición de síntomas coexistentes como prurito o dolor).

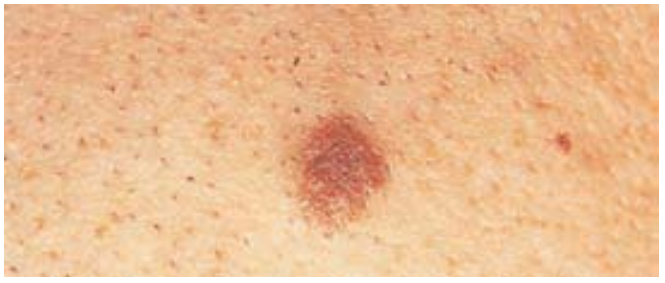

FIGURA 52-2. Nevo nevomelanocítico. Los nevos son proliferaciones benignas de nevomelanocitos, caracterizadas por máculas o pápulas hiperpigmentadas, con bordes regulares y color uniforme.

CUADRO 52-1 DESCRIPCIONES DE LESIONES PRIMARIAS DE LA PIEL

Mancha o mácula: lesión hipercrómica plana con diámetro menor de 2 cm, que no sobresale de la superficie de la piel vecina. Uno de los prototipos de mácula hiperpigmentada es la efélide o peca.
Placa (Estados Unidos): lesión plana mayor de 2 cm de diámetro, de color distinto del de la piel vecina. Difiere de la mácula sólo en tamaño.
Pápula: lesión sólida pequeña, con diámetro <0.5 cm, que sobresale de la superficie de la piel vecina y es palpable (p. ej., comedón cerrado en acné).
Nódulo: lesión firme de mayor tamaño (0.5-5.0 cm) que sobresale de la superficie de la piel vecina; difiere de la pápula sólo en tamaño (p. ej., nevo nevomelanocítico dérmico).
Tumor: neoplasia sólida sobresaliente con más de 5 cm de diámetro.
Placa: gran lesión sobresaliente aplanada (mayor de 1 cm); los bordes están bien definidos (como en la psoriasis) o se fusionan poco a poco con la piel vecina (como en la dermatitis eccematosa).
Vesícula: elevación circunscrita de la piel, llena de líquido, de menos de 0.5 cm de diámetro, que sobresale del plano de la piel vecina. Por lo regular contiene líquido y las lesiones suelen ser translúcidas [como las vesículas en el caso de la dermatitis alérgica por contacto causada por *Toxicodendron* (zumaque o hiedra venenosa)].
Pústula: vesícula llena de leucocitos. Nota: la aparición de una pústula no denota forzosamente la existencia de infección.
Bula o ampolla: elevación circunscrita de la piel, llena de líquido, a menudo translúcida que tiene más de 0.5 cm de diámetro.
Roncha: pápula o placa edematosa eritematosa sobresaliente que suele denotar vasodilatación y vasopermeabilidad transitorias.
Telangiectasia: dilatación de vasos superficiales.

CUADRO 52-2 DESCRIPCIÓN DE LAS LESIONES CUTÁNEAS SECUNDARIAS

Liquenificación: engrosamiento de la piel que se caracteriza por intensificación de las marcas de pliegues cutáneos.
Escama: acumulación excesiva del estrato córneo.
Costra: exudado seco de líquidos corporales, que puede ser amarilla (costra serosa) o roja (costra hemorrágica).
Erosión: pérdida de epidermis sin que desaparezca la dermis.
Úlcera: pérdida de epidermis y cuando menos una parte de la dermis subyacente.
Excoriación: erosiones lineales y angulares que a veces están cubiertas de costra y son causadas por el rascado.
Atrofia: pérdida de parénquima, adquirida. En la piel asume a veces la forma de depresión con epidermis intacta (como sería la pérdida de tejido dérmico o subcutáneo) o como ocurre en sitios de lesiones brillosas, delicadas y con arrugas (atrofia epidérmica).
Cicatriz: cambio de la piel que es consecuencia de traumatismo o inflamación. Los sitios afectados pueden ser eritematosos, hipopigmentados o hiperpigmentados, según su tiempo de evolución o carácter. Los sitios en zonas pilosas se caracterizan a veces por destrucción de los folículos pilosos.

CUADRO 52-3 TÉRMINOS FRECUENTES EN DERMATOLOGÍA

Alopecia: caída del cabello; puede ser parcial o completa.
Anular: lesiones en forma de anillo.
Herpetiforme: lesiones en grupos.
Liquenoide: lesiones poligonales de color violeta a púrpura que se asemejan a las de liquen plano.
Milia: pápulas pequeñas, firmes y blanquecinas llenas de queratina.
Morbiliforme: máculas eritematosas pequeñas y generalizadas, con pápulas que asemejan lesiones como las del sarampión o sin ellas.
Numular: lesiones circulares en forma de moneda.
Poiquiloderma: piel que muestra pigmentación variada, atrofia y telangiectasias.
Policíclica: configuración de lesiones cutáneas formada por la coalescencia de anillos o anillos incompletos.
Prurito: sensación que despierta el deseo de rascar. El prurito suele ser el síntoma predominante de dermatosis inflamatorias (como la dermatitis atópica o la correspondiente a contacto alérgico); suele acompañar a la xerosis y al envejecimiento de la piel. Algunos trastornos generales que a veces se acompañan de prurito incluyen nefropatías crónicas, colestasis, embarazo, cánceres, tiroidopatías, policitemia verdadera y sensación de parasitosis.
Quiste: lesión blanda, sobresaliente y encapsulada llena de líquido o material semisólido.

FIGURA 52-4. Vasculitis necrosante. Pápulas purpúricas palpables en las piernas, en un paciente que tiene vasculitis cutánea de vasos finos. *(Por cortesía de Robert Swerlick, MD, con autorización.)*

de la mayor cantidad de ropa posible, a fin de reducir al mínimo la probabilidad de pasar por alto lesiones cutáneas individuales y determinar la evaluación exacta de la distribución de las erupciones. En primer lugar se examinará al paciente desde una distancia de 1.5 a 2 m, a fin de evaluar el aspecto general de la piel y la distribución de las lesiones. De hecho, la distribución de las lesiones suele tener una estrecha relación con el diagnóstico (fig. 52-6). Por ejemplo, es más probable que un paciente hospitalizado con un exantema eritematoso generalizado padezca una erupción por fármacos que otro paciente con un exantema similar limitado a las zonas de la cara expuestas al sol. Una vez conocida la distribución de las lesiones es preciso identificar el tipo de lesión primaria. Así, cuando las lesiones se distribuyen por codos, rodillas y cuero cabelludo, lo más probable, de acuerdo únicamente con la distribución, es que se trate de una psoriasis o una dermatitis herpetiforme (figs. 52-7 y 52-8, respectivamente). La lesión primaria en la psoriasis consiste en una pápula descamativa que de inmediato forma placas eritematosas cubiertas por escamas blanquecinas, mientras que la de la dermatitis herpetiforme es una pápula de urticaria que pronto se convierte en una pequeña vesícula. De esta forma, la identificación de la lesión primaria conduce al diagnóstico correcto. Las alteraciones secundarias de la piel también pueden resultar útiles. Por ejemplo, la escama representa un exceso de epidermis, mientras que la costra es el resultado de una capa de células epiteliales deficiente o de falta de consistencia del epitelio. La palpación de las lesiones cutáneas también ayuda a establecer el carácter de una erupción. Así, la presencia de pápulas rojizas en las extremidades inferiores que desaparecen con la presión puede ser una manifestación de muy diversas enfermedades, pero las pápulas rojas hemorrágicas que no desaparecen con la presión indican una púrpura palpable característica de las vasculitis necrosantes (fig. 52-4).

La forma de las lesiones también es importante. Las pápulas y las placas planas, redondas y eritematosas, son frecuentes en muchas enfermedades cutáneas. Sin embargo, las lesiones en forma de diana, constituidas en parte por placas eritematosas, son específicas del eritema multiforme (fig. 52-9). Asimismo, es importante la disposición de las lesiones. Las pápulas y las vesículas eritematosas pueden aparecer en múltiples procesos, pero su disposición lineal específica sugiere una causa externa, como un contacto alérgico (fig. 52-10) o una dermatitis irritante primaria. Por lo contrario, las lesiones generalizadas son frecuentes y sugieren una causa generalizada.

Al igual que en otras ramas de la medicina se realizará una anamnesis completa en la que se resalten las siguientes características:

1. Evolución de las lesiones:
   a. Lugar de aparición
   b. Forma de avance o diseminación de la erupción
   c. Duración
   d. Periodos de resolución o mejoría en las erupciones crónicas
2. Síntomas relacionados con la erupción:
   a. Prurito, escozor, dolor, entumecimiento
   b. Modo de aliviar los síntomas, si existen
   c. Momento del día en que los síntomas son más intensos
3. Medicaciones actuales o recientes (con o sin prescripción médica)
4. Síntomas generalizados asociados (p. ej., malestar, fiebre, artralgias)
5. Enfermedades previas o actuales
6. Antecedentes de alergia
7. Presencia de fotosensibilidad
8. Anamnesis por aparatos
9. Antecedentes familiares (tiene importancia especial en individuos con melanoma, atopia, psoriasis o acné)
10. Antecedentes sociales, sexuales o de viajes, según sean importantes para el paciente

TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS

Muchas enfermedades cutáneas se pueden diagnosticar por su aspecto clínico macroscópico aunque, en ocasiones, algunos métodos diagnósticos relativa-

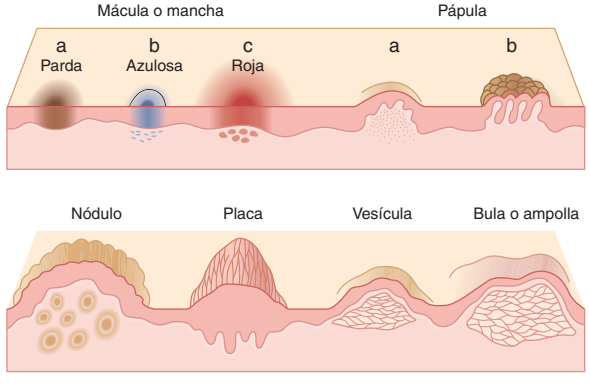

FIGURA 52-3. Esquema de algunas lesiones primarias y frecuentes de la piel (véase el cuadro 52-1).

FIGURA 52-5. Meningococemia. Ejemplo de meningococemia fulminante con placas purpúricas angulares extensas. *(Por cortesía de Stephen E. Gellis, MD, con autorización.)*

CUADRO 52-4 TRASTORNOS DERMATOLÓGICOS SELECTOS

Diagnóstico	Distribución habitual	Morfología frecuente	Diagnóstico	Distribución habitual	Morfología usual
Acné vulgar	Cara, mitad superior del dorso	Comedones abiertos y cerrados; pápulas eritematosas, pústulas, quistes	Queratitis seborreica	Tronco, cara	Placas pardas con escamas adherentes y grasientas; imagen de "apiñamiento"
Rosácea	Zona "expuesta" de carrillos, nariz, frente y mentón	Eritema, telangiectasias, pápulas, pústulas	Foliculitis Impétigo	Cualquier zona pilosa Cualquier sitio	Pústulas foliculares Pápulas, vesículas, pústulas a menudo con costras meliséricas
Dermatitis seborreica	Cuero cabelludo, cejas, zonas perinasales	Eritema con escamas amarillo parduscas grasientas	Herpes simple	Labios, genitales	Vesículas en grupos que evolucionan hasta la aparición de erosiones encostradas
Dermatitis atópica	Huecos del codo y poplíteo; puede diseminarse	Placas y zonas de eritema, exfoliación y liquenificación; prurito	Herpes zoster	Dermatomas, por lo común en el tronco, aunque puede afectar cualquier sitio	Las vesículas se circunscriben a un dermatoma (a menudo doloroso)
Dermatitis por estasis	Tobillos, piernas	Placas de eritema y exfoliación, contra un fondo de hiperpigmentación, acompañadas de signos de insuficiencia venosa	Varicela	Cara, tronco, indemnidad relativa de extremidades	Las lesiones aparecen en brotes y evolucionan pronto desde máculas eritematosas hasta pápulas y vesículas y finalmente, pústulas y costras
Eccema dishidrótico	Palmas y plantas, caras laterales de dedos de manos y pies	Vesículas profundas	Pitiriasis rosada	Tronco (perfil en árbol de navidad); zona "precursora" o centinela, seguida de múltiples lesiones más pequeñas	Placas eritematosas simétricas con un collarete exfoliativo
Dermatitis alérgica por contacto	Cualquier sitio	Eritemas, vesículas y escamas circunscritas y prurito (dedos de mano, lóbulos de oreja, por níquel; cara dorsal del pie, por calzado; superficies al descubierto, hiedra venenosa [zumaque])	Tiña versicolor	Tórax, dorso, abdomen, zona proximal de extremidades	Máculas exfoliativas hiperpigmentadas o hipopigmentadas
Psoriasis	Codos, rodillas, cuero cabelludo, mitad inferior del dorso, uñas de dedos (puede generalizarse)	Pápulas y placas cubiertas de escamas plateadas; las uñas tienen depresiones	Candidosis	Ingle, zona submamaria, vagina, cavidad bucal	Zonas eritematosas maceradas, con pústulas satélites; placas blanquecinas friables en las mucosas
Liquen plano	Muñecas, tobillos, boca (puede ser diseminado)	Pápulas y placas violáceas, algo umbilicadas	Dermatofitosis	Pies, ingle, barba o cuero cabelludo	Varía según el sitio (como el caso de la tiña del cuerpo, placas anulares exfoliativas)
Queratosis pilar	Caras extensoras de brazos y muslos, glúteos	Pápulas foliculares queratóticas con eritema periférico	Escabiosis	Ingle, axilas, pliegues interdigitales en manos y pies, zona submamaria	Pápulas excoriadas, túneles y prurito
Melasma	Frente, carrillos, sienes, labio superior	Zonas de color pardo a bronceado	Picadura de insectos	Cualquier sitio	Pápulas eritematosas con puntos centrales
Vitíligo	Zonas periorificiales, tronco, caras extensoras de extremidades, cara flexora de muñecas, axilas	Máculas blanquecinas	Angioma "en fresa (frambuesa)" Queloide Dermatofibroma	Tronco Cualquier sitio (zonas de lesiones previas) Cualquier sitio	Pápulas rojas con sangre Tumor firme, de colores rosa, violáceo o pardo Nódulo firme, de color rojo o pardo en que hay "depresión" de la piel suprayacente, cuando se le comprime en sentido lateral
Queratosis actínica	Zonas expuestas al sol	Máculas o pápulas del color de la piel o rojo parduscas con escamas secas, ásperas y adherentes	Acrocordón	Ingle, axila, cuello	Pápulas cárneas
Carcinoma de células basales	Cara	Pápulas con un borde perlado telangiectásico en la piel dañada por la luz	Urticaria	Cualquier sitio	Pápulas a veces con eritema vecino; prurito
Carcinoma escamoso	Cara, especialmente labio inferior, orejas	Lesiones induradas y tal vez hiperqueratósicas que a menudo muestran úlceras o costras	Dermatosis acantolítica transitoria	Tronco, en particular la cara anterior del tórax	Pápulas eritematosas
			Xerosis	Cara extensora de extremidades, en particular las pélvicas	Placas secas, eritematosas exfoliativas; prurito

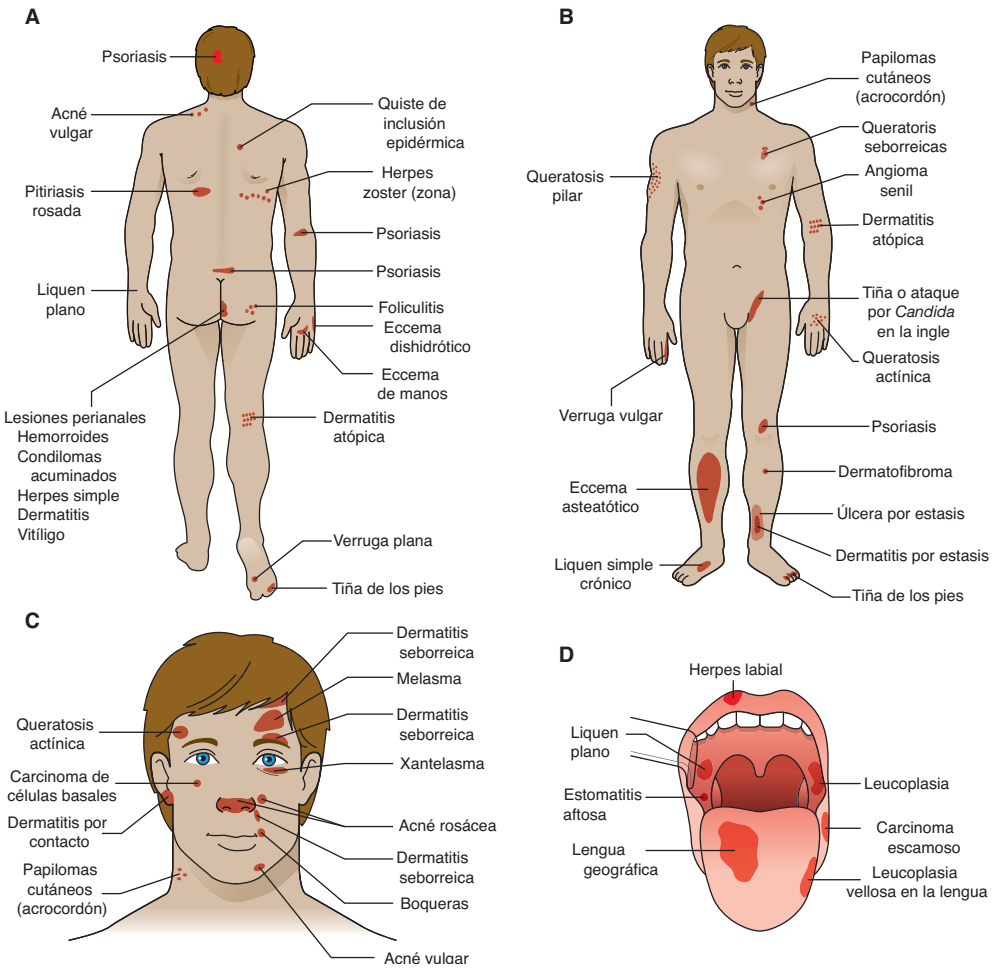

FIGURA 52-6. ***A-D.*** **Distribución de algunas de las dermatosis y lesiones más comunes de la piel.**

Preparación con KOH. Cuando se sospecha un origen micótico se realiza una preparación con hidróxido potásico (KOH) sobre las lesiones cutáneas descamativas. Se raspa suavemente el borde de la lesión con una hoja de bisturí número 15 y las escamas obtenidas se colocan sobre un portaobjetos y se tratan con una o dos gotas de una solución de KOH de 10 a 20%. El KOH disuelve la queratina y facilita la observación de los hongos. El calentamiento breve del portaobjetos apremia la disolución de la queratina. Cuando se observa la preparación con el microscopio, las hifas refráctiles se verán con más claridad al reducir la intensidad de la luz. Esta técnica se puede utilizar para identificar hifas en las infecciones por dermatofitos, seudohifas y esporas de levaduras en las infecciones por *Candida* (véase la fig. 196-1) y formas "en espagueti y albóndigas" (hifas fragmentadas y esporas) en la pitiriasis versicolor. Se puede utilizar la misma técnica de toma de muestras a fin de obtener escamas para cultivo de determinados microorganismos patógenos.

Frotis de Tzanck. Se trata de una técnica citológica que se utiliza a menudo en el diagnóstico de infecciones por virus herpéticos [virus de herpes simple (*herpes simplex virus,* HSV) o de varicela zoster (*varicella zoster virus,* VZV)] (véanse las figs. 173-1 y 173-3). Se elimina la porción más alta de la vesícula inicial que no sea pústula ni lesión encostrada y se escarifica con suavidad la base de la lesión con la hoja de un bisturí. El material se coloca en una laminilla, se seca al aire y se tiñe con el método de Giemsa o de Wright. La identificación de células gigantes epiteliales multinucleadas sugiere la presencia de HSV o VZV; habrá que recurrir a métodos de cultivo o inmunofluorescencia para identificar el virus específico.

mente sencillos pueden proporcionar una valiosa información. En la mayor parte de los casos se realizan a la cabecera del paciente con un equipo mínimo.

Biopsia cutánea. La biopsia cutánea es una sencilla intervención quirúrgica menor; sin embargo, es importante tomarla del lugar anatómico con más probabilidad de proporcionar datos diagnósticos. Esta decisión requiere tener experiencia sobre las enfermedades cutáneas y conocer las estructuras anatómicas superficiales en determinadas zonas del organismo. En este procedimiento se anestesia una pequeña zona de la piel con lidocaína a 1%, con o sin adrenalina. La lesión cutánea puede ser extirpada o removida con un bisturí o se le extraerá por medio de una biopsia en sacabocado. En esta última técnica se presiona el sacabocados contra la superficie de la piel y se hace rotar ejerciendo presión hasta que penetra en el tejido subcutáneo. A continuación se hace tracción de la biopsia cilíndrica con unas pinzas y su base se corta con unas tijeras. La herida de la biopsia puede requerir o no sutura, dependiendo de su tamaño y localización.

Diascopia. Esta técnica permite evaluar si la lesión de la piel palidecerá con la presión, por ejemplo, para saber si una lesión roja es hemorrágica o si simplemente está llena de sangre. La urticaria (fig. 52-11) palidecerá con la presión, en tanto que una lesión purpúrica causada por vasculitis necrosante (fig. 52-4) no lo hará. La diascopia se realiza presionando un portaobjetos o una lupa contra la lesión y observando el grado de desaparición que se produce. En la diascopia, los granulomas a menudo tienen aspecto de "jalea de manzana".

Luz de Wood. La lámpara de Wood genera una luz ultravioleta (o "negra") de 360 nm, que se puede utilizar como ayuda para la evaluación de ciertos trastornos cutáneos. Por ejemplo, la lámpara de Wood hace que el eritrasma (una infección intertriginosa superficial producida por *Corynebacterium minutissimum*) muestre un color rojo coral característico y que las heridas colonizadas

FIGURA 52-7. Psoriasis. Esta dermopatía papuloescamosa se caracteriza por placas eritematosas pequeñas y grandes con escamas plateadas adherentes.

FIGURA 52-8. Dermatitis herpetiforme. Este trastorno incluye en forma típica pápulas y vesículas prurítica y agrupadas, en codos, rodillas, glúteos y nuca. Las vesículas suelen excoriarse por el prurito que las acompaña.

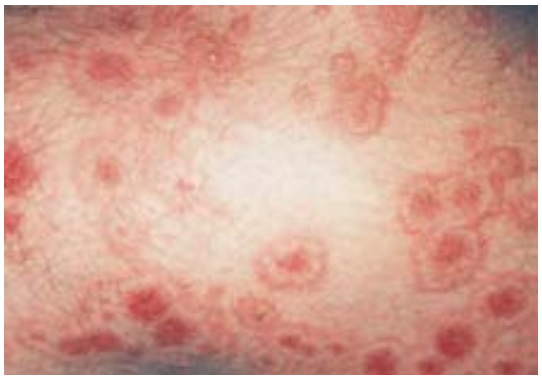

FIGURA 52-9. Eritema multiforme. Erupción caracterizada por múltiples placas eritematosas con morfología en iris o "diana". Por lo común es una reacción de hipersensibilidad a fármacos (como sulfonamidas) o infecciones (como HSV). *(Por cortesía de Yale Resident's Slide Collection, con autorización.)*

por *Pseudomonas* aparezcan de color azul pálido. La tiña del cuero cabelludo causada por ciertos dermatofitos como *Microsporum canis* o *M. audouini* muestra una fluorescencia amarilla. Las lesiones pigmentadas de la epidermis, como las pecas, se acentúan con la luz de Wood, mientras que los pigmentos dérmicos, como los de la hiperpigmentación posinflamatoria, pierden intensidad. El vitíligo (fig. 52-12) aparece totalmente blanco bajo la lámpara de Wood y a menudo se hacen evidentes zonas de afección no sospechadas con anterioridad. La lámpara de Wood también puede ayudar al diagnóstico de pitiriasis versicolor y al reconocimiento de manchas en "hoja de fresno" en los pacientes con esclerosis tuberosa.

FIGURA 52-10. Dermatitis alérgica por contacto (*allergic contact dermatitis,* ACD). *A.* Ejemplo de ACD en fase aguda con placas perfectamente definidas, húmedas y eccematosas de distribución peribucal. ***B.*** ACD en fase crónica en que se observa una placa húmeda, liquenificada y eritematosa en la piel expuesta por largo tiempo al níquel de una hebilla metálica. *(Por cortesía de Robert Swerlick, con autorización.)*

FIGURA 52-11. Urticaria. Pápulas y placas circunscritas y confluentes, edematosas y eritematosas características de esta erupción ampollosa.

Pruebas con parches. Las pruebas con parches se utilizan para diagnosticar la sensibilidad frente a un antígeno específico. Se realizan aplicando una serie de alergenos sospechosos a la espalda del paciente bajo apósitos oclusivos y dejándolos en contacto con la piel durante 48 h. Más tarde se retiran los apósitos y se examina la zona en busca de signos de hipersensibilidad retardada (p. ej., eritema, edema o papulovesículas). Esta prueba debe realizarse preferentemente por médicos expertos en la misma. A menudo resulta útil para la evaluación de los pacientes con dermatitis crónica.

LECTURAS ADICIONALES

Dermatology Lexicon Project: *www.futurehealth.rochester.edu/dlp2/*

James WD et al: *Andrews' Diseases of the Skin: Clinical Dermatology,* 10th ed. Philadelphia, Elsevier, 2006

Wolff K et al (eds): *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine,* 7th ed. New York, McGraw-Hill, 2008

FIGURA 52-12. Vitíligo. Las lesiones, de manera característica, están distribuidas en zonas periféricas y la despigmentación extraordinaria es consecuencia de la pérdida de los melanocitos.

53 Eccema, psoriasis, infecciones cutáneas, acné y otros trastornos cutáneos frecuentes

Calvin O. McCall, Thomas J. Lawley

ECCEMA Y DERMATITIS

El eccema es un tipo de dermatitis y los dos términos suelen utilizarse indistintamente (dermatitis o eccema atópico). El eccema es un "perfil reactivo" que surge con signos clínicos variables y es el signo histológico común de espongiosis (edema intercelular de la epidermis). El trastorno es la "expresión común final" de diversas enfermedades, incluidas las que serán expuestas en las secciones siguientes. Las lesiones primarias pueden incluir máculas, pápulas y vesículas eritematosas que coalescen para formar placas y "manchas". En el eccema grave predominan a veces lesiones secundarias por infección o excoriación, y se caracterizan por exudado y costras. En cuadros eccematosos crónicos la imagen característica del eccema puede distorsionarse por liquenificación (hipertrofia cutánea e intensificación de las marcas normales de la piel).

DERMATITIS ATÓPICA

La dermatitis atópica (*atopic dermatitis,* AD) es la expresión cutánea del estado atópico que se caracteriza por el antecedente familiar de asma, rinitis alérgica o eccema. La prevalencia de dicha forma de AD ha aumentado a nivel mundial. En el cuadro 53-1 se incluyen algunas de sus características.

CUADRO 53-1 CUADRO CLÍNICO DE LA DERMATITIS ATÓPICA

1. Prurito y rascado
2. La evolución se caracteriza por exacerbaciones y remisiones
3. Las lesiones son típicas de dermatitis eccematosa
4. Antecedentes personales o familiares de atopias (asma, rinitis alérgica, alergias a alimentos o eccema)
5. Evolución clínica que dura más de seis semanas
6. Liquenificación de la piel

La causa de la dermatitis atópica sólo se ha caracterizado en parte. Existe una clara predisposición genética. Cuando los dos progenitores están afectados, más de 80% de sus hijos manifiestan la enfermedad. Cuando sólo está afectado un progenitor, la prevalencia cae a poco más de 50%. Los pacientes con dermatitis atópica pueden presentar diversas alteraciones de la inmunoregulación, como son aumento de la síntesis de IgE, elevación de la IgE sérica y trastornos de las reacciones de hipersensibilidad retardada.

La presentación clínica a menudo varía con la edad. Hasta 50% de los pacientes con dermatitis atópica se presentan en el transcurso del primer año de vida, y 80% en los primeros cinco años. Hasta 80% termina por expresar simultáneamente rinitis alérgica o asma en fases posteriores de la vida. En el lactante se caracteriza por manchas inflamatorias exudativas y placas costrosas ubicadas en la cara, el cuello, las superficies extensoras y las ingles. El tipo de la infancia y la adolescencia se distingue por dermatitis en la piel de las flexuras, sobre todo en las fosas antecubital y poplítea **(fig. 53-1)**. Las dermatitis atópicas pueden mostrar resolución espontánea, pero más de 50% de los sujetos que las sufrieron de niños las presentarán en la vida adulta. La distribución de las lesiones puede ser semejante a la que surgió en la niñez. Sin embargo, los adultos a menudo tienen enfermedad local que se manifiesta en la forma de eccema de la mano o liquen simple crónico (véase más adelante en el presente capítulo). En personas con la forma local puede sospecharse la presencia de dermatitis atópica por lo característico de los antecedentes clínicos personales o familiares, o la presencia de los estigmas cutáneos que dejó la dermatitis mencionada, como palidez peribucal, un pliegue cutáneo adicional debajo del párpado inferior (línea de Dennie), intensificación de las líneas en la piel de las palmas y una mayor incidencia de infecciones cutáneas, en particular por *Staphylococcus aureus*. Sean cuales sean las otras manifestaciones del cuadro, un signo característico y notable de la dermatitis atópica es el prurito, que se exacerba con la sequedad de la piel. Muchos de los signos cutáneos en personas afectadas, como sería la liquenificación, son consecuencias del frotamiento y el rascado.

℞ DERMATITIS ATÓPICA

El tratamiento de la dermatitis atópica consiste en evitar los irritantes cutáneos, mantener una hidratación cutánea adecuada, utilizar con sensatez antiinflamatorios tópicos, y tratar pronto las lesiones cutáneas infectadas secundariamente. Se recomendará a los pacientes que se bañen con agua templada, pero no caliente, y que usen sólo jabón de baño neutro. Inmediatamente después del baño y con la piel aún húmeda, habrá que aplicar a las zonas de dermatitis un antiinflamatorio en crema o en pomada base, y todas las demás zonas de la piel se lubricarán con un humectante. Se necesitan unos 30 g del agente tópico para cubrir toda la superficie corporal de un adulto promedio.

FIGURA 53-1. Dermatitis atópica. Hiperpigmentación, liquenificación y exfoliación en los huecos del codo se observan en pacientes con dermatitis atópica. (*Por cortesía de Robert Swerlick, MD.*)

En casi todos los regímenes terapéuticos contra AD se utilizan glucocorticoides tópicos de potencia pequeña a intermedia. Puntos de preocupación constante son la atrofia cutánea y la posibilidad de absorción a nivel sistémico, en particular con los agentes más potentes. Es importante escoger los glucocorticoides tópicos de poca potencia o antiinflamatorios no esteroideos, para emplear en la cara y áreas intertriginosas y así llevar al mínimo el peligro de atrofia de la piel. En la actualidad se cuenta con dos antiinflamatorios no esteroideos, que son la pomada de tacrolimús y la crema de pimecrolimús. Son inmunosupresores macrólidos aprobados en Estados Unidos por la *Food and Drug Administration* (FDA) para empleo local en AD. En las publicaciones hay señalamientos de su eficacia más amplia; no originan atrofia de la piel ni suprimen el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenales. Sin embargo, en fecha reciente ha surgido preocupación de que aparezcan linfomas en pacientes tratados por los dos agentes. Por esta razón, hay que tener gran cautela al considerar su uso. En la actualidad son más caros que los glucocorticoides tópicos.

La infección secundaria de la piel eccematosa puede exacerbar la dermatitis atópica. Las lesiones cutáneas con costra y exudado pueden infectarse por *S. aureus*. Si se sospecha la infección mencionada, hay que obtener material de cultivo de las lesiones y emprender el uso de antibióticos sistémicos contra *S. aureus*. Es preferible utilizar inicialmente penicilinas o cefalosporinas resistentes a la penicilinasa. Por lo regular son adecuadas la dicloxacilina o la cefalexina (250 mg cuatro veces al día durante siete a 10 días); sin embargo, la selección del antibiótico debe ser orientada por los resultados de cultivos y por la respuesta clínica. Se sabe que más de la mitad de las cepas de *S. aureus* (SA) aisladas son resistentes a la meticilina (*methacillin resistant,* MR) en algunas comunidades, MRSA de origen comunitario o extrahospitalario (*community acquired MRSA,* CA-MRSA). Entre las recomendaciones actuales para tratar la infección de tipo CA-MRSA en adultos están el uso de trimetoprim/sulfametoxazol (una o dos tabletas de potencia doble, dos veces al día); minociclina (100 mg, dos veces al día); doxiciclina (100 mg dos veces al día) o clindamicina (300 a 450 mg cuatro veces al día). El tratamiento debe durar siete a 10 días. La resistencia inducible puede aminorar la utilidad de la clindamicina; esto último se detecta por una prueba de difusión con doble disco, que habrá que practicarse si el microorganismo aislado es resistente a la eritromicina, pero sensible a la clindamicina. Como complemento pueden ser útiles lavados con antibacterianos que contengan triclosán y la aplicación intermitente de mupirocina en vías nasales.

La erradicación del prurito es esencial para el tratamiento porque la dermatitis atópica (AD) suele constituir "un cuadro pruriginoso con expresión cutánea". Los antihistamínicos son muy útiles para controlar tal síntoma y la sedación leve que originan pudiera explicar su acción antipruriginosa. La sedación también limita a veces su utilidad; sin embargo, si se les utiliza a la hora de acostarse, los antihistamínicos con efecto sedante pueden facilitar el sueño. A diferencia de sus efectos en la urticaria, los antihistamínicos no sedantes y los bloqueadores selectivos de receptores H_2 tienen escasa utilidad para controlar el prurito de dermatitis atópica.

El tratamiento con glucocorticoides sistémicos se limitará a las exacerbaciones graves que no responden al tratamiento tópico conservador. En el paciente con eccema atópico crónico, el tratamiento con corticoides sistémicos tan sólo proporcionará un aclaramiento cutáneo de corta duración, pero su supresión se acompaña invariablemente de la reaparición, si no de un empeoramiento, de la dermatitis. En los pacientes que no respondan a los tratamientos convencionales se valorará la realización de pruebas cutáneas, a fin de descartar una dermatitis alérgica por contacto. No hay consenso en cuanto a la participación de los alergenos alimentarios de la dermatitis atópica y son escasas las pruebas de que pudieran ser factores causales, después de la lactancia. No ha sido útil en AD la inmunoterapia con aeroalergenos.

LIQUEN SIMPLE CRÓNICO

La entidad en cuestión puede constituir la etapa final de diversos cuadros pruríticos y eccematosos, incluida la dermatitis atópica. Consiste en una placa o placas circunscritas de piel liquenificada (engrosamiento de la piel e intensificación de las marcas normales por rascado o frotamiento por largo tiempo). Las áreas en que surge a menudo son la nuca, el dorso de los pies y los tobillos. El tratamiento del liquen simple crónico se orienta a romper el círculo vicioso de prurito y rascado por largo tiempo. Los glucocorticoides tópicos de gran potencia son útiles en muchos casos, pero en los recalcitrantes se necesita a veces aplicar dichos fármacos bajo una compresa oclusiva o por vía intralesional. Son útiles los antihistamínicos ingeribles como la hidroxicina (10 a 25 mg cada 6 h) o los antidepresivos tricíclicos con actividad antihistamínica como la doxepina (10 a 25 mg a la hora de acostarse), más bien por su acción sedante. Se necesitan a veces dosis mayores de tales agentes, pero puede ser molesta la sedación que ocasionan. Hay que orientar al paciente después de recibir tales medicamentos respecto a la conducción de vehículos o el manejo de equipo pesado.

DERMATITIS DE CONTACTO

La dermatitis de contacto es un proceso inflamatorio de la piel causado por uno o varios agentes exógenos que la lesionan de manera directa o indirecta.

La lesión puede estar producida por una característica inherente a un compuesto [dermatitis de contacto irritante (*irritant contact dermatitis,* ICD)]. Un ejemplo de ICD sería la dermatitis inducida por un ácido o una base concentrados. Los agentes que producen dermatitis de contacto alérgica (*allergic contact dermatitis,* ACD) inducen una respuesta inmunitaria ante un antígeno específico (dermatitis por hiedra venenosa). Las lesiones clínicas de la dermatitis de contacto pueden ser agudas (húmedas y edematosas) o crónicas (secas, engrosadas y escamosas), dependiendo de la persistencia de la agresión (véase fig. 52-10).

Dermatitis de contacto irritante. La ICD está por lo general bien delimitada y a menudo se localiza en las zonas de piel fina (párpados, zonas intertriginosas) o en zonas en las que el irritante estuvo tapado. Las lesiones oscilan desde un mínimo eritema cutáneo hasta zonas de edema marcado, vesículas y úlceras. Las dermatitis crónicas por irritantes de baja intensidad constituyen el tipo más común de ICD y las zonas afectadas con mayor frecuencia son las manos (véase más adelante en el presente capítulo). Los irritantes más comunes son el trabajo constante con la piel mojada, los jabones y detergentes. El tratamiento consiste en evitar los irritantes y utilizar guantes o ropas protectoras.

Dermatitis de contacto alérgica. La ACD es una manifestación de hipersensibilidad de tipo retardado mediada por los linfocitos T de memoria presentes en la piel. La causa más frecuente de ACD es la exposición a las plantas, en concreto a los miembros de la familia Anacardiaceae, como el género *Toxicodendrun.* La hiedra, el roble y el zumaque venenosos son miembros del género *Toxicodendrun* que producen una reacción alérgica caracterizada por eritema, vesiculación y prurito intenso. La erupción suele ser lineal, correspondiente a las zonas de la piel que estuvieron en contacto con las plantas. El antígeno sensibilizante común a estas plantas es el urushiol, una oleorresina que contiene el ingrediente activo pentadecilcatecol. La oleorresina se puede adherir a la piel, la ropa, las herramientas o las mascotas, y los artículos contaminados pueden provocar dermatitis hasta después de un almacenamiento prolongado. El líquido de las ampollas no contiene urushiol y no es capaz de inducir erupción cutánea en sujetos expuestos.

℞ DERMATITIS DE CONTACTO

Si se sospecha una dermatitis de contacto y se consigue identificar y eliminar el agente causal, la erupción desaparece. Por lo general, el tratamiento con corticoides tópicos fluorados de gran potencia suele ser suficiente para aliviar los síntomas mientras la dermatitis sigue su evolución. En el caso de personas que necesitan terapéutica sistémica, basta la ingestión diaria de prednisona, cuya dosis se comenzará a razón de 1 mg/kg, pero que no excederá de 60 mg/día. Habrá que disminuir la dosis en un lapso de dos a tres semanas, y cada fracción diaria se administrará en la mañana, con alimentos.

La identificación de un alergeno de contacto puede ser una tarea difícil y larga. En pacientes con una dermatitis que no responde al tratamiento convencional o con una distribución poco habitual hay que sospechar una ACD. Se realizará un interrogatorio cuidadoso acerca de las exposiciones profesionales y los medicamentos tópicos y por vía oral. Son sensibilizantes comunes los conservadores de los preparados tópicos, el sulfato de níquel, el dicromato potásico, el sulfato de neomicina, el timerosal, los perfumes, el formaldehído y los productos vulcanizantes. Las pruebas epicutáneas son útiles para identificar estos productos, pero no deben utilizarse en pacientes con dermatitis activa extensa o que estén en tratamiento con glucocorticoides sistémicos.

ECCEMA DE LA MANO

El eccema de la mano es una dermatosis crónica muy frecuente en que intervienen de manera importante factores exógenos y endógenos. Puede surgir junto con otros cuadros de la piel como dermatitis atópica, y pudiera participar el contacto con diversos agentes. Constituye una proporción grande de dermatosis vinculadas con las ocupaciones (laborales). La exposición crónica excesiva al agua y detergentes puede iniciar o agravar el proceso. Se presenta en forma de sequedad y grietas de la piel de las manos junto con grados variables de eritema y edema. A menudo la dermatitis comienza debajo de los anillos, donde quedan retenidos el agua y los irritantes. Una variante de la dermatitis de las manos, el eccema dishidrótico, se presenta con múltiples pápulas y vesículas de pequeño tamaño, intensamente pruriginosas, en las eminencias tenar e hipotenar y en las superficies laterales de los dedos **(fig. 53-2)**. Las lesiones tienden a aparecer en brotes que lentamente forman costras y se curan.

La evaluación del paciente con eccema de las manos comprenderá una evaluación de las posibles exposiciones profesionales. La anamnesis irá dirigida a identificar posibles exposiciones a irritantes o alergenos.

FIGURA 53-2. Eccema dishidrótico. Este ejemplo se caracteriza por vesículas profundas y exfoliación de las palmas y cara lateral de los dedos; la enfermedad suele acompañarse de diátesis atópica.

℞ ECCEMA DE MANOS

El tratamiento de la dermatitis de las manos consiste en la supresión de los irritantes, la identificación de los posibles alergenos de contacto, el tratamiento de la infección coexistente y la aplicación de glucocorticoides tópicos. Siempre que sea posible se protegerán las manos con guantes, preferiblemente de vinilo. El uso de guantes de caucho para proteger la piel se acompaña a veces de reacciones de hipersensibilidad a los componentes del material. Los pacientes pueden ser tratados con compresas frías húmedas, para después aplicar un glucocorticoide tópico de potencia media o alta en crema o pomada base. Al igual que en la dermatitis atópica, el tratamiento de la infección secundaria por estafilococos o estreptococos resulta esencial para lograr un buen control. Además, en todos los pacientes con dermatitis de las manos hay que descartar una posible infección por dermatofitos mediante una preparación de hidróxido potásico (KOH) y cultivo (véase más adelante en el presente capítulo).

ECCEMA NUMULAR

El eccema numular se caracteriza por lesiones circulares u ovales "similares a monedas", que comienzan en la forma de pequeñas pápulas edematosas que se encostran y descaman. Se desconoce el origen del trastorno, pero pudiera contribuir la sequedad de la piel. Entre los sitios frecuente que ataca están el tronco o las caras extensoras de las extremidades, en particular las zonas pretibiales o el dorso de las manos. Ataca más a menudo a varones y surge más comúnmente en la etapa media de la vida. El tratamiento es semejante al que se hace en la dermatitis atópica.

ECCEMA ASTEATÓTICO

El eccema en cuestión, conocido también como xerótico o "*dermatitis de invierno*" es un cuadro medianamente inflamatorio que surge en zonas de piel muy seca, en particular durante los secos meses del invierno. Desde el punto de vista clínico puede presentar muchos puntos comunes con el eccema numular. La forma mencionada de eccema es la que origina un gran número de consultas al médico, por el prurito que la acompaña. En zonas de sequedad cutánea, en particular en la cara anterior de los miembros pélvicos en ancianos, se advierten finas grietas y escamas, con eritema y sin él. El eccema asteatótico mejora adecuadamente con humectantes tópicos y al evitar el contacto de irritantes con la piel. Lo exacerban el baño excesivo y el empleo de jabones demasiado alcalinos.

DERMATITIS Y ÚLCERAS POR ESTASIS

La dermatitis por estasis aparece en extremidades pélvicas como consecuencia de insuficiencia venosa y edema crónico. El paciente puede señalar trombosis venosa profunda, signos de extracción de una vena o la presencia de venas varicosas. Los signos tempranos en este trastorno consisten en eritema leve y exfoliación acompañada de prurito. El típico signo inicial de afección es la cara interna del tobillo, a menudo sobre una vena distendida **(fig. 53-3)**. La dermatitis por estasis puede mostrar inflamación aguda con costras y exudado. En tal estado se le puede confundir fácilmente con celulitis. La dermatitis crónica mencionada suele acompañarse de fibrosis dérmica que se identifica

FIGURA 53-3. Dermatitis por estasis. Un ejemplo de dermatitis por estasis en la que hay zonas eritematosas, exfoliativas y húmedas en la porción inferior de la pierna. Se advierten varias úlceras por estasis.

FIGURA 53-4. Dermatitis seborreica. Se observa en este paciente eritema central de la cara, cubierto de escamas grasientas amarillas. *(Por cortesía de Jean Bolognia, MD.)*

clínicamente por el edema pardo y duro de la piel. Al evolucionar muestra pigmentación progresiva por la extravasación de eritrocitos por largo tiempo, que permite el depósito de hemosiderina en la piel. La dermatitis por estasis pueden complicarla infecciones secundarias y dermatitis por contacto. La forma grave puede ser precursora de las úlceras por estasis.

DERMATITIS POR ESTASIS Y ULCERACIÓN POR ESTASIS

Las personas con dermatitis por estasis y úlceras del mismo origen se benefician enormemente de la elevación de los miembros pélvicos y el empleo constante de medias compresivas, con un gradiente tensional de 30 a 40 mmHg, como mínimo. No son útiles las medias que ejercen menor compresión, como las usadas contra la embolia. Para tratar la dermatitis por estasis también es útil administrar emolientes o glucocorticoides tópicos de potencia media, además de evitar la exposición a irritantes. Para prevenir la aparición de úlceras resulta esencial proteger las extremidades pélvicas de lesiones, incluidas las causadas por rascado, y controlar el edema crónico. A veces se necesitan diuréticos para controlar adecuadamente el edema crónico.

Las úlceras por estasis son difíciles de tratar y su resolución es lenta. Es de suma importancia elevar en la medida de lo posible la extremidad afectada. El operador debe conservar la úlcera limpia de material necrótico, por desbridamiento suave, la cubrirá con un apósito semipermeable y colocará otro apósito compresivo o una media con la misma función. Es mejor no aplicar glucocorticoides a las úlceras porque pueden retrasar la cicatrización; sin embargo, se puede aplicar a la piel vecina para controlar el prurito, el rascado y el traumatismo adicional. Las lesiones infectadas secundariamente se tratarán con los antibióticos apropiados por vía oral, aunque es preciso señalar que todas las úlceras quedarán colonizadas por bacterias, y que el objetivo del tratamiento antibiótico no debe ser la eliminación de todo crecimiento bacteriano. Se tendrá gran cuidado de descartar causas corregibles de úlceras en extremidades inferiores (hipercoagulación, vasculitis) antes de comenzar el tratamiento a largo plazo que se ha descrito.

DERMATITIS SEBORREICA

La enfermedad mencionada es común y crónica y se caracteriza por escamas grasientas sobre placas o zonas eritematosas. La induración y la descamación suelen ser menos intensas que en la psoriasis, pero entre ambas entidades hay signos clínicos comunes, como la llamada "sebopsoriasis". El sitio que ataca con mayor frecuencia es la piel cabelluda, donde se le identifica en la forma de caspa intensa. En la cara, la dermatitis seborreica afecta las cejas, los párpados, la glabela y los pliegues nasolabiales (fig. 53-4). En esta entidad también es frecuente la descamación del conducto auditivo externo. Como aspecto adicional, las zonas retroauriculares se tornan maceradas y dolorosas al tacto. La dermatitis mencionada también aparece en la zona central del tórax, las axilas, las ingles, los pliegues submamarios y el pliegue interglúteo. En raras ocasiones origina dermatitis generalizada. El prurito es variable.

La dermatitis seborreica puede aparecer durante las primeras semanas de vida, y en este contexto se observa en el cuero cabelludo ("costra láctea"), cara o ingles. Rara vez se observa en los niños después de la lactancia, aunque se hace evidente de nuevo durante la vida adulta. Aunque se observa con frecuencia en los pacientes con la enfermedad de Parkinson, accidentes cerebrovasculares e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), la inmensa mayoría de las personas con dermatitis seborreica no padecen ninguna enfermedad subyacente.

DERMATITIS SEBORREICA

El tratamiento a base de glucocorticoides tópicos de poca potencia suele ser eficaz con un antimicótico local como la crema de cetoconazol (ketoconazol) o ciclopirox. Las zonas de la piel cabelluda y la barba benefician a veces con champúes contra la caspa, que deben permanecer 3 a 5 min en esos sitios antes de ser lavados. Las soluciones tópicas de glucocorticoides de alta potencia (betametasona o clobetasol) son eficaces para controlar el ataque intenso de la piel cabelluda. Ese tipo de glucocorticoides no debe utilizarse en la cara, porque su uso puede originar rosácea o atrofia corticoinducida. Otros fármacos por emplear en vez de los esteroides tópicos son el tacrolimús y el pimecrolimús, en particular cuando la dermatitis seborreica afecta párpados, aunque

CUADRO 53-2 TRASTORNOS PAPULOESCAMOSOS

	Signos clínicos	Otros signos notables	Signos histológicos
Psoriasis	Placas eritematosas demarcadas netamente, con escamas similares a la mica; afecta predominantemente codos, rodillas y cuero cabelludo; las formas atípicas pueden afectar zonas intertriginosas; las formas eruptivas a veces acompañan a infecciones	El cuadro puede ser agravado por algunos fármacos e infecciones, y las formas graves suelen aparecer en la infección por VIH	Acantocitosis, proliferación vascular
Liquen plano	Pápulas violáceas poligonales que generan intenso prurito; marcas blanquecinas como en encaje vinculadas en particular con lesiones de las mucosas	Algunos fármacos pueden inducir el liquen: tiazidas y antipalúdicos	Dermatitis de interfaz
Pitiriasis rosada	Antes de la erupción suele surgir una placa o zona premonitoria; surgen placas ovales o redondas con escamas en hilera que muy a menudo afectan el tronco y la erupción aparece en pliegues de la piel con lo cual surge una imagen "en abeto"; por lo regular no afecta palmas ni plantas	Prurito variable; cede por sí solo en cuestión de dos a ocho semanas; su aspecto puede ser imitado por la sífilis secundaria	Los signos patológicos suelen ser inespecíficos
Dermatofitosis	Imagen polimórfica que depende del dermatofito, el sitio corporal y la respuesta del hospedador; se define netamente por placas poco demarcadas y exfoliativas, con inflamación o sin ella; puede acompañarse de alopecia	En el preparado con hidróxido de potasio se pueden advertir hifas ramificantes y es útil el cultivo	Presencia de hifas y neutrófilos en el estrato córneo

en Estados Unidos no han recibido aprobación de la *Food and Drug Administration* (FDA) para tales indicaciones.

CUADRO 53-3 TERAPIA SISTÉMICA APROBADA POR LA FDA CONTRA LA PSORIASIS

Agente	Tipo de fármaco	Administración		Reacciones adversas (escogidas)
		Vía	Frecuencia	
Metotrexato	Antimetabolito	Oral	Semanal	Hepatotoxicidad, efectos tóxicos en pulmones, pancitopenia, mayor posibilidad de cánceres, estomatitis ulcerosa, náuseas, diarrea, teratogenia
Acitretina	Retinoide	Oral	Diaria	Teratogenia, formación de osteofitos, hiperlipidemia, exacerbación de enteropatía inflamatoria, hepatotoxicidad y depresión
Ciclosporina	Inhibidor de calcineurina	Oral	Dos veces al día	Disfunción renal, hipertensión, hiperpotasiemia, hiperuricemia, hipomagnesiemia, hiperlipidemia y mayor riesgo de cánceres

ENFERMEDADES PAPULOESCAMOSAS (cuadro 53-2)

PSORIASIS

La psoriasis es una de las enfermedades dermatológicas más frecuentes y afecta hasta 1% de la población mundial. Es un trastorno cutáneo inflamatorio crónico que clínicamente se caracteriza por pápulas y placas redondeadas, eritematosas, bien delimitadas, cubiertas por una descamación micácea plateada. Las lesiones muestran prurito variable. Es frecuente la afección de zonas que han sufrido traumatismos (fenómeno isomórfico o de Koebner). Existen otros factores externos que pueden exacerbar la psoriasis, como infecciones, estrés y medicamentos (litio, bloqueadores beta y antipalúdicos).

La variedad más común de psoriasis es la denominada *tipo placa.* Estos pacientes presentan placas estables, de crecimiento lento, que permanecen básicamente sin cambios durante periodos prolongados. Las zonas que afecta con mayor frecuencia son codos, rodillas, pliegue interglúteo y piel cabelluda. El ataque tiende a ser simétrico. La psoriasis en placas por lo común surge poco a poco y sigue una evolución indolente. Pocas veces cede de modo espontáneo. La psoriasis inversa afecta las regiones intertriginosas como la axila, las ingles, la región submamaria y el ombligo; también ataca a veces la piel cabelluda, las palmas y las plantas. Las lesiones individuales son placas netamente demarcadas (véase la fig. 52-7), pero según su sitio, pueden ser húmedas y sin exfoliación.

La *psoriasis eruptiva* (psoriasis goteada) es la más frecuente en niños y adultos jóvenes. Aparece de forma aguda en sujetos sin psoriasis o con psoriasis crónica en placas. Se presenta en forma de múltiples pápulas pequeñas eritematosas y descamativas, frecuentemente después de una infección de vías respiratorias superiores por estreptococos hemolíticos beta. El diagnóstico diferencial se hará con la pitiriasis rosada y con la sífilis secundaria.

La *psoriasis pustulosa* es otra variante. La enfermedad puede localizarse en palmas y plantas o ser generalizada. Independientemente de la extensión del ataque, la piel es eritematosa, tiene pústulas y escamas en forma variable. En las palmas y las plantas, si está localizada, se puede confundir fácilmente con el eccema. En la forma generalizada los episodios se caracterizan por fiebre de 39 a 40°C durante varios días, acompañada de erupción generalizada de pústulas estériles contra un "fondo" de eritema intenso; puede surgir más tarde eritrodermia. Los episodios de fiebre y pústulas son repetitivos. Esta forma de psoriasis puede ser desencadenada por irritantes locales, factores como embarazo, fármacos, infecciones y la cesación del empleo de glucocorticoides sistémicos. En las personas no embarazadas el tratamiento más indicado lo constituyen los retinoides ingeribles.

Alrededor de 50% de los pacientes con psoriasis presenta afección de las uñas de los dedos, que aparecen con un aspecto punteado, engrosadas o con hiperqueratosis subungueal. Alrededor de un 5 a 10% de los pacientes con psoriasis experimentan molestias articulares asociadas, mucho más frecuentes en los pacientes con afección ungueal. Aunque en algunos casos coincide con la aparición de una artritis reumatoide clásica (cap. 314), muchos presentan artritis psoriásica de uno de tres tipos: 1) artritis inflamatoria asimétrica que afecta con mayor frecuencia a las articulaciones interfalángicas distales y proximales y con menor frecuencia a las rodillas, las caderas, los tobillos y las muñecas; 2) enfermedad parecida a la artritis reumatoide seronegativa; un porcentaje importante de estos pacientes evolucionan a una grave artritis destructiva, o 3) enfermedad limitada a la columna vertebral (espondilitis psoriásica).

No se conoce en detalle el origen de la psoriasis, pero se advierte netamente un componente genético en ella. Más de 50% de quienes la tienen señalan un antecedente familiar positivo. Las lesiones psoriásicas muestran infiltrados de células T activadas que, en opinión de expertos, elaboran citocinas que originan la hiperproliferación de queratinocitos, que a su vez causan los signos clínicos característicos. En el tratamiento de la psoriasis intensa (véase más adelante en este capítulo) suelen ser eficaces agentes que inhiben la activación de las células mencionadas, la expansión clonal o la liberación de citocinas proinflamatorias.

Rx PSORIASIS

El tratamiento de la psoriasis depende del tipo, localización y extensión de la enfermedad. Es preciso aconsejar a todos los pacientes que eviten la sequedad o irritación excesiva de la piel y mantengan una hidratación cutánea adecuada. La mayoría de los pacientes con psoriasis circunscrita en placas pueden tratarse con glucocorticoides tópicos de potencia media, aunque su utilización prolongada suele acompañarse de una pérdida de eficacia (taquifilaxia) y atrofia de la piel. Para combatir la psoriasis también son eficaces un retinoide (tazaroteno) y un análogo tópico de vitamina D (calcipotrieno), los cuales han sustituido en gran medida a otros agentes de ese tipo, como el alquitrán, el ácido salicílico y la antralina.

La luz ultravioleta, natural o artificial, es una modalidad eficaz en muchos pacientes de psoriasis extensa. También son muy eficaces variantes como la luz ultravioleta B (UV-B), la UV-B de banda angosta y el espectro ultravioleta A (UV-A), con psoralenos orales o tópicos (*psoralen with ultraviolet A light,* PUVA). La aplicación duradera de luz UV puede originar una mayor incidencia de cáncer cutáneo del tipo del melanoma y no melanoma. La fototerapia UV está contraindicada en personas que reciben ciclosporina, y se le utilizará con enorme cautela en todas las personas inmunodeficientes por el mayor peligro de que aparezcan neoplasias cutáneas.

En la enfermedad psoriásica grave y diseminada cabe recurrir a otros agentes **(cuadro 53-3)**. No deben utilizarse los glucocorticoides orales en estos casos, por la posibilidad de que surja psoriasis pustulosa letal cuando se interrumpa su empleo. El metotrexato es un agente eficaz, en particular en casos de artritis psoriásica. El retinoide sintético acitretina es útil, en particular si se desea evitar la inmunosupresión; sin embargo, su empleo es frenado por sus efectos teratógenos.

Los datos que indican que la psoriasis es un trastorno mediado por células T han canalizado los intentos terapéuticos a la inmunorregulación. La ciclosporina y otros inmunosupresores pueden ser muy eficaces para tratar la enfermedad, y se ha prestado gran atención a la obtención de productos biológicos con propiedades inmunosupresoras más selectivas y mejores perfiles de seguridad **(cuadro 53-4)**. La experiencia habida con dichos agentes es escasa y no ha cesado la aparición de datos sobre el uso de combinaciones y de efectos adversos. El empleo de inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (*tumor necrosis factor-alpha,* TNF-α) puede empeorar la insuficiencia cardiaca congestiva (*congestive heart failure,* CHF) y deben usarse con cautela en personas en peligro de mostrar dicha insuficiencia. Además, nunca se emprenderá el uso de inmunosupresores para combatir la psoriasis si la persona tiene una infección grave; en estos casos hay que practicar todos los estudios sistemáticos para identificar tuberculosis. El uso de tales agentes sistémicos puede ser frenado por los cánceres, en particular el riesgo o los antecedentes de algunos de ellos.

LIQUEN PLANO

El liquen plano (LP) es un cuadro papuloescamoso que puede afectar la piel, la piel cabelluda, las uñas y las mucosas. Las lesiones primarias en la piel son pápulas pruriginosas, poligonales, de superficie plana y violáceas. La revisión minuciosa de su superficie suele detectar una red de líneas grises (estrías de Wickham). Las lesiones mencionadas pueden surgir en cualquier zona pero muestran predilección por muñecas, zona pretibial, área lumbar y genitales **(fig. 53-5)**. El ataque de la piel cabelluda, llamado liquen planopilaris, puede originar alopecia cicatrizal y el ataque de las uñas deformidad permanente o pérdida de uñas de manos y pies. Un liquen plano suele afectar mucosas, en particular la vestibular en la boca, pero también puede manifestarse por alteraciones muy diversas que van desde una erupción reticular blanquecina y leve de la mucosa, hasta estomatitis erosiva intensa. Esta última entidad puede persistir durante años y se vincula con un mayor peligro de carcinoma de células epidermoides de la boca. Después de administrar innumerables fármacos, como diuréticos tiazídicos, sales de oro, antipalúdicos, penicilamina y fenotiazinas y en personas con lesiones cutáneas de la enfermedad crónica de rechazo inverso (injerto contra hospedador), se han observado erupciones cutáneas cuyo aspecto se asemeja al liquen plano. Además, el LP puede presentarse con infección por hepatitis C. La evolución del LP es variable, aunque la mayoría de los pacientes presentan remisiones espontáneas entre seis meses y dos años después del comienzo de la enfermedad. Los glucocorticoides tópicos constituyen la base del tratamiento.

CUADRO 53-4 PRODUCTOS BIOLÓGICOS APROBADOS CONTRA LA PSORIASIS O LA ARTRITIS PSORIÁSICA

Agente	Mecanismo de acción	Indicación	Administración		Posibles efectos adversos
			Vía	Frecuencia	
Alefacept	Anti-CD-2	Ps	IM	Una vez por semana × 12 semanas; es factible repetir	Linfopenia, mayor posibilidad de aparición de cánceres, infecciones graves
Etanercept	Anti-TNF-α	Ps, PsA	SC	Una o dos veces por semana	Infecciones graves y alteraciones del sistema nervioso y la sangre, mayor posibilidad de cánceres
Efalizumab	Anti-CD-11a	Ps	SC	Una vez por semana	Infecciones graves, mayor posibilidad de cánceres, trombocitopenia, anemia hemolítica y empeoramiento de la psoriasis
Adalimumab	Anti-TNF-α	PsA	SC	Cada tercera semana	Infecciones graves, problemas neurológicos, mayor posibilidad de cánceres, reacciones de hipersensibilidad y hematológicas
Infliximab	Anti-TNF-α	PsA	IV	Venoclisis inicial seguida por venoclisis en las semanas dos y seis, y seguir cada ocho semanas	Infecciones graves, hepatotoxicidad, trastornos hematológicos, reacciones de hipersensibilidad y problemas neurológicos, mayor posibilidad de cánceres

Ps, psoriasis; PsA, artritis psoriásica (*psoriatic arthritis*); IM, intramuscular; SC, subcutánea; TNF, factor de necrosis tumoral.

PITIRIASIS ROSADA

La pitiriasis rosada (PR) es una erupción papuloescamosa de causa desconocida que aparece con mayor frecuencia en primavera y otoño. Su primera manifestación es la aparición de una lesión anular de 2 a 6 cm (la placa heráldica). Entre unos días y unas semanas después aparecen muchas lesiones anulares o papulosas menores que se distribuyen preferentemente por el tronco **(fig. 53-6)**. Las lesiones suelen ser ovaladas, con su eje mayor paralelo a las líneas de los pliegues cutáneos. Las lesiones individuales tienen un color que oscila desde rojo hasta marrón, con descamación posterior. La PR comparte muchas características con la erupción de la sífilis secundaria, pero las lesiones en palmas y plantas son extremadamente raras en la PR y frecuentes en la sífilis secundaria. La erupción tiende a ser poco pruriginosa y persiste por tres a ocho semanas. El tratamiento va dirigido en general a aliviar el prurito y consiste en antihistamínicos orales, glucocorticoides tópicos de potencia media y, en algunos casos, fototerapia con luz ultravioleta tipo B.

INFECCIONES CUTÁNEAS (cuadro 53-5)

IMPÉTIGO, ECTIMA Y FURUNCULOSIS

El *impétigo* es una infección bacteriana superficial frecuente en la piel causada muy a menudo por *S. aureus* (cap. 129), y en algunos casos por los estreptococos hemolíticos beta del grupo A (cap. 130). La lesión primaria es una pústula superficial que se rompe y forma la característica costra melisérica de color amarillo pardusco (cap. 130). Las lesiones pueden surgir en la piel normal (infección primaria) o en zonas afectadas por otra dermatosis (infección secundaria). Las lesiones causadas por los estafilococos pueden ser ampollas claras a tensión, y esta forma menos frecuente del trastorno ha sido llamada *impétigo ampollar* o *estafilocócico.* Las ampollas se forman por la producción de una toxina exfoliativa por el fago de tipo II de *S. aureus*; es la misma toxina que origina el síndrome estafilocócico de "piel escaldada" (*staphylococcal scalded-skin syndrome,* SSSS) o epidermólisis estafilocócica aguda, que a veces culmina en el desprendimiento impresionante de la epidermis por las ampollas. El SSSS es más frecuente en niños que en adultos; sin embargo, en personas con un cuadro ampollar generalizado hay que pensar en él, junto con la necrólisis epidérmica tóxica y erupciones medicamentosas intensas. El *ectima* es una variante del impétigo que muestra lesiones ulceradas "en sacabocado"; puede ser consecuencia del impétigo descuidado o mal tratado. El tratamiento de una y otra entidades comprende el desbridamiento suave de las costras adheridas, facilitado por el empleo de compresas húmedas y antibióticos tópicos, junto con la ingestión de antibióticos adecuados. La *furunculosis* también es causada por *S. aureus* y en los últimos 10 años ha despertado gran interés por MRSA de origen comunitario (CA-MRSA). En cualquier superficie cutánea puede surgir un furúnculo y es un nódulo eritematoso doloroso. Las lesiones pueden ser solitarias, pero suelen ser múltiples. La persona suele pensar que fue picada por una araña o un insecto. Parientes o contactos cercanos también pueden mostrar el ataque. Los furúnculos se rompen y drenan de modo espontáneo o a veces se necesita su corte y drenaje, medida que puede ser adecuada en el caso de furúnculos solitarios pequeños sin celulitis ni síntomas generales. Siempre que sea posible hay que enviar al laboratorio para cultivo el material de la lesión. Las recomendaciones actuales en caso de infecciones por microorganismos sensibles a meticilina incluyen los antibióticos lactámicos beta. En párrafos anteriores fue expuesto el tratamiento de CA-MRSA (consultar "Dermatitis atópica"). Adiciones terapéuticas útiles son las compresas tibias y la mupirocina nasal. En caso de infecciones graves se necesitan a veces antibióticos intravenosos.

ERISIPELAS Y CELULITIS

Véase el capítulo 119

DERMATOFITOSIS

Los dermatofitos son hongos que infectan la piel, el cabello y las uñas, y pertenecen a los géneros *Trichophyton, Microsporum* y *Epidermophyton.* La tiña del cuerpo, o la infección de la piel relativamente lampiña, puede asumir un

FIGURA 53-5. Liquen plano. Un ejemplo de liquen plano donde se observan múltiples pápulas y placas violáceas aplanadas. Otro signo puede ser la atrofia ungueal, como se advierte en la uña del pulgar. *(Por cortesía de Robert Swerlick, MD.)*

FIGURA 53-6. Pitiriasis rosada. En este paciente se observa una distribución en múltiples manchas eritematosas redondas u ovales con exfoliación central en líneas de tensión de la piel en el tronco.

CUADRO 53-5 INFECCIONES FRECUENTES DE LA PIEL

	Signos clínicos	Agente causal	Tratamiento
Impétigo	Pápulas encostradas meliséricas, placas o bulas	Estreptococos del grupo A y *Staphylococcus aureus*	Antibióticos sistémicos o tópicos contra estafilococos
Dermatofitosis	Placas exfoliativas anulares, inflamatorias o no inflamatorias; puede haber pérdida capilar; en caso de haber ataque de la ingle, no hay afección del escroto; se identifican hifas en el preparado con hidróxido de potasio	*Trichophyton, Epidermophyton* o especies de *Microsporum*	Preparados tópicos azólicos; griseofulvina, terbinafina o azoles sistémicos
Candidosis	Pápulas y placas inflamatorias con pústulas satelitales, a menudo en zonas intertriginosas; pueden abarcar el escroto; en el preparado con hidróxido de potasio se advierten seudohifas	*Candida albicans* y otras especies de *Candida*	Nistatina o azoles tópicos; azoles sistémicos en enfermedad rebelde al tratamiento
Tiña versicolor	Placas escamosas hiperpigmentadas o hipopigmentadas en el tronco; en el preparado con KOH se advierte la mezcla característica de hifas y esporas ("fideos con carne")	*Malassezia furfur*	Loción de sulfuro de selenio o azoles tópicos

aspecto que varía con la magnitud de la reacción inflamatoria acompañante (fig. 52-11). Las infecciones típicas generan una imagen anular que, al decir de los pacientes, parece una "tiña" redonda. En algunas infecciones hay nódulos inflamatorios o granulomas profundos, especialmente en aquellas tratadas de manera inapropiada con glucocorticoides tópicos de potencia media o grande. La afección de la ingle (tiña crural) es más frecuente en varones que en mujeres; aparece en la forma de una erupción eritematosa exfoliativa que no afecta el escroto. La infección del pie (tiña del pie) es la dermatofitosis más frecuente y suele ser crónica; se caracteriza por signos variables como eritema, edema, exfoliación, prurito y a veces vesículas. El ataque puede ser muy amplio o localizado, pero por lo común se centra en el espacio interdigital (entre el cuarto y el quinto dedos del pie). La infección de las uñas (tiña de las uñas u onicomicosis) se observa en muchos sujetos con tiña del pie y se caracteriza por opacificación y engrosamiento de las uñas y restos subungueales. La variante distal-lateral es la más frecuente. La onicomicosis subungueal proximal puede ser un marcador de la infección de VIH u otros estados inmunodeficientes. La infección del cuero cabelludo por dermatofitos (tiña de la cabeza) ha reaparecido en proporciones epidémicas, ante todo afecta niños del interior de ciudades, pero también ataca a adultos. El microorganismo predominante es *T. tonsurans* que produce una infección limitadamente inflamatoria, con exfoliación leve y pérdida capilar, difusa o circunscrita. *T. tonsurans* también puede originar una dermatosis muy inflamatoria, con edema y nódulos; el cuadro mencionado ha sido llamado querión.

El diagnóstico de la tiña se hace en material obtenido por raspado de piel, uñas o de cabello, por cultivo o estudio microscópico directo con una preparación de hidróxido de potasio (KOH). Habrá que enviar los recortes de las uñas para estudio histológico, y tinción con ácido peryódico de Schiff (*periodic acid Schiff,* PAS).

Rx DERMATOFITOSIS

Para tratar la infección por dermatofitos pueden utilizarse tratamientos tópicos y sistémicos, dependiendo del lugar afectado y del tipo de infección. El tratamiento tópico suele ser eficaz en las tiñas corporal e inguinal no complicadas, y en la tiña del pie limitada. No resulta eficaz como monoterapia en la tiña del cuero cabelludo o la onicomicosis. Los imidazoles, los triazoles y las alilaminas tópicos pueden ser eficaces contra las dermatofitosis, pero la nistatina no es activa contra los dermatofitos. La aplicación por lo común se hace dos veces al día, y el tratamiento debe continuar una semana después de la resolución clínica de la infección. Las tiñas del pie necesitan tratamientos más largos y a menudo reaparecen. A veces se necesitan antimicóticos ingeribles en el caso de la tiña del pie o del cuerpo rebelde al tratamiento.

Los antimicóticos orales se necesitan en infecciones dermatofíticas que afectan el cabello y las uñas y en otros casos en que no hay mejoría con los fármacos tópicos. Es importante confirmar que los hongos son la causa del problema, para lo cual debe utilizarse directamente el microscopio o hacer cultivo antes de administrar o prescribir antimicóticos orales. Todos los agentes de esta categoría pueden causar efectos adversos (tóxicos) en hígado y es mejor no utilizarlos en embarazadas o mujeres que amamantan un bebé.

La griseofulvina es el único agente oral aprobado en Estados Unidos contra dermatofitosis que afectan la piel, el cabello o las uñas. Si se utiliza, la dosis diaria de 500 mg en partículas micronizadas o 375 mg en partículas ultramicronizadas, ingeridas con comidas grasientas, son adecuadas contra muchas de las dermatofitosis. En algunos casos de tiñas del pie o de la cabeza se necesitan dosis más altas. La dosis diaria usual del adulto en la tiña de la cabeza es 1 g de la presentación micronizada o de 0.5 g de la ultramicronizada. La tiña extraordinariamente inflamada de la cabeza puede originar cicatrices y alopecia, y para evitar tales secuelas pueden ser útiles los glucocorticoides sistémicos o tópicos. El tratamiento puede durar dos semanas (en casos no complicados) de tiña corporal; ocho a 12 semanas en el de tiña de la cabeza o incluso seis a 18 meses en el caso de la onicomicosis. Ante la elevada cifra de recidivas, la griseofulvina rara vez se utiliza contra infecciones de las uñas. Entre sus efectos adversos frecuentes están molestias gastrointestinales, cefalea y urticaria.

En Estados Unidos se ha aprobado el uso de itraconazol y terbinafina orales contra la onicomicosis. El primer fármaco se administra en forma continua todos los días (200 mg/día) o en forma intermitente (200 mg dos veces al día durante una semana cada mes) con alimentos. En el caso de las uñas de las manos se necesitan dos meses de administración ininterrumpida o dos ciclos intermitentes. En el caso de uñas de los pies se necesitan tres meses de administración continua o tres ciclos intermitentes. El itraconazol puede ocasionar interacciones graves con otros fármacos que utilizan el sistema de la enzima P450 para su metabolismo. La terbinafina (250 mg/día) también resulta eficaz contra la onicomicosis; se administra en forma continua durante seis semanas en infecciones de uñas de dedos de la mano y 12 semanas en el caso de las del pie. Este fármaco tiene menos interacciones medicamentosas, pero hay que tener cautela en individuos que reciben simultáneamente otros fármacos.

TIÑA VERSICOLOR

La tiña versicolor es causada por un hongo dimórfico no dermatofítico, *Malassezia furfur*, que se localiza normalmente en la piel. En la expresión de la infección intervienen factores incitantes como calor y humedad. Las lesiones típicas comprenden máculas exfoliativas ovales, pápulas y "manchas" en el tórax, los hombros y el dorso, pero rara vez en la cara o zona distal de extremidades. En personas de piel oscura asumen el aspecto de zonas hipopigmentadas, en tanto que en las de piel clara son levemente eritematosas o hiperpigmentadas. En el preparado de las escamas con KOH se advertirá confluencia de hifas cortas y esporas redondas ("como un plato de fideos con albondiguillas"). Las lociones o champúes que contienen azufre, ácido salicílico o sulfuro de selenio eliminarán la infección si se utilizan todos los días durante una a dos semanas, y después, cada semana. Los preparados en cuestión son irritantes si quedan en contacto con la piel por más de 10 min; por tal razón, es importante eliminarlos totalmente por lavado. También son eficaces algunos antimicóticos orales, pero con ellos no se obtienen resultados permanentes, y en Estados Unidos no han sido aprobados por la FDA para tal indicación. El cetoconazol se ha utilizado en una sola dosis de 400 mg; el paciente espera 1 h, se ejercita hasta sudar y deja que la piel se seque. El itraconazol y el fluconazol también se han utilizado en dosis y frecuencias diversas. La griseofulvina no es eficaz y la terbinafina tampoco es siempre eficaz contra la tiña versicolor.

CANDIDOSIS

La candidosis es una infección fúngica producida por una familia de levaduras, cuyas manifestaciones pueden localizarse en la piel o, rara vez, ser sistémicas y poner en peligro la vida. El microorganismo causal suele ser *Candida albicans*, aunque también puede ser *C. tropicalis, C. parapsilosis* o *C. krusei.* Estos microorganismos son saprofitos normales del aparato digestivo, pero pueden proliferar en exceso (por lo general debido a un tratamiento con antibióticos de amplio espectro) y producir enfermedad en diversos lugares de la piel. Otros factores predisponentes son la diabetes mellitus, el intertrigo crónico, la utilización de anticonceptivos orales y la inmunodeficiencia celular. La candidosis es una infección muy común en las personas infectadas por el VIH (cap. 182). Es frecuente la afección de la cavidad bucal. Puede haber lesiones en la lengua o la mucosa de la mejilla (muguet), que aparecen como placas blanquecinas (véase fig. 52-12). En el examen microscópico de las muestras obtenidas por raspado se observan seudohifas y formas

levaduriformes. Las lesiones fisuradas y maceradas de las comisuras labiales (boqueras) son frecuentes en los pacientes con dentaduras postizas mal ajustadas y también pueden acompañarse de infección candidósica. Además, estas infecciones presentan afinidad por las zonas húmedas y maceradas de forma crónica y pueden producirse alrededor de las uñas (onicólisis y paroniquia) y en zonas intertriginosas. Las lesiones intertriginosas son edematosas, eritematosas y descamativas, salpicadas de "pústulas satélites". En los varones es frecuente la afección del pene y del escroto, así como de la cara interna de los muslos. A diferencia de las infecciones por dermatofitos, las infecciones candidósicas se acompañan a menudo de una reacción inflamatoria marcada. El diagnóstico se basa en el modelo clínico y en la demostración de levaduras en los preparados con KOH o en los cultivos.

Rx CANDIDOSIS

El tratamiento consiste en eliminar los factores predisponentes, como el empleo de antibióticos o la humedad crónica, y la utilización de un tratamiento antimicótico tópico o sistémico apropiado. Entre los agentes tópicos eficaces se encuentran la nistatina y los azoles tópicos (miconazol, clotrimazol, econazol o cetoconazol). La reacción inflamatoria que a menudo acompaña a la infección candidósica en la piel lampiña debe tratarse con una loción o crema de glucocorticoides suaves (hidrocortisona a 2.5%). El tratamiento sistémico se reserva para los pacientes inmunodeprimidos o para los sujetos con una enfermedad crónica o recurrente que no responden o no toleran el tratamiento tópico apropiado. Los agentes ingeribles aprobados para tratar la candidosis incluyen itraconazol y fluconazol. La nistatina oral es eficaz únicamente en las candidosis de vías gastrointestinales. No son eficaces griseofulvina ni terbinafina.

VERRUGAS

Las verrugas son neoplasias cutáneas causadas por virus de papiloma. Se han descrito más de 100 virus de este tipo en seres humanos (*human papilloma virus*, HPV). La verruga típica, que es la vulgar, es una excrecencia sésil, redondeada, que tiene aproximadamente 1 cm de diámetro. Su superficie es hiperqueratósica y comprende muchas prominencias filamentosas. El HPV, que causa la típica verruga vulgar, también puede causar verrugas plantares, planas y filiformes (también típicas). Las verrugas plantares son endofíticas y están cubiertas por queratina gruesa. En el corte se suele observar un núcleo central de restos queratinizados y puntos hemorrágicos sangrantes. Las verrugas filiformes se aprecian casi siempre en la cara, el cuello y los pliegues cutáneos y se presentan como lesiones papilomatosas de base estrecha. Las verrugas planas hacen un pequeño relieve y su superficie es aterciopelada, no verrugosa. Tienen predilección por la cara, los brazos y las piernas, y a menudo se diseminan con el afeitado.

Las verrugas genitales comienzan como pequeños papilomas que pueden crecer hasta formar grandes lesiones vegetantes. En las mujeres pueden afectar los labios, el perineo o la región perianal. Además, puede afectarse la mucosa de la vagina, la uretra y el ano, así como el epitelio cervical. En los varones, las lesiones aparecen al principio en el surco balanoprepucial, pero pueden observarse también en el pene, el escroto, la piel perianal o la uretra.

Se han acumulado innumerables datos que sugieren que el HPV interviene en la génesis de neoplasias del cuello cervicouterino y la piel anogenital (cap. 93). Los tipos 16 y 18 del HPV han sido estudiados más intensamente y constituyen los principales factores de riesgo de neoplasia intraepitelial y carcinoma escamoso de cuello uterino, ano, vulva y pene. El riesgo es mayor en personas inmunosuprimidas después de recibir un órgano sólido en trasplante y en sujetos infectados por VIH. Datos recientes también señalan la intervención de otros tipos. El examen histológico de las muestras de biopsia de los puntos afectados puede revelar alteraciones correspondientes a las verrugas clásicas, datos típicos de carcinoma escamoso (enfermedad de Bowen), o ambas. También se han observado carcinomas epidermoides asociados con infecciones por papilomavirus en zonas de piel extragenital (cap. 83), casi siempre en pacientes inmunodeprimidos después de un trasplante de órganos. Los pacientes que durante largo tiempo han mostrado inmunosupresión deben ser vigilados para identificar la aparición de carcinoma espinocelular y otros cánceres de la piel.

Rx VERRUGAS

El tratamiento de las verrugas (salvo las anogenitales) debe ser "atemperado" por la observación que muchas de ellas en sujetos normales muestran resolución espontánea en término de uno a dos años. Existen muchas formas de tratar las verrugas, aunque ninguna resulta eficaz en todos los casos. Los factores que influyen en la elección comprenden la localización de la verruga, la extensión de la enfermedad, la edad y el estado inmunitario del paciente, y el deseo de éste de recibir tratamiento. Quizá el método más útil y práctico para las verrugas de cualquier localización sea la crioterapia con nitrógeno líquido. El uso de queratolíticos como el ácido salicílico en emplastos o soluciones es igualmente eficaz, pero requiere una mayor colaboración por parte del enfermo. En el caso de verrugas genitales la aplicación de solución de podofilina en el consultorio posee una eficacia moderada, pero puede acompañarse de intensas reacciones locales. Se cuenta con preparados de podofilina purificada diluida que se obtienen con receta y que se aplican en el hogar. Se ha aprobado para combatir las verrugas genitales, el imiquimod tópico, que es un inductor potente de la liberación de citocinas locales. En el caso de verrugas rebeldes a veces se necesitan métodos quirúrgicos corrientes y tratamiento con láser. Con todas estas modalidades es frecuente su reaparición. En fecha reciente en Estados Unidos la FDA aprobó una vacuna muy eficaz contra algunos tipos escogidos de HPV y es posible que su empleo aminore la incidencia de carcinoma anogenital y cervicouterino.

HERPES SIMPLE

Véase el capítulo 172

HERPES ZOSTER

Véase el capítulo 173

ACNÉ

ACNÉ VULGAR

El acné vulgar suele ser un trastorno que se cura espontáneamente, ante todo en los adolescentes y los adultos jóvenes, aunque quizá un 10 a 20% de los adultos continúen experimentando alguna de sus formas. El factor que permite la expresión de la enfermedad en la adolescencia es el aumento de la producción de sebo por las glándulas sebáceas después de la pubertad. En los folículos pilosos se forman pequeños quistes, denominados *comedones*, debido a la obstrucción del orificio folicular por la retención de sebo y material queratósico. La actividad de la bacteria *Proprionibacterium acnes* en el interior de los comedones libera ácidos grasos libres del sebo, produce inflamación en el interior del quiste y rompe su pared. Debido a la salida de restos oleosos y queratósicos del quiste se produce una reacción inflamatoria de cuerpo extraño.

La principal característica clínica del acné vulgar es el comedón, que puede ser cerrado (cabeza blanca) o abierto (cabeza negra). Los comedones cerrados aparecen como pápulas blancas de 1 a 2 mm, con aspecto de guijarro, que se ven mejor al estirar la piel. Son los precursores de las lesiones inflamatorias del acné vulgar. El contenido de los comedones cerrados no resulta fácil de exprimir. Los comedones abiertos, que rara vez provocan lesiones acneicas inflamatorias, presentan un gran orificio folicular dilatado y están repletos de restos oleosos oscuros, oxidados y fáciles de exprimir. Los comedones se suelen acompañar de lesiones inflamatorias: pápulas, pústulas o nódulos.

Las lesiones iniciales en la adolescencia temprana suelen ser comedones con inflamación ligera o sin inflamación localizados en la frente. Luego se desarrollan lesiones inflamatorias más típicas en mejillas, nariz y mentón (fig. 53-7). La localización más frecuente del acné es la cara, aunque no es raro que se afecten el tórax y la espalda. En la mayor parte de los casos la enfermedad es moderada y no produce cicatrices. Un pequeño número de pacientes presentan grandes quistes y nódulos inflamatorios, que pueden drenar y ocasio-

FIGURA 53-7. Acné vulgar. Un ejemplo de acné vulgar con pápulas, pústulas y comedones inflamatorios. *(Por cortesía de Kalman Watsky, MD.)*

nar cicatrices importantes. Sea cual sea su intensidad, el acné puede afectar la calidad de la vida de una persona. Tratada adecuadamente puede tener sólo un efecto transitorio. Si el acné es grave y cicatrizal sus efectos pueden ser permanentes y profundos. En tales casos es esencial la intervención terapéutica temprana.

Los factores exógenos y endógenos alteran la expresión del acné vulgar. El trastorno puede surgir o ser agravado por fricción y traumatismo (por bandas de la cabeza o la correílla del casco deportivo); aplicación de agentes comedógenos (preparados cosméticos o capilares) o la exposición tópica por largo tiempo a algunos compuestos industriales. También pueden desencadenarlo los glucocorticoides, aplicados por vía tópica o administrados por vía sistémica en dosis altas. Otros fármacos sistémicos, como el litio, la isoniazida, esteroides androgénicos, los halógenos, la fenilhidantoína y el fenobarbital, pueden producir erupciones acneiformes o agravar un acné previa. Pudieran ser también agentes etiológicos algunos factores genéticos y la enfermedad de ovario poliquístico.

℞ ACNÉ VULGAR

El tratamiento del acné vulgar se dirige a la eliminación de los comedones mediante la normalización de la queratinización folicular, a reducir la actividad de las glándulas sebáceas, disminuir la población de *P. acnes* y reducir la inflamación. Los casos mínimos o moderados, con poca inflamación, pueden responder adecuadamente al tratamiento tópico exclusivo. Es importante conservar limpias las zonas de acné, pero el frotamiento demasiado intenso puede agravarlo, por la rotura mecánica de los comedones. Los productos tópicos, como el ácido retinoico, el peróxido de benzoílo o el ácido salicílico, modifican el patrón de descamación epidérmica, impidiendo la formación de comedones y ayudando a la resolución de los quistes preexistentes. Los antibacterianos tópicos como el peróxido de benzoílo, el ácido azelaico, la eritromicina tópica (con o sin cinc) o la clindamicina resultan asimismo útiles como adjuntos del tratamiento.

Las personas con acné moderada o intensa con un notable componente inflamatorio se benefician de la adición de medidas sistémicas como el uso de tetraciclina en dosis de 250 a 500 mg dos veces al día, o de doxiciclina, 100 mg dos veces al día. También puede ser útil la minociclina. Los antibióticos en cuestión al parecer muestran un efecto antiinflamatorio que no depende de su acción antibacteriana. Las mujeres que no mejoran con los antibióticos orales pueden beneficiarse de la hormonoterapia. Las que reciben anticonceptivos orales que contienen etinilestradiol y norgestimato han mostrado reducción del acné, en comparación con un grupo testigo que recibió placebo.

Las personas con acné noduloquística grave que no mejoran con las medidas expuestas, pueden beneficiarse del empleo de la isotretinoína, un retinoide sintético. La dosis se calcula con base en el peso del individuo y se administra una vez al día durante cinco meses. En sujetos escogidos adecuadamente los resultados son excelentes. Se han impuesto regulaciones rígidas a su empleo, por la posibilidad de que genere efectos adversos graves, en particular teratógenos. Como aspecto adicional, quien recibe el fármaco presenta sequedad extrema de la piel, queilitis y hay que vigilarlo en busca de la aparición de hipertrigliceridemia. En fecha reciente también ha habido preocupación de que pudiera ocasionar depresión profunda en algunas personas; sin embargo, no se ha corroborado tal preocupación. Los médicos deben participar en un programa elaborado para evitar el embarazo y fenómenos adversos en el lapso en que la persona recibe isotretinoína. Las medidas en cuestión se han impuesto para asegurar que el personal que receta el fármaco conoce en detalle los peligros que conlleva su uso; es necesario que las mujeres muestren resultados negativos en dos pruebas de embarazo antes de emprender la terapéutica, y otra negativa más antes de repetir la receta, al tiempo que se le advierten todos los riesgos por usar dicho medicamento.

ACNÉ ROSÁCEA

La enfermedad en cuestión, conocida a menudo como rosácea, es un trastorno inflamatorio que se localiza más bien en la zona central de la cara; las personas afectadas con mayor frecuencia son de raza blanca, con antepasados del norte de Europa, pero también aparece en individuos con piel oscura. Se observa casi exclusivamente en adultos, y rara vez afecta a pacientes menores de 30 años. Es más frecuente en mujeres, aunque la afección es más intensa en los varones. Se caracteriza por la presencia de eritema, telangiectasias y pústulas superficiales (fig. 53-8), pero no produce comedones. Sólo en raras ocasiones afecta al tórax o la espalda.

Existe una relación entre la tendencia a la rubicundez facial y la aparición subsiguiente de acné rosácea. A menudo, las personas con rosácea presentan

FIGURA 53-8. Acné rosácea. En esta paciente con acné rosácea se observa notable eritema facial, telangiectasias, pápulas dispersas y pápulas pequeñas. *(Por cortesía de Robert Swerlick, MD.)*

al principio reacciones intensas de enrojecimiento facial, que pueden aparecer por reacción a los estímulos emocionales, el alcohol, las bebidas calientes o los alimentos con especias. Al progresar la enfermedad, el enrojecimiento es cada vez más persistente y al final se hace permanente. Sobre esta rubicundez se sobreañaden pápulas, pústulas y telangiectasias. El acné rosácea de larga duración puede dar lugar a crecimiento excesivo del tejido conectivo, ante todo en la nariz (rinofima). También se puede complicar con diversos trastornos inflamatorios oculares como queratitis, blefaritis, iritis y chalazión recidivante. Estos problemas oculares son potencialmente peligrosos para la visión y requieren una evaluación oftalmológica.

℞ ACNÉ ROSÁCEA

El acné rosácea puede ser tratada con productos tópicos o sistémicos. La forma leve suele mejorar con el metronidazol o la sulfacetamida sódica local. La enfermedad más grave obliga a utilizar tetraciclinas ingeribles en dosis de 250 a 500 mg dos veces al día; doxiciclina, 100 mg dos veces al día o minociclina, 50 a 100 mg dos veces al día. Las telangiectasias residuales pueden mejorar con la aplicación de láser. Es mejor no utilizar glucocorticoides tópicos y en particular los más potentes, porque si se emplean por tiempo prolongado pueden desencadenar rosácea. El tratamiento tópico de la piel no resulta eficaz en el ataque ocular de la enfermedad.

DERMATOSIS Y VACUNACIÓN ANTIVARIOLOSA

Ante la posibilidad de un ataque bioterrorista con virus de la viruela, la población en general puede ser vacunada contra dicha enfermedad, aunque tal medida no es recomendable. Dada la alta incidencia de reacciones adversas que surge con la vacunación antivariolosa en individuos con antecedente de algunas dermatosis, en particular la dermatitis atópica, el eccema, el acné grave y la psoriasis. Cuando no exista un ataque bioterrorista ni una exposición real o posible a la viruela, la vacunación estará contraindicada en sujetos con tales enfermedades. Si hay la posibilidad de dicha exposición, el riesgo de la infección por virus de viruela excede el de las reacciones adversas a la administración de la vacuna (cap. 214).

LECTURAS ADICIONALES

James WD et al: *Andrews' Diseases of the Skin Clinical Dermatology*, 10th ed. Philadelphia, Saunders-Elsevier, 2006

Wolff K, Johnson RA: *Fitzpatrick's Color Atlas and Synopsis of Clinical Dermatology,* 5th ed. New York, McGraw-Hill, 2005

Wolff K et al (eds): *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine,* 7th ed. New York, McGraw-Hill, 2008

Wolverton SE (ed): *Comprehensive Dermatologic Drug Therapy.* Philadelphia, Saunders, 2001

54 Manifestaciones cutáneas de enfermedades internas

Jean L. Bolognia, Irwin M. Braverman

En la medicina actual se acepta que en la piel pueden aparecer signos de enfermedades internas. Por eso, en los libros de texto de medicina se encuentra siempre un capítulo en el que se describen con detalle los principales procesos sistémicos que pueden identificarse por signos cutáneos. La presencia de estos capítulos se basa en la suposición de que el clínico ha sido capaz de identificar el proceso del paciente y sólo necesita estudiarlo en el libro de texto. En realidad, establecer diagnósticos diferenciales concisos e identificar estos procesos resulta realmente difícil para los que no son especialistas en dermatología porque no tienen experiencia en el reconocimiento de las lesiones cutáneas o de sus diversas presentaciones. Por tanto, los autores del presente capítulo han decidido no tratar este tema de medicina cutánea ocupándose de cada proceso por separado, sino describiendo y comentando los diversos signos y síntomas de presentación clínica que indican la presencia de estos trastornos. Se realizarán diagnósticos diferenciales concisos en los que se comentarán brevemente las enfermedades más relevantes y se distinguirán de los procesos más frecuentes sin relación con enfermedades internas. Estos últimos procesos se revisan en forma de cuadros y siempre es necesario excluirlos cuando se consideran los primeros. Para encontrar una descripción detallada de cada una de las enfermedades, el lector debe consultar un libro de dermatología.

LESIONES CUTÁNEAS PAPULOESCAMOSAS

(Cuadro 54-1). Cuando una erupción se caracteriza por lesiones elevadas, pápulas (<1 cm) o placas (>1 cm), con descamación, se denomina *papuloescamosa*. Las enfermedades papuloescamosas más frecuentes (*psoriasis, tiña, pitiriasis rosada* y *liquen plano*) son procesos cutáneos primarios (cap. 53). Cuando las lesiones psoriásicas conllevan artritis debe considerarse la posibilidad de artritis psoriásica o *enfermedad de Reiter*. Antecedentes de úlceras bucales, conjuntivitis, uveítis o uretritis sugieren este último diagnóstico. También se sabe que el litio, los bloqueadores beta, la infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y una disminución rápida de glucocorticoides sistémicos exacerban la psoriasis.

Siempre que se haga el diagnóstico de pitiriasis rosada o de liquen plano, es importante revisar la medicación del paciente, porque la erupción puede tratarse simplemente interrumpiendo la administración de alguna sustancia nociva. Las erupciones por fármacos similares a la pitiriasis rosada se observan con mayor frecuencia con bloqueadores beta, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (*angiotensin-converting enzyme,* ACE), oro y metronidazol, mientras que los fármacos que pueden producir una erupción liquenoide son el oro, los antipalúdicos, las tiazidas, la quinidina, las fenotiazinas, las sulfonilureas y los inhibidores de la ACE. En algunas poblaciones es mayor la prevalencia de hepatitis C vírica en sujetos con liquen plano. También se observan lesiones similares al liquen plano en la enfermedad del injerto contra el hospedador crónica.

En sus primeros estadios, el *linfoma cutáneo de células T* (*cutaneous T cell lymphoma*, CTCL) puede confundirse con eccema o psoriasis, pero no suele responder al tratamiento apropiado para estas enfermedades inflamatorias. El CTCL puede surgir en las lesiones de la parapsoriasis, caracterizadas por grandes placas, y su presencia la sugiere el incremento del espesor de estas lesiones. El diagnóstico de CTCL se realiza mediante biopsia cutánea, en la que se observan acumulaciones de linfocitos T atípicos en la dermis y epidermis. Conforme progresa la enfermedad pueden aparecer tumores cutáneos y afección de los ganglios linfáticos.

En la *sífilis secundaria* hay pápulas pardas-rojizas diseminadas con descamación fina. La erupción suele afectar a palmas y plantas y puede semejar una pitiriasis rosada. Para el diagnóstico son útiles los datos concurrentes, como placas anulares en la cara, alopecia no cicatrizal, condilomas planos (de base ancha y húmedos) y placas mucosas, así como adenopatías, malestar, fiebre, cefalalgia y mialgia. El intervalo entre el chancro primario y el estadio secundario normalmente es de cuatro a ocho semanas y puede producirse la resolución espontánea sin tratamiento.

CUADRO 54-1 CAUSAS PARTICULARES DE LESIONES PAPULOESCAMOSAS DE LA PIEL

1. Trastornos cutáneos primarios
   a. Psoriasis[a]
   b. Tiña[a]
   c. Pitiriasis rosada[a]
   d. Liquen plano[a]
   e. Parapsoriasis
   f. Enfermedad de Bowen (carcinoma escamoso *in situ*)[b]
2. Fármacos
3. Enfermedades sistémicas
   a. Lupus eritematoso[c]
   b. Linfoma cutáneo de células T
   c. Sífilis secundaria
   d. Enfermedad de Reiter
   e. Sarcoidosis[d]

[a] Se expone en detalle en el capítulo 53.
[b] Se vincula con la exposición a la luz solar por largo tiempo y al arsénico.
[c] Véase también "Lesiones rojas" en el apartado de "Lesiones cutáneas papulonodulares".
[d] Véase también "Lesiones pardas-rojizas" en "Lesiones cutáneas papulonodulares".

ERITRODERMIA

(Cuadro 54-2). Se utiliza la denominación de *eritrodermia* cuando la mayor parte de la superficie cutánea es eritematosa (de color rojo). Puede haber también descamación, erosiones o pústulas, así como pérdida de pelos y uñas. Entre las posibles manifestaciones sistémicas se encuentran fiebre, escalofríos, hipotermia, linfadenopatía reactiva, edema periférico, hipoalbuminemia e insuficiencia cardiaca con gasto alto. Las principales causas de la eritrodermia son: 1) enfermedades cutáneas como la psoriasis y la dermatitis (cuadro 54-3); 2) fármacos; 3) enfermedades sistémicas, ante todo CTCL, y 4) idiopáticas. En los tres primeros grupos, la localización y descripción de las lesiones iniciales, antes de la aparición de la eritrodermia, ayudan al diagnóstico. Por ejemplo, una historia de placas descamativas eritematosas en codos y rodillas apuntaría a una psoriasis. También es importante explorar con todo cuidado la piel buscando una migración del eritema y alteraciones secundarias asociadas como pústulas o erosiones. Las oleadas migratorias de eritema salpicadas de pústulas superficiales se observan en la *psoriasis pustulosa*.

La eritrodermia por medicamentos (dermatitis exfoliativa) puede comenzar como una erupción morbiliforme (cap. 56) o aparecer como un eritema difuso. Los fármacos que pueden producir eritrodermia incluyen penicilinas, sulfonamidas, carbamazepina, fenilhidantoína, sales de oro, alopurinol y zalcitabina. La fiebre y la eosinofilia periférica suelen acompañar a la erupción y también puede haber edema facial, hepatitis y nefritis intersticial alérgica; tal "constelación" suele ser conocida como *reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos* (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms,* DRESS). Además, las reacciones a los anticonvulsivos pueden culminar en un síndrome de seudolinfoma (con adenopatía y linfocitos atípicos circulantes), en tanto que las reacciones al alopurinol se acompañan a veces de hemorragia de vías gastrointestinales.

La enfermedad maligna vinculada más a menudo con eritrodermia es el CTCL; en algunas series, hasta 25% de los casos de eritrodermia se debían a un CTCL. El paciente puede evolucionar a partir de placas aisladas y tumores, pero casi siempre la eritrodermia está presente durante todo el curso de la enfermedad (síndrome de Sézary). En el síndrome de Sézary hay linfocitos T atípicos circulantes, prurito y adenopatías. En casos de eritrodermia sin causa evidente (idiopática) es obligado un seguimiento para controlar el posible desarrollo de un CTCL. También se han registrado informes aislados de casos de eritrodermia secundaria a algunos tumores sólidos: pulmón, hígado, próstata, tiroides y colon, pero normalmente en estadios avanzados.

ALOPECIA

(Cuadro 54-4). Las dos formas principales de alopecia son cicatrizal y no cicatrizal. En la *alopecia cicatrizal* hay fibrosis, inflamación y pérdida de fo-

CUADRO 54-2 CAUSAS DE ERITRODERMIA

1. Trastornos cutáneos primarios
   a. Psoriasis[a]
   b. Dermatitis [atópica, por contacto >> seborreica o por estasis (con autosensibilización)][a]
   c. Pitiriasis rubra pilar
2. Fármacos
3. Enfermedades sistémicas
   a. Linfoma cutáneo de células T
   b. Linfoma
4. Idiopáticas

[a] Se expone en detalle en el capítulo 53.

CUADRO 54-3 ERITRODERMIA (DERMATOSIS PRIMARIAS)

	Lesiones iniciales	Sitio de las lesiones iniciales	Otros signos	Elementos que facilitan el diagnóstico	Tratamiento
Psoriasis[a]	Escamas plateadas de color rojo-rosa perfectamente demarcadas	Codos, rodillas, piel cabelluda y área presacra	Distrofia ungueal, artritis y pústulas	Biopsia de piel	Glucocorticoides tópicos, vitamina D; UV-B (banda angosta); retinoides orales, PUVA, o ambas técnicas; MTX; ciclosporina y agentes anti-TNF
Dermatitis[a]					
Atópica	Aguda: Eritema, escamas finas, costra, bordes poco precisos Crónica: Liquenificación (intensificación de las marcas de la piel)	Hueco del codo y poplíteo, cuello y manos	Prurito Antecedente familiar de atopia que incluye asma, rinitis alérgica o conjuntivitis y dermatitis atópica Descartar infección secundaria por *S. aureus* Descartar alguna dermatitis sobreañadida por un irritante o alérgica por contacto	Biopsia de piel	Glucocorticoides tópicos, tacrolimús, pimecrolimús, alquitrán y antipruríticos; antihistamínicos ingeribles y apósitos húmedos descubiertos; UV-B ± UV-A; PUVA; glucocorticoides orales/IM; MTX; ciclosporina Antibióticos tópicos u orales
Por contacto	Local: Eritema, costras, vesículas y ampollas	Depende del agente etiológico	Irritante, el comienzo acaece en término de horas Alérgica, hipersensibilidad tardía; lapso de espera de 48 h	Prueba del parche	Eliminar el irritante o el alergeno; glucocorticoides tópicos; antihistamínicos orales; glucocorticoides orales/IM
	Sistémica: Eritema, escamas finas y costras	Generalizada	La persona tiene el antecedente de dermatitis alérgica por contacto a un agente tópico y recibe un fármaco de acción sistémica estructuralmente similar como el caso de la etilendiamina (tópico) o la aminofilina (IV)	Prueba del parche	Igual que el tratamiento local
Seborreica (rara)	Escamas grasientas de color rojo-rosa	Piel cabelluda, pliegues nasolabiales, cejas y zonas intertriginosas	Exacerbación con el estrés y con la infección por VIH Vinculada con la enfermedad de Parkinson	Biopsia de piel	Glucocorticoides e imidazoles tópicos
Por estasis (con autosensibilización)	Eritema, costras y excoriaciones	Extremidades pélvicas	Prurito, edema de extremidad pélvica Antecedente de úlceras venosas, tromboflebitis, celulitis, o ambas Descartar celulitis Descartar dermatitis sobreañadida por contacto como la causada por neomicina tópica	Biopsia de piel	Glucocorticoides tópicos; apósitos húmedos descubiertos; elevación de miembros pélvicos; medias compresivas
Pitiriasis rubra pilar	Pápulas perifoliculares de color rojo-naranja	Generalizada, pero hay zonas características "indemnes" de piel normal	Queratoderma "céreo" Descartar linfoma de células T en piel	Biopsia de piel	Isotretinoína o acitretina; metotrexato

[a] Se expone en detalle en el capítulo 53.
Nota: PUVA, psoraleno con luz ultravioleta A (*psoralen with ultraviolet A light*); UV-B, ultravioleta B; UV-A, ultravioleta A; MTX, metotrexato; TNF, factor de necrosis tumoral (*tumor necrosis factor*); IV, vía intravenosa; IM, vía intramuscular.

lículos pilosos. Clínicamente se suele observar un cuero cabelludo liso, con disminución del número de orificios foliculares, aunque en algunos casos las alteraciones sólo se observan en muestras de biopsia de las zonas afectadas. En la *alopecia no cicatrizal*, los tallos del pelo se han perdido, pero los folículos pilosos permanecen, lo que explica la reversibilidad de este tipo de alopecia.

Las causas más comunes de alopecia no cicatrizal son el *efluvio telógeno*, las variantes *androgénica* y *areata*, la *tiña del cuero cabelludo* y la *alopecia traumática* (cuadro 54-5). En las mujeres con alopecia androgénica se puede encontrar una elevación de las concentraciones de andrógenos circulantes a causa de una disfunción ovárica o suprarrenal. Cuando hay signos de virilización, como voz grave o agrandamiento del clítoris, debe valorarse la posibilidad de un tumor ovárico o suprarrenal.

La exposición a diversos fármacos también puede ocasionar una pérdida difusa del pelo, por lo común por un efluvio telógeno. Una excepción es el efluvio anágeno que se observa con los agentes antimitóticos, como la daunorrubicina. La alopecia es un efecto secundario de los siguientes medicamentos: warfarina, heparina, propiltiouracilo, carbimazol, vitamina A, isotretinoína, etretinato, litio, bloqueadores beta, colquicina y anfetaminas. Afortunadamente, lo normal es la repoblación espontánea después de interrumpir la medicación causante.

Menos a menudo, la alopecia no cicatrizal guarda relación con el *lupus eritematoso* y con la *sífilis secundaria*. En el lupus sistémico hay dos formas de alopecia: una es cicatrizal, secundaria a lesiones discoides (véase más adelante en este capítulo) y la otra es no cicatrizal. Esta última puede ser difusa y afectar a todo el cuero cabelludo, o localizarse en la zona frontal del mismo en forma de pelos cortos ("pelos lúpicos"). En el estadio secundario de la sífilis se obser-

CUADRO 54-4 CAUSAS DE ALOPECIA

I. Alopecia no cicatrizal
- A. Trastornos cutáneos primarios
  1. Efluvio telógeno
  2. Alopecia andrógena
  3. Alopecia areata
  4. Tiña de la cabeza
  5. Alopecia traumática[a]
- B. Fármacos
- C. Enfermedades sistémicas
  1. Lupus eritematoso
  2. Sífilis secundaria
  3. Hipotiroidismo
  4. Hipertiroidismo
  5. Hipopituitarismo
  6. Deficiencias de proteínas, hierro, biotina y cinc

II. Alopecia cicatrizal
- A. Trastornos cutáneos primarios
  1. Lupus cutáneo (crónico discoide)
  2. Liquen plano
  3. Foliculitis descalvante
  4. Esclerodermia lineal (morfea)
  5. Alopecia cicatrizal centrífuga central
- B. Enfermedades sistémicas
  1. Lupus eritematoso
  2. Sarcoidosis
  3. Metástasis en la piel

[a] La mayoría de los pacientes presentan tricotilomanía, alopecia por presión.

CUADRO 54-5 ALOPECIA NO CICATRIZAL (TRASTORNOS CUTÁNEOS PRIMARIOS)

	Características clínicas	Patogenia	Tratamiento
Efluvio telógeno	Desprendimiento difuso de cabellos normales Surge después de un gran estrés (fiebre alta o infección intensa) o cambios hormonales (posparto) Reversible sin tratamiento	El estrés origina sincronía de los ciclos de cabello individual que normalmente son asincrónicos en su crecimiento; como consecuencia, comienzan simultáneamente la fase de telógeno o desvitalización de un gran número de cabellos en crecimiento (fase de anágeno)	Observación; interrumpir el uso de cualquier fármaco que tenga como efecto adverso la alopecia; es importante descartar causas metabólicas ocultas como hipotiroidismo o hipertiroidismo
Alopecia andrógena (tipo masculino; tipo femenino)	Miniaturización de cabellos en la línea media del cuero cabelludo Retroceso de la línea anterior de implante capilar en varones y algunas mujeres	Mayor sensibilidad de los cabellos afectados, a los efectos de la testosterona Mayores niveles de andrógeno circulantes (de origen ovárico o suprarrenal en las mujeres)	Si no hay signos de un estado de hiperandrogenismo, aplicar minoxidil tópico; finasterida;[a] trasplante de cabello
Alopecia areata	Zonas circulares circunscritas de alopecia de 2 a 5 cm de diámetro En casos extensos, las lesiones confluyen, hay ataque de otras superficies pilosas del cuerpo o coexisten ambos trastornos Depresiones de las uñas	Las zonas germinativas de los folículos pilosos están rodeadas de linfocitos T Enfermedades que a veces coexisten: hipertiroidismo, hipotiroidismo, vitíligo, síndrome de Down	Antralina tópica; glucocorticoides intralesionales; sensibilizantes tópicos por contacto
Tiña	Varía desde exfoliación con alopecia mínima hasta zonas definidas con "puntos negros" (cabellos rotos) y placas laxas con pústulas (querión)	Invasión de los cabellos por dermatofitos, con mayor frecuencia *Trichophyton tonsurans*	Griseofulvina o terbinafina por vía oral y además un champú o sulfuro de selenio al 2.5% o cetoconazol; revisar a miembros de la familia
Alopecia traumática[b]	Cabellos rotos Perfil irregular	Tracción con rizadores, bandas de caucho o redes Exposición al calor o sustancias químicas (p. ej., alaciadores de cabello) Tensión mecánica (tricotilomanía)	Interrumpir las maniobras nocivas en el cabello o los tratamientos químicos; en casos de tricotilomanías se necesita a veces recortar el cabello y observar los folículos rasurados o la biopsia en busca del diagnóstico, y a continuación la psicoterapia

[a] Hasta la fecha está aprobado sólo para varones en Estados Unidos por la *Food and Drug Administration* (FDA).

[b] También puede ser deformante.

van manchas diseminadas y mal delimitadas de alopecia, con un aspecto "carcomido". La pérdida difusa del pelo también se relaciona con hipotiroidismo e hipertiroidismo (cuadro 54-4).

La alopecia cicatrizal casi siempre es consecuencia de un trastorno cutáneo primario como el *liquen plano*, la *foliculitis descalvante*, el *lupus cutáneo* (*discoide*) o la *esclerodermia lineal* (*morfea*), más que un signo de enfermedad sistémica. Aunque pueden verse las lesiones cicatrizales del *lupus discoide* en pacientes con lupus sistémico, en la mayor parte de los casos el proceso de la enfermedad está limitado a la piel. Son causas menos frecuentes de alopecia cicatrizal la *sarcoidosis* (véase "Lesiones cutáneas papulonodulares" más adelante en el presente capítulo) y las *metástasis cutáneas.*

En las primeras fases del lupus discoide, el liquen plano y la foliculitis descalvante, hay zonas delimitadas de alopecia. La fibrosis y la consiguiente pérdida de folículos se observan ante todo en el centro de cada lesión, mientras que el proceso inflamatorio es más llamativo en la periferia. Las zonas de inflamación activa en el lupus discoide son eritematosas con descamación, mientras que las zonas de inflamación previa a menudo están hipopigmentadas y con un borde de hiperpigmentación. En el liquen plano, las pápulas perifoliculares periféricas son de color violáceo. La exploración completa de la piel y la mucosa bucal, combinada con biopsia y un estudio microscópico de inmunofluorescencia directa, ayudará a distinguir estas dos entidades. Las lesiones periféricas activas en la foliculitis descalvante son pústulas perifoliculares; estos pacientes pueden experimentar una artritis reactiva.

LESIONES CUTÁNEAS FIGURADAS

(Cuadro 54-6). En las *erupciones figuradas,* las lesiones forman anillos y arcos que suelen ser eritematosos, aunque también pueden ser del color de la piel normal o marrones. Casi siempre se deben a enfermedades cutáneas primarias como *tiña, urticaria, eritema anular centrífugo* y *granuloma anular* (caps. 53 y 55). En un segundo grupo, menos frecuente, de eritemas anulares migratorios se encuentra una enfermedad sistémica subyacente. Este grupo está constituido por *eritema gyratum repens, eritema migratorio, eritema marginado* y *eritema migratorio necrolítico.*

En el eritema *gyratum repens* se observan centenares de arcos y ondas concéntricos móviles que recuerdan el dibujo de la madera. En los pacientes con esta erupción es obligado buscar un tumor maligno. El eritema migratorio es la manifestación cutánea de la enfermedad de Lyme, causada por la espiroqueta *Borrelia burgdorferi.* En la fase inicial (tres a 30 días después de la picadura de la garrapata) se suele observar una lesión anular única, que puede crecer hasta alcanzar ≥10 cm de diámetro. En unos días, aproximadamente 50% de los pacientes presentan múltiples lesiones eritematosas menores en sitios alejados de la picadura. Puede haber fiebre, cefalalgia, mialgia, fotofobia, artralgias y erupción malar. El eritema marginado se observa en los pacientes con fiebre reumática, en particular en el tronco. Las lesiones son de color rojo-rosado, planas o ligeramente elevadas, y transitorias.

Hay otras enfermedades cutáneas que se presentan como erupciones anulares, pero carecen de un componente migratorio evidente. Entre ellas están el *CTCL*, el *lupus cutáneo anular,* llamado también *lupus subagudo,* la *sífilis secundaria* y la *sarcoidosis* (véase "Lesiones cutáneas papulonodulares" más adelante en este capítulo).

ACNÉ

(Cuadro 54-7). Además del *acné vulgar* y del *acné rosácea,* que constituyen las dos principales formas de la enfermedad (cap. 53), hay fármacos y enfermedades sistémicas que llegan a causar erupciones acneiformes (cuadro 54-7).

Los pacientes con *síndrome carcinoide* tienen episodios de enrojecimiento de la cabeza, el cuello y, a veces, el tronco. Los cambios cutáneos resultantes

CUADRO 54-6 CAUSAS DE LESIONES CUTÁNEAS "FIGURADAS"

I. Trastornos cutáneos primarios
  A. Tiña
  B. Urticaria (≥90% de los casos)
  C. Eritema anular centrífugo
  D. Granuloma anular
  E. Psoriasis
II. Enfermedades sistémicas
  A. Migratorias
    1. Eritema migrans
    2. Urticaria (≤10% de los casos)
    3. Eritema *gyratum repens*
    4. Eritema marginado
    5. Psoriasis pustulosa
    6. Eritema migratorio necrolítico (síndrome de glucagonoma)[a]
  B. No migratorio
    1. Sarcoidosis
    2. Lupus eritematoso subagudo
    3. Sífilis secundaria
    4. Linfoma cutáneo de células T (como la micosis fungoide)

[a] Eritema migratorio con erosiones; se localiza en extremidades pélvicas y zona de la cintura.

CUADRO 54-7 CAUSAS DE ERUPCIONES ACNEIFORMES

I. Trastornos cutáneos primarios
  A. Acné vulgar
  B. Acné rosácea
II. Fármacos como los esteroides anabólicos, glucocorticoides, litio, yoduros, inhibidores de EGFR[a]
III. Enfermedades sistémicas
  A. Mayor producción de andrógeno
    1. Origen en suprarrenales como en el caso de la enfermedad de Cushing; deficiencia de 21-hidroxilasa
    2. De origen ovárico como en el síndrome de ovario poliquístico
  B. Criptococosis diseminada
  C. Hongos dimórficos
  D. Enfermedad de Behçet

[a] EGFR, receptor de factor de crecimiento epidérmico (*epidermal growth factor receptor*).

de la cara, en especial las telangiectasias, recuerdan el aspecto clínico del acné rosácea.

LESIONES PUSTULOSAS

Las *erupciones acneiformes* (véase "Acné" antes en este capítulo) y la *foliculitis* representan las dermatosis pustulosas más frecuentes. Un aspecto importante por considerar al evaluar las pústulas foliculares es identificar el patógeno que las causa, es decir, si es flora normal, *Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa* (foliculitis por seudomonas), *Malassezia* o dermatofitos (granuloma de Majocchi). Entre las formas no infecciosas de la foliculitis se encuentran la foliculitis eosinófila vinculada con VIH y la foliculitis secundaria a fármacos como los glucocorticoides y el litio. La administración de dosis altas de glucocorticoides orales puede dar lugar a una erupción generalizada de pústulas perifoliculares en tronco, caracterizada por lesiones en la misma fase de desarrollo. Con respecto a las enfermedades sistémicas subyacentes, las pústulas son un componente característico de la psoriasis pustulosa y se pueden observar en los émbolos sépticos de origen bacteriano o fúngico (véase "Púrpura", más adelante en el presente capítulo).

TELANGIECTASIAS

(Cuadro 54-8). Para distinguir los distintos tipos de telangiectasias es importante examinar la forma y configuración de los vasos sanguíneos dilatados. Las *telangiectasias lineales* se observan en la cara de los pacientes con *lesiones actínicas de la piel* y *acné rosácea,* y en las piernas de los pacientes con *hipertensión venosa* y *telangiectasia esencial.* Los pacientes con una forma rara de mastocitosis (telangiectasia macular eruptiva *perstans*) y *síndrome carcinoide* (véase "Acné" antes en este capítulo) también presentan telangiectasias lineales. Por último, se encuentran telangiectasias lineales en zonas de inflamación cutánea. Por ejemplo, las lesiones del lupus discoide a menudo presentan telangiectasias en su interior.

CUADRO 54-8 CAUSAS DE TELANGIECTASIAS

I. Trastornos cutáneos primarios
  A. Lineales
    1. Acné rosácea
    2. Piel con lesión actínica
    3. Hipertensión venosa
    4. Telangiectasia esencial
    5. En el interior de carcinomas de células basales
  B. Poiquilodermia
    1. Radiación ionizante[a]
    2. Poiquilodermia vascular atrófica
  C. Angioma arácneo
    1. Idiopático
    2. Del embarazo

II. Enfermedades sistémicas
  A. Lineales
    1. Carcinoide
    2. Ataxia-telangiectasia
    3. Mastocitosis
  B. Poiquilodermia
    1. Dermatomiositis
    2. Linfoma cutáneo de células T
    3. Xerodermia pigmentosa
  C. En enrejado
    1. Esclerodermia
  D. Periungueales
    1. Lupus eritematoso
    2. Esclerodermia
    3. Dermatomiositis
    4. Telangiectasia hemorrágica hereditaria
  E. Papulosas
    1. Telangiectasia hemorrágica hereditaria
  F. Angioma arácneo
    1. Cirrosis

[a] Se ha vuelto menos frecuente.

El término *poiquilodermia* se refiere a una zona de piel con: 1) hiperpigmentación o hipopigmentación reticulada, 2) arrugas secundarias a atrofia epidérmica y 3) telangiectasias. El término poiquilodermia no incluye una sola entidad patológica: a pesar de que ha disminuido su frecuencia, se le identifica en la piel lesionada por *radiación ionizante,* y en sujetos con enfermedades autoinmunitarias del tejido conectivo, particularmente la *dermatomiositis* (DM) y algunas genodermatosis raras (p. ej., síndrome de Kindler).

En la *esclerodermia*, los vasos sanguíneos dilatados poseen una configuración peculiar y se denominan *telangiectasias retiformes.* Las lesiones son máculas grandes por lo común de 2 a 7 mm de diámetro. En ocasiones tienen mayor tamaño. Las telangiectasias retiformes son de forma poligonal u oval, y su color eritematoso puede ser uniforme o el resultado de pequeñas telangiectasias. Las localizaciones más frecuentes de las telangiectasias retiformes son cara, mucosa bucal y manos, localizaciones periféricas predispuestas a la isquemia intermitente. La variedad CREST (*calcinosis* cutánea, fenómeno de *Raynaud*, dismotilidad *esofágica,* esclerodactilia [*sclerodactylia*] y *telangiectasias*) de la esclerodermia (cap. 316) tiene una evolución crónica y anticuerpos anticentrómero. Las telangiectasias retiformes son una pista importante para el diagnóstico del síndrome CREST, así como de la esclerodermia sistémica, ya que pueden ser la única alteración cutánea.

Las *telangiectasias periungueales* son signos patognomónicos de las tres enfermedades principales del tejido conectivo: *lupus eritematoso*, *esclerodermia* y *dermatomiositis* (DM). Se descubren fácilmente a simple vista y aparecen por lo menos en las dos terceras partes de estos pacientes. Tanto en la DM como en el lupus existe eritema asociado del pliegue ungueal, que en la DM se acompaña a menudo de cutículas "melladas" e hiperestesia en la punta de los dedos. Con una ampliación de 10 aumentos, los vasos sanguíneos de los pliegues ungueales de los pacientes con lupus se ven tortuosos y recuerdan a los "glomérulos", mientras que en la esclerodermia y la dermatomiositis hay pérdida de asas capilares y las que persisten están marcadamente dilatadas.

En la *telangiectasia hemorrágica hereditaria* (enfermedad de Osler-Rendu-Weber), las lesiones suelen aparecer en la edad adulta y se observan casi siempre en mucosas, cara y parte distal de extremidades, incluidos los lechos ungueales. Representan malformaciones arteriovenosas (AV) de la microvasculatura dérmica, son de color rojo oscuro y normalmente algo elevadas. Cuando se estira la piel sobre una lesión se observa un punto excéntrico con prolongaciones irradiadas. Aunque el grado de afección sistémica varía en esta enfermedad autosómica dominante (debida a mutaciones del gen de la endoglina o del gen de la cinasa análoga al receptor de activina), los principales síntomas son epistaxis y hemorragias digestivas recurrentes. El hecho de que estas telangiectasias mucosas sean realmente malformaciones AV ayuda a explicar su tendencia a sangrar.

HIPOPIGMENTACIÓN

(Cuadro 54-9). Los trastornos de hipopigmentación se clasifican en difusos o circunscritos. El ejemplo clásico de *hipopigmentación difusa* es el *albinismo oculocutáneo* (*oculocutaneous albinism,* OCA). Las formas más comunes se deben a mutaciones del gen de la tirosinasa (tipo I) o del gen P (tipo II); algunos pacientes con OCA de tipo IA carecen totalmente de actividad enzimática. Al nacer, las diferentes formas de OCA tienen un aspecto similar: pelo blanco, ojos de color gris azulado y piel blanca rosada. Sin embargo, los pacientes sin actividad de la tirosinasa mantienen este fenotipo, mientras que los que tienen una actividad disminuida o mutaciones del gen *P* adquirirán alguna pigmentación de ojos, pelo y piel con la edad. El grado de formación de pigmento está en función de la raza del paciente, pero es fácil descubrir la dilución pigmentaria al compararlo con sus parientes en primer grado. Los datos oculares en el OCA están en relación con el grado de hipopigmentación y consisten en disminución de la agudeza visual, nistagmo, fotofobia y visión binocular.

El diagnóstico diferencial de las *hipomelanosis circunscritas* comprende los siguientes procesos cutáneos primarios: *hipomelanosis* guttata (*en gotas*) *idiopática, hipopigmentación posinflamatoria, pitiriasis versicolor, vitíligo, leucodermia química, nevo despigmentado* (véase más adelante en el presente capítulo) y *piebaldismo* (cuadro 54-9). En este grupo de enfermedades, la afección consiste en máculas o placas con disminución o ausencia de pigmentación, y en los primeros cuatro procesos no hay alteraciones secundarias como descamación o costras. Los pacientes con vitíligo presentan una mayor incidencia de diversos trastornos autoinmunitarios, como hipotiroidismo, enfermedad de Graves, anemia perniciosa, enfermedad de Addison, uveítis, alopecia areata, candidosis mucocutánea crónica y los síndromes autoinmunitarios poliglandulares (tipos I y II). Las enfermedades tiroideas son las alteraciones más frecuentes, presentes hasta en un 30% de los pacientes con vitíligo. A menudo se encuentran autoanticuerpos circulantes, ante

CUADRO 54-9 CAUSAS DE HIPOPIGMENTACIÓN

I. Trastornos cutáneos primarios
  A. Difusos
    1. Vitíligo generalizado[a]
  B. Circunscritos
    1. Hipomelanosis en gotas idiopática
    2. Situación posinflamatoria
    3. Tiña versicolor (pitiriasis)
    4. Vitíligo
    5. Leucodermia de origen químico
    6. Nevo despigmentado
    7. Piebaldismo
II. Enfermedades sistémicas
  A. Difusas
    1. Albinismo oculocutáneo[b]
      a. Síndrome de Hermansky-Pudlak[c]
      b. Síndrome de Chédiak-Higashi[d]
    2. Fenilcetonuria
    3. Homocistinuria
  B. Circunscritas
    1. Vogt-Koyanagi-Harada
    2. Esclerodermia
    3. Leucodermia acompañada de melanoma
    4. Esclerosis tuberosa
    5. Hipomelanosis de Ito/mosaicismo
    6. *Incontinentia pigmenti* (etapa IV)
    7. Sarcoidosis
    8. Lepra tuberculoide e indeterminada
    9. Linfoma cutáneo de células T
    10. Oncocercosis

[a] Ausencia de melanocitos.
[b] Número normal de melanocitos.
[c] Efecto en el almacenamiento de plaquetas y neumopatía restrictiva secundaria a depósitos de un material de tipo ceroide; una forma se debe a la mutación en la subunidad beta de la proteína adaptadora.
[d] Granos lisosómicos gigantes e infecciones recurrentes.

todo anticuerpos contra tiroglobulina, contra microsomas y contra células parietales.

Existen cuatro enfermedades sistémicas que hay que tener en cuenta ante un paciente con alteraciones cutáneas sugestivas de vitíligo: *síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, esclerodermia, oncocercosis* y *leucodermia relacionada con melanoma*. Una historia de meningitis aséptica, uveítis no traumática, acúfenos, pérdida de audición y disacusia apunta al diagnóstico de síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada. En estos pacientes, la cara y el cuero cabelludo son las localizaciones más frecuentes de pérdida de pigmentación. La leucodermia similar al vitíligo que se observa en los pacientes con esclerodermia tiene un aspecto clínico semejante al vitíligo idiopático que ha comenzado a repigmentarse por efecto del tratamiento; es decir, hay máculas perifoliculares de pigmentación normal dentro de las zonas despigmentadas. La base de esta leucodermia se desconoce; no hay signos de inflamación en las zonas afectadas, pero puede resolverse si se inactiva la enfermedad del tejido conectivo subyacente. A diferencia del vitíligo idiopático, la leucodermia relacionada con melanoma suele comenzar en el tronco y su aparición debe promover la búsqueda de metástasis. Se le observa también en personas que reciben inmunoterapia contra el melanoma, y los linfocitos T citotóxicos posiblemente reconocen los antígenos de superficie que son comunes de las células de melanoma y de los melanocitos.

Existen dos procesos sistémicos que pueden presentar los signos cutáneos del piebaldismo **(cuadro 54-10)**. Se trata del *síndrome de Shah-Waardenburg* y del *síndrome de Waardenburg*. Una posible explicación para ambos trastornos es la migración o la supervivencia embrionaria anormales de dos elementos derivados de la cresta neural, los melanocitos y las otras células ganglionares mientéricas (llevando la enfermedad de Hirschsprung al síndrome de Shah-Waardenburg) o las células del nervio auditivo (síndrome de Waardenburg). Este último síndrome se caracteriza por hipoacusia neurosensorial congénita, distopia de los cantos (desplazamiento lateral de los cantos internos con distancia interpupilar normal), iris heterocrómicos y raíz nasal ancha, además del piebaldismo. En los pacientes con síndrome de Waardenburg se han demostrado mutaciones en dos genes que codifican proteínas de unión al DNA, *PAX-3* y *MITF*, mientras que algunos pacientes con enfermedad de Hirschsprung y punteado blanco presentan una mutación en uno de los tres genes siguientes: endotelina 3, receptor B de endotelina y *SOX-10*.

En la *esclerosis tuberosa,* el primer signo cutáneo es la mancha en hoja de fresno. A menudo, estas lesiones están presentes en el nacimiento y suelen ser múltiples. Sin embargo, para detectarlas puede necesitarse un examen con lámpara de Wood, ante todo en las personas de piel clara. El pigmento en su interior está disminuido, pero no ausente. El tamaño medio es de 1 a 3 cm y las formas más frecuentes son poligonal y lanceovalada. Se recomienda examinar al paciente en busca de signos cutáneos adicionales como adenoma sebáceo (angiofibromas múltiples de la cara), fibromas ungueales y gingivales, placas fibrosas en la frente y nevos del tejido conjuntivo (placas achagrinadas). Es importante recordar que una mancha en hoja de fresno en el cuero cabelludo producirá una *poliosis*, que consiste en una placa circunscrita de cabello blanco grisáceo. Entre las manifestaciones internas se encuentran convulsiones, retraso mental, hamartomas del sistema nervioso central (SNC) y retinianos, angiomiolipomas renales y rabdomiomas cardiacos. Estos últimos pueden detectarse hasta en 60% de la población de niños (<18 años) con esclerosis tuberosa mediante ecocardiografía.

El *nevo despigmentado* es una hipomelanosis estable, bien delimitada, presente desde el nacimiento. En general se trata de una lesión única, circular o rectangular, aunque en ocasiones el nevo sigue un dermatoma o tiene forma de remolino (que también recibe el nombre de *hipopigmentación nevoide lineal*). Es importante distinguir esta lesión de las manchas en forma de hoja de fresno, ante todo cuando existen lesiones múltiples. En la *hipomelanosis de Ito* se encuentran remolinos y estrías hipopigmentadas paralelas entre sí, en una disposición que recuerda un bizcocho de mármol. Las lesiones pueden progresar o regresar con el tiempo y, en por lo menos un tercio de los pacientes, se encuentran anomalías asociadas del sistema musculoesquelético (asimetría), del SNC (convulsiones y retraso mental) y de los ojos (estrabismo e hipertelorismo). En estos pacientes se ha detectado mosaicismo cromosómico, lo que apoya la hipótesis de que es consecuencia de la migración de dos clones de melanocitos primordiales, cada uno de ellos con un potencial pigmentario diferente.

Con frecuencia se observan zonas circunscritas de hipopigmentación a causa de inflamación cutánea (cuadro 54-10) y también se han observado en la piel sobre lesiones activas de sarcoidosis (véase "Lesiones cutáneas papulonodulares", más adelante en este capítulo), así como en el CTCL. Las infecciones cutáneas también suelen presentarse como alteraciones de hipopigmentación, y en la *lepra tuberculoide* hay algunas manchas asimétricas de hipomelanosis con anestesia, anhidrosis y alopecia. En las biopsias del borde palpable se encuentran granulomas dérmicos sin *Mycobacterium leprae.*

HIPERPIGMENTACIÓN

(Cuadro 54-11). Los trastornos de hiperpigmentación también se dividen en dos grupos: circunscritos y difusos. Las formas circunscritas se deben a alteración epidérmica, proliferación de melanocitos o aumento de la producción de pigmento. Pertenecen a este primer grupo las queratosis seborreicas y la acantosis nigricans. Las *queratosis seborreicas* son lesiones frecuentes, pero hay un contexto clínico en el que son signos de enfermedad sistémica, y es la aparición súbita de lesiones múltiples, a menudo con una base inflamatoria y acompañadas de acrocordones (fibromas péndulos) y acantosis nigricans. Esto se denomina *signo de Leser-Trélat* y es indicio de un tumor maligno interno. La *acantosis nigricans* también puede ser reflejo de un tumor maligno interno, casi siempre del aparato digestivo, y aparece como una hiperpigmentación aterciopelada, fundamentalmente en las zonas de flexión. En la mayoría de los pacientes, la acantosis nigricans se acompaña de obesidad, lo que pudiera ser reflejo de una endocrinopatía como la acromegalia, el síndrome de Cushing, el síndrome de ovario poliquístico o la diabetes mellitus resistente a la insulina (tipo A, tipo B y formas lipoatróficas).

La proliferación de melanocitos da lugar a las siguientes lesiones pigmentadas: *léntigo, nevo melanocítico (nevocelular)* y *melanoma* (cap. 83). En el adulto, la mayor parte de los léntigos se relacionan con la exposición solar, lo que explica su distribución. Sin embargo, en el síndrome de Peutz-Jeghers y en el síndrome LEOPARD [**l**éntigos; anomalías **e**lectrocardiográficas (*ECG*), ante todo defectos de conducción; hipertelorismo **o**cular; estenosis valvular **p**ulmonar y subaórtica; **a**nomalías de los genitales (criptorquidia, hipospadias); **r**etraso del crecimiento, y sordera (**d**eafness) (neurosensorial)], los léntigos son signos de enfermedad sistémica. En el *síndrome LEOPARD* aparecen centenares de léntigos durante la infancia, distribuidos por toda la superficie corporal. Los léntigos en los pacientes con *síndrome de Peutz-Jeghers* se localizan principalmente alrededor de la boca y la nariz, en las manos y los pies, y dentro de la cavidad bucal. Aunque las máculas pigmentadas de la cara pueden borrarse con el tiempo, las lesiones bucales persisten. No obstante, también se observan lesiones intrabucales similares en la enfermedad de Addison y como dato normal en las personas de piel muy oscura. Los pacientes con este síndrome

CUADRO 54-10 HIPOPIGMENTACIÓN (TRASTORNOS CUTÁNEOS PRIMARIOS CIRCUNSCRITOS)

	Características clínicas	Examen con lámpara de Wood (UV-A; en longitud máxima de onda = 365 nm)	Muestras de biopsia de piel	Patogenia	Tratamiento
Hipomelanosis en gotas idiopática	Trastorno frecuente, adquirido; las lesiones tienen 1 a 4 mm de diámetro Aparece en la zona tibial y en las caras extensoras de los antebrazos	Menos intensificación que con el vitíligo	Disminución repentina en el contenido de melanina epidérmica	Posibles mutaciones somáticas como reflejo del envejecimiento; exposición a la luz ultravioleta	Ninguno
Hipopigmentación posinflamatoria	Puede surgir dentro de lesiones activas como en el lupus subagudo o después que disminuye la lesión, como en las dermatitis	Depende de la enfermedad particular Por lo común menos intensificación que en el vitíligo	El tipo de infiltrado inflamatorio depende de la enfermedad específica	Bloqueo en la transferencia de melanina en melanocitos a queratinocitos, como fenómeno que es consecuencia de edema o disminución en el tiempo de contacto Destrucción de melanocitos si las células inflamatorias atacan la capa basal	Tratar la enfermedad inflamatoria primaria
Tiña versicolor (pitiriasis)	Trastorno frecuente Mitad superior del tronco y cuello Distribución "en chal" Adultos jóvenes Las máculas poseen una escama blanquecina y fina cuando son rascadas	Fluorescencia dorada	Hifas y levaduras en gemación en el estrato córneo	Invasión del estrato córneo por la levadura *Malassezia* La levadura es lipófila y produce ácidos dicarboxílicos de C_9 y C_{11} carbonos que inhiben *in vitro* la tirosinasa	Sulfuro de selenio al 2.5%; imidazoles tópicos; imidazoles o triazoles orales
Vitíligo	Adquirido; progresiva Zonas simétricas de pérdida completa del pigmento Periorificial: alrededor de boca, fosas nasales, ojos, pezones, ombligo, ano Otras zonas: cara flexora de muñecas y cara extensora de la porción distal de extremidades La forma segmentaria es menos frecuente: unilateral, como siguiendo a un dermatoma	Más manifiesto Zonas blancas con aspecto de tiza	Ausencia de melanocitos Inflamación leve	Posible fenómeno autoinmunitario que culmina en la destrucción de los melanocitos: mecanismos humorales y celulares Otra hipótesis sería la autodestrucción de los melanocitos y anticuerpos circulantes o linfocitos T citotóxicos como fenómeno secundario	Glucocorticoides tópicos; UV-B, PUVA; trasplante; despigmentación si hay grandes zonas afectadas
Leucodermia por sustancias químicas	Imagen similar a la del vitíligo Suele comenzar en manos Lesiones satélites en zonas no expuestas a sustancias químicas	Más manifiestas Zonas blancas con aspecto de tiza	Menor número o ausencia de melanocitos	Exposición a sustancias químicas que destruyen selectivamente los melanocitos, en particular fenoles y catecoles (germicidas, adhesivos) Liberación de antígenos celulares y activación de linfocitos circulantes como explicación del fenómeno de satélites	Evitar la exposición al agente nocivo, luego tratar en forma similar a como se hace en el vitíligo
Piebaldismo	Dominante autosómico Congénito, estable Mechón blanco en el cabello Zonas de hipomelanosis que contienen máculas con pigmentación normal e hiperpigmentadas, de diversos diámetros Ataque simétrico de la porción central de la frente, cara ventral del tronco y regiones medias de extremidades escapulares y pélvicas	Intensificación de leucodermia y máculas hiperpigmentadas	Áreas hipomelanóticas: melanocitos escasos o ausentes	Defecto en la migración de melanoblastos desde la cresta neural hasta la piel ventral, o incapacidad de los melanoblastos para sobrevivir o diferenciarse en tales zonas Mutaciones dentro del protooncogén c-*kit* que codifica el receptor de tirosincinasa, del factor de crecimiento de células cebadas y dermatoblastos	Ninguna; en ocasiones trasplante

Nota: PUVA, psoraleno con luz ultravioleta A; UV-B, radiación ultravioleta B.

autosómico dominante (debido a mutaciones en un nuevo gen de la cinasa de serotreonina) tienen múltiples pólipos benignos en el aparato digestivo, tumores testiculares y aumento del riesgo de padecer un tumor maligno del aparato digestivo (fundamentalmente del colon), la mama y cánceres del aparato genital de la mujer.

En el complejo de Carney se identifican a veces múltiples lentigines pero vinculadas con mixomas cardiacos; se conoce como síndrome *LAMB* a este trastorno dominante autosómico (*léntigos,* mixomas *auriculares,* mixomas *mucocutáneos* y nevos azules [*blue*]) o *NAME* (*nevos,* mixoma *auricular*, neurofibroma *mixoide* y *efélides*). Los pacientes también tienen manifestaciones de hiperactividad endocrina, la forma de síndrome de Cushing, acromegalia o precocidad sexual.

El tercer tipo de hiperpigmentación circunscrita se debe a un aumento local de la producción de pigmento, como ocurre en las *efélides* y las manchas *café*

CUADRO 54-11 CAUSAS DE HIPERPIGMENTACIÓN

- I. Trastornos cutáneos primarios
  - A. Circunscritos
    - 1. Alteración de epidermis
      - a. Queratosis seborreica
      - b. Acantosis nigricans (obesidad)
      - c. Queratosis actínica pigmentada
    - 2. Proliferación de melanocitos
      - a. Léntigo
      - b. Nevo
      - c. Melanoma
    - 3. Mayor producción de pigmento
      - a. Efélides (pecas)
      - b. Mancha café con leche
      - c. Hiperpigmentación posinflamatoria
  - B. Circunscritos y difusos
    - 1. Fármacos
- II. Enfermedades sistémicas
  - A. Circunscritas
    - 1. Alteración epidérmica
      - a. Queratosis seborreica (signo de Leser-Trélat)
      - b. Acantosis nigricans (trastornos endocrinos, paraneoplásicos)
    - 2. Proliferación de melanocitos
      - a. Léntigos (síndromes de Peutz-Jeghers y LEOPARD; xerodermia pigmentosa)
      - b. Nevos [complejo de Carney (síndromes LAMB y NAME)][a]
    - 3. Mayor producción de pigmento
      - a. Manchas café con leche (neurofibromatosis, síndrome de McCune-Albright[b])
      - b. Urticaria pigmentosa[c]
    - 4. Pigmentación de la dermis
      - a. *Incontinentia pigmenti* (etapa III)
      - b. Disqueratosis congénita
  - B. Difusa
    - 1. Endocrinopatías
      - a. Enfermedad de Addison
      - b. Síndrome de Nelson
      - c. Síndrome de ACTH ectópico
    - 2. Metabólicas
      - a. Porfiria cutánea tardía
      - b. Hemocromatosis
      - c. Deficiencia de vitamina B_{12} y ácido fólico
      - d. Pelagra
      - e. Malabsorción, enfermedad de Whipple
    - 3. Melanosis secundaria a melanoma metastásico
    - 4. Mecanismos autoinmunitarios
      - a. Cirrosis biliar
      - b. Esclerodermia
      - c. Síndrome POEMS
      - d. Síndrome de eosinofilia[d]
    - 5. Fármacos y metales

[a] También léntigos.
[b] Displasia fibrosa poliostótica.
[c] Véase también "Lesiones cutáneas papulonodulares".
[d] Finales del decenio de 1980.

con leche (*café au lait macules,* CALM). Estas últimas se relacionan principalmente con dos procesos: neurofibromatosis (NF) y síndrome de McCune-Albright. Las *CALM* son planas, de color ocre uniforme y de tamaño que puede oscilar entre 0.5 y 12 cm. Alrededor de 80 a 90% de los pacientes adultos con *NF de tipo I* presentarán seis o más CALM de diámetro igual o superior a 1.5 cm. En la sección sobre neurofibromas se comentan otras alteraciones (véase "Lesiones cutáneas papulonodulares", más adelante en el presente capítulo). En comparación con la NF, las CALM de los pacientes con *enfermedad de McCune-Albright* (displasia fibrosa poliostótica con pubertad precoz en mujeres, debida a mosaicismo para una mutación activadora en el gen de una proteína G [$G_s\alpha$]) suelen ser mayores, de contornos más irregulares y tienden a respetar la línea media. Las CALM también se han relacionado con estenosis de la válvula pulmonar (síndrome de Watson), esclerosis tuberosa, síndrome LEOPARD y neoplasia endocrina múltiple (*multiple endocrine neoplasia,* MEN), aunque también pueden encontrarse algunas de estas lesiones en personas normales.

En la incontinencia pigmentaria, la disqueratosis congénita y la pigmentación por bleomicina, las zonas de hiperpigmentación circunscrita tienen una configuración arremolinada en la primera, reticulada en la segunda y flagelada en la tercera. En la *disqueratosis congénita* se observa hiperpigmentación reticular atrófica en el cuello, los muslos y el tronco, acompañada de distrofia ungueal, pancitopenia y leucoplasia de las mucosas bucal y anal. Esta última se transforma con frecuencia en un carcinoma escamoso. Además de la pigmentación flagelada (estrías lineales) en el tronco, los pacientes tratados con bleomicina presentan a menudo hiperpigmentación en los codos, las rodillas y las articulaciones pequeñas de las manos.

La hiperpigmentación localizada surge como efecto adverso de otros *fármacos sistémicos,* incluidos los que generan reacciones medicamentosas fijas (antiinflamatorios no esteroideos [*nonsteroidal anti-inflammatory drugs,* NSAID], sulfonamidas, barbitúricos y tetraciclinas) y los que pueden hacer complejos con melanina (antipalúdicos) o hierro (minociclina). Los exantemas fijos por fármacos recidivan en la misma localización como zonas circulares de eritema que pueden transformarse en ampollas, para luego curar, dejando máculas de color marrón. La erupción suele aparecer a las pocas horas de la administración del agente causal y suele ubicarse en los genitales, las extremidades y la región peribucal. La cloroquina y la hidroxicloroquina producen una coloración gris-marrón o azul-negra de las regiones pretibiales, paladar duro y cara, mientras que la administración prolongada de minociclina origina máculas azuladas en extremidades inferiores y zonas de inflamación. Los estrógenos de los anticonceptivos orales pueden producir cloasma (manchas marrones simétricas en la cara, en particular en las mejillas, el labio superior, el mentón y la frente). Se observan alteraciones similares en el embarazo y en pacientes que reciben fenitoína.

En las formas difusas de hiperpigmentación, el oscurecimiento de la piel puede ser de igual intensidad en todo el cuerpo o acentuarse en las zonas expuestas al sol. Las causas de hiperpigmentación difusa se pueden dividir en cuatro grupos: endocrina, metabólica, autoinmunitaria y por fármacos. Las endocrinopatías que suelen producir hiperpigmentación son: la *enfermedad de Addison*, el *síndrome de Nelson* y el *síndrome de la hormona adrenocorticotrópica* (*adrenocorticotropic hormone,* ACTH) *ectópica.* En estas enfermedades, el aumento de pigmentación es difuso, pero se acentúa en los pliegues palmares, en zonas de roce, las cicatrices y la mucosa bucal. La excesiva producción de las hormonas hipofisarias, hormona estimulante de los melanocitos alfa (*melanocyte-stimulating hormone-alpha,* α-MSH) y ACTH, puede ocasionar una mayor actividad de los melanocitos. Estos péptidos son productos del gen de la proopiomelanocortina y, por tanto, muestran homologías; por ejemplo, la α-MSH y la ACTH comparten 13 aminoácidos. Una minoría de los pacientes con enfermedad de Cushing o hipertiroidismo presentan hiperpigmentación generalizada.

Las causas metabólicas de hiperpigmentación son: la *porfiria cutánea tardía* (PCT), la *hemocromatosis,* el *déficit de vitamina* B_{12}, el *déficit de ácido fólico*, la *pelagra*, la *malabsorción* y la *enfermedad de Whipple.* En los pacientes con PCT (véase "Vesículas y ampollas" más adelante en este capítulo), el oscurecimiento de la piel se observa en las zonas expuestas al sol y es un reflejo de las propiedades fotorreactivas de las porfirinas. El aumento de la concentración de hierro en la piel de los pacientes con hemocromatosis estimula la producción del pigmento melanina y produce el clásico color bronceado. Los pacientes con pelagra muestran una coloración marrón de la piel, ante todo en las zonas expuestas al sol, a causa del déficit de ácido nicotínico (niacina). En las zonas con aumento de pigmentación se produce una descamación fina, parecida al esmalte. Estas alteraciones se observan también en los pacientes con déficit de vitamina B_6, tumores carcinoides funcionantes (aumento del consumo de niacina) que toman isoniazida. Cerca de 50% de los pacientes con la enfermedad de Whipple presentan una hiperpigmentación generalizada junto con diarrea, pérdida de peso, artritis y adenopatías. En los pacientes con melanosis secundaria a melanoma metastásico se observa una coloración azul pizarrosa. Se discute si este color se debe a las metástasis de células aisladas en la dermis o a un depósito generalizado de melanina como consecuencia de la gran concentración de precursores de melanina en la circulación, aunque parece haber más datos en favor de esta segunda hipótesis.

De las enfermedades autoinmunitarias que producen hiperpigmentación difusa, las más frecuentes son la *cirrosis biliar* y la *esclerodermia* que, ocasionalmente, se pueden observar en el mismo paciente. La piel es de color marrón oscuro, ante todo en las zonas expuestas al sol. En la cirrosis biliar, la hiperpigmentación se acompaña de prurito, ictericia y xantomas, mientras que en la esclerodermia se acompaña de esclerosis de las extremidades, cara y, con menos frecuencia, tronco. Otros datos para el diagnóstico de esclerodermia son la presencia de telangiectasias, calcinosis cutánea, fenómeno de Raynaud y úlceras distales (véase "Telangiectasias" antes en este capítulo). El diagnóstico diferencial de la esclerosis cutánea con hiperpigmentación debe hacerse con el síndrome POEMS [*p*olineuropatía; *o*rganomegalia (hígado, bazo, ganglios linfáticos), *e*ndocrinopatías (impotencia, ginecomastia), proteína *M* y alteraciones cutáneas (*s*kin *changes*)]. Las alteraciones de la piel consisten en hiperpigmentación, engrosamiento cutáneo, hipertricosis y angiomas.

La hiperpigmentación difusa debida a fármacos o metales puede ser consecuencia de alguno de los siguientes mecanismos: inducción de la formación de pigmento de melanina, formación de complejos del fármaco o sus metabolitos con la melanina, y depósitos del fármaco en la dermis. El busulfano, la ciclofosfamida, el 5-fluorouracilo y el arsénico inorgánico estimulan la producción de pigmento. En pacientes tratados con clorpromazina o minociclina se observan complejos de melanina o hemosiderina con el fármaco o sus metabolitos. La piel expuesta al sol, así como la conjuntiva de los pacientes tratados con dosis altas de clorpromazina durante largo tiempo pueden tomar un color azul grisáceo. Los pacientes que toman minociclina pueden presentar un tono azul grisáceo difuso, de aspecto sucio, en las zonas expuestas al sol, además de pigmentación de mucosas, dientes, uñas, huesos y tiroides. La administración de amiodarona puede producir tanto una erupción fototóxica (quemadura solar excesiva) como una coloración marrón o azul grisácea en la piel expuesta al sol. La biopsia de esta última muestra gránulos de color marrón amarillento en los macrófagos dérmicos, que representan acumulaciones intralisosómicas de lípidos, amiodarona y sus metabolitos. Se encuentran depósitos cutáneos reales de fármacos o metales en el caso de la plata (argiria), en que la piel toma un color azul grisáceo; del oro (crisiasis), en que la piel adquiere un tono entre marrón y azul grisáceo, y de la clofazimina, donde la piel aparece de color rojizo marrón. La hiperpigmentación se acentúa en las zonas expuestas al sol y se observan alteraciones del color de los ojos con el oro (esclerótica) y la clofazimina (conjuntiva).

VESÍCULAS Y AMPOLLAS

(Cuadro 54-12). Según su tamaño, las ampollas cutáneas se denominan *vesículas* (<0.5 cm) o *ampollas* propiamente dichas (>0.5 cm). Los procesos ampollosos primarios son *pénfigo vulgar, pénfigo foliáceo, pénfigo eritematoso, pénfigo paraneoplásico, penfigoide ampolloso, penfigoide gestacional, penfigoide cicatrizal, epidermólisis ampollosa adquirida, enfermedad lineal por IgA* y *dermatitis herpetiforme* (cap. 55).

CUADRO 54-12 CAUSAS DE VESÍCULAS Y AMPOLLAS

- I. Enfermedades cutáneas primarias
  - A. Enfermedades ampollosas primarias (autoinmunitarias)
    - 1. Pénfigo[a]
    - 2. Penfigoide ampolloso[b]
    - 3. Penfigoide gestacional[b]
    - 4. Penfigoide cicatrizal[b]
    - 5. Dermatitis herpetiforme[b,c]
    - 6. Enfermedad lineal por IgA[b]
    - 7. Epidermólisis ampollosa adquirida[b,d]
  - B. Enfermedades ampollares secundarias
    - 1. Dermatitis por contacto[a]
    - 2. Eritema multiforme[a,b]
    - 3. Síndrome de Stevens-Johnson
    - 4. Necrólisis epidérmica tóxica[b]
  - C. Infecciones
    - 1. Por virus de varicela y zoster[a,e]
    - 2. Por virus de herpes simple[a,e]
    - 3. Por enterovirus, como la enfermedad glosopeda
    - 4. Dermatitis exfoliativa estafilocócica[a,f]
    - 5. Impétigo ampollar[a]
- II. Enfermedades sistémicas
  - A. Autoinmunitarias
    - 1. Pénfigo paraneoplásico[a]
  - B. Infecciones
    - 1. Émbolos cutáneos[b]
  - C. Metabólicos
    - 1. Ampollas de origen diabético[a,b]
    - 2. Porfiria cutánea tardía[b]
    - 3. Porfiria mixta (variegata)[b]
    - 4. Seudoporfiria[b]
    - 5. Dermatosis ampollosa de la hemodiálisis[b]
  - D. Isquemia
    - 1. Ampollas del paciente comatoso

[a] Intraepidérmica.
[b] Subepidérmica.
[c] Surge en casos de enteropatía por gluten.
[d] Surge en casos de enteropatías inflamatorias.
[e] También es sistémica.
[f] En adultos, coexiste con insuficiencia renal y estados de inmunodeficiencia.

También se observan vesículas y ampollas en la *dermatitis de contacto*, tanto en las formas alérgicas como irritativas (cap. 53). Cuando las lesiones vesiculosas tienen una disposición lineal, debe sospecharse una causa exógena. El ataque ampollar que es consecuencia de ingestión de fármacos puede asumir varias formas, como erupciones fototóxicas, ampollas aisladas, síndrome de Stevens-Johnson (*Stevens-Johnson syndrome*, SJS) y necrólisis epidérmica tóxica (*toxic epidermal necrolysis,* TEN) (cap. 56). Clínicamente, las erupciones fototóxicas son similares a una quemadura solar excesiva, con eritema difuso y ampollas en las zonas expuestas al sol. Los medicamentos relacionados con mayor frecuencia con este proceso son las tiazidas, la doxiciclina, las sulfamidas, las fenotiazinas, los antiinflamatorios no esteroideos (NSAID) y los psoralenos. El desarrollo de una erupción fototóxica depende tanto de la dosis del fármaco como de la radiación ultravioleta (UV) tipo A.

La *necrólisis epidérmica tóxica* (TEN) se caracteriza por ampollas que aparecen sobre extensas zonas de eritema y que a la larga se rompen, lo que da lugar a extensas zonas de piel desnuda. La morbilidad concurrente (p. ej., sepsis) y la mortalidad son relativamente altas y están en función de la extensión de la necrosis epidérmica. Además, estos pacientes pueden mostrar también afección de mucosas y del aparato digestivo. Los fármacos son la principal causa de TEN, y los más frecuentes son la fenilhidantoína (fenitoína), los barbitúricos, la carbamazepina, las sulfamidas, las penicilinas y los NSAID. El rechazo inverso (enfermedad del injerto contra el hospedador) agudo grave (grado 4) también puede parecerse a una necrólisis epidérmica tóxica.

En el *eritema multiforme* (EM), las lesiones primarias son máculas de color rojo-rosado y pápulas edematosas, en cuyo centro pueden aparecer vesículas. Los signos que permiten diagnosticar un EM en lugar de un exantema morbiliforme por fármacos son la aparición de un color violáceo oscuro o de petequias en el centro de las lesiones. También son características del EM las lesiones en diana o en iris a consecuencia de la presencia de centros y bordes activos combinados con una diseminación centrífuga. Sin embargo, no es necesario que haya lesiones en el iris para hacer el diagnóstico de eritema multiforme.

El EM se ha subdividido en dos grandes grupos: 1) EM menor por virus de herpes simple (*herpes simplex virus*, HSV), y 2) EM mayor por HSV, *Mycoplasma pneumoniae* o, en raras ocasiones, fármacos. En esta última se afectan con mayor frecuencia las mucosas (de la boca, vías nasales, de ojo y genitales). Entre las características de EM mayor y SJS están las costras hemorrágicas de los labios, y también en el pénfigo por herpes simple, el vulgar y el paraneoplásico. Antes de la erupción o simultáneamente pueden surgir fiebre, malestar general, mialgias, faringitis y tos. Las lesiones de EM muestran resolución en un plazo de tres a seis semanas, pero pueden reaparecer, en particular cuando son causadas por el virus del herpes simple. Además del HSV (las lesiones por él aparecen en siete a 12 días después de la erupción vírica), el EM puede manifestarse después de aplicación de vacunas, radioterapia y exposición a toxinas ambientales.

La inducción del SJS depende más a menudo de fármacos, en particular sulfonamidas, fenilhidantoína, barbitúricos, penicilinas y carbamazepina. Entre las características de tal síndrome están la presencia abundante de máculas oscuras y notable ataque de las mucosas, y las lesiones de la piel pueden presentar desprendimiento epidérmico; de ser así, por definición, se limita a menos de 10% de la superficie corporal (*body surface area,* BSA). La afección más amplia permite hacer el diagnóstico de coexistencia de SJS/TEN (10 a 30% de BSA) o TEN (más de 30% de BSA).

Además de los trastornos ampollares primarios y las reacciones de hipersensibilidad, las infecciones bacterianas y víricas pueden ocasionar vesículas y ampollas. Los agentes infecciosos más comunes son HSV (cap. 172), virus de varicela-zoster (cap. 173) y *S. aureus* (cap. 129).

El *síndrome estafilocócico de la piel escaldada (staphylococcal scalded-skin syndrome*, SSSS) y el *impétigo ampolloso* son dos trastornos ampollosos relacionados con las infecciones estafilocócicas (grupo II de fago). En el SSSS, las alteraciones iniciales consisten en enrojecimiento e hiperestesia de la zona centrofacial, cuello, tronco y zonas intertriginosas. A continuación aparecen ampollas flácidas que se rompen pronto con desprendimiento y exfoliación de la epidermis superficial. Aparecen luego zonas costrosas, de forma característica alrededor de la boca. El SSSS se distingue de la TEN por las siguientes características: pacientes de menor edad, formación de las ampollas en una zona más superficial, ausencia de lesiones bucales, evolución más corta, menor morbilidad y mortalidad y relación con la toxina exfoliativa estafilocócica ("exfoliatina"), no con fármacos. Puede hacerse un diagnóstico diferencial rápido entre SSSS y TEN mediante un corte por congelación del techo de una ampolla o una citología exfoliativa de su contenido. En el SSSS, la infección estafilocócica suele ser extracutánea (conjuntivitis, rinorrea, otitis media, faringitis, amigdalitis) y las lesiones son estériles, mientras que en el impétigo ampolloso las lesiones son el foco infeccioso. El impétigo está más circunscrito que el SSSS y suele presentar costras del color de la miel. En ocasiones, se

forman también ampollas purulentas superficiales. Las embolias cutáneas de infecciones por gramnegativos pueden presentarse como ampollas aisladas, pero la base de la lesión es purpúrica o necrótica, y puede evolucionar a una úlcera (véase "Púrpura", más adelante en el presente capítulo).

Hay varias enfermedades metabólicas relacionadas con la formación de ampollas, como la diabetes mellitus, la insuficiencia renal y la porfiria. La hipoxia local secundaria a la disminución del flujo sanguíneo cutáneo también puede producir ampollas, lo que explica su presencia en los puntos de presión en los pacientes comatosos (ampollas del coma). En la *diabetes mellitus* aparecen ampollas tensas con líquido viscoso claro sobre una piel normal. Las lesiones pueden alcanzar un diámetro de 6 cm y se localizan en la parte distal de las extremidades. Existen varios tipos de porfiria, pero la forma más frecuente con alteraciones cutáneas es la *porfiria cutánea tardía* (PCT). En las zonas expuestas al sol (ante todo la cara y las manos), la piel es muy frágil, y los traumatismos producen erosiones y vesículas tensas. Dichas lesiones curan más tarde, con formación de cicatrices y quistes miliares; estas últimas lesiones son pápulas blancas o amarillas, firmes, de 1 a 2 mm, que representan quistes de inclusión epidermoides. Pueden encontrarse otras alteraciones como hipertricosis de la región malar lateral (varones) o de la cara (mujeres) y, en las zonas expuestas al sol, hiperpigmentación y placas escleróticas firmes. Una concentración alta de uroporfirinas en orina, debida a la disminución de la actividad de la descarboxilasa de uroporfirinógeno, confirma el diagnóstico. Entre las sustancias que precipitan las alteraciones se encuentran el alcohol, los estrógenos, el hierro, los hidrocarburos clorados, la infección por hepatitis C y los hepatomas.

El diagnóstico diferencial de la PCT debe hacerse con: 1) la *porfiria variegata*; signos cutáneos de PCT más alteraciones sistémicas de porfiria aguda intermitente; la emisión fluorescente de porfirina plasmática a 626 nm es diagnóstica; 2) la *fotosensibilidad ampollosa por fármacos* (seudoporfiria); los datos clínicos e histológicos son similares a los de la PCT, pero las porfirinas son normales; causada por naproxén, furosemida, tetraciclina y ácido nalidíxico; 3) la *dermatosis ampollosa de la hemodiálisis*; el mismo aspecto que la PCT, pero con porfirinas generalmente normales o a veces en el límite alto de la normalidad; los pacientes padecen insuficiencia renal crónica y están sometidos a hemodiálisis; 4) la PCT relacionada con los hepatomas, los carcinomas hepáticos y la hemodiálisis, y 5) la *epidermólisis ampollosa adquirida* (cap. 55).

EXANTEMAS

(Cuadro 54-13). Los exantemas se caracterizan por una erupción generalizada aguda. Las dos presentaciones más frecuentes son máculas y pápulas eritematosas (morbiliforme) y eritema confluente que desaparece con la presión (escarlatiniforme). Las *erupciones morbiliformes* suelen deberse a fármacos o a infecciones víricas. Por ejemplo, hasta un 5% de los pacientes tratados con penicilina, sulfamidas, fenilhidantoína u oro presentarán una erupción maculopapulosa. Entre los signos concurrentes puede haber prurito, fiebre, eosinofilia y adenopatías transitorias. Se observan lesiones maculopapulosas similares en los exantemas víricos clásicos de la infancia, como: 1) el *sarampión:* pródromo de coriza, tos y conjuntivitis, seguido de la aparición de manchas de Koplik en la mucosa bucal; la erupción comienza detrás de las orejas, en la línea de implante del cabello y en la frente y se extiende hacia abajo por el cuerpo, a menudo haciéndose confluente; 2) la *rubéola:* comienza en la frente y cara, se extiende hacia abajo por el cuerpo, se cura siguiendo el mismo orden y se acompaña de adenopatías retroauriculares y suboccipitales, y 3) el *eritema infeccioso* (quinta enfermedad): eritema de las mejillas seguido de un eritema de patrón reticular en las extremidades; se debe a una infección por parvovirus B19, y en los adultos se observa una artritis concurrente.

CUADRO 54-13 CAUSAS DE EXANTEMAS

- I. Morbiliforme
  - A. Por fármacos
  - B. Vírico
    - 1. Sarampión
    - 2. Rubéola
    - 3. Eritema infeccioso
    - 4. Virus de Epstein-Barr, echovirus, coxsackie, CMV[a] y adenovirus
    - 5. Fase temprana de infección por VIH (además de úlceras y mucosas)
  - C. Bacterianos
    - 1. Fiebre tifoidea
    - 2. Sífilis secundaria temprana
    - 3. Rickettsiosis temprana
    - 4. Meningococemia temprana
  - D. Enfermedad de rechazo inverso agudo (injerto contra hospedador)
  - E. Enfermedad de Kawasaki
- II. Escarlatiniforme
  - A. Escarlatina
  - B. Síndrome de choque tóxico
  - C. Enfermedad de Kawasaki
  - D. Síndrome estafilocócico de la piel escaldada incipiente

[a] CMV, citomegalovirus.

En los adultos jóvenes no vacunados se encuentra tanto sarampión como rubéola, mientras que en los adultos inmunizados con vacuna antisarampionosa de virus muertos o con vacuna de virus muertos seguida al cabo de un tiempo por vacuna de virus vivos, se observa una forma atípica de sarampión. A diferencia del sarampión clásico, la erupción del sarampión atípico comienza en palmas, plantas, muñecas y nudillos, y las lesiones pueden llegar a ser purpúricas. El paciente con sarampión atípico puede tener afección pulmonar y bastante gravedad. También se encuentran erupciones rubeoliformes y roseoliformes en infecciones por *virus de Epstein-Barr* (5 a 15% de los pacientes), *echo, coxsackie, citomegalovirus* y *adenovirus.* La detección de anticuerpos IgM específicos o de elevaciones de cuatro veces en las concentraciones de anticuerpos IgG permiten el diagnóstico. En ocasiones, una erupción maculopapular medicamentosa es reflejo de una infección vírica subyacente. Por ejemplo, aproximadamente 95% de los pacientes con mononucleosis infecciosa que reciben ampicilina presentan una erupción.

Conviene destacar que en las fases iniciales de la evolución de infecciones por *Rickettsia* y meningococo, antes de la aparición de la púrpura, las lesiones pueden ser máculas y pápulas eritematosas. Esto ocurre también en la varicela antes de la aparición de las vesículas. Hay erupciones maculopapulosas en la *infección* incipiente por *VIH, sífilis* secundaria precoz, *fiebre tifoidea* y *rechazo inverso agudo.* En esta última, las lesiones comienzan frecuentemente en palmas y plantas, mientras que la roséola de la fiebre tifoidea afecta principalmente a la cara anterior del tronco.

El prototipo de erupción *escarlatiniforme* se observa en la *escarlatina* y se debe a una eritrotoxina producida en las infecciones por estreptococos hemolíticos beta del grupo A, casi siempre por faringitis. Esta erupción se caracteriza por eritema difuso, que comienza en el cuello y parte superior del tronco, con puntos rojos perifoliculares. Otros signos son la lengua de color blanco en frambuesa (cubierta blanca con papilas rojas), seguida de una lengua de color rojo en frambuesa (lengua roja con papilas rojas), petequias palatinas, enrojecimiento facial con palidez peribucal, petequias lineales en las fosas antecubitales y descamación de la piel afectada, palmas y plantas cinco a 20 días después del comienzo de la erupción. Se observa una descamación similar de palmas y plantas en el síndrome del choque tóxico (*toxic shock syndrome*, TSS), la enfermedad de Kawasaki y después de enfermedades febriles graves. Ciertas cepas de estafilococos producen también una eritrotoxina que causa las mismas alteraciones clínicas que la escarlatina estreptocócica, excepto que no están elevados los títulos de antiestreptolisina O ni los de DNAsa B.

En el *síndrome de choque tóxico* (TSS), las infecciones estafilocócicas (grupo I de los fagos) producen una exotoxina (TSST-1) que causa la fiebre y la erupción, así como enterotoxinas. Al principio, la mayor parte de los casos se publicaron en mujeres que utilizaban tampones durante la menstruación. Sin embargo, la infección de otros puntos, como heridas y vaginitis, puede producir también el síndrome. El diagnóstico de TSS se basa en criterios clínicos (cap. 129) y tres de ellos incluyen sitios mucocutáneos (eritema difuso de la piel, descamación de palmas y plantas una a dos semanas después de haber comenzado la enfermedad, y ataque de mucosas). Esta última afección se caracteriza por hiperemia de la vagina, la bucofaringe y las conjuntivas. Se han descrito signos sistémicos semejantes en el *síndrome estreptocócico similar al choque tóxico* (cap. 130) y, aunque el exantema se observa con menor frecuencia que en el TSS debido a infección estafilocócica, la infección subyacente se localiza a menudo en los tejidos blandos.

Aunque la erupción cutánea de la *enfermedad de Kawasaki* (síndrome mucocutáneo linfoadenopático) (cap. 319) es polimorfa, las dos variantes más frecuentes son morbiliforme y escarlatiniforme. Otros signos mucocutáneos comprenden hiperemia conjuntival bilateral; eritema y edema de manos y pies, seguida de descamación y eritema difuso de bucofaringe, lengua en fresa o frambuesa y erosiones y costras en los labios. El cuadro clínico se asemeja al del TSS y al de la escarlatina, pero entre los datos que orientan hacia la presencia de enfermedad de Kawasaki están linfadenopatía cervical, erosiones de labios y trombocitosis. El signo sistémico más grave que surge en esta enfermedad es el aneurisma coronario a causa de arteritis. Los aneurismas pueden culminar en fallecimiento repentino, en forma predominante en los primeros 30 días de la enfermedad. También a veces surgen erupciones escarlatiniformes en la

fase incipiente del síndrome estafilocócico de la piel escaldada (SSSS) (véase también "Vesículas y ampollas" antes en este capítulo) y como reacciones a fármacos.

URTICARIA

(Cuadro 54-14). La *urticaria* incluye lesiones transitorias compuestas de una pápula central rodeada de una franja eritematosa. Las lesiones individuales son redondas, ovales o con otras formas y suelen ser pruriginosas. La urticaria aguda y la crónica tienen causas alérgicas de muy diverso tipo y expresan la presencia de edema en la dermis. Las lesiones urticarianas a veces surgen en individuos con mastocitosis (urticaria pigmentada), hipertiroidismo y artritis juvenil idiopática de comienzo sistémico (enfermedad de Still). En las dos formas de esta última (juvenil y del adulto), las lesiones coinciden con la mayor temperatura (aguja de fiebre), son transitorias y provienen de infiltrados de eosinófilos en la dermis.

Las *urticarias físicas* habituales son el dermografismo, la urticaria solar, la urticaria por frío y la urticaria colinérgica. Los pacientes con *dermografismo* muestran habones (ronchas) lineales después de presionar o arañar ligeramente la piel. Es un trastorno frecuente, que afecta a aproximadamente 5% de la población. La *urticaria solar* ocurre de forma característica a los pocos minutos de la exposición al sol y es un signo cutáneo de una enfermedad sistémica, la protoporfiria eritropoyética. Además de la urticaria, estos pacientes presentan pequeñas cicatrices puntiformes en nariz y manos. La *urticaria por frío* está precipitada por la exposición al mismo, por lo cual suele afectar zonas expuestas. En algunos casos, la enfermedad se acompaña de proteínas circulantes anormales, casi siempre crioglobulinas y, menos a menudo, criofibrinógenos y crioaglutininas. Otros síntomas sistémicos son sibilancias y síncope, por lo que estos pacientes deben evitar la natación en agua fría. La *urticaria colinérgica* está desencadenada por el calor, el ejercicio o la emoción, y se caracteriza por pequeños habones con un eritema relativamente llamativo. En ocasiones se acompaña de sibilancias.

Mientras que la urticaria es consecuencia de edema dérmico, el edema subcutáneo produce el cuadro clínico de *angioedema.* Las zonas afectadas son párpados, labios, lengua, laringe y aparato digestivo, así como el tejido subcutáneo. El angioedema aparece solo o en combinación con urticaria, como la vasculitis urticariana o las urticarias físicas. Existen formas adquiridas y hereditarias (autosómicas dominantes) de angioedema (cap. 311); en estas últimas es rara la aparición de urticaria.

La *vasculitis urticariana* es una enfermedad por inmunocomplejos que se puede confundir con la urticaria simple. A diferencia de ésta, las lesiones individuales tienden a durar más de 24 h y en general aparecen petequias centrales que se pueden observar incluso después de curada la fase de urticaria. El paciente puede quejarse también de sensación de escozor más que de prurito. En la biopsia se observa una vasculitis leucocitoclástica de los pequeños vasos sanguíneos. Aunque muchos casos de vasculitis urticariana son idiopáticos, otros pueden ser reflejo de una enfermedad sistémica subyacente, como el lupus eritematoso, el síndrome de Sjögren o el déficit hereditario de complemento. Existe un espectro de vasculitis urticariana que va desde la afección exclusivamente cutánea hasta la afección multisistémica. Los signos y síntomas sistémicos más frecuentes son artralgias, artritis, nefritis y calambres abdominales, siendo menos frecuentes el asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Existe hipocomplementemia en una o dos terceras partes de los pacientes, incluso en los casos idiopáticos. Se puede ver también vasculitis urticariana en la infección por *hepatitis B* y *C*, la *enfermedad del suero* y las *enfermedades similares a la enfermedad del suero.*

CUADRO 54-14 CAUSAS DE URTICARIA Y ANGIOEDEMA

I. Trastornos cutáneos primarios
- A. Urticaria aguda y crónica[a]
- B. Urticaria física
  - 1. Dermatografismo
  - 2. Urticaria solar[b]
  - 3. Urticaria por frío[b]
  - 4. Urticaria colinérgica[b]
- C. Angioedema (hereditario y adquirido)[b]

II. Enfermedades sistémicas
- A. Vasculitis urticariana
- B. Infección por hepatitis B o C
- C. Enfermedad del suero
- D. Angioedema (hereditario y adquirido)

[a] Una minoría termina por mostrar anafilaxis.
[b] También es generalizada.

LESIONES CUTÁNEAS PAPULONODULARES

(Cuadro 54-15). En las *enfermedades papulonodulares,* las lesiones están elevadas sobre la superficie de la piel y pueden confluir hasta formar placas. La localización, consistencia y color de las lesiones son los datos fundamentales para su diagnóstico. Esta sección está organizada basándose en el color.

LESIONES BLANCAS

En la *calcinosis cutánea* hay pápulas firmes, de color blanco a blanco amarillento, con superficie irregular. Cuando se expulsa su contenido se observa un material blanco cretáceo. La *calcificación distrófica* se observa en zonas de inflamación o lesión cutánea previas. Aparece sobre las cicatrices del acné, así como en la porción distal de las extremidades de los pacientes con esclerodermia y en el tejido celular subcutáneo y los planos fasciales intermusculares en la dermatomiositis (DM). Estas últimas son más extensas y se observan con mayor frecuencia en los niños. Una elevación del producto calcio-fósforo, como en el hiperparatiroidismo secundario, puede producir nódulos de *calcinosis cutánea metastásica*, que suelen ser subcutáneos y periarticulares. Dicha forma a menudo se acompaña de calcificación de las arterias musculares, con la consiguiente necrosis isquémica (calcifilaxis).

LESIONES DEL COLOR DE LA PIEL NORMAL

Hay varios tipos de lesiones con el color de la piel normal, como quistes de inclusión epidérmicos, lipomas, nódulos reumatoides, neurofibromas, angiofibromas, neuromas y tumores anexiales como los tricolemomas. Tanto los *quistes de inclusión epidérmica* como los *lipomas* son nódulos subcutáneos móviles muy frecuentes; los primeros son elásticos y compresibles y al corte dejan salir un material similar al queso (sebo y queratina). Los lipomas son firmes y algo lobulados con la palpación. Cuando aparecen muchos quistes de inclusión epidérmica faciales en la infancia o existen antecedentes familiares de estas lesiones, es preciso explorar al paciente en busca de otros signos del síndrome de Gardner, como osteomas y tumores desmoides. Los *nódulos reumatoides* son nódulos firmes de 0.5 a 4 cm, que suelen localizarse alrededor de los puntos de presión, especialmente en los codos. Se observan en cerca de 20% de los pacientes con artritis reumatoide y en 6% de los pacientes con enfermedad de Still. Las biopsias de los nódulos muestran granulomas en empalizada. En la fiebre reumática se observan lesiones similares, aunque más pequeñas y de menor duración.

Los *neurofibromas* (tumores benignos de células de Schwann) son pápulas o nódulos blandos que muestran el signo del "ojal", es decir, se invaginan en la piel con la presión de modo similar a las hernias. Se observan lesiones solitarias en sujetos normales, pero los neurofibromas múltiples, por lo común en combinación con seis o más manchas café con leche (CALM) mayores de 1.5 cm (véase "Hiperpigmentación" antes en este capítulo), pecas axilares y múltiples nódulos de Lisch, se observan en la enfermedad de von Recklinghausen (neurofibromatosis [NF] de tipo I; cap. 375). En algunos pacientes los neurofibromas son circunscritos y unilaterales debido a mosaicismo somático.

Los *angiofibromas* son pápulas de consistencia firme de color rosa o del propio tono de la piel, que miden 3 mm a varios centímetros de diámetro. Están situados en la porción central de las mejillas (adenoma sebáceo), la persona tiene esclerosis tuberosa o el síndrome de neoplasia endocrina múltiple (MEN) de tipo 1. La primera es un trastorno autosómico causado por mutaciones de dos genes diferentes, y los signos que lo constituyen se exponen en la sección de manchas en forma de hoja de fresno y en el capítulo 375.

Los *neuromas* (proliferación benigna de fibras nerviosas) son también pápulas firmes del color de la piel normal. Se encuentran con mayor frecuencia en los bordes de amputaciones y como dedos supernumerarios rudimentarios. Sin embargo, cuando hay múltiples neuromas en párpados, labios, porción distal de la lengua y mucosa bucal es preciso explorar al paciente en busca de otros signos del síndrome de neoplasia endocrina múltiple de tipo 2b. Otras alteraciones son: hábito marfanoide, labios protuberantes, ganglioneuromas intestinales y carcinoma medular de tiroides (>75% de los pacientes; cap. 345).

Los *tumores anexiales* derivan de células pluripotenciales de la epidermis que pueden diferenciarse hacia pelo, glándulas sebáceas, apocrinas o ecrinas, o permanecer indiferenciadas. Los *epiteliomas basocelulares* (*basal cell carcinomas,* BCC) son ejemplos de tumores anexiales con pocos o ningún signo de diferenciación. Clínicamente, son pápulas translúcidas con bordes elevados y redondeados, telangiectasias y erosión central. Los BCC suelen aparecer en la piel de cabeza, cuello y parte superior del tronco dañada por el sol. Cuando un paciente presenta múltiples BCC, ante todo antes de los

CUADRO 54-15 LESIONES PAPULONODULARES SEGÚN LOS GRUPOS DE COLOR

- I. Blancas
  - A. Calcinosis cutánea
- II. Del color de la piel
  - A. Nódulos reumatoides
  - B. Neurofibromas (enfermedad de von Recklinghausen)
  - C. Angiofibromas (esclerosis tuberosa, síndrome de MEN de tipo 1)
  - D. Neuromas (síndrome de MEN, tipo 2b)
  - E. Tumores de anexos
    - 1. Carcinomas de células basales (síndrome de carcinoma nevoide de células basales)
    - 2. Tricolemomas (enfermedad de Cowden)
  - F. Osteomas (síndrome de Gardner)
  - G. Trastornos cutáneos primarios
    - 1. Quistes de inclusión epidérmicos
    - 2. Lipomas
- III. Rosa o translúcidos[a]
  - A. Amiloidosis
  - B. Mucinosis papular
- IV. Amarillas
  - A. Xantomas
  - B. Tofos
  - C. Necrobiosis lipoídica
  - D. Seudoxantoma elástico
  - E. Adenomas sebáceos (síndrome de Torre)
- V. Rojas[a]
  - A. Pápulas
    - 1. Angioqueratomas (enfermedad de Fabry)
    - 2. Angiomatosis bacilar (predominantemente en casos de SIDA)
  - B. Pápulas-placas
    - 1. Lupus cutáneo
    - 2. Linfoma cutáneo
    - 3. Leucemia cutánea
  - C. Nódulos
    - 1. Paniculitis
    - 2. Poliarteritis cutánea nudosa
    - 3. Vasculitis sistémica
  - D. Trastornos cutáneos primarios
    - 1. Picaduras de artrópodos
    - 2. Hemangiomas en fresa
    - 3. Infecciones, como erisipelas, esporotricosis
    - 4. Erupción polimorfa lumínica
    - 5. Linfocitoma cutáneo (seudolinfoma)
- VI. Pardas-rojizas[a]
  - A. Sarcoidosis
  - B. Síndrome de Sweet
  - C. Urticaria pigmentosa
  - D. Eritema elevado persistente *diutinum* (vasculitis leucocitoplástica crónica)
  - E. Lupus vulgar
- VII. Azulosas[a]
  - A. Malformaciones venosas (síndrome de hemangioma cavernoso azul)
  - B. Trastornos cutáneos primarios
    - 1. Lago venoso
    - 2. Nevo azul
- VIII. Violáceas
  - A. Lupus pernio (sarcoidosis)
  - B. Linfoma cutáneo
  - C. Lupus cutáneo
- IX. Moradas
  - A. Sarcoma de Kaposi
  - B. Angiosarcoma
  - C. Púrpura palpable
- X. Pardas-negruzcas[b]
- XI. De cualquier color
  - A. Metástasis

[a] Puede ser más oscuro en personas de piel más pigmentada.
[b] Véase también "Hiperpigmentación".
Nota: MEN, neoplasia endocrina múltiple.

30 años, hay que valorar la posibilidad de síndrome del nevo basocelular. Se hereda como rasgo autosómico dominante y se acompaña de quistes de mandíbula, depresiones palmares y plantares, abombamiento frontal, meduloblastomas y calcificación de la hoz del cerebro y del diafragma de la silla turca. Los *tricolemomas* son también tumores anexiales del color de la piel normal, pero que se diferencian hacia folículos pilosos y pueden tener un aspecto verrugoso. La presencia de *tricolemomas* múltiples en cara y mucosa bucal apunta al diagnóstico de enfermedad de Cowden (síndrome de hamartomas múltiples), debido a mutaciones del gen *PTEN*. La afección de órganos internos (en orden decreciente de frecuencia) se manifiesta por mastopatía fibroquística y carcinoma de mama, adenomas y carcinomas de tiroides y poliposis gastrointestinal. También se observan queratosis de palmas, plantas y dorso de las manos.

LESIONES ROSADAS

Las lesiones cutáneas relacionadas con la *amiloidosis* sistémica primaria son de color rosado y translúcidas. Suelen localizarse en la cara, ante todo en las regiones periorbitaria y peribucal, y en las zonas de flexión. En la biopsia se encuentran depósitos homogéneos de amiloide en la dermis y en las paredes de los vasos sanguíneos; estos últimos dan lugar a una mayor fragilidad vascular. En consecuencia, aparecen petequias y púrpuras en la piel de aspecto normal, así como en la piel lesionada, después de pequeños traumatismo, de ahí el término *púrpura del pellizco.* También se observan depósitos de amiloide en el músculo estriado de la lengua, lo que produce macroglosia.

Aunque en la amiloidosis secundaria rara vez se observan lesiones mucocutáneas específicas y sólo se presentan en un 30% de los pacientes con amiloidosis primaria, puede hacerse un rápido diagnóstico de amiloidosis sistémica examinando la grasa subcutánea abdominal. Con tinciones especiales se observan depósitos alrededor de los vasos sanguíneos o de los adipocitos en 40 a 50% de los pacientes. Existen también tres formas de amiloidosis limitadas a la piel que no se deben confundir con lesiones cutáneas de amiloidosis sistémica. Son la amiloidosis maculosa (parte superior de la espalda), la amiloidosis liquenoide (por lo común extremidades inferiores) y la amiloidosis nodular. En las amiloidosis maculosa y liquenoide los depósitos son de queratina epidérmica alterada. Recientemente, estos dos tipos de amiloidosis se han relacionado con el síndrome de neoplasia endocrina múltiple de tipo 2a.

Los pacientes con *reticulohistiocitosis multicéntrica* también presentan pápulas y nódulos de color rosado en cara y mucosas, así como en las superficies de extensión de manos y antebrazos. Padecen una poliartritis que puede parecerse clínicamente a la artritis reumatoide. En el examen histológico, las pápulas tienen células gigantes características que no se observan en las muestras de biopsia de los nódulos reumatoides. En los pacientes con *mucinosis papulosa* se observan pápulas rosadas o del color de la piel normal, de consistencia firme y de 2 a 5 mm de diámetro, a menudo en disposición lineal. Esta enfermedad se denomina también *liquen mixedematoso generalizado* o *escleromixedema.* Este último nombre procede de la induración leñosa de la cara y las extremidades que puede acompañar a la erupción papulosa. La biopsia de las pápulas pone de manifiesto depósitos circunscritos de mucina, y la electroforesis de las proteínas séricas demuestra un pico monoclonal de IgG, en general con una cadena ligera lambda.

LESIONES AMARILLAS

Existen diversos procesos sistémicos caracterizados por pápulas o placas cutáneas de color amarillo: hiperlipidemia (xantomas), gota (tofos), diabetes (necrobiosis lipoidea), seudoxantoma elástico y síndrome de Torre (tumores sebáceos). Los xantomas eruptivos son la forma más frecuente de *xantomas* y se relacionan con la hipertrigliceridemia (tipos I, III, IV y V). Aparecen grupos de pápulas amarillas con halos eritematosos, ante todo en las superficies de extensión de extremidades y nalgas, en relación con elevaciones de los triglicéridos circulantes. Involucionan espontáneamente cuando disminuyen los lípidos séricos. El aumento de lipoproteínas beta (en particular los tipos II y III) produce uno o más de los siguientes tipos de xantoma: xantelasmas, xantomas tendinosos y xantomas planos. Los xantelasmas se encuentran en los párpados, mientras que los xantomas tendinosos suelen aparecer en los tendones de Aquiles y extensores de los dedos. Los xantomas planos son aplanados y se localizan preferentemente en pliegues palmares, cara, región superior del tronco y cicatrices. A menudo, los xantomas tuberosos se relacionan con hipertrigliceridemia, pero también se observan en pacientes con hipercolesterolemia (tipo II) y se localizan casi siempre sobre las grandes articulaciones o en las manos. La biopsia de los xantomas muestra acumulaciones de macrófagos llenos de lípidos (células espumosas).

Pacientes con diversos trastornos, entre ellos la cirrosis biliar, pueden presentar una forma secundaria de hiperlipidemia acompañada de xantomas tuberosos y planares. Sin embargo, los pacientes con mieloma presentan *xantomas planos normolipémicos.* Esta última forma de xantoma puede alcanzar 12 cm o más de diámetro y casi siempre se localiza en la porción superior del tronco o la cara lateral del cuello. También es importante destacar que el contexto en que se encuentran con mayor frecuencia los xantomas eruptivos es la diabetes mellitus no controlada. El signo menos específico de hiperlipidemia

es el xantelasma, ya que por lo menos 50% de los pacientes con este dato presentan perfiles lipídicos normales.

En la *gota tofácea* hay depósitos de urato monosódico en la piel alrededor de las articulaciones, en particular las de las manos y los pies. Otros sitios de formación de *tofos* son el hélix de la oreja y las bolsas olecraneana y prerotuliana. Las lesiones son firmes, de color amarillo y en ocasiones dejan salir un material cretáceo. Su tamaño varía desde 1 mm hasta 7 cm, y el diagnóstico se confirma examinando con luz polarizada el material aspirado de una lesión. Las lesiones de la *necrobiosis lipoidea* se encuentran ante todo en la superficie anterior de la tibia (90%) y la mayoría de los pacientes tienen diabetes mellitus o la desarrollan más tarde. Son datos característicos el color amarillo central, la atrofia (transparencia), las telangiectasias y un borde eritematoso. También pueden aparecer ulceraciones en las placas. En la biopsia se observa necrobiosis de la colágena, inflamación granulomatosa y endarteritis obliterante.

En el *seudoxantoma elástico* (*pseudoxanthoma elasticum*, PXE) hay un depósito anormal de calcio sobre las fibras elásticas de la piel, el ojo y los vasos sanguíneos. En la piel se afectan ante todo las zonas de flexión como el cuello, las axilas, las fosas antecubitales y las ingles. Se observan pápulas amarillas que confluyen para formar placas reticuladas con un aspecto similar al de la piel de pollo desplumada. En la piel muy afectada aparecen pliegues redundantes y colgantes. Las biopsias de la piel afectada muestran fibras elásticas hinchadas y agrupadas irregularmente con depósitos de calcio. En el ojo, el calcio se deposita en la membrana de Bruch, dando lugar a estrías angioides y coroiditis; en las arterias del corazón, riñón, aparato digestivo y extremidades, los depósitos producen angina, hipertensión, hemorragia digestiva y claudicación, respectivamente. La administración a largo plazo de D-penicilamina puede ocasionar cambios cutáneos similares al PXE, así como alteraciones de las fibras muy elásticas en los órganos internos.

Los tumores anexiales que se han diferenciado hacia glándulas sebáceas son el adenoma, el epitelioma, el carcinoma y la hiperplasia sebáceos. Excepto la última, que se observa con frecuencia en la cara, estos tumores son muy raros. Los pacientes con síndrome de Torre presentan *adenomas sebáceos*, en la mayor parte de los casos múltiples. Estos pacientes también pueden padecer carcinomas sebáceos e hiperplasia sebácea, así como queratoacantomas. Las manifestaciones internas del síndrome de Torre consisten en carcinomas *múltiples* del tubo digestivo (en particular el colon), así como cánceres de laringe, del aparato genitourinario y del endometrio.

LESIONES ROJAS

Las lesiones cutáneas de color rojo tienen muy diversas causas y, en un intento por simplificar su identificación, se clasificarán en pápulas, pápulas-placas y nódulos subcutáneos. Las pápulas rojas más frecuentes son las *picaduras de artrópodos* y los *hemangiomas capilares*; estos últimos son pápulas pequeñas, de color rojo brillante, cupuliformes, que representan proliferaciones capilares benignas. En los enfermos de SIDA, la aparición de múltiples lesiones rojas similares a hemangiomas apunta a una angiomatosis bacilar, y las biopsias muestran agrupaciones de bacilos que se tiñen positivamente con la tinción de Warthin-Starry; los patógenos se han identificado como *Bartonella henselae* y *B. quintana.* La enfermedad visceral diseminada se observa principalmente en hospedadores inmunodeprimidos, pero puede aparecer también en sujetos inmunocompetentes.

Se observan *angioqueratomas* múltiples en la enfermedad de Fabry, una enfermedad por depósito lisosómico recesiva ligada al cromosoma X debida a un déficit de galactosidasa alfa A. Las lesiones son de color rojo o rojo-azuladas y pueden tener un tamaño bastante pequeño (1 a 3 mm), siendo su localización más frecuente la parte inferior del tronco. Otras alteraciones asociadas son: insuficiencia renal crónica, neuropatía periférica y opacidades corneales (córnea verticilada). En las fotomicrografías electrónicas de los angioqueratomas y de la piel clínicamente normal se observan depósitos laminares de lípidos en los fibroblastos, los pericitos y las células endoteliales, que son diagnósticos de la enfermedad. Las erupciones agudas diseminadas de pápulas eritematosas se comentan en la sección de exantemas.

Existen diversas enfermedades infecciosas que se presentan como pápulas o nódulos eritematosos con un patrón esporotricoide, es decir, en disposición lineal a lo largo de los vasos linfáticos. Las dos causas más frecuentes son *Sporothrix schenckii* (esporotricosis) y *Mycobacterium marinum* (micobacteria más que tuberculosis; micobacteria atípica). Los microorganismos penetran a causa de un traumatismo y con frecuencia puede verse el punto de inoculación primaria además de los ganglios linfáticos. Otras causas son *Nocardia, Leishmania* y otros hongos dimórficos; el cultivo del tejido lesionado ayudará al diagnóstico.

Las enfermedades caracterizadas por placas eritematosas con descamación se revisan en el apartado de lesiones papuloescamosas, y las diversas formas de dermatitis se comentan en la sección de eritrodermia. Otros procesos que deben incluirse en el diagnóstico diferencial de pápulas-placas rojas son la *erisipela,* la *erupción lumínica polimorfa* (*polymorphous light eruption,* PMLE), la *hiperplasia linfoide cutánea* (linfocitoma cutáneo), el *lupus cutáneo,* el *linfoma cutáneo* y la *leucemia cutánea.* Las tres primeras enfermedades representan procesos cutáneos primarios. La PMLE se caracteriza por pápulas y placas eritematosas ante todo en zonas expuestas al sol (dorso de la mano, superficie de extensión del antebrazo y parte superior del tronco). Las lesiones aparecen después de la exposición tanto a luz ultravioleta tipo B (UV-B) como UV-A, y en latitudes altas la PMLE alcanza su mayor intensidad a finales de primavera y principios del verano. Con la exposición UV continua se produce un proceso denominado "endurecimiento" y la erupción desaparece, pero en los climas templados reaparece en la primavera siguiente. La PMLE debe diferenciarse del lupus cutáneo, lo que se realiza mediante examen histológico e inmunofluorescencia directa de las lesiones. La hiperplasia linfoide cutánea (seudolinfoma) es una proliferación policlonal *benigna* de linfocitos en la piel que se presenta como pápulas y placas infiltradas de color rojo-rosadas a rojo-púrpura. Debe distinguirse del linfoma cutáneo.

En los pacientes con *lupus* sistémico se encuentran diversos tipos de placas rojas: 1) placas urticarianas eritematosas en las mejillas y la nariz en la clásica erupción en alas de mariposa; 2) lesiones discoides eritematosas con descamación fina o en "clavos de tapicero", telangiectasias, hipopigmentación central, hiperpigmentación periférica, tapones foliculares y atrofia circunscrita en cara, superficies de extensión de brazos y parte superior del tronco, y 3) lesiones psoriasiformes o anulares del lupus subcutáneo con centros hipopigmentados circunscritas en la cara, las superficies extensoras de los brazos, y la parte superior del tronco. Otras alteraciones cutáneas son: 1) eritema violáceo de la cara y de la "V" del cuello, 2) vasculitis urticariana (véase "Urticaria" antes en el presente capítulo), 3) paniculitis lúpica (véase más adelante en este capítulo), 4) alopecia difusa, 5) alopecia secundaria a lesiones discoides, 6) telangiectasias y eritema periungueales, 7) lesiones similares al eritema multiforme (EM) que pueden hacerse ampollosas y 8) úlceras distales secundarias a fenómeno de Raynaud, vasculitis o vasculopatía livedoide. Los pacientes que sólo presentan lesiones discoides suelen tener la forma de lupus limitada a la piel. Sin embargo, de 2 a 10% de estos pacientes terminan presentando un lupus sistémico. La inmunofluorescencia directa de la piel afectada muestra depósitos de IgG o IgM y C3 con una distribución granular a lo largo de la unión dermoepidérmica.

En el *linfoma cutáneo* hay una proliferación de linfocitos o histiocitos malignos en la piel, y su aspecto clínico es similar al del linfocitoma cutáneo: pápulas y placas infiltradas rosadas, rojas o púrpuras. El linfoma cutáneo puede aparecer en cualquier punto de la superficie cutánea, mientras que las localizaciones predilectas de los linfocitomas son el borde malar, la punta de la nariz y los lóbulos auriculares. Los pacientes con linfoma no Hodgkin presentan lesiones cutáneas específicas con mayor frecuencia que aquéllos con enfermedad de Hodgkin, y ocasionalmente los nódulos cutáneos preceden a la aparición del linfoma no Hodgkin extracutáneo o representan el único sitio afectado (p. ej., linfoma cutáneo primario de células B). A veces, se observan lesiones arciformes en los linfomas y linfocitomas cutáneos, así como en el linfoma cutáneo de células T (CTCL). La *leucemia de células T/linfoma del adulto* que surge junto con la infección por virus linfotrópico de células T humanas de tipo 1 (*human T lymphotropic virus type 1,* HTLV-1) se caracteriza por "placas" ("manchas") cutáneas, hipercalciemia y linfocitos CD25+ circulantes. La *leucemia cutánea* tiene el mismo aspecto que el linfoma cutáneo. Se observan lesiones específicas con mayor frecuencia en las leucemias monocíticas que en las linfoides o granulocíticas. Los cloromas cutáneos (sarcomas granulocíticos) pueden preceder a la aparición de blastos circulantes en la leucemia aguda no linfoide, de manera que representan una forma de leucemia cutánea aleucémica.

Entre las causas más frecuentes de nódulos subcutáneos eritematosos se encuentran los quistes de inclusión epidérmica inflamados, los quistes de acné y los furúnculos. La *paniculitis*, una inflamación de la grasa, también se presenta como nódulos subcutáneos y suele ser un signo de enfermedad sistémica. Hay varias formas de paniculitis, como el eritema nudoso (o nodoso), el eritema indurado-vasculitis nodular, el lupus profundo, la lipodermatoesclerosis lipomembranosa, el déficit de antitripsina α_1, la paniculitis simulada y la necrosis grasa secundaria a enfermedad pancreática. En todos estos procesos, excepto en el eritema nudoso, las lesiones pueden romperse y ulcerarse o curar dejando una cicatriz. La localización más frecuente de los nódulos del eritema nudoso son las espinillas, mientras que las pantorrillas son la localización más frecuente de las lesiones del eritema indurado. En el eritema nudoso, los nódulos son al principio rojos, pero más tarde se vuelven de color azulado a medida que van curándose. Los pacientes con eritema nudoso sin enfermedad

sistémica subyacente pueden tener fiebre, malestar general, leucocitosis, artralgias, artritis o alguna combinación de lo anterior. Sin embargo, hay que descartar la posibilidad de un trastorno primario, y las entidades que coexisten con mayor frecuencia son infecciones estreptocócicas, infecciones víricas de porción alta de vías respiratorias, sarcoidosis y enteropatía inflamatoria, además de fármacos (anticonceptivos orales, sulfonamidas, penicilinas, bromuros y yoduros). Entre las otras entidades menos frecuentes están gastroenteritis bacteriana (*Yersinia, Salmonella*) y coccidioidomicosis, seguidas en orden de frecuencia por tuberculosis, histoplasmosis, brucelosis e infecciones por *Chlamydophila pneumoniae* o *Chlamydia trachomatis, M. pneumoniae* o virus de hepatitis B.

El eritema indurado y la vasculitis nodular comparten un cuadro histológico similar y según expertos, representan el espectro clínico de una sola entidad; más adelante se separaron y esta última por lo común es idiopática, y la primera se vincula con la presencia de DNA de *M. tuberculosis*, según los datos de la reacción en cadena de polimerasa (*polymerase chain reaction*, PCR) del interior de las lesiones de la piel. Las lesiones del lupus profundo se encuentran principalmente en la cara, la parte superior de los brazos y las nalgas (zonas de abundante grasa) y se observan tanto en las formas cutáneas como sistémicas de lupus. La piel suprayacente puede resultar normal, eritematosa o con alteraciones de lupus discoide. La necrosis grasa subcutánea que acompaña a la enfermedad pancreática probablemente esté producida por las lipasas circulantes y se observa en los pacientes con carcinoma de páncreas, y también en la pancreatitis aguda y crónica. En este proceso, puede haber artritis, fiebre e inflamación de la grasa visceral. El examen histológico de las muestras de biopsia profundas por incisión ayudará a diagnosticar el tipo de paniculitis.

También se observan nódulos eritematosos subcutáneos en la *poliarteritis nudosa* (PAN) cutánea y como manifestación de *vasculitis sistémica,* por ejemplo, PAN sistémica, granulomatosis alérgica o granulomatosis de Wegener (cap. 319). La PAN cutánea se presenta con nódulos subcutáneos dolorosos y úlceras dentro de un patrón reticular y rojo púrpura de *livedo reticularis.* Esta última se debe a la menor velocidad del flujo sanguíneo en el plexo venoso horizontal superficial. La mayor parte de las lesiones se encuentran en las extremidades inferiores y, aunque la PAN cutánea puede acompañarse de artralgias y mialgias, no hay signos de afección sistémica. Tanto en las formas sistémicas como cutáneas de las vasculitis, las muestras de biopsia cutáneas de los nódulos concurrentes muestran las alteraciones características de las vasculitis; el tamaño del vaso afectado dependerá del tipo de enfermedad.

LESIONES PARDAS-ROJIZAS

Las lesiones cutáneas de la *sarcoidosis* (cap. 322) son clásicamente de color rojo a pardo rojizo, y mediante diascopia (compresión con una lámina de cristal) se observa un color residual amarillo pardo secundario al infiltrado granulomatoso. Las pápulas y placas céreas pueden encontrarse en cualquier localización de la piel, pero la cara es la más frecuente. En general no hay alteraciones de la superficie cutánea, aunque en ocasiones las lesiones presentan descamación. La biopsia de las pápulas muestra granulomas "desnudos" en la dermis, es decir, granulomas rodeados de un pequeño número de linfocitos. Otras alteraciones cutáneas de la sarcoidosis son lesiones anulares con centro atrófico o descamativo, pápulas en las cicatrices, máculas y pápulas hipopigmentadas, alopecia, ictiosis adquirida, eritema nudoso y lupus pernio (véase más adelante en el presente capítulo).

El diagnóstico diferencial de la sarcoidosis se hará con los granulomas por cuerpo extraño producidos por sustancias químicas como el berilio y el circonio y por enfermedades como la sífilis secundaria tardía y el *lupus vulgar.* El lupus vulgar es una forma de tuberculosis cutánea que se observa en personas infectadas y sensibilizadas con anterioridad. A menudo, hay una tuberculosis activa subyacente en otro órgano, por lo general los pulmones o los ganglios linfáticos. Por lo menos 90% de las lesiones aparecen en la cara y el cuello y consisten en placas pardas-rojizas con color amarillo-marrón en la diascopia. En estas placas pueden desarrollarse cicatrices secundarias y epiteliomas espinocelulares. Es preciso realizar cultivos o análisis de PCR de las lesiones porque es raro encontrar bacilos acidorresistentes en los granulomas dérmicos.

El *síndrome de Sweet* se caracteriza por placas y nódulos pardorrojizos, frecuentemente dolorosos y que aparecen ante todo en la cabeza, el cuello y las extremidades superiores. Los pacientes presentan también fiebre, neutrofilia y un infiltrado dérmico denso de neutrófilos en las lesiones. En cerca de 10% de los pacientes existe una enfermedad maligna coexistente, casi siempre una leucemia aguda no linfoide. También se ha descrito el síndrome de Sweet con linfoma, leucemia crónica, mieloma, síndromes mielodisplásicos y tumores sólidos (en particular del aparato genitourinario) así como uso de fármacos (p. ej., ácido *todo trans*-retinoico). El diagnóstico diferencial comprende la hidroadenitis ecrina neutrofílica y las formas atípicas de piodermia gangrenosa. Entre los sitios de afección extracutánea destacan articulaciones, músculos, ojos y riñones (proteinuria y a veces glomerulonefritis), así como en pulmones (infiltrados neutrofílicos). La forma idiopática del síndrome de Sweet se observa con mayor frecuencia en las mujeres, después de una infección respiratoria.

En la forma de mastocitosis denominada *urticaria pigmentosa* se observan máculas y pápulas de color rojo-marrón con una distribución generalizada (cap. 311). Cada lesión representa una acumulación de mastocitos en la dermis, con hiperpigmentación de la epidermis suprayacente. Algunos estímulos como el roce y el calor producen la desgranulación de estas células, lo cual lleva a la aparición de una urticaria circunscrita (signo de Darier). La desgranulación de los mastocitos puede producir otros síntomas como cefalalgia, rubor, diarrea y prurito. Los mastocitos infiltran también diversos órganos como el hígado, el bazo y el aparato digestivo, y la acumulación de mastocitos en los huesos puede producir alteraciones osteoescleróticas y osteolíticas en las radiografías. En la mayoría de estos pacientes, no obstante, la afección interna permanece asintomática. Un subtipo de vasculitis leucocitoclástica crónica, el *eritema elevatum diutinum* (EED), también se presenta con pápulas de color rojo-marrón. Las pápulas confluyen en placas en las superficies de extensión de las rodillas, los codos y las pequeñas articulaciones de las manos. Los brotes de EED se han relacionado con infecciones estreptocócicas.

LESIONES AZULES

Las lesiones de color azul son consecuencia de ectasias y tumores vasculares o de la presencia de pigmento de melanina en la dermis. Los *lagos venosos* (ectasias) son lesiones de color azul oscuro, compresibles, que se encuentran normalmente en la cabeza y el cuello. Las *malformaciones venosas* son también pápulas y nódulos compresibles de color azul que pueden aparecer en cualquier lugar del cuerpo, incluida la mucosa bucal. Cuando son múltiples y no lesiones congénitas aisladas, es posible que el paciente padezca el síndrome del angioma en "tetina de goma" o el síndrome de Mafucci. Los pacientes con el síndrome del angioma en "tetina de goma" también presentan anomalías vasculares del aparato digestivo que pueden sangrar, mientras que aquéllos con síndrome de Mafucci padecen discondroplasia y osteocondromas asociados. Los *nevos azules* (lunares) son grupos de células névicas productoras de pigmento situadas en la dermis. Estas lesiones papulosas benignas son cupuliformes y se observan ante todo en el dorso de las manos o de los pies o en la región de cabeza y cuello.

LESIONES VIOLÁCEAS

Se observan pápulas y placas violáceas en el *lupus pernio*, el *linfoma cutáneo* y el *lupus cutáneo.* El lupus pernio es un tipo particular de sarcoidosis que afecta a la punta de la nariz y los lóbulos de las orejas, con lesiones de color violáceo más que pardorrojizas. Esta forma de sarcoidosis está implicada con las vías respiratorias superiores. Las placas del linfoma cutáneo y del lupus cutáneo pueden ser de color rojo o violáceo y se han comentado anteriormente.

LESIONES DE COLOR PÚRPURA

Se observan pápulas y placas de color púrpura en tumores vasculares, como el *sarcoma de Kaposi* (cap. 182) y el *angiosarcoma*, y cuando se produce extravasación de eritrocitos en la piel en relación con una inflamación, como ocurre en la *púrpura palpable* (véase "Púrpura", más adelante en este capítulo). Los pacientes con fístulas arteriovenosas congénitas o adquiridas e hipertensión venosa pueden presentar pápulas de color púrpura en las extremidades inferiores, que pueden parecerse clínica e histológicamente al sarcoma de Kaposi, proceso denominado seudosarcoma de Kaposi (angiodermatitis acral). El angiosarcoma se encuentra casi siempre en el cuero cabelludo y la cara de los pacientes ancianos o en las zonas de linfedema crónico y se presenta en forma de pápulas y placas de color púrpura. En la cabeza y el cuello, el tumor suele extenderse más allá de los bordes aparentes y puede acompañarse de edema facial.

LESIONES MARRONES Y NEGRAS

Las pápulas de color marrón y negro se presentan en el apartado "Hiperpigmentación" antes en el presente capítulo.

METÁSTASIS CUTÁNEAS

Se exponen en último lugar porque pueden tener una gran variedad de colores. Casi siempre se presentan como nódulos subcutáneos firmes, del color

de la piel normal, o como papulonódulos firmes, de color rojo a rojo-marrón. Las lesiones del linfoma cutáneo varían de color rojo-rosado a color ciruela, mientras que el melanoma metastásico puede ser de color rosa, azul o negro. Las metástasis cutáneas se producen a partir de una diseminación hematógena o linfática, casi siempre originadas por los carcinomas primarios siguientes: en el varón, pulmón, colon, melanoma y cavidad bucal; y en la mujer, mama, colon y pulmón. Estas lesiones metastásicas pueden ser la presentación inicial del carcinoma, ante todo cuando la localización primaria está en pulmón, riñón u ovario.

PÚRPURA

(Cuadro 54-16). Se observa *púrpura* cuando hay extravasación de eritrocitos en la dermis y, por tanto, las lesiones no desaparecen al comprimirlas. Sucede lo contrario en las lesiones eritematosas o de color violáceo originadas por vasodilatación circunscrita, que desaparecen al comprimirlas. La púrpura (≥3 mm) y las petequias (≤2 mm) se clasifican en dos grupos principales, palpables y no palpables. Las causas más frecuentes de petequias y púrpura *no palpables* son procesos cutáneos primarios como *traumatismos, púrpura solar* (*actínica*) y *capilaritis.* Son causas menos frecuentes la *púrpura esteroidea* y la *vasculopatía livedoide* (véase "Úlceras", más adelante en este capítulo). La púrpura solar se observa ante todo en la superficie de extensión de los antebrazos, mientras que la púrpura esteroidea, secundaria a glucocorticoides tópicos potentes o a un síndrome de Cushing endógeno o exógeno, puede ser más diseminada. En ambos casos existe una alteración del tejido conjuntivo de apoyo que rodea los vasos sanguíneos dérmicos. Por el contrario, las petequias que son consecuencia de una capilaritis se localizan principalmente en las extremidades inferiores. En la capilaritis hay una extravasación de eritrocitos a causa de una inflamación linfocitaria perivascular. Las petequias son de color rojo brillante, de 1 a 2 mm de diámetro y diseminadas dentro de máculas anulares o con forma de moneda y de color amarillo-marrón causado por los depósitos de hemosiderina en la dermis.

CUADRO 54-16 CAUSAS DE PÚRPURA

- I. Trastornos cutáneos primarios
  - A. No palpables
    - 1. Traumatismo
    - 2. Púrpura actínica
    - 3. Púrpura por esteroides
    - 4. Capilaritis
    - 5. Vasculitis livedoide[a]
- II. Enfermedades sistémicas
  - A. No palpables
    - 1. Trastornos de la coagulación
      - a. Trombocitopenia (incluida la púrpura trombocitopénica idiopática)
      - b. Función anormal de plaquetas
      - c. Defectos de factores de coagulación
    - 2. Fragilidad vascular
      - a. Amiloidosis
      - b. Síndrome de Ehlers-Danlos
      - c. Escorbuto
    - 3. Trombos
      - a. Coagulación intravascular diseminada
      - b. Crioglobulinemia monoclonal
      - c. Trombocitopenia y trombosis inducidas por heparina
      - d. Púrpura trombocitopénica trombótica
      - e. Reacción a la warfarina
    - 4. Émbolos
      - a. De colesterol
      - b. De grasa
    - 5. Posibles complejos inmunitarios
      - a. Síndrome de Gardner-Diamond (sensibilidad autoeritrocítica)
      - b. Púrpura hipergammaglobulinémica de Waldenström
  - B. Palpable
    - 1. Vasculitis
      - a. Vasculitis cutánea de vasos pequeños
      - b. Poliarteritis nudosa
    - 2. Émbolos[b]
      - a. Meningococemia aguda
      - b. Infección gonocócica diseminada
      - c. Fiebre moteada de las Montañas Rocosas
      - d. Ectima gangrenoso

[a] También acompaña a enfermedades sistémicas.
[b] Bacteriana, micótica o parasitaria.

Las causas sistémicas de púrpura no palpable se clasifican en varias categorías; en primer lugar se comentarán las secundarias a trastornos de la coagulación y fragilidad capilar. En el primer grupo se encuentran la *trombocitopenia* (cap. 109), las *alteraciones de la función plaquetaria*, como la que se observa en la uremia, y los *defectos de factores de coagulación.* La localización inicial de las petequias por trombocitopenia es la parte distal de las extremidades inferiores. La fragilidad capilar ocasiona púrpura no palpable en los pacientes con *amiloidosis* sistémica (véase "Lesiones cutáneas papulonodulares" antes en el presente capítulo) o los trastornos de la producción de colágena como el *síndrome de Ehlers-Danlos*, y en el *escorbuto.* En este último se observan pelos aplanados en espiral con hemorragia adyacente en extremidades inferiores, además de gingivitis. La vitamina C es un cofactor de la hidroxilasa de lisilo, enzima implicada en la modificación luego de la traducción del procolágeno, necesaria para la formación de enlaces cruzados.

A diferencia del grupo anterior de trastornos, en los que la púrpura no palpable es consecuencia de la fragilidad capilar o de una alteración de la coagulación, la púrpura que se observa en el siguiente grupo de enfermedades está en relación con la formación de trombos en el interior de los vasos. Es importante señalar que estos trombos se pueden demostrar en las biopsias cutáneas. En este grupo de trastornos se encuentran la coagulación intravascular diseminada (*disseminated intravascular coagulation,* DIC), la crioglobulinemia monoclonal, la púrpura trombocitopénica trombótica y las reacciones a warfarina y heparina (trombocitopenia y trombosis inducidas por heparina). La DIC se desencadena por diversos tipos de infecciones (gramnegativos, grampositivos, virus y rickettsias), así como por lesiones hísticas y neoplasias. Se observa púrpura diseminada e infartos hemorrágicos en la parte distal de las extremidades. Se encuentran lesiones similares en la púrpura fulminante, una forma de DIC con fiebre e hipotensión que aparece casi siempre en los niños después de infecciones como varicela, escarlatina o infección de las vías respiratorias superiores. En ambos procesos pueden aparecer ampollas hemorrágicas en la piel afectada.

La *crioglobulinemia monoclonal* se vincula con el mieloma múltiple, la macroglobulinemia de Waldenström, la leucemia linfoide y el linfoma. En estos pacientes se observa púrpura, principalmente de las extremidades inferiores, e infartos hemorrágicos en los dedos de las manos y los pies. La exposición al frío o el aumento de la viscosidad sérica puede producir exacerbaciones de la actividad de la enfermedad. En las biopsias se observan precipitados de crioglobulina en el interior de los vasos dérmicos. Se han encontrado depósitos similares en el pulmón, el cerebro y los glomérulos renales. Los pacientes con *púrpura trombocitopénica trombótica* también pueden presentar infartos hemorrágicos a causa de trombosis intravasculares. Otros signos son púrpura trombocitopénica, fiebre y anemia hemolítica microangiopática (cap. 101).

La administración de *warfarina* puede originar zonas dolorosas de eritema que se tornan purpúricas y después necróticas, con una escara oscura adherida; el cuadro se conoce como necrosis inducida por warfarina. Esta reacción se observa sobre todo en las mujeres, en sus zonas con abundante grasa subcutánea: mamas, abdomen, nalgas, muslos y pantorrillas. El eritema y la púrpura aparecen entre el tercero y el décimo días de tratamiento, muy probablemente por un desequilibrio transitorio entre las concentraciones de los factores anticoagulantes y procoagulantes dependientes de la vitamina K. La continuación del tratamiento no exacerba las lesiones preexistentes, y los pacientes con un defecto heredado o adquirido de la proteína C tienen mayor riesgo de sufrir esta reacción particular, así como de padecer una púrpura fulminante.

La púrpura secundaria a las *embolias de colesterol* se suele observar en las extremidades inferiores de pacientes con enfermedad vascular ateroesclerótica. A menudo, aparece después de un tratamiento anticoagulante o de una intervención vascular invasora, como una arteriografía, pero también puede aparecer espontáneamente por desintegración de las placas de ateroma. Otras alteraciones concurrentes son *livedo reticularis*, gangrena, cianosis, nódulos subcutáneos y úlceras isquémicas. A veces, son necesarios múltiples cortes seriados de la biopsia para demostrar los émbolos de colesterol en los vasos. Las petequias también son un signo importante de *embolia grasa* y aparecen ante todo en la parte superior del cuerpo dos o tres días después de una lesión grave. Mediante fijadores especiales se pueden demostrar los émbolos en las biopsias de las petequias. Se observan embolias tumorales o trombos en los pacientes con mixomas auriculares y endocarditis marasmática.

En el *síndrome de Gardner-Diamond* (sensibilidad autoeritrocítica), las mujeres presentan grandes equimosis en zonas de eritema caliente y doloroso. Las inyecciones intradérmicas de eritrocitos isógenos o de fosfatidilserina de-

rivada de la membrana de los eritrocitos puede reproducir la lesión en algunos pacientes; sin embargo, hay casos en que se observa una reacción en el punto de inyección del antebrazo, pero no en la región media de la espalda. Este dato ha llevado a algunos observadores a considerar el síndrome de Gardner-Diamond como una manifestación cutánea de tensión emocional grave. En fecha reciente se ha planteado la posibilidad de disfunción plaquetaria (tal como lo han señalado algunos estudios de agregación). La *púrpura hipergammaglobulinémica de Waldenström* es un proceso crónico que se caracteriza por petequias en las extremidades inferiores. Existen complejos circulantes de moléculas IgG/anti-IgG, y las exacerbaciones se relacionan con la bipedestación o la ambulación prolongada.

Las *púrpuras palpables* se subdividen a su vez en vasculíticas y embólicas. En el grupo de los trastornos vasculíticos, la *vasculitis leucocitoclástica* (*leukocytoclastic vasculitis*, LCV), llamada también vasculitis alérgica o vasculitis de pequeños vasos, es la que con mayor frecuencia conlleva púrpura palpable (cap. 319). Entre las causas subyacentes destacan fármacos (p. ej., antibióticos), infecciones (p. ej., hepatitis C) y enfermedades del tejido conectivo. La *púrpura de Henoch-Schönlein* es un subtipo de LCV aguda que se observa ante todo en los niños y los adolescentes después de una infección de las vías respiratorias inferiores. La mayor parte de las lesiones se encuentran en las extremidades inferiores y las nalgas. Entre las manifestaciones sistémicas se encuentran fiebre, artralgias (ante todo en rodillas y tobillos), dolor abdominal, hemorragia digestiva y nefritis. El examen con inmunofluorescencia directa muestra depósitos de IgA en las paredes de los vasos sanguíneos dérmicos. En la *poliarteritis nudosa* hay lesiones cutáneas específicas a causa de una vasculitis de los vasos arteriales, y no de las vénulas poscapilares como en la LCV. La arteritis produce isquemia de la piel, lo que explica los contornos irregulares de la púrpura (véase más adelante en este capítulo).

Diversos tipos de embolia infecciosa pueden producir púrpura palpable. Estas lesiones embólicas suelen ser de contorno *irregular,* a diferencia de las lesiones de la vasculitis leucocitoclástica, que tienen forma *circular.* El contorno irregular es indicativo de infarto cutáneo, y el tamaño corresponde a la zona de piel que recibía su aporte sanguíneo de la arteriola o arteria afectada. La púrpura palpable en la LCV es circular porque los eritrocitos simplemente difunden de forma regular a partir de las vénulas poscapilares a causa de la inflamación. Los émbolos infecciosos se deben casi siempre a cocos gramnegativos (meningococos, gonococos), bacilos gramnegativos (enterobacterias) y cocos grampositivos (estafilococos). Otras causas son *Rickettsia* y, en los pacientes inmunodeprimidos, *Candida* y hongos oportunistas.

Las lesiones embólicas en la *meningococemia aguda* se encuentran ante todo en el tronco, las extremidades inferiores y los puntos de presión, y a menudo adoptan un color gris metálico. Su tamaño oscila entre 1 mm y varios centímetros, y es posible cultivar los microorganismos a partir de ellas. Otros datos son los antecedentes de infección de vías respiratorias superiores, fiebre, meningitis, DIC y, en algunos pacientes, un déficit de los componentes terminales del complemento. En la *infección gonocócica diseminada* (síndrome artritis-dermatitis) se encuentra un pequeño número de pápulas y vesicopústulas con púrpura central o necrosis hemorrágica sobre las articulaciones de la porción distal de las extremidades. Otros síntomas son artralgias, tenosinovitis y fiebre. Para confirmar el diagnóstico es preciso realizar una tinción de Gram de estas lesiones. La *fiebre exantemática de las Montañas Rocosas* es una enfermedad transmitida por garrapatas, causada por *R. rickettsii*. La erupción cutánea está precedida de varios días por fiebre, escalofríos, cefalalgia intensa y fotofobia. Las lesiones iniciales son máculas y pápulas eritematosas en muñecas, tobillos, palmas y plantas. Con el tiempo, las lesiones se diseminan en dirección centrípeta y se hacen purpúreas.

Las lesiones del *ectima gangrenoso* comienzan como pápulas o placas eritematosas y edematosas que más tarde desarrollan púrpura central y necrosis. En estas lesiones también se forman ampollas y se encuentran con frecuencia en la zona de la cintura. El microorganismo relacionado clásicamente con el ectima gangrenoso es *Pseudomonas aeruginosa,* aunque otros bacilos gramnegativos como *Klebsiella, Escherichia coli* y *Serratia* pueden producir lesiones similares. En los pacientes inmunodeprimidos, la relación de patógenos potenciales se amplía con *Candida* y hongos oportunistas.

ÚLCERAS

El enfoque de un paciente con una úlcera cutánea se esboza en el **cuadro 54-17**. Las enfermedades vasculares periféricas de las extremidades se revisan en el capítulo 243, al igual que el fenómeno de Raynaud.

La *vasculopatía livedoide* (atrofia difusa) representa una combinación de una vasculopatía con trombosis intravascular. Se encuentran lesiones purpúreas y *livedo reticularis* en asociación con úlceras *dolorosas* de las extremidades inferiores. Estas úlceras suelen curar lentamente, dejando cicatrices blancas de formas irregulares. La mayor parte de los casos son secundarios a hipertensión venosa, pero entre los posibles procesos subyacentes se encuentra la criofibrinogenemia y los estados de hipercoagulabilidad, por ejemplo, el síndrome antifosfolípido (caps. 111 y 313).

En la *piodermia gangrenosa*, el borde de las úlceras tiene un aspecto característico con un borde socavado azulado necrótico y un halo eritematoso periférico. Las úlceras suelen comenzar como pústulas que posteriormente se expanden con rapidez, aumentando de tamaño hasta alcanzar incluso 20 cm. Aunque estas lesiones se encuentran con mayor frecuencia en las extremidades inferiores, pueden aparecer en cualquier punto de la superficie cutánea, incluidas las zonas de traumatismos (patergia). Se calcula que 30 a 50% de los casos son idiopáticos, y los procesos concurrentes más habituales son la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn. Con menor frecuencia, la piodermia gangrenosa acompaña a la artritis reumatoide seropositiva, a la leucemia mielógena aguda y la crónica, a la tricoleucemia y a la mielofibrosis. Otras alteraciones de estos pacientes, incluso de aquéllos con enfermedad idiopática, son la anergia cutánea y una gammapatía monoclonal, por lo común de IgA. Dado que la histología de la piodermia gangrenosa es inespecífica (infiltrado dérmico de neutrófilos en condición de no tratado), el diagnóstico se hace clínicamente excluyendo causas menos frecuentes de úlceras de aspecto similar como vasculitis necrosante, úlcera de Meleney (infección sinergista en el lugar de un traumatismo o cirugía), hongos dimórficos, amebosis cutánea, picaduras de araña y úlceras simuladas. En los trastornos mieloproliferativos, las úlceras pueden ser más superficiales, con un borde pustuloampolloso; estas lesiones proporcionan una conexión entre la piodermia gangrenosa clásica y la dermatosis neutrófila febril aguda (síndrome de Sweet).

CUADRO 54-17 CAUSAS DE ÚLCERAS CUTÁNEAS

I. Trastornos cutáneos primarios
  A. Enfermedad vascular periférica (cap. 243)
    1. Venosa
    2. Arterial
  B. Vasculopatía livedoide[a]
  C. Carcinoma escamoso, como el que surge dentro de cicatrices
  D. Infecciones, como el ectima causado por *Streptococcus* (cap. 130)
II. Enfermedades sistémicas
  A. Extremo inferior del miembro pélvico
    1. Vasculitis cutánea de vasos pequeños[b]
    2. Hemoglobinopatías (cap. 99)
    3. Crioglobulinemia,[b] criofibrinogenemia
    4. Émbolos de colesterol[b]
    5. Necrobiosis lipoídica[c]
    6. Síndrome antifosfolípidos (cap. 110)
    7. Neuropática[d] (cap. 338)
    8. Paniculitis
  B. Manos y pies
    1. Fenómeno de Raynaud (cap. 243)
  C. Generalizadas
    1. Piodermia gangrenosa
    2. Calcifilaxis (cap. 347)
    3. Infecciones, como las causadas por hongos dimórficos, herpes simple crónico
    4. Linfoma
  D. De mucosas
    1. Síndrome de Behçet (cap. 320)
    2. Eritema multiforme mayor, síndrome de Stevens-Johnson, TEN
    3. Trastornos ampollosos primarios (cap. 55)
    4. Lupus eritematoso
    5. Enteropatía inflamatoria

[a] Acompaña también enfermedades sistémicas.
[b] Se revisa en la sección de "Púrpura".
[c] Se revisa en la sección de "Lesiones cutáneas papulonodulares".
[d] Afecta preferentemente la superficie plantar.
Nota: TEN, necrólisis epidérmica tóxica.

FIEBRE Y ERUPCIÓN

Las principales consideraciones en los pacientes con fiebre y erupción son las enfermedades inflamatorias frente a las enfermedades infecciosas. En el entorno hospitalario, el caso más frecuente es un paciente con una erupción por fármacos y fiebre secundaria a una infección subyacente. Sin embargo, es preciso resaltar que una reacción a fármacos puede producir tanto la erupción cutánea como la fiebre ("fiebre por fármacos"), en especial en caso de reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS). Entre las otras enfermedades inflamatorias que suelen asociarse con fiebre se encuentran la

psoriasis pustulosa, la eritrodermia y el síndrome de Sweet. La enfermedad de Lyme, la sífilis secundaria y los exantemas víricos y bacterianos (véase "Exantemas" antes en el presente capítulo) son ejemplos de enfermedades infecciosas que producen erupción y fiebre. Por último, es importante establecer si las lesiones cutáneas representan o no émbolos sépticos (véase "Púrpura", antes en este capítulo). Tales lesiones suelen presentar signos de isquemia en forma de púrpura, necrosis o necrosis inminente (color gris metálico pavonado). Sin embargo, en los pacientes con trombocitopenia pueden verse lesiones purpúricas en reacciones inflamatorias como las erupciones morbiliformes por fármacos y las lesiones infecciosas.

LECTURAS ADICIONALES

Bolognia JL et al: *Dermatology,* 2d ed. Philadelphia, Mosby, 2007

Braverman IM: *Skin Signs of Systemic Disease,* 3d ed. Philadelphia, Saunders, 1998

Callen JP et al: *Dermatological Signs of Internal Disease,* 3d ed. Philadelphia, Saunders, 2003

McKee PH et al: *Pathology of the Skin*, 3d ed. London, Elsevier, 2005

Spitz JL: *Genodermatoses: A Clinical Guide to Genetic Skin Disorders,* 2d ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2004

55 Enfermedades cutáneas de mecanismo inmunitario

Kim B. Yancey, Thomas J. Lawley

Algunas enfermedades cutáneas de mecanismo inmunitario y las manifestaciones cutáneas de trastornos sistémicos de mecanismo inmunitario se identifican en la actualidad como entidades diferenciadas de características clínicas, histológicas e inmunopatológicas relativamente constantes. Muchas de estas enfermedades se deben a mecanismos autoinmunitarios, clínicamente se caracterizan por su morbilidad (dolor, prurito, desfiguración) y en algunos casos por su mortalidad (debida en gran medida a la pérdida de la función de barrera de la epidermis o a una infección secundaria). En el presente capítulo se resumen las principales características de las enfermedades de mecanismo inmunitario **(cuadro 55-1)** más frecuentes, así como los trastornos sistémicos con manifestaciones cutáneas.

ENFERMEDADES CUTÁNEAS AUTOINMUNITARIAS

PÉNFIGO VULGAR

El pénfigo alude a un grupo de enfermedades intraepidérmicas que producen vesículas y que son mediadas por autoanticuerpos; se caracterizan por la pérdida de la cohesión entre las células epidérmicas (un proceso denominado *acantólisis*). La presión manual en la piel de estos pacientes desencadena la separación de la epidermis (signo de Nikolsky). Este dato, si bien es característico del pénfigo, no es específico de este grupo de trastornos y también se observa en la necrólisis epidérmica tóxica, en el síndrome de Stevens-Johnson y en algunas otras enfermedades de la piel.

El pénfigo vulgar (PV) es una enfermedad mucocutánea que origina vesículas y que predomina en pacientes de más de 40 años. El pénfigo vulgar típicamente comienza en las mucosas y a menudo avanza a una enfermedad mucocutánea en la cual las vesículas frágiles y flácidas se rompen y producen un desnudamiento considerable de la piel **(fig. 55-1)**. Es característico que el pénfigo vulgar afecte boca, cuero cabelludo, cara, cuello, axila, ingle y tronco. El pénfigo vulgar se acompaña de dolor intenso en la piel; algunos pacientes experimentan también prurito. Las lesiones suelen cicatrizar sin fibrosis, ex-

CUADRO 55-1 ENFERMEDADES AMPOLLOSAS MEDIADAS POR FACTORES INMUNITARIOS

Enfermedad	Datos clínicos	Características histológicas	Características inmunopatológicas	Autoantígenos[a]
Pénfigo foliáceo	Costras y erosiones superficiales en cuero cabelludo, parte central de la cara, parte superior del tórax y el dorso	Vesícula acantolítica formada en la capa superficial de la epidermis	Depósitos de IgG en queratinocitos de la superficie celular	Dsg1
Pénfigo vulgar	Vesículas flácidas, piel desnuda, lesiones en la mucosa oral	Vesícula acantolítica formada en la capa suprabasal de la epidermis	Depósitos de IgG en queratinocitos de la superficie celular	Dsg3 (más Dsg1 en pacientes con afección cutánea)
Pénfigo paraneoplásico	Estomatitis dolorosa con erupciones papuloescamosas o liquenoides que avanzan a vesículas	Acantólisis, necrólisis de queratinocitos y dermatitis de la superficie de contacto vacuolar	Depósitos de IgG y C3 en queratinocitos de la superficie celular (en forma variable) e inmunorreactivos similares en la BMZ epidérmica	Miembros de la familia de proteínas de la plaquina y cadherinas desmosómicas (véanse detalles en el texto)
Penfigoide ampolloso	Vesículas tensas grandes en las superficies flexoras en el tronco	Vesículas subepidérmicas con infiltrado rico en eosinófilos	Banda lineal de IgG, C3 o ambas en BMZ epidérmica	BPAG1, BPAG2
Penfigoide gestacional	Placas pruriginosas, urticarianas, bordeadas por vesículas y ampollas en el tronco y en las extremidades	Vesículas subepidérmicas en forma de lágrima en las papilas dérmicas; infiltrado rico en eosinófilos	Banda lineal de C3 en BMZ epidérmica	BPAG2 (más BPAG1 en algunos pacientes)
Enfermedad lineal por IgA	Pápulas pequeñas pruriginosas en las superficies extensoras; en ocasiones vesículas arciformes de mayor tamaño	Vesícula subepidérmica con infiltrado rico en neutrófilos	Banda lineal de IgA en BMZ epidérmica	BPAG2 (véanse detalles específicos en el texto)
Penfigoide cicatrizal	Lesiones erosivas o vesiculosas de las mucosas y posiblemente de la piel; fibrosis en algunos sitios	Vesícula subepidérmica que no siempre incluye un infiltrado leucocítico	Banda lineal de IgG, IgA y C3 en BMZ epidérmica	BPAG2, laminina 5 u otras
Epidermólisis ampollosa adquirida	Vesículas, erosiones, cicatrices y milios en sitios expuestos a traumatismo; pueden presentarse al principio vesículas tensas, dispersas e inflamatorias	Vesícula subepidérmica que no siempre incluye un infiltrado leucocítico	Banda lineal de IgG, C3 o ambas en BMZ epidérmica	Colágena tipo VII
Dermatitis herpetiforme	Pápulas pequeñas extremadamente pruriginosas y vesículas en codos, rodillas, nalgas y parte posterior del cuello	Vesícula subepidérmica con neutrófilos en las papilas dérmicas	Depósitos granulosos de IgA en papilas dérmicas	Transglutaminasa epidérmica

[a] Los autoantígenos fijados por los autoanticuerpos de los pacientes se definen de la manera siguiente: Dsg1, desmogleína 1; Dsg3, desmogleína 3; BPAG1, antígeno penfigoide ampolloso 1; BPAG2, antígeno penfigoide ampolloso 2.

Nota: BMZ, zona de membrana basal (*basement membrane zone*).

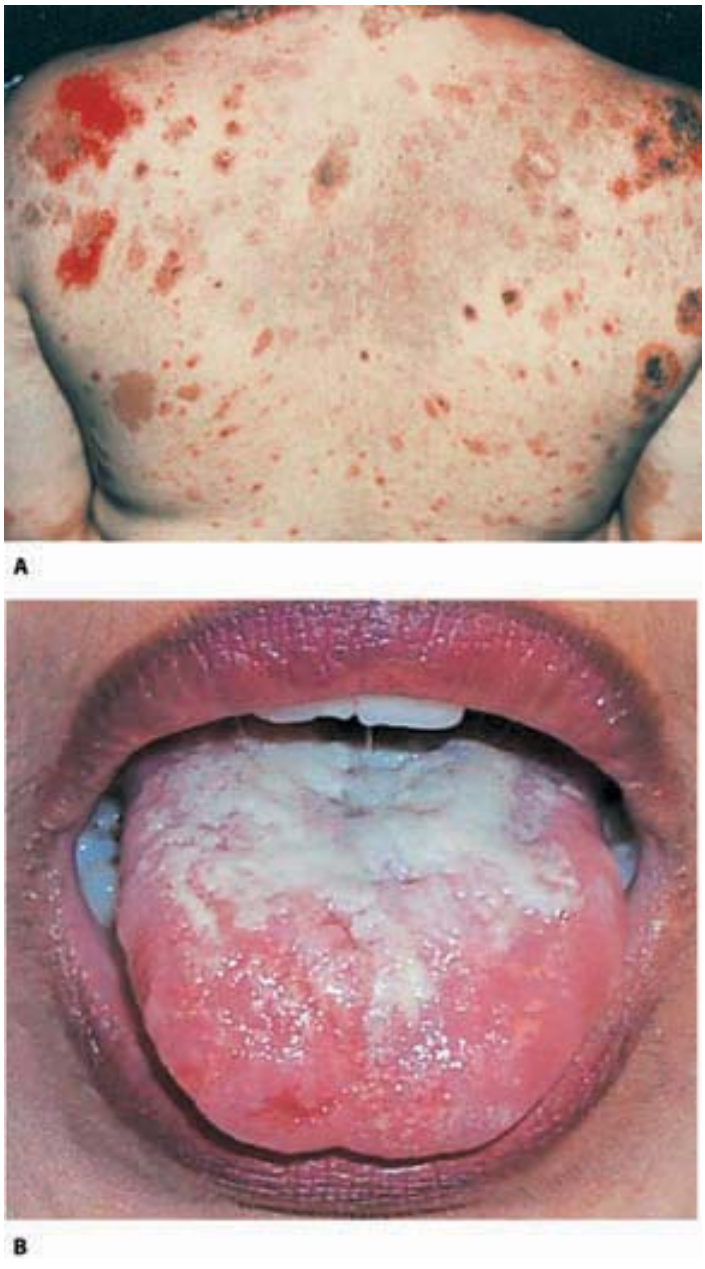

FIGURA 55-1. Pénfigo vulgar. *A.* En donde se observan ampollas flácidas que se rompen fácilmente y que ocasionan erosiones múltiples y placas encostradas. ***B.*** Pénfigo vulgar que afecta casi invariablemente la mucosa de la boca y puede tener como manifestaciones iniciales erosiones que afectan la encía, la mucosa vestibular, el paladar, la retrofaringe o la lengua. *(**B,** Cortesía de Robert Swerlick, MD.)*

cepto en los sitios complicados con infección secundaria o en las heridas dérmicas provocadas por factores mecánicos. La hiperpigmentación posinflamatoria suele presentarse en los sitios de lesiones cicatrizadas por algún tiempo.

La biopsia de las lesiones precoces demuestra la formación de vesículas intraepidérmicas secundarias a la pérdida de cohesión entre las células epidérmicas (es decir, vesículas acantolíticas). Las cavidades vesiculares contienen células epidérmicas acantolíticas, con aspecto de células homogéneas redondas que contienen núcleos hipercromáticos. Los queratinocitos basales se mantienen anclados a la membrana basal epidérmica, por tanto la formación de vesículas está situada en la parte suprabasal de la epidermis. La piel de las lesiones puede contener acumulaciones locales de eosinófilos intraepiteliales en el seno de la cavidad vesicular; las alteraciones de la dermis son escasas, y con frecuencia se limitan a un infiltrado leucocítico con predominio de eosinófilos. La microscopia de inmunofluorescencia directa de la piel de las lesiones o la piel intacta del paciente muestra depósitos de IgG sobre la superficie de los queratinocitos; en cambio, es típico encontrar componentes del complemento en la piel de las lesiones, pero no en la piel no afectada. Los depósitos de IgG sobre los queratinocitos derivan de autoanticuerpos circulantes contra antígenos de la superficie celular. Se pueden demostrar tales autoanticuerpos circulantes por microscopia de inmunofluorescencia indirecta en 80 a 90% de los pacientes con PV; el sustrato óptimo para estos estudios es el esófago de mono. Los pacientes con PV tienen autoanticuerpos IgG contra las *desmogleínas* (Dsg), glucoproteínas transmembrana de los desmosomas que pertenecen a las moléculas de adhesión dependientes del calcio incluidas en la familia del supergén de la cadherina. Estos autoanticuerpos pueden cuantificarse con precisión con la prueba de inmunoadsorbente ligado a enzimas (*enzyme-linked immunosorbent assay*, ELISA). Los pacientes con pénfigo vulgar incipiente (es decir, enfermedad de la mucosa) sólo tienen autoanticuerpos IgG dirigidos contra Dsg3; los pacientes con pénfigo vulgar avanzado, es decir, enfermedad mucocutánea, manifiestan autoanticuerpos IgG dirigidos contra Dsg3 y Dsg1. Estudios experimentales han demostrado que los autoanticuerpos de pacientes con pénfigo vulgar son patógenos (es decir, originan la formación de vesículas) y que su título se correlaciona con la actividad de la enfermedad. Estudios recientes han demostrado que el perfil de autoanticuerpo anti-Dsg en los sueros de estos pacientes, así como la distribución de Dsg3 y Dsg1 en los tejidos, determina el sitio donde se formarán las vesículas en los pacientes con pénfigo. La expresión concomitante de Dsg3 y Dsg1 por las células epidérmicas protege contra las IgG patógenas dirigidas contra la cadherina pero no contra los autoanticuerpos patógenos dirigidos contra ambos.

El PV es potencialmente letal. Antes de disponer de glucocorticoides, la mortalidad oscilaba entre 60 y 90%; en la actualidad se estima en 5%. Son causas frecuentes de morbilidad y mortalidad la infección y las complicaciones del tratamiento con glucocorticoides. Entre los factores de mal pronóstico se cuentan la edad avanzada, la afección extensa y la necesidad de dosis altas de glucocorticoides (con o sin más inmunodepresores) para controlar la enfermedad. La evolución del PV en cada paciente es variable y difícil de pronosticar. Algunos pacientes logran la remisión, pero otros requieren tratamiento a largo plazo o sucumben a causa de la enfermedad o de su tratamiento. La clave del tratamiento son los glucocorticoides por vía general. En los pacientes con enfermedad moderada o grave se suele empezar el tratamiento con 1 mg/kg al día de prednisona. Si siguen apareciendo lesiones nuevas transcurridas a una o dos semanas de tratamiento se debe incrementar la dosis. Muchas pautas de tratamiento combinan un inmunodepresor con los glucocorticoides para controlar el PV. La combinación de mayor uso consiste en azatioprina (2 a 2.5 mg/kg al día) o mofetilo de micofenolato (20 a 35 mg/kg al día), o ciclofosfamida (1 a 2 mg/kg al día). Los pacientes con afección grave, resistente al tratamiento mejoran con la plasmaféresis [seis intercambios de alto volumen (es decir, 2 a 3 L por sesión de intercambio) durante casi dos semanas], inmunoglobulina IV (2 g/kg durante tres a cinco días cada seis a ocho semanas), o rituximab (375 mg/m^2 por semana × 4). Es importante controlar con rapidez la enfermedad grave o evolutiva para atenuar la gravedad y la duración de este trastorno.

PÉNFIGO FOLIÁCEO

El pénfigo foliáceo (PF) se distingue del PV en varios aspectos. En el PF, las ampollas acantolíticas se localizan en la parte alta de la epidermis, inmediatamente por debajo del estrato córneo. Por tanto el PF es una enfermedad ampollosa mucho más superficial que el PV. La distribución de las lesiones en los dos trastornos es muy parecida, salvo que en el PF las lesiones en mucosas son muy raras. Los pacientes con PF rara vez presentan ampollas intactas pero presentan erosiones superficiales vinculadas a eritema, descamación y formación de costras. Los casos leves de PF son similares a la dermatitis seborreica; el PF grave puede provocar una extensa exfoliación. La exposición al sol (irradiación ultravioleta) puede agravar el cuadro. El pénfigo brasileño o fuego salvaje (*fogo selvagem*, FS) una forma endémica de pénfigo foliáceo que se considera consecutiva a estímulos ambientales (p. ej., picaduras de insectos), se encuentra en la parte surcentral y rural del Brasil, así como en algunos sitios en Latinoamérica y en Túnez.

Los pacientes con pénfigo foliáceo tienen características inmunopatológicas similares a las del pénfigo vulgar. Específicamente, el examen con microscopio de inmunofluorescencia directa de la piel que rodea a las lesiones demuestra IgG en la superficie de queratinocitos. Asimismo, los pacientes con pénfigo foliáceo tienen autoanticuerpos IgG en la circulación que se dirigen contra la superficie de los queratinocitos. El esófago de cobayo es el sustrato óptimo para los estudios microscópicos de inmunofluorescencia indirecta de los sueros de los pacientes con PF. En el PF, los autoanticuerpos se dirigen contra Dsg1, una cadherina desmosómica de 160 kDa. Como se ha señalado en el caso del PV, se piensa que el perfil de autoanticuerpos en los pacientes con PF (es decir, anti-Dsg-1 IgG) y la distribución de este autoantígeno en el tejido normal (con baja expresión en la mucosa bucal que es compensada por la coexpresión Dsg3) explican la distribución de las lesiones en esta enfermedad.

Aunque se ha relacionado el pénfigo con varias enfermedades autoinmunitarias, resulta especialmente notable la asociación al timoma, la miastenia grave, o ambos. Hasta la fecha se han descrito más de 30 casos de timoma o miastenia grave vinculados a pénfigo, por lo común a PF. Los pacientes también

presentan pénfigo como consecuencia de la exposición a los medicamentos; el pénfigo provocado por fármacos suele semejar al foliáceo más que al vulgar. Los medicamentos que contienen un grupo tiol en su estructura química (p. ej., penicilamina, captoprilo, enalaprilo) son los que más se relacionan con el pénfigo provocado por medicamentos. Los fármacos que no contienen un grupo tiol y que guardan relación con el pénfigo incluyen penicilinas, cefalosporinas y piroxicam. Se ha sugerido que los medicamentos que contienen tiol y los que no lo contienen desencadenan pénfigo a través de mecanismos bioquímicos e inmunitarios, respectivamente. De ahí que sea mejor el pronóstico cuando se suspenden los medicamentos en caso del pénfigo desencadenado por medicamentos que contienen tiol. Algunos casos de pénfigo provocado por medicamentos persisten y requieren tratamiento con glucocorticoides de acción general o agentes inmunosupresores, o ambos tipos a la vez.

El PF suele ser mucho menos grave y de mejor pronóstico que el PV. La enfermedad circunscrita se puede tratar de forma conservadora con glucocorticoides tópicos o intralesionales; los casos más activos se suelen controlar con glucocorticoides sistémicos. Los pacientes con enfermedad grave resistente al tratamiento requieren intervenciones más radicales según se describieron antes para los pacientes con pénfigo vulgar grave.

PÉNFIGO PARANEOPLÁSICO

El pénfigo paraneoplásico (*paraneoplastic pemphigus,* PNP) es una enfermedad mucocutánea autoinmunitaria acantolítica vinculada a una neoplasia oculta o demostrada. Es típico que los pacientes con PNP presenten lesiones erosivas dolorosas de mucosas vinculadas a erupciones papuloescamosas pruriginosas que a menudo evolucionan a ampollas. En estos pacientes es frecuente la afección de palmas y plantas, y suscita la posibilidad de que los casos de eritema multiforme aunado a neoplasia descritos en el pasado sean en realidad PNP no identificado. Las muestras de biopsia cutáneas de las lesiones de estos pacientes muestran combinaciones variables de acantólisis, necrosis de queratinocitos, y dermatitis de la interfase vacuolar. La microscopia de inmunofluorescencia directa de la piel de los pacientes pone de manifiesto depósitos de IgG y complemento sobre la superficie de los queratinocitos (de forma variable) e inmunorreactivos similares en la zona de la membrana basal epidérmica. Los pacientes con PNP poseen autoanticuerpos IgG contra proteínas citoplásmicas, miembros de la familia de la plaquina (p. ej., desmoplaquinas I y II, antígeno 1 del penfigoide ampolloso, envoplaquina, periplaquina y plectina) así como contra proteínas de la superficie celular pertenecientes a la familia de la cadherina (p. ej., Dsg3 y Dsg1). Los estudios de transferencia pasiva han demostrado que los autoanticuerpos de pacientes con PNP son patógenos.

Las neoplasias predominantes relacionadas con PNP son el linfoma no Hodgkin, la leucemia linfocítica crónica, el timoma, los tumores de células fusiformes, la macroglobulinemia de Waldenström y la enfermedad de Castleman; esta última es muy común en niños con PNP. Además de las lesiones cutáneas graves, muchos pacientes con PNP desarrollan bronquiolitis obliterante potencialmente fatal. La PNP en general es resistente a los tratamientos estándar (es decir, los utilizados para tratar el PV); uno que otro paciente mejora (o incluso experimenta remisión) tras la ablación o la resección de las neoplasias subyacentes.

PENFIGOIDE AMPOLLOSO

El penfigoide ampolloso (*bullous pemphigoid*, BP) es una enfermedad subepidérmica autoinmunitaria y polimórfica que produce ampollas y que por lo general se observa en los ancianos. Las lesiones iniciales pueden consistir en placas urticarianas; la mayoría de los pacientes tarde o temprano manifiestan ampollas tensas en la piel de aspecto normal o eritematoso (fig. 55-2). Las lesiones suelen distribuirse en la parte baja del abdomen, la ingle y la superficie flexora de las extremidades; en algunos pacientes se encuentran lesiones en la mucosa oral. El prurito oscila entre inexistente e intenso. A medida que evolucionan las lesiones, las ampollas tensas tienden a romperse y a ser reemplazadas por lesiones flácidas o erosiones, que pueden estar revestidas de costra o no. Las ampollas no traumatizadas curan sin cicatriz. En los pacientes con BP es alta la prevalencia del alelo del antígeno leucocítico humano (*human leukocyte antigen,* HLA)-DQβ1*0301 de clase II del complejo principal de histocompatibilidad. A pesar de que se trata de comunicaciones aisladas, varios estudios han demostrado que los pacientes con BP no tienen una incidencia mayor de tumores malignos cuando se comparan con testigos de la misma edad y sexo.

Las biopsias de la piel lesionada en las primeras fases demuestran vesículas subepidérmicas y datos histológicos que en términos generales se correlacionan con las características clínicas de la lesión particular que se está analizando. Las lesiones situadas sobre piel de aspecto normal por lo general muestran escaso infiltrado leucocítico perivascular con algunos eosinófilos; al contrario,

FIGURA 55-2. Penfigoide ampolloso con vesículas y ampollas tensas, sobre bases eritematosas urticarianas. *(Por cortesía de Yale Resident's Slide Collection.)*

las biopsias de las lesiones inflamatorias típicas evidencian un infiltrado con abundantes eosinófilos en la dermis papilar en los lugares de formación de vesículas y en zonas perivasculares. Además de los eosinófilos, las lesiones con abundantes células también contienen células mononucleares y neutrófilos. No siempre es posible diferenciar el BP de otras enfermedades ampollosas subepidérmicas con las técnicas histológicas habituales.

La microscopia de inmunofluorescencia directa de la piel normal de alrededor de la lesión muestra depósitos lineales de IgG, C3, o ambos, en la membrana basal de la epidermis. Los sueros de aproximadamente 70% de los pacientes contienen autoanticuerpos IgG circulantes que se unen a la membrana basal de la epidermis de la piel humana normal en la microscopia de inmunofluorescencia indirecta. La IgG de un porcentaje incluso más elevado de pacientes muestra reactividad al lado epidérmico de una piel dividida con NaCl 1 *M* [un sustrato para prueba de microscopio de inmunofluorescencia alternativo que se utiliza para distinguir las IgG y los autoanticuerpos anti-membrana basal en pacientes con BP de los que presentan enfermedades ampollosas subepidérmicas similares pero a la vez diferentes (véase más adelante en este capítulo)]. En el BP, los autoanticuerpos circulantes reconocen proteínas vinculadas al hemidesmosoma de 230 y 180 kDa situadas en los queratinocitos basales [los antígenos del penfigoide ampolloso (*bullous pemphigoid antigen,* BPAG) 1 y BPAG2, respectivamente]. Se piensa que se desarrollan autoanticuerpos contra estos antígenos (más específicamente, contra BPAG2 al principio), se depositan *in situ*, y activan el complemento que más tarde produce la desgranulación de los mastocitos de la dermis y los infiltrados con abundantes granulocitos que provocan la lesión hística y la formación de ampollas.

El BP puede persistir durante meses o años, con exacerbaciones y remisiones. Aunque una afección extensa puede provocar amplias erosiones y afectar la integridad de la piel, la mortalidad es relativamente baja. No obstante, hay casos de muerte en ancianos o personas debilitadas. La clave del tratamiento son los glucocorticoides sistémicos. Los pacientes con enfermedad circunscrita o mínima se pueden controlar a veces con glucocorticoides tópicos exclusivamente; los pacientes con lesiones más extensas responden en general a los glucocorticoides sistémicos solos o combinados con inmunodepresores. Se suelen obtener respuestas con prednisona en dosis de 0.75 a 1 mg/kg al día. En algunos casos se requieren complementos: azatioprina (2 a 2.5 mg/kg al día), mofetilo de micofenolato (20 a 35 mg/kg al día) o ciclofosfamida (1 a 2 mg/kg al día).

PENFIGOIDE GESTACIONAL

El penfigoide gestacional (PG), conocido también como *herpes gestacional*, es una enfermedad ampollosa subepidérmica rara y no vírica, que se da en el embarazo y el puerperio. El PG puede empezar en cualquier trimestre del embarazo o presentarse en el puerperio. Las lesiones se suelen distribuir por el abdomen, el tronco y las extremidades; son raras las lesiones de las mucosas. Las lesiones cutáneas de estas pacientes pueden ser bastante polimorfas y consisten en pápulas y placas urticarianas eritematosas, vesiculopápulas, verdaderas ampollas, o todas ellas. Las lesiones son casi siempre muy pruriginosas. Las exacerbaciones graves del PG por lo general ocurren después

del parto, en los casos típicos en 24 a 48 h. El PG tiende a recidivar en las gestaciones posteriores y con frecuencia aparece en las fases más tempranas de éstas. Pueden producirse breves exacerbaciones de la enfermedad al reanudarse la menstruación y desarrollarse en pacientes expuestas más tarde a los anticonceptivos orales. De forma ocasional los bebés de las madres afectadas presentan lesiones cutáneas transitorias.

Las biopsias de piel afectada en fase temprana muestran que en las papilas dérmicas se forman vesículas subepidérmicas en forma de lágrima acompañadas de un infiltrado leucocítico con abundantes eosinófilos. La diferenciación del PG de otras enfermedades ampollosas subepidérmicas mediante la microscopia óptica suele ser difícil. Sin embargo, la microscopia de inmunofluorescencia de la piel de alrededor de las lesiones en las pacientes con PG pone de manifiesto el sello inmunopatológico del trastorno: los depósitos lineales de C3 en la zona de la membrana basal de la epidermis. Estos depósitos se desarrollan a consecuencia de la activación del complemento producida por los bajos títulos de autoanticuerpo IgG antimembrana basal dirigidos contra BPAG2, la misma proteína relacionada con hemidesmosoma a la que se dirigen los autoanticuerpos en pacientes con BP, una enfermedad ampollosa subepidérmica que semeja clínica, histológica e inmunopatológicamente al pénfigo gestacional.

Los objetivos del tratamiento en las pacientes con PG son evitar el desarrollo de nuevas lesiones, aliviar el intenso prurito y cuidar de las erosiones en los lugares de formación de las ampollas. La mayoría de las pacientes requieren tratamiento con dosis diarias moderadas de glucocorticoides (es decir, 20 a 40 mg de prednisona) en algún momento de su evolución. Los casos leves (o las exacerbaciones breves) pueden controlarse con el empleo enérgico de glucocorticoides tópicos potentes. Aunque se pensaba que el PG se acompañaba de un mayor riesgo de morbilidad y mortalidad fetal, los mejores datos con que se cuenta hoy en día indican que el único riesgo de estos niños es ser ligeramente prematuros o "pequeños para la edad gestacional". Los datos actuales indican que no existen diferencias en la incidencia de nacidos vivos en las pacientes con PG tratadas con glucocorticoides sistémicos respecto a las tratadas de manera más conservadora. Si se administran glucocorticoides por vía general, los neonatos tienen riesgo de desarrollar insuficiencia suprarrenal reversible.

DERMATITIS HERPETIFORME

La dermatitis herpetiforme (DH) es una enfermedad cutánea papulovesiculosa, intensamente pruriginosa, caracterizada por lesiones distribuidas de forma simétrica por las superficies de extensión (es decir, codos, rodillas, nalgas, espalda, cuero cabelludo y parte posterior del cuello) (véase fig. 52-8). Las lesiones primarias en este trastorno son pápulas, papulovesículas o placas urticarianas. Como el prurito es intenso, los pacientes se pueden presentar con excoriaciones y pápulas costrosas, pero sin lesiones primarias observables. Los pacientes describen con frecuencia que su prurito tiene un carácter ardiente o de escozor; el inicio de estos síntomas locales es un anuncio fiable del desarrollo de lesiones clínicamente visibles 12 a 24 h más tarde. Casi todos los pacientes con DH tienen una enteropatía sensible al gluten concurrente, por lo común subclínica (cap. 288) y más de 90% expresan los haplotipos HLA-B8/DRw3 y HLA-DQw2. La DH puede presentarse a cualquier edad, incluso en la niñez; el inicio más frecuente es entre el segundo y el cuarto decenios de vida. Suele ser un proceso crónico.

La biopsia cutánea de las lesiones en fase temprana revela infiltrados con abundantes neutrófilos en las papilas dérmicas. Son característicos de la fase temprana los neutrófilos, la fibrina, el edema y la formación de microvesículas en estos lugares. Las lesiones más evolucionadas pueden presentar características inespecíficas de ampolla subepidérmica o de pápula excoriada. Como los datos clínicos e histológicos de la enfermedad pueden ser variables y semejantes a otras enfermedades ampollosas, el diagnóstico se confirma mediante microscopia de inmunofluorescencia directa de la piel de aspecto normal cercana a la lesión. Estos estudios demuestran depósitos granulares de IgA (con o sin componentes del complemento) en la dermis papilar y a lo largo de la zona de la membrana basal de la epidermis. Los depósitos de IgA de la piel no se afectan por el control de la enfermedad con medicamentos, sin embargo, estos reactivos inmunitarios pueden disminuir de intensidad o desaparecer en los pacientes que siguen una alimentación estricta exenta de gluten durante mucho tiempo (véase más adelante en el presente capítulo). Es típico que los pacientes con depósitos granulares de IgA en la zona de la membrana basal de la epidermis carezcan de autoanticuerpos IgA contra la membrana basal y deben diferenciarse de los sujetos con depósitos lineales de IgA en esta localización (véase más adelante en el presente capítulo).

Aunque la mayoría de los pacientes con DH no describen síntomas digestivos manifiestos ni presentan datos analíticos de malabsorción, las biopsias de intestino delgado suelen revelar aplanamiento vellositario y un infiltrado linfocítico en la lámina propia. Al igual que en los pacientes con enfermedad celiaca, esta anomalía gastrointestinal puede revertir con una alimentación exenta de gluten. Además, cuando se mantiene, esta alimentación por sí sola puede controlar la enfermedad cutánea y terminar por eliminar los depósitos de IgA de la zona de la membrana basal epidérmica de estos pacientes. La posterior exposición al gluten de estos pacientes altera la morfología de su intestino delgado, provoca una exacerbación de su enfermedad cutánea y conlleva reaparición de la IgA en la zona de la membrana basal epidérmica. Al igual que ocurre en pacientes con enfermedad celiaca, la sensibilidad al gluten de los alimentos en personas con dermatitis herpetiforme se acompaña de la aparición de autoanticuerpos de tipo IgA contra el endomisio que están dirigidos contra la transglutaminasa hística. Estudios recientes sugieren que las personas con esta forma de dermatitis también tienen autoanticuerpos de tipo IgA muy ávidos por la transglutaminasa 3 epidérmica y que esta última se localiza junto con los depósitos granulares de IgA, en las papilas dérmicas de individuos con este tipo de dermatitis. Los pacientes de DH también tienen una mayor incidencia de anomalías tiroideas, aclorhidria, gastritis atrófica y anticuerpos contra las células parietales gástricas. Estas asociaciones probablemente guardan relación con la alta frecuencia del haplotipo HLA-B8/DRw3 en estos pacientes, ya que este marcador está ligado a menudo a trastornos autoinmunitarios. La clave del tratamiento de la DH es la dapsona, una sulfona. Los pacientes responden pronto (en 24 a 48 h) a la dapsona (50 a 200 mg/día), pero requieren una evaluación cuidadosa previa al tratamiento y un seguimiento de cerca para evitar o controlar las complicaciones. Todos los pacientes con más de 100 mg/día de dapsona tendrán cierto grado de hemólisis y metahemoglobinemia. Se trata de efectos secundarios farmacológicos esperados de este agente. La restricción de gluten puede controlar la DH; esta alimentación debe excluir al gluten de forma inflexible para que el beneficio sea máximo. Pueden requerirse muchos meses de restricción alimenticia para lograr un beneficio clínico. Es fundamental un asesoramiento dietético correcto por un dietista calificado.

ENFERMEDAD DE IgA LINEAL

La enfermedad de IgA lineal, anteriormente considerada una variante de la dermatitis herpetiforme, es de hecho una entidad diferenciada y distinta. Clínicamente, estos pacientes pueden parecerse a los casos típicos de DH, penfigoide ampolloso u otras enfermedades ampollosas subepidérmicas. Las lesiones típicas son papulovesículas, ampollas o placas de urticaria, de predominio en localizaciones extensoras (como sucede en la DH "clásica"), centrales o en las zonas de flexión. En algunos pacientes está afectada la mucosa bucal. El intenso prurito es análogo al de la DH. Los pacientes con enfermedad de IgA lineal no tienen mayor frecuencia del haplotipo HLA-B8/DRw3 ni enteropatía asociada, por lo cual no son aptos para una alimentación sin gluten.

Las alteraciones histológicas de las lesiones tempranas pueden ser prácticamente indistinguibles de las de la DH. Sin embargo, la microscopia de inmunofluorescencia directa de la piel de aspecto normal cercana a las lesiones revela depósitos de IgA (y con frecuencia de C3) en la zona de la membrana basal epidérmica. La mayoría de los pacientes con enfermedad de IgA lineal tienen autoanticuerpos IgA circulantes contra la membrana basal dirigidos contra epítopos del dominio extraceluar del BPAG2. Estos pacientes responden en general al tratamiento con dapsona en dosis de 50 a 200 mg/día.

EPIDERMÓLISIS AMPOLLOSA ADQUIRIDA

La epidermólisis ampollosa adquirida (*epidermolysis bullosa acquisita*, EBA) es una enfermedad ampollosa subepidérmica rara, no hereditaria y polimórfica (la forma hereditaria se estudia en el cap. 357). Los pacientes con EBA clásica o no inflamatoria presentan ampollas en la piel no inflamada, cicatrices atróficas, milios, distrofia ungueal y lesiones bucales. Debido a que las lesiones suelen producirse en lugares expuestos a traumatismos menores, la EBA clásica se considera una enfermedad mecanoampollosa. Otros pacientes con EBA tienen lesiones ampollosas extensas, inflamatorias, cicatrizales y afección de la mucosa bucal que remeda un penfigoide ampolloso grave. La epidermólisis ampollosa adquirida puede evolucionar hasta la forma no inflamatoria clásica de la enfermedad. Algunos pacientes tienen como cuadro inicial lesiones que predominan en las mucosas. El haplotipo HLA-DR2 aparece con frecuencia creciente en individuos con EBA. Estudios recientes sugieren que la enfermedad suele coexistir con enteropatías inflamatorias (en particular la enfermedad de Crohn).

La histología de la piel de las lesiones varía con el carácter de la lesión estudiada. Las ampollas no inflamatorias presentan ampollas subepidérmicas con un escaso infiltrado leucocítico, y son similares a las de los pacientes con porfiria cutánea tarda. Las lesiones inflamatorias consisten en vesículas subepidérmicas ricas en neutrófilos. Los pacientes con EBA tienen depósitos continuos de IgG (y a menudo C3 al igual que otros componentes del complemento) en una distribución lineal dentro de la zona de la membrana basal epidérmica. Desde el punto de vista ultraestructural, estos inmunorreactivos se encuentran en la región de la sublámina densa cerca de las fibrillas de ancla-

je. Aproximadamente 50% de los pacientes con EBA tienen en la circulación autoanticuerpos IgG antimembrana basal dirigidos contra colágena tipo VII, la especie de colágena que comprende las fibrillas de anclaje. Tales autoanticuerpos IgG se unen al lado dérmico de la piel dividida con 1 *M* NaCl (en contraste con los autoanticuerpos IgG observados en pacientes con BP). Estudios recientes han demostrado que la transmisión pasiva de IgG experimental o del paciente dirigida contra colágena tipo VII produce lesiones en los ratones que desde los puntos de vista clínico, histológico e inmunopatológico semejan a las observadas en pacientes con EBA inflamatoria.

El tratamiento de la EBA es en general insatisfactorio. Algunos pacientes con EBA inflamatoria pueden responder a los glucocorticoides por vía general, solos o combinados con inmunodepresores. Otros casos (en especial los que tienen lesiones inflamatorias con abundantes neutrófilos) pueden responder a la dapsona. La forma crónica, no inflamatoria de esta enfermedad es en gran medida resistente al tratamiento, aunque algunos pacientes pueden responder a la ciclosporina, azatioprina o a la inmunoglobulina intravenosa (IVIg).

PENFIGOIDE CICATRIZAL

El penfigoide cicatrizal (*cicatrizal pemphigoid*, CP) es una enfermedad ampollosa subepitelial rara, adquirida, que se caracteriza por lesiones erosivas de las mucosas y de la piel que producen cicatriz, por lo menos en algunos lugares de afección. Son lugares predilectos de afección la mucosa bucal (en especial la encía) y la conjuntiva; otros lugares que pueden presentar lesiones son las mucosas nasofaríngea, laríngea, esofágica y anogenital. Las lesiones cutáneas (presentes en cerca de 33% de los pacientes) tienden a predominar en el cuero cabelludo, la cara, y la parte superior del tronco, y en general consisten en lesiones dispersas o ampollas tensas sobre una base eritematosa o urticariana. El CP es típicamente un trastorno crónico y progresivo. Se producen complicaciones graves a causa de las lesiones oculares, laríngeas, esofágicas o anogenitales. La conjuntivitis erosiva puede dar lugar a acortamiento de los fórnices, simbléfaron, anquiloblépharon, entropión, opacidades corneales y, en casos graves, ceguera. De forma similar las lesiones erosivas de la laringe pueden provocar ronquera, dolor y pérdida histica que, de ser pasadas por alto y no recibir tratamiento, terminan por destruir por completo la vía aérea. Las lesiones esofágicas pueden provocar estenosis que ponen al paciente en peligro de aspiración. Las estenosis también pueden ser una complicación de la afección anogenital.

Las biopsias del tejido de la lesión demuestran en general vesículas o ampollas subepiteliales y un infiltrado de leucocitos mononucleares. En las biopsias de las lesiones precoces pueden verse neutrófilos y eosinófilos; las lesiones más antiguas pueden demostrar un infiltrado leucocítico escaso y fibrosis. La microscopia de inmunofluorescencia directa del tejido cercana a la lesión demuestra típicamente depósitos de IgG, IgA, C3, o todos ellos, en las membranas basales epiteliales de estos pacientes. Como muchos de tales enfermos no presentan datos de autoanticuerpos circulantes contra la membrana basal, tiene importancia el examen de la circundante. Aunque se pensaba que el CP era una única entidad nosológica, en la actualidad se considera en general un fenotipo patológico que se puede desarrollar a causa de una reacción autoinmunitaria contra diversas moléculas de las membranas basales epiteliales (p. ej., BPAG2, laminina 5, colágena de tipo VII y otros antígenos todavía no caracterizados por completo). Estudios recientes sugieren que los pacientes con penfigoide cicatrizal que muestran autoanticuerpos antilaminina 5 tienen un mayor riesgo relativo de cáncer. El tratamiento del CP depende en gran medida de los lugares de afección. A causa de las complicaciones potencialmente graves, la afección ocular, laríngea, esofágica o anogenital requiere un tratamiento enérgico por vía general con dapsona, prednisona, o esta última combinada con otro inmunodepresor (p. ej., azatioprina, mofetilo de micofenolato o ciclofosfamida) o inmunoglobulina intravenosa. Las formas menos graves de enfermedad se pueden tratar con glucocorticoides tópicos o intralesionales.

ENFERMEDADES AUTOINMUNITARIAS SISTÉMICAS CON MANIFESTACIONES CUTÁNEAS DESTACADAS

DERMATOMIOSITIS

Las manifestaciones cutáneas de la dermatomiositis (cap. 383) suelen ser características, pero muchas veces se asemejan a las del lupus eritematoso generalizado (*systemic lupus erythematosus*, SLE) (cap. 313), la esclerodermia (cap. 316) u otras enfermedades de superposición del tejido conjuntivo (cap. 316). La extensión y gravedad de la afección cutánea puede o no guardar correlación con la amplitud y gravedad de la miositis. Las manifestaciones cutáneas de la dermatomiositis son similares, con independencia de la edad, excepto que la calcificación del tejido subcutáneo es una secuela tardía frecuente en la dermatomiositis infantil.

FIGURA 55-3. Dermatomiositis. El eritema violáceo periorbitario es el signo característico de la clásica erupción en heliotropo. *(Por cortesía de James Krell, MD.)*

Los signos cutáneos de la dermatomiositis pueden preceder o seguir al desarrollo de la miositis en un lapso de semanas o años. También se han descrito casos sin afección muscular (es decir, dermatomiositis sin miositis). La manifestación más frecuente es una alteración rojo-violeta del color de los párpados superiores, a veces relacionada con descamación (eritema en "heliotropo"; fig. 55-3) y edema periorbitario. El eritema en las mejillas y la nariz con distribución en "alas de mariposa" puede ser semejante a la erupción del SLE. Son frecuentes las manchas eritematosas o violáceas con descamación en la parte anterosuperior del tórax, posterior del cuello, cuero cabelludo y las superficies de extensión de brazos, piernas y manos. El eritema y la descamación pueden destacar especialmente en los codos, las rodillas y la parte dorsal de las articulaciones interfalángicas. Alrededor de 33% de los pacientes tienen pápulas violáceas, de superficie plana, patognomónicas de la dermatomiositis (signo de Gottron o pápulas de Gottron; fig. 55-4). Estas lesiones pueden contrastar con el eritema y la descamación del dorso de los dedos de algunos pacientes con SLE, en los que está indemne la piel situada sobre las articulaciones interfalángicas. Pueden ser llamativas las telangiectasias periungueales, y un eritema en encaje o reticular puede acompañarse de una fina descamación sobre las superficies de extensión de los muslos y la parte superior de los brazos. Otros pacientes, en especial los de evolución prolongada, desarrollan zonas de hipopigmentación, hiperpigmentación, atrofia ligera y telangiectasia, lo que se denomina *poiquilodermia.* Ésta es rara, tanto en el SLE como en la esclerodermia, por lo cual puede ser el signo que diferencia la dermatomiositis de estas dos enfermedades. Las alteraciones cutáneas pueden ser similares en

FIGURA 55-4. Signo de Gottron. La dermatomiositis suele afectar las manos, y en ellas asume la forma de pápulas eritematosas aplanadas sobre los nudillos (signo de Gottron) y telangiectasias periungueales.

FIGURA 55-5. *A.* Lupus eritematoso cutáneo agudo, donde se advierte eritema malar exfoliativo notable. También es frecuente el ataque de otras zonas expuestas a la luz solar. ***B.*** **LE cutáneo agudo** en la mitad superior del tórax, en el que se observan pápulas y placas eritematosas brillantes y levemente edematosas. *(**B,** Cortesía de Robert Swerlick, MD.)*

la esclerodermia y la dermatomiositis, y pueden comprender engrosamiento y unión de la piel a las estructuras profundas en las manos (esclerodactilia) así como fenómeno de Raynaud. Sin embargo, la presencia de enfermedad muscular grave, las pápulas de Gottron, el eritema en heliotropo y la poiquilodermia sirven para distinguir a los pacientes con dermatomiositis. La biopsia cutánea de las lesiones eritematosas descamativas de la dermatomiositis puede revelar sólo inflamación ligera inespecífica pero a veces muestra alteraciones indistinguibles de las del SLE, como son atrofia de la epidermis, degeneración hidrópica de los queratinocitos basales, edema de la dermis superior y un ligero infiltrado mononuclear. La microscopia de inmunofluorescencia directa de la piel de la lesión suele ser negativa, aunque se han descrito en algunos pacientes depósitos granulares de inmunoglobulina(s) y complemento en la zona de la membrana basal de la epidermis. El tratamiento debe ir dirigido a la enfermedad sistémica. Resultan a veces útiles los glucocorticoides tópicos. Estos pacientes deben evitar la exposición a la luz ultravioleta y emplear medidas de fotoprotección, como los filtros solares.

LUPUS ERITEMATOSO

Las manifestaciones cutáneas del lupus eritematoso (LE) (cap. 313) se pueden dividir en agudas, subagudas y crónicas. El *LE cutáneo agudo* se caracteriza por eritema de la nariz y de las eminencias malares con distribución en "alas de mariposa" (fig. 55-5). El eritema suele ser de comienzo repentino, se acompaña de edema y de descamación fina, y guarda correlación con la afección sistémica. Los pacientes pueden tener una afección extensa de la cara así como eritema y descamación de las superficies de extensión de las extremidades y la parte superior del tórax. Estas lesiones agudas, que a veces son evanescentes, suelen durar días y a menudo acompañan a las exacerbaciones de la enfermedad sistémica. La biopsia cutánea de las lesiones agudas puede mostrar sólo un escaso infiltrado de la dermis por células mononucleares y edema dérmico. En algunos casos destacan los infiltrados celulares en torno a los vasos sanguíneos y los folículos pilosos, al igual que la degeneración hidrópica de las células basales de la epidermis. La microscopia de inmunofluorescencia directa de la piel de las lesiones a menudo revela depósitos de inmunoglobulina(s) y complemento en la zona de la membrana basal. El tratamiento se orienta al control de las manifestaciones generales de la enfermedad; es muy importante la fotoprotección en ésta y otras formas del lupus eritematoso.

El *lupus eritematoso cutáneo subagudo* (*subacute cutaneous lupus erythematosus*, SCLE) se caracteriza por una erupción fotosensible extensa, que no deja cicatriz. La mayoría de estos pacientes tienen un SLE en el que es leve o nula la afección grave del riñón y del sistema nervioso central. El SCLE puede presentarse como una erupción papuloescamosa similar a la psoriasis o como lesiones anulares análogas a las del eritema multiforme. En la forma papuloescamosa, brotan pápulas eritematosas diferenciadas en la espalda, el tórax, los hombros, las superficies de extensión de los brazos y el dorso de las manos; es infrecuente que las lesiones afecten a la cara, las superficies de flexión de los brazos y por debajo de la cintura. Las pápulas, ligeramente descamativas, tienden a confluir en grandes placas, algunas de aspecto reticular. La forma anular afecta a las mismas zonas y se presenta con pápulas eritematosas que evolucionan a lesiones ovales, circulares o policíclicas. Las lesiones del SCLE son más extensas pero tienen menos tendencia a cicatrizar que las lesiones del LE discoide. La biopsia cutánea muestra un denso infiltrado de células mononucleares en torno a los folículos pilosos y los vasos sanguíneos de la dermis superficial, combinado con degeneración hidrópica de las células basales de la epidermis. En cerca de 50% de los casos se encuentran depósitos de inmunoglobulina(s) en la zona de la membrana basal de la epidermis mediante microscopia de inmunofluorescencia directa. Recientemente se ha relacionado con el SCLE una configuración de depósito de IgG en partículas en torno a los queratinocitos basales. La mayoría de los pacientes con SCLE tienen anticuerpos anti-Ro. El tratamiento local suele ser infructuoso. Son más los que requieren terapéutica con aminoquinolonas antipalúdicas. A veces es necesario el tratamiento con glucocorticoides por vía oral en dosis bajas; son muy importantes las medidas de fotoprotección contra las longitudes de onda ultravioleta A y B.

El *lupus eritematoso discoide* ([*discoid lupus erythematosus*, DLE], también denominado *LE cutáneo crónico*) se caracteriza por lesiones circunscritas, que muy a menudo se encuentran en cara, cuero cabelludo o en los oídos externos, o en todos estos sitios a la vez. Las lesiones son pápulas eritematosas o placas con una escama gruesa y adherente que ocluye los folículos pilosos (taponamiento folicular). Cuando se retira la escama, su lado inferior muestra excrecencias pequeñas que se correlacionan con los orificios de los folículos pilosos ("aspecto de tachuela"), un dato relativamente específico del DLE. Las lesiones crónicas presentan atrofia central, cicatrización e hipopigmentación pero a menudo tienen bordes eritematosos, a veces elevados (fig. 55-6). Estas lesiones persisten durante años y tienden a crecer lentamente. Sólo entre 5 y 10% de los pacientes con DLE cumplen los criterios del SLE de la *American Rheumatism Association.* Sin embargo, a menudo se ven lesiones discoides típicas en pacientes con SLE. En la biopsia de las lesiones de lupus eritematoso discoide se advierten hiperqueratosis, tapones foliculares y atrofia de la epidermis; degeneración de queratinocitos basales e infiltrado a base de mononucleares junto a las membranas basales de epidermis, anexos y vasos finos. La microscopia de inmunofluorescencia directa demuestra depósitos de inmunoglobulina(s) y complemento en la zona de la membrana basal en cerca de 90% de los casos. El tratamiento se centra en el control de la enfermedad cutánea y consiste fundamentalmente en fotoprotección y glucocorticoides tópicos o intralesionales. Si el tratamiento local resulta ineficaz, puede estar indicado el empleo de aminoquinolonas antipalúdicas.

ESCLERODERMIA Y MORFEA

Las alteraciones cutáneas de la esclerodermia (cap. 316) suelen empezar en las manos, los pies y la cara, con episodios de edema recurrente sin fóvea. La esclerosis de la piel comienza en las puntas de los dedos (esclerodactilia) y se propaga en dirección proximal, por lo común con resorción del hueso de las puntas de los dedos, que pueden tener úlceras en sacabocados, cicatrices estrelladas o zonas de hemorragia (fig. 55-7). De hecho, los dedos pueden disminuir de tamaño y asumir una forma de salchicha y, como las uñas suelen no estar afectadas, se pueden incurvar sobre la punta de los dedos. Suele haber telangiectasias periungueales, pero el eritema periungueal es raro. En casos avanzados, las extremidades presentan contracturas y calcinosis cutánea. La afección de la cara comprende una frente lisa y sin arrugas, una piel tensa sobre la nariz, encogimiento de los tejidos en torno a la boca, con arrugas

FIGURA 55-6. Lupus eritematoso discoide. Placas atróficas, hiperpigmentadas y violáceas, a menudo con signos de taponamiento folicular, que pueden ocasionar cicatrices y que son signos característicos de lupus eritematoso discoide (llamado a menudo lupus eritematoso cutáneo crónico).

FIGURA 55-8. La **esclerodermia** a menudo da lugar al desarrollo de una cara inexpresiva con forma de máscara.

dispuestas radialmente alrededor de la boca (fig. 55-8). Son frecuentes las telangiectasias semejantes a una felpa, ante todo en la cara y las manos. La piel afectada está endurecida, lisa y adherida a las estructuras subyacentes; también son comunes la hiperpigmentación y la hipopigmentación. Casi todos los pacientes tienen fenómeno de Raynaud, es decir, palidez inducida por el frío, cianosis e hiperemia reactiva y puede preceder muchos años a la esclerodermia. La combinación de **c**alcinosis cutánea, fenómeno de **R**aynaud, trastorno de la motilidad **e**sofágica, esclerodactilia (***s**clerodactyly*) y **t**elangiectasia ha recibido el nombre de *síndrome de CREST*. Se han descrito anticuerpos contra el centrómero en un porcentaje muy alto de pacientes con síndrome de CREST, pero sólo en una pequeña minoría de esclerodérmicos. La biopsia cutánea revela engrosamiento de la dermis y homogeneización de las fibras de colágena. La microscopia de inmunofluorescencia directa de las lesiones cutáneas suele ser negativa.

La morfea se caracteriza por engrosamiento y esclerosis limitados a la piel, y suele afectar a adultos jóvenes o a niños. La morfea empieza como placas eritematosas de color carne que se esclerosan, desarrollan hipopigmentación central y presentan un borde eritematoso. En la mayor parte de los casos, los pacientes tienen una lesión o unas pocas y la enfermedad recibe el nombre de *morfea circunscrita.* En algunos pacientes puede haber lesiones cutáneas extensas, sin afección sistémica. Esta forma se denomina *morfea generalizada.* La mayoría de los pacientes con morfea carecen de autoanticuerpos. La biopsia cutánea de la morfea es indistinguible de la de la esclerodermia. La esclerodermia lineal es una forma limitada de la enfermedad con una presentación lineal, como una banda, que tiende a afectar a las capas profundas y superficiales de la piel. La esclerodermia y la morfea son bastante resistentes al tratamiento. Por esta razón se aplica, y a menudo resulta útil, la fisioterapia, para evitar contracturas articulares y mantener la función.

La fascitis difusa con eosinofilia es una entidad clínica que a veces se confunde con la esclerodermia. Por lo común se produce tumefacción, induración y eritema de las extremidades, con frecuencia después de un esfuerzo físico importante. Las porciones proximales de las extremidades (brazos, antebrazos, muslos y piernas) se afectan con mayor frecuencia que las manos y los pies. Aunque la piel está endurecida, no está adherida a los planos profundos como en la esclerodermia; las contracturas pueden ser precoces, a causa de la afección de las aponeurosis. Esta última puede hacer también que se separen grupos musculares y que las venas parezcan deprimidas. Estos signos cutáneos conllevan eosinofilia en sangre periférica, aumento de la tasa de eritrosedimentación, y a veces hipergammaglobulinemia. La biopsia profunda de las zonas de la piel afectadas revela inflamación y engrosamiento de la fascia profunda que reviste el músculo. Se suele encontrar un infiltrado inflamatorio compuesto de eosinófilos y células mononucleares. Los pacientes con fascitis eosinófila parecen tener más riesgo de fracaso de la médula ósea u otras anomalías hematológicas. Aunque la evolución final de la fascitis eosinófila es incierta, muchos pacientes responden de manera favorable al tratamiento con dosis de prednisona que oscilan entre 40 y 60 mg/día.

El *síndrome de eosinofilia-mialgia*, un trastorno que se describió en proporciones epidémicas en 1989 y que estaba relacionado con la ingestión de L-triptófano elaborado por una única compañía en Japón, es un trastorno multisistémico que se caracteriza por mialgias debilitantes y eosinofilia absoluta vinculadas a diversas combinaciones de artralgias, síntomas pulmonares y edema periférico. En una fase posterior (es decir, de tres a seis meses después de los síntomas iniciales), estos pacientes desarrollan a menudo alteraciones cutáneas esclerodérmicas, pérdida de peso, neuropatía, o sus combinaciones (cap. 316). Se desconoce la causa precisa de este síndrome, que puede ser parecido a las otras lesiones cutáneas escleróticas. Sin embargo, los lotes de L-triptófano implicados contenían el contaminante 1,1-etilideno bis[triptófano]. Este contaminante puede ser patógeno o un marcador de otra sustancia que provoque el trastorno.

FIGURA 55-7. Esclerodermia en que se destaca la esclerosis de zonas periféricas y úlceras focales en dedos.

LECTURAS ADICIONALES

Anhalt GJ: Paraneoplastic pemphigus. J Investig Dermatol Symp Proc 9:29, 2004

Braverman IM: Connective tissue diseases, in *Skin Signs of Systemic Disease,* 3d ed. Philadelphia, Saunders, 1998

Mutasim DF et al: Immunobullous diseases. J Am Acad Dermatol 52:1029, 2005

Payne AS et al: Desmosomes and disease: Pemphigus and bullous impetigo. Curr Opin Cell Biol 16:536, 2004

Schmidt E, Zillikens D: Autoimmune and inherited subepidermal blistering diseases: Advances in the clinic and the laboratory. Adv Dermatol 16:113, 2000
Sontheimer RD: Skin manifestations of systemic autoimmune connective tissue disease: Diagnostics and therapeutics. Best Pract Res Clin Rheumatol 18:429, 2004
Udey MC, Stanley Jr: Pemphigus—diseases of antidesmosomal autoim- mu- nity. JAMA 282:572, 1999
Yancey KB, Egan CA: Pemphigoid: Clinical, histologic, immunopathologic, and therapeutic considerations. JAMA 284:350, 2000

56 Reacciones cutáneas a medicamentos

Jean-Claude Roujeau, Robert S. Stern, Bruce U. Wintroub

Las reacciones cutáneas figuran entre las reacciones adversas más frecuentes a los medicamentos. Todo médico atenderá a pacientes que las padecen. La mayor parte son benignas, pero algunas pueden ser fatales. El reconocimiento rápido de las reacciones graves, la supresión de medicamentos y las intervenciones terapéuticas adecuadas minimizan las repercusiones de la toxicidad. En este capítulo se describirán las reacciones cutáneas adversas que se presentan tras la administración de algunos medicamentos diferentes a los agentes tópicos; se expone su frecuencia, distribuciones y patogenia y se exponen algunos lineamientos prácticos sobre tratamiento, valoración de la causalidad y utilización futura de medicamentos.

USO DE MEDICAMENTOS ÉTICOS EN ESTADOS UNIDOS

En Estados Unidos, cada año se dispensan más de 3 000 millones de prescripciones para más de 60 000 productos farmacéuticos, los cuales incluyen más de 2 000 diferentes agentes activos. Los pacientes hospitalizados tan sólo cada año reciben cerca de 120 millones de esquemas de farmacoterapia, y la mitad de los adultos estadounidenses reciben con regularidad medicamentos prescritos como pacientes externos. Muchos otros pacientes utilizan medicamentos de venta libre que ocasionan reacciones cutáneas adversas.

FRECUENCIA DE REACCIONES CUTÁNEAS

Diversos estudios de cohorte a gran escala documentaron que las reacciones cutáneas agudas a los medicamentos afectaban a casi 3% de los pacientes hospitalizados. Tales reacciones por lo general se presentan en el lapso de algunos días a cuatro semanas después de iniciar el tratamiento.

Muchos medicamentos de uso común conllevan una tasa de "exantema" de 1 a 2% durante los ensayos clínicos previos a la comercialización. El riesgo suele ser elevado cuando se utilizan medicamentos en poblaciones generales no seleccionadas. La frecuencia puede llegar a 3 a 7% para la amoxicilina, el sulfametoxazol y muchos anticonvulsivos **(cuadro 56-1)**. Puede incluso ser más elevada con los agentes contra el virus de inmunodeficiencia humana (VIH).

Además de las erupciones agudas, diversas enfermedades de la piel pueden ser desencadenadas o exacerbadas por la utilización prolongada de medicamentos, por ejemplo, prurito, pigmentación, trastornos de las uñas o del pelo, psoriasis y pénfigo. Estas reacciones medicamentosas crónicas no son frecuentes, pero no se ha evaluado ni su frecuencia ni su impacto en la salud pública.

CUADRO 56-1 REACCIONES CUTÁNEAS A MEDICAMENTOS RECIBIDOS POR UN MÍNIMO DE 1 000 PACIENTES (BCDSP)[a]

Medicamento	Reacciones, número	Número de receptores	Frecuencia, %	Intervalo de confianza del 95%
Amoxicilina	63	1 225	5.1	3.9-6.4
Ampicilina	215	4 763	4.5	3.9-5.1
Cotrimoxazol	46	1 235	3.7	2.7-4.8
Penicilinas semisintéticas	41	1 436	2.9	2.0-3.7
Eritrocitos	67	3 386	2.0	1.5-2.4
Penicilina G	68	4 204	1.6	1.2-2.0
Cefalosporinas	27	1 781	1.5	0.9-2.1
Gentamicina	13	1 277	1.0	0.5-1.6

[a] BCDSP, *Boston Collaborative Drug Surveillance Program.*
Fuente: con adaptaciones de Bigby.

En una serie de 48 005 pacientes hospitalizados durante un periodo de 20 años, el exantema morbiliforme (91%) y la urticaria (6%) fueron las reacciones cutáneas más frecuentes. Las reacciones graves de hecho son demasiado raras para detectarse en estas cohortes. Se ha estimado que su frecuencia es del orden de uno en 10 000 a uno en un millón de usuarios. Aun cuando son raras, las reacciones cutáneas graves a los medicamentos tienen una repercusión importante en la salud y en la evaluación del riesgo frente al beneficio de los medicamentos debido a la mortalidad y las secuelas de importancia.

Algunos grupos de individuos tienen un mayor riesgo de reacciones adversas: pacientes con colagenopatías vasculares, receptores de injerto de médula ósea y aquellos con infección aguda por el virus de Epstein-Barr. Se ha documentado que la infección por VIH incrementa el riesgo de alergia a los medicamentos (cap. 182). Este fue el caso de muchos medicamentos pero se ha evaluado principalmente con el sulfametoxazol. Hasta 40% de los sujetos infectados con VIH presentaron reacciones cutáneas cuando se trataron con dosis elevadas, y casi 15% reaccionaron a la misma dosificación que desencadenó 3 a 5% de las erupciones en grupos de pacientes no infectados con VIH. Aún no se ha determinado cómo el VIH favorece la alergia a determinados medicamentos.

PATOGENIA DE LAS REACCIONES MEDICAMENTOSAS

Las reacciones cutáneas adversas a los medicamentos pueden ser resultado de mecanismos inmunitarios o no inmunitarios. Diversas reacciones adversas son resultado de mecanismos que no implican un proceso inmunológico. Las reacciones medicamentosas representan un problema de salud pública en virtud de su frecuente presentación, gravedad ocasional y repercusión en el empleo de medicamentos. La piel figura entre los órganos afectados con más frecuencia por las reacciones adversas a medicamentos. La lista de trastornos que pueden originar los medicamentos incluye casi todas las enfermedades dermatológicas. Muchas de estas reacciones adversas obedecen a mecanismos en los que no interviene un proceso inmunitario. Son ejemplos evidentes los cambios pigmentarios relacionados con la acumulación cutánea de amiodarona, antipalúdicos, minoxiclina, quinolonas, la alteración de los folículos pilosos por agentes citostáticos y la lipodistrofia relacionada con los efectos metabólicos de los medicamentos utilizados contra el VIH. Estos efectos secundarios son principalmente tóxicos, previsibles y a menudo se evitan por lo menos en parte mediante medidas preventivas simples.

REACCIONES MEDICAMENTOSAS INMUNITARIAS

Los datos acumulados sugieren que la mayor parte de las reacciones agudas a los medicamentos, sean benignas o graves, tienen un mecanismo inmunitario. En los últimos 10 años, clonas de linfocitos T específicas de medicamentos se derivaron de los linfocitos sanguíneos o de las lesiones cutáneas de pacientes con diversas alergias a medicamentos. Puesto que estas clonas se habían obtenido tras diversas estimulaciones *in vitro* con fármaco, puede cuestionarse su importancia para explicar las manifestaciones originales de la alergia. Independientemente, estas clonas de linfocitos T produjeron pruebas definitivas de que los medicamentos son reconocidos como antígenos por los linfocitos T humanos, y que estas células intervienen en la alergia a los medicamentos. Se obtuvieron clonas específicas con penicilina G, amoxicilina, cefalosporinas, sulfametoxazol, fenobarbital, carbamazepina, lamotrigina, es decir, muchos de los medicamentos que son causa de erupciones medicamentosas. A menudo se obtuvieron clonas de CD4 y CD8, cualquiera que fuese el tipo clínico de erupción.

Algunas clonas produjeron un perfil de citocinas de T_H0 (liberación simultánea de IL-4 e interferón gamma [IFN-γ]). Una orientación de T_H2 fue frecuente en clonas de CD4+ en tanto que las clonas de CD8+ por lo general fueron T_H1 y a menudo citotóxicas. La presentación del fármaco al linfocito T fue restringida por el complejo principal de histocompatibilidad (*major histocompatibility complex*, MHC), por lo general, como era de esperar, por el antígeno leucocítico humano (*human leukocyte antigen*, HLA) de clase II para los linfocitos CD4+ y por HLA de clase I para los CD8. Sin embargo, también se observaron situaciones menos típicas como las clonas de CD4 citotóxicas restringidas por HLA de clase II. Dada la abundancia de medicamentos, una observación original fue que el fármaco podría presentarse a los receptores de células T (*T cell receptor,* TCR) y activar una clona específica sin procesamien-

to previo por la célula presentadora de antígeno y a través de una unión no covalente a MHC o su péptido embebido. En realidad, algunos TCR específicos podrían reconocer el sulfametoxazol presentado en forma fija covalente o no covalente, pero la primera fue la excepción y la última la regla. Puesto que la unión no covalente recuerda la interacción farmacológica entre un fármaco y su receptor, se ha propuesto la denominación del concepto como farmacoinmunitario (*pharmaco-immune,* p-i).

Una vez que un fármaco ha desencadenado una respuesta inmunitaria, el fenotipo final de la reacción probablemente depende de las características de los efectores: los linfocitos T citotóxicos (CD8+) en reacciones ampollosas, las quimiocinas en las reacciones mediadas por neutrófilos o eosinófilos y la colaboración con los linfocitos B para la producción de anticuerpos específicos en las reacciones urticarianas.

Reacciones inmediatas. Las reacciones inmediatas dependen de la liberación de mediadores de la inflamación por los mastocitos de los tejidos o los leucocitos basófilos de la circulación sanguínea. Estos mediadores incluyen histamina, leucotrienos, prostaglandinas, factor activador de plaquetas, enzimas y proteoglucanos. Los fármacos pueden desencadenar la liberación de mediadores de manera directa ("reacción anafilactoide") o a través de anticuerpos específicos de IgE. Estas reacciones por lo general se manifiestan en la piel y en los sistemas gastrointestinal, respiratorio y cardiovascular (cap. 311). Los síntomas y signos primarios consisten en prurito, urticaria, náusea, vómito, cólicos, broncoespasmo y edema laríngeo y, en ocasiones, choque anafiláctico con hipotensión y defunción del paciente. Se presentan al cabo de algunos minutos de tener el contacto con el fármaco. Los antiinflamatorios no esteroideos (*nonsteroidal anti-inflammatory drugs,* NSAID), entre los que se incluyen el ácido acetilsalicílico, y los medios de contraste radiográficos, son causas frecuentes de reacciones anafilactoides mediadas por fármacos, las cuales pueden presentarse ante la primera exposición. Las penicilinas y los relajantes musculares utilizados en anestesia general son las causas más frecuentes de reacciones a medicamentos dependientes de IgE, las cuales requieren de sensibilización previa. La liberación de mediadores es desencadenada cuando la proteína polivalente del fármaco se conjuga con las moléculas de IgE mediante enlaces cruzados y se fija a las células sensibilizadas. Determinadas vías de administración favorecen diferentes patrones clínicos (p. ej., los efectos gastrointestinales por la vía oral, los efectos gastrointestinales por la vía oral, los efectos circulatorios por la vía intravenosa).

Reacciones dependientes del complejo inmunitario. Debido a que en la actualidad es raro el empleo de sueros no humanos, este mecanismo raras veces es pertinente a las reacciones adversas que se observan en la actualidad. La enfermedad por el suero se debe al depósito de complejos inmunitarios de la circulación en los tejidos con consumo del complemento. Se caracteriza por fiebre, artritis, nefritis, neuritis, edema y un exantema urticariano, papular o purpúrico (cap. 319). Fue descrito inicialmente tras la administración de sueros extraños; en la actualidad puede ocurrir con anticuerpos monoclonales. En la enfermedad por el suero típica, los síntomas aparecen seis días o más después de la administración de un medicamento, y el periodo de latencia representa el tiempo necesario para sintetizar anticuerpo. La administración de cefalosporina en niños febriles conlleva una reacción "semejante a la enfermedad por el suero" clínicamente similar. Se desconoce el verdadero mecanismo de esta reacción pero no está relacionado con la activación del complemento.

La vasculitis cutánea o multiorgánica, una complicación cutánea relativamente rara de los fármacos, también es resultado del depósito de complejos inmunitarios (cap. 319).

Hipersensibilidad tardía. Los mecanismos de hipersensibilidad tardía dirigidos por linfocitos T específicos para fármacos probablemente son el mecanismo etiopatógeno más importante de las erupciones medicamentosas más frecuentes (los exantemas morbiliformes) y también de las formas raras y graves como el síndrome de hipersensibilidad, la pustulosis exantematosa generalizada aguda (*acute generalized exanthematous pustulosis*, AGEP), el síndrome de Stevens-Johnson (*Stevens-Johnson syndrome*, SJS) y la necrólisis epidérmica tóxica (*toxic epidermal necrolysis*, TEN). Se han detectado linfocitos T específicos de medicamentos en estos tipos de erupciones medicamentosas.

Contrario a lo que se ha creído por años, el antígeno es el fármaco nativo en sí con más frecuencia que sus metabolitos. Aún falta dilucidar por qué la estimulación de los linfocitos T por los medicamentos desencadenan reacciones tan diversas desde el punto de vista clínico. El estudio de las células efectoras obtenidas en el sitio de las lesiones cutáneas brindó algunas respuestas. Se han detectado linfocitos T citotóxicos específicos de fármacos en lesiones cutáneas de erupciones medicamentosas y de necrólisis epidérmica tóxica. En esta última, las vesículas que se producen por la acumulación de líquido intersticial bajo la epidermis necrótica contienen linfocitos T que pueden destruir linfocitos autólogos y queratinocitos mediante una vía específica del medicamento, restringida por HLA y mediada por perforina/granzima.

En pacientes con AGEP, una reacción medicamentosa mediada por neutrófilo, se obtuvieron mediante pruebas cutáneas clonas específicas de medicamentos productoras de CXCL8, una quimiotaxina de neutrófilo.

Por tanto, cabría suponer que la distribución final de las erupciones medicamentosas se debe a las características de los efectores (linfocitos T citotóxicos en las reacciones vesiculosas, quimiocinas en las reacciones mediadas por neutrófilos o eosinófilos) y a la intensidad de la estimulación y la respuesta.

Factores genéticos y reacciones medicamentosas cutáneas. Los defectos específicos genéticamente determinados en la capacidad de un individuo para degradar metabolitos tóxicos generados durante la reacción a los medicamentos predisponen a tales individuos a la toxicidad medicamentosa. Asimismo, se ha sospechado que un fenotipo de acetilador lento incrementa el riesgo de exantema por sulfonamidas. Sin embargo, en dos extensas cohortes prospectivas de pacientes infectados con VIH tratados con sulfonamidas, no se encontró relación de la erupción medicamentosa con el genotipo de acetilación.

La literatura reciente sobre el tema demuestra que los factores genéticos son factores importantes para predecir reacciones medicamentosas graves. La hipersensibilidad al medicamento anti-VIH abacavir se relacionó en grado importante con HLA B*5701. En Taiwán, en un grupo étnico *Han* homogéneo, se observó una relación de 100% entre el síndrome de Stevens-Johnson o la necrólisis epidémica tóxica en relación con la carbamazepina y HLA B*1502. En el mismo grupo se encontró una relación de 100% entre el síndrome de Stevens-Johnson, la necrólisis epidérmica tóxica o el síndrome de hipersensibilidad/reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS) relacionados con alopurinol y HLA B*5801. Estas observaciones tienen importantes implicaciones teóricas. Al señalar a los genes HLA brindan un apoyo sólido a la intervención fundamental de los mecanismos inmunitarios. Sin embargo, las relaciones importantes observadas en Taiwán no se han visto en otros países con poblaciones más heterogéneas. Por tanto, todavía no son posibles las aplicaciones prácticas generales de estos hallazgos.

PRESENTACIÓN CLÍNICA DE REACCIONES MEDICAMENTOSAS CUTÁNEAS

REACCIONES CUTÁNEAS NO INMUNITARIAS

Exacerbación o desencadenamiento de enfermedades dermatológicas. Diversos agentes exacerban enfermedades preexistentes o a veces desencadenan algún trastorno que no siempre desaparece después de suspender el medicamento que lo desencadenó. Por ejemplo, los NSAID, el litio, los bloqueadores adrenérgicos beta y los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (*angiotensin-converting enzyme*, ACE) exacerban la psoriasis en placas, en tanto que los antipalúdicos agravan la psoriasis pustulosa. El acné es provocado por glucocorticoides, andrógenos y litio. La minociclina y los diuréticos tiazídicos exacerban el lupus eritematoso generalizado subagudo y el pénfigo puede ser ocasionado por D-penicilamina, captoprilo y otros inhibidores de la ACE. Siempre se considerará la hipótesis de que un fármaco pueda ser la causa, sobre todo en casos de cuadros clínicos atípicos, edad de instauración poco común o de una evolución inesperada.

Erupciones por fotosensibilidad. Las erupciones por fotosensibilidad suelen ser más acentuadas en zonas de exposición al sol pero pueden extenderse a las zonas protegidas del sol. El mecanismo casi siempre es la fototoxicidad. Las reacciones fototóxicas semejan a la quemadura solar y pueden presentarse con la primera exposición a un fármaco. Su gravedad depende de la concentración del fármaco en los tejidos, de su eficiencia como fotosensibilizador, y de la magnitud del contacto con las longitudes de onda activadoras de la luz ultravioleta (cap. 57).

Los medicamentos fotosensibilizantes administrados por vía oral comunes incluyen muchas de las fluoroquinolonas y los antibióticos derivados de la ciclina. Otros fármacos menos frecuentes son clorpromazina, tiazidas y diversos NSAID (ibuprofén, naproxén, piroxicam). Dado que la luz ultravioleta tipo A (UV-A) invisible, que desencadena estas reacciones, no es fácilmente absorbida por los protectores solares no opacos y se transmite a través del vidrio de las ventanas, las reacciones de fotosensibilidad son difíciles de bloquear.

Las reacciones de fotosensibilidad se resuelven con la eliminación del fármaco o de la radiación ultravioleta, el empleo de protectores solares de gran potencia que bloquean la luz UV-A y el tratamiento de la reacción como si se tratara de una quemadura solar. Raras veces, los individuos presentan una reactividad persistente a la luz, por lo que requieren evitar la exposición solar a largo plazo.

Cambios en la pigmentación. Los fármacos, sean de acción general o tópicos, producen diversos cambios pigmentarios en la piel. Los anticonceptivos orales desencadenan melasma. La minociclina o la pefloxacina a largo plazo ocasiona una pigmentación de color gris azulada, en tanto que la amiodarona produce una coloración más púrpura. La fenotiazina en dosis elevadas a largo plazo produce una pigmentación parda grisácea en las zonas expuestas al sol. Múltiples agentes quimioterapéuticos contra el cáncer se acompañan de pigmentación, por ejemplo, bleomicina, busulfán, daunorrubicina, ciclofosfamida, hidroxiurea y metotrexato. También se presentan cambios en la pigmentación de mucosas (busulfán), uñas (zidovudina), pelo y dientes.

Necrosis cutáneas por warfarina. Esta reacción rara suele presentarse entre el tercero y el décimo días del tratamiento con derivados de la warfarina, por lo general en las mujeres. Los sitios más comunes son mamas, muslos y nalgas. Las lesiones están muy bien delimitadas, son eritematosas, induradas y purpúricas, y se resuelven o avanzan para formar grandes ampollas hemorrágicas irregulares con necrosis final y la formación de una escara de cicatrización lenta.

El desarrollo del síndrome guarda relación con la dosis del fármaco, y la evolución no es alterada por la suspensión del medicamento después de iniciada la erupción. Las reacciones a la warfarina están relacionadas con la deficiencia de proteína C. El tratamiento anticoagulante con warfarina en heterocigotos para deficiencia de proteína C produce un descenso rápido en las concentraciones sanguíneas de proteína C, permitiendo la hipercoagulabilidad y la trombosis en la microvasculatura cutánea, con las zonas de necrosis subsiguiente. Reacciones similares se han relacionado con la heparina. La necrosis provocada por este último medicamento tiene características clínicamente similares pero es probable que se deba a una agregación plaquetaria provocada por la heparina con la oclusión subsiguiente de los vasos sanguíneos.

La necrosis cutánea provocada por la warfarina se trata mediante vitamina K y heparina. El tratamiento con concentrados de proteína C también resulta de utilidad.

Trastornos del pelo provocados por medicamentos • ***ALOPECIA PROVOCADA POR MEDICAMENTOS.*** Los medicamentos afectan a los folículos pilosos en dos fases diferentes de su ciclo. El *efluvio anágeno* ocurre en los primeros días de la administración del fármaco, en tanto que en el *efluvio telógeno*, el retardo es de dos a cuatro meses. Ambos se presentan como una alopecia no cicatrizal difusa que muy a menudo es reversible una vez que se suspende el agente causal.

La prevalencia y la gravedad de la alopecia dependen del fármaco lo mismo que de la predisposición del individuo. Se ha comunicado que una cantidad considerable de fármacos desencadenan alopecia, entre otros, agentes antineoplásicos (agentes alquilantes, bleomicina, alcaloides de la vinca, compuestos que contienen platino), anticonvulsivos (carbamazepina, valproato), antihipertensivos (bloqueadores adrenérgicos beta), antidepresores, antitiroideos, interferones (IFN), anticonceptivos orales e hipolipidemiantes.

HIRSUTISMO. El hirsutismo de las mujeres es un crecimiento excesivo de pelo grueso con características masculinas, que aparece muy a menudo en las superficies laterales de la cara y el dorso. Se debe a la estimulación andrógena de los folículos pilosos sensibles a hormonas.

Los esteroides anabólicos, los anticonceptivos orales del tipo de la progesterona, la testosterona y la corticotropina desencadenan hirsutismo.

HIPERTRICOSIS. La hipertricosis difiere del hirsutismo en que se ubica principalmente en la frente y en las regiones temporales. Por lo general es reversible. Entre los medicamentos que producen hipertricosis están agentes antiinflamatorios, glucocorticoides, vasodilatadores (diazóxido, minoxidilo), diuréticos (acetazolamida), anticonvulsivos (difenilhidantoína), agentes inmunosupresores, psoralenos y zidovudina.

Los cambios en el color o la estructura del pelo son efectos adversos raros de los medicamentos. Puede ocurrir pigmentación del pelo con cloroquina, interferón gamma, agentes quimioterapéuticos y con los inhibidores de la tirosincinasa. En pacientes a quienes se les ha administrado inhibidores del receptor de factor de crecimiento epidérmico (*epidermal growth factor receptor,* EGFR) se observan cambios en la estructura del pelo.

Trastornos ungueales provocados por medicamentos. Éstos suelen afectar a varias o a las 20 uñas y requieren meses para resolverse después que se suspende al agente agresor. La patogenia con mucha frecuencia es de índole tóxica. Los cambios en las uñas provocados por los fármacos incluyen la línea de Beau (depresión transversal de la placa ungueal), o micólisis (desprendimiento de la parte distal de la placa ungueal), onicólisis (desprendimiento de la parte proximal de la placa ungueal), pigmentación y paroniquia (inflamación de la piel periungueal).

ONICÓLISIS. La onicólisis puede presentarse como consecuencia de reacciones fototóxicas, en particular con tetraciclinas, fluoroquinolonas, fenotiazinas y psoralenos, lo mismo que en personas que toman NSAID, captoprilo, retinoides, valproato de sodio y muchos agentes quimioterapéuticos como las antraciclinas o los taxanos, que incluyen paclitaxel y docetaxel. El riesgo de onicólisis en pacientes que reciben agentes citotóxicos se incrementa con la exposición a la luz solar.

ONICOMADESIS. La onicomadesis es causada por el detenimiento transitorio de la actividad mitótica de la matriz ungueal. Según los informes publicados, los medicamentos comunes que desencadenan onicomadesis son carbamazepina, litio, retinoides y agentes quimioterapéuticos como la ciclofosfamida y la vincristina.

PARONIQUIA. La paroniquia y el granuloma piógeno múltiple con absceso periungueal progresivo y doloroso de los dedos de las manos y los pies representan un efecto secundario de la administración general de retinoides, lamivudina, indinavir y anticuerpos monoclonales anti-EGFR (cetuximab, gefitinib).

PIGMENTACIÓN DE LAS UÑAS. Algunos medicamentos, entre los que se incluyen antraciclinas, taxanos, fluorouracilo y zidovudina, desencadenan hiperpigmentación del lecho ungueal a través de la estimulación del melanocito. Al parecer este efecto es reversible y depende de la dosis.

Prurito. El prurito es un síntoma común de la mayor parte de las erupciones medicamentosas, pero también se presenta sin lesiones cutáneas como la única manifestación de intolerancia a algún fármaco. Puede presentarse prurito intenso hasta en 50% de los pacientes africanos que se tratan con antipalúdicos y desencadenan un cumplimiento deficiente del tratamiento prescrito. Es mucho más raro en caucásicos.

REACCIONES CUTÁNEAS INMUNITARIAS: BENIGNAS

Erupciones maculopapulares. Las erupciones morbiliformes o maculopapulares constituyen las reacciones más frecuentes de todas las desencadenadas por medicamentos, a menudo comienzan en el tronco o en las zonas de presión o traumatismo, y consisten en máculas eritematosas y pápulas que con frecuencia tienen una distribución simétrica y pueden experimentar confluencia. La afección de las mucosas es rara, con excepción de los labios que se descaman; la erupción se acompaña de prurito moderado a intenso y fiebre. El diagnóstico raras veces se facilita con los análisis de laboratorio. La biopsia cutánea es inútil en virtud de que demuestra una piel normal o cambios muy leves o no específicos. Un exantema vírico es la principal consideración en el diagnóstico diferencial, sobre todo en los niños. La falta de enantemas, la ausencia de síntomas en oídos, nariz y garganta y parte alta del sistema respiratorio, lo mismo que el polimorfismo de las lesiones cutáneas, apoyan una erupción medicamentosa más que vírica.

Las reacciones maculopapulares por lo general aparecen al cabo de una semana de iniciado el tratamiento y persisten durante por lo menos dos semanas. En ocasiones estas erupciones disminuyen o desaparecen con el uso continuado del fármaco causal. Puesto que la erupción también se agrava habrá de suspenderse el medicamento sospechado, a menos que sea indispensable. Los antihistamínicos orales, los emolientes y los baños calmantes alivian el prurito. Los esquemas breves de glucocorticoides tópicos potentes disminuyen la inflamación y los síntomas. Raras veces está indicado el tratamiento general con glucocorticoides.

Urticaria/angioedema. La *urticaria* es el segundo tipo de reacción cutánea a los medicamentos más frecuente. Sin embargo, la "alergia medicamentosa" explica no más de 10 a 20% de los casos de urticaria aguda. Es una reacción cutánea caracterizada por pápulas pruriginosas, enrojecidas de tamaño variable. Las lesiones individuales raras veces persisten por más de 24 h. A los tejidos dérmicos y subcutáneos con edema intenso se les denomina *angioedema.* El angioedema puede afectar mucosas. La urticaria y el angioedema son parte de una reacción anafiláctica potencialmente fatal.

La urticaria desencadenada por fármacos se debe a tres mecanismos: un mecanismo dependiente de IgE, complejos inmunitarios en la circulación (enfermedad por el suero) y activación no inmunitaria de vías efectoras. Las reacciones urticarianas dependientes de IgE por lo general se presentan en las primeras 36 h después de la administración del fármaco, pero pueden presentarse al cabo de algunos minutos. La urticaria provocada por complejos inmunitarios que acompaña a la enfermedad por el suero generalmente se presenta seis a 12 días después del contacto inicial. En este síndrome, la erupción urticariana se acompaña de fiebre, hematuria, artralgias, disfunción hepática y síntomas neurológicos.

Algunos medicamentos como los NSAID, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), los antagonistas de la angiotensina II y los

colorantes radiográficos, desencadenan reacciones urticarianas, angioedema y anafilaxia sin que se presenten anticuerpos específicos para el fármaco. Si bien los inhibidores de la ACE, el ácido acetilsalicílico, la penicilina y los productos hemáticos son las causas más frecuentes de erupciones urticarianas, se ha observado urticaria en relación con casi todos los medicamentos. Los fármacos también producen urticaria crónica, la cual persiste por más de seis semanas. El ácido acetilsalicílico a menudo exacerba este problema.

El tratamiento de la urticaria o el angioedema depende de la gravedad de la reacción y la rapidez de su evolución. En los casos graves, con afección respiratoria o cardiovascular, la adrenalina representa la base del tratamiento, pero su efecto es menor en pacientes que utilizan bloqueadores adrenérgicos beta. Es útil el tratamiento con glucocorticoides de acción general, a veces administrados por vía intravenosa. Además de suspender el medicamento causante, en pacientes que sólo tienen síntomas cutáneos pero no síntomas de angioedema o de anafilaxia, los antihistamínicos orales suelen ser suficientes.

Erupciones medicamentosas en el mismo sitio. Estas reacciones se caracterizan por una o más lesiones eritematosas bien delimitadas, que a veces desencadenan la formación de una vesícula. Se presenta hiperpigmentación después que se resuelve la inflamación aguda. Con la administración repetida del medicamento, la lesión experimenta recidiva en el mismo sitio (es decir, invariable). Las lesiones a menudo afectan labios, manos, piernas, rostro, genitales y mucosa oral y ocasionan una sensación urente. La mayoría de los pacientes presentan múltiples lesiones. Las erupciones medicamentosas que aparecen en el mismo sitio se han relacionado con fenolftaleína, sulfonamidas, ciclinas, dipirona, NSAID y barbitúricos. En Europa se han utilizado las pruebas con parche para documentar la causa.

REACCIONES CUTÁNEAS INMUNITARIAS: GRAVES

Vasculitis. La vasculitis necrosante cutánea a menudo se presenta como lesiones purpúricas palpables que pueden generalizarse o limitarse a las extremidades inferiores u otras zonas dependientes (cap. 319). También se presentan lesiones urticarianas, úlceras y vesículas hemorrágicas. La vasculitis también puede afectar a otros órganos, entre los que se incluyen hígado, riñón, cerebro y articulaciones. Los fármacos son una causa poco común de vasculitis. La infección y las colagenopatías vasculares son la causa en la mayor parte de los casos.

El propiltiouracilo desencadena una vasculitis cutánea que se acompaña de leucopenia y esplenomegalia. Los cambios inmunofluorescentes directos en estas lesiones sugieren depósito de complejos inmunitarios. Los fármacos implicados en la vasculitis comprenden alopurinol, tiazidas, sulfonamidas, otros antimicrobianos y diversos NSAID. La presentación de eosinófilos en el infiltrado perivascular de la biopsia cutánea indica una mayor probabilidad de que la causa sea un medicamento.

Erupciones pustulosas. La pustulosis eritematosa generalizada aguda (AGEP) es un tipo de reacción rara, que a menudo se relaciona con la administración de medicamentos. Por lo general comienza en el rostro o en las zonas intertriginosas, las pústulas no foliculares superpuestas a la piel eritematosa y edematosa pueden experimentar coalescencia y desencadenar ulceración superficial. Es difícil distinguir esta erupción de la necrólisis epidérmica tóxica en las etapas iniciales. Es importante una biopsia de piel, que demuestra pústulas dispersas en la parte superior de la epidermis en vez de la necrosis de todo el espesor que caracteriza a la necrosis epidérmica tóxica. Se presenta fiebre con elevación de los recuentos de neutrófilos, y a menudo se detecta sepsis. La psoriasis pustulosa aguda representa la principal consideración en el diagnóstico diferencial. La AGEP a menudo comienza a los pocos días de iniciar el tratamiento medicamentoso, muy notablemente con antibióticos. En el caso de otros medicamentos que la producen, como diltiazem, cloroquina, hidroxicloroquina o terbinafina, la AGEP comienza siete a 14 días después de iniciado el tratamiento.

Síndrome de hipersensibilidad. El síndrome de hipersensibilidad (una reacción multiorgánica provocada por medicamentos) inicialmente descrito tras la administración de difenilhidantoína, también se conoce como *síndrome de hipersensibilidad provocada por medicamento* (*drug-induced hypersensitivity syndrome*, DIHS) y *DRESS*. Produce una erupción eritematosa difusa que se vuelve purpúrica o liquenoide y que se acompaña de múltiples de las siguientes manifestaciones: fiebre, edema facial y periorbitario, linfadenopatía generalizada, leucocitosis (a menudo con linfocitos atípicos y eosinófilos), hepatitis y en ocasiones nefritis o neumonitis. La reacción cutánea por lo general comienza dos a ocho semanas después de iniciar el medicamento y dura más tiempo que las erupciones leves una vez que se suspende la administración del mismo. Los síntomas pueden persistir por varias semanas, sobre todo la hepatitis. La erupción experimenta recidiva con la administración repetida, y son frecuentes las reacciones cruzadas entre anticonvulsivos aromáticos, que incluyen difenilhidantoína, carbamazepina y barbitúricos. Otros medicamentos que ocasionan este síndrome son lamotrigina, minoxiclina, dapsona, alopurinol y sulfonamidas, lo mismo que abacavir y zalcitabina en pacientes infectados con VIH. En este síndrome se ha comunicado con frecuencia la reactivación de los virus del herpes, sobre todo el virus del herpes 6. Todavía no se ha esclarecido la participación de la infección vírica; es posible que contribuya a las manifestaciones crónicas como hepatitis o encefalitis. Se ha comunicado una mortalidad de un orden elevado de hasta 10%. En situaciones potencialmente fatales como neumonitis o nefritis, los glucocorticoides de acción general (prednisona, 0.5 a 1.0 mg/kg) al parecer atenúan los síntomas. Los glucocorticoides tópicos de gran potencia también son útiles. En todos los casos, es necesaria la suspensión rápida del fármaco sospechado.

Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. En general se considera que estos dos términos (*SJS* y *TEN*) describen el mismo trastorno habitualmente provocado por un fármaco, y que se caracteriza por vesículas y desprendimiento de la epidermis a consecuencia de necrosis epidérmica en pacientes que no tienen una inflamación cutánea sustancial. En la actualidad se describen como síndrome de Stevens-Johnson (SJS) los casos de vesículas que aparecen en máculas oscuras o purpúricas en las cuales se forman y se desprenden vesículas en menos de 10% de toda el área de superficie corporal. Se utiliza el término *SJS/TEN* para describir los casos de desprendimiento de 10 a 30%, y se describen como *necrólisis epidérmica tóxica* (TEN) los casos con un desprendimiento de más de 30%. El eritema multiforme mayor en la actualidad es considerado por la mayoría de los médicos como una entidad diferente al SJS, se caracteriza por lesiones "diana" típicas y que se deben a una reacción a la infección, más comúnmente por el virus del herpes simple.

Los pacientes con SJS, SJS/TEN, o TEN al principio presentan síntomas agudos, lesiones cutáneas dolorosas, fiebre >39°C, faringitis y alteraciones visuales consecutivas a lesiones de la mucosa y oculares. Las afecciones intestinales y pulmonares conllevan un pronóstico desfavorable, por cuanto representan lo mismo que una mayor magnitud de desprendimiento epidérmico y la edad avanzada. Alrededor de 10 y 30% de las personas afectadas por SJS y TEN, respectivamente, fallecen a causa de su enfermedad. Los medicamentos que con mayor frecuencia ocasionan SJS y TEN son sulfonamidas antiinfecciosas, nevirapina, alopurinol, lamotrigina, anticonvulsivos aromáticos y NSAID derivados del oxicam. Hasta ahora no hay algún tratamiento de eficacia demostrada para el SJS o la TEN. Los mejores resultados se obtienen cuando se establece el diagnóstico en una etapa inicial, se suspende de inmediato cualquier medicamento sospechado y se brinda tratamiento de apoyo, prestando especial atención a las complicaciones oculares, para lo cual se requiere internar a los pacientes en unidades para quemados o en unidades de cuidados intensivos.

MEDICAMENTOS DE ESPECIAL INTERÉS

ALOPURINOL

Junto con las sulfonamidas y los antiepilépticos, el alopurinol es uno de los "sospechosos habituales" que suelen desencadenar erupciones maculopapulares leves (en por lo menos 3% de los usuarios) y también ocasionan reacciones más graves, entre las que se incluyen hipersensibilidad/DRESS y SJS/TEN. Debido a su empleo cada vez más frecuente, representa una de las causas más comunes de reacciones potencialmente fatales.

MEDICAMENTOS ANTI-VIH

En ensayos clínicos, las combinaciones de tratamientos antirretrovíricos de gran actividad a menudo se acompañaron de "erupciones medicamentosas" en una proporción >10%. Hay dos medicamentos que se han relacionado con riesgos específicos: la nevirapina y el abacavir.

La nevirapina tiene un riesgo elevado de erupciones maculopapulares y un riesgo muy alto (alrededor de uno en 1 000) de SJS o TEN. Está demostrado que el aumento gradual de las dosis diarias disminuye el riesgo de erupciones leves pero no omite el riesgo de las reacciones graves.

El abacavir conlleva un riesgo de reacciones de hipersensibilidad de 4 a 5%, lo cual es notable dada la presentación simultánea de síntomas que sugieren una reacción de tipo I (disnea, diarrea, hipotensión arterial, choque con la administración repetida) y signos de hipersensibilidad tardía (exantema, instauración tardía, hepatitis). El riesgo es menor en pacientes de ascendencia africana y se correlaciona bastante con antígeno leucocítico humano B*5701.

PENICILINA

La frecuencia de empleo de penicilina ha disminuido notablemente desde que ha sido el tema de múltiples investigaciones y un modelo de "alergia a medicamentos". La frecuencia de reacciones cutáneas con este antimicrobiano es de casi 1%. Alrededor de 85% de las reacciones cutáneas a la penicilina son morbiliformes y casi de 10% son urticaria o angioedema. La anafilaxia y la enfermedad por el suero al parecer se deben a anticuerpos IgG en el suero.

Las reacciones tardías, principalmente erupciones maculopapulares, son mucho más comunes con las aminopenicilinas, y afectan a 4 a 7% de los usuarios. Más adelante en este capítulo se describe la cuestión de la reactividad cruzada entre los antibióticos lactámicos beta y la prevención del riesgo de anafilaxia ("Tratamiento de un paciente con una erupción medicamentosa").

ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS

La mayor parte de los antiinflamatorios no esteroideos (NSAID), entre los que se incluyen el ácido acetilsalicílico, producen síntomas alérgicos inmediatos en individuos susceptibles. Casi 1% de las personas experimentan urticaria o angioedema y casi la mitad (0.5%) presentan rinosinusitis y asma.

La urticaria y el angioedema se retrasan hasta 24 h y pueden presentarse a cualquier edad. El síndrome de rinosinutisis-asma generalmente sobreviene al cabo de 1 h después de la administración del medicamento. Las recidivas son frecuentes y pueden complicarse con infecciones nasales y sinusales, poliposis, hemorragia sanguinolenta y eosinofilia nasal. En muchos individuos con este síndrome a la larga sobreviene asma potencialmente fatal cuando llegan a ingerir NSAID. La prueba de la relación de los síntomas con la administración de NSAID requiere de otro antecedente claro de síntomas consecutivos a la ingestión de medicamentos o de un desafío por vía oral. Este procedimiento debe realizarse sólo en un medio hospitalario y por personal experimentado. Es común la reactividad cruzada entre los NSAID que inhiben a la ciclooxigenasa (COX) 1, en tanto que es menos frecuente la reactividad a los inhibidores de la COX-2. La reacción es farmacológica, y los pacientes que son sensibles a los NSAID no pueden identificarse mediante la valoración del anticuerpo IgE al ácido acetilsalicílico, la sensibilización linfocítica o las pruebas inmunológicas *in vitro*.

Hay otras reacciones que pueden presentarse con los NSAID, por ejemplo, la fototoxicidad con múltiples agentes, un modelo de seudoporfiria que a menudo guarda relación con el naproxén, el síndrome de hipersensibilidad/DRESS (derivados del oxicam, inhibidores de la COX-2) y el SJS o la TEN (fenilbutazona, derivados del oxicam y diclofenaco).

MEDIOS DE CONTRASTE RADIOGRÁFICO

Un gran número de pacientes está expuesto a agentes de contraste radiográfico. Los de gran osmolalidad tuvieron una probabilidad cinco veces mayor de desencadenar urticaria (1%) o anafilaxia que los medios de osmolalidad baja más nuevos. Las reacciones graves son raras con cualquier tipo de medio de contraste. Aproximadamente un tercio de los pacientes con reacciones leves a la exposición previa reaccionan al repetirse la administración. En la mayor parte de los casos, estas reacciones probablemente no son inmunitarias. El tratamiento preliminar con prednisona y difenhidramina disminuye las frecuencias de reacción. A las personas con una reacción a un medio de contraste de gran osmolalidad se les administrará medios de osmolalidad baja cuando requieran ulteriormente estudios con medios de contraste.

ANTICONVULSIVOS

Administrados simultáneamente con antibióticos sulfonamídicos, el fenobarbital, la difenilhidantoína y la carbamazepina, entre los anticonvulsivos más antiguos, y la lamotrigina entre los más nuevos, se acompañan de muchos tipos de reacciones graves con una alta frecuencia de reacciones menos graves, en particular en los niños. Estos medicamentos son los que conllevan el riesgo más elevado de SJS, necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de hipersensibilidad en pacientes normales desde el punto de vista inmunológico. Los anticonvulsivos aromáticos pueden desencadenar un síndrome de seudolinfoma así como hiperplasia de las encías.

SULFONAMIDAS

Las sulfonamidas antibacterianas tienen un riesgo bastante elevado de ocasionar erupciones cutáneas y figuran entre los medicamentos implicados con más frecuencia en el SJS y en la necrólisis epidérmica tóxica. La combinación sulfametoxazol y trimetoprim a menudo desencadena reacciones cutáneas adversas en pacientes con SIDA (cap. 182). La desensibilización a menudo da resultado en los enfermos con SIDA que tienen erupciones morbiliformes pero no es recomendable en aquellos que manifestaron eritrodermia o una reacción ampollosa en respuesta a la administración previa de una sulfonamida.

Las tasas de reacción son mucho más bajas con las sulfonamidas que no son antibióticos, incluidos los diuréticos o los agentes antidiabéticos. La reactividad cruzada entre las sulfonamidas que son antibióticos y las que no lo son, por lo general es rara.

VANCOMICINA

La vancomicina produce dos reacciones cutáneas raras pero reconocibles: la dermatosis ampollosa lineal por IgA (una erupción ampollosa transitoria) y el *síndrome del hombre rojo.* Este último ocurre durante la infusión intravenosa rápida de la vancomicina. Se considera que es una reacción anafilactoide relacionada con la histamina y se caracteriza por rubefacción, erupción maculopapular difusa, hipotensión y, en casos raros, paro cardiaco.

AGENTES UTILIZADOS EN LA QUIMIOTERAPIA DEL CÁNCER

Puesto que muchos agentes utilizados en la quimioterapia antineoplásica inhiben la división celular, los elementos de la piel que experimentan proliferación rápida, incluidos pelo, mucosas y apéndices, son sensibles a sus efectos. Como resultado, la estomatitis y la alopecia figuran entre los efectos secundarios más frecuentes dependientes de la dosis de quimioterapia. Se han descrito diversas anormalidades ungueales: onicólisis, distrofia, líneas de Beau, líneas blancas y pigmentación. La celulitis estéril y la flebitis y ulceración de las zonas de presión se presentan con muchos de estos agentes. También se ha comunicado la presentación de acroeritema, que comienza con disestesia y va sucedido de enrojecimiento y de una erupción edematosa y dolorosa de las palmas y las plantas; es causado por la citarabina, la doxorrubicina, el metotrexato y el 5-fluorouracilo. Asimismo, se ha observado urticaria, angioedema y dermatitis exfoliativa, lo mismo que hiperpigmentación local y difusa.

La hipersensibilidad al carboplatino o al cisplatino no es rara (con una frecuencia de 10 a 20%) en pacientes que reciben múltiples tratamientos con estos fármacos. Probablemente es mediada por IgE. En 10 a 20% de los individuos que reciben paclitaxel, aun cuando se les administre previamente glucocorticoides y antagonistas de la histamina H(1) y H(2), también se observan reacciones moderadas a graves que incluyen dificultad respiratoria e hipotensión.

GLUCOCORTICOIDES

Tanto los glucocorticoides generales como los tópicos producen diversas modificaciones en la piel, que incluyen erupciones acneiformes, atrofia, estrías y otros estigmas del síndrome de Cushing, y en dosis suficientemente elevadas retrasan la cicatrización de las heridas. Los pacientes que utilizan glucocorticoides tienen un riesgo más elevado de infecciones bacterianas, levaduriformes y micóticas de la piel que pueden malinterpretarse como erupciones medicamentosas pero que más bien son efectos secundarios de los medicamentos. La alergia a los glucocorticoides también se presenta como una dermatitis por contacto a formulaciones tópicas o como reacciones generales, entre las que se incluye la anafilaxia.

AGENTES BIOLÓGICOS

Éstos incluyen citocinas y anticuerpos monoclonales.

Las reacciones en el sitio de inyección son el efecto adverso más frecuente. La gravedad varía desde el eritema leve hasta la inflamación profunda y la necrosis. En la mayor parte de los casos, es posible continuar el tratamiento y con el tiempo disminuirá la gravedad de las reacciones.

Al igual que todas las proteínas extrañas, los anticuerpos monoclonales pueden desencadenar urticaria, angioedema, reacciones anafilácticas y enfermedad por el suero.

La alopecia es una complicación común del IFN-α. Una "dermatitis" muy pruriginosa es común en quienes reciben IFN y ribavirina por hepatitis C.

Se ha comunicado la inducción o la exacerbación de diversos trastornos mediados por factores inmunitarios, sobre todo lupus eritematoso, tras el empleo de múltiples agentes biológicos (interleucina 2, IFN-α, agentes anti-TNF alfa).

El factor estimulador de colonia del granulocito desencadena diversas dermatosis neutrofílicas, entre las que se incluyen síndrome de Sweet y piodermia gangrenosa, y exacerbar la psoriasis.

El cetuximab es un miembro de una nueva familia de agentes antineoplásicos que inhiben el receptor al factor de crecimiento epidérmico (*epidermal growth factor,* EGF). Estas moléculas producen erupciones acneiformes tras un intervalo medio de 10 días en la mayoría de los pacientes. Se ha demostrado que la gravedad de la erupción se correlaciona con un mejor efecto antineoplásico. Los antibióticos de acción general y los agentes antiacneicos tópicos resultan de utilidad.

Si bien no suelen clasificarse como reacciones adversas a los medicamentos, las infecciones en la piel y el cáncer cutáneo podrían convertirse en un problema importante tras el empleo prolongado de agentes biológicos que modifican procesos inmunitarios.

ANTIPALÚDICOS

Los antipalúdicos se utilizan como tratamiento de diversas enfermedades de la piel, entre las que se incluyen las manifestaciones cutáneas del lupus y la erupción polimorfa por la luz, pero también desencadenan reacciones cutáneas. La más frecuente es el prurito, el cual se presenta hasta en 50% de los pacientes africanos que reciben cloroquina y puede ser de tal gravedad que sea motivo para suspender el tratamiento.

Los antipalúdicos ocasionan alteraciones en la pigmentación, entre las que se incluyen pigmentación negra del rostro, mucosas y regiones pretibial y subungueal. La quinacrina (mepacrina) ocasiona una pigmentación cutánea amarilla

CUADRO 56-2 DATOS CLÍNICOS Y DE LABORATORIO RELACIONADOS CON MANIFESTACIONES CLÍNICAS CUTÁNEAS GRAVES PROVOCADAS POR MEDICAMENTOS

Cutáneos
Eritema confluente
Edema facial o afección central de la cara
Dolor cutáneo
Púrpura palpable
Necrosis cutánea
Ampollas o desprendimiento epidérmico
Signo de Nikolsky positivo
Erosiones de mucosas
Urticaria
Edema de la lengua
Generales
Fiebre elevada (temperatura >40°C)
Adenomegalia
Artralgia o artritis
Disnea, sibilancias, hipotensión
Resultados de laboratorio
Recuento eosinofílico >1 000 μl
Linfocitosis con linfocitos atípicos
Pruebas de funcionamiento hepático anormales

Fuente: adaptado de Roujeau y Stern.

y generalizada. Entre las reacciones menos frecuentes están las erupciones pustulosas (pustulosis exantematosa generalizada aguda [AGEP]) e hipersensibilidad y reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS).

TRATAMIENTO DE UN PACIENTE CON UNA ERUPCIÓN MEDICAMENTOSA

Existen cuatro preguntas importantes a las cuales hay que dar respuesta cuando se atiende una erupción; a saber:

1. ¿Es una erupción grave o el inicio de una forma que puede volverse grave?
2. ¿Se trata de una reacción a algún medicamento?
3. ¿Qué medicamento o medicamentos se sospecha, y cuáles deberían suspenderse?
4. ¿Qué se recomienda para el empleo futuro de los medicamentos?

DIAGNÓSTICO INICIAL DE LAS ERUPCIONES GRAVES

Muchos pacientes que experimentan una reacción cutánea grave se quejan de que el diagnóstico se ha demorado, a veces durante varios días. Al principio, la mayor parte de las erupciones tienen un aspecto no específico. Reviste especial importancia el reconocimiento rápido de las reacciones que pueden convertirse en graves o poner en riesgo la vida del individuo. En el **cuadro 56-2** se enumeran las características clínicas y de laboratorio que, cuando se presentan, sugieren que la reacción es grave. En el **cuadro 56-3** se muestran las características fundamentales de las reacciones cutáneas adversas de mayor gravedad. La intensidad de los síntomas y la evolución rápida de los signos despertará la sospecha de una erupción grave. Ante cualquier duda se consultará a un dermatólogo o se remitirá al paciente a un centro especializado.

CONFIRMACIÓN DE LA REACCIÓN MEDICAMENTOSA

La probabilidad de que el problema se deba a un medicamento varía con la distribución de la reacción. Sólo las erupciones medicamentosas que se producen en el mismo sitio son provocadas siempre por fármacos. Las erupciones maculopapulares suelen ser víricas en los niños y provocadas por medicamentos en los adultos. Entre las reacciones graves, la atribución a los medicamentos varía de 10 a 20% para la anafilaxia y la vasculitis y de 70 a 90% para AGEP, DRESS, SJS o TEN. La biopsia cutánea ayuda a caracterizar la reacción pero no indica que un medicamento sea la causa. Las hematimetrías y las pruebas de funcionamiento hepático y renal son importantes para valorar la afección de órganos. La relación de la elevación ligera de las enzimas hepáticas y el recuento eosinofílico elevado, es frecuente pero no específica de una reacción medicamentosa. Los estudios sanguíneos que podrían identificar una causa alternativa, las pruebas de anticuerpo antinuclear y el estudio serológico o la reacción en cadena de la polimerasa para detectar infecciones son importantísimos en la valoración final de las causas.

CUÁL(ES) MEDICAMENTO(S) SOSPECHAR Y SUSPENDER

La mayor parte de los casos de erupciones medicamentosas se presentan durante el primer esquema de tratamiento con una nueva sustancia, después de

CUADRO 56-3 MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE ALGUNAS REACCIONES CUTÁNEAS GRAVES A MENUDO PROVOCADAS POR MEDICAMENTOS

Diagnóstico	Lesiones de la mucosa	Lesiones cutáneas típicas	Signos y síntomas frecuentes	Causas alternativas no vinculadas con medicamentos
Síndrome de Stevens-Johnson	Erosiones por lo general en ≥2 sitios	Pequeñas vesículas en máculas purpúricas oscuras o dianas atípicas: zonas raras de confluencia; esfacelación ≤10% del área de superficie corporal	La mayor parte de los casos se acompañan de fiebre	En 10-20% no se determina la causa
Necrólisis epidérmica tóxica[a]	Erosiones por lo general en ≥2 sitios	Lesiones individuales similares a las observadas en el síndrome de Stevens-Johnson; eritema confluente; la capa externa de epidermis se separa fácilmente de la capa basal con presión lateral; túnica grande de epidermis necrótica; esfacelación total >30% del área de superficie corporal	Prácticamente todos los casos incluyen fiebre, "insuficiencia cutánea aguda", leucopenia	En 10-20% no se determina la causa
Síndrome de hipersensibilidad	Poco frecuentes	Erupción cutánea exantemática grave (puede volverse purpúrica), dermatitis exfoliativa	30 a 50% de los casos se acompañan de fiebre, linfadenopatía, hepatitis, nefritis, carditis, eosinofilia y linfocitos atípicos	Linfoma cutáneo
Pustulosis exantemática generalizada aguda	Aproximadamente 20% de las erosiones en la boca y en la lengua	Pústulas pequeñas inicialmente no foliculares superpuestas a eritema edematoso, que a veces produce úlceras superficiales	Fiebre, sensación urente, prurito, edema facial, leucocitosis, hipocalciemia	Infección
Enfermedad por el suero o reacciones similares a la enfermedad por el suero	No se presentan	Lesiones morbiliformes, a veces con urticaria	Fiebre, artralgias	Infección
Necrosis provocada por anticoagulantes	Poco frecuentes	Eritema y luego púrpura y necrosis, sobre todo en zonas adiposas	Dolor en zonas afectadas	Coagulopatía intravascular diseminada, septicemia
Angioedema	A menudo afectadas	Urticaria o edema de la parte central de la cara	Dificultad respiratoria, colapso cardiovascular	Picaduras de insectos, alimentos

[a] Puede haber superposición del síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica con manifestaciones de ambos y esfacelación de 10 a 30% del área de superficie corporal.

Fuente: adaptado de Roujeau y Stern.

una demora que varía con el tipo de reacción. Una notable excepción es la urticaria y la anafilaxia mediada por IgE que requieren sensibilización previa y que se presentan al cabo de unos minutos a pocas horas después de repetir la administración. Los retardos de tiempo característicos entre el inicio del tratamiento y la reacción son de cuatro a 14 días en las erupciones maculopapulares, de siete a 21 días en el SJS y la TEN, y de 14 a 48 días en el DRESS. Los medicamentos administrados por primera vez con una relación temporal pertinente son los principales sospechosos. Los otros dos elementos de importancia para sospechar la causalidad en esta etapa son: 1) la experiencia previa con el medicamento en la población y 2) las posibles causas alternativas.

La decisión para continuar o suspender cualquier medicamento dependerá de la gravedad de la reacción, la gravedad de la enfermedad primaria, el grado de sospecha de la causalidad y la factibilidad de un tratamiento alternativo más seguro. En muchos casos, cuando se ha tomado la decisión de "tratar" una erupción, el exantema desaparece al cabo de unos días. Esto se observó en pacientes con SIDA tratados de infecciones oportunistas con sulfonamidas antibacterianas. Sin embargo, la decisión para tratar durante el curso de una erupción sigue siendo la excepción, y el suspender todo medicamento sospechado, la regla general. Por otra parte, no se acostumbra suspender medicamentos que no son sospechosos o que son importantes para el paciente, por ejemplo, antidiabéticos o antihipertensivos. Este enfoque evita la renuencia al empleo futuro de estos agentes.

RECOMENDACIONES PARA EL EMPLEO FUTURO DE MEDICAMENTOS

Los objetivos son 1) prevenir la recidiva de la erupción medicamentosa y 2) no afectar los futuros tratamientos al contraindicar medicamentos por lo demás útiles.

Se comienza con una valoración minuciosa de la relación causal entre el fármaco y el problema. La causalidad farmacológica se valora basándose en el tiempo de aparición de la reacción, evaluando otras posibles causas, el efecto de suspender o continuar el medicamento y el conocimiento de los fármacos que se han relacionado con la reacción observada. La combinación de estos criterios lleva a considerar la causalidad como definitiva, probable, posible o improbable.

Un medicamento con una causalidad "improbable" o que se ha continuado cuando la reacción mejoró o que se ha vuelto a administrar sin que haya ocurrido alguna reacción, se puede administrar sin riesgo.

Un medicamento con una causalidad "definitiva" o "probable" estará contraindicado, y se le dará una tarjeta de advertencia al paciente.

Un medicamento con una causalidad "posible" puede ser motivo de estudios adicionales, lo que dependerá de la posible necesidad de este medicamento para un tratamiento futuro.

Todavía es debatible la utilidad de las pruebas de medicamentos. Se han ideado muchas pruebas *in vitro*, entre las cuales figuran los análisis de proliferación de linfocito, la medición de la producción de citocinas por los linfocitos del paciente cuando recibe un medicamento, las pruebas de toxicidad linfocítica y los análisis de desgranulación del basófilo. El valor diagnóstico de estas pruebas no se ha valido en alguna serie extensa de pacientes afectados, de manera que tales estudios representan una investigación y no herramientas clínicas.

En los pacientes con un antecedente que sugiere reacciones inmediatas a la penicilina mediadas por IgE, las pruebas cutáneas con determinantes mayores y menores de penicilinas o cefalosporinas han resultado de utilidad para identificar a los pacientes con riesgo de reacciones anafilácticas a estos agentes. Sin embargo, las pruebas cutáneas por sí solas conllevan un pequeño riesgo de anafilaxia. Cuando son negativas no descartan por completo la reactividad mediada por IgE, pero el riesgo de anafilaxia en respuesta a la administración de penicilina en pacientes con pruebas cutáneas negativas es de casi 1%, en tanto que casi dos tercios de los pacientes con una prueba cutánea positiva experimentan una respuesta alérgica cuando reciben de nuevo un medicamento.

En los casos de reacciones tardías a los medicamentos, es más cuestionable la utilidad clínica de las pruebas cutáneas. Por lo menos una de alguna combinación de varias pruebas (punción, parche e intradérmicas) es positiva en 50 a 70% de los pacientes con una reacción "definitivamente" atribuida a un medicamento específico. Es probable que esta baja sensibilidad contribuya al hecho de que la administración repetida de medicamentos que han resultado negativos en las pruebas ha producido hasta 17% de erupciones.

SENSIBILIDAD CRUZADA

Dada la posibilidad de sensibilidad cruzada entre fármacos químicamente relacionados, muchos médicos recomiendan evitar no sólo el medicamento que provocó la reacción, sino también todos los del mismo grupo.

Hay dos tipos de sensibilidad cruzada. Las reacciones que dependen de una interacción farmacológica experimentan recidiva con todos los medicamentos que tienen acción específica en la misma vía metabólica, tengan o no la misma estructura. Éste es el caso del angioedema ocasionado por los NSAID y los inhibidores de la ACE. En esta situación, el riesgo de la recidiva varía con el medicamento en una clase particular; sin embargo, suele recomendarse evitar todos los fármacos de esta clase. La otra sensibilidad cruzada se manifiesta en el riesgo de que medicamentos estructuralmente relacionados sean reconocidos en forma cruzada por el sistema inmunitario. Esto representa un verdadero problema en el caso de los antiepilépticos aromáticos (barbitúricos, difenilhidantoína, carbamazepina), y se presenta hasta en 50% de las reacciones a un segundo medicamento en pacientes que reaccionaron ya a uno. En el caso de otros fármacos, la información recabada *in vitro* e *in vivo* sugirió que la reactividad cruzada existía sólo entre compuestos con estructuras químicas muy similares. Los linfocitos específicos para el sulfametoxazol en ocasiones reconocen algunas otras sulfonamidas antibacterianas pero no diuréticos, agentes antidiabéticos o NSAID anti-COX2 con un grupo de sulfonamidas.

Información reciente sugiere que si bien el riesgo de erupción medicamentosa a otro medicamento se incrementó en personas con una reacción previa, "la sensibilidad cruzada" probablemente no es la explicación de este fenómeno. Por ejemplo, las personas con un antecedente de una reacción alérgica a la penicilina tuvieron un mayor riesgo de presentar una reacción a sulfonamidas antibacterianas que a una cefalosporina.

Estos datos sugieren que la lista de medicamentos que habrá de evitarse después de una reacción medicamentosa deberá limitarse al causal y a pocos medicamentos muy similares.

Debido a las pruebas cada vez mayores de que algunas reacciones cutáneas graves a los medicamentos están relacionadas con los genes HLA, probablemente es prudente recomendar a los familiares de primer grado de pacientes con reacciones cutáneas graves que también eviten estos medicamentos causales.

La desensibilización puede considerarse en quienes tienen un antecedente de reacción a un medicamento que debe utilizarse de nuevo. Se ha demostrado la eficacia de tales procedimientos en casos de reacción inmediata a la penicilina y de pruebas cutáneas positivas, reacciones anafilácticas a la quimioterapia con platino, y reacciones tardías a sulfonamidas en pacientes con SIDA. Se dispone de diversos protocolos, entre los que se incluyen las vías oral y parenteral. La desensibilización por vía oral al parecer conlleva menos riesgo de anafilaxia, sea cual sea la forma en que se realice. Después de la desensibilización, muchos pacientes experimentan reacciones que no son potencialmente fatales durante el tratamiento con el medicamento causal.

NOTIFICACIÓN

Toda reacción grave a medicamentos habrá de notificarse a un organismo oficial o a los laboratorios farmacéuticos. Dado que las reacciones graves son demasiado raras para detectarse en los ensayos clínicos previos a la comercialización, las notificaciones espontáneas son de importancia decisiva para la detección oportuna de complicaciones potencialmente fatales inesperadas. Para que sea de utilidad, el informe debe contener suficientes detalles que permitan verificar la gravedad y la causalidad por el medicamento. Esto permite reconocer casos similares que pueden notificarse por diferentes fuentes.

LECTURAS ADICIONALES

Auquier-Dunant A et al: Severe cutaneous adverse reactions. Correlations between clinical patterns and causes of erythema multiforme majus, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis: Results of an international prospective study. Arch Dermatol 138:1019, 2002

Bahrami S et al: Tissue eosinophilia as an indicator of drug-induced cutaneous small-vessel vasculitis. Arch Dermatol 142:155, 2006

Bigby M: Rates of cutaneous reactions to drugs. Arch Dermatol 137:765, 2001

Breathnach SM: Adverse cutaneous reactions to drugs. Clin Med 2:15, 2002

Eliaszewicz M et al: Prospective evaluation of risk factors of cutaneous drug reactions to sulfonamides in patients with AIDS. J Am Acad Dermatol 47:40, 2002

Hung SI et al: HLAB*5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous reactions caused by allopurinol. Proc Natl Acad Sci USA 102:4134, 2005

Lee CW et al: Rapid inpatient/outpatient desensitization for chemotherapy hypersensitivity: Standard protocol effective in 57 patients for 255 courses. Gynecol Oncol 99:393, 2005

Messaad D et al: Drug provocation tests in patients with a history suggesting an immediate drug hypersensitivity reaction. Ann Intern Med 140:I30, 2004

Pichler WJ: Delayed drug hypersensitivity reactions. Ann Intern Med 139:683, 2003

Roujeau JC: Immune mechanisms in drug allergy. Allergology Internat J 55:27, 2006

Roujeau JC, Stern RS: Severe adverse cutaneous reactions to drugs. N Engl J Med 331:1272, 1994

Wyatt AJ et al: Cutaneous reactions to chemotherapy and their management. Am J Clin Dermatol 7:45, 2006

57 Fotosensibilidad y otras reacciones a la luz

David R. Bickers

RADIACIÓN SOLAR

La luz solar es la fuente más notable y evidente de bienestar en el ambiente. Entre los múltiples beneficios que aportan los rayos solares a la salud humana destacan su calor y su participación en la síntesis de vitamina D; sin embargo, la exposición aguda o crónica a los rayos del sol también tiene consecuencias nocivas. Se han identificado pocos efectos de la exposición a la luz solar más allá de los que afectan la piel, pero la exposición a esa forma de energía constituye la causa principal de cáncer cutáneo en el ser humano y también puede tener efectos inmunosupresores.

La energía actínica que llega a la superficie de la Tierra se limita a los componentes de la franja ultravioleta (UV), de la luz visible y parte de la infrarroja. El límite en el extremo corto de la radiación UV se sitúa aproximadamente en los 290 nm, lo cual debe atribuirse más bien al ozono de la estratosfera, formado por radiación ionizante de fuerte carga energética, el cual impide que penetre a la superficie terrestre la radiación solar de menor longitud de onda que, por su mayor carga energética, puede resultar más dañina. Por tal razón, la preocupación por la desaparición de la capa de ozono ocasionada por la liberación de clorofluorocarbonos en la atmósfera ha obligado a concertar acuerdos internacionales encaminados a reducir la producción de tales productos secundarios.

Las mediciones del flujo solar indican que existen variaciones regionales de hasta 20 veces en la cantidad de energía de 300 nm que alcanza la superficie de la Tierra. Esta variabilidad se relaciona en parte con efectos estacionales, con el recorrido de transmisión de la luz solar a través del ozono y del aire (aumento de 4% por cada 300 m de altitud), con la latitud (mayor intensidad a menor latitud) y con la cantidad de nubes, niebla y contaminación.

Los principales componentes del espectro de acción fotobiológica son las longitudes de onda UV y visible comprendidas entre 290 y 700 nm. Además, aunque las longitudes de onda de más de 700 nm en el espectro infrarrojo producen ante todo calor, el calentamiento de la piel puede aumentar las respuestas biológicas a las longitudes de onda de los espectros UV y visible.

La luz ultravioleta que alcanza al planeta representa menos de 10% del total de la energía solar incidente, y se ha dividido arbitrariamente en dos grandes sectores: luz UV-B y luz UV-A; incluye las longitudes de onda entre 290 y 400 nm. La longitud de onda de la luz UV-B está entre los 290 y 320 nm; esta parte del espectro fotobiológico es la más eficaz para producir eritema o enrojecimiento de la piel humana, y por eso a veces se denomina "espectro de quemadura solar". La luz UV-A incluye las longitudes de onda entre 320 y 400 nm y, en comparación con la luz ultravioleta B, tiene una eficiencia unas 1 000 veces menor para causar enrojecimiento de la piel.

El ojo humano percibe la luz con longitudes de onda entre 400 y 700 nm. La energía fotónica del espectro visible no daña la piel si no interviene alguna sustancia química fotosensibilizante. Sin la absorción de energía por parte de una molécula no se producirá fotosensibilización. Por tanto, el *espectro de absorción* de una molécula se define como el intervalo de longitudes de onda que absorbe, mientras que el *espectro de acción* para el efecto de la radiación incidente se define como el intervalo de longitudes de onda que produce la respuesta.

Aparece fotosensibilidad cuando una sustancia química absorbente de fotones (cromóforo) presente en la piel absorbe la energía incidente, se excita y transfiere la energía absorbida a diversas estructuras o al oxígeno.

RADIACIÓN ULTRAVIOLETA (UVR) Y ESTRUCTURA Y FUNCIÓN DE LA PIEL

La piel puede dividirse en dos grandes compartimientos: la epidermis, que sería la capa externa, formada de epitelio pavimentoso estratificado, y la dermis, en plano interno o inferior, donde abundan proteínas de matriz, como la colágena y la elastina. Los dos compartimientos pueden dañarse con la exposición a la luz solar. Ambos contienen algunos cromóforos que absorben la energía solar que reciben; por ejemplo, ácidos nucleicos, proteínas y lípidos. El estrato córneo, la capa más externa de la epidermis, absorbe en grado importante la luz UV-B, de modo que menos de 10% de las ondas de luz UV-B incidentes penetran de la epidermis a la dermis. Aproximadamente 3% de los rayos con longitud de onda menor de 300 nm, 20% de los de longitud de onda menor de 360 nm y 33% de la radiación visible de onda corta, llegan a la capa de células basales en la piel humana no protegida por un tono oscuro. La luz UV-A penetra fácilmente en la dermis y puede alterar proteínas estructurales y de matriz, lo que contribuye al aspecto envejecido que muestra la piel expuesta durante largo tiempo a la luz solar, particularmente en personas de tez clara.

Blancos moleculares de los efectos cutáneos provocados por la radiación ultravioleta (UVR). El DNA epidérmico, de predominio en queratinocitos y en células de Langerhans (*Langerhans cells*, LC), que son células dendríticas presentadoras de antígeno, absorben UV-B y experimentan cambios estructurales que incluyen la formación de dímeros de ciclobutano y 6,4-fotoproductos. Tales cambios pueden ser mutágenos y son reparados a veces por mecanismos que culminan en su identificación y eliminación y el restablecimiento de secuencias normales de bases. La reparación eficiente de tales aberraciones estructurales es de importancia decisiva, porque si hay defectos en este mecanismo en DNA habrá un riesgo alto de que surja cáncer de la piel. Por ejemplo, los individuos con xerodermia pigmentosa (XP), que es un trastorno autosómico recesivo, se caracterizan por la deficiencia variable en la reparación de fotoproductos inducidos por la luz UV, y su fenotipo cutáneo suele mostrar el aspecto coriáceo y seco de la piel fotoenvejecida prematuramente, además de carcinomas de células basales y escamosos y melanomas, durante los primeros 20 años de edad. Resultados de estudios de ablación génica en ratones han corroborado la importancia de genes funcionales que regulan estas vías de reparación para evitar la aparición de cáncer inducido por luz ultravioleta. Además, la incorporación de endonucleasa T4N5, enzima bacteriana de reparación del DNA, en los liposomas en un producto aplicado a la piel de sujetos con xerodermia pigmentosa, elimina selectivamente los dímeros pirimidínicos de ciclobutano y disminuye el grado de lesión actínica y el riesgo de cáncer de la piel. La lesión del DNA en las LC contribuye a los efectos inmunosupresores conocidos de la UV-B (véase más adelante en este capítulo "Efectos inmunitarios").

Óptica y cromóforos cutáneos. Los cromóforos son sustancias químicas endógenas o exógenas que pueden absorber energía física. Los cromóforos endógenos de la piel son de dos tipos: 1) sustancias químicas normalmente presentes, como los ácidos nucleicos, las proteínas, los lípidos y 7-deshidrocolesterol, el precursor de la vitamina D, y 2) sustancias químicas sintetizadas en otro punto del organismo, como las porfirinas, que circulan por la corriente sanguínea y difunden a la piel. En condiciones normales, sólo hay indicios de porfirinas en la piel, pero en las enfermedades denominadas porfirias (cap. 352) se descargan grandes cantidades de porfirinas en la circulación desde médula ósea e hígado y son transportadas a la piel, donde absorben la energía incidente, tanto en la banda Soret alrededor de los 400 nm (visible corto) como, en menor grado, en la porción roja del espectro visible (580 a 660 nm). Esto produce lesiones estructurales de la piel que se pueden manifestar como eritema, edema, urticaria o formación de ampollas.

Efectos agudos de la exposición a la luz solar. Entre estos efectos se cuentan las quemaduras y las alteraciones en la síntesis de vitamina D. Los blancos moleculares para la UVR además del DNA incluyen oxígeno molecular que lleva a la generación de especies reactivas de oxígeno (*reactive oxygen species,* ROS), membranas celulares y ácido urocánico.

QUEMADURA SOLAR. Este trastorno cutáneo doloroso es causado predominantemente por luz UV-B. En términos generales, la capacidad de la persona para tolerar la luz solar guarda relación inversa con el grado de pigmentación con melanina. Se trata de un polímero complejo de tirosina, que es sintetizado por células dendríticas epidérmicas especializadas, los melanocitos, y está empacado en *melanosomas*, que por medio de prolongaciones dendríticas lo trasladan al interior de los *queratinocitos*, de modo que brinda fotoprotección, a la vez que oscurece la piel. La melanogénesis provocada por la luz solar es consecuencia del incremento en la actividad de tirosinasa en los melanocitos que a su vez es consecuencia de un gen humano, en el receptor en la melanocortina 1 (*MC1R*), que contribuye a la amplia variación en el color de la piel y el pelo humano. El *MC1R* humano codifica un receptor acoplado a G de 317 aminoácidos (receptor a la melanocortina) que se une a la hormona estimulante del melanocito alfa. Esto lleva a un incremento en el monofosfato de adenosina (*adenosine monophosphate*, AMP) cíclico intracelular y la proteincinasa A, lo cual se acompaña de aumento en la transcripción del factor de transcripción de microftalmía (*microphthalmia transcription factor*, MITF) que regula la melanogénesis. Las mutaciones en el *MC1R* contribuyen a las diferencias en el color de la piel de la población, la capacidad para broncearse y la susceptibilidad al cáncer. La clasificación de Fitzpatrick de la piel humana depende de la eficiencia de la unidad epidermis-melanina y se puede evaluar haciendo a la persona dos preguntas: 1) ¿se quema usted después de exponerse

CUADRO 57-1 TIPO DE PIEL Y FOTOSENSIBILIDAD SOLAR (CLASIFICACIÓN DE FITZPATRICK)

Tipo	Descripción
I	Siempre se quema, nunca se broncea
II	Siempre se quema, a veces se broncea
III	A veces se quema, a veces se broncea
IV	A veces se quema, siempre se broncea
V	Nunca se quema, a veces se broncea
VI	Nunca se quema, siempre se broncea

al sol?, y 2) ¿se broncea después de tomar el sol? Según las respuestas a estas preguntas es posible dividir a la población en seis tipos cutáneos, desde el tipo I (siempre se quema, nunca se broncea) hasta el tipo VI (nunca se quema, siempre se broncea) **(cuadro 57-1)**.

La quemadura por luz solar depende de la dilatación de los vasos de la dermis. Hay un lapso entre la exposición cutánea a los rayos solares y la aparición de rubor visible (4 a 12 h), lo cual sugiere que un cromóforo epidérmico retrasa la producción o la liberación de mediadores vasoactivos o citocinas, que se difunden hacia los vasos de la dermis para inducir su dilatación.

La franja del espectro que actúa en el caso del eritema por luz solar incluye rayos UV-B y UV-A. Los fotones de la luz UV-B tienen una eficiencia por lo menos 1 000 veces mayor que los de la luz UV-A para desencadenar esa respuesta. Sin embargo, la luz UV-A puede contribuir al eritema solar hacia el mediodía, periodo en que aparece en el espectro actínico una mayor cantidad de luz UV-A que de luz UV-B. La activación del factor nuclear-κB ([*nuclear factor*-κB, NF-κB]), inducida por luz ultravioleta y dependiente de la transactivación génica, intensifica la liberación de algunas citocinas proinflamatorias, incluidos interleucina (IL) 1B, IL-6, IL-8, factor de crecimiento del endotelio vascular, prostaglandina E_2 y factor de necrosis tumoral alfa. Estas citocinas se acumulan en la piel quemada por el sol, lo que implica factores quimiotácticos que atraen a neutrófilos y macrófagos. Cabe comentar que los antiinflamatorios no esteroideos (*nonsteroidal anti-inflammatory drugs*, NSAID) mitigan el eritema, quizá por bloqueo de la cinasa 2 de I-κB, la enzima esencial para la transposición nuclear de NF-κB citosólico.

FOTOQUÍMICA DE LA VITAMINA D. La exposición de la piel a la luz UV-B produce la fotólisis de la provitamina D_3 (7-deshidrocolesterol) de la epidermis a previtamina D_3, que después sufre una isomerización dependiente de la temperatura para formar la hormona vitamina D_3 estable. Este compuesto difunde más tarde a los vasos dérmicos y la circulación sistémica, donde se convierte en la hormona funcional 1,25-dihidroxivitamina D_3 [$1,25(OH)_2D_3$]. Los metabolitos de la vitamina D procedentes de la circulación o los producidos en la propia piel pueden aumentar la señal de diferenciación epidérmica. Existe controversia respecto a la importancia de la exposición solar en la homeostasis de la vitamina D. En la actualidad, es importante destacar que el empleo de protectores solares no disminuye sustancialmente las concentraciones de vitamina D. Puesto que el envejecimiento reduce bastante la capacidad de la piel humana para producir vitamina D_3 mediante fotocatálisis, el uso generalizado de los protectores solares que filtran UV-B ha creado la preocupación de que la deficiencia de vitamina D pueda convertirse en un problema clínico importante en los ancianos.

Efectos de la exposición solar crónica: no malignos. Las manifestaciones clínicas de la piel fotolesionada expuesta al sol consisten en arrugas, manchas, telangiectasias y un aspecto tosco, irregular "curtido por la intemperie". No está claro si estos cambios, que algunos denominan fotoenvejecimiento o dermatoheliosis, representan una aceleración del envejecimiento cronológico o un proceso diferente y específico.

En la epidermis expuesta al sol de forma crónica existe engrosamiento (acantosis) y una heterogeneidad morfológica en la capa de células basales. En algunos queratinocitos puede haber un contenido de melanosomas mayor, aunque irregular, indicativo de la prolongada residencia de las células en la capa de células basales. Estas alteraciones estructurales pueden ayudar a explicar la textura correosa y las manchas de la piel dañada por el sol.

La UV-A es importante en la patogenia del fotoenvejecimiento de la piel humana, y probablemente intervienen las especies reactivas de oxígeno (*reactive oxygen species*, ROS). La dermis y su matriz de tejido conjuntivo constituyen el principal sitio de lesión crónica relacionada con el sol, que se manifiesta como elastosis solar, un incremento masivo en las masas irregulares engrosadas de las fibras elásticas anormales. Las fibras de colágena también se encuentran apiñadas anormalmente en la dermis más profunda de la piel dañada por el sol. Los cromóforos, los espectros de acción y los fenómenos bioquímicos específicos que coordinan estos cambios sólo se han dilucidado parcialmente, aunque la UV-A al parecer tiene una participación importante. La piel con envejecimiento cronológico y protegida de la luz solar y la piel fotosenil comparten características moleculares importantes que incluyen el daño al tejido conjuntivo y la elevación de las metaloproteinasas de la matriz (*matrix metalloproteinases*, MMP). Las MMP son enzimas que intervienen en la degradación de la matriz extracelular, y la UV-A induce a la expresión de mRNA de MMP-1 y MMP-3, lo que lleva a un aumento en la degradación de la colágena. Además, la UV-A reduce la expresión de mRNA de procolágena tipo I.

Efectos de la exposición solar crónica: malignos. Una de las principales consecuencias conocidas de la exposición crónica a la luz solar es el cáncer de piel de tipo no melanoma. Los dos tipos de cáncer de piel no melanoma son los *epiteliomas basocelulares* (*basal cell carcinomas*, BCC) y los *epiteliomas espinocelulares* (*squamous cell carcinomas*, SCC; cap. 83). Existen tres pasos principales en la inducción del cáncer: inicio, promoción y avance. La exposición de la piel humana a la luz solar origina lo que se llama "*iniciación*" o *inducción*, una etapa en que los cambios estructurales (mutágenos) en el DNA desencadenan una alteración irreversible en la célula destinataria (*queratinocito*) que da inicio a la cadena tumorígena. La exposición a un factor oncógeno como la luz UV-B, se considera un elemento necesario pero no suficiente en la secuencia de cancerización, porque las células cutáneas sometidas a inducción que no se han expuesto a factores oncógenos por lo común no desarrollan cáncer finalmente. La segunda etapa en la génesis de los tumores es la *promoción*, que consta de varias fases en que la exposición prolongada de las células a la luz solar desencadena cambios epigenéticos que culminan en la expansión clonal de las células inducidas, lo cual da lugar al surgimiento, muchos años después, de proliferaciones precancerosas denominadas *queratosis actínicas* una proporción pequeña de las cuales puede evolucionar hasta la aparición de cáncer de la piel. A partir de estudios extensos se sabe ahora que la luz UV-B es un *carcinógeno completo*, lo cual significa que actúa al mismo tiempo como inductor y como promotor de tumores.

La tercera y última etapa en la secuencia de cancerización es la *conversión maligna*, en la que precursores benignos se convierten en lesiones malignas, un proceso que se piensa requiere más alteraciones genéticas en las células ya transformadas. La carcinogénesis cutánea se atribuye a la acumulación de mutaciones en el gen oncosupresor *p53*, por el daño que la luz ultravioleta ejerce en el DNA. El cáncer cutáneo inducido con luz UV en seres humanos y ratones muestra mutaciones características en *p53* (transiciones $C \rightarrow T$ y $CC \rightarrow TT$) que aparecen en la mayor parte de las lesiones. Algunos estudios señalan que los dermoprotectores aminoran considerablemente la frecuencia de estas mutaciones distintivas en *p53* y que inhiben en grado impresionante la inducción de neoplasias. Las mutaciones en dicho gen aparecen en la piel normal, en las queratosis actínicas y en cánceres cutáneos no melanomatosos, como los carcinomas de células basales (BCC) y los escamosos (SCC).

Los carcinomas de células basales también incluyen mutaciones en el gen oncosupresor que se denomina *parchado* (*patched* [PTCH]), con lo cual se activa la señalización en la proteína erizo (*hedgehog*) y se incrementa la actividad del *gen alisado* (*smoothened*), algo que a su vez origina la activación corriente abajo de factores de transcripción que intensifican la proliferación celular. De este modo, los tumores en cuestión manifiestan mutaciones en el gen p53 y en el *gen parchado*.

La exposición a la luz solar origina cánceres diferentes del melanoma y el propio melanoma cutáneo, aunque las pruebas de su participación en la neoplasia diferente del melanoma son más directas (carcinoma de células basales y carcinoma escamoso) que en lo referente al melanoma. Cerca de 80% de las neoplasias diferentes del melanoma surgen en zonas corporales expuestas, como la cara, el cuello y las manos. Entre los principales factores de riesgo están el sexo masculino, exposición a la luz solar desde la niñez, senectud, piel clara y vivir en zonas más cercanas al ecuador terrestre. En el caso de las personas de raza blanca, pero tez más oscura (como las de ascendencia hispánica) el riesgo de presentar estos tipos de cáncer es 10% menor que en las de tez clara. Para las de raza negra el riesgo de desarrollar cualquier forma de cáncer de la piel es considerablemente bajo. En Estados Unidos, más de 1.3 millones de individuos terminan por mostrar cada año cáncer cutáneo diferente del melanoma, y se ha calculado que el riesgo de que una persona de piel clara desarrolle alguna vez este tipo de neoplasias es de casi 15%. Existe acuerdo en el sentido de que, en la población estadounidense, la incidencia de cáncer cutáneo que no es melanoma aumenta a razón de 2 a 3% cada año, por razones desconocidas. Una posible explicación es el empleo generalizado del bronceado en interiores. Se estima que en Estados Unidos cada año 30 millo-

nes de personas se broncean en interiores, lo cual incluye más de dos millones de adolescentes.

La relación de la exposición a la luz solar con el desarrollo de melanoma es menos contundente, pero pruebas sugestivas apoyan una relación. Los factores de riesgo más importantes para el melanoma incluyen antecedente familiar positivo de melanoma, nevos displásicos múltiples y melanoma previo. Los melanomas pueden aparecer ocasionalmente en el segundo decenio de la vida, lo que indica que el periodo latente de crecimiento tumoral es menor que en otros tumores. Los melanomas se encuentran entre los tumores malignos cuya incidencia está aumentando con mayor prontitud en el ser humano (cap. 83). Los estudios epidemiológicos en inmigrantes de origen étnico similar indican que las personas que nacen en una zona o que emigran a la misma antes de los 10 años de edad tienen índices de melanoma específicos para la edad más altos que las personas que llegan más tarde. Por tanto, es razonable concluir que la vida en un clima soleado desde el nacimiento o la primera infancia aumenta el riesgo de melanoma. En general, el riesgo no guarda relación con la exposición solar acumulada, aunque puede tenerla con las secuelas de la exposición solar en la infancia. Estudios epidemiológicos han demostrado que el bronceado en interiores representa un factor de riesgo para melanoma.

Un metaanálisis de 17 estudios de casos y testigos en pacientes con melanoma concluyó que el efecto protector de los protectores solares contra este tipo de tumor no podía fundamentarse, pero es probable que esto se deba a la falta de control de los factores que confunden, como la estabilidad de la protección solar y la frecuencia de aplicación. No se cuenta con estudios prospectivos que se ocupen del problema, de manera que parece razonable recomendar a las personas propensas a desarrollar melanoma recurran a algún tipo de fotoprotección, como sería evitar la exposición a los rayos solares, la aplicación de filtros con un factor alto de protección solar (*sun protective factor*, SPF), así como al uso de ropas protectoras.

Efectos inmunitarios. La exposición a la radiación solar produce inmunosupresión local (inhibición de las respuestas inmunitarias a los antígenos aplicados en el sitio radiado) y multiorgánicas (inhibición de las respuestas inmunitarias a antígenos que se aplican en sitios distantes no radiados). El espectro de acción de la inmunosupresión provocada por la UV es muy parecido al espectro de absorción del DNA. Los dímeros de pirimidina en las células de Langerhans inhiben la presentación de antígenos. El espectro de absorción del ácido urocánico epidérmico semeja mucho el espectro de acción de la inmunosupresión provocada por la UV-B. La isomerización *trans-cis* del ácido urocánico en el estrato córneo lleva a su absorción periférica y sus efectos inmunosupresores consecutivos. Asimismo, la administración de una dosis leve de UV-B en la piel humana disminuye el grado de sensibilización alérgica a potentes alergenos de contacto, es decir, el dinitroclorobenzeno. Esto se relaciona con el agotamiento de las células de Langerhans epidérmicas provocado por las especies reactivas de oxígeno.

Las dosis más altas de radiación producen una disminución de las respuestas inmunitarias a los antígenos introducidos por vía epicutánea o intradérmica en zonas alejadas de la zona radiada. Estas respuestas suprimidas guardan relación también con la producción de linfocitos T supresores específicos para el antígeno y pueden ser mediadas por factores desconocidos hasta el momento que son liberados por las células epidérmicas en la zona radiada. Una consecuencia importante de la exposición a largo plazo a la luz solar y la inmunosupresión resultante es el incremento del riesgo de que surja cáncer de la piel. Es posible que la demostración más patente de la importancia de la inmunosupresión como promotor del riesgo de cáncer diferente de melanoma provenga de estudios de receptores de trasplantes que estuvieron largo tiempo sometidos a regímenes farmacológicos de inmunosupresión para prevenir el rechazo. Más de 50% de tales pacientes desarrollaron finalmente carcinomas de células basales y escamosos, los cuales constituyen las neoplasias malignas más frecuentes en individuos que han recibido órganos no huecos en trasplante. Los virus del papiloma humano (*human papilloma viruses*, HPV) también intervienen en el mayor riesgo de SCC en estos pacientes, ya que los tumores manifiestan una tasa de portación de DNA de HPV de casi 80%. Los pacientes de esta categoría necesitan vigilancia periódica minuciosa y fotoprotección rigurosa por medio de filtros solares, ropas protectoras y la precaución de evitar la exposición a la luz solar.

ENFERMEDADES POR FOTOSENSIBILIDAD

Para diagnosticar un cuadro de fotosensibilidad se necesita una anamnesis cuidadosa en la que se definan la duración de los signos y síntomas, el intervalo entre la exposición a la luz solar y la aparición de los síntomas, así como las alteraciones visibles de la piel. También puede resultar útil la edad de aparición; por ejemplo, la fotosensibilidad aguda de la protoporfiria eritropoyética casi siempre comienza en la infancia, mientras que la fotosensibilidad crónica de la porfiria cutánea tardía (PCT) comienza de forma característica en el cuarto y quinto decenios de la vida. Los antecedentes de exposición a fármacos y sustancias químicas por vía tópica y sistémica pueden proporcionar información muy importante. Muchos fármacos pueden producir fotosensibilidad, tanto por fototoxicosis como por fotoalergia. Los perfumes, como el almizcle, presentes en múltiples productos cosméticos son también potentes fotosensibilizantes.

CUADRO 57-2 CLASIFICACIÓN DE LAS ENFERMEDADES POR FOTOSENSIBILIDAD

Tipo	Enfermedades
Genéticas	Porfiria eritropoyética
	Protoporfiria eritropoyética
	Porfiria cutánea tardía: familiar
	Porfiria mixta (variegata)
	Porfiria hepatoeritropoyética
	Albinismo
	Xerodermia pigmentosa
	Enfermedad de Rothmund-Thompson
	Síndrome de Bloom
	Enfermedad de Cockayne
	Síndrome de Kindler
	Fenilcetonuria
Metabólicas	Porfiria cutánea tardía: esporádica
	Enfermedad de Hartnup
	Kwashiorkor
	Pelagra
	Síndrome carcinoide
Fototóxicas	
Internas	Fármacos
Externas	Fármacos, plantas, alimentos
Fotoalérgicas	
Intermedias	Urticaria solar
Tardías	Fotoalergia a fármacos
	Reacción lumínica persistente y dermatitis actínica crónica
Neoplásicas y degenerativas	Fotoenvejecimiento
	Queratosis actínica
	Melanoma y cáncer cutáneo no melanomatoso
Idiopáticas	Erupción lumínica polimorfa
	Hidroa estival
	Prúrigo actínico
Fotoagravadas	Lupus eritematoso
	Sistémico
	Cutáneo subagudo
	Discoide
	Dermatomiositis
	Herpes simple
	Liquen plano actínico
	Acné vulgar (estival)

El examen de la piel también puede aportar datos importantes. Las zonas anatómicas protegidas naturalmente de la luz solar directa, como el cuero cabelludo cubierto por cabello, los párpados superiores, las zonas retroauriculares, infranasales y submentonianas pueden seguir indemnes cuando las zonas expuestas presentan signos característicos del proceso patológico. Estos patrones de localización anatómica suelen resultar útiles pero no infalibles para hacer el diagnóstico. Por ejemplo, hay sensibilizadores por contacto transportados por el aire que depositados sobre la piel pueden producir una dermatitis difícil de distinguir de la fotosensibilidad, a pesar de que estas sustancias pueden desencadenar una reactividad cutánea en zonas protegidas de la luz solar directa.

La luz puede causar o agravar múltiples procesos dermatológicos (cuadro 57-2). La función de la luz en la producción de estas respuestas puede depender de alteraciones genéticas que van desde los defectos bien conocidos en la reparación del DNA que aparecen en la xerodermia pigmentosa hasta las alteraciones hereditarias en la síntesis del hemo que caracterizan a las porfirias. En ciertas enfermedades por fotosensibilidad se ha identificado el cromóforo, aunque en la mayor parte sigue sin conocerse la sustancia que absorbe la energía.

Erupción lumínica polimorfa. Después de la quemadura solar, la enfermedad por fotosensibilidad más frecuente es la *erupción lumínica polimorfa* (*polymorphous light eruption*, PLE), cuyo mecanismo se desconoce. Muchas de las personas afectadas no acuden al médico porque el proceso suele ser transitorio y se manifiesta al principio de la primavera con la exposición inicial al

sol, pero desaparece espontáneamente al continuar la exposición, fenómeno denominado "endurecimiento". Las principales manifestaciones de la erupción lumínica polimorfa son las pápulas eritematosas, que a menudo ocasionan prurito muy intenso y que confluyen para formar placas con distribución irregular en partes del tronco y antebrazos expuestas a la luz. El efecto suele ser menos intenso en la cara.

El diagnóstico se puede confirmar con una biopsia de piel y con fotopruebas en las que la piel se expone a múltiples dosis eritematógenas de luz UV-A y UV-B. El espectro de acción de la erupción lumínica polimorfa suele estar comprendido en estas porciones del espectro solar.

El tratamiento de la PLE incluye el empleo de filtros solares y la inducción del "endurecimiento", mediante la aplicación cauta de luz U-V-B (banda ancha o estrecha) o UV-A artificial por dos o tres semanas antes de iniciar la exposición al sol.

Fototoxicosis y fotoalergia. Estos trastornos por fotosensibilidad guardan relación con la administración tópica o sistémica de fármacos y otras sustancias químicas. Ambas reacciones requieren la absorción de energía por un fármaco o sustancia química que dé lugar a la producción de un fotosensibilizante en estado de excitación que pueda transferir la energía absorbida a una molécula intermedia o al oxígeno molecular, generando así sustancias químicas con capacidad de destrucción hística, incluidas especies reactivas de oxígeno (ROS).

La *fototoxicosis* es una reacción no inmunitaria causada por medicamentos y sustancias químicas, algunas de las cuales se reseñan en el cuadro 57-3. Los cuadros clínicos habituales consisten en eritema que semeja una quemadura solar y que pronto se descama o "pela" en unos días. Además puede haber edema, vesículas y ampollas.

La *fotoalergia* es mucho menos común y se diferencia en que el sistema inmunitario participa en el proceso patológico. El fotosensibilizante en estado de excitación puede crear radicales libres hapténicos muy inestables que se unen por enlace covalente a macromoléculas para formar un antígeno funcional capaz de producir una respuesta de hipersensibilidad retardada. Algunos de los fármacos y sustancias químicas que producen fotoalergia se presentan en el cuadro 57-4. Las manifestaciones clínicas se diferencian típicamente de las de la fotosensibilidad en que tiende a predominar una dermatitis eccematosa intensamente pruriginosa que evoluciona a una piel liquenificada y engrosada, similar al cuero, en las zonas expuestas al sol. Un pequeño subgrupo (quizá 5 o 10%) de los pacientes con fotoalergia puede experimentar una hipersensibilidad intensa a la luz, incluso después de identificar y eliminar el fármaco o sustancia química desencadenante, un estado que se denomina *reacción lumínica persistente*.

Se llama *dermatitis actínica crónica* a un tipo muy raro de fotosensibilidad persistente que afecta típicamente a ancianos varones con antecedente antiguo de dermatitis alérgica por contacto o fotosensibilidad. Los sujetos son extraordinariamente sensibles a la radiación UV-B y UV-A y a la energía con longitud de onda de la luz visible.

La confirmación del diagnóstico de fototoxicosis y fotoalergia puede obtenerse muchas veces mediante técnicas de fotoprueba. En los pacientes con supuesta fototoxicosis, la evaluación de la dosis eritematógena mínima (*minimal erythema dose*, MED) cuando el paciente está expuesto a la sustancia sospechosa, y su repetición después de interrumpir la administración de la sustancia, pueden proporcionar datos sobre el fármaco o sustancia química causante. Para confirmar el diagnóstico de fotoalergia pueden hacerse pruebas de fotoparche. Se trata de una variedad sencilla de las pruebas corrientes de parche en la que se aplica a la piel una serie de fotoalergenos conocidos por duplicado, y en una mitad se irradia con una dosis de suberitema de luz UV-A. La aparición de alteraciones eccematosas en las zonas expuestas al sensibilizante y a la luz constituye un resultado positivo. La anomalía característica en los pacientes con reacción lumínica persistente es una disminución del umbral de eritema producido por luz UV-B. Los pacientes con dermatitis actínica crónica por lo general manifiestan un amplio espectro de hiporreactividad a la UV y requieren fotoprotección minuciosa, la cual incluye evitar la exposición a la luz solar, utilizar protectores solares con SPF elevado (>30) y, en casos graves, inmunosupresión general, de preferencia con azatioprina (1 a 2 mg/kg por día).

CUADRO 57-3 FÁRMACOS FOTOTÓXICOS

	Acción tópica	Acción sistémica
Amiodarona		+
Dacarbazina		+
Fenotiazinas		+
Fluoroquinolonas		+
5-Fluorouracilo	+	+
Furosemida		+
Nalidíxico, ácido		+
Psoralenos	+	+
Retinoides	+/–	+
Sulfonamidas		+
Sulfonilureas		+
Tetraciclinas		+
Tiazidas		+
Vinblastina		+

CUADRO 57-4 FÁRMACOS FOTOALÉRGICOS

	Acción tópica	Acción sistémica
Almizcleña	+	
Aminobenzoico y ésteres, ácido	+	
Bitionol	+	
Clorpromazina		+
Diclofenaco		+
Fluoroquinolonas		+
Halogenadas, salicilanilidas	+	
Hipericina (hipérico)	+	+
6-Metilcoumarina	+	
Piroxicam		+
Prometazina		+
Sulfonamidas		+
Sulfonilureas		+

El tratamiento de la fotosensibilidad frente a los fármacos consiste en primer lugar y ante todo en eliminar la exposición a las sustancias químicas causativas de la reacción y reducir la exposición solar al mínimo posible. Los síntomas agudos de fototoxicosis pueden mejorar con compresas frías húmedas, glucocorticoides tópicos y antiinflamatorios no esteroideos (NSAID) administrados por vía sistémica. En las personas con afección grave puede resultar útil un tratamiento con corticoides sistémicos, con reducción rápida de la dosis. Puede requerirse la utilización prudente de analgésicos.

Las reacciones fotoalérgicas requieren técnicas terapéuticas similares. Además, las personas que sufren una reactividad persistente a la luz deben protegerse con todo cuidado de la exposición. En algunos pacientes en quienes los glucocorticoides generales en dosis elevada administrados por periodos prolongados plantean riesgos inaceptables, puede requerirse el empleo de inmunosupresores como azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina o mofetilo de micofenolato.

Porfiria. Las porfirias (cap. 352) son un grupo de enfermedades que tienen en común diversas alteraciones de la síntesis del hemo. El hemo es un tetrapirrol que forma quelato con hierro, o porfirina, y las porfirinas que forman quelatos con no metales son potentes fotosensibilizantes que absorben intensamente luz de las porciones corta (400 a 410 nm) y larga (580 a 650 nm) del espectro visible.

El hemo no puede reutilizarse y debe ser sintetizado continuamente. Los dos compartimientos corporales con mayor capacidad de producción son la médula ósea y el hígado. En consecuencia, las porfirias se originan en uno de estos dos órganos, con la consecuencia final de una producción endógena excesiva de potentes fotosensibilizantes, las porfirinas. Las porfirinas circulan en la corriente sanguínea y difunden a la piel, donde absorben energía solar, se fotoexcitan, generan especies de oxígeno reactivas y producen fotosensibilidad cutánea. Se sabe que el mecanismo de la fotosensibilización por porfirinas es una reacción fotodinámica o dependiente del oxígeno y que está mediada por especies reactivas de oxígeno como los aniones superóxido.

La *porfiria cutánea tardía*, el tipo más frecuente de porfiria humana, conlleva disminución de la actividad de la enzima descarboxilasa de uroporfirinógeno por diversas mutaciones genéticas. Existen dos tipos básicos de porfiria cutánea tardía: 1) el tipo esporádico o adquirido, que se observa por lo general en personas que ingieren etanol o que reciben estrógenos, y 2) el tipo hereditario en el que se produce una transmisión autosómica dominante de la actividad enzimática deficiente. Ambas formas concurren con un aumento de los depósitos hepáticos de hierro.

En ambos tipos de porfiria cutánea tardía, la característica predominante es una fotosensibilidad crónica que se caracteriza por una mayor fragilidad de la piel expuesta al sol, en particular en las zonas expuestas a traumatismos repetidos, como el dorso de las manos, los antebrazos, la cara y las orejas.

Las lesiones cutáneas predominantes son vesículas y ampollas que se rompen, produciendo erosiones húmedas, a menudo con una base hemorrágica, y que curan lentamente con formación de costras y coloración púrpura de la piel afectada. Otras alteraciones concurrentes son la hipertricosis, las alteraciones moteadas de la pigmentación y la induración de tipo esclerodermia. Puede obtenerse la confirmación bioquímica del diagnóstico midiendo la excreción urinaria de porfirinas, la porfirina plasmática y la actividad de la descarboxilasa de uroporfirinógeno en eritrocitos o hepatocitos. Se han identificado muchas mutaciones del gen de la descarboxilasa de uroporfirinógeno en las poblaciones humanas, entre ellas la omisión de exones y las sustituciones de bases. Algunas personas con PCT presentan también mutaciones en el gen *HFE* vinculado con la hemocromatosis; ello podría contribuir a la sobrecarga de hierro que se advierte en esta forma de porfiria, si bien el estado de dicho mineral en el cuerpo, medido por los niveles de ferritina sérica, hierro y saturación de transferrina, no difiere del observado en sujetos con PCT sin las mutaciones comentadas. Al parecer, la infección previa por virus de la hepatitis C constituye un factor independiente de riesgo de que surja porfiria cutánea tardía (PCT).

El tratamiento consiste en sangrías repetidas para disminuir los depósitos hepáticos excesivos de hierro, dosis bajas intermitentes de los antipalúdicos cloroquina e hidroxicloroquina, o ambos tratamientos. Puede conseguirse una remisión prolongada de la enfermedad si el paciente evita la exposición a sustancias porfirinógenas.

La *protoporfiria eritropoyética* se origina en la médula ósea y se debe a una disminución de la enzima mitocondrial ferroquelatasa, secundaria a diversas mutaciones genéticas. La principal característica clínica es una fotosensibilidad aguda caracterizada por una sensación subjetiva de quemadura y pinchazos en la piel expuesta, que a menudo aparece durante la exposición o inmediatamente después. Puede haber tumefacción cutánea concurrente y, después de accesos repetidos, una cicatrización de aspecto céreo.

El diagnóstico se confirma con la demostración de una concentración alta de protoporfirina eritrocítica libre. La detección de un aumento de la protoporfirina plasmática ayuda a distinguirla de la intoxicación por plomo y de la anemia ferropénica, en las que hay una elevación de la protoporfirina eritrocítica en ausencia de fotosensibilidad cutánea y de elevación de la protoporfirina plasmática.

El tratamiento consiste en reducir la exposición al sol y en la administración oral del carotenoide caroteno beta, que es un eficaz eliminador de radicales libres. Este fármaco aumenta la tolerancia a la exposición solar en muchas personas afectadas, aunque carece de efecto en el déficit de ferroquelatasa.

En la **figura 57-1** se presenta un algoritmo para el estudio del paciente con fotosensibilidad.

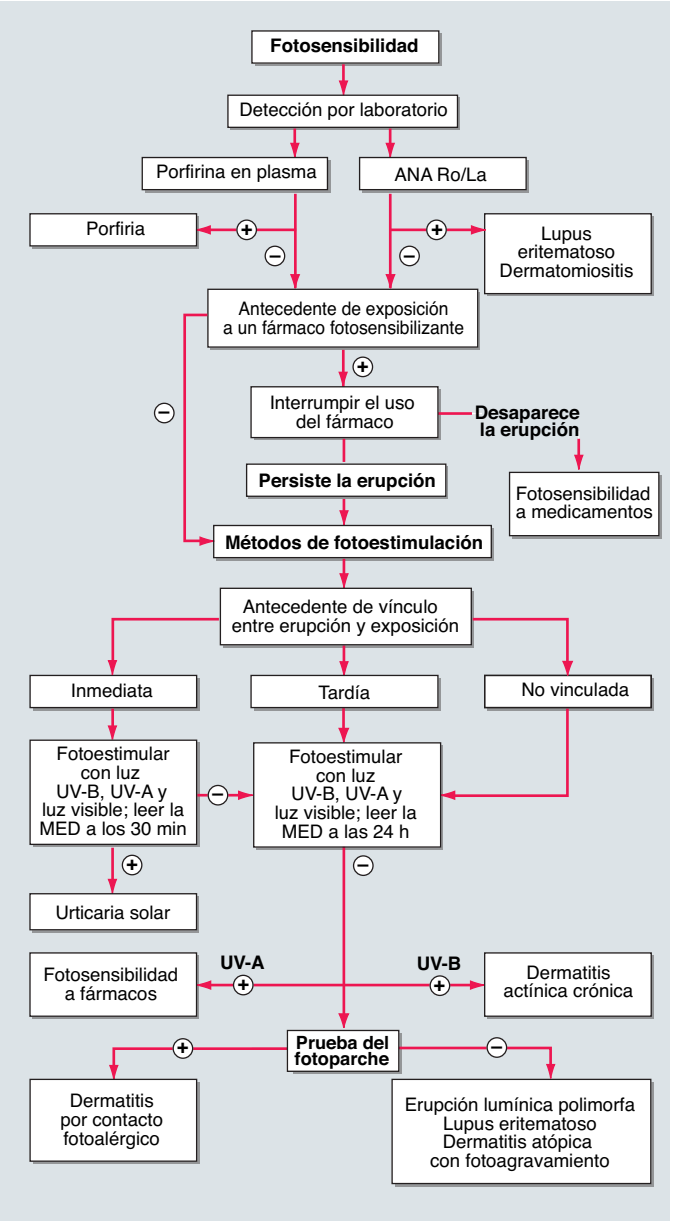

FIGURA 57-1. Algoritmo para el diagnóstico del sujeto con fotosensibilidad.
ANA, anticuerpos antinucleares; MED, dosis eritematógena mínima.

FOTOPROTECCIÓN

Dado que la fotosensibilidad cutánea es consecuencia de la exposición a la luz solar, se deduce que al evitar el sol se eliminarían estos trastornos. Por desgracia, las presiones sociales hacen impracticable esta alternativa para la mayoría de las personas, lo que ha llevado a buscar otras soluciones mejores para la fotoprotección.

Las proteínas estructurales de la epidermis, en particular la queratina y la melanina, confieren una fotoprotección natural. La cantidad de melanina y su distribución en las células están reguladas genéticamente, y las personas de piel más oscura (tipos cutáneos IV a VI) tienen un riesgo menor de padecer un tumor maligno cutáneo.

Otras formas de fotoprotección son las ropas y los filtros solares. Las prendas de tejido muy cerrado proporcionan una notable protección, independientemente de su color. Los sombreros de ala ancha, las mangas largas y los pantalones reducen la exposición directa. Los filtros solares se consideran ahora fármacos de venta libre (sin receta) y sus ingredientes se adscriben a la categoría I de la *Food and Drug Administration* (FDA), de Estados Unidos, es decir, productos inocuos y eficaces que se han evaluado en una monografía. Se enumeran en el **cuadro 57-5**. Según su poder fotoprotector, los filtros solares se clasifican en términos de su factor de protección solar (SPF). Este factor es simplemente el cociente de dividir el tiempo necesario para que se produzca eritema actínico cuando se ha aplicado el filtro, entre el tiempo correspondiente cuando no se aplica. En la monografía se estipula que los filtros solares deben clasificarse en una escala que va desde mínima (SPF ⩽2 y ⩾12), moderada (SPF ⩽12 y ⩾30) y alta (SPF ≥30 que se rotula 30+). No se admite que la etiqueta estipule valores de SPF mayores de 30.

Además de la absorción de la luz, un factor determinante del efecto fotoprotector sostenido de los filtros solares es su carácter impermeable al agua. La monografía de la FDA también define criterios de prueba estrictos para respaldar las afirmaciones de los fabricantes de filtros solares.

CUADRO 57-5 INGREDIENTES DE FILTROS SOLARES (EVALUADOS EN MONOGRAFÍAS) DE LA CATEGORÍA 1 DE LA FDA[a]

Ingredientes	Concentración máxima, %
p-Aminobenzoico, ácido (PABA)	15
Avobenzona	3
Cinc, óxido de	25
Cinoxato	3
Dioxibenzona (benzofenona 8)	3
Ecamsula[b]	15
Fenilbenzimidazol sulfónico, ácido	4
Homosalato	15
Mentilantranilato	5
Octilmetoxicinamato	7.5
Octilsalicilato	5
Octocrileno	10
Oxibenzona (benzofenona 3)	6
Padimato (PABA de octildimetilo)	8
Sulisobenzona (benzofenona 4)	10
Titanio, dióxido de	25
Trolamina, salicilato de	12

[a] FDA, *Food and Drug Administration*, de Estados Unidos.
[b] Recientemente aprobado por la *Food and Drug Administration*, de Estados Unidos (FDA).

También puede conseguirse algún grado de fotoprotección limitando el tiempo de exposición durante el día. Dado que la gran parte de la exposición solar total en la vida de una persona suele producirse antes de los 18 años de edad, es importante educar a los padres y a los niños pequeños acerca de los riesgos de la luz solar. Es suficiente con eliminar la exposición en las horas del mediodía para reducir sustancialmente la exposición a luz ultravioleta B.

FOTOTERAPIA Y QUIMIOTERAPIA

La luz UV también se puede utilizar con fines terapéuticos. La administración de luz UV-B, sola o en combinación con compuestos tópicos puede producir remisiones en la psoriasis y en la dermatitis atópica.

La fotoquimioterapia, en la que se combinan psoralenos, administrados por vía tópica o sistémica, junto con luz UV-A (*psoralen with ultraviolet A light*, PUVA), también resulta eficaz para el tratamiento de la psoriasis y en las primeras fases del linfoma cutáneo de células T y del vitíligo. Los psoralenos son furocumarinas tricíclicas que, cuando se intercalan en el DNA y se exponen a la luz UV-A, forman uniones funcionales con las bases pirimidínicas y al final establecen entrecruzamientos con el DNA. Se considera que son estas modificaciones de la estructura las que dan lugar a una menor síntesis de DNA y guardan relación con la mejoría que se observa en la psoriasis. No se ha aclarado la razón por la que la fotoquimioterapia con PUVA resulta eficaz en el linfoma cutáneo de células T.

Además de sus efectos en el DNA, la fotoquimioterapia con PUVA también estimula la síntesis de melanina, lo que constituye el fundamento para su uso en el vitíligo. La administración oral de 8-metoxipsoraleno y la aplicación de luz UV-A parecen ser lo más eficaz a este respecto, aunque para conseguir una repigmentación satisfactoria pueden requerirse hasta 100 aplicaciones terapéuticas en un intervalo de 12 a 18 meses.

No es de extrañar que los principales efectos adversos de la fototerapia a largo plazo con luz UV-B y la fotoquimioterapia con PUVA remeden los observados en individuos con exposición prolongada, en particular la sequedad de la piel, la queratosis actínica y un mayor riesgo de melanoma y cáncer cutáneo no melanomatoso. A pesar de esos riesgos, el índice terapéutico de las dos modalidades sigue siendo excelente.

LECTURAS ADICIONALES

Lim HW et al: Sunlight, tanning booths, and vitamin D. J Am Acad Dermatol 52:868, 2005

Miller AJ, Mihm MC Jr: Melanoma. N Engl J Med 355:51, 2006

Morison WL: Photosensitivity. N Engl J Med 350:111, 2004

Schade N et al: Ultraviolet B radiation–induced immunosuppression: Molecular mechanisms and cellular alterations. Photochem Photobiol Sci 3:699, 2005

Wong TH, Rees JL: The relation between melanocortin I receptor variation and generation of phenotypic diversity in the cutaneous response to ultraviolet radiation. Peptides 26:1965, 2005

SECCIÓN 10 ALTERACIONES HEMATOLÓGICAS

58 Anemia y policitemia

John W. Adamson, Dan L. Longo

HEMATOPOYESIS Y BASES FISIOLÓGICAS DE LA PRODUCCIÓN DE ERITROCITOS

La *hematopoyesis* es el proceso a través del cual se producen los elementos formes de la sangre. Este proceso está regulado por una serie de etapas que se inician con la célula progenitora hematopoyética pluripotente. Las células progenitoras dan lugar a los eritrocitos, a todas las clases de granulocitos, monocitos y plaquetas, y a las células del sistema inmunitario. No se conoce en detalle el mecanismo molecular exacto (intrínseco del blasto o por la acción de factores extrínsecos), por el cual dicho tipo de célula se compromete dentro de una línea particular. Sin embargo, datos de experimentos en ratones sugieren que las células eritroides provienen de un progenitor eritroide con megacariocito común que no se desarrolla en ausencia de la expresión de los factores de transcripción GATA-1 y FOG-1 (amigo de GATA-1) (cap. 68). Después del compromiso o diferenciación con una línea celular, la célula hemopoyética progenitora y la precursora están cada vez más bajo la influencia reguladora de factores de crecimiento y hormonas. En cuanto a la producción de eritrocitos, la hormona reguladora es la eritropoyetina (EPO). Es necesaria para conservar comprometidas a las células eritroides progenitoras, las cuales, en ausencia de dicha hormona, entrarían en una fase de muerte programada (*apoptosis*). El fenómeno regulado de la producción de eritrocitos es la *eritropoyesis* y en la figura 58-1 se presentan sus elementos básicos.

En la médula ósea, el primer precursor eritroide morfológicamente reconocible es el pronormoblasto. Esta célula puede presentar cuatro a cinco divisiones celulares que dan lugar a la producción de 16 a 32 eritrocitos maduros. Con el incremento en la producción de EPO, o tras su administración exógena como fármaco, se amplifica el número de células progenitoras y, a su vez, aumenta el número de eritrocitos. La regulación de la producción de la propia EPO se relaciona con la disponibilidad de oxígeno.

En los mamíferos, el O_2 se transporta a los tejidos unido a la hemoglobina contenida en los eritrocitos circulantes. El eritrocito maduro tiene un diámetro de 8 µm, es anucleado, tiene forma de disco y presenta una gran capacidad de plegamiento para poder atravesar con éxito la microcirculación; la integridad de su membrana se mantiene mediante la generación intracelular de trifosfato de adenosina (*adenosine triphosphate*, ATP). La producción normal de eritrocitos permite la sustitución diaria de 0.8 a 1% de todos los eritrocitos circulantes en el organismo, dado que el eritrocito promedio tiene una vida

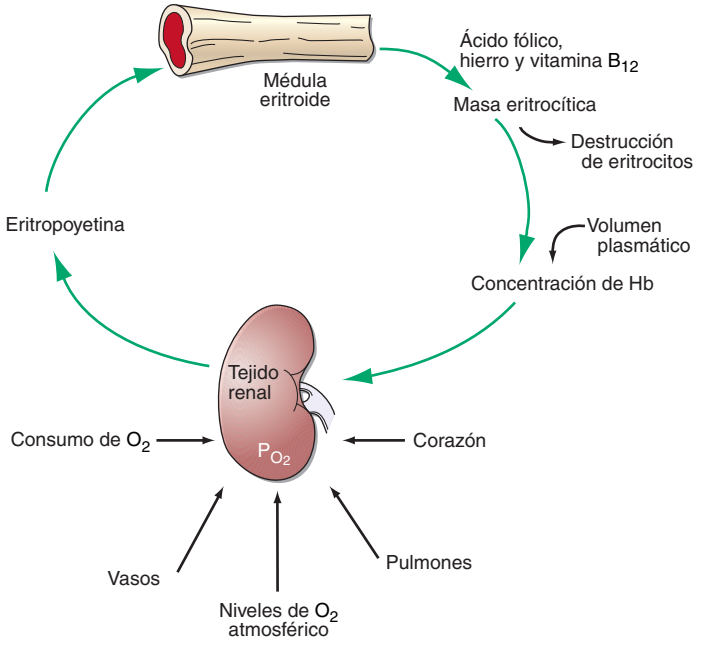

FIGURA 58-1. Regulación fisiológica de la eritropoyesis, con arreglo a la tensión de oxígeno hístico. Hb, hemoglobina.

de 100 a 120 días. El dispositivo encargado de la producción de eritrocitos se denomina *eritrón*. El eritrón es un órgano dinámico constituido por una reserva rápidamente proliferante de precursores celulares eritroides de la médula ósea y una gran masa de eritrocitos maduros circulantes. El tamaño de la masa constituida por los eritrocitos refleja el equilibrio entre la producción y la destrucción de éstos. Las bases fisiológicas de la producción y destrucción de los eritrocitos proporcionan el conocimiento de los mecanismos que pueden dar lugar a anemia.

El regulador fisiológico de la producción de eritrocitos, la hormona glucoproteínica EPO, se sintetiza y libera por las células del revestimiento capilar peritubular en el riñón. Estas células constituyen un tipo de epitelio muy especializado. Una pequeña cantidad de EPO la producen los hepatocitos. El

estímulo fundamental para la producción de EPO es la disponibilidad de O_2 para las necesidades metabólicas hísticas. La disminución del aporte de O_2 al riñón puede dar lugar a una disminución de la masa de eritrocitos (*anemia*), a una alteración de la capacidad de captación del O_2 por parte de la molécula de hemoglobina (*hipoxemia*) o, de manera infrecuente, a reducción del flujo sanguíneo que alcanza el riñón (estenosis de la arteria renal). La EPO controla la producción diaria de eritrocitos y sus concentraciones pueden cuantificarse en plasma mediante técnicas sensibles de inmunoanálisis (la concentración normal es de 10 a 25 U/L). Cuando la concentración de hemoglobina disminuye por debajo de 100 a 120 g/L (10 a 12 g/100 ml) la concentración plasmática de EPO aumenta en proporción con la gravedad de la anemia **(fig. 58-2)**. En la circulación, la EPO presenta una vida media de 6 a 9 h. La EPO actúa mediante su unión a receptores específicos situados en la superficie de los precursores eritroides de la médula, induciendo su proliferación y maduración. Bajo el estímulo de la EPO, la producción de eritrocitos puede aumentar cuatro a cinco veces durante un periodo de una a dos semanas, pero sólo en presencia de los nutrimentos apropiados, en particular el hierro. Por tanto, la capacidad funcional del eritrón requiere una producción renal normal de EPO, una médula eritroide funcional y un aporte apropiado de los sustratos necesarios para la síntesis de hemoglobina. Un defecto en cualesquiera de estos componentes clave puede dar lugar a anemia. Por lo general, la anemia se diagnostica en el laboratorio cuando la concentración de hemoglobina o el hematócrito del paciente disminuyen por debajo de un valor esperado (el intervalo normal). La probabilidad y gravedad de la anemia se definen según la desviación que presentan la hemoglobina/hematócrito del paciente respecto a los valores esperados en las personas normales con edad y sexo similares. La concentración de hemoglobina en el adulto presenta una distribución gaussiana. El valor hematócrito medio en el varón adulto es de 47% (± desviación estándar [*standard deviation,* SD] 7) y en la mujer adulta de 42% (±5). Cualquier valor individual del hematócrito o de la hemoglobina conlleva la posibilidad de una anemia asociada. Así, un hematócrito ≤39% en un varón adulto o <35% en una mujer adulta presenta una probabilidad de sólo 25% de ser normal. Los valores de hemoglobina o hematócrito con sospecha de ser bajos se pueden interpretar más fácilmente cuando existen valores anteriores del mismo paciente con los que se pueden establecer comparaciones. La Organización Mundial de la Salud (OMS) define a la anemia como el nivel de hemoglobina menor de 130 g/L (13 g/100 ml) en varones, y menor de 120 g/L (12 g/100 ml) en mujeres.

Los elementos críticos de la eritropoyesis (producción de EPO, disponibilidad de hierro, capacidad proliferativa de la médula ósea y maduración eficaz de los precursores eritrocíticos) se utilizan para la clasificación inicial de la anemia (véase más adelante en el presente capítulo).

ANEMIA

PRESENTACIÓN CLÍNICA DE LA ANEMIA

Signos y síntomas. La anemia se suele diagnosticar mediante pruebas de detección sistemática de laboratorio con valores patológicos. Sólo de manera ocasional es necesario atender a los pacientes con anemia avanzada acompañada de sus signos y síntomas. La anemia aguda se debe casi siempre a hemorragia o a hemólisis. Si la pérdida hemática es leve, el aumento en el aporte de oxígeno se logra por cambios en la curva de disociación de O_2-hemoglobina, mediada por disminución de pH (acidificación) o por incremento de CO_2 (*efecto de Bohr*). Si la pérdida hemática es aguda, el cuadro clínico es dominado por la hipovolemia y el valor hematócrito y los niveles de hemoglobina no reflejan el volumen sanguíneo perdido. Surgen signos de inestabilidad vascular si la pérdida aguda es de 10 a 15% del volumen sanguíneo total. En los pacientes en cuestión, el problema no es la anemia, sino la hipotensión y el menor riego a órganos. Cuando se pierde repentinamente más de 30% del volumen hemático, la persona no podrá compensar esa situación con los mecanismos usuales de contracción vascular y cambios en el flujo sanguíneo regional. El individuo prefiere estar en decúbito y mostrará hipotensión postural y taquicardia. Si la pérdida volumétrica de sangre excede de 40% (como serían más de 2 L en el adulto de talla promedio), surgirán signos de choque hipovolémico que incluyen confusión, disnea, diaforesis, hipotensión y taquicardia (cap. 101). En este caso el individuo mostrará déficit notable en el riego a órganos vitales y necesitará reposición de volumen inmediata.

En la enfermedad hemolítica aguda, los signos y síntomas dependen del mecanismo que da lugar a la destrucción de los eritrocitos. La hemólisis intravascular con liberación de hemoglobina libre se puede acompañar de dolor agudo en la espalda, presencia de hemoglobina libre en el plasma y la orina, e insuficiencia renal. Los síntomas que acompañan a la anemia de carácter más crónico o progresivo dependen de la edad del paciente y de la suficiencia del aporte de sangre a los órganos más importantes. Los síntomas vinculados a la anemia de grado moderado son fatiga, sensación de debilidad, disnea y taquicardia (en particular al realizar ejercicio). No obstante, dados los mecanismos intrínsecos de compensación que gobiernan la curva de disociación O_2-hemoglobina, la instauración gradual de la anemia, particularmente en los pacientes jóvenes, puede no acompañarse de signos o síntomas hasta que la propia anemia es grave [hemoglobina <70 a 80 g/L (7 a 8 g/100 ml)]. Cuando la anemia se instaura en un periodo de días o semanas, el volumen total de sangre es normal o está ligeramente aumentado, y los cambios que se producen en el gasto cardiaco y en el flujo sanguíneo regional facilitan la compensación de la pérdida global y la capacidad de transporte de O_2. Los cambios de la posición de la curva de disociación O_2-hemoglobina explican parte de la respuesta compensatoria frente a la anemia. En los casos de anemia crónica, aumenta la concentración intracelular de 2,3-bisfosfoglicerato, desplazando a la derecha la curva de disociación y facilitando la descarga de O_2. Este mecanismo de compensación permite mantener el aporte hístico de O_2 en valores normales sólo cuando el déficit de la concentración de hemoglobina es de 20 a 30 g/L (2 a 3 g/100 ml). Por último, otro mecanismo de protección del aporte de O_2 a los órganos vitales consiste en el cortocircuito de la sangre desde los órganos que tienen un aporte sanguíneo relativamente abundante, en particular el riñón, el intestino y la piel.

Ciertos trastornos se acompañan con frecuencia de anemia. Los cuadros de inflamación crónica (p. ej., infección, artritis reumatoide) se vinculan con una anemia de grado leve a moderado, mientras que los procesos linfoproliferativos como la leucemia linfocítica crónica y algunas otras neoplasias de células B se pueden asociar a una hemólisis autoinmunitaria.

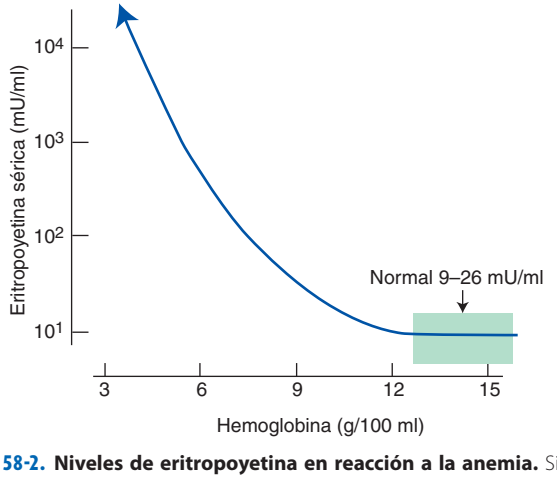

FIGURA 58-2. Niveles de eritropoyetina en reacción a la anemia. Si el nivel de hemoglobina disminuye a 120 g/L (12 g/100 ml), aumentan logarítmicamente los niveles de eritropoyetina plasmática. En caso de nefropatías o inflamaciones crónicas, de manera típica los niveles de EPO son menores de lo que cabe esperar en relación con un nivel particular de anemia. Al envejecer las personas, el nivel de eritropoyetina necesario para conservar los niveles normales de hemoglobina al parecer aumenta. *(Con autorización de Hillman et al.)*

ESTUDIO DEL PACIENTE: Anemia

La evaluación del paciente con anemia requiere una anamnesis y una exploración física cuidadosas. Siempre se deben tener en cuenta los antecedentes nutricionales relacionados con la ingestión de fármacos o alcohol, así como los antecedentes familiares de anemia. Algunos orígenes étnicos o geográficos se relacionan con una mayor probabilidad de trastornos hereditarios de la molécula de hemoglobina o del metabolismo intermediario. La deficiencia de deshidrogenasa de glucosa-6-fosfato (*glucose-6-phosphate dehydrogenase*, G6PD) y algunas hemoglobinopatías se observan con mayor frecuencia en personas con antepasados del Oriente cercano o en África, incluidos afroestadounidenses que han tenido una elevada frecuencia de deficiencia de G6PD. Otra información que puede resultar útil es la exposición a determinados agentes o fármacos tóxicos y los síntomas relacionados con otras enfermedades que se acompañan por lo común de anemia. Entre ellos se incluyen los síntomas y signos de hemorragia, fatiga, malestar, fiebre, pérdida de peso, sudación nocturna y otros síntomas de carácter generalizado. Los datos más útiles relativos a los mecanismos de la anemia puede aportarlos la exploración física mediante la detección de infección, sangre en heces, linfadenopatía, esplenomegalia o petequias. La esplenomegalia y la linfadenopatía sugieren la presencia de una enfer-

CUADRO 58-1 MÉTODOS DE LABORATORIO EN EL DIAGNÓSTICO DE ANEMIA

I. Biometría hemática completa (CBC)
- A. Recuento eritrocítico
  - 1. Hemoglobina
  - 2. Valor hematócrito
  - 3. Recuento de reticulocitos
- B. Índices eritrocíticos
  - 1. Volumen corpuscular medio (MCV)
  - 2. Hemoglobina corpuscular media (MCH)
  - 3. Concentración media de hemoglobina corpuscular (MCHC)
  - 4. Amplitud de la distribución eritrocítica (RDW)
- C. Índices leucocíticos
  - 1. Recuento diferencial
  - 2. Segmentación nuclear de neutrófilos
- D. Recuento plaquetario
- E. Morfología celular
  - 1. Tamaño de las células
  - 2. Contenido de hemoglobina
  - 3. Anisocitosis
  - 4. Poiquilocitosis
  - 5. Policromasia

II. Estudios de aporte de hierro
- A. Hierro sérico
- B. Capacidad total de unión con hierro
- C. Ferritina sérica

III. Examen medular
- A. Material aspirado
  - 1. Proporción M/E[a]
  - 2. Morfología celular
  - 3. Tinción de hierro
- B. Biopsia
  - 1. Celularidad
  - 2. Morfología

[a] Cociente M/E, cociente entre precursores mieloides y eritroides.

CUADRO 58-3 CAMBIOS EN LOS VALORES DE HEMOGLOBINA Y HEMATÓCRITO NORMAL CON LA EDAD Y EL EMBARAZO

Edad y sexo	Hemoglobina en g/100 ml	Valor hematócrito, %
Neonato	17	52
Niño	12	36
Adolescente	13	40
Varón adulto	16 (±2)	47 (±6)
Mujer adulta (que menstrúa)	13 (±2)	40 (±6)
Mujer adulta (posmenopáusica)	14 (±2)	42 (±6)
Durante el embarazo	12 (±2)	37 (±6)

Fuente: Hillman y colaboradores.

medad linfoproliferativa subyacente, mientras que las petequias sugieren una disfunción plaquetaria. Para establecer el momento de inicio suelen resultar útiles estudios de laboratorio atrasados.

En el paciente anémico, la exploración física puede permitir la detección de latido cardiaco vigoroso, pulsos periféricos intensos y un soplo sistólico "de flujo". La piel y las mucosas pueden presentar palidez cuando la hemoglobina es menor de 80 a 100 g/L (8 a 10 g/100 ml). Esta parte de la exploración física se debe centrar en aquellas zonas en las que los vasos están cerca de la superficie, como las mucosas, los lechos ungueales y los surcos palmares. Si los surcos palmares tienen una coloración más clara que la piel adyacente cuando la mano está en hiperextensión, por lo general la concentración de hemoglobina es menor de 80 g/L (8 g/100 ml).

EVALUACIÓN ANALÍTICA. En el cuadro 58-1 se recogen las pruebas utilizadas en el estudio diagnóstico inicial de la anemia. Como parte de la evaluación es necesaria una biometría hemática completa (*complete blood count*, CBC) sistemática que incluya la concentración de hemoglobina, el hematócrito y los índices eritrocíticos: volumen corpuscular medio (*mean cell volume*, MCV) en femtolitros, hemoglobina corpuscular media (*mean cell hemoglobin,* MCH) en picogramos por célula, y concentración media de hemoglobina corpuscular por volumen de eritrocitos (*mean concentration of hemoglobin per volume of red cells*, MCHC) en gramos por litro (fuera del SI: gramos por decilitro [100 ml]). Los índices eritrocíticos se calculan como está reflejado en el cuadro 58-2, mientras que las variaciones normales del RSC con respecto a la edad se incluyen en el cuadro 58-3. Diversos factores fisiológicos influyen en los valores de la CBC, como la edad, el sexo, el embarazo, el consumo de cigarrillos y la altitud. En los varones y las mujeres que viven en grandes altitudes o que fuman intensamente se pueden observar valores de hemoglobina en el límite alto de la normalidad. Las elevaciones que presentan los fumadores reflejan la compensación normal debida al desplazamiento del O_2 por el CO en su unión a la hemoglobina. Otra fuente importante de información la constituyen el recuento de reticulocitos y las mediciones relativas al hierro como hierro sérico, la *capacidad total de fijación de hierro* ([*total iron-binding capacity,* TIBC]; una medida indirecta de la concentración de transferrina) y la *concentración sérica de ferritina*. Por lo común, las alteraciones importantes en los índices eritrocíticos reflejan trastornos de la maduración o déficit de hierro. Es importante la evaluación minuciosa de una extensión de sangre periférica, y los laboratorios clínicos suelen encargarse de la descripción de eritrocitos y leucocitos, el recuento diferencial leucocítico y el número de plaquetas. En los pacientes con anemia grave y alteraciones de la morfología de los eritrocitos, el aspirado o la biopsia de la médula ósea pueden ser importantes para establecer el diagnóstico. Otras pruebas útiles en el diagnóstico de las anemias específicas se exponen en los capítulos dedicados a cada una de ellas.

Los componentes de la CBC también son útiles para la clasificación de la anemia. La *microcitosis* se refleja por un MCV menor del normal (<80), mientras que sus valores altos (>100) indican *macrocitosis*. La MCH y la MCHC pueden reflejar defectos de la síntesis de hemoglobina (*hipocromía*). Los contadores celulares automáticos ofrecen la amplitud de la distribución del volumen eritrocítico (*red cell volume distribution width,* RDW). El MCV (que representa el nivel máximo de la curva de distribución) no es sensible a la aparición de poblaciones pequeñas de elementos macrocíticos o microcíticos. Un técnico de laboratorio experto es capaz de identificar poblaciones menores de células grandes o pequeñas, así como de células hipocrómicas, antes de que se modifiquen los índices eritrocíticos.

Frotis de sangre periférica. El frotis de sangre periférica aporta información importante relativa a los defectos de la producción de eritrocitos. Como complemento a los índices eritrocíticos, el frotis sanguíneo también revela variaciones de tamaño (*anisocitosis*) y de forma (*poiquilocitosis*) celulares. Por lo común, el grado de anisocitosis se correlaciona con los aumentos de la RDW o en el intervalo de tamaños celulares. La poiquilocitosis sugiere un defecto de la maduración de los precursores eritrocíticos en la médula ósea o una fragmentación de los eritrocitos circulantes. El frotis de sangre también puede descubrir una *policromasia*, es decir, la presencia de eritrocitos que son ligeramente mayores de lo normal y que presentan una coloración azul grisácea en la tinción de Wright-Giemsa. Estas células son reticulocitos que han salido prematuramente de la médula ósea, y su color se debe a la presencia de cantidades residuales de RNA ribosómico. Estas células aparecen en la circulación como respuesta a la estimulación con EPO o cuando se ha producido una alteración arquitectónica de la médula ósea (por fibrosis, infiltración por células malignas, etc.) que da lugar a su liberación desordenada desde la propia médula. La aparición de eritrocitos nucleados, cuerpos de Howell-Jolly, células diana (dianocitos) células falciformes y otras puede aportar datos respecto a trastornos específicos (figs. 58-3 a 58-11).

CUADRO 58-2 ÍNDICES ERITROCÍTICOS

Índice	Valor normal
Volumen corpuscular medio (MCV) = (valor hematócrito × 10)/(recuento eritrocítico × 10^6)	90 ± 8 fl
Hemoglobina corpuscular media (MCH) = (hemoglobina × 10)/(recuento eritrocítico × 10^6)	30 ± 3 pg
Concentración de hemoglobina corpuscular media = (hemoglobina × 10)/valor hematócrito o MCH/MCV	33 ± 2%

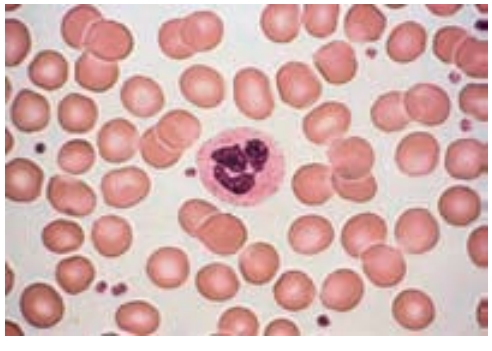

FIGURA 58-3. Imagen normal de un frotis de sangre (tinción de Wright). El campo de gran aumento revela eritrocitos normales, un neutrófilo y unas pocas plaquetas. *(De Hillman et al.)*

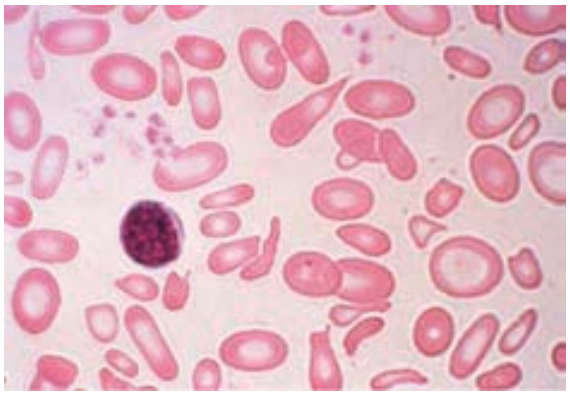

FIGURA 58-4. Imagen de anemia ferropénica profunda. La presencia de eritrocitos microcíticos e hipocrómicos menores que el núcleo de un linfocito, conlleva variación notable de su tamaño (anisocitosis) y forma (poiquilocitosis). *(De Hillman et al.)*

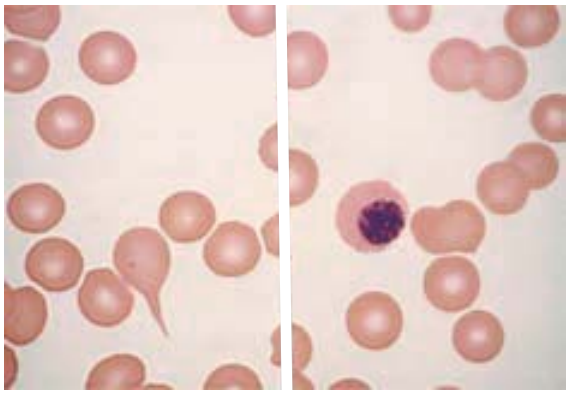

FIGURA 58-7. Cambios eritrocíticos en la mielofibrosis. La imagen de la mitad izquierda es la de un dacriocito. En la mitad derecha se observa un eritrocito con núcleo. Las dos formas aparecen en la mielofibrosis con hematopoyesis extramedular.

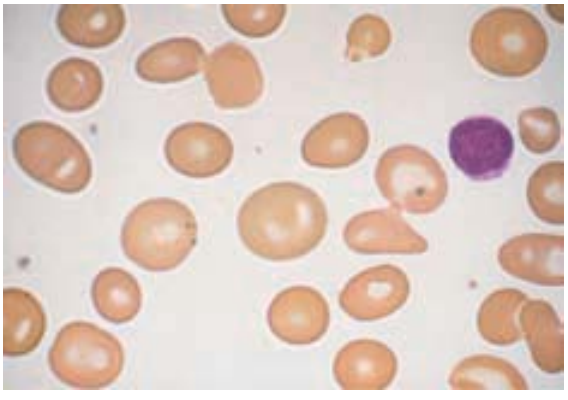

FIGURA 58-5. Macrocitosis. Los eritrocitos tienen mayor tamaño que un linfocito pequeño y tienen una dotación adecuada de hemoglobina. Otros macrocitos tienen forma oval, por lo cual se les ha llamado macroovalocitos.

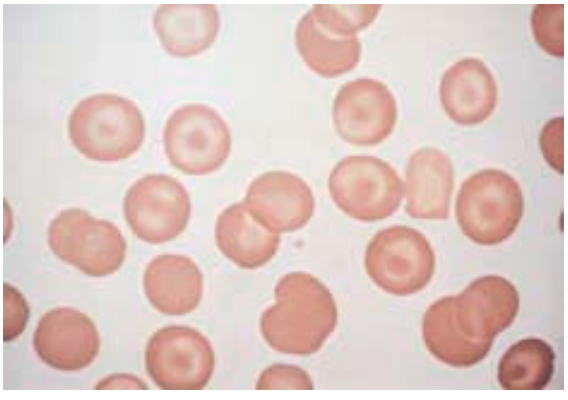

FIGURA 58-8. Dianocitos. El aspecto de estas células se asemeja a un "ojo de buey" y aparecen en la talasemia y en hepatopatías. *(De Hillman et al.)*

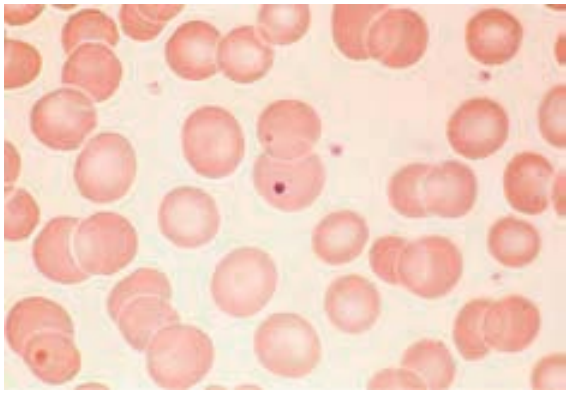

FIGURA 58-6. Cuerpos de Howell-Jolly. En caso de que el bazo no sea funcional, no son "eliminados" los restos nucleares de los eritrocitos y subsisten en la forma de pequeñas inclusiones azules que se tiñen de manera homogénea con la técnica de Wright. *(De Hillman et al.)*

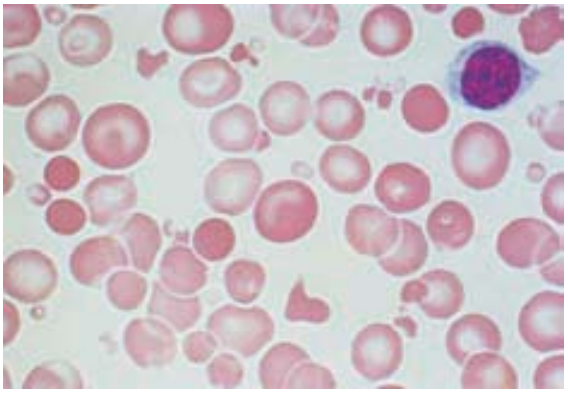

FIGURA 58-9. Fragmentación de eritrocitos. Los eritrocitos pueden fragmentarse en presencia de cuerpos extraños en la circulación, como válvulas cardiacas mecánicas o en casos de daño por calor. *(De Hillman et al.)*

Recuento de reticulocitos. El recuento preciso de reticulocitos es clave para la clasificación inicial de la anemia. En general, los reticulocitos son eritrocitos que se han liberado recientemente de la médula ósea. Se identifican mediante la tinción con un colorante supravital que precipita el RNA ribosómico residual (fig. 58-12). Estos precipitados aparecen como un punteado azul o negro. Este RNA residual metaboliza durante las primeras 24 a 36 h del ciclo vital del reticulocito en la circulación. En condiciones normales, el recuento de reticulocitos oscila entre 1 y 2%, y refleja la sustitución diaria de 0.8 a 1.0% de la población eritrocítica circulante. Un recuento reticulocítico proporciona una medida fiable de la producción de eritrocitos.

En la clasificación inicial de la anemia, el recuento de reticulocitos del paciente se equipara a la respuesta reticulocítica esperada. En general, si las respuestas de la EPO y de la médula ósea eritroide frente a la anemia moderada [hemoglobina <100 g/L (10 g/100 ml)] son normales, el índice de producción de eritrocitos aumenta hasta dos o tres veces su nivel normal durante los 10 días siguientes desde el inicio de la anemia. En un contexto de anemia establecida, la respuesta de los reticulocitos menor de dos o tres veces su valor normal indica una respuesta medular insuficiente.

Para poder utilizar el recuento de reticulocitos en la estimación de la respuesta medular son necesarias dos correcciones. La primera corrección

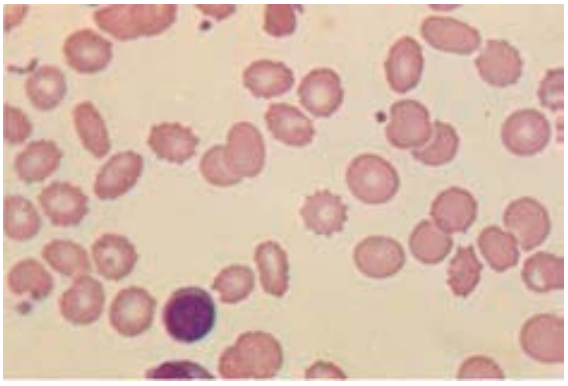

FIGURA 58-10. Imagen hemática en la uremia. En esta enfermedad los eritrocitos pueden tener innumerables proyecciones de espaciamiento regular, a manera de espinas finas. Las células llamadas equinocitos pueden diferenciarse fácilmente de los acantocitos con espículas irregulares que se muestran en la figura 58-11.

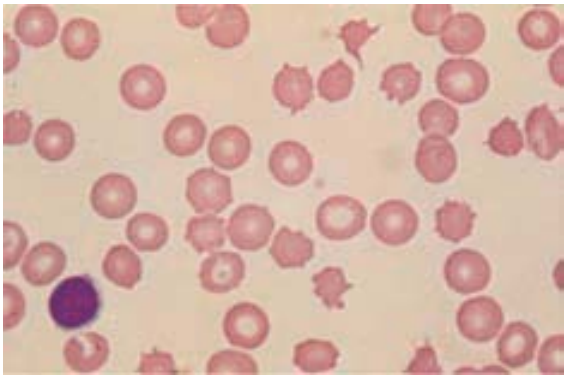

FIGURA 58-11. Acantocitos. Estas células se identifican como eritrocitos deformes que contienen algunas proyecciones espiculares de distribución irregular. A las células con estas anomalías morfológicas se les llama acantocitos.*(De Hillman et al.)*

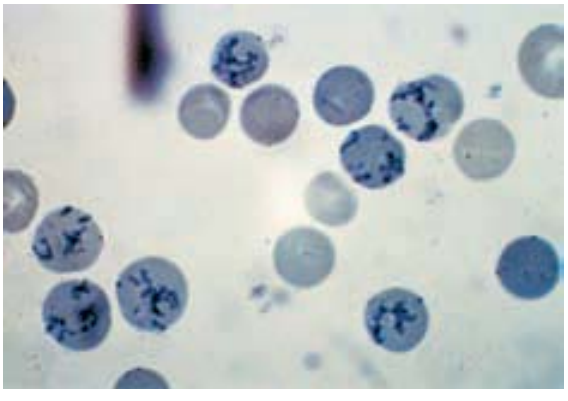

FIGURA 58-12. Reticulocitos. La tinción con azul de metileno pone de manifiesto residuos de RNA en los eritrocitos jóvenes. *(De Hillman et al.)*

permite ajustar el recuento de reticulocitos con el número reducido de eritrocitos circulantes. En la anemia puede estar aumentado el porcentaje de reticulocitos sin que se hayan producido modificaciones de su número absoluto. Para corregir este efecto, se multiplica el porcentaje de reticulocitos por el cociente entre la hemoglobina o el hematócrito del paciente y la hemoglobina/hematócrito esperados según la edad y el sexo del paciente (cuadro 58-4). Esta corrección proporciona una estimación del recuento de reticulocitos corregido para considerar la anemia. Para convertir el recuento de reticulocitos corregido en un índice de producción medular es necesaria una segunda corrección que depende de si algunos de los reticulocitos circulantes se han liberado prematuramente de la médula ósea. Para esta segunda corrección se estudia el frotis de sangre periférica con objeto de comprobar si existen macrocitos policromatófilos. Estas células, que

CUADRO 58-4 CÁLCULO DEL ÍNDICE DE PRODUCCIÓN DE RETICULOCITOS

Corrección #1 en anemia:
Esta corrección nos da el recuento absoluto de reticulocitos
En una persona con un recuento de reticulocitos de 9%, hemoglobina de 7.5 g/100 ml, valor hematócrito de 23%, el recuento absoluto es
$= 9 \times (7.5/15)$ [o $\times (23/45)$] $= 4.5\%$

Corrección #2, correspondiente a la vida más larga de los reticulocitos liberados prematuramente en la sangre:
Esta corrección nos da el índice de producción de reticulocitos
En una persona con un recuento de reticulocitos de 9%, hemoglobina de 7.5 g/100 ml y valor hematócrito de 23%, el índice de producción de reticulocitos será

$$= 9 \times \frac{(7.5/15)(\text{corrección de la hemoglobina})}{2\ (\text{corrección correspondiente al tiempo de maduración})} = 2.25$$

son reticulocitos liberados de manera prematura, se denominan células "de desplazamiento"; en la figura 58-13 se muestra la relación entre el grado de desplazamiento y el factor de corrección del mismo que es necesario. Esta corrección es imprescindible debido a que las células liberadas de forma prematura sobreviven como reticulocitos en la circulación durante más de un día, dando lugar de esta manera a una estimación falsamente alta de la producción diaria de eritrocitos. Si está aumentada la policromatofilia, el recuento de reticulocitos (ya corregido respecto a la anemia) se debe dividir de nuevo por un factor de dos para tener en cuenta el tiempo de maduración más prolongado de estas células. El segundo factor de corrección varía entre uno y tres, según la gravedad de la anemia. En general, se usa una corrección de dos. En el cuadro 58-4 se muestra una corrección adecuada. Cuando no se observan células policromatófilas en el frotis de sangre periférica, no resulta necesaria la segunda corrección. El recuento de reticulocitos con la doble corrección se denomina *índice de producción de reticulocitos*, y proporciona una estimación de la producción de la médula ósea con respecto a la normalidad.

La liberación prematura de los reticulocitos se debe normalmente al incremento de la estimulación por la EPO. Sin embargo, cuando la integridad del proceso de liberación medular se pierde debido a una infiltración tumoral, fibrosis u otros trastornos, la aparición de eritrocitos nucleados o de macrocitos policromatófilos todavía hace necesaria la segunda corrección de los reticulocitos. La corrección de desplazamiento siempre se debe aplicar cuando el paciente presenta anemia y un recuento de reticulocitos muy alto, para obtener un índice verdadero de la producción eficaz de eritrocitos. Los pacientes con anemia hemolítica crónica grave pueden aumentar su producción de eritrocitos hasta seis o siete veces. Por tanto, esta medición de manera aislada confirma el hecho de que el paciente presenta

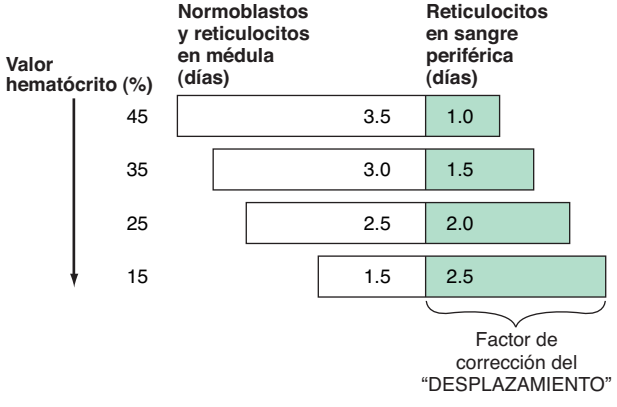

FIGURA 58-13. Corrección del número de reticulocitos. Para utilizar el número de reticulocitos como indicador de la producción eritroide eficaz, es necesario corregir el número de tales células con base en el nivel de anemia y la vida circulante de los reticulocitos. Se necesitan unos 4.5 días para que las células eritroides maduren. Con niveles normales del valor hematócrito, pasan a la circulación con una edad aproximada de un día, en la forma de reticulocitos. Sin embargo, en la anemia de diversos grados se liberan prematuramente células eritroides de la médula ósea. Casi todos los pacientes acuden al médico cuando su nivel hematócrito es cercano a 25, y es por eso que suele utilizarse el factor de corrección de dos, porque los reticulocitos observados vivirán dos días en la circulación antes de perder su ácido ribonucleico.

CUADRO 58-5 RESPUESTA MEDULAR NORMAL A LA ANEMIA

Valor hematócrito	Índice de producción	Reticulocitos (incluidas correcciones)	Razón de células mieloides/eritroides en la médula
45	1	1	3:1
35	2.0-3.0	4.8%/3.8/2.5	2:1-1:1
25	3.0-5.0	14%/8/4.0	1:1-1:2
15	3.0-5.0	30%/10/4.0	1:1-1:2

una respuesta apropiada a la EPO, una médula ósea cuyo funcionalismo es normal y una reserva suficiente de hierro para satisfacer las demandas impuestas por la formación de nuevos eritrocitos. En el **cuadro 58-5** se ilustra la reacción normal de la médula a la anemia. Cuando el índice de producción de reticulocitos es menor de dos en una situación de anemia establecida, debe existir un defecto de la proliferación o de la maduración de la médula eritroide.

Determinaciones del aporte y la reserva de hierro. Las determinaciones analíticas que reflejan la disponibilidad de hierro para la síntesis de hemoglobina son la concentración sérica de hierro, la TIBC y el porcentaje de saturación de la transferrina. El porcentaje de saturación de la transferrina se obtiene al dividir la concentración sérica de hierro (× 100) por la TIBC. La concentración sérica de hierro normal oscila entre 9 y 27 µmol/L (50 a 150 µg/100 ml), mientras que la TIBC normal es de 54 a 64 µmol/L (300 a 360 µg/100 ml); la saturación de la transferrina varía entre 25 y 50%. La variación circadiana de la concentración sérica de hierro da lugar a una oscilación del porcentaje de saturación de la transferrina. La concentración sérica de ferritina se utiliza para evaluar la reserva corporal total de hierro. El varón adulto presenta una concentración sérica de ferritina promedio cercana a 100 µg/L, correspondiente a una reserva de hierro cercana a 1 g. La mujer adulta presenta una concentración sérica de ferritina promedio de sólo 30 µg/L, en correspondencia con una reserva de hierro menor (300 mg). Un nivel sérico de ferritina de 10 a 15 µg/L indica el agotamiento de la reserva corporal de hierro. No obstante, la ferritina es también un reactivo de fase aguda y, en situaciones de inflamación aguda o crónica puede aumentar varias veces por encima de su concentración basal. Como norma, una concentración sérica de ferritina >200 µg/L indica que existe por lo menos algo de hierro en la reserva hística.

Estudio de la médula ósea. Los datos del material de médula ósea (aspirado) y la extensión o la biopsia con aguja son útiles en la evaluación de algunos sujetos con anemia. En individuos con anemia hipoproliferativa y nivel de hierro normal, conviene estudiar la médula ósea. El estudio en cuestión permite diagnosticar mielopatías primarias como la mielofibrosis, algún defecto en la maduración de eritrocitos o una enfermedad infiltrante **(figs. 58-14** a **58-16)**. El aumento o la disminución de alguna de las líneas celulares (mieloide frente a eritroide) en comparación con las otras se puede detectar mediante el recuento diferencial de células nucleadas en un frotis de médula ósea [el cociente mieloide/eritroide (M/E)]. Un paciente con anemia hipoproliferativa (véase más adelante en el presente capítulo) y un índice de producción de reticulocitos menor de dos debe presentar un cociente M/E de dos o 3:1. Por lo contrario, los pacientes con enfermedad hemolítica y un índice de producción mayor de tres tendrán un cociente M/E de por lo menos 1:1. Los trastornos de la maduración se identifican por la discrepancia existente entre un cociente M/E alto y un índice de producción de reticulocitos bajo (véase más adelante en el presente capítulo). La biopsia y el frotis de médula ósea se pueden teñir para estudiar la presencia de la reserva de hierro o del propio hierro en los eritrocitos en desarrollo. El hierro de reserva está en forma de ferritina o *hemosiderina*. En los frotis de médula ósea preparados de manera cuidadosa, normalmente se pueden observar pequeños gránulos de ferritina en 20 a 40% de los eritroblastos en desarrollo. Estas células se denominan *sideroblastos*.

OTRAS DETERMINACIONES ANALÍTICAS. Existen otras determinaciones analíticas que pueden resultar útiles para confirmar diagnósticos específicos. **En los capítulos 98 a 102 se recogen los detalles de estas determinaciones y su indicación en procesos patológicos específicos.**

DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN DE LA ANEMIA

Clasificación inicial de la anemia. La clasificación funcional de la anemia la divide en tres categorías principales que son: 1) la causada por defectos en la producción medular (*hipoproliferación*); 2) defectos en la maduración de eritrocitos (*eritropoyesis ineficaz*), y 3) acortamiento de la vida de los eritrocitos (*pérdida hemática/hemólisis*). La clasificación se incluye en la **figura 58-17**. La anemia hipoproliferativa se observa característicamente en los casos con un índice de producción de reticulocitos bajo, junto con modificaciones mínimas o ausentes de la morfología de los eritrocitos (anemia normocítica, normocrómica) (cap. 98). Típicamente, los trastornos de la maduración conllevan una elevación ligera o moderada del índice de producción de reticulocitos junto a índices eritrocíticos macrocítico (cap. 100) o microcítico (caps. 98 y 99). El aumento de la destrucción de eritrocitos debido a hemólisis da lugar a un incremento del índice de producción de reticulocitos hasta por lo menos un valor tres veces superior al normal (cap. 101), a condición de que exista el hierro necesario para la síntesis de hemoglobina. La anemia de origen hemorrágico no suele acompañarse de índices de producción superiores de 2.0 a 2.5 veces el valor normal debido a las limitaciones que impone la disponibilidad de hierro sobre la expansión de la médula eritroide.

En el primer nodo de decisión de la clasificación de la anemia, un índice de producción de reticulocitos >2.5 indica que lo más probable es una hemólisis. Un índice de producción de reticulocitos menor de dos indica una anemia hipoproliferativa o un trastorno de la maduración. A menudo, estas dos últimas

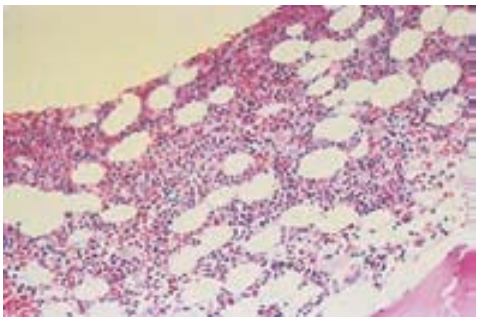

FIGURA 58-14. Imagen de la médula ósea normal. Vista de menor aumento de un corte de médula normal teñido con hematoxilina y eosina. Obsérvese que los elementos nucleados abarcan casi 40 a 50% y que la grasa (*zonas claras*) comprende de casi 50 a 60% del área. *(De Hillman et al.)*

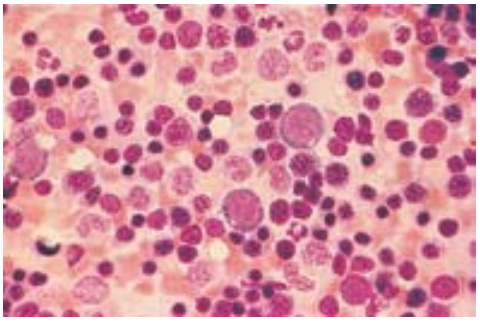

FIGURA 58-15. Hiperplasia eritroide. La médula en este caso muestra aumento en la fracción de células de la línea eritroide, como podría observarse cuando la médula normal establece compensación en casos de pérdida hemática aguda o hemólisis. La razón M/E es de 1:1, aproximadamente. *(De Hillman et al.)*

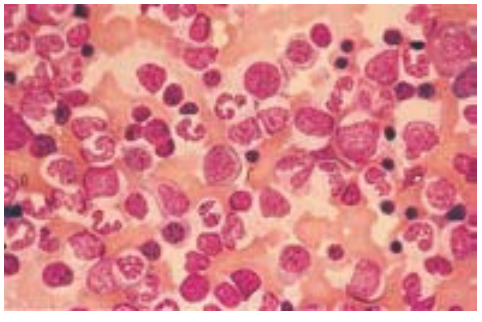

FIGURA 58-16. Hiperplasia mieloide. En este caso, la médula muestra aumento en la fracción de células de la línea mieloide o granulocítica, como puede observarse en la médula normal que reacciona a una infección. La razón M/E es mayor que la normal de 3:1. *(De Hillman et al.)*

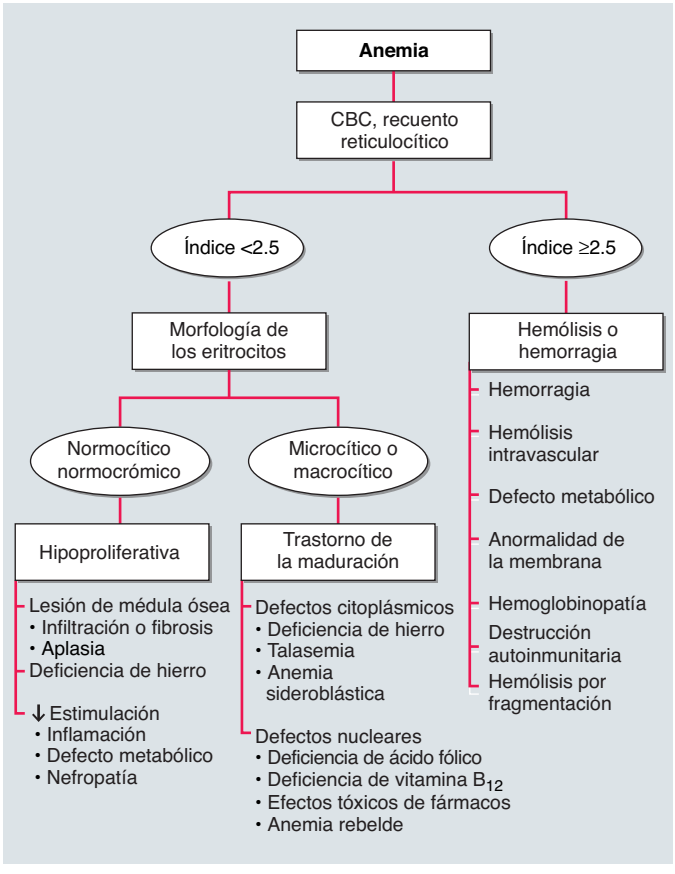

FIGURA 58-17. Clasificación fisiológica de las anemias. CBC, biometría hemática completa.

posibilidades se pueden diferenciar mediante los índices eritrocíticos, bien por el estudio del frotis de sangre periférica o a través del estudio de la médula ósea. Cuando los índices eritrocíticos son normales, la anemia es casi con toda seguridad de tipo hipoproliferativo. Los trastornos de la maduración se caracterizan por una producción ineficaz de eritrocitos y un índice de producción de reticulocitos bajo, además de eritrocitos con formas extrañas (macrocitos o microcitos hipocrómicos) en el frotis de sangre periférica. En los casos de anemia hipoproliferativa no se observa hiperplasia eritroide en la médula, mientras que aquéllos con producción ineficaz de eritrocitos muestran hiperplasia eritroide y un cociente M/E <1:1.

Anemias hipoproliferativas. Hasta 75% o más de todos los casos de anemia son de tipo hipoproliferativo. La anemia hipoproliferativa refleja un fracaso absoluto o relativo de la médula, en la que el componente eritroide no ha proliferado adecuadamente con respecto al grado de anemia. La mayor parte de las anemias de tipo hipoproliferativo se deben a un déficit de hierro de grado leve a moderado, o bien a inflamación. La anemia hipoproliferativa puede deberse a lesión medular, déficit de hierro o estimulación insuficiente de la EPO. La última posibilidad puede reflejar una alteración de la función renal, una supresión de la producción de EPO por citocinas inflamatorias como la interleucina 1, o bien una disminución de las necesidades hísticas de O_2 debido a enfermedades metabólicas como el hipotiroidismo. Sólo en pocos casos la médula ósea es incapaz de producir eritrocitos en cantidad suficiente, y esta situación es más frecuente en los pacientes con insuficiencia renal. En el caso de la diabetes mellitus o el mieloma, la deficiencia de EPO puede ser más intensa de la que cabría anticipar con base en el grado de insuficiencia renal. En términos generales, las anemias hipoproliferativas se caracterizan por la presencia de eritrocitos normocíticos y normocrómicos, aunque en situaciones de déficit de hierro de grado leve o de inflamación crónica de larga evolución se pueden observar células microcíticas e hipocrómicas. Las determinaciones analíticas clave para distinguir las diferentes formas de anemia hipoproliferativa son la concentración sérica de hierro y la capacidad de fijación de hierro, la evaluación de las funciones renal y tiroidea, la biopsia o el aspirado de médula ósea para descartar una lesión medular o un proceso infiltrativo, y la concentración sérica de ferritina para evaluar la reserva de hierro. En ocasiones es necesaria una tinción para la demostración de hierro en la muestra medular con objeto de establecer el modelo de distribución del hierro. Los pacientes con anemia secundaria a inflamación aguda o crónica muestran un modelo distintivo de concentración sérica de hierro (baja), TIBC (normal o baja), porcentaje de saturación de la transferrina (baja) y concentración sérica de ferritina (normal o alta). Los cambios mencionados en las cifras de hierro fueron desencadenados por la hepcidina, hormona reguladora del hierro, cuya cantidad aumenta en la inflamación (cap. 98). Se observa un modelo característico en las situaciones de déficit leve o moderado de hierro (concentración sérica de hierro baja, TIBC alta, porcentaje de saturación de la transferrina bajo, concentración sérica de ferritina baja) (cap. 98). Por lo común, la lesión medular producida por un fármaco, como los antirretrovíricos utilizados en el tratamiento de la infección por VIH, los cuadros de tipo infiltrativo por leucemia o linfoma y los cuadros de aplasia medular se pueden diagnosticar a través de las características morfológicas celulares observadas en el frotis de sangre periférica y en la médula ósea. En los casos de enfermedad infiltrativa o fibrosis suele ser necesaria la biopsia medular.

Trastornos de la maduración. La presencia de una anemia con índice de producción de reticulocitos bajo, macro o microcitosis en el frotis de sangre periférica, e índices eritrocíticos anómalos sugiere un trastorno de la maduración. Los trastornos de la maduración se clasifican en dos categorías: defectos de la maduración nuclear que conllevan macrocitosis y alteración del desarrollo medular, y defectos de la maduración citoplásmica vinculados a microcitosis e hipocromía que suelen deberse a alteraciones de la síntesis de hemoglobina. El índice inadecuadamente bajo de la producción de reticulocitos refleja la eritropoyesis ineficaz que es consecuencia de la destrucción intramedular de eritroblastos en desarrollo. El estudio de la médula roja indica hiperplasia eritroide.

Los defectos de la maduración nuclear se deben a déficit de vitamina B_{12} o de ácido fólico, a lesión producida por fármacos o a mielodisplasia. Los fármacos que interfieren con el metabolismo del DNA celular, como el metotrexato o los agentes alquilantes, pueden dar lugar a un defecto de la maduración nuclear. El alcohol, por sí mismo, también es capaz de causar macrocitosis y un grado variable de anemia, aunque por lo común esta situación coincide con un déficit de ácido fólico. Las mediciones de ácido fólico y de vitamina B_{12} son muy importantes no sólo para identificar el déficit vitamínico específico sino también debido a que reflejan mecanismos patógenos diferentes.

Los defectos de la maduración citoplásmica se deben a un déficit grave de hierro o a alteraciones de la síntesis de la globina o del grupo hemo. El déficit de hierro ocupa una posición no habitual en la clasificación de la anemia. Cuando la anemia por déficit de hierro es de grado leve a moderado, disminuye la proliferación eritroide medular y la anemia se clasifica como hipoproliferativa. No obstante, si la anemia es grave y prolongada, la médula eritroide es hiperplásica a pesar del aporte de hierro insuficiente y, por ello, la anemia se clasifica en el grupo de eritropoyesis ineficaz con defecto de la maduración citoplásmica. En cualquier caso, la disminución del índice de producción de reticulocitos, la microcitosis y un modelo clásico de valores relativos al hierro permiten establecer el diagnóstico y diferenciar el déficit de hierro fácilmente de otros defectos de la maduración citoplásmica como las talasemias. Los defectos de la síntesis del hemo, a diferencia de lo que ocurre con los defectos de la síntesis de globina, son poco frecuentes y pueden ser adquiridos o hereditarios (cap. 352). Las alteraciones de origen adquirido se suelen asociar a mielodisplasia, pueden concurrir con anemia macrocitica o microcítica, y a menudo se vinculan con un exceso de hierro mitocondrial. En estos casos, el hierro es captado por las mitocondrias de las células eritroides en desarrollo, pero no es incorporado en el hemo. Las mitocondrias cargadas de hierro rodean al núcleo de la célula eritroide formando un anillo. Mediante el descubrimiento característico de estos sideroblastos en anillo en las tinciones para demostración de hierro sobre tejido medular, se puede establecer el diagnóstico de anemia sideroblástica, que casi siempre refleja una mielodisplasia. De nuevo, los parámetros relativos al hierro son útiles en el diagnóstico diferencial y el tratamiento de estos pacientes.

Hemorragia y anemia hemolítica. Al contrario de las anemias que se relacionan con un índice de producción de reticulocitos excesivamente bajo, la hemorragia y la hemólisis se vinculan con índices de producción ≥2.5 veces el valor normal. La eritropoyesis estimulada queda reflejada en el frotis de sangre periférica por la aparición de un número aumentado de macrocitos policromatófilos. El estudio de la médula ósea no está indicado cuando el índice de producción de reticulocitos aumenta apropiadamente. Los índices eritrocíticos son por lo regular normocíticos o ligeramente macrocíticos, lo que refleja el aumento del número de reticulocitos. La hemorragia aguda no se acompaña de un aumento del índice de producción de reticulocitos, debido al tiempo que requiere el aumento de la producción de EPO y, por tanto, la proliferación medular. La hemorragia subaguda se puede asociar a una reticu-

locitosis ligera. La anemia debida a una hemorragia crónica suele evolucionar como un déficit de hierro más que con el cuadro de una mayor producción de eritrocitos.

La evaluación de la anemia por hemorragia no suele ser difícil. La mayor parte de los problemas se plantea si un paciente presenta un mayor índice de producción eritrocítica tras un episodio de hemorragia aguda que no se diagnosticó. La causa de la anemia y del aumento de la producción de eritrocitos puede no ser obvia. La confirmación del estado de recuperación puede requerir la observación del paciente durante un periodo de dos a tres semanas, a lo largo del cual se va a observar un aumento de la concentración de hemoglobina y una disminución del índice de producción de reticulocitos.

La enfermedad hemolítica, a pesar de ser impresionante, constituye una de las formas menos frecuentes de anemia. La posibilidad de que se conserve el índice elevado de producción de reticulocitos traduce la capacidad de la médula eritroide para compensar la hemólisis, y en caso de hemólisis extravascular, el reciclado eficiente de hierro obtenido de eritrocitos destruidos, que sirve de apoyo para la producción de estas células. En la situación de hemólisis extravascular, como el caso de la hemoglobinuria paroxística nocturna, la pérdida de hierro puede limitar la respuesta medular. El nivel de respuesta depende de la intensidad de la anemia y de la naturaleza del cuadro patológico primario.

Las hemoglobinopatías, como la enfermedad drepanocítica y las talasemias, generan un cuadro mixto. El índice reticulocítico puede ser alto, pero es indebidamente bajo en relación con el grado de hiperplasia de la médula eritroide (cap. 99).

Las anemias hemolíticas se presentan de diferentes formas. Algunas aparecen de manera súbita como episodios agudos y autolimitados de hemólisis intravascular o extravascular, un modelo de presentación que se observa a menudo en los pacientes con hemólisis autoinmunitaria o con defectos hereditarios de la ruta de Embden-Meyerhof o de la ruta de la reductasa de glutatión. Los pacientes con alteraciones hereditarias en la molécula de hemoglobina o en la membrana del eritrocito suelen presentar antecedentes clínicos de larga evolución típicos del proceso patológico. Los pacientes con enfermedad hemolítica crónica, como la esferocitosis hereditaria, pueden iniciar realmente el cuadro no con una anemia sino con alguna complicación debida al incremento sostenido de la destrucción de los eritrocitos, como una crisis aplásica, cálculos vesiculares sintomáticos de bilirrubina o esplenomegalia. Las personas con hemólisis crónica también son susceptibles de mostrar crisis aplásticas, si algún proceso infeccioso interrumpe la producción de eritrocitos.

En el diagnóstico diferencial entre un problema hemolítico agudo y otro crónico se necesita la integración cuidadosa de los antecedentes familiares, las características del cuadro clínico inicial, y (si la enfermedad es congénita o adquirida) el estudio cuidadoso de una extensión de sangre periférica. Para el diagnóstico preciso se necesitan a veces estudios más especializados de laboratorio como la electroforesis de hemoglobina o un método de tamizaje en busca de enzimas eritrocíticas. Los defectos adquiridos de la supervivencia de los eritrocitos suelen estar mediados por mecanismos inmunitarios y requieren las pruebas de inmunoglobulinas o los títulos de crioaglutininas para detectar la presencia de anticuerpos hemolíticos o de hemólisis mediada por el complemento.

℞ ANEMIA

Un principio terapéutico básico consiste en no emprender el tratamiento de la anemia de grado leve a moderado antes de que se haya establecido un diagnóstico específico. En casos infrecuentes, la anemia aguda puede ser tan grave que sean necesarias transfusiones antes del establecimiento del diagnóstico definitivo. Si la anemia tiene un inicio agudo o gradual, la selección del tratamiento apropiado está determinada por la(s) causa(s) documentada(s) de la anemia. A menudo, la causa de la anemia puede ser multifactorial. Por ejemplo, un paciente con artritis reumatoide grave que ha estado tomando antiinflamatorios puede presentar una anemia hipoproliferativa relacionada con la inflamación crónica, así como una anemia por hemorragia crónica vinculada a una hemorragia gastrointestinal intermitente. En cualquier circunstancia, es importante evaluar el estado del hierro en el paciente antes y durante el tratamiento de cualquier forma de anemia. El tema de la transfusión se expone en el capítulo 107; el tratamiento con hierro en el capítulo 98; el de la anemia megaloblástica en el capítulo 100; el tratamiento de otras entidades se expone en los capítulos respectivos (anemia drepanocítica, cap. 99; anemias hemolíticas, cap. 101; anemia aplásica y mielodisplasia, cap. 102).

Las opciones terapéuticas para el tratamiento de las anemias han aumentado en un grado impresionante en los últimos 25 años. Hoy se dispone de un procedimiento terapéutico seguro del componente hemático. La EPO recombinante (obtenida por bioingeniería) como complemento de la terapia contra la anemia ha mejorado la vida de individuos con insuficiencia renal crónica sometidos a diálisis y se han producido mejorías leves en la calidad de vida de cancerosos anémicos que reciben quimioterapéuticos. También se sabe de mejoría en el tratamiento de las crisis drepanocíticas y en la anemia falciforme. Por último, los pacientes con trastornos hereditarios de la síntesis de la globina o mutaciones en el gen de la globina, como la enfermedad drepanocítica, pueden beneficiarse de la introducción del tratamiento génico (geneterapia) dirigido (cap. 65).

POLICITEMIA

La *policitemia* se define como el incremento del número de eritrocitos circulantes. Este aumento puede ser real o sólo aparente (policitemia falsa o relativa), debido a un menor volumen plasmático. El término *eritrocitosis* se puede utilizar de manera indistinta con el de policitemia, aunque algunos autores establecen una diferencia entre ellos; la eritrocitosis implica el aumento de la masa eritrocítica, mientras que la policitemia se refiere a cualquier incremento del número de eritrocitos. A menudo, los pacientes con policitemia se detectan por la observación incidental de una concentración alta de hemoglobina o del hematócrito. La posibilidad de que la concentración de hemoglobina sea demasiado alta se sitúa en valores del orden de 170 g/L (17 g/100 ml) en el varón y 150 g/L (15 g/100 ml) en la mujer. Los hematócritos >50% en el varón o >45% en la mujer pueden ser patológicos; los >60% en el varón y >55% en la mujer se acompañan casi invariablemente de un aumento de la masa de eritrocitos.

Los antecedentes más útiles para el diagnóstico diferencial son el hábito de fumar; la residencia a grandes altitudes y los antecedentes de cardiopatía congénita, enfermedad ulcerosa péptica, apnea del sueño, neumopatía crónica o nefropatía.

Los pacientes con policitemia tal vez sean asintomáticos o pueden presentar síntomas relacionados con el aumento de la masa de eritrocitos o con el proceso patológico subyacente que da lugar al aumento de la producción de eritrocitos. La complicación principal en las situaciones de aumento de la masa de eritrocitos es la trombosis (tanto venosa como arterial) debido a que la viscosidad de la sangre aumenta de manera logarítmica para hematócritos >55%. Las manifestaciones clínicas varían desde la isquemia en los dedos hasta el síndrome de Budd-Chiari con trombosis de la vena hepática. Son particularmente frecuentes las trombosis abdominales. Pueden aparecer síntomas neurológicos como vértigo, acúfenos, cefalalgia y alteraciones visuales. Suele existir hipertensión. Los pacientes con *policitemia verdadera* pueden presentar prurito al contacto con el agua y síntomas relacionados con la hepatoesplenomegalia. Los pacientes pueden presentar "cardenales", epistaxis o hemorragia digestiva. Los pacientes con hipoxemia pueden desarrollar cianosis tras ejercicio de intensidad mínima, así como cefalalgia, disminución de la agudeza mental y fatiga.

La exploración física suele revelar una constitución física robusta. La esplenomegalia hace más probable el diagnóstico de policitemia verdadera (cap. 103). La cianosis o el cortocircuito derecha-izquierda sugiere una cardiopatía congénita con presentación en el adulto, en particular una tetralogía de Fallot o un síndrome de Eisenmenger (cap. 229). El aumento de la viscosidad de la sangre incrementa la presión en la arteria pulmonar; la hipoxemia puede dar lugar a un aumento de la resistencia vascular pulmonar. En conjunto, estos factores pueden dar lugar a corazón pulmonar (*cor pulmonale*).

La policitemia puede ser falsa (debida a una disminución del volumen plasmático; síndrome de Gaisbock), y su origen puede ser primario o secundario. Las causas secundarias son todas las relacionadas con un aumento de la concentración de EPO: una elevación por adaptación fisiológica debida a hipoxia hística (neumopatía, grandes altitudes, intoxicación por CO, hemoglobinopatías de alta afinidad), o una producción excesiva (quiste renal, estenosis de arteria renal, tumores con producción ectópica de EPO). Existe una forma familiar infrecuente de policitemia que conlleva concentraciones normales de EPO y que se debe a mutaciones que dan lugar a una respuesta excesiva de los receptores de la eritropoyetina.

ESTUDIO DEL PACIENTE: Policitemia

Como se observa en la **figura 58-18**, el primer paso consiste en documentar la presencia de una mayor masa de eritrocitos mediante el principio de dilución isotópica con la administración de eritrocitos autólogos marcados con ^{51}Cr y comprobación de la radiactividad en la sangre tras un periodo de 2 h. Si la masa de eritrocitos es normal (<36 ml/kg en el varón, <32

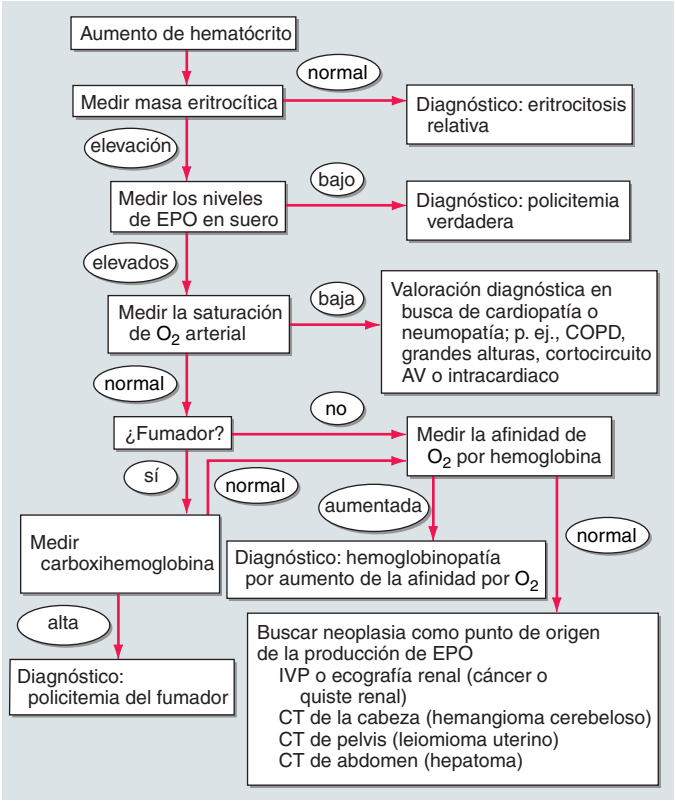

FIGURA 58-18. Algoritmo para el diagnóstico de policitemia. EPO, eritropoyetina; COPD, neumopatía obstructiva crónica (*chronic obstructive pulmonary disease*); AV, auriculoventricular; IVP, pielograma intravenoso (*intravenous pyelogram*); CT, tomografía computadorizada.

ml/kg en la mujer), el paciente presenta una policitemia falsa. Si la masa de eritrocitos está aumentada (>36 ml/kg en el varón, >32 ml/kg en la mujer), es necesario medir la concentración sérica de EPO. Si la concentración es baja o indetectable, el paciente presenta con mayor probabilidad una policitemia verdadera. Datos complementarios que refuerzan el diagnóstico incluyen el mayor número de leucocitos, el recuento absoluto mayor de basófilos y la trombocitosis. En 70 a 95% de individuos con policitemia verdadera se identifica una mutación de *JAK-2* (Val617Fe), miembro indispensable de la vía de señales intracelulares de citocinas.

En caso que esté elevada la concentración sérica de EPO, debe establecerse si la elevación es una respuesta fisiológica frente a la hipoxia, o bien, si está relacionada con una producción autónoma. Los pacientes con una saturación baja de O_2 arterial (<92%) deben estudiarse para descartar algún trastorno cardiaco o pulmonar, si es que no están viviendo en zonas de altitud. Los pacientes con cifras normales de saturación de O_2 que consumen cigarrillos pueden presentar elevación de la concentración de EPO debido al desplazamiento del O_2 por el CO. Cuando la concentración de carboxihemoglobina (COHb) está elevada, el diagnóstico es el de policitemia del fumador. Es necesario intentar que estos pacientes dejen de fumar urgentemente. En aquéllos en los que no es posible interrumpir el consumo de cigarrillos pueden requerirse las sangrías para controlar la policitemia. Los pacientes con saturación de O_2 normal y que no fuman pueden presentar una hemoglobina anómala que no aporta el O_2 a los tejidos (lo que se demuestra por la observación de una elevación de la afinidad O_2-hemoglobina) o bien presentan alguna fuente de producción de EPO que no está respondiendo a una retroinhibición normal. La continuación del estudio diagnóstico está en relación con el diagnóstico diferencial de los tumores productores de EPO. El carcinoma hepatocelular, el leiomioma uterino y la nefropatía o los quistes renales se pueden detectar mediante tomografía computadorizada (*computed tomography,* CT) abdominopélvica. Los hemangiomas cerebelosos pueden producir EPO, pero casi siempre dan lugar a signos y síntomas de localización neurológica más que a síntomas relacionados con la policitemia.

AGRADECIMIENTO

El doctor Robert S. Hillman escribió este capítulo en la 14a edición y los elementos básicos de su trabajo se han mantenido en esta nueva versión del capítulo.

LECTURAS ADICIONALES

HILLMAN RS et al: *Hematology in Clinical Practice,* 4th ed. New York, McGraw-Hill, 2005

59 Hemorragia y trombosis

Barbara A. Konkle

El sistema hemostático del ser humano se encarga del equilibrio natural entre los factores procoagulantes y los anticoagulantes. Los primeros incluyen la adherencia y la agregación plaquetarias, y la formación del coágulo de fibrina; los segundos comprenden los inhibidores naturales de la coagulación y de la fibrinólisis. En circunstancias normales, la hemostasia es regulada de modo tal que fluya la sangre por los vasos; sin embargo, también está preparada para coagular lo más rápidamente posible la sangre y detener su flujo y con ello evitar que la persona se desangre. Una vez cohibida satisfactoriamente la pérdida hemática, el sistema mencionado remodela el vaso lesionado para que se restaure el flujo normal. Los componentes principales del sistema hemostático que actúan concertadamente son: 1) las plaquetas y otros elementos formes de la sangre como los monocitos y los eritrocitos; 2) las proteínas plasmáticas (factores de coagulación) y elementos fibrinolíticos e inhibidores, y 3) la propia pared vascular.

FASES DE LA HEMOSTASIA NORMAL

FORMACIÓN DEL TROMBO BLANCO

Una vez lesionado el vaso, las plaquetas se adhieren al sitio dañado, que suele ser la superficie de la íntima al descubierto. La adherencia plaquetaria es mediada fundamentalmente por el factor de von Willebrand (*von Willebrand factor,* vWF), una gran proteína multimérica que está en el plasma y en la matriz extracelular de la pared subendotelial de los vasos, que actúa como el "adhesivo molecular primario", y genera potencia suficiente para soportar las grandes fuerzas de cizallamiento que actuarían para desprenderla con la corriente de sangre. La adherencia mencionada también es facilitada por la unión directa al colágeno subendotelial por los receptores específicos de dicha sustancia en la membrana plaquetaria.

La adherencia plaquetaria origina activación y agregación de los trombocitos; dicho proceso es intensificado y amplificado por mediadores humorales en el plasma (como la adrenalina y la trombina); mediadores liberados de las plaquetas activadas (como el difosfato de adenosina y la serotonina) y los constituyentes de la matriz extracelular de la pared del vaso que se ponen en contacto con las plaquetas adherentes (como colágeno o vWF). Las plaquetas activadas pasan por una reacción de liberación en la cual secretan su contenido, que estimula aún más la agregación e inhibe los factores naturales anticoagulantes de las células del endotelio. En la agregación (interacción entre una plaqueta y otra) hay reclutamiento de más plaquetas desde la circulación hasta el sitio de la lesión vascular, con la cual se forma el llamado trombo blanco oclusivo, hecho de plaquetas, fijado y estabilizado con la trama de fibrina en evolución.

El complejo de glucoproteína plaquetaria (Gp) IIb/IIIa ($\alpha_{IIb}\beta_3$) es el receptor más abundante en la superficie de la plaqueta. La activación de los trombocitos transforma al receptor GpIIb/IIIa normalmente inactivo, en otra estructura activa que permite la unión al fibrinógeno y a vWF. La superficie de la plaqueta tiene aproximadamente 50 000 sitios de unión de fibrinógeno GpIIb/IIIa y por ello las innumerables plaquetas activadas reclutadas en el sitio de la lesión vascular rápidamente forman un "agregado" oclusivo por medio de una red densa de puentes de fibrinógeno intercelulares. El receptor en cuestión es el mediador básico de la agregación plaquetaria y por ello se ha vuelto un "elemento" eficaz para ser modificado por medio de terapia antiplaquetaria.

FORMACIÓN DEL COÁGULO DE FIBRINA

Las proteínas de coagulación (*factores de coagulación*) circulan normalmente inactivas en el plasma. La serie de reacciones de coagulación que culminan en

la formación de fibrina fue descrita originalmente como "*cascada*". Ya se describieron dos vías de coagulación de la sangre hace tiempo: la llamada vía extrínseca o de factor hístico, y la intrínseca o de activación por contacto. Se sabe ahora que la coagulación es iniciada normalmente al exponerse y activarse el factor hístico (*tissue factor*, TF), siguiendo la vía extrínseca clásica, pero interviene la amplificación importantísima por la participación de elementos de la *vía intrínseca* clásica, como se ilustra en la figura 59-1. Dichas reacciones acaecen en las superficies fosfolípidas, por lo común en el exterior de la plaqueta activada. Los métodos para evaluar la coagulación en el laboratorio reflejan otros factores de influencia, por la naturaleza artificial de los sistemas *in vitro* usados (véase más adelante en este capítulo).

El elemento desencadenante inmediato de la coagulación es la lesión vascular, que expone la sangre al factor hístico (TF) que es expresado en forma constitutiva en las superficies de los componentes celulares del subendotelio de la pared, como las células de fibra lisa y los fibroblastos. El TF también aparece en micropartículas circulantes quizá desprendidas de células como los monocitos y las plaquetas. Dicho factor se liga al factor VIIa de proteasa serínica; el complejo activa el factor X y se transforma en Xa. Como otra posibilidad, el complejo indirectamente activa el factor X e inicialmente transforma el factor IX en IXa, y como paso siguiente activa el factor X. La participación del factor XI en la hemostasia no depende de su activación por el factor XIIa sino más bien de su activación retroalimentaria positiva por parte de la trombina. De este modo, el factor XIa actúa en la propagación y amplificación y no en el desencadenamiento de la cascada de la coagulación.

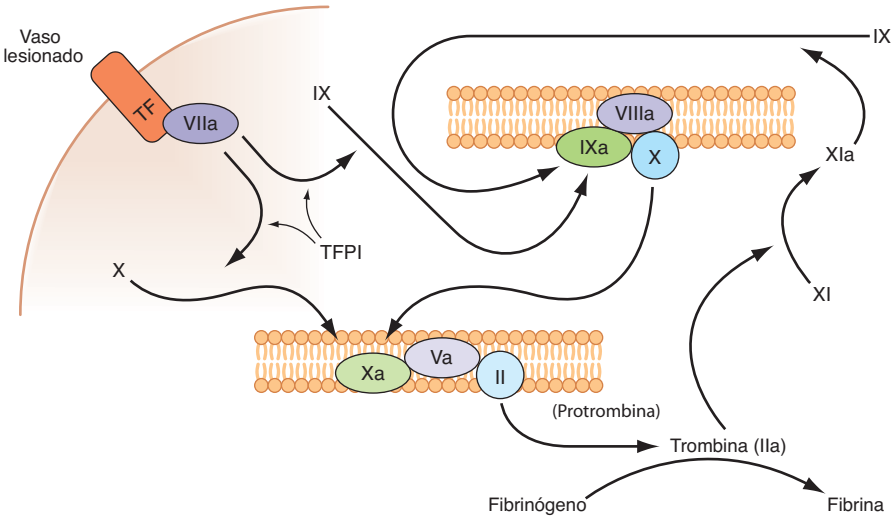

FIGURA 59-1. La coagulación es iniciada por exposición del factor hístico (TF) el cual, con el factor (F) VIIa, activa FIX y FX, que a su vez, usando como cofactores FVIII y FV, respectivamente, hace que se forme trombina; más tarde el fibrinógeno se transformará en fibrina. La trombina activa los factores XI, VIII y V y amplifica la señal de coagulación. Una vez formado el complejo TF-FVIIa/FXa, el inhibidor de la vía del factor hístico (TFPI) inhibe la vía de TF/FVIIa, de tal forma que la coagulación dependerá del bucle de amplificación a través de FIX/FVIII. Para la coagulación se necesita calcio (no se incluye) y acaece en las superficies fosfolípidas, por lo común, en la membrana plaquetaria activada.

El factor Xa, que se forma por las acciones del complejo de factor hístico/factor VIIa o el factor IXa (con el factor VIIIa como cofactor), transforma la protrombina en trombina, que es la proteasa fundamental del sistema de coagulación. El cofactor esencial de dicha reacción es Va. A semejanza de su homólogo el factor VIIIa, el factor Va es producido por la proteólisis limitada del factor V, inducida por trombina. La trombina es una enzima multifuncional que transforma el fibrinógeno plasmático soluble en una matriz insoluble de fibrina. La polimerización de la fibrina entraña un fenómeno ordenado de vínculos intermoleculares (fig. 59-2). La trombina también activa el factor XIII (factor estabilizante de fibrina) hasta la forma de factor XIIIa, que se enlaza en forma covalente y con ello estabiliza el coágulo de fibrina.

El "ensamblado" de los factores de coagulación en las superficies activadas de la membrana celular acelera enormemente las reacciones que se suceden, y localiza la coagulación en sitios de lesión vascular. Los fosfolípidos ácidos, componentes fundamentales de la membrana celular, no están expuestos normalmente a las superficies de la membrana de la célula en reposo. Sin embargo, cuando la lesión vascular o estímulos inflamatorios activan plaquetas, monocitos y células endoteliales, los grupos "superiores" procoagulantes de los fosfolípidos aniónicos de la membrana son transpuestos a las superficies de tales células o liberados como parte de micropartículas, y quedan disponibles para apoyar y estimular las reacciones de coagulación plasmáticas.

MECANISMOS ANTITROMBÓTICOS

Mecanismos antitrombóticos fisiológicos actúan concertadamente, en circunstancias normales, para evitar la coagulación. Tienen como finalidad conservar la fluidez de la sangre y limitar su coagulación a sitios específicos focalizados de lesión vascular. Las células endoteliales ejercen muchos efectos antitrombóticos; producen prostaciclina, óxido nítrico y ectoADPasa/CD39, que inhibe la unión, la secreción y la agregación plaquetarias. Las células de endotelio producen factores anticoagulantes que incluyen proteoglucanos como el heparano; antitrombina; inhibidor de la vía de TF, y trombomodulina. También activan mecanismos fibrinolíticos por medio de la producción del activador 1 de plasminógeno hístico, la urocinasa, el inhibidor del activador de plasminógeno y la anexina 2. En la figura 59-3 se incluyen los sitios de acción de las principales vías antitrombóticas y fisiológicas.

La antitrombina (o antitrombina III) es el principal inhibidor proteásico de trombina en el plasma y de los demás factores de coagulación. Dicha sustancia neutraliza la trombina y otros factores de coagulación activados, para formar un complejo entre el sitio activo de la enzima y el centro reactivo de la antitrombina. La rapidez de formación de estos complejos inactivadores aumenta en un factor de miles, en presencia de heparina. La inactivación de trombina por antitrombina, y de otros factores activados de coagulación, se realiza por mecanismos fisiológicos en las superficies vasculares, en las cuales están presentes glucosaminoglucanos que incluyen sulfatos de heparano, para catalizar tales reacciones. Las deficiencias cuantitativas o cualitativas de tipo hereditario y la antitrombina ocasionan una predisposición permanente a la tromboembolia venosa.

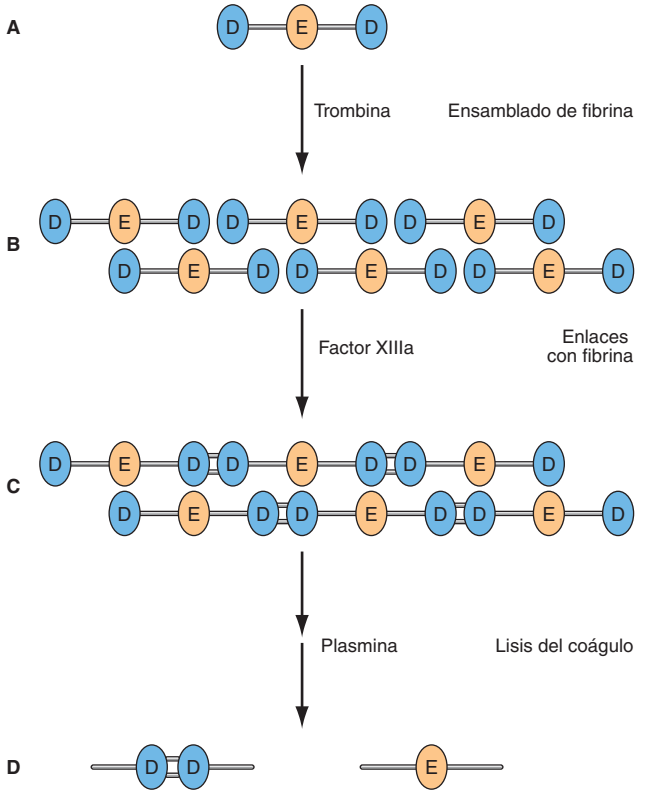

FIGURA 59-2. Formación y disolución de fibrina. *A.* El fibrinógeno es una estructura trinodal que consiste en dos dominios D y un dominio E. La activación de la trombina hace que de manera ordenada se produzca un ensamblado lateral de protofibrillas ***(B)*** con asociaciones no covalentes. FXIIIa establece enlaces con los dominios D de moléculas vecinas ***(C).*** La lisis de la fibrina y el fibrinógeno (no se señala) por parte de la plasmina se produce en sitios precisos y origina productos de degradación de fibrina o fibrinógeno intermediarios (no se muestran). Los D-dímeros son el producto de la lisis completa de fibrina en que se conservan los dominios D unidos por enlaces.

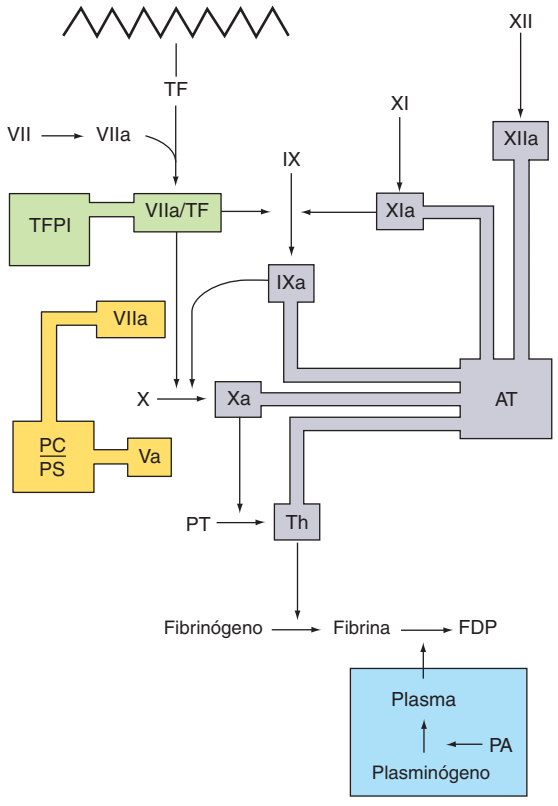

FIGURA 59-3. Sitios de acción de las cuatro principales vías antitrombóticas fisiológicas: antitrombina (AT); proteína C/S (PC/PS); inhibidor de la vía del factor hístico (TFPI); y sistema fibrinolítico que comprende plasminógeno, activador de plasminógeno (*plasminogen activator*, PA) y plasminas. PT, protrombina; Th, trombina (*thrombin*); FDP, productos de degradación de fibrina y fibrinógeno (*fibrin[ogen] degradation products*). *[Con autorización de BA Konkle, AI Schafer, en DP Zipes et al (eds): Braunwald´s Heart Disease, 7th ed. Philadelphia, Saunders, 2005.]*

La proteína C es una glucoproteína plasmática que se transforma en sustancia anticoagulante cuando es activada por la trombina. La activación mencionada de dicha proteína acaece por mecanismos fisiológicos en la trombomodulina, un sitio de unión de proteoglucano transmembrana para la trombina en la superficie de la célula endotelial. La unión de la proteína C a su receptor en las células mencionadas la coloca muy junto al complejo de trombina-trombomodulina, y de este modo intensifica su eficiencia activadora. La proteína C activada actúa como anticoagulante al desdoblar e inactivar los factores V y VIII activados. Dicha reacción es acelerada por un cofactor, la proteína S que, a semejanza de la proteína C, es una glucoproteína que experimenta modificaciones postraduccionales que dependen de la vitamina K. Las deficiencias cuantitativas o cualitativas de una y otra proteína (C o S) o la resistencia a la acción de la proteína C activada por una mutación específica en su sitio de "separación" predeterminado en el factor Va (factor V de Leiden), origina estados de hipercoagulabilidad.

El inhibidor de la vía del factor hístico (*tissue factor pathway inhibitor*, TFPI) es una proteasa plasmática inhibidora que regula la vía de coagulación extrínseca inducida por TF. El TFPI inhibe el complejo TF/FVIIa/FXa, de manera que impide que TF/FVIIa comience la coagulación, y como paso siguiente, depende del "bucle de amplificación" por la activación de FXI y FVIII por parte de la trombina. El TFPI está unido a la lipoproteína y también puede ser liberado por la heparina desde las células endoteliales, sitio en que está unido a los glucosaminoglucanos, y también separado de las plaquetas. La liberación de TFPI mediada por heparina puede intervenir en los efectos anticoagulantes de la heparina no fraccionada y la de bajo peso molecular.

EL SISTEMA FIBRINOLÍTICO

La trombina que "escapa" a los efectos inhibidores de los sistemas anticoagulantes fisiológicos queda disponible para transformar el fibrinógeno en fibrina. En reacción a tal situación el sistema fibrinolítico endógeno es activado para "utilizar" la fibrina intravascular y con ello conservar o restablecer el libre tránsito de la circulación. De la misma forma que la trombina es la proteasa fundamental del sistema de coagulación, la plasmina lo es en el sistema fibrinolítico, al digerir la fibrina y generar sus productos de degradación. El esquema general de la fibrinólisis se incluye en la figura 59-4.

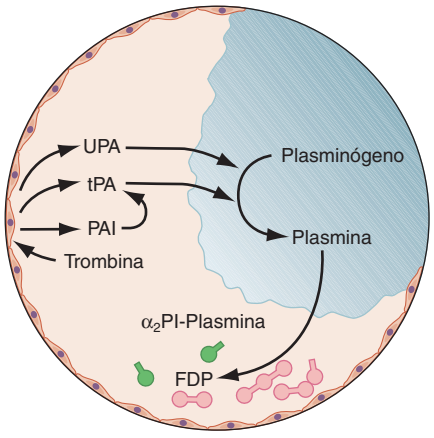

FIGURA 59-4. Esquema del sistema fibrinolítico. Las células endoteliales liberan activador de plasminógeno tisular (tPA), que se une al coágulo de fibrina y logra la activación del plasminógeno en plasmina. La plasmina degrada el exceso de fibrina hasta formar productos precisos de degradación (FDP). Cualquier cantidad de plasmina libre es unida en complejos a antiplasmina α_2 (α_2PI).

Los activadores de plasminógeno, que son el activador de tipo hístico (*tissue type plasminogen activator,* tPA) y el de tipo urocinasa (*urokinase type plasminogen activator,* uPA), separan Arg560-Val561 unida al plasminógeno, para generar la plasmina, enzima activa. Los sitios de unión lisínicos presentes en la plasmina (y el plasminógeno) permiten que se liguen a la fibrina, de tal manera que la fibrinólisis fisiológica es "fibrinoespecífica". El plasminógeno (por medio de sus sitios de unión lisínicos) y tPA poseen afinidad específica por la fibrina, y por lo tanto se ligan selectivamente a los coágulos. El ensamblado de un complejo ternario que consiste en fibrina, plasminógeno y tPA estimula la interacción localizada entre el plasminógeno y tPA, y acelera enormemente la activación de plasminógeno y su transformación en plasmina. Además, la degradación parcial de la fibrina por parte de la plasmina deja al descubierto nuevos sitios de plasminógeno y de unión con tPA en los residuos lisínicos de la terminación carboxilo de los fragmentos de fibrina, para intensificar todavía más tales reacciones. De esa manera, el organismo cuenta con un mecanismo extraordinariamente eficiente para generar en forma focal plasmina en el coágulo de fibrina, y de ese modo se transforma en sustrato de plasmina para la digestión, hasta la aparición de productos de degradación de la fibrina.

La plasmina degrada la fibrina en sitios precisos de su molécula, de modo que se generan los característicos fragmentos de fibrina en el proceso de fibrinólisis (fig. 59-2). Los sitios de degradación son iguales que los correspondientes al fibrinógeno. Sin embargo, cuando la plasmina actúa en la fibrina con uniones covalentes, quedan en libertad los D-dímeros; en consecuencia, es posible medirlos en el plasma como un "índice" o reflejo relativamente específico de la degradación de fibrina (en vez de medirlos con fibrinógeno). Las mediciones de los D-dímeros se pueden utilizar como marcadores sensibles de la formación de coágulos, y algunos han sido validados para empleo en clínica, para así descartar el diagnóstico de trombosis venosa profunda (*deep venous thrombosis*, DVT) y embolia pulmonar en poblaciones escogidas.

La regulación fisiológica de la fibrinólisis acaece más bien en dos niveles: 1) inhibidores del activador de plasminógeno (*plasminogen activator inhibitors*, PAI) en particular PAI1 y PAI2, con inhibición de los activadores de plasminógeno fisiológicos y 2) la antiplasmina α_2 inhibe la plasmina. El PAI1 es el inhibidor primario de tPA y uPA en el plasma. La antiplasmina α_2 es el principal inhibidor de la plasmina en el plasma de humanos e inactiva cualquier plasmina no vinculada con el coágulo de fibrina.

ESTUDIO DEL PACIENTE: Hemorragia y trombosis

CUADRO INICIAL. Los trastornos de la hemostasia pueden ser hereditarios o adquiridos. El elemento básico para identificar el carácter crónico de los síntomas es la anamnesis detallada de tipo personal y familiar, pues señala la posibilidad de que el problema sea hereditario y también aporta datos de cuadros ocultos o primarios que hayan contribuido a la hemorragia o al estado trombótico. Además, la anamnesis aporta pistas del origen, al esclarecer: 1) el sitio de pérdida hemática (mucosas, articulaciones o ambas) o de trombosis (arterias, venas o ambas) y 2) si cualquier tendencia hemorrágica o de coagulación primaria fue intensificada por otro trastorno médico o la introducción de fármacos o suplementos de la alimentación.

Antecedentes de hemorragia. El antecedente de hemorragia es el factor más importante para anticipar cualquier peligro en este sentido. Al valorar a la persona en busca de algún trastorno en esa esfera habrá que evaluar los antecedentes de situaciones de peligro que incluyan la respuesta a operaciones quirúrgicas efectuadas. Se interrogará a la persona para saber si tiene el antecedente de hemorragia espontánea, por traumatismos o inducida por cirugía. Las hemartrosis espontáneas son el signo que define la deficiencia moderada y profunda de factores VIII y IX, y en circunstancias raras, de deficiencias de otros factores de coagulación. Las manifestaciones de hemorragia en mucosas sugieren más bien alguna trombocitopatía primaria o la enfermedad de von Willebrand (*von Willebrand disease*, vWD), calificadas como *trastornos de la hemostasia primaria o de la formación del trombo blanco.* En el **cuadro 59-1** se incluyen las enfermedades que afectan la hemostasia primaria.

La aparición de equimosis después de traumatismos es normal; sin embargo, si tal respuesta es demasiado intensa puede indicar algún problema hemorrágico primario. Las equimosis que surgen sin traumatismo identificado, particularmente en el tronco, y en especial si tienen más de 5 cm de diámetro, pudieran denotar algún trastorno hemorrágico primario. La introducción de medicamentos o suplementos nutricionales que posean actividad inhibidora de plaquetas suelen agravar la aparición de equimosis y hemorragia, si la persona tiene algún problema hemorrágico oculto. La aparición pronta de equimosis pudiera ser un signo de cuadros médicos en que no exista alguna coagulopatía identificable; en vez de ello, los problemas son causados por alguna anormalidad de vasos sanguíneos o de los tejidos de apoyo. En el síndrome de Ehlers-Danlos puede surgir hemorragia postraumática, y el antecedente de hiperextensibilidad articular. El síndrome de Cushing, el consumo de corticoesteroides por largo tiempo y el envejecimiento originan modificaciones de la piel y del tejido subcutáneo y surge hemorragia en este último en respuesta a traumatismos pequeños; la situación anterior ha sido llamada *púrpura senil.*

La epistaxis es un signo frecuente particularmente en niños en climas secos, y quizá no refleje la presencia de algún problema hemorrágico primario. Sin embargo, constituye la manifestación más frecuente en la telangiectasia hemorrágica hereditaria y en niños con vWD. Los datos que señalan que la epistaxis evidencia un problema hemorrágico básico, incluyen la ausencia de variaciones con las estaciones y la pérdida sanguínea que obliga a evaluación médica o tratamiento, incluida la cauterización. La pérdida de sangre al salir los dientes primarios se observa en niños con problemas hemorrágicos más graves, como hemofilia moderada e intensa. Es poco frecuente en menores con trastornos hemorrágicos pequeños. Los individuos con trastornos de la hemostasia primaria (adherencia plaquetaria) muestran mayores hemorragias después de limpieza dental y otros métodos en que hay manipulación de las encías.

La *menorragia* se ha definido cuantitativamente como la pérdida de más de 80 ml de sangre por ciclo menstrual, con base en la cantidad necesaria para producir anemia ferropénica. El señalamiento de menstruación abundante es subjetivo y no guarda una correlación precisa con la pérdida excesiva de sangre. Entre los elementos que anticipan la menorragia están la pérdida sanguínea que culmina en anemia ferropénica o la necesidad de transfusión de sangre, empleo excesivo de tapones o toallas femeninas, periodo menstrual que dura más de ocho días, expulsión de coágulos, hemorragia que atraviesa los medios de protección, o pérdida abundante de sangre por la noche. La menorragia es un síntoma frecuente en mujeres con problemas hemorrágicos primarios y se le ha señalado en la mayoría de mujeres con vWD y deficiencia del factor XI y en portadoras sintomáticas de hemofilia A. Las mujeres con los problemas primarios muy probablemente tienen otros síntomas de pérdida hemática, que incluyen la que ocurre después de extracciones dentales, hemorragia posoperatoria y posparto y muy probablemente desde el comienzo de la menarquía presentan la hemorragia, en comparación con mujeres con menorragia de otras causas.

La hemorragia posparto es una manifestación frecuente en mujeres con problemas hemorrágicos primarios; surge más a menudo en las primeras 48 h después del parto, pero también puede manifestarse por pérdida excesiva o duradera después que la paciente salió del hospital. Las mujeres con el antecedente de dicha hemorragia muestran un peligro grande de que reaparezca en nuevos embarazos. Según se ha señalado, ha sucedido rotura de quistes ováricos con hemorragia intraabdominal en mujeres con problemas hemorrágicos primarios.

La amigdalectomía constituye una situación en que se ponen a prueba los principales mecanismos hemostásicos porque si están intactos, no ocurrirá obligadamente pérdida excesiva de sangre del lecho amigdalino. La pérdida hemática puede aparecer de manera temprana después de la operación o luego de unos siete días de realizada, al desprenderse la escara del sitio operado. También se observa en forma similar la hemorragia tardía después de extirpación de pólipos en el colon por medio de cauterio. La hemorragia de vías gastrointestinales (GI) y la hematuria por lo común son consecuencias de enfermedades primarias y hay que emprender métodos para identificar y tratar el sitio sangrante, incluso en individuos con enfermedades hemorrágicas identificadas. La vWD, particularmente la de tipos 2 y 3, se ha vinculado con angiodisplasia de intestinos y hemorragia de vías gastrointestinales.

Las hemartrosis o los hematomas espontáneos en músculos son signos característicos de la deficiencia congénita grave o moderada de los factores VIII o IX. La situación también aparece en las deficiencias moderadas o graves de fibrinógeno, protrombina y de factores V, VII y X. Las hemartrosis espontáneas surgen rara vez en otras enfermedades hemorrágicas, excepto en caso de vWD grave, en que los niveles de FVIII son menores de 5%. Las hemorragias en músculos y partes blandas también son frecuentes en la deficiencia adquirida del factor VIII. El paso de sangre al interior de la articulación origina dolor e hinchazón intensos y también pérdida de la función, pero rara vez surgen manchas equimóticas periarticulares. Los sitios cruciales en que la hemorragia puede ser letal incluyen la orofaringe, en que el líquido hemático puede obstruir la vía respiratoria; el sistema nervioso central, y el plano retroperitoneal. La hemorragia del sistema nervioso central es la causa principal de fallecimientos vinculados con ese problema en individuos con deficiencias graves y congénitas de factores de coagulación.

CUADRO 59-1 TRASTORNOS HEMOSTÁTICOS PRIMARIOS (COÁGULO BLANCO O PLAQUETARIO)

- Defectos de la adherencia plaquetaria
  - Enfermedad de von Willebrand
  - Síndrome de Bernard-Soulier (ausencia o disfunción de GpIb-IX-V)
- Defectos de la agregación plaquetaria
  - Tromboastenia de Glanzman (ausencia o disfunción de GpIIbIIIa)
  - Afibrinogenemia
- Defecto de la secreción plaquetaria
  - Disminución de la actividad de ciclooxigenasa
    - Efecto farmacoinducido (ácido acetilsalicílico o antiinflamatorios no esteroideos)
    - Defectos hereditarios
  - Defectos en el fondo común de almacenamiento de gránulos
    - Hereditarios
    - Adquiridos
  - Defectos inespecíficos de origen medicamentoso
  - Uremia
  - Recubrimiento de plaquetas (como en el caso de paraproteínas o penicilina)
- Defectos de la actividad coagulante de plaquetas
  - Síndrome de Scott

Efectos prohemorrágicos de medicamentos y complementos dietéticos

El ácido acetilsalicílico y otros antiinflamatorios no esteroideos (*nonsteroidal anti-inflammatory drugs*, NSAID) que inhiben la ciclooxigenasa 1 antagonizan con los componentes de la hemostasia primaria y pueden exacerbar la pérdida hemática de otras causas o incluso desenmascarar una hemorragia leve que había estado oculta, como en el caso de vWD. Sin embargo, todos los NSAID desencadenan hemorragias de vías gastrointestinales, que pueden ser más intensas en el marco de problemas hemorrágicos básicos. El efecto del ácido acetilsalicílico en la función plaquetaria, valorado por agregometría, puede persistir incluso siete días, aunque más a menudo se normaliza a las 72 h de haber consumido la última dosis. El efecto de otros NSAID es más breve, porque se revierte el efecto inhibidor una vez que se interrumpe el uso del fármaco.

Muchos suplementos de herbolaria pueden menoscabar la función hemostática **(cuadro 59-2)**. Algunos han sido vinculados más convincentemente que otros con el riesgo de hemorragia. El aceite de peces o los suplementos concentrados del ácido graso omega 3 entorpecen la activación plaquetaria, y alteran la bioquímica plaquetaria para producir más PGI3, que es un inhibidor plaquetario más potente que la prostaciclina (PGI2) y más que el tromboxano A3, un activador menos potente de plaquetas que el tromboxano A2. De hecho, los alimentos que tienen abundancia natural de ácidos omega 3 pueden resultar en prolongación del tiempo de hemorragia y anormalidades en los estudios de agregación plaquetaria, pero no se ha dilucidado el riesgo real de hemorragia. La vitamina E al parecer inhibe la agregación plaquetaria mediada por proteincinasa C y la producción de óxido nítrico. En personas con la aparición inexplicada

CUADRO 59-2 HIERBAS MEDICINALES QUE PUEDEN INTENSIFICAR HEMORRAGIAS

- Hierbas medicinales con potente actividad antiplaquetaria
  - Ginkgo *(Ginkgo biloba L.)*
  - Ajo *(Allium sativum)*
  - Arándano *(Vaccinium myrtillus)*
  - Gengibre *(Gingiber officinale)*
  - Angélica *(Angelica sinensis)*
  - Matricaria *(Tanacetum parthenium)*
  - Ginseng asiático *(Panax ginseng)*
  - Ginseng americano *(Panax quinquefolius)*
  - Ginseng siberiano/Eleuterio *(Eleutherococcus senticosus)*
  - Cúrcuma *(Circuma longa)*
  - Filipéndula *(Filipendula ulmaria)*
  - Sauces *(variedades de Salix)*
- Hierbas medicinales que contienen coumarina
  - Cardiaca *(Leonurus cardiaca)*
  - Manzanilla *(Matricaria recutita, Chamaemelum mobile)*
  - Castaña de Indias *(Aesculus hippocastanum)*
  - Trébol rojo *(Trifolium patrense)*
  - Fenugreco *(Trinogella foenum-graecum)*

de equimosis o de hemorragia, será prudente hacer una revisión de todos los nuevos fármacos y suplementos que recibe el paciente, e interrumpir aquellos que pudieran acompañarse de pérdida hemática.

Enfermedades sistémicas primarias que originan o exacerban una tendencia hemorrágica. Los cuadros hemorrágicos adquiridos por lo común son consecuencia de alguna enfermedad generalizada o la acompañan. Por consiguiente, la evaluación clínica de una persona con tendencia hemorrágica debe incluir una revisión minuciosa en busca de manifestaciones de alguna enfermedad primaria u oculta. En las hepatopatías, la disfunción renal grave, el hipotiroidismo, las paraproteinemias o la amiloidosis y en trastornos que originan insuficiencia de médula ósea, surgen fácilmente hematomas o hemorragias de mucosas. El hígado sintetiza todos los factores de coagulación y por ello su insuficiencia origina una combinación de deficiencias en tales elementos; la situación suele ser complicada por trombocitopenia proveniente de esplenomegalia causada por hipertensión porta. Los factores de coagulación II, VII, IX, X y las proteínas C, S y Z dependen de la vitamina K para su modificación postraduccional. La vitamina mencionada se necesita para procesos procoagulantes y anticoagulantes, aunque el fenotipo de la deficiencia de dicha sustancia o el efecto que tiene la warfarina en la coagulación es la pérdida hemática.

El número normal de plaquetas en la sangre es de 150 000 a 450 000 células/μl. Surge trombocitopenia al disminuir la producción de tales células, aumentar su destrucción, haber secuestro o los tres factores de consuno. El riesgo de hemorragia varía en cierta forma con la causa de la trombocitopenia, pero rara vez se pierde sangre en casos de trombocitopenia aislada si hay menos de 50 000 células/μl, y por lo regular sólo cuando disminuye a menos de 10 000 a 20 000/μl. Las coagulopatías coexistentes, como ocurre en la insuficiencia hepática o la coagulación diseminada; infecciones; el uso de fármacos que inhiben la acción de plaquetas y cuadros médicos primarios, pueden agravar el peligro de hemorragia en el individuo trombocitopénico. Casi todos los métodos operatorios o intervencionistas se pueden realizar en sujetos con 50 000 plaquetas/μl. El número necesario de ellas para cirugía mayor dependerá del tipo de la operación y del cuadro médico primario, aunque quizá sea suficiente un recuento aproximado de 80 000 células/microlitro.

Antecedente de trombosis. El peligro de trombosis, a semejanza del de hemorragia, es producto de la influencia de factores genéticos y ambientales. El principal factor de riesgo de trombosis arterial es la ateroesclerosis, en tanto que en el peligro de trombosis venosa intervienen factores como inmovilidad, operaciones, cuadros médicos primarios como cánceres, fármacos (hormonas), obesidad y predisposiciones genéticas. En el **cuadro 59-3** se incluyen los factores que agravan los riesgos de trombosis venosas, arteriales y de ambos tipos.

El aspecto más importante en los antecedentes vinculados con la trombosis venosa es dilucidar si el problema trombótico fue idiopático (que denota que no hubo un factor desencadenante neto) o fue un trastorno desencadenado secundario. En personas sin un cáncer primario, la aparición de un problema idiopático es un elemento importante que anticipa la reaparición de la tromboembolia venosa. En individuos con antecedentes poco precisos de trombosis, el hecho de haber recibido warfarina sugiere que en lo pasado tuvieron trombosis venosa profunda. La edad es un factor

CUADRO 59-3 FACTORES DE PELIGRO DE APARICIÓN DE TROMBOSIS

Venosa	Venosas y arteriales
Hereditarios	Hereditarias
Factor V de Leiden	Homocistinuria
Protrombina G20210A	Disfibrinogenemia
Deficiencia de antitrombina	
Deficiencia de proteína C	Mixtas (hereditarias y adquiridas)
Deficiencia de proteína S	Hiperhomocisteinemia
Mayor nivel de FVIII	
	Adquiridas
Adquiridas	Cánceres
Envejecimiento	Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos
Trombosis previa	Hormonoterapia
Inmovilización	Policitemia verdadera
Cirugía mayor	Trombocitemia esencial
Embarazo y puerperio	Hemoglobinuria paroxística nocturna
Hospitalización	Púrpura trombocitopénica trombótica
Obesidad	Trombocitopenia inducida por heparina
Infección	Coagulación intravascular diseminada
Resistencia APC, no genética	
Desconocidos[a]	
Mayor nivel de factores II, IX y XI	
Mayores niveles de TAFI	
Niveles bajos de TFPI	

[a] No se sabe si el riesgo es hereditario o adquirido.
Nota: APC, proteína C activada (*activated protein C*); TAFI, inhibidor de fibrinólisis activable con trombina (*thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor*); TFPI, inhibidor de la vía del factor hístico.

importante para el peligro de trombosis venosa; el riesgo de DVT aumenta con cada decenio y en los comienzos de la niñez la incidencia aproximada es de un caso/100 000 al año, en tanto que en personas octogenarias es un caso/200 por año. Los antecedentes familiares son útiles para saber si existe alguna predisposición genética y qué intensidad tiene.

La trombofilia genética, que confiere un riesgo pequeño relativamente mayor, como ser heterocigoto respecto a la protrombina G20210A o la mutación del factor V de Leiden, puede ser un determinante relativamente pequeño de riesgo en el anciano a quien se practicará una técnica quirúrgica de alto riesgo. Como se muestra en la **figura 59-5**, un problema trombótico a menudo tiene varios factores contribuyentes. El médico debe valorar con enorme cuidado los factores predisponentes para cuantificar el riesgo de trombosis repetitiva, y con base en el riesgo de hemorragia, fijar el periodo en que se administrarán anticoagulantes. Hay que prestar consideración

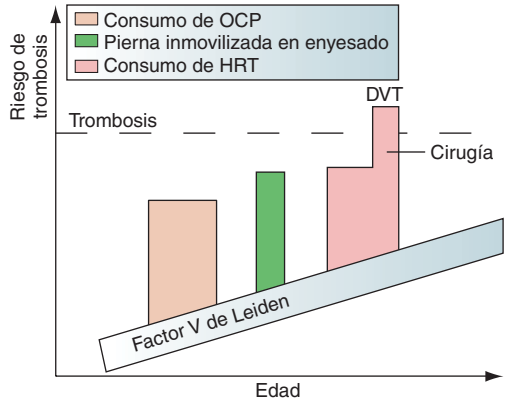

FIGURA 59-5. Riesgo de trombosis en un marco cronológico. En el esquema se incluye el riesgo de trombosis al que está expuesto una persona, dentro de un marco cronológico. La mutación básica del factor V de Leiden hace que en teoría haya siempre y de manera constante mayor riesgo. El riesgo de trombosis aumenta con el envejecimiento y de manera intermitente con el consumo de anticonceptivos orales (*oral contraceptive*, OCP) o reposición hormonal (*hormone replacement*, HRT); otros hechos pueden agravar todavía más dicho riesgo. En algún punto el riesgo acumulativo puede llegar al "umbral" para que surja trombosis y ocasionar trombosis venosa profunda (DVT). Nota: la magnitud de la activación del riesgo señalada en la figura sirve sólo de ejemplo y no refleja con precisión el riesgo relativo calculado por un estudio clínico. *[Con autorización de BA Konkle, A Schafer, en DP Zipes et al (eds): Braunwald´s Heart Disease, 7th ed. Philadelphia, Saunders, 2005; y de FR Rosendaal: Venous thrombosis: A multicausal disease. Lancet 353:1167, 1999.)*

semejante a identificar la necesidad de buscar en el paciente y su familia trombofilias genéticas.

EVALUACIÓN CON TÉCNICAS DE LABORATORIO. El interrogatorio y la exploración clínica cuidadosa son componentes esenciales en la evaluación del peligro de hemorragia y de trombosis. Las pruebas de laboratorio para cuantificar los parámetros de coagulación no sustituyen a la evaluación clínica. Tampoco ningún método de laboratorio sustituye a la evaluación global de la hemostasia. El tiempo de hemorragia es utilizado para valorar el peligro de hemorragia; sin embargo, no permite conocer anticipadamente el peligro de hemorragia con operaciones, y por ello no se le recomienda para tal indicación. El PFA-100, instrumento que mide la coagulación que depende de plaquetas en una situación de flujo, es más sensible y específico en el caso de plaquetopatías y vWD que el tiempo de hemorragia; sin embargo, no tiene la sensibilidad suficiente para descartar cuadros hemorrágicos primarios leves. Tampoco se ha valorado en forma prospectiva para conocer su utilidad como elemento de predicción del peligro de hemorragia, aunque están en marcha las investigaciones en ese sentido.

En la práctica de métodos preoperatorios y anteriores a procedimientos, hechos de manera sistemática, la anormalidad del tiempo de protrombina (*prothrombin time*, PT) puede detectar alguna hepatopatía e hipovitaminosis K que no habían sido advertidas. Los estudios no han confirmado la utilidad del tiempo de tromboplastina parcial activada (*activated partial thromboplastin time*, aPTT) en la evaluación preoperatoria de individuos que no tienen antecedentes de hemorragia. La indicación primaria de las evaluaciones de la coagulación será confirmar la presencia y el tipo de problema hemorrágico en una persona que por el interrogatorio aportó datos sospechosos.

Dadas las características de las cuantificaciones de la coagulación, es de máxima importancia la obtención y manejo adecuado de la muestra para obtener resultados válidos. En individuos con datos anormales en las técnicas mencionadas, sin el antecedente de hemorragia, la repetición de los estudios con atención a tales factores a menudo culmina en la obtención de cifras normales. Muchas de las cuantificaciones de la coagulación se realizan en plasma con citrato de sodio como anticoagulante, que es recalcificado en la práctica del método. El anticoagulante es una solución líquida y necesita añadirse a la sangre en proporción al volumen plasmático, razón por la cual si los tubos de ensayo no tienen el volumen preciso o no hay mezcla adecuada de la sangre, se obtendrán resultados erróneos. Los tubos Vacutainer deben tener más de 90% del volumen recomendado, que por lo común es señalado por una línea en el exterior. El hematócrito alto (más de 55%) puede originar una cifra falsa, porque disminuye la proporción entre el plasma y el anticoagulante.

Métodos de cribado inicial. Los métodos de cribado o tamizaje más usados son PT, aPTT y el número de plaquetas. El tiempo de protrombina (PT) cuantifica los factores I (fibrinógeno), II (protrombina), V, VII y X (**fig. 59-6**). El PT cuantifica el lapso para que el plasma citratado forme un coágulo después de recalcificación y adición de tromboplastina, una mezcla de TF y fosfolípidos. La sensibilidad del ensayo varía con la fuente de la tromboplastina. Para hacer ajustes de dicha variabilidad, en la actualidad se expresa la sensibilidad global de tromboplastinas diferentes a la reducción de los factores de coagulación que dependen de vitamina K II, VII, IX y X en individuos que reciben anticoagulantes, en la forma del Índice Internacional de Sensibilidad (*International Sensitivity Index*, ISI). Existe una relación inversa entre ISI y la sensibilidad a la tromboplastina. Como paso siguiente se valora el índice internacional normalizado (*international normalized ratio,* INR) con base en la fórmula INR = $(PT_{paciente}/PT_{media\ normal})^{ISI}$.

El INR fue un medio creado para evaluar la anticoagulación, proveniente de la disminución de los factores de coagulación dependientes de vitamina K; sin embargo, se le suele utilizar en el estudio de sujetos con hepatopatías. El índice en cuestión constituye un medio sistematizado para comparar valores obtenidos de pruebas hechas en diferentes laboratorios. No obstante, en la medida en que la insuficiencia hepática progresiva se acompaña de cambios variables en los factores de coagulación, la magnitud de la prolongación del PT o del INR sólo permite prever de manera aproximada el peligro de hemorragia. Se ha demostrado que la generación de trombina es normal en muchas personas con disfunción leve o moderada del hígado. Dado que el PT solamente mide un aspecto de la hemostasia afectado por la disfunción hepática, es muy probable que se sobreestime el riesgo de pérdida hemática en caso de que haya incremento mínimo del INR en tal situación.

El aPTT refleja la vía de coagulación intrínseca y la común, los factores XI, IX, VIII, X, V, II, fibrinógeno y también la precalicreína, el fibrinógeno de alto peso molecular y el factor XII (fig. 59-6). El reactivo del aPTT contiene fosfolípidos provenientes de animales o vegetales que actúan como

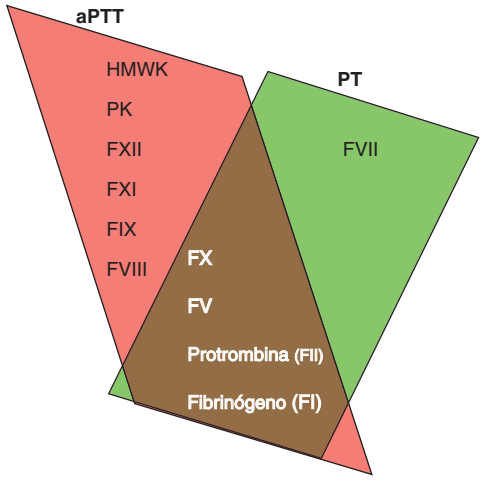

FIGURA 59-6. Actividad del factor de coagulación valorado por medio del tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT), que se muestra en rojo; el tiempo de protrombina (PT) en verde o ambos colores. HMWK, cininógeno de alto peso molecular (*high-molecular-weight kininogen*); PK, precalicreína (*prekallikrein*); F, factor.

un sustitutivo plaquetario en las vías de coagulación, y comprende un activador del sistema de coagulación intrínseco, como el ácido elágico o los activadores en partículas de caolín, celita o silicio micronizado.

La composición de fosfolípidos de los reactivos del aPTT es variable, lo cual influye en la sensibilidad de cada reactivo a deficiencia de factores de coagulación y también a inhibidores como la heparina y los anticoagulantes lúpicos. Por lo señalado, los resultados del aPTT varían con el laboratorio, y hay que utilizar en la interpretación el rango normal de valores del laboratorio en donde se practicó la prueba. Los laboratorios locales pueden "relacionar" los valores del aPTT que obtengan, con la anticoagulación terapéutica con heparina, al correlacionar las cifras del aPTT con mediciones directas de la actividad de dicho anticoagulante (valoración de anti-Xa o protamina) en muestras de individuos que reciben heparina, si bien es muy pequeña e inadecuada la correlación entre tales cuantificaciones. El reactivo del aPTT muestra variaciones en su sensibilidad a deficiencias de factores individuales y cuando estas últimas son de 30 a 50%, suele haber prolongación. La relación entre los defectos en la hemostasia secundaria (formación de fibrina) y las anormalidades en estudios de coagulación se incluyen en el **cuadro 59-4**.

Estudios de mezcla. Los estudios de este tipo se utilizan para valorar la prolongación del aPTT o con menor frecuencia el PT, para diferenciar entre una deficiencia de algún factor, y un inhibidor. En la cuantificación en cuestión se mezclan en partes iguales el plasma normal y el del paciente, y se calculan inmediatamente aPTT o PT y después de incubación a 37°C por lapsos variables como serían 30, 60 y 120 min o los tres lapsos de consuno. En el caso de deficiencias aisladas de un factor, la mezcla corregirá el aPTT y así permanecerá corregida con la incubación. En el caso de prolongación del aPTT por la presencia del anticoagulante lúpico, con la mezcla y la incubación no se producirá la corrección. En el caso de anticuerpos adquiridos contra el factor de neutralización como el inhibidor adquirido del factor VIII, la primera cuantificación tal vez se corrija inmediatamente (o no) después de la mezcla, pero se prolongará o permanecerá prolongada con la incubación a 37°C; el hecho de que la mezcla no logre la corrección también puede provenir de la presencia de otros inhibidores o de sustancias de interferencia como heparina, productos de degradación de fibrina y paraproteínas.

Métodos para factores específicos. Las decisiones de practicar métodos para valorar factores de coagulación específicos, dependerá de la situación clínica y de los resultados de los estudios de cribado o selección de coagulación. El diagnóstico preciso y el tratamiento eficaz de deficiencias hereditarias y adquiridas de la coagulación obligan a cuantificar los factores importantes. Si la hemorragia es copiosa se necesitan urgentemente cuantificaciones específicas para orientar en la terapia apropiada. Las mediciones de factores individuales por lo común se realizan como modificaciones del estudio de mezclas, en el cual el plasma del enfermo se mezcla con el plasma en que hay deficiencia del factor que se estudia; esta maniobra corregirá más de 50% de las deficiencias de algún factor y de este modo, el retraso (prolongación) de la formación del coágulo por deficiencia de un factor dependerá del factor faltante, en el plasma que se agregó.

CUADRO 59-4 TRASTORNOS DE LA HEMOSTASIA Y ANORMALIDADES EN LAS EVALUACIONES DE LA COAGULACIÓN

- Prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT)
  - No hay hemorragia clínica-disminución de factores XII, fibrinógeno de alto peso molecular y proteincinasa
  - Hemorragia variable pero por lo común de poca intensidad-disminución del factor XI y disminución leve de FVIII y FIX
  - Hemorragia frecuente e intensa-deficiencias graves de FVIII y FIX
  - Heparina
- Prolongación del tiempo de protrombina (PT)
  - Deficiencia del factor VII
  - Deficiencia (fase temprana) de vitamina K
  - Anticoagulación con warfarina
- Prolongación del aPTT y el PT
  - Deficiencia de los factores II, V o X
  - Deficiencia de fase tardía (de vitamina K)
  - Inhibidores directos de trombina
- Prolongación del tiempo de trombina
  - Inhibidores de heparina o hepariniformes
  - Hemorragia leve o ausente-disfibrinogenemia
  - Hemorragias frecuentes e intensas-afibrinogenemia
- Prolongación del PT, y del aPTT (o ambos) que no se corrige con la mezcla con plasma normal
  - Hemorragia-inhibidor del factor específico
  - No hay síntomas o hay coagulación y pérdida de embarazos, o ambas situaciones-anticoagulante lúpico
  - Coagulación intravascular diseminada
  - Inhibidor de heparina o de trombina directa
- Solubilidad anormal del coágulo
  - Deficiencia del factor XIII
  - Inhibidores o defectos en los enlaces cruzados
- Lisis rápida del coágulo
  - Deficiencia de antiplasmina α_2 o del inhibidor 1 del activador de plasminógeno
  - Tratamiento con fibrinolíticos

Estudio en busca de anticuerpos antifosfolípidos. La prueba de inmunoadsorbente ligado a enzimas (*enzyme-linked immunosorbent assay,* ELISA) detecta anticuerpos contra fosfolípidos (cardiolipina) o contra proteínas que se ligan a ellos (microglobulina β_2). Cuando tales anticuerpos interfieren en estudios de coagulación que dependen de fosfolípidos, reciben el nombre de *anticoagulantes lúpicos.* El aPTT muestra sensibilidad variable a los anticoagulantes comentados, y ello depende en parte de los reactivos utilizados para evaluar el aPTT. Ha recibido el nombre de *LA-PTT* la técnica que utiliza un reactivo sensible. La prueba con veneno diluido de serpiente de Russell (*dilute Russell viper venom test*, dRVVT) y el tiempo de tromboplastina hística (*tissue thromboplastin time*, TTI) son modificaciones de métodos corrientes en que hay disminución del reactivo fosfolípido y así aumenta la sensibilidad a anticuerpos que interfieren en el componente fosfolípido. Sin embargo, los métodos en cuestión no detectan específicamente anticoagulantes lúpicos, porque deficiencias de algún factor u otros inhibidores también pueden ocasionar prolongación. Documentar la presencia del anticoagulante lúpico necesita no sólo que se prolongue una cifra de un método de coagulación que depende del fosfolípido, sino también la ausencia de corrección cuando se mezcla con plasma anormal, y la corrección que aparece con la adición de membranas plaquetarias activadas o algunos fosfolípidos, como la fase hexagonal.

Otros métodos para evaluar la coagulación. El tiempo de trombina y el tiempo de reptilasa miden la conversión de fibrinógeno en fibrina y muestran prolongación cuando es pequeño el nivel de fibrinógeno (por lo común menor de 80 a 100 mg/100 ml). Puede presentar anormalidades cualitativas, como se advierte en disfibrinogenemias hereditarias o adquiridas o cuando interfieren productos de degradación de fibrina/fibrinógeno. El tiempo de trombina, pero no el de reptilasa, muestra prolongación en presencia de heparina. La medición de la actividad inhibidora plasmática contra factor Xa es un método utilizado a menudo para valorar la actividad de la heparina de bajo peso molecular (*low-molecular-weight heparin*, LMWH) o como medición directa de la actividad de heparina no fraccionada (*unfractionated heparin*, UFH). La heparina en la muestra del paciente inhibe la conversión enzimática de un sustrato cromógeno específico de Xa a un producto que posee color, por el factor Xa. Se generan curvas corrientes por el empleo de concentraciones múltiples de UFH y LMWH y se utilizan para calcular las concentraciones de actividad contra el Xa en el plasma del paciente.

Estudios de laboratorio para valorar trombofilia. Los métodos de laboratorio para detectar estados trombofílicos incluyen valoraciones moleculares diagnósticas, inmunológicas y funcionales. Las técnicas en cuestión muestran variabilidad en su sensibilidad y especificidad respecto a la enfermedad o el problema en estudio. Además, factores como trombosis y enfermedades agudas, cuadros inflamatorios, embarazo y fármacos modifican los niveles de muchos factores de coagulación y de sus inhibidores. La antitrombina disminuye por acción de la heparina y en casos de trombosis aguda. En este último caso también pueden aumentar los niveles de proteínas C y S, y disminuyen por acción de la warfarina. En enfermedades agudas, a menudo hay positividad transitoria de anticuerpos antifosfolípidos. Las evaluaciones para identificar trombofilia suelen realizarse para conocer la necesidad de prolongar la terapia anticoagulante; por tal razón, habrá que realizar las pruebas en el equilibrio dinámico, muy lejos del problema agudo. En muchos casos se podrá interrumpir el uso de la warfarina, un anticoagulante, después de los primeros tres a seis meses de tratamiento y tres semanas más tarde, como mínimo, se emprenderán pruebas. Además, los marcadores sensibles de activación de coagulación, en particular la cuantificación del D-dímero y la generación de trombina, son técnicas promisorias para servir de índices anticipatorios, en caso de que aumenten, de trombosis repetitiva cuando se miden como mínimo 30 días después de interrumpir el uso de warfarina, aunque se necesitan más investigaciones para obtener datos que refuercen tal aplicación.

Mediciones de la función plaquetaria. El tiempo de hemorragia se ha utilizado para evaluar el peligro de pérdida hemática; sin embargo, tal parámetro no permite predecir el peligro de hemorragia por operaciones y por ello no se le recomienda para tal finalidad. El PFA-100 e instrumentos similares que miden la coagulación trombocitodependiente en situaciones de flujo, por lo común son más sensibles y específicos para identificar trastornos plaquetarios y vWD, que el solo tiempo de hemorragia; sin embargo, no se cuenta con suficientes datos para fundamentar su empleo, como un elemento que anticipe el riesgo de hemorragia o vigile la respuesta al tratamiento. Cuando se les utiliza en la evaluación de una persona con síntomas de hemorragia, se necesitan más estudios específicos al surgir resultados anormales, como el tiempo de coagulación, técnicas para detectar vWF, agregación plaquetaria o ambos métodos. Estas técnicas de "cribado inicial" quizá no identifiquen a pacientes con problemas hemorrágicos leves; por tal razón, se necesitan más investigaciones para definir con mayor precisión su utilidad entre los métodos para evaluar la hemostasia.

En lo que toca a la agregometría clásica de plaquetas, se han agregado diversos agonistas al plasma del paciente con abundantes plaquetas y se han observado aglutinación y agregación de tales células. También se pueden evaluar los métodos que valoren la secreción plaquetaria en respuesta a los agonistas. Las técnicas en cuestión reciben la influencia de muchísimos factores que incluyen muy diversos fármacos y también el vínculo entre defectos pequeños en la agregación o secreción en tales cuantificaciones, y tampoco se ha definido con claridad el peligro de hemorragia.

Agradecimiento

El Dr. Robert I. Handin redactó este capítulo en la 16a edición y en la presente se ha conservado parte de ese material.

LECTURAS ADICIONALES

Bauer KA: Management of thrombophilia. J Thromb Haemost 1:1429, 2003

Bockenstedt PL: Laboratory methods in hemostasis, in *Thrombosis and Hemorrhage,* 3d ed, J Loscalzo, AI Schafer (eds). Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2003, pp 363–423

Colman RW et al: Overview of hemostasis, in *Hemostasis and Thrombosis,* 5th ed, RW Colman et al (eds). Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2006, pp 3–16

Heit JA: The epidemiology of venous thromboembolism in the community: Implications for prevention and management. J Thromb Thrombol 21:23, 2006

Konkle BA: Clinical approach to the bleeding patient, in *Hemostasis and Thrombosis,* 5th ed, RW Colman et al (eds). Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2006, pp 1147–1158

Ortel TL: The antiphospholipid syndrome: What are we really measuring? How do we measure it? And how do we treat it? J Thromb Thrombol 21:79, 2006

Roberts HR et al: A cell-based model of thrombin generation. Sem Thromb Hemost 32(Suppl 1):32, 2006

60 Linfadenopatía y esplenomegalia

Patrick H. Henry, Dan L. Longo

En el presente capítulo se intenta ofrecer una guía para la evaluación de los pacientes que presentan agrandamiento de los ganglios linfáticos (*linfadenopatía*) o del bazo (*esplenomegalia*). La linfadenopatía es un dato clínico bastante frecuente en el contexto de la medicina primaria, mientras que la esplenomegalia palpable no lo es tanto.

LINFADENOPATÍA

La linfadenopatía puede ser un descubrimiento casual en los pacientes que están siendo estudiados por distintas razones, o bien puede ser el signo o síntoma de presentación de la enfermedad del paciente. El médico debe decidir al final si la linfadenopatía es un dato normal o si requiere un estudio con mayor profundidad, hasta llegar a la biopsia. Los niños y los adultos jóvenes sanos presentan con frecuencia ganglios linfáticos palpables (<1 cm) submandibulares blandos y planos. Por su parte, los adultos sanos pueden presentar ganglios inguinales palpables de hasta 2 cm, que se consideran dentro de la normalidad. No está justificada la evaluación detallada de estos ganglios linfáticos normales. Por lo contrario, si el médico piensa que el o los ganglios linfáticos pueden ser patológicos, es necesario alcanzar un diagnóstico más preciso.

ESTUDIO DEL PACIENTE: Linfadenopatía

La linfadenopatía puede ser una manifestación primaria o secundaria de múltiples enfermedades, como se puede observar en el **cuadro 60-1**. Muchos de estos trastornos son causas infrecuentes de linfadenopatía. El estudio de la linfadenopatía en la medicina primaria ha demostrado que más de las dos terceras partes de los pacientes presentan causas inespecíficas o procesos respiratorios superiores (víricos o bacterianos), y que menos de 1% padece un tumor maligno. En un estudio, 84% de los pacientes remitidos para evaluación de linfadenopatías presentaban un diagnóstico "benigno". El restante 16% presentaban un tumor maligno (linfoma o adenocarcinoma metastásico). De los pacientes con linfadenopatía benigna, 63% presentaban una causa inespecífica o reactiva (sin agente causal) mientras que en el resto se demostró una causa específica, con mayor frecuencia mononucleosis infecciosa, toxoplasmosis o tuberculosis. Por tanto, la generalidad de los pacientes con linfadenopatía presenta una causa inespecífica que requiere muy pocas pruebas diagnósticas.

EVALUACIÓN CLÍNICA. En la búsqueda de una explicación para la linfadenopatía, el médico se debe ayudar de una anamnesis cuidadosa así como de la exploración física, de pruebas analíticas seleccionadas y, quizá, de una biopsia ganglionar mediante escisión.

La *anamnesis* debe poner en evidencia el contexto en el que aparece la linfadenopatía. Es necesario descartar la presencia de síntomas como faringitis, tos, fiebre, sudación nocturna, fatiga, pérdida de peso o dolor en los ganglios linfáticos. Otra información importante en la anamnesis son la edad del paciente, su sexo, su ocupación laboral, la posible exposición a animales de compañía, sus hábitos sexuales y el posible consumo de fármacos como la difenilhidantoína. Por ejemplo, los niños y adultos jóvenes suelen presentar trastornos benignos (es decir, no malignos), como infecciones víricas o bacterianas del sistema respiratorio superior, mononucleosis infecciosa, toxoplasmosis y, en algunos países, tuberculosis, que se acompañan frecuentemente de linfadenopatía. Por el contrario, después de los 50 años de edad aumenta la incidencia de procesos malignos y disminuye la de trastornos de carácter benigno.

La *exploración física* puede proporcionar datos muy útiles, como la extensión de la linfadenopatía (local o generalizada), el tamaño de los ganglios linfáticos, su textura, la presencia o ausencia de sensibilidad dolorosa en los mismos, signos de inflamación sobre los ganglios, lesiones cutáneas en esta misma localización y esplenomegalia. En los pacientes adultos con adenopatía cervical y antecedentes de tabaquismo está indicada una exploración otorrinolaringológica concienzuda (oído, nariz y garganta [*ear, nose and throat*, ENT]). La adenopatía local o regional implica la afección de una única zona anatómica. La adenopatía generalizada se ha definido como la afección de tres o más zonas no contiguas de ganglios linfáticos. Muchas de las causas de linfadenopatía (cuadro 60-1) pueden producir adenopatía local *o* generalizada, de modo que esta distinción tiene una utilidad limitada para el diagnóstico diferencial. No obstante, la linfadenopatía generalizada se vincula a menudo con procesos no malignos, como la mononucleosis infecciosa [virus de Epstein-Barr (*Epstein-Barr virus*, EBV) o citomegalovirus (CMV)], la toxoplasmosis, el SIDA, otras infecciones víricas, el lupus eritematoso generalizado (*systemic lupus erythematosus*, SLE) y la enfermedad mixta del tejido conjuntivo. Las leucemias linfocíticas, agudas y crónicas, así como los linfomas malignos también pueden causar adenopatía generalizada en los adultos.

La localización de la adenopatía local o regional puede proporcionar datos útiles acerca de la causa. La adenopatía occipital suele reflejar una infección del cuero cabelludo, y la adenopatía preauricular acompaña a las infecciones conjuntivales y a la linforreticulosis benigna. La localización más frecuente de la adenopatía regional es el cuello, y la mayor parte de las causas de la misma son benignas: infecciones del aparato respiratorio superior, lesiones bucales y dentales, mononucleosis infecciosa y otras enfermedades víricas. Las principales causas de tipo maligno son los procesos cancerosos metastásicos con tumor primario en cabeza y cuello, mama, pulmón y tiroides. La tumefacción de los ganglios linfáticos supraclaviculares y escalenos siempre es patológica. Debido a que estos ganglios linfáticos drenan regiones del pulmón y del espacio retroperito-

CUADRO 60-1 ENFERMEDADES QUE SE ACOMPAÑAN DE LINFADENOPATÍA

1. Enfermedades infecciosas
   a. Por virus: síndrome de mononucleosis infecciosa (EBV, CMV), hepatitis infecciosa, herpes simple, herpesvirus 6, virus de varicela-zoster, rubéola, sarampión, adenovirus, VIH, queratoconjuntivitis epidémica, vaccinia (enfermedad vacunal), herpesvirus 8
   b. Por bacterias: estreptococos, estafilococos, linforreticulosis benigna, brucelosis, tularemia, peste, chancroide, melioidosis, muermo, tuberculosis, infección por micobacterias atípicas, sífilis primaria y secundaria, difteria, lepra
   c. Hongos; histoplasmosis, coccidioidomicosis, paracoccidioidomicosis
   d. Clamidias: linfogranuloma venéreo, tracoma
   e. Parásitos: toxoplasmosis, leishmaniosis, tripanosomosis, filariosis
   f. Rickettsias: rickettsiosis fluvial japonesa, rickettsiosis pustulosa, fiebre Q
2. Enfermedades de origen inmunitario
   a. Artritis reumatoide
   b. Artritis reumatoide juvenil
   c. Enfermedad mixta de tejido conjuntivo
   d. Lupus eritematoso sistémico
   e. Dermatomiositis
   f. Síndrome de Sjögren
   g. Enfermedad del suero
   h. Hipersensibilidad a fármacos: difenilhidantoína, hidralazina, alopurinol, primidona, sales de oro, carbamazepina y otros
   i. Linfadenopatía angioinmunoblástica
   j. Cirrosis biliar primaria
   k. Enfermedad de reacción inversa (injerto contra hospedador)
   l. Trastorno relacionado con inyección de silicona (silicones)
   m. Síndrome linfoproliferativo autoinmunitario
3. Cánceres
   a. De la sangre: enfermedad de Hodgkin, linfomas no Hodgkin, leucemia linfocítica aguda o crónica, tricoleucemia, histiocitosis maligna, amiloidosis
   b. Metastásica: proveniente de innumerables sitios primarios
4. Enfermedades de depósitos de lípidos: Gaucher, Nieman-Pick, Fabry, Tangier
5. Enfermedades endocrinas: hipertiroidismo
6. Otros trastornos
   a. Enfermedad de Castleman (hiperplasia de ganglios linfáticos gigantes)
   b. Sarcoidosis
   c. Linfadenitis dermatopática
   d. Granulomatosis linfomatoide
   e. Linfadenitis necrosante histiocítica (enfermedad de Kikuchi)
   f. Histiocitosis sinusal con linfadenopatía masiva (enfermedad de Rosai-Dorfman)
   g. Síndrome de ganglios linfáticos mucocutáneos (enfermedad de Kawasaki)
   h. Histiocitosis X
   i. Fiebre mediterránea familiar
   j. Hipertrigliceridemia intensa
   k. Transformación vascular de senos
   l. Seudotumor inflamatorio de ganglio linfático
   m. Insuficiencia cardiaca congestiva

Nota: EBV, virus de Epstein-Barr; CMV, citomegalovirus.

neal, su agrandamiento puede reflejar un linfoma, otros tumores malignos o procesos infecciosos originados en estas zonas. El ganglio de Virchow es un ganglio linfático supraclavicular izquierdo agrandado e infiltrado por cáncer metastásico procedente de un carcinoma primario de origen digestivo. Las metástasis en los ganglios linfáticos supraclaviculares también se pueden producir por carcinomas de pulmón, mama, testículo u ovario. La tuberculosis, la sarcoidosis y la toxoplasmosis son causas no neoplásicas de adenopatía supraclavicular. La adenopatía axilar suele ser secundaria a lesiones o infecciones en la extremidad superior ipsolateral. Entre las causas de tipo maligno se encuentran el melanoma y el linfoma y, en las mujeres, el cáncer de mama. La linfadenopatía inguinal suele ser secundaria a infecciones o traumatismos de las extremidades inferiores y puede acompañar a algunas enfermedades de transmisión sexual como el linfogranuloma venéreo, la sífilis primaria, el herpes genital o el chancroide. Estos ganglios linfáticos también pueden infiltrarse por linfomas y por cáncer metastásico procedente de tumores primarios situados en el recto, los genitales o las extremidades inferiores (melanoma).

El tamaño y la textura del o de los ganglios linfáticos, así como la presencia de dolor, son parámetros útiles en el estudio de los pacientes con linfadenopatía. Los ganglios con un área <1 cm^2 (1 × 1 cm o menos) son casi siempre secundarios a causas reactivas inespecíficas benignas. En un análisis retrospectivo efectuado en pacientes jóvenes (nueve a 25 años de edad), en los que se efectuó una biopsia ganglionar, el diámetro máximo >2 cm sirvió como factor discriminante para definir si la biopsia podría revelar un proceso maligno o granulomatoso. En otro estudio se demostró que un área ganglionar de 2.25 cm^2 (1.5 × 1.5 cm) representó el mejor límite discriminante para distinguir la linfadenopatía maligna o granulomatosa de las demás causas de linfadenopatía. Los pacientes con uno o varios ganglios ≤1 cm^2 deben permanecer bajo observación tras descartar que padecen una mononucleosis infecciosa, una toxoplasmosis, o ambas, a menos que presenten síntomas y signos de una enfermedad sistémica subyacente.

La textura de los ganglios linfáticos se puede describir como blanda, firme, elástica, dura, discreta, compacta, sensible, móvil o fija. La sensibilidad dolorosa se produce cuando la cápsula se distiende a medida que el ganglio se agranda rápidamente, por lo general a causa de un proceso inflamatorio. Algunas enfermedades malignas, como la leucemia aguda, pueden producir un agrandamiento rápido con dolor en los ganglios linfáticos. Los ganglios linfáticos infiltrados por linfoma suelen ser grandes, bien delimitados, simétricos, elásticos, duros, móviles y no dolorosos. Los ganglios infiltrados por cáncer metastásico suelen ser duros, no dolorosos y no móviles debido a su fijación a los tejidos adyacentes. La coexistencia de esplenomegalia en los pacientes con linfadenopatía indica la presencia de una enfermedad sistémica como la mononucleosis infecciosa, el linfoma, la leucemia aguda o crónica, el SLE, la sarcoidosis, la toxoplasmosis, la linforreticulosis benigna o algún otro trastorno hematológico menos frecuente. Los antecedentes personales del paciente pueden proporcionar datos útiles acerca del proceso sistémico subyacente.

Los cuadros de presentación no superficial (torácico o abdominal) de la adenopatía se suelen detectar mediante un estudio diagnóstico dirigido por la aparición de algún síntoma. La adenopatía torácica se puede observar en un estudio radiológico torácico ordinario o durante el estudio diagnóstico de un cuadro adenopático superficial. También se puede observar debido a que el paciente presenta tos o sibilancias por compresión de la vía respiratoria; ronquera por afección del nervio laríngeo recurrente; disfagia por compresión esofágica, o tumefacción del cuello, la cara o los brazos secundaria a compresión de la vena cava superior o la vena subclavia. El diagnóstico diferencial de la adenopatía mediastínica e hiliar comprende procesos pulmonares primarios y enfermedades sistémicas que afectan característicamente a los ganglios mediastínicos o del hilio pulmonar. En las personas jóvenes, la adenopatía mediastínica se vincula con mononucleosis infecciosa y sarcoidosis. En las regiones endémicas, la histoplasmosis puede causar afección ganglionar paratraqueal unilateral que simula un linfoma. La tuberculosis también puede dar lugar a adenopatía unilateral. En los pacientes de mayor edad, el diagnóstico diferencial comprende el cáncer pulmonar primario (en particular en los fumadores), los linfomas, el carcinoma metastásico (por lo común por tumor pulmonar primario), la tuberculosis, la infección por hongos y la sarcoidosis.

El agrandamiento de los ganglios linfáticos intraabdominales o retroperitoneales suele indicar un proceso maligno. Aunque la tuberculosis puede aparecer como una linfadenitis mesentérica, en estos casos es más frecuente el linfoma o, en los varones jóvenes, los tumores de células germinales.

PRUEBAS ANALÍTICAS. Las pruebas analíticas en los pacientes con linfadenopatía deben encaminarse a descubrir la causa que se sospecha por los datos obtenidos en la anamnesis y en la exploración física. En un estudio efectuado en el contexto de la medicina de familia se estudiaron 249 pacientes jóvenes con "ganglios linfáticos agrandados, no infectados" o "linfadenitis". El autor observó que en 51% no se habían realizado pruebas analíticas. En los casos en los que se efectuaron estas pruebas, las más frecuentes fueron el hemograma completo (33%), el cultivo faríngeo (16%), la radiografía de tórax (12%), o una prueba de heterófilos (como *monospot*) (10%). Sólo en ocho pacientes (3%) se realizó una biopsia ganglionar, y en aproximadamente 50% de ellos el diagnóstico histológico fue de normalidad o de alteraciones reactivas. El hemograma completo puede proporcionar datos útiles para el diagnóstico de leucemia aguda o crónica, mononucleosis por EBV o CMV, linfoma con componente leucémico, infección piógena o citopenias inmunitarias en enfermedades como el SLE. Los estudios serológicos pueden demostrar la presencia de anticuerpos específicos frente a componentes del EBV, el CMV, el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y otros virus; *Toxoplasma gondii; Brucella,* etc. Si se sospecha un SLE está justificada la titulación de anticuerpos antinucleares y contra el ácido desoxirribonucleico.

La radiografía de tórax suele ser negativa, pero la presencia de un infiltrado pulmonar o de linfadenopatía mediastínica puede sugerir tuberculosis, histoplasmosis, sarcoidosis, linfoma, cáncer pulmonar primario o cáncer metastásico, todo lo cual justifica una investigación más detallada.

Se han utilizado diversas técnicas de imagen [tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT), resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI), ecografía, Doppler en color] para diferenciar los ganglios linfáticos benignos de los malignos, en particular en los pacientes con cáncer de cabeza y cuello. La CT y la MRI presentan un grado de precisión comparable (65 a 90%) en el diagnóstico de las metástasis en los ganglios linfáticos cervicales. La ecografía se ha utilizado para medir el eje longitudinal (L) y transversal (T), así como el cociente L/T, en los ganglios cervicales. Un cociente L/T menor de dos presenta una sensibilidad y una especificidad de 95% para diferenciar los ganglios linfáticos benignos y malignos en los pacientes con cáncer de cabeza y cuello. Este cociente tiene más especificidad y sensibilidad que la palpación o la medición aislada de cualquiera de los ejes longitudinal o transversal.

Las indicaciones de la biopsia ganglionar son imprecisas, aunque representan un instrumento diagnóstico muy valioso. La decisión de realizar una biopsia se puede tomar precozmente en la evaluación del paciente o retrasarse hasta dos semanas. La biopsia se debe realizar en la fase inicial cuando la anamnesis y la exploración física del paciente sugieren un tumor maligno; por ejemplo, un ganglio linfático cervical solitario, duro y no doloroso en un paciente mayor fumador crónico; una adenopatía supraclavicular, o una adenopatía solitaria o generalizada con textura firme, móvil y sugestiva de linfoma. Cuando se sospecha un cáncer primario de la cabeza o el cuello, debido a la presencia de un ganglio linfático cervical solitario y duro, se debe realizar una cuidadosa exploración otorrinolaringológica. Cualquier lesión de la mucosa que despierte la sospecha de un proceso neoplásico primario debe ser sometida, en primer lugar, a biopsia. Si no se detecta ninguna lesión mucosa, es necesario efectuar una biopsia de escisión del ganglio linfático de mayor tamaño. La punción-aspiración con aguja fina no debe ser el primer procedimiento diagnóstico. La mayor parte de los diagnósticos requieren una cantidad de tejido mayor que la que puede proporcionar esta técnica de punción-aspiración, y con frecuencia su realización retrasa el diagnóstico definitivo. La punción-aspiración con aguja fina se debe reservar para los nódulos y para la confirmación de la recidiva en los pacientes con un tumor primario maligno conocido. Cuando el médico de atención primaria tiene dudas sobre la realización de la biopsia, puede resultar útil la consulta a un hematólogo o a un oncólogo. En el marco de la atención primaria, la proporción de pacientes con linfadenopatía que requieren una biopsia es menor de 5%. Este porcentaje es bastante mayor en la medicina de nivel terciario, es decir, en los servicios de hematología, oncología u otorrinolaringología.

Dos grupos de investigación han propuesto algoritmos que permiten identificar con mayor precisión los pacientes con linfadenopatía en los que es necesaria la biopsia. Ambos estudios fueron análisis retrospectivos efectuados en el marco de la medicina terciaria. En el primero de ellos participaron pacientes de nueve a 25 años de edad en los que se había realizado una biopsia. Se identificaron tres variables que predecían los pacientes con linfadenopatía periférica en los que era necesario realizar la biopsia; el tamaño ganglionar >2 cm de diámetro con radiografía torácica patológica presentó valor predictivo positivo, mientras que la sintomatología otorri-

nolaringológica reciente presentó valor predictivo negativo. En el segundo estudio se evaluaron 220 pacientes con linfadenopatía en una unidad de hematología y se identificaron cinco variables [tamaño ganglionar, localización (supraclavicular o no supraclavicular), edad (>40 años o <40 años), textura (duro o no duro) y sensibilidad dolorosa], que se introdujeron en un modelo matemático para identificar a los pacientes en los que era necesaria la biopsia. Se observó valor predictivo positivo para la edad >40 años, la localización supraclavicular, el tamaño ganglionar >2.25 cm^2, la textura dura y la ausencia de dolor o sensibilidad. El valor predictivo negativo fue evidente para una edad <40 años, el tamaño ganglionar <1.0 cm^2, la textura blanda y los ganglios linfáticos sensibles o dolorosos. Este modelo permitió clasificar correctamente a 91% de los pacientes que requerían biopsia. Dado que ambos estudios fueron retrospectivos y que uno de ellos se limitó a pacientes jóvenes, no se sabe cuál sería la utilidad de estos modelos al aplicarlos de manera prospectiva en el ámbito de la atención primaria.

La mayoría de los pacientes con linfadenopatía no precisan una biopsia, y por lo menos la mitad tampoco requieren la realización de pruebas analíticas. Si la anamnesis y la exploración física del paciente indican una causa benigna de la linfadenopatía, se puede realizar un seguimiento a las dos a cuatro semanas. Debe pedirse al paciente que acuda a la consulta en caso de que el o los ganglios aumenten de tamaño. No están indicados los antibióticos en los cuadros de linfadenopatía salvo que exista una prueba convincente de infección bacteriana. Tampoco se debe tratar la linfadenopatía con glucocorticoides, debido a que su efecto linfolítico puede oscurecer algunos diagnósticos (linfoma, leucemia, enfermedad de Castleman) y puede contribuir a un retraso en la curación o a la activación de alguna infección subyacente. Una excepción a esta regla es la obstrucción faríngea con riesgo para la vida debido a un agrandamiento del tejido linfoide del anillo de Waldeyer que a veces se observa en la mononucleosis infecciosa.

ESPLENOMEGALIA

ESTRUCTURA Y FUNCIÓN DEL BAZO

El bazo es un órgano reticuloendotelial cuyo origen embrionario se sitúa en el mesogastrio dorsal aproximadamente durante la quinta semana de gestación. Puede originarse en varias prominencias, migra hasta su ubicación normal en el adulto, en el cuadrante superior izquierdo (*left upper quadrant*, LUQ), y queda unido al estómago a través del ligamento gastroesplénico, y al riñón a través del ligamento esplenorrenal. Cuando las prominencias esplénicas no se reúnen en una única masa de tejido, pueden aparecer bazos accesorios en cerca de 20% de las personas. Ha sido difícil definir la función del bazo. Galeno pensaba que era el origen de la "bilis negra" o melancolía, y el término *hipocondría* (literalmente, bajo las costillas) así como la frase "desahogar el bazo" indican la creencia de que el bazo tenía una influencia importante sobre la psique y la vida emocional. En el ser humano, las funciones fisiológicas que desempeña el bazo parecen ser las siguientes:

1. Mantenimiento del control de calidad de los eritrocitos en la pulpa roja mediante la eliminación de los eritrocitos envejecidos y defectuosos. El bazo lleva a cabo esta función a través de su exclusiva organización del parénquima y la vasculatura **(fig. 60-1)**.
2. Síntesis de anticuerpos en la pulpa blanca.
3. Eliminación de bacterias cubiertas por anticuerpos y de eritrocitos cubiertos por anticuerpos procedentes de la circulación.

El incremento de actividad de estas funciones normales puede dar lugar a esplenomegalia con o sin hiperesplenismo.

El bazo está constituido por *pulpa roja* y *pulpa blanca*, que son los términos que utilizó Malpighi para denominar los senos esplénicos repletos de eritrocitos y los cordones de células reticuloendoteliales junto a los folículos linfoides de serie blanca que se disponen en el interior de la matriz de pulpa roja. El bazo está situado en la circulación porta. La razón de ello se desconoce, aunque puede estar en relación con el hecho de que la menor presión arterial permite un flujo más lento y disminuye la posibilidad de lesión de los eritrocitos normales. El flujo de sangre en el interior del bazo tiene una velocidad cercana a 150 ml/min a través de la arteria esplénica, que al final se ramifica en las arteriolas centrales. Parte de la sangre se dirige desde las arteriolas hasta los capilares y de ahí hasta las venas esplénicas y hacia el exterior del bazo, aunque la mayor parte de la sangre procedente de las arteriolas centrales se dirige hacia los senos y cordones revestidos por macrófagos. La sangre que se introduce en los senos vuelve a alcanzar la circulación a través de las vénulas esplénicas, aunque la sangre que entra en los cordones está sometida a un proceso de selección. Con objeto de volver a la circulación, las células sanguíneas que permanecen en los cordones deben introducirse a través de pequeñas hendiduras existentes en el revestimiento de los cordones para introducirse en los senos que conducen a las vénulas. Los eritrocitos envejecidos y lesionados tienen menos capacidad de deformación y quedan retenidos en los cordones, donde se destruyen y sus componentes se reciclan. Los cuerpos de inclusión eritrocíticos como los parásitos (caps. 203 y **e18**), los residuos nucleares (cuerpos de Howell-Jolly, fig. 58-6) o la hemoglobina desnaturalizada (cuerpos de Heinz) se eliminan en el proceso de paso a través de las hendiduras, un proceso que se denomina *edema con fóvea*. La eliminación de las células muertas y lesionadas, así como el de las células con inclusiones, parece producirse sin retraso importante, debido a que la velocidad de tránsito de la sangre en el bazo es sólo ligeramente menor que en otros órganos.

El bazo también es capaz de facilitar la adaptación del hospedador a su ambiente hostil. Presenta por lo menos tres funciones de adaptación: 1) eliminación de bacterias y partículas de la sangre, 2) generación de respuestas inmunitarias frente a ciertos patógenos invasores y 3) generación de componentes celulares de la sangre en circunstancias en las que la médula ósea es incapaz de atender las necesidades (es decir, hematopoyesis extramedular). Esta última función adaptativa es una recapitulación de la función formadora de sangre que tiene el bazo durante la gestación. En algunos animales el bazo también participa en la adaptación vascular frente al estrés, debido a que puede almacenar eritrocitos (con frecuencia hemoconcentrados hasta hematócritos superiores al normal) en circunstancias normales y se contrae bajo la influencia de la estimulación adrenérgica beta para proporcionar al animal una autotransfusión con incremento de la capacidad transportadora de oxígeno. No obstante,

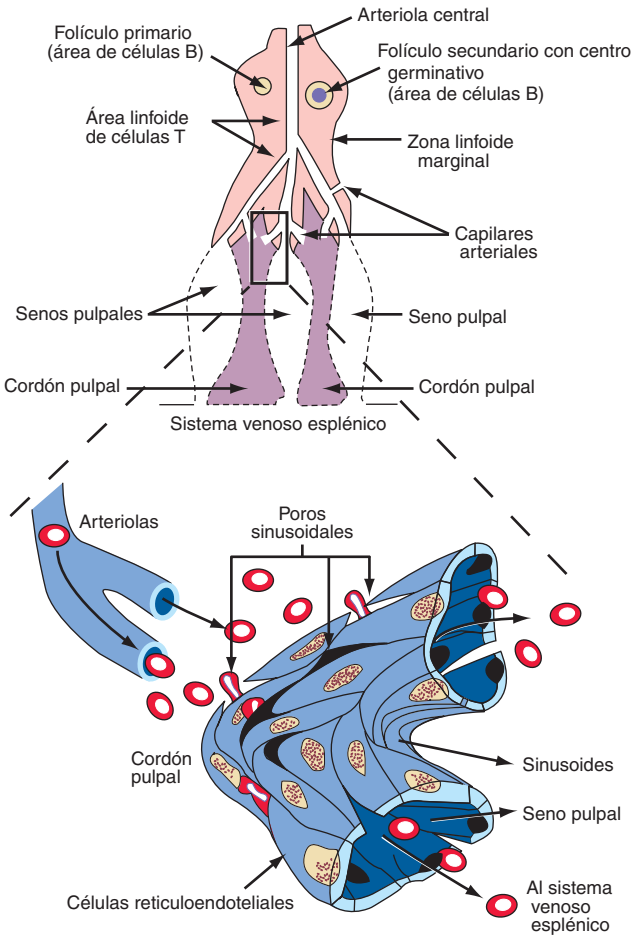

FIGURA 60-1. Esquema de la estructura del bazo. La glándula en cuestión incluye innumerables unidades de pulpa roja y blanca, que rodean a ramas finas de la arteria esplénica, llamadas *arteriolas centrales.* La pulpa blanca tiene naturaleza linfoide y contiene folículos de células B, una zona marginal alrededor de los folículos y zonas con abundantes células T alrededor de las arteriolas. Las zonas de pulpa roja incluyen senos y cordones pulpales. Los cordones tienen un extremo "terminal ciego". Para ser devueltos a la circulación, los eritrocitos deben penetrar por orificios pequeñísimos en el recubrimiento sinusoidal. Los eritrocitos viejos, lesionados o rígidos no pueden penetrar en los senos mencionados. *(La mitad superior de la figura se reprodujo con autorización de CA Janeway et al: Immunobiology, 5th edition. New York, Garland, 2001; la mitad inferior, se obtuvo con autorización de RS Hillman, KA Ault: Hematology in Clinical Practice, 4th ed. New York, McGraw-Hill, 2005.)*

el bazo normal del ser humano no almacena ni secuestra eritrocitos y no se contrae por reacción a estímulos simpáticos. El bazo normal del ser humano contiene aproximadamente 33% de las plaquetas corporales totales así como un número importante de neutrófilos marginados. Estas células secuestradas están disponibles cuando son necesarias para responder frente a una hemorragia o una infección.

ESTUDIO DEL PACIENTE: Esplenomegalia

EVALUACIÓN CLÍNICA. Los *síntomas* más frecuentes en las enfermedades que afectan al bazo son el dolor y una sensación de pesadez en el hipocondrio izquierdo. La esplenomegalia masiva puede producir una saciedad precoz. El dolor puede deberse a la tumefac ción aguda del bazo con distensión de su cápsula, a infarto o a inflamación de la propia cápsula. Durante muchos años se pensó que el infarto esplénico era clínicamente asintomático, lo que en ocasiones es verdad. Sin embargo, Soma Weiss, en su estudio clásico de 1942 sobre las autoobservaciones efectuadas por un estudiante de medicina de Harvard acerca de la evolución clínica de la endocarditis bacteriana subaguda, demostró que la oclusión tromboembólica del flujo sanguíneo esplénico se puede acompañar de dolor intenso en el cuadrante superior izquierdo y dolor precordial de tipo pleurítico. La oclusión vascular con dolor e infarto se observa con frecuencia en los niños con crisis por anemia de células falciformes (drepanocíticas). La rotura del bazo, debida a un traumatismo o a un proceso infiltrante que rompe la cápsula, puede dar lugar a hemorragia intraperitoneal, choque y fallecimiento del paciente. En sí misma, la rotura puede ser indolora.

El bazo palpable representa el *signo físico* principal de las enfermedades que afectan al bazo y sugiere tumefacción de este órgano. El bazo normal pesa menos de 250 g, disminuye de tamaño con la edad, normalmente está localizado por completo en la caja torácica, presenta un diámetro cefalocaudal máximo de 13 cm mediante ecografía y una longitud máxima de 12 cm, una anchura de 7 cm, o ambas, mediante gammagrafía, y por lo común no es palpable. No obstante, en un estudio efectuado a este respecto, el bazo podía palparse en 3% de un grupo de 2 200 estudiantes universitarios varones sanos y asintomáticos. El seguimiento al cabo de tres años reveló que 30% de estos estudiantes todavía presentaba un bazo palpable sin ningún aumento de la prevalencia de la enfermedad. A los 10 años de seguimiento no se observó una mayor incidencia de tumores malignos linfoides. Además, en algunos países tropicales (p. ej., Nueva Guinea) la incidencia de esplenomegalia puede llegar a 60%. Por tanto, la presencia de un bazo palpable no siempre indica la existencia de una enfermedad. Incluso en los casos en los que existe la enfermedad, la esplenomegalia puede no reflejar el proceso primario, sino más bien una reacción frente al mismo. Por ejemplo, en los pacientes con enfermedad de Hodgkin, sólo las dos terceras partes de los bazos palpables muestran infiltración por el tumor.

Para la exploración física del bazo se aplican principalmente las técnicas de palpación y percusión. La inspección puede revelar una ocupación del hipocondrio izquierdo que desciende con la inspiración, un dato que se vincula con agrandamiento masivo del bazo. La auscultación puede revelar un zumbido de origen venoso o un roce.

La *palpación* se puede llevar a cabo con las dos manos, mediante peloteo o bien por palpación desde arriba (maniobra de Middleton). En la palpación bimanual, que es por lo menos tan fiable como las otras técnicas, el paciente permanece en decúbito supino con las rodillas flexionadas. El médico que realiza la exploración coloca su mano izquierda sobre la parte inferior de la caja torácica y empuja hacia el reborde costal para que las puntas de los dedos de la mano derecha perciban la punta del bazo cuando éste desciende mientras el paciente realiza una inspiración lenta, suave y profunda. La palpación se inicia colocando la mano derecha en el cuadrante inferior izquierdo y moviéndola gradualmente hacia el borde costal izquierdo, lo que permite identificar el borde inferior de un bazo con agrandamiento masivo. Cuando se palpa la punta del bazo, se registra la distancia en centímetros por debajo del borde costal izquierdo en algún punto arbitrario, es decir, 10 a 15 cm, desde el punto medio del ombligo o desde la unión esternoxifoidea. Esta maniobra permite que se puedan comparar los datos de la exploración inicial con los obtenidos en exploraciones posteriores con objeto de evaluar los cambios en el tamaño del bazo con el transcurso del tiempo. La palpación bimanual con el paciente en decúbito lateral derecho no añade nada a la exploración efectuada en decúbito supino.

La *percusión* para comprobar la matidez esplénica se realiza mediante alguna de las técnicas descritas por Nixon, Castell o Barkun:

1. *Método de Nixon:* el paciente se coloca sobre el lado derecho, de manera que el bazo queda por encima del colon y el estómago. La percusión se inicia en el nivel más bajo de resonancia pulmonar a lo largo de la línea axilar posterior y se dirige diagonalmente a lo largo de una línea perpendicular hacia la parte inferior y medioanterior del borde costal. El borde superior de la zona de matidez está situado normalmente 6 a 8 cm por encima del borde costal. Una matidez superior a 8 cm en un adulto puede indicar una esplenomegalia.
2. *Método de Castell:* con el paciente en decúbito supino, la percusión en el espacio intercostal inferior en la línea axilar anterior (octavo o noveno) produce un ruido resonante cuando el bazo tiene un tamaño normal. Esto es así durante la espiración o la inspiración completa. Una percusión mate en la inspiración completa sugiere esplenomegalia.
3. *Percusión del espacio semilunar de Traube:* los bordes del espacio de Traube son la sexta costilla en la parte superior, la línea mesoaxilar izquierda en la parte lateral y el borde costal izquierdo en la parte inferior. El paciente permanece en decúbito supino con el brazo izquierdo en abducción ligera. Durante la respiración normal se efectúa la percusión de este espacio desde el borde medial al lateral y se obtiene un sonido con resonancia normal. La percusión mate sugiere esplenomegalia.

Los estudios en los que se han comparado los métodos de percusión y palpación con las mediciones estándar efectuadas mediante ecografía o gammagrafía han demostrado una sensibilidad de 56 a 71% para la palpación y de 59 a 82% para la percusión. La capacidad de reproducción de los resultados entre las distintas personas que realizan estas maniobras es mejor para la palpación que para la percusión. Ambas técnicas son menos fiables en los pacientes obesos y en las personas que acaban de comer. Por tanto, las técnicas de exploración física de palpación y percusión son, en el mejor de los casos, imprecisas. Se ha sugerido que el médico debe realizar en primer lugar la percusión y, en caso de que sea positiva, seguir con la palpación; cuando el bazo se palpa, entonces se puede señalar razonablemente que existe esplenomegalia. Sin embargo, no todas las lesiones ocupantes de espacio situadas en el hipocondrio izquierdo corresponden a esplenomegalia; los tumores gástricos y de colon, así como los tumores o quistes pancreáticos o renales, pueden simular una esplenomegalia.

De ser necesario, la presencia de esplenomegalia puede comprobarse con mayor precisión mediante gammagrafía hepatoesplénica, tomografía computadorizada (CT), resonancia magnética (MRI) o ecografía. Esta última técnica es en la actualidad el procedimiento más apropiado para la evaluación sistemática del tamaño esplénico (normal = diámetro cefalocaudal máximo de 13 cm), debido a que muestra una alta sensibilidad y especificidad, y es segura, no invasora, rápida, fácil y económicamente poco costosa. La gammagrafía es precisa, sensible y fiable, pero tiene un costo económico alto, requiere bastante tiempo para generar los datos y no permite la utilización de equipos móviles. No obstante, presenta la ventaja de demostrar la presencia de tejido esplénico accesorio. La CT y la MRI proporcionan una evaluación precisa del tamaño del bazo, pero el equipo necesario no es móvil y el procedimiento es caro. La MRI no parece tener ventajas sobre la CT. Las modificaciones de la estructura esplénica como las lesiones ocupantes de espacio, los infartos, los infiltrados no homogéneos y los quistes se pueden evaluar más fácilmente mediante CT, MRI o ecografía. Ninguna de estas técnicas presenta una fiabilidad alta para la detección de los infiltrados irregulares (p. ej., la enfermedad de Hodgkin).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL. Muchas de las enfermedades que se acompañan de esplenomegalia se enumeran en el **cuadro 60-2**. Se agrupan por el supuesto mecanismo básico causal del agrandamiento del órgano:

1. Hiperplasia o hipertrofia relacionadas con una función esplénica concreta como la hiperplasia reticuloendotelial (hipertrofia por sobrecarga de trabajo) en enfermedades como la esferocitosis hereditaria o los síndromes talasémicos, que requieren la eliminación de un gran número de eritrocitos defectuosos; o como la hiperplasia inmunitaria por reacción a una infección sistémica (mononucleosis infecciosa, endocarditis bacteriana subaguda) o a enfermedades inmunitarias (trombocitopenia inmunitaria, SLE, síndrome de Felty).
2. Congestión pasiva por disminución del flujo sanguíneo de salida del bazo en procesos que incluyen hipertensión porta (cirrosis, síndrome de Budd-Chiari, insuficiencia cardiaca congestiva).

CUADRO 60-2 ENFERMEDADES QUE SE ACOMPAÑAN DE ESPLENOMEGALIA, AGRUPADAS CON BASE EN SU MECANISMO PATÓGENO

Esplenomegalia por aumento de las exigencias impuestas a la función esplénica

Hiperplasia del sistema reticuloendotelial (para la eliminación de eritrocitos defectuosos)
- Esferocitosis
- Anemia de células drepanocíticas tempranas
- Ovalocitosis
- Talasemia mayor
- Hemoglobinopatías
- Hemoglobinuria paroxística nocturna
- Anemia perniciosa

Hiperplasia de origen inmunitario
- Respuesta a infecciones (por virus, bacterias, hongos o parásitos)
  - Mononucleosis infecciosa
  - SIDA
  - Hepatitis vírica
  - Infección por citomegalovirus
  - Endocarditis bacteriana subaguda
  - Septicemia bacteriana
  - Sífilis congénita
  - Absceso esplénico
  - Tuberculosis
  - Histoplasmosis
  - Paludismo
  - Leishmaniosis
  - Tripanosomosis
  - Ehrlichiosis
- Trastornos de la inmunorregulación
  - Artritis reumatoide (síndrome de Felty)
  - Lupus eritematoso sistémico
  - Enfermedades vasculares del tejido conjuntivo
  - Enfermedad del suero
  - Anemias hemolíticas inmunitarias
  - Trombocitopenias inmunitarias
  - Neutropenias inmunitarias
  - Reacciones medicamentosas
  - Linfadenopatía angioinmunoblástica
  - Sarcoidosis
  - Tirotoxicosis (hipertrofia linfoide benigna)
  - Administración de interleucina 2

Hematopoyesis extramedular
- Mielofibrosis
- Daño de médula ósea por toxinas, radiación, estroncio
- Infiltración de médula ósea por tumores, leucemias, enfermedad de Gaucher

Esplenomegalia por anormalidades en la corriente sanguínea esplénica o porta
- Cirrosis
- Obstrucción de vena hepática
- Obstrucción de vena porta en sus segmentos intrahepático o extrahepático
- Transformación cavernosa de la vena porta
- Obstrucción de la vena esplénica
- Aneurisma de la arteria esplénica
- Esquistosomosis hepática
- Insuficiencia cardiaca congestiva
- Equinococosis hepática
- Hipertensión porta (cualquier causa, incluidas las anteriores): "enfermedad de Banti"

Infiltración del bazo

Depósitos intracelulares o extracelulares
- Amiloidosis
- Enfermedad de Gaucher
- Enfermedad de Nieman-Pick
- Enfermedad de Tangier
- Síndrome de Hurler y otras mucopolisacaridosis
- Hiperlipidemias

Infiltraciones celulares benignas y malignas
- Leucemias (aguda, crónica, linfoide, mieloide, monocítica)
- Linfomas
- Enfermedad de Hodgkin
- Síndromes mieloproliferativos (como la policitemia verdadera, trombocitosis esencial)
- Angiosarcomas
- Metástasis tumorales (el más común es el melanoma)
- Granuloma eosinofílico
- Histiocitosis X
- Hamartomas
- Hemangioma, fibromas, linfangiomas
- Quistes esplénicos

Causa desconocida
- Esplenomegalia idiopática
- Beriliosis
- Anemia ferropénica

3. Enfermedades infiltrantes del bazo (linfomas, cáncer metastásico, amiloidosis, enfermedad de Gaucher, procesos mieloproliferativos con hematopoyesis extramedular).

Las posibilidades del diagnóstico diferencial son mucho menores cuando el bazo presenta un "agrandamiento masivo", es decir, puede palparse más de 8 cm por debajo del borde costal izquierdo o tiene un peso mayor o igual a 1 000 g (cuadro 60-3). La mayoría de estos pacientes presentan linfoma no Hodgkin, leucemia linfocítica crónica, tricoleucemia, leucemia mieloide crónica, mielofibrosis con metaplasia mieloide o policitemia vera.

EVALUACIÓN ANALÍTICA. Las principales alteraciones analíticas que acompañan a la esplenomegalia están determinadas por la enfermedad sistémica subyacente. El recuento eritrocítico puede resultar normal, estar disminuido (síndromes talasémicos mayores, SLE, cirrosis con hipertensión porta) o bien estar aumentado (policitemia vera). El recuento de granulocitos puede resultar normal, estar disminuido (síndrome de Felty, esplenomegalia congestiva, leucemias) o estar aumentado (infecciones o enfermedad inflamatoria, trastornos mieloproliferativos). De la misma forma, el recuento plaquetario puede resultar normal, estar disminuido cuando existe un mayor secuestro o destrucción de plaquetas en un bazo agrandado (esplenomegalia congestiva, enfermedad de Gaucher, trombocitopenia inmunitaria), o estar aumentado como en los trastornos mieloproliferativos (p. ej., en la policitemia vera).

El recuento sanguíneo completo puede revelar citopenias de uno o más tipos de células sanguíneas, lo que sugiere *hiperesplenismo*. Este trastorno se caracteriza por esplenomegalia, citopenia(s), médula ósea normal o hiperplásica, y respuesta a la esplenectomía. Esta última característica es menos precisa, debido a que la reversión de las citopenias, particularmente en lo que se refiere a la granulocitopenia, a veces no se mantiene tras la esplenectomía. Las citopenias se deben a una mayor destrucción de los elementos celulares secundaria a la reducción del flujo sanguíneo a través de los cordones tumefactos y congestionados (esplenomegalia congestiva), o a mecanismos de tipo inmunitario. En el hiperesplenismo, los diferentes tipos celulares suelen presentar una morfología normal en el frotis de sangre periférica, aunque los eritrocitos pueden ser esferocíticos debido a la pérdida de área superficial durante su tránsito más prolongado a través del bazo agrandado. El incremento de la producción medular de eritrocitos debería reflejarse en forma de un mayor índice de producción de reticulocitos, aunque este valor puede ser menor del esperado debido al aumento del secuestro de reticulocitos en el bazo.

La necesidad de pruebas de laboratorio adicionales viene determinada por el diagnóstico diferencial de la enfermedad subyacente, de la que la esplenomegalia es sólo una manifestación.

CUADRO 60-3 ENFERMEDADES QUE SE ACOMPAÑAN DE ESPLENOMEGALIA MASIVA[a]

Leucemia mielógena crónica	Enfermedad de Gaucher
Linfomas	Leucemia linfocítica crónica
Tricoleucemias	Sarcoidosis
Mielofibrosis con metaplasia mieloide	Anemia hemolítica autoinmunitaria
Policitemia verdadera	Hemangiomatosis esplénica difusa

[a] El bazo rebasa 8 cm del borde costal izquierdo, hacia abajo, pesa más de 1 000 g o posee ambas características.

ESPLENECTOMÍA

La esplenectomía se realiza de manera infrecuente con un objetivo diagnóstico, ante todo en ausencia de enfermedad clínica o de otras pruebas diagnósticas que sugieran una enfermedad subyacente. Con mayor frecuencia se realiza para la estadificación del trastorno en pacientes con enfermedad de Hodgkin, para el control sintomático en pacientes con esplenomegalia masiva, para el control de la enfermedad en pacientes con rotura esplénica traumática, o para la corrección de las citopenias en los pacientes con hiperesplenismo o destrucción inmunitaria de uno o más elementos celulares sanguíneos. La esplenectomía es necesaria para la estadificación sistemática de los pacientes con enfermedad de Hodgkin sólo en aquellos casos con estadio clínico I o II en los que se contempla la radioterapia como tratamiento. La estadificación no invasora del bazo en la enfermedad de Hodgkin no es un fundamento suficientemente fiable para tomar decisiones terapéuticas debido a que la tercera parte de los bazos con tamaño normal presentan afección por la enfermedad de Hodgkin y la tercera parte de los bazos agrandados no están afectados. Aunque se ha demostrado claramente que la esplenectomía en los pacientes con leucemia mieloide crónica no influye en la evolución de la enfermedad, la extirpación del bazo muy agrandado hace que el paciente se sienta notoriamente más cómodo y simplifica su tratamiento al reducir en grado importante la necesidad de transfusiones. La esplenectomía es un tratamiento eficaz en dos formas de leucemia crónica de células B, la tricoleucemia y la leucemia prolinfocítica, así como también en los linfomas de la zona marginal o del manto esplénico, de muy escasa frecuencia. En estas enfermedades, la esplenectomía induce una regresión tumoral relevante en la médula ósea y en otras zonas de afección. Se han observado regresiones similares de la enfermedad sistémica tras la irradiación esplénica en algunos tipos de enfermedad linfoproliferativa, ante todo en la leucemia linfocítica crónica

y en la leucemia prolinfocítica. Éste se ha denominado *efecto abscopal.* Tales respuestas tumorales sistémicas al tratamiento local dirigido al bazo sugieren que puede existir algún factor hormonal o de crecimiento producido por el bazo que influye en la proliferación de las células tumorales, aunque esta conjetura no se ha demostrado. Una indicación frecuente para la esplenectomía es la rotura esplénica traumática o yatrógena. En algunos pacientes con rotura esplénica, la diseminación peritoneal de los fragmentos de tejido esplénico puede dar lugar a *esplenosis*, que consiste en la presencia de múltiples restos de tejido esplénico que no están conectados con la circulación porta. Este tejido esplénico ectópico puede producir dolor u obstrucción gastrointestinal, de la misma manera que ocurre en la endometriosis. Existe un gran número de causas hematológicas, inmunitarias y congestivas de esplenomegalia que pueden dar lugar a la destrucción de una o más líneas celulares sanguíneas. En la mayor parte de estos casos, la esplenectomía permite corregir las citopenias, en particular la anemia y la trombocitopenia. En una gran serie de pacientes atendidos en centros especializados (nivel terciario) la esplenectomía se hizo con indicaciones diagnósticas en 10% de los pacientes, terapéuticas en 44%, para estadificación de la enfermedad de Hodgkin en 20% y como "complemento no planeado" y otro método, en 26% de los enfermos. Quizá la única contraindicación para extirpar el bazo sea la presencia de insuficiencia de médula ósea, y en tal situación el bazo agrandado sería la única fuente de tejido hematopoyético.

La ausencia del bazo produce efectos mínimos a largo plazo sobre el perfil hematológico. En el periodo inmediatamente después de la esplenectomía puede existir una cierta leucocitosis (hasta 25 000/μl) y trombocitosis (hasta 1×10^6/μl), pero al cabo de dos o tres semanas se suelen normalizar los recuentos hematológicos y la supervivencia de cada línea celular. Las manifestaciones crónicas de la esplenectomía son una variación importante del tamaño y la forma de los eritrocitos (anisocitosis, poiquilocitosis) y la presencia de cuerpos de Howell-Jolly (restos nucleares), cuerpos de Heinz (hemoglobina desnaturalizada), degeneración granular basófila y algún eritrocito nucleado ocasional en sangre periférica. Cuando estas alteraciones eritrocíticas aparecen en un paciente que no ha sufrido esplenectomía, se debe sospechar infiltración esplénica por un tumor que interfiere con su función normal de selección y eliminación de elementos celulares.

La consecuencia más grave de la esplenectomía es el incremento de la susceptibilidad a las infecciones bacterianas, en particular por agentes con cápsula como *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae* y algunos microorganismos entéricos gramnegativos. Los pacientes menores de 20 años de edad son particularmente susceptibles a la sepsis masiva por *S. pneumoniae*, y el riesgo global de sepsis en los pacientes intervenidos de esplenectomía se estima en 7% a los 10 años. La tasa de mortalidad en los pacientes esplenectomizados y con sepsis neumocócica oscila entre 50 y 80%. Alrededor de 25% de estos pacientes presentarán una infección grave en algún momento de su vida. Esta frecuencia es mayor durante los tres primeros años tras la esplenectomía. Alrededor de 15% de las infecciones son polimicrobianas, y las localizaciones más frecuentes son el pulmón, la piel y la sangre. No parece existir un incremento del riesgo de infecciones víricas en los pacientes que no tienen bazo. La susceptibilidad a las infecciones bacterianas se debe a la imposibilidad de eliminar las bacterias opsonizadas del torrente sanguíneo y a un defecto en la elaboración de anticuerpos frente a los antígenos independientes de las células T, como los componentes polisacáridos de las cápsulas bacterianas. La vacuna neumocócica (vacuna polisacárida 23-valente) se debe administrar a todos los pacientes dos semanas antes de la esplenectomía programada. El *Advisory Committee on Immunization Practices* recomienda que incluso los pacientes esplenectomizados deben recibir la vacuna neumocócica, con repetición de la misma a los cinco años. En este contexto, la vacuna no ha demostrado ser completamente eficaz, y la recomendación descarta la posibilidad de que la administración de la vacuna pueda disminuir en realidad el título de anticuerpos neumocócicos específicos. Se cuenta ahora con una vacuna más eficaz de conjugado neumocócico, y en la respuesta inmunitaria intervienen los linfocitos T (Prevenar, heptavalente). La vacuna contra *Neisseria meningitidis* debe aplicarse a personas que serán sometidas a la extirpación del bazo como método planeado. No se han publicado los datos de eficacia de la vacuna contra *Haemophilus influenzae* de tipo b, en niños de mayor edad o adultos, pero puede administrarse a sujetos sin bazo.

Los pacientes esplenectomizados deben recibir instrucciones para considerar que cualquier cuadro de fiebre de origen desconocido debe tratarse como una urgencia médica. La atención médica rápida con estudio y tratamiento de la posible bacteriemia puede salvar la vida del paciente. La quimioprofilaxis sistemática con penicilina oral puede dar lugar a la aparición de cepas resistentes y no se recomienda.

Además del mayor incremento de la susceptibilidad a las infecciones bacterianas, los pacientes esplenectomizados también son más susceptibles a la enfermedad parasitaria, babesiosis. El paciente esplenectomizado debe evitar las regiones en que *Babesia* es endémica (p. ej., Cape Cod, MA).

La extirpación quirúrgica del bazo es una causa obvia de hipoesplenismo. Los pacientes con anemia drepanocítica suelen sufrir una autoesplenectomía, debido a la destrucción del bazo por los múltiples infartos que acompañan a las crisis drepanocíticas durante la infancia. En efecto, la presencia de un bazo palpable en un paciente con anemia drepanocítica después de los cinco años de edad sugiere una hemoglobinopatía coexistente, por ejemplo, talasemia o hemoglobina C. Además, los pacientes que reciben irradiación esplénica debido a algún proceso neoplásico o autoinmunitario también presentan hipoesplenismo funcional. El término *hipoesplenismo* se prefiere al de *asplenia,* debido a que esta última es una anomalía congénita infrecuente, específica y mortal, en la que se produce un fracaso del desarrollo de la parte izquierda de la cavidad celómica (que engloba el esbozo esplénico). Los lactantes con asplenia carecen de bazo, aunque éste es su problema menor. El lado derecho del embrión en desarrollo aparece duplicado en el lado izquierdo, de modo que existe hígado donde debería estar el bazo, existen dos pulmones derechos y el corazón presenta dos aurículas derechas y dos ventrículos derechos.

LECTURAS ADICIONALES

Barkun AN et al: The bedside assessment of splenic enlargement. Am J Med 91:512, 1991

Graves SA et al: Does this patient have splenomegaly? JAMA 270:2218, 1993

Kraus MD et al: The spleen as a diagnostic specimen: A review of ten years' experience at two tertiary care institutions. Cancer 91:2001, 2001

McIntyre OR, Ebaugh FG Jr: Palpable spleens: Ten year follow-up. Ann Intern Med 90:130, 1979

Pangalis GA et al: Clinical approach to lymphadenopathy. Semin Oncol 20:570, 1993

Recommended Adult Immunization Schedule—United States, October 2005–September 2006. MMWR 54(40):Q1, 2005

Williamson HA Jr: Lymphadenopathy in a family practice: A descriptive study of 240 cases. J Fam Pract 20:449, 1985

61 Trastornos de los granulocitos y monocitos

Steven M. Holland, John I. Gallin

El grupo de los leucocitos, el principal componente celular de las respuestas inflamatoria e inmunitaria, está formado por los neutrófilos, los linfocitos T y B, las células citolíticas o asesinas naturales (*natural killer,* NK), los monocitos, los eosinófilos y los basófilos. Estas células tienen asignadas funciones específicas, como la producción de anticuerpos por parte de los linfocitos B o la destrucción de bacterias por parte de los neutrófilos, aunque en ninguna de las enfermedades infecciosas se ha definido a ciencia cierta la función que tenga cada tipo celular. Por ello, aunque se ha considerado clásicamente que los neutrófilos son células esenciales en la defensa del hospedador frente a las bacterias, estas células también pueden tener una participación importante en las infecciones víricas.

La sangre transporta leucocitos a diversos tejidos, desde la médula ósea en que son generados. El número normal de dichas células en la sangre es de 4.3 a 10.8×10^9/L, y de ese total los neutrófilos representan 45 a 74%, las células en banda 0 a 4%, los linfocitos 16 a 45%, los monocitos 4 a 10%, los eosinófilos 0 a 7% y los basófilos 0 a 2%. La variación entre personas y grupos étnicos puede ser importante y en algunas etnias afroamericanas hay menores números de leucocitos. Los diferentes leucocitos proceden de una célula progenitora común de la médula ósea. Las tres cuartas partes de las células nucleadas de la médula ósea están implicadas en la producción de leucocitos. La maduración de los leucocitos en la médula está bajo el control regulador de diferentes factores denominados factores estimulantes de colonias (*colony-stimulating factors*, CSF) e interleucinas (IL). Debido a que la alteración del número y tipo de leucocitos es frecuente en los procesos patológicos, el recuento leucocítico (*white blood count*, WBC) (células por microlitro) y la fórmula leucocítica son

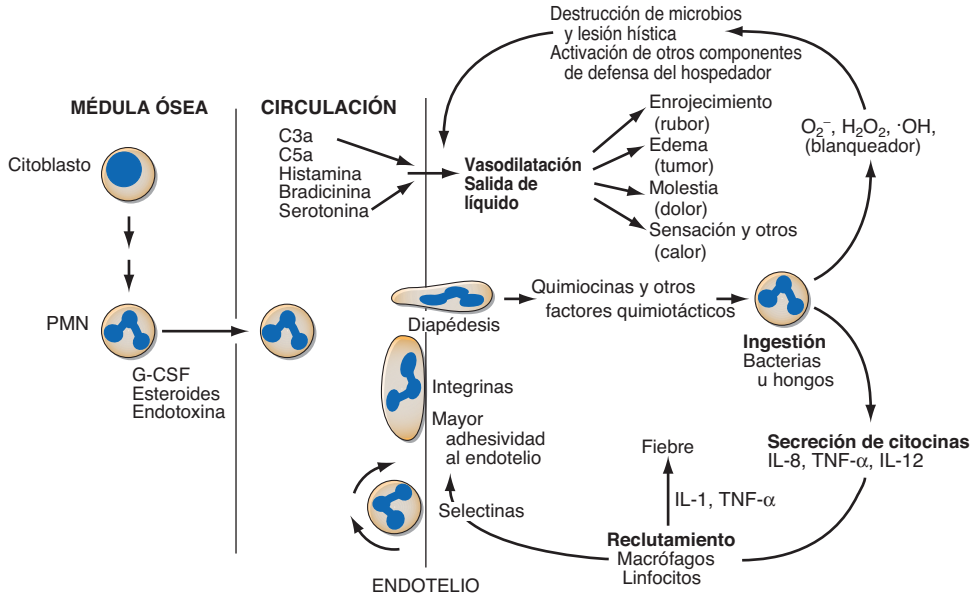

FIGURA 61-1. Esquema de fenómenos que intervienen en la producción y reclutamiento de neutrófilos y la inflamación. Se incluyen los cuatro signos cardinales de la inflamación (rubor, tumor, calor, dolor) y también las interacciones de los neutrófilos con otras células en las citocinas. PMN, polimorfonucleares; G-CSF, factor estimulante de colonias de granulocitos; IL, interleucina; TNF-α, factor de necrosis tumoral alfa.

determinaciones muy útiles. En el presente capítulo se consideran los aspectos relativos a los neutrófilos, los monocitos y los eosinófilos. **Los linfocitos y los basófilos se exponen en los capítulos 308 y 311, respectivamente.**

NEUTRÓFILOS

MADURACIÓN

Los fenómenos más importantes en la actividad de los neutrófilos aparecen resumidos en la **figura 61-1**. En los seres humanos normales, los neutrófilos sólo se producen en la médula ósea. Los cálculos más precisos señalan que el número suficiente de células progenitoras necesario para mantener la hematopoyesis es de 400 a 500 en cualquier momento dado. Los monocitos de la sangre humana, los macrófagos hísticos y las células estromáticas producen factores estimuladores de colonias, que son sustancias hormonales necesarias para el crecimiento de los monocitos y los neutrófilos en la médula ósea. El sistema hematopoyético no sólo produce la cantidad necesaria de neutrófilos (aproximadamente 1.3×10^{11} células al día en una persona de 80 kg de peso) para llevar a cabo las funciones fisiológicas, sino que también incluye una importante reserva celular almacenada en la médula y que puede ser movilizada por reacción a la inflamación o la infección. El aumento del número de neutrófilos de la sangre se denomina *neutrofilia*, y la presencia de elementos celulares inmaduros se denomina *desplazamiento a la izquierda*. La disminución del número de neutrófilos de la sangre es la *neutropenia*.

Los neutrófilos y los monocitos proceden de células progenitoras pluripotentes bajo la influencia de las citocinas y de los factores estimuladores de colonias **(fig. 61-2)**. La fase proliferativa del metamielocito dura alrededor de una semana, mientras que la fase de maduración del metamielocito al neutrófilo maduro tiene aproximadamente la misma duración. El mieloblasto es la primera célula precursora reconocible y evoluciona hacia el *promielocito*. El promielocito evoluciona cuando se forman los clásicos gránulos lisosómicos denominados *gránulos azurófilos* o *primarios*. Los gránulos primarios contienen hidrolasas, elastasa, mieloperoxidasa, catepsina G, proteínas catiónicas y proteína bactericida/de incremento de la permeabilidad, que es importante para la destrucción de las bacterias gramnegativas. Los gránulos azurófilos también contienen *defensinas*, una familia de polipéptidos ricos en cisteína que ejercen una importante actividad antimicrobiana contra bacterias, hongos y ciertos virus con cubierta. El promielocito se divide dando lugar al mielocito, una célula que causa la síntesis de los *gránulos específicos* o *secundarios* que contienen elementos exclusivos (específicos), como lactoferrina, proteínas de fijación de la vitamina B_{12}, componentes de membrana de la oxidasa de la forma reducida del fosfato de la deshidrogenasa del dinucleótido de nicotinamida y adenina (*nicotinamide-adenine dinucleotide phosphate,* NADPH) necesarios para la producción de peróxido de hidrógeno, histaminasa y receptores de ciertos factores quimiotácticos y de factores que facilitan la adherencia (CR3), así como receptores para el componente de la membrana basal denominado laminina. Los gránulos secundarios no contienen hidrolasas ácidas y, por tanto, no son lisosomas clásicos. La formación del contenido de los gránulos secundarios durante la mielopoyesis está controlada por la proteína épsilon de unión a CCAAT o intensificadora. Estos gránulos son fácilmente liberados hacia el espacio extracelular y su movilización es importante para regular la reacción inflamatoria. Durante las fases finales de la maduración no se produce división celular y la célula pasa por el estadio de metamielocito hasta alcanzar más adelante la fase de neutrófilo en banda con núcleo en forma de salchicha **(fig. 61-3)**. A medida que madura la célula en banda, el núcleo adopta una configuración lobulada. En condiciones normales, el núcleo del neutrófilo contiene hasta cuatro segmentos **(fig. 61-4)**. La segmentación excesiva (más de cinco lóbulos del núcleo) pudiera ser una manifestación de la deficiencia de ácido fólico o de vitamina B_{12} (véase fig. 100-4) y del síndrome de neutropenia congénita, que incluye verrugas, hipogammaglobulinemia, infecciones y mielocatexis (*warts, hypogammaglobulinemia, infections, and myelokathexis,* WHIM), que se describirá más adelante en este capítulo. La anomalía de Pelger-Hüet **(fig. 61-5)**, un rasgo poco frecuente dominante benigno, de tipo hereditario, hace que surjan neutrófilos con núcleos característicos bilobulados que hay que diferenciar de las formas en banda. Dicha forma de núcleos, pero de tipo adquirido, la llamada seudoanomalía de Pelger-Hüet, aparece en infecciones agudas o en síndromes

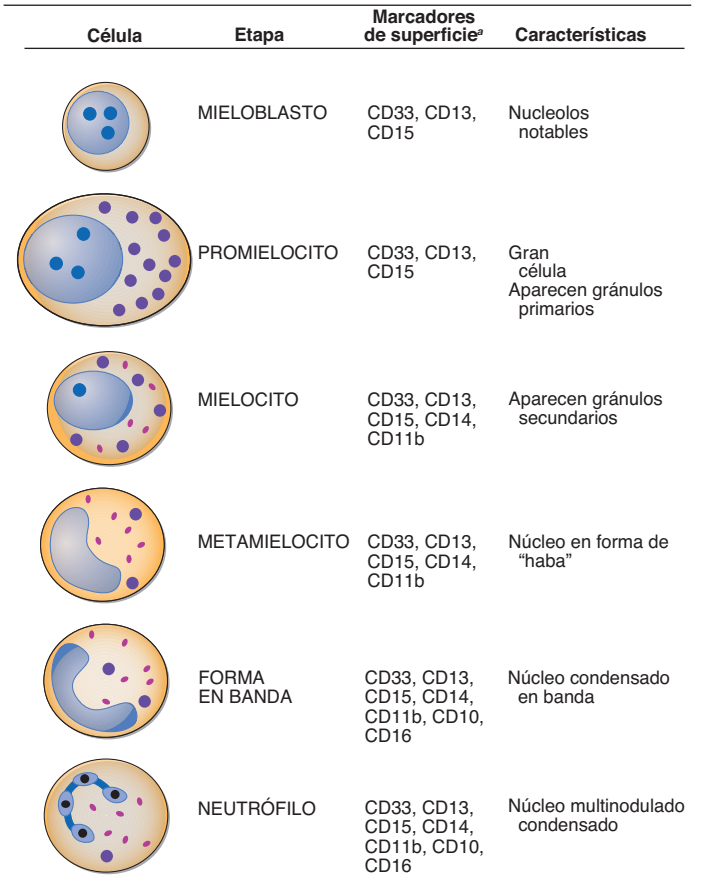

FIGURA 61-2. Esquema de las fases del desarrollo de neutrófilos. En este fenómeno tienen máxima importancia el G-CSF (factor estimulante de colonias de granulocitos) y el GM-CSF (factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos). Se incluyen las características celulares identificadoras y los marcadores específicos de superficie celular para cada etapa de maduración. CD, determinante de cúmulos (*cluster determinant*).

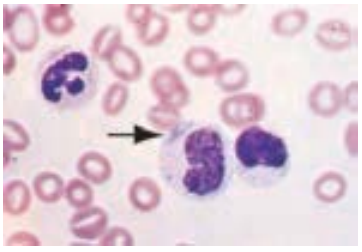

FIGURA 61-3. Neutrófilo en banda con cuerpo de Döhle. La forma en banda es el neutrófilo con un núcleo en forma de "salchicha" en el centro del campo. Los cuerpos de Döhle son zonas circunscritas no granulares que captan el color azul, en la periferia del citoplasma de neutrófilo, al surgir infecciones y en otros estados tóxicos. Constituyen agregados de retículo endoplásmico rugoso.

mielodisplásicos. La participación fisiológica del núcleo multilobulado de los neutrófilos se desconoce, aunque permite una mayor deformación de estas células durante su migración hacia los tejidos en los que existe inflamación.

En el contexto de una infección bacteriana aguda grave, en ocasiones se observan gránulos citoplásmicos prominentes en los neutrófilos que se denominan *granulaciones tóxicas*. Las granulaciones tóxicas parecen representar gránulos azurófilos inmaduros o anómalos. Las inclusiones citoplásmicas denominadas *cuerpos de Döhle* (fig. 61-3) se pueden observar durante la infección y representan fragmentos de retículo endoplásmico rugoso. A menudo, durante la infección bacteriana se observan grandes vacuolas en los neutrófilos que probablemente representan fragmentos de membrana interiorizados.

Los neutrófilos constituyen una población celular con función heterogénea. Se han desarrollado anticuerpos monoclonales que reconocen sólo un subgrupo de neutrófilos maduros. Se desconoce el significado de la heterogeneidad de los neutrófilos.

En la **figura 61-6** se presenta la morfología de eosinófilos y basófilos.

LIBERACIÓN DESDE LA MÉDULA Y COMPARTIMIENTOS CIRCULANTES

Diversas señales específicas, entre ellas la interleucina (IL)-1, el factor de necrosis tumoral alfa (*tumor necrosis factor-alpha*, TNF-α), los factores estimuladores de colonias, y quimiocinas, movilizan los leucocitos desde la médula ósea y los sitúan en la sangre en un estado no estimulado. En condiciones normales, aproximadamente 90% de las reservas de neutrófilos permanece en la médula ósea, 2 o 3% en la circulación y el resto en los tejidos **(fig. 61-7).**

Las reservas circulantes aparecen en dos compartimientos dinámicos: el de circulación libre y el de marginación. La reserva de circulación libre incluye cerca de 50% de los neutrófilos en situación basal, y está constituida por las células que permanecen en la sangre y que no están en contacto con el endotelio. Los leucocitos marginados son aquéllos que permanecen en contacto físico estrecho con el endotelio **(fig. 61-8)**. En la circulación pulmonar, en la que existe un abundante lecho capilar (alrededor de 1 000 capilares por alvéolo), la marginación se produce debido a que los capilares presentan un diámetro aproximadamente igual al de un neutrófilo maduro. Por tanto, son necesarias la fluidez y la capacidad de deformación de los neutrófilos para su tránsito a través del lecho pulmonar. El aumento de la rigidez de los neutrófilos y la disminución de su capacidad de deformación inducen un atrapamiento de estas células con marginación de las mismas en el lecho pulmonar. Al contrario, en las vénulas poscapilares sistémicas la marginación está mediada por la interacción con moléculas específicas de la superficie celular llamadas *selectinas*. Las selectinas son glucoproteínas expresadas por los neutrófilos y las células endoteliales, entre otros tipos celulares, que determinan una interacción de escasa afinidad y dan origen al "rodamiento" resultante de los neutrófilos sobre la superficie endotelial. En los neutrófilos, la molécula D-selectina (determinante de grupo [*cluster determinant,* CD] 62L) se une a proteínas glucosiladas de la superficie de las células endoteliales (p. ej., molécula de adherencia celular dependiente de la glucosilación [*glycosylation-dependent cell adhesion molecule,* GlyCAM1] y CD34). Las glucoproteínas de la superficie de los neutrófilos, principalmente sialil-Lewis^x (SLe^x, CD15s), son importantes para la fijación de las selectinas expresadas sobre las células endoteliales (E-selectina [CD62E] y P-selectina [CD62P]) y también en la superficie de otros leucocitos. Por reacción a los estímulos quimiotácticos que se producen en los tejidos lesionados (p. ej., el producto del complemento C5a, el leucotrieno B_4, IL-8) o a los productos bacterianos (p. ej., *N*-formilmetionil-leucilfenilalanina [f-metleufe]), aumenta la adherencia de los neutrófilos y las células se "pegan" al endotelio mediante las *integrinas*. Las integrinas son glucoproteínas de los leucocitos que aparecen como complejos de una cadena beta común CD18 con CD11a (LFA-1), CD11b (también denominado receptor Mac-1, CR3 o C3bi) y CD11c (llamado p150, 95 o CR4). Los complejos CD11a/CD18 y CD11b/CD18 median la fijación a receptores endoteliales específicos (moléculas de adherencia intercelular [*intercellular adhesion molecules*, ICAM] 1 y 2).

Una vez que las células son estimuladas, la D-selectina es liberada desde los neutrófilos, y la E-selectina aumenta en la sangre, tal vez porque quedó libre desde las células endoteliales; por la movilización de los receptores de quimiotaxinas y opsoninas; los fagocitos se orientan hacia el origen de la quimiotaxina en el espacio extracelular, de modo que intensifican su actividad móvil (quimocinesis) y su migración dirigida (quimiotaxis) a los tejidos. El proceso de migración hacia los tejidos se denomina *diapédesis* e implica el paso de los neutrófilos entre las células endoteliales poscapilares que abren sus

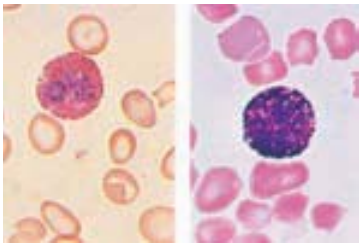

FIGURA 61-6. Eosinófilo y basófilo normales. El primero contiene grandes gránulos de color naranja vivo y por lo común un núcleo bilobulado. El segundo tiene grandes gránulos negruzcos-violáceos que llenan la célula y disimulan el núcleo.

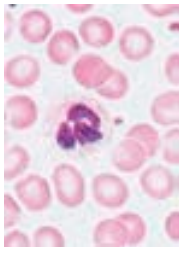

FIGURA 61-4. Granulocito normal. La célula en cuestión tiene un núcleo segmentado con cromatina pesada y en cúmulos; en todo el citoplasma están dispersos finos gránulos neutrófilos.

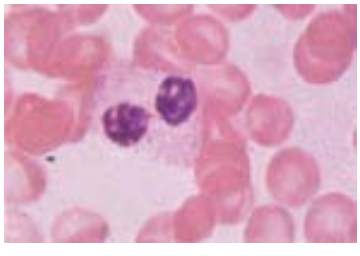

FIGURA 61-5. Anomalía de Pelger-Hüet. En este cuadro benigno casi todos los granulocitos son bilobulados. El núcleo a menudo tiene una configuración en anteojos o "quevedos".

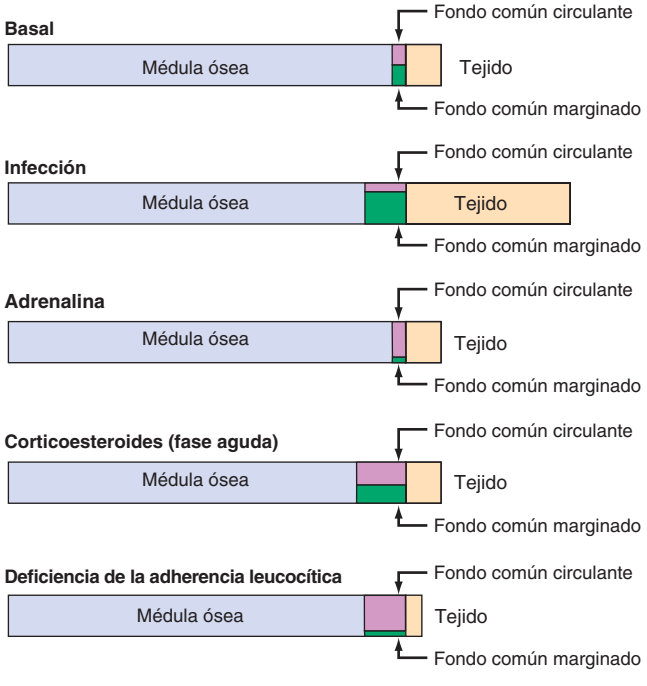

FIGURA 61-7. Esquema de la distribución y la cinética de neutrófilos en diferentes fondos comunes anatómicos y funcionales.

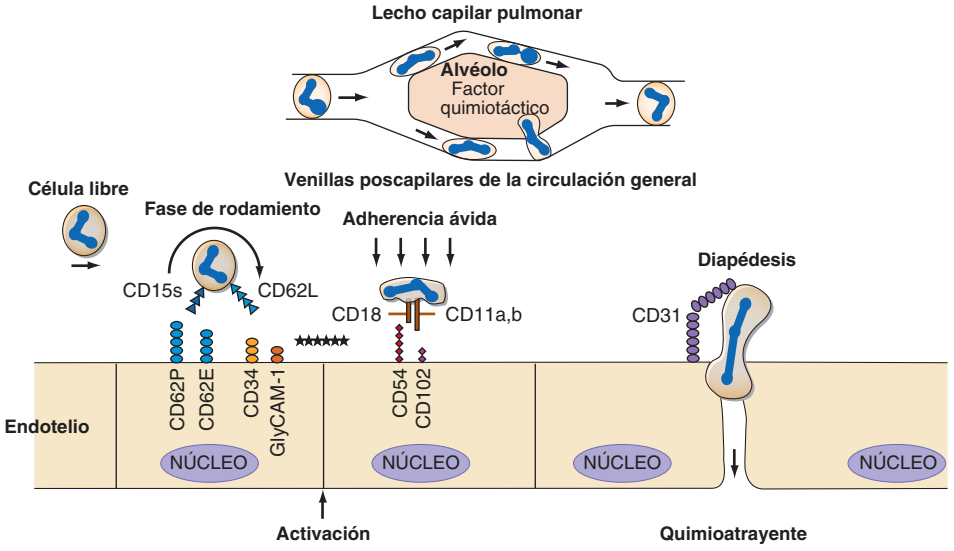

FIGURA 61-8. Los neutrófilos que viajan por los capilares pulmonares dependen de su plasticidad, es decir, de su capacidad de resistir deformaciones. La rigidez de tales células (como la causada por C5a) intensifica el atrapamiento en los pulmones y la reacción a patógenos pulmonares, en una forma que no depende de los receptores de la superficie celular. Los factores quimiotácticos intraalveolares, como los generados por algunas bacterias (como *Streptococcus pneumoniae*), originan la diapédesis o paso de los neutrófilos de los capilares pulmonares al alvéolo. La interacción de los neutrófilos con el endotelio de las venillas poscapilares y sistémicas depende de moléculas de unión. El neutrófilo "rueda" en el endotelio y para ello utiliza selectina: CD15s (sialilo-Lewis^x) se liga a CD62E (selectina E) y CD62P (selectina P) en células endoteliales; CD62L (selectina L) en los neutrófilos se liga a CD34 y a otras moléculas (como GlyCAM-1) expresadas en el endotelio. Las quimiocinas u otros factores de activación estimulan la "adherencia ávida" mediada por integrinas: CD11a/CD18 (LFA-1) y CD11b/CD18 (Mac-1, CR3) se liga a CD54 (ICAM-1) y a CD102(ICAM-2) en el endotelio. Se produce la diapédesis entre una y otra células endoteliales: CD31 (PECAM-1) expresada por el neutrófilo migrante interactúa con CD31 expresada a nivel de la unión intercelular en el endotelio.

uniones entre las células adyacentes para permitir el paso de los leucocitos. La diapédesis implica a la molécula de adherencia celular de plaquetas-endotelio (*platelet-endothelial cell adhesion molecule*, PECAM) 1 (CD31), que se expresa tanto en los leucocitos que están migrando, como en las células endoteliales. Las respuestas endoteliales (aumento del flujo sanguíneo secundario al incremento de la vasodilatación y de la permeabilidad) están mediadas por anafilotoxinas (p. ej., C3a y C5a) y también por vasodilatadores como histamina, bradicinina, serotonina, óxido nítrico, factor de crecimiento del endotelio vascular (*vascular endothelial growth factor*, VEGF) y prostaglandinas E e I. Las citocinas regulan algunos de estos procesos (p. ej., inducción del VEGF a través del TNF-α, inhibición de la prostaglandina E por el interferón [IFN] gamma).

En el adulto sano, la mayor parte de los neutrófilos salen del organismo mediante migración a través de la mucosa del aparato digestivo. En condiciones normales, los neutrófilos pasan un tiempo relativamente corto en la circulación (semivida de 6 a 7 h). Los neutrófilos envejecidos son eliminados de la circulación por los macrófagos en el pulmón y el bazo. Una vez que alcanzan los tejidos, los neutrófilos liberan enzimas, como la colagenasa y la elastasa, que facilitan el establecimiento de cavidades en forma de absceso. Los neutrófilos ingieren (fagocitan) restos patogénicos que han sido debidamente modificados (opsonizados) por elementos como la IgG y el producto del complemento C3b. La fibronectina y el tetrapéptido tuftsina facilitan el proceso de fagocitosis.

Al tiempo que se da la fagocitosis, se establece un incremento explosivo del consumo de oxígeno con activación de la vía hexosa-monofosfato. Se produce el ensamblaje de la oxidasa de NADPH asociada a la membrana, constituida por componentes de membrana y citosólicos, lo que permite catalizar la reducción del oxígeno a anión superóxido, que a su vez se convierte en peróxido de hidrógeno y en otros productos tóxicos del oxígeno (p. ej., radicales hidroxilo). La combinación peróxido de hidrógeno + cloruro + mieloperoxidasa de los neutrófilos, constituye un sistema especialmente tóxico que genera ácido hipocloroso (lejía), hipoclorito y cloro. Estos productos oxidan y halogenan los microorganismos y las células tumorales, y cuando están sin control pueden lesionar los tejidos del hospedador. Las proteínas fuertemente catiónicas, las defensinas y probablemente el óxido nítrico también participan en la destrucción de los microorganismos. La lactoferrina quela el hierro, importante factor de crecimiento de microorganismos, en particular de hongos. Otras enzimas, como la lisozima y las proteasas ácidas, auxilian en la digestión de restos microbianos. Después de uno a cuatro días en los tejidos, mueren los neutrófilos. La apoptosis de neutrófilos también es regulada por citocinas, y la vida de tales células es prolongada por el factor estimulante de colonias de granulocitos (*granulocyte colony-stimulating factor,* G-CSF) y por IFN-γ. En ciertas condiciones, como en la inmunidad por hipersensibilidad de tipo retardado, se produce una acumulación de monocitos al cabo de 6 a 12 h del inicio de la inflamación. Los neutrófilos, los monocitos, los microorganismos en diferentes fases de digestión y las células de los tejidos locales alteradas constituyen el exudado inflamatorio o pus. La mieloperoxidasa le proporciona al pus su color verde característico y puede participar en la interrupción del proceso inflamatorio al inactivar los factores quimiotácticos e inmovilizar las células fagocíticas.

Los neutrófilos reaccionan frente a ciertas citocinas (interferón gamma, factor estimulador de las colonias de granulocitos-macrófagos interleucina-8) y producen citocinas y señales quimiotácticas (TNF-α, IL-8, proteína inflamatoria de los macrófagos [*macrophage inflammatory protein,* MIP] 1) que regulan la reacción inflamatoria. En presencia de fibrinógeno, el f-met leu fe o el leucotrieno B_4 induce la producción de IL-8 por parte de los neutrófilos, provocando una amplificación autocrina de la inflamación. Las *quimiocinas* (cito*cinas quimio*tácticas [***chemo****attractant cyto****kines***]) son proteínas de pequeño tamaño producidas por muchos tipos celulares diferentes, entre ellos las células endoteliales, los fibroblastos, las células epiteliales, los neutrófilos y los monocitos, y son necesarias para el reclutamiento y la activación de neutrófilos y monocitos. Las quimiocinas traducen sus señales a través de receptores heterotriméricos de proteína G que abarcan siete regiones de membrana y que representan el mismo tipo de receptor de superficie celular que media la respuesta frente a los factores quimiotácticos clásicos f-metleufe y C5a. Según la estructura de la cisteína en la proximidad del N terminal existen cuatro grupos principales de quimiocinas: C, CC, CXC y CXXXC. Las quimiocinas CXC, como la IL-8, tienen principalmente una función de atracción de neutrófilos; las quimiocinas CC, como el MIP-1, inducen atracción de linfocitos, monocitos, eosinófilos y basófilos; la linfotactina de la quimiocina C atrae células T, y la quimiocina CXXXC induce atracción de neutrófilos, monocitos y células T. Estas moléculas y sus receptores no sólo regulan el tráfico y la activación de las células inflamatorias, sino que los receptores de quimiocinas actúan como correceptores en la infección por el VIH (cap. 182) y participan en la aterogénesis.

ALTERACIONES DE LOS NEUTRÓFILOS

La presencia de un defecto en cualquier punto del ciclo vital del neutrófilo puede alterar y afectar a las defensas del hospedador. La reacción inflamatoria suele estar deprimida y el resultado clínico es la aparición de infecciones recurrentes y graves, producidas por bacterias y hongos. Las úlceras aftosas en las mucosas (úlceras grisáceas sin pus), la gingivitis y la enfermedad periodontal sugieren un trastorno de las células fagocíticas. Los pacientes con trastornos congénitos del sistema fagocítico pueden presentar infecciones desde los primeros días de la vida. Son frecuentes las infecciones de la piel, el oído, las vías respiratorias superiores e inferiores, y el hueso. La sepsis y la meningitis son infrecuentes. En algunos trastornos es variable la frecuencia de infección y los pacientes pueden evolucionar durante meses o incluso años sin que se presente una infección grave. El tratamiento activo de estas enfermedades ha permitido incrementar la esperanza de vida de los pacientes hasta más allá de los 30 años.

Neutropenia. Las consecuencias de la ausencia de neutrófilos representan una demostración llamativa de la importancia de estas células en la defensa del hospedador. La predisposición a las enfermedades infecciosas aumenta de manera importante cuando el recuento de neutrófilos disminuye por debajo de 1 000 células/μl. Cuando el recuento absoluto de neutrófilos (ANC [*absolute neutrophil count*]; formas en banda y neutrófilos maduros) es menor de 500 células/μl, se altera el control de la flora microbiana endógena (p. ej., la de la cavidad bucal y la del intestino); cuando existen menos de 200 células/μl, no se inicia el proceso inflamatorio. Las causas de la neutropenia son la disminución

de la producción de neutrófilos, el incremento de la destrucción periférica de los mismos o la acumulación periférica excesiva de estas células. Siempre es necesario estudiar las situaciones de disminución del recuento de neutrófilos y las de reducción relevante del número de estas células por debajo de los niveles basales, además de aquellos casos en los que no se incrementa el recuento de neutrófilos frente a una infección o algún otro estímulo inflamatorio. La neutropenia aguda, como la secundaria a la quimioterapia antineoplásica, suele estar más relacionada con el incremento del riesgo de infección que la neutropenia de larga duración (meses o años), que cesa por efecto a la infección o tras la administración cuidadosamente controlada de endotoxina (véase "Diagnóstico analítico y tratamiento", más adelante en el presente capítulo).

En el **cuadro 61-1** se recogen algunas causas de neutropenia hereditarias y adquiridas. Las neutropenias más frecuentes son yatrógenas y se deben a la amplia utilización de tratamientos citotóxicos o inmunodepresores por tumores malignos o para el control de trastornos autoinmunitarios. Estos fármacos causan neutropenia debido a que son tóxicos e inducen una disminución de la producción de células progenitoras de crecimiento rápido en la médula ósea. Algunos antibióticos como el cloranfenicol, el trimetoprim-sulfametoxazol, la flucitosina, la vidarabina y el antirretrovírico zidovudina pueden causar neutropenia al inhibir la proliferación de precursores mieloides. La supresión medular suele depender de la dosis y de la administración continua del fármaco. El factor estimulador de las colonias de granulocitos (G-CSF) humano recombinante corrige esta forma de neutropenia.

Otro mecanismo importante en la neutropenia de origen yatrógeno es el efecto de los fármacos que actúan como haptenos inmunitarios y sensibilizan a los neutrófilos o a los precursores de éstos para su destrucción periférica mediada por mecanismos inmunitarios. Esta forma de neutropenia inducida por fármacos se puede observar tras siete días de exposición al medicamento; cuando ha existido una exposición al fármaco, con formación de anticuerpos, la neutropenia puede aparecer pocas horas después de la nueva administración del medicamento. Aunque cualquier fármaco puede causar esta forma de neutropenia, las causas más frecuentes son los antibióticos más usados, como los que contienen sulfamidas, las penicilinas y las cefalosporinas. Otras reacciones asociadas a medicamentos son la fiebre y la eosinofilia, aunque no son frecuentes. La neutropenia inducida por fármacos puede ser grave, aunque la interrupción del medicamento causal es suficiente para la recuperación, que se suele iniciar a los cinco a siete días y que es completa a los 10 días. Se debe evitar la nueva administración del fármaco causante dada la frecuente aparición de una neutropenia súbita. Por tal razón, es necesario evitar las pruebas diagnósticas con dichos fármacos.

Las neutropenias autoinmunitarias secundarias a la presencia de anticuerpos antineutrófilos circulantes son otra forma de neutropenia adquirida que se debe al incremento de la destrucción de los neutrófilos. La neutropenia adquirida también se puede observar en las infecciones víricas, entre ellas las producidas por el VIH. La neutropenia adquirida puede tener una naturaleza cíclica, apareciendo con intervalos de varias semanas. La neutropenia cíclica adquirida puede vincularse con la expresión de linfocitos granulares grandes (*large granular lymphocytes*, LGL) que pueden ser células T, células NK o células de tipo NK. Los pacientes con LGL pueden presentar una linfocitosis medular y sanguínea de grado moderado, neutropenia, hipergammaglobulinemia policlonal, esplenomegalia y ausencia de linfadenopatía. Estos pacientes pueden tener una evolución crónica y relativamente estable. Son frecuentes las infecciones bacterianas recurrentes. Existen formas benignas y malignas de este síndrome. En algunos pacientes se ha producido una regresión espontánea incluso al cabo de 11 años, lo que sugiere la existencia de un defecto de la inmunorregulación por lo menos en una de las formas de la enfermedad. Se ha alcanzado la remisión con glucocorticoides, ciclosporina, IFN-α y nucleósidos como la 2-clorodesoxiadenosina.

Neutropenias hereditarias. Las neutropenias en cuestión son raras y se manifiestan a veces en la niñez temprana en la forma de neutropenia constante y profunda o agranulocitosis. Las formas congénitas de la neutropenia comprenden el síndrome de Kostmann (<100 neutrófilos/μl) que suele causar la muerte por mutaciones en el gen HAX-1 antiapoptosis; la neutropenia crónica profunda (300 a 1 500 neutrófilos/μl), por mutaciones en la elastasa de neutrófilos; la neutropenia cíclica hereditaria, o de manera más apropiada, hematopoyesis cíclica, causada también por mutación de la elastasa de neutrófilos. El síndrome de hipoplasia cartilagocapilar es causado por mutaciones en RMRP, endorribonucleasa que "modifica" el RNA de la mitocondria; el síndrome de Schwachman-Diamond que se acompaña de la insuficiencia pancreática por mutaciones en el gen *SBDS* del síndrome de Schwachman-Bodian-Diamond, el síndrome WHIM [*verrugas, hipogammaglobulinemia, infecciones, mielocatexis* (retención de elementos formes en la médula ósea)], caracterizado por hipersegmentación de neutrófilos y detención a la evolución mieloide de la médula por mutaciones en el receptor de citocina (CXCR4) y neutropenias que acompañan a otros defectos inmunitarios como la agammaglobulinemia ligada al X, el síndrome de Wiskott-Aldrich y las deficiencias de ligando de CD40. Las mutaciones en el receptor G-CSF pueden surgir en casos de neutropenia congénita grave y guardan relación con leucemia.

Los factores de la gestante pueden vincularse con la neutropenia en el neonato. La transferencia transplacentaria de IgG dirigida contra antígenos de los neutrófilos totales puede originar destrucción periférica. Los fármacos (como las tiazidas) ingeridos en el embarazo pueden causar neutropenia del neonato al disminuir la producción de tales células, o por destrucción periférica.

En el síndrome de Felty, compuesto por tres elementos: artritis reumatoide, esplenomegalia y neutropenia (cap. 314), los anticuerpos generados por el bazo pueden acortar la vida de los neutrófilos, en tanto que los LGL atacan precursores neutrófilos en la médula. La esplenectomía puede incrementar el número de neutrófilos en el síndrome de Felty y hacer que disminuya la IgG en el suero, que se liga a neutrófilos. Algunos pacientes de ese síndrome también tienen neutropenia, que se vincula con un mayor número de LGL. También se observan en enfermedades de almacenamiento lisosómico y en hipertensión porta, esplenomegalia con atrapamiento periférico y destrucción de neutrófilos.

CUADRO 61-1 CAUSAS DE NEUTROPENIA

Menor producción
- Neutropenia farmacoinducida: alquilantes (mostaza nitrogenada, busulfán, clorambucilo, ciclofosfamida); antimetabolitos (metotrexato, 6-mercaptopurina, 5-flucitosina); agentes no citotóxicos [antibióticos (cloranfenicol, penicilinas, sulfonamidas), fenotiazinas, tranquilizantes (meprobamato), anticonvulsivos (carbamazepina), antipsicóticos (clozapina), algunos diuréticos, antiinflamatorios, antitiroideos y otros]
- Enfermedades hematológicas: idiopáticas, neutropenia cíclica, síndrome de Chédiak-Higashi, anemia aplásica, trastornos genéticos de niños (véase el texto)
- Invasión tumoral, mielofibrosis
- Deficiencias nutricionales: de vitamina B_{12}, ácido fólico (en particular en alcohólicos)
- Infecciones: tuberculosis, salmonelosis, brucelosis, tularemia, sarampión, mononucleosis infecciosa, paludismo, hepatitis vírica, leishmaniosis, SIDA

Destrucción periférica
- Anticuerpos contra neutrófilos, atrapamiento en bazo o pulmón, o ambos factores
- Trastornos autoinmunitarios: síndrome de Felty, artritis reumatoide, lupus eritematoso
- Fármacos como haptenos: aminopirina, metildopa alfa, fenilbutazona, diuréticos mercuriales, algunas fenotiazinas
- Granulomatosis de Wegener

Acumulación periférica (neutropenia transitoria)
- Infección bacteriana sobreaguda (endotoxemia aguda)
- Hemodiálisis
- Circulación extracorporal

CUADRO 61-2 CAUSAS DE NEUTROFILIA

Mayor producción
- Idiopática
- Farmacoinducida: glucocorticoides, G-CSF
- Infecciones: bacterianas, micóticas y a veces víricas
- Inflamación: lesión por calor, necrosis hística, infarto del miocardio y pulmones, estados de hipersensibilidad, enfermedades vasculares del tejido conjuntivo
- Enfermedades mieloproliferativas: leucemia mielocítica, metaplasia mieloide, policitemia verdadera

Mayor liberación por la médula ósea
- Glucocorticoides
- Infección aguda (endotoxinas)
- Inflamación: lesión por calor

Disminución o deficiencia de la marginación
- Fármacos: adrenalina, glucocorticoides, antiinflamatorios no esteroideos
- Estrés, excitación, ejercicio vigoroso
- Deficiencia de la adherencia leucocítica de tipo 1 (cadena de integrina beta, CD18); deficiencia de la adherencia leucocítica de tipo 2 (ligando de selectina, CD15s, sialilo-Lewis^x)

Diversas
- Trastornos metabólicos: cetoacidosis, insuficiencia renal aguda, eclampsia, intoxicaciones agudas
- Fármacos: litio
- Otras: carcinoma metastásico, hemorragia o hemólisis aguda

CUADRO 61-3 TIPOS DE TRASTORNOS DE GRANULOCITOS Y MONOCITOS

Función	Causas de la disfunción indicada		
	Farmacoinducida	**Adquirida**	**Hereditaria**
Adherencia-agregación	Ácido acetilsalicílico, colquicina, alcohol, glucocorticoides, ibuprofén, piroxicam	Estado neonatal, hemodiálisis	Deficiencia de adherencia leucocítica, tipos 1 y 2
Deformabilidad		Leucemia, estado neonatal, diabetes mellitus, neutrófilos inmaduros	
Quimiocinesia-quimiotaxis	Glucocorticoides (dosis altas), auranofín, colquicina (efecto débil), fenilbutazona, naproxén, indometacina, interleucina 2	Lesión por calor, cánceres, malnutrición, enfermedad periodontal, estado neonatal, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, diabetes mellitus, sepsis, infección por virus de influenza, infección por virus de herpes simple, acrodermatitis enteropática, SIDA	Síndrome de Chédiak-Higashi, deficiencia de gránulos específicos de neutrófilos, infección recurrente o síndrome de hiper-IgE (síndrome de Job) (en algunos pacientes), síndrome de Down, deficiencia de manosidasa alfa, inmunodeficiencia combinada grave, síndrome de Wiskott-Aldrich
Actividad microbicida	Colquicina, ciclofosfamida, glucocorticoides (dosis altas), anticuerpos para bloquear TNF-α	Leucemia, anemia aplásica, algunas neutropenias, deficiencia de tuftsina, lesión por calor, sepsis, estado neonatal, diabetes mellitus, malnutrición, SIDA	Síndrome de Chédiak-Higashi, deficiencia de gránulos específica de neutrófilos, enfermedad granulomatosa crónica, defectos en el eje IFN-γ/IL-12

Neutrofilia. La neutrofilia se debe al incremento de la producción de neutrófilos, al aumento de su liberación desde la médula ósea o a alteraciones de la marginación (cuadro 61-2). La causa más importante de neutrofilia aguda es la infección. La neutrofilia por infección aguda expresa una mayor producción y una mayor liberación en la médula ósea. El aumento de la producción de neutrófilos también se observa en la inflamación crónica y en ciertos procesos mieloproliferativos. Los glucocorticoides incrementan la liberación medular y la movilización del componente leucocítico marginado. La liberación de adrenalina, como ocurre tras un ejercicio intenso, una situación de excitación o estrés, causa la desmarginación de los neutrófilos en el bazo y los pulmones, y determina una duplicación del recuento de neutrófilos en cuestión de minutos. El tabaquismo puede incrementar los recuentos de neutrófilos en el intervalo anormal. La leucocitosis con recuentos de 10 000 a 25 000 células/μl se observa por efecto de la infección y a otras formas de inflamación aguda, y se debe tanto a la liberación del componente neutrofílico marginado como a la movilización de las reservas medulares. La neutrofilia persistente de 30 000 a 50 000 células/μl o superior se denomina *reacción leucemoide*, un término que se suele utilizar para diferenciar este grado de neutrofilia de la leucemia. En la reacción leucemoide, los neutrófilos circulantes suelen ser maduros y no tienen un origen clonal.

Alteraciones en la función de los neutrófilos. Las formas hereditarias y adquiridas de alteraciones de la función de los fagocitos se describen en el cuadro 61-3. Las enfermedades resultantes se deben considerar en cuanto a los defectos funcionales de adherencia, quimiotaxis y actividad microbicida. Las características distintivas de los trastornos hereditarios más importantes de la función fagocítica se recogen en el cuadro 61-4.

ALTERACIONES DE LA ADHERENCIA. Se han descrito dos tipos de déficit de adherencia leucocítica (*leukocyte adhesion deficiency,* LAD); a saber: LAD 1 y LAD 2. Ambos se heredan de manera autosómica recesiva y se deben a la imposibilidad de los neutrófilos para abandonar la circulación sanguínea en las zonas de infección, lo que produce una leucocitosis con incremento de la predisposición a la propia infección (fig. 61-8). Los pacientes con LAD 1 presentan mutaciones en el CD18, el componente común de las integrinas LFA-1, Mac-1 y p150,95, lo que provoca una alteración de la adherencia entre los neutrófilos y el endotelio. El heterodímero formado por CD18/CD11b (Mac-1) también es el receptor para la opsonina C3bi (CR3) derivada del complemento. El gen *CD18* está situado en la parte distal del cromosoma 21q. La gravedad del defecto determina la magnitud de la enfermedad clínica. La ausencia completa de expresión de las proteínas de adherencia leucocítica por parte de los neutrófilos en reposo determina el fenotipo más grave en el que las citocinas inflamatorias no incrementan la expresión de las proteínas de adherencia leucocítica en los neutrófilos o en las células T y B activadas. Los neutrófilos (y monocitos) de los pacientes con LAD 1 se adhieren escasamente a las células endoteliales y a las superficies recubiertas por proteínas, y sufren trastornos de la movilización, la agregación y la quimiotaxis. Los pacientes con LAD 1 presentan infecciones bacterianas y fúngicas recurrentes que afectan a la piel, las mucosas bucal y genital, el aparato respiratorio y el tubo intestinal; leucocitosis persistente (15 000 a 20 000 neutrófilos/μl), debido a que las células no presentan marginación; y, en los casos graves, antecedentes de retraso en la separación del muñón umbilical. Las infecciones, en especial las cutáneas, tienden a ser necrosantes con bordes que avanzan progresivamente, con cicatrización lenta y desarrollo de cicatrices de carácter displásico. Las bacterias más frecuentes son *Staphylococcus aureus* y bacterias gramnegativas entéricas. El LAD 2 es causado por la anormalidad de la fucosilación de Sle^x (CD15s), el ligando en los neutrófilos que interactúa con selectinas en células endoteliales y origina el "rodamiento" de neutrófilos en el endotelio. Al parecer la susceptibilidad a la infección en LAD 2 es menos intensa que en LAD 1. También se conoce a LAD 2 como *trastorno congénito de la glucosilación IIc* (*congenital disorder of glycosylation IIc,* CDGIIc).

ALTERACIONES DE LOS GRÁNULOS DE LOS NEUTRÓFILOS. El defecto más frecuente de los neutrófilos es el déficit de mieloperoxidasa, que se transmite de forma autosómica recesiva y cuya incidencia puede ser alrededor de un paciente por cada 2 000 personas. El déficit aislado de mieloperoxidasa no conlleva afección clínica de las defensas, debido a que se potencian otros sistemas defensivos como la producción de peróxido de hidrógeno. La actividad microbicida de los neutrófilos está retardada, pero no ausente. Sin embargo, el déficit de mieloperoxidasa puede agravar otros trastornos adquiridos de las defensas. En la leucemia mielomonocítica y en la leucemia mieloblástica aguda se puede producir una forma adquirida de déficit de mieloperoxidasa.

El síndrome de Chédiak-Higashi (*Chédiak-Higashi syndrome,* CHS) es una enfermedad infrecuente de transmisión autosómica recesiva debida a defectos en la proteína de transporte lisosómica LYST, codificada por el gen *CHS1* en 1q42. Esta proteína es necesaria para la formación y liberación normales de los gránulos. Los neutrófilos y las demás células que contienen lisosomas presentan gránulos de gran tamaño característicos en los pacientes con CHS (fig. 61-9), lo cual hace de éste una enfermedad sistémica. Los pacientes con CHS presentan nistagmo, albinismo oculocutáneo parcial y una incidencia alta de infecciones secundarias a multitud de agentes bacterianos. Algunos pacientes de CHS terminan por mostrar una "fase acelerada" en su niñez, con un síndrome hemofagocítico y un linfoma "agresivo" que obliga a hacer trasplante de médula ósea. Los neutrófilos y los monocitos en CHS muestran disminución de la quimiotaxis y lentificación anormal de la destrucción microbiana, por lentitud de la fusión de los gránulos lisosómicos con el fagosoma. También hay deterioro de la función de células NK. Los sujetos con CHS pueden mostrar una grave neuropatía periférica, discapacitante, en la vida adulta, que puede causar inmovilización completa.

El déficit de gránulos específicos es un trastorno autosómico recesivo infrecuente en el que está alterada la producción de gránulos secundarios y de su contenido, así como también de las defensinas contenidas en los gránulos primarios. El defecto en la destrucción de las bacterias ocasiona infecciones bacterianas graves. Uno de los tipos de déficit de gránulos específicos se debe a una mutación en la proteína épsilon de unión a CCAAT/intensificadora, que regula la expresión de los componentes de los gránulos.

ENFERMEDAD GRANULOMATOSA CRÓNICA. La enfermedad granulomatosa crónica (*chronic granulomatous disease*, CGD) representa un grupo de trastornos del metabolismo oxidativo de los granulocitos y monocitos. Aunque es

CUADRO 61-4 CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES DE LOS TRASTORNOS HEREDITARIOS DE LA FUNCIÓN DE FAGOCITOS

Cuadro clínico	Defectos celulares o moleculares	Diagnóstico
Enfermedades granulomatosas crónicas (ligadas al X, 70%; autosómicas recesivas, 30%)		
Infecciones graves de piel, oídos, pulmones, hígado y hueso con microorganismos positivos a catalasa como *S. aureus, Burkholderia cepacia,* especies de *Aspergillus, Chromobacterium violaceum;* el microorganismo es difícil de cultivar; inflamación excesiva con granulomas; supuración frecuente de ganglios linfáticos; los granulomas obstruyen las vías GI o GU; gingivitis, úlceras aftosas, dermatitis seborreica	No surge la intensificación repentina del metabolismo oxidativo porque falta una de las cuatro subunidades de la oxidasa de NADPH en los neutrófilos, los monocitos y los eosinófilos	Por medio de las pruebas de NBT o DHR; los neutrófilos no producen superóxido ni H_2O_2; se usa la prueba de inmunotransferencia en el caso de componentes de oxidasa de NADPH; detección genética
Síndrome de Chédiak-Higashi (autosómico recesivo)		
Infecciones piógenas recurrentes, en particular por *S. aureus;* muchas personas durante la adolescencia muestran una enfermedad similar al linfoma; ataque periodontal; albinismo oculocutáneo parcial; nistagmo, neuropatía periférica progresiva, retraso mental en algunos pacientes	Disminución de la quimiotaxis y la fusión del fagolisosoma, mayor actividad de la intensificación repentina del metabolismo respiratorio, deficiencia en la salida de células desde la médula, "ventana" cutánea anormal; defectos en LYST	Gránulos primarios gigantes en neutrófilos y otras células con gránulos (tinción de Wright); detección genética
Deficiencia de gránulos específicos (autosómica recesiva)		
Infecciones recurrentes de piel, oídos y fístulas sinopulmonares; retraso en la cicatrización; disminución de la reacción inflamatoria; diátesis hemorrágica	Quimiotaxis anormal, deficiencia en la intensificación repentina del metabolismo respiratorio y la destrucción de bacterias; incapacidad de regular al alza receptores quimiotácticos y de adherencia con la estimulación; defectos en la transcripción de proteínas de gránulos; defecto en C/EBPε	Ausencia de gránulos secundarios (específicos) en neutrófilos (tinción de Wright); no hay contenido de gránulos específicos de neutrófilos (como lactoferrina); no hay defensinas; anormalidad en los gránulos alfa de plaquetas; detección genética
Deficiencia de mieloperoxidasa (autosómica recesiva)		
Sujetos clínicamente normales, excepto en aquéllos que tienen algún trastorno primario como la diabetes mellitus; en estos casos aparecen candidosis u otras micosis	Ausencia de mieloperoxidasa por defectos anteriores y ulteriores a la traducción	Ausencia de peroxidasa en neutrófilos; detección genética
Deficiencia en la adherencia leucocítica		
Tipo 1: desprendimiento tardío del cordón umbilical, neutrofilia sostenida, infecciones recurrentes de piel y mucosas, gingivitis, enfermedad periodontal	Deficiencia en la adherencia de fagocitos, en la agregación, en la propagación y en la quimiotaxis y en la fagocitosis de partículas cubiertas de C3bi; producción deficiente de la subunidad CD18, común con las integrinas leucocíticas	Menor expresión superficial de integrinas que contienen CD18 en fagocitos, con anticuerpos monoclonales contra LFA-1 (CD18/CD11a), Mac-1 o CR3 (CD18/CD11b), p150,95 (CD18/CD11c); detección genética
Tipo 2: retraso mental, talla corta, fenotipo Bombay (hh) de la sangre, infecciones recurrentes, neutrofilia	Disminución del rodamiento fagocítico en el endotelio	Disminución de la expresión superficial de sialilo-Lewis^X en fagocitos, con anticuerpos monoclonales contra CD15s; detección genética
Defectos de activación de fagocitos (ligada al X y autosómica recesiva)		
Deficiencia NEMO: displasia ectodérmica hipohidrótica leve; defecto inmunitario amplio: bacterias piógenas y encapsuladas, virus, *Pneumocystis,* micobacterias; ligadas al X	Disminución de la activación de fagocitos por acción de IL-1, IL-18, TLR, CD40, TNF-α, que culmina en problemas en la reacción inflamatoria y en la producción de anticuerpos	Respuesta *in vitro* deficiente a la endotoxina; falta de activación de NF-κB; detección genética
Deficiencia IRAK4: susceptibilidad a bacterias piógenas como estafilococos, estreptococos, clostridios; resistencia a micobacterias; cuadro autosómico recesivo	Menor activación de fagocitos por endotoxinas, con la vía TLR y otras más; no se pierde el envío de señales por parte de TNF-α	Respuesta *in vitro* deficiente a la endotoxina: falta de activación de NF-κB por la endoxina; detección genética
Síndrome de infección recurrente por hiper-IgE (autosómico dominante) (síndrome de Job)		
Dermatitis eccematoide o prurítica; abscesos cutáneos "fríos", neumonías recurrentes por *S. aureus* con fístulas bronco-pleurales y formación de quistes, eosinofilia leve, candidosis mucocutánea, fascies característica, neumopatía restrictiva, escoliosis, retraso en la aparición de los dientes de decidua	En algunos enfermos disminuye la quimiotaxis y también la actividad de células T supresoras	Cuadro clínico que abarca pulmones, esqueleto y sistema inmunitario; IgE sérica mayor de 2 000 UI/ml
Susceptibilidad a micobacterias (formas autosómica dominante y recesiva)		
Infecciones locales o diseminadas graves por bacilo de Calmette-Guérin (BCG), por micobacterias no tuberculosas, salmonelas, histoplasmosis, deficiente formación de granulomas	Incapacidad para destruir microorganismos intracelulares por la deficiente producción de IFN-γ; mutaciones en los receptores de IFN-γ, en el receptor de IL-12, IL-12 p40, STAT-1, en NEMO	Niveles bajos o altísimos del receptor 1 de IFN-γ; cuantificaciones funcionales de la producción y respuesta a citocinas; detección genética

Abreviaturas: GI, gastrointestinal; GU, genitourinario; NADPH, difosfato del dinucleótido de nicotinamida y adenina; NBT, azul de nitrotetrazolio (prueba colorimétrica); DHR, dihidrorrodamina (prueba de oxidación); LYST, proteína de transporte lisosómico (*lysosomal transport protein*); C/EBP-ε, CCAAT/intensificación de la unión con proteína-ε (*enhancer binding protein*-ε); NEMO, modulador esencial de NF-κB; TLR, receptor tipo peaje (*toll-like receptor*); IL, interleucina; TNF, factor de necrosis tumoral; IRAK4, proteína-ε de cinasa vinculada al receptor IL-1, NEMO4; IFN, interferón.

FIGURA 61-9. Síndrome de Chédiak-Higashi. En este trastorno los granulocitos contienen gránulos citoplásmicos enormes formados por la agregación y la fusión de gránulos azurófilos y específicos. En otras células del cuerpo que contienen gránulos, éstos son anormalmente grandes.

infrecuente, se ha calculado que en la actualidad afecta a una de cada 200 000 personas, y representa un modelo importante de alteración del metabolismo oxidativo de los neutrófilos. Con mayor frecuencia, la CGD se transmite con un modelo recesivo ligado al cromosoma X, aunque en aproximadamente 30% de los pacientes se observa transmisión autosómica recesiva. En todos los pacientes con CGD existen mutaciones de cuatro genes correspondientes a cuatro proteínas que se ensamblan en la membrana plasmática. Dos proteínas (una proteína de 91 kDa, que está alterada en la CGD ligada al cromosoma X, y una proteína de 22 kDa, que está ausente en una forma de CGD autosómica recesiva) forman el heterodímero citocromo b-558 en la membrana plasmática. Otras dos proteínas (de 47 y 67 kDa, que están alteradas en las otras formas autosómicas recesivas de CGD) tienen un origen citoplásmico e interactúan con el citocromo tras la activación celular para formar oxidasa de NADPH, necesaria para la producción de peróxido de hidrógeno. Los leucocitos de los pacientes con CGD muestran una intensa disminución de la producción de peróxido de hidrógeno. Los genes implicados en cada uno de estos defectos han sido clonados y secuenciados, y también se han identificado las localizaciones cromosómicas. De manera característica, los pacientes con CGD muestran una mayor incidencia de infecciones por microorganismos positivos a catalasa (microorganismos que destruyen su propio peróxido de hidrógeno). Cuando los pacientes con CGD contraen una infección suelen mostrar reacciones inflamatorias intensas, y es frecuente la supuración de los ganglios linfáticos a pesar de la administración de los antibióticos apropiados. Son frecuentes las úlceras aftosas y la inflamación crónica en las fosas nasales. También son frecuentes los granulomas, que pueden causar obstrucción en el aparato digestivo o genitourinario. Probablemente, las reacciones inflamatorias excesivas reflejan una estimulación anómala de la inflamación por incapacidad para degradar los factores quimiotácticos y los antígenos, lo que causa la acumulación persistente de neutrófilos. La alteración de la destrucción de microorganismos intracelulares en los macrófagos puede favorecer la persistencia de la inmunidad mediada por células con formación de granulomas. En casos de CGD también aumenta el número de complicaciones autoinmunitarias, como la púrpura trombocitopénica inmunitaria y la artritis reumatoide juvenil. Además, en portadores ligados al X es más frecuente el lupus discoide.

TRASTORNOS DE LA ACTIVACIÓN DE FAGOCITOS. Los fagocitos dependen de estimulación en su superficie para inducir señales que desencadenan múltiples niveles de reacción inflamatoria, incluidas la síntesis de citocinas, la quimiotaxis y la presentación de antígenos. En individuos con diversos síndromes de susceptibilidad a infecciones se han detectado mutaciones que afectan la vía principal que transmite señales a través del factor nuclear kappa B (*nuclear factor kappa* B, NF-κB). Si los defectos surgen en etapa muy tardía de la transducción de señales en la proteína que es indispensable para la activación del NF-κB denominada modulador esencial del NF-κB (NF-κB *essential modulator*, NEMO), los varones afectados terminarán por mostrar displasia ectodérmica y deficiencia inmunitaria grave, con predisposición al ataque de bacterias, hongos, micobacterias y virus. Si el defecto en la activación del NF-κB está más cerca de la fuente de señales, en la cinasa 4 vinculada al receptor IL-1 (IL-1 *receptor-associated kinase* 4, IRAK4), los niños mostrarán una notable propensión a adquirir infecciones piógenas desde los comienzos de su vida, pero terminarán por presentar más tarde resistencia a la infección.

FAGOCITOS MONONUCLEARES

El sistema mononuclear fagocítico está formado por monoblastos, promonocitos y monocitos, junto con los macrófagos hísticos estructuralmente diversos que constituyen lo que antes se denominaba sistema reticuloendotelial. Los macrófagos son células fagocíticas de ciclo vital largo capaces de muchas de las funciones de los neutrófilos. Además, son células secretoras importantes que participan en muchos procesos inmunitarios e inflamatorios complejos no atribuidos a los neutrófilos. Los monocitos abandonan la circulación, mediante diapédesis, de manera más lenta que la de los neutrófilos, y tienen una semivida en sangre de 12 a 24 horas.

Después de la llegada de los monocitos de la sangre a los tejidos, estas células se diferencian hacia macrófagos ("grandes comedores") con funciones especializadas adecuadas a cada localización anatómica específica. Los macrófagos son particularmente abundantes en las paredes capilares del pulmón, bazo, hígado y médula ósea, donde actúan eliminando microorganismos y otros elementos perjudiciales de la sangre. Los macrófagos alveolares, las células de Kupffer hepáticas, los macrófagos esplénicos, peritoneales, linfáticos y de la médula ósea, así como las células de la microglia cerebral y los macrófagos dendríticos, presentan funciones especializadas. Los productos secretados por los macrófagos son: lisozima, proteasas neutras, hidrolasas ácidas, arginasa, componentes del complemento, inhibidores enzimáticos (plasmina, macroglobulina α_2), proteínas de fijación (transferrina, fibronectina, transcobalamina II), nucleósidos y citocinas (TNF-α, IL-1, -8, -12 y -18). La IL-1 (caps. 17 y 308) tiene muchas e importantes funciones, entre ellas la estimulación del hipotálamo para iniciar la fiebre, la movilización de los leucocitos desde la médula ósea y la activación de linfocitos y neutrófilos. El TNF-α es un pirógeno que reproduce muchas de las acciones de la IL-1 y que desempeña una función importante en la patogenia del choque por patógenos gramnegativos (cap. 265). El TNF-α estimula una producción intensa de peróxido de hidrógeno y de especies tóxicas de oxígeno relacionadas con el mismo por parte de los macrófagos y neutrófilos. Además, el TNF-α induce las respuestas catabólicas de la inflamación crónica que contribuyen a la intensa emaciación (caquexia) que acompaña a muchas enfermedades crónicas.

Otros productos secretados por los macrófagos son los metabolitos reactivos del oxígeno, los lípidos bioactivos (metabolitos del ácido araquidónico y factores activadores de plaquetas), las quimiocinas, los factores estimuladores de colonias de la médula ósea, y los factores estimuladores de fibroblastos y de la proliferación de la microvascularización. Los macrófagos facilitan la regulación de la replicación de los linfocitos y participan en la destrucción de células tumorales, virus y ciertas bacterias (*Mycobacterium tuberculosis* y *Listeria monocytogenes*). Los macrófagos son células efectoras esenciales para la eliminación de microorganismos intracelulares. Su capacidad para fusionarse originando células gigantes que se agrupan formando granulomas como respuesta a algunos estímulos inflamatorios es importante en la eliminación de microorganismos intracelulares y puede estar bajo el control del IFN-γ. El óxido nítrico inducido por el IFN-γ representa un importante efector frente a patógenos intracelulares como el agente de la tuberculosis y *Leishmania*.

Los macrófagos tienen una participación importante en la respuesta inmunitaria (cap. 308). Procesan y presentan los antígenos a los linfocitos, y secretan citocinas que regulan y dirigen el desarrollo y función de los linfocitos. Los macrófagos participan en los procesos autoinmunitarios eliminando de la circulación los inmunocomplejos y otras sustancias inmunológicamente activas. Los polimorfismos respecto a las inmunoglobulinas que muestran los receptores de los macrófagos (FcγRII) determinan la predisposición a algunas infecciones y enfermedades autoinmunitarias. En la curación de las heridas participan mediante la eliminación de las células envejecidas, y también actúan en el desarrollo de las placas de ateroma. La elastasa de los macrófagos contribuye al enfisema vinculado al tabaquismo.

TRASTORNOS DEL SISTEMA MONONUCLEAR FAGOCÍTICO

Muchos trastornos de los neutrófilos también afectan a los fagocitos mononucleares. Así, los fármacos que suprimen la producción de neutrófilos en la médula ósea pueden causar también monocitopenia. Además, se puede observar una monocitopenia transitoria después de un estrés o de la administración de glucocorticoides. La monocitosis se observa en ciertas infecciones como tuberculosis, brucelosis, endocarditis bacteriana subaguda, fiebre moteada de las Montañas Rocosas, paludismo y leishmaniosis visceral (kala-azar). También se puede observar monocitosis en tumores malignos, leucemias, síndromes mieloproliferativos, anemias hemolíticas, neutropenias idiopáticas crónicas y enfermedades granulomatosas como la sarcoidosis, la enteritis regional y algunas enfermedades de la colágena vascular. Los pacientes con LAD, síndrome de infecciones recurrentes-hiperinmunoglobulina E (síndrome de Job), CHS, CGD y otras enfermedades granulomatosas crónicas presentan defectos en el sistema mononuclear fagocítico.

La producción o la respuesta de citocinas monocíticas disminuye en algunos individuos con infección diseminada causada por micobacterias no tuberculosas, pero que no estén infectados por VIH. Los defectos genéticos en las vías reguladas por IFN-γ e IL-12 motivan que dentro de la célula disminuya la capacidad de destrucción de bacterias, micobacterias, salmonelas y algunos virus **(fig. 61-10)**.

Ciertas infecciones víricas alteran la función mononuclear fagocítica. Por ejemplo, la infección por el virus de la gripe se vincula con alteraciones en la quimiotaxis de los monocitos. Los fagocitos mononucleares pueden infectarse por el VIH mediante CCR5, el receptor de quimiocina que actúa como correceptor con CD4 para el VIH. Los linfocitos T producen IFN-γ que induce la expresión del receptor Fc y la fagocitosis, y estimula la producción de peróxido de hidrógeno por parte de los fagocitos mononucleares y los neutrófilos. En ciertas enfermedades, como el SIDA, la producción de IFN-γ puede ser defi-

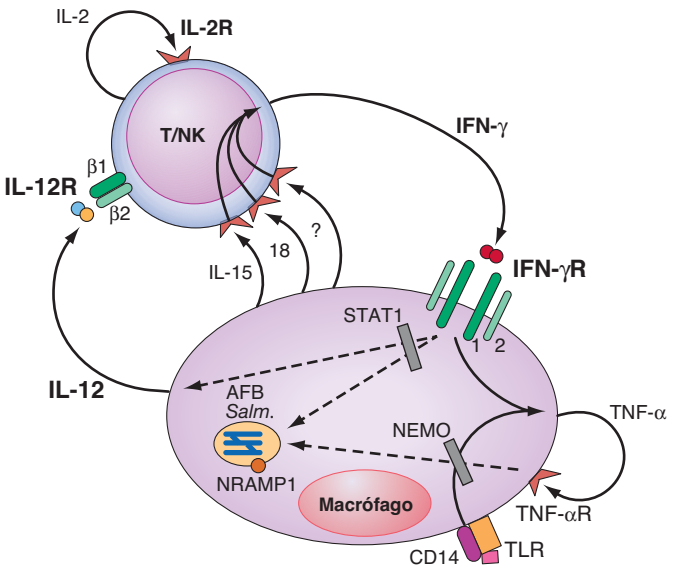

FIGURA 61-10. Interacciones entre linfocitos y macrófagos que constituyen la base de la resistencia contra micobacterias y otros parásitos intracelulares, como *Salmonella*. La micobacteria infecta macrófagos, lo cual las induce a producir IL-12, que activa las células T o NK a través de su receptor, con la consecuente producción de IL-2 e IFN-γ. Este último actúa a través de su receptor, en los macrófagos, para regular al alza TNF-α e IL-12 y destruir parásitos intracelulares. Se ha observado que las formas mutantes de citocinas y receptores, que se denotan por letras mayúsculas, aparecen en casos graves de infección por micobacterias no tuberculosas y en la salmonelosis. AFB, bacilos acidorresistentes (*acid-fast bacilli*); NRAMP1, proteína 1 de los macrófagos asociada a la resistencia natural (*natural resistance-associated macrophage protein 1*).

citaria, mientras que en otras enfermedades, como los linfomas de células T, la liberación excesiva de IFN-γ parece causar eritrofagocitosis por parte de los macrófagos esplénicos.

Las enfermedades autoinflamatorias se caracterizan por una regulación anormal de citocinas que ocasiona inflamación excesiva sin que exista infección. Las enfermedades en cuestión pueden remedar síndromes infecciosos o de inmunodeficiencia. Las mutaciones con "ganancia de función" en el receptor de TNF-α hacen que surja el llamado síndrome periódico vinculado con TNF-α (*TNF-α receptor-associated periodic syndrome*, TRAPS), caracterizado por fiebre repetitiva sin que exista infección, por la estimulación persistente del receptor mencionado (TNF-α) (cap. 323). Las enfermedades con regulación anormal de IL-1 que culminan en fiebre incluyen la poliserositis familiar recurrente por mutaciones en la *pirina*. Las mutaciones en el *síndrome 1 autoinflamatorio crioinducido* hacen que desde la fase neonatal comience una enfermedad autoinflamatoria con ataque de múltiples órganos; urticaria familiar por frío y síndrome de Muckle-Wells. La pioderma gangrenosa, el acné y la artritis piógena estéril son causadas por mutaciones en CD2BP1. A diferencia de estos síndromes de hiperexpresión de citocinas proinflamatorias, el bloqueo del factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α) por los antagonistas infliximab, etanercept y adalimumab se han vinculado con infecciones graves por tuberculosis, micobacterias no tuberculosas y hongos (cap. 323).

La monocitopenia se observa en infecciones agudas, estrés y tras la administración de glucocorticoides. También se puede producir monocitopenia en la anemia aplásica, la tricoleucemia y la leucemia mieloide aguda, como resultado directo de la quimioterapia mielotóxica.

EOSINÓFILOS

Los eosinófilos y neutrófilos comparten una forma similar, la presencia de abundantes constituyentes lisosómicos, la capacidad fagocítica y el metabolismo oxidativo. Los eosinófilos expresan un receptor específico quimiotáctico y responden a una quimiocina específica, la eotaxina. Se sabe muy poco acerca de la función natural de los eosinófilos. Los eosinófilos tienen una semivida mucho mayor que la de los neutrófilos y, a diferencia de éstos, los eosinófilos hísticos pueden recircular. En la mayor parte de las infecciones, los eosinófilos no parecen desempeñar una función importante. Sin embargo, en las infecciones invasoras por helmintos, como anquilostomosis, esquistosomosis, estrongiloidosis, toxocarosis, triquinosis, filariosis, equinococosis y cisticercosis, el eosinófilo tiene probablemente una participación central en la defensa del hospedador. Los eosinófilos también se vinculan con asma bronquial, reacciones alérgicas cutáneas y otros estados de hipersensibilidad.

La característica distintiva del gránulo eosinófilo, que se tiñe de rojo (tinción de Wright), es su centro cristalino constituido por una proteína rica en arginina (proteína principal básica) con actividad de histaminasa, que es importante probablemente en la defensa del hospedador frente a los parásitos. Los gránulos de los eosinófilos también contienen una peroxidasa eosinófila exclusiva que cataliza la oxidación de muchas sustancias mediante peróxido de hidrógeno y que puede facilitar la destrucción de microorganismos.

La peroxidasa del eosinófilo, en presencia de peróxido de hidrógeno y de haluro, induce la secreción *in vitro* de las células cebadas y, por tanto, puede contribuir a la inflamación. Otras sustancias existentes en los eosinófilos son las proteínas catiónicas, algunas de las cuales se unen a la heparina y reducen su actividad anticoagulante. La neurotoxina derivada de eosinófilos y la proteína catiónica de los eosinófilos son ribonucleasas que pueden destruir el virus sincitial respiratorio. El citoplasma de los eosinófilos contiene la proteína del cristal de Charcot-Leyden, un cristal bipiramidal hexagonal que se describió al principio en la leucemia y más tarde en el esputo de los pacientes con asma, y que representa una lisofosfolipasa cuya función puede ser la reducción de la toxicidad de ciertos lisofosfolípidos.

Existen varios factores que potencian la función del eosinófilo en la defensa del hospedador. Por ejemplo, los factores derivados de las células T estimuladas incrementan la capacidad de los eosinófilos para destruir parásitos. El factor quimiotáctico eosinófilo de la anafilaxis (*eosinophil chemotactic factor of anaphylaxis*, ECFa) derivado de los mastocitos incrementa el número de receptores para el complemento en los eosinófilos y aumenta la capacidad de los mismos para la destrucción de parásitos. Además, los factores estimuladores de las colonias de eosinófilos (p. ej., IL-5) producidos por los macrófagos pueden no sólo aumentar la producción de eosinófilos en la médula ósea, sino también activarlos para destruir parásitos.

EOSINOFILIA

La eosinofilia es la presencia de más de 500 eosinófilos/μl de sangre y es frecuente en muchas situaciones además de la infestación por parásitos. Puede haber una eosinofilia hística relevante sin elevación del recuento sanguíneo. Una causa frecuente de eosinofilia está representada por las reacciones alérgicas a fármacos como yoduros, ácido acetilsalicílico, sulfamidas, nitrofurantoína, penicilinas y cefalosporinas. Los cuadros alérgicos, como la fiebre del heno, asma, eccema, enfermedad del suero, vasculitis alérgica y pénfigo, se acompañan frecuentemente de eosinofilia. La eosinofilia también se observa en enfermedades de la colágena vascular (p. ej., artritis reumatoide, fascitis eosinófila, vasculitis alérgica y periarteritis nudosa) y en tumores malignos (p. ej., enfermedad de Hodgkin, micosis fungoides, leucemia mieloide crónica y cáncer de pulmón, estómago, páncreas, ovario o útero), así como en enfermedades infrecuentes como el síndrome de Job y la CGD. La eosinofilia se observa con frecuencia en las infestaciones por helmintos. IL-5 es el principal factor de crecimiento de eosinófilos. La administración terapéutica de las citocinas IL-2 y GM-CSF causa a menudo una eosinofilia transitoria. Los síndromes hipereosinófilos más destacados son el síndrome de Loeffler, la eosinofilia pulmonar tropical, la endocarditis de Loeffler, la leucemia eosinófila y el síndrome hipereosinófilo idiopático (con recuentos de 50 000 a 100 000/μl).

El síndrome hipereosinófilo idiopático representa un grupo heterogéneo de trastornos con el denominador común de una eosinofilia prolongada de causa desconocida y una disfunción orgánica asociada, que puede afectar al corazón, sistema nervioso central, riñones, pulmones, aparato digestivo y piel. En todos los pacientes está afectada la médula ósea, aunque las complicaciones más graves se producen en el corazón y el sistema nervioso central. El cuadro clínico y el grado de afección de órganos son muy variables. Los eosinófilos infiltran los tejidos y parecen causar lesión hística debido al depósito local de proteínas eosinófilas tóxicas, como la proteína catiónica eosinófila y la proteína principal básica. En el corazón, las alteraciones anatomopatológicas producen trombosis, fibrosis endocárdica y endomiocardiopatía restrictiva. Otras alteraciones anatomopatológicas similares parecen contribuir a la lesión hística en otros sistemas. Algunos casos son causados por mutaciones en el receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas, y son extraordinariamente sensibles a imatinib, inhibidor de la tirosincinasa. Se han usado con buenos resultados glucocorticoides, hidroxiurea e IFN-α, y los anticuerpos terapéuticos contra IL-5. Las complicaciones cardiovasculares son tratadas de manera intensiva.

El *síndrome de eosinofilia-mialgia* es una enfermedad multisistémica con manifestaciones cutáneas, hematológicas y viscerales llamativas que evolucionan con frecuencia hacia una fase crónica y que, en ocasiones, puede ser fatal. El síndrome se caracteriza por eosinofilia (superior a 1 000 eosinófilos/μl) con mialgias generalizadas incapacitantes y sin causa evidente. Se han descrito cuadros de fascitis eosinófila, neumonitis y miocarditis, neuropatía con insuficiencia respiratoria, y encefalopatía. La enfermedad está causada por el consumo de contaminantes en productos que contienen L-triptófano. Aunque la acumulación de eosinófilos, linfocitos, macrófagos y fibroblastos en los te-

jidos afectados sugiere que estas células desempeñan una función importante en la patogenia del síndrome de eosinofilia-mialgia, no se ha establecido el mecanismo preciso de su implicación. En varios estudios se ha demostrado la activación de eosinófilos y fibroblastos, así como el depósito de proteínas tóxicas de los eosinófilos en los tejidos afectados. Se ha implicado, además, a la IL-5 y al factor del crecimiento transformador beta como posibles mediadores. El tratamiento consiste en la eliminación de los productos que contienen L-triptófano y la administración de glucocorticoides. La mayoría de los pacientes se recuperan por completo, permanecen estables o muestran una recuperación lenta, aunque en algunos pacientes (hasta un 5%) la enfermedad puede ser letal.

EOSINOPENIA

La eosinopenia se origina por alguna situación de estrés, como una infección bacteriana aguda, y tras la administración de glucocorticoides. El mecanismo de la eosinopenia en la infección bacteriana aguda se desconoce aunque se sabe que es independiente de los glucocorticoides endógenos, dado que se puede observar en animales de experimentación tras la suprarrenalectomía total. La eosinopenia no produce ningún efecto adverso conocido.

SÍNDROME DE INFECCIÓN RECURRENTE-HIPERINMUNOGLOBULINA E

El síndrome de infección recurrente-hiperinmunoglobulina E o síndrome de Job es una enfermedad multisistémica infrecuente en la que están afectados el sistema inmunitario, huesos, dientes, pulmones y piel. Las alteraciones de la quimiotaxis constituyen una característica variable. Se desconocen las bases moleculares de este síndrome, pero algunos casos muestran transmisión autosómica dominante con ligamiento a 4q. Los pacientes con este síndrome presentan una cara característica con nariz ancha, cifoescoliosis y osteoporosis y eccema. Los dientes de leche brotan en condiciones normales, pero no se desarrollan, por lo que suele ser necesaria su extracción. Los pacientes contraen infecciones pulmonares, sinusales y cutáneas recurrentes que suelen conllevar mucha menos inflamación de la adecuada para el grado de infección y que se han denominado "abscesos fríos". Es necesario un alto grado de sospecha para diagnosticar las infecciones en estos pacientes, que pueden sentirse bien a pesar de padecer una afección difusa. Los abscesos fríos han sido considerados un reflejo de la quimiotaxis alterada con un número muy escaso de fagocitos que llegan demasiado tarde, quizá por algún factor linfocítico que inhibe la quimiotaxis. No obstante, el defecto quimiotáctico en estos pacientes es variable, y el mecanismo básico de la alteración de sus defensas es complejo y no ha sido bien definido.

DIAGNÓSTICO ANALÍTICO Y TRATAMIENTO

Los estudios iniciales del recuento y la fórmula leucocíticos, así como el estudio de la médula ósea, se continúan con la valoración de las reservas medulares (prueba de estimulación con esteroides), de la reserva circulante marginada de células (prueba de estimulación con adrenalina) y de la capacidad de marginación de las células (prueba de estimulación con endotoxina) (fig. 61-7). La valoración *in vivo* de la inflamación es posible mediante una prueba de ventana cutánea de Rebuck o mediante el análisis de ampollas *in vivo*, con lo que podemos medir la capacidad de los leucocitos y de los mediadores inflamatorios para acumularse localmente en la piel. Las pruebas *in vitro* de agregación de fagocitos, adherencia, quimiotaxis, fagocitosis, desgranulación y actividad microbicida (para *S. aureus*) permiten identificar las lesiones celulares o humorales. Las deficiencias del metabolismo oxidativo se detectan mediante el método de tinción con azul de nitrotetrazolio (*nitroblue tetrazolium*, NBT) o de oxidación por dihidrorrodamina (DHR). Los dos métodos se basan en la propiedad que tienen algunos productos del metabolismo oxidativo de alterar los estados de oxidación de moléculas informadoras (*reporter*), de tal manera que puedan ser detectadas microscópicamente (NBT) o por citometría de flujo (DHR). Por medio de estudios cualitativos de la producción de superóxidos y de peróxido de hidrógeno es posible definir con mayor precisión la función oxidativa de neutrófilos.

Los pacientes con leucopenias o disfunción leucocítica suelen presentar respuestas inflamatorias retardadas. Por tanto, las manifestaciones clínicas pueden ser mínimas a pesar de una infección masiva, y siempre se debe sospechar la posibilidad de una infección poco habitual. Los primeros signos de la infección exigen la realización de cultivos rápidos, para la demostración de microorganismos, y la administración de antibióticos con drenaje quirúrgico de los abscesos. Suelen ser necesarios ciclos prolongados de antibioticoterapia. En los pacientes con CGD, la profilaxis antibiótica (trimetoprim-sulfametoxazol) y la antimicótica (itraconazol) disminuyen la frecuencia de infecciones posiblemente letales. Los ciclos cortos de glucocorticoides pueden aliviar la obstrucción de los aparatos digestivo o genitourinario en los pacientes con CGD. El IFN-γ humano recombinante, que estimula de manera inespecífica la función de las células fagocíticas, reduce la frecuencia de infecciones en los pacientes con CGD en un 70% y también disminuye la gravedad de estas infecciones. Este efecto del IFN-γ en la CGD se añade al efecto de los antibióticos profilácticos. La dosis recomendada es de 50 $\mu g/m^2$ de superficie corporal, por vía subcutánea tres veces a la semana. El IFN-γ también se ha utilizado con buenos resultados en el tratamiento de la lepra, las infecciones por micobacterias no tuberculosas y la leishmaniosis visceral.

La higiene bucal rigurosa reduce, aunque no elimina, las molestias de la gingivitis, la enfermedad periodontal y las úlceras aftosas; los enjuagues con clorhexidina y el cepillado de los dientes con una pasta con bicarbonato sódico y peróxido de hidrógeno ayuda a muchos pacientes. Los antimicóticos por vía oral (fluconazol e itraconazol) han reducido la candidosis mucocutánea en los pacientes con el síndrome de Job. El tratamiento para restablecer la mielopoyesis en los pacientes con neutropenia secundaria a disminución de la producción celular ha consistido en la utilización de andrógenos, glucocorticoides, litio y tratamiento inmunodepresor. El G-CSF recombinante es útil para el tratamiento de ciertas formas de neutropenia secundarias a la disminución de la producción, especialmente las debidas a quimioterapia antineoplásica. Los pacientes con neutropenia crónica y signos de reserva medular adecuada no deben recibir antibióticos profilácticos. Los pacientes con recuentos de neutrófilos constantes o cíclicos menores de 500 células/μl pueden ser tratados con antibióticos profilácticos y G-CSF durante los periodos de neutropenia. El trimetoprim-sulfametoxazol por vía oral (160/800 mg), dos veces al día, puede prevenir la infección. En los pacientes con CGD tratados con esta pauta no se ha observado una mayor incidencia de infecciones por hongos. Las alternativas recomendadas son las quinolonas por vía oral, como la levofloxacina y ciprofloxacina.

En el contexto de la quimioterapia citotóxica con neutropenia grave y persistente, el trimetoprim-sulfametoxazol puede prevenir la neumonía por *Pneumocystis jiroveci*. Estos pacientes, así como los enfermos con disfunción de células fagocíticas, deben evitar la exposición intensa al polen, el polvo y las sustancias orgánicas en descomposición (estiércol, abono), que suelen ser ricas en *Nocardia* y las esporas de *Aspergillus* y otros hongos. La restricción de la actividad física o de las actividades sociales probablemente no introduce diferencias en el riesgo de infección.

Es posible la curación de algunos defectos congénitos de las células fagocíticas mediante el trasplante de médula ósea (cap. 108). Sin embargo, las complicaciones de este tipo de trasplante son todavía graves, y muchos pacientes con trastornos fagocíticos y tratados de manera concienzuda pueden pasar muchos años sin contraer una infección que amenace su vida. La identificación de defectos genéticos específicos en los pacientes con LAD 1 y CGD ha permitido la realización de ensayos clínicos de geneterapia en algunos trastornos leucocíticos genéticos.

LECTURAS ADICIONALES

Horwitz MS et al: Neutrophil elastase in cyclic and severe congenital neutropenia. Blood 109:1817, 2007

Klion AD et al: Approaches to the treatment of hypereosinophilic syndromes: A workshop summary report. J Allergy Clin Immunol 117:1292, 2006

Nathan C: Neutrophils and immunity: Challenges and opportunities. Nat Rev Immunol 6:173, 2006

Puel A et al: Heritable defects of the human TLR signalling pathways. J Endotoxin Res 11:220, 2005

Rosenzweig SD, Holland SM: Phagocyte immunodeficiencies and their infections. J Allergy Clin Immunol 113:620, 2004

Segal BH et al: Genetic, biochemical, and clinical features of chronic granulomatous disease. Medicine (Baltimore) 79:170, 2000

62 Principios de genética humana

J. Larry Jameson, Peter Kopp

REPERCUSIONES DE LA GENÉTICA EN LA PRÁCTICA MÉDICA

El comienzo del tercer milenio tuvo como signo distintivo el anuncio de que se habían identificado las secuencias de la mayor parte del genoma humano. Este paradigma en la exploración de dicho genoma fue antecedido por innumerables adelantos conceptuales y tecnológicos. Entre otros, destacó la identificación de la estructura de doble hélice del DNA, el descubrimiento de enzimas restrictivas y de la reacción en cadena de la polimerasa (*polymerase chain reaction*, PCR), la creación y la automatización de la identificación de secuencias de DNA y la generación de los esquemas cartográficos genéticos y físicos del llamado Proyecto del Genoma Humano (*Human Genome Project*, HGP). Son muy profundas las repercusiones de este nuevo cúmulo de conocimientos para la práctica de la medicina. Hasta la fecha, la mayor trascendencia de la genética ha consistido en ampliar el conocimiento de las causas y la patogenia de algunas enfermedades. Sin embargo, la genética ha asumido una importancia cada vez mayor y rápida en el diagnóstico, prevención y tratamiento de enfermedades (cap. 64). Los métodos genéticos han sido de enorme utilidad para la detección de patógenos infecciosos y se utilizan en seres humanos para identificar agentes de cultivo difícil como micobacterias, virus y parásitos. En muchos casos, la genética molecular ha mejorado la posibilidad y exactitud de estudios diagnósticos y ha comenzado a abrir nuevas posibilidades de tratamientos, incluidas la geneterapia y la citoterapia (caps. 65 y 67). La genética molecular ha cambiado en grado significativo el tratamiento de enfermedades de seres humanos. En la actualidad se pueden producir en grandes cantidades por medio de tecnología de DNA recombinante hormonas peptídicas, factores de crecimiento, citocinas y vacunas. La modificación programada de tales péptidos permite que el médico tenga mejores instrumentos terapéuticos, como lo ilustra la aparición de análogos de insulina genéticamente modificados que poseen una cinética más favorable. Los mayores conocimientos de las bases genéticas de enfermedades de seres humanos seguramente también tendrán extraordinaria trascendencia en la prevención de las mismas.

El concepto tradicional de la genética ha prevalecido por la ventana de enfermedades monogénicas relativamente raras. En conjunto, esas alteraciones poco comunes son el motivo de hasta 10% de las hospitalizaciones y muertes de niños. Sin embargo, se ha podido advertir con claridad creciente que prácticamente todo trastorno médico (con excepción de los traumatismos menores) posee un componente genético. El trasfondo genético influye sobremanera en muchas enfermedades frecuentes, como hipertensión, cardiopatías, asma, diabetes mellitus y trastornos psíquicos, según puede comprobarse a partir de la información y antecedentes familiares. Estas enfermedades poligénicas o multifactoriales incluyen la contribución de innumerables genes y también de factores ambientales, que modifican el riesgo de que surja una enfermedad (cap. 64). Un grave problema actual entraña dilucidar los componentes genéticos que contribuyen a la patogenia de trastornos complejos. El proyecto HapMap, publicado recientemente, que es un catálogo integral de los haplotipos de polimorfismo de un solo nucleótido en seres humanos (*single nucleotide polymorphism*, SNP), ha constituido un recurso esencial para los estudios de vínculo con el genoma (véase más adelante en este capítulo).

El cáncer posee una base genética porque es consecuencia de mutaciones somáticas adquiridas, en los genes que controlan la proliferación celular, apoptosis y la diferenciación (cap. 79). Además, la aparición de muchos tipos de cánceres guarda relación con una predisposición hereditaria. La prevalencia de enfermedades de origen genético, en combinación con su gravedad y naturaleza crónica, tiene costos económicos, sociales y emocionales muy altos para la sociedad.

La genética desde siempre se ha centrado en los trastornos cromosómicos y metabólicos, como lo reflejan las técnicas diagnósticas conocidas desde hace tiempo. Por ejemplo, resulta posible diagnosticar determinadas enfermedades, como la trisomía 21 (síndrome de Down) o la monosomía X (síndrome de Turner), mediante la citogenética (cap. 63). Igualmente, se han detectado múltiples trastornos metabólicos (p. ej., fenilcetonuria, hipercolesterolemia familiar) con ayuda de los análisis bioquímicos. Los últimos adelantos acontecidos en las técnicas diagnósticas basadas en el DNA han traspasado el campo de la genética para abarcar casi todas las especialidades médicas. Por lo que se refiere, por ejemplo, a la cardiología, se está definiendo la base molecular de las miocardiopatías hereditarias y de los defectos de los canales iónicos que predisponen a las arritmias (caps. 226 y 231). En neurología, la genética ha revelado la fisiopatología de un número sorprendente de trastornos neurodegenerativos (cap. 360). El campo de la hematología ha evolucionado de manera espectacular, desde la descripción genética incipiente de las hemoglobinopatías, hasta los conocimientos actuales sobre la base molecular de los defectos de la membrana eritrocítica, los trastornos de coagulación y las afecciones trombóticas (caps. 99 y 110).

Los nuevos conceptos derivados de los estudios genéticos aclaran la patogenia de trastornos anteriormente confusos. Así, aunque existen muchos defectos genéticos que provocan neuropatías periféricas, la falta de plegamiento normal de las vainas de mielina suele constituir una vía final común (cap. 379). Se conocen varias causas genéticas de obesidad que, en principio, convergen en una vía fisiológica donde intervienen los productos del polipéptido proopiomelanocortina y el receptor MC4R, lo que permite identificar un mecanismo esencial para el control del apetito (cap. 74). Lo mismo sucede con un grupo de formas genéticamente distintas de la enfermedad de Alzheimer, muchas de las cuales determinan la formación de ovillos neurofibrilares (cap. 365). La identificación de genes defectuosos ha permitido detectar vías celulares que intervienen en cuadros fisiológicos fundamentales. Cabe citar, a título de ejemplo, la identificación del gen regulador de la conductancia transmembranosa de la fibrosis quística (*cystic fibrosis conductance regulator*, CFTR), el gen de la distrofia muscular de Duchenne (DMD) (que codifica la distrofina) y el gen del receptor del factor de crecimiento fibroblástico 3 (*fibroblast growth factor receptor-3*, FGFR3), del que depende el enanismo acondroplásico. Asimismo, la (sobre)expresión transgénica y los modelos génicos "altamente específicos" de integración de supresiones que disgregan el gen (eliminación *knock-out*) y otras que entrañan la integración de mutaciones escogidas en los genes preseleccionados (*knock-in*) han permitido conocer mejor la actividad fisiológica de los genes.

La asombrosa rapidez con que surge la nueva información genética impone un nuevo reto a los médicos, los profesionales de la salud en general y a los investigadores en ciencias básicas. La terminología y las técnicas utilizadas en esa indagación evolucionan sin cesar. Innumerables datos genéticos están ya en bases computacionales o se publican en revistas de ciencias básicas. Las bases de datos permiten fácil acceso al cúmulo siempre creciente de información acerca del genoma humano, enfermedades de origen genético y las técnicas desarrolladas en este terreno **(cuadro 62-1)**. Un buen ejemplo es el catálogo *Online Mendelian Inheritance in Man* (OMIM), un compendio amplísimo y en continua evolución que aborda millares de trastornos monogénicos (cuadro 62-1). Este refinamiento dinámico de la bioinformática ha simplificado el acceso a este torrente al parecer inacabable de nueva información.

CROMOSOMAS Y REPLICACIÓN DEL DNA

Organización del DNA en cromosomas

• ***TAMAÑO DEL GENOMA HUMANO.*** El genoma humano se reparte en 23 cromosomas distintos, que consisten en 22 autosomas (numerados del uno al 22) y en los cromosomas sexuales X y Y. Las células adultas son *diploides*, es decir, contienen dos juegos homólogos de 22 autosomas y una pareja de cromosomas sexuales. Las mujeres poseen dos cromosomas X (XX), mientras que los varones disponen de un cromosoma X y de un cromosoma Y (XY). A causa de la meiosis, las células germinales (espermatozoides y ovocitos) son haploides y contienen un juego de 22 autosomas más uno de los cromosomas sexuales. En el momento de la fecundación, se reconstituye el genoma diploide mediante el emparejamiento de los cromosomas homólogos de la madre y del padre. En cada división celular (mitosis), los cromosomas se replican, emparejan, segregan y dividen en las dos células hijas (cap. 63).

Se calcula que el genoma humano contiene unos 30 000 a 40 000 genes, menos de la cantidad prevista, repartidos entre los 23 cromosomas. Un *gen* se define como toda unidad funcional regulada por transcripción (véase más adelante en este capítulo) que codifique un producto (RNA o proteínas) con actividad dentro de la célula. Históricamente, los genes se identificaban por los rasgos específicos que se transmitían de una generación a la siguiente. Con frecuencia creciente se les ha caracterizado con base en su expresión en varios te-

CUADRO 62-1 ALGUNAS BASES DE DATOS IMPORTANTES EN GENÓMICA EN TRASTORNOS GENÉTICOS

Sitio	URL	Comentario
National Center for Biotechnology Information (NCBI)	*http://www.ncbi.nlm.nih.gov/*	Información sobre biología molecular, bases de datos públicos y biología computacional. Programas informáticos para analizar los datos del genoma. Vínculos extensos con otras bases de datos, recursos de genomas y grupos dirigidos por tutores.
National Human Genome Research Institute	*http://www.genome.gov/*	Vínculos de la red que incluyen información sobre la secuencia del genoma humano, genomas de otros organismos e investigación genómica.
Ensembl Genome (breviario)	*http://www.ensembl.org/*	Mapas e información de secuencias de genomas de eucariotas.
Online Mendelian Inheritance in Man	*http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/*	Compendio informático de enfermedades mendelianas y genes de humanos que originan trastornos genéticos.
Office of Biotechnology Activities National Institutes of Health	*www4.od.nih.gov/oba/*	Información sobre el DNA recombinante y transferencia génica. Aspectos médicos, éticos, legales y sociales planteados por los estudios genéticos. Aspectos médicos, éticos, legales y sociales planteados por el xenotrasplante.
American College of Medical Genetics	*http://www.acmg.net/*	Vínculos extensos con otras bases de datos importantes en el diagnóstico, tratamiento y prevención de enfermedades genéticas.
Cancer Genome Anatomy Project (CGAP)	*http://cgap.nci.nih.gov/*	Información sobre perfiles de expresión génica de células normales, precancerosas y cancerosas.
GenLink	*http://www.genlink.wustl.edu*	Recurso de bases multimedia sobre genética humana e investigación de telómero.
GeneTests	*http://www.genetests.org/*	Directorio internacional de laboratorios dedicados a estudios genéticos y clínicas de diagnóstico prenatal. Revistas y materiales educativos.
Genomes Online Database (GOLD)	*http://www.genomesonline.org/*	Información sobre genomas publicados o inéditos.
HUGO, Nomenclatura de Genes	*http://www.gene.ucl.ac.uk/nomenclature*	Nombres y símbolos de genes.
MITOMAP, base de datos del genoma mitocóndrico de seres humanos	*http://www.mitomap.org/*	Compendio de polimorfismos y mutaciones de DNA mitocóndrico humano.
Mitocóndricas, enfermedades	*http://www.neuro.wustl.edu/neuromuscular/mitosyn.html*	Revisión de síndromes clínicos que surgen por mutaciones de mtDNA.
DNA, secuencia repetida y enfermedades de	*http://www.neuro.wustl.edu/neuromuscular/mother/dnarep.htm*	Revisión de síndromes clínicos que surgen por repetición de DNA.
Online Mendelian Inheritance in Animals (OMIA)	*http://omia.angis.org.au/*	Compendio informático de enfermedades mendelianas en animales.
The Jackson Laboratory	*http://www.jax.org/*	Información sobre modelos murinos y el genoma del ratón.
International HapMap Project	*http://www.hapmap.org/*	Catálogo de haplotipos en diferentes grupos étnicos que son importantes en estudios de vínculo (asociación) y farmacogenómica.
Nuclear Receptor Signaling Atlas	*http://nursa.org*	Atlas de receptores, correguladores y ligandos en el núcleo.
Dolan DNA Learning Center, Cold Spring Harbor Laboratories	*http://www.dnalc.org/*	Material educativo sobre enfermedades diagnósticas escogidas, DNA, eugénica y origen genético.
The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease (OMMBID)	*http://genetics.accessmedicine.com*	Versión informática del texto completo, que está en *el Metabolic and Molecular Bases on Inherited Disease*, 8a edición.

Nota: las bases de datos están en evolución constante. Se puede identificar información pertinente si se utilizan vínculos incluidos en algunas bases escogidas. Se han publicado instrucciones para utilizar las bases de datos propias del genoma [Nat Genet 32(Suppl):1-79, 2002].

jidos. El número de los genes no alcanza a estimar en su nivel real la complejidad de la expresión genética, dado que genes únicos pueden generar innumerables productos de mRNA obtenidos por corte y empalme, que después de su traducción se convertirán en proteínas que entonces se someterán a una modificación compleja, como la fosforilación. La *proteómica*, estudio del proteoma por medio de tecnología de separación e identificación proteínica a gran escala, es un campo nuevo que se ocupa de la variación y la función de proteínas. En forma similar, el campo de la *metabolómica* se orienta a identificar la composición y las modificaciones del *metaboloma*, que es el número o complemento de moléculas de bajo peso molecular, de las cuales muchas participan en diversas funciones metabólicas. Los estudios analíticos, que dependen en gran medida de la bioinformática, indican que las alteraciones fisiológicas o patológicas tienen innumerables efectos en el proteoma y el metaboloma, y han destacado que los procesos en cuestión incluyen *redes modulares* y no *vías lineales*.

El DNA humano está formado por unos 3 000 millones de pares de bases (*base pairs*, bp) de DNA por genoma haploide. De ordinario, la longitud del DNA se mide en unidades de 1 000 bp (kilobases, kb) o de 1 000 000 de bp (megabases, Mb). No todo el DNA codifica genes. De hecho, los genes constituyen sólo entre 10 y 15% del DNA. Gran parte del DNA restante está formado por secuencias muy repetitivas, cuya función apenas se conoce. Estas regiones repetitivas de DNA y otras secuencias no repetitivas ni codificadoras podrían desempeñar una función estructural en el empaquetamiento del DNA en cromatina (DNA unido a las proteínas denominadas histonas) y cromosomas **(fig. 62-1)**. Si sólo se expresara 10% del DNA, y dado que existen 30 000 genes, la longitud media de cada gen sería de alrededor de 10 kb. Aunque existen muchos genes de este tamaño, las medidas fluctúan en un intervalo bastante amplio. Por ejemplo, algunos genes miden tan sólo varios cientos de bp, mientras que otros (como el gen *DMD*) son enormes (2 Mb).

ESTRUCTURA DEL DNA. Cada gen está compuesto por un polímero lineal de DNA. El DNA constituye una hélice de dos hebras formada por cuatro bases distintas: adenina (A), timidina (T), guanina (G) y citosina (C). La adenina se empareja con la timidina y la guanina con la citosina mediante puentes de hidrógeno que se tienden por la doble hélice. El DNA posee diversas características notables que lo convierten en elemento ideal para la transmisión de la información genética. Se trata de una estructura relativamente estable, por lo menos en comparación con el RNA o con las proteínas. Las dos hebras del DNA y la complementariedad estricta de sus pares de bases propician una replicación fiel durante la división celular. Como se describe más adelante, la complementariedad posibilita además la transmisión de información de los genes del DNA al RNA y de éste a las proteínas **(fig. 62-22)**. El RNA mensajero (mRNA) está codificado por la denominada hebra molde de la doble hélice del DNA y se traduce en proteínas por acción de los ribosomas.

La presencia de cuatro bases distintas confiere al DNA una diversidad de los genes sorprendente. Las bases de DNA de la región de los genes encargada de codificar las proteínas se disponen en codones, es decir, tripletes que especifican un aminoácido concreto. En principio, las cuatro bases se pueden disponer en 64 tripletes o codones diferentes (4^3). Cada codón especifica uno de los 20 aminoácidos distintos o una señal reguladora, como la de parada de la traducción. El código genético tiene carácter degenerado o redundante, dado que existen más codones que aminoácidos; la mayor parte de los aminoácidos se puede especificar por varios codones distintos. La disposición de los codones en combinaciones y longitudes diversas explica la enorme diversidad de la estructura primaria de las proteínas generadas.

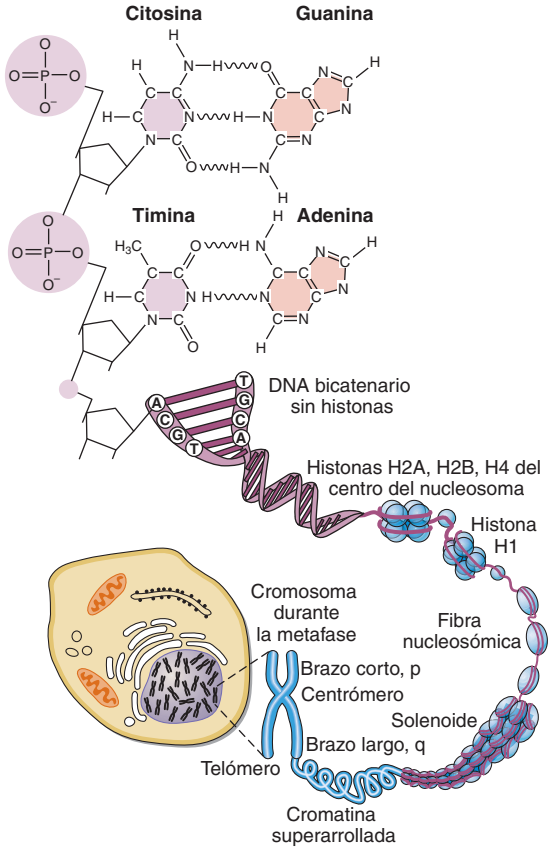

FIGURA 62-1. Estructura de la cromatina y de los cromosomas. La cromatina se compone de DNA bicatenario que rodea las proteínas de tipo histona y no histona formando nucleosomas. Los nucleosomas se organizan a su vez en estructuras solenoides. Los cromosomas adoptan su estructura característica, un brazo corto (p) y un brazo largo (q), durante la metafase del ciclo celular.

Replicación del DNA y mitosis. La información genética del DNA se transmite a las células hijas de dos maneras distintas: 1) las células somáticas se dividen por mitosis, con lo que el genoma diploide ($2n$) se replica íntegramente durante la división celular, y 2) las células germinales (espermatozoides y óvulos) sufren meiosis, proceso donde los cromosomas diploides ($2n$) se reducen al estado haploide ($1n$) (cap. 63).

Antes de la mitosis, las células abandonan la fase quiescente, o G_0, y entran en el ciclo celular (cap. 80). Tras superar un punto de control crítico en la fase G_1, pasan a la fase de síntesis de DNA (fase S), durante la cual se replica el DNA de cada cromosoma y se obtienen dos pares de cromátidas hermanas ($2n \rightarrow 4n$). La síntesis del DNA exige una fidelidad estricta con el fin de no transmitir errores a las siguientes generaciones celulares. Entre las anomalías genéticas originadas por errores en el emparejamiento o en la reparación del DNA se encuentran la xerodermia pigmentosa, el síndrome de Bloom, la ataxia telangiectásica y el cáncer colorrectal hereditario sin poliposis (*hereditary nonpolyposis colon cancer*, HNPCC). Muchos de estos trastornos predisponen claramente a los tumores por la rápida aparición de mutaciones adicionales (cap. 79). Una vez finalizada la síntesis del DNA, las células se trasladan a la fase G_2 y se establece un segundo punto de control antes de la mitosis. En este estadio, los cromosomas se condensan y se alinean a lo largo de la placa ecuatorial durante la metafase. Las dos cromátidas hermanas idénticas (unidas en el centrómero) se dividen y migran a los polos opuestos de la célula (véase fig. 63-3). Una vez formada una membrana nuclear alrededor de los grupos de cromátidas, la célula se divide y se forman dos células hijas, con lo que se recupera el estado diploide ($2n$).

Reparto y segregación de los genes durante la meiosis. La meiosis se limita exclusivamente a las células germinales de las gónadas. Comparte ciertas características con la mitosis, aunque consta de dos fases distintas de división celular durante las que se reduce el número de cromosomas al estado haploide. Asimismo, se produce cierta recombinación activa que genera la diversidad genética. Durante la primera división celular, se forman dos cromátidas hermanas ($2n \rightarrow 4n$) de cada par de cromosomas y tiene lugar un intercambio de DNA entre los cromosomas homólogos paterno y materno. Durante este proceso se forman quiasmas, es decir, estructuras que corresponden a los segmentos de DNA cruzados entre los homólogos materno y paterno (fig. 62-3). En general, sucede por lo menos un sobrecruzamiento en cada brazo cromosómico; la recombinación es más frecuente en la meiosis femenina que en la masculina. Luego, los cromosomas se segregan al azar. Dado que hay 23 cromosomas, caben 2^{23} (más de ocho millones) posibles combinaciones cromosómicas. Además de los intercambios genéticos que tienen lugar durante la recombinación, la segregación cromosómica da lugar a una enorme diversidad y cada gameto se puede considerar único desde una perspectiva genética. El proceso de recombinación y la segregación independiente de los cromosomas constituyen la base de los estudios de ligamiento, en los que se

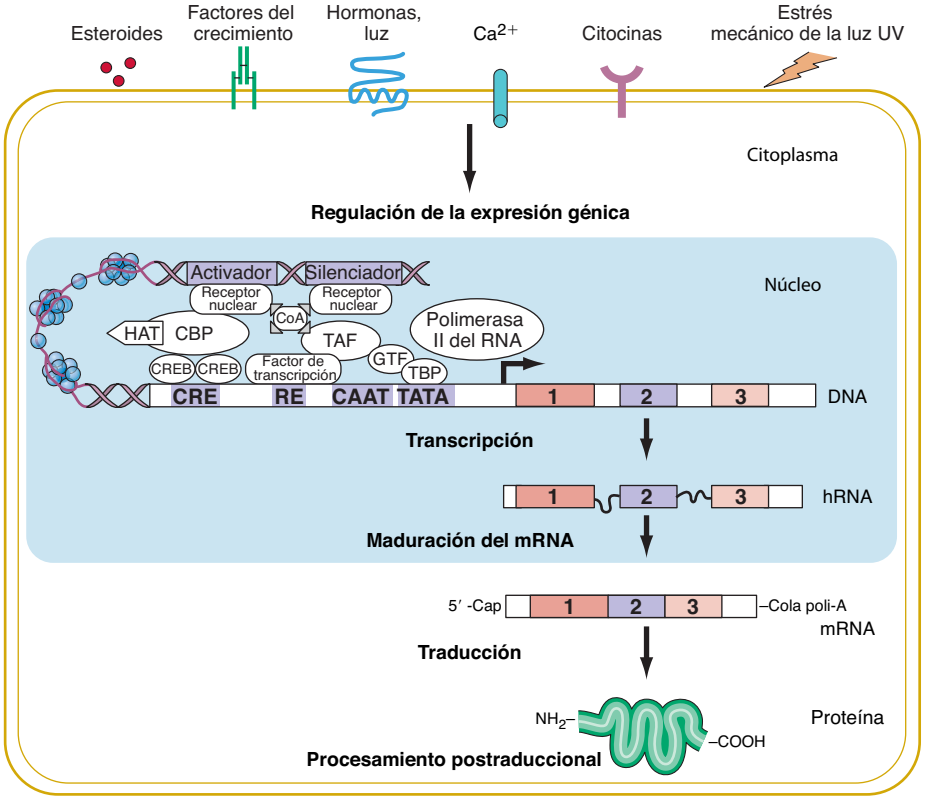

FIGURA 62-2. Flujo de la información genética. Varias señales extracelulares activan las cascadas de señalización intracelular que desembocan en una regulación alterada de la expresión génica debido a la interacción de los factores de transcripción con las regiones reguladoras de los genes. La polimerasa del RNA transcribe el DNA en RNA que madura hacia mRNA tras la eliminación de las secuencias intrónicas. El mRNA se traduce en una cadena polipeptídica y forma la proteína madura después del procesamiento postraduccional. HAT, acetiltrasferasa de histona (*histone acetyl transferase*); CBP, proteína de unión a CREB; CREB, proteína de unión al elemento de respuesta al AMP cíclico; CRE, elemento de respuesta al AMP cíclico (*cyclic AMP responsive element*); CoA, coactivador; TAF, factores asociados a TBP (*TBP-associated factors*); GTF, factores de transcripción general (*general transcription factors*); TBP, proteína de unión a TATA; TATA, secuencia TATA; RE, elemento de respuesta (*response element*); NH_2, aminotérmino; COOH, carboxitérmino.

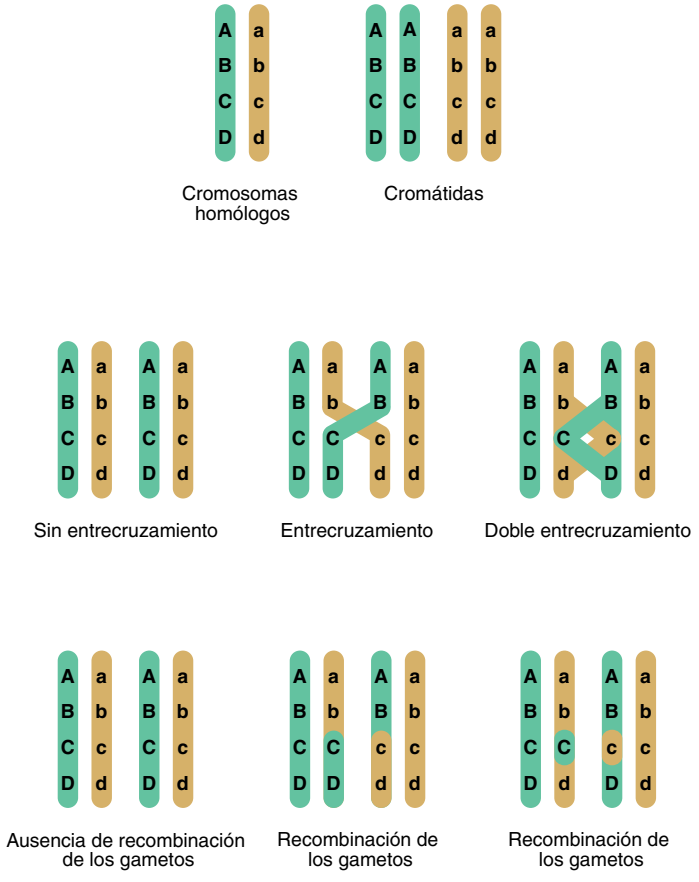

FIGURA 62-3. Entrecruzamiento y recombinación genética. Durante la formación de quiasmas, una de las cromátidas hermanas de uno de los cromosomas se aparea a otra de las cromátidas del cromosoma homólogo. La recombinación genética se produce mediante entrecruzamiento y da por resultado segmentos cromosómicos recombinantes y no recombinantes en los gametos. La recombinación, junto con la segregación aleatoria de los cromosomas maternos y paternos, contribuye a la diversidad genética y constituye la base del concepto de ligamiento.

intenta correlacionar la herencia de determinadas regiones cromosómicas (o genes ligados) con la presencia de una enfermedad o de un rasgo genético (véase más adelante en este capítulo).

Después de la primera división meiótica, de la que resultan dos células hijas ($2n$), las dos cromátidas de cada cromosoma se separan en una segunda división meiótica y originan cuatro gametos con estado haploide ($1n$). Cuando el espermatozoide fecunda el óvulo, los dos grupos haploides se combinan, con lo que se restablece el estado diploide ($2n$) del cigoto.

REGULACIÓN DE LA EXPRESIÓN GÉNICA

Los mecanismos que regulan la expresión génica desempeñan una misión crítica en la función de los genes. La transcripción de los genes está controlada fundamentalmente por *factores de transcripción* que se unen a secuencias de DNA contenidas en las regiones reguladoras de los genes. Como se describe más adelante, las mutaciones de los factores de transcripción provocan un número inusitado de trastornos genéticos. La expresión génica también depende de *acontecimientos epigenéticos*, como la inactivación del cromosoma X y la impronta, procesos en los que la metilación del DNA se asocia al silenciamiento génico. Las consecuencias de la impronta genómica se manifiestan en diversos trastornos genéticos, como el síndrome de Prader-Willi (hipotonía neonatal, retraso del desarrollo, obesidad, talla corta e hipogonadismo) y la osteodistrofia hereditaria de Albright (resistencia a la hormona paratiroidea, talla baja, braquidactilia, resistencia a otras hormonas en determinados subtipos). Una gran parte de los estudios de la expresión génica se ha centrado en los elementos del DNA génico que regulan la transcripción. No obstante, conviene recordar que la expresión génica requiere una serie de pasos como el procesamiento del mRNA, la traducción de proteínas y diversas modificaciones postraduccionales, todos ellos sometidos a regulación activa (fig. 62-2).

El nuevo campo de la *genómica funcional* se basa en el concepto de que el conocimiento de las alteraciones de la expresión génica en diversas situaciones fisiológicas y patológicas permitirá conocer los procesos fundamentales en salud y en enfermedad, y al revelar algunos perfiles de expresión génica, los datos en cuestión pueden ser de utilidad diagnóstica y terapéutica. También se conoce como *transcriptómica* al estudio a gran escala de perfiles de expresión, que aprovecha tecnologías de micromatrices, porque ha recibido el nombre de *transcriptoma* el número o complemento de mRNA transcritos por el genoma celular.

Estructura de los genes. El producto génico es, de ordinario, una proteína, pero en ocasiones se trata de un RNA no traducido (p. ej., microRNA). Los *exones* se definen como la porción de los genes que acaba uniéndose mediante corte y empalme para formar el mRNA. Los *intrones* hacen referencia a las regiones espaciadoras entre los exones que desaparecen (o unen por corte y empalme) del RNA precursor durante la maduración postranscripcional del RNA (fig. 62-2).

El locus del gen también consta de regiones esenciales que controlan su expresión. Las regiones reguladoras asientan, por lo común, en dirección 5′ desde el lugar de transcripción, aunque se conocen algunos ejemplos de elementos de control dentro de los intrones o en dirección 3′ a partir de las regiones codificadoras del gen. Las regiones reguladoras situadas en dirección 5′ se denominan también *promotoras*. El promotor mínimo suele componerse de una secuencia TATA (que se liga a la TBP o proteína de unión a TATA [*TATA-binding protein*, TBP]) y de secuencias inductoras que propician la formación de un complejo activo de transcripción. Un gen puede producir varios transcritos (o transcriptos), y para ello valerse de otros promotores o del corte y empalme alternativo de exones, que contribuirán a la diversidad extraordinaria de proteínas y de sus funciones. Las señales para detener la transcripción se encuentran en el extremo 3′ del gen. Algunas secuencias específicas, como la secuencia AAUAAA del extremo 3′ del mRNA, constituyen el lugar para la poliadenilación (cola poli-A), proceso que interviene en el transporte de mRNA al citoplasma, en su estabilidad y en la eficiencia de su traducción. Una prueba rigurosa para analizar los límites de la región reguladora consiste en que un animal transgénico exprese dicho gen para establecer si las secuencias aisladas que flanquean el DNA bastan para recapitular las características normales del gen endógeno (desarrollo, especificidad hística y respuesta a las señales). Esta prueba sólo se ha podido efectuar con algunos genes; se conocen muchos ejemplos de grandes fragmentos genómicos que reconstituyen la regulación génica normal *in vivo* de forma parcial, lo que implica la presencia de secuencias reguladoras remotas. Los análisis a nivel genómico de sitios de unión de factores de transcripción escogidos, como el receptor de estrógenos, indicarán que la mayor parte de los sitios de regulación son muy distantes de los sitios en que comienza la transcripción en los genes. El conocimiento detallado de los mecanismos que regulan los genes también es importante para estrategias de geneterapia, que necesitan de la regulación génica normal (cap. 65).

El número de secuencias de DNA y de factores de transcripción que regulan la transcripción es mayor de lo que se sospechaba. Casi todos los genes contienen por lo menos entre 15 y 20 elementos reguladores diferenciados situados a no más de 300 bp del lugar en el que comienza la transcripción. Esta región promotora tan compacta posee a menudo puntos de unión para factores de transcripción ubicuos, como la proteína de unión a la secuencia CAAT o al intensificador (C/EBP), la proteína de unión al elemento de respuesta al AMP cíclico (*cyclic AMP response element-binding*, CREB), el factor promotor selectivo 1 (*selective promoter factor 1*, Sp-1) o la proteína activadora 1 (*activator protein 1*, AP-1). No obstante, a veces a estas secuencias se unen factores que intervienen en la expresión propia de la célula. Por ejemplo, las proteínas básicas con hélice-bucle-hélice (*basic helix-loop-helix,* bHLH) se unen a las secuencias E de los promotores de los genes miógenos, mientras que el factor esteroidógeno 1 (*steroidogenic factor 1*, SF-1) lo hace a un lugar específico de reconocimiento de la región reguladora de varios genes de enzimas que participan en la esteroidogénesis. En ocasiones, los elementos reguladores esenciales residen a distancia del promotor proximal. Los genes de la globina y de la inmunoglobulina, por ejemplo, contienen *regiones reguladoras del locus* alejadas varias kilobases de las secuencias estructurales del gen. Los grupos específicos de los factores de transcripción que se unen a estas secuencias promotoras e intensificadoras proporcionan un código combinatorio para regular la transcripción. Por eso, factores relativamente ubicuos interaccionan con otros más restringidos para que cada gen se exprese y regule de una manera singular que depende de estado de desarrollo, tipo celular y múltiples estímulos extracelulares. Como se describe más adelante, los factores de transcripción que se unen al DNA sólo representan, en realidad, el primer escalón regulador. Otras proteínas (*coactivadoras* y *correpresoras*) interaccionan con los factores de transcripción unidos al DNA y generan grandes complejos reguladores. Estos complejos están controlados por muy diversas vías de señalización celular, como fosforilación, acetilación, sumoilación y ubiquitinilación. Por último, los factores de transcripción reclutados interaccionan y estabilizan los componentes del complejo basal de transcripción ensamblado en la se-

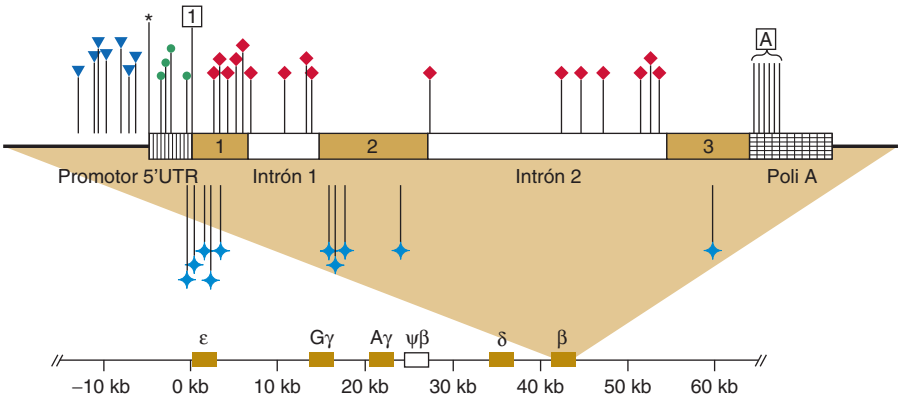

FIGURA 62-4. Mutaciones puntuales causantes de talasemia beta como ejemplo de heterogeneidad alélica. El gen de la globina beta se localiza en el conjunto del gen de la globina. Las mutaciones puntuales pueden encontrarse en el promotor, el sitio CAP, la región 5′ sin traducir, el codón de inicio, cada uno de los tres exones, los intrones o la señal de poliadenilación. Muchas mutaciones inducen mutaciones de sentido erróneo o sin sentido, mientras que otras provocan un empalme defectuoso del RNA. En esta figura no se muestran las mutaciones por eliminación del gen de la globina beta ni otras eliminaciones de mayor tamaño del locus de la globina que también inducen talasemia. ▼, mutaciones del promotor; *, sitio CAP; ●, 5′UTR; 1, codón de inicio; ♦, maduración defectuosa del RNA; ✦, mutaciones sin sentido y de sentido erróneo; A, señal poli A.

cuencia TATA y en la región inductora. Este complejo basal de factores de transcripción consta de más de 30 proteínas distintas. La transcripción génica tiene lugar cuando la polimerasa del RNA comienza a sintetizar RNA a partir de la hebra molde de ácido desoxirribonucleico.

En todos los dominios de un gen surgen mutaciones (fig. 62-4). La mutación puntual que se presenta dentro de la región de codificación, origina la sustitución de un aminoácido si se altera el codón. Las mutaciones de ese tipo que introducen prematuramente un codón de paro dan por resultado una proteína truncada. Supresiones grandes pueden afectar a un gen de manera parcial o total, en tanto que las supresiones y las inserciones pequeñas alteran el marco de lectura si no representan un múltiplo de tres bases. Estas mutaciones de marco originan alteración completa de la terminación carboxi. Las mutaciones en las regiones reguladoras o intrónicas pueden originar la expresión o el corte y empalme alterados de genes. En la figura 62-5 se incluyen algunos ejemplos.

Activación y represión de la transcripción. Cada gen está sujeto a un control diferente, bien por el modelo de expresión espacial o temporal, bien por su respuesta a las señales extracelulares. Se calcula que los factores de transcripción constituyen alrededor de 30% de la expresión génica. Cada vez se identifican más enfermedades genéticas con defectos de los factores de transcripción (cuadro 62-2). La diabetes de tipo MODY (diabetes del adulto de inicio juvenil [*maturity-onset diabetes of the young*]) es un ejemplo claro de este grupo de enfermedades; las mutaciones de diversos factores de transcripción específicos de las células de los islotes ocasionan distintas variantes de MODY (cap. 338).

La activación transcripcional se puede dividir en tres mecanismos esenciales:

1. Los acontecimientos que alteran la estructura de la cromatina favorecen el acceso de los factores de transcripción al DNA. Por ejemplo, la acetilación de las histonas abre la estructura de la cromatina y se correlaciona con la activación transcripcional.
2. Las modificaciones postraduccionales de los factores de transcripción, como la fosforilación, inducen en ocasiones el ensamblaje de complejos activos de transcripción. Por ejemplo, la fosforilación de la serina 133 de la proteína CREB provoca un cambio de conformación por el que se recluta la proteína de unión a CREB (*CREB-binding protein*, CBP), factor integrador de la acción de diversos factores de transcripción, como proteínas con actividad de acetiltransferasa de histonas.
3. Los activadores de la transcripción desplazan una proteína represora. Este mecanismo resulta muy frecuente durante el desarrollo cuando el modelo de expresión de los factores de transcripción experimenta un cambio dinámico.

Por supuesto, estos mecanismos no se excluyen mutuamente y la mayor parte de los genes se activa por una combinación de ellos.

La supresión de la expresión génica entraña la misma importancia que la activación en el control de la diferenciación y el funcionamiento celulares. Algunos mecanismos represores constituyen el corolario de la activación. Por ejemplo, la represión se asocia a menudo con la desacetilación de las histonas o con la desfosforilación proteínica. En el caso de los receptores hormonales nucleares, el silenciamiento de la transcripción exige el reclutamiento de complejos represores con actividad de desacetilasa de histonas. La expresión aberrante de proteínas represoras se asocia en ocasiones a tumores. La transposición cromosómica t(15;17) de la leucemia promielocítica (*promyelocytic leukemia*, PML) fusiona el gen *PML* con parte del gen del receptor alfa del ácido retinoico (*retinoic acid receptor alpha*, RAR α) (cuadro 62-2). Este proceso origina una represión no regulada de la transcripción, que impide la diferenciación celular normal. Cuando se agrega el ligando del RAR (ácido retinoico) se activa el receptor, con lo que desaparece la represión, las células se diferencian y, en última instancia, sufren apoptosis. Este mecanismo reviste importancia terapéutica, ya que la adición de ácido retinoico a los regímenes terapéuticos induce una tasa de remisión mayor entre los enfermos con leucemia promielocítica (cap. 104). En las neoplasias se identifica a menudo metilación de las regiones promotoras y silencia la expresión génica.

CLONACIÓN Y SECUENCIACIÓN DEL DNA

La descripción de las técnicas del DNA recombinante (ingeniería genética) o de la metodología empleada para la manipulación, análisis y caracterización de los segmentos de DNA está fuera de los objetivos del presente capítulo. Sin embargo, dada la enorme difusión de estos métodos en los campos de la

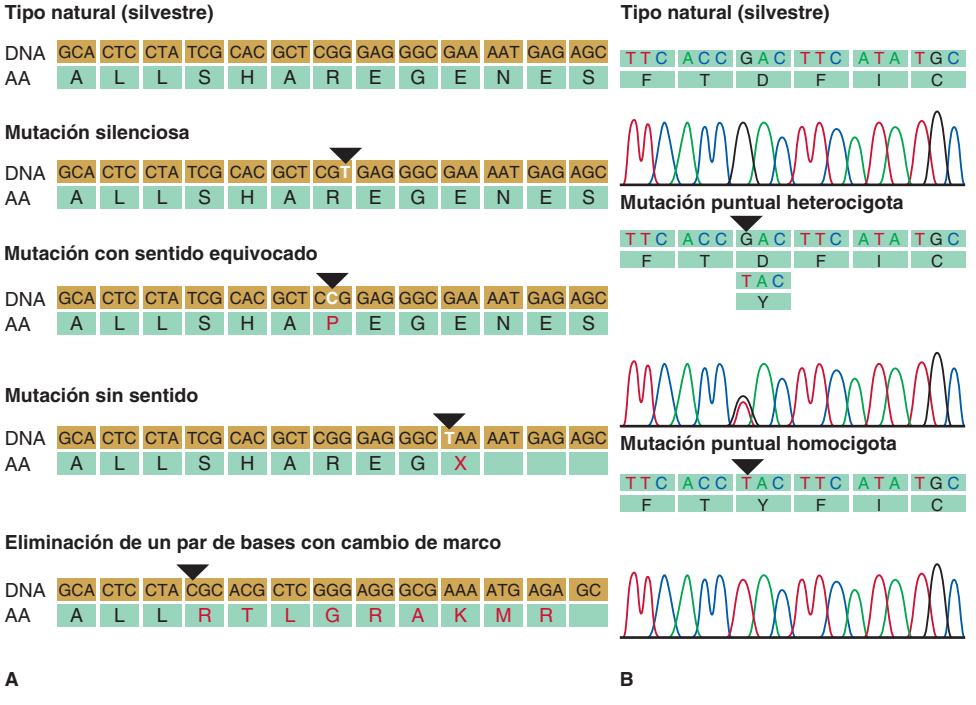

FIGURA 62-5. *A.* Ejemplos de mutaciones. La hebra o cordón codificador se señala con la secuencia de aminoácidos codificada. ***B.*** Cromatograma de análisis por secuencia después de amplificación de DNA genómico por medio de la reacción en cadena de la polimerasa.

CUADRO 62-2 EJEMPLOS DE ENFERMEDADES CAUSADAS POR MUTACIONES Y REDISPOSICIONES EN CLASES DE FACTORES DE TRANSCRIPCIÓN

Clases de factores de transcripción	Ejemplo	Trastorno o enfermedad vinculada
Receptores nucleares	Receptor de andrógeno	Insensibilidad completa parcial a andrógenos (mutaciones recesivas "en sentido equivocado") Atrofia muscular espinobulbar (extensión de repeticiones CAG)
Proteínas "digitiformes" de cinc	WT1	Síndrome de WAGR: tumor de Wilms, aniridia, malformaciones de vías genitourinarias, retraso mental
Hélice-bucle-hélice básicos	MITF	Síndrome de Waardenburg de tipo 2A
Homeosecuencia	IPF1	Diabetes mellitus de tipo 4 del adulto (mutación heterocigota o haploinsuficiencia) Agenesia pancreática (mutación homocigota)
Cremallera (zíper) de leucina	Cremallera (zíper) de leucina retiniana (NRL)	Retinitis pigmentaria dominante autosómica
Proteínas del grupo de gran movilidad	SRY	Inversión sexual
Lengüeta de flecha (Forkhead)	HNF4α, HNF1α, HNF1β	Diabetes mellitus de tipos 1, 3 y 5 del adulto
Secuencias pares	PAX3	Síndrome de Waardenburg de tipos 1 y 3
Secuencia T	TBX5	Síndrome de Holt-Oram (anomalías del pulgar, defectos de los tabiques interauricular o interventricular, focomelia)
Proteínas de control del ciclo celular	P53	Síndrome de Li-Fraumeni, otros cánceres
Coactivadores	Proteína fijadora de CREB (CBP)	Síndrome de Rubinstein-Taybi
Factores generales de transcripción	Proteína fijadora de TATA (TBP)	Ataxia espinocerebelosa 17 (expansión CAG)
Factor de elongación de transcripción	VHL	Síndrome de von Hippel-Lindau (carcinoma de células renales, feocromocitoma, tumores pancreáticos, hemangioblastomas) Mecanismo dominante autosómico de herencia, inactivación somática de segundo alelo (modelo de la anulación doble de Knudson)
"Desmedro" (*runt*)	CBFA2	Trombocitopenia familiar con propensión a la leucemia mielógena aguda
Proteínas quiméricas o translocaciones	PML—RAR	Leucemia promielocítica aguda Translocación t(15;17)(q22;q11.2-q12)

Abreviaturas: SRY, región Y que determina el sexo; HNF, factor nuclear de hepatocitos (*hepatocyte nuclear factor*); CREB, proteína fijadora de elemento reactivo cAMP; VHL, von Hippel-Lindau; PML, leucemia promielocítica; RAR, receptor de ácido retinoico.

genética y del diagnóstico molecular, serán revisados brevemente algunos de los principios fundamentales de la clonación y de la secuenciación del ácido desoxirribonucleico.

Clonación de los genes. La *clonación* hace referencia a la creación de una molécula de DNA recombinante que puede propagarse hasta el infinito. Por consiguiente, la posibilidad de clonar genes y cDNA proporciona una fuente inagotable y renovable de reactivos de este tipo. La clonación resulta esencial para la secuenciación del DNA, para los estudios de hibridación de los ácidos nucleicos, para la expresión de proteínas recombinantes y para otros procedimientos relacionados con el DNA recombinante.

La clonación del DNA consiste en la introducción de un fragmento de DNA en un vector de clonación, seguida de la propagación del DNA recombinante dentro de la célula hospedadora. La estrategia de clonación más sencilla comprende la inserción de un fragmento de DNA en plásmidos bacterianos. Los plásmidos son moléculas pequeñas y circulares de DNA que se replican de forma autónoma y se propagan en las células bacterianas con independencia del cromosoma. El proceso de inserción del DNA depende en gran medida del empleo de enzimas de restricción, que cortan secuencias sumamente específicas (de ordinario de entre 4 y 6 bp de longitud) del DNA. Las enzimas de restricción generan secuencias complementarias y cohesivas en los extremos del fragmento de DNA que facilita una ligadura eficiente al vector plasmídico. Como los plásmidos contienen genes que confieren resistencia a los antibióticos, su presencia en la célula hospedadora se aprovecha para la selección y la amplificación del ácido desoxirribonucleico.

En la actualidad se utilizan diversos vectores y anfitriones para la clonación (p. ej., plásmidos, fagos, bacterias y cromosomas artificiales de levaduras). Muchos de ellos sirven para crear *bibliotecas*, es decir, acumulaciones de clones de DNA. Una biblioteca genómica representa un conjunto de clones derivados del DNA genómico. Estos fragmentos solapantes de DNA conforman el genoma completo y se pueden disponer, a fin de cuentas, según su orden lineal. Las bibliotecas de cDNA reflejan clones derivados del mRNA, de ordinario de una fuente hística concreta. Así, una biblioteca de cDNA extraído del corazón contiene copias de mRNA expresado específicamente en los miocardiocitos, además de aquellas expresadas de modo ubicuo. Por esta razón, las bibliotecas de cDNA cardiaco estarán enriquecidas con productos génicos específicos de este órgano y difieren de las bibliotecas de cDNA generadas a partir de mRNA de hígado o de hipófisis. Para entender la complejidad de las bibliotecas genómicas, se debe tener en cuenta que el genoma humano contiene 3×10^9 bp y que el inserto genómico medio de una biblioteca de fagos lambda mide aproximadamente 10^4 bp. Por consiguiente, se precisan por lo menos 3×10^5 clones para representar todo el DNA genómico. Los clones específicos se aíslan de los cientos de miles de clones existentes mediante hibridación del ácido desoxirribonucleico.

Al completarse el Proyecto del Genoma Humano, todos los genes humanos se han clonado y secuenciado. Como consecuencia, muchos de estos procedimientos de clonación ya no son necesarios o resultan mucho más sencillos gracias a la ingente cantidad de información relativa a los marcadores de DNA y a las secuencias de DNA (véase más adelante en este capítulo).

Hibridación de ácidos nucleicos. La *hibridación* de los ácidos nucleicos constituye un principio fundamental de la biología molecular que aprovecha la unión sumamente específica, o *hibridación*, de dos hebras complementarias de ácidos nucleicos. El objetivo de la hibridación consiste en detectar secuencias específicas de ácidos nucleicos (DNA o RNA) inmersas en un complejo formado por muchas otras secuencias. Esta técnica se utiliza en las transferencias de Southern y Northern y para el cribado de bibliotecas (véase antes en el presente capítulo). El perfeccionamiento de las técnicas de hibridación ha culminado en el desarrollo de biochips o chips de DNA en micromatrices.

TRANSFERENCIA DE SOUTHERN. Esta técnica se emplea para saber si se han eliminado o reordenado ciertos genes. Se utiliza, asimismo, para detectar polimorfismos en la longitud de los fragmentos de restricción (*restriction fragment length polymorphisms*, RFLP). El DNA genómico se digiere con endonucleasas de restricción y se separa mediante electroforesis sobre gel. A continuación, se transfieren los fragmentos a una membrana y se detectan tras su hibridación con sondas radiactivas de DNA. Como los apareamientos incorrectos de un solo par de bases interrumpen a veces la hibridación de sondas cortas de DNA (oligonucleótidos), una variante del método de Southern, denominada *hibridación específica de oligonucleótidos* (*oligonucleotide-specific hybridization*, OSH), se sirve de oligonucleótidos cortos para distinguir los genes normales de los mutantes.

TRANSFERENCIA NORTHERN. Las transferencias Northern se emplean para analizar las pautas y los niveles de expresión génica en los distintos tejidos. Mediante esta técnica, el mRNA se separa sobre un gel y se transfiere a una membrana; los transcritos específicos se detectan mediante sondas de DNA marcado. Esta técnica se está sustituyendo con rapidez por otros métodos más sensibles y completos, como la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (*reverse transcriptase*, RT)-PCR y las matrices para la expresión génica con biochips de DNA (véase a continuación).

TECNOLOGÍA MICROMATRICIAL. Para los estudios genómicos se utiliza un método amplio consistente en *micromatrices* o *biochips de DNA*. Estas micromatrices están formadas por miles de secuencias sintéticas de ácidos nucleicos alineadas en una superficie de vidrio fino o de silicio. La muestra problema de DNA o RNA marcada con fluorescencia se hibrida al chip y luego un lector óptico computadorizado detecta las secuencias apareadas. Las micromatrices indican variaciones de las secuencias de DNA y se utilizan para análisis de mutaciones y para la genetipificación. Además, con las micromatrices genómicas o de cDNA se puede conocer por hibridación la pauta de expresión de muy

diversos transcritos de mRNA. Este método posee un enorme potencial en esta era de la genómica funcional y permite el análisis extenso de los perfiles de expresión génica. Por ejemplo, las micromatrices se pueden utilizar para desarrollar huellas dactilares genéticas de los distintos tipos de linfomas, que proporcionarán información de utilidad para su clasificación, fisiopatología, pronóstico y tratamiento.

Reacción en cadena de polimerasa. La técnica, introducida en 1985, ha revolucionado los análisis de DNA y se ha convertido en una de las bases de la biología molecular y de los análisis genéticos. En esencia, la PCR proporciona una forma rápida de clonar (ampliar) *in vitro* fragmentos específicos de DNA. El empleo de cebadores de PCR, diseñados para una secuencia de DNA determinada, confiere una especificidad extraordinaria a este método. La ampliación geométrica del DNA después de varios ciclos proporciona una sensibilidad notable. Por consiguiente, la reacción en cadena de la polimerasa permite ampliar el DNA obtenido de muestras minúsculas, incluidas células aisladas. Estas propiedades facilitan también la ampliación del DNA de diversos tejidos, como muestras de sangre, biopsias, muestras quirúrgicas o necroscópicas o células de los cabellos o de la saliva. La PCR se emplea además para estudiar el mRNA. En este caso, primero se emplea la enzima RT para convertir el RNA en DNA y, a continuación, éste se amplía con la PCR. Este procedimiento, denominado comúnmente *RT-PCR*, aporta una medida cuantitativa de la expresión génica.

La PCR representa un elemento esencial del diagnóstico molecular, ya que supone una estrategia de ampliación rápida del DNA (o del mRNA) que facilita el análisis de mutaciones mediante una amplia gama de técnicas, incluida la secuenciación del DNA. La PCR se utiliza asimismo para la ampliación de secuencias repetidas, o la genetipificación de SNP, y sumamente polimorfas de dinucleótidos o de trinucleótidos; así, se pueden rastrear diversos alelos polimorfos en los estudios de asociación o de ligamiento genético. La PCR se emplea cada vez más para diagnosticar distintos patógenos microbianos.

Secuenciación del DNA. La secuenciación del DNA constituye en la actualidad un procedimiento automatizado. Aunque se cuenta con muchos protocolos, el más habitual se basa en el método de Sanger: se usan didesoxinucleótidos para detener al azar la polimerización del DNA por una de las cuatro bases (A, G, T, C). Una vez separado el conjunto de fragmentos interrumpidos de DNA mediante electroforesis sobre gel de alta resolución o capilar, se puede deducir la secuencia de DNA examinando el avance longitudinal de los distintos fragmentos generados en cada una de las reacciones con los cuatro nucleótidos. El uso de didesoxinucleótidos fluorescentes facilita la detección automática de las distintas bases y el análisis directo de la secuencia del DNA con una computadora (fig. 62-5). En la actualidad se realizan esfuerzos significativos para desarrollar tecnologías de secuenciación del DNA más rápidas y rentables. Incluyen el empleo de técnicas químicas de pirosecuenciación; la secuenciación del genoma global, con métodos de fase sólida; la espectrometría de masas; la detección de bases con marcado fluorescente en la citometría de flujo; la lectura directa de la secuencia del DNA por barrido, tunelización o microscopia por fuerza atómica, y análisis de secuencia por micromatrices multigénicas de ácido desoxirribonucleico.

RATONES TRANSGÉNICOS COMO MODELOS DE ENFERMEDADES GENÉTICAS

Se han estudiado en detalle algunos organismos que sirven de modelos genéticos, como *Mus musculus* (ratón), *Drosophila melanogaster* (mosca de la fruta), *Caenorhabditis elegans* (un nematodo), *Saccharomyces cerevisiae* (levadura de panadero) y *Escherichia coli* (bacteria del colon). La posibilidad de utilizar estas especies (tan lejanos en la cadena evolutiva) como modelos genéticos de interés para la fisiología humana refleja una conservación sorprendente de las vías genéticas y de la función génica. Los modelos de ratones transgénicos resultan sumamente valiosos, ya que muchos genes humanos y múridos presentan una estructura y una función similares y, por otro lado, la manipulación del genoma de los ratones es bastante sencilla en comparación con la de otras especies de mamíferos.

Las técnicas transgénicas aplicadas en el ratón se dividen en dos métodos principales: 1) expresión de un gen por inserción aleatoria en el genoma y 2) supresiones o mutagénesis dirigidas de un gen, por recombinación homóloga con el gen endógeno original (técnicas de *knock-out* o *knock-in*) (**fig. 62-6**; **cuadro 62-3**). Para la producción de ratones transgénicos se inyectan pronúcleos de DNA heterólogo en ovocitos fecundados de una hembra, que luego se transfieren al oviducto de madres adoptivas seudopreñadas.

La expresión transgénica de los genes resulta de utilidad para estudiar los trastornos sensibles a la dosis génica. Por ejemplo, la sobrexpresión de *PMP22* simula la duplicación frecuente de este gen en la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth de tipo IA (cap. 379). La duplicación del gen *PMP22* origina una expresión de grandes cantidades de la proteína 22 de la mielina periférica y este efecto de la dosis causa la neuropatía desmielinizante. La expresión del gen *SRY* propio del cromosoma Y por hembras XX demuestra que la presencia de *SRY* basta para inducir la formación de testículos. Este dato confirma el carácter patógeno de las translocaciones de *SRY* al cromosoma X de las mujeres XX con características sexuales invertidas (femeninas). La enfermedad de Huntington consiste en un trastorno autosómico dominante provocado por una expansión del triplete repetido CAG que codifica un segmento de poliglutamina. La eliminación selectiva del gen de la enfermedad de Huntington (*Huntington disease*, HD) no induce ningún trastorno neurológico. En cambio, basta la expresión transgénica de todo el gen o del primer exón con la repetición expandida de poliglutamina para causar múltiples rasgos del trastorno neurológico, lo que indica una ganancia de función de la proteína con la región poliglutamínica extendida. Las estrategias transgénicas sirven también como precursoras de la geneterapia. La expresión de distrofina, la proteína suprimida en la distrofia muscular de Duchenne, corrige parcial-

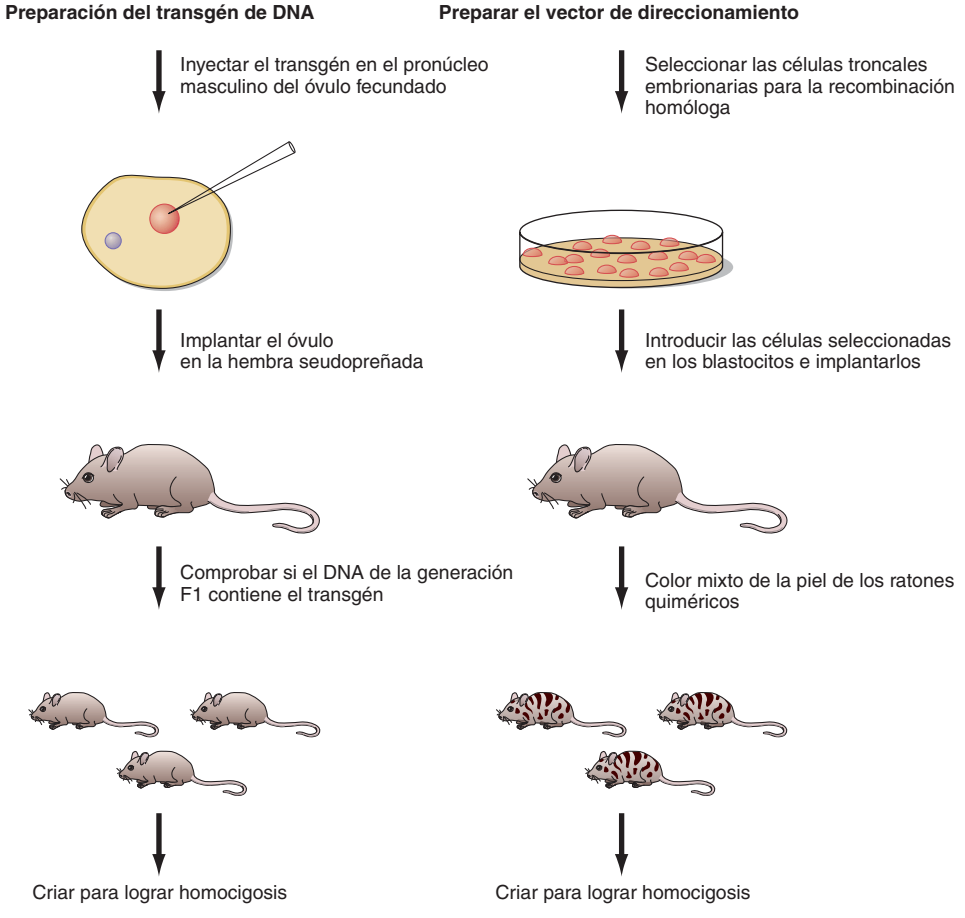

FIGURA 62-6. Modelos de ratones transgénicos. ***Izquierda.*** Los ratones transgénicos se generan mediante la inyección del DNA extraño en el pronúcleo de un ovocito múrido fecundado que luego se transfiere al oviducto de una madre seudopreñada. ***Derecha.*** Para la mutagénesis dirigida (eliminación/inserción o "knock-out/knock-in" de un gen), se transinfectan las células madre embrionarias (*embryonic stem*, ES) con el transgén direccionado (mutagenizado). El transgén experimenta una recombinación homóloga con el gen natural. Después de la selección, se introducen las células troncales embrionarias positivas en blastocitos y se implantan en las madres de acogida. Los ratones quiméricos se identifican en función del color mixto de la piel de la progenie. Se crían los ratones heterocigotos para obtener otros homocigotos para el alelo mutante.

CUADRO 62-3 ANIMALES MODIFICADOS GENÉTICAMENTE

Descripción común	Principio técnico	Comentarios
Transgénicos	Inyección de un transgén pronuclear	Técnica de uso frecuente Constructos genómicos de DNA o cDNA Integración aleatoria de un transgén Número variable de copias del transgén Expresión variable de cada fundador individual Modelos de ganancia de función por sobrexpresión que emplea promotores histoespecíficos Modelos de pérdida de función que utilizan transgenes negativos antisentido y dominantes Posible la expresión inducible (tetraciclina, ecdisona) Aplicable a varias especies
(Recombinación) Recombinación ablativa selectiva	Sustitución de un gen funcional por un gen inactivo, por recombinación homóloga en citoblastos (células madre) de embrión	Se utiliza predominantemente en ratones Es posible la recombinación ablativa histoespecífica (Cre/lox) Es posible la ausencia de fenotipo, por redundancia
(Recombinación) Recombinación mutacional específica	Introducción de mutaciones sutiles dentro del gen al sustituir el gen endógeno por otro que porta una mutación específica. Recombinación homóloga en citoblastos embrionarios.	Se usa predominantemente en ratones Se pueden modelar con precisión enfermedades de humanos
Genética por mutación primaria	Mutaciones creadas aleatoriamente por medio de ENU (*N*-etil-*N*-nitrourea)	Selección de fenotipos seguida de caracterización genética Útil para identificar genes nuevos
Cepas congénitas	Unión de una cepa *donante* endogámica con un fenotipo de enfermedad, con otra *receptora endogámica* para definir la región genómica de la que surge la enfermedad	Útil para cartografiar genes patógenos
Clonación	Introducción de un núcleo en huevos u óvulos enucleados (transferencia nuclear)	Útil en algunas especies de mamíferos incluidos ovejas (Dolly), ratones, vacas, monos Clonación de individuos genéticamente idénticos Puede modificar la duración de la vida Problemas éticos

mente el trastorno en el modelo múrido de esta enfermedad. La expresión dirigida de oncogenes ha resultado muy valiosa para estudiar los mecanismos tumorales y para generar líneas celulares inmortalizadas. Por ejemplo, la expresión del antígeno T del virus 40 de los simios (*simian virus 40*, SV40) bajo la dirección del promotor de insulina induce la formación de tumores de células de los islotes.

La creación de los modelos de eliminación e inserción génicas se beneficia de la posibilidad de sustituir mediante recombinación un segmento de DNA por otro que sea idéntico (homólogo) o casi idéntico. Este procedimiento permite integrar eliminaciones que desorganizan el gen (*knock-out*) o mutaciones escogidas (*knock-in*) dentro del gen seleccionado. El transgén es introducido en embrioblastos (*embryonic stem,* ES) por transfección, y después de escoger células con un transgén integrado, las que muestran positividad (embrioblastos) se introducen en blastocistos implantados en madres sustitutivas. Los ratones quiméricos se distinguen por tener pelo de color mixto. Los heterocigotos se cruzan hasta obtener ratones que sean homocigotos respecto al alelo mutante; esto es particularmente útil en el caso de genes que serían letales si mostraran eliminación absoluta (universal) o durante las fases tempranas de su desarrollo. Es muy grande la lista de genes que han sido modificados con esta técnica.

Al parecer, muchas de estas eliminaciones no tienen un fenotipo manifiesto, por las funciones redundantes de otros genes o porque el fenotipo es sutil. Por ejemplo, la eliminación del gen de la fosforribosiltransferasa de hipoxantina (*hypoxanthine phosphoribosyltransferase*, HPRT) (*Hprt*) no causa en el ratón los signos característicos del síndrome de Lesch-Nyhan, porque éstos dependen de la fosforribosiltransferasa de adenina (*adenine phosphoribosyltransferase*, APRT) en la vía de reutilización de purinas. La eliminación del gen de retinoblastoma (Rb) que codifica p105 no propicia dicha neoplasia, ni otras que caracterizan al síndrome en el ser humano. Sin embargo, los ratones con una supresión combinatoria de algunas proteínas vinculadas con Rb mostraron características similares a las del trastorno en seres humanos. Los ejemplos anteriores destacan el hecho de que las funciones de los genes y sus interacciones con la dote genética y el entorno externo no son obligadamente idénticos en ratones y en seres humanos. Por otra parte, la eliminación de muchos genes permite contar con un modelo muy fiel de los trastornos humanos. Además de esclarecer la fisiopatología, esos modelos facilitan la creación de tratamientos génicos o farmacéuticos.

Existen innumerables variantes de estas estrategias básicas que permiten la expresión o la eliminación de genes en tipos celulares específicos en momentos diferentes del desarrollo o en niveles diversos. En consecuencia, la tecnología transgénica se ha erigido en una estrategia de enorme utilidad para definir los efectos fisiológicos de la eliminación o la sobreexpresión de un gen, y sirve también como un modelo genético peculiar para esclarecer la fisiopatología o ensayar tratamientos. Además de los modelos animales transgénicos, las mutaciones naturales en ratones y otras especies siguen aportando datos fundamentales para conocer mejor las enfermedades del ser humano. Gracias a la continua ampliación de los bancos de datos, se cuenta ahora con un gran compendio de modelos animales de tipo natural y transgénico (cuadro 62-1).

REPERCUSIONES DEL PROYECTO DEL GENOMA HUMANO

A mediados del decenio de 1980, el Proyecto del Genoma Humano (HGP) comenzó siendo un intento ambicioso y visionario que culminaría en la secuenciación completa del DNA del ser humano. Sus objetivos iniciales fueron: 1) crear mapas (esquemas cartográficos) genéticos; 2) crear mapas físicos, y 3) reconocer todas las secuencias del DNA en la especie humana. Algunas analogías permiten valorar el alcance del proyecto. Los 23 pares del cromosoma humano codifican 30 000 a 40 000 genes. La longitud total del DNA es de casi 3 000 millones de pares de bases, un número 1 000 veces mayor, o incluso más, que el genoma de *E. coli*. La impresión en papel de las secuencias del DNA humano equivaldría a unos 120 volúmenes de esta obra (*Principios de Medicina Interna de Harrison*).

Mapa genético. Dados el tamaño y la complejidad del genoma humano se han creado mapas genéticos orientativos que delimitan la localización de los genes. Los *mapas genéticos* describen el orden que adoptan los genes y definen la posición que ocupa cada gen con respecto a los demás loci del mismo cromosoma. Se elaboran con ayuda de estudios de *ligamiento* que miden la frecuencia con que se coheredan dos marcadores. Las distancias del mapa genético se expresan en unidades de recombinación o centimorgan (cM). Un cM corresponde a una frecuencia de recombinación entre dos marcadores polimorfos de 1%; un cM equivale aproximadamente a 1 Mb de DNA (fig. 62-3). Cualquier variación de la secuencia polimorfa resulta de utilidad para la cartografía. Entre los marcadores polimorfos se encuentran los polimorfismos en el número de repeticiones en tándem (*variable number of tandem repeats*, VNTR), los RFLP, así como los polimorfismos en las repeticiones microsatelitales y de un solo nucleótido (SNP); estos dos últimos métodos se han impuesto a los demás, debido al gran número de marcadores y a su posible automatización.

Mapa físico. La citogenética y las técnicas de bandeo cromosómico proporcionan una imagen microscópica de baja resolución de los loci genéticos. Los mapas físicos indican la posición de un locus o de un gen en valores absolutos. La unidad normalizada que se utiliza para la cartografía física es la secuencia de referencia (*sequence-tagged sites*, STS), que constituye una referencia específica de una secuencia para disponer los fragmentos clonados solapantes en el mismo orden que ocupan en el genoma. Estos clones solapantes, casi siempre de cromosomas artificiales de levadura o de bacterias, permiten caracterizar las secuencias contiguas de DNA, denominadas comúnmente *cóntigos*. Dicha estrategia permitió la elaboración de mapas físicos de alta resolución al clonar todo el genoma en fragmentos traslapados, y ha sido esencial para la identificación de genes patógenos por clonación posicional.

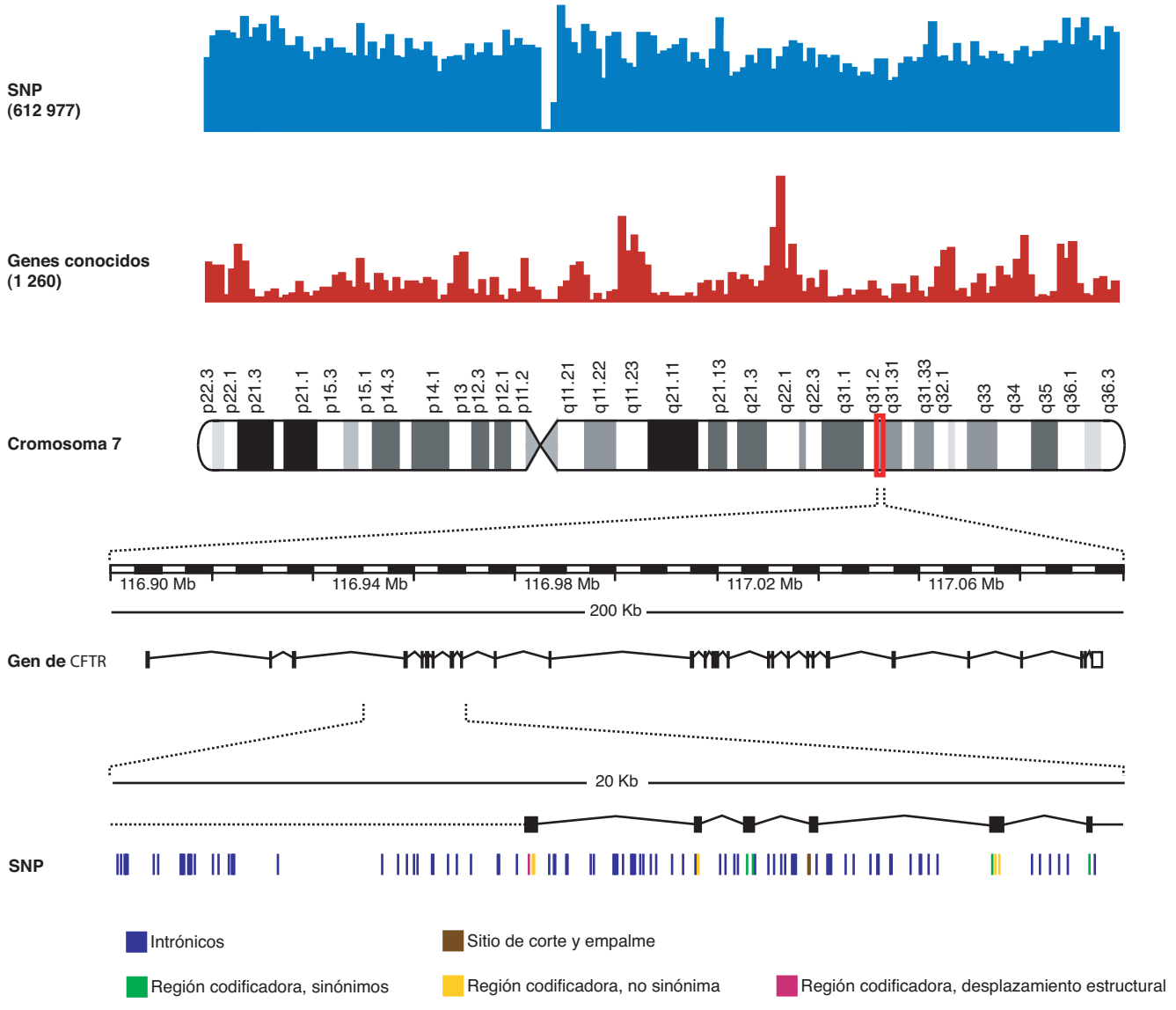

FIGURA 62-7. Cromosoma 7, con la densidad de polimorfismos de nucleótidos solos (SNP) y genes superiores. En la parte inferior se muestra una región de 200 kb en 7q31.2 que contiene el gen *CFTR*. Dicho gen contiene 27 exones. En sujetos con fibrosis quística se han identificado más de 1 420 mutaciones en el gen mencionado. Se ha amplificado más la región de 20 kb, que incluye los exones 4-9 para ilustrar los SPN en tal región.

Conocimientos recientes sobre la estructura del genoma humano normal indican que algunos bloques de secuencias de DNA que suelen contener innumerables genes pueden ser duplicados una o varias veces; esta *variación del número de copias* (*copy number variation*, CNV), que tiende a variar en forma específica en poblaciones diferentes, se acompaña de zonas activas de redisposiciones cromosómicas y, según expertos, interviene de manera importante en la variación humana normal y en enfermedades de origen genético.

La identificación de los 10 millones, aproximadamente, de SNP que al parecer integran el genoma humano, ha generado un catálogo de variantes genéticas comunes, propias de personas de orígenes étnicos diversos (fig. 62-7). Los SNP en íntima cercanía se heredan juntos, es decir, están ligados y se les conoce como *haplotipos*, cuya primera sílaba forma las siglas HapMap (fig. 62-8). El HapMap describe la naturaleza y sitio de dichos haplotipos de SNP y la forma en que se han distribuido de una persona a otra, a nivel intrapoblacional e interpoblacional. La información de HapMap facilita los estudios de vínculos con el genoma orientado a dilucidar las interacciones complejas entre genes múltiples y factores del modo de vida, en enfermedades multifactoriales (véase más adelante en este capítulo). Aún más, los análisis de haplotipo pueden ser útiles para evaluar variaciones en las respuestas a medicamentos (*farmacogenómica*) y factores ambientales, y también para anticipar predisposiciones a enfermedades.

Secuencia de DNA en humanos. La secuencia completa de DNA de cada cromosoma ha permitido elaborar el mapa físico de máxima resolución. La meta original de HGP era obtener una secuencia de DNA de todo el genoma humano y de organismos modelo. Hace algunos años parecía inconcebible co-

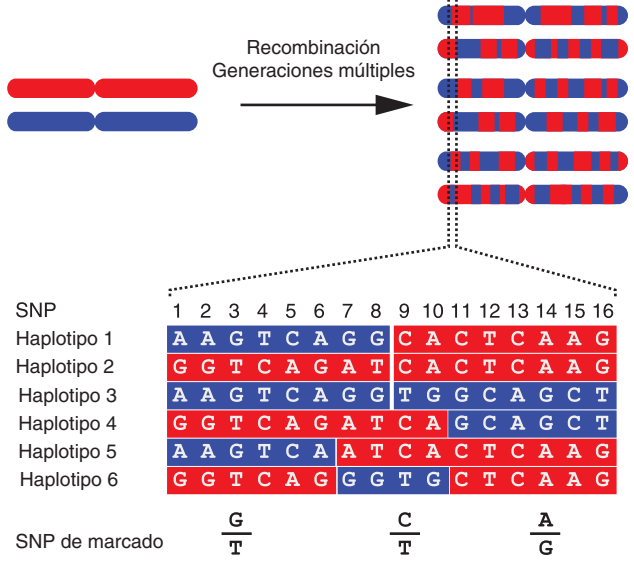

FIGURA 62-8. Los haplotipos se originan en la repetición de fenómenos recombinadores en múltiples generaciones. Con el paso del tiempo ello culmina en la aparición de haplotipos netos; estos bloques de haplotipos pueden ser definidos por la genetipificación de polimorfismos de un solo nucleótido Tag escogido, técnica que facilita los estudios de asociación a nivel genómico.

nocer toda la secuencia del genoma humano, pero los progresos técnicos en la secuenciación de dicho ácido y la bioinformática permitieron completar un "esquema" provisional de dicha secuencia en junio de 2000, mucho antes del 2003, que era el año original que se había planteado como límite. Las secuencias de referencia de alta calidad completadas en 2003, cubrieron algunas deficiencias y disminuyeron ambigüedades residuales, y en mayo de 2006 la HGP anunció haber completado la secuencia de DNA, para el último de los cromosomas humanos. Además del genoma humano, se ha hecho secuenciación parcial o completa de los genomas totales de más de 2 000 organismos [*Genomes Online Database* (GOLD); cuadro 62-1]. Entre otros, incluye a eucariotas como el hombre y el ratón; *S. cerevisiae, C. elegans* y *D. melanogaster*; bacterias (como *E. coli*); y arqueas, virus, organelos (mitocondrias, cloroplastos) y plantas (*Arabidopsis thaliana*). La información obtenida, junto con progresos tecnológicos y refinamiento de bioinformática computacional, permitió la transición rápida desde el estudio de genes solos hasta genomas completos. La orientación actual nacida de HGP incluye entre otras: 1) comparación de los genomas completos (*genómica comparativa*); 2) el estudio de la expresión de RNA a gran escala (*genómica funcional*) y de proteínas (*proteómica*) para detectar diferencias en diversos tejidos en el sujeto sano y el enfermo; 3) la definición de la variación de una persona a otra, por la elaboración de catálogos de variaciones secuenciales y de SNP (proyecto HapMap), y 4) la identificación de genes que pueden ser decisivos para la génesis de enfermedades poligénicas y multifactoriales.

Aspectos éticos. El Proyecto del Genoma Humano alberga la idea y la esperanza de que la identificación de los genes causantes de enfermedad desemboque en mejoras diagnósticas, terapéuticas y preventivas. Se piensa que casi todas las personas portan varios genes recesivos de importancia. No obstante, la secuenciación definitiva del genoma humano, la asociación de los defectos genéticos con las enfermedades y los estudios de las variaciones genéticas plantean multitud de aspectos nuevos que afectan a cada persona y a la humanidad entera. La polémica relativa a la clonación de mamíferos y la creación de células troncales de embriones humanos subrayan la importancia de estos aspectos. Más aún, la información derivada de los resultados del genotipo puede tener repercusiones muy distintas que dependen de las estrategias disponibles para modificar el curso de la enfermedad. Por ejemplo, la identificación de las mutaciones que provocan la neoplasia endocrina múltiple (*multiple endocrine neoplasia*, MEN) de tipo 2 o la hemocromatosis facilita un tratamiento específico de los miembros afectados de la familia. En cambio, por el momento, el descubrimiento del gen de las enfermedades de Huntington o de Alzheimer no ha modificado el tratamiento ni el pronóstico. Además, los progresos en este terreno son impredecibles, como lo destaca el hallazgo de que los bloqueadores del receptor de angiotensina II pueden lentificar la evolución del síndrome de Marfan.

Los resultados de las pruebas genéticas suscitan ansiedad para algunas personas afectadas y para su familia y cabe la posibilidad de discriminación una vez conocidos los resultados de las pruebas. La mayor parte de los trastornos genéticos se encuentra en una categoría intermedia donde la posibilidad de prevenir o tratar la enfermedad es notable aunque limitada (cap. 64). Por estas razones, los principios científicos del HGP se han acompañado de esfuerzos paralelos para estudiar las implicaciones éticas y legales a medida que surgen nuevos problemas. Aproximadamente 5% del presupuesto del HGP se ha asignado a estudios que se ocupan de las consecuencias éticas, legales y sociales del conocimiento más amplio que hoy se tiene sobre el genoma humano y las bases genéticas de las enfermedades.

Los médicos están familiarizados, en principio, con muchos de los aspectos relacionados con el Proyecto del Genoma. Por ejemplo, se sabe que los pacientes asintomáticos que presentan un incremento del colesterol unido a las lipoproteínas de baja densidad (*low-density lipoprotein*, LDL), hipertensión o claros antecedentes familiares de infarto del miocardio precoz corren mayor riesgo de enfermedad coronaria. No cabe duda de que en estos casos la identificación de los factores de riesgo y una intervención adecuada resultan beneficiosos para el paciente. Igualmente, a menudo se descubre en los primeros años de vida que los enfermos con fenilcetonuria, fibrosis quística o anemia drepanocítica padecen una enfermedad genética. Estos precedentes resultan de utilidad para modificar las normas relacionadas con la información genética. En un futuro se dispondrá de métodos similares, basados en los genotipos o en otros marcadores de la predisposición genética, que se aplicarán a múltiples trastornos. Un aspecto desconcertante de la rápida expansión de la información reside en que nuestra capacidad de predicción clínica a menudo va a la zaga de las ideas iniciales sobre los mecanismos de la enfermedad. Así, cuando se describieron los genes que predisponen al cáncer de mama (como *BRCA1* [*breast cancer*]) se despertó un enorme interés público por la posibilidad de predecir la enfermedad, pero todavía se precisan muchos años de investigación clínica para establecer con rigor las correlaciones genotípicas y fenotípicas.

Resulta esencial seguir investigando los principios fundamentales de la genética, relacionados con el consentimiento informado, la participación en las investigaciones o el tratamiento de los trastornos genéticos que afectan a una persona o a su familia. La omnipresencia de la genética en la medicina obliga a los médicos y a los demás profesionales sanitarios a estar mejor informados de los aspectos genéticos y a proporcionar asesoramiento y consejo en colaboración con genetistas expertos (cap. 64). Por consiguiente, la aplicación de los métodos de cribado y de prevención exige una formación integral de pacientes y médicos, cambios en el sistema de financiación de la atención sanitaria y legislación para proteger los derechos de los pacientes.

TRANSMISIÓN DE LAS ENFERMEDADES GENÉTICAS

Origen y tipos de mutación. *Mutación* se define como todo cambio de la secuencia nucleotídica primaria del DNA con independencia de sus consecuencias funcionales. Algunas mutaciones resultan letales, mientras que otras son menos nocivas e incluso algunas confieren una ventaja evolutiva. En ocasiones, se producen mutaciones de la línea germinal (espermatozoides u ovocitos) que se transmiten a la progenie. Por otra parte, también pueden tener lugar durante la embriogénesis o afectar a los tejidos somáticos. Las mutaciones acontecidas durante el desarrollo determinan un *mosaicismo*, estado donde los tejidos se componen de células con constituciones genéticas distintas. Si la línea germinal es un mosaico, la mutación no siempre se transmite a todos los hijos, con lo que se crea una confusión a la hora de estudiar el modelo de herencia. Las mutaciones somáticas que no afectan a la supervivencia celular se detectan a veces por sus efectos fenotípicos variables en los tejidos (p. ej., lesiones pigmentarias del síndrome de McCune-Albright). Otras mutaciones somáticas se asocian con tumores ya que favorecen el crecimiento celular. Los hechos epigenéticos, que son modificaciones hereditarias que no incluyen cambios en las secuencias del gen (como sería la metilación alterada de DNA), pueden influir en la expresión génica o facilitar el daño a genes. Con excepción de las repeticiones de tripletes de nucleótidos, que se expanden (véase más adelante en este capítulo), las mutaciones tienden a ser estables.

Desde el punto de vista estructural, las mutaciones pueden afectar a todo el genoma, como sucede en la triploidía (juego adicional de cromosomas), a los cromosomas, cuyo número o estructura se alteran de manera llamativa, o simplemente a un gen (cap. 63). Las grandes eliminaciones pueden afectar a la totalidad del gen o sólo a una parte, pero si se eliminan varios genes desembocan incluso en un *síndrome de genes contiguos.* El sobrecruzamiento desigual de dos genes homólogos puede ocasionar mutaciones del gen fusionado, como lo ilustra la ceguera para los colores (cap. 29). Las mutaciones de un solo nucleótido se denominan *mutaciones mínimas, sencillas* o *puntuales* (fig. 62-5). Las sustituciones reciben el nombre de *transiciones* cuando se reemplaza una purina por otra (A ↔ G) o una pirimidina por otra (C ↔ T) y de *transversiones* si cambia una purina por una pirimidina o viceversa. Cuando la variación de la secuencia del DNA tiene lugar en una región codificadora y altera un aminoácido, se denomina *mutación de sentido erróneo.* Los cambios de aminoácidos en distintas regiones de la proteína determinan fenotipos diferentes, en función de las consecuencias funcionales de las mutaciones de sentido erróneo. Los *polimorfismos* se definen como variantes de una secuencia que se presenten con una frecuencia de por lo menos 1%. De ordinario, no dan por resultado un fenotipo perceptible. Suelen consistir en sustituciones de un solo par de bases, que no alteran la secuencia de codificación de proteínas, por la naturaleza degenerada del código genético (polimorfismo sinónimo), aunque es posible que algunos pudieran alterar la estabilidad, la traducción y la secuencia de aminoácidos de mRNA (polimorfismo no sinónimo) (fig. 62-7). Estos tipos de sustituciones de bases aparecen con frecuencia durante las pruebas genéticas y es preciso distinguirlas de las verdaderas mutaciones que modifican la expresión o la función proteínica. Las pequeñas eliminaciones o inserciones de nucleótidos provocan un desplazamiento de la pauta (o *marco*) de lectura del codón. En general, las alteraciones de la pauta de lectura originan un segmento proteínico anómalo de longitud variable antes de que concluya la traducción con un codón de paro (*mutación sin sentido*) (fig. 62-5). Las mutaciones de las secuencias intrónicas o de la unión con los exones destruyen o crean lugares aceptores o dadores para las operaciones de corte y empalme. También se conocen mutaciones de las secuencias reguladoras de los genes, que reducen la transcripción génica.

FRECUENCIA DE LAS MUTACIONES. Como se describió anteriormente, las mutaciones representan una causa esencial de diversidad genética, pero también de

enfermedades. Resulta difícil calcular la frecuencia de las mutaciones en los seres humanos, ya que muchas de ellas no tienen expresión clínica y las pruebas disponibles no siempre bastan para detectar las consecuencias fenotípicas. El índice de mutaciones varía según los distintos genes pero posiblemente corresponde a alrededor de 10^{-10}/bp por división celular. La frecuencia de mutación de la línea germinal (a diferencia de las mutaciones somáticas) influye en la transmisión de las enfermedades genéticas. La población de ovocitos se establece en las primerísimas fases del desarrollo, por lo que bastan unas 20 divisiones celulares para completar la ovogénesis; en cambio, la espermatogénesis precisa unas 30 divisiones en el periodo puberal y, a continuación, otras 20 divisiones celulares al año. Por eso, la probabilidad de que aparezcan nuevas mutaciones puntuales de la línea germinal masculina es mucho mayor que de la femenina, donde se observa un incremento de la frecuencia de aneuploidía (cap. 63). Así, la incidencia de mutaciones puntuales espontáneas de las espermatogonias se incrementa a medida que aumenta la edad paterna (p. ej., acondrodisplasia, síndrome de Marfan, neurofibromatosis). Se calcula que uno de cada 10 espermatozoides porta una mutación nociva espontánea. Resulta muy fácil conocer la tasa de mutaciones espontáneas de los trastornos autosómicos dominantes y ligados al cromosoma X: corresponde a casi 10^{-5} a 10^{-6}/locus por generación. Como casi todas las enfermedades monogénicas son bastante raras, las mutaciones espontáneas representan un porcentaje notable de casos. Se trata de un aspecto importante con miras al asesoramiento genético: cabe la posibilidad de transmitir una mutación espontánea a la persona afectada, pero ello no implica necesariamente que los padres corran el riesgo de transmitir la enfermedad a sus demás hijos. Sin embargo, cuando la mutación espontánea tiene lugar en las primeras fases del desarrollo de la línea germinal y determina un *mosaicismo gonadal*, se establece una excepción a la norma anterior.

ENTRECRUZAMIENTO DESIGUAL. De ordinario, el DNA de las células germinales se recombina con suma precisión para mantener los sitios de unión exactos de las secuencias de DNA intercambiadas (fig. 62-3). Sin embargo, el apareamiento incorrecto de secuencias homólogas determina un entrecruzamiento desigual con duplicación de un gen de uno de los cromosomas y eliminación en el otro cromosoma. Por ejemplo, un porcentaje relevante de eliminaciones del gen de la hormona del crecimiento (*growth hormone*, GH) obedece a un entrecruzamiento desigual (cap. 333). El gen *GH* forma parte de un amplio grupo de genes que comprende una variante del gen de la hormona del crecimiento, así como otros genes de la somatomamotropina coriónica de estructura similar y diversos seudogenes (parientes homólogos de un gen normal pero carentes de función). Dado que los grupos de genes de este tipo contienen varias secuencias homólogas de DNA dispuestas en tándem, son especialmente propensos a recombinarse y, por consiguiente, a sufrir duplicaciones o eliminaciones génicas. Por otra parte, la duplicación del gen *PMP22* debida a un entrecruzamiento desigual desemboca en un incremento de la dosis génica y en la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth de tipo IA. El entrecruzamiento desigual que provoca una eliminación de *PMP22* origina una neuropatía diferenciada denominada *predisposición hereditaria a la parálisis por compresión* (cap. 379).

El hiperaldosteronismo con respuesta a los glucocorticoides (*glucocorticoid-remediable aldosteronism*, GRA) está provocado por un reordenamiento de los genes que codifican la sintetasa de aldosterona (*CYP11B2*) y la 11β-hidroxilasa de los esteroides (*CYP11B1*), que normalmente se ordenan en tándem en el cromosoma 8q. Estos dos genes son idénticos en un 95% y predisponen a la aparición de duplicaciones y eliminaciones génicas por entrecruzamiento desigual. El producto génico reordenado contiene las regiones reguladoras de la 11β-hidroxilasa fundidas con la secuencia codificadora de la sintetasa de aldosterona. Por consiguiente, esta última enzima se expresa en la zona de las glándulas suprarrenales dependiente de la corticotropina (*adrenocorticotropic hormone*, ACTH), lo que causa una síntesis excesiva de mineralocorticoides e hipertensión (cap. 336).

La *conversión génica* hace referencia a un intercambio no recíproco de información genética homóloga; probablemente resulte más frecuente de lo que se piensa. En el campo de la genética humana, la conversión génica se ha empleado para explicar por qué una porción interna de un gen es reemplazada por un segmento homólogo copiado de otro alelo o locus; estas alteraciones genéticas pueden oscilar entre algunos nucleótidos y varios miles. A causa de la conversión génica, cabe la posibilidad de que los segmentos cortos de DNA de dos cromosomas sean idénticos, aun cuando estas secuencias difieran en los padres. Una consecuencia práctica de este fenómeno consiste en que a veces aparecen sustituciones de nucleótidos durante la conversión génica entre los genes relacionados que a menudo alteran la función del gen. En los estados patológicos, la conversión génica consiste a menudo en un intercambio intergénico de DNA entre un gen y un seudogén relacionado. Por ejemplo, el gen de la 21-hidroxilasa (*CYP21A2*) se encuentra junto a un seudogén no funcional (*CYP21A1P*). Muchas de las sustituciones nucleotídicas que se encuentran en el gen *CYP21A2* de los pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita corresponden a secuencias contenidas en el seudogén, lo que indica que la conversión génica constituye un mecanismo de mutagénesis. Asimismo, se ha sugerido que la conversión génica mitótica supone un mecanismo para explicar el mosaicismo revertiente, por el que una mutación heredada se "corrige" en determinadas células. Por ejemplo, los pacientes con epidermólisis vesicular atrófica benigna de carácter generalizado y transmitida de manera autosómica recesiva presentan mutaciones inversas de uno de los dos alelos mutados *COL17A1*, lo que determina la aparición de placas cutáneas sin trascendencia clínica.

INSERCIONES Y ELIMINACIONES. Aunque muchos casos de inserciones y eliminaciones obedecen a un entrecruzamiento desigual, también se han detectado duplicaciones, inversiones o eliminaciones de secuencias de DNA de carácter intrínseco. El hecho de que determinadas eliminaciones o inserciones se repitan de manera independiente indica que algunas regiones específicas de la secuencia del DNA predisponen a estos errores. Por ejemplo, parece que ciertas regiones del gen *DMD* albergan eliminaciones con gran frecuencia. Algunas regiones dentro del genoma humano son zonas activas de redisposición que han originado CNV (véase antes en este capítulo).

ERRORES DE REPARACIÓN DEL DNA. Las mutaciones por defectos en la reparación del DNA se acumulan a medida que se dividen las células somáticas, por lo que entrañan un interés especial en el contexto de los trastornos neoplásicos (cap. 80). Diversos trastornos genéticos que afectan a las enzimas reparadoras del DNA subrayan su importancia. Los enfermos con xerodermia pigmentosa presentan defectos en el reconocimiento del daño del DNA o en la vía de corte y reparación de nucleótidos (cap. 83). La piel expuesta está seca y pigmentada y es en extremo sensible a los efectos mutágenos de la radiación ultravioleta. Se conocen más de 10 genes distintos que provocan formas diferentes de xerodermia pigmentosa. Este dato coincide con la clasificación previa de esta enfermedad en varios grupos de complementación; la función normal se recupera con la fusión de células derivadas de dos formas distintas de xerodermia pigmentosa.

La ataxia telangiectásica induce grandes lesiones faciales de carácter telangiectásico, ataxia cerebelosa, defectos inmunitarios e hipersensibilidad a la radiación ionizante (cap. 368). El descubrimiento del gen mutado de la ataxia-telangiectasia (*ataxia telangiectasia mutated*, *ATM*) ha revelado que es homólogo a los genes que intervienen en la reparación del DNA y en el control de los lugares de comprobación del ciclo celular. Las mutaciones del gen *ATM* originan defectos en la meiosis y aumentan la sensibilidad a las lesiones provocadas por la radiación ionizante. La anemia de Fanconi comporta también un mayor riesgo de múltiples anomalías genéticas adquiridas. Se caracteriza por la presencia de distintas anomalías congénitas y por una fuerte predisposición a sufrir anemia aplásica y leucemia mielógena aguda (cap. 104). Las células de estos pacientes son propensas a las roturas cromosómicas causadas por un defecto de la recombinación genética. Se han identificado, al menos, ocho grupos de complementación distintos y cartografiado o clonado varios loci y genes relacionados con la anemia de Fanconi. El síndrome de Lynch (HNPCC) se caracteriza por la transmisión dominante autosómica de cáncer de colon, que aparece antes de los 50 años; predisposición a lesiones en la zona proximal del colon y cánceres vinculados como el del cuello uterino y del ovario. El HNPCC es causado por mutación de diferentes genes con diferencias en la reparación (*mismatch repair*, MMR), que incluyen el homólogo 2 de MutS (*MutS homologue 2*, *MSH2*), el homólogo MutL 1 (*MutL homologue 1, MLH1*) y *MSH6* (cap. 87). Las enzimas en cuestión participan en la detección de disparidades de nucleótidos y en las identificaciones de repeticiones de trinucleótidos con cadenas deslizantes. Las puntuales de línea germinal en los genes en cuestión han originado inestabilidad de microsatélites y una cifra grande de mutaciones en el cáncer de colon. En la actualidad se están practicando pruebas genéticas de cribado a las familias consideradas de riesgo (cap. 64). La detección del HNPCC permite efectuar un cribado precoz con colonoscopia e implantar estrategias preventivas basadas en la utilización de antiinflamatorios no esteroideos.

SECUENCIAS CPG Y DE DIPIRIMIDINA. Algunas secuencias de DNA son muy propensas a la mutagénesis. Los residuos sucesivos de pirimidina (p. ej., T-T o C-C) propician la formación de fotoaductos inducidos por la luz ultravioleta. Si estos dímeros de pirimidina no se corrigen por la vía de corte y reparación de nucleótidos, aparecerán mutaciones tras la síntesis del DNA. El dinucleótido

C-G (o CpG) también constituye un lugar frecuente para un tipo especial de mutación. En este caso, la metilación de la citosina se asocia con una mayor tasa de desaminación a uracilo que se sustituye a continuación por timina. Esta transición C → T (o G → A en la hebra contraria) explica, al menos, la tercera parte de las mutaciones puntuales asociadas con los polimorfismos y las mutaciones. Muchas de las mutaciones del gen *MSH2* en el HNPCC guardan relación con secuencias CpG. Además de que algunos tipos de mutaciones (C → T o G → A) son relativamente comunes, la naturaleza del código genético también origina sobrerrepresentación de algunas sustituciones de aminoácidos.

SECUENCIAS INESTABLES DE DNA. Las *repeticiones trinucleotídicas* (o tripletes repetidos) a veces resultan inestables y se expanden superando un número crítico. Por lo que se refiere al mecanismo, se piensa que la expansión obedece a una recombinación desigual y a un error de apareamiento por deslizamiento de una de las hebras. La premutación supone un pequeño incremento del número de copias de trinucleótidos. En las generaciones posteriores la longitud de la repetición expandida se incrementa aún más y da lugar a un fenotipo cada vez más intenso, proceso denominado *mutación dinámica* (véase el comentario dedicado a la anticipación). En un primer momento, se observó que la expansión de los trinucleótidos producía el síndrome del cromosoma X frágil, causa muy común de retraso mental. Otros trastornos con un mecanismo similar comprenden la enfermedad de Huntington (cap. 365), la atrofia muscular espinobulbar ligada al cromosoma X (cap. 369) y la distrofia miotónica (cap. 382). Las células malignas se caracterizan además por cierta inestabilidad genética, lo que indica un fallo de los mecanismos que regulan la reparación del DNA y el ciclo celular.

Consecuencias funcionales de las mutaciones. Las mutaciones se pueden clasificar, atendiendo a su función, en dos amplios grupos: mutaciones con ganancia de la función y mutaciones con pérdida de la función. Las primeras suelen ser de carácter dominante, es decir, inducen alteraciones fenotípicas cuando sólo está afectado un alelo. Las mutaciones inactivadoras tienen normalmente carácter recesivo y el sujeto afectado es homocigoto o heterocigoto compuesto (porta dos alelos mutantes distintos) para las mutaciones causantes de enfermedad. Otras veces, la mutación de un solo alelo desemboca en *haploinsuficiencia*, estado donde un alelo normal no basta para determinar un fenotipo normal. La haploinsuficiencia es un mecanismo que se observa a menudo en enfermedades que conllevan mutaciones en los factores de transcripción (cuadro 62-2). Es muy interesante que los cuadros clínicos de dos sujetos que presenten una mutación idéntica en un factor de transcripción suelen variar notablemente. Un mecanismo que explicaría esa variabilidad sería la influencia de genes modificadores. La haploinsuficiencia también afecta la expresión de enzimas "cineticolimitantes". Por ejemplo, dicha insuficiencia de enzimas que participan en la síntesis de hemo origina porfirias (cap. 352).

El incremento de la dosis de un producto génico también puede provocar enfermedades, como lo demuestra la duplicación del gen *DAX1* en el cambio de sexo sensible a la dosis (cap. 343). La mutación de un solo alelo también motiva en ocasiones una pérdida de la función, debido a un efecto dominante negativo. En este caso, el alelo mutado afecta a la función del producto génico normal por uno de estos mecanismos: 1) la proteína mutante dificulta la función de un complejo proteínico multimérico, como sucede, por ejemplo, en las mutaciones de los genes de la colágena de tipo 1 (*COL1A1, COL1A2*) de la osteogénesis imperfecta (cap. 357); 2) la proteína mutante ocupa los lugares de unión de las proteínas o de los elementos de respuesta al promotor, como lo ilustra la resistencia a la hormona tiroidea, trastorno donde el receptor inactivado de la hormona tiroidea se une a los genes en cuestión y actúa como antagonista de los receptores normales (cap. 335), o 3) a veces la proteína mutante resulta citotóxica, como ocurre en el déficit de antitripsina α_1 (cap. 254) o en la diabetes insípida neurohipofisaria de carácter autosómico dominante (cap. 334), enfermedad donde las proteínas con plegamientos anómalos quedan atrapadas en el retículo endoplásmico y, en última instancia, lesionan la célula.

Genotipo y fenotipo • ***ALELOS, GENOTIPOS Y HAPLOTIPOS.*** Todo rasgo observado se denomina *fenotipo*; la información genética que define el fenotipo recibe el nombre de *genotipo.* Las formas alternativas de un gen o de un marcador genético se llaman *alelos*. Los alelos pueden ser variantes polimorfas de los ácidos nucleicos que, aparentemente, no afectan a la expresión ni a la función génica. En otros casos, estas variantes ejercen efectos sutiles sobre la expresión génica y confieren ciertas ventajas adaptativas ligadas a la diversidad genética. Por otra parte, las variantes alélicas pueden reflejar mutaciones de un gen que alteran claramente su función. Ejemplos de variantes alélicas de dichos genes, que originan enfermedades, son la mutación común drepanocítica Glu6Val (E6V) en el gen de la *globina beta*, y la eliminación ΔF508 de la fenilalanina (F) en el gen *CFTR*. Dado que cada persona posee dos copias de cada cromosoma (una heredada de la madre y la otra del padre), sólo puede tener dos alelos en un locus determinado. No obstante, existen muchos alelos diferentes en la población. El alelo normal o común en general se denomina *alelo natural.* Cuando los alelos de un locus determinado son idénticos, la persona es *homocigota.* Muchos trastornos autosómicos recesivos se caracterizan por la herencia de copias idénticas de un alelo mutante, en especial cuando existe consanguinidad. Si los alelos difieren, la persona es *heterocigota* en este locus (fig. 62-5). Si un sujeto hereda dos alelos mutantes diferentes en un locus determinado, se dice que es *heterocigoto compuesto*. Se utiliza el término *hemicigoto* para describir a los varones que portan una mutación de un gen del cromosoma X o a las mujeres que carecen de un determinado locus en el cromosoma X.

Los genotipos hacen referencia a los alelos específicos de un locus concreto. Por ejemplo, existen tres alelos comunes (E2, E3, E4) del gen de la apolipoproteína E (*APOE*). Por tanto, el genotipo de una persona puede ser *APOE3/4, APOE4/4* o cualquier otra variante. Estos nombres indican cuáles son los alelos presentes en el locus 19q13.2 del gen *APOE* en los dos cromosomas. En otros casos, se asignan al genotipo números (p. ej., 1/2) o letras (p. ej., B/b) arbitrarios para distinguir los diferentes alelos.

Se llama *haplotipo* a un grupo de alelos que se encuentran estrechamente unidos en un locus genómico (fig. 62-8). Los haplotipos sirven para rastrear la transmisión de segmentos genómicos en una familia y para detectar cualquier indicio de recombinación genética si tiene lugar un entrecruzamiento entre los alelos (fig. 62-3). A título de ejemplo, para establecer los haplotipos asociados a determinadas enfermedades se utilizan varios alelos del locus de los antígenos de histocompatibilidad (*histocompatibility locus antigen*, HLA) situado en el cromosoma 6p. Por ejemplo, el déficit de 21-hidroxilasa, el déficit de complemento y la hemocromatosis son trastornos asociados con distintos haplotipos del HLA. Se sabe en la actualidad que estos genes se encuentran junto al locus del HLA, lo que explica por qué se descubrieron las asociaciones con el HLA aun antes de clonar y localizar los genes que provocan la enfermedad. En otros casos, la asociación del HLA con determinadas enfermedades, como la espondilitis anquilosante (HLA-B27) o la diabetes mellitus de tipo 1 (HLA-DR4), refleja que las variantes alélicas del HLA modifican la sensibilidad a estas enfermedades autoinmunitarias. La identificación de haplotipos SNP comunes en cuatro poblaciones en diferentes zonas del mundo, por medio del proyecto HapMap, ha permitido contar con un nuevo instrumento para emplear en estudios de asociación orientados a detectar genes que intervienen en la patogenia de enfermedades complejas (cuadro 62-1). La presencia o ausencia de algunos haplotipos puede adquirir importancia para la selección de terapias médicas adaptadas a cada paciente (farmacogenómica) o para estrategias preventivas.

HETEROGENEIDAD ALÉLICA. Cabe la posibilidad de que mutaciones diferentes del mismo locus genético originen un fenotipo idéntico o similar; se trata de la denominada *heterogeneidad alélica.* Por ejemplo, existen muchas mutaciones diferentes del locus de la globina beta que inducen talasemia beta (**cuadro 62-4**; fig. 62-4). En esencia, la heterogeneidad alélica indica que muchas mutaciones distintas pueden alterar la estructura y la función proteínicas. Por esta razón, los mapas de las mutaciones génicas inactivadoras muestran a menudo una distribución casi aleatoria. Existen tres excepciones a esta regla: 1) el efecto fundador, donde las huellas de una mutación concreta que no afecta a la capacidad reproductora terminan en una persona determinada; 2) "lugares favoritos" de las mutaciones; la naturaleza de la secuencia del DNA predispone a una mutación recurrente, y 3) localización de las mutaciones en ciertos dominios especialmente críticos para la función proteínica. La heterogeneidad alélica supone un problema práctico para los análisis genéticos, ya que suele ser preciso examinar todo el locus para averiguar si existen mutaciones, debido a que éstas varían con el paciente. Por ejemplo, se conocen más de 1 400 mutaciones notificadas del gen *CFTR* (fig. 62-7). En el comienzo, el análisis mutacional se orientó a un conjunto de mutaciones particularmente frecuentes (que a menudo tomaban en consideración los antepasados étnicos del paciente), pero un resultado negativo no descarta la presencia de una mutación en otros sitios del gen. El médico debe estar consciente de que los análisis mutacionales por lo común se orientan a la región de codificación de un gen, sin tomar en consideración las regiones reguladoras e intrónicas. Las mutaciones patógenas pueden estar fuera de las regiones de codificación, y por ello habrá que interpretar con cautela los resultados negativos.

CUADRO 62-4 EJEMPLOS ESCOGIDOS DE HETEROGENEIDAD DEL LOCUS Y DE FENOTIPOS

Heterogeneidad de fenotipo

Gen, proteína	Fenotipo	Mecanismo de herencia	OMIM
LMNA, Lámina A/C	Distrofia muscular de Emery-Dreifuss (AD)	AD	181350
	Lipodistrofia parcial familiar de Dunnigan	AD	151660
	Progeria de Hutchinson-Gilford	AD	176670
	Síndrome de Werner atípico	AD	150330
	Miocardiopatía dilatada	AD	115200
	Fibrilación auricular de comienzo temprano	AD	607554
	Distrofia muscular de Emery-Dreifuss (AR)	AR	604929
	Distrofia muscular de cinturas escapular y pélvica tipo 1B	AR	159001
	Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth tipo 2B1	AR	605588
KRAS	Síndrome de Noonan	AD	163950
	Síndrome cardiofaciocutáneo	AD	115150

Heterogeneidad del locus

Fenotipo	Gen	Situación del cromosoma	Proteína
Miocardiopatía hipertrófica familiar			
Genes que codifican las proteínas sarcoméricas	*MYH7*	14q12	Cadena pesada beta de miosina
	TNNT2	1q2	Troponina-T2
	TPM1	15q22.1	Tropomiosina alfa
	MYBPC3	11p11q	Proteína C que se liga a miosina
	TNNI3	19q13.4	Troponina 1
	MYL2	12q23-24.3	Cadena ligera 2 de miosina
	MYL3	3p	Cadena ligera 3 de miosina
	TTN	2q24.3	Titina cardiaca
	ACTC	15q11	Actina alfa cardiaca
	MYH6	14q1	Cadena pesada alfa de miosina
	MYLK2	20q13.3	Cinasa de péptido ligero de miosina
	CAV3	3p25	Caveolina 3
Genes que codifican las proteínas sarcoméricas	*MTT1*	Mitocóndrico	Isoleucina de tRNA
	MTTG	Mitocóndrico	Glicina de tRNA
	PRKAG2	7q35-q36	Subunidad de proteína cinasa γ2 activada por AMP
	DMPK	19q13.2-13.3	Proteína cinasa de miotonina (distrofia miotónica)
	FRDA	9q13	Frataxina (ataxia de Friedreich)
Nefropatía poliquística	*PKD1*	16p13.3-13.12	Poliquistina 1 (AD)
	PKD2	4q21-23	Poliquistina 2 (AD)
	PKHD1	6p21.1-p12	Fibroquistina (AR)
Síndrome de Noonan	PTPN11	12q24.1	Fosfatasa 2c de proteína-tirosina
	KRAS	12p12.1	KRAS

Nota: AD, autosómico dominante; AR, autosómico recesivo.

HETEROGENEIDAD FENOTÍPICA. Se dice que hay *heterogeneidad fenotípica* cuando las mutaciones alélicas causan más de un fenotipo (un caso lo constituyen las distintas mutaciones de un mismo gen) (cuadro 62-4). Por ejemplo, las laminopatías son enfermedades monogénicas que afectan múltiples órganos y que son consecuencia de mutaciones en el *LMNA* que codifica las láminas nucleares A y C. Se sabe que 12 enfermedades dominantes autosómicas y cuatro recesivas autosómicas son causadas por mutaciones del gen mencionado; incluyen algunas formas de lipodistrofias, la distrofia muscular de Emery-Dreifuss, síndromes de progeria, una forma de la enfermedad neuronal de Charcot-Marie-Tooth (tipo 2B1) y un grupo de síndromes con elementos comunes (de traslape). Como aspecto notable, los análisis de conjuntos jerárquicos han señalado que los fenotipos varían con base en la posición de la mutación. Igualmente, dos mutaciones idénticas del gen *FGFR2* provocan, en ocasiones, fenotipos muy distintos: el síndrome de Crouzon (sinostosis craneofacial) o el síndrome de Pfeiffer (acrocefalopolisindactilia).

HETEROGENEIDAD NO ALÉLICA O DEL LOCUS Y FENOCOPIAS. La *heterogeneidad no alélica* o *del locus* hace referencia a una situación donde surge un fenotipo similar por efecto de mutaciones de distintos loci genéticos. Esto sucede a menudo cuando existe más de un producto génico que sintetiza distintas subunidades de un complejo con el que interacciona o cuando diversos genes intervienen en la misma cascada genética o en la misma vía fisiológica. Por ejemplo, la osteogénesis imperfecta puede obedecer a mutaciones de dos genes distintos de procolágena (*COL1A1* o *COL1A2*), situados en cromosomas diferentes (cap. 357). Los efectos de las mutaciones inactivadoras de estos dos genes son similares, ya que los productos proteínicos están formados por distintas subunidades de la fibra de colágena helicoidal. Asimismo, algunos síndromes de distrofia muscular tienen su origen en mutaciones de diversos genes, lo que coincide con su posibilidad de transmisión con un patrón ligado al cromosoma X (distrofia de Duchenne o Becker), autosómico dominante (distrofia muscular de miembros y cintura de tipo 1) o autosómico recesivo (distrofia muscular de miembros y cintura de tipo 2) (cap. 382). La causa más común de distrofia muscular consiste en mutaciones del gen *DMD* ligado al cromosoma X, que codifica la distrofina. Este rasgo refleja el gran tamaño del gen, así como el hecho de que el fenotipo se exprese en los varones hemicigotos debido a que sólo poseen una copia del cromosoma X. La distrofina forma parte de un amplio grupo de proteínas adicionales que conforman el citoesqueleto asociado a la membrana del músculo. Las mutaciones de algunos componentes de este complejo proteínico también provocan síndromes de distrofia muscular. Aunque los rasgos fenotípicos de algunos de estos trastornos están muy diferenciados, el espectro fenotípico provocado por las mutaciones de los distintos genes se solapa, dando lugar a una heterogeneidad no alélica. Cabe destacar que las mutaciones de la distrofina también inducen heterogeneidad alélica. Por ejemplo, las mutaciones del gen *DMD* determinan la aparición de la distrofia muscular de Duchenne o de la distrofia muscular de Becker, de gravedad menor, dependiendo de la intensidad del defecto proteínico.

Es importante reconocer la presencia de la heterogeneidad no alélica por diversas razones: 1) la posibilidad de identificar los loci determinantes de la enfermedad en los estudios de ligamiento se reduce si se incluyen pacientes con fenotipos similares, pero trastornos genéticos distintos; 2) el análisis genético resulta más complicado, puesto que se necesita estudiar distintos genes y la posibilidad de que existan mutaciones diferentes en cada uno de los genes implicados, y 3) se están obteniendo nuevos datos acerca de las formas de interacción entre los genes o las proteínas que arrojarán mucha más luz sobre la fisiología molecular.

Las *fenocopias* hacen referencia a las circunstancias en las que una enfermedad no genética simula un trastorno genético. Por ejemplo, las características de los síndromes neurológicos inducidos por toxinas, por fármacos o por drogas se asemejan a las apreciadas en la enfermedad de Huntington, mientras que las causas vasculares de la demencia comparten rasgos fenotípicos con las formas familiares de la enfermedad de Alzheimer (cap. 365). Los niños que nacen con mutaciones activadoras del receptor de la tirotropina (*thyroid-stimulating hormone receptor,* TSH-R) presentan bocio y tirotoxicosis similares a los de la enfermedad neonatal de Graves, causada por la transferencia de autoanticuerpos maternos al feto (cap. 335). Como sucede en la heterogeneidad no alélica, la presencia de fenocopias dificulta los estudios de ligamiento y los análisis genéticos. Los antecedentes personales de los enfermos y ciertas diferencias muy sutiles en el fenotipo aportan, a menudo, la clave para distinguir estos trastornos de otros de tipo genético relacionados con ellos.

EXPRESIVIDAD VARIABLE Y PENETRANCIA INCOMPLETA. No es raro que una misma mutación genética origine distintos fenotipos, lo que ilustra el fenómeno denominado *expresividad variable.* Puede tratarse de distintas manifestaciones de un trastorno complejo (p. ej., neoplasia endocrina múltiple, MEN), de la gravedad del trastorno (p. ej., fibrosis quística), o de la edad de aparición de la enfermedad (p. ej., demencia de Alzheimer). La neoplasia endocrina múltiple de tipo 1 ilustra algunos de estos rasgos. Las familias con este trastorno autosómico dominante presentan tumores de las glándulas paratiroideas, del páncreas endocrino y de la glándula hi-

pofisaria (cap. 345). No obstante, el patrón de los tumores de las distintas glándulas, la edad a la que aparecen y los tipos de hormonas secretadas varían entre las personas afectadas, incluso dentro de una misma familia. En este ejemplo, la variabilidad fenotípica obedece, en parte, a la necesidad de que se produzca una segunda mutación en la copia normal del gen *MEN1* y, en parte, al amplio abanico de tipos celulares distintos sensibles a los efectos de las mutaciones del gen *MEN1*. Además, la expresión variable refleja la influencia de otros genes o del fondo genético sobre los efectos de una mutación concreta. En ocasiones se observa una expresión variable de una enfermedad genética incluso entre gemelos idénticos, que presentan la misma constitución genética.

Las interacciones con el ambiente también repercuten en el curso de una enfermedad. Por ejemplo, las manifestaciones y la gravedad de la hemocromatosis dependen de la ingestión de hierro (cap. 351) y la evolución de la fenilcetonuria varía según el consumo dietético de fenilalanina (cap. 358). Existen otros trastornos metabólicos, como las hiperlipidemias y las porfirias, que también se incluyen en esta categoría. Por tanto, se conocen muchos mecanismos, como los efectos genéticos y las influencias ambientales, que justifican la expresividad variable. Reconocer esta variabilidad reviste una importancia esencial para el asesoramiento genético, ya que no siempre se puede pronosticar la evolución de una enfermedad, aun cuando se conozca la mutación.

El término *penetrancia* denota la proporción de individuos con genotipo mutante que expresa el fenotipo. Si lo expresan todos los portadores de un mutante, la penetrancia es completa, en tanto que es *incompleta* o *disminuida* si algunas personas no tienen todas las características o rasgos de ese fenotipo. Los cuadros dominantes de penetrancia incompleta se caracterizan por la indemnidad de generaciones ("saltarse las generaciones"), de manera que son portadores sanos los que transmiten el gen mutante. Por ejemplo, la miocardiopatía obstructiva hipertrófica (*hypertrophic obstructive cardiomiopathy*, HCM) causada por mutaciones del gen de *proteína C que se une a miosina* es un trastorno dominante con manifestaciones clínicas solamente en un subgrupo de sujetos que portan la mutación (cap. 231). Aun así, los individuos que tienen la mutación pero sin manifestaciones de la enfermedad, pueden transmitirla a generaciones siguientes. En muchos trastornos que comienzan después del nacimiento, la proporción de portadores génicos afectados varía con la edad. Al describir la penetrancia es necesario especificar la edad de cada participante. En trastornos como la enfermedad de Huntington o la esclerosis lateral amiotrófica familiar, que aparecen en los últimos estadios de la vida, la penetrancia depende de la edad a la que se practique la valoración clínica. La *impronta* o *huella* también puede modificar la penetrancia de una enfermedad (véase más adelante en este capítulo). Por ejemplo, en los pacientes con osteodistrofia hereditaria de Albright las mutaciones de la subunidad Gsα (gen *GNAS1*) las expresan en clínica únicamente los sujetos que heredan la mutación de la madre (cap. 347).

FENOTIPOS DEPENDIENTES DEL SEXO. Existen diversas mutaciones que no afectan del mismo modo a los varones y a las mujeres. En algunos casos, este hecho se explica porque el gen reside en los cromosomas sexuales X o Y (trastornos ligados al cromosoma X o al cromosoma Y). Como consecuencia, el fenotipo de los genes mutados y ligados al cromosoma X se expresará íntegramente entre los varones, pero de forma variable entre las mujeres heterocigotas, dependiendo del grado de inactivación del cromosoma X y de la función del gen. Por ejemplo, casi todas las mujeres heterocigotas portadoras de déficit del factor VIII (hemofilia A) están asintomáticas porque generan una cantidad suficiente de factor VIII que evita defectos de la coagulación (cap. 110). En cambio, algunas mujeres heterocigotas para el defecto de depósito de lípidos ligado al cromosoma X, provocado por un déficit de la galactosidasa alfa A (enfermedad de Fabry), experimentan manifestaciones leves de neuropatía dolorosa, así como otros rasgos de la enfermedad (cap. 355). Sólo los varones poseen un cromosoma Y, por lo que las mutaciones de genes como *SRY*, que determina una inversión de sexo de varón a mujer, o *DAZ* (*deleted in azoospermia*), que induce anomalías en la espermatogénesis, afectan exclusivamente a los varones (cap. 343).

Otras enfermedades se expresan sólo en un sexo debido a que la función del producto génico difiere en los varones y en las mujeres. Las mutaciones activadoras del receptor de la hormona luteinizante causan pubertad precoz dominante, sólo en los niños (cap. 340). Este fenotipo se limita al sexo masculino, ya que la activación del receptor induce la síntesis de testosterona en los testículos, mientras que no se manifiesta en el ovario inmaduro. Las mutaciones inactivadoras bialélicas del receptor de la hormona foliculoestimulante (*follicle-stimulating hormone*, FSH) provocan insuficiencia ovárica primaria en las mujeres, debido a que los folículos no se desarrollan cuando falta la FSH. En cambio, los varones afectados presentan un fenotipo más sutil, dado que la producción de testosterona no resulta afectada (lo que permite la maduración sexual) y la espermatogénesis sufre sólo una alteración parcial (cap. 340). En la hiperplasia suprarrenal congénita, debida frecuentemente a un déficit de 21-hidroxilasa, existe un defecto en la producción de cortisol, y la estimulación de la glándula suprarrenal por parte de la ACTH incrementa la síntesis de precursores androgénicos (cap. 336). En las niñas, el aumento de las cifras de andrógenos ocasiona genitales ambiguos, que se reconocen al nacer. Por lo que se refiere a los niños, el diagnóstico se basa en la presencia de insuficiencia suprarrenal en el momento del nacimiento, ya que el incremento de las cifras suprarrenales de andrógenos no repercute en la diferenciación sexual; también puede diagnosticarse a lo largo de la infancia, por la aparición de pubertad precoz. La hemocromatosis es más frecuente en los varones que en las mujeres, supuestamente debido a las diferencias en el consumo de hierro de la dieta y a las pérdidas asociadas a la menstruación y al embarazo (cap. 351).

Trastornos cromosómicos. Los trastornos cromosómicos o citogenéticos están provocados por aberraciones numéricas o estructurales de los cromosomas. Un número anormal de cromosomas provoca abortos, trastornos del desarrollo y malformaciones. Los *síndromes de genes contiguos* o sea grandes eliminaciones que afectan varios genes, a un gen entero o a varios genes, resultan útiles para identificar la localización de nuevos genes causantes de enfermedades. El tamaño de las eliminaciones génicas varía en los distintos pacientes, por lo que una comparación sistémica de los fenotipos y de las localizaciones de los puntos de rotura de las supresiones permite cartografiar la posición que ocupa un gen concreto dentro de la región genómica crítica. **Véase el estudio de las cromosomopatías numéricas y estructurales en el capítulo 63.**

Trastornos mendelianos monogénicos. Las enfermedades monogénicas humanas se denominan a menudo *trastornos mendelianos*, porque obedecen a los principios de transmisión genética propuestos en los trabajos clásicos de Gregor Mendel. El catálogo OMIM, siempre actualizado, incluye miles de esos trastornos y aporta datos sobre el fenotipo clínico, bases moleculares, variantes alélicas y modelos animales pertinentes (cuadro 62-1). El modelo de herencia de un rasgo fenotípico determinado o de una enfermedad se establece mediante un análisis genealógico. Se registran todos los miembros de la familia (estén o no afectados) en un árbol genealógico con ayuda de símbolos normalizados **(fig. 62-9)**. En la **figura 62-10** se ilustran los principios de la segregación alélica y de la transmisión de alelos de los padres a los hijos. Un alelo dominante (A) y un alelo recesivo (a) pueden mostrar tres formas de herencia mendeliana: autosómica dominante, autosómica recesiva y ligada al cromosoma X. Alrededor de 65% de los trastornos monogénicos humanos tienen carácter autosómico dominante, 25% son autosómicos recesivos y 5% se encuentran ligados al cromosoma X. En la actualidad se cuenta con análisis genéticos para muchos de estos trastornos y desempeñan una función de importancia creciente en la medicina clínica (cap. 64).

TRASTORNOS AUTOSÓMICOS DOMINANTES. Los trastornos autosómicos dominantes revisten una importancia especial, ya que basta con la mutación de un solo alelo para provocar este tipo de enfermedades. A diferencia de lo que sucede con los trastornos recesivos, que poseen una patogenia relativamente sencilla debida a la pérdida de una función génica, los trastornos dominantes disponen de distintos mecanismos, muchos de los cuales son propios de la función de la vía genética correspondiente.

Por lo que se refiere a los trastornos autosómicos dominantes, resultan afectadas generaciones sucesivas y la enfermedad no aparece en la descendencia de las personas sanas. Los varones y las mujeres se afectan con la misma frecuencia ya que el gen defectuoso reside en uno de los 22 autosomas **(fig. 62-11*A*)**. Las mutaciones autosómicas dominantes alteran uno de los dos alelos de un locus determinado. Los alelos se segregan al azar durante la meiosis, por lo que la probabilidad de que un hijo resulte afectado es de 50%. Uno de los padres de las personas afectadas también lo está, salvo que se trate de una mutación espontánea de la línea germinal. Los hijos con un genotipo normal no transmiten la enfermedad. Las manifestaciones clínicas de los trastornos autosómicos dominantes varían debido a las diferencias de penetrancia o expresividad (véase antes en el presente capítulo). Como consecuencia de estas variaciones, a veces es muy difícil identificar el modelo de herencia.

No obstante, cabe destacar que algunas personas heredan un gen mutado del padre o de la madre, pese a no estar afectados. La aparición de mutaciones

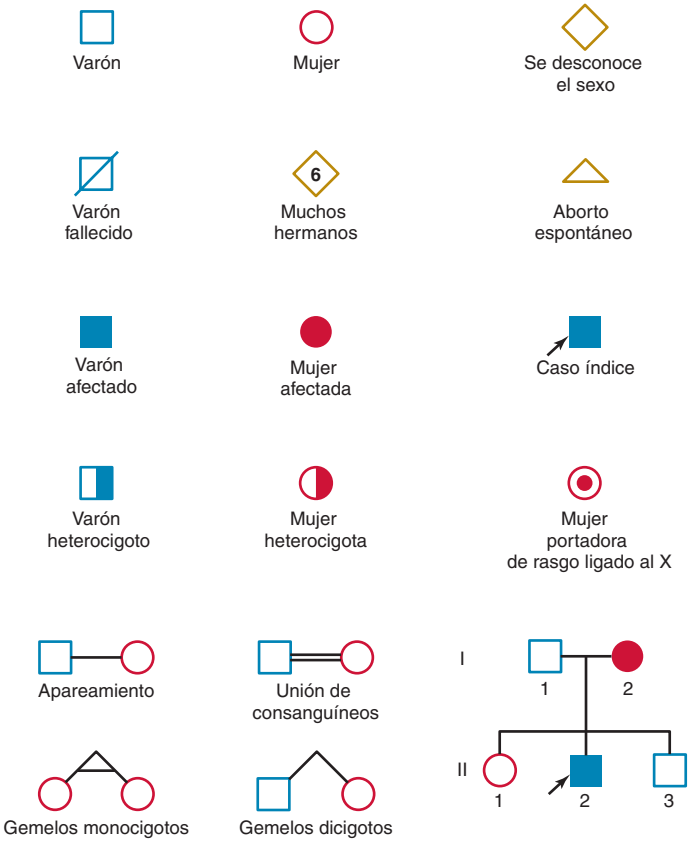

FIGURA 62-9. Símbolos de uso común en los árboles genealógicos.

germinales espontáneas es más frecuente durante las últimas divisiones celulares de la gametogénesis, lo que explica por qué los hermanos casi nunca se afectan. Como se señaló con anterioridad, las mutaciones germinales espontáneas se dan con mayor frecuencia en padres (no madres) de edad avanzada. Por ejemplo, el promedio de edad de los padres con mutaciones espontáneas de la línea germinal que provocan el síndrome de Marfan es de unos 37 años, mientras que los padres que transmiten por herencia la enfermedad tienen una edad promedio de unos 30 años.

TRASTORNOS AUTOSÓMICOS RECESIVOS. En los trastornos recesivos, los alelos mutados originan la pérdida completa o parcial de la función. A menudo afectan a enzimas de las vías metabólicas, a receptores o a proteínas de las cascadas de señalización. Las personas que sufren un trastorno autosómico recesivo (varones o mujeres) son homocigotas o heterocigotas compuestas para un defecto monogénico. Salvo algunas excepciones importantes, las enfermedades autosómicas recesivas son poco comunes y a menudo se dan en casos de consanguinidad de los padres. La frecuencia relativamente grande de algunos trastornos recesivos, como la anemia drepanocítica, la fibrosis quística y la talasemia se explica parcialmente por la ventaja biológica selectiva que representa para el estado heterocigoto (véase más adelante en este capítulo). Aunque los portadores heterocigotos de un alelo defectuoso están clínicamente bien, muestran sutiles diferencias de fenotipo que sólo se manifiestan en

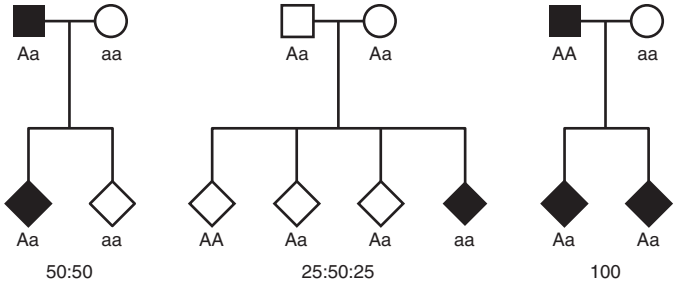

FIGURA 62-10. Segregación alélica. Segregación de los genotipos en la progenie de padres con un alelo dominante (A) y un alelo recesivo (a). La distribución de los alelos de los padres en su descendencia depende de la combinación que presenten los padres. Símbolos oscuros = individuos afectados.

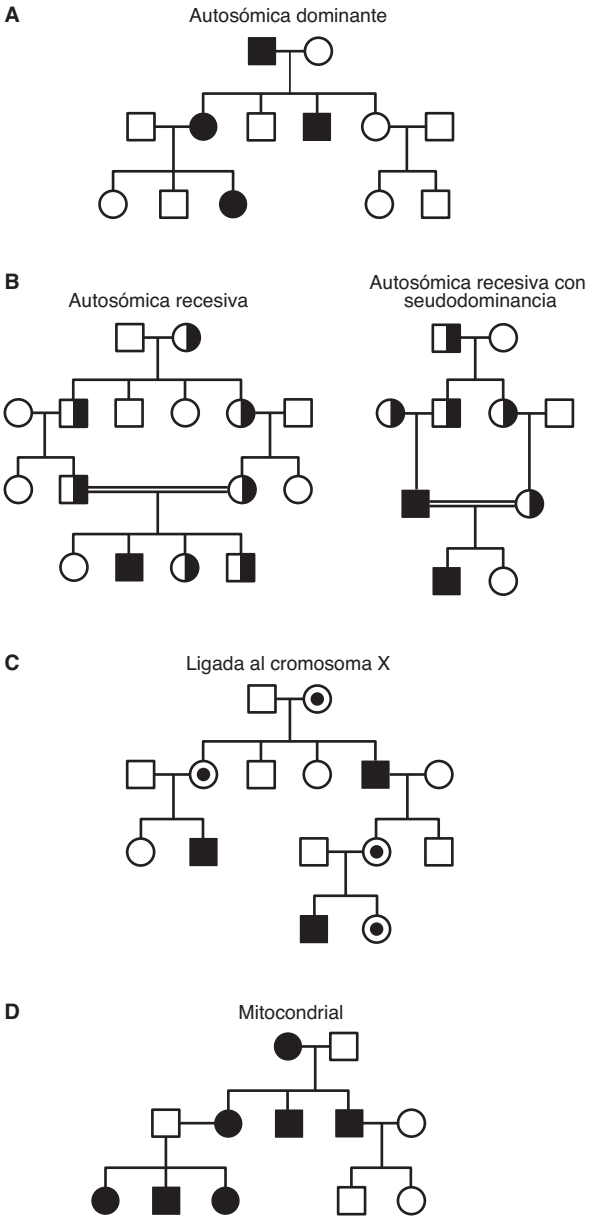

FIGURA 62-11. Herencia dominante, recesiva, ligada al cromosoma X y mitocóndrica (matrilineal).

los análisis más precisos o si concurren determinados efectos ambientales. Por ejemplo, en la anemia drepanocítica, los heterocigotos suelen encontrarse asintomáticos; no obstante, también se registran crisis drepanocíticas entre los heterocigotos que sufren una deshidratación o una disminución de la presión de oxígeno (cap. 99).

En la mayor parte de los casos, los padres del enfermo son heterocigotos y existe una posibilidad de 25% de que los hijos presenten un genotipo normal, una probabilidad de 50% de heterocigosis y un riesgo de 25% de homocigosis para los alelos recesivos (figs. 62-10, 62-11*B*). Cuando uno de los padres es heterocigoto no afectado y el otro, homocigoto afectado, la probabilidad de enfermedad para cada hijo aumenta hasta un 50%. En estos casos, el análisis genealógico simula un modo de herencia autosómico dominante (*seudodominancia*). A diferencia de lo que ocurre en los trastornos autosómicos dominantes, casi nunca se manifiestan mutaciones espontáneas de los alelos recesivos, ya que suelen desembocar en un estado de portador asintomático.

TRASTORNOS LIGADOS AL CROMOSOMA X. Los varones sólo poseen un cromosoma X; por tanto, las hijas siempre heredan el cromosoma X del padre además de uno de los dos cromosomas X de la madre. En cambio, los hijos heredan el cromosoma Y del padre y uno de los cromosomas X maternos. Así, los rasgos característicos de la herencia ligada al cromosoma X consisten en: 1) la ausencia de transmisión de padre a hijo varón, y 2) todas las hijas de un varón afectado portan siempre el alelo mutante (fig. 62-11*C*). El riesgo de enfermedad derivado de la presencia de un gen mutante en el cromosoma

X difiere en ambos sexos. Dado que los varones poseen un solo cromosoma X, son hemicigotos para el alelo mutante; por ello, presentan más probabilidades de manifestar el fenotipo mutante, con independencia del carácter dominante o recesivo de la mutación. Una mujer puede ser heterocigota u homocigota para el alelo mutante que, a su vez, puede ser dominante o recesivo. Los términos *dominante ligado al cromosoma X* o *recesivo ligado al cromosoma X* se aplican, por tanto, únicamente a la expresión del fenotipo mutante en las mujeres; asimismo, la expresión de los genes del cromosoma X depende de la inactivación de este cromosoma (véase más adelante en este capítulo).

TRASTORNOS LIGADOS AL Y. El cromosoma Y tiene un número relativamente pequeño de genes; cada uno, el factor Y que rige la región sexual (*sex-region determining Y factor*, SRY), y que codifica el factor determinante de testículos (*testis-determining factor*, TDF), es crucial para el desarrollo normal del varón. En circunstancias fisiológicas pocas veces hay intercambio de secuencias entre los cromosomas Y y X. La región *SRY* está junto a la región seudoautosómica, segmento en los cromosomas X y Y con un alto grado de homología. La región *SRY* a veces es asiento de entrecruzamiento, con la punta distal del cromosoma X durante la meiosis en el varón. Las translocaciones determinan el nacimiento de mujeres XY cuyo cromosoma Y carece del gen *SRY* o de varones XX que albergan el gen *SRY* en uno de los cromosomas X (cap. 343). Las mutaciones puntuales del gen *SRY* originan a veces un genotipo XY y un fenotipo femenino incompleto. La mayor parte de las mutaciones son espontáneas. Los varones con oligospermia/azoospermia presentan, a menudo, microeliminaciones del brazo largo del cromosoma Y que afectan a uno o a varios genes del factor de azoospermia (*azoospermia factor*, AZF).

Excepciones a los patrones de herencia simple mendeliana • ***TRASTORNOS MITOCÓNDRICOS.*** Se llama herencia mendeliana a la transmisión de genes codificados por DNA contenido en los cromosomas nucleares. Además, cada mitocondria contiene varias copias de un cromosoma circular. El DNA de la mitocondria (mtDNA) tiene aproximadamente 16.5 kb y codifica la transferencia y el RNA ribosómicos y 13 proteínas que son componentes de la cadena respiratoria que interviene en la fosforilación oxidativa y en la generación de trifosfato de adenosina (*adenosine triphosphate*, ATP). El genoma mitocóndrico no se recombina y se hereda por la línea materna, porque el espermatozoide no aporta en grado importante componentes citoplásmicos al cigoto. Una región no codificadora del cromosoma mitocóndrico, denominada asa D, es altamente polimórfica. Dicha propiedad, aunada a la ausencia de recombinación de mtDNA, la convierte en un instrumento muy útil para estudios que intentan dilucidar la migración y la evolución humana, y halla uso también en medicina forense en algunas aplicaciones específicas.

Los trastornos mitocóndricos hereditarios se transmiten de manera matrilineal: todos los hijos de una madre afectada heredarán la enfermedad, pero no la transmitirá el padre afectado a su descendencia (fig. 62-11*D*). Los cambios en las enzimas que alteran el mtDNA necesario para la fosforilación oxidativa propician la disminución del aporte de ATP, la generación de radicales libres y la inducción de apoptosis. En el ser humano se han identificado algunos trastornos sindrómicos provenientes de mutaciones en el genoma mitocóndrico, y ambos afectan la codificación de proteínas y los genes de tRNA (cuadros 62-1 y 62-5). El espectro clínico amplio suele incluir miocardiopatías y encefalopatías, dado que los tejidos del corazón y del encéfalo dependen netamente de la fosforilación oxidativa. La edad de comienzo y la evolución clínica varían enormemente, por mecanismos poco comunes de mtDNA que muestra réplica de manera independiente del DNA nuclear. En la réplica celular la proporción de mitocondrias naturales y mutantes puede cambiar entre células y tejidos diferentes. La heterogeneidad resultante en la proporción de las mitocondrias con mutación y sin ella se denomina *heteroplasmia* y es el fenómeno que explica la variabilidad fenotípica característica de las enfermedades de origen mitocóndrico.

Según expertos, las mutaciones somáticas adquiridas en la mitocondria intervienen en algunos trastornos degenerativos que dependen de la edad (senectud) y que afectan predominantemente músculos y los sistemas nerviosos periférico y central (como las enfermedades de Alzheimer y Parkinson). Es una tarea difícil definir y corroborar que una alteración de mtDNA sea la causa de un fenotipo clínico, dado el alto grado de polimorfismo en mtDNA y la variabilidad fenotípica que caracteriza a estos trastornos. Algunos fármacos pudieran influir en la mitocondria o en su función. Por ejemplo, la administración de azidotimidina (AZT), un compuesto antirretrovírico, origina una miopatía adquirida de origen mitocóndrico al agotarse el mtDNA muscular.

CUADRO 62-5 EJEMPLOS DE ENFERMEDADES MITOCÓNDRICAS

Enfermedad o síndrome	No. OMIM
Síndrome MELAS: miopatía mitocóndrica con encefalopatía, acidosis láctica y accidente vascular cerebral	540000
Atrofia óptica de Leber: neuropatía óptica hereditaria	535000
Síndrome de Kearns-Sayre (KSS): oftalmoplejía, degeneración pigmentaria de la retina, miocardiopatía	530000
Síndrome MERRF: epilepsia mioclónica y fibras rojas rasgadas	545000
Debilidad muscular neurógena con ataxia y retinitis pigmentaria (NARP)	551500
Oftalmoplejía externa progresiva (CEOP)	258470
Síndrome de Pearson (PEAR): insuficiencia de médula ósea y páncreas	557000
Miopatía mitocóndrica con herencia dominante autosómica y eliminación mitocóndrica (ADMIMY)	157640
Mutaciones somáticas en el gen de citocromo *b*: intolerancia al ejercicio, acidosis láctica, deficiencias de complejo III, dolor muscular, fibras rojas rasgadas	516020

MELAS, miopatía mitocóndrica con encefalopatía, acidosis láctica y accidente vascular cerebral (*mitochondrial myopathy with encephalopathy, lactic acidosis, and stroke*); KSS, síndrome de Kearns-Sayre (*Kearns-Sayre syndrome*); MERRF, epilepsia mioclónica y fibras rojas rasgadas (*myoclonic epilepsy and ragged-red fibers*); ADMIMY, miopatía mitocóndrica con herencia autosómica dominante (*autosomal dominant inherited mitochondrial myopathy*).

MOSAICISMO. El mosaicismo define la presencia de dos o más líneas celulares genéticamente distintas en los tejidos de una persona. Lo causa una mutación que aparece durante el desarrollo embrionario, fetal o extrauterino. La fase del desarrollo durante la que surge la mutación determinará la afectación de las células germinales, de las somáticas, o de ambas. El mosaicismo cromosómico obedece a la ausencia de disyunción en la primera división mitótica del embrión, lo que explica la persistencia de más de una línea celular, como lo ilustran algunas pacientes con el síndrome de Turner (cap. 343). El mosaicismo somático se caracteriza por una distribución poco uniforme de las células somáticas con alteraciones genéticas. El síndrome de McCune-Albright, por ejemplo, está provocado por mutaciones activadoras de la subunidad alfa de la proteína G estimuladora (*stimulatory G protein* α, $G_s\alpha$) que aparecen en las primeras fases del desarrollo (cap. 347). El fenotipo clínico varía según la distribución de la mutación en los tejidos; las manifestaciones comprenden quistes ováricos que secretan esteroides sexuales y causan pubertad precoz, displasia fibrosa poliostótica, pigmentación cutánea de color café con leche, adenomas hipofisarios secretores de hormona del crecimiento y nódulos tiroideos autonómicos con hipersecreción (cap. 341).

INACTIVACIÓN DEL CROMOSOMA X, IMPRONTA Y DISOMÍA UNIPARENTAL. Según los principios mendelianos tradicionales, la expresión del fenotipo es independiente del origen (materno o paterno) del gen mutante. No obstante, existen ciertas excepciones que confirman esta regla. La *inactivación del cromosoma X* de las mujeres impide la expresión de la mayor parte de los genes de uno de los dos cromosomas X de cada una de las células. La inactivación génica también tiene lugar en regiones cromosómicas concretas de los autosomas. El fenómeno anterior, conocido como *impronta genómica*, origina una expresión preferente hereditaria de uno de los alelos de los padres. Entraña una gran importancia fisiopatológica en los trastornos cuya transmisión depende de que la herencia sea paterna o materna y, por tanto, desempeña una función crítica para la expresión de algunos trastornos genéticos. Dos ejemplos clásicos son el síndrome de Prader-Willi y el síndrome de Angelman (cap. 63). El síndrome de Prader-Willi se caracteriza por disminución de la actividad fetal, obesidad, hipotonía, retraso mental, talla baja e hipogonadismo hipogonadotrópico. Las eliminaciones de la copia paterna del locus de Prader-Willi situado en el brazo corto del cromosoma 15 originan un síndrome en el gen contiguo que abarca copias paternas perdidas de los genes de *necdina* y *SNRPN*, entre otros. A diferencia de ellos, las personas con el síndrome de Angelman, caracterizado por retardo mental, convulsiones, ataxia e hipotonía, tienen eliminaciones que incluyen la copia materna de dicha región en el cromosoma mencionado (15). Los dos síndromes comentados también pueden ser consecuencia de *disomía uniparental.* En ese caso, los síndromes no son causados por eliminaciones en el cromosoma 15, sino por la herencia de dos cromosomas maternos (síndrome de Prader-Willi) o paternos (síndrome de Angelman).

La impronta y el fenómeno relacionado de la exclusión alélica quizá sean más frecuentes de lo que parece, ya que examinar los niveles de expresión de mRNA procedentes de los alelos maternos y paternos en tejidos específicos o en células aisladas resulta complicado. La impronta genómica, o disomía uniparental, interviene en la patogenia de otros trastornos y procesos malig-

CUADRO 62-6 TRASTORNOS POR REPETICIONES DE TRINUCLEÓTIDOS

Enfermedad	Locus	Repetición	Longitud del triplete (Normal/Enfermedad)	Herencia	Producto génico
Atrofia muscular espinobulbar ligada al cromosoma X	Xq11-q12	CAG	11-34/40-62	XR	Receptor de los andrógenos
Síndrome del cromosoma X frágil (FRAXA)	Xq27.3	CGG	6-50/200-300	XR	Proteína FMR-1
Síndrome del cromosoma X frágil (FRAXE)	Xq28	GCC	6-25/>200	XR	Proteína FMR-2
Distrofia miotónica (DM)	19q13.2-q13.3	CTG	5-30/200-1 000	AD, penetrancia variable	Proteincinasa de la miotonina
Enfermedad de Huntington (HD)	4p16.3	CAG	6-34/37-180	AD	Huntingtina
Ataxia espinocerebelosa de tipo 1 (SCA1)	6p21.3-21.2	CAG	6-39/40-88	AD	Ataxina 1
Ataxia espinocerebelosa de tipo 2 (SCA2)	12q24.1	CAG	15-31/34-400	AD	Ataxina 2
Ataxia espinocerebelosa de tipo 3 (SCA3); enfermedad de Machado Joseph (MD)	14q21	CAG	13-36/55-86	AD	Ataxina 3
Ataxia espinocerebelosa de tipo 6 (SCA6, CACNAIA)	19p13.1-13.2	CAG	4-16/20-33	AD	Canal del calcio tipo L alfa 1A regulado por el voltaje
Ataxia espinocerebelosa de tipo 7 (SCA7)	3p21.1-p12	CAG	4-19/37 a >300	AD	Ataxina 7
Ataxia espinocerebelosa de tipo 12 (SCA12)	5q31	CAG	6-26/66-78	AD	Proteinfosfatasa 2A
Atrofia dentorrubropalidoluisiana (DRPLA)	12p	CAG	7-23/49-75	AD	Atrofina 1
Ataxia de Friedreich (FRDA1)	9q13-21	GAA	7-22/200-900	AR	Frataxina

Abreviaturas: AD, autosómico dominante; AR, autosómico recesivo; XR, recesivo, ligado al cromosoma X; HD, enfermedad de Huntington (*Huntington disease*, HD); SCA, ataxia espinocerebelosa (*spinocerebellar ataxia*); DRPLA, atrofia dentorrubropalidoluisiana (*dentorubral pallidoluysiane atrophy*); FRDA, ataxia de Friedreich (*Friedreich ataxia*); MD, enfermedad de Machado Joseph (*Machado Joseph disease*).

nos (cap. 63). Por ejemplo, la mola hidatídica contiene un número normal de cromosomas diploides, aunque todos de origen paterno. En los teratomas ováricos se da la situación contraria: 46 cromosomas de origen materno. La expresión con impronta del gen para el factor II de crecimiento tipo insulina (*insulin-like growth factor II*, IGF-II) contribuye a la patogenia del síndrome de Beckwith-Wiedemann (*Beckwith-Wiedemann syndrome*, BWS) que predispone a la aparición de cáncer (cap. 79). Estos niños presentan un sobrecrecimiento somático con diversas organomegalias y hemihipertrofia y corren mayor riesgo de padecer tumores malignos durante el desarrollo embrionario, como el tumor de Wilms. De ordinario, sólo la copia del gen *IGF-II* derivada del padre se encuentra activa, mientras que la copia materna permanece inactiva. La impronta del gen *IGF-II* está regulada por el gen *H19*, que codifica un transcrito de RNA que no se traduce en proteína. La interrupción o la ausencia de metilación de *H19* culmina con una impronta relajada de *IGF-II* y de la expresión de ambos alelos.

Se conocen como *efectos epigenéticos* los cambios que se heredan por mecanismos meióticos y mitóticos, en la expresión génica, que no se acompañan de alteraciones en las secuencias de DNA; tales cambios abarcan la metilación de DNA, las modificaciones de histonas y el silenciamiento mediado por RNA, con lo que surge una represión génica sin que se modifique la secuencia codificadora. Se ha identificado con frecuencia cada vez mayor el hecho que las alteraciones epigenéticas intervienen en enfermedades del ser humano como cáncer, retardo mental, trastornos hematológicos y tal vez en el envejecimiento. Uno de los signos característicos de los cánceres en personas es, por ejemplo, la metilación *de novo* de islas CpG, regiones que tienen más de 500 bp de tamaño con un contenido de GC mayor de 55% en las regiones promotoras que normalmente no están metiladas. Los inhibidores de enzimas que controlan las modificaciones genéticas como las desacetilasas de histona y las metiltransferasas de DNA revierten el silenciamiento génico y constituyen un nuevo grupo de agentes antineoplásicos promisorios.

MUTACIONES SOMÁTICAS. El cáncer se define como una enfermedad de origen genético a nivel celular (cap. 79). Las neoplasias tienen origen monoclonal, lo cual denota que surgieron de una célula precursora única, en que hubo una o varias mutaciones en los genes que controlan su proliferación (apoptosis) o su diferenciación. Esas mutaciones somáticas se circunscriben al tumor y sus metástasis y no se detectan en el tejido normal vecino. Las alteraciones moleculares incluyen mutaciones dominantes de ganancia de función en los oncogenes, otras de tipo recesivo con pérdida de función en los genes oncosupresores y en los que reparan DNA, en la amplificación génica y las redisposiciones cromosómicas. En raras ocasiones basta una sola mutación en algunos genes para convertir en cancerosa una célula normal. No obstante, en casi todos los tipos de cáncer la aparición de un fenotipo maligno obliga a que se produzcan varias alteraciones genéticas para que una célula normal evolucione poco a poco hasta transformarse en cancerosa (fenómeno denominado *carcinogénesis multifásica*) (caps. 79 y 80). Muchos de los tumores en seres humanos expresan la telomerasa, enzima formada de una proteína y de un componente de RNA, que agrega repeticiones teloméricas a los extremos de los cromosomas durante la réplica; el mecanismo anterior impide el acortamiento de los telómeros, que en las células normales se acompaña de envejecimiento y también se vincula con una mayor capacidad de réplica en células cancerosas. Los inhibidores de telomerasa pudieran constituir una nueva estrategia para tratar cánceres avanzados de seres humanos.

En muchos síndromes neoplásicos hay una *predisposición* hereditaria a la formación de tumores. En los casos en cuestión, se hereda una mutación de la línea germinal por un mecanismo dominante autosómico que inactiva un alelo de un gen oncosupresor autosómico. Si por una mutación somática o por silenciamiento epigenético en una célula particular se inactiva el segundo alelo, ello ocasionará la proliferación neoplásica (modelo de la anulación doble de Knudson). Por tanto, el alelo defectuoso en la línea germinativa es transmitido por un mecanismo dominante, aunque la carcinogénesis es consecuencia de la pérdida recesiva del gen oncosupresor en un tejido afectado. El ejemplo clásico que ilustra el fenómeno es el retinoblastoma que a veces se produce como una neoplasia esporádica o como neoplasia hereditaria. En dicha neoplasia, las dos copias del gen de retinoblastoma (*RB*) quedan desactivadas por dos fenómenos somáticos. En el retinoblastoma hereditario se hereda un alelo *RB* mutado o eliminado por un mecanismo dominante autosómico, mientras que el segundo es desactivado por una mutación somática ulterior. Este modelo de las dos anulaciones es válido en otros síndromes cancerosos hereditarios, como la neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (cap. 345) y la neurofibromatosis de tipo 2 (cap. 374).

TRASTORNOS POR EXPANSIÓN DE REPETICIONES NUCLEOTÍDICAS. Existen diversas enfermedades asociadas con un incremento del número de repeticiones nucleotídicas por encima de un umbral determinado **(cuadro 62-6)**. Las repeticiones se localizan a veces en la región codificadora de los genes, como sucede en la enfermedad de Huntington o en la atrofia muscular espinobulbar ligada al cromosoma X ([*spinal and bulbar muscular atrophy*, SBMA], enfermedad de Kennedy). En otros casos, las repeticiones probablemente alteran las secuencias génicas reguladoras. Si se produce una expansión, el fragmento de DNA se desestabiliza y tiende a expandirse aún más durante la división celular. La longitud de los nucleótidos repetidos se correlaciona con la gravedad de la enfermedad. Cuando la longitud de la repetición se incrementa de una generación a la siguiente, las manifestaciones de la enfermedad se agravan o suceden a una edad más temprana; este fenómeno recibe el nombre de *anticipación.* Por ejemplo, en la enfermedad de Huntington la edad de aparición se correlaciona con la longitud de la expansión del triplete o codón (cap. 360). También se ha documentado la presencia de anticipación en otras enfermedades provocadas por mutaciones dinámicas de las repeticiones de tripletes (cuadro 62-6). El número de repeticiones varía en los distintos tejidos: en la distrofia miotónica, el triplete CTG puede repetirse hasta 10 veces más en el tejido muscular que en los linfocitos (cap. 382).

Trastornos genéticos complejos. La expresión de muchas enfermedades frecuentes como las del árbol cardiovascular, hipertensión, diabetes, asma, cuadros psiquiátricos y algunos cánceres, depende de una combinación de herencia genética, factores ambientales y modo de vida. Se califica de *poli-*

CUADRO 62-7 GENES Y LOCI QUE INTERVIENEN EN LAS FORMAS MONOGÉNICA Y POLIGÉNICA DE LA DIABETES

Trastorno	Genes o locus de susceptibilidad	Sitio del cromosoma	Otros factores
Formas monogénicas de diabetes			
MODY 1	HNF4α (factor nuclear de hepatocitos 4α)	20q12-q13.1	Herencia AD
MODY 1	GCK (glucocinasa)	7p15-p13	
MODY 1	HNF1α (factor nuclear de hepatocitos 1α)	12q24.2	
MODY 1	IPF1(sustratos del receptor de insulina)	13q12.1	
MODY 5 (quistes renales, diabetes)	HNF1β (factor nuclear de hepatocito 1β)	17cen-q21.3	
MODY 6	NeuroD1 (factor de diferenciación neurógena 1)	2q32	
Diabetes mellitus de tipo 2; loci y genes vinculados, asociados o las dos cosas a la vez, con la susceptibilidad a diabetes de ese tipo	Genes y loci identificados por estudios de ligamiento/asociación		
	CPN10 (calpaína-10)	2q37.3	
	HNF4α (factor nuclear de hepatocito 4α)	20q12-q13.1	Dieta
	PTPN1 (fosfatasa de proteína-tirosina)	20q13.1-q13.2	Gasto de energía
	PKLR (piruvato cinasa de hígado)	1q21	Obesidad
	CASQ1 (calsequestrina 1)	1q21	
	APM1 (adiponectina)	3q27	
	TCF7L2 (factor 7-similar a 2 de transcripción)	10q25.3	
	1q21-23	1q21-23	
	2q	2q	
	3q22-27	3q22-27	
	8p21-23	8p21-23	
	11q	11q	
	12q24	12q24	
	15	15	
	18p11	18p11	
	20q	20q	
	20p	20p	
	Algunos genes candidatos posiblemente contribuyan		
	PPARγ (receptor del proliferador de peroxisoma gamma)	3p25	
	KCNJ11 (conducto Kir6.2 de K sensible a ATP)	11p15.1	
	ABCC8 (dominio que se liga a ATP [cassette], subfamilia c, número 8)	11p15.1	
	Insulina VNTR	11p15	
	IRS-1 (sustrato del receptor de insulina)	2q36	
	PGC1α (PPAR gamma coactivadora alfa)	4p15.1	
	ENPP1 (pirofosfatasa/fosfodiesterasa 1 de ectonucleótido)	6q22-23	

Nota: MODY, forma de diabetes del adulto, en el joven; AD, autosómico dominante; VNTR, número variable de repeticiones en tándem; GCK, glucocinasa (*glucokinase*); PPARr, receptor del proliferador de peroxisoma gamma (*peroxisome proliferator receptor gamma*); ENPP1, pirofosfatasa/fosfodiesterasa 1 de ectonucleótido (*ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 1*); ABCC8, dominio que se liga a ATP (cassette), subfamilia c, número 8 (*ATP-binding cassette, subfamily c, member 8*).

génico a un rasgo, si genes múltiples contribuyen al fenotipo, o *multifactorial* si se supone que interactúan múltiples genes con factores ambientales. Los modelos genéticos de estos rasgos complejos deben tomar en consideración la heterogeneidad genética y las interacciones con otros genes y con el ambiente. Los rasgos genéticos complejos pueden ser influidos por genes modificadores no ligados con el gen principal que interviene en la patogenia del rasgo. Dicha interacción intergénica o *epistasis* interviene importantemente en los rasgos poligénicos que requieren de la presencia simultánea de variaciones en múltiples genes, para originar un fenotipo patológico.

La diabetes mellitus de tipo 2 es un ejemplo para estudiar un trastorno multifactorial, porque en su patogénesis hay interrelación muy estrecha de factores genéticos, nutricionales y del modo de vida (cuadro 62-7) (cap. 338). La identificación de las variaciones genéticas y de los factores ambientales que predisponen a la aparición de una enfermedad o protegen contra ella, es esencial para anticipar el peligro de que surja la enfermedad, diseñar estrategias preventivas y crear pruebas estratégicas terapéuticas. El estudio de las raras enfermedades monogénicas puede aportar datos de algunos de los mecanismos genéticos y moleculares que son importantes en la patogenia de enfermedades complejas. Por ejemplo, la identificación del factor nuclear de hepatocitos alfa (*hepatocyte nuclear factor* α, HNFα) en la diabetes del adulto de tipo 4, permitió definirlo como un *gen candidato* en la patogenia de la diabetes mellitus de tipo 2 (cuadros 62-2 y 62-8). Los rastreos genómicos han identificado diversos loci que pudieran vincularse con la susceptibilidad a la diabetes en algunas poblaciones. Los intentos de identificar los genes de susceptibilidad obligan a contar con muestras de tamaño muy grande, y los resultados positivos pueden depender de las etnias, los criterios de selección y de análisis estadísticos. Una estrategia promisoria para detectar genes participantes son los estudios de asociación o vínculo, que analizan la influencia potencial de los haplotipos SNP y SNP (biológicamente funcionales) en un fenotipo particular.

Estudios de ligamiento y asociación (vínculo). Se conocen dos estrategias primarias para cartografiar genes que causan susceptibilidad para que surja alguna enfermedad en seres humanos o la incrementen: 1) se puede hacer el ligamiento clásico con base en un modelo genético conocido, o si se desconoce tal modelo, al estudiar pares de parientes afectados; o 2) es posible hacer mapas de genes de enfermedad por datos de estudios de vínculo o asociación alélica (cuadro 62-8).

LIGAMIENTO GENÉTICO. El término *ligamiento genético* alude al hecho de que los genes se encuentran físicamente conectados o eslabonados entre sí a lo largo de los cromosomas. Existen dos principios fundamentales para comprender el concepto de ligamiento genético: 1) cuando dos genes se encuentran juntos en un cromosoma se transmiten juntos, a no ser que se separen por recombinación (figs. 62-3, 62-8), y 2) la probabilidad de que se produzca un entrecruzamiento, o recombinación, entre dos genes interconectados es proporcional a la distancia que los separa. Así, los genes que se encuentran muy separados son más propensos a experimentar una recombinación que los que se encuentran muy juntos. Es posible utilizar la detección de loci cromosómicos que se segregan con una enfermedad, por ligamiento, para identificar el gen que originó el trastorno (*clonación posicional*) y así prever la probabilidad de transmitir el gen patógeno, lo que será en el asesoramiento genético.

Los polimorfismos son esenciales para los estudios de ligamiento porque permiten diferenciar entre los cromosomas de origen materno y los de origen paterno que heredó una persona. Cerca de uno de cada 1 000 pares de bases varía de una persona a otra. A pesar de que tal variación parece pequeña (99.9% idénticas), significa que existen más de tres millones de diferencias de secuencias entre dos personas no emparentadas y que es grande la probabilidad de que las secuencias en tales loci difieran en dos cromosomas homólogos (suele ser mayor de 70 a 90%). Entre las variantes de secuencias están VNTR, repeticiones breves en tándem (*short tandem repeats*, STR) y SNP. Gran parte de las STR, llamadas también *marcadores microsatélites de polimorfismos*, consisten en repeticiones de dinucleótidos, trinucleótidos o tetranucleótidos que es posible medir fácilmente con la reacción en cadena de la polimerasa (fig. 62-12). La definición de los SNP por medio de micromatrices multigénicas de DNA constituye un instrumento nuevo e importante para emprender análisis integrales de estudios de variación, ligamiento y asociación genéticos. La variación de secuencias por lo común no tiene consecuencia funcional manifiesta, pero constituye gran parte del fundamento de las variaciones en los rasgos genéticos.

Para identificar un locus cromosómico que se segregue con una enfermedad, es necesario identificar el genotipo o el haplotipo en muestras de DNA

CUADRO 62-8 MÉTODOS GENÉTICOS PARA IDENTIFICAR GENES DE ENFERMEDAD

Método	Indicaciones y ventajas	Limitaciones
Estudios de ligamiento		
Análisis clásico de ligamiento (métodos paramétricos)	Análisis de rasgos monogénicos Útil para el rastreo del genoma No se necesita población testigo Útil para trastornos multifactoriales en poblaciones aisladas	Difícil reunir grandes árboles genealógicos informativos Difícil obtener suficiente potencia estadística en rasgos complejos
Métodos de alelos compartidos (métodos no paramétricos)	Idóneo para identificar genes de susceptibilidad en enfermedades poligénicas y multifactoriales	Difícil reunir un número suficiente de sujetos
Análisis de hermanos y pares relativos afectados	Idóneo para rastreo de genoma	Difícil alcanzar potencia estadística suficiente en cuanto a rasgos complejos
Análisis de un par de hermanos	No se necesita población testigo si se conocen las frecuencias de los alelos Es posible mejorar la potencia estadística al incluir a los padres y parientes	Menor potencia en comparación con el ligamiento clásico, pero no es sensible a la especificación del modo o modelo genético
Estudios de asociación		
Estudios de caso-testigos Desequilibrio de ligamiento Prueba de desequilibrio de transmisión (TDT) Estudios de asociación de todo el genoma	Idóneo para identificar genes de susceptibilidad en trastornos poligénicos y multifactoriales Idóneos para el estudio de variantes alélicas específicas de algún locus candidato conocido Facilitado por datos HapMap, y con ello tornan más prácticables estudios de todo el genoma En su práctica no necesitan obligadamente parientes	Necesita un tamaño grande de la muestra y una población testigo igualada Resultados positivos falsos si no se tiene una población testigo idónea La estrategia del gen candidato no permite detectar genes y vías nuevos Los estudios de asociación de todo el genoma son muy caros

Nota: TDT, prueba de desequilibrio de transmisión (*transmission disequilibrium test*).

obtenidas de una o de varias familias. A continuación, se comprueba si con la enfermedad se segregan además otros alelos marcadores. Los marcadores más próximos al gen de la enfermedad tienen menos probabilidades de recombinarse y, por tanto, reciben una puntuación más alta en los análisis de ligamiento. El ligamiento se expresa en forma de un logaritmo de disparidad (*logarithm of odds*, lod): la razón entre la probabilidad de que la enfermedad y los loci marcadores se encuentren vinculados y no separados. Se considera que los valores lod de +3 (1 000:1) confirman el ligamiento, mientras que los de −2 prueban su ausencia.

En la figura 62-12 se muestra un ejemplo de análisis de ligamiento. En este caso, el gen causativo del trastorno autosómico dominante (neoplasia endocrina múltiple, *MEN-1*) se localiza en el cromosoma 11q13. Mediante clonación posicional se identificó el gen *MEN1* y se comprobó que codifica una proteína denominada menina, un supresor tumoral. Las personas afectadas heredan una forma mutante del gen *MEN1*, que las predispone a sufrir ciertos tipos de tumores (glándulas paratiroideas, hipófisis, islotes pancreáticos) (cap. 345). En los tejidos que desarrollan un tumor, la copia normal del gen *MEN1* sufre un "segundo impacto". Esta mutación somática puede ser una mutación puntual, una microeliminación o la pérdida de un fragmento cromosómico (detectada como una pérdida de heterocigosis [*loss of heterozygosity*, LOH]). Es posible comprobar si existe ligamiento con el locus del gen *MEN1* dentro de una familia determinada, sin necesidad de conocer la mutación específica de este gen. Gracias a las STR polimorfas situadas junto al gen *MEN1* se puede verificar la transmisión de los distintos alelos del *MEN1* y comparar este modelo con el desarrollo del trastorno a fin de establecer cuál es el alelo asociado al riesgo de *MEN-1*. En la familia que se muestra, el abuelo afectado de la generación I porta los alelos 3 y 4 en el cromosoma con el gen *MEN1* mutado y los alelos 2 y

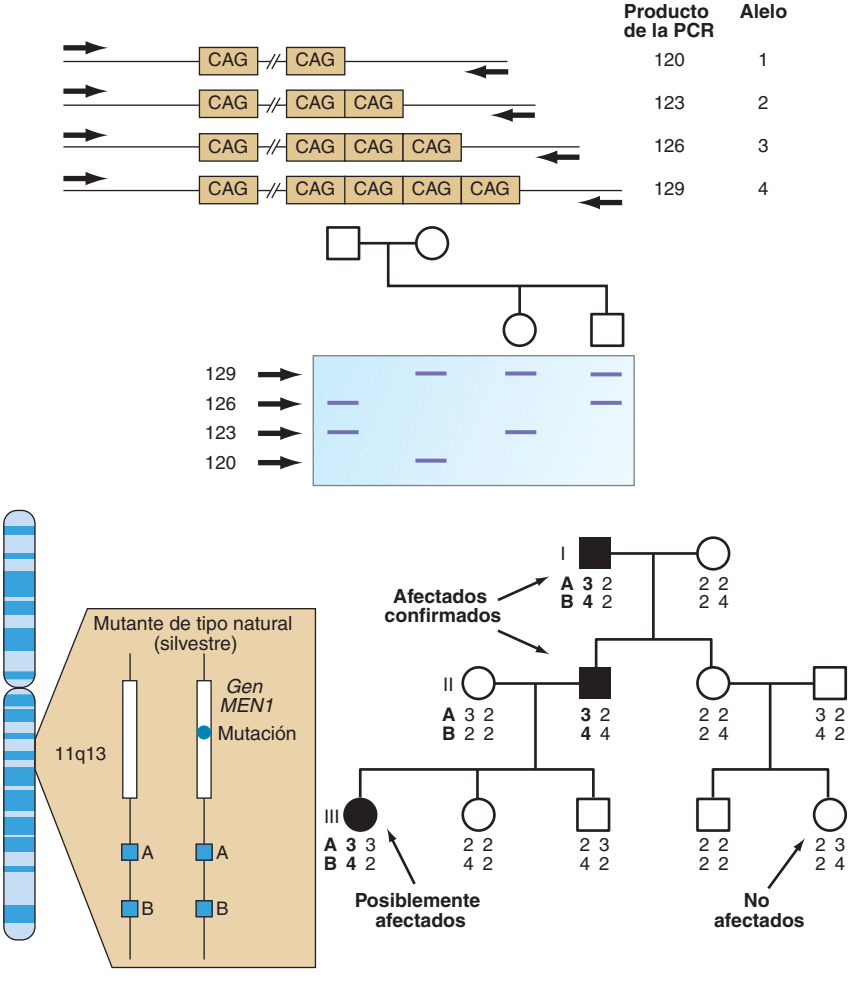

FIGURA 62-12. Longitud de la secuencia de repetición CAG y análisis de ligamiento en la neoplasia endocrina múltiple (MEN) de tipo 1. ***Cuadro superior.*** Detección de distintos alelos mediante marcadores polimorfos microsatelitales. El ejemplo ilustra una repetición del triplete CAG. La PCR con cebadores que flanqueen la región polimorfa determina la formación de productos de longitud variable, que depende del número de repeticiones CAG. Una vez caracterizados los alelos parentales, es posible establecer la transmisión de los alelos paternos y maternos. ***Cuadro inferior.*** Análisis del genotipo con marcadores microsatelitales de una familia con neoplasia endocrina múltiple de tipo 1. Se encuentran dos marcadores microsatelitales, A y B, junto al gen *MEN1* del cromosoma 11q13. Se han determinado los alelos A y B de cada persona. Sobre la base de este análisis, el genotipo A3,B4 está ligado a la enfermedad porque aparece en los dos afectados I-1 y II-1 pero no en los hermanos sanos. Teniendo en cuenta que el alelo de la enfermedad está ligado a A3,B4 en la familia afectada, resulta probable que la persona III-1 sea portadora del gen *MEN1* mutado. Aunque la mujer III-5 también posee el genotipo A3,B4, ha heredado el alelo de su padre, que no está afectado (II-4) ni tampoco emparentado con la familia original. El genotipo A3,B4 sólo está asociado al gen *MEN-1* en la familia original, pero no en la población general. Por esta razón, la mujer III-5 no corre riesgo de padecer la enfermedad.

2 en el otro cromosoma 11. Su hijo (generación II) resulta afectado, mientras que su hija (que hereda el genotipo 2/2 de su padre) no lo está, lo que coincide con el ligamiento del genotipo 3/4 al locus de *MEN1*. En la tercera generación, la transmisión del genotipo 3/4 indica el riesgo de que aparezca *MEN-1*, siempre suponiendo que no hubiera ocurrido ninguna recombinación genética entre los alelos 3/4 y el gen *MEN1*. Cuando se identifica una mutación específica del gen *MEN1* en una familia, cabe la posibilidad de seguir la pista de transmisión de dicha mutación y disipar así cualquier duda referente a la recombinación.

ASOCIACIÓN ALÉLICA, DESEQUILIBRIO DE LIGAMIENTO Y HAPLOTIPOS. La *asociación alélica* es un término que denota una situación en que la frecuencia de un alelo aumenta o disminuye significativamente en personas afectadas por una enfermedad particular, en comparación con los testigos (cabría llamarla también vinculación). El ligamiento y la asociación difieren en diversos aspectos. El ligamiento génico se demuestra entre familias o entre hermanos. En cambio, en los estudios de asociación se compara una población de personas afectadas con otra de testigos. Los estudios de asociación se pueden efectuar como ensayos de casos y testigos con personas afectadas que no sean parientes y con testigos equiparables; otros, en cambio, se basan en estudios de familias y comparan la frecuencia con que los alelos se transmiten o no se transmiten a los hijos afectados.

Los estudios de asociación alélica resultan especialmente útiles para identificar genes que predisponen a enfermedades complejas. Cuando los alelos de dos loci se combinan con una mayor frecuencia de la que cabe esperar (según las frecuencias alélicas conocidas y las fracciones de recombinación), se dice que existe un *desequilibrio de ligamiento*. En la **figura 62-13** se ilustra una mutación Z en un locus de sensibilidad cuyo alelo normal es Y. La mutación se encuentra próxima a un polimorfismo genético del alelo A o B. Con el tiempo, se acumulan los cromosomas que portan los alelos A y Z y llegan a constituir 10% de los cromosomas de la población. El hecho de que el gen Z que predispone a las enfermedades se encuentre asociado de forma predominante o exclusiva al alelo A ilustra el desequilibrio de ligamiento. Pese a que no todos los cromosomas con el alelo A portarán además el gen de la enfermedad, el alelo A conlleva un mayor riesgo por su posible relación con el alelo Z. Este modelo implica que en el futuro quizá resulte posible identificar directamente el alelo Z para conocer con mayor exactitud la sensibilidad a las enfermedades. La demostración de un desequilibrio de ligamiento facilita la cartografía de los genes causantes de enfermedades, ya que indica que los dos loci (en este caso A y Z) se encuentran estrechamente ligados.

La detección de los factores genéticos que contribuyen a la patogenia de enfermedades complejas comunes sigue siendo una empresa formidable. En muchos casos, son alelos de baja penetrancia, es decir, variaciones que de manera individual ejercen sólo un efecto sutil en la génesis y evolución de la enfermedad y que se identifican únicamente en estudios de asociación de tipo genómico, sin sesgos. Muchas variantes se localizan en las secuencias no codificadoras o reguladoras, pero no alteran la estructura de la proteína. El análisis de enfermedades complejas es complicado aún más por diferencias étnicas en la prevalencia de los trastornos, diferencias en las frecuencias de alelos en genes de susceptibilidad conocida en diferentes poblaciones; heterogeneidad de locus y de alelos; interacciones intergénicas y génicas/entorno y la posibilidad de fenocopias. En la actualidad el Proyecto HapMap realiza estudios de asociación y vínculos de tipo genómico para la definición de trastornos complejos, de manera más real. Los SNP adyacentes se heredan en bloque, mismos que se identifican por la genetipificación de SNP marcadores selectos, los llamados *SNP marcadores*, con lo cual disminuyen costo y trabajo (fig. 62-8). Contar con la información mencionada ha permitido definir un número escaso de SNP para identificar el conjunto de haplotipos que aparece en un individuo, por ejemplo, en los enfermos y los testigos. Ello, a su vez, permitirá la realización de estudios de asociación o vínculo de tipo genómico, para buscar vínculos o asociaciones de algunos haplotipos con algún fenotipo de interés de una enfermedad, etapa esencial para identificar los factores genéticos que contribuyen a enfermedades complejas.

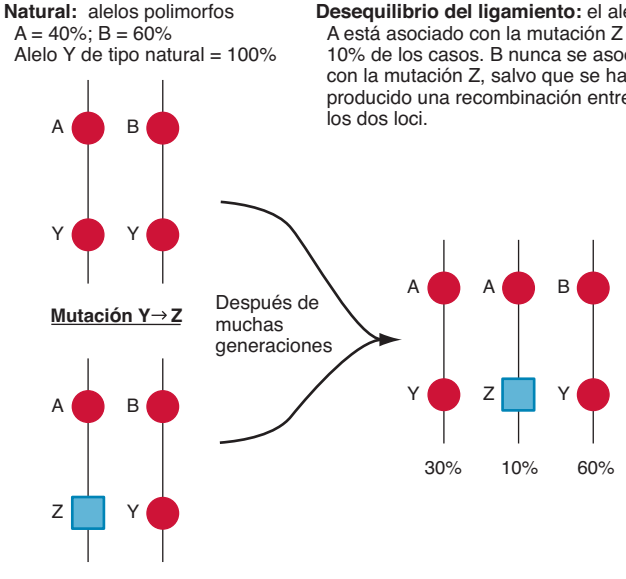

FIGURA 62-13. Desequilibrio del ligamiento.

GENÉTICA POBLACIONAL. En la genética de esta índole cambia la orientación de alteraciones en el genoma de una persona al perfil de distribución de diferentes genotipos en la población. En una situación en que existen solamente dos alelos, A y a, la frecuencia de los genotipos será $p^2 + 2pq + q^2 = 1$, en que p^2 corresponde a la frecuencia de AA, $2pq$ es la frecuencia de Aa y q^2 a aa. Si se conoce la frecuencia de un alelo se puede calcular la del genotipo. Como otra posibilidad, es posible conocer la frecuencia de un alelo si se ha identificado la frecuencia del genotipo.

Las frecuencias de alelos varían en grupos étnicos y regiones geográficas. Por ejemplo, las mutaciones heterocigotas en el gen *CFTR* son relativamente frecuentes en poblaciones con antepasados europeos, pero son raras en grupos africanos. Las frecuencias de alelos pueden variar porque algunas variantes alélicas les confieren una ventaja selectiva. Por ejemplo, sujetos heterocigotos respecto a la mutación drepanocítica, particularmente frecuente en África occidental, son más resistentes a la infección palúdica porque los eritrocitos de tales personas generan un entorno menos favorable para los *plasmodios*. A pesar de que la homocigosidad del gen drepanocítico se acompaña de anemia grave y crisis falciformes (cap. 99), los heterocigotos tienen una mayor probabilidad de sobrevivir, porque en ellos disminuyen la morbilidad y la mortalidad por paludismo; dicho fenómeno ha originado una mayor frecuencia del alelo mutante. Los cuadros recesivos son más prevalentes en poblaciones geográficamente aisladas, porque su fondo común o acervo génico es más restringido.

ESTUDIO DEL PACIENTE: Trastornos hereditarios

En lo que se refiere al clínico en su práctica diaria, los antecedentes familiares siguen siendo un elemento esencial para identificar la posibilidad de un componente hereditario. Durante el interrogatorio es útil hacer un árbol genealógico detallado de los parientes de primer grado (como padres, hermanos e hijos), porque comparten la mitad de los genes con el paciente. En la figura 62-9 se muestran los símbolos corrientes de los árboles genealógicos (pedigríes). Los antecedentes familiares deben incluir información sobre las raíces étnicas, edad, estado de salud y muertes (lactantes). En siguiente término, el médico debe explorar si existe el antecedente familiar de la misma enfermedad que el problema actual o algunas similares. Como paso siguiente, investigará los trastornos de aparición frecuente como cánceres, cardiopatías y diabetes mellitus. Ante la posibilidad de expresividad y penetrancia que dependen de la edad, es importante que se haga actualización intermitente de la historia o antecedentes familiares. Si los datos sugieren alguna enfermedad genética, el clínico tendrá que valorar si algunos de los parientes pudieran estar expuestos al peligro de portar o transmitir la enfermedad. En dichas circunstancias es útil confirmar y ampliar los datos del árbol genealógico basado en información obtenida de algunos miembros de la familia. Tal información podrá servir de base para la detección de portadores, el consejo genético, la intervención temprana y la prevención de alguna enfermedad en parientes del enfermo original (cap. 64).

En casos en que el diagnóstico a nivel molecular pudiera ser importante, el médico tendrá que contar con algún laboratorio adecuado que realice tales estudios. Un número cada vez mayor de laboratorios comerciales practican estudios genéticos. En el caso de enfermedades raras, la prueba quizá deba ser realizada en un laboratorio de investigación especializado. Es necesario identificar a los laboratorios aprobados que practican estudios de enfermedades hereditarias y actualizarlos continuamente en cuanto a recursos en línea (GeneTests; cuadro 62-1). Si se piensa en la práctica de algún estudio genético habrá que señalar al paciente y a su familia las posibles consecuencias de los resultados positivos, incluidas angustias psicológicas y la posibilidad de discriminación. También hay que señalar al paciente o a quienes lo cuidan, el significado de un resultado negativo, las limitaciones técnicas y la posibilidad de resultados negativos falsos o no conclu-

yentes. Por las razones comentadas, los estudios genéticos se practicarán solamente después que el enfermo firme un *consentimiento informado*. Las directrices éticas publicadas se ocupan de los aspectos específicos que es necesario considerar cuando se someten a estudios a niños y adolescentes. Las pruebas genéticas por lo común se limitarán a situaciones en que los resultados pudieran tener trascendencia en el tratamiento médico.

IDENTIFICACIÓN DEL GEN CAUSANTE DE LA ENFERMEDAD. El objetivo de la *medicina genómica* consiste en mejorar la calidad de la atención médica por medio de análisis genotípicos (análisis del DNA) con el fin de identificar la predisposición genética a una enfermedad, seleccionar una farmacoterapia más específica y diseñar un programa de atención médica individualizado basado en el genotipo. El genotipo se puede averiguar analizando las proteínas (p. ej., hemoglobina, apoproteína E), el mRNA o el DNA. No obstante, gracias a los adelantos tecnológicos, los análisis de DNA se han convertido en una prueba de especial utilidad, ya que se pueden aplicar con facilidad a todos los genes, excepto a los de mayor tamaño **(fig. 62-14)**.

La prueba del DNA se basa en análisis de las mutaciones o en estudios de ligamiento practicados en personas expuestas a un trastorno genético detectado en su familia. Los programas de cribado masivo requieren pruebas de gran sensibilidad y especificidad para que resulten rentables. Entre los requisitos para que un programa de cribado genético resulte eficaz se encuentran los siguientes: el trastorno debe ser potencialmente grave; el estadio presintomático responde a cambios de conducta o de la dieta o a alguna manipulación farmacéutica; el cribado no ha de resultar perjudicial ni discriminatorio. El cribado de las poblaciones judías para detectar la enfermedad neurodegenerativa de Tay-Sachs, transmitida con carácter autosómico recesivo, ha reducido el número de personas afectadas. En cambio, el cribado del rasgo o la enfermedad drepanocítica en la población afroestadounidense ha originado problemas inesperados de discriminación por parte de las compañías de seguros y de los empresarios. Los programas de cribado masivo entrañan otros posibles problemas. Por ejemplo, el cribado de la alteración genética más común de la fibrosis quística, la mutación ΔF508, con una frecuencia cercana a 70% en Europa septentrional, es viable y parece eficaz. No obstante, no se debe olvidar que existe una pronunciada heterogeneidad alélica y que la enfermedad puede estar provocada por >1 400 mutaciones distintas. La búsqueda de estas mutaciones menos comunes incrementaría notablemente el costo del programa de cribado (detección), aunque no su eficacia. Los programas de cribado laboral se basan en la detección de las personas expuestas a un mayor riesgo, debido al trabajo que desempeñan (p. ej., relación entre el déficit de antitripsina α_1 y la exposición al humo o al polvo).

Análisis de mutaciones. El análisis de las secuencias de DNA se emplea cada vez más y ha mejorado notablemente la exactitud diagnóstica. Se utiliza para determinar el estado de portador y para las pruebas prenatales en los trastornos monogénicos (cap. 64). Se cuenta con múltiples técnicas para detectar las mutaciones **(cuadro 62-9)**. De manera general, se puede distinguir entre las que detectan la ausencia o la presencia de una mutación conocida (modo de cribado) y las que caracterizan definitivamente las mutaciones. Es posible realizar análisis de grandes alteraciones en el genoma, y para ello utilizar métodos clásicos como la citogenética, la hibridación *in situ* con fluorescencia (*fluorescent* in situ *hybridization,* FISH) y la transferencia de Southern (cap. 63) y también técnicas nuevas más sencillas en busca de eliminaciones o complicaciones de múltiples exones particulares.

Las alteraciones secuenciales más leves precisan ante todo la utilización de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), que permite practicar amplificaciones y análisis genéticos con rapidez. Es más, gracias a la PCR es posible llevar a cabo análisis genéticos y de mutaciones con una pequeña cantidad de DNA extraída de los leucocitos o de células aisladas, células bucales o raíces capilares. Las mutaciones puntuales se pueden detectar con muy diversos métodos (cuadro 62-9); la mayoría se basa en el reconocimiento de apareamientos incorrectos entre dúplex de ácidos nucleicos, en la separación electroforética del DNA monocatenario o bicatenario o en la secuenciación de fragmentos de DNA amplificados mediante la PCR. La secuenciación del DNA se realiza directamente con productos de la PCR o con fragmentos clonados en vectores plasmídicos y amplificados en células anfitrionas bacterianas.

La reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) detecta la ausencia o la reducción de la expresión de mRNA debida a un alelo mutado. Las pruebas de truncamiento de proteínas (*protein truncation tests*, PTT) se emplean para detectar el amplio abanico de mutaciones que determinan la terminación prematura de un polipéptido durante su síntesis. El cDNA aislado se transcribe y se traduce *in vitro* y las proteínas se analizan mediante electroforesis sobre gel. A través de la comparación de la movilidad electroforética con las proteínas de tipo silvestre se localizan los mutantes truncados.

Gran parte de los métodos diagnósticos tradicionales se basa en un gel. Se están desarrollando con rapidez nuevas tecnologías para el análisis de mutaciones, la cartografía genética y la obtención de los perfiles de expresión del mRNA. Las tecnologías basadas en los chips de DNA permiten hibridar el DNA o el RNA con cientos de miles de sondas a la vez. Se están empleando en clínica micromatrices para analizar las mutaciones de diversos genes causantes de enfermedades humanas, así como para identificar variaciones de las secuencias víricas. Estas tecnologías, unidas a los conocimientos adquiridos con el Proyecto del Genoma Humano, sientan las bases para pasar de los análisis de un solo gen a los análisis de todo el genoma. Están en fase de perfeccionamiento tecnologías de secuenciación más rápidas y baratas y se prevé que antes de que transcurran 10 años se podrá contar con la técnica de secuenciar todo el genoma de una persona con un costo de 1 000 dólares o menos. Se espera que el hecho de contar con información integral de la secuencia de un individuo tendrá enorme trascendencia en el cuidado médico y las estrategias de prevención, pero también plantea problemas éticos y legales, debido a la forma en que la información podría ser usada por compañías de seguros y por los patrones.

En la figura 62-14 se presenta un algoritmo general para el análisis mutacional. Nunca se insistirá demasiado en la importancia de que el fenotipo clínico se muestre en detalle, ya que el médico también debe considerar la posibilidad de heterogeneidad genética y fenocopia. Si el fenotipo sugiere que existen algunos genes que podrían intervenir (llamados candidatos) habrá que analizarlos de manera directa. Después de identificar una mutación resulta esencial demostrar que se segrega con el fenotipo. La definición funcional de las nuevas mutaciones es una labor lenta y difícil y puede obligar a la práctica de análisis *in vitro* o al uso de modelos transgénicos para corroborar la importancia de la alteración genética.

En la actualidad es posible, por medio del análisis directo de DNA, el *diagnóstico prenatal* de innumerables enfermedades de origen genético, en situaciones en que existe alto riesgo de que ocurran algunos trastornos. La *amniocentesis* consiste en la extracción de un pequeño volumen de líquido amniótico, por lo común a las 16 semanas de la gestación. Se recogen células que se envían a análisis de cariotipo para detectar FISH y a análisis mutacional de genes escogidos. Las indicaciones principales del procedimiento son una edad mayor de 35 años, anormalidades en la prueba sérica con marcador triple (fetoproteína alfa, gonadotropina coriónica humana beta, proteína plasmática A propia del embarazo o estriol no conjugado), el antecedente familiar de anormalidades cromosómicas o un trastorno mendeliano en que sea factible la práctica de métodos genéticos. El diagnóstico

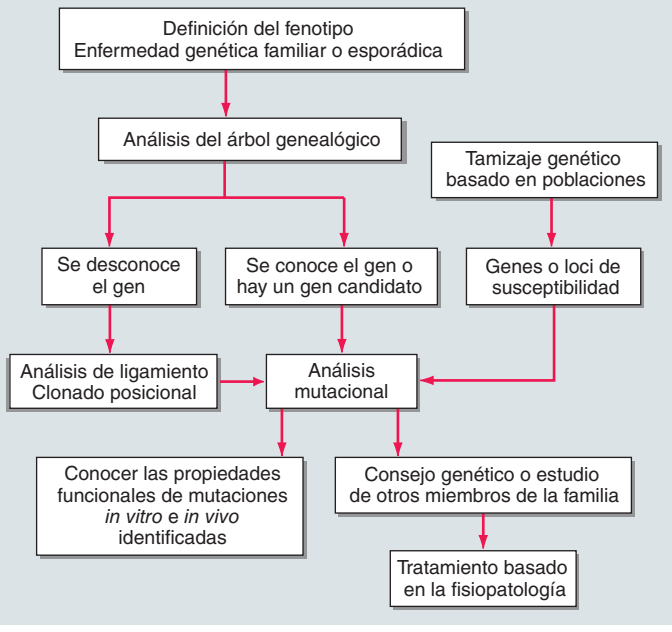

FIGURA 62-14. Estudio de las enfermedades genéticas.

CUADRO 62-9 MÉTODOS UTILIZADOS PARA LA DETECCIÓN DE MUTACIONES

	Principio	Tipo de mutación detectada
Técnicas más usadas		
Análisis citogenético	Imagen visual única de diversos cromosomas	Anormalidades numéricas o estructurales en cromosomas
Hibridación *in situ* fluorescente (FISH)	Hibridación a cromosomas con sondas marcadas con fluorescencia	Anormalidades numéricas o estructurales en cromosomas
Inmunotransferencia de Southern	Hibridación con sonda genómica o sonda de cDNA después de digestión de DNA de alto peso molecular	Eliminaciones, inserciones, redisposición, expansiones de repeticiones de tripletes, amplificación, todo de gran magnitud
Reacción en cadena de la polimerasa (PCR)	Amplificación del segmento de DNA	Expansión de repeticiones en triplete, número variable de repeticiones en tándem (VNTR), redisposiciones génicas, translocaciones; preparar DNA para otros métodos mutacionales
PCR de transcriptasa inversa (RT-PCR)	Transcripción inversa, amplificación del segmento DNA → ausencia o disminución de la transcripción de mRNA	Analiza la secuencia de mRNA expresado (cDNA); detecta pérdida de expresión
Secuenciación de DNA	Secuenciación directa de productos de PCR Secuenciación de segmentos de DNA clonados dentro de plásmidos vectores	Mutaciones puntuales, eliminaciones e inserciones pequeñas
Polimorfismo con restricción de fragmento (RFLP)	Detección de un perfil de restricción alterada de DNA genómico (inmunotransferencia de Southern) o productos de PCR	Mutaciones puntuales, eliminaciones e inserciones pequeñas
Otras técnicas		
Polimorfismo conformativo monocatenario (SSCP)	PCR de segmentos de DNA: las mutaciones originan cambios de conformación y alteración de la movilidad	Mutaciones puntuales, eliminaciones e inserciones pequeñas
Electroforesis en gradiente de gel desnaturalizado (DGGE)	PCR de un segmento de DNA: las mutaciones ocasionan cambios de conformación y alteración de la movilidad	Mutaciones puntuales, eliminaciones e inserciones pequeñas
Separación de RNAsa	Separación de desigualdad entre la secuencia mutada y la natural	Mutaciones puntuales, eliminaciones e inserciones pequeñas
Hibridación específica de oligonucleótido (OSH)	Hibridación de productos de PCR a oligonucleótidos naturales o mutados, inmovilizados y micromatrices multigénicas (chips) o laminillas	Mutaciones puntuales, eliminaciones e inserciones pequeñas
Microconjuntos	Hibridación de productos de PCR hasta la forma de oligonucleótidos naturales o mutados	Mutaciones puntuales, eliminaciones e inserciones pequeñas Genetipificación de SNP
Prueba de truncamiento de proteína (PTT)	Transcripción/traducción de cDNA aislados de una muestra de tejido	Mutaciones que culminan en truncamientos prematuros
Pirosecuenciación	Amplificación clonal de fragmentos únicos de DNA en micropartículas seguido de secuenciación masiva en paralelo	Secuenciación de genomas completos de microorganismos y resecuenciación de amplicones
Amplificación con sonda que depende de ligadura múltiple (MLPA)	Cuantificación de amplicones generados por PCR, que refleja el número de copias de una secuencia específica de DNA	Variaciones en el número de copias

Nota: SSCP, polimorfismo conformativo monocatenario (*single-strand conformational polymorphism*); DGGE, electroforesis en gradiente de gel desnaturalizado (*denaturing gradient gel electrophoresis*); MLPA, amplificación con sonda que depende de ligadura múltiple (*multiplex ligation-dependent probe amplification*).

prenatal también se puede realizar mediante la *obtención de muestras de vellosidades coriónicas* (*chorionic villus sampling*, CVS), en la que se extrae una cantidad pequeña del corion por vía transcervical o transabdominal, para estudio histopatológico. Los cromosomas y el DNA obtenidos de tales células se envían para la práctica de análisis citogenéticos y mutacionales. La CVS puede realizarse entre la novena y la duodécima semanas de la gestación, es decir, una fecha más temprana que la amniocentesis, lo cual pudiera ser importante si existe la posibilidad de interrumpir la gestación. En etapa ulterior del embarazo, hacia las 18 semanas de gestación, la obtención percutánea de sangre del cordón umbilical (*percutaneous umbilical blood sampling*, PUBS) permite obtener sangre del feto para cultivo de linfocitos y análisis. En combinación con la fecundación *in vitro* (in vitro *fertilization*, IVF) es posible incluso hacer diagnósticos genéticos en una sola célula extraída del embrión de cuatro a ocho semanas, o analizar el primer cuerpo polar de un ovocito. El diagnóstico antes de la concepción evitará abortos terapéuticos, pero es un procedimiento muy caro, difícil y lento. Por último, debe subrayarse que descartar un trastorno específico por los métodos anteriores no equivale a la seguridad de tener un hijo normal.

Las mutaciones en algunos genes de predisposición al cáncer como *BRCA1* y *BRCA2* permiten identificar a individuos que están expuestos a un mayor peligro de mostrar algún tipo de cáncer, lo cual dará pie a intervenciones para disminuir esos riesgos. La detección de mutaciones constituye un método de diagnóstico y pronóstico importante en el caso de las leucemias y los linfomas. También tiene trascendencia demostrar la presencia o ausencia de mutaciones y polimorfismos en el campo de rápida evolución que es la farmacogenómica, incluida la identificación de diferencias en la respuesta a fármacos o a su metabolismo, en función de la dote genética. Por ejemplo, la 6-mercaptopurina y la azatioprina son fármacos citotóxicos e inmunosupresores de uso muy frecuente; son metabolizados por la metiltransferasa de tiopurina (*thiopurine methyltransferase*, TPMT), enzima con actividad variable que en 10% de personas de raza blanca se acompaña de polimorfismos genéticos y de deficiencia completa en uno de cada 300 individuos. Las personas con actividad intermedia o deficiente de TPMT están en riesgo de mostrar reacciones tóxicas excesivas, incluida una mielosupresión letal. La definición de tales polimorfismos permite modificar las dosis de mercaptopurina con base en el genotipo de TPMT. La farmacogenómica permitirá individualizar cada vez más la farmacoterapia, mejorar la eficacia de fármacos, disminuir los efectos adversos y brindar atención farmacéutica con eficacia proporcional al costo.

LECTURAS ADICIONALES

Altshuler D et al: for The International HapMap Consortium: A haplotype map of the human genome. Nature 437:1299, 2005

Guttmacher AE, Collins FS: Realizing the promise of genomics in biomedical research. JAMA 294:1399, 2005

——— et al: The family history—more important than ever. N Engl J Med 351:2333, 2004

Rockman MV, Kruglyak L: Genetics of global gene expression. Nat Rev Genet 7:862, 2006

Roden DM et al: Pharmacogenomics: Challenges and opportunities. Ann Intern Med 145:749, 2006

Service RF: Gene sequencing. The race for the $1000 genome. Science 311:1544, 2006

Wolfsberg TG et al: A user's guide to the human genome. Nat Genet 35(Suppl 1): 2003

63 Trastornos cromosómicos

Terry Hassold, Stuart Schwartz

En la especie humana el número diploide normal de cromosomas es de 46, que consisten en 22 pares de cromosomas autosómicos (numerados de 1 a 22 por tamaño decreciente) y un par de cromosomas sexuales (XX en las mujeres y XY en los varones). Se calcula que el genoma contiene entre 30 000 y 40 000 genes y que el autosoma más pequeño alberga entre 200 y 300 genes. No es de extrañar que las duplicaciones o deleciones (supresiones) de cromosomas, incluso de pequeños segmentos, tengan implicaciones profundas en la expresión génica normal y culminen en anormalidades graves del desarrollo y fisiológicas.

Las desviaciones del número o de la estructura de los 46 cromosomas humanos son muy comunes, pese a tener repercusiones nocivas graves. Se calcula que se producen trastornos cromosómicos en 10 a 25% de los embarazos. Constituyen la principal causa de muerte fetal y, entre las gestaciones que llegan a término, la razón principal de malformaciones congénitas y retraso mental.

En los últimos años la citogenética ha pasado de emplear una metodología citogenética convencional a aplicar una combinación de técnicas citogenéticas y moleculares. La hibridación *in situ* por fluorescencia (*fluorescence* in situ *hybridization,* FISH) y las tecnologías citogenéticas y moleculares relacionadas, consideradas antiguamente dominio exclusivo de los laboratorios de investigación, se han incorporado a la práctica diaria en los laboratorios clínicos. Por consiguiente, cada vez se valora más la importancia de las anomalías citogenéticas constitucionales "sutiles", como las microdeleciones (microsupresiones) y los trastornos por la impronta genómica, además de las transposiciones y las alteraciones del número cromosómico.

OBSERVACIÓN DE LOS CROMOSOMAS

ANÁLISIS CITOGENÉTICO CONVENCIONAL

En teoría, es posible obtener preparados cromosómicos de cualquier tejido que se divida activamente deteniendo las células en la metafase, el estadio del ciclo celular en el que los cromosomas alcanzan su condensación máxima. En la práctica, sin embargo, sólo se emplea un pequeño número de tejidos para los análisis cromosómicos: amniocitos o vellosidades coriónicas para los análisis prenatales; y sangre, médula ósea o fibroblastos cutáneos para los estudios posnatales. Las muestras de sangre, de médula ósea y de las vellosidades coriónicas se procesan mediante técnicas de cultivo a corto plazo cuyos resultados se obtienen en uno a tres días. El análisis de los demás tejidos precisa cultivos prolongados que requieren una a tres semanas de procesamiento antes de poder proceder al análisis citogenético.

Las células se aíslan en la metafase o la prometafase y se tratan por métodos químicos o enzimáticos hasta identificar las "bandas" cromosómicas **(fig. 63-1)**. El análisis del número de cromosomas de una célula y la distribución de las bandas en cada cromosoma permiten identificar las anomalías numéricas o estructurales. Esta estrategia resulta útil para caracterizar el complemento cromosómico normal y para estimar la incidencia y los tipos principales de anomalías cromosómicas.

Cada cromosoma humano contiene dos estructuras especializadas: un centrómero y dos telómeros. El centrómero, o constricción primaria, divide al cromosoma en dos brazos, corto (p) y largo (q), y se ocupa de la segregación cromosómica durante la división celular. Los telómeros, o extremos cromosómicos, actúan a modo de caperuza de los brazos p y q y permiten la replicación del DNA en los extremos de los cromosomas. Antes de la replicación del DNA, cada cromosoma consta de una sola cromátide de la doble hélice del DNA. Tras la replicación del DNA y durante la fase posterior previa a la división celular (incluida la metafase, normalmente cuando se observan los cromosomas), cada cromosoma está formado por dos cromátides hermanas idénticas (fig. 63-1).

CITOGENÉTICA MOLECULAR

La introducción de los métodos de FISH a finales de 1980 revolucionó el campo de la citogenética. En principio, la FISH es similar a otros métodos de hibridación DNA-DNA. La sonda se marca con un hapteno, como biotina o digoxigenina, que permite su detección con un fluoróforo (p. ej., FITC o rodamina). Después de la hibridación, la muestra se tiñe de nuevo y se observan los preparados con ayuda de un microscopio para fluorescencia.

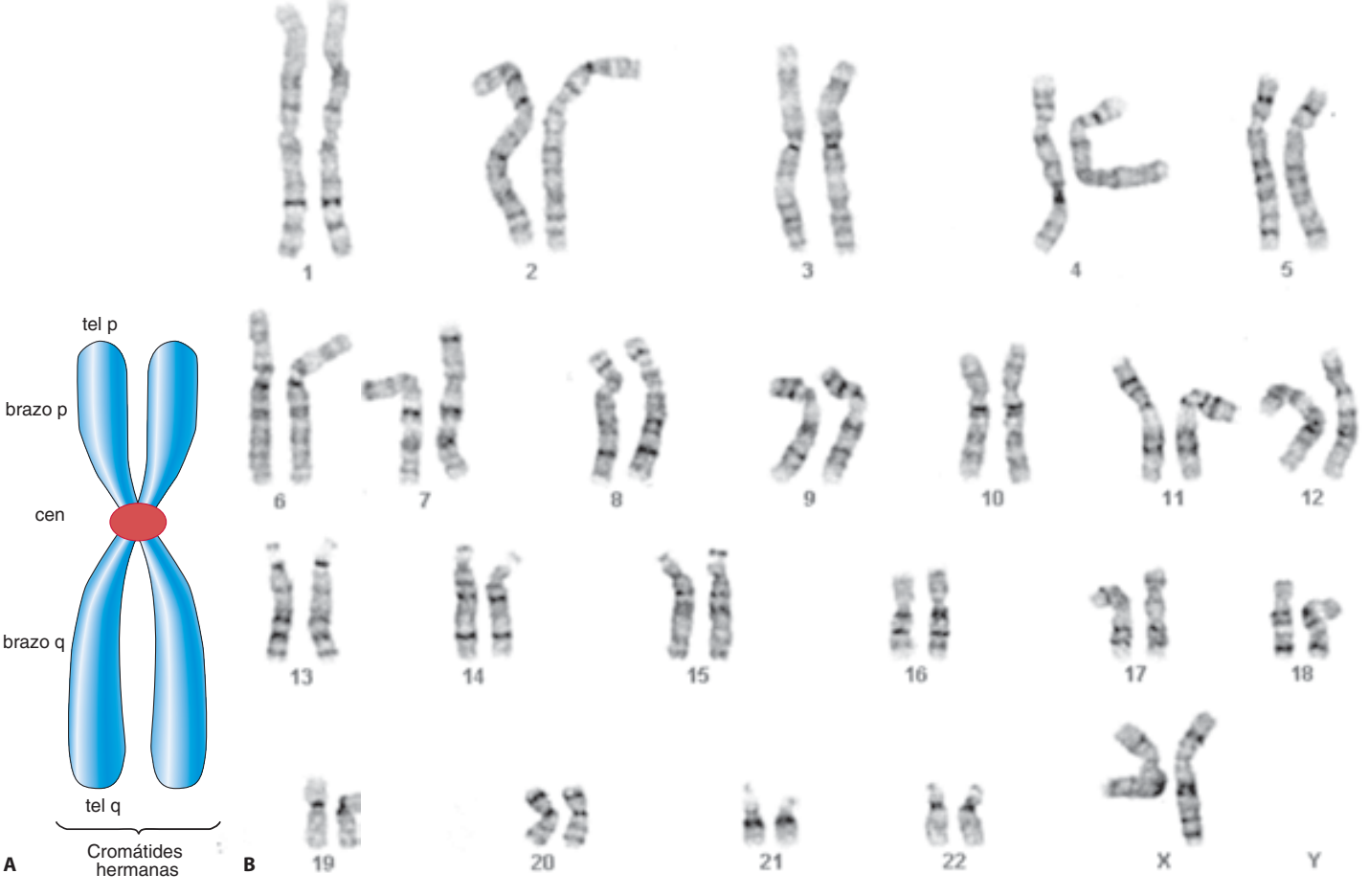

FIGURA 63-1. *A.* Modelo del cromosoma humano, en el que se muestra el centrómero (cen), los brazos largo (q) y corto (p) y los telómeros (tel). ***B.*** Cariotipo (bandas G) de una mujer normal (46,XX).

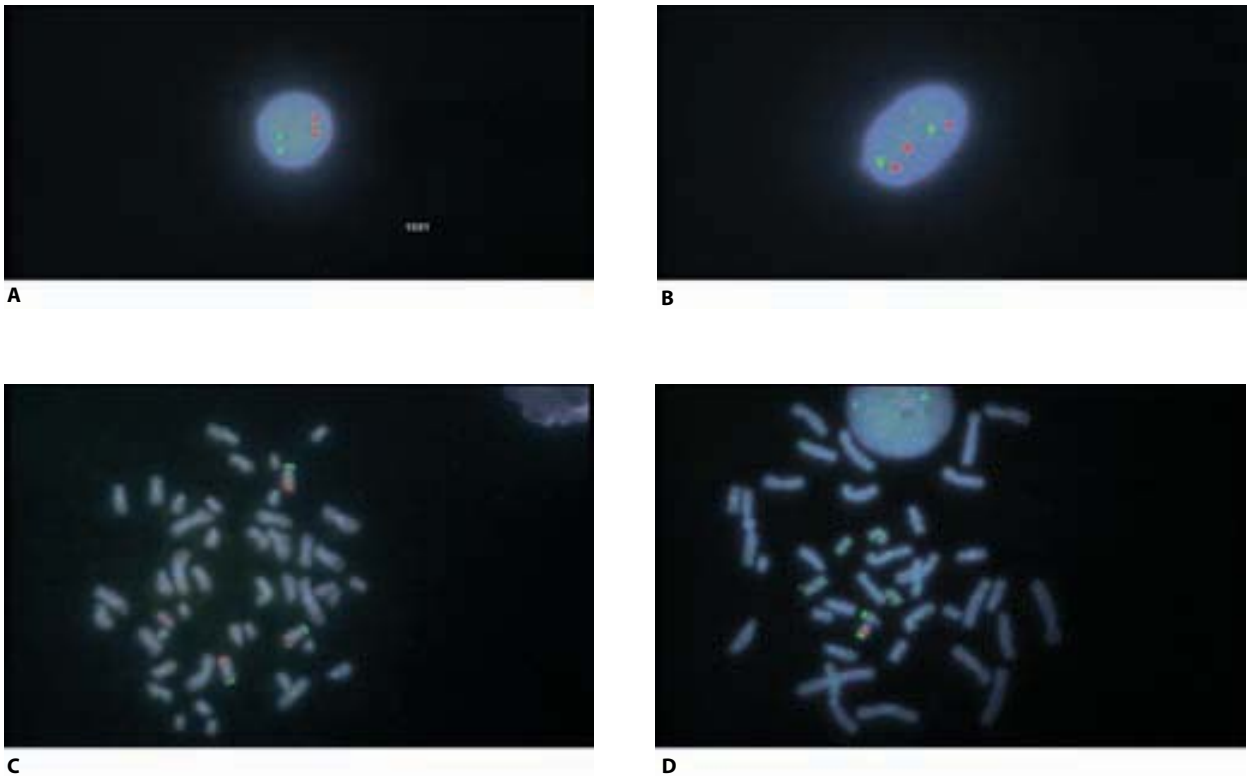

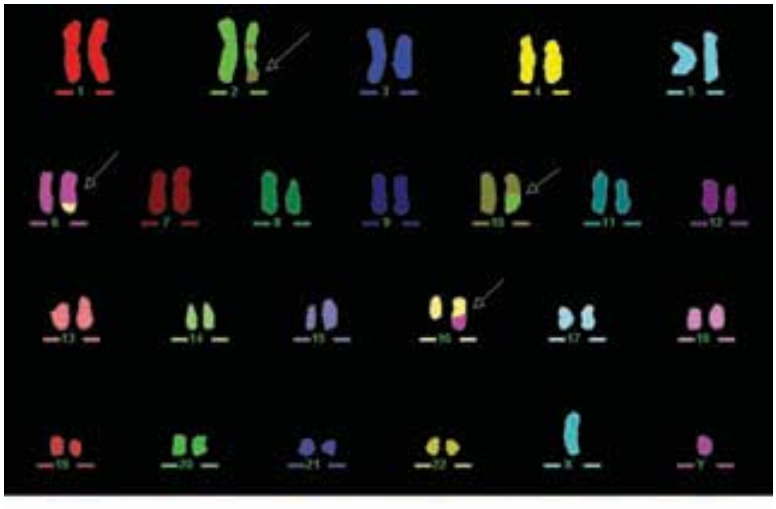

FIGURA 63-2. Ejemplos de aplicaciones diferentes de la hibridación *in situ* por fluorescencia (FISH) en preparados en metafase e interfase de células de humanos. ***A, B.*** Detección de aneuploidía: FISH de interfase que utiliza sondas de secuencias "únicas" o intrínsecas del cromosoma 13 (verde) y el 21 (rojo) de células en interfase, obtenidas de preparados directos con líquido amniótico. En "A" (célula normal) se identifican dos señales correspondientes a cromosomas 13 y 21; en "B" se observan tres señales del cromosoma 21, lo cual denota trisomía 21 en el feto. ***C.*** Detección de aneuploidía: FISH bicromática con sondas de telómero obtenidas del brazo corto (verde) y el largo (rojo) del cromosoma 8. La hibridación con las sondas mencionadas indica fluorescencia en ambas, con tres cromosomas separados, lo cual denota la presencia de trisomía 8 en el sujeto. ***D.*** Detección de microdeleción (microsupresión). Se utiliza FISH bicromático para detectar una microdeleción del cromosoma 22, en el síndrome velocardiofacial (VCF). En ambos cromosomas 22 se observa una sonda para ARSA (locus en la porción distal del cromosoma 22, visualizado en la forma de una señal verde). Sin embargo, hay hibridación sólo del cromosoma normal de la sonda correspondiente a TUPLE1 (locus dentro de la región VCF del cromosoma 22, que se observa en color rojo). ***E.*** Definición de redisposiciones estructurales: se utiliza M-FISH (FISH multicolor) para detectar una redisposición cromosómica compleja que abarca la translocación (transposición) entre los cromosomas 6 y 16 y también la transposición y la inversión entre los cromosomas 2 y 10.

Tipos de sondas para FISH. Se cuenta con una variedad de sondas para la hibridación *in situ* por fluorescencia, como las sondas para pintar cromosomas concretos (bibliotecas cromosómicas), las sondas de repetición y sondas de copia simple o única (fig. 63-2). Las bibliotecas cromosómicas se hibridan con secuencias que abarcan la totalidad del cromosoma del que derivan y, por eso, sirven para "pintar" los cromosomas por separado.

Las *sondas de repetición* reconocen las secuencias ampliadas de DNA presentes en los cromosomas. Las más comunes son las sondas de DNA satélite alfa, complementarias de las secuencias de DNA situadas en las regiones centroméricas de todos los cromosomas humanos. En la actualidad se cuenta con un amplio número de *sondas de copia simple* comercializadas u obtenidas a raíz del Proyecto del Genoma Humano. Algunas de estas sondas miden tan sólo 1 kb, aunque normalmente se empaquetan en cósmidos (40 kb), cromosomas artificiales bacterianos (*bacterial artificial chromosomes*, BAC) o clones P1 (de 100 a 200 kb) o cromosomas artificiales de levadura (*yeast artificial chromosomes*, YAC) (entre 1 y 2 Mb). Muchas sondas se pueden obtener en el comercio, incluidas algunas para identificar síndromes de microsupresión y para regiones subteloméricas de cromosomas determinados.

Aplicaciones de la FISH. Casi todas las aplicaciones de la FISH incorporan la hibridación de una o dos sondas para completar las técnicas convencionales de bandeo cromosómico. A este respecto, las técnicas FISH pueden utilizarse para identificar cromosomas concretos, para caracterizar duplicaciones o supresiones nuevas y para identificar y explicar reordenamientos cromosómicos sutiles. No obstante, se emplean en particular para detectar microsupresiones (véase más adelante en el presente capítulo). Aunque los estudios citogenéticos convencionales permiten detectar algunas de estas microsupresiones, resulta esencial encontrarlas en un primer momento o confirmarlas mediante técnicas FISH. De hecho, gracias a la disponibilidad de sondas FISH adecuadas ha aumentado notablemente la detección de los síndromes ya mencionados.

Las células se pueden analizar en diversos estadios, además de la metafase de FISH. El análisis durante la interfase, por ejemplo, permite establecer un diagnóstico rápido cuando no se cuenta con preparados de cromosomas metafásicos (p. ej., análisis del líquido amniótico en la interfase). Con los análisis durante la interfase se examina un mayor número de células y se investiga la organización nuclear; además, dan resultados si las células no llegan a la

metafase. Un tipo especial de análisis interfásico consiste en la aplicación de FISH a secciones incluidas en parafina, con lo que se preserva la estructura del tejido.

El uso de FISH interfásica se ha extendido recientemente, en especial a los análisis de muestras de amniocentesis. Estos estudios se efectúan con líquido amniótico sin cultivar, de ordinario, con ayuda de sondas de DNA específicas para los cromosomas más comunes de las trisomías (cromosomas 13, 18, 21 así como X y Y). Este tipo de estudios se lleva a cabo con rapidez (24 a 72 h) y confirma alrededor de 60% de las anomalías detectadas antes del parto. Otro campo en el que se utilizan de forma sistemática los análisis interfásicos es la citogenética oncológica (cap. 79). Existen muchas transposiciones específicas de un lugar que se vinculan con tipos concretos de procesos malignos. Por ejemplo, se cuenta con sondas para el oncogén de Abelson (Abl) y para la región de agrupación de los puntos de rotura (*breakpoint cluster region*, bcr) que intervienen en la leucemia mieloide crónica (*chronic myelogenous leukemia*, CML). Estas sondas están marcadas con rojo y verde, respectivamente; la fusión de estos genes en la CML origina una combinación de los colores fluorescentes y adopta el aspecto de una señal de hibridación amarilla.

Además de los análisis FISH metafásicos e interfásicos convencionales, se ha desarrollado un repertorio de técnicas más potentes para algunos análisis, como las técnicas de FISH multicolor, el pintado inverso, la hibridación genómica comparativa y la FISH con fibra. Las técnicas de *cariotipificación espectral* (*spectral karyotyping*, SKY) y de FISH multicolor (m-FISH) se basan en sondas marcadas de manera combinada para crear un color distinto de cada cromosoma. Esta tecnología resulta de utilidad para identificar el material cromosómico desconocido (como marcadores de las duplicaciones), pero se aplica ante todo a los reordenamientos complejos apreciados en las muestras de cáncer.

La *FISH con fibra* es una técnica en la que se estiran los cromosomas con distintos métodos. Proporciona una resolución analítica mayor que las técnicas FISH más convencionales.

La *hibridación genómica comparativa* (*comparative genomic hybridization*, CGH) es un método que se aplica si sólo se cuenta con DNA de la muestra de interés. Toda la muestra de DNA objeto del estudio se marca con un color determinado (p. ej., verde) y la muestra normal de DNA de control, con otro (p. ej., rojo). Se mezclan en cantidades iguales y se hibridan con los cromosomas metafásicos normales. Se analiza la proporción de rojo y de verde con la ayuda de un programa informático, que determina dónde gana o pierde material el DNA analizado. Esta técnica es útil para los análisis tumorales, en concreto, cuando no resulta posible el análisis citogenético.

Una extensión de CGH permite albergar esperanzas de que redunde en progresos importantes en la exploración de los cromosomas de humanos. De manera específica, la creación de "conjuntos" de CGH utiliza protocolos similares a la técnica estándar, excepto que el DNA en estudio es hibridado con varias moléculas de DNA que son dispuestas en "conjuntos" o distribuciones en vez de ser hibridadas hasta la forma de cromosomas normales. Según el tipo de distribución o conjunto (muchos se elaboran por empleo de BAC u oligonucleótidos), la resolución puede llegar a 150 kb, cifra mayor que la obtenida con el análisis cromosómico corriente. La tecnología en cuestión se ha utilizado para estudiar desequilibrios cromosómicos crípticos en individuos con retardo psíquico y múltiples anomalías congénitas, y en el diagnóstico prenatal. También se ha utilizado para detectar microsupresiones y microduplicaciones en el cáncer y en trastornos genómicos que no habían sido identificados. La técnica está en fase de perfeccionamiento, pero se prevé que en un futuro cercano muy probablemente se le utilizará de manera más amplia.

INDICACIONES DEL ANÁLISIS CITOGENÉTICO

Las indicaciones primarias para realizar el análisis cariotípico varían con la etapa del desarrollo, la edad del producto de la concepción y el individuo en estudio. Encuentra una aplicación especialmente importante en el diagnóstico prenatal (en particular en el caso de embarazos en mujeres añosas), en la búsqueda de anormalidades cromosómicas en vellosidades coriónicas de fetos del primer trimestre, o en el líquido amniótico de fetos del segundo trimestre. También se examinan muestras de tejido obtenidas de fetos abortados de manera espontánea o mortinatos, en busca de anormalidades cromosómicas. Se ha utilizado con frecuencia creciente la citogenética de interfase (con empleo de FISH) para analizar blastómeros individuales de embriones previos a la implantación (y embarazos de fecundación *in vitro*); la técnica anterior permite detectar aneuploidía o embriones con desequilibrio estructural, o en el caso de enfermedades ligadas al sexo, e identificar productos de sexo masculino; los embriones de ese tipo no deben utilizarse para lograr embarazos.

En lactantes y niños se estudia la sangre periférica, con mayor frecuencia de personas con anormalidades fenotípicas específicas. Por ejemplo, cabe utilizar el análisis cariotípico para confirmar o descartar algún síndrome cromosómico específico (como trisomía 21); en sujetos con retraso psicomotor inexplicado, con rasgos dismórficos o sin ellos; en casos de enfermedades monogénicas vinculadas con retardo mental, rasgos dismórficos o ambas características y con anormalidades de diferenciación y desarrollo sexual.

En adultos es posible estudiar la sangre periférica en casos de infecundidad o aborto espontáneo repetitivo, porque las anormalidades cromosómicas a veces culminan en detención meiótica o en la producción de gametos con desequilibrios genéticos. Una rama importante de la citogenética se ocupa de los análisis de médula ósea, sangre periférica no estimulada y ganglios en relación con tumores, dado que las anormalidades cromosómicas son un signo frecuente en relación con leucemia, linfoma y tumores sólidos (cap. 79).

ANÁLISIS CITOGENÉTICOS PARA EL DIAGNÓSTICO PRENATAL

La gran parte de los estudios de diagnóstico prenatales se efectúan para descartar alguna anomalía cromosómica, aunque también cabe la posibilidad de propagar las células con el fin de practicar estudios bioquímicos o análisis moleculares del DNA. Se usan tres procedimientos para obtener muestras destinadas al diagnóstico prenatal: amniocentesis, extracción de muestras de vellosidades coriónicas (*chorionic villus sampling*, CVS) y extracción de muestras de sangre fetal. La amniocentesis constituye el procedimiento más común y se efectúa normalmente entre las semanas 15 y 17 de gestación. A veces, se efectúa una amniocentesis precoz entre las semanas 12 y 14 para obtener resultados inmediatos, aunque se obtiene menos líquido. La amniocentesis precoz conlleva un mayor riesgo de aborto espontáneo y de lesiones fetales pero proporciona resultados en las primeras fases del embarazo.

La inmensa mayor parte de las amniocentesis se lleva a cabo cuando la edad de la madre es avanzada, lo que supone el correlato más conocido de la trisomía (véase más adelante en este capítulo). Otras razones para solicitar una amniocentesis consisten en un resultado anómalo del "análisis de los tres o los cuatro marcadores" o en la detección de anomalías ecográficas. Para el análisis de los tres marcadores se cuantifican las cifras de gonadotropina coriónica humana, fetoproteína alfa y estriol no conjugado (y, en la técnica cuádruple, inhibina) del suero materno y se emplean para ajustar el riesgo de trisomía 21 o trisomía 18 previsto según la edad materna. Ciertas anomalías ecográficas detectadas hacia la mitad del embarazo también se asocian en ocasiones a defectos cromosómicos. Si aparece una anomalía ecográfica inespecífica, el riesgo aproximado de que exista un defecto cromosómico corresponde a casi 16%. En el **cuadro 63-1** se enumera un conjunto de asociaciones entre las alteraciones cromosómicas y los tipos específicos de datos ecográficos anormales.

La extracción de muestras de vellosidades coriónicas constituye el segundo procedimiento más frecuente de diagnóstico genético prenatal. Se efectúa por lo común entre las semanas 10 y 12 de gestación, por lo que permite una detección más temprana de cualquier anomalía y, si se desea, una interrupción más inocua del embarazo. Este procedimiento es relativamente inocuo (abortos espontáneos <0.5 a 1%). La CVS sólo se puede realizar durante un periodo muy limitado de la gestación, ya que si se realiza antes de la semana 10 de gestación aumenta el riesgo de que el feto sufra defectos en las extremidades. Para la CVS se introduce un catéter a través de la vagina y se aspiran unos 25 mg de vellosidades del corion frondoso (la porción fetal de la placenta). Si se añade colquicina directamente a los citotrofoblastos en rápida proliferación, se obtienen resultados en 24 a 48 h. Los resultados de estos procedimientos deben confirmarse con análisis de las células mesenquimatosas cultivadas ya que al proceder del feto son más fiables.

La toma percutánea de muestras de sangre umbilical (*percutaneous umbilical blood sampling*, PUBS) es un método para obtener sangre fetal durante el segundo y tercer trimestres de la gestación. De ordinario, se lleva a cabo cuan-

CUADRO 63-1 FRECUENCIA DE LAS CROMOSOMOPATÍAS IDENTIFICADAS POR LAS ANOMALÍAS REGISTRADAS DURANTE LA ECOGRAFÍA

	Cromosomopatías (frecuencia)	
Resultado de la ecografía	**Promedio, %**	**Intervalo en los distintos estudios, %**
Ecografía anormal (sin especificar)	16	13–35
Onfalocele	39	26–54
Higroma quístico	68	46–78
Cardiopatía congénita	30	8–40
Quiste del plexo coroideo	5	4–10

do se detectan anomalías ecográficas al final del segundo trimestre. También se emplea cuando resulta necesario aclarar algún resultado citogenético de la amniocentesis, como la detección de mosaicismo.

ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS

LOS CROMOSOMAS EN LA DIVISIÓN CELULAR

Para comprender la causa de las anomalías cromosómicas o cromosomopatías resulta esencial revisar los movimientos de los cromosomas durante la división celular. En los tejidos somáticos, los cromosomas se replican durante la fase S del ciclo celular, por lo que cada cromosoma replicado está formado por dos cromátides hermanas idénticas. Cuando la célula comienza la mitosis, cada uno de los 46 cromosomas se alinea en la placa metafásica con el centrómero orientado hacia los polos opuestos del huso (fig. 63-3). Durante la anafase se separan las cromátides hermanas; cada célula hija recibe una cromátide hermana de cada uno de los 46 cromosomas.

La segregación cromosómica resulta más complicada en la división de las células germinales, ya que el número de cromosomas debe reducirse de 46 a 23 en los espermatozoides y óvulos maduros. Esto se consigue en dos ciclos de división o meiosis: I y II (fig. 63-3). En la primera parte de la meiosis (I) se emparejan los cromosomas homólogos e intercambian material genético; a continuación, se alinean en la placa metafásica y, por último, se separan. Así, al final de la primera parte, sólo aparecen 23 de los 46 cromosomas originales en cada una de las dos células hijas. La segunda división de la meiosis (II) sucede de inmediato a la primera y constituye en esencia una "mitosis haploide", durante la cual se separan las cromátides hermanas en cada uno de los 23 cromosomas.

Aunque los fundamentos de la meiosis coinciden en ambos sexos, existen diferencias importantes, en especial por lo que se refiere al momento concreto en que se producen las divisiones meióticas. En los varones la meiosis comienza en la pubertad y se prolonga durante toda su vida; en las mujeres, en cambio, la meiosis se inicia antes del nacimiento, cuando los ovocitos atraviesan los primeros estadios de la primera división de la meiosis (I), aunque se detienen a la mitad de la profase. En el momento del parto se interrumpe la primera división meiótica de los ovocitos, que se completa muchos años después, tras la ovulación, cuando los ovocitos pasan a la metafase de la segunda división meiótica; si resulta fecundado, el ovocito completa la segunda división meiótica. Así, en las mujeres, la primera división meiótica dura por lo menos 10 o 15 años o, incluso, hasta 40 o 45. Es muy probable que el aumento de la incidencia de trisomía con la edad materna obedezca a este proceso de división celular extremadamente largo.

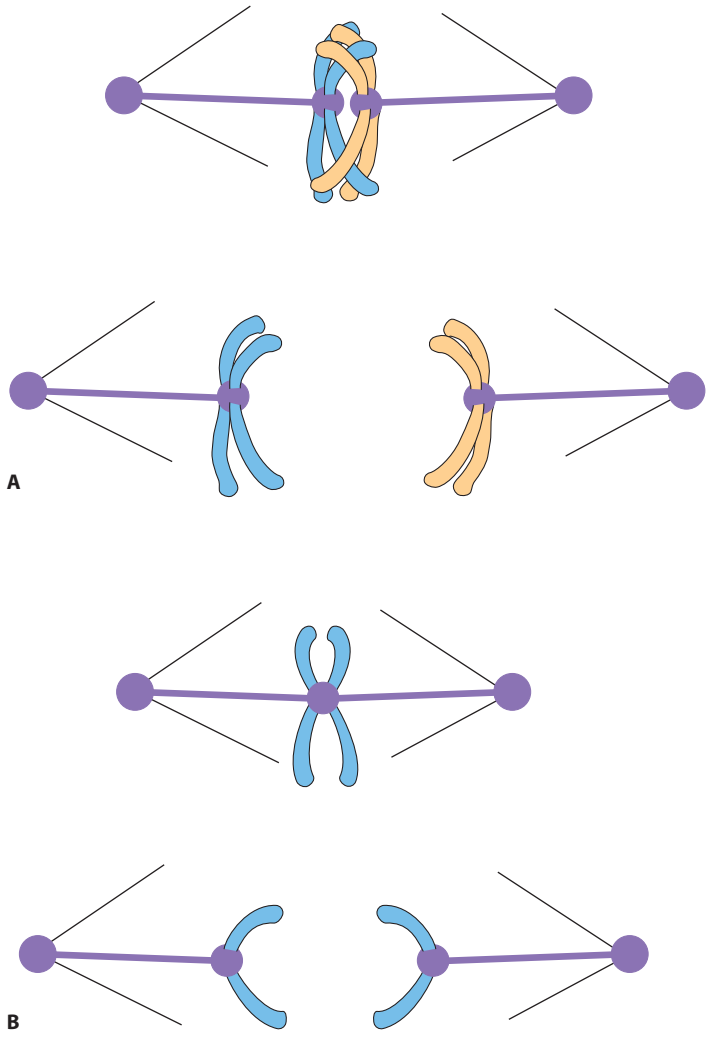

FIGURA 63-3. Segregación cromosómica en la meiosis. *A.* En la primera división (I), cada uno de los 23 pares de cromosomas encuentra su "pareja" u homólogo e intercambia material genético (se recombina) con él. Durante la metafase, cada par homólogo se alinea en la placa ecuatorial. En la anafase, cada miembro de la pareja homóloga se separa de su pareja. Así pues, al final de la primera división meiótica, cada célula hija contiene 23 cromosomas, cada uno formado por dos cromátides hermanas. ***B.*** En la segunda división (II), cada cromosoma se alinea en la placa metafásica y en la anafase cada una de las dos cromátides hermanas se separa de la otra. Por consiguiente, al final de la segunda división, cada célula hija (p. ej., el ovocito o el espermatocito) contiene 23 cromosomas y cada uno de ellos está formado por una cromátide hermana. En la mitosis, los cromosomas se comportan igual que durante la segunda división meiótica, salvo que las células somáticas contienen 46 cromosomas en vez de los 23 de la célula germinal.

INCIDENCIA Y TIPOS DE CROMOSOMOPATÍAS

Los errores durante la meiosis o en las divisiones precoces son sumamente frecuentes. Por ejemplo, en 10 a 25% de los embarazos comportan alguna anomalía cromosómica. Un amplio porcentaje de ellos se interrumpe en los primeros estadios de la gestación. No obstante, incluso entre los embarazos reconocidos clínicamente, casi 10% de los fetos presentan algún desequilibrio cromosómico. La incidencia de los distintos tipos de anomalías cromosómicas se resumen en el cuadro 63-2, agrupados en función de los tres tipos de embarazos reconocidos en la clínica: abortos espontáneos, nacidos muertos y nacidos vivos. Las anomalías más comunes son numéricas y consisten en fetos con cromosomas adicionales (trisomía) o ausentes (monosomía) o con uno (triploidía) o dos (tetraploidía) grupos adicionales de cromosomas. Las cromosomopatías de tipo estructural son menos frecuentes, aunque algunos de los trastornos cromosómicos con mayor importancia clínica se basan en reordenamientos estructurales (véase más adelante en el presente capítulo).

La anomalía más común es, con mucho, la trisomía, que se identifica en alrededor de 25% de los abortos espontáneos y en 0.3% de los recién nacidos. Hoy se conocen trisomías de todos los cromosomas entre embriones o fetos, aunque su frecuencia varía de modo considerable para cada cromosoma. Por ejemplo, la trisomía 16 es sumamente común y constituye casi la tercera parte de todas las trisomías en los abortos espontáneos, mientras que las trisomías 1, 5, 11 y 19 se identifican con menor frecuencia. Existen dos razones que explican esta variación: 1) algunos cromosomas (p. ej., el cromosoma 16) son más propensos a segregarse de forma anormal o a experimentar ausencia de disyunción durante la meiosis que otros, y 2) la capacidad de desarrollo varía enormemente entre las distintas enfermedades trisómicas: algunas de ellas desaparecen al principio de la gestación, mientras que otras duran hasta que se reconocen durante el embarazo clínico y algunas (p. ej., trisomías 13, 18 y 21 y trisomías de los cromosomas sexuales) son compatibles con la supervivencia hasta el parto.

CUADRO 63-2 FRECUENCIA Y DISTRIBUCIÓN DE LAS CROMOSOMOPATÍAS EN DISTINTOS TIPOS DE EMBARAZOS RECONOCIDOS EN CLÍNICA

Cromosomopatía	Frecuencia de la anomalía			Probabilidad de supervivencia hasta el nacimiento, %
	Aborto espontáneo	Nacidos muertos	Nacidos vivos	
Todas las trisomías	25.1	4.0	0.3	5
+13, 18, 21	4.5	2.7	0.14	15
+16	7.5	—	—	0
Monosomía de los cromosomas sexuales (45,X)	8.7	0.1	0.01	1
Triploidía	6.4	0.2	—	0
Tetraploidía	2.4	—	—	0
Anomalías estructurales	2.0	0.8	0.3	45
Total de anomalías	50.0	5.1	0.6	5

SÍNDROMES CROMOSÓMICOS

Aunque la mayor parte de los fetos con anomalías cromosómicas fallecen durante la vida uterina, existen algunas enfermedades compatibles con la supervivencia hasta el parto. Las que mejor se conocen son las anomalías numéricas consistentes en la pérdida o ganancia de cromosomas aislados y las resultantes de alguna transposición desequilibrada. La hibridación *in situ* por fluorescencia y otros tipos de estudios moleculares han permitido identificar dos "nuevos" tipos de cromosomopatías, que se denominan comúnmente *síndromes por microsupresión* y *síndromes de impronta genómica.*

CROMOSOMOPATÍAS NUMÉRICAS

Casi todos los tipos de anomalías numéricas se eliminan durante la vida prenatal, por lo que las únicas que se identifican con cierta frecuencia en los nacidos vivos son las que afectan a los autosomas pequeños y con pocos genes o a los cromosomas sexuales. La más importante en clínica es la trisomía 21, la causa más corriente del síndrome de Down. La incidencia de la trisomía 21 oscila entre 1/600 y 1/1 000 nacidos vivos (dependiendo de la edad materna global de la población y del empleo de pruebas de cribado prenatal) lo que la convierte en la enfermedad cromosómica más común entre los nacidos vivos. Como sucede con casi todas las trisomías, la incidencia de la trisomía 21 guarda una estrecha relación con la edad materna y se incrementa de 1/1 500 nacidos vivos en las mujeres de 20 años hasta 1/30 en las mujeres de 45 o más años.

Además de la trisomía 21, sólo se registran otros dos tipos de trisomías autosómicas (13 y 18) con cierta frecuencia en los nacidos vivos. El índice de incidencia de las trisomías 13 y 18 en los nacidos vivos corresponde a 1/20 000 y 1/10 000, respectivamente. A diferencia de la trisomía 21, que se asocia a una esperanza de vida casi normal, las de tipo 13 y 18 se asocian con la muerte en la lactancia, a menudo durante el primer año de vida.

Existen tres tipos asiduos de trisomía de los cromosomas sexuales, 47,XXX, 47,XXY (síndrome de Klinefelter) y 47,XYY, y cada uno de ellos afecta a 1/2 000 neonatos aproximadamente. De todas las enfermedades trisómicas, estas tres son las que provocan menos complicaciones fenotípicas. De hecho, estas enfermedades trisómicas no suelen detectarse, salvo los casos de esterilidad asociada al síndrome de Klinefelter (cap. 343). El cromosoma Y adicional de la enfermedad 47,XYY es pequeño y contiene muy pocos genes. La mayoría de los genes ligados al cromosoma Y participa en el desarrollo testicular o en la espermatogénesis. Así, el desequilibrio en la dosis de los genes ligados a Y apenas afecta a los demás procesos del desarrollo. El genotipo 47,XYY se asocia con un aumento de la talla. Aún no se ha confirmado su función en el comportamiento antisocial, propuesta en un primer momento debido a una mayor prevalencia en algunas poblaciones de reclusos.

En cuanto a las enfermedades 47,XXX y 47,XXY, la situación es distinta: el cromosoma X contiene más de 1 000 genes, muchos de ellos esenciales para el desarrollo normal. ¿Cómo es posible, entonces, que las personas con 47,XXX y 47,XXY no sufran las terribles consecuencias del desequilibrio de la dosis? La respuesta se encuentra en la biología de la expresión génica del cromosoma X. En las mujeres normales uno de los cromosomas X de las células somáticas se *inactiva*. La inactivación del cromosoma X paterno o materno se produce al azar en cada célula somática y, por consiguiente, constituye un mecanismo para compensar la dosis que garantiza que la expresión de casi todos los genes ligados al cromosoma X sea equivalente en los varones y las mujeres. El proceso de inactivación tiene lugar en la etapa del desarrollo correspondiente a los blastocitos; hasta este momento los dos cromosomas X están activos. Por otra parte, no todos los genes ligados al cromosoma X se desactivan. Algunos genes del cromosoma X "eluden" el mecanismo inactivador y se expresan a partir de ambos cromosomas X. En ciertos trastornos, como el síndrome de Klinefelter, algunos genes se expresan a partir de ambos cromosomas X, lo que causa sus características fenotípicas.

Por lo general, los trastornos monosómicos son incompatibles con el desarrollo fetal y, por consiguiente, las monosomías autosómicas se identifican sólo en abortos espontáneos aislados y nunca aparecen en los nacidos vivos. De hecho, la única monosomía compatible con la vida es la enfermedad 45,X, que provoca el síndrome de Turner. La estructura cromosómica 45,X aparece con una frecuencia sorprendentemente elevada y afecta, al menos, a 1 a 2% de todos los embarazos. Más de 99% de todas las concepciones 45,X terminan con un aborto espontáneo. Así pues, las personas que nacen con una estructura cromosómica 45,X representan un grupo raro de sobrevivientes. El fenotipo 45,X es leve, debido probablemente a que la segunda copia de muchos genes del cromosoma X se encuentra normalmente desactivada. No obstante, el síndrome de Turner origina disgenesia gonadal, que causa infecundidad e imposibilidad de que ocurra desarrollo sexual secundario, junto con otros signos fenotípicos (cap. 343). Existen otras anomalías estructurales del cromosoma X (como las supresiones parciales, el isocromosoma X o los cromosomas anulares) que causan el síndrome de Turner. También es común el mosaicismo, incluidos 45,X/45,XX, 45X/45,XXX, 45,X/45,XY y otros (véase más adelante en este capítulo), que contribuye al espectro fenotípico apreciado en el síndrome de Turner.

CUADRO 63-3 ESTUDIOS SOBRE EL ORIGEN DE LAS TRISOMÍAS EN SERES HUMANOS Y DE LA MONOSOMÍA DE LOS CROMOSOMAS SEXUALES (PARENTAL Y MEIÓTICO O MITÓTICO)

	Origen, %				
	Paterno		Materno		
	I	II	I	II	Mitótico
Trisomía					
2	28	—	54	13	6
7	—	—	17	26	57
15	—	15	76	9	—
16	—	1	96	3	—
18	—	—	33	56	11
21	3	5	67	22	2
22	3	—	94	3	—
XXY	46	—	38	14	3
XXX	—	6	60	16	18
Monosomía					
X[a]	80		20		

[a] Resultados obtenidos de personas 45,X sin mosaicismo.

Dado que las anomalías numéricas se originan durante la meiosis (cuadro 63-3), las personas afectadas tienen cromosomas de más o de menos en todas las células. Sin embargo, en un pequeño porcentaje de casos con una estructura cromosómica, en principio normal, la no disyunción mitótica tiene lugar en un estadio precoz. En otros casos, la falta de disyunción mitótica "normalizante" determina un complemento cromosómico normal en algunas células del embrión. En cualquier caso, el embrión es un mosaico: algunas células tienen una constitución cromosómica normal, mientras que otras presentan un número aneuploide de cromosomas. Resulta difícil pronosticar las consecuencias fenotípicas, ya que dependen del momento de la falta de disyunción y de la distribución de las células normales y anormales en los distintos tejidos. Con todo, el mosaicismo induce anomalías clínicas imposibles de distinguir de las propias de las personas sin mosaicismo; por ejemplo, casi 5% de los casos de síndrome de Down afectan a personas con trisomía 21 en mosaico y aproximadamente 15% de los pacientes con síndrome de Turner muestran diversas constituciones en mosaico de los cromosomas sexuales, como se describió anteriormente.

Origen y etiología de las cromosomopatías numéricas. En el último decenio se han llevado a cabo diversos estudios en los que se emplearon polimorfismos de DNA para investigar el origen de distintos tipos de anomalías cromosómicas (fig. 63-4). Los que se investigaron más a fondo fueron las alteraciones numéricas (cuadro 63-3). La monosomía de los cromosomas sexuales obedece a menudo a la falta del cromosoma sexual paterno. Así sucede con independencia de si se produce un aborto espontáneo o de si la gestación se lleva a término.

El origen de las trisomías (paterno o materno) varía de forma notable. Por ejemplo, la ausencia de disyunción paterna explica casi 50% de los fenotipos 47,XXY, pero sólo 5 a 10% de las trisomías 13, 14, 15, 21 y 22; casi nunca constituye la fuente del cromosoma adicional observado en la trisomía 16. Igualmente, existe una variabilidad considerable en el estadio meiótico en el que se origina. Por ejemplo, todos los casos de trisomía 16 obedecen a errores durante la primera división meiótica, mientras que la tercera parte de las trisomías 21 se asocia con errores de la segunda división; por lo que se refiere a la trisomía 18, casi todos los casos se deben, en principio, a la falta de disyunción durante la segunda división meiótica. Pese a este origen meiótico y parental variable, parece que la no disyunción en la primera división meiótica materna constituye la causa más común de trisomía.

Edad materna y trisomía. Se podría mantener que la relación entre la edad materna avanzada y la trisomía constituye el factor causal más importante de los trastornos cromosómicos congénitos. Entre las mujeres menores de 25 años, más o menos 2% de los embarazos reconocidos clínicamente son tri-

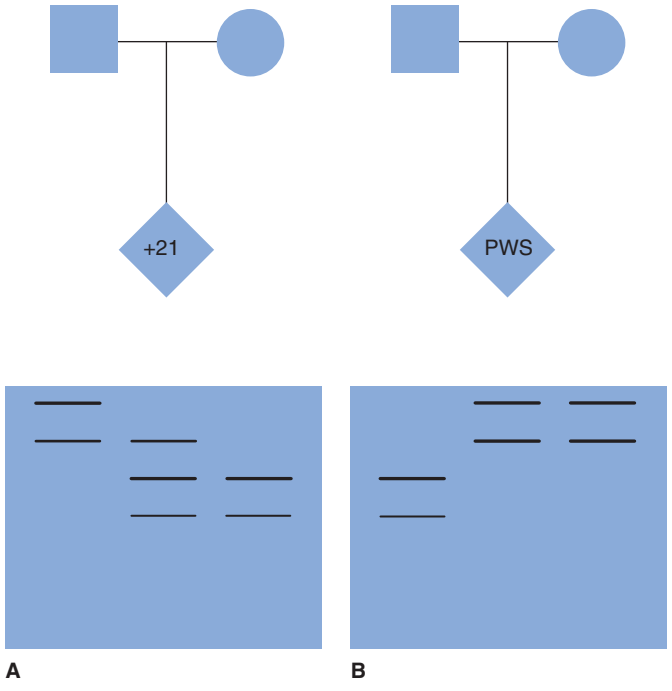

FIGURA 63-4. Empleo de la tecnología del DNA para establecer el origen de las cromosomopatías. *A.* El análisis de un polimorfismo de DNA específico del cromosoma 21 demuestra que esta persona trisómica recibió dos cromosomas 21 de su madre y uno de su padre; así pues, el cromosoma 21 sobrante se originó por un error durante la ovogénesis. ***B.*** Herencia de un polimorfismo de DNA específico del cromosoma 15 de un paciente con síndrome de Prader-Willi (PWS), Esta persona ha heredado dos cromosomas 15 maternos y ninguno paterno; se dice que presenta disomía uniparental materna 15, causa frecuente del síndrome de Prader-Willi.

sómicos; sin embargo, a los 36 años esta cifra se incrementa a 10% y a los 42 años, a más de 33% (fig. 63-5). Esta vinculación entre la edad y la aparición de trisomía se cumple con independencia de los factores étnicos, geográficos y socioeconómicos, y probablemente afecte a la segregación de todos los cromosomas.

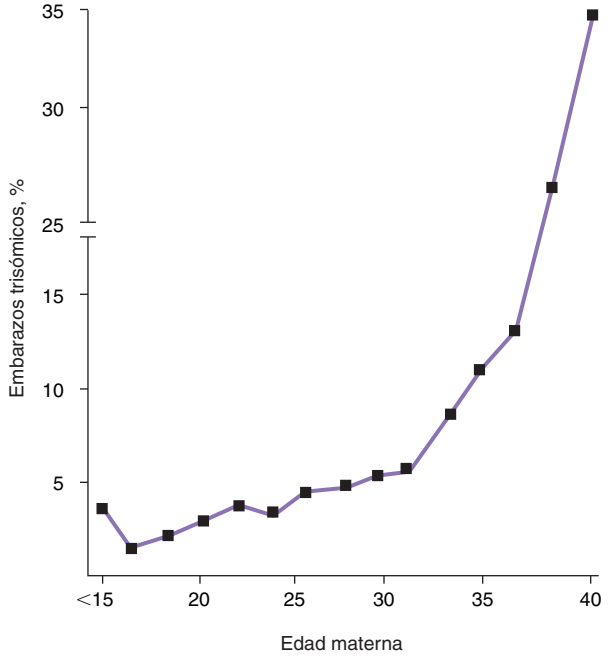

FIGURA 63-5. Cálculo del índice de trisomía ajustado en función de la edad materna entre todos los embarazos reconocidos en clínica (abortos espontáneos, nacidos muertos y nacidos vivos). Entre las mujeres de 40 a 50 años se calcula que más de 25% de los embarazos presenta trisomía; la amplia mayoría de ellos terminará en un aborto espontáneo y sólo las trisomías 13, 18 y 21 y las trisomías de los cromosomas sexuales llegan a sobrevivir hasta el nacimiento con frecuencia apreciable.

Pese a la importancia que reviste la edad, apenas se tienen datos acerca del mecanismo por el cual el envejecimiento provoca una segregación cromosómica anómala. Como se comentó, este hecho se atribuyó a la meiosis I materna, por el largo tiempo necesario para completarse (a menudo 40 años o más) en las mujeres, y estudios recientes sugieren que pudiera depender de alteraciones en el "entrecruzamiento" meiótico. Por ejemplo, en la trisomía 21 al parecer también son anormales los perfiles de entrecruzamiento en madres jóvenes o añosas de productos trisómicos. Por ello se ha sugerido que en la falta de disyunción que trae consigo el envejecimiento de la madre podrían intervenir dos fases diferentes o "anulaciones". La primera, que no dependería de la edad, consiste en el establecimiento de una configuración de entrecruzamiento "vulnerable" en el ovocito fetal; la segunda anulación, dependiente de la edad, entraña la "preparación" anormal de la estructura bivalente vulnerable, en la metafase I. Para que tal modelo sea válido se sugiere que el fenómeno de falta de disyunción sea igual en mujeres jóvenes que en las añosas, pero es más frecuente con el envejecimiento, tal vez por la degradación de las proteínas meióticas que son propias de este último fenómeno.

CROMOSOMOPATÍAS ESTRUCTURALES

Los reordenamientos estructurales se basan en la rotura y la unión de los cromosomas. Aunque son menos comunes que los de carácter numérico, plantean problemas añadidos a los asesores genéticos. Este hecho obedece a que las anomalías estructurales, a diferencia de lo que sucede con las numéricas, pueden aparecer en forma "equilibrada" en personas clínicamente sanas pero transmitirse de manera "desequilibrada" a la progenie, lo que determina una forma hereditaria de cromosomopatía.

Los *reordenamientos* consisten en el intercambio de material entre cromosomas distintos (transposiciones) o en la pérdida, ganancia o reordenamiento de cromosomas aislados (p. ej., supresiones, duplicaciones, inversiones, anillos o isocromosomas). Una importancia clínica especial entrañan las *transposiciones*, de dos tipos fundamentales: recíprocas y de Robertson. Los reordenamientos de Robertson son una clase especial de tranposición en la que los brazos largos de dos cromosomas acrocéntricos (cromosomas 13, 14, 15, 21 y 22) se unen y generan un cromosoma fusionado que contiene prácticamente todo el material genético de los dos cromosomas originales. Si la transposición de Robertson adopta una forma desequilibrada, se produce una concepción monosómica o trisómica. Por ejemplo, aproximadamente 3% de los casos de síndrome de Down se atribuyen a transposiciones desequilibradas de Robertson, que casi siempre afectan a los cromosomas 14 y 21. En estos casos, la persona afectada presenta 46 cromosomas, incluidos un cromosoma 14 de estructura normal, dos cromosomas 21 de estructura normal y un cromosoma 14/21 fusionado. Este efecto origina una dosis diploide normal del cromosoma 14 y una triplicación del cromosoma 21 que desemboca en el síndrome de Down. De igual modo, existe un pequeño porcentaje de pacientes con síndrome de trisomía 13 y afección clínica debido a una translocación (transposición) desequilibrada de Robertson.

Las transposiciones recíprocas implican el intercambio de material entre dos cromosomas cualesquiera. En este caso, las consecuencias fenotípicas vinculadas a las transposiciones desequilibradas dependen de la localización de los puntos de rotura, que indican la cantidad de material que ha sido "intercambiado" entre los dos cromosomas. Dado que en la mayor parte de las transposiciones recíprocas intervienen conjuntos diferentes de puntos de rompimiento, resulta difícil pronosticar las consecuencias fenotípicas en una situación determinada. En general, la gravedad depende de la cantidad de material cromosómico de más o de menos que existe en las personas con transposiciones desequilibradas.

Además de los reordenamientos entre cromosomas, se conocen varios ejemplos de anomalías estructurales dentro de un mismo cromosoma. Las más comunes y perjudiciales consisten en la pérdida de material cromosómico debido a las supresiones. Los dos síndromes por eliminación que mejor se conocen, el síndrome de Wolf-Hirschhorn y el síndrome del maullido de gato, son el resultado de la pérdida de segmentos más bien pequeños de los cromosomas 4p y 5p, respectivamente. No obstante, cada uno de ellos se vincula con anomalías congénitas múltiples, retraso del desarrollo, retraso mental profundo y disminución de la esperanza de vida.

Síndromes por microdeleción (microsupresión). El término *síndromes de genes contiguos* se aplica a los trastornos genéticos que imitan una combinación de trastornos de un solo gen. Obedecen a la eliminación de un pequeño número de genes estrechamente agrupados. Su minúsculo tamaño impide su detección mediante pruebas citogenéticas, por lo que se los denomina *microsupresiones.* Gracias a la aplicación de las técnicas moleculares se han identificado, al menos, 18 de estos síndromes por microsupresión (cuadro 63-4). Entre los

CUADRO 63-4 ALGUNOS SÍNDROMES POR MICROSUPRESIÓN Y MICRODUPLICACIÓN IDENTIFICADOS CON FRECUENCIA

Síndrome	Localización citogenética	Rasgos principales	Efectos de marcaje
Síndrome de Langer-Giedion	8q24.1 (supr)	Pelo ralo, nariz bulbosa, retraso mental variable	No
Complejo WAGR	11p13 (supr)	Tumor de Wilms, aniridia, trastornos genitourinarios, retraso mental	No
Síndrome de Beckwith-Wiedemann	11p15 (dup)	Macrosomía, macroglosia, onfalocele	Sí, asociados en ocasiones con "disomía uniparental paterna" (véase el texto)
Retinoblastoma	13q14.11 (supr)	Retinoblastoma por la pérdida homocigota del alelo RB funcional	Ningún efecto obvio, aunque es más probable que el alelo RB anormal proceda del padre
Síndrome de Prader-Willi	15q11-13 (supr)	Obesidad, hipogonadismo, retraso mental	Sí; prototipo del trastorno por marcaje (véase el texto)
Síndrome de Angelman	15q11-13 (supr)	Marcha atáxica	Junto con el síndrome de Prader Willi, prototipo del trastorno por marcaje (véase el texto)
Talasemia alfa y retraso mental	16p13.3 (supr)	Talasemia alfa y retraso mental debido a la supresión de 16p distal, incluido el locus de la globina alfa	No
Síndrome de Smith-Magenis	17p11.2 (supr)	Braquicefalia, hipoplasia mesofacial, retraso mental	No
Síndrome de Miller-Dieker	17p13 (supr)	Cara dismorfa, lisencefalia	No
Síndrome de Charcot-Marie-Tooth de tipo 1A	17p11.2 (dup)	Neuropatía progresiva debido a una microduplicación	No
Síndrome de DiGeorge, síndrome velocardiofacial	22q11 (supr)	Anomalías del tercer y el cuarto arcos branquiales	No

más habituales se encuentran el complejo tumor de Wilms-aniridia (WAGR), el síndrome de Miller-Dieker (*Miller-Dieker syndrome*, MDS) y el síndrome velocardiofacial (VCF). El complejo WAGR se caracteriza por retraso mental y afección de múltiples órganos, como los riñones (tumor de Wilms), los ojos (aniridia) y el aparato genitourinario. Las anomalías citogenéticas consisten en la eliminación de una parte del brazo corto del cromosoma 11 (11p13) que se detecta normalmente en preparaciones de cromosomas con bandas reconocibles. Por lo que se refiere al MDS, un trastorno caracterizado por retraso mental, cara dismorfa y lisencefalia, la eliminación afecta al cromosoma 17 (17p13). Con la ayuda de la FISH se han detectado supresiones de 17p en más de 90% de los pacientes con MDS y en 20% de los casos de lisencefalia aislada.

Las supresiones del brazo largo del cromosoma 22 (22q11) constituyen las microsupresiones que se han identificado con mayor frecuencia hasta la fecha y afectan aproximadamente a uno de cada 3 000 recién nacidos. El síndrome velocardiofacial, el síndrome asociado más común, consiste en dificultad para el aprendizaje o retraso mental leve, defectos palatinos, hipoplasia de las alas nasales y nariz aguileña y cardiopatías congénitas (defecto troncocónico). Algunas personas con supresión de 22q11 resultan más afectadas y nacen con el síndrome de DiGeorge, que provoca anomalías en el desarrollo del tercer y el cuarto arcos branquiales que determinan la aparición de hipoplasia tímica, hipoplasia paratiroidea y cardiopatías troncocónicas. En cerca de 30% de estos casos es posible detectar una eliminación de 22q11 con un bandeo de alta resolución; si se combinan la citogenética convencional, la FISH y las técnicas de detección molecular (p. ej., inmunotransferencia o análisis de la reacción en cadena de la polimerasa), esta cifra mejora hasta más de 90%. Los estudios adicionales han demostrado una frecuencia sorprendentemente elevada de supresiones 22q11 en personas con defectos troncocónicos no sindrómicos. Alrededor de 10% de los afectados con una supresión 22q11 la heredaron de uno de los padres, que presentaba una eliminación similar.

El síndrome de Smith-Magenis consiste en una microsupresión circunscrita en el brazo corto del cromosoma 17 (17p11.2). Estos pacientes presentan retraso mental, cara dismorfa, retraso del habla, neuropatía periférica y anomalías conductuales. La mayor parte de estas supresiones se detectan mediante análisis citogenéticos, aunque se cuenta con las técnicas FISH para confirmar estos datos. En cambio, el síndrome de William, una microsupresión del cromosoma 7 (7q11.23), no puede diagnosticarse con los análisis habituales ni de alta resolución; sólo se detecta con FISH o con otros métodos moleculares. El síndrome de William consiste en una eliminación del gen de la elastina y se caracteriza por retraso mental, rasgos dismorfos, personalidad sociable, envejecimiento prematuro y cardiopatía crónica (de ordinario, estenosis aórtica supravalvular).

Además de los síndromes de microsupresión se conoce por lo menos un síndrome por microduplicación: el tipo 1A de la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT1A). Se trata de una enfermedad de la conducción nerviosa que anteriormente se creía que se heredaba como un mero trastorno autosómico dominante. Los estudios moleculares recientes han demostrado que las personas afectadas son heterocigotas para la duplicación de una pequeña región del cromosoma 17 (17p11.2-12). Aunque aún no se sabe con certeza por qué aparece CMT1A cuando aumenta la dosis génica, el modelo de herencia se explica por el hecho de que la mitad de la progenie de los afectados hereda el cromosoma que porta la duplicación.

TRASTORNOS DE LA IMPRONTA GENÓMICA

Existen otros dos síndromes por microsupresión, el síndrome de Prader-Willi (*Prader-Willi syndrome*, PWS) y el síndrome de Angelman (*Angelman syndrome*, AS), que muestran efectos de "impronta" o parentales. Se sabe desde hace muchos años que un porcentaje de pacientes con el síndrome de Prader-Willi o con el síndrome de Angelman presentan supresiones del cromosoma 15 que se detectan en los análisis citogenéticos. Se trata de un hecho curioso, ya que los cuadros clínicos de ambos síndromes difieren en muchos aspectos. El primero se caracteriza por obesidad, hipogonadismo y retraso mental leve o moderado, mientras que el síndrome de Angelman se asocia con microcefalia, marcha atáxica, convulsiones, risas inoportunas y retraso mental grave. El descubrimiento de que el origen de la supresión (paterno o materno) determine el fenotipo ha permitido ahondar en la patogenia de estos trastornos: si la eliminación corresponde al cromosoma paterno, se produce el síndrome de Prader-Willi, mientras que si afecta a la madre, el resultado será el síndrome de Angelman (fig. 63-2).

La situación se complica aún más porque no todas las personas afectadas por estos síndromes portan la supresión del cromosoma 15. En estos casos, el origen parental de la región del cromosoma 15 resulta determinante. Por ejemplo, en el síndrome de Prader-Willi los pacientes que no presentan supresión poseen siempre dos cromosomas 15 maternos y ninguno paterno [disomía uniparental materna (*uniparental disomy*, UPD)], mientras que en algunos enfermos con el síndrome de Angelman que no presentan eliminación se da el caso contrario (UPD paterna). Lo anterior indica que por lo menos algunos genes del cromosoma 15 se expresan de forma diferente, dependiendo de quién contribuyera al cromosoma: el padre o la madre. Esto significa, además, que para que el desarrollo fetal sea normal, se precisa una copia materna y otra paterna del cromosoma 15.

Alrededor de 70% de los casos del síndrome de Prader-Willi están provocados por supresiones paternas del fragmento 15q11-q13, mientras que 25% obedece a una disomía uniparental materna; 5% restante está causado por mutaciones de un centro de impronta del cromosoma 15. Hasta 75% de los síndromes de Angelman obedece a supresiones maternas, aunque sólo 2% se explica por una disomía uniparental paterna. El resto de los casos se atribuye a mutaciones de la impronta (5%) o mutaciones del gen *UBE3A*, uno de los genes vinculados a este síndrome. Los casos de disomía uniparental están provocados en su mayoría por la falta de disyunción meiótica (que determina la aparición de trisomía 15) seguida de una falta de disyunción mitótica normalizadora ("rescate trisómico") que desemboca en la herencia de dos cromosomas 15 normales del mismo progenitor. El *UBE3A* es el único gen con impronta materna presente en la región crítica del cromosoma 15. No obstante, se han identificado diversos genes con impronta paterna o etiquetas de secuencias expresadas (*expressed-sequence tags*, EST), como *ZNF127, IPW, SNRPN, SNURF, PAR1* y *PAR5.*

Se dice que las regiones cromosómicas que se comportan de la forma observada en los síndromes de Prader-Willi y de Angelman llevan *impronta*. Este fenómeno interviene en la expresión diferencial de determinados genes en ciertos cromosomas. El cromosoma 11 debe ser uno de los que contiene una región con impronta, ya que un pequeño porcentaje de afectados por el síndrome de crecimiento excesivo de Beckwith-Wiedemann posee dos copias paternas y ninguna materna de este cromosoma.

CROMOSOMOPATÍAS ADQUIRIDAS EN EL CÁNCER

Además de las cromosomopatías citogenéticas constitucionales que se detectan en el momento del nacimiento, se pueden producir cambios cromosómicos somáticos con posterioridad que, a menudo, se asocian con enfermedades malignas. Al igual que sucede con las anomalías constitucionales, los cambios somáticos pueden consistir en la pérdida neta de material cromosómico (debida a la supresión o a la pérdida de un cromosoma), la ganancia neta de material (duplicación o ganancia de un cromosoma) y el reordenamiento de las secuencias de DNA (transposición). Los cambios citogenéticos se han estudiado en detalle en: 1) las leucemias, como la transposición del cromosoma Filadelfia en la leucemia mieloide crónica [t(9;22)(q34.1;q11.2)]; y 2) los linfomas, por ejemplo, transposiciones de *MYC* en el linfoma de Burkitt [t(8;14)(q24;q32)]. Estas y otras transposiciones facilitan el diagnóstico, la clasificación y el pronóstico. Los análisis de los cambios citogenéticos también resultan de utilidad en ciertos tumores sólidos. Cabe citar, a título de ejemplo, un cariotipo complejo relacionado con el tumor de Wilms, la diploidia del meduloblastoma y la amplificación de Her-2/neu del cáncer de mama; todos ellos constituyen signos pronósticos ominosos. **Véase una exposición detallada de la genética del cáncer en el capítulo 79.**

LECTURAS ADICIONALES

Dave BJ, Sanger WG: Role of cytogenetics and molecular cytogenetics in the diagnosis of genetic imbalances. Semin Pediatr Neurol 14(1):2, 2007

Jiang F, Katz RL: Use of interphase fluorescence in situ hybridization as a powerful diagnostic tool in cytology. Diagn Mol Pathol 11:47, 2002

Lee C et al: Multicolor fluorescence in situ hybridization in clinical cytogenetic diagnostics. Curr Opin Pediatr 13:550, 2002

Menten B et al: Emerging patterns of cryptic chromosomal imbalance in patients with idiopathic mental retardation and multiple congenital anomalies: A new series of 140 patients and review of published reports. J Med Genet 43:625, 2006

Nasmyth K: Segregating sister genomes: The molecular biology of chromosome separation. Science 297:559, 2002

Rickman L et al: Prenatal detection of unbalanced chromosomal rearrangements by array CGH. J Med Genet 43:353, 2006

Rimoin DL et al (eds): *Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics,* 4th ed. Philadelphia, Churchill Livingstone, 2001

Sharp AJ et al: Discovery of previously unidentified genomic disorders from the duplication architecture of the human genome. Nat Genet 38:1038, 2006

64 La genética en la práctica clínica

Susan Miesfeldt, J. Larry Jameson

TRASCENDENCIA DE LA GENÉTICA MOLECULAR EN LA MEDICINA INTERNA

Tradicionalmente, el campo de la genética médica se ha centrado en el estudio de las cromosomopatías (cap. 63) y de los trastornos mendelianos (cap. 62). No obstante, existe además susceptibilidad genética a otras muchas enfermedades comunes que aparecen en la edad adulta, como la ateroesclerosis, la hipertensión, las enfermedades autoinmunitarias, la diabetes mellitus, la enfermedad de Alzheimer, los trastornos psiquiátricos y muchas formas de cáncer. La contribución de la genética a estos frecuentes trastornos no se limita a la expresión de la enfermedad; estos genes también repercuten en la gravedad del trastorno, en la respuesta al tratamiento y en el avance de la enfermedad.

El médico familiar afronta ahora la tarea de identificar y orientar a pacientes que están en riesgo de presentar diversas enfermedades influidas genéticamente. Entre los 20 000 genes o más del genoma humano se ha calculado que cada individuo alberga mutaciones que pueden ser nocivas. Por fortuna, muchas son recesivas y clínicamente asintomáticas. Pero aun así, un número grande de ellas representan variantes genéticas que modifican la susceptibilidad a enfermedades, su gravedad o la reacción al tratamiento.

La medicina genética ha cambiado la forma en que éstas se clasifican, ha ampliado los conocimientos sobre fisiopatología, aportado información práctica en cuanto al metabolismo de fármacos y respuestas terapéuticas y permitido el "cribado" individualizado y también los programas de "gestión asistencial". A la luz de todos estos cambios, el médico deberá integrar los antecedentes médicos (familiares y personales) del paciente y las pruebas de diagnóstico molecular en la atención global de cada paciente y su familia. Los estudios indican que los pacientes siguen acudiendo al internista (de primera línea) en busca de orientación respecto a trastornos genéticos, a pesar de que pudieran acudir a otros especialistas. El internista también desempeña una misión esencial en la formación de los pacientes sobre las indicaciones, los efectos beneficiosos, los riesgos y las limitaciones de las pruebas genéticas en el tratamiento de diversas enfermedades. Se trata de una tarea encomiable, ya que los adelantos científicos que ha experimentado la medicina genética y la atención prestada por los medios de comunicación han alcanzado tal velocidad que aún no se reflejan en la práctica clínica.

TRASTORNOS GENÉTICOS FRECUENTES QUE APARECEN EN LA EDAD ADULTA

HERENCIA MULTIFACTORIAL

El riesgo de muchos trastornos que aparecen en la edad adulta refleja los efectos aditivos de los factores genéticos en múltiples loci que pueden funcionar de forma independiente o en combinación con otros genes o con los factores ambientales. No se conoce totalmente la base genética de estas enfermedades pese a que se ha reconocido su clara sensibilidad genética. Por ejemplo, en la diabetes mellitus de tipo 2 el índice de concordancia en los gemelos monocigotos oscila entre 50 y 90%. Hasta 40% de los hermanos y 30% de los hijos de una persona afectada padecerán diabetes o intolerancia a la glucosa. Pese a que la diabetes afecta al 5% de la población y se caracteriza por un alto grado de herencia, existen muy pocos ejemplos de mutaciones genéticas que puedan explicar la naturaleza familiar de la enfermedad (la mayoría de ellas muy poco frecuentes). Consisten en determinados trastornos del DNA mitocondrial (cap. 62), mutaciones en una cascada de genes que controlan el desarrollo y la función de las células de los islotes pancreáticos (*HNF4α*, *HNF1α*, *IPF1*, *TCF7L2*, *glucocinasa*), mutaciones del receptor de la insulina y otros (cap. 338). Además de estos factores genéticos se conocen ciertas influencias ambientales, como la dieta, el ejercicio, el embarazo y los medicamentos.

La identificación de genes de sensibilidad vinculados con trastornos multifactoriales de inicio en la edad adulta supone una tarea formidable. No obstante, un objetivo razonable para este tipo de enfermedades consiste en identificar los genes que aumentan (o disminuyen) en dos veces o más el riesgo de padecer una enfermedad. En el caso de algunos trastornos comunes como la diabetes o la cardiopatía, este grado de riesgo repercute en gran medida en la salud. Se prevé la creación de "perfiles genéticos" con un poder predictivo similar al del colesterol, que en la actualidad se emplea como marcador bioquímico del riesgo cardiovascular. La creación de chips de secuenciación del DNA supone un avance técnico esencial con el que resultarán más factibles los análisis a gran escala (cap. 62). Resulta muy complicado decidir si se deben practicar o no pruebas genéticas para una enfermedad heredada de aparición en la edad adulta, como la hemocromatosis, la neoplasia endocrina múltiple (*multiple endocrine neoplasia*, MEN) de tipo 1, el síndrome del intervalo QT prolongado o la enfermedad de Huntington; la decisión dependerá de los rasgos clínicos de la enfermedad, de los deseos del paciente y de su familia y de si el resultado de la prueba genética modificará las decisiones médicas o el tratamiento (véase más adelante en el presente capítulo).

Técnicas de cribado en la población. Los programas genéticos masivos de cribado (detección temprana), exigen el uso de pruebas de enorme sensibilidad y especificidad cuya eficacia sea proporcional a su costo. El programa de cribado

eficaz debe cumplir con los criterios siguientes: que la enfermedad en estudio sea prevalente y grave; que se pueda influir en ella antes de que genere síntomas, por medio de cambios en el modo de vida, técnicas de cribado o medicamentos, y que la identificación del riesgo no origine una discriminación o perjuicios innecesarios. El cribado de personas de ascendencia judía en busca de la enfermedad de Tay-Sachs, un problema neurodegenerativo autosómico recesivo, ha permitido una disminución impresionante en la incidencia de tal síndrome en Estados Unidos. Por otra parte, el cribado en busca de la enfermedad o el rasgo drepanocítico en la población afroestadounidense ha sido en ocasiones motivo de discriminación laboral y en la contratación de seguros.

El cribado en masa para buscar trastornos genéticos complejos puede generar problemas. Por ejemplo, la fibrosis quística suele vincularse con alteraciones de ΔF508. Tal variante explica 30 a 80% de los alelos mutantes, según el grupo étnico. A pesar de ello, la fibrosis quística conlleva notable heterogeneidad genética, y en ella se observan más de 1 000 mutaciones propias de la enfermedad. En Estados Unidos el *American College of Medical Genetics* recomendó un conjunto de 23 alelos, que incluye el alelo de ΔF508, para las pruebas sistemáticas de tipo diagnóstico y de identificación de portador. El análisis de mutaciones menos comunes vinculadas con dicha enfermedad acrecentaría enormemente el costo de la prueba sin influir en forma significativa en la eficacia del cribado masivo. A pesar de lo señalado, la persona que porta una de las alteraciones menos comunes vinculadas con la fibrosis comentada no tendrá beneficios si la prueba se limita a un conjunto cotidiano de estudios.

Los programas de cribado aplicados en salud ocupacional son promisorios, pero también plantean la posibilidad de discriminación laboral; tales preocupaciones se evidenciaron en 2001 cuando se detectó que una compañía ferrocarrilera sometía a prueba a sus empleados sin su consentimiento para detectar un trastorno genético raro, que origina susceptibilidad a la aparición del síndrome del túnel carpiano. La *Equal Employment Opportunity Commission* planteó que según lo estipulado en la *American with Disabilities Act*, las pruebas son ilegales.

ANTECEDENTES FAMILIARES

Cuando dos o más parientes de primer grado sufren asma, enfermedades cardiovasculares, diabetes de tipo 2, cáncer de mama o colon, o melanoma, los riesgos relativos aumentan dos a cinco veces, lo cual destaca la importancia de los antecedentes familiares en dichas enfermedades prevalentes. Hasta que se produzcan nuevos adelantos en los análisis genéticos, la clave para evaluar el riesgo heredado de las enfermedades comunes de aparición en la edad adulta aún reside en la recopilación y la interpretación de una historia médica personal y familiar detallada, aunada a una exploración física dirigida. Por ejemplo, si el paciente tiene varios parientes con antecedentes de enfermedad coronaria de aparición temprana, intolerancia a la glucosa e hipertensión, presenta una mayor predisposición genética y quizá ambiental al síndrome metabólico (cap. 236). Es preciso vigilar a los enfermos con antecedentes familiares de este tipo por la posible aparición de hipertensión, diabetes e hiperlipidemia. Se les advertirá además de la importancia que entraña evitar factores de riesgo adicionales, como la obesidad y el tabaquismo.

Los antecedentes familiares deben ser registrados en forma de árbol genealógico. Como mínimo, los árboles genealógicos deben recoger datos relacionados con la salud de todos los parientes de primer grado y de determinados parientes de segundo grado, como los abuelos. Si se observa la presencia de una enfermedad hereditaria, se ampliarán estos árboles y se incluirá a otros miembros de la familia. La estimación del riesgo de una persona asintomática variará en función del tamaño del árbol, del número de parientes que no estén afectados y de los tipos de diagnóstico que se han establecido en la familia. Por ejemplo, una mujer que tenga dos parientes de primer grado con cáncer de mama tendrá un riesgo mayor de un trastorno mendeliano y estará expuesta a un mayor riesgo si el total de familiares de primer grado de sexo femenino asciende a tres que si el total es de 10. Entre otras variables que hay que corroborar en el pedigrí están la edad en la fecha del diagnóstico de cada miembro afectado de la familia; edad actual de cada uno de sus miembros, la presencia o ausencia de factores de riesgo no hereditarios entre los individuos atacados por las enfermedades, y el descubrimiento de enfermedades múltiples en un mismo paciente. Por ejemplo, una mujer con antecedente de cáncer de colon y de endometrio está en riesgo de mostrar cáncer de colon hereditario sin poliposis (*hereditary nonpolyposis colon cancer*, HNPCC), independientemente de sus antecedentes familiares.

A la hora de valorar los antecedentes personales y familiares, el médico debe permanecer alerta ante la aparición de alguna enfermedad a una edad más temprana de la que se observa normalmente en la población general. Debe considerarse la posibilidad de que una persona de 30 años con infarto agudo de miocardio presente un rasgo hereditario, aun cuando carezca de antecedentes familiares de enfermedad coronaria prematura (cap. 235). La ausencia de factores de riesgo no hereditarios que se asocian normalmente a una enfermedad también aumenta las probabilidades de que existan causas genéticas. Los antecedentes personales o familiares de trombosis venosa profunda en ausencia de factores de riesgo no genéticos conocidos, indica un trastorno trombótico hereditario (cap. 111). La exploración física también aporta pistas esenciales relativas al riesgo de padecer un trastorno hereditario específico. En los enfermos jóvenes con xantomas se debe descartar la presencia de hipercolesterolemia familiar. Algunas mutaciones causantes de enfermedades de aparición en la edad adulta son más prevalentes en determinados grupos étnicos. Por ejemplo, más de 2% de la población de judíos asquenazíes porta una de las tres mutaciones específicas de los genes *BRCA1* o *BRCA2*. La prevalencia del alelo del factor V de Leiden oscila entre 3 y 7% en las personas de raza blanca, aunque es mucho menos común en los africanos y asiáticos.

No siempre se recuerdan todos los antecedentes familiares con exactitud, en especial cuando la persona afectada es un pariente lejano y las familias se alejan geográficamente. Resulta de utilidad pedir a los enfermos que rellenen algún tipo de documento sobre sus antecedentes familiares antes o después de la consulta, ya que así dispondrán de tiempo para preguntar directamente a sus parientes. Se intentará confirmar la enfermedad descrita en los antecedentes familiares antes de tomar cualquier decisión terapéutica. Este proceso a menudo resulta laborioso y lo ideal es entrevistar a otros miembros de la familia o revisar las historias médicas, los informes de las necropsias y los certificados de defunción.

Aunque varios parientes con la misma enfermedad o con enfermedades relacionadas indiquen la existencia de muchos trastornos hereditarios, cabe destacar que la *penetrancia* de la mayoría de las *enfermedades* genéticas multifactoriales es incompleta. Por consiguiente, el árbol genealógico obtenido de estas familias no siempre muestra un claro modelo de herencia mendeliano, ya que no todos los miembros de la familia que portan los alelos asociados a la enfermedad manifestarán un trastorno clínico. Es más, los genes asociados a alguno de estos trastornos a menudo presentan una *expresión variable* de la enfermedad. Por ejemplo, el gen asociado al cáncer de mama, *BRCA1*, predispone a padecer distintos tipos de tumores malignos en la misma familia, como cáncer de mama, ovario y próstata (cap. 79). Por lo que se refiere a las enfermedades comunes como el cáncer de mama, algunos familiares que no portan la mutación causante de la enfermedad también llegarán a sufrirla, lo que representa otra variable de confusión en el estudio genealógico.

Algunas de las características antes mencionadas relativas a los antecedentes familiares se ilustran en la **figura 64-1**. En este ejemplo el probando, una mujer de 36 años (IV-1), presenta antecedentes claros de cáncer de mama y ovario en la rama paterna de la familia. La temprana edad de aparición y la presencia conjunta de cáncer de mama y de ovario en esta familia indica la po-

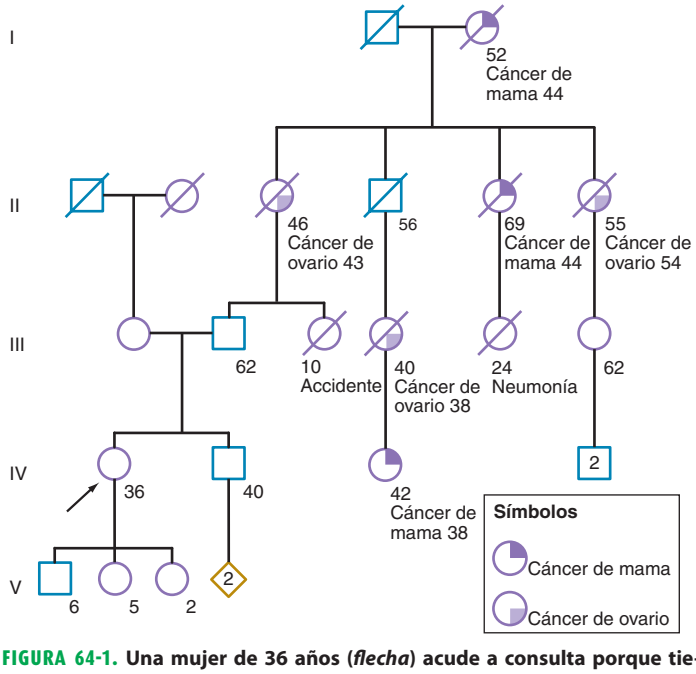

FIGURA 64-1. Una mujer de 36 años (*flecha*) acude a consulta porque tiene antecedentes familiares de cáncer. La paciente está preocupada porque la presencia de varios casos de cáncer en su familia implica una predisposición hereditaria a sufrir la enfermedad. Se recopilan los antecedentes familiares y la historia médica de los parientes confirma el diagnóstico referido.

sibilidad de que exista una mutación heredada en los genes *BRCA1* o *BRCA2*. No obstante, no queda claro, sin el análisis genético, si el padre de esta mujer heredó la mutación y se la transmitió a ella. Después del asesoramiento genético apropiado al probando y su familia, se puede proceder a un análisis del DNA de esta familia con el fin de averiguar si la prima de 42 años (con posibilidades de estar afectada) porta una mutación de *BRCA1* o *BRCA2*. De encontrar la mutación, será posible verificar, siempre y cuando tengan el deseo, si el probando y otros miembros de la familia también presentan la alteración. En el ejemplo que se muestra y suponiendo que el padre del probando haya heredado la mutación en *BRCA1*, existe una probabilidad de 50:50 de que le haya transmitido la mutación. Puede recurrirse a los análisis genéticos para confirmar la ausencia o la presencia de este trastorno.

ANÁLISIS GENÉTICO DE LOS TRASTORNOS DE APARICIÓN EN LA EDAD ADULTA

Un primer paso trascendental, antes de emprender estudios genéticos, es cerciorarse de que se ha establecido el diagnóstico clínico preciso, a partir de antecedentes familiares, signos físicos característicos o resultados de estudios bioquímicos. La evaluación clínica cuidadosa permitirá definir el *fenotipo*, y con ello evitar la práctica de pruebas innecesarias, y realizar otras mejor orientadas hacia los genes que tienen mayor probabilidad de aportar datos útiles **(fig. 64-2)**. En el caso de pacientes identificados por técnicas de cribado poblacionales (como diabetes e hipercolesterolemia), las pruebas pueden incluir genes candidatos o es factible recurrir a estudios de ligamiento que incluyan el genoma (HapMap) de la población como parte de la investigación para identificar alelos de susceptibilidad. En el caso de pacientes con importantes antecedentes familiares (como cáncer mamario o hemocromatosis), las pruebas suelen incluir genes candidatos identificados o por medio de los análisis tradicionales de ligamiento dentro de árboles genealógicos se podrá identificar a los genes patógenos. Una vez identificados los genes candidatos podrán realizarse análisis mutacionales después del consejo genético previo a los estudios (véase más adelante en este capítulo).

Muchas enfermedades presentan la llamada *heterogeneidad del locus*, término que denota el hecho de que las mutaciones o genes diferentes originan trastornos con un fenotipo similar; por ejemplo, cada una de las enfermedades siguientes puede ser producida por la mutación de varios genes: osteogénesis imperfecta (cap. 357), síndrome de QT largo (cap. 226), distrofia muscular (cap. 382), homocistinuria (cap. 358), retinitis pigmentosa (cap. 29) y predisposición hereditaria al cáncer de colon (cap. 87) o al de mama (cap. 86). El perfil de la transmisión de la enfermedad, la evolución clínica y el tratamiento pueden diferir enormemente en función el gen afectado. En los casos en cuestión, la selección del gen o genes por estudiar con diversas pruebas suele depender de características clínicas peculiares, de la prevalencia relativa de las mutaciones en los distintos genes y de la posibilidad de efectuar las pruebas.

MÉTODOS APLICABLES A LOS ESTUDIOS GENÉTICOS

Las pruebas genéticas se practican en una forma muy semejante a como se hace con otros métodos de laboratorio especializados. En Estados Unidos los laboratorios dedicados a pruebas genéticas tienen aprobación de la CLIA (*Clinical Laboratory Improvement Act*) para asegurar que cumplen con las normas de calidad y eficiencia. Una fuente útil para conocer diversos estudios genéticos es *www.genetests.org*

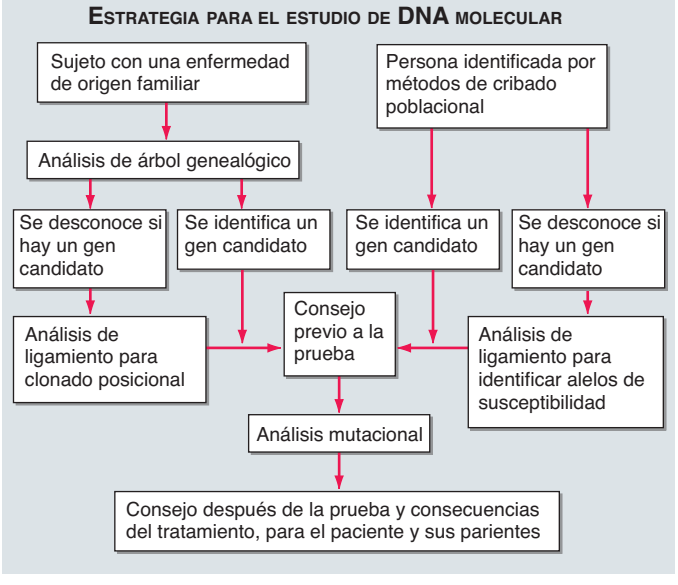

FIGURA 64-2. Algoritmo para identificar un gen "patógeno".

Las *pruebas de DNA* se realizan más bien por el análisis de secuencia de dicho ácido en busca de mutaciones, aunque también se puede deducir la índole del genotipo por el estudio de RNA o proteínas (como apoproteína E, hemoglobina, inmunohistoquímica). La identificación de las alteraciones de la secuencia de DNA depende básicamente del empleo de la reacción en cadena de la polimerasa (*polymerase chain reaction*, PCR), que permite la amplificación y el análisis rápidos de los genes de interés. Además, dicha reacción permite la práctica de estudios genéticos en cantidades mínimas del DNA extraído de muy diversos tejidos, como leucocitos, fibroblastos, células epiteliales en la saliva o cabello o tejidos archivados. El DNA amplificado se puede analizar de manera directa por determinación de la secuencia o se pueden hacer híbridos hasta la forma de chips de DNA o electrotransferencia para detectar la presencia de secuencias normales o mutantes de DNA. La detección directa de las secuencias de DNA se ha utilizado cada vez más en el diagnóstico prenatal y para la identificación de la susceptibilidad a mostrar enfermedades hereditarias. Los análisis de grandes alteraciones del genoma son factibles por medio de citogenética, hibridación *in situ* con fluorescencia (*fluorescence* in situ *hybridization*, FISH) o inmunotransferencia (cap. 63).

Los *pruebas de truncamiento de proteínas* (*protein truncation tests*, PTT) se utilizan para identificar mutaciones que originan la terminación prematura de un polipéptido durante la síntesis proteínica. En dicha técnica, el DNA complementario aislado (cDNA) es transcrito y trasladado o traducido *in vitro* y la proteína se analiza por medio de electroforesis en gel. El producto génico truncado (mutante) se identifica fácilmente porque su movilidad electroforética difiere de la de la proteína normal. El método en cuestión se utiliza más a menudo en el análisis de grandes genes con notable heterogeneidad génica como *DMD*, *APC* y el de cáncer de mama (*BRCA*).

Como sucede con todas las pruebas de laboratorio, la exactitud y la interpretación de las pruebas genéticas es muy limitada. Además de adolecer de errores técnicos, las pruebas genéticas se diseñan a menudo para detectar sólo las mutaciones más comunes. En este caso, debe tenerse en cuenta que un resultado negativo quizá refleje que la persona estudiada porta una mutación no cubierta por el análisis. Además, un resultado negativo no significa que no exista una mutación en otro gen que origine un trastorno hereditario similar.

Además de los análisis moleculares para las enfermedades establecidas, se están incorporando a la práctica de la medicina otras pruebas genéticas para evaluar la predisposición a las enfermedades crónicas. No obstante, en la mayor parte de los casos el descubrimiento de los genes asociados a la enfermedad ha suplantado a los estudios que evalúan las variables clínicas y la repercusión de las intervenciones. Hasta que se disponga de estudios de este tipo basados en variables medidas, las pruebas moleculares de carácter predictivo deben utilizarse con precaución y ofrecerse únicamente a los pacientes que hayan recibido asesoramiento y otorgado su consentimiento informado. En casi todas las circunstancias, las pruebas genéticas se efectuarán sólo en personas con antecedentes médicos personales o familiares que indiquen la presencia de un trastorno genético o dentro de un ensayo clínico.

Los métodos genéticos de tipo predictivo pertenecen a dos categorías precisas. Las *pruebas presintomáticas* pueden aplicarse a enfermedades en que la alteración genética específica conlleva una posibilidad cercana a 100% de que surgirá la enfermedad. En cambio, las *pruebas para identificar predisposición* permiten estimar el riesgo de que surja enfermedad, pero por debajo de 100%. Por ejemplo, el primer tipo de pruebas se aplica a personas con riesgo de mostrar enfermedad de Huntington, en tanto que deben considerarse las segundas en mujeres con riesgo de presentar cáncer mamario hereditario. Hay que destacar que en casi todas las enfermedades multifactoriales genéticas que comienzan en la vida adulta, las pruebas tienen carácter totalmente predictivo. Los resultados no pueden indicar con confianza si la enfermedad se manifestará por sí sola, el tiempo en que lo hará o la forma en que surgirá. Por ejemplo, no todas las personas con el alelo de la apolipoproteína E (ε4) terminarán por mostrar enfermedad de Alzheimer, y pueden presentarla incluso las personas sin dicho marcador genético (cap. 365).

El análisis molecular aporta, de ordinario, más información si se inicia en un miembro sintomático de la familia, ya que si se identifica una mutación será posible dirigir las pruebas efectuadas a los demás miembros de riesgo (sintomáticos o no). En ausencia de factores de riesgo adicionales de carácter familiar o ambiental, se puede informar al respecto a las personas que no porten la mutación encontrada en el miembro afectado y comunicarles que su riesgo de sufrir esa enfermedad concreta es el mismo que el de la población general. Además, se les puede tranquilizar porque no hay ningún riesgo de transmitir la mutación a sus hijos. Al contrario, es importante que los miembros asintomáticos de la familia que, según las pruebas, porten la mutación, sepan

que corren un mayor riesgo de llegar a padecer la enfermedad y de transmitir la mutación a sus hijos.

Los médicos encargados de prestar asesoramiento y formación deben evaluar la capacidad emocional del paciente para hacer frente a los resultados del análisis. Es preciso atender las necesidades emocionales de las personas que presenten signos y síntomas de enfermedades psiquiátricas antes de proceder a los análisis moleculares. Por lo general, las pruebas genéticas no deben proponerse cuando existan crisis personales o alguna enfermedad aguda en el seno familiar. Los pacientes sacarán más partido de los resultados si son emocionalmente capaces de comprender y absorber la información. A la hora de preparar el programa de formación previo al análisis, resulta básico evaluar las ideas preconcebidas que se ha formado el enfermo sobre la probabilidad que tiene de sufrir la enfermedad. A menudo, los pacientes albergan temores injustificados o se niegan a admitir que están expuestos a un riesgo genético.

Las pruebas genéticas a veces repercuten en las relaciones familiares, de forma negativa y positiva. Por tanto, los pacientes que consideren la posibilidad de someterse a análisis moleculares deben tener en cuenta la repercusión de los resultados en su relación con el cónyuge, los parientes y los amigos. Los integrantes de una familia con alguna mutación genética conocida y que obtengan resultados positivos en las pruebas, deben valorar cómo afecta la enfermedad a su vida presente y futura; los que reciban resultados negativos quizá tengan *sentimientos de culpa por sobrevivir.* Es probable que cada miembro de la familia reaccione en forma distinta a la misma información. El asesoramiento también debe atender a las posibles consecuencias de los resultados para la relación con el cónyuge o con los hijos. Los padres que averiguan que portan una mutación vinculada a enfermedad suelen mostrar gran ansiedad e intranquilidad cuando se tratan los aspectos del riesgo para los hijos.

Cuando una enfermedad se manifiesta a partir de la edad adulta, los médicos deberán plantearse la posibilidad de ofrecer los análisis moleculares a los niños de riesgo y, en caso de optar por esta alternativa, decidir a qué edad hacerlo. Aunque es tema de controversia, diversas organizaciones profesionales han advertido que no se deben practicar a los niños pruebas genéticas para detectar enfermedades de aparición en la edad adulta. Muchas de ellas no se pueden prevenir y, por consiguiente, esta información quizá suponga un riesgo psicosocial notable para el menor. Asimismo, preocupa que las pruebas efectuadas durante la niñez violen el derecho del niño a tomar una decisión informada, que sí podrá adoptar cuando alcance la edad adulta. Por otra parte, son recomendables análisis durante la infancia para descartar los trastornos que se manifiestan en los primeros años de vida, especialmente cuando existen opciones terapéuticas. Por ejemplo, algunos niños expuestos a la poliposis adenomatosa familiar (*familial adenomatous polyposis*, FAP), relacionado con alteraciones del gen *APC*, presentan pólipos durante la adolescencia que, a partir de los 20 años, pueden progresar y convertirse en un cáncer invasor. Igualmente, cabe la posibilidad de que los niños con riesgo de sufrir MEN de tipo 2 (causada por mutaciones del protooncogén *RET*) lleguen a padecer cáncer medular de tiroides tan sólo con seis años, y es preciso comentar con los padres de niños portadores de mutaciones la posibilidad de practicar una tiroidectomía profiláctica (cap. 345).

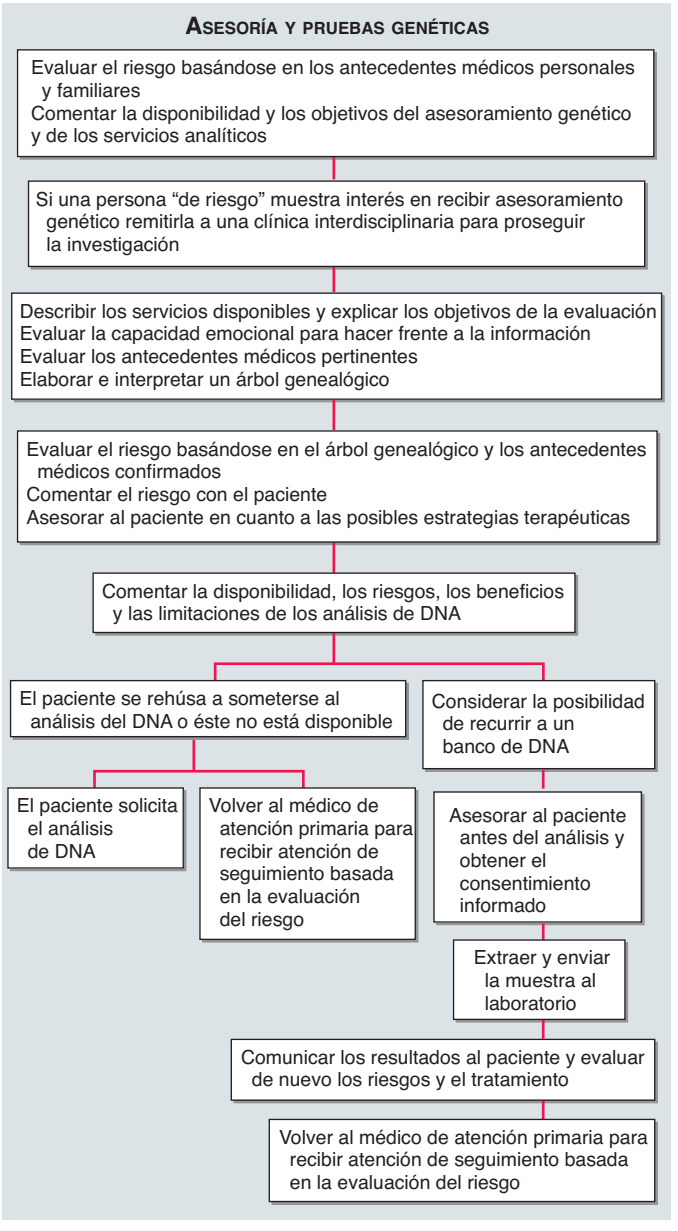

FIGURA 64-3. Algoritmo para el asesoramiento genético en relación con pruebas genéticas.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Cuando se toca el tema de los análisis genéticos se debe alentar firmemente a los pacientes a que hagan participar a sus familiares en la toma de decisiones, ya que las pruebas de diagnóstico molecular repercutirán en toda la familia. El consentimiento informado para someterse a las pruebas moleculares comienza con un proceso pormenorizado de formación y asesoramiento (fig. 64-3). El paciente debe comprender perfectamente los riesgos, beneficios y limitaciones que implican los análisis. El consentimiento informado adoptará la forma de un documento escrito, redactado en lenguaje claro y conciso y un formato comprensible para el paciente, quien deberá conocer los resultados de las pruebas. En el consentimiento informado se describirán además los mecanismos de las pruebas. La mayor parte de las pruebas moleculares para las enfermedades hereditarias consisten en análisis del DNA extraído de la sangre periférica. En la mayor parte de los casos, los resultados se entregarán únicamente al paciente, en mano, y en presencia de una persona de su confianza.

Las pruebas moleculares practicadas a las personas asintomáticas a menudo permiten estimar el riesgo futuro, por lo que el paciente debe comprender las posibles implicaciones médicas, psicológicas y sociales a largo plazo que conllevará su decisión. En Estados Unidos aún se están elaborando leyes para regular estos aspectos y resulta esencial estudiar con el paciente las posibles repercusiones que tendrán los resultados en su empleo, su salud futura y la cobertura de los seguros de vida.

Los enfermos deben ser conscientes de que disponen de alternativas a los análisis moleculares si no desean elegir esta opción. También se les notificará que podrán someterse a estas pruebas en el futuro si no están preparados para hacerlo de inmediato. Se les ofrecerá la posibilidad de utilizar bancos de DNA, de manera que los miembros de la familia puedan disponer de muestras con facilidad en un futuro si fuese necesario.

CUIDADOS DE SEGUIMIENTO DESPUÉS DE LAS PRUEBAS

Las intervenciones posteriores a las pruebas genéticas dependerán de la naturaleza del trastorno y comprenderán: 1) vigilancia cuidadosa y pruebas de cribado adecuadas; 2) intervenciones médicas específicas; 3) medidas de quimioprevención; 4) disposiciones para evitar los riesgos, y 5) remisión a los servicios de apoyo. Por ejemplo, a las mujeres con mutaciones patológicas conocidas de los genes *BRCA1* o *BRCA2* se les ofrecerán pruebas de cribado intensivo y la opción de someterse a una mastectomía profiláctica o a una ovariectomía. Además, estas mujeres podrán participar en programas de tratamiento preventivo con fármacos como el tamoxifén, o en ensayos clínicos de quimioprevención. En cambio, los pacientes que estén expuestos a sufrir la enfermedad de Huntington deberán recibir seguimiento y apoyo, con fisioterapia y terapéutica ocupacional; en caso necesario intervendrán los servicios sociales y los grupos de apoyo. Las intervenciones específicas variarán a medida que los nuevos datos sobre la traducción proporcionen más información de estas enfermedades genéticas y de las funciones de los genes implicados.

En el caso de no identificarse mutaciones (resultado negativo) en un gen vinculado con enfermedades e identificado en un pariente afectado, no hay que olvidar que existe aún la posibilidad de enfermedad; ello asume importancia particular en el caso de enfermedades frecuentes como diabetes mellitus, cáncer y arteriopatía coronaria. Por ejemplo, si los estudios confirman que una mujer no porta la mutación "patógena" en *BRCA2* identificada en sus parien-

CUADRO 64-1 INDICACIONES PARA EL ASESORAMIENTO GENÉTICO

Edad materna (>35) o paterna (>50) avanzada
Consanguinidad
Haber tenido un hijo con algún defecto congénito o un trastorno genético
Antecedentes personales o familiares que indiquen la presencia de un trastorno genético
Pertenencia a grupos étnicos de alto riesgo; portadores de mutaciones genéticas
Alteración genética demostrada en un familiar
Ecografía o prueba prenatal que sugiera la presencia de un trastorno genético

tes, no se olvidará que ella necesita el mismo programa de detección de cáncer mamario recomendado para la población general.

ASESORAMIENTO GENÉTICO Y EDUCACIÓN

Es preciso diferenciar el asesoramiento genético de las pruebas y el cribado genético, aun cuando los asesores a menudo participan en diversos aspectos relacionados con las pruebas. El asesoramiento genético define un *proceso de comunicación para tratar los problemas humanos asociados a la incidencia o al riesgo de que se produzca un trastorno genético en una familia.* La valoración del riesgo genético resulta compleja y a menudo está rodeada de incertidumbre. Por tanto, el asesoramiento deberá basarse en la formación genética de los pacientes e incorporar además asesoramiento psicosocial. Los profesionales sanitarios (o los pacientes y sus familias) pueden solicitar la intervención de los asesores genéticos para tratar un amplio abanico de temas relacionados de forma directa o indirecta con la enfermedad genética **(cuadro 64-1)**. El asesor genético se ocupará de lo siguiente:

- Recopilar y documentar una historia familiar pormenorizada
- Informar al paciente sobre los principios genéticos generales relacionados con el riesgo de la enfermedad, tanto para él como para los demás miembros de su familia
- Evaluar y estimular la capacidad del paciente para hacer frente a la información genética aportada
- Explicar cómo los factores no genéticos guardan relación, en última instancia, con la expresión de la enfermedad
- Tratar los aspectos relacionados con el tratamiento médico
- Ayudar a evaluar la importancia de las pruebas genéticas para el paciente y su familia
- Garantizar que el paciente conoce los riesgos, beneficios y limitaciones de los distintos análisis genéticos disponibles
- Auxiliar al paciente, sus parientes y al médico que lo envió, en la interpretación de los resultados de las pruebas
- Remitir al enfermo y a otros miembros de la familia en riesgo, a servicios adicionales de tipo médico y de apoyo, si es necesario

La complejidad del asesoramiento genético y la gran diversidad de las enfermedades en este terreno, han motivado la creación de clínicas especializadas multidisciplinarias cuya misión es brindar apoyo general y atención médica a las personas en riesgo de mostrarlas y sus familiares. Estas clínicas especializadas se han establecido en zonas con alta prevalencia de cáncer y enfermedades neurodegenerativas. Los grupos multidisciplinarios que trabajan en ellas suelen estar compuestos de genetistas médicos, médicos especialistas, consejeros genéticos, enfermeras, psicólogos, trabajadoras sociales y éticos en biomedicina que colaboran en la difícil toma de decisiones diagnósticas, terapéuticas y de estudios. Este formato también brinda a los médicos generales o familiares un apoyo y auxilio utilísimos en la vigilancia y el tratamiento de los pacientes en riesgo.

El asesoramiento genético posee importantes repercusiones éticas, sociales y económicas. Las distintas filosofías varían enormemente por país y por centro. Por ejemplo, en los centros estadounidenses el asesoramiento se ofrece, de ordinario, de forma no imperativa, de manera que los pacientes aprenden a entender cómo sus valores se tienen en cuenta a la hora de tomar una decisión médica concreta. El asesoramiento no imperativo resulta particularmente apropiado cuando se carece de datos que demuestren un efecto beneficioso claro aunado a una intervención concreta o cuando una intervención se considera experimental. Por ejemplo, el asesoramiento genético no imperativo se utiliza cuando una persona debe decidir si someterse o no a pruebas genéticas para descartar la enfermedad de Huntington (cap. 365). En estos momentos, no es posible garantizar ningún beneficio claro (por lo que se refiere a la evolución médica) a los individuos de riesgo que se sometan a las pruebas genéticas de esta enfermedad, ya que no resultará posible alterar su evolución mediante ninguna intervención terapéutica. No obstante, los resultados de las pruebas sí pueden influir en la percepción del futuro de una persona afectada, así como en sus relaciones personales y en sus deseos de tener hijos. Por tanto, la decisión de llevar a cabo las pruebas genéticas dependerá de las creencias y los valores de cada persona. Por otra parte, resulta más apropiado adoptar una postura imperativa cuando la enfermedad pueda tratarse. En una familia con poliposis adenomatosa familiar (FAP) hay que recomendar, en el caso de portadores identificados de la mutación *APC*, métodos de cribado en busca de cáncer de colon, así como colectomía profiláctica. El consejero o el médico que vigila la familia debe asegurar que sus miembros en riesgo tengan acceso a los recursos necesarios para cumplir con las recomendaciones.

Es esencial que el paciente reciba formación en genética para que pueda tomar una decisión informada en cuanto a las distintas pruebas y tratamientos disponibles. Los mejores maestros son los asesores genéticos, aunque también es necesaria la participación de otros profesionales sanitarios. Los pacientes que corren riesgo de sufrir alguna enfermedad genética deben comprender los principios médicos fundamentales y la terminología genética pertinente, por ejemplo, el concepto de genes, cómo se transmiten o cómo confieren el riesgo. Conociendo los patrones de herencia, los enfermos podrán entender las probabilidades de que ellos mismos y otros miembros de su familia padezcan la enfermedad. También es fundamental inculcar los conceptos de penetrancia y expresión de una enfermedad. En el caso de casi todas las enfermedades genéticas complejas que comienzan en la vida adulta, hay que señalar a las personas asintomáticas que los resultados positivos de una prueba no siempre equivalen a la aparición futura de la enfermedad. Habrá que explicar la participación de factores no genéticos, como la exposición ambiental, en el contexto del riesgo de enfermedad multifactorial y prevención de enfermedades. Por último, las personas deben conocer el curso natural de la enfermedad y también las opciones posibles de intervención, que incluyen cribado, prevención y, en algunas circunstancias, farmacoterapia u operaciones con fines profilácticos.

INTERVENCIONES TERAPÉUTICAS BASADAS EN LA PREDISPOSICIÓN GENÉTICA A LA ENFERMEDAD

En la actualidad se cuenta con tratamientos específicos para un número creciente de enfermedades genéticas, que se identifican mediante pruebas de cribado basadas en la población o mediante análisis dirigidos **(cuadro 64-2)**.

CUADRO 64-2 EJEMPLOS DE PRUEBAS GENÉTICAS E INTERVENCIONES POSIBLES

Trastorno genético	Mecanismo de herencia	Genes	Intervenciones
Oncológico			
Cáncer de colon hereditario no polipósico	AD	*MSH2, MLH1, MSH6, PMS1, PMS2, TGFBR2*	Cribado endoscópico temprano
Poliposis adenomatosa familiar	AD	*APC*	Cribado endoscópico temprano Antiinflamatorios no esteroideos Colectomía
Cáncer de mama y ovario familiares	AD	*BRCA1, BRCA2*	Antagonistas de receptores de estrógeno Cribado temprano mediante exámenes físicos y mamografía Considerar cirugía con fines profilácticos
Melanoma familiar	AD	*CDKN2A*	Evitar la luz ultravioleta Métodos de cribado y biopsias
Síndrome de nevo de células basales	AD	*PTCH*	Evitar la luz ultravioleta Métodos de cribado y biopsias

(continúa)

CUADRO 64-2 EJEMPLOS DE PRUEBAS GENÉTICAS E INTERVENCIONES POSIBLES (CONTINUACIÓN)

Trastorno genético	Mecanismo de herencia	Genes	Intervenciones
Hematológico			
Factor V de Leiden	AD	*F5*	Evitar los factores de riesgo trombógenos y los anticonceptivos orales
Hemofilia A	XL	*F8C*	Reposición del factor VIII
Hemofilia B	XL	*F9*	Reposición del factor IX Posible geneterapia
Deficiencia de deshidrogenasa de glucosa-6-fosfato	XL	*G6PD*	Evitar fármacos oxidantes
Cardiovascular			
Miocardiopatía hipertrófica	AD	*MYH7, MYBPC3, TMSA, TNNT2, TPM1*	Cribado ecocardiográfico Intervención farmacológica temprana Miomectomía
Síndrome de QT largo	AD	*KCNQ1, SCN5A, HERG, MiRP1, KCNE1, KCNE2*	Cribado electrocardiográfico Intervención farmacológica temprana Dispositivos desfibriladores cardioversores implantables
Síndrome de Marfan	AD	*FBN1*	Cribado ecocardiográfico Bloqueadores beta con fines profilácticos
Gastrointestinal			
Fiebre mediterránea familiar	AR	*MEFV*	Tratamiento de colquicina
Hemocromatosis	AR	*HFE*	Flebotomía
Pulmonar			
Deficiencia de antitripsina α_1	AR	*PI*	No fumar Evitar toxinas ocupacionales y ambientales
Hipertensión pulmonar primaria	AD	*BMPR2*	Tratamiento con vasodilatadores pulmonares
Renal			
Enfermedad renal poliquística	AD	*PKHD1, PKHD2*	Evitar la hipertensión Evitar infecciones de vías urinarias Trasplante renal
Diabetes insípida nefrógena	XL, AR	*AVPR2, AQP2*	Fluidoterapia Tiazidas, amilorida
Endocrino			
Diabetes insípida neurohipofisaria	AD	*AVP*	Reponer vasopresina
Diabetes del adulto en los jóvenes	AD	Genes múltiples	Cribado y tratamiento de diabetes
Hipercalciemia hipocalciúrica familiar	AD	*CASR*	Evitar la paratiroidectomía
Síndrome de Kallman	XL	*KAL*	Inducir la pubertad con reposición hormonal
Neoplasia endocrina múltiple de tipo 2	AD	*RET*	Tiroidectomía profiláctica Cribado en busca de feocromocitoma e hiperparatiroidismo
Deficiencia de 21-hidroxilasa	AR	*CYP21*	Administración de glucocorticoides y mineralocorticoides
Neurológico			
Hipertermia maligna	AD	*RYR1*	Evitar anestésicos que desencadenen el cuadro
Parálisis hiperpotasiémica periódica	AD	*SCN4A*	Acetazolamida
Adrenoleucodistrofia	XL	*ABCD1*	Posible trasplante de médula ósea en la forma grave neurológica de la niñez
Distrofia muscular de Duchenne y Becker	XL	*DMD*	Corticoesteroides Posible transferencia futura de mioblastos
Enfermedad de Parkinson de tipo familiar	AD	*SNCA, PARK2*	Amantadina, anticolinérgicos, levodopa, inhibidores de monoaminooxidasa B
Enfermedad de Wilson	AR	*ATP7B*	Cinc, trienteno

Abreviaturas: AD, autosómico dominante; AR, autosómico recesivo; XL, ligado al sexo.

Las intervenciones terapéuticas se desarrollaron expresamente para tratar las enfermedades genéticas infantiles, aunque sus principios se están aplicando de forma gradual al diagnóstico y al tratamiento de los trastornos de aparición en la edad adulta. La hemocromatosis hereditaria ilustra muchos de los problemas surgidos a raíz de la disponibilidad de pruebas de cribado genético para la población adulta. Se trata de un trastorno bastante común (alrededor de una de cada 200 personas con ascendencia del norte de Europa son homocigotas) y sus complicaciones se pueden prevenir mediante una flebotomía (cap. 351). La identificación del gen *HFE*, cuyas mutaciones se vinculan con este síndrome, ha suscitado gran interés por la utilización de pruebas basadas en el DNA con el fin de diagnosticar la enfermedad antes de que aparezcan sus síntomas. Sin embargo, hasta la tercera parte de las personas homocigotas para la mutación *HFE* no presenta signos de sobrecarga de hierro. Por consiguiente, si no existen antecedentes familiares positivos, se recomienda el cribado fenotípico para descartar una sobrecarga de hierro, seguido de las pruebas genéticas. Aún es preciso practicar más estudios para comprobar si el cribado genético de la hemocromatosis se asociará algún día a la medición de la expresión fenotípica. A diferencia de lo que sucede con el cribado de población, resulta esencial analizar y asesorar a los demás miembros de la familia una vez que se ha diagnosticado hemocromatosis a un probando. El análisis permite al médico descartar a los miembros de la familia que no están expuestos, así como detectar la sobrecarga de hierro antes de que aparezcan sus síntomas e instaurar un tratamiento (flebotomía) antes de que se desarrolle la lesión orgánica.

Las medidas preventivas y las intervenciones terapéuticas no se limitan a los trastornos metabólicos. La identificación de las formas familiares del síndrome del intervalo QT prolongado, aunado a arritmias ventriculares, permite practicar pruebas electrocardiográficas precoces e implantar un tratamiento profiláctico con antiarrítmicos, marcapasos o desfibriladores (cap. 226). Las personas que tengan familiares con miocardiopatía hipertrófica pueden some-

terse a ecografías, recibir tratamiento con bloqueadores beta u otros fármacos y recibir asesoramiento sobre la importancia que entraña evitar el ejercicio extenuante y la deshidratación (cap. 231). De forma similar, a los enfermos con el síndrome de Marfan se les prescribirán bloqueadores beta y se vigilará la aparición de aneurismas aórticos (cap. 242). Se recomendará encarecidamente a los enfermos con déficit de antitripsina α_1 que no fumen y que eviten exponerse a las toxinas pulmonares y hepáticas del ambiente. Existen varios genes hospedadores que influyen en la patogenia de determinadas enfermedades infecciosas humanas, como el VIH (cap. 182). El alelo del factor V de Leiden incrementa el riesgo de trombosis (cap. 59). Alrededor de 3% de la población mundial es heterocigótica para esta mutación. Es más, se detecta en 25% de los pacientes con trombosis venosa profunda recidivante o con embolia pulmonar. Las mujeres heterocigotas u homocigotas para este alelo deberán evitar, por consiguiente, la toma de anticonceptivos orales y recibirán profilaxis con heparina tras una intervención quirúrgica o un traumatismo.

El campo de la farmacogenética se basa en identificar los genes que modifican el metabolismo de los fármacos o confieren sensibilidad a determinadas reacciones tóxicas a medicamentos. La farmacogenómica permite la farmacoterapia individualizada, con lo cual son mejores los resultados de las terapias, menores los efectos tóxicos, y la atención farmacéutica es más eficaz en proporción a su costo; entre los ejemplos están la sensibilidad a la succinilcolina, la deficiencia de metiltransferasa de tiopurina (*thiopurine methyltransferase*, TPMT), la hipertermia maligna, la deficiencia de deshidrogenasa de dihidropirimidina, las porfirias y la deficiencia de deshidrogenasa de glucosa-6-fosfato (*glucose-6-phosphate dehydrogenase*, G6PD).

Como se mencionó anteriormente, la identificación de los genes que incrementan el riesgo de tipos específicos de neoplasia ha introducido modificaciones en la forma de tratar muchos tipos de cáncer. Si se identifica a los miembros de una familia que portan mutaciones que predisponen a la poliposis adenomatosa familiar (FAP) o al cáncer de colon hereditario sin poliposis (HNPCC), será posible recomendarles que se sometan a pruebas de cribado precoz mediante colonoscopia o a cirugía profiláctica (cap. 87). Se aplican los mismos principios a las formas familiares de melanoma, carcinoma basocelular y cánceres de mama, ovario y tiroides. No obstante, cabe destacar que la mayor parte de los cánceres ya alberga distintas anomalías genéticas en el momento de la invasión o metástasis (caps. 79 y 80). Por consiguiente, la importancia de las pruebas genéticas en estos casos reside ante todo en que permiten llevar a cabo pruebas de cribado clínico más exhaustivas, ya que aún resulta muy complicado medir la penetrancia o la evolución clínica.

Aunque el diagnóstico genético de éstas y otras enfermedades no ha hecho más que empezar a utilizarse en clínica, las pruebas de sensibilidad abrigan la esperanza de que se puedan instaurar tratamientos más precoces y más dirigidos para reducir la morbimortalidad. Cabe esperar que aumente pronto la disponibilidad de los análisis genéticos. Los médicos y los demás profesionales sanitarios tienen la obligación de mantenerse al día de estos adelantos en medicina genética y de aplicar los análisis de forma juiciosa.

LECTURAS ADICIONALES

Clayton EW: Ethical, legal, and social implications of genomic medicine. N Engl J Med 349:562, 2003

Collins FS, Watson JD: Genetic discrimination: Time to act. Science 302:745, 2003

Ensenauer RE: Genetic testing: Practical, ethical, and counseling considerations. Mayo Clin Proc 80:63, 2005

Guttmacher AE, Collins FS: Genomic medicine—a primer. N Engl J Med 347:1512, 2002

Harper PS: *Practical Genetic Counselling,* 5th ed. Oxford, Butterworth Heinemann, 1998

McCandless SE et al: The burden of genetic disease on inpatient care in a children's hospital. Am J Hum Genet 74:121, 2004

Wolfberg AJ: Genes on the web—Direct-to-consumer marketing of genetic testing. N Engl J Med 355:543, 2006

65 Terapia génica en medicina clínica

Katherine A. High

La transferencia de genes es un terreno nuevo en terapéutica en la cual el agente activo es una secuencia de ácidos nucleicos y no una proteína o una molécula pequeña. La "introducción" de DNA o RNA puros a una célula es un método ineficaz, y por ello gran parte de la transferencia de genes se realiza con el uso de un vector o un transportador. Los vehículos en cuestión por lo común han sido preparados por ingeniería genética a partir de virus, al eliminar parte del genoma o todo él y sustituirlo por el gen terapéutico de interés, controlado por un promotor idóneo **(cuadro 65-1)**. Las estrategias de transferencia de genes se describen en términos de tres elementos esenciales: 1) un vector; 2) el gen por transportar e introducir, y 3) la célula diana

CUADRO 65-1 CARACTERÍSTICAS DE LOS VEHÍCULOS PARA INTRODUCCIÓN DE GENES

	Vectores víricos							
Características	**Retrovirus**	**Lentivirus**	**Adenovirus**	**AAV**	**Espumavirus humano**	**HSV-1**	**SV-40**	**Virus alfa**
Genoma vírico	RNA	RNA	DNA	DNA	RNA	DNA	DNA	RNA
Necesidad de división celular	Sí	Fase G1	No	No	No	No	No	No
Limitaciones de empaquetamiento	8 kb	8 kb	8-30 kb	5 kb	8.5 kb	40-150 kb	5 kb	5 kb
Respuestas inmunitarias al vector	Pocas	Pocas	Abundantes	Pocas	Pocas	Pocas en virus recombinantes	Pocas	Pocas
Integración del genoma	Sí	Sí	Deficiente	Deficiente	Sí	No	Deficiente	No
Expresión prolongada	Sí	Sí	No	Sí	Sí	No	No	No
Ventajas principales	Transferencia persistente de genes en las células en división	Transferencia persistente de genes en los tejidos transducidos	Muy eficaz para la transducción de diversos tejidos	Desencadena pocas respuestas inflamatorias no patogénicas	Persistente expresión génica en células en fase de división o que no están en ella	Gran capacidad de empacado con transferencia génica persistente	Amplia gama de células hospedadoras; ausencia de inmunogenicidad	Respuestas inmunitarias limitadas contra el vector
Desventajas principales	Riesgo teórico de mutagénesis por inserción (se observó en tres casos)	Induce oncogénesis en algunos casos	La cápside del virus desencadena intensas respuestas inmunitarias	Capacidad de empaquetamiento limitada	Se necesita un sistema de empaquetamiento estable	Citotoxicidad residual con especificidad por neuronas	Limitada capacidad de empaque	Expresión génica transducida transitoria

Nota: AAV, virus adenoasociados; HSV, virus de herpes simple (*herpes simplex virus*); SV, virus de sarcoma (*sarcoma virus*).

precisa en la cual se introducirá DNA o RNA. Se denomina *transducción* a la secuencia de pasos mediante los que el DNA donado penetra en la célula idónea y comienza su expresión. La introducción del gen se puede realizar *in vivo*, en la cual el vector es inyectado de manera directa al paciente o, en el caso de células hematopoyéticas o de otra índole, por una técnica *ex vivo,* en la cual se extraen del paciente las células diana, y se retornan dichas células autólogas pero ya modificadas, después de la transferencia génica en el laboratorio. Esta última estrategia permite integrar técnicas de transferencia génica con las terapias celulares (cap. 67).

La tecnología de transferencia génica está aún en fase de desarrollo y los protocolos son experimentales. La terapia génica es una de las modalidades terapéuticas más complejas que se han intentado, y cada enfermedad nueva constituye un problema terapéutico en el que hay definir dosis, seguridad y eficacia. A pesar de todo, dicha técnica sigue siendo uno de los planteamientos de mayor fuerza en medicina molecular moderna y conlleva la posibilidad de utilizarse en muy diversas enfermedades para las que hoy no existe cura o no se cuenta con tratamiento. Han participado más de 5 000 personas en estudios de transferencia génica y sólo en raras ocasiones hay acontecimientos adversos graves. La terapia génica está en fase de desarrollo contra muy diversas entidades patológicas (fig. 65-1).

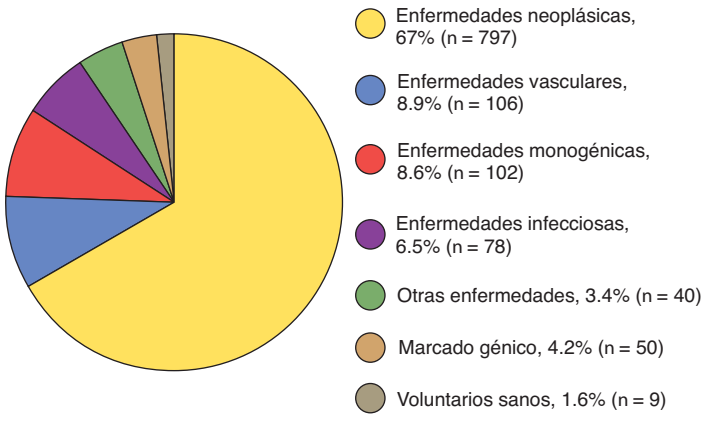

FIGURA 65-1. Indicaciones para la práctica de estudios clínicos de terapia génica. En la gráfica se dividen los estudios clínicos de esta índole según la clasificación de enfermedades. Muchos de los ensayos clínicos se han ocupado del cáncer, y las siguientes categorías de mayor tamaño han sido enfermedades monogénicas o cardiovasculares. *(Con autorización de J Gene Med. New Jersey, Wiley, 2006.)*

TRANSFERENCIA GÉNICA CONTRA ENFERMEDADES DE ORIGEN GENÉTICO

En términos generales, las estrategias de transferencia en enfermedades de origen genético comprenden la adición de genes; tal método suele implicar la transferencia del gen que falta a una célula diana. Sin embargo, son posibles otras estrategias, como sería aportar un gen que ejerza un efecto biológico similar por otra vía (como el caso del factor VIIa contra la hemofilia A); suministrar un oligonucleótido complementario para el ayuste de un exón mutante si la secuencia no es indispensable para la función de la proteína (como se ha realizado con el gen de distrofina en la distrofia muscular de Duchenne) o la regulación por disminución de una respuesta nociva, por medio de siRNA. Se utilizan dos estrategias para la expresión génica prolongada: una sería la transducción de citoblastos con un vector de integración, de tal forma que todas las células descendientes porten el gen donado; la otra sería la transducción de células de vida larga como las de músculo estriado o las nerviosas. En el caso de células de vida larga, no es necesario integrar el DNA donado dentro del genoma de la célula diana siempre que el DNA donado pueda estabilizarse en forma de epitoma.

Enfermedades por inmunodeficiencia: prueba de concepto. Los primeros intentos de reposición génica dentro de hemocitoblastos (*hematopoietic stem cells*, HSC) fueron frenados por la eficacia relativamente pequeña de la transducción de los vectores retrovíricos que necesitaban para la integración que las células receptoras estuvieran en fase de división. Los HSC normalmente están en fase inactiva, y por ello constituyen un blanco de transducción formidable. Sin embargo, la identificación de citocinas que inducen división celular sin estimular la diferenciación de citoblastos, junto con mejoras técnicas en el aislamiento y la transducción de HCS, permitieron obtener resultados modestos pero reales en cuanto a eficacia en la transducción.

El primer efecto terapéutico convincente de la transferencia génica se produjo en la enfermedad por inmunodeficiencia combinada grave, ligada al cromosoma X (*severe combined immunodeficiency disease*, SCID), que es consecuencia de mutaciones en el gen (*IL2RG*) que codifica la subunidad gc del receptor de citocina, necesaria para el desarrollo normal de las células T y linfocitos citolíticos naturales (*natural killers*, NK) (cap. 310). La enfermedad se manifiesta inicialmente en los lactantes los primeros meses de vida, e incluye infecciones sobreagudas, retraso del crecimiento o ambos signos. En este trastorno se observó que las células transducidas, incluso si eran escasas, brindaban una ventaja proliferativa en comparación con las células no transducidas que no poseían receptores de las citocinas necesarias para el desarrollo y la maduración de linfocitos. En muchos de los niños tratados hubo reconstitución completa del sistema inmunitario, que incluyó respuestas corroboradas a las vacunas corrientes de la niñez, eliminación de infecciones y recuperación extraordinaria del crecimiento. Sin embargo, dos pequeños presentaron un síndrome similar al de la leucemia linfocítica aguda de células T, que incluyó esplenomegalia, leucocitosis y la aparición de un solo clon de células T. En dichos niños el vector retrovírico se integró dentro de un gen *LMO-2* (*LIM only-2*), que codifica un componente de un complejo de un factor de transcripción que interviene en el desarrollo hematopoyético. Se piensa que la inserción de una repetición terminal larga retrovírica incrementa la expresión de *LMO-2*.

Los estudios en SCID ligada al cromosoma X constituyeron un hito en la evolución de la terapia génica, pues demostraron concluyentemente que esta técnica podía curar enfermedades; de los 16 lactantes tratados finalmente en tales investigaciones, en 15 se pudo corregir el trastorno por inmunodeficiencia. Por desgracia, tres niños más tarde presentaron un cuadro leucemoide, pero 12 están vivos y no presentaron complicaciones en periodos que abarcaban hasta siete años después del tratamiento inicial. Los estudios en cuestión también demostraron que la mutagénesis por inserción que culminaba en cáncer era algo más que una posibilidad hipotética. Como consecuencia de la experiencia adquirida en estos estudios, en todos los protocolos en los que se utilizan vectores de integración en células hematopoyéticas se incluye un plan para la vigilancia de los sitios de inserción y la proliferación clonal. Entre las estrategias para superar tal complicación está emplear un casete del gen "suicida" en el vector, de tal forma que puedan ser elimi-

	Vectores no víricos			
Característica	**Sistema de transposón/transposas**	**Liposomas**	**DNA puro**	**Integrasa específica de sitio**
Genoma vírico	N/A	N/A	N/A	N/A
Necesidad de división celular	No	No	No	No
Limitaciones de empaquetamiento	No determinado, probablemente grande	No determinado, probablemente grande	No determinado, probablemente grande	No determinado, probablemente grande
Respuestas inmunitarias al vector	No	No	No	No
Integración en el genoma	Sí	No	No	Sí
Expresión prolongada	Sí	No	No	No determinada
Ventajas principales	Logra la transfección de muchos tipos celulares con expresión génica prolongada	Logra transfección de muchos tipos celulares. La gran capacidad de retención permite un gran número de pares de bases	Eficaz en la transferencia génica; inmunogenicidad limitada	Sitio específico de integración
Desventajas principales	Etapas iniciales de desarrollo	Costosa	Expresión transitoria y de bajo nivel	Etapas iniciales de desarrollo

nados rápidamente los clones errantes, o por el uso de elementos "aislantes" en el casete que limiten la activación de genes que rodean el sitio de inserción.

Se han obtenido también muy buenos resultados en un ensayo clínico de terapia génica contra otras formas de SCID, la deficiencia de desaminasa de adenosina (ADA) (cap. 310). El trastorno en cuestión (ADA-SCID) tiene características clínicas semejantes a SCID ligada al cromosoma X, aunque puede ser tratado por reposición enzimática con una forma pegilada de la enzima (PEG-ADA) que permite la reconstitución inmunitaria, pero no siempre la normalización del número de linfocitos T. La reposición enzimática es un método caro (costos anuales: 200 000 a 300 0000 dólares de Estados Unidos). Los protocolos de terapia génica han evolucionado para incluir el empleo de HSC y no células T como los destinatarios de la transducción; interrumpir PEG-ADA en el momento de introducción del vector, de tal forma que las células transducidas posean una ventaja proliferativa en relación con las no transducidas y el uso de un régimen de condicionamiento poco intenso para facilitar la aceptación y el injerto de las células transducidas. No surgieron complicaciones en los seis niños tratados por medio de tal protocolo, con una mediana de vigilancia mayor de cuatro años. Con base en los datos actuales, es convincente la eficacia de la transferencia génica contra ADA-SCID, pero se necesitará vigilancia por tiempo más largo para saber si tal estrategia es lo suficientemente segura para ser recomendada sistemáticamente como otra posibilidad de tratamiento en vez de desaminasa de adenosina pegilada (PEG-ADA).

Entre las enfermedades en las que quizá pueda usarse la transducción de HSC están el síndrome de Wiskott-Aldrich (están en marcha ensayos clínicos), la enfermedad granulomatosa crónica, la enfermedad drepanocítica y la talasemia.

Expresión prolongada en enfermedades de origen genético: transferencia génica *in vivo* con vectores víricos adenoasociados recombinantes (AAV). Han surgido vectores víricos adenoasociados (*adeno-associated viral*, AAV) recombinantes como otros vehículos atractivos para incorporar genes contra enfermedades de origen genético. Estos vectores obtenidos con la manipulación genética de virus pequeños de DNA de replicación defectuosa están desprovistos de las secuencias codificadoras víricas y desencadenan una respuesta inmunitaria pequeñísima en animales de experimentación. Los virus son capaces de transducir células diana que no están en fase de división y el DNA donado se estabiliza fundamentalmente en forma de episomas, de manera que se llevan al mínimo los riesgos propios de la mutagénesis por inserción. El vector muestra tropismo por algunos tipos celulares de vida larga como el músculo esquelético, los del sistema nervioso central (SNC) y los hepatocitos, razón por la cual es posible lograr una expresión prolongada incluso sin que exista integración.

Están en marcha estudios clínicos con el empleo de AAV recombinantes como vectores, contra distrofias musculares, deficiencia de antitripsina α_1, deficiencia de lipoproteinlipasa, hemofilia B y una forma de ceguera congénita llamada amaurosis congénita de Leber. Suele considerarse a la hemofilia como un modelo patológico prometedor para el uso de transferencia génica, porque el producto génico no necesita regulación precisa de su expresión y es posible la síntesis de factores biológicamente activos de coagulación por parte de muy diversos tipos hísticos y con ello hay bastante flexibilidad en la selección del tejido diana. Además, el incremento de los niveles de factor circulante de menos de 1% (como se observa en las personas gravemente afectadas), para llevarlo a límites de 5%, mejora enormemente el fenotipo de la enfermedad. Los estudios preclínicos con AAV recombinantes como vectores introducidos en músculo esquelético o hígado han permitido la expresión prolongada (más de cinco años) de los factores VIII o IX en el modelo canino de hemofilia. La administración en el músculo esquelético del vector AAV que expresaba el factor IX en el músculo de fibra estriada en sujetos hemofílicos era segura y permitió la expresión prolongada, según se midió por biopsia de músculo, pero los niveles circulantes nunca rebasaron el 1% durante periodos prolongados, y se necesitó un gran número de inyecciones IM (entre 80 y 100) para tener acceso a una gran masa muscular. La administración intravascular del vector se ha utilizado para penetrar en grandes áreas de músculo esquelético en modelos animales de hemofilia, y probablemente se analizará en futuros ensayos clínicos. La administración a músculo esquelético del vector AAV que expresaba el factor IX en hígado de hemofílicos permitió obtener niveles terapéuticos circulantes con la máxima dosis estudiada, pero la expresión de dichos niveles (mayor de 5%) persistió sólo seis a 10 semanas antes de disminuir a cifras basales (menos de 1%). Un factor que contribuya tal vez a la pérdida de la expresión es la respuesta de linfocitos T de memoria contra la cápside vírica que aparece en personas, pero no en otras especies animales (que no son hospedadores naturales del virus). Por fortuna, la estimulación de la respuesta de linfocitos T de memoria al parecer es histoespecífica, y es posible que la introducción del vector en sitios inmunoprivilegiados, como el sistema nervioso central (como sería en el caso de la enfermedad de Parkinson) o la retina, eviten tal complicación.

La amaurosis congénita de Leber (*Leber's congenital amaurosis*, LCA), es una forma de enfermedad degenerativa de la retina que se caracteriza por ceguera grave de comienzo temprano; es imposible tratarla hoy en día y es causada por mutaciones en algunos genes; cerca de 15% de los casos de LCA provienen de una mutación en el gen *RPE65*, que codifica una proteína del epitelio pigmentado de la retina. En perros con una mutación completa de *RPE65* se recuperó la visión después de la inyección subretiniana del vector AAV que expresaba dicho gen. Al parecer la expresión del transgén es estable y los primeros animales tratados desde hace más de cinco años siguen manifestando signos electrofisiológicos y conductuales de función visual. La transferencia génica, como ocurre en el caso de SCID ligada al cromosoma X, debe realizarse en una etapa relativamente temprana de la vida para así corregir la enfermedad de origen genético, pero las limitaciones exactas impuestas por la edad se esclarecerán en nuevos estudios clínicos. En Estados Unidos y Gran Bretaña se han aprobado los ensayos clínicos con AAV-RPE65. La transferencia génica posiblemente corrija otros trastornos hereditarios de degeneración retiniana, al igual que algunos trastornos complejos adquiridos como la degeneración macular senil que afecta a millones de personas a nivel mundial. La neovascularización que aparece en la degeneración macular senil puede inhibirse por la expresión de los inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular (*vascular endothelial growth factor*, VEGF), como la angioestatina, o por medio de la anulación de VEGF mediada por RNAi. Están en marcha ensayos clínicos en fase inicial de siRNA dirigidos al RNA de VEGF, pero para ello se necesitan las inyecciones intravítreas repetidas de siRNA; la técnica mediada por el vector AAV permitiría la anulación o genomanipulación de VEGF por largo tiempo.

TERAPIA GÉNICA CONTRA EL CÁNCER

La mayor parte de la experiencia clínica en transferencia génica se ha obtenido en el cáncer (fig. 65-1). Por norma general, una característica que diferencia la terapia génica de las oncoterapias corrientes es que las primeras son menos tóxicas, en algunos casos por la administración local (como serían inyecciones intratumorales), y en otros, porque están destinadas específicamente a elementos del tumor (inmunoterapias, métodos antiangiógenos).

Las terapias génicas contra el cáncer se dividen en técnicas locales y sistémicas **(cuadro 65-2)**. Algunos de los estudios clínicos más tempranos de estas modalidades se orientaron a la administración local de un profármaco o un gen suicida que aumentara la sensibilidad de las células neoplásicas a los fármacos citotóxicos. Una estrategia utilizada a menudo ha sido la inyección intratumoral de un vector adenovírico que exprese el gen de timidincinasa (*thymidine kinase*, TK). Es posible destruir las células que captan y expresan el gen mencionado después de administrar ganciclovir, que es fosforilado hasta la forma de un nucleósido tóxico por acción de *TK*. Se necesita la división celular para que el nucleósido tóxico afecte la viabilidad celular y, por ello, dicha estrategia fue utilizada inicialmente en tumores encefálicos agresivos (glioblastoma multiforme), en el que las células tumorales en división se veían afectadas, pero no las neuronas normales, las cuales no se dividen. En fecha más reciente se ha explorado esta técnica en caso de recidivas locales de tumores de próstata, mama y colon, entre otros.

Otra estrategia local utiliza la expresión del p53 oncosupresor, mediada por adenovirus, que muestra mutación en diversos cánceres. Con tal método se han obtenido respuestas completas y parciales en el carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, en el cáncer de esófago y en el cáncer pulmonar no microcítico, después de la inyección intratumoral directa del vector. Los índices de respuesta (cerca de 15%), son similares a los de otros agentes solos. El empleo de virus oncolíticos que muestran réplica selectiva en células neoplásicas pero no lo hacen en células normales, ha sido un elemento prometedor contra el carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, y en otros tumores sólidos. Dicha técnica se basa en la observación de que la eliminación de algunos genes víricos anula su capacidad de réplica en células normales, pero no en células tumorales. Una ventaja de tal estrategia es que resulta posible la proliferación y la propagación del vector de replicación dentro del tumor y así se facilita la eliminación final de este último. Sin embargo, es factible que disminuyan la eficacia clínica factores como las limitaciones físicas a la propagación vírica, que incluyen fibrosis, células normales entremezcladas,

CUADRO 65-2 ESTRATEGIAS DE TERAPIA GÉNICA EN CÁNCER

Técnicas locales/regionales
Gen suicida/profármaco
Oncogén supresor
Virus oncolítico
Respuesta sistémica
Quimioprotección
Inmunomodulación
Antiangiogénesis

membranas basales y áreas necróticas intratumorales. En algunos países se han aprobado y comercializado virus oncolíticos, pero no en Estados Unidos.

Las metástasis y no el crecimiento descontrolado del tumor primario constituye la causa de muerte en muchos cánceres; por tal razón ha surgido enorme interés en el desarrollo de estrategias de terapia génica sistémica. Una estrategia ha sido estimular el reconocimiento más eficaz de las células neoplásicas por parte del sistema inmunitario. Las estrategias han incluido transducción de células tumorales con genes inmunoestimulantes que codifican citocinas, quimocinas o moléculas coestimuladoras. Las respuestas clínicas sostenidas han sido prueba de que las células transducidas actúan como vacuna. Dentro de una estrategia similar, se han transducido linfocitos del paciente con genes que codifican una molécula similar al receptor de células T, con un dominio de unión de antígeno tumoral fusionado dentro de un dominio de señalización intracelular que permite la activación de células T y así se transforman los linfocitos normales en células capaces de reconocer y destruir células neoplásicas. Un tercer método inmunoterapéutico depende de la manipulación *ex vivo* de células dendríticas para intensificar la presentación de antígenos tumorales. Los métodos inmunológicos mencionados pueden tener utilidad particular para tratar la enfermedad residual mínima después de otras modalidades antineoplásicas.

Se han desarrollado estrategias de transferencia génica también para inhibir la angiogénesis tumoral; abarcan la expresión constitutiva de inhibidores de la angiogénesis como la angiostatina y la endostatina; el empleo de siRNA para disminuir los niveles del receptor de VEGF o de VEGF; y métodos combinados en que son modificadas las células T autólogas para reconocer antígenos específicos de los vasos del tumor. Estos estudios aún están en fase inicial.

Otro nuevo método de índole sistémica es la transferencia génica para proteger a las células normales de los efectos tóxicos de agentes quimioterapéuticos. De los procedimientos de este tipo el más estudiado ha sido la transducción de células hematopoyéticas con genes que codifican la resistencia a agentes quimioterapéuticos, que incluyen el gen *MDRI* de resistencia a múltiples fármacos (*multidrug resistance*) o el gen que codifica la metiltransferasa de DNA de O^6-metilguanina (*MGMT*). Se investiga la transducción *ex vivo* de células hematopoyéticas, seguida de trasplante autólogo, como estrategia para permitir la administración de dosis mayores de quimioterapéuticos de las que podrían ser toleradas.

TERAPIA GÉNICA SOBRE ENFERMEDADES VASCULARES

La tercera categoría importante a la que se han orientado los estudios de transferencia génica, son las enfermedades cardiovasculares. La experiencia más amplia se ha obtenido en ensayos clínicos diseñados para mejorar la corriente sanguínea a músculo esquelético (isquemia crítica de extremidades) o miocardio (angina/isquemia del miocardio). Entre las opciones iniciales de tratamiento en los grupos mencionados están la revascularización mecánica o las medidas médicas, pero un subgrupo de enfermos no son candidatos a tales procedimientos o en ellos son ineficaces. Los pacientes en cuestión han formado las primeras cohortes para evaluar la transferencia génica y así alcanzar la angiogénesis terapéutica. El principal transgén utilizado ha sido VEGF, y es atractivo por su especificidad por células endoteliales; otros transgenes han sido el factor de crecimiento de fibroblastos (*fibroblast growth factor*, FGF), y el factor 1 inducible por hipoxia, subunidad alfa (*hypoxia-inducible factor 1, α subunit*, HIF-1α). El diseño de muchos de los ensayos clínicos ha incluido la inyección intramuscular directa (o intramiocárdica), de un plásmido o de un vector adenovírico que exprese el transgén. Estos dos vectores probablemente den lugar a la expresión breve de VEGF. A pesar de ello, tal estrategia pudiera ser adecuada porque no necesita la expresión continua del transgén una vez formados los vasos nuevos. La inyección directa facilita la expresión local que tiene como fin evitar los efectos sistémicos como la neorrevascularización retiniana o la neoformación vascular en un tumor incipiente. Los primeros estudios clínicos de la inyección de adeno-VEGF o plásmido-VEGF permitieron una mejora respecto al valor inicial en términos de frecuencia de claudicación/angina o cantidades de nitroglicerina consumida. Los diseños de estudio que incluyen grupos control con placebo y criterios de valoración más objetivos (duración de ejercicio a los tres o seis meses, gammagrafía de perfusión miocárdica en reposo y esfuerzo y movimiento parietal regional evaluados por mapas electroanatómicos no fluoroscópicos) siguen sugiriendo un efecto beneficioso de la transferencia génica, aunque para llegar a conclusiones definitivas se necesitarán estudios a mayor escala. Aspectos ininterrumpidos de investigación incluyen la selección del vector óptimo (adenovirus en comparación con plásmido); el transgén óptimo (VEGF, HIF-1α, FGF, etc.); el método óptimo de administración en caso de problemas cardiacos (intracoronaria en comparación con miocárdica directa); criterios de valoración objetivos ideales; y si se intensificará el efecto terapéutico con la administración concomitante de citocinas para movilizar las células progenitoras endoteliales.

CUADRO 65-3 INTERROGATORIO DE PERSONAS QUE PARTICIPAN EN ESTUDIOS DE TRANSFERENCIA GÉNICA

Elementos de anamnesis en sujetos que intervienen en estudios de transferencia génica

1. ¿Qué vector fue administrado? ¿Era un vector predominantemente de integración (retrovirus, lentivirus, virus herpético [latencia y reactivación]) o no (plásmido, adenovirus, AVV)?
2. ¿Cuál fue la vía de administración del vector?
3. ¿Cuál fue el tejido diana?
4. ¿Qué gen fue transferido? ¿Un gen vinculado con la enfermedad, o un marcador?
5. ¿Después de la transferencia génica surgieron reacciones adversas?

Preguntas de detección inicial para la vigilancia a largo plazo en sujetos sometidos a transferencia génica[a]

1. ¿Se ha diagnosticado un nuevo cáncer?
2. ¿Se ha diagnosticado un nuevo trastorno neurológico/oftalmológico o hubo exacerbación de un trastorno preexistente?
3. ¿Se ha diagnosticado alguna enfermedad autoinmunitaria o reumatológica nueva?
4. ¿Se ha diagnosticado una nueva enfermedad hematológica?

[a] Entre los factores que influyen sobre el riesgo a largo plazo están: integración del vector en el genoma; persistencia del vector sin quedar integrado y efectos específicos del transgén.

OTRAS ENFERMEDADES

La potencia y adaptabilidad de las técnicas de transferencia génica son tales que resultan muy pocas las entidades patológicas en que no están en fase de estudio las terapias aludidas. Además de los casos expuestos, otras áreas de interés incluyen la terapia génica contra VIH y enfermedades neurodegenerativas. Las últimas incluyen estudios en sujetos con enfermedad de Parkinson en quienes se han introducido vectores AAV que expresan enzimas necesarias para la mayor producción de dopamina o el ácido aminobutírico gamma, neurotransmisor inhibidor, en las zonas afectadas del encéfalo (cuerpo estriado, núcleo subtalámico) por medio de neurocirugía estereotáctica. En la enfermedad de Alzheimer, una de las técnicas *ex vivo* en que se transducen fibroblastos autólogos con vectores retrovíricos que expresan el factor de crecimiento nervioso, y después se reimplantan en el prosencéfalo basal, ha lentificado el deterioro cognitivo en un pequeño estudio de fase I.

RESUMEN

El desarrollo de nuevas clases de terapia necesita que transcurran dos o tres decenios; ejemplos recientes son los anticuerpos monoclonales y las proteínas recombinantes. La terapia génica que antes de 1995 fue sometida a los primeros estudios clínicos está en fase de desarrollo, y posiblemente adquiera importancia cada vez mayor como modalidad terapéutica en el siglo XXI. Un punto básico por abordar es la seguridad a largo plazo de esta técnica, y los organismos normativos han impuesto una vigilancia de 15 años para toda persona que participe en los estudios de esta índole **(cuadro 65-3)**. El logro de los beneficios terapéuticos del Proyecto Genoma Humano y de los nuevos descubrimientos como RNAi, dependerán de los progresos ininterrumpidos en la tecnología de transferencia génica.

Agradecimiento

Nuestro agradecimiento al Dr. Valder Arruda, PhD, por la revisión del manuscrito.

LECTURAS ADICIONALES

Hacein-Bey-Abina S et al: LMO2-associated clonal T cell proliferation in two patients after gene therapy for SCID-XI. Science 302:415, 2003

Lin E, Nemunaitis J: Oncolytic viral therapies. Cancer Gene Ther 11:643, 2004

Manno CS et al: Successful transduction of liver in hemophilia by AAV-Factor IX and limitations imposed by the host immune response. Nat Med 12:342, 2006

Sadelain M et al: Targeting tumours with genetically enhanced T lymphocytes. Nat Rev Cancer 3:35, 2003

Shah PB, Losordo DW: Non-viral vectors for gene therapy: Clinical trials in cardiovascular disease. Adv Genet 54:339, 2005

Skarlatos SI: New programs for gene- and cell-based therapies at NHLBI. Clin Pharmacol Ther 82:334, 2007

Gene Therapy Clinical Trials Worldwide. J Gene Med, New Jersey, Wiley, 2006 *www.abedia.com/wiley/indications.php*

66 Aspectos biológicos de los citoblastos

Minoru S. H. Ko

La biología de los citoblastos es un campo relativamente nuevo que explora las características y aplicaciones clínicas posibles de los diferentes tipos de células pluripotentes de las cuales provienen tipos celulares más diferenciados. Además de las posibles aplicaciones terapéuticas (cap. 67), los citoblastos obtenidos de los pacientes también pueden servir como modelos de enfermedad y un medio para probar la eficacia de fármacos.

IDENTIFICACIÓN, AISLAMIENTO Y OBTENCIÓN DE CITOBLASTOS

Citoblastos residentes. No se han definido con exactitud las características de los citoblastos. Originalmente se planteó que eran células *inespecíficas* o *indiferenciadas* de las cuales se generaba nueva piel, intestinos y sangre durante la vida de la persona. En la actualidad estos *citoblastos residentes* se han identificado en diversos órganos como en el epitelio de la piel y el aparato digestivo, la médula ósea, vasos sanguíneos, encéfalo, músculo de fibra estriada, hígado, testículos y páncreas, gracias a sus sitios específicos, morfología y marcadores bioquímicos.

Citoblastos aislados. La identificación inequívoca de los citoblastos obliga a separarlos y purificarlos, técnica por lo común basada en una combinación de marcadores específicos de superficie celular; estos *citoblastos aislados*, como los hemoblastos (*hematopoietic stem*, HS) se pueden estudiar en detalle y utilizar en seres humanos, como en el caso del trasplante de médula ósea (cap. 68). Sin embargo, ha sido difícil aislar dichos citoblastos en gran cantidad porque no se cuenta con marcadores superficiales específicos de otros tipos de citoblastos. El problema ha sido superado parcialmente gracias a modelos animales con diferentes tipos de marcadores genéticos celulares, con la proteína de fluorescencia verde, impulsada por promotores citoespecíficos. Como otra posibilidad se han aislado supuestos citoblastos de diversos tejidos como células de una población colateral (*side population*, SP) y se ha utilizado la identificación después de la activación de fluorescencia en las células por medio de tinción con el colorante Hoechst 33342. Sin embargo, hay que usar con cautela el fenotipo de SP porque quizá no sea válido en el caso de los citoblastos.

Citoblastos cultivados. Es conveniente cultivar y "expandir" citoblastos *in vitro* para obtener una cantidad suficiente de ellos para análisis y posible aplicación terapéutica. La obtención (derivación) de citoblastos *in vitro* ha sido el principal obstáculo para el estudio biológico de tales células, pero poco a poco se han ampliado el número y los tipos de *citoblastos cultivados* **(cuadro 66-1)**. Los citoblastos cultivados provenientes de citoblastos residentes suelen ser llamados *citoblastos adultos*, para denotar que provienen de adultos, y diferenciarlos de los *citoblastos embrionarios* (*embryonic stem*, ES) y de los *embrionarios germinales* (*embryonic germ*, EG). Sin embargo, al considerar la presencia de citoblastos citoespecíficos obtenidos de embriones, como el caso de los trofoblastos (*trophoblast stem*, TS) y la obtención posible de células similares de embriones/fetos como en el caso de citoblastos nerviosos (*neural stem*, NS), convendría mejor utilizar el término *citoblastos de tejido* (*hísticos*).

La obtención adecuada de citoblastos cultivados (citoblastos embrionarios e hísticos) exige a veces identificar factores de crecimiento necesarios y características de cultivo que imiten el microentorno o el nicho de los citoblastos residentes. Por ejemplo, la obtención de células TS de ratones, considerada alguna vez imposible, fue factible gracias a FGF4, ligando expresado por células vecinas al trofoblasto en desarrollo *in vivo*. De esta manera es posible cultivar otros citoblastos residentes (como los intestinales), o aislados (como células HS) al estudiar los factores que integran su nicho normal.

AUTORRENOVACIÓN Y PROLIFERACIÓN DE CITOBLASTOS

División simétrica y asimétrica de células. La definición más aceptada de citoblasto es la de célula con una capacidad peculiar de producir células hijas iguales (*autorrenovación*) y de generar tipos celulares especializados (*potencia*). La autorrenovación se logra en dos maneras. En la *división asimétrica* se obtiene una célula hija idéntica a la célula de la cual provino y otra célula hija diferente de aquélla, y constituye una célula diferenciada (de progenie o descendiente). La división asimétrica no incrementa el número de citoblastos. La *división simétrica* permite la producción de dos células hijas idénticas. Para que proliferen *in vitro* los citoblastos deben dividirse de modo simétrico. La sola autorrenovación no define a los citoblastos, porque cualquier línea celular establecida como la de células HeLa o NIH3T3 permite la proliferación gracias a la división simétrica.

Expansión ilimitada *in vitro*. Los citoblastos residentes a menudo son inactivos y pocas veces se dividen. A pesar de ello, una vez que se cultivan *in vitro* adquieren la capacidad de dividirse de modo continuo y de proliferar más allá de los límites normales de pasos típicos de células primarias cultivadas (fenómeno a veces llamado *inmortalidad*). Los signos anteriores se observan más bien en células ES, aunque se han demostrado en otras como NS, citoblastos de mesénquima (*mesenchymal stem*, MS), citoblastos multipotentes del adulto (*multipotent adult stem cells*, MAPC), citoblastos multipotentes de adultos germinales (*multipotent adult germline stem cells*, maGSC) (citoblastos hísticos obtenidos de adulto) y citoblastos somáticos no restringidos (*unrestricted somatic stem cells*, USSC) (citoblastos hísticos obtenidos de neonatos) y con ello amplía la posibilidad de usar estas células con fines terapéuticos (cuadro 66-1).

Estabilidad de genotipo y fenotipo. La capacidad de proliferación activa depende de la acumulación potencial de anormalidades y mutaciones cromosómicas. Se han utilizado ampliamente las células ES de ratones para producir animales "con modificación génica" y que conservan su cariotipo euploide e integridad de genoma. A diferencia de ello, las células ES de humanos al parecer son más susceptibles a mutaciones después de cultivo por largo tiempo. Otra limitación sería la posible formación de tumores después de trasplantar citoblastos en fase de división activa. Las células ES murinas pueden formar teratomas cuando se inyectan a animales inmunodeprimidos.

POTENCIA Y DIFERENCIACIÓN DE CITOBLASTOS

Potencia para el desarrollo. El término *potencia* indica la capacidad de la célula para diferenciarse en tipos especializados. Los pocos conocimientos de la naturaleza molecular de la potencia obligan a la manipulación experimental de citoblastos para demostrar su presencia. Por ejemplo, se pueden realizar estudios *in vivo* al inyectar citoblastos en blastocitos murinos o ratones adultos inmunodeprimidos e identificar el número de tipos celulares diferentes que se forman a partir de las células inyectadas. Los estudios *in vitro* se hacen al diferenciar células en diversas situaciones de cultivo para saber el número de tipos distintos formados a partir de las originales. Los métodos *in vivo* no son aplicables a citoblastos humanos. La demostración formal de la autorrenovación y la potencia estriba en que una sola célula posee *in vitro* tales capacidades (*clonalidad*). Los citoblastos cultivados han sido agrupados en forma tentativa con arreglo a su potencia **(fig. 66-1)**.

De totipotente a unipotente. Las *células totipotentes* forman de manera autónoma todo un organismo. Solamente un huevo fecundado (cigoto) posee tal característica. Las *células pluripotentes* (como las células ES) se transforman en casi todas las líneas celulares del cuerpo (endodermo, mesodermo y ectodermo) e incluyen células germinales. Las *células multipotentes* (como las células HS) forman múltiples líneas, pero no constituyen todas las líneas de las células corporales. Las *células oligopotentes* (como las NS) forman más de una línea, pero son más restringidas que las multipotentes. Las oligopotentes a veces han sido llamadas *progenitoras* o *precursoras*; sin embargo, los términos en cuestión se utilizan en forma más estricta para definir las células con diferenciación parcial o comprometidas con una estirpe celular (como las células progenitoras mieloides) que se dividen en diferentes tipos, pero que no tienen la capacidad de autorrenovación. Las *células unipotentes* o *monopotentes*, como las espermatogonias(*spermatogonial stem*, SS), forman una sola línea diferenciada. Las células con diferenciación terminal como los fibroblastos también son capaces de proliferar (que podría llamarse autorrenovación), pero conservan el mismo tipo celular (p. ej., no tienen potencia para formar otro tipo) y por ello no se les considera unipotentes.

Reprogramación nuclear. El desarrollo evoluciona naturalmente a partir de huevos totipotentes fecundados, a células epiblásticas pluripotentes, y de ahí a multipotentes y por último a células con diferenciación terminal. Según el "en-

CUADRO 66-1 TIPOS DE CITOBLASTOS CULTIVADOS

Nombre	Origen, obtención, conservación y propiedades
Citoblastos embrionarios (embrioblastos) (ES, ESC)	Es posible obtener células ES (ESC) al cultivar blastocitos o la masa intracelular (ICM) aislada por técnicas inmunoquirúrgicas a partir de blastocitos en una capa alimentadora de MEF con LIF (m) o sin tal factor (h). Las células ES surgirán a partir del epiblasto (m,h). Tales células proliferarán en la forma de colonias multicelulares con íntima adherencia, y un tiempo de duplicación de la población aproximadamente de 12 h (m), conservarán un cariotipo euploide estable incluso después de cultivo y manipulación extensos, se podrán diferenciar en diversos tipos celulares *in vitro* y contribuirán a todos los tipos celulares que incluyen los espermatozoides y ovocitos funcionales, cuando se inyectan dentro de un blastocito (m). Las células ES forman colonias compactas relativamente planas con un tiempo de duplicación de la población de 35 a 40 h (h).
Embrioblastos germinales (EG, EGC)	Las células EG (EGC) se pueden obtener al cultivar células germinales primordiales (PGC), de embriones, con E8.5-E12.5 con una capa alimentadora de MEF, con FGF2 y LIF (m). Las células EG también se pueden obtener del cultivo de tejidos gonadales del embrión/feto de 5-11 semanas después de la fecundación, sobre una capa alimentadora de MEF con FGF2, forscolina y LIF (h). Las células mencionadas esencialmente poseen la misma capacidad pluripotente que las células ES cuando se inyectan en blastocitos murinos (m) (vesículas germinativas). La única diferencia identificada es el estado de sellado genómico de algunos genes (como Igf2r); el sellado genómico normalmente desaparece durante el desarrollo de la línea germinal y por tal razón dicho estado en las células EG es distinto del que se observa en las células de citoblastos embrionarios (ES).
Trofocitoblastos (TS, TSC)	Las células TS (TSC) se pueden obtener del cultivo de células trofodérmicas de blastocitos E3.5, del ectodermo extraembrionario de embriones de E6.5 y del ectodermo coriónico de embriones de E7.5 sobre una capa alimentadora de MEF con FGF4 (m). Las células TS se diferencian en gigantocitos del trofoblasto *in vitro* (m). El TS contribuye exclusivamente a todos los subtipos de trofoblastos y se inyecta al interior de los blastocistos (m).
Células endodérmicas extraembrionarias (XEN)	Las células XEN se pueden obtener por cultivo de ICM en una situación de cultivo que no corresponda a células ES (m); pueden contribuir solamente a la línea endodérmica parietal si se inyectan dentro de un blastocito (m).
Células embrionarias de carcinoma (EC)	Las células EC se pueden obtener de un teratocarcinoma, tipo de cáncer que muy a menudo aparece en los testículos. Tales células rara vez presentan un carácter pluripotente *in vitro*, pero contribuyen a veces a todos los tipos celulares si se inyectan en blastocitos. Las células en cuestión suelen tener un cariotipo aneuploide y otras alteraciones genómicas.
Citoblastos de mesénquima (MS, MSC)	Las células MS (MSC) se pueden obtener de médula ósea, músculo, adipocitos, sangre periférica y sangre del cordón umbilical (m,h). Se pueden diferenciar tipos de células mesenquimatosas que incluyen adipocitos, osteocitos, condrocitos y miocitos (m,h).
Citoblastos multipotentes del adulto (MAPC)	Las MAPC se pueden obtener por cultivo de células mononucleares de médula ósea después de disminuir el número o eliminar células $CD45^+$ y $GlyA^+$, por medio de FCS, EGF y PDGF-BB (h). Dicho tipo celular es muy raro, y aparecen dentro de cultivos de MSC, de muestras obtenidas de médula ósea posnatal (m,h). También se les puede aislar de músculo y encéfalo posnatales (m). Las MAPC se pueden cultivar con una duplicación poblacional mayor de 120. Es posible que se diferencien en todos los tejidos *in vivo* si se inyectan en un blastocito murino y se diferencian en diversas líneas de origen mesodérmico, ectodérmico y endodérmico *in vitro* (m).
Citoblastos de espermatogonios (SS, SSC)	Las células SS (SSC) se obtienen al cultivar testículos de neonato en células alimentadoras-STS con GDNF (m). Después de ser trasplantadas a testículos de receptores y de restablecer la fecundidad, las células SS pueden reconstituir la espermatogénesis a largo plazo.
Citoblastos de líneas germinales (GS, GSC)	Las células GS (GSC) se pueden obtener de testículos de neonato (m); se diferencian en tres capas germinales *in vitro* y contribuyen a la aparición de muy diversos tejidos, como la línea germinal, si se inyectan en blastocitos.
Citoblastos multipotentes de adultos germinales (maGSC)	La maGSC se puede obtener en testículos de adulto (m); se diferencian en tres capas germinales *in vitro* y pueden contribuir a diversos tejidos que incluyen la línea germinal si se inyectan en blastocitos.
Neuroblastos (NS, NSC)	Las células NS (NSC) se pueden obtener del encéfalo fetal y del adulto (zonas subventricular, ventricular e hipocampo) y se cultivan en la forma de una población celular heterogénea de monocapa o cúmulos de células flotantes llamadas neuroesferas. Las células en cuestión se diferencian en neuronas y glia *in vivo* e *in vitro*. En fecha reciente fue factible, en presencia de FGF2 y factor de crecimiento epidérmico (EGF), cultivar una población pura de células NS adherentes que se dividían en forma simétrica.
Citoblastos somáticos no restringidos (USSC)	Las USSC son células raras obtenidas de sangre del cordón del neonato (h). Se pueden obtener al cultivar la fracción de mononucleares de dicha sangre en presencia de FCS a 30% y dexametasona a una concentración de 10^{-7} *M*. Las células en cuestión se diferencian en diversos tipos *in vitro* y contribuyen a diversos tipos celulares en experimentos de trasplante *in vivo* en ratas, ratones y ovejas (h). También son células adherentes $CD45^-$ y se pueden expandir a 10^{15} células sin que pierdan su capacidad pluripotente (h).

Nota: m, ratón (*mouse*); h, humano; XEN, células endodérmicas extraembrionarias (*extraembryonic endoderm cells*); EC, células embrionarias de carcinoma (*embryonic carcinoma cells*); GS, citoblastos de líneas germinales (*germline stem cells*); ICM, masa intracelular (*inner cell mass*); PGC, células germinales primordiales (*primordial germ cells*); FGF, factor de crecimiento fibroblástico (*fibroblast growth factor*); FCS, suero de feto de ternero (*fetal calf serum*); EGF, factor de crecimiento epidérmico (*epidermal growth factor*); PDGF, factor de crecimiento derivado de plaquetas (*platelet-derived growth factor*); GDNF, factor neurotrófico derivado de la línea de células gliales (*glial cell line-derived neurotrophic factor*); LIF, factor inhibidor de leucemia (*leukemia inhibitory factor*); MEF, fibroblasto embrionario de ratón (*mouse embryonic fibroblast*).

torno" epigenético de Waddington, sería como el desplazamiento de una esfera por una pendiente. La reversión de células de diferenciación terminal en totipotentes o pluripotentes (la llamada *reprogramación nuclear*), por todo lo comentado, puede ser considerada como "gradiente cuesta arriba" que nunca ocurrirá en situaciones normales. Sin embargo se ha logrado la reprogramación por medio del *trasplante nuclear* o *transferencia de núcleo* (*nuclear transfer*, NT) llamada a menudo "clonación", en la cual hay transferencia del núcleo de una célula diferenciada al interior de un ovocito enucleado. Este método fácilmente es objeto de errores y es pequeñísimo el índice de buenos resultados, pero se han obtenido animales vivos con uso de células somáticas de adultos como donantes en ovejas, ratones y otros mamíferos. En los ratones se ha demostrado que las células ES obtenidas de blastocitos producidos por NT somáticas son idénticas a las células ES normales. La NT puede utilizarse para producir *células ES específicas del paciente* que portan un genoma idéntico al del paciente. Sin embargo, no se han publicado los buenos resultados de este método en humanos. Dejando a un lado problemas técnicos y éticos, el aporte limitado de ovocitos humanos constituirá un problema grave para las aplicaciones clínicas de NT. Como otra posibilidad, la reprogramación nuclear satisfactoria de células somáticas al fusionarlas con ES, ha sido una técnica demostrada en ratones y humanos. A pesar de todo, no se sabe la forma en que se extrae DNA derivado de ES de células híbridas. El tema que se investiga en la actualidad es la reprogramación nuclear más directa de células somáticas por transfección de genes específicos o por la exposición de las células a extractos de citoblastos embrionarios (ES).

Plasticidad o transdiferenciación de citoblastos. El paradigma en la biología del desarrollo es que una vez que se diferencian las células, sus fenotipos son estables. No obstante, algunos informes han indicado que los histoblastos, que según se piensa son células multipotentes comprometidas con una estirpe celular, poseen la capacidad de diferenciarse en tipos que quedan por fuera de las restricciones de dicha estirpe (fenómeno llamado *transdiferenciación*). Por ejemplo, las células HS pueden ser transformadas en neuronas y en células germinales; tal característica podría constituir un recurso para utilizar con fines terapéuticos histoblastos obtenidos directamente de un paciente y así se eliminaría la necesidad de utilizar embrioblastos o métodos elaborados como la reprogramación nuclear de las células somáticas de un individuo. A pesar de ello, se necesitan criterios más estrictos y validación rigurosa para corroborar la plasticidad de los histoblastos. Por ejemplo, observaciones de transdiferenciación pueden reflejar fusión celular, contaminación con células "progenitoras" de otras líneas o persistencia de células embrionarias pluripotentes en órganos de adultos. Por todo lo expuesto, hay que tomar con cautela la asignación de potencia a cada citoblasto cultivado, mostrada en la figura 66-1. No se ha confirmado concluyentemente si existe la transdiferenciación y se puede usar con fines terapéuticos.

Diferenciación dirigida de citoblastos. Los citoblastos pluripotentes (como las células ES) se pueden diferenciar en múltiples tipos celulares, pero en cultivos por lo regular tal diferenciación origina poblaciones de células heterogéneas por un mecanismo estocástico. Sin embargo, con fines terapéuticos convendría dirigir los citoblastos hacia tipos celulares específicos (como serían las células beta secretoras de insulina); se trata de un área activa en la investigación de los citoblastos y se han comenzado a plantear protocolos orientados a tal meta. En cualesquiera de estos sistemas de diferenciación "dirigida" habrá que valorar con sentido crítico el fenotipo celular. Como dato interesante, se ha publicado que las células ES de ratón se pueden diferenciar *in vitro* hasta

Potencia \ Fase	Preimplante	Fase embrionaria, fetal	Fase posnatal	Fase adulta
Totipotentes	Cigotos^{m,h}			
Pluripotentes	ES^{m,h}	EG^{m,h}	GS^{m} USSC^{h} MAPC^{m,h}	EC^{m,h} maGSC^{m} MAPC^{m,h}
Multipotentes				MS^{m,h}
Oligopotentes	TS^{m}			NS^{m,h}
Unipotentes	XEN^{m}			SSC^{m}
Células con diferenciación terminal				

FIGURA 66-1. Potencia y etapa de desarrollo de la fuente de citoblastos cultivados. En relación con las abreviaturas que se usan con los citoblastos, consúltese el cuadro 66-1. Es interesante observar que en ocasiones se omite el término "células" al hablar de citoblastos como ES o ESC que corresponden a embriocitoblastos. m, ratón; h, humano.

generar tanto ovocitos como espermatozoides que pueden fecundar un ovocito y producir descendencia viva.

CARACTERIZACIÓN MOLECULAR DE LOS CITOBLASTOS

Genómica y proteinómica. Además de los métodos corrientes de biología molecular, se han aplicado ampliamente las técnicas de genómica y proteinómica para el análisis de los citoblastos. Por ejemplo, gracias a los análisis de micromatrices multigénicas (*microarray*) de DNA, se han conocido los niveles de expresión de casi todos los genes y se han identificado marcadores específicos de algunos citoblastos. En forma semejante, se han valorado los perfiles proteínicos de los citoblastos por medio de espectrofotometría de masas. Los métodos en cuestión han comenzado a utilizarse como instrumentos nuevos para definir y clasificar diversos citoblastos y sus mecanismos moleculares que les confieren características peculiares.

Blasticidad. Término utilizado para designar las características moleculares esenciales de los citoblastos. También se ha utilizado para indicar programas genéticos comunes compartidos entre células ES y los histoblastos (células HS y NS). Se han identificado diversos genes comunes como los de reacción al estrés, pero el hecho de que no haya puntos comunes entre los datos de estudios diversos plantea dudas en cuanto a la validez del concepto.

Genes indispensables que participan en la regulación de las células ES. Investigaciones recientes han permitido identificar genes que intervienen en la regulación de la función de los citoblastos. Por ejemplo, tres de ellos, *Pou5f1* (Oct3/4), *Nanog* y *Sox2*, son los que gobiernan las vías/redes reguladoras de genes fundamentales para que persista la autorrenovación y la pluripotencialidad de las células ES de ratones y personas. En forma semejante, se ha demostrado que la interacción y el equilibrio de tres factores de transcripción, *Pou5f1*, *Cdx2* y *Gata6*, constituyen el elemento que rige el destino biológico de células ES murinas: la regulación por incremento de *Cdx2* permite diferenciar células ES en trofoblastos en tanto que la plusregulación de *Gata6* diferencia las células ES en el endodermo primitivo. Los análisis en cuestión seguramente aportarán las pistas moleculares de la función de los citoblastos así como un medio más eficaz de manipularlos para empleo terapéutico futuro.

LECTURAS ADICIONALES

Cervera RP, Stojkovic M: Human embryonic stem cell derivation and nuclear transfer: Impact on regenerative therapeutics and drug discovery. Clin Pharmacol Ther 82(3):310, 2007

Department of Health and Human Services: Regenerative Medicine 2006. August 2006. *http://stemcells.nih.gov/info/scireport*

Ko MSH, McLaren A: Epigenetics of germ cells, stem cells, and early embryos. Dev Cell 10:161, 2006

Lanza R et al (eds): *Handbook of Stem Cells,* vols 1 and 2. London, Elsevier Academic Press, 2004

Marshak DR et al (eds): *Stem Cell Biology*, New York, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2001

Odorico J et al (eds): *Human Embryonic Stem Cells*. New York, BIOS Scientific Publishers, 2005

67 Aplicaciones de las propiedades biológicas de los citoblastos en la medicina clínica

John A. Kessler

El daño de órganos y las respuestas inflamatorias resultantes desencadenan procesos de reparación que incluyen la proliferación de citoblastos, su migración y diferenciación, a menudo en combinación con angiogénesis y remodelación (reorganización) de la matriz extracelular. Los citoblastos endógenos en tejidos como el hígado y la piel tienen una capacidad extraordinaria para regenerar órganos, en tanto que es mucho menor tal capacidad en el corazón y el encéfalo. En circunstancias raras, los citoblastos circulantes pueden contribuir a respuestas regenerativas al emigrar al interior de un tejido y diferenciarse en tipos celulares con especificidad para ese órgano. El objetivo de las terapias a base de citoblastos es estimular la reposición celular en órganos lesionados, que han rebasado su capacidad de autorreparación.

FUENTES DE CITOBLASTOS PARA REPARACIÓN HÍSTICA

Entre los tipos de citoblastos están los embrionarios (*embryonic stem*, ES), los hematocitoblastos en la sangre del cordón umbilical, los citoblastos somáticos con especificidad de órganos (como serían los neurocitoblastos, para cualquier método terapéutico en encéfalo) y los citoblastos somáticos capaces de generar tipos específicos de células para el órgano destinatario y no para el donante (p. ej., citoblastos de mesénquima de médula ósea para reparación del corazón) (cap. 66). Los embriocitoblastos se renuevan por sí mismos de modo incesante, de tal forma que una sola línea celular con rasgos perfectamente caracterizados puede generar un gran número de células que tienen "igualdad" inmunológica con los posibles receptores de un trasplante. Sin embargo, poco se sabe de los mecanismos que rigen la diferenciación de tales células o procesos que limitan su proliferación irrestricta. El cultivo de los embriocitoblastos es difícil y su crecimiento es lento; ellos tienden a presentar cariotipos anormales y tienen la capacidad de formar teratomas, si no están comprometidos para generar tipos deseados de células, antes del trasplante. Los datos de los estudios de ES humanos han generado controversias, y algunos pacientes y médicos, no aceptan sus aplicaciones clínicas, a pesar de sus enormes posibilidades. Otro método para obtener líneas de embriocitoblastos genéticamente idénticos a los del paciente sería la transferencia de núcleos de células somáticas ("clonación terapéutica"). También sería posible obtener citoblastos pluripotentes de espermatogonios del testículo de un adulto, y así se contaría con otra estrategia para obtener citoblastos genéticamente idénticos.

Los citoblastos de la sangre del cordón umbilical/las células madre originan un menor número de casos de enfermedad por reacción inversa (injerto contra hospedador) en comparación con los citoblastos de médula ósea. Tienen una menor restricción del antígeno leucocítico humano (*human leukocyte antigen*, HLA) que los citoblastos de la médula del adulto y hay menor posibilidad de que estén contaminados por virus herpético. Sin embargo, no se sabe el número de tipos celulares diferentes que pueden generar tales citoblastos, y no se cuenta, en términos generales, con métodos para diferenciarlos en fenotipos no hematopoyéticos. Otro factor limitante podría ser la cantidad de células obtenidas de una sola fuente.

Los citoblastos multipotentes con especificidad de órgano muestran especialización moderada y sería más fácil inducirlos hasta generar los tipos celulares deseados. Tales células podrían obtenerse del paciente y amplificarse en cultivo y así se ahorrarían los problemas vinculados con el rechazo inmunitario. Es relativamente fácil obtener citoblastos multipotentes de la médula ósea (cap. 68), pero es más difícil aislarlos de otros tejidos como corazón y encéfalo. Por tal razón, se han hecho intentos notables para obtener más poblaciones de citoblastos pluripotentes como los citoblastos del mesénquima de médula ósea (*mesenchymal stem cells*, MSC), o citoblastos de tejido adiposo, para utilizar en estrategias de regeneración. Los datos obtenidos de cultivos hísticos sugieren que dichas poblaciones de citoblastos pueden generar tipos celulares diversos, e incluyen miocitos, condrocitos, tendinocitos, osteocitoblastos, miocardiocitos, adipocitos, hepatocitos y neuronas, por medio de un proceso

conocido como transdiferenciación. Sin embargo, se desconoce la adecuación con que dichas células diferenciadas se integran en el interior de órganos, sobreviven y funcionan después del trasplante *in vivo*. Estudios tempranos de citoblastos obtenidos de médula ósea y trasplantados en corazón, hígado y otros órganos sugirieron que tales células terminaron por diferenciarse en tipos celulares específicos de ese órgano. Sin embargo, investigaciones ulteriores indicaron que los citoblastos se habían fusionado con las células residentes en los órganos. Se necesitan más estudios para saber si la transdiferenciación de MSC o de otras poblaciones de citoblastos, acaecen con la gran frecuencia necesaria para ser útiles en la terapia de reposición de citoblastos.

Sea cual sea la fuente de citoblastos utilizados en estrategias de regeneración, es importante superar diversos problemas genéricos para contar con aplicaciones clínicas satisfactorias; incluyen la creación de métodos para generar de manera cierta gran número de tipos celulares específicos; llevar al mínimo el peligro de formación de tumores o la proliferación de tipos celulares inapropiados y así asegurar la viabilidad de la función de células injertadas, superar el rechazo inmunitario cuando no se utilizan los autoinjertos y facilitar la revascularización del tejido regenerado. Cada órgano y sistema plantea también problemas de especificidad hística, nacidos de las terapias con citoblastos.

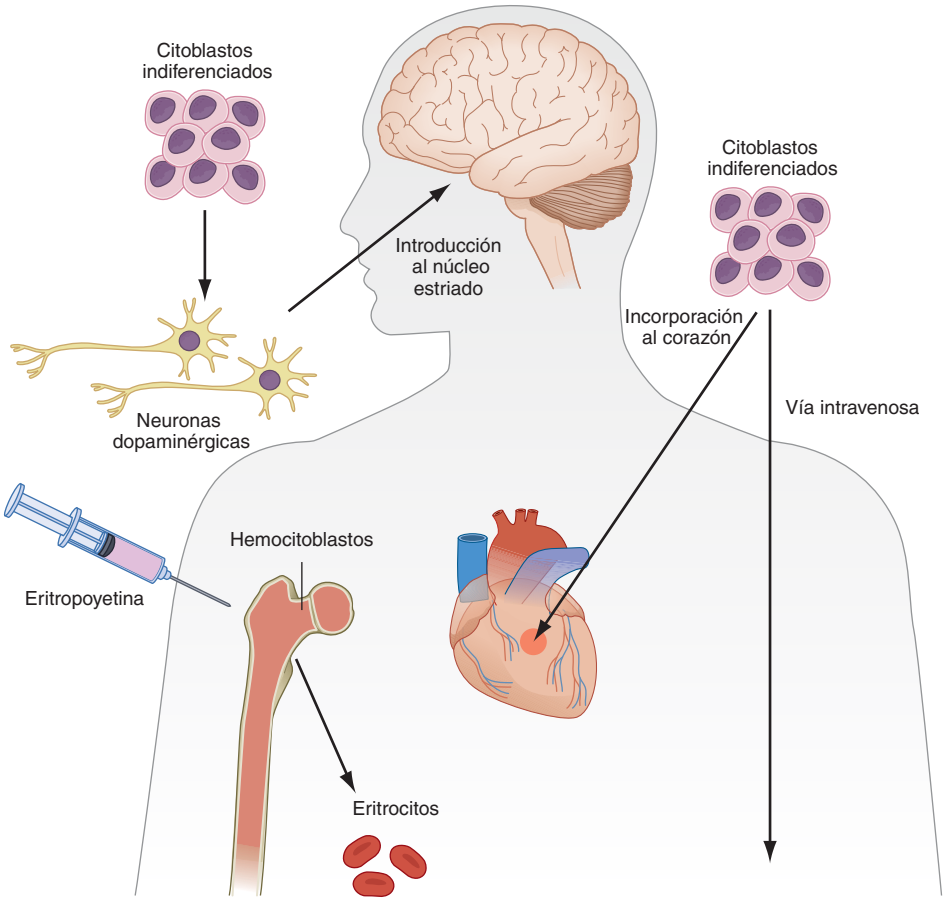

FIGURA 67-1. Estrategias para el trasplante de citoblastos. 1. Es posible inyectar directamente en el órgano escogido o por vía intravenosa citoblastos no diferenciados o diferenciados de modo parcial. 2. Los citoblastos pueden ser diferenciados *ex vivo* antes de inyectarlos en el órgano escogido. 3. Es posible inyectar factores de crecimiento u otros fármacos para estimular las poblaciones endógenas de citoblastos.

ESTRATEGIAS PARA LA REPOSICIÓN CON CITOBLASTOS

El trasplante de citoblastos es un concepto con alguna antigüedad que forma ya parte de la práctica médica establecida. Los hemocitoblastos (*hematopoietic stem cells*, HSC) (cap. 68) son los encargados de repoblar permanentemente todos los elementos hemáticos en quienes reciben médula ósea en trasplante. El trasplante de hemocitoblastos sería ahora el tratamiento de referencia con el cual se compararían otros tipos de trasplante de tales células. El trasplante de células diferenciadas es también una realidad clínica, pues se usan a menudo órganos de donantes (como hígado o riñones) o tejidos (como córnea, ojo o piel) para reponer tejidos dañados. Sin embargo, la necesidad clínica de tejidos y órganos trasplantables rebasa con mucho la disponibilidad y el trasplante de órganos, tienen escasas posibilidades en el caso de tejidos como el encéfalo. Los citoblastos brindan la posibilidad de ser una fuente renovable de reposición celular para prácticamente todos los órganos.

Se han planteado, como mínimo, tres conceptos terapéuticos para la reposición celular (**fig. 67-1**): 1) inyección directa de citoblastos en el órgano lesionado o en la circulación, para que "aniden" en el tejido dañado; 2) diferenciación *in vitro* de citoblastos seguida por su trasplante al órgano lesionado (p. ej., se podrían obtener de citoblastos células de islotes pancreáticos antes de trasplantarlas a diabéticos; los miocardiocitos podrían ser generados para tratar cardiopatía isquémica), y 3) la estimulación de citoblastos endógenos para facilitar la reparación; por ejemplo, la administración de factores adecuados del crecimiento para amplificar el número de citoblastos/células madre endógenas o para dirigirlas de manera que se diferencien en los tipos celulares buscados. Además de las estrategias mencionadas para la reposición celular, otra alternativa para la bioingeniería sería la generación *ex vivo* o *in situ* de tejidos (cap. 69). Los citoblastos también son vehículos excelentes para la terapia génica celular (cap. 65).

ESTRATEGIAS CON CITOBLASTOS ESPECÍFICAS CONTRA ENFERMEDADES

CARDIOPATÍA ISQUÉMICA Y REGENERACIÓN CON MIOCARDIOCITOS

Ante la elevada prevalencia de cardiopatía isquémica se han dedicado intentos amplios a la reposición con miocardiocitos. Desde el punto de vista histórico se ha considerado al corazón del adulto como un órgano que muestra diferenciación terminal y que no es capaz de regeneración. Sin embargo, tal víscera puede mostrar escasa regeneración de los miocardiocitos y también revascularización. Dicha regeneración posiblemente la lleven a cabo los miocardiocitoblastos residentes en el corazón y tal vez células provenientes de la médula ósea. Si fuera posible definir, aislar y amplificar *ex vivo* dichas células, constituiría una fuente ideal de citoblastos para usarlos con fin terapéutico. Para que la reparación miocárdica sea eficaz, las células deben ser administradas por vía general o local y deben sobrevivir, incorporarse a los tejidos y diferenciarse en miocardiocitos funcionales acoplados desde los puntos de vista mecánico y eléctrico al miocardio que los recibió. No se ha identificado el método óptimo de administrar dichas células y en diversos estudios experimentales se han utilizado inyecciones intramiocárdicas, transendocárdicas, intravenosas e intracoronarias. En el infarto experimental del miocardio se han logrado mejorías funcionales después de trasplantar diversos tipos celulares, incluidas células de ES, citoblastos de médula ósea, citoblastos endoteliales y también adipocitoblastos. Los citoblastos de médula ósea en particular han sido probados en estudios de personas con cardiopatías isquémicas; han sido más bien pequeños estudios sin asignación aleatoria que combinan de manera típica la citoterapia con tratamientos corrientes. No hay certeza en cuanto al destino biológico de las células y los mecanismos por los cuales ellas modifican la función cardiaca, pero los estudios han demostrado mejoría pequeña aunque cuantificable en dicha función, y en algunos casos disminución del diámetro del infarto. Las pruebas en su mayor parte sugieren que los beneficios no provienen de la generación directa de miocardiocitos, sino más bien de efectos indirectos de los citoblastos en las células residentes; ello podría reflejar la liberación de factores solubles de crecimiento, la inducción de la angiogénesis u otros mecanismos.

DIABETES MELLITUS

Los buenos resultados obtenidos con el trasplante de células de islotes y páncreas han reforzado el concepto de una estrategia citoterapéutica contra la diabetes de tipo I. Sin embargo, la necesidad de donantes de páncreas rebasa con mucho el número disponible y sigue siendo un problema la supervivencia a largo plazo del tejido injertado. Por tal motivo, se han hecho trabajos intensivos para buscar una fuente renovable de citoblastos capaces de regenerar las células de islotes.

El recambio de células beta ocurre en el páncreas normal, si bien el origen de nuevas células es punto de controversia. Aún no se ha alcanzado la meta de

estimular procesos regenerativos endógenos, aunque tal estrategia puede ser viable. Se conocen algunos tipos celulares que podrían ser utilizados para la reposición por citoblastos, que incluyen células ES, células progenitoras hepáticas y de conductos pancreáticos y citoblastos de médula ósea. Los buenos resultados del tratamiento dependerán de crear y contar con fuentes de células que pudieran ser amplificadas y que posean la capacidad de sintetizar, almacenar y liberar insulina cuando se la necesite, básicamente en reacción a cambios en la glucemia. La capacidad proliferativa de las células de reposición debe ser regulada finamente para evitar la expansión excesiva del número de células beta con la aparición de hiperinsulinemia/hipoglucemia y también las células deben estar a salvo del rechazo inmunitario. Las células ES se diferencian en otras que producen insulina, pero ellas tienen un contenido de la hormona relativamente pequeño y una gran frecuencia de apoptosis y por lo común no normalizan la glucemia en animales diabéticos. Por esa razón, no han sido útiles las células ES en la producción en gran escala de células insulares diferenciadas.

En la embriogénesis, el páncreas, el hígado y las vías gastrointestinales provienen del endodermo anterior y se ha observado en algunos cuadros patológicos transdiferenciación del páncreas al hígado y viceversa. Los citoblastos multipotentes también residen en glándulas gástricas y criptas intestinales. Por tal razón, podrían ser útiles las células precursoras pancreáticas, de vías gastrointestinales o de ambos tipos, para la citoterapia contra la diabetes.

SISTEMA NERVIOSO

Las células nerviosas han provenido de la diferenciación de diversas poblaciones de citoblastos. Es posible inducir a células ES humanas para que generen neurocitoblastos y ellas a su vez dar origen a neuromas, oligodendroglia y astrocitos. Los neurocitoblastos en cuestión han sido trasplantados al cerebro de roedores y en ellos se han formado tipos celulares apropiados pero no líneas cancerosas. Los citoblastos multipotenciales que están en el cerebro del adulto también pueden generar todos los principales tipos de células nerviosas, pero se necesitarían procedimientos muy cruentos para obtener células autólogas. Otra posibilidad sería aprovechar los citoblastos de fetos obtenidos a partir de abortos espontáneos o provocados, y se ha comenzado una investigación de neurocitoblastos fetales en la enfermedad de Batten. Se han señalado casos de transdiferenciación de citoblastos de médula ósea y adipocitoblastos, y su transformación en neurocitoblastos y viceversa y apenas comienzan los estudios de tales células en seres humanos, contra diversos trastornos neurológicos. Asimismo se han planeado investigaciones en líneas celulares humanas condicionalmente inmortalizadas y también de células de la sangre del cordón umbilical de niños en casos de accidente vascular cerebral. Los trastornos neurológicos a los que se han orientado las terapias con citoblastos incluyen lesión de médula espinal, esclerosis lateral amiotrófica, accidente vascular cerebral, lesión traumática cerebral, y enfermedades de Batten y de Parkinson. En esta última, los principales signos motores son consecuencia de la desaparición de una población celular en concreto, que son las neuronas dopaminérgicas en la porción compacta de la sustancia negra. Dos ensayos clínicos del trasplante de sustancia negra de fetos a humanos adultos, no alcanzaron su criterio de valoración principal, y también mostraron complicaciones por la aparición de discinesia. El trasplante de células productoras de dopamina, derivadas de citoblastos, tiene diversas ventajas posibles en comparación con los trasplantes fetales, incluida la capacidad de que los citoblastos migren y se dispersen dentro de los tejidos, la posibilidad de que liberen dopamina que pueda regularse por mecanismos de bioingeniería, y la capacidad de las células preparadas para producir factores que prolonguen la supervivencia celular. Sin embargo, la experiencia con trasplantes fetales destaca las dificultades que apenas comienzan.

Como mínimo, parte de la disfunción neurológica después de lesión de médula espinal manifiesta desmielinización, y las células ES y los citoblastos derivados de médula pueden facilitar la remielinización después de lesión experimental de médula espinal. Apenas comienzan las investigaciones de citoblastos provenientes de médula y pudiera ser la primera enfermedad en la cual se utilicen clínicamente células ES. También se utilizan citoblastos provenientes de médula en el tratamiento del accidente vascular cerebral, lesión cerebral traumática y esclerosis lateral amiotrófica (*amyotrophic lateral sclerosis*, ALS) y es posible que los beneficios obtenibles denoten efectos tróficos indirectos o remielinización y no sustitución neuronal. En la actualidad no se ha demostrado que poblaciones de citoblastos trasplantados generen neuronas que extiendan sus axones por largas distancias hasta formar conexiones sinápticas (como sería necesario para reponer las neuronas motoras superiores en casos de ALS, accidente vascular cerebral y otras enfermedades).

HÍGADO

El trasplante constituye en la actualidad, el único tratamiento fructífero en hepatopatías en fase terminal, pero este método tiene utilidad limitada por la escasez de hígados para trasplantar. Los estudios clínicos de trasplante de hepatocitos señalan que podría sustituir al trasplante de órganos, pero también la estrategia en cuestión resiente el problema de la escasez de células disponibles. Las fuentes posibles de citoblastos incluyen los hepatocitoblastos endógenos (como células ovales), células ES, de médula ósea y de sangre del cordón umbilical. Datos de estudios en humanos y en animales sugirieron que los citoblastos de médula ósea trasplantados podían generar hepatocitos, pero dicho fenómeno refleja en gran medida la fusión de las células trasplantadas con los hepatocitos endógenos y ha dado la imagen errónea de que han surgido nuevos hepatocitos. Las células ES se pueden diferenciar en hepatocitos y ser trasplantadas en modelos animales de insuficiencia hepática, sin que se formen teratomas.

OTROS ÓRGANOS Y SISTEMAS Y POSIBILIDADES FUTURAS

El empleo de citoblastos en la medicina de regeneración se ha estudiado en órganos y sistemas y tipos celulares como piel, ojos, cartílago, huesos, riñones, endometrio, endotelio vascular, músculo de fibra lisa o estriada y otros más. De hecho la capacidad de regeneración de órganos o tejidos lesionados, después del uso de citoblastos, es prácticamente ilimitada. Sin embargo, habrá que superar diversos obstáculos para que se generalice y sean una realidad clínica las terapias por citoblastos. Solamente los HSC han sido definidos de manera adecuada por medio de marcadores superficiales para permitir la identificación certera, requisito para aplicaciones clínicas fiables. Se desconocen las vías que siguen los citoblastos al diferenciarse en fenotipos celulares específicos; no hay control de la migración de células trasplantadas y es impredecible la respuesta de las células al entorno que priva en órganos enfermos. Estrategias futuras pueden utilizar la administración simultánea de "andamiajes", matriz extracelular artificial, factores de crecimiento o todos estos elementos de consumo, para orquestar la diferenciación de los citoblastos y su organización en constituyentes apropiados de un órgano. También se necesitan técnicas imagenológicas para visualizar *in vivo* citoblastos después de ser trasplantados a humanos. Por fortuna, dichas células pueden ser preparadas por técnicas de bioingeniería antes de ser trasplantadas, de modo que contengan agentes de contraste y permitan tal técnica. Entre los obstáculos graves está la posibilidad de que se formen células neoplásicas, y los problemas propios del rechazo inmunitario. Muchas estrategias de la reposición celular incluyen la administración conjunta del factor de crecimiento endotelial vasoactivo (*vasoactive endothelial growth factor*, VEGF) para estimular la vascularización, necesaria para la supervivencia y la función del trasplante. Se han hecho modificaciones de bioingeniería en algunos citoblastos, de manera que porten un gen suicida inducible de tal forma que pudieran ser erradicados en caso de que surgieran células neoplásicas u otras complicaciones. Son muy grandes las posibilidades de las citoblastoterapias, al grado de que revolucionen la asistencia médica, y entre las enfermedades a las que podría aplicarse estarían infarto del miocardio, diabetes, enfermedad de Parkinson, y otras más. Sin embargo, dichas terapias están apenas en la fase incipiente en su evolución y será difícil y lento perfeccionar técnicas para el trasplante de células perfectamente definidas y predecibles en seres humanos.

ASPECTOS ÉTICOS

Las terapias con citoblastos han hecho que surjan problemas éticos antagónicos que habría que resolver simultáneamente con las oportunidades científicas y médicas. La sociedad actual incluye muy diversas creencias religiosas, diversidad de derechos individuales, y tolerancia diversa de incertidumbres y riesgos, razones por las cuales habría que fijar límites respecto a la forma de utilizar intervenciones científicas para modificar los resultados de una enfermedad. En Estados Unidos, el gobierno federal ha autorizado investigaciones que incluyan líneas de ES humanas, en existencia antes de agosto del 2001, pero limitó el empleo de subvenciones federales para la creación de nuevas líneas humanas de ese tipo. Sin embargo, las líneas existentes terminan por mostrar anormalidades con el paso del tiempo en cultivo y están contaminadas con proteínas murinas. Los hallazgos han avivado el debate en cuanto a la necesidad de crear nuevas líneas humanas de células de embriocitoblastos.

Al analizar los aspectos éticos que surgen con el empleo de citoblastos, serían de utilidad datos de la experiencia obtenida con otros progresos científicos como el trasplante de órganos, la tecnología de DNA recombinante, el implante de aparatos mecánicos, la investigación en neurociencias y funciones cognitivas, la fecundación *in vitro* y métodos genéticos prenatales. De las técnicas recién mencionadas y otras más hemos aprendido la importancia de conocer y someter a prueba las funciones biológicas fundamentales en el entorno del laboratorio y en modelos animales, antes de aplicar nuevas técnicas

en investigaciones perfectamente controladas en seres humanos. Cuando se realicen tales investigaciones deben incluir formas de consentimiento informado y ser revisadas por grupos de auditoría externa.

Por último, las intervenciones médicas pueden ser factibles desde el punto de vista científico, pero no aceptables desde los puntos de vista ético y social para algunos miembros de la sociedad. La investigación con citoblastos plantea dudas en cuanto a la definición de vida humana y también ha despertado temores profundos sobre la capacidad de la ciencia médica para "equilibrar" aspectos de justicia y seguridad con las necesidades de individuos en estado crítico. El personal asistencial y los expertos en ética, leyes y sociología deben estar preparados para evitar las terapias prematuras o inapropiadas con citoblastos y el uso inapropiado de grupos poblacionales vulnerables. Por otra parte, tales terapias constituyen estrategias nuevas importantes para tratar enfermedades por lo demás irreversibles. Es importante que surja un diálogo abierto entre la comunidad científica, los médicos, los pacientes y sus abogados, personas encargadas de elaborar leyes y la población general, para plantear y resolver problemas éticos y llevar a un equilibrio los beneficios y riesgos propios de la transferencia de citoblastos.

Agradecimiento

El autor agradece las contribuciones de David Bodine, J. Larry Jameson y Ron McKay en este capítulo en la edición 16.

Lecturas adicionales

Committee on the Biological and Biomedical Applications of Stem Cell Research et al: Stem Cells and the Future of Regenerative Medicine. Washington, D.C., National Academies Press, 2002

Holland S et al: The Human Embryonic Stem Cell Debate: Science, Ethics and Public Policy. Cambridge, MA, MIT Press, 2001

Lanza R et al (eds): Essentials of Stem Cell Biology. San Diego, Elsevier Academic Press, 2006

Mimeault M et al: Stem cells: A revolution in therapeutics-recent advances in stem cell biology and their therapeutic applications in regenerative medicine and cancer therapies. Clin Pharmacol Ther 82(3):252, 2007

National Institutes of Health: Stem cell information page. URL: *http://stemcells.nih.gov/index.asp*

Puceat M, Ballis A: Embryonic stem cells: From bench to bedside. Clin Pharmacol Ther 82(3):337, 2007

Sugarman J: Ethics and stem cell therapeutics for cardiovascular disease. Prog Cardiovasc Dis 50(1):1, 2007

Vats A et al: Stem cells. Lancet 366:592, 2005

68 Hemocitoblastos

David T. Scadden, Dan L. Longo

Todos los tipos celulares en la sangre periférica y algunas células de cualquier tejido corporal provienen de los hemocitoblastos (*hemo*, sangre; *cito*, célula; *blasto*, germen). Si el hemocitoblasto está dañado y no puede realizar su función (p. ej., debido a un accidente nuclear como el de Chernobyl), la persona vivirá sólo de dos a cuatro semanas si no se le brindan medidas extraordinarias de sostén. Con el empleo clínico de los hemocitoblastos, cada año se han salvado miles de vidas (cap. 108). Los citoblastos o células madre producen miles de millones de células sanguíneas cada día a partir de una reserva que, según estimaciones, es sólo de cientos de miles. Uno de los temas más importantes en la medicina es la forma en que los citoblastos realizan dicha función, la manera en que viven durante decenios a pesar de las exigencias de producción y la forma en que pueden utilizarse ventajosamente en la atención clínica.

El estudio de la producción de células hemáticas se ha tornado un ejemplo de la manera en que pueden organizarse y regularse otros tejidos. Las investigaciones básicas en la hematopoyesis que incluyen definir los cambios moleculares graduales que acompañan a cambios funcionales en las células en maduración, la agrupación de células en subgrupos funcionales y la demostración de la regulación de hemocitoblastos por el microentorno especializado, son conceptos que han nacido en la hematología, pero que pueden servir de modelos para otros tejidos. Además, los conceptos en cuestión quizá no se limiten a la función normal de los tejidos, sino que se podrían ampliar a tejidos cancerosos. Los citoblastos son células raras dentro de una población heterogénea de tipos celulares y su comportamiento ha sido evaluado principalmente en modelos experimentales de animales, en los que se ha trabajado la reconstitución de la hematopoyesis. De este modo, gran parte de los conocimientos sobre los citoblastos no son precisos y se basan en deducciones a partir de animales genéticamente manipulados.

Funciones cardinales de los hemocitoblastos

Todos los tipos de citoblastos desempeñan dos funciones cardinales: autorrenovación y diferenciación (fig. 68-1). Los citoblastos existen para generar, conservar y reparar tejidos; actúan satisfactoriamente si pueden reemplazar muy diversas células maduras de vida breve, durante lapsos duraderos. El proceso de autorrenovación (véase más adelante en este capítulo) asegura que es posible que subsista con el paso del tiempo una población de citoblastos. La reserva de dichas células, si no se renueva, terminaría por agotarse con el paso del tiempo y sería imposible la conservación de tejidos. La diferenciación aporta los efectores de la función hística, que son las células maduras. Sin diferenciación apropiada se afectaría la integridad de la función de los tejidos y sobrevendría la insuficiencia de órganos.

En la sangre, las células maduras tienen una vida promedio de duración variable que va de 7 h para los neutrófilos maduros, hasta unos cuantos meses para los eritrocitos y años para los linfocitos de memoria. Sin embargo, la reserva de citoblastos es la fuente central y duradera de todas las células sanguíneas e inmunitarias, no pierde la capacidad de producir variedades muy diversas de células a partir de una sola célula, y aun así se conservan vigorosas durante decenios. Conforme se divide un citoblasto individual, posee la capacidad de alcanzar alguno de los tres puntos finales en la división: dos citoblastos, dos células destinadas a la diferenciación o un citoblasto y una célula en diferenciación. Los dos primeros resultados son consecuencia de la división celular simétrica, en tanto que el último denota un resultado diferente respecto a las dos células hijas, es decir, un hecho llamado *división celular asimétrica*. El equilibrio relativo de estos resultados puede cambiar durante el desarrollo y bajo la influencia de algunos tipos particulares de exigencias impuestas a la reserva de citoblastos.

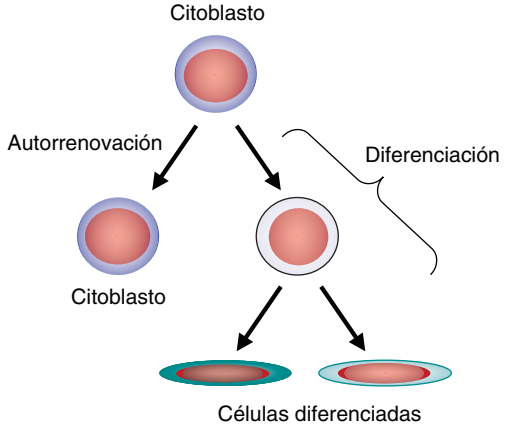

FIGURA 68-1. Características propias de los citoblastos. Los citoblastos poseen dos características esenciales: su capacidad de diferenciarse en tipos celulares maduros, y la de autorrenovación. Los factores intrínsecos que participan en la autorrenovación incluyen la expresión de Bmi-1, Gfi-1, PTEN, STAT5, Tel/Atv6, p21, p18, MCL-1, Mel-18, RAE28 y HoxB4. Las señales extrínsecas para la autorrenovación incluyen Notch, Wnt, SHH y Tie2/Ang-1. Según datos de estudios en ratones, los hemocitoblastos expresan las siguientes moléculas de superficie: CD34, Thy-1 (CD90), receptor c-Kit (CD117), CD133, CD164 y cMpl (CD110, conocido también como receptor de trombopoyetina).

Aspectos biológicos del desarrollo de los hemocitoblastos

Durante el desarrollo, se producen células hemáticas en sitios diferentes. En el comienzo, el saco vitelino aporta eritrocitos encargados del transporte de oxígeno y después intervienen en tal función sitios de producción intraembrionaria de células sanguíneas; tales sitios participan en un orden seriado, es decir, pasanso del borde genital en un sitio en que emergen la aorta, el tejido gonadal y el mesonefros hasta el hígado fetal y después, en el segundo trimestre, a la médula ósea y el bazo. Conforme cambia el sitio de los citoblastos también se

modifica el número (abundancia) relativo de células que ellos producen, y así se incrementa cada vez más la complejidad de los tipos celulares, que va desde las que simplemente transportan oxígeno a las plaquetas que refuerzan una vasculatura más compleja, hasta las células de inmunidad innata y por último a las que participan en la inmunidad adaptativa. La proliferación de citoblastos sigue siendo intensa, incluso en la médula ósea, hasta poco después del nacimiento, en que disminuye de forma impresionante. Según expertos, las células en la médula ósea son llevadas por el tránsito hemático de células desde el hígado fetal después de comenzar la calcificación de huesos largos. La presencia de citoblastos en la circulación no es peculiar de una ventana cronológica en el desarrollo, sino más bien los hemocitoblastos circulan al parecer durante toda la vida. El lapso en que están en circulación libre al parecer es breve (de minutos en el ratón), pero las células que circulan son funcionales y se pueden usar para trasplante. El número de citoblastos en circulación puede aumentar en diversas formas que facilitan su obtención y transferencia al mismo hospedador o a otro diferente.

MOVILIDAD DE LOS HEMOCITOBLASTOS

Las células que entran y salen de la médula ósea realizan tal función gracias a una serie de interacciones moleculares. Los citoblastos circulantes (a través de CD162 y CD44) interaccionan con las lectinas y selectinas P y E en la superficie endotelial para lentificar el movimiento de las células y limitarlos a un fenotipo de rodamiento. Como paso siguiente se activan las integrinas de los citoblastos y emprenden la adhesión firme entre el citoblasto y la pared del vaso, con una participación de importancia particular de la molécula de adhesión de células vasculares 1 (*vascular cell adhesion molecule-1*, VCAM-1) del citoblasto que interacciona con el VLA-4 endotelial. Al parecer también es importante la quimocina CXCL12 (SDF1) que interacciona con los receptores CXCR4 del citoblasto en el proceso de salida de dichas células desde la circulación, a los sitios en que se injertan en la médula ósea. Lo anterior es particularmente válido en el desplazamiento que durante el desarrollo hacen del hígado fetal a la médula ósea; sin embargo, la función de dicha molécula en los adultos al parecer depende más bien de la retención de los citoblastos en la médula ósea y no al proceso de quedar retenidos en ese punto. La interrupción del proceso de retención por algunos bloqueadores moleculares específicos de la interacción CXCR4/CXCL12, la escisión de CXCL12 o la regulación por disminución del receptor puede originar la liberación de los citoblastos a la circulación. El proceso anterior es un aspecto cada vez más importante de la obtención de citoblastos para usos terapéuticos, porque ha permitido que se realice el proceso de obtención por leucoféresis y no por punciones de médula ósea en el quirófano. Al refinar los conocimientos de la forma en que entran y salen de la médula ósea los citoblastos, puede ampliarse la capacidad del médico para obtener citoblastos y volverlos más eficaces a la hora de encontrar su camino hasta los sitios específicos para la hematopoyesis, es decir, el llamado nicho de hemocitoblastos.

MICROENTORNO DE LOS HEMOCITOBLASTOS

El concepto de microentorno especializado o nicho citoblástico fue planteado originalmente para explicar por qué las células provenientes de la médula ósea de un animal podían ser utilizadas en trasplante y una vez más, ser detectadas en la médula ósea del receptor. Sin embargo, el nicho mencionado es algo más que el albergue de los citoblastos. Es un sitio anatómico al que llegan señales reguladoras que permiten a los citoblastos crecer y proliferar, expandirse si es necesario, y generar números variables de células hijas en su descendencia. Además, la proliferación no regulada de los citoblastos puede ser un problema, con base en su estado indiferenciado y su capacidad de autorrenovación. Sobre tal base, el nicho también debe regular el número de citoblastos producidos. De esa manera, el nicho tiene la doble función de actuar como sitio de nutrición, pero que impone límites a los citoblastos: en efecto, actúa como nido y como jaula.

El nicho de los hemocitoblastos cambia con cada uno de los sitios de la hematopoyesis durante el desarrollo, pero en la mayor parte de la vida del ser humano está situado precisamente en la médula ósea. Se ha planteado la posibilidad de que existan como mínimo dos nichos dentro de la médula: en la superficie del hueso trabecular y en el espacio perivascular. Los citoblastos pueden aparecer en ambos sitios, según análisis histológicos, y se ha demostrado regulación funcional en la superficie ósea. De manera específica, las células mesenquimatosas osteógenas, los osteoblastos, participan en la función hematopoyética de los citoblastos y con ello modifican su sitio, su proliferación y su número. La interacción anterior acaece gracias a diversas moléculas que median la localización, como la quimocina CXCL12 (SDF1) y la N-cadherina, por la acción de señales de proliferación mediadas por la angiopoyetina 1 y señales para modular la autorrenovación o la supervivencia gracias a factores como los ligandos Notch, kit y Wnts. Contribuyen al microentorno peculiar o nicho citoblástico en el hueso trabecular otros componentes del hueso, como la glucoproteína de matriz extracelular, la osteopontina, y el alto nivel de calcio ionizado, que está en las superficies trabeculares. Esta función posee aplicaciones prácticas. En primer lugar, los fármacos que modifican los componentes del nicho pueden actuar en la función de los citoblastos; ello se ha demostrado en lo referente a diversos compuestos y algunos están en fase de estudio clínico. En segundo lugar, es factible evaluar si el nicho participa en estados patológicos y estudiar si el hecho de que actúen medicamentos, precisamente en el nicho, pudiera modificar la respuesta de algunas enfermedades.

EXCESO DE CAPACIDAD DE LOS HEMOCITOBLASTOS

En caso de no haber enfermedades, es prácticamente inagotable el número de hemocitoblastos. Se sabe por estudios de trasplante seriado en ratones, que aparece un número suficiente de citoblastos como para la reconstitución de varios animales en serie, cada animal con una producción normal de células hemáticas. El hecho de que nunca se agoten las células hemáticas durante la vida de quienes reciben trasplantes alogénicos de citoblastos y que puedan durar decenios indica que suele bastar el escaso número de citoblastos que se le suministra. Sigue siendo escaso el conocimiento sobre la forma en que los citoblastos reaccionan a diferentes situaciones para aumentar o disminuir su producción de células maduras. Sin duda, mecanismos de retroalimentación negativa modifican el nivel de producción de muchas de las células, lo que conduce a un recuento hemático regulado completamente normal. A pesar de ello, muchos de los mecanismos de regulación que rigen la producción de células progenitoras más maduras no son válidos o actúan de manera diferente con los citoblastos. En forma semejante, muchas de las moléculas que pueden modificar la magnitud de la reserva de citoblastos ejercen poco efecto en las células hemáticas más maduras. Por ejemplo, la eritropoyetina, factor de crecimiento que estimula la producción de eritrocitos a partir de precursores más maduros, no tiene efecto alguno en los citoblastos. De modo similar, el factor estimulante de colonia de granulocitos impulsa la proliferación rápida de precursores granulocíticos pero no modifica el ciclo celular de los citoblastos; más bien cambia su localización por medios indirectos, alterando las moléculas como CXCL12 que retienen a los citoblastos en su nicho. Las moléculas que son importantes para modificar la proliferación de los citoblastos, como el inhibidor de cinasa dependiente de ciclina p21Cip1, tienen escaso o nulo efecto en la proliferación de células progenitoras. Los hemocitoblastos poseen mecanismos de gobierno diferentes de los de las células que generan.

DIFERENCIACIÓN DE LOS HEMOCITOBLASTOS

Los hemocitoblastos están en el primer nivel o base de una jerarquía ramificada de células que culminan en los muchos tipos de células maduras que integran el sistema hemático e inmunitario **(fig. 68-2)**. Las fases de maduración que llevan a la diferenciación terminal y la funcionalidad de células hemáticas tienen lugar como consecuencia de cambios intrínsecos en la expresión génica y cambios en las células dirigidos por el nicho y dirigidas por citocinas. Los conocimientos de los detalles al respecto son incompletos (consúltese *http://stemcell.princeton.edu/* en cuanto a la lista integral de la expresión de genes en los citoblastos). Conforme dichas células maduran hasta llegar a las células progenitoras, precursoras y por último las células efectoras maduras, pasan por una serie de cambios funcionales; comprenden la adquisición obvia de funciones que definen a las células hemáticas maduras, como la capacidad de fagocitosis o la hemoglobinización. Comprenden la pérdida progresiva de su plasticidad, es decir, la capacidad de transformarse en otros tipos celulares. Por ejemplo, el progenitor mieloide puede producir todas las células en la serie mieloide, pero ninguna de la serie linfoide. Conforme maduran los progenitores mieloides comunes, se tornan en precursores de monocitos y granulocitos, o eritrocitos y megacariocitos, pero no ambos tipos. Puede existir cierto grado de reversibilidad del proceso en los comienzos de la cascada de diferenciación, pero desaparecen después de alcanzar un estadio diferenciado. Conforme se diferencian las células, también suelen perder su capacidad proliferativa **(fig. 68-3)**. Los granulocitos maduros no pueden proliferar y sólo aumentan su número cuando se incrementa la producción de ellos a partir de los precursores. Las células linfoides conservan la capacidad de proliferación, pero han vinculado este fenómeno con el reconocimiento de proteínas o péptidos particulares por parte de receptores específicos de antígeno en su superficie. En muchos tejidos la población de células en proliferación constituye la población de progenitores más inmaduros. En términos generales, las células que pertenecen a tal compartimiento de progenitores muy proliferativos viven poco tiempo, de modo que se incorporan al proceso de diferenciación dentro de un programa molecular definido en que interviene la activación seriada de conjuntos particulares de genes. En lo que se refiere a cualquier tipo particular de célula, es difícil acelerar el programa de diferenciación. El lapso necesario para que los progenitores hematopoyéticos se transformen en células maduras es de 10

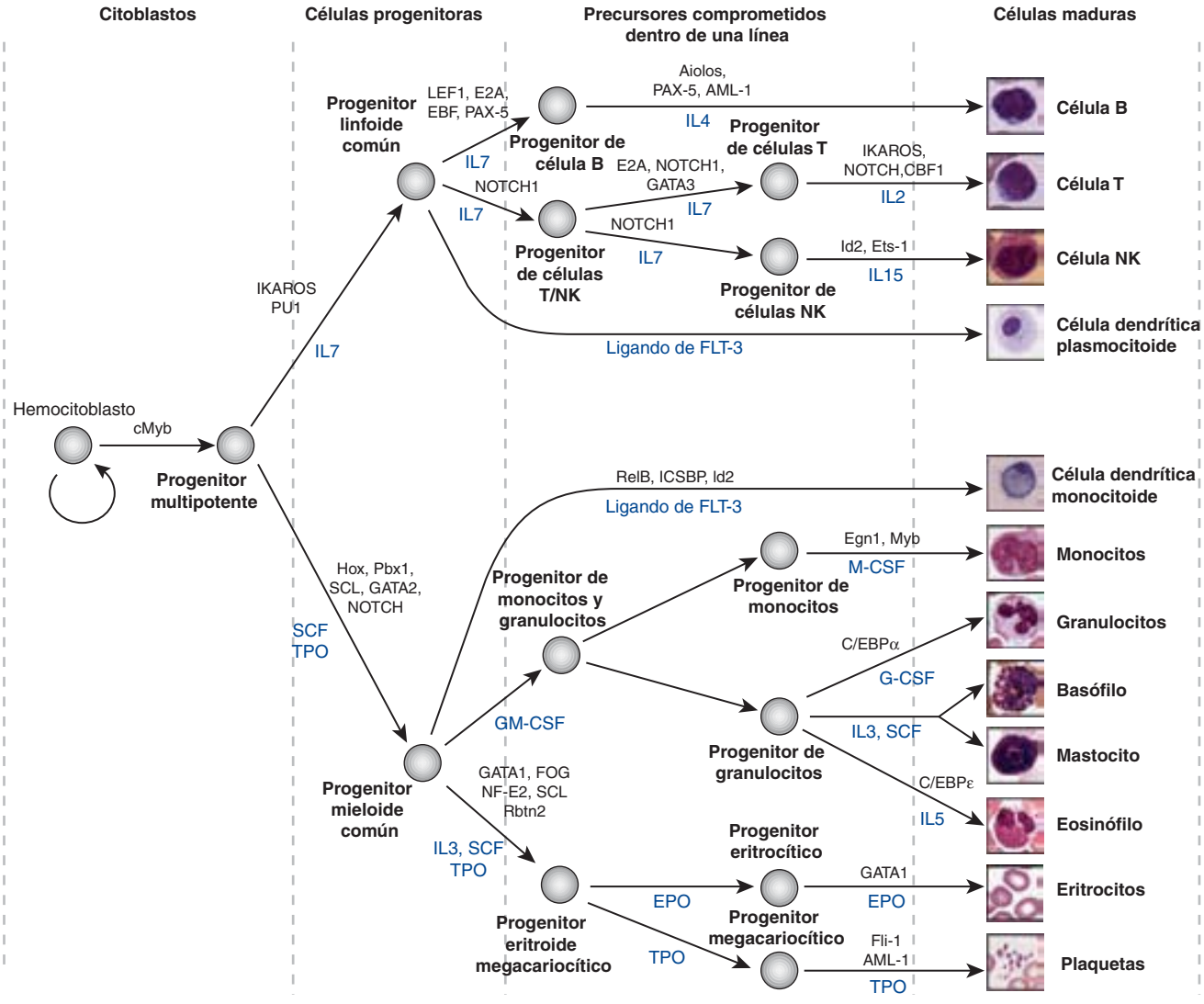

FIGURA 68-2. Jerarquía de la diferenciación hematopoyética. Los citoblastos son células multipotentes de las cuales provienen todas las células descendientes que poseen la capacidad de generación celular por largo tiempo (años) o lapsos breves (meses). Las *células progenitoras* tienen un espectro más limitado en cuanto a las células que producen y, por lo regular, es una población de vida breve pero altamente proliferativa, conocida también como células de amplificación transitoria. Las *células precursoras* son aquellas comprometidas dentro de una línea hematopoyética particular con una capacidad ininterrumpida de proliferación; no poseen todas las características de una célula totalmente madura. Las *células maduras* son el producto diferenciado terminal del proceso de diferenciación, y constituyen células que efectúan (efectoras) actividades específicas de la sangre y el sistema inmunitario. La evolución por las vías en cuestión es mediada por alteraciones en la expresión génica. La regulación de la diferenciación por parte de factores solubles y las comunicaciones intercelulares dentro del nicho de la médula ósea están en fase de investigación. Los factores de transcripción que caracterizan las transiciones de células particulares se señalan con flechas; los factores solubles que contribuyen al proceso de diferenciación están marcados en azul. SCF, factor de citoblastos (*stem cell factor*); EPO, eritropoyetina; TPO, trombopoyetina; GM-CSF, factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (*granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*); G-CSF, factor estimulante de colonias de granulocitos (*granulocyte colony stimulating factor*).

a 14 días en las personas, y se puede conocer clínicamente sólo por el intervalo entre la administración de quimioterapéuticos citotóxicos y la recuperación del recuento hemático en los pacientes.

AUTORRENOVACIÓN

El hemocitoblasto debe equilibrar sus tres destinos posibles: apoptosis, autorrenovación y diferenciación. La proliferación celular por lo común no se vincula con la capacidad de la división autorrenovadora, excepto en linfocitos T y B de memoria y en citoblastos. La capacidad de autorrenovación da paso a la diferenciación como única opción después de la división celular, cuando las células salen del compartimiento citoblástico hasta que tienen oportunidad de transformarse en linfocitos de memoria. Además de esta capacidad autorrenovadora, los citoblastos tienen otra característica más que define su maquinaria o recursos para la proliferación. Los citoblastos en muchos de los tejidos maduros de los adultos están en inactividad profunda. En el sistema hematopoyético, dichas células también muestran enorme resistencia a la acción de citocinas y permanecen inactivas incluso cuando las citocinas estimulan la proliferación de los progenitores de la médula ósea, la velocidad de proliferación se mide en horas, no en días. Según expertos, a diferencia de ello, los citoblastos se dividen a intervalos que van de meses a años, al menos según estimaciones en primates no humanos; esta inactividad profunda (estado quiescente) es difícil de superar *in vitro* y limita la capacidad de expandir con eficacia los hemocitoblastos de humanos. El proceso puede ser controlado por los niveles particularmente altos de expresión de los inhibidores de cinasa dependiente de ciclina, que restringen la penetración de citoblastos en el ciclo celular y bloquean la transición G1-S. La modificación de los niveles de moléculas como p21Cip1 y p18INK4c en el laboratorio ha incrementado la proliferación y el número de citoblastos en ratones y en escasos estudios hechos en células humanas. Las señales exógenas que provienen del nicho al parecer también intensifican el estado quiescente, incluida la activación del receptor de tirosincinasa en citoblastos Tie2, y por angiopoyetina 1 en osteoblastos.

La regulación de la proliferación de citoblastos al parecer cambia con la edad. En los ratones, el inhibidor de cinasa dependiente de ciclina p16INK4a, se acumula en los citoblastos de animales de mayor edad (viejos) y se acompaña de un cambio en cinco diferentes funciones de citoblastos, incluido el ciclo celular. La disminución de la expresión de p16INKa mencionado en animales ancianos mejora el ciclo celular de citoblastos y su capacidad de reconstituir la hematopoyesis en hospedadores adoptivos, haciéndoles semejantes a los animales más jóvenes. No hay modificaciones en el número de células maduras. En consecuencia, poco a poco se esclarecen los fenómenos moleculares que rigen las funciones específicas de los citoblastos y brindan la posibilidad de

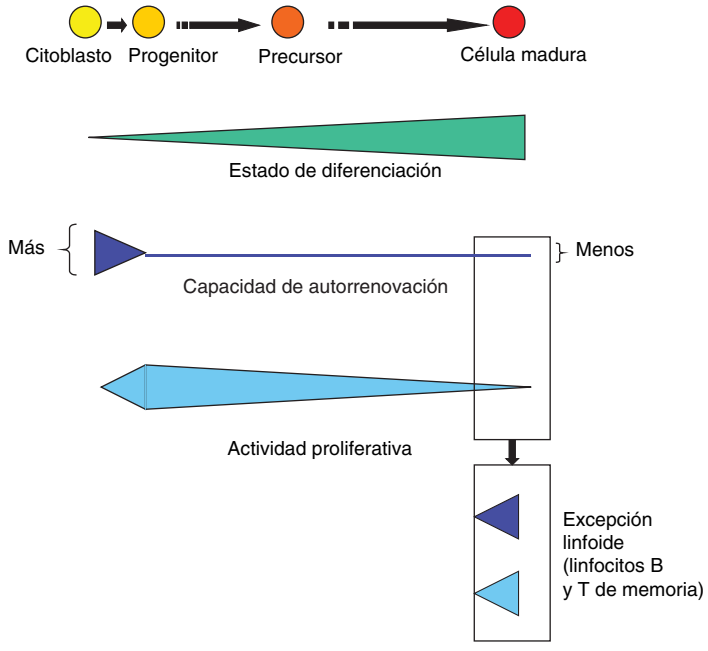

FIGURA 68-3. Función relativa de las células dentro de la jerarquía hematopoyética. Los rectángulos representan características funcionales propias de células en las líneas mieloides (*rectángulo superior*) en comparación con las linfoides (*rectángulo inferior*).

que se cuente con una nueva estrategia para cambiar la función de tales células con fin terapéutico. Una de las funciones críticas de los citoblastos que no se conoce en detalle es la regulación molecular de la autorrenovación.

En el terreno de la medicina, la autorrenovación quizá constituya la función más importante de los citoblastos, puesto que es decisiva para regular el número de tales células. El número de las mismas es un parámetro limitante fundamental para el trasplante autólogo y alogénico de citoblastos. En caso de que se pudieran utilizar menos citoblastos o ampliar el número escaso de ellos *ex vivo*, sería posible disminuir la morbilidad y los costos de la obtención de tales células y permitir el uso de otras fuentes de ellas. De manera específica, una fuente rica de citoblastos es la sangre del cordón umbilical. Sin embargo, es escasísima la sangre de ese origen y por ello el número total de hemocitoblastos que se obtienen por ese medio apenas si basta para el trasplante de una persona que pese menos de 40 kg; tal limitación constituye un factor limitante de lo que podría ser una fuente prometedora de citoblastos. Dos características de los citoblastos de sangre del cordón umbilical son particularmente importantes. 1) Provienen de personas muy diversas que rebasan el conjunto de donantes adultos y por ello podrían superar la mayor parte de los obstáculos de pruebas cruzadas inmunológicas. 2) Los citoblastos de la sangre del cordón umbilical tienen un gran número de linfocitos T como parte de ellos, pero como dato paradójico, al parecer originan una menor incidencia de enfermedad de rechazo inverso (injerto contra hospedador), cuando se comparan con citoblastos que muestran incompatibilidad semejante, y provienen de otras fuentes. Si se pudiera lograr la expansión de los citoblastos por autorrenovación, el número de ellos sería suficiente para utilizar en adultos que pesen más de 40 kg. Otra estrategia para resolver el problema sería mejorar la eficacia de la aceptación o prendimiento de citoblastos del donante. La bioingeniería de injertos ha explorado métodos de agregar componentes celulares que pudieran mejorar la aceptación. Además, cuando menos algunos datos sugieren que la merma de los linfocitos NK del hospedador (citolíticos naturales [*natural killer*]), quizá disminuya el número de citoblastos necesarios para reconstituir la hematopoyesis.

Se cuenta con escasos conocimientos de la autorrenovación y, curiosamente, señala la participación de productos génicos vinculados con el estado de la cromatina, organización de alto orden del DNA cromosómico que influye en la transcripción; incluye miembros de la familia de policomb, grupo de reguladores de la transcripción que contienen digitaciones de cinc y que interaccionan con la estructura de la cromatina y contribuyen a la accesibilidad de grupos de genes para la transcripción. Son importantes algunos miembros como Bmi-1 y Gfi-1 para permitir la autorrenovación de hemocitoblastos, gracias a modificaciones de los reguladores del ciclo celular como serían los inhibidores de cinasas dependientes de ciclina. Al no participar uno o ambos genes, podría disminuir el número y la función de los hemocitoblastos. A diferencia de ello, la disregulación de *Bmi-1* se ha vinculado con la aparición de leucemia; podría estimular la autorrenovación de citoblastos leucémicos en caso de sobreexpresión. También se han vinculado con la autorrenovación otros reguladores de la transcripción, en particular los genes de la homeosecuencia (*homeobox* [“hox”]). Los factores de transcripción mencionados reciben su nombre de su capacidad de gobernar gran número de genes, incluidos los que rigen las características o modelos corporales en los invertebrados. HoxB4 puede inducir la autorrenovación extensa de citoblastos, por medio de su motivo que se une a DNA. Se ha observado que otros miembros de la familia de genes hox modifican los citoblastos normales, pero también se han relacionado con la aparición de leucemia. Entre las señales externas que influyen a veces en la autorrenovación relativa en comparación con los resultados de la diferenciación de los ciclos de citoblastos, están los ligandos Notch y Wnt específicos. También se ha dicho que elementos intermediarios que transducen las señales intracelulares intervienen en la regulación de la autorrenovación pero, como dato interesante, no se han relacionado con las vías activadas por los receptores Notch o Wnt; comprenden PTEN, inhibidor de la vía de AKT, y STAT5, que por lo regular están más adelante en la ruta de los receptores activados de factores de crecimiento y necesarios para las funciones de citoblastos normales, incluida la autorrenovación, cuando menos en modelos murinos. No se han identificado las conexiones entre tales moléculas y tampoco la participación que tienen en la regulación fisiológica de la autorrenovación de citoblastos.

EL CÁNCER ES SEMEJANTE A UN ÓRGANO CON CAPACIDAD DE AUTORRENOVACIÓN

Las relaciones de los citoblastos con el cáncer constituyen un aspecto importante en las características biológicas de los citoblastos adultos. El cáncer podría compartir principios de organización con los tejidos normales; pudiera también poseer la misma organización jerárquica de células, con una base de células semejantes a citoblastos capaces de incluir características propias de los mismos, la autorrenovación y la diferenciación. Tales células serían el punto de partida para que se perpetuara la neoplasia y constituyen una población rara de división lenta que posee mecanismos reguladores propios, incluidas la relación con un microentorno especializado. Se ha identificado a una subpoblación de células de autorrenovación en el cáncer. Los conocimientos más refinados de la organización citoblástica de cánceres podrían mejorar las estrategias para combatir los tipos más frecuentes y difíciles de cánceres que han sido relativamente resistentes a intervenciones orientadas a las células en división.

Cabría plantearnos si el concepto de citoblastos cancerosos aportaría datos sobre el origen celular del cáncer. El hecho de que algunas células en el interior de una masa cancerosa tengan propiedades semejantes a citoblastos no necesariamente significa que la neoplasia nació en el propio citoblasto; más bien, un número mayor de células maduras quizá adquirieron las características de autorrenovación de los citoblastos. Es poco probable que cualquier fenómeno genético aislado baste para la transformación completa de una célula normal en otra francamente cancerosa; más bien, el cáncer es un fenómeno multifásico y para que se acumulen sus diversas etapas, las células de origen tendrán la capacidad de persistir por lapsos duraderos. También debe ser capaz de generar un gran número de células hijas. Los citoblastos normales poseen estas propiedades y, por tener una capacidad intrínseca de autorrenovación, podrían transformarse fácilmente en un fenotipo canceroso. La hipótesis anterior ha sido probada en experimentos en el sistema hematopoyético. Al aprovechar los marcadores de superficie que diferencian las células hematopoyéticas en diversas etapas de la madurez, se podrán aislar citoblastos, células progenitoras, precursoras y maduras. En tales células se incorporaron construcciones génicas transformantes potentes y se observó que la célula con el máximo potencial para generar un cáncer era indudablemente el citoblasto; ello no equivale a afirmar que tales células son el punto de origen de todos los tumores, pero sugiere que los citoblastos pudieran mostrar transformación cancerosa y ser la población de máximo interés en el desarrollo de estrategias para proteger contra cánceres, vigilar su evolución o combatir los que están en etapa inicial.

¿CUÁLES SON LAS ACCIONES DE LOS HEMOCITOBLASTOS?

Algunos datos de experimentación han sugerido que los hemocitoblastos y otras células movilizadas en la circulación por los mismos factores que modi fican a los primeros, son capaces de intervenir en la curación del daño vascular e hístico que surgen con el accidente vascular cerebral y el infarto del miocar dio. Los datos son controvertidos y todavía está en fase experimental la posibilidad de aplicar una técnica de citoblastos a afección no hematopoyética. Sin embargo, la aplicación de los conocimientos cada vez más amplios sobre los aspectos biológicos de los hemocitoblastos puede culminar en un empleo clínico cada vez más amplio.

Por todo lo comentado, el citoblasto es una espada de doble filo. Posee extraordinaria capacidad de depuración y es esencial para la vida, pero sin control puede amenazar a la propia vida. El conocimiento de la forma en que actúan tales células, las señales que modifican su comportamiento y los nichos de tejido que modulan las respuestas de citoblastos a la lesión y a la enfermedad, son de máxima importancia para la creación de nuevas técnicas médicas basadas en citoblastos. Dicho aspecto de la medicina podría incluir el empleo de tales células y de fármacos que mostraran selectividad hacia ellas, para intensificar la reparación de los tejidos lesionados; también incluiría equilibrio cuidadoso de intervenciones para controlar a los citoblastos en los sitios en que pudieran ser disfuncionales o cancerosos.

LECTURAS ADICIONALES

Chute JP: Stem cell homing. Curr Opin Hematol 13:399, 2006

Jordan CT: The leukemic stem cell. Best Pract Res Clin Haematol 20:13, 2007

Laiosa CV et al: Determinants of lymphoid-myeloid lineage diversification. Annu Rev Immunol 24:705, 2006

Mikkola HK, Orkin SH: The journey of developing hematopoietic stem cells. Development 133:3733, 2006

Scadden DT: The stem cell niche as an entity of action. Nature 441:1075, 2006

69 Ingeniería histica

Jennifer Anderson, Joseph P. Vacanti

Los orígenes de esta especialidad se sitúan en el siglo XVI, en que se utilizaron colgajos complejos de piel para sustituir órganos como la nariz. Hoy en día, la modalidad mencionada combina las disciplinas de las ciencias de materiales y biológicas para sustituir un órgano enfermo o lesionado por otro vivo y funcional. La estrategia más común en la ingeniería histica (histomanipulación) combina células y matrices para producir una estructura viva (fig. 69-1). Ellas incluyen el empleo de matrices de apoyo (andamios), células y factores de crecimiento para modelar nuevos tejidos. Ha surgido el concepto de *medicina regenerativa* como un término que comprende la ingeniería histica y la terapia de blastos (cap. 67).

COMPONENTES CELULARES DE LA INGENIERIA HÍSTICA

La ingeniería histica se fundamenta en la combinación de una "matriz de apoyo" tridimensional ("andamio"), y células vivas y funcionales. Es importante que las células utilizadas en esta especialidad se puedan obtener fácilmente y proliferen, sin perder su función diferenciada. Se sabe de tres fuentes posibles de ellas: autólogas, alógenas y xenógenas. Las *autólogas* son aisladas directamente del paciente; tienen la ventaja de evitar el rechazo inmunitario. Sin embargo, una limitación posible es que quizá no se pueda disponer de ellas o no proliferen hasta llegar a la masa histica necesaria. Las *alógenas* se obtienen de un donante que no es el propio paciente; como ventaja, se les puede obtener con mayor facilidad, pero es necesario modular el sistema inmunitario para que no las rechace. Las *xenógenas* o células de especies diferentes, pueden utilizarse, pero también conllevan el peligro de rechazo inmunitario o transmisión de algunos patógenos de animales.

Células como los fibroblastos y las de tejidos de fibra lisa proliferan con rapidez, en tanto que otras lo hacen con lentitud o pierden su función histoespecífica en el cultivo, lo cual limita su uso. Además, las características celulares dependen más bien en su sitio en el organismo. Por ejemplo, las interacciones intercelulares y la función de las células endoteliales en los vasos finos de los pulmones son distintas de las que privan en la barrera hematoencefálica. Factores como el microentorno de la célula, que comprende la presencia de otros tipos celulares, factores solubles y la presencia de fuerzas físicas y mecánicas también pueden alterar la función de una célula trasplantada.

Los blastos pudieran ser células promisorias de origen, porque proliferan con rapidez y se les puede inducir para que se diferencien en múltiples líneas celulares (caps. 66 y 67). Los embrioblastos humanos se pueden diferenciar en capas hísticas, endodermo, mesodermo o ectodermo. Los blastos multipotenciales del adulto se han identificado en innumerables tejidos maduros como la médula ósea, el encéfalo, el corazón y el hígado. Además de que se diferencian en muy diversas líneas celulares, los blastos de adultos generan una respuesta inmunitaria relativamente débil.

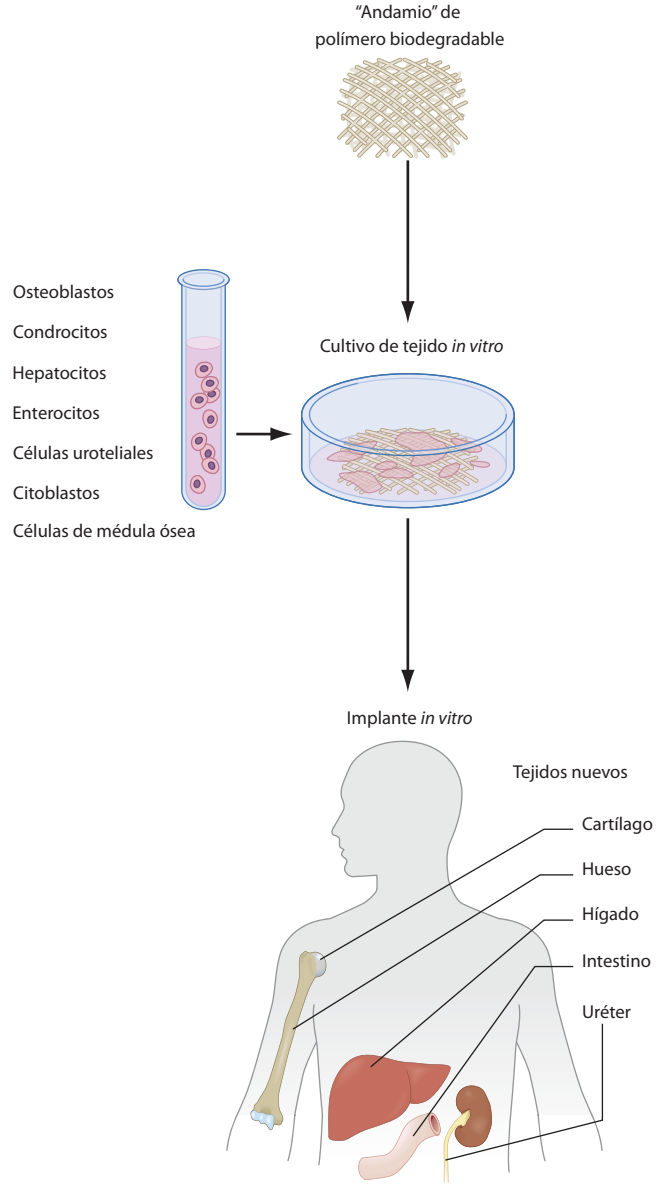

FIGURA 69-1. Esquema de principios básicos en la ingeniería histica. [*Con autorización de Langer R, Vacanti J: Tissue engineering. Science 260:1993 (Fig. 1).*]

MATRICES DE APOYO (ANDAMIOS)

Las matrices de apoyo constituyen un andamiaje tridimensional para sostener tejidos o células específicas de órganos. Tal estructura, además de brindar apoyo mecánico, debe aportar nutrientes indispensables y transportar metabolitos al interior y al exterior del tejido en desarrollo. Las propiedades importantes de la matriz de apoyo varían con el tejido, pero de manera típica incluyen características biomecánicas específicas, porosidad, biocompatibilidad y características adecuadas de superficie para la adherencia y la diferenciación celulares.

Las matrices de apoyo o andamios pueden ser materiales naturales o polímeros sintéticos y de manera típica son biodegradables. Los primeros, como el colágeno y los alginatos son biocompatibles; sin embargo, es difícil controlar sus propiedades mecánicas y pueden desencadenar una reacción inmunitaria. Por otra parte se pueden modificar polímeros sintéticos como el ácido poliglicólico y el polietileno para que tengan propiedades mecánicas más aceptables, aunque su presencia se acompaña de intensa respuesta inflamatoria. Los polímeros sintéticos no biodegradables como el politetrafluoroetileno y el polietileno poseen propiedades mecánicas y estructurales perfectamente definidas. Sin embargo, su presencia por largo tiempo en el cuerpo puede originar una respuesta inflamatoria crónica y con ello deficiente calidad histica. Ejemplos de polímeros biodegradables son los ácidos poliláctico y poliglicólico. Es posible controlar parcialmente la degradación de dichos materiales, pero uno

CUADRO 69-1 PRODUCTOS DE INGENIERÍA HÍSTICA APROBADOS POR LA FDA

Nombre del producto	Descripción breve
Alloderm	Matriz dérmica acelular para reparación de tejido
Apligraf	Equivalente cutáneo vivo aprobado para tratar úlceras varicosas en piernas y úlceras diabéticas en pies
Carticel	Condrocitos autólogos que han sido aprobados para reparación de cartílago
Dermagraft	Equivalente cutáneo vivo aprobado como material de espesor total para cubrir úlceras en el pie en diabéticos
Durasis	Submucosa de intestino delgado de cerdos para sustituir duramadre
Epicel	Equivalente cutáneo vivo aprobado para usar en quemados
OrCel	Equivalente cutáneo vivo aprobado para usar en quemados
Surgisis	Submucosa de intestino delgado de cerdo para cubrir heridas de la piel y reforzar tejido débil

CUADRO 69-2 PRODUCTOS DE INGENIERÍA HÍSTICA EN FASE DE ESTUDIO EN HUMANOS

TRC	Células autólogas de médula ósea de adultos para injerto óseo
LiverX2000	Dispositivo extracorpóreo de apoyo para el hígado
Islotes proliferados y encapsulados	Células de islotes pancreáticos encapsuladas
Células musculares	Células encapsuladas para tratar infarto del miocardio
Hueso BioSeed-C, BioSeed-Oral	Reparación de tejido autólogo en hueso y cartílago
Matriz E	Reparación o regeneración de tejido enfermo o lesionado
MarkII	Dispositivo extracorpóreo de apoyo para el hígado
ICX-PRO, ICX-TRC	Reparación de heridas y regeneración capilar
HuCNS-SC	Citoblastos del sistema nervioso central del humano
NT-501	Tecnología de células encapsuladas para el suministro permanente de factores terapéuticos en la retina
Procord	Terapia autóloga con macrófagos activados para individuos con daño completo y agudo de la médula espinal
ChondroCelect	Implante de condrocitos autólogos
Spheramine	Células del epitelio pigmentado de la retina en microportadores, para liberar continuamente dopamina al encéfalo
ELAD	Dispositivo extracorpóreo para apoyo del hígado

de los problemas no resueltos es que tal fenómeno es desigual y con diferente rapidez en distintos sitios anatómicos.

Las propiedades de superficie de los materiales utilizados como matriz de apoyo son importantes para adherencia, migración y diferenciación celular. La investigación actual se orienta a factores de crecimiento modificados o secuencias de péptidos, en la superficie del andamio para mejorar su adherencia y migración.

BIORREACTORES

En el comienzo, las células utilizadas en la ingeniería hística eran cultivadas en un medio estático. La mejoría en las tecnologías de biorreactores logró una gran similitud con los parámetros fisiológicos para el crecimiento y proliferación hísticos. Al modular la rapidez e índices de flujo y mezcla se pudo llevar al máximo la transferencia de nutrientes, gases, metabolitos y moléculas reguladoras. Estímulos mecánicos también pueden influir en el tejido de reciente formación. Por ejemplo, los vasos histomanipulados expuestos a fuerzas de cizallamiento en un biorreactor de flujo pulsátil tienen mayor resistencia a la rotura y contenido adicional de colágeno, que los no expuestos a tales fuerzas.

BUENOS RESULTADOS EN LA INGENIERÍA HÍSTICA

En Estados Unidos la *Food and Drug Administration* (FDA) ha aprobado algunos sustitutivos de la piel histomanipulados, que se han utilizado desde hace más de 10 años **(cuadro 69-1)**. Uno de ellos aprovecha los fibroblastos dérmicos neonatales aislados del prepucio humano y cultivados en un andamio de coglucólido poliláctido. La matriz de polímero poco a poco se degrada en presencia de agua. También se ha creado un sustitutivo cutáneo en bicapa: se cultivan fibroblastos dérmicos en una solución de colágeno y después se revisten de varias capas de queratinocitos. Asimismo, se han obtenido algunos adelantos promisorios en la bioingeniería de cartílagos; en cultivo se expanden condrocitos autólogos obtenidos de una zona sana en la articulación de la propia persona, y se implantan en el sitio de la lesión. Otros productos que se desarrollan sobre andamios se basan en la submucosa o la duramadre animal manipulada. Además de tales productos que han sido aprobados por la FDA, en la actualidad se investigan en personas productos de ingeniería hística **(cuadro 69-2)**. Entre los tejidos de este tipo que están en fase de investigación activa están hueso, mandíbula, dientes, cartílago, piel, córnea, vejiga, uretra, vasos finos y la arteria pulmonar.

PROBLEMAS DE LA INGENIERÍA HÍSTICA

Los mejores resultados en esta rama de la medicina han sido los obtenidos en tejidos como la piel y el cartílago, en que son relativamente pequeñas las necesidades de nutrientes y oxígeno. Ante las limitaciones en la difusión de oxígeno, el espesor máximo de un tejido biomanipulado es de 150 a 200 µm, si no hay una red capilar intrínseca. Entre las estrategias para superar tal limitación están el trasplante directo del tejido en vasos del paciente o intentos de inducir angiogénesis al incorporar factores de crecimiento en el andamio, como el factor de crecimiento de células del endotelio vascular. Una estrategia reciente incluye la creación de una red intrínseca de conductos vasculares muy junto al tejido biomanipulado. La combinación de sistemas microelectromecánicos (*microelectro mechanical systems*, MEMS), tecnología de entramados finos y modelos computacionales de ramas fractales permite la elaboración de redes matriciales intrínsecas de vasos finos, dentro de un polímero biocompatible. Esta trama capilariforme preformada puede llenarse (sembrarse) de células y al final apoyará el crecimiento y la función de tejidos tridimensionales complejos.

Otro gran obstáculo es la reacción inmunitaria a células alógenas. Se ha considerado que el uso de inmunosupresores no es la solución óptima del problema y otra que podría ser mejor es obtener células de donante universal al disimular las proteínas de histocompatibilidad en la superficie de la célula.

Otro problema que debe resolverse para utilizar en forma amplia productos de ingeniería hística, es el hecho de contar con todo este material de manera segura y constante. En forma óptima, tales productos deben ser duplicables y accesibles a hospitales de diversos tipos que incluyan los que no poseen medios complejos para el cultivo y la multiplicación celulares.

LECTURAS ADICIONALES

Ahsan T, Nerem RM: Bioengineered tissues: The science, the technology, and the industry. Orthod Craniofacial Res 8:134, 2005

Lavik E, Langer R: Tissue engineering: Current state and perspectives. Appl Microbiol Biotechnol 65:1, 2004

Lysaght MJ, Hazlehurst AL: Tissue engineering: The end of the beginning. Tissue Engineering 10:12, 2004

Sheih SJ, Vacanti JP: State-of-the-art tissue engineering: From tissue engineering to organ building. Surgery 137:1, 2005

Yow KH et al: Tissue engineering of vascular conduits. Br J Surg 93(6):652, 2006

70 Necesidades de nutrientes y valoración de la alimentación

Johanna Dwyer

Los *nutrientes* (o nutrimentos) son sustancias que deben aportar los alimentos porque no son sintetizados en cantidades suficientes por el organismo. Las necesidades de nutrientes de grupos de personas sanas han sido cuantificadas de manera experimental. Para una buena salud, el ser humano necesita nutrientes que le proporcionen energía (proteínas, grasas e hidratos de carbono), vitaminas, minerales y agua. Las necesidades de los nutrientes específicos comprenden nueve aminoácidos, varios ácidos grasos, cuatro vitaminas liposolubles, 10 vitaminas hidrosolubles y colina. La alimentación debe aportar también varias sustancias inorgánicas, incluidos cuatro minerales, siete oligoelementos, tres electrólitos y los ultraoligoelementos.

Las cantidades necesarias de nutrientes esenciales difieren con la edad y el estado fisiológico. Los nutrientes condicionalmente esenciales no son imprescindibles en la alimentación, pero han de suministrarse a los lactantes inmaduros y a las personas que no los sintetizan en la medida suficiente a causa de defectos genéticos o estados patológicos que afectan a la nutrición. Muchos productos orgánicos fitoquímicos y zooquímicos presentes en los alimentos ejercen efectos diversos en la salud. Así, se demostró que la fibra de la alimentación resulta beneficiosa para la función gastrointestinal. Otros constituyentes bioactivos o contaminantes de alimentos pueden originar efectos negativos en la salud.

NECESIDADES DE NUTRIENTES ESENCIALES

ENERGÍA

Para que el peso permanezca estable, el aporte de energía debe ser equivalente al gasto energético. Las formas más importantes de dicho gasto son el gasto energético en reposo (*resting energy expenditure*, REE) y la actividad física; otras formas menores son el costo energético del metabolismo de los alimentos (efecto térmico de los alimentos o acción dinamicoespecífica) y la termogénesis por temblor (como la termogénesis inducida por el frío). El aporte energético medio es de unas 2 800 kcal/día en el varón estadounidense y 1 800 kcal/día en la mujer, aunque estas cifras pueden variar con la talla corporal y el nivel de actividades. Las fórmulas para calcular el REE ayudan a valorar las necesidades de energía de una persona con un peso estable. Así, en el caso de los varones, el REE = 900 + 10*w*, y en el de las mujeres, REE = 700 + 7*w*, donde *w* es el peso (*weight*) en kilogramos. Para ajustar el REE calculado según el grado de actividad física se multiplica por 1.2 para las personas sedentarias, por 1.4 para la actividad moderada y por 1.8 para las personas muy activas. El resultado final proporciona un cálculo de las necesidades calóricas totales en estado de equilibrio energético. En Estados Unidos, el *Food and Nutrition Board,* el *Institute of Medicine* y la *National Academy of Sciences* han señalado fórmulas para hacer estimaciones más precisas de las necesidades energéticas, según señalamientos recientes de los ingresos alimentarios de referencia. **Para un comentario más amplio del equilibrio energético en salud y enfermedad, consúltese el capítulo 72.**

PROTEÍNAS

Las proteínas de alimentos comprenden las integradas por aminoácidos esenciales y de otro tipo, que se necesitan para la síntesis de tales compuestos. Los nueve aminoácidos esenciales son: histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina/cistina, fenilalanina/tirosina, treonina, triptófano y valina. Todos los aminoácidos pueden utilizarse para generar energía y otros como la alanina, también se pueden usar para gluconeogénesis. Cuando el aporte energético es insuficiente debe aumentarse la ingestión de proteínas, ya que los aminoácidos ingeridos se derivan hacia las vías de síntesis y oxidación de glucosa. Cuando la privación de energía es extrema aparece la malnutrición proteinicocalórica (cap. 72).

En el adulto, los aportes alimentarios recomendados (*recommended dietary allowance*, RDA) de proteínas son de 0.6 g/kg de peso corporal ideal al día, admitiendo que las necesidades de energía están cubiertas y que las proteínas son de un valor biológico relativamente alto. En la actualidad, para una alimentación sana se recomienda que por lo menos 10 a 14% de las calorías proceda de las proteínas. El valor biológico tiende a ser mayor en las proteínas de origen animal, seguidas de las de las legumbres, los cereales (arroz, trigo, maíz) y los tubérculos. Las combinaciones de proteínas vegetales que complementan sus respectivos valores biológicos o las combinaciones de proteínas animales y vegetales pueden incrementar el valor biológico y reducir las necesidades proteínicas totales.

Las necesidades de proteínas son mayores durante el crecimiento, el embarazo, la lactancia y la rehabilitación que forma parte del tratamiento de la malnutrición. La tolerancia a cantidades normales de proteínas de alimentos disminuye en la disfunción renal y en la insuficiencia hepática, y desencadena encefalopatía en individuos con cirrosis hepática.

GRASAS Y CARBOHIDRATOS

Las grasas constituyen una fuente concentrada de energía y en promedio aportan 34% de las calorías de las dietas estadounidenses. Para la salud óptima habrá que limitar el consumo de grasas saturadas y *trans*, a menos de 10% de las calorías y las poliinsaturadas también a la misma cantidad, en tanto que el resto del ingreso de grasas provenga de grasas monoinsaturadas. Como mínimo, 55% de las calorías totales deben provenir de carbohidratos. El encéfalo necesita en promedio 100 g de glucosa/día como sustrato energético; otros tejidos utilizan aproximadamente 50 g/día. Unos más (como el encéfalo y los eritrocitos) dependen de la glucosa que proviene de fuentes exógenas o de proteólisis muscular. Con el paso del tiempo, es posible que se produzcan algunas adaptaciones en las necesidades de carbohidratos en otros tejidos durante estados hipocalóricos (cap. 339).

AGUA

En los adultos, bastan 1 a 1.5 ml de agua/kcal de energía consumida para cubrir las variaciones normales de los niveles de actividad física, la sudación y la carga de solutos de la alimentación en condiciones normales. Las pérdidas de agua suelen ser de 50 a 100 ml/día por las heces, 500 a 1 000 ml/día por la evaporación o respiración y, dependiendo de la carga renal de solutos, ≥1 000 ml/día por la orina. Si las pérdidas externas aumentan, la ingestión deberá ser proporcional a ellas para evitar la deshidratación. La fiebre incrementa las pérdidas de agua en alrededor de 200 ml/día por grado centígrado de elevación; las pérdidas diarreicas son variables y pueden alcanzar incluso 5 L/día en los casos graves. La sudación profusa y el vómito también incrementan las pérdidas de agua. Cuando la función renal es normal y el aporte de solutos suficiente, los riñones pueden compensar el aumento de la ingesta de agua eliminando hasta 18 L/día de exceso (cap. 334). Sin embargo, la diuresis obligada puede poner en peligro el estado de hidratación cuando la ingestión es escasa o si las pérdidas aumentan en las enfermedades o lesiones renales.

Las necesidades de agua de los lactantes son mayores, dadas la mayor proporción entre su superficie corporal y su volumen, la capacidad limitada del riñón inmaduro para administrar cargas de solutos altas y la imposibilidad de comunicar que tienen sed. Durante el embarazo se requieren 30 ml/día adicionales. Durante la lactancia, la producción de leche incrementa dichas necesidades en unos 1 000 ml/día o 1 ml por cada mililitro de leche producido. Hay que prestar atención especial a las necesidades de agua de los ancianos, cuya cantidad total de agua orgánica es menor, suelen tener menor sensación de sed y pueden estar tomando diuréticos.

OTROS NUTRIENTES

Véase en el capítulo 71 una descripción detallada de vitaminas y oligoelementos.

INGESTAS ALIMENTARIAS DE REFERENCIA Y APORTES RECOMENDADOS

Por fortuna, es posible mantener la vida y el bienestar humanos aun con variaciones bastante amplias de la mayor parte de los nutrientes. Sin embargo, la capacidad de adaptación no es infinita y una ingesta demasiado abundante o muy escasa de un nutriente determinado puede resultar nociva. Por tanto, se han desarrollado recomendaciones sobre las ingestas de nutrientes de gran utilidad en la práctica clínica. Estos cálculos cuantitativos de los aportes de elementos nutritivos reciben, en conjunto, el nombre de *ingestas alimentarias de referencia* (*dietary reference intakes*, DRI). Las DRI sustituyen al *aporte alimentario recomendado* (RDA), únicos valores de referencia utilizados en Estados Unidos desde 1989. Las DRI abarcan las *necesidades promedio calculadas* (*estimated average requirement*, EAR) de elementos nutritivos y otros tres valores de referencia utilizados para la planificación

CUADRO 70-1 INGESTAS ALIMENTARIAS DE REFERENCIA: CANTIDADES RECOMENDADAS DE VITAMINAS

Grupo de edad y género	Vitamina, µg/día					Tiamina, mg/día	Ribo-flavina, mg/día	Niacina, mg/día[e]	Vitamina B_6, mg/día	Ácido fólico, µg/día[f]	Vitamina B_{12}, µg/día	Ácido pan-toténico, mg/día	Biotina, µg/día	Colina, mg/día[g]
	A[a]	C	D[b,c]	E[d]	K									
Lactantes														
0-6 meses	400	40	5	4	2.0	0.2	0.3	2	0.1	65	0.4	1.7	5	125
7-12 meses	500	50	5	5	2.5	0.3	0.4	4	0.3	80	0.5	1.8	6	150
Niños														
1-3 años	**300**	**15**	5	**6**	30	**0.5**	**0.5**	**6**	**0.5**	**150**	**0.9**	2	8	200
4-8 años	**400**	**25**	5	**7**	55	**0.6**	**0.6**	**8**	**0.6**	**200**	**1.2**	3	12	250
Varones														
9-13 años	**600**	**45**	5	**11**	60	**0.9**	**0.9**	**12**	**1.0**	**300**	**1.8**	4	20	375
14-18 años	**900**	**75**	5	**15**	75	**1.2**	**1.3**	**16**	**1.3**	**400**	**2.4**	5	25	550
19-30 años	**900**	**90**	5	**15**	120	**1.2**	**1.3**	**16**	**1.3**	**400**	**2.4**	5	30	550
31-50 años	**900**	**90**	5	**15**	120	**1.2**	**1.3**	**16**	**1.3**	**400**	**2.4**	5	30	550
51-70 años	**900**	**90**	10	**15**	120	**1.2**	**1.3**	**16**	**1.7**	**400**	**2.4**[h]	5	30	550
>70 años	**900**	**90**	15	**15**	120	**1.2**	**1.3**	**16**	**1.7**	**400**	**2.4**[h]	5	30	550
Mujeres														
9-13 años	**600**	**45**	5	**11**	60	**0.9**	**0.9**	**12**	**1.0**	**300**	**1.8**	4	20	375
14-18 años	**700**	**65**	5	**15**	75	**1.0**	**1.0**	**14**	**1.2**	**400**[i]	**2.4**	5	25	400
19-30 años	**700**	**75**	5	**15**	90	**1.1**	**1.1**	**14**	**1.3**	**400**[i]	**2.4**	5	30	425
31-50 años	**700**	**75**	5	**15**	90	**1.1**	**1.1**	**14**	**1.3**	**400**[i]	**2.4**	5	30	425
51-70 años	**700**	**75**	10	**15**	90	**1.1**	**1.1**	**14**	**1.5**	**400**	**2.4**[h]	5	30	425
>70 años	**700**	**75**	15	**15**	90	**1.1**	**1.1**	**14**	**1.5**	**400**	**2.4**[h]	5	30	425
Embarazo														
≤18 años	**750**	**80**	5	**15**	75	**1.4**	**1.4**	**18**	**1.6**	**600**[j]	**2.6**	6	30	450
19-30 años	**770**	**85**	5	**15**	90	**1.4**	**1.4**	**18**	**1.9**	**600**[j]	**2.6**	6	30	450
31-50 años	**770**	**85**	5	**15**	90	**1.4**	**1.4**	**18**	**1.9**	**600**[j]	**2.6**	6	30	450
Lactancia														
≤18 años	**1 200**	**115**	5	**19**	75	**1.4**	**1.6**	**17**	**2.0**	**500**	**2.8**	7	35	550
19-30 años	**1 300**	**120**	5	**19**	90	**1.4**	**1.6**	**17**	**2.0**	**500**	**2.8**	7	35	550
31-50 años	**1 300**	**120**	5	**19**	90	**1.4**	**1.6**	**17**	**2.0**	**500**	**2.8**	7	35	550

Nota: El cuadro incluye los aportes alimentarios recomendados (RDA), **en negritas,** y las ingestas adecuadas (AI), en tipo normal. Las dos variables pueden adoptarse como objetivos de la ingesta individual. Los RDA se establecieron para satisfacer las necesidades de casi todas las personas (97 a 98%) de un grupo determinado. En lactantes sanos amamantados, la AI es la ingesta media. Según se piensa, la AI que corresponde a otras etapas de la vida y géneros satisface las necesidades de todos los individuos del grupo, pero la falta de datos publicados o la incertidumbre que encierran impide especificar con confianza qué porcentaje de personas abarca dicho ingreso.

[a] En la forma de equivalentes de actividad de retinol (*retinol activity equivalents*, RAE): 1 RAE = 1 µg de retinol, 12 µg de caroteno beta, 24 µg de caroteno alfa o 24 µg de criptoxantina beta. Para calcular los RAE a partir de equivalentes de retinol (*retinol equivalents*, RE) de los carotenoides provitamínicos A en alimentos, la cifra de RE se divide entre 2. En el caso de la vitamina A preformada en alimentos o suplementos y en los carotenoides de la provitamina A en los suplementos: 1 RE = 1 equivalente de actividad de retinol.

[b] En la forma de calciferol: 1 µg de calciferol = 40 UI de vitamina D.

[c] Cuando no hay exposición suficiente a la luz solar.

[d] En la forma de tocoferol alfa, incluye la variante de *RRR*-tocoferol alfa, que es la única forma en que aparece de manera natural en los alimentos y las formas estereoisoméricas *2R* de tocoferol alfa (*RRR, RSR, RRS y RSS*-tocoferol alfa) que aparecen en alimentos y suplementos enriquecidos. No incluyen las formas *2S*-estereoisoméricas de tocoferol alfa (*SRR, SSR, SRS y SSS*-tocoferol alfa) que se presentan en alimentos fortificados y suplementos.

[e] En la forma de equivalentes de niacina (*niacin equivalents*, NE): 1 mg de niacina = 60 mg de triptófano; 0-6 meses = niacina preformada (distinta de NE).

[f] En la forma de equivalentes de ácido fólico en los alimentos (*dietary folate equivalents*, DFE): 1 DFE = 1 µg de folato en los alimentos = 0.6 µg de ácido fólico obtenido de alimento enriquecido o como suplemento consumido con el alimento = 0.5 µg de un suplemento que se ingiere teniendo "el estómago vacío".

[g] Se ha establecido la cifra de AI para la colina, pero son escasos los datos para valorar si se necesita el aporte de la colina en los alimentos, durante todas las etapas del ciclo de la vida, y es posible que las necesidades de colina se satisfagan por la síntesis endógena en algunas de estas fases.

[h] Se sabe que 10 a 30% de ancianos quizá no absorban satisfactoriamente la vitamina B_{12} fijada en los alimentos, por lo cual es aconsejable que los mayores de 50 años de edad satisfagan sus aportes diarios recomendados (RDA) más bien al consumir alimentos enriquecidos por B_{12} o un suplemento que contenga la vitamina.

[i] Tras la publicación de datos que vinculan la ingestión deficiente de ácido fólico con defectos del tubo neural en el feto, se recomienda que todas las mujeres con posibilidad de embarazarse consuman 400 µg de suplementos o alimentos enriquecidos, además de ingerir ácido fólico con los diversos alimentos (dieta variada).

[j] Se supone que la mujer no interrumpirá el consumo de 400 µg de suplemento o alimentos enriquecidos hasta que se confirme su embarazo e inicie la atención prenatal, lo que suele ocurrir después del final del periodo periconceptivo, lapso de suma importancia para la formación del tubo neural.

Con autorización de: *Food and Nutrition Board, Institute of Medicine—National Academy of Sciences Dietary Reference Intakes*, 2000, 2002. Por cortesía de la *National Academy Press*, Washington, DC. *http://www.nap.edu*

alimentaria individual: los RDA o, si no pueden determinarse, la *ingesta adecuada* (*adequate intake*, AI) y el *nivel superior* seguro (*upper level*, UL). Las DRI actuales para vitaminas y elementos se muestran en los **cuadros 70-1** y **70-2**, respectivamente.

NECESIDADES PROMEDIO CALCULADAS

Cuando las enfermedades originadas por deficiencias alimentarias clásicas como el raquitismo, la xeroftalmía y la malnutrición proteinicocalórica eran habituales, se suponía que la ausencia de signos clínicos de deficiencia alimentaria equivalía a una nutrición adecuada. Más tarde se comprobó que existían alteraciones bioquímicas y de otro tipo mucho antes de que la deficiencia se hiciera clínicamente evidente. Por tanto, los criterios para definir una alimentación adecuada se establecen utilizando estos marcadores biológicos, cuando ello es posible. Se da prioridad a las pruebas bioquímicas, fisiológicas o conductuales sensibles, que reflejan los cambios iniciales de los procesos de regulación o de mantenimiento de los depósitos de nutrientes en el organismo. Las definiciones actuales se centran en la cantidad necesaria de un nutriente para reducir el riesgo de desarrollar enfermedades degenerativas crónicas.

La EAR es la cantidad de un nutriente que se considera adecuada para 50% de las personas sanas de un grupo de edad y sexo específicos. Los tipos de pruebas y los criterios utilizados para establecer las necesidades de nutrientes varían con los elementos nutritivos, la edad y el grupo fisiológico. La EAR no es un cálculo eficaz de la idoneidad nutricional del individuo, puesto que no es sino la mediana de las necesidades de un grupo; 50% de las personas de un grupo se encuentran por debajo de las necesidades y el otro 50% está por encima de ellas. Por tanto, una persona que ingiera regularmente la EAR correrá un riesgo de 50% de tener una nutrición insuficiente. Ello justifica el uso clínico de otras pautas, más útiles, que se describirán a continuación.

APORTES ALIMENTARIOS RECOMENDADOS

Los RDA (aportes alimentarios recomendados) constituyen la meta de ingreso de nutrientes para planificar dietas de las personas; se utilizan para la guía *MyPyramid* por parte del *U.S. Department of Agriculture* (USDA), en dietas terapéuticas y descripciones del contenido nutricional de alimentos preparados y suplementos alimenticios. El contenido de nutrientes-alimento se calcula con base en el peso o en el porcentaje del valor diario (*daily value*, DV), una variante de RDA que para el adulto representa el RDA máximo para el adulto que consume 2 000 kcal/día.

El RDA es el nivel promedio de ingesta alimentaria diaria que cubre las necesidades de nutrientes de casi todas las personas sanas de un sexo, edad, forma de vida o situación fisiológica (como embarazo o lactancia) concretos.

Los RDA se definen estadísticamente como dos desviaciones estándar (*standard deviations*, SD) por encima de la EAR, para garantizar la cobertura continua de las necesidades de la persona.

El riesgo de que la alimentación no sea adecuada aumenta a medida que la ingesta disminuye por debajo de los RDA. Sin embargo, éstos representan un criterio claramente generoso para valorar la adecuación de los nutrientes. Por ejemplo, los RDA exceden, por definición, las necesidades reales de toda la población, salvo 2 o 3%. Por tanto, muchas personas consumen cantidades suficientes de elementos nutritivos aunque sus ingestas sean inferiores a los aportes alimentarios recomendados.

APORTE ADECUADO

No es posible establecer el RDA de algunos nutrientes, porque su EAR se desconoce. En estos casos, la AI se basa en aproximaciones a las ingestas observadas, o determinadas experimentalmente, de las personas sanas. En las DRI establecidas hasta la fecha se propone más bien la AI, en lugar de los RDA, para los niños menores de un año, y lo mismo sucede con el calcio, cromo, vitamina D, flúor, manganeso, ácido pantoténico, biotina, colina, sodio, cloruro, potasio y agua para las personas de todas las edades.

NIVELES SUPERIORES TOLERABLES DE INGESTIÓN DE NUTRIENTES

Las personas sanas no obtienen un beneficio definido de un consumo de nutrimentos superior a los RDA o la AI. Una ingesta excesiva de nutrientes puede alterar las funciones orgánicas y provocar trastornos agudos, progresivos o incluso permanentes. Los UL tolerables son los niveles más altos de ingesta crónica (en general, diaria) de un nutriente que probablemente no suponen riesgo alguno de efectos adversos para la salud de la mayor parte de la población. No se han publicado datos sobre los efectos adversos de cantidades grandes de muchos nutrientes, y en otros casos no son suficientes para definir el límite superior (UL). Por tanto, la falta de ese límite *no* significa que no existan los peligros de la situación comentada (efectos adversos del consumo abundante). Ciertos nutrientes de alimentos que consumen casi todas las personas rara vez rebasan el límite superior. Sin embargo, algunos suplementos aportan cantidades más concentradas de nutrientes por dosis y, en consecuencia, conllevan el riesgo posible de reacciones tóxicas. Los suplementos incluyen en sus etiquetas "datos" propios de ellos, que expresan la cantidad de nutriente en unidades absolutas o en porcentaje de DV, que incluye cada ración recomendada. El consumo total de nutrientes aportados por los alimentos y los suplementos no debe rebasar los aportes diarios recomendados.

FACTORES QUE ALTERAN LAS NECESIDADES DE NUTRIENTES

Las DRI dependen de la edad, el sexo, el ritmo de crecimiento, el embarazo, la lactancia, la actividad física, la composición de la alimentación, las enfermedades concomitantes y los fármacos utilizados. Cuando la diferencia entre la cantidad suficiente y el exceso de un elemento nutritivo es pequeña, resulta más difícil planificar la alimentación.

FACTORES FISIOLÓGICOS

El crecimiento, la actividad física extenuante, el embarazo y la lactancia aumentan las necesidades de energía y de varios elementos nutritivos esenciales, incluida el agua. Las primeras aumentan durante el embarazo debido a las demandas del crecimiento fetal y, durante la lactancia, a causa del incremento energético necesario para la producción de leche. Las necesidades de energía disminuyen con la pérdida de masa corporal magra, principal componente del REE. Puesto que la salud y la actividad física tienden a disminuir con la edad, las necesidades energéticas de los ancianos, en particular los mayores de 70 años, tienden a ser menores que las de las personas más jóvenes.

COMPOSICIÓN DEL ALIMENTO

La composición del alimento influye en la disponibilidad biológica y en la utilización de los nutrientes. Por ejemplo, la ingesta de cantidades grandes de calcio o plomo puede alterar la absorción de hierro; la captación de hierro no ligado al hemo puede alterarse por una carencia en el alimento de ácido ascórbico y aminoácidos. Cuando la cantidad de aminoácidos esenciales no es suficiente, la utilización de las proteínas por el organismo puede disminuir. Los alimentos de origen animal como la leche, los huevos y la carne tienen

CUADRO 70-2 INGESTAS ALIMENTARIAS DE REFERENCIA: CANTIDADES DE OLIGOELEMENTOS RECOMENDADOS PARA LA INGESTIÓN

Grupo de edad y género	Calcio mg/día	Cromo µg/día	Cobre µg/día	Fluoruro mg/día	Yodo µg/día	Hierro mg/día	Magnesio mg/día	Manganeso mg/día	Molibdeno µg/día	Fósforo mg/día	Selenio µg/día	Cinc mg/día
Lactantes												
0-6 meses	210	0.2	200	0.01	110	0.27	30	0.003	2	100	15	2
7-12 meses	270	5.5	220	0.5	130	**11**	75	0.6	3	275	20	**3**
Niños												
1-3 años	500	11	**340**	0.7	**90**	**7**	**80**	1.2	**17**	**460**	**20**	**3**
4-8 años	800	15	**440**	1	**90**	**10**	**130**	1.5	**22**	**500**	**30**	**5**
Varones												
9-13 años	1 300	25	**700**	2	**120**	**8**	**240**	1.9	**34**	**1 250**	**40**	**8**
14-18 años	1 300	35	**890**	3	**150**	**11**	**410**	2.2	**43**	**1 250**	**55**	**11**
19-30 años	1 000	35	**900**	4	**150**	**8**	**400**	2.3	**45**	**700**	**55**	**11**
31-50 años	1 000	35	**900**	4	**150**	**8**	**420**	2.3	**45**	**700**	**55**	**11**
51-70 años	1 200	30	**900**	4	**150**	**8**	**420**	2.3	**45**	**700**	**55**	**11**
>70 años	1 200	30	**900**	4	**150**	**8**	**420**	2.3	**45**	**700**	**55**	**11**
Mujeres												
9-13 años	1 300	21	**700**	2	**120**	**8**	**240**	1.6	**34**	**1 250**	**40**	**8**
14-18 años	1 300	24	**890**	3	**150**	**15**	**360**	1.6	**43**	**1 250**	**55**	**9**
19-30 años	1 000	25	**900**	3	**150**	**18**	**310**	1.8	**45**	**700**	**55**	**8**
31-50 años	1 000	25	**900**	3	**150**	**18**	**320**	1.8	**45**	**700**	**55**	**8**
51-70 años	1 200	20	**900**	3	**150**	**8**	**320**	1.8	**45**	**700**	**55**	**8**
>70 años	1 200	20	**900**	3	**150**	**8**	**320**	1.8	**45**	**700**	**55**	**8**
Embarazo												
≤18 años	1 300	29	**1 000**	3	**220**	**27**	**400**	2.0	**50**	**1 250**	**60**	**12**
19-30 años	1 000	30	**1 000**	3	**220**	**27**	**350**	2.0	**50**	**700**	**60**	**11**
31-50 años	1 000	30	**1 000**	3	**220**	**27**	**360**	2.0	**50**	**700**	**60**	**11**
Lactancia												
≤18 años	1 300	44	**1 300**	3	**290**	**10**	**360**	2.6	**50**	**1 250**	**70**	**13**
19-30 años	1 000	45	**1 300**	3	**290**	**9**	**310**	2.6	**50**	**700**	**70**	**12**
31-50 años	1 000	45	**1 300**	3	**290**	**9**	**320**	2.6	**50**	**700**	**70**	**12**

Nota: el cuadro incluye los aportes alimentarios recomendados (RDA), **en negritas,** y las ingestas adecuadas (AI), en tipo normal. Las dos variables pueden adoptarse como objetivos de la ingesta individual. Los RDA se establecieron para satisfacer las necesidades de casi todas las personas (97 a 98%) de un grupo determinado. En lactantes sanos amamantados, la AI es la ingesta media. Según se piensa, la AI que corresponde a otras etapas de la vida y géneros satisface las necesidades de todos los individuos del grupo, pero la falta de datos publicados o la incertidumbre que encierran impide especificar con confianza qué porcentaje de personas abarca dicho ingreso.

Con autorización de: *Food and Nutrition Board, Institute of Medicine—National Academy of Sciences Dietary Reference Intakes*, 2000, 2002. Por cortesía de la *National Academy Press*, Washington, DC. *http://www.nap.edu*

un valor biológico mayor, ya que poseen la mayor parte de los aminoácidos necesarios y en las cantidades adecuadas. Las proteínas vegetales del maíz, la soja (soya) y el trigo tienen menos valor biológico y para una utilización óptima por el organismo deben combinarse con las de otros vegetales o con proteínas animales.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Los RDA sólo se aplican a la ingesta oral. Cuando los nutrientes se administran por vía parenteral, se utilizan a veces valores similares para calcular el aporte de aminoácidos, hidratos de carbono, grasas, sodio, cloro, potasio y la mayor parte de las vitaminas, ya que su absorción intestinal es casi de 100%. Sin embargo, la biodisponibilidad oral de la mayor parte de los elementos minerales puede ser sólo 50% de la lograda por vía parenteral. En cuanto a determinados nutrientes que no se almacenan fácilmente en el organismo o que no se depositan en grandes cantidades, el momento de su administración también puede ser importante. Por ejemplo, los aminoácidos no pueden utilizarse para la síntesis de proteínas si no se aportan juntos; en caso contrario, se destinarán a la producción de energía.

ENFERMEDAD

Algunas de las deficiencias alimentarias específicas comprenden la malnutrición proteinicocalórica; las deficiencias de hierro, yodo y vitamina A; la anemia megaloblástica por hipovitaminosis B_{12} o deficiencia de ácido fólico; el raquitismo por hipovitaminosis D; el escorbuto por la falta de ácido ascórbico; el beriberi por la falta de tiamina, y la pelagra por la insuficiencia de niacina y proteínas (caps. 71 y 72). Cada cuadro de deficiencia se caracteriza por desequilibrios a nivel celular entre el aporte de nutrientes o de energía y las necesidades nutricionales del organismo para crecimiento, conservación y otras funciones. Se han reconocido los desequilibrios en el ingreso de nutrientes como factores de riesgo de algunas enfermedades degenerativas crónicas como las grasas saturadas y *trans* y el colesterol en la arteriopatía coronaria; el sodio en la hipertensión; la obesidad en los cánceres endometrial y mamario hormonodependientes y el etanol en el alcoholismo. Sin embargo, son múltiples los orígenes y patogenias de tales enfermedades, y la alimentación (dieta) es tan sólo uno de los muchos factores. Por ejemplo, la osteoporosis se vincula con la deficiencia de calcio, y también con factores de riesgo de tipo ambiental (p. ej., tabaquismo, vida sedentaria), fisiológicos (déficit de estrógenos tras la menopausia), genéticos (p. ej., defectos del metabolismo de la colágena) y al consumo de fármacos (uso prolongado de esteroides) (cap. 348).

VALORACIÓN DE LA ALIMENTACIÓN

En la clínica, la valoración de la nutrición es un proceso iterativo que comprende: 1) la detección sistemática de la malnutrición, 2) la valoración de la alimentación y de otros datos para establecer la presencia o la ausencia de malnutrición y sus posibles causas y 3) la planificación del tratamiento nutricional más apropiado. Algunas enfermedades afectan a la biodisponibilidad, a las necesidades, a la utilización o a la eliminación de determinados nutrientes. En estos casos pueden requerirse determinaciones específicas de distintos elementos nutritivos para valorar su aporte sustitutivo apropiado (cap. 72).

Casi todos los servicios de asistencia sanitaria disponen de procesos de detección sistemática de la nutrición que permiten identificar la posible malnutrición del paciente hospitalizado. La *Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations* (JCAHO) exige un programa de detección sistemática de la nutrición, pero no hay referencias con validación o reconocimiento universal. Los factores que suelen valorarse son: peso anormal para la talla o índice de masa corporal (es decir [*body mass index,* BMI] <18.5 o >25), cambios de peso (pérdida o ganancia involuntarias >5 kg en los últimos seis meses) (cap. 41), diagnósticos con implicaciones conocidas con la nutrición (enfermedades metabólicas, cualquier trastorno que afecte al aparato gastrointestinal, alcoholismo y otros), prescripción dietética terapéutica en el momento actual, mal apetito crónico, problemas de masticación o deglución o intolerancias alimentarias importantes, necesidad de ayuda para la preparación o adquisición de alimentos, para comer o para otros aspectos del cuidado personal, y aislamiento social. En los pacientes hospitalizados es necesario efectuar nuevas evaluaciones periódicas del estado nutricional, por lo menos una vez a la semana.

Cuando la detección sistemática de la nutrición indica un alto riesgo de malnutrición, está indicada una valoración alimentaria más completa. El tipo variará según el contexto clínico, la gravedad de la enfermedad y la estabilidad del paciente.

ATENCIÓN A CASOS AGUDOS

Situaciones de cuidados intensivos, anorexia, diversas enfermedades, procedimientos diagnósticos y medicamentos pueden afectar la ingesta alimentaria. En estas circunstancias, el objetivo consiste en identificar y evitar las alimentaciones insuficientes y en asegurar una alimentación apropiada. En estos casos de asistencia aguda, la valoración dietética debe centrarse en lo que el paciente come en ese momento, en si puede y quiere comer, y en si tiene algún problema de alimentación. La ingesta alimentaria se valora mediante la información obtenida de la observación de las comidas, la historia clínica, los antecedentes, la exploración física y el estado antropométrico, biomecánico y funcional. El objetivo es reunir la información suficiente para establecer la probabilidad de una malnutrición secundaria a una mala ingesta alimentaria o a otras causas, con el fin de establecer si está indicado un tratamiento nutricional.

La simple observación puede ser suficiente para sospechar que la ingesta oral es deficiente. Entre estas observaciones se encuentran las notas de los especialistas en dietética y las del personal de enfermería, la cantidad de alimentos que permanece en las bandejas, la frecuencia de las pruebas y procedimientos que es probable obliguen a omitir una comida, las órdenes dietéticas nutricionalmente incorrectas, como "dieta líquida" o "sólo líquidos claros" durante más de unos pocos días, la fiebre, los trastornos gastrointestinales, el vómito, la diarrea, el estado comatoso y enfermedades o tratamientos que implican cualquier parte del tubo digestivo. Los pacientes con enfermedades agudas relacionadas con la alimentación, como la diabetes, necesitan una valoración especial, ya que una dieta incorrecta puede exacerbar su trastorno y afectar de manera adversa a otros tratamientos. Los valores bioquímicos anormales [albúmina sérica <35 g/L (<3.5 mg/100 ml), colesterol sérico <3.9 mmol/L (<150 mg/100 ml)] son inespecíficos, pero pueden indicar la necesidad de una valoración más profunda del estado nutricional.

La mayor parte de los tratamientos dietéticos nosocomiales están calculados para cubrir las necesidades individuales de nutrientes y los RDA. Sin embargo, existen excepciones, como las dietas con líquidos claros, algunas dietas líquidas y las dietas de prueba, con cantidades deficientes de varios nutrientes y que no deben administrarse, si es posible, durante más de 24 h. Hasta 50% de los alimentos servidos a los pacientes hospitalizados quedan intactos, lo que impide aceptar que las ingestas de dichos pacientes son adecuadas. Por tanto, al hacer la valoración dietética hay que comparar la cantidad y el tipo de alimentos de la dieta suministrada con los consumidos por el paciente. Hay que consignar y corregir las desviaciones importantes en las ingestas de energía, proteínas, líquidos u otros nutrientes de especial importancia para el paciente o su enfermedad.

El seguimiento de la nutrición adquiere especial importancia en los pacientes graves y cuando la estancia hospitalaria se prolonga. También es necesario hacer una valoración especial de la nutrición en los enfermos alimentados por vía enteral o parenteral, y esta valoración debe hacerse por médicos expertos en soporte nutricional o por especialistas titulados en dietética (cap. 73).

ENFERMOS AMBULATORIOS

El objetivo de la valoración dietética de los enfermos ambulatorios consiste en establecer si la alimentación habitual conlleva, por sí misma, riesgo para la salud o contribuye a sustentar los problemas crónicos. También sirve de base para planificar una alimentación que cumpla los objetivos terapéuticos, al tiempo que garantiza su cumplimiento. La valoración dietética ambulatoria debe revisar la adecuación de las ingestas alimentarias habituales y actuales, incluidos los suplementos de vitaminas y minerales, la medicación y el alcohol, ya que todo ello puede afectar al estado nutricional del paciente. Debe centrarse en los componentes de la alimentación con mayor probabilidad de estar implicados o de verse comprometidos por un diagnóstico concreto y por las eventuales enfermedades concomitantes. Para mejorar la representación de la alimentación habitual, debe revisarse la ingesta de más de un día.

Existen muchas formas de valorar si la alimentación habitual de un paciente es adecuada. Entre ellas se encuentran las guías alimentarias, las listas de intercambio de alimentos, los antecedentes alimentarios o los cuestionarios sobre la frecuencia de los alimentos. Una guía alimentaria muy utilizada para las personas sanas es la pirámide de alimentos del *U.S. Department of Agriculture* (USDA), que resulta útil como base para la identificación de las ingestas deficientes de nutrientes esenciales, así como para detectar los posibles excesos de grasa, de grasa saturada, de sodio, de azúcar y de alcohol **(cuadro 70-3)**. Se puede obtener orientación de modo directo (*www.MyPyramid.gov*) y adaptarse a las necesidades de personas de diferentes edades y etapas de la vida, al variar el número de raciones. El proceso de revisar dicha guía con el paciente permite identificar grupos de alimentos que se consumen en exceso respecto a la cantidad recomendada o en cantidades insuficientes y permite la transición a perfiles de dietas más sanos. En cuanto a los que reciben dietas terapéuticas, puede resultar útil hacer una valoración comparada utilizando las listas de intercambio de alimentos. Entre éstas se encuentran, por ejemplo, la lista de intercambio para la diabetes de la *American Diabetes Association* o las listas para intercambio de alimentos para enfermos renales de la *American Dietetic Association.*

CUADRO 70-3 MI PIRÁMIDE: PIRÁMIDE DE GUÍA DE ALIMENTOS DEL USDA PARA PERSONAS SANAS

Porciones y ejemplos de tamaño de ración estándar	Rango inferior: 1 600 kcal	Rango moderado: 2 200 kcal	Rango alto: 2 800 kcal
Frutas, en tazas	1.5	2	2.5
Verduras, en tazas	2	3	3.5
Granos, equivalentes en onzas (1 rebanada de pan, 1 taza de cereal instantáneo; media taza de arroz cocido, pastas o cereal cocido)	5	7	10
Carnes y leguminosas, equivalentes en onzas (1 onza [30 g] de carne de res, aves o pescados magra; 1 huevo, 1 cucharada sopera de crema de cacahuate; 1/4 de taza de judías [frijoles] cocidas o 1/2 taza de nueces o semillas)	5	6	7
Leche, en tazas (1 taza de leche o yogurt; 1.5 onzas de queso natural o 2 onzas de queso preparado [mezclas])	3	3	3
Aceites en cucharadas soperas	5	6	8
Aporte calórico a discreción, en kcal (el resto de calorías después de incluir todas las anteriores)	132	290	426

Fuente: con autorización del *United States Department of Agriculture. http//www.MyPyramid.com*

EVALUACIÓN DEL ESTADO NUTRICIONAL

La evaluación total del estado nutricional se reserva para individuos en estado grave de salud o que están expuestos a un riesgo nutricional muy alto cuando no se identifica el origen de la malnutrición después del estudio clínico inicial y la evaluación alimentaria. Abarca dimensiones múltiples, como la corroboración de la ingesta de alimentos, antropometría, mediciones bioquímicas en sangre y orina, examen clínico, antecedentes personales (de salud) y estado funcional. **El tema de la evaluación nutricional se trata más ampliamente en el capítulo 72.**

CONSIDERACIONES GLOBALES

En Estados Unidos se han elaborado nuevas terminologías de nutrientes con ingresos de referencia alimentaria y también en Inglaterra y Europa y por la Organización Mundial de la Salud/Organización para Alimentos y Agricultura de las Naciones Unidas (OMS/FAO). Las normas diferentes tienen innumerables semejanzas en cuanto a sus conceptos básicos, definiciones y niveles de nutrientes recomendados, pero existen algunas diferencias a causa de suposiciones hechas, criterios funcionales seleccionados y pautas cronológicas de las pruebas revisadas, así como juicio de expertos.

LECTURAS ADICIONALES

Gibson RS: *Principles of Nutritional Assessment*, 2d ed. Oxford University Press, London, 2005

Murphy SP et al: Multivitamin-multimineral supplements' effect on total nutrient intake. Am J Clin Nutr 85(1): 280S, 2007

Shils ME et al (eds): *Modern Nutrition in Health and Disease*, 10th ed. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2005

71 Deficiencias y excesos de vitaminas y oligoelementos

Robert M. Russell, Paolo M. Suter

Las vitaminas y los oligoelementos son componentes necesarios de la alimentación humana, ya que el organismo no puede sintetizarlos o lo hace en grado insuficiente. Para que las reacciones bioquímicas esenciales puedan tener lugar se necesitan sólo cantidades muy pequeñas de estas sustancias (p. ej., las que actúan como coenzimas o grupos protéticos). En los países occidentales, gracias al suministro completo, variado y barato de alimentos, las carencias importantes de vitaminas u oligoelementos son poco frecuentes; sin embargo, las personas enfermas o alcohólicas pueden sufrir carencias nutricionales múltiples. Además, las carencias subclínicas de vitaminas y oligoelementos, diagnosticados mediante pruebas analíticas, son bastante frecuentes en la población normal, ante todo en los ancianos.

La hambruna, poblaciones afectadas y desplazadas por situaciones de suma urgencia y los refugiados, están expuestos a un riesgo mayor de malnutrición proteinicocalórica y las clásicas deficiencias de micronutrientes (vitamina A, hierro, yodo) y también deficiencias manifiestas de tiamina (beriberi, riboflavina, vitamina C) (escorbuto) y niacina (pelagra).

Los depósitos orgánicos de vitaminas y minerales son muy variables. Por ejemplo, los depósitos de las vitaminas B_{12} y A son grandes y muchos adultos pueden tomar dietas carentes de ellas durante más de un año antes de manifestar su déficit. Al contrario, el folato y la tiamina se agotan tras pocas semanas de una alimentación carencial. Distintos métodos terapéuticos pueden provocar el agotamiento de los nutrientes esenciales del organismo; por ejemplo, la hemodiálisis elimina las vitaminas hidrosolubles, que han de aportarse mediante suplementos.

Las vitaminas y los oligoelementos pueden desempeñar varios papeles en las enfermedades: 1) sus carencias pueden obedecer a cuadros patológicos como la malabsorción, 2) tanto la carencia como el exceso de vitaminas y minerales pueden provocar enfermedades en y por sí mismas (p. ej., intoxicación por vitamina A y enfermedad hepática) y 3) en dosis altas, las vitaminas y los minerales pueden utilizarse como fármacos (p. ej., la niacina para la hipercolesterolemia). En el presente capítulo sólo se considerarán brevemente las vitaminas y los minerales relacionados con la sangre (caps. 98 y 100), así como los relacionados con el hueso (vitamina D, calcio, fósforo, cap. 346), ya que se estudian en otros lugares (véanse **cuadros 71-1** y **71-2** y **fig. 71-1**).

VITAMINAS

TIAMINA (VITAMINA B_1)

La tiamina fue la primera vitamina B identificada, por lo que recibió el nombre de B_1. La tiamina interviene en la descarboxilación de los cetoácidos alfa, como el piruvato, el cetoglutarato alfa, y en la de los aminoácidos ramificados y es, por tanto, una fuente de energía. Además, el pirofosfato de tiamina actúa como coenzima en la reacción de la transcetolasa que interviene en la conversión de las hexosas y las pentosas fosfato. Asimismo se ha propuesto que la tiamina interviene en la conducción nerviosa periférica, aunque se desconocen las reacciones exactas en las que se basaría esta función.

Fuentes alimenticias. En Estados Unidos, la ingesta promedio de tiamina proveniente de los alimentos es de 2 mg/día. Entre las fuentes primarias de esta vitamina están levaduras, carne de cerdo, leguminosas, carne de res, granos enteros y nueces. El arroz descascarillado y pulido contiene poca o ninguna tiamina. En consecuencia, la deficiencia de la vitamina es más frecuente en grupos humanos que basan su alimentación predominantemente en el arroz. El té, el café (cafeinado y descafeinado), el pescado crudo y los mariscos contienen tiaminasas que destruyen las vitaminas. En teoría, el consumo de grandes volúmenes de té y café disminuiría las reservas alimentarias de la vitamina.

Carencia. En todo el mundo, la mayor parte de las carencias alimentarias de tiamina se deben al aporte insuficiente. En los países occidentales, las causas más importantes son el alcoholismo y las enfermedades crónicas, como el cáncer. Se sabe que el alcohol interfiere directamente con la absorción de tiamina y con la síntesis de pirofosfato de tiamina. Cuando se realimenta a un paciente alcohólico siempre debe administrarse tiamina, ya que la reposición de los hidratos de carbono sin una cantidad adecuada de esta vitamina puede desencadenar una carencia aguda de tiamina. Otras poblaciones en peligro son las mujeres con hiperemesis gravídica y anorexia duraderas; sujetos con un estado nutricional global insatisfactorio que reciben soluciones glucosadas por vía parenteral, y enfermos sometidos por largo tiempo a la administración de diuréticos, por la mayor pérdida de tiamina a través de la orina. La deficiencia de tiamina en la embarazada puede culminar en el beriberi infantil del lactante. La deficiencia de tiamina también debe ser considerada en el caso de accidentes de vehículos motorizados que se acompañan de lesiones craneoencefálicas.

CUADRO 71-1 SIGNOS CLÍNICOS NOTABLES EN LA DEFICIENCIA DE VITAMINAS

Nutriente	Signo clínico	Nivel alimentario (al día) que origina deficiencia manifiesta en adultos	Factores que contribuyen a la deficiencia
Tiamina	Beriberi: neuropatía, debilidad y consunción musculares, cardiomegalia, edema, oftalmoplejía, confabulación	<0.3 mg/1 000 kcal	Alcoholismo, uso crónico de diuréticos, hiperemesis
Riboflavina	Lengua color fucsia, estomatitis de ángulos de la boca, seborrea, queilosis	<0.6 mg	—
Niacina	Pelagra: pigmentación de zonas expuestas a la luz solar, lengua roja, diarrea, apatía, amnesias y desorientación	<9.0 equivalentes de niacina	Alcoholismo, deficiencia de vitamina B_6, de riboflavina y de triptófano
Vitamina B_6	Seborrea, glositis, convulsiones, neuropatía, depresión, confusión, anemia microcítica	<0.2 mg	Alcoholismo, consumo de isoniazida
Ácido fólico (folato)	Anemia megaloblástica, glositis atrófica, depresión, ↑ homocisteína	<100 µg/día	Alcoholismo, uso de sulfasalacina, pirimetamina y triamtereno
Vitamina B_{12}	Anemia megaloblástica, pérdida del sentido de vibración y posición; marcha anormal, demencia, impotencia, falta de control de la micción y la defecación, ↑ homocisteína, ↑ ácido metilmalónico	<1.0 µg/día	Atrofia gástrica (anemia perniciosa), enfermedad del íleon terminal, vegetarianismo estricto, fármacos reductores de ácido (p. ej., bloqueadores H_2)
Vitamina C	Escorbuto: petequias, equimosis, ensortijamiento del cabello, gingivitis con hemorragia, derrame articular, lentitud en la cicatrización de heridas, fatiga	<10 mg/día	Tabaquismo, alcoholismo
Vitamina A	Xeroftalmía, nictalopía, manchas de Bitot, hiperqueratosis folicular, deficiencias en el desarrollo del embrión, disfunción inmunitaria	<300 µg/día	Absorción deficiente de grasas, infección, sarampión, alcoholismo, malnutrición proteinicocalórica
Vitamina D	Raquitismo: deformación esquelética, rosario raquítico, rodilla vara (piernas arqueadas), osteomalacia	<2.0 µg/día	Envejecimiento, falta de exposición a luz solar, malabsorción de grasas, piel muy pigmentada
Vitamina E	Neuropatía periférica, ataxia espinocerebelosa, atrofia de músculo de fibra estriada, retinopatía	No se ha descrito, salvo que existe un factor contribuyente básico	Surge sólo con malabsorción de grasas o anormalidades genéticas del metabolismo o el transporte de vitamina E
Vitamina K	Incremento del tiempo de protrombina, hemorragia	<10 µg/día	Malabsorción de grasas, hepatopatías, uso de antibióticos

En sus primeras fases, la carencia de tiamina induce anorexia y síntomas inespecíficos (como irritabilidad y disminución de la memoria reciente). La carencia prolongada da lugar a beriberi, enfermedad que clásicamente se divide en seca o húmeda, aunque hay una superposición considerable entre ambos tipos. En cualquiera de sus formas, los pacientes refieren dolores y parestesias. El *beriberi húmedo* se manifiesta principalmente por síntomas cardiovasculares secundarios a la alteración del metabolismo energético del miocardio y a la disautonomía y puede aparecer tras tres meses de ingerir una alimentación con poca tiamina. Los afectados desarrollan cardiomegalia, taquicardia, insuficiencia cardiaca congestiva con gasto alto, edemas periféricos y neuritis periférica. Los pacientes con *beriberi seco* sufren una neuropatía periférica asimétrica de los sistemas motor y sensorial, con disminución de los reflejos. La neuropatía afecta ante todo a las piernas y los enfermos tienen dificultad para levantarse desde una posición agachada.

Los alcohólicos con carencia crónica de tiamina pueden presentar manifestaciones del sistema nervioso central (SNC) a las que se denomina *encefalopatía de Wernicke*, consistentes en nistagmo horizontal, oftalmoplejía (por la debilidad de uno o más músculos extraoculares), ataxia cerebelosa y alteraciones mentales (cap. 387). Cuando, además, existen pérdida de memoria y una psicosis confabulatoria, se habla de *síndrome de Wernicke-Korsakoff*. A pesar de los signos típicos en el interrogatorio y la exploración, el diagnóstico del síndrome de Wernicke-Korsakoff se hace con una frecuencia menor de la real.

El diagnóstico de laboratorio de la carencia de tiamina suele realizarse mediante pruebas enzimáticas funcionales de la actividad de la transcetolasa, antes y después de la adición de pirofosfato de tiamina. Se consideran anormales los aumentos de la estimulación >25% tras la adición del pirofosfato de tiamina (un coeficiente de actividad de 1.25). También es posible medir la tiamina o sus ésteres fosforilados en el suero o la sangre mediante cromatografía líquida de alta eficacia (*high-performance liquid chromatography*, HPLC), para detectar su carencia.

℞ DEFICIENCIA DE TIAMINA

En la carencia aguda de tiamina con signos cardiovasculares o neurológicos deben administrarse 100 mg/día por vía parenteral durante siete días, seguidos de 10 mg/día por vía oral hasta que el paciente se recupere por completo. La mejoría cardiovascular se produce en 24 h, mientras que la de la oftalmoplejía ocurre en 24 h. Las demás manifestaciones ceden de forma gradual, si bien la psicosis del síndrome de Wernicke-Korsakoff puede ser permanente o persistir durante meses.

Toxicidad. Aunque se han descrito casos de anafilaxis tras la administración de tiamina en dosis altas, no se han registrado efectos adversos con la ingestión de dosis altas a través de los alimentos o con suplementos. Existen preparados de tiamina de venta sin receta que contienen dosis de hasta 50 mg/día.

RIBOFLAVINA (VITAMINA B_2)

La riboflavina es importante para el metabolismo de las grasas, los hidratos de carbono y las proteínas, como reflejo de su función de coenzima respiratoria y donante de electrones. Como grupos prostéticos, las enzimas que tienen dinucleótido de flavina y adenina (*flavin-adenine dinucleotide*, FAD) o mononucleótido de flavina (*flavin-mononucleotide*, FMN) se denominan *flavoenzimas* (p. ej., la deshidrogenasa de ácido succínico, la monoaminooxidasa, la reductasa de glutatión). El FAD es cofactor de la reductasa de metiltetrahidrofolato y, en consecuencia, modula el metabolismo de homocisteína. Dicha vitamina también interviene en el metabolismo de fármacos y esteroides, incluidas las reacciones de desintoxicación.

Aunque es mucho lo que se sabe acerca de las reacciones químicas y enzimáticas de la riboflavina, las manifestaciones clínicas de sus carencias son inespecíficas y similares a las de las demás carencias de vitaminas B. Las manifestaciones más importantes de la carencia de riboflavina son las lesiones de las superficies mucocutáneas de la boca y de la piel (cuadro 71-1). Además de las lesiones mucocutáneas se han descrito otras como vascularización corneal, anemia y cambios de la personalidad.

Carencia y exceso. El déficit de riboflavina casi siempre se debe a una alimentación carencial. La leche, otros productos lácteos y los panes y los cereales enriquecidos son las fuentes alimentarias más importantes de riboflavina en Estados Unidos, aunque también constituyen buenas fuentes la carne magra, el pescado, los huevos, el brócoli y las legumbres. Esta vitamina es muy sensible a la luz, por lo que la leche debe guardarse en envases protegidos contra la fotodegradación. El diagnóstico analítico de esta deficiencia puede hacerse midiendo la concentración de la vitamina en los eritrocitos o en la orina, o determinando la actividad de la reductasa de glutatión eritrocítica, con y sin adición de FAD. Como la capacidad del aparato digestivo para absorber la riboflavina es limitada (alrededor de 20 mg cuando se administra una sola dosis oral), no se conocen casos de estado tóxico causado por esta sustancia.

NIACINA (VITAMINA B_3)

El término *niacina* se aplica al ácido nicotínico, la nicotinamida y los derivados biológicamente activos de estas sustancias. Los primeros dos compuestos son precursores de dos coenzimas: el dinucleótido de nicotinamida y adenina (*nicotinamide-adenine dinucleotide*, NAD) y el fosfato de NAD (*NAD phospha-*

te, NADP), los cuales son importantes en innumerables reacciones de oxidoreducción en el organismo. Además, el dinucleótido y el fosfato son activos en las reacciones de transferencia de difosfato de ribosa y adenina que participan en la reparación de DNA y la movilización de calcio.

Metabolismo y raciones necesarias. El ácido nicotínico y la nicotinamida se absorben muy satisfactoriamente en el estómago y el intestino delgado. La biodisponibilidad de la niacina es grande después del consumo de leguminosas, leche, carne y huevos. Es menor la biodisponibilidad de granos de cereal. La harina está enriquecida con niacina "libre", es decir, en forma no coenzimática, de modo que la biodisponibilidad es excelente. La ingesta promedio de niacina en Estados Unidos excedió en grado importante el aporte alimentario recomendado (*recommended dietary allowance*, RDA).

El triptófano, un aminoácido, puede transformarse en niacina con una eficiencia ponderal de 60:1. Por tal razón, el RDA de la niacina se expresa en equivalentes de ésta. Hay menor conversión de triptófano en niacina si la persona presenta deficiencia de vitamina B_6, riboflavina o ambas, o en presencia de isoniazida. Entre los productos de excreción de niacina por la orina están 2-piridona y 2-metilnicotinamida, y su medición se utiliza para el diagnóstico de la deficiencia de niacina.

Carencia. La carencia de niacina produce *pelagra*, que afecta ante todo a las personas que se alimentan a base de maíz en determinadas partes de China, África e India. En Estados Unidos, la pelagra se da con mayor frecuencia en los alcohólicos, los pacientes con defectos congénitos de la absorción intestinal y de la resorción renal de triptófano (enfermedad de Hartnup; cap. 358) y en los enfermos con síndrome carcinoide (cap. 344), en los que se produce una conversión excesiva de triptófano en serotonina. En el caso de hambrunas o desplazamientos poblacionales, la aparición de pelagra es consecuencia de la falta absoluta de niacina, pero también de la deficiencia de oligoelementos necesarios para la conversión de triptófano en niacina (como hierro, riboflavina y piridoxina). Los primeros síntomas de la pelagra consisten en pérdida del apetito, debilidad generalizada, irritabilidad, dolor abdominal y vómito. Más tarde aparece una glositis de color rojo brillante seguida de una erupción cutánea característica, pigmentada y descamativa, más común en las zonas expuestas a la luz. Cuando la erupción rodea al cuello, recibe el nombre de *collar de Casal* y es característica de los casos avanzados. También pueden encontrarse vaginitis y esofagitis. La diarrea (debida en parte a proctitis y en parte a malabsorción), la depresión, las convulsiones y la demencia constituyen asimismo elementos del síndrome de la pelagra en su forma cuatro "D": *d*ermatitis, *d*iarrea y *d*emencia que llevan a la *d*efunción.

Rx PELAGRA

El tratamiento de dicha deficiencia incluye suplementos con 100 a 200 mg de nicotinamida o ácido nicotínico ingeridos tres veces al día durante cinco días. Para tratar la hipercolesterolemia y la hipertrigliceridemia así como el menor nivel de lipoproteína/colesterol de baja densidad (*high-density lipoprotein,* HDL) (cap. 350) se utilizan dosis altas de ácido nicotínico (2 g/día en la forma de liberación cronometrada).

Efectos tóxicos. Cuando el enfermo recibe cada día dosis aun de 50 mg de niacina, como suplemento o como terapia contra la dislipidemia, surge hiperemia mediada por prostaglandina, al unirse la vitamina a un receptor acoplado a la proteína G. No hay datos de efectos tóxicos de la niacina proveniente de fuentes alimenticias. La hiperemia casi siempre comienza en la cara y puede acompañarse de sequedad de la piel, prurito, parestesias y cefalea. La premedicación con ácido acetilsalicílico puede aplacar tal síntoma. La hiperemia es parte de un fenómeno de taquifilaxia y suele mejorar con el paso del tiempo. Con dosis similares de niacina también se observan náuseas, vómitos y dolor abdominal. Los efectos tóxicos en hígado son la reacción más grave de este tipo por la niacina, y puede asumir la forma inicial de ictericia con incremento de los niveles de aminotransferasa de aspartato (*aspartate aminotransferase*, AST) y de aminotransferasa de alanina (*alanine aminotransferase*, ALT). Con dosis de 3 a 9 g/día se han descrito algunos casos de hepatitis fulminante que

CUADRO 71-2 DEFICIENCIAS Y REACCIONES TÓXICAS DE METALES

Elemento	Carencia	Reacciones tóxicas	Nivel superior tolerable de ingesta (alimentos)
Boro	No se ha identificado su función biológica	Defectos del desarrollo, esterilidad del varón, atrofia testicular	20 mg/día (extrapolado de datos animales)
Calcio	Menor masa ósea, osteoporosis	Insuficiencia renal (síndrome de leche-alcalinos), nefrolitiasis, menor absorción de hierro	2 500 mg/día (leche-alcalinos)
Cinc	Retraso del crecimiento, disminución del gusto y el olfato, alopecia, dermatitis, diarrea, disfunción inmunitaria, retraso del desarrollo, atrofia gonadal, malformaciones congénitas	Generales: menor absorción de cobre, gastritis, sudación, fiebre, náusea y vómito Ocupacionales: cuadro disneico, fibrosis pulmonar	40 mg/día (deficiencia del metabolismo de cobre)
Cobre	Anemia, retraso del crecimiento, queratinización y pigmentación defectuosas del cabello, hipotermia, cambios degenerativos en la elastina aórtica, osteopenia, deterioro psíquico	Náusea, vómito, diarrea, insuficiencia hepática, temblores, deterioro psíquico, anemia hemolítica, disfunción renal	10 mg/día (toxicidad de hígado)
Cromo	Trastornos de la tolerancia a la glucosa	Ocupacionales: insuficiencia renal, dermatitis, cáncer pulmonar	ND
Flúor (fluoruro)	↑ Caries dental	Fluorosis de dientes y esqueleto, osteoesclerosis	10 mg/día (fluorosis)
Fósforo	Raquitismo (osteomalacia), debilidad de músculos proximales, rabdomiólisis, parestesias, ataxia, convulsiones, confusión, insuficiencia cardiaca, hemólisis y acidosis	Hiperfosfatemia	4 000 mg/día
Hierro	Anormalidades musculares, queiloniquia, pica, anemia, menor rendimiento laboral, disminución del desarrollo cognoscitivo, parto prematuro, ↑ mortalidad materna perinatal	Efectos de vías gastrointestinales (náusea, vómito, diarrea, estreñimiento), sobrecarga de hierro con daño de órganos, efectos tóxicos agudos y sistémicos	45 mg/día de hierro elemental (efectos adversos en vías GI)
Manganeso	Deficiencia en el crecimiento y en el desarrollo del esqueleto, en la reproducción y en el metabolismo de lípidos y carbohidratos; erupción en la mitad superior del cuerpo	General: neurotoxicosis, síntomas similares al mal de Parkinson Ocupacionales: síndrome similar al de encefalitis o al de Parkinson, psicosis, neumoconiosis	11 mg/día (neurotoxicosis)
Molibdeno	Anormalidades graves del sistema nervioso	Anormalidades de la reproducción y fetales	2 mg/día extrapolados de datos en animales
Selenio	Miocardiopatía, insuficiencia cardiaca, degeneración en el músculo de fibra estriada	Generales: alopecia, náusea, vómito, uñas anormales, labilidad emocional, neuropatía periférica, laxitud, olor del aliento a ajo, dermatitis Ocupacionales: carcinomas de pulmón y vías nasales, necrosis hepática, inflamación pulmonar	400 µg/día (cabello, cambios en uñas)
Yodo	Agrandamiento de tiroides, ↓ tiroxina, cretinismo	Disfunción tiroidea, erupciones acneiformes	1 100 µg/día (disfunción tiroidea)

Nota: ND, no determinado; GI, vías gastrointestinales.

necesitaron trasplante hepático. Otras reacciones tóxicas son la intolerancia a la glucosa, el edema macular y los quistes maculares. El límite superior de la ingesta diaria de niacina se establece en 35 mg, pero este límite no guarda relación con los usos terapéuticos de la vitamina.

PIRIDOXINA (VITAMINA B_6)

La *vitamina* B_6 es una familia de compuestos formada por piridoxina, piridoxal, piridoxamina y sus derivados 5′-fosfato. El fosfato de 5′-piridoxal (5′-*pyridoxal phosphate*, PLP) actúa como cofactor de más de 100 enzimas que intervienen en el metabolismo de los aminoácidos. La vitamina B_6 participa asimismo en la biosíntesis del hemo y de los neurotransmisores, y en el metabolismo del glucógeno, los lípidos, los esteroides, las bases esfingoides y varias vitaminas, incluida la conversión del triptófano en niacina.

Fuentes alimentarias. Los vegetales contienen vitamina B_6 en forma de piridoxina, en tanto que los tejidos animales contienen PLP y fosfato de piridoxamina. La biodisponibilidad de la vitamina B_6 de los vegetales es menor que la de los tejidos animales. Aunque se encuentra en todos los grupos de alimentos, las fuentes con mayor cantidad de vitamina B_6 son las leguminosas, frutas secas, el salvado de trigo y la carne.

Carencia. Los síntomas de carencia de vitamina B_6 incluyen cambios epiteliales, al igual que en otras deficiencias de vitaminas del grupo B. Además, la carencia grave provoca debilidad generalizada, irritabilidad, neuropatía periférica, alteraciones electroencefalográficas y trastornos de la personalidad, como depresión y confusión. En los lactantes se describen diarrea, convulsiones y anemia. La anemia microcítica e hipocrómica se debe a la disminución de la síntesis de hemoglobina, ya que la primera enzima que interviene en la síntesis del hemo (sintasa de aminolevulinato) necesita PLP como cofactor (cap. 98). Se conocen algunos casos de alteración de la función plaquetaria. Como la vitamina B_6 es necesaria para la conversión de la homocisteína en cistationina, es posible que la carencia crónica de vitamina B_6 de bajo grado produzca hiperhomocistinemia, con mayor riesgo de enfermedad cardiovascular (caps. 235 y 358). Independientemente de la homocisteína, los niveles circulantes bajos de vitamina B_6 se han vinculado con inflamación y mayores niveles de proteína C reactiva.

Algunos fármacos como isoniazida, L-dopa, penicilamina y cicloserina interactúan con PLP, por la reacción que establecen con grupos carbonilo. Junto con la isoniazida se necesita administrar piridoxina, para evitar la neuropatía. La mayor relación de AST (o transaminasa sérica glutámica oxalacética [*serum glutamic oxalo-acetic transaminase*, SGOT]) con ALT (o transaminasa sérica glutámica pirúvica [*serum glutamic pyruvic transaminase*, SGPT]) en la hepatopatía alcohólica, refleja la dependencia relativa de ALT respecto de la vitamina B_6. Los síndromes de dependencia de tal oligoelemento, que necesitan dosis farmacológicas de la vitamina, son raros; incluyen deficiencia de sintasa beta de cistationina; anemias que reaccionan a piridoxina (sobre todo las sideroblásticas) y atrofia de la circunvolución del cíngulo con degeneración coriorretiniana, por la menor actividad de la enzima mitocondrial aminotransferasa de ornitina. En tales situaciones se necesita ingerir 100 a 200 mg/día de vitamina B_6 como tratamiento.

Se han utilizado dosis altas de vitamina B_6 para tratar el síndrome del túnel carpiano, el síndrome premenstrual, la esquizofrenia, el autismo y la neuropatía diabética, pero no han sido eficaces.

Vitamina	Derivado activo o cofactor	Función principal
Tiamina (B_1) 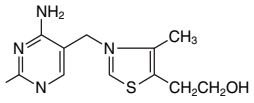	Pirofosfato de tiamina	Coenzima para segmentar las ligaduras carbono-carbono; metabolismo de aminoácidos y carbohidratos
Riboflavina (B_2) 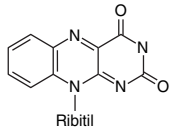	Mononucleótido de flavina (FMN) y dinucleótido de flavina y adenina (FAD)	Cofactor para oxidación, reacciones de reducción y grupos prostéticos con unión covalente en algunas enzimas
Niacina 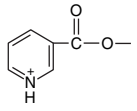	Fosfato de dinucleótido de nicotinamida y adenina (NADP) y dinucleótido de nicotinamida y adenina (NAD)	Coenzima para reacciones de oxidorreducción
Vitamina B_6 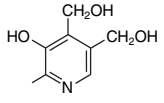	Fosfato de piridoxal	Cofactor para el metabolismo de enzimas y aminoácidos
Folato 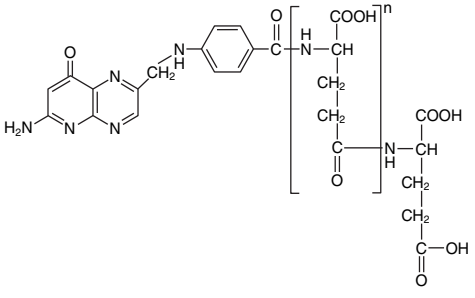	Formas de poliglutamato del tetrahidrofolato (5, 6, 7, 8) con agregados en la unidad de carbonos	Coenzima para transferencia de un solo carbono en el metabolismo de ácido nucleico y aminoácidos
Vitamina B_{12} 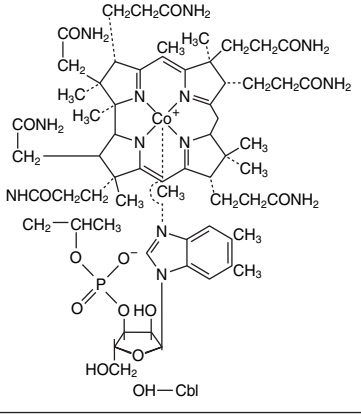	Metilcobalamina Adenosilcobalamina	Coenzima para sintasa de metionina y mutasa de L-metilmalonil-CoA

FIGURA 71-1. Estructuras y funciones principales de vitaminas que intervienen en trastornos del ser humano.

Vitamina	Derivado activo o cofactor	Función principal
Vitamina C 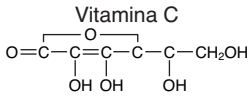	Ácido ascórbico y ácido deshidroascórbico	Participación como ion redox en muchas reacciones de oxidación biológica y transferencia de hidrógeno
Vitamina A 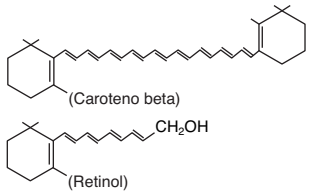	Retinol, retinaldehído y ácido retinoico	Formación de rodopsina (vista) y glucoproteínas (función de células epiteliales); también regula la transcripción de genes
Vitamina D 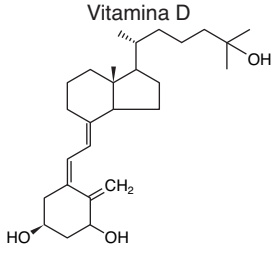	1,25-dihidroxivitamina D	Conservación de los niveles de calcio y fósforo en sangre; hormona antiproliferativa
Vitamina E 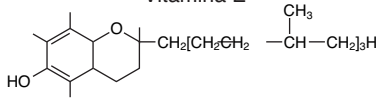	Tocoferoles y tocotrienoles	Antioxidantes
Vitamina K 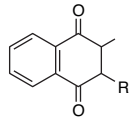	Hidroquinona de vitamina K	Cofactor para la carboxilación postraduccional de muchas proteínas, incluidos los factores esenciales de coagulación

FIGURA 71-1. (*Continuación*) Estructuras y funciones principales de vitaminas que intervienen en trastornos del ser humano.

El diagnóstico de hipovitaminosis B_6 por métodos de laboratorio por lo regular se basa en valores plasmáticos bajos de PLP (<20 nmol/L). El tratamiento de dicha deficiencia incluye la administración de 50 mg/día; si la deficiencia depende del uso de fármacos se administran dosis mayores (100 a 200 mg/día). Es importante no administrar vitamina B_6 junto con L-dopa, porque interfiere en la acción de ese medicamento.

Efectos tóxicos. El límite superior "seguro" de vitamina B_6 ha sido fijado en 100 mg/día, aunque no se han detectado efectos adversos si el ingreso de la vitamina proveniente de fuentes alimenticias es más alto. En caso de efectos tóxicos surge una neuropatía sensitiva grave y la persona es incapaz de caminar. También se han señalado algunos casos de fotosensibilidad y dermatitis.

FOLATO, VITAMINA B_{12}

Véase el capítulo 90.

VITAMINA C

El ácido ascórbico y su producto oxidado, ácido deshidroascórbico, son biológicamente activos. Entre las acciones de la vitamina están su actividad antioxidante, estimular la absorción de hierro distinto del que está en hemo, la biosíntesis de carnitina, la conversión de dopamina y noradrenalina y la síntesis de muchas hormonas peptídicas. La vitamina C también es importante para el metabolismo y los enlaces cruzados del tejido conectivo (hidroxilación de prolina) y como componente de muchos sistemas enzimáticos para el metabolismo de fármacos, en particular los sistemas de oxidasa de función mixta.

Absorción y fuentes alimenticias. Una sola dosis menor de 100 mg de vitamina C se absorbe en forma casi completa; sin embargo, con dosis mayores de 1 g se absorbe sólo la mitad o quizá menos de ésta. Con niveles mayores de ingesta aumentan la degradación y la excreción de la vitamina por excrementos y orina.

Entre las fuentes alimenticias satisfactorias de la vitamina están los cítricos, las hortalizas verdes (en particular el brócoli, los tomates y las patatas [papas]). El consumo de cinco raciones de frutas y verduras al día aporta una cantidad de vitamina mayor del RDA, 90 mg/día para varones y 75 mg/día para mujeres. Además, en promedio, 40% de la población estadounidense recibe la vitamina como suplementos, en los cuales las "formas naturales" de la vitamina no son más biodisponibles que las sintéticas. Factores como tabaquismo, hemodiálisis, embarazo y estrés fisiológico (por infección o traumatismo) al parecer generan aumento de la cantidad necesaria de la vitamina.

Deficiencia. La deficiencia de vitamina C causa escorbuto. En Estados Unidos surge predominantemente en grupos pobres y en ancianos, en alcohólicos que consumen menos de 10 mg de vitamina C al día, y también en aquellos que siguen dietas macrobióticas. Además de la fatiga general, los síntomas del escorbuto se deben, sobre todo, a alteraciones de la formación del tejido conjuntivo maduro y consisten en hemorragias cutáneas (petequias, equimosis, hemorragias perifoliculares), inflamación y hemorragias gingivales, y las manifestaciones de las hemorragias intraarticulares, de la cavidad peritoneal, el pericardio y las glándulas suprarrenales. En los niños, la carencia de vitamina C puede alterar el crecimiento óseo. El diagnóstico analítico de la carencia de vitamina C se establece tras la medición de concentraciones bajas en el plasma y en los leucocitos.

La administración de vitamina C (200 mg/día) da lugar a una notable mejoría de los síntomas del escorbuto en el transcurso de varios días. Se ha demostrado que los suplementos de vitamina C en dosis altas (p. ej., 1 a 2 g/día) reducen ligeramente los síntomas y la duración de las infecciones respiratorias altas. También se ha descrito que los suplementos de esta vitamina son útiles en el síndrome de Chédiak-Higashi (cap. 61) y en la osteogénesis imperfecta (cap. 357). Se ha propuesto que los alimentos con abundante vitamina C podrían reducir la incidencia de determinados tipos de cánceres, en especial de esófago y estómago. Este efecto, si llega a demostrarse, podría deberse a que la vitamina C puede prevenir la conversión de los nitritos y de las aminas secundarias en nitrosaminas cancerígenas. Sin embargo, en un estudio de intervención realizado en China no pudo comprobarse esa acción protectora.

Toxicidad. La ingesta >2 g de vitamina C en una sola dosis puede provocar dolor abdominal, diarrea y náusea. Como la vitamina C puede metabolizarse a oxalato, se temía que la utilización de suplementos en dosis altas pudiera aumentar la prevalencia de los cálculos renales, pero diversos estudios no han confirmado esta hipótesis, salvo en pacientes con enfermedad renal previa. Por tanto, es razonable aconsejar a los enfermos con antecedentes de nefrolitiasis que no tomen grandes dosis de vitamina C. Existe también un riesgo posible, aunque no demostrado, de que las dosis altas crónicas de vitamina C puedan facilitar la sobrecarga de hierro en los pacientes que toman suplementos de este metal. La vitamina C en dosis altas induce hemólisis en los enfermos con déficit de deshidrogenasa de glucosa-6-fosfato, y dosis >1 g/día pueden dar lugar a reacciones negativas falsas en la prueba de la sangre oculta en heces e interferir en las determinaciones de glucosa en orina.

BIOTINA

La biotina es una vitamina hidrosoluble que participa de manera importante en la gluconeogénesis y en la síntesis de ácidos grasos, y actúa como transpor-

tador de CO_2 en la superficie de las enzimas carboxilasas, tanto citosólicas como de la mitocondria. También interviene en el catabolismo de algunos aminoácidos (p. ej., la leucina). Fuentes alimenticias excelentes de biotina son el hígado, la soya, las alubias, la levadura y las yemas de huevo, aunque en las claras se encuentra la proteína avidina, que tiene una fuerte afinidad por la vitamina y reduce su biodisponibilidad.

La deficiencia de biotina por la ingesta pequeña con los alimentos es rara; más bien proviene de errores innatos del metabolismo. Se ha provocado su carencia mediante una alimentación experimental con claras de huevo y se ha descrito su carencia en pacientes con intestino corto alimentados con nutrición parenteral sin biotina. En el adulto, la carencia de esta vitamina se manifiesta por alteraciones mentales (depresión, alucinaciones), parestesias, anorexia y náusea. A veces se produce una erupción descamativa, seborreica y eritematosa alrededor de los ojos, la nariz y la boca, así como en las extremidades. En los lactantes, la carencia de biotina produce hipotonía, letargo y apatía. Además, estos niños pueden desarrollar alopecia y una erupción característica que afecta a las orejas. El diagnóstico de la deficiencia de biotina, según estudios de laboratorio, se puede basar en la menor concentración urinaria de dicha sustancia o una excreción mayor de ácido 3-hidroxiisovalérico por dicha vía después de una carga de leucina. El tratamiento obliga a utilizar dosis farmacológicas de biotina que incluso llegan a ser de 10 mg/día. No se han identificado efectos tóxicos.

ÁCIDO PANTOTÉNICO (VITAMINA B_5)

El ácido pantoténico es un componente de la coenzima A y de la fosfopanteteína, sustancias que intervienen en el metabolismo de los ácidos grasos y en la síntesis de colesterol, hormonas esteroideas y todos los compuestos formados a partir de unidades isoprenoides. Además, el ácido pantoténico participa en la acetilación de las proteínas. Se elimina por la orina y unas concentraciones urinarias bajas permiten establecer el diagnóstico analítico de su carencia.

Esta vitamina se encuentra en muy diversos alimentos, pero sus fuentes más importantes son el hígado, la levadura, la yema de huevo y las verduras. La carencia de ácido pantoténico sólo se conoce en casos de alimentación experimental con dietas de bajo contenido de ácido pantoténico o durante la administración de un antagonista específico. Los síntomas de esta carencia son inespecíficos y consisten en trastornos digestivos, depresión, calambres, parestesias, ataxia e hipoglucemia. Se creyó que la deficiencia de ácido pantoténico producía el síndrome del pie ardiente observado en los prisioneros durante la Segunda Guerra Mundial. No se ha descrito toxicidad por esta vitamina.

COLINA

La colina es un precursor de la acetilcolina, los fosfolípidos y la betaína. Es necesaria para la integridad estructural de las membranas celulares, la neurotransmisión colinérgica, el metabolismo de los lípidos y el colesterol, y la transmisión de señales a través de la membrana. En fecha reciente, se fijó un ingreso recomendado y adecuado de 550 mg/día para varones adultos y 425 mg/día para mujeres adultas, aunque algunos polimorfismos genéticos hacen que aumenten las necesidades de colina de la persona. Según expertos, la colina es un nutriente "esencial condicionadamente" en cuanto a que en el hígado se efectúa la síntesis *de novo* y es menor que la utilización de la vitamina solamente en algunas circunstancias de sobrecarga fisiológica (como en la hepatopatía alcohólica). La cantidad de colina necesaria en los alimentos depende del estado de otros donantes de grupos metilo (ácido fólico, vitamina B_{12} y metionina) y por tal razón varía ampliamente. La colina está distribuida en forma abundante en alimentos (en la yema de huevo, el germen de trigo, carnes y vísceras y leche) en la forma de lecitina (fosfatidilcolina). La deficiencia del nutriente se ha observado en individuos que reciben nutrición parenteral sin colina. Tal trastorno origina hígado graso, mayores niveles de transaminasas y daño del músculo de fibra estriada, con valores altos de fosfocinasa de creatina. El diagnóstico de la deficiencia se hace con base en los menores niveles plasmáticos del nutriente, aunque pueden suprimirlos algunas situaciones inespecíficas (como el ejercicio extenuante).

Los efectos tóxicos de la colina originan hipotensión, hiperhidrosis de tipo colinérgico, diarrea, sialorrea y un olor "a pescado" del cuerpo. El límite superior del nutriente se ha fijado en 3.5 g/día. Con fin terapéutico se ha sugerido su uso para individuos con demencia senil y en pacientes expuestos a un gran peligro de enfermedades cardiovasculares, porque tiene la capacidad de disminuir los niveles de colesterol y de homocisteína. Sin embargo, no se han corroborado tales efectos beneficiosos. Las dietas con restricción de colina y de betaína tienen utilidad terapéutica en la trimetilaminuria (síndrome de "olor a pescado").

FLAVONOIDES

Los flavonoides comprenden una gran familia de polifenoles que confieren a frutas y verduras su aroma, sabor y color. De los grupos principales de estos compuestos en los alimentos están las antrocianidinas en frutillas; las catequinas en el té verde y el chocolate; los favonoles (como la quercitina) en el brócoli, la col, el poro, la cebolla y la piel de uvas y manzanas; y las isoflavonas (como la genisteína) en leguminosas. Las isoflavonas tienen escasa biodisponibilidad y son metabolizadas de modo parcial por la flora intestinal. Se ha calculado que el ingreso de flavonoides con los alimentos es de 10 a 100 mg/día, aunque se trata de una cifra menor de la real porque no se tienen conocimientos de sus concentraciones en muchos alimentos. Algunos flavonoides poseen actividad antioxidante y pueden alterar el envío de señales intercelulares. A partir de estudios epidemiológicos por observación y de escasa información de estudios en seres humanos y animales, se ha planteado que los flavonoides intervienen en la prevención de algunas enfermedades crónicas, como serían las neurodegenerativas, la diabetes y la osteoporosis. No se ha demostrado la importancia definitiva y su utilidad contra enfermedades de las personas.

VITAMINA A

En sentido estricto, la *vitamina A* es el retinol. Sin embargo, sus metabolitos oxidativos, el retinaldehído y el ácido retinoico, también poseen actividad biológica. Con el término *retinoides* se agrupan todas las moléculas (incluidas las sintéticas) químicamente relacionadas con el retinol. El retinaldehído (11-*cis*) es la forma esencial de la vitamina A necesaria para la visión normal, mientras que el ácido retinoico es necesario para la morfogénesis, el crecimiento y la diferenciación celular normales. El ácido retinoico no interviene en la visión y, al contrario que el retinol, tampoco lo hace en la reproducción. La vitamina A desempeña también una función importante en la utilización del hierro, en la inmunidad humoral, en la inmunidad celular mediada por células T, en la actividad de las células citotóxicas naturales y en la fagocitosis. Las presentaciones comerciales de la vitamina A corresponden a formas esterificadas (p. ej., acetato, palmitato), que son más estables.

En la naturaleza existen más de 600 carotenoides, y alrededor de 50 de ellos pueden metabolizarse a vitamina A. El caroteno beta es el carotenoide con actividad de provitamina A más abundante en las fuentes alimenticias. El ser humano absorbe intactas fracciones significativas de carotenoides, que se almacenan en hígado y grasa. Se calcula que, en la alimentación, 12 µg de caroteno beta equivalen a 1 µg de retinol, mientras para los demás carotenoides con actividad de provitamina A la cantidad equivalente a 1 µg de retinol es, al menos, de 24 µg (p. ej., criptoxantina, caroteno alfa).

Metabolismo. Alrededor de 90% de las reservas corporales de vitamina A se encuentran en el hígado, el cual secreta vitamina A en forma de retinol, que se une a la correspondiente proteína ligadora. A continuación, el complejo retinol-proteína ligadora establece una interacción con una segunda proteína, la transtiretina. Este complejo trimolecular impide que la vitamina A se filtre en el glomérulo renal, protege al organismo frente a la toxicidad del retinol y permite que éste se una a los receptores específicos de la superficie de las células que reconocen el complejo retinol-proteína ligadora. Una determinada cantidad de vitamina A penetra en las células periféricas incluso aunque no se encuentre unida a la proteína ligadora. Dentro de la célula, el retinol se une a un conjunto de proteínas celulares ligadoras de retinol que actúan como agentes secuestradores y transportadores, además de hacerlo como coligandos para las reacciones enzimáticas. Algunas células contienen también proteínas ligadoras de ácido retinoico con las mismas funciones de secuestro, gracias a las cuales puede ser metabolizado.

El ácido retinoico es un ligando para determinados receptores nucleares que actúan como factores de transcripción. En la transcripción de los genes mediada por los retinoides intervienen dos familias de receptores (RAR y RXR). Los receptores de los retinoides regulan la transcripción uniéndose como complejos diméricos a lugares específicos del DNA, los elementos de respuesta al ácido retinoico, situados en los genes diana (cap. 332). Los receptores pueden estimular o reprimir la expresión de los genes por reacción a sus ligandos. El RAR une al ácido retinoico todo-*trans* y a 9-*cis*, mientras que el RXR une sólo al ácido retinoico 9-*cis*.

Los receptores de retinoides desempeñan una función importante en el control de la proliferación y la diferenciación celulares. El ácido retinoico es útil en el tratamiento de la leucemia promielocítica (cap. 104) y se utiliza también en la atención del acné quística, ya que inhibe la queratinización, reduce la secreción de sebo y quizá amortigüe la reacción inflamatoria (cap. 53). El RXR se une a otros receptores nucleares para formar dímeros, que actúan como correguladores de los genes que responden a los retinoides, a la hormona tiroidea y al calcitriol. Experimentalmente, los agonistas del RXR inducen

sensibilidad a la insulina, quizá porque el RXR es un cofactor de los receptores activados del proliferador del peroxisoma (*peroxisome-proliferator-activated receptors*, PPAR), dianas de los fármacos de la clase tiazolidinediona, como la rosiglitazona y la troglitazona (cap. 338).

Fuentes alimenticias. El equivalente de actividad de retinol (*retinol activity equivalent,* RAE) se utiliza para expresar el valor de vitamina A de un alimento. Un RAE se define como 1 µg de retinol (0.003491 mmol), 12 µg de caroteno beta o 24 µg de otros carotenoides de provitamina A. Hasta hace poco tiempo las cantidades de vitamina A se expresaban en unidades internacionales (UI), de modo que un RAE era igual a 3.33 UI de retinol o 20 UI de caroteno beta, pero las unidades internacionales han dejado de usarse en las publicaciones científicas.

Hígado, pescado y huevo son fuentes alimenticias excelentes de vitamina A preformada; entre las verduras que aportan carotenoides de provitamina A están las de color verde oscuro y de otros colores y las hortalizas. El cocimiento moderado de las verduras estimula la liberación de carotenoides para ser captados por el intestino. La absorción de tales compuestos también se facilita por la presencia de cantidades moderadas de grasa en los alimentos. Los lactantes son particularmente susceptibles a la hipovitaminosis A, porque la leche materna o la de vaca no aportan suficiente vitamina para evitar la deficiencia. En países en desarrollo, el déficit alimentario por largo tiempo es la causa principal de la hipovitaminosis A y es exacerbada por infección. En la niñez temprana, dicha hipovitaminosis es consecuencia de la ingesta inadecuada de alimentos de origen animal y de aceites comestibles, ambos caros, junto con el hecho de que no se dispone de verduras y frutas en determinadas estaciones, así como el que no se cuenta en el mercado con alimentos enriquecidos. La deficiencia coexistente de cinc interfiere en la movilización de la vitamina A de las reservas en el hígado. El alcohol interfiere en la conversión de retinol en retinaldehído en el ojo, al competir por la deshidrogenasa alcohólica (retinol). Entre los fármacos que interfieren en la absorción de vitamina A están aceite mineral, neomicina y colestiramina.

Deficiencia. La hipovitaminosis A es endémica en sitios en donde suele haber deficiencia alimentaria por largo tiempo, en particular en el sureste asiático, países subsaharianos, algunas zonas de América Latina y la porción occidental del Pacífico, incluidas partes de China. El estado de la vitamina A suele evaluarse por la medición del retinol sérico (límites normales, 1.05 a 3.50 µmol/L [30 a 100 µg/100 ml]) o el retinol en sangre extraída en el momento o por prueba de adaptación a la oscuridad. Se cuenta con métodos isotópicos estables, o técnicas penetrantes para biopsia de hígado que permiten calcular las reservas corporales totales de la vitamina. Con base en el nivel deficiente de retinol sérico (<0.70 µmol/L [20 µg/100 ml]) se sabe que hay más de 125 millones de preescolares con la deficiencia de este nutriente y, en promedio, unos cuatro millones tienen manifestaciones oculares de la deficiencia, llamadas *xeroftalmía*. El trastorno en cuestión incluye fases poco intensas de nictalopía y xerosis conjuntival (sequedad) con manchas de Bitot (manchas blancas de epitelio queratinizado, en la esclerótica), así como complicaciones raras como úlcera y necrosis de la córnea que pueden causar ceguera. La queratomalacia (reblandecimiento de la córnea) origina cicatrices en dicha capa que causan ceguera cuando menos a 250 000 niños cada año, y conlleva un índice de mortalidad de 4 a 25%. Sin embargo, la hipovitaminosis A en cualquier fase conlleva un mayor peligro de muerte por diarrea, disentería, sarampión, paludismo y neumopatía. Dicha deficiencia puede deteriorar las defensas de "barrera", las innatas y adquiridas contra la infección. Los suplementos con la vitamina puede disminuir extraordinariamente el peligro de mortalidad infantil (23 a 34% en promedio), en sitios en donde la deficiencia prevalece ampliamente. Se sabe que cerca de 10% de las embarazadas en sitios con desnutrición también terminan por mostrar nictalopía, identificada por datos de anamnesis, durante la segunda mitad del embarazo, y esta hipovitaminosis moderada se acompaña de un mayor peligro de infección y muerte de la gestante.

Rx HIPOVITAMINOSIS A

La xeroftalmía en cualesquiera de sus etapas debe ser tratada con la administración de una solución oleosa de vitamina A en dosis de 60 mg, que por lo común están dentro de una cápsula de gel blando. La misma dosis se repite al día siguiente y 14 días después. Es importante disminuir tal dosis a la mitad en niños de seis a 11 meses de vida. La mujer con nictalopía o manchas de Bitot debe recibir vitamina A ingerida, 3 mg/día o 7.5 mg dos veces por semana durante tres meses. Los regímenes en cuestión son eficaces y son menos caros y se puede contar con ellos, en comparación con compuestos de vitamina A hidromiscible e inyectable. Una estrategia frecuente para la prevención es administrar cada cuatro a seis meses suplementos de 60 mg de la vitamina a niños de corta edad que viven en zonas de alto riesgo y administrar la mitad de esa dosis a los lactantes de seis a 11 meses.

La hipovitaminosis A no complicada rara vez se observa en países industrializados. Es posible que tal deficiencia aparezca en un grupo de alto riesgo que son los productos de peso extraordinariamente bajo al nacer (menos de 1 000 g) y es importante en ellos el enriquecimiento con 1 500 µg de vitamina A (o RAE) tres veces por semana durante cuatro semanas. El sarampión intenso en cualquier sociedad puede ocasionar hipovitaminosis secundaria. Los niños hospitalizados con dicha infección deben recibir dos dosis de 60 mg de la vitamina en dos días consecutivos. La hipovitaminosis A también se observa a menudo en individuos con enfermedades por absorción deficiente (como esprue celiaco o síndrome de intestino corto), y que muestran adaptación anormal a la oscuridad o síntomas de nictalopía sin otros cambios oftálmicos. En forma típica, los pacientes de ese tipo reciben durante un mes 15 mg de un preparado hidromiscible/día de vitamina A y después se utilizará una dosis menor para mantenimiento, y su cantidad exacta dependerá de las concentraciones séricas de retinol medidas en forma seriada.

La carencia de carotenoides no produce signos ni síntomas específicos. Se postuló que el caroteno beta podría prevenir eficazmente el cáncer, ya que muchos estudios epidemiológicos demuestran que las dietas con abundante caroteno beta se vinculan con una incidencia menor de cánceres de los aparatos respiratorio y digestivo. Sin embargo, estudios por intervención en fumadores detectaron que la administración de dosis altas de caroteno beta originaban en la realidad un número mayor de cánceres de pulmón que la administración de placebo. Se ha pensado que los carotenoides no provitamina A, como la luteína y la zeaxantina, protegen frente a la degeneración macular. Es posible que el carotenoide no provitamina A licopeno proteja del cáncer de próstata. Sin embargo, en los estudios de intervención no se logró demostrar la eficacia de ninguno de estos agentes y se desconocen los mecanismos que justificarían estas pretendidas acciones biológicas.

Toxicidad. La toxicidad aguda por vitamina A se describió por primera vez en los exploradores árticos que comían hígado de oso polar y se observa también tras la administración de 150 mg a adultos o de 100 mg a niños. Las manifestaciones agudas consisten en ascenso de la presión intracraneal, vértigo, diplopía, protrusión de las fontanelas en los niños, convulsiones y dermatitis exfoliativa; puede ocasionar la muerte. En niños tratados de su hipovitaminosis A con base en los protocolos mencionados, en 2% de los lactantes se advierte abombamiento transitorio de las fontanelas y en 5% de los preescolares, náuseas, vómitos y cefalea transitoria. La intoxicación crónica de vitamina A constituye un factor de preocupación en países industrializados y se ha observado en adultos normales que ingieren 15 mg/día y en niños que reciben 6 mg/día de la vitamina durante varios meses. Se caracteriza por piel seca, queilosis, glositis, vómito, alopecia, dolor óseo, hipercalciemia, adenopatías, hiperlipidemia, amenorrea y manifestaciones de seudotumor cerebral con aumento de la presión intracraneal y edema de papila. También puede producir fibrosis hepática con hipertensión porta y desmineralización del hueso. El aporte de un exceso de vitamina A durante el embarazo puede provocar abortos y malformaciones congénitas del feto, como anomalías craneofaciales y valvulopatías cardiacas. En la gestación, la dosis diaria de vitamina A no debe superar los 3 mg. Los derivados de los retinoides comercializados también son tóxicos, incluido el ácido 13-*cis*-retinoico, que se ha vinculado a malformaciones congénitas. Por tanto, las mujeres que han tomado ácido 13-*cis*-retinoico deberán mantener la anticoncepción durante al menos un año, o probablemente más.

Las dosis altas de carotenoides no originan síntomas tóxicos, pero es mejor no utilizarlas en fumadores, debido al mayor riesgo de cáncer pulmonar en ellos. Después de ingerir más de 30 mg de caroteno beta diariamente, puede surgir carotenemia, que se caracteriza por el color amarillento de la piel (pliegues de palmas y pies), pero no de las escleróticas. Los pacientes con hipotiroidismo son especialmente sensibles al desarrollo de carotenemia, por alteración de la conversión de caroteno a vitamina A. La reducción de los carotenos de la dieta se traduce en la desaparición del color amarillo de la piel y de la carotenemia en un periodo de 30 a 60 días.

VITAMINA D

Véanse capítulo 346, figura 71-1 y cuadro 71-1.

VITAMINA E

Vitamina E es un término "colectivo" para todos los estereoisómeros de tocoferoles y tocotrienoles, aunque los tocoferoles 2R cubren las necesidades de

humanos. La vitamina E actúa como un antioxidante catenoclástico y es un eficaz eliminador de radicales piroxilo, por lo que protege a las lipoproteínas de baja densidad (*low-density lipoproteins*, LDL) y a los lípidos poliinsaturados de las membranas frente a la oxidación. Un grupo de otros antioxidantes (p. ej., vitamina C, glutatión) y enzimas mantiene a la vitamina E en estado reducido. Esta vitamina también inhibe la síntesis de prostaglandinas y las actividades de la proteincinasa C y la fosfolipasa A_2.

Absorción y metabolismo. Después de ser absorbida, la vitamina E es captada por quilomicrones en el hígado, y la proteína de transporte de tocoferol alfa en dicha glándula es la que media el transporte intracelular del nutrimento en cuestión, y su incorporación en la lipoproteína de muy baja densidad (*very low density lipoprotein*, VLDL). La proteína de transporte posee afinidad particular por la forma isomérica RRR de tocoferol alfa, de tal manera que el isómero natural posee la máxima actividad biológica.

Cantidades necesarias. La vitamina E está ampliamente distribuida en los alimentos y abunda sobre todo en los aceites de girasol y cártamo y en el aceite de germen de trigo; particularmente en los aceites de soya y maíz están presentes los tocotrienoles gamma. La vitamina también se identifica en carnes, nueces y cereales, y en frutas y hortalizas aparece en cantidades pequeñas. Los comprimidos de vitamina E que contienen 50 a 1 000 mg son consumidos por una fracción importante de la población estadounidense. El aporte diario recomendado (RDA) de la vitamina E es de 15 mg/día (34.9 µmol o 22.5 UI) para todos los adultos. Las dietas en que abundan las grasas poliinsaturadas pueden obligar a que aumente levemente la necesidad de vitamina E.

La carencia alimentaria de vitamina E no existe. Sólo aparece vinculada a las enfermedades por absorción deficiente graves y prolongadas, como la celiaca, o tras extirpaciones del intestino delgado. Los niños con fibrosis quística o colestasis prolongada pueden desarrollar una carencia de vitamina E caracterizada por arreflexia y anemia hemolítica. Los niños con abetalipoproteinemia no absorben ni transportan vitamina E y pueden mostrar deficiencia con gran rapidez. También se ha observado una forma de hipovitaminosis E aislada, de tipo familiar, y proviene de un defecto en la proteína de transporte de tocoferol alfa. Esta carencia vitamínica produce degeneración axonal de los grandes axones mielínicos, con síntomas espinocerebelosos y de las columnas posteriores. Al principio, la neuropatía periférica se caracteriza por arreflexia, que después progresa a una marcha atáxica con disminución de la sensibilidad vibratoria y posicional. Otras características de la carencia de vitamina E son la oftalmoplejía, la miopatía esquelética y la retinopatía pigmentada. Se ha demostrado que la hipovitaminosis E o la deficiencia de selenio en el hospedador intensifican algunas mutaciones de virus y, con ello, la virulencia de tales partículas. El diagnóstico analítico de la deficiencia de vitamina E se establece a partir de las concentraciones bajas de tocoferol alfa en sangre (<5 µg/ml o <0.8 mg de tocoferol alfa por gramo de lípidos totales).

Rx CARENCIA DE VITAMINA E

La carencia sintomática de vitamina E debe tratarse con 800 a 1 200 mg diarios de tocoferol alfa. Los pacientes con abetalipoproteinemia pueden necesitar incluso 5 000 a 7 000 mg/día. Los niños con carencia sintomática deben recibir 400 mg/día de ésteres hidrosolubles por vía oral; otra posibilidad consiste en administrar 2 mg/kg al día por vía intramuscular. En dosis altas, la vitamina E puede proteger frente a la fibroplasia retrolental provocada por el oxígeno y frente a la displasia broncopulmonar de la prematuridad, así como frente a la hemorragia intraventricular. Se ha sugerido que esta vitamina aumenta el rendimiento sexual y se ha utilizado para tratar la claudicación intermitente y retrasar el proceso de envejecimiento, aunque no existen pruebas que confirmen estas propiedades. En combinación con otros antioxidantes, la vitamina E puede ser útil para evitar la degeneración de la mácula. En estudios comparativos se ha demostrado que las dosis altas de la vitamina (60 a 800 mg/día) mejoran los parámetros de función inmunitaria y puede disminuir la frecuencia de resfriados en ancianos en asilos, pero los estudios por intervención que han utilizado la vitamina E para evitar enfermedades cardiovasculares o cáncer no han demostrado su eficacia en este sentido, y en dosis mayores de 400 mg/día pueden en realidad agravar la mortalidad de todas las causas.

Toxicidad. Todas las formas de vitamina E se absorben y podrían causar intoxicación. En dosis altas (>800 mg/día), la vitamina E puede reducir la agregación plaquetaria e interferir con el metabolismo de la vitamina K, por lo que está contraindicada en pacientes que toman warfarina. Con dosis >1 g/día se describen náusea, flatulencia y diarrea.

VITAMINA K

Existen dos formas naturales de la vitamina K: la vitamina K_1, llamada también *filoquinona*, que se encuentra en los alimentos de origen animal y vegetal, y la vitamina K_2, o *menaquinona*, sintetizada por la flora bacteriana y que se encuentra en el tejido hepático. En algunos órganos es posible la transformación de filoquinona en menaquinona.

La vitamina K es necesaria para la carboxilación postraduccional del ácido glutámico, que es necesario para que el calcio se ligue a proteínas carboxiladas gamma como la protrombina (factor II); a factores VII, IX y X; a las proteínas C y S, y a proteínas de huesos (osteocalcina) y de músculo de fibra lisa de vasos (como sería la proteína Gla de matriz). Sin embargo, se desconoce la importancia de la vitamina K para la mineralización de huesos y para evitar la calcificación vascular. Los fármacos warfarínicos inhiben la carboxilación gamma al evitar la conversión de vitamina K en su forma activa de hidroquinona.

Fuentes alimenticias. La vitamina K está presente en hortalizas foliáceas verdes como col y espinacas y también puede haber cantidades importantes en la margarina y el hígado. La vitamina también está en aceites vegetales y es particularmente abundante en los de oliva, canola y soya. El consumo promedio diario en estadounidenses, según se ha calculado, es de unos 100 µg/día.

Carencia. Los síntomas de carencia de vitamina K guardan relación con las hemorragias, a las que son especialmente proclives los recién nacidos debido a sus escasos depósitos de grasa, las bajas concentraciones de vitamina K de la leche materna, la ausencia de flora intestinal, la inmadurez hepática y el escaso transporte transplacentario. Los lactantes con deficiencia de vitamina K pueden sufrir hemorragias intracraneales, gastrointestinales y cutáneas en los días uno a siete de vida. Por tanto, siempre se administra 1 mg por vía intramuscular al nacimiento como profilaxis.

La hipovitaminosis K en adultos puede observarse en individuos que tienen por largo tiempo enfermedades de intestino delgado (como la enfermedad celiaca o la de Crohn), en casos de obstrucción de vías biliares o después de extirpación de yeyunoíleon. La administración de antibióticos de amplio espectro suele desencadenar la deficiencia de la vitamina al disminuir el número de bacterias intestinales que sintetizan menaquinonas y al inhibir el metabolismo de la vitamina K. En personas que reciben warfarina, el orlistat, medicamento contra la obesidad, puede originar cambios en el índice internacional normalizado, por malabsorción de vitamina K. El diagnóstico de la deficiencia por lo común se basa en la prolongación del tiempo de protrombina o disminución de los factores de coagulación, si bien es posible medir la vitamina en forma directa por cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC). La hipovitaminosis K se trata por la aplicación parenteral de una dosis de 10 mg. Los sujetos con absorción deficiente crónica deben ingerir 1 a 2 mg de vitamina K/día o por vía parenteral 1 a 2 mg/semana. Las personas con hepatopatía tienen incremento del tiempo de protrombina por la destrucción de hepatocitos y también por deficiencia de la vitamina. Si la elevación del tiempo de protrombina no mejora después de administrar vitamina K, cabrá deducir que no es consecuencia de la deficiencia de dicho oligoelemento.

Toxicidad. No se ha descrito toxicidad por filoquinonas ni menaquinonas alimenticias. En dosis altas, la vitamina K puede alterar las acciones de los anticoagulantes orales.

MINERALES

Cuadro 71-2.

CALCIO

Véase capítulo 346.

CINC

El cinc es un elemento integrante de muchas metaloenzimas del organismo; interviene en la síntesis y estabilización de las proteínas, el DNA, el RNA, y ejerce una función estructural en los ribosomas y las membranas. Es necesario para la unión de los receptores de hormonas esteroideas y de varios otros

factores de transcripción al DNA. Es absolutamente esencial para la espermatogénesis normal, el crecimiento fetal y el desarrollo embrionario.

Absorción. Los fitatos, las fibras, el oxalato, el hierro y el cobre inhiben la absorción del cinc ingerido con la alimentación y lo mismo sucede con determinados fármacos como la penicilamina, el valproato sódico y el etambutol. La carne, los mariscos, los frutos secos y las legumbres son buenas fuentes de cinc biodisponible, en tanto que el de los cereales no se absorbe tan bien.

Carencia. Las carencias leves de cinc se describen asociadas a muchas enfermedades, entre ellas la diabetes mellitus, el SIDA, la cirrosis, el alcoholismo, la enfermedad inflamatoria intestinal, los síndromes de malabsorción y la enfermedad drepanocítica. En estos casos, la carencia crónica leve puede producir retraso del crecimiento en los niños, disminución de la sensibilidad gustativa (hipogeusia) y alteración de la función inmunitaria. La carencia crónica grave de cinc se considera una causa de hipogonadismo y de enanismo en varios países del Oriente Medio. En estos niños, el pelo hipopigmentado también forma parte del síndrome. La acrodermatitis enteropática es una enfermedad hereditaria autosómica recesiva, poco frecuente, caracterizada por anomalías de la absorción del cinc. Sus manifestaciones clínicas consisten en diarrea, alopecia, consunción muscular, depresión, irritabilidad y una erupción que afecta a las extremidades, la cara y el perineo. Esta erupción consiste en la aparición de vesículas y pústulas que forman costras con descamación y eritema. Algunos pacientes con la enfermedad de Wilson desarrollan deficiencia de cinc a causa del tratamiento con penicilamina (cap. 354).

El diagnóstico de carencia de cinc suele establecerse por el dato de concentraciones <12 µmol/L (<70 µg/100 ml). El embarazo y los anticonceptivos orales pueden reducir ligeramente las concentraciones séricas del metal, y la hipoalbuminemia, de cualquier causa, puede producir hipocincemia. En las situaciones de estrés agudo, el cinc puede pasar del suero a los tejidos. La carencia se trata con 60 mg de cinc elemental administrado dos veces al día por vía oral. Se ha descrito que la administración de gluconato de cinc (13 mg de cinc elemental cada 2 h durante las horas de vigilia) reduce la duración y los síntomas del resfriado común en el adulto, aunque los resultados de los estudios son contradictorios.

La deficiencia de cinc prevalece en muchos países en desarrollo y suele coexistir con deficiencias de otros micronutrientes (en particular hierro). La administración de 20 mg de cinc/día puede ser una estrategia coadyuvante eficaz contra enfermedades diarreicas en niños.

Toxicidad. La toxicidad aguda por cinc tras la ingestión oral produce náusea, vómito y fiebre. El humo de cinc de las fundiciones también puede ser tóxico y da lugar a fiebre, escalofríos, salivación excesiva, sudación y cefalalgia. La administración crónica de grandes dosis de cinc puede deprimir la función inmunitaria y provocar anemia crónica por carencia de cobre.

COBRE

El cobre es parte integral de múltiples sistemas enzimáticos como las aminooxidasas, las ferrooxidasas (ceruloplasmina), la oxidasa de citocromo *C*, la dismutasa de superóxido y la hidroxilasa de dopamina. El cobre también es un componente de la ferroproteína, proteína de transporte que interviene en la transferencia basolateral de hierro durante la absorción por el enterocito. El cobre en sí interviene en el metabolismo de hierro, en la síntesis de melanina, en la generación de energía, en la síntesis de neurotransmisores y en la función del sistema nervioso central (SNC); también interviene en la síntesis y los enlaces cruzados de elastina y colágena; y la eliminación de radicales superóxido. Entre las fuentes de cobre de alimentos están crustáceos, hígado, nueces, leguminosas, salvado y vísceras.

Carencia. La carencia de cobre en la alimentación es relativamente poco frecuente, aunque se describe en prematuros alimentados con dietas lácteas y en lactantes con malabsorción (cuadro 71-2). Se ha descrito deficiencia de cobre en los pacientes con enfermedades por absorción deficiente y síndrome nefrótico, y en los que tienen una enfermedad de Wilson tratada y a los que se administran grandes dosis orales de cinc, que podría interferir la absorción de cobre. El síndrome del pelo retorcido de Menkes es una alteración del metabolismo del cobre ligada al cromosoma X caracterizada por retraso mental, hipocupremia y disminución de la ceruloplasmina circulante (cap. 357). Se debe a mutaciones del gen *ATP7A* transportador de cobre. Los niños con esta enfermedad suelen morir en los cinco primeros años de vida a causa de aneurismas disecantes o rotura cardiaca. La aceruloplasminemia es un cuadro autosómico recesivo raro que se caracteriza por sobrecarga de hierro en tejidos, deterioro psíquico, anemia microcítica, así como menores concentraciones de hierro y cobre en suero.

El diagnóstico de la carencia de cobre suele establecerse por las bajas concentraciones séricas del metal (<65 µg/100 ml) y de la ceruloplasmina (<20 mg/100 ml). Estas concentraciones séricas pueden ascender en el embarazo o en situaciones de estrés, ya que la ceruloplasmina es un reactivo de fase aguda y 90% del cobre circulante está unido a ceruloplasmina.

Toxicidad. La toxicidad por cobre suele ser accidental (cuadro 71-2). En los casos graves puede progresar hacia insuficiencia renal, insuficiencia hepática y coma. En la enfermedad de Wilson, las mutaciones del gen *ATP7B* transportador de cobre provocan la acumulación del metal en el hígado y el cerebro, con bajas concentraciones sanguíneas por disminución de la ceruloplasmina (cap. 354).

SELENIO

El selenio, en forma de selenocisteína, es un componente de la enzima peroxidasa de glutatión, cuya función consiste en proteger a las proteínas, las membranas celulares, los lípidos y los ácidos nucleicos de las moléculas oxidantes. El selenio, por sí mismo, ha sido estudiado en forma minuciosa como agente quimiopreventivo de algunos cánceres como el de próstata. La selenocisteína se encuentra también en las enzimas desyodasas, que intervienen en la desyodación de la tiroxina a la forma más activa triyodotironina (cap. 335). Son fuentes con abundante selenio los mariscos, la carne y los cereales, aunque el contenido en selenio de estos últimos depende de su concentración en el suelo. Entre las regiones con bajas concentraciones de este metal en el suelo se encuentran partes de la península escandinava, China y Nueva Zelanda. La *enfermedad de Keshan* es una miocardiopatía endémica que afecta a niños y mujeres jóvenes residentes en regiones de China con escasa ingesta alimenticia de cinc (<20 µg/día). Las carencias simultáneas de yodo y selenio pueden empeorar las manifestaciones clínicas del cretinismo. La ingestión de grandes cantidades de selenio por largo tiempo ocasiona la selenosis, caracterizada por fragilidad y pérdida de cabello y uñas, olor a ajo en el aliento, erupciones de la piel, miopatía, irritabilidad y otras anormalidades del sistema nervioso.

CROMO

El cromo potencia la acción de la insulina en personas con deficiente tolerancia a la glucosa, quizá al intensificar el envío de señales mediadas por el receptor de insulina, aunque no se ha definido su utilidad para tratar la diabetes de tipo II. Además, en algunos pacientes se ha descrito una mejoría del perfil sanguíneo de los lípidos. No se ha confirmado que los suplementos de cromo sean útiles para favorecer el desarrollo muscular. Los alimentos con abundante cromo son la levadura, la carne y los cereales. Se añade, en estado trivalente, a los suplementos multivitamínicos y carece en gran medida de toxicidad; sin embargo, el cromo-6, un producto de la fusión del acero inoxidable, es un conocido cancerígeno que, además, causa alteraciones hepáticas, renales y daño del sistema nervioso central.

MAGNESIO

Véase el capítulo 346.

FLÚOR, MANGANESO Y ULTRAOLIGOELEMENTOS

En el ser humano no se ha demostrado alguna función esencial del flúor, aunque ayuda al mantenimiento de la estructura ósea y dental. La fluorosis del adulto se manifiesta por depresiones salpicadas del esmalte del diente y fragilidad ósea (fluorosis esquelética).

Se han descrito carencias de manganeso y molibdeno en pacientes con anomalías genéticas poco frecuentes y en algunos enfermos tratados durante mucho tiempo con nutrición parenteral total. Se conocen varias enzimas específicas del manganeso (p. ej., la dismutasa de superóxido de manganeso). Se sabe que la carencia de este elemento produce desmineralización ósea, retraso del crecimiento, ataxia, trastornos del metabolismo de carbohidratos y lípidos, y convulsiones.

Los ultraoligoelementos son aquéllos cuyas necesidades son inferiores a 1 mg/día. No se ha confirmado el carácter esencial de la mayor parte de ellos,

aunque está claro que el yodo sí lo es (cap. 335). El *molibdeno* es necesario para la actividad del sulfito y de la oxidasa de xantina y su deficiencia puede dar lugar a lesiones esqueléticas y cerebrales.

LECTURAS ADICIONALES

Bonaa KH et al: Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction. N Engl J Med 354:1578, 2006

Day E et al: Thiamine for Wernicke-Korsakoff Syndrome in people at risk from alcohol abuse. Cochrane Database Syst Rev CD004033, 2004

Lichtenstein AH, Russell RM: Essential nutrients in a healthy diet: Food or supplements? JAMA 294:1, 2005

Miller ER et al: Meta-analysis: High-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. Ann Intern Med 142:37, 2005

Morris MC et al: Dietary folate and vitamin B12 intake and cognitive decline among community-dwelling older persons. Arch Neurol 62:641, 2005

Murphy SP et al: Multivitamin-multimineral supplements' effect on total nutrient intake. Am J Clin Nutr 85(1):280S, 2007

Penniston KL, Tanumihardjo: The acute and chronic toxic effects of vitamin A. Am J Clin Nutr 83:191, 2006

Prentice RL: Clinical trials and observational studies to assess the chronic disease benefits and risks of multivitamin-multimineral supplements. Am J Clin Nutr 85(1):308S, 2007

Touvier M et al: Dual association of beta-carotene with risk of tobacco-related cancers in a cohort of French women. J Natl Cancer Inst 97:1338, 2005

Vermeer C et al: Beyond deficiency: Potential benefits of increased intakes of vitamin K for bone and vascular health. Eur J Nutr 43:325, 2004

72 Malnutrición y evaluación nutricional

Douglas C. Heimburger

La malnutrición surge por causas primarias o secundarias; las primeras son consecuencia de la ingesta inadecuada o de la mala calidad de los alimentos, y las segundas, de enfermedades que alteran dicha ingesta o las cantidades necesarias de nutrientes, su metabolismo o absorción. Las formas primarias surgen más bien en países en desarrollo y en casos de guerra o hambruna. Las secundarias, observadas principalmente en países industrializados, no se identificaron antes de 1975, en que se observó que personas con abasto adecuado de alimento podían estar malnutridas como consecuencia de enfermedades agudas o crónicas que alteraban la ingestión o el metabolismo de los nutrientes. Algunos estudios han señalado que la malnutrición proteinicocalórica (*protein-energy malnutrition*, PEM) afecta 33 a 50% de las personas atendidas en pabellones médicos y quirúrgicos generales en hospitales de enseñanza. El dato constante de que el estado nutricional influye en el pronóstico de cada enfermo destaca la importancia de impedir, detectar y tratar la malnutrición.

MALNUTRICIÓN PROTEINICOCALÓRICA (PEM)

Los dos tipos principales de este trastorno, conocido también como malnutrición proteinicoenergética, son el *marasmo* y el *kwashiorkor*. En el cuadro 72-1 se hace una comparación de ambos. Pueden surgir en forma aislada o combinados como en el caso del *kwashiorkor marásmico*. El kwashiorkor tiene aparición rápida, en tanto que el marasmo es el resultado final de un proceso gradual de consunción que pasa por etapas como deficiencia ponderal y después caquexia leve, moderada y grave.

MARASMO

El marasmo, etapa final de la caquexia, es un estado en que por inanición se han agotado prácticamente todas las reservas corporales de grasa. Las situaciones que lo originan en países desarrollados tienden a ser crónicas e indolentes como cáncer, neumopatía crónica y anorexia nerviosa. El marasmo se puede detectar fácilmente por el aspecto "macilento" de la persona. El diagnóstico se basa en la consunción intensa de músculos y grasa como consecuencia de una deficiencia duradera de sustancias energéticas. La disminución del espesor de los pliegues de la piel refleja la pérdida de las reservas grasas; la de la circunferencia de músculos del brazo, con consunción de músculos temporales e interóseos, refleja la catabolia de proteína en todo el cuerpo, incluidos órganos vitales como el corazón, el hígado y los riñones.

Los datos de estudios de laboratorio en el marasmo son poco significativos. Disminuye el índice de creatinina-talla (la excreción de creatinina en orina de 24 h en comparación con las cifras normales basadas en la talla), lo cual traduce la pérdida de masa muscular. A veces disminuye el nivel de albúmina sérica, pero no desciende a menos de 2.8 g/100 ml en casos no complicados. A pesar del aspecto macilento, la inmunocompetencia, la cicatrización de heridas y la capacidad de superar estrés a corto plazo están conservadas bastante bien en muchos sujetos marásmicos.

El marasmo es una forma crónica con adecuada adaptación propia de la inanición, y no un cuadro agudo; hay que tratarlo con gran cautela en un intento de revertir poco a poco la tendencia de deterioro. Se necesita el apoyo nutricional, pero la reposición franca intensa puede originar desequilibrios metabólicos graves e incluso fatales como la hipofosfatemia y la insuficiencia cardiorrespiratoria. En la medida de lo posible se prefiere el apoyo nutricional oral o enteral; el tratamiento de comienzo lento permite la readaptación de las funciones metabólicas e intestinales (cap. 73).

KWASHIORKOR

A diferencia del marasmo, el kwashiorkor en países desarrollados aparece más bien junto con enfermedades letales y agudas como traumatismo y sepsis, y en el caso de enfermedades crónicas que incluyen respuestas inflamatorias de fase aguda. La sobrecarga fisiológica producida por dichas enfermedades incrementa las necesidades de proteína y productos energéticos en un momento en que la ingesta suele estar limitada. Una situación clásica en que surge el kwashiorkor sería la del paciente con estrés agudo que recibe únicamente

CUADRO 72-1 COMPARACIÓN DE MARASMO Y KWASHIORKOR

	Marasmo	Kwashiorkor[a]
Situación clínica	Menor ingreso de productos energéticos	Menor ingreso proteínico durante estados de estrés
Tiempo necesario para evolución	Meses o años	Semanas
Cuadro clínico	Aspecto macilento Peso <80% del estándar para la talla Pliegue cutáneo sobre el tríceps <3 mm Circunferencia muscular de mitad del brazo <15 cm	Aspecto de buena nutrición Desprendimiento fácil del cabello[b] Edema
Datos de estudios de laboratorio	Índice creatinina-talla <60% del estándar	Albúmina sérica <2.8 g/100 ml Capacidad total de unión a hierro <200 µg/100 ml Linfocitos <1 500 células/µl Anergia
Evolución clínica	Reactividad conservada razonablemente al estrés breve	Infecciones Lentitud en la cicatrización de heridas, úlceras de decúbito, solución de continuidad de la piel
Mortalidad	Baja, salvo que dependa de la enfermedad primaria	Alta
Criterios diagnósticos	Pliegue cutáneo sobre el tríceps <3 mm Circunferencia muscular en mitad de brazo <15 cm	Albúmina sérica <2.8 g/100 ml Cuando menos uno de los elementos siguientes: Lentitud en la curación de heridas; úlceras de decúbito o pérdida de continuidad de la piel Desprendimiento fácil del cabello[b] Edema

[a] Los signos utilizados para el diagnóstico de kwashiorkor no deben ser explicados por otras causas.
[b] Evaluado al tirar *firmemente* de una madeja de pelo desde arriba (no desde los lados o atrás) con el pulgar y el índice. Se considera como anormal el desprendimiento del cabello si en promedio es posible arrancar de manera fácil e indolora tres o más cabellos.

soluciones de glucosa al 5%, incluso sólo por dos semanas. No se han identificado los mecanismos causales, pero la respuesta de ahorro de proteínas que aparece normalmente en la inanición es bloqueada por el estado de estrés y por las soluciones de carbohidratos en venoclisis.

En las fases incipientes son escasos y sutiles los signos físicos del kwashiorkor. En el comienzo no hay alteración de las reservas de grasa ni en la masa muscular, y hay una imagen engañosa de nutrición adecuada. Los signos que orientan hacia el diagnóstico del trastorno comprenden cabello que se desprende fácilmente, edema, pérdida de continuidad de la piel y lentitud en la curación de heridas. El signo característico y principal es la disminución intensa de los niveles de proteínas séricas como albúmina (<2.8 g/100 ml) y transferrina (<150 mg/100 ml) o la capacidad de unión a hierro (<200 µg/100 ml). Hay disminución de la función inmunitaria celular que se refleja por linfopenia (<1 500 linfocitos/µl en adultos y niños de mayor edad) y ausencia de respuesta a antígenos de prueba en la piel (anergia).

El pronóstico de adultos con kwashiorkor florido no es satisfactorio, incluso después de apoyo nutricional intensivo. Hay dehiscencia de las incisiones quirúrgicas, aparecen úlceras por presión, gastroparesia y diarrea con la alimentación enteral, aumenta el peligro de hemorragia de vías gastrointestinales por úlceras gastroduodenales agudas, disminuyen las defensas del hospedador y el sujeto puede morir por una infección sobreaguda a pesar de la antibioticoterapia. A diferencia del tratamiento en el marasmo, el apoyo nutricional intensivo está indicado para restaurar rápidamente el equilibrio metabólico (cap. 73). El kwashiorkor en niños es menos predecible, pero, tal vez porque se necesita un grado menor de estrés para desencadenar el trastorno, sigue siendo un cuadro grave.

KWASHIORKOR MARÁSMICO

Dicha forma de PEM por combinación aparece cuando el sujeto caquéctico o marásmico sufre estrés agudo, como una operación, traumatismos o sepsis, y se sobreañade el kwashiorkor a la inanición crónica. Puede surgir una situación muy grave y letal por el elevado peligro de infección y otras complicaciones. Es importante identificar el principal componente de PEM para elaborar un plan nutricional apropiado. Si predomina el kwashiorkor es urgente emprender la terapia nutricional intensiva y si predomina el marasmo, la alimentación debe ser más cauta.

CARACTERÍSTICAS FISIOLÓGICAS DE LOS ESTADOS HIPOMETABÓLICO E HIPERMETABÓLICO

Las características metabólicas y las necesidades nutricionales de sujetos hipermetabólicos "abrumados" por lesión, infección o cuadros inflamatorios crónicos difieren de las de individuos hipometabólicos que no están sometidos a estrés, pero que muestran inanición crónica. En los dos casos es importante el apoyo nutricional, pero los criterios erróneos para seleccionar la estrategia adecuada pueden tener consecuencias desastrosas.

La situación de hipometabolismo se observa más bien en el sujeto con catabolia leve e inanición crónica y que no está sometido a estrés (relativamente), que con el paso del tiempo muestra marasmo. El estado hipermetabólico al cual se sobreañade el estrés de la lesión o infección conlleva una situación catabólica (degradación rápida de la masa corporal) y un gran peligro de que aparezca el kwashiorkor, si las necesidades nutricionales no son satisfechas, si la enfermedad no muestra resolución rápida o coexisten las dos situaciones. Como se resume en el **cuadro 72-2**, las dos situaciones se diferencian por perturbaciones propias en el metabolismo, los índices de degradación proteínica (proteólisis) y los de gluconeogénesis. Las diferencias en cuestión son mediadas por citocinas proinflamatorias y hormonas contrarreguladoras: factor de necrosis tumoral, interleucinas 1 y 6, proteína C reactiva, catecolaminas (adrenalina y noradrenalina), glucagon y cortisol, cuyo nivel disminuye relativamente en sujetos hipometabólicos y aumenta en los hipermetabólicos. En los individuos sometidos a estrés también aumentan los niveles de insulina, pero la resistencia a dicha hormona en los tejidos en que actúa impide las acciones anabólicas mediadas por la hormona en cuestión.

CUADRO 72-2 CARACTERÍSTICAS FISIOLÓGICAS DE LOS ESTADOS HIPOMETABÓLICO E HIPERMETABÓLICO

Características fisiológicas	Sujeto hipometabólico no sometido a estrés (caquéctico, marásmico)	Paciente hipermetabólico sometido a estrés (riesgo de kwashiorkor[a])
Citocinas, catecolaminas, glucagon, cortisol e insulina	↓	↑
Metabolismo, consumo de oxígeno	↓	↑
Proteólisis, gluconeogénesis	↓	↑
Ureagénesis, excreción de urea	↓	↑
Metabolismo de grasas y utilización de ácidos grasos	↑	↑
Adaptación a la inanición	Normal	Anormal

[a] Los cambios en cuestión caracterizan en países desarrollados al sujeto estresado en peligro de mostrar kwashiorkor; difieren algunos aspectos de las características del kwashiorkor primario que se identifica en países en desarrollo.

METABOLISMO

En la inanición y la semiinanición, el metabolismo en reposo disminuye 10 a 30% como una reacción de adaptación a la restricción energética, con lo cual se lentifica el proceso en que se pierde peso. A diferencia de ello, el metabolismo en reposo aumenta en presencia de sobrecargas fisiológicas, en proporción al grado del elemento patógeno. Puede aumentar incluso 10% después de una operación planeada; 20 a 30% luego de fracturas de huesos; 30 a 60% en el caso de infecciones graves como la peritonitis o la septicemia por gramnegativos e incluso 110% después de quemaduras graves y extensas.

Si el metabolismo (necesidades energéticas) no es cubierto por la ingesta de productos calóricos el sujeto perderá peso, es decir, lentamente en el caso del hipometabolismo y en forma rápida en el hipermetabolismo. Es poco probable que sean nocivas pérdidas incluso de 10% del peso corporal; sin embargo, si las pérdidas exceden de dicha cifra en el sujeto hipermetabólico con un cuadro agudo, puede haber deterioro rápido de la función corporal.

CATABOLIA PROTEÍNICA

La suficiencia de la degradación de proteínas endógenas (catabolia) para cubrir las necesidades calóricas disminuye normalmente durante la privación energética no complicada. Después de 10 días de inanición total, la persona no sometida a estrés pierde 12 a 18 g de proteína/día (equivalente a 60 g de tejido muscular o 2 a 3 g de nitrógeno). A diferencia de ello, en la lesión y la sepsis se acelera la degradación proteínica en proporción a la magnitud del estrés, es decir 30 a 60 g/día después de cirugía planeada; 60 a 90 g/día con la infección; 100 a 130 g/día con la sepsis o el traumatismo esquelético grave y más de 175 g/día con quemaduras graves y extensas o lesiones craneoencefálicas. Las pérdidas en cuestión se reflejan por el incremento proporcional en la excreción de nitrógeno ureico, que es el producto secundario principal de la degradación de proteínas.

GLUCONEOGÉNESIS

La catabolia proteínica durante la inanición tiene como finalidad aportar aminoácidos glucogénicos (en particular alanina y glutamina) que actúen como sustratos para la producción endógena de glucosa (gluconeogénesis) en el hígado. En el hipometabolismo/estado de inanición se lleva al mínimo la degradación proteínica para gluconeogénesis, en particular cuando las cetonas provenientes de ácidos grasos se tornan el sustrato preferido por algunos tejidos. En el estado hipermetabólico/estrés aumenta de modo impresionante la gluconeogénesis, y en proporción a la magnitud del elemento patógeno, lo hace también para aportar glucosa (el elemento energético principal para reparación). La glucosa es el único elemento energético que utilizan los tejidos hipóxicos (glucólisis anaeróbica), leucocitos y fibroblastos de formación reciente. Las soluciones glucosadas en goteo compensan parcialmente el equilibrio negativo de energéticos, pero no suprimen de manera significativa la elevada gluconeogénesis en el sujeto catabólico. Por tal razón, se necesitan aportes adecuados de proteínas para sustituir los aminoácidos utilizados para la respuesta metabólica.

En resumen, el individuo hipometabólico se adapta a la inanición y conserva su masa corporal al disminuir el metabolismo y utilizar la grasa como el energético primario (no la glucosa y sus aminoácidos precursores). El individuo hipermetabólico también utiliza la grasa como combustible, pero rápidamente degrada las proteínas corporales para generar glucosa, lo cual origina pérdida del tejido muscular y de órganos y pone en peligro funciones vitales.

MALNUTRICIÓN DE MACRONUTRIENTES

Las mismas enfermedades y disminuciones del ingreso de nutrientes que culminan en PEM suelen producir deficiencias de vitaminas y minerales (cap. 71).

Las deficiencias de nutrientes almacenados en poca cantidad (como las vitaminas hidrosolubles) que se pierden por secreción externa como el cinc en líquido de diarrea o el exudado de quemaduras, quizá sean más frecuentes de lo que suele identificarse.

Las deficiencias de vitamina C, ácido fólico y cinc son razonablemente frecuentes en enfermos. Los signos de escorbuto, como el cabello ensortijado en extremidades pélvicas, aparecen a menudo en sujetos con enfermedades crónicas, en alcohólicos, o en ambos grupos de pacientes. El diagnóstico se confirma al medir los niveles plasmáticos de vitamina C. La ingesta de ácido fólico y los niveles de él en sangre suelen ser menores de lo óptimo, incluso en sujetos sanos; cuando hay enfermedades como alcoholismo, pobreza o deficiencias de la dentadura, es frecuente que surjan déficit. La disminución del nivel de cinc en sangre es prevalente en personas con síndromes de absorción deficiente como la enteropatía inflamatoria. El individuo con deficiencia de cinc muestra retraso en la cicatrización de heridas, y presenta úlceras por presión y deterioro de su inmunidad. La deficiencia de tiamina es una complicación frecuente del alcoholismo, pero suelen evitarse sus manifestaciones por la administración de dosis terapéuticas de la vitamina en individuos tratados de su adicción.

Las personas con bajos niveles plasmáticos de vitamina C suelen mejorar con las dosis que incluyen los preparados multivitamínicos, pero en caso de deficiencia de dicho micronutriente, habrá que utilizar suplementos de 250 a 500 mg/día. Algunos preparados multivitamínicos ingeribles no tienen ácido fólico y por ello la persona con deficiencia de dicho ácido debe recibirlo en suplemento, a razón de 1 mg/día. Los sujetos con deficiencias de cinc que son consecuencia de grandes pérdidas al exterior a veces necesitan suplementos diarios de 220 mg de sulfato de cinc ingeridos una o tres veces al día. Por dichas razones, es conveniente evaluar mediante estudios de laboratorio el estado que guardan los micronutrientes en sujetos de alto riesgo.

La hipofosfatemia aparece con extraordinaria frecuencia en individuos hospitalizados, y suele ser consecuencia de los desplazamientos intracelulares rápidos de fosfato en personas caquécticas o alcohólicas que reciben soluciones glucosadas intravenosas (cap. 46). Las secuelas adversas son innumerables; algunas son letales, como la insuficiencia cardiopulmonar aguda.

EVALUACIÓN NUTRICIONAL

Las interacciones entre las enfermedades y la nutrición son complejas, y por ello muchos datos de la exploración física y de estudios de laboratorio traducen características de la enfermedad primaria y del estado nutricional. Por esa razón, la evaluación nutricional obliga a integrar datos de la anamnesis, la exploración física, e información antropométrica y de estudios de laboratorio. Tal estrategia permite identificar problemas nutricionales y no llegar a conclusiones de que los signos aislados denotan problemas nutricionales cuando en realidad no los indican. Por ejemplo, la hipoalbuminemia causada por un cuadro primario u oculto no necesariamente indica malnutrición.

ANTECEDENTES NUTRICIONALES

La anamnesis enfocada a la nutrición se orienta a identificar mecanismos ocultos que hacen que el paciente esté en peligro de agotamiento o exceso nutricional. Tales mecanismos comprenden ingesta inadecuada, disminución de la absorción y de la utilización, mayores pérdidas e incremento de las necesidades de nutrientes.

Las personas con las características incluidas en el **cuadro 72-3** están expuestas al peligro particular de deficiencias nutricionales.

EXPLORACIÓN FÍSICA

En el **cuadro 72-4** se incluyen los signos físicos que sugieren deficiencias y excesos de vitaminas, minerales y proteínas-sustancias calorígenas. Muchos de los signos mencionados son inespecíficos respecto a deficiencias de nutrientes individuales, y es importante integrarlos con los hallazgos de la anamnesis, antropométricos y de estudios de laboratorio. Por ejemplo, la hiperqueratosis folicular en la cara posterior de los brazos es un signo normal bastante frecuente. Por otra parte, si es muy extensa en el individuo que consume escasamente frutas y verduras y que fuma con regularidad (mayores necesidades de ácido ascórbico), es posible que haya deficiencia de vitamina C. En forma semejante, si el cabello se cae muy fácilmente como consecuencia de quimioterapia, pero ocurre en un individuo hospitalizado con deficiente cicatrización de incisiones quirúrgicas y con hipoalbuminemia, tal dato sugerirá kwashiorkor.

CUADRO 72-3 EL PACIENTE DE ALTO RIESGO

- Peso insuficiente (índice de masa corporal <18.5), pérdida reciente de 10% o más del peso usual, o ambos factores
- Ingreso inadecuado: anorexia, rechazo de alimentos (como el caso de un trastorno psiquiátrico) o ayuno absoluto por más de cinco días, en promedio
- Pérdidas a largo plazo de nutrientes: malabsorción, fístulas entéricas, abscesos o heridas húmedas, diálisis renal
- Estados hipermetabólicos, septicemia, fiebre duradera, traumatismos o quemaduras extensos
- Alcoholismo o abuso de fármacos con propiedades antinutritivas o catabólicas: esteroides, antimetabolitos (como el metotrexato), inmunosupresores y antitumorales
- Pobreza, aislamiento o senectud

ANTROPOMETRÍA

Los procedimientos antropométricos aportan información sobre la masa muscular y las reservas grasas del organismo. Las mediciones más prácticas y frecuentes son peso y talla, espesor del pliegue cutáneo sobre el tríceps (*triceps skinfold*, TSF) y la circunferencia de mitad del brazo (*mid-arm muscle circumference*, MAMC). El peso es uno de los parámetros nutricionales más útiles por vigilar en individuos con alguna enfermedad aguda o crónica. El enflaquecimiento no intencional durante enfermedades suele traducir la pérdida de la masa magra (tejido muscular y de vísceras), especialmente si es rápido y no es causado por diuresis. A veces es un signo ominoso porque denota el consumo de las reservas proteínicas vitales para ser usadas como combustible metabólico. En el capítulo 75 se expone la norma de referencia respecto al peso normal, el índice de masa corporal ([*body mass index*, BMI], o peso en kilogramos dividido entre la talla, en metros cuadrados). El BMI menor de 18.5, según se considera, es deficiencia ponderal; 18.5 a 24.9 es un índice normal, 25 a 29.9 es sobrepeso y 30 o más, obesidad.

La medición del espesor del pliegue cutáneo es útil para calcular las reservas grasas, porque, en promedio, la mitad de la grasa corporal suele estar situada en plano subcutáneo. El espesor del pliegue también permite diferenciar entre la masa de grasa y la muscular. El TSF constituye un sitio cómodo que por lo común manifiesta con bastante fidelidad el nivel global de grasa. Menos de 3 mm de espesor sugiere agotamiento prácticamente completo de las reservas. La MAMC suele utilizarse para estimar la masa de músculo de fibra estriada y se calcula con la ecuación siguiente:

$$\text{MAMC (cm)} = \text{circunferencia del brazo (en cm)} - [0.314 \times \text{TSF (mm)}]$$

ESTUDIOS DE LABORATORIO

Diversas pruebas de laboratorio se utilizan de modo sistemático en la medicina clínica, y pueden aportar información útil sobre el estado nutricional si se utiliza un enfoque algo diferente de su interpretación. Por ejemplo, la disminución anormal de los niveles de albúmina sérica, la capacidad de unión total al hierro y la anergia, pueden tener una explicación independiente, pero en conjunto pudieran representar kwashiorkor. En el caso clínico de un individuo con enfermedad aguda e hipermetabolismo, con edema y cuyo cabello se desprende fácilmente y con ingreso inadecuado de proteína, es muy claro el diagnóstico de kwashiorkor. En el **cuadro 72-5** se definen los estudios de laboratorio más utilizados para evaluar el estado nutricional. En él también hay datos útiles para evitar asignar importancia nutricional a métodos cuyos resultados pudieran ser anormales por causas no nutricionales.

Evaluación de las proteínas circulantes (viscerales). Las proteínas séricas más utilizadas para evaluar el estado nutricional comprenden albúmina, la capacidad de unión total a hierro (o transferrina), la prealbúmina que se une a tiroxina (o transtiretina) y la proteína ligadora de retinol. Su rapidez de síntesis y semivida son diferentes (la semivida de la albúmina sérica es de 21 días, en promedio, en tanto que las de la prealbúmina y la proteína ligadora de retinol son de dos días y 12 h, respectivamente), razón por la cual dichas proteínas traducen cambios en el estado nutricional, con mayor rapidez que otras. A pesar de ello, las fluctuaciones rápidas hacen que sean menos fiables las proteínas con una semivida más breve.

Los niveles de proteínas circulantes reciben la influencia de su rapidez de síntesis y su catabolia, el paso al "tercer espacio" (pérdida al espacio intersticial) y, en algunos casos, pérdida al exterior. El ingreso adecuado de calorías y proteínas se necesita para lograr niveles óptimos de proteínas circulantes, pero por lo común los niveles de proteínas en suero no traducen con exactitud la ingesta de tales nutrientes. Por ejemplo, la disminución del nivel sérico de albúmina o de transferrina suele acompañar a situaciones de sobrecarga fisiológica (p. ej., infecciones o lesiones) y no obligadamente denota malnutrición ni ingesta deficiente. La hipoalbuminemia en el quemado, que muestra hipermetabolismo y mayores pérdidas de proteína a través de la piel, tampoco denota

CUADRO 72-4 SIGNOS FÍSICOS DE DEFICIENCIAS NUTRICIONALES

Signos físicos	Posible deficiencia[a]	Exceso posible
Cabello y uñas		
Ensortijados y "enterrados", cabellos	Vitamina C	
Desprendimiento fácil, cabello de	Proteínas	
Bandera, signo de la (despigmentación transversa del cabello)	Proteínas	
Escasez de cabello	Proteínas, biotina y cinc	Vitamina A
Uñas, surcos transversos de	Proteínas	
Piel		
Celofán, aspecto de	Proteínas	
Grietas (dermatosis "a manera de pintura desprendida" o pavimento roto)	Proteínas	
Folicular, hiperqueratosis	Vitaminas A, C	
Petequias (en particular perifoliculares)	Vitamina C	
Púrpura	Vitaminas C, K	
Hiperpigmentación, exfoliación de zonas expuestas a rayos solares	Niacina	
Cicatrización lenta de heridas, úlceras de decúbito	Proteínas, vitamina C, cinc	
Exfoliación	Vitamina A, ácidos grasos esenciales, biotina	Vitamina A
Pigmentación amarilla que no afecta las escleróticas (benigna)	Cinc (hiperpigmentación)	Caroteno
Ojos		
Nictalopía	Vitamina A	
Papiledema		Vitamina A
Zona peribucal		
Estomatitis comisural	Riboflavina, piridoxina y niacina	
Queilosis (labios ulcerados, agrietados y secos)	Riboflavina, piridoxina y niacina	
Cavidad bucal		
Atrofia de papilas linguales (lengua "lamida")	Riboflavina, niacina, ácido fólico, vitamina B_{12}, proteínas, hierro	
Glositis (lengua viva y color escarlata)	Riboflavina, niacina, piridoxina, ácido fólico y vitamina B_{12}	
Hipogeusestesia, hiposmia	Cinc	
Hinchazón de encías, sangrantes y con retracción (en caso de haber dientes)	Vitamina C	
Huesos y articulaciones		
Costillas, rosario "raquítico" de, agrandamiento de epífisis, rodilla vara	Vitamina D	
Hipersensibilidad y hemorragia subperióstica en niños	Vitamina C	
Sistema nervioso		
Confabulación, desorientación	Tiamina (psicosis de Korsakoff)	
Somnolencia, letargo, vómitos		Vitamina A
Demencia senil	Niacina, vitamina B_{12} y ácido fólico	
Cefalea		Vitamina A
Oftalmoplejía	Tiamina, fósforo	
Neuropatía periférica (como debilidad, parestesias, ataxia, pie péndulo e hiporreflexia tendinosa, sentidos adecuados del tacto, vibratorio y posición)	Tiamina, piridoxina y vitamina B_{12}	Piridoxina
Tetania	Calcio, magnesio	
Otros		
Edema	Proteínas, tiamina	
Cardiaca, insuficiencia	Tiamina ("beriberi húmedo"), fósforo	
Hepatomegalia	Proteínas	Vitamina A
Parótida, agrandamiento de	Proteínas (considerar también la bulimia)	
Repentina, insuficiencia cardiaca, muerte	Vitamina C	

[a] En este cuadro se ha utilizado "deficiencia proteínica" como equivalente de kwashiorkor.

malnutrición. Por otra parte, el apoyo nutricional adecuado respecto a las necesidades caloricoproteínicas de una persona es de máxima importancia para que el nivel de proteínas circulantes se normalice conforme muestra resolución el estrés; de este modo, las cifras bajas por sí mismas no denotan malnutrición, aunque a menudo indican un mayor riesgo de que ocurra, por el estado hipermetabólico de estrés. Durante el tiempo que persista el estrés en cuestión, en grado intenso, permanecerán en nivel bajo los niveles de proteínas séricas, incluso a pesar del apoyo nutricional intensivo. Sin embargo, si los niveles no aumentan después que mejore la enfermedad primaria, habrá que revalorar las necesidades de proteínas y calorías para asegurar que la ingesta es suficiente.

Evaluación del estado de vitaminas y minerales. El empleo de estudios de laboratorio para confirmar la sospecha de deficiencia de micronutrientes es conveniente, porque los signos físicos en este sentido suelen ser equívocos o inespecíficos. Los niveles bajos de tales elementos en la sangre pueden presagiar manifestaciones clínicas más graves y también denotar interacciones de fármacos y nutrientes.

ESTIMACIÓN DE LAS CANTIDADES NECESARIAS DE ELEMENTOS ENERGÉTICOS Y PROTEÍNICOS

Los gastos energéticos basales ([*basal energy expenditures,* BEE], medidos en kilocalorías al día) se estiman por empleo de talla, peso, edad y género y para tal fin se usan las ecuaciones de Harris-Benedict:

$$\text{Varones: BEE} = 66.47 + 13.75W + 5.00H - 6.76A$$

$$\text{Mujeres: BEE} = 655.10 + 9.56W + 1.85H - 4.68A$$

donde *W* es el peso (*weight*) en kg; *H* es la talla (*height*) en cm, y *A* la edad (*age*) en años. Una vez resueltas las ecuaciones se calcula el gasto energético total al multiplicar BEE por un factor que incluye la sobrecarga de las enfermedades. Al multiplicar por 1.1 a 1.4 se obtienen cifras de 10 a 40% por arriba del nivel basal, que estima el gasto de energía en 24 h en la mayoría de los pacientes. El valor más bajo (1.1) se utiliza en el caso de sujetos sin manifestaciones de notable estrés o sobrecarga fisiológica; el más alto (1.4) es adecuado para individuos con estrés intenso como sería septicemia o traumatismo. El resultado se utiliza como una "meta" energética de 24 h para alimentación.

Si es importante contar con una evaluación más exacta del gasto energético se puede medir por medio de calorimetría indirecta; la técnica en cuestión es útil en sujetos que en opinión del experto muestran hipermetabolismo por septicemia o traumatismo y cuyo peso corporal no se puede conocer de manera precisa. La calorimetría indirecta es también útil en casos en que es difícil separar al paciente de un ventilador, porque sus necesidades energéticas no deben ser excedidas, para así evitar la producción excesiva de CO_2. Las personas en los extremos ponderales (como las obesas), de la edad, o en ambas situaciones, también son candidatas adecuadas, porque las ecuaciones de Harris-Benedict fueron elaboradas a partir de mediciones en adultos con peso aproximadamente normal.

La urea es un producto secundario importante de la catabolia proteínica, y por ello la cantidad de nitrógeno ureico excretado todos los días se puede utilizar para calcular la rapidez de la catabolia de proteínas y saber si la ingesta proteínica basta para cubrir y superar tal situación. La pérdida y el equilibrio total de proteínas se pueden calcular a partir del nitrógeno ureico en orina (*urinary urea nitrogen,* UUN) de esta manera:

$$\text{Catabolia proteínica (g/d)} = [\text{UUN de 24 h (en g)} + 4] \times 6.25 \text{ (g de proteína/g de nitrógeno)}$$

CUADRO 72-5 PRUEBAS DE LABORATORIO PARA EVALUACIÓN NUTRICIONAL

Prueba (valores normales)	Utilización nutricional	Causas de cifras normales a pesar de malnutrición	Otras causas de la cifra anormal
Albúmina sérica (3.5-5.5 g/100 ml)	2.8-3.5: deficiencia en el estado proteínico <2.8: posible kwashiorkor La cifra mayor traduce un equilibrio (balance) proteínico positivo	Deshidratación Goteo endovenoso de albúmina, plasma fresco congelado o sangre completa	**Cifras bajas** Comunes: Infección y otras situaciones de estrés, en particular con ingesta inadecuada de proteínas Quemaduras, traumatismo Insuficiencia cardiaca congestiva Sobrecarga hídrica Hepatopatía grave Poco comunes: Síndrome nefrótico Deficiencia de cinc Estasis/proliferación excesiva de bacterias en el intestino delgado
Prealbúmina sérica, llamada también transtiretina (20-40 mg/100 ml; menor en niños prepúberes)	10-15 mg/100 ml: reducción proteínica leve 5-10 mg/100 ml: reducción proteínica moderada <5 mg/100 ml: reducción proteínica profunda La cifra más alta refleja un equilibrio proteínico positivo	Insuficiencia renal crónica	Similar a la albúmina sérica
Capacidad total de unión con hierro sérico, 240-450 µg/100 ml	<200: estado proteínico deficiente, posible kwashiorkor La cifra más alta refleja un equilibrio proteínico positivo Más lábil que la albúmina	Ferropenia	**Cifra baja** Semejante a la albúmina sérica **Cifra alta** Ferropenia
Tiempo de protrombina 12.0-15.5 s	Prolongación: deficiencia de vitamina K		**Prolongación** Administración de anticoagulantes (warfarina) Hepatopatía profunda
Creatinina sérica 0.6-1.6 mg/100 ml	<0.6: consunción muscular por déficit duradero de sustancias calóricas Refleja la masa muscular		**Alta** A pesar de la consunción muscular: Insuficiencia renal Deshidratación profunda
Creatinina en orina de 24 h, 500-1 200 mg/día (estandarizada con arreglo a talla y sexo)	Cifra menor: consunción muscular por un déficit duradero de sustancias calóricas	Orina obtenida por un lapso mayor de 24 h Disminución de la creatinina sérica	**Cifra baja** Reunión incompleta de orina Incremento de creatinina sérica Consunción neuromuscular
Nitrógeno ureico en orina de 24 h (UUN) <5 g/día (según la ingesta de proteínas)	Calcular la magnitud de la catabolia (el tiempo que el ingreso de proteínas sea de 10 g o más por debajo de la pérdida calculada de dichos nutrientes o <20 g del total, pero hay un aporte mínimo de 100 g de carbohidrato) 5-10 g/día: catabolia leve o estado alimentario normal 10-15 g/día: catabolia moderada >15 g/día: catabolia profunda Calcular el equilibrio de proteínas (balance) Equilibrio proteínico = ingreso de proteínas – pérdida de proteínas, en tanto que el cálculo de la pérdida de proteínas (catabolia de proteínas) = [UUN de 24 h (g) + 4] × 6.25 Se necesitan ajustes en quemados y otras personas con grandes pérdidas de nitrógeno extraurinarias y en pacientes con niveles fluctuantes de BUN (como el caso de la insuficiencia renal)		
Nitrógeno de urea sanguínea (BUN) 8-23 mg/100 ml	<8: posiblemente ingreso inadecuado de proteínas 12-23: posiblemente ingreso adecuado de proteínas >23: posiblemente ingreso excesivo de proteínas Si la creatinina sérica es normal, utilizar BUN Si hay aumento de la creatinina sérica, utilizar la razón BUN/creatinina (límites normales son esencialmente iguales a los de BUN)		**Cifra baja** Hepatopatía profunda Estado anabólico Síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética **Cifras altas** A pesar de la ingesta inadecuada de proteínas: Insuficiencia renal (utilizar la proporción BUN/creatinina) Insuficiencia cardiaca congestiva Hemorragia de vías gastrointestinales

Nota: BUN, nitrógeno de urea sanguínea (*blood urea nitrogen*).

Los 4 g que se agregan al UUN representan un estimado liberal del nitrógeno que se pierde insensiblemente por la orina (como serían creatinina y ácido úrico), sudor, cabello, piel y heces. Si es poca la ingesta proteínica (menor de unos 20 g/día), la ecuación indicará las necesidades de proteínas y la intensidad de la catabolia del enfermo (cuadro 72-5). La introducción más sustancial de proteínas puede hacer que aumente el UUN porque parte de la proteína ingerida (o administrada por la vena) es metabolizada y transformada en UUN. Por lo comentado, en niveles menores de ingreso proteínico la ecuación es útil para calcular las *necesidades* y en el caso de ingresos más altos de proteínas será útil para evaluar el *equilibrio* de proteínas.

Equilibrio proteínico (g/día) = ingreso – catabolia de proteína.

LECTURAS ADICIONALES

American Society for Parenteral and Enteral Nutrition: *The science and practice of nutrition support: A case-based core curriculum.* Dubuque, Kendall/Hunt, 2001. Available online at: *www.nutritioncare.org*

Baker H: Nutrition in the elderly: Hypovitaminosis and its implications. Geriatrics 62(8):22, 2007

Chapman IM: Nutritional disorders in the elderly. Med Clin North Am 90(5): 887, 2006

Heimburger DC, Ard JD (eds): *Handbook of Clinical Nutrition,* 4th ed. Philadelphia, Mosby Elsevier, 2006

Shils ME et al (eds): *Modern Nutrition in Health and Disease,* 10th ed. Baltimore, Lippincott Williams & Wilkins, 2005

73 Nutrición enteral y parenteral con fines terapéuticos

Bruce R. Bistrian, David F. Driscoll

Uno de los grandes progresos en la terapéutica es la posibilidad de brindar apoyo nutricional especializado (*specialized nutritional support*, SNS). Dicho apoyo, por vía enteral o parenteral, se utiliza en dos situaciones principales: 1) para lograr un ingreso nutricional adecuado durante la fase de recuperación de enfermedades o lesiones en que es deficiente la capacidad del sujeto para ingerir o absorber nutrientes y 2) como apoyo del organismo durante la respuesta sistémica a inflamación, lesiones o infecciones durante una enfermedad crítica duradera. El SNS también se utiliza en personas con pérdida permanente de asas intestinales o de su función. Además, un número cada vez mayor de ancianos que viven en asilos e instituciones de atención a largo plazo reciben alimentación enteral, por lo común como consecuencia del ingreso nutricional inadecuado.

El término *enteral* denota la alimentación que se realiza a través de una sonda o tubo que se coloca en el intestino para introducir fórmulas líquidas que contienen todos los nutrientes esenciales. El término *parenteral* es el goteo endovenoso de soluciones completas con nutrientes (y su paso a la sangre), en una vena periférica, o con mayor frecuencia, en una vena central, para satisfacer las necesidades de nutrición. Por lo común la vía enteral es la preferida, dados los beneficios derivados de conservar la función digestiva, de absorción y de barrera inmunitaria, de las vías gastrointestinales. Los tubos finos y plegables han sustituido en gran medida a los de mayor calibre, de caucho, y con ello se facilita su colocación y es un recurso más aceptable para los pacientes. Las bombas de goteo también han mejorado el suministro de soluciones con nutrientes.

Por lapsos breves pueden colocarse tubos enterales a través de las vías nasales, a estómago, duodeno o yeyuno. Para uso por tiempo largo es posible llegar a tales sitios a través de la pared abdominal y para ello utilizar métodos endoscópicos, radiológicos o quirúrgicos. La tolerancia a la alimentación por sonda por parte del intestino puede disminuir por acción de la retención gástrica o las diarreas durante enfermedades agudas. La alimentación parenteral conlleva un mayor peligro de infección, porque para ella se necesita un acceso venoso y también muestra una mayor propensión a inducir hiperglucemia. Sin embargo, los grupos especializados en SNS pueden sortear satisfactoriamente tales riesgos. En el caso del paciente recién operado con malnutrición previa o en los traumatizados que tenían nutrición satisfactoria, la eficacia del SNS en relación a su costo es extraordinaria. En el paciente en estado crítico en la unidad de cuidados intensivos el SNS puede mejorar impresionantemente la supervivencia. Casi todos los grupos asistenciales que atienden sujetos hospitalizados pueden encargarse de la nutrición enteral (*enteral nutrition*, EN), pero para que sea segura y eficaz la nutrición parenteral (*parenteral nutrition*, PN), por lo común requiere de la intervención de grupos especializados.

ESTUDIO DEL PACIENTE: Requisitos para el apoyo nutricional especializado

INDICACIONES PARA EL APOYO NUTRICIONAL ESPECIALIZADO. Como mínimo, 15 a 20% de las personas atendidas en unidades de cuidado intensivo muestran signos de malnutrición notable, pero sólo una fracción pequeña se beneficiará del SNS. En el caso de otras, la consunción es un componente inevitable de la enfermedad terminal y el SNS no modificará la evolución del trastorno. La decisión de utilizar dicho apoyo debe basarse en la posibilidad de que al evitar la malnutrición proteinicocalórica (*protein-calorie malnutrition*, PCM) mejorará la posibilidad de recuperación, disminuirán los índices de infección, mejorará la cicatrización o la curación o por lo demás se acortará la permanencia intrahospitalaria. En el caso de ancianos o de sujetos con enfermedades crónicas en que no cabe prever que se produzca una recuperación completa, la decisión de recurrir al apoyo por lo regular se basa en si prolongará la vida y mejorará su calidad. La **figura 73-1** es un algoritmo de la toma de decisiones para saber el momento de utilizar apoyo nutricional especializado.

La primera fase en la decisión de utilizar SNS es analizar las consecuencias nutricionales del propio cuadro patológico. ¿El cuadro o su tratamiento posiblemente deterioren la ingesta y la absorción de alimentos por largo tiempo? Por ejemplo, una persona bien nutrida tolerará unos siete días de inanición, en tanto soportará la respuesta sistémica a la inflamación (*systemic response to inflammation*, SRI). La segunda etapa sería saber si el paciente con anterioridad estaba muy desnutrido, al grado de mostrar deterioro de funciones trascendentales como la cicatrización de heridas y la barrera inmunitaria o el intercambio ventilatorio (cap. 72). El adelgazamiento involuntario mayor de 10% en los seis meses anteriores o una razón peso/talla menor de 90% de la norma, si se acompaña de alguna perturbación funcional, termina por ocasionar PCM notable. La pérdida ponderal mayor de 20% de lo usual o menos de 80% de la norma, equivale a PCM grave. Es importante identificar la presencia o ausencia de SRI, porque la inflamación, las lesiones y la infección incrementan la pérdida de tejido magro. La SRI por lo común tiene efectos fisiopatológicos que influyen en las respuestas nutricionales como la retención de líquidos y la hiperglucemia y deterioran las respuestas anabólicas al aporte nutricional de apoyo.

Una vez que se sabe que el individuo está desnutrido o en peligro de mostrar tal problema, la fase siguiente es decidir si el SNS influirá en forma positiva en su respuesta a la enfermedad. En las etapas terminales de muchas enfermedades crónicas que se acompañan de PCM, en particular la causada por cáncer o cuadros neurológicos terminales, la nutrición no revertirá la PCM ni mejorará la calidad de la vida. El aporte de alimentos y agua es parte de la atención médica básica, pero la administración de nutrientes por sonda o catéter por vía enteral o parenteral, conlleva riesgos y molestias. Sobre tal base habría que recomendar el uso de SNS sólo cuando los posibles beneficios sean mayores que los riesgos, y ello con el consentimiento del paciente. A semejanza de otras medidas de apoyo de la vida, la terapia enteral o parenteral es difícil de interrumpir una vez comenzada. El inicio del apoyo nutricional puede ser adecuado antes de que se conozca el pronóstico final, pero ello no debe ser un obstáculo para que más adelante se interrumpa la técnica. Si conviene evitar o tratar la PCM por medio de SNS, habrá que conocer las necesidades (requerimientos) nutricionales y el método de satisfacerlas (vía). La vía óptima depende del grado de función intestinal y, en cierta forma, de los recursos técnicos disponibles.

El orden cronológico en que se hará el apoyo nutricional se basa en la evaluación del estado preexistente de alimentación, la presencia y magnitud de SRI y la evolución clínica prevista. La SRI se identifica por los signos clínicos corrientes de leucocitosis, taquicardia, taquipnea, incremento o disminución de la temperatura o todo el cuadro de conjunto. El grado de hipoalbuminemia permite conocer la gravedad de la SRI, pero el apoyo nutricional adecuado no restaurará los niveles normales de albúmina en suero hasta que ceda la SRI, a pesar de que se logren beneficios nutricionales con la alimentación satisfactoria.

La SRI se puede clasificar en intensa, moderada o leve. Ejemplos de la primera incluyen septicemia u otros cuadros inflamatorios como pancreatitis que obligan a prestar atención en una unidad de cuidados intensivos (*intensive care unit*, ICU), traumatismos múltiples con una Puntuación de Gravedad de Lesión >20 a 25 o APACHE II (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation* II) >25, lesión craneoencefálica no penetrante, como en la Escala del Coma de Glasgow <8 o quemaduras importantes de tercer grado, que excedan de 40% de la superficie corporal. La SRI moderada comprende infecciones menos graves, lesiones o cuadros inflamatorios como la neumonitis, cirugía mayor, insuficiencia hepática o renal aguda y exacerbaciones de colitis ulcerosa o de enteritis regional que obligan a hospitalización. La PCM se definirá en grados intenso, moderado o mínimo según la relación peso/talla, la pérdida porcentual reciente de peso y el índice de masa corporal. En el **cuadro 73-1** se incluye el índice recién mencionado, en relación con el estado nutricional. El individuo con SRI grave necesita ser alimentado tempranamente, desde los primeros días de su atención, porque es posible que su problema genere un ingreso alimentario espontáneo inadecuado en los siguientes siete días. La SRI moderada, tal como se observa durante el posoperatorio con un ayuno absoluto mayor de cinco días, beneficia de la alimentación adecuada entre los días quinto a séptimo, si la persona inicialmente estaba bien nutrida. En caso de desnutrición profunda, los candidatos para cirugía mayor planeada se beneficiarán de la reposición nutricional en el preoperatorio, durante cinco a siete días. Sin embargo, a menudo es imposible; de ese modo, la alimentación posoperatoria temprana está indicada. En el individuo con SRI y PCM moderados también se obtendrán beneficios de la alimentación más tempana, es decir, en los primeros días.

EFICACIA DEL SNS EN DIFERENTES ENFERMEDADES. Los estudios de eficacia han señalado que el individuo malnutrido que es sometido a operaciones mayores en tórax y abdomen, se beneficia del SNS. Las personas en estado crítico que necesitan atención en ICU, incluidas las que tienen quemaduras mayores y traumatismos graves, sepsis intensa y lesión craneoencefálica

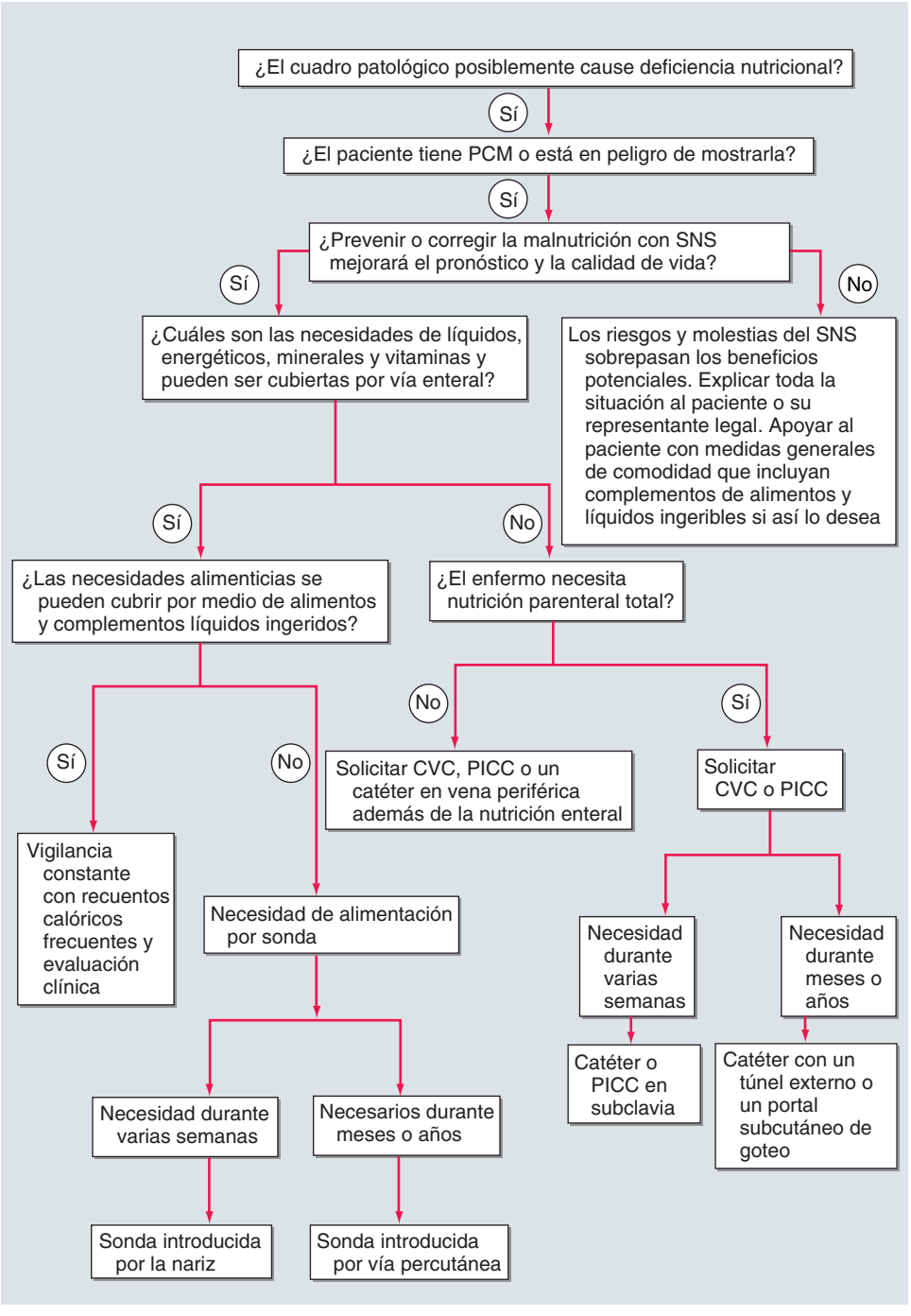

FIGURA 73.1. Algoritmo para implementar el apoyo nutricional especializado (SNS). CVC, catéter venoso central (*central venous catheter*); PICC, catéter central de inserción periférica. (*Con autorización de Lyn Howard, MD.*)

grave, así como pancreatitis profunda [positividad de tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) y de APACHE II >10] beneficiarán de SNS temprano, como lo denota su menor mortalidad y morbilidad. En enfermedades de tipo crítico, emprender SNS en término de 24 h de la lesión o del internamiento en ICU se acompaña de una disminución de casi 50% de la mortalidad. Los individuos con trastornos por acumulación de nitrógeno, como el caso de insuficiencia renal y hepática, tienen una posibilidad mayor de 50% de tener PCM y al menos SRI moderada. Con el uso de SNS se ha observado mejoría en las cifras de morbilidad, que incluyen las de infecciones, encefalopatía, funciones de hígado o riñones y duración de la hospitalización. Las enteropatías inflamatorias, incluida la enfermedad de Crohn en particular, y en menor grado la colitis ulcerosa, suelen producir PCM. En la consulta ambulatoria el SNS en la enfermedad de Crohn mejorará el estado nutricional, la calidad de vida y la posibilidad de remisión. En el caso de una neumopatía en un sujeto en estado crítico, el SNS mejora el estado ventilatorio y en lesiones agudas de pulmón, el empleo de grasas omega 3 como componentes del SNS mejora el intercambio de gases y las dinámicas respiratorias, y aminora la necesidad de ventilación mecánica. El menor peso corporal en caso de neumopatía obstructiva crónica se acompaña de disminución del estado pulmonar funcional y de la capacidad de ejercicio, así como de índices mayores de mortalidad. Sin embargo, son escasas las pruebas convincentes de que el SNS y el enriquecimiento calórico mejoren la nutrición o la función pulmonar. Desde que se dispone de antirretrovíricos muy activos, la PCM también es frecuente en la evolución del cáncer y la enfermedad por VIH, aunque menos en esta última. Cuando surge la PCM como consecuencia del SRI, es poca la posibilidad de que el SNS sea eficaz de manera importante o brinde beneficios. Sin embargo, si la PCM surge como consecuencia de disfunción gastrointestinal, el SNS puede ser eficaz. No se han analizado investigaciones aleatorizadas en el caso de SNS hecho contra la hiperemesis gravídica, pero hay abundantes pruebas clínicas de que mejoran los resultados del embarazo.

RIESGOS Y BENEFICIOS DEL APOYO NUTRICIONAL ESPECIALIZADO. Los riesgos dependen predominantemente de factores del paciente, como estado de alerta, suficiencia de la deglución, vía de administración, problemas primarios ocultos y experiencia del grupo clínico de supervisión. La estrategia más segura y menos costosa es no emprender SNS y prestar atención minuciosa al ingreso por la boca, añadir un complemento líquido ingerible o en algunas situaciones crónicas emplear medicamentos para estimular el apetito. La vigilancia del ingreso de nutrientes por cuantificaciones frecuentes de calorías o selección de una fórmula oral es tarea del nutriólogo.

La alimentación por sonda enteral suele ser necesaria en individuos con anorexia, deficiencias de la deglución o alguna enteropatía. El intestino y los órganos del aparato digestivo vinculados a ellos obtienen 70% de sus nutrientes necesarios directamente del alimento que pasa por su interior. Son en particular importantes para conservar la inmunidad arginina, glutamina, aminoácidos de cadena corta, ácidos grasos omega 3 de cadena larga y nucleótidos presentes en muchas fórmulas de especialidad parenterales. La alimentación enteral también apoya la función intestinal al estimular la corriente visceral, la actividad neuronal, la liberación de anticuerpos de tipo IgA y la secreción de hormonas gastrointestinales que estimulan la actividad trófica de intestinos; los factores mencionados apoyan al yeyunoíleon como una barrera inmunológica contra patógenos intestinales. Por las razones expuestas, es

CUADRO 73-1 ÍNDICE DE MASA CORPORAL (BMI) Y ESTADO NUTRICIONAL

BMI	Estado nutricional
>30 kg/m^2	Obeso
>25-30 kg/m^2	Con sobrepeso
20-25 kg/m^2	Normal
<18.5 kg/m^2	Malnutrición moderada
<16 kg/m^2	Malnutrición intensa
<13 kg/m^2	Letal en varones
<11 kg/m^2	Letal en mujeres

Nota: BMI, índice de masa corporal (*body mass index*).
Con autorización de D Driscoll, B Bistrian: Parenteral and enteral nutrition in the intensive care unit in *Intensive Care Medicine*, R Irwin, J Rippe (eds). Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2003.

importante suministrar alimentos para que pasen a la luz del intestino, incluso cuando se necesita nutrición parenteral, a fin de brindar la mayor parte del apoyo nutricional. La combinación de alimentación enteral, sea por la boca o por un tubo entérico con alimentación parenteral, suele acortar la transición hasta la alimentación enteral completa, que por lo común se utiliza cuando es posible cubrir de esa manera más de la mitad de las cantidades necesarias de nutrientes. Se podrán lograr beneficios notables al aportar, en promedio, la mitad de las necesidades de energéticos durante periodos incluso de 10 días, si se cubren las necesidades de proteínas y otros nutrientes esenciales. En periodos más largos pudiera ser preferible aportar 75 a 80% de las necesidades calóricas y no emprender una alimentación completa, si así se mejora la tolerancia gastrointestinal, el control glucémico y se evita la administración excesiva de líquidos.

El reposo intestinal por empleo de PN constituyó la base del tratamiento de muchos trastornos gastrointestinales graves. Sin embargo, en la actualidad se acepta de modo amplio la utilidad de EN incluso en grados mínimos. La creación de protocolos para facilitar el empleo más amplio de dicha modalidad incluye iniciarla en término de 24 h de estar internado el sujeto en la ICU; el empleo intensivo de la posición de cabeza erecta; los tubos pospilóricos y nasoyeyunales para alimentación; los agentes procinéticos; la aceleración mayor de la velocidad de alimentación; la tolerancia de volúmenes residuales gástricos mayores, y algoritmos a cargo de enfermeras. Por lo común la PN sola se necesita sólo en casos de disfunción intestinal grave por íleo adinámico duradero, obstrucción o pancreatitis hemorrágica profunda. En el sujeto en estado crítico la alimentación adecuada por medio de PN que comienza en las primeras 24 h de la atención mejora las cifras de mortalidad y es más eficaz que la EN tardía. La alimentación temprana del individuo en estado crítico en la ICU se acompaña de una disminución de 50% de la mortalidad, pero también aumenta 50% el peligro de infecciones. Gran parte del incremento de la mortalidad vinculada con PN y EN proviene de la hiperglucemia que puede disminuir significativamente con la aplicación de insulina. Sin embargo, no se ha definido el nivel de glucemia necesario para alcanzar tal objetivo, si es menor de 110 o menor de 150 mg/100 mililitros.

En el comienzo la PN no era muy barata, pero sus componentes suelen ser menos caros que las fórmulas enterales especializadas. La colocación percutánea de un catéter en vena central como la subclavia o la yugular interna con penetración a la vena cava superior se logra de manera directa, por intervención de personal experto y técnicas estériles. Los catéteres introducidos en un vaso central, desde sitios periféricos, también pueden introducirse en el interior de la vena central, pero tal técnica suele ser más adecuada para pacientes que no están en ICU. Los catéteres en vena subclavia o yugular interna pueden ser cambiados sobre una guía de alambre, pero dicha maniobra conlleva un mayor peligro de neumotórax o daño vascular grave. Los catéteres introducidos en un punto periférico están sometidos a fluctuaciones de corriente por la posición, y es imposible cambiarlos sobre una guía. La introducción de una sonda nasogástrica es una técnica sencilla directa, pero muchos sujetos en estado crítico tienen lentitud o torpeza del vaciamiento gástrico, lo cual agrava el peligro de neumonitis por broncoaspiración; tal riesgo disminuye por la alimentación directa en el yeyuno, más allá del ligamento de Treitz, y para ello por lo regular se necesita orientación fluoroscópica o colocación por endoscopia. En individuos en quienes se planean laparotomías o que están en otras situaciones en que quizá necesiten por largo tiempo SNS, es ventajoso colocar una sonda de alimentación yeyunal al momento de la operación.

Mucho SNS se realiza en hospitales, pero algunos pacientes necesitan tal técnica por largo tiempo. Si cuentan con un entorno seguro y voluntad para aprender los métodos de cuidado personal, se puede realizar en el hogar. Los resultados clínicos de personas con graves trastornos intestinales tratadas con PN o EN en el hogar, se resumen en el cuadro 73-2. La PN en el hogar por goteo suele "programarse en forma cíclica" durante toda la noche para que, durante las horas diurnas, haya mayor libertad de acción. Otros aspectos importantes para evaluar el empleo adecuado de PN o EN en el hogar son que el pronóstico exceda de varios meses y que la terapia beneficie la calidad de la vida.

APOYO NUTRICIONAL DE ENFERMEDADES ESPECÍFICAS. El SNS es básicamente una terapia de apoyo y de tipo primario, sólo para tratar o evitar la malnutrición. Algunos trastornos obligan a modificar el apoyo mencionado, por deterioro de órganos o sistemas. Por ejemplo, en enfermedades con acumulación de nitrógeno quizá se necesite aminorar el ingreso de proteínas. Sin embargo, en nefropatías, salvo lapsos breves de días, el ingreso proteínico debe ser similar a los niveles de necesidad, como mínimo de 0.8 g/kg de peso o incluso 1.2 g/kg, en la medida en que el nitrógeno ureico

CUADRO 73-2 RESUMEN DE RESULTADOS DE PACIENTES SOMETIDOS A NUTRICIÓN PARENTERAL Y ENTERAL DOMICILIARIAS (HPEN)

Diagnóstico	Número en el grupo	Edad en años	Supervivencia[a] en la terapia (%)	Estado en la terapia, % al año[b]			Estado en rehabilitación,[c] % en el primer año			Complicaciones[d] por paciente-año	
				Nutrición oral completa	Continuaron en Rx HPEN	Fallecimientos	C	P	M	HPEN	Sujeto que no estuvo sometido a HPEN
Nutrición parenteral domiciliaria											
Enfermedad de Crohn	562	36	96	70	25	2	60	38	2	0.9	1.1
Enteropatía isquémica	331	49	87	27	48	19	53	41	6	1.4	1.1
Dismotilidad	299	45	87	31	44	21	49	39	12	1.3	1.1
Defecto intestinal congénito	172	5	94	42	47	9	63	27	11	2.1	1.0
Hiperemesis gravídica	112	28	100	100	0	0	83	16	1	1.5	3.5
Pancreatitis crónica	156	42	90	82	10	5	60	38	2	1.2	2.5
Enteritis posradiación	145	58	87	28	49	22	42	49	9	0.8	1.1
Obstrucciones por adherencias crónicas	120	53	83	47	34	13	23	68	10	1.7	1.4
Fibrosis quística	51	17	50	38	13	36	24	66	16	0.8	3.7
Cánceres	2 122	44	20	26	8	63	29	57	14	1.1	3.3
SIDA	280	33	10	13	6	73	8	63	29	1.6	3.3
Nutrición enteral domiciliaria											
Trastornos neurológicos de la deglución	1 134	65	55	19	25	48	5	24	71	0.3	0.9
Cáncer	1 644	61	30	30	6	59	21	59	21	0.4	2.7

[a] Los índices de supervivencia de personas durante la terapia son valores al año calculados con el método de tabla de vida; difieren del porcentaje incluido en el apartado de fallecimiento, en el segmento de "Estado en la terapia", porque todos los pacientes con puntos finales identificados fueron considerados en este último índice. La proporción de fallecimientos ocurridos en comparación con los previstos equivale a la Razón de Mortalidad Estándar.

[b] No se incluyen los pacientes que estuvieron de vuelta en el hospital o que cambiaron el tipo de terapia a los 12 meses.

[c] La rehabilitación se ha calificado de completa (C), parcial (P), o mínima (M), en relación con la capacidad del enfermo para conservar la actividad normal propia de su edad.

[d] Las complicaciones incluyen sólo aquellas que culminaron en nueva hospitalización.

Nota: HPEN, nutrición enteral y parenteral domiciliarias (*home parenteral and enteral nutrition*).

Fuente: North American HPEN Registry.

El cuadro fue reproducido con la autorización de Lyn Howard, MD.

sanguíneo no exceda de 100 mg/100 ml. Si es imposible alcanzar tal meta, habrá que pensar en la diálisis o la hemofiltración para lograr una mejor alimentación. En la insuficiencia hepática hay que intentar la administración de 1.2 a 1.4 g/kg hasta el óptimo, que es 1.5 g/kg, en la medida en que no surja encefalopatía por intolerancia a proteínas. De surgir tal complicación, se cuenta con fórmulas que contienen 33 a 50% de aminoácidos de cadena ramificada, a nivel de 1.2 a 1.4 g/kg de peso. Los cardiópatas y muchos individuos sometidos a graves estrés fisiológicos suelen beneficiarse de la restricción de líquidos y de sodio hasta niveles de 1 000 ml de nutrición parenteral total (*total parenteral nutrition*, TPN) y 5 a 20 meq de sodio al día. En personas con PCM grave y crónica caracterizada por enflaquecimiento extremo y consunción tisular hay que emprender poco a poco TPN por cambios profundos como antinatriuresis, antidiuresis y acumulación intracelular de potasio, magnesio y fósforo; ello suele lograrse al limitar inicialmente el ingreso de líquidos a unos 1 000 ml, que contengan sólo cantidades pequeñas de carbohidratos como 10 a 20% de dextrosa, poco sodio y cantidades suficientes de potasio, magnesio y fósforo, con evaluación cuidadosa del estado hidroelectrolítico. No es necesario restringir las proteínas.

DISEÑO DE REGÍMENES INDIVIDUALES

VOLÚMENES NECESARIOS DE LÍQUIDOS

Los volúmenes normales de líquido necesarios cada día comprenden 30 ml/kg de peso corporal de todos los orígenes (soluciones de venoclisis, por sondas o por ingestión) y además de la reposición de pérdidas anormales como la diuresis osmótica, el drenaje nasogástrico, el líquido que mana de una herida o pérdidas por diarrea/orificios artificiales. Cabe calcular o medir las pérdidas de electrólitos y minerales y también habrá que reponerlas **(cuadro 73-3)**. A veces se necesita restringir los líquidos en sujetos que tienen sobrecarga de los mismos y, si el único líquido notable que es expulsado es la orina, es posible limitar los volúmenes introducidos a 1 200 ml/día. En caso de sobrecarga intensa, la solución óptima de PN para administración en vena central es la solución concentrada de 1 L que tiene 7% de aminoácidos cristalinos (70 g) y 21% de dextrosa (210 g) que aporta nitrógeno y glucosa, los cuales son eficaces para el ahorro de proteínas.

Las personas que necesitan PN o EN en instituciones de cuidado intensivo por lo común muestran algún factor de adaptaciones hormonales coexistentes (como mayor secreción de hormona antidiurética, de aldosterona, de insulina, glucagon o cortisol) que originan retención de líquidos e hiperglucemia. El incremento ponderal en la persona en estado crítico, se le someta o no a SNS, invariablemente es consecuencia de la retención de líquidos, porque es mínima la acumulación en tejidos magros en la fase aguda del trastorno. Puede ser difícil eliminar el líquido excesivo, y por ello es más eficaz limitar el ingreso de líquidos para permitir un "equilibrio" entre el ingreso y el egreso.

CANTIDADES DIARIAS DE SUSTANCIAS ENERGÉTICAS

El gasto energético total comprende el consumo de energía en el reposo (66%), además de aquella que se utiliza durante la actividad (33%) (cap. 72). El primer tipo de gasto incluye las calorías necesarias para el metabolismo basal con el sujeto en reposo. El segundo tipo de gasto abarca 25 a 33% del total y el efecto térmico de la alimentación es de 10%, aproximadamente, del gasto energético total. En el sujeto sano con nutrición normal el gasto total es de 30 a 35 kcal/kg de peso. Las enfermedades muy graves (críticas) incrementan el gasto con la persona en reposo, pero sólo personas bien nutridas con la máxima respuesta inflamatoria sistémica, como aquellas que han sufrido graves traumatismos múltiples, quemaduras, lesión craneoencefálica no penetrante o septicemia, tienen gastos totales que alcanzan 40 a 45 kcal/kg. El individuo con enfermedad crónica y pérdida de tejido magro presenta menor gasto basal, e inactividad, que hace que el gasto total sea de 20 a 25 kcal/kg de peso. Aproximadamente 95% de los pacientes de ese tipo necesitan menos de 30 kcal/kg para alcanzar el equilibrio energético. Aportar en promedio la mitad del gasto energético medido, por medio de SNS es, como mínimo, igualmente eficaz para los primeros 10 días de una enfermedad muy grave, y por ello no suele ser necesario en el periodo inicial del SNS la medición real del gasto energético. A pesar de lo mencionado, en personas cuyo estado sigue siendo crítico después de varias semanas, en el individuo con malnutrición profunda, en quienes no son fiables las estimaciones del gasto energético o en personas en las que hay dificultad para su separación de ventiladores, es razonable medir el gasto mencionado e intentar el equilibrio energético por medio de apoyo nutricional especializado.

La resistencia a la insulina se acompaña de mayor gluconeogénesis y menor utilización de glucosa y con ello surge predisposición a la hiperglucemia; tal situación es agravada en personas que reciben carbohidratos de SNS en forma exógena. La normalización de la glucemia por goteo de insulina en individuos en estado crítico a quienes se administra SNS, disminuye la morbilidad y la mortalidad. En personas con malnutrición leve o moderada, un objetivo razonable es obtener apoyo metabólico para mejorar la síntesis de proteínas y conservar la homeostasia metabólica. La nutrición hipocalórica que aporta sólo 1 000 kcal/día y 70 g de proteína, incluso durante 10 días, necesita de volúmenes menores de líquido y aminora la posibilidad de control deficiente de la glucemia. La siguiente etapa en cuanto al contenido calórico puede ser de 20 a 25 kcal/kg, con 1.5 g de proteína/kg según lo permita la situación y la enfermedad, y definitivamente durante la segunda semana del SNS. Los sujetos politraumatizados, con lesiones craneoencefálicas no penetrantes y quemaduras graves, por lo regular tienen gasto calórico mucho mayor, pero son escasas las pruebas de que aportar más de 30 kcal/kg de peso brinde beneficios adicionales, y conlleva el riesgo de hiperglucemia.

En términos generales, la glucosa es un energético tisular esencial, razón por la cual ella y los aminoácidos son introducidos por vía parenteral hasta que se alcanza el nivel de gasto energético en reposo. En ese punto, la adición de grasa es beneficiosa, porque las mayores cantidades de glucosa parenteral estimulan la lipogénesis *de novo* por el hígado, lo cual es un proceso ineficiente energéticamente. Los triglicéridos de cadena larga poliinsaturados constituyen el principal ingrediente de muchas de las emulsiones grasas parenterales y la mayor parte de la grasa en las fórmulas de alimentación enteral. Dichas emulsiones a base de aceites vegetales aportan ácidos grasos esenciales. Las fórmulas enterales contienen grasa que varía de 3% de las calorías y llega incluso a 50% de ellas, en tanto que la grasa parenteral se distribuye en recipientes separados en la forma de emulsiones de 10, 20 y 30% que pueden ser introducidas en goteo por separado o ser mezcladas por el farmacéutico en situaciones controladas, como una mezcla de nutrientes totales o "todo en uno", con glucosa, aminoácidos, lípidos, electrólitos, vitaminas y minerales. La grasa parenteral es necesaria sólo con "requerimientos" energéticos de 3% para cubrir las necesidades de ácidos grasos esenciales, pero si se utiliza una mezcla "todo en uno" que incluya carbohidratos, grasas y proteínas, se aporta 2 a 3% de grasa, con las mezclas de TPN, que representan 20 a 30% de las calorías en forma de grasa, para dar estabilidad a la emulsión. Por separado será mejor no introducir la grasa parenteral con ritmos que rebasen 0.11 g/kg de peso corporal por hora o aproximadamente 100 g en un lapso de 12 h, que equivale a 1 L de grasa parenteral al 10% y 500 ml de grasa parenteral al 20 por ciento.

Diversas fórmulas enterales contienen triglicéridos de cadena mediana que contienen ácidos grasos saturados con longitud de cadena de seis, ocho, 10 o 12 carbonos, porque se absorben en forma preferente. Los aceites de pescados contienen ácidos grasos poliinsaturados de la familia omega 3, que según señalamientos, mejoran la función inmunitaria y aplacan la respuesta inflamatoria. En Europa y Japón, pero no en Estados Unidos, se cuenta con emulsiones parenterales que contienen triglicéridos de cadena mediana, aceite de oliva y aceite de peces.

Los carbohidratos se suministran en la forma de glucosa hidratada que aporta 3.4 kcal/g en fórmulas de PN. En fórmulas enterales tal sustancia es el carbohidrato importante en las llamadas dietas monoméricas; ellas aportan proteínas en la forma de aminoácidos y grasa en cantidades mínimas (3%) para cubrir las necesidades de ácidos grasos esenciales. Las fórmulas monoméricas han sido elaboradas para llevar al nivel óptimo la absorción en el intestino con muy grave deficiencia. Tales fórmulas, a semejanza de las dietas que mejoran la función inmunitaria, son muy caras. En las dietas poliméricas los carbohidratos por lo común están en forma de un polisacárido osmóticamente menos activo; la proteína es de soya o caseína y la grasa aparece en cantidades que van

CUADRO 73-3 VOLÚMENES DE LÍQUIDOS ENTÉRICOS Y SU CONTENIDO DE ELECTRÓLITOS[a]

	Litro/día	Na	K	Cl	HCO_3	H
Ingesta	2-3					
Secreciones entéricas						
Saliva	1-2	15	30	15	50	—
Jugo gástrico	1.5-2	50-70	5-15	90-120	0	70-100
Bilis	0.5-1.5	120-150	5-15	80-120	30-50	—
Jugo pancreático	0.5-1	100-140	10	70-100	60-110	—
Jugo intestinal	1-2	80-140	10-20	80-120	20-40	—

[a] Todos los valores se expresan en meq/litro.
Fuente: con autorización de Lyn Howard, MD, en *Harrison's Principles of Internal Medicine.*

de 25 a 50%. Los pacientes que tienen un intestino de longitud normal toleran satisfactoriamente tales fórmulas, y algunas son aceptables para el consumo oral.

CANTIDADES NECESARIAS DE PROTEÍNAS O AMINOÁCIDOS

El aporte recomendado de proteína en los alimentos es de 0.8 g/kg de peso al día, pero se logran cifras máximas de reposición con 1.5 g/kg en personas malnutridas. En el individuo con una profunda catabolia, dicho nivel mayor lleva al mínimo la pérdida proteínica. En individuos que necesitan SNS en una institución de cuidado intensivo se recomienda como mínimo 1 g/kg de peso, y según lo permita la tolerancia volumétrica, y de riñones e hígado, se puede llegar a 1.5 g/kg. Las fórmulas parenterales y enterales corrientes contienen proteína de alto valor biológico y cubren los aportes necesarios de los ocho aminoácidos esenciales. En situaciones de intolerancia de proteínas como en la insuficiencia renal o hepática hay que pensar en fórmulas con aminoácidos modificados. En la insuficiencia hepática al parecer mejoran el pronóstico las fórmulas enriquecidas con aminoácidos de cadena más ramificada. De manera condicional, los aminoácidos esenciales como la arginina y la glutamina también pudieran brindar algún beneficio en cantidades complementarias.

El balance nitrogenado o equilibrio proteínico es un índice de la eficacia alimentaria de PN o EN. Se le calcula en el supuesto de que el ingreso proteínico es de 6.25, porque las proteínas, en promedio, poseen 16% de nitrógeno (N), a las que se restará el nitrógeno de urea en orina (*urine urea nitrogen*, UUN) de 24 h y se agregarán 4 g de nitrógeno que traduce otras pérdidas de este elemento. En la persona en estado crítico suele alcanzarse un equilibrio negativo mínimo de 2 a 4 g de N/día, con un balance similar apenas positivo en el sujeto en recuperación. Cada gramo de nitrógeno representa, en promedio, 30 g de tejido magro.

CANTIDADES NECESARIAS DE MINERALES Y VITAMINAS

En los **cuadros 73-4**, **73-5** y **73-6** se resumen las cantidades necesarias de electrólitos, vitaminas y oligoelementos en soluciones parenterales. Las modificaciones de electrólitos son necesarias en caso de graves pérdidas por vías gastrointestinales, por drenaje nasogástrico o pérdidas intestinales en caso de fístulas, diarrea o líquido que sale de orificios artificiales (ostomías). Las pérdidas en cuestión también conllevan pérdidas adicionales de calcio, magnesio y cinc. Las pérdidas excesivas en orina o de potasio con el uso de anfotericina o de magnesio, con el cisplatino, o en la insuficiencia renal obligan a hacer ajustes en el equilibrio o balance de sodio, potasio, magnesio, fósforo y acidobásico. El aporte diario de complementos vitamínicos completos en soluciones parenterales y oligoelementos en caso de PN, permite cubrir las necesidades de tales sustancias, siempre que se aporten cantidades adecuadas de fórmulas enterales que los contengan.

NUTRICIÓN PARENTERAL

TÉCNICAS DE GOTEO Y VIGILANCIA DEL PACIENTE

La alimentación parenteral por una vena periférica tiene limitaciones, por factores como osmolalidad y volumen. Las soluciones que contienen más de 3% de aminoácidos y 5% de glucosa (290 kcal/L) casi no son toleradas en venas periféricas. Se puede administrar grasa parenteral (20% para incrementar las calorías aportadas). El volumen total necesario para obtener un ingreso proteínico apenas suficiente de 60 g y 1 680 kcal totales es de 2.5 L. Sin embargo, el peligro de mortalidad y morbilidad extraordinarias por incompatibilidades de sales de calcio y fósforo es máximo con dichos regímenes y con poca glucosa, hipoosmolales. Por lo regular se pretende recurrir a la alimentación parenteral por una vena periférica como complemento de la alimentación por la boca y no es un método óptimo para el sujeto en estado crítico. La nutrición parenteral por vía periférica puede obtener beneficios con la adición de pequeñas cantidades de heparina a razón de 1 000 U/L y el goteo coexistente con grasa parenteral para disminuir la osmolalidad, pero limitantes volumétricas aún frenan la utilidad de esta terapia. Los catéteres centrales introducidos en una vena periférica (*peripherally inserted central catheter,* PICC) se pueden usar por tiempo breve para aportar soluciones parenterales de glucosa concentrada como son 20 a 25% de dextrosa y 4 a 7% de aminoácidos, y al mismo tiempo se evitan algunas de las complicaciones de colocación de un catéter en una gran vena central. Sin embargo, en el caso de los PICC, la corriente puede depender de la posición y es imposible cambiar los tubos sobre una guía, para identificación sistemática de infecciones. Por las razones comentadas, en el sujeto en estado crítico se prefiere un catéter de situación central. La vía de la subclavia es la mejor tolerada y la más fácil de cubrir con apósitos. Es poco probable que la vía yugular origine neumotórax. Es mejor no utilizar la vía femoral, por el mayor peligro de infección del catéter. En el caso de alimentación por mayor tiempo en el hogar, los catéteres dentro de túneles y los portales implantados aminoran el peligro de infección y los pacientes los aceptan de mejor grado. Sin embargo, la colocación de un catéter en un túnel obliga a utilizar un medio aséptico en el quirófano.

Los catéteres y otros tubos están hechos de silástico, poliuretano o cloruro de polivinilo. Los de silástico son menos trombógenos y son muy satisfactorios para colocar dentro de túneles. El poliuretano es mejor si el catéter se usa en forma temporal. Las enfermeras expertas en la higiene y cuidados del catéter se encargarán de cambiar los apósitos con gasa seca a intervalos regulares y así evitar infecciones. La solución de clorohexidina es más eficaz que el alcohol o los compuestos yodados. En el **cuadro 73-7** se indican las medidas de vigilancia adecuadas para personas que reciben nutrición parenteral.

CUADRO 73-4 ADICIONES USUALES DIARIAS DE ELECTRÓLITOS A LA NUTRICIÓN PARENTERAL

Electrólito	Equivalente parenteral del RDA	Ingreso usual
Sodio		1-2 meq/kg, más reposición, pero puede ser incluso de 5 a 40 meq/día
Potasio		40-100 meq/día más reposición de pérdidas inusuales
Cloruro		Según se necesite para lograr el equilibrio acidobásico, pero con el acetato suele ser de 2:1 a 1:1
Acetato		Según se necesita para alcanzar el equilibrio acidobásico
Calcio	10 meq	10-20 meq/día
Magnesio	10 meq	8-16 meq/día
Fósforo	30 mmol	20-40 mmol

Nota: RDA, aporte alimentario recomendado (*recommended dietary allowance*).

CUADRO 73-5 CANTIDADES NECESARIAS DE MULTIVITAMÍNICOS PARENTERALES PARA ADULTOS

Vitamina	Valor revisado recientemente
Vitamina A	3 300 UI
Tiamina (B_1)	6 mg
Riboflavina (B_2)	3.6 mg
Niacina (B_3)	40 mg
Ácido fólico	600 µg
Ácido pantoténico	15 mg
Piridoxina (B_6)	6 mg
Cianocobalamina (B_{12})	5 µg
Biotina	60 µg
Ácido ascórbico (C)	200 mg
Vitamina D	200 UI
Vitamina E	10 UI
Vitamina K[a]	150 µg

[a] Se cuenta con un producto que no contiene vitamina K. Si lo utilizan individuos que no ingieren anticoagulantes, se recomienda el enriquecimiento con la vitamina en cuestión a razón de 2 a 4 mg/semana.

CUADRO 73-6 ENRIQUECIMIENTO CON OLIGOELEMENTOS PARENTERALES PARA ADULTOS[a]

Oligoelemento mineral	Ingreso
Cinc	2.5-4 mg/día, y además 10-15 mg/día por litro de heces o material de drenaje de la ileostomía
Cobre	0.5-1.5 mg/día, con posibilidad de retención en caso de obstrucción de vías biliares
Manganeso	0.1-0.3 mg/día, con posibilidad de retención en la obstrucción de vías biliares
Cromo	10-15 µg/día
Selenio	20-100 µg/día, necesario en caso de PN por largo tiempo y opcional en caso de TPN por lapso breve
Molibdeno	20-120 µg/día, necesario para PN por largo tiempo y opcional en caso de PN por plazo breve
Yodo	75-150 µg/día; necesario para PN por largo tiempo y opcional para PN por lapso breve

[a] Se cuenta con productos comerciales que tienen los primeros cuatro, cinco elementos, e incluso los siete metales, en cantidades recomendadas.
Nota: PN, nutrición parenteral; TPN, nutrición parenteral total.

CUADRO 73-7 VIGILANCIA DEL PACIENTE QUE RECIBE NUTRICIÓN PARENTERAL

Datos clínicos evaluados todos los días

Sensación general de bienestar
Fuerza que se manifiesta al ponerse de pie desde el lecho, caminar, y hacer ejercicios de resistencia según sean apropiados
Signos vitales que incluyen temperatura, presión arterial, pulso y frecuencia respiratoria
Equilibrio de líquidos: peso medido cuando menos varias veces por semana; ingreso de líquidos (parenterales y enterales) en comparación con pérdida de líquidos (por orina, heces, drenaje gástrico, heridas o drenaje de orificios artificiales [ostomías])
Equipo para nutrición parenteral: tubos, bomba, filtro, sonda o catéter, apósitos
Composición de la solución de nutrientes

Métodos de laboratorio diarios

Medición de glucosa en gota de sangre por pinchazo de dedo	Tres veces al día hasta que haya estabilidad
Medición de glucemia, Na, K, Cl, HCO_3, BUN en sangre	Todos los días hasta lograr estabilidad y haya avance completo para seguir con dos veces a la semana
Creatinina, albúmina, PO_4, Ca, Mg, Hb/Hct, WBC en suero	Medición inicial y seguir dos veces por semana
INR	Medición inicial y seguir dos veces por semana
Evaluación de micronutrientes	Según estén indicados

Nota: Hb, hemoglobina; Hct, valor hematócrito; INR, índice internacional normalizado (*international normalized ratio*); WBC, recuento leucocítico (*white blood cell count*); BUN, nitrógeno de urea sanguínea (*blood urea nitrogen*).
Fuente: adaptado con autorización de Lyn Howard, MD, en HPIM, 16e.

COMPLICACIONES

Mecánicas. El personal experto y preparado será el encargado de introducir un catéter en una vena central, por medio de técnicas asépticas y así evitar las principales complicaciones como neumotórax y punción inadvertida de una arteria. Es importante confirmar por medios radiográficos la posición de dicho tubo, de modo que esté en la vena cava superior, en un punto distal a la desembocadura de la vena yugular o subclavia y no directamente contra la pared del vaso. La trombosis por la presencia del catéter a veces surge en el sitio de entrada de la vena y llega a rodear el catéter. La infección en dicho tubo predispone a la trombosis y también la respuesta inflamatoria sistémica. La adición de 6 000 U de heparina en la fórmula parenteral diaria en personas hospitalizadas que tienen catéteres temporales aminorará el peligro de la formación de una "vaina" de fibrina y también la infección del catéter. Los catéteres temporales en los cuales se forma un trombo deben ser extraídos y, con base en los signos clínicos, se emprenderá tratamiento con anticoagulantes. Cabe considerar la administración de trombolíticos en individuos con catéteres permanentes, lo cual depende de la facilidad de recolocación y la presencia de otros sitios de acceso venoso razonablemente aceptables. La administración de 1 mg de warfarina/día, que es una dosis pequeña, disminuye el peligro de trombosis en el caso de catéteres a permanencia utilizados en PN en el hogar, pero a veces se necesitan dosis completas de anticoagulantes en individuos que muestran trombosis repetitivas por dichos tubos a permanencia. Una orden reciente de la *Food and Drug Administration* en Estados Unidos indica que hay que cambiar la fórmula de multivitamínicos parenterales de modo que se incluya vitamina K en dosis de 150 μg/día, y quizá ello modifique la eficacia de la administración de dosis bajas de dicho anticoagulante. No hay ninguna "versión de vitamina K" para individuos que reciben tal terapia. Puede surgir oclusión mecánica del catéter y también hacer el mismo efecto la fibrina en su extremo, o el depósito de grasas, minerales o fármacos en el interior del tubo. Las oclusiones en cuestión se pueden superar con dosis bajas de alteplasa contra la fibrina, con alcohol al 70% de depósito, para eliminar la grasa, o con ácido clorhídrico al 0.1 *N* contra los precipitados de minerales, y también en el caso de fármacos, el uso de ácido clorhídrico al 0.1 *N* o hidróxido de sodio al 0.1 *N* según su pH.

Problemas metabólicos. Los problemas más frecuentes en el caso de PN son la sobrecarga de líquidos y la hiperglucemia (cuadro 73-8). Las soluciones glucosadas hipertónicas estimulan un nivel de insulina mucho mayor que el consumo de alimentos por la boca. La insulina es una hormona antinatriurética y antidiurética potente, razón por la cual la hiperinsulinemia permite la retención de sodio y líquidos. En caso de no haber pérdidas por vías gastrointestinales ni disfunción renal, es posible que surja retención neta de líquidos si el ingreso total de ellos rebasa los 2 000 ml/día. Se necesita la medición muy precisa y seriada del peso corporal y también del ingreso y egreso de líquidos, para evitar tal complicación. En caso de no haber deficiencia renal notable es posible que el contenido de sodio de la orina sea <10 meq/L. El aporte de sodio en cantidades limitadas como 40 meq/día y el empleo de glucosa y grasa en la mezcla de PN para disminuir el nivel de glucosa y sodio totales, permitirá aminorar la retención de líquido. El mayor nivel de insulina también incrementa el transporte intracelular de potasio, magnesio y fósforo que puede desencadenar un peligroso síndrome de realimentación, si el contenido de glucosa total de la solución de PN se incrementa con demasiada rapidez en sujetos con grave malnutrición. Por lo común es mejor comenzar con menos de 200 g de glucosa/día en la PN para valorar la tolerancia a dicho carbohidrato. Se puede agregar insulina simple a las fórmulas de PN para lograr el control de la glucemia, y aumentar las dosis de la insulina en forma proporcional conforme se incrementa la cantidad de glucosa. Por norma general, los sujetos con diabetes insulinodependiente necesitan en promedio el doble de las dosis usuales de insulina diarias (en hogar) cuando reciben TPN en niveles de 20 a 25 kcal/kg, más bien como consecuencia de la administración parenteral de glucosa y moderada pérdida de insulina en el recipiente de TPN. En una estimación aproximada, cabe aportar cantidades de insulina en proporción semejante a

CUADRO 73-8 ALGUNAS PERTURBACIONES METABÓLICAS Y SU CORRECCIÓN

Perturbación	Causa	Acción correctora con PN
Hiponatriemia	Incremento del agua corporal total o disminución del sodio corporal total	Disminución del agua libre o incremento de sodio
Hipernatriemia	Suele darse por exceso de líquido isotónico o hipertónico, seguido de la administración de diuréticos con eliminación de agua libre; también se observa a veces en la deshidratación y con natriemia normal	Incremento del agua libre para lograr un equilibrio positivo neto que conserve el equilibrio de sodio y cloruro
Hipopotasiemia	Ingreso inadecuado en relación con las necesidades	Utilizar complementos
	Diuresis excesiva, disfunción tubular	Utilizar complementos
	Deficiencia de magnesio	Incrementar el magnesio de PN
	Alcalosis metabólica	Corregir la alcalosis
	Hiperinsulinemia	Conservar constante la PN y aumentar el potasio
Hiperpotasiemia	Aporte excesivo	Disminuir complemento
	Acidosis metabólica	Valorar la alcalosis, tratar con acetato de PN y disminuir el potasio
	Deterioro renal	Evaluar al paciente y ajustar PN, según esté indicado
Hipocalciemia	Respuesta recíproca a la reposición de fósforo	Incrementar el calcio
	Efecto de enfermedad crítica	Incrementar el calcio
	Malabsorción intensa	Enriquecer con calcio
Hipercalciemia	Administración excesiva o patológica (cáncer, hiperparatiroidismo)	Disminuir o eliminar el calcio
Hipomagnesiemia	Mayores necesidades por uso de diuréticos, por alcoholismo, malabsorción o malnutrición	Enriquecer con magnesio
	Enfermedades críticas	Enriquecer con magnesio
Hipofosfatemia	Ingreso inadecuado en relación con necesidades vinculadas con malnutrición o consumo de alcohol	Enriquecer con fósforo
	Mayor ingreso de calcio	Utilizar complementos
Hiperfosfatemia	Administración excesiva o empeoramiento de la función renal	Disminuir el fósforo
Hiperazoemia	Solución excesiva con aminoácidos (en goteo) o empeoramiento de la función renal	Disminuir el nivel de aminoácidos, pero considerar la terapia de reposición renal si no se puede aportar 1 g de proteína/kg de peso durante largo tiempo

Nota: PN, nutrición parenteral.

la cantidad de elementos calóricos aportados en la TPN en relación con la alimentación completa, y colocar insulina en la fórmula de TPN. Se puede suministrar insulina simple por vía subcutánea para mejorar el control de la glucosa, tal como se evalúa por mediciones de la glucemia cada 6 h. Se puede agregar a la orden del día siguiente en promedio dos terceras partes de la cantidad total para 24 h, y aplicar complementos de la insulina por vía subcutánea según sean necesarios. Se incrementará la concentración de las soluciones de TPN cuando se logre un control razonable de la glucemia y la dosis de insulina se ajustará en forma proporcional a las calorías adicionadas en la forma de glucosa y aminoácidos. Las reglas anteriores son generales y de tipo conservador. Ante la trascendencia adversa de la hiperglucemia puede ser necesario seguir utilizando en forma continua insulina en goteo separado, con un protocolo corriente para establecer control inicialmente. Una vez logrado el control, la dosis mencionada de insulina se puede agregar a la fórmula de PN. El desequilibrio acidobásico es también común durante el uso de PN. Las fórmulas de aminoácidos son "neutras", pero los sujetos en estado crítico fácilmente presentan acidosis metabólica a menudo por deficiencias en túbulos renales. El problema se puede abordar por el empleo de sales de acetato de sodio y potasio en la fórmula de PN. Será mejor no utilizar sales de bicarbonato, porque no son compatibles con las fórmulas de TPN. El drenaje nasogástrico origina alcalosis hipoclorémica que se puede corregir si se presta atención al balance de cloruro. En ocasiones se necesita ácido clorhídrico para una respuesta más rápida o si el uso de diuréticos disminuye la posibilidad de administrar cloruro de sodio en cantidades sustanciales. Se puede colocar en la fórmula PN sin grasa, incluso 100 meq/L o incluso 150 meq de ácido clorhídrico al día.

Infecciones. Las infecciones en el catéter en una vena central rara vez aparecen en las primeras 72 h. El incremento térmico en ese lapso por lo común proviene de infección en otros sitios o de otra causa. La fiebre que surge durante PN puede ser tratada al revisar el sitio en que está el catéter, y si tiene aspecto limpio, debe ser cambiado sobre una guía y obtenerse muestras para cultivo de todo y de su punta. Si los cultivos son negativos, como ocurre la mayor parte de las veces, se podrá seguir usando el catéter nuevo. De haber positividad, es decir, presencia de una bacteria relativamente no patógena como *Staphylococcus epidermidis*, se pensará en un nuevo cambio sobre la guía y repetir la toma de material de cultivo o colocar de nuevo el catéter, según las circunstancias clínicas. Si en los cultivos se identifican bacterias más patógenas u hongos como *Candida albicans,* será mejor introducir un nuevo catéter en un sitio distinto. La antibioticoterapia depende de una decisión clínica, pero la identificación de *C. albicans* en un cultivo de sangre de una persona sometida a PN debe ser tratada siempre, porque pueden ser muy graves las consecuencias de no emprender tratamiento.

Las infecciones en el catéter se llevan al mínimo al utilizar el catéter para alimentación sólo para PN, sin extraer muestras de sangre ni administrar fármacos por él. Las infecciones en el catéter central son una complicación grave, con una mortalidad atribuida de 12 a 25%. Las que ocurren en venas centrales, en un tubo destinado a la alimentación, deben surgir con una frecuencia menor de tres por 1 000 catéteres al día. La infección de catéteres para PN en el hogar, puede ser tratada a través del catéter sin extraerlo, particularmente si el microorganismo patógeno es *S. epidermidis.* Las posibilidades de erradicación del microorganismo mejoran al eliminar la biocapa o la vaina de fibrina, por tratamiento local del tubo con alteplasa a permanencia. La terapia de enclaustramiento ("de llave") de antibióticos con elevadas concentraciones de éstos, con heparina añadida o sin ella, además de la terapia sistémica, puede mejorar la eficacia. La septicemia con hipotensión será un elemento que acelere la eliminación del catéter, sea en casos de PN temporal o permanente.

NUTRICIÓN ENTERAL

COLOCACIÓN DE LA SONDA Y VIGILANCIA DEL PACIENTE

En el cuadro 73-9 se incluyen los tipos de tubos o sondas para alimentación enteral, métodos de introducción y usos clínicos, así como sus posibles complicaciones. En el cuadro 73-10 se señalan los tipos de fórmulas para tal fin. Los individuos que reciben nutrición enteral (EN) están expuestos a las mismas complicaciones metabólicas que quienes son sometidos a PN y hay que vigilarlos en la misma forma. La nutrición enteral puede originar problemas similares, aunque no del mismo grado, porque la respuesta insulínica a EN es aproximadamente la mitad de la que surge con la nutrición parenteral. Las fórmulas enterales tienen composiciones fijas de electrólitos, por lo regular con cantidades pequeñas de sodio y un poco mayores de potasio. Con EN es posible llevar las perturbaciones acidobásicas a niveles menores. Las sales de acetato se pueden agregar a la fórmula para tratar la acidosis metabólica crónica. También se puede agregar cloruro de calcio para combatir la acidosis metabólica crónica leve. Los fármacos y otros aditivos de las fórmulas enterales pueden obturar los tubos (p. ej., el cloruro de calcio puede interactuar con fórmulas que tienen caseína como base y originar caseinato cálcico insoluble) y aminorar la eficacia de algunos medicamentos (como la fenilhidantoína). Las sondas de calibre pequeño se pueden desplazar fácilmente y por tal razón habrá que corroborar la posición de las mismas a intervalos, al aspirar y medir el pH del líquido intestinal (menos de cuatro puntos en el estómago; más de seis puntos en el yeyuno).

COMPLICACIONES

Broncoaspiración. El sujeto debilitado con deficiente vaciamiento gástrico y deterioro de sus reflejos de deglución y tusígeno, está expuesto al peligro de broncoaspiración, situación particularmente frecuente en los unidos a un

CUADRO 73-9 TUBOS (SONDAS) PARA ALIMENTACIÓN ENTERAL

Tipo/técnica de introducción	Usos clínicos	Complicaciones posibles
Sonda nasogástrica		
Medición externa: abarca la fosa nasal, el oído, el apéndice xifoides del esternón; el tubo se endurece con agua helada o al introducir el estilete; la posición se verifica al inyectar aire y auscultar, o por rayos X	Situación clínica a corto plazo (semanas) o periodos más largos con introducción intermitente; facilita la introducción "directa y rápida" (bolo), pero el sujeto tolera mejor el goteo continuo con bomba	Broncoaspiración; úlceras de tejidos basales y esofágicos que culminan en estenosis
Sonda nasoduodenal		
Medición externa: fosa nasal, oreja, espina iliaca anterosuperior; el tubo se endurece al introducir el estilete y pasarlo por el píloro bajo control fluoroscópico o con un asa endoscópica	Solución clínica a corto plazo en que hay disminución del vaciamiento gástrico o se sospecha una fuga proximal; necesita del goteo continuo con bomba	Retroceso espontáneo al interior del estómago (la posición se verifica al aspirar el contenido y medir pH >6); es común la diarrea; pueden ser útiles las fórmulas que contienen fibra vegetal
Sonda de gastrostomía		
Colocación percutánea por endoscopia, medios radiológicos o cirugía; una vez hecha la abertura se puede convertir en un "botón" gástrico	Situaciones clínicas a largo plazo, trastornos de la deglución o menor absorción por intestino delgado que obliga a goteo continuo	Broncoaspiración; irritación alrededor del sitio de salida del tubo; fuga peritoneal; migración del balón y obstrucción del píloro
Sonda de yeyunostomía		
La colocación percutánea se hace por endoscopia o un medio radiológico a través del píloro o por endoscopia o cirugía directamente en el yeyuno	Situaciones clínicas a largo plazo en que hay perturbación del vaciamiento gástrico; en este caso se necesita goteo continuo con bomba; la colocación por endoscopia directa (PEJ) es la más cómoda para el paciente	Obturación o desplazamiento del tubo; fístula yeyunal si se utiliza un tubo de grueso calibre; diarrea por vaciamiento demasiado rápido (*dumping*); irritación de la sutura de fijación quirúrgica
Sonda de gastroyeyunostomía combinada		
Colocación percutánea por métodos endoscópicos, radiológicos o quirúrgicos; porción intragástrica para aspiración continua o intermitente; porción yeyunal para la introducción enteral de alimentos	Se usa en sujetos en que hay trastorno del vaciamiento gástrico y están expuestos al elevado peligro de broncoaspiración o individuos con pancreatitis aguda o fugas proximales	Obturación, en particular en el caso de la sonda yeyunal fina

Nota: todas las sondas finas tienen el problema de la obturación, especialmente si se utilizan para la introducción de fármacos triturados. En pacientes sometidos largo tiempo a alimentación enteral habrá que intercambiar los tubos de gastrostomía y yeyunostomía por el "botón" de bajo perfil una vez consolidado el orificio.
Fuente: con autorización de *Harrison's Principles of Internal Medicine,* 16e, por Lyn Howard, MD.

CUADRO 73-10 FÓRMULAS ENTERALES

Características de su composición	Indicaciones clínicas
Fórmula enteral estándar	
1. Productos alimenticios completos (+)[a] a. Densidad calórica, 1 kcal/ml b. Proteína alrededor de 14% de calorías, caseinatos, soya y lactalbúmina c. Carbohidratos casi 60% de calorías, almidón de maíz hidrolizado, maltodextrina, sacarosa d. Grasa aproximadamente 30% de calorías, aceites de maíz, soya o girasol e. Ingesta diaria recomendada de todas las vitaminas y minerales en caso de suministrar más de 1 500 kcal/día f. Osmolalidad (mosmol/kg): casi 300	Adecuada para muchos pacientes que se alimentan por sonda; algunas de las fórmulas se pueden ingerir
Fórmulas enterales modificadas	
1. Densidad calórica, 1.5-2 kcal/ml (+)	Pacientes con restricción de líquidos
2. a. Proteína abundante casi 20-25% de proteínas (+)	Pacientes en estado crítico
b. Proteína hidrolizada hasta obtener péptidos pequeños (+)	Disminución de la absorción
c. ↑ Arginina, glutamina, nucleótidos y ácidos grasos omega 3 (+++)	Dietas que refuerzan la inmunidad
d. ↑ Aminoácidos de cadena ramificada; ↓ aminoácidos aromáticos (+++)	Sujetos en insuficiencia hepática que no toleran 0.8 g de proteína/kg
e. Poca proteína de alto valor biológico	Sujeto en insuficiencia renal durante lapsos breves, si está en estado crítico
3. a. Poca grasa, sustitución parcial por MCT (+)	Malabsorción de grasas
b. ↑ Grasa >40% de calorías (++)	Insuficiencia pulmonar con retención de CO_2, al recibir el sujeto la fórmula estándar; utilidad limitada
c. ↑ Grasa de MUFA (++)	Mejoría en el control del índice glucémico en diabetes
d. ↑ Grasa obtenida de omega 3 y ↓ omega 6 ácido linoleico (+++)	Mejoría en la ventilación en ARDS
4. Fibra aportada en la forma de polisacárido de soya (+)	Mejor efecto laxante

Costo: +, barato; ++, moderadamente caro; +++, muy caro.
Nota: ARDS, síndrome de dificultad respiratoria aguda (*acute respiratory distress syndrome*); MCT, triglicérido de cadena media (*medium-chain triglyceride*); MUFA, ácidos grasos monoinsaturados (*monounsaturated fatty acids*); omega 3 y omega 6, grasa poliinsaturada con el primer enlace doble en el carbono 3 (aceites de pescados) o en el carbono 6 (aceites vegetales).
Fuente: con permiso de *Harrison's Principles of Internal Medicine,* 16e, por Lyn Howard, MD.

ventilador mecánico. La aspiración traqueal induce tos y regurgitación gástrica y los manguitos en la sonda endotraqueal o en la de traqueostomía rara vez protegen contra ella (broncoaspiración). Las medidas preventivas incluyen elevar la cabecera del lecho a 30°, el uso de algoritmos para control por la enfermera de la evolución progresiva de las fórmulas, la combinación de alimentación enteral y parenteral y el uso de sondas más allá del ligamento de Treitz. La alimentación por sonda no debe interrumpirse en caso de que el volumen gástrico residual sea menor de 300 ml, salvo que existan otros signos de intolerancia gastrointestinal como náusea, vómitos o distensión abdominal. La alimentación continua con bomba es tolerada mejor a nivel intragástrico y es esencial para introducir alimentos al yeyuno. En el caso de alimentación yeyunal no se valoran los volúmenes residuales sino habrá que vigilar al paciente en busca de dolor y distensión del abdomen.

Diarrea. La alimentación enteral suele ocasionar diarrea, en particular si hay deterioro de la función intestinal por la enfermedad o fármacos, concretamente antibióticos de amplio espectro. La diarrea se controla por el empleo de una fórmula con fibra vegetal, en goteo continuo o al agregar un antidiarreico a la fórmula alimenticia. Sin embargo, hay que descartar antes del uso de antidiarreicos la presencia de *Clostridium difficile*, causa frecuente de diarrea en sujetos que reciben alimentos por tubo. Los bloqueadores de receptores H2 también son útiles para disminuir la cantidad neta de líquido que llega al colon. La diarrea que surge con la alimentación enteral no denota obligadamente absorción inadecuada de nutrientes, salvo agua y electrólitos. El yeyuno absorbe particularmente aminoácidos y glucosa, excepto en caso de que dicho órgano tenga un ataque grave o su longitud sea mínima. Los nutrientes luminales ejercen efectos tróficos en la mucosa intestinal, y suele ser adecuado persistir en el uso de alimentación por sonda, a pesar de la diarrea, incluso si ello obliga a administrar complementos de líquidos parenterales.

AGRADECIMIENTO

Los autores agradecen las contribuciones del Dr. Lyn Howard, quien escribió las primeras versiones en HPIM, y al material de este capítulo.

LECTURAS ADICIONALES

AUGUST D et al: Evidence-based approach to optimal management of HPEN access. J Parenter Enteral Nutr 30:S5, 2006

BISTRIAN B, MCCOWEN K: Nutritional support in the adult intensive care unit: Key controversies. Crit Care Med 34:1525, 2006

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION: Reduction in central line—associated bloodstream infections among patients in intensive care units—Pennsylvania, April 2001–March 2005. MMWR 54:1013, 2005

DEBAVEYE Y, VAN DEN BERGHE G: Risks and benefits of nutritional support during critical illness. Annu Rev Nutr 26:513, 2006

KORETZ RL et al: Does enteral nutrition affect clinical outcome? A systematic review of the randomized trials. Am J Gastroenterol 102(2):412, 2007

MILNE A et al: Meta-analysis: Protein and energy supplementation in older people. Ann Intern Med 144:37, 2006

PLANK LD, HILL GL: Energy balance in critical illness. Proc Nutr Soc 62: 545, 2003

SIMPSON F, DOIG GS: Parenteral vs. enteral nutrition in the critically ill patient: A meta-analysis of trials using the intention to treat principle. Intensive Care Med 31:12, 2005

VAN DEN BERGHE G et al: Intensive insulin therapy in the critically ill patients. N Engl J Med 345:1359, 2001

74 Biología de la obesidad

Jeffrey S. Flier, Eleftheria Maratos-Flier

En un mundo en el que el suministro de alimentos no es constante, la capacidad de almacenar la energía excedente a la destinada a un uso inmediato resulta esencial para la supervivencia. Los adipocitos, presentes en múltiples depósitos de tejido adiposo, están adaptados para almacenar con eficacia el exceso de energía en forma de triglicéridos y, cuando sea necesario, liberar estos depósitos como ácidos grasos libres que pueden ser utilizados en otros lugares. Este sistema fisiológico, regulado a través de vías endocrinas y nerviosas, permite al ser humano sobrevivir a la inanición incluso durante varios meses. Sin embargo, cuando los nutrientes son abundantes y la forma de vida es sedentaria, y con la importante influencia del trasfondo genético, este sistema incrementa los depósitos de energía del tejido adiposo, con consecuencias adversas para la salud.

DEFINICIÓN Y MEDICIÓN

La *obesidad* es un estado de exceso de masa de tejido adiposo. Aunque considerada como equivalente al aumento de peso corporal, no siempre es necesariamente así, ya que muchas personas sin exceso de grasa pero con una gran cantidad de masa muscular podrían tener sobrepeso según las normas arbitrarias establecidas. El peso corporal sigue una distribución continua en las poblaciones, por lo que la distinción médicamente relevante entre personas delgadas y obesas es algo arbitraria. Por ello, la mejor forma de definir la obesidad es a través de su relación con la morbilidad o la mortalidad.

Aunque no es una medida directa de adiposidad, el método más utilizado para calibrar la obesidad es el *índice de masa corporal* (*body mass index,* BMI), que es igual al peso/talla^2 (expresado en kg/m^2) **(fig. 74-1)**. Otras formas de cuantificar la obesidad son la antropometría (grosor del pliegue cutáneo), la densitometría (peso bajo el agua), la tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) o la resonancia magnética (*magnetic resonance imaging,* MRI), y la impedancia eléctrica. Según los datos de las *Metropolitan Life Tables,* los BMI del punto medio de todas las tallas y estructuras corporales de los varones y mujeres oscilan entre 19 y 26 kg/m^2; para un BMI similar, las

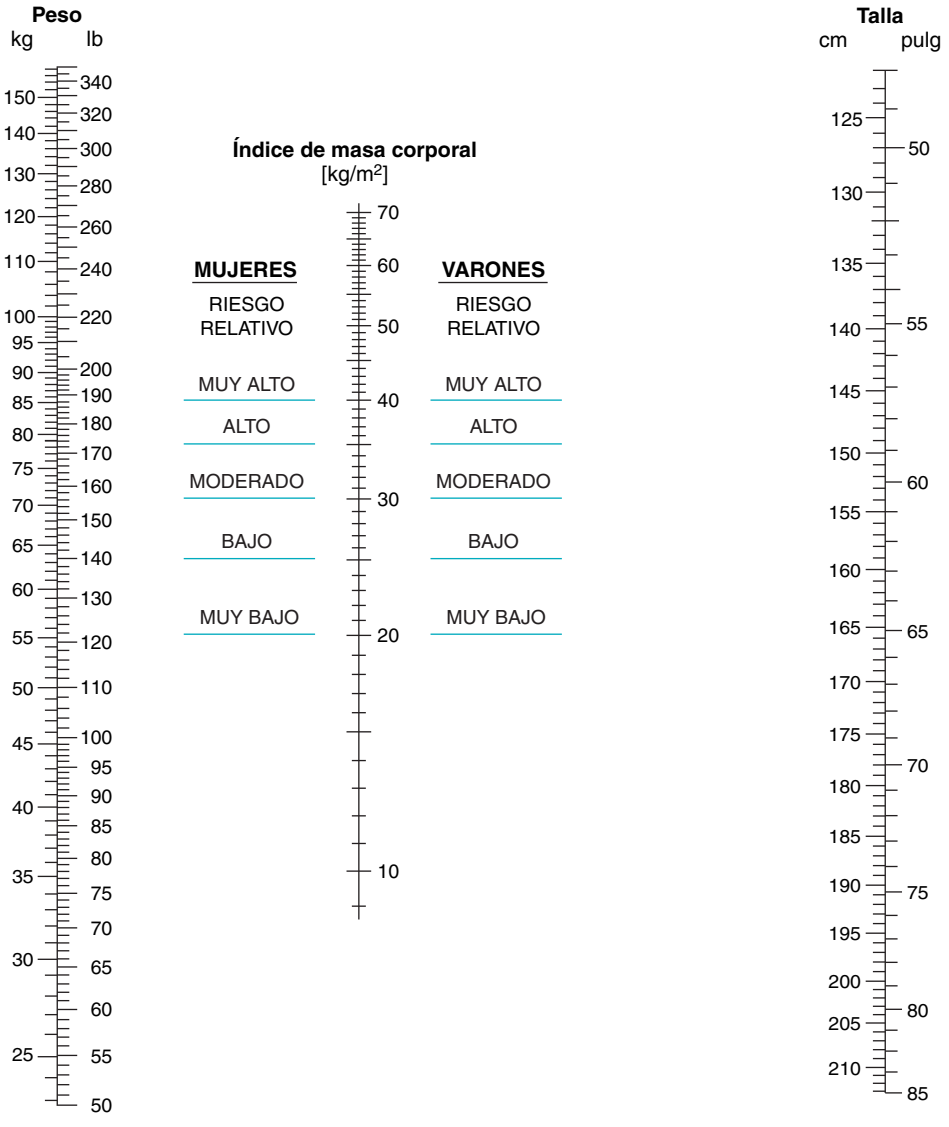

FIGURA 74-1. Nomograma para estimar el índice de masa corporal. Para utilizar este recurso debe colocarse una regla u otro instrumento rectilíneo entre el peso corporal (sin ropa), en kilogramos o libras, situado en la parte izquierda, y la talla (sin zapatos), en centímetros o pulgadas, situada al lado derecho. El índice de masa corporal se lee desde el centro de la escala y se expresa en unidades métricas. (*Copyright 1979, George A. Bray, M.D., con autorización.*)

mujeres tienen más grasa corporal que los varones. A partir de datos inequívocos de morbilidad importante, el BMI más utilizado como umbral de obesidad para varones y mujeres es igual a 30. Los estudios epidemiológicos a gran escala indican que la morbilidad por todas las causas, de tipo metabólico y de tipo cardiovascular, comienza a aumentar (aunque a ritmo lento) cuando el BMI alcanza la cifra de 25 o más, lo que sugiere que el límite para la obesidad debería rebajarse. La mayoría de los autores utilizan el término *sobrepeso* (en lugar de obesidad) para referirse a las personas con BMI situados entre 25 y 30. Debe considerarse que los BMI de 25 a 30 son de importancia médica y que merecen una intervención terapéutica, ante todo en presencia de factores de riesgo en los que influya la obesidad, como la hipertensión o la intolerancia a la glucosa.

La distribución del tejido adiposo en los distintos depósitos anatómicos también es importante en relación con la morbilidad. En especial, la grasa intraabdominal y subcutánea abdominal tiene mayor valor, a este respecto, que la grasa subcutánea de las nalgas y las extremidades inferiores. La forma más fácil de distinguirlas es determinando el índice cintura:cadera, que resulta anormal con cifras >0.9 en la mujer y >1.0 en el varón. Muchas de las consecuencias más importantes de la obesidad, como la resistencia a la insulina, la diabetes, la hipertensión y la hiperlipidemia, así como el hiperandrogenismo en la mujer, guardan una relación más estrecha con la grasa intraabdominal, con la grasa de la parte superior del cuerpo, o con ambas localizaciones, que con la adiposidad global (cap. 236). No se conoce con exactitud el mecanismo que justifica esta asociación, aunque puede estar relacionado con el hecho de que los adipocitos intraabdominales tienen mayor actividad lipolítica que los de los otros depósitos. La liberación de ácidos grasos libres hacia la circulación porta ejerce acciones metabólicas adversas, ante todo en el hígado. Un terreno que se investiga activamente es el de determinar si las adipocinas y las citocinas secretadas por adipocitos viscerales intervienen en forma adicional en las complicaciones generalizadas de la obesidad.

PREVALENCIA

Los datos de sondeos llevados a cabo en Estados Unidos, a saber, las *National Health and Nutrition Examination Surveys* (NHANES), indican que el porcentaje de adultos estadounidenses con obesidad (BMI >30) ha aumentado de 14.5 (entre 1976 y 1980) a 30.5% (entre 1999 y 2000). En esos mismos años se detectó sobrepeso (definido como BMI >25) hasta en 64% de adultos estadounidenses de 20 años o mayores. La obesidad extrema (BMI ≥40) ha aumentado en frecuencia y ahora afecta a 4.7% de la población. Ha despertado enorme interés y preocupación la prevalencia creciente de obesidad médicamente importante. La obesidad es mucho más frecuente en mujeres y personas pobres; la prevalencia en niños aumenta cada día a un ritmo impresionante.

REGULACIÓN FISIOLÓGICA DEL BALANCE ENERGÉTICO

Pruebas convincentes indican que la regulación del peso corporal depende tanto de factores endocrinos como nerviosos que, en último término, influyen en los brazos efectores de la ingesta y el consumo de energía. Este complejo sistema regulador resulta necesario porque incluso desequilibrios pequeños entre la ingesta y el consumo de energía terminan por tener importantes efectos en el peso corporal. Por ejemplo, un desequilibrio positivo de 0.3% durante 30 años daría lugar a un aumento de peso de 9 kg. Esta regulación fina del equilibrio energético no puede evaluarse fácilmente por el simple recuento de calorías en relación con la actividad física. Más bien, la regulación o la disregulación del peso corporal dependen de una interrelación compleja de señales hormonales y nerviosas. Las alteraciones del peso estable mediante la sobrealimentación forzada o la privación de alimentos inducen cambios fisiológicos destinados a oponerse a estas perturbaciones: con la pérdida de peso, el apetito aumenta y el gasto de energía disminuye; en la sobrealimentación, el apetito disminuye y el gasto energético aumenta. Sin embargo, este último mecanismo compensador suele fracasar, lo que permite el desarrollo de la obesidad cuando los alimentos son abundantes y la actividad física es limitada. Un regulador importante de estas respuestas adaptativas es la hormona derivada de los adipocitos, la leptina, que actúa a través de circuitos encefálicos (ante todo en el hipotálamo), influyendo en el apetito, el gasto energético y la función neuroendocrina (véase más adelante en el presente capítulo).

El *apetito* depende de muchos factores que son integrados en el encéfalo, ante todo en el hipotálamo (fig. 74-2). Las señales que alcanzan el centro hipotalámico consisten en impulsos nerviosos aferentes, hormonas y metabolitos. Las aferencias vagales son especialmente importantes, ya que llevan la información procedente de las vísceras, como por ejemplo, la distensión del aparato digestivo. Las señales hormonales incluyen las de leptina, insulina, cortisol y péptidos intestinales; entre estos últimos están la grelina, sintetizada en el estómago, que estimula el comer, y el péptido YY (PYY) y la colecistocinina, elaboradas en el intestino delgado, que envían señales al encéfalo por la acción directa en los centros de control hipotalámicos, a través del nervio neumogástrico o por ambos mecanismos. Los metabolitos, entre ellos la glucosa, pueden influir en el apetito, como lo demuestra el efecto de la hipoglucemia, que provoca sensación de hambre; sin embargo, en condiciones normales, la glucosa no es un factor importante en la regulación del apetito. Esas diversas señales hormonales, metabólicas y nerviosas influyen en la expresión y liberación de distintos péptidos hipotalámicos [p. ej., el neuropéptido Y (NPY), el péptido relacionado con Agouti (*Agouti-related peptide*, AgRP), la hormona estimuladora de los melanocitos alfa (*alpha melanocyte-stimulating hormone*, α-MSH)

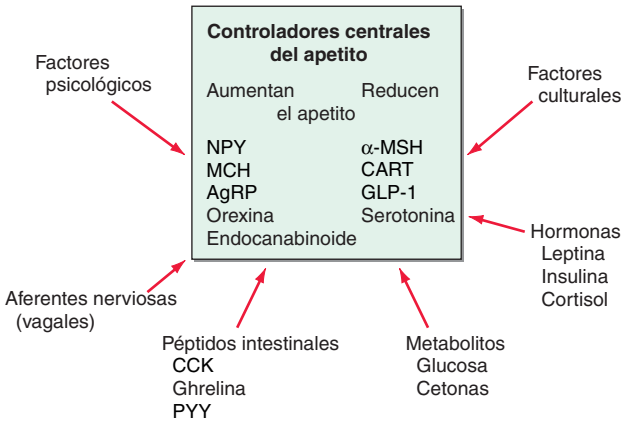

FIGURA 74-2. Factores que regulan el apetito por medio de efectos en los circuitos nerviosos centrales. Se indican algunos factores que aumentan o reducen el apetito. NPY, neuropéptido Y; MCH, hormona concentradora de melanina; AgRP, péptido relacionado con Agouti; MSH, hormona estimuladora de los melanocitos; CART, transcrito relacionado con la cocaína y la anfetamina (*cocaine-and amphetamine-related transcript*); GLP-1, péptido 1 relacionado con el glucagon (*glucagon-related peptide-1*); CCK, colecistocinina (*cholecystokinin*).

y la hormona concentradora de melanina (*melanin-concentrating hormone*, MCH)], integrados con las vías de señalización serotoninérgicas, catecolaminérgicas, canabinoides y de los opiáceos (véase más adelante en el presente capítulo). Parece que los factores psicológicos y culturales también participan en la expresión final del apetito. Salvo en síndromes poco frecuentes en que intervienen la leptina, su receptor y el sistema de la melanocortina, los defectos de esta compleja trama de control del apetito de los que dependen las causas más habituales de obesidad siguen siendo poco definidos.

El *gasto energético* consta de los siguientes componentes: 1) índice metabólico basal o de reposo, 2) costo energético de la metabolización y almacenamiento de los alimentos, 3) efecto térmico del ejercicio y 4) termogénesis adaptativa, que varía con el aporte calórico crónico (elevándose cuando aumenta este último). El metabolismo basal representa alrededor de 70% del gasto energético diario, mientras que la actividad física aporta 5 a 10%. Por tanto, un componente importante del consumo diario de energía es fijo.

Los modelos genéticos en ratones indican que las mutaciones de algunos genes (como sería la supresión "selectiva" del receptor de insulina en el tejido adiposo) protegen de la obesidad, al parecer al incrementar el consumo de energía. La termogénesis adaptativa tiene lugar en el *tejido adiposo pardo* (*brown adipose tissue*, BAT), que participa de manera importante en el metabolismo energético de muchos mamíferos. Al contrario que el tejido adiposo blanco, donde la energía se almacena en forma de lípidos, el BAT gasta la energía acumulada en forma de calor. Una *proteína de desacoplamiento* (*uncoupling protein*, UCP-1) de las mitocondriales del BAT disipa el gradiente de iones de hidrógeno en la cadena de la respiración oxidativa y libera energía en forma de calor. La actividad metabólica del BAT aumenta por una acción central de la leptina, efectuada a través del sistema nervioso simpático, que inerva ricamente este tejido. En los roedores, el déficit de BAT produce obesidad y diabetes; la estimulación del BAT con un agonista adrenérgico específico (agonista β_3) protege frente a la diabetes y la obesidad. Aunque el ser humano posee BAT (ante todo los recién nacidos), por el momento no se ha establecido su función fisiológica. Podría haber homólogos de la UCP-1 (UCP-2 y 3) que intervinieran en la respiración mitocondrial desacoplada en otros tejidos.

LOS ADIPOCITOS Y EL TEJIDO ADIPOSO

El tejido adiposo está formado por células adiposas que almacenan lípidos y un componente estromático/vascular en el que residen los preadipocitos. El aumento de la masa adiposa se debe al incremento de tamaño de las células adiposas por depósito de lípidos y también al incremento del número de adipocitos. El tejido adiposo obeso se caracteriza además por mayor número de macrófagos infiltrantes. El proceso por el que estos últimos se forman a partir de los preadipocitos mesenquimatosos supone un conjunto de pasos de diferenciación en los que participa una cascada de factores de transcripción específicos. Uno de estos factores clave es el receptor activado por el proliferador de los peroxisomas gamma (*peroxisome proliferator-activated receptor gamma*, PPAR-γ), un receptor nuclear que se une a los fármacos del grupo de las tiazoladinedionas sensibilizantes a la insulina utilizados en el tratamiento de la diabetes tipo 2 (cap. 338).

Aunque, en general, se considera que los adipocitos actúan como depósito para el almacenamiento de la grasa, también son células endocrinas que

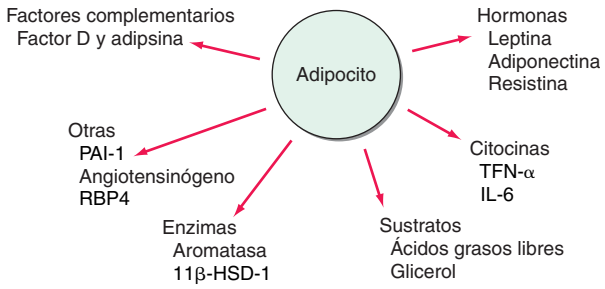

FIGURA 74-3. Factores liberados por los adipocitos con posible influencia en los tejidos periféricos. PAI, inhibidor del activador del plasminógeno (*plasminogen activator inhibitor*); TNF, factor de necrosis tumoral; RBP4, proteína de unión retiniana 4.

liberan múltiples moléculas de forma regular (fig. 74-3), entre ellas la hormona reguladora del balance de energía, la leptina, citocinas como el factor de necrosis tumoral (*tumor necrosis factor*, TNF) alfa, e interleucina (IL)-6, factores del complemento como el factor D (llamado también *adipsina*), productos protrombóticos, como el inhibidor del activador del plasminógeno I, y un componente del sistema regulador de la presión arterial, el angiotensinógeno. La adiponectina, proteína abundante proveniente de tejido adiposo, cuyos niveles disminuyen en la obesidad, intensifican la sensibilidad a la insulina y la oxidación de lípidos y posee propiedades de protección vascular, en tanto que la resistina y la proteína de unión retiniana 4 (*retinal binding protein 4*, RBP4), cuyos niveles aumentan en la obesidad, pueden inducir resistencia a la insulina. Esos factores y otros no identificados intervienen en la homeostasia de lípidos, la sensibilidad a la insulina, el control de la presión arterial y la coagulación, y posiblemente contribuyen a los fenómenos anormales vinculados con la obesidad.

ETIOLOGÍA DE LA OBESIDAD

Aunque se están empezando a conocer las vías moleculares que regulan el balance de energía, las causas de la obesidad siguen siendo desconocidas. En parte, ello refleja el hecho de que bajo el término obesidad se agrupan diversos trastornos heterogéneos. En cierta medida, la fisiopatología de la obesidad parece sencilla: un exceso crónico de consumo de nutrientes en relación con el gasto de energía. Sin embargo, debido a la complejidad de los sistemas neuroendocrinos y metabólicos que regulan la ingesta, almacenamiento y consumo energéticos, resulta difícil cuantificar todos los parámetros pertinentes (p. ej., la ingestión de alimentos y el gasto de energía) a lo largo del tiempo.

Función de los genes y del ambiente. Es frecuente observar familias enteras obesas, y la heredabilidad del peso corporal es similar a la propia de la estatura. Sin embargo, la herencia no suele ser mendeliana y es difícil establecer dónde acaba la intervención de los genes y dónde comienza la de los factores ambientales. En relación con la obesidad, los hijos adoptivos suelen parecerse más a sus padres biológicos que a los adoptivos, lo que respalda claramente la participación de las influencias genéticas. De igual forma, los BMI de los gemelos idénticos son muy similares, tanto si crecen juntos como si lo hacen separados, y guardan entre ellos una relación mucho más directa que los BMI de los gemelos dicigotos. Parece que los efectos genéticos influyen tanto en la ingesta de energía como en su consumo.

Sea cual sea la participación de los genes, está claro también que el ambiente desempeña una participación esencial en la obesidad, como lo demuestra el hecho de que la hambruna impide la obesidad incluso en las personas con mayor propensión a ella. Además, el reciente aumento de la prevalencia de obesidad en Estados Unidos es demasiado rápido como para deberse a un cambio del conjunto de los genes. Sin duda, los genes influyen en la predisposición a la obesidad, cuando se conjugan con formas de alimentación específicas y la disponibilidad de nutrientes. También son importantes los factores culturales relacionados tanto con la disponibilidad como con la composición de la dieta y con las modificaciones del grado de actividad física. En las sociedades industrializadas, la obesidad es más frecuente en las mujeres pobres, mientras que en los países subdesarrollados lo es en las mujeres más ricas. En los niños existe cierto grado de correlación entre el sobrepeso y el tiempo que destinan a ver la televisión. La intervención de la composición de la dieta en la obesidad sigue generando controversia, pero al parecer, la alimentación con demasiada grasa puede estimular la aparición del problema en particular, cuando se combina con el consumo de abundantes carbohidratos simples (a diferencia de los complejos).

Factores ambientales adicionales pueden contribuir a la mayor prevalencia de obesidad. Correlaciones epidemiológicas y datos de experimentación su-

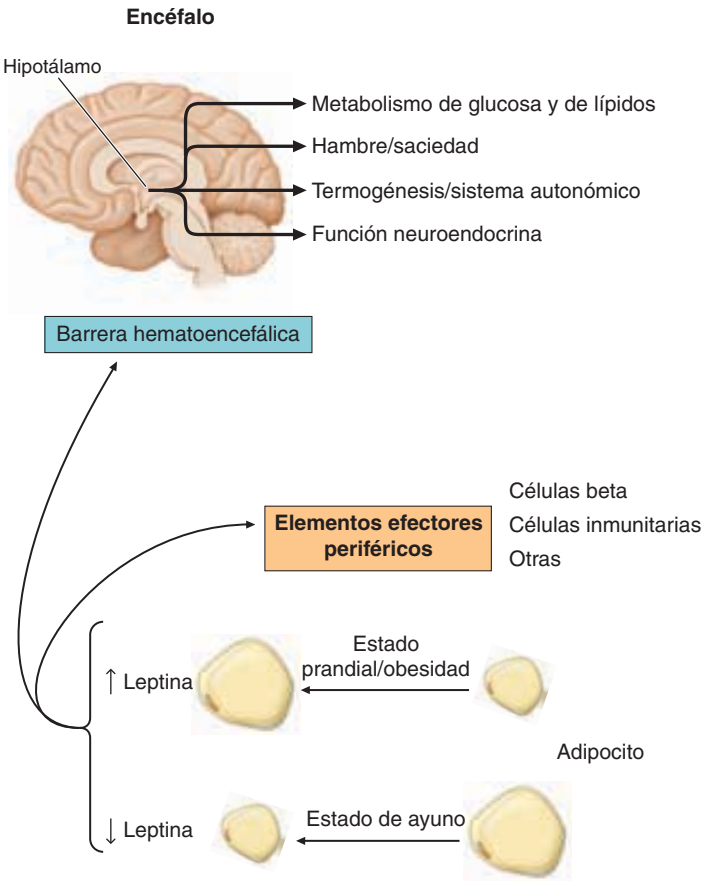

FIGURA 74-4. Sistema fisiológico regulado por la leptina. La elevación o el descenso de las concentraciones de leptina actúan a través del hipotálamo para regular el apetito, el gasto energético y la función neuroendocrina y a través de localizaciones periféricas para influir en sistemas como el inmunitario.

gieren que la privación del sueño hace que aumente la frecuencia de obesidad. Entre los humanos, han tenido apoyo menor en ese sentido los posibles cambios en la flora intestinal con capacidad de modificar el equilibrio energético y la posibilidad de que participen infecciones víricas obesígenas.

Síndromes genéticos específicos. Desde hace muchos años se sabe que la obesidad de los roedores se debe a varias mutaciones distintas distribuidas por el genoma. La mayor parte de las mutaciones de un solo gen producen tanto hiperfagia como disminución del gasto energético, lo que indica la existencia de un nexo entre ambos parámetros de la homeostasia de la energía. La identificación de la mutación del gen *ob* en los ratones genéticamente obesos (ob/ob) fue un importante avance en este campo. El ratón ob/ob acaba padeciendo una obesidad grave con resistencia a la insulina e hiperfagia, así como un metabolismo eficiente (es decir, almacena grasa incluso cuando recibe el mismo número de calorías que sus compañeros de camada delgados). El producto del gen *ob* es el péptido leptina, nombre derivado de la raíz griega *leptos*, que significa delgado. Las células adiposas secretan leptina, que actúa a través del hipotálamo. Su nivel de producción constituye un índice de los depósitos energéticos adiposos (fig. 74-4). Cuando sus niveles son altos, la ingestión de alimentos disminuye y el gasto energético aumenta. Otro ratón mutante, db/db, resistente a la leptina, tiene una mutación en el receptor de esta hormona y sufre un síndrome similar. El gen *OB* existe en el ser humano y se expresa en las células adiposas. Se han descrito varias familias con obesidad mórbida de comienzo precoz debida a mutaciones que inactivan la leptina o su receptor, lo que demuestra la importancia biológica de la leptina en el ser humano. Estos individuos comienzan a presentar obesidad, que es intensa y va acompañada de alteraciones neuroendocrinas, poco después del nacimiento. La anomalía más importante es un hipogonadismo hipogonadotrópico, que cede con el aporte sustitutivo de leptina. En el modelo del ratón se observan también hipotiroidismo central y retraso del crecimiento, pero no está claro que estas alteraciones aparezcan asimismo en el déficit humano de leptina. Por el momento no hay pruebas de que las mutaciones o los polimorfismos de los genes de la leptina o su receptor desempeñen una función importante en las formas habituales de obesidad.

Existen mutaciones de otros genes que también producen obesidad grave en el ser humano (cuadro 74-1) pero todos estos síndromes son raros. Las mutaciones del gen que codifica la proopiomelanocortina (POMC) provocan una obesidad intensa debida a la falta de síntesis de MSH alfa (α-MSH), un neuropéptido fundamental que inhibe el apetito actuando sobre el hipotálamo. La ausencia de POMC también induce una insuficiencia suprarrenal secundaria a la falta de corticotropina (*adrenocorticotropic hormone*, ACTH), y una piel pálida con cabellos rojos por ausencia de α-MSH. Por otra parte, parece que las mutaciones de la proenzima convertasa 1 (PC-1) causan obesidad por la imposibilidad de sintetizar α-MSH a partir de su precursor, el péptido POMC. La α-MSH se une al receptor de la melanocortina de tipo 4 (MC4R), un receptor hipotalámico esencial que inhibe la ingestión de comida. Al parecer, las mutaciones heterocigotas de dicho receptor explicarían hasta 5% de los casos de obesidad intensa. Los cinco defectos genéticos señalados definen una vía por la cual la leptina (al estimular POMC e incrementar α-MSH) restringe la ingesta de alimentos y limita el peso (fig. 74-5).

Además de estos genes humanos de la obesidad, los estudios en roedores han sacado a la luz otras posibles moléculas que podrían actuar como mediadores hipotalámicos de la obesidad o de la delgadez en el ser humano. El gen *tub* codifica un péptido hipotalámico de función desconocida, cuya mutación produce una obesidad de aparición tardía. El gen *fat* codifica la carboxipeptidasa E, una enzima que interviene en el procesamiento de los péptidos; la mutación de este gen parece producir obesidad por falta de producción de uno o varios neuropéptidos. Las neuronas del núcleo arqueado coexpresan AgRP y NPY. El primero de ellos se opone a la acción de la α-MSH en los receptores MC4 y su expresión excesiva produce obesidad. En cambio, el ratón con deficiencia en el péptido MCH (cuya administración originaría el consumo de alimentos) es delgado.

Existen varios síndromes humanos complejos con esquemas hereditarios definidos que se vinculan con obesidad (cuadro 74-2). Aunque por el momento no se han definido los genes específicos, es probable que su identificación sirva para aumentar nuestros conocimientos sobre las formas más comunes de obesidad humana. En el síndrome de Prader-Willi, la obesidad coexiste con talla corta, retraso mental, hipogonadismo hipogonadotrópico, hipotonía, manos y pies pequeños, boca en forma de hocico de pez e hiperfagia. Muchos enfermos tienen supresión en el cromosoma 15 y la menor expresión de la necdina, una proteína señalizante, pudiera ser causa importante de deficiencia en el desarrollo nervioso hipotalámico en dicho trastorno (cap. 63). El síndro-

CUADRO 74-1 ALGUNOS GENES DE LA OBESIDAD EN LOS SERES HUMANOS Y LOS RATONES

Gen	Producto del gen	Mecanismos de la obesidad	En el ser humano	En roedores
Lep (ob)	Leptina, una hormona derivada de la grasa	La mutación impide que la leptina libere señales de saciedad; el encéfalo percibe inanición	Sí	Sí
LepR (db)	Receptor de la leptina	Lo mismo que en el apartado anterior	Sí	Sí
POMC	Proopiomelanocortina, un precursor de varias hormonas y neuropéptidos	La mutación impide la síntesis de hormona estimuladora de los melanocitos (MSH), una señal de saciedad	Sí	Sí
MC4R	Receptor de tipo 4 de la MSH	La mutación impide recibir la señal de saciedad en la MSH	Sí	Sí
AgRP	Péptido similar a Agouti, un neuropéptido que se expresa en el hipotálamo	La sobreexpresión inhibe la señal a través de MC4R	No	Sí
PC-1	Convertasa 1 de prohormona, una enzima procesadora	La mutación impide la síntesis de neuropéptido, probablemente de MSH	Sí	No
Fat	Carboxipeptidasa E, una enzima procesadora	Lo mismo que en el apartado anterior	No	Sí
Tub	Tub, una proteína hipotalámica de función desconocida	Disfunción hipotalámica	No	Sí
TrkB	TrkB, un receptor de neurotropina	Hiperfagia debida a un defecto hipotalámico no caracterizado	Sí	Sí

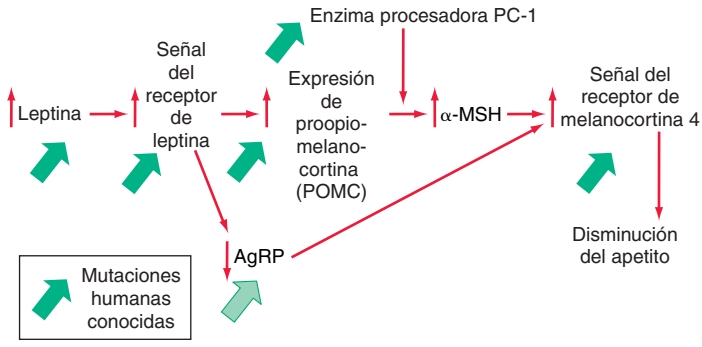

FIGURA 74-5. Vía central utilizada por la leptina para regular el apetito y el peso corporal. La leptina induce, por medio de la proopiomelanocortina (POMC), un aumento de producción de hormona estimuladora de los melanocitos alfa (α-MSH) por las neuronas del hipotálamo. Esta producción requiere la presencia de la enzima procesadora PC-1 (proenzima convertasa 1). La α-MSH actúa como agonista en los receptores de melanocortina 4, en los que inhibe el apetito, mientras que el neuropéptido AgRp (péptido relacionado con el Agouti) actúa como antagonista de dichos receptores. Las *flechas color verde oscuro* indican las mutaciones causantes de obesidad en el ser humano.

me de Bardet-Biedl (*Bardet-Biedl syndrome*, BBS) es un cuadro heterogéneo genéticamente caracterizado por obesidad, retardo mental, retinitis pigmentada, malformaciones renales y cardiacas, polidactilia e hipogonadismo hipogonadotrópico. Se han identificado como mínimo ocho loci genéticos, y el BBS puede abarcar defectos en la función ciliar.

Otros síndromes específicos vinculados a obesidad • ***SÍNDROME DE CUSHING.*** Aunque es frecuente que los pacientes obesos tengan obesidad central, hipertensión e intolerancia a la glucosa, no suelen presentar otras características del síndrome de Cushing (cap. 336). Sin embargo, a menudo se contempla en ellos un posible diagnóstico de dicho síndrome. En la obesidad simple puede aumentar la producción de cortisol y sus metabolitos urinarios (esteroides 17OH) pero, a diferencia de lo que ocurre en el síndrome de Cushing, las concentraciones sanguíneas y urinarias de la hormona son normales, tanto en situación basal como en respuesta a la hormona liberadora de corticotropina (*corticotropin-releasing hormone*, CRH) o a la ACTH; la prueba de supresión con 1 mg de dexametasona durante la noche es normal en 90% de los obesos, y en el resto lo es la prueba convencional de supresión con dexametasona en dosis bajas de dos días de duración. La obesidad puede vincularse con la reactivación local de cortisol en la grasa por acción de la deshidrogenasa 1 de 11β-hidroxiesteroide, enzima que transforma la cortisona en cortisol.

HIPOTIROIDISMO. Cuando se valora una obesidad debe considerarse la posibilidad de un hipotiroidismo, aunque es una causa poco frecuente; esta enfermedad es fácil de descartar cuantificando la hormona tirotropina (*thyroid-stimulating hormone*, TSH). Gran parte del aumento de peso del hipotiroidismo se debe al mixedema (cap. 335).

INSULINOMA. Los pacientes con insulinoma suelen engordar a consecuencia de la sobrealimentación que realizan para evitar los síntomas de la hipoglucemia (cap. 339). El aumento de sustrato, junto con los altos niveles de insulina, estimula el almacenamiento de energía en forma de grasa. Aunque este fenómeno puede ser importante en algunos casos, en la mayor parte tiene una importancia sólo relativa.

CRANEOFARINGIOMA Y OTROS TRASTORNOS QUE AFECTAN AL HIPOTÁLAMO. Ya se deban a tumores, a traumatismos o a inflamaciones, las alteraciones funcionales de los sistemas hipotalámicos que controlan las sensaciones de saciedad y de hambre y el gasto de energía pueden ocasionar distintos grados de obesidad (cap. 333). No es frecuente, sin embargo, identificar una base anatómica concreta que justifique estos trastornos. Es probable que las alteraciones sutiles del hipotálamo sean una causa más frecuente de obesidad de lo que permiten confirmar las técnicas con que hoy se cuenta. La hormona del crecimiento (*growth hormone*, GH), que posee actividad lipolítica, disminuye en la obesidad y aumenta con el adelgazamiento. A pesar de los bajos niveles de hormona de crecimiento, la producción de factor de crecimiento tipo insulina (*insulin-like growth factor*, IGF) I (somatomedina) es normal, lo que indica que la supresión de la GH es una respuesta compensadora al aumento del aporte nutritivo.

Patogenia de la obesidad habitual. La obesidad puede deberse al aumento del aporte de energía, a la disminución de su consumo, o a una combinación de ambos factores. Por tanto, el estudio de la obesidad debe incluir mediciones de ambos parámetros. Sin embargo, resulta casi imposible llevar a cabo mediciones directas y exactas del aporte energético en personas que hacen una vida normal. En concreto, parece que los obesos tienden a minusvalorar sus ingestas. Desde hace poco tiempo es posible realizar mediciones del gasto energético crónico, para lo que se usa agua doblemente marcada o cámaras metabólicas. En las personas con peso y composición corporal estables, la ingesta de energía es igual a su consumo. Por tanto, estas técnicas permiten determinar la ingesta de energía en personas que hacen una vida normal. En la obesidad crónica, el nivel del gasto energético es distinto durante la obesidad establecida, en los periodos de aumento o pérdida de peso, y en los estados preobesidad y posobesidad. Los estudios que no tienen en cuenta este fenómeno son difíciles de interpretar.

CUADRO 74-2 COMPARACIÓN ENTRE LOS SÍNDROMES DE OBESIDAD: HIPOGONADISMO Y RETRASO MENTAL

	Síndrome				
Característica	**Prader-Willi**	**Laurence-Moon-Biedl**	**Ahlstrom**	**Cohen**	**Carpenter**
Hereditaria	Esporádica; dos tercios tienen defecto	Autonómica recesiva	Autonómica recesiva	Probablemente autonómica recesiva	Autosómica recesiva
De la estatura	Baja	Normal; a veces baja	Normal; a veces baja	Baja o alta	Normal
De la obesidad	Generalizada Moderada o intensa Comienzo: 1-3 años	Generalizada Comienzo precoz, 1-2 años	Troncal Comienzo precoz, 2-5 años	Troncal Mitad de la infancia, 5 años	Troncal, glútea
Craneofacial	Diámetro bifrontal estrecho Ojos almendrados Estrabismo Boca en forma de V Paladar ojival	Sin características distintivas	Sin características distintivas	Puente nasal alto Paladar ojival Boca abierta Surco nasolabial corto	Acrocefalia Puente nasal plano Paladar ojival
Extremidades	Manos y pies pequeños Hipotonía	Polidactilia	Sin anomalías	Hipotonía Manos y pies estrechos	Polidactilia Sindactilia Rodilla valga (piernas en X)
Función reproductora	Hipogonadismo primario	Hipogonadismo primario	Hipogonadismo en varones pero no en mujeres	Función gonadal normal o hipogonadismo hipogonadotrófico	Hipogonadismo secundario
Otras	Hipoplasia del esmalte Hiperfagia Tendencia a las rabietas Habla nasal			Pabellones auriculares displásicos Retraso de la pubertad	
Retraso mental	Leve a moderado		Inteligencia normal	Leve	Ligero

Existe un interés creciente por el concepto de "punto de ajuste" del peso corporal. Esta idea se basa en los mecanismos fisiológicos centrados en torno a un sistema de sensores del tejido adiposo, que reflejan el estado de los depósitos de grasa, y un receptor o "adipostato", situado en los centros hipotalámicos. Cuando los depósitos de grasa se vacían, la señal emitida por el adipostato es baja y el hipotálamo responde estimulando el hambre y disminuyendo el gasto energético para conservar la energía. Al contrario, cuando los depósitos de grasa son abundantes, la señal aumenta y el hipotálamo responde disminuyendo el hambre e incrementando el gasto energético. El reciente descubrimiento del gen *ob* y de su producto, la leptina, y el gen *db*, cuyo producto es el receptor de leptina, proporcionan una base molecular a este concepto fisiológico (véase antes en el presente capítulo).

¿Cuál es el consumo de alimentos en la obesidad (comen los obesos más que los delgados)? Esta cuestión es origen de muchos debates, originados en parte por las dificultades metodológicas de la medición de la ingesta alimenticia. Muchas personas obesas creen que comen pequeñas cantidades de alimentos, afirmación a menudo corroborada por los resultados de los cuestionarios sobre consumo de alimentos. Sin embargo, hoy se sabe que el gasto energético medio aumenta a medida que lo hace la obesidad, ante todo porque la masa de tejido magro metabólicamente activo también se incrementa con la obesidad. Teniendo en cuenta las leyes de la termodinámica, las personas obesas deben comer más que la media de las personas delgadas para mantener su mayor peso. Sin embargo, puede suceder que un grupo de individuos predispuestos a la obesidad lleguen a ser obesos sin que al principio aumenten su consumo calórico absoluto.

¿Cuál es el estado del gasto energético en la obesidad? Cuando se mide en personas con un peso estable, el gasto energético diario total medio es mayor en los obesos que en los delgados. Sin embargo, este gasto disminuye a medida que lo hace el peso, en parte debido a la pérdida de masa corporal magra y la disminución de la actividad nerviosa simpática. Cuando alcanzan un peso casi normal y lo mantienen durante cierto tiempo, el gasto energético de (algunos) obesos es menor que el de (algunos) individuos delgados. Los pacientes que presentan obesidad durante la lactancia o la infancia tienen, en general, un índice de gasto energético en reposo menor que el de los niños que permanecen delgados.

La base fisiológica de los distintos índices del gasto energético (para un peso corporal y un nivel de ingesta energética determinados) sigue siendo prácticamente desconocida. En algunas poblaciones (aunque no en todas), una mutación del receptor adrenérgico β_3 humano podría asociarse a un mayor riesgo de obesidad o de resistencia a la insulina. Tanto en los roedores como en el ser humano se han identificado homólogos de la proteína de desacoplamiento del BAT, denominados UCP-2 y UCP-3. La expresión del primero es muy amplia, mientras que el segundo se expresa ante todo en el músculo estriado. Estas proteínas podrían influir en la alteración del equilibrio energético.

Un componente recién descrito de la termogénesis, denominado *termogénesis de la actividad sin ejercicio* (*nonexercise activity thermogenesis*, NEAT), guarda relación con la obesidad. Se trata de la termogénesis que acompaña a las actividades físicas distintas del ejercicio voluntario, como las de la vida diaria, la agitación nerviosa, las contracciones musculares espontáneas y la conservación de la postura. La NEAT es la causa de dos terceras partes del aumento de gasto energético diario inducido por la sobrealimentación. La amplia variación del depósito de grasa observada en las personas sobrealimentadas depende del grado de NEAT inducida. Se desconocen la base molecular y la regulación de la termogénesis de la actividad sin ejercicio.

La leptina en la obesidad típica. La inmensa mayoría de las personas obesas tiene niveles altos de leptina, pero no mutaciones de ella ni de su receptor. Por tanto, parece que lo que les sucede es una forma de "resistencia funcional a la leptina". Los datos según los cuales algunas personas producen menos leptina por unidad de masa grasa que otras o que tienen una forma de déficit relativo de leptina que predispone a la obesidad son, por el momento, contradictorios. No se ha establecido el mecanismo de resistencia a la leptina ni si es posible superar dicha resistencia elevando las concentraciones de la sustancia. Algunos datos indican que quizá la leptina no atraviese con facilidad la barrera hematoencefálica cuando sus niveles aumentan. Estudios en animales han generado datos de que los inhibidores de las señales de leptina, como SOCS3 y PTP1b, intervienen en el estado de resistencia a ella.

CONSECUENCIAS PATOLÓGICAS DE LA OBESIDAD

(Véase también cap. 75.) La obesidad tiene graves efectos adversos en la salud. Se acompaña de un incremento en la cifra de mortalidad, y hay un aumento de 50 a 100% en el riesgo de muerte de todos los orígenes, en comparación con los sujetos de peso normal, más bien por causas cardiovasculares. La obesidad y el sobrepeso en conjunto constituyen la segunda causa de muerte evitable en Estados Unidos, y cada año cobran la vida de más de 300 000 personas. Los índices de mortalidad aumentan conforme lo hace la obesidad, si en particular se acompaña de un aumento de la grasa intraabdominal (véase antes en este capítulo). La esperanza de vida de una persona moderadamente obesa puede acortarse dos a cinco años, y un varón de 20 a 30 años con BIM >45 puede perder 13 años de vida. También se puede observar que el grado en que la obesidad afecta sistemas orgánicos en particular es influida por genes de susceptibilidad que varían en la población.

Resistencia a la insulina y diabetes mellitus de tipo 2. La hiperinsulinemia y la resistencia a la insulina son características omnipresentes de la obesidad, aumentan con el incremento de peso y disminuyen con el adelgazamiento (cap. 236). La resistencia a la insulina está más ligada a la grasa intraabdominal que a los depósitos en otros lugares. Durante años se buscó el vínculo molecular entre la obesidad y la resistencia a la insulina, y los principales factores investigados fueron: 1) la propia insulina, que induciría la regulación a la baja de su receptor, 2) los ácidos grasos libres, que se encuentran en mayores concentraciones y son capaces de alterar la acción de la insulina, 3) acumulación de lípidos en el interior de la célula y 4) péptidos circulantes de diversos tipos producidos por los adipocitos, que incluyen las citocinas TNF-α y la interleucina 6, RBP4 y las "adiposinas" adiponectina y resistina, producidas por los adipocitos, muestran expresión alterada en los adipocitos de obesidad, y pueden modificar la acción de la insulina. Pese a la resistencia casi universal a la insulina, la mayoría de los obesos no padece diabetes, lo que indica que para que ésta aparezca se requiere una interacción entre la resistencia a la insulina provocada por la diabetes y otros factores que predisponen a la enfermedad, como la alteración de la secreción de la hormona (cap. 338). Sin embargo, la obesidad es un factor de riesgo importante para la diabetes y hasta 80% de los pacientes con diabetes tipo 2 son obesos. La pérdida de peso, incluso en cantidad moderada, aumenta la sensibilidad a la insulina y, a menudo, mejora el control de la diabetes.

Trastornos de la reproducción. Los trastornos que afectan al eje reproductor se vinculan con obesidad tanto en los varones como en las mujeres. El hipogonadismo masculino se vincula con un aumento del tejido adiposo, que muchas veces se distribuye según un modelo más típicamente femenino. En los varones con >160% del peso ideal, las concentraciones de testosterona plasmática y globulina ligadora de hormonas sexuales (*sex hormone-binding globulin*, SHBG) suelen ser bajas, mientras que los niveles de estrógenos (procedentes de la conversión de los andrógenos suprarrenales en el tejido adiposo) aumentan (cap. 340); en estos casos puede observarse ginecomastia. No obstante, la mayoría de los pacientes conserva la masculinización, la libido, la potencia y la espermatogénesis. En los varones con obesidad mórbida, con un peso superior a 200% sobre el ideal, puede disminuir la testosterona libre.

Desde hace mucho tiempo la obesidad se vincula con alteraciones menstruales en las mujeres, ante todo en aquéllas que presentan depósitos de grasa predominantes en la mitad superior del cuerpo (cap. 341). Los datos más habituales consisten en aumento de la producción de andrógenos, disminución de la SHBG e incremento de la conversión periférica de andrógenos en estrógenos. La mayoría de las mujeres obesas con oligomenorrea padecen un síndrome de ovario poliquístico (*polycystic ovarian syndrome*, PCOS), con anovulación e hiperandrogenismo ovárico; 40% de las mujeres con PCOS son obesas. La mayoría de las mujeres no obesas con PCOS muestran resistencia a la insulina, lo que indica que dicha resistencia, la hiperinsulinemia, o la combinación de ambas, son la causa o contribuyen a la fisiopatología ovárica del PCOS, tanto en obesas como en delgadas. En las obesas con PCOS, el adelgazamiento o el tratamiento con fármacos que sensibilizan a la insulina suele restablecer la menstruación normal. El aumento de la conversión de androstenediona en estrógenos, que es más importante en las mujeres con obesidad de la mitad inferior del cuerpo, podría contribuir a la mayor incidencia de cáncer uterino de posmenopáusicas obesas.

Enfermedad cardiovascular. El estudio de Framingham reveló que la obesidad era un factor de riesgo independiente para la incidencia de enfermedad cardiovascular [cardiopatía isquémica, accidente apoplético e insuficiencia cardiaca congestiva (*congestive heart failure*, CHF)] durante 26 años, tanto en varones como en mujeres. El índice cintura:cadera podría ser el mejor factor de predicción de este riesgo. Cuando se relacionan con la obesidad los efectos adicionales de la hipertensión y de la intolerancia a la glucosa, el efecto adverso de aquélla se hace aún más evidente. El efecto de la obesidad en la

mortalidad cardiovascular femenina puede verse ya con valores de BMI de tan sólo 25. La obesidad, en particular el depósito de grasa en el abdomen, se acompaña de un perfil de lípidos aterógeno; también hay un mayor nivel del colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (*low-density lipoprotein*, LDL), de lipoproteínas de muy baja densidad y de triglicéridos; y disminución en los niveles de colesterol de las lipoproteínas de alta densidad y menores niveles de la adiponectina, adipocina con propiedad protectora de vasos (cap. 350). La obesidad se asocia también a hipertensión. Para medir la presión arterial en los obesos hay que utilizar manguitos de gran tamaño, con el fin de evitar lecturas falsamente altas. La hipertensión inducida por la obesidad se asocia con un aumento de la resistencia periférica y del gasto cardiaco, con un incremento del tono del sistema nervioso central, con una mayor sensibilidad a la sal y con la retención de ésta mediada por la insulina; a menudo responde a un moderado adelgazamiento.

Neumopatía. La obesidad se puede acompañar de diversas anormalidades pulmonares; incluyen disminución de la distensibilidad de la pared torácica, mayor trabajo de respiración, incremento de la ventilación por minuto por aumento del metabolismo y disminución de la capacidad residual funcional y del volumen de reserva espiratorio (cap. 246). La obesidad profunda puede acompañarse de apnea hípnica obstructiva y del síndrome de "hipoventilación por obesidad" en que hay disminución de las respuestas de la respiración hipóxica e hipercápnica (cap. 258). La apnea hípnica puede ser obstructiva (la más común), central o mixta y acompaña a la hipertensión. El adelgazamiento (10 a 20 kg) suele producir una mejoría considerable, como sucede con las pérdidas de peso importantes que siguen a la derivación gástrica o a la cirugía restrictiva. También se ha utilizado, con cierto éxito, la presión positiva continua en las vías de la respiración.

Cálculos biliares. La obesidad se vincula con aumento de la secreción biliar de colesterol, supersaturación de la bilis y con mayor incidencia de cálculos biliares, ante todo de colesterol (cap. 305). La incidencia de cálculos biliares sintomáticos es seis veces mayor en las personas con pesos superiores a 50% del ideal. Paradójicamente, el ayuno aumenta la supersaturación de la bilis, por reducir el componente fosfolipídico. La colecistitis inducida por el ayuno es una complicación de las dietas extremas.

Cáncer. La obesidad en varones conlleva una cifra mayor de mortalidad por cáncer, incluido el de esófago, colon, recto, páncreas, hígado y próstata; la obesidad en mujeres se asocia con una cifra mayor de mortalidad por cáncer de vesícula biliar, conductos biliares, mamas, endometrio, cuello uterino y ovarios. Algunas de estas últimas neoplasias quizá dependan de las cifras mayores de conversión de la androstenediona en estrona en tejido adiposo de obesos. En fecha reciente se calculó que la obesidad es la causa de 14% de los fallecimientos por cáncer en varones y de 20% de mujeres en Estados Unidos.

Enfermedades óseas, articulares y cutáneas. La obesidad se relaciona con un mayor riesgo de artrosis, lo que sin duda se debe, en parte, al traumatismo que suponen el sobrepeso añadido y la incorrecta alineación articular. La prevalencia de gota podría ser también mayor (cap. 327). Entre los problemas cutáneos vinculados a la obesidad se encuentran la acantosis nigricans, manifestada por oscurecimiento y engrosamiento de los pliegues cutáneos del cuello, codos y espacios interfalángicos dorsales. La acantosis refleja la gravedad de la resistencia a la insulina subyacente y disminuye con el adelgazamiento. La fragilidad de la piel puede aumentar, ante todo en los pliegues, con el consiguiente mayor riesgo de infecciones por hongos o levaduras. Por último, en los obesos es mayor la estasis venosa.

LECTURAS ADICIONALES

Farooqi IS, O'Rahilly S: Genetics of obesity. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 361:1095, 2006

Flier JS: Obesity wars: Molecular progress confronts an expanding epidemic. Cell 116:337, 2004

Kershaw EE, Flier JS: Adipose tissue as an endocrine organ. J Clin Endocrinol Metab 89:2548, 2004

Morton GJ et al: Central nervous system control of food intake and body weight. Nature 443:289, 2006

Murphy KG et al: Gut peptides in the regulation of food intake and energy homeostasis. Endocr Rev 27:719, 2006

Ogden CL et al: The epidemiology of obesity. Gastroenterology 132(6):2087, 2007

Ogden CL et al: Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999–2004. JAMA 295:1549, 2006

75 Evaluación y tratamiento de la obesidad

Robert F. Kushner

En la actualidad se ha calificado a más de 66% de los adultos estadounidenses como personas con sobrepeso u obesas y la prevalencia de obesidad muestra un incremento rápido en gran parte de los países industrializados. Con base en estadísticas de la Organización Mundial de la Salud, el sobrepeso y la obesidad pronto sustituirán a problemas más tradicionales de salud pública, por ejemplo la desnutrición y las enfermedades infecciosas, como los factores que contribuyen de manera más significativa a la pérdida de la salud. Hay un número cada vez mayor de niños y adolescentes obesos, lo cual denota que las tendencias actuales se acelerarán con el paso del tiempo. La obesidad se acompaña de un mayor peligro de que surjan múltiples problemas de salud, incluidos hipertensión, diabetes mellitus, dislipidemia, artropatías degenerativas y algunos cánceres. Por lo expuesto, es importante que los médicos sistemáticamente identifiquen, evalúen y traten a personas obesas y también a las que tienen problemas coexistentes.

EVALUACIÓN

La *U.S. Preventive Services Task Force* recomienda que los médicos traten de identificar sistemáticamente obesidad en todos los adultos y brinden orientación intensiva e intervenciones conductuales para obtener la pérdida sostenida de peso; la recomendación en cuestión concuerda con las directrices difundidas por el *National Heart, Lung, and Blood Institute* (NHLBI) y diversas sociedades médicas. Las cinco etapas principales para evaluar la obesidad que describiremos, incluyen: 1) interrogatorio centrado en la obesidad; 2) exploración física para conocer el grado y tipo de ella; 3) problemas coexistentes; 4) nivel de buena condición física, y 5) disposición de la persona para aceptar y practicar cambios en su modo de vida.

Interrogatorio centrado en la obesidad. Los datos del interrogatorio deben obtenerse de la respuesta a seis preguntas:

- ¿Qué factores contribuyen a la obesidad del paciente?
- ¿En qué forma la obesidad afecta la salud del individuo?
- ¿Cuál es el nivel de riesgo del sujeto, proveniente de la obesidad?
- ¿Cuáles son los objetivos y expectativas del paciente?
- ¿La persona está motivada para comenzar un programa de control y conservación del peso?
- ¿Qué tipo de auxilio necesita el paciente?

La mayor parte de los casos de obesidad se atribuyen a características conductuales que modifican los perfiles de alimentación y actividad física, pero en el interrogatorio se pueden identificar causas secundarias que obligan a una evaluación más detenida. Entre los trastornos por considerar están el síndrome de ovario poliquístico, el hipotiroidismo, el síndrome de Cushing y la enfermedad hipotalámica. También hay que pensar en el incremento ponderal por fármacos; entre sus causas frecuentes están los antidiabéticos (insulina, sulfonilureas, tiazolidinedionas); hormonas esteroideas; psicotrópicos; estabilizadores del ánimo (litio); antidepresivos (tricíclicos, inhibidores de monoaminooxidasa, paroxetina, mirtazapina) y antiepilépticos (valproato, gabapentina, carbamazepina). Otros fármacos como los antiinflamatorios no esteroideos y los antagonistas del calcio pueden ocasionar edema periférico, pero no incrementan la cantidad de grasa corporal.

La información sobre la alimentación habitual y la actividad física del sujeto permite detectar factores que contribuyen a la génesis de la obesidad, además de identificar los comportamientos a los que se orientará el tratamiento; este tipo de información anamnésica se obtiene mejor por empleo de un cuestionario, en combinación con una entrevista.

CUADRO 75-1 ÍNDICE DE MASA CORPORAL [*BODY MASS INDEX* (BMI)]

BMI	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35
Estatura (cm)	**Peso (kg)**																
147	41	44	45	48	50	52	54	56	59	61	63	65	67	69	72	73	76
150	43	45	47	49	52	54	56	58	60	63	65	67	69	72	74	76	78
152	44	46	49	51	54	56	58	60	63	65	67	69	72	74	76	79	81
155	45	48	50	53	55	58	60	62	65	67	69	72	74	77	79	82	84
157	47	49	52	54	57	59	62	64	67	70	72	74	77	79	82	84	87
160	49	51	54	56	59	61	64	66	69	72	74	77	79	82	84	87	89
163	50	53	55	58	61	64	66	68	71	74	77	79	82	84	87	89	93
165	52	54	57	60	63	65	68	71	73	76	79	82	84	87	90	93	95
168	54	56	59	62	64	67	70	73	76	78	81	84	87	90	93	95	98
170	55	58	61	64	66	69	72	75	78	81	84	87	90	93	96	98	101
173	57	59	63	65	68	72	74	78	80	83	86	89	92	95	98	101	104
175	58	61	64	68	70	73	77	80	83	86	89	92	95	98	101	104	107
178	60	63	66	69	73	76	79	82	85	88	92	95	98	101	104	107	110
180	62	65	68	71	75	78	81	84	88	91	94	98	101	104	107	110	113
183	64	67	70	74	77	80	83	87	90	93	97	100	103	107	110	113	117
185	65	68	72	75	79	83	86	89	93	96	99	103	107	110	113	117	120
188	67	70	74	78	81	84	88	92	95	99	102	106	109	113	116	120	123
191	69	73	76	80	83	87	91	94	98	102	105	109	112	116	120	123	127
193	71	74	78	82	86	89	93	97	100	104	108	112	115	119	123	127	130

BMI	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54
147	78	80	82	84	87	89	91	93	95	98	100	102	104	106	108	111	112	115	117
150	81	83	85	88	90	92	94	96	98	101	103	105	108	110	112	114	117	119	121
152	83	86	88	90	93	95	98	100	102	104	107	109	111	113	116	118	121	123	125
155	86	88	91	93	96	98	101	103	105	108	110	112	115	117	120	122	125	127	129
157	89	92	94	97	102	102	104	107	109	112	114	116	119	121	124	126	129	131	134
160	92	94	97	100	102	105	108	110	112	115	117	120	122	126	128	130	133	136	138
163	95	98	100	103	105	108	111	113	116	119	121	124	127	130	132	134	137	140	143
165	98	101	103	106	109	112	114	117	120	122	125	128	131	133	136	139	142	144	147
168	101	104	107	109	112	115	118	121	123	126	129	132	135	137	140	143	146	149	152
170	104	107	110	113	116	118	122	124	127	130	133	136	139	142	145	147	150	153	156
173	107	110	113	116	119	122	125	128	131	134	137	140	143	146	149	152	155	158	161
175	110	113	117	119	122	126	129	132	135	139	141	144	147	150	153	156	160	163	166
178	113	117	120	123	126	129	132	136	139	142	145	148	151	155	158	161	164	168	171
180	117	120	123	127	130	133	137	140	143	146	149	153	156	159	162	166	169	172	175
183	120	123	127	130	133	137	140	143	147	150	153	157	160	164	167	170	174	177	180
185	123	127	131	134	137	141	144	147	151	154	158	161	165	168	171	175	178	182	185
188	127	130	134	137	141	145	148	151	155	159	162	166	169	173	176	180	183	187	191
191	130	134	137	141	145	148	152	156	159	163	166	170	174	177	181	185	188	192	196
193	134	138	142	145	149	152	156	160	164	167	171	175	179	182	186	190	193	198	201

Índice de masa corporal (BMI) y circunferencia abdominal. Tres datos antropométricos son de máxima importancia para evaluar el grado de obesidad: peso, talla y circunferencia abdominal. El índice de masa corporal (*body mass index*, BMI) se calcula a partir del peso (kg)/talla $(m)^2$ o el peso en libras/talla en pulgadas elevada al cuadrado × 703 para clasificar el estado ponderal y el riesgo de enfermedades (cuadros 75-1 y 75-2). El BMI se utiliza porque con él se obtiene una estimación de la grasa corporal y está vinculado con el peligro de enfermedades. En la región de Asia y el Pacífico se han propuesto cifras limítrofes de BMI menores en relación con el sobrepeso y la obesidad, porque la población de esa área al parecer muestra mayor peligro de sufrir trastornos relacionados con anormalidades de glucosa y lípidos, con pesos corporales menores.

El exceso de grasa abdominal, evaluado por la medición de la circunferencia abdominal o cociente cintura/cadera guarda un vínculo independiente con un mayor peligro de diabetes mellitus y de enfermedades cardiovasculares. La medición de la circunferencia mencionada puede indicarnos indirectamente la cantidad de tejido adiposo en vísceras y debe realizarse en el plano horizontal por encima de la cresta iliaca. La *Internacional Diabetes Federation* (Federación Internacional de la Diabetes) ha propuesto cifras limítrofes que definen un mayor peligro para mujeres y varones, basadas en sus etnias (cuadro 75-3).

CUADRO 75-2 CLASIFICACIÓN DEL ESTADO PONDERAL Y RIESGOS DE ENFERMEDADES

	BMI (kg/m^2)	Clase de obesidad	Riesgo de enfermedad
Peso deficiente	<18.5		
Peso normal (sano)	18.5-24.9		
Sobrepeso	25.0-29.9		Aumenta
Obesidad	30.0-34.9	I	Grande
Obesidad	35.0-39.9	II	Muy grande
Obesidad extrema	≥40	III	Extraordinariamente grande

Fuente: con autorización de *National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute: Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service*, 1998.

CUADRO 75-3 VALORES ESPECÍFICOS DE ETNIAS EN LA CIRCUNFERENCIA ABDOMINAL

Grupo étnico	Circunferencia abdominal
Europeos	
Varones	>94 cm (37 pulg)
Mujeres	>80 cm (31.5 pulg)
Asiáticos meridionales y chinos	
Varones	>90 cm (35 pulg)
Mujeres	>80 cm (31.5 pulg)
Japoneses	
Varones	>85 cm (33.5 pulg)
Mujeres	>90 cm (35 pulg)
Etnias de América del Sur y Central	Utilizar las recomendaciones de los asiáticos septentrionales hasta que se cuente con datos más específicos
Africanos de países subsaharianos	Utilizar datos de europeos hasta que se cuente con datos más específicos
Poblaciones de la zona oriental del Mediterráneo y Cercano Oriente (Arabia)	Utilizar datos de europeos hasta que se cuente con datos más específicos

Fuente: con autorización de KGMM Alberti et al para el *IDF Epidemiology Task Force Consensus Group*. The metabolic syndrome-a new worldwide definition. Lancet 366:1059, 2005.

Buena condición física. Algunos estudios prospectivos han demostrado que la buena condición física, que se conoce a través de las respuestas del cuestionario o que se mide con el ejercicio máximo en una prueba de esfuerzo, es un elemento de predicción importante de mortalidad de todas las causas, independientemente del BMI y la composición corporal. Las observaciones destacan la importancia del interrogatorio en cuanto a ejercicio durante la exploración, y también destaca que la actividad física es uno de los elementos de la estrategia terapéutica.

Cuadros patológicos que coexisten con la obesidad. La evaluación de cuadros coexistentes debe basarse en los síntomas iniciales, factores de riesgo y sospecha por parte del médico. Es importante realizar a todos los sujetos un grupo de pruebas analíticas, que midan los lípidos en el ayuno (niveles de lípidos totales, colesterol de las lipoproteínas de baja densidad [*low-density lipoproteins*, LDL] y lipoproteínas de alta densidad [*high-density lipoproteins*, HDL] y triglicéridos) y glucemia, desde la primera entrevista, junto con medición de la presión arterial. En el **cuadro 75-4** se incluyen los síntomas y las enfermedades que guardan relación directa o indirecta con la obesidad. La situación varía con cada persona, pero el número y gravedad de los trastornos coexistentes, que son específicos de órganos, por lo regular aumentan conforme lo hacen los niveles de obesidad. Los sujetos con un riesgo absoluto altísimo incluyen: aquellos con cardiopatía coronaria corroborada; presencia de otras enfermedades ateroescleróticas, como arteriopatías periféricas; aneurisma en aorta abdominal y enfermedad sintomática de arteria carótida; diabetes mellitus y apnea del sueño.

Evaluación de la aceptación del paciente para practicar cambios. Cualquier intento de iniciar cambios en el modo de vida, si el paciente no está preparado para ello, ocasiona frustraciones y puede entorpecer futuros intentos de adelgazamiento. La evaluación incluye motivación y apoyo del paciente, hechos estresantes, estado psiquiátrico, disponibilidad y limitaciones cronológicas y carácter apropiado de objetivos y expectativas. La buena disposición debe considerarse como el equilibrio de dos fuerzas contrarias: 1) motivación, es decir, deseo del paciente, de cambiar y 2) resistencia, o renuencia a cualquier modificación en ese sentido.

Un método útil para evaluar la buena disposición es "centrar" el interés y confianza de la persona para cambiar, en una escala numérica. Con esta técnica se pide al individuo que cuantifique su nivel de interés y confianza en una escala del cero al 10, en que el cero señala que no es tan importante (o no hay confianza) y el 10 indica gran importancia o confianza de perder peso para esta fecha. Tal ejercicio permite definir la aptitud para cambiar y también sienta las bases para diálogos futuros.

CUADRO 75-4 ÓRGANOS Y SISTEMAS AFECTADOS POR LA OBESIDAD

Aparato cardiovascular
- Hipertensión
- Insuficiencia cardiaca congestiva
- Corazón pulmonar
- Varices
- Embolia pulmonar
- Arteriopatía coronaria

Sistema endocrino
- Síndrome metabólico
- Diabetes mellitus
- Dislipidemia
- Síndrome de ovario poliquístico

Aparato locomotor
- Hiperuricemia y gota
- Inmovilidad
- Osteoartritis (rodillas y caderas)
- Lumbalgia
- Síndrome de túnel carpiano

Esfera psicológica
- Depresión/baja autoestima
- Perturbaciones de la imagen corporal
- Estigmatización social

Integumentos
- Estrías gravídicas
- Hiperpigmentación de piernas por estasis
- Linfedema
- Celulitis
- Intertrigo, ántrax
- Acantosis nigricans
- Acrocordón
- Hidradenitis (hidrosadenitis) supurada

Aparato respiratorio
- Disnea
- Apnea obstructiva del sueño
- Síndrome de hipoventilación
- Síndrome de Pickwick
- Asma

Vías gastrointestinales
- Enfermedad por reflujo gastroesofágico
- Hepatopatía grasa no alcohólica
- Colelitiasis
- Hernias
- Cáncer del colon

Vías genitourinarias
- Incontinencia por esfuerzo
- Glomerulopatía por obesidad
- Hipogonadismo (varón)
- Cáncer de mama y cuello uterino
- Complicaciones del embarazo

Sistema nervioso
- Accidente cerebral vascular
- Hipertensión intracraneal idiopática
- Meralgia parestésica
- Demencia

℞ OBESIDAD

OBJETIVO DEL TRATAMIENTO. El objetivo primario del tratamiento es mejorar los cuadros coexistentes provenientes de la obesidad y aminorar el peligro de que surjan en el futuro. La información obtenida del interrogatorio, de la exploración física y de estudios diagnósticos se utiliza para evaluar el riesgo y elaborar un plan de tratamiento **(fig. 75-1)**. El estado de riesgo, las expectativas y los recursos disponibles son elementos que influyen en el nivel de la intensidad para tratar a la persona y las modalidades por utilizar en ese sentido. El tratamiento de la obesidad siempre comienza con modificaciones del modo de vida y puede incluir farmacoterapia o cirugía, según la categoría de riesgo basada en BMI **(cuadro 75-5)**. Un objetivo realista es la pérdida ponderal inicial de 10%, en un lapso de seis meses.

CAMBIOS EN EL MODO DE VIDA. Para el cuidado de la obesidad hay que prestar atención a tres elementos esenciales del modo de vida: costumbres alimentarias, actividad física y modificación conductual. La obesidad es fundamentalmente una enfermedad de desequilibrio energético, y por ello todos los pacientes deben aprender cómo y cuándo conseguir energía (dieta); la forma en que se gasta la energía y el momento idóneo (actividad física), y el modo de incorporar dicha información en las actividades diarias (terapia conductual). Los cambios en el modo de vida originan una disminución modesta (3 a 5 kg) en el peso en comparación con el hecho de no emprender tratamiento o las medidas usuales de cuidado.

Dieta como terapia. El objetivo primario de la dietoterapia es disminuir el consumo global de calorías. Las directrices del NHLBI recomiendan emprender el tratamiento con una disminución de 500 a 1 000 kcal/día en comparación con el consumo habitual de la persona; tal disminución es congruente con el objetivo de perder de 0.5 a 1 kg de peso por semana. La disminución del consumo calórico se acompaña de sugerencias para sustituir o usar alternativas en la dieta. Entre los ejemplos estarían consumir porciones más pequeñas; comer más frutas y verduras; comer más cereales integrales, escoger cortes de carnes menos grasos y productos lácteos descremados, restringir alimentos fritos y otras grasas y aceites adicionados e ingerir agua sola en vez de bebidas calóricas. Es importante que la orientación dietética siempre se enfoque al propio paciente y que los objetivos sean prácticos, reales y alcanzables.

La composición de macronutrientes de la dieta variará con arreglo a la preferencia y el estado clínico de la persona. Es posible aplicar al tratamiento de la persona con sobrepeso u obesidad los 2005 *U.S. Department of Agriculture Dietary Guidelines for Americans* (cap. 70) que se centran en la búsqueda de salud y disminución de riesgos. Las recomendaciones incluyen mantener una alimentación en que abunden cereales integrales, frutas, verduras y fibra vegetal, consumir dos raciones de pescado (8 onzas) con abundantes ácidos omega 3, por semana; disminuir la cantidad de sodio a menos de 2 300 mg/día; consumir tres tazas de leche (o el equivalente de productos lácteos con poca grasa o descremados) al día; limitar el ingreso de colesterol a menos de 300 mg/día y hacer que el consumo de grasas totales aporte 20 a 35% de las calorías diarias, y el de grasas saturadas, menos de 10% de dichas calorías. La aplicación de estas directrices a objetivos calóricos específicos se localizan en el portal *www.mypyramid.gov*. El folleto revisado *Dietary Reference Intakes for Macronutrients* distribuido por el Instituto de Medicina recomienda que 45 a 65% de las calorías que recibe la persona provengan de carbohidratos; 20 a 35%, de las grasas y 10 a 35%, de proteínas. Tales directrices también recomiendan que cada día la ingesta de fibra vegetal sea de 38 g (varones) y de 25 g (mujeres) en el caso de personas mayores de 50 años, y 30 g (varones) y 21 g (mujeres) a las menores de tal cifra.

El control de porciones es una de las estrategias más difíciles que deben dominar los pacientes, y por ello una sugerencia sencilla y cómoda es usar productos preparados anticipadamente como sustitutivos de comida. Entre los ejemplos estarían las entradas congeladas, bebidas en lata y barras. El empleo de sustitutivos de alimentos en la dieta origina una pérdida ponderal de 7 a 8 por ciento.

Un aspecto en el que ha persistido la controversia es el empleo de dietas con pocos carbohidratos y abundantes proteínas para la pérdida ponderal, y ellas se basan en el concepto de que los carbohidratos son la causa primaria de la obesidad y que ocasionan resistencia a la insulina. Muchas de las dietas comentadas (p. ej., *South Beach, Zone* y *Sugar Busters*) recomiendan que 40 a 46% de las necesidades energéticas sean cubiertas con carbohidratos. La dieta de Atkins contiene 5 a 15% de carbohidratos, según la fase de la misma. Algunas investigaciones aleatorizadas y con testigos de tales dietas han demostrado una pérdida ponderal mayor a los seis meses, con mejoría en los factores de riesgo de arteriopatía coronaria, que incluye un incremento en el colesterol de la HDL y disminución en los niveles de triglicéridos. Al término de un año, la pérdida ponderal entre uno y otro grupos no fue estadísticamente significativa; sin embargo, las dietas pobres en carbohidratos parecen ser al menos tan eficaces como las pobres en grasa para inducir pérdida ponderal incluso durante un año.

Otra estrategia dietética es el concepto de densidad energética, es decir, el número de calorías (energía) que contiene un alimento por unidad de peso. Las personas tienden a ingerir un volumen constante de alimentos, sea cual sea su contenido calórico

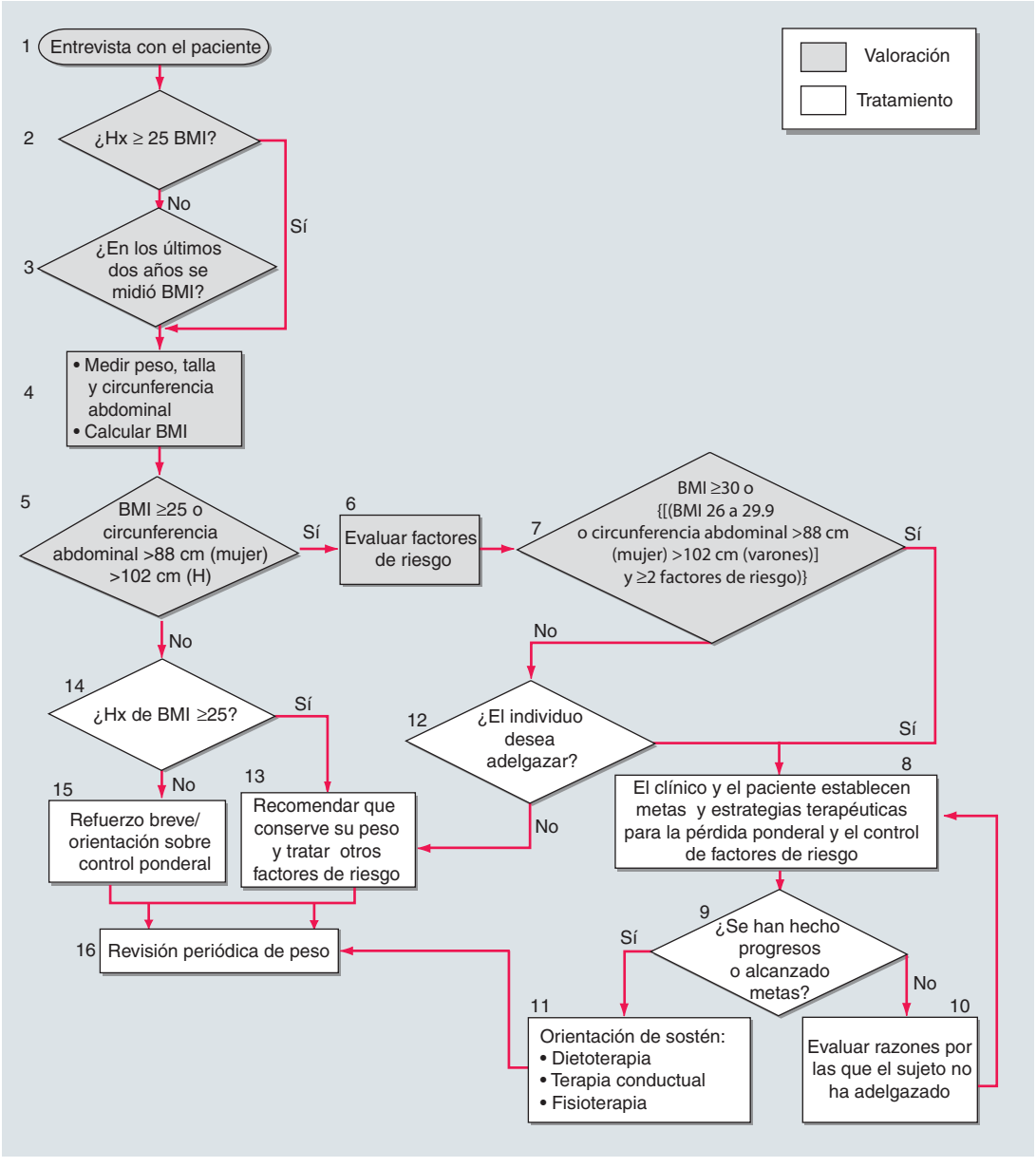

FIGURA 75-1. Algoritmo para el tratamiento de la obesidad. El algoritmo es útil solamente en la evaluación de individuos con sobrepeso y obesos y las decisiones ulteriores basadas en dicha evaluación. No incluye la evaluación global inicial de otros trastornos que a veces el médico desea realizar. Hx, datos de anamnesis. (*National, Heart, Lung, and Blood Institute: Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. The evidence report. Washington, DC, US Department of Health and Human Services, 1998.*)

o de macronutrientes. La adición de agua o fibra vegetal al alimento disminuye la "densidad energética" al incrementar el peso sin modificar el contenido calórico. Entre los ejemplos de alimentos con poca densidad energética están las sopas, las frutas, las verduras, la avena y la carne magra. Alimentos con una gran densidad energética son los secos y con abundante grasa como las rosquitas pretzels, quesos, yema de huevo, papas fritas y carnes rojas. Se ha demostrado que la inclusión de alimentos con poca densidad energética controla el hambre y hace que disminuya el ingreso calórico y la pérdida ponderal.

En ocasiones, el médico ordena una dieta con poquísimas calorías (*very-low-calorie diets*, VLCD) como tratamiento dietético intensivo. La finalidad primaria es estimular una pérdida ponderal más rápida y notable (13 a 23 kg) en un lapso de tres a seis meses. Las fórmulas registradas que tienen tales características aportan generalmente ≤800 kcal, 50 a 80 g de proteínas y 100% de la ración diaria recomendada de vitaminas y minerales. Según la revisión de la *National Task Force on the Prevention and Treatment of Obesity*, las indicaciones para emprender la dieta VLCD incluye que la persona tenga motivación muy intensa, que la obesidad sea moderada o grave (BMI >30), que hayan sido ineficaces estrategias más conservadoras para el adelgazamiento y que tenga un problema médico que mejoraría a muy breve plazo con la pérdida ponderal rápida. Los problemas en cuestión incluyen diabetes mellitus mal controlada, hipertrigliceridemia, apnea obstructiva del sueño y edema periférico sintomático. El peligro de formación de cálculos vesiculares aumenta exponencialmente si la pérdida ponderal es mayor de 1.5 kg/semana. El peligro anterior se puede anular con medidas que eviten la formación de cálculos vesiculares, como el ácido ursodesoxicólico a razón

CUADRO 75-5 GUÍA PARA LA SELECCIÓN DE TRATAMIENTO

Tratamiento	Categoría de BMI				
	25-26.9	27-29.9	30-35	35-39.9	≥40
Dieta, ejercicio, terapia conductual	Si hay enfermedades coexistentes	Si hay enfermedades coexistentes	+	+	+
Farmacoterapia		Si hay enfermedades coexistentes	+	+	+
Cirugía				Si hay enfermedades coexistentes	+

Fuente: con autorización de *National Heart, Lung, and Blood Institute, North American Association for the Study of Obesity* (2000).

de 600 mg/día. Las dietas en cuestión las ordenan solamente médicos especializados en bariatría, dada la necesidad de una vigilancia metabólica muy minuciosa.

Actividad física como terapia. El ejercicio solo apenas si es eficaz para la pérdida ponderal, pero la combinación de modificaciones alimentarias y el ejercicio constituye la estrategia conductual más eficaz para tratar la obesidad. El aspecto más beneficioso del ejercicio al parecer es la conservación del peso perdido. En la actualidad, la recomendación sanitaria *mínima* de actividad física es de 30 min de ejercicio físico de moderada intensidad, de preferencia todos los días de la semana. Conviene agregar formas sencillas para incrementar la actividad física en las labores diarias normales y actividades de distracción, viajes y labores domésticas; entre los ejemplos se incluyen caminar, usar las escaleras, emprender labores hogareñas y de jardinería y participar en actividades deportivas. También una estrategia útil sería pedir al paciente que utilice un podómetro para evaluar la acumulación total de pasos como parte de las actividades de la vida diaria. El número de pasos recorridos guarda relación neta con el nivel de actividad. Los estudios han demostrado que las actividades de la vida tienen la misma eficacia que programas de ejercicio estructurados para mejorar la buena condición cardiorrespiratoria y la pérdida ponderal. Las *Dietary Guidelines for Americans* 2005 resumen las pruebas contundentes de que se necesitan 60 a 90 min de actividad física diaria, de moderada intensidad (420 a 630 min por semana) para mantener la pérdida de peso (*http://www.health.gov/dietaryguidelines/dga2005/*). El *American College of Sports Medicine* recomienda que las personas con sobrepeso u obesas aumenten poco a poco su actividad hasta un mínimo de 150 min de ejercicio físico de moderada intensidad, por semana, como primer objetivo. Sin embargo, para que la pérdida ponderal persista durante largo tiempo se necesita un nivel mayor de ejercicio (200 a 300 min o 2 000 calorías por semana, o más). Las recomendaciones anteriores amedrentan a muchos pacientes y es importante llevarlas a la práctica paulatinamente. Es útil en este sentido consultar a un ergofisiólogo o entrenador personal.

Terapia conductual. La terapia conductual cognitiva se usa para auxiliar en los cambios y reforzar los nuevos comportamientos de alimentación y actividad física. Las estrategias incluyen técnicas de autovigilancia (como llevar un diario, pesarse y medir el alimento y la actividad), control de estrés y de estímulos (p. ej., utilizar platos más pequeños, no consumir alimento viendo la televisión o durante un viaje en automóvil); apoyo social, solución de problemas y la reestructuración cognitiva que auxilia a la persona a tener ideas más positivas y reales respecto a sí misma. Cuando se recomiende cualquier cambio de conducta en el modo de vida, se pedirá a la persona que identifique al propio cambio conductual por realizar, el momento en que debe hacerse, el sitio y cómo realizarlo. El individuo debe llevar un registro del cambio conductual previsto, para así revisar en la siguiente consulta al médico su evolución. Las técnicas son lentas para realizarlas y a menudo se necesita la participación de personal auxiliar como una enfermera clínica o un dietista titulado.

FARMACOTERAPIA. Conviene pensar en las farmacoterapias complementarias en sujetos con BMI >30 kg/m^2 o BMI de 27 kg/m^2 y presencia simultánea de enfermedades que son consecuencia de la obesidad y en quienes han sido ineficaces la dietoterapia o la actividad física como terapia. Al recetar un medicamento contra obesidad es necesario que la persona participe activamente en un programa orientado a su modo de vida, que incluya estrategias y recursos necesarios para utilizar eficazmente el fármaco, porque tal medida adicional o de apoyo mejora la pérdida ponderal total.

Existen algunos objetivos posibles de la farmacoterapia contra la obesidad y los mejor explorados son los que suprimen el apetito, con el uso de fármacos que actúan a nivel del sistema nervioso central, y que modifican las monoaminas neurotransmisoras. La segunda estrategia es disminuir la absorción de macronutrientes selectivos, como las grasas en vías gastrointestinales (GI). Los dos mecanismos comentados constituyen el elemento básico de todos los agentes antiobesidad que se administran hoy en día. Se ha identificado en fecha reciente un tercer objetivo que sería el bloqueo selectivo del sistema de endocanabinoides.

Anoréxicos con acción en sistema nervioso central. Los anorexígenos o fármacos que suprimen el apetito modifican la saciedad (el hecho de no sentir hambre después de consumir alimentos) y también el hambre, es decir la sensación biológica que desencadena el consumo de alimentos. Al intensificar la saciedad y disminuir el hambre, dichos agentes permiten a los pacientes disminuir la ingesta calórica sin sentir que se les priva de alimentos. Los sitios en que actúan los anorexígenos son las regiones ventromedial y lateral del hipotálamo en el sistema nervioso central (cap. 74). El efecto biológico que regula el apetito nace de la intensificación de la neurotransmisión de tres monoaminas: noradrenalina, serotonina [5-hidroxitriptamina (5-HT)] y en menor grado, dopamina. Los agentes clásicos simpaticomiméticos adrenérgicos (benzfetamina, fendimetrazina, dietilpropión, mazindol y fentermina) actúan al estimular la liberación de noradrenalina o bloquear su recaptación. A diferencia de ello, la sibutramina (Meridia) actúa como un inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina. A diferencia de otros anorexígenos antes utilizados, la sibutramina no guarda relación farmacológica con las anfetaminas y no tiene capacidad adictiva.

La sibutramina es el único anoréxico aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) para utilización a largo plazo. Origina una pérdida promedio de 5 a 9% del peso inicial, a los 12 meses. Se ha demostrado que subsiste dicha pérdida incluso durante dos años. Las reacciones adversas más notificadas son cefalea, xerostomía, insomnio y estreñimiento que suelen ser leves y las tolera adecuadamente el paciente. El principal problema es el incremento de la presión arterial y la aceleración del latido cardiaco (vinculados con las dosis) que a veces obligan a interrumpir el consumo del fármaco. La dosis de 10 a 15 mg/día hace que, en promedio, aumenten las tensiones sistólica y diastólica 2 a 4 mmHg y que haya una aceleración de cuatro a seis latidos por minuto (lpm) en la frecuencia cardiaca. Por las razones comentadas, hay que vigilar con gran detenimiento al paciente y valorarlo a los 30 días de haber comenzado el tratamiento. El riesgo de reacciones adversas en la presión arterial no es mayor en individuos con hipertensión controlada que en aquellos que no la tienen, y el fármaco al parecer no origina disfunción de válvulas cardiacas. Las contraindicaciones para usar sibutramina comprenden hipertensión no controlada, insuficiencia cardiaca congestiva, arteriopatía coronaria sintomática, arritmias o el antecedente de accidentes vasculares cerebrales. En forma similar a lo observado con otros fármacos antiobesidad, la disminución ponderal es mayor si el fármaco se utiliza junto con la terapia conductual, y se ha observado que el peso corporal aumenta cuando se interrumpe el empleo del fármaco.

Medicamentos de acción periférica. El orlistat (Xenical) es un derivado hidrogenado sintético de un inhibidor natural de lipasa, la lipostatina, producida por el moho *Streptomyces toxytricini*. Es un inhibidor potente aunque su reversibilidad es lenta, de las lipasas pancreática, gástrica y de carboxiléster y de fosfolipasa A_2, necesarias para la hidrólisis de las grasas de alimento en ácidos grasos y monoacilgliceroles. El fármaco actúa en el interior del estómago y el intestino delgado, al formar un enlace covalente con el sitio activo de tales lipasas. En dosis terapéuticas de 120 mg tres veces al día, orlistat bloquea la digestión y la absorción de 30%, aproximadamente, de la grasa de alimentos. Una vez interrumpido el uso del producto la grasa fecal vuelve a las concentraciones normales en término de 48 a 72 horas.

Los datos de múltiples estudios controlados con placebo, doble ciego, aleatorizados y que duraron uno a dos años han demostrado que después del primer año la pérdida ponderal con orlistat fue de 9 a 10%, en comparación con la pérdida de 4 a 6% en los grupos tratados con placebo. La absorción del fármaco es mínima (menos de 1%) en vías GI y no tiene reacciones adversas sistémicas. La tolerancia al medicamento depende de la malabsorción de las grasas de la alimentación y el paso de ellas por las heces. Los efectos adversos en vías GI se han señalado como mínimo en 10% de personas tratadas con orlistat; incluyen meteorismo con expulsión de excremento, urgencia para defecar, esteatorrea y aumento de la defecación. Los efectos mencionados por lo común surgen en etapa temprana, disminuyen conforme la persona controla su ingesta de grasa alimenticia y pocas veces hacen que los pacientes abandonen los estudios clínicos. *Psyllium mucilloid* es útil para controlar los efectos adversos inducidos por orlistat si se ingiere junto con el medicamento. Es posible que disminuyan las concentraciones séricas de vitaminas liposolubles D y E y el caroteno beta y se recomiendan suplementos vitamínicos para evitar posibles deficiencias. En 2007 en Estados Unidos se aprobó la adquisición de orlistat sin receta.

El sistema de endocanabinoides. Se ha dicho que los receptores de canabinoides y sus ligandos endógenos intervienen en diversas funciones fisiológicas que incluyen alimentación, modulación del dolor, comportamiento emocional y metabolismo periférico de lípidos. Cannabis y su ingrediente principal Δ^9-tetrahidrocanabinol (THC) es un compuesto canabinoide exógeno. Se han identificado dos endocanabinoides que son la anandamina y el 2-araquidonilglicérido. También se han identificado receptores de canabinoides: CB_1 (que abunda en el encéfalo) y CB_2 (presente en células que intervienen en la inmunidad). Según se piensa, el sistema de endocanabinoides encefálicos controla la ingesta de alimentos, al reforzar la motivación para identificar y consumir aquellos con alto valor estimulante y regular acciones de otros mediadores del apetito. El rimonabant, descubierto en 1994, fue el primer antagonista selectivo del receptor CB_1 canabinoide. En modelos animales dicho medicamento antagoniza el efecto anorexígeno del THC y suprime el apetito si se administra solo. Algunos grandes ensayos prospectivos, controlados y aleatorizados han demostrado la eficacia del rimonabant para la pérdida ponderal. Con dosis de 20 mg las personas perdieron 6.5 kg en promedio en comparación con 1.5 kg, correspondiente al placebo, a los 12 meses. Se observaron mejorías concomitantes en la circunferencia abdominal y en los factores de riesgo cardiovasculares. Los efectos adversos señalados con mayor frecuencia incluyeron depresión, ansiedad y náusea. La FDA aún no aprueba dicho medicamento.

CIRUGÍA. Habrá que pensar en operaciones bariátricas en personas con obesidad patológica (BMI ≥40 kg/m^2) o individuos con obesidad moderada (BMI × ≥35 kg/m^2) que tienen otro problema médico grave. La pérdida ponderal de tipo quirúrgico actúa al disminuir la ingesta calórica y, según el método, con la absorción de macronutrientes.

Las operaciones para pérdida ponderal son de dos categorías: restrictivas y restrictivas-con malabsorción **(fig. 75-2)**. El primer tipo limita la cantidad de alimento que puede retener el estómago y lentifica el vaciamiento desde tal víscera. La gastroplastia

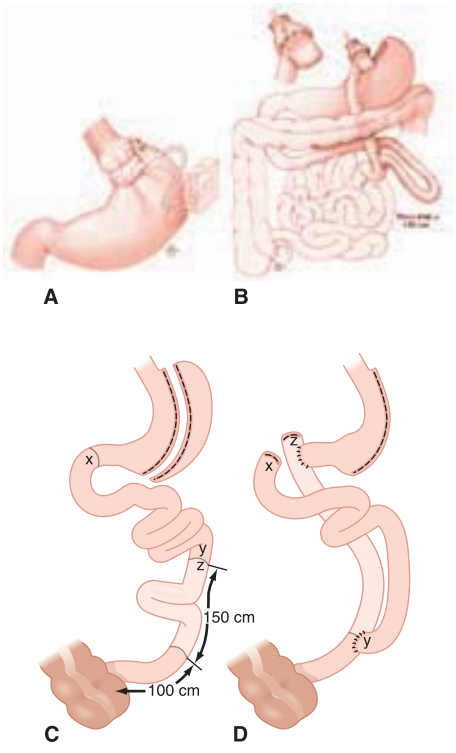

FIGURA 75-2. Métodos quirúrgicos bariátricos. Ejemplos de intervenciones quirúrgicas utilizadas para la manipulación operatoria de vías gastrointestinales. ***A.*** Banda de silicona ajustable en el estómago mediante laparoscopia. ***B.*** Derivación gástrica en Y de Roux. ***C.*** Derivación biliopancreática con exclusión duodenal. ***D.*** Derivación biliopancreática. (*Con autorización de ML Kendrick, GF Dakin. Surgical approaches to obesity. Mayo Clin Proc 815:518, 2006.*)

con colocación de banda vertical (*vertical banded gastroplasty*, VBG) es el prototipo de esta categoría, pero en la actualidad se le practica muy poco porque en estudios a largo plazo no ha sido eficaz. La colocación de una banda de silicona ajustable en el estómago a través de un laparoscopio (*laparoscopic adjustable silicone gastric banding*, LASGB) ha sustituido a la VBG como la operación restrictiva más practicada. En 2001 se aprobó en Estados Unidos el uso del primer dispositivo de banda, el llamado *lap-band*. A diferencia de otros anteriores, la banda tiene un diámetro ajustable por su conexión con un depósito implantado debajo de la piel. La inyección o la extracción de solución salina en dicho reservorio tensa o afloja el diámetro interno de la banda y así cambia el tamaño de la abertura gástrica.

Los métodos triples de derivación por restricción-malabsorción combinan los elementos de restricción gástrica y malabsorción selectiva; comprenden la derivación gástrica en Y de Roux (*Roux-en-Y gastric bypass*, RYGB); la derivación biliopancreática (*biliopancreatic diversion*, BPD) y la de tipo biliopancreática con exclusión duodenal (*biliopancreatic diversion with duodenal switch*, BPDDS) (fig. 75-2). La RYGB es el método de derivación más practicado y aceptado; puede realizarse a través de una incisión abierta o por laparoscopia.

Aunque ningún estudio reciente, comparativo y aleatorizado, compara la pérdida ponderal después de intervenciones quirúrgicas y no quirúrgicas, la información de metaanálisis y grandes bases de datos, fundamentalmente obtenidas de estudios observacionales sugieren que la cirugía bariátrica es el método de pérdida ponderal más eficaz para personas con obesidad extraordinaria y grave; con tales métodos se suele obtener una pérdida total promedio de 30 a 35% del peso corporal, que se mantiene casi en el 60% de los pacientes a los cinco años. En términos generales, la pérdida ponderal media es mayor después de la combinación de métodos restrictivos por malabsorción en comparación con los solos métodos de restricción. Abundantes datos refuerzan los resultados positivos de las operaciones bariátricas en cuadros patológicos que surgen con la obesidad, como son diabetes mellitus, hipertensión, apnea obstructiva del sueño, dislipidemia y esteatosis hepática no alcohólica.

La mortalidad operatoria por cirugía bariátrica suele ser menor de 1%, pero varía con cada técnica, la edad del enfermo y cuadros patológicos coexistentes, así como la experiencia del personal quirúrgico. Las complicaciones más frecuentes incluyen estenosis del estoma o úlceras marginales (en 5 a 15% de los pacientes) que muestran desde el comienzo náusea y vómito duraderos después de consumo de alimentos o la imposibilidad de progresar en su dieta hasta recibir alimentos sólidos. Las complicaciones en cuestión se tratan en forma típica mediante dilatación endoscópica con balón y terapia de supresión ácida, respectivamente. En personas en quienes se practica LASGB no existen anormalidades de la absorción intestinal, salvo la disminución mecánica del volumen del estómago y del flujo de salida de tal víscera. Por esta razón, las deficiencias surgen pocas veces, salvo que las costumbres alimentarias estén desequilibradas. A diferencia de ello, los métodos con restricción-malabsorción agravan el peligro de deficiencias de micronutrientes como vitamina B_{12}, hierro, ácido fólico, calcio y vitamina D. Las personas a quienes se practican los métodos combinados necesitan durante toda su vida el complemento de los micronutrientes referidos.

LECTURAS ADICIONALES

Bray GA, Greenway FL: Pharmacologic treatment of the overweight patient. Pharmacol Rev 59:151, 2007

Bray GA, Ryan DH: Drug treatment of the overweight patient. Gastroenterology 132(6):2239, 2007

Buchwald H et al: Bariatric surgery: A systematic review and metaanalysis. JAMA 292:1724, 2004

DeMaria EJ: Bariatric surgery for morbid obesity. N Engl J Med 356:2176, 2007

Haslam DW, James WPT: Obesity. Lancet 366:1197, 2005

Kushner RF: Roadmaps for clinical practice: Case studies in disease prevention and health promotion—assessment and management of adult obesity: A primer for physicians. Chicago, American Medical Association, 2003. (Available online at *www.ama-assn.org/ama/pub/category/10931.html*)

McTigue KM et al: Screening and interventions for obesity in adults: Summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 139:933, 2003. (Appendix tables available at *www.annals.org)*

National Heart, Lung, and Blood Institute, North American Association for the Study of Obesity: Practical guide: Identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. Bethesda, MD, National Institutes of Health pub number 00-4084, Oct. 2000. Available online: *http://www.nhlbi.nih.gov/ guidelines/obesity/practgde.htm*

Padwal R et al: Long-term pharmacotherapy for overweight and obesity: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Int J Obesity 27:1437, 2003

Wadden TA et al: Lifestyle modification for the management of obesity. Gastroenterology 132(6):2226, 2007

76 Trastornos de la conducta alimentaria

B. Timothy Walsh

La anorexia nerviosa y la bulimia nerviosa se caracterizan por graves alteraciones de la conducta alimentaria. La manifestación más sobresaliente de la *anorexia nerviosa* (AN) es la negativa a mantener un peso corporal mínimamente normal. La *bulimia nerviosa* (BN) se caracteriza por episodios recidivantes de comidas excesivas seguidos de conductas compensadoras anormales, como la autoprovocación del vómito. Ambos cuadros son síndromes clínicos distintos que no obstante comparten ciertas características. Ambos afectan principalmente a mujeres jóvenes antes sanas que comienzan a preocuparse de manera obsesiva por su forma y peso corporales. Muchas pacientes con bulimia nerviosa tienen antecedentes de anorexia nerviosa y muchas con esta última enfermedad presentan episodios de atracones y de purgas. Según el sistema diagnóstico actual, la distinción esencial entre anorexia y bulimia nerviosas depende del peso corporal: por definición, el peso de los pacientes con anorexia nerviosa es significativamente bajo, mientras que el peso de los pacientes con bulimia nerviosa entra dentro de los límites normales o los supera.

El *trastorno por "atracones"* (*binge eating disorder*, BED) es un síndrome descrito en fecha más reciente caracterizado por episodios repetidos de comidas excesivas, similares a los de la bulimia nerviosa, pero sin conducta compensadora deficiente. El paciente típico con este síndrome es un varón o una mujer de mediana edad con obesidad importante. Estos enfermos tienen ansiedad y depresión con mayor frecuencia que aquéllos con un sobrepeso similar pero que no se exceden. No está confirmado que los pacientes con trastorno por atracones corran mayores riesgos de complicaciones médicas o que requieran de intervenciones terapéuticas específicas.

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

En las mujeres, la prevalencia del síndrome florido de anorexia nerviosa a cualquier edad es de 1%, aproximadamente. Esta anorexia es mucho menos frecuente en varones, y más prevalente en culturas en donde abundan los alimentos y la esbeltez se considera atractiva. El riesgo máximo afecta a personas que conceden importancia absoluta a la esbeltez, como los profesionales del ballet y el modelaje. La incidencia de AN parece haber aumentado en decenios recientes.

ETIOLOGÍA

Se desconocen las causas de AN, pero parecen incluir una combinación de factores de riesgo psíquicos, biológicos y culturales. Factores como el abuso sexual o físico y el antecedente familiar de perturbaciones del ánimo deben considerarse más bien como influencias inespecíficas que incrementan la propensión a diversos trastornos psiquiátricos, entre ellos la anorexia nerviosa.

Los enfermos de anorexia nerviosa se caracterizan por ser más obsesivos y perfeccionistas que sus coetáneos. El trastorno suele comenzar con una alimentación casi igual a la que siguen desde el comienzo muchos adolescentes y mujeres jóvenes. Al incrementarse la reducción de peso se agrava el temor de volver a engordar; con esto, la restricción alimentaria se vuelve creciente y se intensifican las aberraciones psíquicas, conductuales y médicas. Los trastornos de la alimentación, incluida la anorexia nerviosa, pueden surgir en personas con diabetes mellitus de tipo 1, en cuyo caso conllevan un control más deficiente de la glucemia y una mayor frecuencia de complicaciones (cap. 338).

En la anorexia nerviosa se han descrito múltiples trastornos psicológicos, entre ellos anomalías de distintos sistemas de neurotransmisores (véase más adelante en el presente capítulo). Resulta difícil distinguir los cambios neuroquímicos, metabólicos y hormonales que podrían estar implicados en la aparición o en la perpetuación del síndrome, diferenciándolos de los que son secundarios al mismo. La desaparición de la mayor parte de estas alteraciones cuando se restablece el peso es un argumento en contra de que intervengan de forma significativa en su etiología.

Los factores genéticos contribuyen al riesgo de desarrollo de AN, ya que la incidencia de ésta es mayor en las familias en las que ya hay un miembro afectado, y la concordancia entre gemelos monocigotos es mayor que en los dicigotos. Sin embargo, por el momento no se han identificado genes específicos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La anorexia nerviosa comienza, en la mayor parte de los casos, en la fase media o al final de la adolescencia, a veces vinculada a un episodio vital estresante como el abandono del hogar para estudiar fuera (cuadro 76-1). En ocasiones, el trastorno se desarrolla al comienzo de la pubertad, antes de la menarquía, pero es raro que lo haga después de los 40 años. Las personas con anorexia nerviosa, a pesar de tener un peso menor que el ideal, sienten un miedo irracional a engordar, por la idea de que el peso pueda "salirse de control". Tienen una idea alterada de su imagen corporal, que se expresa en diversas formas. Por ejemplo, aun cuando ya estén emaciados, los pacientes creen tener demasiada grasa en todo el cuerpo, o bien, en partes de él. Consideran un logro valioso cualquier reducción ulterior del peso, en tanto que interpretan como un fracaso personal cualquier aumento. Rara vez se quejan de hambre o fatiga y suelen ejercitarse exhaustivamente. Se ha observado que a pesar de que niegan sentir hambre, 25 a 50% de las personas con AN entran en periodos de consumo desenfrenado de alimentos. Tienden a ser retraídas en su trato social y muy obsesivas con su trabajo, sus estudios, la dieta que siguen y el ejercicio. Al intensificarse la reducción de peso, esas ideas sobre los alimentos dominan su actividad psíquica y surgen reglas idiosincrásicas en torno a la alimentación. En una forma obsesiva pueden conseguir libros de cocina y recetarios, y abstraerse en ocupaciones vinculadas con la alimentación.

Signos físicos. En el caso típico, la persona con AN presenta escasos síntomas o signos físicos, aunque puede percibir intolerancia al frío. Disminuye su motilidad gastrointestinal, con lo cual aminora el vaciamiento gástrico y surge estreñimiento. Algunas mujeres que padecen la enfermedad después de la menarquía dejan de tener la menstruación antes de sufrir pérdida de peso importante. Hay que medir el peso y la talla para calcular el índice de masa corporal (*body mass index*, BMI) (kg/m^2). El estudio de las constantes vitales puede revelar bradicardia, hipotensión e hipotermia. A veces se produce el crecimiento de un pelo blando, velloso (lanugo), ante todo en la espalda, y puede aparecer alopecia. La tumefacción de las glándulas salivales, que se vincula con la inanición, los atracones y el vómito, puede hacer que la cara aparezca sorprendentemente llena, en marcado contraste con su aspecto consuntivo general. Es habitual la acrocianosis de los dedos y puede encontrarse edema periférico sin hipoalbuminemia, ante todo cuando el paciente comienza a engordar. Algunos enfermos consumen grandes cantidades de vitamina A y presentan un tono amarillento en la piel (hipercarotenemia), especialmente notable en las palmas de las manos.

Alteraciones analíticas. Son frecuentes una anemia normocrómica y normocítica leves, y una leucopenia leve o moderada, con una reducción desproporcionada del número de polimorfonucleares. La deshidratación puede inducir un ligero aumento de los niveles de nitrógeno ureico y de creatinina en la sangre. Los niveles séricos de las enzimas hepáticas pueden ascender, ante todo en las primeras fases de la realimentación. Las concentraciones de proteínas suelen resultar normales. La glucemia suele ser baja y el colesterol sérico tiende a elevarse de forma moderada. La alcalosis hipopotasiémica indica la autoprovocación del vómito o el uso de diuréticos. La hiponatriemia es

CUADRO 76-1 CARACTERÍSTICAS COMUNES DE LA ANOREXIA Y LA BULIMIA NERVIOSAS

	Anorexia nerviosa[a]	Bulimia nerviosa
Características clínicas		
Comienzo	Mediada la adolescencia	Finales de la adolescencia/comienzos de la edad adulta
Mujer:varón	10:1	10:1
Prevalencia en la mujer	1%	1-3%
Peso	Disminución importante	Por lo general normal
Menstruación	Ausente	Por lo general normal
Atracones	25-50%	Necesarios para el diagnóstico
Mortalidad	En promedio 5% por decenio	Baja
Datos físicos y analíticos[a]		
Piel/extremidades	Lanugo Acrocianosis Edema	
Cardiovasculares	Bradicardia Hipotensión	
Gastrointestinales	Hipertrofia de las glándulas salivales Vaciamiento gástrico lento Estreñimiento Elevación de las enzimas hepáticas	Hipertrofia de las glándulas salivales Erosión dental
Hematopoyéticos	Anemia normocrómica y normocítica Leucopenia	
Líquidos/electrólitos	Ascenso del BUN y la creatinina Hiponatriemia	Hipopotasiemia Hipocloremia Alcalosis
Endocrinológicos	Hipoglucemia Estrógenos o testosterona bajos LH y FSH bajas Tiroxina normal-baja TSH normal Aumento del cortisol	
Óseos	Osteopenia	

[a] Los pacientes con anorexia nerviosa del tipo atracones/purgas pueden presentar también las características analíticas y físicas vinculadas a la bulimia nerviosa.

Abreviaturas: BUN, nitrógeno de urea sanguínea (*blood urea nitrogen*); LH, hormona luteinizante; FSH, hormona foliculoestimulante; TSH, tirotropina.

frecuente y puede deberse a la ingestión excesiva de líquidos o a trastornos de la secreción de hormona antidiurética.

Alteraciones endocrinas. En la anorexia nerviosa, la regulación de prácticamente la totalidad del sistema endocrino se encuentra alterada, aunque las anomalías más llamativas afectan al aparato reproductor. La amenorrea es de origen hipotalámico y refleja la menor producción de hormona liberadora de gonadotropina (*gonadotropin-releasing hormone*, GnRH). Cuando se administra GnRH exógena en forma pulsátil fisiológica, las respuestas hipofisarias de la hormona luteinizante (*luteinizing hormone*, LH) y la hormona foliculoestimulante (*follicle stimulating hormone*, FSH) se normalizan, confirmando así la ausencia de trastornos primarios de la hipófisis. El déficit secundario de gonadotropinas reduce los niveles de estrógenos en las mujeres y de testosterona en los varones. El generador pulsátil de GnRH hipotalámica es muy sensible al peso corporal, al estrés y al ejercicio, ante todo en la mujer, por lo que todos estos factores pueden contribuir a la *amenorrea hipotalámica* de la anorexia nerviosa (cap. 341).

Los niveles séricos de leptina disminuyen extraordinariamente en la AN como consecuencia de la desnutrición y la disminución de la masa grasa corporal. La disminución en dicha sustancia al parecer es el factor primario que explica las perturbaciones del eje hipotálamo-hipófisis-gónadas y pudiera ser un mediador importante de otras anormalidades neuroendocrinas que son características de la anorexia mencionada (cap. 74).

Los niveles séricos de cortisol y de cortisol libre en orina de 24 h suelen aumentar, pero sin que ello conlleve la aparición de los signos clínicos característicos del hipercorticismo. Las pruebas de función tiroidea siguen un patrón parecido al del síndrome eutiroideo enfermo (cap. 335). Los niveles de tiroxina (T_4) y la T_4 libre suelen situarse en el límite bajo de la normalidad, mientras que la triyodotironina (T_3) es baja y la T_3 inversa (*reverse* T_3, rT_3) se eleva. El nivel de tirotropina (*thyroid stimulating hormone*, TSH) es normal o muestra una supresión parcial. La hormona del crecimiento asciende, pero el factor del crecimiento similar a la insulina 1 (*insulin-like growth factor 1*, IGF-1), producido ante todo por el hígado, desciende, como sucede en otros cuadros de inanición. En la anorexia nerviosa se observa siempre una menor densidad ósea que refleja los efectos de las múltiples deficiencias nutricionales, el descenso de los esteroides gonadales y el incremento de las cifras de cortisol. El grado de reducción de la densidad ósea es proporcional a la duración de la enfermedad y los pacientes corren riesgo de sufrir fracturas sintomáticas. En las adolescentes con anorexia nerviosa puede detenerse prematuramente el crecimiento óseo lineal, lo que les impide alcanzar la talla adulta esperada.

Alteraciones cardiacas. El gasto cardiaco se reduce y a veces, durante la realimentación, se produce una insuficiencia cardiaca congestiva. El electrocardiograma suele mostrar bradicardia sinusal, reducción del voltaje QRS y alteraciones inespecíficas de ST y la onda T. En algunos pacientes, el intervalo QT_c se prolonga, predisponiéndolos a sufrir arritmias graves, en particular cuando coexisten trastornos electrolíticos.

DIAGNÓSTICO

La base del diagnóstico de AN es la presencia de sus característicos atributos conductuales, psicológicos y físicos **(cuadro 76-2)**. El Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, DSM-IV) de la *American Psychiatric Association* establece unos criterios diagnósticos ampliamente aceptados. Esos criterios son un peso <85% del esperado para la edad y la talla, que es aproximadamente equivalente a un índice de masa corporal (BMI) de 18.5 kg/m^2 para la mujer adulta. Este criterio de peso es algo arbitrario, por lo que los pacientes que cumplan los demás criterios diagnósticos pero cuyos pesos se sitúen entre 85 y 90% del previsto seguirán siendo acreedores al diagnóstico de anorexia nerviosa. Los criterios diagnósticos actuales requieren que la mujer con anorexia nerviosa no tenga menstruación espontánea, pero algunas pacientes con características y complicaciones típicas de esta enfermedad describen reglas regulares. En el DSM-IV se especifican dos tipos, mutuamente excluyentes, de anorexia nerviosa. Los pacientes en los que el adelgazamiento se debe ante todo a la limitación de la ingesta de calorías, quizá ayudada por un ejercicio excesivo, constituyen el subtipo "restrictivo" de la enfermedad. El subtipo de "atracones/purgas" se caracteriza por la autoprovocación del vómito y el abuso de laxantes. Los pacientes con este último subtipo presentan mayor tendencia a sufrir desequilibrios electrolíticos, son emocionalmente más lábiles y tienen mayores probabilidades de presentar otros problemas de control de los impulsos como, por ejemplo, el abuso de sustancias.

CUADRO 76-2 SIGNOS DIAGNÓSTICOS DE ANOREXIA NERVIOSA

- Rechazo de que el peso corporal se conserve en un nivel igual o mínimamente superior al nivel normal correspondiente a la edad y la talla. (Incluye el hecho de no lograr el aumento de peso que se esperaría en un periodo de crecimiento, lo que da lugar a un peso corporal anormalmente bajo.)
- Miedo intenso de aumentar de peso o verse gordo.
- Deformación de la imagen corporal (sentirse gordo a pesar de que el peso sea objetivamente bajo o restar importancia a la falta de peso).
- Amenorrea (este criterio se cumple si los periodos menstruales no se inician hasta haberse administrado hormonas, como estrógeno).

En general, el diagnóstico de la anorexia nerviosa puede hacerse de manera confidencial a partir de una anamnesis que revele una pérdida de peso relevante lograda mediante una dieta restrictiva y ejercicio excesivo, acompañada de un rechazo manifiesto a engordar. Estos pacientes suelen negar que tengan un problema grave y es posible que sean sus familiares o amigos preocupados quienes los lleven al médico. En las presentaciones atípicas, debe considerarse la posibilidad de otras causas de pérdida de peso importante en personas jóvenes previamente sanas, como la enfermedad inflamatoria intestinal, la obstrucción a la salida del estómago, los tumores del sistema nervioso central (SNC) u otras neoplasias (cap. 41).

PRONÓSTICO

La evolución y el resultado final de la anorexia nerviosa son muy variables. La cuarta parte de los pacientes consigue recuperarse por completo, sin apenas secuelas psicológicas ni físicas. Sin embargo, muchos enfermos presentan dificultades persistentes para mantener el peso, depresión y trastornos de la conducta alimentaria, entre ellos bulimia nerviosa. Es raro que tras la anorexia nerviosa se produzca obesidad. La mortalidad a largo plazo de esta enfermedad se encuentra entre las mayores de las relacionadas con los trastornos psiquiátricos, alcanzando cifras de 5% por decenio de seguimiento; las causas primordiales son los efectos físicos de la inanición crónica y el suicidio.

La virtual totalidad de las alteraciones psicológicas vinculadas a la anorexia nerviosa se encuentran también en las demás formas de inanición y mejoran notablemente o desaparecen cuando el enfermo vuelve a engordar. Una inquietante excepción es la reducción de la masa ósea, que puede no recuperarse por completo, ante todo cuando la anorexia nerviosa se produce durante la adolescencia, momento en el que, en circunstancias normales, se alcanza la masa ósea máxima.

℞ ANOREXIA NERVIOSA

Debido a los profundos efectos fisiológicos y psicológicos de la inanición, existe un consenso general en el sentido de que el objetivo principal del tratamiento de la anorexia nerviosa es la recuperación del peso hasta alcanzar 90% del ideal. Por desgracia, como la mayoría de los pacientes se resiste a ello, su consecución suele ir acompañada de frustraciones para el paciente, la familia y el médico. En el caso típico, la persona exagera en la ingestión de alimentos y concede mínima importancia a sus síntomas. Algunos recurren al subterfugio de simular aumento de peso, por ejemplo "cargándose de agua" antes de pesarse. Para intentar implicar al paciente en el tratamiento puede resultar útil que el médico saque a la luz los problemas físicos que pueden aparecer (p. ej., hablar de la osteoporosis, la debilidad o la fertilidad) y, si es posible, explique la importancia de normalizar el estado de nutrición con el fin de evitar estos peligros. El médico debe intentar tranquilizar al paciente, en el sentido de que no permitirá un aumento ponderal "descontrolado" y, al mismo tiempo, debe insistir en que el restablecimiento del peso es médica y psicológicamente imprescindible.

La intensidad del tratamiento inicial, incluida la necesidad de hospitalización, depende del peso actual del paciente, de la rapidez del adelgazamiento reciente y de la gravedad de las complicaciones médicas y psicológicas **(fig. 76-1)**. En los pacientes que pesan <75% del peso ideal debe considerarse seriamente la hospitalización, incluso aunque los análisis sistemáticos de sangre sean normales. Hay que identificar y corregir los problemas médicos agudos como los desequilibrios electrolíticos graves. El restablecimiento de la nutrición puede hacerse casi siempre por vía oral, con buenos resultados, y rara vez hay que recurrir a métodos parenterales. En los pacientes con peso muy bajo deben proporcionarse al principio las calorías suficientes (aproximadamente 1 200 a 1 800 kcal/día), repartidas en las comidas en forma de suplementos alimenticios o líquidos que permitan mantener el peso y estabilizar el equilibrio hidroelectrolítico. A continuación, puede incrementarse de forma gradual el aporte de calorías, para lograr un aumento de peso de 1 o 2 kg por semana, para lo que suelen ser necesarias ingestas de 3 000 a 4 000 kcal/día. Hay que supervisar las comidas, preferiblemente por un personal que se muestre firme en cuanto a la necesidad de consumir todos los alimentos, que asuma el desafío contraído y que tranquilice al paciente sobre su recuperación final. La mayor dificultad psicológica de los pacientes se refiere a la necesidad de aumentar su consumo de calorías, por lo que suele ser necesario el apoyo de un psiquiatra o un psicólogo experto en el tratamiento de esta enfermedad.

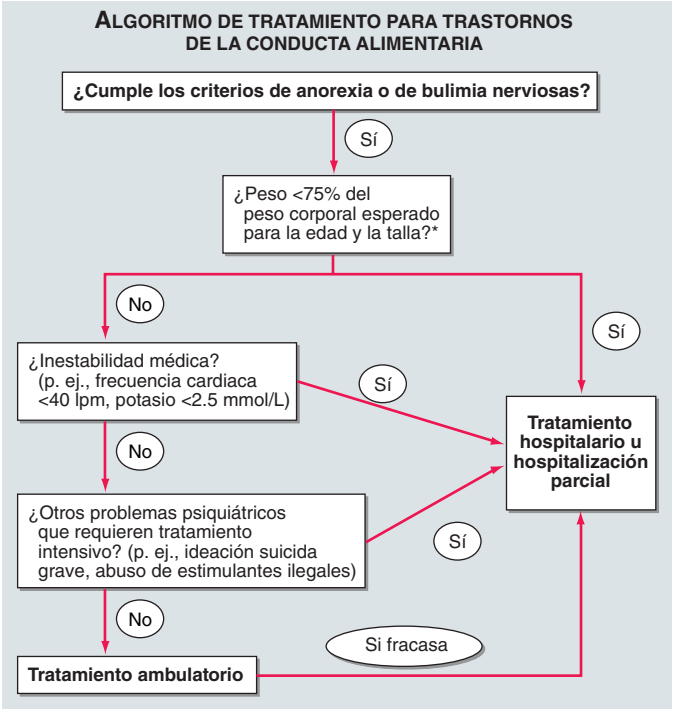

FIGURA 76-1. Algoritmo para las decisiones del tratamiento básico de los pacientes con anorexia y bulimia nerviosas. Según las directrices prácticas de la *American Psychiatric Association* para el tratamiento de los enfermos con trastornos de la conducta alimentaria. *Aunque en los pacientes con anorexia nerviosa que pesan más de 75% de lo esperado puede considerarse la posibilidad de un tratamiento ambulatorio, el umbral para emprender intervenciones más intensivas, si la pérdida de peso ha sido rápida o si el peso es <80% del previsto, debe ser pequeño. *Nota:* lpm, latidos por minuto.

Los pacientes con afección menos grave pueden tratarse según un plan de hospitalización parcial en el que cuenten con supervisión médica y psiquiátrica y pueda vigilarse diariamente el consumo de algunos alimentos. El tratamiento extrahospitalario puede bastar en los casos leves. Es importante medir en forma sucesiva y a intervalos frecuentes el peso y concordar en objetivos explícitos para su aumento, en el entendido de que será necesario un tratamiento más intensivo si resultan infructuosas estas medidas y el nivel de atención utilizado al principio. En el caso de personas más jóvenes es de gran trascendencia que la familia participe efectivamente en el tratamiento, sea cual sea la índole de éste.

El tratamiento psiquiátrico se concentra más bien a dos puntos. En primer lugar, la persona necesita enorme apoyo emocional en el periodo de aumento de peso. Acepta intelectualmente que necesita subir, pero se resiste a toda costa a aumentar la ingesta calórica, y a menudo desecha subrepticiamente el alimento que se le suministra. En segundo lugar, el enfermo debe aprender a fundar su autoestima no en la consecución de un peso inapropiadamente bajo, sino en la creación de relaciones personales satisfactorias y en el alcance de metas académicas y ocupacionales razonables. Si bien se trata de una meta posible, algunos individuos con anorexia nerviosa terminan por mostrar manifestaciones emocionales y conductuales graves, como la depresión, automutilación, conducta obsesiva-compulsiva e ideas suicidas. Tales manifestaciones pueden obligar a otras intervenciones terapéuticas en la forma de psicoterapia, farmacoterapia u hospitalización.

En la etapa de realimentación a veces surgen complicaciones médicas. Particularmente en las fases iniciales del tratamiento las personas con malnutrición profunda pueden presentar un "síndrome de realimentación" que se caracteriza por hipofosfatemia, hipomagnesiemia e inestabilidad cardiovascular. Si el ritmo de la reanudación alimentaria es rápido se ha descrito dilatación aguda del estómago. Como ocurre en otras formas de malnutrición, surgen a veces retención de líquidos y edema periférico, aunque por lo común no necesitan tratamiento específico si no aparecen disfunciones de corazón, riñones o hígado. A veces se observan pequeñas elevaciones transitorias de los niveles de enzimas hepáticas en suero. Es importante administrar multivitamínicos, y para llevar al mínimo la pérdida ósea habrá que suministrar 400 UI de vitamina D al día y 1 500 mg de calcio/día.

No existe algún psicofármaco de utilidad contrastada en el tratamiento de la anorexia nerviosa; los antidepresivos tricíclicos están contraindicados en los casos de prolongación del intervalo QT_c. Las alteraciones del cortisol y de las hormonas tiroideas no requieren tratamiento específico y se corrigen con el aumento de peso. La administración de estrógeno al parecer tiene mínima trascendencia en la densidad ósea de personas enflaquecidas, y el beneficio pequeño de los bisfosfonatos al parecer es rebasado por los posibles riesgos que conlleva el uso de ellos en mujeres jóvenes.

BULIMIA NERVIOSA

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

En las mujeres, la prevalencia permanente del síndrome florido de bulimia nerviosa (BN) es de 1 a 3%. Son mucho más frecuentes las variantes del problema, como el consumo desenfrenado ocasional de alimentos, o el uso de purgantes y laxantes, que se observan en 5 a 10% de mujeres jóvenes. La frecuencia de bulimia nerviosa en varones es de menos de un décimo de la observada en mujeres. La prevalencia de BN aumentó extraordinariamente al principio de los decenios de 1970 y 1980, pero mostró una etapa de nivelación o incluso disminuyó en años recientes.

ETIOLOGÍA

A semejanza de lo que ocurre con la anorexia nerviosa (AN), es posible que el origen de la BN sea multifactorial. Quienes la presentan describen una prevalencia de obesidad en la niñez y parental mayor de la esperada, lo cual sugiere que la predisposición a la obesidad agrava la vulnerabilidad a ese trastorno de la alimentación. El incremento extraordinario del número de pacientes de BN en los últimos 25 años y la rareza con que el trastorno surge en países subdesarrollados, sugieren que son importantes los factores culturales. Algunas anormalidades biológicas en individuos con BN posiblemente perpetúen el problema una vez que hayan comenzado; incluyen anormalidades de la función serotoninérgica del sistema nervioso central (SNC), que interviene en la regulación de la conducta alimentaria, y disminución de los mecanismos de saciedad periférica, incluida la liberación de colecistocinina (*cholecystokinin, CCK*) del yeyunoíleon.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El paciente típico que acude en busca de tratamiento para su bulimia nerviosa es una mujer de peso normal a mediados del tercer decenio de vida y que refiere atracones y purgas cinco a 10 veces a la semana durante cinco a 10 años **(cuadro 76-3)**. El trastorno suele comenzar a finales de la adolescencia o a principios de la edad adulta, durante una dieta o poco después, a menudo junto con depresión. La limitación calórica autoimpuesta supone aumento del hambre y sobrealimentación. Para no engordar, la paciente se provoca el vómito, toma laxantes o diuréticos o emprende alguna otra forma de conducta compensadora. En las etapas de ingestión desenfrenada de alimentos, las personas con el trastorno tienden a consumir abundantes alimentos dulces y con un gran contenido de grasa, como los postres. Los comportamientos compensatorios más frecuentes consisten en vómito autoinducido y abuso de laxantes, pero se han descrito técnicas muy diversas, como la omisión de inyecciones de insulina en sujetos con diabetes de tipo 1. Al principio, los pacientes pueden experimentar la sensación de satisfacción de que pueden comer alimentos sin ganar peso. Sin embargo, a medida que el trastorno avanza, perciben que van perdiendo el control de su alimentación. Los atracones aumentan de magnitud y frecuencia, provocados por distintos estímulos como una depresión o ansiedad transitorias, o la sensación de que en una comida normal se han consumido demasiados alimentos. Entre los atracones, los pacientes intentan limitar su ingesta calórica, con lo que aumenta la sensación de hambre, que propicia el escenario para el siguiente atracón. En forma típica, la persona con BN se avergüenza de su conducta y trata de ocultar el problema a parientes y amigos. Al igual que quienes tienen AN, los que muestran BN conceden enorme importancia al peso y la "figura", como base de su autoestima. Muchos individuos con BN tienen síntomas leves de depresión. Algunos muestran trastornos graves del ánimo y la conducta, como intentos de suicidio, promiscuidad sexual y abuso de drogas y alcohol. Aunque, al principio, el vómito puede provo-

CUADRO 76-3 SIGNOS DIAGNÓSTICOS DE BULIMIA NERVIOSA

- Accesos recurrentes de consumo desenfrenado de alimentos, que se caracteriza por la ingestión de grandes volúmenes en un lapso breve, y sentir que se pierde el control de la alimentación.
- Comportamiento inapropiado y recurrente para compensar los accesos de desenfreno alimentario, como sería el vómito autoinducido.
- Aparición de consumo desenfrenado de alimentos y de comportamiento compensatorio inapropiado, en un mínimo de dos veces por semana y durante un promedio de tres meses.
- Preocupación obsesiva por la silueta y por el peso corporal.

Nota: si se satisfacen simultáneamente los criterios diagnósticos de anorexia nerviosa, se aplica sólo el diagnóstico de esta última entidad.

carse estimulando manualmente el reflejo faríngeo, casi todos los pacientes terminan por desarrollar la capacidad de vomitar cuando lo desean. Rara vez recurren al uso regular de jarabe de ipecacuana. A menudo toman cantidades impresionantes de laxantes y diuréticos, por ejemplo, 30 a 60 comprimidos de laxante de una sola vez. La pérdida de líquidos resultante provoca deshidratación y una sensación de vacío, pero con escaso efecto en el balance calórico.

Las alteraciones físicas vinculadas a la bulimia nerviosa se deben, sobre todo, a la conducta de purgación. Puede encontrarse una hipertrofia bilateral e indolora de las glándulas salivales (sialoadenosis). El repetido traumatismo del dorso de la mano contra los dientes puede provocar la aparición de una cicatriz o un callo en aquellos dedos que estimulan manualmente el reflejo faríngeo. El vómito de repetición y la exposición de las superficies linguales de los dientes al ácido gástrico originan una pérdida del esmalte dental que puede acabar en astillamiento y erosión. Las alteraciones analíticas son sorprendentemente raras, aunque a veces se encuentran hipopotasiemia, hipocloremia e hiponatriemia. El vómito repetido puede causar alcalosis, mientras que el abuso de los laxantes puede asociarse a una ligera acidosis metabólica. La amilasa sérica experimenta un discreto ascenso por la mayor producción de la isoenzima salival.

Las complicaciones físicas graves de la BN son raras. La oligomenorrea y la amenorrea son más frecuentes que en las mujeres sin trastornos de la alimentación. A veces, aparecen arritmias a causa de los trastornos electrolíticos. Se han señalado casos de desgarros esofágicos y roturas gástricas, que constituyen episodios potencialmente fatales. Algunos pacientes que consumen laxantes o diuréticos de forma crónica pueden manifestar edema periférico transitorio cuando dejan de tomarlos, probablemente a causa de los altos niveles de aldosterona secundarios a la pérdida persistente de líquidos y electrólitos.

DIAGNÓSTICO

Las características esenciales para el diagnóstico de la bulimia nerviosa son los episodios repetidos de atracones seguidos de conductas deficientes y anormales, encaminadas a evitar el aumento de peso (cuadro 76-3). Para establecer el diagnóstico de bulimia nerviosa es necesario que el paciente proporcione una historia franca y detallada de los atracones repetidos, seguidos de un uso intencionado de mecanismos deficientes para evitar el aumento de peso. La mayoría de los pacientes con bulimia nerviosa que acuden en busca de tratamiento sufren a causa de su incapacidad para controlar su comportamiento alimentario pero podrán proporcionar los detalles necesarios si la historia se hace en un ambiente de apoyo y sin juicios de valor.

Como en la AN, en la bulimia nerviosa existen dos subtipos mutuamente excluyentes. Los pacientes con el subtipo de "purga" utilizan conductas compensadoras que libran al organismo de las calorías o los líquidos (p. ej., mediante la autoprovocación del vómito, el abuso de laxantes o diuréticos), mientas que los del subtipo "sin purga" intentan compensar los atracones ayunando o con un ejercicio excesivo; el peso de estos pacientes tiende a ser mayor y son menos propensos a las alteraciones hidroelectrolíticas.

PRONÓSTICO

El pronóstico de la bulimia nerviosa es mucho más favorable que el de la anorexia nerviosa. La mortalidad es baja y alrededor de 50% de los pacientes se recupera por completo en un lapso de 10 años. Hasta 25% conservan síntomas persistentes durante muchos años. Muy pocos progresan de la bulimia a la anorexia nerviosa.

Rx BULIMIA NERVIOSA

En general, la bulimia nerviosa puede tratarse de forma ambulatoria (fig. 76-1). El tratamiento conductual cognoscitivo (*cognitive behavioral therapy*, CBT) es un tratamiento psicológico a corto plazo (cuatro a seis meses) centrado en la intensa preocupación por la forma y el peso, la dieta persistente, y los atracones y las purgas que caracterizan al trastorno. Se enseña a los pacientes a que vigilen las circunstancias, pensamientos y emociones vinculados a los episodios de atracones/purgas, coman de manera regular y se enfrenten a las ideas que vinculan el peso con la autoestima. El CBT logra la remisión de los síntomas en 25 a 50% de los pacientes.

En múltiples estudios doble ciego y controlados con placebo se documenta la utilidad de los antidepresivos en el tratamiento de la bulimia nerviosa, aunque es probable que su eficacia sea inferior a la del CBT. Aunque prácticamente la totalidad de las fórmulas químicas de antidepresivos son eficaces para el tratamiento de la bulimia nerviosa, la *Food and Drug Administration*, de Estados Unidos, sólo aprueba el inhibidor selectivo de la recaptación de la serotonina fluoxetina (Prozac). Los antidepresivos ayudan incluso a los pacientes que no están deprimidos y la dosis de fluoxetina recomendada en la bulimia nerviosa (60 mg/día) es mayor de la que suele utilizarse en la depresión. Estas observaciones indican que los mecanismos en los que se basa la utilidad de estos medicamentos son distintos en la bulimia nerviosa y en la depresión.

Una minoría importante de pacientes con bulimia nerviosa no responde de manera adecuada al CBT, a los antidepresivos, ni a la combinación de ambos. Puede requerirse un tratamiento más intensivo, incluso con hospitalización.

LECTURAS ADICIONALES

American Psychiatric Association: Practice guidelines for the treatment of patients with eating disorders, third edition. Am J Psychiatry, 2006

Chan JL, Mantzoros CS: Role of leptin in energy-deprivation states: Normal human physiology and clinical implications for hypothalamic amenorrhoea and anorexia nervosa. Lancet 366:74, 2005

Katzman DK: Medical complications in adolescents with anorexia: A review of the literature. Int J Eat Disord 37(Suppl):S52, 2005

Keski-Rahkonen A et al: Epidemiology and course of anorexia nervosa in the community. Am J Psychiatry 164(8):1259, 2007

Klein DA, Walsh BT: Eating disorders: Clinical features and pathophysiology. Physiol Behav 81:359, 2004

Mehler PS: Clinical practice. Bulimia nervosa. N Engl J Med 349:875, 2003

Sysko R, Walsh BT: A critical evaluation of the efficacy of self-help interventions for the treatment of bulimia nervosa and binge-eating disorder. Int J Eat Disord Oct 5 2007, epub ahead of print

Yager J, Andersen AE: Clinical practice. Anorexia nervosa. N Engl J Med 353:1481, 2005

77 Estudio del paciente con cáncer

Dan L. Longo

La aplicación de las técnicas actuales de tratamiento (cirugía, radioterapia, quimioterapia y terapéutica biológica) consigue la curación de más de 50% de los pacientes con cáncer. Sin embargo, los pacientes experimentan el diagnóstico de cáncer como uno de los acontecimientos más traumáticos y perturbadores de sus vidas. Con independencia del pronóstico, el diagnóstico conlleva un cambio en la propia imagen de la persona y en su papel en el hogar y en el trabajo. El pronóstico de una persona a la que se le acaba de detectar cáncer de páncreas es el mismo que el de una persona con estenosis aórtica en la que aparecen los primeros síntomas de insuficiencia cardiaca congestiva (supervivencia media cercana a ocho meses). Sin embargo, el paciente con cardiopatía puede permanecer activo y mantener una visión de sí mismo como una persona intacta en la que simplemente hay una parte que funciona mal, un órgano que está enfermo (un corazón de mala calidad). En cambio, el paciente con cáncer de páncreas tiene una imagen propia completamente alterada y es visto de manera distinta por la familia y por cualquier persona que conozca el diagnóstico. Este paciente está siendo atacado e invadido por una enfermedad que puede estar en cualquier parte del cuerpo. Cada síntoma adquiere una importancia desesperante. El cáncer es una excepción a la interacción coordinada entre células y órganos. En general, las células de un organismo multicelular están programadas para la colaboración. Muchas enfermedades se producen porque las células especializadas fracasan en el desempeño de la tarea que tienen asignada. El cáncer lleva esta alteración un paso más adelante. No sólo existe un fracaso de la célula cancerosa para mantener la función especializada de su tejido de origen, sino que además ataca a "los suyos"; la célula cancerosa compite para sobrevivir utilizando la capacidad de mutación y la selección natural para buscar ventajas sobre las células normales en una recapitulación de la evolución. Una consecuencia del comportamiento traidor de las células cancerígenas es que el paciente se siente traicionado por su cuerpo. El paciente con cáncer siente que él y no simplemente una parte de su cuerpo, ha enfermado.

MAGNITUD DEL PROBLEMA

En Estados Unidos no existe ningún registro del cáncer a escala nacional; por ello, la incidencia de cáncer se calcula a partir de los datos de los *National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER), que tabulan las curvas de incidencia y mortalidad a partir de nueve zonas que constituyen alrededor de 10% de la población de Estados Unidos y a partir de los datos de población del *Bureau of the Census*. En 2007 se diagnosticaron 1 445 000 casos nuevos de cáncer invasor (766 860 en varones y 678 060 en mujeres) y 559 650 personas (289 550 varones y 270 100 mujeres) fallecieron por cáncer. En el cuadro 77-1 se muestra la distribución porcentual por zonas para varones y mujeres de los nuevos casos de cáncer y de las muertes por esta causa. La incidencia del cáncer ha ido descendiendo 2% anual desde 1992.

El factor de riesgo más importante para el cáncer es la edad; dos terceras partes de todos los casos ocurrieron en personas mayores de 65 años de edad. La incidencia del cáncer aumenta a la tercera, cuarta o quinta potencia de la edad en diferentes lugares. Para el intervalo entre el nacimiento y los 39 años de edad, uno de cada 72 varones y una de cada 51 mujeres padecerán cáncer; para el intervalo entre los 40 y los 59 años, uno de cada 12 varones y una de cada 11 mujeres; y para el intervalo entre los 60 y 79 años, uno de cada tres varones y una de cada cinco mujeres tenían la enfermedad. En forma global, los varones tienen un riesgo de 45% de presentar cáncer en algún momento de su vida y en el caso de las mujeres la cifra es de 37 por ciento.

El cáncer es la segunda causa principal de muerte, después de las enfermedades cardiacas. Sin embargo, las muertes por enfermedad cardiaca han disminuido 45% en Estados Unidos desde 1950 y continúan descendiendo. El cáncer ha rebasado a las cardiopatías como la causa principal de muerte en personas menores de 85 años (fig. 77-1). Después de un aumento durante 70 años, las muertes por cáncer comenzaron a descender en 1997 (fig. 77-2). En el cuadro 77-2 se muestran las cinco principales causas de mortalidad por cáncer para diversas poblaciones. Junto con el aumento de la incidencia se ha producido una mayor supervivencia de los pacientes con cáncer. La supervivencia a cinco años para los pacientes de raza blanca fue de 39% de 1960 a 1963 y de 68% de 1996 a 2002. En la raza negra los cánceres son mortales con mayor frecuencia; la supervivencia a los cinco años fue de 57% para el periodo de 1996 a 2002. La incidencia y la mortalidad varían entre los distintos grupos raciales y étnicos (cuadro 77-3). Se desconoce el fundamento de estas diferencias raciales.

CIFRAS MUNDIALES SOBRE EL CÁNCER

En 2002 se calculó que habían aparecido 11 millones de nuevos casos de cáncer a nivel mundial y que siete millones de enfermos con cáncer fallecieron. Cuando se subdivide esta cifra según la población, en promedio 45% de los casos se situaron en Asia, 26% en Europa, 14.5% en América del Norte, 7.1% en América del Centro y del Sur, 6% en África y 1% en Australia/Nueva Zelanda (fig. 77-3). El cáncer de pulmón es el más frecuente y es la causa más común de muerte en el mundo. Su incidencia es muy variable y afecta únicamente dos personas de cada 100 000 africanos, pero la tasa puede llegar a 61 personas por 100 000 varones estadounidenses. El cáncer de mama ocupa el segundo lugar en frecuencia a nivel mundial; sin embargo, ocupa el quinto lugar como causa de muerte, después de los cánceres de pulmón, estómago, hígado y colorrectal. Los ocho cánceres más frecuentes son más comunes en los países más desarrollados: el de pulmón (dos veces), el de mama (tres veces), el de próstata

CUADRO 77-1 INCIDENCIA DE CÁNCER Y DE MUERTES, CORRESPONDIENTE A 2007

Varones			Mujeres		
Sitio	**%**	**Número**	**Sitio**	**%**	**Número**
Incidencia de cáncer					
Próstata	29	218 890	Mama	26	178 480
Pulmón	15	114 760	Pulmón	15	98 620
Colorrectal	10	79 130	Colorrectal	11	74 630
Vejiga	7	50 040	Endometrio	6	39 080
Linfoma	4	34 200	Linfoma	4	28 990
Melanoma	4	33 910	Melanoma	4	26 030
Riñón	4	31 590	Tiroides	4	25 480
Leucemia	3	24 800	Ovarios	3	22 430
Cavidad bucal	3	24 180	Riñones	3	19 600
Páncreas	2	18 830	Leucemia	3	19 440
Todos los demás	18	136 530	Todos los demás	21	145 280
Todos los sitios	100	776 860	Todos los sitios	100	678 060
Fallecimientos por cáncer					
Pulmón	31	89 510	Pulmón	26	70 880
Próstata	9	27 050	Mama	15	40 460
Colorrectal	9	26 000	Colorrectal	10	26 180
Páncreas	6	16 840	Páncreas	6	16 530
Leucemia	4	12 320	Ovario	6	15 280
Hígado	4	11 280	Leucemia	4	9 470
Esófago	4	10 900	Linfoma	3	9 060
Vejiga	3	9 630	Endometrio	3	7 400
Linfoma	3	9 600	Sistema nervioso central	2	5 590
Riñón	3	8 080	Hígado	2	5 500
Todos los demás	24	68 340	Todos los demás	23	63 750
Todos los sitios	100	289 550	Todos los sitios	100	270 100

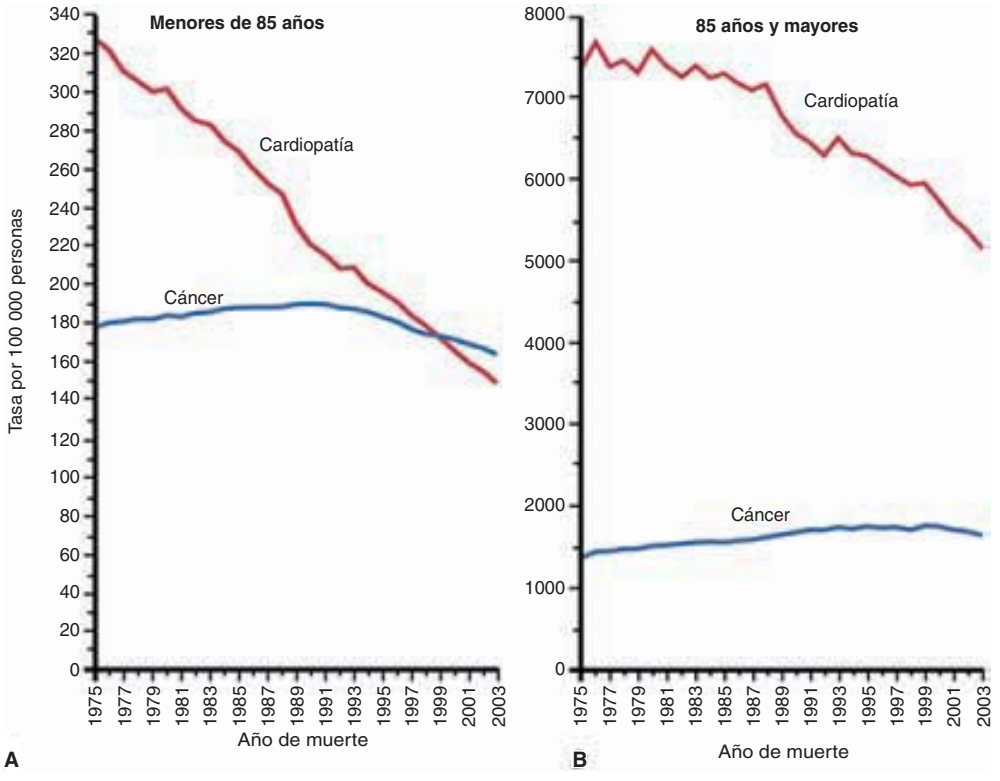

FIGURA 77-1. Tasas de mortalidad por cardiopatías y cáncer en personas menores de 85 años y mayores de esa cifra. ***A.*** En sujetos menores de 85 años el cáncer rebasa a las cardiopatías, como la mayor causa de muerte. ***B.*** En personas mayores de 85 años, la causa principal de muerte son, con mucho, las cardiopatías. (*Con autorización de Jemal et al.*)

(2.5 veces) y el colorrectal (tres veces), en comparación con lo que se observa en países menos desarrollados. A diferencia de lo señalado, son más comunes en los países menos desarrollados los cánceres de hígado (dos veces), cervicouterino (dos veces) y esofágico (dos a tres veces). La incidencia de cáncer de estómago es semejante en países con mayor o menor desarrollo, pero es mucho más frecuente en Asia que en América del Norte o África. Los cánceres más comunes en África son el cervicouterino, el de mama y el de hígado. Se cree que nueve factores de riesgo modificables son los que explican más de la tercera parte de los cánceres a nivel mundial; incluyen factores como tabaquismo, consumo de alcohol, obesidad, inactividad física, escaso consumo de frutas y verduras, sexo riesgoso, contaminación atmosférica, humo bajo techo por combustibles quemados en el hogar e inyecciones con agujas contaminadas.

ESTUDIO DEL PACIENTE

De la anamnesis y la exploración física habituales se extraen datos importantes. La duración de los síntomas revela la cronicidad de la enfermedad. Los antecedentes médicos personales pueden alertar sobre la presencia de enfermedades subyacentes que afectan la elección del tratamiento o los efectos secundarios de éste. Los antecedentes sociales pueden revelar una exposición laboral a carcinógenos o hábitos como el tabaquismo o el consumo de alcohol, que pueden influir en la evolución de la enfermedad y su tratamiento. Los antecedentes familiares pueden sugerir una predisposición familiar para el cáncer y mostrar la necesidad de iniciar el estudio u otras medidas preventivas para los hermanos no afectados del paciente. La anamnesis por aparatos puede indicar síntomas precoces de enfermedad metastásica o un síndrome paraneoplásico.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de cáncer se basa fundamentalmente en la biopsia de tejido. Nunca debe realizarse el diagnóstico sin obtener tejido; ningún procedimiento diagnóstico no cruento es suficiente para definir un proceso patológico como cáncer. Aunque existen situaciones clínicas poco habituales (p. ej., los nódulos tiroideos) en las que la aspiración con aguja fina es un procedimiento diagnóstico aceptable, en general el diagnóstico se basa en extraer del paciente tejido apropiado para permitir un estudio meticuloso de la histología del tumor, su grado y su capacidad de invasión y para obtener además datos de diagnóstico molecular, como la expresión de marcadores de superficie celular o proteínas intracelulares que tipifican un cáncer determinado o la presencia de un marcador molecular como la translocación t(8;14) del linfoma de Burkitt. Cada vez son más los datos que relacionan la expresión de determinados genes con el pronóstico y la respuesta al tratamiento (caps. 79 y 80).

En ocasiones, un paciente presentará un proceso patológico metastásico que se define como cáncer en la biopsia pero que no tiene una localización primaria de enfermedad. Debe intentarse definir la localización primaria a partir de la edad, el sexo, los lugares de afección, la histología y los marcadores tumorales, así como por los antecedentes personales y familiares. Debe dedicarse especial atención a descartar las causas más tratables (cap. 95).

Una vez establecido el diagnóstico de cáncer, es preferible entender el tratamiento del paciente como una colaboración interdisciplinaria entre el médico de atención primaria, los oncólogos médicos, los oncólogos radioterapeutas, los especialistas en enfermería oncológica, los farmacólogos, los asistentes sociales, los especialistas en rehabilitación y otros profesionales de consulta, trabajando en estrecha colaboración entre sí, con el paciente y su familia.

EXTENSIÓN DE LA ENFERMEDAD Y PRONÓSTICO

Una vez establecido el diagnóstico de cáncer e informado el paciente, el primer paso en el tratamiento es establecer la extensión de la enfermedad. La probabilidad de curación de un tumor suele ser inversamente proporcional a su tamaño. Lo ideal sería que el tumor se diagnosticase antes de que aparecieran los síntomas o por medio de las pruebas de detección sistemática del cáncer (cap. 78), ya que una proporción muy grande de estos pacientes se puede curar. Sin embargo, la mayoría de los enfermos de cáncer acuden con síntomas relacionados con el mismo, producidos por efecto ocupativo del tumor o por alteraciones relacionadas con la producción de citocinas u hormonas por el tumor.

En la mayor parte de los cánceres, la extensión de la enfermedad se estudia por medio de diversas pruebas y procedimientos diagnósticos cruentos y no cruentos. Este proceso se denomina *estadificación*. Existen dos clases: la *estadificación clínica* se basa en la exploración física, las radiografías, las gammagrafías, la tomografía computadorizada (*computed tomography,* CT) y otros procedimientos de imagen y la *estadificación anatomopatológica* tiene en cuenta la información obtenida durante un procedimiento quirúrgico, que puede comprender la palpación transoperatoria, la resección de ganglios linfáticos regionales o tejidos adyacentes al tumor, la inspección y la biopsia de los órganos afectados en la diseminación de la enfermedad. La estadificación anatomopatológica incluye el examen histológico de todos los tejidos extirpados durante el procedimiento quirúrgico. Los procedimientos quirúrgicos varían desde una simple biopsia de un ganglio linfático hasta procedimientos más amplios como toracotomía, mediastinoscopia o laparotomía. La estadificación quirúrgica puede realizarse como un proceso aparte o hacerse a la vez que la resección quirúrgica definitiva del tumor primario.

El conocimiento de la predilección de determinados tumores por la diseminación a órganos adyacentes o a distancia ayuda a orientar la estadificación.

La información obtenida de la estadificación se emplea para definir la extensión de la enfermedad como limitada, diseminada fuera del órgano de origen a lugares regionales pero no distantes o como metastásica a puntos distantes. El sistema de estadificación más empleado es el sistema TNM (tumor, ganglio [*node*], metástasis) codificado por la *International Union Against Cancer* y el *American Joint Committee on Cancer* (AJCC). La clasificación TNM se fundamenta en un sistema anatómico que tipifica el tumor en función del tamaño de la lesión tumoral primaria (T1-4, donde un valor mayor del subíndice indica un tumor de mayor tamaño), la presencia de afección ganglionar (por lo común N0 y N1 para la ausencia y presencia, respectivamente, de ganglios afectados, aunque algunos tumores poseen sistemas más elaborados de estadificación ganglionar) y la presencia de enfermedad metastásica (M0 y M1 para la ausencia y presencia, respectivamente, de metástasis). Las diversas permutaciones de las puntuaciones T, N y M (en ocasiones incluyendo el grado G histológico del tumor) se ordenan en estadios, generalmente designados por

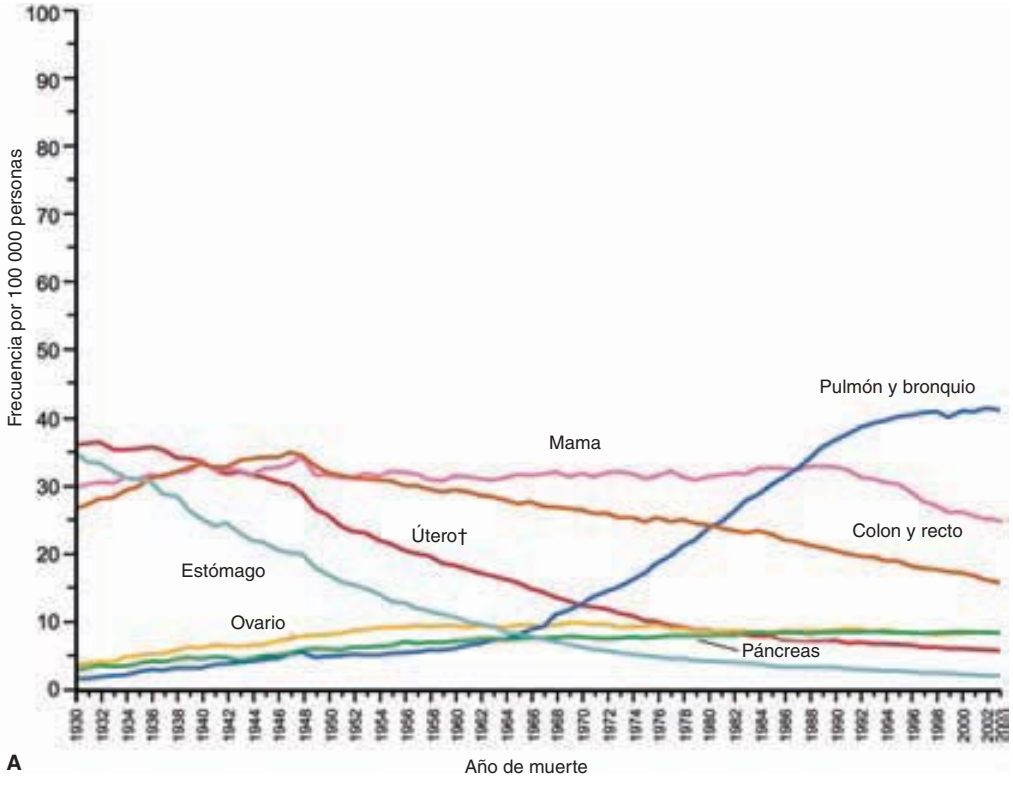

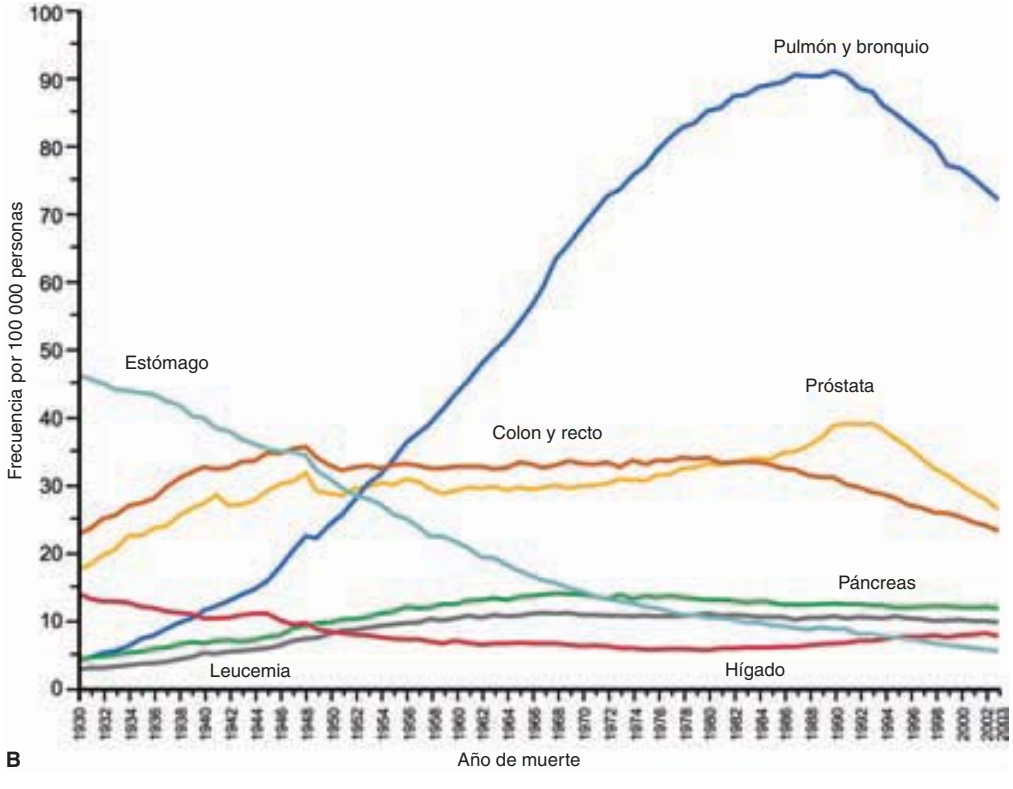

FIGURA 77-2. Tendencia en las tasas de muerte por cáncer durante 60 años para (***A***) mujeres y (***B***) varones, según sitio, en Estados Unidos, 1930 a 2003. Las tasas son por 100 000 y se ajustaron a la edad de la población estándar estadounidense del año 2000. (*Fuente: Jemal et al.*)

números romanos I a IV. A mayor estadio, mayor masa tumoral y menor la posibilidad de curación. Para algunos tumores se utilizan otros sistemas de estadificación anatómica; por ejemplo, la clasificación de Dukes para el cáncer colorrectal, la clasificación de la Federación Internacional de Ginecólogos y Obstetricia (FIGO) para los cánceres ginecológicos y la clasificación de Ann Arbor para la enfermedad de Hodgkin.[1]

Algunos tumores no pueden ser agrupados adecuadamente basándose en consideraciones anatómicas. Por ejemplo, es frecuente que los tumores hematopoyéticos como la leucemia, el mieloma y el linfoma estén diseminados en el momento de la presentación y no se extiendan con la forma característica de los tumores sólidos. Para estos tumores se han identificado otros factores de pronóstico (caps. 104 a 106).

Además del tamaño tumoral, un segundo determinante importante para el resultado del tratamiento es la reserva fisiológica del paciente. Los pacientes que están encamados antes de que aparezca el cáncer tienen mayor tendencia a evolucionar peor, estadio por estadio, que aquéllos activos por completo. La reserva fisiológica es un determinante de cómo es probable que un paciente afronte las sobrecargas fisiológicas impuestas por el cáncer y su tratamiento. Este factor es difícil de evaluar directamente, por lo que se emplean marcadores sustitutivos para la reserva fisiológica, como la edad del paciente o la clase funcional de Karnofsky **(cuadro 77-4)**. Los pacientes mayores y aquéllos con clase funcional de Karnofsky menor de 70 tienen mal pronóstico a menos que la incapacidad sea una consecuencia reversible del tumor.

Cada vez se está encontrando una mayor relación entre las características biológicas del tumor y el pronóstico. Se está descubriendo que la respuesta al tratamiento y el pronóstico están influidos por la expresión de determinados oncogenes y de genes implicados en la resistencia a fármacos, en la apoptosis o en las metástasis. La presencia de anomalías citogenéticas concretas puede influir en la supervivencia. Los tumores con tasas de crecimiento altas, valoradas por la expresión de los marcadores de proliferación como el antígeno nuclear de células en proliferación (*proliferating cell nuclear antigen,* PCNA), tienen un comportamiento más agresivo que los tumores con tasas de crecimiento más bajas. Cada vez se extiende más el uso de la información obtenida del estudio del propio tumor para basar las decisiones sobre el tratamiento. Los genes del hospedador que intervienen en el metabolismo de los fármacos influyen en la inocuidad y la eficacia de ciertos tratamientos.

DEFINICIÓN DEL TRATAMIENTO

A partir de la información sobre la extensión de la enfermedad y el pronóstico y adecuándose a los deseos del paciente, se definirá si el método de tratamiento debe ser curativo o paliativo en cuanto a su intención. La cooperación entre los distintos profesionales que intervienen en el tratamiento del cáncer es de máxima im-

[1] The AJCC *Manual for Staging Cancer,* 5a. edición, se puede obtener de the AJCC, 55 East Erie Street, Chicago, IL, 60611.

CUADRO 77-2 CINCO SITIOS PRINCIPALES DEL TUMOR PRIMARIO EN SUJETOS QUE FALLECIERON DE CÁNCER, SEGÚN EDADES Y SEXO, EN 2004

			Edad en años				
Rango		Todas las edades	Sujetos menores de 20 años	20-39	40-59	60-79	>80
1	M	Pulmón	Leucemia	Leucemia	Pulmón	Pulmón	Pulmón
	F	Pulmón	Leucemia	Mama	Mama	Pulmón	Pulmón
2	M	Próstata	SNC	SNC	Colorrectal	Colorrectal	Próstata
	F	Mama	SNC	Cuello uterino	Pulmón	Mama	Colorrectal
3	M	Colorrectal	Sarcoma de hueso	Colorrectal	Páncreas	Próstata	Colorrectal
	F	Colorrectal	Sistema endocrino	Leucemia	Colorrectal	Colorrectal	Mama
4	M	Páncreas	Sistema endocrino	Linfoma	Hígado	Páncreas	Vejiga
	F	Páncreas	Sarcoma de partes blandas	Colorrectal	Ovario	Páncreas	Páncreas
5	M	Leucemia	Sarcoma de partes blandas	Pulmón	Esófago	Leucemia	Páncreas
	F	Ovario	Sarcoma óseo	SNC	Páncreas	Ovario	Linfoma

Nota: M, masculino; F, femenino; SNC, sistema nervioso central.

CUADRO 77-3 INCIDENCIA Y MORTALIDAD POR CÁNCER EN GRUPOS RACIALES Y ÉTNICOS EN ESTADOS UNIDOS, 1999-2003

Sitio		Sujetos de raza blanca	Sujetos de raza negra	Asia/Islas del Pacífico	Indios nativos norteamericanos	Personas hispánicas
Incidencia por 100 000 personas						
Todos los cánceres	M	555	639.8	385.5	359.9	444.1
	F	421.1	383.8	303.3	305	327.2
Mama		130.8	111.5	91.2	74.4	92.6
Colorrectal	M	63.7	70.2	52.6	52.7	52.4
	F	45.9	53.5	38.0	41.9	37.3
Riñón	M	18	18.5	9.8	20.9	16.9
	F	9.3	9.5	4.9	10	9.4
Hígado	M	7.2	11.1	22.1	14.5	14.8
	F	2.7	3.6	8.3	6.5	5.8
Pulmón	M	88.8	110.6	56.6	55.5	52.7
	F	56.2	50.3	28.7	33.8	26.7
Próstata		156	243	104	70.7	141.1
Fallecimientos por 100 000 personas						
Todos los cánceres	M	239.2	331	144.9	153.4	166.4
	F	163.4	192.4	98.8	111.6	108.8
Mama		25.4	34.4	12.6	13.8	16.3
Colorrectal	M	23.7	33.6	15.3	15.9	17.5
	F	16.4	23.7	10.5	11.1	11.4
Riñón	M	6.2	6.1	2.6	6.8	5.5
	F	2.8	2.8	1.2	3.3	2.4
Hígado	M	6.3	9.6	15.5	7.8	10.7
	F	2.8	3.8	6.7	4	5
Pulmón	M	73.8	98.4	38.8	42.9	37.2
	F	42	39.8	18.8	27	14.7
Próstata		26.7	65.1	11.8	18	22.1

Nota: M, masculino; F, femenino.

portancia para la planificación de éste. Para ciertos cánceres, la quimioterapia o quimioterapia más radioterapia administradas antes del tratamiento quirúrgico definitivo (denominado tratamiento neoadyuvante) puede mejorar el pronóstico, como parece ser el caso del cáncer de mama localmente avanzado y de los cánceres de cabeza y cuello. En ciertas instituciones en las que se pretende aplicar esta modalidad combinada de tratamiento para conseguir resultados óptimos resulta esencial la coordinación entre el oncólogo médico, el oncólogo radioterapeuta y el cirujano. A veces es necesario administrar la quimioterapia y la radioterapia de forma secuencial y otras veces al mismo tiempo. Los procedimientos quirúrgicos pueden aplicarse antes o después de otros métodos de tratamiento. Lo mejor para el tratamiento es seguir con precisión un protocolo normalizado o bien formar parte de un protocolo de investigación clínica en marcha para evaluar nuevos tratamientos. Es probable que las modificaciones sobre la marcha de los protocolos comprometan los resultados del tratamiento.

Anteriormente, la elección del tratamiento estaba regida por la cultura local de la universidad y del entorno práctico. Sin embargo, hoy en día es posible acceder de forma electrónica a protocolos de tratamiento y a cualquier estudio de investigación clínica aprobado en Estados Unidos a través de una comptadora personal conectada a Internet.[2]

El médico experto tiene también mucho que ofrecer al paciente para quien el tratamiento curativo ha dejado de ser una opción. A menudo, una combinación de culpa y frustración por la incapacidad de curar al paciente y la presión de una agenda sobrecargada limitan mucho el tiempo que el médico invierte en un paciente que está recibiendo sólo cuidados paliativos. Es preciso evitar estas tendencias. Además de los medicamentos administrados para aliviar los síntomas (véase más adelante en el presente capítulo), es importante recordar el bienestar que se proporciona cogiendo la mano del paciente, continuando las exploraciones físicas de forma regular y tomándose tiempo para hablar.

CONTROL DE LAS COMPLICACIONES DE LA ENFERMEDAD Y DEL TRATAMIENTO

Como los tratamientos del cáncer son tóxicos (cap. 81), el control del paciente requiere controlar las complicaciones de la enfermedad y su tratamiento, así como los complejos problemas psicosociales que se vinculan con el cáncer. En el corto periodo de un ciclo de tratamiento curativo puede deteriorarse la situación funcional del paciente. La toxicidad producida por el tratamiento es menos tolerable si su objetivo es paliativo. Los efectos adversos más comunes del tratamiento son la náusea y el vómito (véase más adelante en este capítulo), la neutropenia febril (cap. 82) y la mielosupresión (cap. 81). Actualmente se cuenta con medios terapéuticos para reducir al mínimo la toxicidad aguda del tratamiento contra el cáncer.

Los nuevos síntomas que aparecen en el transcurso del tratamiento del cáncer deben considerarse siempre reversibles mientras no se demuestre lo contrario. La atribución fatalista de anorexia, pérdida de peso e ictericia por la recidiva o avance del tumor puede causar la muerte por una colecistitis intercurrente reversible. La obstrucción intestinal puede deberse a adherencias reversibles en vez de al avance de un tumor. Las infecciones generalizadas, a veces por microorganismos no habituales, pueden ser consecuencia de la inmunodepresión vinculada al tratamiento del cáncer. Algunos fármacos empleados para tratar el cáncer o sus complicaciones (p. ej., náusea) pueden provocar síntomas del sistema nervioso central que se asemejen a los de una enfermedad metastásica o pueden imitar síndromes paraneoplásicos como el síndrome de secreción deficiente de hormona antidiurética. Debe lograrse un diagnóstico definitivo que incluso puede precisar de repetir la biopsia.

Un componente fundamental del tratamiento del cáncer es la valoración de la respuesta al mismo. Además de una exploración física meticulosa en la que se evalúen todos los lugares afectados físicamente por la enfermedad con registro en una

[2]El *National Cancer Institute* en Estados Unidos conserva una base de datos llamada PDQ (*Physician Data Query*) accesible por Internet, con la sigla CancerNet, *wwwicic.nci.nih.gov/health.htm*. Se puede obtener información a través de un aparato de fax, con la clave CancerFax al marcar el número 301-402-5874. También el *National Cancer Institute* brinda información a pacientes en tres formatos: en el Internet por medio de CancerNet, wwwicic.nci.nih.gov/patient.htm, a través del número de CancerFax que señalamos o al llamar al 1-800-4-CANCER. El control de calidad de la información que se recibe de tales servicios es riguroso.

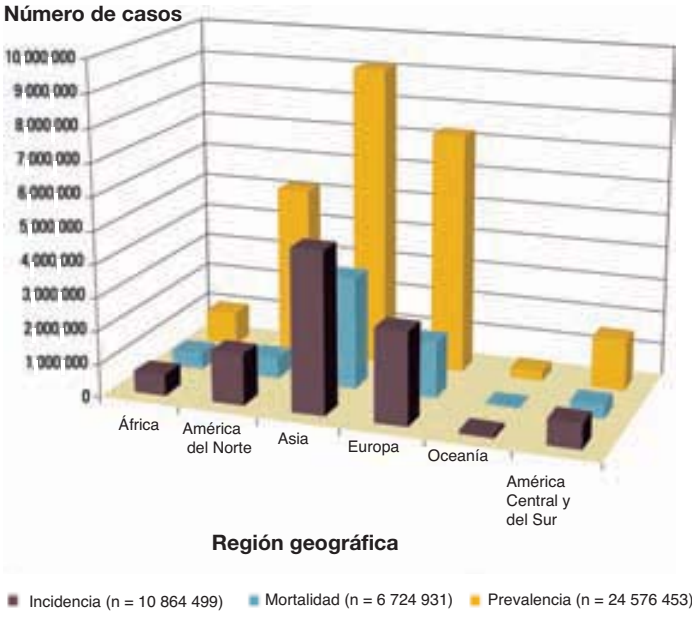

FIGURA 77-3. Incidencia anual global de cáncer, a nivel mundial; mortalidad y prevalencia quinquenal para el periodo de 1993 a 2001. (*Con autorización de Kamangar et al.*)

hoja de evolución fechada, la evaluación de la respuesta normalmente requiere repetir de manera periódica estudios imagenológicos que eran anormales en el momento de la estadificación. Si las pruebas imagenológicas se han normalizado, se realizará una nueva biopsia del tejido afectado para documentar una respuesta completa por medio de criterios anatomopatológicos. Las biopsias no suelen ser necesarias si existe afección macroscópica residual. Las *respuestas* se clasifican como *completas* si se ha producido la desaparición de todos los signos de enfermedad y *parciales* si ha existido una disminución mayor de 50% en la suma de los productos de los diámetros perpendiculares de todas las lesiones medibles. La cuantificación de la respuesta parcial también puede basarse en una disminución de 30% en la suma de los diámetros mayores o más largos de las lesiones (Criterios de Evaluación de Respuesta en el caso de Tumores Sólidos, o Criterios [*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors,* RECIST]). La *enfermedad progresiva* se define como la aparición de cualquier lesión nueva o el aumento mayor de 25% en la suma de los productos de los diámetros perpendiculares de todas las lesiones mesurables (o incremento de 20% en la suma de los diámetros más largos, según RECIST). Se considera como *enfermedad estable* a la contracción volumétrica del tumor o a la proliferación que no cumple con los criterios mencionados. También se consideran como no cuantificables algunos sitios de ataque (como hueso) o perfiles de afección (como infiltrados linfangíticos en pulmón o difusos en ese órgano). Ninguna respuesta es completa si por medio de la biopsia no se corrobora su resolución, pero las respuestas parciales pueden excluir su evaluación, salvo que se haya producido una progresión objetiva neta.

En algunos tumores, los marcadores tumorales pueden resultar útiles en el tratamiento. La respuesta al tratamiento puede resultar difícil de medir con certeza. Sin embargo, algunos tumores producen o desencadenan la producción de marcadores que pueden medirse en suero u orina y en un paciente concreto, las elevaciones y los descensos del marcador se suelen asociar a aumentos o disminuciones de la masa tumoral, respectivamente. En el cuadro 77-5 se muestran algunos marcadores tumorales de utilidad clínica. Los marcadores tumorales no son por sí mismos lo bastante específicos como para permitir la realización de un diagnóstico de neoplasia maligna, pero una vez que ésta se ha diagnosticado y se ha demostrado su vinculación con valores altos de un marcador tumoral, éste puede emplearse para evaluar la respuesta al tratamiento.

CUADRO 77-4 ÍNDICE FUNCIONAL DE KARNOFSKY

Clase funcional	Capacidad funcional del paciente
100	Normal; sin síntomas; sin signos de enfermedad
90	Capaz de desempeñar una actividad normal; signos o síntomas menores de enfermedad
80	La actividad normal supone un esfuerzo; algunos signos o síntomas de enfermedad
70	Autónomo para cuidar de sí mismo; incapaz de realizar una actividad normal o un trabajo activo
60	Necesita asistencia en ocasiones, pero es capaz de ocuparse de la mayor parte de sus necesidades
50	Necesita una asistencia importante y atención médica frecuente
40	Incapacitado; necesita cuidados y asistencia especiales
30	Muy incapacitado; está indicado el ingreso hospitalario aunque la muerte no es inminente
20	Muy grave; es necesario el ingreso; se requiere un tratamiento activo de sostén
10	Moribundo, procesos mortales de rápido avance
0	Muerte

El reconocimiento y el tratamiento de la depresión es un componente importante del control de esta enfermedad. La frecuencia de depresión en los pacientes con cáncer es de aproximadamente a 25% y puede ser superior en pacientes con mayor debilidad. Este diagnóstico es probable en el paciente que presenta un ánimo deprimido (disforia) o una pérdida de interés por el placer (anhedonia) durante por lo menos dos semanas. Suelen estar presentes además tres o más de los siguientes síntomas: alteraciones del apetito, problemas de sueño, retraso o agitación psicomotores, fatiga, sentimientos de culpa o inutilidad, incapacidad para concentrarse e ideas suicidas. Los pacientes con estos síntomas deben recibir tratamiento. Debe intentarse el tratamiento con un inhibidor de la recaptura de serotonina como la fluoxetina (10 a 20 mg/día), la sertralina (50 a 150 mg/día) o la paroxetina

CUADRO 77-5 MARCADORES TUMORALES

Marcadores tumorales	Cáncer	Enfermedades no neoplásicas
Hormonas		
Gonadotropina coriónica humana	Enfermedad trofoblástica gravídica, tumores gonadales de células germinales	Embarazo
Calcitonina	Cáncer medular de tiroides	
Catecolaminas	Feocromocitoma	
Antígenos oncofetales		
Fetoproteína alfa	Carcinoma hepatocelular, tumores gonadales de células germinales	Cirrosis, hepatitis
Antígeno carcinoembrionario	Adenocarcinomas de colon, páncreas, pulmón, mama, ovario	Pancreatitis, hepatitis, enfermedad inflamatoria intestinal, tabaquismo
Enzimas		
Fosfatasa ácida prostática	Cáncer de próstata	Prostatitis, hipertrofia prostática
Enolasa específica de neuronas	Cáncer de pulmón de células pequeñas, neuroblastoma	
Deshidrogenasa de lactato	Linfoma, sarcoma de Ewing	Hepatitis, anemia hemolítica, otras muchas
Proteínas vinculadas a tumores		
Antígeno prostático específico	Cáncer de próstata	Prostatitis, hipertrofia prostática
Inmunoglobulina monoclonal	Mieloma	Infecciones, gammapatía monoclonal de significado incierto
CA-125	Cáncer de ovario, ciertos linfomas	Menstruación, peritonitis, embarazo
CA 19-9	Cáncer de colon, páncreas, mama	Pancreatitis, colitis ulcerosa
CD30	Enfermedad de Hodgkin, linfoma anaplásico de células grandes	—
CD25	Leucemia de células pilosas, leucemia/linfoma de células T del adulto	—

(10 a 20 mg/día) o un antidepresivo tricíclico como la amitriptilina (50 a 100 mg/día) o la desipramina (75 a 150 mg/día), esperando entre cuatro y seis semanas para la aparición de la respuesta. Si el tratamiento resulta eficaz debe continuarse durante por lo menos seis meses después de la resolución de los síntomas. Si el tratamiento fracasa pueden utilizarse otros antidepresivos. Además de los fármacos, suelen resultar benéficas las intervenciones psicosociales como grupos de apoyo, la psicoterapia y la imaginación orientada.

Cuando parece improbable que la medicina convencional sea curativa, muchos pacientes optan por métodos de tratamiento no demostrados o de dudosa eficacia. Los pacientes que buscan estas alternativas a menudo tienen un buen nivel de estudios y pueden encontrarse en las primeras fases de su enfermedad. Estos métodos sin fundamento suelen difundirse a partir de anécdotas no corroboradas y no sólo pueden no ayudar al paciente sino que llegan a ser perjudiciales. Los médicos deben esforzarse en mantener una comunicación abierta y libre de prejuicios, para aumentar la probabilidad de que los pacientes les confíen lo que realmente están haciendo. La aparición de efectos tóxicos no esperados puede ser un indicio de que se está tomando un tratamiento suplementario.[3]

SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO Y COMPLICACIONES TARDÍAS

Cuando se ha completado el tratamiento, se vuelven a evaluar las zonas primeramente afectadas por el tumor, por lo común por medio de técnicas imagenológicas y ante cualquier anomalía persistente se debe realizar biopsia. Si la enfermedad persiste, el equipo interdisciplinario discute un nuevo plan de tratamiento de rescate. Si el tratamiento inicial ha logrado que el paciente esté libre de enfermedad, éste se debe someter a un seguimiento regular para detectar una posible recidiva. Se desconocen las directrices óptimas de seguimiento asistencial. Durante muchos años ha sido práctica habitual vigilar a los pacientes mensualmente durante seis a 12 meses, luego cada dos meses durante un año, cada tres meses durante un año, cada cuatro meses durante un año, cada seis meses durante un año y en lo sucesivo cada año. En cada visita se realizaba un conjunto de pruebas de laboratorio, radiográficas y de imagen basándose en la suposición de que es mejor detectar la enfermedad recidivante antes de que se haga sintomática. Sin embargo, cuando se han estudiado los procedimientos de seguimiento, se ha descubierto que esta suposición es inexacta. Todos los estudios de cáncer de mama, melanomas, cáncer de pulmón, cáncer de colon y linfomas han fracasado al momento de sostener el concepto de que las recidivas asintomáticas se curan más fácilmente por medio de tratamiento de rescate que las recidivas con síntomas. Debido al enorme costo de una serie completa de pruebas diagnósticas y su clara falta de efecto en la supervivencia, las nuevas directrices que se están planteando abogan por realizar visitas de seguimiento menos frecuentes durante las cuales la anamnesis y la exploración física sean las principales acciones que se deban realizar.

Con el transcurso del tiempo la probabilidad de recidiva del cáncer primario disminuye. Para muchos tipos de cáncer, la supervivencia a los cinco años sin recidivas es equivalente a la curación. Sin embargo, existen problemas médicos importantes que aparecen en los pacientes tratados de cáncer y que deben examinarse (**cap. e13**). Algunos problemas surgen a consecuencia de la enfermedad y otros como resultado del tratamiento. El conocimiento de estos problemas relacionados con la enfermedad y con el tratamiento puede ayudar a detectarlos y tratarlos.

A pesar de estos inconvenientes, la mayoría de los pacientes que se curan de cáncer vuelven a una vida normal.

CUIDADOS DE SOSTÉN

En muchos aspectos, el éxito del tratamiento del cáncer depende del éxito de los cuidados de sostén. El fracaso en el control de los síntomas del cáncer y en su tratamiento puede hacer que los pacientes abandonen el tratamiento curativo. De igual importancia es el hecho de que los cuidados de sostén son un determinante importante de la calidad de vida. Aun cuando la vida no puede prolongarse, el médico debe esforzarse en conservar su calidad. Las determinaciones de la calidad de vida se han convertido en criterios de valoración habituales de los estudios de investigación clínica. Además, se ha demostrado que el cuidado paliativo resulta eficaz en relación con los costos cuando se enfoca organizadamente. Un credo para la oncología podría ser el siguiente: curar a veces, prolongar la vida a menudo y confortar siempre.

[3]Puede obtener información sobre los métodos ecográficos del *Nacional Council Against Health Fraud*, Apartado Postal 1276, Loma Linda, CA 92354 o del *Center for Medical Consumers and Health Care Information*, 237 Thompson Street, New York, NY 10012.

Dolor. En el paciente con cáncer, el dolor se presenta con una frecuencia variable: 25 a 50% de los pacientes tienen dolor en el momento del diagnóstico, 33% padecen dolor relacionado con el tratamiento y 75% experimenta dolor con la enfermedad progresiva. El dolor puede tener varias causas. En alrededor de 70% de los casos, el dolor está ocasionado por el propio tumor: por invasión del hueso, los nervios, los vasos sanguíneos o las mucosas, u obstrucción de una víscera hueca o un conducto. En casi 20% de los casos, el dolor es secundario a una intervención quirúrgica o a un procedimiento médico invasor, a lesiones por radiación (mucositis, enteritis o lesiones de plexos nerviosos o de la médula espinal) o a lesiones por quimioterapia (mucositis, neuropatía periférica, flebitis, necrosis aséptica de la cabeza femoral provocada por esteroides). En un 10% de los casos, el dolor no tiene relación con el cáncer ni con su tratamiento.

Para la evaluación del dolor es necesario investigar de forma metódica su evolución, localización, naturaleza, características temporales, factores desencadenantes y paliativos y su intensidad (cap. 12); una revisión de la historia oncológica y de los antecedentes médicos, así como de los antecedentes personales y sociales y una exploración física completa. Debe proporcionarse al paciente una escala analógica visual de cero a 10 en la que indique la intensidad del dolor. La situación clínica suele ser dinámica, lo que exige volver a evaluar al paciente a menudo. No debe demorarse el tratamiento del dolor mientras se está buscando su causa.

Se cuenta con diversos instrumentos para el tratamiento del dolor debido al cáncer. La intervención farmacológica proporcionará alivio del dolor a cerca de un 85% de los pacientes. Sin embargo, otras modalidades, entre ellas el tratamiento antitumoral (como el alivio quirúrgico de la obstrucción, la radioterapia y el tratamiento con estroncio-89 o samario-153 para el dolor óseo), las técnicas de estimulación nerviosa, la analgesia regional o los procedimientos de ablación nerviosa son eficaces en un 12% más. Por tanto, si se toman las medidas adecuadas serán muy pocos los pacientes que alcancen un alivio insuficiente del dolor. **En el capítulo 11 se detalla un método específico para el alivio del dolor.**

Náusea. En el enfermo con cáncer, el vómito suele ser efecto de la quimioterapia (cap. 81). Su intensidad puede pronosticarse según los fármacos utilizados para tratar el cáncer. Se distinguen tres tipos de vómito, según su momento de aparición. El *vómito agudo*, la variedad más común, aparece en las 24 h siguientes al tratamiento. El *vómito tardío* se produce de uno a siete días después del tratamiento; es raro, pero cuando aparece suele ser secundario a la administración de cisplatino. El *vómito previsto* se produce antes de la administración de quimioterapia y representa una respuesta condicionada a estímulos visuales y olfatorios que previamente se asociaron al tratamiento.

El vómito agudo es la forma mejor conocida. Los estímulos que activan señales en la zona reflexógena quimiorreceptora del bulbo raquídeo, la corteza cerebral y periféricamente, en el tubo digestivo, provocan la estimulación del centro del vómito en el bulbo raquídeo, el centro motor responsable de coordinar la actividad secretora y la contracción muscular que originan el vómito. En el proceso participan diversos tipos de receptores, como los de dopamina, serotonina, histamina, opiáceos y acetilcolina. Los antagonistas del receptor de serotonina ondansetrón y granisetrón son los fármacos más eficaces contra los fármacos emetógenos, pero su costo es alto.

Al igual que sucede con la escala de la analgesia, el tratamiento del vómito debe adaptarse a la situación. Para fármacos leve o moderadamente emetógenos resulta muy eficaz la proclorperazina en dosis de 5 a 10 mg por vía oral o 25 mg por vía rectal. Su eficacia puede mejorarse administrándola antes de la quimioterapia. La dexametasona en dosis de 10 a 20 mg por vía intravenosa también resulta eficaz y puede mejorar la eficacia de la proclorperazina. Para fármacos muy emetógenos, como el cisplatino, la mecloretamina, la dacarbazina y la estreptozocina, actúan mejor las combinaciones de fármacos y su administración debe comenzarse de 6 a 24 h antes del tratamiento. Un régimen eficaz es el siguiente: administración de ondansetrón en dosis de 8 mg por vía oral cada 6 h el día antes de la quimioterapia y por vía intravenosa en el mismo día junto con dexametasona, 20 mg por vía intravenosa antes del tratamiento. La adición a este régimen de aprepitant (antagonista del receptor de sustancia P y neurocinina 1) por vía oral (125 mg del primer día, 80 mg en los días dos y tres), disminuye más el riesgo de vómito agudo y tardío. Al igual que el dolor, el vómito es más fácil de evitar que de aliviar.

El vómito tardío puede ser secundario a la inflamación del intestino producida por la quimioterapia y puede controlarse por vía oral con dexametasona y metoclopramida, un antagonista de los receptores de la dopamina que en dosis altas también bloquea los receptores de serotonina. La mejor estrategia para prevenir el vómito previsto consiste en controlar el vómito en los primeros ciclos de tratamiento para evitar que se produzca el condicionamiento. Si

esto no da resultado, puede resultar útil administrar antieméticos profilácticos el día previo al tratamiento. En estudios experimentales se está evaluando la modificación de la conducta.

Derrames. En la cavidad pleural, el pericardio o el peritoneo puede acumularse líquido de forma anormal. Los derrames malignos asintomáticos pueden no requerir tratamiento. Los derrames sintomáticos que se producen en tumores que responden al tratamiento sistémico no suelen requerir tratamiento local, sino que responden al tratamiento para el tumor subyacente. Los derrames sintomáticos que ocurren en algunos tumores que no responden al tratamiento parenteral pueden requerir tratamiento local en los pacientes con una expectativa de vida de cuando menos seis meses.

El derrame pleural secundario a tumores puede o no contener células malignas. El cáncer de pulmón, el cáncer de mama y los linfomas son responsables de cerca de 75% de los derrames pleurales malignos. Su naturaleza exudativa se suele establecer por un cociente derrame/suero de proteínas ≥0.5 o un cociente derrame/suero de deshidrogenasa de lactato ≥0.6. Cuando es sintomático, suele realizarse primero una toracocentesis. En la mayor parte de los casos se produce una mejoría de los síntomas durante menos de un mes. Es necesaria la colocación de un tubo de drenaje torácico si los síntomas reaparecen en dos semanas. El líquido se aspira hasta que el flujo sea menor de 100 ml en 24 h. Después de ello se inyectan 60 U de bleomicina o 1 g de doxiciclina por el tubo torácico en 50 ml de glucosa diluida al 5%; se cierra el tubo; se rota al paciente sobre sus cuatro lados, haciendo que permanezca 15 min en cada posición y después de 1 o 2 h, se vuelve a conectar el tubo al sistema de aspiración durante otras 24 h Entonces, el tubo se desconecta del sistema de aspiración y se permite que drene por gravedad. Si drena menos de 100 ml en las siguientes 24 h, se retira el tubo torácico y se realiza una radiografía 24 h después. Si el tubo torácico continúa drenando líquido a una velocidad inaceptablemente alta, puede repetirse la esclerosis. La bleomicina puede ser algo más eficaz que la doxiciclina, pero es muy cara. La doxi ciclina suele ser el fármaco de primera elección. Si no son eficaces ni la doxiciclina ni la bleomicina puede utilizarse talco.

Los derrames pericárdicos sintomáticos suelen tratarse creando una ventana pericárdica o con desbridamiento. Si el estado del paciente no permite realizar un procedimiento quirúrgico puede intentarse la esclerosis con doxiciclina, bleomicina, o ambas.

La ascitis maligna se suele tratar con paracentesis repetidas de volúmenes pequeños de líquido. En caso de que la neoplasia maligna de base no responda al tratamiento sistémico puede colocarse una derivación peritoneovenosa. A pesar del peligro de diseminar células del tumor en la circulación, las metástasis generalizadas son una complicación rara. Las complicaciones principales son la oclusión, la filtración y la sobrecarga de líquidos. En los pacientes que presentan hepatopatía grave puede aparecer coagulación intravascular diseminada.

Nutrición. El cáncer y su tratamiento pueden provocar una menor ingestión de alimentos lo bastante importante como para causar pérdida de peso y alteraciones del metabolismo intermedio. Es difícil calcular la prevalencia de este problema debido a las variaciones en la definición de caquexia por cáncer, pero la mayoría de los pacientes con cáncer avanzado experimentan adelgazamiento e inapetencia. Son varios los factores derivados del tumor (p. ej., bombesina, corticotropina) y los factores derivados del hospedador (p. ej., factor de necrosis tumoral, interleucinas 1 y 6, hormona del crecimiento) que contribuyen a alterar el metabolismo y se establece un círculo vicioso en el cual el catabolismo proteínico, la intolerancia a la glucosa y la lipólisis no pueden corregirse con el aporte de calorías.

Continúa discutiéndose la forma de evaluar el estado de nutrición y cuándo y cómo intervenir. Con el fin de lograr que la evaluación sea objetiva se han realizado estrategias como el empleo de un índice pronóstico nutricional basado en los niveles de albúmina, el grosor del pliegue cutáneo tricipital, los niveles de transferrina y las pruebas cutáneas de hipersensibilidad retardada. Sin embargo, un método más sencillo ha consistido en definir el umbral para la intervención nutricional, como la pérdida inexplicada mayor de un 10% del peso corporal, los niveles séricos de transferrina inferiores a 1 500 mg/L (150 mg/100 ml) y la albúmina sérica menor de 34 g/L (3.4 g/100 ml).

La decisión es importante, ya que parece que el tratamiento contra el cáncer es bastante más tóxico y menos eficaz en caso de desnutrición. No obstante, sigue sin estar claro si la intervención nutricional puede alterar la evolución natural. A menos que exista algún trastorno que afecte a la función de absorción del tubo digestivo, es preferible la nutrición enteral (por vía oral o con sonda) a los suplementos por vía parenteral. Sin embargo, los riesgos que se vinculan con la sonda pueden superar a los beneficios. Se ha recomendado el empleo de acetato de megestrol, un progestágeno, como intervención farmacológica para mejorar el estado de nutrición. La investigación en este campo puede proporcionar más instrumentos en el futuro a medida que se esclarezcan los mecanismos mediados por citocinas.

Apoyo psicosocial. Las necesidades psicosociales de los pacientes varían según su situación. Los pacientes que se someten a tratamiento experimentan temor, ansiedad y depresión. La propia imagen a menudo se ve gravemente comprometida por una cirugía deformante o por la pérdida del cabello. Las mujeres que reciben asesoramiento estético que les permite tener mejor aspecto se sienten mejor. La pérdida de control sobre el tiempo que se dedica a las distintas actividades puede contribuir al sentimiento de vulnerabilidad. Los esfuerzos por compatibilizar las exigencias del trabajo y la familia con las necesidades del tratamiento pueden crear tensiones enormes. Los problemas sexuales son muy frecuentes y deben comentarse de modo abierto con el paciente. Un equipo de asistencia sanitaria empático es sensible a las necesidades de cada paciente y permite una negociación en la que la flexibilidad no afecte adversamente al curso del tratamiento.

Los sobrevivientes de cáncer tienen otra serie de dificultades. Los pacientes pueden sentir temores en relación con el término de un tratamiento que asocian con la continuidad de su supervivencia. Son necesarias adaptaciones a las pérdidas y dificultades físicas, tanto reales como percibidas. Los pacientes pueden preocuparse por problemas físicos menores. Perciben una disminución en su movilidad laboral y se ven a sí mismos como trabajadores menos deseables. Pueden ser víctimas de discriminación en el trabajo o por las compañías de seguros. Los pacientes por lo regular experimentan dificultades para reanudar su vida pasada normal. Pueden sentirse culpables por haber sobrevivido y suelen acarrear un sentimiento de vulnerabilidad a resfriados y otras enfermedades. Quizá la preocupación más dominante y amenazadora es el siempre presente temor a la recidiva (síndrome de Damocles).

Los pacientes en los que el tratamiento ha fracasado tienen otros problemas relacionados con el fin de la vida.

Muerte y agonía. Las causas más comunes de muerte en los pacientes con cáncer son la infección (que origina la insuficiencia circulatoria), la insuficiencia respiratoria, la insuficiencia hepática y la insuficiencia renal. El bloqueo intestinal puede ocasionar la inanición. La enfermedad del sistema nervioso central puede producir convulsiones, coma e hipoventilación central. En alrededor de 70% de los pacientes aparece disnea de forma preterminal. Sin embargo, suelen transcurrir muchos meses entre el diagnóstico de cáncer y la aparición de estas complicaciones y durante este periodo el paciente está muy afectado por la posibilidad de la muerte. La trayectoria del fracaso del tratamiento del cáncer suele tener tres fases. En primer lugar, existe optimismo por la esperanza de curación; cuando el tumor recidiva, se produce el reconocimiento de una enfermedad incurable, y el objetivo del tratamiento paliativo se sostiene con la esperanza de ser capaz de vivir con la enfermedad; al final, con la revelación de una muerte inminente, tiene lugar otro ajuste. El paciente imagina lo peor en la preparación para el fin de su vida y puede pasar por varias etapas de adaptación al diagnóstico. Estas etapas son negación, aislamiento, ira, negociación, depresión, aceptación y esperanza. Por supuesto que no todos los pacientes progresan a través de todas las etapas o pasan por ellas en el mismo orden o a la misma velocidad. En cualquier caso, un objetivo importante del tratamiento del paciente es conocer cómo éste ha sido afectado por el diagnóstico y se ha enfrentado a él.

Es mejor hablar francamente con el paciente y su familia respecto a la probable evolución de la enfermedad. Estas conversaciones pueden resultar difíciles para el médico y también para el paciente y su familia. Los aspectos fundamentales de esta interacción consisten en asegurar al paciente y a su familia que se hará todo lo que se pueda para conseguir su bienestar y que no se les va a abandonar. Muchos pacientes prefieren ser atendidos en su domicilio o en una residencia para enfermos terminales que en un hospital. El *American College of Physicians* ha publicado un libro titulado *Home Care Guide for Cancer: How to Care for Family and Friends at Home* (Guía de asistencia domiciliaria para el cáncer: cómo cuidar de la familia y los amigos en el hogar) que enseña un método para solucionar con éxito problemas de la asistencia domiciliaria. Con una planificación apropiada debe ser posible proporcionar al paciente la atención médica necesaria, así como el apoyo psicológico y espiritual que evitarán el aislamiento y la despersonalización que pueden existir en la muerte que se produce dentro de un hospital.

La asistencia de pacientes moribundos puede pasar factura al médico. Se ha descrito un síndrome de "agotamiento" que se caracteriza por fatiga; desconexión de los pacientes y compañeros, y una pérdida de la autorrealización. Los esfuerzos para reducir la tensión, la conservación de una vida

equilibrada y la fijación de unos objetivos realistas pueden combatir este trastorno.

Decisiones de la fase terminal. Por desgracia, puede que en todos los casos no sea posible una transición suave de lo curativo a lo paliativo respecto a los objetivos del tratamiento, debido a la presentación de complicaciones graves secundarias al tratamiento o a un rápido avance de la enfermedad. Las intervenciones médicas enérgicas e invasoras para una enfermedad reversible o una complicación del tratamiento se consideran justificadas. Sin embargo, si existen dudas acerca de la reversibilidad de la situación, los deseos del paciente establecerán el nivel de atención médica. Estos deseos deben obtenerse antes de la fase terminal de la enfermedad y se revisarán periódicamente. Puede obtenerse información sobre disposiciones en vida dirigiéndose a la *American Association of Retired Persons,* 601 E Street, NW, Washington, DC 20049, 202-434-2277 o al *Choice in Dying,* 250 West 57th Street, Nueva York, NY 10107, 212-366-5540. **En el capítulo 11 se describe en mayor detalle la atención de pacientes con estados terminales.**

LECTURAS ADICIONALES

GRUNBERG SM, HESKETH PJ: Control of chemotherapy-induced emesis. N Engl J Med 329:1790, 1993

JEMAL A et al: Cancer statistics, 2007. CA Cancer J Clin 57:43, 2007

KAMANGAR F et al: Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: Defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world. J Clin Oncol 24:2137, 2006

LEVY MH: Pharmacologic treatment of cancer pain. N Engl J Med 335:1124, 1996

THERASSE P et al: New guidelines to evaluate response to treatment in solid tumors. J Natl Cancer Inst 92:205, 2000

U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES: *Clinical Practice Guideline Number 9, Management of Cancer Pain*. U.S. Department of Health and Human Services, Agency for Health Care Policy and Research publication no. 94-0592, 1994

WALSH D et al: The symptoms of advanced cancer: Relationship to age, gender, and performance status in 1000 patients. Support Care Cancer 8:175, 2000

78 Prevención y detección del cáncer

Otis W. Brawley, Barnett S. Kramer

La mejoría de los conocimientos sobre carcinogénesis ha permitido la prevención y la detección temprana de algunos cánceres (conocido también como control de cáncer) al grado de centrarse en la identificación y la "erradicación" de carcinógenos. Los objetivos incluyen acciones específicas para impedir el cáncer en personas "en riesgo" y medidas más sensibles y específicas para la detección temprana de las neoplasias.

La carcinogénesis no es una sola "fase" sino todo un proceso, una continuación de cambios celulares precisos que culminan en trastornos celulares autónomos. La prevención en esta área incluye la identificación y manipulación de los factores genéticos, biológicos y ambientales en las causas del cáncer.

EDUCACIÓN Y HÁBITOS SANOS

La educación pública para evitar los factores de riesgo del cáncer y la estimulación de los hábitos sanos contribuyen a la prevención y el control de las neoplasias. El médico es un mediador indiscutible en esta campaña educativa. El encuentro de él con el paciente, brinda la oportunidad de enseñarle los peligros del tabaquismo, las características de un modo de vida sano (dieta y ejercicio) y el empleo de métodos probados para identificar tempranamente el cáncer y evitar la exposición a la luz solar.

Suspensión del tabaquismo. El tabaquismo es el factor de riesgo que puede modificarse en mayor medida para evitar enfermedades cardiovasculares, pulmonares y neoplásicas. Los fumadores tienen un riesgo permanente de 33% de fallecer en fecha prematura por alguna neoplasia vinculada con el tabaco o por enfermedades cardiovasculares o pulmonares. El consumo de tabaco origina más muertes por afección cardiovascular que por cáncer. Con el tabaquismo se vinculan el cáncer de pulmón y las neoplasias de laringe, orofaringe, esófago, riñones, vejiga, páncreas y estómago.

La magnitud de la exposición al humo de tabaco que equivale al número de cigarrillos fumados al día y el nivel de inhalación del humo tienen correlación con el peligro de muerte por cáncer pulmonar. Los cigarrillos "con poca nicotina" y poco alquitrán no son más seguros porque los fumadores tienden a inhalarlos con mayor profundidad y frecuencia mayor.

Las personas que dejan de fumar tienen una mortalidad de cáncer pulmonar por década de 30 a 50% menor en comparación con los que perseveran con el hábito, a pesar de que años después de dejar de fumar persisten algunas mutaciones génicas inducidas por el carcinógeno. Abandonar el cigarrillo y evitar factores de riesgo conllevan la posibilidad de salvar más vidas que cualquier otra medida de sanidad pública.

El peligro del tabaquismo no se limita al fumador. La inhalación secundaria de humo conocida como tabaquismo pasivo, también causa cáncer de pulmón y otras enfermedades cardiopulmonares en quienes no fuman.

La prevención del tabaquismo es una cuestión pediátrica. Más de 80% de los fumadores estadounidenses comienzan a fumar antes de los 18 años de edad. Alrededor del 20% de los norteamericanos de 12 a 18 años han fumado un cigarrillo en el último mes. El asesoramiento a adolescentes y adultos jóvenes resulta esencial para la prevención del consumo de tabaco. Un simple consejo del médico para no iniciarse en este hábito o para abandonarlo puede ser beneficioso. Los médicos deben interrogar a sus pacientes acerca del consumo de tabaco en cada consulta, registrar la respuesta con sus constantes vitales y preguntar si desearían ayuda para abandonar el hábito.

Los métodos actuales para dejar de fumar reconocen que esta actividad constituye una adicción (cap. 390). El fumador que intenta dejarlo recorre un proceso a lo largo de una serie de etapas identificables, que comprenden el plantearse abandonar el hábito, una fase de acción en la que el fumador lo deja y una fase de mantenimiento. Los fumadores que lo dejan por completo tienen más probabilidades de tener éxito que los que disminuyen gradualmente el número de cigarrillos fumados o cambian a cigarrillos con menor contenido de alquitrán o nicotina. Más de 90% de los estadounidenses que han dejado de fumar con éxito lo han hecho por sus propios medios, sin la participación en un programa organizado, aunque estos programas son útiles para algunos fumadores. El *Community Intervention Trial for Smoking Cessation* (COMMIT) fue un programa de cuatro años dirigido a la comunidad. El COMMIT demostró que los fumadores de un número bajo de cigarrillos (<25 al día) pueden beneficiarse de simples mensajes y programas de abandono. Los índices de abandono del tabaquismo fueron de 30.6% en el grupo "activo" (o el que se intentaba modificar) y 27.5% en el grupo comparativo o testigo. La intervención del COMMIT no tuvo buenos resultados en fumadores empedernidos (más de 25 cigarrillos al día). Estos últimos quizá necesiten un programa de interrupción intensivo de "múltiples aspectos" que abarque consejo, estrategias conductuales y complementos farmacológicos como la reposición de nicotina (en chicles, parches, aerosoles, trociscos e inhaladores) y bupropión.

El hábito de fumar puros ha aumentado en los últimos 10 años. Los riesgos para la salud que impone este hábito son similares a los del cigarrillo. El consumo de dos puros al día duplica el riesgo de cáncer bucal y esofágico; el de tres o cuatro puros al día aumenta ocho veces el de cáncer bucal y cuatro el de cáncer esofágico. Se desconocen los riesgos del consumo ocasional de cigarros puros.

El "tabaco sin humo" es el producto de más rápido crecimiento de la industria del tabaco y representa un riesgo importante para la salud. El tabaco para masticar es un carcinógeno relacionado con caries dental, gingivitis, leucoplaquia bucal y cáncer bucal. Los efectos sistémicos del tabaco no fumado elevan los riesgos de otros cánceres. El cáncer esofágico se ha vinculado a los carcinógenos del tabaco que se disuelven en saliva, son deglutidos y terminan por estar en contacto con el esófago.

Actividad física. La actividad física se relaciona con una disminución del riesgo de cáncer de colon y mama. Se han planteado al respecto diversos mecanismos; sin embargo, los estudios de ese tipo fácilmente presentan factores de confusión como los "sesgos" de memoria deficiente, vínculo del ejercicio con otras prácticas de tipo sanitario y efectos de cánceres en etapa preclínica en las costumbres de ejercitarse (causalidad inversa). Un buen consejo es recomendar a los adultos que dediquen unos 30 min, como mínimo, a la actividad física vigorosa tres días o más por semana, aunque no se han probado sus efectos en la incidencia del cáncer.

Modificación de la dieta. Los estudios epidemiológicos internacionales sugieren que la dieta con abundante grasa conlleva un mayor riesgo de cánceres de mama, colon, próstata y endometrio. Estos

cánceres tienen una mortalidad e incidencia más altas en los países occidentales, donde la grasa constituye como media un 40 a 45% de las calorías totales consumidas. En poblaciones con bajo riesgo para estos cánceres, la grasa representa menos de 20% de las calorías de la dieta.

A pesar de las correlaciones, no se ha demostrado que la grasa de la alimentación cause cáncer. Los estudios epidemiológicos de casos y testigos y de cohortes proporcionan resultados confusos. Además, la dieta conlleva una compleja exposición a muchos alimentos y agentes químicos. Las dietas con poca grasa originan muchas modificaciones alimentarias que van más allá de la simple eliminación de las grasas. Otros cambios en el modo de vida también se vinculan con el cumplimiento de una dieta baja en grasas. El *Women's Intervention Nutrition Study* (WINS) valoró los efectos de la alimentación con poca grasa en la recidiva del cáncer mamario en mujeres posmenopáusicas tratadas previamente por dicha neoplasia. Se hizo una asignación aleatoria de mujeres con cáncer mamario, con edad media de 62 años, para recibir una dieta corriente (grasas, 40%) o con poca grasa (26% de grasas). A los cinco años el cáncer mamario había reaparecido en 9.8% de las mujeres en el grupo de la dieta baja en grasas, en comparación con 12.4% de aquellas que recibieron alimentación estándar.

En estudios de observación, la fibra vegetal disminuyó el peligro de pólipos y de cáncer invasor del colon. Sin embargo, no se han probado en el contexto de un estudio clínico prospectivo, los efectos protectores de incrementar la cantidad de fibra y disminuir la cantidad de grasa en los alimentos. Los supuestos mecanismos protectores son complejos y especulativos. La fibra vegetal se liga a ácidos biliares oxidados y genera productos solubles como el butirato, que posee propiedades diferenciadoras. La celulosa de la fibra no acelera el tiempo de tránsito intestinal. Las dietas con abundante fibra pudieran disminuir los peligros de cánceres de mama y próstata al absorber e inactivar "estimulantes" cancerígenos de tipo estrogénico y androgénico en los alimentos. Sin embargo, los datos de dos grandes estudios prospectivos de cohortes en que participaron más de 100 000 profesionales asistenciales no detectaron vínculo alguno entre el consumo de frutas y verduras y el peligro de cáncer.

El estudio para la prevención de pólipos asignó al azar a 2 000 personas de edad avanzada a un régimen bajo en grasas y rico en fibra, en contraposición a una dieta rutinaria durante cuatro años. No se observaron diferencias en la formación de pólipos.

La Iniciativa para la Salud de la Mujer de los *National Institutes of Health*, de Estados Unidos, promulgada en 1994, es un estudio clínico a largo plazo que ha reunido a más de 100 000 mujeres de entre 45 y 69 años. Asignó a mujeres para quedar dentro de 22 grupos "de intervención". Las participantes recibieron suplementos de calcio-vitamina D, reposición hormonal y orientación para intensificar el ejercicio, consumir una dieta baja en grasas y dejar de fumar. La investigación indicó que si bien la ingesta de grasas en los alimentos fue significativamente menor en el grupo con modificación alimentaria, no hubo disminución en la frecuencia de cánceres invasores de mama en los ocho años de vigilancia en comparación con el grupo testigo. La diferencia en el consumo de grasa en alimentos fue de 10%, aproximadamente, entre ambos grupos. Los estudios científicos no pueden definir la utilidad de vitaminas, minerales o suplementos nutricionales como anticarcinógenos, al utilizar cantidades mayores que las que aporta una dieta "proporcionada" (balanceada). Sin embargo, el consumo de cinco raciones de frutas y verduras al día (como mínimo) disminuye la cantidad de grasas y aumenta la de fibra en los alimentos; esta dieta pudiera disminuir el riesgo de enfermedades cardiovasculares, incluso si no influye en el cáncer.

Balance energético. El peligro de cáncer aumenta conforme lo hace el índice de masa corporal, por arriba de 25 kg/m^2. La obesidad agrava el riesgo de cáncer de colon, mama (posmenopáusicas), endometrio, renal (células renales) y esófago, aunque no se ha establecido una relación de causa y efecto.

El riesgo relativo de cáncer de colon aumenta 1.5 a 2.0 en varones obesos y 1.2 a 1.5 en mujeres obesas. Las posmenopáusicas obesas tienen 30 a 50% de incremento en el riesgo de cáncer mamario. Una hipótesis respecto al vínculo mencionado señala que el tejido adiposo es "depósito" de la aromatasa que facilita la producción de estrógeno. La adiposidad también se relaciona con menor supervivencia y un mayor riesgo de recidiva después del tratamiento.

Evitación de la exposición al sol. Los estudios epidemiológicos sugieren que los cánceres de piel distintos de los melanomas (basocelulares y espinocelulares) son inducidos por una exposición acumulativa a la radiación ultravioleta (UV). La exposición aguda intermitente al sol y la lesión solar se han relacionado también con el melanoma. Las quemaduras solares, en particular en la infancia y la adolescencia, se vinculan con un mayor riesgo de melanoma en la etapa adulta. La reducción de la exposición al sol mediante el uso de ropa protectora y los cambios en los patrones de las actividades al aire libre pueden reducir el riesgo de cáncer de piel. Los filtros solares disminuyen el riesgo de queratosis actínicas, el precursor del cáncer de piel espinocelular, pero el riesgo de melanoma puede estar aumentado. Los filtros solares previenen las quemaduras y pueden animar a las personas a pasar más horas expuestos al sol; sin embargo, es posible que no impidan el paso de las longitudes de onda de energía responsables del desarrollo de melanoma.

La educación destinada a ayudar a las personas a evaluar con precisión su riesgo de padecer cáncer de piel tiene cierto impacto. La autoexploración de las características de pigmentación cutánea vinculadas al melanoma, como las efélides, puede resultar útil para identificar a las personas de alto riesgo. Las personas que se saben en situación de riesgo tienden a cumplir mejor las recomendaciones para evitar la exposición al sol. Son factores de riesgo para el desarrollo de melanoma la propensión a las quemaduras solares, la presencia de un gran número de nevos melanocíticos benignos y la presencia de nevos atípicos.

QUIMIOPREVENCIÓN DEL CÁNCER

La quimioprevención del cáncer implica la utilización de ciertos agentes químicos, naturales o sintéticos, para corregir, suprimir o impedir la carcinogenia antes del desarrollo de una neoplasia maligna invasora.

El cáncer se desarrolla mediante una acumulación de cambios genéticos, que son los puntos potenciales de intervención para prevenirlo. Los cambios genéticos iniciales se denominan *iniciación*. Las alteraciones de este tipo pueden heredarse o adquirirse mediante la acción de carcinógenos físicos, infecciosos o químicos. Al igual que la mayor parte de las enfermedades humanas, el cáncer proviene de una interacción entre la genética y las exposiciones ambientales (cuadro 78-1). Las influencias que provocan que la célula iniciada progrese a través del proceso carcinogénico y sufra cambios en su fenotipo se denominan *promotores*. Son ejemplos de promotores hormonas como los andrógenos, relacionados con el cáncer de próstata y los estrógenos, relacionados con el cáncer de mama y de endometrio. La distinción entre un iniciador y un promotor a veces es arbitraria; algunos componentes del humo de los cigarrillos se denominan "carcinógenos completos", porque actúan a la vez como iniciadores y promotores. El cáncer puede prevenirse o controlarse

CUADRO 78-1 CARCINÓGENOS Y NEOPLASIAS O CÁNCERES RELACIONADOS

Carcinógenos	Cáncer o neoplasia asociado
Alquilantes, agentes	Leucemia mielocítica aguda, cáncer de vejiga
Andrógenos	Cáncer de próstata
Aromáticas, aminas (colorantes)	Cáncer de vejiga
Arsénico	Cáncer de pulmón, piel
Asbesto	Cáncer de pulmón, pleura, peritoneo
Benceno	Leucemia mielocítica aguda
Cromo	Cáncer de pulmón
Dietilestilbestrol (prenatal)	Cáncer de vagina (de células claras)
Epstein-Barr, virus de	Linfoma de Burkitt, linfoma nasal de células T
Esquistosomosis	Cáncer de vejiga (células escamosas)
Estrógenos	Cáncer de endometrio, hígado y senos
Etílico, alcohol	Cáncer de hígado, esófago, cabeza y cuello
Fenacetina	Cáncer de pelvis renal y vejiga
Helicobacter pylori	Cáncer de estómago linfoma gástrico MALT
Hepatitis B o C, virus de la	Cáncer de hígado
Humana, virus de la inmunodeficiencia	Linfoma no Hodgkin, sarcoma de Kaposi, carcinoma (especialmente del aparato urogenital)
Humano de tipo I, virus linfotrópico de células T	Leucemia/linfoma de células T del adulto
Humano, virus del papiloma	Cáncer de cuello uterino, cáncer de cabeza y cuello
Inmunodepresores (azatioprina, ciclosporina, corticoesteroides)	Linfoma no Hodgkin
Níquel, polvo de	Cáncer de pulmón, senos paranasales
Nitrogenado, gas mostaza	Cáncer de pulmón, cabeza y cuello, senos paranasales
Policíclicos, hidrocarburos	Cáncer de pulmón, piel (sobre todo carcinoma epidermoide de la piel del escroto)
Solar, luz (ultravioleta)	Cáncer de piel (células escamosas y melanoma)
Tabaco (incluido el tabaco sin humo)	Cáncer de las vías aerodigestivas superiores, vejiga
Vinilo, cloruro de	Cáncer de hígado (angiosarcoma)

[a] Agentes que presuntamente actúan como iniciadores (inductores) o promotores del cáncer, o de ambas formas.
Nota: MALT, tejido linfoide relacionado con la mucosa *(mucosa-associated lymphoid tissue)*.

mediante la interferencia en los factores que producen la iniciación, la promoción o el avance. Los compuestos de interés en la quimioprevención suelen tener actividad antimutágena, antioxidante, antiinflamatoria, antiproliferativa y proapoptótica (o una combinación de ellas).

Quimioprevención de cánceres en la porción alta de las vías aerodigestivas. El tabaquismo origina daño epitelial difuso en cabeza, cuello, esófago y pulmones. Las personas curadas de cánceres escamosos de pulmón, esófago, cabeza y cuello tienen el peligro incluso de 5% por año de presentar un segundo cáncer de la zona alta de las vías mencionadas. La interrupción del tabaquismo no disminuyó de manera importante el peligro de un segundo cáncer en el enfermo curado, a pesar de que disminuyó el riesgo de neoplasias en quienes nunca las habían presentado. La abstinencia tabáquica puede "frenar" las etapas incipientes del proceso carcinogénico (como la metaplasia), pero no ejerce efecto alguno en las etapas ulteriores del mismo; esta "carcinogénesis de campo" en el caso del cáncer de vías altas de aparato aerodigestivo ha hecho que los pacientes "curados" constituyan una población importante para la quimioprevención de segundos cánceres.

La leucoplasia de la boca, lesión premaligna que suele aparecer en fumadores, se ha utilizado como marcador intermedio que permite demostrar la actividad quimiopreventiva en investigaciones menores y más breves, aleatorizadas, en que los testigos han recibido placebo. La respuesta se vinculó con la regulación (incremento del número) del receptor beta de ácido retinoico (*retinoic acid receptor*-β, RAR-β). La administración de dosis altas, relativamente tóxicas de la isotretinoína (ácido 13-*cis*-retinoico) logra la regresión de la leucoplasia de la boca. Sin embargo, las lesiones reaparecen cuando se interrumpe el tratamiento y ello sugiere la necesidad de administrar el producto por largo tiempo. No se ha probado que las dosis más tolerables de isotretinoína sean benéficas para evitar el cáncer de cabeza y cuello. Este producto tampoco ha evitado segundos cánceres en pacientes curados de cáncer no microcítico de pulmón, en etapa incipiente y en realidad en los fumadores persistentes aumentaron los índices de mortalidad.

Las lesiones premalignas en la orofaringe también reaccionaron al retinol, al tocoferol alfa (vitamina E) y al selenio. Están en marcha más estudios para definir la actividad de estos fármacos.

Algunos estudios en gran escala han analizado la utilidad de fármacos para la quimioprevención de cáncer pulmonar en sujetos de alto riesgo. En el *Lung Cancer Prevention Trial*, a base de tocoferol alfa/caroteno beta (α-*tocopherol*/β-*carotene*, ATBC), los participantes eran fumadores varones de 50 a 69 años al incorporarse a la investigación. Los fumadores habían consumido en promedio 20 cigarrillos (una cajetilla) al día durante 35.9 años. Los participantes recibieron tocoferol alfa, caroteno beta, placebo o combinaciones de estas sustancias en un diseño aleatorizado factorial dos por dos. Luego de una mediana de 6.1 años de vigilancia, la incidencia y mortalidad de cáncer de pulmón aumentó de manera estadísticamente significativa en quienes recibieron caroteno beta. El tocoferol alfa no tuvo efecto alguno en la mortalidad de cánceres de pulmón y ninguna prueba sugirió interacción entre los dos fármacos. Los individuos que recibieron tocoferol alfa mostraron una mayor incidencia de accidente cerebrovascular hemorrágico.

En el *Beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial* (CARET) participaron 17 000 fumadores y trabajadores estadounidenses con exposición al asbesto. Al incorporarse fueron asignados aleatoriamente a uno de los grupos y recibieron caroteno beta, retinol o placebo en un diseño factorial de dos por dos. Este ensayo demostró una tasa de cáncer de pulmón de cinco por 1 000 personas al año para aquéllos que tomaban placebo y de seis por 1 000 personas al año para los que tomaban caroteno beta.

Los resultados del ATBC y del CARET demuestran la importancia de evaluar las hipótesis de quimioprevención antes de implantarlas de forma amplia, ya que los resultados son distintos a los obtenidos en varios estudios epidemiológicos de observación. En el ATBC, los participantes que tomaban tocoferol alfa experimentaron una reducción de un tercio en la incidencia de cáncer de próstata, al compararlos con los que no lo tomaban. El *Physicians' Health Trial* no mostró aumentos ni descensos del riesgo de cáncer de pulmón en quienes utilizaban caroteno beta; había menos fumadores entre los participantes que en los estudios ATBC y *Beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial* (CARET).

Quimioprevención del cáncer de colon. Muchos de los ensayos actuales sobre prevención del cáncer de colon se basan en la premisa de que la mayor parte de los cánceres colorrectales se desarrollan a partir de pólipos adenomatosos. Estos ensayos utilizan la recidiva o la desaparición del adenoma como criterio de valoración sustitutivo para evaluar la prevención del cáncer de colon. Los primeros resultados de los estudios clínicos sugieren que los antiinflamatorios no esteroideos (*nonsteroidal anti-inflammatory drugs,* NSAID), como el piroxicam, el sulindac y el ácido acetilsalicílico, pueden impedir la formación de adenomas o provocar la regresión de pólipos adenomatosos. No se conoce el mecanismo de acción de los NSAID, pero se piensa que actúan a través de la vía de la ciclooxigenasa. En el *Physicians' Health Trial*, el ácido acetilsalicílico no tuvo ningún efecto en la incidencia del cáncer de colon, aunque el periodo de evaluación de seis años puede no haber sido lo bastante extenso como para evaluar definitivamente este criterio de valoración. Diversos estudios sugieren que el consumo de NSAID se vincula con un menor riesgo de pólipos adenomatosos y cáncer invasor. Sin embargo, las investigaciones prospectivas no han demostrado que los antiinflamatorios de ese tipo eviten el cáncer de colon.

Los inhibidores de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) pudieran ser más eficaces. En una investigación en que los testigos recibieron placebo, el celecoxib en dosis altas disminuyó la recidiva de pólipos colorrectales en individuos con poliposis adenomatosa familiar. Se desconoce el efecto del fármaco en la frecuencia de ataque de cáncer de colon. Alguna vez se inició la realización de estudios a base de inhibidores de la COX-2 para evitar cánceres colorrectales esporádicos, pero surgieron complicaciones como el vínculo de dichos fármacos con enfermedades cardiovasculares.

Los estudios epidemiológicos sugieren que las dietas con abundante calcio disminuyen el riesgo de cáncer de colon. El calcio se une a los ácidos biliares y grasos, y permite la proliferación del epitelio del colon. Se ha planteado la hipótesis que el calcio disminuye la exposición intraluminal a estos compuestos. Los suplementos de calcio disminuyen aproximadamente en 20% el peligro de recidiva de pólipos adenomatosos. Están en marcha investigaciones sobre la utilidad del calcio, con criterios de valoración sobre la incidencia de cáncer.

La *Women's Health Initiative* demostró que las posmenopáusicas que recibían Premarin y progestágenos tuvieron un riesgo de cáncer colorrectal 44% menor que el de aquellas mujeres que recibieron placebo. En el grupo de más de 16 600 mujeres asignadas en forma aleatoria y vigiladas durante una mediana de 5.6 años, surgieron 43 cánceres colorrectales invasores en el grupo que recibió hormonas y 72 en el que recibió placebo. El efecto positivo de tales medidas en el cáncer de colon es atenuado por el incremento moderado en los riesgos de problemas cardiovasculares y de cáncer mamario con la combinación de estrógenos y progestágenos. Los cánceres colorrectales diagnosticados en mujeres que recibían estrógenos y progestágenos se descubrieron en estadios más avanzados que en las mujeres que recibieron placebo.

Los datos de un estudio comparativo sugirieron que los estatínicos disminuyen la incidencia de cáncer colorrectal. Sin embargo, un metaanálisis de dichos fármacos no señaló efecto protector de ellos en la incidencia global ni en los fallecimientos por cáncer.

Quimioprevención del cáncer de mama. Se está evaluando la manipulación hormonal en la prevención primaria del cáncer de próstata y de mama. El tamoxifén es un antiestrógeno que posee actividad agonista estrogénica parcial en algunos tejidos como el endometrio y el hueso. Una de sus acciones es regular de manera positiva el factor de crecimiento transformador beta, que disminuye la proliferación de las células de la mama. En ensayos aleatorizados controlados con placebo para evaluar al tamoxifén como tratamiento coadyuvante en cáncer de mama, dicho fármaco redujo en más de un tercio el riesgo de desarrollar cáncer nuevo en la otra mama. En una investigación profiláctica y aleatorizada en que las testigos recibieron placebo y en la que participaron más de 13 000 mujeres con riesgo elevado, el tamoxifén disminuyó 49% el peligro de que surgiera cáncer de mama (de 43.4 a 22.0 por 1 000 mujeres) después de una mediana de vigilancia de casi seis años. El *International Breast Cancer Intervention Study* (IBIS-I) tuvo resultados similares. En las dos investigaciones, el tamoxifén también disminuyó la frecuencia de fracturas de huesos; hubo un incremento pequeño en el peligro de cáncer de endometrio, de accidente cerebrovascular, de embolia pulmonar y trombosis venosa profunda. En Estados Unidos la *Food and Drug Administration* ha aprobado el uso de dicho medicamento para reducir la frecuencia de cáncer mamario en mujeres expuestas a un riesgo alto de padecerlo (riesgo quinquenal de 1.66%, con base en el modelo de riesgo de Gail: *http://www.nci.nih.gov/cancertopics/pdq/genetics/breast-and-ovarian/healthprofessional#Section_66*).

El estudio en que se compararon el tamoxifén y el raloxifén, otro modulador selectivo de receptores de estrógeno, indicó que el segundo es similar al primero como profiláctico antineoplásico. El raloxifén se vinculó con un mayor número de casos de cáncer mamario no invasor, que el tamoxifén; ambos muestran similitud en cuanto al riesgo de que surjan otros cánceres, frecuencia de fracturas, cardiopatía isquémica y accidente cerebrovascular. Los inhibidores de la aromatasa son más eficaces que el tamoxifén en la terapia coadyuvante o complementaria, razón por la cual también se espera que sean más eficaces en la profilaxia del cáncer mamario. Sin embargo, no se cuenta con datos al respecto.

Quimioprevención del cáncer de próstata. La finasterida es un inhibidor de la 5-α-reductasa. Inhibe la conversión de testosterona en dihidrotestosterona (DHT), que es un estimulante potente de la proliferación de células prostáti-

cas. En el *Prostate Cancer Prevention Trial* se asignó de modo aleatorio a varones de 55 años o más con riesgo promedio de cáncer prostático, para recibir finasterida o placebo. Después de siete años de tratamiento la incidencia del cáncer de dicha glándula fue de 18.4% en el grupo de finasterida y 24.8% en el de placebo, diferencia estadísticamente significativa. Sin embargo, en el grupo que recibió finasterida había más pacientes con tumores grado 7 en la escala de Gleason o mayores, en comparación con los que había en el grupo que recibió placebo (6.4 en comparación con 5.1%). Se desconoce si este dato tiene importancia clínica.

El selenio se ha estudiado como profiláctico del cáncer de próstata con base en datos de estudios de laboratorio, estadísticos (epidemiológicos) y un pequeño estudio aleatorizado de prevención del cáncer cutáneo, que indicó una disminución significativa en el número de cánceres de próstata en varones que recibían dicho mineral. De 843 varones que iniciaron el estudio con valores de antígeno prostático específico menor de 4 ng/ml, hubo 16 casos de cáncer en el grupo que recibió placebo en comparación con cuatro del grupo bajo tratamiento.

El estudio ATBC citado, mostró en el análisis secundario, que disminuyó 33% el peligro de cáncer prostático en varones que recibieron tocoferol alfa (99 casos entre quienes recibieron el fármaco; 151 casos entre los que recibieron placebo). Está en marcha un estudio prospectivo aleatorizado para valorar los dos componentes mencionados.

Vacunas y prevención de cáncer. Diversos agentes infecciosos causan cáncer. Los virus de hepatitis B y C están vinculados con el cáncer de hígado; algunos virus de papiloma humano (*human papilloma virus,* HPV) también tienen relación con los cánceres cervicouterino y de cabeza y cuello, y *Helicobacter pylori* se relaciona con cáncer de estómago y linfomas. Las vacunas que protejan contra estos microorganismos pueden disminuir el peligro de los cánceres resultantes.

La vacuna de hepatitis B es eficaz para evitar hepatitis y hepatomas por la infección crónica por virus B. Las autoridades sanitarias han alentado la aplicación amplia de la vacuna contra hepatitis B, especialmente en Asia, donde la enfermedad es epidémica.

La vacuna tetravalente contra HPV (Gardasil) tiene eficacia completa (100%) para evitar la infección por cualquiera de cuatro cepas (6, 11, 16 y 18). Se recomienda utilizarla en niñas y mujeres de nueve a 26 años. La disminución en la frecuencia de estos tipos de HPV podría evitar más de 70% de los casos de cáncer cervicouterino a nivel mundial.

PREVENCIÓN QUIRÚRGICA DEL CÁNCER

En algunas personas, ciertos órganos tienen un riesgo tan alto de desarrollar cáncer por lo que se recomienda su extirpación quirúrgica preventiva. Las mujeres con displasia cervical grave se tratan mediante conización y en ocasiones incluso con histerectomía. Se utiliza la colectomía para prevenir el cáncer de colon en personas con poliposis familiar y en aquéllas con colitis ulcerosa.

La mastectomía bilateral con fin profiláctico es el método elegido para evitar el cáncer mamario en mujeres con predisposición genética. En una serie prospectiva de 139 mujeres con mutaciones en *BRCA1* y *BRCA2*, 76 prefirieron dicha operación y 63 vigilancia minuciosa. A los tres años no se había diagnosticado cáncer mamario en las mujeres que optaron por la cirugía, pero lo presentaron ocho personas del grupo bajo vigilancia. Un estudio mayor, retrospectivo y de cohortes indicó que la mastectomía con fin profiláctico podría disminuir 90% el peligro de cáncer mamario. Se desconoce la influencia que tendría tal técnica en la mortalidad. Los estudios observacionales conllevan diversos sesgos y errores propios de la cirugía preventiva; si se basaran en ellos, se tendría una sobrestimación de la magnitud del beneficio.

La cirugía también se utiliza para tratar cánceres hormonodependientes. La orquiectomía es un método eficaz para eliminar la producción de andrógenos en el cáncer de próstata y la ooforectomía lo es en el cáncer mamario hormonodependiente.

DETECCIÓN DEL CÁNCER

La detección sistemática es un medio para detectar la enfermedad de forma precoz en individuos asintomáticos con el objetivo de disminuir la morbilidad y la mortalidad. Aunque la detección sistemática puede tener la capacidad de salvar vidas y se ha demostrado claramente que esto es así, los casos de cánceres de mama, cuello uterino y colon, también son objeto de varios sesgos que pueden sugerir un beneficio cuando realmente no existe ninguno, o aun enmascarar un perjuicio neto. La detección precoz no confiere beneficio por sí misma. Para tener valor, los métodos de detección sistemática deben descubrir precozmente la enfermedad y el tratamiento de ésta en una fase inicial debe tener mejores resultados que el tratamiento en el momento del comienzo de los síntomas. El criterio de valoración preferente es la mortalidad específica y no la supervivencia tras el diagnóstico (véase más adelante en el presente capítulo).

Como la detección sistemática se realiza en personas sanas asintomáticas, debe ofrecer una probabilidad de beneficio que supere los perjuicios. Para lograr que esta condición se cumpla, es necesario un planteamiento crítico. Deben evaluarse con todo cuidado las pruebas de detección sistemática y su utilización adecuada antes de fomentar su empleo generalizado.

En general, las exploraciones, pruebas o procedimientos de detección sistemática no son diagnósticos de cáncer, indican que puede existir una neoplasia. El diagnóstico se realiza más tarde siguiendo un esquema de pruebas que por lo general incluye biopsia y confirmación anatomopatológica.

Se han identificado diversos genes que predisponen a su portador a la enfermedad y otros muchos se identificarán en un futuro próximo. La realización de pruebas para detectar estos genes puede definir una población de alto riesgo. Es posible que la capacidad para pronosticar el desarrollo de un determinado tumor plantee algún día opciones terapéuticas, así como dilemas éticos. Esto puede acabar permitiendo la intervención precoz para prevenir un cáncer o limitar su gravedad. Las personas con riesgo alto serían candidatos ideales para la quimioprevención y la detección sistemática; aun así, debe investigarse la eficacia de estas intervenciones en la población de alto riesgo. Actualmente, las personas con alto riesgo para un determinado tipo de cáncer pueden ser sometidas a una detección sistemática intensiva. Aunque esta actitud es clínicamente prudente, no se sabe si salva vidas en dichas poblaciones.

Precisión de la detección sistemática. Para describir la precisión o la capacidad de discriminar la enfermedad en una prueba de detección sistemática se utilizan cuatro índices: la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo y el valor predictivo negativo (cuadro 78-2). La *sensibilidad* es la proporción de personas con la enfermedad que tienen una prueba de detección positiva (es decir, la capacidad de la prueba para detectar la enfermedad cuando está presente). La *especificidad*, o positiva falsa, es la proporción de personas que no tienen la enfermedad y dan negativo en la prueba de detección sistemática (es decir, la capacidad de una prueba para indicar que no está presente la enfermedad). El *valor predictivo positivo* es la proporción de personas que resultan positivas en la prueba y tienen la enfermedad. De forma similar, el *valor predictivo negativo* es la proporción de pacientes que tienen una prueba negativa y no padecen la enfermedad. La sensibilidad y la especificidad de una prueba son relativamente independientes de la prevalencia (o el riesgo) de padecer la enfermedad en la población investigada, pero los valores predictivos dependen mucho de la prevalencia de la enfermedad.

La detección sistemática es más benéfica, eficaz y económica cuando la enfermedad en estudio es frecuente en la población a la que se aplica. Para que tenga valor, la prueba de detección sistemática debe tener una gran especificidad; la sensibilidad no necesita ser muy alta.

Posibles sesgos en las pruebas de detección sistemática. Los sesgos más comunes de las pruebas de detección sistemática son los de tiempo transcurrido, los de muestreo sesgado por duración y los de selección. Estos sesgos pueden determinar que una prueba de detección sistemática parezca benéfica cuando realmente no lo es (o incluso produce un perjuicio neto). Sea benéfica o

CUADRO 78-2 EVALUACIÓN DE LA UTILIDAD DE UNA PRUEBA DIAGNÓSTICA[a]

	Existe la enfermedad	No existe la enfermedad
Prueba positiva	*a*	*b*
Prueba negativa	*c*	*d*
a = positiva verdadera *b* = positiva falsa *c* = negativa falsa *d* = negativa verdadera		
Sensibilidad	Proporción de personas con la enfermedad identificada positivamente por la prueba: $a/(a+c)$	
Especificidad	Proporción de personas sin la enfermedad no identificadas por la prueba: $d/(b+d)$	
Valor predictivo positivo (PPV)	Proporción de personas con una prueba positiva y que sí tienen la enfermedad: $a/(a+b)$	
Valor predictivo negativo	Proporción de personas con una prueba negativa que no tienen la enfermedad: $d/(c+d)$	

Prevalencia, sensibilidad y especificidad son los elementos que integran el PPV

$$PPV = \frac{\text{prevalencia} \times \text{sensibilidad}}{(\text{prevalencia} \times \text{sensibilidad}) + (1 - \text{prevalencia})(1 - \text{especificidad})}$$

[a] En el caso de enfermedades con prevalencia baja como el cáncer, la poca especificidad tiene un efecto adverso extraordinario en el PPV, y se explica porque sólo una pequeña fracción de resultados positivos lo son realmente (positivos verdaderos).
Nota: PPV, valor predictivo positivo *(positive predictive value).*

CUADRO 78-3 RECOMENDACIONES PARA LA DETECCIÓN INICIAL (CRIBADO) EN SUJETOS ASINTOMÁTICOS CON RIESGO NORMAL[a]

Prueba o método	USPSTF	ACS	CTFPHC
Sigmoidoscopia	Pruebas apenas satisfactorias como para recomendarlas	≥50, cada cinco años	Pruebas apenas suficientes para considerar
Detección de sangre oculta en heces	≥50; pruebas satisfactorias por cada uno a dos años	≥50, cada año	Pruebas satisfactorias, ≥50 años
Colonoscopia	No hay pruebas directas	≥50, cada 10 años	No hay pruebas directas
Tacto rectal	No es recomendable	No recomendable	No recomendable
Medición de antígeno prostático específico	No hay suficientes pruebas como para recomendarlo	M: ≥50, cada año	No es recomendable
Prueba de Papanicolaou	F: 18-65, cada uno a tres años	F: con cuello uterino, comenzar tres años después del primer coito o a los 21 años. Practicar cada año el Papanicolaou habitual; cada dos años con la citología de base líquida	Pruebas apenas suficientes como para incluirlo en la exploración de mujeres sexualmente activas
Tacto ginecológico	No hay recomendaciones; recomendar la palpación de anexos durante la exploración ginecológicas por otras razones	F: 18-40, cada uno a tres años con prueba de Papanicolaou; >40, cada año	No se considera
Autoexploración de mamas	No es recomendable	F: ≥20, cada mes	Pruebas apenas satisfactorias para excluir
Exploración clínica de mamas	No hay pruebas suficientes para usarla sin mamografía	F: 20-40, cada tres años; >40, cada año	F: 50-69, cada uno a dos años
Mamografía	F: 40-75, cada uno a dos años (pruebas "apenas satisfactorias")	F: ≥40, cada año	F: 50-69, cada uno a dos años
Examen completo de la piel	No hay pruebas suficientes en pro o en contra	Examen periódico	Pocas pruebas para incluir o descartar

[a] Resumen de métodos de detección inicial (cribado) recomendados para la población general por parte del *U.S. Preventive Services Task Force* (USPSTF), la *American Cancer Society* (ACS) y la *Canadian Task Force on Prevention Health Care* (CTFPHC). Las recomendaciones están destinadas a personas asintomáticas sin factores de riesgo, salvo edad o género, en lo que toca a la enfermedad en estudio.
Nota: F, mujer *(female);* M, varón *(male).*

no, la detección sistemática puede crear la falsa impresión de una epidemia al aumentar el número de cánceres diagnosticados. Puede transmitir también la imagen de un cambio en la estadificación, mejorando las estadísticas de supervivencia sin reducir la mortalidad (es decir, el número de muertes por un determinado cáncer en relación con el número de individuos con riesgo para dicho cáncer). En tal caso, aumenta la duración *aparente* de la supervivencia (cuantificado a partir de la fecha del diagnóstico) sin que se salven vidas ni se modifique la esperanza de vida.

Surge el llamado *sesgo de anticipación diagnóstica* cuando una prueba no influye en la evolución natural de la enfermedad y el paciente es diagnosticado simplemente en una fecha más temprana. Al surgir el error o sesgo mencionado parece que aumenta la supervivencia, pero en realidad no se prolonga la vida. El método de detección solamente prolonga la fecha en que la persona se entera y está consciente de la enfermedad y se comporta como paciente.

El *sesgo de muestreo por duración* se produce cuando durante el estudio se detectan cánceres de crecimiento lento menos agresivos. Los cánceres diagnosticados debido al comienzo de los síntomas entre detecciones sistemáticas programadas son en promedio más agresivos y los resultados del tratamiento no son tan favorables. Una forma extrema del sesgo de duración se denomina *sobrediagnóstico*, la detección de "seudoenfermedad". El depósito de algunos tumores de crecimiento lento no detectados es amplio. Muchos de estos tumores cumplen los criterios histológicos del cáncer, pero nunca llegan a ser de alcance clínico ni causan la muerte. Este problema se agrava por el hecho de que los cánceres más frecuentes aparecen con mayor frecuencia a edades en las que son más comunes otras causas de muerte.

El *sesgo de selección* debe considerarse al evaluar los resultados de cualquier estudio de detección sistemática. La población que tiene mayor probabilidad de solicitar la prueba de detección sistemática puede diferir de la población general a la que podría aplicarse dicha prueba. Los individuos investigados pueden haberse ofrecido voluntariamente a causa de un factor de riesgo particular no encontrado en la población general, como antecedentes familiares importantes. En general, los voluntarios para los estudios pueden estar más pendientes de su salud y, por lo tanto, tender a tener un mejor pronóstico o una menor mortalidad independientemente del resultado de la detección sistemática. Éste es el denominado *efecto del voluntario sano*.

Posibles desventajas de la detección sistemática. Los riesgos vinculados a la detección sistemática son los daños ocasionados por la propia detección sistemática, el daño debido a la investigación adicional de las personas con resultados positivos en la prueba (tanto verdaderos como falsos) y el daño derivado del tratamiento de personas con un resultado positivo verdadero, aun cuando con el mismo se prolongue la vida. El diagnóstico y el tratamiento de cánceres que nunca habrían provocado problemas médicos pueden causar daño por un tratamiento innecesario y generar en los pacientes la inquietud de un diagnóstico de cáncer. La repercusión psicosocial de la detección sistemática del cáncer, tanto para las personas con resultados positivos como negativos, puede ser también considerable cuando se aplica a toda la población.

Evaluación de las pruebas de detección sistemática. El buen diseño de los estudios clínicos puede contrarrestar algunos sesgos de la detección sistemática y demostrar los beneficios y riesgos relativos de una prueba de este tipo. Un estudio de detección sistemática aleatorizado y controlado, con la mortalidad específica como criterio de valoración, proporciona el apoyo más sólido para una intervención de detección sistemática. Es importante señalar la supervivencia global para detectar el efecto adverso de la detección y el tratamiento en otros desenlaces de enfermedad (como las enfermedades cardiovasculares). En un ensayo aleatorizado se forman arbitrariamente dos poblaciones similares. A una se le aplican normas médicas de cuidados habituales (que pueden no incluir ningún medio de detección precoz) y la otra se somete a la intervención de la detección sistemática evaluada. A lo largo del tiempo se comparan las dos poblaciones. La eficacia de la prueba para la población estudiada se establece cuando el grupo sometido a la prueba de detección sistemática tiene una mortalidad específica menor que el grupo control. Los estudios que revelan una reducción en la incidencia de la enfermedad en estadios avanzados, una mayor supervivencia o un cambio en el estadio, representan una prueba de beneficio más débil y probablemente falsa. Estos últimos criterios son necesarios pero no suficientes para establecer el valor de una prueba de detección sistemática.

Que un estudio de detección sistemática aleatorizado y controlado proporcione los datos más sólidos para apoyar la utilidad de una prueba de detección sistemática no implica que dicho estudio sea perfecto. A menos que se trate de un estudio basado en la población, no se elimina la posibilidad de generalizarlo a la población objeto de análisis. Los estudios de detección sistemática suelen realizarse con millares de personas durante años. Por ello, para calcular la eficacia de las prácticas de detección sistemática a menudo se emplean diseños de estudio menos definitivos. Después de un estudio clínico aleatorizado y con testigos, en orden descendiente de importancia, se han obtenido pruebas de los datos de investigaciones con control interno, mediante métodos de asignación de intervenciones distintos a la aleatorización (p. ej., asignación según fecha de nacimiento o de visita clínica); los datos de estudios de observación analíticos de casos y testigos o de cohortes; los resultados de múltiples series cronológicas con intervenciones o sin ellas; las opiniones de autoridades respetadas, basadas en la experiencia clínica; estudios descriptivos y señalamientos de consenso por parte de expertos (que es la forma menos fiable de pruebas porque incluso los expertos pueden ser desorientados por sesgos).

Identificación temprana de cánceres específicos. La identificación temprana y generalizada de cánceres cervicouterino, de colon y tal vez mamario, beneficia a algunos grupos de edad. Diversas organizaciones han analizado si conviene o no apoyar la práctica sistemática de algunos métodos de detección. Estos grupos no tienen los mismos criterios para juzgar si hay que apoyar un método de detección, razón por la cual han planteado recomendaciones diferentes. El *U.S. Preventive Services Task Force* (USPSTF), la *Canadian Task Force on Preventive Health Care* y la *American Cancer Society* (ACS) han publicado directrices de detección **(cuadro 78-3)**. Es prudente la vigilancia especial de personas expuestas a un mayor riesgo de mostrar un cáncer específico por los

antecedentes familiares o factores de riesgo genético, pero pocos estudios han evaluado la influencia que tiene en la mortalidad.

CÁNCER DE MAMA. La autoexploración mamaria, la exploración clínica de la mama por un profesional sanitario y la mamografía se han defendido como instrumentos útiles para la detección sistemática. Sólo se ha evaluado la detección sistemática aislada con mamografía y con mamografía y exploración clínica en ensayos aleatorizados controlados. Se ha evaluado con imágenes por resonancia magnética (*magnetic resonance imaging,* MRI) y es más preciso que la mamografía en mujeres de alto riesgo por predisposición genética o en aquellas con tejido mamario muy denso.

Diversas investigaciones han sugerido que la revisión anual o bienal a base de mamografía o mamografía con revisión clínica de los senos en mujeres con riesgo normal mayores de 50 años, disminuye la mortalidad por cáncer mamario. No obstante todos estos estudios se han criticado por defectos de diseño. En general, la mortalidad por cáncer de mama disminuye 20 a 30%. Los expertos no están de acuerdo si las mujeres de 40 a 49 años de riesgo medio deben someterse a una detección sistemática regular (cuadro 78-3). El significado estadístico del efecto de la detección sistemática en las mujeres de edades comprendidas entre los 40 y 49 años depende de la prueba estadística utilizada. Un análisis de ocho estudios aleatorizados a gran escala, no demostró algún beneficio de la detección mamográfica para las mujeres de 40 a 49 años que fueron evaluadas cinco a siete años después de la incorporación al estudio. Sin embargo, se observó un pequeño beneficio para las mujeres en estos estudios en 10 a 12 años después de su inclusión en el mismo. No se conoce qué proporción de este posible beneficio se debió a la detección sistemática una vez que estas mujeres llegaron a los 50 años. En estudios aleatorizados de detección sistemática en mujeres de 50 a 69 años, la reducción de la mortalidad inicia unos cinco años después que la detección sistemática. Casi 50% de las mujeres de edades comprendidas entre 40 y 49 años sometidas anualmente a detección sistemática, darán un resultado positivo falso en las mamografías que requerirá una evaluación adicional, a menudo con realización de biopsia. El riesgo de que la prueba dé un positivo falso debe comentarse con la paciente.

Si bien ningún estudio ha demostrado que el autoexamen de mama disminuya la mortalidad, muchas organizaciones lo recomiendan como medida prudente. Las propias pacientes detectan al principio una proporción sustancial de carcinomas de mama. El autoexamen se relaciona con una mayor frecuencia de biopsias, sin que se reduzca la mortalidad por cáncer mamario.

La detección genética de mutaciones de *BRCA1* y *BRCA2* y otros marcadores del riesgo de cáncer de mama ha identificado un grupo de mujeres con alto riesgo de cáncer de mama. Lamentablemente, no se ha definido cuándo comenzar ni la frecuencia óptima de la detección. La mamografía es menos sensible para detectar cáncer de mama en mujeres portadoras de mutaciones *BRCA1* y *BRCA2*, posiblemente porque estos cánceres se presentan en mujeres más jóvenes, en quienes la mamografía es menos sensible. Es posible que los estudios de MRI sean más eficaces.

CÁNCER DE CUELLO UTERINO. La detección sistemática con el frotis de Papanicolaou disminuye la mortalidad por cáncer de cuello uterino. La tasa de mortalidad del cáncer de cuello uterino ha descendido en grado considerable desde el empleo generalizado del frotis de Papanicolaou. La mayor parte de las direc trices de detección selectiva recomienda realizar la prueba de Papanicolaou sistemáticamente a todas las mujeres que son o han sido sexualmente activas por tres años o han llegado a los 21 años de edad. Con el inicio de la actividad sexual aparece el riesgo de transmisión sexual del virus del papiloma humano (HPV), el factor causal más común del cáncer de cuello uterino. El intervalo recomendado para la detección sistemática mediante la prueba de Papanicolaou varía desde uno hasta tres años. A los 30 años de edad, las mujeres que han tenido tres resultados de pruebas normales en forma consecutiva, pueden someterse a estudios de detección cada dos a tres años. Se desconoce cuál sea el límite superior de edad en el que las pruebas de detección dejan de ser eficaces, pero las mujeres ≥70 años de edad que no han tenido resultados anormales en los 10 años previos, pueden optar por suspender estos exámenes.

CÁNCER COLORRECTAL. Para la detección sistemática del cáncer colorrectal se han considerado la prueba de sangre oculta en heces (*fecal occult blood testing,* FOBT), el examen rectal digital (*digital rectal examination,* DRE), la sigmoidoscopia rígida y flexible, los estudios radiográficos con contraste de bario y la colonoscopia. Un estudio aleatorizado indica que la realización anual de la FOBT podría reducir 33% la mortalidad por cáncer colorrectal. La sensibilidad de la sangre oculta en heces aumenta éstas son rehidratadas antes de examinarlas, aunque la especificidad es menor. La tasa de positivos falsos de la prueba de sangre oculta en heces rehidratadas es alta; entre 1 y 5% de las personas estudiadas tienen un resultado positivo. Sólo 2 a 10% de los que tienen sangre oculta en las heces padecen cáncer y 20 a 30% tienen adenomas. La alta tasa de positivos falsos de la prueba de sangre oculta en heces aumenta de forma importante el número de colonoscopias realizadas.

Dos estudios de casos y testigos sugieren que la detección sistemática regular de individuos por arriba de los 50 años con sigmoidoscopia disminuye la mortalidad. Este tipo de estudio tiende a sufrir sesgos de selección. Con el sigmoidoscopio rígido puede descubrirse entre 25 y 33% de los pólipos; aproximadamente el 50% se descubre con un tubo flexible de 35 cm y entre 66 y 75% se detectan con un tubo de 60 cm. El diagnóstico de poliposis por sigmoidoscopia debe evaluar todo el colon mediante colonoscopia, enema opaca o ambos. Se desconoce el intervalo más eficaz para la sigmoidoscopia de detección sistemática, pero a menudo se recomienda uno de cinco años. Los estudios de casos y testigos sugieren que puede obtenerse un beneficio realizando la prueba con intervalos de hasta 15 años.

El examen colonoscópico en una sola ocasión detecta casi 25% más lesiones avanzadas (pólipos >10 mm, adenomas vellosos, pólipos con displasia de alto grado, cáncer invasor) que la FOBT de una sola vez con sigmoidoscopia. El examen colonoscópico es muy apropiado para la detección de los pacientes con alto riesgo, como quienes padecen colitis ulcerosa o tienen predisposición familiar. Las tasas de perforación son de tres en 1 000 para la colonoscopia y de una en 1 000 para la sigmoidoscopia. Persiste el debate respecto a si la colonoscopia completa es demasiado costosa e invasiva como para generalizarse como instrumento de detección en poblaciones con riesgo estándar. El tacto rectal y la enema de bario no son sensibles como medios de detección inicial.

CÁNCER DE PULMÓN. En investigaciones aleatorizadas para detección inicial de cáncer pulmonar se han evaluado las radiografías de tórax y el estudio citológico del esputo. No se ha detectado ninguna reducción importante en la mortalidad por cáncer de pulmón con estos estudios, aunque todos los estudios controlados realizados han tenido un poder estadístico bajo. Incluso la detección sistemática de los individuos de alto riesgo (fumadores) no ha resultado benéfica. La tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) espiral puede diagnosticar el cáncer de pulmón en sus estadios iniciales; sin embargo, la tasa de positivos falsos es alta. La detección mediante tomografía computadorizada espiral permite detectar más lesiones y se relaciona con un mayor uso de los procedimientos diagnósticos y terapéuticos. Sin embargo, está a prueba su capacidad para salvar vidas.

CÁNCER DE OVARIO. Se consideran métodos de detección sistemática para el cáncer de ovario la palpación de anexos, la ecografía transvaginal y la titulación de CA-125 sérico. Los estudios mencionados solos o combinados no tienen sensibilidad ni especificidad lo suficientemente importante como para ser métodos sistemáticos de detección del cáncer ovárico. Los riesgos y los costos propios del elevado número de positivos falsos constituyen impedimentos para el empleo sistemático de tales métodos de detección. Los datos de muchos grupos de expertos han concluido que la detección sistemática de cáncer ovárico no está indicada para mujeres con riesgo normal o en las que su familia incluye una mujer afectada, pero podrían ser útiles en familias con síndromes genéticos de cáncer ovárico.

CÁNCER DE PRÓSTATA. Los métodos más comunes de detección sistemática para el cáncer de próstata son la exploración mediante tacto rectal y la prueba de antígeno prostático específico (*prostate specific antigen,* PSA). Todavía no se han evaluado por completo las pruebas séricas más recientes, como la relación de PSA unido y PSA libre. La importancia atribuida a la detección sistemática con PSA, ha motivado que el cáncer de próstata se haya convertido en el cáncer no cutáneo diagnosticado con mayor frecuencia en varones estadounidenses. Esta enfermedad fácilmente origina sesgos de anticipación diagnóstica, por duración o longitud y diagnóstico excesivo y todavía hay grandes debates entre los expertos en cuanto a su eficacia. Algunos expertos han expresado su preocupación de que esta detección sistemática del cáncer de próstata, más que la de otros cánceres, pueda provocar un perjuicio neto. La detección sistemática del cáncer de próstata descubre muchos cánceres asintomáticos, pero la capacidad para distinguir tumores que son mortales, aunque todavía curables, de aquéllos que suponen poca o ninguna amenaza para la salud es limitada. Los varones mayores de 50 años de edad tienen una prevalencia muy alta de cánceres de próstata sin síntomas y clínicamente no relevantes. Ningún ensayo bien diseñado ha demostrado el verdadero beneficio de la detección sistemática del cáncer de próstata y su tratamiento.

El grupo que recibió placebo del *Prostate Cancer Prevention Trial* demostró que las pruebas rigurosas de detección en varones de bajo riesgo durante siete años, lleva al diagnóstico de cáncer prostático en >12% de los casos. Además, 15% de los varones en quienes fueron normales los resultados de DRE y los niveles de PSA (antígeno prostático) después de siete años tuvieron cáncer prostático, según datos de biopsia, a pesar de que eran normales las pruebas de detección inicial. Por tal razón, la prueba inicial omitió un número mayor de casos que los que detectó y >27% de varones de riesgo normal que tenían 66 a 70 años, tuvieron cáncer de próstata.

Está en estudio la eficacia del tratamiento del cáncer prostático de estadios iniciales. Sin embargo, la cirugía y la radioterapia pueden originar compli-

caciones graves como impotencia e incontinencia urinaria. La comparación entre la prostatectomía radical con la espera vigilante en sujetos en quienes se ha hecho el diagnóstico de cáncer de próstata (no detectados por métodos de cribado), mostró una pequeña disminución en el índice de muerte en el grupo sometido a cirugía. Por cada 18 a 20 varones tratados con prostatectomía radical se salvó una vida. En el grupo sometido a cirugía fueron más frecuentes complicaciones como incontinencia urinaria e impotencia sexual. Una recomendación actual en la detección inicial es que se debe ofrecer a todo varón mayor de 50 años la práctica de un método para detectar y que él decida, después de enterarse de los riesgos y beneficios potenciales (cuadro 78-3). El varón debe tener una esperanza de vida de 10 años, como mínimo, para ser candidato a la detección inicial. El estudio USPSTF (*U.S. Preventive Services Task Force*) no ha recabado pruebas suficientes para recomendar la detección inicial (cribado) en busca de cáncer de próstata.

CÁNCER DE ENDOMETRIO. La ecografía transvaginal y la toma de muestras endometriales han sido propuestas como pruebas de detección sistemática para el cáncer de endometrio. No se ha demostrado un efecto benéfico derivado de ellas. La ecografía transvaginal y la toma de muestras endometriales están indicadas en el estudio de la hemorragia vaginal en pacientes posmenopáusicas, pero no se consideran pruebas de detección sistemática en pacientes asintomáticas.

CÁNCER DE PIEL. La inspección visual de toda la superficie cutánea por el propio paciente o por un profesional sanitario se utiliza en la detección sistemática de los carcinomas basocelulares y espinocelulares y del melanoma. No se ha realizado ningún estudio prospectivo aleatorizado para identificar una disminución de la mortalidad. Los datos epidemiológicos de observación de Escocia y Australia sugieren que los programas de detección sistemática han provocado un cambio de estadificación en los melanomas diagnosticados. La detección sistemática puede reforzar la exposición al sol y otras conductas de prevención del cáncer de piel.

LECTURAS ADICIONALES

Bach PB et al: Computed tomography screening and lung cancer outcomes. JAMA 297:953, 2007

Barrett-Connor E et al: Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. N Engl J Med 355:125, 2006

Fisher B et al: Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. J Natl Cancer Inst 90:1371, 1998

Freedland SJ, Partin AW: Prostate-specific antigen: Update 2006. Urology 67:458, 2006

Humphrey LL et al: Breast cancer screening: A summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 137:347, 2002

Prentice RL et al: Low-fat dietary pattern and risk of invasive breast cancer. The Women's Health Initiative randomized controlled dietary modification trial. JAMA 295:629, 2006

Winawer SJ et al: Guidelines for colonoscopy surveillance after polypectomy: A consensus update by the Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer and the American Cancer Society. Gastroenterology 130:1872, 2006

Sitios en la WEB

The Canadian Taskforce on Preventive Health Care
http://www.ctfphc.org/
The National Cancer Institute Cancernet
http://cancernet.nci.nih.gov/

79 Aspectos genéticos del cáncer

Pat J. Morin, Jeffrey M. Trent, Francis S. Collins, Bert Vogelstein

EL CÁNCER ES UNA ENFERMEDAD GENÉTICA

El cáncer aparece como consecuencia de una serie de alteraciones somáticas del DNA que culminan en una proliferación celular desmedida. Casi todas las alteraciones comprenden, de hecho, cambios de secuencias del ácido nucleico, es decir, mutaciones. Son el resultado de errores aleatorios de réplica, exposición a carcinógenos (como la radiación) o deficiencias de los procesos de reparación del DNA. Casi todos los cánceres ocurren de manera esporádica, pero en algunas familias portadoras de una mutación en un gen cancerígeno se advierte incremento de las neoplasias, es decir, casos múltiples en un mismo grupo familiar.

PERSPECTIVA HISTÓRICA

La idea de que la evolución del cáncer es impulsada por mutaciones somáticas seriadas de genes específicos ha tenido aceptación general apenas en los últimos 25 años. Antes de que se contara con el microscopio, se pensaba que el cáncer surgía por cúmulos de moco o de otra materia no celular. A mediados del siglo XIX se advirtió que los tumores eran masas celulares y que estas últimas eran células normales transformadas originadas del tejido en que nacía la neoplasia. Sin embargo, hubieron de pasar 100 años más para que se comenzara a esclarecer el fundamento molecular de la proliferación irrestricta de las células cancerosas. En ese lapso se plantearon muy diversas teorías sobre el origen del trastorno. Otto Warburg, gran bioquímico, planteó la teoría de la combustión, según la cual el cáncer provenía de un metabolismo anormal del oxígeno: las células normales necesitaban de dicho gas, pero las cancerosas podían sobrevivir sin él. Además, algunos estudiosos pensaban que todos los cánceres eran causados por virus y que constituían, de hecho, enfermedades contagiosas.

A la postre, la observación de la frecuencia del cáncer en los deshollinadores, los estudios radiográficos y los datos abrumadores que demostraron que el humo del cigarrillo era un agente causal del cáncer de pulmón, junto con las investigaciones de Ames sobre la mutagénesis de origen químico, bastaron para convencer a muchos de que las neoplasias surgían como consecuencia de cambios del DNA. En términos generales, la teoría del origen vírico del cáncer no resultó totalmente exacta, pero entre 1970 y 1975 el estudio de los retrovirus permitió identificar a los primeros *oncogenes humanos*. Poco después, el estudio de familias con predisposición genética al cáncer logró la identificación de *genes oncosupresores*. Ahora se conoce como la *oncogenética* o *genética del cáncer*, al área que estudia los tipos de mutaciones, así como las consecuencias que tienen en las células tumorales.

ORIGEN CLONAL Y NATURALEZA ESCALONADA DEL CÁNCER

Casi todos los cánceres nacen de una sola célula y dicho origen clonal es un signo determinante que permite diferenciar entre las neoplasias y las hiperplasias. Se necesitan invariablemente innumerables fenómenos de mutación, que se acumulan para que un fenotipo normal evolucione y se transforme en otro totalmente canceroso. Cabría concebir tal fenómeno como la microevolución darwiniana, en el que en cada fase sucesiva, las células mutadas adquieren alguna ventaja proliferativa que culmina en una representación mayor, en comparación con sus vecinas (fig. 79-1). Se creen necesarias de cinco a 10 mutaciones acumuladas para que una célula evolucione de su fenotipo normal a otro totalmente maligno.

Los científicos comienzan a esclarecer la naturaleza precisa de las alteraciones genéticas que explicarían algunos cánceres y saben ya el orden en que se suceden. El ejemplo mejor estudiado es el cáncer de colon, en que los análisis de DNA de los tejidos que evolucionaron desde el epitelio normal para pasar por la fase de adenoma y llegar a la de carcinoma, permitiendo identificar algunos de los genes mutados en esta sucesión de hechos (fig. 79-2). Se están identificando modelos similares de evolución en otros cánceres.

CLASES GENERALES DE GENES CANCERÍGENOS

Se conocen dos grandes clases de genes vinculados con el cáncer. La primera incluye aquellos que de manera directa alteran de forma positiva (*oncogenes*)

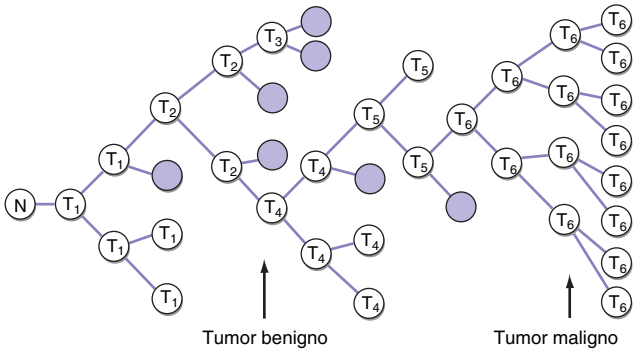

FIGURA 79-1. Desarrollo clonal escalonado de un cáncer. En el esquema, una serie de cinco mutaciones acumuladas (T1, T2, T4, T5, T6), cada una con una modesta ventaja de crecimiento cuando actúa sola, culmina en la aparición de un tumor maligno. Se advierte que no todas las alteraciones señaladas culminan en progresión o evolución; por ejemplo el clon T3 es un callejón sin salida. No se conoce en casi todos los tumores el número real de mutaciones acumuladas para transformar una célula normal en otra cancerosa. (*Con autorización de P Nowell, Science 194:23, 1976.*)

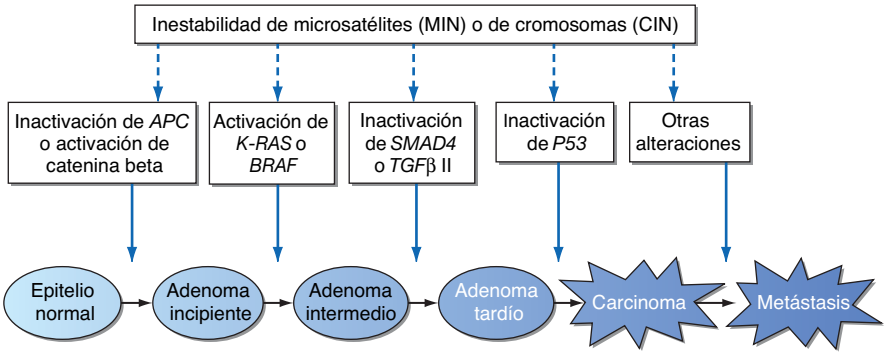

FIGURA 79-2. Fases mutacionales somáticas progresivas en la génesis y evolución del carcinoma de colon. La acumulación de alteraciones en diferentes genes ocasiona la transformación del epitelio normal en carcinoma florido, pasando por la fase de adenoma. La inestabilidad genética (de microsatélites o cromosomas) acelera la evolución, al incrementar la posibilidad de que surjan mutaciones en cada fase. Los individuos con poliposis familiar se han adelantado una fase en la vía en cuestión, porque heredan una alteración del gen *APC* en la línea germinal. TGF, factor transformador de crecimiento (*transforming growth factor*).

o negativa (*genes oncosupresores*) el crecimiento y proliferación de las células. Estos genes actúan en la proliferación tumoral gracias a su capacidad de controlar la división celular (nacimiento) o la muerte de las células (apoptosis). Los oncogenes son regulados de manera muy estricta en las células normales. En las células neoplásicas dichos genes experimentan mutaciones que anulan tal control y originan una mayor actividad del producto génico. La mutación mencionada surge típicamente en un solo alelo del oncogén y actúa de forma dominante. A diferencia de ello, la función normal de los genes oncosupresores es frenar la proliferación celular, función de control que se pierde en el cáncer. Debido a la naturaleza diploide de las células de los mamíferos, es necesario que queden inactivados ambos alelos para que se pierda totalmente la función de un gen oncosupresor y ello culmine en un mecanismo recesivo a nivel celular. Knudson et al, partiendo de estas ideas y de los datos de estudios hereditarios de retinoblastoma, plantearon la *hipótesis de la anulación doble* (*doble golpe*), que en su versión actual indica que es necesaria la inactivación de ambas copias de un gen oncosupresor para que surja el cáncer.

La segunda clase de genes del cáncer, que son los "cuidadores", no afectan directamente la proliferación celular sino más bien a la capacidad de la célula para conservar la integridad de su genoma. Al haber deficiencia de los genes mencionados, las células muestran una cifra mayor de mutaciones en todos sus genes, incluidos los oncogenes y los oncosupresores; Loeb fue el primero en plantear la existencia de este fenotipo mutador para explicar la forma en que durante la vida de una persona se suceden fenómenos múltiples de mutación, necesarios para la cancerogénesis. Se ha constatado un fenotipo de mutación del cáncer, tanto en la secuencia de nucleótidos como en niveles cromosómicos.

MECANISMOS DE INACTIVACIÓN DE LOS GENES ONCOSUPRESORES

Los dos grandes tipos de lesiones somáticas observadas en los genes oncosupresores durante el desarrollo de una neoplasia son las *mutaciones puntuales* y las *grandes deleciones*. Las primeras, en la región codificadora de los genes oncosupresores, suelen ocasionar productos proteínicos truncados o proteínas por lo demás no funcionales. De manera semejante, las segundas (deleciones) hacen que se pierda algún producto funcional; a veces comprenden todo el gen o incluso todo un brazo del cromosoma, con lo cual se pierde la heterocigosidad (*loss of heterozygosity*, LOH) en el DNA del tumor, en comparación con el DNA correspondiente del tejido normal (fig. 79-3). Se considera que la LOH del DNA tumoral es un signo definitivo de la presencia de un gen oncosupresor en un locus particular y los estudios sobre la pérdida de heterocigosidad han sido útiles para la clonación posicional de muchos genes oncosupresores. Otro mecanismo de inactivación de genes oncosupresores es el silenciamiento génico, que sucede junto con la hipermetilación del promotor. El silenciamiento es un cambio epigenético más que una alteración de la secuencia.

SÍNDROMES DE CÁNCERES EN FAMILIAS

Una fracción pequeña de los cánceres se observa en individuos con predisposición genética a ellos. En estas familias, las personas afectadas tienen una mutación predisponente de pérdida funcional en un alelo del gen oncosupresor o del gen cuidador. Los tumores en dichos sujetos muestran pérdida del alelo normal restante, como consecuencia de fenómenos somáticos (mutaciones puntuales o deleciones), confirmando la hipótesis de Knudson (fig. 79-3); de esta manera, casi todas las células del individuo con una mutación hereditaria de pérdida de función en un gen oncosupresor son funcionalmente normales y muy pocas células con una mutación en el alelo normal restante terminarán por desarrollar una proliferación irrestricta. La función normal de los supresores de tumores es frenar o restringir la proliferación, estimular la diferenciación (genes guardianes) o conservar la integridad del genoma (genes cuidadores).

Se ha publicado información de unos 100 síndromes de cáncer familiar, aunque muchos son raros. La mayor parte de ellos se heredan como rasgos dominantes autosómicos, si bien algunos de los que se asocian a anormalidades de la reparación de DNA (xerodermia pigmentosa, anemia de Fanconi o ataxia-telangiectasia) son autosómicos recesivos. El cuadro 79-1 incluye diversos síndromes de predisposición cancerígena y los genes que los ocasionan. El paradigma actual indica que los genes mutados en los síndromes familiares también pueden ser objeto de mutaciones somáticas en algunos tumores esporádicos (no hereditarios). En consecuencia, el estudio de los síndromes neoplásicos ha aportado datos muy útiles acerca de los mecanismos de evolución de muchos tipos de tumores. Esta sección explora en detalle las causas del cáncer hereditario de colon, pero los mismos conocimientos generales podrían aplicarse a todos los síndromes cancerosos incluidos en el cuadro 79-1.

La poliposis adenomatosa familiar (*familial adenomatous polyposis,* FAP) es un síndrome de cáncer de colon que se hereda por un mecanismo dominante y depende de mutaciones de la línea germinal en el gen oncosupresor de la poliposis coli adenomatosa (*adenomatous polyposis coli,* APC) en el cromosoma 5. Las personas con el síndrome terminan por presentar cientos o miles de adenomas en el colon y cada uno de ellos ha perdido el alelo normal (restante) de *APC*, pero aun así, no ha acumulado las mutaciones adicionales necesarias para que surjan células totalmente cancerosas (fig. 79-2). Sin embargo, de estos miles de adenomas benignos, algunos invariablemente presentarán más anormalidades y un subgrupo de ellos al final se transformarán en cánceres malignos. Por lo expuesto, se considera que la APC es un guardián contra la oncogénesis en el colon; la figura 79-4 señala las mutaciones germinativas y somáticas que aparecen en el gen mencionado. La función de la proteína APC no se conoce en detalle, pero quizá se encargue de emitir las señales de diferenciación y apoptosis a las células del colon, al ascender éstas a la parte superior de las criptas. Los defectos en este fenómeno pueden culminar en la

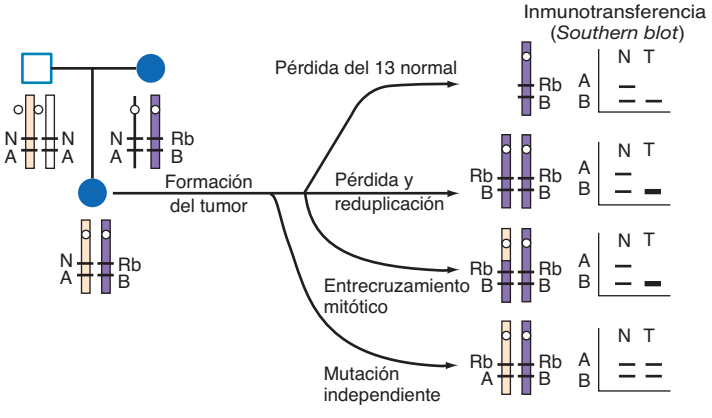

FIGURA 79-3. Esquema de los mecanismos posibles de génesis tumoral en una persona con retinoblastoma hereditario (familiar). La mitad izquierda incluye el árbol genealógico de una persona afectada que heredó el alelo anormal (Rb) de su madre afectada. Los cuatro cromosomas transmitidos por los dos progenitores indican su origen. Exactamente debajo del locus de retinoblastoma también se ha analizado en esta familia un marcador polimórfico. En dicho locus, y a semejanza de su madre, la paciente es AB, en tanto que el padre es AA. Por consiguiente, el alelo B debe estar en el cromosoma que porta el gen de la enfermedad retinoblastoma. Aparece un tumor cuando el alelo normal (N) que la paciente en este caso heredó de su padre, es inactivado. A la derecha se señalan cuatro mecanismos posibles por los que pudo ocurrir este fenómeno. En cada caso se incluyen el ordenamiento resultante del cromosoma 13 y también los resultados de inmunotransferencia (*Southern blot*), en que se comparan los tejidos normales con los cancerosos. Se observa que en las primeras tres situaciones se ha perdido en el tejido tumoral el alelo normal (A), lo cual se conoce como pérdida de heterocigosidad (LOH). (*Con autorización de TD Gelehrter and FS Collins, en Principles of Medical Genetics, Baltimore, Williams and Wilkins, 1990.*)

CUADRO 79-1 SÍNDROMES DE PREDISPOSICIÓN AL CÁNCER Y GENES VINCULADOS

Síndrome	Gen	Cromosoma	Mecanismo de herencia	Neoplasias
Ataxia telangiectasia	*ATM*	11q22-q23	AR	Cáncer de mama
Autoinmunitario, síndrome linfoproliferativo	*FAS* *FASL*	10q24 1q23	AD	Linfomas
Bloom, síndrome de	*BLM*	5q26.1	AR	Cáncer de todos los tipos
Cowden, síndrome de	*PTEN*	10q23	AD	Cánceres de mama y tiroides
Familiar, melanoma	*p16INK4*	9p21	AD	Melanoma y cáncer pancreático
Familiar, poliposis adenomatosa	*APC*	5q21	AD	Adenoma intestinal y cáncer colorrectal
Familiar, tumor de Wilms	*WT1*	11p13	AD	
Gástrico difuso, cáncer hereditario	*CDH1*	16q22	AD	Cáncer de riñón en niños Cánceres de estómago
Hereditarias, múltiples exostosis	*EXT1* *EXT2*	8q24 11p11-12	AD	Exostosis y condrosarcoma
Hereditario, cáncer prostático	*HPC1*	1q24-25	AD	Carcinoma de próstata
Hereditario, carcinoma renal papilar	*MET*	7q31	AD	Tumor papilar de riñones
Hereditario, retinoblastoma	*RB1*	13q14.2	AD	Retinoblastoma y osteosarcoma
Hereditario sin poliposis, cáncer de colon	*MSH2* *MLH1* *MSH6* *PMS2*	2p16 3p21.3 2p16 7p22	AD	Carcinomas de colon, endometrio, ovario, estómago, intestino delgado y uréter
Juvenil, poliposis	*SMAD4*	18q21	AD	Cánceres de vías gastrointestinales y páncreas
Li-Fraumeni, síndrome de	*TP53*	17p13.1	AD	Sarcoma, cáncer de mama
Mama/ovario, cáncer hereditario de	*BRCA1* *BRCA2*	17q21 13q12.3	AD	Cáncer de mama, ovario, colon y próstata
Múltiple de tipo 1, neoplasia endocrina	*MEN1*	11q13	AD	Cánceres de paratiroides, sistema endocrino, páncreas e hipófisis
Múltiple de tipo 2a, neoplasia endocrina	*RET*	10q11.2	AD	Carcinoma de médula tiroidea y feocromocitoma
Neurofibromatosis de tipo 1	*NF1*	17q11.2	AD	Neurofibroma, neurofibrosarcoma y tumor de encéfalo
Neurofibromatosis de tipo 2	*NF2*	22q12.2	AD	Schwannoma vestibular, meningioma y columna
Nevoide de células basales, síndrome de carcinoma (síndrome de Gorlin)	*PTCH*	9q22.3	AD	Carcinoma de células basales, meduloblastoma y quistes de maxilar inferior
Tuberosa, esclerosis	*TSC1* *TSC2*	9q34 16p13.3	AD	Angiofibroma, angiomiolipoma de riñón
Von Hippel-Lindau, enfermedad de	*VHL*	3p25-26	AD	Cánceres de riñón, cerebelo y feocromocitoma

Nota: AD, autosómico dominante; AR, autosómico recesivo.

acumulación anormal de células que en situaciones normales inician la apoptosis y se esfacelan y desprenden.

A diferencia de lo que ocurre en la poliposis adenomatosa familiar, los individuos con la forma de cáncer de colon hereditario sin poliposis ([*hereditary nonpolyposis colon cancer,* HNPCC] o síndrome de Lynch) no desarrollan poliposis múltiple, sino más bien presentan uno o algunos adenomas que evolucionan rápidamente hasta hacerse cancerosos. El HNPCC suele definirse por los antecedentes familiares, y en ellos, como mínimo, tres personas en dos generaciones han debido presentar cáncer de colon o endometrio y como mínimo, una persona fue diagnosticada antes de los 50 años de edad. Casi todos los casos de HNPCC proceden de mutaciones en uno de los cuatro genes de reparación de desencajes del DNA (cuadro 79-1) que son componentes de un sistema de reparación encargado normalmente de corregir los errores en el DNA recién replicado. Las mutaciones germinativas en *MSH2* y *MLH1* comprenden más del 60% de los casos de HNPCC, en tanto que son menos frecuentes las mutaciones en los genes *MSH6* y *PMS2*. Cuando una mutación somática inactiva el alelo natural restante que subsiste de un gen de reparación de errores, la célula se transforma en un fenotipo hipermutable que se caracteriza por inestabilidad genómica profunda, especialmente en lo que toca a secuencias pequeñas y repetidas llamadas *microsatélites*. La inestabilidad de los microsatélites (*microsatellite instability,* MIN) facilita la aparición del cáncer, al incrementar la frecuencia de mutaciones en muchos genes, incluidos los oncogenes y los genes oncosupresores (fig. 79-2). Por todo lo expuesto, habría que considerar a tales genes como genes cuidadores. La **figura 79-5** muestra un ejemplo de inestabilidad en el tamaño de alelos que afecta a las repeticiones de dinucleótidos en el cáncer de los sujetos con cáncer del colon hereditario sin poliposis.

Casi todos los síndromes de cáncer con un mecanismo de herencia dominante autosómica dependen de mutaciones de los genes oncosupresores (cuadro 79-1), pero existen algunas excepciones interesantes. La neoplasia endocrina múltiple de tipo II, un trastorno dominante que incluye adenomas hipofisarios, carcinoma medular de tiroides y (en algunos árboles genealógicos) feocromocitoma; proviene de mutaciones con ganancia de función en el protooncogén *RET* del cromosoma 10. En forma semejante, las mutaciones de ganancia de función en el dominio de la tirosincinasa del oncogén *MET* originan el carcinoma papilar hereditario de riñón. Como dato interesante, las mutaciones comentadas en el gen *RET* producen también una enfermedad totalmente diferente, que es la de Hirschsprung [megacolon aganglionar (caps. 291 y 345)].

Las formas mendelianas del cáncer descritas en párrafos anteriores han aportado innumerables datos acerca de los mecanismos de control de la proliferación, pero casi ninguna forma de cáncer corresponde a patrones simples de herencia. En muchos casos (como en el cáncer de pulmón) interviene un potente elemento ambiental contribuyente. Sin embargo, incluso en tales circunstancias, algunos sujetos presentan mayor propensión genética a desarrollar cáncer si se produce la exposición apropiada, porque poseen alelos modificadores.

ESTUDIOS GENÉTICOS PARA IDENTIFICAR EL CÁNCER FAMILIAR

La identificación de los genes de propensión al cáncer plantea la posibilidad de estudiar el DNA para estimar el riesgo de neoplasias en las personas que pertenecen a familias afectadas. En la **figura 79-6** se muestra un algoritmo para la valoración del riesgo de cáncer y la toma de decisiones en la atención de familias de alto riesgo, para lo cual se utilizan pruebas genéticas. Una vez que se identifica en la familia una mutación, asume importancia crucial en el tratamiento la práctica de nuevas pruebas en miembros asintomáticos del grupo familiar. La prueba génica negativa en tales personas puede ahorrarles años de angustia, al explicarles que su riesgo de cáncer no es mayor que el que corresponde a la población general. Por otra parte, la positividad de una prueba puede originar modificaciones del tratamiento clínico, como aumentar la frecuencia de los métodos de cribado de cáncer y si es factible y adecuado, la práctica de cirugía profiláctica. Entre las consecuencias negativas de la positividad de una prueba están la angustia y la depresión psíquicas y los problemas de discriminación en la contratación de seguros o la obtención de empleos. Por esas razones, se realizarán las pruebas sólo como orientación y se revelarán sus resultados. Además, la decisión de efectuar la prueba dependerá de si existen o no acciones eficaces contra el tipo particular de cáncer que se pretende identificar. A pesar de estos inconvenientes, los métodos genéticos de detección de cáncer en el caso de algunos síndromes neoplásicos, parecen brindar mayores beneficios que riesgos y muchas compañías de seguros ofrecen hoy la realización de pruebas para identificar genes vinculados con predisposición al cáncer mamario (*BRCA1* y *BRCA2*), melanoma (*p16INK4*) y el cáncer de colon (genes *APC* y HNPCC).

Ante los problemas inherentes a las pruebas de tipo genético, como costo, especificidad y sensibilidad, aún no es apropiado recomendar su práctica y aplicación en la población general. Sin embargo, la realización de las pruebas puede ser adecuada en ciertas subpoblaciones más propensas, incluso sin un antecedente familiar definido. Por ejemplo, dos mutaciones en el gen *BRCA1* de propensión al cáncer mamario, 185delAG y 5382insC, se presentan con frecuencia suficiente en las mujeres judías asquenazíes, como para justificar la realización de pruebas genéticas en los miembros de ese grupo étnico.

Es importante que asesores genéticos expertos comuniquen a la familia los resultados de la prueba genética. Para cerciorarse de que el grupo familiar comprende con claridad las ventajas y desventajas y el impacto que pudiera tener en su tratamiento y aspectos psicológicos, nunca se efectuarán esas

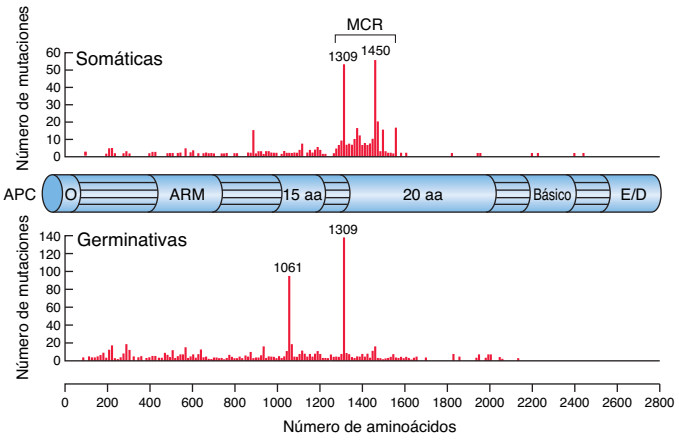

FIGURA 79-4. Mutaciones de la línea germinal y somáticas en el gen oncosupresor *APC*. Este gen codifica una proteína de 2 843 aminoácidos con seis dominios mayores: una región de oligomerización (O), las repeticiones en armadillo (ARM), las repeticiones con 15 aminoácidos (15 AA), las repeticiones con 20 aminoácidos (20 AA), una región básica y un dominio que interviene en la unión con EB1 y el gran homólogo de discos de *Drosophila* (E/D). Se incluyen las posiciones que tienen dentro del gen *APC*, un total de 650 mutaciones somáticas y 826 germinativas (de la base de datos de *APC*, *http://p53.free.fr*). La mayor parte de esas mutaciones origina el truncamiento de la proteína APC. Se ha observado que las mutaciones de la línea germinal están distribuidas con bastante uniformidad en el codón 1600, excepto dos "puntos activos" de mutación en los aminoácidos 1061 y 1309, que en conjunto explican 33% de las mutaciones identificadas en las familias con poliposis adenomatosa familiar (FAP). Las mutaciones somáticas de *APC* en los tumores de colon se agrupan en una zona del gen llamada región de "agrupación de la mutación" (*mutation cluster region*, MCR). El sitio MCR sugiere que el dominio de 20 aminoácidos interviene decisivamente en la oncosupresión. Resulta de interés que la pérdida del segundo alelo *APC* funcional en los tumores de familias con FAP suele ser consecuencia de la pérdida de heterocigosidad.

pruebas sin un asesoramiento previo. Se necesita experiencia importante para revelar a la familia el resultado de los estudios de ese tipo. Un ejemplo de errores frecuentes es la interpretación errónea de los resultados de pruebas genéticas negativas. En lo que toca a muchos genes de predisposición al cáncer, la sensibilidad de una prueba genética es de sólo 70% o menos (de 100 grupos familiares estudiados, sólo en 70 se identifican mutaciones que culminan en enfermedad). Por tal razón, en términos generales, la práctica de esas pruebas debe comenzar en un miembro afectado de la familia (el más joven aún vivo que padezca el cáncer de interés). Si en tal individuo no se identifica una mutación, habrá que calificar a dicha prueba de "no informativa" (fig. 79-6), en vez de negativa (porque la mutación en dicha persona podría no ser detectable con los métodos genéticos habituales, por razones puramente técnicas).

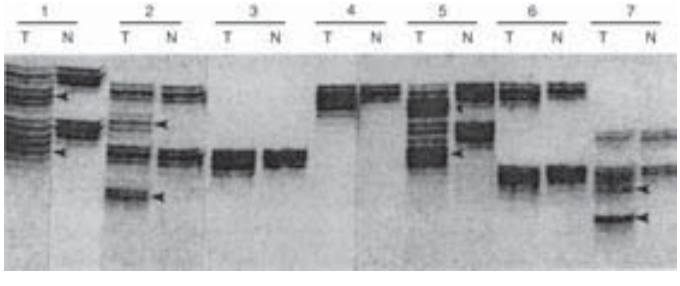

FIGURA 79-5. Demostración de la inestabilidad de microsatélites en el tejido normal y tumoral de sujetos con cáncer de colon hereditario sin poliposis (HNPCC). En cada caso, la banda designada T contiene DNA de un tumor y la designada N contiene DNA de tejido normal del mismo paciente. El marcador (*D2S123*, situado en el cromosoma 2) es un microsatélite compuesto de una repetición en tándem del dinucleótido CA, cuya longitud varía de un cromosoma a otro. Sin embargo, en circunstancias normales, la longitud de la repetición es estable en los tejidos somáticos. En el ejemplo presente, se ha aplicado al DNA genómico la reacción en cadena de la polimerasa y se advierten nuevos alelos del marcador en los tumores 1, 2, 5 y 7. El tejido tumoral muestra deficiencia de la reparación de los desencajes de DNA, y por ello han surgido anormalidades clonales en la copia de las repeticiones CA. También en los genes funcionales aparecen errores, que a la postre culminan en un fenotipo canceroso. (*Con autorización de LA Aaltonen et al, Clues to the pathogenesis of familial colorectal cancer. Science 260:812, 1993. Copyright 1993 AAAS.*)

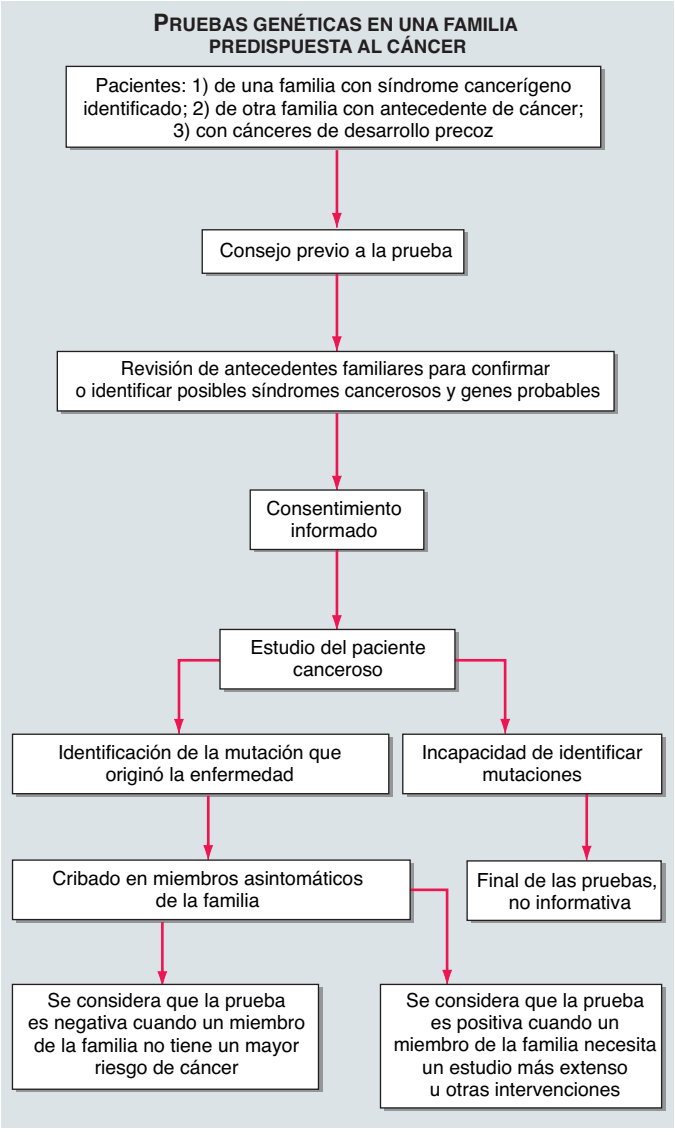

FIGURA 79-6. Algoritmo para la aplicación de pruebas genéticas en una familia con predisposición al cáncer. La etapa decisiva es la identificación de una mutación en un sujeto con cáncer, que permite estudiar a los miembros asintomáticos de la familia. Los que den resultado positivo en la prueba podrían necesitar una mayor frecuencia de exploraciones u operaciones, en tanto que los otros no tienen un riesgo de cáncer mayor que el de la población general.

Por otra parte, si en la persona en cuestión se identifica la mutación, podrá emprenderse el estudio de otros miembros de la familia y la sensibilidad de los métodos que se realicen en adelante será de 100% (porque en este caso la mutación en la familia es detectable con los métodos de estudio utilizados).

ONCOGENES EN EL CÁNCER HUMANO

Los oncogenes que aparecen en los cánceres humanos fueron identificados inicialmente por estar en el genoma de retrovirus capaces de originar cánceres en pollos, ratones y ratas. Los homólogos celulares de dichos genes víricos presentan a menudo mutaciones o regulación aberrante en el cáncer humano. Muchos oncogenes fueron identificados por su presencia en los retrovirus, pero otros, en particular los que intervienen en translocaciones que son características de leucemias y linfomas particulares, fueron aislados por medio de estrategias genómicas. Los investigadores clonaron las secuencias que rodean las translocaciones cromosómicas observadas citogenéticamente y después dedujeron la identidad de los genes en que se producían tales translocaciones (véase más adelante en este capítulo). Algunos de ellos fueron oncogenes identificados en retrovirus [como *ABL*, que interviene en la leucemia mieloide crónica (*chronic myelogenous leukemia*, CML)], en tanto que otros fueron nuevos (como *BCL2*, implicado en el linfoma de células B). En el entorno celular normal, los protooncogenes tienen una participación crucial en la proliferación y la diferenciación celulares. El cuadro 79-2 es una lista parcial de los oncogenes que, según los datos disponibles, participan en el cáncer del ser humano.

CUADRO 79-2 ONCOGENES COMUNES ALTERADOS EN CÁNCERES DE HUMANOS

Oncogén	Función	Alteración en cáncer	Neoplasias
AKT1	Cinasa de serina/treonina	Amplificación	Carcinoma de estómago
AKT2	Cinasa de serina/treonina	Amplificación	Cánceres de ovario, mama y páncreas
BRAF	Cinasa de serina/treonina	Mutación puntual	Melanoma, cánceres de pulmón y colorrectal
CTNNB1	Transducción de señales	Mutación puntual	Cánceres de colon, próstata, melanoma, piel y otros órganos
FOS	Factor de transcripción	Sobrexpresión	Osteosarcomas
ERBB2	Receptor de tirosincinasa	Mutación puntual y amplificación	Cánceres de mama, ovario, estómago y neuroblastoma
JUN	Factor de transcripción	Sobrexpresión	Cáncer pulmonar
MET	Receptor de tirosincinasa	Mutación puntual y redisposición	Osteocarcinoma, cánceres de riñón y glioma
MYB	Factor de transcripción	Amplificación	AML, CML, cáncer de colon y melanoma
C-MYC	Factor de transcripción	Amplificación	Cánceres de mama, colon, estómago y pulmón
L-MYC	Factor de transcripción	Amplificación	Carcinoma de pulmón y vejiga
N-MYC	Factor de transcripción	Amplificación	Neuroblastoma y cáncer de pulmón
HRAS	GTPasa	Mutación puntual	Cánceres de colon, pulmón y páncreas
KRAS	GTPasa	Mutación puntual	Melanoma, cáncer colorrectal, AML
NRAS	GTPasa	Mutación puntual	Carcinomas diversos, melanoma
REL	Factor de transcripción	Redisposición y amplificación	Linfomas
WNT1	Factor de crecimiento	Amplificación	Retinoblastoma

Nota: AML, leucemia mielógena aguda *(acute myelogenous leukemia);* CML, leucemia mielógena crónica; GTPasa, trifosfatasa de guanosina *(guanosine triphosphatase).*

La proliferación y diferenciación normales de las células son controladas por factores de crecimiento, que se ligan a receptores en la superficie de las células. Las señales generadas por los receptores de membrana son transmitidas al interior de la célula a través de cascadas de señales en que intervienen cinasas, proteínas G y otras proteínas reguladoras. Al final, las señales en cuestión modifican la actividad de los factores de transcripción en el núcleo, que regulan la expresión de genes cruciales para la proliferación, la diferenciación y la muerte celulares. Se ha observado que los productos de los oncogenes intervienen en etapas trascendentales de dichas vías (cap. 80) y que la activación inapropiada de estas últimas puede culminar en oncogénesis.

MECANISMOS DE ACTIVACIÓN DE LOS ONCOGENES

Los mecanismos que plusregulan (o activan) oncogenes celulares pertenecen a tres categorías generales: mutación puntual, amplificación del DNA y reordenamiento cromosómico.

Mutación puntual. La mutación puntual es un mecanismo frecuente de activación de oncogenes. Por ejemplo, las mutaciones en uno de los genes *RAS* (*HRAS, KRAS* o *NRAS*) aparecen incluso en 85% de los carcinomas de páncreas y en 50% de los de colon, pero son relativamente infrecuentes en otros tipos de cáncer. Resulta interesante que, a diferencia de la diversidad de mutaciones detectadas en los genes oncosupresores (fig. 79-4), casi todos los genes *RAS* activados contienen mutaciones puntuales en los codones 12, 13 y 61 (que confieren resistencia a GAP, proteína que interactúa con RAS y la inactiva por sustitución del factor trifosfato de guanosina [*guanosine triphosphate*, GTP] por el cofactor difosfato de guanosina [*guanosine disphosphate*, GDP]). El perfil restringido de mutación, comparado con los genes oncosupresores, refleja el hecho de que las mutaciones de ganancia de función de los oncogenes son más difíciles de producir que la inactivación simple. De hecho, se puede lograr la inactivación de un gen con la introducción de un codón de terminación en cualquier punto de la secuencia codificadora, en tanto que las activaciones exigen sustituciones precisas en residuos que normalmente regularían a la baja la actividad de la proteína codificada. La especificidad de las mutaciones de oncogenes crea oportunidades diagnósticas específicas, porque es más sencillo detectar mutaciones en posiciones especificadas que cuando tales fenómenos surgen de manera dispersa en todo el gen (como ocurre en los genes oncosupresores).

Amplificación del DNA. El segundo mecanismo de activación de oncogenes es la amplificación de secuencias de DNA, que culmina en la expresión excesiva (sobrexpresión) del producto génico; dicho incremento en el número de copias de DNA puede originar alteraciones cromosómicas citológicamente identificables que se denominan *regiones de tinción homogénea* (*homogeneous staining regions,* HSR), si están integradas dentro de los cromosomas, o *minúsculas dobles* (*double minutes, dmins*), si su naturaleza es extracromosómica. La identificación de la amplificación del DNA se logra por medio de algunas técnicas citogenéticas como la hibridación genómica comparativa (*comparative genomic hybridization,* CGH) y la hibridación *in situ* con fluorescencia (*fluorescence* in situ *hybridization,* FISH), que permite visualizar las aberraciones cromosómicas por medio de colorantes fluorescentes. Gracias a las técnicas mencionadas es posible inspeccionar todo el genoma en busca de ganancias y pérdidas de secuencias de DNA y de ese modo, identificar las regiones del cromosoma que posiblemente contengan genes que son importantes en la génesis o la evolución del cáncer. En fecha reciente se ha podido contar con técnicas moleculares no citogenéticas para identificar las amplificaciones.

Según se ha descrito, en el cáncer se amplifican innumerables genes. Algunos de ellos, como *NMYC* y *LMYC*, fueron identificados por su presencia dentro de secuencias de DNA amplificadas, provenientes de un tumor y que mostraron homología con oncogenes conocidos. La región amplificada suele abarcar cientos de miles de pares de bases, razón por la cual en algunos tipos de cáncer (en particular los sarcomas) pueden amplificarse varios oncogenes. Los genes amplificados simultáneamente en muchos casos incluyen *MDM2, GLI, CDK4* y *SAS*. La demostración de amplificación de un gen celular suele asociarse con mal pronóstico. Por ejemplo, suelen estar amplificados *ERBB2/HER2* y *NMYC* en cánceres mamarios y neuroblastomas agresivos, respectivamente.

Reordenamiento cromosómico. Las alteraciones de los cromosomas aportan información importante acerca de los cambios genéticos que suceden en el cáncer. Dichas alteraciones en los tumores sólidos humanos, como los carcinomas, son heterogéneas y complejas y quizá traducen la selección orientada a la pérdida de genes oncosupresores del cromosoma afectado. En cambio, las alteraciones de tales estructuras en los tumores "líquidos" (leucemias y linfomas) suelen incluir translocaciones simples, es decir, transferencia recíproca de brazos de un cromosoma a otro. En consecuencia, en los cánceres hematopoyéticos se han hecho análisis cromosómicos más detallados y esclarecedores. Las roturas de las anormalidades cromosómicas recidivantes por lo común se sitúan en los oncogenes celulares. El cuadro 79-3 incluye ejemplos representativos de alteraciones recurrentes de tipo cromosómico en genes de cáncer y genes vinculados reordenados o disregulados por el reordenamiento cromosómico. Las translocaciones son particularmente frecuentes en los tumores linfoides, probablemente porque estos tipos celulares reordenan su DNA para generar receptores de antígenos en condiciones normales. Por consiguiente, los genes de los receptores de antígenos participan con mayor frecuencia en las translocaciones, lo cual denota que en la patogenia quizá participe la regulación imperfecta del reordenamiento del gen receptor. Un

CUADRO 79-3 ONCOGENES REPRESENTATIVOS EN TRANSPOSICIONES CROMOSÓMICAS

Gen (cromosoma)	Translocación	Cáncer
ABL (9q34.1)-BCR (22q11)	(9;22)(q34;q11)	Leucemia mieloide crónica
ATF1 (12q13)-EWS (22q12)	(12;22)(q13;q12)	Melanoma maligno de partes blandas
BCL1 (11q13.3)-IgH (14q32)	(11;14)(q13;q32)	Linfoma de células del manto
BCL2 (18q21.3)-IgH (14q32)	(14;18)(q32;q21)	Linfoma folicular
FLI1 (11q24)-EWS (22q12)	(11;22)(q24;q12)	Sarcoma de Ewing
LCK (1p34)-TCRB (7q35)	(1;7)(p34;q35)	Leucemia linfocítica aguda (ALL) de células T
MYC (8q24)-IgH (14q32)	(8;14)(q24;q32)	Linfoma de Burkitt, ALL de células B
WT1 (11p13)-EWS (22q12)	(11;22)(p13;q12)	Tumor desmoplásico de células pequeñas y redondas
PAX3 (2q35)-FKHR/ALV(13q14)	(2;13)(q35;q14)	Rabdomiosarcoma alveolar
PAX7 (1p36)-KHR/ALV(13q14)	(1;13)(p36;q14)	Rabdomiosarcoma alveolar
RET (10q11.2)	(10;17)(q11.2;q23)	Carcinomas papilares del tiroides

Nota: ALL, leucemia linfocítica aguda *(acute lymphocytic leukemia).*
Con autorización de: R Hesketh: *The Oncogene and Tumor Suppressor Gene Facts Book,* 2d ed. San Diego. Academic Press, 1997.

ejemplo sería el linfoma de Burkitt, tumor de células B caracterizado por translocación recíproca entre los cromosomas 8 y 14. El análisis molecular de dichas neoplasias demostró que los puntos de rotura se produjeron dentro del locus *MYC* del cromosoma 8 o muy cerca de ese sitio y dentro del locus de las cadenas pesadas de inmunoglobulinas en el cromosoma 14, lo cual origina la activación transcriptiva de *MYC*. La activación intensificadora por translocación, aunque no universal, parece ser un componente importante de la evolución cancerígena. Además de los factores de transcripción y las moléculas de transducción de señales, la translocación puede originar sobrexpresión de proteínas reguladoras del ciclo celular, como las ciclinas y otras que regulan la apoptosis de la célula, como bcl-2.

La primera anormalidad cromosómica reproducible detectada en cánceres humanos fue el cromosoma Philadelphia, presente en la leucemia mieloide crónica; dicha anormalidad citogenética es generada por la translocación recíproca en que intervienen el oncogén *ABL*, una tirosincinasa del cromosoma 9, situada muy cerca de *BCR* (región del cúmulo del punto de rotura [*breakpoint cluster region*]) del cromosoma 22. La **figura 79-7** ilustra la generación de la translocación y su producto proteínico. La consecuencia de la expresión del producto del gen *BCR-ABL* es la activación de las vías de transducción de señales, la cual culmina en una proliferación celular que es independiente de las señales externas normales. Imatinib, producto que bloquea específicamente la actividad de *BCR-ABL* ha tenido enorme eficacia y escasa toxicidad en pacientes de CML. El conocimiento de las alteraciones génicas en el cáncer puede ser el punto de partida para el diseño y obtención (basada en sus mecanismos) de una nueva generación de fármacos antineoplásicos.

INESTABILIDAD CROMOSÓMICA EN LOS TUMORES SÓLIDOS

Los tumores de este tipo por lo común son altamente aneuploides y contienen un número anormal de cromosomas y estos últimos también muestran alteraciones estructurales como translocaciones, deleciones y amplificaciones. Una vez más, el cáncer de colon ha constituido un modelo particularmente útil para estudiar la inestabilidad cromosómica (*chromosomal instability,* CIN). Como hemos descrito, algunos casos familiares de la neoplasia se caracterizan por mostrar inestabilidad de microsatélites (MIN). Es de interés que MIN y CIN parecen ser mutuamente excluyentes en el cáncer de colon, lo cual sugiere que representan mecanismos alternos para la generación de un fenotipo mutador en dicho cáncer (fig. 79-2). Otros tipos de neoplasias malignas rara vez muestran MIN, pero casi todos presentan CIN. Las células normales poseen algunos "puestos de control" del ciclo celular, definidos a menudo como elementos indispensables de control de calidad, que es necesario conservar para que sucedan los acontecimientos subsecuentes. Según algunas investigaciones, el puesto de control del huso, que asegura la adhesión adecuada del cromosoma al huso mitótico antes de permitir que se separen las cromátides hermanas, es deficiente en algunos tipos de cáncer. No se han identificado los genes que una vez mutados ocasionen CIN, pero se han descubierto algunos mutados que podrían influir, en el caso de unos cuantos tumores. Sin duda resultará una tarea formidable la identificación de la causa de CIN en los tumores, sobre todo si se considera la observación de que son cientos de genes los que controlan los puestos de control de la mitosis y de otros fenómenos celulares que determinan la segregación apropiada de los cromosomas. Sean cuales sean los mecanismos que explican la CIN, en la actualidad técnicas citogenéticas y moleculares permiten medir el número de alteraciones cromosómicas presentes en los tumores y algunos estudios revelan que tal información puede ser útil con fines pronósticos.

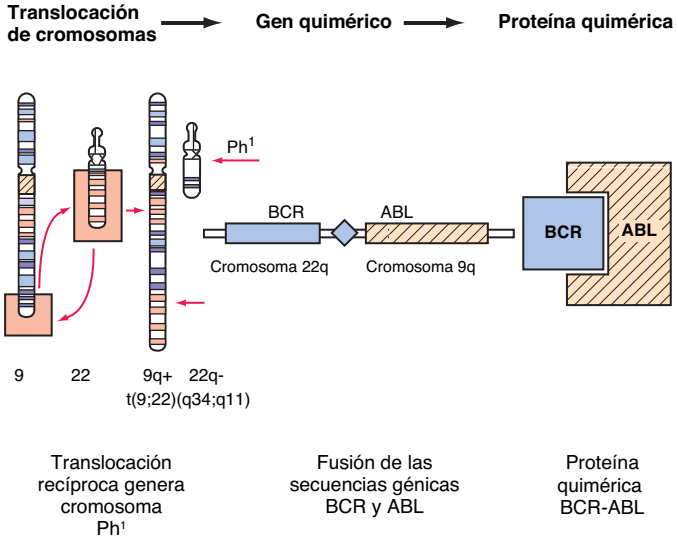

FIGURA 79-7. Translocación específica observada en la leucemia mieloide crónica (CML). El cromosoma Philadelphia (Ph) proviene de una translocación recíproca entre los cromosomas 9 y 22 y el punto de rotura está en la unión entre las secuencias del oncogén *ABL* y el gen *BCR*. La fusión de estas secuencias de DNA permite la generación de una proteína de fusión totalmente nueva, con función modificada. (*Por cortesía de ER Fearon and KR Cho.*)

VIRUS EN EL CÁNCER HUMANO

Algunos tipos de cáncer humano guardan relación con virus, como es el caso del linfoma de Burkitt (virus de Epstein-Barr), el carcinoma hepatocelular (virus de la hepatitis), el cáncer cervicouterino [virus del papiloma humano (*human papillomavirus,* HPV)] y la leucemia de células T (retrovirus). Los mecanismos de acción de los virus son heterogéneos, pero siempre incluyen la activación de vías promotoras de la proliferación o inhibición de productos oncosupresores en las células infectadas. Por ejemplo, las proteínas E6 y E7 del HPV se ligan e inactivan los oncosupresores celulares p53 y pRB, respectivamente. Los virus solos no son suficientes para la tumorigénesis, pero constituyen una alteración en el proceso escalonado de desarrollo del cáncer.

REGULACIÓN EPIGENÉTICA DE LA EXPRESIÓN GÉNICA EN EL CÁNCER

La *modificación epigenética* es un cambio en el genoma que se transmite por herencia a las células hijas y que no implica un cambio en la secuencia del DNA. La inactivación del segundo cromosoma X en células femeninas es un ejemplo de mecanismo epigenético que impide la expresión génica del cromosoma inactivado. En la fase embrionaria, quedan inactivas regiones de cromosomas de un progenitor y la expresión génica proviene del cromosoma del otro. En casi todos los genes, la expresión proviene de ambos alelos o, de manera aleatoria, de un alelo o del otro. Recibe el nombre de *impronta parental* la expresión preferente de un gen particular, exclusivamente del alelo con que contribuye uno de los progenitores, y que se cree es regulada por modificaciones covalentes de la proteína cromatina y el DNA (en particular, por metilación) del alelo inactivado.

No se ha definido la participación de los mecanismos de control epigenéticos en la tumorigénesis humana. Sin embargo, se ha observado que una modificación frecuente en los cánceres es la disminución general del grado de metilación del DNA. Además, al parecer, se tornan hipermetilados e inactivos durante la cancerigénesis innumerables genes, incluyendo algunos oncosupresores. Ejemplos bien estudiados de genes oncosupresores que son inactivados por metilación en cánceres humanos son *VHL* y *p16INK4*. De forma global, es probable que los mecanismos epigenéticos expliquen la reprogramación de la expresión de un gran número de genes en el cáncer y que, junto con la mutación de genes específicos, asuman una importancia crucial en la génesis de los cánceres humanos.

EXPRESIÓN GÉNICA Y DEFINICIÓN DEL PERFIL DE MUTACIÓN EN EL CÁNCER

El fenómeno de la carcinogénesis, impulsado por alteraciones en los oncosupresores, los oncogenes y la regulación epigenética, va acompañado de cambios de la expresión génica. La existencia de técnicas nuevas y potentes, como las microconfiguraciones y el análisis seriado de la expresión génica (*serial analysis of gene expression,* SAGE), ha permitido estudiar la expresión de los genes en células neoplásicas en una escala nunca antes lograda. Por consiguiente, en la actualidad es posible identificar los niveles de expresión de miles de genes que se expresan en tejidos normales y cancerosos. La **figura 79-8** incluye un experimento típico de configuración de cDNA que explora la expresión de genes en el cáncer. El conocimiento global de la expresión comentada permite la identificación de genes de expresión diferencial y, en principio, el conocimiento de los circuitos moleculares complejos que regulan los comportamientos normal y neoplásico. Los estudios en cuestión han permitido definir el perfil molecular de los tumores, lo cual ha sugerido la creación de métodos generales para diferenciar neoplasias con diversos comportamientos biológicos (clasificación molecular); dilucidar vías que son importantes en la génesis de tumores e identificar "blancos" moleculares para la detección y la terapia del cáncer. Las primeras aplicaciones prácticas en esta tecnología han indicado que la definición de perfiles de expresión de genes aporta información pronóstica que no se obtiene de otros estudios clínicos o de laboratorio. En Estados Unidos, el *National Cancer Institute,* junto con el *National Center for Biotechnology Information* se han ocupado del *Proyecto del Genoma Humano* (el *Cancer Genome Anatomy Project*, CGAP) (*http://cgap.nci.nih.gov/*), para así obtener datos sobre la expresión

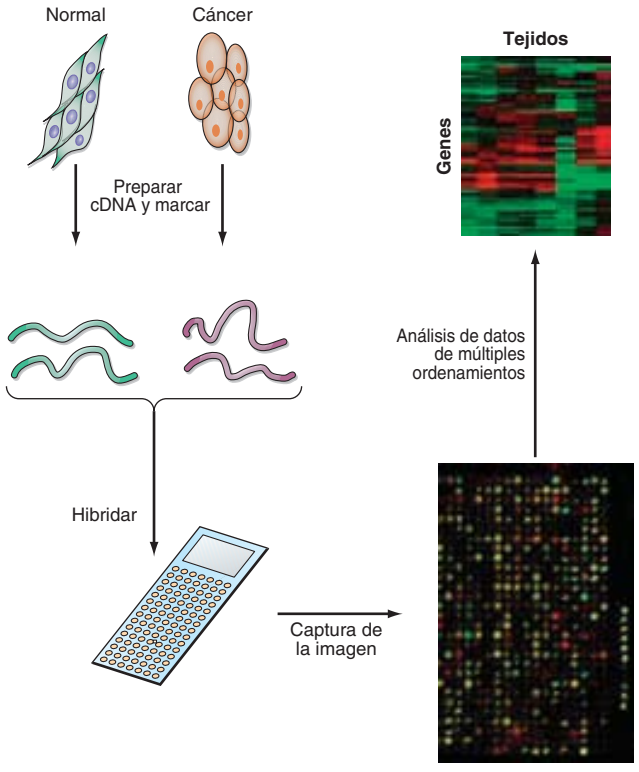

FIGURA 79-8. Experimento de ordenamiento de cDNA. Se prepara RNA obtenido de células, se transcribe en forma inversa con cDNA y se marca con colorantes fluorescentes (que de manera típica generan un color verde en las células normales y rojo en las cancerosas). Las sondas fluorescentes se mezclan e hibridan con el cDNA ordenado. Cada mancha del ordenamiento es un fragmento de cDNA que representa a un gen diferente. A continuación se capta la imagen con una cámara de fluorescencia; los puntos rojos indican una mayor expresión en el tumor en comparación con el material de referencia (testigo), en tanto que los puntos grandes representan lo contrario. Las señales amarillas indican niveles de expresión iguales en las muestras normal y tumoral. Después del análisis de "agrupamiento" de múltiples ordenamientos, los resultados se presentan por lo general en una gráfica por medio del programa Treeview, que produce por cada muestra una representación con código colorimétrico de la expresión génica de todos los genes del ordenamiento.

de los genes en los tejidos normales y cancerosos y poder difundirlos por Internet.

Además, al terminar el Proyecto del Genoma Humano y gracias a progresos en técnicas de secuenciación, se ha logrado el perfil mutacional a gran escala del genoma del cáncer. En un gran número de neoplasias se han podido hacer secuencias sistemáticas en cientos de genes de una vía particular (p. ej., la vía de la cinasa proteínica activada por mitógenos [*mitogen-activated protein kinase*, MAPK]) o de una familia de genes, para identificar a aquellos de importancia crucial en la oncogénesis de humanos. La estrategia anterior se ha utilizado para identificar algunos "aspectos" destinatarios nuevos por estudiar en diversos cánceres. Por ejemplo, en una gran fracción de melanomas se identificaron mutaciones en *B-RAF* y también en *PIK3CA* en una fracción de cánceres de colon, mama y hepatocelulares. En fecha reciente tal técnica se ha aplicado a un conjunto "no sesgado" de genes que incluyen 66% de los que codifican proteínas. En los cánceres mamario y colorrectal hay alteraciones en cientos de genes a los que no se atribuía en épocas pasadas un vínculo oncógeno.

FUTURO

En los últimos 25 años se ha producido una revolución en la genética del cáncer. La identificación de los genes de las neoplasias ha permitido ampliar los conocimientos sobre el fenómeno de carcinogénesis y ha tenido importantes repercusiones en todos los campos de la biología. Sin embargo, a pesar de estos progresos impresionantes, ha sido muy magra la mejoría global de las cifras de muerte por cáncer. Se espera que conforme se conozcan mejor los mecanismos moleculares de comienzo y desarrollo del cáncer, surjan nuevas terapias basadas en la fisiopatología y no en el empirismo. El tiempo dirá si tales estrategias dependerán de combinaciones nuevas o de protocolos posológicos de los fármacos habituales o se basarán en nuevos enfoques, como serían la geneterapia o la inmunoterapia. Además, la mejor comprensión de las vías moleculares y de las alteraciones genéticas que suceden en las células cancerosas permitirá crear procedimientos sensibles para la detección temprana del cáncer.

LECTURAS ADICIONALES

Garber JE, Offit K: Hereditary cancer predisposition syndromes. J Clin Oncol 23:276, 2005

Golub TR et al: Molecular classification of cancer: Class discovery and class prediction by gene expression monitoring. Science 286:531, 1999

Jallepalli PV, Lengauer C: Chromosome segregation and cancer: Cutting through the mystery. Nat Rev Cancer 1:109, 2001

Loeb LA: Mutator phenotype may be required for multistage carcinogenesis. Cancer Res 51:3075, 1991

Munger K: Disruption of oncogene/tumor suppressor networks during human carcinogenesis. Cancer Invest 20:71, 2002

Parsons DW et al: Colorectal cancer: Mutations in a signaling pathway. Nature 436:792, 2005

Strausberg RL et al: In silico analysis of cancer through the Cancer Genome Anatomy Project. Trends Cell Biol 11:S66, 2001

Vogelstein B, Kinzler KW: The multistep nature of cancer. Trends Genet 9:138, 1993

80 Biología de la célula cancerosa y angiogénesis

Robert G. Fenton, Dan L. Longo

Dos rasgos característicos definen al cáncer: el crecimiento celular no regulado y la invasión hística/metástasis. El crecimiento celular no regulado sin invasión es una característica de las *neoplasias benignas*. El término cáncer es sinónimo de *neoplasia maligna*. A los cánceres de tejidos epiteliales se les denomina *carcinomas*; a los cánceres de tejidos no epiteliales (mesenquimatosos) se les denomina *sarcomas*. Los cánceres que provienen de células hematopoyéticas o linfoides reciben el nombre de *leucemias* o *linfomas*.

El cáncer es una enfermedad genética. El fenotipo maligno o canceroso implica mutaciones en genes diferentes que regulan en la célula, su proliferación, supervivencia, reparación de DNA y otros aspectos como motilidad, invasión y angiogénesis **(cuadro 80-1)**. Las mutaciones cancerígenas suelen activar vías de transducción de señales que culminan en la proliferación aberrante de células y perturbaciones de programas de diferenciación histoespecíficos. La célula normal posee mecanismos de protección que culminan en la reparación de daños de DNA que ocurren durante la síntesis del mismo y la mitosis, así como en reacción a mutágenos ambientales; estas vías de reparación suelen ser anormales en las células cancerosas. Si una célula normal ha sido dañada al grado en que es imposible su reparación, activa una vía suicida y así evita la lesión al órgano. Las vías de muerte celular están alteradas comúnmente en las células cancerosas, lo cual hace que vivan células lesionadas que por lo regular morirían. Las células cancerosas suelen existir en un medio con baja tensión de oxígeno (hipoxia) y privación de nutrientes y la presión selectiva culmina en la perpetuación de variantes neoplásicas que sobreviven en estas circunstancias, por medio de la plusregulación o estimulación de una serie de genes inducibles por hipoxia (véase más adelante en este capítulo). La aparición de nuevas características fenotípicas incluye las que facilitan la invasión y las metástasis, así como la capacidad de atravesar las membranas basales; emigrar a través de la matriz extracelular y de ahí al compartimiento vascular y generar vasos nuevos para que sustenten la colonización en sitios remotos. La acumulación de lesiones genéticas puede seguir una progresión identificable de fenotipos alterados como se observa en el cáncer de colon: hiperplasia → adenoma → displasia → carcinoma *in situ* → carcinoma invasor. En los cánceres de próstata, mama y páncreas también se han identificado cambios premalignos.

CUADRO 80-1 CARACTERÍSTICAS FENOTÍPICAS DE LAS CÉLULAS CANCEROSAS

- **Proliferación celular disregulada:** la pérdida de los reguladores negativos (oncogenes supresores como Rb, p53) y el incremento de los reguladores (oncogenes como *Ras*, *Myc*) ocasionan un control aberrante del ciclo celular y comprende la pérdida de las respuestas restrictivas normales.
- **Incapacidad para la diferenciación:** detención en una fase anterior a la diferenciación terminal. Pueden conservarse propiedades de citoblastos. (Se observa a menudo en las leucemias por represión transcriptiva de programas de desarrollo por parte de productos génicos de translocaciones cromosómicas.)
- **Pérdidas de las vías apoptóticas normales:** la inactivación de p53 aumenta en miembros de la familia Bcl-2; este defecto prolonga la supervivencia de células con mutaciones oncógenas e inestabilidad genética y permite la expansión y diversificación clonales dentro del tumor, sin activar vías de muerte fisiológicas de la célula.
- **Inestabilidad genética:** defectos en las vías de reparación de DNA que culminan en mutaciones de un solo nucleótido u oligonucleótidos (como la inestabilidad de microsatélites, MIN) o más frecuentemente inestabilidad cromosómica (CIN) que ocasiona aneuploidia. Es causada por la pérdida de función de p53, BRCA1/2, genes de reparación de discordancias y otros.
- **Pérdida de senectud replicativa:** las células normales dejan de dividirse después de 25 a 50 duplicaciones de población. El paro o detención son regulados por Rb, $p16^{INK4a}$ y por vías de p53. La réplica ulterior ocasiona pérdida de telómeros, con crisis. Las células supervivientes a menudo quedan con graves anormalidades cromosómicas.
- **Intensificación de la angiogénesis:** es causada por la mayor expresión génica de factores proangiógenos (VEGF, FGF, IL-8) por parte de células del tumor, del estroma o por pérdida de los reguladores negativos (endostatina, tumstatina, trombospondina).
- **Invasión:** pérdida de contactos intercelulares (como uniones de nexos, cadherens) y una mayor producción de metaloproteinasas de matriz (MMP). A menudo asume la forma de transición epitelial a mesenquimatosa (EMT) con células epiteliales ancladas que se transforman en fibroblastos muy similares a los móviles.
- **Metástasis:** propagación de células tumorales en los ganglios linfáticos o tejidos distantes. Fenómeno limitado por la capacidad de las células tumorales para sobrevivir en un entorno extraño.
- **Evasión del sistema inmunitario:** disminución del número (minusregulación) de moléculas de MHC clases I y II; inducción de la tolerancia de células T; inhibición de la función normal de células dendríticas, de las células T o de ambos tipos; variantes de pérdida antigénica y heterogeneidad clonal.

Nota: VEGF, factor de crecimiento endotelial vascular; FGF, factor de crecimiento fibroblástico (*fibroblast growth factor*); IL, interleucina; MHC, complejo de histocompatibilidad mayor (*major histocompatibility complex*); MIN, inestabilidad de microsatélites (*microsatellite instability*); CIN, inestabilidad cromosómica (*chromosomal instability*).

ASPECTOS BIOLÓGICOS DE LA CÉLULA CANCEROSA

El tratamiento de la mayor parte de los cánceres en humanos, por medio de fármacos citorreductores habituales, ha generado resultados insatisfactorios por la cinética similar a la Gompertziana de proliferación de los tumores sólidos (es decir la proliferación o crecimiento es exponencial en los que tienen pequeño volumen y conforme se expande la masa aumentan los tiempos de duplicación; los fármacos quimioterapéuticos habituales actúan en células en proliferación, razón por la cual las células que no están en fase de ciclado en tumores grandes son relativamente resistentes). La inestabilidad génica es inherente en casi todas las células cancerosas y predispone a la aparición de resistencia intrínseca y adquirida a fármacos. Por esta razón, si bien las neoplasias nacen de una sola célula (es decir, son clonales), los grandes tumores se tornan enormemente heterogéneos con múltiples subclonas afines o relacionadas, de las cuales algunas serán resistentes a terapias específicas, lo que ocasiona la selección, es decir, el predominio de tumores cada vez más resistentes conforme evoluciona el tratamiento. Un tumor de 1 cm de diámetro suele tener 10^9 células y en la práctica, cuando el paciente acuda a su médico las células tumorales son ya 10^{10} a 10^{11}, razón que explica el enorme obstáculo a todos los intentos curativos. Los fármacos terapéuticos citoespecíficos, diseñados en forma racional y dirigidos contra las perturbaciones moleculares específicas que diferencian a las células cancerosas de las no cancerosas, han sido obtenidos gracias a los conocimientos de las vías de oncogénesis y oncosupresoras. En el presente capítulo se describen los conocimientos científicos, farmacológicos y médicos convergentes que han llevado al tratamiento específico del cáncer.

MÉTODOS PARA EL CONTROL DE LAS ANOMALÍAS DEL CICLO CELULAR EN EL CÁNCER

El mecanismo de la división celular es sustancialmente el mismo en todas las células en fase de división y se ha conservado durante toda la evolución. El proceso garantiza que las células dupliquen con precisión su contenido, en especial, sus cromosomas. El ciclo celular se divide en cuatro fases. Durante la fase M, los cromosomas replicados son separados y empacados en dos nuevos núcleos por medio de la mitosis, en tanto que el citoplasma se divide entre las dos células hijas por medio de citocinesis. Las otras tres fases del ciclo celular se denominan *interfases*: G_1 (brecha [*gap*] 1), durante la cual la célula determina su disponibilidad para afectarse a la síntesis de DNA; S (síntesis de DNA), durante la cual se replica el material genético y no se permite una nueva replicación y G_2 (brecha 2), en la que se evalúa la fidelidad de la replicación del DNA y se corrigen los errores.

La disregulación de los mecanismos moleculares que controlan el avance del ciclo celular es un rasgo distintivo del cáncer. El avance de una fase del ciclo celular a la siguiente depende de la activación ordenada de las cinasas dependientes de ciclina (*cyclin dependent kinases*, CDK), que son reguladas por eventos señalizadores que acoplan la respuesta fisiológica de una célula a su medio extracelular. En las células normales, señales moleculares específicas llamadas *puntos de restricción*, evitan que se pase a la fase siguiente del ciclo hasta que se han cumplido todos los procesos fisiológicos necesarios. Las células cancerosas suelen mostrar deficiencia en los puntos de restricción de este ciclo. La transición de la fase G_1 a la fase S es un regulador decisivo de la proliferación celular y el estado de fosforilación de la proteína supresora de tumores del retinoblastoma (*retinoblastoma tumor-supressor protein*, pRB) en el punto de restricción G_1 que determina si una célula entrará en la fase S. El complejo de CDK4 o CDK6 con ciclinas de tipo D constituye una cinasa específica de G_1 cuya actividad es regulada por factores de crecimiento, nutrientes e interacciones intercelulares y citomatriciales. La formación subsiguiente del complejo activo CDK2/ciclina E da por resultado la fosforilación completa de la pRB, aliviando sus efectos inhibitorios sobre el factor de transcripción E2F/DP1, regulador de la fase S y permitiendo la activación de los genes necesarios para la fase S (como la reductasa de dihidrofolato, la timidincinasa, ribonucleótido reductasa y la polimerasa de DNA). La actividad de los complejos CDK-ciclina puede bloquearse por medio de inhibidores de la CDK, como $p21^{Cip1/Waf1}$, $p16^{Ink4a}$ y $p27^{Kip1}$, que bloquean el avance de la fase S evitando la fosforilación de la proteína supresora de tumores del retinoblastoma.

Se cree que en todos los cánceres de humanos se manifiestan lesiones génicas que vuelven no funcional a la vía, como en el retinoblastoma. La ausencia de función de pRB guardián del punto de restricción G_1 permite a las células neoplásicas incorporarse a un ciclo de mitosis sin la llegada normal de señales externas. Los intentos terapéuticos actuales para revertir las perturbaciones de las vías del retinoblastoma han seguido dos caminos principales. Todas las cinasas necesitan la unión de trifosfato de adenosina (*adenosine triphosphate*, ATP) y de sustrato al sitio activo de la enzima, seguida de transferencia de fosfato gamma a residuos serínicos, treonínicos o tirosínicos del sustrato. El flavopiridol fue el primer inhibidor relativamente selectivo de CDK identificado y sus Ki o IC_{50}s se encuentran entre 40 a 400 n*M*. Inicialmente se pensó que esta sustancia evitaría la proliferación de células tumorales al inhibir la CDK del ciclo celular, pero ahora se sabe que un sitio crítico de acción del flavopiridol sería la regulación de la elongación de transcripción celular por parte de los complejos CDK7/ciclina H y CDK9/ciclina T1. Se están realizando estudios clínicos de fase II con flavopiridol; se han señalado respuestas en la leucemia linfocítica crónica después de definir un plan posológico para mejorar la farmacocinética del medicamento. Los esfuerzos de los laboratorios están enfocados al desarrollo de nuevas clases de inhibidores de la CDK con capacidad de acción específica sobre los complejos CDK/ciclina individuales. Un segundo esfuerzo terapéutico para recuperar el control de la función de la pRB implica la reversión del silenciamiento epigenético del gen $p16^{Ink4a}$, una modalidad que se describe más adelante en el presente capítulo.

La proteína p53, el "guardián del genoma", es un factor de transcripción de secuencia específica cuya actividad está regulada a través de un control estricto de la concentración de proteína p53. En condiciones normales, los valores de p53 se mantienen bajos por su vinculación al producto oncogénico mdm2, que fija la p53 y la transporta fuera del núcleo, donde se degrada proteolíticamente. La concentración de p53 es regulada por dos vías de restricción activadas en respuesta al daño de DNA o bien la proliferación celular inducida por oncogenes (fig. 80-1). La pérdida de la función de p53 anula las vías restrictivas y permite que las células neoplásicas escapen a la detención del ciclo celular, al envejecimiento o la apoptosis, a pesar de la acumulación de mutaciones y del paso aberrante por todo el ciclo celular.

La mutación adquirida de p53 es la alteración genética más común que se encuentra en el cáncer humano (>50%); la mutación de la línea germinal de p53 es la lesión genética causal del síndrome canceroso familiar de Li-Fraumeni. En muchos tumores, un alelo de p53 en el cromosoma 17p sufre deleción y el otro experimenta mutación. Las mutaciones a menudo anulan la función de fijación del DNA que desempeña p53 y que es necesaria para su actividad de factor de transcripción y sus funciones supresoras tumorales y también resultan altas concentraciones intracelulares de proteína p53. La inactivación

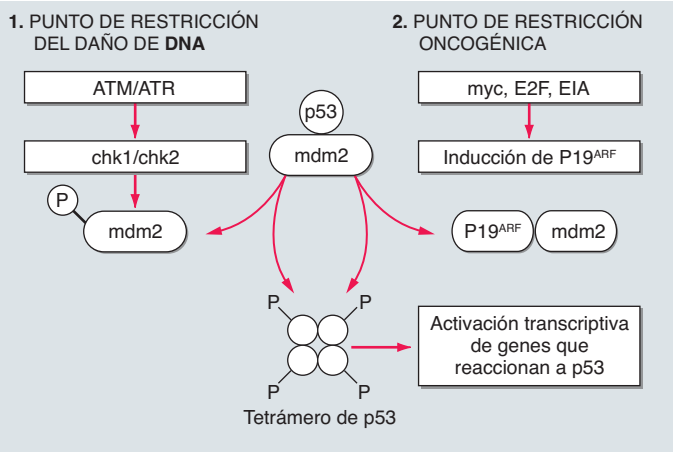

FIGURA 80-1. Inducción de p53 por daño de DNA y los puntos regulatorios de oncogenes. En reacción a estímulos nocivos, p53 y mdm2 son fosforilados por las cinasas mutadas de ataxia telangiectasia (*ataxia telangiectasia mutated*, ATM) y otras cinasas afines de ATR serina/treonina, al igual que las cinasas que están inmediatamente después de los puntos de restricción, Chk1 y Chk2. Lo anterior disocia p53 de mdm2 con lo cual aumentan las concentraciones de proteína p53 y la transcripción de genes que culminan en la detención del ciclo celular ($p21^{CIP1/WAF1}$) o la apoptosis (como los miembros Noxa y Puma de la familia de Bcl-2 proapoptóticos). La inducción de p53 incluye hipoxia, lesión de DNA (causados por radiación ultravioleta, rayos gamma o quimioterapéuticos), agotamiento de ribonucleótidos y acortamiento del telómero. Un segundo mecanismo de inducción de p53 es activado por oncogenes como *Myc* que estimula la transición aberrante G_1/S. Esta vía es regulada por un segundo producto del locus Ink4a, $p19^{ARF}$, que es codificado por una estructura alternativa de lectura de la misma longitud (distensiva) de DNA que codifica $p16^{Ink4a}$. Los valores de ARF son plusregulados (aumentan) por acción de *Myc* y E2F y ARF se liga a mdm2 y rescata p53 de su efecto inhibitorio. Este *punto oncogénico* de restricción culmina en la muerte o el envejecimiento (detención irreversible en la fase G1 del ciclo celular) de células renegadas que intentan incorporarse a la fase S sin señales fisiológicas apropiadas. Se han identificado las células en envejecimiento en sujetos cuyas lesiones premalignas tuvieron oncogenes activados, por ejemplo, los nevos displásicos que codifican una forma activada de BRAF (véase más adelante) y ello demuestra que la inducción del envejecimiento es un mecanismo protector que opera en humanos para evitar la proliferación de células neoplásicas.

de la vía de la p53 entorpece la detención del ciclo celular, atenúa la apoptosis inducida por el daño del DNA y otros estímulos y predispone a las células a la inestabilidad cromosómica. Esta inestabilidad genómica aumenta considerablemente la probabilidad de que las células nulas respecto a p53 adquieran mutaciones adicionales y se vuelvan malignas. *En resumen, todos los cánceres de humanos muestran alteraciones genéticas que inactivan las vías Rb y p53 oncosupresoras*.

Los tumores que expresan p53 mutante, son más resistentes a la radioterapia y la quimioterapia que los que tienen p53 natural. Si en las células tumorales se pudieran restablecer las funciones transcriptivas de p53 mutante surgiría apoptosis masiva, en tanto que las células normales quedarían protegidas porque expresan cantidades pequeñas de p53 natural. Los investigadores han realizado rastreos químicos de compuestos que inhiban la proliferación de células tumorales por un mecanismo que depende de p53, mutante. Se restauró un compuesto que penetraba en las células e inducía p53 mutante a adoptar una conformación activa como la activación transcriptiva dependiente de p53 y de este modo se indujo de manera selectiva la apoptosis. Este compuesto también posee actividad antitumoral en modelos de xenoinjerto de ratones. Otros investigadores han identificado un compuesto citopermeable de bajo peso molecular que inhibe las funciones apoptóticas de p53 natural que aparece en células normales del hospedador. Este compuesto protegió a los ratones de los efectos tóxicos de la radioterapia y la quimioterapia, incluidas la supresión de médula ósea, disfunción gastrointestinal y alopecia. En conjunto, las estrategias constituyen prueba del principio de que la manipulación farmacológica de la función de p53 (mutante o natural) podría mejorar en forma importante la eficacia terapéutica y al mismo tiempo disminuir los efectos tóxicos.

El conocimiento de los fenómenos moleculares que rigen la regulación del ciclo celular ha llevado al desarrollo de virus que se replican en forma selectiva en las células tumorales con lesiones genéticas definidas. Estos virus "oncolíticos" son adenovirus ideados para replicarse en las células tumorales que carecen de p53 funcional o que tienen defectos en la vía del pRB. El primer grupo incluye un adenovirus mutante en que la proteína vírica p55 (que se liga a p53 y lo inhibe) fue eliminada por deleción; estos virus muestran réplicas selectivas en células tumorales que no poseen la función de p53. En estudios clínicos en fase II, este virus ha demostrado su eficacia sobre los tumores de cabeza y cuello, sobre todo cuando se combina con 5-fluorouracilo y cisplatino (respuesta parcial o completa de 50%). Las complejidades de las interacciones virus-hospedador (es decir, la respuesta inmunitaria contra el virus en fase de replicación) requerirán refinamientos adicionales de esta novedosa tecnología antes de que pueda consumarse la utilidad clínica de este método.

TELOMERASA

La polimerasa del DNA no puede replicar el extremo de los cromosomas, lo que da por resultado la pérdida de DNA en los extremos especializados de los cromosomas (los denominados *telómeros*) con cada ciclo de replicación. Al nacer, los telómeros humanos son pares de 15 a 20 kilobases de longitud y constan de repeticiones en tándem de una secuencia de seis nucleótidos (TTAGGG), que se asocian a proteínas especializadas de fijación del telómero y forman una estructura en T con forma de asa que protege los extremos de los cromosomas para que no sean reconocidos como dañados. La pérdida de las repeticiones teloméricas que ocurre con cada ciclo de división celular produce un acortamiento gradual del telómero, lo que origina detención del crecimiento (la llamada *senectud replicativa*) cuando uno o más telómeros críticamente cortos disparan una respuesta del punto de verificación de daños del DNA, que es regulada por la p53. Las células pueden puentear esta detención del crecimiento si el pRB y la p53 no son funcionales, pero sobreviene la muerte celular cuando los extremos desprotegidos de los cromosomas desencadenan fusiones cromosómicas u otras redisposiciones de DNA catastróficas (denominadas *crisis*). *Se considera que la capacidad de evadir las limitaciones del crecimiento basadas en los telómeros es un paso decisivo en la evolución de casi todos los tipos de cáncer*. Esto ocurre por la reactivación de la expresión de la telomerasa en las células cancerosas. Se trata de una enzima que añade repeticiones TTAGGG en los extremos 3′ de los cromosomas. Contiene una subunidad catalítica con actividad de transcriptasa inversa (hTERT) y un componente de RNA que proporciona la plantilla para la extensión de los telómeros. La mayor parte de las células somáticas normales no expresan suficiente telomerasa como para prevenir el desgaste telomérico que ocurre con cada división celular. La excepción son las células madre (incluidas las que se encuentran en los tejidos hematopoyéticos, las del epitelio intestinal y cutáneo y las células germinales), que requieren una considerable división celular para mantener la homeostasia del tejido. Más de 90% de los cánceres humanos expresan altas concentraciones de telomerasa que evitan el agotamiento de los telómeros y permiten la proliferación celular indefinida. Los experimentos *in vitro* indican que la inhibición de la actividad enzimática de la telomerasa origina la apoptosis de la célula tumoral. Se están realizando esfuerzos importantes para desarrollar métodos que inhiban la actividad de la telomerasa en las células cancerosas. La actividad de transcriptasa inversa de la telomerasa es un objetivo primordial de los fármacos de molécula pequeña. El componente proteínico de la telomerasa (hTERT) vuelve a actuar como un antígeno relacionado con los tumores que podría ser reconocido por los linfocitos T citotóxicos (*cytotoxic T lymphocytes*, CTL) específicos contra el antígeno, que producen la lisis *in vitro* de las células del cáncer prostático, pulmonar, mamario y colónico y del melanoma humano. Se están efectuando estudios clínicos con las vacunas a base de telomerasa.

VÍAS DE TRANSDUCCIÓN DE SEÑALES COMO BLANCOS TERAPÉUTICOS EN LAS CÉLULAS CANCEROSAS

Desde que se descubrió que el oncogén v-*src* tiene actividad de tirosincinasa ha resultado evidente la participación fundamental de la fosforilación de la tirosina en la regulación de la proliferación celular por reacción a factores de crecimiento. Muchas tirosincinasas actúan en el vértice de las vías de señalización y son proteínas transmembranosas (tirosincinasas de receptor [*receptor tyrosine kinases*, RTK]) o están asociadas a estructuras de la membrana plasmática (cinasas de la familia *Src*, Janus y *Fak*). Las tirosincinasas receptoras son glucoproteínas transmembrana que experimentan dimerización al unirse al ligando y activación de sus dominios de tirosincinasa citoplásmicos por transfosforilación del bucle de activación, inducido por proximidad. Los residuos tirosínicos de las proteínas receptoras o adaptadoras (como IRS-1 o Shc) son fosforilados y actúan como sitios de anclado de proteínas que contienen SH2 (homología 2 de Src) o el dominio de PTB (unión a fosfotirosina [*phosphotyrosine binding*]) y así se activan múltiples vías de transducción de señales (fig. 80-2). En circunstancias normales, la actividad de tirosincinasa es breve y es revertida por las tirosinfosfatasas proteínicas (*protein tyrosine phosphatases*, PTP). Sin embargo, en muchos cánceres de humanos, las tirosincinasas o componentes de las vías subsiguientes son activadas por mutación, amplificación génica o translocaciones cromosómicas. Estas vías regulan la proliferación, supervivencia, migración

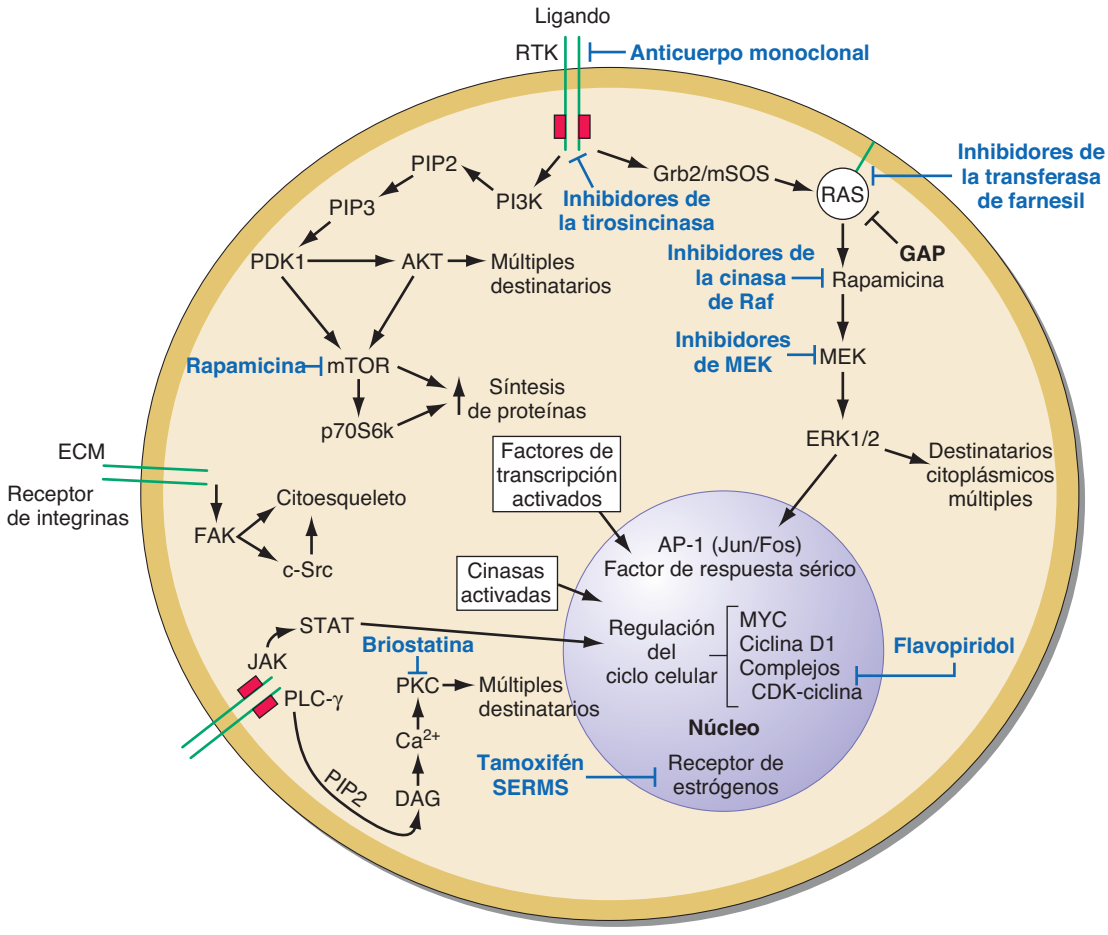

FIGURA 80-2. Objetivos terapéuticos de las vías de transducción de señales en las células cancerosas. Tres principales vías de transducción de señales son activadas por las tirosincinasas receptoras (RTK). 1. El protooncogén Ras es activado por el factor de intercambio del nucleótido guanina Grb2/mSOS, que induce la vinculación con Raf y la activación de las cinasas corriente abajo (MEK y ERK1/2). 2. La PI3K activada fosforila el lípido de membrana PIP_2 para generar PIP_3, que actúa como sitio de acoplamiento a la membrana de diversas proteínas celulares, incluidas las cinasas de serina y treonina PDK1 y Akt. La PDK1 tiene múltiples destinatarios celulares, incluidos Akt y mTOR. La Akt fosforila las proteínas destinatarias que favorecen la resistencia a la apoptosis y el avance del ciclo celular, en tanto que el mTOR y su destinatario, la p70S6K, regulan al alza la síntesis de proteínas para potenciar el crecimiento celular. 3. La activación de PLC-γ lleva a la formación de diacilglicerol (DAG) y a un aumento del calcio intracelular, con activación de múltiples isoformas de PKC y otras enzimas reguladas por el sistema de calcio y calmodulina. Otras vías de señalización importantes no integradas por RTK son las activadas por los receptores de citocinas o integrinas. Las cinasas de Janus (*Janus kinases*, JAK) fosforilan los factores de transcripción STAT (transductor de señales y activador de transcripción), que experimentan translocación en el núcleo y activan los genes destinatarios. Los receptores de integrinas median en las interacciones celulares con la matriz extracelular (ECM), induciendo la activación de la FAK (cinasa de adhesión focal [*focal adhesion kinase*]) y el c-Src, que activan múltiples vías corriente abajo, incluida la modulación del citoesqueleto celular. Muchas cinasas y factores de transcripción activados migran hacia el núcleo, donde regulan la transcripción génica, completando así la vía procedente de señales extracelulares, como los factores de crecimiento, hacia un cambio de fenotipo celular, como la inducción de la diferenciación o la proliferación celular. Los destinatarios nucleares de estos procesos incluyen factores de transcripción (p. ej., Myc, AP-1 y factor de respuesta sérico), así como la maquinaria del ciclo celular (CDK y ciclinas). Se han desarrollado inhibidores de muchas de estas vías para el tratamiento de los cánceres humanos. Se muestran en púrpura los ejemplos de inhibidores que en la actualidad se están evaluando en estudios clínicos.

y angiogénesis y por ello han sido identificadas como objetivos importantes para acción de la terapia antineoplásica.

ACTIVIDAD ESPECÍFICA DEL IMATINIB SOBRE Bcr-Abl: DEMOSTRACIÓN DEL PRINCIPIO

El producto proteínico del cromosoma Filadelfia se encuentra en todos los pacientes con leucemia mieloide crónica (*chronic myeloid leukemia*, CML) y en casi 30% de los que padecen leucemia linfoide aguda (*acute lymphoid leukemia*, ALL) del adulto y codifica la proteína de fusión Bcr-Abl. Aunque el protooncogén c-*Abl* es una proteína nuclear cuya actividad de cinasa es regulada estrictamente como parte de la vía de respuesta al daño del DNA y de hecho, induce a la detención del crecimiento, la proteína de fusión Bcr-Abl en gran parte es citoplásmica y tiene un dominio de tirosincinasa constitutivamente activado. Para esta actividad transformadora se requiere la actividad disregulada de tirosincinasa de la Bcr-Abl. *Un inhibidor de la tirosincinasa Abl, el mesilato de imatinib (Gleevec), ha validado el concepto de la acción dirigida a moléculas específicas en el tratamiento del cáncer.*

El imatinib es una sustancia de bajo peso molecular que inhibe de manera competitiva el sitio de fijación del ATP en la Bcr-Abl, la c-Abl, el receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (*platelet-derived growth factor receptor*, PDGFR) y el c-Kit; de ahí que no sea absolutamente específico del producto oncogénico *Bcr-Abl* (cuadro 80-2). Estudios clínicos han demostrado actividad notable de este fármaco en la leucemia mieloide crónica. En estudios en fase II realizados con 532 pacientes con leucemia mieloide crónica en fase crónica en quienes había fracasado el tratamiento con interferón, 95% obtuvieron una respuesta hematológica completa y sólo una recidiva de 9% después de un seguimiento de 18 meses. Con vigilancia más larga 75% de los sujetos tratados con imatinib en fase crónica permanecieron en estado de remisión después de casi cuatro años. Este fármaco también fue activo en crisis blásticas de CML, con un índice de respuesta de 52%, aunque la mejoría duró poco (hubo 78% de recidivas en término de un año). La recidiva durante el tratamiento con imatinib se acompañó de reactivación de la tirosincinasa, sea por amplificación del locus *Bcr-Abl* que hizo que aumentaran los valores de proteína Bcr-Abl o más frecuentemente, por mutaciones puntuales dentro del dominio de Bcr-Abl cinasa que hicieron que disminuyera la unión de imatinib sin perder la actividad de Bcr-Abl cinasa. Los datos anteriores son prueba genética que el sitio de acción del imatinib es la tirosincinasa de Bcr-Abl y que aún es necesaria la actividad de Bcr-Abl cinasa por parte de células resistentes a imatinib. Se han obtenido dos fármacos (dasatinib y nilotinib) que son inhibidores potentes contra muchos de los mutantes resistentes a imatinib; estos compuestos han mostrado extraordinaria actividad en sujetos con CML resistente a imatinib.

CUADRO 80-2 FARMACOS APROBADOS POR LA FDA PARA EL TRATAMIENTO ONCOLÓGICO, CON ACCIÓN ESPECÍFICA CONTRA MOLÉCULAS

Fármacos	Molécula por modificar	Enfermedad	Mecanismo de acción
Ácido retinoico holo-*trans* (ATRA)	Oncogén PML-RARα	Leucemia promielocítica aguda M3 AML; t(15;17)	Inhibe la represión transcriptiva por PML-RARα
Imatinib (Gleevec)	Bcr-Abl, c-Abl, c-Kit, PDGFR-α/β	Leucemia mielógena crónica: GIST	Bloquea la unión de ATP al sitio activo de la tirosincinasa
Sunitinib (Sutent)	c-Kit, VEGFR-2, PDGFR-β, Flt-3	GIST; cáncer de células renales	Inhibe la c-Kit y PDGFR activados en GIST; inhibe VEGFR en caso de RCC
Sorafinib (Nexavar)	RAF, VEGFR-2, PDGFR-α/β, Flt-3, c-Kit	RCC; puede poseer actividad contra el melanoma si se combina con quimioterapéuticos	Su actividad se orienta a vías VEGFR en RCC. Posible actividad contra BRAF en el melanoma, cáncer de colon y otras neoplasias
Erlotinib (Tarceva)	EGFR	Cáncer pulmonar distinto del microcítico; cáncer pancreático	Inhibidor competitivo del sitio de unión de ATP, de EGFR
Gefitinib (Iressa)	EGFR	Cáncer pulmonar distinto del microcítico	Inhibidor de tirosincinasa de EGFR
Bortezomib (Velcade)	Proteasoma	Mieloma múltiple	Inhibe la degradación proteolítica de múltiples proteínas celulares
Anticuerpos monoclonales			
Trastuzumab (Herceptin)	HER2/neu (ERBB2)	Cáncer de mama	Se liga con HER2 en la superficie de células tumorales e induce la internalización del receptor
Cetuximab (Erbitux)	EGFR	Cáncer de colon, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello	Se liga al dominio extracelular de EGFR y bloquea la unión de EGF y TGF-α; induce la internalización de receptor. Potencia la eficacia de quimioterapia y radioterapia
Panitumomab (Vectibix)	EGFR	Cáncer de colon	A semejanza del cetuximab, es posible que tenga actividad clínica muy semejante
Rituximab (Rituxan)	CD20	Linfomas y leucemias de células B que expresan CD20	Múltiples mecanismos posibles que incluyen inducción directa de la apoptosis de células tumorales y mecanismos inmunitarios
Alemtuzumab (Campath)	CD52	Leucemia linfocítica crónica y tumores linfoides que expresan CD52	Mecanismos inmunitarios
Bevacizumab (Avastin)	VEGF	Cánceres de colon, pulmones y mama; todavía no se cuenta con datos de otros tumores	Inhibe la angiogénesis por su unión de gran actividad con VEGF

Nota: PML-RARα, receptor de ácido retinoico alfa-leucemia promielocítica (*promyelocytic leukemia-retinoic acid receptor-alpha*); AML, leucemia mieloide aguda (*acute myeloid leukemia*); t(15;17), translocación entre los cromosomas 15 y 17; VEGFR, receptor de factor de crecimiento endotelial vascular; PDGFR, receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas; Flt-3, fms similar a tirosincinasa-3 (*fms-like tyrosine kinase-3*); GIST, tumor de estroma de vías gastrointestinales; RCC, cáncer de células renales; EGFR, receptor del factor de crecimiento epidérmico; TGF-α, factor transformador de crecimiento alfa.

También el imatinib ha mostrado actividad citoespecífica en otras enfermedades, incluidos los tumores de estroma del aparato gastrointestinal (*gastrointestinal stromal tumors*, GIST), que son tumores raros mesenquimatosos del aparato GI (estómago e intestino delgado). El fenómeno molecular patógeno en muchos pacientes con esta enfermedad es la mutación del protooncogén c-*Kit* que ocasiona la activación constitutiva de esta tirosincinasa receptora sin la unión de su ligando fisiológico, que es el factor de citoblastos. En promedio, 10% de GIST codifican mutaciones activantes de PDGFRα en vez de c-*Kit*. Se cree que GIST proviene de un citoblasto común o lo comparte con las células intersticiales de Cajal, que originan el plexo mientérico del aparato GI. El imatinib, que inhibe el dominio de c-Kit cinasa, ha demostrado actividad significativa (más de 50% de respuestas parciales que han durado uno o dos años), en el caso de este tumor rebelde al tratamiento con quimioterapia. Surge la resistencia al imatinib por mutaciones secundarias en c-Kit y muchas de las neoplasias de ese tipo son susceptibles a la administración del sunitinib, inhibidor de tirosincinasa (*tyrosine kinase*, TK) con múltiples sitios de acción que es activo contra c-Kit al igual que contra el factor de crecimiento derivado de plaquetas (*platelet-derived growth factor*, PDGF) y los receptores de factor de crecimiento endotelial vascular (*vascular endothelial growth factor*, VEGF). En Estados Unidos, la *U.S. Food and Drug Administration* ha aprobado el uso de sunitinib para tratar a personas con GIST resistentes a imatinib o que no lo toleran (cuadro 80-2). Como dato interesante, son particularmente sensibles al imatinib los tumores con mutaciones en el exón 11 de la región yuxtamembranosa de c-Kit, en tanto que los que tienen mutaciones del exón 9 (dominio extracelular) mejoran en mayor grado con el sunitinib que con el imatinib. En lo futuro, el tratamiento primario de GIST pudiera depender del defecto molecular específico en c-Kit. Los sujetos con leucemia mielomonocítica crónica ([*chronic myelomonocytic leukemia*, CMML], trastorno mieloproliferativo) suelen tener la translocación Tel-PDGFR, que origina la activación constitutiva del dominio de la cinasa de PDGFR exclusivamente en las células leucémicas. El imatinib inhibe a la cinasa y ha mostrado actividad notable contra la enfermedad. *Los ejemplos anteriores amplían la prueba de principio, de que las estrategias dirigidas a las vías de señales en las células cancerosas pueden ser muy eficaces y generar efectos tóxicos mínimos, incluso si el fármaco no tiene una citoespecificidad absoluta*. El imatinib se ha tornado el paradigma de uno de los fármacos citoespecíficos en otras enfermedades.

ACCIONES ESPECÍFICAS CONTRA OTRAS TIROSINCINASAS RECEPTORAS

Las mutaciones del receptor del factor de crecimiento epidérmico (*epidermal growth factor receptor*, EGFR) han definido a un nuevo subgrupo de cánceres pulmonares. Los estudios clínicos de dos inhibidores competitivos de alta afinidad del sitio de unión de ATP en el dominio de cinasa de EGFR, que son el gefitinib y el erlotinib, han aportado datos trascendentes sobre la patogenia de subgrupos diferentes de personas con cáncer pulmonar no microcítico (*non-small cell lung cancer*, NSCLC). Los estudios de fase III hicieron que en Estados Unidos los aprobara la FDA después de que casi 10 a 20% de individuos en estadio avanzado, que recibieron uno u otro fármaco, mostraron respuestas oncológicas objetivas. La mayoría de los pacientes que respondieron tenían un adenocarcinoma o una histología broncoalveolar (no escamosa ni de células grandes) y nunca fueron fumadores, mujeres, ni provenientes del sureste asiático. El análisis de la secuencia de DNA del gen de *EGFR* aislado de los tumores de pacientes que reaccionaron (predominantemente no fumadores), demostró que muchos tuvieron mutaciones adquiridas del dominio de cinasas, que originaron un incremento de la actividad de la tirosincinasa. A menudo, las personas con alelos mutados también presentaron datos de amplificación del gen de *EGFR* por fluorescencia en la hibridación *in situ* (*fluorescence* in situ *hybridization*, FISH). Estos tumores mostraron un contenido cromosómico euploide, a diferencia de los provenientes de fumadores, que a menudo fueron aneuploides y poseyeron mutaciones en el oncogén K-*Ras*. De hecho, este oncogén mutado, que aparece también al grado de excluir la mutación de EGFR, al parecer definió a un subgrupo de pacientes con escasas posibilidades de mejorar con los inhibidores de EGFR. Por esta razón, se ha propuesto el modelo de que la patogenia de NSCLC en personas que no fumaron se hace a través de una nueva vía que depende de EGFR activado y que los tumores son adictos a este oncogén, lo que los vuelve muy susceptibles a su inhibición (véase fig. 80-7). Hasta la fecha no se han identificado mutaciones en el dominio de la cinasa de EGFR en tumores, salvo NSCLC. *Por lo expuesto, los estudios definen una nueva vía oncógena respecto a un cáncer humano importante y aportan un mecanismo para identificar subgrupos de pacientes que posiblemente mejoren con la terapia citoespecífica*. El EGFR de tipo natural es expresado por otros cánceres humanos y en el caso de los de colon y cabeza y cuello, el ataque de EGFR con un anticuerpo monoclonal (cetuximab) ha demostrado mayor supervivencia de los pacientes, en combinación con quimioterapia o radioterapia.

La molécula HER2/*neu* se ha tornado un sitio de modificación en el cáncer mamario de mujeres. El gen que codifica esta molécula, que es un miembro de la familia EGFR, está amplificado en 20%, aproximadamente, de los cánceres de mama. Las neoplasias que sobrexpresan HER2/*neu* reaccionan menos a la quimioterapia y los sujetos con estos tumores tienen una supervivencia más corta en comparación con los pacientes con valores normales de la molécula. El trastuzumab (Herceptin) es un anticuerpo monoclonal humanizado que se liga a HER2/neu en la superficie de células neoplásicas e induce la internalización del receptor, con lo cual reduce la expresión en la superficie; este fenómeno hace que se inhiba la progresión del ciclo celular y vuelve a las células cancerosas más susceptibles a la inducción de apoptosis. Estudios clínicos en fase III han mostrado que la combinación de trastuzumab con quimioterapéuticos mejoró extraordinariamente los índices de respuesta y la supervivencia global en personas con enfermedad metastásica que tenían HER2 y ello le valió la aprobación de la FDA. Además, cinco investigaciones aleatorizadas mostraron que la combinación de trastuzumab y quimioterapéuticos en el contexto complementario (coadyuvante) en individuos con enfermedad en que se detectaba HER2 disminuía 50% el peligro de recidiva, en promedio. Estos estudios destacan la importancia extraordinaria de tipo patogénico, que tiene la sobrexpresión de HER2 en un subgrupo de personas con cáncer mamario.

El PDGFR y su ligando, el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), se sobrexpresan en muchos glioblastomas y en algunos subgrupos de melanomas y cánceres ováricos, pancreáticos, gástricos, pulmonares y prostáticos. La sobrexpresión del receptor del factor de crecimiento hepatocítico c-MET se ha observado en muchos cánceres humanos y se correlaciona con un pronóstico desfavorable, probablemente a consecuencia de su participación en la invasión y las metástasis. Se están desarrollando para uso clínico inhibidores de molécula pequeña de estas RTK. Como se describe más adelante se han identificado las familias de RTK del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (*vascular endothelial growth factor receptor*, VEGFR), TIE y EPH como blancos terapéuticos importantes para inhibir la angiogénesis.

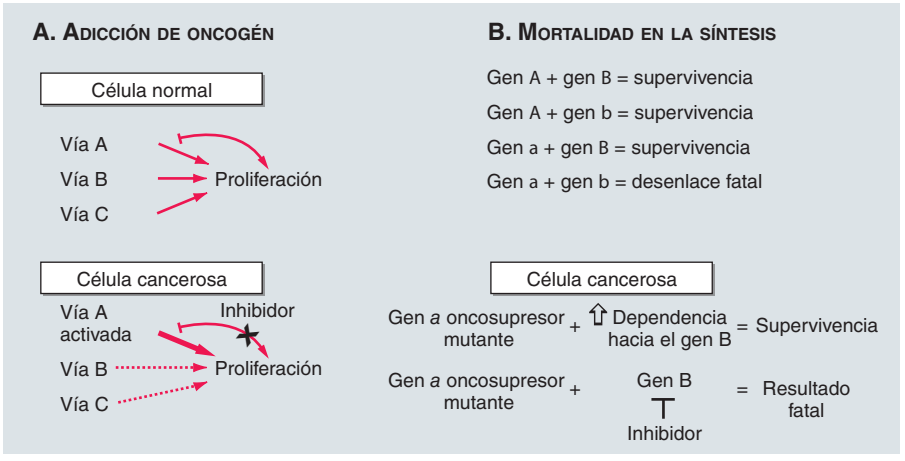

FIGURA 80-3. Adicción de oncogenes y mortalidad de síntesis: elementos clave para el descubrimiento de nuevos fármacos antineoplásicos. Conjunto ***A.*** Las células normales reciben señales del entorno que activan las vías de señalización (vías A, B y C) que en conjunto estimulan la transición de fases G1 a S y el paso por el ciclo celular. La inhibición de una vía (como la vía A por un inhibidor específico) no tiene efecto significativo en la redundancia a cargo de las vías B y C. En las células cancerosas, las mutaciones oncogénicas con el paso del tiempo originan dependencia de la vía activada con pérdida del aporte significativo de las vías B y C. La dependencia o adicción de las células cancerosas por la vía A las vuelve muy vulnerables a inhibidores que ejercen su acción en componentes de esta vía. Algunos ejemplos clínicamente importantes son Bcr-Abl (CML), HER2/neu amplificado (cáncer de mama), los receptores EGF sobrexpresados o mutados (cáncer de pulmón) y BRAF mutado (melanoma). Conjunto ***B.*** Genes que al parecer poseen una relación letal de síntesis cuando la célula tolera la mutación de uno u otro gen, pero la mutación de los dos genes culmina en la muerte. Por ejemplo, el *gen a* mutante y el *gen b* tienen una relación de síntesis fatal y ello indica que la pérdida de un gen hace que la célula dependa de la función del otro. En células cancerosas, la pérdida de función del gen oncosupresor (*gen A* llamado natural; el *gen a* llamado mutante) puede hacer que estas células dependan de una vía alternativa en la cual, el *gen* B sea un componente. Como se observa en la figura, si se identifica un inhibidor del *gen B*, ello originará la muerte de la célula cancerosa sin dañar células normales (que conservan la función natural correspondiente al *gen A*). En la actualidad se pueden realizar rastreos de alta eficiencia por medio de pares de líneas de células isógenas en la cual una línea celular posee un defecto definido en una vía oncosupresora. Es posible identificar compuestos que destruyan de manera selectiva la línea celular mutante; los sitios de estos compuestos a los que se dirige la actividad de las vías tienen una relación de síntesis fatal con la oncosupresora y pueden ser objetivos potencialmente importantes para la creación de futuros fármacos. Esta estrategia permite identificar fármacos que actúan de manera indirecta en genes oncosupresores eliminados en parte y con ello amplía en gran medida la lista de puntos fisiológicamente importantes de acción farmacológica en células cancerosas.

Vías de señalización corriente abajo de las RTK: Ras y PI3K. Varios productos de los oncogenes y de los genes supresores tumorales forman parte de las vías de transducción de señales que emanan de la activación de la RTK (fig. 80-2). Las más ampliamente estudiadas son la vía de la Ras/cinasa de la proteína activada por mitógenos (*mitogen-activated protein*, MAP) y la vía de la fosfatidilinositol-3-cinasa (*phosphatidylinositol-3-kinase*, PI3K), que regulan múltiples procesos en las células cancerosas, entre ellos el avance del ciclo celular, la resistencia a las señales apoptóticas, la angiogénesis y la motilidad celular. El desarrollo de inhibidores de estas vías constituye una importante línea de desarrollo de fármacos antineoplásicos.

Las mutaciones del protooncogén *Ras* ocurren en 20% de los cánceres en seres humanos y dan por resultado la pérdida de la respuesta del Ras oncogénico a las proteínas activadoras de trifosfatasa de guanosina (*guanosine triphosphatase*, GTPasa) (*GTPasa activating proteins*, GAP). El Ras unido a GTP, constitutivamente activado, activa un grupo de efectores corriente abajo, como las vías de Ras/MAP-cinasa y de PI3K/Akt. Los cánceres de páncreas, colon, pulmón y las leucemias mielocíticas agudas albergan frecuentes mutaciones del Ras, en las que el alelo K-*Ras* es afectado con mayor frecuencia (85%) que el N-*Ras* (15%); las mutaciones de H-Ras son raras en los cánceres humanos. Además, la actividad del *Ras* en las células tumorales puede aumentar de manera aberrante por otros mecanismos, como la regulación al alza de la actividad RTK y la mutación de proteínas de GAP (p. ej., mutaciones de *NF1* en la neurofibromatosis tipo I). Las proteínas Ras se localizan en la membrana plasmática interna y requieren modificaciones postraductivas, como la adición de una fracción lipídica de farnesil al residuo de cisteína del grupo CAAX carboxiterminal. La inhibición de la farnesilación de Ras con inhibidores de la farnesiltransferasa (*farnesyltransferase inhibitors*, FTI), ideados racionalmente, demostraron una alentadora eficacia en los modelos preclínicos, que en su mayor parte utilizaron formas oncogénicas de H-Ras. A pesar de esto, no se han obtenido resultados satisfactorios en las investigaciones de FTI en pacientes cuyos tumores tienen mutaciones de *Ras*, aunque en la AML se ha detectado moderada actividad. Se ha observado en más estudios, que al parecer en presencia de FTI surgen modificaciones lípidas de las proteínas K-Ras y N-Ras por adición de un lípido diferente (geranilgeranilo) por la acción de transferasa de geranilgeranilo I (*geranylgeranyl transferase-I*, GGT-I), con lo cual se restaura la función de Ras. Por esto, si bien es probable que los FTI posean actividad tumoral en algunos cánceres escogidos de humanos, su mecanismo de acción al parecer ocurre por la inhibición de la farnesilación de proteínas diferentes de Ras, quizá RhoB o Rheb (activadores del blanco en los mamíferos de la rapamicina [*mammalian target of rapamycin*, mTOR]). Los oncólogos esperan la obtención de fármacos específicos contra Ras.

Las vías efectoras situadas corriente abajo respecto de Ras, también son objetivo de los esfuerzos para lograr fármacos antineoplásicos. La activación de la cinasa de serina y treonina de Raf es inducida por la fijación a Ras y lleva a la activación de la vía de la cinasa de MAP (fig. 80-2). Cerca de 66% de los melanomas y 10% de los cánceres colónicos albergan mutaciones activadoras en el gen BRAF, lo que lleva a la activación constitutiva de la cinasa de MAP/ERK (*MAP/ERK kinase*, MEK) corriente abajo y de las cinasas reguladas por señales extracelulares (ERK1/2). Esto produce la fosforilación de los objetivos citoplásmicos y nucleares de ERK y altera el patrón de expresión normal del gen celular. Se han iniciado investigaciones en humanos con inhibidores de Raf cinasas (como el sorafinib); hasta ahora ha sido desalentadora su actividad contra tumores que expresan *BRAF* mutante, usados como fármacos únicos, pero al parecer intensifican la actividad de la quimioterapia en algunos casos. El sorafinib también muestra actividad notable contra VEGFR y ello pudiera explicar la actividad clínica observada en cánceres de células renales muy vascularizados (véase más adelante en este capítulo). Las células que tienen *BRAF* mutante son muy sensibles a la inhibición de MEK, y ello constituye un ejemplo de "adicción de oncogenes" (fig. 80-3).

La PI3K es una lipidocinasa heterodimérica que cataliza la conversión del fosfatidilinositol bisfosfato (*phosphatidylinositol bisphosphate*, PIP_2) en fosfatidilinositol trifosfato (*phosphatidylinositol triphosphate*, PIP_3), que actúa como lugar de acoplamiento en la membrana plasmática para las proteínas que contienen un dominio de homología de pleckstrina (*pleckstrin homology*, PH). Entre éstas están las cinasas de serina y treonina Akt y PDK1, que son efectores decisivos corriente abajo de la acción de PI3K (fig. 80-2). La vía de PI3K es activada en 30 a 40% de los cánceres de humanos y según los expertos, interviene decisivamente en la supervivencia, proliferación, crecimiento y utilización de glucosa de células tumorales. En 20 a 30% de los cánceres de mama, colon, encéfalo, estómago y ovario se observa amplificación o activación de la mutación puntual del gen que codifica la subunidad catalítica de PI3K (p110) y surge amplificación del gen *Akt2* en cánceres de mama, ovario y páncreas. El PTEN oncosupresor (fosfatasa con homología de tensina [*phosphatase with tensin homology*]), que es una fosfatasa de lípidos que actúa como una señal de inicio de la acción de PI3K por desfosforilación de PIP3, muestra mutaciones en muchas células de humanos, lo cual origina que exista una actividad irrestricta, de la vía de PI3K. La Akt estimula la supervivencia celular por activación del factor nuclear del factor de transcripción κB (*nuclear factor* κB, NFκB); también intensifica la progresión en el ciclo celular al inhibir la sintetasa cinasa de glucógeno 3β (*glycogen synthetase kinase 3β*, GSK3β) y los factores de transcripción de FOXO y de este modo impide que se inactiven Myc, catenina beta, la ciclina D1, la ciclina E y bloquea la plusregulación de $p27^{KIP1}$ y Bim (proteína inductora de apoptosis). Además, el crecimiento de células cancerosas necesita de la activación de dos cinasas corriente abajo que son el objetivo en mamíferos, de la rapamicina (mTOR) y de p70S6K, cuyas actividades estimulan la traducción de mRNA celulares. Se ha intentado en múltiples niveles la interrupción específica de la vía de PI3K. Los inhibidores de mTOR, incluida la rapamicina y su derivado éster más soluble, el temsirolimús (tem), destruyen selectivamente líneas de células tumorales en humanos, con mutaciones de PTEN y una mayor actividad de la vía de PI3K. Los datos clínicos iniciales indican que tem posee actividad contra el cáncer de células renales, probablemente al bloquear la traducción del factor de transcripción del mRNA del factor inducible por hipoxia (*hypoxia-inducible factor*, HIF)-1α, regulador de respuestas celulares a la hipoxia que necesitan de la actividad de mTOR para la traducción eficiente.

Las RTK activan otras vías de señalización. La activación de la fosfolipasa C-gamma (*phospholipase C-γ*, PLC) da por resultado la hidrólisis de PIP2 para formar diacilglicerol (DAG) e IP_3. El diacilglicerol, junto con el ion calcio (Ca^{2+}), activa la proteincinasa C (*protein kinase C*, PKC), una familia de cinasas de proteínas específicas de la serina-treonina con diferentes necesidades de activación, ubicaciones subcelulares y sustratos en diferentes tipos celulares. La PKC es el objetivo de los ésteres de forbol, promotores tumorales y su activación puede modular la proliferación celular, la diferenciación y la tumorogénesis. La briostatina 1, un inhibidor de la PKC, ha llegado a estudios clínicos de fase II y hasta ahora sólo ha demostrado una actividad antitumoral mínima. Sin embargo, se están sometiendo a evaluación clínica un oligonucleótido antisentido dirigido contra la PKC y otros inhibidores de molécula pequeña que demuestran mayor selectividad para las isoformas de proteincinasa C (PKC).

ALTERACIONES DE LA TRANSCRIPCIÓN GÉNICA EN LAS CÉLULAS CANCEROSAS: IMPORTANCIA DE LOS CAMBIOS EPIGENÉTICOS

La estructura de la cromatina regula el orden jerárquico de la transcripción génica secuencial que gobierna la diferenciación y la homeostasia de los tejidos. La destrucción de remodelación de la cromatina lleva a una expresión aberrante de los genes y puede inducir la proliferación de células indiferenciadas, lo que culmina en el cáncer. Se define la *epigenética* como un conjunto de cambios que alteran el patrón de expresión génica y que persisten a través de por lo menos una división celular, pero que no están causados por cambios en el código del DNA. Los cambios epigenéticos incluyen alteraciones de la estructura de la cromatina reguladas por la metilación de residuos de citosina en los dinucleótidos de CpG, la modificación de histonas por acetilación o metilación y cambios en la estructura cromosómica de orden más superior **(fig. 80-4)**. Las regiones reguladoras transcripcionales de los genes activos a menudo contienen una alta frecuencia de dinucleótidos de CpG (llamados *islas de CpG*), que en circunstancias normales permanecen sin metilar. La expresión de estos genes está regulada por una vinculación transitoria con proteínas represoras o activadoras que regulan la activación transcripcional. Sin embargo, la hipermetilación de las regiones promotoras es un mecanismo común por el cual los loci supresores tumorales son silenciados epigenéticamente en las células cancerosas. En consecuencia, un alelo puede ser inactivado por muta-

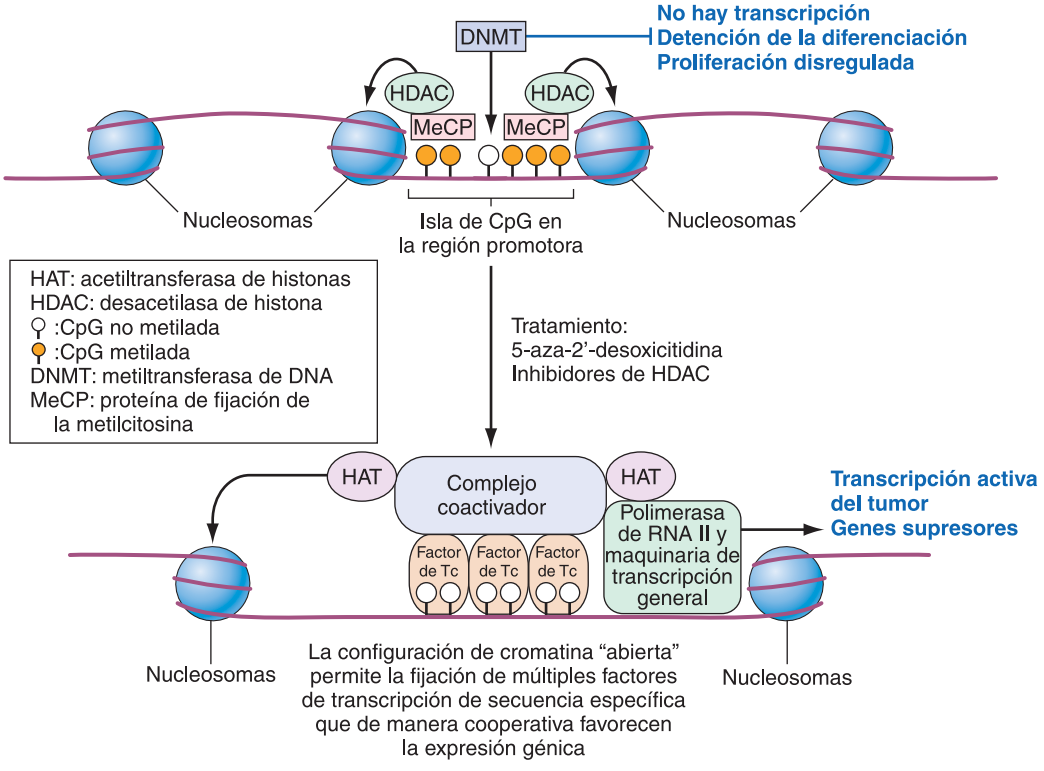

FIGURA 80-4. Regulación epigenética de la expresión génica en las células cancerosas. Los genes supresores tumorales suelen ser silenciados epigenéticamente en las células cancerosas. En el *grupo de arriba*, una isla de CpG dentro de las regiones promotoras e intensificadoras del gen ha sufrido metilación, dando como resultado el reclutamiento de proteínas de fijación de metilcitosina (*methyl-cytosine binding proteins*, MeCP) y los complejos con actividad de desacetilasa de histonas (HDAC). La cromatina presenta una configuración condensada, no permisiva, que inhibe la transcripción. Se están llevando a cabo estudios clínicos en los que se utiliza una combinación de fármacos desmetilantes como 5-aza-2'-desoxicitidina e inhibidores de HDAC, que en conjunto confieren una estructura permisiva abierta a la cromatina (*grupo de abajo*). Los factores de transcripción se unen a secuencias de DNA específicas en las regiones promotoras y a través de interacciones entre proteínas, reclutan complejos de coactivador que contienen actividad de acetiltransferasa de histonas (*histone acetyl transferase*, HAT). Esto favorece el inicio de la transcripción por la RNA-polimerasa II y los factores de transcripción generales relacionados. Comienza así la expresión del gen supresor tumoral, con cambios fenotípicos como la detención del crecimiento, la diferenciación o la apoptosis.

ción o deleción (como sucede en la pérdida de la heterocigosidad), en tanto que la expresión del otro alelo se silencia epigenéticamente. Se desconocen los mecanismos que actúan de manera específica sobre los oncogenes supresores en esta forma de silenciamiento génico.

La acetilación del extremo amino de las histonas nucleares H3 y H4 induce una configuración abierta de la cromatina que favorece el inicio de la transcripción. Las acetilasas de histonas son componentes de los complejos coactivadores que son reclutados en las regiones promotoras/ intensificadoras por factores de transcripción de secuencia específica durante la activación de los genes (fig. 80-4). Las desacetilasas de histonas ([*histone deacetylases*, HDAC]; por lo menos 17 codificadas en el genoma humano) son reclutadas hacia los genes por medio de represores de la transcripción y previenen el inicio de la transcripción génica. Los residuos de citosina metilados de las regiones promotoras llegan a asociarse a las proteínas fijadoras de metilcitosina que reclutan complejos proteínicos con actividad HDAC. Por tanto, el equilibrio entre la estructura de cromatina permisiva e inhibitoria en gran parte está determinado por la actividad de los factores de transcripción en la modulación del "código de histonas" y el estado de metilación de los elementos reguladores genéticos de los genes.

El modelo de transcripción génica es aberrante en todos los cánceres de seres humanos y en muchos casos las causas son acontecimientos epigenéticos. A diferencia de los eventos genéticos que alteran la estructura primaria del DNA (p. ej., deleciones), los cambios epigenéticos son potencialmente reversibles y al parecer sensibles a la intervención terapéutica. En muchos cánceres de seres humanos, incluidos el cáncer pancreático y el mieloma múltiple, el promotor de $p16^{Ink4a}$ es inactivado por metilación, lo que permite la actividad incontrolada de la CDK4/ciclina D y hace que el pRB deje de ser funcional. En las formas esporádicas de cáncer renal, mamario y colónico, los genes de von Hippel-Lindau (VHL) del cáncer de mama 1 *(breast cancer 1*, BRCA1) y la cinasa 11 de serina y treonina (*serine-threonine kinase 11*, STK11), respectivamente, son silenciados epigenéticamente. Otros genes que pueden ser objetivos específicos, son los que se encargan de generar el inhibidor de la CDK de $p15^{Ink4b}$, la glutatión-S-transferasa (que desintoxica las especies de oxígeno reactivas) y la molécula de la caderina E (importante para la formación de uniones entre las células epiteliales). El silenciamiento epigenético puede ocurrir en lesiones premalignas y afectar a genes que intervienen en la reparación del DNA, predisponiendo de esta manera a un daño genético adicional. Los ejemplos incluyen el MLH1 (homólogo de mut L [*mut L homologue*]) en el cáncer colónico no polipósico hereditario (*hereditary nonpolyposis colon cancer*, HNPCC), también llamado síndrome de Lynch, que es decisivo para la reparación de las bases desiguales que aparecen durante la síntesis de DNA y la metiltransferasa de 0^6-metilguanina-DNA, que retira los aductos de guanina alquilada del DNA y que a menudo está silenciada en los tumores colónicos, pulmonares y linfoides.

Muchas leucemias humanas se caracterizan por translocaciones cromosómicas que codifican la síntesis de proteínas de fusión nuevas con actividades enzimáticas que alteran la estructura de la cromatina. La proteína de fusión PML-RARα, generada por t(15;17) y observada en la mayor parte de los casos de leucemia promielocítica aguda (*acute promyelocytic leukemia*, APL), se une a promotores que contienen elementos de respuesta de ácido retinoico y recluta HDAC hacia estos promotores, inhibiendo eficazmente la expresión génica. Esto detiene la diferenciación en la etapa promielocítica y favorece la proliferación y la supervivencia de la célula tumoral. El tratamiento con dosis farmacológicas de ácido holotransretinoico (*all-trans retinoic acid*, ATRA), el ligando de RARα, produce la liberación de la actividad HDAC y el reclutamiento de coactivadores, lo que supera el bloque de diferenciación. Esta diferenciación inducida de las células de la leucemia promielocítica aguda ha mejorado en grado considerable el tratamiento de estos pacientes y ha constituido un paradigma terapéutico para la reversión de los cambios epigenéticos en el cáncer. Sin embargo, para otras proteínas de fusión relacionadas con la leucemia, como las proteínas de fusión AML-ETO y la MLL observadas en la leucemia mieloide aguda y en la ALL, no se conoce ningún ligando. Por tanto, se están realizando esfuerzos para definir la fase estructural de las interacciones entre las proteínas de fusión de la translocación y las proteínas de remodelación de la cromatina y para utilizar esta información en el diseño racional de moléculas pequeñas que destruyan las asociaciones interproteínicas específicas. Se están desarrollando fármacos que bloquean la actividad enzimática de HDAC. Diversas clases químicas de inhibidores de HDAC han mostrado actividad antitumoral en estudios clínicos contra el linfoma cutáneo de células T (como el vorinostat) y algunos tumores sólidos. Estos inhibidores pueden actuar selectivamente en células cancerosas por diversos mecanismos que incluyen la plusregulación (incremento) de receptores de muerte (DR4/5, FAS y sus ligandos) y $p21^{Cip1/Waf1}$ así como inhibición de los puntos de restricción del ciclo celular.

Se están llevando a cabo esfuerzos terapéuticos importantes para revertir la hipermetilación de las islas de CpG que caracteriza a muchos tumores sólidos. Los fármacos que inducen la desmetilación del DNA, como la 5-aza-2′-desoxicitidina, pueden llevar a la reexpresión de genes silenciados en las células cancerosas, con restablecimiento de su función. Sin embargo, la 5-aza-2′-desoxicitidina tiene una hidrosolubilidad limitada y es mielosupresora. Se están desarrollando otros inhibidores de las metiltransferasas del DNA. En estudios clínicos en curso se están combinando inhibidores de la metilación del DNA con inhibidores de la HDAC. La expectativa es que, al revertir los cambios epigenéticos concomitantes, los patrones de transcripción génica disregulados en las células cancerosas se revertirán por lo menos parcialmente.

Las vías de transducción de señales aberrantes activan a diversos factores de transcripción que promueven la proliferación y la supervivencia de la célula tumoral. Se trata principalmente de los transductores de señales y activadores de la transcripción (*signal transducer and activator of transcription*, STAT) 3 y STAT5, el NFκB, la catenina beta (un componente de la vía supresora tumoral de APC), el heterodímero de c-Jun y Fos, denominado AP1, y c-Myc. En la actualidad no se tiene capacidad para actuar específicamente sobre estos factores de transcripción desde el punto de vista terapéutico. Sin embargo, los métodos estructurales y moleculares permiten identificar moléculas pequeñas que inhibirían las interacciones interproteínicas que se requieren para la dimerización del factor de transcripción o la interacción con proteínas coactivadoras. Se ha desarrollado un inhibidor de molécula pequeña que bloquea la asociación de Myc con su pareja Max, inhibiendo con ello la transformación inducida por Myc. Muchos factores de transcripción son activados por medio de fosforilación, la cual puede prevenirse con inhibidores de la tirosincinasa o la cinasa de serina y treonina. El factor de transcripción NFκB es un heterodímero que consta de subunidades p65 y p50 que se asocian con un inhibidor, el IκB, en el citoplasma celular. En respuesta al factor de crecimiento o a la señalización de la citocina, una cinasa de múltiples subunidades denominada IKK (IκB-cinasa [*IκB-kinase*]) fosforila el IκB y dirige su degradación a través del sistema de la ubicuitina y proteasoma. El NFκB, libre de su inhibidor, se traduce en el núcleo y activa los genes específicos, muchos de los cuales favorecen la supervivencia de las células tumorales. Los nuevos medicamentos denominados *inhibidores del proteasoma* bloquean la proteólisis de IκB, evitando con ello la activación del NFκB. Por razones inexplicables, ésta es selectivamente tóxica para las células tumorales. Otros estudios han indicado que los efectos antitumorales de los inhibidores del proteosoma son más complicados y entrañan la inhibición de la degradación de múltiples proteínas celulares. Los inhibidores del proteosoma (bortezomib [Velcade]) han demostrado actividad muy importante en pacientes con mieloma múltiple, incluidas remisiones parciales y completas. Se están desarrollando también inhibidores de la IKK, con la esperanza de bloquear de manera más selectiva la degradación de IκB y de esta manera "encerrar" al NFκB en un complejo inhibitorio y volver a la célula cancerosa más sensible a los fármacos inductores de apoptosis.

Los receptores de estrógenos (*estrogen receptors*, ER) y los receptores a andrógenos, miembros de la familia de los receptores nucleares de hormonas esteroideas, son objeto de inhibición por medio de medicamentos que se utilizan para tratar los cánceres de mama y próstata, respectivamente. El tamoxifén, un agonista y antagonista parcial de la función del receptor de estrógeno, puede mediar en la regresión tumoral del cáncer de mama metastásico y prevenir la recurrencia de la enfermedad en condiciones coadyuvantes, salvando millares de vidas cada año. El tamoxifén se fija al receptor de estrógeno y modula su actividad transcripcional, inhibiendo la actividad en la mama pero favoreciendo la actividad en el hueso y el epitelio uterino. Se han desarrollado moduladores selectivos del receptor de estrógenos (*selective estrogen receptor modulators*, SERM) con la intención de lograr una mejor modulación de la actividad del receptor de estrógenos, es decir, una actividad antiestrogénica en la mama, el útero y el ovario, pero estrogénica en los tejidos óseo, cerebral y cardiovascular. Los inhibidores de la aromatasa que bloquean la conversión de andrógenos en el tejido mamario y en la grasa subcutánea han tenido mayor eficacia clínica en comparación con el tamoxifén y se utilizan a menudo como fármacos de primera línea en individuos que muestran positividad de ER (cap. 86).

APOPTOSIS

La homeostasia hística obliga a que haya un equilibrio entre la muerte de células viejas y diferenciadas terminalmente y su reposición por la proliferación de células madre comprometidas. El daño a los genes reguladores del crecimiento de células madre puede originar resultados catastróficos del hospedador, en su totalidad. Sin embargo, fenómenos génicos que originan activación de oncogenes o pérdida de los supresores tumorales, que previsiblemente originarían la proliferación celular no regulada, activan las vías de transducción de señales que bloquean la proliferación celular aberrante. Estas vías pueden culminar en

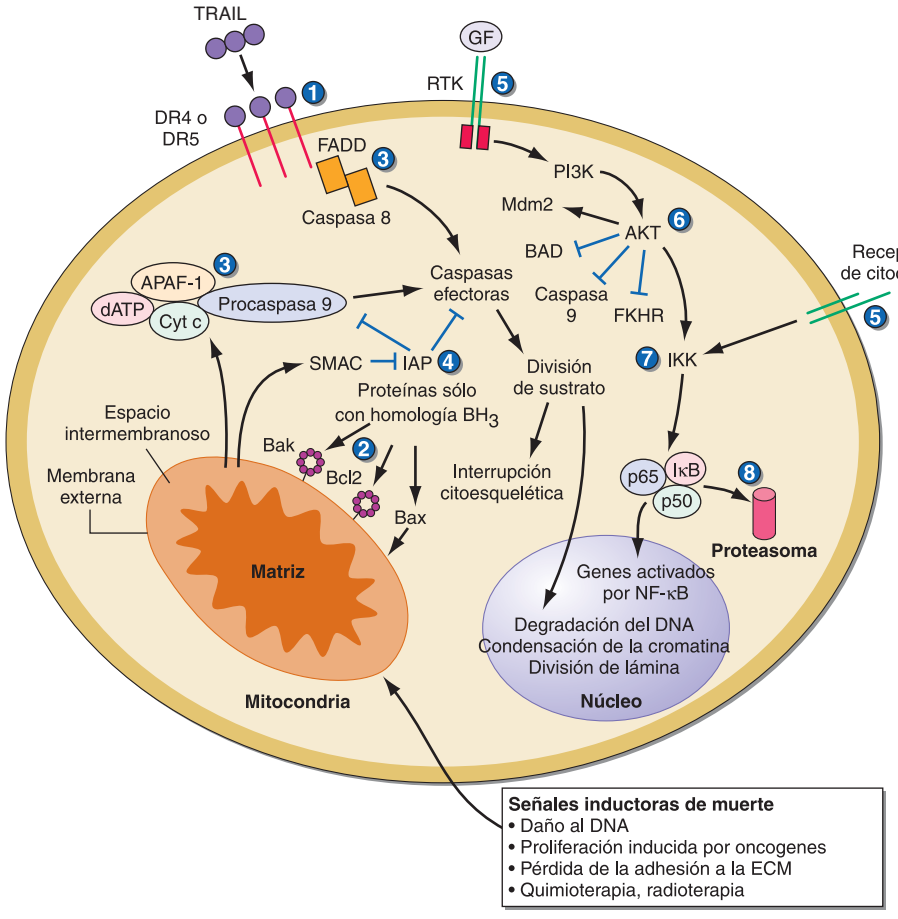

FIGURA 80-5. Estrategias terapéuticas para superar las vías de supervivencia aberrantes en las células cancerosas. ***1.*** La vía extrínseca de la apoptosis puede inducirse de manera selectiva en las células cancerosas por medio del TRAIL (el ligando de los receptores de muerte 4 y 5) y por medio de anticuerpos monoclonales agonistas. ***2.*** La inhibición de los miembros de la familia antiapoptótica Bcl-2 con oligonucleótidos antisentido o inhibidores de la bolsa de fijación de BH3 favorecerá la formación de poros inducidos por Bak o Bax en la membrana externa de las mitocondrias. ***3.*** El silenciamiento epigenético del APAF-1, la caspasa 8 y otras proteínas puede superarse utilizando fármacos de desmetilación e inhibidores de las desacetilasas de histonas. ***4.*** El inhibidor de las proteínas de apoptosis (IAP) bloquea la activación de las caspasas; los inhibidores de molécula pequeña de la función de las IAP (que mimetizan la acción de SMAC) reducirán el umbral de la apoptosis. ***5.*** Las vías de transducción de señales que se originan con la activación de los receptores formados por tirosincinasas receptoras (RTK) o los receptores a citocinas promueven la supervivencia de las células cancerosas por diversos mecanismos. La inhibición de la función del receptor con anticuerpos monoclonales, como trastuzumab o cetuximab, o la inhibición de la actividad de la tirosincinasa con inhibidores moleculares pequeños pueden inhibir la vía. ***6.*** La Akt-cinasa fosforila muchos reguladores de la apoptosis para promover la supervivencia celular; los inhibidores de la Akt pueden volver a las células tumorales más sensibles a las señales inductoras de apoptosis; sin embargo, la posibilidad de toxicidad para las células normales limita la utilidad terapéutica de estos fármacos. ***7*** y ***8.*** La activación del factor de transcripción NFκB (que consta de las subunidades p65 y p50) ocurre cuando su inhibidor, el IκB, es fosforilado por la IκB-cinasa (*IκB kinase, IKK*), con la posterior degradación del IκB por el proteasoma. La inhibición de la actividad de IKK deberá bloquear selectivamente la activación de los genes destinatarios del NFκB, muchos de los cuales favorecen la supervivencia celular. Los inhibidores de la función del proteasoma han sido aprobados por la FDA y han entrado en ensayos clínicos y es posible que funcionen en parte previniendo la destrucción del IκB, bloqueando así la localización nuclear del NFκB. Es poco probable que el NFκB sea el único objetivo para los inhibidores del proteasoma.

la muerte celular programada (*apoptosis*) o en detención irreversible del crecimiento (*senectud*). Al igual que hay un conjunto de señales intracelulares y extracelulares que inciden en la maquinaria nuclear del ciclo celular para regular la división de las células, estas señales también repercuten en la maquinaria enzimática nuclear que regula la muerte y la supervivencia de la célula.

La apoptosis es inducida por dos vías principales (fig. 80-5). La vía extrínseca es activada por el enlace de miembros de la superfamilia del receptor de factor de necrosis tumoral (*tumor necrosis factor*, TNF) como CD95 (Fas) y los receptores de muerte DR4 y DR5, por medio de sus receptores, ligando Fas o TRAIL, respectivamente (ligando que induce apoptosis vinculado con TNF [*TNF-related apoptosis-inducing ligand*]). Esto induce la asociación del FADD (dominio de muerte relacionado con Fas [*Fas-associated death domain*]) y la procaspasa 8 a los motivos de los dominios de muerte de los receptores. La caspasa 8 es activada por medio de proteólisis inducida por proximidad y luego desdobla y activa las caspasas efectoras 3 y 7, que después actúan específicamente sobre los constituyentes celulares (incluidos el DNA, las proteínas citoesqueléticas y diversas proteínas reguladoras), induciendo al aspecto morfológico característico de la apoptosis. La vía intrínseca de la apoptosis es iniciada por la liberación de citocromo C y SMAC (segundo activador mitocondrial de las caspasas [*second mitochondrial activator of caspases*]) desde el espacio intermembranoso mitocondrial por reacción a diversos estímulos nocivos, incluido el daño del DNA, la pérdida de adherencia a la matriz extracelular (*extracellular matrix*, ECM), la proliferación inducida por oncogenes y la privación de factores de crecimiento. Al liberarse en el citoplasma, el citocromo c se asocia al dATP, la procaspasa 9 y la proteína adaptadora APAF-1, lo que origina la activación secuencial de la caspasa 9 y las caspasas efectoras. El SMAC (segundo activador mitocondrial de la caspasa) se une y bloquea la función del inhibidor de las proteínas de apoptosis (*inhibitor of apoptosis proteins*, IAP), reguladores negativos de la activación de la caspasa.

La liberación de proteínas inductoras de apoptosis por las mitocondrias es regulada por miembros proapoptóticos y antiapoptóticos de la familia Bcl-2. Los miembros antiapoptóticos (p. ej., Bcl-2, Bcl-XL y Mcl-1) se vinculan con la membrana externa de las mitocondrias a través de sus extremos carboxi, exponiendo al citoplasma un bolsillo de fijación hidrófobo que consta de los dominios 1, 2 y 3 de homología de Bcl-2 (*Bcl-2 homology*, BH), que es de importancia decisiva para su actividad. Las perturbaciones de los procesos fisiológicos en compartimientos celulares específicos permite la activación de miembros de la familia proapoptótica solamente de BH3 (como Bad, Bim, Bid, Puma, Noxa y otros) que alteran la conformación de las proteínas Bax y Bak de la porción exterior de la membrana, que en estos casos se oligomeriza hasta formar poros en la membrana exterior mitocóndrica, lo cual culmina en la liberación de citocromo c. Si sólo las proteínas de homología BH3 son secuestradas por Bcl-2, Bcl-XL o Mcl-1, los poros no se forman y las proteínas inductoras de apoptosis no son liberadas por la mitocondria. Los niveles relativos de expresión de los miembros de la familia Bcl-2 antiapoptótica, en comparación con las concentraciones de proteínas de homología sólo BH3 proapoptóticas en la membrana mitocondrial, determinan el estado de activación de la vía intrínseca. Por tanto, la mitocondria deberá reconocerse no sólo como un orgánulo con funciones vitales en el metabolismo intermediario y en la fosforilación oxidativa, sino también como una estructura reguladora central del proceso apoptótico.

La evolución de las células tumorales hacia un fenotipo más maligno obliga a la adquisición de cambios genéticos que subvierten las vías de apoptosis y estimulan la supervivencia de las células neoplásicas y la resistencia a terapias antineoplásicas. Sin embargo, las células cancerosas, por sus alteraciones funcionales, pueden ser más vulnerables que las células normales a intervenciones terapéuticas destinadas a modificar las vías de apoptosis, de las cuales dependen extraordinariamente las células de cáncer. Por ejemplo, la sobrexpresión de Bcl-2 como resultado de la translocación t(14;18) contribuye al linfoma folicular. El incremento (plusregulación) de la expresión de Bcl-2 también se observa en cánceres de próstata, mama y pulmones y en el melanoma. La acción selectiva contra miembros de la familia Bcl-2 antiapoptótico se ha logrado por la identificación de algunos compuestos de bajo peso molecular que se unen a las depresiones hidrófobas de Bcl-2 o de Bcl-XL y bloquean su capacidad de asociarse con proteínas exclusivamente BH3 que inducen la muerte. Estos compuestos inhiben las actividades antiapoptóticas de Bcl-2 y Bcl-XL en concentraciones nanomolares y próximamente serán estudiados en humanos como fármacos únicos y después combinados con fármacos citotóxicos.

Los resultados de estudios preclínicos en que se valoró la actividad de algunos productos contra los receptores DR4 y 5 de muerte, han mostrado que TRAIL humano soluble y obtenido por bioingeniería (recombinante) o anticuerpos monoclonales humanizados con actividad agonista contra DR4 o 5, inducen apoptosis de células tumorales y dejan indemnes las células normales. Los mecanismos de esta selectividad pueden incluir la expresión de receptores señuelos o mayores concentraciones de inhibidores intracelulares (como FLIP, que compite con la caspasa 8, por FADD), por células normales, pero no en las neoplásicas. Se ha demostrado sinergia entre la apoptosis inducida por TRAIL y fármacos quimioterapéuticos. Por ejemplo, algunos cánceres de colon codifican la proteína Bax mutada como resultado de defectos en la reparación de desigualdades (*mismatch repair*, MMR) y son resistentes a TRAIL. Sin embargo, la plusregulación de Bak por quimioterapéuticos restaura la capacidad de TRAIL para activar la vía mitocóndrica de la apoptosis. En estudios en fase inicial en humanos, el uso de anticuerpos agonistas contra DR4 y 5 y recortadores de TRAIL recombinantes permitieron estabilizar el crecimiento y proliferación del tumor, en algunos casos en que hubo contracción de su volumen; sin embargo, no todos los estudios han demostrado que la actividad clínica guarde relación con la activación de vías extrínsecas de apoptosis.

Muchas de las vías de transducción de señales alteradas en el cáncer favorecen la supervivencia de la célula tumoral (fig. 80-5). Éstas incluyen la activación de la vía de la PI3K/Akt, los valores aumentados del factor de transcripción del NFκB en muchos cánceres y el silenciamiento epigenético de genes como los del APAF-1 y la caspasa 8. Cada una de estas vías sirve de objetivo a sustancias terapéuticas que, además de afectar a la proliferación de la célula cancerosa o a la expresión génica, se puede esperar que vuelvan a las células cancerosas más sensibles a la apoptosis, favoreciendo de esta manera la sinergia cuando se combinen con otros fármacos quimioterapéuticos.

Algunas células tumorales resisten la apoptosis inducida por fármacos por medio de la expresión de uno o más miembros de la familia de bombas de salida dependientes de ATP ABC, que sirven de reguladoras del fenotipo de resistencia a múltiples fármacos (*multidrug resistance*, MDR). El prototipo, la glucoproteína P (*P-glycoprotein*, PGP), abarca 12 veces la membrana plasmática y tiene dos sitios de fijación del ATP. Los fármacos hidrófobos (p. ej., las antraciclinas y los alcaloides de la vinca) son reconocidos por la PGP conforme entran en la célula y son bombeados hacia el exterior de ésta. En múltiples estudios clínicos no se ha logrado demostrar que se pueda superar la resistencia a fármacos utilizando inhibidores de la PGP. Sin embargo, los transportadores de ABC tienen especificidades de sustrato diferentes y la inhibición de un solo miembro de la familia puede no bastar para superar el fenotipo MDR. La selectividad más racional hacia transportadores específicos expresados por diferentes tipos tumorales puede hacer que aumente su eficacia.

METÁSTASIS: CUANTIFICACIÓN DEL RIESGO Y DESARROLLO DE ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS

Las tres características principales de la invasión de tejidos son la adhesión celular a la membrana basal, la proteólisis local de la membrana y el movimiento de la célula a través de la brecha abierta en la membrana y la ECM. Las células cancerosas que penetran en la circulación, en esta situación, deben repetir estas etapas en un sitio muy lejano, hallar un nicho apropiado en un tejido extraño e inducir la proliferación de vasos de neoformación. En la actualidad hay pocos fármacos que actúen específicamente sobre el proceso metastásico. Los inhibidores de la metaloproteinasa (véase más adelante en el presente capítulo "Angiogénesis tumoral") son un primer intento de inhibir la migración de las células tumorales hacia los vasos sanguíneos y linfáticos. El paso limitador de velocidad de las metástasis es la capacidad de las células tumorales para sobrevivir y expandirse en el microambiente nuevo del sitio metastásico, así como las múltiples interacciones entre hospedador y tumor que determinan el resultado final (fig. 80-6).

El fenotipo metastásico pudiera ser una característica de todas las células que constituyen el tumor primario; sin embargo, es posible que surjan variantes con capacidad metastásica, que dependan de fenómenos genéticos que caracterizan a la progresión del tumor (fig. 80-6). Se han identificado diversos genes candidatos a supresores de metástasis. La pérdida de la función de estos genes intensifica la aparición de metástasis y si bien no se sabe cuáles son los mecanismos moleculares en muchos casos, un punto común sería la mejoría de la capacidad de las células tumorales metastásicas para superar muchas de las señales de apoptosis con que se topan durante el proceso metastásico. La definición del perfil de la expresión génica se ha utilizado para estudiar el proceso metastásico con el objetivo de identificar características que son propias de tumores primarios, que muestran una gran propensión a enviar metástasis y así se contaría con una base más racional para utilizar quimioterapéuticos complementarios (coadyuvantes).

Las metástasis óseas son en extremo dolorosas, producen fracturas de los huesos que sostienen peso, pueden producir hipercalciemia y representan una causa importante de morbilidad para los pacientes con cáncer. Los osteoclastos y sus precursores derivados de la médula ósea expresan el receptor de superficie RANK (activador del receptor de NFκB [*receptor activator of* NFκB]), que se requiere para la diferenciación terminal y la activación de los osteoclastos. Los osteoblastos y otras células del estroma expresan el ligando RANK,

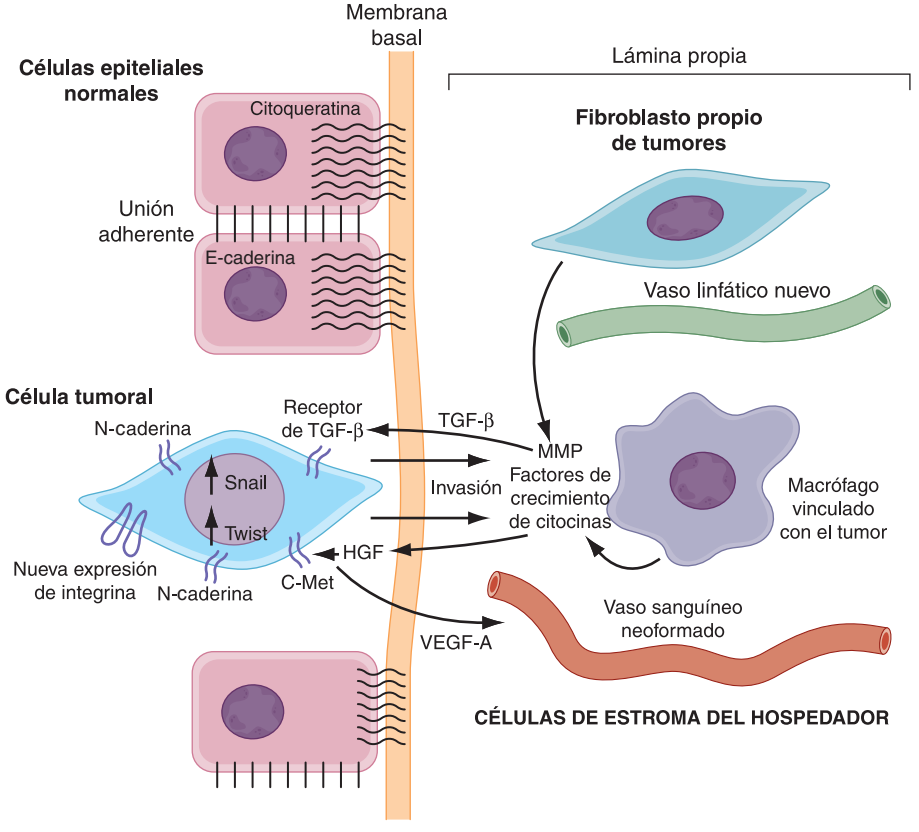

FIGURA 80-6. Vías de señalización de oncogenes activada durante la progresión tumoral y que estimulan la posibilidad de metástasis. La figura indica una célula cancerosa que ha experimentado la transición de epitelial a mesenquimatosa (*epithelial to mesenchymal transition*, EMT), influida por varias señales ambientales. Algunos componentes decisivos son las vías del factor activador del crecimiento beta (TGF-β) y las del factor de crecimiento de hepatocitos (*hepatocyte growth factor*, HGF)/c-Met, así como cambios en la expresión de moléculas de adherencia que median las interacciones de matrices intercelulares y celular-extracelular. Cambios importantes en la expresión génica son regulados por la familia Snail y Twist de represores transcriptivos (cuya expresión es inducida por las vías oncógenas), lo cual hace que disminuya la expresión de E-caderina, componente fundamental de las uniones adherentes entre una y otra células epiteliales. Ello, junto con la plusregulación (incremento de la cantidad) de N-caderina, el cambio en el perfil de expresión de integrinas (que median las asociaciones de matriz celular-extracelular que son importantes para la movilidad de la célula) y un cambio en la expresión del filamento intermedio, de la citoqueratina en vimentina, origina un cambio fenotípico en las células epiteliales adherentes y altamente organizadas, que se transforman en células móviles e invasoras con una morfología fibroblástica o mesenquimatosa. Al parecer, la EMT es una de las fases importantes que culminan en la aparición de metástasis en algunos cánceres de humanos. Las células del estroma del hospedador que incluyen fibroblastos y macrófagos vinculados con tumores, intervienen decisivamente en la modulación del comportamiento de células cancerosas, por medio de la secreción de factores de crecimiento y citocinas proangiógenas y metaloproteinasas de matriz que degradan la membrana basal. VEGF-A, -C y -D son producidas por células tumorales y células del estroma en reacción a la hipoxia o señales oncógenas e inducen la producción de vasos sanguíneos y conductos linfáticos nuevos a través de los cuales las células tumorales llegan en metástasis a los ganglios linfáticos o a los tejidos.

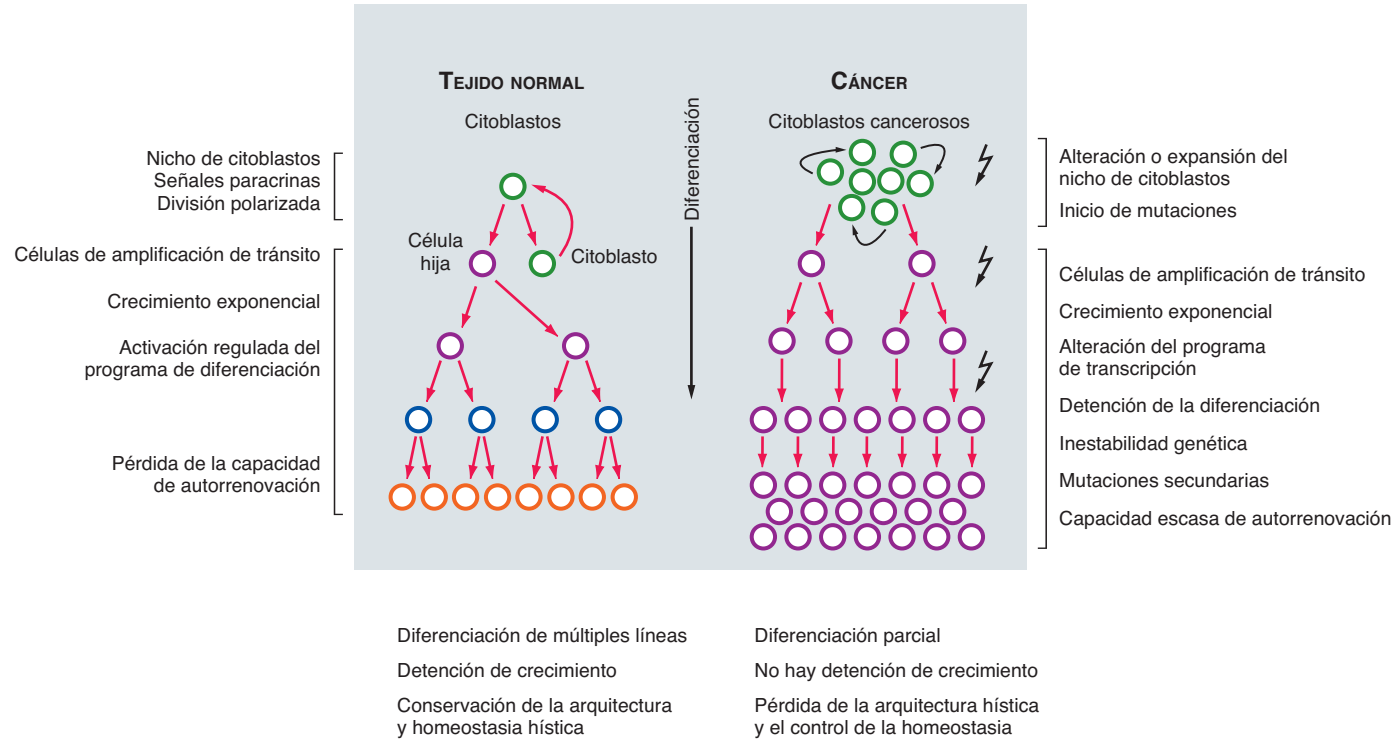

FIGURA 80-7. Los citoblastos cancerosos intervienen decisivamente en el desencadenamiento, progresión y resistencia a la terapia, de neoplasias malignas. En tejidos normales (***izquierda***) se conserva la homeostasia, gracias a la división asimétrica de citoblastos que permiten la aparición de una célula de descendencia que se diferenciará y otra célula que conservará el fondo común de citoblastos. Ello surge dentro de nichos muy específicos que son propios de cada tejido, como los que están en aposición íntima de los osteoblastos en la médula ósea o en la base de las criptas en el colon. En estos sitios, las señales paracrinas provenientes de células de estroma como los ligandos sónicos hedgehog o Notch, así como la plusregulación de la catenina beta y telomerasa, permiten conservar las características de los citoblastos, de autorrenovación ilimitada y al mismo tiempo evitan la diferenciación o la muerte celular. Esta situación surge en parte por plusregulación de Bmi-1, represor de transcripción y la inhibición de las vías de $p16^{Ink4a}$/Arf y p53. Las células hijas salen de los nichos citoblásticos y se incorporan a una fase de proliferación (conocida como *células de amplificación de tránsito*), dentro de un número especificado de divisiones, durante las cuales se activa un programa de desarrollo que al final originará células totalmente diferenciadas que han perdido su potencial proliferativo. La renovación celular es igual al óbito y se conserva la homeostasia. En este sistema jerárquico solamente los citoblastos viven largo tiempo. Datos recientes han permitido plantear la hipótesis de que los cánceres poseen citoblastos que integran una pequeña fracción de todas las células neoplásicas (0.001 a 1%). Estas células comparten algunas características con los citoblastos normales, incluido un fenotipo indiferenciado, un potencial ilimitado de autorrenovación, capacidad de diferenciarse moderadamente; sin embargo, por las mutaciones que se inician (indicadas por las *flechitas en forma de rayo*) dejan de ser reguladas por estímulos ambientales. El fondo común de citoblastos cancerosos se expande y la descendencia en proliferación rápida, a pesar de mutaciones adicionales, puede alcanzar propiedades citoblásticas, si bien gran parte de la población tiene escasa capacidad de proliferación. Los programas de diferenciación son disfuncionales por la reprogramación de la secuencia de transcripción génica por medio de vías de señales oncógenas. Dentro de la población cancerosa en amplificación de tránsito la inestabilidad genómica genera aneuploidia y heterogeneidad clonal al alcanzar las células el fenotipo maligno total, con capacidad metastásica. La hipótesis de citoblastos cancerosos ha motivado que se piense que las terapias antineoplásicas actuales pudieran ser eficaces para destruir la mayor parte de las células tumorales, pero no los citoblastos neoplásicos, lo que permite que se repita la proliferación en tumores que se manifiesta por recidiva de los mismos o progresión de la enfermedad. Están en marcha investigaciones para identificar las características moleculares peculiares de los citoblastos cancerosos que pudieran culminar en el ataque directo de ellos por parte de nuevos fármacos terapéuticos.

que es una citocina tanto unida a la membrana como soluble. La osteoprotegerina (OPG), un receptor soluble del ligando RANK producido por las células del estroma, hace las veces de receptor señuelo para inhibir la activación del RANK. El equilibrio relativo entre el ligando RANK y la OPG determina el estado de activación del RANK en los osteoclastos. Muchos tumores aumentan la actividad osteoclástica por la secreción de sustancias como la hormona paratiroidea (*parathyroid hormone*, PTH), el péptido relacionado con la PTH, la interleucina (IL) 1 o la Mip1, que perturban el equilibrio homeostático de la remodelación ósea al aumentar la señalización del RANK. Un ejemplo es el mieloma múltiple, en el que las interacciones de la célula tumoral con la célula del estroma activan los osteoclastos e inhiben los osteoblastos, lo que conduce al desarrollo de múltiples lesiones líticas. La inhibición del ligando RANK por medio de la administración intravenosa de OPG recombinante o el dominio extracelular del RANK ligado a un receptor Fc de inmunoglobulina (RANK-Fc) puede prevenir la destrucción ósea adicional. Los bisfosfonatos también son inhibidores eficaces de la función osteoclástica y se utilizan para tratar a pacientes con cáncer y metástasis en huesos.

CONCEPTOS NUEVOS EN LA EVOLUCIÓN DE LA TERAPÉUTICA ANTINEOPLÁSICA

CITOBLASTOS (CÉLULAS MADRE) EN EL CÁNCER

Se ha sabido desde hace mucho que sólo una pequeña proporción de las células dentro de un tumor pueden iniciar colonias *in vitro* o de formar tumores con gran eficiencia si se inyectan en ratones NOD/SCID inmunodeficientes. Las investigaciones actuales señalan que las leucemias mieloides aguda y crónica de humanos (AML y CML) tienen una pequeña población de células (<1%) que poseen propiedades de los citoblastos, como sería la autorrenovación ilimitada y la capacidad de originar leucemia si son trasplantadas en forma seriada a ratones. Estas células poseen un fenotipo indiferenciado ($Thy1^{-}CD34^{+}CD38-$ y no poseen otros marcadores de diferenciación) y se asemejan a los citoblastos normales en muchas formas, pero ya no están bajo control homeostático (fig. 80-7). Los tumores sólidos también pueden incluir una población de citoblastos y los citoblastos cancerosos, a semejanza de sus correspondientes normales, tienen una capacidad de proliferación ilimitada y como dato paradójico, cursan por el ciclo celular con gran lentitud; el crecimiento y proliferación neoplásicos se producen en gran medida por expansión del fondo común de citoblastos, que es la proliferación no regulada de la población que amplifica el tránsito y la ineficacia de las vías de apoptosis (fig. 80-7). La lentitud en su paso por el ciclo, además de los elevados niveles de expresión de miembros de la familia antiapoptótica Bcl-2 y las bombas de salida de fármacos de la familia de MDR, hacen que los citoblastos cancerosos sean menos vulnerables a los antineoplásicos o a la radioterapia. Implícita en la hipótesis de citoblastos cancerosos, está la idea de que es imposible curar muchos cánceres de humanos por el hecho de que los fármacos actuales no destruyen los citoblastos. Si fuera factible identificar y aislar a los citoblastos cancerosos, quizá se podrían diferenciar y modificar selectivamente las vías de señales aberrantes que los diferencian de los citoblastos hísticos normales. Los oncólogos esperan la obtención de una nueva clase de fármacos que ataquen de manera directa las células que estimulan la proliferación y el crecimiento tumorales.

"ADICCIÓN" DE ONCOGENES Y MORTALIDAD DE SÍNTESIS

Los conceptos de adicción de oncogenes y mortalidad de síntesis, han acelerado la obtención de nuevos fármacos con selectividad por vías de oncogenes y oncosupresoras. Como expusimos en párrafos anteriores y bosquejamos en la figura 80-3, las células cancerosas se vuelven fisiológicamente dependientes de vías de señales que contienen oncogenes activados; ello pudiera modificar la proliferación (p. ej., Ras mutadas, BRAF, superexpresión de Myc o activadas [tirosincinasa]), supervivencia (sobrexpresión de Bcl-2 o NFκB), metabolismo celular (como surge cuando intensifican HIF-1α y Akt su dependencia de la glucólisis) y probablemente la angiogénesis (producción de VEGF, como en el caso del cáncer de células renales). En estas situaciones, la inhibición dirigida de la vía pudiera ocasionar la destrucción específica de las células cancerosas. Sin embargo, ha sido mucho más difícil dirigirse a defectos en los genes oncosupresores porque el objetivo de la mutación a menudo ha sido eliminado. Sin embargo, la identificación de genes que tienen una relación letal en la síntesis con las vías oncosupresoras, pudiera permitir la acción prefijada de proteínas que necesitan exclusivamente las células tumorales (fig. 80-3, conjunto *B*). Se han identificado ejemplos de lo anterior. Por ejemplo, la proteína oncosupresora de von Hippel-Landau es inactivada en 60% de los cánceres de células renales y ello ha ocasionado sobrexpresión de HIF-1α y la activación ulterior de genes corriente abajo que estimulan la angiogénesis, la proliferación, la supervivencia y el metabolismo alterado de la glucosa. El mRNA de HIF-1α tiene una terminación 5′ compleja que necesita de modo indirecto de la actividad de mTOR (por medio de activación de p70S6K e inhibición de 4E-BP) para la traducción proteínica eficiente. Los inhibidores de mTOR bloquean la traducción de HIF-1α y poseen notable actividad clínica en el cáncer de células renales. En este caso, mTOR muestra mortalidad en la síntesis, para la pérdida de VHL (fig. 80-3) y su inhibición origina la destrucción selectiva de células cancerosas. Desde el punto de vista teórico aporta un marco conceptual para la práctica de tamizaje genético que identifique otras combinaciones letales de síntesis en que participan genes oncosupresores conocidos y la obtención de nuevos fármacos terapéuticos con acción selectiva por vías dependientes.

En resumen, el mayor número de conocimientos de las anormalidades genéticas y moleculares en células neoplásicas y sus correlaciones fenotípicas ha permitido la creación y la aprobación por parte de la FDA de diversos fármacos citoselectivos para el tratamiento del cáncer (cuadro 80-2). La lista seguramente se ampliará para incluir inhibidores de vías que en la actualidad están en investigación y que terminarán por ser descubiertas y así se contará con nuevos productos terapéuticos con mayor eficacia y menores efectos tóxicos.

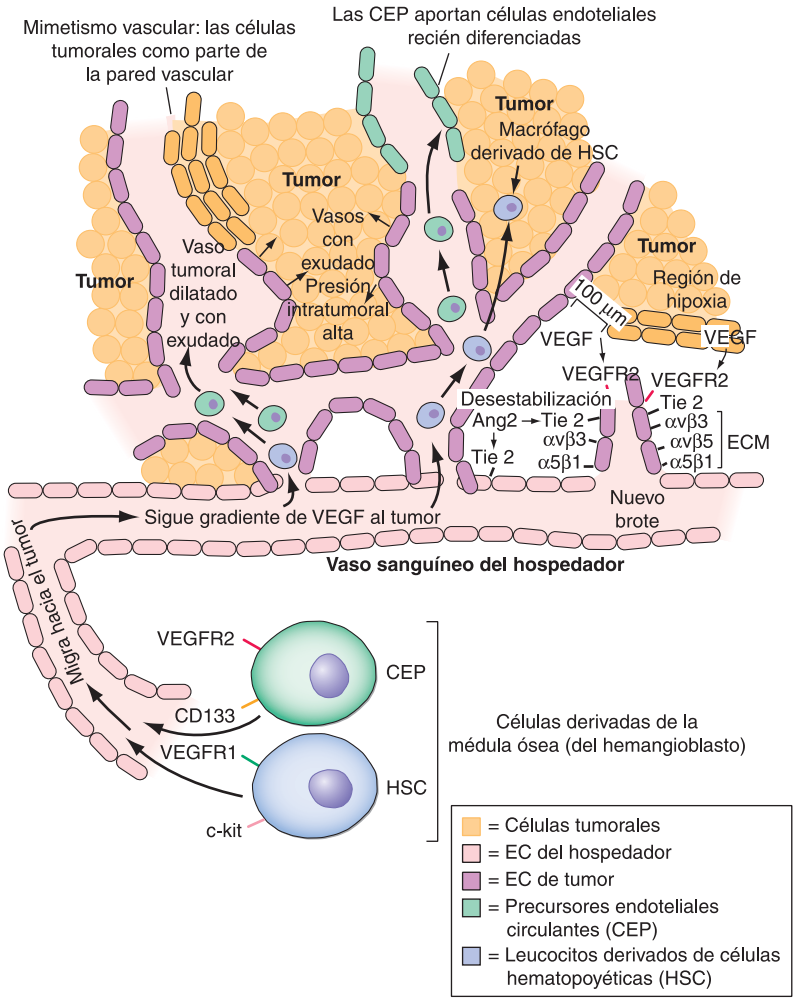

FIGURA 80-8. La angiogénesis tumoral es un proceso complejo en el que participan muchos tipos diferentes de células que deben proliferar, migrar, invadir y diferenciarse en respuesta a las señales del microambiente tumoral. Las células endoteliales (EC) forman brotes a partir de los vasos del hospedador en respuesta a VEGF, bFGF, Ang2 y otros estímulos coangiógenos. La formación de brotes es estimulada por VEGF/VEGFR2, Ang2/Tie-2 y las interacciones entre integrinas y la matriz extracelular (ECM). Los precursores endoteliales circulantes (CEP) derivados de la médula ósea migran hacia el tumor por reacción al VEGF y se diferencian en EC, mientras que las células madres hematopoyéticas se diferencian en leucocitos, incluidos los macrófagos relacionados con el tumor, que secretan factores de crecimiento angiógeno y producen MMP que remodelan la matriz extracelular y liberan los factores de crecimiento unidos a ella. Las células tumorales por sí mismas pueden formar parte directamente de los conductos vasculares dentro de los tumores. El patrón de formación vascular es fortuito; los vasos aparecen tortuosos y dilatados, exudan líquido y se ramifican al azar. Esto da por resultado un flujo sanguíneo irregular dentro del tumor, con zonas de acidosis e hipoxia (que estimula la liberación de factores angiógenos) y altas presiones intratumorales que inhiben la llegada de fármacos al sitio.

ANGIOGÉNESIS TUMORAL

El crecimiento de los tumores primarios y metastásicos a un tamaño de más de algunos milímetros requiere el reclutamiento de vasos sanguíneos circunvecinos y células del endotelio vascular que respondan a sus necesidades metabólicas. El límite de difusión del oxígeno en los tejidos es cercano a 100 µm. Un elemento decisivo en el crecimiento de los tumores primarios y la formación de sitios metastásicos es la activación angiogénica: la capacidad del tumor de favorecer la formación de nuevos capilares a partir de los vasos preexistentes del hospedador. La activación angiogénica es una fase del desarrollo tumoral en la que el equilibrio dinámico entre los factores proangiógenos y antiangiógenos se inclinan a favor de la formación de vasos por los efectos del tumor sobre su medio inmediato. Los estímulos de la angiogénesis tumoral son la hipoxia, la inflamación y las lesiones genéticas de los oncogenes o los supresores tumorales que alteran la expresión génica de la célula tumoral. La angiogénesis consta de varios pasos que incluyen la estimulación de células endoteliales (*endothelial cells*, EC) por factores de crecimiento, la degradación de la matriz extracelular por proteasas, la proliferación de células endoteliales y la migración hacia el tumor, así como la formación final de nuevos conductos capilares.

Los vasos sanguíneos tumorales no son normales; tienen una estructura y un flujo sanguíneo caóticos. Debido a un desequilibrio de los reguladores angiógenos, como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y las angiopoyetinas (véase más adelante en el presente capítulo), los vasos tumorales son tortuosos y dilatados y presentan un diámetro irregular, ramificación excesiva y fístulas. El flujo sanguíneo tumoral es variable, con zonas de hipoxia y acidosis que llevan a la selección de variantes que son resistentes a la apoptosis inducida por la hipoxia (a menudo debido a la pérdida de la expresión de p53). Las paredes de los vasos tumorales tienen múltiples orificios, uniones interendoteliales ensanchadas y una membrana basal discontinua o ausente; esto contribuye a la gran permeabilidad de estos vasos y junto con la falta de linfáticos intratumorales funcionales, produce hipertensión intersticial dentro del tumor (lo cual también interfiere con la llegada de fármacos al tumor; figs. 80-8, 80-9 y 80-10). Los vasos sanguíneos tumorales carecen de las células perivasculares, como pericitos y células de músculo liso, que normalmente regulan el control vasoactivo en respuesta a las necesidades metabólicas de los tejidos.

A diferencia de los vasos sanguíneos normales, el endotelio vascular de los vasos tumorales no es una capa homogénea de células endoteliales, sino que a menudo consiste en un mosaico de células endoteliales y células tumorales; al concepto de los conductos vasculares derivados de las células cancerosas, que pueden estar revestidos de ECM (matriz extracelular) secretada por las células tumorales, se denomina *mimetismo vascular*. No está claro si las células tumorales realmente forman los elementos estructurales de los conductos vasculares o si se trata de células tumorales en tránsito hacia el interior o el exterior del vaso. Sin embargo, lo primero se ve respaldado por la evidencia de que, en algunos cánceres colónicos humanos, las células tumorales pue-

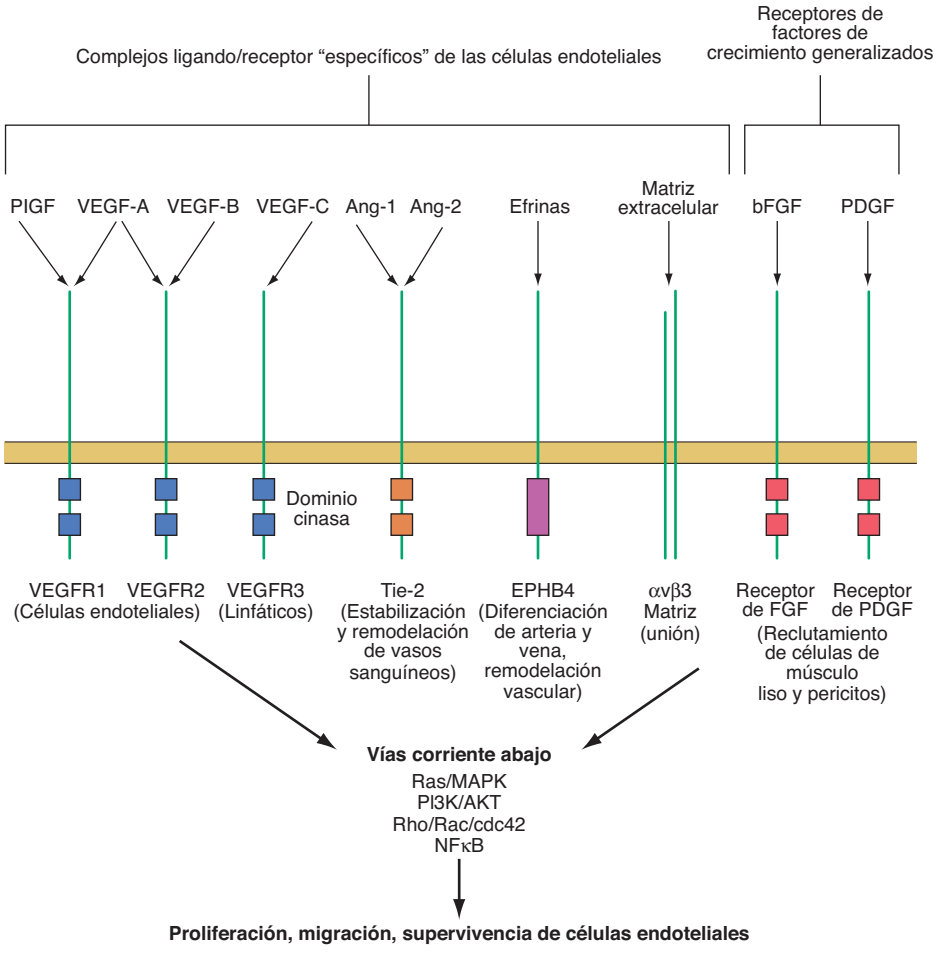

FIGURA 80-9. Moléculas decisivas como determinantes de la biología de la célula endotelial. El endotelio angiógeno expresa diversos receptores que no se encuentran en el endotelio en reposo. Éstos incluyen tirosincinasas receptoras (RTK) e integrinas que se unen a la matriz extracelular y median en la adhesión de las células endoteliales, la migración y la invasión. Las células endoteliales (EC) también expresan RTK (es decir, receptores de FGF y PDGF) que se encuentran en muchos otros tipos de células. Las funciones críticas reguladas por las RTK activadas son la proliferación, la migración y la mayor supervivencia de las células endoteliales, así como la regulación del reclutamiento de células perivasculares y precursores endoteliales circulantes y células madres hematopoyéticas hacia el tumor. La señalización intracelular a través de las RTK específicas de la célula endotelial utiliza vías moleculares que pueden ser destinatarios para tratamientos antiangiogénicos en el futuro.

den constituir hasta 15% de las paredes vasculares. Es poco probable que las células endoteliales de los vasos sanguíneos angiogénicos sean quiescentes como las encontradas en los vasos adultos, donde sólo 0.01% de las células endoteliales se encuentran en división. Durante la angiogénesis tumoral, estas células muestran un alto grado de proliferación y expresan diversas proteínas de membrana plasmática que son características del endotelio activado, como los receptores del factor de crecimiento y las moléculas de adhesión como las integrinas.

MECANISMOS DE LA FORMACIÓN DE VASOS TUMORALES

Los tumores utilizan diversos mecanismos para aumentar su vascularización y en cada caso trastornan los procesos angiogénicos normales para adecuarse a este propósito (fig. 80-8). Las células tumorales primarias o metastásicas a veces se originan cerca de los vasos sanguíneos del hospedador y crecen alrededor de ellos, parasitando los nutrientes al compartir la irrigación sanguínea local. Sin embargo, la mayor parte de los vasos sanguíneos se originan por medio del proceso del *brote*, en el que los tumores secretan moléculas angiogénicas tróficas, de las que la más potente es el VEGF, que inducen la proliferación y migración de las células endoteliales del hospedador hacia el tumor. La formación de brotes en la angiogénesis normal y patógena está regulada por tres familias de RTK transmembranosas que se expresan en las células endoteliales y sus ligandos (VEGF, angiopoyetinas, efrinas; fig. 80-9), que son producidos por las células tumorales, las células inflamatorias o las células del estroma en el microambiente del tumor.

Cuando se originan células tumorales en una zona avascular o forman metástasis en ella, crecen hasta alcanzar un tamaño limitado por la hipoxia y la privación de nutrientes. La hipoxia, un regulador decisivo de la angiogénesis tumoral, produce la inducción transcripcional del gen que codifica el VEGF por medio de un proceso que entraña estabilizar el HIF-1α, un factor de transcripción. En condiciones normales de oxígeno, las concentraciones de HIF-1α de la célula endotelial se mantienen en valores bajos por destrucción mediada por el proteasoma y regulada por una ligasa de la ubicuitina E3 codificada por el locus supresor tumoral de VHL. Sin embargo, en condiciones hipóxicas, la proteína HIF-1α no se hidroxila y no tiene lugar su asociación a VHL; por tanto, aumentan la concentración de HIF-1 y se induce a la formación de genes destinatarios como los del VEGF, la sintasa de óxido nítrico (*nitric oxide synthetase*, NOS) y la Ang2. La pérdida de los genes *VHL*, como ocurre en los carcinomas de células renales familiares esporádicos, también produce la estabilización del HIF-1α y la inducción del VEGF. La mayor parte de los tumores tienen regiones hipóxicas debido a un flujo sanguíneo deficiente y las células tumorales en estas zonas se tiñen positivamente para la expresión de HIF-1α; en los cánceres renales con deleción de *VHL*, todas las células tumorales expresan altas concentraciones de HIF-1α y la angiogénesis inducida por VEGF lleva a una alta densidad microvascular (de ahí el término *hipernefroma*).

El VEGF y sus receptores son necesarios para la vasculogénesis (la formación *de novo* de vasos sanguíneos a partir de células endoteliales en diferenciación, como ocurre durante el desarrollo embrionario) y la angiogénesis bajo procesos normales (cicatrización de heridas, formación del cuerpo lúteo) y patológicas (angiogénesis tumoral, trastornos inflamatorios como la artritis reumatoide). El VEGF-A es una glucoproteína fijadora de heparina que tiene por lo menos cuatro isozimas (variantes de empalme) que regulan la formación de vasos sanguíneos al unirse a las RTK VEGFR1 y VEGFR2, que se expresan en todas las células endoteliales al igual que en un subgrupo de células hematopoyéticas (fig. 80-8). El VEGFR2 regula la proliferación, migración y supervivencia de la célula endotelial, en tanto que el VEGFR1 puede actuar como antagonista de R1 en las células endoteliales, aunque probablemente también sea importante para la diferenciación angioblástica durante la embriogénesis. Los vasos tumorales parecen depender más que las EC normales de la señalización de los VEGFR para su crecimiento y supervivencia. Si bien la señalización del VEGF es un inductor crítico de la angiogénesis, se trata de un proceso complejo regulado por vías de señalización adicionales (fig. 80-9). La angiopoyetina Ang1, producida por las células del estroma, se une a la RTK de la célula endotelial Tie-2 y promueve la interacción de las células endoteliales con la matriz extracelular y las células perivasculares, como los pericitos y las células de músculo liso, para formar vasos apretados que no exuden. El PDGF y el factor básico de crecimiento de los fibroblastos (*basic fibroblast growth factor*, bFGF) ayudan a reclutar estas células perivasculares. Se requiere Ang1 para mantener la quiescencia y la estabilidad de los vasos sanguíneos maduros y prevenir la permeabilidad vascular normalmente inducida por el VEGF y las citocinas inflamatorias.

Para que el VEGF derivado de la célula tumoral inicie la formación de brotes en los vasos del hospedador, debe perturbarse la estabilidad conferida por la vía de la Ang1/Tie2; esto ocurre por la secreción de Ang2 por las células endoteliales que están experimentando una remodelación activa. La Ang2 se une a la Tie2 y es un inhibidor competitivo de la acción de Ang1: bajo la influencia de la Ang2, los vasos sanguíneos preexistentes se vuelven más reactivos a las señales de remodelación, con menos adherencia de las células endoteliales al estroma y a las células perivasculares cercanas y más reactividad al VEGF. Por tanto, se necesita Ang2 en las primeras etapas de la angiogénesis tumoral para la desestabilización de la vasculatura, al volver a las células endoteliales del hospedador más sensibles a las señales angiogénicas. Puesto que las células endoteliales del tumor son bloqueadas por Ang2, no hay estabilización por la interacción de Ang1/Tie2 y los vasos sanguíneos tumorales exudan y sangran, siendo insuficiente la unión entre sus células endoteliales y el estroma subyacente. Las células endoteliales tumorales que forman brotes expresan altas concentraciones de la proteína transmembranosa efrina-B2 y su receptor, la

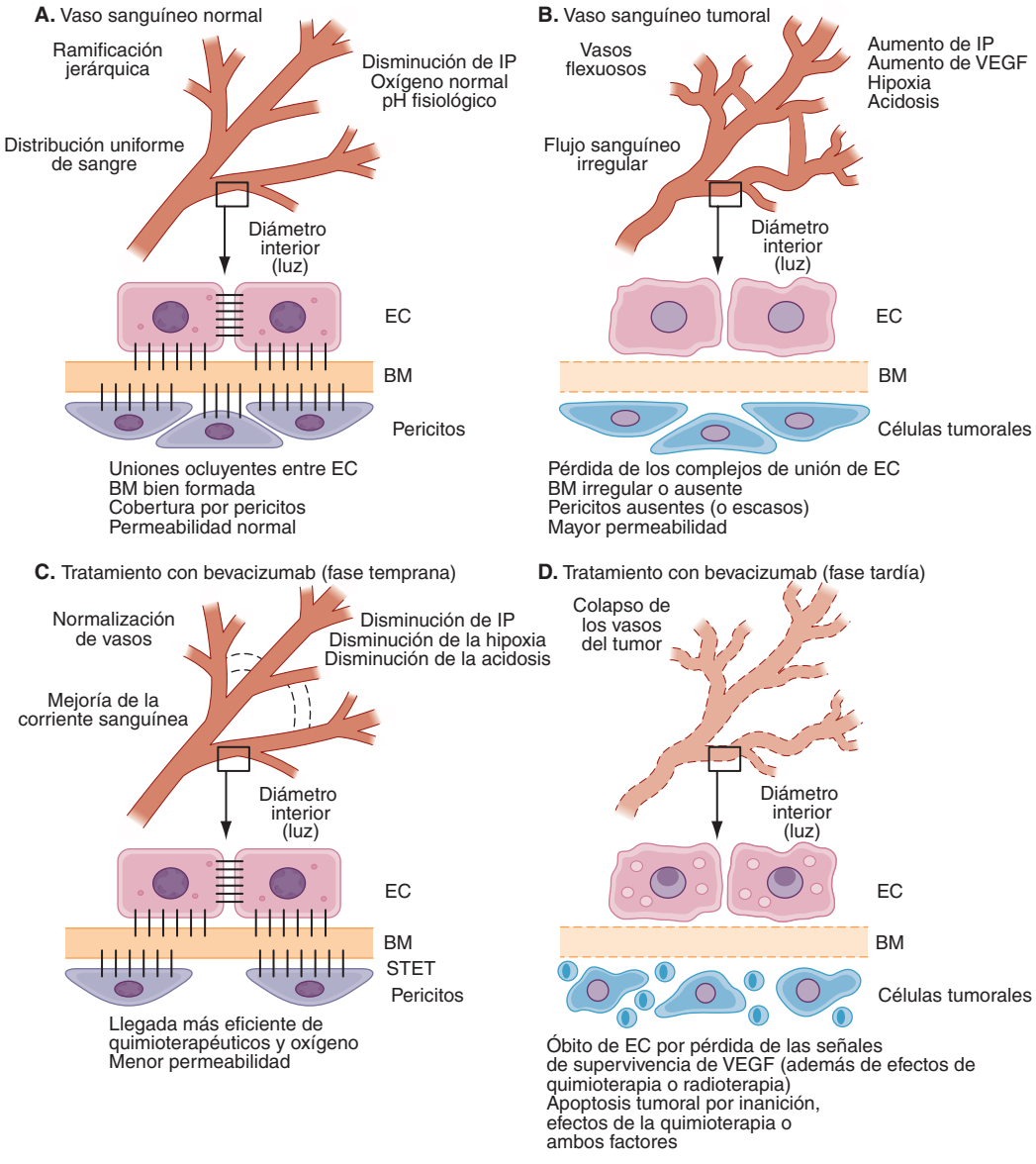

FIGURA 80-10. Normalización de los vasos en la neoplasia por inhibición de las señales de VEGF. *A.* Los vasos sanguíneos en tejidos normales tienen un perfil regular en su ramificación, en la cual se lleva sangre a tejidos en una forma que es eficiente en cuanto a espacio y tiempo, para cubrir las necesidades metabólicas de estos tejidos (porción superior). A nivel microscópico se conservan entre las células endoteliales las uniones herméticas (EC), que muestran adherencia a una membrana basal (*basement membrane*, BM) gruesa y de distribución uniforme. Los pericitos forman una capa envolvente que aporta señales tróficas a las EC y conserva el tono adecuado de los vasos. La permeabilidad vascular es regulada, es poca la presión del líquido intersticial y la tensión de oxígeno y sus pH son fisiológicos. ***B.*** Los tumores poseen vasos anormales con ramificaciones flexuosas y dilatadas, ramas irregulares de interconexión que originan la desigualdad del flujo sanguíneo con zonas de hipoxia y acidosis. Este entorno difícil genera selectivamente problemas genéticos que originan variantes tumorales resistentes, como sería las que han perdido p53. Los valores altos de VEGF (secretado por células tumorales) anulan la comunicación de las uniones de nexo, las ocluyentes entre EC, por medio de la fosforilación de proteínas regulada por src, como conexina 43, zónula ocludens 1, VE-caderina y cateninas alfa y beta o ambas. Los vasos de la neoplasia poseen BM irregular y fina y son escasos o no se detectan pericitos. En conjunto, estas anormalidades moleculares hacen que los vasos sean permeables a macromoléculas del suero y ello permite que haya una elevada presión intersticial en el tumor, que impide la llegada de fármacos a las células neoplásicas; esta situación se empeora por la unión y activación de plaquetas en sitios de BM expuesta, que libera VEGF almacenada y forma coágulos en los vasos muy finos y así crea mayor anormalidad en el flujo de sangre y con ello regiones de hipoxia. ***C.*** En modelos experimentales, la administración de bevacizumab o anticuerpos bloqueadores contra VEGFR2 origina cambios en los vasos de la neoplasia, situación que ha sido llamada *normalización de vasos*. En la primera semana de tratamiento los vasos anormales son eliminados o seccionados (*líneas de guiones*) y queda una distribución de ramificación más normal. La EC recupera parcialmente propiedades como las uniones intercelulares, la adherencia a una BM más normal y la cubierta o protección de pericitos. Estos cambios hacen que disminuya la permeabilidad vascular y la presión intersticial y aumente transitoriamente la corriente de sangre al interior del tumor. Hay que destacar que en los modelos murinos, este periodo de normalización dura sólo cinco a seis días. ***D.*** Después de que continúa la terapia contra VEGF/VEGFR (combinada con quimioterapia o radioterapia), mueren las EC, de tal forma que hay muerte de células tumorales (por efectos directos del quimioterapéutico o por falta de sangre).

RTK EPH, cuya señalización parece operar con las angiopoyetinas al remodelarse los vasos. Durante la embriogénesis, los receptores EPH se expresan en el endotelio de los vasos venosos primordiales, en tanto que el ligando transmembranoso efrina-B2 es expresado por las células de las arterias primordiales; esta expresión recíproca puede regular la diferenciación y la distribución de la vasculatura.

Diversas moléculas del hospedador expresadas de manera ubicua desempeñan papeles decisivos en la angiogénesis normal y patológica. Las citocinas proangiógenas, las quimiocinas y los factores de crecimiento secretados por las células del estroma o las células inflamatorias contribuyen de manera importante a la neovascularización, como es el caso del bFGF, del factor de crecimiento transformador alfa (*transforming growth factor-alpha*, TGF-α), del TNF-α y de la IL-8. A diferencia del endotelio normal, el endotelio angiogénico sobrexpresa algunos miembros de la familia de integrinas formada por las proteínas fijadoras de la matriz extracelular, que median en la adherencia de las células endoteliales, la migración y la supervivencia. Específicamente, la expresión de las integrinas $\alpha_v\beta_3$, $\alpha_v\beta_5$ y $\alpha_5\beta_1$ media en la formación de brotes y en la migración de las células endoteliales y se requiere para la angiogénesis inducida por VEGF y bFGF, los cuales, a su vez, pueden regular al alza la expresión de integrinas en la célula endotelial. La integrina $\alpha_v\beta_3$ se une físicamente, tiene relación con VEGFR2 en la membrana plasmática y promueve la transducción de señales desde cada receptor para promover la proliferación de células endoteliales (por las vías de la cinasa de adhesión focal, de la src, de la PI3K y otras) y la supervivencia (por inhibición de p53 y aumento de la expresión de Bc1-2 en relación con Bax). Además, la $\alpha_v\beta_3$ forma complejos en la superficie celular con las metaloproteinasas de la matriz (*matrix metalloproteinases*, MMP), proteasas que requieren cinc y que desdoblan las proteínas de la matriz extracelular, lo que lleva a una mayor migración de las células endoteliales y a la liberación de factores de crecimiento fijadores de heparina, como el VEGF y el bFGF. Las moléculas de adhesión de la célula endotelial pueden regularse al alza (es decir, por el VEGF o el TNF-α) o a la baja (por el TGF-α); esto, junto con el flujo sanguíneo caótico, explica la deficiente interacción que se produce entre los leucocitos y el endotelio en los vasos sanguíneos tumorales y ayuda a las células tumorales a evitar la vigilancia inmunitaria.

Ciertas células que derivan de los progenitores hematopoyéticos de la médula ósea del hospedador contribuyen a la angiogénesis tumoral en un proceso vinculado con la secreción de VEGF y de PlGF (factor de crecimiento derivado de la placenta [*placenta-derived growth factor*]) por las células tumorales y su estroma circundante. El VEGF promueve la movilización y el reclutamiento de precursores de células endoteliales circulantes (*circulating endothelial cell precursors*, CEP) y células madre hematopoyéticas (*hematopoietic stem cells*, HSC) hacia los tumores, donde se encuentran simultáneamente y parecen cooperar en la formación de nuevos vasos. Los CEP expresan VEGFR2, en tanto que las HSC expresan VEGFR1, un receptor, o VEGF y PlGF. Tanto los CEP como las HSC derivan de un precursor común, el hemangioblasto. Se piensa que los precursores de células endoteliales se diferencian en células endoteliales, mientras que la participación de las células derivadas de

CUADRO 80-3 ESTUDIOS ALEATORIZADOS DE FASE III EN HUMANOS EN QUE SE DEMUESTRA LA EFICACIA DEL BEVACIZUMAB EN COMBINACIÓN CON QUIMIOTERAPÉUTICOS PARA TRATAR CÁNCER EN FASE AVANZADA

Tipo de tumor	Estadio de la enfermedad	Tratamiento previo	Número de pacientes	Régimen de quimioterapia	Resultados
Cáncer de colon	Metastásico	No	813	Irinotecán + 5-FU/LV ± bevacizumab	Incremento de OS (20.3 en comparación con 15.6 meses), PFS (10.6 en comparación con 6.2 meses) y RR (44.8 en comparación con 34.8%)
Cáncer de colon	Metastásico	Segunda línea; en etapas previas irinotecán/5-FU	829	FOLFOX ± bevacizumab	Prolongación de OS (12.9 en comparación con 10.8 meses), PFS (7.2 en comparación con 4.8 meses), RR (21.8 en comparación con 9.2%)
Cáncer de pulmón distinto del microcítico (se descarta la histología escamosa)	Metastásico	No	878	Carboplatino + paclitaxel ± bevacizumab	Prolongación de OS (12.5 en comparación con 10.2 meses), PFS (6.4 en comparación con 4.5 meses), RR (27.2 en comparación con 10.0%)
Cáncer de mama	Recurrente o metastásico	No	722	Paclitaxel ± bevacizumab	Mayor PFS (11.0 en comparación con 6.2 meses), RR (28 en comparación con 14%)

Nota: 5-FU, 5-fluorouracilo; LV, leucovorán; OS, supervivencia global (*overall survival*); PFS, supervivencia sin progresión de la enfermedad (*progression-free survival*); RR, índice o rapidez de la respuesta (*response rate*); FOLFOX, ácido folínico (LV), 5-FU y oxaliplatino.

las HSC (como los macrófagos vinculados al tumor) quizá consista en secretar los factores angiogénicos que se necesitan para la formación de brotes, la estabilización de las células endoteliales (VEGF, bFGF, angiopoyetinas) y la activación de las MMP, dando lugar a una remodelación de la matriz extracelular y a la liberación de factores de crecimiento. En los modelos tumorales de ratones y los cánceres humanos puede detectarse en la circulación sanguínea un mayor número de CEP y subgrupos de células madre hematopoyéticas que expresan VEGFR, lo que se correlaciona con mayores concentraciones de VEGF en suero. Todavía no se sabe si los valores de estas células tienen valor pronóstico o si los cambios durante el tratamiento se correlacionan con la inhibición de la angiogénesis tumoral. Tampoco se sabe si los precursores de células endoteliales circulantes y las células madre hematopoyéticas que expresan VEGFR1 son necesarios para conservar la integridad a largo plazo de los vasos tumorales establecidos.

También existen vasos linfáticos dentro de los tumores. El desarrollo de linfáticos tumorales se relaciona con la expresión de VEGFR3 y de sus ligandos VEGF-C y VEGF-D. Aún no se ha determinado la participación de estos vasos en las metástasis de células tumorales hacia los ganglios linfáticos regionales, ya que, como se mencionó con anterioridad, las presiones intersticiales dentro de los tumores son altas y la mayor parte de los vasos linfáticos existen en un estado colapsado y no funcional. Sin embargo, los valores de VEGF-C se correlacionan significativamente con las metástasis a ganglios linfáticos regionales en cánceres de pulmón, de próstata y colorrectales.

TRATAMIENTO ANTIANGIOGÉNICO

La comprensión de los mecanismos moleculares que regulan la angiogénesis tumoral brindará oportunidades únicas para el tratamiento del cáncer. La resistencia farmacológica adquirida de las células tumorales, que se debe a la alta tasa de mutaciones que presentan estas células, es una de las principales causas de fracaso terapéutico en los cánceres humanos. Las células endoteliales que forman parte de la vasculatura del tumor son genéticamente estables y no comparten las alteraciones genéticas de las células tumorales; por consiguiente, las vías de apoptosis de las células endoteliales se encuentran intactas. Cada célula endotelial de un vaso tumoral ayuda a nutrir a muchas células tumorales y si bien la angiogénesis tumoral puede ser impulsada por diversos estímulos proangiógenos exógenos, los datos experimentales indican que el bloqueo de un solo factor de crecimiento (p. ej., el VEGF) puede inhibir el crecimiento vascular inducido por el tumor. Los inhibidores de la angiogénesis funcionan actuando específicamente sobre las vías moleculares que intervienen de manera decisiva en la proliferación, migración o supervivencia de la célula endotelial, muchas de las cuales son propias del endotelio activado en los tumores. La inhibición del factor de crecimiento y de las vías de señalización dependientes de la adhesión puede inducir a la apoptosis de la célula endotelial, inhibiendo al mismo tiempo el crecimiento del tumor. Los diferentes tipos de tumores utilizan distintos mecanismos moleculares para activar el interruptor angiogénico. Por lo tanto, es poco probable que una sola estrategia antiangiógena sea aplicable a todos los cánceres de humanos; más bien se necesitarán fármacos diversos y cada uno reaccionará a programas diferentes de angiogénesis que son propias de diferentes cánceres.

Cuatro estudios aleatorizados de fase III en humanos han señalado que la adición de bevacizumab (Avastin; anticuerpo monoclonal humanizado que se liga a VEGF y lo inhibe) a los quimioterapéuticos, hace que mejoren significativamente los índices de respuesta (mejoría), haya una supervivencia sin síntomas y la supervivencia global sea mayor, en comparación con la administración de un solo quimioterapéutico **(cuadro 80-3)**. El efecto anterior se demostró en el tratamiento de primera línea de sujetos con cáncer avanzado de colon, pulmón y de mama y en el tratamiento de segunda línea del cáncer de colon. Sin embargo, no todos los estudios han arrojado resultados positivos; en el cáncer de mama tratado previamente la adición de bevacizumab a la capecitabina (una fluoropirimidina ingerible) no mejoró la eficacia y en caso de un cáncer de páncreas que no había sido tratado el bevacizumab tampoco mejoró la eficacia de la gemcitabina.

Estos estudios han aportado algunos principios generales. El bevacizumab al parecer potencia los efectos de los diferentes esquemas quimioterapéuticos activos utilizados para combatir los tumores. Un estudio en fase III ha mostrado actividad de un solo fármaco, correspondiente al bevacizumab; las investigaciones en cáncer de colon y pulmón han indicado la falta de actividad de ambos cuando se usan solos. Una excepción podría ser el cáncer de células renales (*renal cell cancer*, RCC) que depende específicamente de VEGF como resultado de la deleción del VHL oncosupresor y la activación del factor de transcripción de HIF-1α (véase antes en este capítulo). Los datos de un estudio de fase II aleatorizado en que se utilizó bevacizumab como fármaco único en dosis bajas o altas en comparación con placebo en individuos con RCC avanzado, señalaron una prolongación notable del lapso que medió hasta la progresión de la enfermedad, dato que obliga a mayores estudios.

Se han analizado los mecanismos por los cuales el bevacizumab mejora la actividad de los quimioterapéuticos y posiblemente de la radioterapia **(cuadro 80-4)**. Se ha propuesto que la inhibición de VEGF, en particular en las fases iniciales del tratamiento, hace que se normalice la corriente sanguínea en los tumores (fig. 80-10). En combinación con los quimioterapéuticos, lo anterior pudiera mejorar la llegada de fármacos citotóxicos al tumor y como resultado

CUADRO 80-4 MECANISMOS DE ACCIÓN DEL BEVACIZUMAB

1. Inhibición de las vías de señales que dependen de VEGF, necesarias para la proliferación y la supervivencia de células endoteliales dentro de los vasos tumorales; ello puede intensificar los efectos tóxicos directos de quimioterapéuticos en células del endotelio tumoral
2. Inhibición de la permeabilidad vascular, con lo que disminuye la presión intersticial de los tumores y mejoría en la llegada y distribución de fármacos y de oxígeno (proceso llamado *normalización de vasos*)
3. Evitar la neoangiogénesis entre los ciclos de quimioterapia y con ello bloquear la nueva proliferación del tumor
4. Inhibición del reclutamiento de células mielógenas proangiógenas (incluidos los precursores endoteliales y monocitos circulantes) a los vasos del tumor
5. Bloquear los posibles efectos directos de VEGF en los tumores que se sabe, expresan VEGFR2, como los del colon y del páncreas
6. Revertir la actividad inhibitoria de VEGF en células dendríticas y con ello estimular la inmunidad antitumoral

Nota: VEGF(R), (receptor) del factor de crecimiento endotelial vascular.

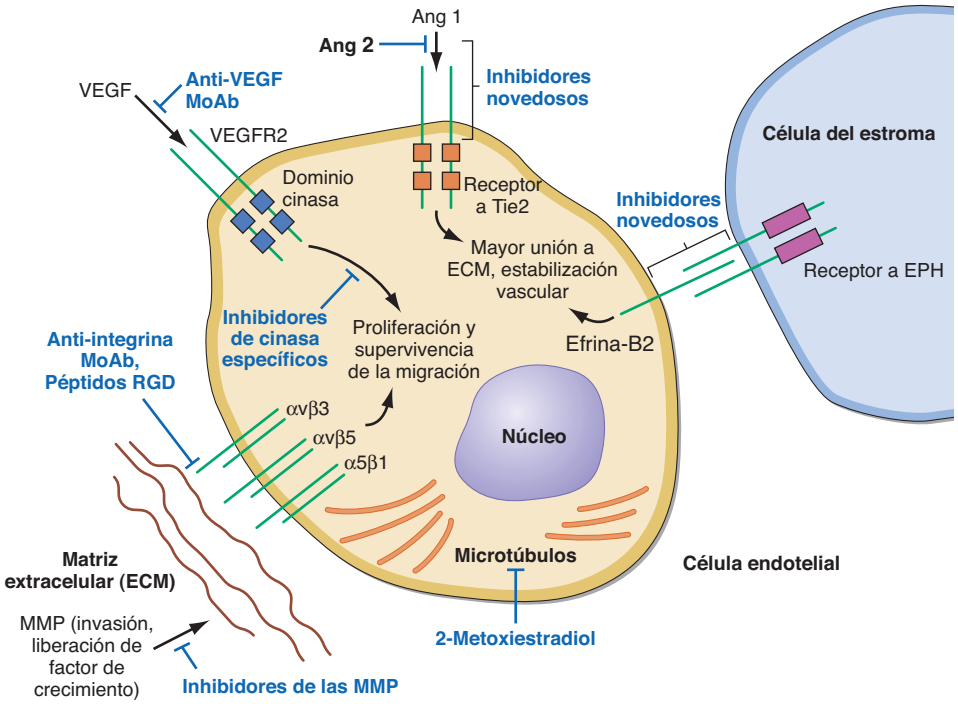

FIGURA 80-11. Los conocimientos de los fenómenos moleculares que rigen la angiogénesis del tumor han permitido plantear estrategias terapéuticas para bloquear la formación de vasos sanguíneos en su interior. En el texto se han descrito los buenos resultados del destino de fármacos hacia VEGF. Otras vías de tirosincinasa con citoespecificidad del receptor en células endoteliales (como angiopoyetina/Tie2 y efrina/EPH) quizá sean sitios de acción de fármacos en el futuro. Se necesita para la supervivencia de EC la ligadura de $\alpha_v\beta_3$ integrina. Las integrinas también son necesarias para la migración de EC y son reguladoras importantes de la actividad de metaloproteinasa de la matriz (MMP) que modula el desplazamiento de EC durante todo el ECM y también la liberación de factores de crecimiento relacionados. La acción preferencial hacia las integrinas incluye la aparición de anticuerpos de bloqueo, inhibidores péptidos pequeños de las señales provenientes de integrina y péptidos que contienen arg-gly-asp que evitan la unión de integrina:ECM. Los péptidos provenientes de proteínas normales, obtenidos por separación proteolítica, incluidas la endostatina y la tumstatina, inhiben la angiogénesis por mecanismos que incluyen la interferencia con la función de integrinas. Las vías de transducción de señales disreguladas por células tumorales regulan de manera indirecta la función de EC. La inhibición de receptores de la familia de ECF, cuya actividad de señales es plusregulada en diversos cánceres de humanos (como los de mama, colon y pulmón) originan menor regulación (disminución en la cantidad) de VEGF e IL-8 en tanto que aumenta la expresión de la trombospondina 1, proteína antiangiógena. Las vías de cinasa de Ras/MAPK, PI3K/Akt y Src constituyen objetivos antineoplásicos importantes que también regulan la proliferación y la supervivencia de EC de origen tumoral. El descubrimiento de que la EC de tejidos normales expresa "adresinas vasculares" histoespecíficas en su superficie sugiere que sería posible orientarse preferentemente a subgrupos específicos de células endoteliales.

de ello surgiría muerte de células neoplásicas y de las células endoteliales en proliferación. Conforme continúa la terapia antiangiógena se inhibe la proliferación de vasos tumorales nuevos y con ello hay una privación nutricional y la muerte de células cancerosas.

El bevacizumab se administra por vía intravenosa (IV) cada dos a tres semanas (su semivida es de unos 20 días) y en términos generales, es tolerado de modo satisfactorio. Se ha detectado hipertensión en muchos estudios que utilizan inhibidores de receptores de VEGF, pero sólo 10% de los pacientes necesitaron la administración de antihipertensivos y raras veces el problema obligó a interrumpir la terapia. Un mecanismo de la hipertensión pudiera ser la disminución en la producción de óxido nítrico por los vasos, inducida por bevacizumab, por lo cual surge vasoconstricción e hipertensión arterial. Algunos efectos adversos graves pero raros del bevacizumab son el mayor riesgo de fenómenos tromboembólicos arteriales, que incluyen enfermedad vascular cerebral e infarto del miocardio, por lo común en sujetos mayores de 65 años con antecedentes de enfermedad cardiovascular. En personas con cáncer escamoso de pulmón y en grandes tumores centrales cerca de los grandes vasos del mediastino, hubo un mayor peligro de hemorragia. La cavitación del tumor con rotura de vasos y hemoptisis masiva hizo que se excluyera a quienes tenían cánceres de células escamosas, del plan a base de bevacizumab. Este efecto adverso que podría ser letal, en realidad quizá refleje una mayor actividad de este fármaco además del quimioterapéutico contra los cánceres de células escamosas. Otras complicaciones graves incluyen perforaciones intestinales que se han observado en 1 a 3% de los pacientes (más bien en sujetos con cánceres de colon y de ovario).

Persiste la incertidumbre en cuanto al empleo clínico del bevacizumab. Habría que indagar si surge resistencia a este fármaco. Los sujetos en etapa avanzada de los cánceres de colon, pulmón y mama se benefician de los esquemas que contienen bevacizumab, pero muy pocos pacientes quedan curados y en muchos de los enfermos reaparecerá la enfermedad y fallecerán por ella. La resistencia de las células cancerosas a los medicamentos quimioterapéuticos es un hecho esperado, pero no se sabe la medida en la cual las recidivas reflejan la resistencia al bevacizumab (si es que la reflejan). Estudios preclínicos han demostrado que la inhibición de las vías de angiogénesis reguladas por VEGF permiten seleccionar, es decir, perpetuar variantes tumorales que utilizan otros mecanismos angiógenos, como la secreción de la quimiocina proangiógena e IL-8, que es una reguladora corriente abajo de la vía de EGFR; ello ha hecho que se inicien estudios en los cuales se combinaron el bevacizumab con cetuximab o erlotinib (inhibidores de las señales de EGFR) y en los estudios de fase II preliminares se ha demostrado eficacia de estas combinaciones en individuos intensamente pretratados, con cánceres de colon y pulmón.

La experiencia acumulada con el bevacizumab sugiere que la inhibición de la vía de VEGF asumirá mayor eficacia si se combina con fármacos que ataquen directamente las células tumorales; ello quizá es lo que también suceda en la obtención de inhibidores de moléculas pequeñas (*small-molecule inhibitors*, SMI) que actúan en la actividad de receptor VEGF de tirosincinasa pero que también muestran actividad inhibitoria contra otras cinasas expresadas por células tumorales y que son importantes para su proliferación y supervivencia. El sunitinib, aprobado por la FDA para tratar GIST (véase antes en este capítulo y el cuadro 80-2), muestra actividad dirigida contra receptores de c-Kit mutante, pero también actúa en VEGFR y PDGFR y ha demostrado notable actividad antitumoral con RCC metastásico, probablemente con base en su actividad antiangiógena. En forma semejante, el sorafenib, obtenido originalmente como inhibidor de cinasa de Raf pero con actividad potente contra receptores de VEGF y PDGF, prolonga la supervivencia sin progresión de la enfermedad en el caso de RCC. Por esto, los fármacos cuya acción se dirige contra la angiogénesis y las vías de señales específicas, pudieran tener mayor eficacia contra cánceres de muy diversos tipos. Un hecho restrictivo en tal sentido es que RCC y GIST dependen fuertemente de vías de señalización únicas (VEGF y c-Kit, respectivamente), en tanto que muchos tumores sólidos utilizan diversas vías de proliferación y supervivencia interconectadas, que son redundantes y que posiblemente no sean modificadas por un solo fármaco.

El éxito de los fármacos contra la angiogénesis tumoral ha permitido que aumente el entusiasmo por la obtención de fármacos destinados contra otros aspectos del proceso angiógeno; algunas de estas estrategias terapéuticas se incluyen en la **figura 80-11**.

LECTURAS ADICIONALES

Bild AH et al: Oncogenic pathway signatures in human cancers as a guide to targeted therapies. Nature 439:353, 2006

Dai Y, Grant S: Targeting multiple arms of the apoptotic regulatory machinery. Cancer Res 67:2908, 2007

Ferrara N, Kerbel RS: Angiogenesis as a therapeutic target. Nature 438:967, 2005

Finkel T et al: The common biology of cancer and ageing. Nature 448:767, 2007

Huber MA et al: Molecular requirements for epithelial-mesenchymal transition during tumor progression. Curr Opin Cell Biol 17:548, 2005

Kaelin Jr WG: The concept of synthetic lethality in the context of anticancer therapy. Nat Rev Cancer 5:686, 2005

Panares RL, Garcia AA: Bevacizumab in the management of solid tumors. Expert Rev Anticancer Ther 7:434, 2007

Sharma SV et al: Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. Nat Rev Cancer 7:169, 2007

Sherbenou DW, Drucker BJ: Applying the discovery of the Philadelphia chromosome. J Clin Invest 117:2068, 2007

81 Principios del tratamiento del cáncer

Edward A. Sausville, Dan L. Longo

El objetivo primario del tratamiento del cáncer es erradicar la enfermedad. Si este objetivo no puede lograrse, el segundo es la paliación, la disminución de los síntomas y la conservación de la calidad de vida al tiempo que se intenta prolongar ésta. El aforismo *primum non nocere* (ante todo, no hacer daño) no es necesariamente el principio que rige el tratamiento del cáncer. Cuando hay la posibilidad de curarlo, el cáncer puede tratarse pese a la certidumbre de efectos tóxicos graves y probablemente letales. Todo tratamiento del cáncer conlleva un posible daño y es posible que su aplicación produzca efectos tóxicos sin ningún beneficio. El índice terapéutico de muchas intervenciones es muy estrecho y la mayor parte de los tratamientos se administran hasta el grado de ocasionar estados tóxicos. A la inversa, cuando el objetivo clínico es la paliación, la atención cuidadosa a la reducción de la toxicidad de los tratamientos potencialmente tóxicos se vuelve una meta importante. Sea cual sea el escenario clínico, el principio que guiará el tratamiento del cáncer será siempre *primum succerrere*, "primero ayudar". Los procedimientos quirúrgicos radicales, la radioterapia hiperfraccionada de campo amplio, la quimioterapia en dosis altas y las dosis máximas tolerables de citocinas como la interleucina (IL) 2 se utilizan en ciertos contextos en los que 100% de los pacientes presentarán toxicosis y efectos secundarios derivados de la intervención y sólo una fracción de los pacientes experimentará efectos beneficiosos a consecuencia de ésta. Uno de los desafíos del tratamiento del cáncer radica en utilizar las diversas modalidades de tratamiento en forma aislada y en combinación de esta manera que se potencien al máximo la probabilidad de beneficio para el paciente.

Los tratamientos del cáncer se dividen en cuatro grupos principales: cirugía, radioterapia (incluida la terapéutica fotodinámica), quimioterapia (incluidas la hormonoterapia y la terapéutica molecular) y bioterapia (incluidas la inmunoterapia y la geneterapia). Estas modalidades se utilizan a menudo en combinación y los fármacos que pertenecen a una categoría actúan por diversos mecanismos. Por ejemplo, los fármacos quimioterapéuticos del cáncer pueden inducir diferenciación, mientras que los anticuerpos (una forma de inmunoterapia) pueden utilizarse para administrar radioterapia. La cirugía y la radioterapia se consideran tratamientos locales, aunque sus efectos pueden influir en el comportamiento tumoral en lugares distantes. La quimioterapia y la bioterapia suelen ser tratamientos sistémicos. La oncología, el estudio de los tumores que incluye las modalidades terapéuticas, es un esfuerzo multidisciplinario que abarca campos de experiencia relacionados con cirugía, radioterapia y medicina interna. El tratamiento de los pacientes con cánceres hematológicos suele ser aplicado de manera conjunta por hematólogos y oncólogos médicos.

El cáncer actúa en muchos sentidos como un órgano que intenta regular su propio crecimiento. Sin embargo, los cánceres no han establecido un límite apropiado respecto a cuánto crecimiento se debe permitir. Los órganos normales y los cánceres comparten la propiedad de 1) tener una población de células en ciclo y en renovación constante y 2) una población de células que no se encuentra en ciclo. En los cánceres, las células que no se están dividiendo son heterogéneas; algunas han experimentado demasiado daño desde el punto de vista genético como para poder replicarse, pero tienen defectos en sus vías de muerte celular que les permiten sobrevivir. Algunas necesitan ávidamente nutrientes y oxígeno; y otras se encuentran fuera de ciclo de forma reversible y están en espera de ser seleccionadas para incorporarse de nuevo al ciclo y expandirse cuando sea necesario (esto es, detención reversible de la proliferación). Es poco probable que las células gravemente dañadas o con gran necesidad de nutrientes maten al paciente. El problema radica en que las células que se encuentran reversiblemente fuera de ciclo son capaces de reponer a las células tumorales eliminadas físicamente o lesionadas por medio de radiación y quimioterapia. Esto incluye a las *células madre cancerosas* (*oncoblastos*), cuyas características están en fase de estudio. Esta fracción de citoblastos pudiera definir nuevos puntos de acción en los tratamientos que retarden su capacidad de reincorporarse al ciclo celular.

Los tumores siguen una curva de crecimiento de tipo Gompertz (fig. 81-1); la fracción de crecimiento de una neoplasia comienza en 100% con la primera célula transformada y se reduce exponencialmente con el tiempo hasta que para el momento del diagnóstico, a una carga tumoral de 1 a 5×10^9 células tumorales, la fracción de crecimiento suele ser de 1 a 4%. Por tanto, realmente puede ocurrir una tasa de crecimiento máxima antes que se pueda detectar el tumor. Un aspecto decisivo de la invasividad de un tumor es la capacidad para estimular el desarrollo de un nuevo estroma de sustento por medio de angiogénesis y producción de proteasas que permiten la invasión a través de las membranas basales y las barreras de tejido normal (cap. 80). Algunos mecanismos celulares específicos favorecen la entrada o la salida de las células tumorales del ciclo celular. Por ejemplo, cuando recidiva un tumor después de la intervención quirúrgica o la quimioterapia, su crecimiento frecuentemente está acelerado y la fracción de crecimiento del tumor está aumentada. Este patrón es similar al observado en los órganos en regeneración. La resección parcial del hígado provoca el reclutamiento de células en el ciclo celular, de modo que se repone el volumen de hígado resecado. De igual forma, la médula ósea dañada por la quimioterapia aumenta su crecimiento para reponer las células destruidas por los fármacos quimioterapéuticos. No obstante, el cáncer no reconoce un límite a su expansión. La gammapatía monoclonal de significado incierto puede ser un ejemplo de una neoplasia clonal con características intrínsecas que detiene su crecimiento antes de alcanzar una carga tumoral fatal. En una fracción de pacientes con este trastorno se desarrolla un mieloma múltiple letal, pero es probable que esto ocurra por acumulación de lesiones genéticas adicionales. La dilucidación de los mecanismos que regulan este comportamiento similar al de los órganos puede proporcionar claves adicionales sobre el control y el tratamiento del cáncer.

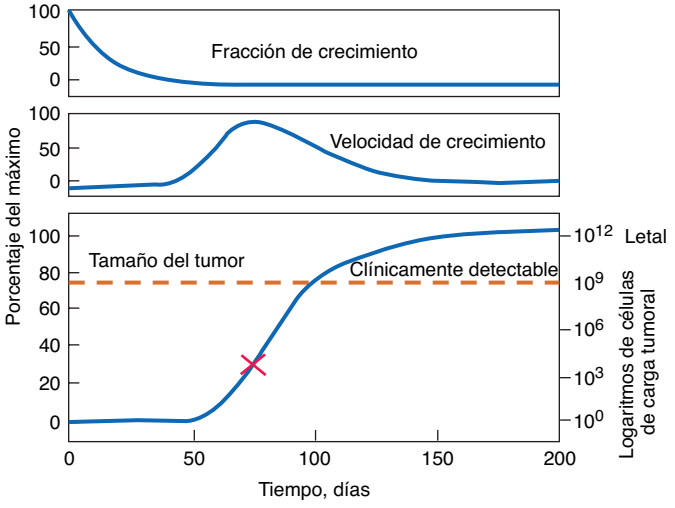

FIGURA 81-1. Modelo de crecimiento de tipo Gompertz. La fracción de crecimiento de un tumor disminuye exponencialmente con el tiempo (*arriba*). La velocidad de crecimiento de un tumor alcanza el máximo antes de que sea detectable en clínica (*centro*). El tamaño del tumor aumenta lentamente, atraviesa una fase exponencial y se lentifica de nuevo al alcanzar el tamaño al cual son posibles la limitación de nutrimentos o la acción de influencias regulatorias del hospedador o del propio tumor. La velocidad máxima de crecimiento ocurre en 1/e, el punto en el que el tumor tiene cerca de 37% de su tamaño máximo (indicado con una X). El tumor se hace detectable con una carga aproximada de 10^9 (1 cm^3) y mata al paciente con una carga tumoral de alrededor de 10^{12} (1 kg). Los esfuerzos destinados a tratar el tumor y reducir su tamaño pueden provocar una mayor fracción y la velocidad de crecimiento.

PRINCIPIOS DE LA CIRUGÍA ONCOLÓGICA

La cirugía se utiliza para la prevención, diagnóstico, estadificación, tratamiento (de la enfermedad circunscrita y metastásica), paliación y rehabilitación del cáncer.

PREVENCIÓN

El cáncer puede prevenirse por medio de cirugía en las personas que se someten a resección de lesiones premalignas (p. ej., lesiones premalignas de piel, colon y cuello uterino) y en las que tienen un riesgo superior al normal de padecer un cáncer a consecuencia de una enfermedad subyacente (colectomía en la afección pancolónica de la colitis ulcerosa), la presencia de lesiones genéticas (colectomía para poliposis familiar, tiroidectomía para neoplasia endocrina múltiple de tipo 2, mastectomía u ooforectomía bilateral para cáncer de mama o de ovario familiar) o una anomalía del desarrollo (orquidectomía en los pacientes con testículos no descendidos). En algunos casos, la cirugía profiláctica es más radical que las técnicas quirúrgicas empleadas para el tratamiento de un cáncer que ya se ha desarrollado. La valoración del riesgo implica diversos factores y debe realizarse con cuidado antes de aconsejar al paciente que se someta a un procedimiento importante. Para la prevención del cáncer de mama, muchos expertos utilizan como umbral 20% de riesgo de desarrollar cáncer de mama durante los siguientes cinco años. Sin embargo, el

temor del paciente desempeña un papel crucial para decidir quiénes son elegibles para la cirugía de prevención del cáncer. El asesoramiento y la formación pueden no ser suficientes para eliminar los temores de alguien que ha perdido a familiares cercanos a consecuencia de una neoplasia maligna.

DIAGNÓSTICO

El principio fundamental en el diagnóstico oncológico es obtener la mayor cantidad de tejido con alguna técnica segura. Dada la heterogeneidad de las neoplasias, los patólogos pueden formular mejor el diagnóstico si cuentan con más tejido para examinar. Además de realizar una inspección del tumor con el microscopio óptico para evaluar el patrón de crecimiento, el grado de atipia celular, la invasividad y las características morfológicas que ayudan a establecer el diagnóstico diferencial, una cantidad de tejido suficiente permite realizar un estudio de posibles anomalías genéticas y patrones de expresión de proteínas que pueden contribuir al diagnóstico diferencial o proporcionar información acerca del pronóstico o la respuesta probable al tratamiento. Desde el punto de vista histológico, tumores similares pueden tener patrones de expresión génica muy diferentes cuando se valoran con técnicas como el análisis de microdisposición que utilizan chips génicos, con diferencias importantes en la respuesta al tratamiento. Este tipo de estudio requiere que el tejido se manipule correctamente (p. ej., la detección inmunitaria de proteínas es más eficaz en tejido fresco congelado que en tejido fijado con formol); por consiguiente, resulta esencial que exista una coordinación entre el cirujano, el anatomopatólogo y el médico de atención primaria para potenciar al máximo la cantidad de información obtenida a partir del material de biopsia.

Estos objetivos se alcanzan mejor por medio de la *biopsia por escisión*, en la que se retira la totalidad de la masa tumoral con un pequeño margen de tejido normal en torno a ella. Si no es posible realizar este tipo de biopsia, el procedimiento de segunda elección es la *biopsia por incisión*. Se retira una cuña de tejido y se intenta incluir la mayor parte del diámetro transversal del tumor en la biopsia para reducir al mínimo los errores de muestreo. Las técnicas de biopsia basadas en el corte en el interior del tumor conllevan el peligro de facilitar la propagación de células tumorales. Con la *aguja de centro cortante* suele obtenerse una cantidad mucho menor de tejido, pero se obtiene suficiente información para planear algún método quirúrgico definitivo. En términos generales, con la *aspiración hecha con aguja fina* se obtiene sólo una suspensión de células del interior de una masa. Esta técnica origina invasión mínima y si detecta células cancerosas permite comenzar el tratamiento generalizado cuando no han aparecido metástasis o puede sentar las bases para planificar un método quirúrgico más meticuloso y extenso.

ESTADIFICACIÓN

Como se señaló en el capítulo 77, un componente importante del tratamiento del cáncer es definir bien el alcance de la enfermedad. Las radiografías y otras técnicas de diagnóstico por imagen pueden ser útiles para definir el estadio clínico; sin embargo, la estadificación anatomopatológica requiere definir el alcance de la afección documentando la presencia histológica de tumor en las muestras de tejido obtenidas por medio de un procedimiento quirúrgico. La toma de muestras de los ganglios linfáticos axilares en el cáncer de mama y la toma de muestras de los ganglios linfáticos durante la laparotomía para los linfomas y los cánceres testicular, colon y otros cánceres intraabdominales proporcionan una información crucial para la planificación del tratamiento y pueden establecer el alcance y la naturaleza del tratamiento del cáncer primario.

TRATAMIENTO

La cirugía es quizá el medio más eficaz para tratar el cáncer. Cerca de 40% de los pacientes con cáncer se curan en la actualidad por medio de cirugía. Por desgracia, una gran proporción de los pacientes con tumores sólidos (quizá 60%) tienen una enfermedad metastásica que no es accesible a la extirpación. Sin embargo, incluso cuando la enfermedad no puede curarse por medio de la cirugía sola, la extirpación del tumor puede ofrecer importantes beneficios, como son el control local del tumor, la conservación de la función del órgano, una citorreducción que permite que el tratamiento posterior funcione mejor y una información de estadificación sobre el alcance de la afección. La cirugía del cáncer con finalidad curativa suele planificarse para lograr una escisión completa del tumor con un margen suficiente de tejido normal (el margen varía según el tumor y la anatomía), manipulando el tumor lo menos posible con el fin de evitar la diseminación vascular y linfática y reduciendo al mínimo el riesgo quirúrgico. La ampliación del procedimiento a la resección de los ganglios linfáticos de drenaje permite obtener información pronóstica, pero estas resecciones por sí solas no suelen mejorar la supervivencia.

Cada vez se están poniendo en práctica con mayor frecuencia los métodos laparoscópicos para tumores abdominales y pélvicos primarios. La diseminación a los ganglios linfáticos puede valorarse utilizando el método del ganglio centinela, en el que se define el primer ganglio linfático de drenaje que se encontraría el tumor inyectando durante la intervención un colorante y resecando el primer ganglio que adquiera una coloración azul. La evaluación del ganglio centinela sigue siendo objeto de pruebas clínicas, pero parece proporcionar información fiable sin los riesgos (linfedema, angiosarcoma linfático) vinculados a la resección de todos los ganglios regionales. Los adelantos registrados en la quimioterapia coadyuvante y en la radioterapia posquirúrgica han permitido una reducción sustancial en el alcance de la cirugía primaria necesaria para obtener los mejores resultados. Así, la lumpectomía con radioterapia es tan eficaz como la mastectomía radical modificada para el cáncer de mama y la cirugía con conservación del miembro seguida de quimioterapia y radioterapia coadyuvante ha sustituido a los procedimientos quirúrgicos primarios radicales con amputación y desarticulación que solían realizarse en el tratamiento de los rabdomiosarcomas de la infancia. También se está utilizando una cirugía más limitada para conservar la función de los órganos, como sucede en los cánceres de laringe y de vejiga. La magnitud de las intervenciones necesarias para controlar y curar de forma óptima el cáncer también se ha visto reducida gracias a los adelantos técnicos; por ejemplo, la grapa anastomótica circular ha permitido unos márgenes más estrechos (<2 cm) en el cáncer de colon sin afectar las tasas de control y muchos pacientes que habrían sido sometidos a colostomías han podido conservar una anatomía normal.

En algunos contextos, por ejemplo, el cáncer testicular voluminoso o el cáncer de mama en estadio III, la cirugía no es la primera modalidad de tratamiento empleada. Después de una biopsia diagnóstica inicial, se administran quimioterapia, radioterapia o ambas, para reducir el tamaño del tumor y controlar clínicamente la enfermedad metastásica no detectada y este tratamiento va seguido de un procedimiento quirúrgico destinado a eliminar las tumoraciones residuales. Es lo que se llama *terapéutica neoadyuvante*. Debido a que la secuencia del tratamiento es crucial para el éxito y diferente del método estándar de cirugía inicial, es imperativo que exista coordinación entre el cirujano oncológico, el oncólogo radioterapeuta y el oncólogo médico.

La cirugía puede ser curativa en un subgrupo de pacientes con enfermedad metastásica. Los pacientes con metástasis pulmonares de un osteosarcoma pueden curarse por medio de la resección de las lesiones pulmonares. En los pacientes con cáncer de colon que tienen menos de cinco metástasis hepáticas restringidas a un lóbulo y ninguna metástasis extrahepática, la lobectomía hepática puede producir una supervivencia sin la enfermedad a largo plazo en 25% de los pacientes. La cirugía también se puede asociar a efectos antineoplásicos generalizados. En el contexto de los tumores que responden a las hormonas, la ooforectomía, la adrenalectomía o ambas, pueden controlar la producción de estrógenos y la orquidectomía suele reducir la producción de andrógenos, ambos con efectos en el crecimiento de los tumores metastásicos. Si la resección de la lesión primaria se realiza en presencia de metástasis, el cambio de comportamiento del tumor que se observa con mayor frecuencia es la aceleración del crecimiento, quizá dependiente de la eliminación de una fuente de inhibidores de la angiogénesis y reguladores del crecimiento relacionados con la masa presente en el tumor.

Al escoger un cirujano o un centro oncológico primario, hay que prestar consideración al número de cirugías oncológicas que en él se practican. Los estudios de diversos cánceres indican que el mayor número de métodos cada año al parecer tiene relación con los resultados. Además, las instalaciones con amplios sistemas de apoyo, por ejemplo, contar con equipos quirúrgicos asociados de tórax y abdomen en caso de derivación cardiopulmonar si es necesario, permitirán extirpar algunos tumores que en otras circunstancias no se habrían podido eliminar.

PALIACIÓN

La cirugía se utiliza de diversas formas para el tratamiento de apoyo: inserción de catéteres venosos centrales, evaluación diagnóstica de infiltrados pulmonares, control de derrames pleurales y pericárdicos y de ascitis, interrupción de la vena cava para la embolia pulmonar recurrente, estabilización de los huesos de carga debilitados por el cáncer y control de la hemorragia, entre otros. La derivación quirúrgica de obstrucciones gastrointestinales, de las vías urinarias o de las vías biliares, puede aliviar los síntomas y prolongar la supervivencia. Los procedimientos quirúrgicos suelen proporcionar alivio del dolor intratable por otros medios o revertir la disfunción neurológica (descompresión medular). La esplenectomía puede aliviar la sintomatología y revertir el hiperesplenismo. El tratamiento intratecal o intrahepático se basa en la colocación quirúrgica de portales de infusión apropiados. La cirugía puede corregir otros efectos tóxicos relacionados con el tratamiento, como las adherencias y las estenosis.

REHABILITACIÓN

Los procedimientos quirúrgicos también son valiosos para restablecer en su totalidad la salud de un paciente con cáncer. Pueden requerirse procedimien-

tos ortopédicos para garantizar una deambulación correcta. La reconstrucción mamaria puede tener un enorme impacto en la percepción de la paciente de un tratamiento satisfactorio. La cirugía plástica y reconstructiva puede corregir los efectos desfigurantes del tratamiento primario.

PRINCIPIOS DE RADIOTERAPIA

PROPIEDADES FÍSICAS Y EFECTOS BIOLÓGICOS

La exposición a la radiación ionizante es incesante. El sol emite radiación y también otros cuerpos cósmicos, el suelo, el aire que respiramos, la comida que ingerimos y fuentes nacidas del interior de nuestro organismo. La radioterapia utiliza la radiación para combatir el cáncer. La radiación es una forma física de tratamiento que daña todos los tejidos a su paso; su selectividad por células neoplásicas quizá se deba a defectos en la capacidad de estas células para reparar DNA con daño subletal y otros trastornos. La radiación ocasiona roturas en el DNA y genera radicales libres a partir del agua celular, que pueden lesionar las membranas, las proteínas y los organelos de las células. El daño por radiación depende del oxígeno y las células hipóxicas son más resistentes. El incremento de los radicales de oxígeno constituye la base para la sensibilización de la radiación. Los compuestos sulfhidrilo interfieren en la generación de radicales libres y pueden actuar como protectores de la radiación.

Gran parte del daño celular inducido por la radiación proviene de la formación de radicales hidroxilo:

$$\text{Radiación ionizante} + H_2O \rightarrow H_2O^+ + e^-$$
$$H_2O^+ + H_2O \rightarrow H_3O^+ + OH^\cdot$$
$$OH^\cdot \rightarrow \text{lesión celular}$$

La curva dosis/respuesta de las células posee componentes tanto lineal como exponencial. El primero proviene de las roturas de DNA de doble cordón producidas por elementos lesivos únicos. El segundo componente representa roturas producidas por múltiples elementos lesivos (fig. 81-2). Si en un gráfico colocamos la fracción de células supervivientes y la comparamos con las dosis de la radiación gamma o por rayos X, la curva tiene una zona sobresaliente que refleja la reparación del daño subletal por parte de la célula, seguida de una zona lineal que refleja una mayor destrucción celular con dosis más grandes. No se han definido del todo las características que hacen que una célula particular sea más sensible o más resistente a los efectos biológicos de la radiación.

La radiación interfiere en muchos procesos y fenómenos celulares, pero muchos expertos piensan que una célula debe mostrar una rotura en el DNA de doble cordón por la radiación, para ser destruida. Los factores que influyen en la destrucción de células tumorales comprenden D_0 del tumor (la dosis necesaria para que todas las células de una población en promedio reciban una acción o golpe letal), D_q del tumor (dosis límite-índice de la capacidad de la célula para reparar el daño subletal); hipoxia, masa tumoral, fracción de crecimiento y tiempo y fase del ciclo celular (las células a finales de los ciclos G_1 y S son más resistentes). La rapidez o el índice de respuesta clínica no constituye un elemento de predicción; algunas células no mueren después de exposición a la radiación, hasta que intentan comenzar su réplica.

La radiación con fines terapéuticos se aplica en tres variantes: 1) *teleterapia*, en la que los haces de radiación se generan a distancia y buscan actuar sobre el tumor dentro del cuerpo del enfermo; 2) *braquiterapia*, en la que se implantan directamente en el tejido tumoral, o muy cerca de él, cápsulas que emiten radiación, y 3) *radioterapia generalizada*, en la que se introducen radioisótopos que actuarán de alguna forma en el sitio de la neoplasia. La teleterapia es el tipo más usado de radioterapia.

La radiación de cualquier fuente disminuye en intensidad en función del cuadrado de la distancia desde su punto de emisión (ley del cuadrado inverso). Por consiguiente, si la radiación se genera a 5 cm por encima de la superficie de la piel y el tumor está a 5 cm por debajo de ella, la intensidad de los rayos en la neoplasia será de $5^2/10^2$, es decir, de 25% de la intensidad a nivel de la piel. En cambio, si la fuente de radiación se desplaza a 100 cm de distancia del enfermo, la intensidad de los rayos en el tumor será de $100^2/105^2$ o de 91% de la intensidad a nivel de la piel. La teleterapia conserva la intensidad dentro de un volumen mayor de tejido diana al incrementar la distancia de la fuente de emisión a la superficie. En la braquiterapia, esta distancia es pequeña y por ello, el volumen eficaz que resulta sometido a tratamiento es pequeño.

Los rayos X y los gamma son las formas de radiación que más se utilizan contra el cáncer. Son ondas electromagnéticas que no tienen partículas y que, cuando son absorbidas, originan la expulsión de un electrón de una órbita; este último fenómeno recibe el nombre de *ionización*. Los rayos X son generados por aceleradores lineales y los gamma por la desintegración de los núcleos atómicos de isótopos radiactivos como el cobalto y el radio. Estas ondas se comportan biológicamente como paquetes de energía y reciben el nombre de *fotones*. La radiación que viaja en forma de partículas también se utiliza en algunas circunstancias. Los haces de electrones tienen muy poca penetración en los tejidos y se usan para combatir dermatosis, como la micosis fungoide. Los haces de neutrones pueden ser un poco más eficaces que los rayos X para tratar los tumores de glándulas salivales. Sin embargo, salvo estos usos especializados, la radiación que utiliza partículas como neutrones, protones y mesones negativos no se aplica mucho porque daña más tejido a causa de transferencia de energía lineal mayor y porque depende menos del oxígeno.

Diversos parámetros influyen en la lesión que la radiación causa en los tejidos. Las células hipóxicas son relativamente resistentes y en mayor medida las que están en fase inactiva que las que están en fase de división. Además de estos parámetros biológicos, también son decisivos los parámetros físicos de esta forma de energía. La energía de la radiación es el elemento que rige su capacidad de penetrar en los tejidos. Los haces de ortovoltaje de poca energía (150 a 400 kV) se dispersan al chocar con el cuerpo, de forma muy similar a la luz cuando choca con partículas en el aire. Los haces originan mayor daño en los tejidos normales vecinos y el tumor recibe menos radiación. La radiación en megavoltajes (>1 MeV) tiene una dispersión lateral muy pequeña; ello origina un menor ataque a la piel, una distribución más homogénea de la energía de radiación y un mayor depósito de la misma en el tumor o volumen destinatario. Se conocen como *volumen de tránsito* los tejidos que el rayo atraviesa hasta llegar al tumor. Las dosis máximas en el volumen destinatario, suelen ser causa de complicaciones en los tejidos

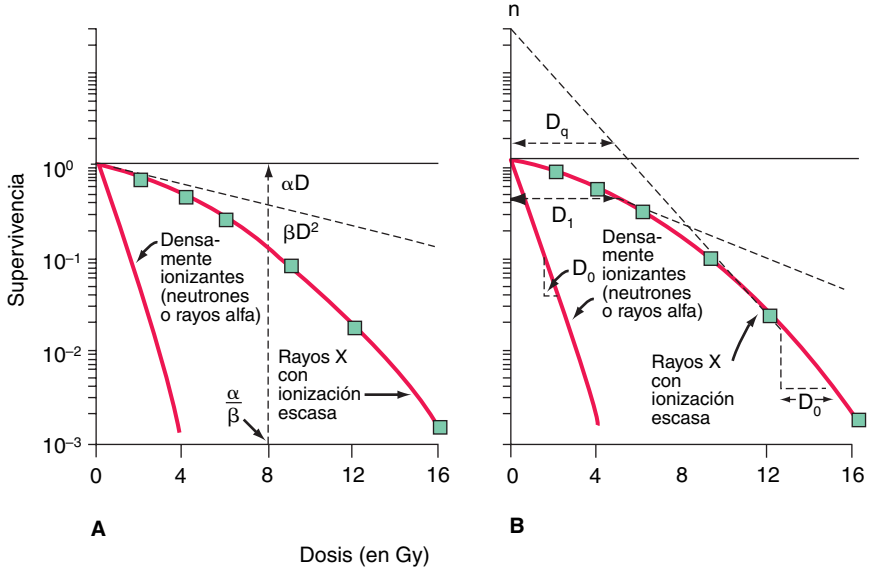

FIGURA 81-2. Forma de la curva de supervivencia de las células de mamífero expuestas a la radiación. La fracción de células que han sobrevivido se compara en la escala logarítmica con una dosis en la escala lineal. En el caso de partículas alfa o neutrones de poca energía (densamente ionizados), la curva de dosis-respuesta es una línea recta desde su origen (la supervivencia es una función exponencial de la dosis). La curva de supervivencia puede describirse por medio de un solo parámetro, que es la inclinación de la misma. En el caso de los rayos X o gamma (que, según se dice, muestran ionización escasa), la curva de dosis-respuesta tiene una inclinación lineal inicial a la que sigue un "hombro" o curva; con dosis mayores, la curva tiende a rectificarse de nuevo. ***A.*** Los datos experimentales concuerdan con una función lineal-cuadrática. Existen dos componentes de la destrucción celular: uno es proporcional a la dosis (αD), en tanto que el otro lo es al cuadrado de la dosis (βD^2). La dosis en la cual los componentes lineal y cuadrático son iguales es la relación α/β. La curva lineal-cuadrática se redondea continuamente, pero aporta un buen ajuste a los datos experimentales en los primeros decenios de supervivencia. ***B.*** La curva se describe por su inclinación inicial (D_1), la inclinación final (D_0) y un parámetro que representa la anchura del "hombro", que es *n* o D_q. (*Con autorización de EJ Hall: Radiobiology for the Radiologist, 5th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2000.*)

que constituyen el volumen de tránsito y las dosis mínimas en el volumen destinatario influyen en la posibilidad de recurrencia tumoral. El objetivo es conseguir dosis homogéneas.

La radiación se cuantifica en relación a la cantidad que absorbe el cuerpo del enfermo y no a la cantidad de radiación que genera el aparato. El *rad* (dosis de radiación absorbida [*radiation absorbed dose*]) se define como 100 erg de energía por gramo de tejido. La unidad del Sistema Internacional (SI) que corresponde al rad es el Gray (Gy); 1 Gy = 100 rad. La dosis de radiación se mide colocando detectores en la superficie corporal o calculándola en señuelos similares al cuerpo humano en cuanto a forma y contextura. La dosis de radiación tiene tres factores determinantes: dosis total absorbida, número de fracciones y tiempo. Un error frecuente es no tomar en consideración el número de fracciones, ni la duración del tratamiento; equivale a decir que un corredor terminó una carrera en 20 s, un resultado que será difícil de interpretar si no se conoce la distancia recorrida; el tiempo podría ser excelente en una carrera de 200 m pero pésimo en otra de 100 m. De esta manera, el ciclo típico de radioterapia debe describirse como: 4 500 cGy aplicados a un objetivo concreto (p. ej., el mediastino) durante cinco semanas en fracciones de 180 cGy. Casi todos los programas de radioterapia curativa se aplican con una frecuencia de una vez al día, cinco días a la semana y en fracciones de 150 a 200 centigray.

Los compuestos que se incorporan al DNA y alteran su estructura estereoquímica (como las pirimidinas halogenadas y el cisplatino), intensifican los efectos de la radiación. También los potencian productos como la hidroxiurea, que es otro inhibidor de la síntesis de DNA. Los compuestos que agotan la cantidad de tioles (como la sulfoximina de butionina) también agravan los efectos de la radiación. La hipoxia es un factor importante que interfiere con los efectos de esta forma de energía.

APLICACIÓN EN SERES HUMANOS

Teleterapia. La radioterapia se utiliza sola o con quimioterapia para curar neoplasias circunscritas y controlar el sitio primario del trastorno en los cánceres que se han diseminado. La terapia se planifica por medio de un simulador, en el que se diseñan el campo o campos de aplicación de manera que se adapten a las características anatómicas de cada enfermo. Los planes terapéuticos individualizados utilizan protectores de plomo que se adaptan a la forma del área y que limitan la exposición del tejido normal a la radiación. A menudo, la radiación se aplica desde dos o tres posiciones distintas. La planificación tridimensional del tratamiento permite aplicar dosis de radiación mayores al volumen proyectado, sin incrementar las complicaciones en el volumen de tránsito.

La radioterapia es un componente del tratamiento curativo de diversas enfermedades, incluidos el cáncer mamario, la enfermedad de Hodgkin, el cáncer de cabeza y cuello, el cáncer de próstata y los cánceres que afectan al aparato genital de la mujer. Con la radioterapia también se alivian síntomas en diversas situaciones: alivio del dolor óseo por metástasis; control de las metástasis en el encéfalo; reversión de la compresión de médula espinal y de la obstrucción de vena cava superior, reducción de masas dolorosas y mejoría de la circulación de aire en las vías respiratorias afectadas. En situaciones de alto riesgo, la radioterapia evita la aparición de la alteración leptomeníngea y las metástasis encefálicas en la leucemia aguda y el cáncer de pulmón.

Braquiterapia. Esta técnica incluye la colocación de una fuente de radiación sellada dentro del tumor o muy cerca de él y la extracción de la fuente después de un lapso calculado exactamente para hacer llegar al tumor la dosis de radiación escogida. Esta técnica se utiliza para tratar tumores encefálicos y cáncer cervicouterino. El problema de esta modalidad es la pequeña magnitud de los efectos de la radiación (ley del cuadrado inverso) y la imposibilidad de conformar la radiación para que abarque todo el volumen requerido. El tejido normal puede quedar muy expuesto a la radiación y así surgir enteritis o cistitis en el cáncer cervicouterino o una lesión del encéfalo en los tumores cerebrales.

Radioisótopos y radioinmunoterapia. Los médicos especializados en medicina nuclear y los oncólogos expertos en radiación pueden aplicar radioisótopos con efectos terapéuticos. Se ha utilizado el yodo-131 para combatir el cáncer de tiroides, porque esta glándula, de modo natural, capta preferentemente este metaloide. Emite rayos gamma que destruyen los tejidos tiroideos normales y tumorales. Los radioisótopos captados preferentemente por el hueso son el estroncio-89 y el samario-153, en particular en los sitios de osteogénesis. Con los dos se pueden controlar las metástasis óseas y el dolor que ocasionan, pero el efecto tóxico que limita las dosis es la mielosupresión.

Los anticuerpos monoclonales y otros ligandos pueden unirse a los isótopos radiactivos por conjugación (si son isótopos no metálicos) o por quelación (en el caso de los isótopos metálicos) y la fracción emitida puede hacer que se acumule en forma preferente el radioisótopo en el tumor. Los anticuerpos CD20 marcados con yodo-131 e itrio-90 son activos en el linfoma de células B y están en fase de evaluación otros anticuerpos marcados. El yodo frío bloquea la captación de yodo marcado por parte de la tiroides. El efecto tóxico que limita las dosis es la mielosupresión.

Terapia fotodinámica. Las células cancerosas captan selectivamente algunas estructuras químicas (porfirinas, ftalocianinas) por mecanismos que no se conocen en detalle. Cuando las células que contienen estos compuestos reciben luz (aplicada por medio de un láser) se generan radicales libres y se destruyen. Las hematoporfirinas y la luz se utilizan cada vez más para tratar los cánceres de piel, de ovario y de pulmón, colon, recto y esófago. La paliación de la enfermedad avanzada, recurrente localmente a veces es impresionante y dura meses.

EFECTOS TÓXICOS

La radioterapia se aplica con gran frecuencia en regiones bien delimitadas, pero a veces tiene efectos de índole general, como fatiga, anorexia, náusea y vómito, que dependen en parte del volumen de tejido radiado, del fraccionamiento de las dosis, de los campos radiados y de la susceptibilidad del individuo. Uno de los tejidos más radiorresistentes es el óseo y los efectos de la radiación se manifiestan principalmente en los niños en forma de fusión prematura de la lámina epifisaria de crecimiento. En cambio, los testículos, los ovarios y la médula ósea son órganos muy sensibles. La médula ósea presente en cualquier campo de radiación terminará por ser erradicada por medio de esta técnica terapéutica. Los órganos que necesitan menos renovación celular, como el corazón, los músculos de fibra estriada y los nervios, son más resistentes a los efectos de esta forma de energía. En los órganos radiorresistentes, el componente más sensible es el endotelio vascular. También son más sensibles los órganos que presentan una autorrenovación mayor como parte de su homeostasia normal, como el sistema hematopoyético y la mucosa que recubre las vías gastrointestinales. Algunos efectos tóxicos agudos son mucositis, eritema cutáneo (úlceras en casos graves) y los efectos tóxicos sobre la médula ósea; todas estas reacciones adversas se alivian cuando se interrumpe el tratamiento.

Los efectos tóxicos a largo plazo son más graves. La radiación de la región del cuello y la cabeza suele producir insuficiencia tiroidea. Las cataratas y la lesión de la retina pueden culminar en ceguera. Las glándulas salivales dejan de secretar saliva y ello causa caries dentales y deficiencias en la dentición. También pueden afectarse el olfato y el gusto. La radiación del mediastino multiplica por tres el riesgo de infarto de miocardio fatal. Otros efectos tardíos en los vasos son la pericarditis constrictiva crónica, la fibrosis pulmonar, la estenosis de vísceras huecas, la sección medular y la enteritis por radiación. Un efecto grave tardío es la aparición de un segundo tumor sólido dentro del campo de radiación o muy cerca del mismo. Pueden aparecer tumores en cualquier órgano o tejido y lo hacen con una frecuencia aproximada de 1% anual desde el segundo decenio después del tratamiento. La susceptibilidad a la carcinogénesis por radiación varía en algunos órganos. La mujer que recibe una radiación de campo en manto para la enfermedad de Hodgkin, a los 25 años de edad, tiene 30% de peligro de mostrar cáncer mamario a los 55 años. Esto tiene magnitud similar a los síndromes genéticos del cáncer mamario. Las mujeres tratadas después de los 30 años no tienen mayor riesgo de cáncer mamario o si lo tienen es mínimo. Ningún dato sugiere que la radiación terapéutica tenga una dosis umbral por debajo de la cual disminuya la frecuencia de segundos cánceres. Se han documentado tasas elevadas de segundos tumores en personas sometidas a tan sólo 1 000 centigray.

PRINCIPIOS DE LA QUIMIOTERAPIA

La *oncología médica* es la subespecialidad de medicina interna que atiende y diseña los métodos para el tratamiento de pacientes con cáncer, en colaboración con oncólogos quirúrgicos y radioterapeutas. Es crucial que el oncólogo médico conozca y sepa aplicar los fármacos que pueden tener un efecto beneficioso en la evolución de la enfermedad o influir de manera favorable en la calidad de vida. En términos generales, la posibilidad de curar un tumor tiene relación inversa con su volumen y directa con la dosis de fármacos.

PUNTOS TERMINALES DE LA ACCIÓN DE LOS MEDICAMENTOS

Los fármacos quimioterapéuticos pueden utilizarse para el tratamiento del cáncer activo clínicamente manifiesto. En el cuadro 81-1, *A* se enlistan los tumores que se consideran curables con los fármacos quimioterapéuticos generalmente disponibles, cuando se utilizan para combatir cánceres diseminados o metastásicos. Si un tumor se circunscribe a un solo sitio debe considerarse formalmente la cirugía o la radioterapia primaria, ya que estas modalidades de tratamiento pueden ser curativas como tratamientos locales. La quimioterapia puede utilizarse tras el fracaso de estas modalidades para erradicar un tumor local o como parte de un método multimodal para ofrecer tratamiento primario a un tumor clínicamente circunscrito. En este caso puede permitir la conservación del órgano cuando se administra con radiación, como en la laringe u otras localizaciones de las vías aéreas superiores; o bien sensibilizar tumores a la radioterapia cuando se administra, por ejemplo, a pacientes que reciben al mismo tiempo radiación para el tratamiento de un cáncer de pulmón o de cuello uterino (cuadro 81-1, *B*). La quimioterapia puede administrarse como coadyuvante, es decir, además de la intervención quirúrgica (cuadro 81-1, *C*) o de la radiación, después que se ha resecado todo el tumor clínicamente ostensible. Esta aplicación de la quimioterapia puede tener potencial curativo en las neoplasias de mama y colorrectales, ya que procura eliminar el tumor clínicamente no manifiesto que pudo haberse diseminado. Como se mencionó, los tumores pequeños a menudo tienen fracciones de crecimiento altas, por lo cual son intrínsecamente más susceptibles a la acción de los fármacos antiproliferativos. La quimioterapia se emplea de manera sistemática en regímenes de dosis "convencional". En general, estas dosis producen efectos secundarios agudos reversibles que consisten principalmente en mielosupresión transitoria, a veces sin efectos tóxicos gastrointestinales (náusea), que se controlan fácilmente. Los esquemas de quimioterapia de dosis alta se basan en la observación de que la curva de concentración-efecto de muchos fármacos antineoplásicos es bastante abrupta y una mayor dosis puede producir un efecto terapéutico notablemente mayor, aunque las complicaciones pueden poner en peligro la vida y requieren un soporte intensivo, por lo general en forma de soporte de la médula ósea o de células madre del propio paciente (*autotrasplante*) o de donantes compatibles para los loci de histocompatibilidad (*alotrasplante*). Con todo, los regímenes de dosis altas tienen un claro potencial curativo en contextos clínicos específicos (cuadro 81-1, *D*).

Karnofsky fue de los primeros en defender la evaluación del beneficio de un fármaco quimioterapéutico cuantificando con todo cuidado su efecto en el tamaño tumoral y utilizando estas medidas para decidir de manera objetiva la base para un tratamiento futuro de un paciente específico o para una evaluación clínica adicional del potencial del fármaco. Se define por convención una respuesta parcial (*partial response*, PR) como una reducción de por lo menos 50% en el área bidimensional del tumor; la respuesta completa (*complete response*, CR) denota la desaparición de todo el tumor; el avance de la enfermedad implica un aumento >25% en el tamaño de lesiones existentes respecto de la enfermedad inicial o de la mejor respuesta o en cuanto al desarrollo de nuevas lesiones y "enfermedad estable" hace referencia al proceso que no encaja en ninguna de las categorías anteriores. Los sistemas de evaluación propuestos recientemente se basan en la medición unidimensional, pero el intento es similar para definir rigurosamente la evidencia de la actividad del fármaco en la valoración de su utilidad para el paciente.

Si no es posible la curación, debe iniciarse la quimioterapia, con el objetivo de paliar algún aspecto del efecto del tumor en el hospedador. Los tumores que por lo general pueden abordarse en forma significativa con intención paliativa se enumeran en el cuadro 81-1, *E*. Es frecuente que los síntomas relacionados con el tumor se manifiesten por dolor, pérdida de peso o algún síntoma local relacionado con el efecto del tumor en las estructuras normales. Los pacientes tratados con intención paliativa deben ser conscientes de su diagnóstico y de las limitaciones del tratamiento propuesto, tener acceso a estrategias paliativas adecuadas en caso de que decidan no recibir tratamiento y tener un "estado funcional" apropiado [de acuerdo con algoritmos de valoración como los de Karnofsky o del *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG)]. Los pacientes con estado funcional cero del ECOG (*performance status 0*, PS0) no presentan síntomas; los pacientes PS1 presentan síntomas leves que no requieren tratamiento; los pacientes PS2 presentan síntomas que requieren algún tratamiento; los pacientes PS3 tienen síntomas discapacitantes, pero que les permiten la ambulación durante >50% del día; los pacientes PS4 pueden deambular <50% del día. Sólo los pacientes PS0 a PS2 suelen considerarse apropiados para el tratamiento paliativo (no curativo). Si existe potencial curativo, incluso los pacientes con un mal estado funcional pueden tratarse, pero su pronóstico suele ser peor que el de los pacientes con un buen estado funcional tratados con regímenes similares.

Una perspectiva importante que el médico y el personal asistencial pueden transmitir a los pacientes y sus familiares que afrontan el problema del cáncer incurable es que ante la escasa utilidad de las quimioterapias en algún punto de la evolución natural, debe concederse atención prioritaria a los programas de *cuidados paliativos* o *centros de atención paliativa*, en que se presta atención meticulosa y constante al alivio de síntomas y en el caso de la familia, que reciba apoyo psicológico y espiritual (cap. 11). Optimizar la calidad de la vida y no hacer intentos para prolongarla se vuelven intervenciones útiles. Las personas que afrontan la progresión irreversible de su enfermedad en una forma que amenaza su vida, a menudo deciden recurrir a tratamientos tóxicos de escasa o nula utilidad y el apoyo por parte del médico general o personal asistencial para evaluar las opciones de cuidados paliativos en el hogar o en un centro adecuado puede ser de máxima importancia para que los pacientes tomen decisiones sensatas.

CUADRO 81-1 RESPUESTA DE LOS TUMORES A LA QUIMIOTERAPIA

A. Tumores avanzados con posibilidad de curación
- Leucemia linfoide aguda y mieloide aguda (niños/adultos)
- Enfermedad de Hodgkin (niños y adultos)
- Linfomas: algunos tipos (niños y adultos)
- Neoplasias de células germinales
  - Carcinoma embrionario
  - Teratocarcinoma
  - Seminoma o disgerminoma
  - Coriocarcinoma
- Carcinoma trofoblástico de la gestación
- Neoplasia en niños
  - Tumor de Wilms
  - Rabdomiocarcinoma embrionario
  - Sarcoma de Ewing
  - Neuroepitelioma periférico
  - Neuroblastoma
- Carcinoma pulmonar microcítico
- Carcinoma de ovario

B. Tumores avanzados con posibilidad de curación con quimioterapia y radioterapia
- Carcinoma escamoso (cabeza y cuello)
- Carcinoma escamoso (ano)
- Carcinoma de mama
- Carcinoma de cuello uterino
- Carcinoma pulmonar no microcítico (estadio III)
- Carcinoma pulmonar microcítico

C. Tumores con posibilidad de curación con quimioterapia coadyuvante de la cirugía
- Carcinoma de mama
- Carcinoma colorrectal[a]
- Sarcoma osteogénico
- Sarcoma de tejidos blandos

D. Tumores con posibilidad de curación con "dosis altas" de quimioterapia y soporte de células madre
- Leucemias recidivantes, linfoide y mieloide
- Linfomas recidivantes, Hodgkin y no Hodgkin
- Leucemia mieloide crónica
- Mieloma múltiple

E. Tumores que se atenúan con la quimioterapia, pero no curan
- Carcinoma de vejiga
- Leucemia mieloide crónica
- Leucemia de células pilosas
- Leucemia linfocítica crónica
- Linfoma: algunos tipos
- Mieloma múltiple
- Carcinoma gástrico
- Carcinoma de cuello uterino
- Carcinoma endometrial
- Sarcoma de tejidos blandos
- Cáncer de cabeza y cuello
- Carcinoma de corteza suprarrenal
- Neoplasias de células de los islotes
- Carcinoma de mama
- Carcinoma colorrectal
- Carcinoma renal

F. Tumores que en estadios avanzados responden poco a la quimioterapia
- Carcinoma de páncreas
- Neoplasias de las vías biliares
- Carcinoma de tiroides
- Carcinoma de vulva
- Carcinoma pulmonar no microcítico
- Carcinoma de próstata
- Melanoma
- Carcinoma hepatocelular

[a] El recto también recibe radioterapia.

ANTINEOPLÁSICOS: ASPECTOS GENERALES Y PRINCIPIOS DE USO

Los tratamientos antineoplásicos son de cuatro tipos generales. Los *quimioterapéuticos habituales*, que desde el punto de vista histórico provinieron de la observación empírica de que estas "moléculas pequeñas" (por lo general con peso molecular menor de 1 500 Da) podrían originar regresión importante de tumores de experimentación, probados en animales. Estos fármacos orientan su actividad más bien contra la estructura de DNA o la segregación del mismo en los cromosomas durante la mitosis. Los *fármacos citoespecíficos* son sustancias de peso molecular pequeño o "productos biológicos" (por lo regular macromoléculas como anticuerpos o citocinas), diseñados y elaborados para interactuar con una molécula destinataria que sea importante para conservar el estado neoplásico o que es expresada selectivamente por las células tumorales. Como se describió en el capítulo 80, los tumores irreversibles han activado vías bioquímicas que permiten la proliferación incontrolable a través de la actividad de algunos productos de oncogenes, pérdida de inhibidores de ciclo celular o anulación de la regulación de la muerte celular y han adquirido la capacidad de hacer que entren en fase de réplica los cromosomas de manera indefinida, con lo cual invaden, envían metástasis y evaden el sistema inmunitario. Las terapias específicas intentan aprovechar los mecanismos biológicos que explican el comportamiento celular aberrante como elemento básico de

sus efectos terapéuticos. Las hormonoterapias (la primera forma de terapia específica) aprovecharon vías bioquímicas que sustentan las funciones y las acciones de los estrógenos y andrógenos, como base terapéutica para tratar pacientes con tumores de mama, próstata, útero y ovario. Los *tratamientos biológicos* a menudo incluyeron macromoléculas que tienen un punto particular de destino (como el factor anticrecimiento o los anticuerpos citocínicos) o que poseen la capacidad de organizar o regular la respuesta inmunitaria del hospedador para destruir células neoplásicas. Por esto, las terapias biológicas incluyen no sólo anticuerpos sino también la administración de citocinas y las geneterapias.

La utilidad de cualquier fármaco está determinada por el grado con el que una dosis dada produce un resultado útil (efecto terapéutico; en el caso de los fármacos antineoplásicos, toxicidad para las células tumorales) en contraposición con un efecto tóxico. El *índice terapéutico* representa el grado de separación entre las dosis tóxica y terapéutica. Los fármacos realmente útiles tienen grandes índices terapéuticos y esto suele ocurrir cuando el objetivo farmacológico se expresa en el compartimiento causante de la enfermedad y no en el compartimiento normal. Tradicionalmente, la toxicidad selectiva de un fármaco para un órgano depende de la expresión del objetivo del fármaco; o lo que es lo mismo, la acumulación diferencial en o la eliminación de compartimientos donde se experimenta o se reduce la toxicidad, respectivamente. Los fármacos citotóxicos convencionales actuales tienen la desafortunada propiedad de que sus objetivos se encuentran tanto en el tejido normal como en el tumoral. Por tanto, tienen índices terapéuticos relativamente estrechos.

Después que se demuestra su actividad en modelos animales, los quimioterapéuticos habituales son evaluados para definir un plan óptimo de administración (posología) y contar con una presentación diseñada para una vía o programa particular. Las pruebas de seguridad en dos especies con un esquema de administración análoga define la dosis de inicio para un ensayo de fase I en seres humanos. Ésta se establece como una fracción, por lo general la sexta o décima parte de la dosis justa que tendrá efectos tóxicos fácilmente reversibles en las especies animales más sensibles. Luego, durante las pruebas humanas de fase I se aumentan gradualmente las dosis del fármaco hasta que se observe un estado tóxico reversible. La toxicidad limitante de la dosis (*dose-limiting toxicity*, DLT) define la dosis que posee mayor toxicidad que lo que sería aceptable en la práctica habitual, permitiendo la definición de una dosis máxima tolerada más baja (*maximal tolerated dose*, MTD). La presentación de efectos tóxicos se correlaciona en lo posible con las concentraciones plasmáticas del fármaco. La MTD o una dosis justamente menor que ésta, suele ser la adecuada para los estudios de fase II, en los que se administra una dosis establecida a un grupo relativamente homogéneo de pacientes para tratar de definir si el fármaco produce regresión de los tumores. Un fármaco "activo" tiene convencionalmente tasas de PR de por lo menos 20 a 25% con efectos secundarios reversibles que no son fatales y que entonces pueden ser apropiados para estudio en los ensayos de fase III en los que se valora la eficacia en comparación con el tratamiento estándar o con ningún otro tratamiento.

La respuesta, definida como reducción de la masa tumoral, no es más que el indicador más inmediato del efecto del fármaco. Para que sean clínicamente valiosas, las respuestas deben traducirse en un beneficio clínico. Esto se establece de manera convencional por un efecto beneficioso en la supervivencia global o por lo menos un mayor tiempo necesario para el avance de la enfermedad. Se están realizando esfuerzos para cuantificar los efectos de los fármacos anticancerosos sobre la calidad de vida. Los estudios clínicos de fármacos antineoplásicos por lo general utilizan una escala de graduación de la toxicidad en la que los efectos tóxicos de grado I no requieren tratamiento; los de grado II requieren tratamiento sintomático pero no son fatales; los efectos tóxicos de grado III pueden serlo si no se tratan; los efectos tóxicos de grado IV son realmente letales y los efectos tóxicos de grado V son los que originan el deceso del paciente.

La obtención de fármacos con destinos específicos debe seguir pasos muy diferentes. Aún se realizan estudios clínicos de fases I a III, pero el análisis molecular de neoplasias en humanos define con mayor exactitud puntos destinatarios expresados en el tumor del paciente y con ello deben permitir la selección de enfermos para enriquecer todas las fases de estudio con individuos que pudieran mejorar con el fármaco, porque expresan el punto destinatario en el tumor. Se pueden diseñar investigaciones clínicas que evalúen el comportamiento del fármaco en relación con su punto de acción. En circunstancias óptimas, se conoce la concentración plasmática que modifica el blanco en que actúa el fármaco, motivo por el cual quizá no sea necesario incrementar las dosis hasta llegar a una MTD. Más bien, la correlación de la toxicidad del hospedador en tanto se alcanza una "dosis biológica óptima" se torna un punto final más importante en el caso de investigaciones de fase I y fase II temprana, con fármacos específicos.

Las estrategias de farmacoterapia con antineoplásicos útiles en que se utilizan los fármacos habituales, fármacos específicos, hormonoterapia o productos biológicos, tienen una de dos culminaciones útiles. Inducen la muerte de las células cancerosas, con lo cual el tumor disminuye su volumen (se contrae) y, como consecuencia, se prolonga la supervivencia o se amplía el lapso hasta que comienza a evolucionar (progresar) la enfermedad. Otro resultado posible es inducir la *diferenciación* de células cancerosas o una etapa de inactividad en que las células tumorales pierdan su capacidad de réplica y al readquirir las propiedades fenotípicas se asemejen a las células normales. El bloqueo de la diferenciación de células tumorales puede ser un signo fundamental en la patogenia de algunas leucemias.

La muerte celular es un proceso perfectamente regulado. El vocablo *necrosis* denota la muerte celular inducida, por ejemplo, por lesión física y tiene como signos definitorios la turgencia de la célula y la rotura de su membrana. La *apoptosis,* o muerte celular programada, denota un proceso perfectamente ordenado en que las células responden a estímulos definidos, muriendo y que recapitula la muerte celular necesaria observada durante la ontogenia del organismo. *Anoikis* es la muerte de células epiteliales después de separarlas del medio normal del sustrato, particularmente del contacto intercelular. Los quimioterapéuticos pueden originar necrosis y apoptosis. Esta última se caracteriza por condensación de la cromatina (con lo cual surgen los "corpúsculos apoptóticos"); contracción de la célula y en animales vivos, fagocitosis por células de estroma circundantes, sin signos de inflamación. El proceso anterior es regulado por sistemas de transducción de señales que estimulan la muerte en la célula después de que se ha llegado a un grado predeterminado de lesión o en respuesta a receptores específicos de la superficie celular que median señales de muerte celular. La modulación de la apoptosis por manipulación de las vías de transducción de señales ha surgido como un elemento básico para entender la actividad de los fármacos y diseñar nuevas estrategias que mejoren su empleo.

Un señalamiento general de la forma en que los tratamientos antineoplásicos actúan es que la interacción del quimioterapéutico con el sitio en que ejerce su actividad induce una "cascada" de nuevas fases de señales; estas últimas culminan en la muerte celular al desencadenar una "fase de ejecución" en que se activan proteasas, nucleasas y reguladores endógenos de la vía de la muerte celular **(fig. 81-3)**.

Los fármacos citoespecíficos difieren de los quimioterapéuticos en que en forma muy discriminada originan lesiones macromoleculares, pero regulan la acción de vías particulares. Por ejemplo, la fusión de $p210^{bcr\text{-}abl}$ con la proteína tirosincinasa es el factor que activa la leucemia mieloide crónica (*chronic myeloid leukemia*, CML) y HER-2/neu estimula la proliferación de algunos cánceres de mama. Se ha descrito que el tumor se vuelve "adicto" a la función de estas moléculas en cuanto a que sólo con la acción ininterrumpida de la vía, sobreviven sus células. Así, los fármacos específicos pueden modificar el "umbral" que poseen los tumores para presentar apoptosis, sin crear realmente lesiones moleculares como la rotura directa del cordón de DNA o la alteración de la función de membrana.

Los mecanismos de apoptosis son importantes para regular la proliferación celular y el comportamiento *in vitro* de células neoplásicas, pero *in vivo* no se sabe si se podrían atribuir a ellos todas las acciones de los fármacos quimioterapéuticos que culminan en la muerte celular. A pesar de todo, los cambios en las moléculas que regulan la apoptosis guardan relación con puntos clínicos finales (p. ej., la sobrexpresión de *bcl2* en algunos linfomas conlleva mal pronóstico; la expresión bax proapoptótica se acompaña de mejores resultados después de quimioterapia del carcinoma ovárico). Se necesita ampliar los conocimientos de los mecanismos de muerte y de supervivencia de las células.

Se ha planteado que la resistencia a los quimioterapéuticos surge porque las células no se encuentran en la fase apropiada de su ciclo para permitir que ejerzan sus efectos letales o porque disminuye la captación, aumenta la salida o el metabolismo del medicamento, o se modifica el punto de acción, por ejemplo, por mutación o por sobrexpresión. De hecho, se comprobó por medio de experimentos con células que crecían en cultivos de tejido que el p170PGP (P-glucoproteína p170; producto del gen *mdr*) participaba en la entrada de los fármacos quimioterapéuticos en las células resistentes. Algunas neoplasias, en particular los tumores hematopoyéticos, tienen un pronóstico adverso si expresan valores altos de p170PGP y diversas estrategias han intentado modular la función de esta proteína.

La combinación de quimioterapéuticos que actuaban por mecanismos diferentes (como sería un fármaco alquilante al que se agrega un antimetabolito y además un bloqueador del huso mitótico) fue más eficaz que el empleo de fármacos solos. Se escogieron combinaciones particulares para identificar a aquellos cuyos efectos tóxicos individuales en el hospedador, en la medida de lo posible, eran diferentes. Cuando fue factible contar con fármacos con nuevos mecanismos de acción, se pudo observar que algunas combinaciones y fármacos específicos llevaban al máximo las posibilidades de modificar y afectar vías de importancia decisiva en el tumor.

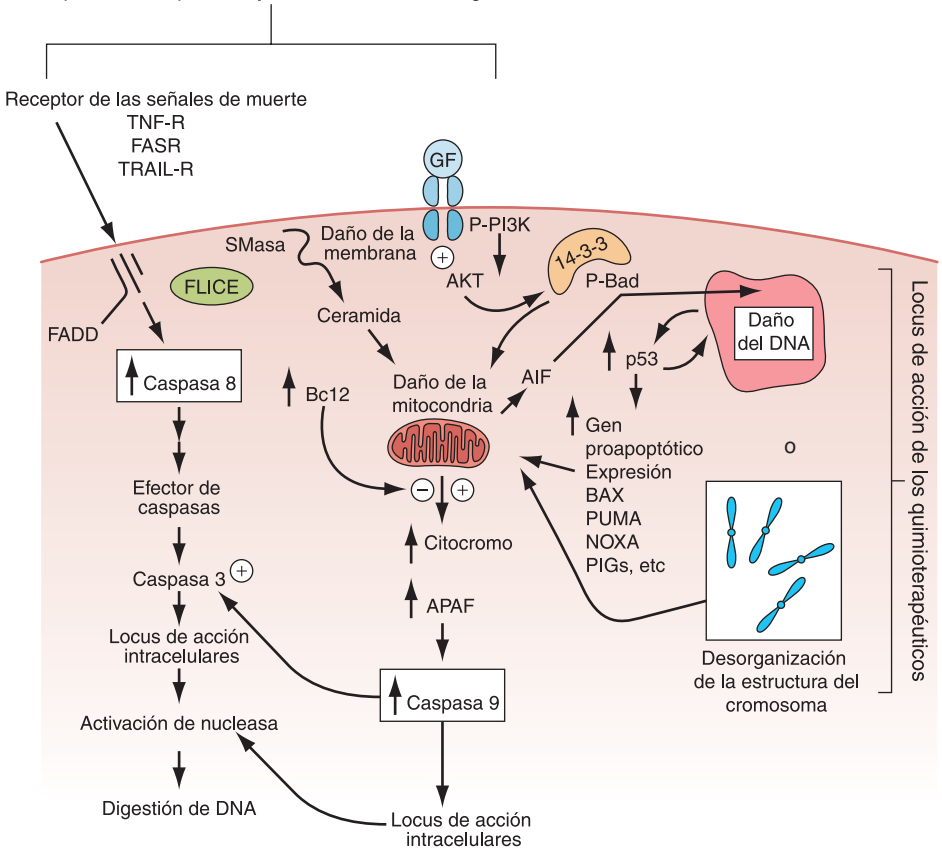

FIGURA 81-3. Integración de las respuestas de muerte celular. La muerte celular por medio de un mecanismo de apoptosis requiere de la participación activa de la célula. En respuesta a la interrupción del factor de crecimiento (GF) o la propagación de ciertas señales de muerte que envían las citocinas (por ejemplo, receptor de factor de necrosis tumoral [TNF-R]), se activan las proteasas "ascendentes" de aspartil cisteína (caspasas), que directamente digieren a las proteínas citoplasmáticas y nucleares con la ulterior activación de caspasas "descendentes", que activan a las nucleasas provocando la fragmentación característica del DNA que constituye el símbolo de la apoptosis. Los antineoplásicos que crean lesiones del DNA o alteran la función del huso mitótico al parecer activan aspectos de este proceso a través de una vía que parece provocar lesiones mitocondriales, quizá por activación de la transcripción de genes cuyos productos pueden producir o modular la toxicidad de radicales libres. Además, el daño de la membrana con activación de las esfingomielinasas desemboca en la producción de ceramidas que pueden tener una acción directa sobre las mitocondrias. La proteína antiapoptótica bcl2 atenúa la toxicidad mitocondrial, mientras que los productos génicos proapoptóticos como bax antagonizan la acción del bcl2. Las mitocondrias dañadas liberan citocromo C y factor de activación de la apoptosis (*apoptosis-activating factor*, APAF), el cual puede activar directamente a la caspasa 9, lo que da lugar a la propagación de una señal directa a otras caspasas hacia abajo por medio de la activación de proteasas. La mitocondria también libera factor inductor de apoptosis (*apoptosis-inducing factor*, AIF) y luego puede experimentar translocación al núcleo, unirse a DNA y generar radicales libres que dañen más el DNA. Un estímulo proapoptótico adicional es la proteína bad, que puede formar un heterodímero con miembros de la familia del gen *bcl2* para antagonizar la apoptosis. Sin embargo, es importante el hecho de que la función de la proteína bad puede retardarse por su secuestro en forma de fosfo-bad por medio de las proteínas adaptadoras 14-3-3. La fosforilación de bad está regulada por la acción de la AKT cinasa en una forma que define cómo los factores de crecimiento que activan a esta cinasa pueden retrasar la apoptosis y promover la supervivencia celular.

FÁRMACOS QUIMIOTERAPÉUTICOS UTILIZADOS EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER

En el cuadro 81-2 se muestran los fármacos quimioterapéuticos que suelen utilizarse en el cáncer y los aspectos clínicos pertinentes sobre su uso. Los medicamentos y esquemas enunciados son ejemplos de regímenes que han resultado tolerables y útiles; las dosis específicas que pueden utilizarse en cada paciente varían un poco según cada protocolo o plan de tratamiento. Deberán vigilarse variaciones importantes en estos intervalos de dosis, para evitar o prevenir los efectos tóxicos. No se incluyen en el cuadro 81-2 los fármacos hormonales dirigidos contra receptores, ya que los efectos secundarios suelen ser los que se esperan de la interrupción o intensificación del efecto hormonal y las dosis utilizadas en la mayor parte de los casos son las que saturan adecuadamente el receptor de la hormona propuesta. Los medicamentos enunciados pueden agruparse con fines prácticos en tres categorías generales: los que afectan al DNA, los que afectan a los microtúbulos y los fármacos con acción específica a nivel molecular.

Fármacos de interacción directa con el DNA. La réplica del DNA surge durante la síntesis o la fase S del ciclo celular y la segregación cromosómica del DNA replicado sucede en M o en la fase de mitosis. Las fases "intermedias" G1 y G2 anteceden a S y M, respectivamente. Según datos históricos, los quimioterapéuticos han sido divididos en fármacos "sin especificidad de fase" que actúan en cualquier fase del ciclo y los que tienen "especificidad de fase", cuya acción obliga a que la célula esté en una fase particular del ciclo para lograr máximo efecto. Una vez que el fármaco actuó, la célula puede llegar a un "punto de restricción" en su ciclo en que es posible evaluar el daño causado por el fármaco y ella lo repara o comienza su apoptosis. Una función importante de algunos genes oncosupresores como p53 pudiera ser modular la función de puntos de restricción.

FORMACIÓN DE ADUCTOS DE DNA COVALENTE. Los fármacos alquilantes como clase se descomponen, ya sea de forma espontánea o tras el metabolismo celular de un órgano normal o de un tumor y originan intermediarios reactivos que modifican de forma covalente las bases del DNA. Esto origina el entrecruzamiento de las hebras de DNA o la aparición de roturas en el DNA a consecuencia de los efectos de reparación. El DNA "roto" o entrecruzado es intrínsecamente incapaz de completar la replicación normal y la división celular; además, es un potente activador de los puntos de control del ciclo celular y de las vías de señalización que activan la apoptosis. Como clase, los fármacos alquilantes tienen efectos tóxicos similares, como mielosupresión, alopecia, disfunción gonadal, mucositis y fibrosis pulmonar. Difieren de forma sustancial en un espectro de efectos tóxicos en los órganos normales. Como clase, comparten la capacidad de producir "segundas" neoplasias, en particular leucemia, muchos años después de su uso, ante todo cuando se emplean en dosis bajas por periodos prolongados.

La ciclofosfamida es inactiva a menos que se metabolice por el hígado a 4-hidroxi-ciclofosfamida, que se descompone en especies alquilantes, así como en cloroacetaldehído y acroleína. Esta última provoca cistitis química, por lo que debe mantenerse una hidratación excelente durante el uso de la ciclofosfamida. Si es grave, la cistitis puede tratarse satisfactoriamente con mesna (2-mercaptoetanosulfonato). La hepatopatía afecta la activación del fármaco. El uso de ciclofosfamida puede asociarse a una neumonitis intersticial esporádica que origina fibrosis pulmonar y las dosis altas utilizadas en los esquemas de preparación para el trasplante de médula ósea pueden provocar disfunción cardiaca. La ifosfamida es un análogo de la ciclofosfamida que también se activa en el hígado y es imprescindible administrarla junto con mesna para evitar la lesión vesical. El uso de ifosfamida puede generar efectos en el sistema nervioso central (SNC), como somnolencia, confusión y psicosis. La frecuencia de estos efectos parece estar relacionada con un área de superficie corporal pequeña o con la presencia de nefrectomía.

Existen algunos otros alquilantes de uso menos común. La mostaza nitrogenada (mecloretamina) es el prototipo de esta clase. Se descompone rápido en solución acuosa para generar un ion carbono potencialmente bifuncional. Se administra por venoclisis rápida poco después de haberla preparado. Es un irritante potente de las venas, pero las molestias de la infiltración se reducen por medio de la inyección del lugar afectado con tiosulfato 1/6 *M*. Incluso sin infiltración, es frecuente la tromboflebitis aséptica. Se puede utilizar de forma tópica como solución diluida para los linfomas cutáneos, aplicación en la que tiene una notable frecuencia de reacciones de hipersensibilidad. Produce náusea moderada tras la administración intravenosa.

El clorambucilo provoca mielosupresión previsible, azoospermia, náusea y efectos secundarios pulmonares. El busulfán puede causar una mielosupresión profunda, alopecia y toxicosis pulmonar, pero preserva relativamente los linfocitos. Se ha restringido su uso sistemático en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica (CML) a favor de imatinib (Gleevec) o dasatinib, pero se

CUADRO 81-2 QUIMIOTERAPÉUTICOS ANTINEOPLÁSICOS MÁS USADOS

Fármaco	Ejemplos de dosis usuales	Efectos tóxicos	Interacciones y aspectos importantes
Fármacos que interactúan de modo directo con DNA			
Alquilantes			
Ciclofosfamida	400-2 000 mg/m^2 IV 100 mg/m^2 PO qd	Médula ósea (indemnidad relativa de plaquetas) Cistitis Alquilante común[a] Corazón (dosis altas)	Se necesita del metabolismo hepático para activar el fármaco hasta la forma de mostaza de fosforamida + acroleína Mesna protege contra el daño vesical por "dosis altas"
Mecloretamina	6 mg/m^2 IV el día 1 y el día 8	Médula ósea Vesicante Náusea	Uso tópico en el linfoma cutáneo
Clorambucilo	1-3 mg/m^2 qd PO	Médula ósea Alquilante común[a]	
Melfalán	8 mg/m^2 qd × 5, PO	Médula ósea (nivel más bajo tardío) Aparato gastrointestinal (dosis altas)	La disminución de la función renal retrasa la depuración
Carmustina (BCNU)	200 mg/m^2 IV 150 mg/m^2 PO	Médula ósea (nivel más bajo tardío) Aparato gastrointestinal, hígado (dosis alta) Riñones	
Lomustina (CCNU)	100-300 mg/m^2 PO	Médula ósea (nivel más bajo tardío)	
Ifosfamida	1.2 g/m^2 al día × 5 + mesna	Mielosupresión Vejiga Sistema nervioso Acidosis metabólica Neuropatía	Análogo isomérico de ciclofosfamida Producto más liposoluble Mayor actividad, contra neoplasias y sarcomas testiculares Es importante usar mesna
Procarbazina	100 mg/m^2 al día × 14	Médula ósea Náusea Sistema nervioso Alquilante común[a]	Se necesita del metabolismo hepático y de tejidos Surge efecto antabúsico con etanol Actúa como MAOI
Dacarbazina (DTIC)	375 mg/m^2 IV el día 1 y el día 15	Médula ósea Náusea Síndrome similar a gripe	HBP después de consumir alimentos con abundante tirosinasa Activación metabólica
Temozolomida	150-200 mg/m^2 diarios × 5 q28d *o* 75 mg/m^2 qd × 6-7 semanas	Náusea/vómito Cefalea/fatiga Estreñimiento	Mielosupresión poco frecuente
Altretamina (llamada anteriormente hexametilmelamina)	260 mg/m^2 al día qd × 14-21 en 4 dosis orales fraccionadas	Náusea Sistema nervioso (oscilaciones del ánimo) Neuropatía Médula ósea (menos)	Activación hepática Su acción es intensificada por barbitúricos y disminuida por cimetidina
Cisplatino	20 mg/m^2 qd × 5 IV q3-4 semanas *o* 100-200 mg/m^2 por dosis IV q3-4 semanas	Náusea Neuropatía Aparato auditivo Plaquetas medulares > leucocitos Mg^{2+}, Ca^{2+} de riñones	Es importante conservar diuresis abundante; diuresis osmótica, medir en forma seriada ingreso y egreso de K^+, Mg^{2+} Producto emetógeno, se necesita profilaxis Dosis completas si la CrCl es mayor de 60 ml/min y se tolera la hidratación
Carboplatino	365 mg/m^2 IV q3-4 semanas ajustadas con base en cifras de CrCl	Plaquetas medulares > leucocitos Náusea Riñones (dosis alta)	Disminuir la dosis según CrCl hasta AUC de 5-7 mg/ml por minuto [AUC = dosis/(CrCl + 25)]
Oxaliplatino	130 mg/m^2 q3 semanas en el transcurso de 2 h, *u* 85 mg/m^2 q2 semanas	Náusea Anemia	Neurotoxicidad reversible aguda; la neurotoxicidad sensitiva crónica es un fenómeno acumulativo con las dosis; espasmo laringofaríngeo reversible
Antibióticos antineoplásicos			
Bleomicina	15-25 mg/d diarios × 5, por vía IV rápida, *o* venoclisis continua	Pulmones Efectos en piel Fenómeno de Raynaud Hipersensibilidad	Se inactiva por acción de la hidrolasa de bleomicina (disminuye en piel/pulmones) El oxígeno intensifica los efectos tóxicos en pulmones Disminución en CrCl inducida por cisplatino, que puede agravar la toxicidad de piel/pulmones Disminuir la dosis si CrCl es menor de 60 ml/min
Actinomicina D	10-15 µg/kg al día qd × 5, por vía IV rápida	Médula ósea Náusea Mucositis Vesicante Alopecia	Repetición del cuadro con la nueva radiación
Mitomicina C	6-10 mg/m^2 q6 semanas	Médula ósea Vesicante Síndrome hemolítico-urémico Pulmones CV-insuficiencia cardiaca	Tratar cánceres vesicales superficiales por goteo intravesical Toxicidad tardía en médula ósea Toxicidad acumulativa en médula ósea
Etopósido (VP16-213)	100-150 mg/m^2 IV qd × 3-5 d *o* 50 mg/m^2 PO qd × 21 d *o* incluso 1 500 mg/m^2 por dosis (se usan dosis altas con el apoyo de citoblastos)	Médula ósea (leucocitos > plaquetas) Alopecia Hipotensión Hipersensibilidad (técnica IV rápida) Náusea Mucositis (dosis alta)	Metabolismo hepático-renal, 30% En caso de insuficiencia renal disminuir la dosis Depende de la posología (5 días mejor que 1 día) Leucemógeno tardío Intensifica la acción de antimetabolitos

(continúa)

CUADRO 81-2 QUIMIOTERAPÉUTICOS ANTINEOPLÁSICOS MÁS USADOS (CONTINUACIÓN)

Fármaco	Ejemplos de dosis usuales	Efectos tóxicos	Interacciones y aspectos importantes
Topotecán	20 mg/m^2 IV q3-4 semanas en el transcurso de 30 min *o* 1.5-3 mg/m^2 q3-4 semanas en el transcurso de 24 h *o* 0.5 mg/m^2 por día en el transcurso de 21 días	Médula ósea Mucositis Náusea Alopecia leve	Disminuir la dosis en caso de insuficiencia renal No hay efectos tóxicos en hígado
Irinotecán (CPT II)	100-150 mg/m^2 IV en el transcurso de 90 min q3-4 semanas *o* 30 mg/m^2 al día en el transcurso de 120 h	Diarrea: de comienzo temprano con cólicos, hiperemia facial, vómito; de comienzo tardío después de administrar varias dosis Médula ósea Alopecia Náusea Vómito Pulmones	El profármaco necesita de la eliminación enzimática para llegar al fármaco activo "SN 38" Diarrea temprana quizá causada por excreción en bilis Diarrea tardía, utilizar loperamida "en dosis altas" (2 mg q2-4 h)
Doxorrubicina y daunorrubicina	45-60 mg/m^2 por dosis q3-4 semanas *o* 10-30 mg/m^2 dosis cada semana *o* régimen de goteo continuo	Médula ósea Mucositis Alopecia Efectos agudos/crónicos en aparato cardiovascular Vesicante	Agregar heparina; la administración conjunta mejora la eliminación Paracetamol, BCNU agrava los efectos tóxicos en hígado Repetición de la sintomatología con nueva radiación
Idarrubicina	10-15 mg/m^2 IV q3 semanas *o* 10 mg/m^2 IV qd × 3	Médula ósea Corazón (en grado menor que con doxorrubicina)	No se ha establecido
Epirrubicina	150 mg/m^2 IV q3 semanas	Médula ósea Corazón	No se ha establecido
Mitoxantrona	12 mg/m^2 qd × 3 *o* 12-14 mg/m^2 q3 semanas	Médula ósea Corazón (en menor grado que con doxorrubicina) Vesicante (leve) Orina, escleróticas y uñas azulosas	Interactúa con la heparina Menor alopecia y náusea que con la doxorrubicina Repetición de la sintomatología con la nueva radiación
Fármacos que interactúan de modo indirecto con DNA			
Antimetabolitos			
Desoxicoformicina	4 mg/m^2 IV en semanas alternas	Náusea Inmunosupresión Sistema nervioso Riñones	Se excreta por orina Disminuir la dosis en caso de insuficiencia renal Inhibe la adenosina desaminasa
6-Mercaptopurina	75 mg/m^2 PO *o* hasta 500 mg/m^2 PO (dosis alta)	Médula ósea Hígado Náusea	Biodisponibilidad variable Es metabolizada por la xantinooxidasa Disminuir la dosis si se consume alopurinol Mayor toxicidad en casos de deficiencia de metiltransferasa de tiopurina
6-Tioguanina	2-3 mg/kg al día incluso durante 3-4 semanas	Médula ósea Hígado Náusea	Biodisponibilidad variable Mayor toxicidad con deficiencia de la metiltransferasa de tiopurina
Azatioprina	1-5 mg/kg al día	Médula ósea Náusea Hígado	Se metaboliza hasta la forma de 6 MP, razón por la cual hay que disminuir la dosis si se usa alopurinol Mayor toxicidad en casos de deficiencia de metiltransferasa de tiopurina
2-Clorodesoxiadenosina	0.09 mg/kg al día qd × 7 en goteo continuo	Médula ósea Riñones Fiebre	Uso notable en la tricoleucemia
Hidroxiurea	20-50 mg/kg (peso magro) PO qd *o* 1-3 g/d	Médula ósea Náusea Mucositis Cambios en piel Raros efectos en riñones, hígado, pulmón o SNC	Disminuir la dosis en casos de insuficiencia renal Aumenta el efecto antimetabolito
Metotrexato	15-30 mg PO *o* IM qd × 3-5 *o* 30 mg IV días 1 y 8 *o* 1.5-12 g/m^2 por día (con leucovorín)	Médula ósea Hígado/pulmones Túbulos renales Mucositis	Terapia de rescate con leucovorín Se excreta por orina Disminuir la dosis en caso de insuficiencia renal NSAID agravan los efectos tóxicos en riñón
5-Fluorouracilo	375 mg/m^2 IV qd × 5 *o* 600 mg/m^2 IV los días 1 y 8	Médula ósea Mucositis Sistema nervioso Cambios en piel	Los efectos tóxicos son agravados por leucovorín La deficiencia de deshidrogenasa de dihidropirimidina agrava los efectos tóxicos Se metaboliza en los tejidos
Capecitabina	665 mg/m^2 bid en goteo continuo; 1 250 mg/m^2 bid durante 2 semanas y descanso de 1 semana; 829 mg/m^2 bid, administrados durante 2 semanas, con 1 semana de descanso + 60 mg/día leucovorín	Diarrea Síndrome de mano/pie	El profármaco de 5FU, por metabolismo intratumoral
Arabinósido de citosina	100 mg/m^2 al día qd × 7 en goteo continuo *o* 1-3 g/m^2 dosis IV rápida	Médula ósea Mucositis Sistema nervioso (dosis altas) Conjuntivitis (dosis alta) Edema pulmonar no cardiógeno	Intensifica la actividad de los fármacos circulantes Se metaboliza en los tejidos por desaminación
Azacitidina	750 mg/m^2 por semana *o* 150-200 mg/m^2 al día × 5-10 (IV rápida) *o* (IV continua)	Médula ósea Náusea Hígado Sistema nervioso Mialgias	Su uso se circunscribe a la leucemia La metilación alterada de DNA altera la expresión génica

(continúa)

CUADRO 81-2 QUIMIOTERAPÉUTICOS ANTINEOPLÁSICOS MÁS USADOS (CONTINUACIÓN)

Fármaco	Ejemplos de dosis usuales	Efectos tóxicos	Interacciones y aspectos importantes
Gemcitabina	1 000 mg/m^2 IV semanalmente × 7	Médula ósea Náusea Hígado Fiebre/"síndrome similar a gripe"	
Fosfato de fludarabina	25 mg/m^2 IV qd × 5	Médula ósea Sistema nervioso Pulmón	Disminución de dosis en caso de insuficiencia renal Es metabolizada hasta la forma de F-ara y convertido en ATP de F-ara en las células por acción de la cinasa de desoxicitidina
Asparaginasa	25 000 UI/m^2 q3-4 semanas *o* 6 000 UI/m^2 al día qid durante 3-4 semanas *o* 1 000-2 000 UI/m^2 durante 10-20 días	Síntesis de proteínas Factores de coagulación Glucosa Albúmina Hipersensibilidad SNC Pancreatitis Hígado	Bloquea la acción de metotrexato
Pemetrexed	200 mg/m^2 q3 semanas	Anemia Neutropenia Trombocitopenia	Suplementar con dosis de folato/B_{12} Precaución en caso de insuficiencia renal
Antimitóticos			
Vincristina	1-1.4 mg/m^2 por semana	Vesicante Médula ósea Sistema nervioso Aparato GI: íleo/estreñimiento; hipotonía vesical, SIADH Aparato cardiovascular	Eliminación por el hígado Disminuir la dosis si la bilirrubina es mayor de 1.5 mg/100 ml Esquema intestinal profiláctico
Vinblastina	6-8 mg/m^2 por semana	Vesicante Médula ósea Sistema nervioso (menos común, pero espectro similar al de otras vincas) Hipertensión Fenómeno de Raynaud	Eliminación hepática Disminuir la dosis como se haría en el caso de la vincristina
Vinorelbina	15-30 mg/m^2 por semana	Vesicante Médula ósea Alergia/broncoespasmo (inmediato) Disnea/tos (forma subaguda) Sistema nervioso (menos notable pero espectro similar al de otras vincas)	Eliminación por hígado
Paclitaxel	135-175 mg/m^2 en venoclisis de 24 h *o* 175 mg/m^2 en venoclisis de 3 h *o* 140 mg/m^2 en venoclisis de 96 h *o* 250 mg/m^2 en venoclisis de 24 h y además G-CSF	Hipersensibilidad Médula ósea Mucositis Alopecia Neuropatía sensitiva Perturbaciones de conducción cardiovascular Náusea, poco frecuente	Premedicar con corticoesteroides y bloqueadores H_1 y H_2 Eliminación por el hígado Disminución de dosis al igual que se hace con derivados de vincas
Docetaxel	100 mg/m^2 en venoclisis de 1 h q3 semanas	Hipersensibilidad Síndrome de retención de líquidos Médula ósea Dermatológicos Neuropatía sensitiva Náusea poco frecuente Estomatitis moderada	Premedicar con corticosteroides y bloqueadores de receptores H_1 y H_2
Fosfato de estramustina	14 mg/kg al día en 3-4 dosis con agua >2 h después de las comidas No consumir alimentos ricos en Ca^{2+}	Náusea Vómito Diarrea CHF Trombosis Ginecomastia	
NAB-Paclitaxel (unido a proteína)	260 mg/m^2 q3 semanas	Neuropatía Anemia Neutropenia Trombocitopenia	Precauciones en casos de insuficiencia hepática
Fármacos con acción específica en moléculas			
Imatinib	400 mg/d, continua	Náusea Edema periorbitario	La mielosupresión no es frecuente en el tratamiento de tumores sólidos
Tretinoína	45 mg/m^2 al día hasta obtener respuesta completa + régimen basado en antraciclina en APL	Efectos teratógenos Piel	Síndrome de diferenciación de APL: disfunción/infiltrados en pulmones; derrames pleural/pericárdico, fiebre
Bexaroteno	300-400 mg/m^2 al día en forma continua	Hipercolesterolemia Hipertrigliceridemia Piel Efectos teratógenos	Hipotiroidismo central

(continúa)

CUADRO 81-2 QUIMIOTERAPÉUTICOS ANTINEOPLÁSICOS MÁS USADOS (CONTINUACIÓN)

Fármaco	Ejemplos de dosis usuales	Efectos tóxicos	Interacciones y aspectos importantes
Gemtuzumab ozogamicina	9 mg/m^2 en el transcurso de 2 h q2 semanas, seguido usualmente por quimioterapia o trasplante de médula ósea	Neutropenia Trombocitopenia Hígado	Síndrome posvenoclisis: fiebre, escalofríos e hipotensión En raros casos, enfermedad venooclusiva de hígado La mucositis es poco frecuente
Denileucina diftitox	9-18 µg/kg al día × 5 d q3 semanas	Náusea/vómito Escalofríos/fiebre Astenia Hígado	Hipersensibilidad aguda: hipotensión, vasodilatación, eritemas, sensación de opresión torácica Fuga vascular; hipotensión, edema, hipoalbuminemia, problemas trombóticos (MI, DVT, CVA)
Gefitinib	250 mg PO al día	Eritema Diarrea	En Estados Unidos se obtiene sólo si hubo beneficio probado
Erlotinib	150 mg PO al día	Eritema Diarrea	Una hora antes y 2 h después de las comidas
Dasatinib	70 mg PO bid	Cambios en hígado Eritema Neutropenia Trombocitopenia	
Sorafenib	400 mg PO bid	Diarrea Síndrome mano/pie Otros eritemas	
Sunitinib	50 mg PO qd durante 4 de 6 semanas	Fatiga Diarrea Neutropenia	
Diversos			
Trióxido de arsénico	0.16 mg/kg al día, incluso durante 50 días en APL	↑QT_c Neuropatía periférica Dolor musculoesquelético Hiperglucemia	Síndrome de diferenciación de APL (consultar el apartado de tretinoína)

[a]Alquilante habitual: alopecia, efectos pulmonares, infertilidad además de efectos teratógenos.
Nota: APL, leucemia promielocítica aguda; AUC, área debajo de la curva (*area under the curve*); CHF, insuficiencia cardiaca congestiva (*congestive heart failure*); SNC, sistema nervioso central; CrCl, depuración de creatinina (*creatinine clearance*); CV, cardiovascular; CVA, accidente vascular cerebral (*cerebrovascular accident*); DVT, trombosis venosa profunda (*deep venous thrombosis*); G-CSF, factor estimulante de colonias de granulocitos; GI, vías gastrointestinales; HBP, hipertensión arterial (*high blood pressure*); MAOI, inhibidores de monoaminooxidasa (*monoamine oxidase inhibitors*); MI, infarto del miocardio (*myocardial infarction*); 6MP, 6-mercaptopurina; NSAID, antiinflamatorios no esteroideos (*nonsteroidal anti-inflammatory drugs*); SIADH, síndrome de hormona antidiurética inapropiada (*syndrome of inappropriate antidiuretic hormone*); qid, cada tercer día; q, cada; qd, diariamente; bid, dos veces al día; tid, tres veces al día; PO, vía oral; IM, vía intramuscular; IV, vía intravenosa.

sigue utilizando en los regímenes de preparación para el trasplante de médula ósea. El melfalán muestra una biodisponibilidad oral variable y experimenta una potente unión a la albúmina y a la glucoproteína acídica α_1. La mucositis aparece principalmente; sin embargo, tiene actividad notable en el mieloma múltiple.

Las nitrosoureas se descomponen en especies carbamoilantes que no solamente producen un patrón específico de toxicidad dirigida a pares de bases de ácido desoxirribonucleico, sino que tienen, además, la capacidad de modificar covalentemente las proteínas. Comparten la característica de ejercer una toxicidad más o menos diferida en la médula ósea, que puede ser acumulativa y de larga duración. La estreptozotocina se distingue por el hecho de que su estructura similar a la glucosa le confiere una toxicidad específica contra las células de los islotes pancreáticos (por lo que está particularmente indicada contra los tipos de tumor derivados del mismo), así como en el hecho de que causa intoxicación renal en forma de síndrome de Fanconi, con aminoaciduria, glucosuria y acidosis tubular renal. La lomustina (metil CCNU) provoca daño glomerular y tubular directo, relacionado de forma acumulativa con la dosis y con el tiempo de exposición.

La procarbazina se metaboliza en el hígado y posiblemente en las células tumorales para generar diversos radicales libres y especies alquilantes. Además de la mielosupresión produce efectos hipnóticos y otros efectos en el sistema nervioso central (SNC), entre ellos pesadillas vívidas. Puede provocar un síndrome de tipo disulfiram con la ingestión de etanol. La altretamina (antes hexametilmelamina) y la tiotepa pueden originar químicamente especies alquilantes, aunque la naturaleza de la lesión del DNA no se ha caracterizado con exactitud en ninguno de los dos casos. La tiotepa puede utilizarse para el tratamiento intratecal de la meningitis neoplásica. La dacarbazina (DTIC) se activa en el hígado para generar el catión de alta reactividad metil diazonio. Causa sólo una modesta mielosupresión unos 21 a 25 días después de una dosis, pero provoca náusea importante el primer día de tratamiento. La temozolomida tiene una relación estructural con la dacarbazina, pero fue diseñada para ser activada por medio de hidrólisis no enzimática en tumores y tiene biodisponibilidad cuando se administra por vía oral.

El cisplatino se descubrió accidentalmente observando que las bacterias presentes en soluciones de electrólisis no eran capaces de dividirse. Sólo la configuración *cis* diamina es activa como antineoplásico. Se ha propuesto la hipótesis de que en el ambiente intracelular se pierde un cloruro de cada posición, que es sustituido por una molécula de agua. La especie con carga positiva resultante es un eficiente fármaco de interacción bifuncional con el DNA, formando enlaces cruzados a base de platino. El cisplatino debe administrarse con una hidratación adecuada, incluida la diuresis forzada con manitol para evitar la lesión renal; incluso con la hidratación, es habitual que se produzca una disminución de la función renal así como anemia notable. La hipomagnesiemia es frecuente con el uso de cisplatino y puede desembocar en hipocalciemia y en tetania sintomática. Otros efectos tóxicos comunes son la neurotoxicosis con neuropatía sensorimotora "en guante y calcetín". Se produce pérdida auditiva en 50% de los pacientes tratados con dosis convencionales. El cisplatino es un fármaco intensamente emetógeno y requiere la administración profiláctica de antieméticos. La mielosupresión es menos evidente que con otros alquilantes. La toxicosis vascular crónica (fenómeno de Raynaud, cardiopatía coronaria) es un efecto más raro. El carboplatino tiene menos efectos nefrotóxicos, ototóxicos y neurotóxicos. Sin embargo, la mielosupresión es más frecuente y como el medicamento se elimina exclusivamente por el riñón, el ajuste de la dosis para la depuración de creatinina debe lograrse utilizando diversos nomogramas de dosificación. El oxaliplatino es un análogo del platino con notable actividad contra los cánceres de colon resistentes a otros tratamientos. Es principalmente neurotóxico.

ANTIBIÓTICOS ANTINEOPLÁSICOS Y TÓXICOS DE LA TOPOISOMERASA. Los antibióticos antitumorales son sustancias producidas por las bacterias que en la naturaleza parecen proporcionar una defensa química contra otros microorganismos hostiles. Como clase, se unen directamente al DNA y experimentan frecuentes reacciones de transferencia electrónica para generar radicales libres muy cerca del DNA, lo que provoca lesiones del mismo en forma de roturas de una sola cadena o entrecruzamientos. Los tóxicos de la topoisomerasa son productos naturales o especies semisintéticas derivadas en último término de plantas y modifican las enzimas que regulan la capacidad del DNA de desenrollarse para permitir la replicación o la transcripción normal. Incluyen la topoisomerasa I que origina roturas en una cadena o cordón, para ser reparadas después del paso del otro filamento de DNA por la rotura. La topoisomerasa II crea roturas de los dos filamentos a través de las cuales pasa otro segmento del dúplex del DNA antes de fusionarse de nuevo. Puede surgir lesión del DNA causada por los fármacos en cualquier fase del ciclo celular,

pero las células tienden a interrumpir el ciclo en la fase S o G_2 en aquellas con lesiones de p53 y la vía de Rb, como consecuencia de deficiencias en los mecanismos de regulación en las células cancerosas. Ante la intervención de la topoisomerasa I hasta llegar a la bifurcación de la réplica, los tóxicos que en ella actúan ejercen su acción letal si las lesiones inducidas por esta enzima se producen en la fase S.

La doxorrubicina se intercala en el DNA y de este modo altera su estructura y también su réplica, así como la función de topoisomerasa II. Puede mostrar reacciones de reducción al aceptar electrones en su anillo de quinona y con ello es capaz de la reoxidación para formar radicales de oxígeno reactivos después de ocurrida. Origina mielosupresión, alopecia, náusea y mucositis, todas predecibles. Además, causa efectos cardiotóxicos agudos en la forma de disritmias auriculares y ventriculares, aunque rara vez tienen importancia clínica. A diferencia de ello, las dosis acumulativas que exceden los 550 mg/m^2 se acompañan de 10% de miocardiopatía crónica; la frecuencia de esta patología al parecer depende de la posología (concentración sérica máxima) y son mejor toleradas dosis bajas, tratamientos frecuentes o goteos continuos y no la administración intermitente con altas dosis. Los efectos cardiotóxicos se han vinculado con la oxidación catalizada por hierro y la reducción de la doxorrubicina, pero no con la acción en la topoisomerasa. Estos efectos tóxicos en el miocardio dependen de la dosis plasmática máxima; en consecuencia, hay menor posibilidad de que dosis menores administradas en venoclisis continuas lesionen el corazón. Los efectos cardiotóxicos de la doxorrubicina se agravan si se administran con trastuzumab (Herceptin), que es el anticuerpo contra HER-2/neu. Es frecuente un cuadro anamnésico por radiación o la interacción con dosis de radiación administradas concomitantemente y originan complicaciones locales. El fármaco es un flebítico potente y cuatro a siete días después de la extravasación se observa necrosis hística; por esto, habrá que administrarlo en forma intravenosa rápida. El dexrazoxano es un antídoto contra la extravasación inducida por doxorrubicina. Esta última es metabolizada en el hígado, por lo que hay que disminuir su dosis 50 a 75% si existe disfunción hepática. La daunorrubicina tiene relación íntima con la doxorrubicina y en realidad fue introducida inicialmente al mercado, para tratar la leucemia, aunque sigue siendo parte de esquemas curativos y en algunas situaciones es preferible a la doxorrubicina, porque origina menor mucositis y daño del colon. La idarrubicina también se utiliza en el tratamiento de la leucemia mieloide aguda y quizá sea preferible en actividad a la daunorrubicina. La encapsulación de esta última en la presentación de liposomas ha reducido la toxicidad cardiaca, sin menoscabo de la actividad antitumoral en el sarcoma de Kaposi y en el cáncer ovárico.

La bleomicina es una mezcla de glucopéptidos que tienen la característica exclusiva de formar complejos con el Fe^{2+} durante la unión al DNA. La oxidación con Fe^{2+} genera radicales superóxido e hidroxilo. Este fármaco causa una mielosupresión escasa o nula. Se elimina rápidamente, pero el aumento de la toxicidad cutánea y pulmonar en presencia de insuficiencia de la válvula pulmonar ha llevado a establecer la recomendación de que se reduzcan las dosis en 50 a 75% cuando la depuración de creatinina sea inferior a 25 ml/min. La bleomicina no es vesicante y puede administrarse por vía intramuscular, intravenosa o subcutánea. Los efectos secundarios habituales son fiebre y escalofríos, enrojecimiento facial y fenómeno de Raynaud. Puede aparecer hipertensión tras la administración intravenosa rápida, y la frecuencia de anafilaxis con las primeras preparaciones de este fármaco ha obligado a administrar una dosis de prueba de 0.5 a 1 U antes del resto de la dosis. La complicación más temida del tratamiento con bleomicina es la fibrosis pulmonar cuya frecuencia aumenta con >300 U acumuladas y en el mejor de los casos muestra una respuesta mínima al tratamiento (p. ej., glucocorticoides). El primer indicador de un acontecimiento adverso es una reducción de la capacidad de difusión del monóxido de carbono en el pulmón (*carbon monoxide diffusing capacity of the lung*, DL_{CO}), aunque la interrupción del fármaco inmediatamente después de haber notado la reducción de la DL_{CO} puede no impedir el deterioro adicional de la función pulmonar. La bleomicina se inactiva por una bleomicina hidrolasa, cuya concentración está disminuida en la piel y en el pulmón. Debido a que el transporte de electrones dependiente de la bleomicina depende del O_2, los efectos tóxicos de la bleomicina pueden hacerse evidentes tras la exposición a una presión parcial de oxígeno inspirado (*partial pressure of inspired oxygen*, PI_{O_2}) transitorio muy elevado. Por tanto, durante las intervenciones quirúrgicas, los pacientes que han estado previamente expuestos a bleomicina deben mantenerse en la menor PI_{O_2} que permita conservar una oxigenación hística adecuada.

La mitomicina C experimenta una reducción de su función quinona para generar un alquilante del DNA bifuncional. Es un antineoplásico de amplia actividad con efectos tóxicos diversos e impredecibles, como el broncoespasmo diferido 12 a 14 h después de administrar la dosis y un síndrome de fibrosis pulmonar crónica más frecuente con las dosis de 50 a 60 mg/m^2. Se ha descrito el desarrollo de miocardiopatía, en particular en el contexto de una radioterapia previa. El síndrome hemolítico-urémico se vincula con una tasa de mortalidad de 25 a 50% y responde mal al soporte convencional y a la exsanguinotransfusión. La mitomicina es un notable vesicante y causa vómito y náusea marcados. Puede utilizarse para la instilación intravesical en el tratamiento curativo de los carcinomas vesicales de células de transición y asociado a radioterapia, para el tratamiento curativo del carcinoma anal.

La mitoxantrona es un compuesto sintético que se diseñó para simular las características de la doxorrubicina pero con menor cardiotoxicosis. Es cuantitativamente menos cardiotóxico (comparando la proporción de dosis cardiotóxicas en dosis de eficacia terapéutica), pero en dosis acumulativas >150 mg/m^2 sigue vinculándose a 10% de cardiotoxicosis. También causa alopecia. Han surgido casos de leucemia promielocítica aguda (*acute promyelocytic leukemia*, APL), poco después de exponerse los enfermos a la mitoxantrona, particularmente en el tratamiento complementario del cáncer mamario. La leucemia vinculada con los quimioterapéuticos por lo general es de tipo mieloide agudo, en tanto que APL que aparece después del tratamiento con mitoxantrona posee la translocación típica del cromosoma t(15;17), vinculado con APL, pero los puntos de rotura para la translocación al parecer fueron sitios de la topoisomerasa II que hubieran sido los preferidos para que actuara la mitoxantrona y ello vinculó claramente la acción del fármaco con la aparición de la leucemia.

El etopósido se obtuvo en forma sintética a partir de la podofilotoxina, un producto de origen vegetal y se une directamente a la topoisomerasa II y al DNA en un complejo ternario reversible. Estabiliza el intermediario covalente en la acción enzimática en el que la enzima está unida covalentemente al DNA. Este enlace de DNA "sensible a álcalis" fue por lo regular uno de los primeros datos de la existencia de una actividad realizada por la topoisomerasa. Por consiguiente, este fármaco provoca un marcado paro en G_2, lo que refleja la acción de un punto de control del daño al DNA. Algunos efectos clínicos de este fármaco son la mielosupresión, náusea e hipotensión transitoria relacionada con la velocidad de administración del fármaco. El etopósido es un vesicante leve, pero carece relativamente de otros efectos tóxicos contra "grandes órganos". Cuando se administran en dosis elevadas o con gran frecuencia, los inhibidores de la topoisomerasa II pueden producir una leucemia aguda vinculada a anomalías del cromosoma 11q23 en hasta 1% de los pacientes expuestos.

La camptotecina, aislada de extractos de un árbol de origen chino, tiene una notable actividad antileucémica. Los primeros estudios con la sal sódica de la lactona de camptotecina hidrolizada aportaron datos de una gran toxicidad con actividad escasa. La identificación de la topoisomerasa I como el objetivo de las camptotecinas y la necesidad de conservar la estructura lactónica llevó a dedicar nuevos esfuerzos a la identificación de los miembros activos de esta serie. La topoisomerasa I es responsable de desenrollar la hebra del DNA introduciendo roturas de una sola hebra y permitiendo la rotación de una hebra en torno a la otra. En la fase S, las roturas inducidas por la topoisomerasa I que no se vuelven a unir rápidamente originan el avance de la horquilla de replicación fuera del extremo de una hebra de DNA. La lesión del DNA constituye una potente señal para la inducción de apoptosis. Las camptotecinas favorecen la estabilización del DNA ligado a la enzima en el denominado complejo escindible, de forma análoga a la acción del etopósido con la topoisomerasa II. El topotecán es un derivado de la camptotecina utilizado para los tumores de ovario y el cáncer pulmonar de células pequeñas. Los efectos tóxicos se limitan a la mielosupresión y la mucositis. El CPT-11, o irinotecán, es una camptotecina que muestra signos de actividad en el carcinoma de colon. Además de la mielosupresión, origina diarrea secretoria originada por efectos tóxicos del metabolito llamado SN-38. La diarrea puede ser tratada eficazmente con loperamida u octreótido.

Efectores indirectos de la función del DNA: antimetabolitos. Una definición amplia de los antimetabolitos incluiría a los compuestos con similitudes estructurales a los precursores de las purinas o las pirimidinas o que interfieren en la síntesis de las purinas o de las pirimidinas. Los antimetabolitos pueden producir daños al DNA de forma directa, por medio de una incorporación errónea al DNA, una cronología anormal o un avance incorrecto por las fases de síntesis del DNA o por alteración de la función de las enzimas de biosíntesis de las pirimidinas y las purinas. Tienden a ejercer mayor toxicidad contra las células en fase S y el grado de toxicidad aumenta con la duración de la exposición. Son manifestaciones tóxicas comunes la estomatitis, diarrea y mielosupresión. No se vincula con el desarrollo de neoplasias secundarias.

El metotrexato inhibe la reductasa de dihidrofolato, que regenera folatos reducidos a partir de los folatos oxidados producidos cuando se forma mo-

nofosfato de timidina a partir de monofosfato de desoxiuridina. Sin folatos reducidos, las células mueren en ausencia de timina. El N5-tetrahidrofolato o el N5-formiltetrahidrofolato (leucovorín) eluden este bloqueo y rescatan a las células del metotrexato, que se mantiene en las células por medio de poliglutamilación. El fármaco y otros folatos reducidos son transportados a las células por el transportador de folatos y las concentraciones altas del fármaco pueden eludir al transportador y permitir la difusión del fármaco directamente al interior celular. Estas propiedades han sido la base para el diseño de los regímenes de "dosis altas" de metotrexato con rescate con ácido fólico de la médula ósea y las mucosas normales, que forma parte de las estrategias curativas del osteosarcoma en el contexto coadyuvante y de las neoplasias hematopoyéticas de niños y adultos. El metotrexato se elimina por vía renal por medio de filtración glomerular y secreción tubular y la toxicidad aumenta en presencia de disfunción renal y con el uso de fármacos del tipo de los salicilatos, probenecid y antiinflamatorios no esteroideos que experimentan secreción tubular. En condiciones de función renal normal, la administración de 15 mg/m^2 de leucovorín permite rescatar 10^{-8} a 10^{-6} *M* de metotrexato en tres o cuatro dosis. Sin embargo, con una depuración de creatinina reducida se continúan administrando dosis de 50 a 100 mg/m^2 hasta que las concentraciones de metotrexato estén por debajo de 5×10^{-8} *M*. Además de la supresión de la médula ósea y la irritación de las mucosas, el metotrexato puede producir insuficiencia renal en dosis altas por cristalización en los túbulos renales; por consiguiente, los regímenes de dosis altas requieren la alcalinización de la orina con un mayor flujo por medio de hidratación. El metotrexato puede secuestrarse en acumulaciones de tercer espacio y escapar a la circulación general, produciendo una mielosupresión prolongada. Son efectos adversos menos frecuentes el aumento reversible de las transaminasas y un síndrome pulmonar de hipersensibilidad. La administración crónica de metotrexato en dosis bajas puede producir fibrosis hepática. Cuando se administra en el espacio intratecal, el metotrexato puede causar aracnoiditis química y disfunción del sistema nervioso central (SNC).

El pemetrexed es un nuevo antimetabolito dirigido contra el ácido fólico. Actúa en diversos sitios, ya que inhibe la actividad de algunas enzimas, como la sintetasa de timidilato, la reductasa de dihidrofolato y la formiltransferasa de glicinamida ribonucleótido y con ello altera la síntesis de las purinas y los ácidos nucleicos precursores de pirimidina. Para impedir los efectos tóxicos graves en tejidos normales, las personas que reciben pemetrexed deben también recibir ácido fólico y vitamina B_{12} en dosis bajas. Este fármaco tiene notable actividad contra algunos cánceres de pulmón y en combinación con el cisplatino, también contra los mesoteliomas.

El 5-fluorouracilo (5FU) representa un ejemplo temprano de diseño farmacológico "racional" en el sentido de que se originó de la observación de que las células tumorales incorporan uracilo al DNA con mayor eficiencia que las células normales, en particular en el intestino. El 5FU se metaboliza en las células a 5-FdUMP, que inhibe a la sintetasa de timidilato (*thymidylate synthetase*, TS). Además, la incorporación errónea puede producir roturas monocatenarias y el RNA puede incorporar de forma aberrante FUMP. El 5FU se metaboliza por acción de la dihidropirimidina deshidrogenasa y la deficiencia de esta enzima puede tener como consecuencia una toxicidad excesiva del 5-fluorouracilo. La biodisponibilidad oral varía de manera no fiable, pero se han desarrollado análogos del 5FU de administración oral que permiten una actividad por lo menos equivalente a la de muchos métodos basados en el 5FU parenteral en los cánceres resistentes. La administración intravenosa provoca supresión de la médula ósea tras infusiones breves, mientras que hay más signos de estomatitis después de las infusiones prolongadas. El leucovorín aumenta la toxicidad y la actividad del 5FU al fomentar la formación del complejo covalente ternario de 5FU, el folato reducido y la TS. Algunos efectos tóxicos menos frecuentes son la disfunción del SNC, con signos cerebelosos prominentes y la toxicidad endotelial que se manifiesta por trombosis, incluida la embolia pulmonar y el infarto del miocardio.

El arabinósido de citosina (ara-C) se incorpora al DNA después de la formación de ara-CTP, produciendo efectos tóxicos en relación con la fase S. Los esquemas de infusión continua permiten una máxima eficacia del efecto, con una captación máxima con 5 a 7 μM. El ara-C puede administrarse por vía intratecal. Los efectos adversos de este fármaco son náusea, diarrea, estomatitis, conjuntivitis química y ataxia cerebelosa. La gemcitabina es un derivado de la citosina similar al ara-C en el hecho de que se incorpora al DNA tras ser anabolizado al trifosfato, haciendo al DNA susceptible a la rotura y síntesis de reparación, que se diferencia de la observada en el ara-C en que las lesiones que incluyen el análogo se eliminan de forma muy ineficaz. A diferencia del ara-C, la gemcitabina parece ser de utilidad en diversos tumores sólidos, con efectos tóxicos no mielosupresores limitados. La 6-tioguanina y la 6-mercaptopurina (6MP) se utilizan en el tratamiento de la leucemia linfoide aguda. Aunque se administran por vía oral presentan una biodisponibilidad sumamente variable. La 6MP se metaboliza por acción de la oxidasa de xantina y por consiguiente debe reducirse la dosis cuando se administra con alopurinol.

El fosfato de fludarabina es un profármaco de F-arabinósido de adenina (F-ara-A), que a su vez se diseñó con el fin de reducir la sensibilidad del ara-A a la adenosina desaminasa. El F-ara-A se incorpora al DNA y puede producir citotoxicosis diferida incluso en células con una fracción de crecimiento baja, como es el caso de la leucemia linfocítica crónica y el linfoma folicular de células B. Además de mielosupresión pueden aparecer disfunción del SNC y agotamiento de células T generador de infecciones oportunistas. La 2-clorodesoxiadenosina es un compuesto similar con actividad en la leucemia de células pilosas. La 2-desoxicoformicina inhibe a la adenosina desaminasa, con un aumento resultante de los valores de dATP. Esto origina la inhibición de la reductasa de ribonucleótido, así como una mayor sensibilidad a la apoptosis, particularmente de las células T. Además de la mielosupresión, algunos efectos tóxicos destacados de este fármaco son la insuficiencia renal y la disfunción del sistema nervioso central. La hidroxiurea inhibe a la ribonucleótido reductasa, provocando un bloqueo en la fase S. Presenta biodisponibilidad por vía oral y es el fármaco más apropiado para el tratamiento agudo de los estados mieloproliferativos.

La asparaginasa es una enzima bacteriana que provoca la degradación de la asparagina extracelular necesaria para la síntesis proteínica en ciertas células leucémicas. Ello interrumpe eficazmente la síntesis de DNA por células tumorales, ya que este fenómeno necesita concomitantemente de la síntesis de proteínas. Por esto, la culminación de la acción de la asparaginasa es muy similar al resultado de los antimetabolitos de moléculas pequeñas. La asparaginasa es una proteína heteróloga y por ello son frecuentes las reacciones de hipersensibilidad, así como efectos en órganos como el páncreas y el hígado que normalmente necesitan de síntesis ininterrumpida de proteínas; ello puede hacer que disminuya la secreción de insulina y haya hiperglucemia con hiperamilasemia y anormalidades de la función de coagulación (o sin ellas). El empleo de asparaginasa debe acompañarse de una cuantificación minuciosa y frecuente de la coagulación. Como dato paradójico, al agotarse los factores anticoagulantes de recambio rápido, puede surgir trombosis que afecta en particular el sistema nervioso central.

Inhibidores del huso mitótico. Los microtúbulos son estructuras celulares que forman el huso mitótico y en las células en interfase son responsables del "andamiaje" celular a lo largo del cual transcurren diversos procesos de movimiento y secreción. Los microtúbulos se componen de multímeros no covalentes repetidos de un heterodímero de subunidades alfa de la proteína tubulina. La vincristina se une al dímero de tubulina con el resultado de que los microtúbulos se disgregan. Esto da lugar al bloqueo de las células en crecimiento en la fase M; sin embargo, también son evidentes los efectos tóxicos en las fases G_1 y S. La vincristina se metaboliza en el hígado y es preciso realizar un ajuste de la dosis en presencia de disfunción hepática. Es un potente vesicante y la infiltración puede tratarse por medio de calor local e infiltración con hialuronidasa. En las dosis intravenosas utilizadas en la práctica clínica, es frecuente la neurotoxicosis en forma de neuropatía en guante y calcetín. Los efectos neuropáticos agudos consisten en dolor mandibular, íleo paralítico, retención urinaria y síndrome de secreción deficiente de hormona antidiurética. No se observa mielosupresión. La vinblastina es similar a la vincristina, excepto en el hecho de que tiende a ser más mielotóxica, con una mayor frecuencia de trombocitopenia y también mucositis y estomatitis. La vinorelbina es un alcaloide de la vinca de reciente introducción que parece presentar diferencias en cuanto a los patrones de resistencia respecto de los de la vincristina y la vinblastina; puede administrarse por vía oral.

Los taxanos son una clase de fármacos a la que pertenecen el paclitaxel y el docetaxel. Estos fármacos difieren de los alcaloides de la vinca en el hecho de que los taxanos estabilizan los microtúbulos frente a la despolimerización. Los microtúbulos "estabilizados" funcionan anormalmente y no son capaces de experimentar los cambios dinámicos normales de la función de los microtúbulos necesarios para completar el ciclo celular. Los taxanos son los antineoplásicos más activos en los tumores sólidos y hay datos que indican que presentan actividad en el cáncer de ovario, mama, sarcoma de Kaposi y cánceres de pulmón. Se administran por vía intravenosa y el paclitaxel requiere que se utilice un excipiente con cremóforo que puede causar reacciones de hipersensibilidad. La premedicación con esquemas de dexametasona (20 mg vía oral o intravenosa 12 y 6 h antes del tratamiento), difenhidramina (50 mg) y cimetidina (300 mg), ambos 30 min antes del tratamiento, reduce pero no elimina el riesgo de experimentar una reacción de hipersensibilidad al excipiente del paclitaxel. El docetaxel utiliza una formulación de polisorbato 80, que puede provocar retención de líquidos además de reacciones de hipersensibilidad y se utiliza con frecuencia la premedicación con dexametasona, con o sin antihistamínicos.

Una presentación a base de proteínas con paclitaxel (llamada *nabpaclitaxel*) tiene, como mínimo, una actividad antineoplásica equivalente y el menor riesgo de originar reacciones de hipersensibilidad. El paclitaxel también puede causar reacciones de hipersensibilidad, mielosupresión, neurotoxicosis en forma de entumecimiento "en guante y calcetín" y parestesias. Se observaron alteraciones del ritmo cardiaco en los estudios de fases I y II, habitualmente bradicardia asintomática. Con menor frecuencia se detectaron grados variables de bloqueo cardiaco que no han demostrado tener repercusión clínica en la mayoría de los pacientes. El docetaxel produce grados comparables de mielosupresión y neuropatía. Las reacciones de hipersensibilidad, incluidos broncoespasmo, disnea e hipotensión, son menos frecuentes, pero ocurren hasta en 25% de los pacientes. La retención de líquidos parece deberse a un síndrome de escape vascular que puede agravar derrames preexistentes. La administración de docetaxel puede verse complicada por la aparición de un exantema, de tipo predominantemente maculopapular pruriginoso que afecta a los antebrazos, aunque también se ha vinculado a la formación de crestas y rotura de uñas y a cambios de coloración de la piel. La estomatitis parece ser algo más frecuente que con el paclitaxel.

La estramustina se sintetizó originalmente como un derivado de la mostaza nitrogenada que podría resultar de utilidad en las neoplasias con receptores de estrógenos. Sin embargo, no se encontraron datos de interacción con el DNA. Se comprobó, sorprendentemente, que este fármaco causaba una detención de la metafase y un estudio posterior reveló que se une a las proteínas asociadas a los microtúbulos, lo que se traduce en una función anormal de éstos. La estramustina se une a las proteínas de unión (*estramustine-binding proteins*, EMBP), que son especialmente abundantes en el tejido tumoral prostático. Este fármaco se emplea como una formulación oral en pacientes con cáncer de próstata. En 10% de los pacientes aparecen efectos adversos digestivos y cardiovasculares relacionados con el componente estrogénico, entre ellos empeoramiento de la insuficiencia cardiaca y fenómenos tromboembólicos. También pueden aparecer ginecomastia e hipersensibilidad de los pezones.

Fármacos hormonales. La familia de las moléculas relacionadas con el receptor de hormonas esteroideas se ha convertido en objetivo destacado para pequeñas moléculas de utilidad en el tratamiento del cáncer. Cuando se unen a sus ligandos conocidos, estos receptores pueden alterar la transcripción génica y en ciertos tejidos, inducir la apoptosis. El efecto farmacológico imita los efectos normales del fármaco sobre el tejido no transformado, aunque los efectos en los tumores están regulados por efectos indirectos en determinados casos.

Los glucocorticoides se suelen administrar en forma de "ciclos" de altas dosis en las leucemias y los linfomas, donde inducen apoptosis en las células tumorales. El síndrome de Cushing o una supresión suprarrenal inadvertida al retirarlos puede ser una complicación importante, al igual que las infecciones habituales de los pacientes inmunodeprimidos, en especial la neumonía por *Pneumocystis*, que aparece clásicamente unos pocos días después de completar un ciclo de glucocorticoides con dosis altas.

El tamoxifén es un antagonista parcial de los receptores de estrógenos; tiene 10 veces más actividad antineoplásica en las pacientes con cáncer de mama que expresan receptores de estrógenos que en quienes tienen niveles bajos o nulos de expresión. Los efectos secundarios de este fármaco consisten en un riesgo relativamente aumentado de presentar complicaciones cardiovasculares relacionadas con los estrógenos, como fenómenos tromboembólicos y un pequeño aumento de la frecuencia de carcinoma endometrial, que aparece tras el uso crónico (por lo general más de cinco años). Los progestágenos como el acetato de medroxiprogesterona, andrógenos como fluoximesterona (Halotestin) y paradójicamente, los estrógenos, muestran más o menos el mismo grado de actividad en el tratamiento hormonal primario de los cánceres de mama que presentan una alta expresión de proteína de receptor a estrógeno. Los estrógenos no son de aplicación general por su acentuada actividad cardiovascular y uterotrópica.

Con el término de *aromatasa* se conoce a una familia de enzimas que catalizan la formación de estrógeno en diversos tejidos, incluyendo los del ovario y el tejido adiposo periférico y algunas células tumorales. Los inhibidores de esta enzima son de dos tipos, los análogos esteroideos irreversibles como exemestano y los inhibidores reversibles como anastrozol o letrozol. El anastrozol es mejor que el tamoxifén en el tratamiento complementario del cáncer mamario en posmenopáusicas que tienen tumores que poseen receptores de estrógeno. El tratamiento con letrazol brinda beneficios después del uso de tamoxifén. Uno de los efectos adversos de los inhibidores de la aromatasa es un mayor riesgo de osteoporosis.

En forma clásica, el cáncer de próstata se trata por privación de andrógenos. El dietilestilbestrol (DES) que actúa como estrógeno en el hipotálamo para disminuir (minusregular) la producción de hormona luteinizante (*luteinizing hormone*, LH) por este órgano, hace que disminuya la elaboración de testosterona por parte de los testículos. Por este motivo, la orquidectomía es tan eficaz como el DES en dosis moderada, con respuestas en aproximadamente 80% de los pacientes con cáncer de próstata previamente no tratados, pero sin los destacados efectos secundarios cardiovasculares del DES, incluida la trombosis y la exacerbación de la enfermedad coronaria. En caso de que la orquidectomía sea una opción inaceptable para el paciente, también puede obtenerse la supresión de los andrógenos testiculares por medio de agonistas de la hormona liberadora de hormona luteinizante (*luteinizing hormone-releasing hormone*, LHRH) como leuprolida y goserelina. Estos fármacos provocan la estimulación tónica del receptor de LHRH, con pérdida de su activación pulsátil normal, lo que provoca su desensibilización y una reducción de la producción de LH por la adenohipófisis. Por consiguiente, para la manipulación hormonal primaria en el cáncer de próstata puede escogerse la orquidectomía o la administración de leuprolida, pero no ambas. La adición de bloqueadores de los receptores de andrógenos, incluidas la flutamida o la bicalutamida, no brinda beneficio adicional para prolongar la duración global de la respuesta; se conoce como *bloqueo androgénico total* la combinación de orquidectomía, con el uso de leuprolida o flutamida.

Los tumores que responden a una manipulación hormonal primaria, a menudo pueden responder a una segunda y a una tercera manipulaciones de este tipo. Así, los tumores de mama que han respondido previamente al tamoxifén presentan, al recidivar, tasas de respuesta notables a la retirada del propio tamoxifén o a la adición subsiguiente de un progestágeno. De igual forma, el tratamiento inicial de los cánceres de próstata con leuprolida más flutamida puede seguirse después del avance de la enfermedad por una respuesta al retiro de la flutamida. Estas respuestas pueden deberse al retiro de los antagonistas de receptores de hormonas esteroideas mutantes que han llegado a depender de la presencia del antagonista como influencia promotora del crecimiento.

Otras estrategias para tratar los cánceres de mama y próstata rebeldes al tratamiento que poseen receptores de hormonas esteroideas, también pueden activar la capacidad de las suprarrenales para producir andrógenos y estrógenos, aun después de la orquidectomía o la ooforectomía, respectivamente. De esta forma pueden utilizarse la aminoglutetimida y el cetoconazol para bloquear la síntesis suprarrenal al interferir con las enzimas del metabolismo de las hormonas esteroideas. La administración de estos fármacos requiere la sustitución simultánea de hidrocortisona y dosis adicionales de glucocorticoides que se administran en caso de estrés fisiológico.

Los mecanismos humorales también pueden producir complicaciones de una neoplasia maligna subyacente. Los carcinomas suprarrenales pueden dar lugar a un síndrome de Cushing, así como a síndromes de exceso de andrógenos y estrógenos. El mitotano puede contrarrestar los reduciendo la síntesis de hormonas esteroideas. Las neoplasias de las células de los islotes causan diarrea debilitante, tratada con octreótido, un análogo de la somatostatina. Los tumores secretores de prolactina pueden tratarse eficazmente con bromocriptina, un agonista dopaminérgico.

TRATAMIENTOS DIRIGIDOS A BLANCOS MOLECULARES

Una mejor comprensión de la biología de la célula cancerosa ha sugerido dos nuevos objetivos para el descubrimiento y desarrollo de los fármacos contra el cáncer. Incluyen productos de oncogenes y genes supresores de tumores; reguladores de las vías de muerte celular; reguladores de la inmortalidad celular como la telomerasa y moléculas que intervienen en el moldeamiento microambiental, como proteasas o factores angiógenos. La diferencia esencial en el desarrollo de fármacos dirigidos a estos procesos es que la base para el descubrimiento del fármaco es la importancia *a priori* del objetivo en la biología del tumor, más que la detección inicial de fármacos elegibles con base en el fenómeno de regresión de la célula tumoral en el cultivo de tejido o en animales. Los ejemplos siguientes reflejan la actividad de la investigación clínica, que muestra una evolución rápida en este terreno. La **figura 81-4** resume la forma en que actúan los fármacos citoespecíficos aprobados por la *Food and Drug Administration* (FDA), de Estados Unidos.

Neoplasias hematopoyéticas. El imatinib actúa de modo específico en la zona de unión de trifosfato de adenosina (*adenosine triphosphate*, ATP) de la proteína $p210^{bcr\text{-}apl}$ de tirosincinasa formada como consecuencia de la translocación del cromosoma 9,22, de la cual surge el cromosoma Filadelfia en la CML. El imatinib es mejor que el interferón sumado a la quimioterapia en el tratamiento inicial de la fase crónica de esta enfermedad. Actúa en menor grado en la fase blástica de CML, en que las células pudieron haber adquirido mutaciones adicionales en el propio $p210^{bcr\text{-}abl}$ u otras lesiones génicas. Sus

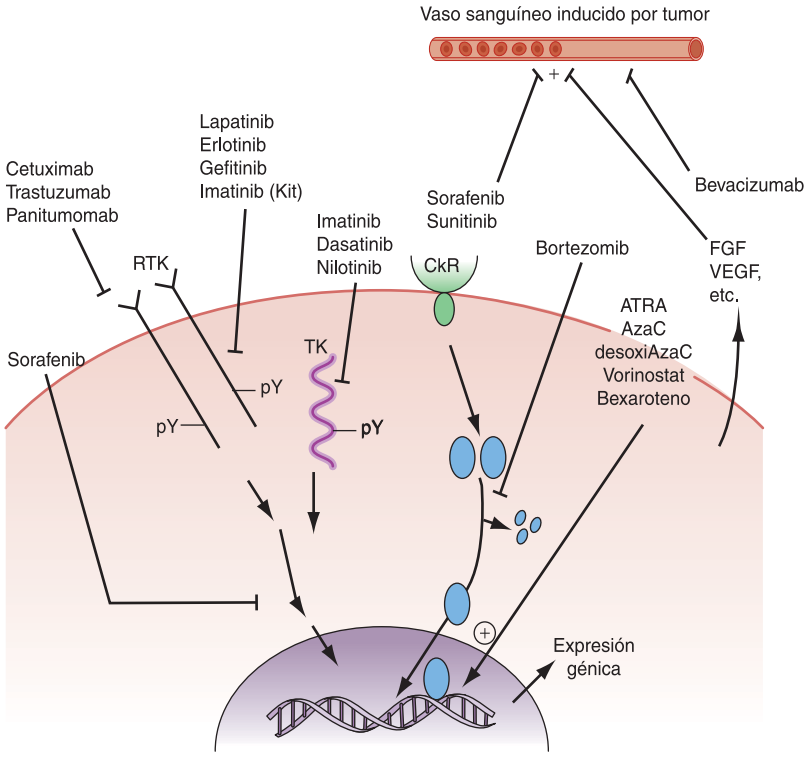

FIGURA 81-4. Sitio de acción de fármacos locus-específicos. Lapatinib, erlotinib, gefitinib e imatinib, al actuar en el sitio de unión de ATP envían señales procedentes de las tirosincinasas receptoras vinculadas con el factor de crecimiento (*receptor tyrosine kinases*, RTK) como EGF-R, erbB2 o c-kit; o por cetuximab, trastuzumab o panitumomab. Las tirosincinasas (t*yrosine kinases*, TK) no estimuladas directamente por factores de crecimiento, como p210 $^{bcr\text{-}abl}$ o src pueden ser inhibidas por imatinib, dasatinib o nilotinib. Las señales proyectadas en etapas siguientes (inferiores) por partes de receptores de factores de crecimiento pueden ser afectadas por el inhibidor de cinasa con acción en múltiples locus como sorafenib que actúa en c-raf y al llegar al núcleo afecta la expresión génica que puede ser modificada por vorinostat, modulador transcriptivo locus-específico (actúa en la desacetilasa de histona); derivados de azacitidina (actúan en la metiltransferasa de DNA) o moduladores del receptor retinoide del ácido holo-*trans* retinoico (ATRA) o bexaroteno. Los receptores de citocina (*cytokine receptors*, CkR) constituyen un estímulo para la degradación de la subunidad inhibitoria del factor de transcripción NFκB por parte del proteosoma. Bortezomib inhibe este proceso y puede evitar la activación de genes que dependen de NFκB, entre otros efectos vinculados con el crecimiento. El sorafenib y el sunitinib, que actúan como inhibidores de los receptores VEGF pueden modular la función de vasos sanguíneos del tumor a través de su acción en células endoteliales, en tanto que el bevacizumab actúa preferentemente en los mismos procesos al combinarse con el propio factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF).

reacciones adversas son relativamente tolerables en muchos enfermos e incluyen disfunción hepática, diarrea y retención de líquidos. En raras ocasiones los enfermos que reciben imatinib muestran disminución de la función cardiaca, que puede persistir después que se interrumpe el uso del fármaco. La calidad de la respuesta al medicamento es uno de los factores para decidir el momento de enviar a los pacientes con CML, para analizar las posibilidades y técnicas de trasplante. El nilotinib es un inhibidor de la proteincinasa de tirosina con un espectro de actividad similar al del imatinib, pero con mayor potencia y quizá una tolerancia mayor por parte de algunos pacientes. El dasatinib, otro inhibidor de las oncoproteínas p210$^{bcr\text{-}abl}$, muestra actividad en algunas variantes mutantes de p210$^{bcr\text{-}abl}$ que son rebeldes al imatinib y que aparecen durante el tratamiento con este último o que surgen *de novo*. El dasatinib posee acción inhibitoria contra las cinasas que pertenecen a la familia src de la proteincinasa de tirosina; esta actividad puede contribuir a sus efectos en neoplasias hematopoyéticas y sugiere su participación en tumores sólidos en los que son activas las cinasas de src. Solamente el mutante T315I es resistente al dasatinib; está en fase de refinamiento un nuevo tipo de productos llamados inhibidores de auroracinasa para tratar este problema.

El ácido holo-*trans* retinoico (*all*-trans-*retinoic acid*, ATRA) actúa en la proteína de fusión del receptor del ácido retinoico (*retinoic acid receptor*, RAR) alfa-PML, resultado de la translocación del cromosoma 15,17, que es nocivo en muchas formas de APL. Por vía oral, origina diferenciación de los promielocitos neoplásicos, en granulocitos maduros y reduce el número de complicaciones hemorrágicas. Entre sus efectos adversos están la cefalea, con hipertensión cerebral (o sin ella), así como efectos tóxicos en vías gastrointestinales y piel. Otro retinoide activo es bexaroteno, ligando del receptor X de retinoide (sintético) y es activo en el linfoma cutáneo de células T.

El bortezomib es un inhibidor de proteasoma, que es el conjunto con múltiples subunidades de actividades de proteasa encargadas de la degradación selectiva de proteínas que son importantes para regular la activación de los factores de transcripción, incluidos el factor nuclear κB (*nuclear factor* κB, NFκB) y las proteínas que regulan la progresión a lo largo del ciclo celular. Posee actividad en mieloma múltiple y en algunos linfomas. Entre sus reacciones adversas están neuropatía; hipotensión ortostática con hiponatriemia o sin ella, y trombocitopenia reversible.

El vorinistat es un inhibidor de las desacetilasas de histona y encargado de conservar la orientación exacta de las histonas del DNA y de ello posee facilidad transcriptiva. Las histonas acetiladas permiten la penetración de factores de transcripción y así aumenta la expresión de genes reprimidos selectivamente en los tumores. El resultado puede ser diferenciación, con la aparición de un fenotipo celular más normal o detención en el ciclo celular, con expresión de reguladores endógenos de la progresión del ciclo. El vorinostat ha sido aprobado para su empleo en humanos en casos de linfoma cutáneo de células T, con una mejoría impresionante en la piel y muy pocos efectos adversos.

Los inhibidores de metiltransferasa de DNA incluidas 5-azacitidina y 2′-desoxi-5-azacitidina también aumentan la transcripción de genes "silenciados" o inactivados durante la patogenia de un tumor y lo hacen por desmetilación de las citocinas metiladas que son adquiridas como una modificación "epigenética" de DNA (es decir, después de la réplica de DNA). En el comienzo se pensó que estos fármacos eran antimetabolitos, pero poseen utilidad clínica en síndromes mielodisplásicos y algunas leucemias cuando se administran en dosis bajas. Las combinaciones de inhibidores de metiltransferasa de DNA e inhibidores de desacetilasa e histonas pueden abrir nuevos caminos para recuperar la regulación de la función de la cromatina.

Las toxinas específicas utilizan macromoléculas como los anticuerpos o las citocinas, con enorme afinidad por moléculas definidas de la superficie de la célula neoplásica, como el antígeno de diferenciación de leucemia, contra el cual un anticuerpo terapéutico puede hacer llegar una citotoxina potente que muestra enlaces covalentes (como la ozogamicina gemtuzumab, fármaco vinculado con anti-CD33) o el factor de crecimiento como IL-2 (en la forma de toxina diftérica en el caso de denileucina diftitox) a células que poseen el receptor IL-2. La utilidad de estas técnicas específicas es que además de llevar al máximo el índice terapéutico por expresión diferencial del locus por abordar en el tumor (a diferencia de las células normales no renovables), la selección de pacientes para empleo clínico puede beneficiarse de la valoración de los puntos de acción en el tumor.

Tumores sólidos. Los antagonistas del factor de crecimiento epidérmico (*epidermal growth factor*, EGF), de moléculas pequeñas, actúan en el sitio de unión del ATP, en el receptor del EGF de tirosincinasa. En los estudios clínicos iniciales se observó que el gefitinib generaba respuestas en una fracción pequeña de individuos con cáncer diferente del microcítico de pulmón. Sus efectos adversos, en términos generales, son aceptables e incluyen predominantemente erupción y diarrea. Se observó que el gefitinib posee actividad antitumoral principalmente en el subgrupo de personas con neoplasias que tenían mutaciones activadoras del receptor del EGF. A menudo, los pacientes que mostraron resistencia a esta sustancia tuvieron mutaciones adicionales adquiridas en la enzima, similares a las que se observaron en la CML resistente a imatinib. El erlotinib es otro antagonista del receptor del EGF de tirosincinasa con una actividad mayor respecto al gefitinib en investigaciones clínicas en cánceres no microcíticos del pulmón. Incluso sujetos con receptores naturales del EGF pudieran beneficiarse del erlotinib. El lapitinib es una combinación de antagonistas del receptor del EGF y de tirosincinasa erbB2 que es activo en cánceres de mama refractarios a anticuerpos contra erbB2.

Además de la cinasa de p210$^{bcr\text{-}abl}$, el imatinib también muestra actividad contra la tirosincinasa c-kit activada en el sarcoma gastrointestinal de estroma y el receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (*platelet derived growth factor receptor*, PDGF-R), activado por translocación en algunos sarcomas. Se detectó utilidad clínica del imatinib en las neoplasias que habían sido rebeldes a otros quimioterapéuticos.

Los antagonistas de cinasa "con actividad en múltiples locus" son antagonistas dirigidos a sitios de ATP, del tipo de moléculas pequeñas, que inhiben más de una proteincinasa. Los fármacos de este tipo con notable actividad contra la tirosincinasa del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (*vascular endothelial growth factor receptor*, VEGF-R) son activos en el carcinoma de células renales. El sorafenib es un antagonista de VEGF-R que es activo contra la proteincinasa de serina/treonina *raf* también. El sunitinib muestra actividad contra VEGF-R y también contra PDGF-R y c-kit. Origina reacciones notables y también estabilización de la enfermedad en cánceres de células renales y tumores gastrointestinales de estroma. Los efectos adversos con ambos fármacos son aceptables en la mayor parte de los casos y con ambos surgen fatiga y diarrea. A veces con el sorafenib se observa el "síndrome de mano-pie" con eritema y descamación de la porción distal de las extremidades, que en algunos casos ha obligado a modificar la dosis. El temsirolimús, un inhibidor del destinatario de la rapamicina en los mamíferos (*mammalian target of rapamycin*, mTOR), es activo en cáncer de riñón y mama. Origina moderada hiperlipidemia (10%), mielosupresión leve (10%) y en raras ocasiones efectos tóxicos en pulmones.

COMPLICACIONES AGUDAS DE LA QUIMIOTERAPIA CONTRA EL CÁNCER

Mielosupresión. Los quimioterapéuticos citotóxicos de uso común prácticamente siempre dañan la función de la médula ósea. La magnitud de este efecto determina en muchos casos la MTD del fármaco en un esquema dado. La cinética normal de recambio de las células sanguíneas influye en la secuencia y la sensibilidad de cada uno de los elementos formes. Los leucocitos polimorfonucleares (PMN; $t_{1/2}$ = 6 a 8 h), las plaquetas ($t_{1/2}$ = cinco a siete días) y los eritrocitos ($t_{1/2}$ = 120 días) presentan la máxima, menor y mínima susceptibilidad a los citotóxicos regularmente administrados, respectivamente. Es característico el recuento mínimo de cada tipo de célula en respuesta a las distintas clases de fármacos. Se produce la neutropenia máxima seis a 14 días después de la administración de las dosis convencionales de antraciclinas, antifolatos y antimetabolitos. Los alquilantes difieren en cuanto al momento de aparición de las citopenias. Las nitrosoureas, la dacarbazina y la procarbazina pueden presentar toxicidad medular diferida que aparece por primera vez seis semanas después de la administración.

Las complicaciones de la mielosupresión derivan de las secuelas predecibles de la pérdida de función celular. La *neutropenia febril* hace referencia a la presentación clínica de fiebre (una lectura de temperatura ≥38.5°C o tres lecturas ≥38 pero ≤38.5°C por 24 h) en un paciente neutropénico con una neoplasia no controlada que afecta a la médula ósea o con mayor frecuencia, en un paciente sometido a tratamiento con citotóxicos. La mortalidad a consecuencia de la infección no controlada tiene una relación inversa con el recuento de neutrófilos. Si el recuento mínimo de neutrófilos es >1 000/μl, existe un riesgo escaso; si es <500/μl, el riesgo de muerte aumenta de forma sustancial. El tratamiento de la neutropenia febril ha incluido convencionalmente cobertura empírica con antibióticos mientras persista la neutropenia (cap. 82). La selección de antibióticos se basa en la vinculación esperada de infecciones con ciertas neoplasias subyacentes; la exploración física cuidadosa (con escrutinio de los lugares de colocación de catéteres, la dentadura, las superficies mucosas y los orificios perirrectales y genitales por medio de palpación suave); la radiografía de tórax; y la tinción de Gram y cultivo de orina, sangre y esputo (si lo hay) para definir un presunto lugar de infección. En ausencia de cualquier lugar de origen se comienza la administración empírica de un lactámico beta de amplio espectro con actividad anti-*Pseudomonas*, como la ceftazidima. La adición de vancomicina para cubrir un posible origen cutáneo (hasta que se descarte o se demuestre que se origina de microorganismos sensibles a la meticilina), metronidazol o imipenem para los sitios abdominales u otros lugares en los que se favorece el crecimiento de los microorganismos anaerobios refleja las posibles modificaciones a la presentación específica de cada paciente concreto. La coexistencia de afección pulmonar plantea la posibilidad de la participación de diversos patógenos, como *Legionella, Pneumocystis* y hongos, que puede requerir otras evaluaciones diagnósticas como la broncoscopia con lavado broncoalveolar. Los pacientes con neutropenia febril pueden agruparse en dos grandes grupos pronósticos. El primero, con una duración breve de la neutropenia y sin indicios de hipotensión ni síntomas abdominales o de otros lugares, responde adecuadamente incluso con regímenes orales menos complejos como, por ejemplo, ciprofloxacina, moxifloxacina o amoxicilina más ácido clavulánico. Hay un segundo grupo pronóstico, menos favorable, constituido por pacientes con una neutropenia prolongada, indicios de sepsis y afección de algún órgano, en especial neumonía. Estos pacientes requieren claramente un ajuste personalizado de su régimen antibiótico para la infección subyacente, a menudo con la adición empírica de antimicóticos si la fiebre persiste siete días sin identificación de un lugar o microorganismo adecuadamente tratado.

CUADRO 81-3 INDICACIONES PARA EL EMPLEO CLÍNICO DE G-CSF O GM-CSF

Empleo preventivo
Con el primer ciclo de quimioterapéuticos (la llamada administración primaria de CSF)
- No son necesarios sistemáticamente
- Emplear si existe 20% o más de probabilidad de que surja neutropenia febril
- Utilizar si la persona ha tenido ya neutropenia o una infección activa
- Sujeto mayor de 65 años tratado por linfoma, con un intento curativo, u otro tumor tratado con esquemas similares
- Estado funcional deficiente
- Quimioterapia previa extensa
- Esquemas con altas dosis en una investigación clínica o con pruebas netas de beneficio

En ciclos ulteriores si ha surgido neutropenia febril (la llamada administración secundaria de CSF)
- No es necesario después de neutropenia breve sin fiebre
- Utilizar si la persona tuvo neutropenia febril en un ciclo previo
- Utilizar en caso de neutropenia duradera (incluso sin fiebre) que retarde el tratamiento

Usos terapéuticos
Pacientes neutropénicos afebriles
- No hay pruebas de beneficio

Pacientes neutropénicos febriles
- No hay pruebas de beneficio
- El médico se puede sentir obligado a utilizarlos en caso de deterioro clínico por sepsis, neumonitis o micosis, pero no son claros los beneficios

El trasplante de médula ósea o de hemocitoblastos periféricos
- Utilizar para movilizar los citoblastos de la médula
- Utilizar para acelerar la recuperación mieloide

En la leucemia mieloide aguda
- G-CSF tiene escaso o nulo beneficio
- GM-CSF no genera beneficio y puede ser dañino

En síndromes mielodisplásicos
- No siempre son benéficos
- Utilizarlos de modo intermitente en subgrupos de pacientes con neutropenia e infección recurrente

Dosis y posología por utilizar
G-CSF: 5 μg/kg al día subcutáneo
GM-CSF: 250 μg/m^2 al día subcutáneo
Peg-filgrastim: una dosis de 6 mg 24 h después de la quimioterapia

Fechas de inicio y terminación del tratamiento
Si está indicado, comenzar 24-72 h después de la quimioterapia
Continuar hasta que el recuento absoluto de neutrófilos sea de 10 000 células/μl
No utilizar junto con quimioterapia ni radioterapia

Nota: G-CSF, factor estimulante de colonias de granulocitos; GM-CSF, factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos.
Fuente: con autorización de la *American Society of Clinical Oncology*.

La transfusión de granulocitos no tiene aplicación en el tratamiento de la neutropenia febril, debido a su semivida extremadamente breve, su fragilidad mecánica y los síndromes clínicos de afección pulmonar con leucostasis después de su uso. En cambio, se utilizan los factores estimuladores de colonias (*colony-stimulating factors*, CSF) para aumentar la producción de polimorfonucleares (PMN) por la médula ósea. Los factores de acción inicial como IL-1, IL-3 y el factor blástico no han tenido la misma utilidad clínica que los factores con especificidad de línea y de acción tardía como G-CSF (factor estimulante de colonias de granulocitos [*granulocyte colony stimulating factor*]), el GM-CSF (factor estimulante de la colonia de granulocitos-macrófagos [*granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*]), la eritropoyetina (EPO), la trombopoyetina, IL-6 e IL-11. En la práctica oncológica es fácil abusar del CSF. Los contextos en los que se ha demostrado su eficacia son limitados. El G-CSF, el GM-CSF, la eritropoyetina y la IL-11 están aprobados en la actualidad para su uso. La *American Society of Clinical Oncology* ha desarrollado directrices prácticas para la utilización de G-CSF y GM-CSF **(cuadro 81-3)**.

La profilaxia primaria (es decir poco después de completar la quimioterapia hasta disminuir al nivel mínimo) de G-CSF en pacientes que reciben productos citotóxicos se acompaña de una frecuencia de 20% de neutropenia febril. Los regímenes "con densidad de dosis" en los que se pretende completar el ciclo de la quimioterapia sin retrasar las dosis administradas también puede ser benéfico y los pacientes de ese tipo deben estar incorporados a una investigación clínica. En algunos estudios, la administración de G-CSF en estas circunstancias ha disminuido la frecuencia de neutropenia febril en 50% en promedio. No obstante, muchos enfermos reciben regímenes que no conllevan un riesgo alto de neutropenia febril prevista y por ello al inicio muchos de ellos no deben recibir G-CSF ni GM-CSF. Algunas circunstancias especiales pudieran confirmar la posibilidad de que se haga tratamiento primario con G-CSF o GM-CSF, como serían el antecedente corroborado de neutropenia

febril con un régimen en un paciente particular o sujetos con mayor riesgo, como quienes tengan más de 65 años con linfomas agresivos tratados con regímenes quimioterapéuticos curativos, deterioro extenso de la médula ósea por radiación o quimioterapia previa, o heridas abiertas activas o infecciones profundas. No es recomendable administrar G-CSF ni GM-CSF a sujetos neutropénicos afebriles o a pacientes con neutropenia febril de poco riesgo y quienes reciben concomitantemente quimiorradiación; en particular los que tienen neoplasias torácicas tampoco son candidatos para el tratamiento. A diferencia de ello, es razonable administrar G-CSF a pacientes de alto riesgo con neutropenia febril y manifestaciones de deterioro de órganos que incluyen síndrome de sepsis, micosis invasora, hospitalización en la misma fecha en que surge fiebre, neumonía, neutropenia profunda ($<0.1 \times 10^9$/L) o tener más de 65 años.

La *profilaxia secundaria* denota la administración de CSF en personas que han mostrado una complicación neutropénica en un ciclo de quimioterapia previa; una alternativa racional es disminuir la dosis o diferir el tratamiento. Se comienza habitualmente el uso de G-CSF o GM-CSF 24 a 72 h después de terminar la quimioterapia y se continúa hasta que se hace un nuevo recuento de 10 000 polimorfonucleares/μl, salvo que se utilice un preparado de liberación lenta o "de depósito" como peg-filgastrim, en que se aplica una dosis cada 14 días, como mínimo, antes de la administración siguiente programada del quimioterapéutico. Asimismo, los sujetos con leucemia mieloide a quienes se aplica la terapia de inducción, pueden tener una disminución leve en la duración de la neutropenia si se comienza G-CSF después de completar la terapia y puede ser de utilidad en ancianos, pero no se ha definido la forma en que influye en los resultados a largo plazo. Es probable que el GM-CSF tenga una utilidad menor y más restringida que el G-CSF y actualmente su empleo se circunscribe a enfermos que han recibido trasplantes de médula ósea autóloga, aunque no se han realizado en muchos casos comparaciones en igualdad de circunstancias con G-CSF. El GM-CSF puede ocasionar más efectos adversos generalizados.

Los estados peligrosos de trombocitopenia no suelen complicar el tratamiento de pacientes con tumores sólidos que reciben quimioterapia con citotóxicos (con la posible excepción de algunos regímenes que contienen carboplatino), pero son frecuentes en pacientes con algunas neoplasias hematológicas en que el tumor infiltra la médula roja. La hemorragia intensa vinculada con la trombocitopenia se presenta con mayor frecuencia si el número de plaquetas es menor de 20 000 células/μl y es muy frecuente cuando el número es menor de 5 000 células/microlitro.

En estudios aleatorizados se ha valorado el "límite" exacto en el que deben realizarse transfusiones. Este problema es importante no sólo por el costo de transfusiones frecuentes, sino también porque las transfusiones innecesarias de plaquetas exponen a los pacientes a los peligros de alosensibilización y pérdida de utilidad de transfusiones ulteriores, por la eliminación rápida de plaquetas, así como los riesgos infecciosos y de hipersensibilidad que son inherentes en todas las transfusiones. Las transfusiones profilácticas para que el número de plaquetas sea mayor de 20 000 células/μl son razonables en personas con leucemia, fiebre o alguna otra patología coexistente. (La cifra límite para transfusión es de 10 000 células/μl en pacientes con tumores sólidos y sin otras diátesis hemorrágicas ni fármacos de estrés funcional como fiebre o hipotensión, valor que podría ser razonablemente considerado en sujetos leucémicos que tienen trombocitopenia, pero que no tienen los otros factores graves ni hemorragia.) A diferencia de esto, los individuos con estados mieloproliferativos pueden tener alteración funcional de plaquetas a pesar de que el número de ellas sea normal y habrá que pensar en transfundir plaquetas normales de donante, en caso de haber manifestaciones hemorrágicas en estos enfermos. Para reducir al mínimo el riesgo de hemorragia en el paciente trombocitopénico es importante la revisión cuidadosa de las listas de medicamentos para evitar la exposición a antiinflamatorios no esteroideos y la conservación de concentraciones suficientes de los factores de la coagulación para conseguir un tiempo de protrombina y un tiempo parcial de tromboplastina casi normales.

Ciertas citocinas han demostrado en investigaciones clínicas la capacidad de aumentar las plaquetas (p. ej., IL-6, IL-1, trombopoyetina), pero no se han demostrado todavía los beneficios clínicos ni la inocuidad. La IL-11 (oprelvekina) ha sido aprobada para su uso en el contexto de una trombocitopenia esperada, pero sus efectos en los recuentos plaquetarios son pequeños y se vincula con efectos secundarios como cefalalgia, malestar general, síncope, arritmias cardiacas y retención de líquidos.

La anemia vinculada a la quimioterapia puede controlarse por medio de transfusión de concentrados de eritrocitos. La transfusión se realiza cuando la hemoglobina desciende a <80 g/L (8 g/100 ml), si se produce afección del órgano efector o existe un trastorno subyacente (p. ej., enfermedad coronaria) que exige mantener una hemoglobina >90 g/L (9 g/100 ml). Los pacientes que van a recibir tratamiento durante más de dos meses en un régimen "estable" y que es probable que requieran transfusiones seriadas también son aptos para recibir eritropoyetina para mantener una hemoglobina de 90 a 100 g/L (9 a 10 g/100 ml). En el marco de unas reservas de hierro adecuadas y una concentración sérica de eritropoyetina <100 ng/ml, la eritropoyetina en dosis de 150 U tres veces por semana puede producir un lento aumento de la hemoglobina durante dos meses de administración. Las formulaciones de acción prolongada pueden administrarse con menos frecuencia. No está claro si los mayores valores de hemoglobina, de hasta 110 a 120 g/L (11 a 12 g/100 ml) se vinculan con una mejor calidad de vida en un grado que justifique el uso más intensivo de eritropoyetina. Los intentos para lograr cifras de 120 g/L (12 g/100 ml) o mayores se han acompañado de incremento en el número de trombosis y en la frecuencia de muerte. La EPO puede rescatar de la muerte a células hipóxicas y contribuir a la radiorresistencia del tumor; ello puede ser una desventaja en el cáncer, pero puede representar una ventaja en el marco de infartos del miocardio y accidentes vasculares cerebrales.

Náusea y vómito. El efecto adverso más frecuente de los quimioterapéuticos es la náusea, acompañada a veces de vómito o sin él. El cuadro nauseoso puede ser agudo (en término de 24 h de la administración del fármaco); tardío (después de 24 h) o como un fenómeno anticipatorio a la administración del quimioterapéutico. En forma semejante, es posible catalogar a los pacientes con base en su riesgo de susceptibilidad a náusea y vómito y hay un mayor riesgo en gente joven, de sexo femenino, sujetos fuertemente pretratados sin el antecedente del consumo de alcohol o drogas, pero con el de cinetosis o malestar matinal. Los antineoplásicos muestran variaciones o capacidad de ocasionar náusea y vómito. Los productos fuertemente emetógenos (más de 90%) son la mecloretamina, la estreptozocina, DTIC, la ciclofosfamida en dosis mayores de 1 500 mg/m^2 y el cisplatino; en la categoría de fármacos moderadamente emetógenos (riesgo de 30 a 90%) están carboplatino, arabinósido de citocina (dosis mayor de 1 mg/m^2), ifosfamida, la ciclofosfamida en dosis habituales y las antraciclinas; los fármacos de bajo riesgo (10 a 30%) comprenden fluorouracilo, taxanos, etopósido y bortezomib y los de riesgo mínimo (menos de 10%) incluyen los tratamientos con anticuerpos, bleomicina, busulfán, fludarabina y alcaloides de la vinca. La *emesis* o vómito es un reflejo causado por estimulación del centro del vómito en el bulbo. Los estímulos que llegan a este centro provienen de una zona de estimulación o desencadenamiento de quimiorreceptores (*chemoreceptor trigger zone*, CTZ) y aferentes de vías gastrointestinales periféricas, corteza cerebral y corazón. Los diferentes "síndromes" de emesis obligan a seguir estrategias terapéuticas distintas. Además, un reflejo condicionado puede contribuir a la náusea anticipatoria que aparece después de ciclos repetidos de quimioterapia. Con esta base, los antieméticos difieren en su sitio y en su momento de acción. El elemento básico para tener buenos resultados con el tratamiento de la náusea y el vómito inducidos por quimioterapéuticos incluye la combinación de fármacos de clases diferentes o el uso seriado de estas clases de fármacos. De enorme importancia son la administración profiláctica de fármacos y también técnicas psicológicas, como conservar un entorno de apoyo, orientación y relajación para aumentar la acción de los antieméticos.

Los antagonistas de la serotonina (5HT3) y del receptor de neurocina (*neurokine*, NK1) son útiles en los regímenes de quimioterapia "de alto riesgo". La combinación actúa en sitios periféricos del aparato gastrointestinal y también del sistema nervioso central que controlan la náusea y el vómito. Por ejemplo, el dolasetrón (Anzamet), bloqueador de 5HT3, a dosis de 100 mg por vía intravenosa (IV) u oral (PO); la dexametasona en dosis de 12 mg y el aprepitant, un antagonista de NK1 en dosis de 125 mg PO, se combinan el día de la administración de fármacos fuertemente emetógenos y se repiten las dosis de dexametasona (8 mg) y de aprepitant (80 mg) los días dos y tres, para diferir la náusea. Otros antagonistas de 5HT3 son ondansetrón (Zofran) administrado por vía endovenosa en tres dosis de 0.15 mg/kg de peso, exactamente antes de la quimioterapia y 4 y 8 h después de realizada. El palonosetrón (Aloxi) en dosis de 0.25 mg en lapso de 30 s, 30 min antes de la quimioterapia y el granisetrón (Kytril), en una sola dosis de 0.01 mg/kg poco antes de la quimioterapia. La emesis en el caso de esquemas moderadamente eméticos se puede evitar con un antagonista de 5HT3 y la dexametasona sola en personas que no reciben en combinación doxorrubicina y ciclofosfamida; esta combinación obliga a administrar el antagonista de 5HT3/dexametasona/aprepitant el día uno, pero el aprepitant solo en los días dos y tres. La emesis en el caso de regímenes con bajo riesgo emético puede evitarse con 8 mg de dexametasona sola o con técnicas que no incluyan antagonistas de 5HT3 ni neurocina (NK1).

Las fenotiazinas antidopaminérgicas actúan directamente en la CTZ. Pertenecen a este tipo de fármacos la proclorperazina (Compazine), 10 mg por vía intramuscular o intravenosa, 10 a 25 mg por vía oral o 25 mg vía rectal cada 4 a 6 h durante hasta cuatro dosis; y la tietilperazina (Torecan), 10 mg por

todas las vías mencionadas cada 6 h. El haloperidol (Haldol) es un antagonista dopaminérgico del grupo de las butirofenonas que se administra en dosis de 0.5 a 1 mg por vía intramuscular u oral cada 8 h. Los antihistamínicos como la difenhidramina (Benadryl) tienen poco efecto antiemético, pero se administran con frecuencia para evitar o tratar las reacciones distónicas que pueden complicar el uso de los antidopaminérgicos. El lorazepam (Ativan) es una benzodiazepina de acción breve que proporciona un efecto ansiolítico para aumentar la eficacia de diversos fármacos cuando se utiliza en dosis de 1 a 2 mg por vía intramuscular, intravenosa u oral cada 4 a 6 h. La metoclopramida (Reglan) actúa en los receptores dopaminérgicos periféricos aumentando el vaciamiento gástrico y se utiliza en dosis altas para los esquemas muy emetógenos (1 a 2 mg/kg por vía intravenosa 30 min antes de la quimioterapia y cada 2 h durante hasta tres dosis adicionales según las necesidades); para los regímenes moderadamente emetógenos se utilizan dosis intravenosas de 10 a 20 mg cada 4 a 6 h si es necesario o 50 mg por vía oral 4 h antes y 8 a 12 h después de la quimioterapia.

El 5-9-tetrahidrocannabinol (Marinol) es un antiemético relativamente débil en comparación con otros fármacos disponibles, pero puede resultar útil para la náusea persistente y se utiliza por vía oral en dosis de 10 mg cada 3 a 4 h si es necesario.

Diarrea. Los esquemas que incluyen fluorouracilo en venoclisis, irinotecán o ambos, pueden originar diarrea grave. En forma similar a lo observado con los síndromes de vómito, la diarrea inducida por quimioterapéuticos puede ser inmediata o tardía es decir, surge 48 a 72 h después de administrar los fármacos. Hay que prestar atención cuidadosa a la hidratación y a la reposición de electrólitos por vía intravenosa si es necesario, así como tratamientos antimotilidad como loperamida en "dosis elevadas" que comenzará con 4 mg en el primer episodio de diarrea y se repetirán 2 mg cada 2 h hasta que hayan transcurrido 12 h sin diarrea. En individuos que no mejoran con la loperamida se puede usar octreótido (100 a 150 μg), análogo de la somatostatina o en preparados basados en opiáceos.

Mucositis. La quimioterapia con citotóxicos puede acompañarse de irritación e inflamación de las mucosas, en particular de la boca y del ano, pero a veces hay ataque al aparato gastrointestinal. La mucositis proviene del daño de las células en proliferación en la base de los epitelios escamosos de la mucosa o de las criptas intestinales. Las terapias tópicas, incluidos anestésicos y preparados que generen una barrera, pueden brindar alivio sintomático en los casos leves. Es eficaz el palifermin o el factor de crecimiento de queratinocitos, que es parte de la familia de factores de crecimiento de fibroblastos, para evitar la mucositis en caso de que se usen dosis altas de quimioterapéuticos, con trasplante de citoblastos en cánceres hematológicos. También puede evitar la mucositis causada por radiación.

Alopecia. Los distintos quimioterapéuticos tienen una diversa capacidad de causar alopecia. Las antraciclinas, los alquilantes y los inhibidores de la topoisomerasa producen sin lugar a duda alopecia casi total cuando se administran en dosis terapéuticas. Los antimetabolitos se asocian de forma más variable con la producción de alopecia. Debe fomentarse el apoyo psicológico y el uso de recursos cosméticos, pero no es recomendable la utilización de gorros que reducen la temperatura del cuero cabelludo para disminuir el grado de alopecia, menos aún durante el tratamiento con fines curativos de neoplasias como leucemia, linfoma o en la terapia coadyuvante del cáncer de mama. El cuero cabelludo, tan vascularizado, ciertamente puede albergar enfermedad micrometastásica o diseminada.

Disfunción gonadal y embarazo. Con los esquemas que contienen alquilantes e inhibidores de la topoisomerasa se produce de forma segura la interrupción de la ovulación y azoospermia. La duración de estos efectos depende de la edad y del sexo. Los varones tratados por una enfermedad de Hodgkin con esquemas a base de mecloretamina y procarbazina quedan estériles, mientras que la fertilidad suele retornar después de los regímenes que contienen cisplatino, vinblastina o etopósido y bleomicina para el cáncer testicular. En los esquemas en los que es probable que el paciente quede estéril puede sugerirse la posibilidad de que éste almacene su esperma en un banco de esperma. Las mujeres presentan amenorrea con anovulación tras el tratamiento con un alquilante, pero es probable que recuperen la menstruación normal si el tratamiento se completa antes de los 30 años, mientras que es improbable que la recuperen si son mayores de 35. Incluso las pacientes que recuperan la menstruación por lo general experimentan una menopausia prematura. Puesto que la magnitud y la duración de la reducción de la fertilidad pueden ser difíciles de pronosticar, debe asesorarse a los pacientes para que mantengan medidas anticonceptivas eficaces, preferiblemente por medio de métodos de barrera, durante y después del tratamiento. La reanudación de los esfuerzos por concebir debe considerarse en el contexto del pronóstico probable de cada paciente. Debe administrarse tratamiento de sustitución hormonal a las pacientes que no tienen un tumor dependiente de hormonas. En pacientes que han tenido un tumor sensible a hormonas y que se ha tratado principalmente con una modalidad local, la práctica estándar es no recomendar la restitución hormonal, pero esto se investiga en la actualidad.

Los antineoplásicos tienen efectos variables sobre el éxito del embarazo (cap. 7). Todos los fármacos tienden a aumentar el riesgo de resultados adversos cuando se administran durante el primer trimestre y si es posible, deben considerarse las estrategias encaminadas a diferir la quimioterapia hasta pasada esta fecha si se pretende llevar a término el embarazo. Las pacientes que se encuentran en su segundo o tercer trimestre pueden tratarse con la mayor parte de los regímenes para las neoplasias comunes que afectan a las mujeres en edad fértil, a excepción de los antimetabolitos, particularmente los folatos, que tienen notables efectos teratogénicos o fetotóxicos durante todo el embarazo. La necesidad de quimioterapia, con poca frecuencia constituye una base clara para interrumpir un embarazo en curso, aunque cada estrategia de tratamiento en esta circunstancia debe ajustarse a las necesidades individuales del paciente. **En el capítulo e13 se revisan los efectos crónicos del tratamiento del cáncer.**

TRATAMIENTO BIOLÓGICO

El objetivo del tratamiento biológico es manipular la interacción entre el tumor y el hospedador a favor de este último. En teoría, las estrategias biológicas deberían reflejar una curva de dosis-respuesta con forma de campana en la que el efecto biológico máximo fuera inferior a la MTD. Sin embargo, los estudios empíricos de ensayo y error han dado lugar al descubrimiento de que diversas estrategias de tratamiento biológico pueden tener efectos antineoplásicos, pero prácticamente todos ellos presentan la máxima actividad en la MTD. Como clase, las modalidades de tratamiento biológico pueden distinguirse de los fármacos dirigidos a objetivos moleculares en que los tratamientos biológicos requieren una respuesta activa (p. ej., reexpresión de genes silenciados) por parte de la célula tumoral o por parte del hospedador (p. ej., efectos inmunitarios) para facilitar el efecto terapéutico. Éste puede contrastarse con la respuesta antiproliferativa o apoptótica que es el objetivo final de los fármacos dirigidos a objetivos moleculares específicos que se describieron antes. Sin embargo, tienen muchos aspectos en común las estrategias para evaluar y utilizar los tratamientos orientados a objetivos moleculares y biológicos específicos.

REGULADORES INMUNITARIOS DE LOS EFECTOS ANTINEOPLÁSICOS

La existencia de un cáncer es un testimonio del fracaso del sistema inmunitario para hacer frente de forma eficaz al cáncer. Los tumores se sirven de diversos mecanismos para eludir al sistema inmunitario: 1) a menudo presentan únicamente diferencias sutiles con su homólogo normal; 2) son capaces de regular negativamente sus antígenos del complejo principal de histocompatibilidad, enmascarándolos para evitar el reconocimiento por las células T; 3) son ineficaces para presentar antígenos al sistema inmunitario; 4) pueden envolverse en una cubierta protectora de fibrina para reducir al mínimo el contacto con los mecanismos de vigilancia, y 5) pueden producir toda una gama de moléculas solubles, incluidos objetivos inmunitarios potenciales, que distraen al sistema inmunitario para que no reconozca la célula tumoral. Algunos de los productos celulares polarizan al principio la respuesta inmunitaria, alejándola de la inmunidad celular (desplazamiento de las respuestas de los linfocitos T colaboradores [*helper T*] T_H1 a T_H2, cap. 308) y en último término originan defectos de las células T que impiden su activación y su actividad citotóxica. Además el tratamiento del cáncer suprime la inmunidad del hospedador. Se están estudiando diversas estrategias para superar estas barreras.

Inmunidad regulada por células. Los datos más claros a favor de que el sistema inmunitario es capaz de ejercer efectos antineoplásicos de alcance clínico proceden del trasplante. Las células T adoptivas transferidas del donante se expanden en el portador del tumor, reconocen el tumor como extraño y regulan el desarrollo de efectos antitumorales espectaculares (efectos del injerto contra el tumor). Se están desarrollando tres tipos de intervenciones experimentales destinadas a aprovechar la capacidad de las células T para destruir las células tumorales.

1. Se están transfiriendo células T alogénicas a los pacientes con cáncer en tres marcos principales: en forma de alotrasplante de médula ósea, como transfusiones puras de linfocitos tras la recuperación de la médula ósea de

un alotrasplante de médula ósea y como transfusiones puras de linfocitos después del tratamiento inmunosupresor (pero no de mieloablación), designado con el nombre de minitrasplantes. En cada uno de estos contextos, las células efectoras son células T de donante que reconocen el tumor como extraño, probablemente debido a diferencias menores de histocompatibilidad. El principal riesgo de este tipo de tratamiento es el desarrollo de una enfermedad de injerto contra hospedador, debido a la mínima diferencia existente entre el cáncer y las células normales del hospedador. Este método ha sido sumamente eficaz en cánceres hematológicos.

2. Se eliminan células T autólogas del hospedador portador del tumor, se manipulan *in vitro* de diversas formas y se regresan al paciente. Las dos principales clases de manipulación de las células T autólogas son: a) desarrollo de células T específicas de los antígenos tumorales y expansión de las mismas hasta tener una población abundante durante varias semanas *ex vivo* antes de administrarlas y b) activar las células con estimuladores policlonales como el anti-CD3 y el anti-CD28 tras un breve periodo *ex vivo* e intentar expandirlas en el hospedador tras la transferencia adoptiva con estimulación con IL-2, por ejemplo. Los breves periodos fuera del paciente permiten a las células superar los defectos de las células T inducidos por el tumor, y estas células viajan y se asientan en los lugares de enfermedad mejor que las células que han estado en cultivo durante varias semanas. Cada centro tiene experiencias satisfactorias con una de las estrategias, pero no con ambas y se desconoce si una de ellas es superior a la otra.
3. Las vacunas tumorales tienen por objeto estimular la inmunidad de las células T. El dato de que los oncogenes mutantes que se expresan sólo intracelularmente pueden reconocerse como objetivos para la destrucción por las células T expandió de forma considerable la probabilidad de desarrollo de vacunas tumorales. Ya no es difícil encontrar elementos que diferencien las células tumorales de las normales. No obstante, sigue habiendo dificultades para conseguir presentar los péptidos específicos del tumor de forma que ceben las células T. Los propios tumores tienen una capacidad deficiente para presentar sus propios antígenos a las células T en la primera exposición antigénica (cebado). El cebado se logra mejor por medio de células presentadoras de antígenos profesionales (células dendríticas). Por consiguiente, diversas estrategias experimentales se centran en el cebado de las células T del hospedador frente a los péptidos vinculados al tumor. Los coadyuvantes de vacunas como el GM-CSF parecen ser capaces de atraer las células presentadoras de antígenos a un lugar en la piel que contenga un antígeno tumoral. Se ha documentado que esta estrategia erradica la enfermedad residual microscópica en el linfoma folicular y origina células T específicas del tumor. Las células presentadoras de antígenos purificadas pueden inducirse con el tumor, sus membranas o con antígenos tumorales específicos y administrarse en forma de vacuna. Las células tumorales pueden transfeccionarse (transinfectarse) con genes que atraen células presentadoras de antígenos. Se están investigando también otras ideas. En una variación del tema de la transferencia adoptiva se puede administrar una vacuna tumoral al donante de médula ósea normal y células linfoides de un alotrasplante de forma que el sistema inmunitario del donante tenga más células capaces de reconocer específicamente el tumor. Las vacunas contra virus cancerígenos son inocuas y eficaces. La vacuna contra hepatitis B evita el carcinoma hepatocelular y una vacuna tetravalente contra el virus de papiloma humano impide la infección por tipos de virus que en la actualidad originan 70% de los casos de cáncer cervicouterino. Estas vacunas son ineficaces para tratar a personas que muestran ya un cáncer inducido por virus. La investigación de vacunas ha identificado signos preliminares de actividad contra mieloma múltiple, algunos linfomas y melanomas.

Anticuerpos. En general, los anticuerpos no son muy eficaces en la destrucción de las células tumorales. Debido a que el tumor parece influir en el hospedador para que fabrique anticuerpos en vez de generar inmunidad celular, se deduce que es más fácil defenderse contra los anticuerpos. Se puede demostrar en muchos pacientes la presencia de anticuerpos séricos contra sus tumores, pero éstos no parecen influir en el avance de la enfermedad. No obstante, la capacidad de desarrollar grandes cantidades de anticuerpos de alta afinidad contra un tumor por medio de la técnica del hibridoma ha llevado a aplicar los anticuerpos al tratamiento del cáncer.

Se ha logrado eficacia clínica antitumoral con el uso de anticuerpos en los que las regiones de combinación con antígenos se injertan en productos del gen de inmunoglobulina humana (ya sea en quimera o humanizados) o que provienen *de novo* de ratones que poseen los loci del gen de inmunoglobulina humana. Los anticuerpos humanizados contra la molécula CD20 expresadas en linfomas de células B (rituximab) contra el receptor HER-2/neu sobrexpresado en cánceres epiteliales en particular el de mama (trastuzumab) se han vuelto herramientas fiables dentro del armamento del oncólogo. Por sí solos, cada uno origina regresión tumoral (el rituximab en mayor grado que el trastuzumab) y ambos parecen potenciar los efectos de quimioterapéuticos en combinación administrados poco después de utilizar anticuerpos. Los anticuerpos contra CD52 son activos en la leucemia linfoide crónica y en cánceres de células T. Los anticuerpos dirigidos contra EGF-R (como cetuximab y panitumomab) son activos en el cáncer colorrectal refractario a quimioterapéuticos, en particular si se utilizan para intensificar la actividad de un programa de quimioterapia adicional y en el tratamiento primario de cánceres de cabeza y cuello en que se ha utilizado radioterapia. No se conoce su mecanismo de acción. Efectos directos en el tumor pudieran regular un efecto antiproliferativo y también estimular la participación de mecanismos del hospedador que incluyen la respuesta de células inmunitarias o reguladas por complemento contra anticuerpos unidos a la célula tumoral. Como otra posibilidad, el anticuerpo puede alterar la liberación de factores paracrinos que perpetúan la supervivencia de las células tumorales.

El bevacizumab, anticuerpo contra VEGF, posee pocas manifestaciones antitumorales cuando se le utiliza solo, pero si se le combina con quimioterapéuticos mejora la disminución de volumen del tumor y el lapso sin progresión de la enfermedad en casos de cánceres colorrectal, pulmonar y mamario. No se ha identificado el mecanismo para que ocurra este efecto y pudiera depender de la capacidad del anticuerpo para modificar la llegada del quimioterapéutico activo y su captación por el tumor.

Los efectos adversos incluyen reacciones de hipersensibilidad vinculadas con el goteo intravenoso y que por lo general se circunscriben a la primera sesión intravenosa, que pueden ser tratadas con glucocorticoides, antihistamínicos o ambos productos como profilácticos. Además, han surgido síndromes diferentes con anticuerpos distintos. Los anticuerpos contra EGF-R producen una erupción acneiforme que casi no mejora con la crema de esteroides. El trastuzumab (contra HER-2) puede inhibir la función cardiaca particularmente en individuos que han recibido antraciclina. El bevacizumab genera diversos efectos adversos de importancia clínica como hipertensión, proteinuria, hemorragia y perforaciones del aparato gastrointestinal, después que la persona fue sometida a cirugía o sin que exista este antecedente.

En párrafos anteriores de este capítulo se comentan los datos de la conjugación de anticuerpos con fármacos y toxinas; pudieran ser eficaces los conjugados de anticuerpos con isótopos, fármacos fotodinámicos y otras fracciones destructivas. Se han probado los radioconjugados con especificidad de acción en CD20 en linfomas [ibritumomab tiuxetan (Zevalin) que utilizan itrio-90 o ^{131}I-tositumomab]. Otros conjugados han ocasionado problemas aún no resueltos (como antigenicidad, inestabilidad y poca penetración del tumor).

Citocinas. Existen más de 70 proteínas y glucoproteínas distintas con efectos biológicos en el ser humano; interferón (IFN)-α, β, γ, IL-1 a 29 (por el momento); la familia del factor de necrosis tumoral (*tumor necrosis factor*, TNF) [incluidos la linfotoxina, el ligando inductor de apoptosis relacionado con el TNF (*TNF-related apoptosis-inducing ligand*, TRAIL), el ligando de CD40 y otros]; y la familia de las quimiocinas. Sólo una fracción de éstos se ha estudiado contra el cáncer; sólo el IFN-α y la IL-2 se utilizan de forma habitual en la práctica clínica.

Cerca de 20 genes diferentes codifican el IFN-α y sus efectos biológicos son indistinguibles. El interferón induce la expresión de múltiples genes, inhibe la síntesis proteínica y ejerce diversos efectos en distintos procesos celulares. Sus efectos antineoplásicos parecen antagonizarse *in vitro* por la timidina, lo que sugiere que también se afecta la síntesis *de novo* de timidilato. Las dos formas recombinantes disponibles comercialmente son el IFN-α2a y el IFN-α2b. En general, los efectos antineoplásicos del interferón guardan relación con la dosis y el IFN es más eficaz en su dosis máxima tolerada (MTD). No resulta curativo para ningún tumor, pero puede inducir respuestas parciales en el linfoma folicular, la leucemia de células pilosas, la leucemia mieloide crónica, el melanoma y el sarcoma de Kaposi. Se ha utilizado en el contexto del tratamiento coadyuvante del melanoma en estadio II, el mieloma múltiple y el linfoma folicular. Sus efectos en la supervivencia son controvertidos. Produce fiebre, fatiga, síndrome seudogripal, malestar general, mielosupresión y depresión y puede inducir una enfermedad autoinmunitaria de importancia clínica.

La IL-2 debe ejercer sus efectos antineoplásicos en forma indirecta por medio de la potenciación de la función inmunitaria. Su actividad biológica consiste en promover la proliferación y la actividad de las células T y los linfocitos citolíticos naturales (*natural killer*, NK). Las dosis altas de IL-2 pueden producir regresiones del tumor en determinados pacientes con melanoma metastásico y cáncer de células renales. Entre 2 y 5% de los pacientes pueden experimentar remisiones completas duraderas, a diferencia de los resultados obtenidos con otros tratamientos para estos tumores. La IL-2 se vincula con múltiples efectos secundarios clínicos: disminución del volumen intravascular, síndrome de escape capilar, síndrome de dificultad respiratoria del adulto,

hipotensión, fiebre, escalofríos, exantema y deterioro de las funciones renal y hepática. Los pacientes pueden requerir soporte de la presión arterial y cuidados intensivos para controlar los efectos tóxicos. No obstante, una vez que cesa la administración del fármaco, la mayor parte de los efectos tóxicos desaparecen en los tres a seis días siguientes.

GENETERAPIA

No se ha aprobado el uso clínico sistemático de la geneterapia. Se están evaluando varias estrategias, entre ellas el uso de virus que no se pueden replicar para expresar genes que permiten la acción de fármacos o que inhiben directamente el crecimiento de la célula cancerosa; los virus que en realidad pueden replicarse pero sólo en el contexto de la célula tumoral; o los virus que pueden expresar antígenos en el contexto del tumor, de modo que desencadenan una respuesta inmunitaria regulada por el hospedador. Los aspectos decisivos en el éxito de estos métodos serán definir los sistemas de vectores víricos seguros que evadan la función inmunitaria del hospedador y que se orienten efectivamente al tumor o al medio de la célula tumoral como objetivos específicos. En otras estrategias de geneterapia se utilizarían oligonucleótidos terapéuticos para actuar específicamente en la expresión de genes que son importantes para la conservación de la viabilidad de la célula tumoral.

AGRADECIMIENTO

Los Dres. Stephen M. Hahn y Eli Glatstein redactaron un capítulo sobre radioterapia en la edición anterior y parte de su material fue incorporado en la presente.

LECTURAS ADICIONALES

AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY: 2006 Update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: An evidence-based clinical practice guideline. J Clin Oncol 24:3187, 2006

———: Guideline for antiemetics in oncology: Update 2006. J Clin Oncol 24: 2932, 2006

CHABNER BA, LONGO DL (eds): *Cancer Chemotherapy and Biotherapy: Principles and Practice*, 4th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2006

FOLKMAN J: Angiogenesis: An organizing principle for drug discovery? Nat Rev Drug Discov 6:273, 2007

KRAUSE DS, VAN ETTEN RA: Tyrosine kinases as targets for cancer therapy. N Engl J Med 353:17, 2005

82 Infecciones en los pacientes con cáncer

Robert Finberg

Las infecciones son una causa frecuente de muerte y una causa todavía más frecuente de morbilidad entre los pacientes con diversos tipos de neoplasias. Las autopsias revelan que gran parte de las muertes a consecuencia de una leucemia aguda y 50% de las muertes por linfoma se deben directamente a una infección. Con la aplicación de una quimioterapia más intensiva también ha aumentado la probabilidad de que los pacientes con tumores sólidos fallezcan por una infección. Por fortuna, la estrategia dinámica para evitar y tratar complicaciones infecciosas del cáncer ha reducido los índices de mortalidad por infecciones y probablemente esta tendencia persistirá. Esta situación es consecuencia de tres factores principales:

1. El concepto de la "aplicación temprana empírica" de antibióticos redujo los índices de mortalidad en los pacientes con leucemia y bacteriemia de 84% en 1965 a 44% en 1972. Gracias a que en la actualidad los antibióticos de amplio espectro se encuentran más disponibles (y se aplican antes) las cifras se han reducido hasta 20-36%.
2. El tratamiento antimicótico "empírico" ha reducido la frecuencia de las micosis diseminadas; en los estudios clínicos, los índices de mortalidad varían actualmente de 7 a 21%. A los sujetos neutropénicos que después de recibir antibióticos durante cuatro a siete días permanecen febriles pero con cultivos negativos se administra un antimicótico en el supuesto de que quizá tengan una infección por hongos.
3. El empleo de antibióticos en el paciente neutropénico afebril como medida profiláctica de amplio espectro contra alguna infección promete reducir todavía más la mortalidad y la morbilidad.

Una de las causas de la predisposición física a padecer infecciones en los pacientes con cáncer **(cuadro 82-1)** es una solución de continuidad la rotura en la piel a causa de la neoplasia; por ejemplo, un carcinoma escamoso invade la epidermis circundante, lo que permite a las bacterias ingresar al tejido subcutáneo y facilita la aparición de celulitis. El cierre artificial de un orificio normalmente permeable también predispone a las infecciones: la obstrucción de un uréter por un tumor origina una infección urinaria y la obstrucción de las vías biliares ocasiona colangitis. Parte de la defensa normal del hospedador frente a las infecciones depende del vaciamiento continuo de una víscera; sin éste, unas cuantas bacterias presentes a consecuencia de una bacteriemia o del tránsito local se multiplican y provocan una infección.

Cuando la integridad de los ganglios linfáticos se altera por una cirugía radical, especialmente cuando se realiza una disección ganglionar radical, surge un problema similar. Otro problema clínico frecuente tras la mastectomía

CUADRO 82-1 FALLAS DE LAS BARRERAS NORMALES QUE PREDISPONEN A INFECCIONES EN LOS PACIENTES CON CÁNCER

Tipo de defensa	Lesión específica	Células implicadas	Microorganismos	Asociación con cáncer	Enfermedad
Barrera física	Soluciones de continuidad de la piel	Células epiteliales cutáneas	Estafilococos, estreptococos	Cabeza y cuello, carcinoma escamoso	Celulitis, infección cutánea extensa
Vaciamiento de cúmulos de líquido	Obstrucción de orificios: uréteres, colédoco, colon	Células epiteliales luminales	Bacilos gramnegativos	Renal, ovárico, de las vías biliares, metástasis de múltiples tumores	Bacteriemia rápida y fulminante, infección urinaria
Función linfática	Disección ganglionar	Ganglios linfáticos	Estafilococos, estreptococos	Cirugía del cáncer de mama	Celulitis
Eliminación esplénica de microorganismos	Esplenectomía	Células reticuloendoteliales esplénicas	*Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Neisseria meningitidis, Babesia, Capnocytophaga canimorsus*	Enfermedad de Hodgkin, leucemia, púrpura trombocitopénica idiopática	Sepsis rápida y fulminante
Fagocitosis	Ausencia de granulocitos	Granulocitos (neutrófilos)	Estafilococos, estreptococos, microorganismos entéricos, hongos	Tricoleucemia, leucemias mieloide y linfoide agudas	Bacteriemia
Inmunidad humoral	Ausencia de anticuerpos	Células B	*S. pneumoniae, H. influenzae, N. meningitidis*	Leucemia linfoide crónica, mieloma múltiple	Infecciones por microorganismos encapsulados, sinusitis, neumonía
Inmunidad celular	Ausencia de células T	Células T y macrófagos	*Mycobacterium tuberculosis, Listeria,* virus herpéticos, hongos, otros parásitos intracelulares	Enfermedad de Hodgkin, leucemia, linfoma de células T	Infecciones por bacterias intracelulares, hongos, parásitos

CUADRO 82-2 VACUNACIÓN DE LOS PACIENTES CON CÁNCER QUE RECIBEN QUIMIOTERAPIA

Vacuna	Uso en pacientes indicados		
	Quimioterapia intensiva	Enfermedad de Hodgkin	Trasplante de células madre hematopoyéticas
Difteria y tétanos[a]	Serie primaria y refuerzos según se requiera	Ninguna recomendación especial	12, 14 y 24 meses después del trasplante
Poliomielitis[b]	Serie primaria completa y refuerzos	Ninguna recomendación especial	12, 14 y 24 meses después del trasplante
Haemophilus influenzae de tipo b conjugado	Serie primaria y refuerzo en niños	Inmunización antes del tratamiento y refuerzo 3 meses después	12, 14 y 24 meses después del trasplante
Hepatitis A	No se recomienda su aplicación sistemática	No se recomienda su aplicación sistemática	No se recomienda sistemáticamente
Hepatitis B	Serie completa	Ninguna recomendación especial	12, 14 y 24 meses después del trasplante
Polisacárido 23-valente neumocócico[c]	Cada 5 años	Inmunización antes del tratamiento y refuerzo 3 meses después	12 y 24 meses después del trasplante
Conjugado 4-valente meningocócico[d]	Se administrará a pacientes esplenectomizados y a quienes residen en zonas endémicas, incluso estudiantes universitarios en dormitorios	Se administrará a pacientes esplenectomizados y pacientes que residen en zonas endémicas, incluidos los estudiantes universitarios en dormitorios	Se administrará a pacientes esplenectomizados y a los que residen en zonas endémicas, incluidos los estudiantes universitarios en dormitorios
Influenza	Inmunización estacional	Inmunización estacional	Inmunización estacional
Sarampión-parotiditis-rubéola	Contraindicada	Contraindicada durante la quimioterapia	Después de 24 meses en pacientes sin rechazo inverso (enfermedad de injerto contra hospedador)
Virus de varicela zoster	Contraindicada[e]	Contraindicada	Contraindicado

[a] En la actualidad se recomienda aplicar en adultos la combinación de vacunas contra tétanos y difteria (Td). Antiguamente ya no se recomendaba aplicar vacunas contra tos ferina a personas mayores de 6 años. Sin embargo, los estudios más recientes indican que el producto Tdap (tétanos-difteria-pertusis [tos ferina] acelular) es inocuo y eficaz en adultos.
[b] La vacuna con virus vivos está contraindicada y se debe utilizar la que se elabora con virus inactivados.
[c] La vacuna de conjugado neumocócico con siete serotipos se recomienda en la actualidad únicamente para niños. Seguramente las futuras vacunas incluirán más serotipos y serán recomendadas para adultos.
[d] En la actualidad se ha aprobado su empleo para personas de 11 a 55 años de edad.
[e] Comunicarse con el fabricante para obtener mayor información para usar en niños con leucemia linfocítica aguda.

radical es la presencia de celulitis (por lo general a causa de estreptococos o estafilococos) por el edema linfático, un drenaje linfático insuficiente, o ambos. En la mayor parte de los casos, el problema se corrige con medidas locales destinadas a prevenir la acumulación de líquido y las soluciones de continuidad de la piel, pero en los casos refractarios ha sido necesario recurrir a la profilaxis con antibióticos.

Un problema grave en muchos pacientes con cáncer es la pérdida del potencial reticuloendotelial para eliminar microorganismos después de una esplenectomía. Esta cirugía se realiza como parte del tratamiento de la leucemia de células pilosas, leucemia linfocítica crónica (*chronic lymphocytic leukemia*, CLL), leucemia mielocítica crónica (*chronic myelocytic leukemia*, CML) y enfermedad de Hodgkin. Incluso tras el tratamiento curativo de la enfermedad de fondo, la ausencia de bazo predispone a este tipo de pacientes a contraer infecciones que son rápidamente letales. La pérdida del bazo a consecuencia de un traumatismo predispone de igual forma al paciente sano a padecer infecciones masivas después de la esplenectomía. Es importante informar al paciente esplenectomizado sobre los riesgos de infección por ciertos microorganismos, como el protozoario *Babesia* (cap. 204) y *Capnocytophaga canimorsus* (anteriormente fermentador disgónico 2 o DF-2 [*dysgonic fermenter 2*]), bacteria que es transportada en la boca de los animales (caps. 140 y e14). Puesto que las bacterias encapsuladas (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Neisseria meningitidis*) que con más frecuencia causan sepsis después de la esplenectomía, los pacientes esplenectomizados se deben vacunar (y revacunar; **cuadro 82-2** y cap. 116) contra los polisacáridos capsulares de estos microorganismos. Muchos médicos recomiendan suministrar a los pacientes esplenectomizados una pequeña cantidad de antibióticos eficaces contra *S. pneumoniae*, *N. meningitidis* y *H. influenzae* para evitar la sepsis masiva rápida en caso de que no puedan acudir de inmediato al médico tras la aparición de fiebre u otros síntomas de infección bacteriana. Para este fin una medida razonable es administrar unos cuantos comprimidos de amoxicilina/ácido clavulánico.

La sospecha de ciertas infecciones depende del tipo de cáncer diagnosticado **(cuadro 82-3)**. El diagnóstico de mieloma múltiple o CLL anuncia la posibilidad de una hipogammaglobulinemia. Si bien el tratamiento sustitutivo con inmunoglobulina es efectivo, en la mayor parte de los casos los antibióticos profilácticos constituyen un método más económico y práctico para eliminar las infecciones bacterianas en caso de CLL e hipogammaglobulinemia. Los pacientes con leucemia linfocítica aguda (*acute lymphocytic leukemia*, ALL), linfoma no Hodgkin y cualquier paciente con cáncer que reciba dosis elevadas de glucocorticoides (o quimioterapia que los contengan) deben recibir antibióticos para prevenir la infección por *Pneumocystis* (cuadro 82-3) durante el tiempo que dure su quimioterapia. En los pacientes con cáncer, además de tener una mayor predisposición a padecer determinadas infecciones, las infecciones suelen manifestarse de manera peculiar.

SÍNDROMES ESPECÍFICOS PARA CIERTOS APARATOS Y SISTEMAS

SÍNDROMES CUTÁNEOS ESPECÍFICOS

En los pacientes con cáncer las lesiones cutáneas son frecuentes y su aspecto permite establecer el diagnóstico de una infección bacteriana o micótica generalizada. Si bien la celulitis por microorganismos cutáneos como estreptococos o estafilococos es bastante común, los pacientes neutropénicos [con menos de 500 polimorfonucleares (PMN) funcionales/μl] y los que padecen alteraciones de la circulación sanguínea o linfática pueden padecer infecciones por microorganismos poco frecuentes. La presencia de máculas o pápulas de aspecto inocente constituye en ocasiones el primer signo de una sepsis bacteriana o micótica en el paciente inmunodeprimido **(fig. 82-1)**. En el

CUADRO 82-3 INFECCIONES RELACIONADAS CON TIPOS ESPECÍFICOS DE CÁNCER

Cáncer	Anomalía inmunitaria de fondo	Microorganismos que producen la infección
Mieloma múltiple	Hipogammaglobulinemia	*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*
Leucemia linfoide crónica	Hipogammaglobulinemia	*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *N. meningitidis*
Leucemia mieloblástica o linfoblástica aguda Enfermedad de Hodgkin	Granulocitopenia, lesiones de piel y de mucosas Función anormal de las células T	Bacterias extracelulares grampositivas y gramnegativas, hongos Patógenos intracelulares *(Mycobacterium tuberculosis, Listeria, Salmonella, Cryptococcus, Mycobacterium avium)*
Linfoma no Hodgkin y leucemia linfoblástica aguda	Quimioterapia con glucocorticoides, disfunción de las células T y B	*Pneumocystis*
Tumores de colon y recto Tricoleucemia	Anomalías locales[a] Función anormal de las células T	*Streptococcus bovis* (bacteriemia) Patógenos intracelulares *(M. tuberculosis, Listeria, Cryptococcus, M. avium)*

[a] No se conoce bien la razón de este vínculo.

A B

FIGURA 82-1. *A*. Pápulas de la bacteriemia por *Escherichia coli* en un paciente neutropénico con leucemia linfocítica aguda. ***B*.** La misma lesión al día siguiente.

enfermo neutropénico, una mácula degenera rápidamente en ectima gangrenoso, que es una lesión por lo regular indolora, redonda y necrótica con una escara central negra o gris negruzca rodeada de eritema. El ectima gangrenoso se ubica en zonas que no son sometidas a presión (a diferencia de las lesiones necróticas por una circulación insuficiente) y con frecuencia acompaña a la bacteriemia por *Pseudomonas aeruginosa* (cap. 145), aunque pueden causarlo otras bacterias.

La candidemia (cap. 196) también acompaña a diversas enfermedades de la piel y a menudo se manifiesta en forma de exantema maculopapuloso. El mejor método para el diagnóstico es una biopsia cutánea con sacabocados.

La causa más frecuente de *celulitis*, que es la inflamación aguda de la piel que se extiende con rapidez, es la infección por estreptococos del grupo A o por *Staphylococcus aureus*, microorganismos virulentos que normalmente habitan en la piel (cap. 119). Aunque en las personas no inmunodeprimidas la celulitis tiende a permanecer circunscrita, en los pacientes neutropénicos se puede extender rápidamente. Cualquier solución de continuidad en la piel puede provocar una celulitis diseminada, que se caracteriza por dolor y eritema; en estos pacientes faltan a menudo los signos de infección (p. ej., formación de pus). Un furúnculo en un sujeto sin inmunodepresión puede ser motivo de amputación a consecuencia de una infección incontrolable en un paciente con leucemia. Algunas veces el primer signo de leucemia es una respuesta espectacular a una infección que podría ser trivial en un sujeto sano. Afortunadamente, la probabilidad de que un paciente con granulocitopenia sufra una infección determinada (cuadro 82-4) es elevada, por lo cual la elección del antibiótico es más sencilla (véase "Tratamiento antivírico" más adelante en este capítulo). Es fundamental identificar lo más pronto posible a la celulitis y tratarla de forma drástica. Algunos pacientes neutropénicos o que han recibido antibióticos por otras razones exhiben una celulitis por microorganismos poco frecuentes (p. ej., *Escherichia coli*, *Pseudomonas* u hongos). Para evitar la necrosis y la pérdida de tejido es importante instaurar un tratamiento precoz, incluso de las lesiones de aspecto inocente. Otras veces se debe recurrir al desbridamiento en las fases iniciales de la enfermedad con el fin de evitar la diseminación, pero por lo general se reserva para después de la quimioterapia, cuando aumenta el recuento de polimorfonucleares.

CUADRO 82-4 MICROORGANISMOS CAUSALES PROBABLES DE LA INFECCIÓN EN PACIENTES GRANULOCITOPÉNICOS

- Cocos grampositivos
  - *Staphylococcus epidermidis*
  - *Staphylococcus aureus*
  - Estreptococos *viridans*
  - *Enterococcus faecalis*
  - *Streptococcus pneumoniae*
- Bacilos gramnegativos
  - *Escherichia coli*
  - Especies de *Klebsiella*
  - *Pseudomonas aeruginosa*
  - Especies de *Pseudomonas* no *aeruginosa* [a]
  - Especies de *Enterobacter*
  - Especies de *Serratia*
  - Especies de *Acinetobacter* [a]
  - Especies de *Citrobacter*
- Bacilos grampositivos
  - Difteroides
  - Bacilo JK [a]
- Hongos
  - Especies de *Candida*
  - Especies de *Aspergillus*

[a] Con frecuencia vinculado con catéteres intravenosos.

El *síndrome de Sweet*, o *dermatosis neutrofílica febril*, se observó por primera vez en mujeres con recuentos leucocíticos elevados. Esta enfermedad se caracteriza por la presencia de leucocitos en la porción profunda de la dermis con edema del cuerpo papilar. La ironía es que actualmente esta enfermedad se observa casi siempre en pacientes con cáncer neutropénico, por lo general con leucemia aguda, aunque también se observa en otros tumores malignos. El síndrome de Sweet suele acompañarse de pápulas o nódulos de color rojo o rojo azulado que confluyen y forman placas con bordes definidos. El edema sugiere la presencia de vesículas, pero las lesiones son sólidas a la palpación y probablemente en esta enfermedad nunca se forman vesículas. Las lesiones son más frecuentes en la cara, el cuello y los brazos. En las piernas puede confundirse con un eritema nudoso. Las lesiones se acompañan a menudo de fiebre elevada y velocidad de eritrosedimentación globular acelerada. Tanto las lesiones como la fiebre responden espectacularmente a los glucocorticoides. El tratamiento comienza con dosis elevadas de glucocorticoides (60 mg de prednisona/día), que se reducen gradualmente durante las dos o tres semanas siguientes.

Los datos indican que el *eritema multiforme* que abarca las mucosas se acompaña a menudo de infección por el virus del herpes simple (*herpes simplex virus*, HSV) y difiere del síndrome de Stevens-Johnson, que aparece al administrar ciertos fármacos y cuya distribución tiende a ser más diseminada. Puesto que los pacientes con cáncer se encuentran inmunodeprimidos (y por lo tanto tienden a padecer infecciones por virus herpéticos) y reciben tratamientos farmacológicos agresivos (y por consiguiente tienen un mayor riesgo de padecer síndrome de Stevens-Johnson), ambos trastornos son frecuentes en esta población.

Las *citocinas* se utilizan como tratamiento complementario o primario del cáncer y producen en ocasiones exantemas característicos, lo que complica aún más el diagnóstico diferencial. Este fenómeno es especialmente problemático en los receptores de trasplantes de médula ósea (cap. 126) quienes, además de padecer los exantemas habituales inducidos por la quimioterapia, los antibióticos y las citocinas, se ven afectados por la enfermedad de injerto contra hospedador.

INFECCIONES DE LOS CATÉTERES

Los catéteres intravenosos (IV) plantean un importante problema en el cuidado de los pacientes con cáncer por su aplicación tan frecuente en la quimioterapia del cáncer y su predisposición a las infecciones (cap. 125). Algunas de estas infecciones responden a los antibióticos, pero en otros casos es necesario retirar el catéter (cuadro 82-5). Si el paciente es portador de un catéter "tu-

CUADRO 82-5 ESTRATEGIAS CONTRA LAS INFECCIONES DE LOS CATETÉRES EN LOS PACIENTES INMUNODEFICIENTES

Cuadro clínico inicial	Extracción del catéter	Antibióticos	Comentarios
Manifestaciones de infección, pero hemocultivo negativo			
Eritema en el sitio de salida del catéter	No es necesaria si la infección reacciona al tratamiento	Por lo general iniciar el tratamiento contra cocos grampositivos	Los estafilococos coagulasa-negativos son los más comunes
Eritema en el túnel	Medida necesaria	Emprender tratamiento contra cocos grampositivos mientras llegan los resultados de los cultivos	El hecho de no extraer el catéter puede ocasionar complicaciones
Infecciones hemocultivo positivo			
Estafilococos coagulasa-negativos	La extracción del catéter es una medida óptima, pero quizá sea innecesaria si la persona muestra estabilidad clínica y mejora con antibióticos	Comenzar con vancomicina (pueden ser apropiados linezolid, quinupristina/dalfopristina y daptomicina)	En ausencia de contraindicaciones para la extracción del catéter ésta es la medida óptima, puesto que si se extrae quizá ya no se necesiten los antibióticos
Otros cocos grampositivos (como *Staphylococcus aureus, Enterococcus*); bacilos grampositivos (*Bacillus,* especies de *Corynebacterium*)	Medida recomendada	Utilizar antibióticos a los que sean sensibles los microorganismos; la duración depende de las circunstancias clínicas	La frecuencia de infecciones metastásicas después de la inoculación de *S. aureus* y la dificultad de tratar infecciones por enterococos, convierten a la extracción del catéter en la medida más recomendable. Además, los bacilos gramnegativos no responden fácilmente a los antibióticos aislados.
Bacterias gramnegativas	Medida recomendada	Utilizar un fármaco al cual sea sensible el microorganismo	Es difícil erradicar microorganismos como *Stenotrophomonas, Pseudomonas* y *Burkholderia*
Hongos	Medida recomendada	—	Es muy difícil erradicar a las infecciones por hongos en los catéteres

nelizado" (que consiste en un punto de entrada, un túnel subcutáneo y un punto de salida), la presencia de una estría roja sobre la parte subcutánea del catéter (el túnel) justifica la extracción inmediata del mismo, dado que la permanencia del catéter en esta situación puede dar lugar a una extensa celulitis y necrosis hística.

Más frecuentes que las infecciones del túnel son las infecciones del orificio de salida, a menudo con eritema alrededor del punto de inserción en la piel. La mayoría de los expertos (cap. 129) recomienda administrar tratamiento (en general vancomicina) cuando la infección del orificio de salida es causada por un estafilococo coagulasa-negativo. El tratamiento de la infección por estafilococos coagulasa-positivos tiene peor pronóstico y se recomienda retirar el catéter de ser posible. Asimismo, muchos médicos retiran los catéteres infectados por *P. aeruginosa* y especies de *Candida*, puesto que estas infecciones son difíciles de tratar y cuando se extienden hasta la circulación pueden ser letales. Las infecciones del catéter por *Burkholderia cepacia*, especies de *Stenotrophomonas*, especies de *Agrobacterium*, especies de *Acinetobacter baumannii* y especies de *Pseudomonas* que no son *aeruginosa* son difíciles de erradicar sólo con antibióticos. Asimismo, el hecho de aislar especies de *Bacillus*, *Corynebacterium* y *Mycobacterium* es motivo para retirar el catéter.

SÍNDROMES ESPECÍFICOS DEL APARATO DIGESTIVO

Tercio superior del aparato digestivo

• ***INFECCIONES DE LA BOCA.*** La cavidad bucal posee abundantes bacterias aerobias y anaerobias (cap. 157) que normalmente son flora comensal. Los efectos antimetabólicos de la quimioterapia destruyen las defensas del hospedador, por lo que se forman úlceras orales que pueden ser invadidas por las bacterias que habitan en la cavidad bucal. La mayoría de los pacientes sometidos a quimioterapia manifiestan úlceras bucales y éstas se han vinculado con bacteriemia por estreptococos *viridans*. La administración de factor de crecimiento de queratinocitos (palifermina) a dosis diaria de 60 μg/kg durante tres días antes de la quimioterapia y de la radioterapia corporal total ha tenido utilidad probada para evitar las úlceras de las mucosas después de trasplante de citoblastos. El fluconazol es claramente eficaz en el tratamiento de las infecciones circunscritas (muguet) y generalizadas (esofagitis) por *Candida albicans*. Los azoles más nuevos (como el voriconazol) tienen una eficacia similar.

El *noma* (o *cancrum oris*), que se observa habitualmente en los niños desnutridos, es una enfermedad que se extiende hasta las porciones blandas y duras de la boca y los sitios adyacentes que da lugar a necrosis y gangrena. Existe un equivalente en los pacientes inmunodeprimidos y se cree que es consecuencia de la invasión hística por *Bacteroides, Fusobacterium* y otros miembros de la flora normal de la boca. Se acompaña de debilidad, higiene bucal deficiente e inmunosupresión.

Los virus, en especial el HSV, son causa importante de morbilidad en los pacientes inmunodeprimidos, en quienes producen una mucositis grave. Es útil el empleo de aciclovir, tanto en la profilaxis como en el tratamiento.

INFECCIONES ESOFÁGICAS. El diagnóstico diferencial de la esofagitis (que por lo general se caracteriza por dolor retroesternal con la deglución) comprende entre otros trastornos al herpes simple y la candidosis, ambos fáciles de tratar.

Tercio inferior del aparato digestivo.

La candidosis hepática (cap. 196) es consecuencia de la siembra del hígado (habitualmente de origen digestivo) en los pacientes neutropénicos. Es más frecuente en los pacientes que se encuentran recibiendo tratamiento por una leucemia aguda y por lo general aparece cuando se resuelve la neutropenia. El cuadro característico consta de fiebre persistente que no responde a los antibióticos; dolor e hipersensibilidad abdominal o náusea; y actividad sérica de la fosfatasa alcalina elevada en un paciente con una neoplasia hematológica maligna que recientemente se ha recuperado de una neutropenia. El diagnóstico de esta enfermedad (que algunas veces permanece latente y persiste durante varios meses) se basa en la detección de levaduras o seudohifas en las lesiones granulomatosas. La ecografía hepática o la tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) exhibe lesiones en ojo de buey. En algunos casos la resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI) pone de manifiesto lesiones no visibles con otras técnicas de imagen. La anatomía patológica (una respuesta granulomatosa) y la cronología (resolución de la neutropenia y elevación del recuento de granulocitos) sugieren que la respuesta del hospedador a *Candida* es un componente importante de las manifestaciones de la enfermedad. En muchos casos, aunque los microorganismos son visibles, el cultivo de la biopsia es negativo. La denominación *candidosis hepatoesplénica* o *candidosis hepática* es incompleta, puesto que a menudo se extiende hasta los riñones y otros tejidos; quizá es más apropiado el término *candidosis diseminada crónica*. Puesto que el riesgo de hemorragia con la biopsia hepática es elevado, el diagnóstico se basa a menudo en las alteraciones imagenológicas (CT y MRI). Tradicionalmente se utiliza anfotericina B para el tratamiento (con frecuencia durante varios meses, hasta la desaparición de todas las manifestaciones de la enfermedad), pero el fluconazol también es útil para el tratamiento extrahospitalario. El uso de otros antimicóticos y la farmacoterapia combinada se ha estudiado en forma menos exhaustiva.

Tiflitis.

La *tiflitis*, llamada también colitis necrosante, colitis neutropénica, enteropatía necrosante, síndrome ileocecal o cecitis, es un síndrome clínico caracterizado por fiebre e hipersensibilidad en la fosa iliaca derecha en un paciente inmunodeprimido. Casi siempre se observa en los pacientes neutropénicos después de una quimioterapia con citotóxicos. Es más frecuente en niños que en adultos y es mucho más común en los pacientes con leucemia mieloblástica aguda (*acute myelocytic leukemia*, AML) o ALL que en los que tienen otros tipos de cáncer; se ha informado un síndrome similar en pacientes infectados con el VIH tipo 1. La exploración física exhibe hipersensibilidad en la fosa iliaca derecha, con o sin rebote. A menudo se acompaña de diarrea

(frecuentemente sanguinolenta) y el diagnóstico se confirma al observar engrosamiento de la pared del ciego en la CT, MRI o ecografía. Las radiografías simples muestran una tumoración en la fosa iliaca derecha, pero la CT con medio de contraste o la MRI constituyen métodos mucho más sensibles de diagnóstico. Algunas veces se intenta la cirugía con el fin de evitar la perforación por isquemia, pero la mayor parte de los casos se resuelve con tratamiento médico. En esta enfermedad el hemocultivo es ocasionalmente positivo (por lo general se identifican bacilos aerobios gramnegativos) y se recomienda administrar antibióticos de amplio espectro contra bacterias (en particular bacilos gramnegativos, que suelen aparecer en la flora intestinal). En caso de perforación es necesario operar.

Diarrea por *Clostridium difficile*. Los pacientes con cáncer tienden a padecer diarrea por *C. difficile* (cap. 123) por la quimioterapia. Por lo tanto, las pruebas para detectar la toxina suelen ser positivas antes de recibir los antibióticos. Por supuesto, estos pacientes corren también el riesgo de padecer diarrea por *C. difficile* por efecto de la presión de los antibióticos. En los pacientes con cáncer que han recibido antibióticos se debe tener en mente la posibilidad de *C. difficile* como causa de la diarrea.

SÍNDROMES ESPECÍFICOS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Meningitis. El diagnóstico de infección por criptococos o por listeriosis debe formar parte del diagnóstico diferencial en el paciente con linfoma o CLL que manifiesta meningitis, en los receptores de un trasplante de médula ósea y en los que reciben quimioterapia (particularmente con glucocorticoides) como tratamiento de un tumor sólido. Como ya se mencionó, los pacientes esplenectomizados son propensos a padecer infecciones fulminantes rápidas por bacterias encapsuladas (como *S. pneumoniae, H. influenzae* y *N. meningitidis*). De forma similar, los pacientes con deficiencia de anticuerpos (como los que tienen CLL, los que han recibido quimioterapia intensiva o los que han recibido un trasplante de médula ósea) tienen probabilidad de sufrir infecciones por estas bacterias. No obstante, otros pacientes con cáncer tienden a padecer infecciones por otros microorganismos patógenos por un defecto en la inmunidad celular (cuadro 82-3).

Encefalitis. En los pacientes con inmunodepresión el espectro de las enfermedades causadas por la encefalitis vírica es más amplio. Se ha observado cierta predisposición a sufrir infecciones por microorganismos intracelulares similares a los que padecen los individuos con SIDA (cap. 182) los pacientes con cáncer que reciben: 1) dosis elevadas de citotóxicos; 2) fármacos que alteran la función de las células T (como la fludarabina), o 3) anticuerpos que eliminan a las células T (como los dirigidos contra CD3) o la actividad de las citocinas. La infección por el virus de varicela-zoster (*varicella-zoster virus*, VZV) está vinculada con la encefalitis causada probablemente por la vasculitis que induce este virus. Las infecciones víricas crónicas también causan demencia y encefalitis, por lo que se debe descartar el diagnóstico de leucoencefalopatía multifocal progresiva cuando se demuestre demencia en un paciente que ha recibido quimioterapia (cuadro 82-6). Otras anormalidades del sistema nervioso central (SNC) que pueden confundirse con infección son la hidrocefalia normotensa y la vasculitis por radiación del sistema nervioso central. Es posible distinguir estos trastornos por medio de una resonancia magnética.

Tumores del encéfalo. Las masas tumorales del encéfalo se manifiestan frecuentemente por cefalalgia, a veces acompañada de fiebre, o por anormalidades neurológicas. Las infecciones de estas lesiones ocupativas son causadas por bacterias (ante todo *Nocardia*), hongos (en particular *Cryptococcus* o *Aspergillus*) o parásitos (*Toxoplasma*). También la enfermedad linfoproliferativa por el virus de Epstein-Barr (*Epstein-Barr virus*, EBV) se manifiesta por lesiones únicas o múltiples en el encéfalo. En algunos casos el diagnóstico definitivo requiere de una biopsia.

INFECCIONES PULMONARES

La neumonía (cap. 251) suele ser de diagnóstico difícil en los pacientes inmunodeprimidos puesto que los métodos convencionales de diagnóstico dependen de la presencia de neutrófilos. En los pacientes neutropénicos la neumonía bacteriana no se acompaña de esputo purulento (ni de expectoración alguna) y en la exploración física no se detectan signos sugestivos de consolidación pulmonar (estertores o egofonía).

CUADRO 82-6 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LAS INFECCIONES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL EN PACIENTES CON CÁNCER

	Predisposición de fondo	
Datos en la CT o MRI	**Neutropenia prolongada**	**Defectos de la inmunidad celular[a]**
Lesiones	Absceso cerebral por *Aspergillus* Absceso cerebral por *Nocardia* Absceso cerebral por *Cryptococcus*	Toxoplasmosis EBV-LPD
Encefalitis difusa	PML (J-C virus)	Infección con VZV, CMV, HSV, HHV-6, virus J-C (PML), *Listeria*

[a] Tratamiento con dosis elevadas de glucocorticoides, quimioterapia citotóxica.
Abreviaturas: CMV, citomegalovirus; EBV-LPD, enfermedad linfoproliferativa por virus de Epstein-Barr (*Epstein-Barr virus-lymphoproliferative disease*); HHV-6, herpesvirus humano de tipo 6; HSV, virus del herpes simple; PML, leucoencefalopatía multifocal progresiva (*progressive multifocal leukoencephalopathy*); VZV, virus de varicela-zoster.

En los pacientes granulocitopénicos con fiebre persistente o recurrente, el patrón de la radiografía de tórax ayuda a ubicar una infección y con ello a elegir las pruebas diagnósticas y técnicas apropiadas y a definir las opciones terapéuticas por considerar (cuadro 82-7). Uno de los problemas del tratamiento de los infiltrados pulmonares yace en la dificultad para realizar procedimientos diagnósticos en los pacientes. Cuando es posible elevar el recuento plaquetario una cifra adecuada por medio de una transfusión, la valoración microscópica y microbiológica del líquido obtenido por lavado bronquial endoscópico suele ser diagnóstica. Se deben realizar cultivos para *Mycoplasma, Chlamydophila, Legionella, Nocardia*, hongos y las bacterias patógenas más frecuentes en el líquido del lavado. Además se debe considerar la posibilidad de neumonía por *Pneumocystis*, especialmente en los pacientes con ALL o linfoma que no han recibido profilaxis con trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX). Las características del infiltrado ayudan a tomar decisiones respecto de las maniobras diagnósticas y terapéuticas ulteriores. Los infiltrados nodulares sugieren neumonía por hongos (p. ej., por *Aspergillus* o *Mucor*). El mejor método para el estudio de estas lesiones es la biopsia con observación directa.

Las especies de *Aspergillus* (cap. 197) pueden colonizar la piel y el aparato respiratorio o bien generar una enfermedad generalizada letal. Si bien *Aspergillus* causa aspergilomas en una cavidad preexistente o provoca aspergilosis broncopulmonar alérgica, el principal problema que plantea este género en los pacientes neutropénicos es la invasión por *A. fumigatus* o *A. flavus*. Este microorganismo penetra en el hospedador al colonizar el aparato respiratorio y posteriormente invade los vasos sanguíneos. Algunas veces la enfermedad se manifiesta como fenómeno trombótico o embólico por el potencial de estos microorganismos para invadir los vasos sanguíneos. El riesgo de infección por *Aspergillus* es directamente proporcional a la duración de la neutropenia. En la neutropenia prolongada el cultivo nasofaríngeo positivo para *Aspergillus* durante el seguimiento para detectar colonización pronostica el comienzo de esta enfermedad.

Los pacientes con infección por *Aspergillus* a menudo manifiestan dolor pleurítico y fiebre acompañados en ocasiones de tos. La hemoptisis es un signo de mal pronóstico. Las radiografías de tórax suelen revelar infiltrados focales

CUADRO 82-7 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LOS INFILTRADOS PULMONARES EN PACIENTES INMUNODEPRIMIDOS

	Causa de la neumonía	
Infiltrado	**Infecciosa**	**No infecciosa**
Circunscrito	Bacterias, *Legionella*, micobacterias	Hemorragia o embolia local, tumor
Nodular	Hongos (p. ej., *Aspergillus* o *Mucor*), *Nocardia*	Recidiva tumoral
Difuso	Virus (en particular CMV), *Chlamydophila, Pneumocystis, Toxoplasma gondii*, micobacterias	Insuficiencia cardiaca congestiva, neumonitis por radiación, lesión pulmonar por fármacos, hemorragia alveolar difusa (descrita después de BMT)

Abreviaturas: CMV, citomegalovirus; BMT, trasplante de médula ósea (*bone marrow transplantation*).

o nódulos de nueva aparición. La CT de tórax exhibe un halo característico que consta de un infiltrado con aspecto de tumor rodeado de una zona de baja atenuación. La presencia de un signo "de semiluna" en la radiografía o CT de tórax, donde el tumor empieza con cavitación central, es característica de la infección invasora por *Aspergillus*, pero también puede aparecer durante la resolución de las lesiones.

Además de neumopatía, *Aspergillus* invade a través de la nariz o el paladar y penetra profundamente en los senos paranasales. La presencia de una mancha en las vías nasales o el paladar duro despierta la posibilidad de *Aspergillus* invasor. Esta situación probablemente requerirá de un desbridamiento quirúrgico. Las infecciones del catéter por *Aspergillus* obligan a retirar el catéter y a administrar tratamiento antimicótico.

Los infiltrados intersticiales difusos sugieren neumonía vírica, parasitaria o por *Pneumocystis*. Si el paciente exhibe una imagen intersticial difusa en la radiografía de tórax es razonable instaurar tratamiento empírico con trimetoprim-sulfametoxazol (contra *Pneumocystis*) y una quinolona (contra *Chlamydophila, Mycoplasma* y *Legionella*) o un derivado de la eritromicina (p. ej., azitromicina) mientras se contempla la posibilidad de realizar otro estudio más cruento para el diagnóstico. Las técnicas incruentas, como la tinción del frotis de esputo en busca de *Pneumocystis*, las pruebas de antígeno criptocócico en suero y los análisis de orina en busca de *Legionella*, resultan útiles. En los receptores de un trasplante con citomegalovirus positivos se debe estudiar la carga de citomegalovirus (CMV) en el suero. Los estudios de la carga vírica (que permiten a los médicos medir la cantidad de virus) han superado a la titulación simple de IgG en suero, la cual simplemente documenta la exposición previa al virus. Las infecciones por virus que sólo causan síntomas de las vías respiratorias superiores en hospedadores inmunocompetentes, como el virus sincitial respiratorio (*respiratory syncytial virus*, RSV), el de la influenza y el de la parainfluenza, originan en ocasiones una neumonitis fatal en hospedadores con inmunodepresión. Se debe hacer lo posible por llegar a un diagnóstico temprano por medio de la aspiración nasofaríngea con el fin de instaurar el tratamiento apropiado.

La bleomicina es la causa más frecuente de neumopatía inducida por la quimioterapia. Otras causas son los alquilantes (como ciclofosfamida, clorambucilo y melfalán), las nitrosoureas [carmustina (BCNU), lomustina (CCNU) y metil-CCNU], el busulfán, la procarbazina, el metotrexato y la hidroxiurea. Tanto la neumonitis infecciosa como la no infecciosa (inducida por fármacos, radiación o ambos) pueden causar fiebre y anomalías en la radiografía de tórax; por tanto, el diagnóstico diferencial de un infiltrado en un paciente que recibe quimioterapia comprende una amplia variedad de trastornos (cuadro 82-7). Puesto que el tratamiento de la neumonitis por radiación (que responde satisfactoriamente a los glucocorticoides) y el de la neumonitis por fármacos difiere del de la neumonía infecciosa, de manera que la biopsia es muy útil para el diagnóstico. Lamentablemente, en casi 30% de los casos no es posible realizar un diagnóstico definitivo, incluso después de una broncoscopia.

La biopsia pulmonar abierta es la técnica diagnóstica más adecuada. En muchos casos la biopsia abierta se puede sustituir por una biopsia a través de una toracostomía con visión directa. Cuando no es posible realizar una biopsia se puede emprender un tratamiento empírico con eritromicina (o una eritromicina derivada de azitromicina) y trimetoprim-sulfametoxazol (en caso de infiltrados difusos) o con anfotericina B (si los infiltrados son nodulares). En estos casos es necesario evaluar cuidadosamente los riesgos. Si se administran los fármacos incorrectos el tratamiento empírico originará efectos adversos o será ineficaz; cualquiera de estas dos posibilidades representa un riesgo mayor que la biopsia.

INFECCIONES CARDIOVASCULARES

Los pacientes con enfermedad de Hodgkin son propensos a padecer infecciones persistentes por *Salmonella*, en ocasiones (especialmente en los ancianos) con lesiones de una zona intravascular. La aplicación de catéteres intravenosos alojados intencionadamente en la aurícula derecha conlleva una frecuencia elevada de endocarditis bacteriana (que quizá se encuentra vinculada con una lesión de la válvula seguida de bacteriemia). Se ha descrito endocarditis trombótica no bacteriana asociada con diversos tumores malignos (en su mayoría tumores sólidos) y también después de un trasplante de médula ósea. La presencia de un fenómeno embólico con un soplo cardiaco de nueva aparición es sugestiva de este diagnóstico. En esta enfermedad de patogenia desconocida los hemocultivos son negativos.

SÍNDROMES ENDOCRINOS

En los pacientes inmunodeprimidos se han descrito infecciones del sistema endocrino. La infección de la tiroides por *Candida* durante la neutropenia se diagnostica por medio de una gammagrafía con leucocitos marcados con indio o con una gammagrafía con galio una vez que se ha elevado el recuento de neutrófilos. La infección por CMV origina en ocasiones adrenalitis con o sin insuficiencia suprarrenal. En un paciente inmunodeprimido la aparición repentina de un trastorno endocrino constituye un signo de infección del órgano efector correspondiente.

INFECCIONES MUSCULOESQUELÉTICAS

Cuando un tumor reduce la irrigación de los músculos, huesos o articulaciones aparece una infección como consecuencia de la lesión vascular que provoca gangrena. El diagnóstico y el tratamiento de esta infección son similares al de los hospedadores sanos, tomando las siguientes precauciones:

1. *En cuanto al diagnóstico*, la ausencia de datos en la exploración física como resultado de la granulocitopenia obliga al médico a actuar en forma más radical en la obtención de tejido, en lugar de basarse en los signos físicos.
2. *En cuanto al tratamiento*, en ocasiones es necesario llevar a cabo un desbridamiento enérgico de los tejidos infectados, pero suele ser difícil operar a los pacientes que han recibido quimioterapia recientemente, tanto por la escasez de plaquetas (que tiene como consecuencia complicaciones hemorrágicas) como por la falta de leucocitos (que puede dar lugar a una infección secundaria). Un hemocultivo positivo para *Clostridium perfringens* (microorganismo que a menudo causa gangrena gaseosa) tiene diversos significados (cap. 135). Algunas veces aparecen infecciones hematológicas por microorganismos intestinales como *Streptococcus bovis* y *C. perfringens* que provienen de lesiones de la porción inferior del aparato digestivo (tumores o pólipos); en otros casos, estas lesiones anuncian una enfermedad invasora. Es necesario considerar el contexto clínico para establecer el tratamiento apropiado para cada caso.

INFECCIONES RENALES Y URETERALES

En los pacientes con una excreción ureteral deficiente las infecciones urinarias son frecuentes (cuadro 82-1). En los pacientes inmunodeprimidos *Candida*, que tiene predilección por el riñón, penetra desde el torrente sanguíneo o de manera retrógrada (a través de los uréteres o la vejiga). La presencia de micetomas o candiduria persistente sugiere una enfermedad invasora. La eliminación persistente de hongos por la orina (tanto *Aspergillus* como *Candida*) incita a buscar un foco de infección en el riñón.

Ciertos virus se observan de manera característica en los pacientes con inmunosupresión. Se ha demostrado la presencia del virus BK (poliomavirus humano 1) en la orina de los receptores de trasplantes de médula ósea y, al igual que los adenovirus, origina cistitis hemorrágica. Por lo general, la cistitis por BK remite una vez que disminuye la inmunosupresión. Varias publicaciones describen el tratamiento de las infecciones por adenovirus y virus de BK con cidofovir.

ANOMALÍAS QUE PREDISPONEN A LA INFECCIÓN (cuadro 82-1)

SISTEMA LINFOIDE

La descripción detallada de la manera como las alteraciones inmunitarias por cáncer o quimioterapia causan infecciones escapa al propósito del presente capítulo. En otras secciones de este manuscrito se abordan los trastornos del sistema inmunitario. Como se ha señalado, los pacientes con deficiencia de anticuerpos tienden a padecer infecciones fulminantes por bacterias encapsuladas (como *S. pneumoniae, H. influenzae* y *N. meningitidis*). En el capítulo 182 se describen las infecciones que son secundarias a la falta de una inmunidad celular funcional. Sin embargo, vale la pena mencionar que los pacientes sometidos a quimioterapia intensiva por cualquier tipo de cáncer no sólo presentan defectos originados por la granulocitopenia, sino también disfunción linfocítica, que puede ser profunda. Por tanto estos pacientes, en particular los que reciben glucocorticoides o medicamentos que inhiben la activación de las células T o la inducción de las citocinas, deben recibir profilaxis contra neumonía por *Pneumocystis*.

SISTEMA HEMATOPOYÉTICO

Los estudios preliminares realizados en el decenio de 1960 revelaron un aumento espectacular de las infecciones (fatales o no) entre los pacientes con cáncer y un recuento de granulocitos inferior a 500/μl. Las investigaciones más recientes citan una cifra de 48.3 infecciones por 100

pacientes neutropénicos (menos de 1 000 granulocitos/µl) con neoplasias hematológicas malignas y tumores sólidos, o 46.3 infecciones por 1 000 días de riesgo.

Los pacientes neutropénicos tienen una gran predisposición a padecer infecciones por una amplia gama de bacterias; por lo tanto, cuando se sospecha de una infección es importante comenzar de inmediato el tratamiento con antibióticos con cobertura contra los microorganismos más probables. De hecho, es obligado iniciar sin dilación el tratamiento con agentes antibacterianos para evitar posibles muertes. Estos pacientes son susceptibles a la infección por microorganismos grampositivos y gramnegativos pertenecientes a la flora cutánea e intestinal (cuadro 82-4). Puesto que el tratamiento con agentes de espectro reducido favorece las infecciones por microorganismos no cubiertos por los antibióticos utilizados, el régimen inicial debe dirigirse a los patógenos que son la causa inicial probable de la infección bacteriana en los pacientes neutropénicos (fig. 82-2).

Rx INFECCIONES EN PACIENTES CON CÁNCER

TRATAMIENTO ANTIBACTERIANO. Se han puesto a prueba centenares de tratamientos antibacterianos para los pacientes con cáncer. El riesgo principal de la infección es el grado de neutropenia que provoca la enfermedad o el tratamiento. Muchos de los estudios más importantes comprendían poblaciones pequeñas en las cuales los resultados eran en general buenos y la mayor parte carecía de la potencia estadística necesaria para detectar diferencias entre los tratamientos empleados. Cada paciente con neutropenia febril se debe considerar un problema único, prestando especial atención a las infecciones previas y al uso reciente de antibióticos. En el tratamiento inicial del paciente con neutropenia febril resultan útiles diversas directrices (fig. 82-2):

1. En el tratamiento inicial es necesario utilizar antibióticos que actúen igualmente contra bacterias gramnegativas y grampositivas (cuadro 82-4).
2. En este contexto no es conveniente utilizar sólo un aminoglucósido o un antibiótico sin buena actividad frente a los microorganismos grampositivos (p. ej., ciprofloxacina o aztreonam).
3. Los fármacos utilizados deben reflejar tanto la epidemiología como el patrón de resistencia a los antibióticos del hospital.
4. La monoterapia con una cefalosporina de tercera generación constituye un tratamiento inicial adecuado en muchos hospitales (si el patrón de resistencia justifica su uso).
5. La mayor parte de los tratamientos convencionales están diseñados para pacientes que no han recibido antibióticos profilácticos. La aparición de fiebre en un paciente que recibe antibióticos modifica la elección del tratamiento posterior (que debe atacar a los microorganismos resistentes y a los que son causa conocida de infecciones en los pacientes que han recibido los antibióticos administrados).
6. Los estudios aleatorizados señalan que el tratamiento antimicrobiano oral para los pacientes "de bajo riesgo" con fiebre y neutropenia es inocuo. Los pacientes ambulatorios que seguramente permanecerán neutropénicos durante <10 días y que no presentan problemas médicos concurrentes (como hipotensión, neumopatía o dolor abdominal) se clasifican como pacientes de bajo riesgo y pueden recibir un tratamiento a base de antibióticos de amplio espectro por vía oral.
7. Algunos estudios a gran escala señalan que el empleo de una fluoroquinolona con fin profiláctico (ciprofloxacina o levofloxacina) reduce los índices de morbilidad y mortalidad en los sujetos afebriles con probable neutropenia de larga duración.

La antibioticoterapia inicial se debe afinar con base en los resultados de los cultivos (fig. 82-2). El hemocultivo es el estudio principal para decidir el tratamiento; los cultivos de la superficie cutánea y las mucosas pueden inducir a error. En caso de bacteriemia u otra infección causada por grampositivos es importante elegir el mejor antibiótico contra el microorganismo aislado. Aunque no se recomienda dejar sin protección al paciente, no es conveniente añadir más y más antibacterianos al tratamiento salvo que exista una razón clínica o microbiológica para hacerlo. El tratamiento planificado progresivo (la adición empírica de un fármaco tras otro sin tener el resultado de algún cultivo) no es eficaz en la mayor parte de los casos y puede tener consecuencias desafortunadas. La adición de otro antibiótico por temor de que exista una infección por gramnegativos constituye una práctica de dudosa validez. La sinergia de los lactámicos beta y los aminoglucósidos contra algunos microorganismos gramnegativos (en particular *P. aeruginosa*) sienta las bases teóricas para utilizar dos antibióticos en esta situación, pero los estudios más recientes indican que la eficacia no aumenta al añadir un aminoglucósido pero sí disminuyen los efectos adversos. No se ha demostrado que la "doble protección", en la que se añade una quinolona u otro antibiótico sin actividad sinérgica probable, sea eficaz y puede causar otros efectos adversos y colaterales. Las cefalosporinas provocan supresión medular y la vancomicina causa neutropenia en algunas personas sanas (cap. 127). Además, la adición de varias cefalosporinas fomenta la producción de lactamasa beta en ciertos microorganismos; en las infecciones por *Enterobacter* probablemente se deben evitar las combinaciones de cefalosporinas y dos lactámicos beta.

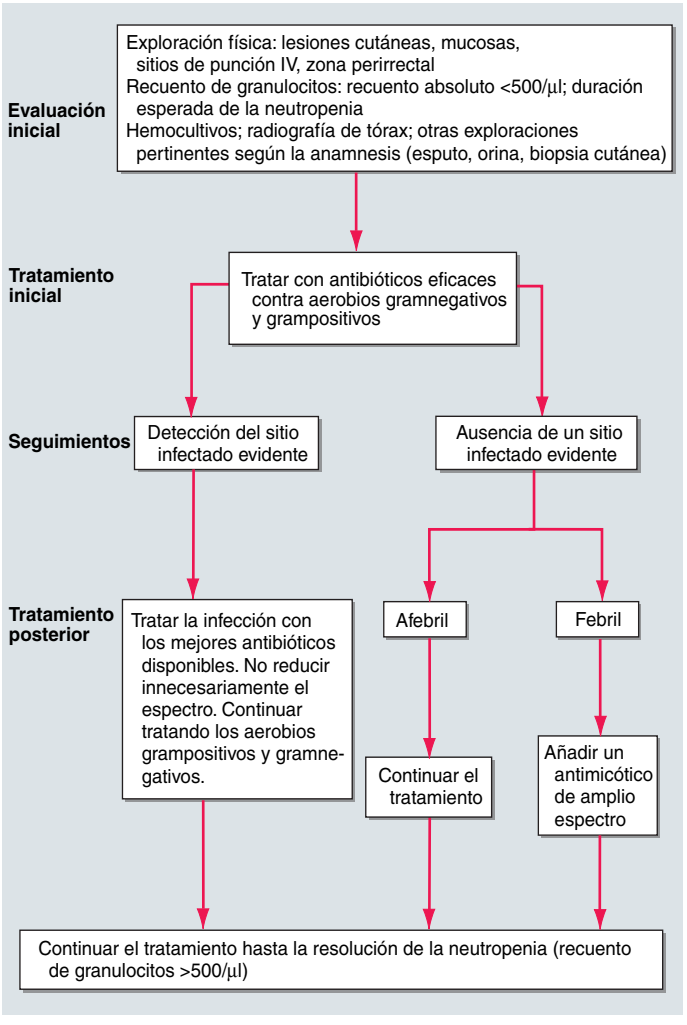

FIGURA 82-2. Algoritmo para el diagnóstico y tratamiento de los pacientes neutropénicos febriles.

TRATAMIENTO ANTIMICÓTICO. En los pacientes con cáncer las infecciones por hongos se acompañan con más frecuencia de neutropenia. Los pacientes neutropénicos tienen mayor predisposición a padecer infecciones micóticas generalizadas, especialmente por especies de *Candida* y *Aspergillus* y en algunos casos por *Fusarium*, *Trichosporon* y *Bipolaris*. Las criptococosis, frecuentes en los pacientes que toman inmunosupresores, son raras en los pacientes neutropénicos que reciben quimioterapia por AML. La candidosis invasora suele ser causada por *C. albicans* o *C. tropicalis*, pero también pueden causarla *Candida krusei*, *C. parapsilosis* y *C. glabrata*.

Durante decenios ha sido práctica clínica común añadir anfotericina B al tratamiento antibacteriano cuando un paciente neutropénico permanece febril a pesar de recibir tratamiento antibacteriano durante cuatro a siete días. La justificación para la adición empírica de anfotericina B es que es difícil cultivar hongos antes que produzcan enfermedad diseminada y que la mortalidad por infecciones micóticas diseminadas en pacientes granulocitopénicos es muy elevada. En la práctica clínica, antes del advenimiento de los azoles modernos, la anfotericina B constituía la base del tratamiento antimicótico. La insolubilidad de la anfotericina B ha propiciado la comercialización de varios preparados oleosos menos tóxicos que el complejo anfotericina B desoxicolato. Sin embargo, debido al alto costo de los preparados oleosos, muchos centros reservan su uso para los pacientes que no responden a la anfotericina B estándar. Puesto que los efectos secundarios de las fórmulas difieren, no se recomienda cambiar en forma innecesaria de una a otra.

Si bien se ha demostrado eficacia del fluconazol en el tratamiento de las infecciones originadas por muchas especies de *Candida*, su uso contra infecciones micóticas graves en pacientes con inmunodepresión se ha limitado por su espectro reducido: carece de actividad contra *Aspergillus* y especies de *Candida* que no son *albicans*. La aprobación de los azoles de amplio espectro más recientes (como voriconazol y posaconazol) ofrece otra opción para el tratamiento de la infección por *Aspergillus* (incluidas las infecciones del sistema nervioso central [SNC], en las cuales la anfotericina B por lo general ha fracasado). De hecho, la experiencia indica que estos medicamentos bien pueden sustituir a la anfotericina B como base terapéutica puesto que tiene menos efectos adversos y mejor penetración hacia el líquido cefalorraquídeo y otros sitios. El médico debe tener presente que el espectro de acción de cada azol es un tanto distinto

CUADRO 82-8 ANTIVÍRICOS ACTIVOS CONTRA HERPESVIRUS

Antivírico	Descripción	Espectro	Efectos adversos	Otros aspectos
Aciclovir	Inhibe la polimerasa del HSV	HSV, VZV (± CMV, EBV)	Rara vez tiene efectos secundarios; se acompaña de cristaluria en dosis elevadas	Antecedente prolongado de seguridad; antivírico original
Famciclovir	Profármaco del penciclovir (un análogo de guanosina)	HSV, VZV (± CMV)	Cáncer en ratas	Semivida eficaz más prolongada que el aciclovir
Valaciclovir	Profármaco del aciclovir; mejor absorción	HSV, VZV (± CMV)	Microangiopatía trombótica en un estudio de pacientes con inmunodepresión	Mejor absorción oral y semivida eficaz más prolongada que el aciclovir; puede administrarse en una sola dosis diaria para profilaxis
Ganciclovir	Inhibidor más potente de la polimerasa; más tóxico que el aciclovir	HSV, VZV, CMV, HHV-6	Supresión de médula ósea	La neutropenia responde a G-CSF o GM-CSF
Valganciclovir	Profármaco del ganciclovir; mejor absorción	HSV, VZV; CMV; HHV-6	Supresión de médula ósea	—
Cidofovir	Nucleótido análogo de las citosinas	HSV, VZV, CMV; tiene buena actividad *in vitro* contra adenovirus y otros	Nefrotóxico, supresión medular	Administrado por vía intravenosa una vez a la semana
Foscarnet	Ácido fosfonofórmico; inhibe a la polimerasa del DNA vírico	HSV, VZV, CMV, HHV-6	Nefrotóxico; son comunes las anormalidades electrolíticas	Intravenosa solamente

Abreviaturas: ±, fármaco con cierta actividad pero no la suficiente para el tratamiento de las infecciones; CMV, citomegalovirus; EBV, virus de Epstein-Barr; G-CSF, factor estimulante de colonias de granulocitos; GM-CSF, factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (*granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*); HHV, herpesvirus humano; HSV, virus del herpes simple; VZV, virus de varicela-zoster.

y que no cabe esperar que haya un medicamento que combata eficazmente todos los hongos. Por ejemplo, el voriconazol tiene actividad contra *Pseudallescheria boydii*, mas no la anfotericina B; sin embargo, el voriconazol carece de actividad contra *Mucor*. Estudios recientes sugirieron la utilidad del posaconazol como tratamiento profiláctico en individuos con neutropenia prolongada. **Para una descripción amplia del tratamiento antimicótico véase el capítulo 191.**

Las equinocandinas (como caspofungina) son útiles en el tratamiento de las infecciones por especies de *Candida* resistentes a los azoles. Se están realizando estudios para evaluar el empleo de estos fármacos en combinaciones para saber si el tratamiento con múltiples antimicóticos permite obtener mejores resultados.

TRATAMIENTO ANTIVÍRICO. Gracias a que ahora hay numerosos fármacos con actividad contra el virus del grupo del herpes (y de otros medicamentos nuevos con un espectro de actividad más amplio) se ha incrementado el interés por el tratamiento de las infecciones víricas, que constituyen un problema importante en los enfermos con cáncer. Algunas de las principales virosis de este grupo de pacientes son las ocasionadas por los virus del grupo herpes. Se ha demostrado que tanto HSV como CMV causan infecciones graves (y a veces fatales) y el VZV puede causar la muerte en los pacientes que reciben quimioterapia. En la actualidad se está definiendo la participación de los herpesvirus humanos (*human herpesvirus*, HHV) 6, 7 y 8 (llamados también herpesvirus del sarcoma de Kaposi) en los individuos con cáncer (cap. 175). La experiencia clínica es mayor con el aciclovir, el cual se puede utilizar con fines terapéuticos o profilácticos, pero diversos fármacos derivados ofrecen ventajas sobre este medicamento **(cuadro 82-8)**.

Además de los virus del grupo del herpes, varios virus respiratorios (en particular el virus sincitial respiratorio) provocan infecciones graves en las personas con cáncer. Si bien se recomienda aplicar la vacuna contra la influenza (véase más adelante en este capítulo), en este grupo de enfermos no siempre es efectiva. Los antivíricos con actividad contra el virus de la influenza brindan al médico opciones adicionales para el tratamiento de estos individuos **(cuadro 82-9)**.

OTRAS MODALIDADES TERAPÉUTICAS. Hay otra manera de abordar el tratamiento del paciente neutropénico febril que consiste en reponer las poblaciones de neutrófilos. Aunque las transfusiones de granulocitos son eficaces en el tratamiento de la bacteriemia refractaria por gramnegativos, su papel en la profilaxis no se ha establecido. Sin embargo, la transfusión de granulocitos se reserva únicamente para los pacientes que no responden a los antibióticos por varias razones: el costo, el riesgo de reacciones a las leucoaglutininas (aunque probablemente este riesgo ha disminuido gracias a los adelantos en los procedimientos de separación celular) y el riesgo de transmitir infecciones por CMV a partir de donantes en los que no se ha realizado una detección sistemática (lo cual se ha reducido con la implementación de filtros). Este método es efectivo en la bacteriemia documentada por gramnegativos refractaria a los antibióticos, en especial cuando el número de granulocitos disminuye durante un periodo corto. Gracias a la utilidad demostrada del factor estimulante de colonias de granulocitos (*granulocyte colony-stimulating factor*, G-CSF) para movilizar neutrófilos y los adelantos en las técnicas de preservación esta opción es más útil hoy en día.

Diversas citocinas, como el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) y el factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos, facilitan la recuperación de los granulocitos tras la quimioterapia y en consecuencia acortan el periodo de predisposición máxima a padecer infecciones letales. La utilidad del uso sistemático de estas citocinas en la práctica clínica sigue siendo controversial. La mayoría de los expertos recomienda aplicarlas sólo cuando la neutropenia es grave y prolongada. Las propias citocinas pueden tener efectos adversos como fiebre, hipoxemia, derrames pleurales o serositis en otras ubicaciones (cap. 308). Las pruebas que documentan que su administración sistemática reduce el riesgo de muerte son muy limitadas y además son sustancias caras, de manera que no todas las instituciones han incorporado las citocinas al tratamiento estándar. La utilidad de otras citocinas (como factor

CUADRO 82-9 OTROS ANTIVÍRICOS UTILIZADOS EN EL TRATAMIENTO DE INFECCIONES EN LOS PACIENTES CON CÁNCER

Antivírico	Descripción	Espectro	Efectos adversos	Otras cuestiones
Amantadina, rimantadina	Impide la separación de la capa proteínica	Influenza A únicamente	5 a 10% menos efecto en el SNC con rimantadina	Puede administrarse con fines profilácticos
Zanamivir	Inhibidor de la neuraminidasa	Influenza A y B	En general se tolera bien	Sólo inhalación
Oseltamivir	Inhibidor de la neuraminidasa	Influenza A y B	En general se tolera bien	Administración PO
Pleconarilo	Bloquea la fijación y separación de la capa proteínica del enterovirus	90% de enterovirus, 80% de rinovirus	En general se tolera bien	Reduce la duración de la meningitis; disponible para uso paliativo únicamente
Interferones	Citocinas con actividad de amplio espectro	De administración local contra verrugas y generalizada en hepatitis	Fiebre, mialgias, supresión de la médula ósea	No se ha demostrado su utilidad en la infección por CMV; de uso limitado por sus efectos adversos
Ribavirina	Análogo de la purina (se desconoce su mecanismo de acción preciso)	Espectro amplio teórico; uso documentado contra RSV, virus de la fiebre de Lassa y virus de la hepatitis (con interferón)	La presentación intravenosa causa anemia	Se administra en aerosol para la infección por RSV (hay dudas de su eficacia); aprobado para uso en niños con cardiopatía y neumopatía

Abreviaturas: CMV, citomegalovirus; SNC, sistema nervioso central; RSV, virus sincitial respiratorio; PO, por vía oral.

estimulante de colonias de macrófagos para los monocitos o el interferón gamma) se está investigando en la prevención o tratamiento de las infecciones en los pacientes granulocitopénicos.

Una vez resuelta la neutropenia, el riesgo de infección es reducido. Sin embargo, dependiendo de los fármacos que reciben, los pacientes que continúan en protocolos de quimioterapia siguen teniendo un riesgo elevado de contraer ciertas enfermedades. Cualquier paciente que recibe una dosis de glucocorticoides superior a la de mantenimiento (incluidas muchas pautas posológicas del linfoma difuso) debe recibir trimetoprim-sulfametoxazol profiláctico por el riesgo de padecer una infección por *Pneumocystis*. Los pacientes con ALL deben recibir esta profilaxis durante toda la quimioterapia.

PREVENCIÓN DE LA INFECCIÓN EN LOS PACIENTES CON CÁNCER

EFECTO DEL ENTORNO

En varios hospitales se han vinculado brotes de infección fatal por *Aspergillus* con la presencia de obras y materiales para la construcción. La relación existente entre los recuentos de esporas y el riesgo de infección indica la necesidad de contar con un sistema altamente eficaz para el tratamiento del aire en los hospitales que atienden a numerosos pacientes neutropénicos. El uso de habitaciones con flujo laminar y de antibióticos profilácticos ha reducido el número de episodios infecciosos en los pacientes gravemente neutropénicos. Sin embargo, el costo de un programa de este tipo y la falta de evidencia demostrando su repercusión espectacular en la mortalidad, ha provocado que gran parte de las instituciones evite el uso sistemático del flujo laminar en la atención de los pacientes neutropénicos. Algunos centros aplican el "aislamiento inverso", en el cual el personal sanitario y los visitantes que se acercan a un paciente neutropénico utilizan bata y guantes. Puesto que la mayor parte de las infecciones que presentan estos pacientes son causadas por microorganismos que colonizan la propia piel y el intestino del paciente, es dudosa la validez de estos procedimientos y los datos clínicos limitados de los que se dispone no avalan su uso. Se debe exigir el lavado de las manos de todo el personal que atiende a los pacientes neutropénicos con el fin de prevenir la diseminación de los microorganismos resistentes.

La presencia de grandes cantidades de bacterias (en especial *P. aeruginosa*) en ciertos alimentos, especialmente en las verduras frescas, ha inducido a algunos expertos a recomendar una dieta especial "baja en bacterias". En la mayoría de los pacientes neutropénicos se puede prescribir una dieta compuesta de alimentos cocinados y enlatados, que no implica protocolos complicados de desinfección o esterilización. Sin embargo, no existen estudios que apoyen este tipo de restricción alimenticia y se recomienda aconsejar a los pacientes para que no consuman sobras ni productos lácteos sin pasteurizar.

MEDIDAS FÍSICAS

Aunque existen pocos estudios planteando esta cuestión, los pacientes con cáncer tienen predisposición a padecer infecciones a causa de alteraciones anatómicas (p. ej., el linfedema provocado por la disección ganglionar de la mastectomía radical). Los cirujanos especializados en cirugía oncológica pueden establecer recomendaciones específicas para el cuidado de estos pacientes, y éstos se pueden beneficiar de los consejos basados en el sentido común respecto a la forma de evitar las infecciones en zonas vulnerables.

RESTITUCIÓN DE INMUNOGLOBULINAS

Muchos pacientes con mieloma múltiple o CLL manifiestan deficiencia de inmunoglobulina a consecuencia de su enfermedad y los receptores de un trasplante alogénico de médula ósea permanecen hipogammaglobinémicos durante cierto periodo después del trasplante. Sin embargo, las recomendaciones actuales reservan la restitución intravenosa de inmunoglobulina (*intravenous immunoglobulin*, IVIG) para los pacientes con hipogammaglobulinemia grave (<400 mg/100 ml) y prolongada. Se ha demostrado que la profilaxis con antibióticos es más económica y eficaz para prevenir las infecciones en la mayoría de los pacientes con CLL e hipogammaglobulinemia. No se recomienda utilizar de manera sistemática la restitución intravenosa de inmunoglobulina.

ACTIVIDAD SEXUAL

Se debe recomendar el uso del condón a los pacientes con inmunodepresión grave. Se deben abstener de cualquier actividad sexual que implique el contacto bucal con heces. A los pacientes neutropénicos se les recomendará evitar cualquier actividad traumática, puesto que incluso las heridas microscópicas pueden ocasionar invasión de bacterias y sepsis letal.

PROFILAXIS ANTIMICROBIANA

Los resultados de varios estudios indican que las fluoroquinolonas orales evitan la infección y reducen los índices de mortalidad en los pacientes muy neutropénicos. El fluconazol evita la infección por *Candida* si se administra con fines profilácticos en los receptores de un trasplante de médula ósea. Al parecer son más eficaces los antimicóticos de espectro más amplio (como el posaconazol). La profilaxis contra *Pneumocystis* es obligada en los pacientes con ALL y en los pacientes oncológicos que reciben protocolos de quimioterapia que contienen glucocorticoides.

VACUNACIÓN DE LOS PACIENTES CON CÁNCER

En general, los pacientes que reciben quimioterapia exhiben peores respuestas a las vacunas que los hospedadores sanos. Por lo tanto, su necesidad de vacunación plantea un dilema terapéutico. Las proteínas purificadas y las vacunas inactivadas casi nunca están contraindicadas y deben administrarse a los pacientes incluso en el transcurso de la quimioterapia. Por ejemplo, todos los adultos deben recibir una dosis de refuerzo de difteria-toxoide tetánico en los momentos indicados, así como la vacuna antigripal anual. Sin embargo, la vacuna no se debe aplicar durante la quimioterapia siempre que sea posible. Si se espera a que los pacientes reciban su quimioterapia durante varios meses pero la vacuna está indicada (p. ej., vacuna antigripal en el otoño), ésta se debe aplicar hacia la mitad del ciclo (lo más alejada posible de los antimetabolitos, que impiden una respuesta inmunitaria). En la medida de lo posible, los pacientes que van a ser sometidos a una esplenectomía deben recibir las vacunas de polisacáridos contra el meningococo y el neumococo. Todos los pacientes esplenectomizados deben recibir la vacuna conjugada contra *H. influenzae* de tipo b.

En general, no se deben administrar vacunas con virus vivos (o bacterias vivas) a los pacientes en el transcurso de la quimioterapia intensiva porque existe riesgo de infección diseminada. En el cuadro 82-2 se resumen las recomendaciones respecto a la vacunación.

LECTURAS ADICIONALES

Bohlius J et al: Granulopoiesis-stimulating factors to prevent adverse effects in the treatment of malignant lymphoma. Cochrane Database Syst Rev 3: CD003189, 2004

Gafter-Gvili A et al: Antibiotic prophylaxis for bacterial infections in afebrile neutropenic patients following chemotherapy. Cochrane Database Syst Rev 4:CD004386, 2005

Hall K et al: Diagnosis and management of long-term central venous catheter infections. J Vasc Interv Radiol 15:327, 2004

Paul M et al: Empirical antibiotic monotherapy for febrile neutropenia: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Antimicrob Chemother 57:176, 2006

Ullmann AJ et al: Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. N Engl J Med 356:335, 2007

83 Cáncer de piel

Arthur J. Sober, Hensin Tsao, Carl V. Washington

MELANOMA

Las lesiones cutáneas pigmentadas son uno de los datos más frecuentes de la exploración física. El reto radica en diferenciar los melanomas cutáneos, que pueden resultar fatales, de las restantes lesiones cutáneas que, con raras excepciones, son benignas. En la **figura 83-1** se incluyen ejemplos de lesiones pigmentadas cancerosas y pigmentadas benignas.

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

Los melanomas se originan de melanocitos derivados de la cresta neural; las células de pigmento aparecen normalmente en la epidermis y en ocasiones en la dermis. Este tumor afecta a unos 62 000 individuos por año en Estados Unidos y causa 7 910 fallecimientos. El melanoma ocupa el quinto lugar en los cánceres de varones (5% de cánceres) y el sexto, en las mujeres (4% de cánceres). El tumor afecta adultos de cualquier edad, incluso jóvenes (el inicio

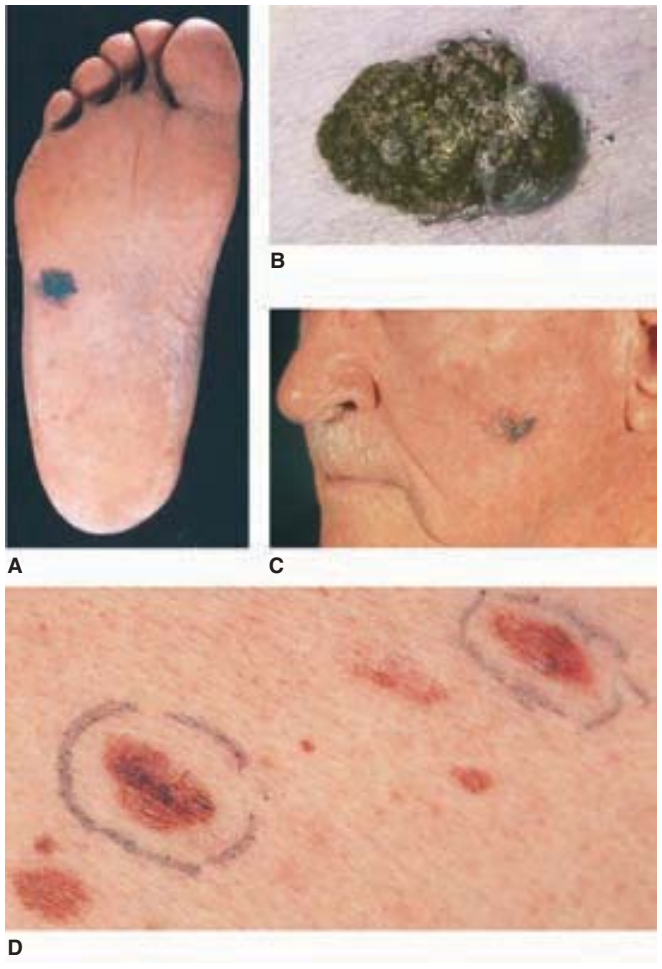

FIGURA 83-1. Lesiones pigmentadas atípicas y malignas. El melanoma más común es el de propagación superficial (no se incluye en las imágenes). ***A.*** El melanoma lentiginoso acral es más común en negros, asiáticos e hispánicos y ocurre como una mácula o placa hiperpigmentada de agrandamiento progresivo que aparece en las palmas y las plantas. Hay una difusión lateral del pigmento. ***B.*** El melanoma nodular se manifiesta más por lo común como un nódulo negro de crecimiento rápido, por lo regular con úlceras o costras. ***C.*** El melanoma de tipo léntigo maligno se presenta en piel expuesta al sol y se caracteriza por una mácula o placa hiperpigmentada de gran tamaño con bordes irregulares y pigmentación variable. ***D.*** Los nevos displásicos tienen una pigmentación irregular y son lesiones de forma nevomelanocítica que pueden acompañar al melanoma familiar.

es a los 15 años de edad); genera signos clínicos precisos que permiten su detección en un momento en que es posible curarlo por extirpación quirúrgica y está situado en la piel, donde es visible. La incidencia ha aumentado en forma importante (6% por año, desde 1973 a 1980, para continuar a 3% por año). La relación actual de riesgo permanente es de 1:53 en varones y de 1:78 en mujeres. La razón del incremento de la incidencia de melanoma parece ser el aumento de la exposición al sol con fines recreativos, especialmente en las primeras etapas de la vida. Las personas de un origen étnico similar que inmigran después de la niñez a zonas de gran exposición a la luz solar (p. ej., Israel y Australia) presentan tasas de melanoma más bajas que los individuos de edad similar que nacieron en esos países o inmigraron antes de los 10 años de edad. Las personas más susceptibles al desarrollo de melanoma son aquéllas de tez clara, pelirrojas o rubias, de ojos azules, pecosas, que se broncean con dificultad y que sufren quemaduras solares con facilidad. Otros factores que conllevan un mayor riesgo incluyen el antecedente familiar de melanoma (en promedio, un caso en 10 pacientes de melanoma tiene un miembro de la familia con esa neoplasia); la presencia de una lesión clínicamente atípica (nevo displásico) o un nevo melanocítico congénito gigante; la presencia de nevos melanocíticos ordinarios en un número mayor del promedio e inmunosupresión (cuadro 83-1). Los sujetos con 50 lesiones o más que tengan 2 mm de diámetro o más tienen un riesgo 64 veces mayor. En promedio, 30% de los melanomas se originan de un nevo. Algunas personas con melanomas primarios múltiples, con el antecedente familiar del mismo o ambos factores, muestran mutaciones hereditarias en el gen *CDKN2A*. El melanoma es relativamente raro en personas con piel pigmentada intensa. Las poblaciones

CUADRO 83-1 FACTORES DE RIESGO DE MELANOMA CUTÁNEO

Riesgo alto (riesgo 50 veces superior)
Nevo que presenta una modificación persistente
Nevos displásicos en los pacientes con dos familiares con melanoma
Edad adulta (frente a infancia)
>50 nevos ≥2 mm de diámetro
Riesgo intermedio (unas 10 veces superior)
Antecedentes familiares de melanoma
Nevo displásico esporádico
Nevo congénito (?)
Raza blanca (en relación con las personas de raza negra o de origen oriental)
Antecedentes personales de melanoma
Riesgo bajo (riesgo dos a cuatro veces superior)
Inmunosupresión
Sensibilidad al sol o exposición excesiva

Fuente: adaptado de AR Rhodes et al: JAMA 258:3146, 1987.

de piel oscura (como las de India y Puerto Rico), negros y personas del este asiático tienen índices 10 a 20 veces menores que las personas blancas de piel clara. En concordancia con la exposición a la luz solar, la incidencia guarda relación inversa con la latitud en que vive la persona; en cualquier latitud, las personas de piel más oscura muestran la menor incidencia. El melanoma es raro en niños menores de 10 años.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Existen cuatro tipos de melanoma cutáneo (cuadro 83-2). En tres de ellos (el *melanoma de extensión superficial*, el *melanoma lentiginoso maligno* y el *melanoma lentiginoso acral*) la lesión tiene un periodo de crecimiento superficial (denominado radial) durante el cual se agranda pero no crece en profundidad. Es durante este periodo cuando el melanoma es susceptible de curación por medio de la extirpación quirúrgica. El cuarto tipo (el *melanoma nodular*) no presenta una fase de crecimiento radial reconocible y por lo general se presenta como una lesión que invade profundamente y que puede causar metástasis en fases iniciales. Cuando los tumores comienzan a penetrar profundamente en la piel, se denomina fase de crecimiento vertical. Los melanomas en fase de crecimiento radial se caracterizan por unos bordes irregulares y a veces dentados, debido a una variación en el patrón de pigmentación y por policromía. En 70% de las lesiones iniciales, el paciente detecta agrandamiento o cambio de color. La hemorragia, la ulceración y el dolor son signos tardíos y de poca ayuda para el diagnóstico precoz. El melanoma de extensión superficial es más frecuente en las personas de raza blanca. Los melanomas que surgen a partir de nevos displásicos (véase más adelante en este capítulo) suelen ser de este tipo. La espalda es el lugar más frecuente de aparición del melanoma en los varones. En las mujeres son localizaciones frecuentes la espalda y la parte inferior de la pierna (de la rodilla al tobillo). Los melanomas nodulares son de color marrón oscuro-negro a azul-negro. El melanoma lentigo maligno se suele limitar a las localizaciones dañadas de forma crónica y las expuestas al sol (cara, cuello, dorso de las manos) en las personas de edad avanzada. El melanoma lentiginoso acral aparece en las palmas, plantas, lechos ungueales y mucosas. Aunque este tipo se manifiesta en las personas de raza blanca, es el más frecuente (junto con el melanoma nodular) en las personas de raza negra y del Oriente Medio.

Se ha identificado un quinto tipo de melanoma, el *desmoplástico*; se acompaña de una respuesta fibrótica al tumor, invasión del sistema nervioso y una mayor tendencia a la recidiva local. En ocasiones, los melanomas son amelanóticos y en esta situación el diagnóstico se corrobora histológicamente después de la biopsia de un nuevo nódulo cutáneo o en fase de cambio o por la sospecha de un carcinoma de células basales (véase más adelante en este capítulo).

FACTORES RELACIONADOS CON EL PRONÓSTICO

El factor más importante en el pronóstico es la etapa del tumor al momento de su detección. Por fortuna, la mayor parte de los melanomas se diagnostican en las etapas clínicas I y II. El sistema de clasificación revisado por el *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) para el melanoma se basa en la profundidad microscópica del tumor primario (espesor de Breslow), la presencia de ulceraciones, los datos de afección ganglionar y la existencia de satélites microscópicos y de enfermedad metastásica a sitios internos (cuadro 83-3). Algunos sitios anatómicos afectan el pronóstico. Los sitios favorables parecen ser el antebrazo y la pierna (excepto los pies), en tanto que los desfavorables incluyen cuero cabelludo, manos, pies y mucosas. En general, las mujeres con enfermedad en etapa I o II tienen mejor supervivencia que los varones, probablemente en parte por su diagnóstico más temprano; las mu-

CUADRO 83-2 MANIFESTACIONES CLÍNICAS DEL MELANOMA MALIGNO

Tipo	Localización	Edad promedio en el diagnóstico, en años	Duración conocida, en años	Color
Melanoma lentigo maligno	Superficies expuestas al sol, en particular la región malar y las sienes	70	5-20[a] o más	En las porciones planas predominan los matices marrón y ocre, aunque ocasionalmente se observan zonas blanquecino-grisáceas; en los nódulos, matices de coloración rojiza, marrón, azul grisáceo, azul negruzco
Melanoma de extensión superficial	Cualquier localización (más frecuente en la parte superior de la espalda, y en las mujeres en la parte inferior de las piernas)	40-50	1-7	Coloración marrón mezclada con zona de coloración azul rojiza (violácea), azul negruzca, marrón rojiza y con frecuencia zonas blanquecino-rosadas; el borde de la lesión es visible por lo menos en parte, elevado con la palpación, o de ambas formas
Melanoma nodular	Cualquier localización	40-50	Meses a menos de 5 años	Azul rojizo (púrpura o azul negruzco); coloración uniforme o mixta con zonas marronáceas o negras
Melanoma lentiginoso acral (acrolentiginoso)	Palmas, plantas, lechos ungueales, mucosas	60	1-10	En porciones planas predomina la coloración marrón oscura; en las zonas elevadas (placas) predomina la coloración marrón negruzca o azul negruzca

[a]Durante la mayor parte de este tiempo, la fase precursora (lentigo maligno) permanece confinada en la epidermis.

Fuente: adaptado de AJ Sober, en *Pathophysiology of Dermatologic Diseases,* NA Soter, HP Baden (eds), New York, McGraw-Hill, 1984.

jeres a menudo tienen melanomas en la parte baja de la pierna, donde es factible que ellas mismas los identifiquen y el pronóstico es mejor. En general, los individuos de edad avanzada, más de 60 años, tienen pronósticos más desfavorables. Este dato se ha explicado en parte por una mayor proporción de melanomas acrales (palmares-plantares) en los varones, con un pronóstico más desfavorable, así como por una tendencia a retraso en el diagnóstico en ellos (y por tanto, engrosamiento de las lesiones). El melanoma puede mostrar recurrencia después de muchos años. Entre 10 y 15% de las recurrencias de primera vez se desarrollan más de cinco años después del tratamiento de la lesión original. El tiempo de recurrencia varía inversamente con el espesor del tumor. Un esquema de pronóstico alternativo para el melanoma de etapas clínicas I y II, propuesto por Clark, se basa en el nivel anatómico de invasión en la piel. El nivel I es intraepidérmico (*in situ*); el nivel II penetra la dermis papilar; el nivel III abarca la dermis papilar; el nivel IV penetra la dermis reticular y el nivel V penetra hacia el tejido adiposo subcutáneo. La supervivencia a cinco años para estas etapas promedia 100, 95, 82, 71 y 49%, respectivamente.

CUADRO 83-3 PRONÓSTICO DEL MELANOMA SEGÚN SU ESPESOR (BRESLOW) Y ETAPAS REVISADAS DE LA AJCC: SUPERVIVENCIA A CINCO AÑOS

Etapa AJCC	Espesor mm	Ulceración	Enfermedad ganglionar	Metástasis a distancia
0	*In situ*	N/A	No	No
IA	<1	No	No	No
IB	<1	Sí	No	No
	1.01-2.0	No	No	No
IIA	1.01-2.0	Sí	No	No
	2.01-4.0	No	No	No
IIB	2.01-4.0	Sí	No	No
	>4.0	No	No	No
IIC	>4.0	Sí	No	No
IIIA	Cualquiera	No	Sí	
			1 ganglio con afección microscópica	No
			2-3 ganglios con afección microscópica	No
IIIB	Cualquiera	Sí	1 ganglio con afección microscópica	No
	Cualquiera	Sí	2-3 ganglios con afección microscópica	No
	Cualquiera	No	1 ganglio con afección macroscópica	No
	Cualquiera	No	2-3 ganglios con afección macroscópica	No
	Cualquiera	Cualquiera	Enfermedad en tránsito o satélite con o sin afección ganglionar	No
IIIC	Cualquiera	Sí	1 ganglio con afección macroscópica	No
		Sí	2-3 ganglios con afección macroscópica	No
		Cualquiera	≥4 ganglios metastásicos o enredados, o metástasis en tránsito o satélites, o ganglios metastásicos	No
IV	Cualquiera	Cualquiera	Cualquiera	Sí

Nota: AJCC, *American Joint Commission for Cancer.*

EVOLUCIÓN NATURAL

Los melanomas pueden diseminarse por vía linfática o hemática. Las metástasis más precoces se producen con frecuencia en los ganglios linfáticos regionales. La linfadenectomía por lo general controla la enfermedad regional. Los lugares frecuentes de diseminación hematógena son hígado, pulmón, hueso y cerebro, aunque pueden estar afectadas zonas poco habituales, como la cámara anterior del ojo. Una vez establecidas las metástasis diseminadas, la probabilidad de curación es baja.

TRATAMIENTO

En cada paciente es necesario examinar la totalidad de la superficie cutánea, incluyendo el cuero cabelludo y las mucosas. Es importante que la habitación posea una iluminación intensa y resulta útil una lupa de mano de siete a 10 aumentos para evaluar la variación en el patrón pigmentario. Deben obtenerse datos en la anamnesis respecto a los factores de riesgo relevantes. Debe tomarse una muestra para biopsia de cualquier lesión sospechosa, evaluarse por un especialista o registrarse por medio de un gráfico o una fotografía para su seguimiento. La exploración de los ganglios linfáticos y la palpación de los órganos abdominales forman parte de la exploración para establecer el estadio ante un presunto melanoma. Se debe informar al paciente que es necesario explorar a otros miembros de su familia cuando existe melanoma o nevos clínicamente atípicos (nevos displásicos). Se han detectado melanomas incipientes en familiares sometidos a estudios.

La prevención del melanoma se fundamenta en la protección frente al sol. Se debe recomendar la utilización sistemática de filtros solares para UV-A y UV-B de amplio espectro con un factor de protección de 15 o más, el uso de ropa protectora y evitar la exposición a la luz ultravioleta intensa del mediodía. Es necesario educar a los pacientes respecto a las características clínicas del melanoma y se les debe advertir que notifiquen cualquier crecimiento u otra variación de una lesión pigmentada. Existen folletos educativos para los pacientes editados por la *American Cancer Society*, la *American Academy of Dermatology*, el *National Cancer Institute* y la *Skin Cancer Foundation*. El examen realizado por el propio paciente cada seis a ocho semanas aumenta la posibilidad de detectar cambios. Hay que resaltar la importancia de las consultas de seguimiento sistemáticas en los pacientes con melanoma y en aquéllos con nevos clínicamente atípicos (nevos displásicos), ya que estas visitas facilitan la detección temprana de nuevos tumores primarios.

Lesiones precursoras. Los nevos clínicamente atípicos, denominados también *nevos displásicos*, aparecen en ciertas familias con algún miembro afectado por mela-

CUADRO 83-4 MANIFESTACIONES CLÍNICAS DIFERENCIALES ENTRE LOS NEVOS DISPLÁSICOS Y LOS NEVOS ADQUIRIDOS BENIGNOS

Manifestación clínica	Nevo displásico	Nevo adquirido benigno
Color	Mezclas variables de coloración ocre, marrón, negra o rojiza/rosada, dentro de un nevo; los nevos de distintas localizaciones pueden presentar colocaciones muy diferentes	Uniformemente ocre o marrón
Forma	Bordes irregulares; el pigmento puede presentar un carácter evanescente en la piel adyacente; porción maculosa en el borde del nevo	Redondeado; bordes bien delimitados entre el nevo y la piel adyacente; puede ser plano o elevado
Tamaño	Por lo general más de 6 mm; puede ser mayor de 10 mm; a veces, menor de 6 mm	Por lo general menor de 6 mm de diámetro
Número	A menudo abundantes (más de 100), aunque ocasionalmente pueden ser únicos	En el adulto típico: 10-40 en todo el cuerpo; quizá, 15% de los pacientes no presentan nevos
Localización	Áreas expuestas a la luz solar; la espalda es la localización más frecuente, aunque los nevos displásicos también se pueden observar en el cuero cabelludo, las mamas y las nalgas	Por lo general en las zonas expuestas al sol por encima de la cintura; el cuero cabelludo, las mamas y las nalgas se afectan con poca frecuencia

Fuente: modificado de Rj Friedman et al: CA—A Cancer J Clinicians 33(3):130, 1985.

noma. En algunas familias, los melanomas aparecen de forma casi exclusiva en los sujetos portadores de nevos displásicos. En otras familias, los nevos pueden no aparecer en todas las personas con aumento del riesgo de melanoma. Los melanomas pueden surgir a partir de nevos clínicamente atípicos o en la piel normal (en este último caso el nevo actúa como marcador de riesgo más alto). Se ha descrito que las personas con nevos clínicamente atípicos y con miembros de la familia con melanoma tienen un riesgo superior a 50% de presentar melanoma a lo largo de la vida. En el **cuadro 83-4** se recogen las características de los nevos atípicos clínicamente y las que los diferencian de los nevos adquiridos benignos. El número de nevos clínicamente atípicos puede oscilar entre uno y varios centenares. Los nevos clínicamente atípicos suelen diferir entre sí por su aspecto. Es frecuente que los bordes sean borrosos y mal delimitados y el patrón pigmentario es más variado que en los nevos benignos adquiridos. De 90% de pacientes con melanoma esporádico (es decir, que no tienen antecedente familiar), cerca de 40% presentan nevos clínicamente atípicos, en comparación con 5 a 10% de la población general. Se requieren más estudios para establecer la frecuencia de los nevos clínicamente atípicos, una vez que exista mayor unanimidad respecto a sus características clínicas e histopatológicas. La observación de que pueden surgir melanomas esporádicos en asociación con nevos clínicamente atípicos hace que este nevo sea el precursor más importante del melanoma. Otro precursor menos frecuente es el nevo melanocítico congénito gigante. Los nevos melanocíticos congénitos están presentes al nacer o aparecen en el periodo neonatal (forma tardía). El *nevo melanocítico gigante*, también denominado nevo del tronco, nevo en promontorio o nevo "en manga de chaqueta", es una malformación rara que afecta quizá a una de cada 30 000 a 100 000 personas. Estos nevos suelen tener más de 20 cm de diámetro y pueden cubrir más de 50% de la superficie corporal. Los nevos gigantes se ven con frecuencia asociados a múltiples nevos congénitos pequeños. Los bordes están bien delimitados y pueden tener pelo. Por lo general estas lesiones son de color marrón oscuro y pueden tener zonas más oscuras y más claras. El pigmento se distribuye de forma aleatoria. La superficie puede ser lisa, rugosa o bien de aspecto cerebriforme y puede variar según las zonas de la lesión.

Se ha estimado un riesgo de 6% de presentar melanoma a lo largo de la vida. El riesgo es máximo antes de los cinco años y el siguiente periodo de mayor riesgo se sitúa entre los cinco y 10 años. Es difícil la detección precoz del melanoma en estas lesiones puesto que el melanoma primario puede originarse en la parte profunda de la dermis o en el tejido subcutáneo, dada la extensión y variedad superficial del nevo. Es posible realizar una extirpación profiláctica en las fases tempranas de la vida por medio de la eliminación en fases, con cobertura con injertos cutáneos de tipo laminar. Con la cirugía no se pueden extirpar todas las células névicas de riesgo, porque algunas penetraron ya en los músculos o el sistema nervioso central por debajo del nevo. En la actualidad, no hay lineamientos de tratamiento uniformes respecto a los nevos congénitos gigantes. El *nevo melanocítico congénito pequeño* o *mediano*, que afecta alrededor de 1% de las personas, se suele presentar en forma de una lesión elevada de un color marrón a marrón oscuro con una superficie lisa o papilomatosa. El borde está bien delimitado y las lesiones pueden estar orientadas siguiendo las líneas de las arrugas cutáneas. Pueden coexistir zonas de hiperpigmentación e hipopigmentación folicular en una configuración en sal y pimienta. La lesión puede presentar un exceso de pelos gruesos y ásperos. Se desconoce el riesgo de que surja melanoma en estas lesiones, pero al parecer es relativamente pequeño. No hay consenso en cuanto al tratamiento de los nevos melanóticos congénitos de tamaño pequeño o mediano. Los melanomas en los nevos pequeños al parecer surgen después de la pubertad, a diferencia de los melanomas que aparecen en nevos congénitos gigantes y que tienden a surgir en etapas más tempranas de la vida. Las neoplasias de este tipo también pueden aparecer en lesiones dérmicas y compuestas benignas. En forma global, se ha calculado que en lo que se refiere a una persona de 20 años de edad, el riesgo permanente de que cualquier lesión escogida se transforme en melanoma a los 80 años es de 0.03%, aproximadamente (uno en 3 164) en varones y 0.009% (una en 10 800) en mujeres.

Diagnóstico diferencial. El objetivo del diagnóstico diferencial es distinguir las lesiones pigmentadas benignas del melanoma y sus precursores. Cuando se plantea la posibilidad de melanoma se debe realizar una biopsia. Es posible que se extirpen algunas lesiones benignas en el proceso de detección del auténtico melanoma. El **cuadro 83-5** resume las características que distinguen a las lesiones benignas que pueden confundirse con un melanoma. El diagnóstico precoz del melanoma puede facilitarse aplicando las "reglas ABCD": A, asimetría, las lesiones benignas suelen ser simétricas; B, irregularidad de los bordes, gran parte de los nevos tienen bordes bien delimitados; C, color (policromía), las lesiones benignas tienen una pigmentación uniforme clara u oscura; D, diámetro >6 mm (el tamaño de una goma de borrar de un lápiz). De los criterios anteriores, el menos específico es el diámetro mayor de 6 mm, porque una

CUADRO 83-5 LESIONES PIGMENTADAS QUE SE DEBEN DIFERENCIAR DEL MELANOMA CUTÁNEO Y DE SUS PRECURSORES

Nevo azul	Azul metalizado, azul grisáceo. Estable en el tiempo. La mitad se produce en el dorso de las manos y los pies. Por lo general, las lesiones son únicas, pequeñas, de 3 mm a <1 cm. Se debe distinguir del melanoma nodular.
Nevo compuesto	Forma redondeada u oval, bien delimitado, de bordes lisos. Puede ser elevado o papilomatoso; el color oscila entre un aspecto carnoso y una coloración muy oscura; cada nevo tiene una coloración relativamente homogénea.
Hemangioma	Nódulo en cúpula, rojizo, púrpura o azul. La compresión con un portaobjetos puede producir fenómeno de desaparición. Se debe distinguir del melanoma nodular.
Nevo de la unión	Lesión plana o ligeramente elevada. Borde nítido. Fino moteado pigmentario, en particular al utilizar una lupa.
Lentigo: Juvenil Solar	Plano, lesión uniforme marrón clara u oscura, con borde nítido. Los lentigos solares son lesiones adquiridas en zonas de exposición crónica al sol (cara y parte posterior de las manos). Las lesiones miden entre 2 mm y 1 cm o más. Los lentigos solares presentan una pigmentación reticulada al ser observados con lupa.
Epitelioma basocelular pigmentado	Borde papuloso. Puede presentar aceración central. Por lo general en las superficies cutáneas expuestas a la luz solar y en los pacientes de edad avanzada. Por lo general, el enfermo presenta ojos de color marrón oscuro y pelo castaño oscuro o negro.
Dermatofibroma pigmentado	La lesión no aparece bien delimitada, es dura y se deprime cuando se comprime lateralmente. Por lo regular en las extremidades. Por lo general, <6 milímetros.
Queratosis seborreica	Lesiones rugosas, de carácter céreo, con bordes nítidos y una coloración que oscila entre un aspecto carnoso y una coloración ocre o marrón oscura. Cúmulos de queratina en la superficie, útiles para distinguir esta lesión del melanoma.
Hematoma subungueal	Coloración marrón oscura. A medida que crece la lesión en el lecho subungueal, se forma una zona clara alrededor.
Tatuaje (médico o traumático)	Las lesiones médicas producidas por los tatuajes son pequeños puntos pigmentados de coloración azul o verdosa que tienen un patrón regular (rectángulo). Los tatuajes traumáticos son irregulares y la pigmentación puede ser de coloración negra.

fracción notable de los melanomas se diagnostica con diámetros menores de esa cifra. Además, los signos anteriores son menos útiles para identificar los melanomas nodulares, que pueden ser simétricos y poseen color uniforme. Algunos estudiosos han sustituido "diámetro" por "diferente". También se ha planteado añadir una E que corresponda a evolución, a medida que otros signos adquieren mayor importancia en la fase de cambio de la lesión.

Biopsia. Se debe realizar una biopsia a cualquier lesión cutánea pigmentada que haya variado de tamaño o de forma o que posea otras características sugerentes de melanoma maligno. La técnica recomendada es la biopsia de espesor completo, ya que facilita la valoración anatomopatológica de la lesión, permite la medición precisa del espesor si la lesión resulta ser un melanoma y constituye el tratamiento más apropiado si la lesión es benigna. En las lesiones de gran tamaño o en los lugares anatómicos en los que la biopsia puede no ser factible (como la cara, las manos o los pies), es aceptable una biopsia por incisión a través de la zona más nodular u oscura de la lesión; esta biopsia debería incluir la fase de crecimiento vertical del tumor primario si es que existe. Al parecer la biopsia por incisión no facilita la diseminación del melanoma.

Estadificación. Una vez confirmado el diagnóstico de melanoma maligno es necesario establecer el estadio, con fines pronósticos y terapéuticos. La anamnesis debe buscar datos de metástasis, como pueden ser malestar, pérdida de peso, cefalalgias, problemas visuales o dolores óseos. La exploración física debe centrarse en particular en la piel, los ganglios linfáticos regionales, el sistema nervioso central, el hígado y el bazo. Si no existen signos o síntomas de metástasis, están indicadas pocas pruebas analíticas o radiográficas para realizar el estudio. No está indicada la práctica rutinaria de estudios o rastreos, salvo que los datos de la anamnesis o de la exploración física sugieran metástasis en un órgano específico. Una vez corroborados los signos de la siembra sospechosa habrá que valorar los sitios preferentes de diseminación como hígado, pulmones, huesos y encéfalo. Los pacientes se clasifican en cuatro estadios (cuadro 83-3).

Rx MELANOMA

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO. En un melanoma cutáneo recién diagnosticado es necesaria la extirpación quirúrgica de la lesión con un margen de piel normal, con el fin de eliminar todas las células malignas y reducir la recidiva local. La anchura adecuada del margen es objeto de controversia. Un estudio de la Organización Mundial de la Salud en el que de manera prospectiva y aleatoria se evaluaron márgenes de 1 y 3 cm en 612 pacientes con melanomas malignos delgados (≤2 mm de espesor) indicó que el margen más estrecho daba por resultado tasas de recurrencia local más altas, pero ninguna diferencia en tasas de supervivencia libre de enfermedad o supervivencia global, metástasis ganglionares o a distancia. En otro estudio aleatorio extenso se compararon los márgenes quirúrgicos de 2 o 4 cm para las lesiones de espesor intermedio (1 a 4 mm de espesor) y tampoco se encontraron diferencias importantes en la supervivencia global. Se pueden recomendar los siguientes márgenes para el melanoma primario; *in situ*: 0.5 cm; invasores hasta 1 mm de espesor: >1 mm: 2.0 cm. En las lesiones de cara, manos y pies, el cumplimiento estricto de estos márgenes debe comprender una valoración individual respecto a las limitaciones de la cirugía y la reducción al mínimo de la morbilidad. Sin embargo, en todos los casos la inclusión del tejido adiposo subcutáneo en la muestra quirúrgica facilita la medición adecuada del espesor y la valoración de los bordes quirúrgicos por el patólogo.

Biopsia de un ganglio centinela. La biopsia de un ganglio centinela (*sentinel node biopsy*, SLNB) ha sustituido a la disección regional programada de ganglios para valorar el estado regional de estas estructuras. El ganglio o los ganglios que reciben linfa desde el sitio primario son identificados por inyección de un colorante azul y un radionúclido alrededor del sitio primario. Después se identifican por inspección del drenaje ganglionar, el ganglio o ganglios iniciales, para identificar a aquel que está teñido de azul y a aquellos que captaron el radionúclido. De esta manera se extirpan los ganglios identificados y se someten a una preparación histopatológica cuidadosa con cortes seriados y tinción de hematoxilina y eosina y tinción inmunohistoquímica que identifique los melanocitos. El estudio del ganglio centinela es un medio útil de estadificación y en el caso de que la biopsia sea negativa, su práctica evitará que se haga disección ganglionar completa. Los individuos con lesiones de espesor menor de 0.75 mm poseen un pronóstico excelente y no son candidatos a SLNB, salvo que tengan otros signos de alto riesgo (úlceras, biopsia por rasuramiento en que hay ataque de la base y otros signos). En el otro extremo, los individuos que tienen lesiones de más de 4 mm de espesor tienen un gran riesgo de que hayan aparecido ya metástasis a distancia, al grado de que el control de la enfermedad ganglionar quizá no modifique los resultados clínicos definitivos. Un subgrupo de pacientes con lesiones de espesor intermedio pudiera tener un beneficio en la supervivencia con la disección ganglionar regional. La SLNB es útil para escoger a los pacientes que pudieran beneficiarse de la terapia complementaria (coadyuvante). No se ha corroborado el beneficio de la SNLB en la sobrevida.

TRATAMIENTO COMPLEMENTARIO PARA LA ENFERMEDAD GANGLIONAR. Los pacientes sin enfermedad pero con alto riesgo de metástasis, requieren tratamiento complementario de la cirugía con el fin de destruir las micrometástasis ocultas, prolongar la supervivencia libre de enfermedad y mejorar la tasa de curación. Se han ensayado sin éxito múltiples estrategias. Sin embargo, el tratamiento complementario con interferón (IFN) α2b permite mejorar de forma relevante la supervivencia sin enfermedad y la supervivencia global, en especial en los pacientes con metástasis ganglionares (estadio III). La *Food and Drug Administration*, de Estados Unidos, ha aprobado un protocolo de interferón coadyuvante en dosis altas que consiste en la administración de 20 millones de U/m^2 por vía intravenosa cinco días a la semana durante cuatro semanas, seguida de otra de 10 millones de U/m^2 por vía subcutánea tres veces a la semana durante 11 meses. En una gran proporción de los pacientes estas dosis de interferón muestran toxicidad grave, lo que incluye trastornos de tipo gripal y disminución del rendimiento. Los efectos tóxicos se revierten rápidamente al reducir las dosis y con la interrupción del tratamiento.

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD METASTÁSICA. El melanoma puede enviar metástasis a cualquier órgano y el cerebro es una localización especialmente frecuente. El melanoma metastásico es incurable y la supervivencia de los pacientes con metástasis viscerales es por lo general menor a un año. Por tanto, el objetivo del tratamiento suele ser paliativo. Los pacientes con metástasis en tejidos blandos y ganglionares tienen mejor pronóstico que aquéllos con metástasis hepáticas y cerebrales. En las metástasis limitadas a los ganglios linfáticos regionales (estadio III de la AJCC) está justificada la linfadenectomía terapéutica. La extirpación quirúrgica de una metástasis única pulmonar o en algún lugar del cerebro accesible a la cirugía puede prolongar la supervivencia. Con la radiocirugía estereotáctica se han obtenido buenos resultados en el tratamiento de metástasis cerebrales aisladas. Con la radioterapia se puede obtener paliación local en el caso de tumores recidivantes o metástasis. Los individuos con enfermedad regional avanzada circunscrita a una extremidad, pueden beneficiarse de la perfusión hipertérmica con melfalán. Se han señalado índices altos de una respuesta completa y las respuestas ocasionan una notable paliación de los síntomas.

Algunos fármacos y sustancias biológicas poseen una actividad antineoplásica mínima (tasas de respuesta parcial de 15 a 20%) en el melanoma metastásico. Entre ellos figuran la dacarbazina (DTIC); las nitrosoureas carmustina (BCNU), lomustina (CCNU) y semustina (metil-CCNU); los análogos del platino como el cisplatino y el carboplatino; los alcaloides de la vinca, como la vincristina, la vinblastina y la vindesina; los taxanos paclitaxel y docetaxel; el interferón alfa y la interleucina 2 (IL-2). La dacarbazina como fármaco único, a pesar de su eficacia limitada, aún se considera como el fármaco estándar en el tratamiento. Algunos estudios intentan definir la utilidad de combinaciones mejores. La IL-2 produce índices de respuesta semejantes a los obtenidos con fármacos citotóxicos; sin embargo, dosis activas por lo común generan mayores efectos tóxicos que la quimioterapia. Se han observado índices de respuesta mayores de 50% con IL-2 en enfermedad intracutánea o subcutánea.

El melanoma puede expresar antígenos de superficie celular que a veces son reconocidos por células inmunitarias del hospedador; estos antígenos del melanoma, solos o en combinación, permiten estrategias de vacunación contra el melanoma. Estas estrategias incluyen el empleo de proteínas tumorales purificadas como inmunógenos y el empleo de células neoplásicas genéticamente modificadas para desencadenar una respuesta de células T. Experimentos de otra índole incluyen los intentos de expandir las células T oncoespecíficas (obtenidas del tumor, en la forma de linfocitos que lo infiltran o recuperadas de la sangre periférica después de vacunación) *in vitro* y transferirlas en gran número a los pacientes. Además, están en fase de valoración los anticuerpos monoclonales contra los antígenos tumorales. También se investigan los fármacos dirigidos contra las vías del ciclo celular. Antes de que estos procedimientos sean aplicables a gran escala requieren un desarrollo considerable. Los adelantos en el tratamiento de la enfermedad metastásica podrían tener aplicación como métodos coadyuvantes.

La ausencia de tratamiento curativo en los pacientes con melanoma metastásico subraya la importancia del diagnóstico temprano y de las estrategias de prevención para disminuir la mortalidad por melanoma. Los individuos con melanoma en etapa 4 son tratados mejor por oncólogos clínicos con experiencia en la atención de la fase avanzada de la enfermedad. Hay que considerar a este grupo de pacientes como candidatos a los ensayos clínicos.

CÁNCER DE PIEL NO MELANOMATOSO

El cáncer cutáneo no melanomatoso (*nonmelanoma skin cancer*, NMSC) es la forma más frecuente de cáncer en Estados Unidos y su incidencia anual se

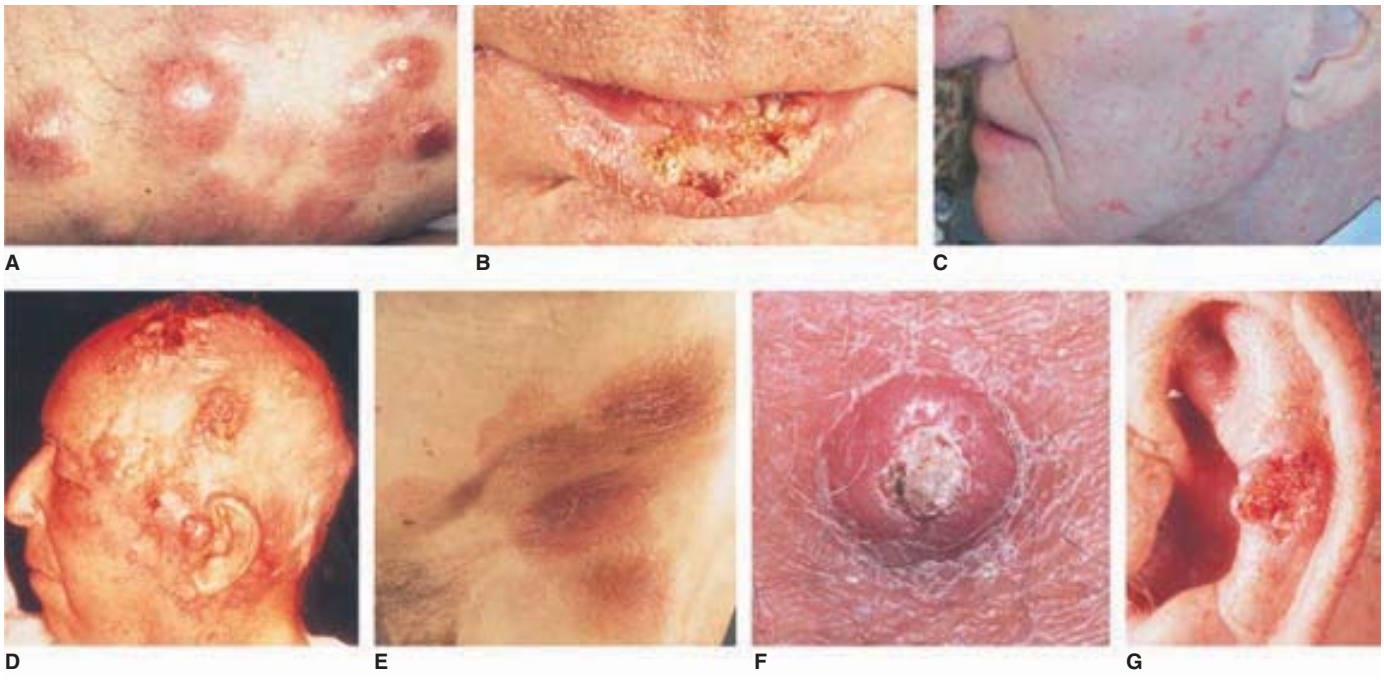

FIGURA 83-2. Neoplasias cutáneas. *A.* Linfoma no de Hodgkin que afecta a la piel con nódulos violáceos de color ciruela. ***B.*** El carcinoma de células escamosas se presenta aquí como una placa hiperqueratósica en costra y algo horadada en el labio inferior; la piel expuesta al sol, como la de cabeza, cuello, manos y brazos, es otro sitio típico de afección. ***C.*** Las queratosis actínicas constan de pápulas y placas eritematosas e hiperqueratósicas en piel expuesta al sol. Se presentan en adultos de edad mediana a avanzada y tienen cierto potencial para la transformación maligna. ***D.*** El carcinoma metastásico a la piel se caracteriza por nódulos dérmicos inflamatorios, a menudo ulcerosos. ***E.*** La micosis fungoide es un linfoma de célula T cutáneo y en este paciente se observan lesiones en etapa de placa. ***F.*** El queratoacantoma es un carcinoma de células escamosas de bajo grado que se presenta como un nódulo exofítico con residuo queratinoso central. ***G.*** Este carcinoma de células basales muestra ulceración central y un borde de tumor perlado, enrollado y telangiectásico.

estima en más de 1.5 millones de casos. Los carcinomas basocelulares, también llamados epiteliomas basocelulares (*basal cell carcinomas*, BCC), suponen entre 70 y 80% de los cánceres de piel no melanomatosos. Los carcinomas epidermoides (*squamous cell carcinomas*, SCC), también llamados epiteliomas espinocelulares, representan sólo 20% de los cánceres cutáneos no melanomatosos, pero tienen una importancia mayor por su capacidad de metástasis; (fig. 83-2) son responsables de la mayor parte de las 2 400 muertes anuales producidas por cáncer de piel no melanomatoso. Las tasas de incidencia se han incrementado espectacularmente a lo largo del último decenio.

ETIOLOGÍA

La causa del BCC y del SCC es multifactorial. El factor más importante es la exposición acumulativa a la luz solar, principalmente del espectro ultravioleta B (UV-B). Datos recientes sugieren que la radiación ultravioleta A pudiera ser más carcinógena de lo que se pensaba. Otros factores que se vinculan con una incidencia mayor de cáncer cutáneo son sexo masculino, edad avanzada, ascendencia celta, tez clara, tendencia a sufrir quemaduras solares con facilidad y ocupación laboral al aire libre. La incidencia de estos tumores aumenta a medida que disminuye la latitud. Gran parte de los tumores se desarrollan en zonas expuestas al sol de la cara y el cuello. En Estados Unidos los tumores son más frecuentes en la mitad izquierda del cuerpo, pero en Inglaterra lo son en la derecha, lo cual se debe probablemente a una exposición asimétrica durante la conducción de vehículos. Con la disminución del espesor del escudo protector de ozono de la Tierra pueden preverse incrementos mayores en la incidencia de cáncer de piel. En ciertas zonas geográficas la exposición al arsénico procedente de las aguas de pozos o de origen industrial puede aumentar de forma relevante el riesgo de BCC y de SCC. En los individuos afectados se puede observar cáncer de piel con o sin más marcadores cutáneos de intoxicación crónica por arsénico (p. ej., queratosis arsenicales). Menos frecuente es la exposición a hidrocarburos aromáticos cíclicos presentes en el alquitrán, el hollín o el esquisto. El riesgo de SCC en el labio o en la cavidad bucal aumenta con el consumo de cigarrillos. Los virus del papiloma humano y la radiación ultravioleta pueden actuar como cocancerígenos.

Algunos factores del hospedador vinculados a un alto riesgo de cáncer cutáneo son la inmunosupresión inducida por enfermedad o por fármacos. Los receptores de trasplante sometidos a tratamiento inmunosupresor crónico son especialmente propensos al SCC. La frecuencia de cáncer de piel es proporcional a la duración de la inmunosupresión y a la magnitud de la exposición a la luz solar antes y después del trasplante. El cáncer de piel es un hallazgo frecuente en los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y en esta situación puede ser más agresivo. Otros factores son radiaciones ionizantes, quemaduras térmicas y ciertas cicatrices y úlceras crónicas. Algunos trastornos hereditarios se han relacionado con el cáncer de piel (p. ej., el albinismo, la xerodermia pigmentosa y el síndrome de carcinoma basocelular nevoide). Se ha implicado en el desarrollo de los carcinomas basocelulares a mutaciones en el gen *patch* supresor de tumor.

CUADRO CLÍNICO

El cáncer cutáneo no melanósico frecuentemente es asintomático, pero en lesiones avanzadas pueden producirse ulceraciones que no cicatrizan, hemorragia o dolor.

Carcinoma de células basales. El carcinoma de células basales es un tumor maligno que se origina en las células basales de la epidermis. Los subtipos de BCC menos invasores, *BCC superficiales*, constan básicamente de placas eritematosas y descamativas en el tronco que se agrandan poco a poco. El subtipo de carcinoma de célula basal puede confundirse con dermatosis inflamatorias benignas, ante todo eccema numular y psoriasis. El carcinoma de células basales también puede presentarse como un nódulo perlado pequeño de crecimiento lento, por lo común con pequeños vasos telangiectásicos en su superficie (*BCC nodular*). La presencia ocasional de melanina en esta variante de BCC nodular (*BCC pigmentado*) puede conducir al diagnóstico erróneo de melanoma maligno. Los subtipos más invasores, que son el *BCC morfeaforme* (*fibrosante*) y el *BCC micronodular* se manifiestan por una placa solitaria, plana o levemente deprimida, indurada, blanquecina o amarillenta. En general, los bordes no son distintivos, una peculiaridad que se relaciona con una mayor capacidad de diseminación subclínica extensa.

Carcinoma de células escamosas. El *SCC cutáneo* primario es una neoplasia maligna de células epidérmicas queratinizantes. El SCC puede crecer con rapidez y enviar metástasis. Las características clínicas del SCC son muy variables. Frecuentemente, el SCC se presenta como un nódulo ulcerado o una erosión superficial en la piel o el labio inferior, pero puede presentarse como una pápula o placa verrugosa. Es infrecuente la presencia de telangiectasias en su superficie. Los bordes de este tumor pueden estar mal definidos y es posible que exista fijación a las estructuras subyacentes. El SCC cutáneo puede desarrollarse en cualquier parte del cuerpo, pero por lo común aparece en la piel dañada por el sol. Una neoplasia relacionada, el queratoacantoma, se presenta típicamente como una pápula en forma de cúpula con un cráter queratósico

central, que se amplía rápidamente y que a menudo remite sin tratamiento; esta lesión puede ser difícil de diferenciar del carcinoma de células escamosas.

Las *queratosis actínicas* y la *queilitis*, ambas formas premalignas de SCC, se presentan como pápulas hiperqueratósicas en las zonas expuestas al sol. El potencial de degeneración maligna en las lesiones no tratadas fluctúa entre 0.25 y 20%. La *enfermedad de Bowen*, que es la forma *in situ* del carcinoma de células escamosas, se presenta como una placa escamosa y eritematosa. El tratamiento de las lesiones *in situ* y de las premalignas reduce el riesgo subsiguiente de enfermedad invasora.

EVOLUCIÓN NATURAL

Epitelioma basocelular. La evolución natural del BCC es la de una neoplasia de crecimiento lento, localmente infiltrante. El grado de destrucción local y el riesgo de recidiva varían según el tamaño, la duración y la localización del tumor, el subtipo histológico, la presencia de enfermedad recurrente y diversas características del paciente. La localización en la parte central de la cara, las orejas o el cuero cabelludo pueden indicar un riesgo mayor. Los BCC nodulares, pigmentados, quísticos o superficiales de pequeño tamaño responden bien a gran parte de los tratamientos. Las lesiones grandes y micronodulares y los subtipos morfeaformes son más agresivos. El potencial metastásico del carcinoma de células basales se ha estimado en 0.0028 a 0.1%. Las personas con BCC o SCC tienen un mayor riesgo de desarrollar cánceres cutáneos subsiguientes, el cual se estima hasta en 40% en un lapso de cinco años.

Carcinoma de células escamosas. La evolución natural del carcinoma de células escamosas depende del tumor y de las características del hospedador. Los tumores que se originan en piel con daño actínico tienen un potencial metastásico menor que los que surgen en las superficies protegidas. La frecuencia de metástasis del SCC cutáneo, que se estima en 0.3 a 5.2%, es más común en ganglios linfáticos de drenaje regional. Los tumores que afectan el labio inferior y la oreja tienen potenciales metastásicos de 13 y 11%, respectivamente. Es mayor la capacidad metastásica del carcinoma de células escamosas que se origina en cicatrices, ulceraciones crónicas y superficies genitales o mucosas. La potencia metastásica global de los tumores recurrentes puede acercarse a 30%. Los tumores profundos grandes, mal diferenciados, con invasión perineural o linfática, a menudo tienen un comportamiento agresivo. Los tumores múltiples de crecimiento rápido y conducta agresiva plantean un reto terapéutico en los pacientes con inmunosupresión.

Rx CÁNCER DE PIEL NO MELANOMATOSO

CARCINOMA DE CÉLULAS BASALES. Las modalidades de tratamiento más utilizadas en el BCC son la electrodesecación y raspado (*electrodesiccation and curettage*, ED&C), escisión, criocirugía, radioterapia, tratamiento con láser, cirugía micrográfica de Mohs (*Mohs micrographic surgery*, MMS), el 5-fluorouracilo tópico e inmunomoduladores tópicos. El tratamiento elegido depende de las características del tumor, la edad, la situación médica y las preferencias del paciente, así como de otros factores. La electrodesecación y raspado continúa siendo el método más empleado por los dermatólogos. Se opta por este método en los tumores de bajo riesgo (p. ej., un tumor primario de pequeño tamaño con un subtipo poco agresivo y en una localización favorable). La extirpación, que ofrece la ventaja del control histológico, se suele seleccionar en los tumores más agresivos o en aquéllos de localizaciones de alto riesgo o (en muchos casos) por razones estéticas. La criocirugía con nitrógeno líquido puede emplearse en algunos tumores de bajo riesgo, pero requiere equipo especializado (criosondas) para ser eficaz en las neoplasias avanzadas. La radioterapia, aunque no se utiliza tan a menudo como las modalidades quirúrgicas, ofrece una excelente posibilidad de curación en muchos casos de BCC. Es útil en los pacientes que no se consideran aptos para la cirugía y como coadyuvante de la cirugía en los tumores de alto riesgo. Los pacientes más jóvenes pueden no ser aptos para radioterapia, por el riesgo de carcinogénesis y radiodermatitis a largo plazo. Pese al rápido avance de la tecnología de láser, todavía se desconoce su eficacia a largo plazo en el tratamiento de lesiones infiltrativas o recurrentes. Por otra parte, la MMS, una escisión quirúrgica de tipo especializado que permite un mejor control histológico y la preservación de tejido no afectado, conlleva tasas de curación >98%. Es la modalidad preferida para lesiones no recurrentes que tienen una localización de alto riesgo o aquéllas grandes y mal definidas en las que es decisiva una máxima preservación de tejido (p. ej., los párpados). El tratamiento con 5-fluorouracilo tópico se limitará al carcinoma superficial de células basales. Los inmunomoduladores, una nueva línea de fármacos tópicos, ofrecen buenas perspectivas de eficacia para tratar los carcinomas basocelulares superficiales e incluso los nodulares. El imiquimod, una crema relativamente bien tolerada, ha pasado a satisfacción los ensayos clínicos de fase III. La quimioterapia intralesional (5-fluorouracilo e interferón) y el tratamiento fotodinámico (que emplea la activación selectiva de un fármaco fotoactivo por medio de luz visible) se han empleado con éxito en pacientes con múltiples tumores. Una endonucleasa tópica (loción con liposomas T4N5) repara, según algunos estudios, el DNA y puede disminuir la frecuencia con que aparece NMSC en el xeroderma pigmentoso.

CUADRO 83-6 CÁNCERES CUTÁNEOS DISTINTOS DEL MELANOMA

Tipo de tumor	Sitio más común	Tasa de recurrencia,[a] %	Tasa metastásica %
Fibroxantoma atípico	Cabeza y cuello	21	4
Carcinoma de células de Merkel	Cabeza y cuello	40	75
Dermatofibrosarcoma protuberante	Tronco	50	1
Carcinoma sebáceo	Párpado	12	30
Carcinoma de anexos microquístico	Cara	50	Un caso
Procarcinoma	Extremidad	20	10
Carcinoma ecrino	Cabeza y cuello	36	11
Angiosarcoma	Cabeza y cuello	75	75

[a] Las tasas de recurrencia son las más altas de que se han informado y se establecieron antes del uso generalizado de la cirugía micrográfica de Mohs.

CARCINOMA ESCAMOSO. El tratamiento del SCC cutáneo debe basarse en un análisis de los factores de riesgo que influyen en el comportamiento biológico del tumor. Entre ellos figuran el tamaño, la localización y el grado de diferenciación histológica del tumor, así como la edad y la situación física del paciente. Los métodos habituales de tratamiento son la extirpación quirúrgica, la MMS y la radiación. Se han empleado con éxito en las lesiones premalignas la criocirugía y la electrodesecación y raspado. Las metástasis se tratan con linfadenectomía, irradiación, o ambas a la vez. En la mayoría de los pacientes se puede obtener una respuesta parcial con ácido 13-*cis*-retinoico (1 mg/día por vía oral) más interferón alfa (3 millones de U/día por vía subcutánea o intramuscular). También las combinaciones de quimioterapia que incluyen cisplatino pueden ser paliativas en algunos pacientes.

PREVENCIÓN

Dado que una proporción muy amplia de cánceres cutáneos se relacionan con exposición crónica a la radiación ultravioleta, la educación del paciente y del médico podría reducir considerablemente su frecuencia. Es muy importante insistir en las medidas preventivas desde una edad temprana. Los pacientes deben comprender que los daños por UV-B comienzan precozmente, a pesar del hecho de que los cánceres se desarrollen años más tarde. Se debe fomentar la utilización sistemática de filtros solares y ropa protectora. Se recomienda evitar los salones de bronceado y la exposición al sol al mediodía (entre las 10:00 y las 14:00 horas). Es necesario tratar precozmente las lesiones precancerosas e *in situ*. La detección oportuna de los tumores de pequeño tamaño permite modalidades de tratamiento más simples con tasas mayores de curación y menor morbilidad. En los pacientes con antecedentes de cáncer cutáneo, debe hacerse hincapié en el seguimiento a largo plazo para detectar recidivas, metástasis y nuevos cánceres de piel. La quimioprofilaxis con retinoides sintéticos resulta útil para el control de nuevas lesiones en algunos pacientes con tumores múltiples.

OTROS CÁNCERES CUTÁNEOS DISTINTOS DEL MELANOMA

Las neoplasias de los anexos cutáneos y los sarcomas de tejidos fibroso, mesenquimatoso, adiposo y vascular constituyen 1 a 2% de los carcinomas subcutáneos que no son melanoma (cuadro 83-6). Algunos conllevan pronóstico desfavorable, como el *carcinoma de células de Merkel*, que es una neoplasia maligna muy agresiva derivada de la cresta neural y que lleva inherente una tasa metastásica de 75% y una de supervivencia a cinco años de 30 a 40%. Otros, como el *sarcoma de Kaposi* relacionado con VIH, inducido por el herpesvirus 8, muestran una evolución más indolente. La notable disminución de la frecuencia de este tumor es paralela a la instauración de tratamiento antirretrovírico muy activo.

Agradecimiento

Los Dres. Katarina G. Chiller y Howard K. Koh contribuyeron con este capítulo en la 16a edición y se incluye su aportación en el material del presente capítulo.

LECTURAS ADICIONALES

American Cancer Society: Website at *www.cancer.org*

Balch CM et al: Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: Va-

lidation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. J Clin Oncol 19:3622, 2001
Balch CM et al: Final version of the AJCC staging system for cutaneous melanoma. J Clin Oncol 19:3635, 2001
Drake LA et al: Guidelines of care of basal cell carcinoma. J Am Acad Dermatol 26:117, 1992
——— et al: Guidelines of care for cutaneous squamous cell carcinoma. J Am Acad Dermatol 28:628, 1993
Geisse JK et al: Imiquimod 5% cream for the treatment of superficial basal cell carcinoma: A double-blind, randomized, vehicle-controlled study. J Am Acad Dermatol 47:390, 2002
Johnson TM et al: Staging workup, sentinel node biopsy, and followup tests for melanoma: Update of current concepts, Arch Dermatol 140:107, 2004
Morton DL et al: Sentinel-node biopsy on nodal observation in melanoma. N Engl J Med 355:1307, 2006
Petrella T et al: Single agent interleukin-2 in the treatment of metastatic melanoma: A systematic review. Cancer Treat Rev 2007 [epub ahead of print] PMID: 17562357
Rigel DS et al: ABCDE: An evolving concept in the early diagnosis of melanoma. Arch Dermatol 141:1032, 2005
Tsao H et al: Management of cutaneous melanoma. N Engl J Med 351:998, 2004

84 Cáncer de cabeza y cuello

Everett E. Vokes

Los carcinomas epiteliales de cabeza y cuello se originan de las superficies mucosas de estas zonas y típicamente surgen en células escamosas. Este grupo comprende tumores de los senos paranasales, cavidad bucal, nasofaringe, bucofaringe, hipofaringe y laringe. Los tumores de las glándulas salivales difieren de los carcinomas más frecuentes de la región de cabeza y cuello en su etiología, histopatología, presentación clínica y tratamiento. **Los tumores tiroideos se describen en el capítulo 335.**

FRECUENCIA Y EPIDEMIOLOGÍA

El número de casos nuevos de cáncer de cabeza y cuello en Estados Unidos fue de 40 500 en 2006, lo que representa casi 3% de los casos de cáncer en adultos. La frecuencia mundial sobrepasa el medio millón de casos cada año. En Norteamérica y Europa, los tumores por lo general se originan en la cavidad bucal, bucofaringe o laringe, en tanto que en los países mediterráneos y en el Lejano Oriente el cáncer nasofaríngeo es el más común.

ETIOLOGÍA Y GENÉTICA

El consumo de alcohol y de tabaco son los factores de riesgo más importantes en la carcinogénesis de cabeza y cuello en Estados Unidos. El tabaco sin humo es un agente causal en los cánceres de la cavidad bucal. Otros cancerígenos potenciales son la marihuana y algunas exposiciones laborales como el refinado de níquel, la exposición a fibras textiles y el trabajo de carpintería.

También los factores alimentarios pueden tener alguna relación. La incidencia de cáncer de cabeza y cuello es mayor en las personas que consumen pocas frutas y verduras. Algunas vitaminas, como los carotenoides, pueden tener una función protectora si se incluyen en una alimentación adecuada. No se ha demostrado que los suplementos de retinoides como el ácido *cis*-retinoico eviten los cánceres de cabeza y cuello (o de pulmón) y pueden agravar el riesgo en fumadores activos.

Algunos cánceres de cabeza y cuello pueden tener un origen vírico. Se ha detectado el DNA del virus de papiloma humano (*human papillomavirus*, HPV) en el tejido de cánceres de boca y de amígdalas y predisponen al cáncer bucal en pacientes sin antecedentes de tabaquismo o alcoholismo. Estos pacientes pueden presentar el cuadro inicial en etapa más joven de su vida. La incidencia de cáncer de cabeza y cuello vinculada por HPV va en aumento. La infección por el virus de Epstein-Barr (*Epstein-Barr virus*, EBV) se relaciona con cáncer nasofaríngeo. El cáncer nasofaríngeo se produce de forma endémica en algunos países del Mediterráneo y el Lejano Oriente, en los que se pueden utilizar titulación de anticuerpos contra EBV para realizar detección sistemática del mismo en las poblaciones de alto riesgo. También se ha relacionado el cáncer nasofaríngeo con otros factores ambientales, como el consumo de pescado en salazón.

No se han identificado factores de riesgo específicos o cancerígenos ambientales para los tumores de las glándulas salivales.

HISTOPATOLOGÍA, CARCINOGÉNESIS Y BIOLOGÍA MOLECULAR

Los carcinomas escamosos o epidermoides de cabeza y cuello se pueden dividir en bien diferenciados, moderadamente diferenciados y mal diferenciados. Los pacientes con tumores mal diferenciados tienen un pronóstico peor que aquéllos portadores de tumores bien diferenciados. Con respecto a los carcinomas nasofaríngeos, el carcinoma escamoso bien diferenciado (poco frecuente) se debe distinguir del carcinoma no queratinizante e indiferenciado (linfoepitelioma) que contiene abundantes linfocitos reactivos acompañantes.

Los tumores de las glándulas salivales pueden surgir a partir de las glándulas salivales principales (parótida, submaxilar, sublingual) o accesorias (situadas en la submucosa de los sistemas respiratorio y digestivo superiores). La mayor parte de los tumores de parótida son benignos, pero alrededor de 50% de los tumores de las glándulas submandibulares y sublinguales, así como gran parte de los originados en las glándulas salivales accesorias, son malignos. Entre los tumores malignos figuran los carcinomas mucoepidermoide y adenoide quístico, así como los adenocarcinomas.

La superficie de la totalidad de la mucosa faríngea está expuesta a cancerígenos relacionados con el alcohol y el tabaco y sometida a un alto riesgo de experimentar una lesión premaligna o maligna, como la eritroplasia o la leucoplaquia (hiperplasia, displasia), que pueden progresar a carcinoma infiltrante. Otras veces pueden desarrollarse múltiples cánceres sincrónicos o metacrónicos. De hecho, los pacientes con cáncer de cabeza y cuello en estadio temprano tienen más riesgo de morir de un segundo tumor maligno que de hacerlo por recidiva de la enfermedad tumoral primaria.

Los tumores malignos secundarios de cabeza y cuello no son inducidos por el tratamiento de la neoplasia primaria sino que, por el contrario, reflejan la exposición de la mucosa de los sistemas respiratorio y digestivo superiores a los mismos cancerígenos que provocaron el primer cáncer. Estos segundos tumores primarios pueden desarrollarse en la cabeza, cuello, pulmón o esófago. En raras ocasiones el paciente presenta un sarcoma inducido por radioterapia después de un caso de cáncer de cabeza y cuello.

Se han detectado deleciones cromosómicas y otras alteraciones, que frecuentemente afectan a los cromosomas 3p, 9p, 17p y 13q, en lesiones premalignas y malignas de cabeza y cuello, al igual que mutaciones en los genes supresores de tumores, a menudo del gen p53. La amplificación de los oncogenes es menos frecuente, pero se ha descrito la expresión excesiva de PRAD-1/bcl-1 (ciclina D1), bcl-2, factor transformador del crecimiento beta y receptor del factor de crecimiento epidérmico (*epidermal growth factor receptor*, EGFR). Se ha demostrado que es muy común la hiperexpresión de EGFR y la magnitud con que ocurre al parecer tiene importancia en el pronóstico.

Las muestras de tejido tumoral resecado con bordes quirúrgicos anatomopatológicamente negativos ("resección completa") pueden tener células tumorales residuales indetectables con mutaciones persistentes de p53 en los bordes. Por tanto, es posible detectar una mutación del p53, específica del tumor, en algunos bordes quirúrgicos fenotípicamente "normales", lo cual indica la presencia de enfermedad residual. Los pacientes con esta afección marginal submicroscópica pueden tener un pronóstico peor que aquéllos con bordes negativos.

PRESENTACIÓN CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La mayor parte de los cánceres de cabeza y cuello se inician después de los 50 años de edad, aunque pueden aparecer en pacientes más jóvenes, incluso en aquéllos sin factores de riesgo conocidos. Las manifestaciones clínicas varían según el estadio y la localización del tumor primario. Los pacientes que presentan signos y síntomas inespecíficos de la región de cabeza y cuello deben estudiarse por el otorrinolaringólogo, en especial si los síntomas duran más de dos a cuatro semanas.

El cáncer nasofaríngeo normalmente no produce síntomas precoces. Sin embargo, en ocasiones puede provocar otitis media serosa unilateral por obs-

trucción de la trompa de Eustaquio, obstrucción nasal unilateral o bilateral, o epistaxis. El carcinoma nasofaríngeo avanzado da lugar a neuropatías de los pares craneales.

Los carcinomas de la cavidad bucal se presentan como úlceras que no se curan, problemas en la adaptación de prótesis dentarias o lesiones dolorosas. Los tumores de la base de la lengua pueden disminuir la movilidad de la lengua y provocar alteraciones del habla. Los cánceres de la bucofaringe o de la hipofaringe rara vez causan síntomas precoces, pero pueden provocar dolor de garganta u otalgia.

La ronquera puede ser un síntoma precoz del cáncer de laringe, y una ronquera persistente exige la consulta con un otorrinolaringólogo para realizar laringoscopia indirecta, estudios radiográficos o ambas. Si una lesión de cabeza y cuello tratada al principio con antibióticos no se resuelve en un plazo breve, estará indicado proseguir el estudio; limitarse a continuar simplemente el tratamiento antibiótico puede suponer perder la oportunidad de realizar el diagnóstico precoz de un tumor maligno.

Los cánceres de cabeza y cuello avanzados de cualquier localización pueden provocar dolor intenso, otalgia, obstrucción de vías respiratorias, neuropatías craneales, trismo, odinofagia, disfagia, disminución de la movilidad de la lengua, fístulas, afección cutánea y linfadenopatía cervical masiva, que puede ser unilateral o bilateral. Algunos pacientes pueden tener adenopatías aunque no sea posible detectar una lesión primaria mediante endoscopia o biopsia; se considera que estos pacientes son portadores de un carcinoma primario de origen desconocido **(fig. 84-1)**. Si los ganglios linfáticos están situados en la parte superior del cuello y las células tumorales son de tipo epidermoide, lo más probable es que el tumor maligno haya surgido de una superficie mucosa de la cabeza o el cuello. Las células tumorales en los ganglios linfáticos supraclaviculares pueden proceder de una localización neoplásica primaria en el tórax o el abdomen.

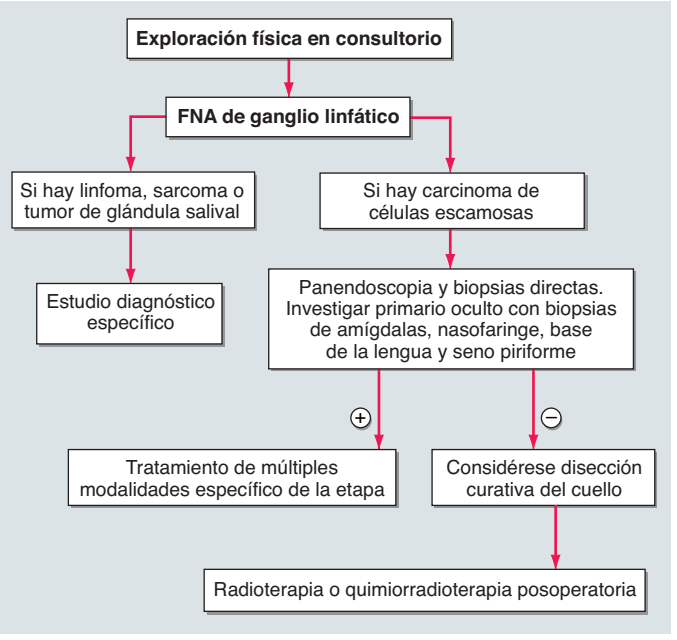

FIGURA 84-1. Evaluación de un paciente con adenopatía cervical sin una lesión primaria de mucosa; un estudio diagnóstico. FNA, aspiración con aguja fina (*fine-needle aspiration*).

La exploración física debe comprender un examen cuidadoso de todas las superficies mucosas visibles y la palpación del piso de la boca y de la lengua, así como del cuello. Además de los propios tumores puede observarse leucoplasia (una mancha blanca en la mucosa) o eritroplasia (una mancha roja de la mucosa); estas lesiones "premalignas" pueden representar hiperplasia, displasia o carcinoma *in situ*. Se recomienda realizar biopsia de todas las lesiones visibles o palpables. Corresponde al especialista realizar una exploración más profunda. Otros procedimientos para la determinación del estadio son la tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) de cabeza y cuello con el fin de identificar el grado de la extensión de la enfermedad. Los pacientes con afección ganglionar linfática deben ser sometidos también a una búsqueda de metástasis distantes, mediante radiografía de tórax y gammagrafía ósea. El procedimiento definitivo de estadificación es la exploración endoscópica con anestesia, que puede incluir laringoscopia, esofagoscopia y broncoscopia; durante este procedimiento se toman múltiples muestras de biopsia para establecer el diagnóstico primario, delimitar la extensión de la enfermedad primaria e identificar cualquier otra lesión premaligna u otros tumores primarios.

Los tumores de cabeza y cuello se clasifican según el sistema tumor, ganglios, metástasis (*tumor, nodes, metastases*, TNM) del *American Joint Committee on Cancer*. Esta clasificación varía según la localización anatómica específica **(cuadros 84-1** y **84-2)**. En el momento del diagnóstico inicial se encuentran metástasis a distancia en menos de 10% de los pacientes, pero en series de necropsias es más frecuente la afección microscópica de pulmones, hueso o hígado, en especial en los pacientes con afección avanzada de los ganglios linfáticos del cuello. Las técnicas imagenológicas modernas pueden incrementar el número de personas con metástasis a distancia.

En los pacientes con afección ganglionar linfática sin tumor primario visible se debe realizar el diagnóstico por extirpación del ganglio linfático. Si los resultados indican un carcinoma escamoso es preciso una panendoscopia, con biopsia de todas las lesiones de aspecto sospechoso y biopsias dirigidas de las localizaciones primarias más frecuentes, como nasofaringe, amígdalas, base de la lengua y seno piriforme.

CUADRO 84-1 CLASIFICACIÓN TNM PARA EL CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO (EXCEPTO NASOFARÍNGEO)

Sitio de tumor primario

Grado T	Bucofaringe	Hipofaringe
T1	0-2 cm	0-2 cm
T2	2.1-4 cm	Más de un sitio, 2-4 cm
T3	>4 cm	>4 cm
T4a	Invasión de laringe, músculo lingual, pterigoideo interno, paladar duro, mandíbula	Cartílago tiroides o cricoides, hueso hioides, glándula tiroides, esófago o invasión a tejidos blandos de compartimiento central
T4b	Invasión de músculo pterigoideo externo, láminas pterigoideas, nasofaringe externa o base del cráneo o encapsulación de la arteria carótida	Invasión de fascia prevertebral, encapsulación de arteria carótida o afección de estructuras mediastínicas

Ganglios linfáticos regionales (N)

NX	No se pueden valorar ganglios linfáticos regionales
N0	No hay metástasis a ganglios linfáticos regionales
N1	Metástasis unilaterales a ganglios linfáticos, ≤6 cm en su máxima dimensión, por encima de la fosa supraclavicular
N2	Metástasis bilaterales a ganglios linfáticos, ≤6 cm en su máxima dimensión, por encima de la fosa supraclavicular
N3	Metástasis a ganglios linfáticos >6 cm y/o a la fosa supraclavicular N3a >6 cm N3b invasión de la fosa supraclavicular
MX	No se pueden valorar metástasis a distancia
M0	No hay metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia

Grupos por etapas

Etapa 0	Tis	N0	M0
Etapa I	T1	N0	M0
Etapa II	T2	N0	M0
Etapa III	T3	N0	M0
	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
Etapa IVA	T4a	N0	M0
	T4a	N1	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N2	M0
	T4a	N2	M0
Etapa IVB	T4b	Cualquier N	M0
	Cualquier T	N3	M0
Etapa IVC	Cualquier T	Cualquier N	M1

CUADRO 84-2 DEFINICIÓN DE TNM-NASOFARINGE

Tumor primario (T)		Agrupación por etapas			
TX	No se puede evaluar	Etapa 0	Tis	N0	M0
T0	No hay evidencia	Etapa I	T1	N0	M0
Tis	Carcinoma *in situ*	Etapa IIA	T2a	N0	M0
T1	Tumor confinado a nasofaringe	Etapa IIB	T1	N1	M0
T2	Tumor que invade tejidos blandos		T2	N1	M0
	T2a Tumor que invade bucofaringe y/o cavidad nasal con/o invasión parafaríngea		T2a	N1	M0
	T2b Cualquier tumor con invasión parafaríngea		T2b	N1	M0
T3	El tumor afecta estructuras óseas o senos paranasales		T2b	N1	M0
T4	Tumor con invasión intracraneal o afección de pares craneales, fosa infratemporal, hipofaringe, órbita o espacio del masticador	Etapa III	T1	N2	M0
			T2a	N2	M0
			T2b	N2	M0
			T3	N0	M0
Ganglios linfáticos regionales (N)					
La distribución y el impacto para el pronóstico de la diseminación a ganglios linfáticos regionales por cáncer nasofaríngeo, ante todo del tipo indiferenciado, son diferentes de los de otros cánceres de la mucosa de cabeza y cuello y justifican el uso de un esquema de clasificación N diferente					
NX	No se pueden evaluar ganglios linfáticos regionales		T3	N1	M0
N0	No hay metástasis a ganglios linfáticos regionales		T3	N2	M0
N1	Metástasis unilaterales a ganglios linfáticos, ≤6 cm en su máxima dimensión, por encima de la fosa supraclavicular		T4	N0	M0
N2	Metástasis bilateral en ganglios linfáticos, ≤6 cm en su dimensión máxima, por arriba de la fosa supraclavicular		T4	N1	M0
N3	Metástasis a ganglios linfáticos, >6 cm o a fosa supraclavicular		T4	N2	M0
N3a	Más de 6 cm de diámetro		Cualquier T	N3	M0
N3b	Invasión a la fosa supraclavicular		Cualquier T	Cualquier N	M1

CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO

Los pacientes con este cáncer se clasifican en tres grupos clínicos: quienes presentan enfermedad local, aquéllos con tumores locales o regionalmente avanzados y quienes sufren recidivas tumorales, metástasis o ambas. Los trastornos vinculados con el abuso de tabaco y alcohol, como entidades concomitantes, pueden alterar los resultados del tratamiento y definir los riesgos en el largo plazo para pacientes curados de su enfermedad.

TUMORES CIRCUNSCRITOS. Aproximadamente 33% de los pacientes padece cáncer circunscrito, es decir tumores T1 o T2 (estadios I o II) sin afección detectable de los ganglios linfáticos ni metástasis a distancia. Estas lesiones se tratan con intención curativa mediante cirugía o radioterapia. La elección de la modalidad difiere según la experiencia del centro. En general, se opta por la radioterapia en el cáncer de laringe para preservar la fonación; en las lesiones pequeñas de la cavidad bucal se prefiere la cirugía con el fin de evitar las complicaciones a largo plazo de la radioterapia, como la xerostomía y la pérdida de piezas dentarias. La supervivencia global a los cinco años es de 60 a 90%. Gran parte de las recidivas se producen en los 24 meses siguientes al diagnóstico y por lo común son locales.

ENFERMEDAD AVANZADA DE TIPO LOCAL O REGIONAL. La enfermedad avanzada de tipo local o regional, es decir, aquella con un gran tumor primario, metástasis ganglionares o ambas formas de ataque, es la forma inicial del problema en más de la mitad de los pacientes. Los enfermos también pueden ser tratados con fines curativos pero no con cirugía ni radioterapia solas. Entre las modalidades por combinación están cirugía, radioterapia y quimioterapia y con ellas se obtienen los mejores resultados. La estrategia más eficaz al parecer es la quimioterapia con radioterapia; se puede emprender como tratamiento primario en sujetos con cáncer no extirpable, con la meta de conservar algún órgano o en el posoperatorio en el caso de tumores extirpables que están en la etapa media de la estadificación.

Quimioterapia de inducción. En esta categoría se utiliza quimioterapia [por lo común cisplatino y fluorouracilo (5-FU)] antes de la cirugía y radioterapia. Muchos pacientes a quienes se aplican tres ciclos presentan disminución del volumen tumoral y la respuesta es clínicamente "completa" incluso en la mitad de los sujetos. Esta terapia multimodal "seriada" permite la conservación del órgano en sujetos con cáncer laríngeo e hipofaríngeo y logra índices más altos de curación en comparación con la radioterapia sola cuando se utilizan combinaciones que incluyen cisplatino, 5-FU y un taxano.

Quimiorradioterapia simultánea. Cuando se adopta esta estrategia se administran la quimioterapia y la radioterapia de forma simultánea y no secuencial. Debido a que la mayoría de los pacientes con cáncer de cabeza y cuello presentan recidiva en estas mismas zonas, esta estrategia trata de destruir con la quimioterapia las células cancerosas resistentes a la radiación. Además, la quimioterapia puede intensificar la destrucción celular obtenida por la radioterapia. Los efectos tóxicos (en particular mucositis de grados 3 o 4 en 70 a 80% de los casos) se agravan si se utiliza quimiorradioterapia. Sin embargo, los metaanálisis de investigaciones aleatorizadas corroboran un incremento en la supervivencia quinquenal de 80% cuando en forma concomitante se utilizan quimioterapia y radioterapia. Los resultados al parecer son más satisfactorios cuando se utilizan combinaciones más activas de fármacos, aunque no han sido validados en investigaciones aleatorizadas. La supervivencia quinquenal es de 34 a 50%. Además, la quimiorradioterapia produce una mayor supervivencia sin laringectomía (conservación de órgano), que la radioterapia sola en personas con cáncer avanzado de laringe. La radioterapia en combinación con el cisplatino ha mejorado extraordinariamente la supervivencia en individuos con cáncer nasofaríngeo avanzado.

Los buenos resultados de la quimioterapia concomitante en individuos con enfermedad no extirpable ha permitido la evaluación de una estrategia similar en individuos con una tumoración extirpada, como forma de terapia posoperatoria. La quimioterapia concomitante produce mejoría significativa en comparación con la sola radioterapia posoperatoria en individuos cuyas neoplasias tienen signos de mayor riesgo, como serían la invasión más allá de ganglios, el ataque de múltiples ganglios linfáticos o márgenes con células cancerosas después de la cirugía.

El anticuerpo monoclonal contra EGFR (cetuximab) mejora los índices de supervivencia si se utiliza durante la radioterapia. El bloqueo de EGFR produce sensibilización a la radiación y tiene efectos adversos menos intensos que los agentes quimioterápicos tradicionales. Está en estudio la integración del cetuximab en los regímenes de quimiorradioterapia habituales.

ENFERMEDAD RECURRENTE, METASTÁSICA O DE AMBOS TIPOS. En 10% de los pacientes el cuadro inicial es metastásico y más de la mitad de quienes muestran ataque avanzado local-regional muestran recidivas, de ellas, 20% fuera de la región de la cabeza y el cuello. Con pocas excepciones, los pacientes que padecen enfermedad recurrente o metastásica se tratan con intención paliativa. Algunos pacientes pueden requerir radioterapia local o regional para controlar el dolor, pero a la mayor parte se les administra quimioterapia. La tasa media de respuesta a la quimioterapia es sólo de 30 a 50%, la duración de la respuesta media es de tres meses, y la media del tiempo de supervivencia es de seis a ocho meses. Por tanto, la quimioterapia ofrece un beneficio sintomático transitorio. Entre los fármacos que son activos en monoterapia en esta situación figuran el metotrexato, 5FU, el cisplatino, el paclitaxel y el docetaxel. También se utilizan las combinaciones de cisplatino y 5-FU, carboplatino y 5-FU, y cisplatino o carboplatino y paclitaxel o docetaxel.

Las terapias dirigidas contra EGFR que incluyen anticuerpos monoclonales (como el cetuximab) e inhibidores de tirosincinasa (*tyrosine kinase inhibitors*, TKI) de la vía de señales EGFR (como erlotinib o gefitinib) tienen actividad de monofármaco en aproximadamente 10%. Los efectos adversos por lo común se limitan a una erupción acneiforme y diarrea (en el caso TKI). Su utilidad en la supervivencia, cuando se combina con agentes tradicionales o con otros agentes nuevos como los antiangiógenos, está en fase de estudio.

QUIMIOPROFILAXIS

El caroteno beta y el ácido *cis*-retinoico pueden provocar la regresión de la leucoplasia. Sin embargo, el ácido *cis*-retinoico no reduce la incidencia de segundos tumores primarios.

COMPLICACIONES DEL TRATAMIENTO

Las complicaciones por tratamiento de cáncer de cabeza y cuello por lo general tienen relación con la magnitud de la operación y la exposición de tejidos normales a radiación. En la actualidad la magnitud de la cirugía ha sido menor o ha sido sustituida totalmente por quimioterapia y radioterapia como estrategia primaria. Las complicaciones agudas de la radioterapia comprenden la

mucositis y la disfagia, mientras que a largo plazo aparecen xerostomía, pérdida del sentido del gusto, disminución de la movilidad de la lengua, tumores malignos secundarios, y disfagia y fibrosis del cuello. Las complicaciones de la quimioterapia varían según la pauta empleada y suelen comprender mielosupresión, mucositis, náusea, vómito y nefrotoxicosis (por el cisplatino).

Los efectos adversos del tratamiento en la mucosa pueden ocasionar malnutrición y deshidratación. Muchos centros médicos resuelven los problemas de la dentición antes de comenzar el tratamiento y algunos introducen sondas de alimentación para el control de la hidratación y de la ingesta nutricional. En promedio, la mitad de los enfermos muestran hipotiroidismo por el tratamiento y por tal razón habrá que medir en forma seriada la función tiroidea.

TUMORES DE LAS GLÁNDULAS SALIVALES

La mayoría de los tumores salivales benignos se tratan mediante extirpación quirúrgica, y los pacientes portadores de tumores infiltrantes de la glándula salival se tratan con cirugía y radioterapia. Puede resultar especialmente eficaz la irradiación con neutrones. Estos tumores pueden recidivar regionalmente; el carcinoma adenoide quístico muestra una tendencia a recidivar siguiendo las vías nerviosas. Pueden aparecer metástasis a distancia hasta 10 a 20 años después del diagnóstico inicial. En la enfermedad metastásica se administra tratamiento con intención paliativa, habitualmente quimioterapia con doxorrubicina, cisplatino o ambos.

LECTURAS ADICIONALES

Adelstein DJ et al: An intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer. J Clin Oncol 21:92, 2003

Bernier J et al: Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. N Engl J Med 350:1945, 2004

Bonner JA et al: Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med 354:567, 2006

Brockstein B, Vokes EE: Concurrent chemoradiotherapy for head and neck cancer. Semin Oncol 31:786, 2004

Cohen EE et al: The expanding role of systemic therapy in head and neck cancer. J Clin Oncol 22:1743, 2004

Forastiere AA et al: Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. N Engl J Med 349:2091, 2003

Pfister DG et al: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline for the use of larynx-preservation strategies in the treatment of laryngeal cancer. J Clin Oncol 24:3693, 2006

Seiwert TY et al: The chemoradiation paradigm in head and neck cancer. Nat Clin Pract Oncol 4:145, 2007

Slebos RJ et al: Gene expression differences associated with human papillomavirus status in head and neck squamous cell carcinoma. Clin Cancer Res 12:701, 2006

Vokes E et al: Weekly carboplatin and paclitaxel followed by concomitant TFHX chemoradiotherapy: Curative and organ preserving therapy for advanced head and neck cancer. J Clin Oncol 21:320, 2003

85 Neoplasias de pulmón

John D. Minna, Joan H. Schiller

MAGNITUD DEL PROBLEMA

En Estados Unidos, en 2007 el carcinoma pulmonar primario afectó a 114 760 varones y 98 620 mujeres; 86% fallecerán durante los cinco años siguientes al diagnóstico. Esto convierte al carcinoma pulmonar en la principal causa de muerte por cáncer, tanto en varones como en mujeres. La edad de frecuencia máxima de cáncer pulmonar es entre los 55 y los 65 años de edad. El cáncer pulmonar representa 29% de todas las muertes por cáncer (31% en varones, 26% en mujeres). El cáncer del pulmón causa más fallecimientos en Estados Unidos cada año, que los cánceres de mama, colon y próstata juntos; cada año fallecen más mujeres por este cáncer, que por el de mama. El índice de fallecimientos por cáncer pulmonar, después de ajustar las edades en varones, ha disminuido, pero en mujeres, la cifra es estable o va en aumento. Estos índices de muerte tienen relación con el tabaquismo; los intentos de erradicar el tabaquismo comenzaron hace 40 años en los varones y como resultado, han disminuido los índices de muerte y la incidencia. Sin embargo, las mujeres comenzaron a fumar en número importante 10 a 15 años después que los varones y por ello hay que intensificar la campaña contra el tabaquismo en ellas. La tasa de supervivencia global a cinco años en pacientes con cáncer pulmonar (15%) casi se ha duplicado en los últimos 30 años. Esa mejoría se debe a adelantos en el tratamiento con modalidades combinadas que incluyen cirugía, radioterapia y quimioterapia. La *International Agency for Research on Cancer* estima que en el año de 2007 a nivel mundial ocurrieron 1.18 millones de fallecimientos por cáncer pulmonar y que para el año 2030 la cifra aumentará a 10 millones. Ello representa un caso de cáncer pulmonar por cada tres millones de cigarrillos fumados. En consecuencia, el carcinoma pulmonar primario es un problema importante de salud, con un pronóstico en general desfavorable.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

El término *cáncer de pulmón* se utiliza para los tumores que surgen en el epitelio respiratorio (bronquios, bronquíolos y alvéolos). Los mesoteliomas, linfomas y tumores del estroma (sarcomas) son distintos del cáncer pulmonar epitelial. Según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud existen cuatro tipos celulares principales que suponen 88% de las neoplasias pulmonares primarias **(cuadro 85-1)**; se trata del *carcinoma de células escamosas* o *epidermoide*, el *carcinoma microcítico* (también denominado de *células de avena*), el *adenocarcinoma* (incluido el broncoalveolar) y el *carcinoma de células grandes*. El resto son los carcinomas indiferenciados, los carcinoides, los tumores de las glándulas bronquiales (entre ellos los carcinomas adenoides quísticos y los tumores mucoepidermoides) y tipos tumorales más raros. Los diversos tipos celulares tienen evoluciones naturales y respuestas al tratamiento diferentes, por lo cual el primer paso para un tratamiento apropiado es un diagnóstico histológico correcto realizado por un anatomopatólogo experto. En los últimos 25 años, el adenocarcinoma ha sustituido al carcinoma de células escamosas como el subtipo histológico más frecuente, y la incidencia del carcinoma microcítico está disminuyendo.

Las decisiones trascendentes en cuanto al tratamiento, se hacen con base en si se clasifica el tumor como carcinoma pulmonar microcítico (*small cell lung carcinoma*, SCLC) o algunas de las variedades no microcíticas de esta neoplasia (*non-small cell lung cancer*, NSCLC) (escamosas, adenocarcinoma, carcinoma

CUADRO 85-1 FRECUENCIA, INCIDENCIA AJUSTADA A LA EDAD Y TASAS DE SUPERVIVENCIA DE DIFERENTES TIPOS HISTOLÓGICOS DE CÁNCER DE PULMÓN[a]

Tipo histológico de tumor maligno torácico	Frecuencia, %	Tasa ajustada a la edad	Tasa de supervivencia a los cinco años (todos los estadios)
Adenocarcinomas (y todos los subtipos)	32	17	17
Carcinoma bronquioloalveolar	3	1.4	42
Carcinoma escamoso	29	15	15
Carcinoma microcítico	18	9	5
Carcinoma de células grandes	9	5	11
Carcinoide	1.0	0.5	83
Carcinoma mucoepidermoide	0.1	<0.1	39
Carcinoma adenoide quístico	<0.1	<0.1	48
Sarcoma y otros tumores de partes blandas	0.1	0.1	30
Todos los restantes carcinomas sin especificar	11.0	6	NA
Total	100	52	14

[a] Los datos referentes a la frecuencia histológica y las tasas de incidencia por 100 000 habitantes de Estados Unidos proceden de 60 514 casos de cáncer de pulmón invasor en todas las razas y ambos sexos obtenidos a partir de los datos de 1983-1987 del *Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER) *Program of the National Cancer Institute*; los datos de la supervivencia relativa a los cinco años en todos los estadios, todas las razas y ambos sexos proceden de los datos del SEER sobre 87 128 carcinomas, 1978-1986. NA, no disponible (*not available*).
Fuente: resumido de Travis et al: Cancer 75:191, 1995.

macrocítico o bronquioloalveolar y las variedades mixtas). Los signos histológicos que diferencian al SCLC del NSCLC son: el primero (SCLC) tiene escaso citoplasma, núcleos pequeños hipercromáticos con una trama fina de cromatina, nucléolos indiferenciados y disposición laminar difusa, en tanto que la segunda variedad (NSCLC) posee citoplasma abundante, núcleos pleomórficos con una trama gruesa de cromatina, nucléolos muy visibles e histología glandular o escamosa. Algunas diferencias a nivel molecular son que el SCLC muestra propiedades neuroendocrinas que no poseen los NSCLC, producen hormonas péptidas específicas [como la hormona adrenocorticotrópica (*adrenocorticotropic hormone*, ACTH), arginina vasopresina (AVP); factor natriurético auricular (*atrial natriuretic factor*, ANF), péptido liberador de gastrina (*gastrin-releasing peptide*, GRP)] y diferencias en los cambios en los oncogenes y los genes oncosupresores (los SCLC muestran mutaciones de *RB* en 90% y anormalidades de *p16* en 10% de los casos, pero nunca tienen mutaciones de *KRAS* o *EGFR*, en tanto que los NSCLC tienen mutaciones de *RB* en 20%, *p16* en 50% de los casos, mutaciones en *KRAS* en 30% de las veces y mutaciones de *EGFR*, aproximadamente en 10% de los casos). Los dos tipos tienen mutaciones frecuentes de *p53* (>70% en el caso de SCLC y >50% en NSCLC); pérdida del alelo 3p (>90% en ambos casos), expresión de telomerasa (>90% en los dos cánceres) y la metilación del promotor oncoadquirido en múltiples genes (>80% en los dos cánceres, que a menudo abarcan los mismos genes, incluido *RASSF1A*). Al inicio, los SCLC reaccionan intensamente a las combinaciones de quimioterapéuticos (sin respuestas en más de 70% de los casos y de ellas 30% son completas) y a la radioterapia (respuestas en más de 90% de los casos); a pesar de todo, muchos SCLC al final recidivan. A diferencia de lo anterior, NSCLC muestra contracción objetiva del volumen tumoral después de radioterapia en 30 a 50% de los casos y respuesta a las combinaciones de quimioterapéuticos en 20 a 35% de los casos. Al inicio, los SCLC generalmente están ya tan diseminados, que con la cirugía tal vez no se logrará curación y la capacidad de respuesta a la quimioterapia, la convierte en el método ideal de tratamiento con radioterapia o sin ella. La quimioterapia permite el alivio sintomático y una mayor supervivencia. A diferencia de esto, los NSCLC localizados clínicamente cuando el sujeto es atendido por el médico, pueden ser curados por cirugía o radioterapia. Los beneficios de la quimioterapia en NSCLC incluyen la paliación de los síntomas y la prolongación de la supervivencia, aunque ambas en grado pequeño.

Es importante diferenciar entre un tumor SCLC y otro NSCLC por razones pronósticas y terapéuticas, pero es menos importante identificar los subtipos histológicos del NSCLC. Estadio por estadio, la histología de NSCLC no constituye un factor pronóstico importante y anteriormente rara vez se trataban de manera diferente los subtipos de NSCLC. Sin embargo, los adenocarcinomas pulmonares (a menudo con características bronquioloalveolares), pueden mejorar con el tratamiento dirigido al receptor del factor de crecimiento epidérmico (*epidermal growth factor receptor*, EGFR) (véase más adelante en este capítulo). Además, los pacientes con carcinoma de células escamosas quizá no sean candidatos adecuados para recibir productos antiangiógenos, por el mayor riesgo que conllevan de originar hemorragias (véase más adelante).

Se sabe que 85% de los enfermos con cáncer de pulmón de cualquier tipo histológico son fumadores o lo fueron. En Estados Unidos, de los 213 380 casos nuevos de cáncer pulmonar que surgen cada año, en promedio la mitad aparece en ex fumadores. Ante los mejores resultados de las campañas de interrupción del tabaquismo, seguramente será mayor el número de ex fumadores y ellos son candidatos importantes de las campañas de detección temprana y de quimioprevención.

Todos los tipos histológicos del cáncer de pulmón provienen del tabaquismo. Sin embargo, también ataca a personas que nunca fumaron. Con mucho, la forma más común de cáncer pulmonar que aparece en no fumadores durante toda su vida, en mujeres y en personas menores de 45 años, es el adenocarcinoma. A pesar de ello, en sujetos no fumadores con adenocarcinoma del pulmón, se debe pensar en la posibilidad de otros sitios del cáncer primario. El cáncer escamoso y microcítico generalmente surge en forma de tumoraciones centrales con proliferación endobronquial, mientras que los adenocarcinomas y los cánceres macrocíticos tienden a surgir en la forma de nódulos o tumoraciones periféricas, a menudo con afección de la pleura. El cáncer escamoso y macrocítico generan cavidades en 10 a 20% de los casos. El carcinoma bronquioloalveolar (*bronchioloalveolar carcinoma*, BAC) es un subtipo de adenocarcinoma que prolifera a lo largo de los alvéolos sin invadir y en la radiografía su aspecto es de una sola tumoración, puede asumir la forma de una lesión multinodular difusa o aparecer en la forma de un infiltrado "algodonoso" y en las tomografías computadorizadas (*computed tomography*, CT) realizadas como método de detección inicial, en forma de una opacidad "en vidrio esmerilado". La relación entre varones y mujeres es de 1:1 y si bien el BAC puede vincularse con el tabaquismo, la neoplasia también surge a menudo en no fumadores. Desde el punto de vista histológico el BAC puro es relativamente raro. La situación más frecuente es el adenocarcinoma con características de BAC. El BAC puede asumir la forma inicial mucinosa que tiende a ser multicéntrica y otra no mucinosa que tiende a ser solitaria. Muchas de las mutaciones de EGFR que aparecen en cánceres pulmonares de personas no fumadoras se observan en adenocarcinomas con características histológicas de carcinoma bronquioloalveolar.

ETIOLOGÍA

La inmensa mayoría de los cánceres de pulmón se debe a sustancias cancerígenas y promotores tumorales inhalados al fumar cigarrillos. La prevalencia del hábito de fumar en Estados Unidos es de 28% en los varones y de 25% en las mujeres de 18 años de edad o más; 38% de los universitarios consumen cigarrillos. Globalmente, el riesgo relativo de padecer cáncer de pulmón se eleva unas 13 veces en los fumadores activos y 1.5 veces por la exposición pasiva al humo de tabaco a largo plazo. La enfermedad pulmonar obstructiva crónica, que también tiene relación con el consumo de cigarrillos, aumenta aún más el riesgo de cáncer de pulmón. Existe una relación dosis-respuesta entre la mortalidad por cáncer y la cantidad total de cigarrillos fumados (expresada frecuentemente en la forma del producto "paquetes diarios-años"), de forma que el riesgo se incrementa unas 60 a 70 veces en el caso de un hombre que fuma dos paquetes diarios durante 20 años, cuando se compara con un no fumador. Por lo contrario, la probabilidad de sufrir un cáncer de pulmón disminuye con el abandono del hábito de fumar pero puede no volver nunca al nivel de los no fumadores. El aumento del cáncer de pulmón en las mujeres también se vincula con el aumento del consumo de cigarrillos. Para una misma exposición, las mujeres presentan un riesgo relativo mayor que los varones (aproximadamente, 1.5 veces mayor). Esta diferencia entre los sexos se debe quizá a una mayor susceptibilidad a los productos cancerígenos del tabaco en las mujeres, aunque los datos son controvertidos.

En promedio, 15% de los cánceres de pulmón afectan a personas que nunca fumaron y la mayoría de ellas son mujeres. Se desconoce la explicación de esta diferencia por sexos y pudiera depender de factores hormonales.

Son obligados, como medida preventiva, los esfuerzos para conseguir que las personas dejen de fumar. Sin embargo, el abandono del tabaquismo es extremadamente difícil puesto que representa una poderosa adicción a la nicotina (cap. 390). En la adicción al tabaquismo intervienen elementos biológicos y psicosociales. Se cuenta con diversos métodos para ayudar a los fumadores motivados a abandonar su hábito, los cuales incluyen asesoramiento, terapéutica conductual, restitución de la nicotina (goma de mascar, parche, atomizador sublingual, inhalador) y antidepresores (bupropión). Sin embargo, estos métodos tienen éxito en sólo 20 a 25% de los individuos en un año. Por esto, es de enorme importancia evitar que la gente comience a fumar y este intento de prevención primaria debe orientarse a niños, porque gran parte del tabaquismo comienza en los años de la adolescencia.

La radiación es otra causa ambiental de cáncer de pulmón y quienes están expuestos a niveles altos de emisiones de radón o que han recibido radioterapia en tórax, tienen una incidencia de cáncer pulmonar mayor de lo normal, particularmente si fuman.

ASPECTOS DE BIOLOGÍA Y PATOGENIA MOLECULAR

Diversos estudios de genética molecular han mostrado que las células del cáncer de pulmón han adquirido cierto número de lesiones genéticas, que comprenden la activación de oncogenes dominantes y la inactivación de genes supresores de tumores u oncogenes recesivos (caps. 79 y 80). De hecho, es posible que las células cancerosas pulmonares deban acumular un gran número de estas lesiones (quizá ≥20). Una subpoblación pequeña (quizá menos de 1%) de células en el interior de la neoplasia son las que expresan el comportamiento maligno total de ella y se les conoce como *blastos cancerígenos* u *oncoblastos*. Como parte del concepto, la mayor parte de las células en el cáncer son "descendencia" de estos oncoblastos y si bien tienen un vínculo clonal con la subpoblación de ellos, por sí mismos, no regeneran el fenotipo maligno absoluto, como enfermedad metastásica y potencial de réplica ilimitada. La identificación de estos oncoblastos es muy importante, pues para obtener buenos resultados con el tratamiento antineoplásico se debe erradicar el componente oncoblástico. Estas células pueden ser más resistentes a los quimioterapéuticos que la mayor parte de las demás en el tumor. No se han definido ni validado los signos que diferencian los oncoblastos de las demás células neoplásicas.

Activación de oncogenes dominantes. Los cambios en los oncogenes dominantes comprenden mutaciones puntuales en las regiones codificadoras de la familia *RAS* de oncogenes (particularmente en el gen *KRAS* en el adenocarcinoma de pulmón); en los adenocarcinomas de personas no fumadoras (en promedio, 10% en Estados Unidos, con cifras mayores de 50% en no fumadores del este asiático) se advierten mutaciones en el dominio de tirosincinasa de EGFR; en cánceres no microcíticos se identifican mutaciones ocasionales

en *BRAF* y *PIK3CA* o activación de la vía PIK3CA/AKT/mTor; amplificación, redisposición, pérdida del control transcriptivo (o los tres elementos) de los oncogenes de la familia *myc* (c-, N- y L-*myc*; y cambios en c-*myc*, en tanto que en SCLC se identifican cambios en todos los miembros de la familia *myc*); sobrexpresión de bcl-2 y otras proteínas antiapoptóticas; sobrexpresión de otros miembros de la familia EGFR como Her-2/neu y ErBB3 y una mayor expresión del gen de telomerasa en más de 90% de los cánceres pulmonares. Las estrategias a nivel genómico incluyen identificar otros oncogenes dominantes amplificados o mutados que pudieran constituir nuevos sitios de acción de fármacos y otras terapéuticas.

Inactivación de los genes oncosupresores. Se ha identificado un gran número de genes oncosupresores (oncogenes recesivos) que son inactivados durante la patogenia del cáncer de pulmón; lo anterior sucede por una mutación inactivante oncoadquirida de un alelo [p. ej., observado en el gen de *p53* y el oncosupresor del retinoblastoma (*RB*)] o la inactivación oncoadquirida de expresión por la metilación del DNA promotor oncoadquirido (p. ej., en el caso de los genes de *p16* y oncosupresor *RASSF1A*) que después de acompañan de pérdida física del otro alelo parental ("pérdida de heterocigosidad"). Lo anterior hace que las células tumorales queden sólo con un alelo funcionalmente inactivo y con ello se pierda la función oncosupresora que regula la proliferación. Las técnicas genómicas han identificado muchos genes de ese tipo que intervienen en la patogenia de cáncer del pulmón, como *p53, RB, RASSF1A, SEMA3B, SEMA3F, FUS1, p16, LKB1, RAR*β y *FHIT*. Al parecer algunos genes oncosupresores del cromosoma 3p intervienen en prácticamente todos los cánceres de pulmón. La pérdida alélica en esta región se produce en fecha muy temprana en la patogenia del cáncer de pulmón, incluida en el epitelio pulmonar histológicamente normal pero dañado por el tabaco.

Factores autocrinos de crecimiento. El gran número de lesiones genéticas y epigenéticas señalan que el cáncer de pulmón, a semejanza de otras neoplasias epiteliales frecuentes, surge en forma multifásica y posiblemente intervengan carcinógenos que originan mutaciones ("iniciación") y oncopromotores. La prevención puede dirigirse contra esos procesos. Las células de cáncer pulmonar producen muchas hormonas péptidas y expresan receptores para ellas. Estas sustancias pueden estimular la proliferación de células neoplásicas por un mecanismo "autocrino".

En el humo de tabaco se forman derivados de la nicotina muy cancerígenos. Las células de cáncer pulmonar de todos los tipos histológicos (y aquéllas de las cuales se derivan) expresan receptores nicotínicos de la acetilcolina. La nicotina activa las vías de señalización en las células tumorales y normales que bloquean la apoptosis. Por consiguiente, la nicotina por sí misma podría intervenir directamente en la patogenia del cáncer pulmonar como mutágeno y como promotor tumoral.

Predisposición hereditaria a presentar cáncer de pulmón. No es frecuente que exista una predisposición hereditaria para presentar cáncer de pulmón, pero algunos signos sugieren la posibilidad de asociación o vínculo de tipo familiar. Las personas con mutaciones hereditarias en los genes del *RB* (pacientes de retinoblastomas que alcanzan la edad adulta) y *p53* (síndrome de Li-Fraumeni) al final pueden tener cáncer de pulmón. Los familiares en primer grado de los pacientes originales con este tipo de cáncer, tienen dos o tres veces más riesgo de padecerlo o tener otros cánceres, de los cuales muchos no tienen relación con el tabaquismo. Se ha observado que un gen aún no identificado en la región del cromosoma 6q23 se segrega en familias que muestran un elevado riesgo de padecer cáncer pulmonar de cualquier tipo histológico. Por último, algunos polimorfismos de los genotipos del sistema de enzimas P450 (que metaboliza los carcinógenos) o la fragilidad cromosómica (*sensibilidad a mutágenos*) se acompañan de la aparición de cáncer de pulmón. El empleo de cualesquiera de estas diferencias hereditarias para identificar personas expuestas a un altísimo riesgo de presentar cáncer de pulmón sería útil para la detección temprana y las campañas de prevención.

Tratamiento orientado a anormalidades moleculares. Los conocimientos detallados de la patogenia molecular seguramente se podrán aplicar a nuevos métodos de diagnóstico, prevención y tratamiento tempranos del cáncer pulmonar. Dos ejemplos de esta extrapolación incluyen el EGFR y el factor de crecimiento endotelial vascular (*vascular endothelial growth factor*, VEGF). El protooncogén EGFR pertenece a la familia ERBB (HER) de protooncogenes que incluyen EGFR (ERBB1), Her2/neu (ERBB2), HER3 (ERBB3) y HER4 (ERBB4), receptores de superficie celular que consisten en un dominio de unión a ligando extracelular, una estructura transmembrana y un dominio de tirosincinasa intracelular (*tyrosine kinase*, TK). La unión de ligando con el receptor activa la dimerización de este último y la autofosforilación de TK y así desencadena la secuencia de fenómenos intracelulares que culminan en un incremento en la proliferación celular, la angiogénesis, las metástasis y una disminución en la apoptosis (cap. 80). Se ha observado, incluso en 70% de los NSCLC, la sobrexpresión de la proteína EGFR o la amplificación del gen de receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR).

Se han identificado mutaciones activantes/oncógenas (generalmente una mutación de deleción pequeña o de sentido alterado) en el dominio TK de EGFR; esta situación se ha observado más frecuentemente en mujeres, personas del este de Asia, individuos que nunca fumaron y en quienes tienen adenocarcinoma y estructura histológica de BAC; constituye también el grupo de pacientes que con mayor probabilidad mostrarán respuestas extraordinarias a fármacos que inhiben la activación de TK [inhibidores de tirosincinasa (*tyrosine kinase inhibitors*, TKI)]. Casi nunca se detectan mutaciones de EGFR en cánceres, salvo el pulmonar, ni en cánceres pulmonares que poseen mutaciones de *KRAS*. Estas mutaciones de EGFR que a menudo se acompañan de amplificación del gen de esta proteína (*EGFR*), generalmente provocan que los cánceres de pulmón sean sensibles a los inhibidores de tipo tirosincinasa de EGFR (como gefitinib o erlotinib), con lo cual se obtiene una respuesta clínicamente antitumoral benéfica que por desgracia no es permanente. En muchos casos, la aparición de resistencia contra el inhibidor de tirosincinasa de EGFR se acompaña de la aparición de otra mutación en el gen *EGFR* (mutación en *T790M*) o amplificación del oncogén c-*met*. Sin embargo, están en fase de estudio y refinamiento otros productos con actividad de TKI de EGFR a los cuales reaccionarían los cánceres de pulmón con estas mutaciones de resistencia, porque los fármacos tienen acción específica en c-met o sus vías.

La identificación de mutación/amplificación de EGFR que estimula el crecimiento y multiplicación del cáncer pulmonar y la respuesta extraordinaria de estos tumores a la terapia con TKI de EGFR, ha estimulado la búsqueda amplia de otros fármacos "dirigidos de manera específica" contra cambios oncógenos en el cáncer pulmonar. Un ejemplo importante de otro sitio específico de acción, sería VEGF, el cual, si no posee mutaciones, es producido de manera inapropiada por los cánceres de pulmón y estimula la angiogénesis de estas tumoraciones (cap. 80). El VEGF suele ser sobrexpresado en el cáncer de pulmón y el incremento resultante en el número de vasos finos de la neoplasia conlleva mal pronóstico. El bevacizumab, anticuerpo monoclonal contra ligandos de VEGF, posee notables efectos antitumorales si se utiliza junto con quimioterapéuticos contra el cáncer de pulmón (véase más adelante en este capítulo).

Perfiles moleculares que anticipan supervivencia y respuesta. De la misma forma que la presencia de mutaciones del dominio de TK de EGFR y su amplificación constituye un elemento excelente de predicción de respuesta a los inhibidores de tirosincinasa de EGFR, están en fase de investigación los elementos moleculares que presagiarían la respuesta a los quimioterapéuticos habituales y otros fármacos nuevos oncoespecíficos. Los cánceres pulmonares pueden ser analizados y clasificados sobre bases moleculares en el momento del diagnóstico, para obtener información que anticipe la supervivencia y defina los fármacos a los que muy probablemente reaccionará el tumor. Un ejemplo sería la identificación de alteraciones en las vías de reparación del DNA del cáncer pulmonar, que pudieran anticipar la resistencia a quimioterapéuticos. Los individuos con tumores que presentan escasa actividad de las proteínas del grupo 1 (*excision-repair-cross complementation group 1*, ERCC1) de complementación cruzada-reparación-excisión, en forma típica tienen un peor pronóstico porque no pueden reparar los aductos de DNA dentro del tumor. Sin embargo, el análisis retrospectivo indicó que si se utiliza cisplatino, los pacientes con neoplasias que expresan baja actividad de ERCC1 al parecer evolucionan mejor porque no pueden reparar los aductos del DNA causados por el cisplatino, en tanto que quienes tienen mayor actividad de ERCC1 evolucionan muy mal si se les somete a quimioterapia basada en cisplatino. Se necesitan grandes estudios prospectivos para validar la presencia de estas proteínas o "signos" de expresión génica, pero es posible que esta información permita que los futuros tratamientos se ajusten a las características del tumor de cada enfermo. Por medio de estudios proteómicos basados en espectroscopia de masa, se han identificado características peculiares en el suero de pacientes y de ellas, una permite el diagnóstico temprano, en tanto que otra logra anticipar la sensibilidad o la resistencia a fármacos. A pesar de todo, estos métodos no han sido validados y quizá sea difícil llevarlos a la práctica en los pacientes.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El cáncer de pulmón provoca signos y síntomas producidos por el crecimiento local del tumor, la invasión o la obstrucción de estructuras adyacentes, el crecimiento en los ganglios regionales por diseminación linfática, el crecimiento en lugares distantes tras la diseminación hematógena y los efectos distantes de los productos sintetizados por el tumor (síndrome paraneoplásico) (caps. 96 y 97).

Aunque entre 5 y 15% de los pacientes se detectan en fase asintomática, normalmente por la realización de una radiografía de tórax o a través de una tomografía de rutina, la inmensa mayoría de los pacientes se presentan con algún signo o síntoma. El crecimiento central o endobronquial del tumor primario puede producir tos, hemoptisis, sibilancias, estridor, disnea o neumonitis posobstructiva (fiebre y tos productiva). El crecimiento periférico del tumor primario puede producir dolor por afección pleural o de la pared torácica, tos, disnea de origen restrictivo y síntomas de absceso pulmonar por cavitación del tumor. La diseminación regional del tumor en el tórax (por crecimiento contiguo o por metástasis en los ganglios linfáticos regionales) puede causar obstrucción traqueal, compresión del esófago con disfagia, parálisis del nervio laríngeo recurrente con ronquera, parálisis del nervio frénico con elevación del hemidiafragma y disnea, así como parálisis de los nervios simpáticos con síndrome de Horner (enoftalmía, ptosis, miosis y anhidrosis homolateral). El derrame pleural maligno a menudo causa disnea. El *síndrome de Pancoast* (o *tumor del surco superior*) es consecuencia de la extensión local de un tumor (generalmente epidermoide) que crece en el vértice pulmonar afectando al octavo nervio cervical y al primero y segundo torácicos, con dolor en el hombro que, de forma característica, tiene una irradiación por el territorio cubital del brazo, a menudo con destrucción radiológica de la primera y segunda costillas. Es frecuente la coexistencia de los síndromes de Horner y de Pancoast. Otros problemas en relación a la diseminación regional son el *síndrome de la vena cava superior* por la obstrucción vascular; la extensión pericárdica y cardiaca con taponamiento, arritmia o insuficiencia cardiaca; la obstrucción linfática con el consiguiente derrame pleural; y la diseminación linfangítica por los pulmones con hipoxemia y disnea. Además, el BAC en particular se puede diseminar por vía transbronquial, lo que produce crecimiento tumoral sobre múltiples superficies alveolares con deterioro de la transferencia de oxígeno, insuficiencia respiratoria, disnea, hipoxemia y producción de esputo.

Se detectan *metástasis extratorácicas* en la necropsia en más de 50% de los pacientes con carcinoma escamoso, en 80% de los pacientes con adenocarcinoma y carcinoma de células grandes y en más de 95% de los pacientes con carcinoma microcítico. Las metástasis por cáncer pulmonar pueden aparecer en casi todos los sistemas y órganos. Son problemas clínicos frecuentes en relación con el cáncer pulmonar metastásico la presencia de metástasis cerebrales con cefalea, náusea y deficiencia neurológica; metástasis óseas que provocan dolor y fracturas patológicas; invasión de la médula ósea con citopenias o leucoeritroblastosis; metástasis hepáticas que causan disfunción bioquímica hepática, obstrucción biliar, anorexia y dolor; metástasis ganglionares linfáticas en la región supraclavicular y ocasionalmente en la axila y la ingle; y síndrome de compresión medular por metástasis epidurales u óseas. Las metástasis suprarrenales son frecuentes, pero no se suelen acompañar de insuficiencia suprarrenal.

Los *síndromes paraneoplásicos* son frecuentes en los pacientes con cáncer de pulmón y pueden ser el signo de presentación o el primer signo de recidiva. Además, los síndromes paraneoplásicos pueden simular una enfermedad metastásica y si no se detectan, inducen a un tratamiento paliativo en lugar de uno curativo. A menudo, el síndrome paraneoplásico puede aliviarse tratando con éxito el tumor. En algunos casos se conoce la fisiopatología del síndrome paraneoplásico, en particular cuando el tumor segrega una hormona con actividad biológica (cap. 96). Sin embargo, en muchos casos se desconoce la fisiopatología. Los síntomas de anorexia, caquexia, pérdida de peso (que se observa en 30% de los pacientes), fiebre y supresión de la inmunidad, son síndromes paraneoplásicos de causa desconocida. En 12% de los pacientes se detectan *síndromes endocrinos*, entre ellos la hipercalciemia y la hipofosfatemia a causa de la producción ectópica de hormona paratiroidea (*parathyroid hormone*, PTH) o de péptidos relacionados con la PTH por los tumores epidermoides, la hiponatriemia con síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética o posiblemente de factor natriurético auricular por el carcinoma microcítico y la secreción ectópica de hormona adrenocorticotrópica (ACTH) también por el carcinoma microcítico. La secreción de ACTH suele tener como resultado alteraciones electrolíticas adicionales, en particular hipopotasiemia, más que las alteraciones del hábito corporal que se producen en el síndrome de Cushing debido a adenoma hipofisario.

Los *síndromes esqueléticos* y del *tejido conectivo* son las acropaquias en 30% de los casos (generalmente en los carcinomas no macrocíticos) y la osteoartropatía pulmonar hipertrófica en 1 a 10% de los casos (normalmente adenocarcinomas) con periostitis y acropaquias que provocan dolor, sensibilidad con la palpación y tumefacción en los huesos afectados, con gammagrafía ósea positiva. Sólo en 1% de los pacientes se detectan *síndromes neurológico-miopáticos*, pero son muy llamativos y comprenden el síndrome miasténico de *Eaton-Lambert* y la ceguera retiniana con el carcinoma microcítico pulmonar, mientras que en todos los tipos de cáncer de pulmón se encuentran neuropatías periféricas, degeneración cerebelosa subaguda, degeneración cortical y polimiositis. Muchos de ellos los producen las respuestas autoinmunitarias, como el desarrollo de anticuerpos contra el canal del calcio con abertura de voltaje en el síndrome de Eaton-Lambert (cap. 97). Se producen alteraciones de la coagulación, trombosis u otras manifestaciones hematológicas en 1 a 8% de los pacientes, entre ellas la tromboflebitis venosa migratoria (*síndrome de Trousseau*); endocarditis trombótica no bacteriana (marántica) con embolias arteriales; coagulación intravascular diseminada con hemorragia; anemia; granulocitosis, y leucoeritroblastosis. La enfermedad trombótica que complica un proceso maligno suele ser un signo de mal pronóstico. Las manifestaciones cutáneas como la dermatomiositis y la acantosis nigricans son infrecuentes (1%), al igual que las manifestaciones renales de síndrome nefrótico o glomerulonefritis (≤1%).

DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN

DETECCIÓN INICIAL (TAMIZAJE)

Al acudir por primera vez al médico, muchos sujetos con cáncer de pulmón tienen la enfermedad en etapa avanzada y ello plantea la duda de si el tamizaje hubiera detectado los tumores en etapa más temprana en la que, en teoría, son más curables. No hay consenso en cuanto a la utilidad de identificar a pacientes de alto riesgo (p. ej., fumadores actuales o ex fumadores mayores de 50 años de edad), para identificar cánceres en etapa inicial. Los resultados de cinco estudios aleatorizados de tamizaje en el decenio de 1980 hechos con radiografías de tórax con análisis citológico del esputo o sin él, no mostraron influencia en la mortalidad específica de cáncer de pulmón, en personas de alto riesgo sometidas al tamizaje, si bien en los grupos a quienes se aplicó esta medida, se detectaron cánceres en etapa más temprana. Se hicieron críticas del diseño y los análisis estadísticos de estas investigaciones, pero uno de los resultados fue que sirvieron de base para las recomendaciones actuales de no utilizar estos medios para la detección inicial del cáncer pulmonar. Sin embargo, un nuevo instrumento posible para la detección temprana del cáncer es la CT espiral, helicoidal, de cortes finos, sin medio de contraste y en dosis pequeñas. La CT espiral es una técnica en que se explora solamente el parénquima pulmonar y con ella no es necesario utilizar contraste por vía intravenosa ni que esté presente un médico en la exploración. El método generalmente se realiza en forma rápida (lo que dura una respiración) y utiliza dosis pequeñas de radiación. En un estudio no aleatorizado de fumadores actuales y ex fumadores del *Early Lung Cancer Action Project* (ELCAP) se demostró que la CT en bajas dosis era más sensible que las radiografías de tórax para detectar nódulos y cánceres pulmonares en etapas tempranas. La supervivencia a partir de la fecha del diagnóstico también es larga (se anticipó una supervivencia a diez años de 92% en los pacientes de NSCLC en estadio I). En otros estudios de detección inicial hechos por CT y no aleatorizados de fumadores asintomáticos o ex fumadores también se observó que los casos de cáncer pulmonar temprano fueron diagnosticados con mayor frecuencia por medio de CT como instrumento de detección, que lo que hubiera sido anticipado por datos de incidencia habitual. A pesar de ello, en el grupo sometido a tamizaje no se identificó disminución en el número de casos por cáncer pulmonar avanzado o muertes por esta forma de neoplasia pulmonar. En consecuencia, la CT espiral al parecer diagnostica un número mayor de cánceres de pulmón, pero no mejora la mortalidad. Entre los aspectos importantes están la influencia de los sesgos como los de anticipación diagnóstica, duración del lapso y diagnóstico extensivo (los cánceres "crecen" con tanta lentitud que posiblemente no causen el fallecimiento del enfermo). El diagnóstico excesivo, es decir, diagnosticar un trastorno con una frecuencia mayor de la real, es un problema establecido en el tamizaje en busca de cáncer de próstata, pero como dato sorprendente, algunos cánceres pulmonares no son mortales. A pesar de ello, muchos de los adenocarcinomas pequeños identificados como opacidades "en vidrio esmerilado" en CT de tamizaje, al parecer tienen tiempos de duplicación tan largos (>400 días) que quizá no causen daño al enfermo. El tamizaje con CT detecta cáncer pulmonar en 1 a 4% de los pacientes revisados en un lapso de cinco años, pero también detecta un número sustancial de lesiones pulmonares positivas falsas (de 25 a 75% en series diferentes) que obligan a vigilancia y evaluación. No se ha definido el tratamiento adecuado de estas lesiones pequeñas. Las medidas innecesarias en estos pacientes son toracotomía y extirpación de pulmón, lo cual incrementa los costos y la cifra de mortalidad y de morbilidad del tratamiento. Está por terminarse un gran estudio aleatorizado hecho con CT para tamizaje del cáncer pulmonar (*National Lung Cancer Screening Trial*), en el que participaron aproximadamente 55 000 personas y, sin duda alguna, aportará datos definitivos en los próximos años sobre el tamizaje y la mortalidad del cáncer de pulmón. Mientras no se cuente con estos resultados, es imposible recomendar en grupos de riesgo el tamizaje sistemático con CT en busca de cáncer de pulmón. En el caso de pacientes que desean someterse a métodos de detección inicial, el médico debe comentar con ellos los beneficios y riesgos posibles de tal estrategia, incluido el riesgo de estudios positivos falsos que pudieran culminar en la práctica de múltiples

CT de vigilancia y quizá extracción de fragmentos para biopsia en busca de un cáncer que posiblemente no sea mortal.

DIAGNÓSTICO DEL CÁNCER PULMONAR

Una vez que los signos, los síntomas o los estudios de detección sistemática sugieren la existencia de cáncer pulmonar, es necesario establecer el diagnóstico histológico. El tejido tumoral se puede obtener por medio de una biopsia bronquial o transbronquial en el transcurso de la fibrobroncoscopia; por biopsia ganglionar a través de una mediastinoscopia; a partir de una muestra quirúrgica en el momento de la resección quirúrgica definitiva; por biopsia percutánea de una adenopatía, una tumoración de tejidos blandos, una lesión osteolítica, la médula ósea o una lesión pleural; por medio de punción-aspiración con aguja fina dirigida por tomografía computadorizada (CT) de tumoraciones torácicas o extratorácicas; o a partir de un bloque celular apropiado obtenido de un derrame pleural maligno. En la inmensa mayoría de los casos, el anatomopatólogo debe ser capaz de establecer de forma definitiva un diagnóstico de tumor maligno de origen epitelial y realizar la diferenciación clave entre cáncer microcítico y no microcítico.

ESTADIFICACIÓN DE LOS PACIENTES CON CÁNCER PULMONAR

La clasificación del cáncer pulmonar consta de dos partes; la primera, verificar su ubicación (estadio anatómico) y la segunda, valorar la capacidad del paciente para soportar los diversos tratamientos antineoplásicos (estadio fisiológico). En un paciente con cáncer de pulmón no microcítico es crucial conocer si el tumor puede ser resecado por medio de un procedimiento quirúrgico convencional como una lobectomía o una neumonectomía (valoración de la *extirpabilidad*), que depende de la ubicación anatómica del tumor y también si el paciente podría tolerar un procedimiento quirúrgico de este tipo (valoración de la *operabilidad*), lo cual depende de la función cardiopulmonar.

Cáncer pulmonar no microcítico. El sistema *TNM International Staging System* se debe utilizar en los casos de cáncer pulmonar no microcítico, en particular cuando se prepara a los pacientes para intentar la curación por medio de cirugía o radioterapia (cuadro 85-2). Los diversos factores de T (tamaño tumoral), N (afección de ganglios [*nodes*] linfáticos regionales) y M (presencia o ausencia de metástasis a distancia) se agrupan en diferentes estadios. En el momento de la presentación, cerca de 33% de los pacientes padecen una enfermedad lo bastante confinada como para realizar un intento curativo por medio de cirugía o radioterapia (pacientes en estadio I o II y algunos en estadio IIIA), un 33% presenta metástasis a distancia (estadio IV) y el 33% restante presenta enfermedad local o regional que podrá ser susceptible o no de un intento curativo (algunos pacientes con enfermedad en estadio IIIA y otros en IIIB) (véase más adelante en el presente capítulo). Esta clasificación en estadios ofrece información pronóstica útil.

Cáncer pulmonar microcítico. Para la clasificación se utiliza un sistema simple de dos estadios, según el cual, se define como *carcinoma microcítico limitado* (que se observa en cerca de 30% de todos los pacientes con cáncer microcítico) a aquel confinado a un hemitórax y a los ganglios linfáticos regionales (incluidos mediastínicos, hiliares contralaterales y supraclaviculares por lo general ipsolaterales), mientras que la enfermedad que excede estos límites se define como *carcinoma microcítico avanzado* (observado en cerca de 70% de todos los pacientes). En esta clasificación en estadios se utilizan estudios clínicos como la exploración física, radiografías, CT, gammagrafía ósea y el examen de la médula ósea. En parte, la definición de tumor limitado se refiere a la probabilidad de que el tumor diagnosticado se pueda incluir en un campo de radiación tolerable. Por tanto, los ganglios linfáticos supraclaviculares contralaterales, la afección del nervio laríngeo recurrente y la obstrucción de la vena cava superior pueden formar parte de una enfermedad limitada. Sin embargo, el taponamiento cardiaco, el derrame pleural maligno y la afección parenquimatosa pulmonar bilateral por lo general se valoran como tumor avanzado porque los órganos incluidos en un campo de radioterapia curativa no toleran de manera segura las dosis de ésta.

PROCEDIMIENTOS GENERALES DE ESTADIFICACIÓN

(Cuadro 85-3.) En todos los pacientes con cáncer de pulmón se deben realizar una anamnesis y exploración física completas, evaluando todos los problemas médicos y determinando la situación funcional y la pérdida de peso, así como la CT torácica y abdominal con contraste. La tomografía con emisión de positrones (*positron emission tomography*, PET) tiene sensibilidad para detectar tanto la enfermedad intratorácica como la metastásica. La tomografía de emisión de positrones es útil para evaluar el mediastino y los ganglios pulmonares solitarios. Un valor de captación estandarizada (*standardized uptake value*, SUV) >2.5 es muy sospechoso de cáncer. Se pueden ver resultados negativos falsos en diabetes, tumores de crecimiento lento como carcinoma bronquioloalveolar, infecciones concomitantes como tuberculosis y en lesiones <8 mm. También se observan resultados positivos falsos en infecciones y enfermedad granulomatosa. Por esta razón, nunca se utilizará PET sólo para diagnosticar cáncer de pulmón, invasión al mediastino o metástasis. En vez de ello su función primaria es orientar en la toma de material mediastínico para biopsia con fines de estadificación e identificar sitios de metástasis. El examen broncoscópico con fibra óptica permite obtener material para examen histopatológico e información sobre el tamaño del tumor, su ubicación,

CUADRO 85-2 SISTEMA INTERNACIONAL DE ESTADIFICACIÓN DE TUMORES, GANGLIOS Y METÁSTASIS, EN EL CÁNCER PULMONAR

		Tasa de supervivencia a los 5 años, %	
Estadio	**Descriptores TNM**	**Estadio clínico**	**Estadio anatomopatológico**
IA	T1 N0 M0	61	67
IB	T2 N0 M0	38	57
IIA	T1 N1 M0	34	55
IIB	T2 N1 M0	24	39
IIB	T3 N0 M0	22	38
IIIA	T3 N1 M0	9	25
	T1-2-3 N2 M0	13	23
IIIB	T4 N0-1-2 M0	7	<5
	T1-2-3-4 N3 M0	3	<3
IV	Cualquier T, cualquier N M1	1	<1
Descriptor del estado tumoral (T)			
T0	Sin signos de tumor primario		
TX	El tumor primario no puede evaluarse, o bien, se demuestra por la presencia de células malignas en esputo o en el líquido de lavado bronquial, pero no es visible en los estudios de imagen ni en la broncoscopia		
TIS	Carcinoma *in situ*		
T1	Tumor <3 cm de longitud máxima, rodeado por pulmón o pleura visceral, sin evidencia broncoscópica de infiltración más proximal que el bronquio lobar (es decir, no alcanza el bronquio principal)		
T2	Tumor con cualesquiera de los siguientes datos: >3 cm de longitud máxima; afección del bronquio principal, ≥2 cm distal a la carina; infiltración de pleura visceral, aunada a atelectasias o a neumonitis obstructiva que se extiende hasta el hilio pero que no afecta a todo el pulmón		
T3	Tumor de cualquier tamaño que infiltra directamente cualesquiera de las siguientes estructuras: pared torácica (incluyendo los tumores del surco superior), diafragma, pleura mediastínica, pericardio parietal; o bien tumor en el bronquio principal <2 cm distal a la carina pero sin afección de la misma; o bien, aunado a atelectasias o neumonitis obstructiva que afecta a todo el pulmón		
T4	Tumor de cualquier tamaño que infiltra cualesquiera de las estructuras siguientes: mediastino, corazón, vasos de gran calibre, tráquea, esófago, cuerpo vertebral, carina; o bien, tumor con derrame pleural o pericárdico maligno,[a] o con nódulo(s) tumoral(es) satélite en el lóbulo pulmonar ipsolateral al que incluye el tumor		
Descriptor de la afección de los ganglios linfáticos (N)			
NX	No es posible evaluar los ganglios linfáticos		
N0	No existen metástasis en los ganglios linfáticos regionales		
N1	Metástasis en los ganglios linfáticos biliares ipsolaterales peribronquiales o hiliares y ganglios linfáticos intrapulmonares infiltrados de manera directa por el tumor primario		
N2	Metástasis en uno o varios ganglios linfáticos ipsolaterales mediastínicos o por debajo de la carina		
N3	Metástasis en uno o varios ganglios linfáticos mediastínicos contralaterales, hiliares contralaterales, del escaleno ipsolaterales o contralaterales, supraclaviculares ipsolaterales o contralaterales		
Descriptor de las metástasis a distancia (M)			
MX	No puede evaluarse la presencia de metástasis		
M0	Sin metástasis		
M1	Con metástasis[b]		

[a] La mayor parte de los derrames pleurales que acompañan al cáncer de pulmón se deben al propio tumor. No obstante, en algunos pocos pacientes con negatividad en los estudios citológicos múltiples de derrames pleurales o pericárdicos no hemáticos y no exudativos es posible que el derrame no guarde relación con el tumor; en estos casos, el derrame debe excluirse como elemento de estadificación y el paciente debe considerarse en estadios T1, T2 o T3.
[b] El (los) nódulo(s) en el (los) lóbulo(s) ipsolateral(es) del pulmón se clasifican como M1.
Fuente: adaptado de CF Mountain. Revisions in the International System for Staging of Lung Cancer. Chest 111:1710, 1997; con autorización.

CUADRO 85-3 PROCEDIMIENTOS PARA LA ESTADIFICACIÓN PREVIA AL TRATAMIENTO EN PACIENTES CON CÁNCER PULMONAR

Todos los pacientes

- Historia clínica completa y exploración física
  - Evaluación del estado funcional y pérdida de peso
- Biometría hemática completa con medición de plaquetas
- Medición de electrólitos, glucosa, calcio y fósforo en suero; pruebas de funcionamiento renal y hepático
- Electrocardiograma
- Pruebas cutáneas para tuberculosis
- Radiografías torácicas
- Tomografía computadorizada (CT) de tórax y abdomen
- CT de cerebro y gammagrafía con radionúclidos de huesos si es que algún dato sugiere la presencia de metástasis del tumor en estos órganos
- Broncoscopia de fibra óptica con lavados, cepillados y biopsia de lesiones sospechosas a menos que esté contraindicado desde el punto de vista médico o que no modificara el tratamiento (p. ej., en paciente en etapa muy tardía)
- Radiografías de lesiones óseas sospechosas que se detectan por medio de gammagrafía o por síntomas
- Examen radiográfico con bario si existen síntomas esofágicos
- Estudios de funcionamiento pulmonar y determinaciones de gases en sangre arterial si hay signos o síntomas de insuficiencia respiratoria
- Biopsia de lesiones accesibles sospechosas de cáncer y si todavía no se estableció un diagnóstico histológico o si el tratamiento o las decisiones para estadificación se basarían en el hecho de si una lesión contiene o no cáncer

Pacientes con cáncer pulmonar no microcítico que no tienen contraindicación[a] para cirugía curativa o radioterapia con o sin quimioterapia

- Todos los procedimientos anteriores, más lo siguiente:
- PET para evaluar mediastino y detectar enfermedad metastásica
- Pruebas de la función pulmonar y determinación de gases en sangre arterial
- Pruebas de coagulación
- Tomografía computadorizada o MRI del cerebro si los síntomas son sugestivos
- Pruebas de ejercicio cardiopulmonar si el estado funcional o las pruebas de la función pulmonar son limítrofes
  - Si se planea una resección quirúrgica: valoración quirúrgica del mediastino por medio de mediastinoscopia o durante una toracotomía
  - Si el paciente representa un alto riesgo quirúrgico o es candidato para radioterapia curativa: biopsia transtorácica por medio de aspiración con aguja fina o biopsia de lesiones periféricas con pinza transbronquial si es negativo el material obtenido con broncoscopia de fibra óptica sistemática

Pacientes que presentan cáncer pulmonar microcítico o no microcítico avanzado

- Para el cáncer pulmonar microcítico demostrado, todos los procedimientos enunciados bajo "Todos los pacientes", más lo siguiente:
  - Tomografía computadorizada e MRI del cerebro
  - Aspiración de la médula ósea y biopsia (si las biometrías hemáticas de sangre periférica son anormales)
- En el cáncer pulmonar que no es microcítico o el cáncer de estirpe desconocida, todos los procedimientos enunciados en el apartado de "Todos los pacientes", más lo siguiente:
  - Broncoscopia de fibra óptica si lo indican hemoptisis, obstrucción, neumonitis o ningún diagnóstico histológico de cáncer
  - Biopsia de lesiones accesibles sospechosas de tumor para obtener el diagnóstico histológico o si el tratamiento se vería alterado con el descubrimiento de tumor
  - Biopsia por medio de aspiración transtorácica con aguja fina o biopsia por medio de pinzas transbronquiales de lesiones periféricas cuando la broncoscopia de fibra óptica es negativa y no existe otro material para un diagnóstico histopatológico
  - Toracocentesis diagnóstica y terapéutica si existe un derrame pleural

[a] Los pacientes con cáncer pulmonar que no es microcítico y enfermedad metastásica extratorácica, derrame pleural maligno o enfermedad intratorácica más allá de los límites de una puerta de radioterapia tolerable.

su grado de obstrucción bronquial (es decir, permite valorar la resecabilidad) y la recurrencia.

Son necesarias radiografías y CT de tórax para evaluar el tamaño tumoral y la afección ganglionar y resulta muy útil compararlas con radiografías antiguas. En el diagnóstico de extensión preoperatorio del cáncer pulmonar no microcítico es útil la CT con el fin de detectar adenopatías mediastínicas y extensión pleural o afección abdominal oculta (p. ej., en el hígado y las glándulas suprarrenales), así como para la planificación de la radioterapia de intención curativa. Sin embargo, la afección de los ganglios linfáticos mediastínicos debe documentarse histológicamente, siempre que el resultado pueda influir en las decisiones terapéuticas. Por esto, es de máxima importancia la obtención de fragmentos de ganglios linfáticos a través de mediastinoscopia o toracotomía para corroborar la presencia o ausencia de ataque ganglionar N2 o N3, al considerar la estrategia quirúrgica curativa para individuos con NSCLC en etapa clínica I, II o III, independientemente de que hayan sido positivos o negativos los resultados de la PET. Posiblemente no se necesite hacer una mediastinoscopia preoperatoria en individuos con ganglios de tamaño normal (según datos de la CT) que son PET-negativos, porque la identificación de micrometástasis muy probablemente no cambiará el tratamiento preoperatorio de la enfermedad, aunque durante la cirugía haya que obtener muestras de ganglios linfáticos. Se ha desarrollado una nomenclatura estándar para referirse a la localización de los ganglios linfáticos afectados por cáncer (**fig. 85-1**). A menos que las alteraciones detectadas en la CT sean inequívocas, se debe confirmar la malignidad de las lesiones abdominales sospechosas por medio de procedimientos como la punción-aspiración con aguja fina, si en caso contrario el paciente fuera apto para tratamiento curativo. En el cáncer pulmonar microcítico, la CT es útil para planificar la radioterapia torácica y evaluar la respuesta a la quimioterapia y a la radioterapia. En el seguimiento de los pacientes tras la cirugía o la radioterapia (procedimientos que dificultan la interpretación de las radiografías de tórax convencionales) la CT puede proporcionar datos fiables de recidiva tumoral.

Si los signos o síntomas sugieren afección de un órgano por el tumor se realizan técnicas de diagnóstico por imagen con CT craneal o gammagrafía ósea, así como radiografías de cualquier lesión ósea sospechosa. Se debe realizar una biopsia de cualquier lesión accesible sospechosa de cáncer si las decisiones terapéuticas van a estar influidas por el diagnóstico histológico.

En los pacientes que presentan una tumoración en la radiografía de tórax o CT sin contraindicación manifiesta para una estrategia curativa por medio de cirugía o radioterapia tras la evaluación inicial, es necesario investigar el mediastino. Los criterios varían según los centros y pueden consistir en realizar una CT del tórax y mediastinoscopia (para tumores situados en el lado derecho) o una mediastinotomía lateral (en las lesiones del lado izquierdo) en todos los pacientes o bien proceder directamente a la toracotomía para establecer el estadio en el mediastino. En los pacientes que presentan enfermedad limitada al tórax pero no resecable y que por ello son aptos para quimioterapia neoadyuvante más cirugía o a radioterapia curativa aunada o no a quimioterapia, se realizan otras pruebas según esté indicado para evaluar síntomas específicos. En los pacientes que presentan cáncer no microcítico no susceptible de curación se realizan todos los procedimientos generales de valoración del estadio, más una fibrobroncoscopia, si está indicada para evaluar hemoptisis, obstrucción o neumonitis, así como una toracocentesis con citología del líquido (y drenaje con tubo torácico si procede) cuando existe derrame. Como norma, el dato radiográfico de una lesión aislada (como una glándula suprarrenal grande) necesita la confirmación de su naturaleza maligna por medio de punción-aspiración con aguja fina antes de rechazar un intento curativo.

ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER PULMONAR MICROCÍTICO

El estudio preterapéutico de extensión en los pacientes con cáncer pulmonar microcítico documentado comprende la valoración general inicial del cáncer de pulmón con CT torácica y abdominal (debido a la alta frecuencia de afección hepática y suprarrenal), así como una fibrobroncoscopia con lavados y muestras de biopsia para medir la extensión del tumor antes del tratamiento; la CT craneal, ya que 10% de los pacientes tienen metástasis; y la gammagrafía (ósea) si los síntomas u otros datos sugieren afección de estos órganos. Rara vez se realizan biopsias y aspiración de médula ósea, ante la pequeña incidencia de metástasis aisladas en este tejido. Las CT torácica y abdominal son muy útiles para evaluar al paciente y para el seguimiento de la respuesta tumoral al tratamiento, al igual que las CT de tórax para la planificación de los campos de radiación en el tórax.

Cuando aparecen signos o síntomas de compresión medular espinal o leptomeningitis en cualquier momento de la evolución de los pacientes con cáncer de pulmón de cualquier tipo histológico, se realizan una CT o una resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI) y un examen de la citología del líquido cefalorraquídeo para definir la necesidad de tratamiento local en el lugar de la compresión (generalmente con radioterapia) y de quimioterapia intratecal (por lo regular con metotrexato) si se detectan células malignas. Además, se realiza una CT o MRI craneal buscando metástasis cerebrales, que se acompañan con frecuencia de metástasis medulares o leptomeníngeas.

EXTIRPABILIDAD Y OPERABILIDAD

En los pacientes con cáncer pulmonar no microcítico son contraindicaciones mayores para la cirugía curativa o la administración de radioterapia sola las siguientes: metástasis extratorácicas; síndrome de la vena cava superior; parálisis de cuerda vocal y en la mayor parte de los casos, del nervio frénico; derrame pleural maligno; taponamiento cardiaco; tumor situado a menos de 2 cm de la carina (no curable por medio de cirugía, pero potencialmente curable con

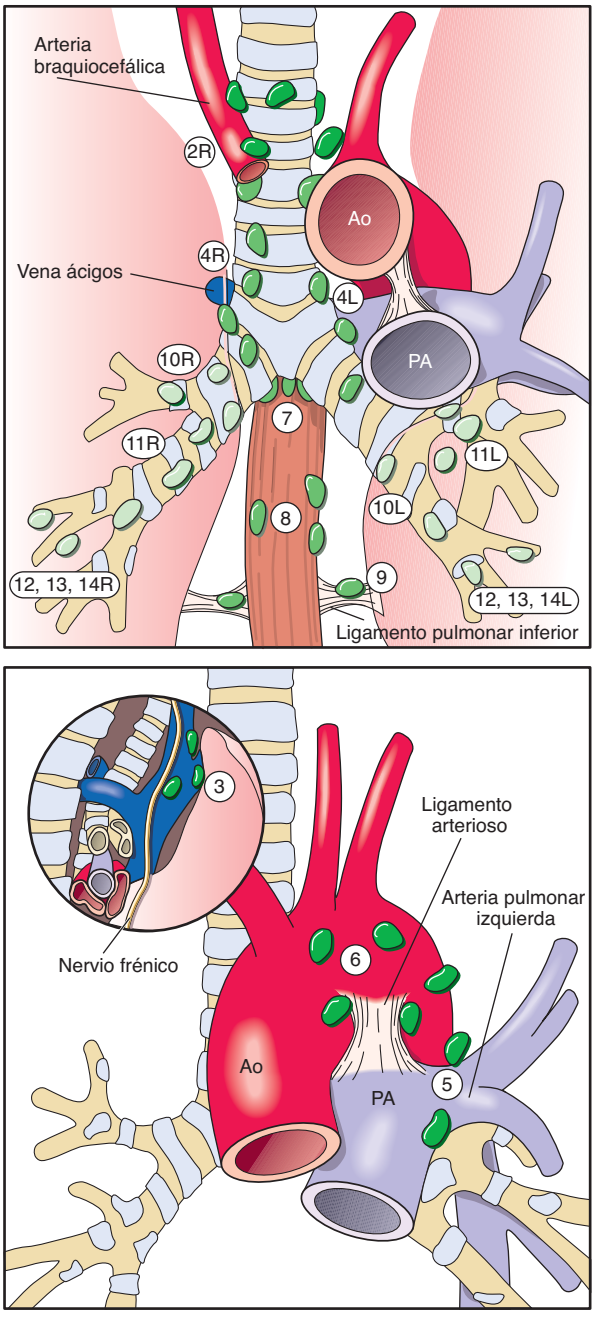

Ganglios mediastínicos superiores
- **1** Mediastínicos más altos
- **2** Paratraqueales superiores
- **3** Prevasculares y retrotraqueales
- **4** Paratraqueales inferiores (incluyendo ganglios ácigos)

N2 = dígito simple, ipsolaterales
N3 = dígito simple, contralaterales o supraclaviculares

Ganglios aórticos
- **5** Subaórticos (ventana A-P)
- **6** Paraaórticos (aorta ascendente o frénicos)

Ganglios mediastínicos inferiores
- **7** Subcarínicos
- **8** Paraesofágicos (por debajo de la carina)
- **9** Ligamento pulmonar

N1 Ganglios
- **10** Hiliares
- **11** Interlobulares
- **12** Lobulares
- **13** Segmentarios
- **14** Subsegmentarios

FIGURA 85-1. Agrupaciones de ganglios linfáticos regionales para la clasificación del cáncer pulmonar por estadios. Ao, aorta; PA, arteria pulmonar (*pulmonary artery*). (*Utilizada con autorización de CF Mountain, C Dresler. Chest 111:1718, 1997.*)

radioterapia); metástasis en el pulmón contralateral; tumor endobronquial bilateral (potencialmente curable por medio de radioterapia); metástasis en los ganglios linfáticos supraclaviculares; metástasis ganglionares en el mediastino contralateral (potencialmente curable con radioterapia); y afección del tronco principal de la arteria pulmonar. En términos generales, se considera que el derrame pleural tiene origen canceroso, independientemente de que los resultados del estudio citológico hayan sido positivos, en particular si el material es exudativo, sanguinolento y no tiene otro origen probable. Aunque lo habitual es que el cáncer pulmonar microcítico sea una enfermedad no extirpable, si todos los datos restantes sugieren que es posible la ablación (más frecuente en las lesiones periféricas) debe considerarse esta opción.

VALORACIÓN DEL ESTADIO FISIOLÓGICO

Los pacientes con cáncer de pulmón con frecuencia sufren problemas cardiopulmonares y de otro tipo en relación con una enfermedad pulmonar obstructiva, así como otras enfermedades. Para mejorar su situación preoperatoria es necesario abordar los problemas corregibles (p. ej., anemia, trastornos hidroelectrolíticos, infecciones y arritmias), que abandonen el tabaco e instaurar una fisioterapia respiratoria adecuada. Debido a que no siempre es posible pronosticar hasta antes del momento de la intervención quirúrgica si será necesaria una lobectomía o neumonectomía, una modalidad conservadora es limitar la cirugía de resección a los pacientes que podrían tolerar una neumonectomía. Además, una situación de imposibilidad para caminar o bien un infarto del miocardio en los tres meses anteriores son contraindicaciones de la cirugía torácica, debido a que 20% de los pacientes morirán de reinfarto, mientras que un infarto en los seis meses precedentes es una contraindicación relativa. Otras contraindicaciones relevantes son arritmias importantes no controladas, un FEV_1 (volumen espiratorio forzado en 1 s [*forced espiratory volume in 1 s*]) <1 L, retención de CO_2 (P_{CO_2} en reposo >45 mmHg), capacidad de difusión del monóxido de carbono en el pulmón (*carbon monoxide diffusing capacity of the lung*, DL_{CO}) <40% e hipertensión pulmonar grave. La recomendación de cirugía cuando el FEV_1 es de 1.1 a 2.0 L o <80% de lo previsto requiere una consideración cuidadosa, mientras que un FEV_1 >2.5 L o más de 80% de lo previsto, por lo general hace posible una neumonectomía. En pacientes que padecen función pulmonar limítrofe pero con tumor resecable, pueden incluirse en la evaluación fisiológica pruebas cardiopulmonares de ejercicio, que permitirán hacer una estimación del consumo máximo de oxígeno ($\dot{V}_{O_2}$ máx). Un $\dot{V}_{O_2}$ máx <15 ml/kg/min señala un alto riesgo de complicaciones posoperatorias.

Rx CÁNCER PULMONAR

El criterio terapéutico global de los pacientes con cáncer de pulmón se muestra en el **cuadro 85-4**. Incluso después de establecido el diagnóstico, se debe intentar que los pacientes abandonen el tabaco. Quienes lo hacen tienen un pronóstico mejor que los que continúan fumando.

TRATAMIENTO DE LOS CARCINOMAS OCULTOS Y EN ESTADIO 0. En la situación infrecuente en la que se detectan células malignas en un esputo o en una muestra de lavado bronquial, pero la radiografía de tórax tiene un aspecto normal (estadio tumoral TX), la lesión debe localizarse. En más de 90% de los casos se puede detectar por medio de una exploración meticulosa del árbol bronquial con fibrobroncoscopia bajo anestesia general y la obtención seriada de cepillados y muestras de biopsia. A menudo se encuentra en estos pacientes carcinoma *in situ* o lesiones multicéntricas. Las recomendaciones actuales son realizar la resección quirúrgica más conservadora, permitiendo la extirpación del cáncer y la conservación del parénquima pulmonar, incluso cuando los bordes bronquiales son positivos para carcinoma *in situ*. La supervivencia global a los cinco años de estos cánceres ocultos es cercana a 60%. Está indicado seguir de cerca a estos pacientes, porque la incidencia de aparición ulterior de cánceres pulmonares primarios es alta (alrededor de 5% por paciente y año). Un método novedoso para el tratamiento de los carcinomas *in situ* o multicéntricos utiliza la hematoporfirina administrada por vía sistémica (que permite localizar los tumores y los sensibiliza a la luz) seguida de fototerapia broncoscópica.

NÓDULO PULMONAR SOLITARIO Y OPACIDAD "EN VIDRIO ESMERILADO". En ocasiones, cuando se practica una radiografía o una CT con otra finalidad, se identifica como hallazgo casual un nódulo pulmonar solitario que no genera síntomas ([*solitary pulmonary nodule*, SPN], definido por una densidad radiográfica rodeada totalmente de pulmón normal y aireado, con bordes circunscritos, de cualquier forma y cuyo diámetro máximo es de 1 a 6 cm). Es necesario decidir si se extirpa o se vigila al nódulo. También los nódulos de esta dimensión identificados en el tamizaje con CT en busca de cáncer pulmonar deben tener el diámetro necesario para obtener un fragmento de biopsia. En promedio, 35% de las lesiones de ese tipo son cancerosas, muchas de ellas cáncer pulmonar primario, en tanto que menos de 1% son malignas en no fumadores menores de 35 años de edad. Se practicará un interrogatorio exhaustivo que incluya el antecedente de tabaquismo, exploración física, estudios rutinarios de laboratorio, CT de tórax, broncoscopia con fibra óptica y se recopilarán las antiguas radiografías o CT de tórax si se dispone de ellas.

CUADRO 85-4 RESUMEN DE TRATAMIENTOS DE ENFERMOS DE CÁNCER PULMONAR

Cáncer pulmonar diferente del microcítico

Estadios IA, IB, IIA, IIB y algunos casos de IIIA:
- Extirpación quirúrgica de neoplasias en estadios IA, IB, IIA y IIB
- Ablación quirúrgica con disección completa de ganglios mediastínicos y posibilidad de recurrir a tratamiento neocomplementario en enfermedad en estadios IIIA en que hay "mínimo ataque N2" (que se identifica en la toracotomía o en la mediastinoscopia)
- Pensar en radioterapia posoperatoria si se identifica enfermedad de N2
- Estadio IB: comentar los riesgos/beneficios de terapia complementaria; no se utiliza sistemáticamente
- Estadio II: terapia complementaria

Radioterapia posible curativa en pacientes "no quirúrgicos"

Estadio IIIA con tipos escogidos de tumores en estadio T3
- Neoplasias que invadieron la pared torácica (T3): ablación en bloque del tumor con la pared torácica afectada y posibilidad de usar radioterapia en el posoperatorio
- Tumores del surco superior (Pancoast) (T3): radioterapia preoperatoria (30-45 Gy) y quimioterapia seguida de ablación en bloque del pulmón y la pared torácica afectada y uso de radioterapia en el posoperatorio
- Ataque de la zona proximal de vías respiratorias (<2 cm desde la carina) sin ataque ganglionar mediastínico: ablación "en manguito", si es posible con conservación de la porción distal y normal del pulmón o neumonectomía

Estadios IIIA "enfermedad N2 clínicamente manifiesta, voluminosa y avanzada" (que se identifica en el preoperatorio) y enfermedad en estadio IIIB, que se pueden incluir desde una zona de radioterapia tolerable:
- Combinación simultánea de RT + CRx que puede ser curativa si son razonables el estado funcional y la situación clínica general; de no ser así, CRx seriada seguida de RT o RT sola

Enfermedad en estadio IIIB con invasión de la carina (T4), pero sin ataque N2
- Pensar en la neumonectomía con ablación en manguito de la tráquea y reanastomosis directa al bronquio principal contralateral

Enfermedad en estadio IV y casos más avanzados de enfermedad IIIB:
- RT a sitios sintomáticos
- CRx en enfermos ambulatorios; pensar en la combinación de CRx bevacizumab en pacientes escogidos
- Drenaje por sonda torácica si hay derrames pleurales grandes de origen canceroso
- Pensar en la ablación del tumor primario y sus metástasis, si estas últimas son solitarias en encéfalo o suprarrenales

Cáncer pulmonar microcítico

Estadio limitado (estado funcional satisfactorio); combinación de CRx + RT de tórax, simultáneamente

Estadio extenso (estado funcional satisfactorio): CRx por combinación

Personas con respuesta completa del tumor (todos los estadios); pensar en RT craneal profiláctica

Pacientes en mal estado funcional (todos los estadios):
- CRx por combinación con dosis modificadas
- RT paliativa

Todos los pacientes

RT en caso de metástasis cerebrales, compresión de médula espinal, lesiones osteolíticas en extremidades pélvicas y columna, lesiones locales sintomáticas (parálisis de nervios, obstrucción de vías respiratorias, hemoptisis, obstrucción de grandes venas intratorácicas, en caso de un cáncer que no sea microcítico pulmonar y en el cáncer microcítico que no mejora con CRx)

Diagnóstico y tratamiento apropiado de otros problemas médicos y medidas de apoyo durante la CRx

Estímulos para abandonar el tabaquismo

Incorporación a investigaciones clínicas si el paciente cumple los requisitos para ello

Nota: CRx, quimioterapia (*chemotherapy*); RT, radioterapia.

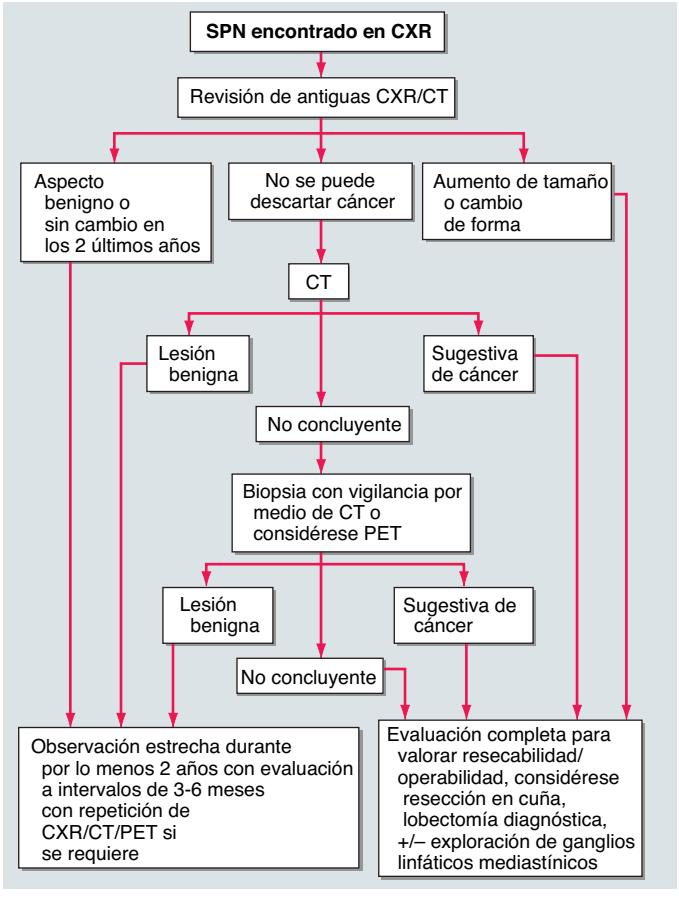

FIGURA 85-2. Algoritmo para la evaluación de un nódulo pulmonar solitario (SPN). CXR, radiografía torácica (*chest x-ray*); CT, tomografía computadorizada; PET, tomografía de emisión de positrones.

Los estudios de tomografía con emisión de positrones (PET) son útiles para detectar cánceres que tienen más de 7 a 8 mm de diámetro. Si no se identifica inmediatamente la neoplasia, los siguientes factores de riesgo orientan a la extirpación para corroborar un diagnóstico histológico: antecedente de tabaquismo, tener 35 años o más, una lesión relativamente grande, ausencia de calcificación, síntomas torácicos, atelectasia, neumonitis o adenopatía acompañante; crecimiento de la lesión por el cotejo con antiguas radiografías/CT; identificación de una tumoración en PET. En la actualidad, solamente dos criterios radiográficos permiten anticipar en forma fidedigna el carácter benigno de SPN: el hecho de que la tumoración no haya crecido en un lapso mayor de dos años y algunos signos característicos de calcificación. La sola calcificación no descarta la posibilidad de cáncer. Sin embargo, los signos que sugieren fuertemente la presencia de una lesión benigna son un nido central denso, múltiples focos puntiformes y calcificaciones en "diana" (granuloma) y "vasija para rosetas de maíz" (hamartoma). En la **figura 85-2** se incluye un algoritmo para valorar el nódulo pulmonar solitario.

Si no se cuenta con radiografías antiguas o la PET no arroja resultados positivos y no se identifican los rasgos característicos de calcificación, es razonable seguir la estrategia siguiente. Se vigilará a todo paciente no fumador menor de 35 años por medio de CT seriadas, cada tres meses durante un año y después cada año. Si se identifica un crecimiento notable se necesitará el diagnóstico histológico. En el caso de sujetos mayores de 35 años y en todo aquel con el antecedente de tabaquismo habrá que corroborar el diagnóstico histológico, independientemente de que la lesión se identifique o no en PET (PET-positiva o negativa), porque algunos cánceres de crecimiento lento como BAC pueden ser PET-negativos. La muestra para diagnóstico histológico puede obtenerse en el momento de la resección del nódulo o cuando se trate de un paciente de alto riesgo quirúrgico, a través de cirugía torácica asistida por video (*video-assisted thoracic surgery*, VATS) o de biopsia transtorácica con aguja fina. En algunos centros se realiza antes de la cirugía la aspiración con aguja fina en todas estas lesiones; sin embargo, suele ser necesaria la extirpación de todas las lesiones positivas y confirmar por histología (en una muestra obtenida por resección) la mayor parte de los casos de datos citológicos negativos. Aunque se ha hecho mucho para evitar una cirugía a los pacientes, la alta probabilidad de encontrar un tumor maligno (en particular en los fumadores de más de 35 años de edad) y las excelentes posibilidades de curación quirúrgica cuando el tumor es pequeño, sugieren la idoneidad de un tratamiento radical de estas lesiones.

Desde que se cuenta con las CT como método de identificación inicial (tamizaje) se han observado a menudo opacidades pequeñas en "vidrio esmerilado" ("*ground-glass*" *opacities*, "GGO"), particularmente por el hecho de que la mayor sensibilidad de esta técnica permite identificar lesiones más pequeñas. Muchas de estas GGO, después de una biopsia, resultaron BAC. Algunas de las GGO son semiopacas y se les conoce como GGO "parciales" y a menudo tienen crecimiento más lento, una histología de hiperplasia adenomatosa atípica, que es una lesión de importancia pronóstica indefinida. A diferencia de ello, GGO "sólidas" crecen con mayor rapidez y generalmente son adenocarcinomas típicos.

CÁNCER PULMONAR NO MICROCÍTICO. NSCLC en estadios I y II

Cirugía. En personas con NSCLC en estadios IA, IB, IIA y IIB (cuadro 85-2) que toleran una cirugía, el tratamiento indicado es la extirpación pulmonar. Si es posible la extirpación completa, el índice de supervivencia a cinco años en el caso de enfermedad N0 es de 60 a 80%, dependiendo del tamaño del tumor. La supervivencia quinquenal disminuye aproximadamente a 50% cuando se identifica N1 (ataque de ganglios del hilio).

La magnitud de la extirpación depende del criterio quirúrgico, con base en los hallazgos durante la exploración. Datos de investigaciones clínicas han indicado que la lobectomía es mejor que la extirpación cuneiforme para disminuir la frecuencia de recidiva local. La neumonectomía se reserva para personas con tumores que abarcan

múltiples lóbulos o están en una zona muy central y se realizará únicamente en individuos con reserva pulmonar excelente. Además, los pacientes a quienes se practica neumonectomía del lado derecho después de quimioterapia y radioterapia inductoras (véase más adelante en este capítulo) tienen una elevada mortalidad y hay que seleccionarlos con cuidado antes de la cirugía. Se reserva la ablación cuneiforme y la segmentectomía (potencialmente por VATS) para aquellas personas con deficiente reserva pulmonar y pequeñas lesiones periféricas.

Radioterapia con intento curativo. En los pacientes en estadio I o II que rechazan la cirugía o que no son candidatos para extirpación pulmonar, habrá que pensar en la radioterapia en un intento curativo. La decisión de aplicar dosis altas de ella se basa en la magnitud de la enfermedad y el volumen del tórax que necesita ser radiado. Los pacientes con metástasis a distancia, derrame pleural de origen canceroso o afección del corazón, no son candidatos para la radioterapia curativa. La supervivencia a largo plazo de individuos en todos los estadios del cáncer pulmonar sometidos a radiación con un intento curativo es de 20%, en promedio. La radioterapia, además de la posibilidad de curar, puede mejorar la calidad y la duración de la vida al controlar el tumor primario y evitar síntomas que surgen con la recidiva local en el pulmón.

El tratamiento con intentos curativos generalmente incluye dosis mesoplanares de 60 a 64 Gy, en tanto que la radiación paliativa del tórax (véase más adelante en este capítulo) comprende la aplicación de 30 a 45 Gy. El principal factor preocupante en cuanto a limitación de dosis es el volumen de parénquima pulmonar y otros órganos en el tórax, incluidos en el plan terapéutico, como serían médula espinal, corazón y esófago. En personas con neumopatía primaria grave habrá que hacer concesiones en el plan terapéutico, por los efectos nocivos de la radiación en la función pulmonar.

El principal efecto adverso de la radioterapia curativa en el tórax es la esofagitis. Otros efectos adversos incluyen fatiga, mielitis posradiación (rara) y neumonitis del mismo origen que a veces evolucionan hasta llegar a la fibrosis pulmonar. El riesgo de neumonitis por radiación es proporcional a la dosis aplicada y el volumen pulmonar dentro del campo. El síndrome clínico florido (disnea, fiebre e infiltrados en radiografías, que corresponden al punto de aplicación) se observa en 5% de los casos y es tratado con glucocorticoides. La esofagitis aguda aparece durante la radioterapia, pero por lo regular cede por sí sola, a diferencia en la lesión de médula espinal que puede ser permanente y se le evitará en un plan terapéutico cuidadoso. La braquiterapia (radioterapia local, con colocación de "semillas" radiactivas en un catéter en el lecho tumoral) es una forma de aplicar una gran dosis local y al mismo tiempo dejar indemne el tejido normal vecino.

CUADRO 85-5 ESTUDIOS ALEATORIZADOS DE QUIMIOTERAPIA COMPLEMENTARIA EN NSCLC

Estudio	Tratamiento	Número de pacientes	Supervivencia quinquenal (%)	Mediana de supervivencia	Razón de riesgo (intervalo de confianza de 95%)	Valor de *p*
ECOG 3 590 (II-IIIA)	Cirugía → RT en comparación con cirugía + RT posoperatoria simultánea + cis/etopósido	242 246	39 33	39 meses en comparación con 38 meses	0.93 (0.74-1.18)	0.56
ALPI (I-IIIA)	Cirugía sola en comparación con cirugía + mitomicina/ vindesina/ cisplatino en posoperatorio	603 606	51 43	NR	0.96 (0.8-1.1)	0.59
Big Lung Trial (I-IIIB)	Cirugía sola en comparación con cirugía + quimioterapia en posoperatorio[a]	189 192		33 meses 34 meses	1.02 (0.77-1.35)	0.90
IALT IB-IIIA	Cirugía sola en comparación con cirugía + cis + VP16/vinca en posoperatorio	405 361	40 44.5	NR	0.86 (0.76-0.98)	<0.03
UFT IA-IB	Cirugía sola en comparación con cirugía + UFT en posoperatorio	488 469	85 88	—	0.71 (0.52-0.98)	0.04
CALGB IB (ASCO 06)	Cirugía sola en comparación con cirugía + carbo/paclitaxel en posoperatorio	172 172	57 59	78 meses 95 meses	0.80 (0.60-1.07)	0.10
NCI-C IB-II	Cirugía sola en comparación con cirugía + cis/vinorelbina en posoperatorio	241 241	54 69	73 meses 94 meses	0.69 (0.52-0.91)	0.04
ANITA IB, II, IIIA	Cirugía sola en comparación con cirugía + cis/vinorelbina en posoperatorio	433 407	43 51%	44 meses 66 meses	0.79 (50-88.5)	0.017

[a] Quimioterapéuticos permitidos: mitomicina, cisplatino, ifosfamida; mitomicina, vinblastina, cisplatino; cisplatino, vindesina; cisplatino, vinorelbina.
Nota: NSCLC, cáncer pulmonar diferente del microcítico; RT, radioterapia; NR, no reportado; UFT, tegafur y uracilo.

NSCLC en estadio IA. Los sujetos con NSCLC en estadio IA extirpado, no son sometidos a otros tratamientos, pero están expuestos a un elevado riesgo de recidiva (2 a 3% cada año, aproximadamente) o de que en ellos aparezca un segundo cáncer primario en pulmones. Por esto, es razonable vigilarlos por medio de CT en los primeros cinco años e incorporarlos en estudios de detección temprana y quimioprevención.

Quimioterapia complementaria en NSCLC estadios IB y II. Los datos de un metanálisis de más de 4 300 enfermos indicó una tendencia a la mejoría en la supervivencia aproximadamente de 5% a los cinco años, con terapia complementaria a base de cisplatino (p = 0.08). Más adelante, tres estudios aleatorizados demostraron que no había una prolongación significativa en la supervivencia a pesar de añadir esquemas más "modernos" de quimioterapia complementaria en el posoperatorio. Sin embargo, desde entonces, como mínimo tres investigaciones aleatorizadas y dos metaanálisis adicionales, señalaron una mayor supervivencia en respuesta a la terapia posoperatoria de tipo complementario **(cuadro 85-5)**. Como consecuencia, en la actualidad se recomienda sistemáticamente la terapia complementaria en individuos con NSCLC con un estado funcional satisfactorio y enfermedad en estadio IIA o IIB, aunque los beneficios sean pequeños.

No se ha definido la utilidad de la quimioterapia complementaria en la enfermedad en estadio IB. El análisis de subgrupos en todos los estudios aleatorizados no señaló beneficio en personas en estadio IB. Además, una investigación clínica se centró exclusivamente en la enfermedad IB y utilizó carboplatino y paclitaxel (uno de los regímenes más usados contra la enfermedad avanzada) y detectó una relación de riesgo de 0.80 (disminución de 20% en la cifra de muerte con quimioterapia complementaria) que no fue significativa estadísticamente. Por esa causa, no se utiliza de manera sistemática la terapia complementaria en los sujetos con NSCLC en estadio IB.

Radioterapia complementaria en NSCLC en estadios I y II. Después de la extirpación completa, la radioterapia coadyuvante en el posoperatorio no mejora la supervivencia y pudiera ser nociva en el caso de las enfermedades en estadios N0 y N1.

Tumores del surco superior o de Pancoast. Los carcinomas diferentes del microcítico en el surco pulmonar superior que generan el llamado *síndrome de Pancoast*, al parecer tienen un comportamiento diferente de los cánceres en otros sitios del pulmón y generalmente son tratados por la combinación de radioterapia y cirugía. En los individuos con estos carcinomas se realizan todos los métodos de estadificación preoperatoria usuales, que incluyen la mediastinoscopia CT y PET, para evaluar el tamaño de la neoplasia, así como una exploración neurológica (y a veces estudios de conducción nerviosa) para corroborar el ataque o la compresión de nervios en la región. Si no se obtienen datos positivos en la mediastinoscopia se puede recurrir a estrategias curativas para tratar el síndrome de Pancoast, a pesar de su naturaleza invasora aparentemente local. Los mejores resultados publicados utilizaron radiación concurrente en el preoperatorio (30 Gy en 10 tratamientos) y cisplatino y etopósido, seguidos por extirpación en bloque del tumor y zonas afectadas de la pared torácica, tres a seis semanas más tarde; en 65% de las piezas de toracotomía, la evaluación histopatológica mostró una respuesta completa o mínima enfermedad microscópica residual. La cifra de supervivencia a dos años fue de 55% en todos los individuos que cumplían con los requisitos exigidos y 70% para pacientes en quienes se había hecho extirpación completa.

NSCLC con enfermedad en estadio T3, N0 (estadio IIB). El subgrupo de personas con enfermedad de N0 T3 (cuya sintomatología inicial no es el tumor de Pancoast) fue considerado inicialmente como enfermedad en estadio III. Sin embargo, muestra una evolución natural diferente y la estrategia terapéutica también lo es, en

comparación con la enfermedad en estadio III N2 y en la actualidad se le considera como enfermedad en estadio IIB. En todo individuo en que hay invasión periférica de la pared del tórax se extirparán las costillas afectadas y el pulmón subyacente. Hecho lo anterior se repararán los defectos en la pared torácica con músculos de la misma o malla de Marlex y metilmetacrilato. Se han detectado cifras de supervivencia a cinco años incluso de 35 a 50% y generalmente se recomienda la quimioterapia complementaria.

NSCLC en estadio III. El tratamiento de NSCLC localmente avanzado es uno de los aspectos más controvertidos en el tratamiento del cáncer de pulmón. Las opciones incluyen terapia local (cirugía o radioterapia) en combinación con quimioterapia generalizada para controlar las micrometástasis. Los resultados de los estudios clínicos en que participaron pacientes con enfermedad localmente avanzada han sido confundidos por diferentes factores, como son técnicas diagnósticas cambiantes, distintos sistemas de estadificación y poblaciones heterogéneas de individuos con tumores que variaron desde etapas IIIA no voluminosos (ganglios N1 clínicos con ganglios N2 identificados sólo en el momento de la cirugía, a pesar de una mediastinoscopia negativa), hasta ganglios N2 voluminosos (adenopatías visibles en radiografías de tórax o múltiples niveles de afección ganglionar) o hasta estadios IIIB claramente inoperables. Por esto, es esencial para tratar a los pacientes un concepto de equipo o grupo en que participen especialistas en medicina pulmonar, cirugía torácica, así como oncología médica y radioterapia.

NSCLC en estadio IIIA. ***IIIA no voluminoso.*** La cirugía en caso de enfermedad en estadio N2 es controvertida en el tratamiento del cáncer de pulmón. Los pacientes en este estadio pueden dividirse en aquellos con enfermedad "mínima" (ataque solamente de un ganglio, con focos microscópicos que en general se identifican en la toracotomía o la mediastinoscopia) y el tipo más común de enfermedad voluminosa "avanzada", obvia clínicamente en las CT, que se descubre en la fase preoperatoria. Los sujetos que en el momento de la extirpación tienen hallazgo incidental de enfermedad N2 deben recibir quimioterapia complementaria.

Estadio IIIA voluminoso. Ningún dato sugiere que los individuos con ganglios mediastínicos (N2) ipsolaterales "voluminosos" en diferentes localizaciones han tenido una mayor supervivencia con la cirugía y la quimioterapia preoperatoria o posoperatoria, en comparación con la combinación de quimioterapia y radioterapia. Este problema fue abordado en la investigación 0139 intergrupal aleatorizada en múltiples centros, en que participaron sujetos con enfermedad en estadio N2 que recibieron 45 Gy de radioterapia de inducción y además dos ciclos de cisplatino y etopósido para disminuir el volumen tumoral. Hecho lo anterior, los pacientes fueron asignados en forma aleatoria para ser sometidos a extirpación quirúrgica de cualquier tumor residual o radioterapia de refuerzo además de dos ciclos de quimioterapia. A los cinco años se observó mejoría significativa en la supervivencia sin progresión de la enfermedad en los pacientes asignados en forma aleatoria para ser sometidos a extirpación quirúrgica (22 contra 11%; $p = 0.017$), pero la diferencia en la supervivencia global a cinco años, a pesar de favorecer a la cirugía (22 contra 11%; $p = 0.10$) no fue significativa. Lo anterior es importante porque la mortalidad propia del tratamiento fue mayor en el componente de la cirugía (8 contra 2%) y la mayor parte de los fallecimientos ocurrieron en individuos a quienes se había practicado neumonectomía. La evolución fue particularmente insatisfactoria en individuos que mostraron enfermedad N2 persistente después de la quimioterapia neocomplementaria, y esto hizo que algunos oncólogos concluyeran que se podría realizar cirugía contra enfermedad en estadio IIIA voluminosa solamente en individuos que se hubieran "limpiado" de sus ganglios mediastínicos después de quimioterapia neocomplementaria. La utilidad principal de esta última terapia es controlar la enfermedad micrometastásica y si el cuadro macroscópicamente manifiesto no es sensible a quimioterapéuticos, es poco probable que se controle la enfermedad microscópica. Por esto, quizá sea infructuosa la extirpación quirúrgica del tumor primario después de la quimioterapia. De modo similar, la quimioterapia neocomplementaria no se debe utilizar para volver operable una enfermedad inoperable. Una excepción a la norma anterior es la enfermedad T4, N0 o T4, N1 (véase estadio IIIB, más adelante en este capítulo) en la cual la quimioterapia preoperatoria quizá logre suficiente disminución del volumen tumoral para permitir la extirpación de una enfermedad que no sería extirpable en otras circunstancias. La quimioterapia puede permitir la extirpación de la pared torácica para combatir la extensión directa del tumor; la neumonectomía con manguito traqueal y la lobectomía con manguito en el caso de lesiones de la carina.

NSCLC voluminosa en estadios IIIA y IIIB seca (IIIB sin derrame pleural). La presencia de ganglios positivos en el estadio N2 debe confirmarse en estudios histológicos porque los ganglios agrandados detectados por CT no tienen células cancerosas en casi 30% de los pacientes, aproximadamente. La combinación de quimioterapia y radioterapia es el tratamiento indicado en personas con enfermedad en estadios IIIA y IIIB voluminosos sin derrame pleural (que se conoce como IIIB "seco"). Los estudios aleatorizados señalan una mejoría en la mediana y en la supervivencia a largo plazo con la quimioterapia, seguida de radioterapia, en comparación con la sola radioterapia. Los datos de nuevos estudios aleatorizados han indicado que la administración de quimioterapéuticos y la radioterapia concomitantes mejoraron la supervivencia en comparación con la quimioterapia y la radioterapia seriadas, aunque surgieron más reacciones adversas como fatiga, esofagitis y neutropenia. A menudo, también se administran de dos a tres ciclos adicionales de quimioterapéuticos. Sin embargo, no se sabe si deban practicarse estos ciclos adicionales antes o después de la quimiorradiación, cuáles son los fármacos óptimos o si habría que disminuir las dosis durante la radiación, pero aplicarlas con mayor frecuencia. (Las dosis menores de fármacos pueden "sensibilizar" el tumor a la radiación, pero en sí mismas quizá no eliminen otras lesiones microscópicas.)

CÁNCER PULMONAR NO MICROCÍTICO DISEMINADO. Tratamiento sintomático de la enfermedad metastásica. En personas que acuden al médico cuando su enfermedad NSCLC tiene metástasis o evolucionan a ella, el pronóstico es insatisfactorio, al igual que en el caso de quienes tienen derrame pleural. Sin tratamiento, la mediana de supervivencia de los dos grupos de pacientes es de cuatro a seis meses, en promedio. El tratamiento por lo regular es el mismo. Los elementos básicos de la terapia son las medidas médicas habituales, el empleo juicioso de analgésicos, así como el uso apropiado de radioterapia y quimioterapia sobre bases ambulatorias.

Radioterapia paliativa. Las personas cuyo tumor primario causa síntomas graves y urgentes como obstrucción bronquial con neumonitis, hemoptisis, obstrucción de vías respiratorias superiores o de vena cava superior, compresión encefálica o de médula espinal o metástasis dolorosas en los huesos, deben ser sometidos a radioterapia del tumor primario, para aliviar sus síntomas. Generalmente la radioterapia se aplica en un ciclo de 30 a 40 Gy durante dos a cuatro semanas, con fines paliativos. Con ella se logra alivio de los síntomas intratorácicos: hemoptisis, 84%; síndrome de vena cava superior, 80%; disnea, 60%; tos, 60%; atelectasia, 23%, y parálisis de cuerdas vocales, 6%. También pueden ser paliadas con radioterapia patologías como el taponamiento cardiaco, que se trata con pericardiocentesis y radioterapia del corazón; metástasis dolorosas en huesos (con alivio en 66% de los casos), compresión del encéfalo o la médula espinal y ataque del plexo braquial.

Las metástasis en cerebro suelen ser sitios aislados de recidiva en individuos con adenocarcinoma del pulmón, controlado por lo demás por medio de cirugía o radioterapia. Generalmente son tratadas con radioterapia y en casos muy selectos por ablación quirúrgica. Con frecuencia, además de la radioterapia que se usa contra las metástasis cerebrales y la compresión medular, también se utilizan 25 a 100 mg de dexametasona/día en cuatro fracciones, fármaco cuyas dosis se disminuyen rápidamente hasta las mínimas necesarias para aliviar los síntomas. Ante la elevada frecuencia de metástasis al cerebro, se ha pensado emplear la radiación craneal con finalidad profiláctica ([*prophylactic cranial irradiation*, PCI], aplicada a todo el encéfalo antes de que se manifieste el ataque metastásico). Sin embargo, la PCI no tiene utilidad probada. Someter a métodos de tamizado a individuos asintomáticos y para ello usar CT de la cabeza para identificar estas lesiones antes de que se manifiesten clínicamente las metástasis, no ha tenido beneficio.

Los *derrames pleurales* son frecuentes y generalmente se tratan por toracentesis. Si reaparecen y causan síntomas, se puede recurrir al catéter pleurex o drenaje con sonda torácica seguida de pleurodesis con un fármaco esclerosante como talco, bleomicina o tetraciclina intrapleural. Estas sustancias esclerosantes pueden administrarse a través de la sonda torácica o, en el caso del talco, con insuflación toracoscópica. En el primer caso se hace drenaje completo de la cavidad torácica. Se instila xilocaína al 1% (15 ml) seguido de 50 ml de solución salina normal. Hecho lo anterior se disuelve la sustancia esclerosante en 100 ml de solución salina normal y este líquido se inyecta a través de la sonda torácica. El operador pinza el tubo durante 4 h si es tolerado y se gira al paciente en lados diferentes para la distribución uniforme de la sustancia esclerosante. La sonda torácica se extrae 24 a 48 h más tarde, después de que el volumen de líquido de drenaje ha disminuido a cantidades mínimas (generalmente menos de 100 ml/24 h). Se han utilizado ampliamente las sustancias esclerosantes, pero un catéter o sonda pleurex a permanencia equivale al drenaje con una sonda de tórax y es mejor tolerado por los pacientes. En estos casos, el catéter pleurex se hace pasar por un túnel subcutáneo y puede permanecer en su sitio durante semanas. El enfermo drena periódicamente el catéter en una bolsa diseñada especialmente para ello.

Las *lesiones endobronquiales sintomáticas* que reaparecen después de la cirugía o radioterapia o surgen en individuos con función pulmonar gravemente deteriorada, son difíciles de tratar por medios habituales. Se puede obtener paliación en 80 a 90% de estos enfermos, incluso si el tumor reapareció después de radioterapia con la aplicación de láser de neodimio-YAG (itrio [*yttrium*]-aluminio-granate), por medio de broncoscopio fibróptico flexible (generalmente bajo anestesia general). La radioterapia local aplicada por braquiterapia, terapia fotodinámica con uso de una sustancia fotosensibilizante y endoprótesis endobronquial, son otras medidas por las cuales se puede aliviar la obstrucción de las vías respiratorias causadas por tumor recidivante.

Quimioterapia. Con la quimioterapia se logra paliar los síntomas, mejorar la calidad de la vida y también una mayor supervivencia en pacientes recién diagnosticados con NSCLC en estadio IV, particularmente en aquellos con buen estado funcional. La mediana de supervivencia en sujetos no tratados es apenas de cuatro a seis meses y la supervivencia anual es de 5 a 10%, pero con la quimioterapia por combinación, la mediana de supervivencia es de ocho a 10 meses, la supervivencia anual es de 30 a 35% y la bienal, de 10 a 15%. La quimioterapia por combinación origina una respuesta

tumoral objetiva en 20 a 30% de los pacientes, aunque esta respuesta es completa en menos de 5% de ellos. Además, en análisis económicos se ha observado que la quimioterapia es un método paliativo cuya eficacia es proporcional al costo en el caso de NSCLC en estadio IV. Sin embargo, el empleo de la quimioterapia contra NSCLC obliga a contar con experiencia y cuidadoso criterio clínico para equilibrar posibles beneficios, con los efectos tóxicos en estos enfermos.

En forma típica, la *quimioterapia en el sujeto que no había sido tratado y cuyo estado funcional es satisfactorio* consiste en dos fármacos ("dobletes"). Por costumbre, uno de los dos había sido el cisplatino o el carboplatino y el otro, un taxano (paclitaxel o docetaxel), la gemcitabina o un alcaloide de la vinca como la vinorelbina. No se han observado diferencias importantes en los resultados, entre los "dobletes" de quimioterapia habitual aunque difieren en términos de fechas, efectos adversos y costos. La quimioterapia con citotóxicos como estrategia de primera línea se aplica en forma típica en cuatro a seis ciclos; no se ha señalado beneficio para continuarla más allá de esa fecha. Después de cuatro a seis ciclos generalmente se interrumpe la quimioterapia y se vigila al paciente en cuanto a la progresión de su tumor y en este punto se puede iniciar la quimioterapia de segunda línea si sigue siendo satisfactorio el estado funcional. La náusea con los esquemas típicos de primera línea suele ser leve, en particular si se usan como antieméticos antagonistas serotonínicos (5-HT3). La caída del cabello depende del régimen escogido y habrá que comentar esta posibilidad con la persona. Todos los regímenes originan mielosupresión, pero es poca la frecuencia de fiebre de tipo neutropénico, hemorragia o anemia que requiera transfusiones. Rara vez se necesita utilizar el factor de crecimiento como elemento de apoyo. Los ancianos sin otras enfermedades coexistentes y graves se benefician y toleran la quimioterapia en forma muy similar a como lo hacen los más jóvenes. Sin embargo, aquellos con un estado funcional deteriorado al parecer obtienen menor beneficio.

El docetaxel y el pemetrexed son fármacos de segunda línea para sujetos con enfermedad progresiva a pesar de la quimioterapia de primera línea y que aún tienen un estado funcional satisfactorio. El docetaxel mejora la supervivencia sin progresión de la enfermedad y la supervivencia global en comparación con las mejores medidas de apoyo y el pemetrexed tiene la misma eficacia aproximadamente que el docetaxel, pero con menores efectos adversos.

Terapia orientada a VEGF. El bevacizumab, anticuerpo monoclonal contra VEGF, mejora la respuesta, la supervivencia sin progresión de enfermedad y la supervivencia global de personas con enfermedad avanzada, cuando se combina con quimioterapéuticos (paclitaxel/carboplatino). La mediana, de la supervivencia anual y bienal, con la combinación de quimioterapia y bevacizumab fue de 12.3 meses, 51 y 23%, en comparación, respectivamente, contra 10.3 meses, 44 y 15% con los quimioterapéuticos solos (riesgo relativo 0.79, p = 0.003). La supervivencia anual mayor de 50% y la bienal mayor de 20% constituyen una mejoría significativa en el pronóstico a largo plazo. La dosis de bevacizumab administrado en este estudio fue de 15 mg/kg por vía IV cada tres semanas. Algunas reacciones adversas fueron hemorragia, hipertensión y proteinuria y los efectos adversos hemorrágicos hicieron que este fármaco fuera riesgoso. Los individuos con cáncer escamoso no deben recibir bevacizumab, por su tendencia a generar efectos hemorrágicos graves como reacción adversa. Las personas con metástasis en encéfalo, hemoptisis y enfermedades hemorrágicas o que necesitan anticoagulantes, no son candidatos para recibir el fármaco. A pesar de estas restricciones y de la selección cuidadosa de pacientes, hubo hemorragia significativa en 4%, aproximadamente, de los enfermos.

Terapia específica contra EGFR. El erlotinib es un inhibidor oral de la cinasa de EGFR que se utiliza como fármaco de segunda y tercera línea contra NSCLC. Se han observado respuestas clínicas en una gran parte del pequeño subgrupo de individuos con tumores que poseen mutaciones en EGFR. En algunos pacientes con neoplasias que tienen amplificación del gen *EGFR* o sobrexpresión del receptor, el tratamiento a base de inhibidores de la tirosincinasa de EGFR ha prolongado la supervivencia. Los efectos adversos del erlotinib difieren de los de los quimioterapéuticos que son alopecia, náusea y neutropenia, pero incluyen una erupción acneiforme y diarrea. En personas cuyos tumores reaccionan al tratamiento a base de TKI de EGFR se ha detectado un notable beneficio clínico.

CÁNCER PULMONAR MICROCÍTICO. Este tipo de cáncer es sensible a quimioterapéuticos. Los sujetos con un estadio limitado de la enfermedad muestran buena respuesta (60 a 80%) y de 10 a 30%, una respuesta completa. La respuesta en personas con enfermedad extensa es menor (50%) y casi siempre son parciales. La regresión tumoral casi siempre ocurre con rapidez, generalmente en los primeros dos ciclos de tratamiento y con ello se logra una paliación rápida de los síntomas provenientes del tumor.

Los quimioterapéuticos prolongan significativamente la supervivencia. Sin tratamiento, los pacientes con SCLC en estadio limitado tienen una mediana de supervivencia de 12 semanas, en tanto que con la quimioterapia es de 18 meses y la de largo plazo (más de tres años) llega de 30 a 40%. La mediana de supervivencia en individuos en estadio extenso es de nueve meses y menos de 5% de ellos viven dos años. Por esta razón, si bien hay una respuesta o mejoría inicial, muchos de los sujetos con SCLC recaen, tal vez porque surge resistencia a los quimioterapéuticos.

Quimioterapia. La combinación de fármacos más utilizados contra SCLC incluye etopósido, al que se agregan cisplatino o carboplatino y se administran cada tres semanas en forma ambulatoria durante cuatro a seis ciclos. Si se aumentan las dosis de los quimioterapéuticos serán mayores los efectos tóxicos, sin beneficio neto alguno en la supervivencia. Son esenciales medidas adecuadas de apoyo (antieméticos, hidratación en caso de usar cisplatino; práctica frecuente de biometrías hemáticas y químicas sanguíneas, búsqueda de signos de hemorragia o infección y según se necesite, uso de hematopoyetinas), así como el ajuste de las dosis de los fármacos con base en la cifra más baja de granulocitos.

El pronóstico en personas con recidiva es insatisfactorio. Los pacientes que muestran recaídas después de 90 días de haber completado la quimioterapia inicial (en la llamada enfermedad quimiosensible) tienen una mediana de supervivencia de cuatro a cinco meses, en tanto que ésta es solamente de dos a tres meses en quienes no mejoran con la quimioterapia inicial o muestran recidiva en término de 90 días (enfermedad rebelde al tratamiento). Es posible repetir el régimen inicial en personas con enfermedad quimiosensible. El topotecán tiene poca actividad como fármaco de segunda línea o puede administrarse a los enfermos en investigaciones clínicas de nuevos fármacos.

Consideraciones de terapia de SCLC en estadio limitado. ***Quimioterapia por combinación de modalidades.*** La radioterapia del tórax genera mejoría pequeña aunque significativa en la supervivencia a largo plazo en el caso de personas con SCLC en estadio limitado (5% a los tres años). La combinación de quimioterapia simultáneamente con radioterapia es más eficaz que la quimiorradiación secuencial, pero se acompaña de una frecuencia mucho mayor de esofagitis y efectos tóxicos hematológicos. En un estudio aleatorizado, la radiación por hiperfraccionamiento aplicada dos veces al día se comparó con un programa de aplicación única diaria; las dos variantes se aplicaron con cuatro ciclos de cisplatino y etopósido. La supervivencia fue mucho más prolongada con el régimen de dos veces diarias (la mediana de supervivencia fue de 23 meses en comparación con 19 meses; la supervivencia a cinco años fue de 26%, en comparación con 16%), pero el régimen doble diario generó más casos de esofagitis de grado 3 y efectos tóxicos en pulmones. Es necesario seleccionar con cuidado a los pacientes si se utiliza la quimiorradiación conjunta con base en un estado funcional satisfactorio y su reserva pulmonar.

La PCI disminuye significativamente la aparición de metástasis en cerebro (que surgen en casi 66% de pacientes que no reciben PCI) y que origina poco beneficio en la supervivencia (en promedio, 5%) en individuos en que se ha obtenido una respuesta completa a la quimioterapia de inducción. Pocas veces surgen deficiencias en la capacidad cognitiva después de PCI y es difícil diferenciarlas de los efectos de la quimioterapia o del envejecimiento normal.

Radioterapia con finalidad paliativa. La radioterapia con este fin es un componente importante del tratamiento de personas con SCLC. La radiación craneal suele disminuir los signos y los síntomas de metástasis en el encéfalo. En el caso de lesiones progresivas sintomáticas en el tórax u otros sitios vitales y si no se ha aplicado radioterapia, puede utilizarse en dosis completas (p. ej., 40 Gy en un tumor de tórax).

Cirugía. No se recomienda sistemáticamente la extirpación quirúrgica en casos de SCLC, pero algunos pacientes cumplen con las condiciones usuales en cuanto a la extirpación (estadio I o II sin ataque de ganglios mediastínicos). A menudo este diagnóstico histológico se hace en algunas personas sólo después de revisar la pieza extirpada. Sin embargo, cuando se identifica a los pacientes de ese tipo será mejor someterlos a la quimioterapia habitual contra SCLC. Se han publicado datos de series retrospectivas con índices grandes de curación después de utilizar quimioterapia en el posoperatorio, aunque no se ha dilucidado cuáles serían los resultados con la sola quimiorradiación, ante el volumen relativamente pequeño de la neoplasia en estos pacientes.

PREVENCIÓN DEL CÁNCER DE PULMÓN

Es posible que la mejor medida preventiva contra el cáncer de pulmón sea impedir que los niños fumen y ayudar a los adultos jóvenes a dejar el cigarrillo. Los programas de erradicación del tabaquismo han obtenido buenos resultados en 5 a 20% de los voluntarios; la poca eficacia se debe al carácter adictivo de la nicotina, que tiene tanta intensidad como la heroína en este sentido.

La quimioprevención es una estrategia experimental para disminuir el riesgo de cáncer pulmonar, aunque no se ha demostrado beneficio neto con ella. Dos supuestos fármacos quimiopreventivos como son la vitamina E y el caroteno beta, en realidad agravan el riesgo de cáncer de pulmón en fumadores empedernidos.

NEOPLASIAS PULMONARES BENIGNAS

Entre las neoplasias pulmonares benignas, que representan <5% de todos los tumores primarios, destacan adenomas bronquiales y hamartomas (90% de tales lesiones), así como un grupo de neoplasias benignas muy raras (tumores epiteliales como los papilomas bronquiales, los pólipos fibroepiteliales; tumo-

res mesenquimatosos como condromas, fibromas, lipomas, hemangiomas, leiomiomas, seudolinfomas; tumores de origen mixto como teratomas, y otras enfermedades, como endometriosis). El diagnóstico y el tratamiento primario (cirugía) son básicamente idénticos en todas estas neoplasias. Se pueden presentar en forma de tumoraciones centrales que provocan obstrucción de la vía respiratoria, tos, hemoptisis y neumonitis. Las tumoraciones pueden ser visibles o no en las radiografías, pero en general son accesibles a la fibrobroncoscopia. Otras veces se pueden presentar sin síntomas, en forma de nódulos pulmonares solitarios y deben evaluarse como tales. En todos los casos, la amplitud de la cirugía debe establecerse en el momento de la intervención y normalmente se realiza un procedimiento conservador con la reconstrucción adecuada.

ADENOMAS BRONQUIALES

Los adenomas bronquiales (80% de los cuales son centrales) son lesiones endobronquiales de crecimiento lento; representan 50% de todas las neoplasias pulmonares benignas. Entre 80 y 90% son carcinoides, 10 a 15% tumores adenoquísticos (o cilindromas) y 2 a 3% tumores mucoepidermoides. Los adenomas aparecen en pacientes de 15 a 60 años de edad (edad promedio de 45 años) en forma de lesiones endobronquiales que a menudo producen síntomas durante varios años. Los pacientes pueden tener tos crónica, hemoptisis recurrente u obstrucción con atelectasia, colapso lobular o neumonitis y formación de abscesos.

Los adenomas bronquiales son de todos los tipos, por su localización endobronquial a menudo central, suelen ser visibles por medio de la fibrobroncoscopia. Debido a que están muy vascularizados pueden sangrar profusamente tras la biopsia broncoscópica y es preciso estar preparados para afrontar este problema. Es necesario tratar los adenomas bronquiales como potencialmente malignos, de manera que se requiere su extirpación, no sólo para aliviar los síntomas, sino también porque pueden ser localmente invasores, establecer metástasis y producir síndromes paraneoplásicos. El tratamiento primario de todos los tipos de adenomas bronquiales es la extirpación quirúrgica. La extensión de la cirugía se determina en el momento de la intervención, que debe ser lo más conservadora posible. A menudo, basta la broncotomía con extirpación local, resección en manguito, resección segmentaria o lobectomía. La supervivencia a cinco años después de la resección es de 95% y disminuye a 70% si existe afección de los ganglios regionales. No está claro el tratamiento de los carcinoides pulmonares metastásicos, puesto que pueden ser de evolución indolente, creciendo lentamente a lo largo de muchos años o comportarse de una forma análoga al carcinoma pulmonar microcítico (cap. 344). Es necesario evaluar el ritmo de crecimiento y la histología de la enfermedad en cada paciente para establecer si son necesarias y cuándo, la quimioterapia o la radioterapia.

CARCINOIDES Y OTROS TUMORES PULMONARES NEUROENDOCRINOS

Los tumores neuroendocrinos de pulmón incluyen diversas patologías como los carcinoides típico y atípico, el cáncer neuroendocrino macrocelular y también el SCLC. Esta neoplasia microcítica y el cáncer neuroendocrino macrocítico son los tumores neuroendocrinos de más alta estadificación y en términos generales, su tratamiento debe seguir los lineamientos señalados en el caso de SCLC. A diferencia de ello, los carcinoides típicos y atípicos son neoplasias de diferenciación baja o intermedia y en ellos se siguen diferentes estrategias terapéuticas; en términos generales, son resistentes a los quimioterapéuticos (cap. 44). Los carcinoides, a semejanza de SCLC, pueden secretar otras hormonas como ACTH o AVP y originar síndromes paraneoplásicos que ceden con la ablación. En pocos casos, las metástasis de carcinoides bronquiales (generalmente al hígado) pueden originar el síndrome carcinoide, que incluye hiperemia cutánea, broncoconstricción, diarrea y lesiones en válvulas cardiacas, trastornos que no causa el SCLC. Los tumores carcinoides tienen una estructura histológica extraordinariamente agresiva (conocida como *carcinoides atípicos*), envían metástasis en 70% de los casos a ganglios regionales, hígado o huesos, en comparación con la cifra de 5% de metástasis solamente, observada con los carcinoides con estructura histológica típica. El cáncer neuroendocrino macrocítico es un NSCLC bien diferenciado, con rasgos neuroendocrinos; se caracterizan por signos histológicos semejantes al cáncer microcítico, pero están compuestos de células de mayor tamaño. El pronóstico en sujetos con cáncer neuroendocrino macrocítico es mucho peor que el que corresponde a individuos con carcinoide atípico y el clásico cáncer macrocítico. La supervivencia a cinco años es de 21% en personas con el cáncer macrocítico, 65% en el caso del carcinoide atípico y de 90% en el del carcinoide típico.

TIMOMAS

Consultar el capítulo e12.

HAMARTOMAS

La incidencia máxima de los hamartomas pulmonares se produce a los 60 años de edad y son más frecuentes en los varones. Histológicamente contienen componentes normales del tejido pulmonar (músculo liso y colágena) de forma desorganizada. Suelen ser periféricos, clínicamente silenciosos (asintomáticos) y de comportamiento benigno. A menos que los datos radiográficos sean patognomónicos de hamartoma, con calcificaciones en "palomitas de maíz", será necesaria su extirpación para el diagnóstico, en especial si se trata de un paciente fumador. La VATS puede reducir las complicaciones quirúrgicas.

METÁSTASIS PULMONARES

El pulmón es un lugar frecuente de metástasis de tumores primarios extrapulmonares. Por lo general, esta forma de enfermedad metastásica se considera incurable. Sin embargo, es preciso considerar dos situaciones especiales. La primera de ellas es la observación de una sombra pulmonar solitaria en la radiografía de tórax en un paciente portador de una neoplasia extrapulmonar. Esta sombra puede representar una metástasis o un nuevo tumor maligno pulmonar primario. Debido a que la evolución natural del cáncer de pulmón es peor que la de la mayor parte de los otros tumores primarios, en un paciente con un tumor extratorácico diagnosticado es útil enfocar el diagnóstico de un nódulo pulmonar único como si se tratara de un cáncer pulmonar primario, en especial si se trata de un fumador mayor de 35 años. Esto implica una valoración diagnóstica activa en busca del cáncer en otras localizaciones y en caso de no encontrarlo, la resección quirúrgica del nódulo. La segunda es que en algunos casos es posible extirpar con intención curativa múltiples nódulos pulmonares. Se suele recomendar esta táctica si después de una valoración cuidadosa del estadio se encuentra que: 1) el paciente puede tolerar la resección pulmonar que se contempla, 2) el tumor primario ha sido tratado de forma definitiva y con éxito (ausencia de enfermedad por más de un año) y 3) todas las metástasis conocidas quedan incluidas en la resección pulmonar prevista. No se incluye a los pacientes con tumores primarios incontrolables y otras metástasis extrapulmonares. Algunos tumores primarios en los que se ha tenido éxito realizando resecciones de metástasis pulmonares son el osteosarcoma y los sarcomas de partes blandas; los tumores de colon, recto, útero, cuello uterino y del cuerpo uterino; el cáncer de cabeza y cuello, mama, testículo y glándula salival; melanoma, y los tumores de vejiga y riñón. Se han registrado tasas de supervivencia de 20 a 30% a los cinco años en pacientes cuidadosamente seleccionados y los resultados más espectaculares se han obtenido en los sarcomas osteógenos, en los cuales la resección de metástasis pulmonares (que en ocasiones requieren varias toracotomías) se está convirtiendo en un método de tratamiento curativo habitual.

LECTURAS ADICIONALES

Black C et al: Population screening for lung cancer using computed tomography: Is there evidence of clinical effectiveness? A systematic review of the literature. Thorax 62:131, 2007

Eberhardt W et al: Chemoradiation paradigm for the treatment of lung cancer. Nat Clin Pract Oncol 3:188, 2006

Hayes DN et al: Gene expression profiling reveals reproducible human lung adenocarcinoma subtypes in multiple independent patient cohorts. J Clin Oncol 24:5079, 2006

Sato M et al: Molecular genetics of lung cancer and translation to the clinic. J Thorac Oncol 2:327, 2007

Stinnett S et al: Role of chemotherapy for palliation in the lung cancer patient. J Support Oncol 5:19, 2007

Subramanian J, Govindan R: Lung cancer in never smokers: A review. J Clin Oncol 25:561, 2007

Sun S et al: Of molecules and cancer stem cells: Novel therapeutic strategies for lung cancer. J Clin Invest 117, 2007

Wright G et al: Surgery for non-small cell lung cancer: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Thorax 61:597, 2006

86 Cáncer de mama

Marc E. Lippman

El cáncer de mama es una proliferación maligna de las células epiteliales que revisten los conductos o lobulillos de la mama. En el año 2007, en Estados Unidos se produjeron aproximadamente 180 510 casos de carcinoma infiltrante de mama y 40 910 muertes por esta causa. Las neoplasias epiteliales de la mama constituyen la causa más frecuente de tumor maligno en la mujer (excepto el cáncer de piel) y representan cerca de 33% de los tumores malignos en este grupo de población. Gracias al refinamiento de la detección y al tratamiento más oportuno, la mortalidad por cáncer de mama ha comenzado a disminuir sustancialmente en Estados Unidos. En el presente capítulo no se considerarán los cánceres raros de la mama, como sarcomas y linfomas, pero se abordarán los cánceres epiteliales. El cáncer de mama es una enfermedad clonal; una célula individual transformada (el producto de una serie de mutaciones somáticas [adquiridas] o de línea germinal) acaba por alcanzar la capacidad para expresar su potencial maligno completo. En consecuencia, el cáncer de mama puede existir por un periodo largo como enfermedad no invasora o una enfermedad invasora pero no metastásica. Estos hechos tienen repercusiones clínicas muy importantes.

CONSIDERACIONES GENÉTICAS. Sólo 10% de los casos de cáncer de mama en el ser humano guardan relación directa con mutaciones de la línea germinal. Existen varios genes que participan en los casos familiares. El síndrome de Li-Fraumeni se caracteriza por mutaciones hereditarias en el gen supresor de tumores p53, con aumento en la incidencia de cáncer de mama, osteosarcomas y otros tumores malignos. Sobre el cáncer mamario también se ha informado de mutaciones hereditarias en el gen *PTEN*.

Otro gen supresor de tumores, el *BRCA-1* (*breast cancer*), se ha identificado en el locus cromosómico 17q21; este gen codifica una proteína de dedo de cinc y su producto puede, por tanto, actuar como factor de transcripción. El gen está implicado en la reparación de genes. Las mujeres que heredan un alelo mutado de este gen a partir de cualquiera de sus progenitores tienen un riesgo aproximado de 60 a 80% de padecer cáncer de mama a lo largo de su vida, así como un riesgo aproximado de 33% de presentar cáncer de ovario. El riesgo es mayor en mujeres nacidas después de 1940, lo cual probablemente se debe a los efectos favorecedores que tienen los factores hormonales. Los varones que portan un alelo mutante del gen tienen mayor frecuencia de cáncer prostático y de mama. Un cuarto gen, denominado *BRCA-2*, que se ha ubicado en el cromosoma 13q12, también se vincula con una alta frecuencia de cáncer de mama en varones y mujeres.

Las mutaciones de la línea germinal en *BRCA-1* y *BRCA-2* pueden detectarse con facilidad; las pacientes con estas mutaciones pueden recibir asesoramiento genético. Todas las mujeres con antecedentes familiares intensos de cáncer de mama deben remitirse a programas de detección sistemática genética siempre que sea posible, en particular las mujeres de origen asquenazí que poseen una probabilidad muy alta de una mutación *BRCA-1* específica (deleción de adenina y guanina en la posición 185).

Más importante todavía que la participación que tengan estos genes en las formas hereditarias de cáncer de mama es su implicación en el cáncer de mama esporádico. Cerca de 40% de los cánceres de mama en el ser humano presentan una mutación de p53 como defecto adquirido. Ocurren mutaciones adquiridas en *PTEN* en casi 10% de los casos. No se ha informado mutación de *BRCA-1* en el cáncer de mama primario. No obstante, en algunos cánceres de mama esporádicos aparece una menor expresión del mRNA del *BRCA-1* (posible vía de la metilación del gen), así como una alteración en la localización intracelular de la proteína *BRCA-1*. Por otro lado, en casos esporádicos de cáncer de mama parecen haberse perdido otros tipos de actividad supresora de tumores, como se pone de manifiesto por la pérdida de heterocigosidad de *BRCA-1* y *BRCA-2*. Por último, un oncogén dominante está implicado en 25% de los casos de cáncer de mama en el ser humano. El producto de este gen, un miembro de la superfamilia de receptores del factor de crecimiento epidérmico denominado *erbB2* (HER-2, neu), se hiperexpresa en estos cánceres de mama por amplificación génica; esta sobrexpresión contribuye a la transformación del epitelio mamario de la mujer y es el "blanco" al que se dirige la terapia sistémica eficaz coadyuvante y el ataque metastásico.

EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer de mama es una enfermedad hormonodependiente. Las mujeres sin ovarios funcionantes que nunca reciben tratamiento restitutivo de estrógeno no padecen cáncer de mama. La proporción mujeres:varones en esta enfermedad es cercana a 150 a uno. En la mayor parte de los tumores epiteliales malignos, cuando se hace una gráfica logarítmica de la incidencia con respecto a la edad, aparece una línea recta de incremento con cada año de vida que transcurre. Una gráfica similar realizada para el cáncer de mama muestra el mismo incremento en línea recta, pero la pendiente disminuye comenzando en la edad de la menopausia. Las tres fechas de la vida de la mujer que ejercen un impacto importante sobre la incidencia del cáncer de mama son la edad de la menarca, la edad del primer embarazo a término y la edad de la menopausia. Las mujeres que presentan la menarca a los 16 años de edad tienen sólo 50 a 60% de riesgo de sufrir cáncer de mama a lo largo de la vida con respecto a las mujeres cuya menarca aparece a los 12 años de edad; el riesgo menor persiste toda la vida. De forma similar, la menopausia 10 años antes de su mediana de edad (52 años), sea de forma natural o inducida quirúrgicamente, disminuye cerca de 35% el riesgo de cáncer de mama a lo largo de la vida. Las mujeres que tienen el primer embarazo a término a los 18 años de edad presentan un riesgo de cáncer de mama de 30 a 40% respecto al de las nulíparas. Por tanto, la duración de la vida menstrual (en especial de la fracción anterior a la primera gestación a término) es un componente sustancial del riesgo total de cáncer de mama. Estos tres factores (menarca, edad del primer embarazo a término y menopausia) pueden ser responsables de 70 a 80% de la variabilidad de la frecuencia del cáncer de mama que se observa en países diferentes. Un metaanálisis ha demostrado que la duración de la lactación materna se correlaciona con reducción sustancial del riesgo, independientemente de la paridad y de la edad a la que ocurrió el primer embarazo de término.

La variación internacional de la incidencia ha suministrado algunos de los datos más importantes respecto a la carcinogénesis hormonal. Una mujer que vive en Norteamérica hasta los 80 años de edad tiene una posibilidad entre nueve de padecer cáncer de mama infiltrante. Las mujeres asiáticas tienen un riesgo de cáncer de mama equivalente a la quinta a décima partes del de las mujeres norteamericanas y europeas occidentales. Las mujeres asiáticas tienen concentraciones sustancialmente más bajas de estrógenos y de progesterona. Estas diferencias no se pueden explicar por un fundamento genético, debido a que las mujeres asiáticas que viven en un entorno occidental tienen unas concentraciones de hormonas esteroideas sexuales y un riesgo idéntico al de las mujeres occidentales. Estas mujeres inmigrantes y más notablemente sus hijas también difieren en gran medida en altura y peso respecto a las mujeres asiáticas que viven en Asia; la estatura y el peso son reguladores críticos de la edad de la menarca y ejercen efectos sustanciales sobre las concentraciones plasmáticas de estrógenos.

La participación de la alimentación en la etiología del cáncer de mama es objeto de controversia. Aunque existen vínculos que relacionan la ingestión calórica total y el contenido de grasa de la dieta con el riesgo de cáncer de mama, no se ha demostrado la participación precisa que tenga la grasa de la alimentación. La mayor ingesta calórica contribuye de múltiples formas al riesgo de cáncer de mama: menarca más temprana, menopausia a una edad más tardía y mayores concentraciones de estrógeno en la posmenopausia, que refleja mayores actividades de aromatasa en los tejidos adiposos. La ingesta moderada de alcohol también incrementa el riesgo por un mecanismo desconocido. Los suplementos de ácido fólico al parecer modifican el riesgo en mujeres que consumen alcohol, pero no brinda protección adicional en las abstemias. Las recomendaciones sobre la abstinencia de alcohol deben ponderarse considerando otras presiones sociales y el posible efecto cardioprotector del consumo moderado de alcohol.

Entender la participación potencial de las hormonas exógenas en el cáncer de mama tiene una importancia extraordinaria porque millones de mujeres estadounidenses utilizan regularmente anticonceptivos orales y reciben hormonoterapia sustitutiva durante la menopausia. Los metaanálisis más fiables respecto a la utilización de anticonceptivos orales sugieren que estos fármacos apenas aumentan el riesgo de cáncer de mama, si es que lo hacen. Por lo contrario, los anticonceptivos orales tienen un efecto protector contra los tumores epiteliales ováricos y los cánceres endometriales. Mucho más controvertidos son los datos en torno a la hormonoterapia sustitutiva (*hormone replacement therapy*, HRT) en las mujeres posmenopáusicas. Datos de la *Women's Health Initiative* (WHI) demostraron en un diseño prospectivo y aleatorizado que los estrógenos equinos conjugados, más progestina, aumentaban el riesgo de cáncer de mama e incidentes cardiovasculares adversos, pero con disminuciones en fracturas óseas y cáncer colorrectal. Al final, hubo más incidentes negativos con el tratamiento sustitutivo. Un ensayo de la WHI paralelo con participación de más de 12 000 mujeres en el que se estudió el uso de estrógenos conjugados solos (en mujeres sometidas a histerectomía) no mostró aumento significativo en la incidencia de cáncer mamario. Un metaanálisis de estudios de tratamiento sustitutivo no aleatorizados sugiere que la mayor parte del beneficio que solía atribuirse al tratamiento sustitutivo se explica por el estrato socioeconó-

mico más alto de las usuarias, lo cual parece implicar un mejor acceso a los servicios médicos y conductas más sanas. Ciertos beneficios potenciales de la hormonoterapia restitutiva, como el efecto protector sobre el conocimiento con la edad, no fueron valorados en la WHI. La hormonoterapia restitutiva es un campo de reevaluación rápida, pero parece (por lo menos por los puntos de ventaja del cáncer de mama y la enfermedad cardiovascular) que hay buenas razones para preocuparse del uso a largo plazo de la hormonoterapia restitutiva. La hormonoterapia sustitutiva en mujeres a quienes se había diagnosticado cáncer mamario incrementa los índices de recidiva.

Aparte de otros factores, la radiación puede ser un factor de riesgo en las mujeres jóvenes. Las mujeres que se han expuesto antes de los 30 años a radiación en forma de múltiples radioscopias (200 a 300 cGy) o a tratamiento de la enfermedad de Hodgkin (>3 600 cGy) tienen un incremento sustancial del riesgo de cáncer de mama, mientras que la exposición a la radiación después de los 30 años de edad parece tener un efecto cancerígeno mínimo sobre la mama.

EVALUACIÓN DE LOS NÓDULOS DE MAMA EN VARONES Y MUJERES

Debido a que la mama es un órgano en el que con frecuencia aparecen tumores malignos en la mujer y debido a que a menudo proporciona datos de enfermedades sistémicas subyacentes tanto en los varones como en las mujeres, su evaluación constituye una parte esencial de la exploración física. Por desgracia, los internistas no suelen explorar las mamas en el varón y, en las mujeres, consideran apropiado que esta evaluación la realicen los ginecólogos. Debido a la vinculación entre detección precoz y buenos resultados, es importante que el médico detecte las alteraciones mamarias en la fase más temprana posible para iniciar un estudio diagnóstico definitivo en este momento. Se debe enseñar a las mujeres a realizar la autoexploración de las mamas (*breast self-examination*, BSE). Aunque el cáncer de mama es infrecuente en el varón, las lesiones unilaterales deben ser estudiadas de la misma manera que en las mujeres, teniendo en cuenta que la ginecomastia en el varón puede iniciarse en ocasiones como una lesión unilateral y que suele ser asimétrica.

Casi todos los cánceres de mama se diagnostican a través de la biopsia de un nódulo detectado en la mamografía o mediante palpación. Se han desarrollado algoritmos para aumentar la probabilidad del diagnóstico del cáncer de mama y de esa manera reducir la frecuencia de biopsias innecesarias (fig. 86-1).

TUMORACIÓN MAMARIA PALPABLE

Se debe recomendar de modo encarecido a las mujeres que se hagan un examen de mama cada mes. Si bien un estudio potencialmente defectuoso efectuado en China sugirió que la BSE no modifica la supervivencia, por simples razones de seguridad es recomendable realizar el procedimiento. En el peor de los casos, tal práctica incrementa la posibilidad de detectar una masa de menor diámetro, en un momento en que puede ser tratada por alguna cirugía más limitada. La exploración de las mamas por parte del médico se debe realizar con luz adecuada para poder observar la presencia de retracción y de otros cambios cutáneos. Es necesaria la inspección del pezón y la areola y debe intentarse provocar la secreción a través del pezón. Se deben explorar todos los grupos ganglionares linfáticos regionales, realizando la medición de cualquier lesión observada. Por medio de la exploración física sola no es posible descartar la presencia de cáncer. Es muy probable que las lesiones con ciertas características sean cancerosas (si son duras, irregulares, con muescas, fijas o sin dolor). La negatividad de la mamografía en presencia de una masa persistente en la mama no descarta la posibilidad de cáncer. Las lesiones palpables necesitan otros métodos diagnósticos, incluida la biopsia.

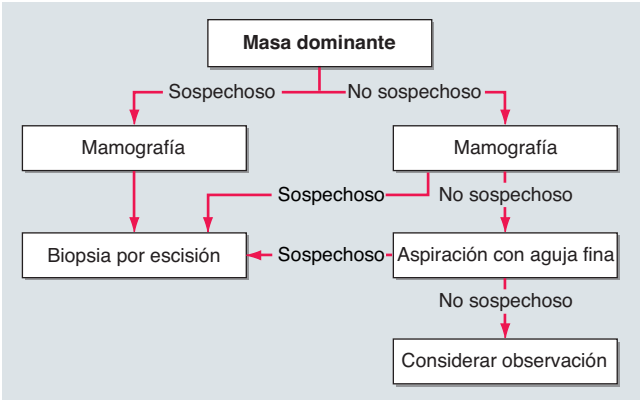

FIGURA 86-2. Técnica del "diagnóstico triple".

En las mujeres premenopáusicas, las lesiones de carácter equívoco o que no levantan sospecha en la exploración física deben estudiarse de nuevo a las dos a cuatro semanas, durante la fase folicular del ciclo menstrual. El mejor momento para la exploración de las mamas es entre los días cinco y siete del ciclo. La detección de una tumoración dominante en una mujer posmenopáusica o de una dominante que persiste a lo largo del ciclo menstrual en una mujer premenopáusica, obliga a la punción-aspiración con aguja fina de la misma, o bien, a la remisión de la paciente al oncólogo. En los casos en que se aspira fluido no hemático y que, por tanto, la lesión se considera curada, el diagnóstico (quiste) y el tratamiento se llevan a cabo de manera simultánea. Las lesiones sólidas persistentes, recurrentes, complejas o correspondientes a quistes con contenido hemático requieren estudio mediante mamografía y biopsia, aunque en las pacientes seleccionadas se puede aplicar la técnica del diagnóstico triple (palpación, mamografía, aspiración) para evitar la biopsia (figs. 86-2 y 86-3). Para diferenciar los quistes de las lesiones sólidas se puede realizar ecografía en vez de punción-aspiración con aguja fina. La ecografía no permite detectar todas las masas sólidas; por tanto, una tumoración palpable que no se ve en la ecografía debe considerarse presumiblemente sólida.

Es esencial considerar varios puntos al poner en práctica estos algoritmos de tratamiento. En primer lugar, el análisis del factor de riesgo no es parte de la estructura de decisiones. No hay una gama de factores de riesgo cuya presencia o ausencia pueda utilizarse para descartar la biopsia. En segundo lugar, la punción-aspiración con aguja fina sólo se debe llevar a cabo en centros hospitalarios en los que se haya demostrado experiencia en la obtención y el análisis

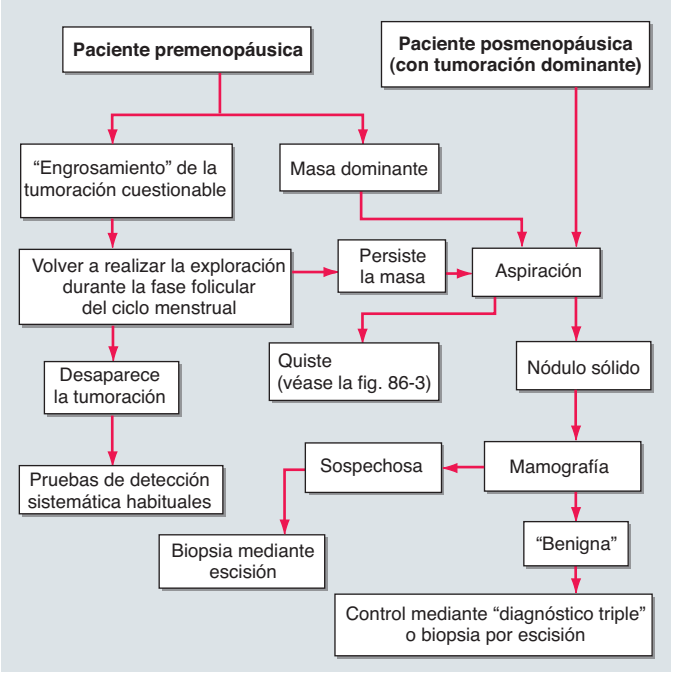

FIGURA 86-1. Método de diagnóstico en casos de tumoración mamaria palpable.

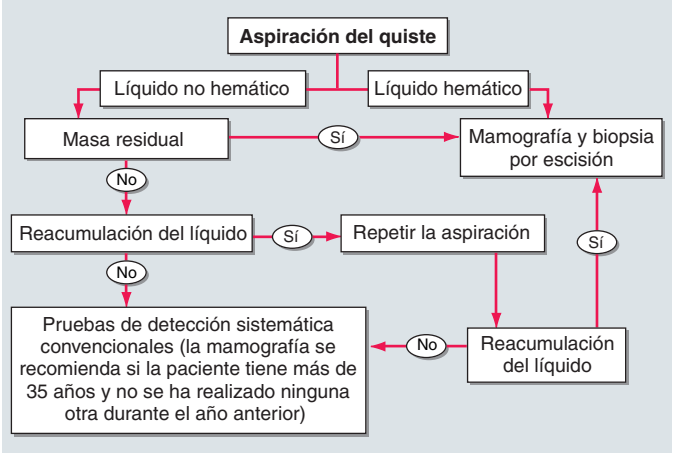

FIGURA 86-3. Tratamiento del quiste de mama.

de estas muestras. Aunque la probabilidad de cáncer es baja cuando se obtiene una "negatividad triple" (tumoración de palpación benigna, mamografía negativa y negatividad en la punción-aspiración con aguja fina), la paciente y el médico deben tener en cuenta el riesgo aproximado de 1% de resultados falsos negativos. En tercer lugar, diversas técnicas tradicionales como la resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI), la ecografía y las técnicas de imagen sestamibi no permiten excluir la necesidad de la biopsia, aunque en ocasiones pueden motivarla.

MAMOGRAFÍA PATOLÓGICA

La *mamografía de detección sistemática* no se debe confundir con la *mamografía diagnóstica*, que se realiza tras la detección de una anomalía palpable. La mamografía diagnóstica tiene como objetivo la evaluación del resto de la mama antes de que se realice la biopsia y en ocasiones forma parte de la estrategia de la triple prueba para excluir una biopsia inmediata.

Las alteraciones sutiles que se detectan al principio en la mamografía de detección sistemática deben evaluarse con cuidado mediante compresión o proyecciones amplificadas. Estas alteraciones son los grupos de microcalcificaciones, las zonas de densidad aumentada (en particular si tienen un patrón espiculado) y las zonas de distorsión de la arquitectura de reciente aparición o de agrandamiento progresivo. En algunas lesiones no palpables la ecografía puede ser útil para identificar los quistes o guiar la biopsia. Cuando no existe una lesión palpable y los estudios mamográficos detallados son inequívocamente benignos, se debe realizar un seguimiento sistemático apropiado para la edad de la paciente.

Cuando en una lesión mamográfica no palpable existe un bajo índice de sospecha, es razonable realizar el seguimiento mediante mamografía a los tres a seis meses. El estudio diagnóstico de las lesiones indeterminadas y sospechosas ha aumentado en complejidad tras la aparición de la biopsia estereotáxica. Morrow et al han sugerido que estos procedimientos están indicados en las lesiones que requieren biopsia pero que quizá son benignas, es decir, en los casos en los que el procedimiento probablemente va a eliminar la necesidad de cirugía adicional. Cuando es probable que la lesión sea maligna se debe realizar biopsia escisional, con técnica de localización con arpón. Otros autores han propuesto una aplicación más frecuente de la biopsia estereotáxica en las lesiones no palpables teniendo en cuenta aspectos económicos y que el diagnóstico permite una planificación terapéutica más rápida. Sin embargo, el diagnóstico de lesión maligna en una biopsia estereotáxica no elimina la necesidad de un procedimiento quirúrgico definitivo, particularmente si se va a intentar la conservación de la mama. Por ejemplo, tras una biopsia de mama con localización mediante arpón (es decir, una escisión local) después de un diagnóstico de malignidad en la biopsia estereotáxica, todavía puede requerirse la reescisión para que los bordes quirúrgicos de la pieza no estén infiltrados por el tumor. Hasta cierto punto, estas cuestiones se deciden según el patrón de remisión de las pacientes y la disponibilidad de los recursos para la realización de biopsias estereotáxicas. En la **figura 86-4** se reseña un criterio razonable para atender el problema.

TUMEFACCIONES MAMARIAS EN MUJERES EMBARAZADAS O LACTANTES

Durante el embarazo, las mamas crecen por efecto de los estrógenos, la progesterona, la prolactina y el lactógeno placentario humano. La lactancia es suprimida por la progesterona, que bloquea los efectos de la prolactina. Tras el parto, la lactancia se estimula por la disminución de las concentraciones de progesterona, que hace que los efectos de la prolactina no se contrarresten. La aparición de una tumoración o tumefacción dominante durante el embarazo o la lactancia nunca debe atribuirse a cambios hormonales. Una masa dominante debe ser tratada con la misma acuciosidad en una embarazada que en otra mujer. El cáncer de mama afecta a una de cada 3 000 a 4 000 embarazadas. Estadio por estadio, el cáncer de mama en este periodo es diferente del que se observa en mujeres premenopáusicas no grávidas. Sin embargo, las embarazadas a menudo tienen enfermedad más avanzada, en virtud de que no se dio importancia a la tumoración mamaria o a causa de estimulación hormonal endógena. Los tumores mamarios persistentes en mujeres gestantes o lactantes no pueden atribuirse a cambios benignos a partir de los datos físicos; en estos casos es necesaria la valoración diagnóstica inmediata.

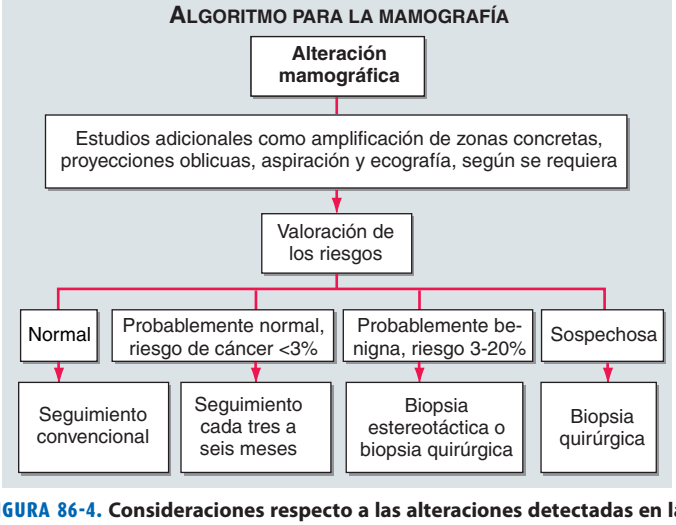

FIGURA 86-4. Consideraciones respecto a las alteraciones detectadas en la mamografía.

TUMORACIONES MAMARIAS BENIGNAS

Aproximadamente sólo una de cada cinco a 10 biopsias de mama lleva al diagnóstico de cáncer, aunque la tasa de positividad de las biopsias presenta variaciones en los distintos países y ambientes clínicos. (Estas variaciones pueden estar relacionadas con la interpretación y con la disponibilidad de la mamografía.) La inmensa mayoría de las tumoraciones mamarias benignas se deben a enfermedad "fibroquística", un término descriptivo de la presencia de pequeños quistes repletos de líquido con hiperplasia epitelial y del tejido fibroso de grado leve. No obstante, el término enfermedad fibroquística es un diagnóstico histológico y no clínico y en las mujeres en las que se ha realizado biopsia con resultados de benignidad existe un riesgo mayor de cáncer de mama que en las mujeres que nunca se han sometido a biopsia. El subgrupo de mujeres con hiperplasia ductal o lobulillar (cerca de 30% de las pacientes), en particular el pequeño porcentaje (3%) con hiperplasia atípica, presenta un riesgo cuatro veces mayor de cáncer de mama que las mujeres en las que no se realiza biopsia y este aumento del riesgo es de nueve veces en las mujeres de esta categoría que además tienen algún familiar en primer grado con cáncer de mama. Por tanto, es necesario un seguimiento cuidadoso de estas pacientes. Por lo contrario, las pacientes en las que el diagnóstico de la biopsia es de benignidad y sin hiperplasia atípica, el riesgo es escaso y pueden controlarse mediante un seguimiento estándar.

PRUEBAS DE DETECCIÓN SISTEMÁTICA

El cáncer de mama es exclusivo dentro del grupo de tumores epiteliales del adulto debido a que se ha demostrado que las pruebas para su detección sistemática (en forma de mamografías anuales) mejoran la supervivencia. Los metaanálisis en los que se ha estudiado la evolución de todos los ensayos clínicos aleatorizados en los que se ha utilizado mamografía demuestran de manera concluyente una reducción de 25 a 30% de mortalidad debido a un cáncer de mama cuando se realizan mamografías de detección sistemática anuales después de los 50 años de edad; los datos obtenidos en las mujeres con una edad comprendida entre 40 y 50 años son casi tan buenos como los anteriores. Si bien persiste la controversia en torno a la valoración mamográfica con fines de detección, la preponderancia de los datos, al igual que la evaluación de la bibliografía por parte de este autor, sigue apoyando firmemente los beneficios positivos de la mamografía de detección. Nuevos análisis de estudios aleatorizados antiguos han sugerido que la detección puede no funcionar. Si bien no es posible corregir los defectos en algunos estudios, la mayoría de los expertos, incluidos los grupos de la *American Society of Clinical Oncology* y la *American Cancer Society*, siguen considerando que los estudios de detección confieren un beneficio sustancial. Por otra parte, el gran descenso en la mortalidad del cáncer de mama que se observó en el último decenio es poco probable que deba atribuirse únicamente a los adelantos en el tratamiento. Parece prudente recomendar la mamografía anual en las mujeres después de los 40 años de edad. Aunque en ningún ensayo clínico aleatorizado sobre la autoexploración de la mama (BSE) se ha demostrado una mejoría en la supervivencia, su mayor efecto beneficioso parece ser la identificación de los tumores que se prestan a un tratamiento local conservador. Los adelantos en la tecnología mamográfica, como la mamografía digital, la utilización sistemática de proyecciones con amplificación y una mayor experiencia en la interpretación mamográfica en combinación con las nuevas técnicas diagnósticas (resonancia magnética, espectroscopia con resonancia magnética, tomografía con emisión de positrones, etc.) pueden hacer que sea posible identificar el cáncer de mama con mayor fiabilidad y precocidad. No conviene recurrir a otra técnica de cribado salvo la mamografía; sin embargo, las mujeres más jóvenes portadoras de *BRCA-1* o *BRCA-2* pueden beneficiarse de la MRI y esta técnica de mayor sensibilidad puede superar y compensar su falta de especificidad.

ESTADIFICACIÓN

La estadificación precisa en mujeres con cáncer de mama tiene gran importancia. Además de permitir el pronóstico preciso, en muchos casos las decisiones terapéuticas se basan en gran medida en la clasificación TNM (tumor pri-

CUADRO 86-1 ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER MAMARIO

Tumor primario (T)

T0	No hay signos de tumor primario
TIS	Carcinoma *in situ*
T1	Tumor ≤2 cm
T1a	Tumor >0.1 cm, pero ≤0.5 cm
T1b	Tumor >0.5, pero ≤1 cm
T1c	Tumor >1 cm, pero ≤2 cm
T2	Tumor >2 cm, pero ≤5 cm
T3	Tumor >5 cm
T4	Extensión a la pared del tórax, inflamación, lesiones satélite, úlceras

Ganglios linfáticos regionales (N)

PN0(i−)	En el estudio histológico no hay metástasis en ganglios linfáticos regionales; negatividad de IHC
PNO(i+)	En el estudio histológico no hay metástasis en ganglios linfáticos regionales; positividad de IHC; ningún "grupo" de IHC es mayor de 0.2 mm
PN0(mol−)	En la imagen histológica no hay metástasis de ganglios regionales; signos moleculares negativos (RT-PCR)[a]
PN0(mol+)	En el estudio histológico no hay metástasis en ganglios regionales; signos moleculares positivos (RT-PCR)[a]
PN1	Metástasis en uno a tres ganglios axilares o en los ganglios de la cadena mamaria interna con ataque microscópico detectado en la disección del ganglio centinela, pero no manifiesto clínicamente
PN1mi	Micrometástasis (>0.2 mm; ninguno mayor de 2.0 mm)
PN1a	Metástasis en uno a tres ganglios linfáticos axilares
PN1b	Metástasis en ganglios mamarios internos, con enfermedad microscópica detectada por disección del ganglio centinela pero no *manifiesta clínicamente*[b]
PN1c	Metástasis en uno a tres ganglios axilares y en ganglios mamarios internos, con enfermedad microscópica detectada por disección del ganglio centinela, pero no manifiesta clínicamente[b] (si se acompaña de un número mayor de tres ganglios axilares positivos se clasifica a los ganglios mamarios internos como pN3b, y así refleja un mayor "volumen" tumoral)
pN2	Metástasis en cuatro a nueve ganglios axilares o clínicamente manifiesta en ganglios mamarios internos en *ausencia* de metástasis en ganglios axilares
pN3	Metástasis en 10 o más ganglios axilares o en ganglios infraclaviculares o en ganglios mamarios internos ipsolaterales clínicamente manifiestos[c] en *presencia* de uno o más ganglios axilares "positivos" o en más de tres ganglios axilares con metástasis microscópica clínicamente negativa en ganglios mamarios internos o en SCLN ipsolateral

Metástasis a distancia (M)

M0	No hay metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia (incluye propagación a ganglios supraclaviculares ipsolaterales)

Agrupamiento por estadios

Estadio 0	TIS	N0	M0
Estadio I	T1	N0	M0
Estadio IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Estadio IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Estadio IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
Estadio IIIB	T4	Cualquier etapa de N	M0
	Cualquier etapa de T	N3	M0
Estadio IIIC	Cualquier etapa de T	N3	M0
Estadio IV	Cualquier etapa de T	Cualquier etapa de N	M1

[a] RT-PCR, reacción en cadena de polimerasa con transcriptasa inversa (*reverse transcriptase-polymerase chain reaction*).
[b] El concepto de "clínicamente manifiesto" se define como la detección por medio de estudio imagenológico (se excluye la linfogammagrafía) o por exploración clínica.
[c] T1 incluye T1mic.
IHC, inmunohistoquímica *(immunohistochemistry)*
SCLN, ganglios linfáticos supraclaviculares (*supraclavicular lymph nodes*)
Fuente: con autorización de *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), Chicago, Illinois. La fuente original del material fue el *AJCC Cancer Staging Manual*, Sixth Edition (2002) publicado por Springer-New York, *www.springeronline.com*

mario, ganglios [*nodes*] regionales y metástasis) (cuadro 86-1). Es importante tener cautela en la comparación con series históricas, porque en los últimos 20 años las técnicas de estadificación han cambiado varias veces. La estadificación actual es compleja y genera cambios notables en el pronóstico de acuerdo con las fases o estadios, en comparación con los sistemas previos en este campo.

Rx CÁNCER DE MAMA

CÁNCER PRIMARIO. Los tratamientos conservadores de la mama que incluyen la eliminación del tumor primario por alguna forma de cuadrantectomía con radiación del órgano o sin ella, generan índices de supervivencia del mismo nivel (o quizá mejores) que los obtenidos después de métodos operatorios extensos como mastectomía o mastectomía radical modificada, con radiación ulterior o sin ella. La radiación mamaria poscuadrantectomía reduce en gran medida el riesgo de recurrencia en la mama. Aunque la conservación de este órgano supone una posibilidad de recidiva local, la supervivencia a 10 años continúa siendo tan buena como la obtenida después de la cirugía más radical. De forma análoga, la radioterapia posquirúrgica en los ganglios linfáticos posterior a la mastectomía también mejora la supervivencia. Debido a que la radioterapia puede disminuir la tasa de recidiva local o regional en mujeres con tumores primarios de alto riesgo (es decir, de tamaño T2, con bordes quirúrgicos positivos, ganglios positivos), puede considerarse su utilización después de la mastectomía. En el momento actual, cerca de la tercera parte de las pacientes estadounidenses es tratada mediante cuadrantectomía. Sin embargo, la cirugía conservadora de la mama no es adecuada para todas las pacientes. Por ejemplo, no lo es en el caso de tumores de más de 5 cm (o menores si la mama es pequeña), en el caso de tumores que afectan al complejo pezón-areola, en tumores con enfermedad intraductal extensa que afecta a múltiples cuadrantes de la mama, en mujeres con antecedentes de enfermedades de tejido conectivo y en mujeres que no tienen la motivación de conservar la mama o con dificultades de acceso a la radioterapia. Sin embargo, estos grupos probablemente no constituyan más de 33% de los casos que se tratan con mastectomía. Por consiguiente, un gran número de mujeres se someterá a mastectomía, aun cuando se podría evitar decididamente este procedimiento y esto quizá se haría si se les asesorara en forma apropiada.

Un componente intraductal extenso es un índice de predicción de recidiva en la mama, al igual que otras variables clínicas. La afección ganglionar linfática axilar y la afección de vasos sanguíneos o linfáticos por un tumor mamario metastásico suponen una mayor tasa de recidiva local pero no constituyen contraindicaciones del tratamiento conservador del órgano. Cuando se excluye a estas pacientes y se logra una tumorectomía con bordes quirúrgicos negativos, la conservación de la mama conlleva una tasa de recidivas en el propio órgano de menos de 10%. La supervivencia de las pacientes que sufren recidiva en la mama es algo peor que las que no presentan esta complicación. Por tanto, la recidiva en la mama es una variable pronóstica negativa respecto a la supervivencia a largo plazo. Sin embargo, la recidiva en la mama no es la razón de la metástasis a distancia. Si la recidiva en la mama causara la enfermedad metastásica, las mujeres tratadas con tumorectomía, que sufren una tasa más alta de recidivas en la mama, deberían tener una supervivencia menor que las tratadas con mastectomía y no es así. La mayoría de las pacientes debe consultar con un oncólogo radioterapeuta antes de tomar la decisión respecto al tratamiento local. Sin embargo, ha ganado una amplia aceptación un método de consulta multidisciplinaria en el cual el cirujano, el oncólogo radioterapeuta, el oncólogo médico y otros profesionales colaboran en la evaluación y desarrollan un plan terapéutico, de manera que en general las pacientes lo consideran muy provechoso.

Tratamiento coadyuvante. El empleo de un tratamiento sistémico después de tratamiento local del cáncer de mama, mejora la supervivencia. Más de 33% de las mujeres que por

CUADRO 86-2 SUPERVIVENCIA A CINCO AÑOS EN CÁNCER DE MAMA, SEGÚN ESTADIO

Estadio	Supervivencia a los 5 años (porcentaje de pacientes)
0	99
I	92
IIA	82
IIB	65
IIIA	47
IIIB	44
IV	14

Fuente: modificado del *National Cancer Institute-Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER).

lo demás morirían de cáncer mamario metastásico se mantienen libres de enfermedad cuando se tratan con el régimen sistémico apropiado.

Variables pronósticas. Las variables pronósticas más importantes derivan de la *estadificación del tumor*. El tamaño de éste y las características de los ganglios linfáticos axilares ofrecen una información razonablemente precisa de la probabilidad de recidiva tumoral. En el **cuadro 86-2** se muestra la relación entre el estadio anatomopatológico y la supervivencia a los cinco años. En la mayoría de las mujeres, sólo estos datos definen fácilmente la necesidad de un tratamiento complementario. En ausencia de metástasis ganglionares, la afección de microvasos (sean sanguíneos o linfáticos) en los tumores se considera por muchos autores como casi equivalente a la afección ganglionar linfática. La máxima controversia se refiere a las mujeres de pronóstico intermedio. *Rara vez se justifica la quimioterapia coadyuvante en la mayoría de las mujeres con tumores <1 cm de tamaño cuyos ganglios linfáticos axilares son negativos.* La detección de las células de cáncer mamario en la circulación o en la médula ósea se acompaña de un mayor índice de recidivas. El progreso más notable en ese terreno es el uso de "conjuntos" de expresión génica para analizar los patrones de la expresión de los genes tumorales. Algunos especialistas han definido de manera independiente "grupos" de genes que permiten anticipar con exactitud la supervivencia sin enfermedad y la de tipo global, mejor que cualquier otra variable pronóstica aislada. Su utilidad está en fase de análisis en estudios aleatorizados prospectivos. Además, se han descrito conjuntos génicos capaces de anticipar respuestas a la endocrinoterapia y a quimioterápicos específicos.

El *estado referente a receptores de estrógeno y progesterona* es de importancia para el pronóstico. Los tumores que carecen de alguno de estos receptores, o de ambos, tienen mayor probabilidad de recurrencia que los tumores que los tienen.

Varias *medidas de la tasa de crecimiento del tumor* se correlacionan con recidivas tempranas. El análisis de fase S, que utiliza la citometría de flujo, es el método de medición más preciso. También son útiles las evaluaciones indirectas de la fase S en las que se utilizan antígenos relacionados con el ciclo celular, como PCNA (Ki67). Los tumores con una elevada proporción de células en fase S (mayor de la mediana) conllevan un peligro más grande de recidiva; en estos casos la quimioterapia es la que genera mayor beneficio en la supervivencia. La valoración del contenido de DNA en la forma de haploidía es de valor modesto y los tumores no diploides tienen un pronóstico peor.

También la *clasificación histológica* se ha utilizado para establecer el pronóstico. Los tumores con un grado nuclear deficiente tienen un mayor riesgo de recurrencia que aquéllos con un grado nuclear satisfactorio. Medidas semicuantitativas como la calificación de Elston mejoran la reproducibilidad de este parámetro.

También son útiles los *cambios moleculares en el tumor*. Los tumores que sobrexpresan *erbB2* (HER-2/neu) o que tienen un gen p53 mutado conllevan un peor pronóstico. Se ha enfocado especial interés a la sobrexpresión de *erbB2* según se mide mediante histoquímica o por hibridación *in situ* con fluorescencia. Es más probable que los tumores que hiperexpresan *erbB2* reaccionen a dosis mayores de doxorrubicina y permitan conocer anticipadamente los tumores que reaccionarán a anticuerpos contra HER-2/neu (trastuzumab) (herceptina) y al inhibidor de cinasa HER-2/neu.

Para crecer, un tumor debe generar una nueva vasculatura (cap. 80). La mayor microcirculación en un tumor, ante todo cuando están situados en los llamados "puntos calientes", conlleva peor pronóstico. Lo anterior tiene mayor importancia dentro de las terapias orientadas a vasos sanguíneos como el bevacizumab (avastina).

Otras variables que se han utilizado para evaluar el pronóstico incluyen las proteínas relacionadas con invasividad, como la colagenasa de tipo IV, la catepsina D, el activador de plasminógeno, el receptor al activador de plasminógeno y el gen supresor de metástasis *nm23*. Ninguno de éstos se ha aceptado ampliamente como variable de importancia para el pronóstico en la toma de decisiones terapéuticas. Un problema inherente a la interpretación de estas variables para el pronóstico es que la mayor parte de ellas no se han analizado en un estudio en que se utilice una cohorte importante de pacientes.

Regímenes coadyuvantes. El término tratamiento coadyuvante se refiere al empleo de modalidades de tratamiento sistémico en pacientes cuya enfermedad conocida ha recibido tratamiento local pero que tienen riesgo de recidivas. La selección de la quimioterapia u hormonoterapia complementaria adecuada es objeto de una intensa controversia en algunas situaciones. Los metaanálisis han ayudado a definir los límites generales del tratamiento, pero no permiten elegir pautas óptimas o seleccionar la pauta en ciertos subgrupos de pacientes. En el **cuadro 86-3** se ofrece un resumen general de recomendaciones. En general, las mujeres premenopáusicas en las cuales está indicada alguna forma de tratamiento general deberían recibir quimioterapia con múltiples fármacos. El tratamiento antiestrogénico (tamoxifén) mejora la supervivencia en las pacientes premenopáusicas con presencia de receptores de estrógenos en el tejido tumoral y se debe administrar tras la finalización de la quimioterapia. También la castración profiláctica puede acompañarse de un beneficio sustancial en términos de supervivencia (principalmente en las pacientes con receptores de estrógenos positivos), pero este tratamiento no se ha empleado mucho en Estados Unidos.

Los datos respecto a las mujeres posmenopáusicas son también controvertidos. El impacto de la quimioterapia complementaria es cuantitativamente menos claro que en las mujeres premenopáusicas, aunque se ha demostrado cierta ventaja en la supervivencia. La primera decisión a tomar es la de si se debe administrar quimioterapia o tamoxifén. Si bien el tratamiento complementario con tamoxifén mejora la supervivencia, sea cual sea la situación ganglionar axilar, la mejoría es discreta en aquellas pacientes en las cuales están afectados muchos ganglios linfáticos. Por esta razón, lo habitual es administrar quimioterapia a las mujeres posmenopáusicas sin contraindicaciones médicas y con más de un ganglio linfático positivo; es frecuente administrar tamoxifén simultáneamente o después de la quimioterapia. En mujeres posmenopáusicas en las cuales está justificado el tratamiento general, pero cuyo pronóstico es más favorable, se puede utilizar el tamoxifén en forma de monoterapia. Resultados de grandes estudios en humanos han indicado que los inhibidores de aromatasa son superiores al tamoxifén solo en la terapia complementaria o coadyuvante. Por desgracia, no se cuenta con un plan óptimo. Se ha observado que el uso de tamoxifén durante cinco años y después un inhibidor de aromatasa que es la estrategia inversa o incluso cambio al inhibidor mencionado después de usar tamoxifén dos a tres años, es mejor que el tamoxifén solo. En la actualidad ninguna información válida permite la selección entre los tres inhibidores de aromatasa clínicamente aprobados. Están en marcha grandes estudios en humanos que muy probablemente esclarecerán estas dudas.

CUADRO 86-3 ESTRATEGIAS SUGERIDAS PARA EL USO DE TRATAMIENTO COADYUVANTE (COMPLEMENTARIA)

Grupo de edad	Estado de ganglios linfáticos[a]	Receptores endocrinos (ER)	Tumor	Recomendación
Premenopáusicas	Positivo	Moderado	Moderado	Quimioterapia múltiple + tamoxifén si hay positividad de ER + trastuzumab en tumores con positividad de HER-2/neu
Premenopáusicas	Negativo	Moderado	>2 cm o 1-2 cm con otras variables de mal pronóstico	Quimioterapia múltiple + tamoxifén si hay positividad de ER + trastuzumab en tumores con positividad de HER-2/neu
Posmenopáusicas	Positivo	Negativo	Mediano	Quimioterapia múltiple + trastuzumab en tumores con positividad de HER-2/neu
Posmenopáusicas	Positivo	Positivo	Mediano	Inhibidores de aromatasa y uso de tamoxifén con quimioterápicos o sin ellos + trastuzumab en tumores con positividad de HER-2/neu
Posmenopáusicas	Negativo	Positivo	>2 cm o 1-2 cm con otras variables de mal pronóstico	Inhibidores de aromatasa y uso de tamoxifén + trastuzumab en tumores con positividad de HER-2/neu
Posmenopáusicas	Negativo	Negativo	>2 cm o 1-2 cm con otras variables de mal pronóstico	Pensar en quimioterapia múltiple + trastuzumab en tumores con positividad de HER-2/neu

[a] Como lo demuestra el estudio histopatológico. ER, receptores endocrinos.

La mayor parte de las comparaciones entre las pautas de quimioterapia complementaria muestran escasas diferencias entre ellas. Sin embargo, los protocolos que contienen doxorrubicina parecen presentar ligeras ventajas.

Una modalidad (denominada también quimioterapia neocomplementaria) implica administrar el tratamiento complementario antes de la cirugía así como la radioterapia. Debido a que la tasa de respuesta objetiva de las pacientes con cáncer de mama al tratamiento general en esta situación supera 75%, muchas pacientes "son rebajadas de estadio", por lo cual pueden convertirse en candidatas al tratamiento conservador de la mama. Sin embargo la supervivencia global no se ha prolongado con esa estrategia.

Otros tratamientos complementarios (coadyuvantes) en investigación comprenden los elaborados a base de taxanos como el paclitaxel y el docetaxel y otros modelos cinéticos y biológicos. En ellos se utilizan en forma separada dosis altas de medicamentos únicos en regímenes cíclicos con una "intensividad" relativa de dosis. Las mujeres con ataque ganglionar tratadas con una combinación de doxorrubicina-ciclofosfamida durante cuatro ciclos, seguida por otros cuatro ciclos de un taxano, muestran mejoría sustancial en su supervivencia en comparación con aquellas que reciben sólo la doxorrubicina-ciclofosfamida, particularmente en aquellas con tumores sin receptores de estrógeno. Además, la administración de las mismas combinaciones de fármacos a las mismas dosis pero a intervalos más frecuentes (cada dos semanas con apoyo de citocinas en comparación con las tres semanas estándares), es más eficaz. En 25% de mujeres cuyos tumores hiperexpresaron HER-2/neu, la adición de trastuzumab junto con un taxano durante un año después de haber concluido la quimioterapia, logró mejoría significativa en la supervivencia. Será importante una vigilancia más larga, pero en la actualidad es el método habitual para muchas mujeres que tienen positividad de HER-2/neu en su cáncer mamario. Una reacción adversa, inmediata y a largo plazo es la cardiotoxicidad y se han intentado aprovechar regímenes que contengan productos no antraciclinos. En un marco complementario la administración de blastos en trasplante y en dosis altísimas no ha sido mejor que la terapia con dosis estándar y no debe utilizarse en forma sistemática.

TRATAMIENTO GENERAL EN ENFERMEDAD METASTÁSICA. Casi 50% de las pacientes tratadas por cáncer de mama aparentemente circunscrito presentan metástasis. Si bien algunas de ellas pueden salvarse por combinaciones de tratamiento general y local, la mayoría termina por sucumbir a la enfermedad metastásica. Las metástasis a tejidos blandos, huesos y órganos sólidos (pulmón e hígado) son responsables cada una de ellas de 33% de las recidivas iniciales. Sin embargo, en el momento de la muerte la mayoría de las pacientes presentan afección ósea. Las recidivas pueden aparecer en cualquier momento después del tratamiento primario. De hecho, cerca de 50% de todas las recidivas iniciales se producen más de cinco años después del tratamiento inicial.

Debido a que este diagnóstico de enfermedad metastásica altera tan drásticamente la perspectiva del paciente, no debe hacerse sin una biopsia. Todo oncólogo ha visto pacientes con tuberculosis, litiasis biliar, sarcoidosis u otra enfermedad no maligna diagnosticadas y tratadas erróneamente de cáncer de mama metastásico o incluso cánceres secundarios como mieloma múltiple. Se trata de un error catastrófico que justifica realizar la biopsia en todas las pacientes en el momento de la sospecha inicial de la enfermedad metastásica.

La elección del tratamiento óptimo requiere la consideración de las necesidades de tratamiento local, de la situación médica global de la paciente y del estado de los receptores hormonales del tumor, así como el juicio clínico. Debido a que el tratamiento de la enfermedad general es paliativo, es necesario ponderar la toxicidad potencial de los tratamientos y las tasas de respuesta. Un cierto número de variables influyen en la respuesta al tratamiento general. Por ejemplo, la presencia de receptores de estrógenos y de progesterona son indicaciones de mucho peso en favor de utilizar un tratamiento endocrino. Por otra parte, es poco probable que las pacientes con un intervalo sin enfermedad de corta duración, con enfermedad visceral de rápido avance, con linfangitis pulmonar o con enfermedad intracraneal respondan al tratamiento endocrino.

En muchos casos se puede reservar el tratamiento general mientras la paciente recibe un tratamiento local apropiado. No está de más insistir en la eficacia de la radioterapia y ocasionalmente de la cirugía para aliviar los síntomas de las metástasis, ante todo cuando están implicadas localizaciones óseas. Muchas pacientes con enfermedad ósea exclusiva o dominante tienen una evolución relativamente indolente. En estas circunstancias, la quimioterapia general tiene un efecto discreto, mientras que la radioterapia puede ser eficaz durante largos periodos. Otros tratamientos generales, como el estroncio-89 con o sin bisfosfonatos pueden aportar beneficios paliativos sin inducir una respuesta objetiva. La mayoría de los pacientes con enfermedad metastásica y ciertamente todos los que presentan afección ósea deben recibir bisfosfonatos de manera simultánea. Dado que el objetivo del tratamiento es mantener el bienestar durante el mayor tiempo posible, se debe hacer hincapié en evitar las complicaciones más peligrosas de la enfermedad metastásica, entre las cuales figura la fractura patológica del esqueleto axial y la compresión medular. La aparición de un dolor de espalda nuevo en los pacientes con cáncer debe explorarse de forma detallada y urgente; esperar a la aparición de síntomas neurológicos puede resultar catastrófico. También la afección metastásica de los órganos endocrinos puede provocar una profunda disfunción, como insuficiencia suprarrenal e hipopituitarismo. De forma similar, la obstrucción del árbol biliar u otra afección de la función de un órgano se puede aliviar mejor con tratamiento local que con una modalidad general.

CUADRO 86-4 ENDOCRINOTERAPIA CONTRA CÁNCER DE MAMA

Terapia	Comentarios
Castración	Para premenopáusicas
Quirúrgica	
Agonistas de LHRH	
Antiestrógenos	
Tamoxifén	Útiles en premenopáusicas y posmenopáusicas
Antiestrógenos "puros"	Respuestas en pacientes resistentes a tamoxifén y a inhibidores de aromatasa
Adrenalectomía quirúrgica	Rara vez se utiliza como terapia de segunda línea
Inhibidores de aromatasa	Poca toxicidad; en la actualidad son productos de primera línea contra enfermedad metastásica
Progestágenos en altas dosis	Por lo común constituye un producto de cuarta línea después de AI, tamoxifén y fulvestrant
Hipofisectomía	Rara vez se utiliza
Andrógenos o estrógenos aditivos	Posibles terapias de cuarta línea, potencialmente tóxicos

Nota: LHRH, hormona liberadora de hormona luteinizante *(luteinizing hormone-releasing hormone)*.

Tratamiento endocrino. El tejido mamario normal presenta dependencia de los estrógenos. Tanto el cáncer de mama primario como el metastásico pueden retener este fenotipo. El mejor método de establecer si un cáncer de mama es hormonodependiente es la evaluación de la presencia de receptores de estrógenos y de progesterona en el tumor. Los tumores positivos para receptores de estrógenos y negativos para receptores de progesterona presentan una tasa de respuesta cercana a 30%. Los tumores que tienen ambos receptores poseen tasa de respuesta aproximada a 70%. Si no existe alguno de los receptores, las tasas de respuesta objetiva son inferiores a 10%. Los análisis de receptores ofrecen información para la prescripción correcta de los tratamientos endocrinos. Debido a la ausencia de toxicidad y a que algunas pacientes cuyos análisis de receptores han sido informados como negativos responden al tratamiento endocrino, se debería intentar un tratamiento endocrino en algún momento de la evolución en todas las pacientes con cáncer de mama metastásico. En el **cuadro 86-4** se resumen los tratamientos endocrinos posibles. La elección del tratamiento endocrino suele basarse en el perfil de toxicidad y la disponibilidad. En la mayoría de las pacientes, el tratamiento endocrino inicial es el antiestrógeno tamoxifén. En el subgrupo de mujeres con positividad de receptor de estrógenos (*estrogen receptor*, ER) pero también de HER-2/neu, los índices de respuesta a inhibidores de aromatasa han sido muchísimo mayores que los obtenidos con tamoxifén. Están en fase de ensayo clínico antiestrógenos "puros" más novedosos carentes de efectos agonistas. Se han descrito casos en los cuales los tumores se redujeron de tamaño por reacción a la supresión del tamoxifén (así como tras la supresión de dosis farmacológicas de estrógenos). La formación de estrógenos endógenos puede bloquearse por análogos de la hormona liberadora de hormona luteinizante en mujeres premenopáusicas. También pueden ensayarse tratamientos endocrinos aditivos, como el de progestágenos, estrógenos y andrógenos en las pacientes que responden al tratamiento endocrino inicial; se desconoce el mecanismo de acción de estas formas de terapéutica. Sin embargo, las pacientes que responden a un primer tratamiento endocrino tienen una probabilidad de por lo menos 50% de responder a un segundo de ese tipo. No es infrecuente que las pacientes respondan a dos o tres tratamientos endocrinos secuenciales; sin embargo, los tratamientos endocrinos combinados no parecen ser superiores a los fármacos en monoterapia, y las combinaciones de quimioterapia y tratamiento endocrino no son útiles. La mediana de supervivencia de las pacientes con enfermedad metastásica es cercana a dos años, y muchas de ellas, en especial las personas de edad avanzada o con enfermedad hormonodependiente, responden al tratamiento endocrino durante tres a cinco años o más.

Quimioterapia. A diferencia de otros tumores malignos de origen epitelial, el cáncer de mama responde a varios fármacos quimioterapéuticos como antraciclinas, fármacos alquilantes, taxanos y antimetabolitos. Se han encontrado múltiples combinaciones de estos medicamentos que mejoran hasta cierto punto las tasas de respuesta, pero han ejercido un escaso impacto sobre la duración de la respuesta o la supervivencia. La elección entre las combinaciones depende con frecuencia de si se administró quimioterapia complementaria y, en caso afirmativo, de qué tipo. Aunque las pacientes tratadas con los protocolos complementarios con ciclofosfamida, metotrexato y fluorouracilo (protocolos CMF) pueden responder más tarde a la misma combinación en un contexto de enfermedad metastásica, la mayoría de los oncólogos utilizan fármacos a los cuales las pacientes no se han expuesto anteriormente. Una vez que las pacientes progresan después de un tratamiento con varios fármacos, lo más frecuente es continuar tratándolas con monoterapia. Dada la importante toxicidad de gran parte de los fármacos, el uso de un único medicamento minimiza este efecto y evita a la paciente la exposición a fármacos que tendrían escaso valor. No se ha demostrado que algún método para escoger los fármacos más eficaces para una mujer en particular, sea útil.

La mayoría de los oncólogos utilizan una antraciclina o paclitaxel tras el fracaso de la pauta inicial. Sin embargo, la elección debe equilibrarse con las necesidades indivi-

duales. Los datos de un estudio aleatorizado han sugerido que el docetaxel pudiera ser superior al paclitaxel. Es promisoria una presentación de nanopartículas de este último fármaco (abraxane).

El uso de un anticuerpo humanizado frente a *erbB2* (trastuzumab [Herceptina]) combinado con paclitaxel puede mejorar la tasa de respuesta y la supervivencia en las mujeres cuyos tumores metastásicos expresan cantidades excesivas de *erbB2*. El incremento de la supervivencia es escaso en las pacientes con enfermedad metastásica. En forma similar, el empleo de bevacizumab (avastina) ha mejorado el índice de respuesta y la duración de la misma al paclitaxel. Con gemcitabina, capecitabina, navelbina y etopósido ingerible se han observado respuestas objetivas en personas que habían sido tratadas.

Quimioterapia con dosis altas más autotrasplante de médula ósea. El autotrasplante de médula ósea combinado con dosis altas de un solo fármaco puede lograr mejoría incluso en las pacientes tratadas con anterioridad. Sin embargo, estas respuestas rara vez son duraderas y es poco probable que modifiquen de forma sustancial el curso clínico de la mayoría de las pacientes con enfermedad metastásica avanzada.

CÁNCER DE MAMA EN ESTADIO III. Entre 10 y 25% de las pacientes presentan en el momento del diagnóstico la denominada enfermedad localmente avanzada o cáncer de mama en estadio III. Muchos de estos cánceres son técnicamente operables, mientras que otros, en especial los tumores con afección de la pared torácica, los cánceres de mama inflamatorios o los cánceres con masas adenopáticas axilares de gran tamaño, no pueden tratarse al principio con cirugía. Aunque en ningún ensayo clínico aleatorizado se ha demostrado la eficacia de la quimioterapia de inducción, este método ha alcanzado una amplia aceptación. Más de 90% de las pacientes con cáncer de mama localmente avanzado muestran una respuesta parcial o mejor a protocolos de poliquimioterapia que incluyen una antraciclina. La administración precoz de este tratamiento reduce la masa tumoral y frecuentemente permite que la paciente sea elegible para tratamiento de rescate quirúrgico o radioterapéutico. En lo posible, estas pacientes deben tratarse en centros de tratamiento interdisciplinario con el fin de coordinar la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia general. Estos métodos terapéuticos permiten la supervivencia a largo plazo sin enfermedad en 30 a 50% de las pacientes.

PREVENCIÓN DEL CÁNCER DE MAMA. Las mujeres que han sufrido cáncer en una mama tienen un riesgo de presentar cáncer en la mama contralateral a un ritmo aproximado de 0.5% cada año. Cuando se administra tamoxifén complementario a estas pacientes, disminuye la tasa de desarrollo de cánceres de la mama contralateral. En otros tejidos del cuerpo, el tamoxifén posee efectos análogos a los estrógenos, que son potencialmente beneficiosos. Entre ellos figuran la preservación de la densidad mineral ósea y el descenso del colesterol a largo plazo. Sin embargo, el tamoxifén posee efectos en el útero análogos a los de los estrógenos, lo cual incrementa el riesgo de cáncer uterino (incidencia de 0.75% tras el tratamiento con tamoxifén durante cinco años). Dicho fármaco también aumenta el riesgo de cataratas. En el *Breast Cancer Prevention Trial* (BCPT) se ha observado una reducción mayor de 49% en la incidencia de cáncer de mama en las mujeres con un riesgo de por lo menos 1.66% y que tomaron tamoxifén durante cinco años. El raloxifén ha dado lugar a cifras similares en la prevención del cáncer de mama, pero puede producir efectos diferentes sobre el hueso y el corazón. Ambos fármacos están siendo comparados en un ensayo clínico de prevención prospectivo y aleatorizado (el ensayo clínico STAR). Estos fármacos son similares para evitar el cáncer de mama, presentando el raloxifén menos problemas tromboembólicos y cánceres de endometrio; sin embargo, este último fármaco no disminuye la frecuencia de cánceres no invasores con la misma eficacia que el tamoxifén y por ello no se ha podido afirmar su superioridad.

CÁNCER DE MAMA NO INFILTRANTE. El cáncer de mama se desarrolla a través de una serie de alteraciones moleculares de las células epiteliales que inducen un comportamiento cada vez más agresivo. La mayor utilización de la mamografía y la mejora del diagnóstico mamográfico han aumentado la frecuencia del diagnóstico de cáncer de mama no infiltrante. Estas lesiones se encuadran en dos grupos: carcinoma ductal *in situ* (*ductal carcinoma* in situ, DCIS) y carcinoma lobulillar *in situ* (neoplasia lobulillar). El "abordaje" diagnóstico y terapéutico de ambas entidades es objeto de controversia.

Carcinoma lobulillar *in situ* (DCIS). Recibe el nombre de *DCIS* la proliferación de células de epitelio mamario citológicamente malignas, dentro de los conductos. La hiperplasia atípica es difícil de diferenciar de DCIS. Por lo menos 33% de los casos de DCIS no tratados progresan en el plazo de cinco años a cáncer de mama infiltrante. Durante muchos años, el tratamiento convencional de esta enfermedad era la mastectomía. Sin embargo, el tratamiento de esta enfermedad con tumorectomía y radioterapia permite supervivencias tan buenas como las del cáncer de mama tratado mediante mastectomía. En un ensayo clínico aleatorizado, la combinación de resección amplia más irradiación en el DCIS produjo una disminución sustancial de la tasa de recidiva local cuando se comparó con la extirpación amplia con bordes quirúrgicos negativos. Hasta la fecha, la supervivencia es idéntica en las dos ramas del ensayo. Desgraciadamente, en ningún estudio se ha comparado ninguno de estos dos procedimientos con la mastectomía. La adición de tamoxifén a cualesquiera de las formas de tratamiento quirúrgico o radioterapéutico del DCIS mejora los resultados. No se dispone de datos acerca de los inhibidores de aromatasa en esta situación.

Varias características pronósticas pueden ayudar a identificar a las pacientes con alto riesgo de recidiva local tras la tumorectomía sola o la tumorectomía con radioterapia. Entre ellas se cuentan la enfermedad extensa, una edad inferior a los 40 años, características citológicas como la presencia de necrosis, un alto grado nuclear y el subtipo de comedocarcinoma con hiperexpresión de *erbB2*. Algunos datos sugieren que una extirpación adecuada, asegurándose con todo cuidado de que los bordes no presentan infiltración tumoral en el estudio anatomopatológico, conlleva una baja tasa de recidiva. Cuando esta intervención se combina con radioterapia, la recidiva (que suele producirse en el mismo cuadrante) se observa con una frecuencia de 10% o menos. Dado que 50% de estas recidivas son infiltrantes, cerca de 5% terminarán por evolucionar a cáncer de mama infiltrante. En estas pacientes es de esperar una mortalidad cercana a 1%, cifra que se aproxima a la del DCIS tratado mediante mastectomía. Aunque no se ha demostrado formalmente la validez de este razonamiento, en la actualidad parece prudente recomendar que aquellas pacientes que se deciden por la preservación de la mama y en las cuales el DCIS parece estar razonablemente circunscrito sean tratadas mediante la cirugía adecuada, con una valoración anatomopatológica meticulosa, seguida de irradiación de la mama y tamoxifén. En las pacientes con DCIS confinado no es necesaria la disección de los ganglios linfáticos axilares. La decisión del tratamiento es más controvertida cuando existe algún grado de infiltración. Debido a que hay una probabilidad importante (10 a 15%) de afección de los ganglios linfáticos axilares incluso cuando la lesión primaria sólo muestra infiltración microscópica, es prudente realizar una disección de los ganglios linfáticos axilares de niveles 1 y 2 en todas las pacientes que muestran algún grado de infiltración; no obstante, este método puede ser sustituido por la biopsia del ganglio centinela en aquellos centros con experiencia en la misma. El tratamiento posterior viene dictado por la presencia de diseminación ganglionar.

Neoplasia lobulillar. La proliferación de células citológicamente malignas en el interior de los lobulillos se denomina *neoplasia lobulillar*. Alrededor de 30% de las pacientes que han sido sometidas a una extirpación local adecuada de la lesión, padecerán cáncer de mama infiltrante (por lo común carcinoma ductal infiltrante) en los 15 a 20 años siguientes. Son igual de frecuentes la enfermedad homolateral y la contralateral. Por lo tanto, la neoplasia lobulillar, más que una forma de tumor maligno en sí misma, puede ser una lesión premaligna que sugiere la existencia de un riesgo alto de cáncer mamario posterior y no parece razonable un tratamiento local radical. La mayoría de las pacientes deben recibir tamoxifén durante cinco años y someterse a un seguimiento con mamografía anual cuidadosa y exploraciones físicas cada seis meses. El análisis molecular adicional de estas lesiones puede diferenciar a las pacientes con riesgo de avance, que requieren tratamiento adicional de aquéllas en las que es apropiado un simple seguimiento.

CÁNCER DE MAMA EN EL VARÓN. La frecuencia relativa de cáncer de mama en los varones respecto de las mujeres es de 1:150; en 2006 presentaron cáncer de mama 1 720 varones. Se suele presentar en forma de un nódulo unilateral en la mama y es frecuente que no se diagnostique pronto. Dada la menor cantidad de tejidos blandos y la naturaleza inesperada del problema, son algo más comunes las presentaciones localmente avanzadas. Cuando se compara el cáncer de mama del varón y el de la mujer según la edad y el estadio, el pronóstico global es idéntico. Aunque la ginecomastia puede ser al principio unilateral o asimétrica, cualquier tumoración unilateral en un varón de más de 40 años debería ser objeto de un estudio cuidadoso que incluya la biopsia. Por otra parte, el desarrollo mamario bilateral y simétrico rara vez representa un cáncer de mama y casi invariablemente es consecuencia de una enfermedad endocrina o de un efecto farmacológico. Sin embargo, es necesario tener presente que el riesgo de cáncer es mucho más alto en los varones con ginecomastia. En este tipo de pacientes, una asimetría macroscópica de las mamas debe suscitar la sospecha de cáncer. El cáncer de mama del varón se trata más adecuadamente mediante mastectomía y disección ganglionar axilar (mastectomía radical modificada). Los pacientes con enfermedad localmente avanzada también deben recibir radioterapia. Cerca de 90% de los cánceres de mama del varón son portadores de receptores de estrógenos y cerca de 60% de los casos con metástasis responden a tratamiento endocrino. No existen estudios clínicos aleatorizados que analicen el tratamiento complementario en el cáncer de mama en el varón. Dos experiencias históricas sugieren que la enfermedad responde bien al tratamiento complementario general y, si no está contraindicado médicamente, se deberían aplicar en los varones los mismos criterios de tratamiento complementario que en las mujeres.

Los lugares de recidiva y el espectro de respuesta a los fármacos quimioterapéuticos son prácticamente idénticos en el cáncer de mama de ambos sexos.

SEGUIMIENTO DE LAS PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA

A pesar de la existencia de técnicas imagenológicas caras y refinadas y de una amplia gama de marcadores tumorales séricos, en ningún estudio se ha demostrado que la supervivencia esté influida por el diagnóstico precoz

CUADRO 86-5 LÍNEAS BÁSICAS PARA LA VIGILANCIA DEL CÁNCER DE MAMA

Prueba	Frecuencia
Recomendado	
Anamnesis; provocación de síntomas; exploración física	Cada 3-6 meses durante 3 años; cada 6-12 meses durante 2 años; después, anualmente
Autoexploración de la mama	Mensualmente
Mamografía	Anualmente
Exploración pélvica	Anualmente
Instrucción de la paciente acerca de los síntomas de recidiva	Progresivamente
Coordinación de la asistencia	Progresivamente
No recomendado	
Hemograma completo	
Bioquímica sérica	
Radiografías de tórax	
Gammagrafía ósea	
Ecografía hepática	
Tomografía computadorizada torácica, abdominal o pélvica	
Marcador tumoral CA 15-3, CA 27-29	
Marcador tumoral CEA	

Fuente: *Recommended Breast Cancer Surveillance Guidelines,* ASCO Education Book, Fall, 1997.

de la recidiva. Las líneas básicas del seguimiento se recogen en el **cuadro 86-5**.

LECTURAS ADICIONALES

Breast International Group (BIG) 1-98 Collaborative Group : A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. N Engl J Med 353:2747, 2005

Citron ML et al: Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: First report of intergroup trial C9741/cancer and leukemia group B trial 9741. J Clin Oncol 21:1431, 2003

Cleator S et al: Triple-negative breast cancer: Therapeutic options. Lancet Oncol 8:235, 2007

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: An overview of the randomized trials. Lancet 365:1687, 2005

———: Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: An overview of the randomized trials. Lancet 366:2087, 2005

Giordano S et al: Breast cancer in men. Ann Intern Med 137:678, 2002

Ingle JN et al: Fulvestrant in women with advanced breast cancer after progression on prior aromatase inhibitor therapy: North central cancer treatment group trial N0032. J Clin Oncol 24:1052, 2006

Jakesz R et al: Switching of postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer to anastrozole after 2 years' adjuvant tamoxifen: Combined results of ABCSG trial 8 and ARNO 95 trial. Lancet 366:455, 2005

Partridge A, Schapira L: Pregnancy and breast cancer. Oncology 19:693, 2005

Romond EH et al: Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. N Engl J Med 353:1673, 2005

Santen RJ, Mansel R: Benign breast disorders. N Engl J Med 353:275, 2005

Shapiro CL, Winer EL (eds): Late effects of treatment and survivorship issues in early-stage breast cancer. Sem Oncol 30:729, 2003

87 Cáncer del aparato digestivo

Robert J. Mayer

En Estados Unidos el aparato digestivo es la segunda ubicación no cutánea más frecuente del cáncer y la segunda causa de muerte por cáncer.

CÁNCER DE ESÓFAGO

FRECUENCIA Y CAUSAS

El cáncer de esófago es una neoplasia poco frecuente pero con un índice de mortalidad muy elevado. Esta enfermedad se diagnosticó en 15 560 estadounidenses en el año 2007 y produjo 13 940 muertes. La frecuencia del cáncer esofágico varía notablemente en las distintas partes del mundo. Se observa con frecuencia en una región geográfica que se extiende desde la costa meridional del mar Caspio por el oeste hasta el norte de China hacia el este, comprendiendo partes de Irán, Asia central, Afganistán, Siberia y Mongolia. También existen acúmulos de frecuencia elevada de esta enfermedad en lugares tan dispares como Finlandia, Islandia, Curaçao, el sudeste de África y el noroeste de Francia. En Norteamérica y Europa occidental es mucho más común en las personas de raza negra que en los blancos y en los varones que en las mujeres, se observa con mayor frecuencia después de los 50 años de edad y parece estar vinculada a un nivel socioeconómico bajo.

La aparición de la enfermedad se ha relacionado con diversos factores causales **(cuadro 87-1)**. En Estados Unidos, los casos de cáncer de esófago corresponden a carcinoma escamoso o adenocarcinoma. La causa se relaciona con el consumo excesivo de alcohol, con el tabaquismo prolongado o con ambos. El riesgo relativo aumenta con la cantidad de cigarrillos o de alcohol consumidos y estos factores actúan de manera sinérgica. Al parecer, el consumo de whisky provoca una frecuencia más elevada que el de vino o cerveza. El carcinoma escamoso de esófago se ha relacionado también con la ingestión de nitritos, los opiáceos fumados, las toxinas de ciertos hongos en verduras y hortalizas en conserva, así como con la lesión de la mucosa producida por agresiones de naturaleza física como el contacto prolongado con té extremadamente caliente, la ingestión de lejía, las estenosis inducidas por radiación y la acalasia crónica. La presencia de un anillo esofágico, aunada a glositis y ferropenia (es decir, el síndrome de Plummer-Vinson o de Paterson-Kelly) y a hiperqueratosis congénita con callosidad de las palmas y plantas (es decir, tilosis palmoplantar) se ha relacionado con cáncer esofágico, al igual que la deficiencia alimenticia de molibdeno, cinc y vitamina A.

Por razones que no han sido aclaradas, la frecuencia del carcinoma escamoso de esófago ha disminuido en las poblaciones estadounidenses de razas negra y blanca durante los últimos 30 años, mientras que la frecuencia de adenocarcinoma ha aumentado de manera espectacular, principalmente en

CUADRO 87-1 FACTORES A LOS QUE SE ATRIBUYE RELACIÓN CON EL CÁNCER DE ESÓFAGO

- Consumo excesivo de alcohol
- Tabaquismo
- Otros cancerígenos ingeridos
  - Nitratos (convertidos en nitritos)
  - Opiáceos fumados
  - Toxinas micóticas en verduras y hortalizas en conserva
- Lesión de la mucosa por factores físicos
  - Té caliente
  - Ingestión de lejía
  - Estenosis por radiación
  - Acalasia crónica
- Predisposición del hospedador
  - Membrana esofágica con glositis y ferropenia (es decir, Plummer-Vinson o Paterson-Kelly)
  - Hiperqueratosis congénita y callosidad de palmas y plantas (es decir, tilosis palmoplantar)
- ¿Deficiencia alimenticia de molibdeno, cinc, vitamina A?
- ¿Esprue celiaco?
- Reflujo gástrico crónico (es decir, esófago de Barrett) en el adenocarcinoma

personas de raza blanca. Los adenocarcinomas se originan en el tercio distal del esófago y se vinculan con reflujo gástrico crónico y metaplasia gástrica del epitelio esofágico (esófago de Barrett), que son más comunes en las personas obesas. Los adenocarcinomas se originan en el epitelio cilíndrico displásico del tercio distal del esófago. Incluso antes de poder detectar la neoplasia es posible demostrar que las células que constituyen el epitelio displásico son aneuploides y exhiben mutaciones de p53. Estos adenocarcinomas se manifiestan en la clínica como adenocarcinomas gástricos y representan en la actualidad más de 60% de los tumores de esófago.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Cerca de 10% de los cánceres de esófago aparecen en el tercio superior (esófago cervical), 35% en el tercio medio y 55% en el tercio distal. Los carcinomas epidermoides y adenocarcinomas de esófago no se pueden distinguir desde el punto de vista radiográfico o endoscópico.

Los síntomas iniciales en la inmensa mayoría de los pacientes son disfagia progresiva y pérdida de peso de corta duración. Al principio la disfagia es para sólidos y avanza gradualmente para semisólidos y líquidos. Una vez que aparecen estos síntomas la enfermedad suele ser incurable puesto que los problemas de la deglución surgen cuando el cáncer ha infiltrado >60% de la circunferencia esofágica. La disfagia se acompaña de dolor durante la deglución (odinofagia), dolor irradiado al pecho o la espalda, regurgitación o vómito y neumonía por aspiración. La enfermedad se disemina principalmente hacia los ganglios linfáticos vecinos y supraclaviculares así como al hígado, pulmones, pleura y hueso. Al avanzar se forman fístulas traqueoesofágicas que provocan un gran sufrimiento. Al igual que en otros carcinomas epidermoides, en ocasiones aparece hipercalciemia en ausencia de metástasis óseas, probablemente como consecuencia de la secreción de un péptido similar a la parathormona en las células tumorales (cap. 96).

DIAGNÓSTICO

La detección sistemática del carcinoma esofágico por métodos endoscópicos y citológicos en los pacientes con esófago de Barrett no ha permitido mejorar el pronóstico de las personas con carcinoma, si bien son eficaces para identificar displasia pronunciada. Las radiografías tradicionales con medio de contraste son eficaces para identificar lesiones esofágicas de tamaño suficiente como para provocar síntomas. A diferencia de los leiomiomas esofágicos benignos, que provocan estenosis esofágica conservando el patrón normal de la mucosa, los carcinomas originan alteraciones características sin estructura y con úlceras de la mucosa acompañadas de una infiltración más profunda, originando un cuadro semejante al de la acalasia. Algunos tumores de menor tamaño se pueden extirpar pero no se observan bien ni siquiera en un esofagograma perfecto desde el punto de vista técnico. Por ello se debe realizar una esofagoscopia en todo paciente con sospecha de una anomalía esofágica con el fin de ver el tumor y confirmar el diagnóstico por medio de histopatología. Dado que la población de personas con riesgo de padecer carcinoma esofágico epidermoide (es decir, fumadores y bebedores) también tiene una frecuencia elevada de cáncer de pulmón, cabeza y cuello, se debe realizar una inspección endoscópica de la laringe, tráquea y bronquios. Asimismo es importante explorar con detalle el fondo gástrico (por medio de la retroflexión del endoscopio). Aproximadamente en 33% de las biopsias endoscópicas de tumores esofágicos no es posible obtener tejido maligno puesto que la pinza no penetra con la profundidad suficiente a través de la mucosa sana desplazada por delante del carcinoma. El examen citológico de las muestras obtenidas por medio del cepillado del tumor complementa el resultado de la biopsia convencional y se debe realizar de forma sistemática. La extensión del tumor al mediastino y los ganglios linfáticos paraaórticos se estudia por medio de una tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) de tórax y abdomen y por medio de una ecografía endoscópica. La tomografía con emisión de positrones permite evaluar la posibilidad de extirpar el tumor y aporta datos precisos sobre su propagación hacia los ganglios linfáticos del mediastino.

Rx CÁNCER DE ESÓFAGO

El pronóstico de los pacientes con carcinoma esofágico es malo. Menos de 5% de los pacientes siguen vivos cinco años después del diagnóstico inicial, lo que provoca que muchos médicos concentren sus esfuerzos terapéuticos en corregir los síntomas. La resección quirúrgica del tumor macroscópico (es decir, la resección total) sólo es posible en 45% de los casos y es frecuente la presencia de células tumorales residuales en los bordes quirúrgicos. Estas esofagectomías conllevan una mortalidad posoperatoria de 5 a 10% a causa de fístulas anastomóticas, abscesos subfrénicos y complicaciones respiratorias. Alrededor de 20% de los pacientes que sobreviven a la resección total siguen vivos cinco años después. El resultado terapéutico tras la radioterapia primaria (5 500 a 6 000 cGy) del carcinoma escamoso es similar al de la cirugía radical, evitando a los pacientes la morbilidad perioperatoria, pero a menudo con una paliación menos satisfactoria de los síntomas obstructivos. La evaluación de la quimioterapia en los pacientes con carcinoma esofágico ha sido obstaculizada por la ambigüedad en la definición de "respuesta" (es decir, beneficio) y por la debilidad física de muchos de los pacientes tratados. Sin embargo, se ha observado disminución considerable del volumen tumoral en 15 a 25% de los pacientes tratados con monoterapia y en 30 a 60% de los que reciben combinaciones de fármacos que incluyen cisplatino. Se pueden obtener buenos resultados con tratamiento combinado a base de quimioterapia y radioterapia iniciales seguidos de una resección quirúrgica tentativa. Si se administra combinada con radioterapia, la quimioterapia logra una supervivencia superior a la de la radioterapia aislada. La quimioterapia con radioterapia antes de la extirpación esofágica al parecer prolonga la supervivencia frente a los resultados observados en testigos de pequeños estudios aleatorizados y varios informes sugieren que no se obtienen beneficios adicionales al agregar la cirugía cuando se ha logrado contraer considerablemente el volumen del tumor por medio de la quimiorradioterapia.

Los principales problemas del paciente incurable en el que no es posible extirpar el tumor por medio de cirugía son la disfagia, la desnutrición y el tratamiento de las fístulas traqueoesofágicas. El tratamiento paliativo de estas complicaciones del cáncer comprende las dilataciones endoscópicas repetidas, una gastrostomía o yeyunostomía para hidratar y alimentar al enfermo y la colocación endoscópica de una endoprótesis metálica expansible para eliminar la obstrucción tumoral. La más promisoria de estas técnicas es aparentemente la electroterapia endoscópica con láser de los tumores obstructivos.

TUMORES DEL ESTÓMAGO

ADENOCARCINOMA GÁSTRICO

Frecuencia y epidemiología. Por razones desconocidas, la frecuencia y las tasas de mortalidad por cáncer gástrico han disminuido notablemente a lo largo de los últimos 75 años. En Estados Unidos, la tasa de mortalidad por cáncer gástrico ha disminuido de 28 a 5.8 fallecimientos por 100 000 habitantes en los varones, mientras que en las mujeres ha descendido de 27 a 2.8 por 100 000. Sin embargo, en el año 2007 se diagnosticaron 21 260 casos nuevos de cáncer gástrico en Estados Unidos y 11 210 estadounidenses murieron por esta enfermedad. La frecuencia descendente del cáncer gástrico se observa en todo el mundo, aunque sigue siendo comparativamente alta en Japón, China, Chile e Irlanda.

El riesgo de padecer cáncer gástrico es mayor en los niveles socioeconómicos inferiores. Los emigrantes de países con una frecuencia elevada a una región con una frecuencia menor conservan su predisposición a padecer cáncer gástrico, mientras que el riesgo de sus descendientes se aproxima más al del país de inmigración. Estos datos sugieren que el cáncer gástrico está ligado al contacto con algún factor ambiental durante las primeras etapas de la vida y los factores más probables son los productos cancerígenos de los alimentos.

Anatomía patológica. Cerca de 85% de los cánceres gástricos corresponden a adenocarcinomas, mientras que el 15% restante constituye linfomas y tumores del estroma digestivo ([*gastrointestinal stromal tumors*, GIST] y leiomiosarcomas. Los adenocarcinomas gástricos se subdividen en dos grupos: un *tipo difuso* en el cual no existe cohesión celular, de manera que las células aisladas infiltran y aumentan el espesor de la pared gástrica sin formar un tumor bien delimitado; y un *tipo intestinal* que se caracteriza por la presencia de células neoplásicas cohesivas que forman estructuras tubulares similares a glándulas. Los carcinomas difusos son más frecuentes en los pacientes más jóvenes, se forman por todo el estómago, incluido el cardias, provocan pérdida de la elasticidad de la pared gástrica (la denominada linitis plástica o aspecto de "bota de cuero") y tienen un pronóstico más sombrío. Las lesiones de tipo intestinal suelen ser ulceradas, son más frecuentes en el antro y la curvatura menor del estómago y a menudo son precedidas por cambios precancerosos prolongados. Aunque la frecuencia del carcinoma difuso es similar en numerosas poblaciones, la variedad intestinal tiende a predominar en las regiones geográficas de alto riesgo mencionadas anteriormente y es menos probable en las zonas en las que está disminuyendo la frecuencia de cáncer gástrico. Por tanto, en el origen de estos dos subtipos participan uno o varios factores causales diferentes. En Estados Unidos, 30% de los cánceres gástricos se originan en la porción distal del estómago. Aproximadamente 20% de estos tumores surgen en la parte media del estómago, mientras que casi 37% se originan en el tercio proximal. El 13% restante abarcan al estómago completo.

CUADRO 87-2 BACTERIAS CONVERTIDORAS DE NITRATOS COMO FACTOR EN LA GÉNESIS DEL CARCINOMA GÁSTRICO[a]

Fuentes exógenas de bacterias convertidoras de nitratos:
Alimentos contaminados por bacterias (más frecuentes en las clases socioeconómicas inferiores, que tienen una frecuencia mayor de la enfermedad; disminuye con la mejor conservación y refrigeración de los alimentos)
¿Infección por *Helicobacter pylori*?
Factores endógenos que favorecen el crecimiento intragástrico de las bacterias convertidoras de nitratos:
Disminución de la acidez gástrica
Cirugía gástrica previa (antrectomía) (periodo de latencia de 15-20 años)
Gastritis atrófica y anemia perniciosa
¿Exposición prolongada a antagonistas de los receptores H_2 de la histamina?

[a] Hipótesis: los nitratos de la dieta son convertidos en nitritos cancerígenos por las bacterias.

Causas. Al parecer el riesgo aumenta con el consumo prolongado y abundante de nitratos en los alimentos desecados, ahumados y salados. Se cree que las bacterias convierten a los nitratos en nitritos cancerígenos **(cuadro 87-2)**. Algunas de estas bacterias proceden de una fuente exógena al consumir alimentos parcialmente descompuestos, lo que sucede a menudo entre las clases de nivel socioeconómico más bajo de todo el mundo. También las bacterias como *Helicobacter pylori* contribuyen a este efecto al provocar gastritis crónica, reducción de la acidez gástrica y crecimiento bacteriano excesivo en el estómago. En las regiones de mayor frecuencia se está investigando el efecto que tiene la erradicación de *H. pylori* sobre el riesgo ulterior de padecer cáncer gástrico. La acidez se pierde si las células productoras de ácido del antro gástrico se eliminan quirúrgicamente para corregir una enfermedad ulcerosa péptica benigna o en caso de aclorhidria, gastritis atrófica o incluso anemia perniciosa en el anciano. Las endoscopias gástricas repetidas en los pacientes con gastritis atrófica demuestran la sustitución de la mucosa gástrica habitual por células de tipo intestinal. Este fenómeno de metaplasia intestinal origina atipia celular y finalmente una neoplasia. Puesto que la frecuencia reducida de cáncer gástrico en Estados Unidos refleja básicamente un menor número de tumores distales y ulcerados de tipo intestinal, posiblemente la mejor conservación de los alimentos y la disponibilidad de refrigeración para todas las clases socioeconómicas ha reducido la ingestión de bacterias exógenas en los alimentos. *H. pylori* no se ha vinculado con la variedad difusa y más proximal de carcinoma gástrico.

El cáncer gástrico se ha vinculado con otros factores causales. Algunas neoplasias gástricas malignas al parecer son resultado de úlceras gástricas y pólipos adenomatosos, pero la información sobre la relación causa-efecto no es convincente. Parte de este supuesto vínculo se explica por una distinción clínica deficiente entre las úlceras gástricas benignas y los carcinomas ulcerados pequeños. La presencia de una hipertrofia extrema de los pliegues gástricos (es decir, la enfermedad de Ménétrier), que da la impresión de lesiones polipoides, se ha relacionado con una frecuencia atípica de transformación maligna; sin embargo, esta hipertrofia no representa la presencia de verdaderos pólipos adenomatosos. Las personas con grupo sanguíneo A tienen una frecuencia mayor de cáncer gástrico que las personas con el grupo sanguíneo O; esta observación quizá se debe a diferencias en la secreción de la mucosa, que altera la protección de la misma contra los factores cancerígenos. También se ha relacionado una mutación de línea germinativa en el gen de la E-caderina, heredada por medio de un patrón autosómico dominante y que codifica una proteína de adhesión celular, con la mayor frecuencia de cáncer gástrico oculto en portadores asintomáticos jóvenes. Las úlceras duodenales no se relacionan con el cáncer gástrico.

Manifestaciones clínicas. Los cánceres gástricos, cuando son superficiales y curables por medio de cirugía, no suelen causar síntomas. Cuando el tumor crece algunos pacientes se quejan de dolor insidioso en la parte superior del abdomen cuya intensidad varía desde una sensación vaga de plenitud posprandial hasta un dolor intenso persistente. Con frecuencia se acompaña de anorexia o náusea leve, aunque no constituye un síntoma habitual. Otros pacientes manifiestan pérdida de peso y en los tumores del píloro predominan la náusea y el vómito; las lesiones del cardias provocan disfagia como síntoma principal. El cáncer incipiente no origina signos en la exploración física y la presencia de un tumor palpable en el abdomen indica en general un crecimiento prolongado y extensión regional.

Los carcinomas gástricos se diseminan hacia los tejidos perigástricos por extensión directa a través de la pared gástrica y en ocasiones se adhieren a los órganos vecinos como páncreas, colon o hígado. La enfermedad se disemina también a través de los linfáticos o por siembra de las superficies peritoneales. Son frecuentes las metástasis intraabdominales y en los ganglios supraclaviculares, al igual que los nódulos metastásicos en el ovario (tumor de Krukenberg), la región periumbilical ("nódulo de la hermana Mary Joseph") o el fondo de saco peritoneal (cresta de Blumer, palpable por medio de tacto rectal o vaginal); en ocasiones también aparece ascitis maligna. El hígado es el lugar más frecuente de diseminación hematógena del tumor.

La presencia de anemia ferropénica en los varones y de sangre oculta en heces en ambos sexos obliga a buscar una lesión oculta en el tubo digestivo. Esta valoración minuciosa adquiere especial importancia en los pacientes con gastritis atrófica o anemia perniciosa. Otros datos clínicos poco frecuentes vinculados a los adenocarcinomas gástricos son la tromboflebitis migratoria, la anemia hemolítica microangiopática y la acantosis nigricans.

Diagnóstico. El procedimiento diagnóstico más simple para evaluar a un paciente con molestias epigástricas es un examen radiográfico con doble contraste. Las técnicas con doble contraste ayudan a detectar lesiones pequeñas al mejorar la definición de los detalles de la mucosa. El estómago se distiende en algún momento durante cada exploración radiográfica puesto que en ocasiones la única indicación de que existe carcinoma infiltrante difuso es la elasticidad reducida. Si bien es posible detectar con bastante oportunidad las úlceras gástricas, algunas veces es imposible diferenciar las lesiones benignas de las malignas. La ubicación anatómica de una úlcera no constituye por sí misma un indicio de la presencia o ausencia de cáncer.

Las úlceras gástricas de aspecto radiográfico benigno representan un problema especial. Algunos médicos consideran que la gastroscopia no está obligada cuando las características radiográficas son típicamente benignas siempre y cuando se pueda demostrar la curación completa por medio de un estudio radiográfico en el plazo de seis semanas y si el estudio radiográfico con medio de contraste obtenido varios meses más tarde muestra un aspecto normal. Sin embargo, los autores recomiendan tomar una biopsia gastroscópica y una citología por cepillado en todo paciente con úlceras gástricas con el fin de excluir la posibilidad de un tumor maligno. Resulta crucial identificar las úlceras gástricas malignas antes de que infiltren los tejidos circundantes, puesto que el índice de curación de las lesiones incipientes limitadas a la mucosa o submucosa es mayor de 80%. Dado que es difícil diferenciar desde el punto de vista clínico o radiográfico a los carcinomas gástricos de los linfomas gástricos, se debe tomar una biopsia endoscópica a la mayor profundidad posible, puesto que los tumores linfoides se ubican en la submucosa.

En el **cuadro 87-3** se muestra la clasificación en estadios del carcinoma gástrico.

℞ ADENOCARCINOMA GÁSTRICO

La resección quirúrgica completa del tumor, con extirpación de los ganglios linfáticos vecinos, ofrece la única posibilidad de curación. Sin embargo, esto sólo es posible en menos de 33% de los pacientes. En general, el tratamiento más apropiado en los pacientes con carcinomas distales es una gastrectomía subtotal, mientras que en los tumores más proximales es necesario realizar una gastrectomía total o casi total. La disección ganglionar en estos procedimientos aumenta el riesgo de padecer complicaciones sin prolongar la supervivencia de los pacientes. El pronóstico después de la resección quirúrgica completa depende del grado de infiltración del tumor en la pared gástrica, la extensión hacia los ganglios linfáticos regionales, la invasión vascular y el contenido anómalo de DNA (es decir, aneuploidía), características que se observan en la inmensa mayoría de los pacientes estadounidenses. Como consecuencia, en 25 a 30% de los pacientes que se someten a la resección completa de un cáncer gástrico la probabilidad de supervivencia a los cinco años es de alrededor de 20% para los tumores distales y menor de 10% para los tumores proximales; las recidivas continúan por lo menos durante ocho años tras la cirugía. Sin embargo, en ausencia de ascitis o de metástasis hepáticas o peritoneales extensas, se debe intentar la resección quirúrgica de la lesión primaria, incluso en los pacientes que se consideran incurables desde el punto de vista quirúrgico, puesto que el mejor tratamiento paliativo es reducir el volumen del tumor para aumentar la probabilidad de obtener beneficios con la quimioterapia, la radioterapia o ambas.

El adenocarcinoma gástrico es relativamente radiorresistente y para contener de manera adecuada al tumor primario se necesitan dosis de irradiación externa que superan la tolerancia de las estructuras circundantes, como la mucosa intestinal y la médula espinal. Por tanto, la aplicación principal de la radioterapia en los pacientes con cáncer gástrico se limita a atenuar el dolor. La radioterapia aislada tras la resección completa no prolonga la supervivencia. En el caso de un tumor limitado al epigastrio que no se puede resecar por medio de cirugía, los pacientes que reciben 3 500 a 4 000 cGy no viven más tiempo que otros enfermos similares no irradiados; sin embargo, la supervivencia se prolonga ligeramente cuando se administra 5-fluorouracilo (5-FU) combinado

con la radioterapia. En esta situación clínica es posible que el 5-FU actúe como radiosensibilizante.

Las combinaciones de fármacos citotóxicos para los pacientes con carcinoma gástrico avanzado se acompañan de respuestas parciales en 30 a 50% de los casos, ofreciendo beneficios significativos en aquellas personas que responden al tratamiento. Estas combinaciones farmacológicas por lo general comprenden al cisplatino con epirrubicina y 5-FU en goteo intravenoso o con irinotecán. A pesar de esta alentadora tasa de respuestas, la desaparición completa del tumor sigue siendo poco frecuente; las respuestas parciales son transitorias y el impacto global de este tratamiento con múltiples fármacos sobre la supervivencia ha sido objeto de debate. La quimioterapia coadyuvante aislada después de la resección completa de un cáncer gástrico prolonga muy poco la supervivencia. Sin embargo, la quimioterapia posquirúrgica combinada con radioterapia (*tratamiento perioperatorio*) ha dado lugar a una menor tasa de recidiva y una supervivencia más prolongada.

CUADRO 87-3 SISTEMA DE ESTADIFICACIÓN DEL CARCINOMA GÁSTRICO

Estadio	TNM	Características	Datos de la *American Cancer Society*: Número de casos, %	Datos de la *American Cancer Society*: Supervivencia a los 5 años, %
0	TisN0M0	Ganglios negativos; limitado a la mucosa	1	90
IA	T1N0M0	Ganglios negativos; invasión de la lámina propia o la submucosa	7	59
IB	T2N0M0	Ganglios negativos; invasión de la muscular propia	10	44
II	T1N2M0 T2N1M0	Ganglios positivos; invasión más allá de la mucosa pero por dentro de la pared	17	29
		o bien		
	T3N0M0	Ganglios negativos; extensión a través de la pared		
IIIA	T2N2M0 T3N1-2M0	Ganglios positivos; invasión de la muscular propia o a través de la pared	21	15
IIIB	T4N0-1M0	Ganglios negativos; adherencia a los tejidos vecinos	14	9
IV	T4N2M0	Ganglios positivos: adherencia al tejido circundante	30	3
		o bien		
	T1-4N0-2M1	Metástasis a distancia		

LINFOMA GÁSTRICO PRIMARIO

El linfoma primario de estómago es relativamente poco frecuente y supone menos de 15% de todos los tumores gástricos malignos y cerca de 2% de todos los linfomas. Sin embargo, el estómago es la ubicación extraganglionar más común de los linfomas y la frecuencia del linfoma gástrico se ha incrementado en el transcurso de los últimos 30 años. En la clínica es difícil distinguir a este trastorno del adenocarcinoma gástrico; ambos tumores se detectan con mayor frecuencia durante el sexto decenio de la vida; se acompañan de dolor epigástrico, saciedad precoz y fatiga generalizada, y en las radiografías con medio de contraste se caracterizan por la presencia de úlceras con un patrón deshilachado y engrosado. El diagnóstico de linfoma gástrico se establece ocasionalmente por medio del cepillado citológico de la mucosa gástrica, pero por lo general requiere de una biopsia obtenida por gastroscopia o laparotomía. El hecho de que la biopsia gastroscópica no permita detectar un linfoma en un caso determinado no se debe considerar concluyente, puesto que las biopsias superficiales en ocasiones pasan por alto el infiltrado linfoide más profundo. La anatomía patológica macroscópica del linfoma gástrico puede simular también la del adenocarcinoma y consta de una lesión ulcerada y voluminosa situada en el cuerpo o antro, o bien de una transformación difusa que se disemina por toda la submucosa gástrica extendiéndose incluso hasta el duodeno. Desde el punto de vista microscópico, la mayor parte de los tumores linfoides gástricos corresponden a linfomas no Hodgkin de estirpe celular B; es muy rara la enfermedad de Hodgkin con lesión gástrica. Desde el punto de vista histológico, estos tumores son linfomas superficiales bien diferenciados [de tejido linfoide de las mucosas (*mucosa-associated lymphoid tissue*, MALT)] y linfomas muy malignos de células grandes. A semejanza del adenocarcinoma gástrico, la infección por *H. pylori* aumenta el riesgo de padecer linfoma gástrico en términos generales y de linfoma MALT en particular. Los linfomas gástricos se extienden al principio hasta los ganglios linfáticos regionales (a menudo al anillo de Waldeyer) y después se diseminan. Los linfomas gástricos se clasifican en estadios de la misma manera que los demás linfomas (cap. 105).

Rx LINFOMA GÁSTRICO PRIMARIO

El linfoma gástrico primario es una enfermedad mucho más reparable que el adenocarcinoma gástrico, lo que subraya la necesidad de establecer correctamente el diagnóstico. El tratamiento para erradicar la infección por *H. pylori* ha provocado una regresión cercana a 75% de los linfomas MALT y se debe tener en mente como posibilidad antes de la cirugía, radioterapia o quimioterapia en los pacientes con este tipo de tumor. La falta de respuesta a este tratamiento antimicrobiano se ha vinculado con una anormalidad cromosómica específica, es decir, t(11;18). Los pacientes que responden se deben someter a un seguimiento endoscópico periódico puesto que aún no se sabe si la clona neoplásica se elimina o simplemente se suprime. La gastrectomía subtotal, por lo general complementada con quimioterapia combinada, ha permitido lograr tasas de supervivencia a cinco años de 40 a 60% en pacientes con linfomas de grado avanzado pero circunscritos. La necesidad de realizar una cirugía mayor tampoco es clara, sobre todo en pacientes con signos radiográficos preoperatorios de metástasis ganglionares, en quienes la quimioterapia por sí sola (CHOP [ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina y prednisona] más rituximab) constituye un tratamiento eficaz. No se ha definido la utilidad de la radioterapia, puesto que casi todas las recurrencias aparecen en sitios distantes.

SARCOMA GÁSTRICO (NO LINFOIDE)

Los leiomiosarcomas y GIST representan entre 1 y 3% de las neoplasias gástricas. Se ubican principalmente en las paredes anterior y posterior del fondo gástrico y a menudo se ulceran y sangran. Incluso las lesiones de aspecto histológico benigno pueden comportarse de forma maligna. Los leiomiosarcomas rara vez invadan las vísceras adyacentes y no envían metástasis hacia los ganglios linfáticos, pero pueden diseminarse al hígado y los pulmones. El tratamiento más adecuado es la resección quirúrgica. La poliquimioterapia debe reservarse para los pacientes con enfermedad metastásica. Todos estos tumores se deben analizar para investigar si existe una mutación en el receptor de *c-kit*. Los GIST no mejoran con la quimioterapia corriente; en promedio, la mitad de los pacientes exhibe una respuesta objetiva y una supervivencia prolongada cuando reciben mesilato de imatinib (Gleevec) (400 a 800 mg diarios por vía oral), que es un inhibidor selectivo de la tirosincinasa *c-kit*. Muchos individuos con GIST, cuyos tumores son refractarios a la acción del imatinib, mejoran con sunitinib (Sutent), otro inhibidor de la tirosincinasa *c-kit*.

CÁNCER COLORRECTAL

FRECUENCIA

Después del cáncer pulmonar, el cáncer de colon es la segunda causa de muerte por cáncer en Estados Unidos; en 2007 ocurrieron 153 760 casos nuevos y 52 180 decesos se debieron a cáncer colorrectal. La frecuencia se ha mantenido relativamente constante durante los últimos 30 años, mientras que la mortalidad ha disminuido, principalmente en mujeres. El cáncer colorrectal por lo general aparece en individuos de 50 años o más.

PÓLIPOS Y PATOGENIA MOLECULAR

La mayor parte de los cánceres colorrectales, sea cual sea su causa, se derivan de pólipos adenomatosos. Un pólipo es una protuberancia visible bajo el microscopio en la superficie de la mucosa, que se clasifica desde el punto de vista anatomopatológico en: hamartoma no neoplásico (*pólipo juvenil*), proliferación hiperplásica de la mucosa (*pólipo hiperplásico*) o pólipo adenomatoso. Sólo los adenomas son claramente premalignos y una pequeña minoría se transforma en cáncer. Es posible identificar pólipos adenomatosos en el colon de casi 30% de los adultos y 50% de los ancianos; sin embargo, menos

de 1% de estas proliferaciones se torna cancerosa. Gran parte de los pólipos son asintomáticos y permanecen sin ser detectados en la clínica. En menos de 5% de los pacientes con estas lesiones se observa sangre oculta en heces.

En el DNA obtenido de los pólipos adenomatosos, las lesiones displásicas y los pólipos con focos microscópicos de células tumorales (carcinoma *in situ*) se observan algunas alteraciones moleculares que al parecer representan un proceso de múltiples etapas en la transformación de la mucosa sana del colon al carcinoma invasor potencialmente fatal. Estos cambios comprenden mutaciones puntuales en el protooncogén K-ras; hipometilación del DNA, que provoca la activación de genes; pérdida de DNA (*pérdida de alelos*) en el lugar de un gen supresor de tumores [el gen de la poliposis adenomatosa de colon (*adenomatous polyposis coli*, APC)] ubicado en el brazo largo del cromosoma 5 (5q21); pérdida de alelos en el lugar del gen supresor de tumores ubicado en el cromosoma 18q [el gen eliminado del cáncer colorrectal (*deleted in colorectal cancer*, DCC)]; y pérdida de alelos en el cromosoma 17p, que se vincula con mutaciones en el gen supresor de tumores p53 (véase la fig. 79-2). Así, el patrón proliferativo alterado de la mucosa del colon, que la convierte en un pólipo y después en carcinoma, quizá supone la activación de un oncogén por mutación, seguida y aunada a la pérdida de genes que normalmente suprimen la génesis tumoral. No se sabe si las aberraciones genéticas ocurren siempre en un orden definido. No obstante, según este modelo, la neoplasia se forma únicamente en los pólipos que poseen estas mutaciones.

Desde el punto de vista clínico, la probabilidad de que un pólipo adenomatoso degenere en cáncer depende del aspecto macroscópico de la lesión, sus características histológicas y su tamaño. Los pólipos adenomatosos pueden ser pediculados (con tallo) o sésiles (de base ancha). Los cánceres son más frecuentes en los pólipos sésiles. Desde el punto de vista histológico, los pólipos adenomatosos pueden ser tubulares, vellosos (es decir, papilares) o tubulovellosos. Los adenomas vellosos, en su mayoría sésiles, se malignizan con una frecuencia tres veces mayor que la de los adenomas tubulares. La probabilidad de que una lesión polipoide en el intestino grueso degenere en un cáncer es directamente proporcional al tamaño del pólipo, siendo insignificante (<2%) en las lesiones menores de 1.5 cm, intermedia (2 a 10%) en las lesiones de 1.5 a 2.5 cm y elevada (10%) en las lesiones mayores de 2.5 centímetros.

Tras la detección de un pólipo adenomatoso es importante estudiar, por endoscopia o por métodos radiográficos, el intestino grueso completo, ya que en 33% de los casos existen otras lesiones. La colonoscopia se repite periódicamente, a pesar de no haber demostrado malignidad previa, puesto que estos pacientes tienen una probabilidad de 30 a 50% de formar otro adenoma y su riesgo de padecer un cáncer colorrectal es superior a la media. Se cree que los pólipos adenomatosos tardan más de cinco años en crecer lo suficiente como para manifestar expresión clínica; no es necesario repetir las colonoscopias con una frecuencia superior a los tres años.

CAUSA Y FACTORES DE RIESGO

En el **cuadro 87-4** se enumeran los factores de riesgo del cáncer colorrectal.

Alimentación. La causa de gran parte de los cánceres de intestino grueso parece estar relacionada con factores ambientales. Es más frecuente en las personas de clase social alta que viven en zonas urbanas. Existe una relación directa entre la mortalidad por cáncer colorrectal y el consumo *per capita* de calorías, proteínas de la carne, grasa y aceite del alimento, así como con la hipercolesterolemia y la mortalidad por coronariopatía. Las variaciones geográficas en la frecuencia no parecen relacionarse con las diferencias genéticas, puesto que en los grupos de emigrantes la frecuencia de cáncer de intestino grueso tiende a ser similar a la de los habitantes de países que los acogen. Además, los grupos como los mormones o adventistas del séptimo día, cuyo estilo de vida y hábitos alimenticios difieren de los de la población general, tienen una frecuencia y mortalidad por cáncer colorrectal significativamente menor de lo esperado, mientras que en Japón el cáncer colorrectal ha aumentado gracias a que este país ha adoptado una dieta más "occidental". Se han propuesto por lo menos dos hipótesis para explicar esta relación, ninguna de las cuales es totalmente satisfactoria.

CUADRO 87-4 FACTORES DE RIESGO DEL CÁNCER COLORRECTAL

- Alimentación: grasa animal
- Síndromes hereditarios (herencia autosómica dominante)
  - Poliposis del colon
  - Síndrome sin poliposis (síndrome de Lynch)
- Enfermedad inflamatoria intestinal
- Bacteriemia por *Streptococcus bovis*
- Ureterosigmoidostomía
- ¿Tabaquismo?

GRASAS ANIMALES. Una hipótesis es que la ingestión de grasas animales origina una mayor proporción de anaerobios en la microflora intestinal, provocando la transformación de los ácidos biliares normales en cancerígenos. Esta hipótesis estimulante se apoya en varias investigaciones sobre el aumento en la cantidad de anaerobios fecales en las heces de los pacientes con cáncer colorrectal. La alimentación con alto contenido de grasa animal (pero no vegetal) se acompaña de hipercolesterolemia y aumenta el riesgo de padecer adenomas y carcinomas colorrectales.

RESISTENCIA A LA INSULINA. La mayor cantidad de calorías que caracteriza a la alimentación occidental, combinada con la inactividad física, se ha vinculado con una mayor prevalencia de obesidad. Las personas obesas desarrollan resistencia a la insulina, que se eleva gradualmente en la sangre originando una mayor concentración de factor de crecimiento tipo insulina I (*insulin-like growth factor type I*, IGF-I). Este factor de crecimiento al parecer estimula la proliferación de la mucosa intestinal.

FIBRA. Al contrario de lo que se pensaba, los resultados de numerosos estudios aleatorizados y estudios comparativos con testigos no han logrado demostrar la utilidad de la fibra alimenticia o de la alimentación con abundantes frutas y vegetales para prevenir las recurrencias del adenoma colorrectal o la aparición de un cáncer colorrectal. Sin embargo, la mayor parte de las pruebas epidemiológicas implican a la alimentación como el factor causal más importante del cáncer colorrectal, en particular a la alimentación hipercalórica con abundante grasa animal.

FACTORES Y SÍNDROMES HEREDITARIOS

Hasta 25% de los pacientes con cáncer colorrectal tienen algún antecedente heredofamiliar de esta enfermedad, lo que sugiere una predisposición genética. Estos cánceres hereditarios del intestino grueso se pueden dividir en dos grupos principales: los síndromes de poliposis, bien estudiados pero poco frecuentes y los síndromes sin poliposis, más frecuentes y cada vez mejor conocidos **(cuadro 87-5)**.

Poliposis del colon. La poliposis del colon (poliposis familiar del colon) es una enfermedad poco frecuente que se caracteriza por la presencia de miles de pólipos adenomatosos en todo el intestino grueso. Se transmite de forma autosómica dominante; se cree que los pacientes contados que carecen de antecedentes heredofamiliares han contraído la enfermedad por mutaciones espontáneas. Los estudios moleculares han relacionado la poliposis del colon con una pérdida en el brazo largo del cromosoma 5 (que comprende al gen *APC*) tanto en las células neoplásicas (mutación somática) como en las células sanas (mutación de la línea germinativa). Se ha propuesto que la pérdida de este material genético (es decir, la pérdida alélica) es la causa de la ausencia de genes supresores de tumores cuyos productos proteínicos inhibirían normalmente el crecimiento neoplásico. La presencia de tumores de los tejidos blandos y tumores óseos, hipertrofia congénita del epitelio pigmentario de la retina, desmoides mesentéricos y cánceres ampollares vinculados a los pólipos del colon caracterizan a una subclase de poliposis del colon denominada *síndrome de Gardner*, mientras que la aparición de tumores malignos del sistema nervioso central acompañando a los pólipos del colon define al *síndrome de Turcot*. En todos estos trastornos los pólipos del colon rara vez aparecen antes de la pubertad, pero suelen manifestarse alrededor de los 25 años de edad. Si la poliposis no se elimina por medio de cirugía, aparecerá un cáncer colorrectal en casi todos los pacientes antes de los 40 años de edad. La poliposis de colon es resultado de un defecto en la mucosa del colon que origina un patrón de proliferación anormal y deterioro de los mecanismos reparadores del DNA. Una vez que se detectan los pólipos múltiples que constituyen la poliposis de colon, los pacientes deben someterse a una colectomía total. La anastomosis ileoanal permite extirpar el intestino completo respetando el esfínter anal. El tratamiento médico con antiinflamatorios no esteroideos (*nonsteroidal anti-inflammatory drugs*, NSAID) como el sulindac y con inhibidores de la ciclooxigenasa-2 como celecoxib disminuye el número y el tamaño de los

CUADRO 87-5 SÍNDROMES HEREDITARIOS DE POLIPOSIS DIGESTIVA (HERENCIA AUTOSÓMICA DOMINANTE)

Síndrome	Distribución de los pólipos	Variedad histológica	Potencial maligno	Lesiones concomitantes
Poliposis adenomatosa familiar	Intestino grueso	Adenoma	Frecuente	Ninguna
Síndrome de Gardner	Intestinos delgado y grueso	Adenoma	Frecuente	Osteomas, fibromas, lipomas, quistes epidermoides, cáncer de la ampolla de Vater, hipertrofia congénita del epitelio pigmentario de la retina
Síndrome de Turcot	Intestino grueso	Adenoma	Frecuente	Tumores cerebrales
Síndrome sin poliposis (síndrome de Lynch)	Intestino grueso (a menudo proximal)	Adenoma	Frecuente	Tumores endometriales y ováricos
Síndrome de Peutz-Jeghers	Intestinos delgado y grueso, estómago	Hamartoma	Raro	Pigmentación mucocutánea; tumores del ovario, mama, páncreas y endometrio
Poliposis juvenil	Intestinos grueso y delgado, estómago	Hamartoma, rara vez degenera en adenoma	Raro	Diversas anomalías congénitas

pólipos en los pacientes con poliposis de colon, aunque este efecto en los pólipos es sólo temporal y no se ha demostrado que los NSAID reduzcan el riesgo de padecer cáncer. La colectomía sigue siendo el principal método de tratamiento y prevención. Los hijos de los pacientes con poliposis de colon, que suelen encontrarse antes de la pubertad cuando se diagnostica al padre, tienen un riesgo de 50% de padecer esta enfermedad premaligna, por lo que se debe realizar cada año una sigmoidoscopia flexible de detección sistemática hasta los 35 años de edad. La proctosigmoidoscopia es un procedimiento de detección conveniente puesto que los pólipos tienden a distribuirse de manera regular desde el ciego hasta el ano, lo que evita la necesidad de recurrir a otras técnicas más agresivas y caras como la colonoscopia o el colon por enema. El análisis de sangre oculta en heces es una técnica de detección deficiente. Otra opción para identificar a los portadores de este rasgo hereditario es analizar el DNA de las células mononucleares de la sangre periférica en busca de un gen *APC* mutante. Si se descubre esta mutación en la línea germinativa es posible establecer el diagnóstico definitivo antes de que aparezcan los pólipos.

Cáncer de colon hereditario sin poliposis. El cáncer de colon hereditario sin poliposis (*hereditary nonpolyposis colon cancer*, HNPCC), llamado también *síndrome de Lynch*, es otra enfermedad que se hereda de forma autosómica dominante. Tiene las siguientes características: antecedente de tres o más familiares con diagnóstico histológico de cáncer colorrectal, uno de los cuales es un familiar de primer grado de los otros dos; uno o más casos en la familia de cáncer colorrectal antes de los 50 años de edad, y cáncer colorrectal que afecta por lo menos a dos generaciones. A diferencia de la poliposis del colon, el HNPCC se vincula con una frecuencia exagerada de cáncer en la parte proximal del intestino grueso. La mediana de edad de aparición de un adenocarcinoma es por debajo de los 50 años, 10 a 15 años antes que la mediana de edad para la población general. A pesar de su aspecto histológico mal diferenciado, los tumores proximales de colon en el HNPCC tienen un pronóstico mejor que el de los tumores esporádicos en los pacientes de edad similar. En las familias con HNPCC a menudo existen miembros con cánceres primarios múltiples; la asociación de cáncer colorrectal con carcinomas de ovario o de endometrio es especialmente significativa en las mujeres. Se recomienda que los miembros de estas familias se sometan a una colonoscopia cada dos años a partir de los 25 años de edad ofreciendo a las mujeres potencialmente afectadas una ecografía de pelvis y biopsia endometrial periódicas; no obstante, esta estrategia de detección todavía no ha sido validada. El HNPCC se acompaña de mutaciones en la línea germinativa de varios genes, principalmente *hMSH2* en el cromosoma 2 y *hMLH1* en el cromosoma 3. Estas mutaciones originan errores en la multiplicación del DNA y se piensa que provocan inestabilidad del DNA por reparación defectuosa del mismo con errores de emparejamiento, lo que se traduce en un crecimiento celular anormal y la aparición de tumores. El estudio de las células tumorales para detectar "inestabilidad de microsatélites" (cambios en la secuencia que reflejan reparaciones defectuosas de las "desigualdades") en los pacientes menores de 50 años de edad con cáncer colorrectal y antecedentes heredofamiliares de esta neoplasia o de cáncer endometrial facilita la identificación de los probandos con cáncer de colon hereditario sin poliposis.

ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

(Cap. 289.) El cáncer de intestino grueso es más frecuente en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (*inflammatory bowel disease*, IBD) de larga evolución. Las neoplasias parecen ser más frecuentes en los pacientes con colitis ulcerosa que en los que padecen colitis granulomatosa, pero esta impresión puede deberse en parte a las dificultades ocasionales que existen para diferenciar ambas enfermedades. El riesgo de que un paciente con enfermedad inflamatoria intestinal padezca cáncer colorrectal es relativamente pequeño durante los 10 primeros años de la enfermedad, pero después parece aumentar a razón de casi 0.5 a 1% por año. El cáncer aparece en 8 a 30% de los pacientes después de transcurridos 25 años. El riesgo es mayor en los pacientes más jóvenes con pancolitis.

La vigilancia del cáncer en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal es poco satisfactoria. Los síntomas como diarrea sanguinolenta, dolor abdominal tipo cólico y obstrucción, que indican la presencia de un tumor, son similares a las manifestaciones que origina la reactivación de la enfermedad de fondo. En las personas con antecedente de enfermedad inflamatoria intestinal de 15 o más años de evolución que continúan teniendo exacerbaciones, la extirpación quirúrgica del colon puede reducir considerablemente el riesgo de padecer cáncer y además elimina el órgano efector de la enfermedad crónica de fondo. No se conoce la utilidad de las técnicas de vigilancia como la colonoscopia con cepillado y biopsia de la mucosa en los pacientes menos sintomáticos con enfermedad inflamatoria intestinal. La falta de uniformidad en los criterios anatomopatológicos que caracterizan a la displasia y la falta de información demostrando que esta vigilancia reduce la aparición de cánceres fatales han puesto en duda el valor de esta práctica costosa.

OTRAS SITUACIONES DE ALTO RIESGO

Bacteriemia por *Streptococcus bovis*. Por razones desconocidas, las personas que padecen de endocarditis o septicemia a causa de esta bacteria fecal parecen tener una frecuencia elevada de tumores colorrectales ocultos y, posiblemente, también de tumores del tercio proximal del aparato digestivo. Al parecer conviene realizar algún tipo de detección sistemática por medio de endoscopia o radiografía.

Consumo de tabaco. El tabaquismo se relaciona con el desarrollo de adenomas colorrectales, principalmente en quienes han fumado durante más de 35 años. No se ha propuesto alguna explicación biológica al respecto.

PREVENCIÓN PRIMARIA

Se han estudiado como posibles inhibidores del cáncer de colon varias sustancias orales tanto naturales como sintéticas. Los más eficaces de estos quimioprotectores son el ácido acetilsalicílico y otros antiinflamatorios no esteroideos, ya que se piensa que suprimen la proliferación celular al inhibir la síntesis de prostaglandinas. El consumo regular de ácido acetilsalicílico reduce el riesgo de padecer adenomas y carcinomas del colon, así como de muerte por cáncer del intestino grueso; se cree que también disminuye la probabilidad de que aparezcan nuevos adenomas premalignos después de haber tratado un carcinoma del colon. Este efecto del ácido acetilsalicílico sobre el cáncer de colon al parecer se acentúa con la duración y la dosis del fármaco. En estudios comparativos con testigos se ha observado que los suplementos orales de ácido fólico y calcio reducen el riesgo de padecer pólipos adenomatosos y cáncer colorrectal. Las vitaminas antioxidantes como el ácido ascórbico, los tocoferoles y el caroteno beta no reducen la frecuencia de adenomas ulteriores en los sujetos a quienes se extirpó un adenoma de colon. El tratamiento sustitutivo con estrógenos se ha vinculado con una reducción del riesgo de cáncer colorrectal en las mujeres, posiblemente por su efecto sobre la síntesis y composición de los ácidos biliares o por un decremento en la síntesis de IGF-I. La reducción de la mortalidad por cáncer colorrectal observada en las mujeres, para la cual no se ha encontrado otra explicación, quizá obedece al uso generalizado de este tratamiento en las posmenopáusicas.

DETECCIÓN SISTEMÁTICA

El fundamento de un programa de detección sistemática de cáncer colorrectal es el diagnóstico precoz de neoplasias superficiales y circunscritas en las personas asintomáticas para aumentar la tasa de curación quirúrgica. Estos programas están especialmente indicados en las personas con antecedentes de esta enfermedad en familiares de primer grado. En estos sujetos, el riesgo relativo de padecer cáncer colorrectal aumenta a 1.75 y puede incluso ser mayor si la edad del familiar cuando se diagnosticó la enfermedad era menor de 60 años. Las estrategias de detección sistemática se han basado en el supuesto de que más de 60% de las lesiones incipientes se ubican en el rectosigmoides. Sin embargo, por razones desconocidas, en los últimos decenios ha disminuido gradualmente la proporción de cánceres de intestino grueso situados al principio del recto, con el correspondiente aumento de los que aparecen en la zona proximal del colon descendente. Por lo tanto, se ha puesto en duda el potencial de la proctosigmoidoscopia rígida para detectar un número suficiente de neoplasias ocultas como para ser una técnica eficaz. La creación de sigmoidoscopios de fibra óptica flexibles que permiten al explorador observar hasta 60 cm de colon mejora la detección de este cáncer. Sin embargo, esta técnica no permite examinar la mitad proximal del intestino grueso.

La mayor parte de los programas dirigidos al diagnóstico precoz del cáncer colorrectal se basa en el tacto rectal y la identificación de sangre oculta en heces. El tacto rectal debe formar parte de cualquier exploración física habitual en los adultos mayores de 40 años, ya que sirve como prueba de detección sistemática de cáncer de próstata en los varones y forma parte de la exploración pélvica de la mujer, además de ser una maniobra barata para detectar masas en el recto. El Hemoccult ha facilitado mucho la detección de sangre oculta en heces. Pero, por desgracia, incluso cuando se realiza en condiciones ideales, el Hemoccult tiene limitaciones importantes como técnica de detección sistemática. Es negativo aproximadamente en 50% de los pacientes con cáncer colorrectal demostrado, hecho congruente con el patrón de hemorragias intermitentes de estos tumores. Cuando se analizan cohortes aleatorias de personas asintomáticas, entre 2 y 4% tienen un resultado positivo con el Hemoccult, pero <10% de estos pacientes tienen cáncer colorrectal y en 20 a 30% existen sólo pólipos benignos. Por tanto, en la mayoría de las personas asintomáticas con sangre oculta en heces positiva no existe una neoplasia colorrectal. No obstante, las personas con Hemoccult positivo deben someterse, de forma sistemática, a más estudios médicos como sigmoidoscopia, enema con bario y colonoscopia, técnicas que no sólo son incómodas y caras, sino que también tienen un riesgo reducido pero real de causar complicaciones importantes. El costo adicional de estos estudios se justificaría si el número pequeño de pacientes con una neoplasia oculta que se descubre gracias a un Hemoccult positivo tuvieran un pronóstico mejor y una supervivencia más prolongada. Estudios clínicos prospectivos con grupo testigo demostraron una reducción estadísticamente significativa de la mortalidad por cáncer colorrectal entre individuos sometidos a estudios anuales de detección. Sin embargo, este beneficio no se hizo patente hasta después de 13 años de seguimiento y fue demasiado costoso, ya que todas las pruebas positivas (en su mayor parte positivas falsas) fueron objeto de seguimiento con examen colonoscópico. Es más, estos estudios colonoscópicos probablemente brindaron la oportunidad de prevenir el cáncer por medio de la resección de pólipos adenomatosos potencialmente premalignos, ya que el desarrollo final de cáncer se redujo 20% en la cohorte sometida a reconocimiento anual de detección.

Las técnicas de detección para el cáncer del intestino grueso en personas asintomáticas siguen siendo poco satisfactorias. La observancia de cualquier estrategia de detección en la población general es deficiente. En la actualidad, la *American Cancer Society* sugiere realizar estudios anuales de detección por medio de Hemoccult en heces y sigmoidoscopia flexible cada cinco años a partir de los 50 de edad en individuos asintomáticos que no presentan factores de riesgo de cáncer colorrectal. La *American Cancer Society* ha propuesto realizar un "examen de colon completo" (es decir, colonoscopia o colon por enema con contraste doble) cada 10 años, como sustituto del Hemoccult y la sigmoidoscopia flexible periódica. Se ha demostrado que la colonoscopia es mejor que el colon por enema con contraste doble y que además tiene mayor sensibilidad para detectar adenomas vellosos o displásicos o cáncer, que la sangre oculta en heces y la sigmoidoscopia flexible. Todavía queda por esclarecer si el examen colonoscópico realizado cada 10 años a partir de los 50 de edad resultará remunerable y si será sustituido como maniobra de detección por otras técnicas radiográficas refinadas ("colonoscopia virtual"). Se necesitan más técnicas eficaces para la detección que tal vez aprovechen los cambios moleculares que se han observado en estos tumores. Se está ensayando el análisis de las heces para detectar mutaciones en el gen supresor del tumor de poliposis adenomatosa de colon.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Síntomas. Los síntomas varían según la ubicación anatómica del tumor. Puesto que el contenido intestinal es relativamente líquido cuando atraviesa la válvula ileocecal y pasa al colon derecho, las neoplasias de ciego y colon ascendente pueden llegar a ser bastante grandes, causando una estenosis importante de la luz intestinal, sin provocar síntomas obstructivos o alteraciones notables del hábito intestinal. Las lesiones del colon derecho suelen ulcerarse, provocando una hemorragia crónica e insidiosa sin modificar el aspecto de las heces. Por lo tanto, los pacientes con tumores del colon ascendente por lo general manifiestan fatiga, palpitaciones e incluso angina de pecho y se les descubre una anemia microcítica e hipocrómica que indica deficiencia de hierro. Sin embargo, puesto que el cáncer puede sangrar de forma intermitente, una prueba realizada al azar para detectar sangre oculta en heces puede ser negativa. En consecuencia, la presencia inexplicada de anemia ferropénica en cualquier adulto (con la posible excepción de una mujer multípara premenopáusica) obliga a realizar un estudio endoscópico y radiográfico minucioso que permita observar todo el intestino grueso **(fig. 87-1)**.

Las heces se concentran a medida que atraviesan el colon transverso y los tumores que se forman a este nivel tienden a impedir su avance, lo que origina dolor abdominal tipo cólico, algunas veces obstrucción e incluso perforación intestinal. Las radiografías de abdomen suelen revelar lesiones anulares constrictivas (en "corazón de manzana" o en "servilletero") **(fig. 87-2)**.

Las neoplasias situadas en el rectosigmoides se acompañan con frecuencia de hematoquezia, tenesmo y reducción del diámetro de las heces; la anemia es poco frecuente. En ocasiones estos síntomas despiertan tanto en el paciente como en el médico la sospecha de hemorroides, pero la aparición de rectorragia o de alteraciones en el hábito intestinal obliga a realizar inmediatamente un tacto rectal y una proctosigmoidoscopia.

Estadificación, factores de pronóstico y patrones de diseminación. El pronóstico de los pacientes con cáncer colorrectal depende del grado de penetración del tumor en la pared intestinal y de la presencia de metástasis en los ganglios linfáticos regionales y a distancia. Estas variables se incluyen en la clasificación por estadios propuesta por Dukes y se ha aplicado al método clasificatorio TNM, donde T significa el grado de penetración del tumor, N la presencia o ausencia

FIGURA 87-1. Enema con doble contraste de aire y bario que muestra un tumor sésil en el ciego de un paciente con anemia ferropénica y sangre oculta en heces positiva. En la cirugía resultó ser un adenocarcinoma en estadio II.

FIGURA 87-2. Adenocarcinoma anular constrictivo del colon descendente. Este aspecto radiográfico recibe el nombre de lesión "en corazón de manzana" y siempre resulta muy sospechoso de malignidad.

de cáncer en los ganglios (*nodes*) linfáticos y M la presencia o ausencia de metástasis a distancia (fig. 87-3). Las lesiones superficiales que no penetran en la capa submucosa (T_1) o muscular (T_2) o que no se extienden hasta los ganglios linfáticos se clasifican dentro del *estadio I* ($T_{1\text{-}2}N_0M_0$), los tumores que han penetrado más profundamente sin diseminación hacia los ganglios linfáticos se clasifican dentro del *estadio II* ($T_3N_0M_0$); la extensión hacia los ganglios linfáticos regionales define al *estadio III* ($T_xN_1M_0$), y la diseminación metastásica hacia otros órganos como el hígado, pulmón o hueso significa *estadio IV* ($T_xN_xM_1$). A no ser que existan signos evidentes de enfermedad metastásica resulta imposible clasificar con exactitud el estadio de la enfermedad antes de la resección quirúrgica y el análisis anatomopatológico de la pieza operatoria. No está claro si la detección de metástasis ganglionares por medio de técnicas especiales de inmunohistoquímica o técnicas moleculares tiene el mismo significado para el pronóstico que la detección de estas metástasis por medio de microscopia óptica convencional.

La mayor parte de las recidivas tras la extirpación quirúrgica de un cáncer de colon ocurre durante los primeros cuatro años después de la cirugía, lo que permite fijar el límite de cinco años como indicador fiable de curación. La probabilidad de supervivencia de los pacientes con cáncer colorrectal a los cinco años es directamente proporcional al estadio (fig. 87-3). Esta probabilidad ha mejorado en los últimos decenios si se comparan estadios quirúrgicos similares. La explicación más verosímil de esta mejoría parece ser una estadificación transoperatoria y anatomopatológica más minuciosa. En especial, una atención rigurosa a los detalles anatomopatológicos ha revelado que el pronóstico después de la resección de un cáncer colorrectal se relaciona no sólo con la presencia o ausencia de metástasis ganglionares regionales. El pronóstico es más preciso según el número de ganglios linfáticos dañados (de uno a tres ganglios linfáticos frente a cuatro o más). Según expertos, es necesario obtener muestras de 12 ganglios linfáticos, como mínimo, para definir con precisión el estadio de la neoplasia. Otros factores de mal pronóstico después de una resección quirúrgica total son: penetración del tumor a través de la pared intestinal llegando hasta la grasa pericólica, escasa diferenciación histológica, perforación o adherencia del tumor a órganos adyacentes (que aumenta el riesgo de una recidiva en la zona anatómica adyacente) e invasión venosa (cuadro. 87-6). Independientemente del estadio clinicopatológico, la elevación preoperatoria de la concentración de antígeno carcinoembrionario (*carcinoembryonic antigen*, CEA) en el plasma sugiere que se producirá una recidiva. La presencia de aneuploidía y pérdida de alelos en el cromosoma 18q (afectando al gen *DCC*) en las células tumorales son factores que indican un riesgo mayor de diseminación metastásica, principalmente en los pacientes con cáncer en estadio II ($T_3N_0M_0$). Por otra parte, la detección de inestabilidad de microsatélites en el tejido tumoral se ha vinculado con una evolución más favorable. Al contrario de lo que ocurre en la mayor parte de los otros cánceres, el pronóstico de los pacientes con cáncer colorrectal no depende del tamaño de la lesión primaria si se hacen los ajustes correspondientes según la lesión ganglionar y la diferenciación histológica.

Los cánceres de colon suelen diseminarse hacia los ganglios linfáticos regionales o el hígado a través de la circulación venosa porta. La víscera que recibe metástasis con más frecuencia es el hígado; es el asiento inicial de metástasis de 33% de los cánceres colorrectales recidivantes y posee metástasis en más de 66% de los pacientes que mueren. En general, el cáncer colorrectal rara vez envía metástasis hacia los pulmones, ganglios linfáticos supraclaviculares, hueso o cerebro sin antes haberlo hecho al hígado. Una excepción importante a esta regla es la que se observa en los pacientes con tumores primarios en el tercio distal del recto, desde donde las células tumorales se diseminan a través de los plexos venosos paravertebrales evitando el sistema venoso porta y alcanzando de esta manera los pulmones o ganglios linfáticos supraclaviculares sin necesidad de invadir el hígado. La mediana de la supervivencia después de identificar metástasis a distancia varía de seis a nueve meses (hepatomegalia, química sanguínea anormal) y de 24 a 30 meses (nódulo hepático pequeño identificado inicialmente por elevación de la concentración de CEA y CT posterior), pero el tratamiento eficaz por vía general está mejorando el pronóstico.

Rx CÁNCER COLORRECTAL

La extirpación total del tumor es el tratamiento óptimo cuando se detecta una lesión maligna en el intestino grueso. Antes de la cirugía se debe realizar una evaluación ex-

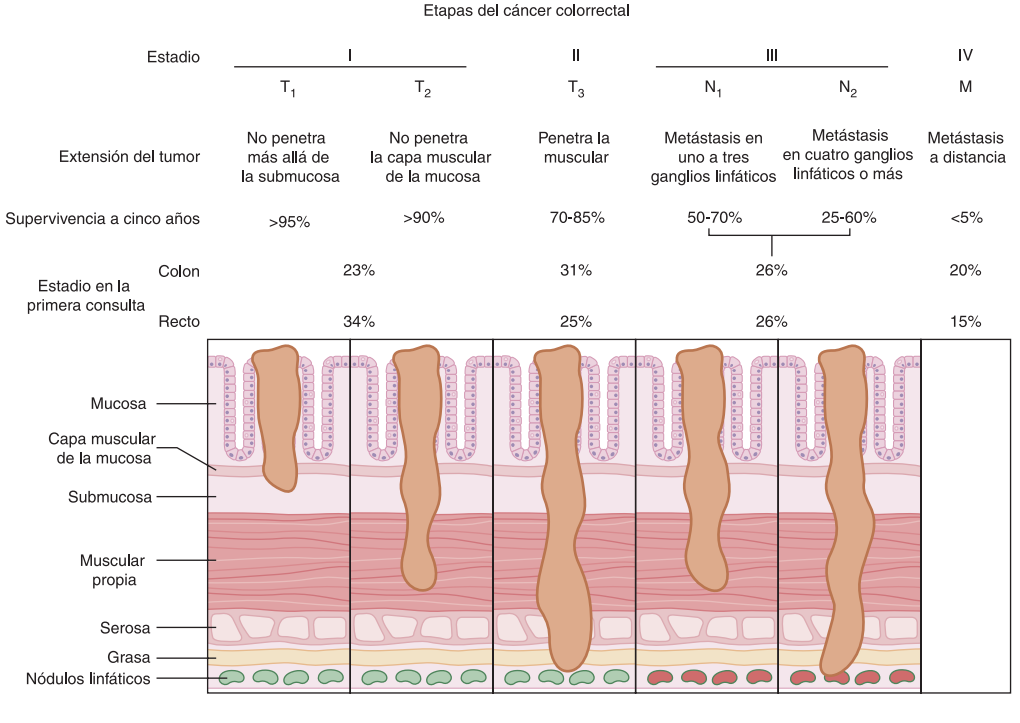

FIGURA 87-3. Estadificación y pronóstico de los pacientes con cáncer colorrectal.

CUADRO 87-6 PARÁMETROS QUE AUGURAN UN PRONÓSTICO SOMBRÍO DESPUÉS DE LA RESECCIÓN QUIRÚRGICA TOTAL DEL CÁNCER COLORRECTAL

Diseminación del tumor a los ganglios linfáticos regionales
Número de ganglios linfáticos regionales afectados
Tumor que atraviesa la pared intestinal
Escasa diferenciación histológica
Perforación
Adherencia del tumor a los órganos vecinos
Invasión venosa
Elevación preoperatoria de CEA (>5.0 ng/ml)
Aneuploidía
Supresión cromosómica específica (es decir, pérdida alélica en el cromosoma 18q)

Nota: CEA, antígeno carcinoembrionario.

tensa en busca de metástasis por medio de exploración física completa, radiografía de tórax, pruebas funcionales hepáticas y concentración plasmática de CEA. Si es posible, también se realiza una colonoscopia de todo el intestino grueso para identificar otras neoplasias y pólipos. La presencia de metástasis no debe impedir el tratamiento quirúrgico en los pacientes con síntomas relacionados con el tumor como una hemorragia u obstrucción del aparato digestivo, pero se suelen utilizar técnicas quirúrgicas menos drásticas. En la laparotomía se debe examinar la cavidad peritoneal completa, con inspección minuciosa del hígado, pelvis y hemidiafragma y palpando cuidadosamente el intestino grueso en toda su longitud. Tras el periodo de recuperación después de una extirpación total es importante vigilar al paciente durante cinco años con exploraciones físicas cada seis meses y análisis bioquímicos anuales. Si no se hizo una colonoscopia completa antes de la cirugía se debe realizar en los primeros meses del posoperatorio. Algunos especialistas recomiendan medir la concentración plasmática de CEA cada tres meses por la sensibilidad de esta prueba como indicador de recidiva tumoral indetectable por otros procedimientos. Asimismo, está indicado vigilar ulteriormente al intestino grueso por medio de endoscopia o radiografía, quizá cada tres años, puesto que los pacientes que se han curado de un cáncer colorrectal tienen de 3 a 5% de probabilidades de presentar otro cáncer de intestino y un riesgo de padecer pólipos adenomatosos >15%. Las recidivas en la anastomosis (en la "línea de sutura") son poco frecuentes en los pacientes operados por cáncer colorrectal con márgenes de resección quirúrgica apropiados y sin tumor. La utilidad de realizar CT periódicas del abdomen buscando los primeros signos de recidiva del tumor (lapso en el que a menudo no hay síntomas) es un terreno incierto y algunos expertos recomiendan practicar el estudio cada año durante los primeros años después de la cirugía.

En general se recomienda aplicar radioterapia de pelvis a los pacientes con cáncer de recto puesto que la probabilidad de recidivas regionales es de 20 a 25% tras la resección completa de tumores en estadio II o III, principalmente si la serosa estaba afectada. Este alto porcentaje de recidiva local se atribuye a que la extensión de la resección está limitada por la anatomía de la pelvis y a causa de que en la pared lateral de ésta, inmediatamente a un lado del recto, existe una rica red linfática que facilita la diseminación precoz de las células malignas hacia tejidos que no son accesibles a la cirugía. La disección cortante en lugar de roma en los cánceres rectales (*extirpación mesorrectal total*) al parecer reduce cerca de 10% la posibilidad de recurrencia del cáncer local. La radioterapia, antes o después del tratamiento quirúrgico, reduce la probabilidad de recidivas en la pelvis pero no parece prolongar la supervivencia. La radioterapia preoperatoria está indicada en los pacientes con un cáncer grande de recto que no se puede extirpar, puesto que este tipo de lesión anatómica fija se puede reducir lo suficiente de tamaño como para permitir su extirpación quirúrgica ulterior. La radioterapia no es eficaz como tratamiento primario del cáncer de colon.

El tratamiento por vía general en los sujetos con cáncer colorrectal se ha tornado más eficaz. El 5-fluorouracilo sigue siendo la base de la quimioterapia en estos casos. En sólo 15 a 20% de los pacientes se obtiene una respuesta parcial. Si bien en los pacientes con metástasis hepáticas la probabilidad de obtener una respuesta del tumor a la quimioterapia es algo mayor cuando se administra directamente en la arteria hepática que por una vena periférica, el tratamiento intraarterial es caro y tóxico y no parece aumentar la supervivencia. La administración simultánea de ácido folínico (llamado también leucovorín) mejora la eficacia del 5-FU en los pacientes con cáncer colorrectal avanzado, supuestamente al mejorar la unión del 5-FU a su enzima efectora, la sintasa de timidilato. La probabilidad de obtener una respuesta parcial combinando 5-FU con ácido folínico se triplica, aunque el efecto sobre la supervivencia es limitado y no se ha establecido una dosis óptima. En general, el 5-FU se administra por vía intravenosa, pero también se puede administrar por vía oral en forma de capecitabina con una eficacia aparentemente similar.

El irinotecán (CPT-11) es un inhibidor de la topoisomerasa 1 que prolonga la supervivencia más que los cuidados generales en los pacientes cuya enfermedad ha avanzado mientras reciben 5-FU. Por otra parte, la adición de irinotecán y leucovorín (LV) al 5-FU mejora los índices de respuesta y prolonga la supervivencia de los pacientes con enfermedad metastásica. El *régimen FOLFIRI* consta de: irinotecán, 180 mg/m^2 en solución a lo largo de 90 min el primer día; LV, 400 mg/m^2 en solución a lo largo de 2 h durante la administración de irinotecán, seguido inmediatamente después de una carga de 5-FU, 400 mg/m^2 y una solución continua durante 46 h con 2.4 a 3 g/m^2 cada dos semanas. El principal efecto secundario del irinotecán es la diarrea. El oxaliplatino, análogo del platino, también mejora el índice de respuesta cuando se añade a 5-FU y LV como tratamiento inicial en los pacientes con enfermedad metastásica. El *régimen FOLFOX* comprende: goteo intravenoso de LV durante 2 h (400 mg/m^2 al día), seguido de goteo rápido (bolo) de 5-FU (400 mg/m^2 al día) y goteo lento durante 22 h (1 200 mg/m^2) cada dos semanas, combinado con oxaliplatino, 85 mg/m^2 en goteo durante 2 h el primer día. El oxaliplatino a menudo origina una neuropatía sensitiva sujeta a la dosis, que suele resolverse cuando se interrumpe el tratamiento. FOLFIRI y FOLFOX son igualmente eficaces.

Los anticuerpos monoclonales también son eficaces en los pacientes con cáncer colorrectal avanzado. El cetuximab (Erbitux) y panitumumab (Vectibix) actúan contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico (*epidermal growth factor receptor*, EGFR), glucoproteína transmembrana que interviene en las vías de señales que modifican la proliferación y crecimiento de las células tumorales. Ambos fármacos, administrados en forma aislada, benefician a una pequeña proporción de sujetos tratados y al parecer el cetuximab tiene sinergia terapéutica con otros fármacos como irinotecán, incluso en individuos que habían sido resistentes a este último; esto sugiere que el cetuximab puede superar la resistencia celular a los citotóxicos. El empleo de cetuximab y panitumumab provoca en ocasiones una erupción acneiforme, cuya aparición e intensidad son directamente proporcionales a la posible eficacia antitumoral. Al parecer los inhibidores de la tirosincinasa de EGFR como el erlotinib (Tarceva) carecen de eficacia contra el cáncer colorrectal.

El bevacizumab (Avastin) es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el factor de crecimiento del endotelio vascular (*vascular endothelial growth factor*, VEGF) y, según expertos, actúa como antiangiogenético. La adición de bevacizumab a combinaciones que contienen irinotecán y al régimen FOLFOX mejora los resultados observados con la quimioterapia aislada. El empleo de este anticuerpo monoclonal puede ocasionar hipertensión, proteinuria y mayor riesgo de padecer fenómenos tromboembólicos.

Los pacientes con una metástasis hepática única, sin signos clínicos o radiográficos de daño tumoral adicional, son candidatos para someterse a una hepatectomía parcial puesto que, cuando se realiza por cirujanos expertos en los pacientes seleccionados, el índice de supervivencia a los cinco años con esta técnica es de 25 a 30 por ciento.

La administración de 5-FU y LV durante seis meses tras la resección del tumor en los pacientes con cáncer en estadio III reduce 40% el índice de recidiva y aumenta 30% la supervivencia. La posibilidad de recidivas es menor al combinar oxaliplatino con 5-FU y LV (como en el régimen FOLFOX); como dato inesperado, la adición de irinotecán a 5-FU y LV no mejora los resultados. Al parecer los individuos con tumores en estadio II no se benefician de la terapia complementaria (coadyuvante). En el caso del cáncer rectal, la administración de combinaciones terapéuticas en el preoperatorio o posoperatorio (5-FU y radioterapia), reduce el riesgo de padecer recidivas y mejora la posibilidad de curación en los sujetos con tumores en estadios II y III y la estrategia preoperatoria es mejor tolerada. El 5-FU actúa como radiosensibilizante si se combina con radioterapia. La terapia complementaria para "extender la vida" se utiliza sólo en la mitad de los enfermos mayores de 65 años. Este "sesgo" propio de la edad es totalmente inapropiado, puesto que los beneficios y la tolerancia hacia la terapia complementaria en personas mayores de 65 años al parecer son similares a los que se observan en sujetos más jóvenes.

TUMORES DEL INTESTINO DELGADO

Los tumores del intestino delgado representan <3% de las neoplasias del aparato digestivo. Por este motivo, suelen diagnosticarse de forma tardía. Los síntomas abdominales suelen ser vagos y mal definidos y los estudios radiográficos habituales de la parte superior e inferior del intestino suelen ser normales. Se debe pensar en un tumor del intestino delgado durante el diagnóstico diferencial en los siguientes casos: 1) episodios recurrentes de cólico abdominal de causa desconocida; 2) crisis intermitentes de obstrucción intestinal, principalmente en ausencia de una cirugía abdominal o enfermedad inflamatoria intestinal previas; 3) invaginación en un adulto, y 4) signos de hemorragia intestinal crónica con resultado negativo en los estudios radiográficos con medio de contraste. La técnica diagnóstica más adecuada es un estudio radiográfico minucioso del intestino delgado con bario; la exactitud del diagnóstico mejora si se introduce el bario a través de una sonda nasogástrica que llegue hasta el duodeno (enteroclisis).

TUMORES BENIGNOS

En general, es difícil establecer la histología de los tumores benignos del intestino delgado a partir de los datos clínicos y radiográficos. La sintomatología de

estos tumores es inespecífica, siendo las manifestaciones más frecuentes dolor, obstrucción y hemorragia. Estos tumores suelen descubrirse durante el quinto o sexto decenio de la vida y son más frecuentes en el tercio distal del intestino delgado. Los tumores benignos más frecuentes son: adenomas, leiomiomas, lipomas y angiomas.

Adenomas. Comprenden a los tumores de células de los islotes y de las glándulas de Brunner además de los adenomas polipoides. Los *adenomas de células de los islotes* se ubican en ocasiones por fuera del páncreas; los síndromes asociados se describen en el capítulo 344. Los *adenomas de las glándulas de Brunner* no son neoplasias verdaderas sino una hipertrofia o una hiperplasia de las glándulas de la submucosa duodenal. Aparecen como pequeños nódulos en la mucosa del duodeno que secretan un moco alcalino y viscoso. Por lo general constituyen un hallazgo radiográfico casual, sin un cuadro clínico específico.

Adenomas polipoides. Aproximadamente 25% de los tumores benignos del intestino delgado corresponden a adenomas polipoides (fig. 87-5). Se manifiestan en forma de pólipos únicos o, menos frecuentemente, como adenomas vellosos papilares. Como ocurre en el colon, la variedad sésil o papilar del tumor se acompaña en ocasiones de un carcinoma. Algunos pacientes con síndrome de Gardner exhiben adenomas premalignos en el intestino delgado, por lo general en el duodeno. En el síndrome de Peutz-Jeghers puede haber múltiples tumores polipoides en todo el intestino delgado (a veces, también, en el estómago, colon y recto). Los pólipos suelen ser hamartomas (pólipos juveniles) con un potencial mínimo de sufrir degeneración maligna. Este trastorno, de herencia autosómica dominante, se caracteriza también por depósitos mucocutáneos de melanina, así como por tumores de ovario, mama, páncreas y endometrio.

Leiomiomas. Estas neoplasias se originan en el músculo liso intestinal, suelen ser intramurales y afectan a la mucosa situada por encima de ellos. Si la mucosa se ulcera se puede producir una hemorragia digestiva de gravedad variable. Es frecuente el dolor abdominal intermitente de tipo cólico.

Lipomas. La ubicación más frecuente de estos tumores es el tercio distal del íleon y la válvula ileocecal. Tienen un aspecto radiotransparente característico y suelen ser intramurales y asintomáticos, aunque a veces producen hemorragias.

Angiomas. Aunque no son verdaderas neoplasias, estas lesiones tienen importancia porque son una causa frecuente de hemorragia intestinal. Pueden adoptar la forma de telangiectasias o de hemangiomas. Se forman múltiples telangiectasias intestinales en un proceso no hereditario limitado al tubo digestivo o bien formando parte del síndrome hereditario de Osler-Rendu-Weber. Los tumores vasculares se manifiestan también como hemangiomas aislados, principalmente en el yeyuno. La angiografía, en particular durante el episodio hemorrágico, es la técnica diagnóstica más adecuada para valorar estas lesiones.

TUMORES MALIGNOS

Aunque poco frecuentes, los tumores malignos del intestino delgado aparecen en los pacientes con enteritis regional de larga evolución y esprue celiaco, así como en los enfermos con SIDA. Los tumores malignos del intestino delgado se acompañan frecuentemente de fiebre, pérdida de peso, anorexia, hemorragia y un tumor palpable en el abdomen. Después de los carcinomas de la región de la ampolla (muchos de los cuales se originan en los conductos pancreáticos o biliares), los más frecuentes son los adenocarcinomas, linfomas, tumores carcinoides y leiomiosarcomas.

Adenocarcinomas. Los cánceres primarios más frecuentes del intestino delgado son los adenocarcinomas, que representan cerca de 50% de todos los tumores malignos. Aparecen sobre todo en el tercio distal del duodeno y el tercio proximal del yeyuno, donde tienden a producir úlceras y provocan hemorragia y obstrucción. En los pacientes con enteritis regional de larga evolución se confunden desde el punto de vista radiográfico con una úlcera duodenal crónica o con enfermedad de Crohn. La mejor forma de realizar el diagnóstico es por endoscopia y biopsia bajo visión directa. El mejor tratamiento es la extirpación quirúrgica.

Linfomas. Los linfomas del intestino delgado pueden ser primarios o secundarios. El diagnóstico de linfoma intestinal primario, en ausencia de adenopatías, y hepatoesplenomegalia palpables ni signos de linfoma en la radiografía de tórax, CT, frotis de sangre periférica o aspirado y biopsia de médula ósea, necesita confirmación histológica. En general se acompaña de síntomas referidos al intestino delgado y suelen acompañarse de una lesión anatómica perceptible. El linfoma secundario del intestino delgado supone la afección de este órgano por una neoplasia linfoide que se extiende desde los ganglios linfáticos retroperitoneales o mesentéricos afectados (cap. 105).

El linfoma intestinal primario representa aproximadamente 20% de los tumores malignos del intestino delgado. Casi todos estos tumores son linfomas no Hodgkin; suelen ser difusos, de células grandes y de origen en células T. El linfoma de intestino afecta al íleon con mayor frecuencia que al yeyuno, localización a su vez más frecuente que la duodenal; esta distribución de frecuencias se correlaciona con zonas anatómicas. El riesgo de linfoma de intestino delgado es mayor en los pacientes con antecedente de haber padecido alguna enfermedad con malabsorción (p. ej., esprue celiaco), enteritis regional y en aquéllos con función inmunitaria reducida por algún síndrome de inmunodeficiencia congénita, trasplante previo de órganos, enfermedad autoinmunitaria o síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

La aparición de una tumoración nodular o circunscrita que reduce la luz intestinal provoca dolor periumbilical (que aumenta con los alimentos), pérdida de peso, vómito y a veces obstrucción intestinal. El diagnóstico de linfoma de intestino delgado se puede sospechar cuando en las radiografías con contraste aparecen signos de infiltración y engrosamiento de los pliegues de la mucosa, nódulos mucosos, zonas con úlceras irregulares o estasis del medio de contraste. El diagnóstico se confirma realizando una exploración quirúrgica y extirpando los segmentos afectados. En algunos casos el linfoma intestinal se diagnostica por medio de una biopsia transoral de la mucosa intestinal pero, puesto que la enfermedad afecta principalmente a la lámina propia, por lo general se necesita una biopsia quirúrgica de espesor completo de la pared intestinal.

La extirpación del tumor constituye el tratamiento inicial. Tras la extirpación total, algunos pacientes reciben radioterapia posoperatoria, pero la mayoría de los especialistas prefiere administrar un tratamiento general con quimioterapia combinada durante un tiempo breve (tres ciclos). La extirpación completa del tumor no suele ser posible, ya que en el momento del diagnóstico a menudo existe diseminación intraabdominal extensa y algunas veces el tumor es multicéntrico. La probabilidad de una remisión sostenida o curación es de aproximadamente 75% en los pacientes con una neoplasia circunscrita, pero de casi 25% en los pacientes con linfoma irresecable. En los pacientes con un tumor no extirpado, la quimioterapia puede provocar una perforación intestinal.

Una variedad de linfoma de intestino delgado, que afecta de forma difusa a todo el intestino, se describió por primera vez en judíos orientales y árabes y se denomina *enfermedad inmunoproliferativa del intestino delgado* (*immunoproliferative small intestinal disease*, IPSID), *linfoma mediterráneo* o *enfermedad de las cadenas pesadas alfa*. Es un tumor de células B. Típicamente se manifiesta por diarrea crónica y esteatorrea con vómito y dolor abdominal de tipo cólico; algunas veces se acompaña de acropaquia. Una característica curiosa en muchos pacientes con IPSID es la presencia en la sangre y en las secreciones intestinales de una IgA anormal que contiene una cadena alfa acortada y sin cadenas ligeras. Se cree que las cadenas alfa anómalas son resultado de las células plasmáticas que infiltran el intestino delgado. Estos pacientes evolucionan alternando periodos de exacerbaciones con remisiones; por lo general mueren por desnutrición progresiva y consunción o por un linfoma agresivo. La administración de antibióticos orales como tetraciclinas es de utilidad en las fases incipientes de la enfermedad, lo que sugiere un posible origen infeccioso. También se ha utilizado quimioterapia combinada en los estadios más avanzados de la enfermedad con resultados variables. Los resultados son mejores cuando se combinan antibióticos y quimioterapia.

Tumores carcinoides. Los tumores carcinoides son de los tumores epiteliales más frecuentes del intestino delgado. Se originan en las células argentafines de las criptas de Lieberkühn y se ubican desde el tercio distal del duodeno hasta el colon ascendente, zonas que se derivan desde el punto de vista embrionario del intestino medio. Más de 50% de los tumores carcinoides del intestino se ubican en el íleon distal, concentrándose la mayor parte cerca de la válvula ileocecal. Gran parte de los tumores carcinoides del intestino son asintomáticos y con un escaso potencial de malignización, pero pueden infiltrar y enviar metástasis provocando un síndrome carcinoide (cap. 344).

Leiomiosarcoma. Los leiomiosarcomas son tumores grandes, a menudo de más de 5 cm de diámetro, que se pueden palpar en la exploración abdominal. Con frecuencia causan hemorragia, obstrucción o perforación. Estos tumores se deben analizar para detectar la expresión del receptor a c-*kit* mutante (y definir GIST) y, en presencia de metástasis, justificar el tratamiento con mesilato de imatinib (Gleevec) o, en caso de resistencia a este fármaco, de sunitinib (Sutent).

CÁNCER ANAL

Los cánceres de ano representan de 1 a 2% de los tumores malignos del intestino grueso. La mayor parte de estas lesiones se originan en el conducto anal, que se define como la zona anatómica comprendida entre el anillo anorrectal y la región situada a la mitad entre la línea pectínea (o dentada) y el borde anal. Los carcinomas que se originan en la zona proximal a la línea pectínea (es decir, en la zona de transición entre la mucosa glandular del recto y el epitelio escamoso del tercio distal del ano) se denominan tumores *cloacógenos*, *cuboides* o *basaloides*; cerca de un tercio de los tumores del ano tiene este patrón histológico. Los tumores malignos que se originan en la zona distal a la línea pectínea son, desde el punto de vista histológico, tumores de células escamosas o epidermoides, se ulceran con más frecuencia y constituyen en promedio 55% de los cánceres del ano. El pronóstico de los pacientes con tumores del ano basaloides o epidermoides es el mismo, si se ajusta según el tamaño del tumor y la presencia o ausencia de extensión ganglionar.

El cáncer anal está ligado al virus de papiloma humano, que es el mismo microorganismo causa del cáncer del cuello uterino. Este virus se transmite por vía sexual. La infección origina verrugas anales (condiloma acuminado) que degeneran en neoplasia intraepitelial anal y carcinoma escamoso. El riesgo de padecer cáncer anal es mayor entre varones homosexuales, posiblemente a causa del coito anal. La probabilidad de padecer cáncer anal también es mayor en varones y mujeres con SIDA; se cree que a causa de su inmunodeficiencia son más vulnerables a la infección por papilomavirus. Este cáncer es más frecuente en las mujeres adultas y suele manifestarse por hemorragias, dolor, sensación de abultamiento o prurito perianal.

Hasta hace poco el tratamiento preferente de este tipo de tumores era la cirugía radical (extirpación abdominoperineal con limpieza ganglionar y colostomía permanente). Con este tratamiento la supervivencia a cinco años era, en ausencia de lesiones ganglionares, de 55 a 70% y, en presencia de estas lesiones, menor de 20%. Sin embargo, la alternativa terapéutica que combina la radioterapia externa con quimioterapia simultánea ha conseguido, según se ha comprobado con biopsia, eliminar el tumor en más de 80% de los pacientes que tenían una lesión inicial menor de 3 cm de diámetro. En estos pacientes, la recidiva es menor de 10%. Por tanto, al parecer cerca de 70% de los pacientes con cáncer anal puede obtener la curación sin tratamiento quirúrgico y la cirugía radical se debe reservar para la minoría de pacientes en los que queda tumor residual después de un tratamiento inicial con radioterapia combinada con quimioterapia.

LECTURAS ADICIONALES

Crump W et al: Lymphoma of the gastrointestinal tract. Semin Oncol 26:324, 1999

Demetri GD et al: Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. N Engl J Med 347:472, 2002

Enzinger PC, Mayer RJ: Esophageal cancer. N Engl J Med 349:2241, 2003

Hohenberger P, Gretschel S: Gastric cancer. Lancet 362:305, 2003

Lynch HT, De la Chapelle A: Hereditary colorectal cancer. N Engl J Med 348:919, 2003

Meyerhardt JA, Mayer RJ: Systemic therapy for colorectal cancer. N Engl J Med 352:476, 2005

Rostrum A et al: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase-2 inhibitors for primary prevention of colorectal cancer: A systematic review prepared for the US Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 146:376, 2007

Ryan DP et al: Carcinoma of the anal canal. N Engl J Med 342:792, 2000

Spechler SJ: Barrett's esophagus. N Engl J Med 346:836, 2002

Uemura N et al: *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. N Engl J Med 345:784, 2001

Walsh JME, Terdiman JP: Colorectal cancer screening. JAMA 289:1288, 2003

Weitz J et al: Colorectal cancer. Lancet 365:153, 2005

Wolan BM et al: Adjuvant treatment of colorectal cancer. CA Cancer Clin J 57:168, 2007

88 Tumores de hígado y vías biliares

Brian I. Carr

CARCINOMA HEPATOCELULAR

FRECUENCIA

El carcinoma hepatocelular (*hepatocellular carcinoma*, HCC) es uno de los cánceres más frecuentes a nivel mundial. Su frecuencia global anual es de un millón de casos y la proporción entre varones:mujeres es de aproximadamente 4:1. El índice de frecuencia es igual al índice de defunción. En Estados Unidos, en 2007 se identificaron 19 160 casos nuevos y 16 780 muertes. El índice de defunción masculina en los países donde la frecuencia es reducida como Estados Unidos es de 1.9 casos por 100 000 personas al año; en las regiones de frecuencia intermedia como Austria y Sudáfrica el índice anual de defunción varía de 5.1 a 20.0 por 100 000 y en las zonas de frecuencia elevada como Asia (China y Corea) el índice de defunciones alcanza de 23.1 a 150 casos por 100 000 personas al año **(cuadro 88-1)**. La frecuencia del HCC en Estados Unidos es de aproximadamente tres casos por 100 000 personas, con notables variaciones según el género (sexo), la etnia y la ubicación geográfica. Estas cifras están aumentando rápidamente y quizá son menores que las reales. En promedio, cuatro millones de personas en Estados Unidos son portadoras crónicas del virus de hepatitis C (*hepatitis C virus*, HCV). Alrededor de 10% de ellas, o 400 0000, manifiestan cirrosis. Cada año, aproximadamente de 5%, o 20 000, manifiestan HCC. A lo anterior se suman otros dos factores predisponentes: infección por virus de hepatitis B (*hepatitis B virus*, HBV) y alcoholismo crónico; 60 000 casos nuevos de HCC por año no resulta una cifra imposible. Probablemente los avances futuros en cuanto a la supervivencia del HCC dependerán de estrategias de vacunación contra HBV y HCV y del diagnóstico más precoz por medio de estudios de detección de individuos con riesgo de padecer carcinoma hepatocelular.

CUADRO 88-1 CIFRAS DE FRECUENCIA AJUSTADAS A EDADES EN CASO DE CARCINOMA HEPATOCELULAR

País	Pacientes por 100 000 personas por año	
	Varones	Mujeres
Argentina	6.0	2.5
Brasil, Recife	9.2	8.3
Brasil, Sao Paulo	3.8	2.6
Mozambique	112.9	30.8
Sudáfrica, Ciudad del Cabo: negros	26.3	8.4
Sudáfrica, Ciudad del Cabo: blancos	1.2	0.6
Senegal	25.6	9.0
Nigeria	15.4	3.2
Gambia	33.1	12.6
Birmania	25.5	8.8
Japón	7.2	2.2
Corea	13.8	3.2
China, Shangai	34.4	11.6
India, Bombay	4.9	2.5
India, Madrás	2.1	0.7
Gran Bretaña	1.6	0.8
Francia	6.9	1.2
Italia, Varese	7.1	2.7
Noruega	1.8	1.1
España, Navarra	7.9	4.7

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

En algunas zonas de China y países de África subsahariana se identifican puntos endémicos activos, vinculados con una frecuencia elevada de portadores endémicos de hepatitis B y contaminación por micotoxinas de los alimentos, granos almacenados, agua potable y tierra. Los factores ambientales son importantes; esta enfermedad es más frecuente entre los japoneses que habitan en su propio país que los que viven en Hawai y a su vez éstos tienen una frecuencia mayor que quienes viven en California.

FACTORES CAUSALES

Carcinógenos químicos. Quizá el carcinógeno químico natural más potente, ampliamente distribuido y mejor estudiado es un producto del hongo *Aspergillus* llamado aflatoxina B_1. El hongo y la aflatoxina se detectan en los granos almacenados en sitios cálidos y húmedos donde se guardan cacahuates y arroz sin refrigeración. La contaminación de los alimentos con aflatoxina es directamente proporcional al índice de frecuencia en África y en cierta medida en China. En áreas endémicas de China incluso los animales de granja como los patos padecen HCC. Los carcinógenos más potentes al parecer son los productos naturales de plantas, hongos y bacterias como los matorrales que contienen alcaloides de pirrolizidina, ácido tánico y safrol. Otras sustancias carcinógenas en roedores son algunos contaminantes como los plaguicidas e insecticidas.

Hepatitis. Los estudios clínicos tanto comparativos como de cohortes demuestran que existe un vínculo entre los índices de portadores crónicos de hepatitis B y la mayor frecuencia de HCC. En varones mensajeros portadores taiwaneses, con antígeno de superficie de hepatitis B positivo (*hepatitis B surface antigen*, HbsAg), el riesgo de manifestar HCC fue 98 veces mayor que en los individuos sin este antígeno. La frecuencia de HCC en los nativos de Alaska aumenta extraordinariamente a causa de una elevada prevalencia de infección por HBV. El HCC en los individuos con infección por HBV puede ser resultado de varios ciclos de destrucción hepática y posteriormente proliferación y no necesariamente proviene de la cirrosis franca. Según expertos, el incremento en la frecuencia de HCC entre los japoneses en los últimos 30 años se explica por la hepatitis C. En Asia se está llevado a cabo un gran estudio por intervención auspiciado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) aplicando la vacuna de HBV a los neonatos. El HCC en los negros africanos no guarda relación alguna con la cirrosis grave, pero es una enfermedad indiferenciada y muy agresiva. A pesar de la uniformidad en las cifras de portadores de HBV en la tribu Bantu del sur de África, se advierte una diferencia de nueve tantos en la frecuencia de HCC entre los mozambiquenses que habitan en las costas y en tierra firme. Estas diferencias se han atribuido a la exposición adicional a la aflatoxina B_1 en los alimentos y otras micotoxinas carcinógenas. El intervalo típico entre una transfusión con HCV y la aparición ulterior de HCC es de aproximadamente 30 años. Los sujetos con HCC por HCV tienden a padecer con más frecuencia cirrosis en etapa avanzada, pero en el HCC por HBV sólo la mitad de los pacientes padece cirrosis y el resto sufre de hepatitis crónica activa (cap. 300).

Otras causas. Desde hace tiempo se sabe que existe una relación de 75 a 85% entre el HCC y la cirrosis primaria de fondo, principalmente con cirrosis macronodular en el sudeste asiático, pero también con la micronodular (por alcohol) en Europa y Estados Unidos (cap. 302). No se sabe si la propia cirrosis es un factor predisponente para HCC o si las causas primarias de la cirrosis en realidad constituyen los factores carcinógenos. Sin embargo, cerca de 20% de los estadounidenses con HCC carece de cirrosis primaria. Algunas enfermedades primarias se acompañan de un mayor riesgo de padecer HCC por cirrosis (cuadro 88-2) como hepatitis, alcoholismo, hepatitis crónica activa autoinmunitaria, cirrosis criptógena y esteatohepatitis no alcohólica (*nonalcoholic steatohepatitis*, NASH). Un vínculo menos frecuente se observa con la cirrosis biliar primaria y algunas metabolicopatías como la hemocromatosis, enfermedad de Wilson, deficiencia de antitripsina α_1, tirosinemia, porfiria cutánea tardía, gluconeogénesis de tipos 1 y 3, citrulinemia y oroticaciduria. No se ha identificado el origen del HCC en 20% de los pacientes sin cirrosis y tampoco se ha definido la evolución natural de carcinoma hepatocelular.

CUADRO 88-2 FACTORES DE RIESGO DE CARCINOMA HEPATOCELULAR

Comunes	Inusuales
Cirrosis de cualquier causa	Cirrosis primaria de vías biliares
Hepatitis B o C crónica	Hemocromatosis
Consumo de etanol por largo tiempo	Deficiencia de antitripsina α_1
Esteatohepatitis no alcohólica (NASH)	Enfermedades por depósito de glucógeno
Ataque por aflatoxina B_1 u otras micotoxinas	Citrulinemia
	Porfiria cutánea tardía
	Tirosinemia hereditaria
	Enfermedad de Wilson

CUADRO CLÍNICO

Los síntomas en los sujetos con HCC comprenden dolor abdominal, pérdida ponderal, debilidad, sensación de plétora y distensión abdominal, ictericia y náusea (cuadro 88-3). Los signos y síntomas iniciales difieren en cierta medida en las zonas con frecuencia elevada y reducida de esta enfermedad. En las zonas de alto riesgo, particularmente entre los negros Sudáfrica, el síntoma más frecuente es el dolor abdominal. Por el contrario, sólo 40 a 50% de los pacientes chinos y japoneses manifiesta inicialmente dolor abdominal. La distensión del abdomen es consecuencia de la ascitis causada por alguna hepatopatía crónica primaria o por la expansión rápida del tumor. En ocasiones, la persona muere por la necrosis central o la hemorragia aguda y la inundación de la cavidad peritoneal con sangre. En los países que cuentan con un programa de vigilancia activa, el HCC tiende a ser identificado en etapas más tempranas, cuando los síntomas quizá son causados exclusivamente por la enfermedad primaria. La ictericia por lo regular es causada por obstrucción de los conductos intrahepáticos a causa de la hepatopatía primaria. La hematemesis es resultado de varices esofágicas, a su vez secundarias a la hipertensión porta de fondo. En 3 a 12% de los enfermos aparece dolor óseo, pero en las necropsias sólo se identifican metástasis óseas en 20% de los pacientes. Algunos pacientes permanecen asintomáticos.

Signos físicos. La hepatomegalia es el signo físico más frecuente y se observa en 50 a 90% de los pacientes. En 6 a 25% se identifican soplos abdominales y en 30 a 60%, ascitis. Esta última debe ser estudiada por métodos citológicos.

CUADRO 88-3 CARCINOMA HEPATOCELULAR: CUADRO INICIAL, SEGÚN DATOS DEL CENTRO DE CÁNCER HEPÁTICO DE LA UNIVERSIDAD DE PITTSBURGH (*n* = 547)

	Número de pacientes (%)
Síntoma	
Cuadro asintomático	129 (24)
Dolor abdominal	219 (40)
Otros (identificados en la investigación de anemia y otras enfermedades)	64 (12)
Exploración física corriente y aumento de LFT	129 (24)
Enflaquecimiento	112 (20)
Inapetencia	59 (11)
Debilidad/malestar general	83 (15)
Ictericia	30 (5)
CT sistemático para detección de cirrosis conocida	92 (17)
Síntomas de cirrosis (edema maleolar, distensión e incremento de la circunferencia abdominales, prurito, hemorragia de vías GI)	98 (18)
Diarrea	7 (1)
Rotura del tumor	1
Características del paciente	
Media de edad (años)	56 ± 13
Proporción varones:mujeres	3:1
Etnias	
Caucásicos	72%
Personas del Oriente Cercano	10%
Asiáticos	13%
Afroestadounidenses	5%
Cirrosis	81%
Ausencia de cirrosis	19%
Características del tumor	
Número de tumores en hígado	
1	20%
2	25%
3 o más	65%
Invasión de vena porta	75%
Unilobular	25%
Bilobular	75%

Nota: LFT, pruebas de función hepática *(liver function tests)*; GI, vías gastrointestinales.

La esplenomegalia es quizá resultado de la hipertensión porta. Es frecuente observar pérdida ponderal y consunción muscular, en particular con tumores de crecimiento rápido o por su gran volumen. En 10 a 50% de los enfermos se detecta fiebre de causa desconocida. Asimismo, en algunos casos se observan signos de hepatopatía crónica como ictericia, dilatación de las venas del abdomen, eritema palmar, ginecomastia, atrofia testicular y edema periférico. Otras veces aparece un síndrome de Budd-Chiari por la invasión de las venas hepáticas; su presencia se sospecha en todo individuo con ascitis a tensión y hepatomegalia dolorosa al tacto (cap. 302).

Síndromes paraneoplásicos. Muchos síndromes de este tipo en el caso del HCC son anormalidades bioquímicas sin consecuencias clínicas; comprenden a la hipoglucemia (causada también por la insuficiencia hepática terminal), eritrocitosis, hipercalciemia, hipercolesterolemia, disfibrinogenemia, síndrome carcinoide, elevación de la globulina enlazadora de tiroxina, cambios en las características sexuales secundarias (ginecomastia, atrofia testicular y pubertad temprana) y porfiria cutánea tardía. En el HCC de evolución rápida, como parte de la enfermedad terminal se detecta hipoglucemia leve e incluso profunda, aunque no se sabe la causa. En 3 a 12% de los pacientes se identifica eritrocitosis y en 10 a 40%, hipercolesterolemia. Un elevado porcentaje de pacientes muestra trombocitopenia o leucopenia que no es resultado de la infiltración cancerosa de la médula ósea, como ocurre en otros tipos de tumores.

ESTADIFICACIÓN DE LA NEOPLASIA

En ocasiones se utiliza el sistema de estadificación TNM (tumor primario, ganglios [*nodes*] regionales, metástasis) establecido por la *American Joint Commission for Cancers* (AJCC), pero el sistema más nuevo llamado *Cancer of the Liver Italian Program* (CLIP) ha tenido gran difusión porque toma en consideración la cirrosis, como lo hace el sistema Okuda **(cuadro 88-4)**. Se han propuesto otros sistemas de clasificación y esta área aún necesita consenso. La neoplasia con mejor pronóstico es el tumor solitario en etapa I que mide menos de 2 cm de diámetro y que no ha invadido vasos sanguíneos. Algunos signos de mal pronóstico son ascitis, invasión vascular y propagación hacia los ganglios linfáticos. La invasión vascular, en particular, ejerce efectos profundos en el pronóstico y puede ser microscópica o macroscópica (visible en la tomografía computadorizada [*computed tomography*, CT]). Muchos tumores grandes exhiben invasión vascular microscópica, de manera que sólo es posible estadificarlo con precisión después de la extirpación quirúrgica. La neoplasia en etapa III comprende una mezcla de tumores con y sin metástasis en los ganglios linfáticos. Los sujetos en estadio III con metástasis ganglionar tienen un pronóstico sombrío y muy pocos viven un año o más. El pronóstico en la etapa IV es sombrío después de la extirpación o el trasplante y es rara la supervivencia a un año. Okuda et al (cuadro 88-4) crearon originalmente un sistema de estadificación funcional basado en el cuadro clínico y que incorpora la contribución de la hepatopatía primaria. Los sujetos que pertenecen a la etapa III de dicho sistema tienen un pronóstico sombrío puesto que es imposible extirpar el tumor y el mal estado del hígado impide la quimioterapia.

CUADRO 88-4 SISTEMAS CLIP Y OKUDA DE ESTADIFICACIÓN DEL CARCINOMA HEPATOCELULAR

Clasificación CLIP

Variables	Puntos 0	1	2
i. Número de tumores	Uno solo	Múltiple	—
Sustitución del parénquima por tumor (%)[a]	<50	<50	>50
ii. Escala de Child-Pugh	A	B	C
iii. Nivel de fetoproteína alfa (ng/ml)	<400	≥400	—
iv. Trombosis de vena porta (CT)	No	Sí	—

Estadios CLIP (índice = suma de puntos): CLIP 0, 0 puntos; CLIP 1, 1 punto; CLIP 2, 2 puntos; CLIP 3, 3 puntos.

Clasificación de Okuda

Tamaño del tumor[a]		Ascitis		Albúmina (g/L)		Bilirrubina (mg/100 ml)	
≥50%	<50	+	−	≤3	>3	≥3	<3
(+)	(−)	(+)	(−)	(+)	(−)	(+)	(−)

Estadios de Okuda: estadio 1, todas (−); estadio 2, 1 o 2 (+); estadio 3, 3 o 4 (+).

[a] Extensión del hígado ocupada por tumor.
Nota: CLIP, Programa Italiano de Cáncer Hepático *(Cancer of the Liver Italian Program)*.

ESTUDIO DEL PACIENTE: Carcinoma hepatocelular

Anamnesis y exploración física. La anamnesis es importante para evaluar los supuestos factores predisponentes, incluidos el antecedente de hepatitis o ictericia, transfusiones de sangre o consumo de drogas intravenosas. Se debe buscar algún antecedente familiar de HCC o hepatitis y el interrogatorio social detallado debe incluir una descripción laboral completa en relación con la exposición industrial a posibles carcinógenos, así como el consumo de hormonas anticonceptivas. En la exploración física habrá que incluir la evaluación de estigmas de hepatopatía primaria como ictericia, ascitis, edema periférico, nevos arácneos, eritema palmar y pérdida ponderal. En el abdomen se examina el tamaño del hígado y se busca la presencia de masas, ascitis, nódulos hepáticos, dolor a la palpación y esplenomegalia. También es importante una evaluación de la capacidad funcional clínica (completa) y de la esfera psicosocial.

Métodos serológicos. La fetoproteína alfa (*alpha-fetoprotein*, AFP) es un marcador tumoral sérico en el HCC; sin embargo, sólo se eleva en 50% de los casos en Estados Unidos. El otro estudio utilizado es la des-γ-carboxiprotrombina (DCP), proteína inducida por la ausencia de vitamina K (*protein induced by vitamin K absence*, PIVKA-2). Esta proteína se eleva en 80% de los pacientes con HCC, pero también aumenta en las personas con hipovitaminosis K y después de administrar warfarina. Gracias a ella es posible prever la invasión de la vena porta. En el individuo cuyo cuadro inicial es un tumor hepático o alguna indicación de descompensación hepática reciente es necesario medir la concentración de antígeno carcinoembrionario (*carcinoembryonic antigen*, CEA), vitamina B_{12}, AFP, ferritina, PIVKA-2 y anticuerpo antimitocondrial. Asimismo se realizan las pruebas corrientes de función hepática que comprenden tiempo de protrombina (*prothrombin time*, PT), tiempo de tromboplastina parcial (*partial thromboplastin time*, PTT), albúmina, transaminasas, glutamil gamma transpeptidasa y fosfatasa alcalina. El número reducido de plaquetas y leucocitos traduce hipertensión porta e hiperesplenismo concomitante. También se llevan a cabo pruebas serológicas de hepatitis A, B y C, y si este método en busca de HBV o HCV es positivo, algunas veces es necesario cuantificar el DNA del HBV o el de RNA de virus de hepatitis C.

Estudios radiográficos. Un método excelente de detección es la ecografía del hígado. Las dos anormalidades vasculares características son hipervascularidad del tumor (neovascularización o arterias anormales que nutren al tumor) y la trombosis por invasión tumoral de vena porta sana. Para evaluar con exactitud el tamaño y la extensión del tumor y la invasión de vena porta habrá que realizar una CT helicoidal/trifásica de abdomen y pelvis, utilizando un bolo de medio de contraste rápido para identificar las lesiones vasculares típicas de HCC. Normalmente la invasión de la vena porta se identifica por obstrucción y expansión de ese gran vaso. La tomografía computadorizada de tórax se utiliza para descartar metástasis. La resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI) aporta información detallada, en particular con los nuevos medios de contraste. El etiodol (Lipiodol) es una emulsión oleosa etilyodada que los tumores del hígado retienen y que se administra por inyección en la arteria hepática (5 a 15 ml) para realizar una tomografía computadorizada una semana después. En el caso de tumores pequeños la inyección de etiodol es muy útil antes de obtener un fragmento para biopsia, porque su presencia histológica es prueba de que la aguja extrajo un fragmento de la masa sospechosa. En una comparación prospectiva de CT trifásica, la MRI con contraste por gadolinio, ecografía y tomografía de emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa (*fluorodeoxyglucose positron emission tomography*, FDG-PET), se encontraron resultados similares con CT, MRI y ecografía; las imágenes obtenidas por PET no originaron buenos resultados.

Diagnóstico patológico. La prueba histológica de la presencia de HCC se logra obteniendo un fragmento de biopsia del centro del tumor bajo guía ecográfica y muestras aleatorias del resto del hígado. El peligro de hemorragia es mayor que en otros cánceres puesto que: 1) los tumores son hipervasculares y 2) los enfermos suelen tener trombocitopenia y factores de la coagulación reducidos. Este peligro se agrava en presencia de ascitis. Un problema poco frecuente es la siembra de células tumorales en el trayecto de la aguja para biopsia. El material aspirado con aguja fina en ocasiones

basta para establecer el diagnóstico de cáncer, pero se prefiere una biopsia con aguja cortante. Es importante explorar la arquitectura histica para diferenciar entre HCC y adenocarcinoma metastásico; cabe recurrir a las técnicas laparoscópicas de acceso. Ante la sospecha de invasión de la vena porta se puede obtener material con aguja cortante para biopsia de dicha vena, y si arroja resultados positivos se le considera como criterio de exclusión para trasplante contra carcinoma hepatocelular.

DETECCIÓN DE POBLACIONES DE ALTO RIESGO

Se ha demostrado que las técnicas de detección inicial no salvan vidas. Los estudios prospectivos en poblaciones de alto riesgo indican que la ecografía es más sensible que la fetoproteína alfa (AFP) elevada. En un estudio italiano realizado en cirróticos se identificó una frecuencia anual de HCC de 3%, pero no se observó que aumentara el índice de detección de tumores potencialmente curables con la detección intensiva. Quizá las estrategias preventivas como la vacunación universal contra el virus de hepatitis son más eficaces que los intentos de detección inicial. A pesar de que no se cuenta con directrices formales, muchos médicos miden a intervalos semestrales la concentración de AFP y realizan CT (o ecografías) cuando vigilan a enfermos de alto riesgo (portadores de HBV, cirrosis por HCV o antecedente familiar de HCC).

CARCINOMA HEPATOCELULAR

Muchos pacientes con HCC padecen dos enfermedades: cirrosis y HCC, y cada una es causa independiente de muerte. La presencia de cirrosis por lo general limita la extirpación quirúrgica, la ablación y la quimioterapia. De este modo, la evaluación del paciente y los planes terapéuticos deben tomar en consideración la gravedad de la hepatopatía no cancerosa. Las posibilidades terapéuticas ante un HCC pueden ser complejas **(fig. 88-1)**. La evolución natural del HCC es muy variable. El individuo que al ser atendido por primera vez muestra tumor avanzado (invasión vascular, síntomas, propagación extrahepática) tiene una mediana de supervivencia aproximada de cuatro meses, con tratamiento o sin él. Los resultados terapéuticos, según las publicaciones, son difíciles de interpretar. La supervivencia no siempre refleja la eficacia terapéutica por los efectos adversos que la hepatopatía primaria tiene en la longevidad. En el tratamiento integral de los pacientes con HCC es muy importante contar con personal multidisciplinario que comprende a un hepatólogo, un radiólogo intervencionista, un oncólogo quirúrgico, un cirujano especializado en trasplantes y un oncólogo médico.

HCC EN ETAPAS I Y II. Para los tumores en etapas incipientes existen varios métodos con los que se obtienen buenos resultados como extirpación quirúrgica, la ablación local (térmica o con radiofrecuencia) y las inyecciones locales (etanol o ácido acético). La mayoría de los individuos con HCC tienen algún defecto de campo en el hígado cirrótico, por lo que tienen riesgo de formar múltiples tumores primarios en esta glándula. Muchos sujetos padecen una hepatopatía primaria grave y quizá no toleran la pérdida importante de parénquima hepático en la cirugía; algunos son candidatos para recibir un trasplante ortotópico de hígado (*orthotopic liver transplant*, OLTX). Un principio importante en el tratamiento del HCC incipiente es utilizar terapias que protejan al hígado y tratar la neoplasia y la cirrosis.

Extirpación quirúrgica. El riesgo de una hepatectomía mayor es elevado (mortalidad de 5 a 10%) por la hepatopatía primaria y la posibilidad de insuficiencia hepática. En ocasiones se realiza la oclusión preoperatoria de la vena porta para atrofiar el lóbulo con HCC y provocar hipertrofia compensadora del hígado sano permitiendo una ablación más segura. La ecografía transoperatoria es útil para planificar la vía quirúrgica de acceso. En los cirróticos, cualquier cirugía mayor del hígado puede ocasionar insuficiencia hepática. La clasificación de Child-Pugh de insuficiencia hepática (cap. 295) es un elemento fiable para pronosticar la posible tolerancia a la cirugía hepática y la ablación quirúrgica se reserva para los pacientes en la escala A de Child. Los pacientes en las escalas B y C con estadios I y II de HCC deben ser enviados para la práctica de OLTX si así conviene, y también los individuos con ascitis o el antecedente reciente de várices hemorrágicas. La ablación quirúrgica abierta es la técnica más fiable, pero a veces se obtienen mayores beneficios con la estrategia laparoscópica para la extirpación, por empleo de ablación por radiofrecuencia o la inyección percutánea de etanol (*percutaneous ethanol injection*, PEI). No se han hecho comparaciones adecuadas de las técnicas mencionadas y la selección del tratamiento suele basarse en la pericia del médico.

Estrategias de ablación local. La ablación con radiofrecuencia (*radiofrequency ablation*, RFA) utiliza calor para eliminar los tumores. El tamaño máximo de la sonda permite obtener una zona de necrosis de 7 cm, que es suficiente para un tumor de 3 a 4 cm. El calor destruye células dentro de la zona de necrosis. El tratamiento de tumores situados cerca de las principales tríadas porta puede lesionar los conductos biliares y obstruirlos, por lo que son muy escasos los tumores anatómicamente adecuados para usar esta técnica. La RFA se realiza por vía percutánea o laparoscópica bajo guía tomográfica o ecográfica.

Inyección local. Numerosas sustancias han sido utilizadas para inyectarlas dentro del tumor, principalmente etanol (PEI). El HCC relativamente blando dentro del entorno duro del hígado cirrótico permite inyectar grandes volúmenes del etanol en el interior del tumor sin que difunda al parénquima hepático o se derrame fuera del hígado. El PEI destruye directamente las células cancerosas, pero no es selectivo y destruye también las células sanas vecinas. Por lo general se necesitan varias inyecciones (tres en promedio), a diferencia de una sola inyección en el caso de la RFA. El tamaño máximo de tumor que puede ser tratado de manera fidedigna es de 3 cm, incluso con múltiples inyecciones.

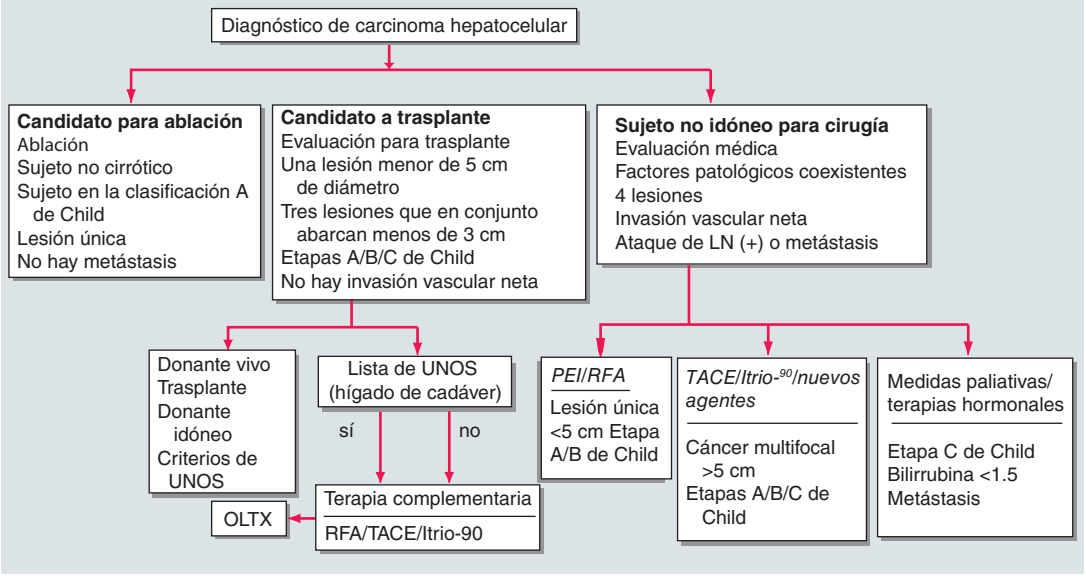

FIGURA 88-1. Algoritmo para tratamiento de pacientes con carcinoma hepatocelular. La primera evaluación clínica se destina a evaluar la extensión del ataque tumoral y el deterioro funcional del hígado, por la cirrosis. La clasificación incluye: enfermedad extirpable, no extirpable o candidato para trasplante. Abreviaturas: OLTX, trasplante ortotópico de hígado; TACE, quimioembolización transarterial; PEI, inyección percutánea de etanol; RFA, ablación por radiofrecuencia; LN, ganglio linfático (*lymph node*); etapas A/B/C de Child señala la clasificación de Child-Pugh de insuficiencia hepática.

Trasplante de hígado. Una opción viable en el caso de tumores en estadios I y II con cirrosis es el trasplante ortotópico de hígado (OLTX) y la supervivencia que se obtiene es cercana a la que se logra en situaciones no cancerosas. El OLTX en individuos con una sola lesión de 5 cm o menos o tres ganglios o menos, cada uno de 3 cm o menos (criterio de Milán), permite una supervivencia excelente sin tumor (≥70% a los cinco años). En el caso del HCC avanzado no es posible realizar un OLTX por el índice tan elevado de recidiva tumoral. Al colocar en la lista de OLTX los pacientes de HCC debieron esperar largo tiempo un hígado de donante y como consecuencia algunos de los tumores avanzaron demasiado durante éste. Mientras se realiza el OLTX se han utilizado diversos tratamientos como RFA, PEI y quimioembolización transarterial (*transarterial chemoembolization,* TACE). Estos tratamientos previos al trasplante permiten a la persona permanecer más tiempo en la lista de espera y contar con mayores oportunidades para el trasplante. Todavía no se sabe si estas acciones se traducen en una supervivencia más prolongada después del injerto. Tampoco se sabe si los individuos que recibieron tratamiento preoperatorio de su tumor siguen el patrón de recidivas previsto por el estado del tumor en el momento del trasplante (es decir, después de la ablación local) o si siguen el curso fijado por los parámetros del tumor que existían antes del tratamiento en cuestión. El sistema puntual denominado *United Network for Organ Sharing* (UNOS) que se ocupa de establecer las prioridades de quienes recibirán un OLTX y en la actualidad incluye puntos adicionales para los pacientes con HCC. Los resultados satisfactorios obtenidos con el trasplante de donantes vivos emparentados también han permitido que los enfermos reciban su trasplante con mayor prontitud en el caso de HCC y a menudo con tumores más grandes que pequeños.

Tratamiento complementario. Todavía no se establece la utilidad de la quimioterapia complementaria en los pacientes sometidos a la extirpación del tumor o a un OLTX. Tampoco se han observado ventajeas evidentes en cuanto a la supervivencia sin enfermedad o global con las estrategias complementarias o neocomplementarias, aunque en un metaanálisis de varios estudios se observa una supervivencia más prolongada tanto sin enfermedad como global. Los análisis de la quimioterapia complementaria en el posoperatorio no han demostrado ventajas en cuanto a lapsos sin enfermedad ni en la supervivencia global, pero los estudios aislados de TACE y ^{131}I-etiodol neocomplementarios publican una supervivencia más prolongada después de la extirpación.

HCC EN ESTADIOS III Y IV. En el caso de las neoplasias en etapa III son muy pocas las opciones quirúrgicas. En los individuos sin cirrosis se puede llevar a cabo una hepatectomía mayor, aunque el pronóstico es poco satisfactorio. La extirpación quirúrgica es posible en los individuos con cirrosis en etapa A de Child, pero la lobectomía se acompaña de complicaciones graves y muerte, y el pronóstico a largo plazo es poco satisfactorio. Sin embargo, un pequeño porcentaje de pacientes exhibe una supervivencia mucho mayor a largo plazo, justificando el intento de extirpación cuando éste es posible. La naturaleza avanzada de estos tumores después de la extirpación incluso satisfactoria provoca recidivas inmediatas. Los pacientes con estas características no son considerados candidatos para trasplante por la elevada frecuencia de recidivas, salvo que con el tratamiento neocomplementario se logre reducir el estadio del tumor. La reducción del volumen del tumor primario permite llevar a cabo una cirugía menos cruenta y el hecho de aplazar la cirugía facilita la manifestación de la enfermedad extrahepática en los estudios imagenológicos, evitando la necesidad de un OLTX inútil. El pronóstico de las neoplasias en etapa IV es sombrío y no se recomienda tratamiento quirúrgico alguno.

Quimioterapia por vía general. Se han realizado numerosos estudios clínicos comparativos y no comparativos con diversos medicamentos importantes utilizados en la quimioterapia antineoplásica. Ningún medicamento solo o combinado y administrado por vía general obtiene un índice reproducible de respuesta de 25% o tiene algún efecto sobre la supervivencia.

Quimioterapia regional. A diferencia de los resultados infructuosos de la quimioterapia por vía general, varios fármacos que se administran a través de la arteria hepática son activos contra el HCC circunscrito al hígado **(cuadro 88-5)**. Dos estudios comparativos aleatorizados encontraron una prolongación de la supervivencia con la TACE en un subgrupo escogido de pacientes. En uno se utilizó doxorrubicina y en el otro cisplatino. A pesar de que se ha demostrado una mayor extracción hepática de los fármacos (relación con muy pocos fármacos), algunos como el cisplatino, la doxorrubicina, la mitomicina C y posiblemente la neocarzinostatina originan respuestas objetivas sustanciales si se administran por vía regional. Existe muy poca información sobre la administración de medicamentos en solución continua dentro de la arteria hepática contra el HCC, pero varios estudios piloto con cisplatino han generado respuestas alentadoras. Los resultados publicados no han estratificado las respuestas o la supervivencia con base en la estadificación TNM, por lo que es difícil conocer el pronóstico a largo plazo en relación con la extensión tumoral. Asimismo, muchos de los estudios sobre quimioterapia regional en la arteria hepática han utilizado algún embolizante como etiodol, partículas de esponja de gelatina (Gelfoam), almidón (Spherex) o microesferas. Dos productos están elaborados a base de microesferas de diámetro definido: Embosferas (Bioesferas) y Contour SE, Las partículas miden de 40 a 120, 100 a 300, 300 a 500 y 500 a 1 000 µm de diámetro. No se ha definido el diámetro óptimo de las partículas para la TACE. Hasta la fecha, al parecer los índices de respuesta objetiva son mayores con la administración arterial de fármacos y con algún tipo de oclusión de la arteria hepática que con cualquier otra variante de quimioterapia por vía general. La distribución extendida de la embolización combinada con quimioterapia se ha complicado por sus efectos adversos frecuentes pero transitorios: fiebre, dolor abdominal y anorexia (en más de 60% de los enfermos). Además, en más de 20% de los pacientes la ascitis empeora o se elevan las transaminasas. Se han publicado algunos casos de espasmo de arteria cística y de colecistitis. Sin embargo, también se han obtenido índices mayores de respuesta. Los efectos adversos de la embolización en el hígado disminuyen utilizando microesferas degradables de almidón y los índices de respuesta son de 50 a 60%. Un inconveniente para demostrar una supervivencia más prolongada en los individuos que mejoran con la TACE es que muchos enfermos fallecen por la cirrosis primaria y no por la neoplasia. Sin embargo, un objetivo legítimo de los tratamientos regionales es mejorar la calidad de vida del paciente.

CUADRO 88-5 DATOS DE ALGUNOS ESTUDIOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS QUE UTILIZARON QUIMIOEMBOLIZACIÓN A TRAVÉS DE ARTERIA HEPÁTICA (TACE) CONTRA EL CARCINOMA HEPATOCELULAR

Autor	Año	Agentes 1	Agentes 2	Efecto en la supervivencia
Kawaii	1992	Doxorrubicina + embo	Embo	No
Chang	1994	Cisplatino + embo	Embo	No
Hatanaka	1995	Cisplatino, doxorrubicina + embo	Iguales + etiodol	No
Uchino	1993	Cisplatino, doxorrubicina + FU oral	Iguales + tamoxifén	No
Lin	1988	Embo	Embo + FU IV	No
Yoshikawa	1994	Epirrubicina + etiodol (Lipiodol)	Epirrubicina	No
Pelletier	1990	Doxorrubicina + Gelfoam	Ninguno	No
Trinchet	1995	Cisplatino + Gelfoam	Ninguno	No
Bruix	1998	Espiras y Gelfoam	Ninguno	No
Pelletier	1998	Cisplatino + etiodol	Ninguno	No
Trinchet	1995	Cisplatino + Gelfoam	Ninguno	No
Pelletier	1998	Cisplatino + etiodol	Ninguno	No
Lo	2002	Cisplatino + etiodol	Ninguno	Sí
Llovet	2002	Doxorrubicina + etiodol	Ninguno	Sí

Nota: embo, embolización; FU, fluorouracilo; IV, vía intravenosa.

Terapias experimentales. Se están estudiando varios tratamientos en la actualidad **(cuadro 88-6)**. El uso de anticuerpos contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico (*epidermal growth factor,* EGF) y de inhibidores de la cinasa de dicho receptor se encuentra en fase de investigación clínica, al igual que varias terapias antiangiogenésicas. No se han observado efectos evidentes en la supervivencia. El sorafenib oral prolonga la mediana de supervivencia de seis a nueve meses en los casos de HCC avanzado no extirpable. Para el tratamiento del HCC se han aplicado algunas formas de *radioterapia* que comprenden al haz externo y la radioterapia conformacional. La hepatitis por radiación sigue siendo un grave problema que limita las dosis aplicadas. El itrio-90, emisor beta puro unido a microesferas de cristal o resina, ha sido evaluado en estudios en fase II contra el HCC encontrando resultados alentadores en la supervivencia y efectos adversos mínimos. Quedan por realizar estudios aleatorizados. La vitamina K en dosis elevadas se ha estudiado en seres humanos por su acción inhibidora del HCC; esta idea se basó en el defecto bioquímico carac-

CUADRO 88-6 ALGUNOS TRATAMIENTOS MÉDICOS NUEVOS CONTRA EL CARCINOMA HEPATOCELULAR

Anticuerpo contra receptor de EGF
Erlotinib, Gefitinib
Antagonistas de cinasa, Sorafenib
Vitamina K
IL-2
^{131}I-etiodol (Lipiodol)
^{131}I-ferritina
^{90} Itrio en microesferas
^{166} Holmio
Radiación tridimensional conformal
Radioterapia con haz de protones en altas dosis
Estrategias antiangiogenésicas, Bevacizumab

Nota: EGF, factor de crecimiento epidérmico; IL, interleucina.

terístico del HCC, esto es, una mayor concentración de protrombina inmadura (DCP o PIVKA-2) por un defecto en la actividad de la carboxilasa de protrombina, que es una enzima supeditada a la vitamina K. En dos estudios comparativos aleatorizados sobre vitamina K en Japón se observó una menor frecuencia del tumor. Sería interesante alentar la participación de los pacientes en estudios orientados a la evaluación de nuevas terapias.

RESUMEN

Cuadros clínicos más frecuentes

1. Paciente con antecedente de hepatitis, ictericia o cirrosis, con anormalidades en ecografía o CT o elevación de AFP o DCP (PIVKA-2).
2. Paciente con resultados anormales en alguna prueba de la función hepática como parte de un examen de rutina.
3. Estudios radiográficos previos al trasplante de hígado a causa de cirrosis.
4. Síntomas de HCC que comprenden caquexia, dolor abdominal o fiebre.

Interrogatorio y exploración física

1. Ictericia clínica, astenia, prurito (marcas de rascado), temblor o desorientación.
2. Hepatomegalia, esplenomegalia, ascitis, edema periférico, signos cutáneos de insuficiencia hepática.

Evaluación de laboratorio y otras técnicas

1. Estudios hematológicos: biometría hemática completa (esplenomegalia); pruebas de la función hepática; concentración de amoniaco, electrólitos, fetoproteína alfa y DCP (PIVKA-2), Ca^{2+} y Mg^{2+}; estudios serológicos para detectar hepatitis B y C (cantidad de DNA de HBV y RNA de HCV si cualquiera de los dos es positiva); neurotensina (específica de HCC fibrolaminar).
2. CT con técnica helicoidal dinámica trifásica (espiral) del hígado (si sus resultados son inciertos realizar una MRI); CT de tórax; endoscopia del aparato digestivo alto y bajo (en busca de varices, hemorragia y úlceras); y CT cerebral (dependiendo de los síntomas).
3. Biopsia con aguja cortante: del tumor y además del tejido hepático circundante.

Tratamientos. (Véase también la fig. 88-1.)

1. HCC <2 cm: ablación con RFA, PEI o extirpación.
2. HCC >2 cm sin invasión vascular: extirpación hepática, RFA u OLTX.
3. Múltiples tumores unilobulares o tumor con invasión vascular: TACE.
4. Tumores en ambos lóbulos sin invasión vascular: TACE con OLTX para los tumores que exhiben alguna respuesta.
5. HCC extrahepática o elevación de la bilirrubina: estudios en fases I y II.

OTROS TUMORES PRIMARIOS DE HÍGADO

HCC FIBROLAMINAR (FL-HCC)

Esta variedad de HCC es muy rara y posee características biológicas diferentes del HCC del adulto. En esta variedad al parecer no participan algunos de los factores causales de HCC. Es típicamente una enfermedad de adultos jóvenes, a menudo adolescentes y principalmente mujeres. No se acompaña de AFP, pero se eleva la concentración sérica de neurotensina, las pruebas de la función hepática son normales y no existe cirrosis. Su imagen radiográfica es similar a la del HCC, pero es menos frecuente la invasión de la vena porta que es característica de la variedad del adulto. Suele ser multifocal, por lo cual no es extirpable y a menudo envía metástasis, especialmente hacia los pulmones y ganglios linfáticos locales-regionales; la supervivencia tiende a ser mucho mejor que en el HCC del adulto. Los tumores extirpables tienen una supervivencia quinquenal de 50% o más. El cuadro inicial es de hepatomegalia extrema o un cuadro inexplicable de pérdida ponderal, fiebre y pruebas de la función hepática anormales en los estudios sistemáticos. Estos tumores enormes sugieren un crecimiento lento. La mejor opción terapéutica es la extirpación quirúrgica, incluso en el caso de metástasis, puesto que los tumores de este tipo tienen una respuesta menor a la quimioterapia que el HCC del adulto. Se han publicado algunas series de OLTX contra carcinoma hepatocelular fibrolaminar (*fibrolamellar HCC*, FL-HCC), pero estos pacientes mueren por recidivas tumorales entre dos y cinco años después de los pacientes con HCC del adulto que recibieron OLTX. Se han publicado algunas respuestas aisladas a la combinación de gemcitabina y cisplatino-quimoembolización transarterial.

HEMANGIOENDOTELIOMA EPITELIOIDE (*epithelioid hemangioendothelioma*, EHE)

Es un tumor vascular raro del adulto que suele ser multifocal y tiene una supervivencia prolongada incluso en presencia de metástasis, que son frecuentes en el pulmón. Por lo regular no existe cirrosis primaria. Desde el punto de vista histológico los tumores se ubican en una zona limítrofe en cuanto a malignidad y expresan el antígeno del factor VIII, lo cual confirma su origen endotelial. El OLTX prolonga la supervivencia en algunos casos.

COLANGIOCARCINOMA (CCC)

El CCC consta de adenocarcinomas mucinógenos (distintos del HCC) que nacen de los conductos biliares. Se les clasifica según su sitio anatómico de origen en intrahepáticos, hiliares (centrales, ~65% de los CCC) y periféricos (o distales, que corresponden a ~30% de estos tumores). Se acompañan de cirrosis con menos frecuencia que el HCC, excepto la cirrosis biliar primaria. Las neoplasias nodulares que surgen en la bifurcación del colédoco reciben el nombre de *tumores de Klatskin* y por lo general se acompañan de colapso vesicular, signo que obliga a estudiar el árbol biliar completo. El tratamiento del CCC central y CCC periférico es diferente. La frecuencia de este trastorno al parecer va en aumento en Estados Unidos. A pesar de que muchos casos de CCC no tienen una causa evidente, se han identificado algunos factores predisponentes como son la colangitis esclerosante primaria, que es una enfermedad autoinmunitaria (10 a 20% de los pacientes con colangitis esclerosante primaria) y la clonorquiosis hepática en asiáticos, especialmente por *Opisthorchis viverrini* y *Clonorchis sinensis*. Al parecer el CCC también se vincula con cualquier causa de inflamación y lesión crónicas de las vías biliares, con hepatopatía alcohólica, coledocolitiasis, quistes de colédoco (10%) y enfermedad de Caroli. El cuadro inicial típico del CCC comprende ictericia indolora, que a menudo se acompaña de prurito o pérdida ponderal y acolia de excremento. El diagnóstico se establece con una biopsia percutánea en el caso de lesiones periféricas del hígado o, con mayor frecuencia, por medio de una colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (*endoscopic retrograde cholangiopancreatography*, ERCP) bajo visión directa en el caso de lesiones centrales. Estos tumores tienen una tinción positiva para citoqueratinas 7, 8 y 19 y negativa para citoqueratina 20. Sin embargo, los métodos histológicos no permiten distinguir entre CCC y metástasis de neoplasias primarias de colon o páncreas. Los marcadores tumorales en suero al parecer son inespecíficos, pero casi siempre se eleva la concentración de CEA, CA 19-9 y CA-125 en los sujetos con CCC y son útiles para evaluar en forma seriada la respuesta al tratamiento. La evaluación radiográfica inicial comprende una ecografía, que es útil para visualizar la dilatación de los conductos biliares, una MRI o colangiopancreatografía por resonancia magnética (*magnetic resonance cholangiopancreatography*, MRCP) o CT helicoidal. En esta fase se necesita una ERCP cruenta para definir el árbol biliar y obtener un fragmento para biopsia y también se requiere con fin terapéutico para descomprimir el árbol biliar obstruido colocando una endoprótesis interna. En caso de no obtener resultados se deberá realizar un drenaje biliar percutáneo para que la bilis fluya hacia un depósito externo. Los tumores centrales suelen invadir el hilio hepático y es frecuente que la neoplasia abarque los ganglios linfáticos locales-regionales.

Rx COLANGIOCARCINOMA

El CCC hiliar es extirpable en ~30% de los pacientes y la cirugía incluye la extirpación de los conductos biliares y una linfadenectomía. La supervivencia es de alrededor de 24 meses y el tumor recidiva por lo general en el lecho quirúrgico, pero en ~30% de los casos envía metástasis hacia los pulmones e hígado. El CCC distal invade los conductos mayores y su tratamiento por lo general se realiza extirpando los conductos extrahepáticos, a menudo con pancreaticoduodenectomía. La supervivencia es similar. Ante los índices de recidivas locales-regionales o la presencia de células neoplásicas en los bordes quirúrgicos, muchos pacientes reciben en el posoperatorio radioterapia complementaria (coadyuvante). No se ha evaluado su efecto en la supervivencia. Se han obtenido resultados prometedores con la braquirradioterapia intraluminal. Sin embargo, en un estudio se prolongó la supervivencia con la terapia fotodinámica; con esta técnica se inyecta por vía IV un porfímero sódico y después se aplica la fotoactivación intraluminal con láser rojo. También se ha evaluado la OLTX en el tratamiento del CCC no extirpable, pero la supervivencia quinquenal era ~20%, de manera que se desvaneció el entusiasmo por ella. Sin embargo, se han obtenido cifras mayores de supervivencia con radioterapia complementaria, con fármacos sensibilizantes si se utiliza un OLTX, según los resultados de una institución, aunque todavía se deben confirmar. Varios

fármacos utilizados en la quimioterapia se han evaluado en ciertos aspectos como la actividad y la supervivencia en casos de CCC no extirpable. Muchos de ellos no han sido activos. Sin embargo, se han obtenido resultados prometedores con la administración de gemcitabina por vía general y en la arteria hepática. La combinación de este fármaco con otras sustancias y con radioterapia está en fase de estudio.

CÁNCER VESICULAR (GB Ca)

El cáncer vesicular (*gallbladder cancer*, GB Ca) tiene un pronóstico aún peor que el del CCC y la supervivencia típica es de seis meses o menos. Es más frecuente en mujeres que en varones (4:1), lo que difiere de lo observado en el HCC o CCC y el cáncer vesicular es más frecuente que el CCC. Muchos pacientes tienen el antecedente de cálculos biliares, pero muy pocos pacientes con cálculos terminan por mostrar cáncer de la vesícula (en promedio 0.2%). El cuadro inicial es semejante al del CCC y se le diagnostica de manera inesperada durante una cirugía por cálculos o colecistitis. El cuadro inicial típicamente es el de una colecistitis crónica, dolor crónico en el cuadrante superior derecho y pérdida ponderal. Algunos marcadores séricos inespecíficos pero útiles son CEA y CA 19-9. La CT o MRCP exhibe al tumor en la vesícula. El elemento fundamental del tratamiento es la cirugía que consta de una colecistectomía simple o radical en los casos que se encuentran en etapa I o II, respectivamente. La supervivencia a cinco años es cercana a 100% en las neoplasias de etapa I y disminuye hasta 60-90% en los de etapa II. El cáncer más avanzado tiene una supervivencia más corta y en muchos casos no es extirpable. No se ha demostrado que la radioterapia complementaria en la invasión de los ganglios locales prolongue la supervivencia. Igual que en el CCC, la quimioterapia carece de utilidad en el cáncer avanzado o metastásico de la vesícula biliar.

CARCINOMA DE LA AMPOLLA DE VATER

Este tumor aparece en un tramo de 2 cm desde el extremo distal del colédoco y es casi siempre un adenocarcinoma (90%). En la mitad de los casos se acompaña de invasión de los ganglios linfáticos locales-regionales y el hígado. La manifestación inicial más frecuente es la ictericia, aunque muchos pacientes también manifiestan prurito, pérdida de peso y dolor epigástrico. Dentro de la evaluación inicial es importante realizar una ecografía abdominal para identificar la invasión de los vasos, la dilatación de los conductos biliares y las lesiones hepáticas; después se llevan a cabo una CT o MRI y especialmente una MRCP. El tratamiento más eficaz es la extirpación por medio de pancreaticoduodenectomía con conservación del píloro, técnica agresiva que permite obtener cifras de supervivencia mejores que la extirpación local. La supervivencia a cinco años es de ~25% en los pacientes quirúrgicos con invasión de ganglios y de ~50% en ausencia de lesiones ganglionares. A diferencia del CCC, ~80% de los pacientes exhiben un extirpable cuando se establece el diagnóstico. Se ha demostrado que la quimioterapia o la radioterapia complementaria carece de utilidad para prolongar la supervivencia. La quimioterapia está en fase experimental en casos de metástasis tumorales.

METÁSTASIS HEPÁTICAS

Las metástasis hepáticas provienen principalmente de tumores primarios de colon, páncreas y mama, aunque pueden originarse en cualquier otro órgano. Los melanomas oculares envían fácilmente metástasis al hígado. La presencia de metástasis hepáticas tiene un pronóstico sombrío. Antiguamente las metástasis provenientes de neoplasias colorrectales y mamarias eran tratadas con quimioterapia en solución continua en la arteria hepática. Sin embargo, el uso de este método terapéutico ha disminuido ante el hecho de contar con fármacos sistémicos más eficaces contra estos cánceres, en particular la adición de oxaliplatino a los esquemas contra el cáncer colorrectal. En un gran estudio aleatorizado en que se comparó a la quimioterapia por vía general frente a la infusión con administración por vía general contra metástasis hepáticas de un cáncer colorrectal, los pacientes que recibieron la segunda modalidad no obtuvieron una supervivencia más prolongada principalmente por la propagación del tumor a sitios extrahepáticos. En Estados Unidos se ha aprobado el uso de esferas de resina con itrio-90 para tratar las metástasis colorrectales en el hígado. En muchos centros está en fase de evaluación la utilidad de tal modalidad, sola o en combinación con quimioterapia. También se utilizan como métodos paliativos la quimioembolización, PEI o ablación con radiofrecuencia.

TUMORES BENIGNOS DE HÍGADO

Se conocen tres tumores benignos frecuentes que predominan en mujeres: *hemangioma*, *adenoma* e *hiperplasia* nodular focal (*focal nodular hyperplasia*, FNH). La FNH es benigna y por lo general no necesita tratamiento alguno. Los hemangiomas son las neoplasias más comunes y son totalmente benignas. Tampoco necesitan tratamiento a menos que su expansión ocasione síntomas. Algunos adenomas aparecen después del consumo de hormonas anticonceptivas; originan dolor, hemorragia o se rompen causando problemas agudos. Su interés principal para el médico es su potencial tan reducido de malignización y el riesgo de 30% de hemorragia. Por dichas razones se han hecho esfuerzos notables para diferenciar las tres entidades con base en su imagen radiográfica. Una vez que se identifica un tumor en el hígado los pacientes deben interrumpir el consumo de esteroides sexuales puesto que en ocasiones el tumor se reduce únicamente con esta medida. Los adenomas a menudo son grandes y varían de 8 a 15 cm de diámetro. Por su tamaño y potencial maligno pequeño aunque definido y posibilidad de hemorragia, por lo regular se extirpan. El estudio diagnóstico más útil para diferenciación es CT trifásica realizada con HCC en un protocolo de "embolada" rápida en un estudio en fase arterial, junto con otro estudio tardío de fase venosa. Los adenomas por lo general no provienen de cirrosis, aunque los adenomas y los HCC están muy vascularizados en la fase arterial de CT y pueden mostrar hemorragia (40% de los adenomas). A pesar de ello, los adenomas muestran contornos lisos y perfectamente definidos y es homogénea su capacidad de contraste, especialmente en fase venosa porta, como técnica tardía, cuando ya no hay mayor contraste o intensificación de los HCC. En la FNH se observa una cicatriz central característica, y es hipovascular en la fase arterial e hipervascular en las imágenes de fase tardía de CT. La MRI genera imágenes más sensibles porque muestra la cicatriz central característica de hiperplasia nodular focal.

LECTURAS ADICIONALES

Furukawa H et al: Living-donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma. J Hepatobiliary Pancreat Surg 13:393, 2006

Goin JE et al: Treatment of unresectable hepatocellular carcinoma with intrahepatic yttrium 90 microspheres. J Vasc Interv Radiol 16:161, 2005

Llovet JM et al: A molecular signature to discriminate dysplastic nodules from early hepatocellular carcinoma. Gastroenterology 131:1758, 2006

Parikh S, Hyman D: Hepatocellular cancer: A guide for the internist. Am J Med 120:194, 2007

Steel JL et al: Clinically meaningful changes in health-related quality of life in patients with hepatobiliary cancer. Ann Oncol 17:304, 2006

Thorgeirsson S et al: Molecular prognostication of liver cancer: End of the beginning. J Hepatol 44:798, 2006

89 Cáncer de páncreas

Yu Jo Chua, David Cunningham

Más de 90% de los cánceres de páncreas son adenocarcinomas ductales de la porción exocrina. Estas neoplasias se forman en la cabeza del páncreas con una frecuencia dos veces mayor que en el resto del órgano, tienden a ser agresivas y se manifiestan inicialmente cuando ya son inoperables o ya han enviado metástasis a distancia. Los individuos con cáncer de páncreas tienen un mal pronóstico y su supervivencia quinquenal es de sólo 5%. La descripción siguiente de esta neoplasia se refiere exclusivamente al adenocarcinoma ductal. Otros tipos de neoplasias son los tumores de células insulares y las neuroendocrinas (cap. 344).

FRECUENCIA Y CAUSAS

Aspectos epidemiológicos. En Estados Unidos el riesgo permanente de que a una persona se le diagnostique cáncer de páncreas es de 1.27%. Se calcula que en 2007 se diagnosticará este tipo de cáncer en unas 37 170 personas. Conforme a su mal pronóstico, es de esperarse que 33 370 sujetos de ese grupo fallezcan por la enfermedad en ese mismo año, colocando a esta enfermedad en el cuarto lugar como causa de muerte por cáncer. La mediana de la fecha

del diagnóstico de cáncer de páncreas es de 72 años y la frecuencia de diagnósticos alcanza su punto máximo entre los 65 y los 84 años; rara vez se le diagnostica en personas menores de 50 años. Su frecuencia es un poco mayor en varones que en mujeres, así como en afroestadounidenses frente a sujetos de raza blanca.

Causas. Algunos de los factores de riesgo para que surja el cáncer de páncreas son el tabaquismo, la obesidad y la pancreatitis crónica no hereditaria. Con el tabaquismo, al parecer el riesgo aumenta con el número de cigarrillos y disminuye cuando el sujeto deja de fumar. Se han observado relaciones con otros factores ambientales como los alimentos, el consumo de café y alcohol, la gastrectomía parcial o la colecistectomía previa y la infección por *Helicobacter pylori*, pero éstos son vínculos menos claros y a veces antagónicos. También se ha demostrado cierta relación estadística (epidemiológica) entre la diabetes mellitus y el cáncer de páncreas; sin embargo no se sabe si la diabetes antecede al cáncer o es consecuencia del mismo.

CONSIDERACIONES GENÉTICAS. Se sabe que entre 5 y 10% de los individuos con cáncer de páncreas tienen algún familiar de primer grado que lo padece, lo que sugiere que en algunos casos participan factores genéticos. En estos pacientes los síntomas iniciales aparentemente se manifiestan antes que en los casos esporádicos. El peligro de que surja cáncer de páncreas aumenta de manera directa o indirecta en algunos síndromes, como pancreatitis crónica hereditaria, síndrome de Peutz-Jeghers, síndrome de von Hippel-Lindau, síndrome de melanoma múltiple atípico familiar, ataxia-telangiectasia, síndrome de Gardner [variante de la poliposis adenomatosa familiar (*familial adenomatous polyposis*, FAP)], y síndrome de Lynch II, subtipo del cáncer colorrectal hereditario sin poliposis (*hereditary nonpolyposis colon cancer*, HNPCC). Los fumadores inveterados con deleciones homocigotas del gen de glutatión-S transferasa T1 (GSTT1), enzima que metaboliza un carcinógeno, tienen un riesgo particular. Prácticamente en todos los casos de cáncer pancreático se identifican mutaciones activadoras del oncogén K-*ras*. En esta enfermedad se observan mutaciones de pérdida de función en algunos genes oncosupresores como p53, *CDKN2A* (llamado también gen oncosupresor 1 múltiple, que origina muchos casos de pérdida de función de p16), *DPC4* y *BRCA2*. Una peculiaridad casi única del cáncer pancreático es la combinación de mutaciones de K-*ras* y *CDKN2A*.

CUADRO CLÍNICO

Cuadro inicial. Las primeras manifestaciones del cáncer pancreático comprenden dolor (en más de 80% de los individuos con cáncer avanzado o con metástasis); ictericia obstructiva, pérdida ponderal y anorexia. Las personas con ictericia exhiben también prurito, heces hipocólicas y coluria; el tumor a menudo se ubica en la cabeza del páncreas y generalmente es diagnosticado en etapas más tempranas de la enfermedad. Los demás síntomas tienden a ser más insidiosos, de manera que en ausencia de ictericia el intervalo que transcurre entre el comienzo de la enfermedad y el diagnóstico es prolongado. Por ejemplo, el dolor es muy molesto en los individuos con lesiones de cuerpo o cola de páncreas, donde es más probable que la neoplasia primaria adquiera grandes proporciones o invada estructuras vecinas (como los nervios esplácnicos) antes de generar síntomas; por lo general estos cánceres son inoperables. El dolor suele ser una molestia sorda en la mitad superior del vientre que se irradia hacia el dorso y de manera característica disminuye cuando la persona flexiona la cintura. Al principio es intermitente y aumenta con la ingestión de alimentos. Los pacientes adelgazan excesivamente como resultado de una combinación de anorexia, saciedad temprana, mal absorción, diarrea o esteatorrea. Otros signos iniciales menos frecuentes son diagnóstico de intolerancia a la glucosa (en los primeros 24 meses después del diagnóstico de cáncer); pancreatitis previa, tromboflebitis superficial migratoria (síndrome de Trousseau), hemorragia por varices en el aparato digestivo y esplenomegalia.

Signos físicos. Al principio no aparecen anormalidades notables en la exploración física. En algunos pacientes uno de los signos iniciales es la ictericia; en ellos, debajo del borde costal derecho se palpa la vesícula indolora (signo de Courvoisier). Los sujetos con cáncer avanzado exhiben una masa abdominal, hepatomegalia, esplenomegalia o ascitis. Algunas veces el tumor se extiende hasta el ganglio supraclavicular izquierdo (de Virchow) o bien se palpan lesiones peritoneales extensas al tacto rectal en el fondo de saco de Douglas.

MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO

Estudios imagenológicos. (fig. 89-1.) La ecografía se utiliza como método inicial en los sujetos con ictericia o con síntomas menos específicos como molestias en la mitad superior del vientre, y con ella se estudian las vías biliares, la vesícula, el páncreas y el hígado. Sin embargo, es preferible recurrir a la tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) pese a su costo más elevado, puesto que depende menos del operador, se puede duplicar sin problemas y es menos probable la interferencia por gases intestinales. La sensibilidad y la especificidad de la tomografía mejoran extraordinariamente con el empleo de un rastreo pancreático con los nuevos aparatos de cortes múltiples. La CT exhibe la presencia de una masa en páncreas, dilatación del árbol biliar o el conducto pancreático y propagación de la neoplasia en sentido distal al hígado hacia los ganglios regionales o el peritoneo (con o sin ascitis). La combinación de CT helicoidal con un medio de contraste intravenoso es útil para evaluar la posibilidad de extirpación, ya que se obtiene información sobre la extensión hacia vasos importantes como el tronco celiaco, los vasos mesentéricos superiores o la vena porta. También se utiliza ampliamente la colangiopancreatografía endoscópica retrógrada (*endoscopic retrograde cholangiopancreatography*, ERCP) para el diagnóstico de cáncer de páncreas, en particular si no se identifica un tumor patológico por medio de la CT y ecografía. La ERCP permite identificar la presencia de estenosis u obstrucción del conducto pancreático o del colédoco. También se utiliza para obtener material por cepillado de una estenosis con el fin de someterla a un estudio citológico o para la colocación de endoprótesis que alivien la ictericia obstructiva. La ecografía por endoscopia (*endoscopic ultrasound*, EUS) es de utilidad para el diagnóstico de lesiones que miden menos de 2 a 3 cm de diámetro y en algunos casos para la estadificación local y para evaluar la invasión de grandes vasos. La aspiración con aguja fina guiada por EUS también se utiliza a veces para obtener células que permitan confirmar el diagnóstico, en particular en sujetos con cáncer potencialmente operable (véase más adelante en este capítulo). La resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI) no ofrece más ventajas que la CT en la evaluación corriente de los individuos con posible cáncer de páncreas, pero la colangiopancreatografía con resonancia magnética (*magnetic resonance cholangiopancreatography*, MRCP) define mejor los contornos anatómicos del conducto pancreático y el árbol biliar, puesto que muestra dichos conductos desde arriba y desde abajo de la estenosis. La sensibilidad de la MRCP es similar a la de ERCP, pero no se necesita medio de contraste en el sistema de conductos, de modo que conlleva un menor número de complicaciones. La MRCP puede ser útil cuando no se han obtenido buenos resultados o es difícil la canulación del conducto pancreático durante ERCP, como en casos en que las operaciones cambiaron los contornos anatómicos normales. La tomografía con emisión de positrones y ^{18}F-fluoro-2desoxiglucosa (FDG-[*positron-emission tomography*, PET]) es de utilidad para descartar la presencia de metástasis ocultas en individuos con cáncer circunscrito que son estudiados para realizar una cirugía o en los sujetos con cáncer circunscrito no extirpable en quienes se piensa emprender quimiorradioterapia.

Diagnósticos histológico y citológico. Las personas cuyo cáncer puede ser curado por medio de cirugía y en aquellos en quienes se sospecha fuertemente por estudios imagenológicos la existencia de una lesión, suelen ser llevados directamente al quirófano sin obtener antes la confirmación histopatológica del cáncer; la razón es la posibilidad teórica de diseminar las células cancerosas dentro del peritoneo en el trayecto de la aguja utilizada para la aspiración percutánea. Además, el hecho de que el estudio citológico sea negativo quizá no constituye una prueba suficiente para evitar la cirugía, especialmente en el caso de lesiones pequeñas. La aspiración con aguja fina guiada por medio de EUS se utiliza cada vez más incluso en individuos con una lesión extirpable puesto que existe menos peligro de propagar el cáncer en el plano intraperitoneal. Otros métodos para obtener material para análisis citológico son el muestreo de jugo pancreático o de material de cepillado de lesiones ductales por medio de colangiopancreatografía endoscópica retrógrada.

Marcadores séricos. El marcador sérico más utilizado en el cáncer pancreático es el antígeno 19-9 (CA 19-9). Su sensibilidad y especificidad publicadas son de 80 a 90%, y su presencia sugiere (no confirma) el diagnóstico de cáncer pancreático. La concentración sérica de este antígeno se eleva en los sujetos con ictericia sin que exista cáncer de páncreas. Quizá su concentración sérica sea importante desde el punto de vista del pronóstico, ya que en ocasiones se identifican concentraciones muy elevadas en individuos con cáncer inoperable. En los casos avanzados, los pacientes que reciben quimioterapia y que antes del tratamiento tenían una concentración sérica elevada de CA 19-9, tienen una supervivencia menor, en tanto que aquellos cuya concentración del marcador disminuye con el tratamiento han mostrado mejores resultados.

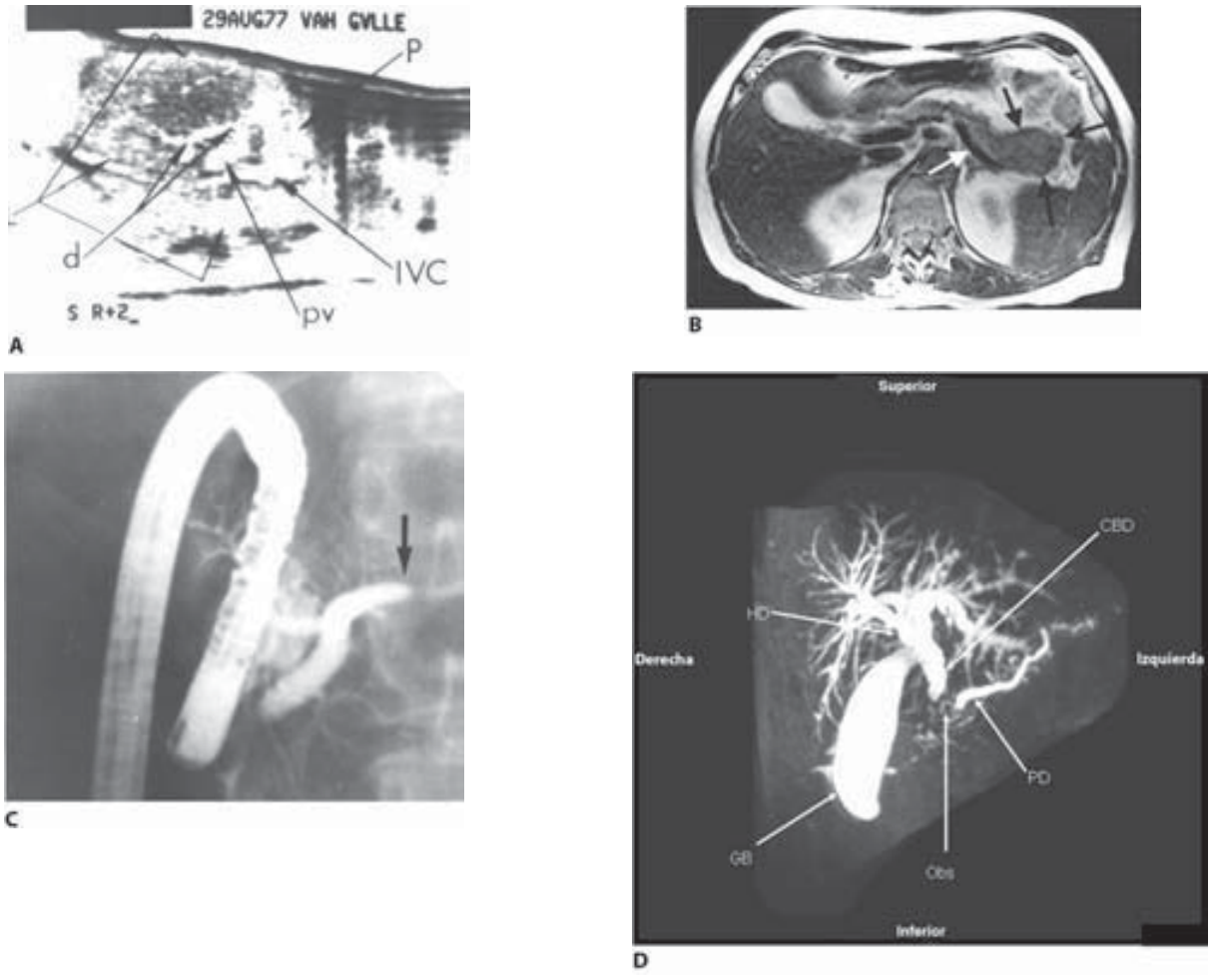

FIGURA 89-1. Carcinoma del páncreas. *A.* Ecograma en que se observa carcinoma del páncreas (P), dilatación de los conductos intrahepáticos (*ducts*, d), y dilatación de la vena porta (*portal vein*, pv), y de la vena cava inferior (*inferior vena cava*, IVC). ***B.*** Tomografía computadorizada en que se identifica carcinoma de páncreas (*flechas oscuras*). ***C.*** Colangiopancreatografía endoscópica retrógrada en que se observa la interrupción repentina del conducto de Wirsung (*flecha*). ***D.*** Colangiopancreatografía por resonancia magnética en que se detecta la obstrucción (Obs) en el conducto pancreático (*pancreatic duct*, PD). Se señalan con iniciales la vesícula (*gallbladder*, GB), el conducto hepático (*hepatic duct*, HD) y el colédoco (*common bile duct*, CBD).

En las personas con cáncer y una concentración elevada de CA 19-9, la evaluación seriada del marcador es útil para vigilar la respuesta al tratamiento. Una vez que se extirpan completamente los tumores, es conveniente vigilar al paciente midiendo el CA 19-9 para detectar cualquier recidiva.

Estadificación. En el cáncer de páncreas, que tiene un pronóstico sombrío, la utilidad de la estadificación clínica detallada es mínima. La distinción más importante desde el punto de vista clínico es entre los pacientes con un cáncer resecable con fines curativos y aquellos con cáncer avanzado cuyo tratamiento es paliativo (cuadro 89-1).

Vigilancia de los pacientes de alto riesgo. No se recomienda la detección sistemática en busca de cáncer pancreático por el gran número de resultados positivos falsos que se obtienen. Sin embargo, la detección sistemática es razonable en algunas personas de alto riesgo, como aquellas con antecedentes familiares importantes; no se han precisado la fecha, la frecuencia ni el método óptimo para la detección sistemática. Una recomendación es comenzar a los 35 años de edad en individuos con pancreatitis hereditaria o 10 años antes de la menor edad a la que se diagnosticó el cáncer pancreático en los individuos con un antecedente familiar importante. Se utilizan la CT helicoidal y posteriormente la EUS cuando la CT ha generado resultados indefinidos.

CUADRO 89-1 ESTADIFICACIÓN DEL CARCINOMA DE PÁNCREAS

	Grupo dentro del estadio	Estadificación TNM[a]
Neoplasia circunscrita extirpable	I	T1-2 N0 M0
	II	T3 N0 M0 o T1-3 N1 M0
Neoplasia circunscrita avanzada	III	T4 N (si la hay) M0
Metástasis	IV	T (si la hay) N (si la hay) M1

[a] TNM, tumor, ganglios, metástasis.
Nota: T1, tumor limitado al páncreas ≤2 cm; T2, tumor limitado al páncreas, >2 cm; T3, el tumor se extiende fuera del páncreas pero sin afectar al tronco celiaco ni a la arteria mesentérica superior; T4, el tumor se extiende hasta el tronco celiaco o la arteria mesentérica superior (tumor primario no extirpable); N0, no hay metástasis a ganglios regionales (los ganglios regionales son: los peripancreáticos que incluyen los ganglios en el trayecto de la arteria hepática, el tronco celiaco y las regiones pilórica/esplénica); N1, metástasis a ganglios regionales; M0, no hay metástasis a distancia; M1, metástasis a distancia.
Fuente: con autorización de Greene, Page.

Rx CÁNCER DE PÁNCREAS

En el tratamiento de las personas con cáncer de páncreas dos aspectos notables son las manifestaciones clínicas y el deterioro del estado funcional, puesto que pueden tener un impacto negativo extraordinario sobre la posibilidad de realizar sin peligro una quimioterapia o cirugía curativa. Por ejemplo, las personas con malabsorción como consecuencia de la insuficiencia pancreática pueden recibir enzimas pancreáticas como suplemento. De hecho, el tratamiento sintomático eficaz es un objetivo terapéutico tan importante como la prolongación de la vida.

CÁNCER PANCREÁTICO AVANZADO. Estos pacientes tienen metástasis o cáncer circunscrito inoperable y constituyen la mayoría con un diagnóstico reciente. La cirugía que tiene como finalidad reducir el tamaño del tumor y las resecciones parciales carecen de utilidad en estos casos, puesto que tienen los mismos riesgos que una resección curativa pero es poco probable que mejoren la supervivencia. Sin embargo, algunos enfermos se benefician de la colocación de una endoprótesis en las vías biliares o el duodeno por medio de endoscopia o bien de un bloqueo de plexo nervioso o ablación. Con menos frecuencia se necesita una derivación intestinal.

El fármaco preferido en estos pacientes es la gemcitabina, análogo de desoxicitidina, a dosis de 1 000 mg/m^2 cada semana durante siete semanas seguidas de una semana sin fármaco, para seguir semanalmente durante periodos de tres semanas y posteriormente de cuatro semanas. Se ha demostrado que ofrece una serie de be-

neficios clínicos (un parámetro compuesto para evaluar el beneficio sintomático del tratamiento utilizado en algunas investigaciones de la enfermedad) y mejora la supervivencia, frente al 5-fluorouracilo. La mediana de supervivencia observada con gemcitabina como fármaco único en estudios clínicos aleatorizados es de unos seis meses y la supervivencia a 12 meses es de 18%. Además, en dos estudios clínicos aleatorizados se demostró una supervivencia más prolongada con una fluoropirimidina ingerible, la capecitabina (el esquema incluye 1 000 mg/m^2 de gemcitabina en los días uno, ocho y 15 y 1 660 mg/m^2 de capecitabina los días uno a 21 repitiendo cada 28 días) o el erlotinib, inhibidor de tirosincinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico (*epidermal growth factor receptor*, EGFR) (gemcitabina estándar y además 100 mg/día de erlotinib). La prolongación de la supervivencia observada con estas combinaciones al parecer es similar y la adición de capecitabina a la gemcitabina aparentemente no aumenta los efectos adversos más que cuando se utiliza nada más gemcitabina. Por estas razones se deben tener en mente ambas combinaciones como opciones para tratar a estos enfermos. Las opciones terapéuticas de segunda línea en el cáncer pancreático son limitadas, aunque quizá existe algún sitio para la nueva quimioterapia a base de oxaliplatino; a los pacientes aptos que no mejoran con los tratamientos de primera línea se les debe ofrecer la posibilidad de participar en un estudio clínico. Los estudios clínicos en marcha buscan valorar los posibles beneficios e incorporar otros medicamentos nuevos específicos en el tratamiento del cáncer de páncreas, por lo general combinados con gemcitabina.

En los pacientes con cáncer circunscrito avanzado no extirpable en ocasiones es útil la quimiorradioterapia con haz externo como tratamiento inicial o para consolidación después de una quimioterapia de inducción.

CÁNCER OPERABLE. La resección quirúrgica completa en los sujetos con cáncer circunscrito (estadio I o II) es potencialmente curativa, después de descartar metástasis a distancia por medio de CT de abdomen y pelvis y CT o radiografías de tórax. Sin embargo, esta cirugía se puede llevar a cabo sólo en 10 a 15% de los pacientes, muchos de los cuales presentarán recidivas. De hecho, la supervivencia quinquenal publicada en estudios aleatorizados sólo con cirugía es de 10% aproximadamente, aunque dichos resultados han mejorado en las series actuales. Los resultados tienden a ser más favorables en los sujetos sin extensión hacia los ganglios linfáticos; cuyos tumores miden menos de 3 cm de diámetro, con bordes quirúrgicos sin células cancerosas y con tumores diferenciados. A pesar de que el pronóstico a largo plazo es sombrío, dichos pacientes tienen una supervivencia más prolongada con la cirugía que con otras medidas paliativas.

Antes de operar por lo regular se realiza una laparoscopia para descartar la presencia de metástasis peritoneales no identificadas por medio de otros estudios de estadificación. La pancreaticoduodenectomía, conocida también como técnica de Whipple, es la cirugía más utilizada en el cáncer de cabeza de páncreas o páncreas menor. En esta técnica se extirpan la cabeza del páncreas, el duodeno, los primeros 15 cm de yeyuno, el colédoco y la vesícula; se acompaña de una gastrectomía parcial, la anastomosis pancreaticobiliar se ubica a 45-60 cm en sentido proximal al sitio de la gastroyeyunostomía. Los índices de mortalidad perioperatorios han descendido hasta menos de 5%, lo cual refleja la mayor experiencia con esta técnica quirúrgica y con los cuidados perioperatorios de estos pacientes. Sin embargo, la cirugía mencionada es muy especializada y en circunstancias óptimas debe practicarse solamente en centros que atienden un gran volumen de esos enfermos y que cuentan con cirujanos perfectamente preparados.

El tratamiento complementario en los pacientes con cáncer de páncreas operado con fin curativo es controversial y en Estados Unidos y Europa difieren los criterios con base en los resultados de distintos estudios clínicos aleatorizadas realizados en ambos lados del Atlántico. En Estados Unidos se prefiere la quimiorradioterapia posoperatoria a base de fluoropirimidina seguida de quimioterapia complementaria. En Europa, un gran estudio aleatorizado (el *European Study Group for Pancreatic Cancer 1* o ESPAC1) demostró una mayor supervivencia con quimioterapia complementaia a base de 5-fluorouracilo (5-FU) **(fig. 89-2)**, razón por la cual esta estrategia es la más practicada.

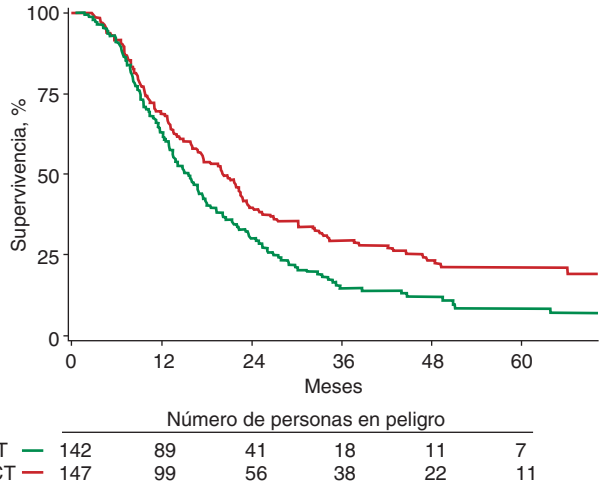

FIGURA 89-2. Supervivencia con quimioterapia complementaria. Cálculos de la supervivencia de Kaplan-Meier, obtenidos a partir del *European Study Group for Pancreatic Cancer 1* (ESPAC1) para comparar la quimioterapia complementaria y la no complementaria (*chemotherapy*, CT) en sujetos con cáncer pancreático extirpado (razón de peligro de muerte, 0.71; intervalo de confianza de 95%, 0.55 a 0.92; p = 0.009). (*Con autorización de JP Neoptolemos, DD Stocken, H Friess, et al: A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. N Engl J Med 350:1200-1210, 2004. Copyright 2004, Massachusetts Medical Society.*)

LECTURAS ADICIONALES

Alexakis N et al: Current standards of surgery for pancreatic cancer. Br J Surg 91:1410, 2004

Barugola G et al: The determinant factors of recurrence following resection for ductal pancreatic cancer. JOP 8(Suppl 1):132, 2007

Chua YJ, Cunningham D: Chemotherapy for advanced pancreatic cancer. Best Pract Res Clin Gastroenterol 20:327, 2006

DiMagno EP et al: AGA technical review on the epidemiology, diagnosis, and treatment of pancreatic ductal adenocarcinomas. American Gastroenterological Association. Gastroenterology 117:1464, 1999

Greene FL, Page DL (eds.): *Exocrine Pancreas, AJCC Cancer Staging Manual*, 6th ed, New York, Springer, pp 157–164, 2002

Neoptolemos JP et al: A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. N Engl J Med 350:1200, 2004

Willett CG et al: Locally advanced pancreatic cancer. J Clin Oncol 23:4538, 2005

90 Carcinomas de vejiga y de células renales

Howard I. Scher, Robert J. Motzer

CÁNCER DE VEJIGA

Las vías urinarias están revestidas de epitelio transicional desde la pelvis del riñón hasta los uréteres, la vejiga y los dos tercios proximales de la uretra. En cualquier punto de ese segmento puede surgir cáncer: 90% de ellos aparecen en la vejiga; 8% en la pelvis renal, y 2% restante en los uréteres o la uretra. El cáncer de vejiga ocupa el cuarto lugar entre los cánceres que afectan a varones y el decimotercero en las mujeres, y en Estados Unidos se ha calculado que originará 67 160 casos nuevos y 13 750 fallecimientos en el año 2007. La razón de incidencia a mortalidad, que es de 5:1, refleja la mayor frecuencia de varian tes superficiales menos letales, en comparación con las más letales, invasoras y metastásicas. La incidencia es tres veces mayor en varones que en mujeres y dos veces mayor en personas de raza blanca que en las de raza negra, con una mediana de 65 años en cuanto a la edad en que se hace el diagnóstico.

Una vez diagnosticados, los tumores del endotelio de las vías urinarias (uroteliales) muestran policronotropismo, es decir, tendencia a reaparecer con el paso del tiempo y en nuevos sitios de estas vías. Es preciso vigilar ininterrumpidamente todos los segmentos de las vías urinarias que cuenten con epitelio (urotelio).

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

Se piensa que el tabaquismo contribuye a la aparición de hasta 50% de los cánceres uroteliales diagnosticados en los varones y de 40% de los identificados en las mujeres. El riesgo de que surja una neoplasia de vías urinarias en los fumadores es dos a cuatro veces mayor que en quienes no fuman, y persiste 10 años o más después de abandonar el hábito. Otros agentes a

los que se achaca la génesis de estos cánceres son las anilinas (colorantes), la fenacetina y la clornafazina (fármacos), así como la radiación con haz externo. La exposición prolongada a la ciclofosfamida también puede agravar el riesgo, en tanto que pueden brindar protección los suplementos de vitamina A. El contacto con *Schistosoma haematobium*, parásito distribuido en muchos países en desarrollo, se vincula con una mayor frecuencia de carcinomas de células escamosas y transicionales de la vejiga.

CUADRO PATOLÓGICO

Los subtipos clínicos se han agrupado en tres categorías: 75% son superficiales, 20% invaden el músculo y 5% corresponden ya a metástasis desde la primera visita al médico. La estadificación de la neoplasia dentro de la vejiga se basa en las características de la proliferación y la profundidad de la invasión: las lesiones Ta proliferan en la forma exofítica; las del carcinoma *in situ* (CIS) comienzan en la superficie y tienden a invadir. En la **figura 90-1** se incluye el sistema de estadificación revisado de tumor, ganglios y metástasis (TNM). En promedio, la mitad de los tumores invasores asumen inicialmente la forma de lesiones superficiales que más tarde evolucionan. Los tumores también son clasificados con base en grados. Las lesiones de grado I (tumores muy diferenciados) rara vez evolucionan a un estadio mayor o ulterior, en tanto que las de grado III sí evolucionan.

En Estados Unidos, más de 95% de los tumores del epitelio de vías urinarias, provienen de células transicionales. Los cánceres escamosos puros con queratinización comprenden 3% del total; los adenocarcinomas, 2% y los tumores microcíticos (con síndromes paraneoplásicos) menos de 1%. Los adenocarcinomas aparecen predominantemente en restos del uraco en la cúpula de la vejiga, o en tejidos periuretrales; algunos asumen la característica de células en sello. Los linfomas y los melanomas son raros. De los tumores de células transicionales las lesiones papilares bastante diferenciadas, que crecen sobre un pedículo central, son las más comunes. Las masas en cuestión son muy friables, tienden a sangrar y existe enorme posibilidad de que reaparezcan; aun así rara vez evolucionan a la variedad invasora más letal. A diferencia de ello, el CIS es un tumor anaplásico considerado precursor de un cuadro más letal por invasión de músculos.

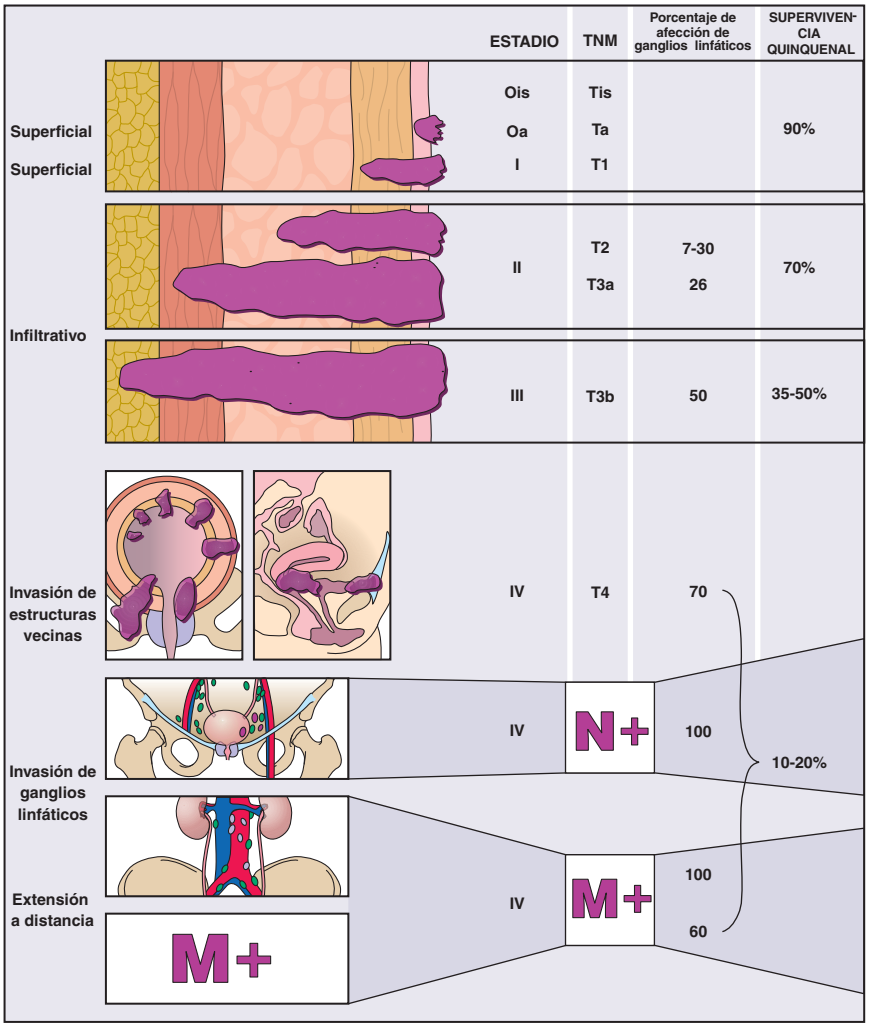

FIGURA 90-1. Estadificación del cáncer de vejiga. TNM, tumor, ganglios (*nodes*), metástasis.

PATOGENIA

La naturaleza multicéntrica de la enfermedad y la elevada frecuencia de recidiva han hecho que se plantee la hipótesis de un defecto de campo en el epitelio urinario, el cual culmina en la predisposición al cáncer. Los análisis de genética molecular sugieren que las lesiones superficiales o las invasoras siguen vías moleculares diferentes, en las que las aberraciones tumorígenas primarias anteceden a los cambios secundarios vinculados con la progresión a un estadio más avanzado. Los tumores papilares diferenciados que no tienden a invadir ni enviar metástasis en su interior muestran activación constitutiva de la vía de transducción de señales Ras del receptor de tirosincinasa y elevada frecuencia de mutaciones en el receptor 3 del factor de crecimiento fibroblástico (*fibroblast growth factor receptor 3*, FGFR3). A diferencia de ello, los tumores CIS y los invasores tienen una mayor frecuencia de alteraciones en los genes del *TP53* y *RB*. En todas las etapas clínicas, incluidas Tis, T1 y T2 o lesiones con mayor gradación, los tumores con alteraciones en *p53*, *p21*, *RB* o en los tres sitios tienen una mayor probabilidad de recidiva, de enviar metástasis y de causar la muerte.

CUADRO CLÍNICO INICIAL, DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN

En 80 a 90% de los pacientes se observa hematuria, que suele traducir la presencia de tumores exofíticos. La vejiga es el punto de origen más frecuente de la hematuria macroscópica (40%), pero la cistitis benigna (22%) es una causa más común que el cáncer de vejiga (15%) (cap. 45). La hematuria microscópica proviene con mayor frecuencia de la próstata (25%), y sólo 2% de los cánceres de vejiga la originan. Una vez corroborada la presencia de hematuria se recomienda hacer un estudio citológico de la orina, examinar por tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) el epitelio de las vías urinarias o realizar pielografía intravenosa y cistoscopia, si no se detecta otra causa. El cribado de las personas asintomáticas en busca de hematuria incrementa la frecuencia con que se detectan tumores en etapa temprana, pero no prolonga la vida. Después de la hematuria, el cuadro inicial más común incluye síntomas irritativos que pueden traducir la presencia de enfermedad *in situ*. La obstrucción de los uréteres puede ocasionar dolor en los flancos. Rara vez los síntomas de metástasis constituyen el signo inicial del carcinoma.

La evaluación endoscópica comprende una exploración con el sujeto anestesiado, para identificar alguna tumoración palpable. Se introduce en la vejiga un endoscopio flexible y se efectúa bombeo (inyección y aspiración de líquido). La inspección directa comprende la identificación cartográfica del sitio, el tamaño y el número de las lesiones, y la descripción del perfil de proliferación (tumor sólido o tumoración papilar). A menudo se realiza un video transoperatorio. Es importante extirpar todos los tumores visibles y extraer un fragmento del músculo situado debajo del tumor, para valorar la profundidad de la invasión. También se extraen fragmentos (en forma no sistemática) de zonas de mucosa normal, para lograr que no haya defectos de campo. Se hace un informe de la extirpación completa o incompleta de la masa tumoral. Es importante realizar un sondeo selectivo con observación de la porción superior de las vías urinarias si se identifican células cancerosas y no se detecta alteración alguna en el interior de la vejiga. Métodos como la ecografía, la CT y la resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI), solos o en combinación, permitirán saber si el tumor se ha extendido a la grasa perivesical (T3) y corroborar la propagación a los ganglios. Las metástasis distantes se detectan por medio de CT de tórax y abdomen, de MRI o de gammagrafías con radioisótopos del esqueleto.

Rx CÁNCER VESICAL

El tratamiento depende de que haya o no invasión de músculos y de que se haya propagado o no el tumor a los ganglios linfáticos regionales y a zonas más distantes. La probabilidad de propagación aumenta conforme es más alta la estadificación tumoral (T).

ENFERMEDAD SUPERFICIAL. Como mínimo, el tratamiento de un tumor superficial entraña una extirpación endoscópica completa, con terapéutica intravesical o sin ella. La decisión de practicar esta última depende del subtipo histológico, del número de lesiones, de la profundidad de la invasión, de la presencia o ausencia de

carcinoma *in situ* y de los antecedentes. Las recidivas se observan en más de 50% de los pacientes, y 5 a 20% de las lesiones evolucionan a un estadio más avanzado. Las lesiones papilares solitarias por lo común se tratan con cirugía transuretral únicamente. El CIS y las masas recurrentes se tratan mediante intervenciones transuretrales seguidas de terapéutica intravesical.

Los tratamientos intravesicales se usan en dos situaciones generales: como coadyuvantes de la extirpación endoscópica completa, para evitar la recidiva o, con menor frecuencia, para eliminar lesiones que no fueron controladas con la ablación endoscópica por sí sola. Se recomienda practicar los tratamientos intravesicales en los sujetos con enfermedad recurrente cuando haya más de 40% de afección de la superficie vesical por parte del tumor, y en presencia de CIS difuso o de enfermedad en estadio T1. La terapia intravesical corriente, basada en comparaciones aleatorizadas, incluye las instilaciones del bacilo de Calmette-Guérin (BCG) una vez cada semana, seguidas por las aplicaciones de sostén mensuales durante un año o más. Otros agentes activos son mitomicina C, interferón (IFN) y gemcitabina. Los efectos adversos comprenden disuria, polaquiuria y, según el fármaco empleado, mielosupresión y dermatitis de contacto. En raras ocasiones, el BCG intravesical origina un cuadro generalizado acompañado de infecciones granulomatosas en múltiples sitios, que obliga a emprender un tratamiento antituberculínico.

Después de la extirpación a través del endoscopio se revisa a los pacientes en busca de recidivas a intervalos de tres meses, en el primer año. Puede surgir la recidiva en cualquier punto de las vías uroteliales, incluida la pelvis renal, el uréter o la uretra. Una consecuencia del tratamiento "satisfactorio" de neoplasias en la vejiga es el aumento de la frecuencia de recidivas extravesicales (p. ej., en uretra o uréter); los pacientes que muestran enfermedad persistente o tumores nuevos, por lo común son considerados candidatos para un segundo ciclo de BCG o para quimioterapia intravesical con valrubicina o gemcitabina. En casos escogidos se recomienda la cistectomía, aunque varían sus indicaciones específicas. En forma típica, las neoplasias en el uréter o la pelvis renal son tratadas por extirpación durante la exploración retrógrada, o en algunos casos, por instilación a través de la pelvis renal. Los tumores de la uretra prostática pueden obligar a la cistectomía si es imposible extirparlos por completo.

ENFERMEDAD INVASORA. El tratamiento de una neoplasia que ha invadido el músculo puede diferenciarse en la que se hace para control del tumor primario y, según los hallazgos histopatológicos durante la operación, para quimioterapia generalizada. La cistectomía radical es el método estándar, aunque en casos escogidos se utiliza una estrategia con conservación de la vejiga; para ella se practica la extirpación completa por endoscopia, cistectomía parcial o una combinación de extirpación, quimioterapia generalizada y radioterapia con haz externo. En algunos países la radioterapia mencionada se considera método estándar. En Estados Unidos, su aplicación se circunscribe a pacientes que a juicio del médico no son adecuados para la cistectomía, para aquellos con enfermedad local no extirpable, o como parte de una estrategia experimental con conservación de la vejiga.

Entre las indicaciones para practicar cistectomía están la presencia de tumores que invaden músculo, en que es imposible la ablación segmentaria; tumores diferenciados en que es inadecuado el tratamiento conservador (p. ej., causa de recidivas multicéntricas y frecuentes, que no mejoran con las instilaciones vesicales); tumores anaplásicos (T1G3) acompañados de CIS; y síntomas vesicales como polaquiuria o hemorragia que deterioran la calidad de vida.

La cistectomía radical es una operación mayor que obliga a realizar una evaluación preoperatoria y un tratamiento apropiados. Este método incluye la extracción de la vejiga y los ganglios pélvicos, y la creación de un conducto o depósito para el flujo de orina. Los ganglios que a simple vista son anormales se estudian por medio de una técnica de corte o congelamiento. Si se confirma la invasión metastásica, la técnica operatoria a menudo se interrumpe. En los varones, la cistectomía radical comprende la extracción de la vejiga, de la próstata y de las vesículas seminales, así como de la porción proximal de la uretra. La impotencia es inevitable, salvo que se conserven los nervios encargados de la función eréctil. En la mujer, este procedimiento comprende la extirpación de la vejiga, la uretra, el útero, las trompas de Falopio, los ovarios, la pared anterior de la vagina y la aponeurosis vecina.

En épocas pasadas, la corriente de orina se desviaba dirigiendo los uréteres hacia la pared abdominal, donde se reunía en un dispositivo externo. En la actualidad, en muchos pacientes se elabora un depósito cutáneo de continencia elaborado a partir de intestino destubularizado o una neovejiga ortotópica, que se coloca en 70% de los varones. Con el depósito de continencia, 65 a 85% de los varones permanecerán continentes por la noche y 85 a 90% durante el día. Los depósitos cutáneos se drenan por sondeo intermitente, en tanto que el drenaje de las neovejigas ortotópicas es más natural. Entre las contraindicaciones de esta última técnica están la insuficiencia renal, la incapacidad del paciente para practicar por sí mismo el sondeo y la presencia de un tumor exofítico o CIS en la uretra. El CIS difuso de la vejiga constituye una contraindicación relativa, por el riesgo de recidiva uretral. El empleo de un asa de intestino puede ser imposible si hay colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn concurrente.

Cabe realizar una cistectomía parcial si la enfermedad está limitada a la cúpula vesical, si se puede lograr un mínimo de 2 cm de margen, no hay CIS en otros sitios y la capacidad de la vejiga es adecuada después de extirpar el tumor. Ello se observa en 5 a 10% de los casos. Los carcinomas de los uréteres o la pelvis renal se tratan mediante nefroureterectomía con manguito vesical para eliminar el tumor.

CUADRO 90-1 SUPERVIVENCIA DESPUÉS DE OPERACIONES CONTRA CÁNCER VESICAL

Estadio patológico	Supervivencia a 5 años, %	Supervivencia a 10 años, %
T2,N0	89	87
T3a,N0	78	76
T3b,N0	62	61
T4,N0	50	45
Cualquier fase T,N1	35	34

Es posible prever la probabilidad de recidiva después de la operación, con arreglo al estadio histopatológico, la presencia o ausencia de invasión linfática o vascular y la propagación a los ganglios. En las personas que muestran recidivas, éstas surgen con una mediana de un año (intervalo, 0.04 a 11.1 años). Los resultados a largo plazo varían con el estadio histopatológico y el cuadro histológico **(cuadro 90-1)**. El número de ganglios linfáticos extirpados también tiene utilidad pronóstica para saber si el tumor había llegado o no a los ganglios.

Se ha demostrado que la quimioterapia (descrita más adelante en este capítulo) prolonga la supervivencia de individuos con enfermedad invasora, pero sólo cuando se le combina con el tratamiento definitivo de la vejiga por cistectomía radical o radioterapia. Por tal razón, en la mayor parte de los enfermos la quimioterapia sola no es adecuada para eliminar la enfermedad en la vejiga. Estudios experimentales han intentado evaluar estrategias de conservación vesical, al combinar la quimioterapia con la radioterapia en personas cuyos tumores se extirparon por endoscopia.

ENFERMEDAD METASTÁSICA. El objetivo primario del tratamiento de la enfermedad metastásica es lograr la remisión completa sólo con quimioterapia o combinando la quimioterapia con la posterior ablación quirúrgica de la enfermedad residual, como se efectúa sistemáticamente para tratar los tumores de células germinativas. El médico definirá sus objetivos en términos de curación o paliación, con base en la probabilidad de alcanzar una respuesta completa a la quimioterapia, valiéndose para ello de factores de pronóstico como el estado funcional de Karnofsky (*Karnofsky performance status*, KPS) (<80%), y de que las características de la propagación sean ganglionares o viscerales (hígado, pulmón o hueso). Si la cifra es de cero, uno o dos factores de riesgo, la probabilidad de remisión completa es de 38, 25 y 5%, respectivamente, y la mediana de supervivencia de 33, 13.4 y 9.3 meses, respectivamente. Las personas con deterioro funcional o que tienen ataque de vísceras o metástasis en huesos, rara vez viven largo tiempo. Los efectos tóxicos varían también en función del riesgo y los índices de mortalidad por la terapia han llegado de 3 a 4% con el uso de algunas combinaciones en los grupos mencionados de pacientes de mal pronóstico.

QUIMIOTERAPIA. Diversos quimioterapéuticos han mostrado actividad como agentes en solitario: se considera que los más activos son el cisplatino, el paclitaxel y la gemcitabina. El tratamiento habitual comprende combinaciones de dos, tres o cuatro fármacos. Se han señalado cifras de respuesta global mayores de 50% con combinaciones como las de metotrexato, vinblastina, doxorrubicina y cisplatino (M-VAC); cisplatino y paclitaxel (PT); gemcitabina y cisplatino (GC), y de gemcitabina, paclitaxel y cisplatino (GTC). Se consideró como protocolo estándar el de M-VAC, pero se recurrió a otros regímenes ante las reacciones tóxicas que ocasionaba, que incluían neutropenia y fiebre, mucositis, disminución de las funciones renal y auditiva, y neuropatías periféricas. En la actualidad la combinación de gemcitabina y cisplatino (GC) se utiliza con mayor frecuencia que la de M-VAC, con base en los resultados de un estudio comparativo de una y otra combinaciones, en que se observó con el régimen GC un grado menor de neutropenia y fiebre y menos mucositis. La anemia y la trombocitopenia fueron más frecuentes con el régimen GC. GTC no es más eficaz que gemcitabina y cisplatino.

La quimioterapia se ha evaluado también en los ámbitos neocoadyuvante y coadyuvante. En un estudio aleatorizado, los pacientes que recibieron tres ciclos de M-VAC neocoadyuvante seguidos de cistectomía tuvieron una mediana de supervivencia (6.2 años) y una supervivencia quinquenal (57%) bastante mayores, en comparación con la sola cistectomía (mediana de supervivencia, 3.8 años; supervivencia quinquenal, 42%). Se obtuvieron resultados similares en un estudio internacional que incluyó tres ciclos a base de cisplatino, metotrexato y vinblastina (CMV) seguidos de cistectomía radical o radioterapia. La decisión de usar la terapia complementaria se basa en el riesgo de recidivas después de la cistectomía. Las indicaciones para dicha terapia incluyen la presencia de ataque ganglionar, extensión extravesical del tumor o invasión vascular en la pieza extirpada. En otro estudio de la terapia complementaria se advirtió que cuatro ciclos de CMV retrasaban la recidiva, aunque no hubo tanta nitidez en cuanto al efecto en la supervivencia. Están en marcha más investigaciones sobre las combinaciones a base de taxano y gemcitabina.

El tratamiento del cáncer vesical se resume en el **cuadro 90-2**.

CUADRO 90-2 TRATAMIENTO DEL CÁNCER VESICAL

Naturaleza de la lesión	Tratamiento
Superficial	Extirpación por endoscopia, por lo común con terapéutica intravesical
Enfermedad invasora	Cistectomía ± quimioterapia generalizada (antes de la operación o después de ella)
Enfermedad metastásica	Quimioterapia curativa o paliativa (dependiendo de los factores de pronóstico) ± cirugía

CARCINOMA DE PELVIS RENAL Y URÉTER

Cada año surgen alrededor de 2 500 casos de cáncer de pelvis renal y uréter; casi todos son carcinomas de células transicionales, de biología y aspecto similares al cáncer de vejiga. Este tumor se asocia también al abuso crónico de fenacetina y a la nefropatía de los Balcanes, una nefritis intersticial crónica que es endémica en Bulgaria, Grecia, Bosnia-Herzegovina y Rumania.

El síntoma más frecuente es la hematuria macroscópica indolora, y la enfermedad suele detectarse en la pielografía intravenosa durante el estudio de la hematuria. El modelo de diseminación es como el del cáncer de vejiga. Cuando la enfermedad de grado bajo se circunscribe a la pelvis renal y el uréter, la nefroureterectomía (incluida la excisión del uréter distal con parte de la vejiga) se vincula con una supervivencia a cinco años de 80 a 90%, si las lesiones son de grado bajo. Es más probable que los tumores más invasores o poco diferenciados desde el punto de vista histológico, recurran localmente y provoquen metástasis. La enfermedad metastásica se atiende con la quimioterapia empleada en el cáncer de vejiga, y los resultados son semejantes a los del cáncer metastásico de células transicionales de origen vesical.

CARCINOMA DE CÉLULAS RENALES

Los carcinomas de células renales comprenden 90 a 95% de las neoplasias malignas que nacen en los riñones. Entre sus signos característicos están su insensibilidad a los citotóxicos, respuestas infrecuentes a los modificadores de respuestas biológicas, como la interleucina (IL) 2, y una evolución clínica variable en los sujetos con metástasis, incluidos informes ocasionales de regresión espontánea.

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

La incidencia del carcinoma de células renales sigue en aumento y en Estados Unidos comprende unos 51 000 casos al año, que culminan en 13 000 fallecimientos. La razón varones/mujeres es de 2:1. La incidencia alcanza su máximo entre los 50 y 70 años, aunque la neoplasia puede aparecer a cualquier edad. Se han estudiado innumerables factores ambientales como posibles causas contribuyentes; el vínculo de mayor peso lo constituye el tabaquismo (explica 20 a 30% de los casos). El riesgo también aumenta en los individuos que tienen enfermedad quística adquirida de los riñones, acompañada de nefropatía terminal, y los que tienen esclerosis tuberosa. Casi todos los casos son esporádicos, aunque se han señalado formas familiares. Una de tales formas es la vinculada con el síndrome de von Hippel-Lindau (VHL), que predispone a la aparición de carcinomas de células renales, hemangiomas retinianos, hemangioblastomas de médula espinal y cerebelo, y feocromocitomas. Cerca de 35% de los sujetos con enfermedad de VHL terminan por presentar cáncer de células renales. En los parientes de primer grado se ha señalado una mayor incidencia del problema.

ASPECTOS PATOLÓGICOS Y GENÉTICOS

Las neoplasias de células renales constituyen un grupo heterogéneo de tumores con características histopatológicas, genéticas y clínicas peculiares, y cuya arquitectura va de benigna a maligna en alto grado **(cuadro 90-3)**. Se les clasifica según su aspecto morfológico e histológico. Entre las categorías están el carcinoma de células claras (60% de los casos), el de tipo papilar (5 a 15%), los tumores cromófobos (5 a 10%), los oncocitomas (5 a 10%) y los tumores de conductos colectores o de Bellini (menos de 1%). Los tumores papilares tienden a ser bilaterales y multifocales. Las neoplasias cromófobas tienden a seguir un curso clínico más indolente, y los oncocitomas han sido considerados como benignos. A diferencia de ello, los carcinomas en el conducto de Bellini que, según expertos, nacen de los conductos colectores dentro de la médula renal, han sido muy raros pero muy agresivos, y tienden a atacar a personas más jóvenes.

CUADRO 90-3 CLASIFICACIÓN DE LAS NEOPLASIAS EPITELIALES QUE SURGEN EN LOS RIÑONES

Tipo de carcinoma	Características de proliferación	Células de origen	Aspectos citogenéticos
Células claras	Acinar o sarcomatoide	Túbulo proximal	3p-
Papilar	Papilar o sarcomatoide	Túbulo proximal	+7, +17, −Y
Cromófobo	Sólido, tubular o sarcomatoide	Conducto colector cortical	Hipodiploide
Oncocítico	"Nidos" tumorales	Conducto colector cortical	No determinado
De conductos colectores	Papilar o sarcomatoide	Conducto colector medular	No determinado

Los tumores de células claras (adenocarcinomas renales), que constituyen la disposición histológica predominante, aparecen en más de 80% en individuos que al final presentan metástasis. Los tumores en cuestión surgen de las células epiteliales de los túbulos proximales y por lo regular muestran supresiones del cromosoma 3p. Las localizadas en 3p21-26 (sitio en que se sitúa el gen *VHL*) se identifican en individuos con tumores de tipo familiar y también en los esporádicos. *VHL* codifica una proteína oncosupresora que interviene en la regulación de la transcripción del factor de crecimiento endotelial vascular (*vascular endothelial growth factor*, VEGF), del factor de crecimiento de origen plaquetario (*platelet-derived growth factor*, PDGF) y de otras proteínas inducibles por hipoxia. La inactivación de *VHL* origina sobrexpresión de tales agonistas de los receptores de VEGF y PDGF, lo cual estimula la angiogénesis y la proliferación tumorales. Los agentes que inhiben la actividad del factor de crecimiento proangiógeno muestran efectos antitumorales.

CUADRO INICIAL

Los signos y los síntomas iniciales comprenden hematuria, dolor abdominal y una masa en el costado o en el abdomen; dicha tríada clásica aparece en 10 a 20% de los pacientes. Otros síntomas son fiebre, adelgazamiento, anemia y un varicocele **(cuadro 90-4)**. A veces se identifica el tumor de manera accidental en una radiografía. El uso amplio de métodos imagenológicos con cortes transversales (CT, ecografía y MRI) ha contribuido a la detección más temprana, incluidas masas aleatorias detectadas durante la evaluación en busca de otros trastornos médicos. El número cada vez mayor de tumores diferenciados descubiertos por accidente ha contribuido a que mejore la supervivencia quinquenal en individuos con carcinomas de células renales, y también a ello ha contribuido al empleo cada vez más amplio de operaciones con conservación de nefronas (nefrectomía parcial). Muy diversos síndromes paraneoplásicos se han vinculado con los cánceres en cuestión, e incluyen eritrocitosis, hipercalciemia, disfunción hepática no metastásica (síndrome de Stauffer) y disfibrinogenemia adquirida. Sólo en 3% de los pacientes, en promedio, se identifica la eritrocitosis en la etapa inicial. Es más frecuente la anemia, signo de enfermedad avanzada.

La evaluación corriente de individuos en quienes se sospecha la presencia de tumores de células renales incluye tomografía computadorizada del abdomen y la pelvis; radiografías de tórax, análisis y estudio citológico de orina. Si se sospecha, por datos de la radiografía de tórax, ataque metastásico, está justificada la práctica de CT de tal zona. La MRI es útil para valorar la vena cava inferior si se sospecha ataque tumoral o invasión por un trombo en dicho vaso. En la práctica clínica, cualquier masa renal sólida debe calificarse de cancerosa hasta que se pruebe lo contrario; se necesita el diagnóstico definitivo.

CUADRO 90-4 SIGNOS Y SÍNTOMAS EN PERSONAS CON CÁNCER DE CÉLULAS RENALES

Signo o síntoma inicial	Incidencia, %
Tríada clásica: hematuria, dolor o tumoración en el flanco	10–20
Hematuria	40
Dolor en el flanco	40
Masa palpable	25
Reducción de peso	33
Anemia	33
Fiebre	20
Hipertensión	20
Anormalidades en la función hepática	15
Hipercalciemia	5
Eritrocitosis	3
Neuromiopatía	3
Amiloidosis	2
Aumento de la tasa de eritrosedimentación	55

Si no se corrobora la presencia de metástasis, está indicada la cirugía incluso si está invadida la vena renal. Entre las entidades por incluir en el diagnóstico diferencial de una masa renal están quistes, neoplasias benignas (adenomas, angiomiolipomas, oncocitomas), lesiones inflamatorias (pielonefritis y abscesos) y otros cánceres primarios o metastásicos. Otras neoplasias que pueden afectar al riñón son el carcinoma de células transitorias de la pelvis renal, sarcoma, linfoma y tumor de Wilms; todas las masas mencionadas son causas menos frecuentes de una neoplasia en riñón que el propio cáncer de células renales.

ESTADIFICACIÓN Y PRONÓSTICO

Los dos sistemas de estadificación que se utilizan son la clasificación de Robson y el sistema del *American Joint Committee on Cancer* (AJCC). Según este último sistema, los tumores de estadio I tienen menos de 7 cm en su diámetro máximo y no han rebasado el riñón; los de estadio II tienen 7 cm o más y aún están dentro del riñón; los de estadio III penetran a través de la cápsula renal, pero no rebasan la aponeurosis perirrenal (IIIa) o afectan un solo ganglio hiliar (N1), y la enfermedad en estadio IV incluye neoplasias que han invadido órganos vecinos (se excluye a la glándula suprarrenal) o que han afectado múltiples ganglios linfáticos o enviado metástasis a distancia. El índice de supervivencia quinquenal varía con cada estadio: >90%, para el estadio I, 85% para el estadio II, 60% para el estadio III y 10% para el estadio IV.

Rx CARCINOMA DE CÉLULAS RENALES

TUMORES CIRCUNSCRITOS. El tratamiento estándar de los tumores en estadio I o II y de determinados pacientes en estadio III es la nefrectomía radical. La técnica entraña la extirpación en bloque de la aponeurosis perirrenal y su contenido, que comprende el riñón, la suprarrenal ipsolateral y los ganglios linfáticos hiliares vecinos. No hay consenso en cuanto a la utilidad de la linfadenectomía regional. La extensión a la vena renal o cava inferior (afección del estadio III) no impide la ablación, aun cuando se necesita circulación extracorpórea. Si se extirpa el tumor se prolonga la supervivencia en la mitad de los pacientes mencionados.

Las estrategias con conservación de nefronas, sean por cirugía abierta o laparoscópica, pueden convenir en individuos que tienen un solo riñón, según el tamaño y el sitio de la lesión. La estrategia mencionada (conservación de nefronas) también se utiliza en individuos con tumores en ambos riñones, acompañados de una nefrectomía en el lado contrario. La nefrectomía parcial se ha utilizado en plan programado para extirpar masas pequeñas en sujetos cuyo riñón contralateral es normal. La terapia complementaria después de la operación no mejora los resultados, incluso en casos con mal pronóstico.

ENFERMEDAD AVANZADA. La cirugía tiene escasa utilidad en personas con metástasis. Sin embargo, la supervivencia a largo plazo se observa a veces en sujetos que muestran recidiva después de nefrectomía, en un sitio solitario que pudo ser extirpado. Una indicación de la nefrectomía, en un paciente con metástasis desde el inicio de la atención, es aliviar el dolor o la hemorragia de un tumor primario. Asimismo, la nefrectomía citorreductora antes del tratamiento generalizado prolonga la supervivencia en individuos escogidos con gran cuidado, con tumores en estadio IV.

Las metástasis del carcinoma de células renales son muy rebeldes a la quimioterapia y sólo en muy contadas ocasiones mejoran con la administración de citocinas como IL-2 o IFN-α. Las dos citocinas mencionadas producen regresiones en 10 a 20% de los pacientes, aunque a veces la mejoría es duradera. En Estados Unidos se aprobó el uso de IL-2, después de observar una remisión completa y duradera en una fracción pequeña de casos.

La situación cambió impresionantemente cuando dos estudios aleatorizados hechos a gran escala definieron la utilidad de la terapia antiangiógena en la enfermedad mencionada, tal como se había previsto a partir de estudios genéticos. Las investigaciones por separado valoraron dos agentes antiangiógenos ingeridos, el sorafenib y el sunitinib, que inhibían las señales del receptor de cinasa de tirosina, a través de los receptores VEGF y PDGF. Los dos fueron eficaces como terapia de segunda línea después de progresión durante la administración de citocinas, lo que hizo que las autoridades normativas aprobaran su uso para tratar carcinoma avanzado de células renales. Un estudio de fase 3 aleatorizado en que se compararon el sunitinib e IFN-α, indicó una mayor eficacia para el primero, con un perfil aceptable de inocuidad. La investigación hizo que se cambiara el tratamiento de primera línea corriente, y en vez de usar IFN se recurrió al sunitinib. Este último por lo común se administra por vía oral en dosis de 50 mg/día cuatro semanas de cada seis. El efecto tóxico más notable es la diarrea. El sorafenib por lo común se administra por vía oral en dosis de 400 mg dos veces al día. Además de la diarrea sus reacciones tóxicas incluyen erupciones, fatiga y síndrome de mano y pie. El temsirolimús, en el cual actúa el inhibidor de rapamicina en mamíferos (*mammalian target of rapamycin*, mTOR), también es activo en individuos tratados previamente. La dosis usual es de 25 mg IV cada semana.

El pronóstico de metástasis de carcinoma de células renales es variable. En un análisis constituyeron factores de mal pronóstico el hecho de no haber practicado nefrectomía, el índice funcional de Karnofsky menor de 80, hipohemoglobinemia, e hipercalciemia corregida y nivel anormal de deshidrogenasa de ácido láctico. Los individuos con cero, uno, dos y tres o más factores tuvieron una mediana de supervivencia de 24, 12 y cinco meses, respectivamente. Las neoplasias en cuestión pueden seguir un curso clínico impredecible y a largo plazo. Es mejor corroborar la progresión antes de pensar en el tratamiento generalizado.

LECTURAS ADICIONALES

Black PC et al: Molecular markers of urothelial cancer and their use in the monitoring of superficial urothelial cancer. J Clin Oncol 24:5528, 2006

Brassell SA, Kamat AM: Contemporary intravesical treatment options for urothelial carcinoma of the bladder. J Natl Compr Canc Netw 4:1027, 2006

Cohen HT, McGovern FJ: Renal-cell carcinoma. N Engl J Med 353:2477, 2005

Huang WC et al: Chronic kidney disease after nephrectomy in patients with renal cortical tumours: A retrospective cohort study. Lancet Oncol 7:735, 2006

Mitra AP et al: Molecular pathways in invasive bladder cancer: New insights into mechanisms, progression, and target identification. J Clin Oncol 24:5552, 2006

Motzer RJ et al: Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. JAMA 295:2516, 2006

Nelson EC et al: Renal cell carcinoma: Current status and emerging therapies. Cancer Treat Rev 33:299, 2007

Sugano K, Kakizoe T: Genetic alterations in bladder cancer and their clinical applications in molecular tumor staging. Nature Clin Pract 3:642, 2006

Winquist E et al: Neoadjuvant chemotherapy for transitional cell carcinoma of the bladder: A systematic review and meta-analysis. J Urol 171:561, 2004

91 Enfermedades benignas y malignas de la próstata

Howard I. Scher

La frecuencia de las alteraciones benignas y malignas de la próstata aumenta con el envejecimiento. Las necropsias de varones en el octavo decenio de la vida indican la presencia de cambios hiperplásicos en más de 90% de los casos y alteraciones cancerosas en más de 70%. La alta prevalencia de estas enfermedades en la población anciana, que tiene otras causas de morbilidad y mortalidad, obliga a plantear el diagnóstico y el tratamiento de conformidad con los riesgos, lo cual puede lograrse si estas enfermedades se consideran como una sucesión de estados. Cada estado representa un hito clínico característico en el que se pueden recomendar intervenciones basándose en la presencia o el riesgo de que aparezcan síntomas o la muerte por la enfermedad en un periodo determinado (fig. 91-1). En los trastornos proliferativos benignos, los síntomas de polaquiuria, infección y posible obstrucción se sopesan frente a los efectos adversos y las complicaciones del tratamiento médico o quirúrgico. En los cánceres de próstata, el riesgo de que surjan la enfermedad, sus manifestaciones o la muerte por cáncer se compara con la morbilidad de las intervenciones recomendadas y los cuadros comórbidos preexistentes.

ASPECTOS ANATÓMICOS Y PATOLÓGICOS

La próstata está situada en la pelvis, rodeada por el recto, la vejiga, los complejos venosos periprostáticos y la vena dorsal, que se encargan de la función eréctil, y el esfínter urinario, que controla pasivamente el flujo de orina. La próstata está compuesta de glándulas tubuloalveolares ramificadas dispues-

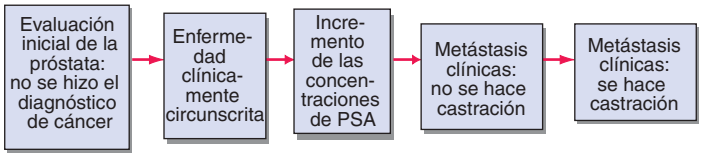

FIGURA 91-1. Estadios clínicos del cáncer de próstata. PSA, antígeno prostático específico.

tas en lobulillos y rodeadas por un estroma. La unidad acinar comprende un compartimiento epitelial compuesto de células epiteliales, basales y neuroendocrinas, y un compartimiento de estroma que incluye fibroblastos y células de músculo de fibra lisa. Los compartimientos están separados por una membrana basal. Las células epiteliales producen antígeno prostático específico (*prostate-specific antigen*, PSA) y fosfatasa ácida. Los dos tipos de células expresan receptores de andrógenos y dependen de estas hormonas para su proliferación. La enzima reductasa 5α transforma la testosterona, que es el principal andrógeno circulante, en dihidrotestosterona en la próstata.

La porción periuretral de la glándula aumenta de tamaño durante la pubertad y después de los 55 años, por la proliferación de células no cancerosas en la zona de transición de la próstata que rodea a la uretra. Muchos de los cánceres aparecen en la zona periférica y cualquier neoplasia en tal sitio se puede palpar durante el tacto rectal (*digital rectal examination*, DRE).

CÁNCER DE PRÓSTATA

En 2007 en Estados Unidos fueron diagnosticados 218 890 casos de cáncer de próstata, aproximadamente, y por esa neoplasia fallecieron 27 050 varones. El número absoluto de fallecimientos por esa causa ha disminuido en los últimos cinco años, situación que algunos expertos han atribuido al empleo amplio de estrategias de detección basadas en el antígeno prostático específico. A pesar de ello, la detección inicial (tamizaje) no ha mejorado la supervivencia, según datos de investigaciones prospectivas aleatorizadas. La paradoja del tratamiento es que si bien la enfermedad sigue siendo la segunda causa de fallecimientos por cáncer en varones, sólo uno de cada ocho con cáncer de dicha glándula fallecerá por ella.

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

Los estudios estadísticos (epidemiológicos) indican que el riesgo de diagnosticar cáncer de próstata a un varón aumenta un factor de dos tantos si un pariente de primer grado lo tuvo, y cuatro tantos si hubo dos parientes o más afectados. Las estimaciones actuales son que 40% de los cánceres de próstata de comienzo temprano y que 5 a 10% de todas las neoplasias de este tipo son hereditarias. La neoplasia en cuestión afecta de manera diferente a grupos étnicos, y a igualdad de edades, los varones afroestadounidenses, en comparación con los varones de raza blanca, tienen un número mayor de lesiones por neoplasia intraepitelial de la próstata (*prostatic intraepithelial neoplasia*, PIN), que son precursoras del cáncer, y tumores de mayor volumen, quizá dependientes de las concentraciones mayores de testosterona que son propios de los varones de esa etnia (afroestadounidenses). En forma típica la PIN, la precursora del cáncer, es multifocal y muy inestable. También se ha dicho que explican las variaciones en la incidencia factores como las variantes polimórficas del gen del receptor de andrógeno, el gen del citocromo P450 C17 y un gen de la reductasa 5α de esteroide tipo II (*steroid 5α-reductase type II*, SRD5A2).

La incidencia de cánceres detectados en necropsia es semejante en todo el mundo, aunque la de la enfermedad clínica es variable. Por tal motivo, los factores ambientales pudieran intervenir en la patogenia. Se piensa que el riesgo aumenta por el consumo abundante de grasas en la alimentación, como el ácido linoleico alfa o los hidrocarburos aromáticos policíclicos que se forman al cocerse las carnes rojas. En forma similar a lo que ocurre con el cáncer de mama en las asiáticas, el riesgo de cáncer de próstata en los asiáticos aumenta cuando cambian su sitio de residencia a países industrializados. Entre los factores protectores están el consumo de la genisteína, un isoflavonoide (inhibidor de la acción de la reductasa 5α); el consumo de verduras crucíferas que contienen el sulforafano de isotiocianato, retinoides como el licopeno (en los tomates), e inhibidores de la síntesis de colesterol (como los estatínicos). También pueden disminuir el riesgo algunos antioxidantes como tocoferol alfa (vitamina E) y el selenio.

La aparición y la evolución del cáncer de próstata es un proceso multifásico. Un cambio incipiente sería la hipermetilación del gen promotor GSTP1, que hace que dicho gen pierda su función de desintoxicación de carcinógenos. Se ha sugerido que en este fenómeno interviene la inflamación, con base en el dato de que muchos cánceres de próstata surgen junto a una lesión llamada *atrofia proliferativa-inflamatoria* (*proliferative inflammatory atrophy*, PIA); ello también sugiere que participa el daño oxidativo.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO SEGÚN EL ESTADIO CLÍNICO

El proceso completo de la enfermedad, que va desde la aparición de una lesión preneoplásica e invasora en la próstata, hasta las lesiones metastásicas que originan síntomas y al final la muerte por el cáncer comentado, puede durar decenios. El tratamiento en todos los puntos cronológicos se orienta a antagonizar los riesgos definidos, al considerar la enfermedad como una serie de estadios o estados clínicos (fig. 91-1). Dichos estados o estadios se han definido en forma operativa con base en si se ha confirmado el diagnóstico de la neoplasia, o no, y para los casos diagnosticados, si se detectan o no metástasis en los estudios imagenológicos, y el nivel cuantificable de testosterona en la sangre. Con esta estrategia, el varón se sitúa solamente en un estado o estadio y en él permanece hasta que evoluciona. En cada evaluación, la decisión del médico de emprender tratamiento y la forma específica de él se basan en el peligro que impone el cáncer, en relación con las causas competitivas de mortalidad que pudieran estar presentes en ese individuo particular. Como corolario, cuanto más avanzada está la enfermedad, mayor será la necesidad de tratamiento. En casos de varones en los que no se ha hecho el diagnóstico de cáncer, la decisión de emprender estudios para detectarlo se basa en la probabilidad de que pudiera estar presente un cáncer clínicamente significativo. Para aquellos con el diagnóstico del cáncer mencionado, el modelo de estado clínico incluye la probabilidad de desarrollar síntomas o fallecer por la enfermedad. Sobre tal base, el varón con cáncer localizado de la próstata, después de que se le extirpó la neoplasia totalmente por medio de cirugía, permanece en el estadio de enfermedad localizada, en la medida en que no se detecte el antígeno prostático específico. El tiempo que permanece dentro de un estadio se torna el índice de la eficacia de una intervención, aunque el efecto quizá no sea evaluable durante años. Dado que muchos varones con cáncer activo no están en peligro de presentar metástasis, síntomas o morir, el modelo de estados o estadios permite una diferenciación entre la *curación*, que es la eliminación de todas las células cancerosas, que es el objetivo terapéutico primario al tratar la mayor parte de las neoplasias, y el *control del cáncer*, donde se ha modificado el ritmo de evolución de la enfermedad y se han controlado los síntomas hasta que la persona fallece de otras causas. Las dos situaciones (curación y control) pueden ser equivalentes terapéuticamente, según el criterio del paciente, si él no ha tenido los síntomas de la enfermedad ni ha sido sometido al tratamiento necesario para controlarla. Aun cuando se corrobora la recidiva, no siempre se necesita un tratamiento inmediato; más bien, en el momento del diagnóstico, la necesidad de intervenir se basará en la manera como se conduzca la enfermedad en cada individuo, siempre en relación con el cociente de riesgos y beneficios del tratamiento que se contemple.

DIAGNÓSTICO DE AUSENCIA DE CÁNCER

Prevención. Están en fase de investigación algunos agentes terapéuticos, para evaluar su capacidad de disminuir el peligro de que surja cáncer prostático clínicamente significativo. La finasterida, un inhibidor de la reductasa 5α, ha sido estudiada en varones de 55 años y mayores en el *Prostate Cancer Prevention Trial*, un estudio doblemente anónimo, multicéntrico y aleatorizado. El índice de detección de dicho cáncer fue de 18.4% (803 personas de 4 364) en el grupo que recibió finasterida y de 24.4% (1 147 de 4 692 personas) en el que recibió placebo. Se ha demostrado que la preocupación inicial de que los cánceres detectados en el grupo que recibió finasterida fueran anaplásicos o de gran malignidad [37% (280 de 757 cánceres) en comparación con 22% (237 de 1 068 cánceres) en el grupo placebo], fue un artefacto del menor volumen de las células epiteliales cancerosas entre quienes recibieron el fármaco. No se detectó efecto alguno en la supervivencia. También han sido estudiados como agentes preventivos la vitamina E y el selenio (estudio SELECT).

Exploración física. La necesidad de confirmar el diagnóstico de cáncer de próstata se basa en síntomas, anormalidades en el DRE (tacto rectal), o aumento del nivel sérico de antígeno prostático específico (PSA). El interrogatorio urológico debe centrarse en detectar síntomas de obstrucción del orificio de salida (cuello vesical), continencia, potencia o cambios en el perfil eyaculatorio.

En el tacto rectal, el explorador busca identificar el tamaño, la consistencia y las anormalidades del interior y el exterior de la glándula. Muchas neoplasias aparecen en la zona periférica de la misma y se pueden palpar durante el tacto rectal. Los carcinomas son normalmente duros, nodulares e irregulares, en tanto que la hipertrofia prostática benigna (*benign prostatic hypertrophy*, BPH), los cálculos y los tumores benignos pueden originar induración. En general, 20 a 25% de los varones con anormalidades en el tacto rectal tienen cáncer.

Antígeno específico de la próstata. El antígeno específico de la próstata es una proteasa serínica similar a la calicreína que licua el coágulo seminal. Lo producen las células epiteliales cancerosas y no cancerosas. El antígeno es específico de la próstata pero no del cáncer de esa glándula, y pueden aumentar sus concentraciones en la prostatitis, la hiperplasia prostática no maligna (BPH) y

el cáncer de próstata. La práctica de la biopsia de próstata puede aumentar los niveles de PSA incluso 10 tantos, entre las ocho y las 10 semanas. El nivel sérico del antígeno prostático específico no es modificado por el tacto rectal. El antígeno circula en la sangre en la forma de un complejo inactivo, con los inhibidores de proteasa, antiquimiotripsina α_1 y macroglobulina β_2, con una semivida calculada en suero, de dos a tres días. Será imposible detectar las concentraciones si se ha extirpado la próstata. Se utiliza la tinción inmunohistoquímica para detectar PSA y corroborar el diagnóstico de cáncer de próstata.

Las pruebas para evaluar PSA se aprobaron en 1994 para la detección temprana del cáncer de próstata, pero han surgido controversias respecto a su empleo. La *American Cancer Society* recomienda que cada año, el médico plantee a varones mayores de 50 años con una supervivencia anticipada mayor de 10 años la medición de PSA y la práctica de DRE y abarque a pacientes inclusive de 76 años. En el caso de afroestadounidenses y varones con el antecedente familiar de cáncer de próstata, se recomienda comenzar los estudios de detección desde los 45 años. Las recomendaciones de la *American Urologic Association* son similares, en el supuesto de que no se han definido los riesgos y los beneficios de la práctica de ambos métodos. La *National Comprehensive Cancer Network* recomienda comenzar la práctica de los métodos a los 40 años, y agregar más pruebas con base en la mediana específica de edades. El *American College of Physicians* recomienda a los médicos "describir los posibles beneficios y daños identificados de la detección inicial (tamizaje)" e "individualizar la decisión de dicho método de detección". Los valores de PSA pueden fluctuar sin causa manifiesta; de este modo, es importante confirmar una cifra anormal aislada antes de seguir con más estudios.

Los criterios respecto a PSA utilizados para recomendar la biopsia diagnóstica de la próstata han evolucionado con el tiempo. El objetivo es mejorar la sensibilidad de la prueba para varones de menor edad que muy probablemente fallecerán de la enfermedad y aminorar la frecuencia de detección de cánceres de escasa malignidad en ancianos que muy probablemente fallecerán por otras causas. Los límites de referencia específicos de edades disminuyen el límite superior de lo normal para varones más jóvenes y lo aumentan para los más ancianos. Diferentes límites (umbrales) modifican la sensibilidad y la especificidad de la detección. La cifra umbral para realizar una biopsia fue de 4.0 ng/ml que ha sido disminuida a 2.6 ng/ml para varones menores de 60 años, lo que han hecho muchos grupos, basados en el dato de que prácticamente la mitad de los varones con cifras de PSA que alcanzaron dicho nivel aumentó a cuatro en un lapso relativamente breve (cuatro años) y que, una vez diagnosticados, en promedio, 33% de los cánceres habían rebasado los límites de la glándula. Gran parte del antígeno prostático específico está en complejos con quimiotripsina α_1 (α_1-*chymotrypsin*, ACT); solamente un pequeño porcentaje está en forma "libre". Para mejorar la exactitud diagnóstica en el caso de varones con PSA entre cuatro y 10, el riesgo de cánceres es menor de 10% si la fracción libre de PSA es mayor de 25%, pero puede llegar a 56% en los que tienen una cifra de esa fracción menor de 10%. Se crearon las mediciones de densidad de PSA para corregir la contribución de BPH al nivel total de dicho antígeno. La densidad del antígeno se calculó al dividir PSA sérico entre el peso de la próstata evaluado por ecografía transrectal (*transrectal ultrasound,* TRUS). Las cifras menores de 0.10 ng/ml/cm^3 son compatibles con BPH, en tanto que las que son mayores de 0.15 sugieren cáncer. La *velocidad de PSA* es la rapidez de cambio de los niveles del antígeno con el transcurso del tiempo, y se expresa muy a menudo como el tiempo de duplicación del antígeno. Es de particular utilidad para varones con valores aparentemente normales pero que van en aumento. En el caso de varones con PSA mayor de cuatro, la velocidad de aumento mayor de 0.75 ng/ml al año sugiere la presencia de cáncer, en tanto que para varones con niveles menores las velocidades por arriba de 0.5 ng/ml al año, sí deben ser tomadas como fundamento para recomendar la práctica de biopsia. Por ejemplo, el incremento de 2.5 a 3.2 en un lapso de 12 meses justificaría realizar nuevos estudios. Las mediciones del antígeno libre y en complejos se utilizan cuando las concentraciones están entre 4 y 10 ng/ml para decidir si se necesita tomar material de biopsia. El nivel del antígeno libre es menor en varones con cáncer. También se han utilizado las razones entre las fracciones libres/antígeno total, en complejos/total y libre/complejos. En una serie, la especificidad mejoró 20% al definir los límites normales, de este modo: libre/total >0.15, en complejos/total <0.70 y libre/en complejos >0.25.

Las estrategias de detección basadas en el antígeno prostático específico han modificado el espectro clínico de la enfermedad. En la actualidad, 95 a 99% de los cánceres recién diagnosticados están clínicamente circunscritos; 40% no son palpables, y 70% de ellos están limitados a la próstata desde el punto de vista histopatológico. El inconveniente de un empleo amplio sería la detección y el tratamiento de neoplasias de bajísima capacidad cancerígena que no acortarían la supervivencia ni producirían síntomas en toda la vida del varón. En estos casos no serían aceptables los efectos adversos del tratamiento, incluidos la impotencia, la incontinencia y la disfunción rectal (defecatoria). Están en marcha estudios clínicos formales para valorar la utilidad del cribado sobre la morbilidad y la mortalidad del cáncer de próstata. Mientras no se cuente con los resultados de estas investigaciones, se recomienda a los varones que decidan con conocimiento de causa si se someten o no a las pruebas.

En la **figura 91-2** se incluye un algoritmo diagnóstico basado en los hallazgos de DRE y PSA. En términos generales, se recomienda practicar biopsia si

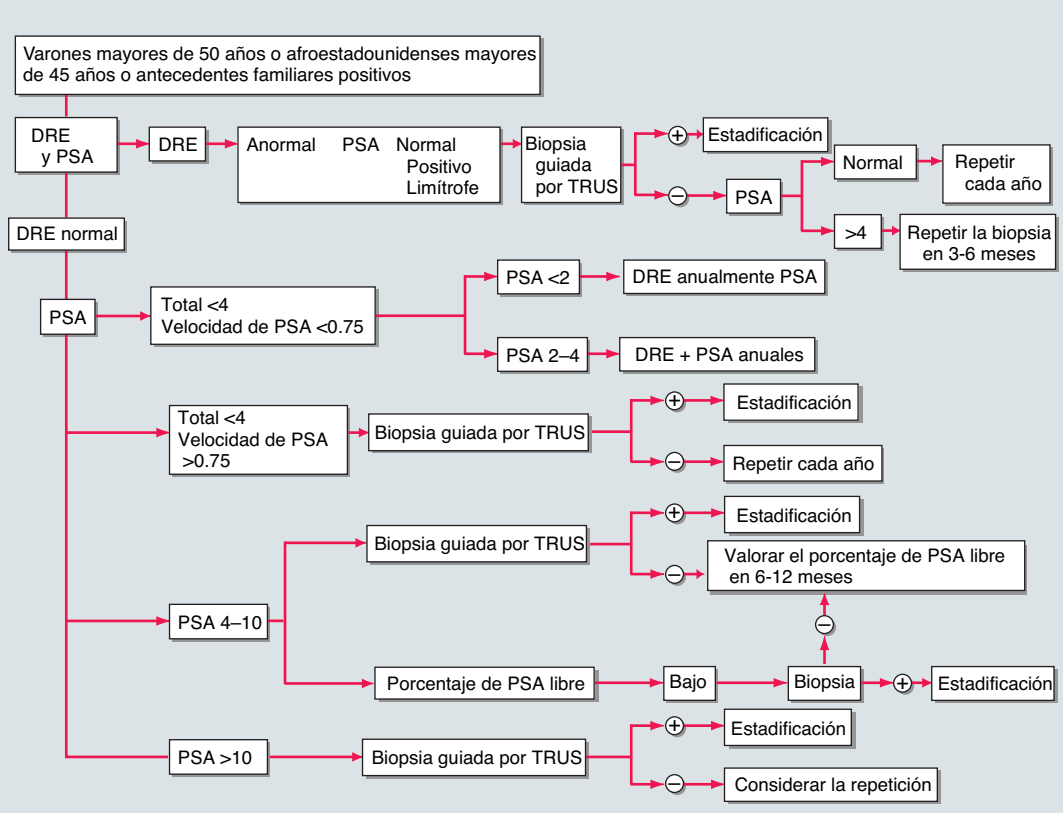

FIGURA 91-2. Algoritmo para la evaluación diagnóstica de los pacientes, basado en los datos del tacto rectal (DRE) y los niveles de antígeno prostático específico (PSA).

las cifras de cualquiera de los dos parámetros son anormales. Se sabe que 25% de varones con PSA mayor de 4 ng/ml y DRE anormal tienen cáncer, al igual que 17% de varones con PSA de 2.5 a 4.0 ng/ml y DRE normal.

Biopsia de próstata. El diagnóstico de cáncer se confirma mediante una biopsia con aguja guiada por TRUS (ecografía transrectal). La observación directa, por ultrasonido o por resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI), asegura que se extraen muestras de todas las zonas de la glándula. Es conveniente obtener un mínimo de seis punciones de biopsia con aguja gruesa separadas, tres de la derecha y tres de la izquierda, y también otro más de la zona transicional si procede clínicamente. Muy a menudo se recomienda obtener 12 a 14 punciones de biopsia con aguja gruesa para mejorar el índice de confirmación diagnóstica. Los sujetos con prostatitis deben ser sometidos a un ciclo de antibioticoterapia antes de la biopsia. En caso de que surjan anormalidades en PSA pero la biopsia sea negativa, se recomienda repetirla.

Cada punción de biopsia se explora en busca de cáncer y se cuantifica la cantidad de tejido neoplásico a partir de la longitud del tumor dentro del fragmento cilíndrico y el porcentaje afectado del mismo.

Cuadro histopatológico. Recibe el nombre de *neoplasia intraepitelial prostática* la proliferación no invasora de células epiteliales en el interior de los conductillos. Dicha forma de neoplasia (PIN) es precursora del cáncer, pero no todas terminan por transformarse en cánceres invasores. De los cánceres identificados, más de 95% son adenocarcinomas, el resto se compone de tumores escamosos y de células transicionales y, en raras ocasiones, de carcinosarcomas. Rara vez llegan a la próstata metástasis de otros sitios, pero en algunos casos la invaden por extensión directa los cánceres de células transicionales de la vejiga o del colon. Cuando se diagnostica cáncer de próstata, se asigna un índice de su agresividad histológica por medio del *sistema de gradación de Gleason*, en que las características histológicas glandulares dominantes y secundarias se cuantifican desde uno (diferenciados) hasta cinco (indiferenciados) y se suman hasta una puntuación total de dos a 10 para cada tumor. La zona más indiferenciada de la neoplasia (área con la estadificación histológica más alta) es la que determina el comportamiento biológico. También se identifican y registran la presencia o ausencia de invasión perineural y propagación extracapsular.

Estadificación del cáncer de próstata. En el sistema de estadificación TNM (tumor, ganglios [*nodes*], metástasis) existen categorías para los cánceres que son palpables en el tacto rectal, para los identificados sólo por antígeno prostático específico anormal (T1c), para los palpables pero clínicamente circunscritos a la glándula (T2), y para los que ya se han extendido fuera de la próstata (T3 y T4) (cuadro 91-1). La valoración de la extensión o magnitud de la enfermedad basándose en los datos del tacto rectal únicamente no es exacta respecto a la afección del interior de la glándula, la presencia o ausencia de invasión capsular, la afección de las vesículas seminales y la extensión de la enfermedad a ganglios linfáticos. Dada la inadecuación del DRE para la estadificación, el sistema evaluativo se modificó para incluir los resultados de estudios imagenológicos. Por desgracia, ningún estudio por sí solo ha podido indicar con precisión el estadio o la presencia de enfermedad circunscrita a la próstata, el ataque de vesículas seminales o la propagación a ganglios linfáticos.

La TRUS es la técnica imagenológica más utilizada para evaluar el tumor primario, pero se le ha utilizado preferentemente para orientar en la toma de material prostático para las biopsias y no para estadificación. Ningún dato obtenido por TRUS indica con certeza indefectible la presencia de cáncer. La tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) no posee sensibilidad ni especificidad para detectar la extensión extraprostática y es inferior a MRI en cuanto a visualización de ganglios linfáticos. En términos generales, MRI realizada con espiral endorrectal es mejor que la CT para detectar cáncer en la próstata y evaluar la magnitud de la enfermedad local. Las imágenes ponderadas en T1 generan una elevada señal en la grasa periprostática, el plexo venoso alrededor de la próstata, los tejidos perivesiculares, ganglios linfáticos y médula ósea. Las imágenes ponderadas en T2 demuestran la arquitectura interna de la próstata y las vesículas seminales. Muchos cánceres generan una señal poco intensa en tanto que la zona periférica normal tiene una señal intensa, si bien dicha técnica no posee sensibilidad ni especificidad. La MRI es también útil para planificar la cirugía y la radioterapia.

Los gammagramas de hueso con radionúclidos se utilizan para evaluar la propagación a zonas óseas. El método es sensible, pero sus resultados son relativamente inespecíficos, porque las zonas de mayor captación del núclido no siempre denotan la presencia de metástasis. La captación anormal se observa también en fracturas cicatrizadas, artritis, enfermedad de Paget y otros trastornos. Los gammagramas realmente positivos de hueso son raros si el nivel de PSA es menor de 8 ng/ml y poco comunes si el nivel de dicho antígeno es <10 ng/ml, salvo que el tumor sea anaplásico.

CUADRO 91-1 COMPARACIÓN DEL ESTADIO CLÍNICO SEGÚN LA CLASIFICACIÓN DEL SISTEMA TNM Y EL SISTEMA DE WHITMORE-JEWETT

Estadio TNM	Descripción	Estadificación de Whitmore-Jewett	Descripción
T1a	Próstata no palpable y 5% o menos del tejido extirpado tenía cáncer	A1	Tumor diferenciado con pequeños islotes en un lóbulo
T1b	Próstata no palpable y más de 5% del tejido extirpado tenía cáncer	A2	Afección más difusa
T1c	Próstata no palpable y se detectó gracias al incremento del PSA en suero		
T2a	Próstata palpable, 50% de un lóbulo o menos	BIN	Tumor palpable en menos de un lóbulo, rodeado de tejido normal
T2b	Próstata palpable, más de 50% de un lóbulo, pero no ambos lóbulos	B1	Tumor palpable en menos de un lóbulo
T2c	Próstata palpable que abarcó los dos lóbulos	B2	Palpable, todo un lóbulo o ambos
T3a	Próstata palpable, extensión extracapsular unilateral	C1	Palpable, fuera de la cápsula, pero no en las vesículas seminales
T3b	Próstata palpable, extesión extracapsular bilateral		
T3c	El tumor invadió las vesículas seminales	C2	Tumor palpable con afección de vesículas seminales
MI	Metástasis a distancia	D	Enfermedad metastásica

Fuente: adaptado de FF Schroder et al: TNM classification of prostate cancer. Prostate (Suppl) 4:129, 1992; y del *American Joint Committee on Cancer*, 1992.

Rx CÁNCER DE PRÓSTATA

ENFERMEDAD CLÍNICAMENTE LOCALIZADA. Los cánceres localizados de próstata son aquellos cuyas características no son metastásicas después de practicar estudios de estadificación. Los varones con enfermedad localizada son tratados por cirugía radical, radioterapia y vigilancia activa. La selección del tratamiento obliga a analizar varios factores: la presencia de síntomas, la probabilidad de que la neoplasia no tratada afecte de manera adversa a la persona durante toda su vida y que, como consecuencia, necesite tratamiento, y si el tumor puede ser curado por monoterapia dirigida a la próstata o necesita tratamiento local y generalizado para lograr la curación. Dado que gran parte de los tumores detectados se consideran de trascendencia clínica, muchos de los varones serán sometidos a tratamiento.

Los datos de publicaciones no aportan pruebas claras de la superioridad de cualquier tratamiento respecto a otro. La comparación de los resultados de diversas terapias es deficiente, porque no se han hecho investigaciones prospectivas, surge el sesgo de envío y hay diferencias en los puntos finales utilizados. Los puntos finales primarios son el control del cáncer y de complicaciones por el tratamiento. Sin embargo, las definiciones del control del cáncer varían con cada modalidad. A menudo, se utiliza la supervivencia sin recidiva respecto a PSA, porque su efecto en la progresión de metástasis o en la supervivencia quizá se identifique sólo después de varios años. Luego de cirugía radical para eliminar todo el tejido prostático no debe detectarse en la sangre PSA en término de cuatro semanas, ante el hecho de que la semivida del antígeno en la sangre es de tres días. Si persiste PSA detectable se considera que existe enfermedad persistente. A diferencia de ello, después de radioterapia sigue detectándose PSA, porque los elementos no malignos residuales de la glándula siguen produciéndolo, incluso si se han eliminado todas las células cancerosas. En forma similar, el control del cáncer ha sido un parámetro poco definido en el caso del paciente que ha sido sometido a vigilancia activa, porque en ausencia de tratamiento continuarán en aumento los niveles del antígeno. Otros puntos finales son el lapso que media hasta la progresión objetiva (local o generalizada), la supervivencia global y oncoespecífica; sin embargo, a veces se necesita el transcurso de años para evaluar dichos puntos finales.

Cuanto más avanzada sea la enfermedad, menor será la probabilidad de que se logre el control local y mayor la de que haya una recidiva generalizada. De mayor importancia es que dentro de las categorías de enfermedad T1, T2 y T3 hay neoplasias con pronósticos muy diversos. Algunos tumores T3 son curables con medidas orientadas sólo a la próstata, y algunas lesiones T1 muestran una enorme probabilidad de recidiva generalizada que obliga a integrar los tratamientos local y generalizado para obtener la curación. En el caso de tumores T1c en particular, no basta la estadificación sola para anticipar los puntos finales y resultados y escoger el tratamiento; deben tomarse en consideración otros factores. Muchos grupos de investigadores han creado modelos pro-

nósticos basados en una combinación del estadio T inicial, la puntuación de Gleason y la cifra inicial de PSA. Algunos se basan en puntos de corte discretos (concentraciones de antígeno prostático específico menores de 10, de 10 o mayores); puntuación de Gleason de seis o menos, siete, u ocho o más. Otros son nomogramas que utilizan el nivel de PSA y la puntuación de Gleason como variables continuas. Estos algoritmos pueden usarse para pronosticar la extensión de la enfermedad, si se circunscribe a la próstata o no, si afecta a los ganglios linfáticos o no, y también la probabilidad de obtener buenos resultados por empleo de una definición de ineficacia (basada en el nivel de antígeno prostático específico) que sea específica del tratamiento local que se considera. Se han creado nomogramas específicos para técnicas como la prostatectomía radical, la radioterapia con haz externo y la braquiterapia (implantación de semillas radiactivas). Todos ellos se han perfeccionado constantemente para incorporar otros parámetros clínicos y determinantes biológicos. La técnica quirúrgica, la radioterapia y los criterios de la espera vigilante siguen perfeccionándose y mejorándose; el año en que se administró el tratamiento afecta a los resultados independientemente de los demás factores. Las mejorías han hecho que las decisiones terapéuticas se tornen un proceso dinámico.

La frecuencia de reacciones adversas con diversas modalidades terapéuticas varía con cada una de ellas y la experiencia del personal terapéutico. Por ejemplo, después de prostatectomía radical los índices de incontinencia varían de 2 a 47% y los de impotencia, 25 a 89%. Parte de la variabilidad depende de la definición de la complicación y de si el paciente o el médico son quienes notifican el hecho. La fecha de evaluación también es importante. Después de la cirugía la impotencia es inmediata, pero con el tiempo puede revertirse, en tanto que con la radioterapia tal problema no es inmediato, pero puede surgir con el paso del tiempo. De mayor preocupación para los varones son los efectos en la continencia, la potencia sexual y la función intestinal (defecatoria).

Prostatectomía radical. Con la técnica radical se busca: extirpar totalmente el cáncer, dejando un margen limpio; no perder la continencia, gracias a la conservación del esfínter externo, y conservar la potencia sexual, al dejar indemnes los nervios del sistema autónomo en el paquete neurovascular. Se recomienda la prostatectomía retropúbica radical para los varones cuya esperanza de vida rebase los 10 años, y para realizarla se utilizan las vías de acceso retropúbica, perineal y laparoscópica. Los resultados se pueden conocer de antemano por el uso de nomogramas posoperatorios que incluyen los factores previos al tratamiento y los datos histopatológicos en la pieza operatoria. La "ineficacia" basada en las cifras de antígeno prostático específico se define como un valor detectable de 0.2 o 0.4 ng/ml, aunque su definición exacta varía de una serie a otra.

No ha cesado la controversia en cuanto a la definición de lo que constituye "riesgo elevado", con base en la probabilidad anticipada de obtener buenos resultados o no obtenerlos. En tales situaciones, sólo se puede llegar hasta donde lo indican los nomogramas y los modelos predictivos. Sigue siendo punto de controversia decidir exactamente qué probabilidad de obtener buenos resultados o no obtenerlos haría que el médico recomiende y el paciente busque, otras estrategias. Por ejemplo, podría ser adecuado recomendar la cirugía radical para un varón más joven con poca probabilidad de curación.

Las técnicas de prostatectomía siguen mejorando conforme se amplía la capacidad para saber si el tumor está localizado dentro de la glándula, con base en diferentes algoritmos de biopsia y procedimientos imagenológicos. La consecuencia es una mejor selección de pacientes y mejor planificación quirúrgica y ambas han hecho que se logre recuperación más rápida del enfermo y se obtengan índices mayores de continencia y potencia sexual. Entre los factores vinculados con la incontinencia están ancianidad y uretra más corta. También son factores para la conservación de los paquetes neurovasculares y la aparición de una estenosis en la anastomosis, la técnica quirúrgica específica, es decir, cirugía abierta en comparación con laparoscópica y ésta comparada con robótica, así como la experiencia y pericia del cirujano. La experiencia operatoria también constituye un factor importante. En una serie se observó que 6% de los pacientes tuvieron incontinencia urinaria de esfuerzo (*stress urinary incontinence*, SUI) leve, que obligó a utilizar una compresa absorbente/día; 2% tuvieron SUI moderada (más de una compresa absorbente/día), y 0.3% SUI intensa (que obligó a usar un esfínter artificial). Al año había continencia completa en 92% de los operados. En cambio, los resultados de una población estadounidense atendida por el sistema Medicare, con sujetos tratados en múltiples centros, indicó que tres, 12 y 24 meses después de la operación 58, 35 y 42% (respectivamente) de los operados utilizaban compresas absorbentes en su ropa íntima, y que 24, 11 y 15% señalaron que las fugas de orina eran intensas (incontinencia).

Los factores vinculados con la recuperación de la función eréctil incluyeron que el varón tuviera menor edad, que sus erecciones tuvieran buena calidad antes de la operación y el hecho de que no hubiera daño de los paquetes neurovasculares. La función eréctil reaparece en una mediana de cuatro a seis meses si están indemnes los paquetes mencionados. La potencia disminuye a la mitad si se extirpó por lo menos un paquete nervioso. En los enfermos en que, para controlar el cáncer, hubo que extirpar los dos haces o paquetes, se estudia la colocación del nervio sural como injerto. En general, al contar con fármacos como el sildenafilo, candelillas intrauretrales de alprostradilo e inyecciones intracavernosas de vasodilatadores, muchos pacientes recuperan una función sexual satisfactoria.

Se ha explorado la hormonoterapia neocomplementaria en un intento de mejorar los resultados de la cirugía en el caso de sujetos de alto riesgo. Los resultados de varios ensayos de grandes dimensiones que probaron tres u ocho meses de ablación androgénica antes de la operación mostraron reducciones de los niveles séricos de PSA de 96%, disminuciones del volumen de la próstata de 34% y descensos de los índices de positividad de los márgenes de 41 a 17%. Por desgracia, las hormonas no mejoraron la supervivencia sin recidiva del PSA. Por las razones comentadas, no se recomienda la hormonoterapia neocoadyuvante.

Radioterapia. La radioterapia se aplica por medio de un haz externo, por la implantación de elementos radiactivos (semillas) en la glándula o por una combinación de estas técnicas.

Radioterapia con haz externo. Las técnicas contemporáneas que utilizan haz externo usan planes de tratamiento compatibles tridimensionales con radioterapia modulada por intensidad (*intensity-modulated radiation therapy*, IMRT) para llevar al máximo la dosis aplicada a la próstata y al mínimo la exposición de estructuras normales vecinas. La adición de IMRT ha permitido el ajuste más detallado de la dosis, lo que facilita aplicar dosis aún mayores a la próstata y disminuir todavía más la exposición de tejido normal. Los progresos anteriores han permitido la administración inocua de más de 80 Gy, índices mayores de control local y menos efectos adversos.

El control de cáncer después de radioterapia ha sido definido con base en varios criterios, que incluyen una disminución en el nivel de PSA a <0.5 o 1 ng/ml; cifras de PSA "que no aumenten" y una biopsia negativa de próstata dos años después de completar el tratamiento. La recidiva en cuanto a PSA se define como tres cifras consecutivas de PSA crecientes, desde la cifra más baja, con el lapso hasta la ineficacia, considerado como el incremento de 2 ng/ml o más por arriba de la cifra más baja después del tratamiento.

La dosis de radiación es importante. En 90% de varones que recibieron 75.6 u 81.0 Gy en comparación con 76 y 56% de quienes recibieron 70.2 y 64.8 Gy, respectivamente, se observó una cifra mínima de PSA menor de 1.0 ng/ml. Los índices de positividad de la biopsia a los 2.5 años fueron de 4% para los individuos que recibieron 81 Gy, en comparación con 27 y 36% de quienes recibieron 75.6 o 70.2 Gy. La frecuencia de complicaciones rectales guarda relación directa con el volumen de la pared anterior del recto que recibe las dosis completas del tratamiento.

En forma global, la radioterapia se acompaña de una mayor frecuencia de complicaciones intestinales (en particular diarrea y proctitis) que la cirugía. Los efectos tóxicos de grado 3 sobre el recto o las vías urinarias se observaron en 2.1% de los enfermos, con una mediana de dosis de 75.6 Gy. En 1% de los enfermos surgieron estenosis uretrales de grado 3 que obligaron a la dilatación, y todos ellos habían sido sometidos a extirpación transuretral de la próstata (*transurethral resection of the prostate*, TURP). Los datos acumulados indicaron que la frecuencia de efectos tóxicos de grados 3 o 4 fue de 6.9 y 3.5%, respectivamente, en los individuos que recibieron más de 70 Gy. La frecuencia de la disfunción eréctil depende de la buena calidad de las erecciones antes del tratamiento, de la dosis administrada y de la fecha de evaluación. La disfunción eréctil luego de la radiación tiene que ver con una interrupción del aporte vascular y no de las fibras nerviosas.

La hormonoterapia neocomplementaria también ha sido estudiada en combinación con la radioterapia. Con ambas se busca disminuir el volumen de la próstata y, en consecuencia, aminorar la exposición de tejidos normales a dosis completas de radiación; incrementar los índices de control local y disminuir la cifra de casos de ineficacia generalizada. Las exposiciones breves a hormonas reducen los efectos tóxicos y mejoran los índices de control local, pero se necesita un tratamiento a largo plazo (dos a tres años) para prolongar el tiempo hasta la ineficacia (basada en los niveles de PSA) y la aparición de metástasis. No se ha definido con claridad la trascendencia que ello tiene para la supervivencia.

Braquiterapia. La braquiterapia es el implante directo de semillas radiactivas en la próstata. Se basa en el principio de que la emisión de energía de radiación en los tejidos disminuye exponencialmente en función del cuadrado de la distancia de la fuente emisora (cap. 81). El objetivo es hacer llegar una radiación intensa a la próstata y evitar la exposición de los tejidos vecinos. Con la técnica corriente actual se logra una distribución de dosis más homogénea al colocar semillas en una plantilla ajustada a cada paciente, con base en datos de evaluación de CT y ecográfica del tumor y dosimetría optimizada por computadora. El implante se realiza por vía transperineal, sin técnica abierta, con imágenes de tiempo real.

La mejoría en las técnicas de braquiterapia ha originado menores complicaciones y disminución sustancial en las cifras de ineficacia local. En una serie de 197 enfermos vigilados durante tres años, como mediana, las supervivencias quinquenales actuariales sin recidivas (según el nivel de PSA) de las personas con niveles de PSA antes del tratamiento de 0 a 4, 4 a 10 y más de 10 ng/ml, fueron de 98, 90 y 89%, respectivamente. En un informe separado de 201 pacientes sometidos a biopsia después del tratamiento se observó que 80% de los tejidos eran negativos (sin células cancerosas), 17% eran indeterminados y 3% positivos (con células neoplásicas). Los resultados no cambiaron con la vigilancia prolongada. Sin embargo, muchos médicos piensan que el implante debería reservarse para aquellos individuos con signos pronósticos satisfactorios o intermedios.

La braquiterapia es tolerada de manera satisfactoria, aunque muchos de estos varones muestran polaquiuria y urgencia urinaria que persisten durante meses. En 2 a 4% de los operados se ha observado incontinencia. Índices mayores de complicaciones se observan en los varones que habían sido sometidos previamente a TURP o que tienen desde el comienzo síntomas obstructivos. En menos de 2% de los sujetos intervenidos se han comunicado casos de proctitis.

Vigilancia activa. El método mencionado descrito antes como *espera vigilante* o *terapia diferida* es la norma de vigilar la enfermedad a intervalos fijos por medio de DRE, mediciones en PSA y biopsias repetidas de la próstata, según convenga, pero sin intervenciones terapéuticas hasta que evolucione el tumor. La evolución se basa en los cambios de nivel del PSA, la proliferación local de la neoplasia y la aparición de síntomas o metástasis. Este procedimiento surgió de estudios de varones predominantemente ancianos con tumores diferenciados en quienes no era posible demostrar ninguna evolución de trascendencia clínica luego de periodos largos durante los cuales una proporción importante de ellos fallecía de alguna enfermedad intercurrente. En una revisión estructurada de la bibliografía sobre pacientes tratados con cirugía radical, con tratamiento diferido o con radiación de haz externo, la media decenal de supervivencia fue de 93% después de la prostatectomía radical, de 84% después del tratamiento diferido y de 74% con la radiación de haz externo. En contra de la validez de la vigilancia activa están los resultados de un estudio sueco aleatorizado en que se compararon la prostatectomía radical y la vigilancia activa. Con una mediana de vigilancia de 6.2 años, los varones tratados por cirugía radical mostraron un menor riesgo de morir por cáncer de próstata, en relación con individuos sometidos a vigilancia activa (4.6 en comparación con 8.9%) y un menor riesgo de progresión a metástasis (razón de riesgo, 0.63).

La selección de enfermos es de máxima importancia y se estudian de forma intensiva los criterios para escoger a aquéllos en quienes se puede aplicar inocuamente la espera vigilante. En una serie de sujetos sometidos a prostatectomía se calculó que 10 a 15% de ellos tuvieron cánceres "insignificantes". Ante el carácter multifocal de la enfermedad, un aspecto de preocupación es la poca capacidad de prever datos histopatológicos sobre la base de la biopsia con aguja, aun cuando se obtienen múltiples fragmentos. Se han elaborado nomogramas que son útiles para anticipar qué pacientes pueden ser tratados en forma segura por medio de vigilancia activa, y conforme han mejorado su precisión predictiva, cabe prever que un número cada vez mayor de pacientes terminarán por ser candidatos.

AUMENTO DE LAS CONCENTRACIONES DE PSA. La categoría mencionada incluye a los pacientes en quienes la única manifestación de la enfermedad es el aumento de los títulos de PSA después de la operación, la radioterapia o ambos métodos. Por definición, en los métodos de diagnóstico por la imagen no se detectan signos de enfermedad. En el caso de estos pacientes, el problema fundamental es saber si el incremento del nivel de PSA se debe a la persistencia de la enfermedad en el sitio primario, a una recidiva generalizada o a ambas situaciones. En teoría, puede ser curable aun la enfermedad en el sitio primario, por medio de tratamiento local adicional que incluye radiación con haz externo para sujetos a quienes se ha hecho una operación y prostatectomía para pacientes que han sido sometidos a radioterapia.

La decisión de recomendar la radioterapia suele basarse en datos clínicos, porque normalmente no aportan información útil los estudios de imagen, como la CT y la gammagrafía ósea. Algunos recomiendan el método Prostascint: captar la emisión de un anticuerpo marcado con radioisótopos contra el antígeno de membrana prostático específico (*prostate-specific membrane antigen*, PSMA) expresado intensamente en las células del epitelio prostático, para ayudar a establecer esta distinción. La localización del anticuerpo en el lecho prostático sugiere una recidiva local; si aparece en sitios extrapélvicos es un dato que presagia que la radioterapia será ineficaz. Otros autores recomiendan obtener un fragmento de tejido de la anastomosis ureterovesical para su estudio histopatológico antes de pensar en el uso de la radioterapia. Entre los factores que anticipan la respuesta a la radiación como último recurso están la presencia de células cancerosas en el borde de la incisión, una estadificación de Gleason baja, un intervalo largo desde la operación hasta la situación en que persiste el nivel de PSA, un tiempo de duplicación más lento del antígeno y una cifra baja de dicho antígeno (<0.5 a 1.0 ng/ml) en el momento del tratamiento. Por lo común no se recomienda practicar radioterapia si persiste la elevación de los niveles de PSA después de la operación, lo cual suele denotar que la neoplasia se ha propagado afuera de la zona del lecho prostático y que hay poca posibilidad de controlarla con radioterapia.

En el caso de los varones en que aumenta el nivel de PSA después de la radioterapia, cabe pensar en una prostatectomía de último recurso si la enfermedad era "curable" en el comienzo, si por medio de la biopsia de próstata se ha corroborado la persistencia de la enfermedad y si en los estudios de imagen no se detectan metástasis. Por desgracia, en casi todas las series es insuficiente la definición de la selección de casos y son importantes las complicaciones. Como se efectúa en la actualidad, prácticamente todos los varones terminan por ser impotentes, y alrededor de 45% tienen incontinencia urinaria total o de esfuerzo. También se observan hemorragias intensas, contracturas del cuello vesical y lesiones del recto.

En muchos casos, el incremento en el nivel de PSA después de la operación o la radioterapia denota enfermedad metastásica subclínica y, en tales casos, la necesidad de tratar depende en parte de la probabilidad calculada de que el paciente muestre manifestaciones de ataque metastásico en el gammagrama, y el marco cronológico. El hecho de que no siempre era necesaria la terapia inmediata lo demostraron datos de una serie en que los pacientes no recibieron terapia generalizada hasta que se corroboró la presencia de metástasis. En forma global, la mediana del lapso hasta la progresión a las metástasis fue de ocho años, y 63% de los varones con cifras cada vez mayores de PSA no tuvieron metástasis a los cinco años de vigilancia. Entre los factores vinculados con la progresión estuvieron la gradación de Gleason del tumor primario, el lapso que medió hasta la recidiva y los tiempos de duplicación de PSA. Para personas con tumores con gradación de Gleason de ocho o más, la probabilidad de progresión hasta la existencia de metástasis fue de 37, 51 y 71% a los tres, cinco y siete años, respectivamente. Si el lapso hasta la recidiva fue menor de dos años y el tiempo de duplicación de PSA fue mayor de 10 meses, la proporción de sujetos con enfermedad metastásica en los mismos intervalos fue de 23, 32 y 53%, en comparación con 47, 69 y 79% si el tiempo de duplicación fue menor de 10 meses. Una dificultad para anticipar el curso de la enfermedad en caso de que aumenten los niveles de PSA es que muchos pacientes reciben alguna forma de terapia antes de que aparezca metástasis. A pesar de todo se seguirán refinando los modelos de predicción. Los tiempos de duplicación de PSA permiten pronosticar el lapso de supervivencia. En una serie, todos los varones que fallecieron por la enfermedad tuvieron tiempo de duplicación de tres meses o menores. Muchos médicos recomiendan emprender tratamiento si el tiempo de duplicación del PSA es de 12 meses o menos.

ENFERMEDAD METASTÁSICA: SIN CASTRACIÓN. La expresión *enfermedad metastásica sin castración* se refiere a los sujetos con tumores visibles en los estudios de imagen pero cuyos niveles de testosterona no corresponden a los de la castración. Es posible que el paciente haya sido diagnosticado en fecha reciente o que muestre recidiva de su enfermedad después del tratamiento de la neoplasia circunscrita. Los signos de ataque metastásico incluyen dolor por propagación a huesos, si bien muchos individuos no tienen síntomas a pesar de la dispersión tumoral extensa. Menos frecuentes son los síntomas que dependen del deterioro de médula ósea (mieloptisis), coagulopatía o compresión de médula espinal.

El tratamiento estándar consiste en bloquear la acción de los andrógenos o en reducir su producción por procedimientos médicos u operatorios. Los testículos sintetizan más de 90% de las hormonas masculinas, en tanto que menos de 10% se producen en las suprarrenales. La orquiectomía operatoria es la técnica "normativa", pero es la que menos aceptan los varones. Los tratamientos médicos se dividen en aquéllos que disminuyen los niveles de testosterona y los antiandrógenos, que se fijan al receptor de andrógenos pero no envían señales **(fig. 91-3)**.

Agentes hipotestosteronémicos. Las terapias médicas que disminuyen las concentraciones de testosterona incluyen los análogos de hormona liberadora de gonadotropina (*gonadotropin-releasing hormone*, GnRH), estrógenos y progestágenos. Ya no se utilizan los estrógenos como el dietilestilbestrol, ante el peligro de complicaciones vasculares, como retención de líquidos, flebitis, émbolos y accidentes vasculares cerebrales. En el comienzo, los análogos de GnRH (acetatos de leuprolida y goserelina) producen un incremento en el nivel de hormona luteinizante y de hormona foliculoestimulante, seguido por una disminución del número de receptores en la hipófisis, con lo que se logra castración química. Los productos en cuestión fueron aprobados en Estados Unidos con base en comparaciones aleatorizadas que demostraron un perfil de mayor inocuidad (específicamente disminución de los efectos tóxicos cardiovasculares), en comparación con el dietilestilbestrol, con potencia equivalente. El incremento inicial en el nivel de testosterona puede originar una exacerbación clínica de la enfermedad. Por tal razón, tales agentes están contraindicados en varones con síntomas obstructivos notables, dolor de origen canceroso y ataque de médula espinal.

Los agentes hipotestosteronémicos se acompañan de un síndrome de merma de andrógeno que incluye bochornos, debilidad, fatiga, impotencia, disminución de la

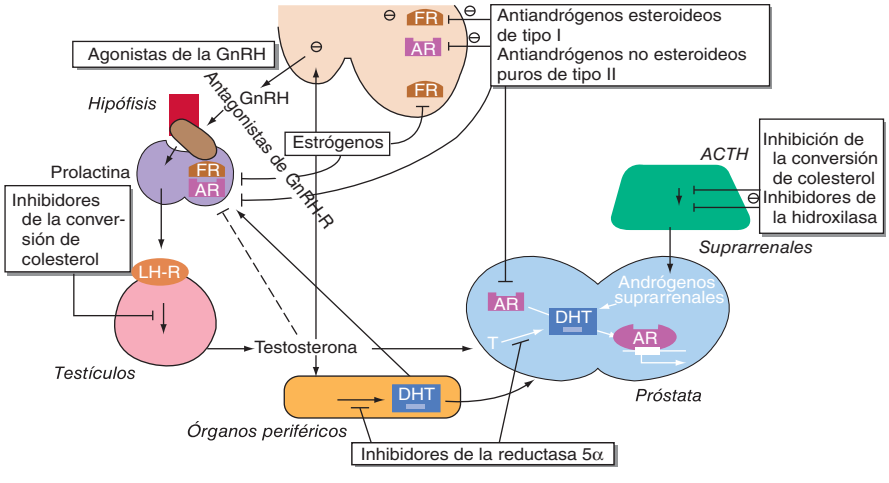

FIGURA 91-3. Sitios de acción de las diferentes hormonoterapias. ACTH, hormona adrenocorticotrópica (*adrenocorticotropic hormone*).

masa muscular, cambios en la personalidad, anemia, depresión y una menor densidad ósea. Los cambios en huesos se pueden evitar por la administración de bisfosfonatos y complementos a base de vitamina D y calcio. Los análogos de GnRH también originan alteraciones en la composición corporal, e intolerancia a la glucosa. Muchos varones que los reciben terminan por mostrar el síndrome metabólico.

Antiandrógenos. Los antiandrógenos no esteroideos como flutamida, bicalutamida y nilutamida bloquean la unión de andrógenos al receptor. Si se utilizan solos, no cambian o aumentan los niveles de testosterona. En comparación con las terapias hipotestosteronemiantes, los antiandrógenos originan menor incidencia de bochornos; no modifican tanto la libido, la consunción muscular es menor, hay menos cambios de la personalidad y también menor pérdida ósea. La ginecomastia sigue siendo un problema importante, pero puede ser aplacada en parte con el uso de tamoxifén.

En el comienzo se aprobó el uso de antiandrógenos para bloquear la exacerbación que es consecuencia de la administración de análogos de GnRH; también han sido estudiados como fármacos únicos y como parte de un bloqueo combinado de andrógeno (también llamado bloqueo máximo). Muchos de los datos de estudios aleatorizados publicados sugieren que los resultados oncoespecíficos son inferiores cuando se utilizan como fármacos únicos los antiandrógenos. La bicalutamida, incluso en dosis de 150 mg (tres veces la dosis recomendada) se vinculó con un lapso más breve de progresión y con una supervivencia inferior en comparación con la castración quirúrgica en varones con metástasis establecidas. Sin embargo, algunos pacientes transigen y aceptan resultados potencialmente inferiores en cuanto al cáncer, a cambio de mejoría en su calidad de vida.

El bloqueo androgénico combinado, es decir, la administración de un antiandrógeno y además un análogo de GnRH u orquiectomía quirúrgica, fue planeado para inhibir desde el comienzo los andrógenos testiculares y suprarrenales. Los resultados acumulativos de comparaciones aleatorizadas en que participaron miles de varones no señalaron ventaja alguna de la combinación de un antiandrógeno con la orquiectomía quirúrgica, en tanto que los análisis separados de las investigaciones en donde se combinó un antiandrógeno con un análogo de GnRH, han señalado una pequeña ventaja en la supervivencia (<10%). Después del metaanálisis de todos los estudios de bloqueo androgénico combinado se llegó a la conclusión que tal estrategia no era más eficaz. En la práctica, muchos varones tratados con un análogo de GnRH reciben un antiandrógeno en las dos a cuatro semanas primeras de tratamiento para protegerlos de la exacerbación.

Hormonoterapia intermitente. Otro método para disminuir los efectos adversos de la merma de andrógenos es administrar hormonas en forma intermitente; lo anterior fue propuesto para evitar la selección o cambios adaptativos en células, que eran resistentes al agotamiento de andrógenos. La hipótesis planteada fue que al permitir que aumentaran las concentraciones de testosterona endógena, las células que vivieran después de la disminución androgénica inducirían una vía de diferenciación normal. De ese modo, las células supervivientes que podrían proliferar en presencia de andrógeno conservarían la sensibilidad a una nueva depleción de dicha hormona. En la clínica, la pérdida de andrógeno en la práctica se continúa durante dos a seis meses después de alcanzar el punto de respuesta máxima. Una vez interrumpido el tratamiento, aumentan los niveles endógenos de testosterona y ceden los síntomas vinculados con la hormonoterapia. También comienzan a aumentar los niveles de PSA y en algún nivel se comienza de nuevo el tratamiento. Con esta estrategia en pacientes individuales se han corroborado ciclos múltiples de regresión y proliferación. No se sabe si la estrategia intermitente aumenta, disminuye o no cambia la duración global de la sensibilidad a la disminución de andrógenos. Las notificaciones preliminares sugieren que tal estrategia es segura, pero se necesitan datos a largo plazo para evaluar el curso y la evolución en varones con niveles bajos de PSA. Está en marcha una investigación para esclarecer este dilema.

Resultados de la depleción de andrógeno. Los efectos contra el cáncer de próstata producidos por estrategias de agotamiento de andrógenos son semejantes y la evolución clínica es predecible: una fase de respuesta inicial a la que sigue un periodo de estabilidad en que quedan inactivas las células neoplásicas y no proliferan, y después sigue otro lapso en que aumenta el nivel de PSA y se reanuda la proliferación neoplásica que es visible en un gammagrama en la forma de una lesión resistente a la castración. La disminución de andrógenos no tiene propiedad curativa, porque las células que sobreviven la castración estaban presentes cuando se diagnosticó originalmente la enfermedad. Las concentraciones de PSA, si se consideran con base en la manifestación de la enfermedad, vuelven a lo normal en 60 a 70% de los pacientes y en la mitad de ellos se advierte una regresión mesurable del padecimiento; en 25% de los casos se percibe mejoría en los gammagramas de huesos, pero la mayoría de los enfermos permanece estable. La duración de la supervivencia es inversamente proporcional a la extensión o magnitud de la enfermedad en la fecha en que se comenzó el agotamiento de andrógeno.

Un dilema importante es saber si se administran hormonas en el marco complementario después de la cirugía o la radioterapia del tumor primario o en la fecha en que se corrobora la recidiva del nivel de PSA, o esperar hasta que se manifiesta el ataque metastásico o los síntomas de la enfermedad. Los estudios que apoyaban la terapia temprana a menudo no han tenido la suficiente fuerza en relación con el beneficio notificado, o han sido criticados sobre bases metodológicas. Una investigación, a pesar de demostrar beneficio en la supervivencia en varones tratados con radioterapia y tres años de reducción androgénica en comparación con la sola radiación, tuvo como críticas los puntos finales deficientes del grupo testigo. Otro estudio demostró beneficio en la supervivencia de varones con metástasis en ganglios linfáticos, que fueron asignados de manera aleatoria para la castración médica o quirúrgica inmediata en comparación con un periodo de observación (p = 0.02); fue criticado porque los intervalos de confianza alrededor de las distribuciones de supervivencia a cinco y ocho años de ambos grupos se traslaparon. Un gran estudio aleatorizado que comparó la hormonoterapia temprana con la tardía (orquiectomía o administración de una análogo de GnRH) en varones con enfermedad metastásica localmente avanzada o asintomática, indicó que los pacientes tratados en fecha temprana tuvieron menor probabilidad de evolucionar de las fases M0 a la M1, presentar dolor y fallecer por cáncer prostático. El estudio fue criticado por su "mora excesiva" en la terapia del grupo tratado. Cuando se asignaron en forma aleatoria a los enfermos tratados por cirugía radical, radioterapia o "vigilancia activa" de modo que recibieran bicalutamida a razón de 150 mg o placebo, con la hormonoterapia se obtuvo una disminución significativa en la proporción de enfermos que terminaron por mostrar metástasis óseas a los dos años (9% en el caso de la bicalutamida y 13.8% con el uso de placebo). El resultado anterior no ha tenido aceptación en parte porque muchos pacientes "con riesgo satisfactorio" fueron incluidos y tratados y porque no se demostró efecto alguno en la supervivencia. Las críticas comentadas son válidas; sin embargo, la influencia neta en la supervivencia con la intervención hormonal temprana fue similar a la observada en personas con cáncer de mama en las que sistemáticamente se practica la hormonoterapia complementaria.

ENFERMEDAD METASTÁSICA: CASTRACIÓN. La enfermedad resistente a castración se puede manifestar de varias formas. Para algunos autores, consiste en un mayor nivel de PSA, sin cambios radiográficos, ni síntomas nuevos. Para otros incluye el aumento de PSA y el avance óseo con síntomas de enfermedad o sin ella. Otros autores señalarán la enfermedad de partes blandas con metástasis en huesos o sin ellas, y otros más siguen un perfil de propagación visceral. El pronóstico, muy variable, también puede pronosticarse con el uso de nomogramas diseñados para el estado patológico resistente a la castración. La diferencia importante es que, a pesar del fracaso de la hormonoterapia de primera línea, la mayor parte de estas neoplasias siguen siendo sensibles a las hormonoterapias de segunda y tercera líneas. La resistencia a la castración no denota resistencia a las hormonas. El nivel creciente de PSA es un signo de que no han cesado las señales a través del eje de los receptores de andrógenos.

Las manifestaciones de la enfermedad en este grupo de pacientes impiden la evaluación de fármacos y estándares terapéuticos porque no son válidos las medidas o índices tradicionales de puntos finales, como la regresión tumoral. Los gammagramas de hueso tal vez sean inexactos para evaluar los cambios en el ataque óseo, y ningún resultado basado en el nivel de PSA constituye un reflejo verdadero del beneficio en la supervivencia. Antes de iniciar el tratamiento es indispensable definir los objetivos terapéuticos, dado que existen estándares definidos de atención contra diferentes manifestaciones de la enfermedad. No hay que definir los objetivos terapéuticos por la sola supervivencia como punto final útil; también incluyen alivio de síntomas y retraso en la aparición de metástasis o nuevos síntomas de la enfermedad.

El tratamiento de varones con enfermedad metastásica y castrados obliga, en primer lugar, a corroborar que se ha obtenido la castración. Los varones que reciben un antiandrógeno solo, que muestran incrementos de las concentraciones séricas de testosterona, deben recibir primeramente un análogo de GnRH, ser sometidos a orquiectomía y a observación para vigilar su respuesta. También se interrumpirá el uso del antiandrógeno en los sujetos que reciben tales fármacos en combinación con un análogo de GnRH, pues en promedio 20% de ellos reaccionarán a la interrupción selectiva de dicho fármaco (antiandrógeno). Las reacciones de abstinencia aparecen en término de semanas de haber interrumpido el uso de flutamida, pero a veces, en el caso de la nilutamida y la bicalutamida, habrá que esperar ocho a 12 semanas, porque tienen semividas terminales largas. En la fecha de la progresión cabe administrar un antiandrógeno diferente y algunos tumores no muestran resistencia cruzada. Un aspecto más por considerar en tal situación es que persiste la producción importante de andrógeno por las suprarrenales, y que uno de los cambios adaptativos/selectivos que aparecerán en el propio tumor es el incremento de la cantidad de enzimas sintetizadas por suprarrenales, lo cual ocasiona envío de señales autocrinas. En estos casos suele ser eficaz el cetoconazol en dosis grandes, que inhibe la síntesis de andrógenos suprarrenales. Otras hormonas que pueden ser activas incluyen estrógenos, progestágenos y glucocorticoides. Se piensa en el uso de agentes citotóxicos al ser ineficaces las hormonas, o si el ritmo de evolución de la enfermedad sugiere que se necesita una estrategia más intensiva.

La mitoxantrona fue el primer citotóxico aprobado en Estados Unidos para paliar el dolor que era consecuencia de enfermedad metastásica en castrados. Los resultados definieron el principio importante de que la quimioterapia generalizada brindaba paliación del dolor, sin que se prolongara la supervivencia. En dicha investigación, los varones que recibieron mitoxantrona mostraron disminución mayor del dolor, menor consumo de narcóticos y menos fatigas. En el año 2004 se consideró al docetaxel como el citotóxico estándar de primera línea para varones en tal estadio, con base en datos de una investigación que indicó que el docetaxel cada tres semanas era mejor que su administración semanal y que la mitoxantrona. Los resultados fueron confirmados en un segundo estudio de comparación de estramustina/docetaxel, y mitoxantrona. La adición de estramustina originó efectos tóxicos graves sin mejoría manifiesta en la supervivencia, y a partir de esa fecha no se le incluye en dichos regímenes. El docetaxel y otros agentes que actúan en microtúbulos originan disminuciones del nivel

CUADRO 91-2 ÍNDICE SEGÚN EL SISTEMA AUA

Preguntas por plantear	Puntuación de síntomas según la AUA (rodear un número en cada línea)					
	Absolutamente ninguno	**Menos de 1 vez de cada 5**	**Menos de 50% de las veces**	**Alrededor de 50% de las veces**	**Más de 50% de las veces**	**Casi siempre**
En los últimos 30 días: ¿con qué frecuencia ha sentido usted que no vacía del todo la vejiga después de terminar de orinar?	0+	1	2	3	4	5
En los últimos 30 días: ¿con qué frecuencia tuvo que orinar de nuevo sin que hubieran transcurrido 2 h después de la última micción?	0	1	2	3	4	5
En los últimos 30 días: ¿con qué frecuencia cesaba la micción y comenzaba de nuevo varias veces al intentar orinar?	0	1	2	3	4	5
En los últimos 30 días: ¿con qué frecuencia le fue difícil esperar a orinar voluntariamente, es decir, no pudo retener la orina?	0	1	2	3	4	5
En los últimos 30 días: ¿con qué frecuencia observó que el chorro de orina era débil?	0	1	2	3	4	5
En los últimos 30 días: ¿con qué frecuencia tuvo que pujar para comenzar a orinar?	0	1	2	3	4	5
En los últimos 30 días: ¿cuántas veces ha tenido que levantarse a orinar desde el momento de acostarse por la noche hasta el momento de levantarse por la mañana?	(Ninguno)	(Una vez)	(2 veces)	(3 veces)	(4 veces)	(5 veces)
La suma de siete números rodeados de un círculo (puntuación AUA de síntomas):						

Nota: AUA, *American Urological Association.*
Fuente: Barry MJ et al: J Urol 148:1549, 1992. Utilizado con autorización.

de PSA en la mitad de los pacientes, regresión cuantificable de la enfermedad en otro 25%, y mejoría en el dolor preexistente y la prevención de futuro dolor por cáncer.

El alivio del dolor es un aspecto fundamental de la terapia. Para la paliación óptima se necesita evaluar si los síntomas y las metástasis son focales o difusas o si existe la amenaza de que la enfermedad afecte la médula espinal, la cola de caballo o la base del cráneo. Los síntomas del sistema nervioso obligan a una evaluación de urgencia, porque la pérdida de la función puede ser permanente si no se corrigen de inmediato. Los sitios aislados de dolor y las zonas de afección neurológica se tratan mejor mediante radiación con haz externo. Dado que la enfermedad es en ocasiones difusa, la paliación en un sitio a veces va seguida del surgimiento de síntomas en un sitio separado no sometido a radiación.

Ante las características osteopreferentes de la propagación de cáncer de próstata, en Estados Unidos se ha aprobado el uso de dos radionúclidos osteófilos que son ^{89}Sr (Metastron) y el ^{153}Sm-EDTMP (Quadramet) para paliar el dolor, aunque no tienen efecto alguno en el nivel de PSA ni en la supervivencia. Un número menor de varones tratados con uno de los isótopos mencionados terminó por mostrar nuevas zonas de dolor o requirió radioterapia adicional, en comparación con enfermos que recibieron solamente la radioterapia con haz externo. Como punto adicional, los varones que fueron asignados en forma aleatoria para recibir una combinación de ^{89}Sr y doxorrubicina después de quimioterapia de inducción, tuvieron menos problemas agudos de esqueleto y supervivencia más larga que aquellos tratados con la sola doxorrubicina. Están en marcha estudios para confirmar tal aseveración. La adición del zoledronato de bisfosfonato a la "terapia estándar" en pacientes con enfermedad resistente a castración originó un número menor de problemas esqueléticos, en comparación con el placebo. Los problemas en esqueleto incluyeron microfracturas, dolor nuevo y la necesidad de radioterapia. Los bisfosfonatos tienen acción doble: protegen contra la pérdida ósea que acompaña a la pérdida de andrógeno y evitan problemas esqueléticos de diverso tipo.

ENFERMEDAD BENIGNA

SÍNTOMAS

La enfermedad proliferativa benigna puede producir dificultad para iniciar la micción, micción intermitente, disminución del chorro, vaciamiento incompleto y goteo posmiccional. La intensidad de los síntomas puede cuantificarse gracias al *American Urological Association Symptom Index* (cuadro 91-2) autoaplicado por el varón, aunque el grado de los síntomas no siempre corresponde al tamaño de la próstata. La resistencia al flujo de orina disminuye la distensibilidad de la vejiga y origina nicturia, urgencia para la micción y, al final, retención de orina. Un episodio de este último problema puede ser desencadenado por infección, fármacos tranquilizantes, antihistamínicos y alcohol. La prostatitis suele originar dolor o induración. En forma típica los síntomas permanecen estables con el paso del tiempo y no se produce obstrucción.

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS Y TRATAMIENTO

Los varones asintomáticos no necesitan tratamiento, independientemente del tamaño de su próstata, en tanto que los que no pueden orinar, tienen hematuria macroscópica, infecciones repetitivas o cálculos vesicales, pueden necesitar una operación. Entre los sintomáticos se puede identificar por uroflujometría a quienes tienen índices normales de flujo que posiblemente no se beneficien de la operación, y los que tienen un volumen importante de orina residual, después de la micción, que pueden necesitar otras intervenciones. Los estudios de presión/flujo detectan la disfunción vesical primaria. Se recomienda la cistoscopia preoperatoria si se corrobora la hematuria y para evaluar el trayecto de las vías urinarias terminales. El estudio imagenológico de las vías urinarias superiores es recomendable en personas con hematuria, antecedentes de cálculos o problemas previos en tales vías.

Entre las terapias médicas contra BPH están los inhibidores de la reductasa 5α y los bloqueadores adrenérgicos alfa. El empleo de finasterida en dosis de 10 mg/día ingeridos y otros inhibidores de reductasa 5α que bloquean la conversión de testosterona en dihidrotestosterona, aminoran el volumen prostático, mejoran la rapidez del flujo de orina y también mejoran los síntomas. Asimismo disminuyen a la mitad las concentraciones iniciales de PSA, aspecto importante cuando las mismas se utilizan para orientar en las recomendaciones para practicar biopsia. Los bloqueadores adrenérgicos alfa, como la terazosina (1 a 10 mg ingeridos a la hora de acostarse) relajan el músculo de fibra lisa del cuello vesical y mejoran los índices máximos de flujo de orina. Ningún dato indica que tales agentes influyen en la evolución de la enfermedad.

Los métodos quirúrgicos comprenden TURP, incisión transuretral o extirpación de la glándula por las vías de acceso retropúbica, suprapúbica o perineal. También se utiliza TULIP (prostatectomía inducida por láser y guiada por ecografía transuretral [*transurethral ultrasound-guided laser-induced prostatectomy*]), endoprótesis e hipertermia.

LECTURAS ADICIONALES

Loblaw DA et al: Initial hormonal management of androgen-sensitive metastatic, recurrent or progressive prostate cancer: 2006 update of an American Society of Clinical Oncology practice guideline. J Clin Oncol 25: 1596, 2007

Loeb S, Catalona WJ: Prostate-specific antigen in clinical practice. Cancer Letters 249:30, 2007

Nelson WG et al: Prostate cancer. N Engl J Med 349:366, 2003

Scher HI, Heller G: Clinical states in prostate cancer: Toward a dynamic model of disease progression. Urology 55:323, 2000

Tannock IM et al: Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. N Engl J Med 351:1502, 2004

Thompson IM et al: The influence of finasteride on the development of prostate cancer. N Engl J Med 349:215, 2003

Thorpe A, Neal D: Benign prostatic hyperplasia. Lancet 366:1359, 2003

Yao SL, DiPaola RS: Evidence-based approach to prostate cancer follow-up. Semin Oncol 30:390, 2003

92 Cáncer testicular

Robert J. Motzer, George J. Bosl

Los tumores primarios de células germinales (*germ cell tumors*, GCT) del testículo se deben a la transformación maligna de las células germinales primordiales y constituyen 95% de todas las neoplasias testiculares. Ocasionalmente, los GCT se originan fuera de las gónadas; por ejemplo, en el mediastino, el retroperitoneo y, muy rara vez, en la hipófisis. Esta entidad se caracteriza por afectar a personas muy jóvenes, por la capacidad totipotencial para diferenciarse que tienen las células tumorales y por sus posibilidades de curación; alrededor de 95% de los pacientes recién diagnosticados pueden curarse. La experiencia adquirida en el tratamiento de los GCT se ha traducido en un pronóstico mejor.

INCIDENCIA Y EPIDEMIOLOGÍA

En el año 2007 se diagnosticaron en Estados Unidos 7 920 casos nuevos de GCT testicular; la incidencia de esta neoplasia maligna se ha ido elevando lentamente en los últimos 40 años. Se observa con mayor frecuencia entre los 20 y 40 años de edad. La aparición de una tumoración testicular en un varón ≥50 años debe considerarse linfoma mientras no se demuestre lo contrario. El GCT es por lo menos cuatro o cinco veces más frecuente en los varones estadounidenses de ascendencia africana y se ha observado una incidencia mayor en los países escandinavos y en Nueva Zelanda que en Estados Unidos.

ETIOLOGÍA Y GENÉTICA

La criptorquidia se asocia a un riesgo siete veces mayor de padecer un GCT. Los testículos criptorquídicos situados en el abdomen presentan mayor riesgo que los testículos inguinales. La orquidopexia debe realizarse antes de la pubertad, siempre que sea posible. La orquidopexia precoz disminuye el riesgo de GCT y aumenta la probabilidad de salvar el testículo. Cuando resulta imposible descender un testículo criptorquídico al escroto, se le debe extirpar. En cerca de 2% de los varones con GCT en un testículo aparece un nuevo tumor primario en el otro testículo. Los síndromes de feminización testicular elevan el riesgo de aparición de GCT y el síndrome de Klinefelter se vincula con GCT del mediastino.

Un isocromosoma del brazo corto del cromosoma 12 [i(12p)] es patognomónico del GCT en todos los tipos histológicos. En casi todos los GCT existe un número excesivo de copias de 12p, bien en forma de i(12p), bien como un aumento de 12p en cromosomas con bandeo aberrante, pero el gen o los genes en 12p responsables de la patogenia aún no se han definido.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La aparición de una tumoración testicular indolora es un signo patognomónico de neoplasia testicular. Es más frecuente que los pacientes consulten por molestias o inflamación testicular compatibles con epididimitis u orquitis. En esas circunstancias es razonable probar un ciclo de antibióticos. Pero si los síntomas perduran o sigue existiendo alguna anomalía residual, está indicado efectuar un examen ecográfico testicular.

La ecografía testicular está indicada siempre que se piensa en una neoplasia maligna del testículo y en casos de tumefacción testicular persistente o dolorosa. Si se detecta una tumoración testicular debe realizarse una orquiectomía inguinal radical. Como el testículo se origina en la cresta gonadal de la cavidad peritoneal, sus vasos sanguíneos y su drenaje linfático proceden del abdomen y descienden junto con el testículo hasta el escroto. Se utiliza un acceso quirúrgico abdominal para no dejar brechas en las barreras anatómicas por donde las células tumorales se puedan diseminar.

Las metástasis retroperitoneales producen con frecuencia dolores de espalda que deben distinguirse del dolor debido a procesos musculoesqueléticos. Es rara la disnea secundaria a metástasis pulmonares. Los pacientes con concentración sérica alta de gonadotropina coriónica humana (*human chorionic gonadotropin*, hCG) consultan a veces por ginecomastia. Cuando el diagnóstico se retrasa, el proceso alcanza un estadio más avanzado y es posible entonces que disminuya la supervivencia.

La estadificación de los GCT comprende la medición de la concentración sérica de fetoproteína alfa (*alpha-fetoprotein*, AFP), hCG y deshidrogenasa láctica (*lactate dehydrogenase*, LDH). Después de la orquiectomía deben realizarse una radiografía de tórax y una tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) del abdomen y la pelvis. Si se sospecha la presencia de nódulos pulmonares, o afección mediastínica o de los hilios pulmonares se necesita además una CT del tórax. El estadio I se caracteriza porque el proceso tumoral se circunscribe al testículo, al epidídimo o al cordón espermático. En el estadio II el tumor ha alcanzado los ganglios linfáticos retroperitoneales (regionales). En el estadio III el proceso ha rebasado el retroperitoneo y afecta a los ganglios o las vísceras supradiafragmáticas. La estadificación puede ser "clínica" (basada únicamente en la exploración física, la medición de los marcadores sanguíneos y las radiografías) o "anatomopatológica", apoyada en alguna técnica quirúrgica.

Los ganglios linfáticos regionales que drenan el testículo se encuentran en el retroperitoneo y los vasos sanguíneos proceden de los grandes vasos (para el testículo derecho) o de los vasos renales (para el testículo izquierdo). Debido a esto, los ganglios linfáticos que se afectan en primer lugar cuando aparece un tumor testicular del lado derecho son los ganglios intercavoaórticos situados inmediatamente por debajo de los vasos renales. En el caso de un tumor testicular izquierdo, los primeros ganglios linfáticos que se afectan están por fuera de la aorta (paraaórticos) y por debajo de los vasos renales izquierdos. En ambos casos, la diseminación tumoral hacia otros ganglios se dirige hacia abajo y hacia el lado opuesto y, con menos frecuencia, por encima del hilio renal. La participación ganglionar puede extenderse en dirección cefálica hacia los ganglios retrocrurales, mediastínicos posteriores y supraclaviculares. El tratamiento depende de la histología (seminomas o tumores no seminomatosos) y del estadio clínico del tumor **(cuadro 92-1)**.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Los GCT pueden ser seminomatosos o tumores no seminomatosos. Estos últimos son los más frecuentes en el tercer decenio de la vida y pueden mostrar todo el espectro de la diferenciación celular embrionaria y del adulto. Este proceso comprende cuatro tipos histológicos: carcinoma embrionario, teratoma, coriocarcinoma y tumor del saco vitelino (tumor del seno endodérmico). El coriocarcinoma, formado por citotrofoblastos y sincitiotrofoblastos, corresponde a una diferenciación trofoblástica maligna y se acompaña constantemente de secreción de hCG. El tumor del saco vitelino es la contrapartida maligna del saco vitelino fetal y conlleva secreción de AFP. El carcinoma embrionario puro puede secretar AFP, hCG, o ambas sustancias; este comportamiento es una prueba bioquímica de la diferenciación. El teratoma está formado por células de tipo somático procedentes de dos o más hojas germinales (ectodermo, mesodermo o endodermo). Cada una de estas variedades histológicas puede presentarse en forma aislada o combinada con las otras. Los GCT no seminomatosos tienen tendencia a dar metástasis precozmente en ciertas localizaciones, como los ganglios retroperitoneales y el parénquima pulmonar. Cerca de 33% de los pacientes acuden al médico con tumores circunscritos al testículo (estadio I), otro 33% con metástasis retroperitoneales (estadio II) y el 33% restante presenta ya metástasis extensas en los ganglios linfáticos o las vísceras situadas por encima del diafragma (estadio III).

El seminoma constituye aproximadamente 50% de todos los GCT, la mediana de la edad afectada es el cuarto decenio y, en general, tiene una evolución

CUADRO 92-1 ESTADIFICACIÓN Y TRATAMIENTO DE LOS TUMORES DE CÉLULAS GERMINATIVAS

		Tratamiento	
Estadio	**Extensión de la enfermedad**	**Seminoma**	**Tumor no seminomatoso**
IA	Testículos únicamente, sin invasión vascular ni linfática (T1)	Radioterapia	RPLND u observación
IB	Testículos únicamente, con invasión vascular/linfática (T2) o extensión a través de la túnica albugínea (T2) o afección del cordón espermático (T3) o del escroto (T4)	Radioterapia	RPLND
IIA	Ganglios <2 cm	Radioterapia	RPLND o quimioterapia, a menudo seguida de RPLND
IIB	Ganglios 2-5 cm	Radioterapia	RPLND +/– quimioterapia complementaria o quimioterapia seguida de RPLND
IIC	Ganglios >5 cm	Quimioterapia	Quimioterapia, seguida a menudo de RPLND
III	Metástasis a distancia	Quimioterapia	Quimioterapia, seguida a menudo por cirugía (biopsia o ablación)

Nota: RPLND, disección retroperitoneal de ganglios linfáticos.

clínica más insidiosa. La mayoría de los pacientes (70%) consultan durante el estadio I del proceso, aproximadamente 20% lo hace en el estadio II y 10% en el estadio III; son raras las metástasis pulmonares o en otras vísceras. La radioterapia es el tratamiento preferente en los pacientes cuyo proceso se encuentra en los estadios I y II, cuando los ganglios tienen <5 cm de diámetro máximo. Cuando el tumor contiene elementos seminomatosos y no seminomatosos, el tratamiento debe dirigirse contra el componente no seminomatoso, que es el más agresivo.

MARCADORES TUMORALES

Para tratar a los pacientes con GCT resulta esencial una vigilancia cuidadosa de los marcadores tumorales séricos AFP y hCG, dada su importancia para el diagnóstico, como indicadores pronósticos, para controlar la respuesta al tratamiento y para detectar con anticipación una recidiva. Alrededor de 70% de los pacientes que consultan con un GCT no seminomatoso diseminado tiene concentraciones séricas altas de AFP, de hCG, o de ambos marcadores. Si bien la concentración de hCG puede estar alta en los pacientes con seminomas y con tumores no seminomatosos, la AFP aumenta sólo en los pacientes con tumores no seminomatosos. El dato de un nivel alto de AFP en un paciente con un tumor exclusivamente seminomatoso indica que existe un componente no seminomatoso oculto, y que el paciente debe tratarse de acuerdo con las normas del GCT no seminomatoso. El nivel de deshidrogenasa láctica (LDH) no es tan específico como la AFP o la hCG. Los niveles de LDH están elevados en 50 a 60% de los casos de tumores no seminomatosos metastásicos y hasta en 80% de los casos de seminomas avanzados.

Antes y después de la orquiectomía deben medirse los niveles de AFP, hCG y LDH. Las concentraciones altas de AFP y hCG descienden de acuerdo con una cinética de primer grado; la semivida de la hCG es de 24 a 36 h, y la de la AFP de cinco a siete días. Estos dos marcadores deben analizarse de manera seriada durante y después del tratamiento. Si se observa que cualquiera de estos marcadores o los dos vuelven a elevarse o no descienden de acuerdo con la vida media prevista, hay que pensar en la persistencia o en la recidiva del tumor.

Rx CÁNCER TESTICULAR

TUMOR NO SEMINOMATOSO EN ESTADIO I. Si después de una orquiectomía (en el estadio clínico I del proceso), las radiografías y la exploración física no demuestran indicios del tumor, y las concentraciones de AFP y hCG son normales o están normalizándose de acuerdo con su semivida, los pacientes pueden tratarse mediante vigilancia o con disección de ganglios linfáticos retroperitoneales (*retroperitoneal lymph node dissection*, RPLND) respetando los nervios. Los ganglios retroperitoneales están afectados anatomopatológicamente por el GCT (estadio anatomopatológico II) en 20 a 50% de estos pacientes. Para decidir entre vigilancia y RPLND hay que apoyarse en la anatomía patológica del tumor primario. Si no se encuentran en él indicios histológicos de invasión linfática o vascular y el tumor está circunscrito al testículo (T1), cualquier opción terapéutica es razonable. Si existe invasión linfática o vascular o si el tumor se extiende a la túnica, al cordón espermático o al escroto (de T2 a T4), no debe proponerse la vigilancia. Cualquier método debería conseguir la curación en más de 95% de los pacientes.

La RPLND es la intervención convencional para extirpar los ganglios linfáticos regionales del testículo (los ganglios retroperitoneales). En la intervención se extirpan los ganglios del mismo lado del tumor primario y los grupos ganglionares vecinos a la zona de drenaje primario. La RPLND convencional (bilateral modificada) elimina todo el tejido que contiene ganglios situados por debajo de la bifurcación de los grandes vasos, incluidos los ganglios iliacos homolaterales. La principal consecuencia a largo plazo de esta intervención es la eyaculación retrógrada y la esterilidad. La RPLND con conservación de la inervación, que suele realizarse identificando y disecando las fibras nerviosas una por una, evita la lesión de los nervios simpáticos responsables de la eyaculación. En cerca de 90% de los casos los pacientes conservan una eyaculación normal. A los pacientes en estadio anatomopatológico I se les mantiene en observación, y sólo <10% de ellos recidivan y requieren más tratamiento. Si durante la RPLND se observa afección de los ganglios retroperitoneales hay que decidirse por la quimioterapia coadyuvante, debido a la extensión retroperitoneal del proceso (véase más adelante en el presente capítulo).

La vigilancia es otra alternativa para tratar los tumores en estadio clínico I cuando no se encuentra invasión vascular linfática (T1). En estas circunstancias, sólo 20 a 30% de los pacientes tienen un estadio anatomopatológico II, lo que significa que la mayor parte de las RPLND carecen de eficacia terapéutica. Aunque no se ha comparado la vigilancia con la RPLND en ensayos aleatorizados, todos los estudios grandes indican que la vigilancia y la RPLND van seguidas de una supervivencia a largo plazo equiparable. Para que la vigilancia tenga éxito, resulta esencial que el paciente se someta a ella. El seguimiento cuidadoso del paciente consiste en realizar periódicamente radiografías de tórax, exploración física, CT abdominal y medición de los marcadores tumorales en el suero. La mediana de aparición de una recidiva es de unos siete meses, siendo raras las recidivas tardías (más de dos años). Entre 70 y 80% de los pacientes que no sufren recidivas no necesitan tratamiento después de la orquiectomía; el tratamiento se reserva para los que las experimentan. Cuando el tumor primario se clasifica en T2 a T4 (extensión más allá del testículo y el epidídimo o invasión linfática o vascular) se prefiere la RPLND, que deja indemnes los nervios. Alrededor de 50% de estos enfermos están dentro de la etapa II de la enfermedad y si no se efectúa la RPLND será inevitable la recidiva de la neoplasia.

TUMOR NO SEMINOMATOSO EN ETAPA II. Los pacientes con adenopatía retroperitoneal homolateral limitada (ganglios con diámetro máximo de 3 cm o menos) y niveles normales de AFP y hCG, por lo común se someten a RPLND bilateral modificada como tratamiento primario. Los mayores niveles de uno u otro de los dos indicadores hormonales mencionados (o de ambos) denotan ataque metastásico más allá del retroperitoneo; en esta situación se utiliza quimioterapia. La tasa de recidiva local después de RPLND bien ejecutada es muy baja. Según la extensión de la enfermedad, entre las opciones de asistencia posoperatoria están vigilancia o dos ciclos de quimioterapia complementaria. La vigilancia es el método preferido en varones cuyas metástasis extirpadas tienen poco volumen (ganglios con metástasis de 2 cm de diámetro o menos, *y* menos de seis ganglios afectados), porque en ellos la probabilidad de recidiva es de 33% o menos. En el caso de sujetos con recidiva está indicada la quimioterapia dirigida al riesgo (véase más adelante en este capítulo). Se observa recidiva en 50% o más de varones con metástasis de gran volumen (más de seis ganglios afectados *o* cualquier ganglio atacado que tenga más de 2 cm de diámetro máximo *o* extensión tumoral extraganglionar), lo que lleva a considerar la aplicación de dos ciclos de quimioterapia complementaria porque ésta brinda la cura en ≥98% de los casos. Son eficaces y tolerados los regímenes que incluyen etopósido (100 mg/m^2 diariamente, en los días uno a cinco) y además cisplatino (20 mg/m^2 diariamente los días uno a cinco) con bleomicina o sin ella (30 U/día, en los días dos, nueve y 16), administrados a intervalos de tres semanas.

SEMINOMAS EN ESTADIOS I Y II. La orquiectomía inguinal seguida de radioterapia retroperitoneal cura a cerca de 98% de los pacientes con un seminoma en estadio I. La dosis de radioterapia (2 500 a 3 000 cGy) es baja y se tolera bien, y la tasa de recidivas locales es insignificante. Cerca de 2% de los pacientes tendrán una recidiva supradiafragmática o generalizada del tumor. Se ha propuesto vigilar a estos pacientes y se ha demostrado en los estudios que existe un 15% de probabilidades de recidiva. La mediana del periodo de aparición de la misma es de 12 a 15 meses y durante la vigilancia (más de cinco años) puede haber recidivas tardías con mayor frecuencia que en los tumores no seminomatosos. Las recidivas suelen tratarse con quimioterapia. No se recomienda en general la vigilancia del seminoma en estadio I.

La afección retroperitoneal no voluminosa (estadios IIA y IIB) se trata también con radioterapia. No se utiliza la radioterapia supradiafragmática profiláctica. Las recidivas en el mediastino anterior son raras. El porcentaje de pacientes que consigue una supervivencia sin recidiva teniendo masas retroperitoneales <5 cm de diámetro se acerca a 90%. Como por lo menos 33% de los pacientes sufren recidivas con masas tumorales más voluminosas, el mejor tratamiento inicial del proceso tumoral en estadio IIC es la quimioterapia.

QUIMIOTERAPIA CONTRA GCT AVANZADO. Independientemente de la arquitectura histopatológica, los individuos con GCT en etapas IIC y III se tratan con quimioterapia. Los esquemas de combinación consistentes en cisplatino, 100 mg/m^2, con etopósido, 500 mg/m^2 por ciclo, curan a 70 a 80% de estos enfermos, con adición o no de bleomicina, según la estratificación de riesgos (véase más adelante en este mismo capítulo). En cerca de 60% de los pacientes la quimioterapia sola produce respuesta completa (desaparición total de todas las manifestaciones clínicas del tumor en la exploración física y radiográfica, además de niveles séricos normales de AFP y hCG durante un mes o más); y otra fracción de 10 a 20% quedará sin enfermedad con la ablación quirúrgica de masas residuales que contengan GCT viable. Las dosis menores de cisplatino originan índices inferiores de supervivencia.

Los efectos tóxicos de cuatro ciclos del régimen de cisplatino/bleomicina/etopósido (BEP) pueden ser considerables. La mayoría de los pacientes presentan náusea, vómito y caída del cabello, aunque los dos primeros síntomas se corrigen bastante con los antieméticos modernos. A menudo hay mielodepresión y en cerca de 5% de los casos la bleomicina muestra toxicidad pulmonar. La mortalidad atribuida a la neutropenia más septicemia inducidas por el tratamiento o a insuficiencia respiratoria provocada por la bleomicina ocurre en 1 a 3% de los pacientes. Rara vez está indicado reducir las dosis a causa de la mielodepresión. Los efectos tóxicos permanentes a largo plazo consisten en nefrotoxicosis (disminución de la filtración glomerular y pérdida continua de magnesio), ototoxicidad y neuropatía periférica. Cuando se administra bleomicina en bolos semanales aparece fenómeno de Raynaud en 5 a 10% de los pacientes tratados. Con menos frecuencia se han descrito otros signos de lesión de los pequeños vasos, como accidentes isquémicos transitorios e infarto del miocardio.

QUIMIOTERAPIA DIRIGIDA POR EL RIESGO. Dado que no todos los pacientes se curan y se conocen los efectos tóxicos importantes derivados del tratamiento, los pacientes se clasifican en grupos de "bajo riesgo" y de "alto riesgo" según las características clínicas previas al tratamiento. En los pacientes de bajo riesgo se

CUADRO 92-2 CLASIFICACIÓN DE LOS PACIENTES EN GRUPOS DE RIESGO DEL IGCCCG PARA LOS TUMORES DE CÉLULAS GERMINALES AVANZADOS

Grupo de riesgo	Tumor no seminomatoso	Seminoma
Bajo	Localización primaria gonadal o retroperitoneal Sin metástasis viscerales no pulmonares AFP <1 000 ng/ml Beta-hCG <5 000 mUI/ml LDH <1.5 × límite superior de la normalidad (ULN)	Cualquier localización primaria Sin metástasis viscerales no pulmonares Cualquier nivel de LDH y de hCG
Intermedio	Localización primaria gonadal o retroperitoneal Sin metástasis viscerales no pulmonares AFP 1 000-10 000 ng/ml Beta-hCG 5 000-50 000 mUI/ml LDH 1.5-10 × ULN	Cualquier localización primaria Con metástasis viscerales no pulmonares Cualquier nivel de LDH y de hCG
Alto	Localización primaria mediastínica Con metástasis viscerales no pulmonares AFP ≥10 000 ng/ml Beta-hCG >50 000 mUI/ml LDH >10 × ULN	Ningún paciente se clasifica en este grupo

Nota: AFP, fetoproteína alfa; hCG, gonadotropina coriónica humana; LDH, deshidrogenasa de lactato; ULN, límite superior de la normalidad *(upper limit or normal)*.
Fuente: *International Germ Cell Cancer Consensus Group.*

pretende obtener la máxima eficacia con los menores efectos tóxicos posibles. En los pacientes de alto riesgo, la finalidad es obtener un tratamiento más eficaz con unos efectos tóxicos tolerables.

El *International Germ Cell Cancer Consensus Group* (IGCCCG) estableció criterios para asignar a los enfermos a tres grupos de riesgo (satisfactorio, intermedio e insatisfactorio) **(cuadro 92-2)**. Las cifras limítrofes de los marcadores se incorporaron en la clasificación revisada de la estadificación de GCT (sistema tumor, ganglios, metástasis [*tumor, nodes, metastases*, TNM]). Por consiguiente, los grupos de la estadificación TNM se basan actualmente en las características anatómicas (sitio y extensión de la enfermedad) y biológicas (nivel de marcadores e imagen histológica). El seminoma conlleva riesgo satisfactorio o intermedio, según muestre o no metástasis viscerales extrapulmonares. En el caso del seminoma, no existe la categoría de "riesgo insatisfactorio". Los niveles de marcadores no se incorporan para definir el riesgo correspondiente al seminoma. Los tumores no seminomatosos tienen categorías de riesgo satisfactorio, intermedio e insatisfactorio, según el sitio del tumor primario, la presencia o ausencia de metástasis a vísceras extrapulmonares y los niveles de los marcadores oncológicos.

En los pacientes con GCT de bajo riesgo tratados con cuatro ciclos de etopósido más cisplatino (EP) o tres ciclos de BEP, se consigue una respuesta completa y duradera en cerca de 90% de los pacientes, con efectos tóxicos agudos y crónicos de mínima intensidad. Con esas pautas, no hay toxicidad pulmonar si no se emplea bleomicina y es rara cuando el tratamiento no supera las nueve semanas; la mielodepresión con fiebre por neutropenia es menos frecuente; y la mortalidad debida al tratamiento es insignificante. Hasta 75% de los pacientes de riesgo intermedio y 45% de los de riesgo alto logran remisión completa y duradera con cuatro ciclos de BEP, y no se ha encontrado ninguna pauta que mejore estos resultados. Es necesario conseguir tratamientos más eficaces.

CIRUGÍA POSQUIMIOTERAPIA. Finalizada la quimioterapia, la resección de las metástasis residuales es una parte esencial del tratamiento. Si la histología inicial indica un tumor no seminomatoso y las cifras de los marcadores se han normalizado, todas las localizaciones residuales del tumor deben ser extirpadas. En general, las masas retroperitoneales residuales exigen una RPLND modificada. Con menos frecuencia se necesita una toracotomía (unilateral o bilateral) y la disección del cuello para tratar la invasión residual del parénquima pulmonar o de los ganglios mediastínicos o cervicales. Puede encontrarse tumor viable (seminoma, carcinoma embrionario, tumor del saco vitelino o coriocarcinoma), teratomas maduros o restos necróticos y fibrosis en casi 15, 40 y 45% de las muestras resecadas, respectivamente. La frecuencia del teratoma u otro proceso tumoral viable es máxima en los tumores mediastínicos residuales. Si hay restos necróticos o teratoma maduro no se necesita más quimioterapia. Si hay tumor viable pero se ha extirpado por completo, se necesitan dos ciclos más de quimioterapia.

Cuando la histología inicial es la de un seminoma puro, es raro que exista un teratoma maduro y el dato más frecuente es un residuo necrótico. Para tratar el proceso retroperitoneal residual, la RPLND completa plantea dificultades técnicas debido a la extensa fibrosis causada por la quimioterapia. Se recomienda la observación si no existen anormalidades en la tomografía computadorizada. Los hallazgos positivos en una tomografía por emisión de positrones (*positron emission tomography*, PET) guardan relación con seminoma viable en los residuos y obligan a la extirpación quirúrgica o a la toma de material de biopsia.

QUIMIOTERAPIA DE SALVAMENTO. De las personas con GCT avanzado, 20 a 30% no obtienen una respuesta completa y duradera con los quimioterapéuticos de primera línea. En promedio, 25% de los pacientes curarán con una combinación de cisplatino, ifosfamida y vinblastina (VeIP) como tratamiento de segunda línea. En esa situación puede ser más eficaz cambiar la vinblastina por paclitaxel. Hay mayor probabilidad de obtener una respuesta completa y duradera si el varón tiene un tumor testicular primario y muestra recidiva después de remisión completa con quimioterapia de primera línea que contenga cisplatino. En cambio, si no se obtuvo una respuesta completa o el sujeto tiene un tumor primario no seminomatoso en el mediastino, rara vez se obtiene beneficio con las dosis de quimioterapéuticos que se emplean como último recurso (de salvamento). En tales casos las opciones terapéuticas comprenden tratamiento con dosis "intensivas", tratamientos experimentales y ablación quirúrgica.

Con la quimioterapia en dosis intensivas, integrada por dosis altas de carboplatino (≥1 500 mg/m^2) más etopósido (≥1 200 mg/m^2), con o sin ciclofosfamida o ifosfamida, además de un tratamiento de apoyo a las células primitivas obtenidas de la sangre periférica, se consigue una respuesta completa en 25 a 40% de los pacientes en quienes ha fracasado la quimioterapia de rescate con ifosfamida. Cerca de 50% de las respuestas completas son duraderas. El tratamiento con fármacos en dosis altas es el mejor método y la norma asistencial homologada en esta población de pacientes. El paclitaxel también es activo en sujetos tratados y es un fármaco promisorio en programas de combinación en dosis altas. En algunos sujetos que han mostrado recidiva es posible aún la cura.

GCT EXTRAGONADALES Y CARCINOMA DE LA LÍNEA MEDIA DE HISTOGÉNESIS DUDOSA

El pronóstico y tratamiento de los pacientes con GCT extragonadales depende de la histología del tumor y de su localización primaria. Todos los enfermos diagnosticados de un GCT extragonadal deben someterse a una ecografía testicular. Casi todos los pacientes con un seminoma retroperitoneal o mediastínico consiguen una respuesta completa duradera con BEP o con EP. Las manifestaciones clínicas de los pacientes con un GCT no seminomatoso primario retroperitoneal son similares a las de aquéllos con un tumor de origen primario testicular, y en un estudio cuidadoso se encontrarán signos de un GCT testicular primario en casi dos tercios de los casos. En cambio, el GCT no seminomatoso primario mediastínico tiene mal pronóstico, ya que el tratamiento convencional (cuatro ciclos de BEP) no cura a más de 33% de los pacientes. Se considera que los pacientes con un tumor no seminomatoso del mediastino recién diagnosticado tienen un proceso de alto riesgo y se les debe tener en cuenta para someterles a ensayos clínicos con pautas de fármacos de prueba que posiblemente sean más eficaces. Además, el tumor no seminomatoso del mediastino se vincula con procesos hematológicos como leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásico y trombocitosis esencial, que no tienen relación con la quimioterapia previa. Estos trastornos hematológicos son muy resistentes al tratamiento. Los tumores no seminomatosos de cualquier localización primaria pueden transformarse en otros tumores malignos de distinta etiología, como el rabdomiosarcoma embrionario o el adenocarcinoma; a esto se le denomina transformación maligna. Se ha identificado un isocromosoma i(12p) en las células transformadas, lo que indica el origen clonal de los tumores de células germinales.

Se ha descrito un grupo de pacientes que padece tumores mal diferenciados de histogénesis desconocida, que afectan a la línea media y no se vinculan con secreción de AFP ni de hCG; una minoría de ellos (10 a 20%) se curaron con la quimioterapia convencional con cisplatino. El i(12p) se encuentra en cerca de 25% de esos tumores (la fracción que responde al cisplatino), lo que confirma su procedencia de las células germinales primitivas. Este dato sirve también para pronosticar la respuesta a la quimioterapia basada en el cisplatino y el logro de una supervivencia prolongada. Este grupo de tumores es heterogéneo; también se encuentran tumores neuroepiteliales y linfomas.

FERTILIDAD

La infertilidad es una secuela importante del tratamiento de los GCT. Además, previamente suele haber infecundidad o fertilidad defectuosa. En el momento del diagnóstico existe azoospermia u oligospermia en por lo menos 50% de los pacientes con GCT testiculares. Hay trastornos de la eyaculación vinculados a la RPLND y la quimioterapia con cisplatino puede lesionar las células germinales. Las técnicas dirigidas a conservar los nervios simpáticos retroperitoneales han logrado que la eyaculación retrógrada sea menos probable en los pacientes elegibles para esta intervención. Algunos recuperan la espermatogénesis que se pierde con la quimioterapia. Pero como existe un riesgo relevante de deterioro de la capacidad reproductora, se aconseja a todos los pacientes analizar y conservar el esperma por congelación en un banco de semen antes del tratamiento.

LECTURAS ADICIONALES

Bosl GJ et al: Testicular germ-cell cancer. N Engl J Med 337:242, 1997

——— et al: Cancer of the testis, in *Cancer: Principles and Practice of Oncology,* 7th ed, VT DeVita et al (eds). Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2005, pp 1269–1294

Chaganti RSK, Houldsworth J: Genetics and biology of human male germ cell tumors. Cancer Res 60:1475, 2000

International Germ Cell Cancer Consensus Group: International Germ Cell Consensus Classification: A prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. J Clin Oncol 15:594, 1997

Kondagunta GV et al: Etoposide and cisplatin chemotherapy for metastatic good-risk germ cell tumors. J Clin Oncol 23: 9290, 2005

Moore CJ et al: Management of difficult germ-cell tumors. Oncology 20:1565, 2006

Motzer R et al: Sequential dose-intensive paclitaxel, ifosfamide, carboplatin, and etoposide salvage therapy for germ cell tumor patients. J Clin Oncol 18:1173, 2000

Sonpaude G et al: Management of recurrent testicular germ cell tumors. Oncologist 12:51, 2007

93 Neoplasias ginecológicas malignas

Robert C. Young

CÁNCER DE OVARIO

INCIDENCIA Y EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer de ovario se origina de tres tipos celulares (células germinales, del estroma o epiteliales) y cada una de estas modalidades presenta sintomatología y desenlaces distintos y necesita tratamientos muy diferentes. El cáncer epitelial de ovario es la forma más frecuente de los tres y la causa principal de muerte por cáncer del aparato reproductor de la mujer en Estados Unidos. En 2007 se diagnosticaron 22 430 casos nuevos y fallecieron 15 280 mujeres por cáncer ovárico. El cáncer epitelial causa 5% de todas las muertes por cánceres en mujeres en Estados Unidos; la mayoría de ellas mueren por esta enfermedad comparada con la muerte causada por la combinación de cánceres cervicouterino y endometrial.

La incidencia de la forma epitelial del cáncer de ovario aumenta progresivamente con la edad y alcanza su máximo en el octavo decenio de la vida. Los tumores epiteliales, a diferencia de los de las células germinales y los del estroma, son raros antes de los 40 años. Los estudios epidemiológicos muestran mayor frecuencia en mujeres con antecedentes familiares, las expuestas al asbesto o al talco, las que viven en países industrializados y aquellas en quienes coexisten trastornos funcionales de los ovarios, como esterilidad, nuliparidad y abortos espontáneos frecuentes. Se sospecha que interviene el uso de fármacos inductores de la ovulación como el clomifeno, pero los estudios han generado resultados ambiguos. La disminución en el riesgo de cáncer de ovario tiene relación con el embarazo (cada gestación disminuye, en promedio, 10% el riesgo de cáncer) y también la lactancia y la salpingoclasia. Los anticonceptivos orales reducen el riesgo de cáncer de ovario en las pacientes con antecedentes familiares de cáncer y en la población general. Gran parte de esta disminución del riesgo apoya la hipótesis de una "ovulación incesante" en la etiología del cáncer de ovario, lo que implica que para el desarrollo del cáncer de ovario es fundamental un proceso de reparación aberrante del epitelio superficial. La terapia sustitutiva con estrógenos (HRT) después de la menopausia al parecer no incrementa el riesgo de cáncer de ovario, pero su empleo ha disminuido sustancialmente desde que los estudios de HRT demostraron que agravaba el riesgo cardiovascular.

Los casos familiares comprenden aproximadamente 10% de todos los cánceres de ovario. En comparación con el riesgo de 1.6% en la población general, las mujeres que tienen un familiar de primer grado que presenta el padecimiento muestran un riesgo de 5%. En familias con dos o más familiares de primer grado afectadas, el riesgo puede rebasar el 50%. Se han identificado dos tipos de cánceres familiares autosómicos dominantes: 1) el síndrome de cáncer mamario/ovárico y 2) el síndrome de cáncer tipo II de Lynch, que incluye cáncer colorrectal no polipósico, cáncer endometrial y cáncer de ovario.

CAUSAS Y ASPECTOS GENÉTICOS

En mujeres con cáncer mamario/ovárico hereditario se han identificado dos loci de susceptibilidad: *BRCA1*, en el cromosoma 17q12-21 y *BRCA2* en 13q12-13. Ambos son genes oncosupresores que producen proteínas nucleares que interactúan con RAD 51 que conserva la integridad genómica. Los dos genes son grandes y en ellos se han descrito innumerables mutaciones; muchas de ellas son del tipo de desplazamiento estructural o sin sentido y 86% generan productos proteínicos truncados. Se desconocen las consecuencias de otras mutaciones que incluyen muchas de sentido equivocado. El riesgo acumulativo de cáncer ovárico con mutaciones críticas de *BRCA1* o *BRCA2* es de 25%. Los genes mutados pueden ser heredados de cualquiera de los dos progenitores y por esta razón se necesita conocer en detalle los antecedentes familiares. Los varones en estas familias tienen un mayor riesgo de cáncer de próstata.

El síndrome de Lynch tipo II conlleva un mayor riesgo de cáncer ovárico. La neoplasia suele aparecer en mujeres antes de los 50 años. La predisposición es consecuencia de mutaciones de líneas germinales de los genes de reparación de genes desiguales (*MSH2, MLH1, MLH6, PMS1* y *PMS2*). Es importante el riesgo de que coexistan cánceres de endometrio y ovario y por ello hay que pensar en la intensificación de las pruebas de detección y la práctica de cirugía profiláctica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El 70% de las pacientes con cáncer ovárico son diagnosticadas cuando el proceso ya se ha extendido fuera de la pelvis menor. La aparición de dolor y distensión abdominal así como síntomas urinarios, suele indicar una fase avanzada del proceso. El cáncer de ovario circunscrito suele ser asintomático. Sin embargo, el aumento progresivo del tamaño de un tumor ovárico circunscrito puede producir polaquiuria o estreñimiento y, en raras ocasiones, la torsión de una tumoración ovárica provoca dolor abdominal agudo o un abdomen agudo quirúrgico. A diferencia del cáncer endometrial o de cuello uterino es raro que el cáncer de ovario produzca en forma temprana hemorragia o secreción vaginal. Es frecuente que el cáncer de ovario se diagnostique precozmente cuando en una exploración ginecológica sistemática se palpa una tumoración anexial asintomática o como un descubrimiento incidental en una cirugía por otra causa. Sin embargo, la mayor parte de las tumoraciones ováricas descubiertas de esta manera son quistes funcionales benignos que, característicamente, desaparecen después de uno a tres ciclos menstruales. Es más probable que las tumoraciones anexiales sean patológicas en las mujeres prepúberes o posmenopáusicas. Una tumoración sólida, irregular y fija en los órganos reproductivos de la mujer por lo general es cáncer de ovario. Los estudios ecosonográficos habitualmente muestran la presencia de quistes complejos con elementos sólidos. Otras causas de tumoraciones anexiales son miomas uterinos pediculados, endometriosis, neoplasias benignas del ovario y las lesiones inflamatorias del intestino.

Para evaluar a las pacientes con un posible cáncer de ovario deben medirse los valores séricos del marcador tumoral CA-125. Entre 80 y 85% de las pacientes con un cáncer epitelial de ovario tienen valores de CA-125 ≥35 U/ml. Hay otros tumores malignos que pueden elevar las concentraciones del CA-125, como los cánceres de endometrio, cuello uterino, trompas de Falopio, páncreas, mama, pulmón y colon. Los procesos no malignos que también pueden elevar los valores de CA-125 son el embarazo, la endometriosis, la enfermedad inflamatoria pélvica y los miomas uterinos. Hasta 1% de las mujeres sanas tienen valores séricos de CA-125 >35 U/ml. Sin embargo, en las posmenopáusicas con una tumoración pélvica asintomática y valores de CA-125 ≥65 U/ml, esta evaluación tiene una sensibilidad de 97% y una especificidad de 78 por ciento.

PRUEBAS DE DETECCIÓN SISTEMÁTICA

A diferencia de las pacientes que consultan en una fase avanzada de la enfermedad, las mujeres con cáncer temprano de ovario (estadios I y II) suelen curarse con el tratamiento convencional. Es por esto que se podría aumentar la tasa de curaciones de este tumor usando técnicas eficaces de detección sistemática. Aunque la exploración ginecológica y la valoración de CA-125 descubren en algunos casos el proceso en fase precoz, este examen es poco sensible como prueba de detección sistemática. La ecografía transvaginal ha sustituido a la ecografía abdominal, que es más lenta y menos sensible, pero es responsable de un número considerable de falsos positivos, en particular en las mujeres premenopáusicas. Las técnicas de imagen de flujo Doppler combinadas con la ecografía transvaginal pueden aumentar la exactitud y disminuir la alta tasa de falsos positivos.

El uso del CA-125 tiene limitaciones importantes como método de detección. La mitad de las mujeres con cáncer ovárico en estadios I y II tienen valores normales del antígeno. Se ha intentado aumentar la sensibilidad y la especificidad combinando los distintos recursos disponibles, es decir, la ecografía transvaginal con el CA-125. En un estudio de 22 000 mujeres, 42 tuvieron resultado positivo y de ellas, 11 tenían un cáncer de ovario (siete en fase avanzada). Además, ocho mujeres que tuvieron resultado negativo padecieron un cáncer de ovario. Así, la alta tasa de falsos positivos daría lugar a gran número de laparotomías innecesarias si cada resultado positivo fuera seguido de una exploración quirúrgica. En el Reino Unido está en marcha un gran estudio por colaboración, de detección, para la comparación prospectiva de diversas técnicas de detección inicial, con testigos. Mientras no se tengan los resultados de estas investigaciones, la *National Institutes of Health Consensus Conference* recomienda no realizar métodos de detección en busca de cáncer ovárico en la población general que no tenga factores conocidos de riesgo. Ninguna prueba indica que la detección salva vidas, pero muchos médicos practi-can con amplitudla exploración ginecológica anual, la ecosonografía transvaginal y la medición de CA-125 para identificar a mujeres con el antecedente familiar de cáncer ovárico, síndrome de Lynch de tipo II o cáncer mamario/ovárico.

CUADRO 93-1 ESTADIFICACIÓN Y SUPERVIVENCIA DE LAS NEOPLASIAS GINECOLÓGICAS MALIGNAS

Estadio	Neoplasia ovárica	Supervivencia a los 5 años (%)	Neoplasia endometrial	Supervivencia a los 5 años (%)	Neoplasia del cuello uterino	Supervivencia a los 5 años (%)
0	—		—		Carcinoma *in situ*	100
I	Confinada al ovario	90	Confinada al cuerpo	89	Confinada al útero	85
II	Confinada a la pelvis	70	Afecta al cuerpo y al cuello uterino	80	Invasión que rebasa el útero pero no la pared pélvica	65
III	Diseminación intraabdominal	15-20	Se extiende fuera del útero pero no de la pelvis menor	30	Se extiende a la pared de la pelvis, al tercio inferior de la vagina, a ambos o produce hidronefrosis	35
IV	Diseminación fuera del abdomen	1-5	Se extiende fuera de la pelvis menor o afecta a la vejiga o al recto	9	Invade la mucosa de la vejiga o el recto o se extiende más allá de la pelvis menor	7

Se han utilizado tecnologías proteómicas para identificar características de proteínas que aparecen en la fase temprana de la enfermedad. Por medio de estudios preliminares se identificaron a 50 mujeres en estadio I, con sensibilidad de 100% y especificidad de 95%, así como un valor predictivo positivo de 94%. Sin embargo, otros factores han limitado su utilidad como la dificultad respecto a la constancia de muestras duplicadas, la variabilidad de resultados con diferentes equipos espectroscópicos y la tendencia de los algoritmos de inteligencia artificial a sobreajustar los datos. Muchas de las proteínas identificadas hasta la fecha han sido reactivas de fase aguda y se necesita un fraccionamiento extenso para identificar las proteínas oncoespecíficas.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Los tumores epiteliales comunes suponen la mayor parte (85%) de las neoplasias ováricas. Éstos pueden ser benignos (50%), francamente malignos (33%) o tumores de escasa malignidad (16%) (los llamados tumores de malignidad limítrofe). Los tumores epiteliales de baja malignidad tienen características citológicas malignas, pero no invaden el estroma ovárico. Más de 75% de los cánceres limítrofes aparecen en etapa incipiente y por lo general lo hacen entre los 40 y los 59 años de edad. Por lo general su supervivencia a 10 años es de 80 a 90 por ciento.

Hay cinco clases principales de tumores epiteliales: serosos (50%), mucinosos (25%), endometrioides (15%), de células claras (5%) y el tumor de Brenner (1%), este último derivado del epitelio urotelial. Los tumores epiteliales benignos son casi siempre serosos o mucinosos y aparecen en mujeres de 20 a 60 años de edad. Suelen ser grandes (20 a 30 cm), bilaterales y quísticos. Los tumores epiteliales malignos por lo general aparecen en mujeres mayores de 40 años de edad.

Muchos de los tumores ováricos son epiteliales, pero otros dos tipos tumorales como son los del estroma y células germinales, tienen origen celular diferente, su cuadro inicial es distinto y también su evolución natural y por ello necesitan medidas terapéuticas distintas (véase más adelante en este capítulo).

Las metástasis que se implantan en el ovario pueden proceder de tumores de la mama, colon, estómago y páncreas y es clásica la descripción del tumor de Krukenberg, que se manifiesta por tumoraciones ováricas bilaterales a partir de un cáncer gastrointestinal metastásico secretor de mucina.

ESTADIFICACIÓN Y FACTORES DE PRONÓSTICO

La laparotomía es el método primario para corroborar el diagnóstico y hacer una estadificación precisa. Los procedimientos menos invasores muchas veces ayudan a precisar la extensión de la diseminación tumoral. Entre ellos están la radiografía de tórax, la tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) o resonancia magnética abdominal (*magnetic resonance imaging*, MRI) y la ecografía abdominal y de la pelvis. Los síntomas de la vejiga o las alteraciones de la función renal se pueden evaluar por cistoscopia o pielografía intravenosa.

Por medio de la laparotomía estadificadora cuidadosa con histerectomía abdominal total y salpingooforectomía bilateral se podrá definir el estadio y la extensión de la enfermedad y lograr la citorreducción de neoplasias en mujeres con enfermedad avanzada. Una laparotomía correcta exige una incisión vertical lo bastante larga como para lograr un examen suficiente del contenido abdominal. Se debe observar la presencia, la cantidad y si existe líquido de ascitis, realizar citología. En el tumor primario debe evaluarse la existencia de roturas, excrecencias o adherencias espesas. Es imprescindible realizar una cuidadosa inspección visual y manual del diafragma y de la superficie peritoneal. Se debe realizar una omentectomía parcial y revisar las correderas paracólicas. Debe practicarse biopsia a los ganglios linfáticos pélvicos, paraaórticos y los del hilio renal. Como esta intervención permite precisar el estadio, establecer el pronóstico y evaluar la necesidad del tratamiento consecutivo, debe realizarla un cirujano con experiencia en la estadificación del cáncer de ovario. En los estudios efectuados se ha comprobado que en las pacientes operadas por oncoginecólogos, la estadificación fue correcta en 97% de los casos, frente a 52 y 35% cuando la estadificación fue realizada por ginecólogos y por cirujanos generales, respectivamente. Al término de la estadificación, aproximadamente 23% de las mujeres tenían un estadio I (cáncer confinado a uno o ambos ovarios); 13% estaba en el estadio II (tumor confinado a la pelvis menor); 47% correspondía al estadio III (tumor extendido, pero circunscrito, al abdomen) y 16% al estadio IV (tumor extendido fuera de la pelvis y el abdomen). La supervivencia a cinco años depende del estadio de la enfermedad: en el estadio I, es de 90 a 95%; en el estadio II, es de 70 a 80%; en el estadio III, 25 a 50%, y en el estadio IV, 1 a 5% **(cuadro 93-1)**.

El pronóstico del cáncer de ovario depende no sólo del estadio sino también de la cantidad de tumor residual y del grado de diferenciación histológica. Las pacientes que acuden al médico en fase avanzada pero que han quedado sin enfermedad residual relevante después de la cirugía tienen una mediana de supervivencia de 39 meses, frente a los 17 meses de las que tuvieron una resección tumoral subóptima.

Si con la primera cirugía no se logra mínima enfermedad residual se debe realizar una nueva cirugía citorreductora después de los primeros tres ciclos de quimioterapia; en una investigación, este método se acompañó de una mejoría semestral en la mediana de la supervivencia. Este beneficio no se corroboró en otra investigación aleatorizada en que al inicio se realizó una cirugía de citorreducción más agresiva.

El pronóstico de los tumores epiteliales depende mucho del grado de diferenciación histológica y menos de la variedad histológica del tumor. Aunque los sistemas de graduación varían según los anatomopatólogos, todos esos sistemas indican un mejor pronóstico para los tumores bien diferenciados o moderadamente diferenciados y un peor pronóstico para los tumores de histología poco diferenciada. La supervivencia estimada a los cinco años de las pacientes en todos los estadios de la enfermedad es: tumores bien diferenciados, 88%; moderadamente diferenciados, 58%; poco diferenciados, 27 por ciento.

Es dudosa la importancia para el pronóstico de los valores preoperatorios y posoperatorios del CA-125. Los valores séricos reflejan generalmente el tamaño del tumor y los valores altos suelen indicar una extirpación difícil y una peor supervivencia. Los valores posoperatorios elevados en general indican

que hay enfermedad residual. La velocidad de descenso de las concentraciones del CA-125 durante el tratamiento inicial o su valor absoluto después de tres ciclos de quimioterapia tiene relación con el pronóstico, pero no es lo bastante exacto como para orientar las decisiones terapéuticas individualizadas. Incluso cuando los valores de CA-125 se normalizan después de la intervención o la quimioterapia, una nueva laparotomía de "segunda observación" descubre enfermedad residual en 60% de las mujeres.

Los factores genéticos y biológicos pueden influir en el pronóstico. Los valores tumorales de p53 altos se vinculan con un peor pronóstico en los casos avanzados. La presencia de receptores del factor de crecimiento epidérmico en el cáncer ovárico se vincula con acortamiento de la supervivencia sin enfermedad, pero la mayor expresión de HER-2/neu ha generado resultados pronósticos antagónicos. HER-2/neu ha mostrado "sobrexpresión" en 20% de los cánceres de ovario y se han observado respuestas al trastuzumab en este subgrupo de enfermas.

Rx CÁNCER DE OVARIO

La selección del tratamiento en las pacientes con cáncer epitelial de ovario depende del estadio, de la extensión del tumor residual y del grado de diferenciación histológica. En general, se divide a las pacientes en tres grupos: 1) las que tienen un cáncer de ovario en fase inicial (estadios I y II) y enfermedad residual microscópica o nula; 2) las pacientes en fase avanzada (estadio III) pero con tumor residual mínimo (<1 cm) después de la primera intervención, y 3) las pacientes con tumor residual voluminoso y en fase avanzada del tumor (estadio III o IV).

Las pacientes con tumores moderados o bien diferenciados, que están en estadio I y no tienen tumor residual no requieren tratamiento coadyuvante después de la intervención quirúrgica definitiva y tienen una supervivencia a los cinco años que supera 95%. En todas las demás pacientes con enfermedad inicial y en aquéllas que pertenecen al estadio I y tienen un tumor de grado de diferenciación histológica de mal pronóstico, está justificado el tratamiento coadyuvante a base de platino. Los datos de grandes estudios prospectivos aleatorizados han demostrado que la terapia complementaria (adyuvante) mejora el lapso sin enfermedad y la supervivencia global es de 8% (82 en comparación con 74%, $p = 0.008$).

En las pacientes con un cáncer avanzado (estadio III) pero con enfermedad residual nula o limitada después de la operación de citorreducción definitiva (cerca de 50% de todas las pacientes en el estadio III), el tratamiento básico es la quimioterapia de combinación basada en el platino. Alrededor de 70% de las mujeres responden al primer esquema de quimioterapia de combinación y 40 a 50% muestra regresión completa del proceso. Por desgracia, sólo alrededor de la mitad de estas pacientes no tiene tumor residual si se repite la estadificación quirúrgica. Diversas combinaciones son activas, es decir, se advierte una reacción patente, pero una investigación prospectiva aleatorizada de paclitaxel y cisplatino, en comparación con paclitaxel y carboplatino en mujeres con enfermedad avanzada, extirpada en forma óptima, demostró lapsos equivalentes sin enfermedad y de supervivencia global, pero con la combinación con carboplatino hubo una disminución significativamente mayor de los efectos tóxicos. Este régimen con paclitaxel, 175 mg/m^2 en goteo intravenoso durante 3 h y carboplatino con ajuste de dosis a 7.5 del área debajo de la curva (*area under the curve*, AUC) es el tratamiento más indicado en mujeres que llegaron a una etapa avanzada de la enfermedad sin recibir tratamiento.

Los datos de tres investigaciones aleatorizadas que utilizaron quimioterapéuticos intraperitoneales (IP) han demostrado un mayor lapso sin enfermedad y supervivencia global más duradera en comparación con la administración intravenosa de los mismos fármacos. Sin embargo, son notables los efectos tóxicos más intensos (neuropatías, nefropatías y complicaciones a causa del catéter) y sólo 40% de las enfermas, aproximadamente, pudieron recibir ciclos completos de la terapia. Además, no se han definido la dosis óptima ni la programación de la terapia IP y tampoco se ha hecho una comparación prospectiva de cualesquiera de los regímenes IP con el esquema habitual a base de carboplatino y paclitaxel intravenoso. No se ha dilucidado la utilidad definitiva de la terapia IP en el tratamiento de cáncer ovárico avanzado.

Las pacientes en fase avanzada (estadios III y IV) y con enfermedad residual voluminosa generalmente se tratan también con un esquema combinado de paclitaxel y platino, aunque el pronóstico global es peor y la supervivencia a los cinco años puede alcanzar 15 a 20 por ciento.

Antiguamente, las pacientes que lograban una respuesta inicial excelente a la quimioterapia y que no tenían manifestaciones clínicas del tumor se sometían a una laparotomía de segunda observación. La cirugía de "segunda mirada" por sí misma no prolonga la supervivencia global y fuera de investigaciones clínicas ya no se recomienda su uso sistemático. Por medio de la terapia de sostén se puede prolongar la supervivencia sin progresión, pero no mejoró la supervivencia global.

Las pacientes en fase avanzada de la enfermedad y cuyas manifestaciones recidivan después de un tratamiento inicial no suelen curarse, pero mejoran considerablemente con intervenciones dirigidas a aliviar la obstrucción intestinal, con la radioterapia local encaminada a mitigar la compresión o el dolor producidos por las masas tumorales o sus metástasis o con la quimioterapia paliativa. La elección de la quimioterapia paliativa depende del primer esquema administrado y de los indicios de resistencia a los fármacos. A menudo, las pacientes que han obtenido una regresión completa de seis meses o más responden a un nuevo ciclo de inducción con los mismos fármacos, algo mucho menos frecuente en quienes han sufrido una recidiva en los primeros seis meses. Con los fármacos progestacionales, tamoxifén o con inhibidores de aromatasa se logran respuestas en 5 a 15% de las mujeres y tienen efectos adversos mínimos. Algunos fármacos con índice de respuesta mayor de 15% entre mujeres que recidivan después de la quimioterapia inicial combinada son la gemcitabina, el topotecán, la doxorrubicina en liposomas y el bevicizumab.

El bevicizumab es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el factor de crecimiento endotelial de vasos. Las investigaciones iniciales señalaron un índice de respuesta global de 17% en pacientes tratadas previamente en forma agresiva. Sin embargo, en algunas investigaciones se han señalado hipertensión, trombosis y perforaciones intestinales.

Las mujeres con neoplasias de bajo potencial maligno, incluso si están en estadio avanzado, tienen supervivencia más larga (80 a 90%) si son tratadas sólo con cirugía. Los resultados no mejoran con la adición de radiación y quimioterapia.

TUMORES DE CÉLULAS GERMINALES DEL OVARIO

Menos de 5% de todos los tumores ováricos proceden de las células germinales, como el teratoma, el disgerminoma, el tumor del saco vitelino y el carcinoma embrionario. Los tumores ováricos de células germinales suelen aparecer en mujeres jóvenes (constituyen 75% de las neoplasias ováricas malignas observadas en mujeres menores de 30 años), muestran una evolución natural excepcionalmente agresiva y muchas veces curan con quimioterapia y con cirugías poco extensas que no provocan esterilidad. Las mujeres que se han curado de estos procesos malignos son capaces de concebir y tener hijos normales.

Estas neoplasias pueden dividirse en tres grupos: 1) tumores benignos (generalmente quistes dermoides); 2) tumores malignos, que tienen su origen en quistes dermoides, y 3) tumores primitivos malignos de células germinales, como el disgerminoma, los tumores del saco vitelino, los teratomas inmaduros, los carcinomas embrionarios y el coriocarcinoma.

Los quistes dermoides son teratomas quísticos generalmente revestidos de epidermis y apéndices cutáneos. Con frecuencia contienen cabellos y hueso calcificado o dientes, que pueden verse en una radiografía convencional de la pelvis. Casi siempre se curan por extirpación quirúrgica. Cerca de 1% de estos tumores contienen elementos malignos que en general corresponden a un carcinoma escamoso.

Los tumores malignos de las células germinales suelen ser grandes (16 cm de mediana), rara vez son bilaterales, salvo el disgerminoma (10 a 15% de bilateralidad). La sintomatología habitual es dolor abdominal o pélvico en una mujer joven. Para el diagnóstico y el tratamiento de estas pacientes se utilizan las concentraciones séricas de gonadotropina coriónica humana beta (*beta-human chorionic gonadotropin*, β-hCG) y la fetoproteína alfa. Antes de la utilización de la quimioterapia, el tratamiento sistemático era la cirugía amplia, pero ahora se ha sustituido por una evaluación detallada de la extensión del proceso tumoral seguida de una resección de las tumoraciones más voluminosas con conservación de ovario, útero y cuello uterino, siempre que sea posible. De este modo, la mujer conserva la fertilidad. Con la estadificación quirúrgica, 60 a 75% de las mujeres se encuentran en el estadio I y 25 a 30% en el estadio III de la enfermedad. Los estadios II y IV son poco frecuentes.

Muchos de los tumores malignos de células germinales son tratados con quimioterapia después de la cirugía. Los regímenes similares a los utilizados contra el cáncer testicular, como BEP (bleomicina, etopósido y cisplatino) en un total de tres o cuatro ciclos a intervalos de 21 días, han logrado una supervivencia a largo plazo de 95% en mujeres con estadios I a III de la enfermedad. Este esquema constituye el tratamiento preferente para todos los tumores malignos de células germinales, salvo para el teratoma inmaduro de grado I y estadio I, en el que la cirugía sola es suficiente y quizá en el disgerminoma en estadio precoz, en el que se emplean la cirugía y la radioterapia.

El disgerminoma es un tumor ovárico equivalente al seminoma testicular y es muy radiosensible. La supervivencia sin enfermedad a los cinco años es de 100% en estadios precoces y de 61% en el estadio III. Desgraciadamente, la radioterapia causa esterilidad en muchas pacientes. La quimioterapia con BEP tiene una eficacia equiparable o mayor y no provoca esterilidad. En las pacientes con un disgerminoma extirpado de forma incompleta, la supervivencia a los dos años sin enfermedad fue de 95%, sin que se observara esterilidad. Estos datos han hecho que en la mayoría de las mujeres la quimioterapia de combinación (BEP) haya reemplazado a la radioterapia posoperatoria como tratamiento preferente del disgerminoma ovárico.

TUMORES DEL ESTROMA OVÁRICO

Los tumores del estroma ovárico constituyen menos de 10% de los tumores del ovario. Se les designa según el tejido del estroma del que proceden: de células de la granulosa, de la teca, de Sertoli, de Leydig y de células productoras de

colágena. Los tumores de las células de la teca y la granulosa aparecen ante todo en los tres primeros decenios de la vida. A menudo, los tumores de la granulosa elaboran estrógenos y ocasionan trastornos menstruales, hemorragia y pubertad precoz. En 5% de estas mujeres puede aparecer un carcinoma endometrial relacionado quizá con el hiperestrogenismo persistente. Los tumores de las células de Sertoli y Leydig, si son funcionantes, elaboran andrógenos causantes de virilización e hirsutismo. Cerca de 75% de estos tumores de células del estroma se descubren en el estadio I y se pueden curar con histerectomía total con ooforectomía y salpingectomía bilateral por vía abdominal. Los tumores del estroma por lo general crecen en forma lenta y aparecen recidivas cinco a 10 años después de la primera cirugía; en la vigilancia pueden ser útiles marcadores séricos como estradiol, inhibina y sustancia inhibitoria mülleriana. No se ha demostrado que la radioterapia ni la quimioterapia sean eficaces de forma sistemática y el tratamiento quirúrgico sigue siendo el método terapéutico principal.

En ocasiones los tumores ováricos del estroma y de células germinales son componentes de complejos síndromes genéticos. El síndrome de Peutz-Jeghers (hiperpigmentación mucocutánea y pólipos intestinales) acompaña a tumores del estroma ovárico y el "cordón" sexual y a los tumores de células de Sertoli en varones. Las personas con disgenesia gonadal (genotipo 46XY o mosaico que incluye líneas celulares que contienen Y) terminan por mostrar gonadoblastomas y las mujeres con carcinomas de células basales nevoides tienen un mayor riesgo de presentar miomas ováricos.

CARCINOMA DE LA TROMPA DE FALOPIO

La trompa de Falopio es el lugar en el que el cáncer del aparato genital femenino se presenta con menos frecuencia a pesar de que su epitelio es más extenso que el del ovario, donde el cáncer epitelial es 20 veces más frecuente. Cada año se detectan alrededor de 300 casos nuevos, 90% de los cuales son adenocarcinomas papilares serosos y el resto son tumores mixtos mesodérmicos, endometrioides y de células de transición. Se encuentran mutaciones de *BRCA-1* y *BRCA-2* en 16% de los casos. Los rasgos macroscópicos y microscópicos, así como la propagación de este tumor, son similares a los del cáncer de ovario, pero pueden distinguirse si el tumor procede del endosálpinx, si el epitelio tubárico muestra rasgos intermedios entre benigno y maligno y si los ovarios y el endometrio son normales o están mínimamente afectados. El diagnóstico diferencial debe realizarse con el cáncer de ovario primario o metastásico, la salpingitis crónica, la salpingitis tuberculosa, la salpingitis ístmica nudosa y los artificios de la cauterización.

A diferencia del cáncer de ovario, es frecuente que estas pacientes presenten síntomas iniciales, que suelen consistir en hemorragia vaginal posmenopáusica, dolor y leucorrea. La estadificación quirúrgica es similar a la utilizada en el cáncer de ovario y el pronóstico guarda relación con el estadio y la extensión de la enfermedad residual. A las pacientes en estadios I y II se acostumbra tratarlas únicamente con cirugía, o bien con cirugía y radioterapia de la pelvis, aunque no hay pruebas claras de que la radiación prolongue la supervivencia (supervivencia a los cinco años en estadio I: 74 frente a 75%, en estadio II: 43 frente a 48%). Las pacientes en estadios III y IV se tratan con el mismo esquema de quimioterapia utilizado en el carcinoma ovárico avanzado y la supervivencia a los cinco años es parecida (de 20% en el estadio III y de 5% en el estadio IV).

CÁNCER DE ÚTERO

INCIDENCIA Y EPIDEMIOLOGÍA

El carcinoma endometrial es la neoplasia maligna más frecuente del aparato reproductor de la mujer. Cada año se diagnostican alrededor de 39 080 casos nuevos, aunque con gran frecuencia (75%) el diagnóstico se establece cuando la neoplasia está circunscrita al cuerpo del útero, por lo que muchos tumores se pueden curar. Las 7 400 muertes anuales que causa el cáncer de útero significa que este tumor ocupe sólo el séptimo lugar como causa de muerte por cáncer en las mujeres. Es principalmente una neoplasia de mujeres posmenopáusicas, aunque hay 25% de casos que aparecen en mujeres menores de 50 años y 5% en menores de 40 años. Es un proceso frecuente en el este de Europa y Estados Unidos y bastante más raro en Asia.

La proliferación del endometrio está bajo el control de los estrógenos y la exposición prolongada a su acción, sin antagonistas de los mismos, ya sean endógenos o exógenos, interviene decisivamente en su causalidad. Algunos factores de riesgo de que surja cáncer endometrial son la obesidad, bajo índice de fertilidad, menarquía temprana, menopausia tardía y anovulación crónica. La sintomatología inicial de los tumores de células de la granulosa del ovario que secretan estrógenos puede ser sincrónica con cánceres de endometrio. La terapia a largo plazo de estrógenos sin progestágenos que lo equilibren, agrava el riesgo y las mujeres que reciben tamoxifén contra el cáncer mamario o para la prevención del mismo, tienen un riesgo dos veces mayor.

El síndrome de Lynch aparece en familias con una mutación dominante autosómica en los genes de reparación de desigualdades *MLH1, MSH2, MSH6* y *PMS2* que predisponen a la aparición de cáncer de colon no polipósico y también cánceres de miometrio y ovario. El riesgo permanente calculado de cáncer endometrial es de 40 a 60% y la edad media en que aparece es de 50 años, aproximadamente. A diferencia del cáncer colorrectal, el riesgo de cáncer endometrial no es menor en quienes portan la mutación *MSH6*. La sintomatología inicial en muchas mujeres es de enfermedad en estadio I y la supervivencia suele ser satisfactoria (supervivencia a cinco años de 88%). No se han definido estrategias peculiares de tamizaje endometrial en casos de portadores del gen familiar de Lynch.

CUADRO CLÍNICO

El carcinoma de endometrio se manifiesta muy a menudo entre los 60 y 79 años de edad. Algunos síntomas son secreción vaginal anormal (90%); hemorragia vaginal posmenopáusica (80%), y leucorrea (10%). El riesgo de cáncer endometrial que acompañe a la hemorragia posmenopáusica se agrava con el paso del tiempo (9% a los 50 años en comparación con 60% a los 80 años). El estudio de estas pacientes requiere historia clínica y exploración física y ginecológica, seguidas de biopsia endometrial o dilatación del cuello uterino con legrado fraccionado. Se pueden utilizar técnicas ambulatorias como la biopsia endometrial o el legrado por aspiración, pero sus resultados sólo tienen valor concluyente si son positivos.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

De 75 a 80% de todos los carcinomas endometriales son adenocarcinomas, y el pronóstico depende del estadio, del grado de diferenciación histológica y del grado de invasión del miometrio. Los tumores de grado I son carcinomas muy diferenciados, los de grado II contienen algunas zonas sólidas y los de grado III son, en gran parte, sólidos o indiferenciados. Se observan adenocarcinomas con diferenciación epidermoide en 10% de las pacientes; la forma más diferenciada se denomina *adenoacantoma* y la menos diferenciada se denomina *carcinoma adenoescamoso*. Son menos frecuentes otras variedades histológicas: el carcinoma mucinoso (5%) y el carcinoma papilar seroso (<10%). Este último tiene una evolución natural similar a la del carcinoma ovárico y debe tratarse del mismo modo. Otras formas histológicas más raras son el carcinoma secretor (2%), el ciliado de células claras y el indiferenciado.

ESTADIFICACIÓN

La estadificación del cáncer endometrial requiere cirugía para conocer la extensión de la enfermedad y la probabilidad de la invasión miometrial. Es importante realizar histerectomía abdominal total y salpingooforectomía bilateral y obtener muestras de líquido peritoneal. Los cortes por congelación de la muestra uterina se utilizan para conocer la arquitectura histopatológica y el estadio y la profundidad de la invasión. Si así conviene se realizará linfadenectomía pélvica y paraaórtica. Después de la evaluación y la estadificación, en promedio, 75% de las pacientes pertenecen al estadio I; 13%, al estadio II; 9% al estadio III, y 3% al estadio IV. La supervivencia a cinco años disminuye al avanzar la fase de estadificación: estadio I, 89%; estadio II, 73%; estadio III, 52%, y estadio IV, 17% (cuadro 93-1).

Rx CÁNCER UTERINO

En las pacientes con un carcinoma endometrial no complicado estadio I resulta eficaz el tratamiento quirúrgico: histerectomía total y salpingooforectomía bilateral por vía abdominal. Se ha utilizado la radioterapia preoperatoria y posoperatoria y aunque así disminuyen las recidivas en el muñón vaginal, la supervivencia no se modifica. Está justificada la radioterapia intracavitaria o externa en las mujeres con tumores de grado de diferenciación histológica desfavorable, con invasión profunda del miometrio o con afección extensa del segmento inferior del útero o del cuello uterino.

Alrededor de 15% de las mujeres con carcinoma endometrial, tienen extensión al cuello uterino (estadio II) y el tratamiento depende de la intensidad de esta invasión. Una invasión superficial del cuello uterino se puede tratar como el carcinoma en estadio I, pero si la invasión del cuello uterino es extensa se necesita histerectomía radical o radioterapia preoperatoria seguida de una histerectomía extrafascial. Cuando el proceso se ha extendido fuera del útero, pero sigue estando dentro de la pelvis menor (estadio III), el tratamiento suele consistir en cirugía más radioterapia. Las pacientes que tienen sólo invasión del ovario y las trompas de Falopio suelen evolucionar bien con este tratamiento (supervivencias de 80% a los cinco años). Otras pacientes en estadio III, con un tumor extendido más allá de los anexos y las que tienen un carcinoma endometrial seroso tienen un pronóstico considerablemente peor (supervivencia de 15% a los cinco años). Se ha señalado prolongación de la supervivencia con quimioterapia basada en platino, en comparación con la radiación de todo el abdomen, en las mujeres en que hubo invasión del tumor a los ganglios paraaórticos (estadio IIIC) o en aquellas con afección de la mitad superior del abdomen (etapa IV).

Las pacientes en estadio IV (extensión fuera del abdomen o invasión de la vejiga o el recto) se suelen tratar sintomáticamente con radioterapia, cirugía y quimioterapia a base de platino. Los progestágenos consiguen respuestas en ~10 a 20% de las pacientes. Los tumores bien diferenciados responden satisfactoriamente con mayor frecuencia y las respuestas pueden tener relación con la magnitud con que el tumor expresa los receptores de la progesterona. Los progestágenos que más se emplean son hidroxiprogesterona (Dilalutin), megestrol (Megace) y desoxiprogesterona (Provera), con tasas semejantes de respuestas; y el antiandrógeno tamoxifén (Nolvadex) que produce respuestas en 10 a 25% de las pacientes en situaciones de rescate.

La quimioterapia no es muy satisfactoria en el carcinoma endometrial avanzado. Los fármacos que en monoterapia resultan más eficaces con tasas de respuesta constantes de 20% o más son: cisplatino, carboplatino, doxorrubicina, epirrubicina y paclitaxel. Combinando estos fármacos y añadiendo o no progestágenos, se obtienen tasas de respuestas similares a las que se consiguen con cada uno de estos medicamentos por separado.

CÁNCER DE CUELLO UTERINO

INCIDENCIA Y EPIDEMIOLOGÍA

Anteriormente, el carcinoma de cuello uterino era la causa más frecuente de muerte por cáncer en la mujer, pero en los últimos 40 años su tasa de mortalidad ha disminuido 50% a causa de la generalización del frotis de Papanicolaou. En el año 2007 hubo unos 11 150 casos nuevos de cáncer invasor de cuello uterino y más de 50 000 casos de carcinoma *in situ*. Se produjeron 3 670 casos de muerte por esta enfermedad y en cerca de 85% de ellos nunca se efectuó un frotis de Papanicolaou. A nivel mundial, el cáncer cervicouterino es la neoplasia diagnosticada que ocupa el tercer lugar en frecuencia y sigue siendo en países subdesarrollados el cáncer principal del sistema reproductor femenino. Es más frecuente en grupos socioeconómicos bajos, en mujeres cuya actividad sexual inicial es temprana; en quienes tienen múltiples compañeros sexuales o entre aquellos que comparten ambas características y en fumadoras.

CAUSAS Y ASPECTOS GENÉTICOS

La transmisión venérea del virus del papiloma humano (*human papilloma virus*, HPV) tiene un papel causal importante. Se han aislado más de 66 tipos de este virus y muchos de ellos se vinculan con verrugas genitales. Los tipos vinculados a menudo con carcinoma cervicouterino son 16, 18, 31, 33, 52 y 58, pero 70% de los casos son causados por HPV-16 y -18. Estos virus, junto con otros muchos tipos, se asocian también a la neoplasia intraepitelial cervical (*cervical intraepithelial neoplasia*, CIN). La proteína E7, un producto del HPV-16, se une al gen supresor tumoral Rb, inactivándolo y a la proteína E6 del HPV-18 que tiene una secuencia de aminoácidos homóloga al antígeno T grande SV40 y capacidad para unirse al gen supresor tumoral p53 e inactivarlo. Las proteínas E6 y E7 son necesarias y suficientes como para causar la transformación celular *in vitro*. Estos fenómenos de unión e inactivación pueden explicar los efectos cancerígenos de los virus (cap. 178).

DETECCIÓN Y PREVENCIÓN

La vacunación contra el HPV patológico al parecer constituye una estrategia eficaz para evitar el cáncer cervicouterino. Las vacunas se elaboran con partículas viriformes inactivadas que no son infecciosas, pero sí fuertemente inmunógenas. En un estudio doble ciego de 2 392 mujeres, la administración de vacuna HPV cuadrivalente contra los tipos 16, 18, 6 y 11 evitó completamente la infección por el virus y no se identificaron en las mujeres vacunadas casos de CIN vinculados con HPV-16. En Estados Unidos la FDA ha aprobado el uso de esta vacuna cuadrivalente en mujeres de nueve a 26 años y debe administrarse antes de la exposición al HPV, para ser eficaz. Está en marcha un segundo estudio con una vacuna bivalente (tipos 16 y 18). Las dos vacunas al parecer son muy eficaces para evitar infecciones por estos HPV y ha persistido la protección obtenida durante 4.5 años, como mínimo, después de tres inyecciones durante un lapso de seis meses. La vacuna no ataca todos los HPV oncógenos y por esta razón seguirá siendo necesaria la vigilancia de las mujeres por medio de un frotis de Papanicolaou.

La infección por HPV no complicada en la zona baja del aparato genital puede evolucionar y llegar a la etapa de CIN. Se trata de una lesión que precede al carcinoma de cuello uterino invasor y se distingue una lesión intraepitelial epidermoide (*squamous intraepithelial lesion*, SIL) de escasa malignidad, una SIL de gran malignidad y un carcinoma *in situ*. En el carcinoma *in situ* se encuentran signos citológicos de neoplasia no invasora de la membrana basal y a veces persiste sin cambios durante 10 a 20 años, pero al final se convierte en un carcinoma invasor.

El frotis de Papanicolaou tiene una exactitud de 90 a 95% para diagnosticar las lesiones precoces, como la CIN, pero carece de sensibilidad para descubrir un cáncer cuando existe un tumor francamente invasor o tumoraciones fungosas. La inflamación, la necrosis y las hemorragias pueden dar positivos falsos del frotis y es preciso realizar biopsias con control colposcópico siempre que exista cualquier lesión visible en el cuello uterino independientemente de los resultados del frotis de Papanicolaou. La *American Cancer Society* recomienda que las mujeres que han empezado a tener relaciones sexuales o las mayores de 20 años se sometan a un frotis anual durante dos años consecutivos. Si son negativos, debe repetirse el frotis cada tres años hasta los 65 años de edad. Los resultados de los frotis de Papanicolaou se pueden clasificar como normales (que comprenden alteraciones benignas, reactivas o de reparación); células escamosas atípicas de significado indeterminado (*atypical squamous cells of undetermined significance*, ASCUS) o no es posible excluir SIL de grado alto (ASC-H); CIN de bajo o alto grado; o francamente malignos. Las mujeres con ASCUS, ASC-H o CIN de bajo grado deben repetir la citología tres a seis meses después y deben hacerse pruebas de detección del HPV. Las mujeres con CIN de alto grado o frotis francamente malignos deben someterse a una biopsia cervical bajo control colposcópico. En la colposcopia se emplea un microscopio binocular y ácido acético a 3% que, aplicado al cuello uterino, colorea de blanco las zonas anormales y de esa forma puede realizarse una biopsia directamente. Se debe realizar conización si se sospecha un tumor endocervical, si la colposcopia es incompleta o insuficiente, si se diagnostica un carcinoma microinvasor por biopsia o cuando hay discrepancia entre el frotis de Papanicolaou y los datos de la colposcopia. La conización basta por sí sola para tratar la CIN de muchas pacientes, aunque puede ser suficiente una extirpación menos amplia con electrocauterio.

Cerca de 70% de los carcinomas invasores del cuello uterino son carcinomas epidermoides; 20 a 25% son adenocarcinomas y entre 2 y 5% son tumores adenoescamosos con estructuras epiteliales y glandulares.

CUADRO CLÍNICO Y ESTADIFICACIÓN

Las mujeres con cáncer cervicouterino en general no tienen síntomas y la enfermedad se identifica en la exploración ginecológica rutinaria. En otras, se observan signos como hemorragia anormal o manchas de sangre después del coito, que se intensifica hasta llegar a la hemorragia intermenstrual o menstrual intensa. Suele haber expulsión de material amarillento por vagina, dorsalgia lumbosacra, edema de extremidades pélvicas y síntomas de vías urinarias.

La estadificación del carcinoma de cuello uterino se hace por el cuadro clínico y se complementa con una exploración ginecológica bajo anestesia acompañada de cistoscopia y proctoscopia. Generalmente se necesitan también radiografías de tórax, pielografía intravenosa y una CT y se puede utilizar la resonancia magnética (MRI) para evaluar la extensión extracervical del tumor. El estadio 0 representa el carcinoma *in situ*; el estadio I el tumor confinado al cuello uterino; el estadio II indica una invasión que rebasa al cuello uterino pero no alcanza la pared de la pelvis ni el tercio inferior de la vagina; el estadio III corresponde a un tumor que invade la pared de la pelvis o el tercio inferior de la vagina o que provoca hidronefrosis; y el estadio IV se manifiesta por invasión de la mucosa de vejiga o recto o por una extensión que sobrepasa la pelvis menor **(fig. 93-1)**. La supervivencia a los cinco años es: estadio I: 85%, estadio II: 65%, estadio III: 35%, y estadio IV: 7% (cuadro 93-1).

℞ CÁNCER CERVICOUTERINO

El carcinoma *in situ* (estadio 0) se puede tratar con éxito mediante la resección de un cono de tejido o por histerectomía abdominal. En el estadio I se obtienen resultados aparentemente equiparables con la histerectomía radical y la radioterapia. Las pacientes en estadios II a IV se tratan principalmente con radioterapia radical o tratamiento de modalidades combinadas. La linfadenectomía retroperitoneal carece de valor terapéutico demostrado. Se practican cada vez menos las exenteraciones pélvicas porque se ha logrado mejor control con la radioterapia. Sin embargo, a veces se realizan en caso de enfermedad repetitiva central o persistente.

En las mujeres con enfermedad avanzada local (estadios IIB a IVA), la supervivencia mejora administrando quimioterapia basada en el platino junto con radioterapia, en comparación con la radioterapia sola. Un esquema de uso frecuente es el cisplatino, en dosis de 75 mg/m^2 durante 4 h, seguido de 4 g de 5-fluorouracilo (5-FU) administrados en infusión durante 96 h en los días uno a cinco de la radioterapia. Se deben administrar dos ciclos adicionales de quimioterapia con intervalos de tres semanas. En tres investigaciones aleatorizadas a base de quimioterapia con platino, disminuyó el riesgo de recidiva en 30 a 50% en pacientes con diferentes estadios y sintomatología inicial y mejoró el índice de supervivencia en la etapa I voluminosa, así como en el cáncer cervicouterino localmente avanzado (estadios IIB y IV).

La quimioterapia brinda beneficio paliativo en mujeres con enfermedad avanzada no extirpable o repetitiva. Los fármacos activos con índices de respuesta de 20% o mayores son el cisplatino, paclitaxel, vinorelbina, ifosfamida y topotecán. La combinación de topotecán y cisplatino ha prolongado un poco la supervivencia, en comparación con el cisplatino solo.

NEOPLASIA TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL

Las enfermedades trofoblásticas gestacionales son un grupo de trastornos interrelacionados cuyo espectro abarca desde la mola hidatiforme benigna hasta el cáncer trofoblástico (tumor trofoblástico en la placenta y coriocarcinoma). Las formas malignas representan menos de 1% de todos los canceres del aparato genital de la mujer y pueden curarse con quimioterapia apropiada. En Estados Unidos son raras las muertes por esta enfermedad.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia aproximada del tumor trofoblástico es de uno en 1 500 embarazos en Estados Unidos y es unas 10 veces más elevada en Asia. La edad materna superior a 45 años supone un factor de riesgo para la mola hidatiforme y también lo es el antecedente de un embarazo molar anterior. El coriocarcinoma aparece en casi uno de cada 25 000 embarazos o una vez de cada 20 000 nacidos vivos. El antecedente de mola hidatiforme representa un factor de riesgo para el coriocarcinoma. Una mujer con embarazo molar tiene una probabilidad 1 000 veces mayor de padecer un coriocarcinoma que otra mujer con un embarazo anterior que llegó a término con normalidad.

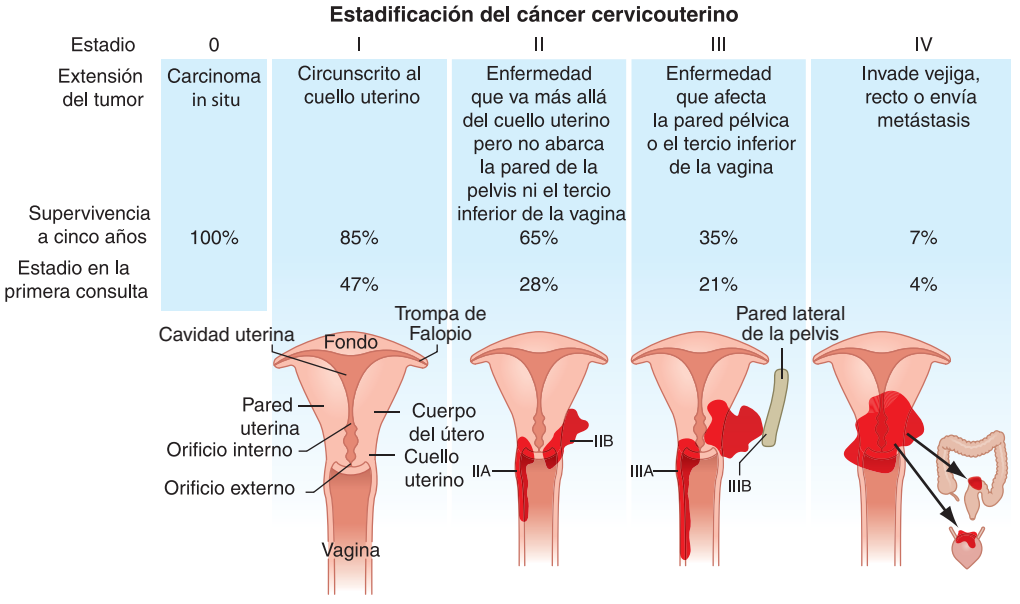

FIGURA 93-1. Distribución anatómica de los estadios del cáncer cervicouterino, según sitio, extensión del tumor, frecuencia de presentación y supervivencia quinquenal.

ANATOMÍA PATOLÓGICA Y CAUSAS

Las neoplasias trofoblásticas se dividen morfológicamente en mola hidatiforme parcial o completa, mola invasora, trofoblastomas placentarios y coriocarcinomas. La mola hidatiforme contiene racimos de vellosidades con cambios hidrópicos, hiperplasia del trofoblasto y ausencia de vasos fetales. Las molas invasoras se distinguen sólo porque invaden el miometrio uterino. Los tumores trofoblásticos placentarios están formados predominantemente por células citotrofoblásticas que proceden del sitio de implantación de la placenta. El coriocarcinoma contiene tejido trofoblástico anaplásico con elementos de dos clases: citotrofoblásticos y sincitiotrofoblásticos, pero sin que se encuentren vellosidades identificables.

Las molas completas se deben a disomía uniparental, en la que por mecanismos desconocidos se produce la pérdida de los genes maternos (23 autosomas más X) y ello va seguido de duplicación del genoma haploide paterno (23 autosomas más X). En algunos casos (5%) las molas se deben a fecundación de un óvulo vacío por espermatozoides anómalos, dando lugar a un genotipo 46XY o 46XX. Las molas parciales se deben a la fecundación dispérmica de un óvulo acompañada de retención de la serie haploide de los cromosomas maternos, lo que origina una triploidía diándrica (cap. 62).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los embarazos molares por lo general se acompañan de hemorragia transvaginal en el primer trimestre y tamaño excesivo del útero. En promedio, 45% de las mujeres tienen quistes de teca luteínica, que se detectan en la ecosonografía. Por lo regular existe un incremento extraordinario de los valores de β-hCG. No se perciben las partes fetales ni se escucha el latido cardiaco. El diagnóstico suele establecerse cuando desde el útero se evacuan formaciones parecidas a racimos de uvas, pero la mola hidrópica también puede demostrarse por ecografía. Las pacientes con un posible embarazo molar deben someterse a una radiografía de tórax, exploraciones ginecológicas minuciosas y a un control seriado semanal de los valores de gonadotropina coriónica humana beta.

NEOPLASIA TROFOBLÁSTICA DEL EMBARAZO

Las pacientes con mola hidatiforme deben someterse a un vaciamiento quirúrgico seguido de control posquirúrgico de los valores de β-hCG. En la mayor parte de los casos (80%) el título de β-hCG desciende progresivamente en los ocho a 10 días siguientes a la evacuación (la semivida sérica es de 24 a 36 h). Hay que vigilar mensualmente a estas pacientes, que deben evitar el embarazo por lo menos durante un año. Las pacientes en quienes se descubre una mola invasora por medio del legrado se tratan por lo general con histerectomía y quimioterapia. Aproximadamente 50% de las pacientes con coriocarcinoma presenta esta neoplasia maligna después de un embarazo molar y en la otra mitad la neoplasia aparece después de un aborto, de un embarazo ectópico o en ocasiones, después de un embarazo a término normal.

La quimioterapia se utiliza en la neoplasia trofoblástica gestacional y a menudo como profilaxis después de evacuación de la mola, para disminuir la aparición de tumores posmolares. También se le usa contra la mola hidatiforme si aumentan los valores de β-hCG o alcanzan un valor estable o si aparecen metástasis. Las pacientes con mola invasora o con coriocarcinoma tienen que tratarse con quimioterapia. Existen varios esquemas eficaces, como el metotrexato en dosis de 30 mg/m^2 semanales por vía intramuscular, hasta que se normalizan los valores de β-hCG. Sin embargo, cuando se emplea el metotrexato (1 mg/kg) en días alternos durante cuatro dosis seguidas de ácido folínico (0.1 mg/kg) por vía intravenosa administrado 24 h después del metotrexato se consiguen tasas de curación 90% con pocos efectos tóxicos. Los ciclos se prosiguen generalmente de forma intermitente hasta que los valores de β-hCG se vuelven indetectables durante tres semanas consecutivas y a continuación se vigila mensualmente a las pacientes durante un año.

Las pacientes con tumores de alto riesgo (cifras altas de β-hCG, manifestaciones de la enfermedad cuatro meses o más después del embarazo precedente, metástasis hepáticas o cerebrales o fracaso del metotrexato como fármaco único) se tratan primero con quimioterapia combinada. Regímenes eficaces son EMA-CO (combinación cíclica, sin resistencia cruzada, de etopósido, metotrexato y dactinomicina, que se alternan con ciclofosfamida y vincristina); cisplatino, bleomicina y vinblastina, y cisplatino, etopósido y bleomicina. La combinación de EMA-CO constituye el régimen más indicado en mujeres con enfermedad de riesgo alto, por los excelentes índices de supervivencia (>80%) y menores reacciones tóxicas. El empleo de etopósido conlleva un riesgo permanente de 1.5% de que surja leucemia mieloide aguda (incremento de 16 veces el riesgo) y la aparición de otros tumores sólidos. Por esto, es importante reservar este esquema para mujeres de alto riesgo. A las pacientes con metástasis cerebrales o hepáticas se las suele tratar con radiación local de los focos metastásicos además de la quimioterapia. Los estudios a largo plazo de las pacientes que se han curado de un tumor trofoblástico no han podido demostrar que haya mayores riesgos de complicaciones para la madre o de anomalías fetales en los embarazos ulteriores.

LECTURAS ADICIONALES

Champion V et al: Quality of life in long-term survivors of ovarian germ cell tumors: A gynecologic oncology group study. Gynecol Oncol 105:687, 2007

Koutsky LA: A controlled trial of a human papilloma virus type 16 vaccine. N Engl J Med 347:1645, 2002

Lindor NM et al: Recommendations for the care of individuals with an inherited predisposition to Lynch Syndrome. JAMA 296:1507, 2006

Modugno F: Ovarian Cancer and High Risk Women Symposium Presenters. Ovarian cancer and high-risk women: Implications for prevention, screening and early detection. Gynecol Oncol 91:15, 2003

Ozols RF et al: Phase III study of cisplatin/paclitaxel compared with carboplatin/paclitaxel in patients with optimally resected stage III epithelial ovarian cancer. J Clin Oncol 21:3194, 2003
Randall ME et al: Randomized phase III trial of whole abdominal irradiation vs. doxorubicin and cisplatin chemotherapy in advanced endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study. J Clin Oncol 24:36, 2006
Rose PG: Secondary surgical cytoreduction for advanced ovarian cancer. N Engl J Med 351:2489, 2004
Solomon D et al: The 2001 Bethesda System. JAMA 287:2114, 2002
Stehman FB et al: Innovations in the treatment of invasive cervical cancer. Cancer 98:2052, 2003
Trimbos JB: International Collaborative Neoplasm Trial I and Adjuvant Chemotherapy in Ovarian Neoplasm Trial: Two parallel randomized phase III trials of adjuvant chemotherapy in patients with early stage ovarian carcinoma. J Natl Cancer Inst 95:105, 2003
Wright JD, Mutch DG: Treatment of high-risk gestational trophoblastic tumors. Clin Obstet Gynecol 46:593, 2003
Young RC et al: Adjuvant therapy in stage I and stage II epithelial ovarian cancer. Results of two prospective trials. N Engl J Med 327:1021, 1990

94 Sarcomas de los tejidos blandos y el hueso

Shreyaskumar R. Patel, Robert S. Benjamin

Los sarcomas son neoplasias mesenquimatosas malignas poco frecuentes (menos de 1% de todos los tumores malignos) que se originan en el hueso y en los tejidos blandos. La mayor parte de estas neoplasias son de origen mesodérmico, aunque algunas proceden del neuroectodermo y su biología es distinta a la de las neoplasias malignas habituales de origen epitelial. Los sarcomas afectan a todos los grupos de edad: 15% se observan en niños menores de 15 años y 40% aparecen pasados los 55 años. Los sarcomas son uno de los tumores sólidos más comunes en la infancia y constituyen la quinta causa más frecuente de muerte por cáncer en niños. Los sarcomas pueden dividirse en dos grupos: los de origen óseo y los que se derivan de los tejidos blandos.

SARCOMAS DE LOS TEJIDOS BLANDOS

Los tejidos blandos comprenden los músculos, tendones, grasa, tejido fibroso, tejido sinovial, vasos y nervios. Alrededor de 60% de los sarcomas de los tejidos blandos se originan en las extremidades, siendo tres veces más frecuentes en las extremidades inferiores que en las superiores. En 30% de los casos se localizan en el tronco y en 40% son retroperitoneales. En el resto (10%) se trata de tumores de cabeza y cuello.

INCIDENCIA

En Estados Unidos en 2007 se registraron aproximadamente 9 220 casos nuevos de sarcomas de los tejidos blandos. La incidencia anual por edades es de 3.0 por 100 000 habitantes, pero esta cifra varía según la edad. Los sarcomas de los tejidos blandos constituyen 0.7% de todos los cánceres que aparecen en la población general y 6.5% de las neoplasias malignas que afectan a los niños.

EPIDEMIOLOGÍA

La transformación maligna de un tumor benigno de los tejidos blandos es sumamente rara, a excepción de los tumores malignos de las vainas de los nervios periféricos (neurofibrosarcoma, schwannoma maligno) que pueden formarse a partir de los neurofibromas que presentan los pacientes con neurofibromatosis. Se afirma que hay varios factores causales implicados en la génesis de los sarcomas de los tejidos blandos.

Factores ambientales. En algunos casos raros intervienen traumatismos o alguna lesión previa, pero los sarcomas pueden formarse en el tejido cicatrizal que queda posterior a una cirugía, quemadura, fractura o implantación de un cuerpo extraño ocurridas con anterioridad. También pueden intervenir en su patogenia los cancerígenos químicos, como los hidrocarburos policíclicos, el amianto y la dioxina.

Factores yatrógenos. Los sarcomas óseos o de los tejidos blandos aparecen en los pacientes con cáncer sometidos a radioterapia. El tumor prácticamente siempre se desarrolla en el campo irradiado. El riesgo aumenta con el tiempo.

Virus. El sarcoma de Kaposi (*Kaposi's sarcoma*, KS) vinculado con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) de tipo 1, el KS clásico y el KS en varones homosexuales VIH negativos son causados por el virus herpético humano (*human herpes virus*, HHV) 8 (cap. 175). Ningún otro sarcoma guarda relación con virus.

Factores inmunitarios. La inmunodeficiencia congénita o adquirida, incluida la inmunodepresión causada por los tratamientos, aumenta el riesgo de sarcomas.

CONSIDERACIONES GENÉTICAS. El síndrome de Li-Fraumeni es un cáncer familiar en el que los individuos afectados tienen alteraciones del gen de supresión tumoral p53 en la línea de las células germinales y una mayor incidencia de sarcomas de los tejidos blandos y de otras neoplasias malignas, como cáncer de mama, osteosarcomas, tumores cerebrales, leucemias y carcinomas suprarrenales (cap. 79). La neurofibromatosis 1 (NF-1, forma periférica de la enfermedad de von Recklinghausen) se caracteriza por la existencia de abundantes neurofibromas y manchas café con leche. En ocasiones, los neurofibromas sufren degeneración maligna y se transforman en tumores malignos de las vainas de los nervios periféricos. El gen de la NF-1 está situado en la región pericentromérica del cromosoma 17 y codifica la neurofibromina, una proteína de supresión tumoral que posee capacidad para activar la trifosfatasa de guanosina (*guanosine triphosphatase*, GTPasa), que inhibe la función Ras (cap. 374). La mutación del locus *Rb-1* (cromosoma 13q14) en la línea de células germinales de los pacientes con retinoblastoma hereditario se vincula con el desarrollo de osteosarcomas en los pacientes con retinoblastoma que sobreviven a este tumor y también a la aparición de sarcomas de los tejidos blandos no relacionados con la radioterapia. Algunos otros tumores de los tejidos blandos, como los tumores desmoides, los lipomas, los leiomiomas, los neuroblastomas y los paragangliomas, también muestran de forma ocasional predisposición familiar.

Hasta 90% de los sarcomas sinoviales contienen una translocación cromosómica característica t(X;18)(p11;q11) que afecta a un factor nuclear de transcripción situado en el cromosoma 18 denominado *SYT* y dos puntos de rotura sobre X. Los pacientes con translocaciones sobre el segundo punto de rotura de X (*SSX2*) pueden tener una supervivencia más prolongada que aquellos en quienes las translocaciones afectan a *SSX1*.

Algunos sarcomas elaboran el factor de crecimiento afín a la insulina (*insulin-like growth factor*, IGF) de tipo 2 y se piensa que este factor actúa a la vez como factor de crecimiento autocrino y como factor de la motilidad capaz de favorecer la diseminación metastásica. El IGF-2 estimula el crecimiento a través de los receptores de IGF-1 pero sus efectos en la motilidad están mediados por receptores diferentes. Si se secreta en grandes cantidades, el IGF-2 puede producir hipoglucemia (caps. 96 y 339).

CLASIFICACIÓN

Se conocen unas 20 clases distintas de sarcomas que se identifican por su patrón de diferenciación con el tejido normal. Por ejemplo, el rabdomiosarcoma presenta los rasgos propios de las fibras de la musculatura esquelética con estriaciones entrecruzadas; los leiomiosarcomas contienen fascículos entrelazados de células fusiformes que presentan los rasgos del músculo liso y los liposarcomas contienen adipocitos. Cuando resulta imposible identificar la variedad del tumor con exactitud, se habla de *sarcomas sin clasificar*. Todos los sarcomas primariamente óseos pueden formarse además en los tejidos blandos (p. ej., osteosarcoma extraesquelético). La entidad denominada *histiocitoma fibroso maligno* comprende gran número de tumores clasificados anteriormente como fibrosarcomas o como variedades polimorfas de otros sarcomas, y se caracteriza por una mezcla de células fusiformes (fibrosas) y células redondas (histiocitarias) dispuestas en un patrón estoriforme, junto con abundantes células gigantes y zonas de polimorfismo.

Para efectos del tratamiento, la mayor parte de los sarcomas de los tejidos blandos se pueden considerar conjuntamente, basándose la elección terapéutica principalmente en el grado de extensión del tumor. Sin embargo, algunos tumores tienen características peculiares. Por ejemplo, el *liposarcoma* tiene una gama de comportamientos variable. Los liposarcomas polimorfos y los

liposarcomas desdiferenciados se comportan igual que otros sarcomas de gran malignidad; en cambio, los liposarcomas bien diferenciados (llamados mejor *tumores lipomatosos atípicos*) carecen de poder metastásico, y los liposarcomas mixoides casi nunca envían metástasis, pero cuando lo hacen tienen afinidad por sitios poco habituales que contienen grasa, como el retroperitoneo, el mediastino y el tejido subcutáneo. Los rabdomiosarcomas, el sarcoma de Ewing y otros sarcomas de células pequeñas tienden a ser más agresivos y responden mejor a la quimioterapia que los restantes sarcomas de los tejidos blandos.

Los tumores de células del estroma gastrointestinal (*gastrointestinal stromal cell tumors*, GIST) que solían clasificarse como leiomiosarcomas gastrointestinales, se consideran ahora como una entidad diferente entre los sarcomas de partes blandas. Sus células de origen se asemejan a las intersticiales de Cajal, que controlan el peristaltismo. La mayor parte de los GIST malignos muestra mutaciones de activación del gen c-*kit*, que origina fosforilación independiente de ligando, y activación del receptor KIT de tirosincinasa, lo cual culmina en carcinogénesis.

CUADRO 94-1 SISTEMA DE CLASIFICACIÓN DE LOS SARCOMAS DE LA AJCC

Grado histológico (G)	Tamaño tumoral (T)	Situación ganglionar (N)	Metástasis (M)
Bien diferenciado (G1)	≤ 5 cm (T1)	No afectados (N0)	Ausentes (M0)
Moderadamente diferenciado (G2)	>5 cm (T2)	Afectados (N1)	Presentes (M1)
Poco diferenciado (G3)	Afección superficial de la fascia (Ta)		
Indiferenciado (G4)	Afección profunda de la fascia (Tb)		

Estadio de la enfermedad	Supervivencia a los cinco años, %
Estadio I	98.8
A: G1,2; T1a,b; N0; M0	
B: G1,2; T2a; N0; M0	
Estadio II	81.8
A: G1,2; T2b; N0; M0	
B: G3,4; T1; N0; M0	
C: G3,4; T2a; N0, M0	
Estadio III G3,4; T2b; N0; M0	51.7
Estadio IV	<20
A: cualquier G; cualquier T; N1; M0	
B: cualquier G; cualquier T; cualquier N, M1	

DIAGNÓSTICO

La manifestación más frecuente es la aparición de una tumoración asintomática. Puede haber síntomas mecánicos atribuibles a compresión, tracción o atrapamiento de nervios o músculos. Todo abultamiento nuevo que persiste o crece debe someterse a biopsia con aguja cortante (biopsia de aguja) o mejor mediante una pequeña incisión practicada de tal forma que sea fácil englobarla en la extirpación ulterior sin afectar la resección definitiva. Se producen metástasis en los ganglios linfáticos en 5%, excepto en los sarcomas sinoviales y epitelioides; en el sarcoma de células claras (melanoma de partes blandas); en los angiosarcomas y en el rabdomiosarcoma, en los que en 17% de los casos se puede detectar diseminación ganglionar. El parénquima pulmonar es el lugar más frecuente de metástasis. Entre las excepciones están los GIST, que envían metástasis al hígado; los liposarcomas mixoides, que muestran avidez por el tejido graso y los sarcomas de células claras, que pueden enviar metástasis a huesos. Son raras las metástasis del sistema nervioso central, excepto en el sarcoma alveolar de partes blandas.

Estudio radiográfico. Las mejores imágenes se obtienen en las radiografías simples y con la resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI) cuando el tumor primario está situado en los miembros o en la cabeza o el cuello, mientras que la tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) es preferible para los tumores del tórax, abdomen o cavidad retroperitoneal. Para descubrir las metástasis pulmonares son importantes una radiografía y una CT del tórax. A veces están indicados otros estudios de imagen según los síntomas, los signos o la histología.

ESTADIFICACIÓN Y PRONÓSTICO

El grado de malignidad histológica, la relación con los planos aponeuróticos y el tamaño del tumor primario son los factores de pronóstico más importantes. El cuadro 94-1 muestra la clasificación actual de la *American Joint Commission on Cancer* (AJCC). El pronóstico guarda relación con el estadio. La curación es frecuente si no hay metástasis, pero un pequeño número de pacientes con metástasis se puede curar. La mayoría de los pacientes del estadio IV fallecen en 12 meses, pero la supervivencia varía mucho y hay pacientes que viven con un proceso de avance lento durante muchos años.

Rx SARCOMAS DE TEJIDO BLANDO

Los pacientes en estadio I de la AJCC se tratan adecuadamente con cirugía. Los pacientes en estadio II requieren radioterapia coadyuvante. Aquellos en estadio III requieren quimioterapia. Los pacientes en estadio IV se tratan fundamentalmente con quimioterapia, con las otras modalidades o sin ellas.

CIRUGÍA. Los sarcomas de los tejidos blandos tienden a crecer a lo largo de los planos aponeuróticos buscando las líneas de menor resistencia. Por eso los tejidos blandos circundantes son comprimidos y forman una seudocápsula que da al sarcoma el aspecto de una lesión bien encapsulada. Esto es algo engañoso, ya que la simple "enucleación" o la extirpación marginal de tales lesiones va seguida de recidiva local en 50 a 90% de los casos. La extirpación radical con bordes negativos, incluido el sitio de donde se tomó la biopsia, es la técnica quirúrgica preferente en las formas circunscritas. Si se aplica además radioterapia, con o sin quimioterapia adicional, aumenta la tasa de curaciones locales y permite realizar una intervención que respeta la extremidad con una tasa de control del proceso local de 85 a 90%, que es comparable al logrado con las extirpaciones radicales y las amputaciones. La cirugía que respeta la extremidad está indicada excepto cuando no pueden obtenerse bordes negativos en la pieza de resección, cuando el riesgo de la radioterapia es inaceptable o si están afectadas las estructuras vasculonerviosas de tal modo que la resección va a tener graves consecuencias funcionales para el miembro.

RADIOTERAPIA. La radioterapia externa es un coadyuvante de la cirugía de conservación de la extremidad que permite controlar mejor el proceso circunscrito. Con la radiación preoperatoria se pueden emplear campos más pequeños y dosis menores de radiación, pero hay una tasa más alta de complicaciones de la herida. En la radioterapia posoperatoria, el campo irradiado tiene que ser más amplio ya que hay que abarcar todo el lecho quirúrgico y la dosis tiene que ser mayor para compensar la hipoxia del campo operatorio. Se supone que la braquiterapia o el tratamiento intersticial, en los que la fuente de la radiación se coloca dentro del tumor, tienen una eficacia comparable (excepto en las lesiones de bajo grado) y son menos lentos y costosos.

QUIMIOTERAPIA COADYUVANTE. La quimioterapia es la piedra angular del tratamiento del sarcoma de Ewing y tumores neuroectodérmicos primitivos (*primitive neuroectodermal tumors*, PNET) y el rabdomiosarcoma. Un metaanálisis de 14 ensayos clínicos aleatorizados reveló una importante mejoría del control local y de la supervivencia sin enfermedad con la quimioterapia de combinación a base de doxorrubicina. La mejoría global de la supervivencia fue de 4% en todos los sitios y de 7% para sitios de las extremidades. Un régimen quimioterapéutico a base de antraciclina e ifosfamida, junto con factor de crecimiento como elemento de apoyo, mejoró la supervivencia global en 19% en el caso de sarcomas de partes blandas de alto riesgo, en las extremidades (alta gradación, primario de 5 cm o mayor o recidiva local).

FASE AVANZADA DEL PROCESO TUMORAL. Los sarcomas de tejidos blandos con metástasis son en su mayoría incurables, pero hasta 20% de los pacientes que presentan remisión completa logra supervivencias a largo plazo. Por tanto, los esfuerzos terapéuticos pretenden lograr una remisión completa con la quimioterapia (<10%), la cirugía, o con ambos recursos (30 a 40%). La resección quirúrgica de las metástasis, siempre que pueda hacerse, forma parte del tratamiento. Algunos pacientes mejoran tras repetidas extirpaciones de las metástasis. Los dos fármacos más eficaces son la doxorrubicina y la ifosfamida. Los fármacos mencionados muestran una fuerte relación dosis-respuesta en el caso de los sarcomas. La gemcitabina con docetaxel o sin él se ha convertido en el esquema de segunda línea idóneo y es particularmente activo en individuos con leiomiosarcoma. La dacarbazina posee mínima actividad. Los taxanos presentan actividad selectiva contra los angiosarcomas y son eficaces vincristina, etopósido e irinotecán contra rabdomiosarcomas y sarcoma de Ewing. El mesilato de imatinib tiene acción específica contra el receptor KIT de la tirosincinasa y es el tratamiento estándar en el caso de GIST avanzados o metastásicos.

SARCOMAS ÓSEOS

INCIDENCIA Y EPIDEMIOLOGÍA

Los sarcomas óseos son más raros que los sarcomas de los tejidos blandos; representan solamente 0.2% de todas las neoplasias malignas y en Estados Uni-

dos se observaron alrededor de 2 370 casos nuevos en 2007. Algunas lesiones óseas benignas pueden malignizarse. Los encondromas y los osteocondromas pueden transformarse en condrosarcomas; y la displasia fibrosa, los infartos óseos y la enfermedad de Paget ósea pueden sufrir una transformación maligna y convertirse en histiocitomas fibrosos malignos o en osteosarcomas.

CLASIFICACIÓN

Tumores benignos. Los tumores benignos habituales son: encondroma, osteocondroma, condroblastoma y fibroma condromixoide, todos ellos de origen cartilaginoso; osteoma osteoide y osteoblastoma, de origen óseo; fibroma y fibroma desmoplásico, que proceden del tejido fibroso; hemangioma, que es de origen vascular, y el tumor de células gigantes, cuyo origen es desconocido.

Tumores malignos. Los tumores malignos más frecuentes en el hueso son los tumores de células plasmáticas (cap. 106) y los cuatro tumores malignos más frecuentes no procedentes del tejido hematopoyético son el osteosarcoma, condrosarcoma, sarcoma de Ewing e histiocitoma fibroso maligno. Otros tumores óseos malignos poco frecuentes son el cordoma (procedente de la notocorda), el tumor maligno de células gigantes y el adamantinoma (ambos de origen desconocido) así como el hemangioendotelioma (de origen vascular).

Sistema de estadificación de la *Musculoskeletal Tumor Society*. Según este sistema, los sarcomas de hueso se clasifican en estadios, que se basan en el grado de malignidad y en la localización en distintos compartimientos. El grado de malignidad se indica con un número romano. Así, el estadio I comprende los tumores de escasa malignidad; el estadio II los de gran malignidad, y el estadio III los tumores de cualquier grado de malignidad que han producido metástasis en los ganglios linfáticos o a distancia. Además, se les nombra con una letra que indica su localización compartimental. Así, los tumores designados por A están circunscritos a un solo compartimiento (es decir, el mismo en que se iniciaron) y los designados con B se salen del mismo (es decir, son aquellos que se extienden a los tejidos blandos del compartimiento vecino o al hueso). En el cuadro 94-2 se incluye el sistema de estadificación de tumor, ganglio y metástasis (*tumor*, *nodes*, *metastases*, TNM).

OSTEOSARCOMA

El osteosarcoma es responsable de casi 45% de todos los sarcomas óseos, y es una neoplasia de células fusiformes que produce matriz osteoide (hueso no mineralizado) o hueso. Alrededor de 60% de todos los osteosarcomas afectan a niños y adolescentes en el segundo decenio de la vida y 10% en el tercer decenio. Los osteosarcomas que surgen en los decenios quinto y sexto de la vida suelen ser secundarios a radioterapia o a la transformación de un proceso benigno preexistente, como la enfermedad de Paget. Los varones enferman con una frecuencia 1.5 a dos veces mayor que las mujeres. El osteosarcoma tiene predilección por las metáfisis de los huesos largos y se localiza preferentemente en la porción distal del fémur, y en la zona proximal de la tibia y del húmero. La clasificación de los osteosarcomas es complicada, pero 75% de ellos pertenecen al grupo "clásico o convencional", que comprende los osteosarcomas osteoblásticos, los condroblásticos y los fibroblásticos. En el resto (25%) se trata de "variantes" determinadas por: 1) rasgos clínicos, como en el caso del osteosarcoma mandibular, el osteosarcoma posradiación o el osteosarcoma de Paget; 2) caracteres morfológicos, como en el caso del osteosarcoma telangiectásico, el osteosarcoma de células pequeñas o el osteosarcoma epitelioide, o 3) la ubicación, como en el osteosarcoma paraóseo o perióstico. El diagnóstico suele exigir una síntesis de los datos clínicos, radiológicos y anatomopatológicos. Lo habitual es que los pacientes consulten por dolor e inflamación de la zona afectada. Una radiografía simple descubre la existencia de una lesión destructiva de aspecto apolillado, una reacción perióstica en espículas (imagen de sol naciente) y un manguito de hueso neoformado de origen perióstico en el borde de la masa de los tejidos blandos (triángulo de Codman). La CT del tumor primario es la técnica que mejor define la destrucción ósea y el tipo de calcificación, mientras que la MRI es mejor para precisar la extensión intramedular y la afección de los tejidos blandos. La radiografía de tórax y la CT sirven para descubrir las metástasis pulmonares. Las metástasis óseas deben buscarse mediante gammagrafía ósea. Casi todos los osteosarcomas están hipervascularizados. La angiografía no brinda el diagnóstico, pero es el método más sensible para evaluar la respuesta a la quimioterapia preoperatoria. El diagnóstico anatomopatológico se confirma mediante una punción-biopsia con aguja, si es posible, o por biopsia a cielo abierto, a condición de practicar una incisión correcta que no comprometa la resección futura destinada a respetar la extremidad. La mayor parte de los osteosarcomas son tumores de gran malignidad. El factor pronóstico más importante para la supervivencia es la respuesta a la quimioterapia. Hoy en día el tratamiento habitual es quimioterapia con una intervención para conservar el miembro (que puede llegar a practicarse en >80% de los pacientes) seguida de quimioterapia posoperatoria. Los fármacos más eficaces son: doxorrubicina, ifosfamida, cisplatino y metotrexato en dosis altas junto con leucovorina necesario para recuperar la médula ósea. Usando distintas combinaciones de estos medicamentos se ha obtenido una eficacia similar. La supervivencia actual a largo plazo en los osteosarcomas de los miembros oscila entre 60 y 80%. El osteosarcoma es radiorresistente; la radioterapia, por tanto, no tiene ningún papel en el tratamiento habitual. Se considera que el histiocitoma fibroso maligno forma parte del espectro del osteosarcoma y su tratamiento es parecido.

CUADRO 94-2 SISTEMA DE ESTADIFICACIÓN DE SARCOMAS ÓSEOS

Tumor primario (T)	TX	No es posible evaluar el tumor primario
	T0	No hay manifestaciones del tumor primario
	T1	El tumor tiene 8 cm o menos en su mayor dimensión
	T2	El tumor tiene más de 8 cm en su mayor dimensión
	T3	Tumores discontinuos en el sitio óseo primario
Ganglios linfáticos regionales (N)	NX	No se identifican ganglios linfáticos regionales afectados
	N0	No hay metástasis en ganglios linfáticos regionales
	N1	Metástasis en ganglios linfáticos regionales
Metástasis a distancia (M)	MX	No se identifican metástasis a distancia
	M0	No hay metástasis a distancia
	M1	Metástasis a distancia
	M1a	Pulmones
	M1b	Otros sitios distantes
Gradación histológica (G)	GX	No es posible establecer el estadio
	G1	Tumor diferenciado: estadio bajo
	G2	Tumor con diferenciación moderada: estadio bajo
	G3	Tumor poco diferenciado: estadio alto
	G4	Tumor indiferenciado: estadio alto (el tumor de Ewing siempre se clasifica en G4)

Estadificación

Estadio IA	T1	N0	M0	G1,2 estadio bajo
Estadio IB	T2	N0	M0	G1,2 estadio bajo
Estadio IIA	T1	N0	M0	G3,4 estadio alto
Estadio IIB	T2	N0	M0	G3,4 estadio alto
Estadio III	T3	N0	M0	Cualquier grado G
Estadio IVA	Cualquier grado de T	N0	M1a	Cualquier grado G
Estadio IVB	Cualquier grado de T	N1	Cualquier grado de M	Cualquier grado G
	Cualquier grado de T	Cualquier grado de N	M1b	Cualquier grado G

CONDROSARCOMA

El condrosarcoma, que constituye entre 20 a 25% de los sarcomas óseos, es un tumor de adultos y ancianos cuya incidencia es máxima en los decenios cuarto a sexto de la vida. Tiene predilección por los huesos planos, en particular los de las cinturas escapular y pélvica, pero también puede afectar a las diáfisis de los huesos largos. Los condrosarcomas pueden aparecer *de novo* o por transformación maligna de un encondroma o, excepcionalmente, a partir de la cubierta cartilaginosa de un osteocondroma. La evolución de estos tumores es insidiosa y suele manifestarse por dolor e inflamación. Radiográficamente, la lesión puede tener aspecto lobular con calcificaciones moteadas, puntiformes o anulares de la matriz cartilaginosa. Es difícil distinguir mediante radiología o en el estudio histológico los condrosarcomas de escasa malignidad de las lesiones benignas. Por tanto, el diagnóstico depende en parte de la historia clínica y la exploración física. La aparición de un dolor nuevo, de signos inflamatorios y el agrandamiento progresivo de la tumoración indican una neoplasia maligna. La clasificación histológica es compleja, pero la mayor parte de los tumores pertenecen al grupo clásico o convencional. Al igual que otros sarcomas óseos, los condrosarcomas muy malignos envían metástasis al pulmón. La mayor parte de estos tumores son resistentes a la quimioterapia y el pilar básico del tratamiento es la resección quirúrgica tanto del tumor primario como de las recidivas, incluidas las metástasis pulmonares. Hay, sin embargo, dos variedades histológicas en las que esta regla no es válida. El condrosarcoma desdiferenciado es un tumor de escasa malignidad que al desdiferenciarse se convierte en un osteosarcoma muy maligno o en un histiocitoma fibroso maligno, un tumor que responde a la quimioterapia. El condrosarcoma mesenquimatoso, una rara variedad formada por elementos celulares de pequeño tamaño, también responde a la quimioterapia por vía general y se trata de la misma forma que el sarcoma de Ewing.

SARCOMA DE EWING

El sarcoma de Ewing, que constituye entre 10 y 15% de todos los sarcomas óseos, es frecuente en la adolescencia y su incidencia es máxima en el segundo decenio de la vida. Por lo general afecta a la región diafisiaria de los huesos largos y también tiene afinidad por los huesos planos. La radiografía simple puede mostrar una reacción perióstica característica en "capas de cebolla" junto con una abundante tumoración de tejido blando que se ve con más claridad con la CT o la MRI. Esta tumoración está formada por sábanas de células monótonas, redondas, pequeñas y azuladas, que pueden confundirse con las de un linfoma, un rabdomiosarcoma embrionario y un carcinoma de células pequeñas. El p30/32, un producto del gen *mic-2* (circunscrito en la región seudoautosómica de los cromosomas X y Y) es un marcador de la superficie de las células del sarcoma de Ewing [y de otros miembros de un grupo de tumores llamados tumores neuroectodérmicos primitivos periféricos (PNET)]. La mayor parte de los PNET se originan en los tejidos blandos; entre ellos se encuentran el neuroepitelioma periférico, el tumor de Askin (de la pared torácica) y el estesioneuroblastoma. Otro rasgo característico del tumor de Ewing es el citoplasma celular lleno de glucógeno, demostrable con la tinción inmunohistoquímica del ácido peryódico de Schiff. La anomalía citogenética clásica vinculada a este tumor (y a otros PNET) es la translocación recíproca de los brazos largos de los cromosomas 11 y 22, t(11;22), que origina un producto quimérico del gen, de función desconocida, que contiene elementos procedentes del gen *fli-1* del cromosoma 11 y del *ews* del cromosoma 22. Se trata de un tumor muy agresivo y por ello se le considera una enfermedad generalizada. Las metástasis suelen aparecer en los pulmones, los huesos y la médula ósea. La quimioterapia sistémica es el tratamiento preferente y suele aplicarse antes que la cirugía. Hay varios quimioterapéuticos eficaces: doxorrubicina, ciclofosfamida o ifosfamida, etopósido, vincristina y dactinomicina. El tratamiento local del tumor primario consiste en la resección quirúrgica, por lo general con conservación de la extremidad, o la radioterapia. Los pacientes con lesiones situadas por debajo del codo y por debajo de la porción media de la pantorrilla con un tratamiento eficaz tienen una supervivencia a cinco años de 80%. El sarcoma de Ewing es un tumor que puede curarse incluso cuando existen metástasis evidentes, en particular en los niños menores de 11 años.

TUMORES ÓSEOS METASTÁSICOS

El esqueleto es el lugar donde con mayor frecuencia envían metástasis los carcinomas de próstata, mama, pulmón, riñón, vejiga y tiroides, así como los linfomas y los sarcomas. Los tumores primarios de próstata, mama y pulmón son responsables de 80% de todas las metástasis óseas. Los tumores metastásicos del hueso son más frecuentes que los tumores óseos primarios. Lo habitual es que la propagación del tumor al hueso se haga por vía hematógena; pero también puede producirse una invasión por contigüidad a partir de masas tumorales situadas en los tejidos blandos adyacentes. En orden de frecuencia decreciente los lugares más afectados son: vértebras, parte proximal del fémur, pelvis, costillas, esternón, parte proximal del húmero y cráneo. Las metástasis óseas pueden ser asintomáticas o bien producir dolor, inflamación, manifestaciones de atrapamiento de las raíces nerviosas o de compresión de la médula espinal, fracturas patológicas o mieloptisis (sustitución de la médula hematopoyética). En los casos de destrucción ósea pueden verse síntomas de hipercalciemia.

El dolor es el síntoma más frecuente. Suele aparecer paulatinamente a lo largo de semanas, en general es circunscrito y suele ser más intenso por la noche. Cuando los pacientes con dolor de espalda presentan signos o síntomas neurológicos está indicado un estudio urgente en busca de compresión medular (cap. 270). Las metástasis óseas son una de las causas más importantes de deterioro de la calidad de la vida que soportan los pacientes con cáncer.

Los cánceres óseos pueden producir osteólisis, osteogénesis o ambas. Las lesiones osteolíticas aparecen cuando el tumor produce sustancias que pueden favorecer directamente la resorción del hueso (esteroides afines a la vitamina D, prostaglandinas o péptidos relacionados con la hormona paratiroidea) o citocinas que pueden inducir la formación de osteoclastos (interleucina-1 y factor de necrosis tumoral). Las lesiones osteoblásticas se deben a la producción por el tumor de citocinas que activan a los osteoblastos. En general, las lesiones osteolíticas puras se ven mejor en las radiografías simples, pero quizá no sean evidentes hasta que miden más de 1 cm. Estas lesiones se asocian con frecuencia a hipercalciemia y a la excreción de péptidos que contienen hidroxiprolina, indicando la existencia de destrucción de la matriz ósea. Cuando hay actividad osteoblástica intensa, las lesiones se pueden descubrir fácilmente utilizando la gammagrafía ósea con radioisótopos (que es sensible a la neoformación ósea), y las imágenes radiográficas pueden mostrar aumento de la densidad o esclerosis ósea. Las lesiones osteoblásticas se vinculan con niveles séricos altos de fosfatasa alcalina y, si son extensas, pueden ocasionar hipocalciemia. Aunque algunos tumores producen por lo general lesiones osteolíticas (p. ej., el cáncer renal) y otros causan lesiones fundamentalmente osteoblásticas (p. ej., el cáncer de próstata), la mayor parte de los focos metastásicos originan ambas clases de lesión y puede pasar por estadios en que predomina la una o la otra.

En los pacientes de edad, en particular en las mujeres, puede requerirse distinguir las lesiones metastásicas de la columna vertebral de la osteoporosis. En esta última, el hueso cortical está conservado, mientras que en el cáncer metastásico suele observarse destrucción de la cortical ósea.

℞ TUMORES ÓSEOS METASTÁSICOS

El tratamiento de las metástasis óseas depende de la clase de neoplasia maligna subyacente y de los síntomas. Las metástasis óseas de algunos tumores pueden curarse (linfoma, enfermedad de Hodgkin) y otros se tratan con fines paliativos. El dolor puede aliviarse con radioterapia local. Los tumores sensibles a la hormonoterapia mejoran inhibiendo las hormonas (antiandrógenos en el cáncer de próstata, antiestrógenos en el cáncer de mama). El estroncio-89 y el samario-153 son radioisótopos con afinidad por el hueso que pueden ejercer efectos antitumorales y aliviar los síntomas. Los bisfosfonatos como el pamidronato pueden aliviar el dolor e inhibir la resorción de hueso y con ello conservar la densidad de minerales en dicha estructura y aminorar el peligro de fracturas en sujetos con metástasis osteolíticas por cáncer de mama y mieloma múltiple. Se recomienda la medición cuidadosa y seriada de electrólitos séricos y creatinina. La administración mensual impide los problemas clínicos propios de huesos y puede aminorar la incidencia de metástasis a tales órganos en mujeres con cáncer mamario. Cuando está amenazada la integridad de los huesos que soportan peso debido a una lesión metastásica expansiva que es rebelde a la radioterapia, está indicado practicar una fijación interna profiláctica. La supervivencia total guarda relación con el pronóstico del tumor subyacente. Los dolores óseos son especialmente frecuentes al final de la vida de estos pacientes, lo que exige el empleo de una pauta terapéutica destinada a aliviar suficientemente el dolor con cantidades generosas de analgésicos narcóticos. **El tratamiento de la hipercalciemia se estudia en el capítulo 347.**

LECTURAS ADICIONALES

Borden EC et al: Soft tissue sarcomas of adults: State of the translational science. Clin Cancer Res 9:1941, 2003

Helman LJ, Meltzer P: Mechanisms of sarcoma development. Nat Rev Cancer 3:685, 2003

Mocellin S et al: Adult soft tissue sarcomas: Conventional therapies and molecularly targeted approaches. Cancer Treat Rev 32:9, 2006

Pisters PW et al: Evidence-based recommendations for local therapy for soft tissue sarcomas. J Clin Oncol 25:1003, 2007

Scurr M, Judson I: How to treat the Ewing's family of sarcomas in adult patients. Oncologist 11:65, 2006

Verweij J et al: Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumors with high-dose imatinib: Randomized trial. Lancet 364:1127, 2004

95 Carcinoma de origen primario desconocido

Gauri R. Varadhachary, James L. Abbruzzese

El carcinoma de origen primario desconocido (*carcinoma of unknown primary*, CUP) es un cáncer demostrado mediante biopsia (principalmente epitelial) cuyo sitio de origen no se logra identificar después de una búsqueda intensiva. El CUP es una de las 10 neoplasias malignas diagnosticadas con más frecuencia y constituye casi 3 a 5% de todos los casos de cáncer. La mayoría de los investigadores no consideran los linfomas, los melanomas metastásicos y los sarcomas metastásicos que se presentan sin un tumor primario conocido como CUP en virtud de que estas neoplasias malignas tienen tratamientos específicos basados en su etapa y en sus características histológicas las cuales sirven de guía para el tratamiento.

El estudio estándar de un CUP incluye antecedentes personales patológicos; exploración física y estudios de laboratorio que comprenden pruebas de funcionamiento hepático y renal, biometría hemática, radiografías torácicas, tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) del abdomen y la pelvis, mamografía en las mujeres y antígeno específico prostático (*prostate-specific antigen*, PSA) en los varones. Conforme aumenta la disponibilidad de otras técnicas imagenológicas refinadas y surgen tratamientos específicos que han resultado eficaces en diversas neoplasias malignas, los oncólogos deben decidir el estudio que es conveniente. Específicamente, deben considerar de qué manera los procedimientos diagnósticos adicionales afectan la selección del tratamiento, la sobrevida y la calidad de vida del paciente.

Aún no se sabe por qué razón los tumores se presentan como un CUP. Una hipótesis es que el tumor primario experimenta regresión después de la siembra de las metástasis o se mantiene tan pequeño que no se detecta. Es posible que un carcinoma de origen primario desconocido quede comprendido en la gama continua de presentaciones de cáncer en la que el tumor primario se ha contenido o eliminado gracias a las defensas naturales del organismo. Un carcinoma de origen primario desconocido puede representar un fenómeno maligno específico que dé por resultado un incremento en la diseminación metastásica o en la sobrevida en relación con el tumor primario. Todavía no se ha determinado si las metástasis de un CUP en realidad definen una clona que es genética y genotípicamente singular para este diagnóstico.

CARACTERÍSTICAS BIOLÓGICAS DEL CUP

No se han identificado características que sean específicas del CUP en lo referente a metástasis de tumores primarios conocidos. Se han encontrado anormalidades en los cromosomas 1 y 12 al igual que otras alteraciones completas. Se ha descrito una aneuploidía en 70% de los pacientes con CUP y adenocarcinoma metastásico o carcinoma indiferenciado. En muestras del CUP se ha estudiado la sobrexpresión de diversos genes, entre los que se incluyen *Ras, bcl-2* (40%), *her-2* (11%) y *p53* (26 a 53%), pero al parecer no tienen algún efecto en la respuesta al tratamiento o en la sobrevida. Asimismo, se ha valorado la magnitud de la angiogénesis en el CUP con relación a la de las metástasis de tumores primarios conocidos, pero no han surgido datos uniformes.

EXPLORACIÓN CLÍNICA

Es indispensable obtener en forma minuciosa los antecedentes personales patológicos en los pacientes con CUP, prestando particular atención a intervenciones quirúrgicas previas, lesiones resecadas y antecedentes familiares para valorar las posibles neoplasias malignas hereditarias. Se lleva a cabo una exploración física, lo que incluye el tacto rectal en los varones y los exámenes de mama y pélvico en las mujeres. Es indispensable determinar el estado funcional del paciente, el estado nutricional, las enfermedades concomitantes y las complicaciones provocadas por el cáncer ya que afectan la planeación del tratamiento.

Utilidad de los marcadores tumorales séricos y de la citogenética. La mayoría de los marcadores tumorales, entre los que se incluyen el antígeno carcinoembrionario (*carcinoembryonic antigen*, CEA), CA-125, CA 19-9 y CA 15-3, cuando están elevados, no son específicos ni son útiles para determinar el sitio del tumor primario. Los varones que presentan adenocarcinomas y metástasis osteoblásticas deben someterse a una prueba de PSA. Los enfermos con elevación de este antígeno se tratan como si tuviesen un cáncer de próstata. En los pacientes con carcinoma indiferenciado o mal diferenciado (sobre todo con un tumor en la línea media), la elevación de las concentraciones de gonadotropina coriónica humana beta (β-*human chorionic gonadotropin*, βhCG) y de fetoproteína alfa (*α-fetoprotein*, AFP) sugieren la posibilidad de un tumor de células germinativas extragonadales (testicular). En el pasado, los estudios citogenéticos han desempeñado un papel más importante, aunque es compleja la interpretación de estos estudios antiguos. En nuestra opinión, con la disponibilidad de las tinciones inmunohistoquímicas, los análisis de citogenética están indicados sólo en algunas ocasiones. Los reservamos para las neoplasias indiferenciadas con tinciones inmunohistoquímicas no concluyentes y en aquellos casos en los que se sospecha un linfoma.

Utilidad de los estudios de imagenología. Siempre se piden radiografías torácicas en los estudios de CUP pero a menudo son negativas, sobre todo en caso de tumoraciones pequeñas. Se puede utilizar la tomografía computadorizada de tórax, abdomen y pelvis para tratar de encontrar el tumor primario, valorar la magnitud de la afección y seleccionar el sitio de la biopsia más favorable. Los estudios antiguos sugerían que el sitio del tumor primario se detectaba en 20 a 35% de los pacientes que se sometían a tomografía computadorizada (CT) del abdomen y la pelvis, si bien de acuerdo con la definición actual, estos pacientes no se considerarían como portadores de CUP. Estudios más antiguos también sugirieron una prevalencia de tumor primario latente de 20%; con los estudios de imágenes más refinados, esta prevalencia es <10% en la actualidad.

Se debe realizar una mamografía en todas las mujeres que presentan adenocarcinoma metastásico, sobre todo en aquellas con adenocarcinoma y adenopatía axilar aislada. Las imágenes por resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI) de la mama representan una modalidad de seguimiento reconocida en pacientes en quienes se sospecha carcinoma primario de la mama oculto (tras datos negativos en la mamografía y la ecografía). Los resultados de estas modalidades de imágenes influyen en el tratamiento quirúrgico; un resultado negativo en la MRI de la mama permite predecir un bajo índice de diagnósticos positivos del tumor en la mastectomía.

Un estudio estándar para un CUP del cuello (linfadenopatía cervical sin tumor primario conocido) incluye una CT o estudios de imágenes por resonancia magnética (MRI) y estudios cruentos, que incluyen laringoscopia indirecta y directa, broncoscopia y endoscopia de la parte alta del sistema respiratorio. En pacientes con CUP del cuello se ha recomendado la amigdalectomía ipsolateral (o bilateral) (con estudio histopatológico). La gammagrafía con $[^{18}]$F-fluorodesoxiglucosa (FDG) y la tomografía de emisión de positrones (*positron emission tomography*, PET) son de utilidad en este grupo de pacientes y sirven como guía para la biopsia; determinan la magnitud de la afección; facilitan el tratamiento apropiado, lo que incluye la planeación de los campos de radiación, y ayudan a la vigilancia de la enfermedad. Se ha valorado en diversos estudios la utilidad de la PET en pacientes con CUP del cuello. Estos ensayos han incluido un número pequeño de pacientes; se identificaron tumores primarios en aproximadamente 21 a 30% de los casos.

La contribución diagnóstica de PET a la evaluación del CUP no cervical es debatible. La PET o la PET con CT ayuda a detectar un tumor primario en 20 a 35% de los pacientes. La PET con CT es útil en pacientes aptos para intervención quirúrgica por enfermedad metastásica solitaria en virtud de que la presentación de la neoplasia fuera del sitio primario afectará a la planeación quirúrgica.

Los estudios cruentos, que incluyen endoscopia de la parte alta de las vías respiratorias, colonoscopia y broncoscopia, se limitarán a los pacientes sintomáticos o a aquellos con anormalidades de laboratorio o patológicas que sugieren que estas técnicas permitirán detectar un gran número de tumores.

DIAGNÓSTICO ANATOMOPATOLÓGICO DE CUP

En los casos de CUP es indispensable un examen anatomopatológico detallado de la muestra de tejido de biopsia más accesible. La valoración anatomopatológica típicamente consiste en tinciones de hematoxilina y eosina y estudios inmunohistoquímicos. En la actualidad raras veces se utiliza el examen con microscopio electrónico aunque puede utilizarse en forma selectiva para tomar decisiones de tratamiento.

Valoración con microscopio de luz. El tejido adecuado obtenido mediante aspiración con aguja fina o la biopsia con aguja deberá teñirse primero con hematoxilina y eosina y someterse a examen con microscopio de luz. En el examen con microscopio de luz, 60% de los CUP resultan adenocarcinoma, y 5% son carcinoma de células escamosas. El 30% de las lesiones se diagnostican como adenocarcinoma mal diferenciado, carcinoma mal diferenciado o neoplasia mal diferenciada. Un pequeño porcentaje de las lesiones se diagnostican como neoplasias malignas neuroendocrinas (2%), tumores mixtos (carcinomas adenoescamosos o sarcomatoides) o neoplasias indiferenciadas **(cuadro 95-1)**.

Utilidad del análisis inmunohistoquímico. Las tinciones inmunohistoquímicas son anticuerpos marcados con peroxidasa contra antígenos de tumores específicos que se utilizan para definir el linaje del tumor. Cada vez es mayor

CUADRO 95-1 CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS PRINCIPALES EN EL CUP

Características histológicas	Proporción, %
Adenocarcinoma bien a moderadamente diferenciado	60
Cáncer de células escamosas	5
Adenocarcinoma mal diferenciado, carcinoma mal diferenciado	30
Neuroendocrino	2
Cáncer indiferenciado	3

el número de tinciones inmunohistoquímicas disponibles. Sin embargo, en los casos de CUP, mas no necesariamente equivale a mejor, y en las tinciones inmunohistoquímicas se utilizarán de acuerdo al cuadro clínico del paciente y los estudios de imágenes como base para seleccionar el mejor tratamiento. Es indispensable la comunicación adecuada entre el clínico y el patólogo. Ninguna tinción es 100% específica y habrá de evitarse la sobreinterpretación. El PSA y los marcadores de tejido con tiroglobulina, que son positivos en próstata y en cáncer tiroideo, respectivamente, son el grupo de marcadores actuales más específicos. Sin embargo, estas neoplasias malignas raras veces se presentan como CUP, de manera que la tasa de diagnósticos positivos con estas pruebas es baja. En la **figura 95-1** se bosqueja un algoritmo simple para la tinción inmunohistoquímica en los casos de CUP. En el **cuadro 95-2** se enuncian pruebas adicionales que son de utilidad para definir mejor el linaje tumoral. Un algoritmo más completo mejora la precisión diagnóstica pero vuelve complejo el proceso. Con el empleo de marcadores inmunohistoquímicos, raras veces es necesario el análisis con el microscopio electrónico, el cual es dilatado y costoso.

Existen 20 subtipos de filamentos intermedios de citoqueratina (*cytokeratin*, CK) con diferentes pesos moleculares y diversa expresión en distintos tipos de células y neoplasias malignas. Los anticuerpos monoclonales para subtipos específicos de CK se han utilizado para tratar de clasificar tumores conforme a su sitio de origen; las tinciones de CK que suelen utilizarse en el CUP son CK7 y CK20. Se encuentra CK7 en tumores de pulmón, ovario, endometrio y mama, y no en los de la parte baja del tubo digestivo, en tanto que CK20 normalmente se expresa en el epitelio gastrointestinal, urotelio y células de Merkel. CK20+/CK7– son muy sugestivas de un tumor primario del colon; 75 a 95% de los tumores del colon muestran este tipo de tinción. CK20–/CK7+ sugieren cáncer de pulmón, mama, ovario, endometrio y del sistema pancreático biliar; algunos de éstos también son CK20+. El factor de transcripción nuclear CDX-2, que es el producto de un gen de homeocaja necesario para la organogénesis intestinal, suele utilizarse como ayuda para el diagnóstico de adenocarcinomas gastrointestinales.

El factor de transcripción tiroideo 1 (*thyroid transcription factor 1*, TTF-1) es una proteína nuclear de 38 kDa que contiene homeodominio y que es de utilidad en la activación transcripcional durante la embriogénesis en tiroides, diencéfalo y epitelio respiratorio. La tinción nuclear con TTF-1 típicamente es positiva en neoplasias malignas del pulmón y de la tiroides. Alrededor de 68% de los adenocarcinomas y 25% de las neoplasias malignas pulmonares de células escamosas tienen una tinción positiva para TTF-1, lo cual ayuda a distinguir a un tumor primario pulmonar de un adenocarcinoma metastásico en un derrame pleural, el mediastino o el parénquima pulmonar.

El distinguir un mesotelioma pleural del adenocarcinoma pulmonar puede representar un desafío. La calretinina, el gen-1 del tumor de Wilms (*Wilms' tumor gen-1*, WT-1) y la mesotelina se han sugerido como marcadores útiles de mesoteliomas.

La proteína fibrosa 15 de la enfermedad quística burda, una proteína monomérica de 15 kDa, es un marcador de la diferenciación apocrina que se detecta en 62 a 72% de los carcinomas de mama. La UROIII, la citoqueratina de elevado peso molecular, la trombomodulina y la CK20 son los marcadores que se utilizan para diagnosticar lesiones de origen urotelial.

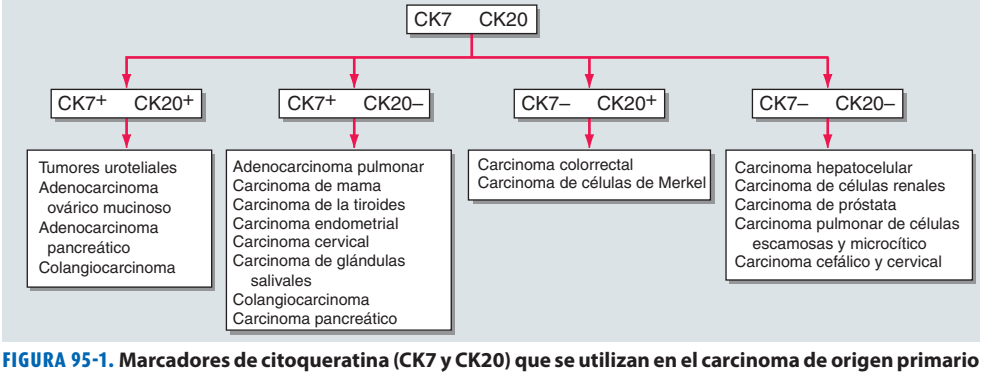

FIGURA 95-1. Marcadores de citoqueratina (CK7 y CK20) que se utilizan en el carcinoma de origen primario desconocido (CUP).

CUADRO 95-2 TINCIONES INMUNOHISTOQUÍMICAS ADICIONALES DE UTILIDAD EN EL DIAGNÓSTICO DE CUP

Marcador hístico	Diagnóstico
Receptores a estrógeno y progesterona	Cáncer de mama
BRST-1	Cáncer de mama
Proteína fibrosa de enfermedad quística burda 15	Cáncer de mama
Factor de transcripción tiroideo 1	Cáncer pulmonar y tiroideo
Tiroglobulina	Cáncer tiroideo
Cromogranina, sinaptofisina, enolasa específica de neurona	Cáncer neuroendocrino
CDX-2	Cáncer gastrointestinal
Calretinina, mesotelina	Mesotelioma
Antígeno leucocítico común	Linfoma
S-100, HMB-45	Melanoma
URO-III, trombomodulina	Cáncer vesical
Fetoproteína alfa	Cáncer hepatocelular, cáncer de células germinales
Gonadotropina coriónica humana beta	Cáncer de células germinales
Antígeno específico prostático	Cáncer de próstata

UTILIDAD DE LA MICRODISPOSICIÓN DE DNA DE LA REACCIÓN EN CADENA DE POLIMERASA CON TRANSCRIPTASA INVERSA (RT-PCR) EN EL CUP

Ante la falta de un tumor primario conocido, el establecer planes de tratamiento representa un verdadero desafío. La tasa de diagnósticos positivos actual con los estudios de imágenes y de inmunohistoquímica es de aproximadamente 20 a 30% en pacientes con CUP. El empleo de estudios de expresión génica mantiene la promesa de incrementar en grado sustancial esta tasa de diagnósticos positivos. Los perfiles de expresión génica son generados más comúnmente utilizando reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (*reverse transcriptase polymerase chain reaction*, RT-PCR) cuantitativa o microdisposición de ácido desoxirribonucleico.

Se han utilizado programas de red neural para desarrollar algoritmos predictivos a partir de perfiles de expresión génica. Típicamente, una serie capacitante de perfiles de genes de neoplasias malignas conocidas (de preferencia de sitios metastásicos) se utiliza para capacitar el software. Así, el programa se puede utilizar para predecir el origen de un tumor de prueba, y supuestamente un CUP verdadero. Las bases de datos de expresión génica completas que se ha logrado obtener para los tumores malignos comunes también son de utilidad en el CUP. Los investigadores han utilizado datos de expresión de tejidos diferenciados normales para identificar perfiles de expresión conservada situados en el tejido maligno como una base para predecir el tejido de origen. Estos métodos han sido eficaces en las pruebas enmascaradas contra neoplasias malignas primarias conocidas y sus metástasis. Sin embargo, dado que por definición, el ciclo del tumor primario no es identificable en el CUP, la validación de la predicción del sitio en este contexto puede representar un reto, y cualquier predicción en la actualidad debe respaldarse con una correlación clínica y anatomopatológica. En la actualidad, en ensayos de validación prospectivos se está valorando la utilidad de los estudios moleculares en el carcinoma de origen primario desconocido.

Rx CARCINOMA DE UN TUMOR PRIMARIO DESCONOCIDO

CONSIDERACIONES GENERALES. El tratamiento del CUP sigue evolucionando, aunque en forma lenta. La mediana de la tasa de sobrevida en la mayoría de los pacientes con CUP diseminado es de aproximadamente seis a 10 meses. La quimioterapia de acción general constituye la principal modalidad de tratamiento en la mayoría de los casos, pero en el tratamiento global de este trastorno son importantes la integración cuidadosa de la intervención quirúrgica, la radioterapia e incluso periodos de observación (**figs. 95-2** y **95-3**). Los factores relacionados con el pronóstico comprenden el estado funcional, el sitio y el número de metástasis, la respuesta a la quimioterapia y las concentraciones séricas de deshidrogenasa láctica (*lactate dehydrogenase*, LDH). Culine et al desarrollaron un modelo de pronóstico en el que utilizan el estado funcional y las concentraciones séricas de LDH, que permiten la asignación de los pacientes a dos subgrupos con pronósticos divergentes. Son convenientes los ensayos prospectivos futuros con el empleo de este modelo pronóstico. Desde el punto de vista clínico, varios diagnósticos de CUP encajan en un subgrupo

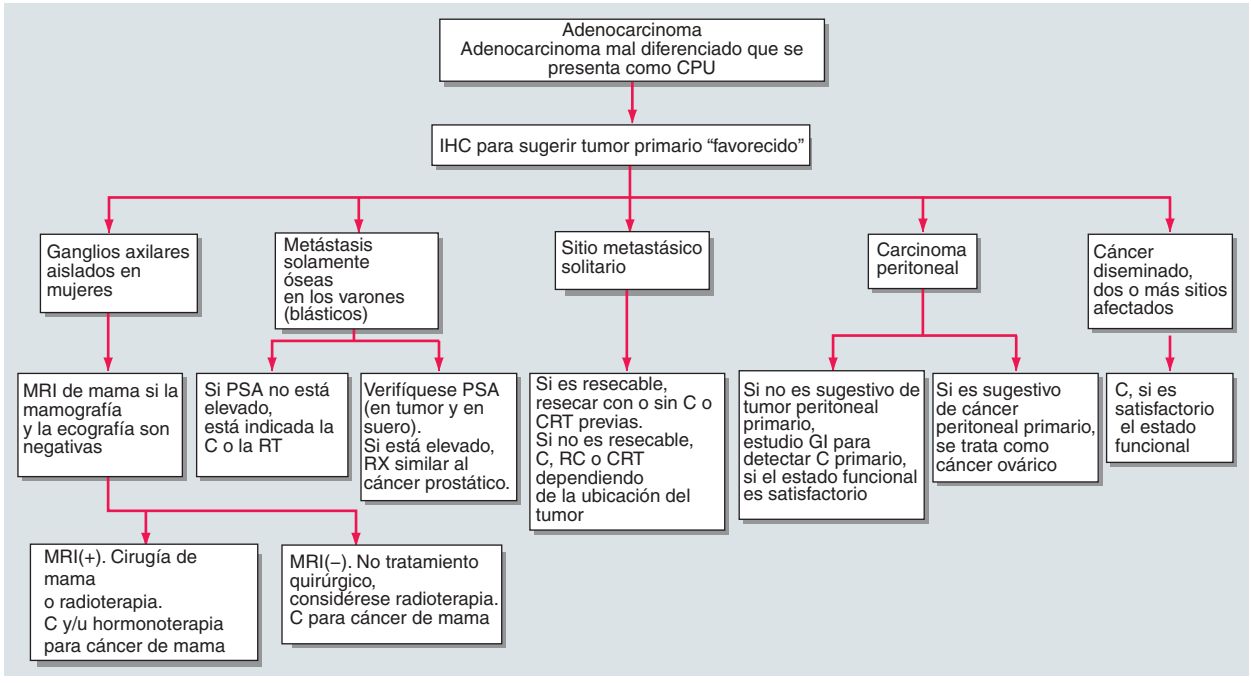

FIGURA 95-2. Algoritmo para el tratamiento del adenocarcinoma y del adenocarcinoma mal diferenciado cuando se presentan como CUP. C, quimioterapia (*chemotherapy*); IHC, inmunohistoquímicas (*immunohistochemistry*); GI, gastrointestinal; CRT, quimiorradioterapia (*chemoradiation*); RT, radioterapia; PSA, antígeno específico de próstata; MRI, imagen de resonancia magnética.

de pronóstico favorable. Otros, entre los que se incluyen aquellos con un CUP diseminado, tienen un pronóstico más desfavorable.

TRATAMIENTO DE SUBGRUPOS FAVORABLES DE CUP. Mujeres con adenopatía axilar aislada. Las mujeres con adenopatía axilar aislada con adenocarcinoma o carcinoma se deben tratar como cáncer de mama de etapa II o III. Estas pacientes habrán de someterse a un estudio de MRI de la mama si la mamografía y la ecografía son negativas. La radioterapia en la mama ipsolateral está indicada cuando la MRI de mama es positiva. La quimioterapia o la hormonoterapia, o ambas modalidades a la vez, están indicadas con base en la edad de la paciente (premenopáusica o posmenopáusica), la masa nodular afectada por la enfermedad y el estado de receptor a hormona (cap. 86).

Mujeres con carcinomatosis peritoneal. El término *carcinoma seroso papilar peritoneal primario* (*primary peritoneal papillary serous carcinoma*, PPSC) se ha utilizado para describir el CUP con carcinomatosis que tiene las características patológicas y de laboratorio de cáncer ovárico (antígeno CA-125 elevado) pero sin un tumor primario ovárico identificado en la ecografía transvaginal o en la laparotomía. Los estudios sugieren que el cáncer ovárico y el PPSC, que son de origen mülleriano, tienen características de expresión génica similares. De un modo similar a las pacientes con cáncer ovárico, las que tienen PPSC son aptas para cirugía citorreductora, seguida de taxano y quimioterapia basada en platino como complementos. En un estudio retrospectivo de 258 mujeres con carcinomatosis peritoneal que se habían sometido a cirugía citorreductora y quimioterapia, 22% de las pacientes tuvieron una respuesta completa a la quimioterapia; la mediana de sobrevida fue 18 meses (intervalo de 11 a 24 meses).

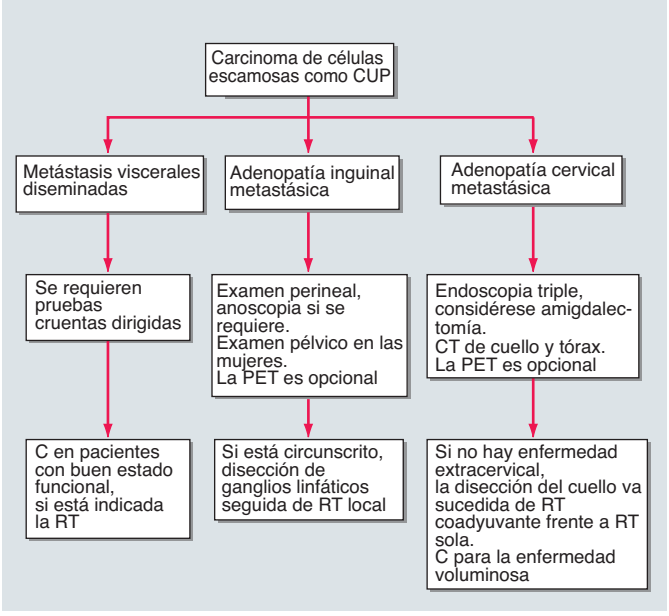

FIGURA 95-3. Algoritmo de tratamiento del carcinoma de células escamosas cuando se presenta como CUP. CT, tomografía computadorizada; PET, tomografía por emisión de positrones; RT, radioterapia; C, quimioterapia.

Carcinoma mal diferenciado con adenopatía en la línea media. Los varones con carcinoma mal diferenciado o indiferenciado que presentan una adenopatía en la línea media deben estudiarse para ver si presentan una neoplasia maligna de células germinales extragonadales. A menudo experimentan una respuesta satisfactoria al tratamiento con la quimioterapia combinada a base de platino. Se han observado tasas de respuesta en >50%, y se han comunicado 10 a 15% de supervivientes a largo plazo.

Carcinoma neuroendocrino. El carcinoma neuroendocrino bien diferenciado a menudo tiene una evolución indolente y las decisiones del tratamiento se basan en los síntomas y en la masa tumoral. Las concentraciones urinarias de ácido 5-hidroxiindolacético (5-*hydroxy indolacetic acid*, 5-HIAA) y la determinación de cromogranina en suero están elevadas y pueden valorarse periódicamente como marcadores. A menudo se tratan con análogos de la somatostatina los síntomas relacionados con hormonas (diarrea, rubefacción, náusea). Los tratamientos locales específicos o el tratamiento de acción general estarían indicados sólo si el paciente tiene síntomas como dolor local consecutivo a un crecimiento importante de las metástasis o si los síntomas relacionados con las hormonas no son controlados mediante tratamiento endocrino. Los pacientes con carcinoma neuroendocrino mal diferenciado se tratan como si tuvieran cáncer pulmonar microcítico y respondieran a la quimioterapia; 20 a 25% muestra una respuesta completa y hasta 10% de los pacientes sobreviven más de cinco años.

Carcinoma de células escamosas que se presenta como adenopatía cervical. Los pacientes con carcinoma de células escamosas en etapa incipiente que afectan a los ganglios linfáticos cervicales son candidatos para disección ganglionar y radioterapia, con lo cual puede lograrse la supervivencia a largo plazo. No se ha definido la utilidad de la quimioterapia en estos casos, aunque a menudo se utiliza quimiorradioterapia o quimioterapia de inducción y resulta eficaz en la afección de ganglios linfáticos voluminosos etapa N2/N3.

Sitio metastásico solitario. Los pacientes con metástasis solitarias también experimentan desenlaces de tratamiento satisfactorios. Algunos que presentan afección locorregional son aptos para el tratamiento intensivo con tres modalidades; es posible tanto un intervalo libre de enfermedad prolongado como en ocasiones la curación.

Varones con metástasis esqueléticas blásticas y elevación del PSA. Las metástasis blásticas únicamente a tejido óseo representan una manifestación rara, y la elevación en el PSA sérico o la tinción del tumor con PSA proporcionan datos que confirman el cáncer prostático en estos pacientes. Los que tienen elevación en las concentraciones son candidatos para recibir hormonoterapia de cáncer prostático, si bien es importante descartar otros tumores primarios (el pulmonar es el más común).

TRATAMIENTO DEL CUP DISEMINADO. Los pacientes que presentan enfermedad metastásica en hígado, cerebro y suprarrenales por lo general tienen un pronóstico desfavorable. Además del carcinoma peritoneal primario, no es rara la carcinomatosis que se presenta como CUP. Es posible que se presenten tumores primarios gástricos, apendiculares, colónicos, pancreáticos y colangiocarcinoma, de manera que los estudios de imágenes, el examen endoscópico y los datos patológicos ayudarán a la valoración.

Tradicionalmente se han utilizado esquemas de quimioterapia combinada a base de platino para tratar a los pacientes con CUP. En un estudio de fase II realizado por Hainsworth et al, 55 pacientes que en su mayoría no habían recibido quimioterapia con anterioridad, fueron tratados con paclitaxel, carboplatino y etopósido oral cada tres semanas. La tasa de respuesta global fue de 47%, con una mediana de sobrevida global de 13.4 meses. Briasoulis et al comunicaron tasas de respuesta y de sobrevida similares en 77 pacientes con CUP que se habían tratado con paclitaxel y carboplatino. En este estudio, los individuos con afección ganglionar o pleural y las mujeres con carcinomatosis peritoneal tuvieron mayores tasas de respuesta y su sobrevida global fue de 13 y 15 meses, respectivamente. Los estudios que incorporan fármacos más nuevos, entre los que se incluyen gemcitabina, irinotecán y medicamentos dirigidos a moléculas específicas, están mostrando tasas de respuestas más elevadas. En un ensayo aleatorizado de fase II, realizado por Culine et al, 80 pacientes fueron aleatorizados para recibir gemcitabina con cisplatino o irinotecán con cisplatino; 78 pacientes fueron valorados en cuanto a eficacia y toxicidad. Se observaron respuestas objetivas en 21 pacientes (55%) en el grupo que recibió gemcitabina y cisplatino y en 15 pacientes (38%) en el grupo que recibió irinotecán y cisplatino. La sobrevida media fue de ocho meses para la gemcitabina y el cisplatino y de seis meses para el irinotecán y el cisplatino.

No está bien definida la utilidad de la quimioterapia de segunda opción en la CUP. La gemcitabina como fármaco individual ha mostrado una tasa de respuesta parcial de 8%, y 25% de los pacientes tuvieron respuestas menores o estabilización de la enfermedad, con mejoría en los síntomas. La quimioterapia combinada como tratamiento de segunda y de tercera opciones puede lograr una respuesta un poco mejor.

Se está valorando el tratamiento específico combinado. Hainsworth et al estudiaron la combinación de bevacizumab y erlotinib en 51 pacientes; 25% nunca habían recibido quimioterapia y tenían metástasis óseas o hepáticas avanzadas, en tanto que el resto se había tratado previamente con uno o dos esquemas de quimioterapia. Se observaron respuestas en cuatro pacientes (8%), y 30 (59%) experimentaron estabilidad en la enfermedad o una respuesta menor. La mediana de la sobrevida global fue de 8.9 meses y a un año 42% de los pacientes aún vivían.

Históricamente, los pacientes con CUP se han tratado con esquemas "globales" que funcionan en diversas neoplasias malignas primarias. A medida que han mejorado las respuestas en el último decenio en las neoplasias malignas de tipo conocido, cabe prever mejores tasas de respuesta con los esquemas más recientes en algunos pacientes con CUP. Con un grupo inmunohistoquímico más robusto (enfoque dirigido) y los nuevos datos moleculares, se podría crear un algoritmo más adaptado a los pacientes con carcinoma de origen primario desconocido.

RESUMEN

Los pacientes con CUP deben someterse a una búsqueda diagnóstica dirigida del tumor primario con base en los datos clínicos y anatomopatológicos. Algunos subgrupos de pacientes tienen enfermedad favorable desde el punto de vista pronóstico, según se define por criterios clínicos o histológicos y pueden beneficiarse sustancialmente del tratamiento intensivo y tener una sobrevida prolongada. Sin embargo, en la mayoría de los casos de CUP avanzado, el pronóstico es desfavorable, con la aparición incipiente de resistencia al tratamiento citotóxico disponible. La investigación sobre el fenotipo metastásico nos ayudará a mejorar o comprender la biología tumoral del CUP. Aún no se ha dilucidado si la clona de CUP es un genotipo-fenotipo molecular distintivo que es diferente a las metástasis de tumores primarios conocidos. La identificación de moléculas y sustancias químicas específicamente elegidas como objetivo en relación con el CUP ayudará a aprovechar los fármacos específicos terapéuticos en esta entidad.

LECTURAS ADICIONALES

Abbruzzese JL et al: The biology of unknown primary tumors. Semin Oncol 20:238, 1993

Bugat R et al: Summary of the standards, options and recommendations for the management of patients with carcinoma of unknown primary site. Br J Cancer 89(Suppl 1):S59, 2003

Culine S et al: Cisplatin in combination with either gemcitabine or irinotecan in carcinomas of unknown primary site: Results of a randomized phase II study—trial for the French Study Group on Carcinomas of Unknown Primary (GEFCAPI 01). J Clin Oncol 21:3479, 2003

Dennis JL, Oien KA: Hunting the primary: novel strategies for defining the origin of tumours. J Pathol 205:236, 2005

Greco FA, Hainsworth JD: One-hour paclitaxel, carboplatin, and extended-schedule etoposide in the treatment of carcinoma of unknown primary site. Semin Oncol 24(6 Suppl 19):S19, 1997

Kende AI et al: Expression of cytokeratins 7 and 20 in carcinomas of the gastrointestinal tract. Histopathology 42:137, 2003

Lobins R, Floyd J: Small cell carcinoma of unknown primary. Semin Oncol 34:39, 2007

Olson JA Jr et al: Magnetic resonance imaging facilitates breast conservation for occult breast cancer. Ann Surg Oncol 7:411, 2000

Rusthoven KE et al: The role of fluorodeoxyglucose positron emission tomography in cervical lymph node metastases from an unknown primary tumor. Cancer 101:2641, 2004

Varadhachary GR et al: Diagnostic strategies for unknown primary cancer. Cancer 100:1776, 2004

96 Síndromes paraneoplásicos: endocrinológicos y hematológicos

J. Larry Jameson, Bruce E. Johnson

Las células neoplásicas no sólo invaden y producen metástasis en los tejidos, también generan diversos péptidos que estimulan respuestas hormonales, hematológicas, dermatológicas o neurológicas. El término *síndromes paraneoplásicos* alude a los trastornos que acompañan a los tumores benignos o malignos pero que no están directamente relacionados con los efectos de masa o con la invasión. Los tumores de origen endocrino, como el carcinoma microcítico de pulmón (*small-cell lung carcinoma*, SCLC) y los carcinoides producen hormonas peptídicas muy diversas y son causa frecuente de síndromes paraneoplásicos. Sin embargo, prácticamente todos estos cánceres son capaces de producir hormonas o citocinas o inducir respuestas inmunitarias. Los resultados de estudios cuidadosos de prevalencia de síndromes paraneoplásicos indican que son más frecuentes de lo que se pensaba. Dentro del contexto de un cáncer y su tratamiento, a veces los médicos no conceden suficiente importancia a los signos, los síntomas y las alteraciones metabólicas que caracterizan a las enfermedades paraneoplásicas. En consecuencia, cualquier manifestación clínica atípica en un paciente canceroso debe obligar a pensar en un síndrome paraneoplásico. Aquí se consideran los síndromes endocrinológicos y hematológicos más frecuentes que aparecen a causa de la neoplasia primaria.

SÍNDROMES PARANEOPLÁSICOS ENDOCRINOS

Etiología. Las hormonas pueden ser sintetizadas en zonas eutópicas o ectópicas. El término *eutópico* denota la expresión de una hormona desde su tejido de origen normal, en tanto que el vocablo *ectópico* se refiere a la producción de hormonas de un tejido atípico que la sintetiza. Por ejemplo, la hormona adrenocorticotrópica (*adrenocorticotropic hormone,* ACTH) es expresada eutópicamente por las células corticotropas de la adenohipófisis, pero lo es en forma ectópica en el carcinoma pulmonar microcítico (SCLC). Tejidos muy diversos pueden producir muchas hormonas en cantidades pequeñas, además del mecanismo endocrino clásico. Por esa razón, la expresión ectópica suele ser una modificación cuantitativa y no un cambio absoluto en la expresión por los tejidos. A pesar de todo se ha arraigado firmemente el término *expresión ectópica*, que denota la función anormal que ejerce la producción hormonal por parte de la neoplasia. Además de las concentraciones altas de las hormo-

nas, la expresión ectópica se caracteriza, en forma típica, por la regulación anormal de la producción de ellas (sería un control retroalimentario deficiente) y la modificación de péptidos (como resultado, surgen grandes precursores "no modificados").

Se han sugerido mecanismos moleculares de muy diversos tipos como causa de la producción de hormonas ectópicas, aunque ese fenómeno no se conoce del todo. En casos raros, las predisposiciones genéticas explican la expresión hormonal aberrante. Por ejemplo, la translocación del gen de la *hormona paratiroidea* (*parathyroid hormone*, PTH) originó concentraciones altas de expresión de dicha hormona en un carcinoma ovárico, tal vez porque esa redisposición coloca al gen de *PTH* bajo el control de elementos reguladores específicos de ovario. Un fenómeno similar ha sido perfectamente documentado en muchas formas de leucemia y linfoma en que las redisposiciones genéticas somáticas brindan una ventaja de crecimiento y alteran a menudo la diferenciación y la función celulares (cap. 105). Las redisposiciones genéticas pueden originar casos aislados de producción hormonal ectópica, pero dicho mecanismo podría no ser frecuente, dado que muchos tumores conllevan producción excesiva de una gran variedad de péptidos. Es posible que muchos casos de producción de hormona ectópica sean explicados por la desdiferenciación celular. En respaldo de esa hipótesis, se sabe que muchos cánceres son poco diferenciados en su imagen histológica y que algunos productos tumorales como la gonadotropina coriónica humana (*human chorionic gonadotropin*, hCG), la proteína vinculada con hormona paratiroidea (*parathyroid hormone-related protein*, PTHrP) y la fetoproteína alfa, son característicos de la expresión génica en las primeras etapas del desarrollo. Por otra parte, la propensión que tienen algunos cánceres a producir hormonas particulares (p. ej., los carcinomas escamosos producen PTHrP) sugiere que la desdiferenciación es parcial o que hay desrepresión de algunas vías selectivas. Estos perfiles de expresión posiblemente sean activados por alteraciones en la repleción transcriptiva, los cambios en la metilación de DNA u otros factores que rigen la diferenciación celular. En congruencia con esta idea, muchos tumores sólidos albergan "células madre cancerosas" mal diferenciadas, un subgrupo de células que tienen la capacidad de iniciar nuevos tumores.

En el carcinoma microcítico celular (SCLC) se ha logrado definir la vía de diferenciación. El fenotipo neuroendocrino es dictado en parte por el homólogo-1 aquetescuto (*human achaetescute homologue-1*, hASH-1) del factor humano de transcripción hélice básica-hélice en rizo (*basic-helix-loop-helix*, bHLH), expresado en cantidades anormalmente altas en el SCLC que muestra la producción ectópica de ACTH. La actividad de hASH-1 es inhibida por el intensificador "piloso" de las proteínas split-1 (*hairy enhancer of split-1*, HES-1) y la llamada Notch, capaces también de inducir la detención del crecimiento. Por tanto, la expresión anormal de estos factores de desarrollo transcripcionales parece constituir un vínculo entre la proliferación y la diferenciación celulares.

La producción de hormonas ectópicas sería un simple epifenómeno que aparece con el cáncer, si en ocasiones no originara manifestaciones clínicas. La producción excesiva y no regulada de hormonas como la ACTH, la PTHrP o la vasopresina puede originar morbilidad notable y con ello complicar el tratamiento oncológico. Además, las endocrinopatías paraneoplásicas son a veces la manifestación inicial de un cáncer oculto y podrían constituir el elemento que obligue a buscarlo.

Se han señalado muy diversos síndromes endocrinos paraneoplásicos, que se relacionan con la producción excesiva de hormonas en algunos tipos específicos de tumores. Sin embargo, de este gran grupo emergen algunos síndromes recurrentes **(cuadro 96-1)**. Los síndromes endocrinos paraneoplásicos más comunes son la hipercalciemia por producción excesiva de la PTHrP y de otros factores, la hiponatriemia por exceso de vasopresina y el síndrome de Cushing por la ACTH ectópica.

CUADRO 96-1 SÍNDROMES PARANEOPLÁSICOS POR PRODUCCIÓN DE HORMONA ECTÓPICA

Síndrome paraneoplásico	Hormona ectópica	Tipos típicos de tumores[a]
Frecuente		
Hipercalciemia del cáncer	Proteína vinculada con la hormona paratiroidea (PTHrP)	Escamoso (de cabeza y cuello, pulmones o piel), de mamas, vías genitourinarias y gastrointestinales
	1,25-dihidroxivitamina D	Linfomas
	Hormona paratiroidea (PTH) (rara)	De pulmones u ovarios
	Prostaglandina E2 (PGE2) (rara)	De riñones y pulmones
Síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH)	Vasopresina	De pulmones (escamoso, microcítico), de vías gastrointestinales y genitourinarias de ovarios
Síndrome de Cushing	Hormona adrenocorticotrópica (ACTH)	De pulmones (microcíticos, carcinoide bronquial, adenocarcinoma, escamoso), de timo, islotes pancreáticos y carcinoma de médula tiroidea
	Hormona liberadora de corticotropina (CRH) (rara)	De islotes pancreáticos, carcinoide, de pulmones y próstata
	Expresión ectópica del péptido inhibidor gástrico, hormona luteinizante/gonadotropina coriónica humana y otros receptores acoplados a proteína G (raros)	Hiperplasia suprarrenal macronodular
Formas poco comunes		
Hipoglucemia que no depende de células de islotes	Factor de crecimiento insuliniforme (IGF-II)	Tumores mesenquimatosos, sarcomas, tumores de suprarrenales, hígado, vías gastrointestinales, riñones y próstata
	Insulina (rara)	Cuello uterino (carcinoma microcítico)
Feminización del varón	hCG[b]	Testículos (embrionario, seminoma), germinomas, coriocarcinoma, de pulmones, hígado, islotes pancreáticos
Diarrea o hipermotilidad intestinal	Calcitonina[c]	De pulmones, colon, mamas, carcinoma de médula tiroidea
	Péptido intestinal vasoactivo	Páncreas, feocromocitoma, esófago
Síndromes raros		
Osteomalacia oncógena	Fosfatonina [factor 23 de crecimiento fibroblástico (FGF23)]	Hemangiopericitomas, osteoblastomas, fibromas, sarcomas, tumores de células gigantes, próstata, pulmón
Acromegalia	Hormona liberadora de hormona de crecimiento	Islotes pancreáticos, carcinoides bronquiales y de otro tipo
	Hormona de crecimiento	Pulmones, islote pancreático
Hipertiroidismo	Hormona estimulante de tiroides	Mola hidatiforme, tumores embrionarios, *struma ovarii* (bocio ovárico)
Hipertensión	Renina	Tumores yuxtaglomerulares, de riñones, pulmones, páncreas y ovario

[a] Se incluyen únicamente los tipos de tumores más comunes. En el caso de muchos de los síndromes hormonales ectópicos se ha publicado una lista extensa de neoplasias que producen una o más hormonas.
[b] hCG producida eutópicamente por tumores trofoblásticos. Algunas neoplasias secretan cantidades desproporcionadas de subunidades alfa o beta de hCG. Los niveles altos de hCG rara vez originan hipertiroidismo, porque se ligan débilmente al receptor de hormona estimulante de tiroides.
[c] La calcitonina es producida en forma eutópica por el carcinoma de médula tiroidea y se utiliza como marcador tumoral.

HIPERCALCIEMIA CAUSADA POR PRODUCCIÓN ECTÓPICA DE PTHrP

(Véase también el cap. 347.)

Etiología. La hipercalciemia humoral de los cánceres (*humoral hypercalcemia of malignancy*, HHM) se observa hasta en 20% de los pacientes cancerosos. La HHM es más frecuente en neoplasias de pulmones, mamas, cabeza y cuello, vías genitourinarias, esófago y piel y en el mieloma múltiple y los linfomas. La HHM tiene varias causas humorales, pero con mayor frecuencia depende de la producción excesiva de PTHrP. Además de actuar como un factor humoral circulante, muchas metástasis en huesos (cáncer de mama, mieloma múltiple) producen PTHrP, lo cual origina osteólisis local e hipercalciemia.

La PTHrP guarda relación estructural con la hormona paratiroidea (PTH) y se fija a su receptor, lo cual explica las manifestaciones bioquímicas similares de HHM y el hiperparatiroidismo. La PTHrP tiene una participación decisiva en el desarrollo del esqueleto y regula la proliferación y la diferenciación celulares en otros tejidos como piel, médula ósea, mamas y folículos pilosos. No se conoce en detalle el mecanismo de la inducción de PTHrP en los cánceres, pero es notable que los tejidos cancerosos más frecuentemente vinculados a HHM produzcan por lo regular PTHrP durante el desarrollo o la renovación celular. Las mutaciones de algunos oncogenes como *Ras* activan la expresión de la proteína vinculada con la hormona paratiroidea (PTHrP). En el linfoma de células T del adulto la proteína Tax transactivante producida por el virus linfotrópico 1 de células T humanas (*human T-cell lymphotropic virus-1*, HTLV-1) estimula la actividad del promotor de PTHrP. Se advierte una mayor facilidad de que las metástasis en huesos produzcan PTHrP en otros tejidos, lo cual sugiere que el hueso sintetiza factores que intensifican la producción de esa proteína o que las metástasis que la producen muestran una "ventaja selectiva de crecimiento" en los huesos. Sobre esa base, las mutaciones en los oncogenes, la expresión alterada de los factores de transcripción víricos o celulares y factores de crecimiento locales estimulan la producción de la proteína vinculada con la hormona paratiroidea.

Otra causa relativamente frecuente de HHM es la producción excesiva de 1,25-dihidroxivitamina D. A semejanza de los trastornos granulomatosos que conllevan hipercalciemia, los linfomas producen una enzima que transforma la 25-hidroxivitamina D en su forma más activa, 1,25-dihidroxivitamina D, lo cual intensifica la absorción de calcio desde las vías gastrointestinales. Otras causas de HHM son la producción (mediada por el tumor) de citocinas osteolíticas y mediadores de inflamación.

Manifestaciones clínicas. El cuadro inicial típico de HHM consiste en el diagnóstico previo de cáncer, que en los estudios corrientes de laboratorio concurre con hipercalciemia. Con menor frecuencia este aumento del calcio es el primer signo de la presencia de la neoplasia. En particular cuando sobreviene un aumento extraordinario de las cifras de calcio [>3.5 mmol/L (>14 mg/100 ml)] el paciente puede mostrar fatiga, cambios del estado psíquico, deshidratación o síntomas de nefrolitiasis.

Diagnóstico. Entre las manifestaciones que inclinan la balanza hacia la HHM, y que lo distinguen del hiperparatiroidismo primario, están la presencia de un cáncer diagnosticado, hipercalciemia de comienzo reciente y niveles muy elevados de calcio en suero. A semejanza del hiperparatiroidismo, la hipercalciemia causada por PTHrP conlleva hipercalciuria e hipofosfatemia. Las mediciones de PTH son útiles para descartar hiperparatiroidismo primario; en el caso de HHM debe quedar suprimido el nivel de PTH. El aumento del nivel de PTHrP confirma el diagnóstico y se observa en alrededor de 80% de sujetos hipercalciémicos con cáncer. En los casos de linfoma pueden aumentar los valores de 1,25-dihidroxivitamina D.

Rx HIPERCALCIEMIA HUMORAL POR CÁNCER

El tratamiento de la HMM comienza con la eliminación del calcio excesivo en la dieta, los medicamentos o las soluciones intravenosas. Se administra fósforo oral (p. ej., 250 mg de Neutra-Phos tres a cuatro veces por día) hasta que las concentraciones séricas de fósforo sean >1.0 mmol/l (>3 mg/100 ml). Se utiliza la rehidratación con solución salina para diluir el calcio sérico y favorecer la calciuresis. La diuresis forzada con furosemida u otros diuréticos de asa aumentan la excreción de calcio pero son de poca utilidad excepto en la hipercalciemia potencialmente fatal. Cuando se utilizan los diuréticos de asa habrán de administrarse sólo después de la rehidratación adecuada y con la vigilancia cuidadosa del equilibrio hídrico. Los bisfosfonatos como el pamidronato (30 a 90 mg IV), el zolendronato (4 a 8 mg IV) o el etidronato (7.5 mg/kg por día PO durante tres a siete días consecutivos) reducen las concentraciones séricas de calcio al cabo de uno a dos días y suprimen la liberación de calcio durante varias semanas. Las infusiones intravenosas de bisfosfonato pueden repetirse o se pueden utilizar bisfosfonatos por vía oral para el tratamiento prolongado. La diálisis se considerará en la hipercalciemia grave cuando no es posible la hidratación con solución salina y el tratamiento con bisfosfonato o el inicio de su acción es muy lento. Los agentes que habían sido utilizados en etapas anteriores como la calcitonina y la mitramicina son poco útiles ahora que se cuenta con los bisfosfonatos. Hay que pensar en la administración de calcitonina (2 a 8 U/kg por vía SC cada 6 a 12 h) si se necesita la corrección rápida de hipercalciemia intensa. La que surge con linfomas como mieloma múltiple o leucemia puede mejorar con la corticoterapia (como sería 40 a 100 mg de prednisona PO en cuatro fracciones).

VASOPRESINA ECTÓPICA: SIADH DE ORIGEN CANCEROSO

(Véase también el cap. 46.)

Etiología. La vasopresina es una hormona antidiurética producida normalmente por la neurohipófisis. Su producción ectópica por parte de los tumores es causa frecuente del síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (*syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone*, SIADH) que se observa en cerca de 50% de los sujetos con SCLC. Los mecanismos de compensación, como el mitigamiento de la sed, la supresión de aldosterona y la producción del péptido natriurético auricular (*atrial natriuretic peptide*, ANP), pueden frenar la aparición de hiponatriemia en personas que producen cantidades excesivas de vasopresina. Las causas más frecuentes de la producción de vasopresina ectópica son las neoplasias con características neuroendocrinas como el SCLC y los carcinoides, pero también aparecen otras formas de cáncer pulmonar y en lesiones del sistema nervioso central (SNC), cánceres de cabeza y cuello, de vías genitourinarias, gastrointestinales y ovarios. Se desconoce el mecanismo de activación del gen de vasopresina en tales tumores, pero suele abarcar la expresión concomitante del gen vecino (que codifica la oxitocina), lo cual sugiere la desrepresión de dicho locus.

Manifestaciones clínicas. Muchos de los sujetos con secreción de vasopresina ectópica están asintomáticos y se les identifica por la presencia de hiponatriemia en los estudios bioquímicos habituales. Los síntomas comunes son debilidad, letargo, náusea, confusión, depresión del estado psíquico y convulsiones. La intensidad de los síntomas refleja la rapidez del comienzo y también la intensidad o extensión de la hiponatriemia. En muchos casos, esta última surge en forma lenta, pero puede exacerbarse con la administración de soluciones intravenosas o el uso de medicamentos nuevos. En forma típica queda suprimida la sed.

Diagnóstico. Las manifestaciones diagnosticas de la producción de vasopresina ectópica son iguales a las observadas con otras causas de SIADH (caps. 46 y 334). La hiponatriemia y la menor osmolalidad sérica aparecen dentro del marco de osmolalidad normal o inapropiadamente mayor en orina. Salvo que también haya depleción volumétrica, la excreción de sodio por orina es normal o aumenta. Hay que descartar otras causas de hiponatriemia, como la insuficiencia renal, suprarrenal o tiroidea. Hay que pensar, como causas posibles de hiponatriemia, en factores fisiológicos de estimulación de vasopresina (lesiones de SNC, neumopatías y náusea) y mecanismos de la circulación de tipo adaptativo (hipotensión, insuficiencia cardiaca, cirrosis hepática) así como el uso de medicamentos, incluidos muchos fármacos quimioterapéuticos. En general no se necesita medir la vasopresina para corroborar el diagnóstico.

Rx VASOPRESINA ECTÓPICA: SIADH RELACIONADO CON TUMOR

La mayoría de los pacientes con producción ectópica de vasopresina presentan hiponatriemia al cabo de varias semanas o meses. El trastorno debe corregirse gradualmente a menos que se altere el estado mental o se corra el riesgo de convulsiones. El tratamiento del cáncer subyacente reduce la producción ectópica de vasopresina pero esta respuesta es lenta, si es que llega siquiera a presentarse. La restricción de líquido a un volumen menor que el del gasto urinario, más las pérdidas insensibles, suelen bastar para corregir parcialmente la hiponatriemia. Sin embargo, es necesaria la vigilancia estricta de la cantidad y los tipos de líquido que se consumen o se administran por vía intravenosa para que la restricción de líquido resulte eficaz. Las tabletas de sal o la solución salina no son de utilidad a menos que también exista hipovolemia. Se puede utilizar demeclociclina (150 a 300 mg por vía oral tres a cuatro veces por día) para inhibir la acción de la vasopresina en el túbulo distal renal pero su inicio de acción es relativamente lento (una a dos semanas). El conivaptan, un antagonista no peptídico del receptor V_2, se puede administrar por vía oral (20 a 120 mg cada 12 h) o intravenosa (10 a 40 mg) y es muy eficaz cuando se emplea en combinación con la restricción

de líquido en la hiponatriemia euvolémica. La hiponatriemia grave (Na <115 meq/L) o los cambios en el estado psíquico pueden obligar a la administración de solución salina normal o hipertónica (3%) en goteo intravenoso, junto con furosemida, para estimular la eliminación de agua libre. La corrección de sodio debe ser lenta (0.5 a 1 meq/L/h), para evitar los desplazamientos rápidos de líquidos y la aparición posible de mielinólisis protuberancial central.

SÍNDROME DE CUSHING CAUSADO POR LA PRODUCCIÓN ECTÓPICA DE ACTH

(Véase también el cap. 336.)

Etiología. La producción ectópica de ACTH es la causa de 10 a 20% de los casos de síndrome de Cushing. Este síndrome es particularmente frecuente al existir tumores neuroendocrinos. El SCLC (mayor de 50%) es, con mucho, la causa más común de la producción ectópica de ACTH, seguido en frecuencia por el carcinoma del timo (15%), los tumores de células insulares del páncreas (10%), el carcinoide bronquial (10%), otros carcinoides (5%) y los feocromocitomas (2%). La producción de ACTH ectópica se debe a una mayor expresión del gen de la proopiomelanocortina (POMC) que codifica ACTH, junto con la hormona melanocitoestimulante (*melanocyte-stimulating hormone*, MSH), la lipotropina beta y otros péptidos. En muchos tumores abunda la expresión del gen de POMC, pero es aberrante, por acción de un promotor interno, en sentido proximal al tercer exón que codifica la ACTH. Sin embargo, dado que el producto en cuestión no posee la "secuencia" de señales necesaria para la preparación de proteínas, no es secretada. Aumenta la producción de ACTH en vez de haber una expresión de POMC menos abundante pero no regulada, del mismo sitio promotor utilizado en la hipófisis. Sin embargo, dado que los tumores no poseen muchas de las enzimas necesarias para "preparar" el polipéptido de POMC, es liberado por lo regular en fragmentos grandes y múltiples biológicamente inactivos, junto con cantidades más o menos pequeñas de ACTH activa totalmente "preparada" (procesada).

En raras ocasiones los tumores insulares pancreáticos, el SCLC, el cáncer de la médula de la tiroides, los carcinoides o el cáncer prostático producen hormona liberadora de corticotropina (*corticotropin-releasing hormone*, CRH). La concentración de esta hormona, si es muy alta, puede originar hiperplasia corticotrópica hipofisaria y síndrome de Cushing. Las neoplasias que originan CRH a veces también producen ACTH, lo cual plantea la posibilidad de un mecanismo paracrino en la producción de esta última hormona.

Un mecanismo peculiar del síndrome de Cushing independiente de ACTH comprende la expresión ectópica de diversos receptores acoplados a proteína G en los nódulos suprarrenales. La expresión ectópica del receptor de péptido inhibitorio gástrico (*gastric inhibitory peptide*, GIP) es el ejemplo mejor definido de este mecanismo. En tal caso, el consumo de alimentos indujo la secreción de GIP, lo que estimuló inapropiadamente el crecimiento de las suprarrenales y la producción de glucocorticoides.

Manifestaciones clínicas. Las manifestaciones clínicas de la hipercortisolemia se detectan sólo en una proporción pequeña de pacientes con producción ectópica de ACTH. Los pacientes con síndrome de secreción ectópica de ACTH por lo general muestran un aumento de peso menos intenso y una redistribución centrípeta de la grasa, probablemente debido a que la exposición al exceso de glucocorticoides es relativamente breve y en virtud de que la caquexia disminuye la propensión al aumento de peso y al depósito de grasa. El síndrome de secreción ectópica de ACTH conlleva manifestaciones clínicas que lo distinguen de otras causas del síndrome de Cushing (p. ej., adenomas hipofisiarios, adenomas suprarrenales, exceso de glucocorticoide de origen yatrógeno). Entre las manifestaciones metabólicas del síndrome de secreción ectópica de ACTH predomina la retención de líquido y la hipertensión, hipopotasiemia, alcalosis metabólica, intolerancia a la glucosa y, a menudo, psicosis por esteroides. La concentración tan elevada de ACTH suele originar hiperpigmentación y también aumenta la actividad de la hormona estimulante de melanotropos (*melanotrope-stimulating hormone*, MSH), derivada del péptido precursor de POMC. La concentración extraordinariamente alta de glucocorticoides en sujetos con producción ectópica de ACTH puede originar intensa fragilidad en la piel y aparición fácil de equimosis. Además, la concentración alta de cortisol suele "superar" el nivel de la enzima de tipo II de deshidrogenasa de 11β-hidroxiesteroides de riñones, que normalmente inactiva el cortisol e impide que se fije a los receptores de mineralocorticoides renales. En consecuencia, además de los mineralocorticoides producidos excesivamente por estimulación de la glándula suprarrenal por ACTH, la concentración alta de cortisol ejerce su actividad en los receptores de mineralocorticoides y ello origina hipopotasiemia grave.

Diagnóstico. El diagnóstico del síndrome de ACTH ectópico por lo común no es difícil si se ha diagnosticado algún cáncer. Los valores de cortisol libre en la orina fluctúan, pero típicamente exceden de dos a cuatro tantos la cifra normal, y el nivel de ACTH plasmático suele ser >22 pmol/L (>100 pg/ml). La prueba de supresión de ACTH, con el señalamiento de un menor nivel, descarta la existencia de tal entidad e indica que el síndrome de Cushing proviene de algún factor independiente de ACTH (glucocorticoides suprarrenales o exógenos). A diferencia del origen hipofisario de la ACTH, casi todas las fuentes ectópicas de dicha hormona no reaccionan a la supresión con glucocorticoides. En consecuencia, una dosis alta de dexametasona (8 mg por vía oral) suprime la concentración de cortisol sérico a las 8:00 horas (disminución de 50% respecto del nivel basal) en prácticamente 80% de los adenomas hipofisarios productores de ACTH, pero no suprime la ACTH ectópica en cerca de 90% de los casos. Los carcinoides bronquiales y de otro tipo son excepciones corroboradas a las directrices generales señaladas, porque estas fuentes ectópicas de la hormona pueden mostrar regulación por retroalimentación prácticamente idéntica a la observada en adenomas hipofisarios, incluida la supresión con altas dosis de dexametasona y la reactividad de ACTH al bloqueo suprarrenal con metirapona. Si es necesario se debe recurrir al cateterismo para obtener sangre del seno petroso y evaluar al sujeto con síndrome de Cushing que depende de ACTH, si no se define el origen de dicha hormona. Después de estimulación con CRH, la razón de ACTH de 3:1 entre sangre del seno petroso y sangre periférica indica claramente que la hipófisis es el punto de origen de ACTH. Los estudios imagenológicos también son útiles en la evaluación de lesiones carcinoides sospechadas y permiten la obtención de material para biopsia y la definición de la producción de hormona mediante el uso de tinciones especiales.

Rx SÍNDROME DE CUSHING POR PRODUCCIÓN ECTÓPICA DE ACTH

Las complicaciones que surgen con el síndrome de ACTH ectópico pueden ser graves. El paciente presenta depresión o cambios de la personalidad por el exceso de cortisol. Las perturbaciones metabólicas, entre ellas diabetes mellitus e hipopotasiemia, empeoran la fatiga. La lentitud en la cicatrización y la predisposición a infecciones complican el tratamiento quirúrgico de tumores y a menudo las infecciones por oportunistas (p. ej., por *Pneumocystis carinii* y micosis) son la causa del fallecimiento en sujetos con producción de ACTH ectópica. Según los planes de pronóstico y tratamiento del cáncer primario u oculto suelen estar indicadas las medidas para disminuir los valores de cortisol. El tratamiento de esta forma de cáncer puede disminuir los valores de ACTH, pero rara vez basta para normalizar los valores de cortisol. La adrenalectomía no es práctica en muchos de estos enfermos, pero hay que pensar en ella si no es extirpable el tumor primario y el pronóstico por lo demás es satisfactorio (p. ej., en el caso de carcinoide). Una de las estrategias más prácticas para tratar el hipercortisolismo que surge con la producción de ACTH ectópica (cap. 333) es la administración de fármacos como cetoconazol (200 a 400 mg por vía oral dos veces al día), metirapona (250 a 500 mg por vía oral cada 6 h), mitotano (3 a 6 g por vía oral en cuatro dosis, que se disminuirán hasta conservar la producción baja de cortisol) o de otros fármacos que bloquean la síntesis o la acción de los corticoesteroides. Es importante reponer los glucocorticoides para evitar la insuficiencia suprarrenal. Por desgracia, al final muchos pacientes muestran "escape" del bloqueo por medios médicos.

HIPOGLUCEMIA ONCOINDUCIDA POR PRODUCCIÓN EXCESIVA DE IGF-II

(Véase también el cap. 339.) Se afirma que los tumores del mesénquima, los hemangiopericitomas, las neoplasias hepatocelulares, los carcinomas suprarrenales y otros tumores grandes producen cantidades excesivas del precursor del factor de crecimiento de tipo II insuliniforme (*insulin-like growth factor type II*, IGF-II), que se fija débilmente a los receptores de insulina y con firmeza a los de IGF-I, lo cual origina acciones insuliniformes. El gen de IGF-II está en el locus del cromosoma 11p15, normalmente "predestinado" (es decir su expresión depende nada más de un solo alelo parental). Ocurre expresión bialélica del gen IGF-II en un subgrupo de tumores, lo que sugiere pérdida de la metilación y del efecto "de expresión selectiva" como mecanismo de la inducción génica. Además de la mayor producción de IGF-II, su biodisponibilidad aumenta por alteraciones complejas en las proteínas fijadoras circulantes. El incremento de IGF-II suprime la hormona de crecimiento (*growth hormone*, GH) y la insulina, con lo cual disminuye la concentración de proteína 3 fijadora de IGF (*IGF binding protein-3*, IGFBP-3), IGF-I y la subunidad lábil a ácido (*acid-labile subunit*, ALS). La disminución de la concentración de ALS e IGFBP-3, que secuestran normalmente al IGF-II, produce su desplazamiento hasta un pequeño complejo circulante que tiene mayor acceso a tejidos en que actúa la insulina. Por esa razón, quizá no aumenten extraordinariamente los valores de IGF-II a pesar de causar hipoglucemia. Además de la hipoglucemia mediada por IGF-II los tumores pueden ocupar un sitio y un volumen suficiente en el hígado como para disminuir la gluconeogénesis.

En casi todos los enfermos el tumor que origina hipoglucemia se manifiesta clínicamente, y esa disminución surge de la glucosa, con el ayuno. El

diagnóstico se confirma al corroborar la disminución de glucosa en suero y la supresión de los valores de insulina, con los síntomas de la hipoglucemia. Los niveles séricos de IGF-II tal vez no aumenten (las mediciones de IGF-II quizá no detecten a los precursores de IGF-II). La mayor expresión del mRNA de IGF-II se observa en casi todos estos tumores. Es necesario eliminar todos los fármacos que originen hipoglucemia. De ser posible, el tratamiento del cáncer primario puede disminuir la predisposición a la hipoglucemia. El consumo frecuente de raciones de alimentos y la administración intravenosa de glucosa, en particular durante el sueño o el ayuno son medidas necesarias para evitar la hipoglucemia. Se han utilizado para intensificar la producción de glucosa, glucagon, GH y glucocorticoides.

GONADOTROPINA CORIÓNICA HUMANA

La gonadotropina coriónica humana (hCG) está compuesta de subunidades alfa y beta y puede ser sintetizada en forma de hormona intacta, que es biológicamente activa, o en la forma de subunidades aisladas, que son biológicamente inertes. La producción ectópica de hCG intacta es más frecuente en tumores embrionarios testiculares y de células germinativas, germinomas extragonadales, cáncer de pulmón, hepatoma y tumores de los islotes pancreáticos. La producción eutópica de hCG se produce en casos de cánceres trofoblásticos. En diversos tipos de tumores se ha señalado concentración baja de hCG o de sus unidades alfa o beta no combinadas. La producción de la subunidad alfa de hCG es particularmente frecuente en el cáncer de pulmón y el de los islotes pancreáticos. En los varones, la concentración alta de hCG estimula la esteroidogénesis y la actividad de aromatasa en las células de Leydig testiculares, con lo cual aumenta la producción de estrógenos y surge ginecomastia. La pubertad temprana en niños o la ginecomastia en varones debe motivar la cuantificación de hCG y considerar la posibilidad de un tumor testicular u otra causa de producción de hCG ectópica. Casi todas las mujeres son asintomáticas. La hCG se mide fácilmente. El tratamiento se orientará al cáncer primario.

OSTEOMALACIA ONCÓGENA

La osteomalacia hipofosfatémica oncógena, también denominada osteomalacia provocada por tumor (*tumor-induced osteomalacia*, TIO), se caracteriza por una notable reducción en la concentración sérica de fósforo y por la eliminación renal de fosfato, lo cual origina debilidad muscular, ostalgia y osteomalacia. Los valores de calcio y hormona paratiroidea (PTH) en suero son normales y disminuye el nivel de 1,25-dihidroxivitamina D. Esta enfermedad suele ser causada por tumores mesenquimatosos benignos, como hemangiopericitomas, fibromas o tumores de células gigantes, a menudo en las extremidades esqueléticas o la cabeza. También se ha observado en sarcomas y en sujetos con cánceres de próstata o pulmón. La resección del tumor revierte el trastorno y confirma su origen humoral. El factor fosfatúrico circulante recibe el nombre de *fosfatonina*, factor que inhibe la resorción de fosfato en los túbulos renales y la conversión de 25-hidroxivitamina D en 1,25-dihidroxivitamina D, por los riñones. Se ha identificado a la fosfatonina como el factor 23 de crecimiento de fibroblastos (*fibroblast growth factor 23*, FGF23). Las concentraciones del FGF23 aumentan sólo en algunos pacientes con osteomalacia osteógena. El cuadro anormal también incluye signos bioquímicos semejantes a los observados en las mutaciones desactivadoras del gen *PHEX*, que es la causa hereditaria de hipofosfatemia ligada a X. Este gen codifica una proteasa que activa al FGF23. El tratamiento consiste en la extirpación del tumor en la medida de lo posible y la suplementación con fosfato y vitamina D. La administración de octreótido disminuye la pérdida de fosfato en algunos sujetos con tumores que expresan el receptor de subtipo 2 de somatostatina. A veces es útil la gammagrafía con octreótido para detectar dichos tumores.

SÍNDROMES HEMATOLÓGICOS

La elevación de la cifra de granulocitos, plaquetas y eosinófilos que se observa en la mayoría de los pacientes con procesos mieloproliferativos es consecuencia de la proliferación de los elementos mieloides debida a la enfermedad subyacente más que a un síndrome paraneoplásico. Los síndromes paraneoplásicos hematológicos de los pacientes que tienen tumores sólidos no están tan bien caracterizados como los síndromes endocrinos, porque en la mayor parte de estos tumores no se ha identificado hormona ectópica o citocinas responsables (cuadro 96-2). La gravedad de los síndromes paraneoplásicos es paralela a la evolución del cáncer.

CUADRO 96-2 SÍNDROMES HEMATOLÓGICOS PARANEOPLÁSICOS

Síndrome	Proteínas	Cánceres habitualmente asociados al síndrome
Eritrocitosis	Eritropoyetina	Cáncer de riñón Hepatocarcinoma Hemangioblastomas cerebelosos
Granulocitosis	G-CSF GM-CSF IL-6	Cáncer de pulmón Cáncer digestivo Cáncer de ovario Cáncer genitourinario Enfermedad de Hodgkin
Trombocitosis	IL-6	Cáncer de pulmón Cáncer digestivo Cáncer de mama Cáncer de ovario Linfomas
Eosinofilia	IL-5	Linfomas Leucemias Cáncer de pulmón
Tromboflebitis	Desconocidas	Cáncer de pulmón Cáncer de páncreas Cáncer digestivo Cáncer de mama Cáncer genitourinario Cáncer de ovario Cáncer de próstata Linfomas

Nota: G-CSF, factor estimulante de colonias de granulocitos; GM-CSF, factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos; IL, interleucina.

ERITROCITOSIS

La mayor parte de las eritrocitosis paraneoplásicas se deben a la producción ectópica de eritropoyetina por las células cancerosas. Esa eritropoyetina ectópica estimula la producción de eritrocitos en la médula ósea y hace que el hematócrito se eleve. Hay otras linfocinas y hormonas elaboradas por las células cancerosas que pueden estimular la liberación de eritropoyetina, pero no está probado que produzcan eritrocitosis.

En la mayoría de los pacientes con eritrocitosis existe un hematócrito alto (>52% en varones y >48% en mujeres) que se descubre en la biometría hemática rutinaria. Cerca de 3% de los pacientes con carcinoma de células renales padece eritrocitosis, 10% de los afectados con hepatomas y 15% de los casos de hemangioblastomas cerebelosos. En la mayor parte de los casos, la eritrocitosis es asintomática.

En los pacientes con eritrocitosis ocasionada por un cáncer de células renales, hepatoma o un cáncer del sistema nervioso central debe hacerse una evaluación de la masa eritrocitaria. Si ésta es alta, debe medirse la concentración sérica de eritropoyetina. Los pacientes que tienen estos tipos de cáncer, concentraciones altas de eritropoyetina y ninguna otra explicación para su eritrocitosis (p. ej., una hemoglobinopatía causante de una mayor afinidad por el O_2, cap. 58) padecen un síndrome paraneoplásico.

Rx ERITROCITOSIS

Si se extirpa con éxito el cáncer, la eritrocitosis desaparece. Si el tumor no puede resecarse ni tratarse eficazmente con la radiación o la quimioterapia, las flebotomías pueden controlar los síntomas relacionados con la eritrocitosis.

GRANULOCITOSIS

Aproximadamente 30% de los pacientes con tumores sólidos tienen granulocitosis (cifras >8 000 células/µl). En cerca de 50% de ellos se encuentra una causa no paraneoplásica de la granulocitosis (infección, necrosis tumoral, administración de glucocorticoides, etc.). Los demás pacientes tienen proteínas en suero y orina que estimulan la proliferación de las células hematopoyéticas. Se ha comprobado que algunos tumores y algunas líneas celulares tumorales de los pacientes con cáncer de pulmón, ovario y vejiga producen el factor estimulante de las colonias de granulocitos (*granulocyte colony-stimulating factor*, G-CSF), el factor estimulante de las colonias de granulocitos-macrófagos (*granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*, GM-CSF) y/o interleucina 6 (IL-6). Sin embargo, en la mayoría de los pacientes no se conoce la causa de la granulocitosis.

Casi ningún paciente con granulocitosis presenta síntomas y la fórmula leucocitaria no indica desviación hacia las formas inmaduras de los neutrófilos. Presentan granulocitosis 40% de los pacientes con cáncer pulmonar y digestivo, 20% de las mujeres con cáncer de mama, 30% de los pacientes con tumores

cerebrales y cáncer de ovario, 20% con enfermedad de Hodgkin y 10% de los pacientes con carcinoma renal. Es más frecuente observar granulocitosis en los pacientes que padecen un estadio avanzado del proceso tumoral que en las fases precoces de éste.

La granulocitosis paraneoplásica no requiere tratamiento, ya que la cifra de granulocitos se normaliza cuando se trata eficazmente el cáncer subyacente.

TROMBOCITOSIS

En 35% de los pacientes con trombocitosis (recuento de plaquetas >400 000 células/μl) se ha diagnosticado cáncer como proceso fundamental. La IL-6, una molécula presuntamente causante de la trombocitosis paraneoplásica, estimula la formación de plaquetas tanto *in vitro* como *in vivo*. Algunos pacientes con cáncer y trombocitosis tienen concentraciones plasmáticas altas de IL-6. Otra molécula posiblemente causal es la trombopoyetina, una hormona peptídica que estimula la proliferación de los megacariocitos y la formación de plaquetas. En la mayor parte de los casos no se ha podido encontrar la causa de la trombocitosis.

Los pacientes con trombocitosis casi siempre son asintomáticos. No existe una relación clara entre la trombocitosis y la trombosis de los pacientes con cáncer. Se encuentra trombocitosis en 40% de los pacientes con cáncer pulmonar y digestivo, en 20% de los cánceres de mama, endometrio y ovario, y en 10% de los pacientes con linfomas. Es más probable que los enfermos con trombocitosis tengan una enfermedad avanzada y su pronóstico es peor que el de los que no la presentan. La trombocitosis paraneoplásica no requiere tratamiento.

EOSINOFILIA

Existe eosinofilia en cerca de 1% de los pacientes con cáncer. Los tumores y las líneas de células tumorales de los pacientes que padecen linfomas o leucemias pueden producir IL-5, que estimula la proliferación de los eosinófilos. La activación de la transcripción de IL-5 en los linfomas y las leucemias puede implicar una translocación del brazo largo del cromosoma 5, donde están cartografiados los genes de la IL-5 y otras citocinas.

Normalmente, los pacientes con eosinofilia no presentan síntomas. Se encuentra eosinofilia en 10% de los pacientes con linfomas, 3% de los pacientes con cáncer de pulmón y ocasionalmente en cáncer digestivo, renal y de mama. Los pacientes con cifras muy altas de eosinófilos (>5 000 células/μl) pueden tener disnea y sibilancias, y la radiografía de tórax puede revelar la existencia de infiltrados pulmonares difusos originados por infiltración y activación eosinofílica en los pulmones.

Rx EOSINOFILIA

El tratamiento definitivo es el de la neoplasia subyacente: los tumores deben extirparse o tratarse con radiación o quimioterapia. Los síntomas de la mayoría de los pacientes que presentan disnea debida a eosinofilia desaparecen utilizando glucocorticoides por vía oral o inhalados.

TROMBOFLEBITIS

La trombosis venosa profunda y la embolia pulmonar son las complicaciones trombóticas más frecuentes en los pacientes con cáncer. La tromboflebitis migratoria o recurrente puede ser la primera manifestación del cáncer. Alrededor de 15% de los pacientes que presentan trombosis venosa profunda o embolia pulmonar tiene un diagnóstico de cáncer (cap. 111). La coexistencia de trombosis venosa periférica y un carcinoma visceral, en particular de un cáncer pancreático, se denomina *síndrome de Trousseau*.

Patogenia. Los pacientes con cáncer están predispuestos a sufrir trombosis y embolias, ya que a menudo permanecen encamados o inmovilizados. Los catéteres intravenosos crónicos también predisponen a la coagulación. Además, la liberación de sustancias procoagulantes o citocinas por el tumor o las células inflamatorias vinculadas a éste, por un lado, o bien la adherencia y la agregación plaquetaria por otro, favorecen la coagulación. No se conocen las moléculas específicas que actúan produciendo el mayor riesgo de procesos tromboembólicos.

Además de que el cáncer produce trombosis secundaria, también las enfermedades trombofílicas primarias se relacionan con el mismo. Por ejemplo, el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos se acompaña de una amplia gama de manifestaciones patológicas. Alrededor de 20% de los pacientes con este síndrome tienen neoplasias malignas. De 35 a 45% de los enfermos con cáncer y anticuerpos antifosfolípido presentan trombosis.

Manifestaciones clínicas. Los pacientes con cáncer que presentan trombosis venosa profunda suelen tener dolor o edema en la pierna y la exploración física revela dolor a la palpación, hipertermia e hiperemia local. Cuando sobreviene la embolia pulmonar aparecen disnea, dolor precordial y síncope, y en la exploración física se aprecian taquicardia, cianosis e hipotensión. Aproximadamente 5% de los pacientes sin antecedentes de cáncer que padecen trombosis venosa profunda o embolia pulmonar serán diagnosticados de cáncer en el plazo de un año. Los cánceres que más se vinculan con episodios de enfermedad tromboembólica son los de pulmón, páncreas, tubo digestivo, mama, ovario y tracto genitourinario, linfomas y tumores cerebrales. Los pacientes con cáncer a los que se realizan intervenciones quirúrgicas que requieren anestesia general tienen un riesgo de trombosis venosa profunda de 20 a 30 por ciento.

Diagnóstico. En los pacientes con cáncer, el diagnóstico de trombosis venosa profunda se hace realizando una pletismografía de impedancia o ecografía con compresión en las venas de ambas piernas. Los pacientes con un segmento venoso no compresible tienen trombosis venosa profunda. Si la ecografía con compresión es normal y la sospecha clínica de trombosis venosa profunda es alta, se debe realizar una venografía en busca de defectos de repleción intraluminales. La elevación del D-dímero no predice tanto la trombosis venosa profunda en los pacientes con cáncer como en quienes no lo padecen.

Cuando hay signos y síntomas que sugieren la existencia de una embolia pulmonar debe evaluarse al paciente con radiografía de tórax, electrocardiograma, gasometría arterial y gammagrafía de ventilación-perfusión. Los pacientes con defectos de perfusión segmentarios desproporcionados tienen embolia pulmonar. Si los datos de esa gammagrafía son ambiguos se debe evaluar una eventual trombosis venosa profunda de las piernas, como se señaló antes. Si se detecta trombosis venosa profunda se requerirán anticoagulantes. Si no se detecta, deberá considerarse la realización de angiografía pulmonar.

Los pacientes sin un diagnóstico de cáncer que presentan un primer acceso de tromboflebitis o de embolia pulmonar no necesitan más pruebas en busca de un cáncer que una anamnesis y una exploración física cuidadosas. Como los posibles puntos de origen del tumor son muy diversos, las pruebas diagnósticas a que pueden someterse los pacientes asintomáticos suponen un gran despilfarro. Sin embargo, si el trombo es rebelde al tratamiento habitual, si se encuentra en un lugar insólito, o si existe una tromboflebitis migratoria o recidivante, sí está justificado tratar de encontrar algún cáncer subyacente.

Rx TROMBOFLEBITIS

Los pacientes con cáncer diagnosticado y trombosis venosa profunda o embolia pulmonar deben tratarse en un principio con heparina intravenosa no fraccionada o heparina de bajo peso molecular durante por lo menos cinco días, empezando el tratamiento con cumarínicos en uno o dos días. El tratamiento con cumarínicos se debe ajustar a la relación internacional normalizada (*International Normalized Ratio*, INR) de entre dos y tres. Cuando la trombosis venosa es proximal y existe una contraindicación relativa para el empleo de heparina (metástasis cerebrales o derrame pericárdico), está indicado colocar un filtro en la vena cava inferior (filtro de Greenfield) a fin de evitar la embolia pulmonar. Hay que administrar cumarínicos durante tres a seis meses. Un método alternativo consiste en usar heparina de bajo peso molecular por seis meses. Los pacientes con cáncer a los que se realiza una intervención quirúrgica importante son candidatos para el empleo profiláctico de heparina o de medias/pantalones neumáticos. En las pacientes con cáncer de mama con tratamiento de quimioterapia y en los pacientes con catéteres permanentes también hay que valorar el tratamiento profiláctico: 1 mg/día de Coumadin (warfarina sódica).

Los síndromes paraneoplásicos cutáneos se exponen en el capítulo 54. Los síndromes neurológicos paraneoplásicos se describen en el capítulo 97.

LECTURAS ADICIONALES

Al-Tourah AJ et al: Paraneoplastic erythropoietin-induced polycythemia associated with small lymphocytic lymphoma. J Clin Oncol 24:2388, 2006

DeLellis RA, Xia L: Paraneoplastic endocrine syndromes: A review. Endocr Pathol 14:303, 2003

Emel EA et al: Sensitivity of fibroblast growth factor 23 measurements in tumor-induced osteomalacia. J Clin Endocrinol Metab 91:2055, 2006
Gabrilovich M et al: Paraneoplastic polymyositis associated with squamous cell carcinoma of the lung. Chest 129(6):1721, 2006
Jan de Beur SM: Tumor-induced osteomalacia. JAMA 294:1260, 2005
Jones PA, Baylin SB: The fundamental role of epigenetic events in cancer. Nat Rev Genet 3:415, 2002
Stewart AF: Clinical practice. Hypercalcemia associated with cancer. N Engl J Med 352:373, 2005

97 Síndromes neurológicos paraneoplásicos

Josep Dalmau, Myrna R. Rosenfeld

Los trastornos neurológicos paraneoplásicos (*paraneoplastic neurologic disorders*, PND) son síndromes vinculados con cánceres que pueden afectar cualquier parte del sistema nervioso **(cuadro 97-1)**. Constituyen efectos remotos de la neoplasia, causados por mecanismos diferentes de las metástasis o por cualesquiera de las complicaciones del cáncer como coagulopatías, accidente vascular cerebral, cuadros metabólicos y nutricionales, infecciones y reacciones adversas a la oncoterapia. En 60% de los afectados, los síntomas neurológicos surgen antes de que se diagnostique el cáncer. En forma global, los PND clínicamente incapacitantes se observan en 0.5 a 1% de todos los cancerosos, pero pueden aparecer en 2 a 3% de quienes tienen un neuroblastoma o un cáncer pulmonar microcítico (*small-cell lung cancer*, SCLC) y en 30 a 50% de las personas con timoma o mieloma esclerótico.

PATOGENIA

Casi todos los PND son mediados por respuestas inmunitarias desencadenadas por la expresión tumoral de proteínas neuronales (antígenos onconeuronales). En los PND del sistema nervioso central (SNC) se han identificado innumerables respuestas inmunitarias vinculadas con anticuerpos **(cuadro 97-2)**; estos últimos por lo común reaccionan con la neoplasia y su detección en el suero o el líquido cefalorraquídeo (LCR) permite pronosticar decididamente la presencia de cáncer. Los antígenos contra los cuales surgen los anticuerpos suelen ser proteínas intracelulares que intervienen en el desarrollo y en la función de las neuronas. Algunos de los anticuerpos reaccionan con epitopos que están en dominios importantísimos (críticos) de la proteína, y con ello quebrantan su función, situación que culmina en la apoptosis neuronal. Además de los anticuerpos onconeuronales, gran parte de los PND del SNC surgen junto con infiltrados de linfocitos T CD4+ y CD8+, activación de la microglia, gliosis y pérdida neuronal variable. Los linfocitos T infiltrantes suelen estar en íntimo contacto con neuronas que terminarán por degenerar, lo cual sugiere una participación patogénica primaria. La citotoxicidad mediada por los linfocitos T podría contribuir de manera directa a la apoptosis mencionada. De todo lo expuesto se deduce que los mecanismos inmunitarios humoral y celular participan en la patogenia de muchos PND; esta inmunopatogenia compleja pudiera ser la explicación de la resistencia que ofrecen muchos de estos trastornos al tratamiento.

Los antígenos de la superficie de las células neuronales pueden ser el objetivo de los anticuerpos en algunos pacientes con encefalitis paraneoplásica. Se han identificado unos cuantos antígenos, lo que incluye las subunidades NR1/NR2 de los receptores de *N*-metil-D-aspartato (NMDA) **(fig. 97-1)** y de los conductos (canales) de potasio operados por voltaje (*voltage-gated potassium channels*, VGKC). Estos trastornos responden más a la inmunoterapia que los asociados con respuesta inmunitaria a los antígenos intracelulares.

Se ha demostrado que intervienen de manera directa en la patogenia de los PND sólo cuatro de los anticuerpos incluidos en el cuadro 97-2; todos producen trastornos peculiares del sistema nervioso periférico. Éstos son: anticuerpos contra los canales de calcio operados por voltaje (*voltage-gated calcium channels*, VGCC) del tipo P/Q en pacientes con síndrome miasténico de Lambert-Eaton (*Lambert-Eaton myasthenic syndrome*, LEMS); anticuerpos contra receptores de acetilcolina en pacientes con miastenia grave; anticuerpos contra VGKC en algunos pacientes con hiperexcitabilidad de los nervios periféricos (neuromiotonía) y anticuerpos contra receptores ganglionares de acetilcolina en algunos pacientes con neuropatía autonómica. Entre los elementos comunes de los cuatro anticuerpos cabe mencionar que son moléculas orientadas a la superficie de las células diana (células blanco) y que su transferencia pasiva a los animales reproduce los trastornos. La plasmaféresis o la inmunomodulación con concentrado inmunoglobulínico intravenoso (*intravenous immunoglobulin*, IVIg) produce a menudo mejoría neurológica. Cada uno de los trastornos surge a veces sin que exista cáncer, razón por la cual la detección de los anticuerpos no es un elemento que anticipe la presencia de una neoplasia.

Otros PND muy posiblemente son mediados por mecanismos inmunitarios, aunque se desconocen sus antígenos; comprenden algunos síndromes de neuropatías y miopatías inflamatorias. Además, muchos individuos con síndromes de PND típicos no muestran anticuerpos en su suero.

En lo que toca a otros PND, no se conoce en absoluto su causa; incluyen, entre otros, a algunas neuropatías que surgen en las fases terminales del cáncer y otras vinculadas con discrasias de plasmacitos o linfomas sin manifestaciones de infiltrados inflamatorios ni depósitos de inmunoglobulinas, crioglobulinas o amiloide.

CUADRO 97-1 SÍNDROMES PARANEOPLÁSICOS DEL SISTEMA NERVIOSO

- Síndromes del encéfalo, tallo encefálico y cerebelo
  - Encefalitis focal
    - Encefalitis cortical
    - Encefalitis límbica
    - Encefalitis del tallo encefálico
    - Disfunción cerebelosa
    - Disfunción del sistema autónomo
  - Degeneración cerebelosa paraneoplásica
  - Opsoclono-mioclono
- Síndromes de médula espinal
  - Mielopatía necrosante subaguda
  - Disfunción de neurona motora
  - Mielitis
  - Síndrome del hombre rígido
- Síndrome de ganglios de raíces dorsales
  - Neuronopatía sensorial
- Niveles múltiples de afección
  - Encefalomielitis,[a] neuronopatía sensorial, disfunción del sistema autónomo
- Síndromes de nervios periféricos
  - Neuropatía periférica sensorimotora crónica y subaguda
  - Vasculitis de nervios y músculos
  - Neuropatía vinculada con gammapatías monoclonales malignas
  - Hiperexcitabilidad de nervios periféricos
  - Neuropatía del sistema autónomo
- Síndromes de la unión neuromuscular
  - Síndrome miasténico de Lambert-Eaton
  - Miastenia grave
- Síndromes de músculos
  - Polimiositis y dermatomiositis
  - Miopatía necrosante aguda
- Síndromes que afectan los órganos visuales
  - Retinopatía vinculada con cáncer
  - Retinopatía vinculada con melanoma
  - Uveítis (por lo común en coexistencia con encefalomielitis)

[a] Incluye encefalitis cortical, límbica o del tallo encefálico, disfunción cerebelosa y mielitis.

ESTUDIO DEL PACIENTE: Trastornos neurológicos paraneoplásicos

El diagnóstico y el tratamiento de los PND pueden ser difíciles, por varias razones. En primer lugar, es frecuente que surjan las manifestaciones antes que se detecte la presencia del tumor. En segundo lugar, el síndrome neurológico evoluciona en forma rápida y progresiva y produce déficit neurológico intenso y por lo común irreversible en un lapso muy breve. Hay pruebas de que el control tumoral inmediato mejora la evolución del PND. Sobre tal base, el interés principal del médico sería identificar inmediatamente un trastorno como paraneoplásico, y detectar y combatir el tumor.

PND DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL Y DE LOS GANGLIOS DE LAS RAÍCES DORSALES

Cuando los síntomas afectan el encéfalo, la médula espinal o los ganglios de las raíces dorsales, la sospecha de PND suele basarse en una combinación de datos clínicos, radiológicos y en el líquido cefalorraquídeo. En los casos mencionados, suele ser difícil obtener un fragmento del tejido afectado para biopsia y, a pesar de que tal método es útil para descartar

CUADRO 97-2 ANTICUERPOS ANTINEURONALES PARANEOPLÁSICOS, ASOCIADOS CON SÍNDROMES Y CON CÁNCER

Anticuerpo	Síndrome	Cánceres asociados
Anti-Hu (ANNA-1)	PEM (incluyendo disfunción cortical, límbica, del tallo cerebral, cerebelosa, mielitis), PSN, disfunción autonómica	SCLC, otros tumores neuroendocrinos
Anti-Yo (PCA-1)	PCD	Cáncer ovárico y otros cánceres ginecológicos, mamario
Anti-Ri (ANNA-2)	PCD, encefalitis del tallo cerebral, opsoclono-mioclono	Mamario, ginecológico, SCLC
Anti-Tr	PCD	Linfoma de Hodgkin
Anti-Zic	PCD, encefalomielitis	SCLC y otros tumores neuroendocrinos
Anti-CV_2/CRMP5	PEM, PCD, corea, neuropatía periférica, uveítis	SCLC, timoma, otros
Anti-proteínas Ma[a]	Encefalitis límbica, hipotalámica, tallo cerebral (PCD con poca frecuencia)	Tumores de células germinativas del testículo, cáncer pulmonar y otros tumores sólidos
Anticuerpos contra subunidades NR1/NR2 de NMDA	Encefalitis con síntomas psiquiátricos prominentes, convulsiones, hipoventilación	Ovárico, teratomas
Anti-amfifisina	Síndrome de hombre rígido, PEM	Mamario, SCLC
Anti-VGCC[b]	LEMS, PCD	SCLC, linfoma
Anti-AChR[b]	MG	Timoma
Anti-VGKC[b]	Hiperexcitabilidad de nervios periféricos (neuromiotonía), encefalitis límbica	Timoma, SCLC, otros
Antirrecoverina	Retinopatía asociada con cáncer	SCLC y otros
Anticélulas bipolares de la retina	Retinopatía asociada con melanoma	Melanoma

[a] Los pacientes con anticuerpos contra Ma2 por lo general son varones con cáncer testicular. Los pacientes con anticuerpos adicionales contra otras proteínas Ma son varones o mujeres con diversos tumores sólidos.
[b] Estos anticuerpos pueden encontrarse con o sin cáncer asociado.
Nota: PEM, encefalomielitis paraneoplásica *(paraneoplastic encephalomyelitis);* PCD, degeneración cerebelosa paraneoplásica *(paraneoplastic cerebellar degeneration);* PSN, neuropatía sensorial paraneoplásica *(paraneoplastic sensory neuronopathy);* LEMS, síndrome miasténico de Lambert-Eaton; MG, miastenia grave; VGCC, conductos (canales) de calcio operados por voltaje; AChR, receptores de acetilcolina *(acetylcholine receptor);* VGKC, canales de potasio operados por voltaje; SCLC, cáncer pulmonar de células pequeñas; NMDA, *N*-metil-D-aspartato.

otros trastornos (como metástasis o infección), los datos neuropatológicos no son específicos de PND. Además, no se cuenta con métodos radiológicos o electrofisiológicos específicos que permitan diagnosticar un PND. La presencia de anticuerpos contra neuronas (cuadro 97-2) puede resultar útil para el diagnóstico, con las salvedades siguientes: 1) se detectan los anticuerpos sólo en 60 a 70% del PND del sistema nervioso central; 2) los anticuerpos pueden aparecer en el suero y en el LCR, pero en algunas personas lo hacen únicamente en este último (en particular los anticuerpos contra las proteínas Tr y Ma); 3) los anticuerpos (por lo común en bajas concentraciones) aparecen en una proporción variable de los cancerosos sin PND; 4) hay una correlación imperfecta entre las concentraciones de anticuerpos y la evolución del trastorno neurológico; 5) diversos anticuerpos pueden asociarse a síndromes similares y su especificidad suele guardar relación con el tipo de tumor (como sería la degeneración cerebelosa vinculada contra anticuerpos anti-Tr si el tumor fuera la enfermedad de Hodgkin, pero con anticuerpos anti-Yo si la neoplasia afectara ovario o mama), y 6) pueden aparecer en el suero o el LCR del mismo paciente varios anticuerpos (como anti-Hu y anti-CV_2/CRMP5).

La resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI) y los estudios de LCR son importantes para descartar complicaciones neurológicas causadas por la propagación directa del cáncer, en particular la enfermedad metastásica y leptomeníngea. En casi todos los PND, los datos en la MRI son inespecíficos. La encefalitis límbica paraneoplásica por lo común se asocia con anomalías características en la MRI en el borde interno de los lóbulos temporales (véase más adelante en este capítulo), pero pueden encontrarse datos similares en otros trastornos [p. ej., encefalitis límbica no paraneoplásica con anticuerpos contra VGKC, y la encefalitis por herpesvirus humano (*human herpesvirus*, HHV) 6] (fig. 97-2). De manera típica, el LCR de los sujetos con PND del SNC o de los ganglios de las raíces dorsales muestra pleocitosis leve o moderada (menos de 200 mononucleares, sobre todo linfocíticos), incremento en la concentración de proteína, síntesis intrarraquídea de IgG y presencia variable de bandas oligoclonales.

PND DE NERVIOS Y MÚSCULOS. Si los síntomas se localizan en nervios periféricos, unión neuromuscular o músculo, por lo común se definirá el diagnóstico de un PND específico, sobre bases clínicas, electrofisiológicas o patológicas. Los datos de anamnesis, los síntomas concurrentes (como anorexia y pérdida de peso) y el tipo de síndrome, son los elementos que

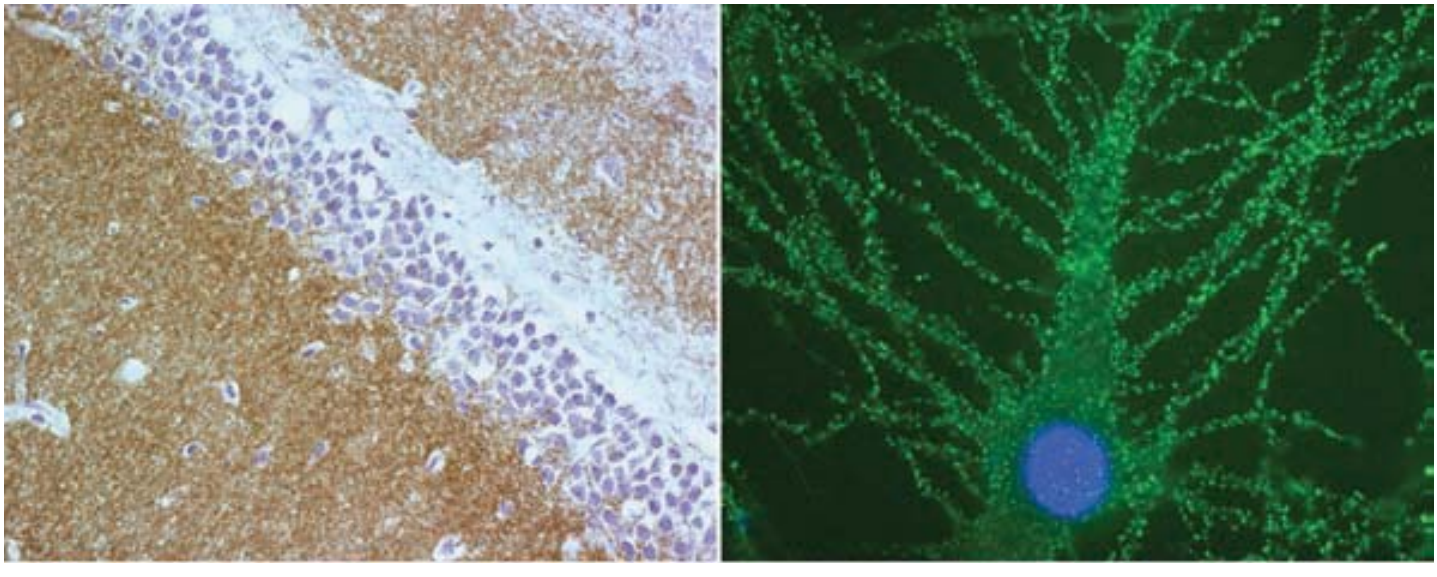

A B

FIGURA 97-1. Anticuerpos contra subunidades NR1/NR2 de los receptores de NMDA en un paciente con encefalitis paraneoplásica y teratoma ovárico. En la ***fotografía A*** se muestra un corte de la circunvolución dentada del hipocampo de una rata, con marcador inmunitario (tinción parda) con anticuerpos del paciente. Predomina la reactividad en la capa molecular que está enriquecida en los procesos dendríticos. La ***fotografía B*** muestra la reactividad de anticuerpos en cultivos de neuronas de hipocampo de rata; el color verdoso intenso con marcadores inmunitarios se debe a la presencia de anticuerpos contra las subunidades NR1/NR2 de los receptores de *N*-metil-D-aspartato (NMDA).

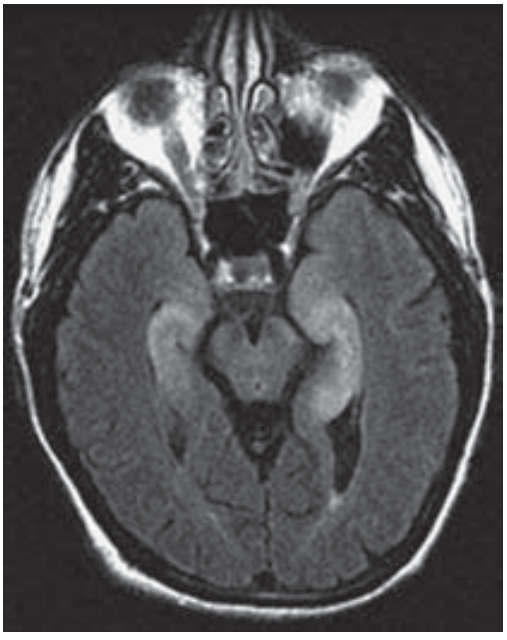

FIGURA 97-2. Secuencia de MRI con recuperación atenuada del líquido de un paciente con encefalitis límbica y anticuerpos contra los conductos (canales) de potasio operados por voltaje. Obsérvese la hiperintensidad anormal que afecta las porciones internas de los lóbulos temporales.

rigen la selección de estudios de diagnóstico y los esfuerzos necesarios para demostrar la presencia de una neoplasia. Por ejemplo, el vínculo frecuente entre el LEMS y el cáncer pulmonar microcítico (SCLC) debe ser el elemento que oriente hacia la práctica de una tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) de tórax o de abdomen o a una tomografía por emisión positrónica (*positron emission tomography*, PET) corporal total y, si sus resultados son negativos, periódicamente se harán pruebas repetidas en busca del tumor durante tres años, como mínimo, después del diagnóstico neurológico. A diferencia de lo señalado, el vínculo poco frecuente de la polimiositis con el cáncer pone en tela de juicio la necesidad de repetir las exploraciones en tal situación. Hay que pensar en la práctica de estudios de inmunofijación en suero y orina en personas con neuropatía periférica de causa desconocida; la detección de una gammapatía monoclonal sugiere la necesidad de practicar más estudios para identificar un cáncer de linfocitos B o plasmacitos. En las neuropatías paraneoplásicas, los anticuerpos antineuronales que son útiles para el diagnóstico son solamente los anti-CV_2/CRMP5 y los anti-Hu.

En lo que se refiere a todos los tipos de PND, si no se detectan anticuerpos antineuronales, el diagnóstico dependerá de la demostración del cáncer y de la exclusión de otros trastornos neurológicos vinculados con él o independientes. Las PET corporales suelen identificar tumores que no se habían identificado con otros métodos.

SÍNDROMES NEUROLÓGICOS PARANEOPLÁSICOS ESPECÍFICOS (cuadro 97-3)

ENCEFALOMIELITIS PARANEOPLÁSICA Y ENCEFALITIS FOCAL

El término *encefalomielitis* describe un cuadro inflamatorio con ataque multifocal del sistema nervioso que comprende encéfalo, tallo encefálico, cerebelo y médula espinal. Suele acompañarse de disfunción de ganglios de las raíces dorsales y del sistema autónomo. En lo que toca a un paciente en particular, el cuadro clínico depende de la zona o zonas predominantemente afectadas, pero la arquitectura histopatológica casi siempre denota anormalidades (infiltrados inflamatorios, pérdida de neuronas o gliosis) que se extienden más allá de las regiones sintomáticas. Algunos síndromes clinicopatológicos surgen a veces solos o en combinación: 1) *encefalitis cortical*, cuyo cuadro inicial puede ser el de una "epilepsia parcial continua"; 2) *encefalitis límbica*, que se caracteriza por confusión, depresión, agitación, ansiedad, déficit intenso de la memoria a corto plazo, convulsiones complejas parciales y demencia; en la MRI, por lo común se advierten anormalidades unilaterales o bilaterales en la mitad interna del lóbulo temporal que se identifican mejor con la resonancia con tiempo de recuperación T2 y secuencias de recuperación de inversión atenuadas por líquido, aunque a veces se pueden intensificar con gadolinio; 3) *encefalitis del tallo encefálico* que origina oftalmoplejías (nistagmo, opsoclono, paresia supranuclear o nuclear), paresias de pares craneales, disartria, disfagia y disfunción del sistema autónomo central; 4) *marcha cerebelosa y ataxia de extremidades*; 5) *mielitis*, que puede originar síntomas de motoneurona superior o inferior, mioclono, rigidez muscular y espasmos, y 6) *disfunción del sistema autónomo*, por la afección del neuroeje en múltiples niveles, incluidos hipotálamo, tallo encefálico y nervios del sistema autónomo (véase neuropatía paraneoplásica del sistema autónomo más adelante en el presente capítulo). Causas frecuentes de fallecimiento en individuos con encefalomielitis son arritmias cardiacas, hipotensión postural o hipoventilación central.

La encefalomielitis paraneoplásica y la encefalitis focal por lo común acompañan al SCLC, pero su presencia también se ha señalado con otros muchos cánceres. Los sujetos con SCLC y los síndromes que se presentan suelen tener anticuerpos contra Hu en el suero y en el LCR. Los anticuerpos contra CV_2/CRMP5 por lo regular aparecen con menor frecuencia; algunos de estos pacientes presentarán al final corea o uveítis. Los anticuerpos contra proteínas Ma se asocian con encefalitis límbica, hipotalámica y del tallo cerebral y en ocasiones con síntomas cerebelosos (fig. 97-3); algunos pacientes

CUADRO 97-3 ANTICUERPOS ASOCIADOS CON SÍNDROMES PARANEOPLÁSICOS Y NO PARANEOPLÁSICOS[a]

	Anticuerpos		
	Paraneoplásico		
Síndrome	**Frecuente**	**Infrecuente**	**No paraneoplásico**
Encefalitis límbica	Ma2, Hu, CV_2/CRMPS, *anticuerpos contra subunidades NR1/NR2 de receptores de NMDA*	Tr, VGKC	VGKC
Degeneración cerebelosa	Yo, Tr, P/Q VGCC, Hu, Zic, Ri, CV_2/CRMP5, Ma 1-2	*mGluR1; MAZ*	Gliadina, GAD
Encefalitis hipotalámica, del tronco del encéfalo	Ma2, Hu	CV_2/CRMP5	
Encefalomielitis	Hu, Zic	CV_2/CRMP5, Ri, amfifisina	
Corea	CV_2/CRMP5		
Opsoclono-mioclono	Ri	Hu, Ma2, Yo	
Síndrome de hombre rígido	Amfifisina	*Gefirina,* Ri	GAD
PNH (neuromiotonía)	VGKC		VGKC
Miastenia grave	AChR		AChR, MuSK
LEMS	VGCC tipo P/Q	*MysB*	VGCC tipo P/Q
Neuronopatía sensorial	Hu		
Neuronopatía sensorimotora axonal	Hu, CV_2/CRMP5		Gammapatía monoclonal (proteína M)[b]
Neuropatía autonómica	Hu	CV_2/CRMP5, AChR ganglionica	AChR ganglionica
Neuropatía desmielinizante de predominio sensorial		MAG, anticuerpos contra gangliósidos; a menudo con macroglobulinemia de Waldenström	MAG, anticuerpos contra gangliósido, a menudo con MGUS
Retinopatía paraneoplásica	Recoverina (CAR), anticuerpos contra célula bipolar (*MAR*), *anticuerpos contra enolasa*	*Proteína 1 similar a Tubby, PNR*	*Anticuerpos contra enolasa*

[a] Los anticuerpos han sido acreditados por más de un laboratorio, la secuencia proteínica del antígeno destinatario es conocida, o las dos cosas.
[b] La proteína M por lo general no tiene actividad específica de anticuerpo.
Nota: las letras *cursivas* indican que la prueba comercial de tales anticuerpos no está disponible. PNH, hiperexcitabilidad de nervio periférico *(peripheral nerve hyperexcitability);* CAR, retinopatía relacionada con cáncer *(cancer-associated retinopathy);* MAR, retinopatía relacionada con melanoma *(melanoma-associated retinopathy);* PNR, receptor nuclear específico de fotorreceptor *(photoreceptor-specific nuclear receptor);* MGUS, gammapatía monoclonal de significancia no determinada *(monoclonal gammopathy of uncertain significance);* VGKC, canal de potasio operado por voltaje; GAD, descarboxilasa del ácido glutámico; AChR, receptor de acetilcolina; LEMS, síndrome miasténico de Lamber-Eaton; VGCC, canal de calcio operado por voltaje; MAG, glucoproteína relacionada con mielina *(myelin-associated glycoprotein);* NMDA, *N*-metil-D-aspartato.

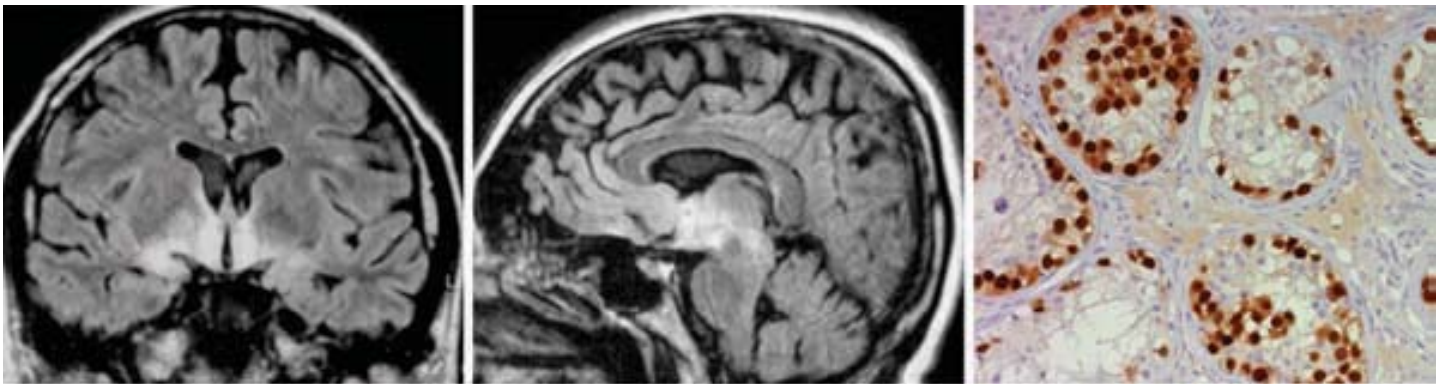

A B C

FIGURA 97-3. MRI y tumor de un paciente con encefalitis asociada con anticuerpos contra Ma2. En las ***fotografías A*** y ***B*** las secuencias de MRI con inversión de la atenuación de líquido muestran hiperintensidad anormal en las porciones internas de los lóbulos temporales, hipotálamo y porción superior del tronco del encéfalo. La ***fotografía C*** corresponde a un corte de orquiectomía del paciente que se incubó con marcadores específicos (Oct4) de un tumor de células germinativas. Las células positivas (pardas) corresponden a una neoplasia intratubular de células germinativas.

desarrollan hipersomnio, cataplejía e hipocinesia grave. Las anormalidades de MRI son frecuentes e incluyen las descritas en la encefalitis límbica y el ataque variable del hipotálamo, de los ganglios basales y del tallo encefálico. Los anticuerpos contra las unidades NR1/NR2 de los receptores de NMDA se asocian con encefalitis grave, potencialmente letal, pero que responde al tratamiento. Los pacientes afectados son mujeres jóvenes que desarrollan combinaciones de síntomas psiquiátricos, convulsiones, discinesias, estupor e hipoventilación. Las asociaciones oncológicas de estos anticuerpos se muestran en el cuadro 97-2.

℞ ENCEFALITIS Y ENCEFALOMIELITIS

La mayor parte de los tipos de encefalitis y encefalomielitis paraneoplásicas responden mal al tratamiento. En ocasiones puede ocurrir estabilización de los síntomas o mejoría neurológica parcial, en particular si hay respuesta satisfactoria al tratamiento del tumor. No se ha establecido la utilidad del intercambio de plasma, administración de IVIg e inmunodepresión. Casi 30% de los pacientes con encefalitis asociada con anticuerpos contra Ma2 responden al tratamiento del tumor (por lo general neoplasias de células germinativas del testículo) e inmunoterapia. Otros dos síndromes que responden al tratamiento del tumor e inmunoterapia son la encefalitis que se asocia con anticuerpos contra las subunidades NR1/NR2 de receptores de NMDA en pacientes con teratoma de ovario y la encefalitis que se asocia con anticuerpos VGKC en algunos pacientes con timoma o cáncer pulmonar microcítico.

DEGENERACIÓN CEREBELOSA PARANEOPLÁSICA

El trastorno en cuestión suele ser antecedido de un pródromo que incluye a veces mareo, oscilopsia, visión borrosa o doble, náusea y vómito. Días o semanas después aparecen disartria, ataxia de la marcha y de las extremidades y disfagia variable. En la exploración física, por lo común se detectan nistagmo descendente y, en raras ocasiones, opsoclono. En ocasiones se encuentran asimismo disfunción del tallo encefálico, signo de Babinski positivo o una neuropatía leve, pero con mayor frecuencia los síntomas y los signos provienen del cerebelo. En el comienzo de la evolución, los datos de la resonancia magnética suelen resultar normales; en algunos pacientes se ha advertido un mayor contraste, de tipo transitorio, de la corteza cerebelosa. Más adelante en la MRI típicamente se observa atrofia del cerebelo. El trastorno es consecuencia de la degeneración extensa de las células de Purkinje, con ataque variable de otras neuronas de la corteza cerebelosa, núcleos profundos del cerebelo y haces espinocerebelosos. Los tumores que con mayor frecuencia originan tal degeneración paraneoplásica son el SCLC, el cáncer de mama y ovario y el linfoma de Hodgkin.

Los dos tipos de anticuerpos paraneoplásicos que en forma típica aparecen en caso de degeneración cerebelosa notable o pura son los anti-Yo en mujeres con cánceres de mama y del aparato reproductor y anti-Tr en individuos con linfoma de Hodgkin. En algunos pacientes con SCLC y disfunción cerebelosa surgen anticuerpos anti-VGCC de tipo P/Q; sólo algunos de los enfermos terminan por mostrar LEMS. Como aspecto destacable, prácticamente cualquier tipo de PND del SNC vinculado a anticuerpos conlleva un grado variable de disfunción cerebelosa (cuadro 97-2).

℞ DEGENERACIÓN CEREBELOSA

Diversos señalamientos de casos aislados han descrito mejoría neurológica después de la eliminación del tumor, plasmaféresis, IVIg, ciclofosfamida, rituximab o glucocorticoides. Sin embargo, los datos de grandes series de pacientes con degeneración cerebelosa paraneoplásica y con presencia definida de anticuerpos indican que los trastornos en cuestión muy pocas veces mejoran con tratamiento de cualquier tipo.

SÍNDROME PARANEOPLÁSICO DE OPSOCLONO-MIOCLONO

El opsoclono es un trastorno del movimiento extraocular que se caracteriza por sacudidas caóticas involuntarias, que se producen en todas las direcciones de la mirada; suele acompañarse de mioclono y ataxia. La presencia de opsoclono-mioclono puede relacionarse con un cáncer o ser idiopática. Cuando la causa es paraneoplásica, los tumores que la originan por lo común son los de pulmones y mamas en los adultos y el neuroblastoma en los niños. No se ha definido el sustrato anatomopatológico del opsoclono-mioclono. La mayoría de las personas con SCLC no tienen anticuerpos contra neuronas. Un subgrupo pequeño de individuos con ataxia, opsoclono y otros trastornos de los movimientos oculares terminan por desarrollar anticuerpos anti-Ri; en casos raros también se identifican rigidez muscular, disfunción del sistema autónomo y demencia. El tumor que con mayor frecuencia ocasiona el cuadro en los síndromes que conllevan anticuerpos anti-Ri es el cáncer de mama.

Si el tratamiento de la neoplasia no es satisfactorio, el síndrome paraneoplásico de opsoclono-mioclono en los adultos suele evolucionar hasta la aparición de encefalopatía, coma y muerte. Además del tratamiento del tumor, los síntomas pueden mejorar con inmunoterapia (glucocorticoides, intercambio de plasma, o IVIg).

Por lo menos 50% de los niños con opsoclono-mioclono tienen un neuroblastoma primario u oculto. Síntomas frecuentes son hipotonía, ataxia, cambios conductuales e irritabilidad. Muchos pacientes poseen anticuerpos contra antígenos de superficie celular de identidad desconocida. Los síntomas neurológicos a menudo mejoran con el tratamiento del tumor (lo que incluye la quimioterapia) y con glucocorticoides, hormona adrenocorticotrópica (ACTH), intercambio de plasma, IVIg y rituximab. Muchos pacientes sufren retraso psicomotor y conductual, y problemas del sueño.

SÍNDROMES PARANEOPLÁSICOS DE LA MÉDULA ESPINAL

El número de señalamientos de los síndromes de ese tipo, como la *neuronopatía motora subaguda* y la *mielopatía necrosante aguda*, ha descendido en años recientes; ello pudiera representar una disminución verdadera en su incidencia por intervenciones neurológicas mejores y rápidas o quizá se deba a la identificación de causas no paraneoplásicas.

Algunos cancerosos terminan por mostrar *disfunción de la motoneurona superior*, inferior o ambas, que remeda la esclerosis lateral amiotrófica. No es claro si los trastornos en cuestión tienen una causa paraneoplásica o simplemente coinciden con la presencia de cáncer. Se han publicado ocasionalmente casos de pacientes con disfunción de motoneurona que mostraron mejoría neurológica después de la oncoterapia. Existe un vínculo más que casual entre el linfoma y la disfunción de la motoneurona. Habrá que emprender la búsqueda de un linfoma en los individuos con un síndrome de motoneurona en quienes se identifique una proteína monoclonal en el suero o el líquido cefalorraquídeo.

La *mielitis paraneoplásica* puede surgir al principio con síntomas de las motoneuronas superior o inferior, mioclono segmentario y rigidez; el síndrome en cuestión pudiera constituir la manifestación inicial de la encefalomielitis y pudiera vincularse con el SCLC y con presencia de anticuerpos séricos anti-Hu, anti-CV_2/CRMP5 o antianfifisina.

La mielopatía paraneoplásica también origina síndromes caracterizados por rigidez intensa e hipertonías musculares. La gama de manifestaciones varía desde síntomas focales en una o varias extremidades (*síndrome de extremidad* o *síndrome de persona rígida*), hasta un trastorno que también abarca el tallo encefálico (conocido como *encefalomielitis con rigidez*) y posiblemente tienen patogenias diferentes.

SÍNDROME PARANEOPLÁSICO DEL HOMBRE RÍGIDO

El trastorno en cuestión se caracteriza por rigidez e hipertonía musculares progresivas y espasmos dolorosos desencadenados por estímulos auditivos, sensoriales o emocionales. La rigidez abarca predominantemente la mitad inferior del tronco y los miembros pélvicos, pero también puede afectar las extremidades escapulares y el cuello. Los síntomas mejoran con el sueño y los anestésicos generales. Estudios electrofisiológicos señalan actividad continua de la unidad motora. Los anticuerpos que surgen en el síndrome que se describe se dirigen a proteínas [descarboxilasa del ácido glutámico (*glutamic acid decarboxylase*, GAD), anfifisina] que intervienen en la función de las sinapsis inhibidoras que utilizan ácido aminobutírico gamma (*gamma-aminobutyric acid*, GABA) o glicina como neurotransmisores. El síndrome paraneoplásico del hombre rígido y los anticuerpos contra anfifisina suelen depender del cáncer mamario. Por lo contrario, los anticuerpos contra la descarboxilasa del ácido glutámico se observan a veces en pacientes con cáncer, pero son mucho más frecuentes en el trastorno que no es paraneoplásico.

Rx SÍNDROME DEL HOMBRE RÍGIDO

El tratamiento óptimo del síndrome del hombre rígido obliga a combatir el tumor primario u oculto, a administrar glucocorticoides y al uso sintomático de fármacos que mejoren la transmisión GABAérgica (diazepam, baclofén, valproato sódico, tiagabina y vigabatrina). En el caso del trastorno no paraneoplásico se ha demostrado beneficio del concentrado inmunoglobulínico (IVIg), pero tal situación no se ha confirmado en el caso del síndrome paraneoplásico.

NEURONOPATÍA SENSORIAL PARANEOPLÁSICA O GANGLIONOPATÍA DE LA RAÍZ DORSAL

El síndrome en cuestión se caracteriza por deficiencias sensoriales que pueden ser simétricas o asimétricas, disestesias dolorosas, dolor radicular e hiporreflexia o arreflexia. Pueden ser afectadas todas las modalidades de la sensibilidad y cualquier zona del cuerpo, incluidas la cara y el tronco. Los sentidos especializados, como el gusto y la audición también pueden resultar lesionados. Los estudios electrofisiológicos señalan disminución o ausencia de los potenciales de nervios sensoriales, aunque las velocidades de conducción motora son normales o casi normales. Los síntomas son consecuencia de un trastorno inflamatorio, posiblemente mediado por mecanismos inmunitarios que afectan a los ganglios de las raíces dorsales, lo que origina pérdida neuronal, proliferación de células satelitales y degeneración secundaria de las columnas posteriores de la médula espinal. Las raíces de nervios dorsales y con menor frecuencia las raíces nerviosas anteriores y los nervios periféricos también pueden ser afectadas.

Rx NEUROPATÍA SENSITIVA

El trastorno en cuestión suele anteceder a la encefalomielitis y a la disfunción del sistema autónomo o asociarse a ellas y tiene los mismos vínculos inmunológicos y oncológicos, es decir, la presencia de anticuerpos anti-Hu y la de carcinoma pulmonar microcítico. Como ocurre en la encefalomielitis que conlleva anticuerpos anti-Hu, la estrategia terapéutica se orienta a la oncoterapia inmediata. Los glucocorticoides a veces producen estabilización clínica o mejoría. No se han corroborado los beneficios del IVIg y la plasmaféresis.

NEUROPATÍAS PERIFÉRICAS PARANEOPLÁSICAS

Los trastornos en cuestión pueden surgir en cualquier momento de la evolución de una enfermedad neoplásica. Las neuropatías que aparecen en las etapas finales del cáncer o del linfoma por lo común causan déficit sensorimotores leves o moderados por degeneración axónica de origen desconocido. Las neuropatías mencionadas suelen ser disimuladas por los efectos neurotóxicos concomitantes de los quimioterapéuticos y otras oncoterapias. En cambio, las neuropatías que aparecen en las etapas iniciales del cáncer suelen presentar una evolución rápida, a veces con un ciclo de recidivas y remisiones y manifestaciones de infiltrados inflamatorios y pérdida axónica o desmielinización en los estudios anatomopatológicos. Si predominan los signos de desmielinización (cap. 379) podrán mejorar con IVIg o glucocorticoides. A veces se detectan anticuerpos anti-CV_2/CRMP5; la aparición de anticuerpos contra Hu sugiere una ganglionitis simultánea de las raíces dorsales.

En ocasiones se han señalado, en personas con linfoma, el *síndrome de Guillain-Barré* y la *plexitis braquial*, pero no hay pruebas contundentes de un vínculo paraneoplásico.

Las *gammapatías monoclonales malignas* comprenden: 1) mieloma múltiple y mieloma esclerótico, que conlleva la presencia de proteínas monoclonales IgG o IgA y 2) macroglobulinemia de Waldenström, linfomas de células B y leucemia linfocítica crónica de células B, vinculados a proteínas monoclonales de tipo IgM. Los trastornos mencionados pueden originar neuropatía por diversos mecanismos, como compresión de raíces y plexos por metástasis en cuerpos vertebrales y pelvis; depósitos de amiloide en nervios periféricos y mecanismos paraneoplásicos. La variedad paraneoplásica posee diversas características propias. Cerca de 50% de personas con mieloma esclerótico terminan por mostrar una neuropatía sensorimotora en que predominan los déficit motores y que se asemeja a una neuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (cap. 380); algunos pacientes presentan elementos del síndrome POEMS (*polineuropatía*, *organomegalia*, *endocrinopatía*, proteína *M* y cambios en la piel [*skin*]). El tratamiento del plasmacitoma o de las lesiones escleróticas suele mejorar la neuropatía. En cambio, rara vez mejora con el tratamiento la neuropatía sensorimotora o sensorial que surge junto con el mieloma múltiple. Se sabe que de 5 a 10% de sujetos con macroglobulinemia de Waldenström desarrollan más adelante una neuropatía sensorimotora simétrica distal en que predomina el daño de las fibras sensoriales grandes. Los pacientes en cuestión pueden tener en su suero anticuerpos IgM contra la glucoproteína vinculada a la mielina y diversos gangliósidos (cap. 380). Además de combatir la macroglobulinemia de Waldenström, otros tratamientos pueden mejorar la neuropatía, como son plasmaféresis, IVIg, clorambucilo, ciclofosfamida, fludarabina o rituximab.

La *vasculitis de nervios y músculos* origina una neuropatía sensorimotora distal, simétrica o asimétrica y dolorosa, con debilidad proximal variable. Afecta predominantemente a ancianos varones y conlleva aumento de la tasa de eritrosedimentación y una mayor concentración de proteína en el líquido cefalorraquídeo. Los tumores primarios que suelen ocasionarla son SCLC y linfomas. El estudio histopatológico demuestra degeneración axónica e infiltrados de células T en los vasos finos de nervio y músculos. Los inmunosupresores (glucocorticoides y ciclofosfamida) suelen mejorar las manifestaciones neurológicas.

La *hiperexcitabilidad de nervios periféricos* (*neuromiotonía* o *síndrome de Isaacs*) se caracteriza por una actividad espontánea y continua de fibras musculares que surge de los nervios periféricos. El cuadro clínico incluye calambres, contracciones musculares (fasciculaciones o mioquimia), rigidez, retraso de la relajación muscular (seudomiotonía) y espasmos carpianos o pédicos espontáneos o provocados. Los músculos afectados pueden estar hipertróficos y algunos pacientes terminan por mostrar parestesias e hiperhidrosis. A veces se observan disfunciones del SNC como cambios del ánimo, trastornos del sueño o alucinaciones. En el electromiograma (EMG) se identifican fibrilaciones, fasciculaciones, y descargas de una, dos, tres o más unidades (mioquímicas) que tienen una frecuencia alta dentro de cada andanada. La presencia frecuente de anticuerpos séricos contra VGKC sugiere que en la patogenia interviene el sistema inmunitario. El trastorno suele afectar a individuos sin cáncer; cuando es paraneoplásico, los tumores más frecuentes en estos casos son los timomas benignos y malignos y el SCLC. La difenilhidantoína, la carbamazepina y la plasmaféresis mejoran los síntomas.

La *neuropatía paraneoplásica del sistema autónomo* puede ocurrir como componente de otros trastornos, como el LEMS y la encefalomielitis. Rara vez aparece como una neuropatía pura o predominante del sistema autónomo con disfunción adrenérgica o colinérgica en los niveles preganglionar o posganglionar. Los afectados pueden presentar complicaciones a veces fatales, como paresia gastrointestinal con seudoobstrucción, disritmias cardiacas e hipotensión postural. Otros síntomas incluyen xerostomía, disfunción eréctil, anhidrosis y disfunción de esfínteres; puede haber reacciones pupilares anormales. Según señalamientos, el trastorno ha surgido junto con algunos tumores como el SCLC, el cáncer de páncreas o testículos, neoplasias carcinoides y linfomas. Los síntomas del sistema autónomo pueden ser la manifestación inicial de la encefalomielitis, razón por la cual

hay que emprender estudios para identificar anticuerpos séricos anti-Hu y anti-CV_2/CRMP5. En el síndrome en cuestión se ha señalado la aparición de anticuerpos séricos contra receptores de acetilcolina ganglionares, pero tales anticuerpos aparecen igualmente sin vínculo alguno con un cáncer (véase cap. 370).

SÍNDROME MIASTÉNICO DE LAMBERT-EATON

El LEMS se expone en el capítulo 381.

MIASTENIA GRAVE

Para un comentario de dicha enfermedad, consúltese el capítulo 381.

POLIMIOSITIS-DERMATOMIOSITIS

La polimiositis y la dermatomiositis se exponen en detalle en el capítulo 383.

MIOPATÍA NECROSANTE AGUDA

Las personas con este síndrome terminan por mostrar mialgias y debilidad de evolución rápida que abarca las extremidades y los músculos faríngeos y de la respiración y ello suele culminar en la muerte. Hay mayores niveles de enzimas musculares en suero y la biopsia de músculo indica necrosis extensa con mínima o nula inflamación y a veces, depósitos del complemento. El trastorno surge como manifestación paraneoplásica de cánceres de diverso tipo que incluyen el SCLC y los de vías gastrointestinales, mamas, riñones y próstata, entre otros. Rara vez el trastorno es controlado con la corticoterapia o con oncoterapia dirigida al tumor primario.

SÍNDROMES VISUALES PARANEOPLÁSICOS

El grupo comentado de trastornos afecta la retina y con menor frecuencia, los nervios uveal y óptico. Se utiliza el término *retinopatía vinculada con cáncer* para describir la disfunción paraneoplásica de conos y bastones que se caracteriza por fotosensibilidad, pérdida progresiva de la visión y de la percepción del color, escotomas centrales o anulares, nictalopía y disminución de las respuestas fotópica y escotópica en el electrorretinograma (ERG). El tumor que con mayor frecuencia ocasiona el síndrome es el carcinoma pulmonar microcítico. La retinopatía en casos de melanoma afecta a personas con melanoma cutáneo metastásico. El enfermo presenta un cuadro de comienzo agudo que incluye nictalopía y fotopsias resplandecientes, con destellos repetitivos o pulsátiles, que suele evolucionar hasta la pérdida visual. En el ERG se advierte disminución en la amplitud de la onda b. La neuritis óptica y la uveítis paraneoplásicas son cuadros poco frecuentes y aparecen junto con la encefalomielitis. Algunos sujetos con uveítis paraneoplásica tienen anticuerpos contra CV_2/CRMP5.

En algunas retinopatías paraneoplásicas aparecen anticuerpos séricos que reaccionan de manera específica con el subgrupo de células retinianas que mostrarán degeneración, lo que apoya la presencia de una patogenia mediada por mecanismos inmunitarios (cuadros 97-2 y 97-3). Las retinopatías mencionadas por lo común no mejoran con el tratamiento, aunque se han señalado ocasionalmente respuestas a glucocorticoides, plasmaféresis e inmunoglobulina intravenosa.

LECTURAS ADICIONALES

Antoine JC, Camdessanché JP: Peripheral nervous system involvement in patients with cancer. Lancet Neurol 6:75, 2007

Bataller L et al: Autoimmune limbic encephalitis in 39 patients: Immunophenotypes and outcomes. J Neurol Neurosurg Psychiatry 78:381, 2007

Dalmau J et al: Paraneoplastic anti-*N*-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. Ann Neurol 61:25, 2007

Mathew RM et al: Orchiectomy for suspected microscopic tumor in patients with anti-Ma2-associated encephalitis. Neurology 68:900, 2007

Rosenfeld MR, Dalmau J: Current therapies for neuromuscular manifestations of paraneoplastic syndromes. Curr Neurol Neurosci Rep 6:77, 2006

SECCIÓN 2 TRASTORNOS HEMATOPOYÉTICOS

98 Ferropenia y otras anemias hipoproliferativas

John W. Adamson

Las anemias relacionadas con eritrocitos normocíticos y normocrómicos y una respuesta de reticulocitos muy baja (índice reticulocítico <2.0 a 2.5) son las llamadas *anemias hipoproliferativas*. Esta categoría comprende la ferropenia temprana (antes de que se produzcan eritrocitos hipocrómicos microcíticos), la inflamación aguda y crónica (que comprende muchos tumores malignos), la insuficiencia renal, los estados hipometabólicos como la malnutrición proteínica y las deficiencias endocrinas y las anemias por lesión medular. **Las enfermedades por lesión de la médula ósea se tratan en el capítulo 102.**

Las anemias hipoproliferativas son las más frecuentes y de ellas, la más común es la anemia vinculada a inflamación aguda y crónica. Esta anemia, como la ferropenia, guarda relación en parte con un metabolismo anómalo del hierro. Las anemias que acompañan a la insuficiencia renal, la inflamación, el cáncer y los estados hipometabólicos se caracterizan por una respuesta anormal de la eritropoyetina a la anemia.

METABOLISMO DEL HIERRO

El hierro es un elemento crucial en la función de todas las células, aunque las necesidades de cada tejido varían durante el desarrollo. Al mismo tiempo, el organismo tiene que defenderse a sí mismo del hierro libre que es muy tóxico, ya que participa en reacciones químicas que generan radicales libres como el O_2 o el OH^-. En consecuencia, se han desarrollado refinados mecanismos para hacer que el hierro esté disponible para las funciones fisiológicas y manipulando al mismo tiempo este elemento de forma que se evite su toxicidad.

La principal función del hierro en los mamíferos es el transporte de O_2 formando parte de la hemoglobina. El O_2 también se une a la mioglobina en el músculo. El hierro es, asimismo, un elemento clave de las enzimas que contienen hierro, entre las cuales se encuentra el sistema de los citocromos mitocondriales. El **cuadro 98-1** muestra la distribución del hierro en el organismo. Sin él, las células pierden su capacidad de transporte electrónico y su metabolismo energético; en las células eritroides está perturbada la síntesis de hemoglobina, con las consecuencias de anemia y disminución del aporte de O_2 a los tejidos.

CICLO DEL HIERRO EN LOS SERES HUMANOS

En la **figura 98-1** se esbozan las principales vías de intercambio interno del hierro en los seres humanos. Este metal, absorbido del alimento o liberado desde los depósitos, circula en el plasma unido a la *transferrina*, la proteína transportadora de hierro. La transferrina es una glucoproteína bilobulada con

CUADRO 98-1 DISTRIBUCIÓN DEL HIERRO CORPORAL

	Cantidad de hierro, mg	
	Varón adulto (80 kg)	**Mujer adulta (60 kg)**
Hemoglobina	2 500	1 700
Mioglobina-enzimas	500	300
Hierro de la transferrina	3	3
Depósitos de hierro	600-1 000	0-300

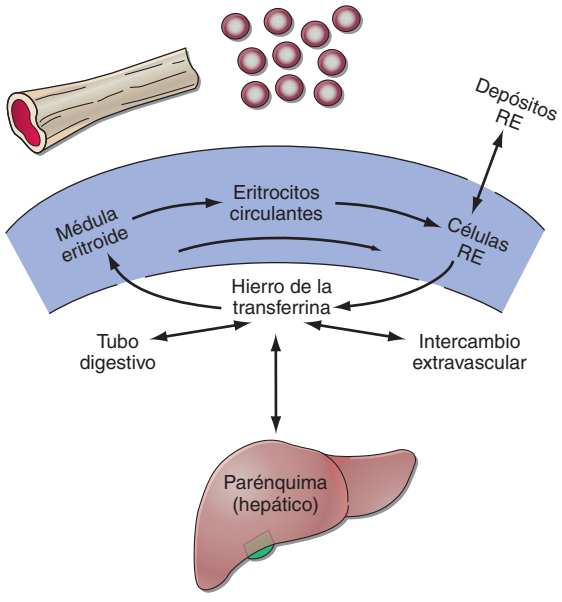

FIGURA 98-1. Intercambio interno de hierro. Normalmente cerca de 80% del hierro que pasa a través de las reservas de transferrina plasmática se recicla a partir de los eritrocitos destruidos. Se precisa una absorción de hierro de la alimentación de 1 mg/día en el varón y de 1.4 mg/día en la mujer, para mantener la homeostasia. Mientras la saturación de la transferrina se mantiene entre 20 y 60% y no existe aumento de la eritropoyesis, no son necesarios los depósitos de hierro. Sin embargo, en caso de pérdida sanguínea, falta de hierro en la alimentación o absorción deficiente del mismo se pueden movilizar hasta 40 mg/día del hierro de los depósitos. RE, reticuloendotelial.

dos lugares de unión para el hierro. La transferrina que transporta el hierro se presenta en dos formas: *monoférrica* (un átomo de hierro) y *diférrica* (dos átomos de hierro). El recambio (tiempo de semieliminación) del hierro ligado a la transferrina es muy rápido, por lo común de 60 a 90 min. Dado que la inmensa mayoría del hierro que transporta la transferrina se entrega a la médula eritroide, lo que más afecta al tiempo de depuración del hierro unido a la transferrina de la circulación son las concentraciones plasmáticas de hierro y la actividad de la médula ósea eritroide. Cuando la eritropoyesis está muy estimulada se incrementa el conjunto de células eritroides que requieren hierro y disminuye el tiempo de depuración del hierro de la circulación. El tiempo de semieliminación del hierro en presencia de ferropenia es muy breve, de 10 a 15 min. Con la supresión de la médula eritroide la concentración plasmática de hierro suele aumentar, y el tiempo de semieliminación se prolonga hasta varias horas. En condiciones normales, el hierro unido a la transferrina cambia más de 10 a 20 veces por día. Suponiendo una concentración plasmática de hierro normal, de 80 a 100 µg/100 ml, la cantidad de hierro que pasa a través de las reservas de transferrina es de 20 a 24 mg/día.

El complejo hierro-transferrina circula en el plasma hasta que la transferrina portadora de hierro interacciona con *receptores de transferrina* específicos situados en la superficie de las células eritroides de la médula. La transferrina diférrica tiene la máxima afinidad por los receptores de transferrina; la afinidad de la apotransferrina (transferrina que no transporta hierro) es muy baja. Aunque se encuentran receptores de transferrina sobre las células de muchos tejidos del cuerpo (y todas las células en algún momento de su desarrollo exhibirán receptores de transferrina) la célula que más receptores posee (300 000 a 400 000/célula) es el eritroblasto en desarrollo.

Producida la interacción de la transferrina portadora de hierro con su receptor, el complejo hierro-transferrina-receptor se interioriza a través de las fositas revestidas de clatrina y se transporta a un endosoma ácido, en cuyo interior, a pH bajo, se libera el hierro. Éste se hace accesible para la síntesis del hemo mientras que el complejo transferrina-receptor se recicla hacia la superficie de la célula, donde la inmensa mayoría de la transferrina se vuelve a liberar hacia la circulación y el receptor de transferrina se ancla nuevamente a la membrana celular. En este punto, puede pasar a la circulación un poco de la proteína del receptor de transferrina y se mide en la forma de proteína soluble del receptor de transferrina. En el interior de la célula eritroide, el hierro que excede la cantidad necesaria para la síntesis de hemoglobina se une a una proteína de almacenamiento, la *apoferritina*, para formar *ferritina*. Este mecanismo de intercambio de hierro también tiene lugar en otras células del cuerpo que expresan receptores de transferrina, especialmente en las células parenquimatosas hepáticas, en las que el hierro se puede incorporar a las enzimas que contienen hemo o almacenarse. El hierro incorporado a la hemoglobina entra más tarde en la circulación cuando los nuevos eritrocitos se liberan de la médula ósea. Este hierro forma parte, entonces, de la masa eritrocitaria y no vuelve a estar disponible para su reutilización hasta que muere el eritrocito.

En una persona normal, el promedio de vida del eritrocito es de 120 días. Por tanto, se recambia cada día entre 0.8 y 1% de los eritrocitos. Al final de su vida, el eritrocito es reconocido como envejecido por las células del *sistema reticuloendotelial* (RE), que lo fagocitan. Una vez en el interior de la célula RE, la hemoglobina del eritrocito ingerido se degrada, la globina y otras proteínas pasan a integrar las reservas de aminoácidos, y el hierro se devuelve a la superficie de la célula RE, donde se presenta a la transferrina circulante. Es este reciclado eficiente y de gran conservación del hierro procedente de los eritrocitos viejos el que mantiene el equilibrio de la eritropoyesis (e incluso la eritropoyesis ligeramente acelerada).

Como cada mililitro de sangre contiene 1 mg de hierro elemental, la cantidad necesaria para sustituir los eritrocitos perdidos por envejecimiento asciende a 16 a 20 mg/día (suponiendo una masa eritrocitaria de 2 L en el adulto). Cualquier cantidad de hierro adicional necesaria para la producción de eritrocitos procede de la dieta. Normalmente un varón adulto debe absorber por lo menos 1 mg de hierro elemental diario para satisfacer sus necesidades, mientras las mujeres en edad fértil necesitan 1.4 mg/día. Sin embargo, para lograr una respuesta proliferativa eritroide máxima a la anemia es preciso disponer de hierro adicional. Cuando la eritropoyesis está muy estimulada, las demandas de hierro aumentan de seis a ocho veces. Con las anemias hemolíticas extravasculares aumenta la tasa de destrucción de los eritrocitos, pero el hierro recuperado de ellos se reutiliza de forma eficiente para la síntesis de hemoglobina. Por lo contrario, cuando existe anemia por hemorragia, la producción de eritrocitos está limitada por la cantidad de hierro que puede movilizarse de los depósitos de ferritina y hemosiderina. En los casos más frecuentes, la tasa de movilización en estas circunstancias no mantiene una producción de eritrocitos mayor de 2.5 veces la normal. Si el aporte de hierro a la médula estimulada es inferior al óptimo, se aplana la respuesta proliferativa medular y se trastorna la síntesis normal de hemoglobina. El resultado es una médula hipoproliferativa acompañada de anemia microcítica e hipocrómica.

Mientras la pérdida de sangre o la hemólisis genera una demanda de hierro que se debe suministrar a la médula ósea, otras situaciones, como la inflamación, interfieren en la liberación del hierro de los depósitos y pueden provocar un rápido descenso del hierro sérico (véase más adelante en este capítulo).

BALANCE DEL HIERRO NUTRICIONAL

El balance de hierro del organismo está estrictamente controlado y diseñado para conservar el hierro con vistas a su reutilización. No existe una vía excretora del hierro y los únicos mecanismos de pérdida de hierro del cuerpo son la pérdida sanguínea (hemorragia digestiva, menstruación u otras formas de hemorragia) y la descamación de las células epidérmicas de la piel, el intestino y las vías genitourinarias. Normalmente, la única vía por la que accede hierro al organismo es a través de la absorción a partir de los alimentos (ingestión alimentaria de hierro) o del hierro medicinal tomado por vía oral. El hierro puede entrar también en el organismo por las transfusiones de eritrocitos o las inyecciones de complejos de hierro. El margen entre el hierro disponible para la absorción y las necesidades de hierro de los lactantes en crecimiento y las mujeres es estrecho; ello explica la alta prevalencia de ferropenia en el mundo, que actualmente se estima en 500 millones de personas.

La cantidad de hierro que debe recibir el organismo de los alimentos para reponer las pérdidas es de aproximadamente 10% del contenido de dicho mineral en el cuerpo por año en varones y 15% en mujeres en edad de procreación. El contenido de hierro en el alimento se encuentra muy relacionado con el aporte calórico total (aproximadamente 6 mg de hierro elemental por cada 1 000 calorías). La biodisponibilidad del hierro varía según la naturaleza del alimento y es el hierro en forma de hemo (p. ej., de la carne roja) el que se absorbe con mayor facilidad. En Estados Unidos la ingestión media de hierro en un varón adulto es de 15 mg/día, con una absorción de 6%; en la mujer promedio, la ingestión diaria es de 11 mg/día, con 12% de absorción. Una persona con ferropenia puede aumentar la absorción de hierro hasta 20% del hierro presente en la carne pero con una dieta vegetariana sólo podría incrementarlo en 5 a 10%. El resultado es que casi 33% de la población femenina de Estados Unidos carece prácticamente de reservas de hierro. Los vegetarianos tienen una desventaja adicional porque algunos alimentos que contienen fitatos y fosfatos reducen aproximadamente en 50% la absorción de hierro. Cuando se administran sales de hierro ionizables junto con los alimentos, se reduce la cantidad de hierro absorbido. Cuando se compara el porcentaje de hierro absorbido de cada apartado de la alimentación con el porcentaje de una cantidad equivalente de sal ferrosa, el hierro de las verduras tiene una disponibilidad de la vigésima parte, el hierro de los huevos de una

octava parte, el del hígado de la mitad y el hierro del hemo entre la mitad y dos terceras partes.

Los lactantes, los niños y los adolescentes pueden ser incapaces de mantener un balance de hierro normal por las demandas del crecimiento y el menor aporte alimentario. Durante los dos últimos trimestres del embarazo las necesidades diarias de hierro aumentan a 5 o 6 mg. Esta es la razón por la cual en los países desarrollados se prescriben suplementos de hierro a las embarazadas de manera casi universal. El entusiasmo por suplementar con hierro alimentos como el pan y los cereales se ha desvanecido por la preocupación respecto a que el gen de la hemocromatosis, de alta prevalencia, pudiera provocar un riesgo inaceptable de sobrecarga de hierro.

La absorción de hierro se produce en gran medida en el intestino delgado proximal y es un proceso cuidadosamente regulado. Para su absorción, el hierro debe captarse por la célula de la luz intestinal. Este proceso se facilita por el contenido ácido del estómago, que mantiene el hierro en solución. En el borde en cepillo de la célula absortiva, el hierro férrico se convierte en la forma ferrosa por una ferrirreductasa. El transporte a través de la membrana lo realiza el transportador de metales divalentes 1 ([*divalent metal transporter*, DMT-1], conocido también como Nramp 2 o DCT-1). El DMT-1 es un transportador general de cationes. Dentro de la célula intestinal el hierro puede almacenarse en forma de ferritina o ser transportado mediante la célula para ser liberado en la superficie basolateral a la transferrina plasmática, a través del exportador de hierro presente en la membrana, ferroportina. La función de esta última es regulada por mecanismos negativos por la hepcidina, que es la principal hormona reguladora de hierro. En el proceso de liberación el hierro interactúa con otra ferroxidasa, la hefestina que lo oxida hasta la forma férrica para unirse a la transferrina. La hefestina es semejante a la ceruloplasmina, que es la proteína transportadora de cobre.

La absorción de hierro recibe la influencia de diversas situaciones fisiológicas. Por ejemplo, la hiperplasia eritroide estimula la absorción del mineral incluso si las reservas del mismo son normales o mayores y los niveles de hepcidina son inapropiadamente bajos. Se desconoce el mecanismo molecular que explica dicha relación. De este modo, los individuos con anemias que surgen dentro del marco de niveles altos de eritropoyesis ineficaz, absorben cantidades excesivas del hierro de los alimentos. Con el paso del tiempo la situación anterior puede culminar en sobrecarga del mineral y daño tisular. En la ferropenia los niveles de hepcidina son bajos y el hierro se absorbe con mayor eficiencia de los alimentos. Lo contrario es válido en estados de sobrecarga secundaria de hierro. La persona normal puede reducir la absorción de hierro en situaciones de aporte excesivo o cuando recibe fármacos con hierro; sin embargo, a la vez que el porcentaje de hierro absorbido desciende, la cantidad absoluta se incrementa. Esto explica los cuadros de intoxicación aguda por hierro que se ven en ocasiones cuando los niños ingieren una gran cantidad de comprimidos de hierro. En estas circunstancias, la cantidad de hierro absorbido supera la capacidad de fijación de la transferrina del plasma, lo que deja hierro libre capaz de lesionar órganos cruciales como las células miocárdicas.

ANEMIA FERROPÉNICA

La deficiencia de hierro (ferropenia) es una de las formas más prevalentes de malnutrición. En forma global, la mitad de los casos se atribuyen a tal deficiencia y explican en promedio 841 000 fallecimientos cada año a nivel mundial. África y partes de Asia contribuyen con 71% de la mortalidad global. Estados Unidos aporta sólo 1.4% a tal cifra y a la letalidad vinculada con la ferropenia.

ETAPAS DE LA DEFICIENCIA DE HIERRO

La anemia ferropénica es un cuadro en que surge deficiencia hemática y hay signos netos de falta de hierro. La evolución hasta llegar a ella se divide en tres fases (fig. 98-2). La primera es de *equilibrio (balance) negativo de hierro* en el cual las necesidades (o pérdidas) del mineral rebasan la capacidad del organismo para absorber hierro de los alimentos. La primera etapa es consecuencia de diversos mecanismos fisiológicos que incluyen pérdida hemática, embarazo (en el cual la necesidad de hierro para producir eritrocitos fetales rebasa la capacidad de la madre para suministrarlo); los lapsos de crecimiento rápido de la adolescencia y la ingesta inadecuada de hierro en los alimentos. La pérdida hemática mayor de 10 a 20 ml de eritrocitos al día es superior a la cantidad de hierro que absorbe el intestino en una dieta normal. En este caso, la ferropenia debe ser compensada por la movilización de hierro desde sitios del retículo endoplásmico en que está almacenado. En ese lapso disminuyen las reservas del mineral, lo cual se refleja en el nivel de ferritina sérica o en la aparición de hierro "teñible" en extendidos de médula ósea obtenida por aspiración. Mientras existan depósitos de hierro y puedan movilizarse, el hierro sérico, la capacidad total de fijación de hierro (*total iron-binding capacity*, TIBC) y la concentración de protoporfirina eritrocitaria se mantienen dentro de los límites normales. En este estadio, la morfología y los índices eritrocíticos son normales.

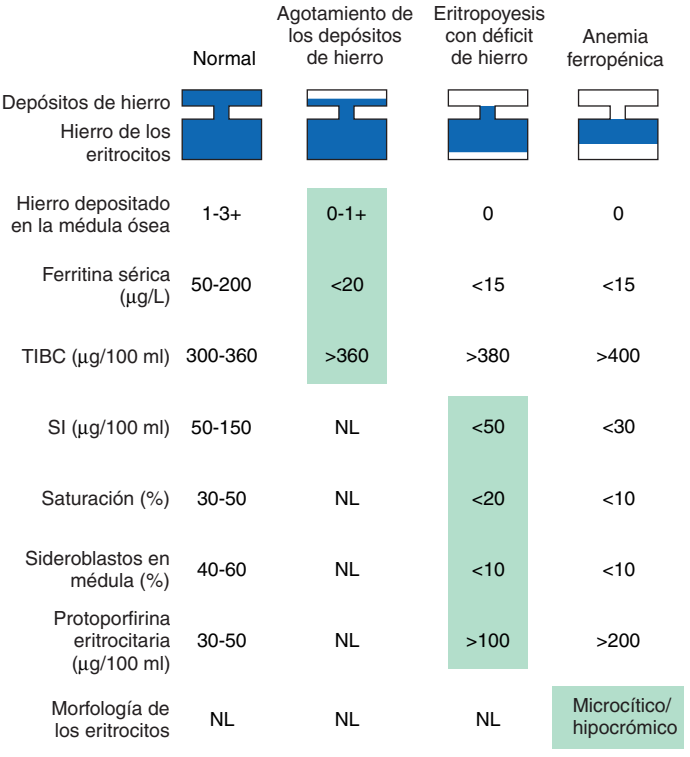

FIGURA 98-2. Estudios de laboratorio en la evolución de la ferropenia. Las mediciones de los depósitos de hierro de la médula, la ferritina sérica y la capacidad total de fijación de hierro (TIBC) son sensibles al agotamiento precoz de los depósitos de hierro. La eritropoyesis ferropénica se detecta por otras anomalías del hierro sérico (*serum iron*, SI), del porcentaje de saturación de la transferrina, del patrón de los sideroblastos de la médula y de la concentración de protoporfirina eritrocitaria. Los pacientes con anemia ferropénica presentan todas las mismas anomalías más una anemia microcítica e hipocrómica. (*De Hillman y Finch, con autorización.*)

Cuando se agotan los depósitos de hierro, el hierro sérico empieza a caer. La TIBC aumenta de manera gradual, al igual que las concentraciones de protoporfirina eritrocitaria. Por definición, existe ausencia de depósitos de hierro cuando la concentración sérica de ferritina es <15 µg/L. Mientras el hierro sérico permanece dentro de los límites normales, la síntesis de hemoglobina no se afecta, a pesar de la reducción de los depósitos de hierro. Una vez que la saturación de la transferrina cae 15 a 20%, se altera la síntesis de hemoglobina. Se trata de un periodo de *eritropoyesis ferropénica*. El examen cuidadoso del frotis de sangre periférica revela que aparecen por primera vez células microcíticas y, si la tecnología del laboratorio lo permite, se encuentran en la circulación reticulocitos hipocrómicos. Gradualmente empiezan a disminuir la hemoglobina y el hematócrito, lo que refleja la *anemia ferropénica*. En este punto la saturación de la transferrina es de 10 a 15 por ciento.

Cuando la anemia es moderada (hemoglobina 10 a 13 g/100 ml), la médula ósea permanece hipoproliferativa. Si la anemia es más intensa (hemoglobina 7 a 8 g/100 ml), la hipocromía y la microcitosis se hacen más acentuadas, aparecen en el frotis sanguíneo eritrocitos en forma anormal, de puro o de lápiz (poiquilocitos) y dianocitos, y la médula eritroide se vuelve progresivamente más ineficaz. En consecuencia, con una anemia ferropénica grave prolongada en lugar de hipoproliferación en la médula ósea se ve hiperplasia eritroide.

CAUSAS DE LA FERROPENIA

Las situaciones que aumentan la demanda de hierro, incrementan su pérdida o disminuyen su ingestión, absorción o utilización pueden producir ferropenia (cuadro 98-2).

PRESENTACIÓN CLÍNICA DE LA FERROPENIA

Ciertas situaciones clínicas aumentan la probabilidad de ferropenia. El embarazo, la adolescencia, los periodos de crecimiento rápido y los antecedentes de pérdida sanguínea intermitente de cualquier tipo deben alertar al clínico respecto a una posible ferropenia. Una regla fundamental es que la aparición de ferropenia en un varón adulto indica una hemorragia digestiva mientras no

CUADRO 98-2 CAUSAS DE FERROPENIA

- Aumento de la demanda de hierro y/o hematopoyesis
  - Crecimiento rápido en la lactancia o la adolescencia
  - Embarazo
  - Tratamiento con eritropoyetina
- Aumento de las pérdidas de hierro
  - Hemorragia crónica
  - Menstruación
  - Hemorragia aguda
  - Donación de sangre
  - Sangría como tratamiento de la policitemia vera
- Disminución de la ingestión o la absorción del hierro
  - Alimentación deficiente
  - Malabsorción por patología (esprue, enfermedad de Crohn)
  - Malabsorción por cirugía (posgastrectomía)
  - Inflamación aguda o crónica

se demuestre lo contrario. Los signos relacionados con la ferropenia dependen de la gravedad y la cronicidad de la anemia, aparte de los signos habituales de la anemia (fatiga, palidez, disminución de la capacidad de ejercicio). La *queilosis* (fisuras en las comisuras de los labios) y la *coiloniquia* (uñas en cuchara) son signos de ferropenia hística avanzada. El diagnóstico de la ferropenia se suele basar en los datos analíticos.

ESTUDIOS ANALÍTICOS DEL HIERRO

Sideremia y capacidad total de fijación del hierro. La sideremia (concentración sérica de hierro) representa la cantidad de hierro circulante unido a la transferrina. La TIBC es una medida indirecta de la transferrina circulante. Los límites normales del hierro sérico oscilan entre 50 y 150 µg/100 ml; la TIBC normal es de 300 a 360 µg/100 ml. La saturación de la transferrina, que en condiciones normales es de 25 a 50%, se obtiene mediante la siguiente fórmula: sideremia × 100 ÷ TIBC. Los estados de ferropenia se vinculan con valores de saturación inferiores a 18%. Al evaluar la sideremia, el médico debe tener presente que existe una variación circadiana de su valor. Una saturación de la transferrina >50% indica que se está suministrando a los tejidos no eritroides una cantidad desproporcionada del hierro unido a la transferrina. Si esta situación se prolonga puede producirse una sobrecarga de hierro en los tejidos.

Ferritina sérica. El hierro libre es tóxico para las células y el cuerpo ha establecido un elaborado conjunto de mecanismos de protección para ligar el hierro en diversos compartimientos hísticos. En el interior de las células, el hierro se almacena formando complejos con proteínas en forma de ferritina o hemosiderina. La apoferritina se une al hierro ferroso libre y lo almacena en estado férrico. A medida que se acumula ferritina en el seno de las células del sistema RE se forman agregados de proteína en forma de hemosiderina. El hierro de la ferritina o de la hemosiderina puede extraerse para su liberación por las células RE si bien la hemosiderina está menos fácilmente disponible. En condiciones de estado estacionario, las concentraciones séricas de ferritina guardan relación con los depósitos totales de hierro corporales; por tanto, la concentración sérica de ferritina es la prueba analítica más cómoda para estimar los depósitos de hierro. El valor normal de la ferritina varía según la edad y el sexo de la persona (fig. 98-3). Los varones adultos tienen valores séricos de ferritina cercana a 100 µg/L, mientras que las concentraciones de las mujeres adultas son en promedio de 30 µg/L. A medida que se agotan los depósitos de hierro, la ferritina sérica cae a menos de 15 µg/L. Estas concentraciones son prácticamente siempre diagnósticas de ausencia de depósitos de hierro corporal.

Evaluación de los depósitos de hierro de la médula ósea. Aunque también se pueden estimar los depósitos de hierro de la célula reticuloendotelial (RE) mediante la tinción de un aspirado o una biopsia de la médula ósea, la medición de la ferritina sérica prácticamente ha sustituido a los aspirados de médula ósea para evaluar los depósitos de hierro (cuadro 98-3). La concentración sérica de ferritina es un indicador más eficaz de la sobrecarga de hierro que la tinción de la médula ósea para el hierro. Sin embargo, aparte del hierro de los depósitos, la tinción de la médula ósea proporciona información sobre el suministro efectivo de hierro a los eritroblastos en desarrollo. Normalmente, cuando el frotis de médula ósea se tiñe para detección de hierro, entre 20 y 40% de los eritroblastos en desarrollo, denominados *sideroblastos*, tendrán granos de ferritina visibles en su citoplasma. Esto representa un exceso de hierro respecto al necesario para la síntesis de hemoglobina. En los estados en los que está bloqueada la liberación del hierro de los depósitos, será detectable el hierro en el RE, pero los sideroblastos serán escasos o faltarán por completo. En los síndromes mielodisplásicos existe una disfunción mitocondrial y

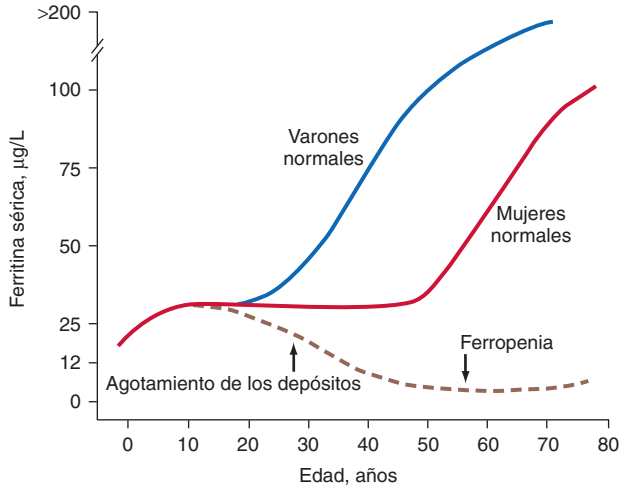

FIGURA 98-3. Concentraciones de ferritina en función del sexo y la edad. El agotamiento de los depósitos de hierro y la ferropenia conllevan un descenso de la concentración sérica hasta menos de 20 µg/L. (*De Hillman et al, con autorización.*)

la acumulación de hierro en las mitocondrias se presenta en forma de collar en torno al núcleo del eritroblasto. Estas células se denominan *sideroblastos en anillo*.

Concentración de protoporfirina eritrocitaria. La protoporfirina es un intermediario en la vía de síntesis del hemo. En situaciones en las que está elevada la síntesis del hemo se acumula protoporfirina en el eritrocito, lo cual puede ser un reflejo de un suministro deficiente de hierro a los precursores eritroides para mantener la síntesis de hemoglobina. Los valores normales son inferiores a 30 µg/100 ml de eritrocitos. En la ferropenia se ven valores superiores a 100 µg/100 ml. Las causas más frecuentes de aumento de la protoporfirina eritrocitaria son la ferropenia absoluta o relativa y la intoxicación por plomo.

Concentraciones séricas de la proteína receptora de la transferrina. Como las células eritroides son las que más receptores de transferrina poseen en su superficie de entre todas las células del organismo y dado que se libera la proteína receptora de la transferrina (*transferrin receptor protein*, TRP) de las células a la circulación, las concentraciones séricas de la TRP reflejan la masa eritroide medular total. Otra situación en la que están elevadas las concentraciones de TRP es la ferropenia absoluta. Los valores normales determinados mediante inmunoanálisis son de 4 a 9 µg/L. Esta prueba de laboratorio se encuentra cada vez más disponible y, junto con la ferritina sérica, se utilizan para distinguir entre la deficiencia de hierro y la anemia de la inflamación crónica (véase más adelante).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En el diagnóstico diferencial de una anemia microcítica hipocrómica sólo es necesario considerar tres trastornos aparte de la ferropenia (cuadro 98-4). El primero son los defectos hereditarios de la síntesis de las cadenas de globina: las talasemias. Se diferencian con facilidad de la ferropenia por las concentraciones séricas de hierro, porque en las talasemias es característico que los valores de sideremia y saturación de transferrina sean por lo menos normales, si no altos.

El segundo trastorno es la enfermedad inflamatoria crónica con un suministro deficiente de hierro a la médula eritroide. La diferenciación entre la verdadera anemia ferropénica y la anemia vinculada a los estados inflamatorios crónicos figura entre los problemas diagnósticos más frecuentes a los que se enfrentan los clínicos (véase más adelante en este capítulo). Por

CUADRO 98-3 PARÁMETROS DE LOS DEPÓSITOS DE HIERRO

Depósitos de hierro	Tinción del hierro medular (0-4+)	Ferritina sérica, µg/L
0	0	<15
1–300 mg	Indicios a 1+	15-30
300–800 mg	2+	30-60
800–1 000 mg	3+	60–150
1–2 g	4+	>150
Sobrecarga de hierro	—	>500–1 000

CUADRO 98-4 DIAGNÓSTICO DE LA ANEMIA MICROCÍTICA

Pruebas	Ferropenia	Inflamación	Talasemia	Anemia sideroblástica
Frotis	Micro/hipo	Normal micro/hipo	Micro/hipo con dianocitos	Variable
Sideremia	<30	<50	Normal a alta	Normal a alta
TIBC	>360	<300	Normal	Normal
Saturación (%)	<10	10-20	30-80	30-80
Ferritina (µg/L)	<15	30-200	50-300	50-300
Clase de hemoglobina	Normal	Normal	Anormal	Normal

Nota: TIBC, capacidad total de fijación de hierro.

lo común la anemia de los trastornos crónicos es normocítica y normocrómica. Son los valores de hierro los que suelen clarificar el diagnóstico diferencial, porque la ferritina es normal o alta y la TIBC suele ser inferior a lo normal.

Por último, el síndrome mielodisplásico es el tercer trastorno. Algunos pacientes con mielodisplasia padecen una alteración de la síntesis de hemoglobina con disfunción mitocondrial que tiene como consecuencia una interferencia en la incorporación del hierro al hemo. También en este caso los valores de hierro revelan la presencia de depósitos normales y un suministro más que suficiente a la médula, a pesar de la microcitosis y la hipocromía.

℞ ANEMIA FERROPÉNICA

La gravedad y la causa de la anemia ferropénica definirán el método que deba usarse en el tratamiento. Como ejemplo, los ancianos sintomáticos con ferropenia intensa e inestabilidad cardiovascular requerirán transfusiones de eritrocitos. Las personas jóvenes con una anemia compensada pueden tratarse de forma más conservadora con reposición de hierro. La cuestión más importante en este último caso es la identificación precisa de la causa de la ferropenia.

En la mayor parte de los casos de ferropenia (embarazadas, niños y adolescentes en crecimiento, pacientes con episodios infrecuentes de sangrado y quienes tienen una ingestión alimentaria deficiente de hierro) bastará el tratamiento con hierro oral. En los pacientes con pérdidas de sangre de causa infrecuente o malabsorción son prioritarias las pruebas diagnósticas específicas y el tratamiento apropiado. Una vez realizado el diagnóstico de anemia ferropénica y de su causa, y trazado un método terapéutico, existen tres modalidades fundamentales.

TRANSFUSIÓN DE ERITROCITOS. La transfusión de eritrocitos se reserva para las personas con anemia sintomática, inestabilidad cardiovascular, pérdida de sangre continua y excesiva, cualquiera que sea su origen, y aquéllos que requieren una cirugía inmediata. El tratamiento de estos pacientes está menos relacionado con la ferropenia que con las consecuencias de la anemia grave. Las transfusiones no sólo corrigen la anemia de forma aguda, sino que los eritrocitos transfundidos proporcionan una fuente de hierro para su reutilización, asumiendo que no se pierden por una hemorragia continua. El tratamiento transfusional estabiliza al paciente mientras se revisan las otras opciones.

TRATAMIENTO CON HIERRO POR VÍA ORAL. En un paciente asintomático con anemia ferropénica establecida, suele ser apropiado el tratamiento con hierro por vía oral. Se cuenta con múltiples medicamentos, que van desde sales de hierro simples hasta compuestos complejos de hierro diseñados para su liberación sostenida a lo largo de todo el intestino delgado **(cuadro 98-5)**. Aunque los diversos preparados contienen cantidades distintas de hierro, en general se absorben bien y son eficaces en el tratamiento. Algunos llevan otros compuestos orientados a favorecer la absorción del hierro, como el ácido cítrico. No está claro que los beneficios de estos compuestos justifiquen su costo. Por lo común en el tratamiento de reposición de hierro se administran hasta 300 mg de hierro elemental al día, normalmente como tres o cuatro comprimidos de hierro (cada uno con un contenido de 50 a 65 mg de hierro elemental) administrados a lo largo del día. Los preparados de hierro se deben tomar, idealmente, con el estómago vacío, porque los alimentos pueden inhibir la absorción de hierro. Algunos pacientes con patología gástrica o cirugía gástrica previa requieren un tratamiento especial con soluciones de hierro, porque la capacidad de retención del estómago puede estar reducida. La capacidad de retención es necesaria para disolver la cubierta del comprimido de hierro antes de la liberación de éste. Una dosis de 200 a 300 mg de hierro elemental por día debe dar lugar a la absorción de hasta 50 mg de hierro/día. Esto sostiene una producción de eritrocitos el doble o el triple de la normal en una persona en quien la médula funciona bien y con un estímulo apropiado de eritropoyetina. Sin embargo, a medida que aumenta la concentración de hemoglobina decrece la estimulación por la eritropoyetina y disminuye la cantidad de hierro absorbida. El objetivo del tratamiento en las personas con una anemia ferropénica no es sólo resolver la anemia sino también proporcionar depósitos de por lo menos 0.5 a 1 g de hierro. Para lograrlo será necesario mantener el tratamiento durante un periodo de seis a 12 meses después de la corrección de la anemia.

De las complicaciones del tratamiento con hierro administrado por vía oral las más frecuentes son las molestias digestivas, que se dan en 15 a 20% de los pacientes. En estos casos, es frecuente que el dolor abdominal, la náusea, el vómito o el estreñimiento provoquen el incumplimiento del tratamiento. No obstante, puede ayudar en algo emplear dosis bajas de hierro o preparados de liberación retardada, en cierto número de enfermos los efectos digestivos secundarios son un obstáculo importante para un tratamiento eficaz.

La respuesta al tratamiento con hierro varía, dependiendo del estímulo de la eritropoyetina (EPO) y de la tasa de absorción. El recuento reticulocítico suele empezar a aumentar en cuatro a siete días posteriores al inicio del tratamiento y alcanza un máximo a la semana y media. La ausencia de respuesta puede deberse a una mala absorción, al incumplimiento terapéutico (frecuente) o un diagnóstico confuso. Un método clínico útil para conocer la capacidad de absorción de hierro del enfermo es la llamada *prueba de tolerancia de hierro*. Se suministran al paciente (con el estómago vacío), dos comprimidos con hierro y se mide en forma seriada el hierro sérico en las 2 h siguientes. La absorción normal hará que el nivel de hierro sérico aumente a 100 µg/100 ml, como mínimo. Si persiste la ferropenia a pesar del tratamiento adecuado, será necesario cambiar a la administración parenteral del hierro.

TRATAMIENTO PARENTERAL CON HIERRO. Se puede administrar hierro por vía intramuscular o intravenosa a los pacientes incapaces de tolerar el hierro por vía oral, cuyas necesidades son relativamente agudas o que necesitan hierro en forma continua, en general por una hemorragia digestiva persistente. El uso de hierro por vía parenteral se ha incrementado mucho en los últimos años, al reconocer que la eritropoyetina recombinante induce una gran demanda de hierro, la cual a menudo no es posible satisfacer mediante la liberación fisiológica de hierro de origen reticuloendotelial. Se ha suscitado preocupación con respecto a la seguridad del hierro parenteral y en particular de hierro-dextrano. La tasa de reacciones adversas graves al hierro-dextrano intravenoso es de 0.7%. Por fortuna, en Estados Unidos se distribuyen ya nuevos complejos con hierro como el gluconato férrico sódico (Ferrlecit) y la sacarosa-hierro (Venofer) que tienen un índice mucho menor de efectos adversos.

Existen dos métodos de empleo del hierro parenteral: uno es administrar la dosis total de hierro necesaria para corregir el déficit de hemoglobina y proporcionar al paciente depósitos de por lo menos 500 mg; el segundo es repetir dosis pequeñas de hierro parenteral a lo largo de un periodo prolongado. Esta última opción es frecuente en los centros de diálisis, en los que no es raro que se administren 100 mg de hierro elemental a la semana durante 10 semanas para aumentar la respuesta eritropoyética al tratamiento con eritropoyetina recombinante. La cantidad de hierro que necesita un determinado paciente se calcula con la siguiente fórmula:

$$\text{Peso corporal (kg)} \times 2.3 \times (15 - \text{hemoglobina del paciente, g/100 ml}) + 500 \text{ o } 1\,000 \text{ mg (para los depósitos).}$$

Al administrar por vía intravenosa el hierro-dextrano, uno de los aspectos por cuidar es la aparición de anafilaxis; casi nunca surge esta última con los nuevos preparados. Los factores que se han relacionado con una reacción de tipo anafiláctico grave son los antecedentes de alergias múltiples o una reacción alérgica previa al dextrano (en el caso del dextrano-hierro). Varios días después de la infusión de una dosis alta de hierro aparecen los síntomas generalizados entre los que están artralgias, erupción cutánea y febrícula. Éstos pueden estar relacionados con la dosis, pero no excluye el uso poste-

CUADRO 98-5 PREPARADOS ORALES DE HIERRO

Nombre genérico	Comprimido (contenido en hierro), mg	Jarabe (contenido en hierro), mg en 5 ml
Sulfato ferroso	325 (65)	300 (60)
	195 (39)	90 (18)
De liberación prolongada	525 (105)	
Fumarato ferroso	325 (107)	
	195 (64)	100 (33)
Gluconato ferroso	325 (39)	300 (35)
Hierro-polisacáridos	150 (150)	100 (100)
	50 (50)	

rior del hierro parenteral en el paciente. Hasta la fecha, los pacientes con sensibilidad al dextrano-hierro han podido tratarse sin peligro con gluconato de hierro. Si se va a administrar una dosis alta de dextrano-hierro (>100 mg), el preparado debe diluirse en glucosa al 5% en agua o solución salina a 0.9%. La solución de hierro se puede administrar a lo largo de 60 a 90 min (en el caso de las dosis altas) o a una velocidad de infusión que resulte cómoda para la enfermera o el médico que la realiza. Aunque se recomienda una dosis de prueba (25 mg) de hierro parenteral, en realidad la infusión lenta de una dosis mayor de solución de hierro parenteral proporcionará el mismo tipo de señal de alarma precoz que una dosis de prueba independiente. Si al principio de la infusión de hierro aparecen dolor precordial, sibilancias, disminución de la presión arterial u otras manifestaciones generales, la infusión de hierro, sea con una solución de dosis alta o con una dosis de prueba, debe suspenderse de inmediato.

OTRAS ANEMIAS HIPOPROLIFERATIVAS

Además de la anemia ferropénica ligera o moderada, las anemias hipoproliferativas se pueden dividir en cuatro categorías: 1) inflamación crónica; 2) enfermedad renal; 3) déficit endocrinos y nutricionales (estados hipometabólicos), y 4) lesión medular (cap. 102). Con la inflamación crónica, la enfermedad renal o el hipometabolismo, la producción de eritropoyetina endógena es deficiente para el grado de anemia observado. En el caso de la anemia de la inflamación crónica (anemia de los procesos crónicos), la médula eritroide responde además de forma deficiente a la estimulación, en parte a causa de defectos de la *reutilización del hierro*. Dada la falta de estimulación adecuada por la eritropoyetina el examen del frotis de sangre periférica sólo mostrará alguna forma de reticulocitos policromatófila (de desplazamiento). En casos de ferropenia o de lesión de la médula ósea es frecuente encontrar elevaciones adecuadas de las concentraciones de eritropoyetina endógena, y en el frotis de sangre periférica aparecerán reticulocitos de desplazamiento.

ANEMIA DE LA INFLAMACIÓN O INFECCIÓN CRÓNICA (ANEMIA DE LA ENFERMEDAD CRÓNICA)

La anemia de la enfermedad crónica (que comprende inflamación, infección, lesión hística y trastornos vinculados a la liberación de citocinas proinflamatorias [p. ej., cáncer]) es una de las formas más comunes de anemia que se encuentran en la clínica y probablemente la más importante en el diagnóstico diferencial de la ferropenia, porque muchas de las características de la anemia obedecen a un suministro deficiente de hierro a la médula a pesar de la presencia de depósitos de hierro normales o aumentados. Esto se refleja en una sideremia baja, una saturación de transferrina de 15 a 20% y una ferritina sérica normal o aumentada. Las concentraciones séricas de ferritina suelen ser la característica diferencial más importante entre la verdadera anemia ferropénica y la eritropoyesis ferropénica vinculada a la inflamación. Es frecuente que las concentraciones de ferritina se eleven tres veces por encima de las basales en presencia de inflamación. Todos estos cambios se deben a los efectos de las citocinas inflamatorias a distintos niveles de la eritropoyesis (fig. 98-4).

La interleucina 1 (IL-1) disminuye directamente la producción de eritropoyetina por reacción a la anemia. La IL-1, actuando a través de la liberación de interferón gamma (IFN-γ) por células accesorias, suprime la respuesta de la médula eritroide a la eritropoyetina, un efecto que se puede vencer administrando más eritropoyetina *in vitro* e *in vivo*. Además, el factor de necrosis tumoral (*tumor necrosis factor*, TNF), al actuar por medio de la liberación de IFN-γ por parte de células del estroma de médula ósea, suprime también la respuesta a la eritropoyetina. La hepcidina, elaborada por el hígado, aumenta en casos de inflamación y suprime la absorción de hierro y su liberación desde los sitios de almacenamiento. El resultado global es la anemia hipoproliferativa crónica con cambios clásicos en el metabolismo de hierro. La anemia se agrava todavía más por el acortamiento leve o moderado de la supervivencia en los eritrocitos.

En la inflamación crónica, es la enfermedad subyacente la que determina la gravedad y las características de la anemia. Por ejemplo, muchos enfermos de cáncer padecen también anemia, que suele ser normocítica y normocrómica. Por lo contrario, los pacientes con artritis reumatoide activa de larga evolución o con infecciones crónicas, como la tuberculosis, tendrán una anemia microcítica e hipocrómica. En ambos casos la médula ósea es hipoproliferativa, pero las diferencias en los índices eritrocíticos son el reflejo de las existentes en la disponibilidad de hierro para la síntesis de hemoglobina. En ocasiones los trastornos que se vinculan con inflamación crónica conllevan también pérdidas crónicas de sangre. En estas circunstancias puede requerirse una tinción para hierro del aspirado de la médula ósea para excluir una ferropenia absoluta. Sin embargo, la administración de hierro en estos casos corregirá el componente de ferropenia de la anemia, sin modificar el componente inflamatorio.

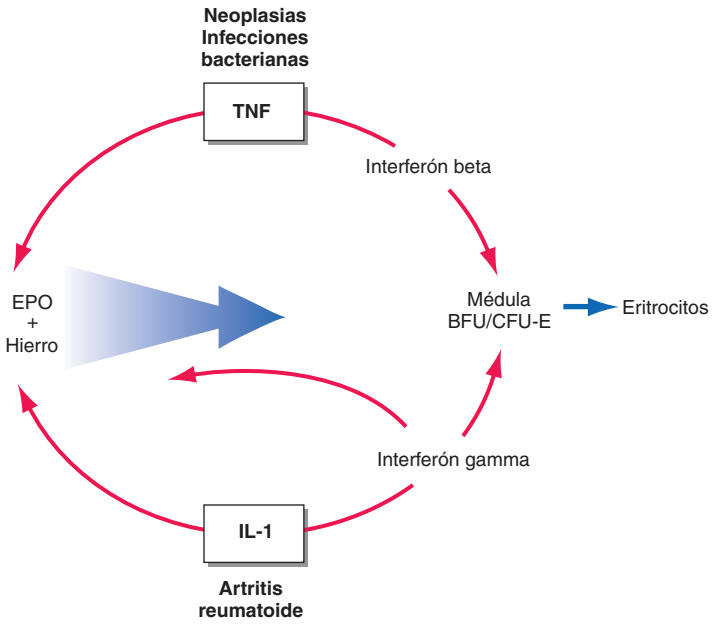

FIGURA 98-4. Supresión de la eritropoyesis por parte de las citocinas inflamatorias. Por medio de la liberación del factor de necrosis tumoral (TNF) y del interferón gamma (IFN-γ), las neoplasias y las infecciones bacterianas suprimen la producción de eritropoyetina (EPO), la liberación del hierro desde las reservas reticuloendoteliales y la proliferación de los eritroblastos [unidades formadoras de colonias eritroaceleradoras y unidades formadoras de colonias eritroides (*burst-forming units and erythroid colony forming units*, BFU/CFU-E)]. Los mediadores en individuos con vasculitis y artritis reumatoide incluyen interleucina 1 (IL-1) e IFN-γ. Las flechas rojas indican los sitios en que se ejercen los efectos inhibitorios de la citocina inflamatoria.

La anemia vinculada a la inflamación o la infección aguda suele ser leve, pero con el tiempo se hace más acusada. La infección aguda produce una caída de la concentración de hemoglobina de 2 o 3 g/100 ml en uno o dos días; esto suele estar relacionado en gran parte con la hemólisis de los eritrocitos próximos al final de su ciclo de vida natural. La fiebre y las citocinas liberadas ejercen una presión selectiva contra aquellas células que tienen más limitada su capacidad de mantener la membrana eritrocitaria. En la mayoría de las personas esta anemia leve se tolera razonablemente bien, y si existen síntomas, se deben a la enfermedad subyacente. De forma ocasional, en los pacientes con cardiopatía preexistente, una anemia moderada (hemoglobina 10 a 11 g/100 ml) puede acompañarse de angina, intolerancia al ejercicio y disnea. En el cuadro 98-6 se presenta el perfil eritropoyético que diferencia la anemia de la inflamación de las otras causas de anemia hipoproliferativa.

ANEMIA DE LA ENFERMEDAD RENAL

La insuficiencia renal crónica suele ir acompañada de una anemia hipoproliferativa entre moderada y grave; el nivel de anemia guarda relación con la gravedad de la insuficiencia renal. Los eritrocitos suelen ser normocíticos y normocrómicos. La concentración de reticulocitos es baja. La anemia se debe

CUADRO 98-6 DIAGNÓSTICO DE LAS ANEMIAS HIPOPROLIFERATIVAS

Pruebas	Ferropenia	Inflamación	Nefropatía	Estados hipometabólicos
Anemia	Leve a intensa	Leve	Leve a intensa	Leve
MCV (fl)	60-90	80-90	90	90
Morfología	Normomicrocítica	Normocítica	Normocítica	Normocítica
Sideremia	<30	<50	Normal	Normal
TIBC	>360	<300	Normal	Normal
Saturación (%)	<10	10-20	Normal	Normal
Ferritina sérica (μg/L)	<15	30-200	115-150	Normal
Depósitos de hierro	0	2-4+	1-4+	Normal

Nota: MCV, volumen corpuscular medio (*mean corpuscular volume*); TIBC, capacidad total de fijación del hierro.

principalmente a la incapacidad de producir cantidades adecuadas de eritropoyetina y a un acortamiento de la supervivencia de los eritrocitos. En ciertas formas de insuficiencia renal aguda, la correlación entre la anemia y la función renal es más débil. Los pacientes con el síndrome hemolítico-urémico aumentan la eritropoyesis por reacción a la hemólisis, a pesar de una insuficiencia renal que hace necesaria la diálisis. La poliquistosis renal también tiene un grado menor de deficiencia de eritropoyetina en relación con el nivel de fracaso renal. Por lo contrario, los diabéticos tienen un déficit de eritropoyetina más intenso con respecto al nivel de insuficiencia renal.

La valoración de la situación del hierro proporciona información para diferenciar la anemia de la insuficiencia renal de otras formas de anemia hipoproliferativa (cuadro 98-6) y para orientar el tratamiento. Los pacientes con anemia de origen renal suelen tener concentraciones séricas normales de hierro, TIBC y ferritina. Sin embargo, aquéllos sometidos a hemodiálisis crónica pueden presentar una ferropenia a causa de la pérdida de sangre a través del procedimiento de diálisis. En estos pacientes es necesario reponer el hierro para lograr una respuesta adecuada al tratamiento con eritropoyetina (véase más adelante en el presente capítulo).

ANEMIA EN LOS ESTADOS HIPOMETABÓLICOS

Los pacientes privados de comida, en especial de proteínas y quienes sufren diversos trastornos endocrinos que disminuyen el índice metabólico, pueden presentar una anemia hipoproliferativa ligera o moderada. La liberación de eritropoyetina por el riñón es sensible a las necesidades de O_2, no a la concentración de O_2. Por tanto, en situaciones patológicas (como el hipotiroidismo y el ayuno) la producción de eritropoyetina se desencadena a niveles más bajos de presión de O_2 donde la actividad metabólica y la demanda de O_2, disminuyen.

Deficiencias endocrinas. La diferencia de la concentración de hemoglobina entre los varones y las mujeres tiene relación con los efectos de los andrógenos y los estrógenos sobre la eritropoyesis. La testosterona y los esteroides anabolizantes aumentan la eritropoyesis; la castración y la administración de estrógenos a los varones disminuye la eritropoyesis. Los hipotiroideos y quienes sufren un déficit de hormonas hipofisarias pueden presentar también una anemia ligera. La patogenia puede complicarse por otras deficiencias nutricionales ya que la absorción de hierro y de ácido fólico también puede estar afectada por estos trastornos. La anemia suele corregirse con la corrección del déficit hormonal.

La anemia puede ser más grave en la enfermedad de Addison, dependiendo del nivel de la disfunción tiroidea y andrógena; sin embargo, la anemia llega a ser encubierta por la disminución del volumen plasmático. Una vez que se administra cortisol y se reemplaza el volumen en estos pacientes, la concentración de hemoglobina puede disminuir rápidamente. La anemia ligera que aparece como complicación del hiperparatiroidismo suele deberse a una menor producción renal de eritropoyetina a causa de los efectos renales de la hipercalciemia o por un trastorno de la proliferación de los progenitores eritroides.

Malnutrición proteínica. La disminución del aporte de proteínas en los alimentos puede ocasionar una anemia hipoproliferativa ligera o moderada; la prevalencia de esta forma de anemia llega a ser alta en los ancianos. Puede ser más grave en los pacientes en quienes la desnutrición es mayor. En el marasmo, en donde los pacientes tienen carencias de proteínas y de calorías, la liberación de eritropoyetina se altera en proporción a la reducción del índice metabólico; sin embargo, el grado de anemia puede verse encubierto por la disminución del volumen y se hace evidente con la realimentación. Las carencias de otros nutrimentos (hierro, folato) pueden complicar el cuadro clínico y no ser evidentes en el momento del diagnóstico. Las variaciones de los índices eritrocíticos con la realimentación deben propiciar un estudio de la situación del hierro, el folato y la vitamina B_{12}.

Anemia en las enfermedades hepáticas. En los pacientes con hepatopatía crónica de casi cualquier origen puede aparecer una anemia hipoproliferativa leve. El frotis de sangre periférica puede mostrar equinocitos y estomatocitos por la acumulación de un exceso de colesterol en la membrana, a causa de la carencia de la lecitina colesterol aciltransferasa. La supervivencia de los eritrocitos se abrevia y la producción de eritropoyetina no basta para compensarla. En la hepatopatía alcohólica pueden complicar el tratamiento otras deficiencias nutricionales. La carencia de folato por un aporte insuficiente en la alimentación y la ferropenia por hemorragia y aporte alimentario escaso pueden modificar los índices eritrocíticos.

℞ ANEMIAS HIPOPROLIFERATIVAS

Muchos pacientes con anemias hipoproliferativas recuperan la concentración normal de hemoglobina cuando se trata adecuadamente la enfermedad subyacente. En aquellos casos en los que no es posible hacerlo, como sucede en los pacientes con insuficiencia renal terminal, cáncer y enfermedades inflamatorias crónicas, la anemia sintomática requiere tratamiento. Las dos formas más importantes de tratamiento son las transfusiones y la eritropoyetina.

TRANSFUSIONES. Los umbrales de transfusión se deben modificar basándose en los síntomas del paciente. En general, los pacientes sin enfermedades cardiovasculares o pulmonares graves pueden tolerar concentraciones de hemoglobina superiores a 8 g/100 ml y no requieren intervenir hasta que la hemoglobina disminuye por debajo de esa concentración. Los pacientes en situación fisiológica más delicada pueden necesitar que se mantenga su concentración de hemoglobina por encima de 11 g/100 ml. Una unidad típica de concentrado de eritrocitos aumenta la concentración de hemoglobina 1 g/100 ml. Las transfusiones conllevan ciertos riesgos infecciosos (cap. 107) y las transfusiones crónicas pueden producir sobrecarga de hierro. Como dato importante, el empleo irrestricto de sangre se ha vinculado con intensificación de la morbilidad y la mortalidad, particularmente en unidades de cuidado intensivo. Por tal razón, si no existe hipoxia tisular corroborada, es preferible seguir una estrategia conservadora en el empleo de transfusiones eritrocíticas.

ERITROPOYETINA (EPO). La eritropoyetina es de particular utilidad en las anemias en donde las concentraciones de eritropoyetina endógena son inadecuadamente bajas, como en las anemias hipoproliferativas. Se debe estudiar la situación del hierro y reponerlo, con el fin de lograr un efecto óptimo de la eritropoyetina. En los pacientes con insuficiencia renal crónica la dosis habitual de EPO es de 50 a 150 U/kg tres veces a la semana por vía intravenosa (IV). Si las concentraciones de hierro son adecuadas se suelen alcanzar niveles de hemoglobina de 10 a 12 g/100 ml en cuatro a seis semanas; 90% de estos pacientes reaccionan al tratamiento. Una vez que se ha logrado el objetivo de la hemoglobina se puede disminuir la dosis de eritropoyetina. La caída de la concentración de hemoglobina en el transcurso de un tratamiento con eritropoyetina suele indicar la presencia de una infección o del agotamiento del hierro. La toxicidad del aluminio y el hiperparatiroidismo pueden afectar también a la respuesta a la eritropoyetina. Cuando existe una infección intercurrente es preferible interrumpir el tratamiento con eritropoyetina y corregir la anemia con transfusiones hasta que la infección esté adecuadamente tratada. La dosis necesaria para corregir la anemia en los cancerosos es mayor y llega a 300 U/kg de peso tres veces por semana y con ella reaccionan sólo 60% de los pacientes.

Los preparados de EPO de larga acción disminuyen la frecuencia con que deben aplicarse inyecciones. La darbopoetina alfa, una EPO con modificación molecular y carbohidratos adicionales, muestra una semivida en la circulación tres a cuatro veces mayor que la epoetina alfa y permite administrar el producto cada semana o cada 15 días.

Agradecimiento

El doctor Robert S. Hillman fue el autor del presente capítulo en la 14a edición. Parte de ese material original se ha conservado en la presente.

LECTURAS ADICIONALES

Bailie GR et al: Parenteral iron use in the management of anemia in end-stage renal disease patients. Am J Kidney Dis 35:1, 2000

Brugnara C: Iron deficiency and erythropoiesis: New diagnostic approaches. Clin Chem 49:1573, 2003

Fleming RE, Bacon BR: Orchestration of iron homeostasis. N Engl J Med 352:1741, 2005

Ganz T: Hepcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of inflammation. Blood 102:783, 2003

Hillman RS et al: *Hematology in Clinical Practice*, 4th ed. New York, McGraw-Hill, 2005

Stoltzfus RF: Iron deficiency: Global prevalence and consequences. Food Nutr Bull 24(Suppl 4):S99, 2003

Thomas C et al: The diagnostic plot: A concept for identifying different states of iron deficiency and monitoring the response to epoetin therapy. Med Oncol 23:23, 2006

99 Hemoglobinopatías

Edward J. Benz, Jr.

La hemoglobina es vital para el aporte normal de oxígeno a los tejidos; también está presente en los eritrocitos en concentraciones tan altas que pueden modificar la forma, la capacidad de deformarse y la viscosidad de éstos. Las hemoglobinopatías son trastornos que afectan a la estructura, la función o la producción de hemoglobina. Suelen ser hereditarias y su gravedad va desde constituir un dato anormal en una prueba de laboratorio en una persona asintomática, hasta provocar la muerte fetal intrauterina. Las distintas formas en que se pueden presentar incluyen anemia hemolítica, eritrocitosis, cianosis o estigmas vasooclusivos.

PROPIEDADES DE LAS HEMOGLOBINAS HUMANAS

ESTRUCTURA DE LA HEMOGLOBINA

Durante la vida embrionaria, fetal y adulta se producen diferentes hemoglobinas (fig. 99-1). Cada una de ellas consta de un tetrámero de cadenas polipeptídicas de globina: un par de cadenas similares a alfa de 141 aminoácidos de longitud y un par de cadenas similares a beta de 146 aminoácidos. La principal hemoglobina del adulto, HbA, tiene la estructura $\alpha_2\beta_2$. La hemoglobina fetal HbF ($\alpha_2\gamma_2$) predomina durante la mayor parte del embarazo, y la HbA_2 ($\alpha_2\delta_2$) es una hemoglobina menor del adulto. No es necesario considerar aquí las hemoglobinas embrionarias.

Cada cadena de globina envuelve entre sus pliegues un solo anillo hemo, que consiste en un anillo de protoporfirina IX que forma un complejo con un único átomo de hierro en estado ferroso (Fe^{2+}). Cada fracción hemo puede unir una única molécula de oxígeno, de modo que cada molécula de hemoglobina puede transportar hasta cuatro moléculas de oxígeno.

Las secuencias de aminoácidos de las diferentes globinas poseen un grado alto de homología entre sí. Cada una tiene una *estructura secundaria* muy helicoidal. Sus *estructuras terciarias* globulares motivan que las superficies externas tengan abundantes aminoácidos polares (hidrófilos) que facilitan la solubilidad y que el interior esté revestido de grupos no polares, que forman una "bolsa" hidrófoba en la que se inserta el hemo. La *estructura* tetramérica *cuaternaria* de la hemoglobina contiene dos dímeros αβ. Múltiples interacciones estrechas (es decir, contactos $\alpha_1\beta_1$) mantienen juntas las cadenas alfa y beta. El tetrámero completo se conserva unido por "interfases" (es decir, contactos $\alpha_1\beta_2$) entre la cadena similar a alfa de un dímero y la cadena distinta de alfa, del otro dímero.

El tetrámero de hemoglobina es muy soluble, pero las cadenas individuales de globina son insolubles. La globina sola ("sin pareja") se precipita y forma inclusiones (cuerpos de Heinz) que dañan a la célula. La síntesis normal de cadenas de globina está equilibrada, de forma tal que cada nueva cadena alfa o diferente a alfa sintetizada, encontrará una pareja a la que unirse para formar la hemoglobina.

Las propiedades principales que se alteran en las hemoglobinopatías son la solubilidad y la unión reversible del oxígeno. Ambas dependen fundamentalmente de los aminoácidos hidrófilos de la superficie, de los aminoácidos hidrófobos que revisten la bolsa de hemo, de una histidina clave en la hélice F y de los aminoácidos que forman los puntos de contacto $\alpha_1\beta_1$ y $\alpha_1\beta_2$. Las mutaciones de estas regiones estratégicas tienden a ser las que modifican la conducta clínica.

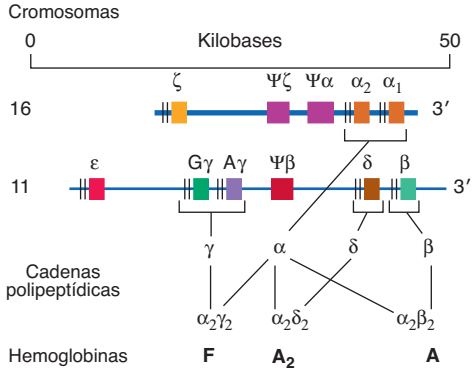

FIGURA 99-1. Genes de la globina. Los genes de tipo alfa (α, ξ) están codificados en el cromosoma 16; los genes de tipo beta (β, γ, δ, ε) están codificados en el cromosoma 11. Los genes ζ y ε codifican globinas embrionarias.

FUNCIÓN DE LA HEMOGLOBINA

Para mantener el transporte de oxígeno, la hemoglobina se tiene que unir de forma eficaz al O_2 a la presión parcial de oxígeno (P_{O_2}) del alvéolo, retenerlo y liberarlo a los tejidos a la P_{O_2} de los lechos capilares hísticos. La captación y liberación de oxígeno en un espectro relativamente estrecho de presiones de ese gas depende de una propiedad inherente de la disposición tetramérica de las subunidades de hemo y de globina en el seno de la molécula de hemoglobina, que se denomina *cooperatividad* o *interacción hemo-hemo*.

A presiones de oxígeno bajas, el tetrámero de hemoglobina está por completo desoxigenado (fig. 99-2). El oxígeno empieza a unirse lentamente a medida que aumenta la presión de O_2. Sin embargo, apenas se une al tetrámero un poco del gas, tiene lugar un rápido enderezamiento de la pendiente de la curva. Por consiguiente, las moléculas de hemoglobina que han unido parte del oxígeno aumentan su afinidad por el mismo, y así incrementa su capacidad de combinarse con más gas. Esta curva de equilibrio del oxígeno en forma de S (sigmoide) (fig. 99-2), a lo largo de la cual se pueden producir grandes cargas *y descargas* de ese gas en un espectro estrecho de presiones, tiene más utilidad fisiológica que la curva hiperbólica de alta afinidad de los monómeros individuales.

La afinidad por el oxígeno es modulada por diversos factores. El efecto de Bohr es la capacidad de la hemoglobina para descargar más oxígeno a los tejidos a un pH bajo. Se debe a la acción estabilizadora de los protones sobre la desoxihemoglobina, la cual fija protones con más facilidad con la oxihemoglobina en virtud de que es débil (fig. 99-2). Por consiguiente, la hemoglobina tiene menos afinidad por el oxígeno a un pH bajo. La principal molécula pequeña que modifica la afinidad por el oxígeno en los seres humanos es el 2,3-bisfosfoglicerato ([*2,3-bisphosphoglycerate*, 2,3-BPG], anteriormente denominado 2,3-DPG), que reduce la afinidad por el oxígeno cuando se une a la hemoglobina. La HbA tiene una afinidad razonablemente alta por el 2,3-BPG. La HbF no se une al 2,3-BPG, de forma que su afinidad por el oxígeno *in vivo* tiende a ser más alta. La hemoglobina también se liga de manera reversible al óxido nítrico; la interacción mencionada puede influir en el tono vascular, pero no se ha dilucidado su importancia fisiológica.

El transporte apropiado de oxígeno depende de la estructura tetramérica de las proteínas, de la disposición adecuada de los aminoácidos con carga, y de la interacción con sustancias de bajo peso molecular como los protones y el 2,3-bisfosfoglicerato.

BIOLOGÍA DEL DESARROLLO DE LAS HEMOGLOBINAS DEL SER HUMANO

Los eritrocitos que aparecen por primera vez unas seis semanas después de la concepción, contienen las hemoglobinas embrionarias Hb Portland ($\zeta_2\gamma_2$), Hb Gower I ($\zeta_2\varepsilon_2$) y Hb Gower II ($\alpha_2\varepsilon_2$). A las 10 u 11 semanas, la hemoglobina fetal (HbF, $\alpha_2\gamma 2$) es la predominante. El cambio a la síntesis casi exclusiva de la hemoglobina adulta (HbA, $\alpha_2\beta_2$) se produce hacia las 38 semanas de embarazo (fig. 99-1). Los fetos y los recién nacidos, por tanto, requieren globina alfa pero no globina beta para una gestación normal. Durante la vida posnatal se producen pequeñas cantidades de HbF. Unas pocas clonas de eritrocitos denominadas *células F* son las descendientes de un pequeño conjunto de precursores eritroides inmaduros comprometidos (BFU-e) que retienen la capacidad de producir HbF. El estrés eritroide profundo, como el que se observa en las anemias hemolíticas graves, después del trasplante de médula ósea o durante la quimioterapia, hace que se recluten más células BFU-e "F-potentes". Por tanto, en algunos pacientes con anemia drepanocítica o talasemia las concentraciones de HbF tienden a elevarse. Este fenómeno también es importante porque probablemente explica la capacidad de la hidroxicarbamida (hidroxiurea) de aumentar las concentraciones de HbF en los adultos. Los fármacos que inhiben la desacetilasa de histona y modifican la estructura de la cromatina, como el butirato, también activan parcialmente los genes para la globina fetal después del nacimiento.

ASPECTOS GENÉTICOS Y BIOSÍNTESIS DE LA HEMOGLOBINA HUMANA

Las hemoglobinas humanas están codificadas en dos agrupamientos de genes estrechamente ligados; los genes de globina similar a alfa están en el cromosoma 16, y los genes similares a beta en el cromosoma 11 (fig. 99-1). El agrupamiento similar a alfa consiste en dos genes de globina alfa y una sola copia del gen dseta (ζ). El cúmulo distinto de alfa consiste en un único gen épsilon, los genes de globina fetal Gγ y Aγ, y los genes adultos delta y beta.

Cada gen está flanqueado por importantes secuencias reguladoras. Inmediatamente hacia arriba están los elementos promotores típicos necesarios para el ensamblado del complejo inductor de la transcripción. Las secuencias de la región colindante 5′ de los genes gamma y beta parecen ser cruciales para la regulación correcta de estos genes en el desarrollo, mientras que los elementos que funcionan como facilitadores y silenciadores clásicos están situados en las regiones colindantes 3′. Los elementos de la región de control del locus

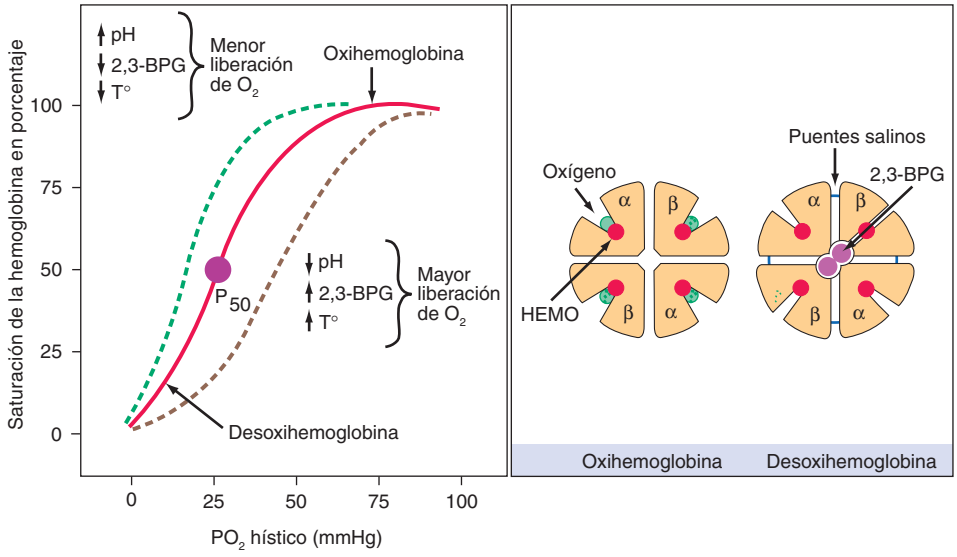

FIGURA 99-2. Curva de disociación oxígeno-hemoglobina. El tetrámero hemoglobínico puede unir cuatro átomos de oxígeno en los puntos de las moléculas del hemo en los que se encuentra el hierro. Cuando se une el oxígeno se liberan el 2,3-BPG y el CO_2. Los puentes salinos se rompen y cada molécula de globina cambia su conformación para facilitar la unión del oxígeno. La liberación del oxígeno a los tejidos es el proceso inverso: se forman puentes salinos y se unen el 2,3-BPG y al CO_2. La desoxihemoglobina no liga bien el oxígeno hasta que el eritrocito recupera un pH más alto, ya que el pH es el modulador más importante de la afinidad por el O_2 (efecto Bohr). Cuando en los tejidos se producen ácidos, la curva de disociación se desvía hacia la derecha, y se facilita así la cesión de oxígeno y la unión del CO_2. La alcalosis tiene el efecto opuesto y disminuye la liberación de oxígeno a los tejidos.

(*locus control region*, LCR) localizados lejos "hacia arriba" parecen controlar el nivel global de expresión de cada agrupamiento. Estos elementos logran sus efectos reguladores interaccionando con factores de transcripción *trans*-activos. Algunos de estos factores están distribuidos ampliamente (p. ej., Sp1 y YY1), mientras que otros están más o menos restringidos a las células eritroides o hematopoyéticas (p. ej., GATA-1, NFE-2 y EKLF). El LCR que controla el "agrupamiento" del gen de globina alfa es modulado por una proteína similar a SWI/SNF llamada *ATRX*; ésta, al parecer, influye en la remodelación de cromatina y en la metilación de DNA. El cuadro compuesto de talasemia alfa, retraso mental y mielodisplasia observado en algunas familias parece depender de mutaciones en la vía controlada por ATRX. Esta vía metabólica también modula genes específicamente expresados durante la eritropoyesis, como los que codifican la síntesis de las enzimas para la biosíntesis del hemo. La diferenciación normal del eritrocito (*red blood cell*, RBC) requiere la expresión coordinada de los genes de la globina con los genes que intervienen en el metabolismo del hemo y del hierro. Los precursores del eritrocito contienen una proteína, la proteína estabilizadora de la hemoglobina alfa (α-*hemoglobin stabilizing protein*, AHSP), la cual intensifica el plegamiento y la solubilidad de la globina alfa, que por lo demás se desnaturaliza fácilmente, lo que origina precipitados insolubles. Estos precipitados son importantes en los síndromes de talasemia y en determinados trastornos que cursan con hemoglobina inestable. La variación polimórfica en las cantidades o en la capacidad funcional de la AHSP podría explicar parte de la variabilidad clínica que se observa en los pacientes que heredan mutaciones de talasemias idénticas, sobre todo en pacientes con síndromes de gravedad intermedia.

CLASIFICACIÓN DE LAS HEMOGLOBINOPATÍAS

Existen cinco clases principales de hemoglobinopatías (cuadro 99-1). Las *hemoglobinopatías estructurales* se producen cuando las mutaciones modifican la secuencia de aminoácidos de una cadena de globina y con ello alteran las propiedades fisiológicas de las variantes de hemoglobina y provocan las manifestaciones clínicas características. Las variantes de hemoglobina de importancia en el presente capítulo se polimerizan de forma anormal, como sucede en la anemia drepanocítica o muestran solubilidad o afinidad alterada por el oxígeno. Los *síndromes talasémicos* surgen a partir de mutaciones que disminuyen la producción o la traducción del mRNA de la globina, lo que lleva a una biosíntesis deficiente de la cadena de globina. Las alteraciones clínicas son atribuibles al suministro inadecuado de hemoglobina y al desequilibrio en la producción de las distintas cadenas, lo que origina la destrucción prematura de eritroblastos y eritrocitos. Las *variantes de hemoglobina talasémicas* combinan las características de la talasemia (p. ej., la biosíntesis anormal de globina) y de las hemoglobinopatías estructurales (p. ej., una secuencia de aminoácidos anormal). La *persistencia hereditaria de la hemoglobina fetal* (*hereditary persistence of fetal hemoglobin*, HPFH) se caracteriza por la síntesis de cantidades altas de hemoglobina fetal en la edad adulta. Las *hemoglobinopatías adquiridas* comprenden las modificaciones de la molécula de hemoglobina por toxinas (p. ej., metahemoglobinemia adquirida) y la síntesis anómala de hemoglobina (p. ej., la producción de cantidades altas de HbF en la preleucemia y la talasemia alfa en los trastornos mieloproliferativos).

EPIDEMIOLOGÍA

Las hemoglobinopatías son especialmente frecuentes en las zonas geográficas en las que el paludismo es endémico. Se supone que esta acumulación de las hemoglobinopatías refleja una ventaja selectiva de supervivencia para los eritrocitos anómalos, que probablemente ofrecen un entorno menos hospitalario para albergar a las fases intraeritrocíticas del ciclo vital del parásito. Los niños muy pequeños con talasemia alfa son *más* susceptibles a la infección por *Plasmodium vivax*, un parásito no fatal. La talasemia podría favorecer una protección natural contra la infección por *P. falciparum*, de mortalidad mayor.

Las talasemias son los trastornos genéticos más comunes en el mundo, y afectan a casi 200 millones de personas. Alrededor de 15% de las personas de raza negra son portadores asintomáticos de una talasemia alfa; el rasgo talasémico alfa (menor) se detecta en 3% de los de raza negra y en 1 a 15% de los de ascendencia mediterránea. La incidencia de talasemia beta es de 10 a 15% en las personas de origen mediterráneo y del sudeste asiático, y de 0.8% en los de raza negra. El número de casos graves de talasemia en Estados Unidos es de 1 000, aproximadamente. La anemia drepanocítica es la hemoglobinopatía estructural más frecuente; su forma heterocigota afecta casi 8% de los de raza negra y la forma homocigota a uno de cada 400. Entre 2 y 3% de los afroestadounidenses son portadores de un alelo de hemoglobina C.

HERENCIA Y ONTOGENIA

Las hemoglobinopatías son rasgos autosómicos "codominantes", es decir, los heterocigotos compuestos que heredan un alelo mutante anormal diferente de

CUADRO 99-1 CLASIFICACIÓN DE LAS HEMOGLOBINOPATÍAS

I. Hemoglobinopatías estructurales: hemoglobinas con alteraciones de la secuencia de aminoácidos que causan alteraciones de la función o de las propiedades físicas o químicas
  A. Polimerización anómala de la hemoglobina: HbS, drepanogénesis (falciformación) de la hemoglobina
  B. Afinidad por el oxígeno, alterada
    1. Alta afinidad: policitemia
    2. Baja afinidad: cianosis, seudoanemia
  C. Hemoglobinas que se oxidan fácilmente
    1. Hemoglobinas inestables: anemia hemolítica, ictericia
    2. Hemoglobinas M: metahemoglobinemia, cianosis
II. Talasemias: biosíntesis deficiente de las cadenas de globina
  A. Talasemias alfa
  B. Talasemias beta
  C. Talasemias δβ, γδβ, αβ
III. Variantes de la hemoglobina talasémicas: Hb estructuralmente anormal vinculada con la herencia de un fenotipo talasémico
  A. HbE
  B. Hb Constant Spring
  C. Hb Lepore
IV. Persistencia hereditaria de hemoglobina fetal, persistencia en adultos de concentraciones altas de HbF
V. Hemoglobinopatías adquiridas
  A. Metahemoglobina debida a exposición a tóxicos
  B. Sulfohemoglobina debida a exposición a tóxicos
  C. Carboxihemoglobina
  D. HbH en eritroleucemia
  E. HbF alta en estados de "estrés" eritroide y displasia de la médula ósea

cada progenitor presentan características combinadas. Por ejemplo, los pacientes que heredan drepanocitosis talasémica beta presentan rasgos de talasemia beta y de anemia drepanocítica. La cadena alfa está presente en HbA, HbA_2 y HbF; por lo tanto, las mutaciones de la cadena alfa ocasionan anomalías en las tres. Las hemoglobinopatías de la globina alfa son sintomáticas en la vida uterina y después del nacimiento, porque es necesario el funcionamiento normal del gen de la globina alfa a lo largo de toda la gestación y en la vida adulta. Por lo contrario, los lactantes con hemoglobinopatías de la globina beta tienden a estar asintomáticos hasta los tres a nueve meses de edad, cuando la HbA ha sustituido ampliamente a la hemoglobina F.

DETECCIÓN Y CARACTERIZACIÓN DE LAS HEMOGLOBINOPATÍAS: MÉTODOS GENERALES

Para el análisis sistemático de la hemoglobina se emplean técnicas electroforéticas. La electroforesis realizada a un pH de 8.6 sobre membranas de acetato de celulosa es una prueba simple, barata y fiable para la detección sistemática inicial. A menudo se utiliza la electroforesis en gel de agar a pH 6.1 con amortiguador de citrato, porque detecta variantes diferentes. La comparación de resultados obtenidos en cada sistema permite un diagnóstico bastante certero, pero algunas variantes importantes no se manifiestan en la electroforesis; dichas hemoglobinas mutantes se identifican en general por técnicas más especializadas, como enfocamiento isoeléctrico o cromatografía de líquidos a alta presión (*high-pressure liquid chromatography*, HPLC).

Suele ser conveniente la cuantificación del perfil de hemoglobina. El nivel de HbA_2 a menudo está elevado en el rasgo de talasemia beta y deprimido en la ferropenia. El de HbF está elevado en la HPFH, en algunos síndromes de talasemia beta, y en periodos de estrés eritroide o displasia de la médula. También se necesita la cuantificación de cada hemoglobina para caracterizar el rasgo drepanocítico, los síndromes de talasemia o la enfermedad por hemoglobina SC así como para el seguimiento de los resultados de la exsanguinotransfusión y para disminuir el porcentaje de HbS circulante. En gran parte de los laboratorios, sólo se realiza la cuantificación si se solicita de manera específica.

Como algunas variantes pueden migrar con la HbA o la HbS (hemoglobina falciforme [*sickle hemoglobin*]), la valoración electroforética debe considerarse siempre incompleta a menos que se realicen también pruebas funcionales en busca de mutación falciforme de la hemoglobina, solubilidad de ella o afinidad por el oxígeno, según esté indicado por el cuadro clínico inicial. La mejor estrategia para saber si hay mutación falciforme entraña medir el grado en que la hemoglobina se vuelve insoluble, o en forma de gel, cuando se desoxigena (es decir, prueba de solubilidad de "falciformación"). Las hemoglobinas inestables se detectan por su precipitación en isopropanol o después de calentar a 50°C. Las variantes de alta afinidad y de baja afinidad por el O_2 se detectan cuantificando P_{50}, la presión parcial de O_2 a la que la muestra de hemoglobina se satura a 50% con dicho gas. En casi todos los laboratorios clínicos se suelen practicar como técnicas de urgencia, las mediciones directas de los porcentajes de carboxihemoglobina y metahemoglobina, empleando métodos espectrofotométricos.

En varios laboratorios de investigación en el mundo se puede hacer la identificación completa, que comprende la secuencia de aminoácidos o la clonación y secuenciación de los genes. La reacción en cadena de polimerasa (*polymerase chain reaction*, PCR), la hibridación de oligonucleótidos específicos de alelo y la secuenciación automatizada del DNA permiten en un lapso de días identificar las mutaciones del gen de la globina.

La evaluación por métodos de laboratorio es un complemento y no el elemento diagnóstico primario. El diagnóstico se define mejor al identificar datos característicos de la anamnesis, signos físicos, morfología en el extendido de sangre periférica y anormalidades en la biometría hemática completa (p. ej., microcitosis profunda con anemia mínima, en el rasgo talasémico).

HEMOGLOBINAS ESTRUCTURALMENTE ANORMALES

SÍNDROMES DREPANOCÍTICOS

Los síndromes drepanocíticos (falciformes) se producen por una mutación del gen de la globina beta que sustituye por valina el sexto aminoácido, el ácido glutámico. La HbS ($\alpha_2\beta_2^{6\ Glu\rightarrow Val}$) se polimeriza de forma reversible cuando se desoxigena para formar una red gelatinosa de polímeros fibrosos que incrementa la rigidez de la membrana del eritrocito, aumenta la viscosidad y produce deshidratación por escape de potasio y entrada de calcio (fig. 99-3). Estos cambios producen también la forma de hoz característica. Las células falciformes pierden la flexibilidad necesaria para atravesar los capilares finos. Poseen membranas alteradas "pegajosas" (en particular los reticulocitos) y se adhieren anormalmente al endotelio de las vénulas finas. Estas anomalías provocan episodios impredecibles de vasooclusión microvascular y destrucción prematura de los eritrocitos (anemia hemolítica). La hemólisis se produce porque el bazo destruye los eritrocitos anormales. Las células rígidas y adherentes obstruyen también los capilares y las vénulas pequeñas y con ello desencadenan isquemia tisular (hística), dolor agudo y lesión gradual de los órganos "terminales". Este componente venooclusivo suele dominar la evolución clínica. Entre las manifestaciones destacadas se cuentan los accesos de dolor isquémico (es decir, crisis dolorosas) y la disfunción isquémica o infarto franco del bazo, sistema nervioso central, huesos, hígado, riñones y pulmones (fig. 99-3).

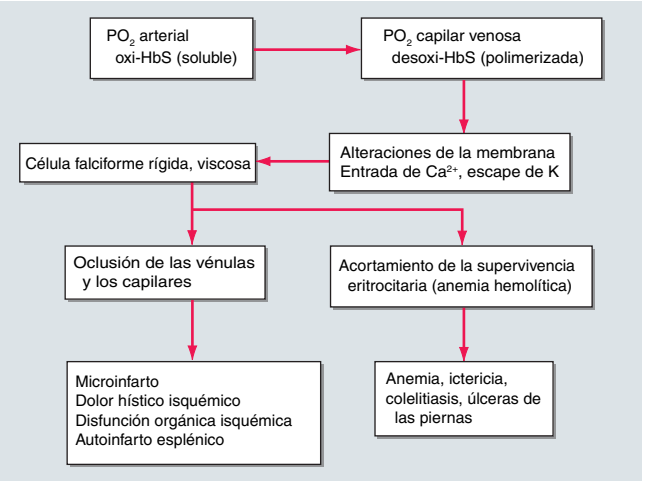

FIGURA 99-3. Fisiopatología de la crisis falciforme.

Algunos síndromes drepanocíticos se producen por la herencia de HbS de un progenitor y de otra hemoglobinopatía, como la talasemia beta o HbC ($\alpha_2\beta_2^{6\ Glu\rightarrow Lys}$) del otro. La anemia drepanocítica, que es la enfermedad prototípica, es un estado homocigoto respecto a HbS (cuadro 99-2).

Manifestaciones clínicas de la anemia drepanocítica (de células falciformes). La mayoría de los pacientes con síndromes falciformes padecen anemia hemolítica, con valores hematócrito de 15 a 30% y reticulocitosis importante. Se pensó alguna vez que la anemia ejercía efectos protectores contra la vasooclusión, al disminuir la viscosidad sanguínea. Sin embargo, la evolución natural y los ensayos de tratamiento farmacológico sugieren que un *aumento* del hematócrito con inhibición de la reticulocitosis por retroacción, puede resultar beneficioso, incluso a pesar del incremento de la viscosidad sanguínea. La participación de los reticulocitos adherentes en la vasooclusión puede ser la explicación de estos efectos paradójicos.

La granulocitosis es frecuente. El recuento leucocitario puede fluctuar de forma sustancial e impredecible durante las crisis dolorosas, las infecciones o las enfermedades intercurrentes, o entre los intervalos entre ellas.

CUADRO 99-2 MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LAS HEMOGLOBINOPATÍAS DREPANOCÍTICAS

Cuadro patológico	Manifestaciones clínicas	Concentración de hemoglobina, g/L (g/100 ml)	Volumen corpuscular medio, fL	Electroforesis de las hemoglobinas
Rasgo drepanocítico	Ninguna; hematuria indolora rara	Normal	Normal	Hb S/A: 40/60
Anemia drepanocítica	Crisis vasooclusivas con infartos del bazo, cerebro, médula, riñón, pulmón; necrosis óseas asépticas; litiasis biliar; priapismo; úlceras de las piernas	70-100 (7-10)	80-100	Hb S/A: 100/0 Hb F: 2-25%
Talasemia S/β^0	Crisis vasooclusivas; necrosis óseas asépticas	70-100 (7-10)	60-80	Hb S/A: 100/0 Hb F: 1-10%
Talasemia S/β^+	Crisis y necrosis asépticas raras	100-140 (10-14)	70-80	Hb S/A: 60/40
Hemoglobina SC	Crisis y necrosis asépticas raras; hematuria indolora	100-140 (10-14)	80-100	Hb S/A: 50/0 Hb C: 50%

La vasooclusión posee manifestaciones diversas; los episodios intermitentes en las estructuras conjuntivas y locomotoras producen isquemia dolorosa que se manifiesta en forma de dolor espontáneo y a la palpación agudo, fiebre, taquicardia y ansiedad. Estos episodios recurrentes, denominados *crisis dolorosas*, son la manifestación clínica más común. Su frecuencia y gravedad son muy variables. El dolor puede aparecer en (casi) cualquier lugar del cuerpo y durar pocas horas a dos semanas. Las crisis repetidas que requieren ingreso hospitalario (más de tres por año) tienen relación con una menor supervivencia en el adulto, lo que sugiere que estos episodios conllevan acumulación de daños en los órganos afectados crónicamente. Entre los factores que las producen se cuentan la infección, fiebre, ejercicio excesivo, ansiedad, variaciones repentinas de la temperatura, hipoxia o los medios de contraste hipertónicos.

Los microinfartos repetidos pueden destruir los tejidos que poseen lechos microvasculares que permiten la drepanogénesis o "falciformación". Así, es frecuente que el bazo se infarte en los primeros 18 a 36 meses de vida, lo que origina susceptibilidad a las infecciones, en particular a las neumocócicas. La obstrucción venosa aguda del bazo (*crisis de secuestro esplénico*), un hecho poco frecuente en la niñez temprana, puede obligar a la práctica de transfusión, esplenectomía o ambas, de forma urgente, para evitar el atrapamiento de todo el gasto arterial en el bazo obstruido. La oclusión de los vasos de la retina puede ocasionar hemorragia, neovascularización y, al final, desprendimientos. Sistematicamente, la necrosis papilar renal termina produciendo isostenuria. La necrosis renal más extensa culmina en la insuficiencia renal en los adultos, una causa tardía frecuente de muerte. La isquemia ósea y articular puede causar necrosis aséptica (en especial de la cabeza del fémur o del húmero), artropatía crónica e inusitada propensión a la osteomielitis, que puede deberse a microorganismos como *Salmonella*, que rara vez se identifican en otros contextos. El *síndrome de la mano-pie* se debe a infartos dolorosos de los dedos y dactilitis. El accidente vascular cerebral es especialmente frecuente en los niños, una pequeña parte de los cuales sufre episodios repetidos; el accidente cerebrovascular es menos común en los adultos y suele ser hemorrágico. Una complicación muy dolorosa en los varones es el priapismo, debido al infarto del drenaje venoso peniano y la consecuencia frecuente es la impotencia permanente. Las úlceras crónicas de las extremidades inferiores probablemente surgen por isquemia e infección sobreañadida de la circulación distal.

El *síndrome torácico agudo* es una manifestación peculiar que se caracteriza por dolor precordial, taquipnea, fiebre, tos y desaturación arterial de oxígeno. Puede simular cuadros como neumonía, embolia pulmonar, infarto y embolia de la médula ósea, isquemia miocárdica o un infarto pulmonar *in situ*. Se piensa que el síndrome torácico agudo refleja drepanogénesis en el propio pulmón, lo que produce dolor y disfunción pulmonar transitorios. Puede resultar difícil o imposible diferenciar el síndrome torácico agudo, de otras entidades. Los trastornos subyacentes o concomitantes más frecuentes con este síndrome son el infarto pulmonar y la neumonía. Los episodios repetidos de dolor precordial agudo guardan relación con una menor supervivencia. En la fase aguda, la disminución de la saturación arterial de oxígeno es especialmente ominosa, porque estimula la drepanogénesis masiva. Los episodios repetidos de crisis pulmonares crónicas, agudas o subagudas causan hipertensión pulmonar y cardiopatía pulmonar, una causa cada vez más común de muerte a medida que los pacientes sobreviven más.

Los síndromes drepanocíticos generan interés por su heterogeneidad clínica. Algunos pacientes permanecen prácticamente asintomáticos hasta la edad adulta o incluso durante toda ella, mientras que otros sufren desde la niñez temprana crisis repetidas que requieren hospitalización. Los pacientes con drepanocitosis-talasemia y drepanocitosis-HbE tienen síntomas similares, ligeramente más leves, quizá por el efecto "atemperador" que tiene la producción de otras hemoglobinas en el interior del eritrocito. La enfermedad por hemoglobina SC, una de las variantes más frecuentes de drepanocitosis, a menudo se caracteriza por menor intensidad de anemia hemolítica y una mayor propensión a desarrollar retinopatía y necrosis aséptica de los huesos. Sin embargo, en la mayor parte de los aspectos las manifestaciones clínicas son similares a las de la anemia drepanocítica. Algunas variantes raras de la hemoglobina empeoran la drepanogénesis. La variabilidad clínica en los pacientes que heredan la misma mutación patógena (hemoglobina drepanocítica) ha convertido la anemia drepanocítica en el centro de los esfuerzos para identificar polimorfismos genéticos modificadores en otros genes que pudieran explicar la heterogeneidad. Hasta el momento, estos esfuerzos de detección del genoma no han producido genes modificadores, a no ser los que se sabe afectan directamente el perfil de la hemoglobina: por ejemplo, la persistencia de la hemoglobina fetal en la adultez, la talasemia alfa o la herencia concomitante de otras variantes estructurales de la hemoglobina. La complejidad de los datos obtenidos hasta el momento disminuye la expectativa de que el análisis amplio del genoma revelará perfiles individualizados que permitan predecir la evolución clínica de un paciente.

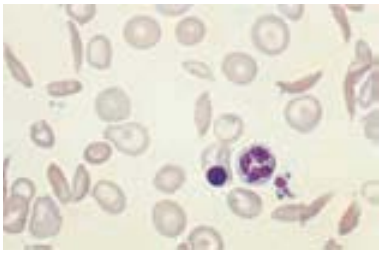

FIGURA 99-4. Anemia drepanocítica. Los eritrocitos elongados y semilunares que se identifican en esta extensión representan células circulantes, con la deformación drepanocítica irreversible. También se observan células en diana y eritrocitos nucleados.

No obstante, de estos análisis de genes modificadores han surgido una serie de pautas interesantes. Por ejemplo, los genes que afectan la respuesta inflamatoria o la expresión de las citocinas al parecer son modificadores potenciales. Los genes que afectan la regulación transcripcional de linfocitos posiblemente intervienen. En consecuencia, es probable que los cambios polimórficos fundamentales en la respuesta inflamatoria del paciente a las lesiones provocadas por los eritrocitos falciformes o en respuesta a infecciones crónicas o recidivantes resulten importantes para pronosticar la gravedad clínica de la enfermedad.

Manifestaciones clínicas del rasgo drepanocítico. El rasgo drepanocítico suele ser asintomático. La anemia y las crisis dolorosas son extremadamente raras. Un síntoma infrecuente, pero muy característico, es la hematuria asintomática, que a menudo se observa en varones adolescentes y que probablemente se debe a la necrosis papilar. La isostenuria es una manifestación más común del mismo trastorno. Se ha descrito el esfacelo de las papilas con obstrucción ureteral, al igual que casos aislados de drepanogénesis masiva o muerte repentina a causa de la exposición a grandes altitudes o grados extremos de ejercicio y deshidratación.

Diagnóstico. Es fácil sospechar la existencia de los síndromes falciformes basándose en la anemia hemolítica característica, la morfología de los eritrocitos (fig. 99-4) y los episodios intermitentes de dolor isquémico. El diagnóstico se confirma por medio de la electroforesis de hemoglobina y las pruebas de drepanogénesis descritas. Es importante la definición detallada del perfil exacto de la hemoglobina del paciente, porque la drepanocitosis-talasemia y la enfermedad por hemoglobina SC tienen pronóstico y características clínicas diferentes. El diagnóstico se suele corroborar en la niñez, pero de forma ocasional algunos pacientes, en particular los que presentan estados heterocigotos compuestos, no desarrollan síntomas hasta el inicio de la pubertad, el embarazo o la edad adulta temprana. Es importante la obtención del genotipo de los miembros de la familia y las posibles parejas progenitoras, para el asesoramiento genético. Los detalles de los antecedentes de la niñez ayudan a confirmar el pronóstico y a seleccionar a los pacientes aptos para los tratamientos experimentales o "enérgicos". Los factores que conllevan mayor morbilidad y mortalidad son: más de tres crisis por año que requieren hospitalización, neutrofilia crónica, antecedentes de secuestro esplénico o síndrome de la mano-pie y segundos episodios de síndrome torácico agudo. Los pacientes con antecedentes de accidentes cerebrovasculares corren un riesgo más elevado de crisis repetidas y requieren en especial una vigilancia estrecha mediante la determinación Doppler del flujo carotídeo. Los pacientes con crisis graves o repetidas del síndrome torácico agudo requieren apoyo de por vida mediante transfusiones y, de ser posible, se utilizan exsanguinotransfusiones parciales.

Rx SÍNDROMES DE CÉLULA DREPANOCÍTICA

Los pacientes con síndromes drepanocíticos requieren siempre cuidados ininterrumpidos. El mejor elemento que protege del uso excesivo del servicio de urgencias, la hospitalización y la habituación a los analgésicos narcóticos, es estar familiarizado con la identidad de los síntomas. Otras medidas preventivas son las exploraciones repetidas con lámpara de hendidura para vigilar la aparición de retinopatía; la profilaxis antibiótica apropiada para los pacientes sin bazo, durante las manipulaciones dentales u otros procedimientos cruentos; la hidratación enérgica por vía oral antes o durante los periodos de ejercicio extremo, la exposición al calor o al frío, la tensión emocional o la infección. Las vacunas a base de neumococos y *Haemophilus influenzae* son menos eficaces en individuos a los que se ha extirpado el bazo; por tal razón, hay que aplicarlas en fecha temprana de la vida a los individuos con anemia drepanocítica.

El tratamiento de una crisis dolorosa aguda incluye hidratación vigorosa, valoración minuciosa en busca de las causas primarias (como la infección) y la analgesia intensiva, mediante el uso inmediato de analgésicos, la analgesia con bomba controlada por el paciente (*patient-controlled analgesia*, PCA) o ambas técnicas. Con la administración de 0.1 a 0.15 mg de morfina/kg de peso cada 3 a 4 h o de 0.75 a 1.5 mg de meperidina/kg cada 2 a 4 h será posible controlar el dolor intenso. La meperidina se usará sólo para el control inmediato y a corto plazo del dolor; si se utiliza por largo tiempo no es un producto apropiado. El dolor óseo puede mejorar también con cetorolaco (30 a 60 mg como dosis inicial y seguir con 15 a 30 mg cada 6 a 8 h). Con la inhalación de óxido nitroso se puede obtener analgesia a corto plazo, pero hay que tener cuidado de evitar la hipoxia y la depresión respiratoria. El óxido nitroso también incrementa la afinidad por el oxígeno y aminora el aporte de este gas a los tejidos. Debe ser utilizado únicamente por expertos. Muchas crisis pueden tratarse en el domicilio con hidratación y analgesia, ambas por vía oral. Recurrir al servicio de urgencias se debe reservar para los síntomas especialmente intensos y para las circunstancias en las cuales se sospechan otros cuadros como infecciones. El oxígeno por vía nasal se utilizará según se considere apropiado para conservar la saturación arterial. Una gran parte de las crisis muestran resolución entre uno y siete días. La transfusión de sangre se debe reservar para los casos extremos; la transfusión no acorta la crisis.

No existe ningún estudio definitivo para diagnosticar una crisis dolorosa aguda. Para un tratamiento apropiado es fundamental una estrategia que reconozca que la mayoría de los pacientes que describen los síntomas de una crisis realmente la tienen o padecen otro problema médico de importancia. Es indispensable la valoración diagnóstica diligente en busca de causas subyacentes, aunque pocas veces se les identifique. En los adultos hay que pensar en la posibilidad de necrosis aséptica o artropatía drepanocítica, sobre todo si el dolor y la inmovilidad se repiten o se vuelven crónicos en una única localización. Los antiinflamatorios no esteroideos suelen ser eficaces en la artropatía drepanocítica.

El síndrome torácico agudo es una urgencia médica que debe tratarse en una unidad de cuidados intensivos. Se vigilará con cuidado la hidratación, para no desencadenar edema pulmonar y la oxigenoterapia debe ser especialmente enérgica para proteger la saturación arterial. La valoración diagnóstica en busca de neumonía o embolia pulmonar debe ser meticulosa, porque puede presentarse con síntomas atípicos. Es crucial la práctica de transfusiones con el fin de mantener el valor hematócrito 30% y de la exsanguinotransfusión de urgencia si la saturación arterial disminuye a menos de 90%. A medida que los pacientes con síndromes drepanocíticos viven cada vez más y llegan al quinto y sexto decenios de vida, la insuficiencia renal terminal y la hipertensión pulmonar se están convirtiendo en las causas destacadas de morbilidad, en la fase terminal. Una miocardiopatía drepanocítica o la cardiopatía isquémica prematura puede deteriorar la función cardiaca en los últimos años. Algunos pacientes con anemia drepanocítica han recibido trasplantes renales, pero a menudo experimentan aumento de la frecuencia y gravedad de las crisis, posiblemente debido a la frecuencia mayor de infecciones a causa de la inmunodepresión.

El avance más importante en el tratamiento de la anemia drepanocítica ha sido la introducción de la hidroxiurea como piedra angular del tratamiento de los pacientes con síntomas graves. La hidroxiurea (10 a 30 mg/kg/día) aumenta el nivel de la hemoglobina fetal y puede ejercer también efectos beneficiosos en la hidratación de los eritrocitos, la adherencia a la pared vascular y la supresión del número de granulocitos y reticulocitos; de hecho, la dosis se ajusta para mantener el recuento leucocitario de entre 5 000 y 8 000/μl. Los leucocitos y los reticulocitos pueden desempeñar un papel importante en la patogenia de las crisis drepanocíticas y su supresión puede constituir un beneficio sustancial del tratamiento con hidroxiurea.

Se debe considerar el empleo de hidroxiurea en los pacientes que experimentan episodios repetidos de síndrome torácico agudo o más de tres crisis al año que requieren hospitalización. Se está estudiando la utilidad de este medicamento para reducir la incidencia de otras complicaciones (p. ej., priapismo, retinopatía), así como sus efectos adversos a largo plazo. La hidroxiurea ofrece amplios beneficios a la mayoría de los pacientes cuya enfermedad es tan grave que altera su estado funcional y mejora la tasa de sobrevida. En la mayoria de los pacientes las concentraciones de HbF aumentan a los pocos meses.

La 5-azacitidina, fármaco antitumoral, fue el primer fármaco que aumentó los niveles de HbF. Nunca fue de uso difundido porque se temía que tuviera efectos tóxicos agudos y fuera carcinogénico. Sin embargo, las dosis pequeñas del agente similar 5-desoxiazacitidina (decitabina) elevan el nivel de HbF, con reacciones tóxicas aceptables.

El trasplante de médula ósea puede lograr curación definitiva, pero sólo se sabe que resulta eficaz y seguro en los niños. Los datos pronósticos que justifican el trasplante de médula ósea son la presencia de crisis repetidas en edades tempranas, un recuento leucocitario alto o la aparición del síndrome de la mano-pie. Con el empleo de las técnicas de ecografía con sistema Doppler se debe identificar a los niños en riesgo de sufrir accidente vascular cerebral. La exsanguinotransfusión profiláctica parece reducir sustancialmente el riesgo de dicho accidente en esa población. Los niños que tienen el antecedente de un accidente vascular cerebral deben ser sometidos por lo menos durante tres a cinco años a un programa de exsanguinotransfusión enérgica, porque el riesgo de nuevos accidentes de ese tipo es extremadamente alto.

Está en fase de investigación intensiva la geneterapia contra la anemia drepanocítica, pero aún no existen medidas seguras. Los fármacos que bloquean la deshidratación o la adherencia de eritrocitos a los vasos como el clotrimazol o el magnesio pudieran resultar útiles como complemento en el tratamiento con hidroxiurea, aunque para usarlos se necesita que se terminen las investigaciones que están en marcha. Se valoran combinaciones de clotrimazol y magnesio.

HEMOGLOBINAS INESTABLES

Las sustituciones de aminoácidos que reducen la solubilidad o aumentan la predisposición a la oxidación producen hemoglobinas "inestables" que se precipitan, formando cuerpos de inclusión que resultan lesivos para la membrana del eritrocito. Las mutaciones representativas son las que interfieren en los puntos de contacto entre las subunidades α y β [p. ej., Hb Philly ($\beta^{35Tyr\rightarrow Phe}$)], alteran los segmentos helicoidales [p. ej., Hb Génova ($\beta^{28Leu\rightarrow Pro}$) o alteran las interacciones de las bolsas hidrófobas de las subunidades de globina con el hemo [p. ej., Hb Koln ($\beta^{98Val\rightarrow Met}$)] **(cuadro 99-3)**. Las inclusiones, llamadas *cuerpos de Heinz*, se detectan con colorantes supravitales como violeta de genciana. La eliminación de estas inclusiones por el bazo da lugar a células "picoteadas", rígidas, de supervivencia corta, lo que produce anemia hemolítica de gravedad variable y que a veces requiere de transfusiones por largo tiempo, como terapéutica de apoyo. Para corregir la anemia puede requerirse la esplenectomía. Estigmas frecuentes son las úlceras en las piernas y la vesiculopatía prematura, esta última consecuencia del alto recambio de la bilirrubina.

Las hemoglobinas inestables aparecen de forma esporádica, a menudo por mutaciones nuevas espontáneas. Los heterocigotos a menudo son sintomáticos porque se pueden producir cantidades importantes de cuerpos de Heinz, aun cuando la variante inestable comprende una parte de la hemoglobina total. Las hemoglobinas inestables sintomáticas tienden a ser variantes de la globina beta, porque las mutaciones esporádicas que afectan únicamente a una de las cuatro globinas alfa generan sólo 20 a 30% de la hemoglobina anormal.

HEMOGLOBINAS CON LA AFINIDAD POR EL OXÍGENO MODIFICADA

Las *hemoglobinas de alta afinidad* [p. ej., Hb Yakima ($\beta^{99Asp\rightarrow His}$)] se unen al oxígeno con mayor facilidad, pero liberan menos O_2 a los tejidos, con los niveles normales de P_{O_2} de los capilares (fig. 99-2). Ello conlleva una leve hipoxia hística, que estimula la eritropoyesis y la eritrocitosis (cuadro 99-3). En casos extremos puede aumentar el valor hematócrito hasta 60 a 65%, con lo que aumenta la viscosidad sanguínea y aparecen síntomas típicos (cefalalgia, somnolencia o mareo). Puede requerirse la sangría (flebotomía). Las mutaciones típicas alteran las interacciones dentro de la bolsa del hemo, trastornan el efecto Bohr o el lugar de unión salino. Las mutaciones que disminuyen la interacción de la HbA con el 2,3-BPG pueden aumentar la afinidad por el O_2 porque la unión con el 2,3-BPG disminuye la afinidad por el oxígeno.

Las *hemoglobinas de baja afinidad* [p. ej., Hb Kansas ($\beta^{102Asn\rightarrow Lys}$)] se unen a suficiente oxígeno en los pulmones, a pesar de su baja afinidad por ese gas, hasta lograr una saturación casi completa. A las presiones de oxígeno de los capilares, liberan cantidades suficientes de oxígeno como para mantener la homeostasia con un valor hematócrito bajo (fig. 99-2) (*seudoanemia*). La desaturación capilar de la hemoglobina puede bastar para producir cianosis visible. A pesar de estos datos, los pacientes no suelen requerir tratamiento específico.

CUADRO 99-3 ALGUNAS HEMOGLOBINAS ANORMALES CON ALTERACIONES DE LA SÍNTESIS O LA FUNCIÓN

Denominación	Mutación	Población	Principales consecuencias clínicas[a]
S (drepanocítica)	$\beta^{6Glu\rightarrow Val}$	Africana	Anemia, infartos isquémicos
C	$\beta^{6Glu\rightarrow Lys}$	Africana	Anemia leve; interacción con HbS
E	$\beta^{26Glu\rightarrow Lys}$	Sudeste asiático	Anemia microcítica, esplenomegalia, fenotipo talasémico
Köhl	$\beta^{98Val\rightarrow Met}$	Esporádica	Anemia hemolítica, cuerpos de Heinz tras la esplenectomía
Yakima	$\beta^{99Asp\rightarrow His}$	Esporádica	Policitemia
Kansas	$\beta^{102Asn\rightarrow Lys}$	Esporádica	Anemia leve
M. Iwata	$\alpha^{87His\rightarrow Tyr}$	Esporádica	Metahemoglobinemia

[a] Véanse detalles en el texto.

METAHEMOGLOBINEMIAS

La metahemoglobina se genera por la oxidación de las fracciones hemo al estado férrico, lo que origina un color azulado-pardo, "lodoso", similar a la cianosis. La metahemoglobina tiene una afinidad tan alta por el oxígeno que prácticamente no libera nada a los tejidos. Las concentraciones mayores de 50 a 60% suelen ser letales.

La metahemoglobinemia congénita es consecuencia de mutaciones de la globina que estabilizan el hierro en estado férrico [HbM Iwata ($\alpha^{87His\rightarrow Tyr}$), cuadro 99-3], o por mutaciones que merman las enzimas que reducen la metahemoglobina a hemoglobina (p. ej., reductasa de metahemoglobina, diaforasa de fosfato de dinucleótido de nicotinamida y adenina [NADP]). La metahemoglobinemia adquirida es causada por toxinas que oxidan el hierro del hemo, en particular los compuestos que contienen nitratos y nitritos.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON HEMOGLOBINAS INESTABLES, HEMOGLOBINAS DE ALTA AFINIDAD Y METAHEMOGLOBINEMIA

Se debe sospechar la presencia de las *variantes inestables de hemoglobina* en los pacientes con anemia hemolítica no inmunitaria, ictericia, esplenomegalia o trastornos prematuros de las vías biliares. La hemólisis grave suele presentarse por primera vez durante la lactancia en forma de ictericia o anemia neonatal. Los casos más leves pueden aparecer por vez primera en el adulto con anemia o sólo como reticulocitosis no explicada, hepatoesplenomegalia, trastornos prematuros de las vías biliares o úlceras en las piernas. Como la mutación espontánea es frecuente, pueden faltar los antecedentes familiares de anemia. El frotis de sangre periférica a menudo muestra anisocitosis, abundantes células con inclusiones puntiformes y formas irregulares (es decir, poiquilocitosis).

Las dos mejores pruebas para el diagnóstico de las hemoglobinas inestables son la preparación de los cuerpos de Heinz y la prueba del isopropanol o de la estabilidad térmica. Muchas variantes inestables de la Hb no son detectables en la electroforesis, pero los resultados normales no descartan el diagnóstico.

Los pacientes gravemente afectados requieren apoyo transfusional durante los primeros tres años de edad, porque la esplenectomía hecha en ese lapso conlleva un déficit inmunitario considerablemente mayor. La esplenectomía suele ser eficaz después, pero de forma ocasional, algún paciente puede necesitar transfusiones permanentemente. Incluso tras la esplenectomía los pacientes pueden presentar colelitiasis y úlceras en las piernas. También se puede considerar la práctica de esplenectomía en los pacientes que presentan complicaciones graves de la hemólisis crónica, aun cuando no exista anemia. La precipitación de las hemoglobinas inestables se agrava con la "agresión" oxidativa, por ejemplo, la infección o los antipalúdicos.

En los pacientes con eritrocitosis se sospechará la presencia de las *variantes de hemoglobina de alta afinidad por el* O_2. La mejor prueba de confirmación es la cuantificación de la P_{50}. Las hemoglobinas de alta afinidad por el O_2 originan una desviación acusada hacia la izquierda (es decir, un valor numérico más bajo de la P_{50}); también hay situaciones desorientadoras, por ejemplo, el fumar tabaco o la exposición a monóxido de carbono, que puede disminuir la P_{50}.

Los pacientes con hemoglobina de alta afinidad a menudo están asintomáticos; el rubor o la plétora pueden ser los signos reveladores. Cuando el valor hematócrito alcanza 55 a 60% puede haber síntomas de hiperviscosidad y flujo lento (cefalalgia, letargo, mareo, etc.). El cuadro anterior mejora con la práctica juiciosa de sangrías. La eritrocitosis representa un intento apropiado de compensar la menor transferencia de oxígeno por la variante anormal. Las sangrías excesivas pueden estimular el incremento de la eritropoyesis o empeorar los síntomas y anular este mecanismo de compensación. El principio guía de la flebotomía debe ser mejorar el transporte de oxígeno, gracias a la reducción de la viscosidad y al aumento del flujo y no por la restauración del valor hematócrito normal. Una ligera ferropenia puede ayudar al control.

Se debe considerar la existencia de *hemoglobinas de baja afinidad* en los pacientes con cianosis o un valor hematócrito bajo, en los que no se encuentra otra causa después de una valoración meticulosa. La prueba de la P_{50} confirma el diagnóstico. Las intervenciones de preferencia son el asesoramiento y tranquilizar verbalmente al paciente.

En los pacientes con síntomas de hipoxia y aspecto cianótico, pero con PaO_2 suficientemente alta como para que la hemoglobina estuviera saturada por completo de oxígeno, se debe sospechar *metahemoglobinemia*. No siempre se identifica el antecedente de ingestión de nitrito u otro oxidante; el paciente quizá no se percató de algunas exposiciones, y en otros casos puede tratarse de intentos de suicidio. El aspecto "sucio" de la sangre recién extraída puede ser un indicio decisivo. La prueba diagnóstica más adecuada es la medición del contenido de metahemoglobina, que suele realizarse como recurso de urgencia.

La metahemoglobinemia con frecuencia causa síntomas de isquemia cerebral si la metahemoglobina está en concentraciones >15%; las concentraciones superiores a 60% suelen ser fatales. La inyección intravenosa de 1 mg de azul de metileno/kg de peso, es un tratamiento de urgencia eficaz. En los casos más leves y en el seguimiento de los graves es posible el tratamiento por vía oral con azul de metileno (60 mg tres o cuatro veces al día) o ácido ascórbico (300 a 600 mg/día).

SÍNDROMES TALASÉMICOS

Los síndromes talasémicos son trastornos hereditarios de la biosíntesis de las globinas alfa o beta. La disponibilidad reducida de globina disminuye la producción de tetrámeros de hemoglobina, lo que da lugar a hipocromía y microcitosis. Se produce una acumulación desequilibrada de subunidad alfa o beta porque la síntesis de las globinas no afectadas continúa a velocidad normal. La acumulación desequilibrada de cadenas domina el fenotipo clínico. La gravedad clínica varía dependiendo del grado de trastorno de la síntesis de la globina afectada, de la síntesis alterada de otras cadenas de globina y de la herencia simultánea de otros alelos anormales de globina.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LOS SÍNDROMES TALASÉMICOS BETA

Las mutaciones que produce la talasemia pueden afectar a cualquier paso en la vía de la expresión de los genes de globina: transcripción, procesamiento del precursor del mRNA, traducción y metabolismo posterior a la traducción de la cadena polipeptídica de globina beta. Las formas más comunes surgen de las mutaciones que alteran el corte y empalme del mRNA precursor o terminan de forma prematura la traducción del RNA mensajero.

La hipocromía y la microcitosis caracterizan a todas las formas de talasemia beta, ante la menor cantidad de tetrámeros de hemoglobina **(fig. 99-5)**. En los heterocigotos (rasgo de talasemia beta) es la única anormalidad que se detecta. La anemia es mínima. En estados homocigotos más graves, la acumulación de globinas alfa y beta "no equilibrada" hace que se acumulen cadenas alfa nones fuertemente insolubles. Las cadenas en cuestión forman cuerpos de inclusión tóxicos que destruirán los eritroblastos en desarrollo en la médula roja. Sobrevivirán pocos de los proeritroblastos que comienzan su maduración eritroide. Los escasos eritrocitos que sobreviven tienen una gran carga de los cuerpos de inclusión que son detectados en el bazo y así acortan la vida del eritrocito y producen anemia hemolítica grave. La anemia profunda resultante estimula la liberación de eritropoyetina y la hiperplasia diploide compensatoria, pero la respuesta de la médula es "saboteada" por la eritropoyesis ineficaz. La anemia persiste. La hiperplasia eritroide puede tornarse exuberante y producir masas de tejido eritropoyético extramedular en el hígado y el bazo.

La expansión masiva de la médula ósea altera el crecimiento y el desarrollo. Los niños presentan la facies característica de "ardilla" por hiperplasia de la médula ósea maxilar y abombamiento frontal. Puede ocurrir adelgazamiento y fractura patológica de los huesos largos y las vértebras por invasión cortical de elementos eritroides y un retraso del crecimiento importante. La anemia hemolítica origina hepatoesplenomegalia, úlceras en las piernas, cálculos biliares e insuficiencia cardiaca de gasto alto. El consumo de los recursos calóricos para apoyar a la eritropoyesis lleva a la inanición, propensión a las infecciones, disfunción endocrina y, en los casos más graves, a la muerte en el transcurso del primer decenio de vida. Las transfusiones de eritrocitos hechas por largo tiempo mejoran el suministro de oxígeno, suprimen la eritropoyesis ineficaz y prolongan la vida, pero los efectos secundarios inevitables, en especial la sobrecarga de hierro, suelen ser letales hacia los 30 años de edad.

La gravedad es muy variable. Son factores moduladores conocidos los que disminuyen el número (carga) de inclusiones de globina alfa no emparejada. Los alelos que ocasionan defectos más leves de la síntesis y la herencia simultánea de un rasgo de talasemia alfa reducen la gravedad clínica y con ello dis-

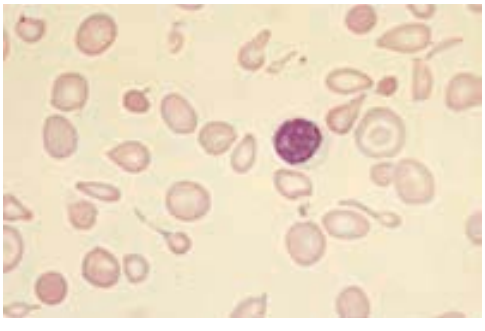

FIGURA 99-5. Talasemia beta intermedia. Se identifican eritrocitos microcíticos e hipocrómicos que se asemejan a los eritrocitos observados en la anemia ferropénica grave. También se aprecian muchos eritrocitos elípticos y dacriocitos.

minuyen la acumulación del exceso de globina alfa. En las talasemias beta persiste la HbF, en grados diversos. Los genes de la globina gamma pueden reemplazar a las cadenas beta, generando simultáneamente más hemoglobina y disminuyendo la "carga" de inclusiones de globina alfa. Para reflejar esta heterogeneidad clínica se emplean los términos de *talasemia beta mayor* y *talasemia beta intermedia*. Los pacientes con talasemia beta mayor requieren apoyo transfusional intensivo para vivir. Los afectados por talasemia beta intermedia tienen un fenotipo más leve y pueden sobrevivir sin transfusión. Los términos *talasemia beta menor* y *rasgo talasémico beta* describen los heterocigotos asintomáticos de talasemia beta.

CUADRO 99-4 LAS TALASEMIAS ALFA

Proceso	Hemoglobina A (%)	Hemoglobina H (β^4) (%)	Concentración de hemoglobina, g/L (g/100 ml)	Volumen corpuscular medio (fl)
Normal	97	0	150 (15)	90
Talasemia asintomática: -α/αα	98-100	0	150 (15)	90
Rasgo talasémico: -α/-α-tal-2 homocigota alfa[a] o --/αα-tal-1 heterocigota alfa[a]	85-95	Raras inclusiones en los eritrocitos	120-130 (12-13)	70-80
Enfermedad de la hemoglobina H: --/-α-tal-1/α-tal-2 heterocigota alfa	70-95	5-30	60-100 (6-10)	60-70
Hidropesía fetal: --/--tal-1 homocigota alfa	0	5-10[b]	Muerte intrauterina o al nacer	

[a]Si los dos alelos alfa están en un cromosoma que ha sufrido deleción, el locus se llama α-tal-1; cuando la deleción afecta a un solo alelo alfa, el locus se llama α-tal-2.
[b]El 90 a 95% de la hemoglobina es hemoglobina Barts (tetrámeros de cadenas gamma).

SÍNDROMES TALASÉMICOS ALFA

Las cuatro talasemias alfa clásicas, más frecuentes en asiáticos, son el rasgo 2 talasémico alfa, en el que existe deleción de uno de los cuatro loci de la globina alfa; el rasgo de 1 talasemia alfa, en el que existen pérdidas en dos loci; la enfermedad por HbH, en la que tres loci presentan deleción, y la hidropesía fetal con Hb Bart, en la que la pérdida afecta a los cuatro loci **(cuadro 99-4)**. También existen formas de talasemia alfa sin pérdida.

El *rasgo de 2 talasemia alfa* es un estado asintomático, de portador silencioso (asintomático). El *rasgo de 1 talasemia alfa* es similar a la talasemia beta menor. Los descendientes doble heterocigotos para la 1 talasemia alfa y la 2 talasemia alfa presentan un fenotipo más grave, que se denomina *enfermedad por HbH*. El carácter heterocigoto para una pérdida que elimina los dos genes del mismo cromosoma (deleción *cis*) es frecuente en las personas asiáticas y mediterráneas, al igual que la homocigosidad para la 2 talasemia alfa (deleción *trans*). Ambas producen hipocromía y microcitosis asintomáticas.

En la *enfermedad por HbH*, la producción de HbA va de 25 a 30%. Los fetos acumulan algunas cadenas beta solas (sin pareja). En los adultos, las cadenas beta sin pareja se acumulan y son lo bastante solubles como para formar tetrámeros β_4, denominados HbH. La HbH forma pocas inclusiones en los eritroblastos pero no se precipita en los eritrocitos circulantes. Los sujetos con la enfermedad por HbH padecen una talasemia intermedia caracterizada por anemia hemolítica moderadamente intensa, pero eritropoyesis ineficaz más leve. Es frecuente la supervivencia hasta la etapa media de la edad adulta, sin transfusiones.

El estado homocigoto respecto a la deleción *cis* de la 1 talasemia alfa (hidropesía fetal) origina una ausencia total de síntesis de globina alfa. No se produce hemoglobina fisiológicamente útil, pasado el periodo embrionario. El exceso de globina gamma forma tetrámeros denominados *Hb Bart* (γ_4) de una extraordinaria afinidad por el oxígeno; prácticamente no suministra O_2 a los tejidos fetales y con ello produce asfixia, edema hístico (hidropesía fetal), insuficiencia cardiaca congestiva y muerte intrauterina. El rasgo 2 talasémico alfa es frecuente (15 a 20%) en las personas de ascendencia africana. Sin embargo, es muy rara la deleción *cis* de 1 talasemia alfa. Por tanto, la 2 talasemia alfa y la forma *trans* de la 1 talasemia alfa son muy frecuentes, pero la enfermedad por HbH y la hidropesía fetal no se detectan casi nunca.

Desde hace algún tiempo se sabe que algunos sujetos con mielodisplasia o eritroleucemia producen clonas eritrocitarias que contienen HbH. Al parecer el fenómeno se debe a mutaciones en la vía de ATRX que afectan LCR o el cúmulo del gen de globina alfa.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LAS TALASEMIAS

El diagnóstico de talasemia mayor beta se hace fácilmente durante la niñez, por la presencia de anemia profunda acompañada de los signos característicos de eritropoyesis ineficaz masiva: hepatoesplenomegalia, microcitosis profunda, una imagen característica del frotis de sangre (fig. 99-5) y mayores niveles de HbF, HbA_2, o ambas. Muchos pacientes requieren hipertransfusión por largo tiempo para mantener el valor hematócrito de 27 a 30%, como mínimo, de modo que se suprima la eritropoyesis. Se precisa esplenectomía cuando las necesidades anuales de transfusión (volumen de eritrocitos por kilogramo de peso corporal y año) aumentan más de 50%. Pueden resultar útiles los suplementos de ácido fólico. Se recomienda la vacunación contra neumococo, en previsión de una posible esplenectomía, al igual que la vigilancia estrecha en busca de infecciones, úlceras en las piernas y trastornos de las vías biliares. Muchos pacientes presentan deficiencias endocrinas a causa de la sobrecarga de hierro. Es necesaria una valoración endocrinológica temprana en busca de intolerancia a la glucosa, disfunción tiroidea y retraso puberal o de los caracteres sexuales secundarios.

Los pacientes con talasemia beta intermedia presentan estigmas semejantes pero pueden sobrevivir sin hipertransfusiones hechas por largo tiempo. El tratamiento es especialmente problemático debido a que varios factores pueden agravar la anemia, entre los que están las infecciones, el comienzo de la pubertad y la presencia de esplenomegalia e hiperesplenismo. Algunos pacientes se benefician en última instancia de la esplenectomía. La eritrona aumentada puede producir absorción excesiva del hierro de alimentos y hemosiderosis, aun sin transfusión.

La talasemia beta menor (es decir, rasgo talasémico) suele manifestarse por profunda microcitosis e hipocromía con dianocitos, pero la anemia es sólo mínima o leve. El volumen corpuscular medio rara vez supera los 75 fl; el hematócrito pocas veces es menor de 30 a 33%. En general, la electroforesis de hemoglobina revela un aumento de la HbA_2 (3.5 a 7.5%), pero algunas formas incluyen HbA_2 normal, de HbF alta, o ambas. Son fundamentales el asesoramiento genético y la educación del paciente. Se debe advertir a los pacientes con rasgo talasémico beta que su cuadro hematológico puede parecerse al de una ferropenia y que puede ser diagnosticado erróneamente. Deben evitarse los suplementos sistemáticos de hierro, en el entendido de que puede producirse ferropenia que necesite complementos de hierro, como en otras personas, durante el embarazo o como consecuencia de hemorragia crónica.

Las personas con rasgo talasémico alfa suelen tener hipocromía ligera y microcitosis, habitualmente sin anemia. Las concentraciones de HbA_2 y HbF son normales. Las personas afectadas sólo requieren asesoramiento genético. La enfermedad por HbH es similar a la talasemia beta intermedia, con la complicación añadida de que la molécula de HbH se comporta como una hemoglobina moderadamente inestable. A los sujetos con enfermedad por HbH se les debe realizar esplenectomía, si surgen anemia excesiva o la necesidad de transfusiones. Se debe evitar el uso de fármacos oxidantes. En los pacientes más afectados puede producirse la muerte por sobrecarga de hierro.

PREVENCIÓN

En la actualidad en muchos lugares se realiza el diagnóstico prenatal de los síndromes talasémicos. El diagnóstico del DNA se basa en la amplificación por reacción en cadena de polimerasa (PCR) del DNA fetal, obtenido mediante amniocentesis o biopsia de las vellosidades coriónicas, seguido de hibridación con sondas de oligonucleótidos específicas de alelo. Las sondas se pueden diseñar para detectar de manera simultánea el conjunto de mutaciones que explican 95 a 99% de las talasemias alfa o beta que aparecen en un determinado grupo étnico.

VARIANTES ESTRUCTURALES TALASÉMICAS

Las variantes estructurales talasémicas se caracterizan por síntesis defectuosa y por estructura anormal de las hemoglobinas.

HEMOGLOBINA LEPORE

La hemoglobina Lepore $[\alpha_2(\delta\beta)_2]$ surge de un entrecruzamiento y recombinación desigual que fusiona el extremo proximal del gen delta con el extremo distal del gen beta estrechamente ligado a él. El cromosoma resultante contiene sólo el gen δβ fusionado. La globina Lepore (δβ) se sintetiza escasamente, porque el gen fusionado está bajo el control del promotor débil de la globina

delta. Los alelos de Hb Lepore tienen un fenotipo similar a la talasemia beta, excepto por la presencia añadida de 2 a 20% de Hb Lepore. Los heterocigotos compuestos de Hb Lepore y un alelo clásico de talasemia beta también pueden sufrir talasemia grave.

HEMOGLOBINA E

La HbE (es decir, $\alpha_2\beta_2^{26Glu\rightarrow Lys}$) es extremadamente frecuente en Camboya, Tailandia y Vietnam. El gen ha aumentado su prevalencia en Estados Unidos a causa de la migración de personas de origen asiático, en especial en California, donde la HbE es la variante que se detecta con mayor frecuencia. La HbE es un poco inestable pero no lo suficiente como para acortar significativamente la vida de los eritrocitos. La alta frecuencia del gen de la HbE puede ser resultado del fenotipo talasémico que es consecuencia de su herencia. Los heterocigotos son similares a los que tienen un rasgo talasémico beta leve. Los homocigotos presentan anomalías algo más intensas, pero son asintomáticos. Los heterocigotos compuestos de HbE y un gen de talasemia beta pueden tener talasemia beta intermedia o talasemia beta mayor, lo que depende de la gravedad del gen talasémico heredado simultáneamente.

El alelo β^E contiene sólo un cambio de base, en el codón 26, que produce la sustitución del aminoácido. Sin embargo, esta mutación activa un lugar críptico de corte y empalme del RNA, generando un mRNA de globina estructuralmente anómalo que no es posible traducir a partir de más o menos 50% de la molécula inicial de pre-mRNA. La proporción restante de 40 a 50%, que se corta y empalma normalmente, genera un mRNA funcional que se traduce en globina β^E porque el mRNA maduro es portador del cambio de base que modifica el codón 26.

El asesoramiento genético de las personas con riesgo de HbE debe centrarse en la interacción de la HbE con la talasemia beta, más que en los homocigotos de HbE, una situación que conlleva microcitosis e hipocromía y que suele ser asintomática, con concentraciones de hemoglobina que rara vez son <1 g/L (<10 g/100 ml).

PERSISTENCIA HEREDITARIA DE LA HEMOGLOBINA FETAL

La HPFH se caracteriza por la síntesis ininterrumpida de concentraciones altas de HbF en la edad adulta. No son detectables efectos nocivos, incluso cuando toda la hemoglobina producida es HbF. Estos pacientes raros demuestran, de forma convincente, que la prevención o la reversión del cambio de la hemoglobina fetal a la adulta constituirían un tratamiento eficaz de la anemia drepanocítica y la talasemia beta.

HEMOGLOBINOPATÍAS ADQUIRIDAS

Las dos hemoglobinopatías adquiridas más importantes son la intoxicación por monóxido de carbono y la metahemoglobinemia (véase antes en este capítulo). El monóxido de carbono tiene mayor afinidad por la hemoglobina, que el oxígeno; puede sustituir a este último y disminuir su aporte. La elevación constante de la concentración de carboxihemoglobina hasta 10 a 15%, como sucede en los fumadores, puede causar policitemia secundaria. La carboxihemoglobina tiene un color rojo cereza y disimula la cianosis que normalmente acompaña al aporte deficiente de O_2 a los tejidos.

También se han descrito anomalías de la biosíntesis de hemoglobina en las discrasias sanguíneas. En algunos pacientes con trastornos mielodisplásicos, eritroleucémicos o mieloproliferativos se puede observar una forma poco intensa de enfermedad por HbH. Las anomalías no revisten la gravedad suficiente como para modificar la evolución de la enfermedad subyacente.

Rx HEMOSIDEROSIS TRANSFUSIONAL

Las transfusiones de sangre, practicadas por largo tiempo, pueden originar infecciones hematógenas, aloinmunización, reacciones febriles y sobrecarga letal de hierro (cap. 107). Una unidad de concentrado de eritrocitos contiene de 250 a 300 mg de hierro (1 mg/ml). El hierro asimilado por la transfusión única de dos unidades de concentrado de eritrocitos equivale a la ingestión de hierro durante uno a dos años. El hierro se acumula en las personas que reciben transfusiones por tiempo largo, porque no existe ningún mecanismo para aumentar la eliminación de hierro; la eritrona aumentada causa la sobrecarga especialmente rápida de hierro, porque la eritropoyesis acelerada estimula la absorción excesiva de hierro de los alimentos. No se deben administrar suplementos de vitamina C porque generan radicales libres en estados de exceso de hierro.

Los pacientes que reciben más de 100 U de concentrado de eritrocitos suelen presentar hemosiderosis. La concentración de ferritina aumenta y va seguida de disfunción endocrina temprana (intolerancia a la glucosa y retraso de la pubertad), cirrosis y miocardiopatía. La biopsia hepática pone de manifiesto la presencia de hierro parenquimatoso y también reticuloendotelial. El aparato de interferencia cuántica superconductor (*superconducting quantum-interference device*, SQUID) es exacto para medir el hierro hepático, pero no se cuenta con él en muchas partes. Los efectos tóxicos en corazón suelen ser insidiosos. La aparición temprana de pericarditis va seguida de disritmias e insuficiencia contráctil (falla de bomba). El comienzo de la insuficiencia es un signo ominoso, porque suele presagiar que se producirá la muerte antes de 12 meses (cap. 351).

La decisión de iniciar el apoyo transfusional a largo plazo debe obligar al médico a emprender la administración de agentes que quelan hierro. La desferoxamina (Desferal) se usa por vía parenteral. Su cinética de unión al hierro requiere una infusión lenta y duradera a través de una bomba medidora. La presencia constante del fármaco mejora la eficacia quelante y protege a los tejidos de las liberaciones ocasionales de la fracción más tóxica del hierro, el hierro de bajo peso molecular, que tal vez no sea secuestrado por las proteínas protectoras.

La desferoxamina es relativamente atóxica. De forma ocasional aparecen cataratas, sordera y reacciones de irritación cutánea locales, incluyendo urticaria. Las reacciones cutáneas se suelen tratar con antihistamínicos. Se puede lograr un balance negativo de hierro, incluso cuando las necesidades de transfusión sean altas, pero esto por sí solo no evita la morbilidad y la mortalidad a largo plazo de los pacientes que reciben transfusiones por largo tiempo. Se produce un deterioro irreversible de los órganos en niveles relativamente discretos de sobrecarga de hierro, aun cuando no aparezcan síntomas durante muchos años. Para obtener una ventaja clara en cuanto a la supervivencia en casos de talasemia beta mayor, el tratamiento quelante debe empezar antes de los cinco a ocho años de edad.

El deferasirox es un fármaco quelante de hierro con perspectivas favorables que se administra por vía oral. Las dosis diarias individuales de 20 o 30 mg de deferasirox redujeron las concentraciones hepáticas de hierro en grado equiparable a las de la desferoxamina en adultos y pacientes pediátricos con transfusiones crónicas. El deferasirox produce algunas elevaciones en las enzimas hepáticas e incrementos leves pero persistentes en la creatinina sérica, sin consecuencias clínicas evidentes. Otros efectos tóxicos son similares a los de la deferoxamina. Su perfil de toxicidad es aceptable, si bien todavía se están valorando los efectos a largo plazo.

TRATAMIENTOS EXPERIMENTALES

TRASPLANTE DE MÉDULA ÓSEA, GENETERAPIA Y MANIPULACIÓN DE HbF

El trasplante de médula ósea proporciona células madre (hemoblastos) capaces de expresar la hemoglobina normal; se ha empleado en un gran número de pacientes con talasemia beta y en una cifra menor de pacientes con anemia drepanocítica. Al principio en la evolución de la enfermedad, antes de que se produzca daño de los órganos, el trasplante es curativo en 80 a 90% de los pacientes. En los centros con mucha experiencia, la mortalidad relacionada con el tratamiento es inferior a 10%. Con el tratamiento "corriente" es posible la supervivencia hasta la edad adulta, razón por la cual es mejor tomar la decisión de trasplantar en consulta con centros especializados.

La geneterapia de la talasemia y la drepanocitosis ha sido una meta difícil de alcanzar. La escasa eficacia de la captación de los vectores génicos por las células madre hematopoyéticas que no se dividen, ha resultado desalentadora. Este problema podría resolverse con vectores del tipo de los lentivirus, capaces de transducir células que no se dividen.

Restablecer niveles altos de síntesis de hemoglobina fetal debe mejorar los síntomas de la talasemia beta. Los fármacos citotóxicos como la hidroxiurea o la citarabina estimulan la consecución de niveles altos de síntesis de HbF, probablemente merced a la estimulación de una población de células progenitoras primitivas productoras de la HbF (es decir, progenitores de células F). Desgraciadamente, hasta el momento no se ha identificado un régimen terapéutico que mejore las manifestaciones clínicas de la talasemia beta. Los butiratos estimulan la producción de HbF, pero sólo de forma transitoria. En fechas recientes se ha encontrado que la administración "en pulsos" o intermitente sostiene la inducción de la HbF en la mayoría de los pacientes con anemia drepanocítica. No está claro si el butirato tendrá una actividad similar en los pacientes con talasemia beta.

CRISIS APLÁSICAS E HIPOPLÁSICAS EN LOS PACIENTES CON HEMOGLOBINOPATÍAS

Los pacientes con anemia hemolítica con frecuencia experimentan un descenso alarmante del valor hematócrito durante las enfermedades agudas, e inmediatamente después de éstas. Durante las enfermedades inflamatorias agudas en casi todas las personas se produce supresión de la médula ósea. En individuos que tienen una vida eritrocitaria breve, la supresión también afecta en grado mucho mayor el número de tales células. Las crisis hipoplásicas mencionadas suelen ser transitorias y ceden por sí solas antes de ser necesaria alguna intervención.

La *crisis aplásica* alude al cese profundo de la actividad eritroide en los pacientes con anemia hemolítica crónica. Se acompaña de disminución rápida del valor hematócrito. Los episodios suelen mostrar resolución espontánea. Las crisis aplásicas se deben a la infección por una cepa concreta de parvovirus

B19A. Los niños infectados por este virus suelen presentar inmunidad permanente. No es frecuente que las crisis aplásicas recidiven y es raro que aparezcan en los adultos. El tratamiento requiere medición seriada y frecuente del valor hematócrito y del recuento de reticulocitos. Si la anemia se torna sintomática, se emprenderán las transfusiones como terapéutica de apoyo. Una gran parte de las crisis se resuelven de forma espontánea en una o dos semanas.

LECTURAS ADICIONALES

Ataga KI, Orringa EP: Hypercoagulability in sickle cell disease: A curious paradox. Am J Med 115:721, 2003

DeSimone J et al: Maintenance of elevated fetal hemoglobin levels by decitabine during dose interval treatment of sickle cell anemia. Blood 99:3905, 2002

Neufeld EJ: Oral chelators deferasirox and deferiprone for transfusional iron overload in thalassemia major: New data, new questions. Blood 107:3436, 2006

Quek L, Thein SL: Molecular therapies in beta-thalassaemia. Br J Haematol 136:353, 2007

Steinberg MH: Pathophysiologically based drug treatment of sickle cell disease. Trends Pharmacol Sci 27:204, 2006

Switzer JA et al: Pathophysiology and treatment of stroke in sickle cell disease: Present and future. Lancet Neurol 5:501, 2006

Ware RE et al: Predictors of fetal hemoglobin response in children with sickle cell anemia receiving hydroxyurea therapy. Blood 99:10, 2002

100 Anemias megaloblásticas

A. Victor Hoffbrand

Las anemias megaloblásticas constituyen un grupo de trastornos caracterizados por aspectos morfológicos distintivos de los eritrocitos que se encuentran en fase de desarrollo en la médula ósea. La causa suele ser una deficiencia de cobalamina (vitamina B_{12}) o folato, pero en ocasiones es producida por anormalidades genéticas o adquiridas que alteran el metabolismo de estas vitaminas o a causa de defectos en la síntesis de DNA que son independientes de la cobalamina o el folato **(cuadro 100-1)**. A continuación se describe la absorción y el metabolismo de la cobalamina y el folato y posteriormente figuran los fundamentos bioquímicos, manifestaciones clínicas y resultados de los análisis, las causas y el tratamiento de la anemia megaloblástica. La médula suele ser celular y la anemia se basa en una eritropoyesis ineficaz.

COBALAMINA

Existen diversas formas químicas de cobalamina (vitamina B_{12}), pero todas poseen un átomo de cobalto en el centro de un anillo de corrina. En la naturaleza, la vitamina se encuentra principalmente en la forma de 2-desoxiadenosil (ado), situado en las mitocondrias. Es el principal cofactor para la enzima metilmalonil mutasa de CoA. La otra cobalamina natural importante es la metilcobalamina, que es la forma localizada en el plasma humano y el citoplasma celular. Es el cofactor para la sintasa de metionina. También existen cantidades menores de hidroxocobalamina, en la cual se convierten rápidamente la metilcobalamina y adocobalamina al exponerse a la luz solar.

Fuentes alimenticias y requerimientos. La cobalamina es sintetizada únicamente por microorganismos. Los rumiantes obtienen la cobalamina del intestino anterior, pero la única fuente para el ser humano son los alimentos de origen animal como carne, pescado y productos lácteos. Los vegetales, frutas y otros alimentos que no son de origen animal carecen de cobalamina a menos que estén contaminados con bacterias. La alimentación occidental regular proporciona entre 5 y 30 µg diarios de cobalamina. La eliminación diaria de esta vitamina en los adultos (principalmente a través de la orina y las heces) fluctúa entre 1 y 3 µg (cerca de 0.1% de las reservas del organismo) y, dado que el organismo no tiene la capacidad para degradar cobalamina, los requerimientos diarios también son de aproximadamente 1 a 3 µg. Las reservas corporales son del orden de 2 a 3 mg, suficientes para tres a cuatro años si se interrumpe por completo el aporte.

CUADRO 100-1 CAUSAS DE ANEMIA MEGALOBLÁSTICA

- Deficiencia de cobalamina o anormalidades en el metabolismo de la cobalamina (véanse cuadros 100-3 y 100-4)
- Deficiencia de folato o anormalidades en el metabolismo del folato (véase cuadro 100-5)
- Tratamiento con fármacos antifolato (p. ej., metotrexato)
- Independiente de la deficiencia de cobalamina o de folato y de la resistencia al tratamiento con cobalamina y folato:
  - Algunos casos de leucemia mieloide aguda, mielodisplasia
  - Tratamiento con fármacos que interfieren en la síntesis de DNA [p. ej., arabinósido de citosina, hidroxiurea, 6-mercaptopurina, azidotimidina (AZT)]
  - Aciduria orótica (responde a la uridina)
  - Con respuesta a la tiamina

Absorción. Existen dos mecanismos para la absorción de cobalamina. Uno es pasivo, que ocurre igualmente a través de las mucosas bucal, duodenal e ileal; es rápido pero en extremo ineficiente y permite absorber menos de 1% de una dosis oral. El mecanismo fisiológico habitual es activo; se lleva a cabo a través del íleon, es eficaz para dosis orales pequeñas (de algunos microgramos) de cobalamina y es gobernado por el factor intrínseco (*intrinsic factor*, IF) gástrico. La cobalamina de los alimentos es liberada a partir de complejos proteínicos por enzimas dispuestas en el estómago, duodeno y yeyuno; se combinan rápidamente con una glucoproteína salival que pertenece a la familia de las proteínas fijadoras de cobalamina que se conocen como haptocorrinas (HC). En el intestino la haptocorrina es digerida por la tripsina pancreática y la cobalamina es transferida al factor intrínseco.

El IF es producido en las células parietales del fondo y cuerpo gástricos y su secreción es paralela a la del ácido clorhídrico. El complejo IF-cobalamina pasa al íleon, donde el IF se adhiere a un receptor específico (cubilina) ubicado en la membrana de la microvellosidad de los enterocitos. La cubilina también existe en el saco vitelino y el epitelio de los túbulos proximales de los riñones. Al parecer transita por medio de la AMN (*amnionless*), proteína del receptor endocítico que dirige la ubicación y endocitosis de la cubilina con su ligando complejo IF-cobalamina. El complejo cobalamina-IF penetra en la célula ileal donde se destruye al IF. Después de un retardo de unas 6 h, la cobalamina aparece en la sangre de la vena porta unida a la transcobalamina (TC) II.

Diariamente ingresan a la bilis entre 0.5 y 5.0 µg de cobalamina. Su molécula se une al IF y normalmente una parte importante de la cobalamina biliar se reabsorbe al mismo tiempo que la porción derivada de las células intestinales esfaceladas. Gracias a la gran cantidad de cobalamina que viaja en la circulación enterohepática su deficiencia se acelera más en las personas con una absorción deficiente de cobalamina que en los vegetarianos, en quienes la reabsorción biliar del compuesto se encuentra intacta.

Transporte. El plasma humano contiene dos proteínas principales que transportan cobalamina; ambas se unen a esta vitamina molécula a molécula. Existe una haptocorrina conocida como TC I que guarda una relación estrecha con otras haptocorrinas fijadoras de cobalamina que se encuentran en la leche, el jugo gástrico, la bilis, la saliva y otros líquidos. Estas haptocorrinas se distinguen entre sí únicamente por la fracción de carbohidratos de la molécula. La TC I se deriva principalmente de los gránulos específicos de los neutrófilos. En situaciones normales, casi dos terceras partes se saturan con cobalamina, a la cual se une de manera muy íntima. La TC I no aumenta la penetración de cobalamina en los tejidos. Los receptores de glucoproteína en los hepatocitos intervienen en la eliminación de TC I del plasma y las TC I son importantes para el transporte de análogos de la cobalamina hacia el hígado, donde se excreta en la bilis.

La otra proteína plasmática importante para el transporte de cobalamina es la TC II, la cual es sintetizada por el hígado y otros tejidos y células como macrófagos, íleon y endotelio. Normalmente transporta sólo 20 a 60 ng de cobalamina por litro de plasma y fácilmente cede la cobalamina a la médula, placenta y otros tejidos, en los que penetra por medio de endocitosis gobernada por un receptor.

FOLATO

Folato alimentario. El ácido fólico (pteroilglutámico) es una sustancia amarillenta, cristalina e hidrosoluble. Es el compuesto progenitor de una gran familia de compuestos naturales de folato que difieren de éste en tres aspectos:

CUADRO 100-2 REACCIONES BIOQUÍMICAS DE LAS COENZIMAS DEL FOLATO

Reacción	Tipo de coenzima del folato implicada	Unidad de carbono simple transferida	Importancia
Activación de formato	THF	–CHO	Generación de 10-formil-THF
Síntesis de purinas			
Formación de ribonucleótidos de glicinamida	5,10-metilenoTHF 10-formil(CHO)THF	–CHO	Formación de purinas necesarias para la síntesis de DNA y RNA, pero las reacciones probablemente no limitan la velocidad de la reacción
Formilación de aminoimidazolcarboxamida-ribonucleótido (AICAR)	5,10-metilenoTHF	$-CH_3$	
Síntesis de pirimidinas			
Metilación de monofosfato de desoxiuridina (dUMP) a monofosfato de timidina (dTMP)			Limitación de la velocidad para la síntesis de DNA Oxida THF a DHF Cierta degradación del folato en el enlace C-9-N-10
Interconversión de aminoácido			
Interconversión de serina-glicina	THF	$=CH_2$	Ingreso de unidades de carbono simples en el conjunto activo
Homocisteína a metionina	5-metil(M)THF	$-CH_3$	Desmetilación de 5-MTHF a THF; también requiere cobalamina, dinucleótido de flavina y adenina, ATP y adenosilmetionina
Ácido forminoglutámico a ácido glutámico en el catabolismo de la histidina	THF	–HN-CH=	

DHF, dihidrofolato; THF, tetrahidrofolato; ATP, trifosfato de adenosina.

1) son parcial o completamente reducidos a derivados de dihidrofolato o tetrahidrofolato (THF); 2) por lo general contienen una sola unidad de carbono (cuadro 100-2), y 3) de 70 a 90% de los folatos naturales corresponde a poliglutamatos de folato.

La mayor parte de los alimentos contienen algo de folato. Sin embargo, los que contienen mayores concentraciones son el hígado, las setas, la espinaca, otros vegetales verdes y los granos (>100 µg/100 g). El contenido total de folato de la alimentación occidental promedio es de aproximadamente 250 µg/día, pero la cantidad varía según el tipo de alimento que se consume y el método de cocción. El folato se destruye con facilidad por el calentamiento, especialmente con agua abundante. El folato total del organismo en el adulto es de alrededor de 10 mg y el hígado es el órgano que contiene la reserva más abundante. Los requerimientos diarios de folato en el adulto son aproximadamente 100 µg, de manera que las reservas bastan sólo para tres o cuatro meses en los adultos sanos antes de que ocurra una deficiencia rápida y grave.

Absorción. Los folatos se absorben con rapidez en la parte alta del intestino delgado. La absorción de poliglutamatos de folato es menos eficaz que la de monoglutamatos; en promedio se absorbe cerca de 50% del folato de los alimentos. Los poliglutamatos son hidrolizados hasta formar derivados de monoglutamato, ya sea en la luz intestinal o en la mucosa. Todos los folatos de los alimentos son convertidos en 5-metilTHF (5-MTHF) en la mucosa del intestino delgado antes de entrar en el plasma de la circulación portal. Los monoglutamatos viajan por transporte activo a través del enterocito por medio de un mecanismo gobernado por un transportador. Las dosis mayores de 400 µg de ácido pteriloglutámico se absorben prácticamente sin cambios y se convierten en folato natural en el hígado. Las dosis menores son convertidas en 5-MTHF durante su absorción intestinal.

Diariamente entran a la bilis alrededor de 60 a 90 µg de folato, que son excretados hacia el intestino delgado. La eliminación de este folato, junto con el de las células intestinales esfaceladas, acelera la rapidez con la cual sobreviene deficiencia de folato en los trastornos que se acompañan de una absorción deficiente.

Transporte. El folato se transporta en el plasma; alrededor de un tercio se une débilmente a la albúmina y dos tercios se encuentran libres. En los líquidos corporales (plasma, líquido cefalorraquídeo, leche, bilis) casi todo el folato consta de 5-MTHF en forma de monoglutamato. Dos proteínas fijadoras de folato intervienen en la entrada del MTHF en las células. Un receptor de folato de gran afinidad absorbe folato hacia las células por medio de endocitosis; éste penetra a través de hendiduras cubiertas de clatrina o en una vesícula (cavéola) que posteriormente es acidificada para liberar folato. A continuación, el folato es movilizado por el transportador de membrana de folato hacia el citoplasma. El receptor de gran afinidad se une a la superficie externa de la membrana celular por medio de un enlace glucosilfosfatidilinositol. Participa en el transporte de folatos oxidados y productos de degradación del folato hacia el hígado para su excreción en la bilis. Un portador de folato reducido independiente y de baja afinidad también interviene gobernando la captación fisiológica de folatos hacia las células, además de metotrexato.

Funciones bioquímicas. Los folatos (como los derivados del poliglutamato intracelular) hacen las veces de coenzimas en el transporte de unidades de un solo carbón (fig. 100-1 y cuadro 100-2). Dos de estas reacciones participan en la síntesis de purinas y una en la síntesis de pirimidina necesarias para la multiplicación de DNA y RNA. El folato también es una coenzima que interviene en la síntesis de metionina, en la cual también participa la metilcobalamina y en la que se regenera THF. El THF es el aceptor de unidades simples de carbono que recién ingresan al conjunto activo a través de la conversión de serina en glicina. La metionina, otro producto de la reacción con la sintasa de metionina, es el precursor de la *S*-adenosilmetionina (SAM), el donador general de metilo que interviene en más de 100 reacciones de la metiltransferasa (fig. 100-1).

Durante la síntesis de timidilato, el 5,10-metileno-THF es oxidado para formar DHF (dihidrofolato). La enzima reductasa de DHF convierte a éste en THF. Los fármacos metotrexato, pirimetamina y (principalmente en las bacterias) trimetoprim, inhiben a la reductasa de DHF de manera que impiden la formación de coenzimas de THF activas a partir del DHF. Una pequeña fracción de la coenzima de folato no se recicla durante la síntesis de timidilato sino más bien se degrada.

BASES BIOQUÍMICAS DE LA ANEMIA MEGALOBLÁSTICA

El rasgo común de todas las anemias megaloblásticas es un defecto en la síntesis de DNA que altera con rapidez a las células que se encuentran dividiéndose en la médula ósea. Los trastornos que originan cambios megaloblásticos comparten una disparidad entre el índice de síntesis o en la disponibilidad de los cuatro precursores inmediatos del DNA: los trifosfatos de desoxirribonucleósido (*deoxyribonucleoside triphosphates*, dNTP): dA(adenina)TP y dG (guanina)TP (purinas), dT(timina)TP y dC (citosina)TP (pirimidinas). En las deficiencias de folato o de cobalamina es imposible convertir monofosfato de desoxiuridina (*deoxyuridine monophosphate*, dUMP) en monofosfato de desoxitimidina (*deoxythymidine monophosphate*, dTMP), que es el precursor de la dTTP (fig. 100-1). Esto se debe a que se requiere folato como la coenzima 5,10-metileno-THF poliglutamato para la conversión de dUMP en dTMP; en la deficiencia de cobalamina o de folato la disponibilidad de 5,10-metileno-THF es reducida. Una teoría alternativa para la anemia megaloblástica en la deficiencia de cobalamina o de folato es la incorporación errónea de uracilo en el DNA por la acumulación de trifosfato de desoxiuridina (*deoxyuridine triphosphate*, dUTP) en la horquilla de multiplicación de DNA a consecuencia del bloqueo en la conversión de dUMP en monofosfato de desoxitimidina.

Relaciones cobalamina-folato. El folato es necesario para muchas reacciones que ocurren en los tejidos de los mamíferos. Sólo se conocen dos reacciones en el organismo que requieren cobalamina. La isomerización de metilmalonil CoA, que requiere adocobalamina, y la mutilación de homocisteína en metionina, que requiere tanto metilcobalamina como 5-MTHF (fig. 100-1). Esta reacción es el primer paso en la vía por medio de la cual el 5-MTHF, que entra en la médula ósea y en otras células del plasma, es convertido en todas las coenzimas intracelulares de folato. Las coenzimas son poliglutamadas (el mayor tamaño ayuda a su retención intracelular), pero la enzima sintasa de poliglutamato de folato sólo puede utilizar THF, no MTHF, como sustrato. En la deficiencia de cobalamina, el MTHF se acumula en el plasma, en tanto que las concentraciones intracelulares de folato descienden por la incapacidad para formar THF, el sustrato sobre el cual se forman los poliglutamatos de folato. A esto se le ha denominado *inanición de THF* o *trampa de metilfolato*.

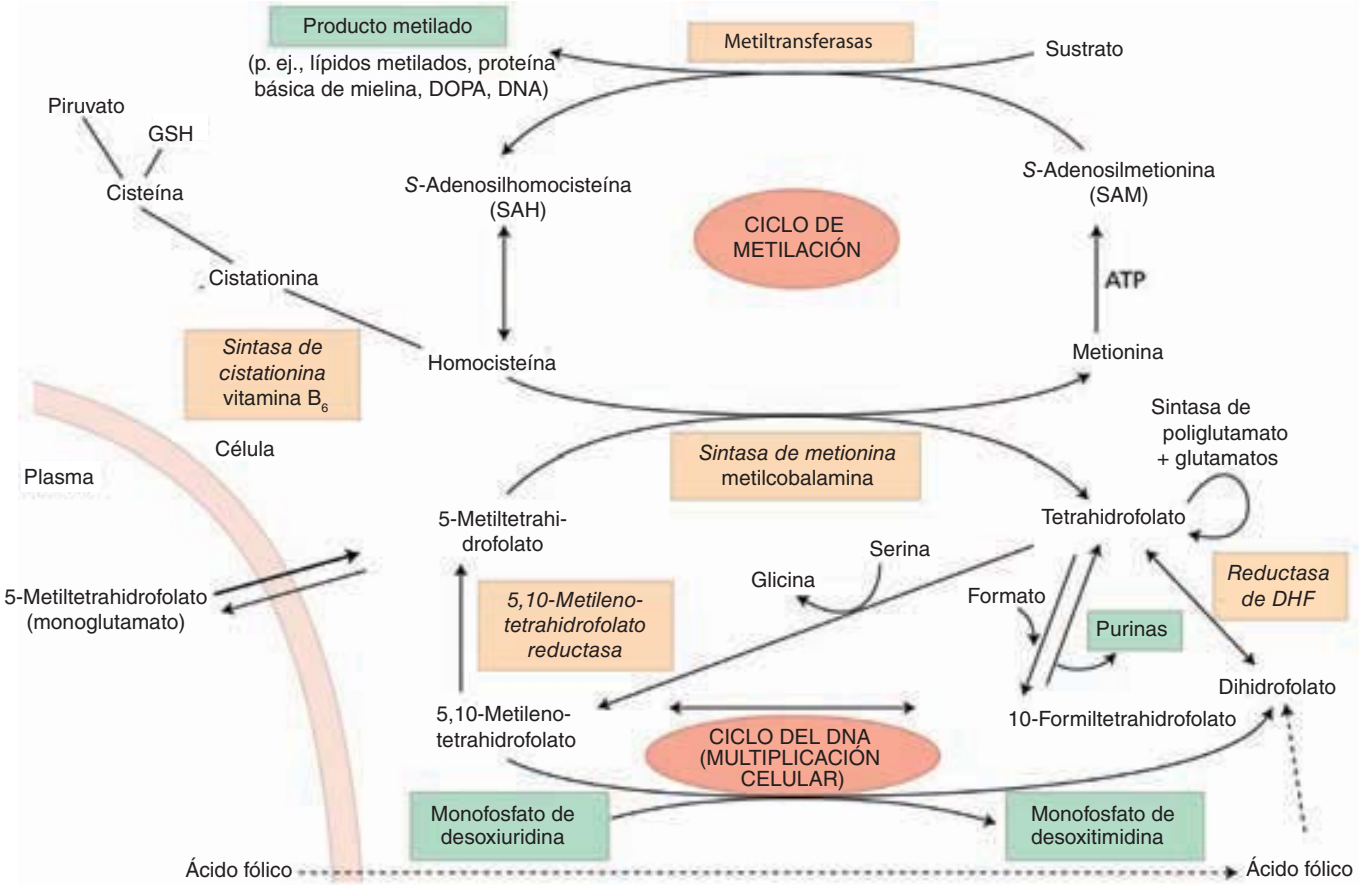

FIGURA 100-1. Importancia de los folatos en la síntesis del DNA y en la formación de *S*-adenosilmetionina (SAM), que interviene en múltiples reacciones de metilación. [*Reimpresa de Hoffbrand AV et al (eds), Postgraduate Haematology, 5th ed, Blackwell Publishing, Oxford, UK 2005; con autorización.*]

Esta teoría explica las anormalidades en el metabolismo del folato que ocurren durante la deficiencia de cobalamina [folato sérico elevado, folato celular reducido, excreción del precursor de purina ribonucleótido de aminomidazol y carboxamida (*aminomidazole carboxamide ribonucleotide*, AICAR); cuadro 100-2] y también por qué la anemia por deficiencia de cobalamina responde a las dosis elevadas de ácido fólico.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Muchos pacientes asintomáticos se detectan al encontrar un volumen corpuscular medio (*mean corpuscular volume*, MCV) elevado en la hematimetría sistemática. Las principales manifestaciones clínicas en los casos más graves son las de la anemia. La anorexia suele ser notable y puede haber adelgazamiento, diarrea o estreñimiento. La deficiencia de folato o cobalamina se acompaña de glositis, queilosis comisural, febrícula en los pacientes con anemia más pronunciada, ictericia (a expensas de la bilirrubina no conjugada) e hiperpigmentación reversible de la piel con melanina. La trombocitopenia a veces origina equimosis que se agrava con la deficiencia de vitamina C o el consumo de alcohol en los pacientes desnutridos. La anemia y la leucopenia predisponen a las infecciones, principalmente de los aparatos respiratorio y urinario. La deficiencia de cobalamina se ha vinculado con alteraciones en la función bactericida de los fagocitos.

Efectos generales de las deficiencias de cobalamina y folato en los tejidos

- ***SUPERFICIES EPITELIALES.*** Después de la médula ósea, los tejidos más dañados son las superficies con células epiteliales de la boca, el estómago, el intestino delgado y los sistemas respiratorio, urinario y genital femenino. Las células muestran macrocitosis, con un incremento en el número de células multinucleadas y moribundas. Las deficiencias ocasionan anormalidades en el frotis cervical.

COMPLICACIONES DURANTE EL EMBARAZO. También se dañan las gónadas y es común la infertilidad tanto en varones como en mujeres con deficiencia de folato o cobalamina. La deficiencia de folato en la madre es una causa de prematurez y la deficiencia de folato y cobalamina provoca abortos recidivantes y defectos del tubo neural, según se describe más adelante en este capítulo.

DEFECTOS DEL TUBO NEURAL. La administración de complementos de ácido fólico al momento de la concepción y en las primeras 12 semanas del embarazo reduce casi 70% la frecuencia de defectos en el tubo neural (*neural tube defects*, NTD) (anencefalia, mielomeningocele, encefalocele y espina bífida) en el feto. La mayor parte de este efecto protector se obtiene tomando 0.4 mg/día de ácido fólico desde el momento de la fecundación.

La frecuencia de labio y paladar hendidos también disminuye con la administración profiláctica de ácido fólico. No existe una relación simple y clara entre la cantidad de folato en la madre y estas anormalidades fetales, pero generalmente cuanto más bajo es el folato materno mayor es el riesgo para el feto. Los NTD también son causados por los fármacos antifolato y los anticonvulsivos.

Por otro lado, se ha postulado una anormalidad metabólica de fondo del folato en la madre. Se identificó una anomalía: la actividad reducida de la enzima 5,10-metileno-THF reductasa (MTHFR) (fig. 100-1) a causa de un polimorfismo 677C→T común en el gen *MTHFR*. En un estudio se encontró que la prevalencia de este polimorfismo es mayor en los padres de fetos con NTD que en los fetos mismos: la homocigosidad para la mutación TT se encontró en 13%, frente a 5% de los sujetos testigo. El polimorfismo codifica una forma termolábil de MTHFR. El estado homocigoto origina una menor concentración sérica media y eritrocítica de folato que en los sujetos de referencia, así como concentraciones séricas de homocisteína significativamente más elevadas. Las investigaciones sobre otras mutaciones enzimáticas con posible relación con los NTD como sintasa de metionina o hidroximetilasa de serina-glicina han sido negativas.

Sin embargo, se han detectado autoanticuerpos contra los receptores de folato en nueve de 12 mujeres con fetos con NTD, pero únicamente en dos de 20 mujeres testigo. El antisuero para los receptores de folato provoca resorción o múltiples anormalidades del desarrollo en embriones de ratón. Por tanto, quizá la relación entre anticuerpos y receptores de folato en la madre y los NTD refleja una relación causal.

ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES. Los niños con homocistinuria grave (concentración sanguínea ≥100 µmol/L) por deficiencia de una de tres enzimas: sintasa de metionina, MHTFR o sintasa de cistationina (fig. 100-1) padecen vasculopatías como cardiopatía isquémica, enfermedad vascular cerebral o

embolia pulmonar durante la adolescencia o el principio de la madurez. Se ha observado que existe cierta relación entre la menor elevación sérica de homocisteína y menor concentración sérica de folato con la enfermedad vascular cerebral, las vasculopatías periféricas, la angiopatía coronaria y la trombosis venosa profunda. Sin embargo, los análisis prospectivos y aleatorizados reduciendo la concentración de homocisteína con complementos de ácido fólico, vitamina B_{12} y vitamina B_6 frente al placebo durante un periodo de cinco años en pacientes con vasculopatía o diabetes no han demostrado que disminuyan las complicaciones cardiovasculares importantes; estos complementos tampoco reducen el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares recidivantes después de un infarto agudo del miocardio. Posiblemente estos análisis no tuvieron la potencia suficiente como para detectar un beneficio leve (p. ej., 10%) o algún otro factor de fondo que sea la causa de la lesión vascular y la homocisteína elevada. Una explicación es que los efectos benéficos de la homocisteína reducida en estos estudios fueron neutralizados por las vitaminas estimulantes de la proliferación de células endoteliales. Se necesitan estudios más prolongados y extensos para resolver estas dudas.

NEOPLASIAS MALIGNAS. Se ha observado que el ácido fólico profiláctico en el embarazo reduce la frecuencia de leucemia linfoblástica aguda (*acute lymphoblastic leukemia*, ALL) en la infancia. Asimismo, se ha encontrado una relación negativa significativa entre el polimorfismo *MTHFR* 677 (C→T) y las leucemias con translocaciones de leucemia de linaje mixto (*mixed-lineage leukemia*, MLL) pero una asociación positiva con hiperdiploidía en lactantes con ALL o leucemia mieloide aguda o ALL infantil. Un segundo polimorfismo en el gen *MHTFR*, A1298C, también está vinculado con la leucemia hiperdiploide. Existen diversas relaciones positivas y negativas entre los polimorfismos en las enzimas supeditadas al folato y la frecuencia de ALL en el adulto. Se cree que el polimorfismo C677T aumenta las reservas de timidina y la síntesis de "mejor calidad" de DNA al desviar los grupos de un carbono hacia la síntesis de timidina y purina. Esto explica su relación con un menor riesgo de cáncer colorrectal. Otros tumores que se han vinculado con polimorfismos o con la concentración de folato son los linfomas foliculares, el cáncer de mama y el cáncer gástrico.

MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS. La deficiencia de cobalamina origina una neuropatía periférica bilateral o degeneración (desmielinización) de las vías posterior y piramidal de la médula espinal y, con menos frecuencia, atrofia óptica o síntomas cerebrales.

El paciente, con más frecuencia de sexo masculino, manifiesta parestesias, debilidad muscular o dificultades para caminar y en ocasiones demencia, trastornos psicóticos o alteraciones visuales. La deficiencia prolongada de cobalamina en la alimentación durante la lactancia provoca un desarrollo cerebral deficiente y alteraciones en el desarrollo mental. Se dice que la deficiencia de folato origina enfermedades orgánicas del sistema nervioso y, aunque esto es dudoso, el metotrexato inyectado en el líquido cefalorraquídeo provoca en ocasiones una lesión cerebral o medular.

Un problema clínico importante es el paciente no anémico con anormalidades neurológicas o psiquiátricas y una concentración sérica de cobalamina reducida o indeterminada. En estos casos es necesario definir si existe deficiencia significativa de cobalamina, por ejemplo, por medio del examen cuidadoso del frotis sanguíneo, estudios de absorción de cobalamina, evaluación de anticuerpos contra IF o células parietales y medición del ácido metilmalónico (*methylmalonic acid*, MMA) en el suero si se cuenta con este estudio. Por lo general es necesario administrar una prueba de tratamiento con cobalamina cuando menos durante tres meses para verificar si los síntomas mejoran.

Aún no se ha determinado el mecanismo bioquímico de la neuropatía por cobalamina. Su presencia en ausencia de aciduria metilmalónica en caso de deficiencia de TC II sugiere que la neuropatía guarda relación con el defecto en la conversión de homocisteína-metionina. Se ha sugerido la acumulación de *S*-adenosilhomocisteína en el cerebro, que inhibe las reacciones de transmetilación.

Los trastornos psiquiátricos son comunes en la deficiencia tanto de folato como de cobalamina. Al igual que la neuropatía, estos trastornos se han atribuido a una deficiencia en la síntesis de SAM, necesaria para la metilación de aminas biogénicas (p. ej., dopamina), proteínas, fosfolípidos y neurotransmisores cerebrales (fig. 100-1). Se han publicado algunas relaciones entre la concentración sérica reducida de folato o cobalamina combinada con una elevada concentración de homocisteína y la aparición de la enfermedad de Alzheimer. En un estudio comparativo, aleatorizado y doblemente ciego a dos años, en el que participaron sujetos sanos mayores de 65 años de edad que recibieron folato, cobalamina y complementos de vitamina B_6, no se demostró beneficio alguno sobre la función cognitiva, en tanto que el estudio a tres años (FACIT) sí demostró algunos beneficios.

DATOS HEMATOLÓGICOS

Sangre periférica. La característica principal es la presencia de macrocitos ovalados, por lo general con anisocitosis considerable y poiquilocitosis (fig. 100-2*A*). El MCV por lo general es mayor de 100 fl, a menos que exista alguna causa de microcitosis (p. ej., deficiencia de hierro o rasgo de talasemia). Algunos neutrófilos son hipersegmentados (más de cinco lóbulos nucleares). En ocasiones existe leucopenia por reducción de los granulocitos y linfocitos, si bien suele ser $>1.5 \times 10^9$/L; el recuento de plaquetas es moderadamente reducido, raras veces por debajo de 40×10^9/L. La gravedad de estos cambios es paralela al grado de la anemia. En el paciente sin anemia, el único signo del trastorno de fondo es la presencia de algunos macrocitos y neutrófilos hipersegmentados en la sangre periférica.

Médula ósea. En el paciente con anemia grave, la médula es hipercelular con acumulación de células primitivas a causa de la muerte selectiva por apoptosis de las formas más maduras. El núcleo del eritroblasto conserva su aspecto primitivo pese a la maduración y hemoglobinización del citoplasma. Las células son más grandes que los normoblastos y en ocasiones aparece un mayor número de células con núcleos lobulados excéntricos o fragmentos nucleares (fig. 100-2*B*). Son característicos los metamielocitos gigantes y de formas anormales y los megacariocitos hiperpoliploides gigantes. En los pacientes menos anémicos, los cambios en la médula son difíciles de reconocer. Se han utilizado los términos *intermedio, leve* e *incipiente*. El término *megaloblastoide* no significa levemente megaloblástico. Se utiliza para describir a las células con núcleos de aspecto inmaduro y hemoglobinización defectuosa que por lo general se observan en la mielodisplasia.

Cromosomas. Las células de la médula ósea, los linfocitos transformados y otras células del organismo que se encuentran en proceso de proliferación, exhiben diversos cambios como roturas fortuitas, contracción reducida, diseminación del centrómero y constricciones cromosómicas secundarias excesivas y satélites prominentes. Los antimetabolitos (p. ej., arabinósido de citosina, hidroxiurea y metotrexato), que interfieren con la multiplicación del DNA o el metabolismo del folato y que también causan aspectos megaloblásticos, originan alteraciones similares.

Hematopoyesis ineficaz. Se acompaña de acumulación de bilirrubina no conjugada en el plasma por la muerte de los eritrocitos nucleados en la médula (eritropoyesis ineficaz). Otros datos son elevación del urobilinógeno urinario, haptoglobinas reducidas y hemosiderina urinaria positiva, así como aumento en la concentración de deshidrogenasa de lactato. El resultado débilmente positivo en la prueba de antiglobulina directa a causa del complemento puede llevar a un diagnóstico falso de anemia hemolítica autoinmunitaria.

CAUSAS DE DEFICIENCIA DE COBALAMINA

La deficiencia de cobalamina suele ser producida por absorción deficiente. La única otra causa es el aporte insuficiente en la alimentación.

Aporte insuficiente en la alimentación • ***ADULTOS.*** La deficiencia alimenticia de cobalamina es característica de los vegetarianos que evitan el consumo de carne, pescado, huevos, quesos y otros productos animales. El grupo más grande del mundo es el de los hindúes y quizá muchos millones de ellos corren el riesgo de sufrir deficiencia de cobalamina de origen alimenticio. Hasta en 50% de los vegetarianos hindúes adultos y jóvenes seleccionados al azar se observa una concentración sérica reducida de cobalamina, pero la deficiencia no suele degenerar en anemia megaloblástica gracias a que la alimentación de la mayoría de los vegetarianos no carece totalmente de cobalamina y dado que la circulación enterohepática de cobalamina se encuentra intacta. También existe deficiencia alimenticia de la misma en individuos que no son vegetarianos pero que se alimentan de manera inadecuada a causa de la pobreza o algún trastorno psiquiátrico.

LACTANTES. Se ha descrito deficiencia de cobalamina en lactantes nacidos de madres con carencia grave de cobalamina. Estos lactantes manifiestan una anemia megaloblástica alrededor de los tres a seis meses de edad puesto que nacen con una reserva reducida de cobalamina y son alimentados con leche materna que contiene poca cobalamina. También se ha demostrado en estos lactantes retraso del crecimiento, alteraciones del desarrollo psicomotor y otras secuelas neurológicas.

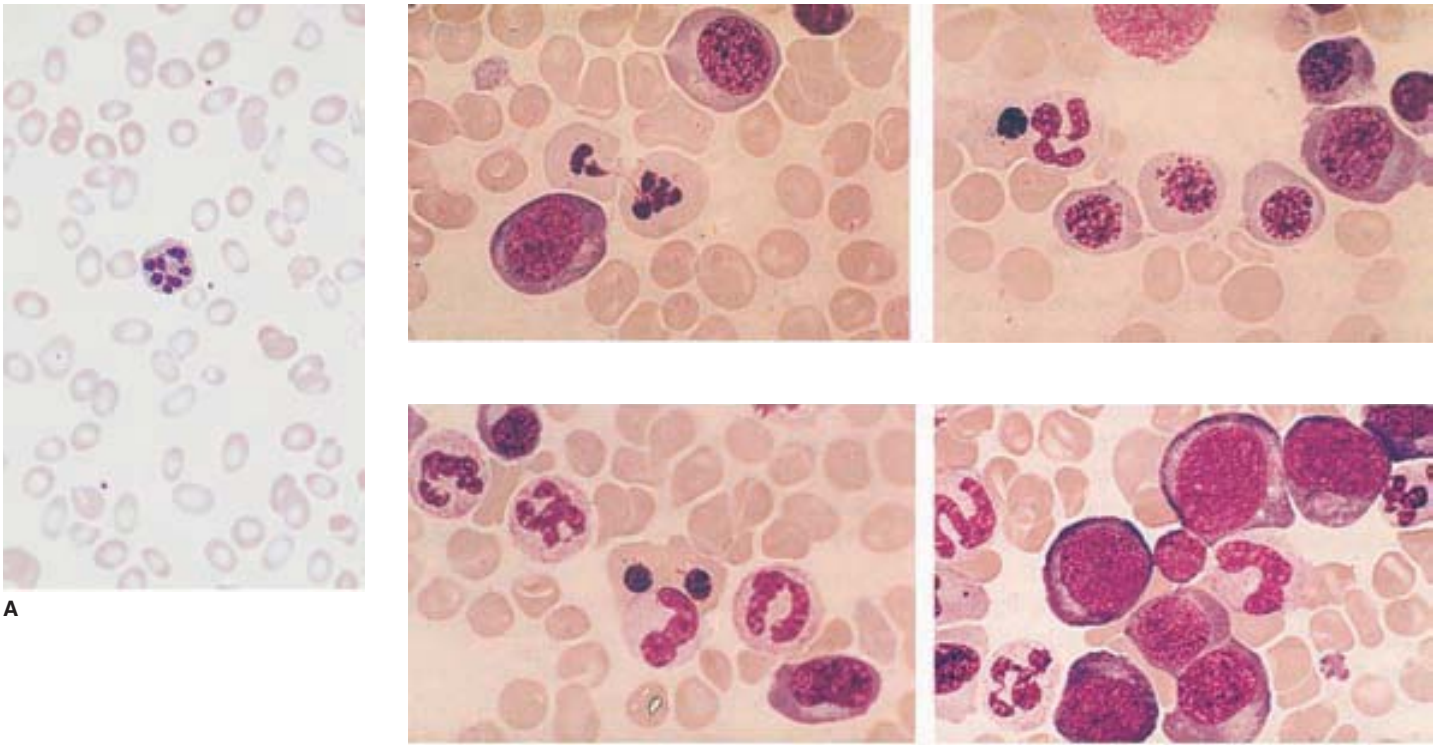

A

B

FIGURA 100-2. *A.* Sangre periférica en la anemia megaloblástica grave. ***B.*** Médula ósea en la anemia megaloblástica grave. [*Reimpresa con autorización de Hoffbrand AV et al (eds). Postgraduate Haematology. 5th ed, Blackwell Publishing, Oxford, UK 2005.*]

Causas gástricas de absorción deficiente de cobalamina. Véanse los cuadros 100-3 y 100-4.

ANEMIA PERNICIOSA. La anemia perniciosa (*pernicious anemia*, PA) se define como la ausencia de factor intrínseco a consecuencia de atrofia gástrica. Es una enfermedad común en originarios del norte de Europa pero ocurre en todos los países y grupos étnicos. Su frecuencia global es de casi 120 por 100 000 habitantes en el Reino Unido (*United Kingdom*, UK). El índice de frecuencia en varones y mujeres caucásicos es de aproximadamente 1:1.6, la edad máxima a la que se inicia es de 60 años y sólo 10% de los pacientes tienen menos de 40 años de edad. Sin embargo, en algunos grupos étnicos, especialmente los de raza negra y latinoamericanos, la edad de inicio es menor. La enfermedad es más frecuente en familiares cercanos y personas con otras alteraciones autoinmunitarias de órganos específicos, por ejemplo, enfermedades de la tiroides, vitíligo, hipoparatiroidismo y enfermedad de Addison. También se vincula con la hipogammaglobulinemia, el encanecimiento prematuro, los ojos azules y el grupo sanguíneo A. En algunas series se ha observada cierta relación con el antígeno leucocítico humano (*human leukocyte antigen*, HLA) 3 y con HLA-B8,-B12 y -BW15 en los pacientes con alguna endocrinopatía. En las mujeres la longevidad es normal una vez que comienzan el tratamiento con regularidad. En los varones la longevidad es un poco menor por la mayor frecuencia de carcinoma gástrico. La secreción gástrica de ácido clorhídrico, pepsina y factor intrínseco disminuye considerablemente. La concentración sérica de gastrina se eleva y la de pepsinógeno I disminuye.

BIOPSIA GÁSTRICA. Ésta suele mostrar atrofia de todas las capas del cuerpo y el fondo del estómago, con pérdida de los elementos glandulares, ausencia de células parietales y principales y reemplazo por células de la mucosa, un infiltrado de células inflamatorias mixtas y en ocasiones metaplasia intestinal. El infiltrado de plasmacitos y linfocitos contiene un exceso de linfocitos CD4. La mucosa del antro se conserva bien. En la anemia perniciosa la infección por *Helicobacter pylori* es poco frecuente, pero se dice que la gastritis por *H. pylori* aparece durante la fase inicial de la gastritis atrófica y en los pacientes más jóvenes se manifiesta como anemia ferropénica pero en los enfermos de mayor edad se expresa como anemia perniciosa. También se dice que *H. pylori* instiga un proceso autoinmunitario dirigido contra las células parietales y en algunos individuos la infección por *H. pylori* se reemplaza gradualmente por un proceso autoinmunitario.

ANTICUERPOS SÉRICOS. El suero de los pacientes con anemia perniciosa contiene dos tipos de inmunoglobulina G contra el factor intrínseco. Un anticuerpo, el "bloqueador" o tipo I, impide la combinación de factor intrínseco con cobalamina, en tanto que el anticuerpo "fijador" o tipo II impide la unión del factor intrínseco con la mucosa ileal. El tipo I aparece en 55% de los pacientes, en tanto que el tipo II lo hace en 35%. Los anticuerpos contra factor intrínseco

CUADRO 100-3 CAUSAS DE DEFICIENCIAS DE COBALAMINA TAN GRAVES QUE PRODUCEN ANEMIA MEGALOBLÁSTICA

Nutricionales	Vegetarianos
Absorción deficiente	Anemia perniciosa
Causas gástricas	Agenesia congénita de factor intrínseco o alteración funcional
	Gastrectomía total o parcial
Causas intestinales	Síndrome de asa intestinal con estancamiento: diverticulosis yeyunal, fístula ileocólica, asa ciega anatómica, estenosis intestinal, etc.
	Resección ileal y enfermedad de Crohn
	Absorción deficiente selectiva con proteinuria
	Esprue tropical
	Deficiencia de transcobalamina II
	Infección por tenia del pescado

CUADRO 100-4 LOS TRASTORNOS SIGUIENTES SE ACOMPAÑAN DE ABSORCIÓN DEFICIENTE DE COBALAMINA QUE NO SUELE SER LO SUFICIENTEMENTE GRAVE COMO PARA CAUSAR ANEMIA MEGALOBLÁSTICA

- Causas gástricas
  - Gastritis atrófica simple (absorción deficiente de cobalamina de los alimentos)
  - Síndrome de Zollinger-Ellison
  - Derivación gástrica quirúrgica
  - Uso de inhibidores de la bomba de protones
- Causas intestinales
  - Enteropatía por gluten
  - Pancreatitis grave
  - Infección por VIH
  - Radioterapia
  - Enfermedad de injerto contra hospedador
- Deficiencia de cobalamina, folato, proteína ¿riboflavina? ¿ácido nicotínico?
- Tratamiento con colchicina, paraaminosalicilato, neomicina, cloruro de potasio de liberación lenta, anticonvulsivos, metformina, fenformina, fármacos citotóxicos
- Alcohol

atraviesan la placenta y ocasionan deficiencia transitoria del factor intrínseco en el recién nacido. Los pacientes con anemia perniciosa también exhiben inmunidad celular contra el factor intrínseco. En raras ocasiones se ha detectado anticuerpo tipo I en el suero de los pacientes sin anemia perniciosa pero con tirotoxicosis, mixedema, enfermedad de Hashimoto o diabetes mellitus y en los familiares de los pacientes con anemia perniciosa. Asimismo, se ha detectado anticuerpo contra factor intrínseco en el jugo gástrico en casi 80% de los pacientes con anemia perniciosa. Estos anticuerpos gástricos reducen la absorción de la cobalamina de los alimentos al combinarse con pequeñas cantidades del factor intrínseco restante.

El anticuerpo contra las células parietales aparece en casi 90% de los pacientes adultos con anemia perniciosa pero a menudo se detecta en otros individuos. De esta manera, aparece hasta en 16% de las mujeres mayores de 60 años de edad seleccionadas al azar. El anticuerpo contra células parietales se dirige contra las subunidades alfa y beta de la bomba gástrica de protones (H^+,K^+-ATPasa [trifosfatasa de adenosina, *adenosine triphosphatase*]).

Anemia perniciosa juvenil. Suele ocurrir en niños de mayor edad y simula una anemia perniciosa en los adultos. Se acompaña de atrofia gástrica, aclorhidria y anticuerpos contra factor intrínseco en el suero, aunque no suelen aparecer anticuerpos contra células parietales. Alrededor de la mitad de estos pacientes padece alguna endocrinopatía concomitante como tiroiditis autoinmunitaria, enfermedad de Addison o hipoparatiroidismo; en algunos se acompaña de candidosis mucocutánea.

Deficiencia congénita de factor intrínseco o anormalidades funcionales. El niño enfermo por lo general manifiesta anemia megaloblástica durante el primer año de vida; algunos despliegan su cuadro clínico hasta el segundo decenio de la vida. El niño carece de factor intrínseco demostrable pero tanto su mucosa gástrica como su secreción de ácido son normales. La herencia es autosómica recesiva. No se observan anticuerpos contra células parietales y factor intrínseco. Se han descrito variantes en las cuales el niño nace con factor intrínseco que se detecta por medio de un estudio inmunológico pero es inestable o funcionalmente inactivo.

Gastrectomía. Después de una gastrectomía total la deficiencia de cobalamina es inevitable, por lo que el tratamiento profiláctico con esta vitamina se inicia inmediatamente después de la cirugía. Asimismo, entre 10 y 15% de los pacientes sometidos a una gastrectomía parcial manifiesta también esta deficiencia. La frecuencia exacta y el momento de inicio dependen básicamente de la magnitud de la resección y de los depósitos previos de cobalamina en el organismo.

Absorción deficiente de la cobalamina alimenticia. Se cree que la causa de este trastorno es la falta de liberación de cobalamina de las proteínas fijadoras en los alimentos, lo que es más común en los ancianos. Se acompaña de una concentración sérica reducida de cobalamina, con o sin elevación de la concentración sérica de MMA y homocisteína. La absorción de cobalamina es típicamente normal, según la cobalamina cristalina, pero exhibe una absorción deficiente cuando se utiliza un análisis modificado con la cobalamina unida al alimento. Todavía no se sabe con qué frecuencia degenera en deficiencia grave de cobalamina ni las razones por las que lo hace.

Causas intestinales de absorción deficiente de cobalamina • ***SÍNDROME DEL ASA INTESTINAL CON ESTANCAMIENTO.*** La absorción deficiente de cobalamina acompaña a diversas lesiones intestinales en las que los microorganismos fecales colonizan la parte superior del intestino delgado. Esto ocurre en pacientes con diverticulosis yeyunal, enteroanastomosis, estenosis, fístula intestinal o con un asa intestinal anatómica por enfermedad de Crohn, tuberculosis o una cirugía.

RESECCIÓN ILEAL. La resección ≥1.2 m de íleon terminal suele ocasionar absorción deficiente de cobalamina. En algunos pacientes sometidos a una resección ileal, especialmente en caso de insuficiencia de la válvula ileocecal, las bacterias del colon contribuyen aún más a la instauración de la deficiencia de cobalamina.

ABSORCIÓN DEFICIENTE SELECTIVA DE COBALAMINA CON PROTEINURIA (SÍNDROME DE IMERSLUND: SÍNDROME DE IMERSLUND-GRÄSBECK; ABSORCIÓN DEFICIENTE CONGÉNITA DE COBALAMINA; ANEMIA MEGALOBLÁSTICA AUTOSÓMICA RECESIVA, MGA1). Esta enfermedad autosómica recesiva es la causa más común de anemia megaloblástica consecutiva a deficiencia de cobalamina en la lactancia en los países occidentales. Se han publicado más de 200 casos, con grupos familiares en Finlandia, Noruega, Oriente Medio y el norte de África. Los pacientes secretan cantidades normales de factor intrínseco y ácido gástrico, pero no pueden absorber cobalamina. En Finlandia se ha observado deficiencia de la síntesis, la transformación o el enlace de la cubilina al ligando a consecuencia de las mutaciones hereditarias. En Noruega se ha publicado una mutación del gen para *AMN*. Las demás pruebas de la absorción intestinal son normales. Más de 90% de los pacientes exhiben proteinuria inespecífica, pero el funcionamiento renal por lo demás es normal y la biopsia renal no ha demostrado defectos renales uniformes. Algunos pacientes padecen aminoaciduria y anormalidades renales congénitas, como duplicación de la pelvis renal.

ESPRUE TROPICAL. Casi todos los pacientes con esprue tropical agudo y subagudo sufren absorción deficiente de cobalamina; ésta persiste como la principal alteración en la variedad crónica de la enfermedad, en la que el paciente manifiesta anemia megaloblástica o neuropatía a consecuencia de la deficiencia de cobalamina. La absorción de cobalamina por lo general mejora tras la antibioticoterapia y, en las primeras etapas, con tratamiento a base de ácido fólico.

INFESTACIÓN POR LA TENIA DEL PESCADO. La tenia del pescado (*Diphyllobothrium latum*) habita en el intestino delgado del ser humano y acumula cobalamina proveniente de los alimentos, impidiendo su absorción. Los pacientes adquieren el parásito al comer pescado crudo o parcialmente cocinado. La infestación es común alrededor de los lagos de Escandinavia, Alemania, Japón, Norteamérica y Rusia. Sólo las personas con una infestación grave padecen anemia megaloblástica o neuropatía por cobalamina.

ENTEROPATÍA POR GLUTEN. Alrededor de 30% de los pacientes que no reciben tratamiento sufren absorción deficiente de cobalamina (probablemente aquellos en quienes la enfermedad se extiende hasta el íleon). La deficiencia de cobalamina no suele ser grave y se corrige por medio de una alimentación sin gluten.

PANCREATITIS CRÓNICA GRAVE. En este trastorno se considera que la falta de tripsina obstaculiza la disponibilidad de la cobalamina adherida al fijador gástrico que no es factor intrínseco (R) para su absorción. Se ha propuesto que en la pancreatitis la concentración de los iones de calcio del íleon desciende por debajo del nivel necesario para mantener normal la absorción de cobalamina.

INFECCIÓN POR VIH. En los pacientes con VIH la concentración sérica de cobalamina tiende a descender y es subnormal en 10 a 35% de los individuos con SIDA. En algunos enfermos con concentraciones séricas subnormales de cobalamina se ha demostrado absorción deficiente de cobalamina que no se corrige con factor intrínseco. Rara vez la deficiencia de cobalamina es tan grave como para originar anemia megaloblástica o neuropatía.

SÍNDROME DE ZOLLINGER-ELLISON. En el síndrome de Zollinger-Ellison se ha observado absorción deficiente de cobalamina. Se cree que no se libera cobalamina de la proteína fijadora de R a consecuencia de la inactivación de la tripsina pancreática por la gran acidez y por la interferencia con la fijación de la cobalamina al factor intrínseco.

RADIOTERAPIA. Tanto la radiación de cuerpo completo como la radioterapia circunscrita al íleon (p. ej., como complicación de la radioterapia pélvica por un carcinoma uterino) provoca en ocasiones absorción deficiente de cobalamina.

ENFERMEDAD DE INJERTO CONTRA HOSPEDADOR. Predomina en el intestino delgado. La absorción deficiente de cobalamina por una flora intestinal anormal o por una lesión de la mucosa ileal es bastante frecuente.

FÁRMACOS. En el cuadro 100-4 se enumeran los fármacos que provocan absorción deficiente de cobalamina, según algunas publicaciones. Sin embargo, la anemia megaloblástica por estos fármacos es poco frecuente.

Anormalidades en el metabolismo de la cobalamina • ***DEFICIENCIA O ANORMALIDAD CONGÉNITA DE LA TRANSCOBALAMINA II.*** Los lactantes con deficiencia de TC II por lo general manifiestan anemia megaloblástica a las pocas semanas de nacimiento. La concentración sérica de cobalamina y folato es normal, pero la anemia responde a las inyecciones masivas (p. ej., 1 mg tres veces por

semana) de cobalamina. Algunos casos se acompañan de complicaciones neurológicas. En ocasiones la proteína existe pero es funcionalmente inerte. Las anormalidades genéticas identificadas comprenden mutaciones de un sitio de empalme intraexónico desconocido, deleción considerable, deleción de un solo nucleótido, mutación sin sentido y un defecto en la edición del RNA. En todos los casos la absorción de cobalamina es deficiente y por lo general las inmunoglobulinas séricas son reducidas. Si no se instaura un tratamiento adecuado con cobalamina o ácido fólico el paciente puede sufrir una lesión neurológica.

ACIDEMIA Y ACIDURIA METILMALÓNICA CONGÉNITA. Los lactantes con esta anormalidad están enfermos desde el nacimiento y manifiestan vómito, retraso del crecimiento, acidosis metabólica grave, cetosis y retraso mental. La anemia, cuando existe, es normocítica y normoblástica. La causa de esta enfermedad es un defecto funcional de la mutasa de metilmalonil CoA mitocondrial o de su cofactor adocobalamina. Las mutaciones de la mutasa de metilmalonil CoA no responden al tratamiento o lo hacen parcialmente a la administración de cobalamina. Una fracción de los lactantes que no sintetizan adocobalamina responde a las dosis elevadas de cobalamina. Algunos niños padecen aciduria metilmalónica y homocistinuria combinada por la formación defectuosa de las dos coenzimas de la cobalamina. Esto suele ocurrir durante el primer año de vida y se caracteriza por dificultad para alimentarse, retraso del desarrollo, microcefalia, convulsiones, hipotonía y anemia megaloblástica.

ANORMALIDADES ADQUIRIDAS DEL METABOLISMO DE LA COBALAMINA: INHALACIÓN DE ÓXIDO NITROSO. El óxido nitroso oxida irreversiblemente a la metilcobalamina para convertirla en un precursor inactivo, lo que desactiva a la sintasa de metionina. Se ha observado anemia megaloblástica en los pacientes sometidos a anestesia prolongada con N_2O (p. ej., en las unidades de cuidados intensivos). También se ha descrito una neuropatía que simula la neuropatía por cobalamina en los dentistas y anestesiólogos que tienen contacto repetido con el N_2O. Cuando el N_2O no desactiva a la adocobalamina no aparece aciduria metilmalónica.

CUADRO 100-5 CAUSAS DE DEFICIENCIA DE FOLATO

- *Alimenticias* [a]
  - Sobre todo en: ancianos, lactantes, indigentes, alcoholismo, inválidos crónicos y personas con trastornos psiquiátricos; en ocasiones acompaña al escorbuto o kwashiorkor
- Absorción deficiente
  - Causas principales de deficiencia
    - Esprue tropical, enteropatía por gluten en niños y adultos y acompañada de dermatitis herpetiforme, absorción deficiente específica de folato, megaloblastosis intestinal por deficiencia grave de cobalamina o de folato
  - Causas menores de deficiencia
    - Resección yeyunal considerable, enfermedad de Crohn, gastrectomía parcial, insuficiencia cardiaca congestiva, enfermedad de Whipple, esclerodermia, amiloide, enteropatía diabética, infección bacteriana generalizada, linfoma y salazopirina
- Consumo o pérdida excesiva
  - Fisiológica
    - Embarazo y lactancia, prematurez
  - Patológica
    - Enfermedades hematológicas: anemias hemolíticas crónicas, drepanocitosis, talasemia mayor, mielofibrosis
    - Cánceres: carcinoma, linfoma, leucemia, mieloma
    - Enfermedades inflamatorias: tuberculosis, enfermedad de Crohn, psoriasis, dermatitis exfoliativa, paludismo
    - Enfermedades metabólicas: homocistinuria
    - Eliminación urinaria excesiva: insuficiencia cardiaca congestiva, hepatopatía activa
    - Hemodiálisis, diálisis peritoneal
- Fármacos anti-folato [b]
  - Anticonvulsivos (fenitoínas, primidona, barbitúricos), sulfasalazina
  - Nitrofurantoína, tetraciclinas, antifímicos (menos documentados)
- Causas mixtas
  - Hepatopatías, alcoholismo, unidades de cuidados intensivos

[a] En los pacientes con causas distintas de las que se mencionan bajo el apartado de "Alimenticias" a menudo el aporte alimenticio es deficiente.
[b] Los fármacos que inhiben la reductasa de dihidrofolato se describen en el texto.

CAUSAS DE DEFICIENCIA DE FOLATO (cuadro 100-5)

Nutricional. La deficiencia alimenticia de folato es bastante frecuente. De hecho, en la mayoría de los pacientes con deficiencia de folato existe un elemento nutricional. La alimentación de algunas personas contiene cantidades insuficientes de folato (cuadro 100-5). En Estados Unidos y otros países donde los alimentos se fortifican con ácido fólico, la prevalencia de la deficiencia de folato ha descendido considerablemente y en la actualidad está limitada a grupos de riesgo elevado con mayores requerimientos de folato. La deficiencia nutricional de folato ocurre en el síndrome de kwashiorkor y el escorbuto, lo mismo que en lactantes con infecciones repetidas o que son alimentados únicamente con leche de cabra, la cual contiene poco folato.

Absorción deficiente. El esprue tropical y la enteropatía por gluten se acompañan de absorción deficiente del folato alimenticio. En el síndrome congénito de absorción deficiente selectiva de folato existe un defecto simultáneo en el transporte de folato hacia el líquido cefalorraquídeo y estos pacientes padecen anemia megaloblástica que responde a las dosis fisiológicas de ácido fólico que se administran por vía parenteral pero no oral. También exhiben retraso mental, convulsiones y otras anormalidades del sistema nervioso central. Después de la resección yeyunal o la gastrectomía parcial, en la enfermedad de Crohn y en infecciones generales la absorción de folato es ligeramente deficiente y, cuando es grave, por lo general se debe a una nutrición incompleta. Se ha descrito absorción deficiente de folato en los pacientes que reciben salazopirina, colestiramina y triamtereno.

Consumo o pérdida excesiva • ***EMBARAZO.*** Los requerimientos de folato aumentan de 200 a 300 µg hasta cerca de 400 µg/día durante el embarazo normal, en parte por la transferencia de la vitamina al feto, pero principalmente por el incremento en el catabolismo de folato a causa del desdoblamiento de coenzimas de folato en los tejidos que proliferan rápidamente. La anemia megaloblástica por esta deficiencia se previene por medio del tratamiento profiláctico con ácido fólico. Antes del advenimiento de la profilaxis con ácido fólico ocurría en 0.5% de los embarazos en el Reino Unido y otros países occidentales, pero la frecuencia es mucho más elevada en aquellos con deficiencias nutricionales.

PREMADUREZ. El neonato, ya sea de término o prematuro, posee una mayor concentración sérica y eritrocítica de folato que el adulto. Sin embargo, se calcula que la demanda de folato en el recién nacido es hasta 10 veces mayor que la del adulto con base en el peso, y la concentración de folato en los neonatos desciende con rapidez a los valores mínimos alrededor de las seis semanas de edad. Estos descensos son más pronunciados y tienden a alcanzar niveles más subnormales en los prematuros, algunos de los cuales manifiestan anemia megaloblástica que responde al ácido fólico más o menos a las cuatro o seis semanas de edad. Esto ocurre sobre todo en los lactantes más pequeños (<1 500 g de peso al nacer) y en aquellos que tienen dificultades para alimentarse, por infecciones o que se han sometido a múltiples exsanguinotransfusiones. En estos lactantes se debe administrar ácido fólico en forma profiláctica.

TRASTORNOS HEMATOLÓGICOS. La deficiencia de folato a menudo acompaña a la anemia hemolítica crónica, principalmente a la anemia drepanocítica, la anemia hemolítica autoinmunitaria y la esferocitosis congénita. En éstas y en otras enfermedades que se acompañan de un mayor recambio celular (p. ej., mielofibrosis, neoplasias malignas) la deficiencia de folato es consecuencia de una reutilización insuficiente después de realizar sus funciones como coenzima.

TRASTORNOS INFLAMATORIOS. Las enfermedades inflamatorias crónicas, como tuberculosis, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, psoriasis, dermatitis exfoliativa, endocarditis bacteriana e infecciones bacterianas crónicas, ocasionan deficiencia al reducir el apetito e incrementar la demanda de folato. Las infecciones generalizadas también provocan absorción deficiente de folato. La deficiencia grave se limita prácticamente a los pacientes con una infección más activa y la alimentación más deficiente.

HOMOCISTINURIA. Es un defecto metabólico raro en la conversión de homocisteína en cistationina. La deficiencia de folato que la acompaña en la mayoría de estos pacientes es causada por el consumo excesivo de una mayor conversión compensadora de homocisteína en metionina.

DIÁLISIS PROLONGADA. Puesto que el folato se une débilmente a las proteínas plasmáticas es eliminado con facilidad del plasma por medio de diálisis. En los pacientes con anorexia, vómito, infecciones o hemólisis, las reservas de folato tienden a agotarse. En la actualidad se administra profilaxis sistemática con folato.

INSUFICIENCIA CARDIACA CONGESTIVA Y HEPATOPATÍAS. Algunos de estos pacientes eliminan un exceso de folato mayor de 100 μg/día por vía urinaria. Al parecer la causa es la liberación de folato por los hepatocitos lesionados.

Fármacos antifolato. Muchos de los epilépticos que reciben un tratamiento prolongado con difenilhidantoína o primidona, con o sin barbitúricos, exhiben una concentración sérica y eritrocítica reducida de folato. No se ha esclarecido el mecanismo exacto. El alcohol también es un antagonista del folato, ya que los pacientes que consumen bebidas alcohólicas desarrollan anemia megaloblástica que responde a las cantidades normales de folato de la alimentación o a dosis fisiológicas de ácido fólico pero únicamente cuando se retira el alcohol. La macrocitosis eritrocítica es directamente proporcional al consumo prolongado de alcohol aun cuando las concentraciones de folato sean normales. El aporte insuficiente de folato es el principal factor causal de la deficiencia en los alcohólicos activos. En algunos países la cerveza contiene una cantidad relativamente considerable de folato, lo cual depende de la técnica utilizada para su elaboración.

Los fármacos que inhiben a la reductasa de DHF comprenden al metotrexato, la pirimetamina y el trimetoprim. El metotrexato tiene la acción más potente contra la enzima humana, en tanto que el trimetoprim es muy activo contra la enzima bacteriana y probablemente causa anemia megaloblástica cuando se administra con sulfametoxazol en pacientes con deficiencia preexistente de folato o cobalamina. La actividad de la pirimetamina es intermedia. El antídoto para estos fármacos es el ácido folínico (5-formil-THF).

Anomalías congénitas en el metabolismo del folato. Algunos lactantes con defectos congénitos en las enzimas del folato (p. ej., ciclohidrolasa o sintasa de metionina) padecen anemia megaloblástica.

DIAGNÓSTICO DE LAS DEFICIENCIAS DE COBALAMINA Y FOLATO

Por lo general, el diagnóstico de la deficiencia de cobalamina o folato se establece al identificar las anormalidades correspondientes en la sangre periférica y al analizar la concentración sanguínea de las vitaminas.

Cobalamina sérica. Se mide por medio de un análisis inmunoadsorbente ligado a enzimas (*enzyme-linked immunosorbent assay*, ELISA). La concentración sérica normal fluctúa desde 118 y 148 pmol/L (160 a 200 ng/L) hasta cerca de 738 pmol/L (1 000 ng/L). En los pacientes con anemia megaloblástica por deficiencia de cobalamina, la concentración suele ser <74 pmol/L (100 ng/L). En general, cuanto más grave es la deficiencia, más reducida es la concentración sérica de cobalamina. En los pacientes con lesión medular por deficiencia, la concentración es muy reducida incluso en ausencia de anemia. Los valores de 74 a 148 pmol/L (100 y 200 ng/L) se consideran indeterminados. Estas cifras aparecen por ejemplo durante el embarazo en pacientes con anemia megaloblástica por deficiencia de folato. La concentración sérica de cobalamina en general se considera lo suficiente precisa, rentable y sencilla para descartar deficiencia de cobalamina en la gran mayoría de los pacientes con sospecha de este problema.

Metilmalonato y homocisteína en suero. En los pacientes con una deficiencia de cobalamina tal que provoca anemia o neuropatía, la concentración sérica de MMA es elevada. Se han ideado métodos sensibles para medir el MMA y la homocisteína en suero y se han recomendado para el diagnóstico de la deficiencia de cobalamina en las primeras etapas, aun cuando no existan anormalidades hematológicas o concentraciones subnormales de cobalamina en suero. Sin embargo, las concentraciones séricas de MMA fluctúan en los pacientes con insuficiencia renal. El MMA y la homocisteína se elevan ligeramente hasta en 30% de los voluntarios en apariencia sanos, con una concentración sérica hasta de 258 pmol/L (350 ng/L) y una concentración sérica de folato normal; asimismo, 15% de los ancianos exhibe este tipo de elevación, incluso con concentraciones de cobalamina >258 pmol/L (>350 ng/L). Estos datos cuestionan los valores exactos del umbral de la concentración normal de MMA y homocisteína. Tampoco se ha esclarecido si estas concentraciones levemente elevadas tienen consecuencias clínicas.

La homocisteína sérica se eleva tanto en la deficiencia de cobalamina como en la de folato en las primeras etapas, pero también aumenta en otros trastornos como nefropatía crónica, alcoholismo, tabaquismo, deficiencia de piridoxina, hipotiroidismo, tratamiento con esteroides, ciclosporina y otros fármacos. La concentración también es un poco más elevada en el suero que en el plasma, en los varones que en las mujeres premenopáusicas, en las mujeres que reciben hormonoterapia sustitutiva o en quienes utilizan anticonceptivos orales, lo mismo que en personas de edad avanzada y pacientes con diversas enfermedades metabólicas congénitas que afectan a las enzimas en las vías de transulfuración en el metabolismo de homocisteína. Por consiguiente, la concentración de homocisteína no se utiliza para diagnosticar deficiencia de cobalamina o de folato.

Absorción de cobalamina. Los estudios de la absorción de cobalamina se utilizan ampliamente, pero las dificultades para obtener cobalamina radiactiva y para garantizar preparados de factor intrínseco libres de virus han obstaculizado su disponibilidad. Para la prueba de excreción urinaria (Schilling) el paciente permanece en ayuno durante toda la noche. Se administra cianocobalamina radiactiva por vía oral. Dos horas después se aplica una inyección intramuscular de cianocobalamina o hidroxocobalamina (1 mg). Posteriormente se obtiene una muestra de orina de 24 h para medir la radiactividad; una excreción reducida traduce absorción deficiente; a continuación se repite la dosis oral 48 h después de administrar factor intrínseco. Los resultados distinguen entre las causas gástricas y las intestinales de la absorción deficiente de cobalamina.

Folato sérico. Se mide por medio de la técnica de ELISA. En la mayor parte de los laboratorios, la cifra normal es de 11 nmol/L (2.0 μg/L) a cerca de 82 nmol/L (15 μg/L). La concentración sérica se reducia en todos los pacientes con deficiencia de folato. También refleja la alimentación reciente. Es por esta razón que el folato sérico puede encontrarse reducido antes de que aparezcan los datos hematológicos o bioquímicos de deficiencia. El folato en suero se eleva en la deficiencia grave de cobalamina por el bloqueo en la conversión de MTHF a THF en el interior de las células; asimismo, se han publicado concentraciones elevadas en el síndrome de asa intestinal con estancamiento a causa de la absorción del folato sintetizado por las bacterias.

Folato eritrocítico. El análisis del folato eritrocítico es un estudio valioso para medir las reservas de folato en el organismo. Varía menos que el análisis del suero con la alimentación reciente y los rastros de hemólisis. En los adultos sanos, la concentración fluctúa entre 880 y 3 520 μmol/L (160 a 640 μg/L) de eritrocitos. En los pacientes con anemia megaloblástica por deficiencia de folato la concentración es subnormal, pero también lo es en casi dos tercios de los pacientes con deficiencia pronunciada de cobalamina. Pueden ocurrir resultados falsos normales cuando el enfermo con deficiencia de folato ha recibido una transfusión sanguínea reciente o padece reticulocitosis.

℞ ANEMIA MEGALOBLÁSTICA

Por lo general es posible identificar la deficiencia vitamínica que causa la anemia, folato o cobalamina, y administrar únicamente la sustancia apropiada. Sin embargo, en los pacientes que ingresan al hospital muy graves, en ocasiones es necesario administrar dosis elevadas de ambas vitaminas una vez que se han obtenido muestras de sangre para medir la cantidad de cobalamina y folato y una vez que se ha realizado una biopsia de médula ósea (si se consideró necesaria). La transfusión por lo general es innecesaria e inconveniente. Cuando es indispensable se administra poco a poco en forma de paquete eritrocítico, una o dos unidades únicamente, con el tratamiento habitual de la insuficiencia cardiaca en caso necesario. Se recomienda administrar complementos de potasio para evitar el riesgo de la hipopotasiemia que se ha observado en algunos pacientes durante la respuesta hematológica inicial. En ocasiones, después de una o dos semanas de tratamiento, las plaquetas se elevan. Cuando las plaquetas se elevan por arriba de 800×10^9/litro se contemplará la posibilidad de administrar algún antiagregante plaquetario como ácido acetilsalicílico.

TRATAMIENTO DE LA DEFICIENCIA DE COBALAMINA. Los pacientes con deficiencia de cobalamina por lo general deben recibir inyecciones periódicas y vitalicias de esta vitamina. En el Reino Unido, la forma que se utiliza es la hidroxocobalamina; en Estados Unidos, es la cianocobalamina. En algunos casos la causa fundamental de la deficiencia de cobalamina se corrige en forma permanente, como sucede en la infección por la tenia del pescado, el esprue tropical o un asa intestinal con estancamiento que se puede operar. Las indicaciones para comenzar el tratamiento con cobalamina son una anemia megaloblástica bien documentada u otras anormalidades hematológicas o neuropatía a causa de la deficiencia. Los pacientes con concentraciones séricas limítrofes de cobalamina pero sin otras anormalidades hematológicas o de otro tipo se deben someter a seguimiento, por ejemplo a intervalos anuales, para asegurarse de que la deficiencia de cobalamina no se agrava. En caso de absorción deficiente de cobalamina simultánea o elevación de la concentración sérica de MMA, también se debe administrar cobalamina como tratamiento de mantenimiento. La cobalamina se administra sistemáticamente en todos los pacientes sometidos a una gastrectomía total o a una resección ileal. Los pacientes sometidos a una reducción gástrica quirúrgica por obesidad o en los que están recibiendo tratamiento prolongado con inhibidores de la bomba de protones se deben estudiar y, si es necesario, se les administra cobalamina sustitutiva.

La restitución de las reservas orgánicas concluye con seis inyecciones de 1 000 µg por vía intramuscular (IM) de hidroxocobalamina administradas a intervalos de tres a siete días. En los pacientes con neuropatía por cobalamina por lo general las dosis se administran con más frecuencia, pero no se ha demostrado que este método origine una respuesta mejor. Para el tratamiento de mantenimiento bastan 1 000 µg de hidroxocobalamina IM una vez cada tres meses. Dada la menor retención de cianocobalamina, por lo general se utilizan dosis más elevadas y más frecuentes, por ejemplo, 1 000 µg IM, al mes, como tratamiento de mantenimiento.

Las reacciones adversas son muy raras y por lo general se deben a la contaminación del preparado más que a la cobalamina en sí. Puesto que existe la posibilidad de absorber en forma pasiva una pequeña proporción de la cobalamina a través de las mucosas incluso en presencia de una deficiencia completa de la absorción fisiológica supeditada al factor intrínseco, se pueden administrar grandes dosis orales diariamente (1 000 a 2 000 µg) de cianocobalamina en la anemia perniciosa como tratamiento sustitutivo y de mantenimiento. También se ha propuesto la vía sublingual para los pacientes en quienes las inyecciones son difíciles a causa de una tendencia hemorrágica y para los que no toleran la vía oral. Si se utiliza el tratamiento oral es importante vigilar el cumplimiento, sobre todo en ancianos y en olvidadizos.

TRATAMIENTO DE LA DEFICIENCIA DE FOLATO. Basta una dosis oral de 5 a 15 mg de ácido fólico al día puesto que se absorbe suficiente folato con estas dosis tan elevadas incluso en pacientes con absorción deficiente grave. El tiempo que se prolonga el tratamiento depende de la enfermedad de fondo. Se acostumbra continuar el tratamiento durante unos cuatro meses, cuando todos los eritrocitos con deficiencia de folato se han eliminado y han sido sustituidos por nuevas poblaciones repletas de folato.

Antes de administrar una gran dosis de ácido fólico se debe descartar la posibilidad de una deficiencia de cobalamina y, si existe, se debe corregir, pues de lo contrario sobreviene una neuropatía por cobalamina aunque la anemia por deficiencia de cobalamina responda al tratamiento con folato. Sin embargo, estudios realizados en Estados Unidos sugieren que no se ha incrementado la proporción de individuos con una concentración sérica reducida de cobalamina y sin anemia desde que los alimentos se fortifican con ácido fólico, pero se desconoce si se ha modificado la frecuencia de la neuropatía por cobalamina.

Cuando la causa fundamental de la deficiencia no se puede corregir y cabe la posibilidad de que recidive la deficiencia, por ejemplo, en el caso de diálisis crónica o de anemias hemolíticas, se requiere tratamiento con ácido fólico a largo plazo. También es necesario en la enteropatía por gluten cuando ésta no responde a una alimentación sin gluten. En caso de deficiencia de folato leve pero crónica es preferible fomentar una alimentación saludable después de corregir la deficiencia con un breve esquema de ácido fólico. En todo paciente que recibe tratamiento prolongado con ácido fólico es importante medir la concentración sérica de cobalamina a intervalos regulares (p. ej., una vez al año) para descartar una deficiencia concomitante de cobalamina.

Ácido folínico (5-formil-THF). Ésta es una forma estable de folato completamente reducido. Se administra por vía oral o parenteral para superar los efectos adversos del metotrexato o de otros inhibidores de la reductasa de dihidrofolato (DHF).

ÁCIDO FÓLICO PROFILÁCTICO. En muchos países los alimentos son fortificados con ácido fólico (en grano o harina) para prevenir los defectos del tubo neural. También se utilizan en los pacientes sometidos a diálisis crónica y en los alimentos parenterales. Se ha utilizado ácido fólico profiláctico para reducir la concentración de homocisteína a fin de prevenir enfermedades cardiovasculares, pero se requieren datos adicionales para valorar sus beneficios en esta circunstancia y en la función cognitiva de los ancianos.

Embarazo. Se deben administrar 400 µg/día de ácido fólico como un complemento antes y durante todo el embarazo. En las mujeres que han tenido un feto con un defecto en el tubo neural se recomienda administrar 5 mg/día cuando se contempla la posibilidad de embarazo y durante toda la gestación subsiguiente.

Lactancia e infancia. La frecuencia de deficiencia de folato es tan elevada en los prematuros más pequeños durante las primeras seis semanas de vida que se debe administrar ácido fólico en forma sistemática (p. ej., 1 mg/día) a quienes pesan 1 500 g al nacer y a los prematuros de mayor peso que requieren de exsanguinotransfusiones o que manifiestan dificultades para la alimentación, infecciones o vómito y diarrea.

La Organización Mundial de la Salud en la actualidad recomienda complementar sistemáticamente con hierro y ácido fólico la alimentación de los niños en los países donde la deficiencia de hierro es común y es elevada la mortalidad infantil, en gran parte por infecciones. Sin embargo, algunos estudios sugieren que donde las tasas de paludismo son elevadas, este método puede aumentar la frecuencia de enfermedades graves y defunción. Incluso en las regiones donde el paludismo es poco frecuente no se han observado beneficios en cuanto a la supervivencia.

ANEMIA MEGALOBLÁSTICA INDEPENDIENTE DE LA DEFICIENCIA DE COBALAMINA O DE FOLATO O DE ALTERACIONES EN SU METABOLISMO

Este tipo de anemia aparece con muchos medicamentos antimetabólicos (p. ej., hidroxiurea, arabinósido de citosina, 6-mercaptopurina) que inhiben la multiplicación del DNA. Los antivíricos análogos de nucleósidos que se utilizan en el tratamiento de la infección por VIH también ocasionan macrocitosis y cambios megaloblásticos en la médula ósea. En la enfermedad rara denominada aciduria orótica, existe un defecto de dos enzimas consecutivas en la síntesis de las purinas. Esta enfermedad responde al tratamiento con uridina, la cual se desvía del bloqueo. En la anemia megaloblástica con respuesta a la tiamina, existe un defecto genético en el gen para el transporte de tiamina de gran afinidad (*SLC19A2*). Esto produce un defecto en la síntesis de ribosa del RNA por las alteraciones en la actividad de la transcetolasa, enzima del ciclo de las pentosas que depende de la tiamina, lo cual provoca una disminución en la producción de ácido nucleico. Algunas veces se acompaña de diabetes mellitus, sordera y la presencia de numerosos sideroblastos anulares en la médula. No se ha determinado aún la causa de los cambios megaloblásticos en la médula ósea en algunos pacientes con leucemia mieloide aguda y mielodisplasia.

LECTURAS ADICIONALES

Bazzano LA et al: Effect of folic acid supplementation on risk of cardiovascular diseases. JAMA 296:2720, 2006

Bønaa KH et al: Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction. N Engl J Med 354:1578, 2006

Chan JCW et al: Pernicious anemia in Chinese: A study of 181 patients in a Hong Kong Hospital. Medicine 85:129, 2006

Durga J et al: Effect of 3-year folic acid supplementation on cognitive function in older adults in the FACIT trial: A randomized double-blind, controlled trial. Lancet 369:208, 2007

Hershko C et al: Variable hematologic presentation of autoimmune gastritis: Age-related progression from iron deficiency to cobalamin depletion. Blood 107:1673, 2006

Lonn E et al: Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease. N Engl J Med 354:1567, 2006

McMahon JA et al: A controlled trial of homocysteine lowering and cognitive performance. N Engl J Med 354:2764, 2006

Mills JL et al: Low vitamin B_{12} concentrations in patients without anemia: The effect of folic acid fortification of grain. Am J Clin Nutr 77:1474, 2003

Rothenberg SP et al: Autoantibodies against folate receptors in women with a pregnancy complicated by a neural tube defect. N Engl J Med 350:134, 2004

Sazawal S et al: Effects of routine prophylactic supplementation with iron and folic acid on admission to hospital and mortality in pre-school child mortality in Southern Nepal: Community-based, cluster-randomized, placebo-controlled trial. Lancet 367:144, 2006

101 Anemias hemolíticas y anemia consecutiva a hemorragia

Lucio Luzzatto

DEFINICIONES

El tiempo limitado que viven los eritrocitos es una de sus características distintivas. De ahí que una clasificación lógica y tradicional de las anemias comprende tres grupos: disminución de la producción de eritrocitos, aumento de la destrucción de estas células y hemorragia aguda. Tanto la destrucción de los eritrocitos como la hemorragia aguda se acompañan de un aumento en la producción de reticulocitos y se abordan en este capítulo. **En los capítulos 98 a 100 se analizan los defectos en la producción de eritrocitos.**

La pérdida física de eritrocitos de la circulación sanguínea, que en la mayor parte de los casos también significa pérdida física *por* el organismo, fundamentalmente es diferente a la destrucción de los eritrocitos *dentro* del organismo. Por tanto, los aspectos clínicos y la fisiopatología de la anemia en estos dos grupos de pacientes son muy diferentes y se considerarán por separado.

ANEMIAS HEMOLÍTICAS

Las anemias debidas a un aumento en la destrucción de eritrocitos, o anemias hemolíticas (*hemolytic anemias*, HA), pueden ser *hereditarias* o *adquiridas*. Desde el punto de vista clínico son *agudas* o *crónicas* y varían desde leves hasta muy graves. El sitio de la hemólisis puede ser predominantemente *intravascular* o *extravascular*. En lo referente a los mecanismos, las anemias hemolíticas pueden deberse a *causas intracorpusculares* o *extracorpusculares* **(cuadro 101-1)**; sin embargo, antes de analizar los tipos individuales de HA es apropiado considerar lo que tienen en común.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DE LABORATORIO GENERALES

La sintomatología de un paciente con anemia está sujeta a la importante influencia de si el inicio es brusco o gradual y la anemia hemolítica no es una excepción. Un paciente con una anemia hemolítica autoinmunitaria o con fabismo puede ser una urgencia médica, en tanto que un enfermo con una esferocitosis hereditaria leve o con crioaglutininemia puede diagnosticarse después de años. Esto se debe en gran medida a la notable capacidad del organismo para adaptarse a la anemia cuando es de evolución lenta (cap. 58).

Lo que distingue a la anemia hemolítica de otras anemias es que el paciente tiene signos y síntomas que se originan directamente por la hemólisis **(cuadro 101-2)**. A nivel clínico, el principal signo es *ictericia*; además, el paciente puede referir pigmentación de la orina. En muchos casos de anemia hemolítica, el bazo aumenta de tamaño debido a que es el sitio preferencial de la hemólisis; en algunos casos, también hay hepatomegalia. En todas las formas congénitas graves de anemia hemolítica se advierten cambios esqueléticos a consecuencia de la hiperactividad de la médula ósea (aunque nunca son tan graves como la talasemia).

Los datos de laboratorio en la anemia hemolítica están relacionados con: 1) la hemólisis en sí y 2) la respuesta eritropoyética de la médula ósea. En el suero, la hemólisis produce con regularidad aumento en la bilirrubina no conjugada, incremento en la deshidrogenasa de lactato (*lactate dehydrogenase*, LDH), aumento en la aminotransferasa de aspartato y disminución en la haptoglobina. El urobilinógeno estará incrementado tanto en la orina como en las heces. Si la hemólisis es principalmente intravascular, el signo indicativo es la hemoglobinuria, que a menudo se acompaña de hemosiderinuria y de incremento en la hemoglobina sérica; en cambio, las concentraciones de bilirrubina pueden estar normales o sólo un poco elevadas. El principal signo de la respuesta eritropoyética por la médula ósea es un aumento en los reticulocitos (un estudio omitido con demasiada frecuencia en el estudio inicial de un paciente con anemia). Por lo general el incremento se reflejará tanto en el porcentaje de reticulocitos (la cifra más comúnmente referida) como en el recuento reticulocítico absoluto (la variable más definitiva). El mayor número de reticulocitos guarda relación con un aumento en el volumen corpuscular medio (*mean corpuscular volume*, MCV) en la biometría hemática. En el frotis sanguíneo esto se refleja en la presencia de macrocitos; también hay policromasia y en ocasiones eritrocitos nucleados. En la mayor parte de los casos, no se requiere un aspirado de la médula ósea en el estudio diagnóstico; si se lleva a cabo mostrará hiperplasia eritroide. En la práctica, una vez que se sospecha anemia hemolítica, por lo general se requieren estudios específicos para el diagnóstico definitivo del tipo específico de anemia hemolítica.

CUADRO 101-1 CLASIFICACIÓN DE LAS ANEMIAS HEMOLÍTICAS[a]

	Defectos intracorpusculares	Factores extracorpusculares
Hereditarias	Hemoglobinopatías Enfermedades enzimáticas Defectos de membrana y citoesqueléticos	Síndrome urémico hemolítico familiar (HUS)
Adquiridas	Hemoglobinuria paroxística nocturna (PNH)	Destrucción mecánica (microangiopática) Sustancias tóxicas Fármacos Infecciosos Autoinmunitarios

[a] Hay una importante correlación entre las causas hereditarias y los defectos intracorpusculares, ya que estos defectos se deben a mutaciones hereditarias; la única excepción es la PNH, ya que el defecto se debe a una mutación somática adquirida. Asimismo, hay una importante correlación entre las causas adquiridas y los factores extracorpusculares; la única excepción es el HUS familiar, porque aquí una anormalidad hereditaria permite la activación excesiva del complemento con accesos de producción de complejo de ataque a la membrana que puede lesionar gravemente las células normales.

CUADRO 101-2 MANIFESTACIONES GENERALES DE LOS TRASTORNOS HEMOLÍTICOS

Examen general	Ictericia, palidez
Otros datos físicos	Puede haber esplenomegalia y abombamiento del cráneo en los casos congénitos graves
Hemoglobina	De normal a gravemente reducida
MCV, MCH	Por lo general aumentados
Reticulocitos	Aumentados
Bilirrubina	Aumentada (principalmente la no conjugada)
LDH	Aumentada (hasta 10 tantos lo normal con hemólisis intravascular)
Haptoglobina	Reducida a ausente

Nota: MCV, volumen corpuscular medio; MCH, hemoglobina corpuscular media; LDH, lactato deshidrogenasa.

FISIOPATOLOGÍA GENERAL

El eritrocito maduro es el producto de una vía de desarrollo que lleva a un extremo el fenómeno de la diferenciación. Una serie de fenómenos ordenados produce cambios sincrónicos mediante los cuales la acumulación gradual de una enorme cantidad de hemoglobina en el citoplasma (hasta una concentración final de 340 g/L, es decir, unos 5 m*M*) se acompaña de la pérdida gradual de organelos celulares y de las capacidades de biosíntesis. Al final la célula eritroide experimenta un proceso que tiene las características de la apoptosis, lo que incluye picnosis nuclear y una verdadera pérdida del núcleo. Sin embargo, el resultado final es más altruista que suicida; el cuerpo citoplásmico, en vez de desintegrarse ahora puede aportar oxígeno a toda la célula en el organismo humano durante los 120 días restantes de la "vida" del eritrocito.

Como resultado de este proceso único de diferenciación y maduración, el metabolismo intermedio se reduce drásticamente en los eritrocitos maduros **(fig. 101-1)**; por ejemplo, se ha perdido la fosforilación oxidativa regulada por citocromo con la pérdida de mitocondrias; por tanto, no hay respaldo a la glucólisis anaeróbica para la producción de trifosfato de adenosina (*adenosine triphosphate*, ATP). Asimismo, se ha perdido la capacidad de sintetizar proteína con la pérdida de los ribosomas. Esto hace que el aparato metabólico limitado de la célula quede en riesgo ya que si se deteriora algún componente proteínico, no puede ser reemplazado como en gran parte de las demás células y, de hecho, la actividad de la mayoría de las enzimas gradualmente disminuye conforme envejecen los eritrocitos. Otra consecuencia de la simplicidad relativa de los eritrocitos es que tienen una serie muy limitada de formas de manifestar sufrimiento ante la adversidad: en esencia, todo tipo de insuficiencia metabólica tarde o temprano lleva a lesiones estructurales de la membrana o a la incapacidad de la bomba de cationes. En cualquier caso se reduce el tiempo que vive el eritrocito, que es la definición de un *trastorno hemolítico*. Si la tasa de hemólisis sobrepasa la capacidad de la médula ósea para producir más eritrocitos, el trastorno hemolítico se manifestará como *anemia hemolítica*.

Por consiguiente, el proceso fisiopatológico esencial común en todas las anemias hemolíticas es un aumento en el recambio de eritrocitos. La norma de referencia para demostrar que está reducido el tiempo de vida de los eritrocitos (en comparación con el valor normal de unos 120 días) es un estudio de la *supervivencia del eritrocito*, que puede realizarse mediante la marcación de los eritrocitos con ^{51}Cr y cuantificación de la radiactividad residual a los

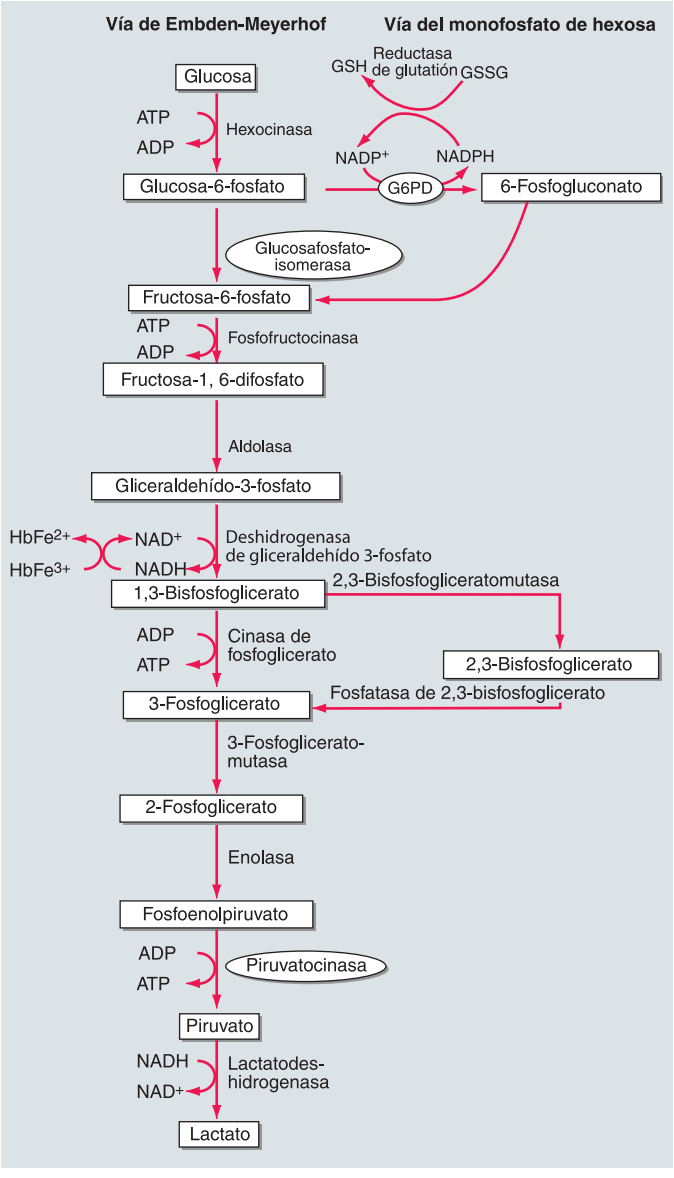

FIGURA 101-1. Metabolismo del eritrocito. La vía de Embden-Meyerhof (glucólisis) genera ATP para energía y mantenimiento de la membrana. La generación de NADPH mantiene la hemoglobina en un estado reducido. La vía metabólica del monofosfato de hexosa genera NADPH que se utiliza para reducir glutatión, el cual protege al eritrocito frente al estrés oxidante. La regulación de las concentraciones de 2,3-bisfosfoglicerato es un factor decisivo que determina la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno. Los estados de deficiencia enzimática en orden de prevalencia: deshidrogenasa de glucosa-6-fosfato (G6PD) >>> piruvatocinasa > glucosa-6-fosfato isomerasa > deficiencias raras de otras enzimas en la vía metabólica. Las deficiencias enzimáticas más comunes se muestran con un círculo.

varios días o semanas; sin embargo, en la actualidad este estudio típico está disponible en muy pocos centros y raras veces es necesario. Si el fenómeno hemolítico es transitorio, por lo general no produce consecuencias a largo plazo. Sin embargo, cuando la hemólisis es recidivante o persistente, la mayor producción de bilirrubina favorece la formación de cálculos biliares. Si una proporción considerable de hemólisis ocurre en el bazo, como suele ser el caso, la esplenomegalia se convierte en un dato prominente y puede sobrevenir hiperesplenismo, con la neutropenia y la trombocitopenia consecutivas.

El aumento en el recambio eritrocítico también tiene consecuencias metabólicas. En los sujetos normales, el hierro de los eritrocitos agotados es reciclado con gran eficiencia por el organismo; sin embargo, con la hemólisis intravascular crónica la hemoglobinuria persistente ocasionará una pérdida considerable de hierro, requiriendo restitución. Cuando ocurre hemólisis extravascular crónica, es más común el problema opuesto, es decir, la sobrecarga de hierro, sobre todo si el paciente necesita transfusiones sanguíneas frecuentes. La sobrecarga crónica de hierro ocasiona hemocromatosis secundaria; esto resulta en lesión, sobre todo en el hígado, lo que tarde o temprano ocasiona cirrosis, y en el músculo cardiaco, lo cual acaba por ocasionar insuficiencia cardiaca. El aumento en la actividad de la médula ósea también comprende un mayor requerimiento de factores eritropoyéticos, en particular ácido fólico.

Hemólisis compensada frente a HA. La destrucción del eritrocito es un estímulo potente para la eritropoyesis, que es regulada por la eritropoyetina (EPO) que produce el riñón. Este mecanismo es tan eficaz que en muchos casos el aumento en la producción de eritrocitos por la médula ósea puede equilibrar por completo una mayor destrucción de eritrocitos. En estas circunstancias, decimos que la hemólisis está *compensada*. La fisiopatología de la hemólisis compensada es similar a la descrita, excepto que no hay anemia. Esta noción es importante desde el punto de vista diagnóstico, en virtud de que un paciente con un trastorno hemolítico, incluso uno hereditario, puede no presentar anemia. También es importante desde el punto de vista del tratamiento ya que la hemólisis compensada puede "descompensarse" (es decir, puede aparecer súbitamente anemia) en determinadas circunstancias, por ejemplo, embarazo, deficiencia de folato, insuficiencia renal que interfiere en la producción adecuada de eritropoyetina o una infección aguda que deprime la eritropoyesis. Otra característica general de la anemia hemolítica crónica se observa cuando algún trastorno intercurrente deprime la eritropoyesis. Si ocurre esto, en vista del aumento en la tasa de recambio eritrocítico, es de esperar que el efecto resulte mucho más acentuado que en una persona que no tiene hemólisis. El ejemplo más espectacular es la infección por parvovirus B19, que puede ocasionar un descenso bastante rápido en la hemoglobina, un problema que a veces se conoce como *crisis aplásica*.

ANEMIAS HEMOLÍTICAS HEREDITARIAS

El eritrocito tiene tres componentes esenciales: 1) hemoglobina, 2) complejo membrana-citoesqueleto y 3) la maquinaria metabólica necesaria para mantener a 1) y 2) en orden operativo. Aquí analizaremos las enfermedades de los últimos dos componentes. **En el capítulo 99 se describirán las enfermedades causadas por anormalidades en la hemoglobina.**

Anemias hemolíticas debidas a anormalidades del complejo membrana-citoesqueleto. La estructura detallada de la membrana eritrocítica es compleja, pero su diseño básico es relativamente simple (fig. 101-2). La doble capa de lípidos, que incorpora fosfolípidos y colesterol, está conectada por una serie de proteínas que tienen dominios transmembrana hidrófobos embebidos en la membrana. Una gran parte de estas proteínas tiene dominios hidrófilos que se extienden tanto hacia el exterior como al interior de las células. Otras proteínas están fijas en la membrana a través de un ancla de glucosilfosfatidilinositol (*glycosylphosphatidylinositol*, GPI) y sólo tienen un dominio extracelular. Estas proteínas están dispuestas burdamente perpendiculares a la membrana o yacen en sentido transversal respecto de la misma; asimismo incluyen canales de iones, receptores para componentes del complemento, receptores para otros ligandos y algunas de función desconocida. Las más abundantes de estas proteínas son las glucoforinas y la llamada banda 3, un transportador de aniones. Los dominios extracelulares de muchas de estas proteínas están intensamente glucosilados y transportan determinantes antigénicos que corresponden a grupos sanguíneos. Por debajo de la membrana y en sentido tangencial a la misma, se encuentra una red de otras proteínas que constituyen el citoesqueleto. La principal proteína citoesquelética es la espectrina, la unidad básica de cual es un dímero de espectrina alfa y espectrina beta. La membrana está vinculada físicamente con el citoesqueleto por una tercera serie de proteínas (que incluyen ankirina y las llamadas bandas 4.1 y 4.2), que de esta manera conectan íntimamente estas dos estructuras.

El complejo membrana-citoesqueleto de hecho está tan integrado que no es de sorprender que alguna anormalidad de cualesquiera de sus componentes produzca alteraciones y ocasione deficiencias estructurales que finalmente dan por resultado hemólisis. Estas anormalidades casi siempre son mutaciones hereditarias y, por tanto, las enfermedades del complejo membrana-citoesqueleto corresponden a la categoría de las anemias hemolíticas heredadas. Antes de la lisis de los eritrocitos, éstos a menudo muestran cambios morfológicos más o menos específicos que alteran la forma de disco bicóncavo normal. En consecuencia, la mayor parte de las enfermedades en este grupo se han conocido por más de un siglo como *esferocitosis hereditaria* (*hereditary spherocytosis*, HS) y *eliptocitosis hereditaria* (*hereditary elliptocytosis*, HE). Su fundamento molecular ya está dilucidado.

ESFEROCITOSIS HEREDITARIAS. Éste es un tipo de anemia hemolítica relativamente común y se estima una frecuencia de por lo menos uno en 5 000. Su identificación se acredita a Minkowksy y Chauffard, quienes a finales del siglo

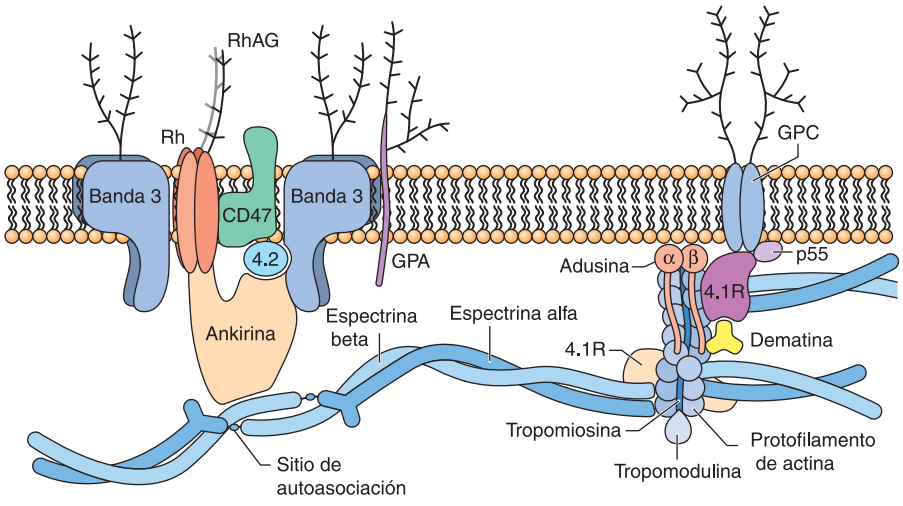

FIGURA 101-2. Esquema de la membrana y el citoesqueleto del eritrocito. (Véase la explicación en el texto.) (*Reproducida de N Young et al: Clinical Hematology. Copyright Elsevier 2006; reproducida con autorización.*)

XIX informaron sobre familias en quienes la esferocitosis hereditaria (HS) se heredó como un trastorno autosómico dominante. A partir de este trabajo original, la HS llegó a definirse como una forma hereditaria de anemia hemolítica asociada a la presencia de esferocitosis en la sangre periférica (**fig. 101-3*A***). Además, los estudios *in vitro* revelaron que los eritrocitos eran anormalmente susceptibles a la lisis en medios hipotónicos; de hecho, la existencia de una *fragilidad osmótica* se convirtió en la principal prueba diagnóstica de la esferocitosis hereditaria. En la actualidad sabemos que esta enfermedad, definida de esta manera, es genéticamente heterogénea, es decir, puede originarse por diversas mutaciones en uno de varios genes (**cuadro 101-3**). Si bien típicamente el patrón de herencia de la esferocitosis hereditaria es autosómico dominante (y los pacientes son heterocigotos), en cambio algunas variantes graves son autosómicas recesivas (el paciente es homocigoto).

Cuadro clínico y diagnóstico. La gama de la gravedad clínica de la esferocitosis hereditaria es amplia. Los casos severos pueden presentarse en la lactancia con anemia grave, en tanto que los casos leves pueden presentarse en adultos jóvenes o incluso a edad más avanzada. En las mujeres, la esferocitosis hereditaria a veces se diagnostica inicialmente cuando se investiga la anemia durante el embarazo. Los principales datos clínicos son ictericia, esplenomegalia y a menudo cálculos biliares. Es frecuente que el descubrimiento de cálculos biliares en una persona joven sea el detonante de los estudios diagnósticos.

La variabilidad en las manifestaciones clínicas que se observa en los pacientes con HS en gran parte se debe a las lesiones moleculares subyacentes diferentes (cuadro 101-3). No sólo intervienen mutaciones de varios genes, sino las mutaciones individuales del mismo gen también pueden ocasionar manifestaciones clínicas muy diferentes. En los casos más leves, la hemólisis suele estar compensada (véase antes en este capítulo) y esto puede ocasionar variaciones incluso en el mismo paciente, debido al hecho de que los trastornos intercurrentes (p. ej., infección) producen descompensación. La anemia suele ser normocítica y la morfología característica es lo que le otorga a la enfermedad su denominación. Una manifestación característica es un incremento en la concentración media

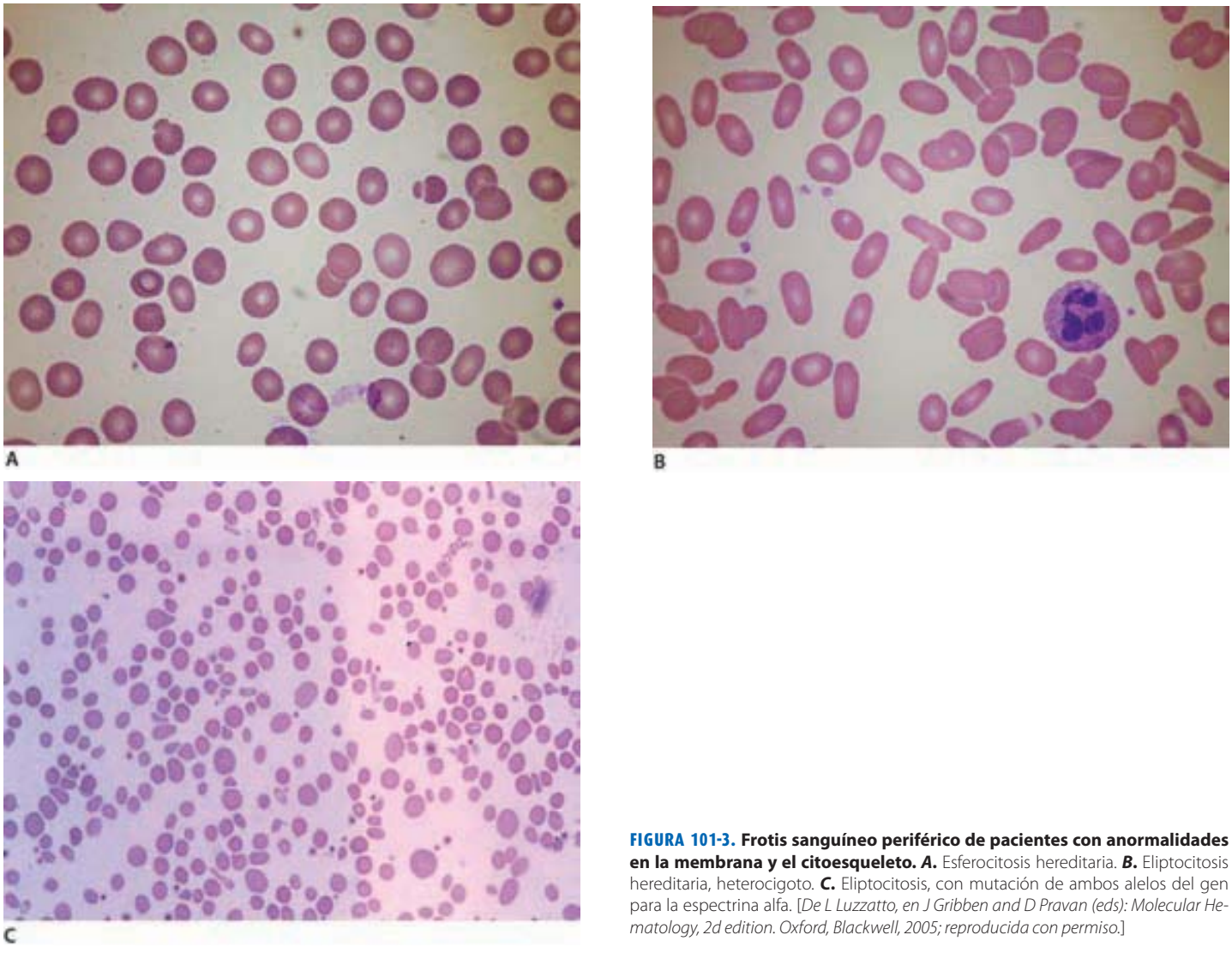

FIGURA 101-3. Frotis sanguíneo periférico de pacientes con anormalidades en la membrana y el citoesqueleto. *A.* Esferocitosis hereditaria. ***B.*** Eliptocitosis hereditaria, heterocigoto. ***C.*** Eliptocitosis, con mutación de ambos alelos del gen para la espectrina alfa. [*De L Luzzatto, en J Gribben and D Pravan (eds): Molecular Hematology, 2d edition. Oxford, Blackwell, 2005; reproducida con permiso.*]

CUADRO 101-3 ENFERMEDADES HEREDITARIAS DE LA MEMBRANA Y EL CITOESQUELETO DEL ERITROCITO

Gen	Ubicación cromosómica	Proteína producida	Enfermedad(es) con determinadas mutaciones (herencia)	Comentarios
SPTA1	1q22-q23	Espectrina alfa	HS (recesiva) HE (dominante)	Rara Las mutaciones de este gen contribuyen a casi 65% de los casos de HE. Las formas más graves pueden deberse a la presentación concomitante de un alelo mutante por lo demás inerte
SPTB	14q23-q24.1	Espectrina beta	HS (dominante) HE (dominante)	Rara Las mutaciones de este gen contribuyen a aproximadamente 30% de los casos de HE, incluidas algunas formas graves
ANK1	8p11.2	Ankirina	HS (dominante)	Contribuye a la mayor parte de los casos de HS
SLC4A1	17q21	Banda 3 (canal aniónico)	HS (dominante) Ovalocitosis del sureste asiático (dominante)	Las mutaciones de este gen contribuyen a aproximadamente 25% de los casos de HS Mutación polimorfa (deleción de 9 aminoácidos); clínicamente asintomática; protección contra *Plasmodium falciparum*
EPB41	1p33-p34.2	Banda 4.1	HE (dominante)	Las mutaciones de este gen contribuyen a casi 5% de los casos de HE, sobre todo con morfología prominente pero sin hemólisis en heterocigotos; hemólisis grave en homocigotos
EPB42	15q15-q21	Banda 4.2	HS (recesiva)	Las mutaciones de este gen contribuyen a casi 3% de los casos de HS
RHAG	6p21.1-p11	Antígeno Rhesus	Anemia hemolítica no esferocítica crónica	Muy raro; se asocia a pérdida total de todos los antígenos de Rh

Nota: HS, esferocitosis hereditaria; HE, eliptocitosis hereditaria.

de la hemoglobina corpuscular (*mean corpuscular hemoglobin concentration*, MCHC): éste es casi el único trastorno en el cual se observa una MCHC elevada.

Cuando hay un antecedente familiar, por lo general es fácil sospechar el diagnóstico, pero tal vez no haya un antecedente familiar por lo menos a causa de dos razones: 1) el paciente puede tener una mutación *de novo*, es decir, una mutación que ha ocurrido en una célula germinal de uno de sus padres o en las primeras etapas después de la formación del cigoto, y 2) el paciente puede tener una forma recesiva de la esferocitosis hereditaria (cuadro 101-3). En gran parte de los casos el diagnóstico se confirma por las características morfológicas de los eritrocitos y por una prueba de fragilidad osmótica, de la cual una versión modificada se denomina la "prueba rosa". En algunos casos se puede obtener un diagnóstico definitivo únicamente mediante estudios moleculares que demuestran una mutación en uno de los genes subyacentes a la esferocitosis hereditaria. Esto se lleva a cabo únicamente en los laboratorios con experiencia especial en este campo.

℞ ESFEROCITOSIS HEREDITARIA

En la actualidad no hay un tratamiento dirigido a la causa de la esferocitosis hereditaria; todavía no se ha encontrado alguna forma de corregir el defecto básico en la estructura de la membrana y el citoesqueleto. Sin embargo, por mucho tiempo ha resultado evidente que el bazo desempeña un papel especial en esta enfermedad, a través de un mecanismo doble. Por una parte, al igual que en muchas otras anemias hemolíticas, el bazo en sí es un órgano importante para la destrucción de los eritrocitos; por otra parte, el tránsito a través de la circulación esplénica hace que los eritrocitos defectuosos se vuelvan más esferocíticos y por tanto acelera su destrucción, aun cuando ocurra hemólisis en otras partes. Por estas razones, la esplenectomía por mucho tiempo se ha considerado como una medida terapéutica primordial, casi obligatoria, en las esferocitosis hereditarias. Sin embargo, también aumenta el riesgo de determinadas infecciones y por tanto las directrices actuales (no basadas en datos científicos) son las siguientes:

1. Evitar la esplenectomía en los casos leves.
2. Postergar la esplenectomía hasta por lo menos los cuatro años de edad, después que ha alcanzado su máximo el riesgo de sepsis grave.
3. Es indispensable la vacuna contra neumococo antes de la esplenectomía, en tanto que es controversial la profilaxis con penicilina después de la esplenectomía.
4. El paciente con esferocitosis hereditaria a menudo requiere colecistectomía. Solía considerarse obligatorio combinar este procedimiento con la esplenectomía, pero esto no siempre es necesario.

ELIPTOCITOSIS HEREDITARIA. La eliptocitosis hereditaria (HE) es por lo menos tan heterogénea como la esferositosis hereditaria (HS), tanto desde el punto de vista genético (cuadro 101-3) como clínico. Aquí también, la forma de los eritrocitos es lo que confiere el nombre a estos trastornos, pero no hay una correlación directa entre la morfología eliptocítica y la gravedad clínica. En realidad, algunos casos leves o incluso asintomáticos pueden tener eliptocitos casi de 100%, en tanto que en los casos graves, predominan todo tipo de poiquilocitos aberrantes (fig. 101-3*B*, *C*). Las manifestaciones clínicas y el tratamiento recomendado son similares a los aplicables en la esferocitosis hereditaria. Aunque el bazo puede no desempeñar el papel específico que tiene en la esferocitosis hereditaria, en los casos graves resulta benéfica la esplenectomía. La prevalencia de la HE que produce enfermedad clínica es similar a la de la HS. Sin embargo, una variante asintomática, conocida como *ovalocitosis del sureste asiático*, tiene una frecuencia de hasta 7% en determinadas poblaciones, probablemente como resultado de una resistencia al paludismo.

ESTOMATOCITOSIS. Este trastorno raro con una herencia autosómica dominante recibe su nombre (células semejantes a boca) del hecho de que la palidez central normalmente de forma redonda de los eritrocitos es reemplazada por una palidez central de forma lineal. La hemólisis suele ser relativamente leve. La esplenectomía está contraindicada ya que en gran parte de los casos se ha acompañado de complicaciones tromboembólicas graves.

Anormalidades enzimáticas. Cuando hay un defecto importante en la membrana o en el citoesqueleto, la hemólisis es una consecuencia directa de la estructura anormal del eritrocito. En cambio, cuando una de las enzimas es defectuosa, las consecuencias dependerán de la función precisa que desempeña la enzima en el aparato metabólico del eritrocito, el cual, en términos generales, tiene dos funciones importantes: 1) proporcionar energía en forma de ATP y 2) prevenir la lesión oxidativa a la hemoglobina y a otras proteínas.

ANORMALIDADES EN LA VÍA GLUCOLÍTICA. (Fig. 101-1.) Debido a que los eritrocitos durante la evolución de su diferenciación han sacrificado no sólo su núcleo y sus ribosomas sino también sus mitocondrias, dependen exclusivamente de la porción anaeróbica de la vía glucolítica para producir energía en forma de ATP. La mayor parte del ATP que requiere el eritrocito es para el transporte de cationes contra un gradiente de concentración a través de la membrana. Si esto fracasa, debido a un defecto de alguna de las enzimas de la vía glucolítica, el resultado será una enfermedad hemolítica.

Deficiencia de piruvatocinasa. Las anormalidades en la vía glucolítica son todas hereditarias y raras (**cuadro 101-4**). Entre ellas, la deficiencia de piruvatocinasa (*pyruvate kinase*, PK) es la menos rara y tiene una prevalencia estimada de 1:10 000. El cuadro clínico es el de una HA que a menudo se presenta en el recién nacido con ictericia neonatal; la ictericia persiste y suele asociarse a una reticulocitosis muy elevada. La anemia es de gravedad variable; a veces es tan grave que requiere transfusiones sanguíneas con regularidad; en ocasiones es leve, y consiste en un trastorno hemolítico casi compensado. Como resultado, el diagnóstico puede retrasarse y en algunos casos se establece en adultos jóvenes, por ejemplo, en una mujer durante su primer embarazo, cuando la anemia puede agravarse. En parte, el retraso en el diagnóstico se debe al hecho de que la anemia es notablemente bien tolerada debido a que el bloqueo metabólico en el último paso de la glucólisis produce un aumento en el bisfosfoglicerato (o DPG), un efector importante de la curva de disociación de hemoglobina y oxígeno. Por consiguiente, aumenta el aporte de oxígeno a los tejidos.

CUADRO 101-4 ANORMALIDADES DE ENZIMAS ERITROCÍTICAS QUE PRODUCEN HEMÓLISIS

	Enzima (acrónimo)	Ubicación cromosómica	Prevalencia de la deficiencia de la enzima (orden)	Manifestaciones clínicas extraeritrocíticas	Comentarios
Vía glucolítica	*Hexocinasa* (HK)	10q22	Muy rara		Otras isoenzimas conocidas
	Fosfatoisomerasa de glucosa-6 (G6PI)	19q31.1	Rara (4)	NM, SNC	
	Fosfofructocinasa (PFK)	12q13	Muy rara	Miopatía	
	Aldolasa	16q22-24	Muy rara		
	Triosafosfatoisomerasa (TPI)	12p13	Muy rara	SNC (grave), NM	
	Deshidrogenasa de gliceraldehído-3-fosfato (GAPD)	12p13.31-p13.1	Muy rara	Miopatía	
	Mutasa de difosfoglicerato (DPGM)	7q31-q34	Muy rara		Eritrocitosis más que hemólisis
	Fosfoglicerato cinasa (PGK)	Xq13	Muy rara	SNC, NM	Pueden beneficiarse con la esplenectomía
	Piruvatocinasa (PK)	1q21	Rara (2)		Pueden beneficiarse con la esplenectomía
Redox	*Dehisdrogenasa de glucosa-6-fosfato* (G6PD)	Xq28	Común (1)	Muy raras veces granulocitos	En casi todos los casos únicamente AHA por factores exógenos desencadenantes
	Sintasa de glutatión	20q11.2	Muy rara	SNC	
	Sintasa de glutamilcisteína gamma	6p12	Muy rara	SNC	
	Reductasa b5 del citocromo	22q13.31-qter	Rara	SNC	Metahemoglobinemia más que hemólisis
Metabolismo de nucleótido	*Adenilatocinasa* (AK)	9q34.1	Muy rara	SNC	
	Nucleotidasa de pirimidina 5' (P5N)	3q11-q12	Rara (3)		Puede beneficiarse de esplenectomía

Nota: SNC, sistema nervioso central; AHA, anemia hemolítica adquirida (*acquired hemolytic anemia*).

Rx DEFICIENCIA DE PIRUVATOCINASA

El tratamiento de la deficiencia de piruvatocinasa es principalmente de apoyo. En vista del notable incremento en el recambio eritrocítico se deben administrar constantemente complementos de ácido fólico por vía oral. Se utilizan transfusiones sanguíneas cuando es necesario y es posible que tenga que añadirse quelación de hierro cuando las necesidades transfusionales son tan considerables que producen una sobrecarga de hierro. En estos pacientes que tienen una enfermedad más grave, puede resultar benéfica la esplenectomía. Hay un informe de un caso de tratamiento curativo de la deficiencia de piruvatocinasa mediante trasplante de la médula ósea de un hermano con piruvatocinasa normal de HLA-idéntico: esto al parecer es una opción viable en los casos graves cuando no se dispone de hermanos donadores.

Otras anormalidades en las enzimas glucolíticas. Todos estos defectos son raros o muy raros (cuadro 101-4) y todos producen anemia hemolítica de gravedad variable. No es raro que la sintomatología se encubra como una ictericia neonatal grave, la cual requiere exsanguinotransfusión; cuando la anemia es menos grave puede presentarse en una etapa ulterior o incluso mantenerse asintomática o detectarse incidentalmente cuando se realiza una biometría hemática por razones no relacionadas. Suele haber esplenomegalia. Cuando ocurren otras manifestaciones generales, afectan al sistema nervioso central y a veces ocasionan retraso mental grave (sobre todo en el caso de deficiencia de la triosafosfatoisomerasa) del sistema neuromuscular o de ambos. El *diagnóstico* de HA no suele ser difícil, gracias a la tríada consistente en anemia normomacrocítica, reticulocitosis e hiperbilirrubinemia. Las enfermedades enzimáticas habrán de considerarse en el diagnóstico diferencial de cualquier HA crónica con Coombs negativo. En gran parte de los casos de enzimopatías glucolíticas, no se encuentran las anormalidades morfológicas de los eritrocitos que característicamente se observan en los trastornos de membrana. Un diagnóstico definitivo sólo es posible cuando se demuestra la deficiencia de una enzima individual mediante análisis cuantitativos que se llevan a cabo sólo en algunos laboratorios especializados. Si ya se conoce en la familia una determinada anormalidad molecular, entonces, desde luego, se podría poner a prueba directamente el defecto a nivel del DNA, evitando la necesidad de análisis enzimáticos.

ANORMALIDADES DEL METABOLISMO DE REDUCCIÓN Y OXIDACIÓN. Deficiencia de G6PD. La deshidrogenasa de glucosa-6-fosfato (*glucose 6-phosphate dehydrogenase*, G6PD) es una enzima constitutiva decisiva en el metabolismo de reducción y oxidación de todas las células aeróbicas (fig. 101-4). En los eritrocitos, su función es aún más decisiva en virtud de que es la única fuente de fosfato de dinucleótido de nicotinamida y adenina (*nicotinamide adenine dinucleotide phosphate*, NADP) (NADPH forma reducida), el cual, de manera directa y a través del glutatión reducido (GSH) defiende a estas células frente al estrés oxidativo. La deficiencia de G6PD es un ejemplo importante de una anemia hemolítica producida por la interacción entre una causa intracorpuscular y una extracorpuscular, ya que la mayor parte de los casos de hemólisis son desencadenados por una sustancia exógena. Si bien en los sujetos con deficiencia de G6PD existe una disminución en la actividad de G6PD casi en todos los tejidos, ésta es menos notable que en los eritrocitos y no parece producir síntomas.

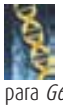

CONSIDERACIONES GENÉTICAS. El gen de *G6PD* está ligado a X y esto tiene importantes implicaciones. En primer lugar, dado que los hombres sólo tienen un gen para *G6PD* (es decir, son hemicigotos para este gen), deben ser normales o deficientes en G6PD. En cambio, las mujeres, que tienen dos genes para *G6PD*, pueden ser normales, deficientes (homocigotas) o intermedias (heterocigotas). Como resultado del fenómeno de la inactivación del cromosoma X, las mujeres heterocigotas son mosaicos genéticos, con un cociente muy variable de células normales en G6PD y deficientes en G6PD, y un grado igualmente variable de expresión clínica; algunas heterocigotas pueden ser afectadas igual que los varones hemicigotos. La forma enzimáticamente activa de G6PD es un dímero o un tetrámero de una sola subunidad de proteína de 514 aminoácidos. Se ha observado que los sujetos con deficiencia de G6PD invariablemente tienen mutaciones en la región de codificación del gen para G6PD. Casi todas las 140 diferentes mutaciones conocidas son mutaciones simples de punto sin sentido, comprendiendo reemplazos de un solo aminoácido en la proteína de G6PD. En gran parte de los casos estas mutaciones producen deficiencia de G6PD al disminuir la estabilidad de la proteína *in vivo* y, por tanto, se acelera considerablemente la disminución

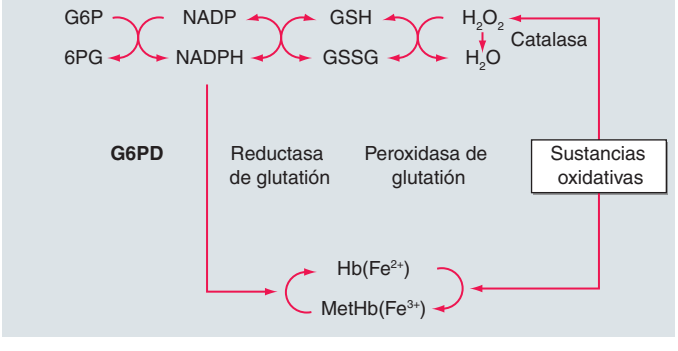

FIGURA 101-4. Esquema del metabolismo redox en el eritrocito. G6P, glucosa 6-fosfato (*glucose 6-phosphate*); 6PG, 6-fosfogluconato (*6-phosphogluconate*); G6PD, deshidrogenasa de glucosa 6-fosfato; GSH, glutatión reducido; GSSG, glutatión oxidizado; Hb, hemoglobina; MetHb, metahemoglobina; NADP, fosfato de dinucleótido de nicotinamida y adenina; NADPH, fosfato de dinucleótido de nicotinamida adenina reducido.

fisiológica en la actividad de G6PD que ocurre con el envejecimiento del eritrocito. En algunos casos el reemplazo de aminoácidos también afecta la función catalítica de la enzima.

Las mutaciones subyacentes a la *anemia hemolítica no esferocítica crónica* ([*chronic nonspherocytic hemolytic anemia*, CNSHA]; véase más adelante en este capítulo) representan un subgrupo definido. Este fenotipo clínico mucho más grave puede atribuirse en algunos casos a cambios cualitativos adversos (p. ej., a una disminución en la afinidad por el sustrato, glucosa 6-fosfato); o simplemente al hecho de que la deficiencia de enzimas es más extrema debido a que es más inestable. Por ejemplo, un grupo de mutaciones que se sitúan en la interfaz del dímero o cerca de él y que impiden su formación.

CUADRO 101-5 FÁRMACOS QUE CONLLEVAN RIESGO DE HEMÓLISIS CLÍNICA EN PERSONAS CON DEFICIENCIA DE G6PD

	Riesgo definido	Posible riesgo	Riesgo dudoso
Antipalúdicos	Primaquina Dapsona/ clorproguanil	Cloroquina	Quinina
Sulfonamidas/sulfonas	Sulfametoxazol Otros Dapsona	Sulfasalazina Sulfadimidina	Sulfisoxazol Sulfadiazina
Antibacterianas/antibióticos	Cotrimoxazol Ácido nalidíxico Nitrofurantoína Niridazol	Ciprofloxacina Norfloxacina	Cloranfenicol Ácido *p*-aminosalicílico
Antipiréticos/analgésicos	Acetinilida Fenazopiridina (Pyridium)	Ácido acetilsalicílico en dosis altas (>3 g/día)	Ácido acetilsalicílico <3 g/día Paracetamol Fenacetina
Otros	Naftaleno Azul de metileno	Análogos de la vitamina K Ácido ascórbico >1g Rasburicasa	Doxorrubicina Probenecid

Epidemiología. La deficiencia de G6PD está ampliamente distribuida en regiones tropicales y subtropicales del mundo (África, sur de Europa, Medio Oriente, sureste de Asia y Oceanía) **(fig. 101-5)** y donde sea que las personas de estas regiones hayan emigrado; un cálculo conservador es que por lo menos 400 millones de personas tienen un gen para la deficiencia de G6PD. En varias de estas zonas, la frecuencia de un gen de deficiencia de G6PD puede alcanzar hasta 20% o más. Sería muy extraordinario que un rasgo que produce alteraciones patológicas importantes se difundiera ampliamente y alcanzara elevadas frecuencia en muchas poblaciones sin conferir alguna ventaja biológica. De hecho, la G6PD es uno de los ejemplos mejor caracterizados de polimorfismos genéticos en la especie humana. Los estudios de campo clínicos y los experimentos *in vitro* apoyan el punto de vista de que la deficiencia de G6PD se ha seleccionado por el paludismo debido a *Plasmodium falciparum*, en virtud del hecho de que confiere una resistencia relativa contra esta infección tan letal. Todavía no se ha esclarecido si este efecto protector es ejercido principalmente en hombres hemicigotos o en mujeres heterocigotas para la deficiencia de G6PD. Diversas variantes de G6PD subyacen a la deficiencia de G6PD en diferentes partes del mundo. Algunas de las variantes más generalizadas son G6PD mediterránea en las orillas del mar Mediterráneo, en el Oriente Oriente y en la India; G6PD A en África y en el sur de Europa; G6PD Vianchan y G6PD Mahidol en el sureste de Asia; G6PD Cantón en China; y G6PD Unión en todo el mundo. La heterogeneidad de las variantes polimórficas para G6PD es prueba de su origen independiente y apoya la noción de que han sido seleccionadas por una sustancia ambiental común, en congruencia con el concepto de la evolución convergente.

Manifestaciones clínicas. La mayoría de las personas con deficiencia de G6PD se mantienen clínicamente asintomáticas durante toda su vida. Sin embargo, todas ellas tienen un mayor riesgo de presentar ictericia neonatal (*neonatal jaundice*, NNJ) y el riesgo de presentar anemia hemolítica aguda cuando se les administran diversas sustancias oxidativas. La NNJ relacionada con deficiencia de G6PD raras veces se presenta al nacimiento: la incidencia máxima e instauración clínica es entre los días dos y tres y en la mayor parte de los casos la anemia no es grave. Sin embargo, la NNJ sí puede serlo en algunos lactantes con deficiencia de G6PD, sobre todo en relación con premadurez, infección o factores ambientales (como las bolitas de naftalina y el alcanfor que se utilizan en las camas y la ropa de los bebés). En estos casos, si no se trata en forma adecuada, la NNJ asociada a deficiencia de G6PD puede ocasionar kernícterus y lesión neurológica permanente.

Se puede presentar anemia hemolítica aguda como resultado de tres tipos de factores desencadenantes: 1) habas (*Vicia faba*), 2) infecciones y 3) medicamentos **(cuadro 101-5)**. Es típico que un ataque hemolítico comience con malestar, debilidad y dolor abdominal o lumbar. Después de un intervalo de varias horas a dos o tres días, el paciente presenta ictericia y hematuria, a consecuencia de hemoglobinuria **(cuadro 101-6)**. El inicio puede ser sumamente brusco, sobre todo en el caso de fabismo en los niños. La anemia es de moderada a extremadamente grave, por lo general normocítica y normocrómica y se debe en parte a la hemólisis intravascular; de ahí que se relacione con hemoglobinemia, hemoglobinuria y concentraciones plasmáticas bajas o nulas de haptoglobina. El frotis sanguíneo muestra anisocitosis, policromasia y esferocitos **(fig. 101-6)**. La característica más frecuente es la presencia de poiquilocitos aberrantes con eritrocitos que parecen tener una distribución irregular de la hemoglobina (hemifantasmas) y eritrocitos que parecen tener partes mordidas (células mordidas o células vacuoladas). Una prueba clásica, que en la actualidad se lleva a cabo, es la tinción supravital con violeta de metilo, la cual, si se lleva a cabo de inmediato, revela la presencia de cuerpos de Heinz, que constan de precipitados de hemoglobina desnaturalizada y se consideran como una rúbrica de la lesión oxidativa en los eritrocitos (excepto por la rara presentación de una hemoglobina inestable). La LDH se encuentra elevada al igual que la bilirrubina no conjugada, lo que indica que también hay hemólisis extravascular. La amenaza más grave de la anemia hemolítica aguda en los adultos es la aparición de insuficiencia renal aguda (extraordinariamente rara en los niños). Una vez que se supera la amenaza de la anemia aguda y cuando no hay trastornos concomitantes, la recuperación completa después de la anemia hemolítica aguda asociada a la deficiencia de G6PD es la regla.

Una pequeña minoría de los sujetos con deficiencia de G6PD tiene CNSHA de gravedad variable. El paciente siempre es varón, por lo general con antecedente de NNJ, que puede presentar anemia o ictericia inexplicable o a causa de cálculos biliares a una edad más avanzada. Puede haber esplenomegalia. La gravedad de la anemia fluctúa desde indeterminada hasta dependiente de la transfusión. La anemia suele ser normocítica o macrocítica, con reticulocitosis. Hay un aumento de la bilirrubina y de la LDH. Aunque

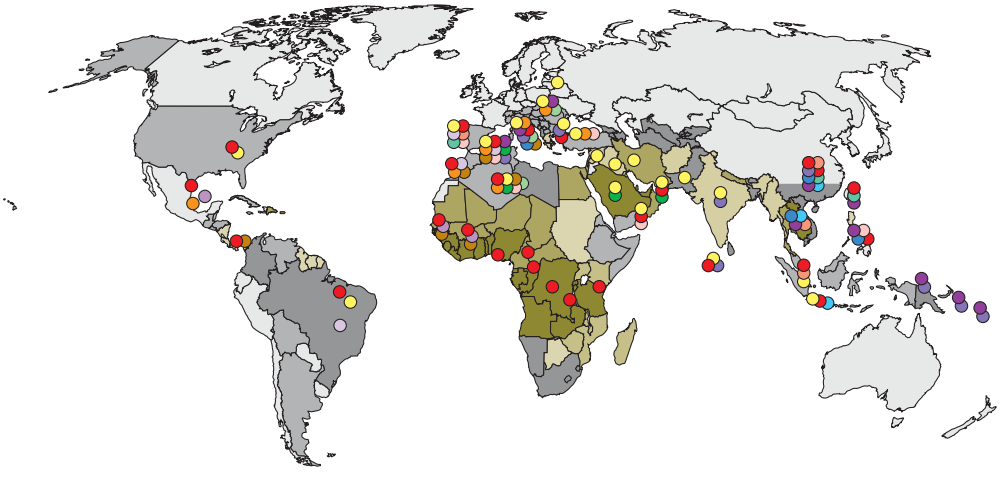

FIGURA 101-5. Epidemiología de la deficiencia de G6PD en todo el mundo. Los diferentes sombreados indican niveles progresivamente más elevados de prevalencia, hasta casi 20%; los símbolos de diferente color señalan variantes genéticas individuales de G6PD y cada una tiene una diferente mutación. [*Reproducida de L Luzzatto et al en C Scriver et al (eds): The Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease; 8th edition. New York, McGraw-Hill, 2001.*]

CUADRO 101-6 ENFERMEDADES/SITUACIONES CLÍNICAS CON HEMÓLISIS PREDOMINANTEMENTE INTRAVASCULAR

	Inicio/evolución	Principal mecanismo	Procedimiento diagnóstico apropiado	Comentarios
Transfusión de sangre incompatible	Brusco	Casi siempre incompatibilidad ABO	Se repite el estudio de compatibilidad cruzada	
Hemoglobinuria paroxística nocturna (PNH)	Crónica con exacerbaciones agudas	Destrucción de eritrocitos CD59(–) mediada por complemento (C)	Citometría de flujo para descubrir una población eritrocítica CD59(–)	Exacerbaciones debidas a la activación del complemento a través de cualquier vía
Criohemoglobinuria paroxística	Aguda	Lisis inmunitaria de eritrocitos normales	Prueba de anticuerpo de Donath-Landsteiner	A menudo desencadenada por la infección vírica
Septicemia	Muy aguda	Exotoxinas producidas por *Clostridium perfringens*	Hemocultivos	Otros microorganismos pueden ser la causa
Microangiopática	Aguda o crónica	Fragmentación eritrocítica	Morfología eritrocítica en el frotis sanguíneo	Diferentes causas que fluctúan desde la lesión endotelial hasta el hemangioma y la válvula cardiaca protésica con filtración
Hemoglobinuria por marcha	Brusco	Destrucción mecánica	Obtención de antecedentes específicos	
Fabismo	Agudo	Destrucción de fracción más antigua de eritrocitos deficientes en G6PD	Análisis de G6PD	Desencadenada por la ingestión de un plato grande de habas pero el factor desencadenante puede ser alguna infección o algún fármaco

la hemólisis, por definición, es crónica en estos pacientes, también son vulnerables a la lesión oxidativa aguda y, por tanto, las mismas sustancias (véase cuadro 101-5) que pueden ocasionar anemia hemolítica aguda en las personas con el tipo ordinario de deficiencia de G6PD producirán exacerbaciones graves en individuos con la variante grave de la deficiencia de G6PD. En algunos casos de CNSHA, la deficiencia de G6PD es tan grave en los granulocitos que limita la tasa de su estallido oxidativo, con el consecutivo aumento en la susceptibilidad a las infecciones bacterianas.

Diagnóstico de laboratorio. La sospecha de deficiencia de G6PD se confirma por métodos semicuantitativos conocidos como estudios de detección sistemática, que son apropiados para aplicarse en la población y que permiten clasificar correctamente a los varones, en estado de equilibrio, como normales para G6PD o deficientes para G6PD. Sin embargo, en la práctica, suele requerirse un estudio diagnóstico cuando el paciente ha tenido un ataque hemolítico: esto implica que se han destruido selectivamente los eritrocitos más viejos y más deficientes en G6PD y que los eritrocitos jóvenes, al tener una mayor actividad de G6PD, se están liberando a la circulación sanguínea. En estas circunstancias, sólo un estudio cuantitativo permite dar un resultado definitivo. En los varones, esta prueba permitirá identificar hemicigotos normales y hemicigotos con deficiencia de G6PD; entre las mujeres se pasará por alto a algunas heterocigotas, pero se identificará a las que tienen más riesgo de hemólisis.

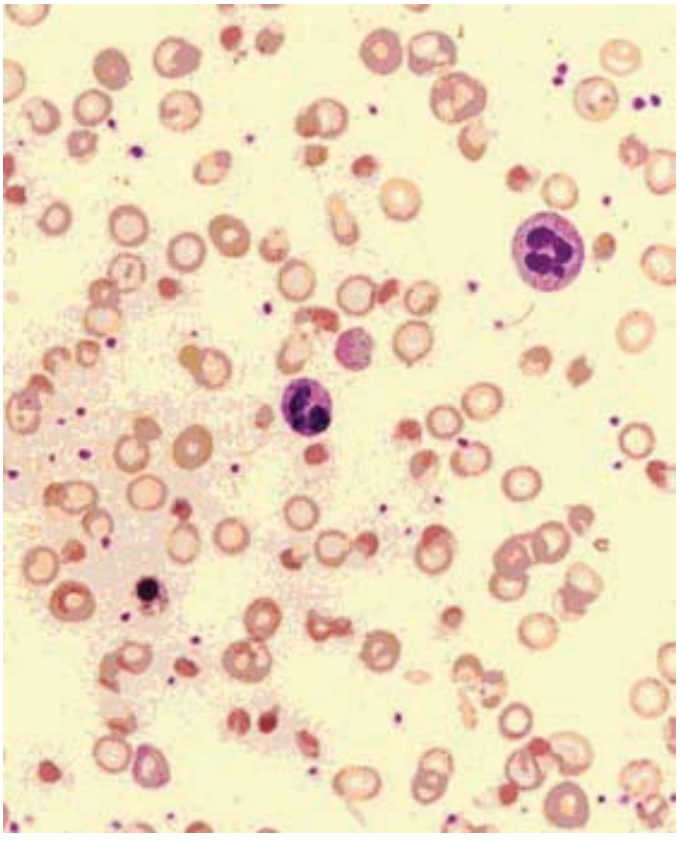

FIGURA 101-6. Frotis de sangre periférica de un niño de cinco años de edad con deficiencia de G6PD y con fabismo agudo.

DEFICIENCIA DE G6PD

La anemia hemolítica aguda en la deficiencia de G6PD en gran parte es prevenible si se evita la exposición a factores desencadenantes en sujetos previamente detectados. Desde luego, la aplicabilidad y la rentabilidad de la detección sistemática dependen de la prevalencia de deficiencia de G6PD en cada comunidad individual. El fabismo es por completo prevenible si no se consumen habas. La prevención de la hemólisis provocada por medicamentos es posible en gran parte de los casos si se usan fármacos alternativos. Cuando sobreviene la anemia hemolítica aguda y una vez que se reconoce su causa, no se requiere tratamiento específico en casi todos los casos. Sin embargo, si la anemia es grave representa una urgencia médica, sobre todo en los niños, requiriéndose acción inmediata, incluyendo transfusión sanguínea. Cuando sobreviene insuficiencia renal aguda puede requerirse hemodiálisis, pero si no hay nefropatía previa, la recuperación completa es lo habitual. El tratamiento de la NNJ asociada a deficiencia de G6PD no es diferente de la de NNJ por otras causas.

En los casos de CNSHA, si la anemia no es grave, basta con los complementos de ácido fólico administrados en forma periódica y la vigilancia hematológica con regularidad. Es importante evitar la exposición a fármacos potencialmente hemolíticos y está indicada la transfusión sanguínea cuando ocurren exacerbaciones, sobre todo en forma concomitante a infecciones intercurrentes. Ocasionalmente se requieren transfusiones sanguíneas periódicas y se instaura quelación de hierro apropiada en estos casos. A diferencia de la esferocitosis hereditaria, no hay datos de destrucción selectiva de eritrocitos en el bazo; sin embargo, en la práctica la esplenectomía ha resultado benéfica en los casos graves.

Otras anormalidades en el sistema redox. Como se mencionó, la GSH es importante en la defensa frente al estrés oxidativo (fig. 101-4). Los defectos hereditarios en el metabolismo de la GSH son muy raros, pero cualesquiera de ellos da origen a anemia hemolítica crónica (cuadro 101-4). Una anemia hemolítica grave rara y peculiar, que por lo general cede espontáneamente y que ocurre en el primer mes de vida, denominada *poiquilocitosis infantil*, se asocia a deficiencia de peroxidasa de glutatión (GSHPx) debido no a una anormalidad hereditaria sino a una deficiencia nutricional transitoria de selenio, un elemento esencial para la actividad de la peroxidasa de glutatión (GSHPx).

DEFICIENCIA DE PIRIMIDINA 5′-NUCLEOTIDASA (P5N). La pirimidina 5'-nucleotidasa (P5N) es una enzima fundamental en el catabolismo de los nucleótidos que se produce por la degradación de ácidos nucleicos que tiene lugar en las etapas finales de la maduración eritrocítica. Sin embargo, no se ha esclarecido bien de qué manera su deficiencia produce anemia hemolítica, aunque una característica distintiva de este trastorno es la anormalidad morfológica de

los eritrocitos que se conoce como *puntilleo basofílico*. El trastorno es raro, pero probablemente ocupa el tercer lugar en frecuencia entre los defectos de enzimas eritrocíticas (después de las deficiencias de G6PD y de PK). La anemia es de por vida, tiene una gravedad variable y puede mejorar con la esplenectomía.

Síndrome urémico hemolítico familiar (HUS). Este trastorno es singular debido a que, ahora que se ha dilucidado su causa fundamental, podemos ver claramente que la hemólisis se debe a un defecto hereditario, pero éste es externo a los eritrocitos. El síndrome urémico hemolítico (*hemolytic uremic syndrome*, HUS) se define como una anemia hemolítica microangiopática con eritrocitos fragmentados en el frotis de sangre periférica, trombocitopenia (por lo general leve) e insuficiencia renal aguda. Una infección suele ser el factor detonante del síndrome, el cual tiende a la recidiva. Cuando ocurre, el pronóstico es grave. Aunque el HUS familiar es raro, los estudios de miembros de más de 100 familias afectadas han revelado múltiples mutaciones en alguna de tres proteínas reguladoras del complemento: la proteína de cofactor de membrana, el factor H y el factor I. Se considera que cuando el complemento es activado a través de la vía alternativa después de lesionar las células endoteliales en el riñón, uno de los resultados será la hemólisis intensa. Por consiguiente, el HUS relacionado con la toxina Shiga, que es mucho más común, puede considerarse como una fenocopia del HUS familiar.

ANEMIA HEMOLÍTICA ADQUIRIDA

Destrucción mecánica de eritrocitos. Si bien los eritrocitos se caracterizan por la capacidad de deformidad notable que les permite comprimirse a través de capilares más estrechos que ellos mismos millares de veces durante su vida, hay por lo menos dos situaciones en las cuales sucumben al desgarro, si es que no al desgaste; el resultado es la hemólisis intravascular que origina hemoglobinuria. Una situación, la *hemoglobinuria por marcha*, es aguda y autoinfligida. No se ha esclarecido por qué un corredor de maratón a veces presenta esta complicación y en otro momento no (tal vez tenga que ver el calzado). Un síndrome similar puede presentarse después de la danza ritual con los pies desnudos prolongada o el tocar enérgicamente los bongós. La otra situación, que se ha denominado anemia *hemolítica microangiopática* (cuadro 101-6) es crónica y yatrógena; ocurre en pacientes con válvulas cardiacas protésicas, sobre todo cuando existe regurgitación paraprotésica. Si es leve la hemólisis consecutiva a traumatismo mecánico de los eritrocitos y siempre y cuando el aporte de hierro sea adecuado, puede ser compensado en gran parte. Si ocurre más que una anemia leve, se requiere la reintervención para corregir la insuficiencia.

Sustancias tóxicas y fármacos. Una serie de sustancias químicas con potencial oxidativo, sean medicinales o no lo sean, pueden ocasionar hemólisis, incluso en personas que no tienen deficiencia de G6PD (véase antes en este capítulo). Los ejemplos son el oxígeno hiperbárico (u oxígeno a 100%), nitratos, cloratos, azul de metileno, dapsona, cisplatino y múltiples compuestos aromáticos (cíclicos). Otras sustancias químicas pueden ser hemolíticas a través de mecanismos oxidativos, en gran parte desconocidos; son ejemplos, arsina, estibina, cobre y plomo. La anemia hemolítica causada debida a la intoxicación por plomo se caracteriza por el puntilleo basofílico: es de hecho una fenocopia de la que se observa en la deficiencia de P5N (véase antes en este capítulo), lo que sugiere que es mediada por lo menos en parte por el plomo que inhibe a esta enzima.

En estos casos, la hemólisis al parecer es regulada por una acción química directa sobre los eritrocitos. Ambos fármacos ocasionan hemólisis a través de por lo menos otros dos mecanismos. 1) Un medicamento puede comportarse como un hapteno e inducir a la producción de anticuerpo. Raras veces ocurre esto, por ejemplo, con la penicilina. Tras una administración subsiguiente, los eritrocitos son atrapados como espectadores inocentes en la reacción entre la penicilina y los anticuerpos antipenicilina. La hemólisis cederá tan pronto como se suspenda la administración de penicilina. 2) Un fármaco puede desencadenar, tal vez a través de un mimetismo, la producción de un anticuerpo frente a un antígeno eritrocítico. El ejemplo mejor conocido es la metildopa, un antihipertensivo que ya no se utiliza, el cual en una pequeña fracción de los pacientes estimulaba la producción de anticuerpo anti-e del mono Rhesus. En los pacientes que tienen este antígeno, el anti-e es un verdadero autoanticuerpo, que causaría entonces una HA autoinmunitaria (véase más adelante en este capítulo). Por lo general la anemia hemolítica gradualmente desaparece una vez que se suspende la metildopa.

Los nucleótidos también ocasionan hemólisis por depleción de ATP. La ribavirina, un medicamento que se utiliza en el tratamiento de la hepatitis C, produce la destrucción de eritrocitos a través de este mecanismo. La hemólisis intravascular grave puede ser causada por el veneno de algunas serpientes (cobras y víboras) y la anemia hemolítica presentarse tras picaduras de araña.

Infecciones. Con mucho, la causa infecciosa más frecuente de anemia hemolítica en zonas endémicas es el paludismo (cap. 203). En otras partes del mundo, la causa más frecuente probablemente es *Escherichia coli* 0157:H7 productora de toxina Shiga, que en la actualidad se reconoce como la principal causa del HUS, más común en niños que en adultos (cap. 143). La hemólisis intravascular potencialmente letal debida a una toxina con actividad de lecitinasa ocurre con la sepsis debida a *Clostridium perfringens* (cuadro 101-6), sobre todo en caso de heridas abiertas, después de aborto séptico, como un accidente lamentable debido a una unidad de sangre contaminada. En ocasiones se observa anemia hemolítica, sobre todo en los niños, con sepsis o endocarditis por diversos microorganismos.

Anemia hemolítica autoinmunitaria (AIHA). Con excepción de los países donde el paludismo es endémico, la anemia hemolítica autoinmunitaria (*autoimmune hemolytic anemia*, AIHA) es la forma más frecuente de anemia hemolítica adquirida. De hecho, no es apropiado que los dos términos a veces se utilicen como si fueran sinónimos.

FISIOPATOLOGÍA. La AIHA es causada por un autoanticuerpo dirigido contra un antígeno eritrocítico, es decir, una molécula presente en la superficie de los eritrocitos. El autoanticuerpo se une a los eritrocitos. Una vez que un eritrocito es recubierto por anticuerpo, será destruido por uno o más mecanismos. En la mayoría de los casos, la porción Fc del anticuerpo es reconocida por el receptor Fc de los macrófagos y esto desencadena eritrofagocitosis (**fig. 101-7**). En consecuencia, la destrucción de los eritrocitos ocurre en cualquier sitio donde los macrófagos sean abundantes, es decir, en bazo, hígado y médula ósea. Debido a la anatomía especial del bazo, este órgano es muy eficiente para atrapar eritrocitos recubiertos de anticuerpos y a menudo éste es el sitio predominante de destrucción de los eritrocitos. Si bien en casos graves en este proceso pueden participar incluso monocitos de la circulación sanguínea, la mayor parte de la destrucción eritrocítica mediada por fagocitosis ocurre en el bazo y en el hígado, y por tanto se denomina *hemólisis extravascular*. En algunos casos las características del anticuerpo son tales (por lo general un anticuerpo IgM) que el complejo antígeno-anticuerpo en la superficie de los eritrocitos puede activar el complemento (C). Como resultado se forma una gran cantidad de complejo de ataque a la membrana y los eritrocitos son destruidos directamente, lo cual se conoce como *hemólisis intravascular*.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS. El inicio de la AIHA suele ser muy brusco y muy espectacular. La concentración de hemoglobina desciende a los pocos días a cifras mínimas de 4 g/100 ml; la destrucción masiva de los eritrocitos ocasiona ictericia y a menudo hay esplenomegalia. Cuando se presenta esta tríada, es muy probable el diagnóstico de AIHA. Cuando la hemólisis es intravascular (en parte), el signo indicativo es la hemoglobinuria, que el paciente puede referir o que el médico debe analizar. La prueba diagnóstica para AIHA es el análisis de antiglobulina ideado en 1945 por R.R.A. Coombs y conocido desde entonces por su nombre. Lo interesante de esta prueba es que detecta directamente el mediador patógeno de la enfermedad, es decir, la presencia de anticuerpo en los eritrocitos mismos. Cuando el análisis es positivo, documenta el diagnóstico, cuando es negativo, es improbable el diagnóstico. Sin embargo, la sensibilidad de la prueba de Coombs varía dependiendo de la técnica que se utilice y en casos dudosos es recomendable recurrir a un laboratorio especializado; el término *AIHA negativa a Coombs* es un último recurso. En algunos casos, el autoanticuerpo tiene una identidad definida: puede ser específico para un antígeno del sistema Rhesus (a menudo anti-e). En muchos casos es considerado como "inespecífico" en virtud de que reacciona prácticamente con todos los tipos de eritrocitos.

Al igual que las enfermedades autoinmunitarias en general, la verdadera causa de la AIHA aún no se ha determinado. Sin embargo, desde el punto de vista clínico, una característica importante es que la AIHA puede aparecer en forma independiente o presentarse como parte de una enfermedad autoinmunitaria más general, en particular, el lupus eritematoso diseminado (*systemic lupus erythematosus*, SLE), el cual en ocasiones representa la primera manifestación. Por tanto, cuando se diagnostica AIHA, es indispensable una detección completa de enfermedad autoinmunitaria. En algunos casos, durante la primera presentación o después, la AIHA se asocia a trombocitopenia autoinmunitaria (síndrome de Evans).

℞ ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOINMUNITARIA

El tratamiento de primera opción de la AIHA son los glucocorticoides. Una dosis de prednisona de 1 mg/kg por día ocasiona una remisión rápida en por lo menos la mitad de los casos. Si bien algunos pacientes al parecer se curan, las recaídas no son raras.

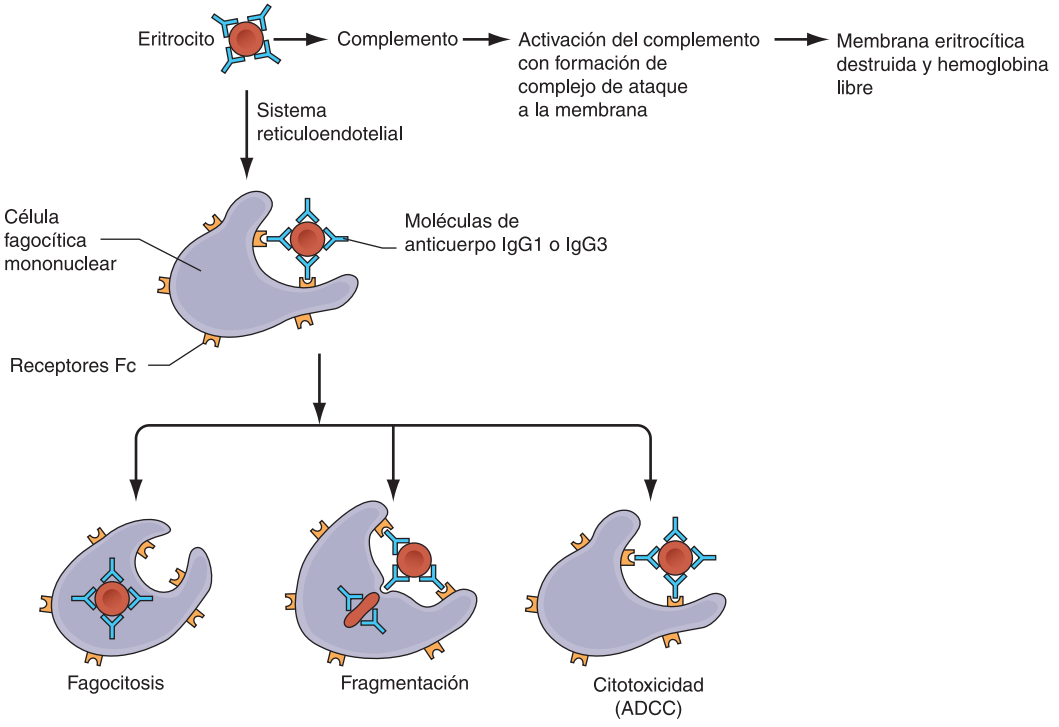

FIGURA 101-7. Mecanismo de destrucción inmunitaria de los eritrocitos mediada por anticuerpos. (*Reproducida de N Young et al: Clinical Hematology. Copyright Elsevier 2006; reproducida con autorización.*)

En los enfermos que no responden y en aquellos que tienen recaídas, las medidas de tratamiento de segunda opción incluyen inmunosupresión a largo plazo con prednisona en dosis bajas, azatioprina o ciclosporina. En los pacientes cuya AIHA se ha vuelto crónica y a veces incluso antes, la esplenectomía es una opción viable. Si bien no cura la enfermedad, puede ocasionar un beneficio importante al eliminar un sitio relevante de la hemólisis y mejorar así la anemia o reducir la necesidad de fármacos inmunosupresores. La mayor parte del tratamiento de la AIHA no está basado en datos científicos. Sin embargo, el anticuerpo anti-CD20 rituximab ha producido respuestas. Informes anecdóticos sugieren respuesta a la inmunoglobulina intravenosa. En casos refractarios graves se ha utilizado autotrasplante o alotrasplante de célula madre hematopoyética, a veces con resultados satisfactorios.

La AIHA aguda grave es una urgencia médica. El tratamiento inmediato casi siempre incluye transfusión de eritrocitos. Esto plantea un problema especial debido a que si el anticuerpo que interviene es "inespecífico", todas las unidades de sangre que se sometan a pruebas de compatibilidad cruzada serán incompatibles. En estos casos, a menudo es correcto, paradójicamente, aplicar transfusión de sangre incompatible y la justificación es que los eritrocitos administrados por transfusión serán destruidos igual que los propios eritrocitos del paciente y, mientras tanto, el paciente se mantiene vivo. Desde luego, esta situación bastante singular requiere de una compenetración satisfactoria y de una comprensión entre la unidad clínica que trata al paciente y el laboratorio de transfusión sanguínea y serología.

CRIOHEMOGLOBINURIA PAROXÍSTICA (PCH). La criohemoglobinuria paroxística (*paroxysmal cold hemoglobinuria*, PCH) es una forma bastante rara de AIHA que se presenta sobre todo en los niños, generalmente desencadenada por una infección vírica, que casi siempre cede en forma espontánea y se caracteriza por la afección del llamado anticuerpo de Donath-Landsteiner. Este anticuerpo *in vitro* tiene características serológicas singulares: tiene especificidad anti-P y se une a los eritrocitos sólo a una baja temperatura (óptimamente a 4°C), pero cuando la temperatura se eleva a 37°C, ocurre hemólisis en presencia de complemento. En consecuencia, *in vivo* ocurre una hemólisis intravascular que produce hemoglobinuria. Desde el punto de vista clínico, el diagnóstico diferencial debe incluir otras causas de hemoglobinuria (cuadro 101-2), pero la presencia del anticuerpo Donath-Landsteiner demostrará PCH. Se requiere tratamiento de apoyo activo, que incluye transfusión sanguínea para controlar la anemia; ulteriormente la recuperación es la regla.

CRIOAGLUTININEMIA (CAD). Este término se utiliza para una forma de AIHA crónica que suele afectar a los ancianos y que tiene características clínicas y patológicas especiales. En primer lugar, el término *crio* alude al hecho de que el autoanticuerpo que interviene reacciona mal o no reacciona siquiera con los eritrocitos a temperaturas de 37°C, pero reacciona intensamente a temperaturas más bajas.[1] En consecuencia, la hemólisis es más notable cuanto más se exponga el cuerpo al frío. El anticuerpo suele ser una IgM, por lo general tiene una especificidad anti-I (el antígeno I se presenta en los eritrocitos de casi todas las personas) y puede tener un título muy elevado (se ha observado 1:100 000 o más). En segundo lugar, el anticuerpo es producido por un clon expandido de linfocitos B y a veces su concentración en el plasma es tan elevada que se manifiesta como una espiga en la electroforesis de proteína plasmática, es decir, como una gammapatía monoclonal. En tercer lugar, puesto que el anticuerpo es IgM, la crioaglutininemia (*cold agglutinin disease*, CAD) tiene relación con la macroglobulinemia de Waldenström ([*Waldenström macroglobulinemia*, WM]; cap. 106), aunque en gran parte de los casos no se presentan las demás manifestaciones clínicas de esta enfermedad. Por consiguiente, la CAD debe considerarse como una forma de WM, es decir, un linfoma de linfocito B maduro de baja malignidad que se manifiesta en una etapa anterior debido a que las propiedades biológicas singulares de la IgM que produce originan el cuadro clínico de la HA crónica.

En las formas leves de CAD, el evitar la exposición al frío puede ser todo lo que se requiera para que el paciente tenga una calidad de vida razonablemente cómoda, pero en las formas más graves el tratamiento de la CAD no es fácil. La transfusión sanguínea no es muy eficaz en virtud de que los eritrocitos de donador son I-positivos y se retirarán con rapidez. El tratamiento inmunosupresor/citotóxico con prednisona, azatioprina o ciclofosfamida puede reducir la titulación del anticuerpo, pero es limitada la eficacia clínica y en vista del carácter crónico de la enfermedad, los efectos secundarios pueden resultar inaceptables. La plasmaféresis es un método razonable, pero es laborioso y debe llevarse a cabo, en algunos pacientes, a intervalos muy frecuentes. El cuadro clínico puede estar cambiando, ya que en un estudio reciente el rituximab produjo una tasa de respuesta de 60%. Debido a la prolongada evolución clínica de la crioaglutininemia aún no se ha determinado con qué periodicidad deberá administrarse este fármaco.

Hemoglobinuria paroxística nocturna (PNH). La hemoglobinuria paroxística nocturna (*paroxysmal nocturnal hemoglobinuria*, PNH) es una anemia hemolítica crónica adquirida que se caracteriza por hemólisis intravascular persistente sujeta a exacerbaciones recidivantes (cuadro 101-6; fig. 101-8). Además de la hemólisis, suele haber pancitopenia y riesgo de trombosis venosa. Esta tríada convierte a la PNH en un trastorno clínico singular; sin embargo, cuando no se manifiestan estas tres características al inicio del cuadro clínico, el diagnóstico suele retardarse, aunque casi siempre se establece mediante los estudios de laboratorio apropiados (véase más adelante en este capítulo).

La PNH tiene más o menos la misma frecuencia en hombres que en mujeres y se encuentra en todas las poblaciones en el mundo, pero es una enfermedad rara; su prevalencia es de uno a cinco por millón (puede ser un poco menos rara en el sureste de Asia y en el Lejano Oriente). No existen datos de susceptibilidad hereditaria. Nunca se ha comunicado la PNH como una enfermedad congénita, pero puede presentarse en niños pequeños o en personas que se encuentran en su séptimo decenio de vida, aunque la mayoría de los pacientes son adultos jóvenes.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS. El paciente puede buscar atención médica debido a que por la mañana ha expulsado "sangre en vez de orina". Este suceso angustiante puede considerarse como la presentación típica; sin embargo, es más frecuente que este síntoma pase inadvertido o que se suprima. De hecho, el enfermo a menudo presenta simplemente un problema en el diagnóstico diferencial de *anemia*, sea sintomática o descubierta en forma incidental. A veces

[1] Anteriormente, a este tipo de anticuerpos se les denominaba crioanticuerpos; en tanto que a los anticuerpos que producen la forma más común de AIHA se les denominaba anticuerpos tibios.

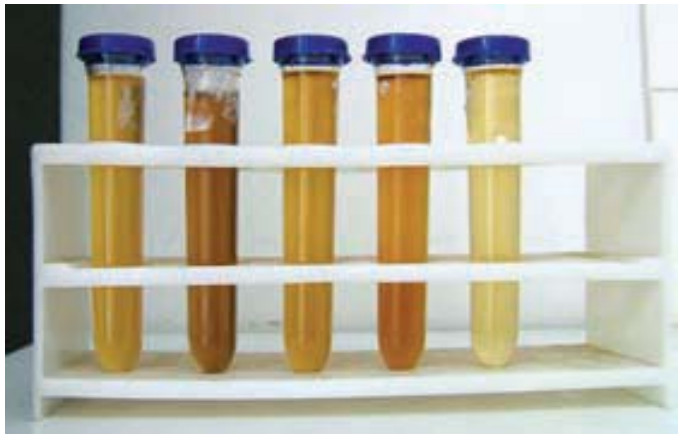

FIGURA 101-8. Muestras consecutivas de orina de un paciente con hemoglobinuria paroxística nocturna (PNH). La variación en la gravedad de la hemoglobinuria a las pocas horas probablemente es específica de este trastorno.

la anemia se relaciona desde el principio con neutropenia, trombocitopenia o ambas. Algunos pacientes presentan ataques recidivantes de dolor abdominal grave, que dificultan un diagnóstico específico y cuya causa finalmente resulta ser una trombosis. Cuando la trombosis afecta las venas hepáticas puede ocasionar hepatomegalia aguda y ascitis, es decir, un síndrome de Budd-Chiari florido, el cual, cuando no se acompaña de una hepatopatía, hará pensar en la posibilidad de una hemoglobinuria paroxística nocturna.

La *historia natural* de la PNH puede prolongarse por decenios. Sin tratamiento, la sobrevida media es de aproximadamente ocho a 10 años; la causa más común de defunción es la trombosis venosa seguida de infección secundaria a neutropenia grave y hemorragia consecutiva a trombocitopenia grave. La PNH puede evolucionar hacia la anemia aplásica (AA) y manifestarse en pacientes que con anterioridad tenían AA. Raras veces (1 a 2% de los casos, aproximadamente), la PNH termina en una leucemia mieloide aguda. Por otra parte, está bien documentada la recuperación espontánea completa después de la PNH, aunque raras veces ocurre.

ESTUDIOS DE LABORATORIO Y DIAGNÓSTICO. El dato más constante en el análisis sanguíneo es la anemia, que puede fluctuar desde leve o moderada hasta muy grave. La anemia suele ser normomacrocítica, con morfología eritrocítica normal y sin mayores datos; si el MCV está elevado, por lo general en gran parte es explicable por la reticulocitosis, que puede ser muy intensa (hasta 20% o hasta 400 000/μl). La anemia puede volverse microcítica si se le permite al paciente caer en ferropenia como resultado de la hematuria crónica (hemoglobinuria). La neutropenia, trombocitopenia o ambas, pueden no presentarse desde el principio y aparecer ulteriormente. La bilirrubina no conjugada está leve o moderadamente elevada, es típico que la LDH esté muy elevada (son comunes valores del orden de millares) y la haptoglobina no suele ser detectable. Todos estos datos permiten el diagnóstico de HA. La hemoglobinuria puede manifestarse en una muestra de orina fortuita; de no ser así, es de utilidad obtener muestras de orina seriadas, ya que la hemoglobinuria puede variar espectacularmente, de un día a otro e incluso de una hora a otra (fig. 101-8). La médula ósea suele ser celular con hiperplasia eritroide de notable a masiva, a menudo con características diseritropoyéticas leves a moderadas (éstas no justifican confundir la PNH con síndromes mielodisplásicos) (*myelodisplastic syndromes*, MDS). En alguna etapa de la enfermedad, la médula puede volverse hipocelular o incluso definitivamente aplásica (véase más adelante).

El diagnóstico definitivo de PNH debe basarse en la demostración de una proporción sustancial de los eritrocitos del paciente con una mayor susceptibilidad al complemento (C), debido a la deficiencia de proteínas en su superficie (en particular CD59 y CD55) que normalmente protegen a los eritrocitos del complemento activado. La prueba de hemólisis con sacarosa no es fiable y la prueba del suero acidificado (Ham) se lleva a cabo en algunos laboratorios. La norma de referencia en la actualidad es la flujocitometría, que puede realizarse en granulocitos lo mismo que en eritrocitos. Una distribución bimodal de las células, con una población definida que es CD59-, CD55-, es diagnóstico de PNH. Por lo general esta población representa por lo menos 5% del total en el caso de los eritrocitos y un mínimo de 20% del total en lo referente a los granulocitos.

FISIOPATOLOGÍA. La hemólisis en la PNH se debe a una anormalidad intrínseca del eritrocito, que lo vuelve muy sensible al complemento activado, sea activado por medio de la vía alternativa o a través de una reacción antígeno-anticuerpo. El mecanismo anterior interviene principalmente en la hemólisis intravascular en la PNH. Este último mecanismo explica por qué la hemólisis puede exacerbarse bastante durante el curso de una infección vírica o bacteriana. La hipersusceptibilidad al complemento se debe a la deficiencia de varias proteínas de membrana protectoras, de las cuales CD59 es la más importante ya que dificulta la inserción de polímeros de C9 en la membrana. El fundamento molecular de la deficiencia de estas proteínas se ha atribuido no a un defecto en alguno de los genes respectivos, sino más bien a la escasez de una molécula de glucolípido singular, glucosilfosfatidilinositol (GPI), la cual, a través de un enlace peptídico fija estas proteínas a la membrana superficial de las células. La escasez de GPI se debe, a su vez, a una mutación en un gen ligado a X, el denominado *PIG-A*, que se requiere en un paso inicial en la biosíntesis de GPI. Prácticamente en todos los pacientes la mutación de PIG-A es diferente. Esto no es de sorprender ya que las mutaciones no son hereditarias. Más bien, cada una ocurre *de novo* en una célula madre hematopoyética (es decir, son mutaciones somáticas). Como resultado, la médula del paciente es un mosaico de células mutantes y no mutantes y la sangre periférica siempre contiene tanto células de PNH como células normales (no de PNH). La trombosis es una de las complicaciones potencialmente fatales en un plazo más inmediato de la PNH y sin embargo una de las menos comprendidas en su patogenia. Podría ser que la deficiencia de CD59 en las plaquetas de pacientes con PNH produzca activaciones plaquetarias inadecuadas; sin embargo, son posibles otros mecanismos.

INSUFICIENCIA DE LA MÉDULA ÓSEA: RELACIÓN ENTRE LA PNH Y LA AA. No es raro que los pacientes con PNH bien documentada tengan un antecedente de AA bien establecido. Por otra parte, a veces un paciente con PNH se vuelve menos hemolítico y más pancitopénico y, tarde o temprano, presenta el cuadro clínico de la anemia aplásica (AA). Puesto que la anemia aplásica probablemente es una enfermedad autoinmunitaria específica de órgano en la cual los linfocitos T lesionan las células madre hematopoyéticas, lo mismo es verdad de la PNH, con la excepción específica de que la lesión respeta a las células madre de la PNH. El sesgo del repertorio de linfocitos T en pacientes con PNH apoya esta noción. Además, en los modelos de ratón, las células madre de la PNH no se expanden cuando el resto de la médula ósea es normal y mediante técnicas de flujocitometría de gran densidad, se pueden demostrar muy raras veces células de PNH que albergan mutaciones de PIG-A en personas normales. En vista de estos hechos, al parecer un elemento de insuficiencia de médula ósea (*bone marrow failure*, BMF) en la PNH es más la regla que la excepción. Un punto de vista extremo es que la PNH es una forma de anemia aplásica en la cual la insuficiencia de la médula ósea es encubierta por la expansión masiva del clon de PNH que coloniza la médula ósea del paciente. Todavía no se conoce el mecanismo por el cual las células madre de la PNH escapan a la lesión que sufren las células madre que no son de hemoglobinuria paroxística nocturna.

Rx HEMOGLOBINURIA PAROXÍSTICA NOCTURNA

A diferencia de otras anemias hemolíticas adquiridas, la PNH puede ocurrir de por vida y la mayoría de los pacientes reciben sólo tratamiento de apoyo, lo que incluye transfusión de eritrocitos filtrados[2] cuando es necesario. Los complementos de ácido fólico (por lo menos 3 mg/día) son indispensables; debe verificarse el hierro sérico periódicamente y se administran complementos de hierro cuando sea apropiado. Los glucocorticoides a largo plazo no están indicados ya que no hay datos de que tengan algún efecto en la hemólisis crónica y sus efectos secundarios son considerables y pueden ser peligrosos. La única forma de tratamiento que proporciona una curación a la PNH es el aloinjerto de médula ósea (*bone marrow transplantation*, BMT); cuando se dispone de un hermano con antígeno leucocítico humano (*human leukocyte antigen*, HLA) idéntico, se ofrecerá el alotrasplante de médula ósea a todo paciente joven con PNH grave.

Un avance importante en el tratamiento de la PNH ha sido el desarrollo de un anticuerpo monoclonal humanizado, eculizumab, dirigido contra la proteína del complemento C5 **(fig. 101-9)**. Al bloquear la cascada del complemento hacia abajo de C5, este anticuerpo constituye una intervención médica que puede controlar la hemólisis dependiente de complemento en la PNH. En un estudio aleatorizado multicéntrico comparativo con placebo internacional realizado en 87 pacientes que se habían seleccionado con base en ser portadores de una hemólisis dependiente de transfusión grave, el eculizumab abolió por completo la necesidad de transfusión sanguínea en casi la mitad de los casos. El eculizumab administrado por vía intravenosa a intervalos de cada dos semanas también redujo la anemia en la mayoría de los enfermos y mejoró bastante su calidad de vida.

[2]Ahora se utilizan sistemáticamente los filtros con depuración de leucocitos, ya no se considera necesario sino desperdicio el lavado tradicional de eritrocitos, que tenía por objeto evitar reacciones leucocíticas que desencadenaban hemólisis

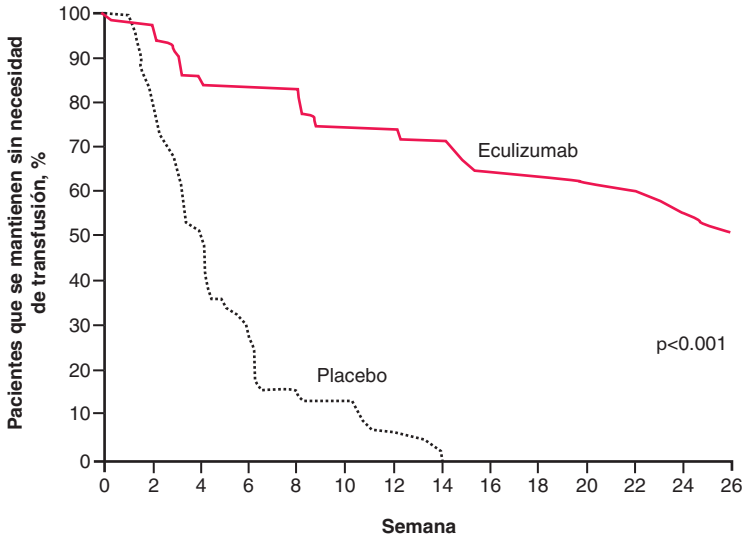

Número con riesgo

Grupo placebo	44	44	36	30	23	13	7	6	3	1	0	0	0	0	0	0
Grupo con eculizumab	43	41	41	39	37	36	36	32	32	31	27	27	26	26	24	22

FIGURA 101-9. Eficacia terapéutica de un anticuerpo anti-C5 en la anemia de la hemoglobinuria paroxística nocturna. (*Reproducida de P Hillmen et al: New Engl J Med 355:1233, 2006; reproducida con autorización.*)

En los pacientes con síndrome de PNH-AA está indicado el tratamiento inmunosupresor con globulina antilinfocito ([*antilymphocyte globulin*, ALG] o ATG) y ciclosporina A. Si bien no se ha llevado a cabo un estudio formal, este método ha sido muy útil para mejorar la trombocitopenia grave, neutropenia o ambas en los pacientes en quienes éstas representaron el principal problema. En cambio, suele haber escaso efecto inmediato sobre la hemólisis. El tratamiento trombolítico con activador del plasminógeno de los tejidos está indicado después de una trombosis grave. Todo paciente que haya tenido una trombosis venosa profunda en cualquier sitio en el abdomen o en una extremidad deberá recibir profilaxis anticoagulante con regularidad.

ANEMIA DEBIDA A HEMORRAGIA AGUDA

La hemorragia produce anemia por dos mecanismos principales: en primer lugar, por la pérdida directa de los eritrocitos; en segundo lugar, si se prolonga la hemorragia, gradualmente producirá agotamiento de las reservas de hierro y tarde o temprano ocasionará deficiencia de este elemento. **En el capítulo 98 se describe la anemia ferropénica.**

Aquí nos ocuparemos de la *anemia poshemorrágica* que se presenta después de la *hemorragia aguda*. Ésta puede ser *externa* (o consecutiva a traumatismo o a hemorragia posparto) o *interna* (p. ej., por hemorragia en el tubo digestivo, rotura del bazo, rotura de un embarazo ectópico). En cualquiera de estos casos (es decir, después de la pérdida brusca de una gran cantidad de sangre) se observan tres etapas clínicas y fisiopatológicas.

1. Al principio, la característica dominante es la hipovolemia, que plantea un riesgo sobre todo para los órganos que normalmente tienen un elevado aporte sanguíneo, como el cerebro y los riñones; por tanto, la pérdida del conocimiento y la insuficiencia renal aguda representan riesgos relevantes. Es importante advertir que en esta etapa, una biometría hemática ordinaria no mostrará anemia, ya que no está afectada la concentración de hemoglobina.
2. Enseguida, como una respuesta de urgencia, los barorreceptores y los receptores a la distensión producirán la liberación de vasopresina y otros péptidos y el cuerpo desplazará líquido desde el compartimiento extravascular hasta el intravascular y ocasionará hemodilución. Por consiguiente, la hipovolemia gradualmente se convierte en anemia. El grado de anemia reflejará la cantidad de sangre que se pierde. Si después de tres días la hemoglobina tiene cifras de 7 g/100 ml, significa que se ha perdido casi la mitad de todo el volumen sanguíneo.
3. Suponiendo que la hemorragia no persista, la respuesta de la médula ósea gradualmente mitigará la anemia si son normales la producción de eritropoyetina, los progenitores eritroides y el aporte de hierro. Al cabo de unos dos a tres días después de la hemorragia aguda, los reticulocitos aumentarán en la sangre y alcanzarán su máximo siete a 10 días después que se ha controlado la hemorragia. Pueden alcanzarse recuentos reticulocíticos de 20 por ciento.

El diagnóstico de anemia poshemorrágica aguda (*acute post-hemorrhagic anemia*, APHA) suele ser directo, aunque a veces los episodios de hemorragia interna (tras una lesión traumática o de otro tipo) no resultan inmediatamente evidentes, aun cuando sean considerables. Siempre que ha ocurrido un descenso brusco en la concentración de hemoglobina, cualquiera que sea el antecedente que refiera el paciente, se sospechará APHA. Es posible que no se hayan obtenido antecedentes complementarios haciendo las preguntas apropiadas y es posible que se tengan que llevar a cabo los estudios apropiados (p. ej., una ecografía o un examen endoscópico). La hemorragia interna puede ocasionar una elevación en la bilirrubina no conjugada y un descenso en la haptoglobina sérica.

℞ ANEMIA DEBIDA A HEMORRAGIA

Con respecto al tratamiento, es indispensable un enfoque de dos maneras. En primer lugar, en muchos casos es necesario reemplazar de inmediato la sangre perdida. En el caso de muchas anemias crónicas, la prioridad inicial es encontrar y corregir la causa de la anemia e incluso puede no ser necesaria la transfusión sanguínea, ya que el cuerpo está adaptado a la anemia, pero en la hemorragia aguda lo opuesto es lo aplicable. Puesto que el organismo no está adaptado a la anemia, asume prioridad la transfusión sanguínea. Si bien se ha demostrado que los fármacos fluorocarbonados sintéticos tienen perspectivas favorables, hasta el momento ningún "sustituto de la sangre" se ha convertido en tratamiento estándar. En segundo lugar, mientras se hace frente a la urgencia, es indispensable controlar la hemorragia y eliminar su origen.

Agradecimiento

H. Frank Bunn y Wendell Rosse contribuyeron a este capítulo en la edición anterior y en la actual se ha utilizado material de ese capítulo.

LECTURAS ADICIONALES

Dacie J: *The Haemolytic Anaemias*, 5 volumes. London, Churchill Livingstone, 1995

Eber S, Lux SE: Hereditary spherocytosis—defects in proteins that connect the membrane skeleton to the lipid bilayer. Semin Hematol 41:118, 2004

Heier HE et al: Transfusion versus alternative treatment modalities in acute bleeding: A systematic review. Acta Anaesthesiol Scand 509:20, 2006

Hill A et al: Recent developments in the understanding and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Br J Haematol 137:181, 2007

Hillmen P, et al: The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. N Engl J Med 355:1233, 2006

Luzzatto L: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, in *Clinical Hematology,* N Young, Gershon SL, High KA (eds). Philadelphia, Mosby, pp 326–339, 2006

Rosse WF, Hillmen P, Schreiber AD: Immune-mediated hemolytic anemia. *Hematology, Am Soc Hematol Educ Program* pp. 48–62, 2004

Shapira Y et al: Erythropoietin can obviate the need for repeated heart valve replacement in high-risk patients with severe mechanical hemolytic anemia: Case reports and literature review. J Heart Valve Dis 10:431, 2001

102 Anemia aplásica, mielodisplasias y otros síndromes de hipofunción medular

Neal S. Young

Las anemias hipoproliferativas pueden ser normocrómicas, normocíticas o macrocíticas y se caracterizan por reticulocitopenia. La producción deficiente de eritrocitos se presenta en caso de lesión y disfunción de la médula ósea, las cuales pueden ser consecutivas a infección, inflamación o cáncer. La anemia hipoproliferativa también es una característica destacada de las enfermedades hematológicas que se describen como estados de insuficiencia de la médula ósea; éstas incluyen anemia aplásica, mielodisplasia (MDS), aplasia eritrocítica pura (*pure red cell aplasia*, PRCA) y mieloptisis. La anemia en estos trastornos no suele ser solitaria ni incluso el principal dato hematológico. En la insuficiencia de la médula ósea es más frecuente la pancitopenia: anemia, leucopenia y trombocitopenia. Las biometrías hemáticas con valores bajos en las enfermedades que cursan con insuficiencia medular se deben a deficiencia en la hematopoyesis, la cual se distingue por una depresión de la biometría hemática a consecuencia de la destrucción periférica de eritrocitos (anemias hemolíticas), plaquetas (púrpura trombocitopénica idiopática o la debida a esplenomegalia) y granulocitos (como en las leucopenias inmunitarias).

Los síndromes de insuficiencia hematopoyética se clasifican por las características morfológicas dominantes de la médula ósea (cuadro 102-1). Si bien está clara la distinción práctica entre estos síndromes, pueden presentarse como consecuencia de otras enfermedades y algunos procesos están tan íntimamente relacionados que resulta difícil el diagnóstico. Los pacientes parecen sufrir dos o tres enfermedades relacionadas en forma simultánea o un diagnóstico puede evolucionar a otro. Muchos de estos síndromes comparten un mecanismo de destrucción de la médula mediada por factores inmunitarios y algún elemento de inestabilidad genómica que produce una tasa de transformación maligna más elevada.

ANEMIA APLÁSICA

DEFINICIÓN

La anemia aplásica es una pancitopenia vinculada a hipocelularidad de la médula ósea. La anemia aplásica adquirida es distinta de la aplasia medular yatrógena, es decir, de la médula hipocelular que aparece con frecuencia después de utilizar quimioterapia citotóxica intensa para combatir las neoplasias malignas. La anemia aplásica también puede ser constitucional: así ocurre en la forma genética de la anemia de Fanconi, que si bien suele asociarse a anomalías físicas características y a la aparición de pancitopenia en las primeras fases de la vida, también puede manifestarse como una insuficiencia de la médula ósea en adultos jóvenes previamente sanos. Con frecuencia la anemia aplásica adquirida ofrece manifestaciones muy estereotipadas: comienza de manera súbita con recuentos celulares bajos en un adulto joven previamente sano y puede ir precedida de una hepatitis seronegativa o de un ciclo terapéutico con algún fármaco al que se considera responsable. El diagnóstico en estas circunstancias suele ser sencillo. A veces, la citopenia sanguínea es moderada o incompleta, manifestándose por alguna combinación de anemia, leucopenia y trombocitopenia. La anemia aplásica tiene relación con la hemoglobinuria paroxística nocturna ([*paroxysmal nocturnal hemoglobinuria*, PNH]; cap. 101) y con las MDS y en ocasiones resulta imposible distinguir con claridad estos procesos.

CUADRO 102-1 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA PANCITOPENIA

Pancitopenia con hipocelularidad de la médula ósea
Anemia aplásica adquirida
Anemia aplásica hereditaria (anemia de Fanconi, disqueratosis congénita)
Algunas mielodisplasias
Leucemias aleucémicas raras
Algunas leucemias linfoides agudas
Algunos linfomas de la médula ósea
Pancitopenia con celularidad de la médula ósea
Enfermedades primarias de la médula ósea
Síndromes mielodisplásicos
Hemoglobinuria paroxística nocturna
Mielofibrosis
Algunas leucemias aleucémicas
Mieloptisis
Linfoma de la médula ósea
Tricoleucemia
Secundarias a enfermedades generales
Lupus eritematoso diseminado
Hiperesplenismo
Déficit de B_{12}, o de folato
Infecciones fulminantes
Alcohol
Brucelosis
Sarcoidosis
Tuberculosis
Leishmaniosis
Hipocelularidad de la médula ósea ± citopenia
Fiebre Q
Enfermedad de los legionarios
Anorexia nerviosa, inanición
Micobacterias

EPIDEMIOLOGÍA

En Europa e Israel, la incidencia de anemia aplásica adquirida es de dos casos por millón de habitantes por año. En Tailandia y China se han registrado cinco a siete casos por millón. En general, afecta por igual a ambos sexos, pero la distribución es bifásica con respecto a la edad: hay un punto máximo en niños mayores/adultos jóvenes y otro en los ancianos.

ETIOLOGÍA

Los orígenes de la anemia aplásica se han deducido considerando varias asociaciones clínicas que se repiten una y otra vez (cuadro 102-2); por desgracia, esas coincidencias no son fidedignas, ni tampoco necesariamente causales en un determinado paciente. Además, la mayor parte de los casos de anemia aplásica son idiopáticos: la historia y pocas cosas más distinguen a estos casos de aquellos otros en los que se supone una causa concreta, como la exposición a un fármaco.

Radiación. La aplasia medular es una grave secuela aguda de la radiación. Las radiaciones lesionan el DNA; los tejidos caracterizados por sus abundantes mitosis celulares son especialmente sensibles. Los accidentes nucleares pueden afectar no sólo al personal de una planta de energía, sino también a los em-

CUADRO 102-2 CLASIFICACIÓN DE LA ANEMIA APLÁSICA Y DE LAS CITOPENIAS AISLADAS

Adquiridas	Hereditarias
Anemia aplásica	
Secundaria	Anemia de Fanconi
Radiación	Disqueratosis congénita
Fármacos y sustancias químicas	Síndrome de Schwachman-Diamond
Efectos habituales	Disgenesia reticular
Reacciones idiosincrásicas	Trombocitopenia amegacariocítica
Virus	Anemias aplásicas familiares
De Epstein-Barr (mononucleosis infecciosa)	Preleucemia (monosomía 7, etc.)
Hepatitis (virus no A, no B, no C)	Síndromes no hematológicos (de Down, Dubowitz, Seckel)
Parvovirus B19 (crisis aplásicas transitorias, PRCA)	
VIH-1 (SIDA)	
Enfermedades inmunitarias	
Fascitis eosinófila	
Hipoinmunoglobulinemia	
Timoma/carcinoma del timo	
Enfermedad de injerto contra hospedador e inmunodeficiencias	
Hemoglobinuria paroxística nocturna	
Embarazo	
Idiopática	
Citopenias	
PRCA (véase cuadro 102-4)	PRCA congénita (anemia de Diamond-Blackfan)
Neutropenia/agranulocitosis	
Idiopática	Síndrome de Kostmann
Fármacos, sustancias tóxicas	Síndrome de Schwachman-Diamond
Aplasia leucocítica pura	Disgenesia reticular
Trombocitopenia	
Fármacos, sustancias tóxicas	Trombocitopenia amegacariocítica
Amegacariocítica idiopática	Trombocitopenia con ausencia del radio

Nota: PRCA, aplasia eritrocítica pura.

pleados de hospitales, laboratorios e industrias (esterilización de alimentos, radiografía de metales, etc.), así como a muchas personas inocentes que han tenido contacto con alguna fuente de radiación robada, desplazada o malversada. Las dosis de radiación recibidas se pueden calcular aproximadamente por la rapidez e intensidad con que descienden los recuentos sanguíneos, pero la dosimetría obtenida por reconstrucción de la exposición puede ayudar a evaluar el pronóstico del paciente y a evitar también que el personal médico se ponga en contacto con los tejidos y las excreciones radiactivos. Los efectos tardíos de la radiación son las MDS y las leucemias, pero probablemente no lo es la anemia aplásica.

Sustancias químicas. El benceno es una causa importante de insuficiencia de la médula ósea. Hay muchos datos epidemiológicos, clínicos y de laboratorio que señalan las relaciones del benceno con la anemia aplásica, la leucemia aguda y las alteraciones de la sangre y la médula ósea. La aparición de leucemias tiene una relación con la exposición repetida a esta sustancia, pero la vulnerabilidad individual también debe tenerse en cuenta, ya que sólo una minoría de los operarios que han sufrido incluso una fuerte exposición presentan signos mielotóxicos debidos al benceno. La historia laboral tiene interés, en particular en las industrias donde el benceno se utiliza para fines secundarios, por ejemplo, como disolvente. Las hemopatías relacionadas con el benceno han disminuido desde que se establecieron normas para regular los contactos industriales con este producto. Aunque el benceno ya no se utiliza como disolvente en el ámbito doméstico, hay contactos con sus metabolitos en las dietas normales y en el ambiente. Existen muchas menos pruebas de un vínculo entre insuficiencia de la médula ósea y otras sustancias químicas.

Fármacos. (Cuadro 102-3.) El principal efecto tóxico de muchos fármacos antineoplásicos es la depresión medular; estos efectos dependen de la dosis, así que aparecerán en todos los pacientes. En cambio, las reacciones idiosincrásicas provocadas por un amplio y variado grupo de fármacos pueden producir anemia aplásica sin que exista una evidente relación dosis-respuesta. Estas asociaciones se basan en gran parte en casos clínicos de anemia aplásica recogidos y archivados, pero en un estudio internacional masivo realizado en Europa en los años de 1980 se evaluó cuantitativamente la relación de este proceso con ciertos fármacos, en especial con los analgésicos no esteroideos, las sulfamidas, los antitiroideos, algunos psicofármacos, la penicilamina, el alopurinol y el oro. No todas las asociaciones indican necesariamente una relación causal: a veces, un fármaco se ha usado para tratar los primeros síntomas de una hipofunción medular (antibióticos para la fiebre o para la enfermedad vírica previa), o ha puesto de manifiesto el primer síntoma de una enfermedad anterior (las petequias por antiinflamatorios no esteroideos administrados a un paciente con trombocitopenia). Teniendo en cuenta el consumo total que se hace de ciertos fármacos, las reacciones idiosincrásicas son fenómenos raros (aunque devastadores a nivel individual). El cloranfenicol, culpable de más infausta memoria según se ha descrito, sólo produjo aplasia en 1/60 000 ciclos terapéuticos y, seguramente, incluso esa cifra se ha sobrestimado (los riesgos casi siempre se exageran si se basan en casos agrupados; aunque se tuvo la sensación de que la introducción del cloranfenicol había originado una epidemia de anemia aplásica, cuando disminuyó su empleo no se modificó la frecuencia de la hipofunción medular). Los riesgos suelen ser menores cuando los cálculos están basados en estudios de la población; también así se vuelve más evidente que el riesgo absoluto es bajo: trasladando incluso un riesgo 10 a 20 veces mayor a una enfermedad rara, no hay más que un puñado de casos de anemia aplásica que haya sido inducida por un fármaco de entre los cientos de miles de pacientes que se expusieron a los efectos de ese fármaco.

CUADRO 102-3 ALGUNOS FÁRMACOS Y SUSTANCIAS QUÍMICAS QUE SE VINCULAN CON ANEMIA APLÁSICA

- Sustancias cuyo principal efecto tóxico suele ser la depresión medular a las dosis utilizadas habitualmente o tras una exposición normal:
  - Fármacos citotóxicos empleados en la quimioterapia antineoplásica: *alquilantes, antimetabolitos, antimitóticos,* algunos antibióticos
- Sustancias que producen a menudo, pero no siempre, aplasia medular:
  - *Benceno*
- Sustancias con probabilidades escasas de producir anemia aplásica:
  - *Cloranfenicol*
  - Insecticidas
  - Antiprotozoarios: *quinacrina* y cloroquina, mepacrina
  - Antiinflamatorios no esteroideos (como *fenilbutazona*, indometacina, ibuprofeno, sulindac, ácido acetilsalicílico)
  - Anticonvulsivos (*hidantoínas, carbamazepina*, fenacemida, felbamato)
  - Metales pesados (*oro*, arsénico, bismuto, mercurio)
  - Sulfamidas, algunos antibióticos, antitiroideos (metimazol, metiltiouracilo, propiltiouracilo), antidiabéticos (tolbutamida, clorpropamida), inhibidores de la anhidrasa carbónica (acetazolamida y metazolamida)
  - Antihistamínicos (*cimetidina,* clorfeniramina)
  - D-Penicilamina
  - Estrógenos (durante el embarazo y en dosis altas en los animales)
- Sustancias cuya vinculación a la anemia aplásica es menos segura:
  - Otros antibióticos (estreptomicina, tetraciclina, meticilina, mebendazol, trimetoprim-sulfametoxazol, flucitosina)
  - Sedantes y tranquilizantes (clorpromazina, proclorperazina, piperacetazina, clordiazepóxido, meprobamato, metiprilona)
  - Alopurinol
  - Metildopa
  - Quinidina
  - Litio
  - Guanidina
  - Perclorato potásico
  - Tiocianato
  - Carbimazol

Nota: los vocablos en *cursiva* son los que más se vinculan con la anemia aplásica.

Infecciones. La hepatitis es la infección previa más frecuente y la hipofunción medular poshepatitis representa alrededor de 5% de los casos de esta relación causal en la mayor parte de las series. Por lo común se trata de varones jóvenes que se han recuperado de un brote de inflamación hepática leve uno o dos meses antes; la pancitopenia ulterior es muy grave. La hepatitis es casi siempre seronegativa (no A, no B, no C, no G) y supuestamente debida a un virus nuevo, todavía sin descubrir. En los niños, la hepatitis seronegativa puede ir seguida de insuficiencia hepática fulminante, y en estos pacientes se observa también hipofunción medular con gran frecuencia. En raras ocasiones aparece anemia aplásica después de una mononucleosis infecciosa, y el virus de Epstein-Barr ha sido aislado en la médula ósea de unos pocos pacientes con anemia aplásica, algunos de ellos sin antecedentes sugerentes. El parvovirus B19, microorganismo causal de las crisis aplásicas transitorias de las anemias hemolíticas y de algunas aplasias eritrocíticas puras (véase más adelante en el presente capítulo) no suele provocar insuficiencia generalizada de la médula ósea. A menudo se observa un descenso leve de los recuentos celulares sanguíneos en la evolución de muchas infecciones bacterianas y víricas, pero se resuelven al curar la infección.

Enfermedades inmunitarias. La aplasia es la principal complicación y la causa inevitable de la muerte en la *enfermedad de injerto contra hospedador* (*graft-versus-host disease*, GVHD) vinculada a transfusión, que puede aparecer después de inyectar hemoderivados sin irradiar a un receptor inmunodeprimido. La anemia aplásica se relaciona muy a menudo a un síndrome vascular de la colágena llamado *fascitis eosinófila*, que se caracteriza por induración dolorosa del tejido subcutáneo (cap. 316). También puede verse pancitopenia con hipoplasia medular en el lupus eritematoso diseminado.

Embarazo. La anemia aplásica aparece y reaparece muy rara vez durante el embarazo y desaparece con el parto o con el aborto espontáneo o provocado.

Hemoglobinuria paroxística nocturna. Para que aparezca la PNH es necesario que exista una mutación adquirida del gen *PIG-A* en una célula madre hematopoyética, pero es probable que por lo común se produzcan mutaciones del *PIG-A* en los individuos normales. Si prolifera la célula madre con el PIG-A mutante, se obtendrá un clon formado por una progenie de células deficientes en las proteínas de la membrana celular unidas al glucosilfosfatidilinositol (cap. 101). Esas células de la PNH se reconocen ahora mediante la citometría de flujo activada por fluorescencia, que identifica la expresión de los antígenos CD55 o CD59 en los granulocitos con más exactitud que con las antiguas pruebas de Ham o de lisis de la sacarosa que se realizaban con los eritrocitos. En cerca de 50% de los sujetos con anemia aplásica se detectan en la primera consulta pequeñas clonas de células deficientes [y también en las MDS se advierten células de PNH (véase más adelante en este capítulo)]; en las personas con clonas grandes (>50%) de PNH se constatan accesos de hemólisis franca y trombosis. Además, estudiando la función de la médula ósea de los pacientes con PNH, incluso de los que tienen principalmente manifestaciones hemolíticas, se observan signos evidentes de hematopoyesis defectuosa. Los pacientes que han sido diagnosticados al principio de la PNH, ante todo si son jóvenes, pueden evolucionar más adelante hacia una aplasia medular manifiesta con pancitopenia; y los casos previamente diagnosticados de anemia aplásica pueden padecer una PNH hemolítica años después de recuperarse y de tener recuentos sanguíneos normales. Una explicación popular pero no demostrada del síndrome de anemia aplásica/PNH puede estar en la selección de los clones

deficientes, quizá porque tienen más tendencia a proliferar en el peculiar ambiente de destrucción de la médula ósea.

Trastornos congénitos. La anemia de Fanconi, enfermedad recesiva autosómica, se manifiesta por anomalías congénitas del desarrollo, pancitopenia progresiva y una mayor predisposición al cáncer. Los cromosomas en dicha forma de anemia son particularmente susceptibles a sustancias que establecen enlaces cruzados con DNA, lo que constituye el fundamento de una técnica diagnóstica. El paciente típico con anemia de Fanconi es de corta estatura, presenta manchas café con leche y anormalidades que afectan el pulgar, el radio y las vías genitourinarias. Se han definido por lo menos 12 defectos genéticos diferentes (en que se ha identificado un gen, excepto en uno); el más común, la anemia de Fanconi tipo A, se debe a una mutación en el gen *FANCA*. La mayor parte de los productos del gen de la anemia de Fanconi forman un complejo proteínico que activa FANCD2 mediante monoubicuitinación para intervenir en la respuesta celular a la lesión de DNA y especialmente el enlace cruzado entre las tiras, una respuesta que implica BRCA1, ATM y NBS1.

La disqueratosis congénita se caracteriza por leucoplasia de mucosas, uñas distróficas, hiperpigmentación reticular y la aparición de anemia aplásica durante la infancia. La variante ligada a X se debe a mutaciones en el gen *DKC1* (*disquerina [dyskerin]*), el tipo autosómico dominante más raro, se debe a mutación en el gen *hTERC*, que codifica un templete de RNA, y *hTERT*, que codifica la transcriptasa inversa catalítica y la telomerasa; estos productos génicos cooperan en un complejo de reparación para mantener la longitud del telómero. En el síndrome de Schwachman-Diamond se observa insuficiencia de la médula con insuficiencia pancreática y absorción deficiente; la mayoría de los pacientes tienen mutaciones heterocigotas compuestas en el gen *SBDS*, que se ha implicado en el procesamiento del ácido ribonucleico.

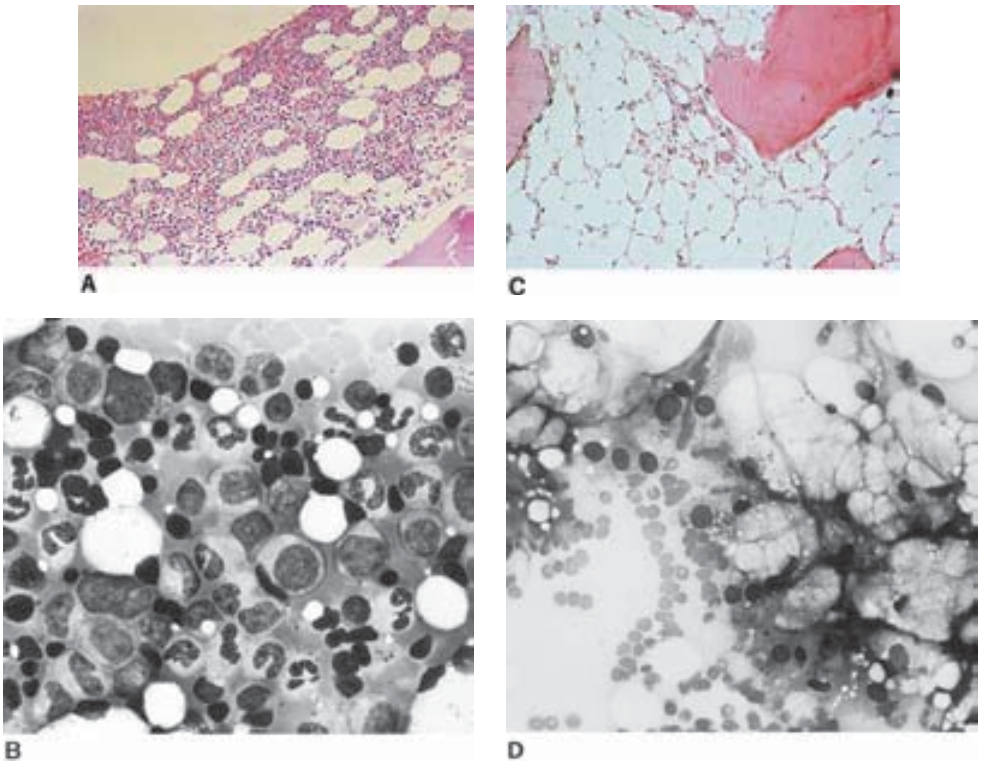

FIGURA 102-1. *A.* Biopsia de médula ósea normal. ***B.*** Frotis de aspirado de médula ósea normal. La médula normalmente tiene una celularidad de 30 a 70% y hay una mezcla heterogénea de células mieloides, eritroides y linfoides. ***C.*** Biopsia en una anemia aplásica. ***D.*** Frotis de médula en la anemia aplásica. La médula muestra reemplazo del tejido hematopoyético con grasa y únicamente células del estroma y linfoides residuales.

FISIOPATOLOGÍA

La insuficiencia de la médula ósea se debe a lesión grave del compartimiento de células hematopoyéticas. En la anemia aplásica, el reemplazo de la médula ósea por grasa resulta evidente en la morfología del espécimen de biopsia (fig. 102-1) y en las imágenes por resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI) de la columna. Hay una disminución considerable de las células portadoras del antígeno CD34, un marcador de las células hematopoyéticas incipientes y en los estudios funcionales prácticamente no se encuentran células progenitoras comprometidas y primitivas; los análisis *in vitro* han sugerido que el depósito de células pluripotenciales está reducido a ≤1% de lo normal en los pacientes con enfermedad grave al momento de su presentación.

Existe un defecto intrínseco en los citoblastos pluripotenciales en pacientes con anemias aplásicas generales: las células de pacientes con anemia de Fanconi muestran daño cromosómico y muerte al exponerse a determinadas sustancias químicas. Los telómeros son cortos en una gran proporción de los pacientes con anemia aplásica y se pueden identificar mutaciones en los genes del complejo de reparación del telómero ([*telomere repair complex*, *TERC*] y *TERT*) en algunos adultos con insuficiencia medular aparentemente adquirida y sin anomalías físicas o antecedentes familiares típicos.

La anemia aplásica no se debe aparentemente a un estroma defectuoso ni a la producción de un factor del crecimiento.

Lesiones por fármacos. Las lesiones de la médula ósea de origen exógeno se deben a agresiones causadas por ciertos agentes físicos o químicos, como las dosis altas de radiación y de sustancias químicas tóxicas. El mecanismo de las reacciones idiosincrásicas causadas principalmente por el empleo de ciertos fármacos en dosis moderadas se atribuye a alguna alteración del metabolismo de esos fármacos. La vía metabólica seguida por muchos fármacos y sustancias químicas, ante todo si son polares y poco hidrosolubles, supone una degradación enzimática que termina con la formación de compuestos electrófilos con gran capacidad de reacción; esos productos intermedios son tóxicos porque tienen tendencia a unirse a las macromoléculas celulares. Por ejemplo, los derivados de las hidroquinonas y las quinolonas son responsables de las lesiones hísticas inducidas por el benceno. La formación excesiva de productos intermedios o su falta de desintoxicación puede estar determinada genéticamente y manifestarse sólo cuando un producto concreto actúa como estímulo; la complejidad y la especificidad de las vías metabólicas indican que existen múltiples loci vulnerables y explicaría la rareza de las reacciones idiosincrásicas a los fármacos.

Lesiones de mecanismo inmunitario. La recuperación de la función medular que gracias a la globulina antilinfocitos (*antilymphocyte globulin*, ALG) experimentan algunos pacientes preparados para someterse a un trasplante de la médula ósea sugiere, en principio, que la anemia aplásica podría tener una patogenia de base inmunitaria. En consonancia con esta hipótesis está el hecho del fracaso del trasplante simple de la médula ósea a partir de un gemelo singénico, sin previa preparación con la quimioterapia citotóxica, lo cual es también un alegato *contra* la simple ausencia de células madre como factor causal de la aplasia y *a favor* de que existe en el hospedador alguna causa capaz de provocar la insuficiencia medular. Los datos de laboratorio apoyan la idea de que el sistema inmunitario desempeña un papel importante en la anemia aplásica. Las células sanguíneas y medulares de los pacientes pueden inhibir el crecimiento de las células hematopoyéticas progenitoras normales y cuando en una anemia aplásica se elimina a las células T de la médula ósea aumenta la formación de colonias *in vitro*. Los pacientes con anemia aplásica tienen un número creciente de células T citotóxicas activadas y ese número suele disminuir cuando se aplica un tratamiento inmunodepresor eficaz; los análisis que permiten medir las citocinas indican un predominio de la respuesta inmunitaria T_H1 (interferón gamma y factor de necrosis tumoral). El interferón y el factor de necrosis tumoral inducen la expresión del Fas en las células que contienen el antígeno CD34, provocando la muerte celular por apoptosis; el hecho de que las células T activadas se localicen en la médula ósea y produzcan allí sus factores solubles es, probablemente, un factor importante para que tenga lugar la destrucción de las células madre.

No se conocen en detalle los primeros trastornos que aparecen en el sistema inmunitario en la anemia aplásica. El análisis de la expresión del receptor de célula T sugiere una respuesta de dichas células citotóxicas, oligoclonal, activada por antígeno. Al parecer, innumerables antígenos exógenos pueden desencadenar una respuesta inmunitaria patológica, pero por lo menos algunas de esas células pueden reconocer a autoantígenos auténticos. La rareza de la anemia aplásica pese a los efectos de sustancias nocivas comunes (fármacos, virus de la hepatitis) sugiere que las características genéticamente determina-

das de la respuesta inmunitaria convierten una respuesta funcional normal en un proceso autoinmunitario anormal resistente, lo que incluye polimorfismos en los antígenos de histocompatibilidad, genes de la citocina y genes que regulan la polarización del linfocito T y la función efectora.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Historia. La anemia aplásica puede aparecer de una forma aparentemente súbita o tener un comienzo más gradual. Las hemorragias suelen ser el primer síntoma; el paciente viene notando en los días o semanas anteriores un sangrado fácil con los roces, hemorragias gingivales, epistaxis, periodos menstruales abundantes y petequias. En la trombocitopenia son raras las hemorragias masivas, pero las pequeñas extravasaciones de sangre en el sistema nervioso central pueden provocar hemorragias retinianas o intracraneales catastróficas. También son frecuentes los síntomas derivados de la anemia, como lasitud, debilidad, disnea y una sensación de martilleo en los oídos. Pocas veces el primer síntoma de la anemia aplásica es una infección (a diferencia de la agranulocitosis, donde aparecen precozmente faringitis, infecciones anorrectales o una verdadera sepsis). Un dato destacable de la anemia aplásica es que sus manifestaciones se circunscriben al sistema hematológico y que muchas veces los pacientes se encuentran subjetivamente bastante bien a pesar de que los recuentos sanguíneos estén bastante disminuidos. Cuando hay síntomas generales y pérdida de peso se deben sospechar otras causas de pancitopenia, en cuyo caso es frecuente encontrar, repitiendo el interrogatorio, una historia de consumo de fármacos, de contactos con sustancias químicas, o de alguna enfermedad vírica anterior. El antecedente familiar de enfermedades hematológicas o anormalidades de la sangre puede denotar que la insuficiencia de la médula roja tiene una causa constitucional.

Exploración física. Es habitual el dato de petequias y equimosis, y puede haber hemorragias retinianas. El tacto rectal y la exploración ginecológica deben realizarse con gran suavidad para evitar cualquier traumatismo; con frecuencia representa hemorragia del cuello cervical y sangre oculta en heces. Suele observarse palidez de piel y mucosas, salvo en los casos más agudos o en los que ya han sido transfundidos. Al principio son raras las infecciones, pero pueden existir si el paciente lleva ya varias semanas con síntomas. Las adenopatías y la esplenomegalia son datos muy atípicos en la anemia aplásica. Las manchas café con leche y la estatura baja deben hacer sospechar una anemia de Fanconi y las uñas características permiten pensar en una disqueratosis congénita.

DATOS DE LABORATORIO

Sangre periférica. Los frotis muestran eritrocitos grandes con plaquetas y granulocitos escasos. El volumen corpuscular medio (*mean corpuscular volume*, MCV) suele estar aumentado. Se encuentran pocos o ningún reticulocito y el número de linfocitos puede resultar normal o bajo. Cuando aparecen formas mieloides inmaduras hay que sospechar una leucemia o una MDS. Los eritrocitos nucleados sugieren una fibrosis medular o una invasión neoplásica de la médula ósea; las plaquetas anormales indican la destrucción periférica de las mismas o una mielodisplasia.

Médula ósea. La médula ósea se obtiene fácilmente por aspiración, pero tiene un aspecto diluido en el frotis y las muestras de biopsia que contienen grasa a simple vista pueden tener un aspecto pálido en el momento de obtenerlas; una "punción blanca" sugiere fibrosis o mieloptisis. En la aplasia grave, las extensiones de la muestra aspirada ofrecen sólo eritrocitos, linfocitos residuales y células del estroma; para estudiar la celularidad es mejor la biopsia, que debe tener >1 cm de largo y el examen microscópico muestra que está formada principalmente por grasa, mientras que las células hematopoyéticas ocupan <25% del espacio medular. En los casos más graves, la biopsia está constituida por grasa prácticamente en 100%. No es absoluta la correlación entre la celularidad medular y la gravedad en la enfermedad, en parte porque la celularidad medular declina fisiológicamente con el envejecimiento. Además, hay pacientes con formas de gravedad moderada, según los recuentos sanguíneos, en los que las biopsias de la cresta iliaca muestran una médula vacía, mientras que en casos más graves se encuentran "focos activos" de hematopoyesis. Si la biopsia de la cresta iliaca es insuficiente hay que extraer, por aspiración, más células medulares realizando una punción esternal. Las células hematopoyéticas extraídas deben tener una forma normal, salvo en la eritropoyesis ligeramente megaloblástica; los megacariocitos son siempre muy escasos y lo habitual es no encontrarlos. Los mieloblastos deben buscarse en las zonas próximas a las espículas. La presencia de granulomas (en las muestras ricas en células) puede indicar una causa infecciosa de la hipofunción medular.

Estudios complementarios. En los niños y en los adultos jóvenes hay que estudiar la sangre periférica en busca de roturas cromosómicas, utilizando diepoxibutano o mitomicina C para descartar anemia de Fanconi. En algunos laboratorios se dispone de análisis genéticos que son aplicables a los casos de insuficiencia medular general. El análisis cromosómico de las células de la médula ósea descubre con frecuencia la MDS y debe ser negativo en la anemia aplásica típica. En el diagnóstico de la PNH los análisis de citometría de flujo han sustituido a la prueba de Ham. Con las pruebas serológicas se obtienen indicios sobre las infecciones víricas, en particular del virus de Epstein-Barr y del VIH. La anemia aplásica poshepatitis suele ser seronegativa. Conviene evaluar el tamaño del bazo con tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) o ecografía si la exploración física del abdomen no es satisfactoria. La resonancia magnética puede servir para calcular la cantidad de grasa que contienen algunas vértebras, con el fin de distinguir la aplasia de la mielodisplasia.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de anemia aplásica suele ser fácil de establecer y se basa en la coincidencia de una pancitopenia con una médula ósea vacía y con grasa. La anemia aplásica es una enfermedad de personas jóvenes, y es el primer proceso que debe sospecharse en un adolescente o adulto joven que presente pancitopenia. Cuando la pancitopenia es secundaria, el proceso primario suele descubrirse fácilmente por la historia o la exploración física; por ejemplo, la esplenomegalia masiva de la cirrosis alcohólica, la historia de cáncer o de metástasis de un lupus eritematoso diseminado o una tuberculosis miliar evidente en la radiografía de tórax (cuadro 102-1).

Los problemas diagnósticos pueden surgir cuando es preciso excluir otras enfermedades hematológicas afines y cuando las manifestaciones son atípicas. La pancitopenia es el signo más frecuente, pero algunos pacientes con una médula hipocelular sólo tienen disminuidas una o dos de las tres líneas celulares sanguíneas, y esos casos pueden evolucionar más adelante hacia una anemia aplásica más completa y fácil de identificar. La médula ósea de la anemia constitucional aplásica es morfológicamente indistinguible de la que se obtiene en las aplasias adquiridas. El diagnóstico se puede sospechar por los antecedentes familiares, por los recuentos sanguíneos anormales desde la niñez o por la presencia de anomalías anatómicas asociadas. La anemia aplásica puede ser difícil de distinguir de la variedad hipocelular de la MDS. Esta última es más probable si se encuentran alteraciones morfológicas, especialmente en los megacariocitos y en las células precursoras de la estirpe mieloide, además de las alteraciones citogenéticas típicas de ese proceso (véase más adelante en el presente capítulo).

PRONÓSTICO

La evolución natural de la anemia aplásica grave es el empeoramiento rápido de la enfermedad seguido de la muerte. El aporte de eritrocitos al principio y de transfusiones de plaquetas más adelante, así como de antibióticos apropiados, tuvieron cierta eficacia, pero pocos pacientes se recuperaban espontáneamente. El principal factor determinante del pronóstico es el recuento de los elementos sanguíneos; las formas graves se caracterizan por la coexistencia de dos de estos tres parámetros: cifra absoluta de neutrófilos <500/μl, recuento de plaquetas <20 000/μl y cifras corregidas de reticulocitos <1% (o un número absoluto de reticulocitos <60 000/μl). La supervivencia de los pacientes que cumplen estos requisitos es de aproximadamente 20% a un año después de ser diagnosticados; los pacientes con aplasias muy graves, que se definen por cifras absolutas de neutrófilos <200/μl, evolucionan todavía peor. El tratamiento ha aumentado en forma importante la supervivencia de esta enfermedad.

℞ ANEMIA APLÁSICA

La anemia aplásica adquirida grave se puede curar reponiendo las células hematopoyéticas que han desaparecido (y restableciendo el sistema inmunitario) con un trasplante de células madre, o puede aliviarse inhibiendo el sistema inmunitario hasta que se recupere la función medular residual del paciente. Los factores del crecimiento hematopoyético son de eficacia limitada y los glucocorticoides no tienen utilidad. Hay que interrumpir los contactos con cualquier fármaco o sustancia química sospechosa; pero es rara la recuperación espontánea de un descenso profundo de los recuentos celulares sanguíneos; tampoco se aconseja un periodo de espera antes de emprender el tratamiento, salvo que los recuentos hemoperiféricos estén sólo moderadamente disminuidos.

TRASPLANTE DE CÉLULAS MADRE HEMATOPOYÉTICAS. Ésta es la mejor solución para un paciente joven que cuenta con un hermano donante completamente histocompatible (cap. 108). En cuanto se confirme el diagnóstico de anemia aplásica en un niño o adulto joven se debe solicitar la tipificación del antígeno leucocítico humano (*human leukocyte antigen*, HLA). Hay que evitar que los sujetos aptos para trasplante sean transfundidos con la sangre donada por un familiar, con el fin de impedir que se produzca una sensibilización a los antígenos de histocompatibilidad; en general, hay que reducir al mínimo las transfusiones, pero es probable que cierto número de hemoderivados no afecten gravemente al pronóstico.

La supervivencia a largo plazo de los niños tratados con un trasplante alogénico obtenido de hermanos totalmente compatibles es, aproximadamente, de 80 a 90%. La morbilidad y la mortalidad del trasplante son mayores en los adultos, debido principalmente a que aumenta el riesgo de enfermedad de injerto contra hospedador y de infecciones graves. El rechazo de injerto, históricamente fue un factor importante que determinó el desenlace del trasplante en la anemia aplásica, tal vez a causa de la fisiopatología subyacente y la aloinmunización por transfusiones (las últimas en la actualidad han mejorado bastante con el agotamiento de los leucocitos antes de administrar los productos sanguíneos).

La mayoría de los pacientes no tienen un hermano donante apropiado. En ocasiones se puede encontrar un donante fenotípico completo en la propia familia. Hay también donantes alternativos, que son mucho más asequibles; por ejemplo, voluntarios que sin ser familiares son histocompatibles, o bien algún familiar muy parecido aunque no totalmente equiparable. La sobrevida con el empleo de donadores alternativos es casi la mitad que la observada en los trasplantes convencionales en hermanos, pero está mejorando con las pruebas de compatibilidad de HLA de mayor resolución y los esquemas de acondicionamiento más eficaces así como la profilaxis contra la enfermedad de injerto contra hospedador. Los pacientes tendrán el riesgo de complicaciones tardías, sobre todo una mayor tasa de cáncer, si se utiliza la radiación como un componente del acondicionamiento.

INMUNODEPRESORES. Utilizando exclusivamente ALG o globulina antitimocito (*antithymocyte globulin*, ATG) se obtienen recuperaciones hematológicas aproximadamente en 50% de los pacientes (con independencia de la transfusión y mientras la cifra de leucocitos sea suficiente para evitar las infecciones). Si se añade ciclosporina a la ALG o a la ATG, el porcentaje de respuestas se eleva alrededor de 70% y mejora en particular el pronóstico de los niños y de los pacientes con neutropenia intensa. En la actualidad, este tratamiento combinado es el habitual de los pacientes graves. Una respuesta hematológica robusta temprana tiene mucha relación con la supervivencia. El número de granulocitos aumenta por lo general en los dos primeros meses del tratamiento. La mayoría de los pacientes que se recuperan siguen con cierto grado de disminución de los recuentos y un MCV alto; y la celularidad medular se normaliza muy lentamente, si es que lo hace. Las recidivas (pancitopenia recidivante) son frecuentes y a menudo se producen al suspender la ciclosporina. La mayoría, e incluso todos los pacientes, mejoran al reanudar la administración de los inmunodepresores y algunos se vuelven dependientes del tratamiento continuo con ciclosporina. Un 15% de los pacientes tratados presenta, coincidiendo a menudo, pero no siempre, con la reaparición de la pancitopenia, una MDS con las típicas alteraciones citogenéticas y morfológicas de los elementos medulares y en algunos casos aparece leucemia. Por lo general se puede establecer un diagnóstico de laboratorio de la PNH al momento en que se presenta la anemia aplásica mediante citometría de flujo; los pacientes recuperados pueden tener una hemólisis declarada si se expande la clona de la PNH. Se llevan a cabo exámenes de la médula ósea cuando hay un cambio desfavorable en los recuentos sanguíneos.

La ATG de caballo se administra en dosis de 40 mg/kg durante cuatro días; la ALG de conejo se emplea en dosis de 3.5 mg/kg/día durante cinco días. Una complicación rara de la ATG, pero letal en ocasiones, es la reacción anafiláctica; la hipersensibilidad debe explorarse con una prueba epicutánea de punción utilizando una solución sin diluir y observando inmediatamente la reacción; se puede desensibilizar al paciente. La ATG se fija a las células de la sangre periférica y, por tanto, las cifras de plaquetas y granulocitos pueden descender todavía más mientras se realiza el tratamiento. Es frecuente que unos 10 días después de emprender el tratamiento aparezca la enfermedad del suero, un proceso similar a una gripe que produce artralgias y una erupción cutánea característica. La metilprednisolona, en dosificación de 1 mg/kg por día durante dos semanas, mitiga las consecuencias inmunitarias de la infusión de proteína heteróloga. El empleo excesivo o prolongado de glucocorticoides conlleva necrosis avasculares articulares. La ciclosporina se administra por vía oral, comenzando por 12 mg/kg/día en los adultos (15 mg/kg/día en los niños), dosis que después se corrige según las concentraciones sanguíneas que se determinan cada dos semanas. Deben alcanzarse niveles mínimos de 150 y 200 ng/ml. Los efectos secundarios más importantes del tratamiento prolongado con ciclosporina son nefrotoxicosis, hipertensión arterial, convulsiones e infecciones oportunistas, en particular por *Pneumocystis carinii*, por lo que se aconseja el empleo profiláctico mensual de pentamidina inhalada.

La mayoría de los pacientes con anemia aplásica no tienen donante apropiado para el trasplante de médula ósea y, en esos casos, el tratamiento idóneo son los inmunodepresores. La supervivencia global es la misma con ambas pautas terapéuticas. Ahora bien, un trasplante eficaz consigue la curación de la insuficiencia medular, mientras que los pacientes que recuperan un recuento hemoperiférico normal gracias a los inmunodepresores siguen expuestos a recidivas y a una evolución maligna. Dados los resultados excelentes que se obtienen con el trasplante alogénico en los niños, se debe elegir siempre esta opción terapéutica en la población infantil si el paciente tiene un hermano donante apropiado. En los adultos que tienen como donante a un familiar histocompatible, los factores más importantes que deben ponderarse para elegir entre el trasplante o la inmunodepresión son la edad avanzada del paciente y la intensidad de la neutropenia; los pacientes mayores evolucionan mejor si se tratan con ATG y ciclosporina, mientras que el trasplante es preferible si existe granulocitopenia intensa. Algunos pacientes reacios pueden ser tratados primero con inmunodepresores y más adelante, con el trasplante si los recuentos sanguíneos no se normalizan o si aparecen complicaciones tardías.

El pronóstico de los pacientes sometidos a ambos tratamientos, el trasplante y la inmunodepresión, ha mejorado con el tiempo. Se ha publicado que la ciclofosfamida en dosis altas, sin recuperación de las células madre, consigue recuperaciones hematológicas duraderas, sin recidivas ni evolución hacia una MDS, pero este tratamiento produce una neutropenia intensa y sostenida y es frecuente que la mejoría tarde en llevarse a cabo. Es posible que el pronóstico mejore en el futuro empleando nuevos fármacos inmunosupresores.

OTROS TRATAMIENTOS. La eficacia de los andrógenos no ha sido comprobada en los ensayos comparativos, pero algunos pacientes mejoran o tienen recuentos sanguíneos que indican dependencia del tratamiento continuo con estos fármacos. Está indicado probarlos durante tres o cuatro meses en los pacientes con formas de gravedad moderada, o cuando hay pancitopenia intensa resistente a los inmunodepresores. En la anemia aplásica grave no se recomienda emprender el tratamiento con factores del crecimiento hematopoyético, factor estimulante de colonias de granulocitos (*granulocyte colony-stimulating factor*, G-CSF), factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (*granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*, GM-CSF), ni con interleucina 3 (IL-3), ya que ni siquiera se conoce bien su papel como coadyuvantes de los inmunodepresores. Algunos pacientes pueden mejorar si se administran de manera prolongada y conjunta varios factores del crecimiento después de haber fracasado los inmunodepresores.

MEDIDAS DE SOSTÉN. Es indispensable una asistencia médica minuciosa para que el paciente sobreviva y obtenga las ventajas del tratamiento definitivo, o si éste fracasa, para mantener una existencia de calidad razonable frente a la persistencia de la pancitopenia. Lo primero y más importante es que, cuando existe una neutropenia intensa, las infecciones deben tratarse de manera enérgica y pronto con antibióticos de amplio espectro por vía parenteral, por lo común se utiliza la ceftazidima, o la combinación de un aminoglucósido con una cefalosporina y una penicilina semisintética; esta pauta es empírica y se aplica mientras se espera el resultado de los cultivos, aunque algunos focos infecciosos específicos deberían diagnosticarse con la exploración física y los estudios radiográficos; es el caso de los abscesos bucofaríngeos o anorrectales, las neumonías, las sinusitis y la tiflitis (colitis necrosante). La contaminación de los catéteres permanentes de plástico obliga a añadir vancomicina a la pauta anterior. Si la fiebre persiste o reaparece hay que sospechar una infección por hongos, siendo más frecuentes las causadas por *Candida* o *Aspergillus*, ante todo después de varios ciclos de antibióticos antibacterianos; el uso oportuno de tratamiento antimicótico puede desviar un empeoramiento progresivo por este motivo. En las infecciones fulminantes de algunos pacientes han sido eficaces las transfusiones de granulocitos utilizando sangre periférica activada con G-CSF. El lavado de manos es la medida más eficaz para evitar la diseminación de las infecciones, pero sigue siendo una práctica poco frecuente. Los antibióticos no absorbibles, utilizados para la descontaminación intestinal, se toleran mal y no está comprobada su eficacia. El tratamiento en unidades de aislamiento absoluto no disminuye de manera relevante la mortalidad de las infecciones.

Las cifras de plaquetas y de eritrocitos se pueden mantener recurriendo a las transfusiones. La aloinmunización disminuye la utilidad de las transfusiones de plaquetas, pero ese inconveniente se puede reducir o evitar con algunas artimañas, como el empleo de un solo donante (que aminora la exposición) y de algunos métodos físicos o químicos (que disminuyen el número de leucocitos que lleva el producto); las plaquetas HLA-compatibles suelen ser eficaces en los pacientes resistentes a los productos obtenidos de donantes elegidos al azar. No está demostrado que los inhibidores de la fibrinólisis, como el ácido aminocaproico, alivien las sufusiones hemorrágicas de las mucosas ni que los glucocorticoides en dosis bajas favorezcan la "estabilidad vascular" y por tanto no se recomienda su uso. No se sabe con claridad si es mejor usar las plaquetas profilácticamente o sólo cuando son necesarias. Cualquier pauta profiláctica racional obliga a realizar transfusiones una a dos veces por semana con el fin de mantener la cifra de plaquetas >10 000/μl (las hemorragias en capa del intestino y supuestamente también las de otros lechos vasculares, aumentan de manera súbita cuando los recuentos son <5 000/μl). Hay que suprimir la menstruación, bien con estrógenos orales o con antagonistas de las hormonas foliculoestimulantes/hormonas luteinizantes ([*follicle-stimulating hormone*, FSH]/[*luteinizing hormone*, LH]) administrados por vía nasal. Debe evitarse el uso de ácido acetilsalicílico y de otros antiinflamatorios no esteroideos que inhiban la función de las plaquetas.

Es preciso transfundir eritrocitos para mantener un nivel normal de actividad, debiendo obtenerse niveles de hemoglobina del orden de 70 g/L (90 g/L si hay alguna enfermedad respiratoria o cardiaca subyacente); para reponer las pérdidas normales de un paciente cuya médula ósea no funciona bien es necesario administrar 2 U de sangre cada dos semanas. En la anemia crónica se debe añadir un quelante del hierro (deferoxamina o desferroxiamina) cuando se ha realizado la quincuagésima transfusión, con el fin de evitar la hemocromatosis secundaria.

APLASIA ERITROCÍTICA PURA

Existen formas más restringidas de insuficiencia medular que afectan a una sola clase de las células que circulan con la sangre y en las que la médula ósea

arregenerativa muestra ausencia o disminución de las correspondientes células precursoras: como la anemia arregenerativa en la aplasia eritrocítica pura (PRCA, véase más adelante en el presente capítulo), la trombocitopenia en la amegacariocitosis (cap. 109) y la neutropenia con una médula sin células mieloides en la agranulocitosis (cap. 61). En general, y a diferencia de la anemia aplásica y las MDS, las estirpes celulares no afectadas parecen ser cualitativa y cuantitativamente normales. La agranulocitosis, que es el más frecuente de estos síndromes, suele ser la complicación del consumo de algún fármaco (parecido a los que causan anemia aplásica), bien por acción tóxica directa o bien por mecanismo inmunitario. La incidencia de la agranulocitosis es similar a la de la anemia aplásica, pero es especialmente frecuente en los ancianos y en el sexo femenino. Este proceso debería desaparecer al interrumpir el fármaco desencadenante, pero la neutropenia de los ancianos y de muchos pacientes previamente enfermos se vincula con una mortalidad considerable. Tanto la aplasia leucocítica pura (agranulocitosis sin fármaco responsable) como la trombocitopenia amegacariocítica son formas extraordinariamente raras y, lo mismo que la PRCA, parecen deberse a anticuerpos o a linfocitos destructivos; por eso pueden mejorar con la administración de inmunodepresores. En todos los procesos que conllevan insuficiencia de una sola línea celular es poco frecuente el empeoramiento progresivo hacia una pancitopenia o una leucemia.

DEFINICIÓN Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La PRCA se caracteriza por anemia con reticulocitosis y por la rareza o ausencia de precursores eritroides en la médula ósea. En el **cuadro 102-4** se muestra una clasificación de la PRCA. En los adultos, la PRCA es un proceso adquirido, pero hay un síndrome constitucional que es idéntico: la anemia de Diamond-Blackfan o PRCA congénita, que se diagnostica al nacer o al comienzo de la infancia y con frecuencia responde al tratamiento con glucocorticoides; una minoría de los pacientes tienen mutaciones etiológicas en un gen de procesamiento de RNA ribosómico llamado *RPS19*. También se observa ausencia transitoria de la formación de los eritrocitos en las crisis aplásicas de las anemias hemolíticas originadas por infección aguda por un parvovirus (cap. 177) y en la eritroblastopenia transitoria de la niñez, que afecta a niños normales.

ASOCIACIONES CLÍNICAS Y ETIOLOGÍA

La PRCA muestra asociaciones importantes con las enfermedades del sistema inmunitario. En un pequeño número de casos se observa la existencia de un timoma. Con mayor frecuencia, la aplasia eritrocítica puede ser la principal manifestación de una linfocitosis con granulaciones grandes o puede aparecer en el curso de una leucemia linfocítica crónica. Algunos pacientes pueden tener hipogammaglobulinemia. Lo mismo que la agranulocitosis, la PRCA puede ser secundaria a una reacción idiosincrásica a algún fármaco. La administración subcutánea de eritropoyetina puede desencadenar aplasia eritrocítica pura mediada por anticuerpos neutralizantes.

Al igual que ocurre en la anemia aplásica, la PRCA se produce a través de varios mecanismos. En la sangre se encuentran muchas veces anticuerpos dirigidos contra los elementos precursores de los eritrocitos, pero el mecanismo inmunitario más común es probablemente una inhibición de la eritropoyesis causada por las células T. En casos concretos pero muy bien estudiados se ha demostrado que existe una actividad citotóxica de los linfocitos restringida por el locus de histocompatibilidad, o que reside específicamente en las células infectadas por el virus I de leucemia y linfoma de células T humanas, así como una actividad inhibidora de la eritropoyesis por parte de las células citotóxicas naturales.

CUADRO 102-4 CLASIFICACIÓN DE LA APLASIA ERITROCÍTICA PURA

- De curación espontánea
  - Eritroblastopenia transitoria de los niños
  - Crisis aplásicas transitorias de la hemólisis (infección por parvovirus B19)
- Aplasia eritrocítica fetal
  - Eritroblastosis fetal congénita (infección intrauterina por parvovirus B19)
- Aplasia eritrocítica hereditaria pura
  - Aplasia eritrocítica congénita (síndrome de Diamond-Blackfan)
- Aplasia eritrocítica adquirida pura
  - Timomas y neoplasias malignas
    - Timoma
    - Neoplasias linfoides malignas (y otras enfermedades hematológicas menos frecuentes)
    - Tumores sólidos paraneoplásicos
  - Enfermedades del tejido conectivo con alteraciones inmunitarias
    - Lupus eritematoso diseminado, artritis reumatoide juvenil, artritis reumatoide
    - Insuficiencia de muchas glándulas endocrinas
  - Virus
    - Parvovirus B19, virus de la hepatitis, virus de la leucemia de células T del adulto, virus de Epstein-Barr
  - Embarazo
  - Fármacos
    - Especialmente fenilhidantoína, azatioprina, cloranfenicol, procainamida, isoniazida
    - Eritropoyetina
- Idiopática

Infección persistente por el parvovirus B19. La infección crónica por parvovirus es una causa importante de PRCA que se puede combatir. Este virus habitual produce en los niños un exantema benigno (quinta enfermedad) y un síndrome de poliartralgias en los adultos. En los pacientes con hemólisis subyacente (o con cualquier proceso que aumente las demandas para la formación de eritrocitos), la infección por parvovirus puede provocar una crisis aplásica transitoria y un empeoramiento brusco, aunque pasajero, de la anemia debido al fallo de la eritropoyesis. En las personas normales, la infección aguda desaparece después de formarse los anticuerpos neutralizantes contra el virus, pero en el ámbito de una inmunodeficiencia congénita, adquirida o yatrógena, la infección vírica puede cronificarse. La médula ósea muestra aplasia eritrocítica y la aparición de normoblastos gigantes **(fig. 102-2)**, un signo citopático de la infección por el parvovirus B19 que es muy sugerente desde el punto de vista diagnóstico. El tropismo del virus por los progenitores eritroides del ser humano se debe a que este virus utiliza el antígeno eritrocítico P como receptor celular para penetrar en los eritrocitos. La toxicidad directa del virus si hay una demanda alta de eritrocitos produce anemia; en las personas normales, el cese transitorio de la eritropoyesis no se manifiesta clínicamente, y los síntomas cutáneos y articulares están mediados por el depósito de inmunocomplejos.

Rx APLASIA ERITROCÍTICA PURA

Los antecedentes, la exploración física y los datos habituales de laboratorio a veces permiten descubrir una enfermedad subyacente o sospechar la exposición a algún fármaco. Hay que buscar un timoma por examen radiográfico porque está indicado extirpar ese tumor, aunque la anemia no siempre mejore con la intervención. Para el diagnóstico de la infección por parvovirus es necesario identificar las secuencias del DNA vírico en la sangre (no suele haber anticuerpos IgG e IgM). En la PRCA idiopática se considera que cuando existen colonias eritroides se puede prever una respuesta favorable a los inmunodepresores.

La aplasia eritrocítica es compatible con una supervivencia prolongada utilizando sólo como cuidados de sostén las transfusiones de eritrocitos y los quelantes del hierro. En la infección persistente por el parvovirus B19 casi todos los pacientes responden a la administración de inmunoglobulina intravenosa (p. ej., 0.4 g/kg/día durante cinco días), aunque hay que esperar recidivas que obligan a repetir el tratamiento, en particular en los enfermos de SIDA. La mayoría de los pacientes con PRCA responden favorablemente a los inmunodepresores. Casi todos reciben un esquema a base de glucocorticoides. También son eficaces la ciclosporina, ATG, azatioprina, ciclofosfamida y el anticuerpo monoclonal daclizumab, un anticuerpo al receptor IL-2. La aplasia eritrocítica pura que se presenta mientras el paciente recibe tratamiento con eritropoyetina se tratará mediante inmunosupresión e interrupción de la eritropoyetina.

MIELODISPLASIA

DEFINICIÓN

Las mielodisplasias (MDS) constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades hematológicas que en general se caracterizan por "citopenias" que resultan de estados dismórficos (o de aspecto anormal), por lo común de las células de la médula ósea y que son consecuencia de eritroleucogénesis ineficaz. En 1983, el *French-American-British Cooperative Group* elaboró por primera vez un esquema nosológico clínicamente útil de dichas entidades. Definió cinco entidades: cuatro tipos de anemias: refractaria (*refractory anemia*, RA); refractaria con sideroblastos anulares (*refractory anemia with ringed sederoblasts*, RARS); refractaria con exceso de blastos (*refractory anemia with excess blasts*, RAEB); refractaria con exceso de blastos en transformación (*refractory anemia with excess blasts in transformation*, RAEB-t), y leucemia mielomonocítica crónica (*chronic myelomonocytic leukemia*, CMML). La clasificación (2002) de la Organización Mundial de la Salud acepta que la distinción entre RAEB-t y leucemia mieloide aguda es arbitraria y agrupa ambas entidades bajo el rubro de leucemia aguda; destaca que la CMML se comporta como una enfermedad mieloproliferativa y diferencia las anemias refractarias con cambios dismórficos limitados a las líneas eritroides, de las que poseen cambios en múltiples líneas celulares **(cuadro 102-5)**.

EPIDEMIOLOGÍA

La MDS idiopática es una enfermedad de personas de edad avanzada; comienza por término medio a los 68 años. Predomina algo más en los varones. La

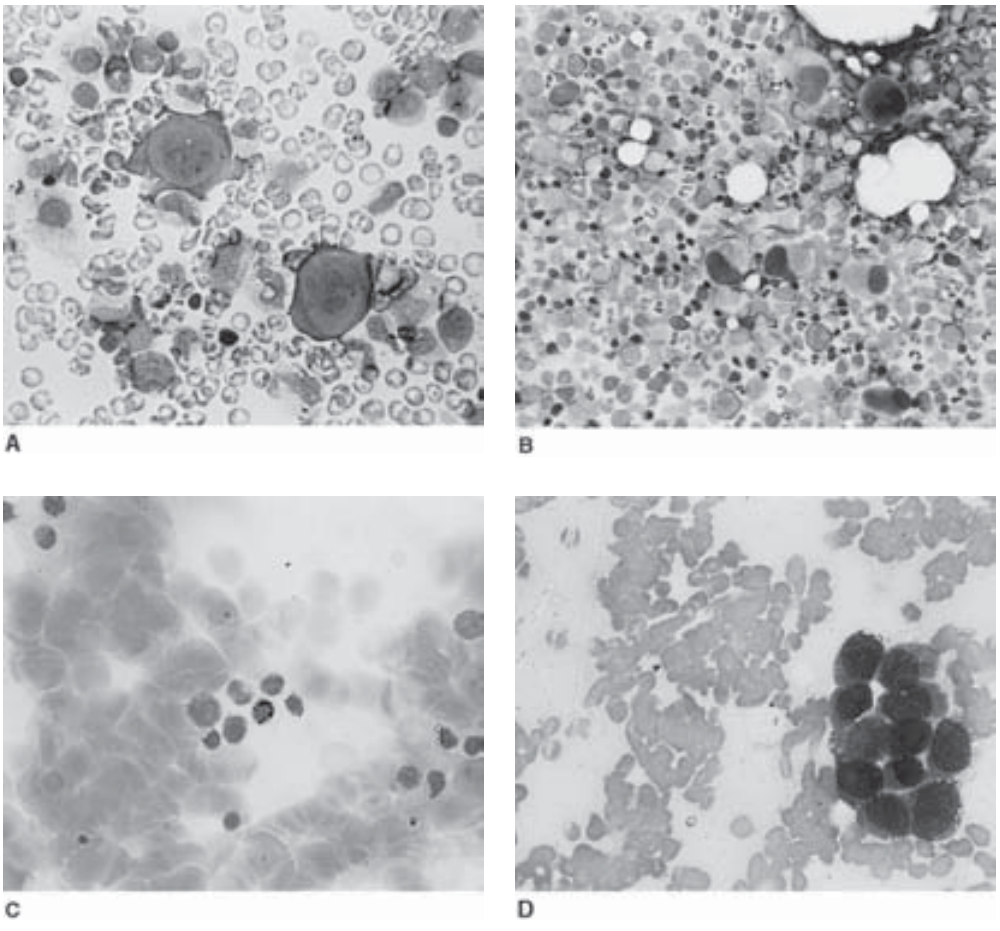

FIGURA 102-2. Células patognomónicas de los síndromes de insuficiencia medular. *A.* Pronormoblasto gigante resultante del efecto citopático de la infección de los progenitores eritroides por el parvovirus B19. ***B.*** Megacariocito con un solo núcleo y precursores eritroides microblásticos, típicos del síndrome mielodisplásico 5q–. ***C.*** Sideroblastos en anillo con granulaciones perinucleares de hierro. ***D.*** Células tumorales observadas en un frotis elaborado con la biopsia de médula ósea de un paciente con metástasis de un carcinoma.

MDS es una forma bastante frecuente de insuficiencia de la médula ósea, con una incidencia de 35 a más de 100 casos por millón de personas en la población general y de 120 a más de 500 casos por millón de ancianos. La MDS es rara en niños, pero no la leucemia monocítica. La MDS secundaria a un tratamiento aparece a cualquier edad y pueden padecerla hasta 15% de los pacientes durante el decenio siguiente a algún protocolo intensivo de tratamiento combinado contra el cáncer. Las tasas de MDS se han incrementado con el paso del tiempo, gracias a que los médicos conocen mejor este síndrome, así como al envejecimiento de la población.

ETIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA

La mielodisplasia se debe a exposiciones ambientales como la radiación y el benceno; también se han descrito otros factores de riesgo más discutibles. La MDS secundaria parece tratarse de un efecto tóxico estereotipado y tardío de los tratamientos antineoplásicos en los que por lo común se emplean a la vez la radioterapia y los alquilantes radiomiméticos, como el busulfán, las nitrosoureas o la procarbazina (con una latencia de cinco a siete años), o los inhibidores de la topoisomerasa del DNA (dos años). Tanto la anemia aplásica adquirida que aparece después de un tratamiento inmunodepresor como la anemia de Fanconi pueden evolucionar hacia una mielodisplasia.

La MDS es un trastorno clonal de la célula madre hematopoyética que provoca una alteración de la proliferación y la diferenciación celulares. Existen alteraciones citogenéticas aproximadamente en la mitad de los pacientes y también se encuentran algunas de las lesiones que son específicas de las leucemias manifiestas; la aneuploidia es más frecuente que las translocaciones. Tanto las manifestaciones hematológicas iniciales como las que aparecen durante la evolución se deben a la acumulación de muchas lesiones genéticas, a la pérdida de los genes de supresión tumoral, a mutaciones que activan a los oncogenes o a otras alteraciones nocivas. Las alteraciones citogenéticas no son aleatorias (pérdida de una parte o de todo el cromosoma 5, 7 y 20, trisomía 8) y pueden estar relacionadas con la causa (11q23 después de usar inhibidores de la topoisomerasa II); la leucemia mielomonocítica crónica suele asociarse a una t(5;12) que forma un gen quimérico: *tel-PDGFβ*. La clase y el número de alteraciones citogenéticas tienen mucha relación con las probabilidades de la transformación leucémica y con la supervivencia. En algunos pacientes se han descrito mutaciones del N-*ras* (un oncogén), del *p53* y del *IRF-1* (genes de supresión tumoral), del *Bcl-2* (un gen antiapoptótico) y de otros genes, pero a lo largo del proceso, que acaba en la transformación leucémica, su aparición puede ser bastante tardía. En la MDS hay un aumento de la apoptosis de las células de la médula ósea, debido probablemente a esas alteraciones genéticas adquiridas o quizá a una respuesta inmunitaria sobreañadida. Se ha sugerido un mecanismo fisiopatológico inmunitario para la mielodisplasia por trisomía 8, la cual a menudo responde clínicamente al tratamiento inmunosupresor. Estos pacientes tienen actividad del linfocito T dirigida contra la clona citogenéticamente anómala. La anemia sideroblástica puede estar relacionada con mutaciones de los genes mitocondriales. Las consecuencias fisiopatológicas de las alteraciones genéticas son la eritropoyesis ineficaz y las alteraciones del metabolismo del hierro.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En las primeras fases predomina la anemia. La mayoría de los pacientes se quejan de cansancio, debilidad, disnea y palidez de aparición gradual, pero la mitad por lo menos de ellos no tienen síntomas y la MDS se descubre casualmente en un análisis sistemático de sangre. Es importante el antecedente de una exposición a la radiación o a la quimioterapia antineoplásica. Si hay fiebre y pérdida de peso debe sospecharse un proceso mieloproliferativo más que mielodisplásico. Los niños con síndrome de Down están expuestos a la MDS, y si hay antecedentes familiares se debe pensar en una forma hereditaria de la anemia sideroblástica o en la anemia de Fanconi.

En la exploración física destacan los signos de anemia; en cerca de 20% de los casos hay esplenomegalia. La MDS se ha aunado a algunas lesiones cutáneas poco frecuentes, incluido el síndrome de Sweet (dermatosis neutrofílica febril).

DATOS DE LABORATORIO

Sangre. En la mayor parte de los casos hay anemia, sola o formando parte de una bicitopenia o pancitopenia; son más raras la neutropenia y la trombocitopenia aisladas. A menudo hay macrocitosis, y el frotis puede mostrar dos poblaciones de eritrocitos, una de ellas muy característica por su gran tamaño. Las plaquetas son grandes y carecen de granulaciones. En los estudios funcionales, las plaquetas muestran muchas alteraciones, y los pacientes pueden tener fenómenos hemorrágicos aunque aparentemente la cifra de plaquetas sea suficiente. Los neutrófilos contienen pocas granulaciones, poseen cuerpos de Döhle y núcleos en anillo con segmentación escasa o anormal y su función es deficiente. Hay mieloblastos circulantes cuyo número es paralelo al de los blastos que se encuentran en la médula ósea y es importante contarlos para establecer el pronóstico. El recuento leucocítico suele resultar normal o bajo, salvo en la leucemia mielomonocítica crónica. La MDS se puede asociar, igual que la anemia aplásica, a una población clonal de células de la hemoglobinuria paroxística nocturna.

Médula ósea. La celularidad de la médula ósea suele resultar normal o abundante, pero en 20% de los casos es lo bastante hipocelular para confundirla con la de una aplasia. No existe dato morfológico alguno de los elementos medulares que sea característico y sirva para distinguir la MDS, pero es frecuente observar los siguientes rasgos: cambios diseritropoyéticos (en particular núcleos anormales) y sideroblastos en anillo en la línea eritroide; granulaciones escasas e hiposegmentación de los precursores granulocíticos, junto con un aumento de los mieloblastos y megacariocitos con escaso número de núcleos desorganizados. Es frecuente observar núcleos megaloblásticos junto con he-

CUADRO 102-5 CLASIFICACIÓN DE LOS SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS SEGÚN LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD

Enfermedad	Frecuencia	Signos hemáticos	Signos en médula ósea	Pronóstico
Anemia resistente al tratamiento (RA)	5-10%	Anemia No hay blastos o son muy escasos	Displasia eritroide solamente <5% de blastos <15% de sideroblastos anulares	Evolución lenta Transformación leucémica en cerca de 6%
Anemia resistente al tratamiento, con sideroblastos anulares (RARS)	10-12%	Anemia No hay blastos	Displasia eritroide solamente ≥15% de sideroblastos anulares <5% de blastos	Evolución larga Leucemia cercana a 1-2%
Citopenia rebelde al tratamiento, con displasia de varias líneas celulares (RCMD)	24%	Citopenias (dos o tres líneas celulares) No hay blastos o son raros No hay cilindros de Auer <1 × 10^9 monocitos/L	Displasia en ≥10% de células en dos líneas celulares o más <5% de blastos No hay cilindros de Auer <15% de sideroblastos anulares	Evolución clínica variable Leucemia en cerca de 11%
RCMD con sideroblastos anulares (RCMD-RS)	15%	Citopenias (dos o tres líneas celulares) No hay blastos o son raros No hay cilindros de Auer <1 × 10^9 monocitos/L	Displasia en ≥10% de células en dos líneas celulares o más ≥15% de sideroblastos anulares <5% de blastos No hay cilindros de Auer	
Anemia resistente al tratamiento, con exceso de blastos 1 (RAEB-1)	40% (RAEB 1 + 2)	Citopenias <5% de blastos No hay cilindros de Auer <1 × 10^9 monocitos/L	Displasia de una o varias líneas celulares 5-9% de blastos No hay cilindros de Auer	Insuficiencia de BM progresiva Leucemia en alrededor de 25%
Anemia resistente al tratamiento con exceso de blastos 2 (RAEB-2)		Citopenias 5-19% de blastos ± cilindros de Auer <1 × 10^9 monocitos/L	Displasia de una o varias líneas celulares 10-19% de blastos ± cilindros de Auer	Insuficiencia progresiva de BM Leucemia en alrededor de 33%
Síndrome mielodisplásico no clasificado (MDS-U)	Se desconoce	Citopenias No hay blastos o son raros No hay cilindros de Auer	Displasia en la línea mieloide o de plaquetas <5% de blastos No hay cilindros de Auer	Se desconoce
MDS con deleción aislada (5q)	Se desconoce	Anemia <5% de blastos Número de plaquetas normal o mayor	Megacariocitos normales o en número mayor, con núcleos hipolobulados <5% de blastos No hay cilindros de Auer Deleción aislada (5q)	Supervivencia larga

Nota: BM, médula ósea (*bone marrow*); RCMD, citopenia rebelde al tratamiento, con displasia de varias líneas celulares (*refractory cytopenia with multilineage dysplasia*); RCMD-RS, RCMD con sideroblastos anulares (*RCMD with ringed sideroblasts*); RAEB, anemia resistente al tratamiento, con exceso de blastos (*refractory anemia with excess blasts*); MDS-U, síndrome mielodisplásico no clasificado (*myelodysplastic syndrome unclassified*).
Fuente: resumido de Jaffe ES, et al (eds): *Pathology and Genetics of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues.* Lyon, IARC Press, 2001.

moglobinización deficiente en la línea eritroide. El pronóstico tiene relación directa con la proporción de blastos de la médula ósea. Por medio del análisis citogenético y la hibridación *in situ* con fluorescencia es posible identificar anomalías cromosómicas.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Las carencias de vitamina B_{12} o de folato deben sospecharse por los antecedentes y hay que excluirlas usando las pruebas sanguíneas adecuadas; el déficit de vitamina B_6 se puede evaluar realizando un ensayo terapéutico con piridoxina si en la médula ósea se encuentran sideroblastos en anillo. A veces se observa displasia de la médula ósea en las infecciones víricas agudas, en las reacciones a fármacos o en las intoxicaciones por productos químicos, pero estos casos suelen ser transitorios. Más difícil (y arbitrario) es distinguir entre la MDS con médula hipocelular y la aplasia medular, o entre una anemia rebelde con exceso de blastos y una leucemia aguda en fase inicial. La Organización Mundial de la Salud considera que la presencia de 20% de blastos en la médula es el criterio que permite diferenciar la leucemia mieloide aguda, del síndrome mielodisplásico.

PRONÓSTICO

La mediana de supervivencia varía extraordinariamente, desde años, en el caso de personas con la anemia 5q— o sideroblástica, hasta meses en el de la anemia refractaria con exceso de blastos o la pancitopenia intensa que se manifiesta por la monosomía 7; para el pronóstico es útil el Sistema Internacional de Valoración Pronóstica (cuadro 102-6). Casi todos los pacientes fallecen a causa de las complicaciones de la pancitopenia, y no por la transformación leucémica; posiblemente un tercio muera debido a otras enfermedades ajenas a la MDS. El empeoramiento brusco de la pancitopenia, la aparición de nuevas alteraciones cromosómicas mientras se realizan los análisis citogenéticos seriados y el aumento del número de blastos son, todos ellos, signos de mal pronóstico. En la MDS secundaria a un tratamiento quimioterapéutico el pronóstico es muy desfavorable, independientemente del tipo, y la mayoría de los pacientes evolucionan en pocos meses hacia una leucemia mieloide aguda resistente.

Rx MIELODISPLASIA

El tratamiento de las mielodisplasias suele ser insatisfactorio. Sólo el trasplante de hemocitoblastos ofrece curación; se han señalado índices de supervivencia de 50% a los tres años, pero entre las personas de edad mayor y los ancianos hay mayor mortalidad y morbilidad en relación con los tratamientos. Los resultados del trasplante de donantes histocompatibles no emparentados son similares, aunque todas las series contienen casos de personas jóvenes y altamente seleccionadas.

Se ha considerado a las mielodisplasias como entidades particularmente refractarias a los regímenes de quimioterapia con citotóxicos, pero quizá no sean más resistentes al tratamiento eficaz que la leucemia mieloide aguda en los ancianos, en quienes las reacciones a la toxicidad de los fármacos suelen ser fatales y en quienes las remisiones, cuando las hay, son breves.

CUADRO 102-6 SISTEMA INTERNACIONAL DE VALORACIÓN PRONÓSTICA

	Puntuación				
Variables del pronóstico	**0**	**0.5**	**1.0**	**1.5**	**2.0**
Blastos en médula ósea (%)	<5%	5-10%		11-20%	21-30%
Cariotipo[a]	Bueno	Intermedio	Malo		
Citopenia[b] (líneas afectadas)	0 o 1	2 o 3			
Puntuaciones según los grupos de riesgo	**Puntuación**				
Bajo	0				
Intermedio 1	0.5-1.0				
Intermedio 2	1.5-2.0				
Alto	≥2.5				

[a]Bueno, normal, -Y, del(5q), del(20q); intermedio, todas las demás alteraciones; malo, complejo (tres o más alteraciones) o siete anomalías cromosómicas.
[b]Citopenias definidas por Hb <100 g/L, cifra de plaquetas <100 000/μl, cifra absoluta de neutrófilos <1 500/microlitro.

Se han administrado dosis bajas de fármacos citotóxicos por su potencial de "diferenciación", y a partir de esta experiencia han surgido esquemas de farmacoterapia basados en análogos de la pirimidina. La azacitidina es directamente citotóxica pero también inhibe la metilación del DNA, alterando de esta manera la expresión génica. La azacitidina mejora los recuentos sanguíneos y mejora en grado modesto las tasas de sobrevida en casi 16% de los pacientes con mielodisplasia, en comparación con la mejor asistencia de apoyo. La azacitidina se administra por vía subcutánea en una dosis de 75 mg/m^2, diariamente durante siete días, a intervalos de cuatro semanas, hasta completar por lo menos cuatro ciclos, aunque pueden requerirse ciclos adicionales para lograr una respuesta. La decitabina está íntimamente relacionada con la azacitidina y es más potente. De un modo similar a la azacitidina, casi 20% de los pacientes muestran respuestas en las biometrías hemáticas, y la duración de la respuesta es de casi un año. La actividad es más intensa en los subtipos de mielodisplasia más avanzados. La dosis de decitabina es de 15 mg/m^2 y se administra mediante infusión intravenosa continua cada 8 h durante tres días, requiriéndose el ciclo cada seis semanas durante por lo menos cuatro ciclos. El principal efecto tóxico tanto de la azacitidina como de la decitabina es la mielosupresión, que origina un agravamiento de las biometrías hemáticas. A menudo se presentan otros síntomas relacionados con la quimioterapia antineoplásica. Resulta irónico que se haya dificultado documentar si el mecanismo de acción de cualesquiera de estos medicamentos es la desmetilación del ácido desoxirribonucleico.

La talidomida, un medicamento con múltiples acciones, entre las que se incluyen antiangiogénesis e inmunomodulación, tiene una modesta actividad biológica en la mielodisplasia. La lenalidomida, un derivado de la talidomida con un perfil de toxicidad más favorable, es muy eficaz para resolver la anemia en los pacientes con mielodisplasia y síndrome de 5q–; no sólo una elevada proporción de estos pacientes se vuelven independientes de las transfusiones y obtienen valores de hemoglobina normales o casi normales, sino que su citogenética también se normaliza. La lenalidomida se administra por vía oral, 10 mg/día. La mayoría de los enfermos mejorarán al cabo de tres meses de iniciado el tratamiento. Los efectos tóxicos incluyen mielosupresión (trombocitopenia y neutropenia gradualmente más graves, que requieren vigilancia de la biometría hemática) y un mayor riesgo de trombosis venosa profunda y embolia pulmonar.

Otros tratamientos de la mielodisplasia incluyen amifostina, un tiofosfonato orgánico que bloquea la apoptosis; mejora las biometrías hemáticas pero tiene efectos tóxicos importantes. La ATG y la ciclosporina, según se utilizan en la anemia aplásica, también producen una independencia persistente respecto de las transfusiones, sobre todo en pacientes con mielodisplasia más jóvenes y con calificaciones más favorables en el *International Prognostic Scoring System* (IPSS).

Los factores de crecimiento hematopoyéticos mejoran la biometría hemática pero, al igual que en gran parte de los estados de insuficiencia medular, han sido muy eficaces en los pacientes con pancitopenia menos grave. El tratamiento con G-CSF por sí solo no logró mejorar la tasa de sobrevida en un ensayo comparativo. La eritropoyetina sola o combinada con G-CSF mejora los valores de hemoglobina, pero principalmente en los enfermos con concentraciones séricas bajas de eritropoyetina que no tienen necesidad de transfusiones, o sólo requieren transfusiones leves.

Se aplican los mismos principios de la asistencia de apoyo para la anemia aplásica que para la mielodisplasia. Pese a las mejoras en la farmacoterapia, muchos pacientes aquejarán anemia por años. El apoyo con transfusión de eritrocitos deberá acompañarse de sustancias que produzcan quelación del hierro a fin de prevenir la hemocromatosis secundaria.

ANEMIAS MIELOPTÍSICAS

La fibrosis de la médula ósea (véase fig. 103-2), por lo general aunada a signos característicos de la llamada *leucoeritroblastosis* en el frotis sanguíneo, puede ser una enfermedad hematológica primaria, denominada *mielofibrosis* o *metaplasia mieloide* (cap. 103), o bien ser un proceso secundario llamado *mieloptisis*. La mieloptisis, o mielofibrosis secundaria, es un proceso reactivo. La fibrosis puede ser una reacción a la invasión de la médula por células tumorales, casi siempre de un cáncer epitelial de mama, pulmón y próstata o de un neuroblastoma. También puede aparecer fibrosis medular en las infecciones por micobacterias (*Mycobacterium tuberculosis* y *M. avium*), por hongos o por el VIH y en la sarcoidosis. El depósito de lípidos dentro de las células en la enfermedad de Gaucher y la desaparición del espacio medular consecutiva a la ausencia de remodelación osteoclástica en la osteopetrosis congénita también pueden producir fibrosis. La mielofibrosis secundaria es una secuela tardía de la radioterapia o del empleo de fármacos radiomiméticos. Por lo común, los procesos infecciosos o malignos subyacentes son evidentes. La fibrosis medular también puede ser un dato en diversos procesos hematológicos, en particular en la leucemia mieloide crónica, el mieloma múltiple, los linfomas, el mieloma y la tricoleucemia.

La fisiopatología comprende tres manifestaciones características: proliferación de los fibroblastos en el espacio medular (mielofibrosis); ocupación de las diáfisis de los huesos largos por tejido hematopoyético y más específicamente en localizaciones extramedulares, como el bazo, el hígado y los ganglios linfáticos (metaplasia mieloide), y eritropoyesis ineficaz. La causa de la fibrosis se desconoce, pero lo más probable es que consista en una producción de factores del crecimiento que ha escapado a su regulación normal: se ha implicado al factor del crecimiento obtenido de las plaquetas y al factor de crecimiento transformador beta. La regulación anormal de otras hematopoyetinas podría determinar que las células productoras de los eritrocitos se localizaran en los tejidos no hematopoyéticos y se desligaran de los procesos por lo común equilibrados de la proliferación y diferenciación de las células madre. En la mielofibrosis destaca en particular la pancitopenia, a pesar del número extraordinariamente alto de células progenitoras hematopoyéticas que circulan con la sangre.

En la mielofibrosis secundaria predomina la anemia, que suele ser normocítica y normocrómica. El diagnóstico se sospecha al descubrirse en el frotis la leucoeritroblastosis característica (véase fig. 103-1). La forma de los eritrocitos es muy anormal, observándose en la sangre periférica eritrocitos nucleados, eritrocitos en lágrima y con otras deformidades. Suele haber leucocitosis que a veces simula una reacción leucemoide, con aparición de mielocitos, promielocitos y mieloblastos circulantes. Las plaquetas pueden ser abundantes y con frecuencia su tamaño es gigante. La imposibilidad de aspirar la médula ósea, la típica "punción blanca", a veces permite sospechar el diagnóstico antes de descalcificar la biopsia.

La evolución de la mielofibrosis secundaria depende de su causa, que suele ser un tumor metastásico o un proceso hematológico maligno en fase avanzada. Hay que excluir las causas tratables, en particular la tuberculosis y los hongos. Las transfusiones de sostén pueden aliviar los síntomas.

LECTURAS ADICIONALES

Bagby GC, Alter BP: Fanconi anemia. Semin Hematol 43:147, 2006

Estey E et al: Acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes in older patients. J Clin Oncol 25:1908, 2007

Fisch P et al: Pure red cell aplasia. Br J Haematol 111:1010, 2000

Lipton JM: Diamond Blackfan anemia: New paradigms for a "not so pure" inherited red cell aplasia. Semin Hematol 43:167, 2006

List A et al: Efficacy of lenalidomide in myelodysplastic syndromes. N Engl J Med 352:549, 2005

Young NS, Brown KE: Parvovirus B19. N Engl J Med 350:586, 2004

——— et al: Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia. Blood 108:2509, 2006

103 Policitemia verdadera y otras enfermedades mieloproliferativas

Jerry L. Spivak

La clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de las enfermedades mieloproliferativas crónicas abarca a siete de ellas, varias de las cuales son poco comunes o no han sido definidas con precisión **(cuadro 103-1)**, pero todas comparten un origen común en un blasto hematopoyético multipotencial, la producción excesiva de uno o más de los elementos formes de la sangre sin displasia significativa, la predilección por la hematopoyesis extramedular, mielofibrosis y la transformación con distinta rapidez hasta culminar en leucemia aguda. No obstante, dentro de esta clasificación tan amplia existe una gran heterogeneidad fenotípica. Algunas enfermedades como las leucemias crónicas de tipo mielógeno (*chronic myelogenous leukemia*, CML), neutrófilo (*chronic neutrophilic leukemia*, CNL) y eosinófilo (*chronic eosinophilic leukemia*, CEL) expresan fundamentalmente un fenotipo mieloide, en tanto que en otras, como la policitemia verdadera (PV), la mielofibrosis idiopática (*idiopathic myelofibrosis*, IMF) y la trombocitosis esencial (*essential thrombocytosis*, ET) predomina la hiperplasia eritroide o megacariocítica; estas tres últimas, a diferencia de las primeras tres, también se pueden transformar entre ellas.

La heterogeneidad fenotípica señalada tiene bases genéticas; CML es consecuencia de la translocación "equilibrada" entre el cromosoma 9 y 22

CUADRO 103-1 CLASIFICACIÓN DE LA OMS DE LOS TRASTORNOS MIELOPROLIFERATIVOS CRÓNICOS

Leucemia mielógena crónica [cromosoma Ph t(9;22)(q34;11), BCR/ABL-positivo]
Leucemia neutrófila crónica
Leucemia eosinófila crónica (y el síndrome hipereosinófilo)
Policitemia verdadera
Mielofibrosis idiopática crónica (con hematopoyesis extramedular)
Trombocitopenia esencial
Enfermedad mieloproliferativa crónica, inclasificable

[t(9;22)(q34;11)]; la CNL se ha vinculado con una translocación de t(15:19) y la CEL con una deleción o translocaciones "equilibradas" en el gen del receptor alfa del factor de crecimiento derivado de plaquetas (*platelet derived growth factor receptor-α*, PDGFRα). Por otro lado y en mayor o menor extensión, la PV, la IMF y la ET se caracterizan por expresar una mutación de JAK2, V617F que origina la activación constitutiva de dicha tirosincinasa esencial para la función de los receptores de eritropoyetina y trombopoyetina, pero no para el receptor del factor estimulante de colonias de granulocitos; esta diferenciación esencial también se refleja en la evolución natural de CML, CNL y CEL, que por lo común se mide en años, y la frecuencia tan elevada con la que se transforma en leucemia aguda. A diferencia de lo comentado, la evolución natural de PV, IMF y ET suele ser de decenios y es raro que se transforme en leucemia aguda en ausencia de contacto con mutágenos. Por consiguiente, este capítulo se ocupará sólo de PV, IMF y ET por su gran superposición clínica (muchos puntos comunes) y su evolución clínica totalmente diferente. **En el capítulo 104 se expondrá lo referente a otros trastornos mieloproliferativos crónicos.**

POLICITEMIA VERDADERA

Esta enfermedad (PV) es un trastorno clonal de los blastos hematopoyéticos multipotenciales donde se acumulan eritrocitos, granulocitos y plaquetas fenotípicamente normales sin que exista un estímulo funcional identificable. La policitemia verdadera constituye el cuadro mieloproliferativo crónico más común, con una frecuencia de dos de cada 100 000 personas. Aparece en todos los grupos de edad y su frecuencia de ataque aumenta conforme la persona envejece, llegando a 18 casos por cada 100 000 personas. Existe la transmisión de tipo familiar, aunque es poco común. También se ha observado un predominio global leve en varones, pero durante la edad reproductiva predomina en mujeres.

CAUSAS

La causa de la policitemia verdadera se desconoce. Se han corroborado anormalidades cromosómicas no aleatorias como 20q, trisomía 8 y especialmente 9p en 30% de los pacientes sin tratamiento y, a diferencia de la CML, no se ha vinculado forzosamente con ninguna anormalidad citogenética. No obstante, aparentemente la patogenia incluye una mutación en el dominio de la seudocinasa autoinhibitoria, tirosincinasa JAK2, con sustitución de la valina por fenilalanina (V617F) con lo cual dicha cinasa se activa de manera constitutiva.

La JAK2 es miembro de una familia de tirosincinasa sin receptor que ha persistido durante la evolución filogenética y actúa como tirosincinasa "sustitutiva" de los receptores de eritropoyetina y trombopoyetina; también actúa como compañera obligada de tales receptores en el aparato de Golgi y se encarga de su expresión en la superficie celular. El cambio de la conformación inducido en los receptores de eritropoyetina y trombopoyetina después de unirse a una y otra hormonas, origina autofosforilación de JAK2, fosforilación del receptor y fosforilación de proteínas que intervienen en la proliferación celular, su diferenciación y resistencia a la apoptosis. Los animales transgénicos sin JAK2 fallecen durante la etapa embrionaria por anemia profunda. La activación constitutiva de JAK2 explica la formación de colonias eritroides independientes de eritropoyetina y la hipersensibilidad de los blastos eritroides de PV a la eritropoyetina y otros factores del crecimiento hematopoyético; su resistencia a la apoptosis *in vitro* en ausencia de eritropoyetina; su diferenciación terminal rápida y su intensificación de la expresión de Bcl-X_L, elementos que son característicos en la policitemia verdadera.

Como dato importante, el gen de JAK2 se ubica en el brazo corto del cromosoma 9 y la pérdida de heterocigosidad en el cromosoma 9p, por disomía uniparental, constituye la anormalidad citogenética más frecuente en la policitemia. El segmento enfermo con 9p contiene al locus JAK2; dicha región, al perder su heterocigosidad, provoca homocigosidad para JAK2 V617F mutante. Más de 90% de los individuos con policitemia verdadera expresa esta mutación, al igual que 45% de los individuos con IMF y ET. La homocigosidad para la mutación se observa en 30% de los pacientes con PV y en 60% de los individuos con IMF; la homocigosidad es rara en la ET. Con el tiempo, parte de los heterocigotos para JAK2 V617F de PV terminará siendo homocigotos, lo que no suele suceder después de 10 años de padecer la enfermedad. Los individuos con PV que no expresan JAK2 V617F no difieren desde el punto de vista clínico de los que la expresan, ni los heterocigotos de JAK2 V617F difieren clínicamente de los homocigotos. En términos generales, las personas que expresan JAK2 V617F son mayores que los que no la expresan, pero la enfermedad no persiste durante más tiempo en ellos.

JAK2 V617F es la base de muchas de las características fenotípicas y bioquímicas de la PV, como elevación de la fosfatasa alcalina leucocítica (*leukocyte alkaline phosphatase*, LAP) y una mayor expresión del mRNA de PVR-1, proteína de membrana vinculada con glucosilfosfatidilinositol (*glycosylphosphotidylinositol*, GPI); sin embargo, no explica por sí sola todo el fenotipo de PV. En primer lugar, los individuos con policitemia, el mismo fenotipo y la enfermedad clonal corroborada no poseen tal mutación. En segundo lugar, los enfermos con IMF tienen la misma mutación pero un fenotipo clínico diferente. En tercer lugar, puede surgir PV familiar sin la mutación, incluso si la expresan otros miembros de la misma familia. En cuarto lugar, no todas las células de la clona maligna expresan JAK2 V617F. En quinto lugar, se ha observado JAK2 V617F en sujetos con eritrocitosis idiopática antigua. Si bien JAK2 V617F aislada quizá no basta para causar policitemia verdadera, es esencial para la transformación de ET en PV, pero no para su transformación en mielofibrosis idiopática.

CUADRO CLÍNICO

Aunque la esplenomegalia suele ser el primer signo de PV, a menudo se diagnostica al descubrir accidentalmente una hemoglobina o un hematócrito elevados. Con excepción del prurito "acuágeno" no existen síntomas que distingan a la policitemia verdadera de otras causas de eritrocitosis.

La eritrocitosis sin tratamiento origina hiperviscosidad, que culmina en la aparición de síntomas del sistema nervioso como vértigo, acúfenos, cefalea, alteraciones visuales y ataques isquémicos transitorios (*transient ischemic attack*, TIA). El incremento de la masa eritrocítica también provoca hipertensión sistólica. En algunos enfermos, la trombosis venosa o arterial constituye la primera manifestación de la policitemia. Esta enfermedad afecta a cualquier vaso, principalmente a los del cerebro, corazón o mesenterio. La trombosis venosa intraabdominal es particularmente frecuente en mujeres jóvenes y puede ser catastrófica en caso de obstrucción repentina y completa de la vena hepática. Por tal razón, habrá que sospechar PV en toda persona con trombosis de esta vena. La estasis vascular o trombocitosis causan isquemia digital, formación fácil de equimosis, epistaxis, enfermedad acidopéptica o hemorragia del aparato digestivo. Otra complicación de la trombocitosis de la PV es un conjunto de manifestaciones conocido como eritromelalgia, que incluye eritema, ardor y dolor en las extremidades. Ante el recambio acelerado y abundante de células hematopoyéticas, el problema se complica aún más debido a hiperuricemia con gota secundaria, cálculos de ácido úrico y síntomas por hipermetabolismo.

La concentración de eritropoyetina plasmática constituye un índice útil para el diagnóstico en los sujetos con eritrocitosis aislada, puesto que el incremento cuantitativo descarta a la policitemia verdadera como causa de la eritrocitosis.

DIAGNÓSTICO

Cuando el cuadro inicial de la PV se caracteriza por eritrocitosis combinada con leucocitosis, trombocitosis o ambas, no hay gran duda en el diagnóstico. Sin embargo, cuando el cuadro comprende elevación aislada de la hemoglobina, el hematócrito o la trombocitosis, el problema se complica, ya que existen muchas posibilidades diagnósticas **(cuadro 103-2)**. Además, salvo que la concentración de hemoglobina sea de 20 g% o más (hematócrito ≥60%) es imposible diferenciar a la PV de otros trastornos que originan contracción volumétrica del plasma. Como signo peculiar de la policitemia, el volumen plasmático "expandido" puede disimular una mayor masa eritrocítica; de este modo, es indispensable evaluar la masa eritrocítica y el volumen plasmático para definir la presencia de eritrocitosis absoluta y diferenciar tal situación de la eritrocitosis relativa por disminución en el volumen plasmático aislado (también conocida como *eritrocitosis falsa* o *por estrés* o *síndrome de Gaisböck*). Lo anterior es cierto incluso identificando la mutación JAK2 V617F puesto que ningún paciente con policitemia verdadera expresa tal mutación, en tanto que muchas personas sin policitemia sí la expresan. La figura 58-18 muestra un algoritmo diagnóstico para la evaluación de los casos con sospecha de eritrocitosis.

CUADRO 103-2 CAUSAS DE ERITROCITOSIS

Eritrocitosis relativa: hemoconcentración secundaria a deshidratación, andrógenos o abuso de tabaco

Eritrocitosis absoluta

Hipoxia
- Intoxicación por monóxido de carbono
- Hemoglobina de alta afinidad
- Grandes alturas
- Neuropatía
- Cortocircuitos de derecha a izquierda
- Síndrome de apnea hípnica
- Enfermedad del sistema nervioso

Nefropatías
- Estenosis de arteria renal
- Glomerulonefritis esclerosante o membranosa focal
- Trasplante de riñón

Tumores
- Hipernefroma
- Hepatoma
- Hemangioblastoma cerebeloso
- Fibromioma uterino
- Tumores de suprarrenales
- Meningioma
- Feocromocitoma

Fármacos
- Andrógenos
- Eritropoyetina obtenida por bioingeniería

Familiares (con función normal de hemoglobina, Chuvash y mutaciones en el receptor de eritropoyetina)

Policitemia verdadera

Una vez corroborada la eritrocitosis absoluta habrá que identificar su causa. La concentración elevada de eritropoyetina plasmática sugiere que el mayor número de eritrocitos con producción autónoma de eritropoyetina es producida por hipoxia, situación en la cual conviene evaluar la función pulmonar y realizar una tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) de abdomen para estudiar las características anatómicas de los riñones y el hígado. La concentración normal de eritropoyetina no descarta a la hipoxia como causa de la eritrocitosis. En la policitemia verdadera, a diferencia de lo observado en la eritrocitosis hipóxica, la saturación de oxígeno arterial es normal. Sin embargo, esta saturación normal no descarta la posibilidad de que la causa de la eritrocitosis sea una hemoglobina de gran afinidad; en este caso es importante corroborar la concentración previa de hemoglobina y estudiar a la familia.

Otros métodos de laboratorio que son útiles para el diagnóstico son el recuento eritrocítico, el volumen corpuscular medio y la amplitud de la distribución eritrocítica (*red cell distribution width*, RDW). Sólo tres situaciones causan eritrocitosis microcítica: el rasgo de talasemia beta, la eritrocitosis por hipoxia y la policitemia verdadera. En el caso del rasgo mencionado la RDW es normal, en tanto que en las dos entidades citadas por lo general aumenta de RDW por ferropenia. En muchos pacientes también aumenta la concentración de LAP, al igual que la de ácido úrico. En algunos casos la vitamina B_{12} se eleva o su potencial fijador aumenta. En individuos con enfermedad acidopéptica concomitante, la hemorragia oculta del aparato digestivo provoca una anemia microcítica hipocrómica inicial.

Los signos histológicos de la médula ósea por aspiración y de un fragmento de biopsia no confirman el diagnóstico específico porque pueden ser normales o idénticos a ET o IMF, y salvo que exista la necesidad de corroborar la presencia de mielofibrosis o descartar otra enfermedad, no es necesario practicar tales técnicas. La presencia de una anormalidad citogenética como trisomía 8 o 9 o 20q- en el entorno de una expansión de la masa eritrocítica habla a favor del origen clonal, pero ninguna anormalidad citogenética específica se vincula con la policitemia y la ausencia de un marcador citogenético no descarta su presencia.

COMPLICACIONES

Las principales complicaciones clínicas de la policitemia verdadera son consecuencia de la hiperviscosidad de la sangre, producto del incremento de la masa eritrocítica y, de manera indirecta, por el mayor recambio de eritrocitos, leucocitos y plaquetas con el aumento concomitante en la producción de ácido úrico y citocinas. Al parecer este último mecanismo es el que explica la mayor frecuencia de enfermedad acidopéptica y prurito, aunque no existe una prueba formal para comprobar este vínculo. El aumento masivo y repentino en el tamaño del bazo es consecuencia de un infarto esplénico o de caquexia progresiva. La mielofibrosis al parecer es parte de la evolución natural de la enfermedad, pero es un proceso reversible y reactivo que por sí mismo no impide la hematopoyesis ni conlleva importancia diagnóstica. A pesar de ello, en algunos pacientes la mielofibrosis se acompaña de hematopoyesis extramedular notable, hepatoesplenomegalia y anemia sujeta a transfusiones. La organomegalia provoca molestias médicas graves, hipertensión porta y caquexia. En casos de PV la frecuencia de leucemia no linfocítica aguda aumenta, pero la leucemia aguda es rara en individuos que no han recibido quimioterapia ni radioterapia. La génesis de este trastorno es directamente proporcional a la edad de la persona, pero no a la duración de la enfermedad, lo que sugiere que la exposición a los fármacos del tratamiento quizá constituye un factor de riesgo más importante que la propia enfermedad.

La *eritromelalgia* es un síndrome curioso de origen desconocido que se acompaña de trombocitosis, principalmente de las extremidades pélvicas, y que se manifiesta por eritema, calor y dolor de la zona afectada y a veces por infarto digital. Su frecuencia en los pacientes con un trastorno mieloproliferativo es variable y por lo regular mejora con salicilatos. Algunos de los síntomas del sistema nervioso central observados en personas con PV como la migraña ocular quizá constituyen una variante de la eritromelalgia.

La eritrocitosis sin tratamiento puede culminar en trombosis de los órganos vitales como hígado, corazón, encéfalo o pulmones. Las personas con esplenomegalia masiva tienen una predisposición particular a sufrir fenómenos trombóticos puesto que el incremento concomitante en el volumen plasmático disimula la magnitud real del aumento de la masa eritrocítica, que se mide por medio del hematócrito o la concentración de hemoglobina. Hay que considerar que un hematócrito o una hemoglobina "normal" en un sujeto con PV y esplenomegalia masiva indican incremento de la masa eritrocítica mientras no se pruebe lo contrario.

Rx POLICITEMIA VERDADERA

La PV es por lo general una enfermedad insidiosa cuya evolución clínica se mide en decenios y el tratamiento médico refleja su ritmo intrínseco. La complicación más grave es la trombosis por eritrocitosis, por lo que resulta indispensable, para evitar complicaciones trombóticas, conservar la concentración de hemoglobina ≤140 g/L (14 g/100 ml; hematócrito <45%) en varones, y ≤120 g/L (12 g/100 ml; hematócrito <42%) en mujeres. La flebotomía es útil inicialmente para disminuir la hiperviscosidad al normalizar la masa eritrocítica. Después de esa etapa, las flebotomías periódicas mantienen la masa dentro de límites normales e inducen un estado de ferropenia que impide la reexpansión acelerada de la masa eritrocítica. En casi todos los enfermos con PV, una vez que se logra el estado ferropénico la flebotomía sólo es necesaria a intervalos de 90 días. La flebotomía o la ferropenia no incrementa el número de plaquetas en relación con el efecto de la propia enfermedad, y la trombocitosis no se vincula con la trombosis en la PV, a diferencia de la correlación neta entre la eritrocitosis y la trombosis en dicha enfermedad. El empleo de salicilatos como elemento para combatir la trombosis de la PV puede ser dañino si por medio de la flebotomía no se controla la masa eritrocítica. Los anticoagulantes están indicados solamente en caso de trombosis y es difícil vigilar sus efectos de manera cronológica por el desequilibrio "artificial" entre el anticoagulante del tubo colector y el plasma, que surge cuando la sangre de estos pacientes es analizada para medir la actividad de la protrombina o tromboplastina parcial. La hiperuricemia asintomática (<10 mg%) no necesita tratamiento, pero es necesario administrar alopurinol para evitar nuevas elevaciones del ácido úrico cuando se utilizan quimioterápicos para reducir la esplenomegalia y la leucocitosis o para combatir el prurito. El prurito generalizado rebelde a los antihistamínicos o antidepresivos como la doxepina constituye en ocasiones un grave problema en la policitemia verdadera; otros métodos paliativos son la hidroxiurea, el interferón alfa (IFN-α) y los psoralenos con luz ultravioleta en rango A (*psoralens with ultraviolet light in the A range*, PUVA). La trombocitosis asintomática no necesita medidas terapéuticas, salvo que el número de plaquetas sea tan elevado que provoca una variedad adquirida de enfermedad de von Willebrand por proteólisis de los multímeros del factor de von Willebrand (*von Willebrand factor*, vWF) de alto peso molecular. La esplenomegalia sintomática se puede tratar con IFN-α; a pesar de que provoca efectos adversos graves si se utiliza a largo plazo, reduce la expresión de JAK2 V617F en individuos con PV y quizá se utilizará cada vez con más frecuencia en esta enfermedad. La anagrelida, inhibidor de la fosfodiesterasa, reduce el número de plaquetas y, en caso de ser tolerada, es preferible a la hidroxiurea puesto que no ejerce efectos tóxicos en la médula ósea. Algunas veces es necesario reducir el número de plaquetas en el tratamiento de la eritromelalgia o la migraña ocular cuando los salicilatos son ineficaces o el número de trombocitos es lo suficientemente grande como para originar una diátesis hemorrágica. Los alquilantes y el fosfato de sodio ra-

diactivo (*phosphate*, ^{32}P) son leucemógenos en la PV y es importante evitarlos. Si se requiere usar algún citotóxico se prefiere a la hidroxiurea, pero no evita la trombosis ni la mielofibrosis en la policitemia. La quimioterapia se prolonga lo menos posible. En algunos sujetos, la esplenomegalia masiva que no mejora con hidroxiurea ni con IFN-α y que se acompaña de adelgazamiento incontrolable obligará a realizar una esplenectomía. En algunos individuos en etapa terminal en ocasiones surge hipertensión pulmonar por fibrosis y hematopoyesis extramedular. El trasplante de médula alógena puede ser curativo en pacientes jóvenes.

Muchas personas con PV viven largo tiempo sin deficiencias funcionales siempre y cuando la masa eritrocítica se domine eficazmente por medio de flebotomías. La quimioterapia no está indicada para este fin, salvo que el acceso venoso sea inadecuado.

MIELOFIBROSIS IDIOPÁTICA CRÓNICA

Esta enfermedad (llamada también *metaplasia mieloide agnógena* o *mielofibrosis con metaplasia mieloide*) es un trastorno clonal de algún blasto hematopoyético multipotencial de origen desconocido que se caracteriza por fibrosis de la médula ósea, hematopoyesis extramedular y esplenomegalia. La mielofibrosis idiopática (IMF) crónica constituye el trastorno mieloproliferativo crónico menos frecuente y es difícil corroborar el diagnóstico si no existe un marcador clonal específico, puesto que también la PV y la CML se manifiestan por mielofibrosis y esplenomegalia. Además, la mielofibrosis y la esplenomegalia también aparecen en diversos trastornos benignos y malignos **(cuadro 103-3)**, muchos de los cuales pueden ser tratados con terapias específicas que no son eficaces en la IMF crónica. A diferencia de los demás trastornos mieloproliferativos crónicos y la llamada mielofibrosis aguda o maligna que se manifiesta a cualquier edad, la IMF crónica afecta predominantemente personas de 60 años o más.

CAUSAS

La causa de la IMF crónica se desconoce. Con frecuencia se identifican anormalidades cromosómicas no aleatorias como 9p, 20q-, 13q-, trisomía 8 o 9 o trisomía parcial 1q, pero no se han observado anormalidades citogenéticas específicas de la enfermedad. Tampoco guarda relación el grado de mielofibrosis y la magnitud de la hematopoyesis extramedular. La fibrosis en esta enfermedad se acompaña de producción excesiva de factor transformador beta del crecimiento y de los inhibidores hísticos de metaloproteinasas, en tanto que la osteoesclerosis se acompaña de una producción excesiva de osteoprotegerina, inhibidor de los osteoclastos. La angiogénesis medular es consecuencia de la mayor producción de factor de crecimiento endotelial vascular (*vascular endothelial growth factor*, VEGF). Como dato importante, los fibroblastos en la IMF crónica son policlonales y no forman parte de la clona neoplásica.

CUADRO CLÍNICO

Ningún signo ni síntoma es específico de mielofibrosis idiopática crónica. Muchos pacientes carecen de síntomas y la enfermedad se detecta al identificar esplenomegalia o una biometría hemática anormal durante un examen de rutina. Sin embargo, a diferencia de los trastornos mieloproliferativos de la misma categoría, algunas de las manifestaciones iniciales son sudores nocturnos, fatiga y pérdida ponderal. El frotis de sangre exhibe los signos característicos de la hematopoyesis extramedular: dacriocitos (eritrocitos con forma de lágrima); eritrocitos, mielocitos y promielocitos nucleados; en ocasiones también aparecen mieloblastos **(fig. 103-1)**. La norma es observar anemia, leve en los comienzos, en tanto que el número de leucocitos y plaquetas es normal o aumenta, aunque en ocasiones disminuyen. Algunas veces la esplenomegalia se acompaña de hepatomegalia leve, pero no al contrario. La linfadenopatía aislada es dato sugestivo de otra entidad en el diagnóstico. Otras veces se acompaña de elevación de la deshidrogenasa láctica y fosfatasa alcalina en suero. La concentración de LAP puede ser baja, normal o alta. Por lo regular no es posible aspirar una muestra de médula ósea por la mielofibrosis **(fig. 103-2)** y las radiografías óseas exhiben osteoesclerosis. La hematopoyesis extramedular exuberante puede originar ascitis, hipertensión porta, pulmonar o intracraneal; obstrucción intestinal o ureteral, taponamiento pericárdico, compresión medular o nódulos en la piel. La esplenomegalia es en ocasiones lo suficientemente rápida como para provocar un infarto esplénico con fiebre y dolor pleurítico. Asimismo puede haber hiperuricemia y gota secundaria.

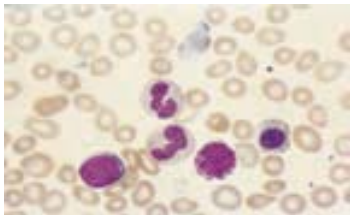

FIGURA 103-1. Dacriocitos (eritrocitos en forma de lágrima) cuya aparición denota daño de la membrana por el paso de la célula por el bazo; un eritrocito nucleado y células mieloides inmaduras que denotan hematopoyesis extramedular. La extensión hecha de sangre periférica se vinculó con cualquier causa de hematopoyesis extramedular.

CUADRO 103-3 TRASTORNOS QUE ORIGINAN MIELOFIBROSIS

Malignos	No malignos
Leucemia aguda (linfocítica, mieloide y megacariocítica)	Infección por VIH
Leucemia mieloide crónica	Hiperparatiroidismo
Tricoleucemia	Osteodistrofia de origen renal
Enfermedad de Hodgkin	Lupus eritematoso sistémico
Mielofibrosis idiopática	Tuberculosis
Linfoma	Hipovitaminosis B
Mieloma múltiple	Exposición al bióxido de torio
Mielodisplasia	Síndrome de plaquetas grises
Carcinoma metastásico	
Policitemia verdadera	
Mastocitosis sistémica	

DIAGNÓSTICO

El cuadro clínico descrito en párrafos anteriores es característico de IMF crónica, pero también todas las manifestaciones mencionadas se observan en la PV o la CML. La esplenomegalia masiva a menudo disimula la eritrocitosis en la PV y probablemente algunas trombosis intraabdominales en algunos casos de IMF crónica a menudo representan casos de PV no identificados. En algunos individuos con IMF crónica ha surgido eritrocitosis en la evolución de la enfermedad. Además, muchos otros trastornos poseen características que se "traslapan" con IMF crónica, pero que mejoran con tratamientos totalmente diferentes; por esa causa, el diagnóstico de IMF crónica debe ser de exclusión, lo cual obliga a descartar todas las enfermedades y trastornos incluidos en el cuadro 103-3. Se ha planteado un algoritmo diagnóstico, pero no distingue entre una enfermedad que causa metaplasia mieloide y otra.

La presencia de dacriocitos (eritrocitos con forma de lágrima), eritrocitos nucleados, mielocitos y promielocitos indica hematopoyesis extramedular, en tanto que la aparición de leucocitosis, trombocitosis con plaquetas grandes y anormales y mielocitos circulantes sugiere la presencia de un problema mieloproliferativo, a diferencia de la mielofibrosis secundaria (cuadro 103-3). Por lo general no es posible aspirar la médula ósea a causa del incremento de reticulina, pero la biopsia medular indica hipercelularidad con hiperplasia de "tres líneas" celulares, específicamente un mayor número de megacariocitos en cúmulos con grandes núcleos displásicos. Sin embargo, no existen anormalidades morfológicas características que permitan diferenciar a la IMF de los demás trastornos mieloproliferativos crónicos. La esplenomegalia por hematopoyesis extramedular puede ser lo suficientemente masiva para causar hipertensión porta y formación de varices. En algunas personas el cuadro clínico es dominado por la hematopoyesis extramedular exuberante. Un signo desconcertante de IMF crónica es la aparición de anormalidades autoinmunitarias como complejos inmunitarios, anticuerpos antinucleares, factor reumatoide o prueba de Coombs positiva. No se sabe si lo anterior constituye una reacción del hospedador a la enfermedad o si interviene en su patogenia. El análisis citogenético de sangre es útil para descartar CML o para fines de pronóstico, puesto que las anormalidades complejas del cariotipo conllevan un mal pro-

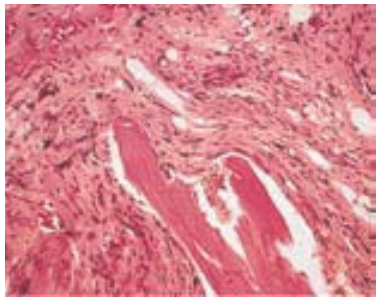

FIGURA 103-2. Cortes de la médula ósea donde se observa la cavidad medular sustituida por tejido fibroso integrado de fibras de reticulina y colágeno. Cuando la fibrosis proviene de un cuadro hematológico primario recibe el nombre de *mielofibrosis*. Cuando es consecuencia de un tumor o un proceso granulomatoso se le denomina *mieloptisis*.

nóstico en la IMF crónica. Por razones desconocidas, en esta enfermedad se eleva exageradamente el número de células CD34+ circulantes (>15 000/μl) en comparación con lo observado en otros trastornos mieloproliferativos crónicos, salvo que también en ellos se incorpore una metaplasia mieloide.

Un dato interesante es que alrededor de 45% de los individuos con IMF crónica, al igual que los sujetos con PV y ET, trastornos mieloproliferativos de la misma categoría, expresan la mutación JAK2 V617F a menudo como homocigotos. Los pacientes con tales características tuvieron una supervivencia más breve en un estudio retrospectivo, pero no en otro y en este último se observó que eran más viejos y tenían un hematócrito más elevado que los pacientes sin la mutación JAK2 V617F.

COMPLICACIONES

La supervivencia en caso de IMF crónica varía según signos clínicos específicos (cuadro 103-4), pero es más breve que en los individuos con PV o ET. El curso natural de la IMF crónica es el de insuficiencia medular gradual con anemia supeditada a transfusiones y organomegalia progresiva por la hematopoyesis extramedular. Al igual que en la CML, la IMF crónica puede evolucionar de una fase crónica a otra acelerada, con síntomas generales e insuficiencia medular progresiva. En promedio, 10% de los individuos terminan por mostrar una forma "agresiva" de leucemia aguda, contra la cual los tratamientos suelen ser ineficaces. Algunos de los factores más importantes para el pronóstico en cuanto a la aceleración de la enfermedad son anemia, leucocitosis, trombocitopenia, presencia de mieloblastos circulantes, senectud, presencia de anormalidades citogenéticas complejas y síntomas generales e inexplicables como fiebre, sudores nocturnos o pérdida ponderal.

CUADRO 103-4 ESTRATIFICACIÓN DE LOS RIESGOS DE MIELOFIBROSIS IDIOPÁTICA

A. Factores pronósticos[a]

Hemoglobina <10 g%
Número de leucocitos <4 000/μl o >30 000/μl

Número de factores pronósticos	Grupos de riesgo	Mediana de supervivencia (en meses)
0	Bajo	93
1-2	Alto	17

B. Factores pronósticos[b]

Hemoglobina <10 g%
Síntomas de orden general
Número de blastos >1%

Número de factores pronósticos	Grupo de riesgo	Mediana de supervivencia (en meses)
0-1	Bajo	99
2-3	Alto	21

C. Factores pronósticos[c]	Mediana de supervivencia (en meses)
Menos de 65 años de edad	
Hemoglobina ≤10 g%	
Cariotipo: normal	54
anormal	22
Edad <65 años	
Hemoglobina >10 g%	
Cariotipo: normal	180
anormal	72
Edad >65 años	
Hemoglobina ≤10 g%	
Cariotipo: normal	44
anormal	16
Edad >65 años	
Hemoglobina >10 g%	
Cariotipo: normal	70
anormal	78

[a] Con autorización de B Dupriez et al. Blood 88:1013, 1996.
[b] Con autorización de F Cervantes et al. Br J Haematol 102:684, 1998.
[c] Con autorización de JT Reilly et al. Br J Haematol 98:96, 1997.

MIELOFIBROSIS IDIOPÁTICA CRÓNICA

No existe tratamiento específico contra la mielofibrosis idiopática crónica. La anemia es causada en ocasiones por una hemorragia digestiva, se exacerba con la deficiencia de ácido fólico y en raros casos se ha logrado un tratamiento eficaz con piridoxina. Sin embargo, la anemia suele ser producida por la eritropoyesis ineficaz y no compensada por la hematopoyesis extramedular esplénica y hepática. No se ha corroborado que la eritropoyetina obtenida por bioingeniería o los andrógenos como el danazol sean siempre eficaces contra la anemia. La eritropoyetina empeora la esplenomegalia en algunos casos, pero es eficaz si su concentración en el suero es >125 mU/L. En un estudio sobre el secuestro esplénico de eritrocitos se puede definir la presencia de hiperesplenismo, contra el cual está indicada la esplenectomía. Si la esplenomegalia impide o entorpece la alimentación se puede extirpar el bazo antes de que aparezca caquexia. En esta situación, no se descarta la extracción del bazo a causa de la preocupación por una trombocitosis de rebote, la pérdida de la capacidad hematopoyética o una hepatomegalia compensadora. No obstante, por razones inexplicables, la esplenectomía incrementa el peligro de transformación blástica. La radiación del bazo, en el mejor de los casos, es una medida paliativa temporal que aumenta el peligro de neutropenia e infección. El alopurinol regula la hiperglucemia acentuada y la hidroxiurea es útil para reducir la organomegalia en algunos pacientes. No se ha definido la importancia del IFN-α y sus efectos adversos son más intensos en los enfermos de mayor edad. Los glucocorticoides se han utilizado para reducir los síntomas generales y las complicaciones autoinmunitarias y en ocasiones mejoran la anemia, solos o combinados con dosis reducidas de talidomida (50 a 100 mg/día). La única estrategia curativa es el trasplante de médula alógena y hay que pensar en ella en sujetos jóvenes; la preparación de menor intensidad permite expandir la población receptora del trasplante de células hematopoyéticas hasta incluir a sujetos de mayor edad.

TROMBOCITOSIS ESENCIAL

Esta enfermedad (llamada también *trombocitopenia esencial*, *trombocitosis idiopática* o *primaria*, *trombocitemia hemorrágica*) es un trastorno clonal de origen desconocido con daño de los blastos hematopoyéticos multipotenciales que se manifiesta en la clínica por producción excesiva de plaquetas sin una causa definible. La trombocitosis esencial (ET) es un trastorno poco común y su frecuencia es de uno a dos casos/100 000 personas; se presenta más en mujeres, a diferencia de otros cuadros mieloproliferativos crónicos. No existe un marcador clonal para diferenciar sin duda alguna a la trombocitosis esencial de otras variedades reactivas no clonales más comunes de trombocitosis (cuadro 103-5), lo cual dificulta el diagnóstico. Antiguamente se le consideraba una enfermedad de los ancianos y provocaba una gran morbilidad por hemorragias o trombosis, pero con el empleo cada vez más amplio de contadores electrónicos de células se sabe que la ET puede afectar a adultos de cualquier edad y a menudo sin síntomas ni perturbaciones de la hemostasia. Se ha observado cierto predominio inexplicable en mujeres, a diferencia de lo que sucede en otros cuadros mieloproliferativos crónicos o formas reactivas de trombocitosis en las que no existe diferencia entre uno y otro sexos. Al no contar con un marcador clonal específico se han planteado varios criterios clínicos para diferenciar a la ET de otros cuadros mieloproliferativos crónicos con trombocitosis pero con un pronóstico y tratamiento diferentes (cuadro 103-5). Los criterios no definen clonalidad; por tal motivo son realmente útiles sólo para identificar enfermedades como CML, PV o mielodisplasia que pueden surgir como una imitación de ET y que en realidad no define la presencia de

CUADRO 103-5 CAUSAS DE TROMBOCITOSIS

Inflamación de tejidos: conectivopatías, enteropatías inflamatorias
Cánceres
Infección
Trastornos mieloproliferativos: policitemia verdadera, mielofibrosis idiopática, trombocitosis esencial, leucemia mieloide crónica
Trastornos mielodisplásicos: síndrome 5q-, anemia sideroblástica refractaria idiopática
Estado después de extracción del bazo o hipoesplenismo
Hemorragia
Anemia ferropénica
Cirugía
Rebote: corrección de la deficiencia de vitamina B_{12} o ácido fólico; estado ulterior al abuso de etanol
Hemólisis
Familiar: producción excesiva de trombopoyetina; activación constitutiva Mpl

la trombocitosis. Además, al igual que ocurre con la eritrocitosis "idiopática", existen formas monoclonales benignas de trombocitosis (como la producción excesiva y hereditaria de trombopoyetina) que no se identifican con frecuencia por la ausencia de instrumentos adecuados para el diagnóstico.

CAUSAS

La megacariocitopoyesis y la producción de plaquetas dependen de la trombopoyetina y su receptor Mpl. Al igual que con las células progenitoras de las series eritroide y mieloide, las primeras en la línea megacariocítica necesitan interleucina 3 (IL-3) y factor de blastos para la proliferación óptima, además de trombopoyetina. El desarrollo ulterior también es estimulado por la quimiocina llamada factor 1 derivado de células del estroma (*stromal cell-derived factor 1*, SDF-1). Sin embargo, la maduración y la diferenciación hasta la forma de megacariocito requieren de trombopoyetina.

Los megacariocitos tienen la peculiaridad entre los blastos hematopoyéticos de que la reduplicación de su genoma es endomitótica y no mitótica. En caso de no haber trombopoyetina, esta reduplicación disminuye o se anula, al igual que el desarrollo citoplásmico necesario para la producción de plaquetas. A semejanza de la eritropoyetina, el hígado y los riñones producen trombopoyetina y existe una correlación inversa entre el número de trombocitos y la actividad de la trombopoyetina plasmática. También, a semejanza de la eritropoyetina, la concentración plasmática de trombopoyetina es regulada en gran medida por el número de células progenitoras (tamaño del "fondo común" de blastos). A diferencia de la eritropoyetina, pero a semejanza de sus equivalentes mieloides, los factores estimulantes de colonias de granulocitos y granulocitos-macrófagos, la trombopoyetina intensifica la proliferación de sus células destinatarias y la reactividad de su producto final, que es la plaqueta. Además de su importancia en la trombopoyesis, la trombopoyetina también prolonga la supervivencia de los blastos hematopoyéticos multipotenciales.

La naturaleza clonal de la ET se definió por el análisis de la expresión de la isoenzima de deshidrogenasa de glucosa-6-fosfato en los homocigotos para el gen; por el análisis de los polimorfismos de DNA ligados a X en mujeres informativas y por la expresión, en individuos con anormalidades citogenéticas no aleatorias pero variables. La trombocitosis es su manifestación principal, pero como ocurre con otros trastornos mieloproliferativos crónicos, en la ET interviene una célula progenitora hematopoyética multipotencial. Además, se han descrito casos de familias con ET hereditaria, en un caso como rasgo dominante autosómico. Además de ET en algunos grupos fraternos se han observado IMF y policitemia verdadera (PV).

CUADRO CLÍNICO

Desde el punto de vista clínico, la ET suele detectarse de manera accidental cuando se realiza un recuento plaquetario como parte de alguna evaluación médica sistemática. En ocasiones, la revisión de recuentos hemáticos previos indicará que existía incremento en el número de plaquetas, pero que no fue reconocido durante muchos años. No existen síntomas o signos específicos de ET, pero los pacientes tienen tendencias hemorrágicas y trombóticas que se manifiestan por la facilidad con que surgen equimosis en caso de las primeras y oclusiones microvasculares en la segunda, como eritromelalgia, migraña ocular o TIA. Los datos de la exploración física no suelen ser destacados, con excepción de una esplenomegalia leve. La esplenomegalia masiva indica la presencia de otro trastorno mieloproliferativo, en particular PV, IMF o leucemia mieloide crónica (CML).

La anemia es poco común, pero en ocasiones se identifica leucocitosis mínima con predominio de neutrófilos. El frotis sanguíneo se caracteriza más bien por el número de plaquetas presentes, algunas de las cuales son muy grandes. La puntuación de LAP es normal o elevada. La gran masa de plaquetas circulantes impide la medición precisa del potasio sérico, puesto que liberan este mineral al coagularse. El tipo de hiperpotasiemia mencionado es un artefacto de laboratorio y no se acompaña de anormalidades electrocardiográficas. Asimismo, las mediciones del oxígeno arterial son inexactas, salvo que se reúna en hielo la sangre trombocitémica. Los tiempos de protrombina y tromboplastina parcial son normales, en tanto que puede haber anormalidades de la función plaquetaria como tiempo de sangrado prolongado y agregación plaquetaria reducida. Sin embargo, a pesar de muchos estudios, ninguna de las anormalidades de la función plaquetaria es característica de ET y tampoco existe ningún método para evaluar dicha función anticipando el peligro de que surja hemorragia o trombosis clínicamente significativa.

El recuento plaquetario elevado entorpece la aspiración de médula ósea, pero la muestra de dicho tejido suele indicar hiperplasia e hipertrofia de megacariocitos, así como un incremento global en el número de células de la médula. Si aumenta la reticulina habrá que pensar en otro diagnóstico. La ausencia de hierro detectable por tinción obliga a buscar una explicación, ya que la ferropenia aislada puede originar trombocitosis, pero la ausencia de hierro en médula, en presencia de hipercelularidad en este tejido, es manifestación de policitemia verdadera.

En la ET se observan anormalidades citogenéticas no aleatorias, pero son poco comunes y no se advierte alguna anormalidad específica o constante, incluso las que afectan a los cromosomas 3 y 1, en los cuales se ubican los genes de la trombopoyetina y de su receptor Mpl, respectivamente.

DIAGNÓSTICO

Numerosos trastornos clínicos de diversa índole se acompañan de trombocitosis (cuadro 103-5) y en muchos de ellos aumenta la producción de citocinas. La concentración absoluta del número de plaquetas no constituye un elemento diagnóstico útil para diferenciar entre las causas benignas y las clonales de trombocitosis. En promedio, la mitad de los sujetos con ET expresa la mutación JAK2 V617F. Al no observarse tal mutación es indispensable realizar una evaluación citogenética para saber si la trombocitosis es causada por CML o por un trastorno mielodisplásico como síndrome 5q-. Existen casos de translocación bcr-abl en ausencia del cromosoma Ph, y de RT-PCR bcr-abl que se acompaña de resultados positivos falsos, razones por las cuales se prefiere el análisis de hibridación *in situ* con fluorescencia (*fluorescence* in situ *hybridization*, FISH) para identificar bcr-abl en individuos con trombocitosis en quienes no arroja datos el estudio citogenético en busca del cromosoma Ph. Tampoco son parte de las manifestaciones de ET la anemia y los sideroblastos anulares, pero son manifestaciones de anemia sideroblástica refractaria idiopática y en algunos de los pacientes la trombocitosis se acompaña de expresión de JAK2 V617F. La esplenomegalia masiva sugiere la presencia de otro trastorno mieloproliferativo y en esta situación habrá que medir la masa eritrocítica, porque la esplenomegalia puede disimular la presencia de eritrocitosis. Como aspecto importante, lo que al principio pareció una ET puede degenerar en una PV o IMF después de varios años, revelando de esta manera la naturaleza real del trastorno mieloproliferativo primario.

COMPLICACIONES

Probablemente en la clínica la trombocitosis es la enfermedad que ha provocado más intervenciones inapropiadas de médicos astutos, en particular si el número de plaquetas es mayor de $1 \times 10^6/\mu l$. Suele pensarse que el incremento del número de trombocitos origina estasis intravascular y trombosis; sin embargo, no existe algún estudio clínico comparativo que haya demostrado tal vínculo y, en sujetos menores de 60 años de edad, la incidencia de trombosis no ha sido mayor en quienes tenían trombocitosis que en los testigos de la misma edad.

Por el contrario, un recuento plaquetario excesivo se acompaña más bien de hemorragia por enfermedad de von Willebrand adquirida; ello no significa que el mayor número de plaquetas no origine síntomas en una persona con ET, sino más bien que el médico deberá centrarse en el paciente y no en el número de sus plaquetas. Por ejemplo, algunos de los problemas neurológicos más impresionantes de la ET nacen de la migraña y reaccionan sólo cuando disminuye el número de plaquetas, en tanto que otras manifestaciones como la eritromelalgia mejoran simplemente con inhibidores de la ciclooxigenasa 1 plaquetaria como la aspirina o el ibuprofén, sin que disminuya el número de trombocitos. Otros problemas pueden manifestar la interacción entre ateroesclerosis en el árbol vascular y una trombocitosis y otros más quizá no guarden relación con el número de plaquetas. El saber que la PV puede manifestarse por trombocitosis y también el descubrimiento de causas no identificadas de hipercoagulabilidad (cap. 111) hacen que los datos de antiguas publicaciones sobre las complicaciones de la trombocitosis no sean fidedignos.

Rx TROMBOCITOSIS ESENCIAL

La supervivencia de las personas con ET no difiere de la observada en la población general. El mayor número de plaquetas en una persona asintomática sin factores cardiovasculares de riesgo, no obliga a emprender el tratamiento. De hecho, antes de iniciar cualquier terapia en un sujeto con trombocitosis, habrá que confirmar con toda certeza que los síntomas provienen del mayor número de plaquetas. Cuando el número de plaquetas rebasa $1 \times 10^6/\mu l$ se eliminan de la circulación grandes cantidades de multímeros de von Willebrand de alto peso molecular y son destruidos por las plaquetas, de lo cual surge la forma adquirida de la enfermedad de von Willebrand; tal situación se identifica por una actividad reducida del cofactor de ristocetina. En este caso la aspirina provoca hemorragias. La pérdida de sangre en este contexto suele mejorar con ácido aminocaproico épsilon, que puede administrarse con fin profiláctico antes y después

de una cirugía electiva. La plaquetoféresis es, en el mejor de los casos, un remedio temporal e ineficaz y rara vez se necesita. Como dato importante, las personas con ET tratadas con ^{32}P o con alquilantes están en peligro de sufrir una leucemia aguda sin recibir beneficios de estos medicamentos. El riesgo se agrava si se combinan estos dos fármacos con hidroxiurea. Si se juzga necesario reducir el número de plaquetas con base en los síntomas resistentes a los salicilatos solos, cabe recurrir a IFN-α, al derivado quinazolínico anagrelida o a la hidroxiurea para reducir el número de trombocitos, pero ninguno de estos productos es universalmente eficaz y todos conllevan algún efecto adverso notable. La hidroxiurea y la aspirina son más eficaces que la anagrelida y la aspirina para evitar TIA, pero no lo son para la prevención de otros tipos de trombosis arterial y son muchísimo menos eficaces contra la trombosis venosa. La normalización del número de plaquetas no impide la trombosis arterial o la venosa. También es mayor el riesgo de hemorragia digestiva cuando se combina aspirina con anagrelida.

Conforme se ha acumulado mayor experiencia clínica ha sido posible observar que la ET es más benigna de lo que se pensaba. De hecho, es más posible que degenere en leucemia aguda como consecuencia del tratamiento que por la propia enfermedad. Al tratar a los individuos con trombocitosis la primera obligación del médico es no causar daño.

LECTURAS ADICIONALES

Buss DH et al: The incidence of thrombotic and hemorrhagic disorders in association with extreme thrombocytosis: An analysis of 129 cases. Am J Hematol 20:365, 1985

Elliot MA et al: Thrombosis and hemorrhage in polycythemia vera and essential thrombocythaemia. Br J Haematol 128:275, 2005

Levine RL, Gilliland DG: JAK-2 mutations and their relevance to myeloproliferative disease. Curr Opin Hematol 14:43, 2007

Reilly JT: Idiopathic myelofibrosis: Pathogenesis to treatment. Hematol Oncol 24:56, 2006

Spivak JL: Polycythemia vera: Myths, mechanisms, and management. Blood 100:4272, 2002

Vainchenker W et al: A unique activating mutation in JAK2 (V617F) is at the origin of polycythemia vera and allows a new classification of myeloproliferative diseases. Hematology (Am Soc Hematol Educ Program):195, 2005

104 Leucemia mieloide aguda y crónica

Meir Wetzler, John C. Byrd, Clara D. Bloomfield

Las leucemias mieloides son un grupo heterogéneo de enfermedades que se caracterizan por la infiltración de la sangre, la médula ósea y otros tejidos, por células neoplásicas del sistema hematopoyético. Se calcula que en el año 2006 hubo en Estados Unidos 16 430 casos nuevos de leucemia mieloide. Comprenden una serie de procesos malignos que, si no se tratan, suelen evolucionar rápidamente hacia la muerte o empeorar poco a poco. Según su evolución espontánea se han dividido clásicamente en formas agudas o crónicas.

LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

INCIDENCIA

La incidencia de la leucemia mieloide aguda (*acute myeloid leukemia*, AML) es cercana a 3.7 casos por 100 000 habitantes y año, y la incidencia corregida por edades es mayor en los varones que en las mujeres (4.6 frente a 3.0). La incidencia de la AML aumenta con la edad; es de 1.9 en las personas menores de 65 años y de 18.6 en las mayores de esa edad. En los últimos 10 años se ha observado un aumento importante en la incidencia de la leucemia mieloide aguda.

ETIOLOGÍA

La aparición de la AML se ha atribuido a la herencia, a las radiaciones, al contacto con fármacos y con sustancias químicas y a otros productos del medio laboral. No hay pruebas directas que sugieran una etiología vírica.

Herencia. Ciertos síndromes con aneuploidía cromosómica de las células somáticas, por ejemplo la trisomía 21 que se observa en el síndrome de Down se asocian con mayor incidencia de AML. Las enfermedades hereditarias con reparación defectuosa del DNA, por ejemplo anemia de Fanconi, síndrome de Bloom y ataxia-telangiectasia se asocian con AML. La neutropenia congénita (síndrome de Kostmann) es una enfermedad con mutación en el receptor del factor estimulador de las colonias de granulocitos (*granulocyte colony-stimulating factor*, G-CSF) y, a menudo, de la elastasa de neutrófilos que pueden evolucionar a AML. En algunos estudios los síndromes mieloproliferativos también pueden evolucionar a AML (cap. 103). Las mutaciones de las líneas germinativas CCAAT/proteína potenciadora de la unión alfa (*CCAAT/enhancer-binding protein* α, C/EBP α), factor de transcripción relacionado con el renacuajo 1 (*runt-related transcription factor 1*, RUNX1), proteína tumoral p53 (*tumor protein p53*, TP53) se han asociado con mayor predisposición a leucemia mieloide aguda.

Radiaciones. Quienes sobrevivieron a las explosiones de las bombas atómicas lanzadas sobre Japón tuvieron mayor incidencia de leucemias mieloides, alcanzando su acmé cinco a siete años después de la exposición. La radiación terapéutica únicamente parece aumentar poco el riesgo de AML, aunque puede ser mayor en las personas expuestas a los alquilantes.

Exposición a las sustancias químicas y otros productos. El benceno, que se utiliza como disolvente en la industria química, la fabricación de plásticos, gomas y productos farmacéuticos se vincula con mayor incidencia de AML. El hábito de fumar y la exposición a los derivados del petróleo, las pinturas, los líquidos para embalsamar, el óxido de etileno y los herbicidas y plaguicidas también conllevan aumento del riesgo de leucemia mieloide aguda.

Fármacos. Los antineoplásicos son la principal causa de AML relacionada con los fármacos. Las leucemias vinculadas a los alquilantes aparecen por término medio cuatro a seis años después de la exposición, y los individuos afectados presentan anomalías de los cromosomas 5 y 7. Las leucemias vinculadas al inhibidor de la topoisomerasa II aparecen uno a tres años después de producirse el contacto, y las personas que enferman suelen tener anomalías que afectan a la banda cromosómica 11q23. El cloranfenicol, la fenilbutazona, y con menos frecuencia la cloroquina y el metoxipsoraleno, pueden provocar insuficiencia de la médula ósea, y ésta evoluciona a veces hacia la leucemia mieloide aguda.

CLASIFICACIÓN

La clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) **(cuadro 104-1)** incluye grupos biológicos diferentes con base en el inmunofenotipo, características clínicas y anomalías citogenéticas y moleculares además de las morfológicas. A diferencia del esquema francés, estadounidense (*American*) y británico (FAB) que se utilizaba con anterioridad, la clasificación de la OMS considera una limitada fiabilidad sobre los estudios citoquímicos. Gran parte de las publicaciones médicas recientes y de los estudios que se están realizando utilizan la clasificación FAB, por lo que también se presenta en el cuadro 104-1 una descripción de este sistema. Una de las principales diferencias entre los sistemas de la OMS y el FAB es el punto de referencia de número de células blásticas para el diagnóstico de AML o de síndrome mielodisplásico (*myelodysplastic syndrome*, MDS); es de 20% en la clasificación de la OMS y de 30% para el FAB. Definir AML con 20 a 30% de formas blásticas, como lo marca la OMS, puede beneficiarse de los tratamientos aprobados para los síndromes mielodisplásicos (como decitabina o 5-azacitidina) que fueron aprobados en el pasado por la *Food and Drug Administration* (FDA) para su comercialización con base en los estudios clínicos que emplearon los criterios FAB.

Es de importancia que el esquema de la OMS es el primer sistema de clasificación de leucemia que toma en consideración rasgos genéticos con características morfológicas para definir los diferentes grupos de leucemia mieloide aguda.

Inmunofenotipo y relevancia de la clasificación de la OMS. El inmunofenotipo de las células leucémicas humanas puede estudiarse con citometría de flujo de varios parámetros una vez que las células se han etiquetado con anticuerpos monoclonales contra los antígenos de superficie celular. Esto puede ser importante para diferenciar la AML de la leucemia linfoblástica aguda (*acute lymphoblastic leukemia*, ALL) e identificar algunos tipos de AML. Por ejemplo, la

CUADRO 104-1 SISTEMAS DE CLASIFICACIÓN DE LA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA (AML)

Clasificación de la Organización Mundial de la Salud[a]
I. AML con anomalías citogenéticas recurrentes
AML con t(8;21)(q22;q22);*RUNX1/RUNX1T1*[b]
AML con eosinófilos anormales en médula ósea [inv(16)(p13q22) o t(16;16)(p13;q22);*CBFB/MYH11*][b]
Leucemia promielocítica aguda [AML con t(15;17)(q22;q12)(*PML/RARA*) y variantes][b]
AML con anomalías 11q23 (*MLL*)
II. AML con displasia de múltiples líneas celulares
Después de síndrome mielodisplásico o síndrome mielodisplásico/trastorno mieloproliferativo
Sin antecedente de síndrome mielodisplásico
III. AML y síndromes mielodisplásicos, relacionados con el tratamiento
Relacionado con fármacos alquilantes
Relacionados con inhibidores de la topoisomerasa tipo II
Otros tipos
IV. AML sin clasificación adicional
AML con diferenciación mínima
AML sin maduración
AML con maduración
Leucemia mielomonocítica aguda
Leucemia monoblástica y monocítica agudas
Leucemia eritroide aguda
Leucemia megacarioblástica aguda
Leucemia basófila aguda
Panmielosis aguda con mielofibrosis
Sarcoma mieloide

Clasificación FAB[c]	Incidencia
M0: leucemia con diferenciación mínima	5%
M1: leucemia mieloblástica sin maduración	20%
M2: leucemia mieloblástica con maduración	30%
M3: leucemia promielocítica hipergranular	10%
M4: leucemia mielomonocítica	20%
M4Eo: variante: incremento en el número de eosinófilos anormales en la médula ósea	
M5: leucemia monocítica	10%
M6: eritroleucemia (enfermedad de DiGuglielmo)	4%
M7: leucemia megacarioblástica	1%

[a] ES Jaffe et al: *World Health Organization Classification of Tumors*. Lyon, IARC Press, 2001.
[b] El diagnóstico de AML se realiza sin importar el recuento de células blásticas.
[c] JM Bennett et al: Ann Intern Med 103:620, 1985.

AML, que tiene mínima diferenciación (morfología inmadura y sin reacciones citoquímicas específicas para el linaje) se diagnostica con citometría de flujo que demuestra la presencia de antígenos mieloides específicos de designación de grupo (*cluster designation*, CD) 13 a 33. De igual manera, la leucemia megacarioblástica aguda a menudo puede diagnosticarse únicamente como base en la expresión de antígenos plaquetarios específicos CD41, CD61 o ambos. La citometría de flujo es útil, de uso amplio y en algunos casos es esencial para el diagnóstico de AML, pero es un método sólo de apoyo para establecer los diferentes subtipos de AML a través de la clasificación de la Organización Mundial de la Salud.

Características clínicas y relevancia de la clasificación de la OMS. La clasificación de la OMS considera características clínicas para subdividir la AML. Por ejemplo, identifica a la AML relacionada con el tratamiento como una entidad separada y la subclasifica a partir de tipos específicos con base en la quimioterapia que ha recibido el paciente. También divide la AML con displasia de múltiples líneas celulares con base en la presencia o ausencia de antecedentes de síndrome mielodisplásico. Estas características clínicas contribuyen al pronóstico del tipo específico de leucemia mieloide aguda.

Datos genéticos y relevancia de la clasificación de la OMS. La clasificación de la OMS es la primera de la AML que incorpora información genética (cromosómica y molecular). Además, la AML se subclasifica con base en la presencia o ausencia de anomalías genéticas recurrentes específicas. Por ejemplo, la AML FAB M3 se designa como leucemia promielocítica aguda (*acute promyelocytic leukemia*, APL) con base en la presencia de disposición citogenética t(15;17)(q22;q12) o del producto de transposición *PML/RARα*. Así, la clasificación de la OMS separa la APL de otros tipos de AML como primer paso y obliga al médico a la identificación correcta de la enfermedad y a ajustar el tratamiento en consecuencia.

ANÁLISIS CROMOSÓMICOS. Los análisis cromosómicos de las células leucémicas proporcionan la información pronóstica más importante antes del tratamiento en individuos con AML. Dos anomalías citogenéticas se han asociado siempre con características morfológicas específicas: t(15;17)(q22;q12) con APL e inv(16)(p13q22) con AML de eosinófilos anormales en médula ósea. Muchas otras anomalías cromosómicas se han asociado sobre todo con un grupo morfológico/inmunofenotípico, lo que incluye t(8;21)(q22;q22) con escasos bastones de Auer, expresión de CD19 y abundantes eosinófilos normales y t(9;11)(p22;q23) así como otras transposiciones que afectan 11q23 con características de monocitos. Se han relacionado anormalidades cromosómicas recurrentes en AML, con características clínicas específicas. Entre las relacionadas más frecuentemente con la edad menor de los enfermos están t(8;21) y t(15;17), y con la ancianidad, del (eliminación [*deletion*]) de 5q y 7q. Los sarcomas mieloides (véase más adelante en este capítulo) conllevan la presencia de t(8;21) y de coagulación intravascular diseminada (*disseminated intravascular coagulation*, DIC) con t(15;17).

Clasificación molecular. El estudio molecular de muchas anomalías citogenéticas recurrentes ha revelado genes que participan en la leucemogénesis; esta información, que se incrementa día con día se ha incorporado en la clasificación de la OMS. Por ejemplo, t(15;17) codifica una proteína quimérica, leucemia promielocítica (*promyelocytic leukemia*, Pml)/receptor de ácido retinoico alfa (*retinoic acid receptor* α, RARα), que se forma por la fusión de receptor de ácido retinoico alfa (*RARα*) del gen del cromosoma 17 y con el gen de la leucemia promielocítica (*PML*) del cromosoma 15. El gen *RARα* codifica un miembro de la familia de receptores hormonales nucleares de los factores de transcripción. Después de la unión con el ácido retinoico, *RARα* puede favorecer la expresión de diversos genes. La transposición 15;17 coloca en yuxtaposición *PML* con *RARα* en una configuración cabeza-cola que se encuentran bajo el control de transcripción de *PML*. Tres diferentes puntos de rotura en el gen *PML* conducen a la formación de varias proteínas de fusión. Las proteínas de fusión Pml-Rarα tienden a suprimir la transcripción de genes y bloquean la diferenciación celular. Dosis farmacológicas del ligando Rarα, tretinoína (todas las formas *trans* del ácido retinoico) alivian el bloqueo y favorecen la diferenciación (véase más adelante en este capítulo). Existen ejemplos similares con diversas translocaciones e inversiones equilibradas, lo que incluye t(8;21), t(9;11), t(6;9) e inv(16).

También se identifican aberraciones moleculares que son útiles para clasificar el riesgo de recaídas en pacientes sin anomalías citogenéticas. Una duplicación parcial en tándem (*partial tandem duplication*, PTD) del gen *MLL* se encuentra en 5 a 10% de pacientes con citogenética normal y produce remisión de corta duración. La tirosincinasa similar a FMS 3 (*FMS-like tyrosine kinase 3*, Flt3) es un receptor de tirosincinasa importante en el desarrollo de las líneas celulares mieloide y linfoide. Las mutaciones que activan el gen *FLT3* se encuentran en casi 30% de los pacientes adultos con AML por duplicaciones internas en tándem (*internal tandem duplications*, ITD) en el dominio de esta membrana o mutaciones del asa de activación de la cinasa. Ocurren más a menudo en pacientes con cariotipo normal. La activación continua de Flt3 y la tirosincinasa dirigidas hacia el extremo 3′, lo que incluye el transductor de señal y el activador de la transcripción de proteína 5, Ras/cinasa de proteína de mitógeno activada y cinasa 3 de fosfatidilinositol/Akt proporcionan mayor proliferación y señales antiapoptósicas de las células mieloides progenitoras. La presencia de *FLT3* ITD en pacientes con citogenética normal predice corta duración de la remisión y menor supervivencia. Otros factores moleculares útiles para el pronóstico en pacientes con AML con cariotipo normal incluyen mutaciones del gen de nucleofosmina (*NPM1*) y *C/EBPα* que se asocian con mejores resultados con el tratamiento. Por el contrario, la expresión excesiva de genes como *BAALC* (citoplásmico encefálico y de la leucemia aguda [*brain and acute leukemia, cytoplasmic*]) indica mal pronóstico. Se encuentran bajo investigación activa los perfiles de expresión genética para predecir los resultados en pacientes con AML y cariotipo normal.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Síntomas. Los pacientes con AML consultan casi siempre por síntomas inespecíficos de comienzo paulatino o brusco consecutivos a la anemia, a la leucocitosis, a la leucopenia o a los trastornos funcionales de los leucocitos, o que guardan relación con la trombocitopenia. Casi 50% de los pacientes han tenido síntomas durante tres meses o menos antes de ser diagnosticados de leucemia.

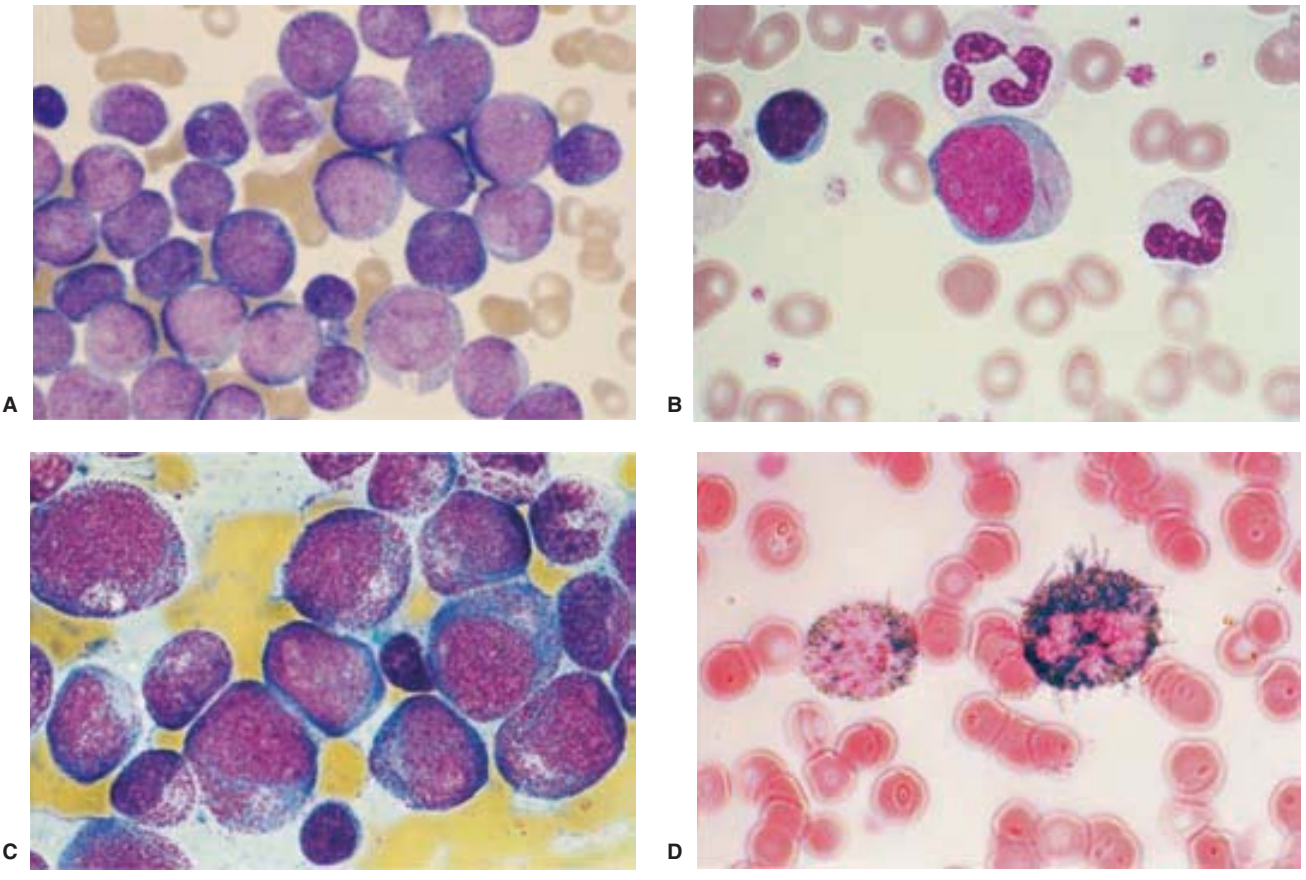

FIGURA 104-1. Morfología de las células de la AML. ***A.*** Población uniforme de mieloblastos primitivos con cromatina inmadura, nucléolo en algunas células y gránulos citoplásmicos primarios. ***B.*** Mieloblastos glucémicos que contienen bastones de Auer. ***C.*** Células de leucemia promielocítica con citoplasma prominente con gránulos primarios. ***D.*** Tinción de peroxidasa que muestra el color azul oscuro característico de los gránulos de peroxidasa en leucemia mieloide aguda.

En 50%, el cansancio es el primer síntoma, pero la mayor parte se queja de cansancio o debilidad en el momento del diagnóstico. Con frecuencia hay anorexia y pérdida de peso. La fiebre, acompañada o no de una infección identificable, es el primer síntoma en casi 10% de los casos. El 5% de los pacientes advierte signos de hemostasia anormal (sangrado, especialmente fácil con los roces). En ocasiones hay dolores óseos, adenopatías, tos inespecífica, cefalalgias o sudores como síntomas iniciales.

Son raros los pacientes que consultan por la aparición de una lesión en forma de tumoración situada en los tejidos blandos, la mama, el útero, los ovarios, la duramadre craneal o raquídea, el tubo digestivo, los pulmones, el mediastino, la próstata, los huesos u otros órganos. Estas masas son verdaderas tumoraciones de células leucémicas y se llaman *sarcomas granulocíticos* o *cloromas*. En estos pacientes puede aparecer una AML típica al mismo tiempo, más adelante o nunca. Esta rara forma de manifestarse la AML es más frecuente en los pacientes con transposiciones 8;21.

Signos físicos. En el momento del diagnóstico se detectan fiebre, esplenomegalia, hepatomegalia, linfadenopatía, dolor del esternón a la palpación y manifestaciones de infección y hemorragia. Con gran frecuencia en la leucemia promielocítica aguda (APL) se observan intensas hemorragias gastrointestinales e intrapulmonares o intracraneales. En la AML monocítica y con grados extremos de leucocitosis o trombocitopenia en otros subtipos morfológicos surge hemorragia, acompañada de coagulopatía. Se detectan hemorragias de la retina en 15% de los pacientes. La infiltración de las encías, piel, tejidos blandos o meningitis con células leucémicas blásticas al momento del diagnóstico es característica de los subtipos de leucemias monocíticas y en aquellos con anomalías cromosómicas 11q23.

Datos hematológicos. Al hacer el diagnóstico suele haber anemia, que puede ser importante. Su intensidad varía mucho independientemente de las demás alteraciones hematológicas, de la esplenomegalia o de la duración de los síntomas. Se trata por lo común de una anemia normocrómica y normocítica. La disminución de la eritropoyesis produce menor número de reticulocitos y la supervivencia de los eritrocitos está abreviada porque estos elementos se destruyen con mayor rapidez. Las hemorragias también contribuyen a la anemia.

La mediana del primer recuento leucocítico es de unos 15 000/µl. En 25 a 40% de los pacientes hay cifras <5 000/µl, y 20% tienen >100 000/µl. En menos de 5% no se encuentran células leucémicas en la sangre periférica. La morfología de las células malignas varía en diferentes grupos. En la AML, el citoplasma a menudo contiene gránulos primarios (inespecíficos) y el núcleo muestra cromatina fina entretejida con uno o más nucléolos característicos de las células inmaduras. Los gránulos anormales en forma de bastón, conocidos como bastones de Auer, no están presentes de manera uniforme, pero cuando lo están casi con certeza se trata de la línea celular mieloide **(fig. 104-1)**. El trastorno de la función de los neutrófilos se puede deducir por el deterioro de la fagocitosis y de la emigración y, morfológicamente, por las lobulaciones nucleares anormales y la escasez de granulaciones.

En el momento del diagnóstico se encuentran cifras de plaquetas <100 000/µl en casi 75% de los pacientes, y alrededor de 25% tienen recuentos <25 000/µl. Pueden verse alteraciones morfológicas y funcionales de las plaquetas, como plaquetas grandes y de forma abigarrada, con granulaciones anormales, e incapaces de agregarse o de adherirse normalmente a las demás.

Evaluación previa al tratamiento. En cuanto se sospecha una AML debe realizarse una primera evaluación preterapéutica **(cuadro 104-2)**. Además de tipificar la variedad de leucemia, los primeros estudios deben dirigirse a evaluar la integridad funcional de los principales órganos y aparatos, es decir, de los sistemas cardiovascular, pulmonar, hepático y renal. Antes de emprender el tratamiento hay que evaluar los factores importantes para el pronóstico, bien para lograr una remisión completa (*complete remission*, CR) o bien para prever la duración de ésta. Deben obtenerse células leucémicas de todos los pacientes, para conservarlas en frío y someterlas en el futuro a otras pruebas, cuando existan nuevos métodos de estudio. En todos los pacientes se debe buscar la posible existencia de una infección.

La mayoría de los pacientes tienen anemia y trombocitopenia cuando consultan. Si es preciso, hay que reponer inmediatamente los componentes sanguíneos que se necesiten. Como los trastornos cualitativos de la función plaquetaria o la existencia de una infección pueden aumentar la tendencia a sangrar, cualquier signo de hemorragia es una indicación para realizar una transfusión inmediata de plaquetas, aunque el recuento de las mismas sea sólo moderadamente bajo.

CUADRO 104-2 EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA INICIAL Y TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES ADULTOS CON AML

Historia
Cansancio más intenso o disminución de la tolerancia al esfuerzo (anemia)
Sangrado excesivo o hemorragias en sitios poco frecuentes (DIC, trombocitopenia)
Fiebre o infecciones repetidas (granulocitopenia)
Cefalalgia, alteraciones visuales, trastornos neurológicos no focales (leucemia o hemorragia del SNC)
Saciedad precoz (esplenomegalia)
Antecedentes familiares de AML (síndromes de Fanconi, de Bloom, de Kostmann o ataxia-telangiectasia)
Antecedentes de cáncer (exposición a alquilantes, radiaciones, inhibidores de la topoisomerasa II)
Exposiciones en el medio laboral (radiaciones, benceno, derivados del petróleo, pinturas, tabaco, plaguicidas)
Exploración física
Estado funcional (factor pronóstico)
Equimosis y sangre rezumando de sitios de punción venosa (DIC, posible leucemia promielocítica aguda)
Fiebre y taquicardia (signos de infección)
Edema de papila, infiltrados retinianos, alteraciones de los pares craneales (leucemia del SNC)
Trastornos de la dentición, abscesos dentarios
Hipertrofia de las encías (infiltración leucémica más frecuente en la leucemia monocítica)
Infiltración cutánea o nódulos (infiltración leucémica, más común en leucemia monolítica)
Linfadenopatías, esplenomegalia, hepatomegalia
Dolores de espalda, debilidad de los miembros inferiores [sarcoma granulocítico de médula espinal, más probable en los pacientes con t(8;21)]
Datos analíticos y radiológicos
Recuentos sanguíneos completos con fórmula leucocítica realizada manualmente
Pruebas bioquímicas (electrólitos, creatinina, BUN, calcio, fósforo, ácido úrico, enzimas hepáticas, bilirrubina, LDH, amilasa, lipasa)
Estudio de la coagulación (tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial, fibrinógeno, dímeros D)
Serología vírica (CMV, HSV-1, virus de la varicela-zoster)
Grupo sanguíneo y pruebas de tipificación selectiva de la sangre
Tipificación del HLA del paciente, hermanos y padres para un posible SCT alogénico
Aspiración y biopsia de médula ósea (morfología celular, estudio citoquímico y citogenético, citometría de flujo, estudios moleculares)
Conservación en frío de las células leucémicas viables
Ecocardiografía
Radiografías PA y lateral de tórax
Colocar un dispositivo de acceso a una vena central
Para realizar en determinados pacientes
Estudio de la dentadura (en enfermos con una dentición defectuosa)
Punción lumbar (cuando hay síntomas de afección del SNC)
MRI raquídea de detección sistemática (en los casos con dolor lumbar, debilidad de miembros inferiores, o con parestesias)
Incorporación a labores de tipo social para proporcionar apoyo psicosocial al paciente y a sus familiares
Asesoramiento para todos los pacientes
Informar al paciente sobre su enfermedad y sus costos, y facilitar su integración en grupos de apoyo

Abreviaturas: BUN, nitrógeno ureico de sangre (*blood urea nitrogen*); CMV, citomegalovirus; SNC, sistema nervioso central; DIC, coagulación intravascular diseminada; HLA, antígeno leucocítico humano; HSV, virus de herpes simple (*herpes simplex virus*); LDH, deshidrogenasa de lactato (*lactate dehydrogenase*); MRI, resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*); PA, posteroanterior; SCT, trasplante de blastos.

El 50% de los pacientes llega al médico con una elevación ligera o moderada de la uricemia, y sólo 10% presenta elevaciones intensas, pero la precipitación del ácido úrico en el riñón y la nefropatía consecutiva, aunque poco frecuente, puede ser una complicación grave. La aplicación de la quimioterapia antineoplásica puede agravar la hiperuricemia, e inmediatamente después del diagnóstico hay que tratar a los pacientes con alopurinol e hidratación. La rasburicasa (oxidasa úrica recombinante) también es útil para el tratamiento de la nefropatía por ácido úrico y a menudo puede normalizar las concentraciones séricas de ácido úrico en el lapso de unas horas con el tratamiento con dosis única. Por último, la presencia de altas concentraciones de lisozima, un marcador de la diferenciación monocítica, puede ser un factor causal de los trastornos de la función tubular que podría agravar los demás problemas renales que surgen durante las primeras fases del tratamiento.

FACTORES DE PRONÓSTICO

Muchos factores influyen en la posibilidad de iniciar la remisión completa, en la duración de ésta y en la posibilidad de curar la AML. La remisión completa se define después de estudios de sangre y de médula ósea. La cifra de neutrófilos debe ser ≥1 000/μl y el recuento de plaquetas ≥100 000/μl. Para dar por lograda la CR no se tienen en cuenta la concentración de la hemoglobina ni el valor hematócrito, pero no deben encontrarse blastos circulantes; en raras ocasiones, durante la regeneración de la médula ósea puede verse algún blasto en la sangre periférica, pero esos blastos tienen que haber desaparecido en los exámenes ulteriores. La riqueza celular de la médula ósea debe ser >20% y en las tres líneas celulares deben detectarse signos de maduración. Es preciso que la médula ósea tenga <5% de blastos, y no debe haber bastoncillos de Auer. Tampoco deben encontrarse focos leucémicos extramedulares. En los pacientes que se encuentran en CR se utilizan hoy en día dos técnicas para saber si quedan residuos de la enfermedad: la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (*reverse transcriptase polymerase chain reaction*, RT-PCR) que descubre las alteraciones moleculares vinculadas a la AML, y la hibridación *in situ* con fluorescencia (*fluorescence* in situ *hybridization*, FISH) que permite detectar las anomalías citogenéticas vinculadas a la AML. El dato de focos residuales mínimos de la enfermedad puede convertirse en un índice fidedigno que permite separar a los pacientes en CR que precisan tratamientos adicionales o alternativos de los que no los necesitan.

La edad al momento del diagnóstico se encuentra entre los factores de riesgo más importantes. La edad avanzada se asocia con mal pronóstico, en parte por su influencia sobre la capacidad del paciente para sobrevivir al tratamiento de inducción. La edad también puede influir en los resultados y variables de interés, porque la AML en ancianos difiere biológicamente. Con mayor frecuencia las células leucémicas en dichas personas expresan CD34 y la bomba de salida 1 de resistencia a múltiples fármacos (*multidrug resistance 1*, MDR1) que imparte resistencia a agentes derivados de productos naturales, como las antraciclinas (véase más adelante en el presente capítulo). Con cada decenio sucesivo de vida, una proporción mayor de pacientes tiene enfermedad cada vez más resistente. Los cuadros crónicos intercurrentes disminuyen la tolerancia a tratamientos rigurosos; los problemas médicos agudos en la fecha del diagnóstico disminuyen la posibilidad de supervivencia. El estado funcional, independientemente de la edad, también influye en la capacidad de sobrevivir al tratamiento de inducción y con ello la respuesta al tratamiento.

Los datos cromosómicos al momento del diagnóstico son importantes con independencia de los factores pronósticos. Los pacientes con translocaciones t(15;17) tienen buen pronóstico (curación en casi 85% de los casos), aquellos con t(8;21) e inv(16) tienen buen pronóstico (curación aproximada de 50% de los casos), en tanto que aquellos sin anomalía citogenética tienen pronóstico moderadamente favorable (curación en casi 40% de los casos). Los pacientes con cariotipo complejo, t(6;9), inv(3) o 7 tienen muy mal pronóstico. Esto resalta la importancia del estudio citogenético y de la valoración molecular de las células leucémicas al momento del diagnóstico, revisada con anterioridad, así como de la relevancia de almacenar muestras para su posible uso en fechas posteriores.

Otros datos clínicos previos al tratamiento se vinculan con tasas bajas de CR y una duración breve de la vida, como son una historia larga de síntomas y de citopenias antes de hacer el diagnóstico, o el padecimiento previo de otro proceso hematológico. Los pacientes que han tenido anemia, leucopenia, o trombocitopenia durante más de tres meses antes del diagnóstico de AML tienen una tasa de CR menor que quienes no han tenido esas citopenias previas. La respuesta a la quimioterapia antineoplásica disminuye a medida que aumenta la duración de los trastornos previos. Es muy difícil tratar con éxito la AML secundaria que aparece después de combatir otro proceso maligno con citotóxicos.

Un recuento muy elevado de leucocitos al momento de la presentación es un factor pronóstico independiente para lograr CR. En pacientes con hiperleucocitosis (>100 000/μl), la hemorragia temprana del sistema nervioso central y la leucostasis contribuyen al mal pronóstico con el tratamiento inicial.

Además de las variables antes del tratamiento como la edad, citogenética y recuento de leucocitos, varios factores del tratamiento se correlacionan con el pronóstico en AML, lo que incluye el logro de CR, la cual es de la mayor importancia. Además, los pacientes que lograron la remisión completa después de un ciclo de inducción tienen mayor duración de la misma en comparación con aquellos que requieren múltiples ciclos.

Rx LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

El tratamiento de un paciente de AML recién diagnosticada suele dividirse en dos fases: la inducción y las medidas que se deben tomar después de la remisión **(fig. 104-2)**. El objetivo inicial es inducir pronto una CR. Una vez obtenida ésta, hay que aplicar un

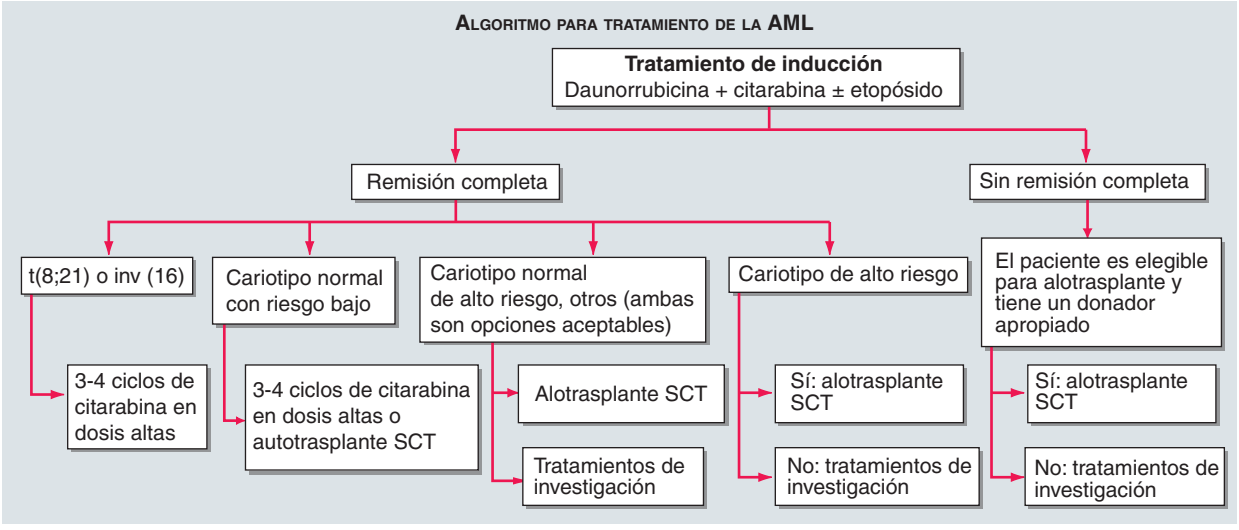

FIGURA 104-2. Diagrama de flujo para el tratamiento de la leucemia mieloide aguda de reciente diagnóstico. Para todas las formas de AML, con excepción de la leucemia promielocítica aguda (APL), el tratamiento estándar incluye siete días de goteo continuo de citarabina (100 a 200 mg/m^2 por día) y un ciclo de tres con daunorrubicina (45 a 60 mg/m^2/día) o idarrubicina (12 a 13 mg/m^2/día) con o sin tres días de etopósido. Los pacientes que lograron la remisión completa son sometidos más tarde a tratamiento de consolidación después de la remisión, lo que incluye ciclos secuenciales de citarabina en dosis altas, autotrasplante de células progenitoras (alotrasplante SCT), quimioterapia combinada en dosis elevadas con alotrasplante SCT o tratamientos novedosos con base en el riesgo esperado de recaída (es decir, tratamiento ajustado con base en el riesgo). Los pacientes con APL por lo general reciben tretinoína en combinación con quimioterapia con una antraciclina para la inducción de la remisión y más tarde con quimioterapia de consolidación (daunorrubicina) seguida de tretinoína para mantenimiento con o sin quimioterapia. Es tema de controversia la utilidad que la citarabina en el tratamiento de inducción y consolidación en casos de leucemia promielocítica aguda.

nuevo tratamiento para prolongar la supervivencia y lograr la curación. El tratamiento de inducción inicial y el de consolidación ulterior suelen basarse en la edad del paciente. La intensificación del tratamiento al administrar los agentes quimioterapéuticos tradicionales como la citarabina y las antraciclinas en personas de menos de 60 años parece mejorar el índice de curación de AML. En ancianos ha sido más difícil corroborar los beneficios del tratamiento intensivo, lo cual ha motivado investigación muy activa sobre la utilidad de nuevos métodos para la consolidación en este grupo.

QUIMIOTERAPIA DE INDUCCIÓN. Los regímenes más usuales de inducción de CR (para pacientes que no tengan APL) consisten en una combinación de quimioterapia con citarabina (arabinósido de citosina) y una antraciclina. La citarabina es un antimetabolito específico de la fase S del ciclo celular que, una vez fosforilizada, se convierte en trifosfato, su forma activa, el cual interfiere la síntesis del DNA. Las antraciclinas son intercaladores del DNA. Se supone que actúan principalmente inhibiendo la topoisomerasa II, lo que genera roturas del DNA. La citarabina por lo general se administra en goteo intravenoso continuo por siete días. El tratamiento con antraciclinas por lo general consiste en daunorrubicina intravenosa en los días uno, dos y tres (regímenes siete y tres). El tratamiento con idarrubicina por tres días en combinación con citarabina por siete días en goteo continuo es al menos tan eficaz y puede ser mejor que la daunorrubicina en pacientes jóvenes. La adición de etopósido puede mejorar la duración de la remisión completa.

Después de la quimioterapia de inducción se examina la médula ósea para comprobar si la leucemia ha sido eliminada. Antes, si existían ≥5% de blastos y la celularidad era ≥20%, se volvía a tratar a los pacientes con citarabina y una antraciclina en dosis parecidas a las administradas al principio, pero durante cinco y dos días, respectivamente. Sin embargo, en esos casos, los autores aconsejan cambiar el tratamiento. Los pacientes que no consiguen la CR después de dos ciclos de inducción deben someterse inmediatamente a un trasplante alogénico de citoblastos (*stem cell transplant*, SCT) si se cuenta con un donante apropiado. La estrategia mencionada se aplica únicamente a personas menores de 70 años, con una función aceptable de órgano terminal.

Con el régimen siete y tres de citarabina/daunorrubicina mencionado antes, 65 a 75% de los adultos con AML de nuevo diagnóstico, menores de 60 años de edad obtienen la remisión completa. Casi 66% logran la CR después de un ciclo de tratamiento, y 33% necesitan dos ciclos. Casi 50% de los pacientes que no logran la remisión completa tienen leucemia resistente a fármacos, y en 50% de los casos no se logra la CR por complicaciones letales de aplasia de médula ósea o alteración de la recuperación de las células progenitoras normales. Las mayores tasas de mortalidad relacionadas con el tratamiento de inducción y la frecuencia de enfermedad resistente se observan en mayor medida con el aumento de la edad y en pacientes con trastornos hematológicos previos (síndromes mielodisplásicos o mieloproliferativos) o que han recibido tratamiento con quimioterapia por otro cáncer.

Las pautas basadas en el empleo de citarabina en dosis altas obtienen tasas de CR muy elevadas después de un solo ciclo terapéutico. Cuando se administra en grandes dosis, la citarabina penetra en las células, satura las enzimas que la inactivan y eleva los niveles intracelulares de trifosfato de 1-β-D-arabinofuranilcitosina, el metabolito activo que se incorpora al DNA. Por eso, las dosis altas de citarabina pueden aumentar la inhibición de la síntesis del DNA y vencer de esa manera la resistencia que producen las dosis normales de dicho fármaco. En dos estudios aleatorizados, la antraciclina y la citarabina en dosis altas produjeron tasas de CR parecidas a las logradas con las pautas habituales siete y tres. Sin embargo, la duración de la CR era mucho más prolongada empleando dosis altas de citarabina que administrando las dosis convencionales de dicho fármaco.

Los efectos tóxicos sobre la médula ósea de las pautas de inducción basadas en dosis altas de citarabina han sido por lo común más intensos que los causados por la pauta siete y tres. En dosis altas, la citarabina produce mielosupresión, lesiones pulmonares y, en ocasiones, afección importante e irreversible del cerebelo. En todos los pacientes tratados con dosis altas de citarabina es preciso vigilar estrictamente las manifestaciones de afección cerebelosa. Debe explorarse a fondo la función cerebelosa antes de administrar cada dosis, y si se encuentran signos cerebelosos anormales hay que interrumpir el tratamiento con citarabina en dosis altas. Estas reacciones tóxicas surgen con mayor frecuencia en personas con disfunción renal y en las que tienen más de 60 años. El incremento de la toxicidad observado con citarabina en dosis elevadas ha limitado el uso de este tratamiento en pacientes de edad avanzada con leucemia mieloide aguda.

CUIDADOS DE SOSTÉN. Las medidas dirigidas a mantener en vida a los pacientes durante las semanas que duran la granulocitopenia y la trombocitopenia son esenciales para que el tratamiento de la AML tenga éxito. Los pacientes de AML deben ser tratados en centros que posean experiencia en la prestación de cuidados de sostén a estos pacientes.

En los ensayos clínicos de la AML ya se han utilizado los factores recombinantes del crecimiento hematopoyético. Estos ensayos están diseñados para disminuir las tasas de infección después de aplicar la quimioterapia. Tanto el factor estimulador de las colonias de granulocitos (G-CSF), como el factor estimulador de las colonias de granulocitos-macrófagos (*granulocyte-macrophage colony stimulating factor*, GM-CSF) han abreviado en cinco a siete días por término medio la mediana del tiempo que tardan los neutrófilos en recuperarse. Sin embargo, esta rapidez de recuperación no siempre se traduce en una disminución importante del porcentaje de infecciones o el tiempo de hospitalización. En gran parte de los estudios aleatorizados, el G-CSF y el GM-CSF no lograron aumentar el porcentaje de CR ni la supervivencia sin signos de enfermedad o la supervivencia total. Aunque los blastos de la AML contienen receptores para el G-CSF y el GM-CSF, estos medicamentos no aumentan ni inhiben la eficacia terapéutica. El empleo de los factores del crecimiento como medida de sostén en los pacientes de AML es un tema polémico. Los autores son partidarios de usarlos con enfermos geriátricos, cuando hay infecciones no controladas, en los pacientes tratados con pautas intensivas o en quienes participan en un ensayo clínico.

Es preciso colocar cuanto antes un catéter de varias luces en la aurícula derecha de los pacientes con una AML recién diagnosticada que se encuentran en situación estable.

Este catéter se debe utilizar una vez administrados los fármacos por vía intravenosa y las transfusiones, y también para tomar muestras de sangre. Debe considerarse el empleo de catéteres impregnados de antibiótico si es alto el riesgo o grave la consecuencia ulterior de infecciones relacionadas con la línea.

Es esencial disponer del apoyo inmediato de un banco de sangre con dotación suficiente para tratar a los pacientes con AML. Hay que hacer transfusiones de plaquetas siempre que se necesiten para mantener el recuento de plaquetas entre >10 000 y 20 000/μl. Los autores creen que las plaquetas deben mantenerse en cifras más altas si los pacientes tienen fiebre y durante los episodios de sangrado o de DIC. Cuando las plaquetas se elevan escasamente después de administrarlas en transfusión conviene utilizar plaquetas de donantes compatibles con el antígeno leucocítico humano (*human leukocyte antigen*, HLA). Hay que transfundir los eritrocitos necesarios para mantener la cifra de hemoglobina >80 g/L (8 g/100 ml) fuera de cualquier situación de hemorragia, DIC o insuficiencia cardiaca congestiva. Se deben usar hemoderivados desprovistos de leucocitos por medio de la filtración para evitar o retrasar la aloinmunización y las reacciones febriles. Asimismo, los hemoderivados deben irradiarse para impedir la enfermedad de injerto contra hospedador (*graft-versus-host disease*, GVHD), y conviene usar hemoderivados negativos para el citomegalovirus (CMV) en los pacientes seronegativos respecto al CMV, porque son elegibles para un SCT alogénico. Los productos exentos de leucocitos también son eficaces en estos pacientes si no se cuenta con hemoderivados negativos respecto al citomegalovirus.

Las complicaciones infecciosas siguen siendo la principal causa de morbilidad y mortalidad durante la quimioterapia de inducción y posremisión de la AML. No hay consenso respecto a la administración de antibióticos con fines profilácticos en ausencia de fiebre. Se recomienda usar la nistatina o el clotrimazol por vía oral para evitar candidosis local. En el caso de personas que presentan anticuerpos contra el virus del herpes simple, la profilaxis con aciclovir resulta eficaz para impedir la reactivación de infecciones latentes del herpes en la boca.

En casi todos los pacientes con AML surge fiebre, pero sólo en 50% de los sujetos febriles se corrobora la presencia de infecciones. La administración empírica precoz de antimicóticos y antibióticos de amplio espectro ha disminuido sobremanera el número de pacientes que fallecen de estas complicaciones (cap. 82). Después de estudiar clínicamente a un paciente con granulocitopenia que presenta fiebre y de realizar la exploración física, incluida la inspección del sitio de salida del catéter permanente y la práctica de un tacto rectal, y una vez tomadas las muestras de los cultivos y las radiografías oportunas para detectar el origen de la fiebre, se debe iniciar una pauta antibiótica suficiente para tratar a los microorganismos gramnegativos y grampositivos. Esas pautas deben basarse en los datos sobre la sensibilidad antimicrobiana obtenidos en el centro donde se está tratando al paciente. Se aconsejan: el imipenem-cilastina, una penicilina semisintética antiseudomónica (p. ej., piperacilina) más un aminoglucósido, una cefalosporina de tercera generación eficaz contra las seudomonas (es decir, ceftazidima o cefapima) o dos lactámicos beta juntos (ceftazidima y piperacilina). Los aminoglucósidos deben evitarse en lo posible en los pacientes con insuficiencia renal. Cuando hay antecedentes de reacciones de hipersensibilidad inmediata a la penicilina, los lactámicos beta pueden ser sustituidos por el aztreonam. Este agente no debe administrarse solo, sino combinado con un aminoglucósido o una quinolona.

El empleo empírico de vancomicina no se efectúa al principio si no hay sospecha de infección por grampositivos o mucositis, pero debe emprenderse en sujetos neutropénicos que muestran fiebre durante tres días; si ésta persiste se agrega en el séptimo día, sobre bases empíricas, terapéutica antimicótica generalizada. El voriconazol ha mostrado eficacia equivalente y menor toxicidad en comparación con anfotericina B. También puede considerarse la administración de caspofungina o anfotericina liposómica para infecciones micóticas que no responden al tratamiento de primera línea, o cuando no se tolera el tratamiento. Hay que continuar el empleo de antibióticos antibacterianos y antimicóticos hasta que ceda la neutropenia, se haya o no identificado el origen específico de la fiebre.

TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA. La tretinoína es un fármaco de administración oral que induce la diferenciación de las células leucémicas que portan la transposición t(15;17). La APL responde al tratamiento con citarabina y daunorrubicina, pero casi 10% de los pacientes tratados con estos fármacos fallecen por coagulación intravascular diseminada inducida por la liberación de los componentes de los gránulos, durante la necrosis de las células tumorales. La tretinoína no produce coagulación intravascular diseminada, pero produce otra complicación conocida como *síndrome de ácido retinoico*. Ocurre en las primeras tres semanas de tratamiento y se caracteriza por fiebre, disnea, dolor torácico, infiltrados pulmonares, derrames pleural y pericárdico e hipoxia. El síndrome está relacionado con la adherencia de las células neoplásicas diferenciadas al endotelio vascular pulmonar. Los glucocorticoides, quimioterapia y las medidas de apoyo pueden ser eficaces para el tratamiento del síndrome de ácido retinoico. La tasa de mortalidad del síndrome es de casi 10 por ciento.

Al parecer, el tratamiento más eficaz e inocuo de la leucemia promielocítica aguda es la tretinoína (45 mg/m^2/día por vía oral, hasta comprobar la remisión) más la quimioterapia simultánea con antraciclina. Frente a los pacientes con otras formas de AML, los que padecen esta variedad pueden mejorar con una terapéutica de mantenimiento a base de tretinoína o de quimioterapia.

El trióxido de arsénico produce respuestas relevantes incluso en 85% de personas insensibles a la tretinoína. El empleo de dicho compuesto está en estudio como parte del tratamiento inicial, en investigaciones de APL en seres humanos. Además, se están llevando a cabo estudios que combinan el trióxido de arsénico con tretinoína sin la administración de quimioterapia.

El dato de signos residuales persistentes del proceso afectado por amplificación del producto del gen quimérico de la t(15;17) con la técnica de RT-PCR, parece útil para pronosticar las recidivas. La desaparición de esa señal se vincula con una supervivencia prolongada sin síntomas del proceso, mientras que su persistencia indica una futura recidiva. Al aumentar la sensibilidad del análisis se ha visto que algunos pacientes con persistencia del producto anormal del gen no sufren recidivas. Hoy en día se realizan estudios para establecer si existe un umbral crítico de productos de la transcripción a partir del cual pueda pronosticarse la recidiva de la leucemia.

TRATAMIENTO POSREMISIÓN. En la AML resulta esencial inducir una primera CR duradera para conseguir una supervivencia prolongada sin signos de enfermedad. Prácticamente todos los pacientes sufren recidivas si no se añade algún otro tratamiento. Una vez que aparece la recidiva, la AML no suele curarse más que con un trasplante alogénico de citoblastos.

El tratamiento después de la remisión se diseñó para erradicar células leucémicas residuales a fin de evitar la recaída y prolongar la supervivencia. El tratamiento después de la remisión en la AML a menudo se basa en la edad (menores de 55 a 65 años de edad y mayores de dicha edad). En personas más jóvenes, casi todos los estudios incluyen quimioterapia intensiva y SCT alogénico y autólogo. La citarabina en altas dosis es más eficaz que la que se administra en dosis estándar. Por ejemplo, el *Cancer and Leukemia Group B* (CALGB) comparó la duración de la remisión clínica en sujetos asignados en forma aleatoria después de la remisión, a recibir cuatro ciclos de dosis de citarabina que fueron: altas (3 g/m^2 cada 12 h, días uno, tres y cinco); intermedias (400 mg/m^2 durante cinco días en venoclisis continua) o estándar (100 mg/m^2 al día durante cinco días por venoclisis continua). Se demostró un efecto de dosis-respuesta con la citarabina en sujetos con AML que tenían 60 años o menos. La citarabina en dosis altas prolongó significativamente la remisión clínica e incrementó la fracción curada de pacientes con datos favorables de [t(8;21) e inv(16)] y citogenética normal, pero no tuvo efecto significativo en individuos con otros cariotipos anormales. En ancianos se ha explorado la terapia intensiva atenuada que incluye la quimioterapia o SCT alogénico no mieloablativo. El tratamiento después de la remisión consiste en el inicio de un grupo de nuevos fármacos **(cuadro 104-3)**.

El alotrasplante SCT se utiliza en pacientes menores de 70 años de edad con donadores compatibles con HLA cuya citogenética es de alto riesgo. En el subgrupo de individuos de citogenética normal y características moleculares de alto riesgo, como *FLT3* ITD, el alotrasplante SCT se aplica mejor en el contexto de pruebas clínicas, como el caso del impacto de la terapéutica agresiva de resultado desconocido. Se presenta recaída después del trasplante referido en sólo una pequeña porción de pacientes, pero la toxicidad es relativamente elevada por el tratamiento; las complicaciones incluyen enfermedades venooclusiva y de injerto contra hospedador e infecciones. El trasplante autólogo puede administrarse en pacientes jóvenes y ancianos y utiliza los mismos regímenes de preparación. Más tarde, los pacientes reciben sus propias células progenitoras que se recolectaron durante la remisión. La toxicidad es menor con el SCT autólogo (tasa de mortalidad a 5%), pero la tasa de recaídas es mayor en comparación con el alotrasplante SCT; los estudios con asignación al azar no han demostrado mejores re-

CUADRO 104-3 NUEVOS FÁRMACOS SELECTOS BAJO ESTUDIO POR EL TRATAMIENTO DE ADULTOS CON AML

Clase del fármaco	Fármacos de ejemplo
Moduladores *MDR1*	Ciclosporina, LY335979
Fármacos desmetilantes	Decitabina, 5-azacitidina, zebularina
Inhibidores de la desacetilasa de histona	Ácido hidroxámico suberoilanilida (SAHA), MS275, LBH589, ácido valproico
Metales pesados	Trióxido de arsénico, antimonio
Inhibidores de la transferasa de farnesilo	R115777, SCH66336
Inhibidores de *FLT3*	SU11248, PKC412, MLN518, CHIR-258
Antagonistas de HSP-90	17-Alilaminogeldanamicina (17-AAG) o derivados
Inhibidores de BCR-ABL PDGFR/KIT	Imatinib (ST1571, Gleevec), dasatinib, nilotinib
Inhibidores de la telomerasa	GRN163L
Inhibidores de los ciclos celulares	Flavopiridol, CYC202 (R-Roscovitine), SNS-032
Análogos nucleósidos	Clofarabina, troxacitabina
Anticuerpos humanizados	Anti-CD33 (SGN33), anti-DR4, anti-DR5, anti-KiR
Anticuerpos conjugados con toxinas	Ozogamicina de gemtuzumab (Mylotarg)
Anticuerpos radiomarcados	M195 humano marcado con itrio-90

sultados a la quimioterapia con dosis convencionales después de la remisión. El mayor número de recidivas se debe a que falta el efecto del injerto contra la leucemia (*graft-versus-leukemia*, GVL) como el que se observa en el SCT, y a la posible contaminación de los citoblastos autógenos por células tumorales. La erradicación de los citoblastos autógenos no reduce la incidencia de recidivas del SCT autógeno.

Los ensayos aleatorizados donde se han comparado el tratamiento intensivo y los SCT autógeno y alogénico han demostrado que la remisión es más duradera con el SCT alogénico que con el autógeno o con la quimioterapia antineoplásica sola. Sin embargo, la supervivencia total no suele ser distinta; el mejor control de la enfermedad que se consigue con el SCT alogénico queda contrarrestado por el aumento de los efectos tóxicos fatales de ese tratamiento. En épocas pasadas se obtenían de la médula ósea hemoblastos, pero en la actualidad prácticamente todos los esfuerzos se dirigen a reunirlos de la sangre periférica después de regímenes de movilización que incluyen la administración de factores de crecimiento, con quimioterapéuticos o sin ellos. Los factores de pronóstico son útiles para escoger a pacientes en la primera remisión clínica, en quienes el trasplante es el método más eficaz.

El método de los autores incluye valorar el empleo de alotrasplante SCT en la primera remisión completa para pacientes con cariotipo de alto riesgo. Los pacientes con cariotipos normales que tienen otros factores de riesgo para mal pronóstico (p. ej., antecedente de trastorno hematológico, incapacidad para lograr la remisión con un ciclo de inducción, PTD del gen *MLL*, ITD del gen *FLT3*, expresión excesiva de *BAALC*) también son elegibles para el tratamiento. Si no existe un donador HLA apropiado se considera la utilización de métodos terapéuticos novedosos. Otras estrategias novedosas de trasplante incluyen SCT de intensidad reducida; este tratamiento se está explorando para la consolidación de pacientes con AML de alto riesgo. Los pacientes con t(8;21) e inv(16) se tratan con dosis repetitivas de citarabina en dosis altas, que ofrecen alta frecuencia de curación sin la morbilidad del trasplante. En pacientes con AML con transposición t(8;21) e inv(16), aquellos con mutaciones *KIT* pueden considerarse para su inclusión en estudios novedosos de investigación.

Los SCT autólogos por lo general se aplican a pacientes con AML, solos o en estudios clínicos, o cuando el riesgo de la quimioterapia intensiva de repetición tiene mayor riesgo que el SCT autólogo (p. ej., en pacientes con aloinmunización plaquetaria grave).

RECAÍDAS. Una vez que ocurre la recaída, los pacientes rara vez curan con quimioterapia adicional con dosis estándar. Los pacientes elegibles para alotrasplante SCT deben recibir trasplantes en forma expedita al primer signo de recaída. La supervivencia a largo plazo sin enfermedad es casi la misma (30 a 50%) con alotrasplante SCT en la primera recaída o en la segunda remisión. El SCT autólogo rescata a casi 20% de los pacientes en recaída con AML con enfermedad no sensible a la quimioterapia. Los factores más importantes para predecir la respuesta en la recaída son la duración de la respuesta completa previa, si se obtuvo respuesta completa al inicio con uno o dos ciclos de quimioterapia y el tipo de tratamiento después de la remisión.

Por el mal pronóstico de los pacientes con la primera recaída en etapas tempranas (<12 meses) se justifica (para pacientes sin donadores HLA compatibles) explorar métodos novedosos, como nuevos fármacos o inmunoterapias (cuadro 104-3). Los pacientes con primera respuesta completa prolongada (>12 meses) por lo general presentan recaídas con enfermedad sensible a fármacos y tienen una mayor posibilidad de lograr una respuesta completa. No obstante, es poco común la curación y debe considerarse el tratamiento con métodos novedosos si no es posible el SCT. Un tratamiento promisorio consiste en decitabina, un análogo nucleósido que inhibe la metiltransferasa del DNA y en consecuencia revierte la metilación aberrante en las células de AML. Es de interés que la inhibición de la metiltransferasa del DNA ocurre con dosis mucho más bajas de las utilizadas antes para producir un efecto citotóxico en individuos con AML. La decitabina en dosis bajas produce respuesta completa en un pequeño subgrupo de pacientes con AML en recaída, lo que incluye aquellos con cariotipo favorable. Se necesitan nuevos fármacos.

En el caso de personas mayores de 60 años en quienes no se ha efectuado investigación clínica, otra opción sería la ozogamicina de gemtuzumab (Mylotarg). El producto es un quimioterapéutico específico de anticuerpos, que consiste en el anticuerpo humanizado contra CD33, ligado a la caliceamicina, que es un potente antibiótico antineoplásico. El índice de remisión clínica es cercano a 30%. Es escasa la eficacia de tal agente en la fase de recidiva temprana (antes de seis meses) o en sujetos con AML rebelde, quizá porque la caliceamicina constituye un sustrato potente de MDR1. Con la ozogamicina de gemtuzumab se observan reacciones tóxicas que incluyen mielosupresión, efectos tóxicos de la venoclisis y enfermedad venooclusiva. El tratamiento previo con glucocorticoides puede disminuir muchas de las reacciones relacionadas con la administración intravenosa de ozogamicina de gemtuzumab. Hay estudios que están valorando este tratamiento en combinación con quimioterapia para pacientes jóvenes y de edad avanzada sin tratamiento previo para leucemia mieloide aguda.

LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA

INCIDENCIA

En Estados Unidos la incidencia de leucemia mieloide crónica (*chronic myelogenous leukemia*, CML) es de 1.5 casos por 100 000 personas al año, y la incidencia ajustada a edades es mayor en varones que en mujeres (2.0 en comparación con 1.2). La incidencia de CML aumenta lentamente con la edad hasta los 45 años, en que comienza una pronta elevación. La incidencia de CML en varones disminuyó ligeramente (4.4%) entre 1997 y 2003 en comparación con el periodo entre 1977 y 1997.

DEFINICIÓN

El diagnóstico de CML se confirma cuando se descubre una expansión clonal del citoblasto hematopoyético portador de una transposición recíproca de material genético entre los cromosomas 9 y 22. Esta transposición induce una fusión cabeza-a-cola del gen de la región cromosómica de concurrencia de roturas (*breakpoint cluster region*, BCR), situada en la banda q11 del cromosoma 22 con el gen *ABL* (denominación tomada del virus de la leucemia murina de Abelson), situado en la banda q34 del cromosoma 9. Si no se trata, la CML se caracteriza por transformación inevitable de la forma crónica de la enfermedad en una fase acelerada y el paso hacia una crisis blástica en una mediana de tiempo de cuatro años.

ETIOLOGÍA

No se ha encontrado una correlación clara con la exposición a fármacos citotóxicos y no hay evidencia que sugiera una causa vírica. En la era previa al imatinib, el tabaquismo aceleraba la progresión a la crisis blástica y por tanto afectaba de manera adversa la supervivencia de pacientes con CML. Los sobrevivientes de las bombas atómicas tienen mayor incidencia; el desarrollo de una masa celular de CML de 10 000/μl tarda 6.3 años. No se ha observado mayor incidencia de la CML en los sobrevivientes del accidente nuclear de Chernobyl, lo que indica que sólo las grandes dosis de radiación son capaces de inducir la leucemia mieloide crónica.

FISIOPATOLOGÍA

El producto de fusión del material génico que resulta de la t(9;22) desempeña un papel esencial en la aparición de la CML. Este nuevo gen quimérico es transcrito en un mRNA híbrido del *BCR/ABL* donde el exón 1 del *ABL* es sustituido por un número variable de exones 5′ *BCR*. Se elaboran proteínas de fusión Bcr/Abl, $p210^{BCR\text{-}ABL}$, que contienen las regiones terminales NH_2 del Bcr y las regiones terminales COOH del Abl. Un punto raro de rotura que se observa dentro de la región 3′ del gen *BCR* genera una proteína de fusión de 230 kDa, que es $p230^{BCR/ABL}$. Las proteínas de fusión Bcr-Abl pueden causar *in vitro* la transformación maligna de las células progenitoras hematopoyéticas. Además, inoculando a ratones sometidos a dosis letales de la radiación con células de la médula ósea infectadas con retrovirus portadores del gen que codifica la $p210^{BCR\text{-}ABL}$, se desarrolla un síndrome mieloproliferativo que es similar a la CML en 50% de los ratones. Los oligómeros antisentido específicos para las uniones *BCR/ABL* inhiben el crecimiento de las células leucémicas portadoras de la t(9;22) sin que se altere la formación de colonias normales.

Todavía no se conoce bien el mecanismo por el que la $p210^{BCR\text{-}ABL}$ favorece el paso del estado benigno a otro completamente maligno. En ocasiones, el RNA mensajero del gen *BCR/ABL* se detecta en individuos normales. Sin embargo, la unión de las secuencias del *BCR* a las del *ABL* da lugar a tres cambios funcionales que son esenciales: 1) la proteína Abl se convierte en una tirosincinasa (*tyrosine kinase*, TK) con actividad funcional permanente, la cual activa después cinasas situadas corriente abajo que impiden la apoptosis; 2) disminuye la actividad de unión de la Abl a los complejos proteína-DNA, y 3) se potencia la unión de la Abl a los microfilamentos de actina del citoesqueleto.

Progresión de la enfermedad. Los sucesos relacionados con la transición a la fase aguda, que ocurren con frecuencia en la era previa al imatinib, se estudiaron en forma amplia. La inestabilidad cromosómica del clon maligno que produce, por ejemplo, la adquisición de una nueva t(9;22), de una trisomía del cromosoma 8, o de una 17p- (pérdida de p53), es una característica fundamental de la CML. La aparición de estas tres nuevas alteraciones genéticas y moleculares resulta esencial para la transformación maligna del fenotipo. Las grandes eliminaciones junto al punto de rotura y transposición del cromosoma 9 derivado, detectada por la reacción en cadena de la polimerasa (*polymerase chain reaction*, PCR) en microsatélites o FISH conllevan un lapso más breve de supervivencia. En un subgrupo de pacientes, las alteraciones estructurales heterogéneas del p53, así como las alteraciones estructurales y la falta de formación de proteínas por el gen del retinoblastoma se han aunado a empeoramiento de la enfermedad. Son raros los pacientes en quienes se encuentran alteraciones del *RAS*. También existen informes esporádicos donde se ha comprobado la presencia de un gen *MYC* alterado (denominación tomada del virus de la mielocitomatosis [*myelocytomatosis*]). Asimismo, se ha comprobado que la metilación progresiva del DNA *de novo* en el locus del *BCR/ABL*

y la hipometilación del promotor de retrotransposones *LINE-1* anuncian la aparición próxima de la transformación blástica. Asimismo, la interleucina 1β puede participar en la progresión de CML a la fase blástica. Además, la inactivación funcional de la proteína supresora de tumores, la fosfatasa A2 puede ser necesaria para la transformación blástica. Por último, la CML que desarrolla resistencia a imatinib se acompaña de aumento en el riesgo de progresión a crisis blástica/enfermedad acelerada. Existen múltiples vías para la transformación de la enfermedad, pero el tiempo exacto y la relevancia de cada uno permanecen poco claros.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Síntomas. El inicio clínico de la fase crónica por lo general es insidioso. En consecuencia, en algunos pacientes se establece el diagnóstico mientras que otros permanecen asintomáticos durante las pruebas de detección sistemáticas para conocer el estado de salud; otros pacientes presentan fatiga, malestar general y pérdida de peso o tienen síntomas como consecuencia de esplenomegalia, por ejemplo saciedad precoz y dolor o tumoración en el cuadrante superior izquierdo del abdomen. Características menos comunes están relacionadas con la disfunción plaquetaria o de granulocitos, como infecciones, trombosis o hemorragia. En ocasiones, los pacientes presentan manifestaciones leucostásicas por leucocitosis grave o trombosis como enfermedad vasooclusiva, accidentes vasculares cerebrales, infarto miocárdico, trombosis venosa, priapismo, trastornos visuales e insuficiencia pulmonar. Los pacientes con CML positiva para $p230^{BCR/ABL}$ tienen una evolución más lenta.

La progresión de la CML se asocia con incremento de los síntomas. La fiebre inexplicada, pérdida de peso significativa, incremento en las dosis necesarias de fármacos para controlar la enfermedad, el dolor óseo y articular, hemorragia, trombosis e infecciones son manifestaciones que sugieren la transformación a fase blástica o acelerada. Menos de 10 a 15% de los pacientes con nuevo diagnóstico presentan enfermedad acelerada o fase blástica de la CML o enfermedad acelerada.

Exploración física. El dato más común a la exploración física es la esplenomegalia leve a moderada; en ocasiones se encuentra hepatomegalia. La persistencia de la esplenomegalia a pesar de un tratamiento continuo es un signo de aceleración de la enfermedad. Son poco frecuentes las adenopatías y las masas mieloides extramedulares (sarcomas granulocíticos), salvo en fases evolutivas tardías de la enfermedad; si se encuentran, el pronóstico es desfavorable.

Manifestaciones hematológicas. Al momento del diagnóstico suele haber incremento en el recuento de leucocitos con aumento de las formas maduras e inmaduras de granulocitos. Por lo general se encuentran en la circulación <5% de células blásticas y <10% de formas básicas y promielocitos, entre las que predominan mielocitos, metamielocitos y formas en banda. Durante la evolución de los pacientes no tratados pueden observarse cambios cíclicos de los recuentos. Las plaquetas casi siempre están elevadas cuando se establece el diagnóstico y también hay anemia normocrómica y normocítica poco intensa. Es característico el descenso de la fosfatasa alcalina leucocítica en las células de la CML. Los niveles séricos de la vitamina B_{12} y de las proteínas de unión a la vitamina B_{12} suelen estar elevados. La función fagocítica es normal en el momento del diagnóstico y sigue siéndolo durante la fase crónica. En las fases tardías del proceso se eleva la producción de histamina consecutivamente a la basofilia, y provoca la aparición de prurito, diarrea y rubefacción.

Al momento del diagnóstico, la celularidad de la médula ósea se incrementa con aumento en la razón de células mieloide/eritroides. El porcentaje de blastos medulares suele resultar normal o un poco alto. En la médula ósea o en la sangre periférica puede haber basofilia, eosinofilia y monocitosis. Al principio es poco frecuente la fibrosis colágena de la médula, pero en cerca de 50% de los pacientes se encuentra una fibrosis importante cuando se determina cuantitativamente por tinción la reticulina.

La *aceleración de la enfermedad* se caracteriza por la aparición de una anemia cada vez más intensa que no puede atribuirse a las hemorragias ni a los efectos del tratamiento, por una evolución clonal citogenética o por la presencia en la sangre o la médula de 10 a 20% de blastos, por una basofilia hemoperiférica o medular ≥20%, o por una cifra de plaquetas <100 000/μl. La *crisis blástica* se define como una leucemia aguda con una proporción ≥20% de blastos en sangre o médula. Pueden aparecer neutrófilos poco segmentados (anomalía de Pelger-Huet). Las células blásticas pueden ser mieloides, linfoides, eritroides o indiferenciadas, según sus rasgos morfológicos, citoquímicos e inmunitarios. Es poco común la ocurrencia de una crisis blástica o después del tratamiento con imatinib.

Datos cromosómicos. El rasgo citogenético característico de la CML y que se encuentra en 90 a 95% de los pacientes es la t(9;22)(q34;q11.2). Al principio, esta alteración se reconoció por la existencia de un cromosoma 22 acortado (22q-), el llamado *cromosoma Filadelfia*, cuya aparición se debe a la transposición recíproca 9;22. Algunos pacientes tienen translocaciones complejas (llamadas *translocaciones variadas*) que afectan a tres, cuatro o cinco cromosomas (por lo común incluidos los cromosomas 9 y 22). Sin embargo, las consecuencias moleculares de estos intercambios parecen ser similares a las que derivan de la típica t(9;22). Todos los pacientes deben tener manifestaciones de la transposición, detectadas por citogenética o FISH, para hacer el diagnóstico de leucemia mieloide crónica.

FACTORES DE PRONÓSTICO

El pronóstico clínico de personas con CML es variable. Antes de contar con el mesilato de imatinib, se calculaba que 10% de los enfermos morirían antes de los 24 meses y 20% al año, y la mediana de supervivencia era alrededor de cuatro años. Por esa razón, se han creado modelos pronósticos que identifican diferentes grupos de riesgo en la CML. Los sistemas de estadificación más usados se han obtenido de análisis multifactoriales de pronóstico. El *índice Sokal* identificó como los indicadores pronósticos más importantes el porcentaje de blastos circulantes, el tamaño del bazo, el número de plaquetas y la evolución clonal citogenética y la edad. Este sistema se basó en pacientes tratados por quimioterapia. El *sistema Hasford* se creó con datos de enfermos atendidos con interferón alfa. En él se identificaron la edad, el tamaño del bazo, el porcentaje de blastos circulantes, el número de plaquetas y el porcentaje de eosinófilos y basófilos como los indicadores pronósticos más importantes. El segundo sistema difiere del primero porque no toma en consideración la evolución clonal e incorpora el porcentaje de eosinófilos y basófilos. El sistema Hasford, después de aplicarlo a un conjunto de datos de 272 enfermos tratados con interferón alfa (IFN-α), fue más potente que la puntuación Sokal para pronosticar el lapso de supervivencia; identificó a un número mayor de sujetos de bajo riesgo, pero dejó sólo una cantidad pequeña de casos en el grupo de alto riesgo. Los resultados preliminares sugieren que tanto el sistema Sokal como el Hasford son aplicables a pacientes tratados con imatinib.

Rx LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA

El tratamiento de la CML ha evolucionado en forma rápida porque se cuenta con una terapéutica curativa (trasplante alogénico) que posee notables efectos tóxicos y un nuevo tratamiento con orientación específica (imatinib), así como con datos de vigilancia a largo plazo de cinco años. Por las razones comentadas hay que incluir dentro de los factores que intervienen en la selección del tratamiento, la experiencia del médico y la preferencia del enfermo. Conviene comentar con el paciente ambas opciones terapéuticas. La decisión debe centrarse en los resultados o puntos finales, los riesgos y reacciones tóxicas relacionados con las diversas estrategias.

CUADRO 104-4 PUNTOS DE REFERENCIA PARA EL TRATAMIENTO CON IMATINIB PARA PACIENTES CON DIAGNÓSTICO RECIENTE DE CML

	Acción propuesta[a]	
	Trasplante a partir de un donador compatible con HLA (relacionado o no relacionado), dasatinib, nuevos fármacos	Continuar con misma dosis[b] o incrementar la dosis[c]
Tiempo, meses	**Punto de referencia**	
3	Sin remisión hematológica completa	Remisión hematológica completa[b,d]
6	Sin remisión citogenética	Cualquier remisión citogenética[c]
12	Remisión citogenética menor[e] o ausencia de la misma	Remisión citogenética completa[b,f] o parcial[c,g]
18	Remisión citogenética parcial, menor o inexistente	Remisión citogenética completa[b]
Cualquier momento	Pérdida de una remisión previamente lograda ya sea hematológica, citogenética o molecular	

[a] *Nutritional Comprehensive Cancer Network*, leucemia mieloide crónica.
[b] Denota que si se logran los puntos de referencia indicados, los pacientes deben permanecer con la misma dosis.
[c] Denota que con los puntos de referencia indicados, los pacientes con dosis de 400 mg/día pueden continuar con la misma dosis o incrementarse hasta la dosis máxima de 600 a 800 mg, según se tolere.
[d] Remisión hematológica completa, leucocitos <10 000/μl, morfología sanguínea normal, recuentos de hemoglobina y plaquetas en cifras normales y desaparición de la esplenomegalia.
[e] Remisión citogenética menor, 36 a 85% de metástasis de médula ósea con t(9;22).
[f] Remisión citogenética completa, sin metástasis en médula ósea con t(9;22).
[g] Remisión citogenética parcial, 1 a 35% de metafases de médula ósea con t(9;22).
Abreviaturas: HLA, antígeno leucocítico humano.

En la actualidad, la finalidad del tratamiento de la CML es conseguir una hematopoyesis no clonal, no neoplásica, prolongada y duradera, y eso implica la eliminación de todas las células residuales portadoras del producto transcrito *BCR/ABL*. Por tanto, hay que tratar de completar la remisión molecular y la curación. En el **cuadro 104-4** se presenta un algoritmo propuesto de tratamiento con imatinib para los pacientes que acaban de ser diagnosticados de leucemia mieloide crónica.

ALOTRASPLANTE SCT. El alotrasplante SCT se complica con mortalidad temprana a causa del procedimiento de trasplante. Los resultados del SCT dependen de múltiples factores entre los que se incluyen: 1) el paciente (p. ej., edad y fase de la enfermedad); 2) el tipo de donador [p. ej., singénico (gemelos monocigotos) o alógeno con donador compatible con HLA, relacionado o no relacionado]; 3) régimen de preparación (con mieloablación o de intensidad reducida); 4) GVHD, y 5) tratamiento después del trasplante.

El paciente. El paciente debe tener una función aceptable de órganos terminales, ser menor de 70 años de edad y contar con un donador sano e histocompatible. Además, hay una reducción significativa en la supervivencia después de SCT en las fases acelerada y blástica de la enfermedad y se asocia con altas tasas de recaída. El trasplante de médula ósea (*bone marrow transplantation*, BMT) en etapas tempranas de la fase crónica (uno a dos años a partir del diagnóstico) es mejor que el BMT tardío. En la era del imatinib, el alotrasplante debe utilizarse cuando sea posible para pacientes con fases acelerada/blástica de la enfermedad o en aquellos en los cuales la enfermedad no responde o progresa aun con la administración de imatinib.

El donante. Debe considerarse que el trasplante, usando a un familiar como donante totalmente compatible o incompatible únicamente para un solo locus HLA, es el tratamiento estándar de cualquier paciente con CML que sea apto para un trasplante y que tenga un hermano con un HLA relacionado. El BMT singénico en pacientes con CML en fase crónica obtiene una supervivencia de siete años sin signos de enfermedad en 55% de los casos, y una tasa de recidivas de 30%. El trasplante de médula ósea con hermanos con HLA idéntico en la fase crónica logra supervivencia sin enfermedad por cinco años en 40 a 70% de los pacientes, con una tasa de recaídas de 25%. El trasplante de médula ósea con un donador no relacionado y con HLA compatible en la fase crónica menos de un año después del diagnóstico y en individuos menores de 30 años de edad produce supervivencia sin enfermedad a cinco años similar a la lograda con el trasplante con donador hermano compatible. Para todos los demás grupos, los pacientes que reciben BMT a partir de donadores no relacionados tienen tasas más elevadas de fracaso del injerto y GVHD aguda y crónica con convalecencia prolongada después del tratamiento, en comparación con aquellos que reciben alotrasplantes de donadores relacionados.

La incompatibilidad sexual tiene efectos adversos sobre el trasplante, y se obtienen peores resultados con mujeres donadoras y receptores varones. Esto se ha atribuido a GVHD contra los antígenos de histocompatibilidad Y del varón.

Se están realizando estudios de sangre periférica como fuente de células progenitoras hematopoyéticas; pueden ofrecer un injerto rápido y menor riesgo para el donador. Con donadores no relacionados, algunos estudios demuestran que no existe diferencia en GVHD y mejoría de la supervivencia sin enfermedad cuando se comparan las células progenitoras de médula ósea o de sangre periférica. Al utilizar donadores hermanos compatibles en la fase crónica de CML, las células progenitoras de la médula ósea tienen mayor incidencia acumulada de recaída a tres años, en tanto que los receptores de células progenitoras hematopoyéticas de sangre periférica tienen una mayor incidencia acumulada de GVHD crónica. A la fecha algunos centros hospitalarios obtienen médula ósea y sangre periférica de donadores hermanos para pacientes con diagnóstico reciente de CML en fase crónica. A los enfermos en etapas más avanzadas se les ofrece SCT de sangre periférica. La sangre de cordón umbilical puede permitir la realización de SCT no compatible con menos GVHD; los efectos GVL no parecen alterarse. Un problema con la sangre de cordón es obtener un número suficiente de células progenitoras para reconstituir la hematopoyesis en un adulto.

Regímenes de preparación. Los regímenes de mieloablación se han estudiado en varios grupos. La ciclofosfamida más la radiación corporal total son comparables al busulfán más ciclofosfamida en las probabilidades de supervivencia a tres años, recaída, supervivencia sin sucesos adversos, velocidad del injerto y la incidencia de enfermedad venooclusiva del hígado. Un número significativamente mayor de pacientes en el grupo de radiación corporal total experimentó elevaciones notables de las concentraciones de creatinina, GVHD aguda, periodos de fiebre más prolongados, hemocultivos positivos, hospitalizaciones y mayor tiempo de estancia hospitalaria. Sin embargo, en el grupo de busulfán se encontró aumento de GVHD crónica, bronquiolitis obstructiva y alopecia. La medición de las concentraciones sanguíneas de busulfán no reveló asociación significativa entre las concentraciones del fármaco y la toxicidad relacionada con el tratamiento, pero concentraciones bajas se relacionaron con mayor riesgo de recaídas. La administración intravenosa de busulfán permite mejor control de las concentraciones séricas.

Diversos grupos han reportado trasplantes de intensidad reducida, en los cuales el régimen de preparación se dirige a la eliminación de los linfocitos del hospedador más que a la eliminación de la médula ósea. No existen estudios clínicos con asignación al azar que se hayan publicado y que comparen los dos métodos. Las comparaciones retrospectivas revelan que los regímenes de intensidad reducida producen resultados equivalentes a aceptables (en toxicidad y en resultados). El objetivo es obtener menor toxicidad con conservación de la eficacia antitumoral y, por tanto, los autores recomiendan el trasplante de intensidad reducida.

Desarrollo y tipo de GVHD. El desarrollo de GVHD grado I (cap. 108) disminuye el riesgo de recaídas en comparación con la ausencia de GVHD. En los pacientes con GVHD de grado II, la tasa de recidivas fue aún más baja pero se observó una mortalidad bastante mayor en relación con el trasplante. La disminución de las recidivas puede deberse al efecto del GVL. La desaparición de los linfocitos T en la médula del donante puede evitar la GVHD, pero va seguida de una alta frecuencia de recidivas que supera a las que se observan después de un SCT singénico. Por tanto, los linfocitos T de la médula del donante actúan mediando un efecto antileucémico (o sea, un GVL) importante e incluso la médula singénica puede mostrar una actividad limitada de GVL en la leucemia mieloide crónica.

Tratamiento después del trasplante. Los niveles de transcripción *BCR/ABL* han servido como factores pronósticos tempranos para recaída hematológica después del trasplante. Éstos facilitan los métodos adaptados para el riesgo con inmunodepresión o con inhibidores de tirosincinasa (TK) o bien, la combinación de ambos. La transfusión de leucocitos de donador (con o sin quimioterapia de preparación o profilaxis para GVHD) puede inducir remisiones hematológicas y citogenéticas en pacientes con CML que presentan recaída después de alotrasplante de citoblastos.

El imatinib puede controlar las recurrencias de CML después del alotrasplante SCT, pero en ocasiones se asocia con mielosupresión y recurrencia de GVHD grave. Se ha estudiado la administración del imatinib después del alotrasplante SCT para la prevención de la recaída en pacientes con enfermedad avanzada al momento del trasplante (es decir, enfermos con alto riesgo de recaídas), personas sometidas a trasplantes de intensidad reducida o aquéllos con reducción de *BCR/ABL* después del trasplante. El imatinib también se ha combinado con la administración de linfocitos de donador para inducir remisiones moleculares rápidas en pacientes con CML y recaída de la enfermedad después de alotrasplante SCT. Es de interés que existan estudios con inhibidores TK nuevos después del trasplante para CML resistente a imatinib.

MESILATO DE IMATINIB. Este fármaco (Gleevec) actúa a través de inhibición competitiva de los sitios de fijación de trifosfato de adenosina (*adenosine triphosphate*, ATP) a la cinasa Abl en la conformación inactiva, lo que conduce a inhibición de la fosforilación de tirosina de las proteínas que participan en la transducción de señales Bcr/Abl. Muestra especificidad para Bcr/Abl, el receptor del factor de crecimiento y el grupo de tirosincinasas. El imatinib induce apoptosis en las células que expresan Bcr/Abl.

La CML de reciente diagnóstico, imatinib (400 mg/día) es más eficaz que el IFN-α y citarabina. La tasa de remisión hematológica completa a 18 meses, de pacientes tratados con imatinib fue de 97 en comparación con 69% en pacientes tratados con IFN-α y citarabina. De la misma forma, la tasa de remisión citogenética completa fue de 76% con imatinib en comparación con 14% con IFN-α y citarabina.

Todos los pacientes tratados con imatinib lograron remisión molecular mayor (26%), definida como una reducción ≥logaritmo de 3 en la transcripción de *BCR/ABL* a los 18 meses, en comparación con el nivel previo al tratamiento, sin progresión de la enfermedad a cinco años. La supervivencia sin progresión de la enfermedad (*progression-free survival*, PFS) a cinco años para pacientes que lograron la remisión citogenética completa pero remisión molecular menos notable fue de 98%. La PFS a cinco años para pacientes que no lograron la remisión citogenética completa a los 18 meses fue de 87%. Estos resultados han llevado al consenso de que puede utilizarse la respuesta molecular como objetivo terapéutico en la CML. Se han desarrollado puntos de referencia específicos para pacientes con CML en fase crónica (cuadro 104-4). Por ejemplo, los pacientes con CML en esta fase que no logran remisión citogenética después de seis meses de tratamiento con imatinib tienen poca probabilidad de lograr remisión molecular mayor y deberían ofrecerse otros métodos terapéuticos.

La progresión a las fases acelerada/blástica de la enfermedad se observó en 3% de pacientes tratados con imatinib en comparación con 8.5% de pacientes tratados con IFN-α y citarabina durante el primer año. Con el paso del tiempo, la incidencia anual de progresión de la enfermedad con imatinib disminuyó en forma gradual hasta <1% durante el cuarto y quinto años, y ningún paciente en quien se logró la remisión citogenética completa durante el primer año de tratamiento con imatinib progresó a fases acelerada/blástica de la enfermedad.

El imatinib se administra por vía oral. Los principales efectos secundarios incluyen retención de líquidos, náusea, calambres musculares, diarrea y lesiones cutáneas. El tratamiento de estos efectos secundarios por lo general consiste en medidas de apoyo. La mielosupresión es el efecto secundario hematológico más común. La mielosupresión, aunque poco común, puede requerir la interrupción del fármaco, la administración de factores de crecimiento de apoyo o ambas medidas. Dosis <300 mg/día parecen ineficaces y pueden conducir al desarrollo de resistencias.

Hasta la fecha se han descrito cuatro mecanismos de resistencia al imatinib. Éstos son: 1) amplificación genética, 2) mutaciones en el sitio de la cinasa, 3) incremento de la expresión de proteínas exportadoras de múltiples fármacos y 4) vías alternativas de señalización que compensan funcionalmente los mecanismos sensibles al imatinib. Los cuatro mecanismos están siendo sometidos a estudios clínicos.

La amplificación genética *BCR/ABL* y la disminución de las concentraciones intracelulares de imatinib se atendieron con intensificación del tratamiento con dosis más elevadas de imatinib (hasta 800 mg/día). La respuesta en algunos pacientes ha conducido a la intensificación temprana en la dosificación de imatinib en pacientes con CML de reciente diagnóstico, lo que ha provocado mejores remisiones moleculares cuando se realiza comparación retrospectiva con individuos testigo tratados con 400 mg/día. Se están realizando estudios con asignación al azar que comparan la dosificación de 400 mg/día con 800 mg/día en pacientes con CML de diagnóstico reciente.

Las mutaciones en los dominios de cinasa son el objetivo de los inhibidores nuevos de TK y que tienen conformación diferente al imatinib; han demostrado actividad contra la mayor parte de las mutaciones resistentes a imatinib. Nilotinib (Tasigma), al igual que imatinib, se une al dominio de cinasa en la conformación inactiva. Dasatinib (Sprycel) se une al dominio de cinasa en la conformación abierta y también inhibe la familia de cinasas SRC (de sarcoma), con lo que corrige el mecanismo de resistencia. La CML con la mutación T315I es resistente a imatinib, nilotinib y dasatinib.

El desatinib lo aprobó la FDA para el tratamiento de CML en todas sus etapas con resistencia o intolerancia al tratamiento previo, que incluye imatinib; quizá ocurra lo mismo con el nilotinib. Ambos fármacos orales se administran cada 12 h, con perfiles de toxicidad similares al imatinib con escasas diferencias, pero significativas. El dasatinib causa derrame pleural en 22% de los pacientes y en 7% de los casos se desarrolla toxicidad grado 3 a 4. El nilotinib se asoció con muerte súbita en seis de casi 550 pacientes con CML. Se reportó relación sospechosa con nilotinib en dos de tales casos.

Esos nuevos fármacos han cambiado el algoritmo terapéutico de la CML. Por ejemplo, los pacientes que no logran la remisión citogenética a los seis meses con imatinib deberán recibir el ofrecimiento de dasatinib o SCT. Pese a que la FDA aprobó el uso de IFN-α para el tratamiento de CML, sólo se ofrecerá si fracasan las demás opciones.

Los resultados alentadores con imatinib han llevado a los médicos a ofrecerlo como tratamiento de primera línea a pacientes con CML de reciente diagnóstico, lo que incluye aquellos que podrían beneficiarse con el trasplante (p. ej., pacientes jóvenes con donador hermano compatible). La exposición previa a imatinib no afecta los resultados del trasplante. No obstante, el retraso del trasplante de médula ósea para pacientes con alto riesgo (criterios de Sokal/Hasford) puede ocasionar la progresión de la enfermedad. La realización de SCT después de progresión de la enfermedad se asocia con mal pronóstico. Por tanto, los autores recomiendan la vigilancia estrecha de la respuesta a imatinib, en especial en estos pacientes (cuadro 104-4).

INTERFERÓN. Antes del imatinib, cuando el alotrasplante SCT no era factible, el tratamiento con IFN-α era la medida terapéutica de primera línea. Sólo después de realizar estudios largos de pacientes tratados con imatinib se demostrará si el IFN-α es aún de utilidad en el tratamiento de CML. Aún se desconoce su mecanismo de acción en individuos con leucemia mieloide crónica.

QUIMIOTERAPIA. Los quimioterapéuticos que se utilizaban para el tratamiento inicial de los pacientes se reservan hoy en día para disminuir rápidamente las cifras de leucocitos, para aliviar los síntomas y para combatir la esplenomegalia y sus síntomas. La hidroxiurea, un inhibidor de la reductasa de los ribonucleótidos, detiene pronto la enfermedad. La dosis inicial es de 1 a 4 g/día, que seguidamente se reduce a la mitad cada vez que los leucocitos disminuyen en 50%. Por desgracia, las remisiones citogenéticas son poco frecuentes con este fármaco. El busulfán es un alquilante que actúa en las células progenitoras primitivas y tiene una acción más prolongada, pero no se aconseja su empleo porque provoca efectos secundarios graves como una inesperada mielosupresión en 5 a 10% de los pacientes que en ocasiones es fatal; produce además fibrosis pulmonar, endocárdica y de la médula ósea, así como un síndrome de consunción parecido al de Addison.

SCT AUTÓLOGO. Posiblemente, el SCT autólogo podría curar la CML si se tuviera un método capaz de seleccionar los progenitores residuales normales que coexisten con sus homólogos malignos. La sangre es más ventajosa que la médula ósea como fuente de citoblastos hematopoyéticos autógenos utilizables para el trasplante (p. ej., el injerto prende más rápidamente y no se necesita anestesia general para el donante). En los pacientes de CML es más frecuente que aparezcan en la sangre citoblastos hematopoyéticos normales durante la fase de recuperación que sigue a la administración de la quimioterapia y del G-CSF. Está en investigación la utilidad del imatinib antes de reunir blastos para lograr enfermedad residual mínima y, después del trasplante, para conservar dicho estado. En específico, varios grupos almacenan células progenitoras de sangre periférica en pacientes con remisiones moleculares mayores o completas. Sin embargo, sólo en unos cuantos casos se ha logrado la "aceptación" o prendimiento satisfactorio del injerto después de administrar imatinib. Por tal razón, las estrategias en cuestión se aplicarán sólo en investigaciones clínicas.

LEUCAFÉRESIS Y ESPLENECTOMÍA. La leucaféresis intensiva puede mantener a raya los recuentos sanguíneos en la fase crónica de la CML, pero es cara y engorrosa. Es útil en casos urgentes donde probablemente hay riesgos de que aparezcan complicaciones derivadas de la leucoestasis, como insuficiencia respiratoria o accidentes vasculares cerebrales. También puede utilizarse para tratar a las embarazadas, en quienes es importante evitar los fármacos potencialmente teratógenos.

En la antigüedad se empleaba la esplenectomía en la CML porque se sospechaba que la evolución hacia la fase aguda podría iniciarse en el bazo. Pero no parece que esto sea así, y ahora la esplenectomía se reserva para aliviar los síntomas originados por una esplenomegalia dolorosa que no responde a la quimioterapia o para tratar la anemia o trombocitopenia importante que se asocia al hiperesplenismo. En ocasiones se usa la irradiación esplénica para disminuir el tamaño del bazo.

ENFERMEDAD RESIDUAL MÍNIMA. La cinética de la eliminación de la transcripción *BCR/ABL* está sustituyendo la detección cualitativa del mensaje *BCR/ABL* pese a la falta de metodología estándar aceptable. Un panel de consenso ha propuesto formas para armonizar los diferentes métodos y para utilizar factores de conversión, de forma que los laboratorios individuales serán capaces de expresar niveles de transcripción *BCR/ABL* con base en una escala preestablecida.

La reducción lenta de la transcripción de *BCR/ABL* después de SCT se correlaciona con la posibilidad de recaída hematológica. Sin embargo, la definición de "reducción lenta" depende del régimen de preparación (de intensidad reducida en comparación con la mieloablación completa) y la selección de puntos de tiempo para la medición de los niveles de transcripción. La positividad persistente a RT-PCR a los seis meses era indicación para tratamiento adicional en el pasado, pero estudios actuales utilizan periodos entre el injerto y el día 100 para valorar la tasa de eliminación de la transcripción *BCR/ABL* y para recomendar tratamientos adicionales. Se necesitan estudios clínicos grandes con periodos de vigilancia más largos para establecer guías de consenso.

Los estudios clínicos con asignación al azar que comparan al imatinib con el IFN-α y la citarabina fueron los primeros en establecer el concepto de reducción $\log_{10}$ de la transcripción *BCR/ABL* a partir de cifras iniciales estandarizadas para pacientes sin tratamiento. Las unidades de medición se desarrollaron en lugar de los números de transcripción expresados por microgramos de RNA de leucocitos o por la razón *BCR/ABL* con relación a un gen doméstico con una escala logarítmica. En este estudio con asignación al azar, los pacientes que lograron reducciones ≥3 log del mensaje *BCR/ABL* tuvieron una probabilidad extremadamente baja de recaída, con un periodo mediano de vigilancia de 60 meses. Es poco claro si lograr la remisión molecular completa debe ser el objetivo del tratamiento en esta enfermedad.

Esos estudios también establecen la utilidad y conveniencia de utilizar sangre periférica en lugar de la médula ósea como método para valorar el estado de la enfermedad en pacientes que logran la respuesta citogenética completa. Sin embargo, aún es necesario considerar la continuación en pacientes con CML en remisión citogenética completa al menos hasta que se tenga la remisión molecular mayor con pruebas citogenéticas anuales de médula ósea, porque estos pacientes se encuentran en riesgo de desarrollar aberraciones citogenéticas en t(9;22) con MDS/AML secundaria. Estas aberraciones en células negativas para t(9;22) con frecuencia son transitorias y es poco clara su importancia clínica. Tales aberraciones pueden ocurrir en 7 a 10% de pacientes tratados con imatinib. Es poco común el desarrollo de MDS/leucemia mieloide aguda.

TRATAMIENTO DE LA CRISIS DE BLASTOS. El tratamiento de todas las formas de crisis blástica suele ser ineficaz, incluso con imatinib. Sólo 52% de personas tratadas con este fármaco lograron remisión hematológica (21%, remisión completa) y la mediana de supervivencia global fue de 6.6 meses. Hay que considerar SCT alogénico en todo paciente que haya logrado remisión hematológica completa o cuya enfermedad retorne a una segunda fase crónica. Entre otras estrategias destaca la quimioterapia de inducción adaptada al fenotipo de la célula blástica, seguida de imatinib, con quimioterapia adicional y SCT o sin ella. La crisis blástica después de iniciar imatinib conlleva mal pronóstico, incluso si se trata con dasatinib o nilotinib.

LECTURAS ADICIONALES

AML

Frohling S et al: Genetics of myeloid malignancies: Pathogenetic and clinical implications. J Clin Oncol 23:6285, 2005

National Comprehensive Cancer Network: Acute myeloid leukemia. Clinical Practice Guidelines in Oncology, Version 1. 2006. *http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/aml.pdf*

Sanz MA et al: Tricks of the trade for the appropriate management of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. Blood 105:3019, 2005

Tallman MS et al: Drug therapy for acute myeloid leukemia. Blood 106:1154, 2005

CML

Cortes J, Kantarjian H: New targeted approaches in chronic myeloid leukemia. J Clin Oncol 23:6316, 2005

Hughes TP et al: Monitoring CML patients responding to treatment with tyrosine kinase inhibitors. Review and recommendations for 'harmonizing' current methodology for detecting BCR-ABL transcripts and kinase domain mutations and for expressing results. Blood 108:28, 2006

National Comprehensive Cancer Network: Chronic myelogenous leukemia. Clinical Practice Guidelines in Oncology, Version 1. 2007. *http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/cml.pdf*

105 Neoplasias malignas de las células linfoides

Dan L. Longo

Las neoplasias malignas de las células linfoides son enfermedades que engloban desde los procesos más insidiosos hasta las neoplasias más agresivas del ser humano. Estos cánceres se originan en las células del sistema inmunitario que se encuentran en distintas etapas de diferenciación, lo que da lugar a una gran variedad de datos morfológicos e inmunitarios y de manifestaciones clínicas. El avance de nuestros conocimientos sobre el sistema inmunitario normal nos ha permitido conocer mejor estos procesos que han sido, a veces, confusos.

Algunas neoplasias malignas de las células linfoides se manifiestan siempre como una leucemia (es decir, afectando principalmente a la sangre y a la médula ósea), mientras que otras se presentan siempre como linfomas (es decir, tumores sólidos del sistema inmunitario). Pero hay otras neoplasias linfoides que se presentan como leucemias unas veces y como linfomas otras. Además, la forma clínica puede cambiar durante la evolución de la enfermedad. Este cambio se observa con mayor frecuencia en pacientes que parecen tener un linfoma y que más tarde, en el curso de la enfermedad, presentan las manifestaciones de una leucemia.

BIOLOGÍA DE LAS NEOPLASIAS LINFOIDES MALIGNAS: CONCEPTOS SOBRE LA CLASIFICACIÓN DE LA OMS DE LAS NEOPLASIAS LINFOIDES MALIGNAS

La clasificación de las neoplasias linfoides malignas sufrió cambios constantes a lo largo del siglo XX. Al principio se distinguieron las leucemias y los linfomas y se elaboró una clasificación de cada uno de ellos por separado. Las leucemias se dividieron primero en agudas y crónicas basándose en su supervivencia media. Luego se dividió fácilmente a las leucemias crónicas según su origen linfoide o mieloide basándose en los rasgos morfológicos. Sin embargo, en los últimos años se ha comprobado que existen varias enfermedades dentro de lo que al principio se llamó *leucemia linfoide crónica* (cuadro 105-1). Las leucemias agudas solían ser procesos malignos formados por células blásticas con pocos rasgos distintivos que permitieran su identificación. Cuando se emplearon las tinciones citoquímicas, las leucemias agudas mieloides pudieron distinguirse de las leucemias agudas de células linfoides. A su vez, las leucemias agudas linfoides se subdividieron de acuerdo con los rasgos precisados por el grupo francoangloestadounidense (*French-American-British,* FAB) (cuadro 105-2). Utilizando esta clasificación, las neoplasias malignas linfoides de blastos uniformemente pequeños (p. ej., la típica leucemia linfoblástica aguda de los niños) se denominó L1, las neoplasias linfoides de células de tamaño mayor y más variable recibieron el nombre de L2 y las neoplasias linfoides de células homogéneas de citoplasma basófilo y, a veces, con vacuolas se denominaron L3 (p. ej., las células del clásico linfoma de Burkitt). Las leucemias agudas de células linfoides se han clasificado también según las alteraciones inmunitarias (es decir, de células T o B) y citogenéticas (cuadro 105-2). Las principales variedades citogenéticas son la t(9;22) (p. ej., la leucemia linfoblástica aguda con cromosoma Filadelfia positivo) y la t(8;14) que se encuentra en la L3 o leucemia de Burkitt.

Los linfomas no Hodgkin se separaron de la enfermedad de Hodgkin basándose en el descubrimiento, a comienzos del siglo XX, de las células de Sternberg-Reed. La clasificación histológica de los linfomas no Hodgkin ha sido uno de los aspectos más controvertidos en oncología. Los sistemas morfológicos imperfectos se sustituyeron por otros de tipo inmunológico también imperfectos y la escasa duplicabilidad del diagnóstico ha entorpecido el avance. En 1999 la Organización Mundial de la Salud (OMS) creó la clasificación de cánceres linfoides por un consenso entre expertos internacionales en hematopatología y oncología clínica. La clasificación tomó en consideración la información morfológica, clínica, inmunológica y genética e intentó clasificar los linfomas no Hodgkin y otros cánceres linfoides en entidades clinicopatológicas de importancia clínica y terapéutica. En el cuadro 105-3 se presenta esa clasificación. Esta nueva clasificación tiene trascendencia clínica y goza de un alto grado de certeza diagnóstica en comparación con las clasificaciones anteriores. Existen muchas maneras de clasificar a las neoplasias linfoides. Sin embargo, en el cuadro 105-3 se presentan en **negritas** las neoplasias malignas que aparecen en por lo menos 1% de los pacientes. A continuación estudiaremos en mayor detalle las distintas variedades de linfomas. **Los linfomas vinculados con infección por VIH se exponen en el capítulo 182.**

CUADRO 105-1 PROCESOS LINFOIDES QUE PUEDEN MANIFESTARSE COMO UNA "LEUCEMIA CRÓNICA" Y CONFUNDIRSE CON LA LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA CLÁSICA DE CÉLULAS B

Linfoma folicular	Leucemia prolinfocítica (de células B o de células T)
Linfoma esplénico de la zona marginal	Linfoma linfoplasmocitario
Linfoma ganglionar de la zona marginal	Síndrome de Sézary
Linfoma de células del manto	Leucemia/linfoma de células T de actividad latente
Leucemia de células pilosas	

CUADRO 105-2 CLASIFICACIÓN DE LA LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA (ALL)

Variedad inmunitaria	Casos (%)	Variedad de FAB	Alteraciones citogenéticas
ALL pre-B	75	L1, L2	t(9;22), t(4;11), t(1;19)
ALL de células T	20	L1, L2	14q11 o 7q34
ALL de células B	5	L3	t(8;14), t(8;22), t(2;8)

Nota: FAB, clasificación francoangloestadounidense.

ASPECTOS GENERALES DE CÁNCERES LINFOIDES

CAUSAS Y ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

En la figura 105-1 se incluye la frecuencia relativa de diversos cánceres linfoides. La leucemia linfoide crónica (*chronic lymphoid leukemia*, CLL) es la forma de leucemia más prevalente en los países occidentales. Aparece ante todo en adultos de edad avanzada y es muy rara en los niños. En Estados Unidos se diagnosticaron 15 340 casos nuevos en 2007, pero debido a la gran supervivencia de este proceso, la prevalencia total es mucho mayor. La CLL es más frecuente en los varones que en las mujeres y se observa con mayor frecuencia en la raza blanca que en la negra; en Asia es poco frecuente. Se desconocen los factores causales de la leucemia linfoide crónica.

A diferencia de la CLL, las leucemias linfoides agudas (*acute lymphoid leukemias*, ALL) predominan en los niños y adultos jóvenes. La L3 o leucemia de Burkitt, que aparece en los niños de los países en vías de desarrollo, parece estar vinculada a la infección por el virus de Epstein-Barr (*Epstein-Barr virus*, EBV) durante la infancia. Pero es mucho menos segura la explicación etiológica de otras variedades más frecuentes de la ALL. La ALL infantil aparece con mayor frecuencia en grupos de población de nivel socioeconómico alto. Los niños portadores de la trisomía 21 (síndrome de Down) están más expuestos a padecer la leucemia linfoblástica aguda infantil y la leucemia mieloide aguda. En los niños pequeños expuestos a las radiaciones de alta energía aumenta el riesgo de aparición de una leucemia linfoblástica aguda de células T.

También es dudosa la causa de la ALL en los adultos. Esta leucemia es poco frecuente en los adultos de mediana edad, pero su incidencia es mayor en los ancianos. Sin embargo, todavía es más frecuente en estos pacientes la leucemia mieloide aguda. La exposición a sustancias ambientales de origen industrial y a los productos químicos que se emplean en la agricultura y el hábito de fumar podrían aumentar el riesgo de aparición de la ALL en la edad adulta. En 2007 en Estados Unidos se hizo el diagnóstico de ALL en 5 200 personas y de leucemia mielocítica aguda (*acute myelocytic leucemia*, AML) en 13 410 sujetos.

El mayor peso de las pruebas sugiere que la enfermedad de Hodgkin proviene de linfocitos B. La incidencia de ella parece ser bastante estable y en 2007 en Estados Unidos se diagnosticaron alrededor de 8 190 casos nuevos. La enfermedad de Hodgkin es más frecuente en la raza blanca que en la negra y afecta más a los varones que a las mujeres. Se ha observado una distribución bimodal con respecto a la edad en el momento del diagnóstico, con un pico de incidencia máxima en el tercer decenio de la vida y otro en el noveno decenio. Parte del incremento en edades tardías se puede atribuir a la confusión en entidades que tienen una imagen similar, como el linfoma anaplásico de células grandes y el linfoma de células B con abundantes células T. Los pacientes más jóvenes que se diagnostican en Estados Unidos padecen, sobre todo, la variedad de esclerosis nodular de la enfermedad de Hodgkin, en cambio, los ancianos, los pacientes infectados por el VIH y quienes residen en los países del tercer mundo suelen presentar las formas de celularidad mixta o de disminución linfocitaria de la enfermedad de Hodgkin. La infección por el VIH es un factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad de Hodgkin. Además, se ha sugerido un vínculo entre la infección por el EBV y la enfermedad de Hodgkin. El dato de una proliferación monoclonal u oligoclonal de células infectadas por el EBV en 20 a 40% de los pacientes con enfermedad de Hodgkin ha

CUADRO 105-3 CLASIFICACIÓN DE LA OMS DE LAS NEOPLASIAS LINFOIDES MALIGNAS

De células B	De células T	Enfermedad de Hodgkin
Neoplasia de precursores de las células B **Leucemia/linfoma linfoblástico de precursores de células B (leucemia linfoblástica aguda de precursores de células B)**	Neoplasia de precursores de las células T **Leucemia/linfoma linfoblástico de precursores de las células T (leucemia linfocítica aguda de precursores de células T)**	Enfermedad de Hodgkin nodular de predominio linfocítico
Neoplasias de células B maduras (periféricas) **Leucemia linfocítica crónica de células B/linfoma linfocítico de células pequeñas** Leucemia prolinfocítica de células B Linfoma linfoplasmocitario Linfoma esplénico de la zona marginal de células B (linfocitos ± pilosos) Linfoma de células pilosas	Neoplasias de células B maduras (periféricas) Leucemia prolinfocítica de células T Leucemia linfocítica de células T granulosas Leucemia de células NK asesinas Linfoma/leucemia del adulto de células T (HTLV-I+) Linfoma extraganglionar de células NK/T, de tipo nasal	Enfermedad de Hodgkin clásica Enfermedad de Hodgkin (esclerosis nodular) Enfermedad de Hodgkin clásica rica en linfocitos Enfermedad de Hodgkin de celularidad mixta Enfermedad de Hodgkin de disminución linfocitaria
Mieloma/plasmocitoma (células plasmáticas) **Linfoma extraganglionar de la zona marginal de células T de tipo MALT** **Linfoma de células del manto**	Linfoma enteropático de células T Linfoma hepatoesplénico de células T γδ Linfoma de células T similar a la paniculitis subcutánea	
Linfoma folicular Linfoma ganglionar de la zona marginal de células B (células B ± monocitoides) **Linfoma difuso de células B grandes** **Linfoma de Burkitt/leucemia de células de Burkitt**	**Micosis fungoide o síndrome de Sézary** Linfoma anaplásico de células grandes, de tipo cutáneo primario **Linfoma periférico de células T, sin otra especificación** **Linfoma angioinmunoblástico de células T** **Linfoma anaplásico de células grandes, de tipo primariamente generalizado**	

Nota: HTLV, virus linfotrófico de células T humano; MALT, tejido linfoide propio de la mucosa; NK, célula citolítica natural; OMS, Organización Mundial de la Salud.
Los nombres de cánceres en **negritas** aparecen en 1% de los pacientes, como mínimo.
Fuente: adaptación con permiso de Harris y colaboradores.

fomas no Hodgkin y sobre la forma de expresar sus distintas variedades. Los linfomas de células T son más frecuentes en Asia que en los países occidentales, mientras que ciertas variedades de linfomas de células B, como el linfoma folicular, aparecen con mayor frecuencia en los países occidentales. Existe una variedad especial de linfoma no Hodgkin, llamada linfoma angiocéntrico de células T nasales/citolíticas naturales (*natural killer*, NK) que tiene una curiosa distribución geográfica, ya que es más frecuente en el sudeste asiático y en algunas partes de Hispanoamérica. Otra clase de linfomas no Hodgkin que se vincula con la infección por el virus linfotrópico de células T humanas (*human T cell lymphotropic virus*, HTLV) I se observa especialmente al sur del Japón y en el Caribe (cap. 181).

La aparición de los linfomas no Hodgkin se ha atribuido a varios factores ambientales, como agentes infecciosos, contacto con productos químicos y los fármacos de los tratamientos médicos. En varios estudios se ha demostrado que el contacto con las sustancias químicas usadas en la agricultura se vincula con una incidencia más alta de linfomas no Hodgkin. Los pacientes que han sido tratados de una enfermedad de Hodgkin pueden enfermar de linfomas no Hodgkin y no está claro si esto es una consecuencia de la enfermedad de Hodgkin o de su tratamiento. Sin embargo, diversos linfomas no-Hodgkin están vinculados con microorganismos infecciosos **(cuadro 105-4)**. El HTLV-I infecta a las células T y provoca directamente el desarrollo del linfoma de células T del adulto (*adult T cell lymphoma*, ATL) en un pequeño porcentaje de los pacientes infectados. El riesgo que se acumula durante toda la vida para la aparición del linfoma en un paciente infectado es de 2.5%. El virus es transmitido por los linfocitos infectados que ingieren los lactantes de sus madres infectadas, a través de la sangre o por transmisión sexual. La mediana de edad de las personas que padecen un ATL es de unos 56 años, es decir, que existe un largo periodo de latencia. El HTLV-1 también es causa de paraparesia espástica tropical, trastorno neurológico cuya frecuencia es un poco mayor que la del linfoma; tiene un lapso de latencia más breve y por lo general depende de un virus transmitido en transfusiones (cap. 181).

El EBV se ha vinculado con la aparición de linfoma de Burkitt en África central y de linfomas no Hodgkin agresivos en pacientes inmunosuprimidos en países del convertido a este virus en una de las posibles causas de la enfermedad de Hodgkin, aunque se trata de un aspecto que todavía no está probada definitivamente.

Por razones desconocidas en Estados Unidos la frecuencia de los linfomas no Hodgkin aumentó en 4% al año, entre 1950 y el decenio de 1990. En los últimos años parece haber disminuido el ritmo de incremento. En 2007 se diagnosticaron en ese país unos 63 190 casos nuevos de linfoma no Hodgkin. Estos linfomas son más frecuentes en los ancianos y en el sexo masculino. Los pacientes con estados de inmunodeficiencia primaria y secundaria están predispuestos a padecer linfomas no Hodgkin. Éstos son los pacientes infectados por el VIH, quienes se han sometido a un trasplante de órganos y los que padecen deficiencias inmunitarias heredadas, síndrome seco y artritis reumatoide.

Existen diferencias geográficas con respecto a la incidencia de los lin-

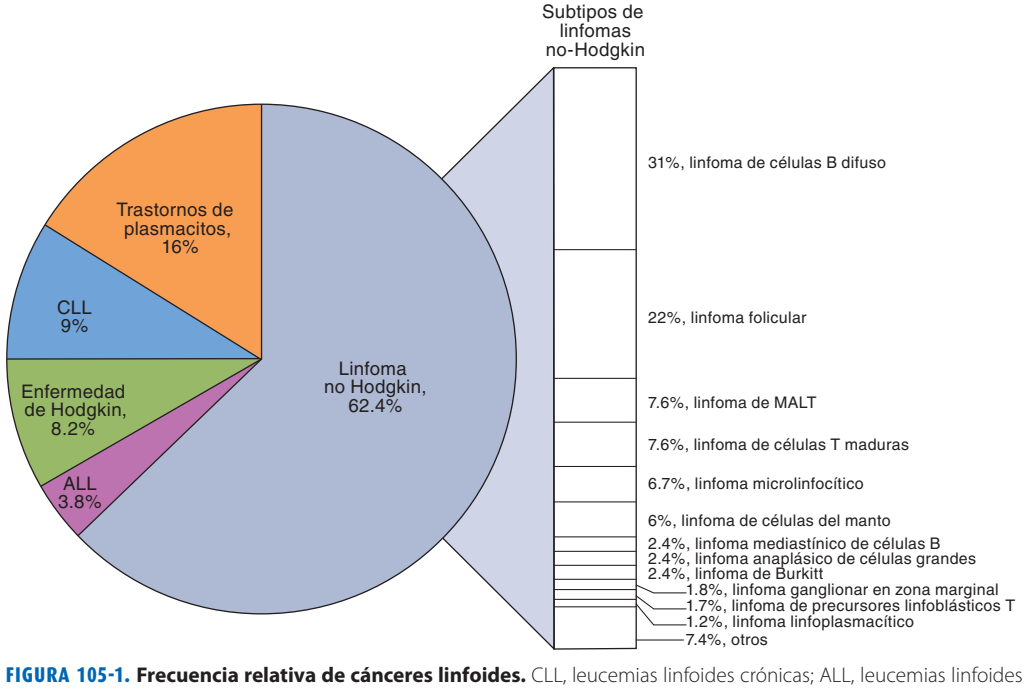

FIGURA 105-1. Frecuencia relativa de cánceres linfoides. CLL, leucemias linfoides crónicas; ALL, leucemias linfoides agudas; MALT, tejido linfoide propio de la mucosa.

CUADRO 105-4 AGENTES INFECCIOSOS QUE SE VINCULAN CON LA APARICIÓN DE NEOPLASIAS LINFOIDES MALIGNAS

Agente infeccioso	Neoplasias linfoides malignas
Virus de Epstein-Barr	Linfoma de Burkitt Linfoma postrasplante de órganos Linfoma difuso primario del SNC de células B grandes Enfermedad de Hodgkin Linfoma extraganglionar de células T/NK, de tipo nasal
HTLV-I	Leucemia/linfoma de células T del adulto
VIH	Linfoma difuso de células B grandes Linfoma de Burkitt
Virus de la hepatitis C	Linfoma linfoplasmocitario
Helicobacter pylori	Linfoma gástrico MALT
Herpesvirus humano 8	Linfoma primario con derrames Enfermedad de Castleman multicéntrica

Nota: SNC, sistema nervioso central; HTLV, virus linfotrópico de células T humanas; MALT, tejido linfoide asociado a las mucosas; NK, célula citolítica.

CUADRO 105-5 ENFERMEDADES O EXPOSICIONES QUE AUMENTAN EL RIESGO DE APARICIÓN DE LINFOMAS MALIGNOS

Inmunodeficiencias hereditarias	Enfermedades autoinmunitarias
Síndrome de Klinefelter	Síndrome de Sjögren
Síndrome de Chédiak-Higashi	Esprue celiaco
Síndrome de ataxia-telangiectasia	Artritis reumatoide y lupus eritematoso generalizado
Síndrome de Wiskott-Aldrich	Exposición a sustancias químicas o fármacos
Inmunodeficiencia común variable	Fenilhidantoína
Inmunodeficiencias adquiridas	Dioxinas, fenoxiherbicidas
Inmunodepresión yatrógena	Radiación
Infección por VIH-1	Quimioterapia y radioterapia anteriores
Hipogammaglobulinemia adquirida	

hemisferio occidental. La mayor parte de los linfomas primarios en el sistema nervioso central (SNC) se han observado con la infección por EBV. La infección por el EBV muestra un vínculo estrecho con la aparición de linfomas extraganglionares nasales de células T/células NK en Asia y en Sudamérica. La infección por el VIH predispone a la aparición de linfomas no Hodgkin de células B agresivos. El mecanismo de esta predisposición puede consistir en una sobrexpresión de la interleucina 6 por parte de los macrófagos infectados. La infección del estómago por la bacteria *Helicobacter pylori* favorece el desarrollo de linfomas MALT (tejido linfoide asociado a las mucosas [*mucosa-associated lymphoid tissue*]) del estómago. Esta asociación se basa en el hecho de que los pacientes tratados con antibióticos para erradicar *H. pylori* experimentan un retroceso de su linfoma MALT. Para provocar el linfoma, la bacteria no induce la transformación maligna de los linfocitos, sino que despierta una reacción inmunitaria agresiva contra esta bacteria y esa estimulación antigénica crónica es la que da lugar a la neoplasia. Los linfomas cutáneos de tejido linfoide propio de la mucosa (MALT) pueden depender de infecciones por especies de *Borrelia*, las de los ojos por *Chlamydophila psittaci* y las del intestino delgado por *Campylobacter jejuni*.

La infección crónica por el virus de la hepatitis C se ha asociado a la aparición de linfomas linfoplasmocitarios. El virus herpético humano 8 se vincula con linfomas difusos primarios en las personas infectadas por el VIH y a la enfermedad de Castleman multicéntrica, con adenopatías difusas acompañadas de ciertos síntomas generales como fiebre, malestar y pérdida de peso.

Aparte de los agentes infecciosos hay otras enfermedades o contactos que pueden predisponer al desarrollo de los linfomas **(cuadro 105-5)**.

INMUNOLOGÍA

Todas las células linfoides proceden de un mismo progenitor hematopoyético que genera las líneas celulares linfoide, mieloide, eritroide, monocítica y megacariocítica. A través de una activación ordenada y sucesiva de varios factores de transcripción, las células evolucionan en primer lugar hacia la línea linfoide y luego producen las células B y T. Alrededor de 75% de todas las leucemias linfoides y 90% de todos los linfomas proceden de las células B. Una célula linfoide inicia su desarrollo y diferenciación en célula B cuando comienza a reordenar sus genes productores de inmunoglobulinas. En la **figura 105-2** se ofrece la secuencia de las cambios celulares, incluidos los del fenotipo de la superficie celular, que caracterizan a la aparición de una célula B normal. Una célula linfoide queda comprometida a diferenciarse en célula T cuando emigra al timo y reordena los genes de los receptores de los antígenos propios de la célula T. En la **figura 105-3** se describe la secuencia de los fenómenos que caracterizan el desarrollo de la célula T.

Aunque las neoplasias linfoides malignas conservan con frecuencia el fenotipo de superficie celular propio de las células linfoides en determinadas etapas de su diferenciación, este dato tiene pocas consecuencias. El llamado estadio de diferenciación de un linfoma maligno no permite pronosticar su evolución natural. Así, la leucemia linfoide más agresiva clínicamente es la leucemia de Burkitt, cuyo fenotipo corresponde al de una célula B madura centrofolicular portadora de IgM. Las leucemias que llevan el fenotipo inmunitario de superficie celular correspondiente a las células más primitivas (p. ej., la ALL pre-B, CD10+) son menos agresivas y más sensibles al tratamiento curativo que las células de la leucemia de Burkitt aparentemente "más maduras". Además, el estadio de diferenciación que al parecer ofrece la célula maligna no se corresponde con el estadio en que se produjeron las lesiones genéticas que provocaron la transformación maligna. Por ejemplo, el linfoma folicular posee el fenotipo de superficie celular propio de una célula centrofolicular,

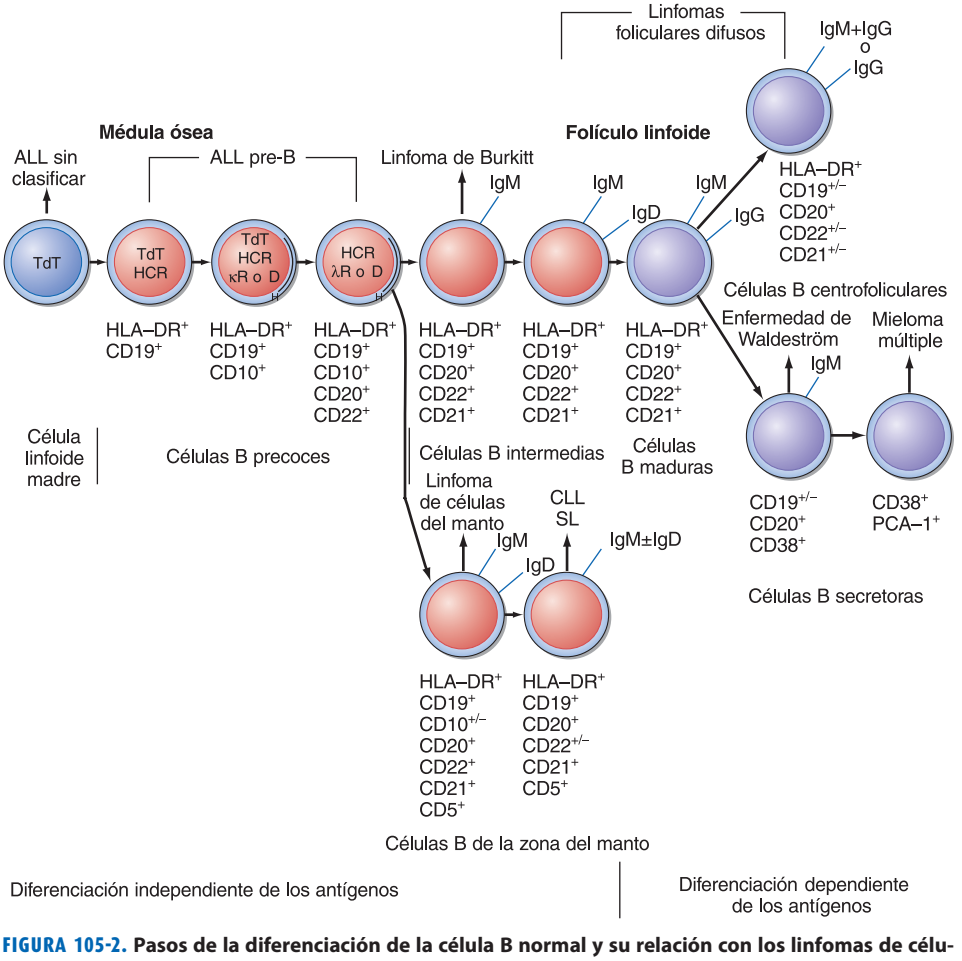

FIGURA 105-2. Pasos de la diferenciación de la célula B normal y su relación con los linfomas de células B. Los marcadores celulares que se utilizan para distinguir los estadios del desarrollo son: HLA-DR, CD10, CD19, CD20, CD21, CD22, CD5 y CD38. La transferasa terminal (TdT) es una enzima celular. El reordenamiento del gen de las cadenas pesadas (*heavy chain gene rearrangement*, HCR) y el reordenamiento o la deleción de las cadenas ligeras (κR o D, λR o D) de las inmunoglobulinas se producen en las primeras fases del desarrollo de las células B. Se ha representado el estadio de diferenciación aproximadamente normal que se asocia a un determinado linfoma. ALL, leucemia linfoide aguda; CLL, leucemia linfoide crónica; SL, linfoma linfocítico de células pequeñas (*small lymphocytic lymphoma*).

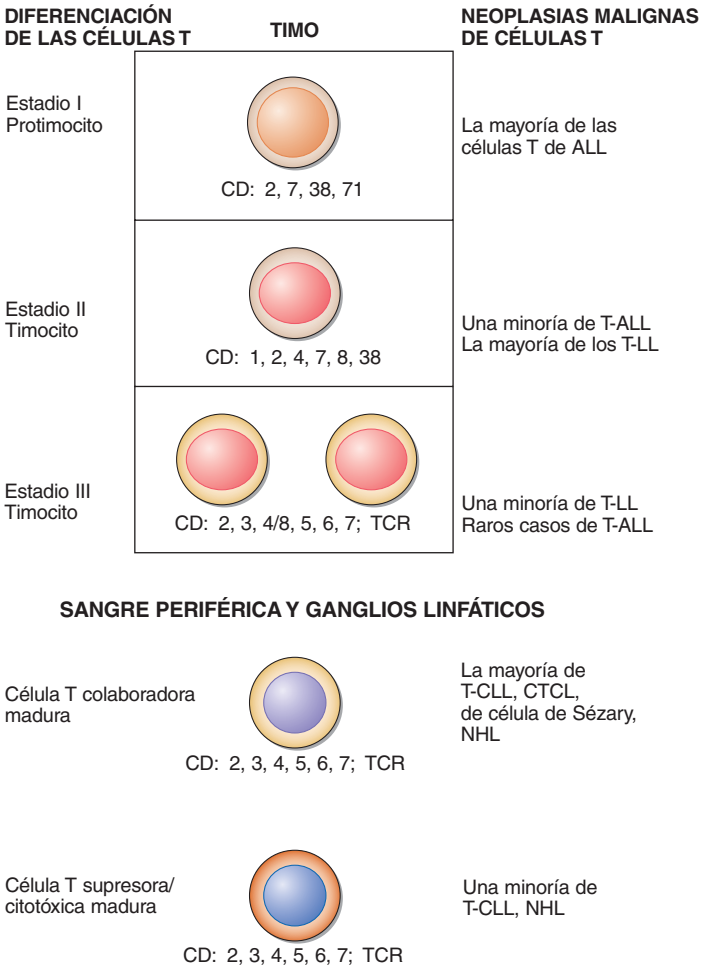

FIGURA 105-3. Pasos de la diferenciación de la célula T normal y su relación con los linfomas de células T. Los marcadores celulares que se utilizan para distinguir los estadios del desarrollo son CD1, CD2, CD3, CD4, CD5, CD6, CD7, CD8, CD38 y CD71. Los receptores de antígenos de las células T (*T cell antigen receptor*, TCR) se reordenan en el timo y las células T maduras emigran a los ganglios y a la sangre periférica. ALL, leucemia linfoide aguda; T-ALL, ALL de células T; T-LL; linfoma linfoblástico de células T; T-CLL, leucemia linfoide crónica de células T; CTCL, linfoma cutáneo de células T (*cutaneous T cell lymphoma*); NHL, linfoma no Hodgkin.

pero su translocación cromosómica característica, la t(14;18), que consiste en la yuxtaposición de un gen *bcl-2* antiapoptótico al gen de la cadena pesada de las inmunoglobulinas (véase más adelante en el presente capítulo), debió producirse en las primeras fases de la ontogenia a causa de un error en el proceso del reordenamiento de los genes de las inmunoglobulinas. Se ignora por qué los pasos siguientes que causaron la transformación maligna se manifestaron en la diferenciación de una célula del centro del folículo.

El principal valor que tiene la identificación del fenotipo de la superficie celular es que ayuda a hacer el diagnóstico diferencial de los tumores linfoides que tienen aspecto semejante en el examen con el microscopio óptico. Por ejemplo, la hiperplasia folicular benigna puede parecerse al linfoma folicular; sin embargo, la demostración de que todas las células son portadoras del mismo isotipo de cadenas ligeras de las inmunoglobulinas indica que se trata de una proliferación clonal y no de una respuesta policlonal a estímulos exógenos.

Las neoplasias malignas de células linfoides se vinculan con alteraciones genéticas repetidas. Aunque no se han encontrado, se supone que cada clase de neoplasia linfoide tiene anomalías genéticas específicas. Las alteraciones genéticas que conocemos pueden identificarse a distintos niveles; por ejemplo, hay cambios cromosómicos fácilmente visibles (es decir, translocaciones, aumentos o pérdidas de material genético); reordenamientos de ciertos genes que pueden detectarse o no por medio de estudios citogenéticos, y sobrexpresiones, subexpresiones o mutaciones de determinados genes. Reviste especial importancia la mutación o la expresión alterada de ciertas proteínas. En muchos linfomas existen ciertas translocaciones cromosómicas equilibradas que afectan a los genes de los receptores de los antígenos; a los genes de las inmunoglobulinas situados en los cromosomas 2, 14 y 22 de las células B; y a los genes de los receptores de los antígenos de las células T que se encuentran en los cromosomas 7 y 14 de las células T. El reordenamiento de los segmentos cromosómicos que permite la aparición de receptores maduros de los antígenos tiene que generar un sitio vulnerable a la recombinación anómala. Las células B son todavía más sensibles a la adquisición de mutaciones cuando están madurando en los centros germinales; la formación de anticuerpos de mayor afinidad exige que las mutaciones ocurran en los genes de la región variable que están en los centros germinales. También pueden aparecer mutaciones de otros genes de las inmunoglobulinas, por ejemplo, del *bcl-6*.

En el caso del linfoma difuso de células B grandes, la translocación t(14;18) aparece aproximadamente en 30% de los pacientes y provoca la sobrexpresión del gen *bcl-2* situado en el cromosoma 18. Hay otros pacientes que no tienen esa translocación y que sobrexpresan también la proteína BCL-2. Esta proteína participa en la inhibición de la apoptosis, es decir, en el mecanismo de la muerte celular que suelen inducir los fármacos de la quimioterapia citotóxica. Se ha observado que los pacientes cuyos tumores sobrexpresan la proteína BCL-2 sufren mayor número de recidivas y que esto no ocurre en los enfermos cuyos linfomas tienen sólo la translocación. Por tanto, ciertos mecanismos genéticos tienen repercusiones clínicas.

En el **cuadro 105-6** se recogen las translocaciones y los oncogenes asociados que mejor se han demostrado en varias clases de neoplasias linfoides malignas. En algunos casos, como en la asociación de la t(14;18) al linfoma folicular, de la t(2;5) al linfoma anaplásico de células T grandes/células nulas, de la t(8;14) al linfoma de Burkitt, y de la t(11;14) al linfoma de células del manto, la inmensa mayoría de los pacientes muestran esas alteraciones. En otros tipos de linfomas donde sólo una minoría de los pacientes padece tumores que expresan unas alteraciones genéticas específicas, esos defectos pueden tener valor pronóstico. No se conoce alguna alteración genética específica de la enfermedad de Hodgkin aparte de la aneuploidía.

En la CLL típica de células B, la trisomía del 12 indica peor pronóstico. Los defectos genéticos de la ALL de adultos y niños tienen importante valor pronóstico. Los pacientes cuyos tumores muestran la t(9;22) tienen un pronóstico mucho peor que quienes no tienen esa translocación. Otras alteraciones genéticas que suelen aparecer en los adultos con ALL son la t(4;11) y la t(8;14). La t(4;11) se asocia a edades más jóvenes, al predominio en mujeres, a cifras de leucocitos más altas y a la morfología L1. La t(8;14) se vincula con edades más avanzadas, al predominio en varones, a la afección frecuente del sistema nervioso central (SNC) y a la morfología L3. Ambas tienen mal pronóstico. En la ALL de los niños se ha comprobado que la hiperdiploidía tiene un pronóstico favorable.

CUADRO 105-6 TRANSLOCACIÓN CITOGENÉTICA Y ONCOGENES ASOCIADOS QUE SUELEN ENCONTRARSE EN LAS NEOPLASIAS LINFOIDES MALIGNAS

Enfermedad	Alteración citogenética	Oncogén
CLL/linfoma linfocítico de células pequeñas	t(14;15)(q32;q13)	—
Linfoma MALT	t(11;18)(q21;q21)	AP12/MALT, BCL-10
Leucemia linfoide aguda de precursores de las células B	t(9;22)(q34;q11) o sus variedades	BCR/ABL
	t(4;11)(q21;q23)	AF4, ALLI
Leucemia linfoide aguda de células precursoras	t(9;22)	BCR, ABL
	t(1;19)	E2A, PBX
	t(17;19)	HLF, E2A
	t(5;14)	HOX11L2, CTIP2
Linfoma de células del manto	t(11;14)(q13;q32)	BCL-1, IgH
Linfoma folicular	t(14;18)(q32;q21)	BCL-2, IgH
Linfoma difuso de células grandes	t(3;-)(q27;-)[a]	BCL-6
	t(17;-)(p13;-)	p53
Linfoma de Burkitt, leucemia de Burkitt	t(8;-)(q24;-)[a]	C-MYC
Linfoma anaplásico de células grandes CD30+	t(2;5)(p23;q35)	ALK
Linfoma linfoplasmocitoide	t(9;14)(p13;q32)	PAX5, IgH

[a] En estos genes, las translocaciones pueden estar circunscritas en muchos sitios.
Nota: CLL, leucemia linfoide crónica; MALT, tejido linfoide asociado a las mucosas; IgH, cadena pesada de inmunoglobulina (*immunoglobulin heavy chain*).

El perfil génico obtenido con el empleo de tecnología de configuraciones permite la evaluación simultánea de la expresión de millares de genes. Esta técnica genera la posibilidad de identificar nuevos genes de importancia patológica en linfomas; la detección de perfiles de expresión génica con importancia diagnóstica o pronóstica y la definición de nuevos objetivos terapéuticos. La identificación de perfiles de expresión génica es una tarea compleja y obliga a usar técnicas matemáticas complejas. Los resultados satisfactorios iniciales con esta técnica en los linfomas incluyeron la identificación de subtipos que no habían sido reconocidos, del linfoma difuso de células B grandes cuyos perfiles de expresión génica se asemejan a los de las células B foliculares centrales o las células B activadas, de sangre periférica. Los individuos con un linfoma que tiene un perfil de células B de expresión génica propia de centro germinativo tienen un pronóstico considerablemente mejor que aquellos cuyo linfoma sigue un perfil que se asemeja al observado en las células B activadas, de sangre periférica. El pronóstico mejor en estos casos no depende de otros factores de pronóstico identificados. Se ha generado información similar en el caso del linfoma folicular y el de células del manto. El objetivo aún no alcanzado sigue siendo el suministro de información respecto a estas técnicas dentro de un marco cronológico clínicamente útil.

ESTUDIO DEL PACIENTE: Neoplasia de células linfoides

Independientemente del tipo de neoplasia linfoide, el estudio que debe iniciarse en el paciente comprende una historia clínica detallada y una exploración física minuciosa. Esto ayudará a confirmar el diagnóstico, a identificar aquellas manifestaciones de la enfermedad a las que hay que prestar atención preferente y a seleccionar los estudios complementarios que van a caracterizar mejor el estado del paciente para, seguidamente, poder elegir el tratamiento idóneo. Es superfluo insistir en la importancia de una historia y una exploración bien hechas. Los datos que se obtienen con ellas ayudan a reconsiderar el diagnóstico, a encontrar pistas sobre la causa, a precisar el estadio de la enfermedad y a lograr una compenetración entre el médico y el paciente que ayude a elaborar y a poner en marcha un plan terapéutico.

El estudio de los pacientes de ALL finaliza después de obtener los recuentos sanguíneos completos y los datos bioquímicos relativos al estado funcional de los principales órganos, una biopsia de la médula ósea con estudios genéticos e inmunitarios y una punción lumbar. Esto último es necesario para descartar una afección oculta del SNC. Con esto, la mayoría de los pacientes ya están en condiciones de iniciar el tratamiento. En la ALL, el pronóstico depende de las características genéticas del tumor, de la edad del paciente, de la cifra de leucocitos, de la situación funcional de los principales órganos y del estado clínico general del enfermo.

El estudio del paciente con una CLL comprende recuentos sanguíneos completos, análisis bioquímicos que indiquen el estado funcional de los principales órganos, electroforesis de las proteínas plasmáticas y biopsia medular. Sin embargo, algunos médicos creen que no siempre se necesita una biopsia medular para el diagnóstico. A menudo se realizan estudios de imagen del tórax y el abdomen para descubrir adenopatías patológicas. Los pacientes con CLL típica de células B pueden dividirse por el pronóstico en tres grandes grupos. Los pacientes cuya leucemia afecta sólo a la sangre y la médula ósea, pero que no tienen adenopatías, organomegalias ni signos de hipofunción medular son los que tienen mejor pronóstico. Aquellos con adenopatías y organomegalias tienen un pronóstico intermedio, menos favorable y los pacientes con insuficiencia de la médula ósea, definida por una hemoglobina <100 g/L (10 g/100 ml) o con una cifra de plaquetas <100 000/µl son los que tienen peor pronóstico. Conviene aclarar la patogenia de la anemia y la trombocitopenia. El pronóstico empeora cuando cualquiera de esas dos alteraciones se debe a infiltración progresiva de la médula ósea y a la desaparición de una médula productiva. Ahora bien, cualquiera de ellas puede deberse a fenómenos autoinmunitarios o al hiperesplenismo que puede desarrollarse en el curso de la enfermedad. Estos mecanismos de destrucción medular suelen ser totalmente reversibles (glucocorticoides en los procesos autoinmunitarios; esplenectomía en el hiperesplenismo) y no influyen en el pronóstico de la enfermedad.

Se han ideado dos métodos de estadificación, que están muy difundidos y que concuerdan con estos grupos pronósticos (cuadro 105-7). Los pacientes con una CLL típica de células B pueden tener complicaciones durante la evolución de su proceso a causa de alteraciones inmunitarias como anemia hemolítica autoinmunitaria, trombocitopenia autoinmunitaria e hipogammaglobulinemia. Los pacientes con hipogammaglobulinemia mejoran cuando se les administra gammaglobulina periódicamente (cada mes). Dada su carestía, la gammaglobulina no se emplea hasta que el paciente sufre una infección importante. Estas alteraciones no tienen un significado pronóstico claro y no deben utilizarse para estadificar al paciente.

Es posible utilizar otras dos manifestaciones para evaluar el pronóstico en la CLL de células B, pero no han sido incorporadas en la clasificación de estadificación. Se han identificado como mínimo dos subgrupos de CLL con base en la expresión citoplásmica de ZAP-70; la expresión de esta proteína, que suele expresarse en células T, identifica el subgrupo con el peor pronóstico. Un medio menos importante para la subclasificación es la expresión de CD38 y los tumores que poseen esta proteína tienden a mostrar un peor pronóstico que los que no la tienen.

El estudio inicial de los pacientes con enfermedad de Hodgkin o con linfomas no Hodgkin es parecido. En ambos casos, la identificación exacta del estadio anatómico es una parte importante de la evaluación. El sistema de estadificación que se utiliza es la clasificación de Ann Arbor, que originalmente fue ideada para separar las variedades de la enfermedad de Hodgkin (cuadro 105-8).

CUADRO 105-7 ESTADIFICACIÓN DE LA LEUCEMIA LINFOIDE HABITUAL DE CÉLULAS B

Estadio	Manifestaciones clínicas	Supervivencia media, años
Sistema RAI		
0: riesgo bajo	Sólo linfocitosis en sangre y médula ósea	>10
I: riesgo intermedio	Linfocitosis + linfadenopatías + esplenomegalia ± hepatomegalia	7
II		
III: riesgo alto	Linfocitosis + anemia	1.5
IV	Linfocitosis + trombocitopenia	
Sistema de Binet		
A	Adenopatías palpables en menos de tres zonas; sin anemia ni trombocitopenia	>10
B	Tres o más zonas ganglionares afectadas; sin anemia ni trombocitopenia	7
C	Hemoglobina ≤10 g/100 ml, o plaquetas <100 000/µl	2

CUADRO 105-8 ESTADIFICACIÓN DE ANN ARBOR PARA LA ENFERMEDAD DE HODGKIN

Estadio	Definición
I	Afección de una sola región ganglionar o estructura linfoidea (p. ej., bazo, timo, anillo de Waldeyer)
II	Afección de dos o más regiones ganglionares a un mismo lado del diafragma (el mediastino se considera un solo sitio; los ganglios hiliares se consideran "lateralizaciones" y la afección de ambos lados corresponde al estadio II de la enfermedad)
III	Afección de regiones ganglionares o de estructuras linfoideas a ambos lados del diafragma
III_1	Afección subdiafragmática circunscrita al bazo, ganglios del hilio esplénico, ganglios celiacos o ganglios porta
III_2	Afección subdiafragmática extendida a los ganglios paraaórticos, iliacos o mesentéricos, más las estructuras afectadas en III_1
IV	Afección de zona(s) extraganglionar(es) más allá de las llamadas "E"
	Más de una afección extraganglionar en cualquier sitio
	Cualquier afección del hígado o de la médula ósea
A	Sin síntomas
B	Pérdida inexplicable >10% del peso corporal en los últimos 6 meses antes de efectuar la estadificación
	Fiebre inexplicable, persistente o recidivante con temperaturas >38°C en el mes anterior
	Diaforesis profusa nocturna y recidivante en el mes anterior
E	Afección única, confinada a tejidos extralinfáticos, salvo el hígado y la médula ósea

CUADRO 105-9 ÍNDICE PRONÓSTICO INTERNACIONAL (IPI) CORRESPONDIENTE A LINFOMA NO HODGKIN

Cinco factores de riesgo clínico:	
Tener 60 años o más	
Incremento de los valores de deshidrogenasa de lactato en suero	
Estado funcional de dos puntos o más (ECOG) o de 70 o menos (Karnosfsky)	
Estadio III o IV de la clasificación de Ann Arbor	
Más de un sitio de ataque extraganglionar	
Se asigna a los pacientes una cifra para cada factor de riesgo que muestran	
Los pacientes se agrupan de manera diferente con base en el tipo de linfoma	
En el caso del linfoma de células B difusa:	
0 y 1 factor = riesgo reducido:	35% de casos; supervivencia a 5 años, 73%
2 factores = riesgo reducido-intermedio.	27% de casos; supervivencia a 5 años, 51%
3 factores = riesgo elevado–intermedio.	22% de casos; supervivencia a 5 años, 43%
4, 5 factores = riesgo elevado	16% de casos; supervivencia a 5 años, 26%
En el caso de linfomas de células B y difuso tratado con la R-CHOP:	
0 factores = muy satisfactorio	10% de casos; supervivencia a 5 años, 94%
1 y 2 factores = satisfactorio	45% de casos; supervivencia a 5 años, 79%
3, 4 y 5 factores = insatisfactorio	45% de casos; supervivencia a 5 años, 55%

El estudio de los pacientes con enfermedad de Hodgkin comprende en general un recuento sanguíneo completo, tasa de eritrosedimentación, análisis bioquímicos que indiquen el estado funcional de los órganos más importantes; una tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) del tórax, del abdomen y la pelvis y biopsia de la médula ósea. No se necesita en absoluto la tomografía de emisión positrónica (*positron emission tomography*, PET) ni la gammagrafía con galio para la estadificación primaria, pero la que se efectúa al terminar el tratamiento permite evaluar anormalidades radiográficas persistentes, en particular en el mediastino. Saber que la PET o la gammagrafía de galio tiene signos anormales desde antes del tratamiento, puede resultar útil en esa evaluación. En casi todos los casos, estos estudios permitirán la asignación del estadio anatómico y la elaboración de un plan terapéutico.

En los pacientes con linfomas no Hodgkin se suele efectuar la misma evaluación que se ha descrito en los pacientes con enfermedad de Hodgkin. Además, en esa evaluación suelen estar incluidas las concentraciones séricas de deshidrogenasa láctica (*lactate dehydrogenase*, LDH) y de microglobulina β_2 y la electroforesis de las proteínas plasmáticas. El estadio anatómico se asigna de la misma manera que en la enfermedad de Hodgkin. Sin embargo, el pronóstico de los pacientes con linfomas no Hodgkin se determina mejor usando el *International Prognostic Index* (Índice Pronóstico Internacional, IPI) **(cuadro 105-9)**. Se trata de un buen factor de predicción de todas las variedades del linfoma no Hodgkin. La puntuación del IPI se asigna a cada paciente según existan o no cinco factores negativos para el pronóstico, pudiendo encontrarse desde cinco hasta ninguno de esos factores. En la **figura 105-4** se ofrece el significado pronóstico de esta puntuación en 1 300 pacientes con todas las formas de linfomas no Hodgkin. Con la adición del rituximab a CHOP (ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina y prednisona) han mejorado los resultados terapéuticos y el IPI original perdió parte de su capacidad de discriminación. Se ha planteado revisar el IPI para predecir mejor los resultados de los programas a base de rituximab y a los que se agregan quimioterapéuticos (cuadro 105-9). La tomografía computadorizada se utiliza sistemáticamente en la evaluación de personas con todos los subtipos del linfoma no Hodgkin, pero son mucho más útiles la PET y la gammagrafía de galio en subtipos agresivos, como el linfoma difuso de células B grandes, que en subtipos más "indolentes" como el linfoma folicular o el de linfocitos pequeños. El Índice Pronóstico Internacional (IPI) divide a los sujetos con linfoma folicular en subgrupos con pronósticos particulares, pero la distribución de estos pacientes queda "viciada" por un sesgo hacia categorías de menor riesgo. Se ha planteado un IPI específico de linfoma folicular (FLIPI) que sustituya al estado funcional con la concentración de hemoglobina [<120 g/L (<12 g/100 ml)] y diversos sitios extraganglionares, con el número de sitios de ataque ganglionar (más de cuatro). Se asignó el nivel de riesgo bajo (cero a un factor) a 36% de los pacientes; riesgo intermedio (dos factores) a 37% y riesgo insatisfactorio (más de dos factores) a 27% de los pacientes.

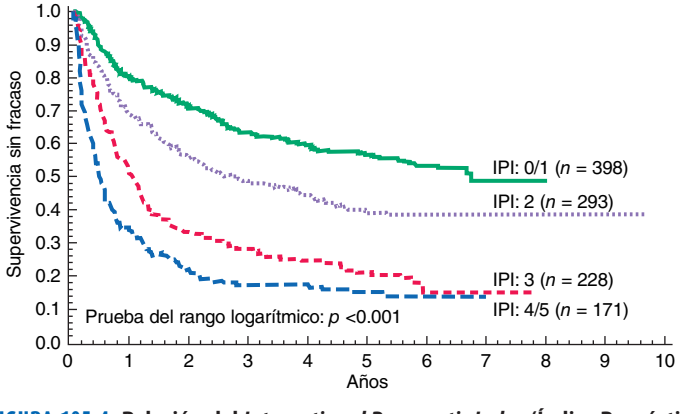

FIGURA 105-4. Relación del *International Prognostic Index* (Índice Pronóstico Internacional, IPI) para supervivencia. Curvas de Kaplan-Meier de la supervivencia de 1 300 pacientes afectados por varias clases de linfomas estratificados de acuerdo con el Índice Pronóstico Internacional.

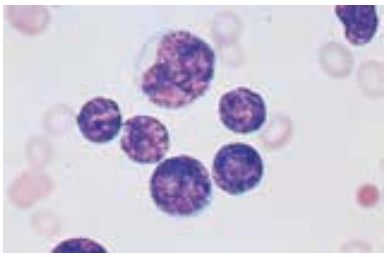

FIGURA 105-5. Leucemia linfoblástica aguda. El tamaño de las células es heterogéneo; tienen núcleos redondos o contorneados, proporción núcleo/citoplásmica alta y no muestran gránulos citoplásmicos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS, TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO DE LAS DISTINTAS NEOPLASIAS LINFOIDES MALIGNAS

NEOPLASIAS DE LOS PRECURSORES DE LAS CÉLULAS B

Leucemia/linfoma linfoblástico de precursores de las células B. El cáncer más frecuente de los niños es la leucemia linfoblástica aguda (ALL) de células B. Este proceso puede manifestarse también como un linfoma en los adultos o los niños, pero es bastante rara esa forma de presentación.

Las células malignas de los pacientes con leucemia linfoblástica de precursores de las células B se forman casi siempre a partir de las células pre-B. Por lo general, los pacientes presentan signos de insuficiencia de la médula ósea, como palidez, cansancio, hemorragias, fiebre e infecciones relacionadas con las citopenias hematoperiféricas. Los recuentos sanguíneos muestran constantemente anemia y trombocitopenia, pero también puede haber leucopenia, cifras normales de leucocitos o leucocitosis, dependiendo ante todo del número de células malignas circulantes **(fig. 105-5)**. Los pacientes que presentan leucemia suelen tener localizaciones extraganglionares del proceso que pueden manifestarse por adenopatías, hepatoesplenomegalia o esplenomegalia, afección del SNC, aumento del tamaño de los testículos e infiltración cutánea.

El diagnóstico suele establecerse por biopsia medular al apreciarse una infiltración de linfoblastos malignos y se confirma al demostrar el inmunofenotipo de célula pre-B (fig. 105-2) y muchas veces también las alteraciones citogenéticas características (cuadro 105-6). Los pacientes con ALL de precursores de las células B tienen mal pronóstico cuando el recuento leucocitario es muy alto, si hay síntomas de afección del SNC o cuando se encuentran alteraciones citogenéticas desfavorables. Por ejemplo, en los adultos con leucemia linfoblástica de células B se detecta con frecuencia la t(9;22), un signo de muy mal pronóstico. Los inhibidores de cinasa de bcr/abl han mejorado el pronóstico

Rx LEUCEMIA DE PRECURSORES LINFOBLÁSTICOS DE CÉLULAS B

El tratamiento de los pacientes con leucemia linfoblástica de precursores de las células B comprende la inducción de una remisión utilizando un esquema de quimioterapia combinada, una fase de consolidación que consiste en la administración general de fármacos en dosis altas y de un tratamiento para erradicar la afección del SNC y al final, un periodo de tratamiento continuo para evitar las recidivas y conseguir la curación. En los niños, el porcentaje total de curaciones es de 90%, mientras que alrededor de 50% de los adultos sobreviven prolongadamente sin signos de la enfermedad. Esto último es consecuencia del gran porcentaje de alteraciones citogenéticas desfavorables que presentan los adultos con ALL de células pre-B.

El linfoma linfoblástico de precursores de células B es una forma rara de manifestarse las neoplasias linfoblásticas de precursores de las células B. Estos pacientes

CUADRO 105-10 DATOS CLÍNICOS DE LOS PACIENTES CON FORMAS FRECUENTES DE LOS LINFOMAS NO HODGKIN (NHL)

Enfermedad	Mediana de edad, años	Frecuencia en niños	Varones, %	Estadios I/II frente a III/IV, %	Síntomas B, %	Afección de médula ósea, %	Afección del tubo digestivo, %	Supervivencia a los 5 años, %
Leucemia linfocítica crónica de células B/linfoma linfocítico de células pequeñas	65	Rara	53	9 frente a 91	33	72	3	51
Linfoma de células del manto	63	Raro	74	20 frente a 80	28	64	9	27
Linfoma extraganglionar de la zona marginal de células B de tipo MALT	60	Raro	48	67 frente a 33	19	14	50	74
Linfoma folicular	59	Raro	42	33 frente a 67	28	42	4	72
Linfoma difuso de células B grandes	64	Aproximadamente 25% de los NHL en niños	55	54 frente a 46	33	16	18	46
Linfoma de Burkitt	31	Aproximadamente 30% de los NHL en niños	89	62 frente a 38	22	33	11	45
Linfoma linfoblástico de precursores de las células T	28	Aproximadamente 40% de los NHL en niños	64	11 frente a 89	21	50	4	26
Linfoma anaplásico de células T grandes/nulas	34	Frecuente	69	51 frente a 49	53	13	9	77
Linfoma no Hodgkin de células T periféricas	61	Aproximadamente 5% de los NHL en niños	55	20 frente a 80	50	36	15	25

Nota: MALT, tejido linfoide asociado a las mucosas; NHL, linfomas no Hodgkin (*non-Hodgkin's lymphomas*).

muestran una transformación rápida a la leucemia y deben ser tratados como si desde el comienzo la hubieran tenido. Los escasos enfermos que en el comienzo tienen la enfermedad circunscrita a ganglios linfáticos tienen un índice alto de curación.

NEOPLASIAS DE CÉLULAS B MADURAS (PERIFÉRICAS)

Linfoma linfocítico de células pequeñas/leucemia linfoide crónica de células B.

El linfoma linfocítico de células pequeñas/CLL de células B es, con mucho, el tipo más frecuente de leucemia linfoide y las formas que se manifiestan por linfoma representan cerca de 7% de los linfomas no Hodgkin. Puede presentarse en forma de leucemia o de linfoma. En el **cuadro 105-10** se ofrecen los principales datos clínicos de la leucemia linfocítica de células pequeñas/CLL de células B.

El diagnóstico de la CLL de células B típicas se establece al encontrar un gran número de linfocitos circulantes (es decir, $>4 \times 10^9$/L, y a menudo, $>10 \times 10^9$/L) **(fig. 105-6)** que son células B monoclonales que poseen el antígeno CD5. El diagnóstico se confirma al detectar una infiltración de la médula ósea por esas mismas células. Los frotis de sangre periférica de estos pacientes suelen revelar muchas sombras o "manchas nucleares" (en "cesto"), que son restos nucleares de las células que han quedado dañadas por las fuerzas de cizallamiento que se emplean para obtener los frotis sanguíneos. Si se realizan estudios citogenéticos se encuentra la trisomía del 12 en 25 a 30% de los pacientes. También se observan alteraciones del cromosoma 13.

Si la primera manifestación es una adenopatía y se realiza una biopsia ganglionar, los anatomopatólogos suelen tener pocas dificultades para establecer el diagnóstico de linfoma linfocítico de células pequeñas basándose en los rasgos morfológicos y en el inmunofenotipo. Pero en 70 a 75% de estos pacientes la médula ósea estará infiltrada y a menudo habrá linfocitos B monoclonales circulantes en la sangre periférica.

El diagnóstico diferencial de la CLL de células B típicas debe hacerse con muchos procesos (cuadro 105-1). Con la inmunofenotipificación se pueden descartar las neoplasias de las células T y a menudo también, otros procesos malignos de las células B. Por ejemplo, sólo el linfoma de células del manto y la CLL de células B típicas suelen ser CD5-positivas. El linfoma linfocítico de células B pequeñas típicas puede confundirse con otros procesos de las células B, incluido el linfoma linfoplasmocitario (es decir, la manifestación hística de la macroglobulinemia de Waldenström), el linfoma de células B de la zona marginal ganglionar y el linfoma de células del manto. Además, algunos linfomas linfocíticos de células pequeñas tienen zonas pobladas por células grandes que pueden confundirse con las de un linfoma difuso de células B grandes. Resulta esencial que un hematólogo experto distinga estos procesos.

La CLL de células B típicas suele descubrirse casualmente cuando se obtienen unos recuentos sanguíneos completos por alguna otra razón. Sin embargo, las molestias que podrían llevar al diagnóstico son cansancio, infecciones frecuentes y aparición de adenopatías. Se debe pensar en una CLL de células B típicas en los pacientes que consultan por anemia hemolítica o por trombocitopenia autoinmunitaria. También se ha observado la vinculación de la CLL de células B con la aplasia eritrocitaria. Cuando este proceso se manifiesta por un linfoma, el dato más frecuente es el de adenopatías asintomáticas de aparición reciente, acompañadas o no de esplenomegalia. Los sistemas de estadificación permiten prever el pronóstico en sujetos con CLL de células B típico (cuadro 105-7). La evaluación de un nuevo enfermo con el linfoma típico CLL/microlinfocítico incluirá muchos de los estudios **(cuadro 105-11)** que se utilizan en sujetos con otros linfomas no-Hodgkin. Además, hay que prestar atención especial al dato de alteraciones inmunitarias, como anemia hemolítica autoinmunitaria, trombocitopenia autoinmunitaria, hipogammaglobulinemia y aplasia eritrocitaria. El análisis molecular de la secuencia del

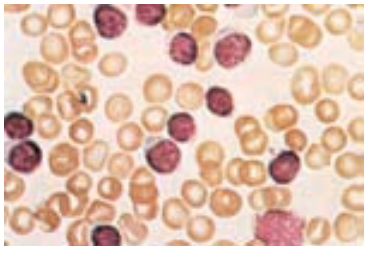

FIGURA 105-6. Leucemia linfocítica crónica. El número de leucocitos en sangre periférica es abundante y se debe a una mayor cantidad de linfocitos pequeños, diferenciados y de aspecto normal. Los linfocitos en la leucemia son frágiles y un número importante de ellos están rotos y "sucios" en el frotis de sangre.

CUADRO 105-11 ESTUDIOS QUE SE DEBEN REALIZAR PARA LA ESTADIFICACIÓN DE LOS LINFOMAS NO HODGKIN

- Exploración física
- Comprobación de los síntomas B
- Datos de laboratorio
  - Recuentos sanguíneos completos
  - Pruebas de función hepática
  - Ácido úrico
  - Calcio
  - Electroforesis de las proteínas séricas
  - Microglobulina β_2 sérica
- Radiografía de tórax
- CT de abdomen, pelvis y por lo general, del tórax
- Biopsia de médula ósea
- Punción lumbar en los linfomas linfoblásticos de Burkitt y difuso de células B grandes cuando la biopsia medular es positiva
- Gammagrafía con galio (SPECT) o PET en el linfoma de células grandes

Nota: SPECT, CT con emisión de fotón único (*single photon emission CT*); PET, tomografía de emisión de positrones.

gen de inmunoglobulina en CLL ha demostrado que cerca de 50% de los enfermos tienen tumores que expresan tales genes, pero mutados, y la otra mitad tiene neoplasias que expresan secuencias de inmunoglobulina no mutada o de línea germinativa. Los sujetos con inmunoglobulinas no mutadas tienden a seguir una evolución clínica más agresiva y reaccionan menos al tratamiento. Por desgracia, no se efectúa comúnmente la definición de las secuencias del gen de inmunoglobulina. Se piensa que la expresión de CD38 es pequeña en personas con mejor pronóstico que expresan la inmunoglobulina mutada y es grande en quienes tienen peor pronóstico y que expresan la forma no mutada. Sin embargo, este estudio no ha sido un medio fiable para diferenciar entre los dos grupos. La expresión de ZAP-70 tiene relación con la presencia de genes de inmunoglobulina no mutados, pero esta técnica no se ha estandarizado ni se practica ampliamente.

Rx LEUCEMIA LINFOIDE CRÓNICA DE CÉLULAS B/ LINFOMA MICROLINFOCÍTICO

Los pacientes que llegan al médico con una CLL de células B típicas sin ninguna otra manifestación del proceso salvo la afección de la médula ósea y la linfocitosis (es decir, en el estadio 0 de Rai y el estadio A de Binet; cuadro 105-7) pueden seguir sin recibir ningún tratamiento de su neoplasia maligna. Estos pacientes tienen una supervivencia media >10 años y algunos nunca requieren tratamiento. Si existe un número suficiente de leucocitos normales circulantes y no hay síntomas, muchos médicos no empiezan a tratar a esos pacientes que se hallan en un estadio intermedio del proceso y que se manifiesta por adenopatías y esplenomegalia. Ahora bien, la supervivencia media de estos pacientes es de unos siete años y la mayoría tendrá que tratarse pocos años después de iniciar el seguimiento. Los pacientes que presentan insuficiencia de la médula ósea (es decir, el estadio III o IV de Rai, o el estadio C de Binet) tendrán que empezar a tratarse en casi todos los casos. Estos pacientes padecen un proceso grave y su supervivencia media es sólo de 1.5 años. Debe recordarse que hay que combatir las manifestaciones inmunitarias de la CLL de células B típicas independientemente del tratamiento antileucémico específico. Por ejemplo, el tratamiento de las citopenias autoinmunitarias con glucocorticoides y de la hipogammaglobulinemia con gammaglobulina debe aplicarse independientemente de que se esté utilizando o no tratamiento contra la leucemia.

Los pacientes que consultan la primera vez por un linfoma y cuya puntuación del IPI es baja tienen una supervivencia a los cinco años de aproximadamente 75%, pero cuando la puntuación del IPI es alta, la supervivencia es <40% a los cinco años y es más probable que necesiten tratarse precozmente.

Los esquemas que con mayor frecuencia se han empleado para tratar a los pacientes con linfomas linfocíticos de células pequeñas/CLL de células B típicas son clorambucilo o de fludarabina, solos o combinados. El clorambucilo puede administrarse por vía oral con pocos efectos secundarios inmediatos, mientras que la fludarabina se inyecta por vía intravenosa y produce una inmunodepresión importante. Sin embargo, la fludarabina es el fármaco más activo y el único que se vincula con una incidencia relevante de remisiones completas. Con la combinación de rituximab (375 a 500 mg/m^2 el primer día), fludarabina (25 mg/m^2 los días dos o cuatro en el primer ciclo y uno a tres en nuevos ciclos) y ciclofosfamida (250 mg/m^2 con fludarabina) se logran respuestas completas en 69% de los pacientes y en la mitad de los casos estas reacciones se han acompañado de remisiones a nivel molecular. Hasta 50% de los enfermos presentan neutropenia de grado III o IV. En el caso de sujetos jóvenes cuya sintomatología inicial es de leucemia que necesita tratamiento, la estrategia más indicada hoy en día son los regímenes que contienen fludarabina. Se trata de un agente eficaz de segunda línea en personas con tumores que no reaccionan al clorambucilo y es por ello que este último suele escogerse en ancianos que necesitan tratamiento. Muchos sujetos cuya sintomatología inicial es de linfoma recibirán un régimen quimioterapéutico por combinación que se utiliza contra otros linfomas como CVP (ciclofosfamida, vincristina y prednisona) o CHOP (ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina y prednisona), aunque podrían ser preferibles los regímenes que contiene fludarabina. Otro anticuerpo que es activo contra la enfermedad es el alemtuzimab (anti-CD52), pero destruye los linfocitos B y T y se acompaña de un deterioro inmunitario más intenso que el rituximab. Los jóvenes con la enfermedad pueden ser candidatos para el trasplante de médula ósea. El trasplante de médula alógena puede ser curativo, pero conlleva una cifra importante de fallecimientos por el tratamiento. Está en estudio el uso de minitrasplantes con dosis inmunosupresoras y no mieloablativas de fármacos preparatorios (cap. 108). No ha sido alentador el trasplante autólogo en sujetos con esta enfermedad.

Linfoma extraganglionar de la zona marginal de células B de tipo MALT. El linfoma extraganglionar de células B de la zona marginal de tipo MALT representa aproximadamente 8% de los linfomas no Hodgkin. Este linfoma de células pequeñas aparece en zonas extraganglionares. Al principio se consideró como un linfoma linfocítico de células pequeñas o a veces, como un seudolinfoma. El descubrimiento de que el desarrollo de este linfoma en el estómago se vincula con la infección por *H. pylori* ha sido un paso importante para individualizarlo como una entidad distinta. Los caracteres clínicos del linfoma extraganglionar de células B de la zona marginal de tipo MALT se presentan en el cuadro 105-10.

Un hematólogo experto puede diagnosticar con exactitud este tipo de linfoma basándose en el patrón de distribución característico de los pequeños linfocitos que son células B monoclonales CD5-negativas. En algunos casos, el proceso se transforma en un linfoma difuso de células B grandes y a veces se diagnostican ambos procesos en la misma muestra de biopsia. El diagnóstico diferencial debe hacerse con la infiltración linfocitaria benigna de órganos extraganglionares y con otros linfomas de células B pequeñas.

El linfoma MALT puede aparecer en estómago, órbita, intestino, pulmones, glándula tiroidea, glándulas salivales, piel, tejidos blandos, vejiga, riñones y SNC. Puede manifestarse como una tumefacción o tumoración de aparición reciente, descubrirse al realizar estudios de imagen o producir síntomas locales, como molestias en la parte superior del abdomen cuando se trata de un linfoma gástrico. Gran parte de los linfomas MALT tienen origen gástrico. Existen, como mínimo, dos formas genéticas de MALT del estómago: una (abarca alrededor de 50% de los casos) se caracteriza por t(11;18)(q21;q21) que yuxtapone la terminación amino del gen *AP12* con la terminación carboxi del gen *MALT1* y así crea un producto de fusión API2/MALT1 y la otra caracterizada por sitios múltiples de inestabilidad genética, que incluye trisomías de los cromosomas 3, 7, 12 y 18. Alrededor de 95% de los linfomas gástricos del tipo MALT se acompañan de infección por *H. pylori* y los que no se acompañan por lo general expresan t(11;18). Esta última variante suele activar factor nuclear kappa B (*nuclear factor* κB, NF-κB) que actúa como factor de supervivencia de las células. Los linfomas con translocaciones en t(11;18) son genéticamente estables y no evolucionan hasta transformarse en linfomas de células B. En cambio, los linfomas MALT que no tienen translocación en t(11;18) suelen "adquirir" mutaciones en *BCL6* y evolucionan hasta tornarse linfomas histológicamente agresivos. En ~40% de los casos los linfomas MALT se localizan en el órgano de origen; y en ese órgano y en ganglios linfáticos regionales, en ~30% de los pacientes. Sin embargo, estos linfomas pueden dar metástasis a distancia, en particular si se transforman en un linfoma difuso de células B grandes. Muchos sujetos en quienes aparece el linfoma tendrán una enfermedad autoinmunitaria o inflamatoria como el síndrome de Sjögren (MALT de glándulas salivales); tiroiditis de Hashimoto (MALT de tiroides), gastritis por *Helicobacter* (MALT gástrico); conjuntivitis por *C. psittaci* (MALT ocular) o infecciones cutáneas por *Borrelia* (MALT cutánea).

La evaluación de los pacientes con un linfoma extraganglionar de células B de la zona marginal de tipo MALT se efectúa según el modelo (cuadro 105-11) para estadificar a los pacientes con linfomas no Hodgkin. Concretamente, los enfermos con un linfoma gástrico deben someterse a pruebas dirigidas a comprobar la presencia o ausencia de infección por *H. pylori*. La endoscopia y la ecografía pueden servir para precisar el grado de extensión del proceso gástrico. La mayoría de los pacientes con un linfoma extraganglionar de células B de la zona marginal de tipo MALT tiene buen pronóstico, con una supervivencia cercana a 75% a los cinco años. En los pacientes con una puntuación baja del IPI, la supervivencia a cinco años es de casi 90%, cifra que desciende aproximadamente 40% cuando la puntuación del IPI es alta.

Rx LINFOMA DE TEJIDO LINFOIDE RELACIONADO CON MUCOSA

El linfoma extraganglionar de células B de la zona marginal de tipo MALT se puede curar cuando está circunscrito. La curación puede conseguirse con recursos locales, como radiación o cirugía y es una de las contadas ocasiones en que la cirugía puede ser el primer recurso terapéutico en un paciente con linfoma no Hodgkin. Los pacientes con linfomas gástricos de tipo MALT que están infectados por *H. pylori* pueden obtener una remisión en la mayor parte de los casos erradicando la infección. Las remisiones son duraderas, pero es frecuente que haya signos moleculares de persistencia de la neoplasia y no hay certeza en los resultados a largo plazo. Los pacientes que presentan formas más extensas del proceso suelen tratarse casi siempre con un solo quimioterapéutico, como el clorambucilo. Se han publicado datos sobre regímenes por combinación que incluyen rituximab, pero su uso es reforzado por su eficacia en otros tumores de células B y sus pocos efectos tóxicos. Si coexiste un linfoma difuso de células B grandes debe tratarse con quimioterapia combinada (véase más adelante en este capítulo). Las demás mutaciones adquiridas que regulan el empeoramiento histológico también transmiten la independencia para el crecimiento de *Helicobacter*.

Linfomas de células del manto. El linfoma de células del manto supone alrededor de 6% de todos los linfomas no Hodgkin. Este linfoma formaba parte anteriormente de otras variedades. Su identificación se confirmó al saber que estos linfomas tienen una translocación cromosómica característica: la t(11;14)

entre el gen de las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas situado en el cromosoma 14 y el gen *bcl-1* del cromosoma 11 y por lo general muestra una sobrexpresión de la proteína BCL-1, también llamada ciclina D1. En el cuadro 105-10 se ofrecen las características clínicas del linfoma de células del manto.

Un hematopatólogo experto puede hacer con exactitud el diagnóstico del linfoma de células del manto. Al igual que en otras clases de linfoma es importante disponer de una muestra de biopsia suficiente. El diagnóstico diferencial de este linfoma debe hacerse con las demás variedades de linfomas de células B pequeñas. Concretamente, el linfoma de células del manto y el linfoma linfocítico de células pequeñas expresan característicamente el antígeno CD5. Las células del linfoma de células del manto suelen tener un núcleo un poco hendido.

Las manifestaciones más frecuentes del linfoma de células del manto son las adenopatías palpables acompañadas a menudo de síntomas generales. Alrededor de 70% de los pacientes se hallan en el estadio IV del proceso cuando son diagnosticados y suelen tener afección de la médula ósea y de la sangre periférica; de los órganos posiblemente invadidos reviste especial importancia descubrir la posible afección del tubo digestivo. Los pacientes que presentan poliposis linfomatosa del intestino grueso suelen tener un linfoma de células del manto. La evaluación de los enfermos con este linfoma se realiza siguiendo el esquema que aparece en el cuadro 105-11 para estadificar a los pacientes con linfomas no Hodgkin. Los pacientes con localizaciones en el tubo digestivo suelen tener afectado el anillo de Waldeyer y viceversa. La supervivencia a los cinco años de los pacientes con linfoma de células del manto es aproximadamente de 25% para todo el grupo; y sólo sobrevive cinco años algún enfermo con puntuación alta del IPI y 50% de los pacientes con puntuación baja del Índice Pronóstico Internacional.

Rx LINFOMA DE CÉLULAS DEL MANTO

El tratamiento actual de los linfomas de células del manto es insatisfactorio. Cuando el proceso está confinado, los pacientes podrían tratarse con quimioterapia antineoplásica combinada seguida de radioterapia; pero las formas diseminadas de la enfermedad no tienen tratamiento eficaz y sólo una minoría de pacientes logra una remisión completa. Es frecuente que se proponga a los enfermos más jóvenes el empleo de algún esquema de quimioterapia combinada enérgica seguido de un trasplante autógeno o alogénico de la médula ósea. En los escasos ancianos que están asintomáticos, la pauta más práctica podría ser la observación seguida de quimioterapia a base de un solo antineoplásico. La quimioterapia por combinación de índole intensiva que fue utilizada originalmente para combatir leucemia aguda, modalidad llamada hiperC-VAD (ciclofosfamida, vincristina, doxorrubicina, dexametasona, citarabina y metotrexato) en combinación con rituximab, al parecer originó mejores índices de respuesta, particularmente en sujetos más jóvenes. Se ha demostrado que la combinación de CHOP y rituximab logra mejores índices de respuesta que la CHOP sola, pero no se cuenta con datos de vigilancia a largo plazo. El bortezomib induce respuestas transitorias parciales en algunos enfermos.

Linfoma folicular. El linfoma folicular representa 22% de los linfomas no Hodgkin en todo el mundo y por lo menos 30% de los linfomas no Hodgkin que se diagnostican en Estados Unidos. Este tipo de linfoma se puede diagnosticar con seguridad basándose únicamente en sus rasgos morfológicos y tiempo atrás era el proceso que padecía la mayoría de los pacientes que se sometían a ensayos terapéuticos para combatir los linfomas "de escasa" malignidad. En el cuadro 105-10 se presentan las características clínicas del linfoma folicular.

El examen de una biopsia suficiente por un hematólogo experto es suficiente para establecer el diagnóstico de linfoma folicular. El tumor está formado por un porcentaje variable de células pequeñas hendidas y de células grandes, cuyo crecimiento sigue un patrón de aspecto folicular (fig. 105-7). Confirman el diagnóstico el inmunofenotipo de células B y la presencia de la t(14;18) y la expresión anormal de la proteína BCL-2. El diagnóstico diferencial hay que hacerlo principalmente con la hiperplasia folicular reactiva. Debe recordarse la posible coexistencia de un linfoma difuso de células B grandes. Los pacientes con linfoma folicular se dividen a menudo en tres grupos, dependiendo si predominan las células pequeñas, que haya una mezcla de células grandes y pequeñas, o que predominen las células grandes. Aunque esta distinción no puede hacerse fácilmente ni es segura, esa clasificación tiene significado pronóstico. En los pacientes con linfoma folicular donde predominan las células grandes, la fracción de proliferación es mayor, el empeoramiento es más rápido y su supervivencia total es más breve cuando se administran esquemas de quimioterapia sencillos.

La manifestación más frecuente del linfoma folicular son las adenopatías indoloras de aparición reciente. Es típica la participación de muchas zonas ganglionares y a veces la afección de sitios poco frecuentes, como la región epitroclear. Sin embargo, prácticamente cualquier órgano puede resultar afectado y el linfoma también suele manifestarse en zonas extraganglionares. La mayoría de los pacientes no tienen fiebre, diaforesis ni pérdida de peso y cerca de 50% de los pacientes tienen una puntuación del IPI de cero a uno. Los enfermos con puntuación alta en el IPI (p. ej., de cuatro o cinco) no llegan a 10%. Para evaluar la estadificación de los pacientes con linfoma folicular hay que realizar las exploraciones que se detallan en el cuadro 105-11.

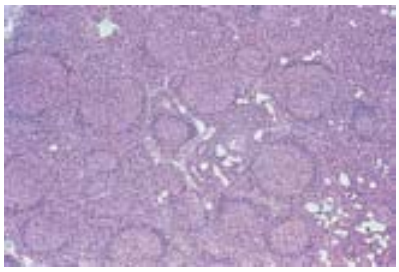

FIGURA 105-7. Linfoma folicular. La arquitectura normal del ganglio es "borrada" por las expansiones ganglionares de las células tumorales. Los ganglios varían en tamaño y contienen predominantemente linfocitos pequeños con núcleos segmentados y un número variable de células de mayor tamaño con cromatina vesicular y nucléolos notables.

Rx LINFOMA FOLICULAR

El linfoma folicular es una de las neoplasias malignas que mejor responden a la quimioterapia antineoplásica y a la radioterapia. Además, 25% de los casos experimentan una regresión espontánea (por lo general transitoria) si se dejan sin tratar. En los pacientes asintomáticos es posible que una buena conducta terapéutica sea la espera vigilante sin ningún tratamiento y quizá lo más conveniente en los pacientes ancianos en una etapa avanzada de la enfermedad. Cuando es necesario iniciar un tratamiento, los fármacos que más se emplean son el clorambucilo solo, la ciclofosfamida sola o la quimioterapia combinada con CVP o con CHOP. Si se aplica un tratamiento apropiado, 50 a 75% de los pacientes logran una remisión completa. Aunque la mayoría de los pacientes sufren recidivas (la duración de la mejoría tiene una mediana de unos dos años), por lo menos 20% de los que obtienen una respuesta completa seguirán en remisión durante >10 años. En el caso del paciente ocasional (15%) con el linfoma folicular localizado, la radioterapia de la región afectada produce una supervivencia sin enfermedad a largo plazo, en la mayor parte de los casos.

Se ha comprobado que existen nuevos recursos terapéuticos eficaces para combatir el linfoma folicular. Entre ellos están citotóxicos como la fludarabina y sustancias biológicas como interferón alfa, anticuerpos monoclonales marcados o no con radioisótopos y vacunas para el linfoma. La supervivencia de los pacientes tratados con quimioterapia combinada que contiene doxorrubicina y que están en remisión completa parece que aumenta cuando se les administra interferón alfa. El anticuerpo monoclonal rituximab puede conseguir mejorías objetivas en 35 a 50% de los pacientes que han sufrido recidivas de un linfoma folicular y los anticuerpos marcados con isótopos radiactivos parecen obtener mejorías superiores a 50%. La adición de rituximab a CHOP y otros programas de quimioterapia combinada eficaz, ha indicado inicialmente prolongación de la supervivencia global y disminución del riesgo de progresión histológica. También son alentadores los estudios realizados con vacunas antitumorales. El trasplante autógeno o alogénico de células madre logra remisiones completas en los pacientes que tan tenido recidivas del linfoma folicular y a veces se producen remisiones prolongadas.

La supervivencia de los enfermos con un linfoma folicular donde predominan las células grandes es menor cuando se tratan con un solo antineoplásico, pero parece que mejoran al administrarles un esquema de quimioterapia antineoplásica con alguna antraciclina más rituximab. Si se trata agresivamente el proceso, la supervivencia total de estos pacientes no es inferior a la de quienes padecen linfomas foliculares y la supervivencia sin signos de alteración funcional es más prolongada.

La transformación histológica del linfoma folicular en un linfoma difuso de células B grandes ocurre con gran frecuencia (5 a 7% anual). Esto se descubre, en casi 40% de los casos, repitiendo las biopsias en el curso de la enfermedad y en la necropsia de casi todos los pacientes. Esta transformación va precedida de un aumento rápido de los ganglios linfáticos (casi siempre circunscritos) y de la aparición de síntomas generales, como fiebre, diaforesis y pérdida de peso. Aunque estos enfermos tienen mal pronóstico, los esquemas agresivos de quimioterapia antineoplásica combinada consiguen a veces remisiones completas del linfoma difuso de células B grandes, dejando por lo general al paciente con un linfoma folicular persistente.

Linfoma difuso de células B grandes. El linfoma difuso de células B grandes es la variedad más frecuente de linfoma no Hodgkin, representando aproxi-

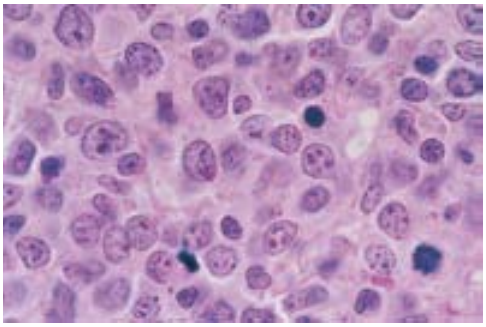

FIGURA 105-8. Linfoma difuso de grandes células B. Las células neoplásicas son heterogéneas, pero predominantemente son grandes, con cromatina vesicular y notables nucléolos.

madamente 33% de los casos. Este linfoma justifica la mayor parte de los casos que, en los anteriores estudios clínicos, se denominaron linfomas agresivos o de "grado intermedio de malignidad". En el cuadro 105-10 se ofrecen las manifestaciones clínicas de los linfomas difusos de células B grandes.

El diagnóstico de este linfoma puede ser establecido con seguridad por un hematopatólogo experto (fig. 105-8). No se necesitan estudios citogenéticos ni moleculares para el diagnóstico, pero se han reunido algunas pruebas que indican que aquellos que sobrexpresan la proteína BCL-2 tienen probablemente más recidivas. A veces, cuando se diagnostica a enfermos que tienen una afección mediastínica muy notable, se les estudia en un grupo aparte: el de un linfoma difuso de células B grandes, situado primariamente en el mediastino. Este grupo de pacientes tiene una mediana de edad menor (de 37 años) y predomina en las mujeres (66%). Entre las variedades del linfoma difuso de células B grandes están la forma inmunoblástica y los tumores con abundante fibrosis bien conocidos por los anatomopatólogos, pero cuyo significado pronóstico independiente no parece que sea más importante.

El linfoma difuso de células B grandes puede aparecer como un proceso primario de los ganglios linfáticos o como un linfoma extraganglionar. Más de 50% de los pacientes tienen alguna afección extraganglionar en el momento del diagnóstico; las zonas afectadas con mayor frecuencia son el tubo digestivo y la médula ósea, y cada una de ellas produce infiltraciones en 15 a 20% de los casos. Casi todos los órganos pueden resultar afectados, obligando a realizar el diagnóstico por biopsia. Así, el linfoma difuso de células B grandes del páncreas tiene un pronóstico mucho mejor que el carcinoma de páncreas, pero esto podría pasar inadvertido sin una biopsia. El linfoma difuso de células B grandes de localización primaria cerebral se está diagnosticando cada vez con mayor frecuencia. Ha sido difícil el diagnóstico de otros tipos poco comunes del linfoma difuso de células B grandes, como el linfoma con derrame pleural y el intravascular, y conllevan un pronóstico insatisfactorio.

El cuadro 105-11 incluye la evaluación inicial de sujetos con linfoma difuso de células B grandes. Después de una cuidadosa estadificación se comprobará que casi 50% de los pacientes se encuentra en el estadio I o II de la enfermedad y alrededor de 50% tienen un linfoma muy diseminado. La biopsia suele estar afectada por el linfoma en cerca de 15% de los casos, siendo más frecuente la infiltración medular por células pequeñas que por células grandes.

Rx LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS B GRANDES

El tratamiento inicial de todos los pacientes con un linfoma difuso de células B grandes debe hacerse con un esquema de quimioterapia antineoplásica combinada. La más difundida en Estados Unidos es la CHOP más rituximab, aunque parecen ser igualmente eficaces otros esquemas de quimioterapia que contienen antraciclina. Los pacientes en estadio I o en estadio II sin tumoraciones pueden tratarse eficazmente con tres o cuatro ciclos de quimioterapia antineoplásica combinada seguida de radioterapia sobre el área afectada. No se ha definido la necesidad de la radioterapia. Se pueden esperar cifras de curación de 70 a 80% en la enfermedad en estadio II y de 85 a 90% en la de estadio I.

Si la enfermedad en estadio II, III o IV afecta tejido abundante, por lo general se aplican seis a ocho ciclos de CHOP y además rituximab. En un gran estudio con asignación aleatoria se advirtió la superioridad de esta última combinación, en comparación con CHOP sola, en los ancianos. Una práctica frecuente es administrar cuatro ciclos de tratamiento para, después, volver a estudiar al paciente. Si se ha logrado la remisión completa después de los cuatro ciclos, se pueden dar otros dos ciclos más y luego suspender el tratamiento. Con este método se espera que 70 a 80% de los pacientes obtengan una remisión completa y que 50 a 70% de ellos se curen. El IPI permite pronosticar la probabilidad de que exista una respuesta favorable al tratamiento. De hecho, se elaboró el IPI con base en los resultados de sujetos con linfoma de células B grande difuso, tratados con regímenes similares a CHOP. Respecto a 35% de individuos con una puntuación de cero a uno en el IPI, la supervivencia a cinco años es mayor de 70%, en tanto que la supervivencia quinquenal es aproximadamente de 20% de pacientes con una puntuación (IPI), de cuatro a cinco puntos. La adición de rituximab a CHOP ha mejorado las cifras anteriores, a 15%, en promedio. Hay otros factores que influyen en el pronóstico, como los rasgos moleculares del tumor, las concentraciones de receptores solubles y de citocinas circulantes y otros marcadores de segundo orden; pero no están verificados tan rigurosamente como el IPI y no han encontrado siempre aplicación a la clínica.

Debido al gran número de pacientes afectados por el linfoma difuso de células B grandes que desde el primer momento son resistentes al tratamiento o que sufren recidivas después de una quimioterapia antineoplásica aparentemente eficaz, 30 a 40% de ellos son candidatos en este momento a un tratamiento de último recurso. Hay otros esquemas de quimioterapia combinada que pueden inducir una remisión completa hasta en 50% de estos enfermos, pero sólo se obtiene una supervivencia a largo plazo sin signos de enfermedad en ≤10%. Se ha comprobado que el trasplante autógeno de médula ósea es mejor que la quimioterapia de último recurso en las dosis habituales y logra una supervivencia prolongada sin signos de enfermedad en casi 40% de los pacientes cuyos linfomas siguen siendo sensibles a la quimioterapia después de la recidiva.

Linfoma o leucemia de Burkitt. El linfoma o leucemia de Burkitt es una enfermedad rara en Estados Unidos, donde representa <1% de los linfomas no Hodgkin, pero constituye el 30% aproximadamente de los linfomas no Hodgkin de los niños. La leucemia de Burkitt, o ALL L3, constituye un pequeño porcentaje de las leucemias agudas de los niños y los adultos. El cuadro 105-10 indica las características clínicas del linfoma de Burkitt.

Un hematopatólogo experto puede diagnosticar con mucha certeza el linfoma de Burkitt basándose en los datos morfológicos. Las células son de tamaño y forma homogéneos (fig. 105-9). El diagnóstico se confirma demostrando una fracción proliferativa muy numerosa y la presencia de la t(8;14) o de alguna de sus variedades, de la t(2;8)(*c-myc* y del gen de la cadena ligera lambda), o de la t(8;22)(*c-myc* y del gen de la cadena ligera kappa). La leucemia de células de Burkitt se diagnostica gracias al típico tamaño mediano de sus células con sus núcleos redondos, abundantes nucléolos y un citoplasma basófilo con vacuolas. Este diagnóstico se confirma demostrando el inmunofenotipo de célula B y alguna de las alteraciones citogenéticas citadas anteriormente.

Las tres formas clínicas que se conocen del linfoma de Burkitt son la endémica, la esporádica y la vinculada a inmunodeficiencias. Las dos primeras aparecen con frecuencia en los niños de África y la forma esporádica también se observa en los países occidentales. El linfoma de Burkitt aunado a inmunodeficiencias se observa en pacientes con infección por el virus de inmunodeficiencia humana.

Los anatomopatólogos tienen a veces dificultades para distinguir el linfoma de Burkitt del linfoma difuso de células B grandes. Antiguamente, se clasificaba un grupo distinto de linfomas no Hodgkin que era intermedio entre estos dos, pero cuando se buscaron pruebas, este grupo intermedio no pudo diagnosticarse con seguridad. La distinción entre las dos clases principales de linfomas no Hodgkin agresivos de células B se consigue a veces basándose en la fracción proliferativa mucho muy alta (es decir, prácticamente 100% de las células tumorales han entrado en el ciclo celular) que muestran los pacientes con un linfoma de Burkitt y que se debe a la falta de regulación causada por el *c-myc*.

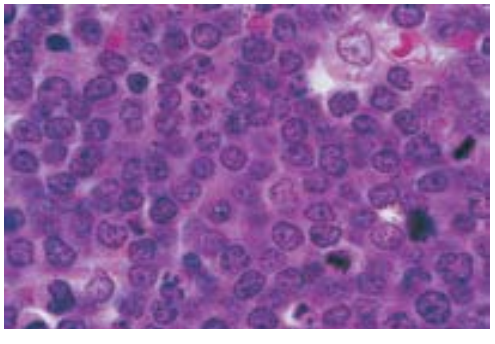

FIGURA 105-9. Linfoma de Burkitt. Las células neoplásicas son linfocitos B homogéneos de tamaño medio, con figuras mitóticas frecuentes, correlación morfológica de una fracción de proliferación grande. Los macrófagos reactivos están dispersos en el tumor y su citoplasma pálido contra un fondo de células tumorales azules da al tumor el aspecto del "cielo estrellado".

En Estados Unidos la mayoría de los pacientes con un linfoma de Burkitt consultan por adenopatías periféricas o por una tumoración intraabdominal. En condiciones normales, este proceso empeora pronto y tiende a dar metástasis en el SNC. El estudio inicial del paciente comprende siempre un análisis del líquido cefalorraquídeo para excluir las metástasis, además de las otras exploraciones que exija la estadificación y que se especifican en el cuadro 105-11. En cuanto se sospeche un linfoma de Burkitt hay que diagnosticarlo y la estadificación debe ser expedita, porque se trata del tumor que progresa rápidamente y cualquier demora terapéutica puede influir de modo negativo en el pronóstico del paciente.

Rx LINFOMA DE BURKITT

El tratamiento del linfoma de Burkitt de los niños y los adultos debe comenzar en el transcurso de las 48 h que siguen al diagnóstico y consiste en el uso de esquemas intensivos de quimioterapia antineoplásica combinada que contienen dosis altas de ciclofosfamida. Es indispensable la profilaxis de la afección del SNC. El linfoma de Burkitt fue uno de los primeros cánceres donde pudo demostrarse que la quimioterapia antineoplásica conseguía la curación. En la actualidad se puede esperar 70 a 80% de curaciones en los niños y los adultos jóvenes cuando reciben correctamente el tratamiento eficaz. Los esquemas de último recurso han sido casi siempre ineficaces en los enfermos donde ha fracasado el tratamiento inicial, lo cual subraya la importancia del método terapéutico inicial.

Otras neoplasias linfoides malignas de células B. La *leucemia prolinfocítica de células B* consiste en una infiltración de la sangre y la médula ósea por linfocitos grandes con nucléolos prominentes. Los pacientes tienen por lo general leucocitosis, esplenomegalia y mínimas adenopatías. Hay pocas posibilidades de obtener una remisión completa con el tratamiento.

La *leucemia de células pilosas* (tricoleucemia) es una enfermedad rara que predomina en los varones de edad avanzada. Habitualmente se manifiesta por una pancitopenia, aunque algunos pacientes muestran manifestaciones leucémicas. Suele haber esplenomegalia. Las células malignas parecen tener prolongaciones "pilosas" tanto con el microscopio óptico como con el microscopio electrónico y muestran una tinción característica de la fosfatasa ácida resistente al tartrato. Por lo general no se consigue obtener médula ósea por aspiración y en la biopsia medular se observa una imagen de fibrosis junto con la infiltración difusa de las células malignas. Los pacientes afectados están predispuestos a sufrir infecciones poco frecuentes, como la causada por *Mycobacterium avium intracellulare* y a crisis de vasculitis. La leucemia de células pilosas mejora con quimioterapia a base de interferón alfa, pentostatina o cladribina, siendo esta última el fármaco preferente. La mayoría de los pacientes tratados con cladribina obtienen remisiones clínicas completas y es frecuente que sobrevivan prolongadamente sin signos de la enfermedad.

El *linfoma esplénico de la zona marginal* es una infiltración de la pulpa blanca del bazo por linfocitos B monoclonales de pequeño tamaño. Es una enfermedad rara que puede manifestarse como una leucemia y como un linfoma. Con frecuencia el diagnóstico definitivo se obtiene con la esplenectomía, que también es una medida terapéutica eficaz. Este proceso es sumamente insidioso, pero cuando exige el uso de la quimioterapia antineoplásica, el fármaco más utilizado ha sido el clorambucilo.

El *linfoma linfoplasmocitario* es la manifestación hística de la macroglobulinemia de Waldenström (cap. 106). Este tipo de linfoma se ha observado en asociación a la infección crónica por el virus de la hepatitis C y se ha sugerido esa relación causal. Normalmente, estos pacientes presentan adenopatías, esplenomegalia, afección de la médula ósea y en ocasiones también de la sangre periférica. Las células tumorales no expresan el antígeno CD5. Muchos pacientes tienen una proteína IgM monoclonal, cuyas concentraciones altas pueden influir en el cuadro clínico produciendo importantes síntomas de hiperviscosidad. El tratamiento del linfoma linfoplasmocitario puede dirigirse principalmente a reducir la concentración de la proteína anormal, si está elevada, pero por lo general se basa en el empleo de la quimioterapia antineoplásica. Se han utilizado clorambucilo, fludarabina y cladribina. La mediana de la supervivencia de estos pacientes a los cinco años es cercana a 60 por ciento.

El *linfoma de la zona ganglionar marginal*, denominado también *linfoma monocitoide de células B*, representa alrededor de 1% de los linfomas no Hodgkin. Este linfoma predomina ligeramente en las mujeres y adopta formas diseminadas (es decir, el estadio III o IV) en 75% de los pacientes. En aproximadamente 33% de los casos está afectada la médula ósea y en ocasiones se manifiesta por una leucemia. Los estudios para efectuar la estadificación y el tratamiento deben seguir el mismo esquema utilizado en los pacientes con linfoma folicular. Alrededor de 60% de los enfermos con linfomas de la zona marginal ganglionar viven cinco años después del diagnóstico.

NEOPLASIAS MALIGNAS DE PRECURSORES DE LAS CÉLULAS T

Leucemia o linfoma linfoblástico de precursores de las células T. Las neoplasias malignas de los precursores de las células T pueden manifestarse como una ALL o como un linfoma agresivo. Estos procesos malignos son más frecuentes en niños y adultos jóvenes y predominan en los varones.

La ALL de precursores de las células T se manifiesta por insuficiencia de la médula ósea, aunque la intensidad de la anemia, neutropenia y trombocitopenia es menor casi siempre que en la ALL de precursores de las células B. Algunas veces, estos pacientes tienen cifras de leucocitos muy elevadas, una tumoración mediastínica, adenopatías y hepatoesplenomegalia. El linfoma linfoblástico de precursores de las células T se observa ante todo en varones jóvenes que presentan una gran tumoración mediastínica y derrames pleurales. En ambos casos hay tendencia a la aparición de metástasis en el SNC y es frecuente que el SNC ya esté afectado en el momento del diagnóstico.

Rx LEUCEMIA O LINFOMA LINFOBLÁSTICO DE PRECURSORES DE CÉLULAS T

Al parecer, los niños con una ALL de precursores de células T mejoran con esquemas de remisión y de consolidación muy enérgicos. La mayoría de los pacientes tratados de esta manera se pueden curar. Los niños mayores y los adultos jóvenes con linfoma linfoblástico de precursores de las células T también suelen tratarse con esquemas de "tipo leucemia". Los pacientes que consultan con formas circunscritas de la enfermedad tienen un pronóstico excelente. Sin embargo, la edad avanzada es un factor desfavorable. A los adultos con un linfoma linfoblástico de precursores de las células T y con valores altos de LDH o con afección de la médula ósea o del SNC se les propone con frecuencia un trasplante de médula ósea como parte de su tratamiento inicial.

PROCESOS DE LAS CÉLULAS T MADURAS (PERIFÉRICAS)

Micosis fungoide. La micosis fungoide se conoce también como *linfoma cutáneo de células T*. Los dermatólogos ven este linfoma con mayor frecuencia que los internistas. La mediana de edad de aparición de esta enfermedad se sitúa hacia la mitad del sexto decenio de la vida y es una enfermedad más frecuente en los varones y en la raza negra.

La micosis fungoide es un linfoma de aparición gradual propio de pacientes que durante varios años han tenido lesiones eccematosas o de dermatitis antes de confirmarse el diagnóstico. Las lesiones cutáneas evolucionan progresivamente desde una fase de máculas a otra de placas y al final a otra de tumoraciones cutáneas. Al principio de la enfermedad, las biopsias suelen ser difíciles de interpretar y a veces el diagnóstico sólo se descubre después de observar al paciente durante algún tiempo. En las fases avanzadas, el linfoma puede enviar metástasis a los ganglios linfáticos y en los órganos viscerales. Las personas con este linfoma pueden presentar eritrodermia generalizada y células tumorales circulantes, el llamado *síndrome de Sézary*.

En raros casos, los enfermos con micosis fungoide circunscrita en fase precoz se pueden curar con radioterapia, muchas veces irradiando toda la piel. Las formas más avanzadas de la enfermedad se han tratado localmente con glucocorticoides, mostaza nitrogenada, fototerapia, psoraleno con luz ultravioleta A (*psoralen with ultraviolet A*, PUVA), radiación de electrones, interferón, anticuerpos, toxinas de fusión y citotóxicos por vía general. Desgraciadamente, estos tratamientos son paliativos.

Leucemia/linfoma de células T del adulto. La leucemia/linfoma de células T del adulto es una manifestación de la infección por el retrovirus HTLV-I. Los pacientes se pueden infectar por vía placentaria, a través de una transfusión sanguínea o por transmisión sexual del virus. Los pacientes que se contagian a través de la leche materna tienen más probabilidades de enfermar del linfoma, pero este riesgo sigue siendo de sólo 2.5% y el promedio de la latencia es de 55 años. En teoría, la detección de anticuerpos contra HTLV-1 en Estados Unidos y la práctica intensiva de medidas de salud pública, favorecerían la desaparición del linfoma o leucemia de células T del adulto. La paraparesia espástica tropical es otra manifestación de la infección por el HTLV-I (cap. 181), aparece después de una latencia más breve (uno a tres años) y es más frecuente en las personas que adquieren el virus en la edad adulta, a través de una transfusión o por contagio sexual.

El diagnóstico de linfoma/leucemia de células T del adulto se detecta cuando un hematopatólogo experto descubre la imagen morfológica típica, un inmunofenotipo de célula T (es decir, CD4 positivo) y la presencia en el suero

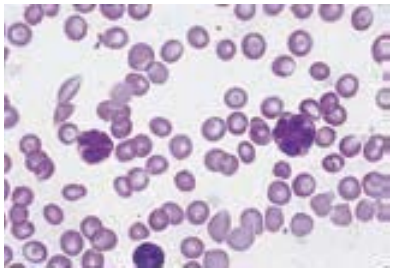

FIGURA 105-10. Leucemia/linfoma de células T del adulto. El grado de la extensión de sangre periférica indica células de leucemia con el típico núcleo "en forma de flor".

de anticuerpos contra el HTLV-I. En el examen de la sangre periférica suelen encontrarse células polimorfas anormales CD4-positivas, que son características, con núcleos hendidos y que han recibido el nombre de células "floridas" (fig. 105-10).

Existe un subgrupo de pacientes que tienen una evolución clínica lenta y una supervivencia prolongada, pero la mayoría sufre un proceso agresivo que se manifiesta por adenopatías, hepatoesplenomegalia, infiltración de la piel, hipercalciemia, lesiones osteolíticas y concentraciones altas de LDH. Las lesiones cutáneas pueden ser pápulas, placas, tumores y úlceras. Las lesiones pulmonares pueden provenir de un tumor o de infección por microorganismos oportunistas, dentro del marco de la inmunodeficiencia primaria en la enfermedad. La afección de la médula ósea es poco extensa y en general no suelen destacar la anemia ni la trombocitopenia. Aunque el tratamiento con esquemas de quimioterapia antineoplásica combinada puede obtener mejorías objetivas, las verdaderas remisiones completas son raras y los pacientes tienen una mediana de supervivencia de unos siete meses.

Linfoma anaplásico de células T grandes o células nulas. Anteriormente, el linfoma anaplásico de células T grandes o células nulas solía diagnosticarse como un carcinoma indiferenciado o una histiocitosis maligna. El dato del antígeno CD30, o Ki-1 y el hecho de que algunos pacientes con procesos malignos no clasificados previamente poseían este antígeno permitió el reconocimiento de este nuevo tipo de linfoma. En seguida se pudo confirmar la existencia de esta entidad al descubrirse la t(2;5) y la consiguiente sobrexpresión frecuente de la proteincinasa del linfoma anaplásico (*anaplastic lymphoma kinase*, ALK). Este linfoma representa aproximadamente 2% de todos los linfomas no Hodgkin; sus manifestaciones clínicas se consignan en el cuadro 105-10.

El diagnóstico del linfoma anaplásico de células T grandes/células nulas se establece cuando un hematopatólogo experto reconoce la imagen morfológica típica y se demuestra un inmunofenotipo de célula T o de célula nula junto con la positividad del CD30. El diagnóstico se confirma comprobando la t(2;5) y la sobrexpresión de la proteína ALK. Algunos linfomas difusos de células B grandes tienen también aspecto anaplásico, pero su evolución clínica o su respuesta al tratamiento son las mismas que las de otros linfomas difusos de células B grandes.

Los pacientes con linfoma anaplásico de células T grandes/células nulas suelen ser varones (alrededor de 70%) y jóvenes (mediana de edad, 33 años). Alrededor de 50% de los casos consultan al médico en el estadio I/II y el resto tiene formas más extensas de la enfermedad. Hasta 50% de los pacientes tienen síntomas generales y valores altos de LDH. Es raro que esté afectada la médula ósea y el tubo digestivo, pero la participación de la piel es frecuente. Algunos pacientes con lesiones circunscritas a la piel tienen un proceso distinto y más insidioso que se ha denominado *linfoma cutáneo anaplásico de células T grandes/células nulas*, que podría estar relacionado con la papulosis linfomatoide.

LINFOMA DE CÉLULAS T GRANDES ANAPLÁSICAS/NULAS

Los regímenes terapéuticos adecuados con otros linfomas agresivos como el linfoma de células B grandes difusas, deben utilizarse en personas con linfoma de células T grandes anaplásicas/nulas, con la excepción de que se omite el rituximab, un anticuerpo específico contra células B. Es sorprendente que este proceso, dado su aspecto anaplásico, se vincula con mayor supervivencia que ningún otro linfoma agresivo; esa supervivencia a los cinco años es >75%. Aunque los factores tradicionales del pronóstico, como el IPI, permiten pronosticar los resultados del tratamiento, otro factor pronóstico importante es la sobrexpresión de la proteína ALK, ya que los pacientes que sobrexpresan esa proteína mejoran más con el tratamiento.

Linfoma de células T periféricas. El linfoma de células T periféricas constituye un grupo morfológico heterogéneo de neoplasias agresivas que tienen en común un inmunofenotipo de célula T madura. Representan alrededor de 7% de todos los casos de linfomas no Hodgkin. Dentro de este grupo de procesos se observan varios cuadros clínicos distintos. En el cuadro 105-10 se ofrecen las características clínicas del linfoma de células T periféricas.

El diagnóstico del linfoma de células T periféricas o de cualquiera de sus variedades, exige un hematopatólogo experto, una biopsia suficiente y una técnica de inmunofenotipificación. Gran parte de los linfomas de células T periféricas son CD4+, pero algunos son CD8+, CD4+ y CD8+ o tienen un inmunofenotipo de célula NK. No se conoce todavía ninguna alteración genética característica de este proceso, pero se pueden detectar translocaciones que afectan a los genes de los receptores de antígenos de las células T situados en los cromosomas 7 o 14. El diagnóstico diferencial de los pacientes con un presunto linfoma de células T periféricas debe hacerse con los procesos reactivos que producen infiltración de células T. En algunos casos, para obtener el diagnóstico será preciso demostrar una población monoclonal de células T por medio de estudios de reordenamiento del gen de los receptores de las células T.

El estudio inicial de los pacientes con un linfoma de células T periféricas debe incluir los datos que se consignan en el cuadro 105-11 para estadificar a los pacientes con linfomas no Hodgkin. Desgraciadamente, los enfermos con linfomas de células T periféricas suelen acudir al médico cuando ya tienen signos pronósticos desfavorables: >80% tienen una puntuación de dos o más en el IPI y >30% tienen una puntuación del IPI de cuatro o más. De acuerdo con ello, los linfomas de células T periféricas tienen mal pronóstico y sólo 25% de los pacientes sobrevive cinco años después del diagnóstico. Los esquemas terapéuticos son los mismos que se utilizan para los linfomas difusos de células B grandes (omitiendo rituximab), pero los pacientes con linfomas de células T periféricas responden peor al tratamiento. Debido a ello, a los pacientes jóvenes se les suele proponer precozmente un trasplante.

Se ha observado que los linfomas de células T periféricas producen varios cuadros clínicos específicos. El *linfoma angioinmunoblástico de células T* es una de las variedades más frecuentes y representa aproximadamente 20% de los linfomas de células T. Por lo general, estos pacientes presentan adenopatías generalizadas, fiebre, pérdida de peso, erupciones cutáneas e hipogammaglobulinemia policlonal. En algunos casos es difícil distinguir a los pacientes que tienen un proceso reactivo de los que padecen un verdadero linfoma.

El *linfoma extraganglionar de células T/NK de tipo nasal*, denominado también *linfoma angiocéntrico*, se conocía anteriormente como *granuloma letal de la línea media*. Este proceso es más frecuente en Asia y Sudamérica que en Estados Unidos y Europa. Se piensa que el EBV tiene una intervención causal. Aunque afecta principalmente a las vías respiratorias superiores, puede localizarse en otros órganos. La evolución es agresiva y es frecuente que los pacientes presenten síntomas de hemofagocitosis. Cuando participan la médula ósea y la sangre puede ser difícil distinguir esta enfermedad de una leucemia. Algunos pacientes mejoran con esquemas enérgicos de quimioterapia antineoplásica combinada, pero en general el pronóstico es desfavorable.

El *linfoma de células T intestinal de tipo enteropatía* es un proceso raro propio de los pacientes que padecen una enteropatía sensible al gluten y que no ha sido tratada. A menudo, existe consunción y a veces, perforación intestinal. Su pronóstico es adverso. El *linfoma hepatoesplénico de células T* $\gamma\delta$ es un proceso generalizado que se manifiesta por una infiltración de células T malignas de los sinusoides hepáticos, esplénicos y de la médula ósea. No suele haber tumoraciones. Esta enfermedad se acompaña de síntomas generales y suele ser difícil de diagnosticar. Los resultados del tratamiento son decepcionantes. El *linfoma de células T del tipo de la paniculitis subcutánea* es otro proceso raro que, a menudo, se confunde con una paniculitis. Los pacientes consultan por múltiples nódulos cutáneos que empeoran y pueden acabar ulcerándose. Es frecuente el síndrome de la hematofagocitosis. La respuesta al tratamiento es mala. La aparición de hematofagocitosis (anemia intensa, fagocitosis de los eritrocitos por los monocitos y los macrófagos) en el curso de cualquier linfoma de células T periféricas suele asociarse a un pronóstico fatal.

ENFERMEDAD DE HODGKIN

Enfermedad de Hodgkin clásica. En Estados Unidos aparecen cada año unos 8 000 pacientes con enfermedad de Hodgkin y no parece que esa frecuencia esté aumentando. Casi siempre existen adenopatías palpables e indoloras; en la mayor parte de los casos, estos ganglios se localizan en el cuello, la región supraclavicular y las axilas. Más de 50% de los pacientes tienen adenopatías mediastínicas en el momento del diagnóstico, que a veces son la primera manifestación del proceso. No es frecuente que la enfermedad de Hodgkin comience a dar síntomas originados por una localización subdiafragmática, salvo en los varones de edad avanzada. Cerca de 33% de los pacientes presentan fiebre,

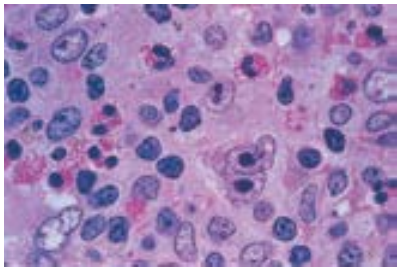

FIGURA 105-11. Enfermedad de Hodgkin con celularidad mixta. Cerca del centro del campo está una célula de Reed-Sternberg, que es grande, con núcleo bilobulado y notables alvéolos, que le dan aspecto de "ojo de búho". La mayor parte de las células son linfocitos, neutrófilos y eosinófilos normales que forman un infiltrado celular pleiomórfico.

diaforesis nocturna y pérdida de peso: son los denominados síntomas B de la clasificación por estadios de Ann Arbor (cuadro 105-8). En ocasiones, la enfermedad de Hodgkin puede producir fiebre de origen desconocido. Esta forma de manifestarse es más frecuente en los pacientes geriátricos con enfermedad de Hodgkin de celularidad mixta de localización abdominal. Es raro que la fiebre dure días o semanas y después de un intervalo afebril, vuelva a aparecer. Este curso se denomina *fiebre de Pel-Ebstein*. En ocasiones, la enfermedad de Hodgkin produce manifestaciones poco frecuentes, como ardor intenso e inexplicable, lesiones cutáneas como eritema nudoso y atrofia ictiosiforme, degeneración cerebelosa paraneoplásica y otros efectos paraneoplásicos en el SNC, síndrome nefrótico, anemia hemolítica y trombocitopenia de mecanismo inmunitario, hipercalciemia y dolor en los ganglios linfáticos al consumir alcohol.

El diagnóstico de enfermedad de Hodgkin se confirma cuando un hematopatólogo experto estudia una muestra de biopsia suficiente. En Estados Unidos se puede afirmar que la mayoría de los pacientes padece la forma de enfermedad de Hodgkin denominada esclerosis nodular y que una minoría tiene la variedad llamada de celularidad mixta. Son raras las formas de predominio linfocítico y de reducción linfocitaria de la enfermedad de Hodgkin. Por otro lado, las formas de celularidad mixta o de reducción linfocitaria de la enfermedad de Hodgkin se observan con mayor frecuencia en los pacientes infectados por el VIH **(fig. 105-11)**. El diagnóstico diferencial de una biopsia ganglionar sospechosa de enfermedad de Hodgkin debe hacerse con los procesos inflamatorios, la mononucleosis infecciosa, los linfomas no Hodgkin, las adenopatías inducidas por la fenilhidantoína y las neoplasias malignas no linfomatosas.

Para evaluar la extensión de la enfermedad de Hodgkin de un paciente hay que hacer una historia y exploración física detalladas y obtener recuento sanguíneo completo, con tasa de eritrosedimentación; análisis de bioquímica sérica, incluida la LDH; radiografía de tórax; CT de tórax, abdomen y pelvis; y una biopsia de la médula ósea. En muchos pacientes también se efectúa PET o un gammagrama con galio. El linfangiograma de ambos pies, a pesar de que pocas veces se utiliza, puede resultar útil. Los dos estudios mencionados también son muy útiles al terminar el tratamiento para corroborar la remisión. Alguna vez tuvieron gran aceptación las laparotomías para estadificación en gran parte de los sujetos con enfermedad de Hodgkin, pero en la actualidad rara vez se efectúan, porque se ha dependido cada vez más de tratamientos generalizados y no locales.

℞ ENFERMEDAD DE HODGKIN CLÁSICA

Los pacientes que tienen una enfermedad de Hodgkin circunscrita se curan >90% de las veces. Cuando existen factores de pronóstico favorable, la radioterapia de campos ampliados consigue una tasa alta de curaciones. Cada vez hay más pacientes con enfermedad de Hodgkin, en cualquiera de sus estadios, que se tratan primero con quimioterapia antineoplásica. Cuando la enfermedad está circunscrita o tiene buen pronóstico, los pacientes reciben un breve ciclo de quimioterapia seguido de radiación de los sitios donde hay ganglios afectados. Los pacientes con formas más extensas de la enfermedad o los que presentan síntomas B se tratan con un ciclo completo de quimioterapia. Los esquemas de quimioterapia antineoplásica que más se utilizan en la enfermedad de Hodgkin son los que contienen doxorrubicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazina (ABVD), y mecloretamina, vincristina, procarbazina y prednisona (MOPP), o bien, mezclas de los fármacos de estos dos esquemas. En la actualidad, casi todos los enfermos estadounidenses son sometidos al régimen ABVD, pero ha tenido aceptación creciente la quimioterapia semanal realizada durante 12 semanas, denominada *Stanford V*, aunque incluye radioterapia, que se ha vinculado con reacciones tóxicas tardías que pueden ser fatales como la arteriopatía coronaria prematura y segundas neoplasias sólidas. En Europa ha tenido aceptación un régimen a base de altas dosis llamado *BEACOPP* que incorpora agentes alquilantes y con él quizá se tenga una mejor respuesta en sujetos con riesgo muy alto. Es factible obtener supervivencia a largo plazo sin enfermedad en personas en la fase avanzada del trastorno, en más de 75% de quienes no tienen síntomas generales y en 60 a 70% de quienes los tienen.

A menudo, los pacientes que han recaído después de un primer tratamiento de la enfermedad de Hodgkin todavía pueden curarse. Así, un enfermo que ha sufrido una recidiva después de tratarse con radioterapia sólo tiene un pronóstico excelente cuando se trata con quimioterapia. En general, los pacientes que han recaído después de un esquema de quimioterapia antineoplásica eficaz no pueden curarse con otro ciclo de quimioterapia administrado en las dosis habituales, pero los casos que logran una remisión inicial prolongada pueden ser una excepción a esta regla. Cuando los esquemas de quimioterapia antineoplásica eficaz fracasan, el paciente puede curarse con un trasplante autógeno de médula ósea.

Debido al alto porcentaje de curaciones que se obtienen hoy en día en los pacientes con enfermedad de Hodgkin, el principal objetivo de la investigación clínica son las complicaciones a largo plazo de esta enfermedad. En realidad, en algunas series donde los pacientes estaban en las primeras fases del proceso, la mayoría de los fallecimientos se debieron a las complicaciones tardías del tratamiento y no a la propia enfermedad de Hodgkin. Esto es especialmente cierto en los pacientes con formas circunscritas de la enfermedad. Los efectos secundarios tardíos más graves son las segundas neoplasias malignas y las lesiones cardiacas. En los 10 primeros años que siguen a la administración de un esquema de quimioterapia combinada con fármacos alquilantes y radioterapia, los pacientes están expuestos a enfermar de leucemia aguda. Y este riesgo parece ser mayor con los esquemas de tipo MOPP que con los de ABVD. El riesgo de que surja leucemia aguda después de tratar enfermedad de Hodgkin también depende del número de exposiciones a sustancias potencialmente leucemógenas (como serían múltiples tratamientos después de la recidiva) y la edad del sujeto tratado y están expuestos a un riesgo particularmente alto quienes tienen más de 60 años de edad. Otra complicación del tratamiento de la enfermedad de Hodgkin que se ha convertido en un problema importante es el desarrollo de carcinomas. Estos tumores suelen aparecer ≥10 años después del tratamiento y se asocian más a la radioterapia que a la quimioterapia. Por esta razón, las mujeres que se someten a radiación del tórax para tratar la enfermedad de Hodgkin deben hacerse mamografías de detección cinco a 10 años después del tratamiento y a todos los pacientes de enfermedad de Hodgkin que reciben radioterapia del tórax hay que aconsejarles que dejen de fumar. La radiación del tórax acelera también las coronariopatías y hay que recomendar a los pacientes que reduzcan al mínimo los factores de riesgo coronario, como el hábito de fumar y los valores altos de colesterol.

Además existen otros efectos tardíos consecutivos al tratamiento de la enfermedad de Hodgkin. La radioterapia del tórax supone un alto riesgo para el desarrollo de hipotiroidismo y hay que vigilar a los enfermos por si aparece esta complicación; debe medirse periódicamente la tirotropina para diagnosticar el proceso antes de que comience a dar síntomas. El síndrome de Lhermitte se observa en cerca de 15% de los pacientes que se han sometido a radiación del tórax. Este síndrome se manifiesta porque la flexión del cuello produce una sensación de "descarga eléctrica" en los miembros inferiores. La esterilidad es un tema que preocupa a todos los pacientes que se someten al tratamiento de la enfermedad de Hodgkin. Tanto en la mujer como en el varón, el riesgo de esterilidad permanente depende de la edad, siendo los pacientes jóvenes quienes tienen más probabilidades de recuperar la fecundidad. Además, con el esquema ABVD hay mayor probabilidad de conservar la fecundidad que con el MOPP (mecloretamina, vincristina, procarbazina y prednisona).

Enfermedad de Hodgkin nodular de predominio linfocítico. Esta variedad de la enfermedad de Hodgkin se considera hoy en día como una entidad distinta de la enfermedad de Hodgkin clásica. En las clasificaciones anteriores se señalaba que las biopsias de un subgrupo de pacientes diagnosticados de enfermedad de Hodgkin mostraban un predominio de los linfocitos pequeños y era raro encontrar células de Reed-Sternberg. Un subgrupo de estos enfermos tiene neoplasias con un perfil de proliferación nodular y una evolución clínica que ha variado en relación con la observada en personas con la clásica enfermedad de Hodgkin. Constituye una entidad clínica poco común y abarca menos de 5% de los casos de enfermedad de Hodgkin.

La enfermedad de Hodgkin nodular de predominio linfocítico posee varios rasgos que sugieren la existencia de una posible relación con los linfomas no Hodgkin. Éstos son una proliferación clonal de células B y un inmunofenotipo característico; las células tumorales expresan la cadena J y muestran el CD45 y el antígeno de membrana epitelial (*epithelial membrane antigen*, ema), pero no expresan dos marcadores que suelen encontrarse en las células de Reed-Sternberg, el CD30 y el CD15. Este linfoma tiene tendencia a seguir una evolución recidivante crónica y a veces se transforma en un linfoma difuso de células B grandes.

El tratamiento de la enfermedad de Hodgkin nodular de predominio linfocítico es un tema polémico. Algunos médicos creen que estos enfermos no

deben tratarse, sino someterse simplemente a una estrecha vigilancia; pero en Estados Unidos, casi todos los médicos tratan las formas circunscritas de esta enfermedad con radioterapia y las formas diseminadas con los esquemas que se emplean en los pacientes de la enfermedad de Hodgkin clásica. Independientemente del tratamiento que se aplique, en la mayor parte de las series publicadas se cita una supervivencia a largo plazo de más de 80 por ciento.

PROCESOS AFINES A LOS LINFOMAS

El proceso más frecuente que los anatomopatólogos y los médicos pueden confundir con un linfoma es la hiperplasia linfoide reactiva atípica. Estos pacientes pueden tener adenopatías circunscritas o generalizadas y también los síntomas generales de los linfomas. Las causas subyacentes de la hiperplasia linfoide reactiva son una reacción a la fenilhidantoína o a la carbamazepina. Hay procesos inmunitarios que pueden producir adenopatías, como la artritis reumatoide y el lupus eritematoso diseminado, ciertas infecciones víricas como el citomegalovirus y el EBV, y algunas infecciones bacterianas como la enfermedad por arañazo de gato (cap. 60). Si no se logra un diagnóstico concluyente después de una primera biopsia, la vigilancia sucesiva, la realización de nuevas pruebas diagnósticas y la repetición de la biopsia, si es necesario, son los pasos que marcan la conducta adecuada en estos casos y no la aplicación de un tratamiento.

Algunos procesos específicos que pueden confundirse con un linfoma incluyen la *enfermedad de Castleman*, que puede manifestarse por adenopatías localizadas o diseminadas; algunos pacientes tienen síntomas generales. La forma diseminada suele acompañarse de anemia y de hipergammaglobulinemia policlonal y el proceso parece estar relacionado con la sobreproducción de interleucina 6, elaborada posiblemente por el virus herpético 8. En los pacientes que presentan formas circunscritas de la enfermedad, el tratamiento local puede ser eficaz, mientras que aquellos con formas diseminadas suelen tratarse al principio con glucocorticoides administrados por vía general.

La *histiocitosis sinusal con adenopatías masivas* (*enfermedad de Rosai-Dorfman*) suele afectar a niños y adultos jóvenes y se manifiesta por adenopatías voluminosas. Por lo general, este proceso no es progresivo y cura espontáneamente, pero los pacientes pueden presentar anemia hemolítica autoinmunitaria.

La *papulosis linfomatoide* es un proceso linfoproliferativo cutáneo que en muchas ocasiones se confunde con un linfoma anaplásico de células grandes que afecta a la piel. Las células de la papulosis linfomatoide son similares a las observadas en los linfomas y se tiñen con los colorantes del CD30 y algunas veces se observan reordenamientos del gen de los receptores de las células T. Sin embargo, este proceso se caracteriza por lesiones cutáneas que aparecen y desaparecen una y otra vez y que muchas veces curan dejando pequeñas cicatrices. Si no hay una comunicación eficaz entre el clínico y el anatomopatólogo sobre la evolución clínica del paciente, se puede llegar a un diagnóstico erróneo. Como en general el cuadro clínico suele ser benigno, la confusión diagnóstica implica un grave error.

Agradecimiento

El Dr. James Armitage fue el coautor de este capítulo en las ediciones anteriores y en ésta hemos incluido abundante material de ellas.

LECTURAS ADICIONALES

Ansel SM, Armitage JO: Management of Hodgkin lymphoma. Mayo Clin Proc 81:419, 2006

Armitage JO et al: Lymphoma 2006: Classification and treatment. Oncology 20:231, 2006

Brepoels L et al: PET and PET/CT for response evaluation in lymphoma: Current practice and developments. Leuk Lymphoma 48:270, 2007

Harris NL et al: World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: Report of the Clinical Advisory Committee Meeting, Airlie House, Virginia, November, 1997. J Clin Oncol 17:3835, 1999

Sehn LH et al: The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. Blood 109:1857, 2007

Urba WJ, Longo DL: Hodgkin's disease. N Engl J Med 326:678, 1992

106 Trastornos de las células plasmáticas

Nikhil C. Munshi, Dan L. Longo, Kenneth C. Anderson

Los *trastornos de las células plasmáticas* son neoplasias monoclonales relacionadas entre sí debido a que proceden de progenitores comunes pertenecientes a la estirpe de los linfocitos B. El mieloma múltiple, la macroglobulinemia de Waldenström, la amiloidosis primaria (cap. 324) y las enfermedades de las cadenas pesadas son los procesos que integran este grupo, y que se conocen por varios sinónimos como *gammapatías monoclonales*, *paraproteinemias*, *discrasias de células plasmáticas* y *disproteinemias*. Los linfocitos B maduros destinados a elaborar la IgG presentan en su superficie moléculas de inmunoglobulina de los isotipos de cadenas pesadas M y G, isotipos que tienen idénticos idiotipos (regiones variables). En condiciones normales, la maduración de las células plasmáticas secretoras de anticuerpos es estimulada por la exposición al antígeno para el que la inmunoglobulina de superficie posee especificidad; sin embargo, en los trastornos de las células plasmáticas se pierde el control de este proceso. Las manifestaciones clínicas de todos los trastornos de las células plasmáticas están relacionadas con la expansión de las células neoplásicas, con la secreción de productos celulares (moléculas o subunidades de inmunoglobulinas, linfocinas) y, hasta cierto punto, con la respuesta del hospedador al tumor. **El desarrollo normal de los linfocitos B se expone en el capítulo 308.**

Las moléculas de inmunoglobulinas que forman los determinantes antigénicos tienen tres categorías de variaciones estructurales que se utilizan para clasificar las inmunoglobulinas (cap. 308). Los *isotipos* son los determinantes que distinguen las principales clases de anticuerpos de una determinada especie y son iguales en todos los individuos normales de esa especie. Por tanto, los determinantes isotípicos son, por definición, reconocidos por los anticuerpos de una especie distinta (sueros heterólogos), pero no por los anticuerpos de la misma especie (sueros homólogos). Hay cinco isotipos de cadenas pesadas (M, G, A, D, E) y dos isotipos de cadenas ligeras (κ, λ). Los *alotipos* son determinantes específicos que reflejan las pequeñas diferencias constantes que presentan los individuos de la misma especie en las secuencias de aminoácidos de las inmunoglobulinas, por lo demás similares. Esas diferencias están determinadas por genes alélicos y, por definición, son detectadas por los anticuerpos formados por la misma especie. Los *idiotipos* son el tercer grupo de determinantes antigénicos. Son exclusivos de las moléculas elaboradas por un determinado clon de células productoras de anticuerpos. Los idiotipos están constituidos por la estructura exclusiva de la porción de la molécula que se une al antígeno.

Las moléculas de anticuerpos (fig. 308-9) están formadas por dos cadenas pesadas (peso molecular de aproximadamente 50 000) y dos cadenas ligeras (peso molecular alrededor de 25 000). Cada cadena consta de una porción constante (variabilidad limitada en la secuencia de aminoácidos) y una región variable (gran variabilidad de esas secuencias). Las cadenas pesadas y ligeras están unidas por puentes disulfuro y alineadas de tal forma que sus regiones variables están adosadas. La región variable constituye el punto de reconocimiento antigénico de la molécula del anticuerpo; sus peculiares rasgos estructurales forman un conjunto especial de determinantes, o idiotipos, que son marcadores fidedignos de un determinado clon de células, porque cada anticuerpo es elaborado y secretado por un solo clon. Cada cadena es especificada por distintos genes, sintetizada por separado y ensamblada para formar una molécula de anticuerpo intacta después de su traducción. Dada la mecánica de los reordenamientos génicos que se necesitan para codificar las regiones variables de las inmunoglobulinas (unión VDJ en las cadenas pesadas, unión VJ en las cadenas ligeras), un determinado clon sólo reordena uno de los dos cromosomas para producir una molécula de inmunoglobulina que posee un solo isotipo de cadena ligera y un solo alotipo (exclusión alélica). Después de la exposición al antígeno, la región variable se puede asociar al isotipo de una nueva cadena pesada (cambio de clase). Cada clon de células efectúa estos reordenamientos genéticos secuenciales de un modo exclusivo. Esto determina que cada clon produzca una sola clase de moléculas de inmunoglobulinas. La mayor parte de las células sintetiza un ligero exceso de cadenas ligeras, que son secretadas como cadenas libres por las células plasmáticas y eliminadas por el riñón, aunque cada día se excretan <10 mg de esas cadenas ligeras.

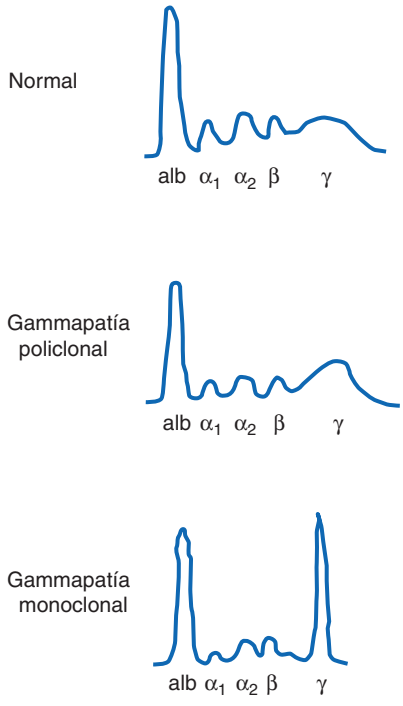

FIGURA 106-1. Modelos electroforéticos representativos del suero. La *gráfica superior* corresponde al modelo normal de las proteínas del suero en la electroforesis. Como en el suero hay muchas inmunoglobulinas diferentes, su distinto desplazamiento en un campo eléctrico da lugar a un pico ancho. Cuando aumenta la inmunoglobulina policlonal se hace más prominente el pico ancho (*gráfica intermedia*). En las gammapatías monoclonales, el predominio del producto de un único tipo celular da lugar a un pico afilado en "capitel de iglesia", generalmente en la región de la gammaglobulina (*gráfica inferior*).

El estudio electroforético de las proteínas del suero permite determinar la cantidad de inmunoglobulinas que contiene el suero (fig. 106-1). Las inmunoglobulinas se desplazan heterogéneamente en un campo eléctrico y forman un pico ancho en la región gamma. La región del patrón electroforético correspondiente a la gammaglobulina suele aumentar en el suero de los pacientes y animales afectados por tumores de células plasmáticas. Aparece entonces en esa región un pico agudo llamado *componente M* (M, de monoclonal). Con menos frecuencia, el pico M aparece en las regiones β_2 o α_2 de las globulinas. Para que puedan detectarse con este método tiene que haber una concentración mínima de anticuerpos de 5 g/L (0.5 g/100 ml), cifra que corresponde aproximadamente a 10^9 células productoras del anticuerpo. La confirmación de que ese componente M es verdaderamente monoclonal se obtiene por inmunoelectroforesis, técnica que demuestra la existencia de una sola clase de cadenas ligeras y cadenas pesadas. Así pues, la inmunoelectroforesis y la electroforesis permiten realizar una valoración cualitativa y cuantitativa, respectivamente, del componente M. Una vez confirmada la existencia del componente M, la electroforesis es la técnica que ofrece una información más práctica para tratar a los pacientes con gammapatías monoclonales. La cantidad de inmunoglobulinas que contiene el suero de un determinado paciente es una medida fiel de la masa tumoral; por tanto, el componente M es un excelente marcador tumoral, aunque no es lo bastante específico como para utilizarlo como prueba de detección sistemática en pacientes asintomáticos. Aparte de los trastornos de las células plasmáticas, también pueden detectarse componentes M en otras neoplasias linfoides, como la leucemia linfocítica crónica y los linfomas de células B o T; en neoplasias no linfoides, como la leucemia mieloide crónica, el cáncer de mama o de colon; en enfermedades no tumorales diversas como la sarcoidosis, las enfermedades parasitarias, la enfermedad de Gaucher y la piodermia gangrenosa, y en una serie de procesos autoinmunitarios como la artritis reumatoide, la miastenia grave y la enfermedad por crioaglutininas. Cuando menos dos dermatosis muy raras como son el liquen mixedematoso (o mucinosis papulosa) y el xantogranuloma necrobiótico, dependen de una gammapatía monoclonal. En la mucinosis papulosa, en la dermis de los pacientes se deposita IgG fuertemente catiónica; dicha especificidad por un órgano pudiera traducir la especificidad que posee el anticuerpo, por algún componente antigénico de la dermis. El xantogranuloma necrobiótico es una infiltración histiocítica de la piel, por lo común de la cara, que origina nódulos rojos o amarillos que a veces se agrandan y asumen la forma de placas. El 10%, en promedio, evolucionan hasta producir mieloma.

En los trastornos de las células plasmáticas, la naturaleza del componente M es variable. Puede ser una molécula de anticuerpo intacta de cualquier subclase de cadena pesada, o bien ser un anticuerpo alterado o un fragmento del mismo. Pueden formarse únicamente cadenas ligeras o cadenas pesadas. En algunos tumores de células plasmáticas, como los plasmocitomas extramedulares u óseos solitarios, el componente M aparece sólo en menos de un tercio de los pacientes. Hay 20% de mielomas más o menos en los que se producen exclusivamente cadenas ligeras que casi siempre se excretan por la orina como proteína de Bence Jones. La frecuencia de los mielomas con una determinada clase de cadena pesada es, en términos generales, proporcional a la concentración de esa cadena en el suero, y por tanto los mielomas IgG son más frecuentes que los mielomas IgA e inmunoglobulina D.

MIELOMA MÚLTIPLE

DEFINICIÓN

El mieloma múltiple constituye una proliferación maligna de las células plasmáticas derivadas de un solo clon. Los términos *mieloma múltiple* y *mieloma* se pueden usar indistintamente. El tumor, sus productos y la respuesta del hospedador a ellos ocasionan diversos trastornos funcionales orgánicos y síntomas como dolores óseos o fracturas, insuficiencia renal, predisposición a infecciones, anemia, hipercalciemia y, en ocasiones, trastornos de la coagulación, síntomas neurológicos y manifestaciones vasculares de hiperviscosidad.

ETIOLOGÍA

Se desconoce la causa del mieloma. Este tumor aparece con mayor frecuencia en los individuos que estuvieron expuestos a la radiación de las cabezas nucleares durante la Segunda Guerra Mundial, después de 20 años de latencia. En los pacientes con mieloma se han detectado diversas alteraciones cromosómicas; predominan las deleciones 13q14, las deleciones 17p13 y las anomalías en 11q. Las transposiciones más frecuentes son t(11;14)(q13;q32) y t(4;14)(p16;q32), y existen pruebas firmes de que los errores de recombinación (el mecanismo genético para modificar el isotipo de la cadena pesada del anticuerpo) participan en el mecanismo de transformación. En algunos casos se ha visto una sobrexpresión de los genes *myc* o *ras*. También se han descrito mutaciones en p53 y Rb-l, pero todavía no se ha formulado una patogenia molecular común.

Se han observado mielomas con mayor frecuencia de la esperada en granjeros, madereros, curtidores y personas expuestas a los derivados del petróleo. El fenómeno de la transformación neoplásica puede ocurrir durante la diferenciación de las células B, antes de que se formen las células plasmáticas. En los pacientes con mielomas las células B circulantes poseen inmunoglobulinas en su superficie que comparten el idiotipo del componente M. La interleucina (IL) 6 puede influir en la proliferación de las células del mieloma; gran parte de las células mielomatosas expuestas *in vitro* a la IL-6 responden a este contacto con una proliferación celular. La dependencia que presenta el mieloma de la IL-6 es controvertida. Sigue siendo difícil distinguir entre células plasmáticas benignas y malignas basándose en criterios morfológicos, salvo en algunos casos (fig. 106-2).

INCIDENCIA Y PREVALENCIA

En el año 2007 se diagnosticaron en Estados Unidos unos 19 900 casos de mieloma, y 10 790 personas fallecieron a consecuencia de esta enfermedad. La incidencia del mieloma aumenta con la edad. La mediana de edad en el momento del diagnóstico es de 68 años. Es un proceso infrecuente por debajo de los 40 años. La incidencia anual es de alrededor de cuatro por 100 000 y notablemente parecida en todos los países del mundo.

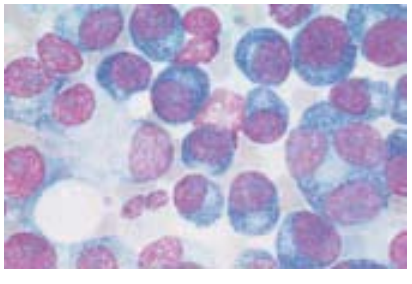

FIGURA 106-2. Mieloma múltiple (médula). Las células muestran las características morfológicas típicas de las células plasmáticas, que son células redondas u ovales con un núcleo excéntrico compuesto de cromatina bastamente agrupada, un citoplasma densamente basófilo y una zona perinuclear clara (*hof*) que contiene el aparato de Golgi. Se observan células plasmáticas malignas binucleadas y multinucleadas.

CUADRO 106-1 CUADRO CLÍNICO DEL MIELOMA MÚLTIPLE

Signo clínico	Causa primaria y mecanismo patógeno
Hipercalciemia, osteoporosis, fracturas patológicas, lesiones osteolíticas, dolor en hueso	Expansión tumoral, producción de factores activadores de osteoclastos por parte de células tumorales; factores inhibidores de osteoblastos
Insuficiencia renal	Hipercalciemia, depósito de cadenas ligeras, amiloidosis, nefropatía por uratos, efectos tóxicos de fármacos (antiinflamatorios no esteroideos, bisfosfonatos), material de contraste radiográfico
Fatiga fácil: anemia	Infiltración de médula ósea, producción de factores inhibidores, hemólisis, menor producción de eritrocitos y disminución de los niveles de eritropoyetina
Infecciones recurrentes	Hipogammaglobulinemia, disminución en el número de linfocitos CD4 y una menor migración de neutrófilos
Síntomas neurológicos	Hiperviscosidad, crioglobulinemia, depósitos amiloides, hipercalciemia, compresión de nervios, anticuerpos antineuronales, síndrome POEMS, toxicidad vinculada con el tratamiento
Náusea y vómito	Insuficiencia renal, hipercalciemia
Hemorragia/trastorno de la coagulación	Interferencia con factores de coagulación; anticuerpos contra factores de coagulación, daño amiloideo del endotelio, disfunción plaquetaria, recubrimiento total de plaquetas con anticuerpos, efectos de hipercoagulaciòn causados por la terapia

Nota: POEMS, polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, mieloma múltiple y cambios de la piel.

Afecta un poco más a varones que a mujeres, e incide dos veces más en personas de raza negra que de raza blanca. El mieloma representa alrededor de 1% de todas las neoplasias en la raza blanca y de 2% en la raza negra, 13% de todos los cánceres hematológicos en personas de raza blanca y 33% en personas de raza negra.

La incidencia del mieloma alcanza su máximo en afroestadounidenses y habitantes de las islas del Pacífico; la cifra es intermedia en europeos y sujetos de raza blanca estadounidenses y mínima en países en desarrollo, incluidos los de Asia. La mayor incidencia en países más desarrollados puede ser consecuencia de una combinación de esperanza más larga de vida, y vigilancia médica más frecuente. La incidencia de mieloma múltiple en otros grupos étnicos, incluidos hawaianos, latinos, mujeres de extracción hispánica, indios estadounidenses de Nuevo México y nativos de Alaska es mayor en comparación con estadounidenses de raza blanca en la misma área geográfica. Las poblaciones china y japonesa tienen mayor incidencia que las de raza blanca. En el área mediterránea prevalece la enfermedad inmunoproliferativa de intestino delgado, con enfermedad de cadenas pesadas alfa. A pesar de las diferencias en la prevalencia son similares a nivel mundial las características, la respuesta al tratamiento y el pronóstico del mieloma.

PATOGENIA Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS

(Cuadro 106-1.) Las células del mieloma múltiple (MM) se ligan por medio de moléculas de adherencia en la superficie, a células de estroma de médula ósea (*bone marrow stromal cell*, BMSC) y a la matriz extracelular (*extracellular matrix*, ECM), o que incita la proliferación de células MM y su supervivencia, resistencia a fármacos y migración en el entorno de la médula ósea (fig. 106-3). Los efectos mencionados son causados por la unión directa con células MM y BMSC y la inducción de algunas citocinas como IL-6 y los factores de crecimiento tipo insulina 1 (*insulin-like growth factor-1*, IGF-1), endotelial vascular (*vascular endothelial growth factor*, VEGF) y el derivado de células de estroma (*stromal cell-derived growth factor*, SDF)-1α. El crecimiento, la resistencia a fármacos y la migración son mediados por la proteincinasa activada por Ras/Raf/mitógeno, por cinasa de 3-fosfatidilinositol (*phosphatidylinositol 3-kinase*, PI3-K)/Akt y la proteincinasa C que envía señales para iniciar cascadas, respectivamente.

Los dolores óseos son el síntoma más frecuente del mieloma, y aparecen en casi 70% de los pacientes. En general se trata de dolores en la espalda y las costillas y, a diferencia de los dolores de las metástasis carcinomatosas, que suelen empeorar por la noche, el dolor del mieloma está desencadenado por los movimientos. Un dolor localizado y persistente en un paciente con mieloma suele indicar una fractura patológica. Las lesiones óseas del mieloma están causadas por la proliferación de las células tumorales y por la activación de los osteoclastos que destruyen el hueso. Los osteoclastos reaccionan a la administración de los llamados factores activadores de osteoclastos (*osteoclast activating factors*, OAF) que son sintetizados por las células de mieloma (la actividad de dichos factores puede ser mediada por algunas citocinas, como IL-1, linfotoxina, VEGF, ligando del activador del receptor de NF-κB [*receptor activator of* NF-κB, RANK], factor inhibidor macrofágico [*macrophage inhibitory factor*, MIP]-1α y factor de necrosis tumoral [*tumor necrosis factor*, TNF]). Sin embargo, la elaboración de estos factores se interrumpe tras la

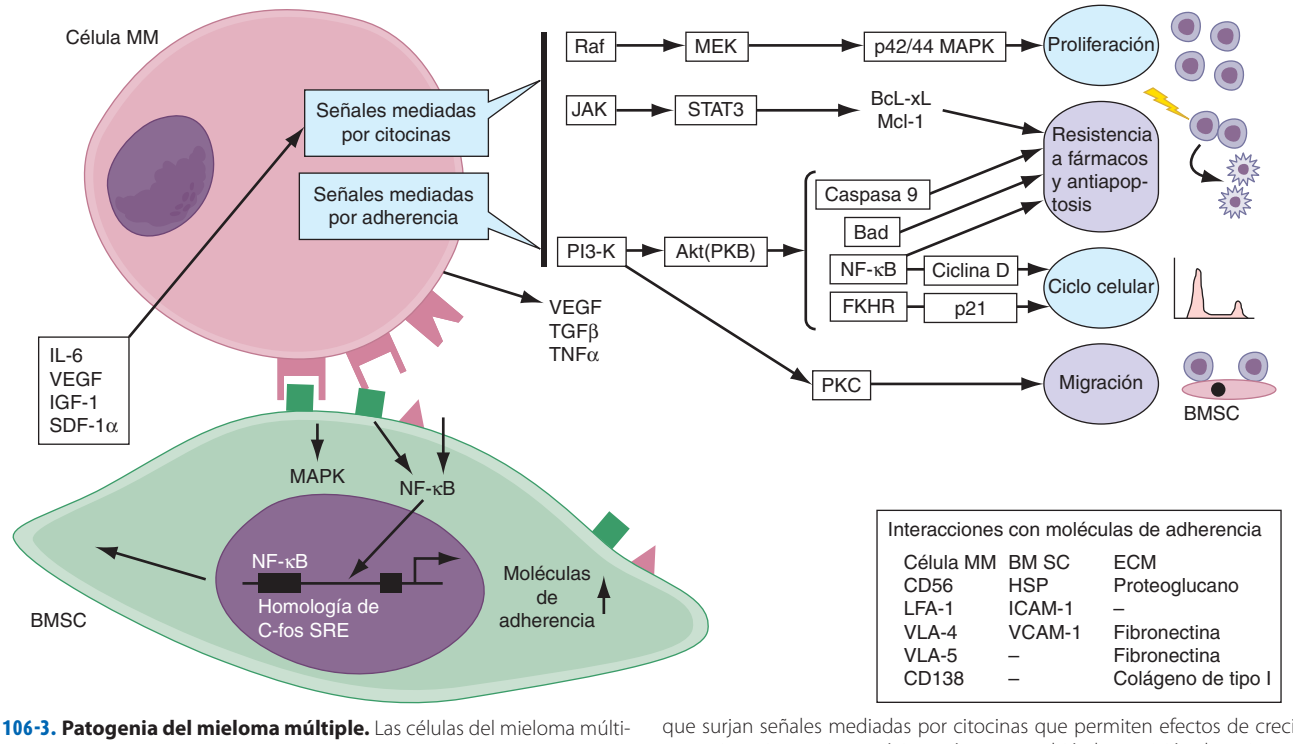

FIGURA 106-3. Patogenia del mieloma múltiple. Las células del mieloma múltiple interactúan con las células de estroma de médula ósea y proteínas de matriz extracelular por medio de moléculas de adherencia y desencadenan el envío de señales mediadas por adherencia y también la producción de citocinas; lo anterior hace que surjan señales mediadas por citocinas que permiten efectos de crecimiento, supervivencia y antiapoptósico, así como también la aparición de resistencia a fármacos. HSP, proteoglucano de sulfato de heparina (*heparin sulfate proteoglycan*).

FIGURA 106-4. Lesiones óseas del mieloma múltiple. El cráneo muestra las lesiones en sacabocados características del mieloma múltiple. Las imágenes corresponden a lesiones osteolíticas puras con escasa o nula actividad osteoblástica. (*Cortesía de la Dra. Geraldine Schechter, con autorización.*)

administración de glucocorticoides o interferón (IFN) alfa. Las lesiones óseas son de carácter lítico y rara vez se asocian a formación osteoblástica de hueso nuevo; por ello, la gammagrafía ósea tiene menos valor diagnóstico que las radiografías simples. La osteólisis provoca una cuantiosa movilización del calcio óseo, y el cuadro clínico puede estar dominado por las graves complicaciones de la hipercalciemia aguda y crónica (véase más adelante en este capítulo). Las lesiones óseas localizadas pueden aumentar de tamaño hasta el punto de aparecer masas tumorales palpables, especialmente en el cráneo **(fig. 106-4)**, las clavículas y el esternón; los colapsos vertebrales pueden causar síntomas de compresión de la médula espinal.

El siguiente problema clínico que se observa con más frecuencia en los pacientes con mieloma es la predisposición a las infecciones bacterianas. Las más corrientes son la neumonía y la pielonefritis, y los agentes patógenos más habituales son *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* y *Klebsiella pneumoniae* en los pulmones, y *Escherichia coli* y otras bacterias gramnegativas en el aparato urinario. En casi 25% de los pacientes, las manifestaciones de comienzo son las infecciones recidivantes, y más de 75% de los sujetos padecen una infección grave en algún momento de la evolución de la enfermedad. Los factores que favorecen la predisposición a las infecciones son diversos: en primer lugar, los pacientes con mieloma tienen hipogammaglobulinemia difusa si se excluye el componente M. La hipogammaglobulinemia está relacionada con la menor producción y la mayor destrucción de los anticuerpos normales. Además, algunos pacientes generan una población de células reguladoras circulantes en respuesta al mieloma que son capaces de suprimir la síntesis de los anticuerpos normales. En el caso del mieloma IgG, los anticuerpos IgG normales se destruyen más rápidamente de lo normal porque el catabolismo de los anticuerpos IgG varía directamente con su concentración en el suero. El gran componente M da lugar a tasas catabólicas fraccionadas de 8 a 16% en lugar de 2% normal. Estos pacientes tienen respuestas de anticuerpos muy insuficientes, especialmente frente a los antígenos de tipo polisacárido, como los que existen en las paredes de las células bacterianas. La mayor parte de las pruebas utilizadas para medir la función de las células T son normales en el mieloma, pero puede haber un descenso de un subgrupo de células CD4+. Los granulocitos contienen poca lisozima, y la emigración leucocítica es más lenta de lo normal en los pacientes con mieloma, probablemente como resultado de algún producto del tumor. También hay varias alteraciones en las funciones del complemento en los pacientes con mieloma. Todos estos factores contribuyen a la deficiencia inmunitaria de estos enfermos. Algunos agentes terapéuticos de uso común como la dexametasona, suprimen las respuestas inmunitarias e incrementan la susceptibilidad a la infección.

Aparece insuficiencia renal en 25% de los pacientes con mieloma, y en más de la mitad se descubre alguna afectación renal. Existen muchos factores que la favorecen. La hipercalciemia es la causa más frecuente de insuficiencia renal, pero también contribuyen el depósito de sustancia amiloide en los glomérulos, la hiperuricemia, las infecciones repetidas, uso frecuente de antiinflamatorios no esteroideos para aliviar el dolor, uso de medios de contraste yodados para estudios imagenológicos, bisfosfonatos y, en ocasiones, la infiltración del riñón por las células mielomatosas. También son casi constantes las lesiones tubulares asociadas a la excreción de cadenas ligeras. Normalmente, las cadenas ligeras filtradas por los glomérulos se reabsorben en los túbulos y se catabolizan en ellos. Si la oferta de cadenas ligeras a los túbulos aumenta, la sobrecarga de estas proteínas produce lesiones de las células tubulares, ya sea por acción tóxica directa de las cadenas ligeras o indirectamente por la liberación de enzimas lisosómicas intracelulares. La manifestación más precoz de esta lesión tubular es el síndrome de Fanconi del adulto (una acidosis tubular proximal renal de tipo 2) que cursa con aumento de las pérdidas urinarias de glucosa y aminoácidos, más un defecto de la capacidad del riñón para acidificar y concentrar la orina. La proteinuria no se acompaña de hipertensión y casi todas las proteínas son cadenas ligeras. En general, la orina contiene poca albúmina, porque la función glomerular suele ser normal. Cuando hay lesiones glomerulares, también se observa proteinuria no selectiva. Los pacientes con mieloma tienen también una menor diferencia (brecha) aniónica [es decir, $Na^+ - (Cl^- + HCO_3^-)$] porque el componente M es catiónico e induce la retención de cloruro. Esto suele acompañarse de una hiponatriemia que se considera de naturaleza artificial (seudohiponatriemia) porque cada volumen de suero contiene menos agua como consecuencia de la mayor cantidad de proteínas. La disfunción renal causada por la enfermedad de depósito de cadenas ligeras, la nefropatía por cilindros de las mismas cadenas y la amiloidosis, son parcialmente reversibles con terapia eficaz. Los individuos con mielomas, si se deshidratan, son susceptibles a presentar insuficiencia renal aguda.

La anemia aparece en alrededor de 80% de los pacientes con mieloma. Suele ser normocítica y normocrómica y está relacionada con la sustitución de los elementos de la médula ósea por las células tumorales en expansión y con la inhibición de la hematopoyesis secundaria a los productos elaborados por el tumor. Además, puede existir una ligera hemólisis que contribuye a la anemia. Un porcentaje de pacientes mayor del esperado tiene anemia megaloblástica por déficit de folatos o por déficit de vitamina B_{12}. Es muy raro observar granulocitopenia o trombocitopenia. Pueden verse trastornos de la coagulación por falta de funcionamiento correcto de las plaquetas recubiertas de anticuerpos o por la interacción del componente M con los factores de la coagulación I, II, V, VII u VIII. También se observa trombosis venosa profunda con el uso de talidomida o lenalidomida en combinación con dexametasona. Si el componente M forma crioglobulinas pueden aparecer alteraciones circulatorias y el fenómeno de Raynaud, y dependiendo de las propiedades físicas del componente M (sobre todo con las paraproteínas IgM, IgG3 e IgA) pueden aparecer síndromes de hiperviscosidad. La hiperviscosidad se define en función de la viscosidad relativa del suero en comparación con la del agua. Normalmente, la viscosidad relativa del suero es de 1.8 (es decir, el suero es casi dos veces más viscoso que el agua). Los síntomas de hiperviscosidad aparecen cuando esa cifra llega a cinco o seis, algo que suele ocurrir cuando las concentraciones de paraproteínas son de alrededor de 40 g/L (4 g/100 ml) para la IgM, de 50 g/L (5 g/100 ml) para la IgG3, y de 70 g/L (7 g/100 ml) para la inmunoglobulina A.

Los síntomas neurológicos aparecen en una minoría de pacientes y sus causas son numerosas. La hipercalciemia produce letargo, debilidad, depresión y confusión mental. La hiperviscosidad puede originar cefalea, fatiga, trastornos visuales y retinopatía. Las lesiones y colapsos óseos producen a veces compresión de la médula espinal, dolores radiculares y pérdida del control esfinteriano del ano y la vejiga. La infiltración de los nervios periféricos por la sustancia amiloide puede causar el síndrome del túnel del carpo y otras mononeuropatías y polineuropatías sensitivomotoras. La neuropatía sensitiva también es un efecto secundario de la terapia de talidomida y bortezomib.

Gran parte de las manifestaciones clínicas del mieloma, como la compresión medular, las fracturas patológicas, la hiperviscosidad, la sepsis y la hipercalciemia, pueden dar lugar a cuadros de urgencia médica. A pesar de la amplia distribución de las células plasmáticas en el organismo, la expansión del tumor predomina en el hueso y la médula ósea y por razones desconocidas raras veces causa un aumento de tamaño del tejido linfático del bazo, los ganglios linfáticos y el intestino.

DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN

La tríada clásica del mieloma incluye plasmocitosis medular (>10%), lesiones osteolíticas y un componente M en el suero, la orina, o ambos. Los plasmocitos de médula ósea son CD138+ y monoclonales. El aspecto más importante en el diagnóstico diferencial en sujetos con mieloma, es diferenciarla de la de personas con gammapatías monoclonales de importancia indeterminada (*monoclonal gammopathies of uncertain significance*, MGUS). Estas últimas son mucho más frecuentes que el mieloma; afectan a 1% de la población mayor de 50 años e incluso a 10% de individuos mayores de 75 años. En el **cuadro 106-2** se describen criterios diagnósticos para MGUS, mieloma latente y mieloma. Cuando se exponen las células de médula ósea a timidina radiactiva para cuantificar las que se dividen, las personas con MGUS siempre tienen un índice de marcado <1%; los sujetos con mieloma tienen un índice de marcado >1%; con la vigilancia a largo plazo, aproximadamente 1% por año de individuos con MGUS terminan por mostrar mieloma. Factores que se acompañan de una mayor incidencia de progresión de MGUS hasta llegar al mieloma son

CUADRO 106-2 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DEL MIELOMA MÚLTIPLE, VARIANTES DE MIELOMA Y GAMMAPATÍA CLONAL DE IMPORTANCIA NO DETERMINADA

Gammapatía clonal de importancia no determinada (MGUS)
- Proteína M en suero <30 g/L
- Plasmocitos clonales en médula ósea <10%
- No hay manifestaciones de otros trastornos proliferativos de células B
- No hay alteraciones de órganos o tejidos vinculados con mieloma (no hay daño de órgano terminal, incluidas lesiones de hueso)[a]

Mieloma asintomático (mieloma latente)
- Proteína M en suero ≥30 g/L *y/o*
- Plasmocitos clonales de médula ósea ≥10%
- No hay lesión de órganos o tejidos por parte del mieloma (no hay daño de órgano terminal, incluidas lesiones óseas)[a] o síntomas

Mieloma múltiple sintomático
- Proteína M en suero, orina o ambos líquidos
- Plasmocitos[b] o plasmocitoma (clonales) de médula ósea
- Trastornos de órganos o tejidos por mieloma (daño de órgano terminal, incluidas lesiones óseas)

Mieloma no secretor
- No hay proteína M en suero, en orina o en ambos líquidos, con la inmunofijación
- Plasmocitosis clonal de médula ósea ≥10% o plasmocitoma
- Lesión de órganos o tejidos por mieloma (daño de órgano terminal, incluidas lesiones óseas)[a]

Plasmocitoma solitario de hueso
- No hay proteína M en suero, orina o ambos líquidos[c]
- Área circunscrita de destrucción de hueso por plasmocitos clonales
- Médula ósea no compatible con mieloma múltiple
- Datos de revisión normales de esqueleto (y de MRI) de la columna y la pelvis (si se hace)
- No hay daño de órganos o tejidos (o no hay daño de órgano terminal salvo la lesión solitaria de hueso)[a]

[a] Daño de órgano o tejido por mieloma (daño de órgano terminal) (ROTI): aumentos de los niveles de calcio: calcio sérico >0.25 mmol/L por arriba del límite superior de lo normal o >2.75 mmol/L; insuficiencia renal; creatinina >173 mmol/L; anemia: hemoglobina 2 g/100 ml por debajo del límite inferior de lo normal, o hemoglobina <10 g/100 ml; lesiones óseas, lesiones osteolíticas u osteoporosis con fracturas por compresión (MRI o tomografía computadorizada [*computed tomography*, CT] pueden esclarecer el problema); otros aspectos sintomáticos incluyen hiperviscosidad, amiloidosis, infección bacteriana recurrente (más de dos episodios en 12 meses).
[b] Si se practica citometría de flujo, muchas de las células plasmáticas (>90%) mostrarán un fenotipo "neoplásico".
[c] A veces está presente un componente M pequeño.

pertenecer a un subtipo diferente de IgG, razón anormal de cadena ligera libre lambda/kappa, y M sérica >15 g/L (1.5 g/100 ml). En forma típica, las personas con MGUS no necesitan terapia. Su sobrevida es aproximadamente dos años menor que la de testigos de igual edad sin MGUS. Hay dos variantes importantes del mieloma, el plasmocitoma óseo solitario y el plasmocitoma extramedular. Ambas se acompañan de un componente M en menos de 30% de los casos, pueden afectar a individuos más jóvenes y tienen una mediana de supervivencia de 10 o más años. El plasmocitoma óseo solitario es una lesión osteolítica única sin plasmocitosis medular. Los plasmocitomas extramedulares suelen afectar al tejido linfoide submucoso de la nasofaringe o los senos paranasales sin que exista plasmocitosis medular. Ambas formas del tumor son muy sensibles a la radioterapia local. Si existe un componente M, debe desaparecer después del tratamiento. Los plasmocitomas óseos solitarios pueden reaparecer en otros puntos del esqueleto o evolucionar hacia un mieloma. Es raro que los plasmocitomas extramedulares reincidan o progresen hacia este cuadro.

La evaluación clínica de los pacientes con mieloma incluye una exploración física cuidadosa en busca de dolor de huesos (a la palpación) y tumefacciones. Solamente un número pequeño de enfermos muestra esplenomegalia y linfadenomegalia, y el bazo y los ganglios linfáticos son los sitios fisiológicos de producción de anticuerpos. Las radiografías de tórax y huesos pueden indicar la presencia de lesiones líticas u osteopenia difusa. La resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI) es un método sensible para corroborar la compresión de médula o raíces nerviosas en pacientes con síndromes dolorosos. En los recuentos sanguíneos completos puede encontrarse anemia y la tasa de eritrosedimentación está elevada. Un número muy escaso (casi 2%) de pacientes tiene leucemia de células plasmáticas, con más de 2 000 células/μl. Esto ocurre con una frecuencia desproporcionadamente alta en los mielomas IgD (12%) e IgE (25%). Puede haber niveles séricos altos de calcio, nitrógeno ureico, creatinina y ácido úrico. La electroforesis de las proteínas y la medición de las inmunoglobulinas séricas sirven para detectar y caracterizar los picos M, junto con la inmunoelectroforesis, que es especialmente sensible para identificar las concentraciones bajas de los componentes M que no se descubren con la electroforesis de las proteínas. Es necesario analizar una muestra de orina de 24 h para medir la excreción de proteínas y se utiliza una parte alícuota de orina concentrada para la electroforesis y tipificación inmunitaria del componente M. La fosfatasa alcalina sérica suele ser normal a pesar de la extensa afectación ósea, debido a la falta de actividad osteoblástica. También es importante cuantificar la microglobulina β_2 sérica (véase más adelante en este capítulo). Los niveles solubles en suero del receptor de la IL-6 y de la proteína C reactiva pueden ser paralelos a las concentraciones de IL-6 del paciente.

El componente M del suero es IgG en 53% de pacientes, IgA en 25% e IgD en 1% de los casos; 20% de los pacientes sólo tiene cadenas ligeras en el suero y la orina. Las tiras reactivas para detectar la proteinuria no sirven para identificar las cadenas ligeras, y la prueba del calor para detectar la proteína de Bence Jones es falsamente negativa en casi 50% de los pacientes con mieloma de cadenas ligeras. En menos de 1% de los casos no se encuentra componente M; suelen ser pacientes con mielomas de cadenas ligeras, pero sin que haya excreción de esas cadenas en la orina por haberse catabolizado en el riñón. El mieloma IgD también puede manifestarse como un mieloma de cadenas ligeras. Hay dos tercios de pacientes con componente M en el suero que tienen también cadenas ligeras en la orina. El isotipo de las cadenas ligeras puede influir en la supervivencia del paciente. Los enfermos que secretan cadenas ligeras lambda tienen una supervivencia total significativamente más breve que quienes secretan cadenas ligeras kappa. No se sabe si esto se debe a algún determinante de la proliferación celular genéticamente importante o a que las cadenas ligeras lambda producen tal vez lesiones renales y sustancia amiloide con más frecuencia que las cadenas ligeras kappa. El isotipo de las cadenas pesadas puede influir también en el tratamiento del paciente. Alrededor de 50% de los casos con paraproteína IgM tienen hiperviscosidad, algo que sólo ocurre en 2 a 4% de los pacientes con componentes M de tipo IgA e IgG. Entre los mielomas IgG, la variedad IgG3 es la que tiene más tendencia a formar agregados dependientes de la concentración y la temperatura, motivo por el cual produce hiperviscosidad y crioaglutinación con concentraciones séricas menores.

Los sistemas de estadificación de sujetos con mieloma **(cuadro 106-3)** son funcionales y permiten predecir la supervivencia y se basan en estudios clínicos y de laboratorio, a diferencia de los sistemas anatómicos que se usan en tumores sólidos. El sistema Durie-Salmon se basa en factores como hemoglobina, calcio, componente M y el grado de ataque del esqueleto; el volumen o carga tumoral total en el cuerpo se estima en etapa I (baja), II (intermedia) o III (alta) y las etapas se subdividen con base en la función renal [A, si la creatinina sérica <177 mol/L (<2 mg/100 ml); B, si >177 (>2)]. Las personas en la etapa IA tienen una mediana de supervivencia mayor de cinco años y las que pertenecen a la etapa IIIB, unos 15 meses. El sistema de estadificación no permite anticipar el pronóstico después de tratamiento a base de dosis altas o los nuevos tratamientos citoespecíficos con que se cuenta.

La microglobulina β_2 sérica, una proteína con peso molecular de 11 000, con homologías con la región constante de inmunoglobulinas, que es la cadena ligera de los antígenos de histocompatibilidad mayor de clase I (HLA-A, -B, -C) en la superficie de todas las células. La microglobulina mencionada es el elemento de mayor importancia que permite anticipar la supervivencia y puede emplearse en vez de la estadificación. Las personas con niveles de microglobulina β_2 <0.004 g/L tienen una mediana de supervivencia de 43 meses y las que muestran niveles mayores de esa cifra viven sólo 12 meses. Los niveles de la microglobulina mencionada y de la albúmina son la base sobre la que se ha elaborado el *International Staging System* (ISS) con tres estadios. También se cree que una vez confirmado el diagnóstico de mieloma, los rasgos de atipia histológica influyen en el pronóstico. La IL-6 puede ser un factor de crecimiento autocrino, paracrino, o de ambos tipos, para las células del mieloma; la elevación de sus niveles se asocia a una forma más agresiva de la enfermedad. También se relacionan a peor pronóstico un elevado índice de marcado celular con timidina y unos niveles elevados de deshidrogenasa de lactato.

Otros factores que pueden influir en el pronóstico son el número de anormalidades citogenéticas, que incluyen hiperploidia, deleción de cromosomas 13q y 17p, t(4;14) y t(11;14); porcentaje de plasmocitos en la médula ósea; plasmocitos circulantes; estado funcional y también niveles séricos del receptor soluble de IL-6; proteína C reactiva; factor de crecimiento de hepatocitos; telopéptido de colágeno I ligado en forma cruzada al carbono terminal; factor transformador de crecimiento (*transforming growth factor*, TGF) beta y sindecano 1. Los datos de perfiles de micromatriz multigénica y de hibridación genómica comparativa han constituido las bases para los sistemas de estadifi-

CUADRO 106-3 SISTEMA DE ESTADIFICACIÓN DEL MIELOMA

Sistema de Estadificación de Durie-Salmon

Estadio	Criterio	Volumen tumoral estimado $\times 10^{12}$ células/m^2
I	Todos los componentes siguientes: 1. Hemoglobina >100 g/L (>10 g/100 ml) 2. Calcio sérico <3 mmol/L (<12 mg/100 ml) 3. Imagen radiográfica normal de hueso o lesión solitaria 4. Producción baja de componente M a. Nivel de IgG <50 g/L (<5 g/100 ml) b. Nivel de IgA <30 g/L (<3 g/100 ml) c. Cadenas ligeras en orina <4 g/24 h	<0.6 (bajo)
II	No cumple con los requisitos de I ni de III	0.6-1.20 (intermedio)
III	Uno o más de los componentes siguientes: 1. Hemoglobina <85 g/L (<8.5 g/100 ml) 2. Calcio sérico >3 mmol/L (>12 mg/100 ml) 3. Lesiones osteolíticas avanzadas 4. Producción grande del componente M a. Nivel de IgG >70 g/L (>7 g/100 ml) b. Nivel de IgA >50 g/L (>5 g/100 ml) c. Cadenas ligeras en orina >12 g/24 h	>1.20 (alto)

Nivel	Estadio	Mediana de supervivencia en meses
Subclasificación basada en los niveles de creatinina sérica		
A <177 µmol/L (<2 mg/100 ml)	IA	61
B >177 µmol/L (>2 mg/100 ml)	IIA, B	55
	IIIA	30
	IIIB	15
Sistema de estadificación internacional		
β_2M <3.5, alb ≥3.5	I (28%)	62
β_2M <3.5, alb <3.5 o β_2M = 3.5-5.5	II (39%)	44
β_2M >5.5	III (33%)	29

Nota: β_2M, microglobulina β_2 sérica en mg/L; alb, albúmina sérica en g/100 ml; los porcentajes entre paréntesis en el sistema de estadificación internacional corresponden a pacientes que acudieron por primera vez en cada estadio.

cación pronóstica basados en RNA y DNA, respectivamente. El sistema ISS es el más utilizado para evaluar el pronóstico (cuadro 106-3).

Rx MIELOMA MÚLTIPLE

En promedio, 10% de sujetos con mielomas mostrarán una evolución indolente, en la que la enfermedad evolucionará con gran lentitud en el transcurso de años. Los pacientes mencionados solamente necesitan terapia antitumoral cuando la enfermedad genera síntomas, como anemia, hipercalciemia, lesiones osteolíticas progresivas (incluidas fracturas por compresión vertebral), incremento progresivo en los niveles de proteínas de mieloma séricas, proteinuria de Bence Jones o ambos factores, o infecciones repetitivas. En los pacientes con mieloma solitario o plasmocitomas extramedulares cabe esperar que disfruten de una supervivencia prolongada libre de enfermedad después de una radioterapia local con unos 40 Gy. En los pacientes con mieloma óseo solitario existe una incidencia baja de afectación oculta de la médula ósea. Generalmente, a estos pacientes se les diagnostica porque su componente M desciende poco a poco o desaparece al principio para volver a elevarse pocos meses después. En ellos se observa una buena respuesta a la quimioterapia generalizada.

Las personas con mieloma sintomático, progresivo o con ambas características, necesitan de intervenciones terapéuticas. En términos generales, ambas pertenecen a dos géneros: terapia generalizada para controlar la progresión del mieloma y medios de apoyo sintomáticos para evitar complicaciones graves por la enfermedad. La terapia puede prolongar significativamente la vida y mejorar la calidad de ella en los individuos con mieloma.

El tratamiento inicial corriente para el mieloma recién diagnosticado depende del hecho de que el paciente sea o no candidato para la quimioterapia en altas dosis con un trasplante de blastos autólogos.

En individuos que son candidatos para el trasplante es mejor no usar agentes alquilantes como el melfalán, porque dañarán los blastos, y así disminuirá la posibilidad de reunirlos para trasplante autólogo. Se han utilizado glucocorticoides en altas dosis en pulsos solos (dexametasona, 40 mg durante cuatro días cada dos semanas) o en combinación de quimioterapéuticos (VAD, como vincristina, 0.4 mg/día en goteo continuo durante cuatro días; doxorrubicina, 9 mg/m^2 al día en goteo continuo durante cuatro días; dexametasona, 40 mg/día durante cuatro días por semana y durante tres semanas), para la citorreducción inicial. Sin embargo, dos estudios han combinado talidomida y dexametasona como terapia inicial en el mieloma múltiple recién diagnosticado en candidatos para trasplante y señalaron respuestas rápidas en 66% de los pacientes y al mismo tiempo permitieron la obtención satisfactoria de blastos en sangre periférica, para el trasplante. La investigación en fase III aleatorizada indicó índices de respuestas mayores, estadísticamente significativos, con la talidomida (200 mg a la hora de acostarse por vía oral), y además dexametasona (40 mg durante cuatro días cada dos semanas) en comparación con la sola dexametasona, y así prepararon el terreno para utilizar dicha combinación como terapia estándar en pacientes recién diagnosticados. La terapia inicial se continúa hasta llegar a la citorreducción máxima. Como aspecto importante, en forma similar se han combinado nuevos agentes como el bortezomib, un inhibidor de proteasoma, y la lenalidomida, inmunomodulador derivado de talidomida, junto con dexametasona, y con ellos se han obtenido índices altos de respuesta, sin disminuir la posibilidad de contar con blastos para el trasplante.

En enfermos que no son candidatos para el trasplante la terapia ha consistido en ciclos intermitentes (pulsos) y un alquilante, mostaza de L-fenilalanina (*L-phenylalanine mustard*, L-PAM, melfalán), y prednisona administrada durante cuatro a siete días cada cuatro a seis semanas. Las dosis usuales de melfalán/prednisona (MP) son: melfalán, 8 mg/m^2 al día, y prednisona, 25 a 60 mg/m^2 al día durante cuatro días. A veces se necesita hacer ajustes de las dosis, por la absorción impredecible, y se basan en la tolerancia de la médula ósea. Los individuos que mejoran con la terapia, en términos generales, tienen una disminución rápida y satisfactoria en el dolor óseo, la hipercalciemia y la anemia, y a menudo tienen menos infecciones. Las cifras del componente M sérico muestran sustancial retraso en relación con la mejoría sintomática porque necesitan cuatro a seis semanas para disminuir; tal disminución depende de la velocidad de destrucción del tumor y de la catabolia fraccionada de inmunoglobulina que a su vez depende de la concentración sérica (de IgG). La excreción de cadenas ligeras con una semivida funcional de 6 h en promedio, puede disminuir en la primera semana de tratamiento. Sin embargo, los niveles de cadenas ligeras en la orina pueden guardar relación con la función tubular renal y por ello no constituyen un índice fiable de la destrucción de células tumorales. Los cálculos de este último fenómeno se pueden hacer por extrapolación del nivel del componente M sérico y dependen netamente de la suposición de que todas las células tumorales producen inmunoglobulina con un ritmo constante. En promedio, 60% de los enfermos obtendrán, como mínimo, disminución de 75% en el nivel de componente M sérico y de la masa de células tumorales en relación al melfalán y la prednisona. A pesar de que la disminución tumoral está en el orden <1 log, las respuestas clínicas pueden durar meses. La característica importante del nivel de proteína M es que sin importar la magnitud o la rapidez con que disminuye, importa la rapidez de aumento después de la terapia. Los intentos para mejorar la fracción de pacientes que mejoran el grado de respuesta han incluido la adición de otros agentes activos al programa de tratamiento. En personas mayores de 65 años la combinación de talidomida con MP (MPT) permite obtener índices más altos de respuesta y una supervivencia global más larga que con MP solo, y MPT es la terapia estándar para enfermos que no son candidatos a trasplante.

Los datos de estudios aleatorizados en que se compararon la terapia con dosis estándares, con la de melfalán en dosis altas (*high-dose melphalan therapy*, HDT) y apoyo a base de hemoblastos, han indicado que con HDT se logran índices de respuesta global grandes y supervivencia prolongada, sin progresión, y de tipo global; sin embargo, son pocos los pacientes que se curan (si los hay). Las respuestas completas son raras (<5%) con la quimioterapia en dosis estándar, pero con HDT se logran 25 a 40% de respuestas completas. En estudios aleatorizados HDT produjo en cuatro de cinco estudios una mediana de supervivencia sin problemas más larga; un índice de respuesta completa mayor en la misma proporción de estudios, y una supervivencia global más larga en tres de los cinco estudios. Dos HDT sucesivos (trasplantes en tándem) fueron más eficaces que un solo HDT en el subgrupo de pacientes en los que no se logró una respuesta completa o parcial muy satisfactoria, con el primer trasplante. Los trasplantes alógenos también pueden originar índices altos de respuesta, pero la mortalidad vinculada con el tratamiento pudiera llegar a 40%. El trasplante alógeno no mieloablativo está en evaluación para aplacar los efectos tóxicos y al mismo tiempo permitir un efecto del injerto inmunitario contra el mieloma.

No se cuenta con una terapia estándar de sostén que prolongue la vida hasta la fase de progresión. El IFN-α ha permitido obtener un beneficio pequeño, pero genera notables efectos adversos. La administración de prednisona ingerible en la fase de mantenimiento fue eficaz solamente en un estudio. Las investigaciones en marcha evalúan la talidomida y la lenalidomida como fármacos de sostén, después del trasplante, para prolongar la supervivencia sin progresión.

El mieloma recidivante puede ser tratado con agentes nuevos como lenalidomida, bortezomib o ambos. Los dos tienen como sitio de acción no sólo la célula tumoral, sino la interacción de médula ósea/célula tumoral y el entorno de la médula ósea. Con los agentes anteriores en combinación con la dexametasona se puede obtener incluso 60% de respuestas parciales y 10 a 15% de respuestas completas en quienes la enfermedad reaparece. La combinación de bortezomib y doxorrubicina en liposomas muestra actividad en el mieloma recidivante. Con la talidomida, si no se le utilizó como terapia inicial, es posible obtener respuestas en casos rebeldes. El melfalán en altas dosis y el trasplante de blastos, si no se utilizó antes, han tenido actividad en individuos con enfermedad rebelde.

La mediana de supervivencia global de personas con mielomas es de cinco a seis años, y algunos subgrupos de pacientes viven en promedio 10 años. Las causas principales de muerte incluyen mieloma progresivo, insuficiencia renal, sepsis o leucemia aguda o mielodisplasia por el tratamiento. En promedio, 25% de los enfermos mueren de infarto del miocardio, neumopatía crónica, diabetes o accidente vascular cerebral, todas enfermedades intercurrentes vinculadas más con la edad del grupo de pacientes que con el tumor.

Los cuidados de sostén centrados a combatir las complicaciones previsibles de la enfermedad pueden ser tan importantes como las medidas antitumorales. La hipercalciemia responde generalmente a los glucocorticoides, la hidratación y la natriuresis. La calcitonina puede sumarse al efecto inhibidor de los esteroides sobre la resorción ósea. Los bisfosfonatos (p. ej., pamidronato, 90 mg o zoledronato, 4 mg una vez al mes) disminuyen la resorción ósea osteoclástica y mantienen el estado funcional y la calidad de la vida del paciente, reducen las complicaciones óseas y tal vez ejerzan un efecto antitumoral. Se ha sugerido el empleo de fármacos dirigidos a fortalecer el esqueleto, como los fluoruros, el calcio y la vitamina D, con o sin andrógenos, pero su eficacia no está probada. El empeoramiento yatrógeno de la función renal puede impedirse utilizando alopurinol durante la quimioterapia para evitar la nefropatía por uratos y manteniendo un aporte elevado de líquidos para impedir la deshidratación y ayudar a la eliminación de las cadenas ligeras y del calcio. En caso de insuficiencia renal aguda, la plasmaféresis es unas 10 veces más eficaz para eliminar cadenas ligeras, que la diálisis peritoneal; sin embargo, no hay consenso en cuanto a su utilidad para revertir la insuficiencia renal. Como dato importante, se puede obtener mejoría funcional si se disminuye la carga proteínica por medio de terapia antitumoral eficaz con agentes como el bortezomib. Es importante identificar y tratar tempranamente las infecciones de vías urinarias. La plasmaféresis puede ser el tratamiento más indicado contra síndromes de hiperviscosidad. El neumococo es el patógeno temible en sujetos con mieloma, pero las vacunas a base de polisacáridos de dicho germen quizá no desencadenen una respuesta de anticuerpos. La administración profiláctica de gammaglobulina intravenosa se utiliza en el marco de infecciones graves repetitivas. Quizá no esté justificada la profilaxia con antibióticos ingeridos, por largo tiempo. Los individuos en quienes aparecen síntomas neurológicos en extremidades pélvicas, dorsalgia localizada intensa o problemas con el control anal y vesical necesitan MRI de urgencia y radioterapia con fin paliativo. Muchas de las lesiones óseas mejoran con analgésicos y quimioterapéuticos, pero algunas que son dolorosas pueden mejorar más rápido con la radiación localizada. La anemia que surge con el mieloma puede mejorar con eritropoyetina junto con hematínicos (hierro, ácido fólico, cobalamina). Es importante identificar la patogenia de la anemia y emprender, en la medida de lo posible, terapia específica.

MACROGLOBULINEMIA DE WALDENSTRÖM

En 1948, Waldenström describió una neoplasia maligna de células linfoplasmocitoides que secretaban IgM. A diferencia del mieloma, esta enfermedad se asociaba a adenopatías y esplenomegalia, pero la principal manifestación clínica era el síndrome de hiperviscosidad. Este proceso se parece a otras enfermedades afines, como la leucemia linfocítica crónica, el mieloma y el linfoma linfocítico. Proviene del centro posgerminal de células B, que ha experimentado mutaciones somáticas y selección antigénica en el folículo linfoide y posee las características de una célula B anamnésica que tiene en su superficie IgM. La macroglobulinemia de Waldenström y el mieloma IgM siguen una evolución clínica similar, aunque las opciones terapéuticas son diferentes. El diagnóstico de mieloma de IgM por lo común se reserva para personas con lesiones osteolíticas e infiltrados predominantes a base de plasmocitos CD138+ en la médula ósea. Los pacientes en cuestión están expuestos a un mayor riesgo de fracturas patológicas que aquellos que tienen macroglobulinemia de Waldenström.

La causa de la macroglobulinemia es desconocida. Esta enfermedad se parece al mieloma en el hecho de que es algo más frecuente en los varones y en que su incidencia aumenta con la edad (mediana de 64 años). En ciertos artículos se ha descrito que la IgM de algunos pacientes con macroglobulinemia puede tener especificidad para la glucoproteína asociada a la mielina (*myelin-associated glycoprotein*, MAG), proteína que está asociada a los procesos desmielinizantes del sistema nervioso periférico y que puede perderse más pronto y en mayor cuantía que otra proteína mejor conocida, la proteína básica de la mielina, en los pacientes afectados por la esclerosis múltiple. Algunos pacientes con macroglobulinemia experimentan una neuropatía periférica antes de que aparezca la neoplasia. Se especula acerca de la posibilidad de que todo el proceso comience por una infección vírica capaz de despertar la formación de unos anticuerpos que presentan reactividad cruzada con algún componente de los tejidos normales.

Al igual que el mieloma, la enfermedad afecta a la médula ósea, pero a diferencia de aquél, no produce lesiones óseas ni hipercalciemia. Existe, como en el mieloma, un componente M en el suero de más de 30 g/L (3 g/100 ml) pero, en contraste con el mieloma, la paraproteína IgM no se excreta por el riñón debido a su elevado peso molecular, y sólo hay aproximadamente 20% de pacientes que excreta cadenas ligeras. Por tanto, no es frecuente la nefropatía asociada. El isotipo de las cadenas ligeras es kappa en 80% de los casos. Los pacientes consultan por debilidad, fatiga e infecciones de repetición, como los enfermos con mieloma, pero otros síntomas como epistaxis, trastornos visuales y síntomas neurológicos del tipo de la neuropatía periférica, mareos, cefalea y paresias transitorias son mucho más frecuentes en la macroglobulinemia. La exploración física revela adenopatías y esplenomegalia; en la oftalmoscopia se descubren segmentaciones vasculares con dilatación de las venas retinianas, signos característicos de los estados de hiperviscosidad. Los pacientes pueden tener una anemia normocrómica normocítica, pero la presencia de eritrocitos en pilas de monedas (*rouleaux*) y la positividad de la prueba de Coombs son mucho más frecuentes que en el mieloma. En la sangre periférica suelen encontrarse los linfocitos malignos. Alrededor de 10% de las macroglobulinas son crioglobulinas. Éstas son componentes M puros, no las crioglobulinas mixtas que se observan en la artritis reumatoide y otras enfermedades autoinmunitarias. Las crioglobulinas mixtas están formadas por complejos de IgM o de IgA con IgG, para los cuales son específicas. En ambos casos puede aparecer fenómeno de Raynaud y síntomas vasculares graves desencadenados por el frío, pero las crioglobulinas mixtas no suelen asociarse a procesos malignos. Cuando se sospecha por la historia y la exploración física que un paciente tiene crioglobulinas se debe extraer sangre en una jeringa templada y llevarla al laboratorio en un recipiente con agua caliente para evitar errores en la determinación de la crioglobulina.

Rx MACROGLOBULINEMIA DE WALDENSTRÖM

Las manifestaciones graves de hiperviscosidad, como las alteraciones de la conciencia o las paresias se pueden contrarrestar rápidamente mediante la plasmaféresis, debido a que 80% de la paraproteína IgM es intravascular. La mediana de supervivencia es de 50 meses, aproximadamente, similar a la observada en el mieloma múltiple. Sin embargo, muchas personas con la macroglobulinemia de Waldenström tienen una enfermedad de curso indolente, y no necesitan terapia. Los parámetros previos al tratamiento, como ancianidad, ser del sexo masculino, síntomas generales y citopenia, son los que definen a la población de riesgo. La fludarabina (25 mg/m^2/día durante cinco días cada cuatro semanas) o la cladribina (0.1 mg/kg/día durante siete días cada cuatro semanas) son muy eficaces en monoterapia. Alrededor de 80% de los pacientes mejoran con la quimioterapia y tienen una mediana de supervivencia de más de tres años. Se logran respuestas con rituximab solo (anti-CD20) o combinado con quimioterapéuticos. Al igual que el mieloma múltiple, también son activos bortezomib y lenalidomida.

SÍNDROME POEMS

Las manifestaciones de este síndrome son *polineuropatía*, *organomegalias*, *endocrinopatías*, *mieloma múltiple* y lesiones cutáneas (*skin changes*). Los pacientes suelen presentar una neuropatía sensitivomotora grave y progresiva asociada a lesiones osteoescleróticas mielomatosas. La polineuropatía se observa en alrededor de 1.4% de los mielomas, pero el síndrome POEMS es solamente una rara variedad de ese grupo. A diferencia del mieloma típico hay hepatomegalia en dos tercios aproximadamente de los pacientes y se observa esplenomegalia en un tercio. Con frecuencia, las adenopatías se parecen histológicamente a las de la enfermedad de Castleman, un proceso relacionado con la sobreproducción de IL-6. Las manifestaciones endocrinas consisten en amenorrea en la mujer e impotencia y ginecomastia en el varón. La hiperprolactinemia debida a pérdida del control inhibidor normal ejercido por el hipotálamo puede asociarse a otras manifestaciones del sistema nervioso central, como el edema de papila y el aumento de presión y del contenido de proteínas del líquido cefalorraquídeo. Se observa diabetes mellitus de tipo 2 en un tercio de los pacientes. En ocasiones se advierten signos de hipotiroidismo y de insuficiencia suprarrenal. Los cambios cutáneos son variados: hiperpigmentación, hipertricosis, engrosamiento de la piel y acropaquias. Otras manifestaciones consisten en edema periférico, ascitis, derrames pleurales, fiebre y trombocitosis.

La patogenia de la enfermedad no está clara, pero se ha comprobado la existencia de niveles elevados de citocinas proinflamatorias en la circulación, como IL-1, IL-6, VEGF y TNF, mientras que las concentraciones de la citocina inhibidora TGF-β (factor transformador del crecimiento beta) son menores de lo esperado. El tratamiento del mieloma puede ir seguido de mejoría de las otras manifestaciones de la enfermedad.

Los enfermos suelen ser tratados en forma similar a los que tienen mielomas. Al parecer la plasmaféresis no es beneficiosa en el síndrome POEMS. En el caso de que el cuadro inicial incluya lesiones escleróticas aisladas, puede

haber resolución de los síntomas neuropáticos después de radioterapia local contra el plasmocitoma. En forma semejante a lo observado en el mieloma múltiple se han probado agentes nuevos y también terapia de altas dosis con trasplantes de blastos autólogos, en individuos escogidos y se han vinculado con una supervivencia más larga sin progresión de la enfermedad.

ENFERMEDADES POR CADENAS PESADAS

Las enfermedades por cadenas pesadas son neoplasias linfoplasmocíticas raras. Sus manifestaciones clínicas varían con el isotipo de la cadena pesada. Los pacientes secretan una cadena pesada defectuosa que suele tener un fragmento Fc intacto y una eliminación de la región Fd. Se han descrito enfermedades de las cadenas pesadas gamma, alfa y mu, pero no ha aparecido ninguna descripción sobre enfermedades de las cadenas pesadas delta ni épsilon. El análisis de biología molecular de estos tumores ha puesto de manifiesto la existencia de defectos estructurales genéticos que pueden explicar la secreción de cadenas anómalas.

ENFERMEDAD POR CADENAS PESADAS GAMMA (ENFERMEDAD DE FRANKLIN)

Este proceso afecta a personas de muy diversos grupos de edad y países. Se caracteriza por adenopatías, fiebre, anemia, malestar, hepatoesplenomegalia y debilidad. El síntoma más característico es el edema del paladar, debido a la afectación ganglionar del anillo de Waldeyer, y cuyo empeoramiento puede acabar afectando a la respiración. El diagnóstico se basa en demostrar el componente M en el suero [a menudo <20 g/L (<2 g/100 ml)] que reacciona con un anticuerpo anti-IgG, pero no con los reactivos anticadenas ligeras. *El componente M se encuentra de manera característica en el suero y la orina*. La mayor parte de las paraproteínas detectadas son de tipo gamma$_1$, pero también se han observado de otros tipos. Puede verse trombocitopenia, eosinofilia y una médula ósea sin valor diagnóstico. La evolución de estos pacientes suele caracterizarse por un empeoramiento rápido que acaba en la muerte por infección; sin embargo, algunos enfermos han vivido cinco años gracias a la quimioterapia.

ENFERMEDAD POR CADENAS PESADAS ALFA (ENFERMEDAD DE SELIGMANN)

Es la enfermedad de cadenas pesadas más frecuente. Está íntimamente relacionada con una neoplasia conocida como *linfoma mediterráneo*, un proceso que afecta a personas jóvenes residentes del área mediterránea, Asia y Sudamérica, donde abundan los parásitos intestinales. Este proceso se caracteriza por una infiltración de la lámina propia del intestino delgado constituida por células linfoplasmocitoides que secretan fragmentos de cadenas alfa. Es difícil demostrar las cadenas alfa por su tendencia a polimerizarse y a formar más bien una capa fina que un pico en el perfil electroforético. A pesar de la polimerización, la hiperviscosidad no es un problema frecuente de la enfermedad de cadenas pesadas alfa. Sin la dimerización facilitada por las cadenas J, la viscosidad no aumenta demasiado. Tampoco hay cadenas ligeras en suero ni orina. Los pacientes presentan diarrea crónica, pérdida de peso y malabsorción, así como extensas adenopatías mesentéricas y paraaórticas. Rara vez se afectan las vías respiratorias. La evolución clínica puede ser muy variable de un paciente a otro. Algunos casos presentan el cuadro histológico agresivo y difuso de un linfoma maligno. La quimioterapia consigue a veces remisiones prolongadas. Son raros los pacientes que han mejorado con la administración de antibióticos, lo que plantea la cuestión del papel etiológico de una estimulación antigénica provocada por alguna infección intestinal crónica. La administración conjunta de antibióticos y quimioterapia puede ser más eficaz que la quimioterapia sola. Se identifica la enfermedad inmunoproliferativa de intestino delgado (*immunoproliferative small intestinal disease*, IPSID) como un linfoma humano por algún patógeno infeccioso, en particular *Campylobacter jejuni*. Afecta principalmente la zona proximal de intestino delgado y con ello origina malabsorción, diarrea y dolor abdominal. La IPSID se acompaña de diferenciación excesiva de plasmocitos y origina proteínas con cadenas pesadas alfa truncadas, que no poseen las cadenas ligeras, ni el primer dominio constante. En su fase inicial la IPSID mejora con antibióticos (30 a 70% de remisión completa). Muchos sujetos con IPISD no tratados evolucionan hasta mostrar linfoma linfoplasmocítico e inmunoblástico.

ENFERMEDAD POR CADENAS PESADAS MU

La secreción exclusiva de cadenas pesadas mu en el suero parece ocurrir en un subgrupo muy raro de pacientes con leucemia linfocítica crónica. Las únicas manifestaciones que permiten distinguir a los pacientes con enfermedad de cadenas pesadas mu son la existencia de vacuolas en los linfocitos malignos y la excreción de cadenas ligeras kappa por la orina. Para el diagnóstico es preciso acudir a la ultracentrifugación o a la filtración en gel, confirmando de ese modo la ausencia de reactividad de la paraproteína con los reactivos de las cadenas ligeras, debida a que algunas macroglobulinas intactas no reaccionan con esos sueros. Las células tumorales parecen tener algún defecto para ensamblar las cadenas ligeras y las cadenas pesadas, ya que en su citoplasma se encuentran ambas clases de cadenas. No existen pruebas de que haya que tratar a estos pacientes en forma distinta a quienes padecen una leucemia linfocítica crónica (cap. 105).

LECTURAS ADICIONALES

Ghobrial IM et al: Waldenström macroglobulinaemia. Lancet Oncol 4:679, 2003

Harousseau JL, Moreau P: Evolving role of stem cell transplantation in multiple myeloma. Clin Lymphoma Myeloma 6:89, 2005

Hideshima T et al: Understanding multiple myeloma pathogenesis in the bone marrow to identify new therapeutic targets. Nature Rev Cancer 7:585, 2007

The International Myeloma Working Group: Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: A report of the International Myeloma Working Group. Br J Haematol 121:749, 2003

Kuehl WM, Bergsagel PL: Multiple myeloma: Evolving genetic events and host interactions. Nature Rev Cancer 2:175, 2002

Kyle RA, Rajkumar SV: Multiple myeloma. N Engl J Med 351:1860, 2004

——— et al: Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. N Engl J Med 354:1362, 2006

——— et al: American Society of Clinical Oncology 2007 clinical practice guideline update on the role of bisphosphonates in multiple myeloma. J Clin Oncol 25:2464, 2007

Mitsiades CS et al: Focus on multiple myeloma. Cancer Cell 6:439, 2005

Munshi NC, Anderson KC: Plasma cell neoplasm, in *Principles and Practice of Oncology,* 7th ed, V DeVita, S Rosenberg, S Hellman (eds). Philadelphia, Lippincott–Raven Publishers, 2005

Treon SP et al: Update on treatment recommendations from the Third International Workshop on Waldenström's macroglobulinemia. Blood 107:3442, 2006

Wahner-Roedler DL et al: Gamma-heavy chain disease: Review of 23 cases. Medicine 82:236, 2003

107 Biología y empleo terapéutico de las transfusiones

Jeffery S. Dzieczkowski, Kenneth C. Anderson

ANTÍGENOS Y ANTICUERPOS DE LOS GRUPOS SANGUÍNEOS

El estudio de los antígenos y anticuerpos eritrocíticos constituye el fundamento de la medicina transfusional. Al principio, estos antígenos se caracterizaron mediante estudios serológicos, pero actualmente se conoce la composición molecular y estructura de muchos de ellos. Estos antígenos, tanto hidratos de carbono como proteínas, se asignan a un sistema de grupo sanguíneo en función de la estructura y semejanza de los epítopos determinantes. Hay otros elementos celulares de la sangre y proteínas del plasma que también son antigénicos y que pueden dar lugar a una *aloinmunización*, es decir, a la producción de anticuerpos dirigidos contra los antígenos del grupo sanguíneo de otra persona. Estos anticuerpos se denominan *aloanticuerpos*.

Los anticuerpos dirigidos contra los antígenos eritrocíticos pueden aparecer como consecuencia de una exposición "natural", especialmente a los hidratos de carbono que se asemejan a algunos antígenos de los grupos sanguíneos. Estos anticuerpos inducidos por estímulos naturales suelen formarse a través de una respuesta independiente de las células T (sin generar memoria, por tanto) y pertenecen al isotipo IgM. Los *autoanticuerpos* (anticuerpos dirigidos contra antígenos de grupo sanguíneo autógeno) se forman espontáneamente o son la secuela de una infección (p. ej., por *Mycoplasma pneumoniae*) y también suelen ser anticuerpos IgM. Estos anticuerpos con frecuencia carecen de importancia clínica dada su escasa afinidad por el antígeno a la temperatura corporal. Sin embargo, los anticuerpos IgM pueden activar la cascada

del complemento y provocar hemólisis. Los anticuerpos que se forman como consecuencia de una exposición alogénica, como durante una transfusión o un embarazo, suelen ser IgG. Habitualmente, los anticuerpos IgG se unen al antígeno a temperaturas más elevadas y pueden provocar hemólisis de los eritrocitos. A diferencia de los anticuerpos IgM, los anticuerpos IgG atraviesan la placenta, se unen a los eritrocitos fetales que llevan el antígeno correspondiente y provocan la enfermedad hemolítica del recién nacido o *hidropesía fetal*.

La aloinmunización frente a leucocitos, plaquetas y proteínas plasmáticas también puede dar lugar a complicaciones por una transfusión, como fiebre y urticaria, pero no suele dar lugar a hemólisis. Estos aloanticuerpos no se analizan de manera sistemática, pero se pueden detectar mediante análisis especiales.

ANTÍGENOS Y ANTICUERPOS DEL SISTEMA ABO

El primer sistema de antígenos de los grupos sanguíneos, identificado en el año 1900, fue el llamado ABO, el más importante en la medicina de las transfusiones. Los principales grupos sanguíneos de este sistema son: A, B, AB y O. Los eritrocitos del tipo O carecen de los antígenos A o B. Estos antígenos son hidratos de carbono fijados a un armazón precursor, se pueden encontrar en la membrana celular bien como glucoesfingolípidos o como glucoproteínas y se secretan al plasma y los líquidos corporales en forma de glucoproteínas. La sustancia H es el precursor inmediato al que se unen los antígenos A y B. La sustancia H está formada por la unión de fucosa a un armazón básico de glucolípido o glucoproteína. La adición sucesiva de *N*-acetilgalactosamina da lugar al antígeno A, mientras que la adición de galactosa produce el antígeno B.

Los genes que determinan los fenotipos A y B se encuentran en el cromosoma 9p y se expresan en forma mendeliana codominante. Los productos de estos genes son glucosiltransferasas que confieren capacidad enzimática para enlazar al hidrato de carbono antigénico específico. Las personas que carecen de las transferasas "A" y "B" corresponden al fenotipo "O", mientras que quienes heredan ambas transferasas pertenecen al grupo "AB". Son raras las personas que carecen del gen H que codifica a la fucosa transferasa y que no pueden formar la sustancia H. Estas personas son homocigotas para el alelo silencioso h (hh) y tienen el fenotipo Bombay (O_h).

El grupo sanguíneo ABO es importante porque prácticamente todas las personas producen anticuerpos contra el hidrato de carbono antigénico ABH del que carecen. Los anticuerpos anti-A y anti-B que aparecen de forma natural se denominan *isoaglutininas*. Así, las personas del grupo A producen anti-B, mientras que las personas del grupo B producen anti-A. Las personas del grupo AB no forman ninguna clase de isoaglutininas, mientras que las del grupo O producen ambas clases, anti-A y anti-B. Por este motivo, las personas del grupo AB son "receptores universales", ya que no poseen ningún anticuerpo contra el fenotipo ABO, mientras que las personas del grupo O pueden donar su sangre prácticamente a cualquier receptor, puesto que sus eritrocitos no son reconocidos por ninguna de las aglutininas del sistema ABO. Las personas del fenotipo Bombay, bastante raro, producen anticuerpos contra la sustancia H (que se encuentra en todos los eritrocitos salvo en los del fenotipo hh) y contra los antígenos A y B; por lo tanto son compatibles únicamente con otros donantes hh.

En la mayoría de las personas, los antígenos A y B son secretados por las células y se encuentran en la circulación. Las personas no secretoras son susceptibles a diversas infecciones (p. ej., por *Candida albicans, Neisseria meningitidis, Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae*) debido a que muchos microorganismos tienen la capacidad de unirse a los polisacáridos de la superficie de las células; los antígenos solubles de los grupos sanguíneos pueden bloquear esa unión.

SISTEMA Rh

El sistema de grupos sanguíneos Rh ocupa el segundo lugar por orden de importancia en las pruebas que se realizan antes de una transfusión. Los antígenos Rh se ubican en una proteína de membrana eritrocítica de 30 a 32 kDa que carece de una función definida. Aunque se han descrito más de 40 antígenos distintos en el sistema Rh, son cinco los factores determinantes que representan la inmensa mayoría de los fenotipos. El antígeno D confiere el Rh positivo, mientras que las personas que carecen del antígeno D son Rh-negativas. Asimismo, en la proteína Rh se han observado dos pares de alelos antigénicos, E/e y C/c. Los tres genes del Rh: E/e, D y C/c están dispuestos en forma de hilera en el cromosoma 1 y se heredan como un haplotipo, es decir, cDE o Cde. Dos haplotipos pueden dar lugar a la expresión fenotípica de dos a cinco antígenos Rh.

El antígeno D es un potente aloantígeno. Alrededor de 15% de las personas carece de este antígeno. El contacto de la sangre Rh-negativa incluso con un pequeño número de células Rh-positivas, ya sea por una transfusión o un embarazo, puede dar lugar a la formación de aloanticuerpos anti-D.

CUADRO 107-1 SISTEMAS DE GRUPOS SANGUÍNEOS DE LOS ERITROCITOS Y SUS ALOANTÍGENOS

Sistema del grupo	Antígeno	Aloanticuerpo	Importancia clínica
Rh (D, C/c, E/e)	Proteína eritrocítica	IgG	HTR, HDN
Lewis (Le^a, Le^b)	Oligosacárido	IgM/IgG	Rara HTR
Kell (K/k)	Proteína eritrocítica	IgG	HTR, HDN
Duffy (Fy^a/Fy^b)	Proteína eritrocítica	IgG	HTR, HDN
Kidd (Jk^a/Jk^b)	Proteína eritrocítica	IgG	HTR (a menudo tardía), HDN (leve)
I/i	Hidrato de carbono	IgM	Ninguna
MNSsU	Proteína eritrocítica	IgM/IgG	HDN rara anti-M; HDN-anti-S, anti-s y anti-U; HTR

Nota: HTR, reacción transfusional hemolítica (*hemolytic transfusion reaction*); HDN, enfermedad hemolítica del recién nacido (*hemolytic disease of the newborn*).

OTROS SISTEMAS DE GRUPOS SANGUÍNEOS Y ALOANTICUERPOS

Se conocen más de 100 sistemas de grupos sanguíneos, formados por más de 500 antígenos. La presencia o ausencia de algunos de ellos se ha asociado a diversas enfermedades y anomalías; los antígenos actúan además como receptores de los microorganismos infecciosos. En el **cuadro 107-1** se citan los aloanticuerpos más importantes en la práctica clínica habitual.

Los anticuerpos frente a los antígenos tipo hidrato de carbono del *sistema Lewis* son la causa más frecuente de incompatibilidad en las pruebas de rutina que se realizan antes de la transfusión. El producto del gen Lewis es una fucosil transferasa situada en el cromosoma 19. El antígeno no forma parte integrante de la membrana, sino que es absorbido desde el plasma por la membrana de los eritrocitos. Los anticuerpos frente a los antígenos Lewis suelen ser tipo IgM y no atraviesan la placenta. Los antígenos Lewis pueden ser absorbidos por las células tumorales y actuar como destinatarios.

Los antígenos del *sistema I* son también oligosacáridos relacionados con los antígenos H, A, B y Le. Los antígenos I e i no son pares de alelos sino antígenos tipo hidratos de carbono que sólo se distinguen por su grado de ramificación. El antígeno i es una cadena no ramificada que se convierte por acción del producto del gen I, una glucosiltransferasa, en una cadena ramificada. El proceso de la ramificación afecta a todos los antígenos ABH, que se ramifican cada vez más durante los dos primeros años de la vida. Algunos pacientes que padecen linfomas o enfermedad por crioaglutininas pueden formar autoanticuerpos anti-I que provocan la destrucción de los eritrocitos. En ocasiones, un paciente con mononucleosis o con neumonía por *Mycoplasma* produce crioaglutininas con especificidad anti-I o anti-i. La mayoría de los adultos no expresa i; por tanto, no es difícil encontrar un donante para los pacientes anti-i. Aunque la mayoría de los adultos expresan el antígeno I, la unión suele ser débil a la temperatura corporal. Por este motivo, la administración de sangre templada evita la isoaglutinación.

El *sistema P* es otro grupo de antígenos tipo hidratos de carbono que es regulado por glucosiltransferasas específicas. Tiene importancia clínica en los raros casos de sífilis e infecciones víricas que dan lugar a criohemoglobinuria paroxística. En esos pacientes se forma un raro auto-anticuerpo contra el antígeno P que se adhiere a los eritrocitos en frío y fija el complemento al calentarse. Los anticuerpos que poseen estas propiedades bifásicas se llaman *anticuerpos de Donath-Landsteiner*. El antígeno P es el receptor celular del parvovirus B19 y también puede serlo de *Escherichia coli* que se fija a las células endoteliales de las vías urinarias.

El *sistema MNSsU* es regulado por genes ubicados en el cromosoma 4. Los factores determinantes de la glucoforina A (proteína de la membrana de los hematíes) son M y N, y los factores determinantes de la glucoforina B son S y s. En el curso de un embarazo o una transfusión pueden formarse anticuerpos IgG anti-S y anti-s que den lugar a hemólisis. Los anticuerpos anti-U son poco frecuentes, pero generan una situación en la que prácticamente todos los donantes son incompatibles, ya que casi todas las personas expresan U.

La proteína *Kell* es de gran tamaño (720 aminoácidos) y su estructura secundaria contiene muchos epítopos antigénicos distintos. La inmunogenicidad del sistema Kell es la tercera por orden de importancia, después de los sistemas ABO y Rh. La ausencia de proteína precursora del antígeno Kell (regulada por un gen situado en el cromosoma X) se acompaña de acantocitosis, acortamiento de la vida de los eritrocitos y una forma progresiva de distrofia muscular que se acompaña de defectos cardiacos. Este proceso poco frecuente se conoce como *fenotipo McLeod*. El gen K_x está unido a la forma reducida de dinucleótido de nicotinamida adenina fosfato (NADPH) oxidasa, un componente de 91 kDa situado en el cromosoma X cuya pérdida o mutación causa 60% de los casos de granulomatosis crónica.

Los antígenos *Duffy* son alelos codominantes: Fy^a y Fy^b, y funcionan también como receptores de *Plasmodium vivax*. Más de 70% de las personas que habitan en áreas de paludismo endémico carecen de estos antígenos, probablemente por influencias de la selección natural ante la infección de la población.

Los antígenos *Kidd*, Jk^a y Jk^b, también estimulan transitoriamente la producción de anticuerpos. Cuando aparece una reacción tardía de hemólisis postransfusional después de demostrarse compatibilidad en las pruebas previas, la causa más frecuente es la aparición tardía de anticuerpos anti-Jk^a.

PRUEBAS PREVIAS A LA TRANSFUSIÓN

Las pruebas que se efectúan al posible receptor de una transfusión consisten en la determinación del grupo sanguíneo y en la detección sistemática. El grupo sanguíneo "directo" permite conocer el fenotipo ABO y Rh del receptor y se practica con antisueros que reaccionan con los antígenos A, B y D. El "grupo sanguíneo inverso" sirve para detectar las isoaglutininas que existen en el suero del paciente, y debe corresponderse con el fenotipo ABO o grupo "directo".

Las pruebas de detección sistemática de aloanticuerpos permiten averiguar si existen anticuerpos dirigidos contra otros antígenos de los eritrocitos. La detección sistemática de los aloanticuerpos se lleva a cabo mezclando suero del paciente con eritrocitos del grupo O que contienen los antígenos principales de la mayor parte de los sistemas de grupos sanguíneos y cuyo fenotipo ampliado ya se conoce. La especificidad del aloanticuerpo se identifica correlacionando la presencia o ausencia del antígeno con los resultados de la aglutinación.

Las pruebas cruzadas se realizan cuando es probable que el paciente necesite una transfusión de concentrado de eritrocitos (*packed red blood cell*, PRBC). La sangre seleccionada para las pruebas cruzadas debe ser compatible dentro del sistema ABO y debe carecer de antígenos que puedan reaccionar con los principales aloanticuerpos del paciente. Cuando no se produce esa reacción en las pruebas cruzadas queda confirmada la ausencia de cualquier incompatibilidad importante y la unidad de sangre se guarda para usarla en el paciente.

En los pacientes Rh-negativos se pondrán todos los medios posibles para conseguir componentes sanguíneos Rh-negativos que impidan la aloinmunización al antígeno D. Ante un caso urgente, se puede transfundir sangre Rh-positiva sin riesgos a un paciente Rh-negativo que carece de anticuerpos anti-D; sin embargo, el receptor adquiere desde entonces el riesgo de quedar aloinmunizado al haber formado anticuerpos anti-D. Las mujeres Rh-negativas en edad de procrear a las que se han transfundido indebidamente productos que contienen eritrocitos Rh-positivos deben recibir una inmunización pasiva con anticuerpos anti-D (RhoGam o WinRho) para disminuir o impedir la sensibilización.

COMPONENTES SANGUÍNEOS

Los productos sanguíneos destinados a la transfusión se recogen habitualmente como sangre entera (450 ml) con diversos anticoagulantes. La mayor parte de la sangre donada se separa en sus componentes: concentrado de eritrocitos (PRBC), plaquetas y plasma fresco congelado (*fresh-frozen plasma*, FFP) o crioprecipitado **(cuadro 107-2)**. Por centrifugación lenta de la sangre entera se obtienen dos productos: PRBC y plasma rico en plaquetas. A continuación, el plasma rico en plaquetas se centrifuga a gran velocidad para obtener una unidad de plaquetas de donante aleatorio (*random donor*, RD) y una unidad de FFP. El crioprecipitado se obtiene a partir del FFP después de su descongelación lenta para precipitar las proteínas del plasma, las cuales se separan por centrifugación.

Las técnicas de aféresis se emplean para obtener varias unidades de plaquetas a partir de un solo donante. Estas plaquetas obtenidas por aféresis a partir de un solo donante (*single-donor apheresis platelets*, SDAP) equivalen como mínimo a seis unidades de RD y suelen estar menos contaminadas por los leucocitos que las plaquetas de donante aleatorio.

El plasma también puede recogerse por aféresis. A partir de los fondos comunes de grandes cantidades de plasma se obtienen varios derivados como albúmina, inmunoglobulinas para uso intravenoso, antitrombina y concentrados de los factores de la coagulación, que se tratan para eliminar a los microorganismos.

SANGRE ENTERA

La sangre entera sirve para aumentar la capacidad de transporte del oxígeno y para expandir el volumen. Es el producto ideal para los pacientes que han sufrido una hemorragia aguda con pérdida de 25% o más de volumen sanguíneo. La sangre entera se conserva a 4°C para mantener viables a los eritrocitos, pero esto produce disfunción plaquetaria y degradación de algunos factores de la coagulación. Además, la concentración de 2,3-bisfosfoglicerato desciende con el tiempo, causando una mayor afinidad de la hemoglobina por el oxígeno y una menor capacidad para ceder el oxígeno a los tejidos, problema constante con todos los eritrocitos conservados. No es fácil disponer de sangre entera, dado su procesamiento habitual en sus diversos componentes.

CONCENTRADO DE ERITROCITOS

Este producto aumenta la capacidad de transporte de oxígeno en los pacientes anémicos. Se puede mantener una oxigenación suficiente cuando la cantidad de hemoglobina es de 70 g/L y el paciente tiene una volemia normal y no presenta cardiopatía; sin embargo, la presencia de otros factores patológicos obliga a que la transfusión se realice a un umbral superior. La decisión de transfundir depende de la situación clínica y no de una determinada cifra de laboratorio. En los cuadros agudos, la aplicación liberal de transfusiones para mantener la concentración de hemoglobina dentro de la normalidad puede dar lugar a efectos negativos e inesperados sobre la supervivencia. En la mayoría de los pacientes que requieren transfusiones, una concentración de hemoglobina de 100 g/L es suficiente para mantener el aporte de oxígeno por encima del nivel crítico.

Los concentrados de eritrocitos (paquete globular) (PRBC) pueden ser modificados para evitar algunas reacciones adversas. Cada vez es más frecuente la "reducción" leucocítica en los hemoderivados celulares y se ha recomendado unánimemente emplearla antes del almacenamiento. La filtración antes de almacenar los productos al parecer es mejor que la que se hace en forma directa en el enfermo, dado que en el producto almacenado se genera una cantidad menor de citocinas. Cada unidad de PRBC contiene $<5 \times 10^6$ leucocitos del donante y su uso aminora la frecuencia de fiebre postransfusional, infecciones por citomegalovirus (CMV) y aloinmunización. Otros beneficios teóricos comprenden una menor inmunosupresión en el receptor y menor riesgo de infecciones. El plasma (que puede causar reacciones alérgicas) puede ser eliminado de los componentes celulares de la sangre por medio de lavado.

PLAQUETAS

La trombocitopenia es un factor de riesgo para sufrir una hemorragia y se ha comprobado que la transfusión de plaquetas reduce la frecuencia de hemorragias. El umbral para la transfusión profiláctica de plaquetas es de 10 000 células/μl. En los pacientes sin fiebre ni infecciones, 5 000 plaquetas/μl son suficientes para impedir las hemorragias espontáneas. Sin embargo, cuando hay que realizar algún procedimiento cruento normalmente se acepta un umbral mínimo de 50 000/microlitro.

Las plaquetas se preparan a partir de cinco a ocho RD de los fondos comunes recogidos o bien de las SDAP de un solo donante. En los pacientes sin sensibilizar que no exhiben un mayor consumo de plaquetas [esplenomegalia, fiebre, coagulación intravascular diseminada (*disseminated intravascular coagulation*, DIC)] se reúnen y transfunden 6 a 8 U de plaquetas de RD (cada unidad por 10 kg de peso corporal), lo que permite prever que cada unidad elevará las plaquetas entre 5 000 y 10 000/μl. Los pacientes que han recibido varias transfusiones pueden estar aloinmunizados frente a numerosos antígenos leucocíticos humanos (*human leukocyte antigen*, HLA) y antígenos plaquetarios específicos y no muestran un mayor número de plaquetas tras la transfusión. Cuando se prevé que un paciente va a necesitar numerosas transfusiones es preferible utilizar SDAP y componentes sanguíneos con pocos leucocitos para disminuir el riesgo de aloinmunización.

CUADRO 107-2 CARACTERÍSTICAS DE LOS DISTINTOS COMPONENTES SANGUÍNEOS

Componente	Volumen, ml	Contenido	Respuesta clínica
PRBC	180-200	Eritrocitos con un número variable de leucocitos y pequeñas cantidades de plasma	Aumento de hemoglobina 10 g/L y de 3% del hematócrito
Plaquetas	50-70	5.5×10^{10}/U de RD	Aumento del número de plaquetas: 5 000 a 10 000/μl
	200-400	$\geq 3.0 \times 10^{11}$/producto de SDAP	CCI $\geq 10 \times 10^9$/L en 1 h y $\geq 7.5 \times 10^9$/L en las 24 h consecutivas a la transfusión
FFP	200-250	Proteínas plasmáticas: factores de la coagulación, proteínas C y S, antitrombina	Aumento aproximado de 2% de los factores de la coagulación
Crioprecipitados	10-15	Proteínas plasmáticas insolubles en frío, fibrinógeno, factor VIII y vWF	Derivado adhesivo de fibrina y 80 UI de factor VIII

Nota: PRBC, concentrado de eritrocitos; RD, donante aleatorio; SDAP, plaquetas obtenidas por aféresis a partir de un solo donante; CCI, incremento del recuento corregido; FFP, plasma fresco congelado; vWF, factor de von Willebrand.

La insensibilidad a la transfusión de plaquetas se puede evaluar utilizando el incremento corregido en el recuento de plaquetas (*corrected count increment*, CCI):

$$CCI = \frac{\text{recuento postransfusional} - \text{recuento pretransfusional}}{\text{número de plaquetas transfundidas} \times 10^{11}} \times BSA$$

donde BSA es la superficie corporal (*body surface area*) en metros cuadrados. El recuento postransfusional se realiza 1 h después de la transfusión y se considera aceptable si el CCI es 10×10^9/ml, y al cabo de 18 a 24 h se espera un incremento de 7.5×10^9/ml. Cuando se obtienen respuestas inferiores a lo esperado es probable que el paciente haya recibido numerosas transfusiones y tenga anticuerpos dirigidos contra los antígenos HLA de la clase I. Se puede estudiar la insensibilidad detectando los anticuerpos anti-HLA en el suero del receptor. Con frecuencia, los pacientes que están sensibilizados reaccionan con 100% de los linfocitos que se utilizan en las pruebas de detección sistemática de los anticuerpos anti-HLA, por lo que deben considerarse las SDAP compatibles con los HLA para los pacientes que precisan una transfusión. Las SDAP HLA-compatibles del mismo grupo ABO son las que tienen más probabilidades de elevar el recuento de plaquetas, pero es difícil encontrar esta clase de productos, ya que la compatibilidad de plaquetas sólo se realiza en algunos centros. Otras patologías que originan CCI bajos de plaquetas son: fiebre, hemorragias, esplenomegalia, DIC o consumo de medicamentos por el receptor.

PLASMA FRESCO CONGELADO

El FFP contiene factores procoagulantes y proteínas plasmáticas que se mantienen estables: fibrinógeno, antitrombina, albúmina, así como las proteínas C y S. Las indicaciones para transfundir FFP son: corregir las coagulopatías, como la inversión inmediata del efecto cumarínico; aportar proteínas plasmáticas deficientes, y como tratamiento de la púrpura trombótica trombocitopénica. El FFP no se debe utilizar de forma sistemática como expansor del volumen sanguíneo. El FFP es un producto desprovisto de células y por lo tanto no transmite microorganismos intracelulares, como citomegalovirus. Los pacientes con deficiencia de IgA que necesitan plasma deben recibir FFP obtenido de donantes con deficiencia de IgA para prevenir la anafilaxia (véase más adelante en este capítulo).

CRIOPRECIPITADOS

Los crioprecipitados contienen fibrinógeno, factor VIII y factor de von Willebrand (*von Willebrand factor*, vWF). Son ideales para aportar fibrinógeno a los pacientes sensibles a la hipervolemia. Cuando no se dispone de concentrados de factor VIII se pueden usar crioprecipitados, ya que cada unidad contiene aproximadamente 80 U de factor VIII. También se pueden suministrar crioprecipitados como fuente de vWF a los pacientes con enfermedad de von Willebrand disfuncional (tipo II) o ausente (tipo III).

DERIVADOS DEL PLASMA

Se puede formar un fondo común con el plasma de miles de donantes para obtener concentrados de determinadas proteínas como albúmina, inmunoglobulina intravenosa, antitrombina y factores de la coagulación. Además, los donantes con una concentración elevada de anticuerpos frente a ciertos agentes o antígenos proporcionan globulinas hiperinmunitarias como la anti-D (RhoGam, WinRho) y antisueros contra el virus de la hepatitis B (*hepatitis B virus*, HBV), varicela-zoster, CMV y otros microorganismos.

REACCIONES ADVERSAS A LA TRANSFUSIÓN SANGUÍNEA

A pesar de las múltiples pruebas, inspecciones y controles en ocasiones surgen reacciones adversas durante la transfusión de componentes sanguíneos. Afortunadamente, las reacciones más frecuentes no ponen en peligro la vida del paciente, si bien algunas reacciones graves se manifiestan con síntomas y signos leves. Muchas reacciones se pueden evitar o atenuar usando componentes sanguíneos manipulados (filtrados, lavados o irradiados). Cuando se sospecha de una reacción adversa, la transfusión se debe interrumpir y hay que informar al banco de sangre para que la estudie.

Las reacciones transfusionales son consecuencia de un mecanismo inmunitario o no. Las reacciones de tipo inmunitario suelen deberse a anticuerpos preformados en el donante o el receptor; sin embargo, los elementos celulares también pueden producir efectos adversos. Las causas no inmunitarias de las reacciones son las propiedades físicas o químicas de los componentes sanguíneos almacenados y sus aditivos.

Cada vez son más raras las infecciones víricas transmitidas por medio de los productos de una transfusión gracias a que han mejorado la selección de donantes y las pruebas de detección. Conforme se ha reducido el peligro de infección vírica se ha incrementado el riesgo relativo de otras reacciones como las hemolíticas y la sepsis por componentes contaminados con bacterias. Actualmente se están haciendo más esfuerzos por mejorar la calidad antes de la transfusión y así lograr una mayor seguridad con este tipo de tratamiento. Es importante notificar a los encargados del banco de sangre sobre cualquier infección o reacción adversa a la transfusión para que éstos emprendan las investigaciones correspondientes **(cuadro 107-3)**.

CUADRO 107-3 RIESGO DE COMPLICACIONES DE LA TRANSFUSIÓN

	Frecuencia, episodios: unidad
Reacciones	
Febriles (FNHTR)	1-4:100
Alérgicas	1-4:100
Hemolíticas tardías	1:1 000
TRALI	1:5 000
Hemolíticas agudas	1:12 000
Hemolíticas fatales	1:100 000
Anafilácticas	1:150 000
Infecciones[a]	
Hepatitis B	1:63 000
Hepatitis C	1:1 600 000
VIH-1	1:1 960 000
VIH-2	No publicada
HTLV-I y II	1:641 000
Paludismo	1:4 000 000
Otras complicaciones	
Alosensibilización a los eritrocitos	1:100
Alosensibilización HLA	1:10
Enfermedad del injerto contra hospedador	Rara

[a] Los microorganismos que se transmiten por transfusiones en raras ocasiones, teóricamente o cuyo riesgo se desconoce son: virus de hepatitis A, parvovirus B-19, *Babesia microti* (babesiosis), *Borrelia burgdorferi* (enfermedad de Lyme), *Trypanosoma cruzi* (enfermedad de Chagas) y *Treponema pallidum*, herpesvirus humano-8 y virus de la hepatitis G.

Nota: FNHTR, reacción transfusional febril no hemolítica; VIH, virus de inmunodeficiencia humana; HTLV, virus linfotrópico de células T humanas; TRALI, lesión pulmonar aguda por transfusión (*transfusion-related acute lung injury*).

REACCIONES DE TIPO INMUNITARIO

Reacciones hemolíticas agudas. La hemólisis de tipo inmunitario aparece cuando el receptor posee anticuerpos preformados que destruyen a los eritrocitos del donante. Las isoaglutininas ABO son las encargadas de la mayor parte de estas reacciones, aunque en ocasiones son los aloanticuerpos dirigidos contra otros antígenos eritrocíticos, es decir, de los grupos Rh, Kell y Duffy, los que provocan la hemólisis.

Las reacciones hemolíticas agudas se manifiestan por hipotensión, taquipnea, taquicardia, fiebre, escalofríos, hemoglobinemia, hemoglobinuria, dolor torácico o en un flanco y molestias circunscritas al sitio de administración. Es importante mantener vigiladas las constantes vitales del paciente antes y durante la transfusión para identificar estas reacciones inmediatamente. Cuando se sospecha de una hemólisis aguda hay que interrumpir de inmediato la transfusión, mantener permeable una vía intravenosa e informar al banco de sangre. Una muestra postransfusional de la sangre del paciente y otra muestra de la sangre aún no transfundida (debidamente etiquetadas ambas) se envían al banco de sangre para su estudio. El estudio de la hemólisis en el laboratorio consiste en medir la concentración de haptoglobina, deshidrogenasa de lactato (*lactate dehydrogenase*, LDH) y bilirrubina indirecta en el suero del receptor.

Los inmunocomplejos que dan lugar a la lisis de los hematíes dañan en ocasiones la función renal y causan insuficiencia renal. Es importante estimular la diuresis con furosemida o manitol y administrar líquidos intravenosos. Los factores hísticos liberados por los eritrocitos destruidos pueden poner en marcha una DIC. Los estudios de la coagulación que se deben vigilar en los pacientes que han sufrido una reacción hemolítica por una tranfusión son: tiempo de protrombina (*prothrombin time*, PT), tiempo de tromboplastina parcial activada (*activated partial thromboplastin time*, aPTT), fibrinógeno y recuentos de plaquetas.

La mayor parte de estas reacciones se deben a errores a la cabecera del paciente, como el etiquetado erróneo de las muestras o la transfusión a un paciente equivocado. El estudio de estas reacciones en el banco de sangre consiste en examinar las muestras previas y posteriores a la transfusión en busca de hemólisis; repetir el grupo sanguíneo del paciente; realizar la prueba directa de antiglobulinas (*direct antiglobulin test*, DAT), denominada también *prueba de Coombs directa*, con la sangre postransfusional; repetir las pruebas cruzadas de los componentes sanguíneos, e inspeccionar todos los datos escritos en busca de errores de etiquetado. La DAT permite averiguar si existen anticuerpos o complemento unidos a los eritrocitos *in vivo*.

Reacciones postransfusionales hemolíticas y serológicas tardías. Las reacciones transfusionales hemolíticas tardías (*delayed hemolytic transfusion reac-*

tions, DHTR) no se pueden prevenir por completo. Estas reacciones aparecen en los pacientes previamente sensibilizados a los aloantígenos eritrocíticos con un estudio de aloanticuerpos negativo a causa de la escasa concentración sérica de esos anticuerpos. Cuando el paciente recibe una transfusión de sangre positiva al antígeno, se produce una respuesta anamnésica que da lugar a la producción precoz de aloanticuerpos que se unen a los eritrocitos del donante. El aloanticuerpo se identifica una o dos semanas después de la transfusión y la DAT postransfusional se torna positiva puesto que los eritrocitos circulantes del donante están recubiertos de anticuerpos o de complemento. Los eritrocitos rodeados por aloanticuerpos que se administran en una transfusión son eliminados por el sistema reticuloendotelial extravascular. Estas reacciones casi siempre se descubren en el banco de sangre cuando se analiza una muestra sucesiva del paciente que a menudo ha sido enviada para repetir las pruebas cruzadas advirtiendo que el estudio de aloanticuerpos es positivo, o bien aparece un nuevo aloanticuerpo en un receptor recientemente transfundido.

No es preciso ningún tratamiento especial, aunque en algunos casos se necesitan otras transfusiones de eritrocitos. Las reacciones postransfusionales de tipo serológico tardío son similares a las DHTR, ya que la DAT es positiva y se detectan aloanticuerpos; sin embargo, la depuración eritrocítica no aumenta.

Reacciones transfusionales febriles no hemolíticas. La reacción más frecuente por una transfusión de elementos formes de la sangre es la reacción transfusional febril no hemolítica (*febrile nonhemolytic transfusion reaction*, FNHTR), que se caracteriza por escalofríos y una elevación térmica de 1°C o más. Dado que el diagnóstico de la FNHTR se realiza principalmente por exclusión, es importante descartar otras causas de fiebre en el paciente sometido a una transfusión. Los anticuerpos dirigidos contra los leucocitos del donante y los antígenos HLA actúan como mediadores de estas reacciones, por lo que se supone que los pacientes politransfundidos y las mujeres multíparas tienen mayor riesgo de desarrollarlas. Aunque a veces se pueden demostrar los anticuerpos en el suero del receptor, esto no se realiza habitualmente dado el carácter leve de la mayoría de las FNHTR. El empleo de hemoderivados con leucocitos residuales escasos evita o retrasa la sensibilización a los antígenos leucocíticos y reduce por tanto la frecuencia de estos episodios febriles. Las citocinas liberadas por los elementos celulares de la sangre almacenada son mediadoras de la FNHTR, lo que subraya la conveniencia de recurrir a la leucorreducción antes de almacenar la sangre para evitar estas reacciones. Su frecuencia y gravedad se atenúan administrando previamente paracetamol u otros antipiréticos, lo que se reserva exclusivamente para los pacientes que han tenido reacciones repetidas.

Reacciones alérgicas. Las reacciones acompañadas de urticaria son producidas por las proteínas del plasma transfundido. Las reacciones leves se resuelven con tratamiento sintomático, deteniendo temporalmente la transfusión y administrando antihistamínicos (difenhidramina, 50 mg por vía oral o intramuscular). Una vez que desaparecen los signos y síntomas se puede reanudar la transfusión. Cuando el paciente tiene antecedentes de reacciones alérgicas a las transfusiones se le debe administrar antes un antihistamínico. Si se trata de pacientes extraordinariamente sensibilizados se pueden lavar las células sanguíneas para eliminar el plasma restante.

Reacción anafiláctica. Esta reacción es grave y aparece después de transfundir unos cuantos mililitros del producto hematológico. Los síntomas y signos comprenden dificultad para respirar, tos, náusea y vómito, hipotensión, broncoespasmo, paro respiratorio, choque y pérdida del conocimiento. El tratamiento consiste en suspender la transfusión, mantener una vía intravenosa permeable y administrar adrenalina (0.5 a 1 ml de la solución a 1:1 000 por vía subcutánea). En los casos más graves es necesario administrar glucocorticoides.

Algunos pacientes con deficiencia de IgA (<1% de la población) están sensibilizados a esta clase de Ig y pueden sufrir reacciones anafilácticas cuando reciben una transfusión de plasma. Por lo tanto, las personas con deficiencia grave de IgA deben recibir únicamente plasma sin IgA o células sanguíneas lavadas. Cualquier paciente con reacciones alérgicas o anafilácticas repetidas a los hemoderivados debe ser estudiado para descartar la posibilidad de una deficiencia de inmunoglobulina A.

Enfermedad del injerto contra el hospedador. La enfermedad del injerto contra el hospedador (*graft-versus-host disease*, GVHD) es una complicación frecuente del trasplante medular alogénico, en la que atacan los linfocitos viables procedentes de la médula del donante y no pueden ser destruidos por un hospedador que padece inmunodeficiencia. La GVHD que acompaña a la transfusión está mediada por los linfocitos T del donante, los cuales reconocen como extraños a los antígenos HLA del hospedador y ponen en marcha una respuesta inmunitaria que se manifiesta clínicamente por fiebre, una erupción cutánea característica, diarrea y alteraciones funcionales hepáticas. La GVHD también aparece cuando los hemoderivados que contienen linfocitos T viables se transfunden a receptores inmunodeficientes o a receptores inmunocompetentes que tienen antígenos HLA comunes con el donante (p. ej., en el caso de familiares). Además de las manifestaciones clínicas citadas, la GVHD por una transfusión (*transfusion-associated GVHD*, TA-GVHD) se caracteriza por aplasia medular y pancitopenia. A diferencia de la GVHD que aparece en el caso de un trasplante de médula alogénica, la TA-GVHD es notoriamente resistente al tratamiento con inmunosupresores como glucocorticoides, ciclosporina, globulina antitimocito y al tratamiento ablativo seguido del trasplante alogénico de médula ósea. Las manifestaciones clínicas aparecen entre ocho y 10 días después de la transfusión y la muerte sobreviene entre tres y cuatro semanas más tarde.

La TA-GVHD se puede evitar irradiando los elementos celulares (mínimo, 2 500 cGy) antes de transfundirlos a los pacientes predispuestos. Hasta ahora, pertenecen a este grupo los fetos que han recibido transfusiones intrauterinas, los receptores inmunodeprimidos o inmunocompetentes seleccionados (p. ej., pacientes con linfomas), los receptores de unidades procedentes de un pariente consanguíneo y los receptores que han recibido un trasplante de médula. Se deben desaconsejar las donaciones procedentes de familiares directos (no es cierto que tengan menos probabilidades de transmitir infecciones); a falta de otras alternativas hay que irradiar siempre los hemoderivados obtenidos de los familiares.

Lesión pulmonar aguda por una transfusión. Esta reacción, poco frecuente, se debe a la transfusión de plasma de donantes que contiene una concentración elevada de anticuerpos anti-HLA, los cuales se unen a los leucocitos del receptor. Los leucocitos forman agregados en los vasos pulmonares y liberan mediadores que aumentan la permeabilidad capilar. El receptor manifiesta síntomas de daño respiratorio y signos de edema pulmonar no cardiógeno, como infiltrados intersticiales bilaterales visibles en la radiografía de tórax. Su tratamiento consiste en aplicar medidas generales y los pacientes suelen recuperarse sin secuelas. El diagnóstico se confirma buscando en el plasma del donante los anticuerpos anti-HLA. Los donantes implicados son muchas veces mujeres multíparas y es importante evitar el empleo de sus componentes plasmáticos para realizar una transfusión.

Púrpura postransfusional. Esta reacción se manifiesta por trombocitopenia entre siete y 10 días después de una transfusión de plaquetas y se observa preferentemente en mujeres. En el suero del receptor se identifican anticuerpos antiplaquetarios específicos y el antígeno que más a menudo se reconoce es HPA-1a, ubicado en el receptor plaquetario de la glucoproteína IIIa. La trombocitopenia tardía se debe a la formación de anticuerpos que reaccionan tanto con las plaquetas del donante como con las del receptor. Una nueva transfusión de plaquetas puede empeorar la trombocitopenia y, por tanto, debe evitarse. Cuando es necesario tratar esta complicación, la inmunoglobulina intravenosa neutraliza a los anticuerpos nocivos y la plasmaféresis elimina a los anticuerpos.

Aloinmunización. Las células sanguíneas y las proteínas plasmáticas poseen varios antígenos frente a los que el receptor puede quedar aloinmunizado. Los aloanticuerpos contra los antígenos eritrocíticos se detectan al realizar las pruebas previas a la transfusión y su presencia puede retrasar el hallazgo de productos compatibles sin antígeno para la transfusión. Las mujeres en edad de procrear, sensibilizadas a ciertos antígenos eritrocíticos (p. ej., D, c, E, Kell o Duffy) enfrentan el riesgo de que su hijo sufra la enfermedad hemolítica del recién nacido. La compatibilidad para el antígeno D es la única prueba selectiva previa a la transfusión para evitar la aloinmunización de los eritrocitos.

La aloinmunización frente a los antígenos de los leucocitos y las plaquetas causa en ocasiones insensibilidad a las transfusiones de plaquetas. Una vez ocurrida la aloinmunización, es difícil encontrar plaquetas con compatibilidad HLA obtenidas de donantes con antígenos parecidos a los del receptor. Por lo tanto, la conducta más prudente al realizar transfusiones es evitar la sensibilización utilizando componentes celulares sometidos a leucorreducción, así como limitar la exposición a los antígenos mediante el uso juicioso de las transfusiones y de plaquetas obtenidas por aféresis a partir de un solo donante.

REACCIONES NO INMUNITARIAS

Sobrecarga de líquidos. Los componentes de la sangre son excelentes expansores de la volemia y una transfusión puede inducir rápidamente una sobrecarga de volumen. Este problema se reduce regulando la velocidad y el volumen de la transfusión, además de utilizar diuréticos.

Hipotermia. Los componentes sanguíneos que se conservan refrigerados (4°C) o congelados (−18°C o menos) pueden causar hipotermia si se administran rápidamente. Cuando el nodo sinoauricular queda expuesto a un líquido frío pueden aparecer arritmias cardiacas. Esta complicación se evita intercalando un calentador.

Efectos tóxicos de los electrólitos. La merma de eritrocitos durante su almacenamiento aumenta la concentración de potasio en el plasma de la unidad. Los recién nacidos y los pacientes con insuficiencia renal tienden a sufrir hiperpotasiemia. En las transfusiones de los recién nacidos están justificadas las medidas preventivas, como el empleo de eritrocitos recientes o eritrocitos lavados, ya que esta complicación puede ser letal.

El citrato, que suele usarse como anticoagulante en los productos sanguíneos, provoca quelación del calcio y por ese mecanismo inhibe la cascada de la coagulación. Después de varias transfusiones rápidas en ocasiones aparece hipocalciemia, que se manifiesta por entumecimiento peribucal y sensación de hormigueo en los dedos de las manos y los pies. Puesto que el citrato se metaboliza rápidamente para formar bicarbonato, rara vez es necesario administrar suplementos de calcio en esta situación. Si se necesita a la vez un goteo intravenoso de calcio y de alguna otra sustancia se deben administrar por separado, en distintas venas o en goteos independientes.

Sobrecarga de hierro. Cada unidad de eritrocitos contiene entre 200 y 250 mg de hierro. Cuando se han transfundido 100 U de eritrocitos (hierro corporal total de 20 g) suelen aparecer síntomas y signos de sobrecarga de hierro perjudicando a las funciones endocrina, hepática y cardiaca. Es preferible y más rentable evitar esta complicación utilizando otros recursos terapéuticos (p. ej., eritropoyetina) y usando con prudencia las transfusiones. También es posible recurrir a la desferroxiamina y otros quelantes, pero la respuesta es inferior a lo deseable.

Reacciones de hipotensión. En los pacientes transfundidos que toman inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (*angiotensin-converting enzyme*, ACE) se observan en ocasiones reacciones transitorias de hipotensión. Puesto que los hemoderivados contienen bradicinina, que normalmente es degradada por la ACE, en los pacientes que toman inhibidores de la ACE la concentración de bradicinina se eleva con la consiguiente hipotensión. La presión arterial se normaliza sin ninguna intervención.

Inmunomodulación. La transfusión de sangre alogénica es inmunosupresora. Las personas que reciben múltiples transfusiones y un trasplante de riñón tienen menos posibilidades de rechazarlo y las transfusiones pueden generar resultados adversos en los pacientes cancerosos y aumentar el peligro de las infecciones. Se piensa que la inmunomodulación por transfusión es la que media los leucocitos transfundidos. Los hemoderivados sin leucocitos pueden originar inmunosupresión menor, aunque no se han obtenido datos de estudios comparativos y pocas veces se contará con ellos a medida que unánimemente se eliminen los leucocitos de los abastos de sangre en los bancos.

COMPLICACIONES INFECCIOSAS

Desde 1999 se han utilizado pruebas de amplificación de ácido nucleico (*nucleic acid amplification testing*, NAT) para la evaluación selectiva de la sangre donada en busca de VIH y RNA del virus de hepatitis C (*hepatitis C virus*, HCV). Desde 2003 se ha utilizado NAT para detectar el RNA del virus del Nilo Occidental (*West Nile virus*, WNV) en sangre donada.

Infecciones víricas • ***VIRUS DE HEPATITIS C.*** La sangre donada es estudiada en busca de anticuerpos contra HCV y su RNA. Se han identificado menos de 200 donantes sin el anticuerpo pero con RNA de HCV. El peligro de la transmisión de HCV por transfusión, según cálculos actuales, es de un caso en dos millones de unidades de sangre. La infección por HCV puede ser asintomática u ocasionar hepatitis crónica activa, cirrosis e insuficiencia hepática.

VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA TIPO 1. La sangre donada se estudia en busca de anticuerpos contra VIH-1, antígeno p24 de VIH y RNA de VIH por medio de NAT. En promedio se ha demostrado que una docena de donantes seronegativos poseen RNA de VIH. El peligro de infección por VIH-1 por episodios transfusionales es de un caso en dos millones. En la sangre donada también se miden los anticuerpos contra VIH-2. Desde 1992 no se han señalado en Estados Unidos casos de infección por virus de inmunodeficiencia humana tipo 2.

VIRUS DE HEPATITIS B. La sangre donada se estudia en busca de virus de hepatitis B (HBV), para lo cual se utilizan técnicas de detección del antígeno de superficie de hepatitis B (*hepatitis B surface antigen*, HbsAg). El método NAT es impráctico, porque la réplica vírica es lenta y la viremia no es abundante. El riesgo de infección por HBV postransfusional es de un caso en 63 000 U, 20 veces mayor que con HCV. La vacunación de las personas que necesitan transfusiones por largo tiempo ayuda a evitar esta complicación.

OTROS VIRUS DE HEPATITIS. El virus de hepatitis A rara vez es transmitido por transfusiones y esta enfermedad es asintomática y no culmina en infección crónica. Otros virus transmitidos por la sangre transfundida como TTV, SEN-V y GBV-C no causan hepatitis crónica ni otros cuadros patológicos. Al parecer no están justificados los métodos sistemáticos.

VIRUS DEL NILO OCCIDENTAL (WNV). En 2002 se corroboró la aparición de infecciones por WNV transmitidas por transfusiones. Dicho virus de RNA se puede detectar por medio de NAT, cuyo uso sistemático comenzó en 2003; desde esa fecha se ha identificado esta partícula en más de 1 000 donantes. La gravedad de las infecciones por WNV varía desde un cuadro asintomático hasta la forma fatal, a la que están más expuestos los ancianos.

CITOMEGALOVIRUS. Este virus tiene una distribución muy extensa e infecta a 50% o más de la población general. Se transmite por medio de leucocitos "pasajeros" infectados que se encuentran en los hemoderivados de las transfusiones o componentes plaquetarios. Los componentes celulares en que se ha hecho eliminación de leucocitos muestran un menor peligro de transmitir CMV, sea cual sea el estado serológico del donante. Entre los grupos en peligro de mostrar infecciones por CMV están los pacientes inmunosuprimidos, los receptores de trasplantes seronegativos en cuanto a CMV, y los neonatos; estos pacientes deben recibir componentes sin leucocitos o productos seronegativos respecto a citomegalovirus.

VIRUS LINFOTRÓPICO DE CÉLULAS T HUMANAS (HTLV) TIPO I. En el momento presente se realizan pruebas para detectar la presencia de virus linfotrópico de células T humanas tipo I (*human T lymphotropic virus type 1*, HTLV-I) y -II en toda la sangre donada. El HTLV-I se asocia a la leucemia/linfoma de células T del adulto y a la paraparesia espástica tropical en un pequeño porcentaje de las personas infectadas (cap. 181). Se ha observado que el riesgo de infección por HTLV-I a través de la transfusión es de un caso por cada 641 000 transfusiones. El HTLV-II no está asociado con claridad a alguna enfermedad.

PARVOVIRUS B-19. Los componentes sanguíneos y los productos derivados de la mezcla de plasmas pueden transmitir este virus, que es el microorganismo causal del eritema infeccioso también denominado quinta enfermedad en los niños. El parvovirus B-19 tiene afinidad por los precursores eritroides e inhibe tanto la producción como la maduración de los eritrocitos. La aplasia eritrocítica pura, que se manifiesta como una crisis aplásica aguda o una anemia crónica con reducción de la vida de los eritrocitos, puede aparecer en las personas que padecen un proceso hematológico de fondo, como drepanocitosis o talasemia (cap. 102). El feto de una mujer seronegativa está expuesto a padecer hidropesía fetal si resulta infectada por este virus.

Contaminación bacteriana. El riesgo relativo de transmitir una infección a través de una transfusión ha aumentado conforme ha disminuido notablemente el riesgo absoluto de dichas infecciones.

Muchas de las bacterias no proliferan satisfactoriamente en el frío; de este modo, PRBC y FFP no constituyen fuentes frecuentes de contaminación bacteriana. A pesar de ello, algunas bacterias gramnegativas proliferan entre 1 y 6°C. Las especies de *Yersinia*, *Pseudomonas*, *Serratia*, *Acinetobacter* y *Escherichia*, según ciertos autores, provocan algunas de las infecciones que se transmiten por transfusiones de PRBC. Es posible que los concentrados plaquetarios almacenados a temperatura ambiente contengan contaminantes de la piel como microorganismos grampositivos, como estafilococos coagulasa-negativos. Se calcula que uno de cada 1 000 a 2 000 componentes plaquetarios está contaminado con bacterias. Según los cálculos, el peligro de muerte por sepsis secundaria a una transfusión es de un caso en 17 000 cuando se utiliza una sola unidad de plaquetas (400 ml) obtenida de sangre completa donada y uno en 61 000 si se utilizan productos de aféresis. Desde 2004 los bancos de sangre han utilizado métodos para detectar componentes plaquetarios contaminados.

Quienes reciben transfusiones contaminadas con bacterias manifiestan fiebre y escalofríos, que a veces se agravan hasta terminar en choque séptico y DIC. Estas reacciones pueden aparecer bruscamente, a los pocos minutos de iniciar la transfusión o al cabo de varias horas. Lo característico es que el comienzo de los signos y síntomas sea brusco e incluso fulminante, lo cual ayuda a distinguirlo de una contaminación bacteriana por FNHTR. Las reacciones, especialmente a los contaminantes gramnegativos, se deben a las endotoxinas infundidas que se han formado en el componente contaminado y almacenado.

Si se sospecha de una de las reacciones mencionadas hay que interrumpir inmediatamente la transfusión. La finalidad de las medidas terapéuticas es invertir todos los signos de choque y administrar antibióticos de amplio espectro. Es importante avisar al banco de sangre para identificar cualquier error administrativo o serológico. La bolsa con el componente hematológico se envía para cultivo y tinción de Gram.

Otros microorganismos. Algunos parásitos, incluidos los que causan paludismo, babesiosis y enfermedad de Chagas, se transmiten en transfusiones de

sangre. La migración geográfica y los viajes que realizan los donantes han cambiado la frecuencia de estas infecciones raras. Otros microorganismos que son transmitidos por transfusiones son los de la enfermedad de Lyme y los de las variantes de Creutzfeldt-Jakob. Ambas infecciones se deben sospechar en cualquier persona que recibe una transfusión en un medio clínico apropiado.

ALTERNATIVAS DE LA TRANSFUSIÓN

Las alternativas de las transfusiones sanguíneas alogénicas para evitar la exposición de los donantes homólogos con los consiguientes riesgos inmunitarios e infecciosos son muy atractivas. La sangre autóloga constituye la mejor opción cuando se prevé una transfusión. No obstante, la rentabilidad económica de la transfusión autóloga es baja. Ninguna transfusión tiene un riesgo de cero; los errores de identificación de las muestras y la contaminación bacteriana constituyen complicaciones potenciales incluso en las situaciones de transfusión autóloga. Otros métodos de transfusión autóloga en el paciente quirúrgico son la hemodilución prequirúrgica, la recuperación de la sangre vertida en zonas quirúrgicas estériles y la recogida del drenaje sanguíneo posquirúrgico. La donación programada de familiares o amigos del receptor potencial no ha demostrado ser más segura que la transfusión de donantes anónimos. Estas donaciones programadas pueden, en realidad, aumentar el riesgo de complicaciones como la GVHD y la aloinmunización.

Los factores estimulantes de colonias de granulocitos y de granulocitos-macrófagos son útiles en la clínica para facilitar la recuperación leucocítica en los pacientes con leucopenia secundaria a las dosis elevadas de quimioterapia. La eritropoyetina estimula la producción de eritrocitos en los pacientes con anemia por insuficiencia renal crónica u otros procesos, lo que evita o reduce la necesidad de utilizar transfusiones. Esta hormona también estimula la eritropoyesis en el donante autólogo para incrementar su donación.

LECTURAS ADICIONALES

Blajchman MA: The clinical benefits of the leukoreduction of blood products. J Trauma 60:S83, 2006

Brecher ME, Hay SN: Bacterial contamination of blood components. Clin Micro Rev 18:195, 2005

——— et al: *The Technical Manual,* 15th ed. Arlington, VA, American Association of Blood Banks, 2005

Busch MP et al: A new strategy for estimating risks of transfusion transmitted viral infections based on rates of detection of recently infected donors. Transfusion 45:254, 2005

Raghavana M, Marik PE: Anemia, allogeneic blood transfusion, and immunomodulation in the critically ill. Chest 127:295, 2005

Sheppard CA et al: Transfusion-related acute lung injury. Hematol Oncol Clin North Am 21:163, 2007

108 Trasplante de células hematopoyéticas

Frederick R. Appelbaum

Aunque *trasplante de médula ósea* fue el nombre que se dio originalmente a la obtención y trasplante de hemocitoblastos, la demostración reciente de que los citoblastos pueden obtenerse de sangre periférica y del cordón umbilical ha llevado a dar a este método el nombre genérico de *trasplante de células hematopoyéticas*. Habitualmente, el procedimiento se lleva a cabo con alguno de los dos objetivos siguientes: 1) sustituir un sistema linfohematopoyético enfermo pero benigno por uno de un donante sano, o bien 2) tratar un cáncer con dosis de terapia mielosupresora mucho mayores de lo que sería posible de otra manera. El trasplante de médula ósea se lleva a cabo cada vez con mayor frecuencia gracias a su eficacia demostrada en enfermedades concretas y por la creciente disponibilidad de donantes. Según los datos del *International Bone Marrow Transplant Registry* (*http://www.ibmtr.org*), cada año se realizan en Estados Unidos alrededor de 50 000 trasplantes.

LA CÉLULA MADRE HEMATOPOYÉTICA

La célula madre hematopoyética posee una serie de características que facilitan su trasplante, como su gran potencial regenerativo, su capacidad para alojarse en el espacio medular tras su inyección intravenosa y la posibilidad de conservarla mediante criopreservación. El trasplante de una sola célula madre puede reemplazar a todo el sistema linfohematopoyético en el ratón adulto. En el ser humano, el trasplante de un pequeño porcentaje del volumen medular del donante permite la sustitución completa y sostenida del sistema linfohematopoyético del receptor, incluyendo a los eritrocitos, granulocitos, linfocitos B y T, y plaquetas, así como a las células que constituyen la población fija de macrófagos como las células de Kupffer en el hígado, los macrófagos alveolares pulmonares, los osteoclastos, las células de Langerhans de la piel y las células de la microglia del cerebro. La capacidad de la célula madre hematopoyética para alojarse en la médula ósea tras su inyección intravenosa obedece, al menos en parte, a la interacción de moléculas celulares específicas denominadas *selectinas*, que existen en las células endoteliales medulares, con sus ligandos exclusivos denominados *integrinas* situados en las células hematopoyéticas más primitivas. Las células madre hematopoyéticas del ser humano pueden sobrevivir a la congelación y descongelación con pocas alteraciones o ninguna, lo que hace posible extraer y almacenar parte de la médula ósea del propio paciente para utilizarla más adelante una vez que el paciente haya recibido un tratamiento mielotóxico con dosis elevadas.

CATEGORÍAS DE TRASPLANTE DE CÉLULAS HEMATOPOYÉTICAS

El trasplante de células hematopoyéticas se puede describir según la relación que existe entre el paciente y el donante y también según el origen anatómico de las células madre. Aproximadamente en 1% de los casos los pacientes tienen un hermano gemelo idéntico que puede servir como donante. Gracias a los donantes singénicos, no existe riesgo de enfermedad del injerto contra hospedador (*graft-versus-host disease*, GVHD) (enfermedad por reacción inversa) y, a diferencia de las situaciones en las que se utiliza médula autóloga, no existe riesgo de que células madre aparezcan contaminadas con células tumorales.

El *trasplante alogénico* se realiza entre un donante y un receptor que no son idénticos desde el punto de vista inmunitario. Tras el trasplante alogénico, las células inmunitarias trasplantadas con el tejido medular o que se originan a partir del mismo pueden reaccionar frente a antígenos del paciente, causando una GVHD. De manera alternativa, si el tratamiento inmunosupresor utilizado para tratar al paciente antes del trasplante no es el adecuado, las células inmunocompetentes del propio paciente pueden dar lugar al rechazo del injerto. Los riesgos de estas complicaciones dependen en gran parte del grado de identidad entre el donante y el receptor en relación con los antígenos codificados por los genes del complejo principal de histocompatibilidad.

Las moléculas del sistema de antígenos leucocíticos humanos (*human leukocyte antigen*, HLA) son las encargadas de unirse a las proteínas antigénicas y presentarlas a las células T. Los antígenos presentados por las moléculas HLA pueden tener una procedencia exógena (p. ej., durante las infecciones activas) o bien pueden ser proteínas endógenas producidas por la célula. Cuando el donante y el receptor son incompatibles respecto a las moléculas HLA, las células T de uno de ellos reaccionan intensamente con las moléculas HLA no compatibles, o "antígenos principales", del otro. Incluso en las situaciones en las que existe compatibilidad HLA, las células T del donante pueden reaccionar frente a los antígenos endógenos, o "antígenos menores", presentados por las moléculas HLA del receptor. Las reacciones frente a los antígenos menores suelen ser menos intensas. Los genes de mayor relevancia en el trasplante son los HLA-A, -B, -C y -D; están muy relacionados entre sí; por tanto, se suelen heredar como haplotipos y los entrecruzamientos entre ellos son raros. Así, la probabilidad de que un hermano de un paciente manifieste la enfermedad es de 0.25, y la de que el paciente tenga un hermano idéntico según HLA es de $1 - (0.75)^n$, donde n representa el número de hermanos.

Con las técnicas actuales, tras el trasplante entre hermanos con HLA idéntico el riesgo de rechazar el injerto es de 1 a 3%, y el riesgo de GVHD aguda, grave y posiblemente letal es de cerca de 15%. La frecuencia de rechazo del injerto y de GVHD aumentan en forma directamente proporcional al uso de donaciones de familiares no idénticos respecto a uno, dos o tres antígenos. Aunque la supervivencia tras el trasplante no idéntico para un antígeno no se modifica de manera sustancial, cuando el trasplante consta de un tejido en el que existe falta de identidad de dos o tres antígenos la supervivencia disminuye significativamente y estos trasplantes sólo se deben realizar en el contexto de estudios clínicos.

La constitución del *National Marrow Donor Program* ha permitido identificar donantes con HLA idénticos sin relación familiar con los receptores. Los genes que codifican los antígenos HLA son polimórficos y, por tanto, la probabilidad de que dos personas que no son familiares posean un HLA idéntico es muy reducida, menor de 1:10 000. Sin embargo, mediante la identificación y tipificación de más de siete millones de donantes voluntarios, en la actualidad es posible encontrar donantes con HLA idéntico aproximadamente para 50% de los pacientes en los que se realiza esta búsqueda. La búsqueda, la programación y el comienzo de un trasplante de un donante no emparentado suele com-

pletarse en tres a cuatro meses. Hasta el momento, los resultados obtenidos indican que con estos donantes la GVHD tiene una frecuencia ligeramente mayor y una supervivencia un poco más corta que con los donantes con HLA idénticos y que son hermanos de los pacientes.

El *trasplante autólogo* (o autotrasplante) consiste en recoger y almacenar las propias células madre del paciente para reintroducirlas una vez que el propio paciente recibe tratamiento mielosupresor con dosis elevadas. A diferencia del trasplante alogénico, no existe riesgo de GVHD ni de rechazo del injerto. Tampoco se acompaña de un efecto de injerto contra tumor (*graft-versus-tumor*, GVT) y las células madre autólogas pueden contaminarse con las células tumorales con posibilidad de recidiva del tumor. Se han desarrollado varias técnicas para eliminar las células tumorales de los productos autólogos. En algunas de ellas se usan anticuerpos dirigidos contra los antígenos del tumor más el complemento, anticuerpos unidos a toxinas o anticuerpos conjugados con partículas inmunomagnéticas. La incubación *in vitro* con algunos fármacos utilizados en la quimioterapia como 4-hidroperoxiciclofosfamida y el cultivo a largo plazo son técnicas que también han permitido reducir el número de células tumorales en los preparados de células madre. Otra técnica es la selección positiva de células madre mediante anticuerpos frente a CD34, con la aplicación posterior de procedimientos de adherencia en columna o técnicas de flujo para seleccionar las células madre normales, dejando aparte a las células tumorales. Todas estas técnicas permiten reducir el número de células tumorales entre 1 000 y 10 000 veces, y son factibles desde el punto de vista clínico; sin embargo, hasta el momento no se han realizado estudios clínicos aleatorizados en los que se haya demostrado que alguno de estos abordajes reduzca el índice de recidivas o prolongue la supervivencia sin enfermedad o la supervivencia global.

La médula ósea obtenida de la cara posterior y anterior de las crestas iliacas ha constituido tradicionalmente el origen de las células madre hematopoyéticas para el trasplante. De manera característica, para el trasplante alogénico se recoge entre 1.5 y 5×10^8 células medulares nucleadas por kilogramo de peso corporal. En varios estudios se ha observado que la supervivencia aumenta cuando se trasplantan más células de la médula ósea en los trasplantes entre hermanos compatibles y entre personas sin relación familiar.

Las células madre hematopoyéticas circulan en la sangre periférica, pero en concentraciones muy bajas. Tras la administración de diversos factores de crecimiento hematopoyéticos, como factor estimulante de colonias de granulocitos (*granulocyte colony-stimulating factor*, G-CSF) o factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (*granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*, GM-CSF) y también durante la fase de recuperación tras una quimioterapia intensiva, la concentración de células progenitoras hematopoyéticas aumenta considerablemente en la sangre (se miden según el número de unidades formadoras de colonias o mediante la expresión del antígeno CD34). Este hecho permite recoger un número suficiente de células madre para el trasplante a partir de la sangre periférica. Habitualmente, los donantes se tratan durante cuatro o cinco días con un factor de crecimiento hematopoyético, tras lo cual se recogen las células madre en una o dos sesiones de aféresis de 4 h. En el contexto autólogo, el trasplante $>2.5 \times 10^6$ células CD34/kg de peso, que es un número que se recoge fácilmente en la mayor parte de las circunstancias, da lugar a un injerto rápido y sostenido en la totalidad de los casos. Comparadas con la médula autóloga, las células madre de sangre periférica permiten una recuperación hematopoyética más rápida, de manera que los granulocitos alcanzan hasta 500/μl hacia el día 12 y las plaquetas llegan hasta 20 000/μl hacia el día 14. Aunque esta recuperación acelerada reduce la morbilidad del trasplante, en ninguno de los estudios efectuados se ha demostrado una supervivencia más prolongada.

Las dudas que se plantearon sobre el uso de células madre de sangre periférica en el trasplante alogénico se debieron a que los productos de las células madre de sangre periférica contienen un número de células T exponencialmente mayor que el contenido en las recogidas medulares típicas; en modelos animales, la frecuencia de GVHD es directamente proporcional al número de células T trasplantadas. Sin embargo, en estudios clínicos se ha demostrado que la utilización de las células madre de sangre periférica movilizadas mediante factor de crecimiento y procedentes de personas con HLA idénticos y con una relación familiar con el receptor permite un injerto más rápido sin un aumento de la incidencia de GVHD aguda. La GVHD crónica puede presentar una mayor incidencia cuando se utilizan las células madre de la sangre periférica, pero en los estudios clínicos efectuados hasta el momento este efecto ha quedado más que contrarrestado por las disminuciones de las tasas de recidiva y de la mortalidad independiente de la recidiva; además, al utilizar las células madre de la sangre periférica se ha obtenido una mayor supervivencia global.

La sangre del cordón umbilical contiene una elevada concentración de células progenitoras hematopoyéticas, lo que permite su uso como fuente de células madre para el trasplante. El trasplante de sangre del cordón procedente de personas relacionadas familiarmente con el donante se ha estudiado en situaciones en las que la inmediata necesidad del trasplante impide la espera de aproximadamente nueve meses que suele ser necesaria para que el recién nacido tenga una maduración suficiente que le permita donar tejido medular. En estos contextos, el uso de sangre del cordón umbilical da lugar a un injerto más lento del que se consigue con la médula, pero con una incidencia baja de GVHD lo que quizá refleja el escaso número de células T en la sangre del cordón umbilical. Más recientemente, se han organizado bancos para recoger y almacenar sangre del cordón para su posible trasplante a personas sin relación familiar con el donante, a partir de un material que de otra manera hubiera sido desechado. En un análisis de los 562 primeros trasplantes efectuados con células madre de sangre de cordón umbilical a personas sin relación familiar con los donantes, realizado en el *New York Blood Center*, se observó supervivencia del injerto en aproximadamente 85% de los pacientes, aunque con una velocidad menor que la observada con la médula. Cerca de 23% de los pacientes presentó GVHD grave. El riesgo de fracaso del injerto estuvo en relación con la cantidad de células transfundidas por kilogramo de peso corporal. El bajo contenido celular en la mayor parte de las muestras de sangre de cordón umbilical ha limitado este abordaje como fuente de células madre para los pacientes adultos.

TRATAMIENTO DE PREPARACIÓN PARA EL TRASPLANTE

El tratamiento que se administra a los pacientes inmediatamente antes del trasplante persigue el objetivo de erradicar la enfermedad de fondo del paciente y, en el contexto del trasplante alogénico, conseguir una inmunosupresión suficiente del paciente para impedir el rechazo de la médula trasplantada. Por tanto, el tratamiento adecuado depende de la enfermedad de fondo y del origen del tejido medular. Por ejemplo, cuando el trasplante se realiza como tratamiento de la inmunodeficiencia combinada grave y el donante es un hermano histocompatible, no es necesario ningún tratamiento debido a que no hace falta erradicar células del hospedador y a que el paciente ya es suficientemente inmunocompetente como para rechazar el tejido medular trasplantado. En lo que se refiere a la médula aplásica, no es necesario eliminar una gran población celular, por lo que la dosis elevada de ciclofosfamida más globulina antitimocito constituye un tratamiento suficiente para inmunosuprimir adecuadamente al paciente que va a recibir el injerto de tejido medular. En el contexto de la talasemia y la anemia drepanocítica, a menudo se añaden dosis elevadas de busulfán a la ciclofosfamida para erradicar la hematopoyesis hiperplásica del hospedador. Para el tratamiento de los cánceres se han diseñado diferentes esquemas terapéuticos. La mayor parte incluyen fármacos activos frente al tumor en cuestión a dosis convencionales, y su principal efecto tóxico que limita la dosis es la mielosupresión. Por tanto, en estos esquemas se usan habitualmente busulfán, ciclofosfamida, melfalán, tiotepa, carmustina, etopósido e irradiación corporal total, en diversas combinaciones.

Típicamente se han usado esquemas a base de altas dosis de fármacos en los procedimientos de trasplante, pero dado que gran parte del efecto antineoplásico de esta técnica proviene de una respuesta GVT mediada por mecanismos inmunológicos, los investigadores se han preguntado si esquemas menos intensivos "no mieloablativos" serían eficaces y más tolerables. Los datos del efecto de GVT provienen de estudios que demostraron que las tasas de recidiva postrasplante son menores en los sujetos que manifestaron GVHD aguda y crónica, mayores que los observados sin que apareciera GVHD y aun mayores en quienes recibieron médula alogénica o singénica de la que se habían eliminado los linfocitos T. La demostración de que es posible lograr remisiones completas en muchos enfermos que recaen después del trasplante con la simple administración de linfocitos viables obtenidos del donante original, fue un punto que reforzó el argumento de un potente efecto GVT. Sobre esta base se han estudiado diversos esquemas no mieloablativos menos intensivos, cuya intensidad varió desde el mínimo necesario para lograr la aceptación del injerto (como fludarabina y 200 cGy de radiación de todo el cuerpo) hasta esquemas de mayor intensidad inmediata (como fludarabina y melfalán). Los estudios corroboraron que es fácil lograr la aceptación del injerto, con reacciones tóxicas menores que las observadas con el trasplante convencional. Además, al parecer disminuyó la intensidad de la GVHD puesto que las dosis menores de fármacos en el tratamiento preparatorio originaron menor daño tisular. En muchos enfermos se han corroborado respuestas completas y sostenidas, particularmente en aquéllos con los cánceres más indolentes de la sangre. Sin embargo, no se ha definido con certeza la utilidad exacta de los trasplantes no mieloablativos en todas las enfermedades.

TÉCNICA DEL TRASPLANTE

Habitualmente la médula se obtiene de la cresta iliaca posterior y en ocasiones de la cara anterior, bajo anestesia general o epidural. Se aspiran entre 10 y 15 ml/kg de médula que se colocan en un medio con heparina y se pasan a través de filtros de 0.3 o 0.2 mm para eliminar el tejido adiposo y las partículas óseas. Más tarde, la médula obtenida se manipula según la situación clínica, eliminando los eritrocitos para evitar la hemólisis en los trasplantes con in-

compatibilidad ABO, eliminación de las células T del donante para evitar la GVHD, e intento de eliminar las posibles células tumorales contaminantes en los trasplantes autólogos. La donación de médula es un procedimiento seguro en el que rara vez se observan complicaciones.

Las células madre de sangre periférica se obtienen por medio de leucoféresis después de administrar al donante factores de crecimiento hematopoyético o bien, en el contexto del trasplante autólogo, tras el tratamiento con una combinación de quimioterapia y factores de crecimiento. Generalmente, las células madre destinadas al trasplante se introducen a través de un catéter venoso central de gran calibre. Estas soluciones suelen tolerarse bien, aunque algunos pacientes presentan fiebre, tos o disnea. Lo habitual es que estos síntomas desaparezcan al disminuir la velocidad de la administración. Cuando el preparado de células madre se ha criopreservado con dimetilsulfóxido, los pacientes presentan más a menudo náusea o vómito de corta duración a causa del olor y sabor del crioprotector.

INJERTO

Por lo general los recuentos de la sangre periférica alcanzan su nivel más bajo al cabo de varios días o una semana después del trasplante, como consecuencia del tratamiento de preparación; más tarde, empiezan a aparecer en sangre periférica las células producidas por las células madre trasplantadas. La velocidad de recuperación depende del origen de las células madre, del uso de factores de crecimiento después del trasplante y del tipo de profilaxis utilizada frente a la GVHD. Cuando el origen de las células madre es la médula se recuperan hasta 100 granulocitos/μl hacia el día 16 y hasta 500/μl hacia el día 22. El uso de las células madre de la sangre periférica movilizadas por medio de G-CSF acelera la recuperación alrededor de una semana, contra el trasplante de médula. El uso de factores de crecimiento mieloides (G-CSF o GM-CSF) después del trasplante acelera la recuperación entre tres y cinco días más, mientras que la administración de metotrexato para prevenir la GVHD retrasa el injerto un periodo similar. Cuando se realiza un trasplante alogénico, el injerto se puede documentar mediante hibridación fluorescente *in situ* de los cromosomas sexuales si el donante y el receptor son de sexo diferente, mediante tipificación de HLA si no son HLA idénticos, o mediante análisis de polimorfismos de longitud de los fragmentos de restricción cuando son del mismo sexo y antígeno leucocítico humano.

COMPLICACIONES TRAS EL TRASPLANTE DE MÉDULA ÓSEA

Quimiorradiotoxicidad directa precoz. Los esquemas de preparación para el trasplante que se utilizan con mayor frecuencia dan lugar a un espectro de efectos secundarios agudos que son resultado del tratamiento específico utilizado y que a menudo incluye náusea, vómito y eritema cutáneo leve (fig. 108-1). Los esquemas que contienen dosis elevadas de ciclofosfamida originan una cistitis hemorrágica, que se puede evitar irrigando la vejiga o administrando el compuesto sulfhidrilo mercaptoetanosulfonato (MESNA); en raras ocasiones se observa una carditis hemorrágica aguda. La mayor parte de los tratamientos de preparación origina una mucositis bucal que aparece característicamente entre cinco y siete días después del trasplante y que a menudo requiere de analgesia con opiáceos. La bomba analgésica controlada por el paciente mismo es bastante satisfactoria para el paciente y permite reducir la dosis acumulada de estos fármacos. Los pacientes comienzan a perder el pelo entre cinco y seis días después del trasplante, y al cabo de una semana suelen presentar una pancitopenia intensa.

Aproximadamente 10% de los pacientes manifiestan obstrucción venosa hepática, cuadro causado por la lesión citotóxica directa del endotelio medular y sinusoidal hepático con depósito de fibrina e hipercoagulación circunscrita. Esta cadena de acontecimientos es la causa de la hepatomegalia dolorosa, ascitis, ictericia y retención de líquidos. Estos síntomas aparecen en cualquier momento durante el primer mes tras el trasplante, aunque alcanzan su frecuencia máxima alrededor del día 16. Algunos factores predisponentes son la exposición previa a quimioterapia intensiva, la hepatitis previa al trasplante (de cualquier causa) y el uso de esquemas de preparación más intensos. La mortalidad por obstrucción venosa hepática es de aproximadamente 30%, y en estos casos la insuficiencia hepática progresiva finaliza en un cuadro hepatorrenal terminal. Para su tratamiento se han valorado los agentes trombolíticos y los antitrombóticos, como el activador hístico del plasminógeno, la heparina y la prostaglandina E, pero ninguno de ellos ha dado lugar a resultados uniformes en estudios clínicos comparativos y todos ellos se acompañan de efectos secundarios importantes. Los primeros resultados obtenidos con defibrotida, un polidesoxirribonucleótido, parecen alentadores.

Aunque la mayor parte de los cuadros de neumonía que se observan después del trasplante se deben a microorganismos infecciosos, aproximadamente en 5% de los pacientes aparece una neumonía intersticial difusa aparentemente causada por los efectos tóxicos directos del tratamiento de preparación. En el lavado broncoalveolar se observa hemorragia alveolar y las biopsias se caracterizan por una lesión alveolar difusa, aunque en algunos casos el patrón intersticial es más claro. A menudo se utilizan como tratamiento dosis elevadas de glucocorticoides, aunque no se han realizado estudios clínicos aleatorizados para comprobar su utilidad.

Quimiorradiotoxicidad directa tardía. Las complicaciones tardías del tratamiento de preparación son la disminución de la velocidad de crecimiento en los niños y el retraso en el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios. Estas complicaciones se alivian parcialmente con el tratamiento sustitutivo adecuado a base de hormona de crecimiento y hormonas sexuales. La mayoría de los varones presentan azoospermia y en la mayoría de las mujeres en edad fértil aparece insuficiencia ovárica, que debe tratarse. En ocasiones se observa disfunción tiroidea, habitualmente bien compensada. Entre 10 y 20% de los pacientes manifiestan cataratas, que son más frecuentes en los pacientes que reciben radioterapia de todo el cuerpo y en aquellos que reciben glucocorticoides después del trasplante como tratamiento de la GVHD. Se observa necrosis aséptica de la cabeza femoral en 10% de los pacientes y esta complicación es especialmente frecuente en los que reciben tratamiento crónico con glucocorticoides.

Enfermedad del injerto contra hospedador. La GVHD es el resultado de la acción de las células T alogénicas que se transfirieron con el inóculo de células madre del donante o que se desarrollaron a partir del mismo, y que reaccionan con antígenos de las células hospedador. La GVHD que aparece durante los tres primeros meses después del trasplante se denomina *GVHD aguda*, mientras que la que aparece luego de este periodo o persiste más allá de los tres meses posteriores al trasplante se denomina *GVHD crónica*. La GVHD aguda suele iniciarse entre dos y cuatro semanas después del trasplante y se caracteriza por una erupción cutánea maculopapular eritematosa; anorexia o diarrea persistentes; y hepatopatía con aumento de las concentraciones séricas de bilirrubina, alanina, aminotransferasa de aspartato y fosfatasa alcalina. Puesto que existen múltiples enfermedades que pueden simular una GVHD aguda, el diagnóstico requiere de una biopsia cutánea, hepática o endoscópica para su confirmación. En todos estos órganos se observa una lesión endotelial e infiltrados linfocíticos. En la piel aparece una lesión de la epidermis y los folículos pilosos; en el hígado, los conductillos biliares muestran alteraciones de carácter segmentario y en el intestino se puede observar destrucción de las criptas y úlceras de la mucosa. En el cuadro 108-1 aparece un sistema de valoración de la GVHD aguda que se usa con frecuencia. La GVHD de grado I suele tener poca importancia clínica, no influye en la supervivencia y no requiere de tratamiento. Por el contrario, los cuadros de GVHD de grados II a IV se acompañan de síntomas pronunciados, acortamiento de la supervivencia, y requieren un tratamiento activo. La frecuencia de GVHD aguda es mayor en los receptores de células madre procedentes de donantes no idénticos o sin lazos familiares, y también en los pacientes de edad avanzada y en aquellos en los que no es posible administrar las dosis necesarias de los fármacos utilizados para evitar la enfermedad.

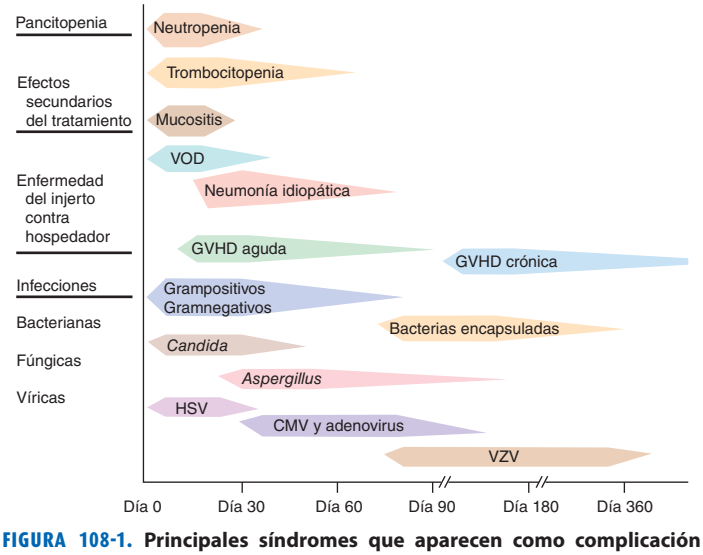

FIGURA 108-1. Principales síndromes que aparecen como complicación del trasplante de médula ósea. VOD, enfermedad venooclusiva (*venooclusive disease*); GVHD, enfermedad del injerto contra hospedador; HSV, virus de herpes simple (*herpes simplex virus*); CMV, citomegalovirus; VZV, virus varicela zoster (*varicella-zoster virus*). El tamaño del recuadro refleja de manera dura el riesgo de la complicación.

CUADRO 108-1 ESTADIO Y GRADO CLÍNICOS DE LA ENFERMEDAD AGUDA DEL INJERTO CONTRA HOSPEDADOR

Estadio clínico	Piel	Hígado-bilirrubina, μmol/L (mg/100 ml)	Intestino
1	Eritema <25% superficie corporal	34-51 (2-3)	Diarrea, 500-1 000 ml/día
2	Eritema 25-50% superficie corporal	51-103 (3-6)	Diarrea, 1 000-1 500 ml/día
3	Eritrodermia generalizada	103-257 (6-15)	Diarrea, >1 500 ml/día
4	Descamación y ampollas	>257 (>15)	Íleo

Grado clínico global	Estadio cutáneo	Estadio hepático	Estadio intestinal
I	1-2	0	0
II	1-3	1	1
III	1-3	2-3	2-3
IV	2-4	2-4	2-4

Un método general para prevenir la GVHD es administrar fármacos inmunosupresores inmediatamente tras el trasplante. Los esquemas más eficaces y más utilizados son diversas combinaciones de metotrexato y ciclosporina o tacrolimús. También se han utilizado o están en fase de estudio diversas combinaciones de prednisona, anticuerpos contra las células T, mofetil micofenolato y otros inmunosupresores. Otro método para prevenir la GVHD es eliminar las células T en el inóculo de las células madre. Aunque esta medida es eficaz en la prevención de la GVHD, la eliminación de las células T se acompaña de una mayor frecuencia de fracaso del injerto y de recidiva tumoral tras el trasplante; hasta el momento, existen pocos datos indicando que este método mejore las tasas de curación en cualquier contexto específico.

A pesar de la profilaxis, la GVHD aguda aparece aproximadamente en 30% de los receptores de células madre procedentes de hermanos idénticos, y hasta en 60% de los pacientes que reciben células madre de donantes sin lazos familiares. Generalmente la enfermedad se trata con glucocorticoides, globulina antitimocito o anticuerpos monoclonales dirigidos contra las células T o diversos subgrupos de las mismas.

Entre 20 y 50% de los pacientes con una supervivencia mayor de seis meses tras el trasplante alogénico manifiestan GVHD. La enfermedad es más frecuente en los pacientes de edad avanzada, en los receptores de células madre procedentes de donantes no idénticos o que no tienen relación familiar y en aquellos pacientes que han presentado un episodio anterior de GVHD aguda. El cuadro es similar al de un trastorno autoinmunitario con eritema facial, síndrome seco, artritis, bronquiolitis obliterante y degeneración de los conductillos biliares con colestasis. En el momento actual el tratamiento terapéutico habitual es la administración de prednisona o ciclosporina como agente único, aunque se están realizando estudios clínicos con otros fármacos. En la mayoría de los pacientes, la GVHD crónica llega a desaparecer, pero en ocasiones requiere de un tratamiento inmunosupresor durante uno a tres años antes de que sea posible interrumpir estos fármacos sin que recidive la enfermedad. Puesto que los pacientes con GVHD crónica son susceptibles a las infecciones graves, deben recibir trimetoprim-sulfametoxazol de manera profiláctica, y siempre que se sospeche de una infección se debe estudiar y tratar de manera activa.

Fracaso del injerto. Después del trasplante por lo general el injerto es completo y sostenido, pero a veces la función de la médula no se recupera o bien, tras un breve periodo, se pierde el injerto. El fracaso del injerto tras el trasplante autólogo puede deberse al número insuficiente de células madre trasplantadas, a la lesión de las mismas durante el tratamiento *ex vivo* o durante su almacenamiento, o bien a la exposición del paciente a los fármacos mielotóxicos después del trasplante. La pérdida de la función medular también se ha asociado a infecciones por citomegalovirus o virus de herpes humano tipo 6. El fracaso del injerto tras un trasplante alogénico también puede deberse al rechazo inmunológico del injerto por células inmunocompetentes del hospedador. El rechazo del injerto por causa inmunológica es más común cuando se usan esquemas de preparación de carácter menos inmunosupresor, en los receptores de preparados de células madre en quienes se han eliminado las células T, y en pacientes que reciben un injerto procedente de donantes HLA no idénticos.

El tratamiento del fracaso del injerto supone por lo general la eliminación de todos los fármacos potencialmente mielotóxicos del tratamiento del paciente y la administración de un ciclo corto de factor de crecimiento mieloide. La persistencia de linfocitos del hospedador en los receptores de trasplante alogénico con fracaso del injerto indica un rechazo inmunológico. En estos pacientes, la nueva administración de células madre del donante no suele tener éxito a menos que vaya precedida de un segundo tratamiento inmunosupresor de preparación. Por lo general los esquemas de preparación convencionales se toleran mal cuando se administran durante los 100 primeros días tras el primer trasplante a causa de los efectos tóxicos acumulados. Sin embargo, en algunos casos han sido eficaces esquemas combinados como anticuerpos contra CD3 con glucocorticoides en dosis altas; fludarabina y radioterapia corporal total en dosis bajas o ciclofosfamida y globulina antitimocítica.

Infección. Los pacientes que han recibido un trasplante, especialmente en lo que se refiere al trasplante alogénico, requieren de un enfoque terapéutico individualizado para el problema de la infección. Al poco tiempo del trasplante, estos pacientes manifiestan una neutropenia pronunciada y, en vista de que el riesgo de infección bacteriana es tan elevado, en la mayor parte de los centros se inicia el tratamiento antibiótico una vez que el recuento de granulocitos disminuye por debajo de 500/μl. La profilaxis con fluconazol en dosis de 200 a 400 mg/kg/día reduce el riesgo de infecciones candidósicas. Los pacientes seropositivos para herpes simple deben recibir profilaxis con aciclovir. En el cuadro 108-2 se recoge una de las posibilidades de profilaxis frente a los distintos tipos de infección. A pesar de estas medidas profilácticas, la mayoría de los pacientes presenta fiebre y signos de infección después del trasplante. El tratamiento de los pacientes febriles a pesar de la profilaxis bacteriana y micótica constituye un problema difícil y está guiado por los aspectos individuales del paciente y por la experiencia que exista en la institución. **El problema general de la infección en el paciente inmunodeficiente se trata en el capítulo 126.**

Una vez que ha prendido el injerto, la incidencia de infección bacteriana disminuye; no obstante, los pacientes siguen presentando un riesgo importante de infección, especialmente los receptores de un trasplante alogénico. Durante el periodo que va desde el prendimiento hasta aproximadamente tres meses después del trasplante, las causas más frecuentes de infección son las bacterias grampositivas, los hongos (particularmente, *Aspergillus*) y los virus como el citomegalovirus (CMV). La infección por CMV, que en épocas anteriores era frecuente y a menudo letal, se puede evitar en los pacientes seronegativos mediante el uso de hemoderivados seronegativos. La administración de ganciclovir, como profilaxis inmediatamente después del injerto o cuando se observa la primera recidiva del CMV por el desarrollo de antigenemia, puede reducir de manera significativa el riesgo de enfermedad por CMV en los pacientes seropositivos. Otro método para evitar la transmisión de CMV es eliminar los leucocitos de los hemoderivados transfundidos. El foscarnet es eficaz en algunos enfermos que terminan por mostrar antigenemia de CMV o infección, a pesar del empleo de ganciclovir o que no toleran el fármaco.

La neumonía por *Pneumocystis jiroveci*, que antiguamente se observaba en 5 a 10% de los pacientes, se evita administrando trimetoprim-sulfametoxazol por vía oral durante una semana antes del trasplante, retomando este tratamiento una vez que ha prendido el injerto.

El riesgo de infección disminuye considerablemente después de transcurridos tres meses del trasplante, a menos que aparezca una GVHD crónica que requiera de inmunosupresión continua. En la mayor parte de los centros en los que se realizan trasplantes se recomienda prolongar la profilaxis con trimetoprim-sulfametoxazol mientras los pacientes reciben cualquier fármaco inmunosupresor, y también se recomienda el seguimiento cuidadoso por la posible reactivación tardía del CMV. Además, en la mayor parte de estos centros también se recomienda la profilaxis frente a la varicela zoster mediante aciclovir hasta transcurrido un año del trasplante.

CUADRO 108-2 ESTRATEGIA TERAPÉUTICA PROFILÁCTICA DE LA INFECCIÓN EN LOS RECEPTORES DE UN TRASPLANTE ALOGÉNICO

Microorganismo	Fármaco	Enfoque terapéutico
Bacterias	Ceftazidima	2 g IV cada 8 h, mientras exista neutropenia
Hongos	Fluconazol	400 mg PO al día hasta el día 75 postrasplante
Pneumocystis carinii	Trimetoprim-sulfametoxazol	Un comprimido reforzado dos veces al día PO dos días a la semana hasta el día 180 o hasta que desaparezca la inmunosupresión
Virus		
Herpes simple	Aciclovir	800 mg PO dos veces al día hasta el día 30
Varicela zoster	Aciclovir	800 mg PO dos veces al día hasta el día 365
Citomegalovirus	Ganciclovir	5 mg/kg IV dos veces al día durante siete días, después 5 mg/kg/día, cinco días/semana hasta el día 100

TRATAMIENTO DE LAS ENFERMEDADES ESPECÍFICAS EN LAS QUE SE UTILIZA EL TRASPLANTE DE CÉLULAS HEMATOPOYÉTICAS

ENFERMEDADES NO MALIGNAS

INMUNODEFICIENCIAS. Al sustituir las células madre patológicas por células procedentes de un donante sano, el trasplante medular logra la curación de los pacientes con diversos cuadros de inmunodeficiencia, como inmunodeficiencia combinada intensa, síndrome de Wiskott-Aldrich y síndrome de Chédiak-Higashi. La inmunodeficiencia combinada grave es la enfermedad en la que existe mayor experiencia y se obtienen tasas de curación de 90% cuando el donante es HLA idéntico, así como buenos resultados en 50 a 70% si el donante es uno de los progenitores con haplotipo no idéntico **(cuadro 108-3)**.

ANEMIA APLÁSICA. El trasplante procedente de un hermano idéntico y tras la administración de un tratamiento de preparación con ciclofosfamida en dosis altas y globulina antitimocito permite la curación de hasta 90% de los pacientes menores de 40 años de edad con anemia aplásica grave. Los resultados obtenidos en los pacientes de mayor edad y en los receptores de tejido medular procedente de un familiar no idéntico o de una persona sin relación familiar son menos favorables; por ello, generalmente se recomienda un ciclo de tratamiento inmunosupresor en estos pacientes, antes de considerar el trasplante. El trasplante es eficaz en todas las formas de anemia aplásica incluyendo, por ejemplo, a los síndromes asociados a la hemoglobinuria paroxística nocturna y a la anemia de Fanconi. Los pacientes con anemia de Fanconi presentan una sensibilidad anómala frente a los efectos tóxicos de los alquilantes, por lo que en su tratamiento se deben utilizar esquemas de preparación menos intensivos (cap. 102).

HEMOGLOBINOPATÍAS. El trasplante medular cuando el donante es un hermano HLA idéntico y tras un tratamiento de preparación con busulfán y ciclofosfamida permite la curación en 70 a 90% de los pacientes con talasemia mayor. Los mejores resultados se obtienen cuando los pacientes reciben el trasplante antes de que se produzca hepatomegalia o fibrosis portal, y cuando han recibido un tratamiento adecuado de quelación del hierro. En estos pacientes, las probabilidades de supervivencia a cinco años y de supervivencia sin la enfermedad también a cinco años son de 95 y 90%, respectivamente. Si bien la quelación activa permite una supervivencia prolongada, el único tratamiento curativo de la talasemia es el trasplante. El trasplante también se está estudiando para curar a los pacientes con anemia drepanocítica. Se han observado tasas de supervivencia y de supervivencia sin enfermedad a los dos años de 90 y 80%, respectivamente, en el trasplante procedente de hermano con HLA idéntico. Las decisiones relativas a la selección de los pacientes y al momento más adecuado para efectuar el trasplante son difíciles, pero el trasplante parece constituir una opción razonable en los pacientes más jóvenes que sufren crisis repetidas u otras complicaciones importantes y que no han respondido a otras acciones (cap. 99).

CUADRO 108-3 TASAS DE SUPERVIVENCIA ESTIMADAS A LOS CINCO AÑOS TRAS EL TRASPLANTE[a]

Enfermedad	Alogénico, %	Autólogo, %
Inmunodeficiencia combinada grave	90	NA
Anemia aplásica	90	NA
Talasemias	90	NA
Leucemia mieloide aguda		
Primera remisión	55-60	50
Segunda remisión	40	30
Leucemia linfoblástica aguda		
Primera remisión	50	40
Segunda remisión	40	30
Leucemia mieloide crónica		
Fase crónica	70	ID
Fase acelerada	40	ID
Crisis blástica	15	ID
Leucemia linfocítica crónica	50	ID
Mielodisplasia	45	ID
Mieloma múltiple	30	35
Linfoma no-Hodgkin		
Primera recidiva/segunda remisión	40	40
Enfermedad de Hodgkin		
Primera recidiva/segunda remisión	40	50
Cáncer de mama		
Estadio II de alto riesgo	NA	70
Estadio IV	NA	15

[a] Estos cálculos se basan en los datos publicados por el *International Bone Marrow Transplant Registry*. El análisis no ha sido revisado por el *Advisory Committee*.
Nota: NA, no aplicable; ID, datos insuficientes (*insufficient data*).

OTRAS ENFERMEDADES NO MALIGNAS. Teóricamente, el trasplante de células hematopoyéticas podría facilitar la curación de cualquier enfermedad debida a un error innato del sistema linfohematopoyético. El trasplante se ha utilizado con buenos resultados en el tratamiento de trastornos congénitos de los leucocitos como síndrome de Kostmann, enfermedad granulomatosa crónica y adherencia leucocítica deficiente. Las anemias congénitas como la de Blackfan-Diamond también se pueden curar con el trasplante. La osteopetrosis infantil maligna se debe a la incapacidad del osteoclasto para resorber el hueso y, puesto que los osteoclastos proceden de la médula, el trasplante puede curar esta enfermedad hereditaria poco frecuente.

El trasplante medular se ha utilizado en el tratamiento de diversas enfermedades por almacenamiento secundarias a deficiencia enzimática como enfermedad de Gaucher, síndrome de Hurler, síndrome de Hunter y leucodistrofia metacromática infantil. En estas enfermedades, el trasplante no ha obtenido buenos resultados en todos los casos, pero cuando se realiza en las fases iniciales, antes de que aparezcan lesiones irreversibles en órganos extramedulares, las posibilidades de éxito aumentan.

Se está estudiando el trasplante como posibilidad terapéutica en los trastornos autoinmunitarios adquiridos. Los estudios clínicos están fundamentados en los estudios en los que se demuestra que el trasplante puede revertir los trastornos autoinmunitarios en modelos animales, y también en la observación de que algunos pacientes con trastornos autoinmunitarios y neoplasias hematológicas se han curado de ambas enfermedades con el trasplante.

NEOPLASIAS MALIGNAS

LEUCEMIA AGUDA. El trasplante alogénico de médula permite la curación en 15 a 20% de los pacientes que no obtienen una respuesta completa con la quimioterapia de inducción en la leucemia mieloide aguda (*acute myeloid leukemia*, AML) y constituye la única opción terapéutica curativa en estos pacientes. Si los pacientes son trasplantados en la segunda remisión o en la primera recidiva las tasas de curación son de 30 a 35%. Los mejores resultados con el trasplante alogénico se alcanzan cuando se realiza durante la primera remisión, con tasas de supervivencia sin enfermedad de 55 a 60%. La quimioterapia aislada cura a una parte de los pacientes con AML, por lo que todavía se discute la posibilidad de trasplantar a todos los pacientes durante la primera remisión o bien efectuar el trasplante sólo en los pacientes con mayor riesgo y en aquellos que recidivan. El trasplante autólogo también logra la curación de un porcentaje de pacientes con AML. Las tasas de recidiva de la enfermedad con el trasplante autólogo son mayores que las que se observan con el trasplante alogénico, y las tasas de curación son generalmente un poco menores.

De la misma forma que en los pacientes con AML, entre 15 y 20% de los adultos con leucemia linfoblástica aguda que no alcanzan una respuesta completa con la quimioterapia de inducción pueden curarse cuando se realiza un trasplante medular inmediato. Las tasas de curación mejoran hasta 30 a 50% durante la segunda remisión y, por tanto, el trasplante se recomienda en los adultos con leucemia persistente tras la quimioterapia de inducción y también en aquéllos con recidiva subsiguiente. El trasplante durante la primera remisión tiene una tasa de curación aproximada de 55%. Aunque el trasplante parece ser una mejor opción que la quimioterapia en los pacientes con una leucemia de riesgo elevado, como los que presentan cromosoma Filadelfia positivo, todavía se debate si los adultos con enfermedad de riesgo convencional deben trasplantarse durante la primera remisión o si el trasplante se debe reservar hasta la recidiva. El trasplante autólogo tiene un mayor índice de recidivas, pero su riesgo de mortalidad independiente de la recidiva es ligeramente menor que en el trasplante alogénico. En resumen, la mayoría de los expertos recomienda el trasplante con células madre alogénicas siempre que exista el donante apropiado.

LEUCEMIA CRÓNICA. El trasplante de hemoblastos alogénicos es el único tratamiento que cura a una proporción importante de enfermos de leucemia mieloide crónica (*chronic myeloid leukemia*, CML). Los índices quinquenales de supervivencia sin enfermedad son de 15 a 20% en sujetos que han recibido trasplantes contra una crisis blástica; de 25 a 50% para quienes están en la fase acelerada y de 60 a 70% para personas en fase crónica, y en algunos centros en particular los índices de cura han llegado a 80%. El empleo de donantes no emparentados originó un número mayor de GVHD y una supervivencia levemente menor que en el caso de contar con hermanos histocompatibles, aunque en algunos grandes centros los índices de supervivencia trienal sin enfermedad han sido de 70%. El momento apropiado para realizar el trasplante en la CML ha cambiado con la introducción del mesilato de imatinib, fármaco relativamente tóxico muy eficaz, que se administra por vía oral. A pesar de que el imatinib no suele ser considerado como fármaco curativo, ante su perfil de efectos tóxicos, muchos médicos se inclinan por emplearlo como medida inicial contra CML y reservar el trasplante para los sujetos que no obtienen una respuesta citogenética completa,

cuando hay recidiva después de usar una dosis inicial o cuando el individuo no tolera el producto (cap. 104).

El trasplante alogénico se ha realizado de manera limitada en los casos de leucemia linfocítica crónica, debido en gran parte a la naturaleza crónica de esta enfermedad y también por la edad de los pacientes. Con el trasplante alogénico se han conseguido remisiones completas en la mayoría de los pacientes, con tasas de supervivencia sin enfermedad a los tres años de aproximadamente 50%. No obstante, la mortalidad relacionada con el tratamiento ha sido elevada, y es necesario un mayor refinamiento del proceso terapéutico. Se han obtenido resultados alentadores por medio de esquemas preparatorios de menor intensidad antes del alotrasplante.

MIELODISPLASIA. Entre 40 y 50% de los pacientes con mielodisplasia logran la curación con el trasplante alogénico de médula ósea. Los resultados son mejores en los pacientes jóvenes y en aquellos que presentan un estadio menos avanzado de la enfermedad. No obstante, algunos pacientes con mielodisplasia tienen una supervivencia prolongada sin intervención terapéutica, de manera que el trasplante sólo se recomienda en aquellos casos de riesgo intermedio I o mayor según el *International Prognostic Scoring System* (cap. 102).

LINFOMA. Los pacientes con linfoma no Hodgkin diseminado de grado intermedio o alto que no han alcanzado la remisión con quimioterapia de primera línea y a los que se trasplanta en su primera recidiva o en la segunda remisión alcanzan una tasa de curación de 40 a 50%. Este resultado es claramente mejor que el obtenido con la quimioterapia de rescate. No se ha establecido si los pacientes con enfermedad de alto riesgo deben recibir el trasplante durante la primera remisión. La mayoría de los expertos prefieren el trasplante autólogo más que el alogénico en los pacientes con linfoma no Hodgkin puesto que tiene menos complicaciones y la supervivencia es similar. En el caso de personas con linfoma no Hodgkin insidioso, diseminado y recurrente, el autotrasplante origina índices más elevados de respuesta y una mayor supervivencia sin avance que la quimioterapia de rescate. Sin embargo, después del trasplante aparecen algunas recidivas tardías. Actualmente se está estudiando la utilidad del trasplante de tejido autólogo en el tratamiento inicial de los pacientes. Los esquemas de preparación no mieloablativos seguidos del alotrasplante se acompañan de un índice elevado de respuesta en las personas con linfoma insidioso, pero no se ha corroborado la utilidad exacta de esta estrategia.

El cometido que desempeña el trasplante en la enfermedad de Hodgkin es similar al que representa en los linfomas no Hodgkin de grado intermedio y alto. Con el trasplante, la supervivencia sin enfermedad a los cinco años oscila entre 20 y 30% en los pacientes que no alcanzan una primera remisión con la quimioterapia estándar, y llega hasta 70% en los pacientes que reciben el trasplante durante la segunda remisión. El trasplante no tiene ningún cometido definido en la primera remisión de los pacientes con enfermedad de Hodgkin.

MIELOMA. Los pacientes con mieloma que han recibido tratamiento de primera línea pueden conseguir buenos resultados con el trasplante alogénico o autólogo. El trasplante autólogo se ha estudiado como parte del tratamiento inicial de estos pacientes, y en estudios clínicos aleatorizados se ha observado un aumento de la supervivencia sin enfermedad y de la supervivencia global mediante este enfoque terapéutico. Se han obtenido resultados alentadores con el trasplante autólogo, seguido del trasplante alógeno no mieloablativo.

TUMORES SÓLIDOS. En las mujeres con cáncer de mama metastásico se han obtenido tasas de supervivencia sin enfermedad a los tres años de 15 a 20%, y los mejores resultados se observan en los pacientes más jóvenes que han presentado respuesta completa frente al tratamiento con dosis convencionales antes del trasplante. En estudios clínicos aleatorizados no se ha demostrado una mayor supervivencia en las pacientes con enfermedad metastásica tratadas mediante quimioterapia en dosis altas y trasplante de células madre. Los estudios aleatorizados en los que se evaluó el trasplante como tratamiento del cáncer mamario primario han originado resultados ambiguos. Para tratar el cáncer de mama no se ha definido la utilidad del trasplante autólogo.

Los pacientes con cáncer testicular en los que fracasa la quimioterapia de primera línea se han tratado con trasplante autólogo. Aproximadamente 10 a 20% de estos pacientes presentan curación mediante este abordaje terapéutico.

La administración de quimioterapia en dosis altas junto con la realización de autotrasplante autólogo de células madre está siendo estudiada en otros tumores sólidos como el cáncer ovárico, el carcinoma pulmonar microcítico, el neuroblastoma y los sarcomas pediátricos. Como ocurre en casi todos los demás casos, los mejores resultados se han obtenido en los pacientes con una enfermedad de evolución limitada y en aquellos en los que el tumor restante retiene la sensibilidad frente a la quimioterapia con dosis convencionales. Sólo han finalizado unos pocos estudios clínicos aleatorizados relativos al trasplante en estas enfermedades.

Se han señalado respuestas parciales y completas después de trasplante alogénico no mieloablativo en el caso de algunos tumores sólidos, predominantemente carcinoma de células renales. El efecto de GVT, perfectamente corroborado en el tratamiento de cánceres de la sangre, se observaría también en ciertos tumores sólidos en circunstancias propicias.

RECIDIVA POSTRASPLANTE. Los pacientes que presentan recidiva después del trasplante autólogo responden en ocasiones a un nuevo ciclo de quimioterapia, especialmente si la remisión tras el trasplante fue prolongada. Son mayores las opciones en los pacientes que recidivan tras un trasplante alogénico. Tiene un interés particular la tasa de respuesta que se observa tras la infusión de linfocitos del donante no irradiados. Se han señalado tasas de respuesta completa de hasta 75% en los pacientes con leucemia mieloide crónica, 40% en la mielodisplasia, 25% en la AML y 15% en el mieloma. Las principales complicaciones de la infusión de linfocitos del donante son la mielosupresión transitoria y la aparición de GVHD. Las complicaciones mencionadas al parecer dependen del número de linfocitos del donante administrados y el plan cronológico de las venoclisis, y con esquemas fraccionados de menores dosis se observa una menor frecuencia de enfermedad de injerto contra hospedador.

LECTURAS ADICIONALES

Appelbaum FR: Haematopoietic cell transplantation as immunotherapy. Nature 411:385, 2001

Baron F, Storb R: Hematopoietic stem cell transplantation after reduced-intensity conditioning for older adults with acute myeloid leukemia. Curr Opin Hematol 14:145, 2007

Bensinger WI et al: Transplantation of bone marrow as compared with peripheral-blood cells from HLA-identical relatives in patients with hematologic cancers. N Engl J Med 344:175, 2001

Copelan EA: Hematopoietic stem-cell transplantation. N Engl J Med 354:1813, 2006

Petersdorf EW et al: Major-histocompatibility-complex class I alleles and antigens in hematopoietic-cell transplantation. N Engl J Med 345:1794, 2001

SECCIÓN 3 TRASTORNOS DE LA HEMOSTASIA

109 Trastornos de las plaquetas y de la pared vascular

Barbara A. Konkle

La hemostasia es un proceso dinámico en el cual intervienen de manera importante las plaquetas y la pared de los vasos sanguíneos. Las plaquetas se activan al adherirse al factor de von Willebrand (*von Willebrand factor*, vWF) y el colágeno en el subendotelio expuesto después de una lesión. La activación de las plaquetas también es mediada por las fuerzas de corte que conlleva el flujo sanguíneo en sí, sobre todo en zonas donde está lesionada la pared vascular y también es afectada por el estado inflamatorio del endotelio. La superficie de la plaqueta activada constituye el principal sitio fisiológico para la activación de factores de la coagulación, lo cual origina la activación adicional de plaquetas y la formación de fibrina. Factores genéticos y adquiridos influyen en la plaqueta y la pared vascular, así como en los sistemas de la coagulación y fibrinolítico y determinan si ocurrirá una hemostasia normal o hemorragia o síntomas de coagulación.

LA PLAQUETA

Las plaquetas son liberadas a partir de los megacariocitos, posiblemente bajo la influencia del flujo en los senos capilares. El recuento normal de las pla-

quetas en la sangre es de 150 000 a 450 000/μl. El principal factor que regula la producción de plaquetas es la trombopoyetina (TPO) hormonal, la cual es sintetizada en el hígado. La síntesis aumenta con la inflamación y específicamente por la acción de la interleucina 6. La hormona trombopoyetina se une a su receptor en las plaquetas y los megacariocitos, mediante lo cual es retirada de la circulación. Por consiguiente, una disminución en la masa plaquetaria y megacariocítica incrementa las concentraciones de trombopoyetina, la cual estimula la producción de plaquetas. Éstas circulan durante un promedio de siete a 10 días. Alrededor de un tercio de las plaquetas residen en el bazo y este número se incrementa en proporción al tamaño de este órgano, si bien el recuento de plaquetas raras veces disminuye a <40 000/μl, a medida que aumenta de tamaño el bazo. Las plaquetas son muy activas desde el punto de vista funcional pero no tienen núcleos y por consiguiente es limitada su capacidad para sintetizar nuevas proteínas.

El endotelio vascular normal contribuye a prevenir la trombosis al inhibir la función plaquetaria (cap. 59). Cuando es lesionado el endotelio vascular, se contrarrestan estos efectos inhibitorios y las plaquetas se adhieren a la superficie de la íntima expuesta, principalmente a través del vWF, una proteína multimérica de gran tamaño que se encuentra tanto en el plasma como en la matriz extracelular de la pared subendotelial del bazo. La adhesión de plaquetas origina la generación de señales intracelulares que llevan a la activación del receptor a la glucoproteína plaquetaria (Gp) IIb/IIIa ($\alpha_{IIb}\beta_3$) y a la agregación consecutiva de plaquetas.

Las plaquetas activadas experimentan liberación de su contenido de gránulos, que incluyen nucleótidos, proteínas adhesivas, factores de crecimiento y procoagulantes que favorecen la agregación plaquetaria y la formación de coágulo sanguíneo e influyen en el medio del coágulo en formación. Durante la agregación plaquetaria, plaquetas adicionales son reclutadas al sitio de la lesión, lo cual lleva a la formación de un trombo plaquetario obstructivo. El tapón plaquetario es estabilizado por la malla de fibrina que se forma simultáneamente como producto de la cascada de la coagulación.

LA PARED VASCULAR

Las células endoteliales revisten la superficie de todo el árbol circulatorio y ascienden a un total de 1 a 6×10^{13} células, suficientes para cubrir un área de superficie equivalente a casi seis canchas de tenis. El endotelio tiene actividad fisiológica y controla la permeabilidad vascular, el flujo de moléculas biológicamente activas y nutrimentos, las interacciones de las células sanguíneas con la pared vascular, la respuesta inflamatoria y la angiogénesis.

El endotelio normalmente presenta una superficie antitrombótica (cap. 59) pero se torna protrombótico con rapidez cuando es estimulado, lo cual favorece la coagulación, inhibe la fibrinólisis y activa las plaquetas. En muchos casos, los vasodilatadores derivados del endotelio también inhiben las plaquetas (p. ej., el óxido nítrico) y, a la inversa, los vasoconstrictores derivados del endotelio (p. ej., endotelina) también pueden activar las plaquetas. El efecto neto de la vasodilatación y la inhibición de la función plaquetaria es favorecer la fluidez de la sangre, en tanto que el efecto neto de la vasoconstricción y la activación de las plaquetas es fomentar la hemostasia. En consecuencia, la fluidez de la sangre y la hemostasia son reguladas por el equilibrio de las propiedades antitrombóticas/protrombóticas y vasodilatadoras/vasoconstrictoras de las células endoteliales.

TRASTORNOS DE LAS PLAQUETAS

TROMBOCITOPENIA

La trombocitopenia es resultado de uno o más de tres procesos; a saber: 1) disminución de la producción por la médula ósea; 2) secuestro, por lo general en un bazo crecido, y/o 3) mayor destrucción de las plaquetas. Los trastornos de la producción pueden ser elevados o adquiridos. Al valorar a un paciente trombocitopénico, un paso fundamental radica en analizar el frotis sanguíneo periférico y descartar primero la "seudotrombocitopenia", sobre todo en un paciente sin una causa manifiesta de la trombocitopenia. La seudotrombocitopenia (**fig. 109-1*B***) es un artefacto *in vitro* causado por la aglutinación de las plaquetas mediada por los anticuerpos (por lo general IgG, pero también IgM e IgA) cuando disminuye el contenido de calcio por la recolección de sangre en un medio con etilendiaminotetraacético (EDTA), el anticoagulante que se encuentra en los tubos (de tapón púrpura, con frecuencia) que se utilizan para recolectar la sangre con objeto de realizar biometrías hemáticas (*complete blood count*, CBC). Si se obtiene un recuento plaquetario bajo en una sangre anticoagulada con EDTA se puede valorar un frotis de sangre y determinar un recuento plaquetario en sangre recolectada en un tubo con citrato de sodio (tubo de tapón azul) o heparina (tubo de tapón verde) o en condiciones ideales, un frotis de sangre no anticoagulada obtenida en fresco, por ejemplo, mediante una punción del dedo.

ESTUDIO DEL PACIENTE: Trombocitopenia

Los antecedentes y la exploración física, resultados de la biometría hemática y el análisis del frotis de sangre periférica son todos componentes decisivos en la valoración inicial de los pacientes trombocitopénicos (**fig. 109-2**). El estado de salud general del individuo y si está recibiendo farmacoterapia influirán en el diagnóstico diferencial. Un adulto joven y sano con trombocitopenia tendrá un diagnóstico diferencial mucho más limitado que un enfermo hospitalizado que está recibiendo múltiples medicamentos. Excepto en los trastornos hereditarios raros, la disminución en la producción de plaquetas por lo general se debe a trastornos de la médula ósea que también afectan la producción de eritrocitos (*red blood cell*, RBC) o de leucocitos (*white blood cell*, WBC) o de ambos elementos sanguíneos a la vez. Dado que la mielodisplasia puede presentarse con trombocitopenia aislada se analizará la médula ósea en los pacientes que presentan trombocitopenia aislada y que tienen más de 60 años de edad. Si bien la trombocitopenia hereditaria es rara, se investigarán los valores de los recuentos plaquetarios previos y se investigará un antecedente familiar relacionado con trombocitopenia. Asimismo, se investigará con cuidado la ingestión de algún medicamento, incluidos aquellos de venta libre y remedios herbolarios, ya que los fármacos son la principal causa de trombocitopenia.

Mediante la exploración física se puede documentar esplenomegalia, datos de hepatopatía crónica y otros trastornos subyacentes. La esplenomegalia leve a moderada es difícil de evaluar en muchos individuos debido al hábito corporal o a la obesidad o a ambos factores a la vez, pero se puede valorar fácilmente mediante ecografía abdominal. Se requiere un recuento plaquetario de cerca de 5 000 a 10 000 para mantener la integridad vascular en la microcirculación. Cuando está muy reducido el recuento plaquetario, aparecen inicialmente petequias en zonas de aumento en la presión venosa, los tobillos y los pies en un paciente ambulatorio. Las petequias son hemorragias puntiformes, que no palidecen con la presión y por lo general representan un signo de plaquetopenia y no de disfunción plaquetaria. Se considera que las vesículas de sangre de la púrpura húmeda, que se forman en la mucosa oral, denotan un mayor riesgo de hemorragia potencialmente letal en el paciente trombocitopénico. Las equimosis excesivas se observan en trastornos tanto en el número como en la función de las plaquetas.

Trombocitopenia provocada por infecciones. Muchas infecciones víricas y bacterianas ocasionan trombocitopenia y constituyen la causa no yatrógena más común de este trastorno. Esto no siempre se acompaña de datos de laboratorio de coagulación intravascular diseminada (*disseminated intravascular coagulation*, DIC), que se presenta con más frecuencia en pacientes con infecciones multiorgánicas con bacterias gramnegativas. Las infecciones pueden afectar tanto la producción como la supervivencia de la plaqueta. Además, pueden operar mecanismos inmunitarios, como en el caso de la mononucleosis infecciosa y la infección por VIH en sus primeras etapas. En las fases más avanzadas de la infección por VIH es más común la pancitopenia y la disminución y displasia en la producción de plaquetas. La trombocitopenia mediada por factores inmunitarios (*immune-mediated thrombocytopenia*, ITP2) en los niños por lo general es consecutiva a una infección vírica y casi siempre se resuelve de manera espontánea. Esta relación de la infección con la trombocitopenia inmunitaria resulta menos evidente en los adultos.

A menudo se solicita un examen de la médula ósea para valorar infecciones ocultas. Un estudio en el que se evaluó la importancia del examen de la médula ósea en la fiebre de origen desconocido en pacientes infectados con VIH demostró que en 86% de los casos, se documentaba el mismo diagnóstico mediante técnicas menos cruentas, especialmente el hemocultivo. Sin embargo, en algunos casos, el diagnóstico puede establecerse antes; por tanto, se recomienda un examen y cultivo de la médula ósea cuando se requiere urgentemente el diagnóstico o cuando otros métodos menos cruentos no han dado resultado.

Trombocitopenia provocada por medicamentos. Muchos medicamentos se acompañan de trombocitopenia. Ocurre una disminución previsible en el recuento plaquetario tras el tratamiento con múltiples fármacos quimioterapéuticos y esto se debe a supresión de la médula ósea (cap. 81). En el **cuadro 109-1** se enumeran otros medicamentos de uso común que producen únicamente trombocitopenia, pero se sospechará de todos los fármacos en un paciente con trombocitopenia sin una causa ostensible y habrán de suspenderse o reemplazarse, en la medida de lo posible. Un sitio web de utilidad, *Platelets on the Internet* (*http://moon.ouhsc.edu/jgeorge*), enumera los fármacos que han producido trombocitopenia según los estudios publicados y el grado de prue-

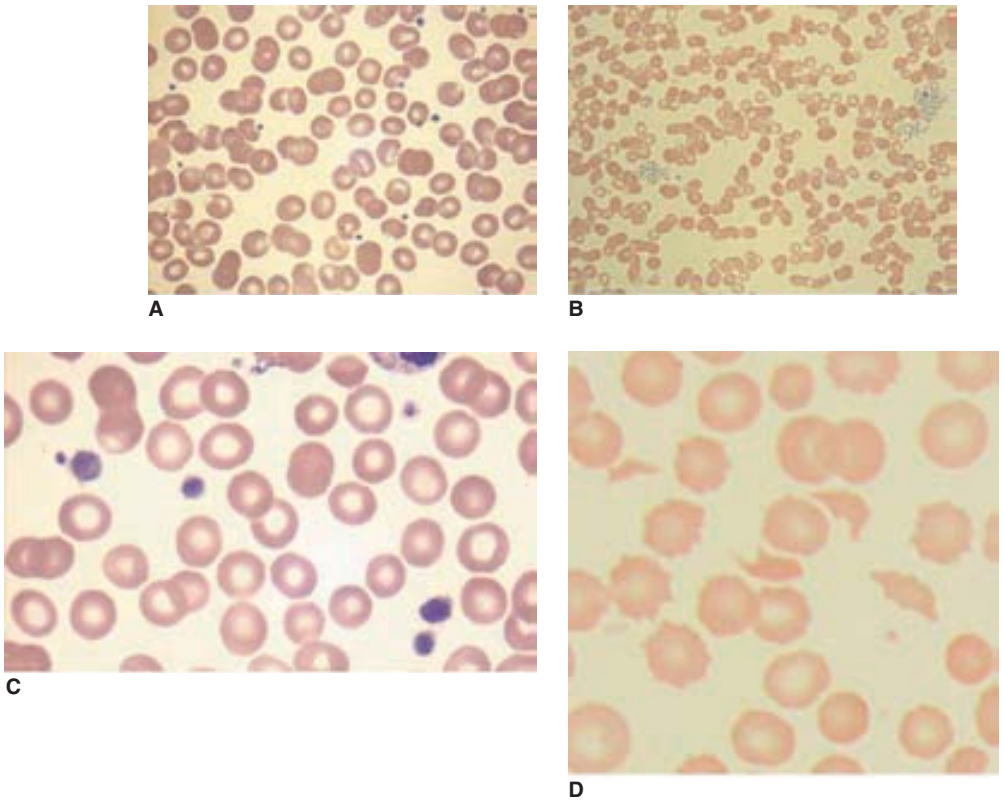

FIGURA 109-1. Microfotografías de frotis de sangre periférica. *A.* Sangre periférica normal. ***B.*** Aglutinación de plaquetas en la seudotrombocitopenia. ***C.*** Plaquetas anormales de gran tamaño en la macrotrombocitopenia autosómica dominante. ***D.*** Esquistocitos y disminución de las plaquetas en la anemia hemolítica microangiopática.

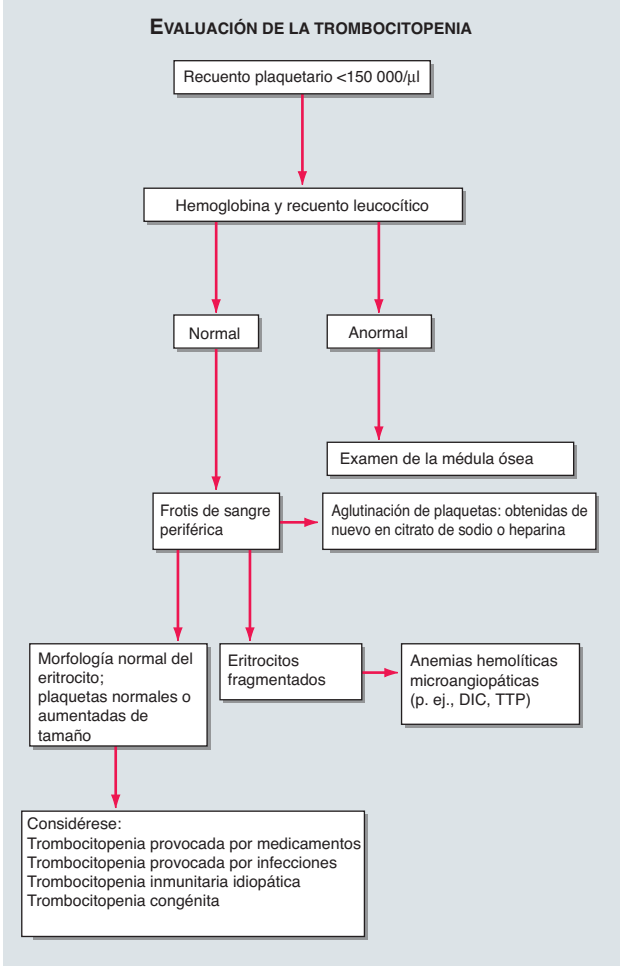

FIGURA 109-2. Algoritmo para valorar al paciente trombocitopénico.

ba que apoya la relación. Aunque no están bien estudiados, los preparados herbolarios y los de venta libre también ocasionan trombocitopenia y habrán de suspenderse en pacientes trombocitopénicos.

Los anticuerpos típicos dependientes de fármacos son anticuerpos que reaccionan con antígenos específicos de la superficie plaquetaria y producen trombocitopenia únicamente cuando se encuentra el medicamento. Muchos fármacos pueden desencadenar estos anticuerpos, pero por alguna razón son más comunes con la quinina y las sulfonamidas. Se puede demostrar mediante análisis de laboratorio la unión de anticuerpo dependiente de medicamento que muestra la fijación de anticuerpo cuando el fármaco se encuentra en el análisis. La trombocitopenia típicamente se presenta tras un periodo de exposición inicial (una mediana de duración de 21 días) o con la exposición repetida y por lo general se resuelve en un lapso de siete a 10 días después de retirar el medicamento. La trombocitopenia causada por sustancias inhibitorias de plaquetas GpIIb-IIIa, como el abciximab, difiere por cuanto ocurre en las primeras 24 h después de la exposición inicial. Al parecer esto se debe a la presencia de anticuerpos naturales que experimentan reacción cruzada con el medicamento unido a la plaqueta.

CUADRO 109-1 MEDICAMENTOS QUE SEGÚN INFORMES DEFINITIVAMENTE PRODUCEN SÓLO TROMBOCITOPENIA[a]

Abciximab	Digoxina
Aciclovir	Eptifibatida
Aminosalicílico, ácido	Hidroclorotiazida
Amiodarona	Ibuprofeno
Ampicilina	Levamisol
Anfotericina B	Octreótido
Carbamazepina	Paracetamol
Clorpropamida	Quinina
Danazol	Rifampicina
Diatrizoato de meglumina (Hypaque Meglumine)	Tamoxifeno
	Tirofibán
Diclofenaco	Trimetoprim/sulfametoxazol
Difenilhidantoína	Vancomicina

[a] Medicamentos que precedieron a la trombocitopenia y ocurrió una recuperación completa después de suspenderlos, pero hubo recidiva con la reanudación del medicamento, luego de descartarse otras causas, incluidos otros fármacos.
Fuente: datos derivados de George et al., *http://moon.ouhsc.edu/jgeorge*

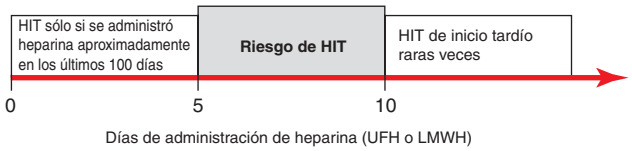

FIGURA 109-3. Cronología de la aparición de trombocitopenia provocada por heparina (HIT) tras la administración de heparina. La cronología de la aparición después de la administración de heparina es un factor decisivo que determina la posibilidad de que se presente trombocitopenia provocada por heparina. Este problema ocurre en las primeras fases después de la administración de la heparina únicamente cuando ya existen anticuerpos contra heparina/factor plaquetario 4 (PF4), los cuales desaparecen de la circulación en casi 100 días después de la administración previa. Raras veces se presenta la trombocitopenia provocada por heparina más tarde después de la administración de medicamentos (a esto se le denomina *HIT de aparición tardía*). En estas circunstancias, las pruebas de anticuerpo a heparina/PF4 son muy negativas. La trombocitopenia provocada por la heparina puede presentarse tras la administración de heparina no fraccionada (UFH) o heparina de bajo peso molecular (LMWH).

Trombocitopenia provocada por heparina. La trombocitopenia provocada por fármacos como la heparina difiere de la observada con otros medicamentos en dos aspectos principales: 1) la trombocitopenia no suele ser grave y los recuentos nadir raras veces son <20 000/μl; 2) la trombocitopenia inducida por heparina (*heparin-induced thrombocytopenia*, HIT) no se acompaña de hemorragia y, de hecho, aumenta notablemente el riesgo de trombosis. La HIT es resultado de la formación de anticuerpo a un complejo del factor plaquetario 4 (*platelet factor 4*, PF4) de proteína específica de la plaqueta y heparina. El anticuerpo antiheparina/PF4 puede activar las plaquetas a través del receptor FcγRIIa y también posiblemente activa las células endoteliales. Muchos pacientes expuestos a la heparina desarrollan anticuerpos contra el complejo heparina/PF4, pero no parecen tener consecuencias adversas. Una fracción de los que desarrollan anticuerpos presentará trombocitopenia, en tanto que una porción de ellos (hasta 50%) manifestarán trombocitopenia inducida por heparina y trombosis (*HIT and thrombosis*, HITT).

La trombocitopenia provocada por heparina puede presentarse tras la administración de heparina de bajo peso molecular (*low-molecular-weight heparin*, LMWH), así como de heparina no fraccionada (*unfractionated heparin*, UFH), si bien es casi 10 veces más común con la última. La mayoría de los pacientes presentan trombocitopenia provocada por la heparina tras recibir heparina durante cinco a 10 días (**fig. 109-3**). Ocurre antes de los cinco días únicamente en los pacientes que estuvieron expuestos a la heparina en las semanas o meses previos (alrededor de menos de 100 días) y tienen en la circulación anticuerpos contra el complejo heparina/PF4. Raras veces la trombocitopenia y la trombosis comienzan varios días después que se ha suspendido la heparina (a lo cual se denomina *trombocitopenia por heparina de instauración tardía*). Se ha recomendado el empleo de las cuatro "T" como un algoritmo diagnóstico para la trombocitopenia provocada por la heparina: **t**rombocitopenia, **t**iempo en que ocurrió el descenso en el recuento plaquetario, **t**rombosis y otras secuelas como reacciones cutáneas circunscritas y o**t**ras causas de trombocitopenia no manifiestas.

ANÁLISIS DE LABORATORIO PARA HIT. Los anticuerpos para la HIT (antiheparina/PF4) pueden detectarse utilizando dos tipos de análisis. El más ampliamente disponible es una prueba de inmunosorbencia ligada a enzimas (*enzyme-linked immunosorbent assay*, ELISA) con complejos de PF4/polianión como antígeno. Puesto que muchos pacientes desarrollan anticuerpos pero no presentan trombocitopenia clínica provocada por la heparina, el análisis tiene una baja especificidad para el diagnóstico de trombocitopenia provocada por la heparina. Esto es aplicable sobre todo a los sujetos que se han sometido a operaciones de derivación cardiopulmonar, de los que aproximadamente 50% presentan estos anticuerpos después de la intervención quirúrgica. El otro análisis es un análisis de activación plaquetaria que mide la capacidad del suero de los enfermos para activar plaquetas en la presencia de heparina en una forma dependiente de la concentración. Este análisis tiene una menor sensibilidad y una mayor especificidad que el inmunoanálisis ELISA. Sin embargo, la trombocitopenia provocada por la heparina sigue siendo un diagnóstico clínico. La principal utilidad del estudio es descartar el diagnóstico con análisis negativos, en particular prueba de inmunosorbencia ligada a enzimas.

℞ TROMBOCITOPENIA PROVOCADA POR LA HEPARINA

El reconocimiento en las primeras etapas es fundamental para el tratamiento de la trombocitopenia provocada por la heparina; se suspenderá de inmediato la heparina y se utilizarán anticoagulantes alternativos. La trombosis es una complicación común de este tipo de trombocitopenia, aun después que se suspenda la heparina y puede presentarse tanto en el sistema venoso como en el arterial. En los pacientes a los que se diagnostica esta clase de trombocitopenia se recomiendan estudios imagenológicos para valorar si existe trombosis (por lo menos Doppler dúplex de las extremidades inferiores). A los enfermos que requieren tratamiento anticoagulante se les cambiará la heparina por un anticoagulante alternativo. Los inhibidores directos de la trombina (*direct thrombin inhibitors*, DTI) argatrobán y lepirudina son eficaces en la trombocitopenia provocada por la heparina. El inhibidor directo de la trombina bivalirudina y el pentasacárido fijador de antitrombina fondaparinux al parecer son eficaces pero aún no los ha aprobado la *Food and Drug Administration* (FDA), de Estados Unidos, para esta indicación. El danaparoide, una mezcla de glucosaminoglucanos con actividad antifactor Xa, se ha utilizado ampliamente para el tratamiento de la trombocitopenia provocada por la heparina; ya no se comercializa en Estados Unidos pero sí en otros países. Los anticuerpos de HIT reaccionan en forma cruzada con la heparina de bajo peso molecular y estos preparados no se utilizarán en el tratamiento de la trombocitopenia provocada por la heparina.

Dada la alta tasa de trombosis en pacientes con trombocitopenia provocada por la heparina se considerará formalmente el tratamiento anticoagulante, aun cuando no exista trombosis. En los enfermos de trombosis se puede hacer un cambio gradual a la warfarina, con un tratamiento que por lo general dura de tres a seis meses. En los pacientes sin trombosis, no se ha definido la duración necesaria del tratamiento anticoagulante. Existe un mayor riesgo de trombosis por lo menos a un mes después del diagnóstico; sin embargo, la mayor parte de las trombosis se presentan en las primeras etapas y no se sabe si la trombosis ocurre más adelante cuando el individuo recibe tratamiento anticoagulante inicial. Las opciones incluyen continuar el tratamiento anticoagulante hasta algunos días después de la recuperación plaquetaria o durante un mes. El inicio de warfarina sola en pacientes con trombocitopenia provocada por heparina o trombocitopenia provocada por heparina y trombosis, desencadena trombosis, en particular gangrena venosa, lo cual supuestamente se debe a la activación de la coagulación y a los valores tan gravemente reducidos de las proteínas C y S. La warfarina se iniciará únicamente después que se haya administrado el tratamiento anticoagulante alternativo durante varios días y se haya mitigado el estado protrombótico.

Púrpura trombocitopénica inmunitaria (ITP). La púrpura trombocitopénica inmunitaria ([*immune thrombocytopenic purpura*, ITP]; también denominada *púrpura trombocitopénica idiopática*) es un trastorno adquirido que desencadena la destrucción de plaquetas mediada por factores inmunitarios y posiblemente la inhibición de la liberación de plaquetas a partir del megacariocito. En los niños, suele ser una enfermedad aguda, más frecuente después de una infección y que cede en forma espontánea. En los adultos por lo general tiene una evolución más crónica. Se desconoce la naturaleza exacta de la disfunción inmunitaria. La púrpura trombocitopénica inmunitaria se denomina secundaria si guarda relación con un trastorno subyacente; son causas comunes los trastornos autoinmunitarios, en particular el lupus eritematoso diseminado (*systemic lupus erythematosus*, SLE) y las infecciones, como la producida por VIH y la hepatitis C. No está clara la relación de la púrpura trombocitopénica inmunitaria con *Helicobacter pylori*.

La púrpura trombocitopénica idiopática se caracteriza por hemorragia mucocutánea y un recuento plaquetario bajo, a menudo muy bajo, con eritrocitos en sangre periférica y frotis por lo demás normales. Los pacientes presentan equimosis y petequias o incidentalmente se les encuentra trombocitopenia en una biometría hemática sistemática. Puede haber hemorragia mucocutánea, como en las mucosas orales, gastrointestinal o bien hemorragia menstrual intensa. A veces se presenta una hemorragia potencialmente letal, aun en el SNC. La púrpura húmeda (vesículas de sangre en la cavidad oral) y las hemorragias de la retina vaticinan una hemorragia potencialmente fatal.

ANÁLISIS DE LABORATORIO EN LA ITP. Los análisis de laboratorio para detectar anticuerpos (pruebas serológicas) no suelen ser de utilidad debido a la baja sensibilidad y especificidad de los análisis. El examen de la médula ósea se reserva para los adultos de edad avanzada (por lo general mayores de 60 años) o para aquellos con otros signos o anormalidades de laboratorio no explicables por la púrpura trombocitopénica idiopática o en pacientes que no responden al tratamiento inicial. El frotis de sangre periférica muestra plaquetas de gran tamaño con características morfológicas por lo demás normales. Dependiendo de los antecedentes de hemorragia puede haber anemia ferropénica.

Se llevan a cabo estudios de laboratorio para valorar las causas secundarias de la púrpura trombocitopénica idiopática y habrán de incluir análisis para infección por VIH y hepatitis C (al igual que otras infecciones si está indicado); análisis serológico para lupus eritematoso diseminado, electroforesis de proteínas del suero y valores de inmunoglobulina para detectar potencialmente hipogammaglobulinemia, deficiencia de IgA o gammapatías monoclonales; y, si existe anemia, pruebas de antiglobulina directa (prueba de Coombs) para descartar anemia hemolítica autoinmunitaria combinada con púrpura trombocitopénica inmunitaria (síndrome de Evans).

Rx PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA INMUNITARIA

El tratamiento de la púrpura trombocitopénica inmunitaria consiste en medicamentos que disminuyen la captación reticuloendotelial de plaquetas con anticuerpo unido o que reducen la producción de anticuerpo o logran ambas cosas. Sin embargo, el diagnóstico de púrpura trombocitopénica inmunitaria no necesariamente significa que deba instaurarse tratamiento. Los pacientes con recuentos plaquetarios >30 000/μl al parecer no tienen una mayor mortalidad relacionada con la trombocitopenia.

El tratamiento inicial en los enfermos que no tienen síntomas importantes de hemorragia, trombocitopenia grave (<5 000/μl) o signos de hemorragia inminente (como hemorragia de la retina o hemorragias considerables de la mucosa oral) se puede instaurar en forma ambulatoria utilizando fármacos individuales. Tradicionalmente uno de ellos ha sido la prednisona a dosis de 1 mg/kg, si bien la inmunoglobulinoterapia con RH_0(D) (WinRho SDF) a dosis de 50 a 75 μg/kg también se está utilizando en estas circunstancias. La inmunoglobulina de Rh_0(D) debe utilizarse únicamente en pacientes Rh+ ya que su mecanismo de acción es producir una hemólisis limitada, en la cual las células recubiertas por anticuerpos "saturan" los receptores Fc, inhibiendo la función del receptor Fc. Las concentraciones de hemoglobina suelen disminuir (media de 1.7 g/100 ml), si bien la hemólisis intravascular grave es una complicación rara. Las dosis se reducen si se administran a pacientes anémicos. La gammaglobulina intravenosa *(intravenous gamma globulin*, IVIgG), que está constituida principalmente por una posa de anticuerpos IgG, también bloquea el sistema del receptor Fc, pero al parecer funciona principalmente a través de mecanismos diferentes. La gammaglobulina intravenosa tiene más eficacia que anti-Rh_0(D) en pacientes posesplenectomizados. La dosificación de gammaglobulina intravenosa es de 2 g/kg en total y se administra en dosis fraccionadas durante un lapso de dos a cinco días. Los efectos secundarios suelen estar relacionados con el volumen de la infusión y raras veces incluyen meningitis aséptica e insuficiencia renal. Todos los preparados de inmunoglobulina se derivan de plasma humano y se someten a tratamiento para inactivación vírica.

Los pacientes con púrpura trombocitopénica inmunitaria grave, síntomas de hemorragia o ambos a la vez, se internan y se les da tratamiento nosocomial en modalidad combinada utilizando dosis elevada de glucocorticoides y tratamiento con IVIgG o anti-Rh_0D y, si se requiere, otros fármacos inmunosupresores. Se ha demostrado que el rituximab, un anticuerpo anti-CD20 (de linfocito B), es eficaz en el tratamiento de la púrpura trombocitopénica inmunitaria resistente.

Se ha utilizado la esplenectomía para tratar a los pacientes que recaen después de la reducción gradual de los glucocorticoides. La esplenectomía sigue siendo una opción de tratamiento importante; sin embargo, un mayor número de enfermos que fueron sometidos a esplenectomía presentarán, con el tiempo, una recidiva. Debe observarse si los recuentos plaquetarios siguen elevados o el tratamiento intermitente con anti-Rh_0(D) o IVIgG es un enfoque razonable para determinar si se resolverá la púrpura trombocitopénica inmunitaria. Antes de la esplenectomía se recomienda la vacunación contra microorganismos encapsulados (sobre todo neumococo, pero también meningococo y *Haemophilus influenzae*, dependiendo de la edad del paciente y de su exposición potencial). Los datos accesorios son una causa muy rara de recaídas.

Entre los nuevos medicamentos para el tratamiento de la púrpura trombocitopénica inmunitaria están los agonistas del receptor a la trombopoyetina (TPO). Este enfoque terapéutico en la púrpura trombocitopénica inmunitaria se deriva de la observación de que muchos pacientes con este trastorno no tienen mayores concentraciones de TPO, según se había postulado con anterioridad y no todos tienen un aumento en la destrucción de las plaquetas. Se ha demostrado que dos medicamentos, uno administrado por vía subcutánea y otro por vía oral, producen respuestas en muchos enfermos con púrpura trombocitopénica inmunitaria resistente. Aún no se ha definido por entero la utilidad de estos medicamentos en el tratamiento de la púrpura trombocitopénica inmunitaria.

Trombocitopenia hereditaria. La trombocitopenia raras veces es hereditaria, ya sea como dato aislado o como parte de un síndrome y puede heredarse en una forma autosómica dominante, autosómica recesiva o ligada a X. En la actualidad se sabe que muchas formas de trombocitopenia autosómica dominante están relacionadas con mutaciones en el gen de la cadena pesada de miosina no muscular *MYH9*. Resulta interesante que éstas incluyen la anomalía de May-Hegglin y los síndromes de Sebastian, Epstein y Fechtner, todos los cuales tienen características distintivas. Una característica común de estos trastornos son las plaquetas de gran tamaño (fig. 109-1*C*). Los trastornos autosómicos recesivos incluyen trombocitopenia amegacariocítica congénita, trombocitopenia con agenesia de radios y síndrome de Bernard Soulier. Este último es más que nada un trastorno funcional de las plaquetas a consecuencia de la falta de GPIb-IX-V, el receptor de adhesión de vWF. Entre los trastornos ligados a X están el síndrome de Wiskott-Aldrich y un síndrome dishematopoyético que se debe a una mutación en el gen GATA-1, un regulador importante de la transcripción para la hematopoyesis.

PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA TROMBÓTICA Y SÍNDROME URÉMICO HEMOLÍTICO

Las microangiopatías trombocitopénicas trombóticas representan un grupo de trastornos que se caracterizan por trombocitopenia, una anemia hemolítica microangiopática que se pone de manifiesto por la fragmentación de los eritrocitos (fig. 109-1*D*) y datos de hemólisis en los estudios de laboratorio, al igual que trombosis microvasculares. Esto incluye púrpura trombocitopénica trombótica (*thrombotic thrombocytopenic purpura*, TTP) y síndrome urémico hemolítico (*hemolytic uremic syndrome*, HUS), lo mismo que síndromes que complican al trasplante de la médula ósea, determinados medicamentos e infecciones, embarazo y vasculitis. En la coagulación intravascular diseminada, si bien se observa trombocitopenia y microangiopatía, predomina una coagulopatía con consumo de los factores de la coagulación y del fibrinógeno lo cual da por resultado una elevación en el tiempo de protrombina (*prothrombin time*, PT) y a menudo activación del tiempo de tromboplastina parcial activado (*activated partial thromboplastin time*, aPTT). El PT y el aPTT son normales en la púrpura trombocitopénica trombótica y en el síndrome urémico hemolítico.

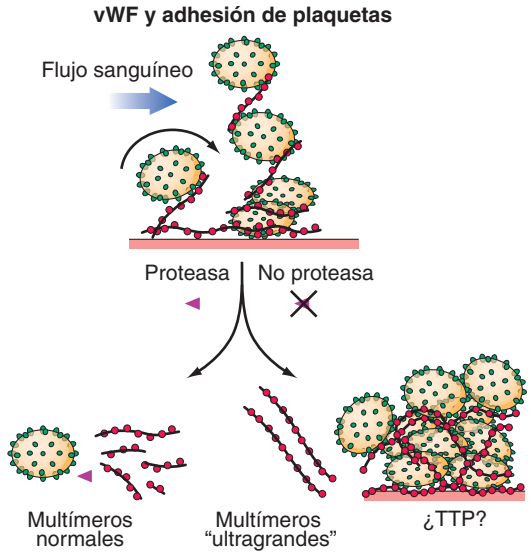

FIGURA 109-4. Patogenia de la púrpura trombocitopénica trombótica (TTP). En condiciones normales, los multímeros de peso molecular ultraelevado del factor de von Willebrand (vWF) producidos por las células endoteliales son procesados para formar multímeros más pequeños por una metaloproteinasa plasmática denominada *ADAMTS13*. En la púrpura trombocitopénica trombótica la actividad de la proteasa es inhibida y los multímeros de peso molecular ultraelevado del factor de von Willebrand inician la agregación de plaquetas y la trombosis. (*De Vesely et al., Copyright American Society of Hematology.*)

Púrpura trombocitopénica trombótica. La púrpura trombocitopénica trombótica y el síndrome urémico hemolítico anteriormente se consideraban como entidades superpuestas. Sin embargo, en los últimos años se ha llegado a comprender mejor la fisiopatología de la púrpura trombocitopénica trombótica hereditaria y la idiopática y claramente son diferentes al síndrome urémico hemolítico. La púrpura trombocitopénica trombótica fue descrita inicialmente en 1924 por Eli Moschcowitz y se caracteriza por una péntada de datos que incluyen anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia, insuficiencia renal, datos neurológicos y fiebre. El síndrome completamente declarado es menos frecuente en la actualidad, probablemente a causa de un diagnóstico más oportuno. El advenimiento del tratamiento con plasmaféresis notablemente mejoró el pronóstico en los pacientes y disminuyó la mortalidad desde 85 a 100% hasta 10 a 30%.

La patogenia de la púrpura trombocitopénica trombótica hereditaria (síndrome de Upshaw-Schulman) e idiopática tiene relación con la deficiencia de anticuerpos o una metaloproteasa que desdobla al vWF y ADAMTS13, respectivamente. El vWF casi siempre es secretado mediante multímeros ultragrandes, los cuales luego son desdoblados por ADAMTS13. Se considera que la persistencia de las moléculas ultragrandes del vWF contribuye a la adhesión y agregación anormales de las plaquetas (fig. 109-4). Sin embargo, este defecto por sí mismo no basta para producir púrpura trombocitopénica trombótica ya que los individuos con falta de ADAMTS13 presentan púrpura trombocitopénica trombótica sólo en forma episódica. No se han definido otros factores desencadenantes. En la actualidad se puede detectar mediante análisis de laboratorio el grado de actividad de ADAMTS13, lo mismo que de anticuerpos. Sin embargo, todavía no se han definido análisis con suficiente sensibilidad y especificidad que sirvan de guía para el tratamiento clínico.

La púrpura trombocitopénica trombótica idiopática es más común en las mujeres que en los varones. No se ha definido una distribución geográfica o

racial. La púrpura trombocitopénica trombótica es más común en pacientes con infección por VIH y en mujeres embarazadas. La púrpura trombocitopénica trombótica relacionada con medicamentos es secundaria a la formación de anticuerpos (ticlopidina y posiblemente clopidogrel) o a la toxicidad directa sobre el endotelio (ciclosporina, mitomicina C, tacrolimús y quinina), aunque esto no siempre resulta claro y el temor de suspender el tratamiento, lo mismo que la falta de otras alternativas terapéuticas, da origen a una amplia aplicación de la plasmaféresis. Sin embargo, la suspensión o reducción en la dosis de las sustancias tóxicas endoteliales disminuye la microangiopatía.

Rx PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA TROMBÓTICA

La púrpura trombocitopénica trombótica es una enfermedad devastadora cuando no se diagnostica y se trata con rapidez. En los pacientes que presentan una trombocitopenia nueva, con o sin datos de insuficiencia renal y otros elementos de púrpura trombocitopénica trombótica típica, deben obtenerse los datos de laboratorio para descartar coagulación intravascular diseminada y evaluar datos de anemia hemolítica microangiopática. Los datos que apoyan el diagnóstico de púrpura trombocitopénica trombótica incluyen un aumento en la deshidrogenasa láctica y en la bilirrubina indirecta, disminución de la haptoglobina y un aumento en el recuento de reticulocitos, con una prueba de antiglobulina directa negativa. Se analizará el frotis de sangre periférica para buscar datos de esquistocitos (fig. 109-1*D*). La policromasia también suele presentarse debido a un mayor número de eritrocitos jóvenes y a menudo se observan eritrocitos nucleados, los cuales se considera son originados por la infección en el sistema microcirculatorio de la médula ósea.

La plasmaféresis sigue siendo la parte fundamental del tratamiento de la púrpura trombocitopénica trombótica. La púrpura trombocitopénica trombótica mediada por anticuerpo a ADAMTS13 (TTP idiopática) al parecer responde mejor a la plasmaféresis, la cual se continúa hasta que el recuento plaquetario sea normal y se resuelvan los signos de hemólisis durante por lo menos dos días. Si bien nunca se ha evaluado en un ensayo clínico, el empleo de glucocorticoides al parecer es un enfoque razonable, pero sólo se utilizará como un complemento de la plasmaféresis. Además, se ha comunicado que otros tratamientos inmunomoduladores son eficaces en la púrpura trombocitopénica trombótica resistente o recidivante, entre los cuales se incluyen rituximab, vincristina, ciclofosfamida y esplenectomía. Aún no se ha definido la utilidad del rituximab en el tratamiento de este trastorno. Se observa una tasa de recidiva importante: 25 a 45% en los primeros 30 días de la "remisión" inicial y 12 a 40% en las recaídas tardías. Las recaídas son más frecuentes en pacientes con deficiencia grave de ADAMTS13 al inicio del cuadro clínico.

Síndrome urémico hemolítico. Éste es un síndrome que se caracteriza por insuficiencia renal aguda, anemia hemolítica microangiopática y trombocitopenia. Se observa sobre todo en niños y en la mayoría de los casos va precedido de un episodio de diarrea, a menudo de carácter hemorrágico. *Escherichia coli* O157:H7 es el serotipo etiológico más frecuente, aunque no es el único. El síndrome urémico hemolítico que no se acompaña de diarrea (denominado *DHUS*) tiene una presentación y una evolución más heterogéneas. Algunos niños que presentan este último han resultado con mutaciones en los genes que codifican la síntesis de factor H, un regulador soluble del complemento y una proteína que es cofactor de membrana y que se expresa principalmente en el riñón.

Rx SÍNDROME URÉMICO HEMOLÍTICO

El tratamiento del síndrome urémico hemolítico es principalmente de apoyo. En el D+HUS, muchos niños (aproximadamente 40%) requieren por lo menos un periodo de apoyo con diálisis; sin embargo, la tasa de mortalidad global es <5%. En el D-HUS, la mortalidad es más alta, aproximadamente de 26%. La infusión de plasma o la plasmaféresis no han alterado la evolución global. En general se ha comunicado que las concentraciones de ADAMTS13 son normales en el síndrome urémico hemolítico, aunque en ocasiones se ha informado que están reducidas. A medida que mejoren los análisis de ADAMTS13 serán de utilidad para definir un subgrupo que mejor encaje en un diagnóstico de púrpura trombocitopénica trombótica y que responda a la plasmaféresis.

TROMBOCITOSIS

La trombocitosis casi siempre se debe a: 1) deficiencia de hierro; 2) inflamación, cáncer o infección (trombosis reactiva), o 3) un proceso mieloproliferativo subyacente [trombocitemia idiopática o policitemia verdadera (cap. 103)] o, raras veces, el proceso 5q-mielodisplásico (cap. 102). A los pacientes que presentan una elevación en el recuento de plaquetas se les valorará una inflamación o cáncer subyacente y se les descartará una deficiencia de hierro. La trombocitosis en respuesta a la inflamación aguda o crónica no se ha relacionado con un aumento en el riesgo de trombosis. De hecho, los enfermos con elevación notable de los recuentos de plaquetas (>1.5 millones), que por lo general se les atiende a causa de un trastorno mieloproliferativo, tienen un mayor riesgo de hemorragia. Esto al parecer se debe, al menos en parte, a enfermedad de von Willebrand (*von Willebrand disease*, vWD) adquirida debida a adhesión y eliminación de vWF plaquetario.

TRASTORNOS CUALITATIVOS EN LA FUNCIÓN PLAQUETARIA

Trastornos hereditarios de la función plaquetaria. Se considera que los trastornos hereditarios de la función plaquetaria son relativamente raros, si bien no se ha esclarecido la prevalencia de los trastornos leves en la función de las plaquetas, lo cual en parte se debe a que no son óptimos los análisis de estos trastornos. Los trastornos cualitativos raros incluyen los autosómicos recesivos trombastenia de Glanzmann (falta de receptor de plaquetas GpIIb-IIIa) y el síndrome de Bernard Soulier (falta de receptor plaquetario GpIb-IX-V). Ambos se heredan de una manera autosómica recesiva y se manifiestan por síntomas de hemorragia en la infancia.

El trastorno por defecto del almacenamiento plaquetario (*storage pool disorder*, SPD) es el típico trastorno autosómico dominante cualitativo de las plaquetas. Se debe a anormalidades en la formación de gránulos de plaquetas. También se observa como parte de trastornos hereditarios en la formación de gránulos, como es el síndrome de Hermansky-Pudlak. Los síntomas hemorrágicos en el SPD son variables pero a menudo leves. Los trastornos hereditarios más comunes de la función plaquetaria son trastornos que impiden la secreción normal del contenido de gránulos. Algunas de las anormalidades se han analizado a nivel molecular, pero probablemente se deben a múltiples alteraciones. Por lo general se describen como *defectos en la secreción*. Los síntomas hemorrágicos suelen ser de carácter leve.

Rx TRASTORNOS HEREDITARIOS DE LA FUNCIÓN PLAQUETARIA

Los síntomas hemorrágicos o la prevención de la hemorragia en pacientes con disfunción grave a menudo requieren transfusiones de plaquetas. Se tiene cuidado en limitar el riesgo de la aloinmunización limitando la exposición y utilizando plaquetas desprovistas de leucocitos antes del almacenamiento para la transfusión. Los trastornos plaquetarios que se acompañan de síntomas hemorrágicos más leves a menudo responden a la desmopresina [1-desamino-8-D-arginina vasopresina (DDAVP)]. La DDAVP aumenta las concentraciones plasmáticas de vWF y FVIII; no se sabe si también tiene un efecto directo sobre la función plaquetaria. En particular para los síntomas de hemorragia de las mucosas, se utiliza el tratamiento antifibrinolítico (ácido aminocaproico épsilon o ácido tranexámico) solo o en combinación con DDAVP o tratamiento con plaquetas.

Trastornos adquiridos en la función plaquetaria. La disfunción plaquetaria adquirida en común, por lo general se debe a medicamentos, administrados en forma intencional, como en el caso del tratamiento antiplaquetario o en forma no intencional, como en el caso de altas dosis de penicilinas. La disfunción plaquetaria adquirida se presenta en la uremia. Es probablemente multifactorial, pero el efecto resultante es la adhesión y activación defectuosas. El defecto en las plaquetas mejora en su mayor parte con la diálisis, pero también mejora incrementando el hematócrito a 27 a 32%, con la administración de DDAVP (0.3 μg/kg) o utilizando estrógenos conjugados. La disfunción plaquetaria también ocurre posterior a la derivación cardiopulmonar debido al efecto del circuito artificial sobre las plaquetas y los síntomas hemorrágicos responden a la transfusión de plaquetas. La disfunción plaquetaria que se observa con los trastornos hematológicos subyacentes puede deberse a la interferencia no específica por las paraproteínas de la circulación o defectos intrínsecos de las plaquetas en los síndromes mieloproliferativos o mielodisplásicos.

ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND

La enfermedad de von Willebrand es el trastorno hemorrágico hereditario más frecuente. Cálculos derivados de datos de laboratorio sugieren una prevalencia de aproximadamente 1%, pero datos basados en individuos sintomáticos sugieren que es más cercana a 0.1% de la población. El factor de von Willebrand desempeña dos funciones: 1) como la principal molécula de adhesión que fija la plaqueta al subendotelio expuesto; y 2) como la proteína fijadora para el factor VIII, lo cual trae consigo una prolongación importante de la vida media del factor VIII en la circulación sanguínea. La función de adhesividad de la plaqueta del factor de von Willebrand depende en grado crítico de la presencia de grandes multímeros de este factor, no así la fijación del factor VIII. La mayoría de los síntomas de la enfermedad de von Willebrand son "plaquetoides" excepto en los casos más graves en los que el factor VIII está tan bajo que ocasiona síntomas similares a los que se encuentran en la deficiencia del factor VIII (hemofilia A).

La enfermedad de von Willebrand se ha clasificado en tres tipos principales y cuatro subtipos del tipo 2 **(cuadro 109-2)**. Con mucho el tipo más frecuente de enfermedad de von Willebrand es el tipo 1, con una disminución paralela en la proteína de este factor, en la función de este factor y en las concentraciones del

CUADRO 109-2 DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND POR LOS DATOS DE LABORATORIO

Tipo	aPTT	Antígeno del vWF	Actividad del vWF	Actividad de factor VIII	Multímero
1	Nl o ↑	↓	↓	↓	Distribución normal, en cantidad reducida
2A	Nl o ↑	↓	↓↓	↓	Pérdida de multímeros de MW alto e intermedio
2B[a]	Nl o ↑	↓	↓↓	↓	Pérdida de multímeros de MW alto
2M	Nl o ↑	↓	↓↓	↓	Distribución normal, disminución en cantidad
2N	↑↑	Nl o ↓[b]	Nl o ↓[b]	↓↓	Distribución normal
3	↑↑	↓↓	↓↓	↓↓	Ausentes

[a] Por lo general también ocurre plaquetopenia.
[b] Para el tipo 2N, en el estado homocigoto, el FVIII es muy bajo; en el estado heterocigoto, sólo se observa junto con la enfermedad de von Willebrand tipo 1.
Abreviaturas: aPTT, tiempo de tromboplastina parcial activado; vWF, factor de von Willebrand; F, factor; Nl, normal; MW, peso molecular.

factor VIII, lo que contribuye por lo menos a 80% de los casos. Los pacientes tienen sobre todo síntomas de hemorragias de las mucosas, aunque también se observa hemorragia posoperatoria. Los síntomas hemorrágicos son muy raros en la lactancia y por lo general se manifiestan en etapas más avanzadas de la infancia y consisten en equimosis excesiva y epistaxis. Puesto que estos síntomas ocurren comúnmente en la infancia, se pondrá especial atención a las equimosis en sitios poco probables de ser traumatizados o en casos de epistaxis prolongada que requiere atención médica o en ambas situaciones a la vez. La menorragia es una manifestación común de la enfermedad de von Willebrand. La hemorragia menstrual que produce anemia requiere una evaluación para determinar si existe enfermedad de von Willebrand y, si es negativa, trastornos funcionales de las plaquetas. A menudo, la enfermedad de von Willebrand leve tipo 1 se manifiesta inicialmente durante las extracciones dentales, sobre todo la extracción de la muela del juicio o con la amigdalectomía.

No todos los pacientes con bajas concentraciones del factor de von Willebrand tienen síntomas de hemorragia. El que sangren o no dependerá del equilibrio hemostático global que hayan heredado, aunado a las influencias ambientales y el tipo de problemas hemostáticos que experimentan. Si bien la herencia en la enfermedad de von Willebrand es autosómica, muchos factores influyen tanto en las concentraciones de vWF como en los síntomas de hemorragia. No se han definido todos éstos pero incluyen tipo sanguíneo, estado hormonal tiroideo, raza, estrés, ejercicio e influencias hormonales (tanto endógenas como exógenas). Los pacientes con sangre tipo O tienen concentraciones de proteína del factor de von Willebrand de alrededor de la mitad que los pacientes con tipo sanguíneo AB. De hecho, el intervalo normal para los pacientes con sangre tipo O se superpone al que suele considerarse diagnóstico para la enfermedad de von Willebrand. Una concentración levemente reducida del factor de von Willebrand tal vez se considere más como un factor de riesgo de hemorragia que como una enfermedad efectiva.

Los pacientes con enfermedad de von Willebrand tipo 2 tienen defectos funcionales; por consiguiente, la determinación del antígeno de vWF es significativamente más alta que el análisis de la función. En los tipos 2A, 2B y 2M, está reducida la actividad del factor de von Willebrand, según se determina por la actividad del cofactor de ristocetina o la unión a colágeno. En la enfermedad de von Willebrand tipo 2A, la alteración en la función se debe a un aumento en la susceptibilidad al desdoblamiento por ADAMTS13, lo cual origina una pérdida de multímeros de peso molecular intermedio y elevado (*molecular weight*, M.W.) o a una menor secreción de estos multímeros por la célula. La enfermedad de von Willebrand tipo 2B se debe a mutaciones con ganancia de función que originan una mayor fijación espontánea del factor de von Willebrand a las plaquetas en la circulación sanguínea, con la depuración subsiguiente de este complejo por el sistema reticuloendotelial. El factor de von Willebrand resultante en el plasma de los pacientes carece de los multímeros de peso molecular más alto y el recuento plaquetario suele reducirse en grado leve. La enfermedad tipo 2M se debe a un grupo de mutaciones que ocasionan disfunción de la molécula pero que no afectan la estructura del multímero.

La enfermedad de von Willebrand tipo 2N refleja mutaciones en el factor de von Willebrand que impiden la fijación del factor VIII. Dado que el factor VIII es estabilizado por la fijación al factor de von Willebrand, en los pacientes con enfermedad de von Willebrand tipo 2N el factor VIII tiene una semivida muy breve y sus concentraciones están muy reducidas. A esto en ocasiones se le denomina *hemofilia autosómica*. La enfermedad de von Willebrand tipo 3 o enfermedad de von Willebrand grave, describe a pacientes prácticamente sin antígeno de factor de von Willebrand (por lo general <10%). Los enfermos experimentan síntomas posoperatorios en las mucosas y en las articulaciones al igual que otros síntomas hemorrágicos. Algunos pacientes con enfermedad de von Willebrand tipo 3, en particular los que tienen importantes deleciones del gen de vWF, corren el riesgo de formar anticuerpos contra el factor de von Willebrand que se administra mediante infusión.

La enfermedad de von Willebrand adquirida es un trastorno raro, que se observa con más frecuencia en pacientes con trastornos linfoproliferativos subyacentes, entre los que se incluyen gammapatías monoclonales de importancia indeterminada (*monoclonal gammopathies of undetermined significance*, MGUS), mieloma múltiple y macroglobulinemia de Waldenström. Se observa con más frecuencia en caso de MGUS y se sospechará en pacientes con síntomas recientes de hemorragia grave de la mucosa, sobre todo individuos de edad avanzada.

El síndrome de Heyde (estenosis de la aorta con hemorragia gastrointestinal) se atribuye a la presencia de angiodisplasia en el sistema gastrointestinal de pacientes con estenosis de la aorta. Sin embargo, la fuerza de corte sobre la sangre que pasa a través de la válvula aórtica estenótica al parecer produce una modificación en el factor de von Willebrand, por lo que la vuelve susceptible a las proteasas del suero. En consecuencia, se pierden las formas de multímeros de gran tamaño, lo cual ocasiona una enfermedad de von Willebrand adquirida tipo 2, pero se restablece cuando se reemplaza la válvula estenótica.

℞ ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND

La parte fundamental del tratamiento de la enfermedad de von Willebrand tipo 1 es la administración de 1-desamino-8-D-arginina vasopresina (DDAVP o desmopresina), que produce liberación del factor de von Willebrand y del factor VIII desde las reservas endoteliales. Se puede administrar DDAVP por vía intravenosa o mediante una atomización intranasal (1.5 mg/ml). La actividad máxima cuando se administra por vía intravenosa es de aproximadamente 30 min, en tanto que es de 2 h cuando se administra por vía intranasal. La dosis habitual es de 0.3 μg/kg por vía intravenosa o dos atomizaciones (una en cada fosa nasal) en pacientes >50 kg (una atomización para los que tienen <50 kg de peso). Es recomendable que los individuos con enfermedad de von Willebrand sean sometidos a prueba terapéutica con DDAVP para valorar la respuesta antes de utilizarla. En el caso de una respuesta adecuada (incremento en los valores de dos a cuatro tantos) se puede utilizar en procedimientos con riesgo de hemorragia leve a moderada. Dependiendo del procedimiento pueden requerirse dosis adicionales; por lo general se administran cada 12 a 24 h. Las dosificaciones menos frecuentes pueden ocasionar menos taquifilaxia, la cual ocurre cuando la síntesis no puede compensar las reservas liberadas. El principal defecto secundario de la DDAVP es la hipopotasiemia debida a una disminución en la depuración de agua libre. Esto ocurre con más frecuencia en el paciente muy joven y en el muy anciano, pero se recomendará la restricción de líquidos a todos los enfermos durante las 24 h subsiguientes a cada dosis.

Algunos pacientes con enfermedad de von Willebrand tipos 2A y 2M responden a la DDAVP, de manera que puede utilizarse para procedimientos cruentos menores. En los otros subtipos, para la enfermedad tipo 3 y para procedimientos cruentos mayores que requieren periodos más prolongados de hemostasia normal, se puede restituir el factor de von Willebrand. Se considera que los concentrados que contienen factor de von Willebrand activado con virus son más seguros que el crioprecipitado como producto de restitución. Humate-P es el único producto aprobado por la FDA para esta indicación en Estados Unidos. Se han estudiado otros concentrados en la enfermedad de von Willebrand y se dispone de un concentrado de factor de von Willebrand en algunos países europeos.

El tratamiento antifibrinolítico, a base de ácido aminocaproico épsilon o ácido tranexámico es un tratamiento importante, aunque sea solo o como complemento, para la prevención o el tratamiento de la hemorragia de las mucosas. Estos fármacos son de gran utilidad en la profilaxis de procedimientos dentales y se utiliza DDAVP en las extracciones dentales y en amigdalectomía, menorragia y procedimientos prostáticos. Está contraindicada en caso de hemorragia urinaria alta debido al riesgo de obstrucción ureteral.

TRASTORNOS DE LA PARED VASCULAR

La pared vascular es una parte integral de la hemostasia y la separación de una fase líquida es artificial, en particular en trastornos como púrpura trombocitopénica trombótica o trombocitopenia provocada por heparina que claramente también afecta al endotelio. La inflamación circunscrita a la pared vascular, como la vasculitis o los trastornos hereditarios del tejido conjuntivo son anormalidades inherentes a la pared vascular.

TRASTORNOS METABÓLICOS E INFLAMATORIOS

Las enfermedades febriles agudas pueden ocasionar lesión vascular, la cual puede deberse a los complejos inmunitarios que contienen antígenos víricos o a los virus propiamente dichos. Determinados microorganismos patógenos,

como las rickttesias que producen rickttesiosis exantemática americana, se reproducen en las células endoteliales y las lesionan. Puede ocurrir púrpura vascular en pacientes con gammapatías policlonales pero es más común en aquellos con gammapatías monoclonales, entre las que se incluyen macroglobulinemia de Waldenström, mieloma múltiple y crioglobulinemia. Los pacientes con crioglobulinemia mixta presentan un exantema maculopapular más difuso a consecuencia de la lesión inmunitaria de la pared vascular mediada por complejos inmunitarios.

Los pacientes con escorbuto (deficiencia de vitamina C) desarrollan episodios dolorosos de hemorragia cutánea perifolicular lo mismo que síntomas de hemorragia más generales. Se requiere vitamina C para la síntesis de hidroxiprolina, un componente esencial del colágeno. Los pacientes con el síndrome de Cushing o que están recibiendo tratamiento crónico con glucocorticoides presentan hemorragias cutáneas y tendencia a la equimosis debido a la atrofia del tejido conjuntivo de soporte. Se observa un fenómeno similar con el envejecimiento, en el cual, después de traumatismos menores, la sangre se difunde superficialmente bajo la epidermis. A esto se le ha denominado *púrpura senil* y es más común en la piel que previamente ha sido lesionada por la exposición a los rayos solares.

La púrpura de Henoch-Schönlein o anafilactoide, es un tipo de vasculitis distintiva que cede espontáneamente y que se presenta en niños y adultos jóvenes. Los pacientes tienen una reacción inflamatoria aguda con IgA y componentes del complemento en capilares, tejidos del mesangio y pequeñas arteriolas, lo cual lleva a un aumento en la permeabilidad vascular y hemorragia circunscrita. Este síndrome suele ir precedido de una infección respiratoria alta, comúnmente con faringitis estreptocócica o es desencadenado por alergias a medicamentos o alimentos. Los enfermos presentan un exantema purpúrico en las superficies extensoras de los brazos y las piernas, que por lo general se acompañan de poliartralgias o artritis, dolor abdominal y hematuria por glomerulonefritis focal. Todas las pruebas de coagulación son normales, pero pueden ocurrir alteraciones renales. Los glucocorticoides brindan alivio sintomático pero no alteran la evolución de la enfermedad.

TRASTORNOS HEREDITARIOS DE LA PARED VASCULAR

Los pacientes con trastornos hereditarios de la matriz del tejido conjuntivo, como síndrome de Marfan, síndrome de Ehlers-Danlos y seudoxantoma elástico, a menudo tienen tendencia a las equimosis. Las anormalidades vasculares hereditarias pueden ocasionar una tendencia a la hemorragia. Esto se observa notablemente en la telangiectasia hemorrágica hereditaria ([*hereditary hemorrhagic telangiectasia*, HHT] o enfermedad de Osler-Weber-Rendu), un trastorno en el que los capilares telangiectásicos anormales producen episodios frecuentes de hemorragia, principalmente por la nariz y el sistema gastrointestinal. También pueden ocurrir malformaciones arteriovenosas (*arteriovenous malformation*, AVM) en pulmón, cerebro e hígado en la telangiectasia hemorrágica hereditaria. La telangiectasia a menudo se visualiza en la mucosa oral y nasal. Dos genes que intervienen en la patogenia son *eng* (endoglina) en el cromosoma 9q33-34 (la llamada telangiectasia hemorrágica hereditaria tipo 1), que se acompaña de malformaciones arteriovenosas pulmonares en 40% de los casos; y *alk1* (cinasa 1 semejante al receptor de activina [*activin-receptor like kinase 1*]) en el cromosoma 12q13, que se acompaña de mucho menor riesgo de malformaciones arteriovenosas pulmonares.

AGRADECIMIENTO

Robert Handin, MD, colaboró en este capítulo de la edición anterior y en la actual se incluyen algunos materiales de ese capítulo.

LECTURAS ADICIONALES

AREPALLY GM, ORTEL TL: Clinical practice. Heparin-induced thrombocytopenia. N Engl J Med 355:809, 2006

ARMSTRONG E, KONKLE BA: Von Willebrand Disease, in *Clinical Hematology*, 1st ed, NS Young et al (eds). Philadelphia, Mosby Elsevier, 2006, pp 830–841

CINES DB, MCMILLAN R: Management of adult idiopathic thrombocytopenic purpura. Annu Rev Med 56:425, 2005

GEORGE JN: Clinical practice. Thrombotic thrombocytopenic purpura. N Engl J Med 354:1927, 2006

RAO AK et al: Inherited defects in platelet signaling mechanisms. Semin Thromb Hemostas 30:525, 2004

SADLER JE: New concepts in von Willebrand disease. Annu Rev Med 56:173, 2005

WARKENTIN TE: Heparin-induced thrombocytopenia. Disease-A-Month 51:141, 2005

110 Trastornos de la coagulación

Valder Arruda, Katherine A. High

Durante siglos se han reconocido las deficiencias en los factores de la coagulación. Los pacientes con deficiencias genéticas de los factores de la coagulación del plasma manifiestan episodios de hemorragia recidivantes de por vida en articulaciones, músculos y espacios cerrados, ya sea en forma espontánea o después de alguna lesión. Las deficiencias de factores hereditarios más comunes son las hemofilias y las enfermedades ligadas a X causadas por deficiencia de factor (F) VIII (hemofilia A) o factor IX (FIX, hemofilia B). Los trastornos hemorrágicos congénitos raros debidos a deficiencias de otros factores, como FII (protrombina), FV, FVII, FX, FXI, FXIII y fibrinógeno, por lo general se heredan en forma autosómica recesiva (cuadro 110-1). Los avances en la caracterización de las bases moleculares de las deficiencias de factores de la coagulación han contribuido a una mejor comprensión de los fenotipos de enfermedades y permiten enfoques terapéuticos de objetivos más específicos gracias al desarrollo de pequeñas moléculas, proteínas recombinantes o tratamientos basados en células y genes.

Las pruebas de la hemostasia que comúnmente se utilizan, permiten la detección sistemática inicial de la actividad de los factores de la coagulación (fig. 110-1) y el fenotipo en la enfermedad a menudo se correlaciona con el grado de actividad coagulante. Un tiempo de protrombina (*prothrombin time*, PT) anormal como dato aislado sugiere deficiencia de factor VII, en tanto que un tiempo de tromboplastina parcial activado prolongado (*activated partial thromboplastin time*, aPTT) indica frecuentemente hemofilia o deficiencia de FXI (fig. 110-1). La prolongación tanto del PT como del aPTT sugiere deficiencia de FV, FX, FII o anormalidades en el fibrinógeno. La adición del factor faltante al plasma del individuo en diversas dosis corregirá los tiempos de coagulación anormales; el resultado se expresa como porcentaje de la actividad observada en sujetos normales.

Las deficiencias adquiridas de la coagulación plasmática son más frecuentes que los trastornos congénitos; los trastornos más comunes incluyen diátesis hemorrágica por enfermedades hepáticas, coagulación intravascular diseminada (*disseminated intravascular coagulation*, DIC) y deficiencia de vitamina K. En estos trastornos, la coagulación sanguínea es alterada por la deficiencia de más de un factor de la coagulación, los episodios de hemorragia son resul-

CUADRO 110-1 CARACTERÍSTICAS GENÉTICAS Y DE LABORATORIO DE TRASTORNOS HEREDITARIOS DE LA COAGULACIÓN

Deficiencia de factores de la coagulación	Herencia	Prevalencia en la población general	Anormalidades de laboratorio[a]			MHL	Tratamiento	Semivida plasmática
			aPTT	PT	TT			
Fibrinógeno	AR	1 en 1 000 000	+	+	+	100 mg/100 ml	Crioprecipitado	2-4 días
Protrombina	AR	1 en 2 000 000	+	+	–	20-30%	FFP/PCC	3-4 días
Factor V	AR	1 en 1 000 000	+/–	+/–	–	15-20%	FFP	36 h
Factor VII	AR	1 en 500 000	–	+	–	15-20%	FFP/PCC	4-6 h
Factor VIII	Ligada a X	1 en 5 000	+	–	–	30%	Concentrados de FVIII	8-12 h
Factor IX	Ligada a X	1 en 30 000	+	–	–	30%	Concentrados de FIX	18-24 h
Factor X	AR	1 en 1 000 000	+/–	+/–	–	15-20%	FFP/PCC	40-60 h
Factor XI	AR	1 en 1 000 000	+	–	–	15-20%	FFP	40-70 h
Factor XII	AR	ND	+	–	–	[b]	[b]	60 h
HK	AR	ND	+	–	–	[b]	[b]	150 h
Precalicreína	AR	ND	+	–	–	[b]	[b]	35 h
Factor XIII	AR	1 en 2 000 000	–	–	+/–	2-5%	Crioprecipitado	11-14 dias

[a] Valores dentro del intervalo normal (−) o prolongado (+).
[b] No hay riesgo de hemorragia, no está indicado el tratamiento.
Abreviaturas: HK, cininógeno de alto peso molecular (*high-molecular weight kininogen*); AR, autosómica recesiva; aPTT, tiempo de tromboplastina parcial activado; PT, tiempo de protrombina; TT, tiempo de trombina; ND, no determinado; FFP, plasma congelado en fresco; PCC, concentrados de complejo de protrombina. MHL, concentraciones hemostáticas mínimas.

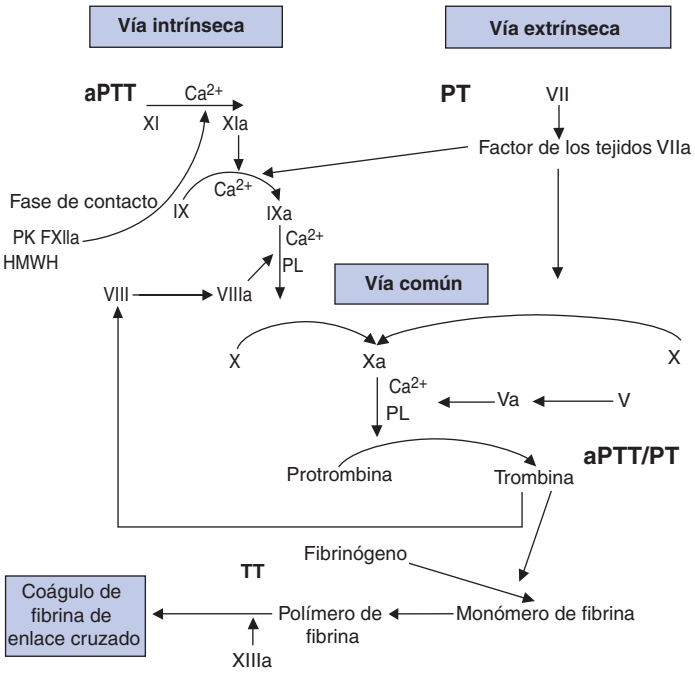

FIGURA 110-1. Cascada de la coagulación y valoración de laboratorio de la deficiencia de factor de la coagulación por medio del tiempo de protrombina parcial activado (aPTT), el tiempo de protrombina (PT) y el tiempo de trombina (TT).

tado de la perturbación de la hemostasia primaria (p. ej., interacciones de las plaquetas con la pared vascular) y secundaria (coagulación).

El desarrollo de anticuerpos contra proteínas plasmáticas que intervienen en la coagulación, clínicamente denominados *inhibidores*, es un problema relativamente raro que afecta con más frecuencia a los pacientes con hemofilia A o B, que tienen deficiencia del FXI y que reciben dosis repetidas de la proteína faltante para controlar los episodios hemorrágicos. Los inhibidores también ocurren en sujetos que no tienen una deficiencia genética de factores de la coagulación, por ejemplo, en el posparto, como una manifestación de enfermedades autoinmunitarias o neoplásicas subyacentes o en forma idiopática. Se han comunicado casos raros de inhibidores a la trombina o al FV en pacientes que reciben preparados de trombina bovina tópica como un hemostático local en operaciones complejas. El diagnóstico de inhibidores se basa en las mismas pruebas que las utilizadas para diagnosticar deficiencias hereditarias de factor de la coagulación plasmática. Sin embargo, la adición de la proteína faltante al plasma de un sujeto con un inhibidor no corrige las pruebas de aPTT o PT anormales. Ésta es la principal diferencia de laboratorio entre las deficiencias y los inhibidores. Se requieren pruebas adicionales para medir la especificidad del inhibidor y su concentración.

El tratamiento de estos trastornos hemorrágicos a menudo requiere reemplazo de la proteína deficiente por medio de productos recombinantes o derivados de plasma purificado o plasma congelado en fresco. Por tanto, es indispensable llegar a un diagnóstico apropiado para optimizar la atención del paciente sin la exposición necesaria a los riesgos de una enfermedad hematógena.

HEMOFILIA

PATOGENIA Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La hemofilia es una enfermedad hemorrágica recesiva ligada a X producida por mutaciones en el gen *F8* (hemofilia A o hemofilia clásica) o el gen *F9* (hemofilia B). La enfermedad afecta a uno de cada 10 000 varones en todo el mundo, en todos los grupos étnicos; la hemofilia A representa 80% de todos los casos. Los sujetos masculinos son los afectados clínicamente porque las mujeres, que son portadoras de un solo gen mutado, por lo general son asintomáticas. En cerca de 30% de los casos no se presenta un antecedente familiar de la enfermedad. En ellos, 80% de las madres son portadoras del alelo mutado *de novo*. Se han identificado más de 500 mutaciones diferentes en los genes *F8* o *F9*. Una de las mutaciones de la hemofilia A más comunes se debe a una inversión en la secuencia del intrón 22, que se presenta en 40% de los casos de hemofilia A grave. Los avances en el diagnóstico molecular en la actualidad permiten identificar con precisión las mutaciones y restablecer un diagnóstico preciso de las mujeres portadoras del gen de la hemofilia en las familias afectadas.

Desde el punto de vista clínico, la hemofilia A y la hemofilia B son indistinguibles. El fenotipo de una enfermedad se correlaciona con la actividad residual del FVIII o el FIX y se clasifica como grave (<1%), moderada (1 a 5%) o leve (6 a 30%). En las formas grave y moderada, la enfermedad se caracteriza por episodios hemorrágicos de las articulaciones (hemartrosis), partes blandas y músculos después de un traumatismo menor o incluso en forma espontánea. Los pacientes con enfermedad leve experimentan hemorragias poco frecuentes que por lo general son consecutivas a traumatismos. Entre aquellos con actividad residual de FVIII o FIX de más de 25% de lo normal, la enfermedad se descubre únicamente por la hemorragia que se presenta posterior a un traumatismo importante o durante las pruebas de laboratorio que por lo general se realizan antes de una intervención quirúrgica. Típicamente, las pruebas globales de la coagulación muestran sólo una prolongación aislada del análisis de aPTT. Los pacientes con hemofilia tienen tiempos de sangrado y recuentos plaquetarios normales. El diagnóstico se establece después de la determinación específica de la actividad coagulante de FVIII o factor IX.

A temprana edad, la hemorragia se presenta después de la circuncisión o raras veces como hemorragia intracraneal. Es más evidente cuando los niños comienzan a caminar o a gatear. En la forma grave, las manifestaciones hemorrágicas más comunes son las hemartrosis recidivantes, que pueden afectar a toda la articulación pero que afectan principalmente a rodillas, codos, tobillos, hombros y caderas. Las hemartrosis agudas son dolorosas, los signos clínicos consisten en edema local y eritema. Para evitar el dolor, el paciente adopta una posición fija, lo que tarde o temprano desencadena contracturas musculares. Los niños muy pequeños no pueden comunicarse verbalmente ni muestran irritabilidad ni falta de movimiento de la articulación afectada. Las hemartrosis crónicas son debilitantes y se presenta engrosamiento de la sinovia y sinovitis en respuesta a la sangre intraarticular. Después que se ha lesionado una articulación, los episodios de hemorragia recidivante originan la "articulación blanco" clínicamente reconocida, que luego establece un ciclo vicioso de hemorragia, la cual produce una deformidad articular progresiva que en los casos críticos requiere tratamiento quirúrgico como única opción terapéutica. Los hematomas hacia el músculo de las partes distales de las extremidades originan compresión externa de arterias, venas o nervios, lo que evoluciona a un síndrome compartimental.

La hemorragia hacia el espacio orofaríngeo, sistema nervioso central o retroperitoneo es potencialmente letal y requiere tratamiento inmediato. Las hemorragias retroperitoneales pueden acumular grandes cantidades de sangre junto con la formación de tumoraciones con calcificación y reacción de tejido inflamatorio (síndrome de seudotumor); también pueden lesionar el nervio femoral. Los seudotumores también se forman en los huesos, sobre todo los huesos largos de las extremidades inferiores. La hematuria es frecuente en pacientes con hemofilia, aun cuando no haya trastornos genitourinarios. A menudo cede espontáneamente y no requiere un tratamiento específico.

Rx HEMOFILIA

Sin tratamiento, los pacientes con hemofilia grave tienen una esperanza de vida limitada. Los avances en la industria fraccionaria de la sangre durante la Segunda Guerra Mundial dieron lugar a la posibilidad de utilizar el plasma para tratar la hemofilia, pero los volúmenes requeridos para lograr la elevación incluso moderada de las concentraciones de factor en la circulación limita la utilidad de la infusión de plasma como un método para el tratamiento de la enfermedad. El descubrimiento en el decenio de 1960 de que la fracción de crioprecipitado del plasma era enriquecida con factor VIII, además de la purificación final de FVIII y FIX del plasma, llevó al advenimiento del tratamiento de infusión en el hogar con concentrados de factor en el decenio de 1970. La disponibilidad de concentrados de factor originó una mejoría espectacular en la esperanza y en la calidad de vida para las personas con hemofilia grave. Sin embargo, la contaminación de los suministros de sangre por el virus de la hepatitis y ulteriormente por el VIH, dio lugar a la transmisión de estas infecciones hematógenas en los pacientes hemofílicos; las complicaciones de infección por VIH y hepatitis C son en la actualidad las principales causas de defunción en adultos estadounidenses con hemofilia grave. La introducción de los pasos de inactivación vírica en la preparación de productos derivados de plasma a mediados del decenio de 1980 redujo considerablemente el riesgo de VIH y hepatitis, los riesgos se redujeron más por medio de la producción satisfactoria de FVIII recombinante y la producción satisfactoria de proteínas de FVIII y FIX recombinantes, ambas aprobadas en el decenio de 1990. Es raro que los pacientes hemofílicos nacidos después de 1985 hayan contraído hepatitis o VIH y en estos individuos, la esperanza de vida es de 65 años.

El tratamiento restitutivo de factor en la hemofilia puede administrarse después de un episodio hemorrágico o de una manera profiláctica. La profilaxis primaria se define como un método para mantener el factor de la coagulación faltante en concentraciones de aproximadamente 1% o más con regularidad a fin de evitar hemorragias, sobre todo el inicio de hemartrosis. Los niños hemofílicos que reciben infusiones periódicas de FVIII

(tres días/semana) o FIX (dos días/semana) pueden llegar a la pubertad sin presentar anormalidades articulares detectables. Aunque es muy recomendable, este esquema se lleva a cabo en menos de 30% de los pacientes debido a su costo elevado, dificultades para tener acceso a venas periféricas en pacientes jóvenes y los potenciales riesgos infecciosos y trombóticos de los catéteres insertados a largo plazo en venas centrales.

Las consideraciones generales en relación al tratamiento de las hemorragias en la hemofilia incluyen: 1) la necesidad de iniciar el tratamiento lo más pronto posible debido a que los síntomas suelen preceder a datos objetivos de hemorragia; debido a la eficacia superior de la intervención terapéutica inicial, síntomas típicos de hemorragia hacia la articulación en un paciente fiable, cefalea o accidentes automovilísticos o de otro tipo, requieren la restitución rápida sin más estudios de laboratorio, y 2) la necesidad de evitar fármacos que dificulten la función plaquetaria como ácido acetilsalicílico o fármacos que contienen ácido acetilsalicílico; para controlar el dolor, son preferibles fármacos como el ibuprofén o el propoxifén.

El factor VIII y el factor IX se dosifican en unidades. Una unidad (U) es por definición la cantidad de factor VIII (100 ng/ml) o FIX (5 µg/ml) en 1 ml de plasma normal. Una unidad de FVIII por kilogramo de peso corporal aumenta la concentración plasmática de FVIII en 2%. Se puede calcular la dosis necesaria para aumentar las presentaciones de FVIII al 100% en un paciente con hemofilia grave de 70 kg (<1%) utilizando la fórmula sencilla que se presenta adelante. Por consiguiente, 3 500 U de FVIII aumentarán la concentración en la circulación a 100 por ciento.

$$\text{Dosis de FVIII (UI)} = \text{concentraciones de FVIII elegidas como objetivo} - \text{concentraciones iniciales de FVIII} \times \text{peso corporal (kg)} \times 0.5\ \text{U/kg}$$

Las dosis para el reemplazo de FIX son diferentes a las de FVIII, en virtud de que la recuperación de FIX respecto a la infusión suele ser de sólo 50% el valor previsto. Por tanto, la fórmula para el reemplazo de FIX es:

$$\text{Dosis de FIX (UI)} = \text{concentraciones de FIX elegidas como objetivo} - \text{concentraciones iniciales de FIX} \times \text{peso corporal (kg)} \times 1.0\ \text{U/kg}$$

Debido a la semivida de 8 a 12 h del FVIII se requieren inyecciones dos veces por día para mantener las concentraciones terapéuticas, en tanto que la semivida del FIX es más prolongada, aproximadamente 24 h, de manera que basta con una inyección una vez al día. En situaciones específicas, como después de intervenciones quirúrgicas, es conveniente la infusión continua de factor en virtud de su seguridad para lograr concentraciones persistentes de factor a un costo total más bajo.

El crioprecipitado es enriquecido con proteína de factor VIII (cada bolsa contiene en promedio 80 UI de FVIII) y se utilizó comúnmente para el tratamiento de la hemofilia A desde hace decenios; todavía se utiliza en algunos países en vías de desarrollo, pero debido al riesgo de enfermedades hematógenas, este producto debe evitarse en pacientes hemofílicos cuando se dispone de concentrados de factor.

Las hemorragias leves como las hemartrosis no complicadas por los hematomas superficiales requieren tratamiento inicial con concentraciones de factor de 30 a 50%. Las dosis adicionales para mantener concentraciones de 15 a 25% durante dos o tres días están indicadas en las hemartrosis graves, sobre todo cuando estos episodios afectan a la "articulación blanco". Los hematomas de gran tamaño o las hemorragias hacia los músculos profundos requieren concentraciones de factor de 50% o incluso más altas cuando no mejoran los síntomas clínicos y puede requerirse la restitución del factor durante una semana o más. Para controlar hemorragias importantes, incluidas las que afectan los espacios orofaríngeos, el sistema nervioso central y el retroperitoneo, se requieren concentraciones de proteína persistentes de 50 a 100% durante siete a 10 días. El remplazo profiláctico para intervenciones quirúrgicas tiene por objeto lograr concentraciones de factor normales (100%) durante un periodo de siete a 10 días; el remplazo puede entonces reducirse gradualmente dependiendo de la magnitud de las heridas quirúrgicas. Los procedimientos de cirugía bucal conllevan lesión considerable de tejidos, que por lo general requieren remplazo de factor durante uno a tres días junto con la administración de agentes antifibrinolíticos orales.

TRATAMIENTO SIN TRANSFUSIÓN EN LA HEMOFILIA. DDAVP (1-desamino-8-D-arginina vasopresina). La DDAVP es un análogo sintético de la vasopresina que produce un aumento transitorio en el factor VIII y en el factor de von Willebrand (*von Willebrand factor*, vWF), pero no en el factor IX, a través de un mecanismo que implica la liberación por las células endoteliales. A los pacientes con hemofilia A moderada o leve se les pondrá a prueba para determinar si responden a la DDAVP antes de una aplicación terapéutica. Es de esperar que la DDAVP en dosis de 0.3 µg/kg de peso corporal administrada por medio de infusión durante un periodo de 20 min aumente las concentraciones de FVIII en dos a tres tantos respecto del valor inicial, alcanzando un máximo entre los 30 y los 60 min después de la infusión. La DDAVP no mejora las concentraciones de FVIII en pacientes con hemofilia A grave ya que no hay reservas para liberar. Las dosis repetidas de DDAVP producen taquifilaxia debido a que el mecanismo es un aumento en la liberación más que en la síntesis *de novo* de FVIII y vWF. Más de tres dosis consecutivas resultan ineficaces y si es necesario el tratamiento adicional, se requiere el reemplazo de FVIII para lograr la hemostasia.

Fármacos antifibrinolíticos. La hemorragia en las encías, en el aparato digestivo y durante los procedimientos de cirugía bucal requieren el empleo de fármacos antifibrinolíticos orales como el ácido aminocaproico épsilon (*ε-aminocaproic acid*, EACA) o ácido tranexámico para controlar la hemostasia local. La duración del tratamiento dependiendo de la indicación clínica es de una semana o más. El ácido tranexámico se administra a dosis de 25 mg/kg tres a cuatro veces al día. El tratamiento con EACA requiere una dosis de carga de 200 mg/kg (máximo de 10 g) seguida de 100 mg/kg (máximo de 30 g/día cada 6 h). Estos fármacos no están indicados para controlar la hematuria debido al riesgo de formación de un cuadro obstructivo en la luz de las estructuras del aparato genitourinario.

COMPLICACIONES. Formación de inhibidor. La formación de aloanticuerpos a FVIII o FIX en la actualidad representa la principal complicación del tratamiento de la hemofilia. Se estima que la prevalencia de inhibidores al FVIII es de 5 a 10% de todos los casos y de casi 20% en los pacientes con hemofilia A grave. Los inhibidores de FIX se detectan sólo en 3 a 5% de todos los pacientes con hemofilia B. El grupo con riesgo elevado para formar inhibidores incluye deficiencia grave (>80% de todos los casos de inhibidores), antecedente familiar de inhibidores, descendencia africana, mutaciones en el gen de FVIII o FIX que producen deleción de grandes regiones de codificación o redisposiciones burdas de genes. Los inhibidores suelen presentarse en las primeras etapas de la vida, con una mediana a los dos años de edad y después de 10 días acumulados de exposición.

Se sospecha el diagnóstico clínico de inhibidor cuando los pacientes no responden a restitución de factor en dosis terapéuticas. Los inhibidores aumentan tanto la morbilidad como la mortalidad en la hemofilia. Dado que la detección oportuna de un inhibidor es decisiva para una corrección satisfactoria de la hemorragia o para erradicar el anticuerpo, la mayor parte de los centros de hemofilia llevan a cabo la detección sistemática anual de los inhibidores. La prueba de laboratorio que se requiere para confirmar la presentación de un inhibidor es un aPTT mezclado con plasma normal. En la mayoría de los pacientes hemofílicos, una mezcla de 1:1 con plasma normal corrige por completo el aPTT. En los pacientes con inhibidor, el aPTT en una mezcla de 1:1 está anormalmente prolongado, debido a que el inhibidor neutraliza la actividad de coagulación del factor VIII del plasma normal. El análisis de Bethesda utiliza un principio similar y define la especificidad del inhibidor y su concentración. Los resultados se expresan en unidades Bethesda (UB), en la cual 1 UB es la cantidad de anticuerpo que neutraliza 50% del FVIII o FIX presente en el plasma normal después de 2 h de incubación a una temperatura de 37°C. Desde el punto de vista clínico, los pacientes con inhibidor se clasifican como reactivos bajos o reactivos altos, lo cual representa lineamientos para el tratamiento óptimo. El tratamiento de los pacientes con inhibidor tiene dos metas: el control de los episodios hemorrágicos agudos y la erradicación del inhibidor. Para el control de los episodios de hemorragia, los reactivos bajos, aquellos con concentraciones <5 UB, responden bien a las dosis elevadas de FVIII humano o porcino (50 a 100 U/kg) con un incremento mínimo o nulo en las concentraciones de inhibidor. Sin embargo, los pacientes con respuesta alta, aquellos con una concentración de inhibidor inicial >10 UB o una respuesta anamnésica en el título de anticuerpo a >10 UB incluso si el título es bajo al principio, no responden a los concentrados de FVIII o FIX. El control de los episodios hemorrágicos en pacientes con alta respuesta se logra utilizando concentrados enriquecidos con protrombina, FVII, FIX, FX [concentrados de complejo de protrombina (*prothrombin complex concentrates*, PCC) o PCC activado (aPCC)] y con más frecuencia por medio de factor VII activado recombinante (FVIIa) (fig. 110-1). Las tasas de éxito terapéutico han sido más altas para el FVIIa que para los PCC o el aPCC. Para la erradicación del anticuerpo inhibitorio, la inmunosupresión no es eficaz. La estrategia más eficaz es la inducción de la tolerancia inmunitaria (*immune tolerance induction*, ITI) basada en la infusión diaria de la proteína faltante hasta que el inhibidor desaparece, requiriéndose típicamente periodos más prolongados que un año, con tasas de éxito del 60%. Se han obtenido resultados promisorios añadiendo anticuerpo monoclonal anti-CD20 (rituximab) como un complemento a la erradicación de las grandes concentraciones de anticuerpo en pacientes sometidos a inducción de la tolerancia inmunitaria.

Enfermedades infecciosas. La infección por el virus de la hepatitis C (*hepatitis C virus*, HCV) es la principal causa de morbilidad y la segunda causa principal de mortalidad en pacientes hemofílicos expuestos a concentrados de factor de la coagulación más viejos. La gran mayoría de los pacientes jóvenes tratados con productos derivados de plasma desde 1970 hasta 1985 se infectaron con HCV. Se ha estimado que más de 80% de los enfermos mayores de 20 años de edad son positivos para anticuerpo HCV a partir de 2006. Los trastornos concomitantes como la hepatopatía subyacente en pacientes hemofílicos son evidentes cuando estos individuos requieren procedimientos cruentos; puede requerirse corregir las deficiencias tanto genéticas como adquiridas (secundarias a hepatopatía). La infección por VIH también arrasó con la población de pacientes tratados con concentrados derivados de plasma hace dos decenios. La infección concomitante de HCV y VIH, presente en casi 50% de los pacientes hemofílicos, es un factor agravante para la evolución de la hepatopatía. La respuesta al tratamiento antivírico HCV en la hemofilia se restringe a menos de 30% de los pacientes e incluso es más deficiente en aquellos con infección simultánea por HCV y VIH. La hepatopatía en etapa terminal que requiere trasplante orgánico puede ser curativa tanto para la enfermedad hepática como para la hemofilia.

DEFICIENCIA DE FACTOR XI

El factor XI es un cimógeno de una proteasa de serina activa (FXIa) en la vía intrínseca de la coagulación sanguínea que activa al FIX (fig. 110-1). Hay dos vías para la formación de FXIa. En un análisis basado en el aPTT, la proteasa es el resultado de la activación por el FXIIa junto con un cininógeno de alto peso molecular y calicreína. La trombina al parecer es el activador funcional del FXI. La generación de trombina por la vía del factor hístico/factor VIIa activa a FXI en la superficie de la plaqueta, lo cual contribuye a la generación adicional de trombina después que se ha formado el coágulo y por tanto aumenta la resistencia a la fibrinólisis a través de un inhibidor fibrinolítico activado por trombina (*thrombin-activated fibrinolytic inhibitor*, TAFI).

La deficiencia de factor XI es un trastorno hemorrágico raro que se presenta en la población general con una frecuencia de uno en un millón. Sin embargo, la enfermedad tiene gran prevalencia entre la población de judíos asquenazíes e iraquíes, alcanzando una frecuencia de 6% como heterocigotos y de 0.1 a 0.3% como homocigotos. Se han comunicado más de 65 mutaciones en el gen de *FXI*, en tanto que se encontraron dos a tres mutaciones entre poblaciones judías afectadas.

Las concentraciones normales de actividad coagulante del FXI fluctúan entre 70 y 150 U/100 ml. En pacientes heterocigotos con deficiencia moderada, el FXI fluctúa entre 20 y 70 U/100 ml, en tanto que en pacientes homocigotos o heterocigotos dobles, las concentraciones de FXI son <1 a 20 U/100 ml. Los pacientes con concentraciones de FXI <10% de lo normal tienen un riesgo elevado de hemorragia, pero el fenotipo de la enfermedad no siempre se correlaciona con la actividad coagulante residual del FXI. Un antecedente familiar indica riesgo de hemorragia en el probando. Clínicamente, es común la presentación de hemorragias mucocutáneas como equimosis, hemorragia de las encías, epistaxis, hematuria y menorragia, sobre todo después de traumatismos. Este fenotipo hemorrágico sugiere que los tejidos ricos en actividad fibrinolítica son más susceptibles a la deficiencia de FXI. La hemorragia posoperatoria es común pero no siempre se presenta, incluso en pacientes con concentraciones muy bajas de factor XI.

℞ DEFICIENCIA DE FACTOR XI

El tratamiento de la deficiencia de FXI se basa en la aplicación de plasma fresco congelado (*fresh-frozen plasma,* FFP) a dosis de 15 a 20 ml/kg para mantener concentraciones mínimas que fluctúen entre 10 y 20%. Dado que el FXI tiene una semivida de 40 a 70 h se puede administrar tratamiento restitutivo en días alternados. El empleo de antifibrinolíticos es eficaz para controlar las hemorragias, con la excepción de la hematuria o la hemorragia intravesical. La aparición de inhibidor del FXI se observó en 10% de pacientes con deficiencia grave de FXI que recibieron tratamiento restitutivo.

OTROS TRASTORNOS HEMORRÁGICOS RAROS

En conjunto los trastornos hereditarios debidos a deficiencias en los factores de la coagulación diferentes a FVIII, FIX y FXI (cuadro 110-1) representan un grupo de enfermedades hemorrágicas raras. Los síntomas de hemorragia en estos pacientes varían desde asintomáticos (disfibrinogenemia o deficiencia de FVII) hasta potencialmente fatales (deficiencia de FX o FXIII). No hay manifestación clínica patognomónica que indique una enfermedad específica, pero en general, en contraste con la hemofilia, la hemartrosis es una complicación rara y la hemorragia en la mucosa o después del pinzamiento del cordón umbilical es común. Los individuos heterocigotos para las deficiencias en la coagulación plasmática a menudo no presentan síntomas. La valoración de laboratorio del factor deficiente específico después de la detección sistemática con pruebas de coagulación generales (cuadro 110-1) permitirá documentar el diagnóstico.

El tratamiento restitutivo utilizando plasma congelado en fresco (FFP) o PCC (que contiene protrombina, FVII, FIX y FX) proporciona hemostasia adecuada en respuesta a las hemorragias o como tratamiento profiláctico. El empleo de PCC habrá de vigilarse cuidadosamente y evitarse en pacientes con hepatopatía subyacente o en aquellos con riesgo elevado de trombosis a causa del riesgo de coagulación intravascular diseminada.

DEFICIENCIAS MÚLTIPLES DE LA COAGULACIÓN DE ORIGEN FAMILIAR

Diversos trastornos hemorrágicos se caracterizan por la deficiencia hereditaria de más de un factor de la coagulación plasmática. Hasta el momento se han caracterizado los defectos genéticos en dos de estas enfermedades y aclaran nuevos aspectos de la regulación de la hemostasia por genes que codifican proteínas que no participan en la coagulación sanguínea.

Deficiencia combinada de FV y FVIII. Los pacientes con deficiencia combinada de FV y FVIII muestran una actividad de coagulación residual de aproximadamente 5% de cada factor. Es interesante que el fenotipo de la enfermedad sea una tendencia hemorrágica leve, a menudo después de un traumatismo. Se ha identificado una mutación fundamental en el gen del compartimiento intermedio de retículo endoplásmico/Golgi (*endoplasmic reticulum/Golgi intermediate compartment*, ERGIC-53), una proteína fijadora de manosa situada en el aparato de Golgi que funciona como acompañante tanto para FV como para FVIII. En otras familias se han definido mutaciones en el gen para la deficiencia de factor de la coagulación múltiple 2 (*multiple coagulation factor deficiency 2*, MCFD2); este gen codifica una proteína que forma un complejo dependiente de Ca^{2+} en complejo con ERGIC-53 y proporciona actividad de cofactor en la movilización intracelular tanto de FV como de FVIII.

Deficiencias múltiples de factores de la coagulación dependiente de la vitamina K. Dos enzimas que intervienen en el metabolismo de la vitamina K se han relacionado con las deficiencias combinadas de todas las proteínas dependientes de vitamina K, incluidas las proteínas procoagulantes protrombina, VII, IX y X, y los anticoagulantes proteína C y proteína S. La vitamina K es una vitamina liposoluble que es cofactor para la carboxilación del carbono gamma de los residuos de ácido glutámico en los factores dependientes de vitamina K, un paso decisivo para la fijación de calcio y fosfolípido de estas proteínas **(fig. 110-2)**. Las enzimas glutamilcarboxilasa gamma y reductasa de epóxido son decisivas para el metabolismo y la regeneración de la vitamina K. Las mutaciones en los genes que codifican la síntesis de carboxilasa gamma (GGCX) o complejo 1 de reductasa de epóxido y vitamina K (*vitamin K epoxide reductase complex 1*, VKORC1) producen enzimas defectuosas y por tanto factores dependientes de vitamina K con una actividad reducida, que varía desde 1 hasta 30% de lo normal. El fenotipo de la enfermedad se caracteriza por episodios hemorrágicos leves a graves que se presentan desde el nacimiento. Algunos pacientes responden a las dosis elevadas de vitamina K. En la hemorragia grave es necesario el tratamiento restitutivo con FFP o PCC para lograr el control completo de la hemostasia.

COAGULACIÓN INTRAVASCULAR DISEMINADA

La coagulación intravascular diseminada (DIC) es un síndrome clinicopatológico caracterizado por la formación generalizada de fibrina intravascular en respuesta a una actividad excesiva de la proteasa sanguínea que supera los mecanismos anticoagulantes naturales. La coagulación intravascular diseminada se presenta en diversos trastornos **(cuadro 110-2)**. Las causas más comunes son sepsis bacteriana, trastornos malignos como tumores sólidos o leucemia promielocítica aguda (*acute promyelocytic leukemia*, APL) y causas obstétricas. La coagulación intravascular diseminada se diagnostica en casi la mitad de las mujeres embarazadas con desprendimiento prematuro de la placenta o con embolia del líquido amniótico. El traumatismo, sobre todo cerebral, también ocasiona coagulación intravascular diseminada. La exposición de la sangre a fosfolípidos derivados de tejido lesionado, hemólisis y daño endotelial son factores que contribuyen al desarrollo de este trastorno en esas circunstancias. La púrpura fulminante es una forma grave de coagulación intravascular diseminada debida a trombosis de zonas extensas de la piel; afecta predominantemente a niños pequeños después de infecciones víricas o bacterianas, en particular aquellos con una hipercoagulabilidad hereditaria o adquirida a

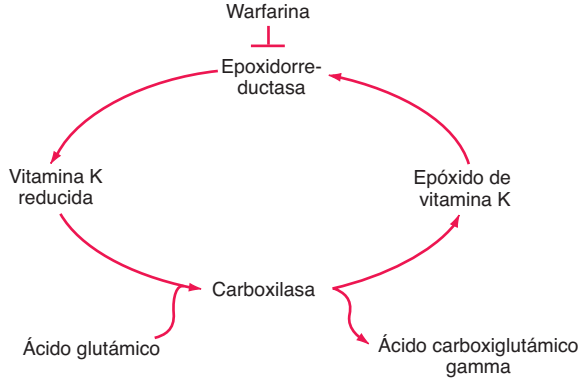

FIGURA 110-2. El ciclo de la vitamina K. La vitamina K es un cofactor para la formación de residuos de ácido carboxiglutámico gamma en las proteínas de la coagulación. La glutamilcarboxilasa gamma dependiente de la vitamina K, la enzima que cataliza la epoxidorreductasa de vitamina K, regenera una menor cantidad de vitamina K. La warfarina bloquea la acción de la reductasa e inhibe en forma competitiva los efectos de la vitamina K.

CUADRO 110-2 CAUSAS CLÍNICAS COMUNES DE COAGULACIÓN INTRAVASCULAR DISEMINADA

Sepsis
- Bacteriana
- Estafilococos, estreptococos, neumococos, meningococos, bacilos gramnegativos
- Vírica
- Micótica
- Parasitaria
- Por rickettsias

Traumatismo y lesiones de tejidos
- Lesión cerebral (bala)
- Quemaduras extensas
- Embolia grasa
- Rabdomiólisis

Trastornos vasculares
- Hemangiomas gigantes (síndrome de Kasabach-Merrit)
- Aneurismas de grandes vasos (p. ej., aorta)

Complicaciones obstétricas
- Desprendimiento prematuro de la placenta
- Embolia de líquido amniótico
- Síndrome de muerte fetal
- Aborto séptico

Cáncer
- Adenocarcinoma (próstata, páncreas, etc.)
- Neoplasias malignas hematológicas (leucemia promielocítica aguda)

Trastornos inmunitarios
- Reacción aguda a transfusión hemolítica
- Rechazo de trasplante de órgano o de tejido
- Enfermedad injerto contra hospedador

Fármacos
- Agentes fibrinolíticos
- Aprotinina
- Warfarina (sobre todo en neonatos con deficiencia de proteína C)
- Concentrados de complejo de protrombina
- Drogas recreativas (anfetaminas)

Envenenamiento
- Serpientes
- Insectos

Enfermedades hepáticas
- Insuficiencia hepática fulminante
- Cirrosis
- Esteatosis hepática del embarazo

Diversas
- Choque
- Síndrome de dificultad respiratoria
- Transfusión masiva

consecuencia de deficiencias de los componentes de la vía de la proteína C. Los neonatos homocigotos para deficiencia de vitamina C también presentan un alto riesgo de púrpura fulminante, con o sin trombosis de grandes vasos.

El mecanismo central de la coagulación intravascular diseminada es la generación incontrolada de trombina por la exposición de la sangre a las concentraciones patológicas de factor de los tejidos (fig. 110-3). La supresión simultánea del mecanismo anticoagulante fisiológico y la fibrinólisis anormal aceleran más el proceso. En conjunto, estas anormalidades contribuyen al depósito general de fibrina en vasos de calibres pequeño y mediano. La duración y la intensidad del depósito de fibrina alteran el riego sanguíneo de muchos órganos, sobre todo pulmón, riñones, hígado y cerebro, con la falla orgánica consecutiva. La activación resistente de la coagulación origina un consumo de los factores de la coagulación y las plaquetas, lo que a su vez lleva a la hemorragia periférica. Esto se agrava más por la hiperfibrinólisis secundaria. Estudios realizados en animales demuestran que el sistema fibrinolítico de hecho es suprimido al momento de la activación máxima de la coagulación. Es interesante que en pacientes con APL, a menudo ocurre un estado hiperfibrinolítico grave además de la activación de la coagulación. La liberación de varias citocinas proinflamatorias, como interleucina 6 y factor de necrosis tumoral alfa, desempeñan funciones centrales regulando los efectos de la coagulación en la DIC y los síntomas que acompañan al síndrome de respuesta inflamatoria general.

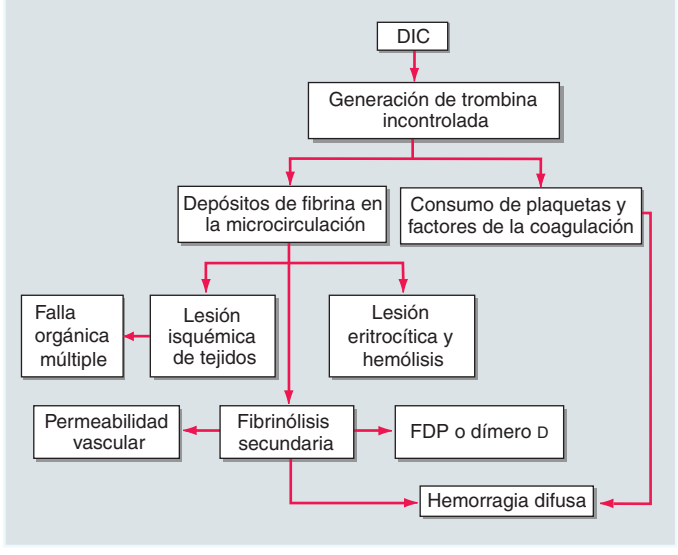

FIGURA 110-3. Fisiopatología de la coagulación intravascular diseminada (DIC). Las interacciones entre las vías de la coagulación y fibrinolíticas producen hemorragia y trombosis en la microcirculación de pacientes con coagulación intravascular diseminada.

Las manifestaciones clínicas de la coagulación intravascular diseminada están relacionadas con la magnitud del desequilibrio en la hemostasia, con las enfermedades subyacentes o con ambos problemas a la vez. Los datos más comunes son hemorragia que fluctúa desde la exudación en sitios de venopunción, petequias y equimosis hasta la hemorragia grave del aparato digestivo o del pulmón o hacia el sistema nervioso central. En la coagulación intravascular diseminada crónica, los síntomas de hemorragia son definidos y restringidos a la piel o a las mucosas. La hipercoagulabilidad de la coagulación intravascular diseminada se manifiesta como la oclusión de los vasos en la microcirculación y la falla de órganos resultante. También puede presentarse trombosis de grandes vasos y embolia cerebral. Son comunes las complicaciones hemodinámicas y el choque en los pacientes con coagulación intravascular diseminada. La mortalidad fluctúa entre 30 y más de 80% lo que depende de la causa fundamental, la gravedad de la coagulación intravascular diseminada y la edad del paciente.

El diagnóstico de la coagulación intravascular diseminada clínicamente importante se basa en la presentación de anormalidades clínicas o de laboratorio de la coagulación o la trombocitopenia. El diagnóstico de coagulación intravascular diseminada por laboratorio será motivo para iniciar una búsqueda de la enfermedad fundamental si es que no es ya evidente. Ningún análisis único permite establecer el diagnóstico de coagulación intravascular diseminada. Los análisis de laboratorio deben incluir pruebas de coagulación [aPTT, PT, tiempo de trombina (*thrombin time*, TT)] y marcadores de productos de la degradación de la fibrina (*fibrin degradation products*, FDP), además de los recuentos plaquetarios y eritrocíticos y del análisis del frotis sanguíneo. Estos análisis deben repetirse en un periodo de 6 a 8 h en virtud de que una anormalidad al principio leve puede modificarse considerablemente en pacientes con coagulación intravascular diseminada.

Los datos comunes incluyen la prolongación del PT o del aPTT o de ambos a la vez; recuentos plaquetarios ≤100 000/mm^3 o una declinación rápida en el número de plaquetas; la presentación de esquistocitos (eritrocitos fragmentados) en el frotis sanguíneo y la elevación en las concentraciones de FDP. La prueba más sensible para la coagulación intravascular diseminada es la concentración de FDP. La coagulación intravascular diseminada es un diagnóstico improbable cuando son normales los valores de FDP. La prueba del dímero D es más específica para detectar productos de degradación de la fibrina (pero no fibrinógeno) e indica que la plasmina ha digerido la fibrina de enlace cruzado. Dado que el fibrinógeno tiene una semivida prolongada, las concentraciones plasmáticas disminuyen en la etapa aguda, únicamente en casos graves de coagulación intravascular diseminada. La coagulación intravascular diseminada avanzada también se acompaña de concentraciones de actividad de antitrombina III o de plasminógeno <60% de lo normal.

DIC crónica. La coagulación intravascular compensada leve puede presentarse en algunas situaciones clínicas, por ejemplo, hemangioma gigante, carcinoma metastásico o el síndrome de muerte fetal. Las concentraciones plasmáticas de FDP o de dímeros D están elevadas, los valores de aPTT, PT y fibrinógeno se encuentran dentro del intervalo normal o elevado. La trombocitopenia leve o los recuentos plaquetarios normales también son datos comunes. A menudo se detecta fragmentación de eritrocitos pero en un menor grado que en la coagulación intravascular diseminada aguda.

Diagnóstico diferencial. El diagnóstico diferencial entre la DIC y la hepatopatía grave es problemático y requiere determinaciones seriadas de las variables de laboratorio en la DIC. Los pacientes con hepatopatía grave corren riesgo de sangrar y manifiestan datos de laboratorio que incluyen trombocitopenia (debido al secuestro de plaquetas, hipertensión portal o hiperesplenismo), disminución en la síntesis de factores de la coagulación y anticoagulantes naturales, al igual que aumento en las concentraciones de FDP a consecuencia del funcionamiento hepático reducido. Sin embargo, en contraste con la DIC, estas variables de laboratorio en la hepatopatía no se modifican con rapidez. Otros datos diferenciales importantes son la presentación de hipertensión portal u otros datos clínicos o de laboratorio respecto a la hepatopatía subyacente.

Los trastornos microangiopáticos como la púrpura trombocitopénica trombótica se manifiestan por una enfermedad de inicio clínico agudo que

se acompaña de trombocitopenia, fragmentación de eritrocitos y falla orgánica múltiple. Sin embargo, no hay consumo de factores de la coagulación o hiperfibrinólisis.

COAGULACIÓN INTRAVASCULAR DISEMINADA

La morbilidad y la mortalidad inherentes a la DIC están relacionadas principalmente con la enfermedad subyacente más que con las complicaciones de la DIC. Por tanto, el control o la eliminación de la causa fundamental será la preocupación principal. Los pacientes con DIC grave requieren control de las variables hemodinámicas, apoyo respiratorio y en ocasiones procedimientos quirúrgicos cruentos. Los intentos por tratar la DIC sin un tratamiento concomitante de la enfermedad causal probablemente fracasarán.

TRATAMIENTO DE LOS SÍNTOMAS HEMORRÁGICOS. El control de la hemorragia en los pacientes con DIC y trombocitopenia intensa (recuentos plaquetarios <10 000 a 20 000/mm^3) y bajas concentraciones de factores de la coagulación requerirán tratamiento restitutivo. El PT (>1.5 × normal) constituye un buen indicador de la gravedad del consumo de factores de la coagulación. El reemplazo con FFP está indicado (1 U de FFP aumenta la mayoría de los factores de la coagulación en 3% en un adulto sin DIC). Las bajas concentraciones de fibrinógeno (<100 mg/100 ml) o la hiperfibrinólisis intensa requerirán infusión de crioprecipitado (fracción plasmática enriquecida con fibrinógeno, FVIII y vWF). La restitución de 10 U de crioprecipitado por cada 2 a 3 U de FFP basta para corregir la hemostasia. El esquema de transfusión debe ajustarse conforme a la evolución clínica y de laboratorio del paciente. Los concentrados de plaquetas a una dosis de 1 a 2 U/10 kg de peso corporal son suficientes en la mayoría de los pacientes con DIC que tienen trombocitopenia grave.

Los concentrados de factores de la coagulación no se recomiendan para controlar la hemorragia en la DIC debido a la eficacia limitada que brinda la restitución de factores individuales (concentrados de factor VIII o IX) y el riesgo elevado de productos que contienen huellas de proteasas sanguíneas activadas (PCC) lo cual agrava más la enfermedad.

REEMPLAZO DE LOS INHIBIDORES DE LA COAGULACIÓN O LA FIBRINÓLISIS. Los fármacos para controlar la coagulación como la heparina, los concentrados de antitrombina III (ATIII) o los fármacos antifibrinolíticos se han intentado en el tratamiento de la DIC. Las dosis bajas de heparina en infusión continua (5 a 10 U/kg por hora) son eficaces en pacientes con DIC leve asociada a un tumor sólido o APL o en trombosis reconocida. La heparina también está indicada para tratar la púrpura fulminante, durante la resección quirúrgica de hemangiomas gigantes y durante la extracción de un feto muerto. En la coagulación intravascular diseminada aguda es probable que la heparina agrave la hemorragia. Hasta la fecha, el empleo de la heparina en pacientes con DIC graves no tiene beneficio demostrado en la supervivencia.

El empleo de fármacos antifibrinolíticos, EACA o ácido tranexámico para prevenir la degradación de fibrina por la plasmina, produce los episodios de hemorragia en pacientes con DIC e hiperfibrinólisis confirmada. Sin embargo, estos fármacos aumentan el riesgo de trombosis y está indicado el empleo concomitante de heparina. Los pacientes con APL o aquellos con DIC crónica asociada a hemangiomas gigantes son algunos de los que se benefician con este tratamiento.

El empleo de concentrados de proteína C para tratar la púrpura fulminante asociada a deficiencia de proteína C adquirida o meningococemia ha resultado eficaz. Los resultados para reemplazar ATIII en los estudios de fases iniciales son promisorios pero requieren más estudios.

DEFICIENCIA DE VITAMINA K

Las proteínas dependientes de la vitamina K representan un grupo heterogéneo que incluye proteínas del factor de la coagulación y también proteínas que se encuentran en hueso, pulmón, riñón y placenta. La vitamina K media la modificación postraduccional de residuos de glutamato a carboxilglutamato gamma, un paso decisivo para la actividad de las proteínas dependientes de vitamina K en la fijación del calcio y el ensamble apropiado a las membranas de fosfolípido (fig. 110-2). La deficiencia hereditaria de la actividad funcional de la enzima que interviene en el metabolismo de la vitamina K, notablemente la GGCX o la VKOR-1 (véase antes en este capítulo), origina trastornos hemorrágicos. La cantidad de vitamina K en la dieta a menudo limita la reacción de carboxilación y por tanto es indispensable el reciclamiento de la vitamina K para mantener las concentraciones normales de proteínas dependientes de vitamina K. En los adultos, la ingesta alimentaria escasa, por sí sola raras veces causa una deficiencia grave de la vitamina K pero puede volverse común con el empleo de antibióticos de amplio espectro. Las enfermedades o las intervenciones quirúrgicas que afectan la capacidad del aparato digestivo para absorber vitamina K, ya sea a través de alteraciones anatómicas o modificando el contenido de grasa de las sales biliares y los conductos pancreáticos en la parte proximal del intestino delgado, puede ocasionar una reducción importante en las concentraciones de vitamina K. Las hepatopatías crónicas como la cirrosis biliar primaria también producen agotamiento de las reservas de vitamina K. La deficiencia neonatal de vitamina K y la enfermedad hemorrágica resultante del recién nacido se han eliminado casi por completo por medio de la administración sistemática de vitamina K a todos los neonatos. La prolongación de los valores de PT es el dato más común e incipiente en los pacientes con deficiencia de vitamina K debida a reducción en las concentraciones de protrombina, FVII, FIX y FX. El FVII tiene la semivida más breve entre estos factores, los cuales pueden prolongar el PT antes que ocurran cambios en el aPTT. La administración parenteral de vitamina K a una dosis total de 10 mg basta para restablecer las concentraciones normales de factor de la coagulación al cabo de 8 a 10 h. Cuando existe una hemorragia persistente o la necesidad de una corrección inmediata antes de un procedimiento cruento, se requiere reemplazo con FFP o PCC. Se evitará PCC en los pacientes con trastornos hepáticos subyacentes graves a consecuencia del riesgo elevado de trombosis. La reversión del tratamiento anticoagulante excesivo con warfarina o fármacos semejantes a la warfarina puede lograrse por medio de dosis mínimas de vitamina K (1 mg por vía oral o por medio de inyección intravenosa) en los pacientes asintomáticos. Esta estrategia disminuye el riesgo de hemorragia y a la vez mantiene la anticoagulación terapéutica para un estado protrombótico subyacente.

TRASTORNOS DE LA COAGULACIÓN RELACIONADOS CON INSUFICIENCIA HEPÁTICA

El hígado es fundamental para la hemostasia en virtud de que es el sitio donde se sintetiza y se depura la mayor parte de las proteínas procoagulantes y anticoagulantes naturales y los componentes esenciales del sistema fibrinolítico. La insuficiencia hepática conlleva un riesgo elevado de hemorragia debido a la síntesis deficiente de factores procoagulantes y un aumento en la fibrinólisis. La trombocitopenia es común en pacientes con hepatopatía y puede deberse a esplenomegalia congestiva (hiperesplenismo) o una longevidad reducida de la plaqueta mediada por factores inmunitarios (cirrosis biliar primaria). Además, diversas anormalidades anatómicas consecutivas a hepatopatías subyacentes favorecen más la presentación de hemorragia (cuadro 110-3). La disfibrinogenemia es un dato relativamente común en pacientes con hepatopatía debido a las alteraciones en la polimerización de fibrina. La aparición de DIC concomitante a hepatopatías crónicas no es rara y puede favorecer el riesgo de hemorragia. Es indispensable la valoración de laboratorio para una estrategia terapéutica óptima, ya sea para controlar la hemorragia persistente o preparar a los pacientes con hepatopatía para procedimientos cruentos. Es típico que estos pacientes presenten prolongación del PT, aPTT y TT, lo cual depende del grado de lesión hepática, trombocitopenia e incremento normal o leve en la FDP. Las concentraciones de fibrinógeno están disminuidas únicamente en la hepatitis fulminante, la cirrosis descompensada o la hepatopatía avanzada

CUADRO 110-3 TRASTORNOS DE LA COAGULACIÓN Y LA HEMOSTASIA EN ENFERMEDADES HEPÁTICAS

Hemorragia
Hipertensión portal
Varices esofágicas
Trombocitopenia
Esplenomegalia
DIC crónica o aguda
Disminución en la síntesis de factores de la coagulación
Insuficiencia hepatocítica
Deficiencia de vitamina K
Fibrinólisis general
DIC
Disfibrinogenemia
Trombosis
Disminución en la síntesis de inhibidores de la coagulación: proteína C, proteína S, antitrombina
Insuficiencia hepatocítica
Deficiencia de vitamina K (proteína C, proteína S)
Incapacidad para despejar proteínas de la coagulación activadas (DIC)
Disfibrinogenemia
Yatrógena: transfusión de concentrados complejos de protrombina
Agentes antifibrinolíticos: ácido aminocaproico épsilon (EACA), ácido tranexámico

Nota: DIC, coagulación intravascular diseminada.

o en caso de DIC. La presentación de TT prolongado, fibrinógeno normal y concentraciones de FDP normales sugieren disfibrinogenemia. Las concentraciones de FVIII a menudo son normales o están elevadas en pacientes con insuficiencia hepática y las concentraciones reducidas sugieren DIC superpuesta. Dado que el FV solamente se sintetiza en el hepatocito y no es una proteína dependiente de la vitamina K, las concentraciones reducidas de FV son un indicador de insuficiencia hepatocítica. Las concentraciones normales de FV y bajas de FVII sugieren deficiencia de vitamina K. Las concentraciones de vitamina K están reducidas en pacientes con insuficiencia hepática debido a alteraciones en el almacenamiento en pacientes con enfermedad hepatocítica, cambios en los ácidos biliares o colestasis que puede reducir la absorción de vitamina K. Es conveniente el reemplazo de vitamina K (10 mg administrados por medio de inyección intravenosa lenta) para mejorar la hemostasia.

El tratamiento con FFP es la forma más eficaz de corregir la hemostasia en pacientes con insuficiencia hepática. La infusión de FFP (5 a 10 ml/kg; cada bolsa contiene aproximadamente 200 ml) basta para asegurar 10 a 20% de las concentraciones normales de los factores de la coagulación pero sin corrección del PT o del aPTT. Aun con dosis de FFP elevadas (20 ml/kg) no se corrigen los puntos de coagulación en todos los pacientes. La vigilancia de los síntomas clínicos y los puntos de coagulación determinarán si se requieren dosis repetidas 8 a 12 h después de la primera infusión. Los concentrados de plaquetas están indicados cuando los recuentos plaquetarios son <10 000 a 20 000/mm^3 para controlar una hemorragia persistente o inmediatamente antes de un procedimiento cruento cuando los recuentos <50 000/mm^3. El crioprecipitado está indicado únicamente cuando las concentraciones de fibrinógeno son <100 mg/ml; la dosis es de seis bolsas para un paciente de 70 kg de peso/día. Como se mencionó con anterioridad, la infusión de PCC en individuos con insuficiencia hepática debe evitarse debido al riesgo elevado de complicaciones trombóticas. No está bien definida la seguridad de los agentes antifibrinolíticos para controlar la hemorragia en pacientes con insuficiencia hepática y debe evitarse.

INHIBIDORES DE LOS FACTORES DE LA COAGULACIÓN ADQUIRIDOS

Un *inhibidor adquirido* es una enfermedad mediada por factores inmunitarios y que se caracteriza por la presencia de un anticuerpo contra un factor de la coagulación específica. El FVIII es el objetivo más común de la formación de anticuerpos, pero también se han comunicado inhibidores para protrombina, FV, FIX, FX y FXI. La enfermedad ocurre sobre todo en adultos de edad avanzada (mediana de edad de 60 años) pero en ocasiones en mujeres embarazadas o puérperas que no tienen un antecedente de hemorragia. En 50% de los pacientes con inhibidores, no se identifica una enfermedad fundamental al momento del diagnóstico. En la mitad restante, las causas son enfermedades autoinmunitarias, neoplasias malignas (linfomas, cáncer prostático), enfermedades dermatológicas y embarazo. A veces hay un antecedente de alguna cirugía abierta en la cual se utilizó trombina tópica, sobre todo preparados que contienen FV bovino. Los episodios de hemorragia ocurren comúnmente hacia los tejidos blandos y en los sistemas gastrointestinal o urinario y en la piel. En contraste con la hemofilia, es rara la hemartrosis. Las hemorragias retroperitoneales y otras hemorragias potencialmente fatales pueden presentarse en forma súbita. La mortalidad global en pacientes no tratados fluctúa entre 8 y 22% y la mayoría de las defunciones ocurren en las primeras semanas después de la presentación. El diagnóstico se basa en el aPTT prolongado con PT y TT normales. El aPTT permanece prolongado después de la mezcla del plasma de prueba con cantidades iguales de plasma normal acumulado durante 2 h a una temperatura de 37°C. El análisis de Bethesda en el que se utiliza plasma deficiente en FVIII que se lleva a cabo para detectar inhibidor en pacientes hemofílicos, confirmará el diagnóstico. La hemorragia grave se trata por medio de dosis elevadas de FVIII humano o porcino, PCC/PCCa o FVIIa recombinante. Se ha comunicado la eficacia de la gammaglobulina intravenosa en dosis elevadas y anticuerpo monoclonal anti-CD20 (rituximab) en pacientes con autoanticuerpos a FVIII. En contraste con la hemofilia, los inhibidores en los pacientes no hemofílicos a veces responden a la prednisona sola o asociada al tratamiento citotóxico (p. ej., ciclofosfamida).

La detección de anticoagulante lúpico puede relacionarse con diversas enfermedades trombóticas venosas o arteriales. Sin embargo, la hemorragia también se ha notificado en pacientes con anticoagulante lúpico; se debe a la presentación de anticuerpos a la protrombina, lo que origina hipoprotrombinemia. Los dos trastornos muestran un PTT prolongado que no se corrige con la mezcla. Para distinguir a los inhibidores adquiridos de los anticoagulantes lúpicos, la prueba del veneno de víbora de Russell diluido y la prueba de fosfolípidos de fase hexagonal son negativas en pacientes con un inhibidor adquirido y positivas en enfermos con anticoagulantes lúpicos. Asimismo, el anticoagulante lúpico interfiere en la actividad coagulante de muchos factores (FVIII, FIX, FXII, FXI), en tanto que los inhibidores adquiridos son específicos de un solo factor.

LECTURAS ADICIONALES

Caldwell SH et al: Coagulation disorders and hemostasis in liver disease: Pathophysiology and critical assessment of current management. Hepatology 44:1039, 2006

Hoyer LW: Hemophilia A. N Engl J Med 330:39, 1994

Key NS, Negrier C: Coagulation factor concentrates: Past, present, and future. Lancet 370:439, 2007

Levi M, Opal SM: Coagulation abnormalities in critically ill patients. Critical Care 10:222, 2006

Mannucci PM, et al: Recessively inherited coagulation disorders. Blood 104:1243, 2004

Stafford DW: The vitamin K cycle. J Thromb Haemost 3:1873, 2005

111 Trombosis venosa

F.R. Rosendaal, H.R. Büller

La trombosis venosa es resultado de la formación de un coágulo obstructivo en las venas. Ocurre principalmente en las venas profundas de la pierna (trombosis venosa profunda [*deep vein thrombosis*, DVT]), desde donde algunas fracciones del coágulo a menudo embolizan hacia los pulmones (embolia pulmonar [*pulmonary embolism*, PE]). Menos de 5% de todas las trombosis venosas se presentan en otros sitios (véase más adelante en este capítulo "Trombosis en sitios raros" y "Tromboflebitis superficial"). La trombosis venosa es común y a menudo se presenta en forma espontánea, pero suele acompañar a trastornos médicos y quirúrgicos, tanto extrahospitalarios como intrahospitalarios.

Los síntomas de trombosis venosa no son específicos y por tanto es difícil el diagnóstico clínico y requiere estudios objetivos con imágenes. Las principales complicaciones de la trombosis incluyen un síndrome postrombótico invalidante y la muerte consecutiva a embolia pulmonar fatal. El tratamiento con anticoagulantes debe ser rápido y adecuado.

Se conocen muchos factores de riesgo para la trombosis, todos los cuales están relacionados con la inmovilización o con la hipercoagulabilidad. Aunque no es de utilidad valorar los factores de riesgo después que ha ocurrido la trombosis, varios factores de riesgo adquiridos son tan importantes que requieren tratamiento anticoagulante profiláctico, tanto en pacientes que tienen un antecedente de trombosis como en aquellos que no lo tienen. Se dispone de directrices detalladas para la prevención primaria.

La trombosis venosa tiende a experimentar recidivas. Los factores de riesgo para una primera trombosis venosa no son los mismos que para la trombosis venosa recidivante y en gran parte se desconocen. Los individuos de familias con trombofilia hereditaria tienden a presentar trombosis a edad joven y a manifestar recidivas frecuentes.

EPIDEMIOLOGÍA

La frecuencia de una primera trombosis venosa es de uno a tres por 1 000 personas por año. Alrededor de 66% se manifiestan como DVT de la pierna y 33% como PE. Hasta la mitad de los pacientes con PE no tienen signos de DVT. De 1 a 10% de las trombosis venosas resultan letales y las defunciones ocurren sobre todo, pero no exclusivamente, en ancianos o en pacientes con enfermedades graves subyacentes, sobre todo cáncer. La incidencia de trombosis venosa tiene relación exponencial con la edad, donde se aplica una regla de 10: en los niños la incidencia es de uno por 100 000 por año; en los adultos jóvenes de uno en 10 000 por año; en individuos de edad mediana, uno por 1 000 por año; en los ancianos la incidencia es de 1% por año, hasta casi 10% por año en los muy ancianos. La tasa de recidiva de la trombosis venosa es de 3 a 10% por año.

CUADRO 111-1 FACTORES DE RIESGO PARA TROMBOSIS VENOSA

Adquiridos	Hereditarios	Mixtos/desconocidos
Cirugía ortopédica	Deficiencia de antitrombina	Altas concentraciones de factor VIII
Neurocirugía	Deficiencia de proteína C	Altas concentraciones de factor IX
Cirugía abdominal mayor	Deficiencia de proteína S	Altas concentraciones de factor XI
Traumatismo importante	Factor V de Leiden (FVL)	Altas concentraciones de fibrinógeno
Catéteres venosos centrales	Protrombina 20210A	Altas concentraciones de TAFI
Cáncer	Grupo sanguíneo no O	Bajas concentraciones de TFPI
Síndrome antifosfolípido	Disfibrinogenemia	Resistencia de APC en ausencia de FVL
Puerperio	Factor XIII 34val	Hiperhomocisteinemia
Reposo en cama prolongado		Altas concentraciones de PCI (PAI-3)
Embarazo		
Obesidad		
Aparato de yeso		
Anticonceptivos orales		
Hormonoterapia restitutiva		
Trastornos mieloproliferativos		
Policitemia vera		
Viajes a largas distancias		
Edad		

Nota: TAFI, inhibidor de la fibrinólisis activable de trombina; TFPI, inhibidor de la vía del factor de los tejidos; PCI, inhibidor de la proteína C *(protein C inhibitor);* PAI-3, inhibidor del activador del plasminógeno 3 *(plasminogen activator inhibitor-3);* APC, proteína C activada *(activated protein C).*

ETIOLOGÍA

Las causas de la trombosis pueden dividirse en las relacionadas con la inmovilización, que por lo general son adquiridas y las que acompañan a la hipercoagulabilidad, que pueden ser genéticas o adquiridas **(cuadro 111-1)**. La trombosis venosa es una enfermedad que obedece a múltiples causas y que ocurre cuando se presentan con mucha frecuencia varios factores de riesgo en una combinación particular. A menudo, los factores de riesgo a largo plazo, por ejemplo, defectos genéticos, se acompañan de factores adquiridos a corto plazo **(fig. 111-1)**. Si bien muchos factores simplemente se añaden al riesgo, contribuyendo al "potencial de trombosis" de un individuo, algunos factores interaccionan en forma sinérgica, es decir cuando la combinación añade más al riesgo que la suma de las contribuciones diferentes de los factores de riesgo (p. ej., factor V de Leiden y uso de anticonceptivos orales).

Existen algunos factores de riesgo adquiridos que son muy importantes y ocasionan trombosis en distintos porcentajes, lo cual implica un riesgo relativo ≥50. Éstos son intervenciones ortopédicas, neuroquirúrgicas y abdominales mayores; traumatismo importante con múltiples fracturas, catéteres venosos centrales; así como cáncer metastásico, en particular adenocarcinomas. Los factores de riesgo moderados son síndrome de anticuerpo antifosfolípido, puerperio, reposo en cama prolongado y neoplasias malignas sin metástasis. El embarazo, uso de anticonceptivos orales, hormonoterapia restitutiva, obesidad y viajes a larga distancia son factores de riesgo leves, que incrementan el riesgo en dos a cinco tantos.

Las deficiencias homocigóticas de proteína C o proteína S pueden ocasionar púrpura fulminante potencialmente fatal justo después del nacimiento, en tanto que la deficiencia homocigótica de antitrombina no es compatible con la vida. Éstas son excesivamente raras, excepto en poblaciones con una alta frecuencia de consanguinidad. La deficiencia heterocigótica de antitrombina y homocigótica del factor V de Leiden son los factores de riesgo genéticos más importantes, aumentando el riesgo de trombosis 20 a 50 tantos. Las deficiencias heterocigóticas de proteína C y proteína S contribuyen en grado moderado al riesgo, con un riesgo relativo de 10. Otros factores genéticos que se relacionan con trombosis venosa son leves y aumentan el riesgo dos a cinco tantos (como en el caso del factor V de Leiden, protrombina 20210A y grupos sanguíneos no O) obtienen efectos insignificantes sobre el riesgo que sólo revisten interés académico (MTHFR 677T, factor V HR2, FXIII val34leu, PAI-1 4G/5G).

También representan riesgos leves las anormalidades en el sistema de coagulación cuyo origen no se ha determinado, por ejemplo, las concentraciones elevadas de factores procoagulantes (fibrinógeno II, factor de von Willebrand, VIII, IX, X y XI) y factores antifibrinolíticos (inhibidor de la fibrinólisis activable de trombina [*thrombin activatable fibrinolysis inhibitor*, TAFI]) y bajas

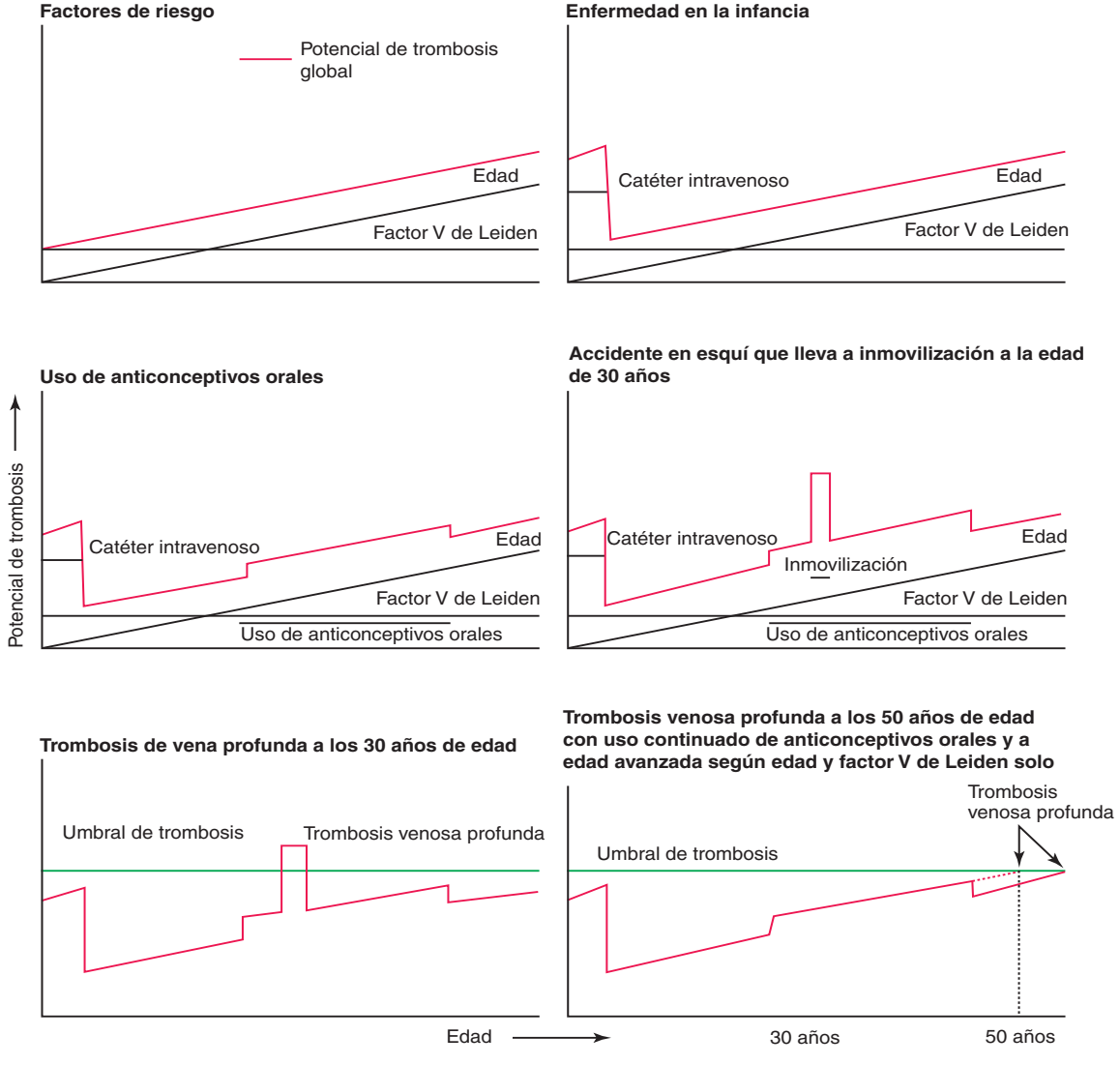

FIGURA 111-1. Modelos de riesgo de trombosis. En cada cuadro, la figura muestra el potencial de trombosis (*negro*) de cada factor de riesgo presente durante la vida de un individuo y el potencial de trombosis resultante (*rojo*). (*Reproducida con autorización de FR Rosendaal: Venous thrombosis: A multicausal disease. Lancet 353:1167, 1999.*)

concentraciones de factores anticoagulantes (inhibidor de la vía del factor hístico [*tissue factor pathway inhibitor*, TFPI]) (cuadro 111-1).

PRONÓSTICO

Los pacientes que han tenido una trombosis venosa tienen un alto riesgo (3 a 10% por año) de sufrir otra. Hasta 50% de las recidivas después de una primera trombosis en una pierna ocurren en la otra, lo que indica que los cambios generales más que la lesión local residual se acompañan de recidiva de la trombosis. No obstante, pocos de los factores de riesgo documentados inherentes a un estado de hipercoagulabilidad (p. ej., factor V de Leiden, protrombina 20210A y elevación en la concentración de los factores de la coagulación VIII, IX y XI) se acompañan de una recidiva. Incluso las anormalidades protrombóticas más importantes (deficiencias de antitrombina, proteína C y proteína S) aumentan el riesgo de trombosis recidivante en 50% cuando mucho. Los únicos dos factores de riesgo claros para la recidiva son género sexual masculino (que incrementa el riesgo tres a cuatro tantos) y la ausencia de un factor desencadenante claro en el primer episodio (duplicando el riesgo de recidiva); en otras palabras, es poco probable que haya recidiva de una primera trombosis después de una cirugía o de la aplicación de un yeso.

Algunos factores de riesgo adquiridos, como intervenciones quirúrgicas, inmovilización y cáncer, aumentan el riesgo de trombosis recidivante, ya que incrementan el riesgo del primer episodio.

PREVENCIÓN

Los defectos protrombóticos o un antecedente de trombosis, por lo general no llevan a planes preventivos diferentes, con la excepción del periodo posparto, donde parece estar indicado el tratamiento anticoagulante, sobre todo para la deficiencia de antitrombina. Asimismo, la decisión para aplicar tratamiento anticoagulante a largo plazo o de por vida, es decir, más allá del periodo de mayor riesgo, depende de la presentación clínica más que de las anormalidades protrombóticas. Antes de prescribir el tratamiento anticoagulante a largo plazo, los clínicos tendrán presente el riesgo anual acumulado de hemorragia grave que es de 1 a 2 por ciento.

Los pacientes con un antecedente de trombosis no deben utilizar fármacos que contienen estrógenos, es decir, está contraindicada la hormonoterapia y para la anticoncepción son preferibles los métodos mecánicos.

Pruebas de trombofilia. Las pruebas para detectar anormalidades protrombóticas fuera del contexto de una trombofilia familiar florida no son de utilidad. Una prueba positiva no ayuda al diagnóstico de trombosis ni predice el riesgo de trombosis recidivante ni, por tanto, afecta a los métodos de prevención a largo plazo.

TROMBOFILIA HEREDITARIA

Los individuos que pertenecen a familias con una tendencia hereditaria a la trombosis venosa, por lo general tienen una tendencia trombótica más grave que aquellos que no provienen de estas familias. Aun cuando el defecto genético sea el mismo en los dos grupos, los que tienen trombofilia hereditaria de familias afectadas tienen su primer episodio de trombosis a una corta edad (20 a 35 años), pocos no presentan trombosis en su vida y muchos tienen enfermedad recidivante. Los primeros estudios sobre el riesgo trombótico asociado a defectos protrombóticos se basaron en estas familias y sobrestimaban los riesgos de todos los pacientes con defectos trombofílicos. En general, los individuos de estas familias no necesitan tratarse de manera diferente a otros, excepto 1) no son recomendables los anticonceptivos orales que contienen estrógenos y 2) se considerará la profilaxia anticoagulante después del parto en mujeres con defectos protrombóticos. El tratamiento a largo plazo se considera después de un primer episodio de trombosis, pero sólo en familias con riesgo elevado, sobre todo en aquellos con deficiencia de antitrombina.

TROMBOSIS EN SITIOS RAROS

Uno en cada 25 casos de trombosis venosa se presenta en el brazo, en tanto que otros sitios incluso más raros son el cerebro (trombosis de vena cerebral), el aparato digestivo (trombosis de vena mesentérica) y el hígado (trombosis de la vena porta y trombosis de la vena hepática, también conocida como *síndrome de Budd-Chiari*). La trombosis del brazo casi siempre se relaciona con catéteres venosos centrales. El deterioro de la función hepática y de la hipertensión portal señalan la trombosis en las venas hepáticas o portales, defectos neurológicos en la trombosis de la vena cerebral y manifestaciones abdominales graves en la trombosis venosa mesentérica. En casos raros, la trombosis venosa profunda se acompaña de enfermedad vascular cerebral embólica, sobre todo cuando se presenta un foramen oval permeable (apoplejía paradójica). Si bien las anormalidades locales suelen ser importantes, un estado procoagulante debido a cáncer o a anormalidades hereditarias aumenta la frecuencia de trombosis en sitios raros. En todos estos casos, el diagnóstico se basa en los estudios por imágenes y el tratamiento consiste en anticoagulantes de un modo similar al que se aplica en las formas más comunes de trombosis, así como el tratamiento de las causas locales y las consecuencias.

TROMBOFLEBITIS SUPERFICIAL

Un cordón rojo doloroso es un signo claro de tromboflebitis superficial. Éste es el único tipo de trombosis venosa que de manera confiable puede diagnosticarse sin estudios por imágenes. Si bien la investigación es limitada, las causas de tromboflebitis superficial al parecer son similares a las de otras formas de trombosis venosa y ocurre extensión hacia la vena profunda. Las opciones de tratamiento son debatibles y varían desde los anticoagulantes hasta un método de vigilancia expectante.

DATOS GLOBALES

La trombosis venosa ocurre en todos los grupos étnicos y posiblemente tiene una frecuencia un poco más alta en africanos que en blancos y asiáticos. Si bien los factores de riesgo adquiridos en gran parte son idénticos en los grupos étnicos, los dos factores de riesgo genéticos más comunes (factor V de Leiden y protrombina 20210A) se encuentran únicamente en blancos. Éstas son mutaciones de ganancia de función singulares con una tasa de mutación muy baja (es decir, ocurren sólo una vez). Las mutaciones con pérdida de la función que llevan a deficiencias de antitrombina, proteína C y proteína S no difieren mucho entre los grupos étnicos. Debido a los efectos de fundador, las prevalencias de factor V de Leiden y protrombina 20210A varían bastante en subgrupos étnicos, es decir, en diversas poblaciones europeas la prevalencia del factor V de Leiden varía entre 1% (Italia) y 15% (sur de Suecia). Los factores de riesgo adquiridos pueden variar por circunstancias locales, por ejemplo, la hiperhomocisteinemia debida a diferencias en la dieta, los factores de la reproducción consecutivos al número de embarazos y el empleo de anticonceptivos orales. La literatura respecto a africanos y asiáticos es escasa.

DIAGNÓSTICO

La verdadera prevalencia de la trombosis en pacientes que presentan sospecha clínica de trombosis venosa profunda de la pierna o embolia pulmonar es de 15 a 25%, aproximadamente. Por tanto, el estudio diagnóstico para estas enfermedades tiene dos objetivos: 1) descartar la enfermedad con rapidez y seguridad en el mayor número posible de pacientes, de preferencia con métodos incruentos, fáciles de utilizar y rentables y 2) confirmar si existe una trombosis en los pacientes restantes con una técnica radiográfica exacta. El propósito del primer paso es evitar tanto las pruebas diagnósticas innecesarias como el tratamiento anticoagulante. Si bien el estudio diagnóstico de la trombosis venosa profunda y el de la embolia pulmonar tienen mucho en común, se analizarán por separado.

Trombosis de venas profundas. Los signos y síntomas de la trombosis venosa profunda como edema, dolor, eritema, dilatación venosa superficial y signo de Homan (dolor en la pantorrilla o retropoplíteo con la dorsiflexión del tobillo) no son específicos y en consecuencia son insuficientes para descartar la enfermedad. El "estudio de referencia" típico es la flebografía con medio de contraste. Si bien es muy exacto, este método requiere recursos radiográficos y experiencia y es cruento y en ocasiones incómodo para el paciente. La ecografía, sin compresibilidad de la vena como el único criterio, en gran parte ha reemplazado a la flebografía con medio de contraste. El estudio está limitado a la vena femoral en la ingle y a la vena poplítea en la fosa poplítea. Este método tiene una sensibilidad y una especificidad muy alta (95 a 100%) en pacientes sintomáticos para la DVT proximal. En la DVT aislada de las venas de la pantorrilla el método es menos preciso. Esta última característica de la ecografía con compresión explica la necesidad de repetir el estudio después de más o menos una semana en los pacientes con una prueba inicial normal a fin de detectar la extensión de los trombos en la pantorrilla. Sin embargo, el primer objetivo del estudio diagnóstico es descartar trombosis venosa profunda con rapidez y seguridad. Para este propósito, la combinación de la valoración de la probabilidad clínica y la determinación de la concentración sanguínea de dímero D han resultado muy útiles. La probabilidad clínica se valora mejor por medio de la regla que se muestra en el **cuadro 111-2**, lo que permite la clasificación de la trombosis venosa profunda como probable o improbable. El dímero D es un producto de degradación de la fibrina de enlace cruzado y por tanto

CUADRO 111-2 REGLA PARA LAS DECISIONES CLÍNICAS EN EL DIAGNÓSTICO DE TROMBOSIS

Regla de decisión ante la sospecha clínica de trombosis venosa profunda (DVT)	Puntos
Cáncer activo (paciente que recibe tratamiento por cáncer en los 6 meses previos o que en la actualidad está recibiendo tratamiento paliativo)	1
Parálisis, paresia o inmovilización de las extremidades inferiores con yeso reciente	1
Recién confinado a la cama durante ≥3 días o cirugía mayor en las 12 semanas previas que requirió anestesia general o regional	1
Dolor circunscrito en la distribución del sistema venoso profundo	1
Edema de toda la pierna	1
Edema de la pantorrilla por lo menos 3 cm mayor que en el lado asintomático (medido a 10 cm por debajo de la tuberosidad de la tibia)	1
Edema compresible confinado a la pierna sintomática	1
Venas superficiales colaterales (no varicosas)	1
Trombosis de vena profunda previamente documentada	1
Diagnóstico alternativo por lo menos con la misma probabilidad que trombosis de vena profunda	−2
Calificación <2: DVT improbable ≥2: DVT probable	

Regla de decisión ante la sospecha clínica de embolia pulmonar (PE)	Puntos
Signos clínicos y síntomas de trombosis venosa profunda (edema mínimo y dolor en la pierna con la palpación de las venas profundas)	3
Diagnóstico alternativo menos probable que embolia pulmonar	3
Frecuencia cardiaca >100/min	1.5
Inmovilización (>3 días) o intervención quirúrgica en las 4 semanas previas	1.5
Embolia pulmonar previa o trombosis venosa profunda	1.5
Hemoptisis	1
Cáncer (con administración de tratamiento, tratado en los últimos 6 meses o paliativo)	1
Calificación ≤4: PE improbable >4: PE probable	

en las concentraciones de dímero D por debajo de un determinado umbral se considera que indican una falta de trombosis. La elevación de la concentración del dímero D en los pacientes de más de 70 años de edad que no tienen trombosis hace que el estudio sea menos útil en este grupo de pacientes.

Es seguro no revisar más estudios diagnósticos ni aplicar tratamiento anticoagulante en los pacientes con una improbabilidad clínica y una concentración de dímero D normal, lo cual constituye 30 a 50% de todos los pacientes remitidos. Los pacientes restantes deben someterse a ecografía compresiva (repetida). Un método alternativo es llevar a cabo un estudio por imágenes en toda la pierna el día en que se remite al paciente. La ventaja de este método es que elimina la necesidad de repetir una prueba (y puede incluso evitar la valoración de la probabilidad y el estudio de dímero D). La principal desventaja es la detección y el probable tratamiento de un número sustancial de trombosis de la pantorrilla aislada que podría haber experimentado lisis espontánea.

Embolia pulmonar. Los signos y síntomas de embolia pulmonar como disnea, dolor torácico pleurítico, tos y hemoptisis no son específicos y al igual que la trombosis venosa profunda, no lo suficientemente precisos para confirmar el diagnóstico de embolia pulmonar. La prueba de referencia típica es la angiografía pulmonar, que es un método cruento y que requiere experiencia. Es por ello que han evolucionado dos estrategias (complementarias) muy similares a los adelantos en el diagnóstico de la trombosis venosa profunda. La primera es la combinación de la valoración de la probabilidad clínica y la determinación de la concentración sanguínea de dímero D y la segunda es el advenimiento de la tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) espiral del tórax. La probabilidad clínica puede clasificarse en forma aguda utilizando la regla ideada para la embolia pulmonar sospechada (cuadro 111-2). En los pacientes con una improbabilidad se realiza un estudio de dímero D y si es normal, se puede descartar con seguridad la enfermedad y no está indicado el tratamiento anticoagulante. Dependiendo del tipo de remisión de los pacientes, esta combinación descarta embolia pulmonar en 30 a 60% de los pacientes referidos. Los pacientes con una probabilidad clínica o que presentan una concentración anormal del dímero D (improbabilidad del diagnóstico) necesitan someterse a un estudio por imágenes.

En la actualidad, el método más atractivo es la tomografía computadorizada (CT) espiral de cortes múltiples del tórax. Esta técnica permite detectar con precisión la embolia pulmonar y si es normal, se ha demostrado que también descarta con seguridad la presencia de émbolos. Otra ventaja es la posibilidad de detectar una enfermedad alternativa en el tórax y en pacientes en quienes se excluye embolia pulmonar, lo que puede proporcionar una explicación de los síntomas que se presentan. Los métodos diagnósticos alternativos en el estudio de una sospecha de embolia pulmonar son la gammagrafía de perfusión-ventilación, la ecografía de las piernas y la angiografía pulmonar. Si bien una gammagrafía de la percusión normal descarta adecuadamente embolia pulmonar y una gammagrafía de perfusión-ventilación de gran probabilidad confirma el diagnóstico de PE, las principales desventajas son la alta proporción de resultados no diagnósticos (alrededor de 50%) y por tanto la necesidad de estudios adicionales (costosos), por lo general con angiografía pulmonar.

Es limitada la utilidad de la ecografía compresiva de las piernas antes de la angiografía o la CT espiral, ya que sólo una pequeña fracción de los pacientes tiene resultados anormales y complican más el estudio.

Rx TROMBOSIS DE VENAS PROFUNDAS Y EMBOLIA PULMONAR

Los objetivos del tratamiento anticoagulante en la trombosis venosa profunda y en la embolia pulmonar son minimizar la magnitud local de la enfermedad en la fase aguda y reducir el riesgo de recidiva de la enfermedad en los meses a años consecutivos al episodio inicial. Además, en la DVT, el tratamiento disminuye el riesgo de que se presente síndrome postrombótico (edema, dermatitis por estasis, ulceración, claudicación venosa); en la embolia pulmonar, el tratamiento reduce el riesgo de hipertensión pulmonar.

Se dispone de una gama de opciones terapéuticas. En un extremo está indicado un método a la expectativa sin tratamiento cuando hay una afección mínima sin una tendencia a extenderse o a recidivar (como es el caso, p. ej., en los trombos pequeños de la pantorrilla). En el otro extremo se encuentra la trombosis venosa profunda o la embolia pulmonar que es masiva, con afección importante de la perfusión pulmonar o con gangrena inminente de la pierna. En estas circunstancias, el tratamiento radical con trombolíticos o incluso la intervención quirúrgica pueden requerirse. Sin embargo, la mayoría de los pacientes con trombosis venosa profunda o embolia pulmonar requieren tratamiento en la parte media del espectro, que consiste en el empleo de anticoagulantes, por lo general heparina de bajo peso molecular (*low-molecular-weight heparin*, LMWH) y un antagonista de la vitamina K (*vitamin K antagonist*, VKA) como la warfarina. Si bien los tratamientos de la trombosis venosa profunda y la embolia pulmonar tienen mucho en común, se analizarán por separado.

TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA. El tratamiento habitual de la trombosis venosa profunda consiste en un esquema inicial de LMWH, que se administra una o dos veces al día por medio de inyección subcutánea (SC) a una dosis de 100 U/kg, seguidos de un antagonista de la vitamina K. La heparina no fraccionada administrada por vía intravenosa (IV) es una alternativa a la heparina de bajo peso molecular pero cada vez se utiliza menos. La heparina de bajo peso molecular no requiere vigilancia de laboratorio y se administra a una dosis fija, por lo general adaptada al peso corporal (categorías). Una alternativa para el tratamiento inicial con heparina de bajo peso molecular es el pentasacárido sintético de acción breve fondaparinux, que puede administrarse como una inyección subcutánea una vez al día de 2.5 mg, sin vigilancia de laboratorio. El tratamiento con heparina de bajo peso molecular o fondaparinux debe iniciarse tan pronto como se confirma el diagnóstico o durante el estudio diagnóstico si la sospecha clínica es elevada. El antagonista de la vitamina K (warfarina) se puede iniciar sin riesgo al mismo día y se ajusta la dosis de acuerdo con el índice internacional normalizado (*international normalized ratio*, INR) con un objetivo de 2.5 (intervalo de dos a tres). Se continuará el tratamiento con heparina de bajo peso molecular durante por lo menos cinco días y se podrá suspender si el INR es mayor de 2 en dos determinaciones consecutivas a un intervalo de por lo menos 24 h. En el cuadro 111-3 se resumen las recomendaciones para la duración del tratamiento con antagonista de la vitamina K para el primer episodio de trombosis venosa profunda. Para una primera trombosis venosa profunda consecutiva a un factor de riesgo transitorio (reversible), como después de una cirugía, posterior a la inmovilización o asociado al uso de un anticonceptivo oral, se recomienda que el tratamiento con un antagonista de la vitamina K dure tres meses. En los pacientes con un primer episodio de trombosis venosa profunda idiopática, la recomendación es tratar durante seis a 12 meses. En la actualidad, los datos son insuficientes para tratar a los pacientes con un primer episodio de trombosis venosa profunda y una anormalidad trombofílica documentada de manera diferente a los que tienen una trombosis idiopática. De ahí que la recomendación sea también administrar un antagonista de la vitamina K durante seis a 12 meses. Se recomienda una duración de 12 meses en los pacientes con un primer episodio de trombosis venosa profunda que tienen anticuerpos antifosfolípido documentados por dos o más anormalidades trombofílicas. La decisión para continuar el tratamiento con un antagonista de la vitamina K después de seis a 12 meses requiere sopesar los riesgos de recidiva y hemorragia y habrá de tomar en cuenta las preferencias del paciente. No existen recomendaciones rotundas sobre la duración del tratamiento durante un segundo episodio

CUADRO 111-3 TRATAMIENTO A LARGO PLAZO CON ANTAGONISTAS DE LA VITAMINA K EN LA TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA (DVT) Y LA EMBOLIA PULMONAR (PE)

Categorías de pacientes	Duración, meses	Comentarios
Primer episodio de DVT o PE consecutivo a un factor de riesgo transitorio (reversible)	3	La recomendación se aplica a la trombosis de vena proximal y de la pantorrilla
Primer episodio de DVT o PE idiopáticas	6-12	Puede considerarse continuar el tratamiento anticoagulante después de 6-12 meses
Primer episodio de DVT o PE con una anormalidad trombofílica documentada	6-12	Puede considerarse continuar el tratamiento anticoagulante después de 6-12 meses
Primer episodio de DVT o PE con antifosfolípido documentado o dos o más anormalidades trombofílicas	12	Puede considerarse continuar el tratamiento anticoagulante después de 12 meses

de trombosis venosa profunda, pero por lo general se administra durante un mínimo de 12 meses y a menudo se continúa el tratamiento por más tiempo. De nuevo, para esta decisión es necesario sopesar el riesgo y el beneficio.

La intensidad preferida para el tratamiento con antagonistas de la vitamina K en la trombosis venosa profunda es mantener el INR entre dos y tres. Las intensidades mayores no son más eficaces, en tanto que las menores son menos eficaces con un riesgo de hemorragia similar. Si bien los antagonistas de la vitamina K en general se utilizan para el tratamiento a largo plazo, se prefiere la heparina de bajo peso molecular en pacientes con trombosis venosa profunda y cáncer concomitante. El tratamiento conlleva un menor riesgo de trombosis recidivante que el antagonista de la vitamina K y un riesgo de hemorragia similar.

Es controversial la utilidad del tratamiento trombolítico y también la resección quirúrgica del trombo en el tratamiento inicial de la trombosis venosa profunda. Las recomendaciones actuales estriban en evitar su uso con la sola excepción de los pacientes que tienen una trombosis venosa profunda ileofemoral reciente y masiva con riesgo de gangrena de la extremidad.

Los pacientes con trombosis venosa profunda tienen riesgo de presentar el síndrome postrombótico durante el primer año después del episodio inicial. Este síndrome puede fluctuar desde leve, con algo de edema y dolor al final del día, hasta grave con edema masivo y ulceración de la piel. Las medias de compresión elástica hasta la rodilla con una presión a nivel del tobillo de 30 a 40 mmHg adaptadas en las primeras semanas después de la trombosis inicial y usadas durante dos años reducen el riesgo del síndrome postrombótico en aproximadamente 50 por ciento.

Como resultado de la introducción de las heparinas de bajo peso molecular para el tratamiento inicial de la trombosis venosa profunda, la mayoría de los pacientes con este problema pueden tratarse en el hogar por completo o después de una breve hospitalización. La LMWH puede inyectársela el propio paciente, algún familiar o alguna de las enfermeras a domicilio.

EMBOLIA PULMONAR. El tratamiento inicial con LMWH seguido de un antagonista de la vitamina K en pacientes con embolia pulmonar es idéntico al de los pacientes con trombosis venosa profunda. La intensidad y la duración del tratamiento con antagonistas de la vitamina K tampoco es diferente (cuadro 111-3). Una alternativa a la LMWH es la heparina no fraccionada, que todavía suele utilizarse. La principal desventaja de la heparina no fraccionada es la necesidad de una infusión intravenosa continua y la vigilancia de laboratorio frecuente así como los ajustes en la dosis. En cambio, se puede administrar heparina de bajo peso molecular en dosis constantes ajustadas únicamente para el peso corporal. Otra alternativa del tratamiento inicial con LMWH es el fondaparinux, que se puede administrar como una inyección subcutánea de 2.5 mg una vez al día, sin vigilancia de laboratorio.

El tratamiento con heparina de bajo peso molecular o fondaparinux seguido de un antagonista de la vitamina K está indicado en los pacientes con embolia pulmonar que se encuentran hemodinámicamente estables, que son la gran mayoría. Sin embargo, en los enfermos con embolia pulmonar que tienen inestabilidad hemodinámica (por lo general definida como una presión arterial sistólica <90 a 100 mmHg), se considerará un esquema de tratamiento trombolítico. Cuando no existen contraindicaciones para la trombólisis (como cirugía reciente o una diátesis hemorrágica), este tratamiento reduce el riesgo de embolia pulmonar recidivante a corto plazo o de defunción en 50% aproximadamente, en comparación con la heparina. Si bien se ha utilizado la estreptocinasa y la urocinasa en pacientes con embolia pulmonar, el esquema más ampliamente aplicado es el activador del plasminógeno hístico recombinante [*tissue plasminogen activator*, r(tPA)] (bolo intravenoso de 10 mg, seguido de 90 mg en 2 h).

Un aspecto controversial es cuál es el mejor tratamiento de los pacientes con embolia pulmonar que se encuentran hemodinámicamente estables pero con datos ecocardiográficos de disfunción del ventrículo derecho (que por lo general se define como un movimiento paradójico del tabique interventricular y dilatación del ventrículo derecho y alteración de la función sistólica). Aunque estos pacientes tienen un mayor riesgo de mortalidad en comparación con aquellos que no presentan disfunción del ventrículo derecho, no se ha esclarecido si resulta benéfico un tratamiento más intensivo (con agentes trombolíticos o extracción de trombo por medio de catéter) en lo referente a mortalidad, embolia pulmonar recidivante y hemorragia importante.

Otro aspecto controversial es la interrupción de la vena cava, en general con filtros de la cava. Hoy se recomienda considerar un filtro, de preferencia extraíble, sólo en pacientes en quienes está contraindicado el tratamiento anticoagulante y en aquellos con embolia pulmonar recidivante pese a tratamiento adecuado.

LECTURAS ADICIONALES

Prandoni P: Links between arterial and venous disease. J Intern Med 262:341, 2007

Rosendaal FR: Venous thrombosis, a multicausal disease. Lancet 353:1167, 1999

The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 126(3 Suppl):167S, 2004

112 Antiagregantes plaquetarios, anticoagulantes y fibrinolíticos

Jeffrey I. Weitz

Las trombosis arteriales y venosas son causas importantes de morbilidad y mortalidad. La trombosis arterial es la causa más frecuente de infarto agudo del miocardio, accidente vascular cerebral isquémico y gangrena de las extremidades, en tanto que la trombosis venosa profunda desencadena embolia pulmonar (*pulmonary embolism*, PE) que puede ser letal y síndrome posflebítico. La mayor parte de los trombos arteriales se superponen a placas ateroescleróticas rotas en virtud de que la fractura de la placa expone material trombógeno en el centro de la placa a la sangre. Este material desencadena la agregación plaquetaria y la formación de fibrina, lo que origina un trombo rico en plaquetas que obstruye la irrigación de manera temporal o permanente. En contraste con los trombos arteriales, los trombos venosos rara vez se forman en sitios de rotura vascular evidente. Aunque pueden aparecer después de un traumatismo quirúrgico en las venas o ser consecutivos a un catéter venoso a permanencia, los trombos venosos por lo general se originan en las cúspides de las válvulas de las venas profundas de la pantorrilla o en los senos venosos musculares, desde donde son desencadenados por la estasis. La lentitud de la circulación en estas venas reduce el aporte de oxígeno a las cúspides de las valvas avasculares. Las células endoteliales que revisten a estas cúspides valvulares se activan y expresan moléculas de adhesión en su superficie. Los leucocitos portadores de factores hísticos y las micropartículas se adhieren a estas células activadas y desencadenan la coagulación. La formación local de trombos es exacerbada por un menor aclaramiento de los factores de la coagulación activados a consecuencia de una circulación lenta. Cuando los trombos se extienden hacia las venas más proximales de la pierna, los fragmentos del trombo son desalojados, se trasladan a los pulmones y producen una embolia pulmonar.

Los trombos arteriales y venosos constan de plaquetas y fibrina, pero sus proporciones varían. Los trombos arteriales son ricos en plaquetas en virtud del intenso efecto de corte dentro de las arterias lesionadas. En cambio los trombos venosos, que se forman en sitios donde el efecto de corte es poco intenso, contienen relativamente pocas plaquetas y constan por lo regular de fibrinas y eritrocitos atrapados. A causa del predominio de plaquetas, los trombos arteriales tienen un aspecto blanquecino, en tanto que los trombos venosos son de color rojo y reflejan la cantidad de eritrocitos atrapados.

Los antitrombóticos se utilizan para prevenir y corregir la trombosis. Estos fármacos están dirigidos específicamente a los componentes de los trombos e incluyen: 1) fármacos antiplaquetarios, 2) anticoagulantes y 3) fármacos fibrinolíticos (fig. 112-1). Con el predominio de las plaquetas en los trombos

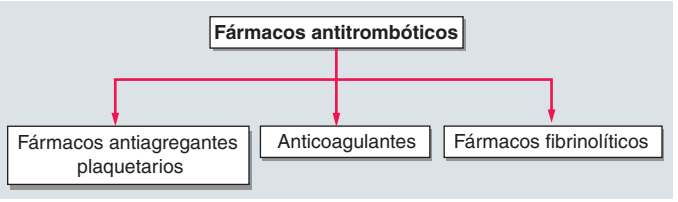

FIGURA 112-1. Clasificación de los fármacos antitrombóticos.

arteriales, las estrategias para inhibir o tratar la trombosis arterial se enfocan principalmente a los fármacos antiplaquetarios, aunque en condiciones agudas, a menudo incluyen fármacos anticoagulantes y fibrinolíticos. Los anticoagulantes representan la parte fundamental de la prevención en el tratamiento de la tromboembolia venosa en virtud de que la fibrina es el componente predominante de los trombos venosos. Los antiplaquetarios son menos eficaces que los anticoagulantes en estas circunstancias por el escaso contenido de plaquetas en los trombos venosos. El tratamiento fibrinolítico se utiliza en algunos pacientes con tromboembolia venosa. Por ejemplo, los pacientes con embolia pulmonar masiva o submasiva mejoran con el tratamiento fibrinolítico corriente o dirigido por medio de un catéter. Este último también se utiliza como un auxiliar de los anticoagulantes para tratar a los pacientes con trombosis difusa de la vena iliofemoral.

ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS

UTILIDAD DE LAS PLAQUETAS EN LA TROMBOSIS ARTERIAL

En la vasculatura sana, las plaquetas de la circulación se mantienen inactivas gracias al óxido nítrico (*nitric oxide*, NO) y la prostaciclina que son liberados por las células endoteliales que revisten a los vasos sanguíneos. Además, las células endoteliales también expresan difosfatasa de adenosina (*adenosine diphosphatase*, ADPasa) en su superficie, que degrada al difosfato de adenosina (*adenosine diphosphate*, ADP) liberado por las plaquetas activadas. Cuando la pared vascular es lesionada, la liberación de estas sustancias se altera y se expone la matriz subendotelial. Las plaquetas se adhieren a la colágena expuesta, al factor de von Willebrand (*von Willebrand factor*, vWF) y a la fibronectina a través de una $\alpha_2\beta_1$, glucoproteína (GP) Ib-IX y receptores $\alpha_5\beta_1$, respectivamente, que se expresan en la superficie plaquetaria. Las plaquetas adherentes experimentan un cambio en su forma, secretan ADP de gránulos densos y sintetizan y liberan tromboxano A_2. El ADP y el tromboxano A_2 liberados, que son agonistas plaquetarios, activan a las plaquetas del ambiente y las enfilan hacia el sitio de la lesión vascular (fig. 112-2).

La laceración de la pared vascular también expone células que expresan factor hístico a la sangre. El factor hístico suscita la coagulación. Las plaquetas activadas fortalecen la coagulación al enlazar factores de la coagulación y favorecer el ensamble de complejos de activación que refuerzan la generación de trombina. Además de convertir fibrinógeno en fibrina, la trombina también sirve de potente agonista plaquetario y recluta más plaquetas hacia el sitio de la lesión vascular.

Cuando las plaquetas son activadas, los receptores GPIIb/IIIa, que son los más abundantes en la superficie de la plaqueta, experimentan un cambio en su conformación que les permite fijar fibrinógeno. Las moléculas de fibrinógeno divalentes conectan y reúnen plaquetas adyacentes para formar agregados plaquetarios. Las tiras de fibrina, generadas por acción de la trombina, se entremezclan con estos agregados y los integran para formar una malla de plaquetas y fibrina.

Los antiagregantes plaquetarios están dirigidos a diversos pasos en este proceso. Los fármacos más utilizados son ácido acetilsalicílico, tienopiridina (clopidogrel y ticlopidina), dipiridamol y antagonistas de glucoproteína IIb/IIIa.

ÁCIDO ACETILSALICÍLICO

El antiagregante plaquetario que más se utiliza en todo el mundo es el ácido acetilsalicílico. Es un antiplaquetario económico y eficaz que sirve de base para la mayor parte de las estrategias antiplaquetarias.

MECANISMO DE ACCIÓN. El efecto antitrombótico del ácido acetilsalicílico consiste en la acetilación irreversible e inhibición de la ciclooxigenasa plaquetaria (COX)-1 (fig. 112-3), enzima crucial para la biosíntesis de tromboxano A_2. A dosis elevadas (aproximadamente 1 g/día), el ácido acetilsalicílico también inhibe a la COX-2, una isoforma de la COX inducible que se encuentra en las células endoteliales e inflamatorias. En las células endoteliales, la COX-2 incita la síntesis de prostaciclina, un vasodilatador potente e inhibidor de la agregación plaquetaria.

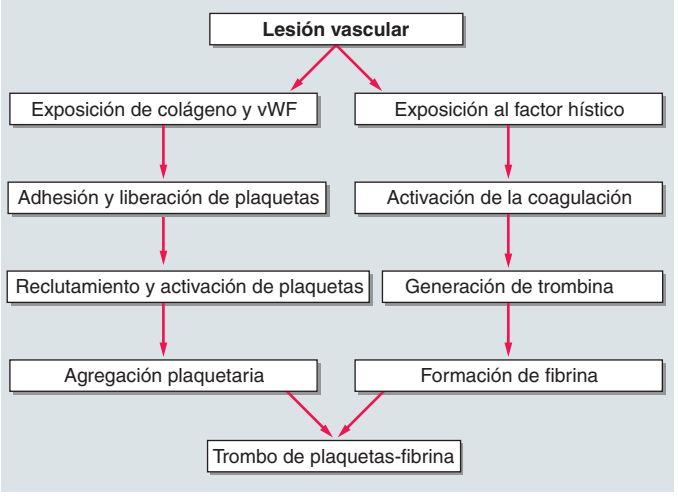

FIGURA 112-2. Función coordinada de plaquetas del sistema de coagulación en la trombogénesis. La lesión vascular simultáneamente detona la activación y agregación plaquetarias y la activación del sistema de coagulación. La activación plaquetaria es iniciada por la exposición del colágeno subendotelial y el factor de von Willebrand (vWF) al cual se adhieren las plaquetas. Las plaquetas adheridas se activan y liberan ADP y tromboxano A_2, agonistas de plaquetas que activan las plaquetas del ambiente y las alistan hacia el sitio de lesión. Cuando se activan las plaquetas, la glucoproteína IIb/IIIa en su superficie experimenta un cambio de configuración que les permite ligar fibrinógeno y mediar la agregación plaquetaria. La coagulación es desencadenada por el factor hístico expuesto en el sitio de lesión. El factor hístico desencadena la generación de trombina. Como agonista potente de las plaquetas, la trombina amplifica el alistamiento de las plaquetas hacia el sitio de la lesión. La trombina también convierte fibrinógeno en fibrina, y los filamentos de fibrina entrelazan luego los agregados de plaquetas y los unen para formar un trombo de plaqueta/fibrina.

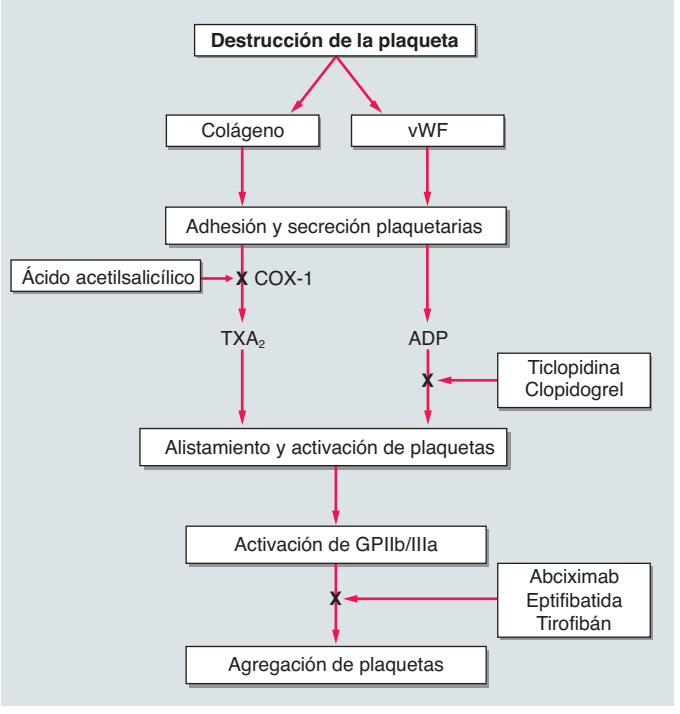

FIGURA 112-3. Sitio de acción de los fármacos antiplaquetarios. El ácido acetilsalicílico inhibe la síntesis de tromboxano A_2 (TXA_2) al acetilar en forma irreversible ciclooxigenasa 1 (COX-1). La liberación reducida de TXA_2 atenúa la activación de las plaquetas y su alistamiento en el sitio de lesión vascular. La ticlopidina y el clopidogrel bloquean irreversiblemente $P2Y_{12}$, un receptor de ADP fundamental en la superficie de la plaqueta. Por tanto, estos fármacos también atenúan el alistamiento de las plaquetas. Abciximab, eptifibatida y tirofibán inhiben la vía final común de la agregación plaquetaria al bloquear el enlace de fibrinógeno a la glucoproteína activada (GP) IIb/IIIa.

Los inhibidores de COX-2 fueron ideados para bloquear la producción de prostaglandinas inflamatorias sin modificar la función plaquetaria. Los diversos inhibidores de COX-2 difieren en cuanto a su selectividad para COX-2 con relación a COX-1. Al bloquear la síntesis de prostaciclina sin inhibir al mismo tiempo la producción de tromboxano A_2, los inhibidores muy selectivos de COX-2 aumentan el riesgo de producir complicaciones cardiovasculares. Por consiguiente, el tratamiento prolongado con rofecoxib aumenta entre tres y cinco veces más el riesgo de provocar un infarto del miocardio (*myocardial infarction*, MI), por lo que se retiró este fármaco del comercio.

INDICACIONES. El ácido acetilsalicílico se utiliza ampliamente para la prevención secundaria de las complicaciones cardiovasculares en los pacientes con arteriopatía coronaria, alteraciones vasculares cerebrales o vasculopatías periféricas. Si se compara con un placebo, el ácido acetilsalicílico reduce 25% más el riesgo de defunción por causas cardiovasculares, infarto del miocardio o accidente vascular cerebral. El ácido acetilsalicílico también se utiliza para la prevención primaria en los pacientes cuyo riesgo anual estimado de infarto del miocardio es >1%, un punto donde sus ventajas posiblemente superan sus riesgos. Esto incluye a pacientes mayores de 40 años de edad con dos o más factores de riesgo significativos para enfermedades cardiovasculares o aquellos mayores de 50 años con uno o más de estos factores de riesgo. El ácido acetilsalicílico es tan eficaz en varones como en mujeres. En los varones, el ácido acetilsalicílico reduce principalmente el riesgo de infarto del miocardio, en tanto que en las mujeres disminuye el riesgo de accidente vascular cerebral.

DOSIS. El ácido acetilsalicílico suele administrarse en dosis de 75 a 325 mg diarios en una sola toma. Las dosis mayores no son más eficaces y los resultados de varios estudios sugieren que la eficacia disminuye conforme aumenta la dosis. Puesto que los efectos secundarios del ácido acetilsalicílico dependen de la dosis, se recomienda utilizar entre 75 y 100 mg diarios de ácido acetilsalicílico para la mayor parte de las indicaciones. Cuando es necesario inhibir rápidamente las plaquetas, se administra una dosis inicial mínima de ácido acetilsalicílico de 160 miligramos.

EFECTOS SECUNDARIOS. Los efectos secundarios más comunes se observan en el aparato digestivo y varían desde dispepsia hasta gastritis erosiva o úlceras pépticas con hemorragia y perforación. Estos efectos secundarios son directamente proporcionales a la dosis. El uso de ácido acetilsalicílico con recubrimiento entérico o amortiguado en lugar de la presentación simple no elimina el riesgo de padecer efectos secundarios del aparato digestivo. El riesgo global de padecer una hemorragia abundante con el ácido acetilsalicílico es de 1 a 3% por año. El riesgo hemorrágico aumenta cuando se administra ácido acetilsalicílico con anticoagulantes como warfarina. Cuando se administra un tratamiento doble la dosis de ácido acetilsalicílico se reduce (75 a 100 mg/día). La erradicación de la infección por *Helicobacter pylori* y la administración de inhibidores de la bomba de protones reduce el riesgo de hemorragia digestiva por ácido acetilsalicílico en los pacientes con úlcera péptica.

No se debe administrar ácido acetilsalicílico a los pacientes con antecedente de alergia a este fármaco caracterizada por broncoespasmo. Este problema ocurre aproximadamente en 0.3% de la población general pero es más común en aquellos con urticaria crónica o asma, sobre todo en individuos con pólipos nasales o rinitis crónica. La sobredosis de ácido acetilsalicílico es hepatotóxica y nefrotóxica.

RESISTENCIA AL ÁCIDO ACETILSALICÍLICO. La resistencia clínica al ácido acetilsalicílico se define como la imposibilidad del ácido acetilsalicílico de proteger a los pacientes contra las complicaciones vasculares isquémicas. Esta no es una definición útil una vez que ocurre el episodio. Tampoco es realista esperar que el ácido acetilsalicílico, que sólo bloquea la activación plaquetaria desencadenada por tromboxano A_2, prevenga todas las complicaciones vasculares.

La resistencia al ácido acetilsalicílico también se ha descrito desde el punto de vista bioquímico como la imposibilidad del fármaco para producir sus efectos inhibitorios esperados en las pruebas de la función plaquetaria, como la síntesis de tromboxano A_2 o la agregación plaquetaria provocada por ácido araquidónico. Sin embargo, las pruebas del funcionamiento plaquetario que se utilizan para el diagnóstico de la resistencia bioquímica al ácido acetilsalicílico no se han estandarizado. Además, no se ha demostrado que estas pruebas identifiquen a los pacientes con riesgo de padecer complicaciones vasculares recidivantes. Por otra parte, la resistencia no se invierte administrando dosis más elevadas de ácido acetilsalicílico o adicionando otros antiplaquetarios. Por consiguiente, las pruebas para la resistencia al ácido acetilsalicílico siguen siendo una herramienta de investigación.

TIENOPIRIDINAS

Las tienopiridinas son ticlopidina y clopidogrel, fármacos dirigidos específicamente contra $P2Y_{12}$, receptor del ADP que es fundamental en las plaquetas.

MECANISMO DE ACCIÓN. Las tienopiridinas son fármacos similares desde el punto de vista estructural que inhiben de manera selectiva la agregación plaquetaria provocada por el ADP al bloquear en forma irreversible a $P2Y_{12}$ **(fig. 112-3)**. La ticlopidina y el clopidogrel son profármacos que deben ser metabolizados por el sistema hepático de enzimas del citocromo P450 (*cytochrome P450*, CYP) para adquirir actividad. Por lo tanto, cuando se administran las dosis habituales, empiezan a actuar varios días después.

INDICACIONES. Al igual que el ácido acetilsalicílico, la ticlopidina es más eficaz que el placebo para reducir el riesgo de defunción por causas cardiovasculares, infarto del miocardio y accidente vascular cerebral en los pacientes con ateroesclerosis. Puesto que su acción es de inicio tardío, no es recomendable administrar ticlopidina en los pacientes con IM agudo. La ticlopidina se utilizó en forma sistemática como tratamiento complementario del ácido acetilsalicílico después de colocar endoprótesis coronarias y como sustituto del ácido acetilsalicílico en los pacientes que no toleran este fármaco. El clopidogrel es más potente que la ticlopidina y posee mejores características de seguridad, de manera que la ha reemplazado por completo.

Si se compara con el ácido acetilsalicílico en pacientes con accidente vascular cerebral isquémico reciente, infarto del miocardio o arteriopatía periférica, el clopidogrel reduce 8.7% el riesgo de defunción por causas cardiovasculares, infarto del miocardio y accidente vascular cerebral. Por lo tanto, el clopidogrel es más eficaz que el ácido acetilsalicílico pero es más costoso. En algunos pacientes el clopidogrel y el ácido acetilsalicílico se combinan para reforzar su potencial para bloquear las vías complementarias de la activación de las plaquetas. Por ejemplo, se recomienda combinar ácido acetilsalicílico con clopidogrel por lo menos durante cuatro semanas después de colocar una endoprótesis metálica en una arteria coronaria y durante más tiempo en los pacientes con una endoprótesis que libera fármacos. La trombosis tardía en la endoprótesis que libera fármacos ha llevado a algunos expertos a recomendar la combinación de clopidogrel con ácido acetilsalicílico a largo plazo para esta indicación.

La combinación de clopidogrel con ácido acetilsalicílico también es eficaz en los pacientes con angina de pecho inestable. Por ende, en 12 562 de estos pacientes el riesgo de defunción por causas cardiovasculares, infarto del miocardio o accidente vascular cerebral fue de 9.3% en los que recibieron al azar la combinación de clopidogrel con ácido acetilsalicílico y de 11.4% en los que recibieron únicamente ácido acetilsalicílico. Esta reducción de 20% en el riesgo relativo con el tratamiento combinado tiene gran importancia estadística. Sin embargo, el hecho de combinar clopidogrel con ácido acetilsalicílico aumenta el riesgo de hemorragia a casi 2% por año. Este riesgo persiste aun cuando la dosis diaria de ácido acetilsalicílico sea ≤100 mg. Por lo tanto, la combinación de clopidogrel con ácido acetilsalicílico sólo se utiliza cuando existe un beneficio evidente. Por ejemplo, esta combinación no ha resultado mejor que el clopidogrel aislado en los pacientes con accidentes vasculares cerebrales isquémicos agudos o que el ácido acetilsalicílico aislado para la prevención primaria en los pacientes con riesgo de padecer complicaciones cardiovasculares.

DOSIS. La ticlopidina se administra dos veces al día a una dosis de 250 mg. El clopidogrel es más potente y se administra una vez al día a una dosis de 75 mg. Cuando conviene bloquear rápidamente al receptor a ADP se administra una dosis de carga de clopidogrel. Por ejemplo, los pacientes con una endoprótesis coronaria a menudo reciben una dosis de carga de 300 mg que inhibe la agregación plaquetaria inducida por el ADP en 6 h. Las dosis de carga de 600 o 900 mg producen un efecto incluso más rápido.

EFECTOS SECUNDARIOS. Los efectos secundarios más comunes de la ticlopidina se observan en el aparato digestivo. Los más importantes son los efectos secundarios hematológicos, que comprenden neutropenia, trombocitopenia y púrpura trombocitopénica trombótica. Estos efectos secundarios por lo general aparecen en los primeros meses de haber iniciado el tratamiento. Por tanto, la biometría hemática se debe vigilar estrechamente al principio del tratamiento con ticlopidina. Los efectos secundarios digestivos y hematológicos son raros con el clopidogrel.

RESISTENCIA A LA TIENOPIRIDINA. El potencial de las tienopiridinas para inhibir la agregación plaquetaria provocada por el ADP varía considerablemente entre las personas. Esta variabilidad refleja, al menos en parte, polimorfismos genéticos en las isoenzimas del sistema CYP que interviene en la activación metabólica de los fármacos. Por ejemplo, los individuos con el alelo *CYP2C19*2* responden menos al clopidogrel, así como aquellos con menor actividad de la isoenzima CYP3A4. Estos datos plantean la posibilidad de que al conocer las características farmacogenómicas será posible identificar a los pacientes que son resistentes al clopidogrel. Los aparatos portátiles que evalúan el grado de inhibición de las plaquetas también ayudarán a identificar a estos pacientes. Sin embargo, en la actualidad se desconoce si los pacientes con

datos bioquímicos de resistencia al clopidogrel tienen un desenlace menos satisfactorio y si la administración de dosis mayores de clopidogrel en estos casos supera este problema.

DIPIRIDAMOL

El dipiridamol es un antiagregante plaquetario relativamente débil por sí mismo, pero existe una presentación de liberación prolongada a base de dipiridamol y una dosis reducida de ácido acetilsalicílico conocido como *Aggrenox* que se utiliza para prevenir los accidentes vasculares cerebrales en los pacientes con episodios de isquemia transitoria.

MECANISMO DE ACCIÓN. Al inhibir a la fosfodiesterasa, el dipiridamol bloquea la degradación de monofosfato cíclico de adenosina (*cyclic-adenosine monophosphate*, cAMP). La mayor concentración de cAMP reduce el calcio intracelular e inhibe la activación plaquetaria. El dipiridamol también bloquea la absorción de adenosinas por las plaquetas y otras células. El resultado es una mayor concentración local de cAMP puesto que el receptor de la adenosina A_2 en la plaqueta se une a la adenilatociclasa (fig. 112-4).

DOSIS. El Aggrenox se administra dos veces al día. Cada cápsula contiene 200 mg de dipiridamol de liberación prolongada y 25 mg de ácido acetilsalicílico.

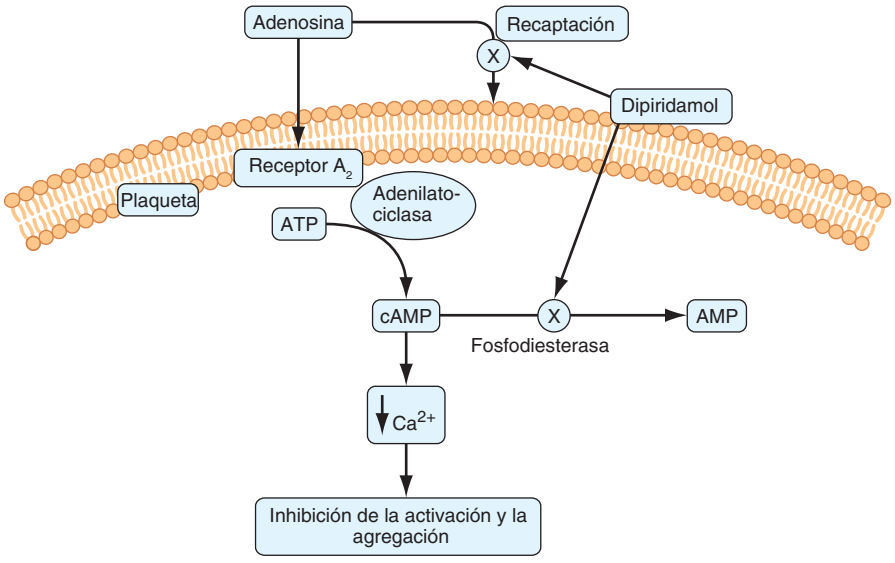

FIGURA 112-4. Mecanismo de acción del dipiridamol. El dipiridamol incrementa las concentraciones de AMP cíclico en las plaquetas al 1) bloquear la recaptación de adenosina y 2) inhibir la degradación de AMP cíclico gobernada por fosfodiesterasa. Al favorecer la captación de calcio, el AMP cíclico reduce las concentraciones intracelulares de calcio. Esto, a su vez, inhibe la activación y agregación de las plaquetas.

EFECTOS SECUNDARIOS. Dado que el dipiridamol tiene efectos vasodilatadores se debe utilizar con precaución en los pacientes con arteriopatía coronaria. También provoca molestias digestivas, cefalea, enrojecimiento, mareos e hipotensión. Estos síntomas suelen desaparecer con el uso persistente del fármaco.

INDICACIONES. La combinación de dipiridamol con ácido acetilsalicílico se comparó con ambos fármacos por separado o con placebo en pacientes con un accidente vascular cerebral isquémico o una isquemia transitoria. La combinación redujo 22.1% más el riesgo de apoplejía que el ácido acetilsalicílico y 24.4% más que el dipiridamol. En otro estudio se comparó la combinación de dipiridamol y ácido acetilsalicílico con este último por separado en la prevención secundaria de pacientes con accidente vascular cerebral isquémico. Trece por ciento de los pacientes que recibieron tratamiento combinado y 16% de los que se trataron únicamente con ácido acetilsalicílico murieron por causas vasculares, accidente vascular cerebral o infarto del miocardio. Con base en estos resultados, a menudo se utiliza Aggrenox para la prevención de los accidentes vasculares cerebrales. Sin embargo, en vista de sus efectos vasodilatadores y la falta de datos apoyando el empleo de dipiridamol en los pacientes con arteriopatía coronaria sintomática, no se recomienda utilizar Aggrenox para prevenir accidentes vasculares cerebrales en estos pacientes.

ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES GPIIB/IIIA

Como grupo farmacoterapéutico, los antagonistas parenterales de los receptores de GPIIb/IIIa tienen una función establecida en los pacientes con síndrome coronario agudo. Los tres fármacos de este tipo son abciximab, eptifibatida y tirofibán.

MECANISMO DE ACCIÓN. Un miembro de la familia de la integrina de receptores de adherencia, la GPIIb/IIIa, yace en la superficie de las plaquetas y megacariocitos. Cada plaqueta posee alrededor de 80 000 réplicas, de manera que éstos son los más abundantes. La GPIIb/IIIa, que consta en un heterodímero sin enlaces covalentes, es inactiva en las plaquetas que se encuentran en estado de reposo. Cuando las plaquetas son activadas, las vías de transducción de señal hacia el interior y exterior activan la configuración del receptor. Una vez activada, la GPIIb/IIIa se une a las moléculas adherentes como fibrinógeno y, cuando existen fuerzas cortantes, vWF. Esta unión es mediada por la secuencia Arg-Gly-Asp (RGD) de las cadenas alfa de fibrinógeno y vWF, al igual que por la secuencia Lys-Gly-Asp (KGD) situada en el dominio del dodecapéptido singular en las cadenas gamma del fibrinógeno. Una vez fijados, el fibrinógeno, el factor vWF o ambos a la vez conectan plaquetas adyacentes para desencadenar la agregación plaquetaria.

Si bien abciximab, eptifibatida y tirofibán se dirigen específicamente contra el receptor GPIIb/IIIa, difieren desde el punto de vista estructural y farmacológico (cuadro 112-1). El abciximab es un fragmento Fab del anticuerpo monoclonal de murino humanizado dirigido contra la forma activa de GPIIb/IIIa. Abciximab se une al receptor activado con gran afinidad y bloquea la fijación de moléculas adherentes. A diferencia del abciximab, la eptifibatida y el tirofibán son pequeñas moléculas sintéticas. La eptifibatida es un heptapéptido cíclico que fija GPIIb/IIIa gracias a que incorpora el motivo KGD, en tanto que el tirofibán es un derivado no peptídico de la tirosina que actúa como mimético del RGD. El abciximab tiene una semivida prolongada y se puede detectar en la superficie de las plaquetas hasta por dos semanas. La eptifibatida y el tirofibán tienen semividas más breves.

Además de dirigirse específicamente hacia el receptor GPIIb/IIIa, abciximab también inhibe a los receptores íntimamente relacionados $\alpha_v\beta_3$, que se une a la vitronectina y $\alpha_M\beta_2$, una integrina leucocítica. En contraste, la eptifibatida y el tirofibán son específicos para GPIIb/IIIa. La inhibición de $\alpha_v\beta_3$ y $\alpha_M\beta_2$ confiere al abciximab propiedades antiinflamatorias, antiproliferativas o de ambos tipos a la vez, que van más allá de la inhibición de la plaqueta.

DOSIS. Los antagonistas de los receptores GPIIb/IIIa se administran en forma de bolo intravenoso seguido de una venoclisis. Puesto que se eliminan por vía renal, en los pacientes con insuficiencia renal es necesario reducir la dosis de eptifibatida y tirofibán.

EFECTOS SECUNDARIOS. Además de hemorragia, la trombocitopenia es la complicación más importante. La trombocitopenia es mediada por factores inmunitarios y generada por anticuerpos dirigidos contra neoantígenos en el recep-

CUADRO 112-1 CARACTERÍSTICAS DE LOS ANTAGONISTAS GPIIb/IIIa

Características	Abciximab	Eptifibatida	Tirofibán
Descripción	Fragmento Fab de anticuerpo monoclonal de ratón humanizado	Heptapéptido que contiene KGD cíclico	Mimético no peptídico de RGD
Específico de GPIIb/IIIa	No	Sí	Sí
Semivida plasmática	Breve (minutos)	Larga (2.5 h)	Larga (2.0 h)
Semivida unida a la plaqueta	Larga (días)	Corta(s)	Corta(s)
Depuración renal	No	Sí	Sí

Nota: KGD, Lys-Gly-Asp; RGD, Arg-Gly-Asp.

tor GPIIb/IIIa que son expuestos cuando ocurre la unión con el antagonista. En el caso del abciximab, la trombocitopenia tiene una frecuencia hasta de 5% de los pacientes. Es grave aproximadamente en 1% de estos individuos y su frecuencia es menor con los otros dos antagonistas (1% de los pacientes).

INDICACIONES. Se utilizan abciximab y eptifibatida en los pacientes sometidos a intervenciones coronarias percutáneas, en particular aquellos con infarto agudo del miocardio. El tirofibán se utiliza en los pacientes con riesgo elevado y angina de pecho inestable. También se puede utilizar eptifibatida para esta indicación.

ANTIPLAQUETARIOS NUEVOS

Se están investigando las tienopiridinas, que suprimen de manera más previsible la agregación plaquetaria desencadenada por ADP. Asimismo, se han elaborado antagonistas reversibles de la $P2Y_{12}$ de acción directa. Estos fármacos se administran por vía oral o parenteral y su acción comienza rápidamente gracias a que no son profármacos. Por último, los inhibidores del receptor activado de la proteasa tipo 1 (*protease activated receptor*-1, PAR-1), el principal receptor de la trombina a las plaquetas con actividad por vía oral, se está analizando en estudios clínicos.

ANTICOAGULANTES

Existen anticoagulantes parenterales y orales. Los anticoagulantes parenterales disponibles en la actualidad incluyen heparina, heparina de bajo peso molecular (*low-molecular-weight heparin*, LMWH) y fondaparinux, un pentasacárido sintético. Los únicos anticoagulantes orales disponibles son los antagonistas de la vitamina K, de los cuales la warfarina es el fármaco que se utiliza con más frecuencia en Norteamérica.

ANTICOAGULANTES PARENTERALES

Heparina. La heparina es un polisacárido sulfatado y se aísla de tejidos de mamífero ricos en mastocitos. La mayor parte de la heparina comercial se deriva de mucosa intestinal de porcino y es un polímero de ácido D-glucurónico y residuos de *N*-acetil-D-glucosamina alternados.

MECANISMO DE ACCIÓN. La heparina es un anticoagulante que activa a la antitrombina (anteriormente conocida como antitrombina III) y que acelera la rapidez con la cual la antitrombina inhibe las enzimas de la coagulación, en particular la trombina y el factor Xa. La antitrombina, el cofactor plasmático obligatorio para la heparina, es un miembro de la superfamilia del inhibidor de la proteasa de serina (serpina). La antitrombina que se sintetiza en el hígado y que circula en el plasma a una concentración de 2.6 ± 0.4 μ*M* hace las veces de un sustrato suicida para sus enzimas destinatarias.

Para activar la antitrombina, la heparina se une a la serpina por medio de una secuencia de pentasacárido singular que se encuentra en 33% de las cadenas de heparina comercial (fig. 112-5). El resto de las cadenas de heparina que carecen de esta secuencia de pentasacárido tienen escasa o nula actividad anticoagulante. Una vez unida a la antitrombina, la heparina desencadena un cambio en la configuración del asa del centro reactivo de la antitrombina que la vuelve más accesible a sus proteasas destinatarias. Este cambio en la configuración aumenta la rapidez con la cual la antitrombina inhibe al factor Xa por lo menos dos veces, pero tiene un mínimo efecto sobre la rapidez de la inhibición de la trombina por la antitrombina. Para catalizar la inhibición de la trombina, la heparina sirve de templete que se une a la antitrombina y trombina simultáneamente. La formación de este complejo ternario, lleva a la enzima muy cerca del inhibidor, favoreciendo de esta manera la formación de un complejo de trombina-antitrombina covalente que es estable.

Solamente las cadenas de heparina que contienen pentasacárido y que constan de por lo menos 18 U de sacáridos (lo que corresponde a un peso molecular de 5 400) tienen la longitud suficiente para unir trombina y antitrombina. Con un peso molecular medio de 15 000 y un intervalo de 5 000 a 30 000, casi todas las cadenas de heparina no fraccionadas son tan largas que realizan esta función conectora. En consecuencia, por definición, la heparina posee el mismo potencial para fomentar la inhibición de la trombina y el factor Xa a través de la antitrombina y se le asigna un cociente de antifactor Xa a antifactor IIa (trombina) de 1:1.

La heparina provoca la liberación del inhibidor de la vía del factor hístico (*tissue factor pathway inhibitor*, TFPI) del endotelio. Un inhibidor del factor VIIa unido al factor hístico supeditado al factor Xa, el TFPI, contribuye a la actividad antitrombótica de la heparina. Las cadenas de heparina más largas inducen la liberación de más cadenas de TFPI que de cadenas cortas.

FARMACOLOGÍA. La heparina se debe administrar por vía parenteral. Por lo general se administra por vía subcutánea (SC) o por venoclisis (IV). Cuando se utiliza con fines terapéuticos se prefiere la vía intravenosa. Si se administra heparina por vía subcutánea para el tratamiento de la trombosis, la dosis debe ser tal que supere la biodisponibilidad limitada inherente a su método de administración.

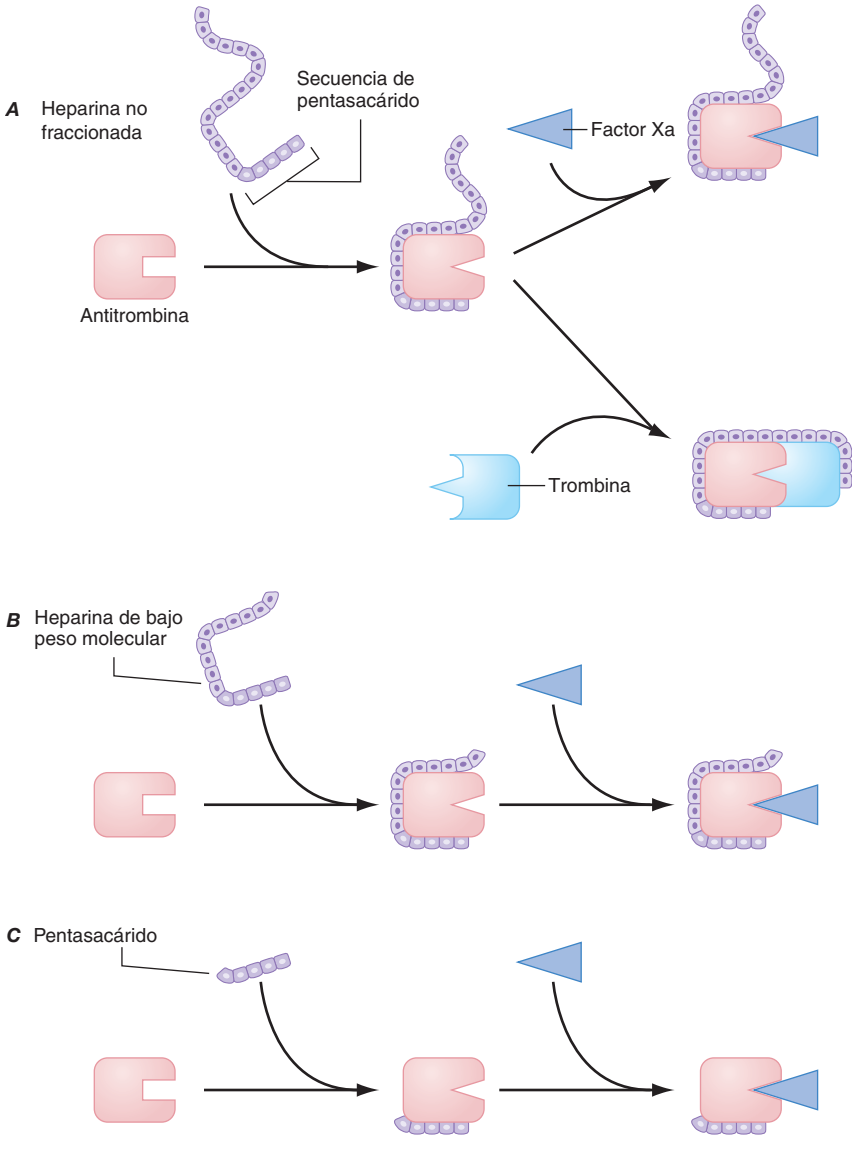

FIGURA 112-5. Mecanismo de acción de la heparina, heparina de bajo peso molecular (LMWH) y el fondaparinux, un pentasacárido sintético. *A.* La heparina se une a la antitrombina a través de su secuencia de pentasacárido. Esto desencadena un cambio en el asa central reactiva de la antitrombina que acelera su interacción con el factor Xa. Para potenciar la inhibición de la trombina, la heparina debe fijarse simultáneamente a la antitrombina y a la trombina. Sólo las cadenas de heparina que constan de por lo menos 18 U de sacáridos, que corresponde a un peso molecular de 5 400, tienen suficiente longitud para llevar a cabo esta función de puente. Con un peso molecular medio de 15 000, todas las cadenas de heparina son lo suficientemente largas para hacer esto. ***B.*** La LMWH tiene mayor capacidad para potenciar la inhibición del factor Xa mediante la antitrombina que mediante la trombina en virtud de que, con un peso molecular medio de 4 500 a 5 000, cuando menos la mitad de las cadenas de LMWH son demasiado cortas para conectar antitrombina con trombina. ***C.*** El pentasacárido sólo acelera la inhibición del factor Xa, por la antitrombina en virtud de que el pentasacárido es demasiado corto para conectar antitrombina con trombina.

En la circulación, la heparina se une al endotelio y las proteínas plasmáticas excepto la antitrombina. La unión de la heparina y las células endoteliales explica su eliminación supeditada a la dosis. A dosis bajas, la semivida de la heparina es breve pero se une con rapidez al endotelio. A dosis más altas, la semivida es más prolongada puesto que la heparina se elimina con más lentitud una vez que se satura el endotelio. La eliminación es principalmente extrarrenal; la heparina se une a los macrófagos, los cuales fagocitan y despolimerizan las cadenas lagas de heparina y secretan de nuevo cadenas más cortas hacia la circulación. Por su mecanismo de eliminación supeditada a la dosis, la semivida plasmática de la heparina fluctúa entre 30 y 60 min con una dosis de carga intravenosa de 25 y 100 U/kg, respectivamente.

Una vez que la heparina entra en la circulación, se une a otras proteínas plasmáticas excepto a la antitrombina, fenómeno que reduce su actividad anticoagulante. Algunas de las proteínas fijadoras de heparina que se encuentran en el plasma reaccionan durante la fase aguda y su concentración se eleva en todos los enfermos. Otras, como los multímeros de alto peso molecular del vWF son liberadas por las plaquetas o células endoteliales activadas. Las plaquetas activadas también liberan factor plaquetario 4 (*platelet factor 4*, PF4), proteína muy catiónica que se une a la heparina con gran afinidad. La gran cantidad de PF4 que rodea a los trombos arteriales ricos en plaquetas neutraliza la actividad anticoagulante de la heparina. Este fenómeno atenúa el potencial de la heparina para suprimir el crecimiento del trombo.

Dado que la concentración de proteínas fijadoras de heparina en el plasma varía de una persona a otra, la respuesta anticoagulante a una dosis fija o ajustada según el peso de heparina es imprevisible. En consecuencia, es indispensable vigilar la coagulación para garantizar una respuesta terapéutica. Esto es especialmente importante cuando se administra heparina como tratamiento de una trombosis documentada puesto que la respuesta subterapéutica al anticoagulante aumenta el riesgo de una trombosis recidivante, en tanto que la anticoagulación excesiva aumenta el riesgo de hemorragia.

VIGILANCIA DEL EFECTO ANTICOAGULANTE. El tratamiento con heparina se vigila utilizando el tiempo parcial de tromboplastina activada (*activated partial thromboplastin time*, aPTT) o la concentración de antifactor Xa. Si bien el aPTT es el estudio que más se utiliza para este fin, su análisis conlleva problemas. La sensibilidad de los reactivos del aPTT a la heparina varía y el tipo de coagulómetro que se utiliza para el estudio puede influir en los resultados. En consecuencia, los laboratorios deben establecer un intervalo terapéutico del aPTT con cada combinación de reactivo-coagulómetro al medir el aPTT y la concentración de antifactor Xa en muestras de plasma obtenidas de pacientes tratados con heparina. Para la mayor parte de los reactivos del aPTT y coagulómetros utilizados en la actualidad, la concentración terapéutica de heparina se logra prolongando el aPTT entre dos y tres tantos.

La concentración de antifactor Xa también se utiliza para vigilar el tratamiento con heparina. Con esta prueba, la concentración terapéutica de heparina fluctúa entre 0.3 y 0.7 U/ml. Si bien este estudio está difundiéndose cada vez más, aún no se han estandarizado los análisis de antifactor Xa y los resultados varían entre los laboratorios.

Hasta 25% de los pacientes tratados con heparina y que tienen tromboembolia venosa requieren más que 35 000 U/día para alcanzar un aPTT terapéutico. Estos pacientes se consideran resistentes a la heparina. Es útil determinar las concentraciones de antifactor Xa en pacientes resistentes a la heparina puesto que muchos tendrán una concentración terapéutica del antifactor Xa pese a un aPTT subterapéutico. Esta disociación en los resultados del análisis se debe a la elevación en las concentraciones plasmáticas de fibrinógeno y factor VIII, los cuales son proteínas de fase aguda, abrevian el aPTT pero no tienen efecto sobre las concentraciones de antifactor Xa. El tratamiento con heparina en los pacientes con este trastorno se vigila mejor utilizando las concentraciones de antifactor Xa en vez del aPTT. Los pacientes con deficiencia congénita o adquirida de antitrombina y aquellos con elevación en las concentraciones de proteínas fijadoras de heparina también requieren dosis elevadas de heparina para alcanzar un aPTT terapéutico o una concentración de antifactor Xa. Si existe una buena correlación entre el aPTT y las concentraciones de antifactor Xa, se puede utilizar cualquiera de las dos pruebas para vigilar el tratamiento con heparina.

DOSIFICACIÓN. Para la profilaxis, suele administrarse heparina en dosis fijas de 5 000 U SC dos o tres veces al día. Con estas dosis bajas es innecesaria la vigilancia de la coagulación. En cambio, la vigilancia es esencial cuando se administra el fármaco en dosis terapéuticas. Se utilizan los nomogramas para heparina de dosis fija o basados en el peso del paciente para estandarizar la dosis de heparina y abreviar el tiempo que se requiere para alcanzar una respuesta terapéutica al anticoagulante. Se han validado por lo menos dos nomogramas de la heparina en pacientes con tromboembolia venosa y reducen el tiempo que se requiere para alcanzar un aPTT terapéutico. También se han valorado nomogramas de la heparina ajustados al peso en pacientes con síndrome coronario agudo. Después de un bolo intravenoso de heparina de 5 000 U o 70 U/kg, suele administrarse una venoclisis con heparina a dosis de 12 a 15 U/kg por hora. En cambio, los nomogramas de heparina ajustados al peso en pacientes con tromboembolia venosa, utilizan una carga inicial de 5 000 U u 80 U/kg, seguidas de un goteo continuo de 18 U/kg por hora. Por consiguiente, los pacientes con tromboembolia venosa al parecer requieren dosis más altas de heparina para lograr un aPTT terapéutico que los pacientes con síndrome coronario agudo. Esto refleja diferencias en la carga de trombo. La heparina se une a la fibrina y el contenido de fibrina en trombos de venas profundos extensos es mayor que el de pequeños trombos coronarios.

LIMITACIONES. La heparina tiene limitaciones farmacocinéticas y biofísicas (**cuadro 112-2**). Las limitaciones farmacocinéticas reflejan la propensión de la heparina a unirse de una manera independiente del pentasacárido a células y proteínas plasmáticas. La unión de la heparina a las células endoteliales explica su eliminación dependiente de la dosis, mientras que la unión a las proteínas plasmáticas produce una respuesta anticoagulante variable y puede desencadenar resistencia a la heparina.

Las limitaciones biofísicas de la heparina reflejan la imposibilidad del complejo heparina-antitrombina para: 1) inhibir al factor Xa cuando se incorpora en el complejo de protrombinasa, el complejo que convierte la protrombina en trombina, y 2) inhibir a la trombina unida a la fibrina. En consecuencia, el factor Xa unido a las plaquetas activadas dentro de los trombos ricos en plaquetas puede generar trombina, aun cuando en presencia de heparina. Una vez que esta trombina se une a la fibrina, también es protegida de la inhibición por el complejo heparina-antitrombina. La trombina relacionada con coágulos puede entonces desencadenar el crecimiento del trombo al activar localmente las plaquetas y amplificar su propia generación a través de la activación realimentaria de factores V, VIII y XI. Se complica más el problema por la posibilidad de que se neutralice la heparina a consecuencia de las altas concentraciones de PF4 liberado por las plaquetas activadas en el trombo rico en plaquetas.

EFECTOS SECUNDARIOS. El efecto secundario más común de la heparina es la hemorragia. Otras complicaciones incluyen trombocitopenia, osteoporosis y elevación en las concentraciones de transaminasas.

Hemorragia. El riesgo de hemorragia desencadenada por la heparina aumenta conforme son más elevadas las dosis de heparina. La administración concomitante de fármacos que afectan la hemostasia, como los fármacos antiplaquetarios o fibrinolíticos, incrementa el riesgo de hemorragia, lo mismo que los procedimientos quirúrgicos recientes o el traumatismo. Los pacientes con hemorragia importante tratados con heparina pueden recibir sulfato de protamina para neutralizar la heparina. El sulfato de protamina, una mezcla de polipéptidos básicos aislados del semen de salmón, se une a la heparina con gran afinidad y entonces se depuran los complejos de protamina-heparina resultantes. Típicamente, 1 mg de sulfato de protamina neutraliza 100 U de heparina. El sulfato de protamina se administra por vía intravenosa. Pueden presentarse reacciones anafilactoides a sulfato de protamina, y se recomienda la administración del fármaco mediante infusión intravenosa lenta para disminuir el riesgo.

Trombocitopenia. La heparina puede causar trombocitopenia. La trombocitopenia provocada por la heparina (*heparin-induced thrombocytopenia*, HIT) es un proceso mediado por anticuerpo que es desencadenado por anticuerpos detectados contra neoantígenos en PF4 que quedan expuestos cuando la heparina se une a esta proteína. Estos anticuerpos, que por lo general son de isotipo IgG, se unen simultáneamente al complejo de heparina-PF4 y a los receptores de Fc plaquetarios. Tal fijación activa a las plaquetas y genera micropartículas plaquetarias. Las micropartículas en la circulación son protrombóticas en virtud de que expresan fosfolípidos aniónicos en su

CUADRO 112-2 LIMITACIONES FARMACOCINÉTICAS Y BIOFÍSICAS DE LA HEPARINA

Limitaciones	Mecanismo
Deficiente biodisponibilidad a dosis bajas	Se une a proteínas en sitios de depósito subcutáneo
Depuración dependiente de la dosis	Se une a macrófagos
Respuesta anticoagulante variable	Se une a proteínas plasmáticas cuyas concentraciones varían de un paciente a otro
Menor actividad en la cercanía de trombos ricos en plaquetas	Neutralizada por factor plaquetario 4 liberado por las plaquetas activadas
Actividad limitada contra factor Xa incorporada en el complejo de protrombinasa y trombina unida a la fibrina	Menor capacidad de complejo heparina-antitrombina para inhibir al factor Xa unido a las plaquetas activadas y a la trombina unida a la fibrina

superficie y pueden unirse a los factores de la coagulación y favorecer la generación de trombina.

Las manifestaciones clínicas de la HIT se ilustran en el cuadro 112-3. Típicamente, la trombocitopenia provocada por la heparina ocurre cinco a 14 días después de comenzar el tratamiento con heparina, pero puede manifestarse antes si el paciente ha recibido heparina en los últimos tres meses. Es raro que el recuento plaquetario descienda a menos de 100 000/μl en pacientes con trombocitopenia provocada por la heparina e incluso una reducción de 50% en el recuento plaquetario respecto del valor previo al tratamiento despertará la sospecha de trombocitopenia provocada por la heparina en quienes reciben este fármaco. La HIT es más común en los pacientes quirúrgicos que en los pacientes con enfermedades médicas y, al igual que muchos trastornos autoinmunitarios, ocurre con más frecuencia en mujeres que en varones.

La trombocitopenia provocada por la heparina puede acompañarse de trombosis, arterial o venosa. La última, que se manifiesta como trombosis venosa profunda (*deep venous thrombosis*, DVT) o embolia pulmonar, o ambos problemas a la vez, es más común que la trombosis arterial. Ésta se manifiesta como un accidente vascular cerebral isquémico o un MI agudo. Raras veces, los trombos ricos en plaquetas en la porción distal de la aorta o en las arterias iliacas pueden ocasionar isquemia crítica de las extremidades.

El diagnóstico de trombocitopenia provocada por la heparina se establece utilizando análisis inmunosorbentes para detectar anticuerpos contra complejos de heparina-PF4 o con análisis de activación de las plaquetas. Los inmunoanálisis enzimáticos son sensibles pero son positivos aun cuando no haya datos clínicos de trombocitopenia provocada por la heparina. El estudio diagnóstico más específico es el análisis de liberación de serotonina. Este estudio se llevó a cabo cuantificando la liberación de serotonina cuando las plaquetas depuradas cargadas con serotonina marcada son expuestas al suero del paciente independientemente de las concentraciones de la heparina. Si el suero del paciente contiene anticuerpo de trombocitopenia provocada por la heparina, el añadir heparina desencadena la activación de las plaquetas y la liberación de serotonina.

En el cuadro 112-4 se presenta el tratamiento de la HIT. Se interrumpirá la heparina en pacientes con HIT sospechada o documentada, y se administrará un anticoagulante alternativo para prevenir o tratar la trombosis. Los fármacos más a menudo utilizados para esta indicación son los inhibidores de la trombina directa administrados por vía parenteral, como la lepirudina, el argatrobán o la bivalirudina, o los inhibidores del factor Xa, como el fondaparinux o el danaparoide.

Los pacientes con trombocitopenia provocada por heparina, sobre todo aquellos con trombosis concomitante, a menudo tienen datos de un incremento en la generación de trombina que puede desencadenar el consumo de proteína C. Si estos enfermos reciben warfarina sin un anticoagulante parenteral concomitante para inhibir la trombina o la generación de trombina, la reducción adicional en las concentraciones de proteína C inducidas por el antagonista de la vitamina K puede desencadenar necrosis cutánea. Para evitar este problema, a los pacientes con HIT se les tratará mediante un inhibidor de la trombina directa o fondaparinux hasta que el recuento plaquetario se normalice. En este momento se introduce el tratamiento con warfarina en dosis bajas, y se podrá suspender el inhibidor de la trombina cuando la respuesta anticoagulante a la warfarina haya tenido un efecto terapéutico durante por lo menos dos días.

Osteoporosis. El tratamiento con dosis terapéuticas de heparina durante más de un mes puede ocasionar una reducción en la densidad ósea. Se ha comunicado esta complicación hasta en 30% de los pacientes que reciben tratamiento con heparina a largo plazo, y las fracturas vertebrales sintomáticas se presentan en 2 a 3% de estos individuos.

La heparina produce osteólisis al reducir la formación de hueso y aumentar la resorción del mismo. Por consiguiente, la heparina afecta la actividad tanto de osteoblastos como de osteoclastos.

CUADRO 112-3 CARACTERÍSTICAS DE LA TROMBOCITOPENIA PROVOCADA POR LA HEPARINA

Característica	Detalles
Trombocitopenia	Recuento plaquetario ≤100 000/μl o una disminución en el recuento plaquetario ≥50%
Cronología	El recuento plaquetario desciende 5-10 días después de comenzar con heparina
Tipo de heparina	Más común con la heparina no fraccionada que con la heparina de bajo peso molecular
Tipo de pacientes	Más común en pacientes quirúrgicos que con enfermedades médicas; más frecuente en mujeres que en varones
Trombosis	Trombosis venosa más común que la trombosis arterial

CUADRO 112-4 TRATAMIENTO DE LA TROMBOCITOPENIA PROVOCADA POR HEPARINA

Se suspende toda heparina
Se administra un anticoagulante alternativo, como lepirudina, argatrobán, bivalirudina, danaparoide o fondaparinux
No se administran transfusiones plaquetarias
No se administra warfarina hasta que el recuento plaquetario vuelva a sus concentraciones iniciales; si se administra warfarina se aplica vitamina K para normalizar el INR
Se valora la posibilidad de trombosis, sobre todo trombosis de venas profundas

Elevación en las concentraciones de transaminasas. Las dosis terapéuticas de heparina a menudo producen una elevación moderada en las concentraciones séricas de las transaminasas hepáticas, sin un incremento concomitante en la concentración de bilirrubina. Las concentraciones de transaminasa rápidamente se normalizan cuando se retira el fármaco. Se desconoce el mecanismo de este fenómeno.

Heparina de bajo peso molecular. La heparina de bajo peso molecular, que consiste en fragmentos de heparina más pequeños, se prepara a partir de heparina no fraccionada mediante despolimerización enzimática o química controlada. La media del peso molecular de esta heparina es 5 000, un tercio de la media del peso molecular de la heparina no fraccionada. La heparina de bajo peso molecular ofrece algunas ventajas respecto de la heparina (cuadro 112-5) y ha reemplazado a la heparina para la mayoría de las indicaciones.

MECANISMO DE ACCIÓN. Al igual que la heparina, la heparina de bajo peso molecular ejerce su actividad anticoagulante activando a la antitrombina. Con un peso molecular medio de 5 000, que corresponde a unas 17 U de sacárido, por lo menos la mitad de las cadenas de LMWH que contienen pentasacáridos son demasiado cortas para unir trombina a antitrombina (fig. 112-5). Sin embargo, estas cadenas conservan la capacidad para acelerar la inhibición del factor Xa por la antitrombina en virtud de que esta actividad en gran parte es resultado de los cambios en la configuración en la antitrombina desencadenada por la unión a pentasacárido. En consecuencia, la heparina de bajo peso molecular cataliza la inhibición del factor Xa por la antitrombina más que inhibición de la trombina. Dependiendo de sus distribuciones de peso molecular únicas, los preparados de heparina de bajo peso molecular tienen cocientes de antifactor Xa a antifactor IIa que fluctúan entre 2:1 y 4:1.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS. Aunque se administra por lo general vía subcutánea, la heparina de bajo peso molecular también se administra por vía intravenosa cuando se requiere una rápida respuesta anticoagulante. La heparina de bajo peso molecular tiene ventajas farmacocinéticas respecto de la heparina. Estas ventajas reflejan el hecho de que las cadenas de heparina más cortas se unen con menos avidez a las células endoteliales, los macrófagos y las proteínas plasmáticas fijadoras de heparina. La disminución en la unión a las células endoteliales y los macrófagos elimina el mecanismo rápido, dependiente de dosis insaturables del aclaramiento que es una característica de heparina no fraccionada. En cambio, el aclaramiento de la heparina de bajo peso molecular es independiente de la dosis y su semivida plasmática es más prolongada. Con base en la determinación de las concentraciones de antifactor Xa, la heparina de bajo peso molecular tiene una semivida plasmática de casi 4 h . Es depurada casi exclusivamente por los riñones, y se puede acumular en los pacientes que padecen insuficiencia renal.

La heparina de bajo peso molecular muestra una biodisponibilidad de casi 90% después de la inyección subcutánea. Dado que se une con menos avidez a las proteínas fijadoras de heparina en el plasma de la heparina misma, la he-

CUADRO 112-5 VENTAJAS DE LA LMWH[a] RESPECTO DE LA HEPARINA

Ventaja	Consecuencia
Mejor biodisponibilidad y semivida más prolongada después de la inyección subcutánea	Se puede administrar por vía subcutánea una o dos veces al día tanto para la profilaxis como para el tratamiento
Depuración independiente de la dosis	Dosificación simplificada
Respuesta anticoagulante previsible	Es innecesaria la vigilancia de la coagulación en la mayoría de los pacientes
Menor riesgo de trombocitopenia provocada por la heparina	Es más seguro que la heparina para la administración a corto o a largo plazo
Menor riesgo de osteoporosis	Más seguro que la heparina para la administración prolongada

[a] LMWH, heparina de bajo peso molecular.

parina de bajo peso molecular produce una respuesta a la dosis más previsible y es rara la resistencia a la heparina de bajo peso molecular. Con una semivida más prolongada y una respuesta a anticoagulante más previsible, se puede administrar LMWH por vía subcutánea una o dos veces al día sin vigilancia de la coagulación, aun cuando el fármaco se administre en dosis de tratamiento. Estas propiedades hacen que la LMWH sea más cómoda que la heparina no fraccionada. Aprovechando esta característica, los estudios realizados en pacientes con tromboembolia venosa han demostrado que el tratamiento con heparinas de bajo peso molecular en el hogar tiene la misma eficacia y seguridad que el tratamiento intrahospitalario con infusiones intravenosas continuas de heparina. El tratamiento ambulatorio con heparina de bajo peso molecular simplifica la atención, reduce los costos de atención sanitaria e incrementa la satisfacción del paciente.

VIGILANCIA. En la mayoría de los pacientes, la heparina de bajo peso molecular no requiere vigilancia de la coagulación. Si ésta es necesaria, se determinarán las concentraciones de antifactor Xa debido a que la mayoría de los preparados de heparina de bajo peso molecular ejercen poco efecto sobre el aPTT. Las concentraciones terapéuticas de antifactor Xa con la heparina de bajo peso molecular oscilan entre 0.5 y 1.2 U/ml cuando se determinan 3 a 4 h después de la administración del fármaco. Si se administra la LMWH en dosis profilácticas, son convenientes concentraciones máximas de antifactor Xa de 0.2 a 0.5 U/mililitro.

Las indicaciones para la vigilancia de la heparina de bajo peso molecular son insuficiencia renal y obesidad. Es aconsejable la vigilancia del fármaco en pacientes con un aclaramiento de creatinina ≤50 ml/min, para garantizar que no se acumule el fármaco. Aunque la dosis de LMWH ajustada al peso al parecer produce concentraciones terapéuticas de antifactor Xa que tiene sobrepeso, éste es porque no se ha valorado ampliamente en los pacientes con obesidad mórbida. Asimismo, es recomendable vigilar la actividad anticoagulante de la heparina de bajo peso molecular durante el embarazo en virtud de que pueden cambiar los requerimientos de la dosis sobre todo en el tercer trimestre. También se considerará la vigilancia en circunstancias de riesgo alto, como en pacientes con válvulas cardiacas mecánicas que reciben heparina de bajo peso molecular para la prevención de la trombosis valvular, y cuando se utiliza heparina de bajo peso molecular en dosis de tratamiento en lactantes o niños.

DOSIS. Las dosis de LMWH recomendadas para la profilaxis y el tratamiento varían dependiendo del preparado de heparina de bajo peso molecular. Para la profilaxis, suelen utilizarse dosis subcutáneas de 4 000 a 5 000 U una vez al día, en tanto que se administran dosis de 2 500 a 3 000 U cuando se administra el fármaco dos veces al día. En el tratamiento de la tromboembolia venosa se aplica una dosis de 150 a 200 U/kg si se administra el fármaco una vez al día. Si se utiliza el esquema de dos veces al día se aplica una dosis de 100 U/kg. En los pacientes con angina de pecho inestable se administra LMWH por vía subcutánea dos veces al día a una dosis de 100 a 120 U/kilogramo.

EFECTOS SECUNDARIOS. La principal complicación de la heparina de bajo peso molecular es la hemorragia. Los metaanálisis sugieren que el riesgo de hemorragia importante es menor con las LMWH que con la heparina no fraccionada. La trombocitopenia provocada por la heparina y la osteoporosis son menos comunes con la heparina de bajo peso molecular que con la heparina no fraccionada.

Hemorragia. Al igual que en la situación con la heparina, la hemorragia con LMWH es más común en pacientes que reciben tratamiento concomitante con fármacos antiagregantes plaquetarios o fibrinolíticos. Operaciones recientes, traumatismos o defectos hemostáticos subyacentes también incrementan el riesgo de hemorragia con la heparina de bajo peso molecular.

Si bien se puede utilizar el sulfato de protamina como un antídoto de la LMWH, el sulfato de protamina neutraliza parcialmente la actividad anticoagulante de la heparina de bajo peso molecular en virtud de que sólo se une a las cadenas más largas de la heparina de bajo peso molecular. Dado que las cadenas más largas son las que intervienen en la catálisis de la inhibición de la trombina por la antitrombina, el sulfato de protamina revierte por completo la actividad antifactor IIa de la heparina de bajo peso molecular. En cambio, el sulfato de protamina sólo revierte parcialmente la actividad antifactor Xa de la LMWH debido a que las cadenas más cortas que contienen pentasacáridos de la LMWH no se unen al sulfato de protamina. En consecuencia, los pacientes con elevado riesgo de hemorragia se tratan con más seguridad mediante heparina no fraccionada por vía intravenosa continua que con heparina de bajo peso molecular por vía subcutánea.

Trombocitopenia. El riesgo de trombocitopenia provocada por la heparina es casi cinco tantos menor que con la LMWH que con la heparina. La LMWH se une con menos avidez a las plaquetas y produce menos liberación de PF4. Así mismo, dado que tiene una menor afinidad por PF4 que la heparina, la heparina de bajo peso molecular tiene menos probabilidades de desencadenar cambios en la configuración de PF4 que detonen la formación de anticuerpos de trombocitopenia desencadenada por la heparina.

No debe utilizarse heparina de bajo peso molecular para tratar a pacientes con HIT en virtud de que la mayor parte de los anticuerpos de HIT muestran reactividad cruzada con LMWH. Esta reactividad cruzada *in vitro* no es simplemente un fenómeno de laboratorio en virtud de que hay informes de casos de trombosis en los que pacientes con HIT se tratan mediante heparina de bajo peso molecular.

Osteoporosis. El riesgo de osteoporosis es menor con la LMWH a largo plazo que con la heparina. Por tanto, para el tratamiento prolongado, la LMWH es una mejor opción que la heparina debido al menor riesgo de osteoporosis y trombocitopenia inducida por heparina.

Fondaparinux. El fondaparinux es un análogo sintético de la secuencia de pentasacáridos de fijación a la antitrombina que difiere de la heparina de bajo peso molecular en varios aspectos **(cuadro 112-6)**. El fondaparinux está autorizado para la tromboprofilaxis en pacientes de cirugía general y ortopédicos con riesgo elevado y como una alternativa a la heparina o a la heparina de bajo peso molecular para el tratamiento inicial de pacientes con tromboembolia venosa establecida. Es probable que el fondaparinux también se autorice para el tratamiento de pacientes con síndrome coronario agudo.

MECANISMO DE ACCIÓN. Un análogo sintético de la secuencia de pentasacárido fijadora de antitrombina que se encuentra en la heparina y en la heparina de bajo peso molecular, el fondaparinux tiene un peso molecular de 1 728. Se une únicamente a la antitrombina (fig. 112-5) y es demasiado corto para unir trombina a la antitrombina. En consecuencia, el fondaparinux cataliza la inhibición del factor Xa por la antitrombina y no aumenta la velocidad de inhibición de la trombina.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS. El fondaparinux muestra una biodisponibilidad completa tras la inyección subcutánea. Al no unirse a células endoteliales o proteínas plasmáticas, el aclaramiento de fondaparinux es independiente de la dosis y su semivida plasmática es de 17 h. El fármaco se administra por vía subcutánea una vez al día. Dado que el fondaparinux es depurado sin cambio a través de los riñones, está contraindicado en los pacientes con una depuración de creatinina <30 ml/min y habrá de utilizarse con precaución en las personas con una depuración de creatinina <50 ml/minuto.

El fondaparinux produce una respuesta anticoagulante previsible tras la aplicación en dosis fijas ya que no se une a las proteínas plasmáticas. Se administra a una dosis de 2.5 mg una vez al día para prevenir la tromboembolia venosa. En el tratamiento inicial de la tromboembolia venosa establecida se administra fondaparinux a una dosis de 7.5 mg una vez al día. Se puede reducir a 5 mg una vez al día en quienes pesan menos de 50 kg y se aumenta a 10 mg en las personas de más de 100 kg. Cuando se administra en estas dosis, fondaparinux tiene la misma eficacia que la heparina o que la heparina de bajo peso molecular para tratamiento inicial de los pacientes con trombosis venosa profunda o embolia pulmonar y produce tasas de hemorragia similares.

El fondaparinux se utiliza a una dosis de 2.5 mg una vez al día en pacientes con síndrome coronario agudo. Cuando se comparó esta dosis profiláctica de fondaparinux con dosis terapéuticas de enoxaparina en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST, no se observó diferencia en la frecuencia de defunciones por causas cardiovasculares, infarto del miocardio o apoplejía a los nueve días. Sin embargo, la rapidez de la hemorragia importante fue 50% menor con fondaparinux que con enoxaparina, una diferencia que probablemente refleja el hecho de que la dosis de fondaparinux fue más baja que la de la enoxaparina. En los pacientes con síndrome coronario

CUADRO 112-6 COMPARACIÓN DE LMWH[a] Y FONDAPARINUX

Características	LMWH	Fondaparinux
Número de unidades de sacáridos	15-17	5
Inhibición de la catálisis del factor Xa	Sí	Sí
Inhibición de la catálisis de trombina	Sí	No
Biodisponibilidad después de la administración subcutánea (%)	90	100
Semivida plasmática (h)	4	17
Excreción renal	Sí	Sí
Induce a la liberación del inhibidor de la vía del factor hístico	Sí	No
Neutralizado por sulfato de protamina	Parcialmente	No

[a] LMWH, heparina de bajo peso molecular.

agudo que requieren intervenciones coronarias percutáneas hay el riesgo de trombosis del catéter con el fondaparinux, a menos que se administre heparina complementaria.

EFECTOS SECUNDARIOS. Fondaparinux no produce trombocitopenia provocada por la heparina en virtud de que no se une a PF4. En contraste con la heparina de bajo peso molecular, el fondaparinux no manifiesta reactividad cruzada con los anticuerpos de HIT. En consecuencia, al parecer es eficaz para tratar a los pacientes con trombocitopenia provocada por heparina, si bien se carece de ensayos clínicos a gran escala que respalden su uso.

El principal efecto secundario del fondaparinux es la hemorragia. No se cuenta con un antídoto para fondaparinux. El sulfato de protamina no tiene algún efecto sobre la actividad anticoagulante de fondaparinux debido a que no se une al fármaco. El factor VII activado recombinante invierte los efectos anticoagulantes de fondaparinux en voluntarios, pero se desconoce si este fármaco controlará la hemorragia provocada por fondaparinux.

Inhibidores parenterales de la trombina directa. La heparina y la heparina de bajo peso molecular son inhibidores indirectos de la trombina debido a que su actividad es mediada por la antitrombina. En cambio, los inhibidores directos de la trombina no requieren de un cofactor en el plasma; más bien, estos fármacos se unen directamente a la trombina y bloquean su interacción con sus sustratos. Entre los inhibidores directos de la trombina autorizados para administración parenteral se encuentran lepirudina, argatrobán y bivalirudina (cuadro 112-7). La lepirudina y el argatrobán están autorizados para tratar a pacientes con trombocitopenia provocada por heparina, en tanto que la bivalirudina lo está como una alternativa a la heparina en pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea, incluidos aquellos con trombocitopenia provocada por heparina.

LEPIRUDINA. Una forma recombinante de la hirudina, la lepirudina, es un inhibidor directo y bivalente de la trombina que interacciona con el sitio activo y con el exositio 1, el sitio de unión a sustrato, en la trombina. Para la anticoagulación rápida se administra lepirudina mediante infusión intravenosa continuada, pero el fármaco puede administrarse por vía subcutánea para la tromboprofilaxis. La lepirudina tiene una semivida plasmática de 60 min después de la infusión IV y es despejada por los riñones. En consecuencia, la lepirudina se acumula en pacientes con insuficiencia renal. Una proporción elevada de pacientes tratados con lepirudina presentan anticuerpos contra el fármaco. Si bien estos anticuerpos raras veces ocasionan problemas, en un pequeño subgrupo de pacientes pueden retardar el aclaramiento de lepirudina y aumentar su actividad anticoagulante. En algunos de estos pacientes se han comunicado casos de hemorragia importante.

La lepirudina suele vigilarse utilizando el aPTT, y la dosis se ajusta para mantener un aPTT que es 1.5 a 2.5 tantos mayor que el testigo. El aPTT es una prueba ideal para vigilar el tratamiento con lepirudina en virtud de que el tiempo de coagulación experimenta una meseta a concentraciones de fármacos más elevados. Si bien el tiempo de coagulación de heparina constituye un mejor índice de la dosis de lepirudina que el aPTT, aún no se ha estandarizado el tiempo de coagulación de heparina.

ARGATROBÁN. El argatrobán es un inhibidor univalente dirigido específicamente al sitio activo de la trombina y es metabolizado por el hígado. En consecuencia, este fármaco debió utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática. El argatrobán no es depurado a través de los riñones, de manera que este fármaco es más seguro que la lepirudina en pacientes con trombocitopenia provocada por heparina que tienen insuficiencia renal.

El argatrobán se administra mediante infusión intravenosa continua y tiene una semivida plasmática de aproximadamente 45 min. Se utiliza el aPTT para vigilar su efecto anticoagulante, y la dosis se ajusta para alcanzar un aPTT 1.5 a tres tantos el valor de referencia, pero sin sobrepasar 100 s. El argatrobán también prolonga el índice internacional normalizado (*international normalized ratio*, INR), una característica que puede complicar la transición de los pacientes al tratamiento con warfarina. Este problema se supera utilizando las concentraciones del factor X para vigilar la warfarina en vez del índice internacional normalizado. Como alternativa se puede interrumpir el argatrobán durante 2 a 3 h antes de determinar tal índice.

BIVALIRUDINA. Un análogo sintético de 20 aminoácidos de la hirudina, la bivalirudina, es un inhibidor divalente de la trombina. Por consiguiente, la porción N-terminal de la bivalirudina interacciona con el sitio activo de la trombina en tanto que su cola C-terminal se une al exositio 1, el dominio de unión al sustrato en la trombina. La bivalirudina tiene una semivida plasmática de 25 min, la semivida más breve de todos los inhibidores directos de la trombina para uso parenteral. La bivalirudina es degradada por las peptidasas y parcialmente excretada a través de los riñones. Cuando se administra en dosis elevadas en el laboratorio del cateterismo cardiaco, la actividad anticoagulante de la bivalirudina se vigila utilizando el tiempo de coagulación activado. A dosis más bajas, su actividad se valora empleando el tiempo de tromboplastina parcial activada.

CUADRO 112-7 COMPARACIÓN DE LAS PROPIEDADES DE LA HIRUDINA, LA BIVALIRUDINA Y EL ARGATROBÁN

	Hirudina	Bivalirudina	Argatrobán
Masa molecular	7 000	1 980	527
Sitio(s) de interacción con la trombina	Sitio activo y exositio 1	Sitio activo y exositio 1	Sitio activo
Depuración renal	Sí	No	No
Metabolismo hepático	No	No	Sí
Semivida plasmática (min)	60	25	45

Estudios en los que se compara la bivalirudina con la heparina sugieren que la bivalirudina produce menos hemorragia. Esta característica más su semivida breve hacen de la bivalirudina una alternativa atractiva a la heparina en pacientes sometidos a intervenciones coronarias percutáneas. La bivalirudina también se ha utilizado con resultados satisfactorios en pacientes con trombocitopenia provocada por la heparina que requieren intervenciones coronarias percutáneas.

ANTICOAGULANTES ORALES

El procedimiento actual de tratamiento con anticoagulante oral data de hace casi 60 años al tiempo en que se descubrieron los antagonistas de la vitamina K como resultado de investigaciones sobre la causa de la enfermedad hemorrágica en el ganado. Este trastorno, caracterizado por una disminución en las concentraciones de protrombina, se debe a la ingestión de heno que contenía trébol dulce echado a perder. La hidroxicumarina, que se aisló de los contaminantes bacterianos en el heno, interfiere en el metabolismo de la vitamina K y de esta forma produce un síndrome similar al de la deficiencia de vitamina K.

Warfarina. Un antagonista de la vitamina K hidrosoluble al principio desarrollado como un raticida, la warfarina, es el derivado de la cumarina que más se prescribe en Norteamérica. Al igual que tres antagonistas de la vitamina K, la warfarina interviene en la síntesis de proteínas de la coagulación dependiente de la vitamina K, que incluyen protrombina (factor II) y factores VII, IX y X. La síntesis de proteínas anticoagulantes dependientes de la vitamina K, las proteínas C y S, también es reducida por los antagonistas de la vitamina K.

MECANISMO DE ACCIÓN. Todos los factores de la coagulación dependientes de vitamina K poseen residuos de ácido glutámico en sus términos N. Una modificación postraduccional añade un grupo carboxilo al carbono gamma de estos residuos para generar ácido carboxiglutámico gamma. Esta modificación es esencial para la expresión de la actividad de estos factores de la coagulación por cuanto permite la unión calciodependiente a las superficies de fosfolípido de carga negativa. El proceso de carboxilación gamma es catalizado por la carboxilasa dependiente de vitamina K. En consecuencia, la vitamina K de la dieta se reduce a hidroquinona de vitamina K por la reductasa de la vitamina K (fig. 112-6). La hidroquinona de la vitamina K hace las veces de cofactor para la enzima carboxilasa, que en presencia de dióxido de carbono remplaza al hidrógeno en el carbono gamma de los residuos de ácido glutámico con un grupo carboxilo. Durante este proceso, la hidroquinona de la vitamina K es oxidada a epóxido de vitamina K, que luego se reduce a vitamina K mediante la reductasa de epóxido de vitamina K.

La warfarina inhibe a la reductasa de epóxido de vitamina K (*vitamin K epoxide reductase*, VKOR), bloqueando así el proceso de carboxilación gamma. Esto origina la síntesis de proteínas de la coagulación dependientes de la vitamina K que sólo son parcialmente carboxiladas gamma. La warfarina tiene la acción de un anticoagulante en virtud de que estas proteínas en parte carboxiladas gamma tienen una actividad biológica reducida o nula. El inicio de la acción de la warfarina se retarda hasta que los factores de la coagulación son sintetizados de nuevo con actividad reducida, reemplazan gradualmente sus contrapartes por completo activas.

El proceso antitrombótico de la warfarina depende de una reducción en las concentraciones funcionales de factor X y protrombina, factores de la coagulación que tienen semividas de 24 y 72 h, respectivamente. Debido al retardo para lograr un efecto antitrombótico, el tratamiento inicial con warfarina es respaldado por la administración concomitante de un anticoagulante parenteral de acción rápida, como la heparina, la heparina de bajo peso molecular o el fondaparinux, en pacientes con trombosis documentada o con alto riesgo de trombosis.

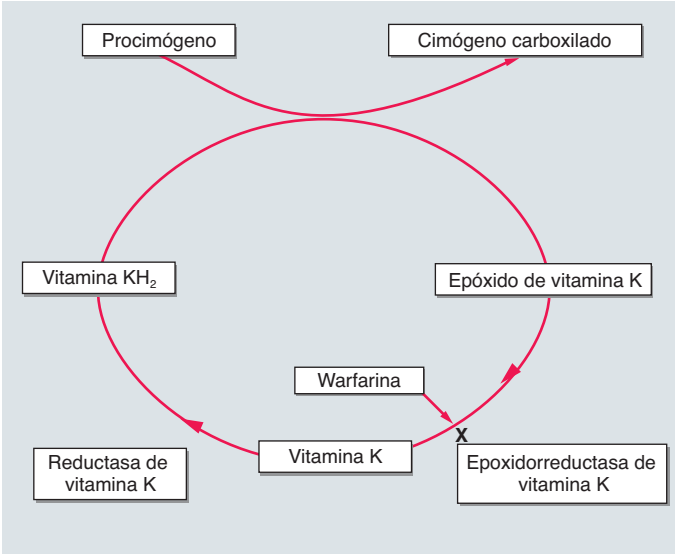

FIGURA 112-6. Mecanismo de acción de la warfarina. Al bloquear la epoxidoreductasa de la vitamina K, la warfarina inhibe la carboxilación gamma dependiente de la vitamina K de los factores II, VII, IX y X. La vitamina K de los alimentos es reducida a hidroquinona de la vitamina K (vitamina KH_2) por la reductasa de vitamina K. La vitamina KH_2 sirve de cofactor para una carboxilasa dependiente de vitamina K que cataliza el proceso de carboxilación gamma, convirtiendo de esta manera los procimógenos en cimógenos capaces de fijar calcio e interaccionar con las superficies de fosfolípidos aniónicas. Durante este proceso, la vitamina KH_2 es oxidada a epóxido de vitamina K, que luego se reduce a vitamina K por la epoxidoreductasa de la vitamina K.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS. La warfarina es una mezcla racémica de isómeros R y S. La warfarina es absorbida con rapidez y casi por completo en el tubo digestivo. Las concentraciones de warfarina en la sangre alcanzan un máximo alrededor de los 90 min después de la administración del fármaco. La warfarina racémica tiene una semivida plasmática de 36 a 42 h, y más de 97% de la warfarina en la circulación está unida a la albúmina. Solamente la fracción pequeña de la warfarina libre tiene actividad biológica.

La warfarina se acumula en el hígado donde los dos isómeros son metabolizados a través de vías diferentes. El metabolismo oxidativo del S-isómero más activo es efectuado por la isoenzima CYP2C9. Dos variantes relativamente comunes, la *CYP2C9*2* y la *CYP2C9*3*, tienen una actividad reducida. Los pacientes con estas variantes requieren dosis de mantenimiento de la warfarina más bajas. Los polimorfismos en VKORC1 también influyen en la respuesta anticoagulante a la warfarina. Estos datos han llevado a la recomendación de que los pacientes que comienzan con warfarina deberán someterse a pruebas de estos polimorfismos y que esta información habrá de incorporarse en los algoritmos de la dosificación de la warfarina.

Además de los factores genéticos, el efecto anticoagulante de la warfarina está sujeto a la influencia de dieta, fármacos y diversos estados patológicos. Las fluctuaciones en la ingesta alimentaria de vitamina K afectan la actividad de la warfarina. Una amplia gama de fármacos modifican la absorción, el aclaramiento o el metabolismo de la warfarina. Dada la variabilidad en la respuesta anticoagulante a la warfarina, es indispensable la vigilancia de la coagulación para garantizar que se obtenga una respuesta terapéutica.

VIGILANCIA. El tratamiento con warfarina muy a menudo se vigila utilizando el tiempo de protrombina, un análisis que es sensible a las reducciones en las concentraciones de protrombina, factor VII y factor X. El estudio se lleva a cabo añadiendo tromboplastina, un reactivo que contiene factor hístico, fosfolípido y calcio, a plasmas citratados y determinar el tiempo necesario para la formación del coágulo. Las tromboplastinas tienen una sensibilidad variable a las reducciones en las concentraciones de factores de la coagulación dependientes de la vitamina K. Por consiguiente, tromboplastinas menos sensibles desencadenarán la administración de dosis más altas de warfarina para lograr un tiempo de protrombina establecido como objetivo. Esto es problemático en virtud de que las dosis más altas de warfarina incrementan el riesgo de hemorragia.

El INR fue ideado para soslayar muchos de los problemas relacionados con el tiempo de protrombina. Para calcular el INR se divide el tiempo de protrombina del paciente entre la media del tiempo de protrombina normal y este índice es multiplicado luego por el índice internacional de sensibilidad (*international sensitivity index*, ISI), un índice de la sensibilidad de la tromboplastina utilizada para determinar tiempo de protrombina en relación con las reducciones en las concentraciones de los factores de la coagulación dependientes de la vitamina K. Las tromboplastinas muy sensibles tienen un ISI de 1.0. La mayoría de las tromboplastinas actuales tienen valores de ISI que fluctúan entre 1.0 y 1.4.

Si bien el INR ha ayudado a estandarizar el procedimiento de anticoagulantes, persisten problemas. La precisión de la determinación del INR varía dependiendo de combinaciones de reactivos-coagulómetros. Esto lleva a la variabilidad en los resultados del INR. Otra complicación de la determinación del INR es la notificación no fiable del ISI por los laboratorios fabricantes de tromboplastina. Asimismo, todo laboratorio debe establecer una media de tiempo de protrombina normal con cada nuevo lote de reactivo de tromboplastina. Para lograr esto se debe determinar el tiempo de protrombina en muestras de plasma fresco de por lo menos 20 voluntarios sanos utilizando el mismo coagulómetro que se emplea para las muestras en pacientes.

Para la mayoría de las indicaciones, la warfarina se administra en dosis que producen un INR diana de 2.0 a 3.0. Una excepción son los pacientes con válvulas cardiacas mecánicas, en quienes se recomienda un INR diana de 2.5 a 3.5. Estudios realizados en pacientes con fibrilación auricular demuestran un mayor riesgo de accidente vascular cerebral cardioembólico cuando el INR desciende a <1.7 y un incremento en la presentación de hemorragia con valores de INR >4.5. Estos datos resaltan la importancia del hecho de que los antagonistas de la vitamina K tienen una ventana terapéutica estrecha. Apoyando este concepto, un estudio realizado en pacientes que recibieron tratamiento con warfarina a largo plazo por tromboembolia venosa no provocada, demostró una mayor tasa de tromboembolia venosa recidivante con un INR diana de 1.5 a 1.9 en comparación con un INR diana de 2.0 a 3.0.

DOSIS. La warfarina suele iniciarse a una dosis de 5 a 10 mg. Después, se ajusta la dosis para lograr el INR establecido como objetivo. Debido a su inicio de acción tardío, los pacientes con trombosis documentada o aquellos con un alto riesgo de trombosis reciben tratamiento concomitante con un anticoagulante parenteral de acción rápida, como heparina, heparina de bajo peso molecular o fondaparinux. La prolongación inicial del INR refleja la reducción en las concentraciones funcionales del factor VII. En consecuencia, el tratamiento concomitante con el anticoagulante parenteral habrá de continuarse hasta que el INR haya tenido un efecto terapéutico durante por lo menos dos días consecutivos. Se recomienda un esquema mínimo de cinco días de tratamiento anticoagulante parenteral para garantizar que se hayan reducido las concentraciones de protrombina hacia el intervalo terapéutico con la warfarina.

Dado que la warfarina tiene una ventana terapéutica estrecha, es indispensable la vigilancia frecuente de la coagulación para asegurarse de obtener una respuesta anticoagulante terapéutica. Aun en los pacientes con requerimientos estables en su dosis de warfarina se determinará el INR cada dos a tres semanas. Se requiere una vigilancia más frecuente cuando se introducen nuevos medicamentos en virtud que con muchos fármacos intensifican o reducen los efectos anticoagulantes de la warfarina.

EFECTOS SECUNDARIOS. Al igual que todos los anticoagulantes, el principal efecto secundario de la warfarina es la hemorragia. Una complicación rara es la necrosis de la piel. La warfarina atraviesa la placenta y suele ocasionar anormalidades fetales. En consecuencia, no se utilizará la warfarina durante el embarazo.

Hemorragia. Por lo menos la mitad de las complicaciones hemorrágicas con warfarina se presentan cuando el INR sobrepasa el intervalo terapéutico. Las complicaciones hemorrágicas son leves, como epistaxis o hematuria o más graves, como hemorragia retroperitoneal o gastrointestinal. También se presenta hemorragia intracraneal potencialmente fatal.

Para minimizar el riesgo de hemorragia, el INR se mantendrá en el intervalo terapéutico. En los pacientes asintomáticos cuyo INR fluctúa entre 3.5 y 4.5, no se administrará warfarina hasta que el INR vuelva al intervalo terapéutico. Si el INR tiene cifras >4.5 se puede lograr un INR terapéutico con más rapidez mediante la administración de dosis bajas de vitamina K sublingual. Una dosis de vitamina K de 1 mg por lo general es adecuada en los pacientes con un INR de entre 4.9 y nueve, en tanto que se pueden utilizar 2 a 3 mg en los pacientes con un INR de más de nueve. Se pueden administrar dosis más altas de vitamina K y se requiere una reversión más rápida del INR o si el INR es excesivamente elevado.

Los pacientes con hemorragia importante necesitan un tratamiento más intensivo. Estos pacientes recibirán 10 mg de vitamina K mediante una infusión intravenosa lenta. Se administrará vitamina K adicional hasta que el INR tenga un intervalo normal. El tratamiento con vitamina K se complementará con plasma fresco congelado como fuente de proteínas de la coagulación dependientes de vitamina K. En las hemorragias potencialmente letales, o cuando

los pacientes no pueden tolerar la carga de volumen, se puede utilizar factor VIIa recombinante o concentrados complejos de protrombina.

Los pacientes tratados con warfarina que experimentan hemorragia cuando su INR es de un intervalo terapéutico requieren estudio respecto a la causa de la hemorragia. Los que presentan hemorragia gastrointestinal a menudo tienen una úlcera péptica subyacente o un tumor. Asimismo, los estudios sobre hematuria y hemorragia uterina en pacientes con un INR terapéutico pueden descubrir un tumor del aparato genitourinario.

Necrosis cutánea. La necrosis cutánea es una complicación rara de la warfarina y se presenta dos a cinco días después de iniciar el tratamiento. Se forman lesiones eritematosas bien delimitadas en muslos, nalgas, mamas o dedos de los pies. Por lo regular el centro de la lesión se vuelve progresivamente necrótico. El examen de las biopsias cutáneas obtenidas del borde de estas lesiones revela trombos en la microvasculatura.

La necrosis cutánea desencadenada por la warfarina se observa en pacientes con deficiencias congénitas o adquiridas de proteína C o proteína S. El inicio del tratamiento con warfarina en estos pacientes produce un desplome rápido en las concentraciones plasmáticas de proteínas C y S, eliminando de esta manera esta importante vía anticoagulante antes que la warfarina ejerza un efecto antitrombótico a través de la reducción en las concentraciones funcionales del factor X y protrombina. El estado procoagulante subsiguiente desencadena trombosis. No se ha esclarecido por qué la trombosis está circunscrita a la microvasculatura de los tejidos adiposos.

El tratamiento implica suspender la warfarina y revertir la vitamina K si es necesario. Un anticoagulante alternativo, como la heparina o la heparina de bajo peso molecular, habrá de administrarse a pacientes con trombosis. Los concentrados de proteína C o la proteína C activada recombinante pueden administrarse a pacientes con deficiencia de proteína C para acelerar la cicatrización de las lesiones cutáneas; el plasma fresco congelado es de utilidad en pacientes con deficiencia de proteína S. En ocasiones, la aplicación de injerto en la piel es necesaria cuando hay una pérdida considerable de tejido cutáneo.

Debido a la posibilidad de necrosis cutánea, los pacientes con deficiencia de proteína C o proteína S comprobadas requieren tratamiento simultáneo con un anticoagulante parenteral al iniciar el tratamiento con warfarina. Se inicia la warfarina a dosis bajas en estos casos, y se suspenderá el anticoagulante parenteral hasta que el INR sea terapéutico durante por lo menos dos a tres días consecutivos.

Embarazo. La warfarina atraviesa la placenta y puede ocasionar anormalidades fetales o hemorragia. Las anormalidades fetales consisten en una embriopatía característica, la cual consiste en hipoplasia nasal o epífisis punteadas. El riesgo de embriopatía es más alto cuando se administra warfarina durante el primer semestre del embarazo. También se presentan anormalidades del sistema nervioso central con la exposición a las cumarinas en cualquier momento durante el embarazo. Por último, la administración de warfarina a la madre produce un efecto anticoagulante en el feto que puede ocasionar hemorragia. Esto es de particular interés en el parto cuando el traumatismo craneal durante el paso a través del canal del parto origina hemorragia intracraneal. Debido a estos posibles problemas, la warfarina está contraindicada en el embarazo, sobre todo durante el primero y el tercer trimestres. En cambio, después de administrar heparina, heparina de bajo peso molecular o fondaparinux durante el embarazo para la prevención o el tratamiento de la trombosis.

La warfarina no pasa hacia la leche materna. En consecuencia se puede administrar con seguridad a las madres en fase de lactación.

Problemas especiales. Los pacientes con un anticoagulante lúpico o aquellos que necesitan cirugía urgente o electiva plantean desafíos especiales. Si bien los estudios de observación sugirieron que los pacientes con trombosis como complicación del síndrome de anticuerpo antifosfolípido requerían esquemas de warfarina de mayor intensidad para prevenir las complicaciones tromboembólicas recidivantes, dos ensayos aleatorizados demostraron que el establecer como objetivo un INR de 2.0 a 3.0 tiene la misma eficacia que el tratamiento de mayor intensidad y produce menos hemorragia. La vigilancia del tratamiento con warfarina es problemática en pacientes con síndrome de anticuerpo antifosfolípido y el anticoagulante lúpico prolonga el INR de referencia.

Cuando los pacientes que reciben tratamiento con warfarina a largo plazo requieren un procedimiento cruento electivo, se suspende la warfarina cinco días antes del procedimiento para permitir la normalización del INR. En pacientes con riesgo elevado de trombosis recidivante pueden recibir tratamiento de transición con inyecciones subcutáneas de heparina de bajo peso molecular una o dos veces al día cuando el INR desciende a <2.0. La última dosis de heparina de bajo peso molecular se administrará 12 a 24 h antes del procedimiento, lo que depende de si se administra la heparina de bajo peso molecular dos veces o una vez al día. Después del procedimiento se puede restablecer el tratamiento con warfarina.

Nuevos anticoagulantes orales. Se están desarrollando nuevos anticoagulantes orales que están dirigidos específicamente a la trombina o al factor Xa. Estos fármacos tienen una acción de inicio rápido y semivida que permiten su administración una o dos veces al día. Ideados para obtener una concentración previsible del fármaco anticoagulante, estos nuevos fármacos orales se administran en dosis constantes sin necesidad de vigilancia de la coagulación. Por tanto, estos fármacos serán más cómodos de administrar que la warfarina. Los resultados de los ensayos clínicos de fases II y III que se están realizando determinarán la utilidad de estos nuevos anticoagulantes orales en la prevención y el tratamiento de la trombosis.

FÁRMACOS FIBRINOLÍTICOS

UTILIDAD DEL TRATAMIENTO FIBRINOLÍTICO

Se pueden utilizar fármacos fibrinolíticos para degradar trombos y se administran por vía parenteral o bien a través de catéteres diversamente en la sustancia del trombo. Se utiliza la administración parenteral para tratar infarto agudo del miocardio, el accidente vascular cerebral isquémico agudo y la mayoría de los casos de embolia pulmonar masiva. La meta del tratamiento es producir una disolución rápida del trombo, restaurando de esta manera el flujo sanguíneo anterógrado. En la circulación coronaria, el restablecimiento del flujo sanguíneo reduce la morbilidad y la mortalidad al limitar la lesión miocárdica, en tanto que en la circulación cerebral, la disolución rápida del trombo disminuye la muerte neuronal y el infarto cerebral que produce lesión cerebral irreversible. En pacientes con embolia pulmonar masiva, la meta del tratamiento trombolítico es restablecer la perfusión de la arteria pulmonar.

Los trombos en las arterias periféricas y en las venas profundas en la parte proximal de la pierna muy a menudo se tratan utilizando tratamiento trombolítico dirigido mediante catéter. Los catéteres con múltiples orificios laterales se usan para intensificar la administración del fármaco. En algunos casos se emplean dispositivos intravasculares que fragmentan y extraen el trombo para acelerar el tratamiento. Estos dispositivos se pueden utilizar solos o en conjunción con fármacos fibrinolíticos.

MECANISMO DE ACCIÓN

Los fármacos fibrinolíticos actualmente aprobados incluyen estreptocinasa; complejo activador de estreptocinasa de plasminógeno acilado (anistreplasa); urocinasa; activador del plasminógeno tipo hístico recombinante (*recombinant tissue plasminogen activator*, rt-PA), que también se conoce como alteplasa o activasa; y dos derivados recombinantes del rt-PA, la tenecteplasa y la reteplasa. Todos estos fármacos ejercen su acción convirtiendo la proenzima, plasminógeno, en plasmina, la enzima activa (fig. 112-7). La plasmina degrada luego la matriz de fibrina de los trombos y produce productos de degradación de fibrina solubles.

La fibrinólisis endógena es regulada en dos niveles. Los inhibidores de activador del plasminógeno, en particular la forma tipo 1 (*plasminogen activator inhibitor 1*, PAI-1), impide la activación excesiva del plasminógeno al regular la actividad de t-PA y del activador del plasminógeno tipo urocinasa (u-PA). Una vez que se genera plasmina es regulada por inhibidores de la plasmina, de los cuales el más importante es la antiplasmina α_2. La concentración plasmática del plasminógeno es dos tantos más elevada que la de la antiplasmina α_2. En consecuencia, a dosis farmacológicas de activadores del plasminógeno, la concentración de plasmina que se genera puede sobrepasar a la de la anti-

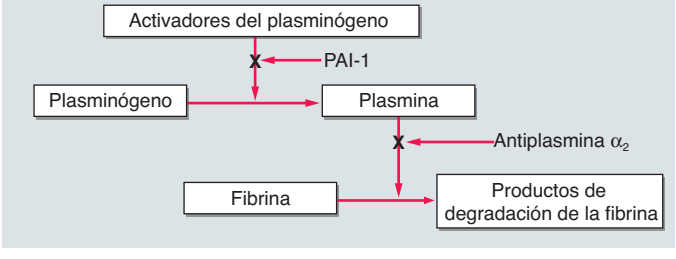

FIGURA 112-7. El sistema fibrinolítico y su regulación. Los activadores de plasminógeno convierten plasminógeno en plasmina. La plasmina luego degrada fibrina en productos de degradación de la fibrina solubles. El sistema es regulado en dos niveles. El inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1) regula los activadores de plasminógeno, en tanto que la antiplasmina α_2 representa el principal inhibidor de la plasmina.

plasmina α_2. Además de degradar la fibrina, la plasmina no regulada también degrada fibrinógeno y otros factores de la coagulación. Este proceso, que se conoce como el estado lítico general, reduce el potencial hemostático de la sangre e incrementa el riesgo de hemorragia.

El sistema fibrinolítico endógeno está equipado para localizar la generación de plasmina en la superficie de fibrina. Tanto el plasminógeno como el t-PA se unen a la fibrina para formar un complejo ternario que favorece la activación eficiente del plasminógeno. En contraste con la plasmina libre, la plasmina generada en la superficie de fibrina está relativamente protegida de la inactivación por la antiplasmina α_2, una característica que favorece la disolución de la fibrina. Asimismo, los residuos de lisina C-terminales expuestos a medida que la plasmina degrada fibrina, sirven de sitios de fijación para moléculas adicionales de plasminógeno y t-PA. Esto crea una realimentación positiva que favorece la generación de plasmina. Cuando se utiliza con fines farmacológicos, los diversos activadores del plasminógeno aprovechan estos mecanismos en mayor o menor grado.

Los activadores del plasminógeno que preferentemente activan al plasminógeno unido a la fibrina se consideran específicos de la fibrina. En contraste, los activadores no específicos del plasminógeno no distinguen entre el plasminógeno unido a la fibrina y el que se encuentra libre en la circulación sanguínea. La activación del plasminógeno en la activación sanguínea produce la generación de plasmina sin oposición que puede desencadenar el sistema lítico general. La alteplasa y sus derivados son activadores de plasminógeno específicos de fibrina, en tanto que la estreptocinasa, la anistreplasa y la urocinasa son fármacos no específicos.

ESTREPTOCINASA

A diferencia de otros activadores del plasminógeno, la estreptocinasa no es una enzima y no convierte directamente plasminógeno en plasmina. Más bien, la estreptocinasa forma un complejo estoiquiométrico con el plasminógeno en una proporción de 1:1. La formación de este complejo induce a un cambio en la configuración del plasminógeno que expone su sitio activo (fig. 112-8). Este plasminógeno con una configuración modificada convierte luego moléculas de plasminógeno adicional en plasmina.

La estreptocinasa no tiene afinidad por la fibrina y el complejo estreptocinasa-plasminógeno activa al plasminógeno tanto libre como el unido a la fibrina. La activación del plasminógeno en la circulación genera suficientes cantidades de plasmina para superar a la antiplasmina α_2. La plasmina sin oposición no sólo degrada fibrina en el trombo oclusivo sino también induce a un estado lítico general.

Cuando se administra por vía parenteral a los pacientes con MI agudo, la estreptocinasa reduce la mortalidad. Para esta indicación, el fármaco suele administrarse en una infusión intravenosa a una dosis de 1.5 millones de U durante 30 a 60 min. Los pacientes que reciben estreptocinasa presentan anticuerpos contra el fármaco, lo mismo que los pacientes con infección estreptocócica previa. Estos anticuerpos reducen la eficacia de la estreptocinasa.

Las reacciones alérgicas se presentan en aproximadamente 5% de los pacientes tratados con estreptocinasa. Se manifiestan como exantemas, fiebre, calosfríos y temblores. Aunque pueden presentarse reacciones anafilácticas, éstas son raras. La hipotensión transitoria es común con la estreptocinasa y se ha atribuido a la liberación de bradicinina mediada por plasmina a partir de la calicreína. La hipotensión suele responder a la elevación de las piernas y la administración de líquidos intravenosos así como a las dosis bajas de vasopresores, como la dopamina o la noradrenalina.

ANISTREPLASA

Para generar este fármaco se combina la estreptocinasa con cantidades equimolares de Lys-plasminógeno, una forma de plasminógeno que es una plasmina desdoblada con un deciduo Lys en su término N. El sitio activo del plasminógeno Lys que queda expuesto tras la combinación con estreptocinasa es cubierto luego con un grupo anisoílo. Tras la infusión intravenosa, el grupo anisoílo es retirado lentamente mediante desacilación, lo que le confiere al complejo una semivida de aproximadamente 100 min. Esto permite la administración del fármaco a través de la infusión de una sola carga.

Si bien es más cómoda de administrar, la anistreplasa ofrece pocas ventajas mecanicistas respecto de la estreptocinasa. Al igual que la estreptocinasa, la anistreplasa no distingue entre el plasminógeno ligado a fibrina y el que se encuentra libre en la circulación. En consecuencia, también produce un estado lítico general. Asimismo, las reacciones alérgicas y la hipotensión tienen la misma frecuencia con anistreplasa que con estreptocinasa.

Cuando la anistreplasa se comparó con alteplasa en pacientes con MI agudo, se obtuvo el restablecimiento del riego sanguíneo con más rapidez mediante alteplasa que mediante anistreplasa. El mejoramiento en el restablecimiento de la irrigación se acompañó de una tendencia hacia mejores desenlaces clínicos y menor mortalidad con la alteplasa. Estos resultados y el costo elevado de la anistreplasa han mitigado el entusiasmo por utilizarlo.

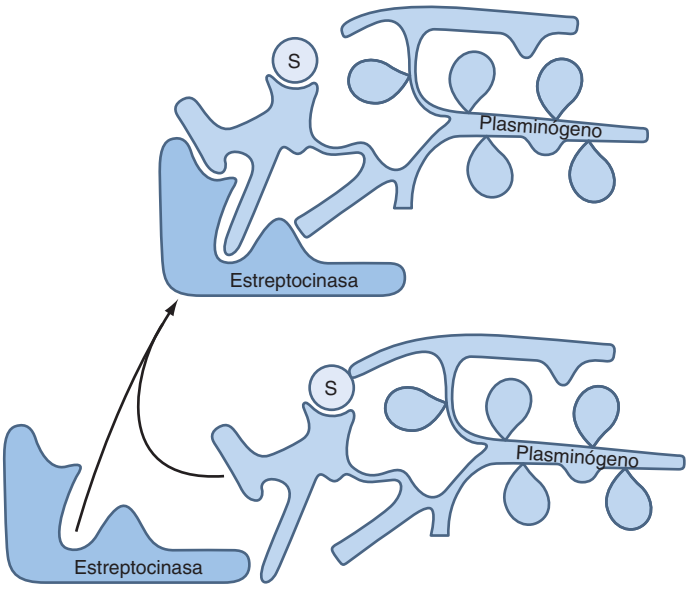

FIGURA 112-8. Mecanismo de acción de la estreptocinasa. La estreptocinasa se une al plasminógeno y desencadena un cambio de configuración en el plasminógeno que expone su sitio activo. El complejo estreptocinasa/plasminógeno sirve entonces como activador de las moléculas adicionales de plasminógeno.

UROCINASA

La urocinasa es una proteasa de serina de dos cadenas derivada de células de riñón fetal cultivadas con un peso molecular de 34 000. La urocinasa convierte el plasminógeno en plasmina directamente desdoblando el enlace Arg560-Val561. A diferencia de la estreptocinasa, la urocinasa no es inmunógena y las reacciones alérgicas son raras. La urocinasa produce un estado lítico general en virtud de que no distingue entre el plasminógeno unido a la fibrina y el que se encuentra libre en la circulación sanguínea.

A pesar de muchos años de uso, la urocinasa nunca se ha valorado en forma general para la trombólisis coronaria. Más bien, suele utilizarse para la trombólisis dirigida por catéter en las venas profundas o en arterias periféricas. Debido a problemas de producción es limitada la disponibilidad de la urocinasa.

ALTEPLASA

La alteplasa es una forma recombinante de un t-PA de cadena simple y tiene un peso molecular de 68 000. Rápidamente es convertida en su forma de doble cadena por la plasmina. Si bien las formas de una y dos cadenas del t-PA tienen actividad equivalente en la potencia de fibrina, en su ausencia, el t-PA de una sola cadena tiene una actividad 10 tantos menor.

La alteplasa consta de cinco dominios definidos (fig. 112-9); la cadena A N-terminal de la alteplasa de dos cadenas contiene cuatro de estos dominios. Los residuos cuatro a 50 constituyen el dominio en dedo, una región que semeja al dominio en dedo de la fibronectina; los residuos 50 a 87 son homólogos al factor de crecimiento epidérmico, en tanto que los residuos 92 a 173 y 180 a 261, que tienen homología con los dominios en rosquilla del plasminógeno, están designados como la primera y la segunda rosquilla, respectivamente. El quinto dominio de alteplasa es el dominio de la proteasa; está situado en la cadena B C-terminal de la alteplasa de dos cadenas.

La interacción de la alteplasa con fibrina es mediada por el dominio en dedo y, en menor grado, por el segundo dominio en rosquilla. La afinidad de la alteplasa por la fibrina es considerablemente más alta que para el fibrinógeno. En consecuencia, la eficiencia catalítica de la activación del plasminógeno por la alteplasa es dos a tres tantos mayor en la presencia de fibrina que en la presencia de fibrinógeno. Este fenómeno ayuda a ubicar la generación de plasmina en la superficie de fibrina.

Si bien la alteplasa activa preferentemente al plasminógeno en la presencia de fibrina, no es un fármaco selectivo de la fibrina como inicialmente se había predicho. Su especificidad sobre la fibrina es limitada en virtud de que al igual que la fibrina (DD)E, el principal producto de degradación soluble de la fibrina de enlace cruzado, se une a alteplasa y al plasminógeno con gran afinidad. En consecuencia (DD)E tiene la misma potencia que la fibrina como un estimulador de la activación del plasminógeno por la alteplasa. Si bien la plas-

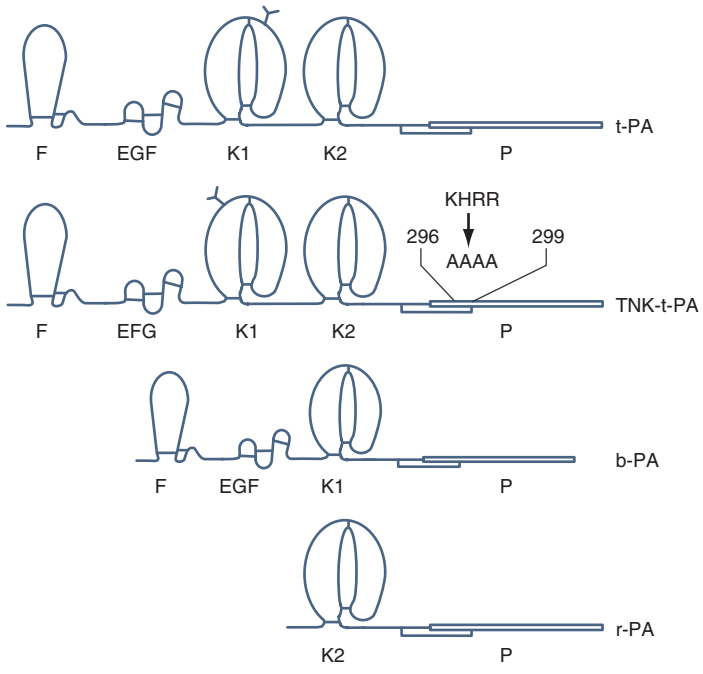

FIGURA 112-9. Estructuras de dominio de alteplasa (t-PA), tenecteplasa (TNK-t-PA), desmoteplasa (b-PA) y reteplasa (r-PA). Se ilustran los dominios en dedo (*finger*, F), factor de crecimiento epidérmico (*epidermal growth factor*, EGF), primera y segunda rosquillas ([*kringles*] K1 y K2, respectivamente) y de proteasa (P). Se ha reposicionado el sitio de glucosilación (Y) en K1 en la tenecteplasa para dotarlo de una semivida más prolongada. Además, una sustitución de tetra-alanina en el dominio de proteasa vuelve a la tenecteplasa resistente a la inhibición por la PAI-1. La desmoteplasa difiere de la alteplasa y la tenecteplasa en que carece de un dominio K2. La reteplasa es una variante truncada que carece de dominios F, EGF y K1.

mina generada en la superficie de la fibrina produce trombólisis, la plasmina que se genera en las superficies de (DD)E de la circulación sanguínea degrada fibrinógeno. La fibrinogenólisis produce la acumulación de fragmento X, un producto de degradación del fibrinógeno coagulable de alto peso molecular. La incorporación del fragmento X en los tapones hemostáticos que se forman en los sitios de lesión vascular los vuelve susceptibles a la lisis. Este fenómeno contribuye a la hemorragia desencadenada por la alteplasa.

En un estudio en que se comparó la alteplasa con la ingesta cinasa en el tratamiento de los pacientes con infarto agudo del miocardio se demostró una mortalidad significativamente inferior con la alteplasa que con la estreptocinasa, si bien la diferencia absoluta fue pequeña. El máximo beneficio se observó en los pacientes <75 años de edad con infarto miocárdico anterior en la pared anterior que se presentaron antes de las 6 h consecutivas al inicio de los síntomas.

Para el tratamiento del infarto agudo del miocardio o el accidente vascular cerebral isquémico agudo, se administra alteplasa como una infusión intravenosa en el transcurso de 60 a 90 min. La dosis total de alteplasa por lo general fluctúa entre 90 y 100 mg. Son raras las reacciones alérgicas y la hipotensión, y la alteplasa no es inmunógena.

TENECTEPLASA

La tenecteplasa es una variante de t-PA producida mediante técnicas de ingeniería genética y se ideó para tener una semivida más prolongada que t-PA y que es resistente a la inactivación por PAI-1. Para prolongar su semivida se añadió un nuevo sitio de glucosilación al primer dominio de rosquilla (fig. 112-9). Dado que la adición de esta cadena lateral de carbohidrato adicional redujo la afinidad por la fibrina, se retiró el sitio de glucosilación existente en el primer dominio en rosquilla. Para volver a la molécula más resistente a la inhibición por PAI-1, se introdujo una sustitución de tetraalanina en los residuos 296 a 299 en el dominio de la proteasa, la región que interviene en la interacción de t-PA con el inhibidor del activador de plasminógeno 1.

La tenecteplasa es más específica de la fibrina que el t-PA. Si bien los dos fármacos se unen a la fibrina con una afinidad similar, la afinidad de la tenecteplasa por (DD)E es significativamente menor que la de t-PA. En consecuencia, (DD)E no estimula la activación del plasminógeno general por la tenecteplasa en el mismo grado que t-PA. Como resultado, la tenecteplasa produce menos fibrinogenólisis que el activador del plasminógeno hístico.

Para la trombólisis coronaria se administra tenecteplasa en un solo bolo intravenoso. En un ensayo fase III a gran escala donde se incorporaron >16 000 pacientes, la tasa de mortalidad a 30 días con la tenecteplasa administrada en una sola carga fue similar a la observada con la dosis acelerada de t-PA. Si bien las tasas de hemorragia intracraneal también fueron similares con los dos tratamientos, los pacientes que recibieron tenecteplasa tuvieron menos hemorragias no cerebrales y un menor requerimiento de transfusiones sanguíneas que los que se trataron con t-PA. El mejor perfil de seguridad de tenecteplasa probablemente refleja su mayor especificidad por la fibrina.

RETEPLASA

La reteplasa es un derivado de t-PA recombinante y es una variante de una sola cadena que carece de factor de crecimiento epidérmico, en dedo, y del primer dominio en rosquilla (fig. 112-9). Este derivado truncado tiene un peso molecular de 39 000. La reteplasa se une a la fibrina en forma más débil que el t-PA en virtud de que carece del dominio en dedo. Puesto que es producida en *Escherichia coli*, la reteplasa no es glucosilada. Esto le confiere una semivida plasmática más prolongada que la del t-PA. En consecuencia, se administra o reteplasa en dos bolos intravenosos, los cuales se separan un intervalo de 30 min. Los ensayos clínicos han demostrado que la reteplasa tiene por lo menos la misma eficacia que la estreptocinasa en el tratamiento del infarto agudo del miocardio, pero este fármaco no es superior al activador del plasminógeno hístico.

NUEVOS FÁRMACOS FIBRINOLÍTICOS

Se están investigando nuevos fármacos. Éstos incluyen desmoteplasa (fig. 112-9), una forma recombinante del activador del plasminógeno de longitud completa que se aísla de la saliva del murciélago y la alfimeprasa, una forma truncada de fibrolasa, una enzima que se aísla del veneno de la fibra del sur de Estados Unidos. La desmoteplasa, que es más específica de la fibrina que t-PA, se está investigando para el tratamiento del accidente vascular cerebral isquémico agudo. Con un potencial de mayor seguridad, la desmoteplasa extiende la ventana para el tratamiento más de 3 h. En un ensayo clínico de fase III que se está realizando se analiza esta posibilidad. La alfimeprasa es una metaloproteinasa que degrada fibrina en una forma independiente de la plasmina. Debido a su singular mecanismo de acción se esperaba que la alfimeprasa proporcionara degradación más rápida de los trombos. Sin embargo, en un ensayo de fase III en que se investigó el empleo de este fármaco en pacientes con oclusión arterial periférica se detuvo, por lo menos temporalmente. Por tanto, es dudoso el futuro de este fármaco.

CONCLUSIONES Y ORIENTACIONES FUTURAS

Las trombosis arteriales y venosas reflejan una interacción compleja entre pared vascular, plaquetas, sistemas de la coagulación y las vías fibrinolíticas. La activación de la coagulación también desencadena vías inflamatorias que contribuyen a la trombogénesis. Una mejor comprensión de la bioquímica de la coagulación sanguínea y los avances en el diseño de fármacos basado en su estructura han permitido identificar nuevas dianas y ha dado lugar al desarrollo de fármacos antitrombóticos novedosos. Los ensayos clínicos bien diseñados han proporcionado información detallada sobre cuáles fármacos utilizar y cuándo. Sin embargo, pese a estos avances, los trastornos tromboembólicos siguen siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad. Por tanto, continúa la búsqueda de mejores dianas y fármacos antiagregantes plaquetarios, anticoagulantes y fibrinolíticos de mayor potencia.

LECTURAS ADICIONALES

Kamali F: Genetic influences on the response to warfarin. Curr Opin Hematol 13:357, 2006

Keeling D et al: The management of heparin-induced thrombocytopenia. Br J Haematol 133:259, 2006

Lim W et al: Management of antiphospholipid antibody syndrome: A systematic review. JAMA 295:1050, 2006

Meadows TA, Bhatt DL: Clinical aspects of platelet inhibitors and thrombus formation. Circ Res 100:1261, 2007

Palareti G et al: D-Dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. N Engl J Med 355:1780, 2006

Segal JB et al: Management of venous thromboembolism: A systematic review for a practice guideline. Ann Intern Med 146:211, 2007

Simioni P, Tormene D: Inherited thrombophilia and venous thromboembolism. Semin Thromb Hemost 32:700, 2006

Yusuf S, Mehta SR: Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. N Engl J Med 354:1464, 2006

SECCIÓN 1 CONSIDERACIONES BÁSICAS EN LAS ENFERMEDADES INFECCIOSAS

113 Introducción a las enfermedades infecciosas: interacciones entre el patógeno y el hospedador

Lawrence C. Madoff, Dennis L. Kasper

Aunque durante decenios se han logrado adelantos espectaculares en su profilaxis y tratamiento, las enfermedades infecciosas siguen siendo una causa importante de muerte y debilidad y han empeorado las condiciones de vida de muchos millones de personas en el mundo. Las infecciones deben tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial de los síndromes de cada órgano y aparato y, por afectar a muchos sistemas del organismo, es frecuente que pongan a prueba la pericia diagnóstica del médico.

CAMBIOS EN LA EPIDEMIOLOGÍA DE LAS ENFERMEDADES INFECCIOSAS

Cuando se descubrieron los antimicrobianos, muchos médicos sobresalientes creyeron que las enfermedades infecciosas serían eliminadas pronto y quedarían relegadas a la historia de la medicina. Efectivamente, desde la Segunda Guerra Mundial se han elaborado cientos de antibióticos, muchos de los cuales son potentes, inocuos y eficaces no sólo contra bacterias, sino también contra virus, hongos y parásitos. Sin embargo, ahora comprobamos que, conforme se perfeccionaban los antimicrobianos, los microbios mejoraban la capacidad de eludir nuestras mejores armas y reformaban la capacidad de contraatacar con nuevas estrategias de supervivencia. La resistencia a los antibióticos aparece con una velocidad alarmante en toda clase de patógenos de los mamíferos. Los neumococos resistentes a la penicilina y los enterococos resistentes a la vancomicina se han convertido en algo cotidiano. Incluso han aparecido cepas de *Staphylococcus aureus* con una menor sensibilidad a la vancomicina. Estos microorganismos plantean auténticos problemas clínicos en el tratamiento de las infecciones que hace pocos años se corregían con relativa facilidad. Enfermedades que hace tiempo se creyeron erradicadas del mundo desarrollado como la tuberculosis, el cólera o la fiebre reumática han reaparecido con nueva agresividad. Además, ciertos microbios nuevos y recién descubiertos han entrado en contacto con el ser humano a causa de las modificaciones del ambiente y los movimientos de las poblaciones. Un ejemplo de la propensión de los patógenos a escapar de sus nichos habituales es el brote alarmante de encefalitis que se produjo en Nueva York en 1999 debido al virus del Nilo occidental, que nunca antes se había aislado en América. En el año 2003 se reconoció por primera vez el síndrome respiratorio agudo grave (*severe acute respiratory syndrome*, SARS). Esta nueva entidad clínica es causada por un coronavirus de reciente aparición que quizá saltó desde un nicho animal para convertirse en un microbio patógeno importante para el ser humano. En 2006, la influenza aviaria H5N1, después de infectar rápidamente a poblaciones de aves en varias granjas en Asia y haber causado la muerte de numerosos seres humanos expuestos al virus, llegó a Europa y África y agravó los temores de una nueva pandemia de influenza.

En los últimos decenios se han descubierto muchos microbios (**fig. 113-1**). Virus Ébola, metaneumovirus humano, *Anaplasma phagocytophila* (causa de la ehrlichiosis granulocitotrópica) y retrovirus como el VIH han azotado al género humano a pesar de los profundos conocimientos que se tienen sobre su patogenia al nivel molecular más básico. Las enfermedades infecciosas han resurgido incluso en los países desarrollados. Entre 1980 y 1996, la mortalidad por enfermedades infecciosas aumentó 64% en Estados Unidos, alcanzando cifras no vistas desde el decenio de 1940.

Cada vez se acepta más el cometido que desempeñan los microbios en la etiología de las enfermedades que hace tiempo se creían no infecciosas. Por ejemplo, hoy en día está ampliamente aceptado que *Helicobacter pylori* es la causa de la enfermedad ulcerosa péptica y quizá del cáncer de estómago. Es probable que el virus del papiloma humano sea la causa más importante de cáncer de cuello uterino infiltrante. Se piensa que el herpesvirus humano del tipo 8 es la causa de la mayor parte de los casos de sarcoma de Kaposi. El virus de Epstein-Barr causa ciertos linfomas y es posible que participe en la enfermedad de Hodgkin. Por supuesto, existe la posibilidad de que otras enfermedades de origen no identificado, como artritis reumatoide, sarcoidosis y enfermedad intestinal inflamatoria, tengan causas infecciosas. Se cuenta incluso con pruebas de que la ateroesclerosis puede tener un componente infeccioso. En cambio, hay datos sugerentes de que el menor contacto con los microbios patógenos durante la infancia quizá contribuye al incremento observado en la proporción de enfermedades alérgicas.

Los adelantos médicos en el terreno de las enfermedades infecciosas se han visto obstaculizados por los cambios de las poblaciones de pacientes. Los hospedadores inmunodeprimidos constituyen hoy una parte importante de la población que está infectada gravemente. Los médicos contribuyen a esa inmunodepresión cuando impiden el rechazo de los trasplantes y tratan las enfermedades neoplásicas e inflamatorias de los pacientes. Algunas infecciones, principalmente la causada por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), provocan también inmunodepresión en el hospedador. En menor grado, la inmunodepresión se vincula con otras infecciones como la gripe y la sífilis. Los microbios que coexisten pacíficamente con un hospedador inmunocompetente producen estragos en los que carecen de un sistema inmunitario completo. El SIDA ha puesto en primer plano a microorganismos anteriormente poco conocidos, como *Pneumocystis, Cryptosporidium parvum* y *Mycobacterium avium*.

FACTORES DEL HOSPEDADOR EN LA INFECCIÓN

Para que se produzca un proceso infeccioso, el parásito y el hospedador deben, en primer lugar, entrar en contacto entre sí. Por lo tanto, ciertos factores geográficos, ambientales y del comportamiento influyen en las probabilidades de que aparezca la infección. Lo más frecuente es que el encuentro inicial entre el hospedador susceptible y el microorganismo virulento desencadene la enfermedad, pero algunos microorganismos pueden permanecer alojados en el hospedador durante años antes de que la enfermedad se manifieste en forma clínica. Para tener una visión completa del problema, cada paciente debe considerarse en el contexto de la población a la que pertenece. Es frecuente que las enfermedades infecciosas no aparezcan de forma aislada, sino que se propaguen a través de un grupo expuesto desde un foco puntual (p. ej., un suministro de agua contaminado), o de persona a persona (p. ej., a través de las gotitas respiratorias). Por tanto, el médico debe permanecer alerta ante las infecciones prevalentes en el conjunto de la comunidad. Es necesario obtener una anamnesis detallada que contenga datos sobre los viajes, las costumbres, el contacto con animales o entornos potencialmente contaminados y las condiciones de vida y trabajo. Por ejemplo, la probabilidad de infección por *Plasmodium falciparum* varía según la altitud, el clima, el suelo, la estación del año e incluso la hora del día. Varias cepas resistentes a los fármacos antipalúdicos están confinadas a determinadas regiones geográficas y un cambio aparentemente sin importancia en el itinerario de un viaje puede influir de manera decisiva en la probabilidad de contraer un paludismo resistente a la cloroquina. Si en la anamnesis se omiten detalles tan importantes, el tratamiento deficiente puede dar lugar a la muerte del enfermo. De igual modo, la posibilidad de adquirir una enfermedad de transmisión sexual puede cambiar espectacularmente por alguna variación sin importancia aparente en las prácticas sexuales, por ejemplo, el método utilizado para controlar la natalidad. Conociendo las relaciones entre determinados factores de riesgo y la enfermedad, el médico podrá influir en la salud del paciente incluso antes de que aparezca la infección, modificando esos factores de riesgo y administrando las vacunas adecuadas cuando se cuenta con ellas.

Hay muchos factores del hospedador que influyen en la probabilidad de adquirir una enfermedad infecciosa. La edad, las vacunas recibidas, las enfermedades anteriores, el estado de nutrición, el embarazo, las enfermedades simultáneas y, quizá, el estado emocional tienen una repercusión importante

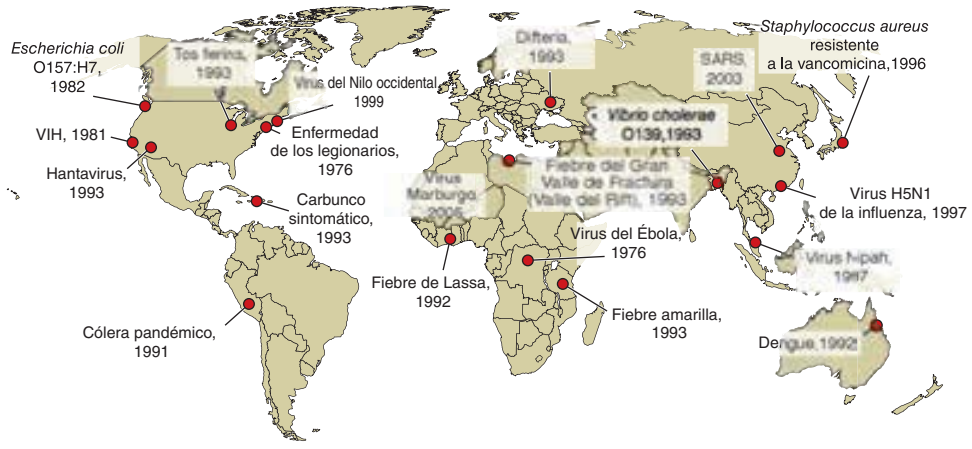

FIGURA 113-1. Mapa del mundo en el que se ofrecen ejemplos de zonas geográficas donde se identificaron infecciones nuevas o renacientes. (*Adaptada de Adressing Emerging Infectious Disease Threats: A Prevention Strategy for the United States, Deparment of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, 1994.*)

en el riesgo de infección una vez establecido el contacto con el posible patógeno. La importancia de los mecanismos de defensa del hospedador, sean específicos o inespecíficos, se hace patente cuando éstos fallan y nuestros conocimientos sobre estos mecanismos inmunitarios se enriquecen gracias a los estudios de los síndromes clínicos que aparecen en los pacientes inmunodeprimidos **(cuadro 113-1)**. Por ejemplo, el que la meningococcia sea más frecuente en personas con deficiencias de proteínas específicas de complemento del llamado complejo de ataque de membrana (véase "Inmunidad adaptativa" más adelante en este capítulo) pone de relieve la importancia de contar con un sistema de complemento intacto para la prevención de las infecciones meningocócicas.

La propia asistencia médica aumenta el riesgo de adquirir una enfermedad infecciosa por los siguientes mecanismos: 1) contacto con microorganismos patógenos durante la hospitalización; 2) pérdida de la continuidad de la barrera cutánea (originadas por los dispositivos intravenosos o las incisiones quirúrgicas) o de las mucosas (tubos endotraqueales o sondas vesicales); 3) introducción de cuerpos extraños; 4) alteración de la flora normal por los antibióticos, y 5) empleo de fármacos inmunodepresores.

La infección implica interacciones complicadas entre el parásito y el hospedador e inevitablemente afecta a ambos. En la mayor parte de los casos se requiere un proceso patogénico de varias etapas para el desarrollo de las infecciones. Puesto que el hospedador inmunocompetente cuenta con una variedad compleja de "obstáculos" activos para prevenir las infecciones, a fin de lograr su cometido el parásito debe recurrir a estrategias específicas durante cada una de esas etapas. Las estrategias específicas que emplean las bacterias, virus y otros parásitos (cap. 114) tienen ciertas semejanzas conceptuales sobresalientes, pero los detalles de estas estrategias son específicos no sólo para cada clase de microorganismo sino también para cada especie correspondiente a una clase.

RESPUESTA INMUNITARIA

INMUNIDAD INNATA

Los organismos superiores, al evolucionar en forma conjunta con los microorganismos, terminaron por mostrar mecanismos para identificar y reaccionar a estos últimos. Muchos de estos mecanismos, conocidos en conjunto como *inmunidad innata*, son muy antiguos en la evolución y se han conservado desde los insectos hasta los humanos. En términos generales, los mecanismos mencionados se basan en "firmas" moleculares que aparecen específicamente en microorganismos patógenos. Ciertas moléculas del hospedador reconocen estas "firmas patógenas" e interfieren directamente con el microbio patógeno o inician una reacción que lo hace. La inmunidad innata protege al hospedador sin necesidad de que haya existido contacto previo con el microbio en particular, es decir, antes de que haya tenido oportunidad de desarrollarse la inmunidad específica o adaptativa. La inmunidad innata funciona también como sistema de advertencia que activa los componentes de la inmunidad adaptativa al principio de la infección.

Los receptores tipo peaje (citocinas pirógenas) (*Toll-like receptor*, TLR) son útiles para ilustrar la forma como son detectados los microorganismos y envían señales al sistema inmunitario; se han identificado como mínimo 11 de ellos y cada uno es específico para cierta clase biológica de molécula. Por ejemplo, la proteína fijadora de LPS, el receptor CD14 y el receptor 4 del tipo peaje (véase la fig. 114-3) pueden captar incluso cantidades minúsculas de lipopolisacárido (LPS), molécula exclusiva de las bacterias gramnegativas. La interacción del LPS con estos componentes del sistema inmunitario innato hace reaccionar a los macrófagos por vía del activador transcripcional factor nuclear κB (*nuclear factor* κB, NF-κB) para que produzcan citocinas capaces de desencadenar inflamación y enzimas que intensifican la depuración de los microorganismos. Estas reacciones iniciales sirven no sólo para limitar los procesos infecciosos, sino también para inducir respuestas inmunitarias específicas o adaptativas.

INMUNIDAD ADAPTATIVA

Una vez que ha tenido contacto con el sistema inmunitario del hospedador, el patógeno se enfrenta a los sistemas inmunitarios humoral y celular altamente integrados del hospedador. La inmunidad celular (cap. 308), formada por los linfocitos T, los macrófagos y los linfocitos citolíticos naturales, reconocen y combaten fundamentalmente a los patógenos que proliferan dentro de las células. Los mecanismos inmunitarios celulares son importantes ante toda clase de microbios, incluso la mayor parte de los virus y muchas bacterias (p. ej., *Mycoplasma*, *Chlamydophila*, *Listeria*, *Salmonella* y *Mycobacterium*), parásitos (p. ej., *Trypanosoma*, *Toxoplasma* y *Leishmania*) y hongos (p. ej., *Histoplasma, Cryptococcus* y *Coccidioides*). En general, los linfocitos T son activados por los macrófagos y los linfocitos B, que presentan al receptor que existe en los linfocitos T a los antígenos extraños junto al antígeno del complejo principal de histocompatibilidad del propio hospedador. A continuación, las células T activadas actúan de varias formas para combatir la infección. Las células *T citotóxicas* atacan directamente y lisan las células del hospedador que expresan los antígenos extraños. Las células *T colaboradoras* estimulan la proliferación de células B y la producción de inmunoglobulinas. Las células presentadoras de antígeno y los linfocitos T se comunican entre sí por medio de señales y actúan en conjunto para "instruir" al sistema inmunitario para que reaccione de una manera específica. Las células T elaboran citocinas (p. ej., interferón) que inhiben directamente la proliferación de los patógenos o bien estimulan los macrófagos y células citotóxicas del hospedador para que los destruyan. Las citocinas también favorecen la inmunidad del hospedador estimulando la reacción inflamatoria (fiebre, producción de componentes séricos de fase aguda, proliferación de leucocitos). Este estímulo de las citocinas no siempre conlleva una respuesta favorable en el hospedador; el choque séptico (cap. 265) y el síndrome de choque tóxico (caps. 129 y 130) son dos de los cuadros producidos por estas sustancias inflamatorias.

El sistema inmunitario también ha desarrollado células que se especializan en moderar o regular por disminución las respuestas inmunitarias. Por ejemplo, las células T_{reg}, subgrupo de linfocitos T CD4+, impiden las respuestas autoinmunitarias de otras células T, y según expertos, son importantes para moderar o regular por disminución las respuestas inmunitarias a antígenos heterólogos. Parece ser que surgen de manera natural y que también hay células T_{reg} adquiridas.

El sistema reticuloendotelial comprende células fagocíticas provenientes de monocitos situadas en el hígado (de Kupffer), en pulmones (macrófagos alveolares), bazo (macrófagos y células dendríticas), riñones (células mesangiales), encéfalo (microglia) y en los ganglios linfáticos (macrófagos y células dendríticas) y que eliminan microorganismos circulantes. Aunque estos macrófagos hísticos y leucocitos polimorfonucleares (PMN) pueden destruir a los microorganismos sin ayuda, su función es mucho más eficaz cuando los patógenos previamente son *opsonizados* (de la raíz griega "prepararse para comer") por componentes del sistema del complemento como C3b, por anticuerpos o por ambos.

Los patógenos extracelulares, entre ellos la mayor parte de las bacterias encapsuladas (rodeadas por una cubierta compleja de polisacárido), son atacados por el sistema inmunitario humoral, el cual abarca a los anticuerpos, la cascada del complemento y los fagocitos. Los *anticuerpos* son glucoproteínas complejas (también llamadas *inmunoglobulinas*) elaboradas por los linfocitos B maduros que circulan en los líquidos del cuerpo y son secretadas hacia las superficies mucosas. Los anticuerpos reconocen a los antígenos extraños y se les unen de manera específica. Una de las características más impresionantes del sistema inmunitario es su potencial para generar una increíble variedad

CUADRO 113-1 INFECCIONES QUE ACOMPAÑAN A CIERTOS DEFECTOS DE LA INMUNIDAD

Defecto del hospedador	Enfermedad o tratamiento relacionado con el defecto	Causa frecuente de la infección
Inmunidad inespecífica		
Tos deficiente	Fractura costal, disfunción neuromuscular	Bacterias causantes de neumonía, flora oral aerobia y anaerobia
Hipoacidez gástrica	Aclorhidria, bloqueo histamínico	*Salmonella* spp, entéricos patógenos
Pérdida de la integridad cutánea	Traumatismo penetrante, pie de atleta	Especies de *Staphylococcus y Streptococcus*
	Quemaduras	*Pseudomonas aeruginosa*
	Catéter intravenoso	*Staphylococcus* spp, *Streptococcus* spp, bastoncillos gramnegativos, estafilococos negativos a la coagulasa
Dispositivo implantable	Válvula cardiaca	*Streptococcus* spp, estafilococos negativos a coagulasa, *Staphylococcus aureus*
	Articulación artificial	*Staphylococcus* spp, *Streptococcus* spp, bastoncillos gramnegativos
Pérdida de la flora bacteriana normal	Empleo de antibióticos	*Clostridium difficile, Candida* spp
Depuración defectuosa		
Drenaje deficiente	Infección de vías urinarias	*Escherichia coli*
Secreciones anormales	Fibrosis quística	Infección pulmonar crónica por *P. aeruginosa*
Reacción inflamatoria		
Neutropenia	Lesiones hematológicas malignas, quimioterapia citotóxica, anemia aplásica, infección por VIH	Bacilos entéricos gramnegativos, *Pseudomonas* spp, *Staphylococcus* spp, *Candida* spp
Quimiotaxis	Síndrome de Chédiak-Higashi, síndrome de Job, desnutrición hipoproteínica e hipocalórica	*S. aureus, Streptococcus pyogenes, Haemophilus influenzae*, bacilos gramnegativos
	Defectos de la adherencia leucocitaria 1 y 2	Bacterias que producen infecciones cutáneas y sistémicas, gingivitis
Fagocitosis (celular)	Lupus eritematoso diseminado (SLE), leucemia mielógena crónica, anemia megaloblástica	*Streptococcus pneumoniae, H. influenzae*
Esplenectomía	—	*H. influenzae, S. pneumoniae,* otros estreptococos, *Capnocytophaga* spp, *Babesia microti, Salmonella* spp
Defecto de la actividad microbicida	Enfermedad granulomatosa crónica	Bacterias y hongos positivos a la catalasa; estafilococos, *E. coli, Klebsiella* spp, *P. aeruginosa, Aspergillus* spp, *Nocardia* spp
	Síndrome de Chédiak-Higashi	*S. aureus, S. pyogenes*
	Defecto del receptor de interferón gamma, deficiencia de interleucina-12, defecto del receptor de interleucina-12	*Mycobacterium* spp, *Salmonella* spp
Inmunidad innata		
Sistema del complemento		
C3	Enfermedad hepática congénita, SLE, síndrome nefrótico	*S. aureus, S. pneumoniae, Pseudomonas* spp, *Proteus* spp
C5	Congénita	*Neisseria* spp, bastoncillos gramnegativos
C6, C7, C8	Congénita, SLE	*Neisseria meningitidis, N. gonorrhoeae*
Vía alternativa	Drepanocitosis	*S. pneumoniae, Salmonella* spp
Receptor 4 tipo peaje	Congénita	Bacilos gramnegativos
Cinasa 4 ligada al receptor de interleucina 1	Congénita	*S. pneumoniae, S. aureus,* otras bacterias
Lectina fijadora de manan	Congénita	*N. meningitidis,* otras bacterias
Inmunidad adaptativa		
Deficiencia y disfunción del linfocito T	Aplasia del timo, hipoplasia del timo, enfermedad de Hodgkin, sarcoidosis, lepra lepromatosa	*Listeria monocytogenes,* especies de *Mycobacterium, Candida, Aspergillus, Cryptococcus neoformans,* virus de herpes simple y varicela-zoster
	SIDA	*Pneumocystis,* citomegalovirus, de herpes simple, *Mycobacterium avium-intracellulare, C. neoformans,* especies de *Candida*
	Candidosis mucocutánea	Especies de *Candida*
	Deficiencia de fosforilasa del nucleósido de purina	Hongos y virus
Deficiencia y disfunción de la célula B	Agammaglobulinemia de Bruton ligada a X	*S. pneumoniae,* otros estreptococos
	Agammaglobulinemia, leucemia linfocítica crónica, mieloma múltiple, disglobulinemia	*H. influenzae, N. meningitidis, S. aureus, Klebsiella pneumoniae, E. coli, Giardia lamblia, Pneumocystis* y enterovirus
	Deficiencia selectiva de IgM	*S. pneumoniae, H. influenzae, E. coli*
	Deficiencia selectiva de IgA	*G. lamblia,* virus de hepatitis, *S. pneumoniae, H. influenzae*
Deficiencia y disfunción mixta de células T y B	Hipogammaglobulinemia variable común	*Pneumocystis,* citomegalovirus, *S. pneumoniae, H. influenzae,* otras bacterias diversas
	Ataxia y telangiectasia	*S. pneumoniae, H. influenzae, S. aureus,* virus de rubéola, *G. lamblia*
	Inmunodeficiencia combinada grave	*S. aureus, S. pneumoniae, H. influenzae, Candida albicans, Pneumocystis,* virus de varicela-zoster y de rubéola, citomegalovirus
	Síndrome de Wiskott-Aldrich	Microbios que se acompañan de anormalidades de los linfocitos T y B
	Síndrome de hiper IgM ligada a X	*Pneumocystis,* citomegalovirus, *Cryptosporidium parvum*

de anticuerpos que pueden reconocer casi todos los antígenos extraños pero sin reaccionar contra el organismo propio. Además de ser extraordinariamente específicos para los antígenos, los anticuerpos pertenecen a distintas clases estructurales y funcionales: los de clase IgG predominan en la circulación y persisten durante muchos años después del contacto con el antígeno; los de clase IgM son los primeros anticuerpos específicos en aparecer como respuesta a la infección; la IgA secretora es importante en la inmunidad en las mucosas, en tanto que la IgA monomérica se encuentra en el suero; la IgE es importante en las alergias y parasitosis. Los anticuerpos actúan directamente impidiendo la función de un microorganismo invasor, neutralizando las toxinas y enzimas secretadas o facilitando la eliminación del antígeno (microorganismo invasor) por los fagocitos. Las inmunoglobulinas intervienen en la inmunidad celular estimulando las funciones de citotoxicidad celular sujetas a los anticuerpos en determinados linfocitos T. Además, los anticuerpos favorecen el depósito de componentes del complemento sobre la superficie de los invasores.

El sistema del *complemento* (cap. 308) está formado por un grupo de proteínas séricas que actúan como una cascada integrada y autorregulada de en-

zimas que se adhieren y, en algunos casos, rompen la superficie de los microorganismos invasores. Algunas de estas proteínas de adherencia superficial (p. ej., C3b) actúan después como opsoninas para destruir a los microbios por medio de los fagocitos. Los componentes finales o "terminales" del complemento (C7, C8 y C9) pueden destruir directamente algunas bacterias invasoras (en particular muchos tipos de *Neisseria*), formando un "complejo de ataque a la membrana" que rompe la integridad de la membrana bacteriana, produciendo así bacteriólisis. Otros componentes del complemento, como el C5a, actúan como sustancias químicas que atraen a los PMN (véase más adelante en este capítulo). La activación y el depósito del complemento tienen lugar por una de dos vías: la vía *clásica*, que se activa fundamentalmente por los complejos inmunitarios (es decir, anticuerpos unidos a los antígenos), y la vía *alternativa*, que se activa por los componentes microbianos, a menudo en ausencia de anticuerpos. Los PMN poseen receptores tanto para los anticuerpos como para el C3b, y ambos actúan al unísono para contribuir a la eliminación de los microbios.

Los PMN, leucocitos de vida corta que devoran y destruyen a los microbios invasores, son atraídos primero hacia el lugar de la inflamación por sustancias quimiotropas como el C5a, producto de la activación del complemento en el foco infeccioso. Los PMN se fijan en el foco adhiriéndose a las moléculas de adherencia celular expresadas por las células endoteliales. Estas últimas expresan dichos receptores, llamados *selectinas* (CD-62, molécula de adherencia del leucocito al endotelio 1 [*endothelial-leukocyte adhesion molecule 1*, ELAM-1]), por medio de la reacción a las citocinas inflamatorias del tipo del factor de necrosis tumoral (*tumor necrosis factor*, TNF) alfa e interleucina-1. La unión de estas moléculas de selectina con receptores específicos sobre los PMN da lugar a la adherencia de éstos al endotelio. A continuación tiene lugar una regulación al alza, mediada por las citocinas y la expresión de la molécula de adherencia intercelular 1 (*intercellular adhesion molecule 1*, ICAM 1) sobre las células endoteliales; este último receptor se une a las integrinas β_2 sobre los PMN, facilitando así su diapédesis hacia el compartimiento extravascular. Cuando los PMN alcanzan este compartimiento diversas moléculas, como el ácido araquidónico, estimulan aún más el proceso inflamatorio.

ESTUDIO DEL PACIENTE: Enfermedades infecciosas

Las manifestaciones iniciales de las enfermedades infecciosas son muy variables y van desde cuadros fatales y fulminantes hasta trastornos breves y de resolución espontánea pasando por padecimientos crónicos indolentes. Es fundamental realizar una anamnesis cuidadosa que incluya detalles sobre enfermedades crónicas prolongadas, uso de fármacos, antecedentes laborales y viajes. Los factores de riesgo de contacto con ciertos patógenos proporcionan claves importantes para esclarecer el diagnóstico. Los antecedentes sexuales pueden indicar peligro de contacto con VIH y otros patógenos de transmisión sexual. El antecedente de contacto con animales sugiere la presencia de diversas enfermedades como rabia, fiebre Q, bartonelosis, infección por *Escherichia coli* O157 o criptococosis. Las transfusiones de sangre se han vinculado con enfermedades que van desde la hepatitis vírica y el paludismo hasta la enfermedad de priones. El antecedente de contacto con insectos vectores (combinado con la estación del año y el sitio geográfico del contacto) permite considerar ciertas enfermedades como la fiebre moteada de las Montañas Rocosas, otras rickettsiosis, tularemia, enfermedad de Lyme, babesiosis, paludismo, tripanosomosis y muchas otras infecciones por arbovirus. La ingestión de líquidos o alimentos contaminados puede ocasionar infecciones entéricas por *Salmonella, Listeria, Campylobacter*, amibas, criptosporidios o helmintos. Las enfermedades infecciosas abarcan numerosos órganos y sistemas y por ello una revisión cuidadosa de los diversos aparatos puede aportar datos importantes en relación con el cuadro patológico.

La exploración física debe ser minuciosa y hay que prestar atención a detalles aparentemente pequeños como un soplo cardiaco suave que quizá indica endocarditis bacteriana, o una lesión retiniana que sugiere candidosis diseminada o infección por citomegalovirus (CMV). Las erupciones son signos extraordinariamente importantes en el diagnóstico de varias infecciones y quizá son la única manifestación que orienta hacia un origen específico (cap. 18; **cap. e5**). Algunas erupciones son tan específicas que son patognomónicas; por ejemplo, los exantemas en niños (sarampión, rubéola o varicela); la lesión anular del eritema migratorio (enfermedad de Lyme), la ectima gangrenosa (*Pseudomonas aeruginosa*) y otras escaras (rickettsiosis). Otras erupciones, aunque menos específicas, son de enorme importancia como indicadores diagnósticos. La identificación pronta de la erupción inicialmente escarlatiniforme y más tarde petequial propias de la meningococosis o de las lesiones embólicas sutiles de las micosis diseminadas en individuos inmunosuprimidos puede incluso salvar la vida gracias al tratamiento oportuno. La fiebre (caps. 17, 18 y 19) es manifestación frecuente de una infección y en ocasiones es la única. Asimismo, las características de la fiebre y los signos cronológicos vinculados permiten refinar el diagnóstico diferencial. Por ejemplo, la fiebre que ataca cada 48 a 72 h sugiere paludismo (cap. 203). La elevación de la temperatura corporal en la fiebre (por el reajuste del "punto" hipotalámico de control, mediado por citocinas) se debe distinguir de la hipertermia por otras causas como son los efectos tóxicos de ciertos fármacos (cap. 19) o la siriasis (golpe de calor) (cap. 17).

MÉTODOS DE LABORATORIO

El clínico debe seleccionar con gran cuidado los métodos de laboratorio y buscar la corroboración de un diagnóstico etiológico en el lapso más breve, con el costo más bajo posible y con el menor número de molestias para el paciente. Las mucosas y la piel están colonizadas con innumerables microorganismos inocuos o incluso beneficiosos, por lo que es importante obtener el material para cultivo con la menor posibilidad de contaminación con la flora normal. Es mucho más probable que una muestra de esputo resulte válida cuando es el propio médico el que la obtiene que cuando se recoge simplemente en un envase y se deja junto al enfermo con unas instrucciones precipitadas. La tinción con Gram de las muestras debe interpretarse con cuidado, valorando la calidad de la muestra. Los resultados de la tinción de Gram deben ser coherentes con los resultados del cultivo. Cualquier discrepancia sugiere otras posibilidades diagnósticas como infección por una bacteria de cultivo difícil o anaerobia.

El laboratorio de microbiología debe ser un aliado en el cometido diagnóstico. El personal capacitado del laboratorio establecerá las mejores condiciones para el transporte y el cultivo o las pruebas alternativas que facilitan el diagnóstico. Si el personal del laboratorio está informado acerca de la posible existencia de determinados patógenos, dejará pasar el tiempo suficiente para que estos microorganismos se desarrollen en los cultivos, aunque sean escasos o crezcan lentamente. El técnico en parasitología que percibe las circunstancias de interés para el diagnóstico específico de un caso determinado será capaz de descubrir los huevos o quistes raros, escurridizos para los demás, que contiene una muestra de heces. En los casos de diagnóstico aparentemente difícil, el suero de la fase aguda de la enfermedad deberá conservarse hasta que, más adelante, pueda detectarse una elevación diagnóstica del título de anticuerpos frente a determinado patógeno. Los antígenos bacterianos o micóticos algunas veces se detectan en los líquidos corporales, aunque los cultivos sean negativos o se hayan tornado estériles a causa de un tratamiento con antibióticos. Las técnicas modernas, como la reacción en cadena de la polimerasa, permiten amplificar las secuencias del DNA, de modo que es posible identificar cantidades diminutas de ácidos nucleicos extraños en las muestras del hospedador.

℞ ENFERMEDADES INFECCIOSAS

El tratamiento ideal de las enfermedades infecciosas requiere de un amplio conocimiento de la medicina y un criterio clínico escrupuloso. Las infecciones que ponen en peligro la vida, como meningitis bacteriana, sepsis, encefalitis vírica o paludismo falciparum deben tratarse con la máxima urgencia, a menudo antes de aislar al agente causal. Los antimicrobianos deben elegirse empíricamente y ser activos contra los posibles microbios compatibles con la situación clínica. Se necesita un criterio clínico acertado para tomar la decisión de no emplear antimicrobianos en un proceso que cura espontáneamente o que puede esperar hasta que se logre diagnosticarlo. Es necesario asumir la máxima *primum non nocere* y recordar que todos los antimicrobianos conllevan un riesgo (y un costo) para el paciente. Puede haber efectos tóxicos directos, por ejemplo, ototoxicidad de los aminoglucósidos, lipodistrofia de los antirretrovíricos y hepatotoxicidad con los tuberculostáticos como la isoniazida y la rifampicina. Las reacciones alérgicas también son frecuentes y pueden ser graves. Después de erradicar la flora normal en ocasiones se manifiesta una sobreinfección y colonización por microorganismos resistentes; en este caso, un principio inmutable es que el tratamiento de cualquier enfermedad infecciosa debe abarcar el menor espectro posible de microbios. El tratamiento específico de los microbios patógenos debe alterar lo menos posible la microflora del hospedador. Por lo tanto, quizá los futuros antibióticos no destruyan al microorganismo, sino que interfieran en uno o más de sus factores de virulencia.

Con pocas excepciones, es indispensable el drenaje percutáneo o quirúrgico de los abscesos para lograr la curación. Igualmente, los cuerpos extraños infectados, incluso los dispositivos médicos artificiales, deben retirarse cuando se desea eliminar la infección de los mismos o del tejido adyacente. Otras infecciones, como la fascitis necrosante, la peritonitis secundaria, la perforación de una víscera hueca, la gangrena gaseosa y la osteomielitis crónica, obligan a recurrir a la cirugía como primera medida para la curación, mientras que los antibióticos sólo desempeñan un papel complementario.

La posible participación de los inmunorreguladores en el tratamiento de las enfermedades infecciosas ha recibido atención creciente. Se ha comprobado que los glucocorticoides son beneficiosos en el tratamiento de la meningitis bacteriana en los niños y en el tratamiento de los pacientes con SIDA y neumonía por *Pneumocystis*. Su empleo en otras enfermedades infecciosas es menos claro y en algunos casos (p. ej., en el paludismo cerebral y en el choque séptico) es perjudicial. La proteína C activada (drotrecogin alfa activado) es el primer inmunomodulador ampliamente disponible para el tratamiento de la sepsis grave. Su utilidad pone de manifiesto las interrelaciones entre la cascada de la coagulación y la inmunidad sistémica. Otras sustancias que regulan la respuesta inmunitaria son los inhibidores de las prostaglandinas, ciertas linfocinas y los inhibidores del factor de necrosis tumoral. Se ha demostrado que el tratamiento antibiótico específico desempeña un papel importante en el tratamiento y prevención de muchas enfermedades. Se sabe desde hace tiempo que las inmunoglobulinas específicas evitan el desarrollo de la rabia y el tétanos. Más recientemente se ha reconocido la importancia de la inmunoglobulina anti-citomegalovirus (CMV) no sólo para impedir la transmisión del virus durante los trasplantes de órganos, sino también para tratar la neumonía por CMV en los receptores de trasplantes de médula ósea. Resulta muy clara la necesidad de emprender estudios clínicos bien diseñados que valoren cada nueva modalidad de actuación médica.

PERSPECTIVAS

La simplicidad genética de muchos microbios les permite evolucionar rápidamente y obtener ventajas selectivas que dan lugar a una constante variación de las manifestaciones clínicas de las infecciones. Además, quizá los cambios del entorno y del hospedador aumentan la predisposición de las nuevas poblaciones a determinada infección. La diseminación impresionante del virus del Nilo occidental desde un solo foco en la ciudad de Nueva York en 1999 hasta prácticamente cualquier parte del territorio estadounidense hacia el verano de 2002 desencadenó una alarma generalizada, lo que ilustra el miedo que las nuevas plagas suscitan en la psique humana. La descarga intencional de esporas mortíferas de *Bacillus anthracis* ocasionó que muchas personas dejaran de ver con complacencia las armas biológicas.

"Pocas veces el terror a lo desconocido se expresa más claramente que en la manera en que una población reacciona ante un brote epidémico, más todavía cuando no logra identificarse su causa." Fue Edward H. Kass quien se expresó así, en 1977, respecto al entonces nuevo padecimiento llamado enfermedad de los legionarios, pero que igualmente podría aplicarse al SARS, la gripe aviar (por H5N1) o a cualquier otra enfermedad nueva y misteriosa. La posibilidad de que surjan microbios de una forma nueva e inesperada obliga a los médicos y a las autoridades de salud pública a permanecer vigilantes, informados y con la mente abierta ante cualquier enfermedad inexplicable. La aparición de patógenos resistentes a los antibióticos (p. ej., enterococos resistentes a todos los antimicrobianos conocidos y que causan infecciones rebeldes al tratamiento) ha llevado a algunos a la conclusión de que estamos entrando en la "era posantibiótica". Otros, sin embargo, mantienen que las enfermedades infecciosas no representan ya un peligro grave para la salud pública. Los adelantos que la ciencia, la medicina y la sociedad en su conjunto han logrado para combatir estas enfermedades son impresionantes y resulta irónico que, cuando nos hallamos en el umbral del conocimiento de la biología más básica de los microbios, las enfermedades infecciosas estén planteando nuevos problemas. Estamos amenazados por nuevas enfermedades como el SARS, la hepatitis C y la infección por el virus Ébola y por la reaparición de viejos enemigos como la tuberculosis, el cólera, la peste y la infección por *Streptococcus pyogenes*. Los verdaderos estudiosos de las enfermedades infecciosas fueron quizá los menos sorprendidos por estos fenómenos. Quienes conocen a los patógenos están enterados de su increíble adaptabilidad y diversidad. Por ingeniosos y satisfactorios que sean los métodos utilizados para contrarrestar a los microbios, hasta ahora no ha sido posible contrapesar las innumerables estrategias empleadas por la oleada de microbios que nos rodean. Su enorme número y la velocidad con que pueden evolucionar son desalentadores. Asimismo, los cambios ambientales, la rapidez de los viajes internacionales, los desplazamientos de las poblaciones y la medicina propiamente dicha a través del uso de los antibióticos y los inmunodepresores aumentan el impacto de las enfermedades infecciosas. Aunque se conseguirán nuevas vacunas, nuevos antibióticos, mejores comunicaciones a nivel mundial y nuevas formas de tratar y prevenir las infecciones, los microbios patógenos seguirán desarrollando nuevas estrategias y surgiendo ante nosotros en un desafío dinámico e interminable.

LECTURAS ADICIONALES

Armstrong G et al: Trends in infectious disease mortality in the United States during the 20th century. JAMA 281:61, 1999

Bartlett JG: Update in infectious diseases. Ann Intern Med 144:49, 2006

Blaser MJ: Introduction to bacteria and bacterial diseases, in *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 6th ed, GL Mandell et al (eds). Philadelphia, Elsevier, 2005, p 2319

Henderson DA: Countering the posteradication threat of smallpox and polio. Clin Infect Dis 34:79, 2002

Hoffman J et al: Phylogenetic perspectives in innate immunity. Science 284:1313, 1999

Hung DT et al: Small-molecule inhibitor of *Vibrio cholerae* virulence and intestinal colonization. Science 310:670, 2005

ProMED-mail : The Program for Monitoring Emerging Diseases. *www.promedmail.org*

Puck JM: Primary immunodeficiency diseases. JAMA 278:1835, 1997

Tyler KL, Nathanson N: Pathogenesis of viral infections, in *Fields Virology,* DM Knipe, PM Howley (eds). Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001, pp 199–244

Weiss ST: Eat dirt—the hygiene hypothesis and allergic diseases. N Engl J Med 347:930, 2002

114 Mecanismos moleculares de la patogenia bacteriana

Gerald B. Pier

Durante los tres últimos decenios los estudios moleculares sobre la patogenia microbiana han arrojado una cantidad considerable de información acerca de las diferentes moléculas, tanto microbianas como del hospedador, que contribuyen a los procesos de la infección y la enfermedad. Estos procesos se pueden clasificar en varias etapas: encuentro del microorganismo con el hospedador e incursión; multiplicación microbiana tras su ingreso; estrategias para evitar las defensas innatas del hospedador; invasión y tropismo hísticos; lesión de los tejidos y transmisión a nuevos hospedadores. La *virulencia* es la capacidad mensurable que tiene un organismo para provocar la enfermedad y depende de los factores patógenos elaborados por los microbios. Estos factores favorecen la *colonización* (simple presencia de microbios potencialmente patógenos sobre o dentro de un hospedador), la *infección* (unión y crecimiento de los patógenos y limitación de las defensas del hospedador) y la *enfermedad* (que a menudo, aunque no siempre, refleja las actividades de las toxinas o los metabolitos tóxicos secretados). Además, la reacción inflamatoria del hospedador a la infección contribuye notablemente a la aparición de la enfermedad y de sus signos y síntomas.

ENTRADA Y ADHERENCIA MICROBIANA

PUNTOS DE ENTRADA

Un microorganismo patógeno puede, en teoría, penetrar en el hospedador por cualquier parte. Por lo general, el tipo de enfermedad generada por determinado microbio suele ser consecuencia directa de su vía de acceso al organismo. Los puntos de entrada más comunes son las zonas del cuerpo que están en contacto con el ambiente, como las mucosas (en especial las de los aparatos respiratorio, digestivo y genitourinario) y la piel. Otras vías de acceso habituales son la ingestión, la inhalación y los contactos sexuales. Asimismo, pueden servir como puertas las lesiones de la piel (p. ej., cortes, mordeduras, quema-

duras, traumatismos) y la inyección por vías naturales (es decir, transportadas por vectores) o artificiales (es decir, lesiones por agujas). Pocos patógenos penetran a través de la piel íntegra, como ocurre con las especies de *Schistosoma*. La conjuntiva es la puerta de entrada para determinados patógenos oculares.

El ingreso del microbio depende de la presencia de un conjunto de factores específicos que necesitan los microbios para poder persistir y proliferar en un tejido. La propagación fecal-oral a través del aparato digestivo requiere que el microorganismo posea una biología compatible con las necesidades de supervivencia en los diferentes ambientes del aparato digestivo (como el pH ácido del estómago y la concentración elevada de ácidos biliares en el intestino), así como en los alimentos y el agua contaminados fuera del hospedador. Los microorganismos que consiguen penetrar a través del aparato respiratorio son casi siempre aquéllos que sobreviven bien en las pequeñas gotitas de humedad que se generan al estornudar o toser. Los patógenos que ingresan a través de las vías venéreas suelen sobrevivir mejor en el ambiente húmedo y cálido de la mucosa genitourinaria y tienen una variedad limitada de hospedadores susceptibles (p. ej., *Neisseria gonorrhoeae, Treponema pallidum* y VIH).

Las características biológicas de los microbios que ingresan a través de la piel son muy variables. Algunos pueden sobrevivir en una gran cantidad de ambientes, como las glándulas salivales o los conductos digestivos de los artrópodos vectores, la boca de los animales grandes, el suelo y el agua. La compleja biología de algunos protozoarios como *Plasmodium, Leishmania* y especies de *Trypanosoma* les permite sufrir cambios morfogénicos para poder transmitirse a otros mamíferos hospedadores a través de la picadura de insectos hematófagos. Los plasmodios se inyectan en forma de esporozoítos infecciosos desde las glándulas salivales mientras se alimenta el insecto. Los parásitos *Leishmania* son regurgitados desde el aparato digestivo del mosquito flebótomo en forma de promastigotos y se inyectan en el hospedador susceptible al ser mordido por el mosquito. Los tripanosomas primero son ingeridos por las chinches que pertenecen a la familia Reduviidae a partir de los hospedadores infectados; más tarde se multiplican en el aparato digestivo de los insectos y son expulsados en las heces sobre la piel de un nuevo hospedador. La mayor parte de los microbios que se posa directamente sobre la piel íntegra está destinada a morir, ya que para la supervivencia sobre la piel o en los folículos pilosos es necesario que el microorganismo sea resistente a los ácidos grasos, el pH ácido y otros factores antimicrobianos de los que dispone la superficie cutánea. Una vez lesionada (y en especial si sufre necrosis), la piel se convierte en una puerta de acceso fundamental para el crecimiento y la entrada de los patógenos o de sus productos tóxicos. El tétanos y las infecciones de las quemaduras son claros ejemplos. Después de la mordedura de un animal, los patógenos que residen en su saliva consiguen acceder a los tejidos de su víctima a través de la piel. La rabia es el paradigma de este proceso patógeno; el virus de la rabia prolifera en las células del músculo estriado en el lugar de su inoculación.

ADHERENCIA MICROBIANA

Una vez dentro del hospedador o sobre él, la mayor parte de los microbios debe fijarse a un tejido o factor hístico; las excepciones son los microorganismos que alcanzan directamente la circulación, donde se multiplican. Los ligandos microbianos específicos o adhesinas para los receptores del hospedador constituyen un campo fundamental del estudio de la patogenia microbiana. Las adhesinas abarcan un amplio abanico de estructuras superficiales, de modo que no se limitan a fijar al microbio a un tejido y a favorecer su ingreso en las células de los lugares apropiados, sino que también desencadenan una serie de reacciones en el hospedador que son esenciales para el proceso patógeno **(cuadro 114-1)**. La mayor parte de los microbios genera numerosas adhesinas con especificidad sobre múltiples receptores del hospedador. Estas adhesinas suelen ser redundantes y variables desde el punto de vista serológico y actúan de forma aditiva o sinérgica con otros factores del microorganismo para favorecer su adhesión a los tejidos del hospedador. Además, algunos microbios adsorben proteínas del hospedador sobre su superficie y utilizan el receptor natural de la proteína del hospedador para fijarse y entrar en las células destinatarias.

Adhesinas víricas. (Véase también el cap. 161.) Todos los virus patógenos necesitan unirse a las células del hospedador, penetrar en ellas y multiplicarse en su interior. Las proteínas de la cubierta del virus actúan como ligandos para la entrada en la célula y posiblemente se necesitan varias interacciones entre el ligando y el receptor; por ejemplo, el VIH utiliza la glucoproteína (gp) 120 de su cubierta para entrar en las células del hospedador uniéndose al CD4 y a uno de dos receptores para las quimiocinas (designados CCR5 y CXCR4). Igualmente, la glucoproteína H del virus del sarampión se une al CD46 y a la moesina (proteína organizadora de la membrana) en las células hospedadoras. Las proteínas gB y gC en el virus de herpes simple se unen al sulfato de heparano; esta unión no es esencial para la penetración, pero sirve para concentrar viriones cerca de la superficie celular. A continuación la proteína gD del virus se adhiere a las células de mamíferos, donde actúa como mediador. El virus de herpes simple puede utilizar diversos receptores de la superficie de las células eucarióticas para su penetración, como el mediador de entrada herpesvírico (vinculado con el receptor del factor de necrosis tumoral); miembros de la superfamilia de inmunoglobulinas; dos proteínas llamadas nectina-1 y nectina-2 y sulfato de heparano modificado.

Adhesinas bacterianas. Entre las adhesinas microbianas más estudiadas se encuentran los pili y los flagelos de las bacterias **(fig. 114-1)**. Las bacterias gramnegativas utilizan a los *pili* o *fimbrias* para fijarse a las células y tejidos hospedadores. Bajo el microscopio electrónico, estas proyecciones seudopilosas (que alcanzan varios cientos por cada célula) se confinan a un extremo del microorganismo (pili polares) o bien se distribuyen de manera más uniforme sobre la superficie. Cada célula puede tener múltiples pili con funciones diferentes. La mayor parte está formado por una subunidad proteínica principal (cuyo peso molecular oscila entre 17 000 y 30 000) que polimeriza para formar el pilus. Muchas cepas de *Escherichia coli* obtenidas a partir de infecciones

CUADRO 114-1 EJEMPLOS DE INTERACCIONES ENTRE LIGANDOS MICROBIANOS Y RECEPTORES

Microorganismo	Tipo de ligando microbiano	Receptor del hospedador
Virus patógenos		
Virus de la influenza	Hemaglutinina	Ácido siálico
Virus del sarampión		
Cepa de la vacuna	Hemaglutinina	CD46/miosina
Cepas de tipo silvestre	Hemaglutinina	Molécula de activación del señalamiento linfocítico
Herpesvirus humano del tipo 6	?	CD46
Virus del herpes simple	Glucoproteína C	Sulfato de heparán
VIH	Glucoproteína de superficie	Receptores CD4 y de quimiocina (CCR5 y CXCR4)
Virus de Epstein-Barr	Proteína de cubierta	CD21 (=CR2)
Adenovirus	Proteína de fibra	Receptor de virus Coxsackie y adenovirus (CAR)
Virus Coxsackie	Proteínas víricas de capa	CAR y antígenos de histocompatibilidad mayor de la clase I
Bacterias patógenas		
Especies de *Neisseria*	Pili	Proteína cofactor de membrana (CD46)
Pseudomonas aeruginosa	Pili y flagelos	Asialo-GM1
	Lipopolisacárido	Regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR)
Escherichia coli	Pili	Ceramidas y manosa y residuos digalactosilo
Streptococcus pyogenes	Cápsula de ácido hialurónico	CD44
Yersinia spp	Invasina y locus de invasina accesoria	Integrinas β_1
Bordetella pertussis	Hemaglutinina filamentosa	CR3
Legionella pneumophila	C3bi adsorbido	CR3
Mycobacterium tuberculosis	C3bi adsorbido	CR3; DC-SIGN[a]
Hongos patógenos		
Blastomyces dermatitidis	WI-1	Posiblemente proteínas de matriz e integrinas
Candida albicans	Int1p	Proteínas de matriz extracelular
Protozoarios patógenos		
Plasmodium vivax	Forma de merozoíto	Antígeno Fy de Duffy
Plasmodium falciparum	Proteína 175 de unión a eritrocitos	Glucoproteína A
Entamoeba histolytica	Lectina de superficie	*N*-Acetilglucosamina

[a] Una nueva lectina tipo C específica de células dendríticas.
Nota: CAR, receptor de virus Coxsackie y adenovirus (*Coxsackie-adenovirus receptor*).

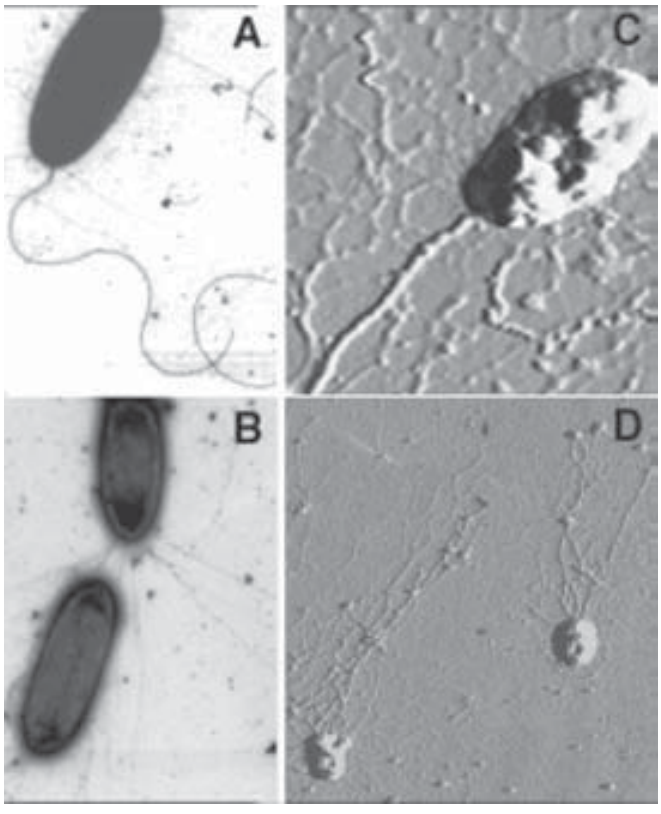

FIGURA 114-1. Estructuras de la superficie bacteriana. *A* y *B*. Imágenes micrográficas electrónicas tradicionales de células fijas de *Pseudomonas aeruginosa*. Pueden verse los flagelos (***A***) y los pili (***B***) que se proyectan desde los polos bacterianos. ***C*** y ***D*.** Imagen microscópica de fuerza atómica de *P. aeruginosa* viva recién depositada sobre una superficie lisa de mica. Esta tecnología revela los detalles tridimensionales finos de las estructuras de la superficie bacteriana. (*Imágenes cortesía del Dr. Martin Lee y del Sr. Milan Bajmociz, Harvard Medical School.*)

urinarias expresan pili tipo 1 fijadores de manosa; su unión con las glucoproteínas integrales de la membrana conocidas como uroplaquinas que revisten a las células del epitelio vesical es inhibida por la D-manosa. Otras cepas fabrican la adhesina pilosa P o Pap (vinculada a la pielonefritis), que interviene en la unión con los residuos de digalactosa (gal-gal) sobre los globósidos de los grupos sanguíneos P del ser humano. Estos pili poseen proteínas en el extremo de la unidad pilosa principal que son esenciales para la especificidad de la unión de toda la unidad del pilus. Es interesante señalar que la vacuna con la proteína fijadora de manosa (FimH) de los pili de tipo 1 evitó las infecciones vesicales experimentales por *E. coli* en ratones y monos, pero en un estudio clínico realizado en seres humanos esta misma vacuna fracasó. Las células de *E. coli* que ocasionan enfermedades diarreicas expresan unos receptores seudopilosos para los enterocitos del intestino delgado, así como otros receptores denominados *factores de colonización*.

El pilus tipo IV, que es una variedad frecuente en especies de *Neisseria*, *Moraxella*, *Vibrio cholerae*, *Legionella pneumophila*, *Salmonella enterica* variedad serológica *typhi*, *E. coli* enteropatógena y *Pseudomonas aeruginosa*, funciona como mediador de su adherencia a las superficies destinatarias. Estos pili poseen una región amino-terminal relativamente constante y una región carboxilo-terminal más variable. Para algunas especies como *N. gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis* y *E. coli* enteropatógena, los pili son indispensables para su fijación a las células epiteliales de las mucosas. Para otros microorganismos, como *P. aeruginosa*, su participación en la adherencia es parcial. Una estrategia antibacteriana eficaz sería interferir con esta fase de la colonización, pero los esfuerzos por obtener vacunas sustentadas en los pili en el caso de determinadas enfermedades humanas no han tenido mucho éxito hasta la fecha.

Los *flagelos* son unos apéndices largos que se encuentran unidos a uno o ambos extremos de la célula bacteriana (flagelos polares) o bien distribuidos por toda la superficie celular (flagelos peritricos). Al igual que los pili, los flagelos están constituidos por una proteína básica polimerizada o agregada. Las subunidades proteínicas de los flagelos forman una estructura helicoidal cerrada que varía desde el punto de vista serológico en cada especie. Las espiroquetas como *T. pallidum* y *Borrelia burgdorferi* poseen un conjunto de filamentos axiales similares a los flagelos que discurren a lo largo del eje central de la célula y "nadan" rotando en torno a estos filamentos. Algunas bacterias son capaces de deslizarse sobre la superficie en ausencia de estructuras motoras evidentes.

Otras estructuras bacterianas que participan en el proceso de fijación a los tejidos del hospedador son las proteínas específicas de los estafilococos y los estreptococos que se unen a las proteínas de la matriz extracelular humana como fibrina, fibronectina, fibrinógeno, laminina y colágena. Parece que muchos patógenos utilizan a la fibronectina como receptor; cierta secuencia de esta proteína, Arg-Gly-Asp o RGD, es esencial para la unión bacteriana. El factor "aglutinante" A (*clumping factor A*, ClfA) de la proteína superficial fuertemente conservada de *Staphylococcus aureus* se fija al fibrinógeno y, según expertos, participa en muchos aspectos de la patogenia. La porción más externa y conservada del centro del lipopolisacárido (LPS) de *P. aeruginosa* funciona como mediador de la fijación al regulador de conductancia transmembrana de la fibrosis quística (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*, CFTR) en las células del epitelio respiratorio, fenómeno que al parecer es indispensable para la resistencia del hospedador sano a la infección. Diversas bacterias patógenas como estafilococo coagulasa-negativo, *S. aureus* y *E. coli* uropatógena, así como las diversas formas de *Yersinia* variedad *pestis*, *pseudotuberculosis* y *enterocolitica*, expresan un polisacárido de superficie compuesto de poli-*N*-acetilglucosamina y una de sus funciones es facilitar su fijación a materiales utilizados en catéteres y otro tipo de dispositivos implantados; la poli-*N*-acetilglucosamina puede ser un factor decisivo en las infecciones de dispositivos causadas por bacterias patógenas como estafilococo y *E. coli*. Las técnicas imagenológicas de alto poder, como la microscopia de fuerza atómica, han revelado que las células bacterianas poseen una superficie celular no homogénea que se puede atribuir a las diferentes concentraciones de moléculas, en particular adhesinas microbianas, en sitios específicos **(fig. 114-1*D*)**.

Adhesinas micóticas. Se han descrito diversas adhesinas micóticas que actúan en la colonización de las superficies epiteliales y en especial en la adherencia a ciertas estructuras como fibronectina, laminina y colágena. El producto del gen *INT1* de *Candida albicans*, Int1p, comparte ciertas semejanzas con las integrinas de los mamíferos que se unen a las proteínas de la matriz extracelular. La transformación de *Saccharomyces cerevisiae*, que normalmente no es adherente, con este gen permite a las células de esta levadura adherirse a las células epiteliales humanas. Las adhesinas con secuencia similar a la aglutinina (*agglutinin-like sequence*, ALS) son grandes glucoproteínas de la superficie celular que actúan como mediadores de la adherencia de *Candida* patógena a los tejidos del hospedador. Estas adhesinas se expresan en determinadas situaciones ambientales (vinculadas a menudo con estrés) y son muy importantes para la patogenia de las micosis.

Para varios hongos patógenos que desencadenan una infección al ser inhalados, el inóculo es engullido por los macrófagos alveolares, en cuyo interior las células se transforman en fenotipos patógenos.

Adhesinas de patógenos eucarióticos. Los parásitos eucarióticos utilizan glucoproteínas complejas de la superficie como adhesinas, de las cuales algunas son lectinas (proteínas que se fijan a carbohidratos específicos en las células del hospedador). Por ejemplo, *Plasmodium vivax* se fija (por medio de la proteína enlazadora-Duffy) al antígeno Fy, carbohidrato del grupo sanguíneo Duffy ubicado sobre eritrocitos. *Entamoeba histolytica* expresa dos proteínas que se enlazan con el disacárido galactosa/*N*-acetilgalactosamina. Los informes publicados indican que los niños con anticuerpo IgA de las mucosas contra una de estas lectinas son resistentes a la reinfección por *E. histolytica* virulenta. Los promastigotos de *Leishmania* requieren una glucoproteína de superficie mayor (gp63) para poder ingresar en los macrófagos humanos, que son las principales células destinatarias en la infección causada por este microbio. Esta glucoproteína facilita la fijación del complemento pero inhibe su actividad lítica, lo que permite al parásito emplear los receptores del complemento para introducirse en los macrófagos; la gp63 se fija también a los receptores de fibronectina situados sobre los macrófagos. Además, este microbio expresa en ocasiones un carbohidrato que actúa como mediador de su fijación a las células del hospedador. Las pruebas con que se cuenta sugieren que, como parte de la formación de un granuloma hepático, *Schistosoma mansoni* expresa un carbohidrato epitopo ligado con el antígeno del grupo sanguíneo X de Lewis, que facilita la adherencia de los huevecillos de helmintos a las células endoteliales vasculares en condiciones inflamatorias.

RECEPTORES DEL HOSPEDADOR

Los receptores del hospedador se disponen tanto en las células destinatarias (p. ej., las células epiteliales que revisten a las mucosas) como en el interior de la capa mucosa que las cubre. Los microbios patógenos se unen a diversos tipos de receptores del hospedador para causar la infección (cuadro 114-1). La pérdida selectiva de los receptores del hospedador para un microorganismo

patógeno confiere resistencia natural a una población que de otro modo sería susceptible. Por ejemplo, en África occidental 70% de las personas carecen del antígeno Fy y es resistente a la infección por *P. vivax*. *S. enterica* serovariedad *typhi*, causa de la fiebre tifoidea, utiliza el CFTR para penetrar en la submucosa digestiva después de haber sido ingerido. Las mutaciones homocigotas del *CFTR* son la causa de la fibrosis quística, enfermedad que acorta la vida, por lo que los portadores heterocigotos (p. ej., 4 a 5% de las personas de ascendencia europea) gozan de cierta ventaja selectiva puesto que tienen una menor predisposición a padecer fiebre tifoidea.

Se han señalado múltiples interacciones entre los virus y las células destinatarias y ahora se sabe que diferentes virus pueden utilizar los mismos receptores celulares para entrar en el hospedador. La lista de los receptores indudables y probables para los virus patógenos es larga. Algunos de los componentes de membrana del hospedador que sirven como receptores son los ácidos siálicos, gangliósidos, glucosaminoglucanos, integrinas y otros miembros de la superfamilia de las inmunoglobulinas, los antígenos de histocompatibilidad, y los reguladores y receptores de los componentes del complemento. Un ejemplo notable del efecto que tienen los receptores del hospedador sobre la patogenia de las infecciones es el que se obtuvo de estudios comparativos entre el subtipo H5N1 del virus A de la influenza aviar y el subtipo H1 de hemaglutinina de este mismo virus. Las cepas del subtipo H1 tienden a ser fuertemente patógenas y transmisibles de un ser humano a otro y se fijan a un receptor compuesto por dos moléculas de azúcar: ácido siálico ligado en posición α-2-6 a la galactosa; este receptor se expresa extensamente en el epitelio de vías respiratorias. Cuando se desprende un virus de esta superficie se facilita notablemente su transmisión través de la tos y las gotitas de aerosol. Por el contrario, el virus H5N1 de influenza aviar se fija al ácido siálico unido en posición α-2-3 a la galactosa, receptor expresado abundantemente en los neumocitos de los alvéolos. Aparentemente la infección de los alvéolos explica no sólo la elevada mortalidad propia de la influenza aviar sino también la frecuencia mínima de transmisión entre seres humanos de dicha cepa, que no se transporta con facilidad hacia las vías respiratorias (de las cuales puede ser expulsada por medio de la tos).

PROLIFERACIÓN MICROBIANA DESPUÉS DEL INGRESO

Los microorganismos patógenos, una vez fijados al punto de entrada en la mucosa o piel, deben multiplicarse antes de desencadenar la infección plena y la enfermedad. Los ácidos nucleicos de las partículas víricas que son liberados en el interior de las células se traducen directamente a proteínas víricas (virus RNA de cadena positiva), transcriben desde una cadena negativa de RNA al mRNA complementario (virus RNA de cadena negativa), o transcriben a una cadena complementaria de DNA (retrovirus); en los virus DNA, el mRNA se transcribe directamente a partir del DNA vírico, ya sea en el núcleo o en el citoplasma. Para proliferar, las bacterias necesitan adquirir nutrientes específicos o sintetizarlos a partir de los precursores en los tejidos del hospedador. Muchos procesos infecciosos suelen limitarse a determinadas superficies epiteliales, como el virus de la gripe subtipo H1 a la mucosa respiratoria, la gonorrea al epitelio genitourinario o la shigelosis al epitelio digestivo. Existen muchas razones para esta especificidad, pero una probablemente importante sea la facultad de tales patógenos de obtener los nutrientes necesarios para su proliferación y su supervivencia a partir de estos ambientes concretos.

Las limitaciones de la temperatura también influyen en el confinamiento de ciertos patógenos a determinados tejidos. Los rinovirus, una de las causas del resfriado común, crecen mejor a 33°C y se multiplican en los tejidos nasales más fríos, pero no en el pulmón. Las lesiones de la lepra secundarias a *Mycobacterium leprae* se observan en zonas corporales concretas que son relativamente frías. Los hongos patógenos que infectan la piel, los folículos pilosos y las uñas (infecciones dermatofíticas) quedan limitados a la capa queratinosa exterior, más fría, del epitelio.

Muchas especies de bacterias, hongos y protozoarios proliferan en masas multicelulares denominadas *biocapas*. Estas masas presentan grandes diferencias bioquímicas y morfológicas con respecto a las células individuales de existencia libre denominadas *células del plancton*. La proliferación en las biocapas modifica el metabolismo microbiano, favorece la producción de factores de virulencia extracelulares y disminuye la sensibilidad a los biocidas, a los agentes antimicrobianos, y a las moléculas y células de defensa del hospedador. La proliferación de *P. aeruginosa* sobre la mucosa bronquial durante una infección crónica, de los estafilococos y otros patógenos sobre las prótesis, y de los patógenos dentales sobre la superficie del diente para formar el sarro, son algunos ejemplos de la proliferación microbiana en biocapas relacionada con enfermedades en el ser humano. Muchos otros agentes patógenos pueden formar biopelículas durante su crecimiento *in vitro*, pero los datos con que se cuenta son insuficientes para saber si esta propiedad guarda relación con virulencia microbiana e inducción de enfermedad.

EVASIÓN DE LAS DEFENSAS INNATAS DEL HOSPEDADOR

Es probable que los microbios hayan interaccionado con las superficies epiteliales y las mucosas desde la aparición de los microorganismos multicelulares, por lo que no resulta sorprendente que estos hospedadores hayan desarrollado en su superficie un conjunto de mecanismos de defensa innatos que puedan detectar la presencia de los patógenos y contribuir a su eliminación. La piel tiene un carácter ácido y está bañada con ácidos grasos tóxicos para muchos microorganismos. Los patógenos que prosperan en la piel, como los estafilococos, deben tolerar estas condiciones adversas. Las propias mucosas presentan una barrera compuesta por una gruesa capa de moco que atrapa a los microbios y facilita su transporte fuera del cuerpo mediante procesos como la depuración mucociliar, la tos o la micción. Las secreciones de las mucosas, la saliva y las lágrimas contienen factores antibacterianos como la lisozima y factores antivíricos como los interferones. La acidez gástrica es un medio hostil para la supervivencia de muchos patógenos ingeridos, y muchas mucosas, en especial la nasofaringe, el conducto vaginal y el tubo digestivo, contienen una flora saprófita de microbios comensales que interfiere con la capacidad de los microbios patógenos para colonizar e infectar al hospedador.

Los microorganismos patógenos que sobreviven a estos factores todavía deben luchar contra las respuestas endocíticas, fagocíticas e inflamatorias del hospedador, así como contra los factores genéticos de este último que determinan el grado de supervivencia y de proliferación que puede tener un microorganismo. La proliferación de los virus patógenos que penetran en la piel o las células epiteliales de la mucosa es limitada por un conjunto de factores genéticos del hospedador, como la producción de interferones, la modulación de los receptores para la entrada de virus y los factores de predisposición propios de la edad y las hormonas; el estado de nutrición; e incluso por los hábitos personales como el tabaquismo y el ejercicio.

ENCUENTROS CON LAS CÉLULAS EPITELIALES

Durante el último decenio se ha demostrado que muchas bacterias patógenas penetran en las células epiteliales **(fig. 114-2)** valiéndose de estructuras de superficie especializadas que se unen a los receptores para el ingreso. No obstante, todavía no se define la participación exacta ni la importancia de este proceso en las infecciones y enfermedades producidas por la mayor parte de estos microorganismos. La entrada de las bacterias en las células epiteliales del hospedador constituye un medio para propagarse hacia los tejidos adyacentes o más profundos, o como una vía hacia un refugio donde evitar la ingestión y la destrucción fagocíticas. Por ejemplo, la entrada en la célula epitelial aparentemente es indispensable en la inducción de la disentería por *Shigella*.

Curiosamente, las cepas menos virulentas de muchas bacterias patógenas penetran con mayor facilidad en las células epiteliales que las cepas más virulentas; un ejemplo son las bacterias que carecen de la cápsula de polisacáridos de superficie necesaria para generar enfermedades graves. De este modo, los mutantes isogénicos o variantes carentes de cápsula de *Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae, S. agalactiae* (*Streptococcus* del grupo B) y *S. pyogenes* penetran mejor en las células epiteliales que las variantes encapsuladas originales que producen una enfermedad diseminada. Estas observaciones han llevado a proponer que la entrada en la célula epitelial constituye una manifestación de las defensas del hospedador que permite eliminar a las bacterias gracias a la descamación de las células epiteliales que las contienen e iniciar una reacción inflamatoria subclínica. Sin embargo, una consecuencia de este proceso sería la aparición en el epitelio, lo que permitiría a los microorganismos no ingeridos penetrar hasta la submucosa. Esto se ha documentado en las infecciones de ratones por *S. enterica* serovariedad *typhimurium* y en las infecciones vesicales experimentales por *E. coli* uropatógena. En este último, los pili bacterianos ayudan en su fijación a las glucoproteínas integrales de la membrana, denominadas uroplaquinas, que revisten a las células del hospedador y el resultado es la exfoliación de las células con las bacterias unidas. Posteriormente la infección es producida por las bacterias restantes que invaden el epitelio superficial de la vejiga, donde crecen dentro de las células formando abultamientos similares a una biocapa dentro de una matriz extracelular con abundante polisacárido y rodeada de uroplaquina. Este tipo de proliferación produce estructuras que se conocen como "*conglomerados*" *bacterianos*. Si el número de bacterias del inóculo es pequeño, quizá bastan la ingestión epitelial y la inflamación subclínica para eliminarlos; por el contrario, si el número de bacterias es elevado, una parte de las bacterias que sobreviven penetra en los tejidos del hospedador a través de las soluciones de continuidad en la mucosa y se multiplican, con lo que generan una enfermedad. Por otra parte, si la respuesta de la célula epitelial al microorganismo patógeno fracasa, éste sobrevive en la mucosa donde, si consigue evitar otras defensas del hospedador, prolifera y provoca una infección local. A lo largo de estas líneas, como se ha señalado anteriormente, *P. aeruginosa* penetra en las células epiteliales por el CFTR, proteína ausente o no funcional en los casos más graves de fibrosis

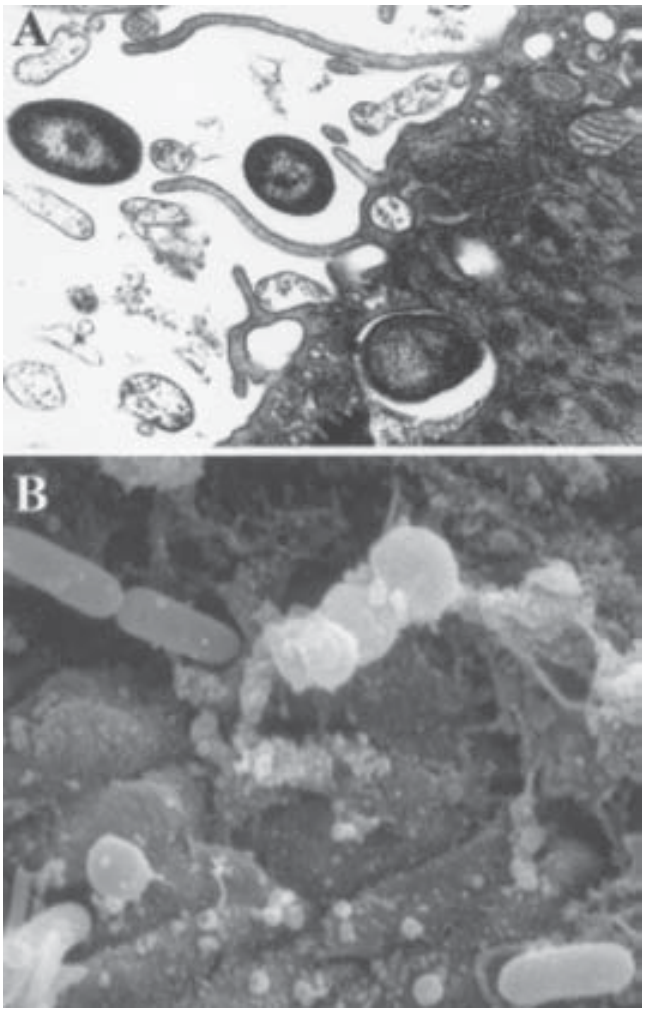

FIGURA 114-2. Entrada de la bacteria en las células epiteliales. *A.* Interiorización de *P. aeruginosa* en las células epiteliales respiratorias cultivadas que expresan el regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR) natural, el receptor para la ingestión bacteriana. ***B.*** Entrada de *P. aeruginosa* en las células epiteliales traqueales murinas tras una infección adquirida por vía intranasal.

quística. La consecuencia clínica más importante de esta enfermedad es la infección crónica de la superficie de las vías respiratorias por *P. aeruginosa* en 80 a 90% de los pacientes con fibrosis quística. Uno de los mecanismos decisivos para la predisposición exagerada de estos pacientes a padecer infecciones respiratorias crónicas por *P. aeruginosa* es la incapacidad de las células de su epitelio respiratorio para ingerir los microbios y reforzar la eliminación de *P. aeruginosa* por medio de una respuesta inflamatoria perfectamente regulada.

ENCUENTROS CON LOS FAGOCITOS

Fagocitosis e inflamación. La fagocitosis de los microbios es un mecanismo de defensa innato del hospedador que limita la proliferación y propagación de los microorganismos patógenos. Los fagocitos acuden rápidamente al lugar de la infección coincidiendo con el inicio de la inflamación. Quizá la causa por la que la mayor parte de los microorganismos tienen una capacidad limitada para generar enfermedades es la ingestión de los microbios a cargo de los macrófagos fijados a los tejidos y de los fagocitos circulantes. Las *colectinas, colágenas solubles de defensa* o *moléculas de reconocimiento de patrón*, nombres todos ellos de una familia de moléculas relacionadas, se encuentran en la sangre (lectinas fijadoras de manosa), el pulmón (proteínas A y D de la sustancia tensioactiva) y probablemente en otros tejidos y se unen a los hidratos de carbono de la superficie de los microorganismos para facilitar su eliminación a cargo de los fagocitos. Al parecer, las bacterias son fagocitadas principalmente por los leucocitos polimorfonucleares(PMN), mientras que los eosinófilos participan especialmente en las infecciones por protozoarios o por parásitos multicelulares. Los microbios patógenos que crecen y se multiplican deben, por definición, evitar ser eliminados por los fagocitos. Una de las estrategias antifagocíticas utilizada por las bacterias y por el hongo patógeno *Cryptococcus neoformans* consiste en elaborar polisacáridos antigénicos de superficie de alto peso molecular, a menudo formando una cápsula que recubre la superficie celular. La mayor parte de las bacterias patógenas fabrican estas cápsulas antifagocíticas. En ocasiones, las proteínas o los polipéptidos forman cubiertas similares a cápsulas en ciertos microorganismos como *Bacillus anthracis*.

Uno de los pasos clave para desencadenar la inflamación y el desplazamiento de nuevos fagocitos hacia los lugares infectados es la activación local de estas células en los tejidos, por lo que se ha prestado especial atención a los factores microbianos que inician la inflamación. Los encuentros con los fagocitos están gobernados en su mayor parte por la estructura de los componentes microbianos que desencadenan la inflamación y el conocimiento detallado de estas estructuras ha contribuido notablemente a comprender los mecanismos moleculares de la patogenia microbiana **(fig. 114-3)**. Uno de los sistemas mejor estudiados es el de la interacción entre los LPS de las bacterias gramnegativas y la proteína de membrana CD14 fijada al glucosilfosfatidilinositol (*glycosylphosphatidylinositol*, GPI) sobre la superficie de los fagocitos, tanto macrófagos circulantes e hísticos como PMN. También se observa una variedad soluble de CD14 en el plasma y sobre las mucosas. Existe una proteína plasmática fijadora de lipopolisacárido (LPS) (*LPS-binding protein*, LBP), que transfiere al LPS al CD14 de la membrana de las células mieloides y favorece la unión entre el LPS y CD14 soluble. Los complejos solubles CD14/LPS/LBP se unen a muchos tipos de células y pueden ser interiorizados para dar comienzo a las respuestas celulares a los microbios patógenos. Se ha demostrado que los peptidoglucanos y el ácido lipoteitoico de las bacterias grampositivas, así como los productos de la superficie celular de las micobacterias y las espiroquetas, pueden reaccionar con CD14 (fig. 114-3). Otras moléculas, como MD-2, también participan en el "reconocimiento" de los activadores bacterianos de la inflamación.

Los receptores fijados en GPI no poseen dominios intracelulares de señales. En vez de ellos, los receptores de los mamíferos tipo peaje (citocinas pirógenas) (*Toll-like receptor*, TLR) traducen señales para la activación celular por medio de su unión con LPS. Recientemente se demostró que la unión de ciertos factores microbianos a TLR para activar la traducción de señales ocurre no sólo en la superficie de la célula, sino también en el fagosoma de aquellas que han ingerido al microbio; quizá esta interacción proviene de la liberación del factor de superficie microbiano desde la célula en el ambiente del fagosoma, donde el factor liberado se fija a su análogo. Los TLR inician la activación celular a través de una serie de moléculas transductoras **(fig. 114-3)** que realizan la translocación hasta el factor nuclear κB (*nuclear factor κB*, NF-κB) de transcripción, interruptor maestro para la producción de importantes citocinas inflamatorias como factor de necrosis tumoral alfa (*tumor necrosis factor* α, TNF-α) e interleucina-1 (IL-1).

La inflamación comienza no sólo con el LPS o el peptidoglucano, sino también con partículas víricas y otros productos microbianos como polisacáridos, enzimas y toxinas. Los flagelos de las bacterias activan la inflamación al fijarse al TLR5. Algunos microorganismos patógenos como *Campylobacter jejuni*, *Helicobacter pylori* y *Bartonella bacilliformis* fabrican flagelos que no poseen esta secuencia, por lo que no se fijan a TLR5. El resultado es una respuesta ineficiente del hospedador a la infección. Las bacterias producen, además, una proporción elevada de moléculas de DNA con residuos CpG no metilados que activan la inflamación por medio del TLR9. El TLR3 reconoce al RNA de doble banda, molécula de reconocimiento de patrón producida por muchos virus durante su ciclo de multiplicación. Tanto TLR1 como TLR6 se asemejan a TLR2 en cuanto a que facilitan el reconocimiento de las proteínas y los péptidos microbianos acilados.

La molécula conocida como factor 88 de diferenciación mieloide (*myeloid differentiation factor 88*, MyD88) es una proteína adaptadora generalizada que se fija a los dominios citoplásmicos de todos los TLR conocidos y también a los que forman parte de la familia de los receptores de IL-1 (IL-1Rc). En muchos estudios se ha demostrado que la transcripción de señales mediada por MyD88 desde los TLR y los IL-1Rc es de importancia crucial para la resistencia innata a la infección. Los ratones que carecen de MyD88 son más susceptibles que los animales normales a la infección por *Streptococcus* del grupo B, *Listeria monocytogenes* y *Mycobacterium tuberculosis*. Sin embargo, en la actualidad se ha observado que algunos de los TLR (como TLR3 y TLR4) pueden activar la transducción de señales por medio de una vía independiente del factor 88 de diferenciación mieloide (MyD88).

Otras interacciones entre los patógenos microbianos y los fagocitos. Otro método de que disponen los patógenos para evitar ser destruidos por los fagocitos es la producción de factores que son tóxicos para los fagocitos o que interfieren con sus funciones de quimiotaxis y digestión. Las hemolisinas, leucocidinas y similares son proteínas microbianas que destruyen a los fagocitos que intentan engullirlos. Por ejemplo, las hemolisinas estafilocócicas inhiben la quimiotaxis de los macrófagos y los destruyen. La estreptolisina O de *S. pyogenes* se une al colesterol de las membranas fagocíticas y desencadena un

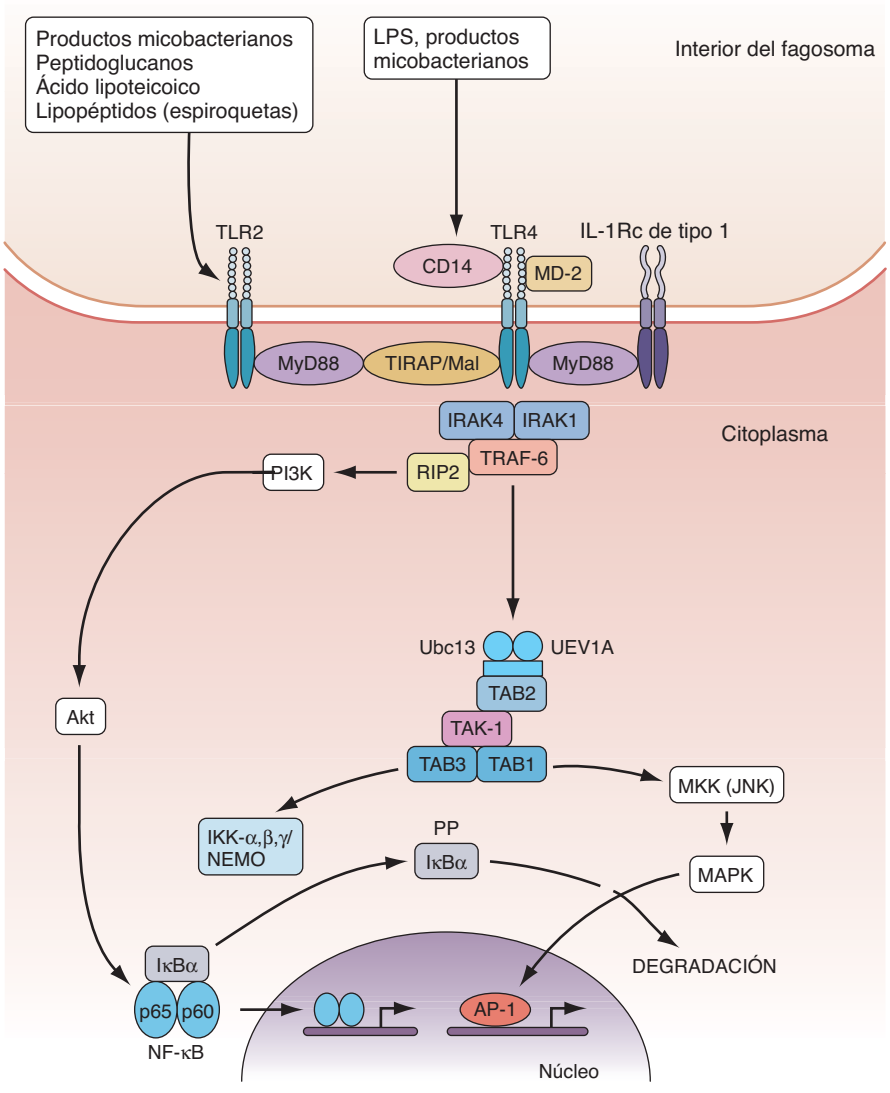

FIGURA 114-3. Rutas de las señales celulares para la producción de citocinas inflamatorias en respuesta a los productos microbianos. Algunos componentes de la superficie microbiana actúan de manera recíproca con CD14, que a su vez actúa en forma desconocida con los receptores tipo peaje (TLR). Otros factores microbianos no necesitan CD14 para actuar de manera recíproca con TLR. MD-2, cofactor que facilita la respuesta a los lipopolisacáridos (LPS), se encuentra íntimamente relacionado con TLR4 (en cierta medida con TLR2). CD14 y TLR poseen dominios extracelulares con abundante leucina que queda ubicada en el interior del fagosoma una vez que son ingeridos por las bacterias; en este sitio los TLR se fijan a los productos microbianos. Los TLR son oligomerizados, con la formación frecuente de homodímeros y después se fijan a la proteína adaptadora general MyD88 por medio de los dominios de C terminal peaje/IL-1R (TIR), que también se unen a TIRAP (proteína adaptadora que contiene al dominio TIR), molécula que participa en la traducción de señales que provienen de TLR4. El complejo MyD88/TIRAP activa a las moléculas de traducción de señales como IRAK1 y IRAK4 (cinasas 1 y 4 asociadas a IL-1Rc [*IL-1Rc-associated kinases*]); TRAF-6 (factor 6 asociado al receptor del factor de necrosis tumoral [*tumor necrosis factor receptor-associated factor 6*]); TAK-1 (cinasa 1 activadora del factor transformador del crecimiento beta [*transforming growth factor* β*-activating kinase 1*]); y TAB1, TAB2 y TAB3 (proteínas 1, 2 y 3 enlazadoras con TAK1 [*TAK1-binding proteins*]). Dicho complejo de "señalización" se asocia con la enzima conjugadora de ubiquitina Ubc13 y con la proteína UEV1A similar a Ubc para catalizar la formación de una cadena de poliubiquitina en TRAF6. La poliubiquitinización de TRAF6 activa a TAK1, que junto con TAB2 (proteína que se fija al residuo 63 lisínico en las cadenas de poliubiquitina por medio de un dominio digital de cinc conservado) fosforila el complejo de cinasa inducible IKK-α, -β y -γ. IKK-γ ha sido llamado también NEMO (modulador esencial del factor nuclear κB [NF-κB] [*nuclear factor κB essential modulator*]); este gran complejo fosforila al componente inhibidor del NF-κB, IkBα, con lo cual se libera y separa IκBα de NF-κB. IκB fosforilado (*phosphorylated*, PP) es degradado en este punto y los dos componentes de NF-κB, p50 y p65, se translocan al núcleo, donde se fijan a los sitios de transcripción reguladora en genes "preescogidos", muchos de los cuales codifican proteínas de tipo inflamatorio. Además de inducir la translocación del NF-κB al núcleo, TAK1 también activa a los transductores de la cinasa proteínica activada por mitógenos (*mitogen-activated protein kinase*, MAPK) como la ruta de la cinasa de terminaciones N c-Jun (*c-Jun N-terminal kinase*, JNK), lo que culminará en la translocación de AP1, factor de transcripción, al interior del núcleo. Por medio de la proteína RIP2, TRAF6 se fija a IRAK y activa a la cinasa de fosfatidilinositol-3 (*phosphatidylinositol-3 kinase*, PI3K) y a la proteína reguladora Akt para disociar al NF-κB de IκBα, fenómeno seguido de la translocación del NF-κB activo al interior del núcleo. (*Modificación del original por cortesía de los Dres. Terry Means y Douglas Golenbock.*)

proceso de desgranulación interna, de manera que los componentes tóxicos normalmente secuestrados dentro de los gránulos se liberan en el citoplasma del fagocito. *Entamoeba histolytica*, un protozoario intestinal que causa la disentería amebiana, puede romper las membranas de los fagocitos con los que ha entrado en contacto directo a través de la liberación de fosfolipasa A y de péptidos que forman poros.

Supervivencia de los microbios en el interior de los fagocitos. Muchos microbios patógenos importantes emplean una gran variedad de estrategias para sobrevivir dentro de los fagocitos (particularmente los macrófagos) después de haber sido ingeridos. Uno de ellos es inhibir la fusión de la vacuola fagocítica (fagosoma) que contiene al microbio ingerido por medio de gránulos lisosómicos que contienen las sustancias antimicrobianas (lisosoma), lo que permite a *M. tuberculosis*, *S. entérica* serovariedad *typhi* y *Toxoplasma gondii* sobrevivir dentro de los macrófagos. Otros microorganismos, como *Listeria monocytogenes*, escapan hacia el citoplasma del fagocito para multiplicarse y, finalmente, propagarse hacia otras células. La resistencia a la destrucción en el interior del macrófago y la proliferación subsiguiente son esenciales para que las infecciones por herpesvirus, virus del sarampión, poxvirus, *Salmonella, Yersinia, Legionella, Mycobacterium, Trypanosoma, Nocardia, Histoplasma, Toxoplasma* y *Rickettsia* tengan éxito. Ciertas especies de *Salmonella* utilizan un sistema maestro de regulación, en el que los genes PhoP/PhoQ regulan otros genes, para entrar y sobrevivir en el interior de las células; la supervivencia intracelular provoca cambios estructurales en la cubierta LPS de la célula.

INVASIÓN DE LOS TEJIDOS Y TROPISMO HÍSTICO

INVASIÓN HÍSTICA

La mayor parte de los virus patógenos infecta al proliferar en los sitios de entrada de la piel y mucosas, pero algunos se propagan desde aquí hasta otros tejidos más profundos. Los virus se pueden propagar a través de los nervios (virus de la rabia), el plasma (picornavirus) o dentro de las células sanguíneas que se desplazan (virus de poliomielitis, virus de Epstein- Barr y muchos otros). Existen genes víricos específicos que determinan dónde y cómo se propagan las distintas cepas de virus.

Las bacterias invaden las capas más profundas del tejido mucoso al penetrar en las células epiteliales, atravesando las uniones entre las células epiteliales o a través de las superficies epiteliales desnudas. En las cepas virulentas de *Shigella* y de *E. coli* invasora, las proteínas de la membrana externa son fundamentales para la invasión de las células epiteliales y la multiplicación bacteriana. Las especies de *Neisseria* y *Haemophilus* penetran en las células mucosas por mecanismos poco conocidos antes de diseminarse hacia el torrente sanguíneo. Los estafilococos y estreptococos elaboran diversas enzimas extracelulares, como hialuronidasa, lipasas, nucleasas y hemolisinas, que probablemente son importantes para la degradación de las estructuras celulares y de la matriz, permitiendo el acceso de las bacterias a los tejidos más profundos y la sangre. A menudo los microorganismos que colonizan el aparato digestivo pueden atravesar la mucosa pasando hasta la sangre y, cuando las defensas del hospedador son insuficientes, causan bacteriemia. *Yersinia enterocolitica* invade la mucosa gracias a la actividad de la proteína invasina. Algunas bacterias (p. ej., *Brucella*) son transportadas desde una mucosa hasta un lugar distante por las células fagocíticas (p. ej., leucocitos polimorfonucleares o PMN) que ingieren a las bacterias pero no son capaces de destruirlas.

Los hongos patógenos casi siempre se aprovechan del hospedador inmunodeprimido para diseminarse por vía hematógena hacia los tejidos más profundos. El SIDA

epidémico ha ilustrado repetidamente este principio: la inmunodeficiencia de muchos pacientes infectados por el VIH permite el desarrollo de infecciones micóticas potencialmente fatales en el pulmón, la sangre y el cerebro. Aparte de la cápsula de *C. neoformans*, no se han caracterizado en detalle otros antígenos fúngicos específicos que participen en la invasión hística. Tanto los hongos como los protozoarios patógenos sufren cambios morfológicos para propagarse en el interior del hospedador. Las formas de *C. albicans* tipo levadura se transforman en hifas cuando invaden tejidos profundos. Los parásitos del paludismo crecen en los hepatocitos en forma de merozoítos y se liberan en la sangre para invadir a los eritrocitos y convertirse en trofozoítos. *E. histolytica* permanece en la luz intestinal, que es su vía de acceso, tanto en forma de quiste como de trofozoíto, pero únicamente el trofozoíto puede propagarse de forma generalizada para crear los abscesos hepáticos amebianos. Otros protozoarios patógenos como *T. gondii, Giardia lamblia* y *Cryptosporidium* también sufren cambios morfológicos notables tras la infección inicial para propagarse a otros tejidos.

TROPISMO HÍSTICO

La tendencia de determinados microbios a causar enfermedades mediante la infección de tejidos específicos es conocida desde los albores de la bacteriología, aunque se sabe mucho menos sobre la base molecular de esta tendencia que del tropismo hístico de los virus. La capacidad que tienen ciertos virus para penetrar en las células que forman los tejidos y alterar su función normal obedece a un conjunto de interacciones específicas entre receptor y ligando, pero la sola presencia de un receptor para el virus en el tejido destinatario no basta para el tropismo celular. El tropismo depende tanto de factores celulares como de la vía de entrada del virus, su capacidad para penetrar en la célula, sus elementos genéticos que regulan la expresión de los genes y sus vías de propagación en un tejido. Algunos genes víricos se transcriben mejor en células específicas, como los genes del virus de la hepatitis B en los hepatocitos y los genes del virus de Epstein-Barr en los linfocitos B. La vía de inoculación del virus de la poliomielitis determina su neurotropismo, aunque no se conocen del todo las bases moleculares de este proceso.

Las especies de *Neisseria* son un ejemplo claro de que el mecanismo del tropismo hístico de las infecciones bacterianas y protozoarias no se conoce tan bien. Todavía no se sabe por qué *N. gonorrhoeae* coloniza e infecta el aparato genital del ser humano mientras que *N. meningitidis*, especie estrechamente relacionada, coloniza sobre todo la bucofaringe. *N. meningitidis* expresa un polisacárido capsular que se encuentra ausente en *N. gonorrhoeae*; sin embargo, no existen pruebas de que esta propiedad influya en los diferentes tropismos hísticos mostrados por estas dos especies bacterianas. *N. gonorrhoeae* puede utilizar el ácido *N*-acetilneuramínico monofosfato de citidina del hospedador para añadir ácido *N*-acetilneuramínico (ácido siálico) a la cadena lateral de los lipooligosacáridos (LOS), modificación que aparentemente confiere resistencia al microorganismo frente a las defensas del hospedador. El lactato, presente en concentraciones altas sobre la superficie de la mucosa genital, estimula la sialilación de los LOS del gonococo. Las bacterias que poseen ácido siálico en sus cápsulas, como *N. meningitidis, E. coli* K1 y estreptococo del grupo B, tienden a causar meningitis, si bien esta generalización tiene muchas excepciones. Por ejemplo, todos los serotipos conocidos de estreptococo del grupo B poseen ácido siálico en sus cápsulas, pero sólo uno de ellos (el tipo III) provoca la mayor parte de los casos de meningitis por estreptococo B. Además, tanto *Haemophilus influenzae* como *S. pneumoniae* pueden causar fácilmente meningitis y estos microorganismos no poseen ácido siálico en sus cápsulas.

LESIÓN HÍSTICA Y ENFERMEDAD

La enfermedad es un fenómeno complejo consecuencia de la invasión y destrucción de los tejidos, la elaboración de toxinas bacterianas y la respuesta del hospedador. Gran parte del daño que generan los virus se debe al efecto citopático que tienen éstos sobre las células del hospedador y a la inhibición de las defensas del hospedador. La proliferación de las bacterias, hongos y protozoarios en el tejido, que puede acompañarse o no de la elaboración de toxinas, también perjudica a la función hística y origina una enfermedad. Uno de los mecanismos moleculares de la patogenia de las infecciones que se ha estudiado mejor es la elaboración de toxinas bacterianas y quizá micóticas. Por otro lado, los factores del hospedador como la interleucina-1 (IL-1), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α), las cininas, las proteínas inflamatorias, los productos de activación del complemento y los mediadores derivados de los metabolitos del ácido araquidónico (leucotrienos) y de la desgranulación celular (histaminas) fácilmente contribuyen a la gravedad de la enfermedad.

ENFERMEDAD VÍRICA

Véase el capítulo 170.

TOXINAS BACTERIANAS

Entre las primeras enfermedades infecciosas que se conocieron figuraban las que se deben a las bacterias que elaboran toxinas. Las toxinas de la difteria, el botulismo y el tétanos son la causa directa de las enfermedades producidas por *Corynebacterium diphtheriae, Clostridium botulinum* y *C. tetani*, respectivamente. Las enterotoxinas producidas por *E. coli, Salmonella, Shigella, Staphylococcus* y *V. cholerae* contribuyen a la enfermedad diarreica producida por estos microorganismos. Estafilococos, estreptococos, *P. aeruginosa* y *Bordetella* elaboran diversas toxinas que desencadenan o contribuyen a desencadenar enfermedades, como la toxina 1 del síndrome del choque tóxico (*toxic shock syndrome toxin 1*, TSST-1), la toxina eritrógena, las exotoxinas A, S, T y U, y la toxina de la tos ferina. Muchas de estas toxinas (p. ej., las toxinas del cólera, difteria y tos ferina, la toxina termolábil de *E. coli* y la exotoxina de *P. aeruginosa* A, S y T) poseen una actividad de difosfato de adenosina (*adenosine diphosphate*, ADP)-ribosiltransferasa mediante la cual catalizan de manera enzimática la transferencia de la porción ADP-ribosilo de la nicotinamida-difosfato de adenina a las proteínas destinatarias para inactivarlas. Las enterotoxinas estafilocócicas, la TSST-1 y las exotoxinas estreptocócicas piógenas se comportan como "superantígenos" y estimulan la proliferación de ciertas células T sin que las células presentadoras de los antígenos procesen la toxina proteínica. Parte de este proceso implica la estimulación de las células presentadoras de los antígenos para que produzcan IL-1 y TNF-α, sustancias que se han relacionado con muchos de los caracteres clínicos de enfermedades como el síndrome del choque tóxico y la escarlatina. Un grupo de gramnegativos patógenos (*Salmonella, Yersinia* y *P. aeruginosa*) posee la capacidad de inyectar toxinas directamente en las células destinatarias del hospedador mediante una serie compleja de proteínas denominadas "sistema de secreción de tipo III". La desactivación de este sistema de virulencia suele reducir notablemente la capacidad de producir enfermedad de la bacteria patógena.

ENDOTOXINA

La porción lípido A del LPS de las bacterias gramnegativas posee potentes actividades biológicas, a las que se atribuyen muchas de las manifestaciones clínicas que se observan en la sepsis por bacterias gramnegativas como fiebre, proteólisis muscular, coagulación intravascular incontrolada y choque. Los efectos del lípido A parecen estar gobernados por la producción de citocinas potentes gracias a la unión del LPS con CD14 y la traducción de la señal a través de los TLR, particularmente TLR4. Las citocinas poseen una actividad hipodérmica potente por sus efectos sobre el hipotálamo, aumentan la permeabilidad vascular, alteran la actividad de las células endoteliales y estimulan su actividad procoagulante. Se están investigando varias estrategias terapéuticas destinadas a neutralizar los efectos de la endotoxina, pero hasta ahora los resultados han sido decepcionantes. Se ha observado que un fármaco, la proteína C activada (drotrecogin alfa, activado) reduce en promedio 20% la mortalidad durante la septicemia grave, trastorno que puede ser inducido por las endotoxinas durante la septicemia por bacterias gramnegativas.

INVASIÓN

Muchas enfermedades son ocasionadas primariamente por la presencia de bacterias en los tejidos que casi siempre son estériles. La neumonía neumocócica se atribuye en gran parte a la multiplicación de *Streptococcus pneumoniae* en el pulmón y a la reacción inflamatoria correspondiente del hospedador, aunque quizá existen otros factores que favorecen este proceso (p. ej., neumolisina) y que ayudan parcialmente al potencial patógeno de los neumococos. Al parecer, la enfermedad consecuencia de la bacteriemia y la invasión de las meninges por bacterias causantes de meningitis como *N. meningitidis, H. influenzae, E. coli* K1 y estreptococos del grupo B son ocasionadas exclusivamente por la capacidad que tienen estos microorganismos para alcanzar esos tejidos, multiplicarse en ellos y provocar la producción de citocinas que originan la reacción inflamatoria del hospedador.

Los mecanismos moleculares específicos que explican la invasión de los hongos y protozoarios en los tejidos se conocen menos. Salvo los estudios que señalan a ciertos factores como la cápsula *C. neoformans* y su producción de melanina, así como quizá la concentración de glucanos en la pared celular de algunos hongos, las bases moleculares del potencial invasor de los hongos no están bien definidas. Se ha demostrado que el melanismo protege a la célula fúngica de la destrucción causada por factores de los fagocitos como óxido nítrico, superóxido e hipoclorito. La variación morfogénica y la producción de proteasas (p. ej., proteinasa de aspartil de *Candida*) participan en la invasión micótica de los tejidos del hospedador.

Para que los microorganismos puedan invadir eficazmente los tejidos del hospedador (en especial la sangre), deben evitar sus principales sistemas de defensa, el complemento y las células fagocíticas. Lo logran en gran medida gracias a la presencia de polisacáridos en la superficie celular, ya sean polisacáridos capsulares o antígenos largos O de las cadenas laterales, característicos del LPS liso de las bacterias gramnegativas. Al parecer, estos polisacáridos actúan impidiendo la activación, depósito o ambas acciones de las opsoninas del complemento, o limitando el acceso de las células fagocíticas con receptores para las opsoninas del complemento hasta estas moléculas, cuando se depositan en la superficie bacteriana por debajo de la cápsula. Otro mecanismo potencial de virulencia microbiana es la capacidad que tienen algunos microorganismos para presentar la cápsula como autoantígeno, mediante mimetismo molecular. Por ejemplo, la cápsula de ácido polisiálico de *N. meningitidis* del grupo B es idéntica desde el punto de vista químico a un oligosacárido que se encuentra en las células cerebrales humanas.

Los estudios inmunoquímicos de los polisacáridos bacterianos han puesto de manifiesto la diversidad química tan importante que surge como consecuencia del enlace de unos pocos monosacáridos. Por ejemplo, tres hexosas diferentes se pueden unir por más de 300 formas diferentes y potencialmente distintas desde el punto de vista serológico, mientras que tres aminoácidos distintos sólo pueden producir seis posibles péptidos diferentes. Los polisacáridos capsulares se han utilizado como vacunas eficaces contra la meningitis meningocócica y contra las infecciones por *H. influenzae*, y pueden ser valiosos como vacunas contra los microorganismos que expresan polisacáridos capsulares no tóxicos. Además, la mayor parte de los patógenos encapsulados prácticamente pierden su virulencia cuando se interrumpe la producción de su cápsula mediante manipulación genética; esta observación resalta la importancia de esta estructura en la patogenia.

RESPUESTA DEL HOSPEDADOR

La reacción inflamatoria del hospedador es crucial para interrumpir y resolver el proceso infeccioso, pero muchas veces también es la causa de los signos y síntomas de la enfermedad. La infección desencadena una serie compleja de respuestas del hospedador, en la que participan las vías del complemento, las cininas y la coagulación. La producción de citocinas como IL-1, TNF-α y otros factores regulados en parte por el factor de transcripción NF-κB dan lugar a fiebre, proteólisis muscular y otros efectos, como ya se ha señalado. La incapacidad para destruir o contener a los microbios suele dar lugar a un aumento de las lesiones por el avance de la inflamación y la infección. En muchas infecciones crónicas la desgranulación de las células inflamatorias del hospedador provoca la liberación de proteasas, elastasas, histaminas y otras sustancias tóxicas que degradan los tejidos del hospedador. La inflamación crónica de cualquier tejido termina por destruirlo originando una enfermedad clínica relacionada resultado de la pérdida de la función del órgano, como esterilidad en el caso de la enfermedad inflamatoria pélvica por una infección crónica por *N. gonorrhoeae*.

La naturaleza de la respuesta del hospedador que despierta el microorganismo patógeno a menudo define la patología de la infección. La inflamación local origina una lesión hística circunscrita, mientras que la inflamación generalizada, como la que se observa durante la sepsis, provoca síntomas y signos de choque séptico cuya gravedad es directamente proporcional a la producción de efectores en el hospedador. La enfermedad causada por un parásito intracelular es consecuencia de la formación de granulomas, donde el hospedador intenta encerrar al parásito dentro de una lesión fibrosa rodeada por células epiteliales fusionadas que constituyen las denominadas células gigantes multinucleadas. Diversos microorganismos patógenos, en especial bacterias anaerobias, estafilococos y estreptococos, provocan la formación de abscesos, probablemente por la presencia de polisacáridos de superficie zwiteriónicos como polisacárido capsular de *Bacteroides fragilis*. El desenlace de una infección bacteriana depende del equilibrio entre una respuesta eficaz del hospedador que elimine al patógeno y una reacción inflamatoria excesiva que se acompaña de incapacidad para eliminar al patógeno, así como de la lesión hística causante de la enfermedad.

TRANSMISIÓN A NUEVOS HOSPEDADORES

Como parte del proceso patogénico, la mayor parte de los microbios se desprende del hospedador, a menudo de manera transmisible para los individuos susceptibles. Sin embargo, el índice de transmisibilidad no tiene por qué ser necesariamente alto, incluso aunque la enfermedad sea grave en la persona infectada, ya que transmisibilidad y virulencia no son rasgos ligados. La mayor parte de los microorganismos patógenos sale por la misma vía por la que entró; los patógenos respiratorios a través de las gotitas de aerosol que se expulsan al estornudar o toser, o propagándose en la saliva; los microorganismos digestivos por vía fecal-oral, las enfermedades de transmisión sexual por diseminación venérea, y los microorganismos transportados por vectores por contacto directo con el vector hematófago o por contacto indirecto al verter los microorganismos en fuentes ambientales como el agua. Los factores microbianos que favorecen de manera específica la transmisión todavía no se conocen bien. El desprendimiento del aparato respiratorio se facilita por la producción excesiva de secreciones mucosas, que a su vez favorecen los estornudos y la tos. Las toxinas diarreicas, como la del cólera, la termolábil de *E. coli* y las de *Shigella*, probablemente facilitan la propagación fecal-oral de las células microbianas en la diarrea abundante que acompaña a la infección. Otro mecanismo patógeno importante para la transmisión es la capacidad de fabricar variedades que resisten en ambientes hostiles (p. ej., los quistes de *E. histolytica* muy resistentes vertidos en las heces). Los parásitos sanguíneos, como las especies de *Plasmodium*, cambian su fenotipo después de ser ingeridos por un mosquito, requisito previo para la transmisión de este microorganismo patógeno. Los microorganismos transmitidos por vía venérea pueden sufrir variantes fenotípicas por la producción de factores específicos que facilitan la transmisión, pero el vertido de estos patógenos en el ambiente no da lugar a la formación de focos infecciosos.

En resumen, los mecanismos moleculares que utilizan los microbios patógenos para colonizar, invadir, infectar y alterar al hospedador son múltiples y diversos. Cada fase del proceso infeccioso abarca un conjunto de interacciones entre los factores del microbio y los del hospedador cuyo resultado final puede ser la enfermedad. El reconocimiento de que existe una regulación genética coordinada para la elaboración del factor de virulencia cuando los microorganismos se desplazan desde su medio natural hasta el hospedador mamífero resalta lo compleja que es la interacción entre el parásito y el hospedador. Afortunadamente, la diversidad de los factores necesarios para que prosperen la infección y la enfermedad conlleva la posibilidad de desarrollar diversas estrategias terapéuticas para interrumpir este proceso e impedir y tratar de este modo las infecciones microbianas.

LECTURAS ADICIONALES

Camilli A, Bassler BL: Bacterial small-molecule signaling pathways. Science 311:1113, 2006

Finlay BB, McFadden G: Anti-immunology: Evasion of the host immune system by bacterial and viral pathogens. Cell 124:767, 2006

Han J, Ulevitch RJ: Limiting inflammatory responses during activation of innate immunity. Nat Immunol 6:1198, 2005

Kawai T, Akira S: Innate immune recognition of viral infection. Nat Immunol 7:131, 2006

Knirel YA et al: Structural features and structural variability of the lipopolysaccharide of *Yersinia pestis,* the cause of plague. J Endotoxin Res 12:3, 2006

Mendes-Giannini MJ et al: Interaction of pathogenic fungi with host cells: Molecular and cellular approaches. FEMS Immunol Med Microbiol 45:383, 2005

Pizarro-Cerda J, Cossart P: Bacterial adhesion and entry into host cells. Cell 124:715, 2006

Spear PG et al: Different receptors binding to distinct interfaces on herpes simplex virus gD can trigger events leading to cell fusion and viral entry. Virology 344:17, 2006

Takahashi K et al: The mannose-binding lectin: A prototypic pattern recognition molecule. Curr Opin Immunol 18:16, 2006

115 Estudio y tratamiento del paciente febril con infección aguda

Tamar F. Barlam, Dennis L. Kasper

El médico que trata a una persona con fiebre y en fase aguda debe ser capaz de identificar las infecciones que requieren atención urgente. Si estas infecciones no se evalúan y tratan adecuadamente desde la primera consulta, se perderá la oportunidad de revertir un resultado adverso. En este capítulo se exponen las presentaciones clínicas de los pacientes en situaciones de urgencia por enfermedades infecciosas relativamente comunes y su atención. Los trastornos infecciosos mencionados se exponen con mayor detalle en otros capítulos. **En este capítulo no se abordarán las causas no infecciosas de la fiebre; los datos sobre el estudio y tratamiento de la fiebre de origen desconocido, incluida la que resulta no ser infecciosa, se exponen en el capítulo 19.**

ESTUDIO DEL PACIENTE: Enfermedad febril aguda

El médico debe seguir siempre una estrategia congruente al atender a sujetos en fase aguda. Incluso antes de emprender la anamnesis y la exploración física, la evaluación inmediata del aspecto general del sujeto aporta datos útiles. Cuando el médico es perceptivo, su impresión subjetiva de que el cuadro corresponde a una septicemia o es tóxico suele ser exacta. La agitación o la ansiedad visibles en un individuo febril pueden presagiar un cuadro muy grave (crítico).

ANAMNESIS. Los síntomas iniciales son a menudo inespecíficos. Hay que plantear preguntas detalladas sobre el comienzo y la duración de los síntomas y sobre sus cambios de intensidad o ritmo de evolución a lo largo del tiempo. Los factores y los cuadros coexistentes del hospedador pueden agravar el riesgo de infección por algunos microorganismos o desencadenar una evolución más fulminante de la habitual. Patologías que predisponen a infecciones específicas y a menudo agravan su intensidad son la falta de función del bazo, el alcoholismo con hepatopatía significativa, el consumo de drogas intravenosas, la infección por VIH, la diabetes, los cánceres y el uso de agentes quimioterapéuticos. Hay que preguntar a la persona por aquellos factores que pudieran ser útiles para identificar el foco de una infección invasora, como la presencia de infecciones recientes de las vías respiratorias superiores, influenza o varicela, de traumatismos previos, de una transgresión de las barreras cutáneas por desgarros, quemaduras, operaciones o úlceras por decúbito y de cuerpos extraños como taponamientos nasales después de rinoplastia, uso de anticonceptivos de barrera, tampones, fístulas arteriovenosas o prótesis articulares. Los viajes, el contacto con mascotas u otros animales y las actividades que pudieran originar exposición a garrapatas pueden orientar hacia entidades diagnósticas que en otras situaciones no serían tomadas en consideración. La ingestión reciente de alimentos, el uso de fármacos, los contactos sociales u ocupacionales con sujetos enfermos, los antecedentes de vacunaciones, los contactos sexuales recientes y los antecedentes menstruales pueden ser elementos importantes. La revisión de órganos y sistemas debe orientarse a identificar cualquier signo del sistema nervioso o alteración de la conciencia, las erupciones o lesiones de la piel y el dolor focal espontáneo o a la palpación; también debe incluir una revisión general en busca de manifestaciones de las vías respiratorias, gastrointestinales o genitourinarias.

EXPLORACIÓN FÍSICA. Se necesita efectuar una exploración física completa y prestar atención especial a algunas zonas a las que se concede escasa atención en las revisiones comunes. Asumen particular importancia la valoración del aspecto general y las constantes vitales del paciente, el examen de piel y partes blandas, y la evaluación del sistema nervioso.

El aspecto del individuo puede ser de ansiedad y agitación o de letargo y apatía. Por lo común hay fiebre, aunque los ancianos y los hospedadores con inmunodeficiencias (como los sujetos urémicos o cirróticos o los que reciben glucocorticoides o antiinflamatorios no esteroideos [*nonsteroidal anti-inflammatory drugs*, NSAID]) quizá no tengan fiebre a pesar de tener una grave infección subyacente. La medición de la presión arterial y de las frecuencias cardiaca y respiratoria permite conocer el grado de deterioro hemodinámico y metabólico. Es importante evaluar las vías respiratorias para descartar el riesgo de obstrucción por parte de una infección bucofaríngea invasora.

El diagnóstico etiológico podría advertirse en el contexto de una exploración minuciosa de la piel (cap. 18). Normalmente se observan petequias en la meningococemia o la fiebre moteada (exantemática) de las Montañas Rocosas (*Rocky Mountain spotted fever*, RMSF); la eritrodermia es común en el síndrome de choque tóxico (*toxic shock syndrome*, TSS) y la fiebre por medicamentos. Tiene una importancia crítica el examen de partes blandas y de músculos. Las zonas de eritema o color violáceo, edema y dolor a la palpación pueden indicar la presencia de fascitis necrosante, miositis o mionecrosis primaria. El examen del sistema nervioso debe abarcar una evaluación cuidadosa del estado psíquico en busca de signos precoces de encefalopatía. También se buscará si hay rigidez de nuca o signos neurológicos focales.

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS. Después de hacer una evaluación clínica rápida, habrá que obtener a la brevedad posible material para el diagnóstico e iniciar la antibioticoterapia y las medidas de apoyo. Se puede extraer sangre (para cultivos) y efectuar una biometría hemática completa inicial con recuento diferencial, medir los electrólitos séricos, el nitrógeno de urea, la creatinina y la glucosa en suero y realizar pruebas de función hepática (en el momento de colocar el catéter intravenoso y antes de administrar los antibióticos). En caso de una posible endocarditis aguda, habrá que hacer tres conjuntos de cultivos de sangre. En las personas sin bazo deberán realizarse un frotis de sangre para confirmar la presencia de cuerpos de Howell-Jolly (que denota la ausencia de función esplénica) y una capa leucocítica en busca de bacterias; estos pacientes pueden tener más de 10^6 microorganismos/ml de sangre (en comparación con 10^4/ml en los individuos con bazo intacto). Habrá que realizar frotis de sangre en los individuos con riesgo de presentar parasitosis graves, como el paludismo o la babesiosis, para el diagnóstico y cuantificación de la parasitemia. Los frotis sanguíneos también pueden confirmar el diagnóstico en la ehrlichiosis.

Es necesario extraer líquido cefalorraquídeo (LCR) antes de iniciar la antibioticoterapia en pacientes con posible meningitis. Signos como hallazgos focales, depresión del estado psíquico o papiledema deben ser evaluados por medio de estudios imagenológicos de encéfalo antes de la punción lumbar la cual, en tal situación, podría inducir hernia de las amígdalas cerebelosas. *Es necesario administrar antibióticos antes de los estudios imagenológicos, pero después de que se haya extraído sangre para cultivos*. Si no se identifican microorganismos en los cultivos del LCR, los cultivos de la sangre permitirán confirmar el diagnóstico en 50 a 70% de los casos.

Los abscesos focales obligarán a la práctica inmediata de tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) o de resonancia magnética nuclear (*magnetic resonance imaging*, MRI) como parte de la evaluación previa a la intervención quirúrgica. El uso de otros métodos diagnósticos como cultivos de material de heridas o de raspado de las lesiones cutáneas, no debe retrasar el tratamiento, salvo unos minutos. Una vez que se ha terminado la evaluación de urgencia, la realización de métodos diagnósticos y si así conviene la consulta con el cirujano (véase más adelante en este capítulo), se realizarán otros estudios de laboratorio. Pueden tener importancia investigaciones apropiadas como radiografías, tomografía axial computadorizada, MRI, análisis de orina, medición de tasa de eritrosedimentación (*erythrocyte sedimentation rate*, ESR) y ecocardiografía transtorácica o transesofágica.

℞ EL ENFERMO CON UN CUADRO AGUDO

En el enfermo con un cuadro agudo, la antibioticoterapia sobre bases empíricas es de máxima importancia y hay que emprenderla sin retraso alguno. Hay que considerar la mayor resistencia a antibióticos en bacterias de origen comunitario, cuando se escojan los antibióticos. El **cuadro 115-1** incluye tratamientos de primera línea contra infecciones expuestas en este capítulo. Además de la antibioticoterapia inmediata, algunas infecciones obligan a practicar maniobras quirúrgicas urgentes. La evaluación neuroquirúrgica en busca de empiema subdural o un absceso epidural espinal tiene la misma importancia que la administración de antibióticos, las operaciones otorrinolaringológicas contra posible mucormicosis y la cirugía cardiotorácica en una persona en estado crítico con endocarditis aguda. En el caso de infecciones como la fascitis necrosante y la mionecrosis por clostridios la intervención quirúrgica rápida tiene prioridad sobre otras maniobras diagnósticas o terapéuticas.

Los tratamientos complementarios pueden disminuir la morbilidad y la mortalidad e incluyen dexametasona contra la meningitis bacteriana; concentrado inmunoglobulínico intravenoso (*intravenous immunoglobulin*, IVIg) contra el síndrome de choque tóxico (TSS) y fasciitis necrosante causada por estreptococos del grupo A; hidrocortisona y fludrocortisona en dosis pequeñas contra el choque séptico y drotrecogin alfa (activado), conocido también como proteína C activada humana recombinante, contra la meningococemia y la septicemia grave. Las terapias complementarias por lo común se emprenderán en las primeras horas del tratamiento; sin embargo, hay que administrar

CUADRO 115-1 TRATAMIENTO EMPÍRICO EN CASO DE URGENCIAS POR ENFERMEDADES INFECCIOSAS COMUNES

Síndrome clínico	Posibles causas	Tratamiento	Comentarios	Véase el capítulo
Sepsis (septicemia) sin un foco identificable				
Choque séptico	Especies de *Pseudomonas*, bacilos intestinales gramnegativos, especies de *Staphylococcus* y *Streptococcus*	Vancomicina (1 g cada 12 h) y ***además*** Gentamicina (5 mg/kg al día) y ***además agregar*** Piperacilina/tazobactam (3.375 g cada 4 h) ***o*** Cefepima (2 g cada 12 h)	Ajustar el tratamiento una vez que se cuente con los datos de cultivo. El pronóstico de individuos en choque séptico puede mejorar con el uso de drotrecogin alfa (activado),[a] o hidrocortisona y fludrocortisona[b] en dosis bajas.	129, 130, 143, 145, 265
Sepsis sobreaguda después de esplenectomía	*Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Neisseria meningitidis*	Ceftriaxona (2 g cada 12 h) y ***además*** Vancomicina (1 g cada 12 h)	Si se identifica una cepa sensible a un lactámico beta, puede interrumpirse el uso de vancomicina.	265
Babesiosis	*Babesia microti* (Estados Unidos), *B. divergens* (Europa)	***o agregar*** una u otra: Clindamicina (600 mg tres veces al día) y ***además*** Quinina (650 mg tres veces al día) ***o*** Atovacuona (750 mg cada 12 h) y ***además*** Azitromicina (dosis inicial de 500 mg para seguir con 250 mg/día)	La atovacuona y la azitromicina tienen la misma eficacia que la clindamicina y la quinina y ocasionan menos efectos adversos. Pudiera ser prudente la administración de doxiciclina (100 mg dos veces al día[c]) para la infección coexistente posible con especies de *Borrelia burgdorferi* o *Ehrlichia*.	201, 204
Sepsis con signos cutáneos				
Meningococemia	*N. meningitidis*	Penicilina (4 mU cada 4 h) ***o*** Ceftriaxona (2 g cada 12 h)	Pensar en la reposición de proteína C en la meningococemia fulminante.	136, 167
Fiebre moteada de las Montañas Rocosas (RMSF)	*Rickettsia rickettsii*	Doxiciclina (100 mg dos veces al día)	Si se piensa en la posibilidad de meningococemia y RMSF, utilizar cloranfenicol solo (50-75 mg/kg al día en cuatro fracciones) ***o*** ceftriaxona (2 g cada 12 h) y ***además*** doxiciclina (100 mg dos veces al día[c]). Si se diagnostica RMSF, la doxiciclina es el agente superior probado.	
Púrpura fulminante	*S. pneumoniae, H. influenzae, N. meningitidis*	Ceftriaxona (2 g cada 12 h) y ***además*** Vancomicina (1 g cada 12 h)	Si se identifica una cepa sensible a lactámico beta se puede interrumpir el uso de vancomicina.	136, 265
Eritrodermia: síndrome de choque tóxico	*Streptococcus* de grupo A, *Staphylococcus aureus*	Vancomicina (1 g cada 12 h) y ***además*** Clindamicina (600 mg cada 8 h)	Si se aísla una cepa sensible a penicilina u oxacilina, tales agentes son superiores a vancomicina (penicilina, 2 mU cada 4 h; u oxacilina, 2 g cada 4 h). Es importante desbridar el sitio de bacterias toxígenas; cabe utilizar concentrado inmunoglobulínico intravenoso en casos graves.[d]	129, 130
Sepsis con signos en partes blandas				
Fascitis necrosante	*Streptococcus* de grupo A, flora aeróbica/anaeróbica mixta	Penicilina (2 mU cada 4 h) y ***además*** Clindamicina (600 mg cada 8 h) y ***además*** Gentamicina (5 mg/kg al día)	La evaluación quirúrgica urgente es de máxima importancia. Si se piensa en *S. aureus* de origen comunitario resistente a meticilina, en vez de penicilina puede utilizarse vancomicina (1 g cada 12 h) mientras se cuenta con los datos del cultivo.	119, 130
Mionecrosis por clostridios	*Clostridium perfringens*	Penicilina (2 mU cada 4 h) y ***además*** Clindamicina (600 mg cada 8 h)	La evaluación quirúrgica urgente es de máxima importancia.	135
Infecciones del sistema nervioso				
Meningitis bacteriana	*S. pneumoniae, N. meningitidis*	Ceftriaxona (2 g cada 12 h) y ***además*** Vancomicina (1 g cada 12 h)	Si se identifica una cepa sensible a un lactámico beta se puede interrumpir el uso de vancomicina. Si la persona tiene más de 50 años u otra enfermedad coexistente se agregará ampicilina (2 g cada 4 h) para proteger contra *Listeria*. La dexametasona (10 mg cada 6 h × 4 días) mejora el pronóstico en adultos con meningitis (en particular la neumocócica) y enturbiamiento del LCR, positividad de la tinción de Gram en LCR o un número de leucocitos en dicho líquido >1 000 células/μl.	376
Absceso cerebral e infecciones intracraneales supuradas	Especies de *Streptococcus* y *Staphylococcus*; anaerobios y bacilos gramnegativos	Vancomicina (1 g cada 12 h) y ***además*** Metronidazol (500 mg cada 8 h) y ***además*** Ceftriaxona (2 g cada 12 h)	La evaluación quirúrgica urgente es de máxima importancia. Si se aísla una cepa sensible a penicilina u oxacilina, los dos agentes son superiores a la vancomicina (penicilina, 4 mU cada 4 h; u oxacilina, 2 g cada 4 h).	376
Paludismo cerebral	*Plasmodium falciparum*	Quinina (650 mg tres veces al día) y ***además*** Tetraciclina (250 mg tres veces al día)	No utilizar glucocorticoides.	201, 203

(continúa)

CUADRO 115-1 TRATAMIENTO EMPÍRICO EN CASO DE URGENCIAS POR ENFERMEDADES INFECCIOSAS COMUNES (CONTINUACIÓN)

Síndrome clínico	Posibles causas	Tratamiento	Comentarios	Véase el capítulo
Absceso epidural espinal	Especies de *Staphylococcus;* bacilos gramnegativos	Vancomicina (1 g cada 12 h) y ***además*** Ceftriaxona (2 g cada 24 h)	La evaluación quirúrgica es esencial. Si se aísla una cepa sensible a penicilina u oxacilina, los dos agentes son mejores que la vancomicina (penicilina, 4 mU cada 4 h; u oxacilina, 2 g cada 4 h).	372
Infecciones focales				
Endocarditis bacteriana aguda	*S. aureus;* estreptococos hemolíticos beta, grupos HACEK;[e] especies de *Neisseria, S. pneumoniae*	Ceftriaxona (2 g cada 12 h) y ***además*** Vancomicina (1 g cada 12 h)	Ajustar el tratamiento cuando se cuente con los datos del cultivo. Es esencial la evaluación quirúrgica.	118

[a] El drotrecogin alfa (activado) se administra en una dosis de 24 µg/kg de peso por hora durante 96 h. En Estados Unidos su uso ha sido aprobado para individuos con septicemia grave y con un enorme peligro de muerte, definido por la puntuación de 25 puntos o más, según APACHE II (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*), insuficiencia de múltiples órganos o ambos problemas.
[b] La administración intravenosa (IV) inmediata de 50 mg de hidrocortisona cada 6 h con el uso de un comprimido diario de 50 µg de fludrocortisona durante siete días puede mejorar el pronóstico de septicemia grave, en particular en casos de insuficiencia suprarrenal relativa.
[c] Las tetraciclinas pueden tener acción antagonista con los agentes lactámicos beta. Tan pronto se confirme el diagnóstico se ajustará el tratamiento.
[d] No se ha calculado la dosis óptima del concentrado inmunoglobulínico intravenoso, pero la mediana de dosis en estudios por observación es de 2 g/kg de peso (dosis total que se administra durante uno a cinco días).
[e] *Haemophilus aphrophilus, H. paraphrophilus, H. parainfluenzae, Actinobacillus actinomycetemcomitans, Cardiobacterium hominis, Eikenella corrodens* y *Kingella kingae.*

dexametasona contra la meningitis bacteriana antes de aplicar la primera dosis de antibiótico o en el momento en que se administra.

CUADROS INICIALES ESPECÍFICOS

Las infecciones que se exponen en seguida, según su cuadro clínico inicial, pueden tener consecuencias catastróficas a muy breve plazo y su identificación y tratamiento inmediatos pueden salvar la vida del enfermo. En el cuadro 115-1 se incluyen los regímenes terapéuticos empíricos recomendados.

SEPTICEMIA SIN UN FOCO NETO DE INFECCIÓN PRIMARIA

Estos pacientes muestran un pródromo breve de signos y síntomas inespecíficos que evoluciona con gran rapidez hacia la inestabilidad hemodinámica con hipotensión, taquicardia, taquipnea, un cuadro disneico agudo o alteraciones del estado psíquico. Un signo de mal pronóstico es la coagulación intravascular diseminada (*disseminated intravascular coagulation*, DIC) con manifestaciones clínicas de diátesis hemorrágica.

Choque séptico. (Véase también el cap. 265.) Las personas con bacteriemia que origina un choque séptico pueden tener un foco primario de infección (como neumonía, pielonefritis o colangitis) que no se identifica inicialmente. Los ancianos con otros cuadros coexistentes, los hospedadores con deterioro inmunológico por acción de un cáncer y de la neutropenia y los pacientes que en fecha reciente han sido sometidos a una intervención quirúrgica o a hospitalización están expuestos a un mayor riesgo de presentar resultados adversos. La bacteriemia por microorganismos gramnegativos como *Pseudomonas aeruginosa* o *Escherichia coli* y por grampositivos como *Staphylococcus aureus* o estreptococos del grupo A puede manifestarse por hipotensión de difícil control e insuficiencia de múltiples órganos. El tratamiento por lo regular se empieza de modo empírico, con base en las manifestaciones iniciales (cuadro 265-3). En personas con septicemia profunda hay que pensar en medidas complementarias como drotrecogin alfa (activado) o glucocorticoides.

Infección sobreaguda en pacientes asplénicos. (Véase también el cap. 265.) Las personas sin función del bazo están en peligro de mostrar septicemia bacteriana sobreaguda. Los adultos con tal problema tienen una frecuencia de fallecimiento por septicemia 58 veces mayor que la población general; 50 a 70% de los casos aparecen en los primeros 24 meses después de la esplenectomía, con una cifra de mortalidad incluso de 80%, pero el mayor riesgo persiste toda la vida. En la asplenia, las bacterias encapsuladas causan la mayor parte de las infecciones. Los adultos que tienen una mayor probabilidad de haber producido anticuerpos contra tales microorganismos, están expuestos a un menor riesgo que los niños. La infección más común es la causada por *Streptococcus pneumoniae*, que origina de 50 a 70% de los casos, aunque también es importante el riesgo de infección por *Haemophilus influenzae* o *Neisseria meningitidis*. Se han descrito manifestaciones clínicas graves en las infecciones por *E. coli, S. aureus*, estreptococos del grupo B, *P. aeruginosa*, *Capnocytophaga*, *Babesia* y *Plasmodium*.

Babesiosis. (Véase también cap. 204.) El antecedente de un viaje reciente a áreas endémicas debe hacer pensar en la posibilidad de una infección por *Babesia*. Una a cuatro semanas después de la picadura de una garrapata, la persona presenta escalofríos, fatiga, anorexia, mialgias, artralgias, falta de aire, náuseas y cefaleas; a veces surgen equimosis, petequias o ambos tipos de lesiones. La garrapata que más frecuentemente transmite *Babesia, Ixodes scapularis*, también transmite *Borrelia burgdorferi* (el agente de la enfermedad de Lyme) y *Ehrlichia*, siendo posible la coinfección, con lo que el cuadro se torna más grave. La infección por la especie europea *Babesia divergens* es fulminante más a menudo que la causada por la especie estadounidense *Babesia microti*; origina un síndrome febril con hemólisis, ictericia, hemoglobinemia e insuficiencia renal y presenta una tasa de mortalidad mayor de 50%. La babesiosis grave es especialmente frecuente en los hospedadores asplénicos, pero puede afectar a hospedadores con función esplénica normal, particularmente a los mayores de 60 años de edad. Entre las complicaciones están la insuficiencia renal y respiratoria aguda y la coagulación intravascular diseminada.

Otros síndromes sépticos. La tularemia (cap. 151) afecta a diversos estados de la Unión Americana, pero tiene mayor prevalencia en Arkansas, Oklahoma y Missouri. La enfermedad se vincula con el contacto con conejos silvestres, garrapatas y tábanos. La forma tifoidea, poco común, se acompaña a veces de choque séptico por microorganismos gramnegativos, con una tasa de mortalidad que excede de 30%. En Estados Unidos, la peste (cap. 152) se da predominantemente en Nuevo México, Arizona y Colorado después del contacto con ardillas de tierra, perrillos de las praderas y ardillas rayadas o listadas y marmotas. La peste surge con frecuencia mayor fuera de Estados Unidos, en particular en países en desarrollo de África y Asia. La forma séptica es particularmente rara y se acompaña de choque, insuficiencia multiorgánica y tiene una tasa de mortalidad de 30%. Hay que pensar en estas infecciones raras dentro del entorno epidemiológico apropiado. La tularemia y la peste, junto con el carbunco, han sido considerados por los *Centers for Disease Control and Prevention* como agentes biológicos importantes que podrían ser utilizados en actos intencionales de bioterrorismo (cap. 214).

SEPTICEMIA CON MANIFESTACIONES CUTÁNEAS

(Véase también cap. 18.) Las erupciones maculopapulares pueden aparecer en las primeras fases de la enfermedad meningocócica o por rickettsias, aunque por lo general se asocian a infecciones clásicas o tradicionales. Los exantemas suelen ser de origen vírico. La infección primaria por VIH suele surgir en forma de una erupción típicamente maculopapular y que afecta la parte superior del cuerpo, aunque puede propagarse a palmas de las manos y plantas de los pies. Por lo regular hay fiebre y a veces linfadenomegalia, cefalea intensa, disfagia, diarrea, mialgias y artralgias. La identificación del síndrome permite evitar el contagio y emprender tratamiento y vigilancia precoces.

Las erupciones petequiales causadas por virus se acompañan rara vez de hipotensión o de un cuadro tóxico general, aunque la excepción podría ser el sarampión muy grave. En otras situaciones, las petequias demandan una atención más urgente.

Meningococemia. (Véase también el cap. 136.) Se sabe que aproximadamente 75% de los pacientes con infección bacteriémica por *N. meningitidis* tienen erupción. La meningococemia suele afectar a niños de corta edad (entre seis meses y cinco años de vida). En países subsaharianos de África, la elevada prevalencia de menigococosis por serogrupo A ha sido una amenaza a la salud

pública desde hace más de 100 años. Además, cada ocho a 12 años surgen brotes epidémicos. En Estados Unidos se han observado casos esporádicos y brotes en centros de atención diurna, escuelas (desde las primarias hasta las universidades) y en personas que viven en barracas militares. Los parientes en el hogar de "casos iniciales" están expuestos a un riesgo 400 a 800 veces mayor de presentar la enfermedad, en comparación con la población general. Los enfermos pueden tener fiebre, cefalea, náuseas, vómitos, mialgias, cambios del estado psíquico y meningismo. Sin embargo, la forma de evolución rápida del trastorno no siempre se acompaña de meningitis. La erupción inicial es de color rosa, que palidece a la presión y maculopapular, que surge en tronco y extremidades, pero después se torna hemorrágica y forma petequias. Estas últimas surgen originalmente en tobillos, muñecas, axilas, superficies mucosas y conjuntiva palpebral y bulbar y se propagan más adelante a extremidades pélvicas y tronco. En los puntos de presión surgen a veces cúmulos de petequias (como los observados después de inflar el manguito de un esfigmomanómetro). En la forma de evolución rápida (10 a 20% de los casos), las petequias rápidamente se transforman en lesiones purpúricas (véase la fig. 52-5) y las personas terminan por mostrar coagulación intravascular diseminada (DIC), insuficiencia de múltiples órganos y choque. Del grupo anterior, 50 a 60% de los pacientes fallecen y los supervivientes necesitan desbridamiento extenso o amputación de las extremidades gangrenadas. La hipotensión con petequias por menos de 12 h se acompaña de notable mortalidad. El índice de mortalidad excede a veces de 90% en sujetos sin meningitis que tienen erupción, hipotensión y recuento leucocítico y velocidad de eritrosedimentación normales o bajos. La cianosis, el coma, la oliguria, la acidosis metabólica y el incremento del tiempo de tromboplastina parcial también se acompañan de un mal pronóstico. El pronóstico puede mejorar si se corrige la deficiencia de vitamina C. Los antibióticos administrados por el médico general en su consultorio antes de evaluación y hospitalización pueden mejorar el pronóstico; tal observación sugiere que el comienzo oportuno de la terapéutica puede salvar la vida.

Fiebre moteada de las Montañas Rocosas (RMSF). (Véase también el cap. 167.) Ésta es una enfermedad transmitida por garrapatas y causada por *Rickettsia rickettsii*, que afecta países del continente americano. Es frecuente el antecedente de una picadura de garrapata, aunque a veces no existe tal dato, pero sí el antecedente de viajes o de actividad al aire libre (como acampar en zonas infestadas por garrapatas). En los primeros tres días surgen cefalea, fiebre, malestar general, mialgias, náuseas, vómitos y anorexia. Al tercer día, en la mitad de los enfermos hay signos cutáneos. Al inicio aparecen máculas exfoliativas en muñecas y tobillos que después afectan a las extremidades inferiores y el tronco. Estas lesiones se tornan hemorrágicas y a menudo petequiales. La erupción se propaga a las palmas de las manos y plantas de los pies en una etapa ulterior. La propagación centrípeta es un signo clásico de RMSF. Sin embargo, nunca se identifica erupción en 10 a 15% de individuos con RMSF. Pueden haber hipotensión y edema pulmonar no cardiógeno, confusión, letargo y encefalitis que evoluciona hacia el coma. El LCR contiene de 10 a 100 células/μl, por lo común con predominio de mononucleares. El nivel de glucosa en LCR suele ser normal, aunque hay un moderado incremento de la concentración de proteínas. Se identifican lesiones renales y hepáticas y hemorragias debidas al daño vascular. Sin tratamiento, la infección conlleva una tasa de mortalidad de 30 por ciento.

La RMSF es la rickettsiosis más grave, pero otras enfermedades de la misma familia originan morbilidad y mortalidad notables a nivel mundial. La *rickettsiosis exantemática del Viejo Mundo* causada por *Rickettsia conorii* afecta zonas de África, la zona suroccidental y centro-meridional de Asia y el sur de Europa. Las personas tienen fiebre, síntomas similares a la gripe y una escara, por la inoculación en el sitio de la picadura de garrapata. En término de unos siete días aparecen maculopápulas en palmas de las manos y plantas de los pies, pero no en la cara. Los ancianos o los diabéticos y las personas con alcoholismo, uremia o insuficiencia cardiaca congestiva están expuestos a mostrar la forma grave de la enfermedad, que se caracteriza por ataque al sistema neurológico, disfunción respiratoria y gangrena de dedos. La mortalidad de esta forma grave de la enfermedad se acerca a 50%. El *tifus epidémico*, causado por *Rickettsia prowazekii*, se transmite por piojos y surge en situaciones de extrema pobreza, guerra y desastres naturales. El paciente comienza con fiebre alta, cefalea intensa, tos, mialgias y dolor abdominal, todos en forma repentina. Aparecen maculopápulas (principalmente en el tronco) en más de la mitad de los sujetos y evolucionan hasta la forma de petequias y púrpura. Los signos de gravedad incluyen delirio, coma, convulsiones, edema pulmonar no cardiógeno, necrosis cutánea y gangrena de zonas periféricas. Antes de contar con los antibióticos, los índices de mortalidad se acercaban a 60% y en la actualidad rebasan todavía 10 a 15% en brotes contemporáneos. La *rickettsiosis fluvial* japonesa causada por *Orientia tsutsugamushi* (género independiente en la familia Rickttsiaceae) es transmitida por larvas de ácaros o niguas y es una de las infecciones más comunes en el sureste asiático y la zona del Pacífico occidental. El microorganismo surge en áreas con maleza espesa (como en las riberas de ríos). El cuadro inicial incluye fiebre y linfadenopatía; puede haber una escara de la inoculación y a veces maculopápulas. El cuadro grave evoluciona hasta presentar neumonía, meningoencefalitis, coagulación intravascular diseminada e insuficiencia renal. Los índices de mortalidad van de 1 a 35%.

La rickettsiosis identificada de modo oportuno mejora extraordinariamente con el tratamiento. Las medidas indicadas en adultos y niños incluyen la administración de 100 mg de doxiciclina dos veces al día durante tres a 14 días. Otros fármacos adecuados son los macrólidos y el cloranfenicol.

Púrpura fulminante. (Véanse también caps. 136 y 265.) La púrpura fulminante es la manifestación cutánea de la coagulación intravascular diseminada y el cuadro inicial comprende grandes áreas equimóticas y ampollas hemorrágicas. La evolución de las petequias hacia la púrpura y la equimosis se acompaña de insuficiencia cardiaca congestiva, choque séptico, insuficiencia renal aguda, acidosis, hipoxia, hipotensión y muerte. La púrpura fulminante se ha relacionado con *N. meningitidis* principalmente, aunque puede deberse a *S. pneumoniae* y *H. influenzae* en los individuos esplenectomizados. Estudios pequeños han sugerido que la corrección de la deficiencia de proteína C que se manifiesta en la púrpura meningocócica fulminante, con drotrecogin alfa (activado) puede mejorar en forma importante los resultados.

Ectima gangrenosa. El choque séptico causado por *P. aeruginosa* y *Aeromonas hydrophila* puede acompañarse de ectima gangrenoso (véase fig. 145-1): consiste en vesículas hemorrágicas rodeadas de una banda de eritema, con necrosis y úlceras centrales. Estas bacteriemias gramnegativas son más frecuentes en los pacientes con neutropenia, quemaduras extensas e hipogammaglobulinemia.

Otras infecciones emergentes acompañadas de erupciones. Las infecciones por *Vibrio vulnificus* y otras bacterias del tipo *Vibrio* distintas de las que causan el cólera (cap. 149) originan lesiones cutáneas focales y septicemia sobreaguda en el hospedador con hepatopatía. Después de ingerir mariscos contaminados, comienza bruscamente un cuadro de malestar general, escalofríos, fiebre e hipotensión. El paciente presenta lesiones ampulosas o hemorrágicas en la piel, por lo común en las extremidades inferiores y 75% de los individuos tienen dolor en dichas extremidades. La cifra de mortalidad puede llegar a 50 o 60%. *Capnocytophaga canimorsus* puede originar choque séptico en los individuos asplénicos. Normalmente, la infección por este bacilo gramnegativo trofoespecífico surge después de una mordedura de perro en forma de fiebre, escalofríos, mialgias, vómitos, diarrea, disnea, confusión y cefalea. Entre las manifestaciones hay a veces exantema o eritema multiforme (véase la fig. 52-9), manchas cianóticas o cianosis periféricas, petequias y equimosis. Alrededor de 30% de los individuos con esta forma fulminante fallecen de sepsis sobreaguda y coagulación intravascular diseminada, pudiendo requerir los supervivientes la amputación de algún miembro por gangrena.

Eritrodermia. El síndrome de choque tóxico (TSS) (caps. 129 y 130) se acompaña normalmente de eritrodermia. El cuadro inicial consiste en fiebre, malestar general, mialgias, náuseas, vómitos, diarrea y confusión. Surge una erupción similar a la quemadura por rayos solares, que puede ser sutil e irregular en su distribución, pero que a menudo es difusa y afecta a la cara, el tronco y las extremidades. La eritrodermia que se descama después de una a dos semanas es más frecuente en el TSS por *Staphylococcus* que en el causado por *Streptococcus*. Aparece rápidamente hipotensión (a menudo en el plazo de horas) después de comenzar los síntomas. También hay falla multiorgánica. La insuficiencia renal temprana puede aparecer antes de la hipotensión y permite diferenciar este síndrome de otros con choque séptico. Por lo común no hay signos de infección focal primaria, aunque es posible identificar algunos de los puntos de entrada del microorganismo en la piel o las mucosas gracias a una anamnesis cuidadosa. La colonización, más que la infección manifiesta, de la vagina o de las incisiones posquirúrgicas, por ejemplo, es típica del TSS estafilocócico y las zonas de mucosa aparecen hiperémicas pero no infectadas. El diagnóstico de TSS se realiza por los criterios clínicos de fiebre, erupción, hipotensión y falla de múltiples órganos. El índice de mortalidad es de 5% para TSS que surge con la menstruación; 10 a 15% para la forma no menstrual y 30 a 70% para TSS estreptocócico.

Fiebres hemorrágicas víricas. Las fiebres de esta categoría (caps. 189 y 190) son trastornos zoonóticos causados por virus que están en reservorios animales o artrópodos vectores. Afectan a poblaciones a nivel mundial y se circunscriben a zonas en que viven las especies

de hospedadores. Son causados por cuatro grandes grupos de virus: Arenaviridae (p. ej., fiebre Lassa en África); Bunyaviridae (como fiebre del Gran Valle de la Fractura en África o la fiebre hemorrágica por virus Hanta con síndrome renal en Asia); Filoviridae (como infecciones por virus de Ébola y Marburgo en África) y Flaviviridae (como la fiebre amarilla en África y América del Sur y el dengue en Asia, África y el continente americano). La fiebre de Lassa y las infecciones por virus Ébola y Marburgo también son transmitidas de una persona a otra. Los vectores en muchas fiebres de este tipo se localizan en zonas rurales y el dengue y la fiebre amarilla son excepciones importantes. Después de un pródromo que incluye fiebre, mialgias y malestar general, surgen manifestaciones de daño vascular, petequias y hemorragia local. La aparición de choque, hemorragias multifocales y signos del sistema nervioso (como convulsiones o coma), conlleva mal pronóstico. El aspecto fundamental son las medidas de apoyo para conservar la presión arterial y el volumen intravascular, pero la ribavirina puede ser útil contra Arenaviridae y Bunyaviridae. A nivel mundial el dengue es la enfermedad más común por arbovirus (cap. 189); cada año se identifican más de 250 000 casos de dengue hemorrágico y de tal cifra se producen 25 000 fallecimientos. Los enfermos muestran una tríada: manifestaciones hemorrágicas, signos de fuga de plasma y menos de 100 000 plaquetas/μl. Los índices de mortalidad van de 10 a 20%. Si surge el síndrome de choque por dengue la mortalidad puede ascender a 40%. Las medidas de apoyo inmediatas y la reposición volumétrica pueden salvar la vida.

SEPTICEMIA CON UN FOCO PRIMARIO EN PARTES BLANDAS Y MÚSCULOS

Véase también el capítulo 119.

Fascitis necrosante. Esta infección puede surgir en los lugares que han sufrido un traumatismo mínimo o en las incisiones posquirúrgicas; también puede vincularse con una varicela, un parto o un esguince muscular reciente. La causa más frecuente de fascitis necrosante son los estreptococos del grupo A en solitario (cap. 130) y una flora mixta facultativa y anaeróbica (cap. 119). Son factores de riesgo relacionados la diabetes mellitus, la enfermedad vascular periférica y el consumo de drogas intravenosas. Se ha señalado que los antiinflamatorios no esteroideos (NSAID) permiten la progresión de infecciones de piel o partes blandas; sin embargo, estudios prospectivos no han corroborado que tales fármacos agraven el peligro de enfermedad ni exacerben la infección establecida. El individuo puede presentar bacteriemia e hipotensión sin insuficiencia de otros órganos y sistemas. Los signos físicos son mínimos, en comparación con la intensidad del dolor y la magnitud de la fiebre. En la exploración física no hay signos extraordinarios, salvo el edema de partes blandas y el eritema. La zona infectada está roja, caliente, brillante e hinchada, y duele extraordinariamente al tacto. Si no se trata, en la piel suprayacente aparecen parches azul-grisáceos al cabo de 36 h y ampollas y necrosis cutánea a los tres a cinco días. La fascitis necrosante causada por una flora mixta, pero no la producida por estreptococos del grupo A, puede acompañarse de producción de gases. Sin tratamiento, el dolor disminuye por la trombosis de los vasos finos y la destrucción de los nervios periféricos, lo que constituye un signo ominoso. La tasa de mortalidad es de 25 a 30% en general, mayor de 70% si se acompaña de TSS y prácticamente de 100% si no se interviene quirúrgicamente. La fascitis necrosante fatal también puede estar causada por *Clostridium perfringens* (cap. 135); en dicho trastorno hay un cuadro extraordinariamente tóxico y la cifra de mortalidad es grande. En el plazo de 48 h se produce una rápida invasión de los tejidos y aparecen signos tóxicos generalizados, acompañados de hemólisis y muerte. Para distinguir esta entidad de la mionecrosis por clostridios se emplea la biopsia muscular. En fecha reciente se han descrito casos de fascitis necrosante por *S. aureus* resistente a la meticilina (*methicillin-resistant S. aureus*, MRSA) y de origen comunitario. Los pacientes infectados por tal cepa necesitaron desbridamiento quirúrgico extenso, pero no se supo de fallecimientos.

Mionecrosis por clostridios. (Véase también cap. 135.) La mionecrosis a menudo proviene de algún punto traumatizado u operado, pero puede ser espontánea. El periodo de incubación suele ser de 12 a 24 h y a las pocas horas del comienzo se advierte una gangrena necrosante masiva. En el plazo de 12 h puede haber signos tóxicos sistémicos, choque y muerte. El dolor y el aspecto tóxico general no guardan proporción con la intensidad de las manifestaciones físicas. En la exploración, la persona muestra fiebre, apatía, taquicardia y taquipnea, y puede tener sensación de muerte inminente. Más tarde aparecen hipotensión e insuficiencia renal, haciéndose evidente un estado de hiperalerta en la fase preterminal. La piel de la zona afectada tiene color pardo-bronceado, con manchas y edema. En ocasiones se advierten lesiones ampollosas con drenaje serosanguinolento y olor rancio o dulzón. Surge crepitación a consecuencia de la producción de gases en el tejido muscular. La tasa de mortalidad es mayor de 65% en la mionecrosis espontánea, que suele asociarse a *Clostridium septicum* y algún cáncer oculto. Las cifras de mortalidad en los casos de infección del tronco y las extremidades son de 63 y 12%, respectivamente, y cualquier retraso del tratamiento quirúrgico agrava el peligro de muerte.

INFECCIONES DEL SISTEMA NERVIOSO CON CHOQUE SÉPTICO O SIN ÉL

Meningitis bacteriana. (Véase también cap. 376.) La meningitis bacteriana es una de las urgencias infecciosas que más frecuentemente afectan al sistema nervioso central. Aunque los hospedadores con inmunodeficiencia celular (incluidos los trasplantados, los diabéticos, los ancianos y los cancerosos tratados con ciertos agentes quimioterapéuticos) tienen un riesgo especialmente elevado de padecer meningitis por *Listeria monocytogenes*, casi todos los casos en adultos se deben a *S. pneumoniae* (30 a 50%) y *N. meningitidis* (10 a 35%). Sólo en 50 a 66% de los enfermos se identifica el cuadro clásico inicial de cefalea, meningismo y fiebre. En el anciano las manifestaciones incipientes pueden no incluir fiebre ni signos meníngeos a pesar de la letargia y la confusión. La disfunción cerebral se manifiesta por confusión, delirio y letargia que evoluciona a veces al coma. En algunos casos hay un cuadro inicial fulminante con septicemia y edema cerebral; pocas veces en el comienzo hay papiledema y sugiere la presencia de otra entidad (como lesión intracraneal). En 10 a 20% de los casos aparecen signos focales que incluyen parálisis de pares craneales (IV, VI, VII); 50 a 70% de los pacientes tienen bacteriemia. El mal pronóstico se vincula con coma, hipotensión, meningitis por *S. pneumoniae*, disfunción respiratoria, nivel de glucosa en LCR <0.6 mmol/L (<10 mg/100 ml); nivel de proteínas en LCR >2.5 g/L; recuento leucocítico en sangre periférica <5 000 células/μl y la natriemia <135 mmol/litro.

Infecciones intracraneales supuradas. (Véase también el cap. 376.) En este tipo de infecciones, el cuadro inicial de algunas lesiones intracraneales raras incluye septicemia e inestabilidad hemodinámica. Es de máxima importancia el diagnóstico inmediato del individuo con signos de toxicidad del sistema nervioso central, para mejorar el pronóstico sombrío de tales entidades patológicas. En 60 a 70% de los casos surge empiema subdural, proveniente de un seno paranasal. Los microorganismos patógenos predominantes son estreptococos y estafilococos microaerófilos. El paciente muestra signos de toxicidad, que incluyen fiebre, cefalea y rigidez de la nuca. De todos los enfermos, 75% tienen signos focales y 6 a 20% fallecen. A pesar de la mejoría en las cifras de supervivencia, 15 a 44% de los pacientes quedan con déficit neurológico permanente. La *trombosis séptica del seno cavernoso* es una infección de senos profundos de la cara o esfenoidales; 70% de los casos son causados por estafilococos y el resto más bien por estreptococos aeróbicos o anaeróbicos. La cefalea unilateral o retroorbitaria evoluciona hasta un cuadro tóxico y fiebre en término de días. Se sabe que 75% de los pacientes muestran edema periorbitario unilateral que afecta el otro ojo hasta evolucionar a ptosis, proptosis, oftalmoplejía y papiledema. El índice de mortalidad llega incluso a 30%. La *trombosis séptica del seno longitudinal superior* se propaga desde los senos etmoidal o maxilar superior y es causada por *S. pneumoniae*, otros estreptococos y estafilococos. La evolución fulminante se caracteriza por cefalea, náuseas, vómitos, evolución rápida hasta la aparición de confusión y coma, rigidez de la nuca y signos del tallo encefálico. Si hay trombosis total del seno, el índice de mortalidad rebasa 80 por ciento.

Abscesos encefálicos. (Véase también el cap. 376.) Estos abscesos suelen surgir sin signos sistémicos. Casi la mitad de los pacientes no tienen fiebre y el cuadro inicial es más compatible con una lesión expansiva en el encéfalo; 70% de los enfermos tienen cefalea, el 50% signos neurológicos totales y 25% papiledema. Los abscesos pueden aparecer como lesiones únicas o múltiples a partir de focos contiguos o una infección hematógena, como una endocarditis no diagnosticada. La infección evoluciona a lo largo de varios días desde la encefalitis hasta el absceso con cápsula madura. Más de la mitad de los casos son polimicrobianos, y como gérmenes causales se encuentran bacterias aerobias (predominantemente especies de estreptococos) y anaerobias. Los abscesos de origen hematógeno tienen especial tendencia a abrirse al espacio ventricular encefálico, lo que origina un deterioro repentino y grave del estado clínico y una elevada cifra de mortalidad. En las demás circunstancias la mortalidad es pequeña, aunque la morbilidad es grande (30 a 55%). Los pacientes que sufren un accidente cerebrovascular y tienen un foco infeccioso parameníngeo, como una sinusitis o una otitis, podrían tener un absceso encefálico que debe sospechar el médico. El pronóstico empeora en los individuos con evolución fulminante, retrasos del diagnóstico, abertura del absceso a los ventrículos, abscesos múltiples o anormalidades del estado neurológico desde el comienzo.

Paludismo cerebral. (Véase también cap. 203.) Es necesario pensar de inmediato en la presencia de esta entidad si la persona ha viajado recientemente a áreas endémicas de paludismo y tiene un cuadro inicial de fiebre y letargo u otros signos neurológicos. El paludismo fulminante está causado por *Plasmodium falciparum* y origina temperaturas mayores de 40°C, hipotensión, ictericia, síndrome de dificultad respiratoria del adulto y hemorragia. Por definición, todos los pacientes con alteraciones del estado psíquico o convulsiones repetitivas en el seno de un paludismo fulminante tienen esta forma de paludismo. En los adultos, este cuadro febril inespecífico evoluciona y llega al coma en cuestión de días; a veces, el coma aparece en razón de horas y el sujeto fallece a las 24 h. Son raras la rigidez de nuca y la fotofobia. En la exploración física es típica la encefalopatía simétrica, y en la fase avanzada se advierte disfunción de la motoneurona superior con posturas de decorticación y descerebración. Sin diagnóstico, la tasa de mortalidad de esta infección es de 20 a 30 por ciento.

Abscesos epidurales espinales. (Véase también cap. 372.) Los pacientes con abscesos epidurales suelen presentarse con dorsalgia y desarrollar déficit neurológicos en las fases tardías. Entre los individuos con riesgo de presentar abscesos están los diabéticos, los adictos a drogas intravenosas, los alcohólicos crónicos, los que han sufrido un traumatismo de columna o han sido sometidos a cirugía raquídea o a anestesia epidural recientemente, y los que padecen otros cuadros concurrentes, como una infección por el VIH. Los segmentos torácico y lumbar de la columna son los sitios más comunes; las infecciones en la columna cervical conllevan peor pronóstico. Los estafilococos son los agentes causales más comunes; el médico debe pensar inmediatamente en tal entidad patológica en individuos con el antecedente de dorsalgia y síntomas neurológicos recientes. Casi 60% de los sujetos tienen fiebre y prácticamente 90%, dorsalgia. Entre las manifestaciones neurológicas frecuentes están las parestesias, la disfunción de vejiga y recto, el dolor radicular y la debilidad, y en la exploración se pueden identificar reflejos anormales y déficit motores y sensitivos. Por lo común aumentan las cifras de tasa de eritrosedimentación (ESR) y el recuento leucocítico. La identificación y el tratamiento rápidos, incluido un drenaje inmediato, podrán evitar o minimizar las secuelas neurológicas permanentes.

OTROS SÍNDROMES FOCALES CON EVOLUCIÓN FULMINANTE

La infección de casi todos los focos primarios (como osteomielitis, neumonía, pielonefritis o colangitis) puede ocasionar bacteriemia y sepsis. El síndrome de choque tóxico (TSS) se ha vinculado con infecciones focales como la artritis séptica, la peritonitis, la sinusitis y la infección de heridas e incisiones. La destrucción del foco primario de infección puede acompañarse de un rápido deterioro clínico y muerte, como ocurre en la endocarditis y en las infecciones necrosantes de la bucofaringe (en las que el edema ocluye repentinamente las vías respiratorias).

Mucormicosis rinocerebral. (Véase también cap. 198.) Los pacientes diabéticos y cancerosos tienen riesgo de padecer una mucormicosis rinocerebral invasora. El cuadro inicial consiste en febrícula, dolor sinusal sordo, diplopía, disminución del estado mental, reducción de movimientos oculares, quemosis, proptosis, cornetes nasales violáceos o necróticos y lesiones necróticas del paladar duro que dejan indemne la línea media. Si no se identifica el trastorno y se emprenden medidas inmediatas y rápidas, seguirá una evolución invasora inexorable con una elevada mortalidad.

Endocarditis bacteriana aguda. (Véase también cap. 118.) Esta entidad aparece con una evolución mucho más agresiva que la de la endocarditis subaguda. Las válvulas cardiacas se ven afectadas por bacterias como *S. aureus, S. pneumoniae, L. monocytogenes*, especies de *Haemophilus* y los estreptococos de los grupos A, B y G. Las cifras de mortalidad varían de 10 a 40%. El hospedador puede tener otros trastornos, como un cáncer oculto, diabetes mellitus, consumo de drogas intravenosas o alcoholismo. El paciente se presenta con fiebre, fatiga y malestar general en un lapso menor de dos semanas desde el comienzo de la infección. En la exploración física pueden detectarse un soplo cambiante e insuficiencia cardiaca congestiva. A veces surgen máculas hemorrágicas en palmas y plantas (*lesiones de Janeway*). Pocas veces aparecen petequias, manchas de Roth, hemorragias en astilla y esplenomegalia. La destrucción rápida de las válvulas (y, en particular, de la aórtica) origina edema pulmonar e hipotensión. A veces se forman abscesos en el miocardio que erosionan el tabique o afectan al sistema de conducción, causando arritmias potencialmente fatales o un bloqueo de conducción de alto grado. Las grandes vegetaciones friables pueden originar grandes émbolos arteriales, infección metastásica e infarto hístico. Los émbolos pueden ocasionar accidentes cerebrovasculares, cambios del estado psíquico, perturbaciones visuales, afasia, ataxia, cefalea, meningismo, abscesos encefálicos y cerebritis, infartos de médula espinal con paraplejía, artralgias, osteomielitis, abscesos esplénicos, artritis sépticas y hematuria. El cuadro inicial en los ancianos con endocarditis por *S. aureus* suele consistir en síntomas inespecíficos (circunstancia que retrasa el diagnóstico y empeora el pronóstico). La intervención rápida es de máxima importancia para obtener buenos resultados.

Carbunco por inhalación. (Véase también cap. 214.) El carbunco por inhalación, que es la forma más grave de la enfermedad causada por *Bacillus anthracis*, no se había observado desde hacía más de 25 años en Estados Unidos, hasta que dicho microorganismo se empleó recientemente como agente bioterrorista (cap. 214). El cuadro inicial incluye malestar general, fiebre, tos, náuseas, sudoración profusa, falta de aire y cefalea. Pocas veces ha habido rinorrea. Todos los pacientes presentan radiografías de tórax anormales desde el comienzo. Los signos más frecuentes eran infiltrados pulmonares, ensanchamiento del mediastino y derrames pleurales. En 38% de los pacientes mencionados se observaba meningitis hemorrágica. Las probabilidades de sobrevivir mejoraron cuando los antibióticos se administraron en el periodo prodrómico y se utilizaron regímenes con varios fármacos. En caso de no emprender una intervención urgente con los antimicrobianos y hacer medidas de apoyo, el carbunco por inhalación evoluciona a muy breve plazo hasta causar hipotensión, cianosis y muerte.

Infección por influenza aviaria (H5N1). (Véase también cap. 180.) Los primeros casos de influenza aviaria en humanos fueron notificados en Hong Kong; los recientes han surgido más bien en el sudeste asiático, en particular Vietnam. Sin embargo, un aspecto de suma gravedad es la distribución geográfica cada vez más amplia del virus a nivel mundial. Hay que pensar en influenza aviaria en individuos con enfermedad grave de vías respiratorias, en particular si estuvieron expuestos a aves de corral. Hasta la fecha es rara la transmisión de una persona a otra. El cuadro inicial incluye fiebre alta, un malestar similar a la influenza y síntomas de vías respiratorias bajas. Puede surgir diarrea acuosa y aparecer antes de los síntomas en vías respiratorias. La disnea aparece con una mediana de cinco días después de comenzar los síntomas y evoluciona hasta el síndrome de dificultad respiratoria, insuficiencia de múltiples órganos y muerte en término de nueve a 10 días de haber comenzado la enfermedad. Es importante emprender tempranamente el uso de antivíricos, incluidos inhibidores de neuraminidasa, junto con medidas intensivas de sostén.

Síndrome pulmonar por virus Hanta. (Véase también el cap. 189.) Se ha corroborado la aparición del síndrome pulmonar por el virus Hanta (*Hantavirus pulmonary syndrome*, HPS) en Estados Unidos (predominantemente en estados suroccidentales), Canadá y América del Sur. Muchos casos aparecieron en zonas rurales y se vincularon con la exposición a roedores. El cuadro inicial incluye un pródromo inespecífico vírico de fiebre, malestar general, mialgias, náuseas, vómitos y mareos, que evoluciona y culmina en edema pulmonar e insuficiencia respiratoria. El HPS origina depresión del miocardio y una mayor permeabilidad vascular pulmonar; por tal razón, son de máxima importancia la fluidoterapia cuidadosa y el empleo de agentes vasopresores. Las medidas de apoyo cardiopulmonar intensivas en las primeras horas del trastorno pueden salvar la vida.

CONCLUSIÓN

Los pacientes agudos y febriles que tienen los síndromes expuestos en este capítulo necesitan una atenta observación, medidas de apoyo decididas y, en casi todos los casos, el ingreso en unidades de cuidados intensivos. La tarea más importante del médico consiste en distinguir a estos enfermos de los pacientes infecciosos y febriles que no van a evolucionar hacia un cuadro fulminante. El médico avisado debe identificar las urgencias infecciosas de tipo agudo y proceder después con la urgencia apropiada.

LECTURAS ADICIONALES

Beigel JH et al: Avian influenza A (H5N1) infection in humans. N Engl J Med 353:1374, 2005

Darouiche RO: Spinal epidural abscess. N Engl J Med 355:2012, 2006

Hasham S et al: Necrotising fasciitis. BMJ 330:830, 2005
Idro R et al: Pathogenesis, clinical features, and neurological outcome of cerebral malaria. Lancet Neurol 4:827, 2005
Kyaw MH et al: Evaluation of severe infection and survival after splenectomy. Am J Med 119:276.e1, 2006
Nguyen HB et al: Severe sepsis and septic shock: Review of the literature and emergency department management guidelines. Ann Emerg Med 48:28, 2006
Osborn MK, Steinberg JP: Subdural empyema and other suppurative complications of paranasal sinusitis. Lancet Infect Dis 7:62, 2007
Stephens DS et al: Epidemic meningitis, meningococcaemia, and *Neisseria meningitidis*. Lancet 369:2196, 2007
van de Beek D et al: Community-acquired bacterial meningitis in adults. N Engl J Med 354:44, 2006
Wills BA et al: Comparison of three fluid solutions for resuscitation in dengue shock syndrome. N Engl J Med 353:877, 2005

116 Principios de inmunización y uso de vacunas

Gerald T. Keusch, Kenneth J. Bart, Mark Miller

Las vacunas tienen un sitio especial en la salud y la seguridad de las naciones. La Organización Mundial de la Salud (OMS) cita a la vacunación y el suministro de agua limpia como dos intervenciones de salud pública que han tenido el máximo impacto en la salud de los pueblos del mundo, y el Banco Mundial destaca que las vacunas constituyen algunas de las intervenciones sanitarias con mayor eficacia disponibles, en función de su costo. En el siglo XX, la integración de la vacunación en los servicios corrientes de salud en muchos países permitió al personal asistencial tener algún control sobre complicaciones y muerte por enfermedades, en particular en lactantes y niños.

A pesar de los logros extraordinarios, las vacunas y sus constituyentes (p. ej., el timerosal, compuesto mercurial que antes se utilizaba como conservador) han sido considerados en algunos países como la causa de trastornos del desarrollo neurológico como autismo y trastorno de hiperactividad y déficit de atención; de diabetes y otros cuadros alérgicos y autoinmunitarios. Cada año las vacunas salvan millones de vidas y evitan casos incontables de discapacidades posinfecciosas; sin embargo, algunos segmentos de la población han mostrado una renuencia cada vez mayor a aceptar cualquier riesgo nacido de complicaciones propias de su empleo (graves o de otra índole) y cada vez crece el número de personas que se resisten a ser vacunadas.

Ningún procedimiento médico carece de riesgos, y los peligros para la persona deben ser siempre comparados y equilibrados con los beneficios para ella en particular, y para la población en general. Tal dicotomía impone dos problemas esenciales a las comunidades médica y de salud pública en relación con las vacunas: 1) crear vacunas más eficaces y más inocuas y 2) orientar a los pacientes y al público en general con mayor detalle respecto a los beneficios y los riesgos del uso de vacunas. La inmunidad a enfermedades infecciosas se adquiere sólo por la propia infección o por vacunación; por tal motivo, los programas de vacunación permanentes para cada cohorte natal seguirán siendo necesarios para controlar enfermedades infecciosas evitables con vacunas, hasta que se erradiquen de todas las zonas del mundo los agentes etiológicos y sólo cuando se cumpla tal premisa.

Es esencial que haya un compromiso científico y de salud pública inamovible para la vacunación, con el fin de neutralizar la desconfianza del público y las presiones políticas para promulgar leyes bien intencionadas pero mal informadas respecto a la seguridad de vacunas en respuesta a los clamores de grupos detractores de la vacuna organizados. Como aspecto irónico, precisamente los buenos resultados de la vacuna en salud pública son los que han generado una parte importante del problema: en Estados Unidos hoy día rara vez se identifican graves enfermedades letales y discapacitantes en los niños y muy probablemente sus padres y los médicos jóvenes nunca han atendido un caso de tétanos, difteria, enfermedad por *Haemophilus influenzae*, poliomielitis o sarampión. En dichas circunstancias se percibe fácilmente que los peligros de la vacunación son mucho mayores que sus beneficios y la percepción puede ser alentada por información inexacta, datos científicos deficientes y fanatismo irreductible. El gremio asistencial debe estar preparado para orientar a los padres en cuanto a la importancia de la vacunación de niños y esclarecer eficazmente sus preocupaciones.

La comunidad médica y asistencial también debe identificar el interés del público por el número impresionante de vacunas que han sido aprobadas y el temor concomitante de que cuantas más se apliquen habrá mayor posibilidad de que surjan complicaciones y consecuencias inmunológicas adversas. En Estados Unidos, en la actualidad más de 50 productos biológicos han sido aprobados por las instituciones normativas y se ha recomendado el uso de docenas de antígenos (muchos de ellos componentes de vacunas por combinación), para la vacunación sistemática de lactantes, niños, adolescentes y adultos (**figs. 116-1** y **116-2**). Además, no cesa la aparición de nuevas vacunas, por ejemplo, la preparada contra el virus de papiloma humano (*human papillomavirus*, HPV) para que la utilicen las adolescentes y con ella impidan el cáncer cervicouterino (cap. 178), y la vacuna contra el herpes simple para evitar el herpes zoster (cap. 173). Otras vacunas se usan en situaciones especiales, que incluyen respuesta a brotes (como poliomielitis); profilaxia en viajeros, (como la fiebre amarilla), y la satisfacción de necesidades regionales (como la encefalitis B japonesa).

Por supuesto, el hecho de contar con vacunas eficaces e inocuas sigue siendo un objetivo para el futuro en el caso de muchos agentes infecciosos graves como los patógenos eucarióticos (protozoos y helmintos) y el virus de inmunodeficiencia humana (VIH). La preocupación respecto a la posibilidad de una pandemia en humanos por el virus de influenza aviar H5N1, contra el cual no se cuenta con una vacuna, resalta el enorme hueco y retraso entre las necesidades siempre presentes en salud pública y los programas de obtención de vacunas.

El documento del gobierno estadounidense *Healthy People 2010 Objectives for the Nation* comprende un conjunto de indicadores de vacunación. Los objetivos son que 80% de los niños reciban vacunas de difteria-tétanos-tos ferina acelular (*diphtheria-tetanus-acellular pertussis*, DTaP), virus de la poliomielitis, sarampión-parotiditis-rubéola (*measles-mumps-rubella*, MMR), contra *H. influenzae* tipo B (Hib) y contra hepatitis B y que 90% de los adultos reciban las vacunas contra influenza y neumococo, para 2010. Por desgracia, incluso en los propios Estados Unidos no se han alcanzado tales objetivos modestos.

TRASCENDENCIA DE LAS VACUNACIONES

El empleo epidemiológicamente apropiado de las vacunas permitió la erradicación global de la viruela y así abandonar la vacunación antivariolosa sistemática. Por desgracia, preocupaciones actuales en cuanto al uso reciente del virus de viruela para actos de terrorismo biológico han hecho que renazca la consideración de la necesidad de vacunación sistemática antivariolosa, con una nueva vacuna, eficaz y más inocua contra tal enfermedad. La vacunación ha eliminado la poliomielitis de transmisión natural de países desarrollados, Europa y la porción occidental del Pacífico. Sin embargo, en algunas zonas de África, el Oriente Cercano y de Asia se ha recrudecido la poliomielitis porque se interrumpieron los programas de vacunación (por razones diversas). El sarampión, que afectaba casi a todos los niños en la era prevacunal, ha sido eliminado eficazmente por vacunación amplia de muchos de los países desarrollados; está en marcha en muy diversas zonas una campaña global para disminuir la mortalidad por dicha enfermedad. La eliminación virtual de la rubéola y el síndrome de rubéola congénito, el tétanos neonatal y la difteria en Estados Unidos se debe totalmente a la vacunación. La introducción de vacunas conjugadas Hib para vacunación de lactantes ha eliminado prácticamente las infecciones masivas de ese origen (incluidas meningitis y neumonía) en niños menores de cinco años. La vacuna genera inmunidad duradera para el momento en que desaparecen los anticuerpos que el producto ha recibido de su madre, y aminora la frecuencia de portador nasofaríngeo de Hib, con lo que disminuye el peligro de transmisión. La introducción de la vacuna de conjugado de polisacárido neumocócico polivalente comienza a tener enorme trascendencia contra las enfermedades invasoras y graves por neumococos, incluida la otitis media. Las vacunas han disminuido la incidencia de varicela a 70 a 87% en zonas de gran cobertura. En resumen, las vacunas son eficaces.

DEFINICIONES

A menudo se utilizan los términos *vacunación* e *inmunización* indistintamente, aunque desde el punto de vista técnico el primero entraña la aplicación de una vacuna, en tanto que el segundo es la inducción o la obtención de inmunidad por cualquier medio, activa o pasiva. La vacunación no equivale en realidad a inmunización y tal estado no significa necesariamente la aplicación de una vacuna.

Calendario recomendado de vacunación de personas de 0 a 6 años

ESTADOS UNIDOS • 2007

A

Vacuna ▼ / Edad ▶	Nacimiento	1 mes	2 meses	4 meses	6 meses	12 meses	15 meses	18 meses	19-23 meses	2-3 años	4-6 años
Hepatitis B[1]	HepB	HepB		*Consultar el pie 1*	HepB				Serie de HepB		
Rotavirus[2]			Rota	Rota	Rota						
Difteria,tétanos,tos ferina[3]			DTaP	DTaP	DTaP		DTaP				DTaP
Haemophilus influenzae tipo b[4]			Hib	Hib	*Hib*[4]	Hib		Hib			
Neumocócica[5]			PCV	PCV	PCV	PCV				PCV	PPV
Virus de poliomielitis inactivado			IPV	IPV	IPV						IPV
Influenza[6]					Influenza (anual)						
Sarampión, parotiditis, rubéola[7]						MMR					MMR
Varicela[8]						Varicela					Varicela
Hepatitis A[9]						HepA (2 dosis)				Serie de HepA	
Meningocócica[10]										MPSV4	

Límite de edades recomendadas

Vacunación de reajuste

Algunos grupos de alto riesgo

FIGURA 116-1. Calendarios que indican las edades recomendadas para la administración sistemática de vacunas aprobadas para niños, a partir del primero de diciembre de 2006, en la población de 0 a 6 años y 7 a 18 años. Se puede obtener información adicional en http://www.cdc.gov/nip/recs/child-schedule.htm. Cualquier dosis no administrada en la edad recomendada debe aplicarse en una visita ulterior, cuando así esté indicado y sea factible. En el transcurso del año es factible que se aprueben y recomienden más vacunas. Cabe utilizar combinaciones aprobadas siempre que convenga con cualquier componente de la combinación o no estén contraindicados los demás componentes de la vacuna y si han recibido la aprobación de la *Food and Drug Administration*, respecto a dicha dosis de la serie. El personal encargado de la vacunación debe consultar las recomendaciones detalladas del *Advisory Committee on Immunization Practices* respectivo. Todas las reacciones adversas de importancia clínica que surjan después de la vacunación deben ser notificadas al *Vaccine Adverse Event Reporting System* (VAERS). La orientación en cuanto a la forma de obtener un documento VAERS y completarlo se obtiene en http://www.vaers.hhs.gov o en el teléfono 800-822-7967.

A. Calendario recomendado para vacunación de personas de 0 a 6 años, Estados Unidos, 2006-2007. **1. Vacuna contra hepatitis B (HepB).** (*Edad mínima: nacimiento*) **En el neonato:** administrar HepB monovalente a todos los neonatos antes de salir del hospital. Si la madre tiene el antígeno de superficie de hepatitis (*hepatitis B surface antigen*, HBsAg), se aplicarán al menor HepB y 0.5 ml de concentrado inmunoglobulínico contra hepatitis B (*hepatitis B immune globulin*, HBIG) en término de 12 h de haber nacido. Si se desconoce el estado inmunológico de la madre respecto al HBsAg, se administrará al HepB en término de 12 h del nacimiento. Es importante conocer el estado respecto al HBsAg tan pronto sea posible; si hay positividad del HBsAg se aplicará HBIG (que no exceda de una semana de vida). Si la madre no tiene el HBsAg se puede diferir la aplicación de la dosis en el nacimiento, con órdenes del médico y corroborado un informe del laboratorio en que la madre no tiene antígeno HBs, y se dejará constancia en la hoja clínica del lactante. **Después de la dosis del nacimiento:** es importante completar la serie de HepB con HepB monovalente o con una vacuna por combinación que contenga HepB. La segunda dosis se aplicará cuando el pequeño tenga 1 a 2 meses de vida. La última dosis se aplicará a la edad ≥24 semanas. Es importante detectar el HBsAg y el anticuerpo contra él, en los hijos pequeños de madre que tiene dicho antígeno, después de completar tres dosis o más de la serie aprobada de HepB, entre los 9 y 18 meses (por lo común en una visita a la clínica pediátrica). **Dosis aplicada a los 4 meses:** es permisible administrar cuatro dosis de HepB cuando se aplican, después de la dosis al nacer, vacunas por combinación. Si se utilizó HepB monovalente después de la dosis del nacimiento, no se necesitará otra dosis a los 4 meses de vida. **2. Vacuna contra Rotavirus (Rota).** (*Edad mínima: 6 semanas.*) El personal administrará la primera dosis entre las 6 y las 12 semanas de vida. Es importante no comenzar la serie después de las 12 semanas de vida. Se aplicará la dosis final de la serie cuando el pequeño tenga 32 semanas de vida. Es importante no administrar una dosis después de las 32 semanas de existencia. No son suficientes los datos sobre la inocuidad y la eficacia fuera de los límites de edades mencionados. **3. Toxoides de difteria y tétanos y vacuna acelular de tos ferina (DTaP).** (*Edad mínima: 6 semanas.*) La cuarta dosis de DTaP se puede administrar incluso a los 12 meses, a condición de que hayan transcurrido 6 meses desde la tercera dosis. Se administrará la dosis final de la serie entre los 4 y 6 años de vida. **4. Vacuna conjugada de *Haemophilus influenzae* de tipo b (Hib).** (*Edad mínima: 6 semanas*). Si se administra PRP-OMP (Pedvax-HIB o ComVax [Merck]) a los 2 y 4 meses, no se necesita la dosis a los 6 meses. Los productos por combinación TriHiBit (DTaP/Hib) no deben utilizarse para la vacunación primaria, pero a veces se usan como refuerzo después de cualquier vacuna contra Hib en niños de 12 meses o mayores. **5. Vacuna antineumocócica.** (*Edad mínima: 6 semanas en el caso de la vacuna de conjugado neumocócico [*pneumococcal conjugate vaccine, *PCV*]; *2 años en el caso de la vacuna con polisacárido neumocócico [pneumococcal polysaccharide vaccine*, PPV]). Se aplicará PCV entre los 24 y 59 meses de edad en algunos grupos de alto riesgo. Se administrará PPV a niños de 2 años y mayores, dentro de algunos grupos de alto riesgo. Consúltese MMWR 2000;49(No. RR-9):1-35. **6. Vacuna contra influenza.** (*Edad mínima: 6 meses, en el caso de la vacuna trivalente inactivada contra influenza [*trivalent inactivated influenza vaccine, *TIV]; 5 años en el caso de la vacuna con virus vivos y atenuados de influenza [*live, attenuated influenza vaccine, *LAIV])*. Se recomienda aplicar la vacuna contra influenza a todo niño de 6 a 59 meses de edad y los contactos muy cercanos de todos los menores de 0 a 59 meses de vida. Se recomienda la aplicación anual de la vacuna contra la influenza en niños de 59 meses de vida o mayores y que tienen algunos factores de peligro; para personal asistencial u otros empleados (incluidos miembros del grupo familiar) en contacto íntimo con personas de grupos de alto riesgo. Consultar MMWR 2006:55(No. RR-10):1-41. En el caso de personas sanas de 5 a 49 años se puede utilizar LAIV en vez de TIV. Los niños que reciben TIV también deben recibir 0.25 ml si tienen 6 a 35 meses de vida o 0.5 ml si tienen 3 años de edad o más. Los niños de menos de 9 años que reciben vacuna contra influenza por primera vez, deben recibir dos dosis (a intervalos ≥4 semanas en el caso de TIV y ≥6 semanas en el caso de LAIV). **7. Vacuna contra sarampión, parotiditis y rubéola (MMR).** (*Edad mínima: 12 meses.*) Se aplicará la segunda dosis de MMR entre los 4 y 6 años de vida. La vacuna puede aplicarse antes del intervalo mencionado, a condición de que hayan transcurrido 4 semanas o más desde que se aplicó la primera dosis y que ambas dosis se administren a los 12 meses de edad o más. **8. Vacuna contra la varicela.** (*Edad mínima: 12 meses.*) Se aplicará la segunda dosis de vacuna contra varicela entre los 4 y 6 años. La vacuna puede aplicarse antes de las edades mencionadas, a condición de que hayan transcurrido 3 meses o más de la primera dosis y ambas dosis se administren a los 12 meses de edad o más. Si la segunda dosis se administró ≥28 días después de la primera, por lo común no es necesario repetir la segunda dosis.

(*continúa*)

Calendario recomendado de vacunaciones para personas de 7 a 18 años

ESTADOS UNIDOS • 2007

B

Vacuna ▼ / Edad ▶	7–10 años	11–12 AÑOS	13–14 años	15 años	16–18 años
Tétanos, difteria, tos ferina[1]	*Véase el pie 1*	Tdap	Tdap		
Virus de papiloma humano[2]	*Véase el pie 2*	HPV (3 dosis)	Series HPV		
Meningocócica[3]	MPSV4	MCV4	MCV4	MCV4[3]	MCV4
Neumocócica[4]	PPV				
Influenza[5]	Influenza (anual)				
Hepatitis A[6]	Serie de HepA				
Hepatitis B[7]	Serie de HepB				
Virus de poliomielitis inactivado[8]	Series de IPV				
Sarampión, parotiditis, rubéola[9]	Series de MMR				
Varicela[10]	Series de varicela				

Límite de edades recomendadas

Vacunación de reajuste

Algunos grupos de alto riesgo

FIGURA 116-1 (*Continuación*) 9. Vacuna contra hepatitis A (HepA). (*Edad mínima: 12 meses.*) HepA se recomienda para todos los niños que han cumplido un año de vida (p. ej., los que tienen 12 a 23 meses). Las dos dosis de la serie se aplicarán con una diferencia de 6 meses, como mínimo. Los niños que para los 2 años de vida no han sido vacunados, pueden recibir la vacuna en visitas ulteriores. Se recomienda usar HepA en otros grupos de niños, incluidos los que están en zonas en que los programas de vacunación se orientan a niños de mayor edad. Consúltese MMWR 2006;55(No. RR-7):1-23. **10. Vacuna con polisacárido de neumococo (*meningococcal polysaccharide vaccine*, MPSV4).** (*Edad mínima: 2 años*). Se aplicará MPSV4 a niños de 2 a 10 años con deficiencias terminales de complemento o asplenia anatómica o funcional o que pertenecen a otros grupos de alto riesgo. Consúltese MMWR 2006;54(No. RR-7):1-21.

B. Calendario recomendado de vacunación para personas de 7 a 18 años, Estados Unidos, 2006-2007. **1. Toxoides tetánico y diftérico y vacuna acelular de tos ferina (Tdap).** (*Edad mínima: 10 años en el caso de BOOSTRIX y 11 años en el caso de ADACEL.*) Se administrará entre los 11 y 12 años para niños que completaron la serie de vacunas DTP/DTaP durante la infancia y que no han recibido una dosis de refuerzo con vacuna a base de toxoides tetánico y diftérico (Td). También recibirán una sola dosis de Tdap los adolescentes de 13 a 18 años que no recibieron la dosis de refuerzo de Td/Tdap entre los 11 y 12 años, si han completado la serie de vacunación recomendada para niños de DTP/DTaP. **2. Vacuna contra virus de papiloma humano (HPV).** (*Edad mínima: 9 años.*) Administrar la primera dosis de la serie vacunal HPV a mujeres entre los 11 y 12 años. Aplicar la segunda dosis 2 meses después de la primera, y la tercera, 6 meses después de la primera. Administrar la serie de vacunas HPV a mujeres de 13 a 18 años si no han sido vacunadas. **3. Vacuna antimeningocócica.** (*Edad mínima: 11 años en el caso de la vacuna de conjugado meningocócico [MCV4]; 2 años en cuanto a la vacuna de polisacárido meningocócico [MPSV4].*) Aplicar MCV4 entre los 11 y 12 años y en adolescentes que no han sido vacunados, al comenzar sus estudios medios superiores (15 años en promedio). Aplicar MCV4 sólo a universitarios de primer ingreso no vacunados que ocupan dormitorios; MPSV4 es una alternativa aceptable. Se recomienda la vacunación contra enfermedad meningocócica invasora en niños y adolescentes de dos años y mayores, con deficiencias terminales de complemento o asplenia anatómica o funcional y otros grupos de alto riesgo. Consultar MMWR 2005;54(No. RR-7):1-21. Utilizar MPSV4 en niños de 2 a 10 años y MCV4 o MPSV4 para los de mayor edad. **4. Vacuna de polisacárido neumocócico (PPV).** (*Edad mínima: 2 años.*) Aplicar a algunos grupos de alto riesgo. Consultar MMWR 1997;46(No. RR-8):1-24 y MMWR 2000;49(No. RR-9):1-35. **5. Vacuna contra la influenza.** (*Edad mínima: 6 meses en el caso de la vacuna trivalente hecha de virus de influenza inactivados [TIV]; 5 años si se usa vacuna con virus de influenza vivos atenuados* [*LAIV*]). Se recomienda la aplicación anual de la vacuna contra influenza a personas que poseen algunos factores de riesgo; personal asistencial y otros individuos (incluidos miembros de la familia) en contacto íntimo con personas de grupos de alto riesgo. Consúltese MMWR 2006;55(No. RR-10):1-4. En el caso de personas sanas de 5 a 49 años se debe utilizar LAIV en vez de TIV. Los niños menores de 9 años que reciben vacuna contra la influenza por primera vez deben recibir dos dosis (con una diferencia de 4 semanas o más en el caso de TIV y 6 semanas o más, en el caso de LAIV). **6. Vacuna contra hepatitis A (HepA).** (*Edad mínima: 12 meses.*) Las dos dosis en la serie deben administrarse con una diferencia mínima de 6 meses. Se recomienda usar HepA en otros grupos de niños, incluidos los que viven en zonas en que los programas de vacunación se aplican preferentemente a niños de mayor edad. Consúltese MMWR 2006;55(No. RR-7):1-23. **7. Vacuna contra hepatitis B (HepB).** (*Edad mínima: nacimiento.*) Aplicar la serie de tres dosis a pequeños no vacunados. Se ha aprobado una serie de dos dosis de Recombivax HB para niños de 11 a 15 años. **8. Vacuna con virus de poliomielitis inactivado (IPV).** (*Edad mínima: 6 semanas.*) En el caso de niños que han recibido todas las series IPV o todas las series de virus de poliomielitis oral (OPV) no es necesaria una cuarta dosis si la tercera se aplicó a los 4 años o más. Si se administraron OPV e IPV como parte de una serie habrá que utilizar un total de cuatro dosis independientemente de la edad actual del niño. **9. Vacuna contra sarampión, parotiditis y rubéola (MMR).** (*Edad mínima: 12 meses.*) Si la persona no ha sido vacunada se aplicarán dos dosis de MMR durante cualquier visita, con una diferencia de 4 semanas o más entre una y otra dosis. **10. Vacuna contra varicela.** (*Edad mínima: 12 meses.*) Se aplicarán dos dosis de vacuna contra varicela a personas sin signos de inmunidad. Se utilizarán también dos dosis de vacuna para personas menores de 13 años, con una diferencia mínima de 3 meses. Es importante no repetir la segunda dosis si se administró 28 días o más desde la primera. Se aplicarán dos dosis de vacuna contra varicela a personas de 13 años o mayores, con una diferencia mínima de 4 semanas.

Calendario recomendado de vacunación de adultos
Estados Unidos, octubre de 2006-septiembre de 2007

Calendario recomendado de vacunación de adultos, según vacunas y grupo de edad

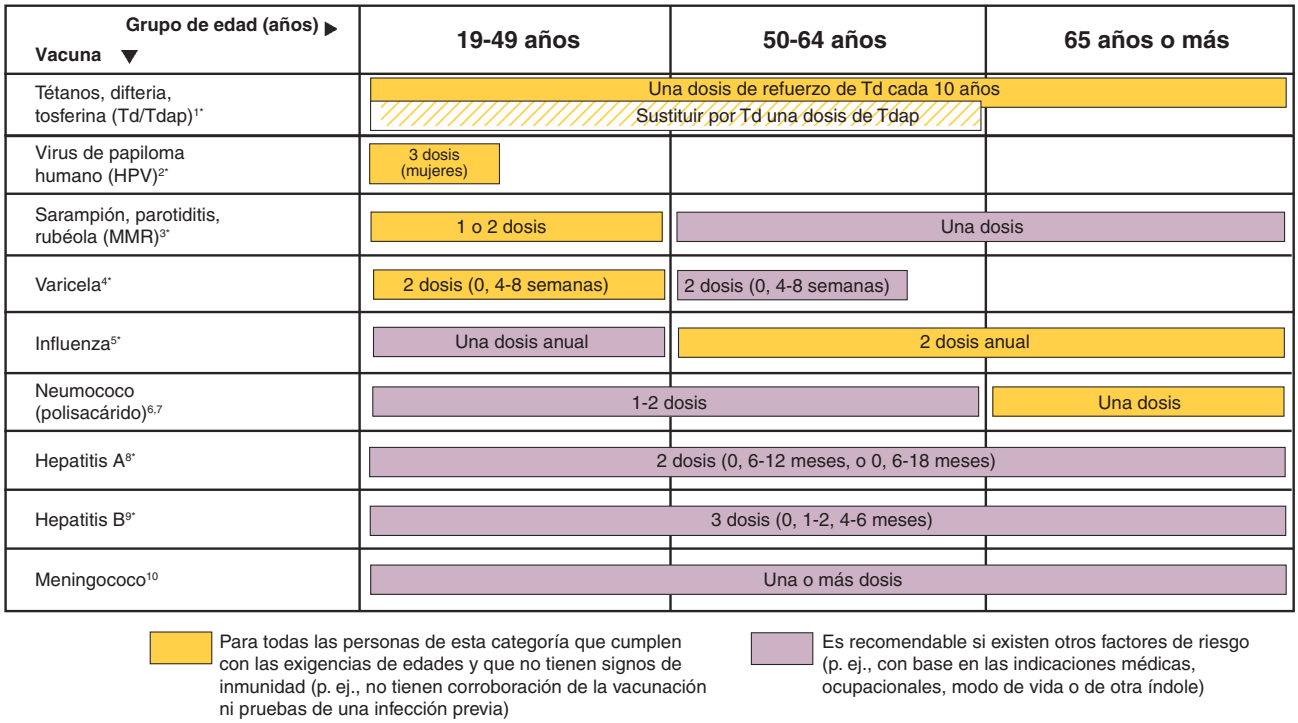

FIGURA 116-2. Calendario recomendado de vacunación de adultos, según la vacuna y grupo de edades, Estados Unidos, 2006-2007. El calendario indica los grupos de edad recomendables para la administración sistemática de vacunas ya autorizadas para personas de 19 años y mayores, publicado el primero de octubre de 2006. Cabe recurrir a la combinación de vacunas autorizadas si conviene cualquier componente de tal combinación y si no están contraindicados los otros componentes de la vacuna. Si se desean conocer las recomendaciones detalladas de todas las vacunas, incluidas las que se usan predominantemente para viajeros o que aparecen en el mercado durante el año, se consultarán los datos del fabricante en el folleto de la envoltura y las declaraciones completas del *Advisory Committee on Immunization Practices* (*http://www.cdc.gov/nip/publications/acip-list.htm*). Es importante que el personal asistencial notifique todas las reacciones clínicamente significativas después de la vacunación al *Vaccine Adverse Event Reporting System* (VAERS). Se pueden obtener de *http://vaers.hhs.gov* o del teléfono 800-822-7967 hojas de notificación e instrucciones para llenar una notificación VAER. También se puede obtener en el *http://www.hrsa.gov/vaccinecompensation* o del teléfono 800-338-2382, información sobre la forma de asentar datos en una queja al *Vaccine Injury Compensation Program*. Para asentar datos de una demanda por daños causados por una vacuna, hay que establecer contacto con *U.S. Court of Federal Claims*, 717 Madison Place, N.W., Washington, DC, 2005; teléfono, 202-357-6400. También se puede obtener de *http://www.cdc.gov/nip* o de CDC-INFO Contact Center en 800-CDC-INFO (800-232-4636) información adicional sobre las vacunas del calendario y las contraindicaciones para usarlas, en inglés y en español, las 24 h del día y los siete días de cada semana. **1. Vacuna contra tétanos, difteria y acelular contra tos ferina (Td/Tdap).** Es importante que todo adulto con antecedente incierto de haber recibido la serie completa de vacunas primarias, que incluyan las vacunas que contienen toxoides de difteria y tétanos, comience o complete una serie primaria de vacunación. La serie primaria para adultos comprende tres dosis; se aplicarán las primeras dos dosis con una diferencia mínima de 4 semanas, y la tercera, 6 a 12 meses después de la segunda. Se aplicará una dosis de refuerzo a adultos que han completado la serie primaria, y si la última vacuna se aplicó 10 años antes o más. Cabe utilizar Tdap o vacuna contra tétanos y difteria (Td); Tdap debe reemplazar una sola dosis de Td en el caso de adultos menores de 65 años que no han recibido una dosis de Tdap (en la serie primaria como refuerzo o en el tratamiento de la herida). En Estados Unidos solamente uno de los dos productos Tdap (Adacel [Sanofi Pasteur]) ha sido aprobado para utilizar en adultos. Si la mujer está embarazada y han transcurrido 10 años o más de que recibió la última vacuna Td, se aplicará Td en el segundo o el tercer trimestre de la gestación; si la persona recibió la última vacuna Td en un plazo menor de 10 años, se aplicará Tdap en el posparto inmediato. Se recomienda en mujeres posparto, contactos cercanos de lactantes menores de 12 meses y a todo personal asistencial en contacto directo con la paciente, administrar una vez una dosis de Tdap con un intervalo incluso de 2 años a partir de la vacunación previa (con Td). En algunas situaciones es posible diferir la aplicación de Td durante el embarazo y sustituir Tdap en el posparto inmediato o aplicar Tdap en vez de Td a una embarazada después de un comentario detallado con ella (consultar *www.cdc.gov/nip/publications/acip-list.htm*). Consultar la declaración de ACIP en cuanto a recomendaciones para aplicar Td como profilaxia en el tratamiento de heridas (*www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00041645.htm*). **2. Vacuna contra el virus de papiloma humano (HPV).** La vacuna del HPV se recomienda para toda mujer de 26 años o menos que no ha completado la serie de vacunas. En circunstancias óptimas se aplicará la vacuna antes de la posible exposición al HPV por medio de actividad sexual; sin embargo, las mujeres que ya tienen actividad sexual deben ser vacunadas. Las mujeres sexualmente activas que no se han infectado con ninguno de los tipos de vacuna HPV recibirán el beneficio completo de la vacunación. La vacunación es menos beneficiosa en aquellas infectadas con uno o más de los cuatro tipos de vacuna HPV. La serie completa consiste en tres dosis. La segunda dosis debe administrarse 2 meses después de la primera; la tercera se administrará 6 meses después de la primera. No se recomienda vacunar durante el embarazo. Si se detecta embarazo en la mujer después de comenzar la serie de vacunas habrá que diferir hasta después de que se complete el embarazo, las tres dosis restantes. **3. Vacuna contra sarampión, parotiditis y rubéola (MMR).** *Componente contra sarampión:* se considerarán como inmunes al sarampión a todos los adultos nacidos antes de 1957. Los adultos que nacieron en ese año o después del mismo deben recibir una dosis o más de MMR, salvo que exista alguna contraindicación médica; el dato documentado de que se usó una dosis o más; antecedente de sarampión basado en el diagnóstico del personal asistencial o datos de inmunidad, según estudios de laboratorio. Se recomienda una segunda dosis de MMR para adultos que: 1) han estado recientemente expuestos al sarampión o dentro de un brote; 2) han sido vacunados con vacuna de virus muertos del sarampión; 3) han sido vacunados con un tipo de vacuna contra el sarampión, de índole desconocida, durante 1963 a 1967; 4) son estudiantes en instituciones educativas después del nivel secundario; 5) laboran en una institución asistencial, o 6) planean un viaje internacional. Es importante no usar MMR u otras vacunas que contienen el componente antisarampionoso, en el caso de personas infectadas por VIH y con inmunosupresión profunda. *Componente de parotiditis:* en términos generales se considera que los adultos nacidos antes de 1957 son inmunes a la parotiditis. Los adultos nacidos durante 1957 y después de esa fecha deben recibir una dosis de MMR, salvo que tengan alguna contraindicación médica, antecedente de parotiditis basado en el diagnóstico del personal asistencial o signos de inmunidad, según estudios de laboratorio.

(*continúa*)

FIGURA 116-2. (*Continuación*)

Se recomienda aplicar una segunda dosis de MMR para adultos que: 1) pertenecen a un grupo de edad afectado durante un brote de parotiditis; 2) sean estudiantes de instituciones educativas en el nivel intermedio (después de secundaria); 3) laboran en una institución asistencial, o 4) planean un viaje internacional. En el caso de personal asistencial no vacunado, nacido antes de 1957 que no tiene otros signos de inmunidad a la parotiditis, se pensará en administrar una dosis sistemática y considerar con decisión la aplicación de una segunda durante un brote. *Componente de rubéola:* administrar una dosis de la vacuna MMR a mujeres en las que no hay certeza del antecedente de vacunación contra rubéola o que no tienen signos de inmunidad, según los datos de laboratorio. En el caso de mujeres en edad de procreación, sea cual sea su año de nacimiento, habrá que evaluar sistemáticamente la inmunidad a rubéola y dar consejos en cuanto al síndrome de rubéola congénita. No se vacunará a mujeres embarazadas o que podrían estarlo en término de 4 semanas de recibir la vacuna. Las mujeres que no muestren signos de inmunidad deben recibir la vacuna MMR al complicar o terminar su embarazo y antes de ser dadas de alta de la institución asistencial. **4. Vacuna contra varicela.** Todos los adultos sin signos de inmunidad a la varicela deben recibir dos dosis de la vacuna contra dicha enfermedad. Hay que prestar consideración especial a personas que: 1) tienen contacto muy cercano con personas expuestas a un gran peligro de presentar la enfermedad grave (como trabajadores asistenciales y contactos familiares de individuos inmunodeficientes) o 2) están expuestos a un gran peligro de transmisión (como los maestros de niños de corta edad; empleados de guarderías y centros de atención de niños; residentes y personal de residencias para ancianos o personas de otra índole que incluyan correccionales; estudiantes universitarios; personal militar; adolescentes y adultos que viven en familias con niños; mujeres no embarazadas y en edad de procreación y personas que harán viajes internacionales). Los signos de inmunidad a la varicela en adultos incluyen cualesquiera de los siguientes: 1) corroboración de que se aplicaron dos dosis de la vacuna contra la varicela con una diferencia mínima de 4 semanas; 2) nacidos en Estados Unidos antes de 1980 (aunque es importante no considerar como prueba de inmunidad en el caso de personal asistencial y embarazadas el haber nacido antes de dicha fecha [1980]); 3) antecedente de varicela con base en el diagnóstico o corroboración de la enfermedad por un miembro del personal asistencial (si alguien con antecedentes o en ese momento sufre un caso atípico leve, o ambas situaciones, el personal asistencial debe solicitar a algún enlace epidemiológico con un caso típico de varicela, o datos de confirmación por medio de estudios de laboratorio, si se realizó en el momento de la enfermedad aguda); 4) antecedente de herpes zoster con base en el diagnóstico de personal asistencial, o 5) pruebas de inmunidad según estudios de laboratorio o confirmación por dichos estudios, de que existe la enfermedad. No se vacunará a mujeres embarazadas o que podrían estarlo en término de 4 semanas de aplicarles la vacuna. Habría que evaluar a las embarazadas para obtener datos de inmunidad a la varicela. Las mujeres que no muestran signos de inmunidad deben recibir la primera dosis de vacuna contra varicela una vez completado o terminado el embarazo y antes de ser dadas de alta de la institución asistencial. La segunda dosis se administrará con una diferencia de 4 a 8 semanas después de la primera. **5. Vacuna contra influenza.** *Indicaciones médicas:* enfermedades crónicas del aparato cardiovascular o pulmones, incluida asma; enfermedades metabólicas crónicas, incluidas diabetes mellitus, disfunción renal, hemoglobinopatías o inmunosupresión (que comprende la causada por medicamentos o infección por VIH); cualquier enfermedad que deteriore la función respiratoria o la eliminación de secreciones de vías respiratorias o que agrave el peligro de broncoaspiración (como disfunción cognitiva, daño de médula espinal o cuadros convulsivos u otros problemas neuromusculares), y embarazo durante la estación de influenza. No existen datos sobre el peligro de influenza grave o complicada en personas sin bazo; sin embargo, la influenza es un factor de riesgo de que surjan infecciones bacterias secundarias que originen ataque grave entre personas asplénicas. *Indicaciones ocupacionales:* personal asistencial y empleados de instituciones de cuidados a largo plazo y de asistencia terminal. *Otras indicaciones:* personas que viven permanentemente en asilos u otras instituciones de asistencia por largo tiempo o enfermos terminales; individuos que posiblemente transmitan la influenza a personas de alto riesgo (p. ej., contactos hogareños y personal que atiende a niños de 0 a 59 meses de vida o individuos de todas las edades con problemas de alto riesgo) o cualquier persona que desearía ser vacunada. Mujeres sanas, no embarazadas de 5 a 49 años sin cuadros médicos de alto riesgo, que no están en contacto con personas gravemente inmunodeficientes en unidades de atención especial, pueden recibir la vacuna contra la influenza por vía intranasal (FluMist) o la de virus inactivados. Las demás personas deben recibir la vacuna de virus inactivados. **6. Vacuna de polisacáridos de neumococos.** *Indicaciones médicas:* enfermedades crónicas de pulmones (se descarta el asma); enfermedades del aparato cardiovascular; diabetes mellitus; hepatopatías crónicas, incluidas enfermedades de hígado como consecuencia de alcoholismo (p. ej., cirrosis); insuficiencia renal crónica o síndrome nefrótico; asplenia funcional o anatómica (p. ej., enfermedad drepanocítica o esplenectomía [si se planea la extirpación de bazo habrá que aplicar la vacuna como mínimo dos semanas antes de la operación]); cuadros inmunosupresores (como inmunodeficiencia congénita, infección por VIH [aplicar la vacuna en fecha lo más cercana posible al diagnóstico, en que el número de linfocitos CD4 sea el máximo]; leucemia, linfoma, mieloma múltiple, enfermedad de Hodgkin, cánceres generalizados o trasplante de órganos o médula ósea); quimioterapia con agentes alquilantes, antimetabolitos o corticoesteroides en altas dosis y por largo tiempo así como implantes de caracol (oído). *Otras indicaciones:* nativos de Alaska y de algunas poblaciones indígenas estadounidenses y personas que residen en asilos o instituciones de cuidado a largo plazo. **7. Revacunación con vacuna de polisacárido neumocócico.** La revacunación una sola vez se hará después de 5 años en el caso de individuos en insuficiencia renal crónica o con síndrome nefrótico; asplenia funcional o anatómica (enfermedad drepanocítica o esplenectomía); cuadros inmunosupresores (como inmunodeficiencia congénita, infección por VIH, leucemia, linfoma, mieloma múltiple, enfermedad de Hodgkin, cáncer generalizado o trasplante de órganos o médula ósea); o quimioterapia con agentes alquilantes, antimetabolitos o corticoesteroides en dosis altas y por largo tiempo. En el caso de personas de 65 años o mayores, se hará una sola vez la revacunación si fueron vacunadas 5 años o más antes y tenían menos de 65 años para la fecha en que recibieron la vacunación primaria. **8. Vacunación contra hepatitis A.** *Indicaciones médicas:* los sujetos con hepatopatía crónica y personas que han recibido concentrados de factores de coagulación. Indicaciones conductuales: homosexuales con actividad sexual y personas que consumen drogas ilícitas. *Indicaciones ocupacionales:* personas que trabajan con primates infectados por virus de hepatitis A (hepatitis A virus, HAV) o con HAV en laboratorios de investigación. *Otras indicaciones:* personas que viajan a países (o trabajan en ellos) en que es endémica de manera importante o intermedia la hepatitis A (en *www.cdc.gov/travel/diseases.htm* se puede obtener una lista de tales países), y cualquier persona que desee ser vacunada y estar inmune. Las vacunas corrientes deben administrarse en un calendario de dos dosis, en los meses 0 y 6 a 12 o los meses 0 y 6 a 18. Si se utiliza la combinación de vacunas contra hepatitis A y B se administrarán tres dosis en los meses 0, 1 y 6. **9. Vacuna contra hepatitis B.** *Indicaciones médicas:* individuos con nefropatía terminal, incluidos aquellos que reciben hemodiálisis; personas que solicitan evaluación y tratamiento de alguna enfermedad de transmisión sexual (*sexually transmitted disease*, STD); sujetos con infección por VIH; individuos con hepatopatías crónicas y personas que reciben concentrados de factores de coagulación. *Indicaciones ocupacionales:* personal asistencial y trabajadores de seguridad pública expuestos a sangre u otros líquidos corporales que pueden ser infectantes. *Indicaciones conductuales:* individuos sexualmente activos que no llevan una relación monógama mutuamente, por largo tiempo (p. ej., personas que han tenido más de un compañero sexual los 6 meses anteriores); consumidores de drogas inyectables, actualmente o en fecha reciente y varones que tienen sexo con personas de su mismo género. *Otras indicaciones:* contactos hogareños y compañeros sexuales de personas con infección crónica por virus de hepatitis B (*hepatitis B virus*, HBV); clientes y miembros del personal de instituciones para enfermos con discapacidades del desarrollo; todos los clientes de clínicas de enfermedades de transmisión sexual; en el caso de viajeros que acuden a otros países en que la prevalencia de infección crónica de HBV es grande o intermedia, la lista de tales países se puede obtener de *www.cdc.gov/travel/diseases.htm*; y cualquier adulto que busque protegerse de infección por HBV. Situaciones en que se recomienda la vacuna contra hepatitis B para todos los adultos son: instituciones de tratamiento de enfermedades de transmisión sexual (STD); instituciones en que se practican estudios y tratamiento de infección por VIH; instituciones en que se brinda tratamiento de toxicomanías y servicios de prevención; instituciones asistenciales que brindan servicios para usuarios que se inyectan drogas o varones que tienen sexo con personas del mismo género; instituciones correccionales, programas de nefropatía terminales e instituciones para pacientes sometidos a hemodiálisis por largo tiempo y asilos e instituciones diurnas (guarderías) que atienden a personas con discapacidades del desarrollo. *Indicaciones para utilizar productos con presentaciones especiales:* en el caso de adultos que reciben sesiones de hemodiálisis u otros adultos inmunodeficientes, aplicar una dosis de 40 µg/ml (Recombivax HB), o dos dosis de 20 µg/ml (Engerix-B). **10. Vacuna antimeningocócica.** *Indicaciones médicas:* adultos con asplenia anatómica o funcional o deficiencias terminales de componentes del complemento. Otras indicaciones: estudiantes universitarios de primer año que necesitan usar dormitorios; microbiólogos expuestos sistemáticamente a cepas de *Neisseria meningitidis*; reclutas militares y personas que viajan a países en que es hiperendémica o endémica la enfermedad meningocócica o que viven en ellos (p. ej., el "cinturón de meningitis" de países subsaharianos de África durante la estación de secas [diciembre-junio]), particularmente si será duradero su contacto con poblaciones locales. El gobierno de Arabia Saudita exige la vacunación a toda persona que viaje a la Meca durante la Hajj anual. Se prefiere la vacuna de conjugado meningocócico a adultos con cualesquiera de las indicaciones anteriores que tienen 55 años o menos de edad, si bien una posibilidad aceptable sería la vacuna de polisacárido meningocócico (MPSV4). Cabría revacunar después de 5 años a los adultos vacunados con MPSV4 que todavía están expuestos a un gran riesgo de infección (p. ej., personas que viven en áreas en que la enfermedad es epidémica).

El sistema inmunitario, compuesto de células y factores solubles de diversos tipos, tiene como tarea identificar y reaccionar a sustancias "extrañas" llamadas *antígenos*. Las vacunas "transportan" antígenos de microorganismos vivos o muertos (o moléculas de proteínas o carbohidratos derivadas de ellos) para desencadenar respuestas inmunitarias que por lo común son protectoras, pero a veces tienen el efecto contrario y dañan al receptor. Las respuestas inmunitarias específicas que interrumpen el proceso infeccioso se hacen por medio de proteínas inmunoglobulínicas llamadas anticuerpos, por células inmunitarias activadas, o por ambos elementos, que reconocen antígenos particulares del agente infeccioso. La inmunidad es inducida en el terreno médico por *inmunización activa* o pasiva; la primera, es decir la administración de una vacuna, induce inmunidad que suele ser duradera y a veces permanente. A diferencia de ello, la *pasiva*, que entraña la administración de sustancias inmunitarias exógenas o de productos protectores obtenidos de animales, desencadena inmunidad temporal que desaparece con el recambio de las sustancias protectoras administradas. Los dos métodos, usados juntos, tienen efecto complementario; ello sería el caso, por ejemplo, cuando se administran simultáneamente la vacuna contra hepatitis B y el concentrado inmunoglobulínico contra tal enfermedad. Sin embargo, se requiere esta cautela: la combinación de inmunización activa y pasiva interfiere en la generación de inmunidad, por ejemplo, cuando se aplica vacuna contra el sarampión y no han transcurrido seis semanas de que se usó la globulina antisarampionosa.

Cuando existen múltiples especies o serotipos de un microorganismo y comparten antígenos comunes que reaccionan en forma cruzada, la vacunación puede inducir inmunidad amplia a todas las formas afines o a muchas de ellas, o puede ocasionar una inmunidad específica de serotipo contra la sola cepa inmunizante. Una de las virtudes de las vacunas hechas de microorganismos completos es su capacidad de incluir todos los antígenos protectores del microorganismo; es importante comparar dicha ventaja con la posibilidad de respuestas adversas a antígenos reactivos pero no protectores, presentes en la mezcla. La respuesta inmunitaria es controlada por mecanismos genéticos, y por ello no cabe esperar que todas las personas reaccionen de manera idéntica a la misma vacuna. Los constituyentes adicionales de ella modifican la inmunogenicidad, la eficacia y la inocuidad y pueden hacer que una presentación de una vacuna sea mejor que otra a pesar de tener los mismos antígenos (véase "Aditivos", más adelante en este capítulo).

Estrategias para la inmunización activa. Las dos estrategias corrientes para lograr la inmunización activa son: 1) el empleo de agentes infecciosos vivos, por lo común atenuados (como el virus del sarampión) y 2) el uso de agentes inactivados (como el virus de influenza), sus constituyentes (p. ej., *Bordetella pertussis*) o sus productos, que se pueden obtener a menudo por medio de la ingeniería genética (como sería el caso de la vacuna contra hepatitis B). En el caso de muchas enfermedades se han utilizado vacunas con partículas vivas y también inactivadas (como el virus de la poliomielitis) y cada una brinda ventajas y desventajas.

Las vacunas de microorganismos vivos atenuados están elaboradas de ellos, escogidos o alterados genéticamente, de manera que se tornen avirulentos o extraordinariamente atenuados pero que conserven sus propiedades inmunógenas, y en forma típica generen inmunidad muy duradera. Las vacunas en cuestión tienen como finalidad originar una enfermedad subclínica o leve o una respuesta inmunitaria que remede la infección natural. Brindan la ventaja de la réplica microbiana *in vivo*, que imita la infección natural; pueden brindar protección por largo tiempo, con una sola dosis; pueden incluir todos los antígenos potenciales, incluso los que surgen solamente en el organismo vivo y así superan las restricciones inmunogenéticas en algunos hospedadores; también pueden llegar a los sitios locales más importantes para la inducción de inmunidad protectora.

Las vacunas hechas de elementos inertes, para conservar la inmunidad necesitan en forma típica dosis múltiples y refuerzos periódicos. Las excepciones a la regla serían las elaboradas de polisacáridos puros, cuyos efectos no pueden ser reforzados por exposiciones adicionales porque tales sustancias no desencadenan la memoria inmunológica. Las vacunas de sustancias no vivas aplicadas por vía parenteral no inducen inmunidad de mucosas, porque carecen de un sistema de distribución que las transporte eficazmente hasta las células procesadoras de antígenos locales de la mucosa. A pesar de todo, las vacunas parenterales de esta categoría pueden ser muy eficaces. Por ejemplo, la vacuna contra hepatitis A al parecer es eficaz prácticamente en 100% de quienes la reciben. Las vacunas disponibles de este tipo consisten en microorganismos completos inactivados (como el de la peste), exotoxinas destoxicadas (proteínas) (como el toxoide tetánico); antígenos proteínicos recombinantes (como la vacuna contra hepatitis B) o antígenos que son carbohidratos, es decir, material capsular soluble purificado (p. ej., los polisacáridos de *Streptococcus pneumoniae* específicos de serotipo), o un polisacárido conjugado con una proteína transportadora para inducir una respuesta de memoria (anamnésica) (p. ej., el polisacárido Hib conjugado con una fracción proteínica idónea).

Las vacunas de microorganismos vivos, a pesar de sus ventajas, no siempre son preferibles. Por ejemplo, después de algunos decenios de empleo extenso no se recomienda en Estados Unidos utilizar la vacuna hecha con virus poliomielíticos vivos, ingeribles (*oral polio vaccine*, OPV) porque existe un riesgo muy pequeño pero real de que surja poliomielitis por ella, al mostrar recuperación de la virulencia. A pesar de ello, la OMS sigue recomendando el empleo de dicha vacuna en países en desarrollo, por sus costos menores y por sus ventajas logísticas.

Estrategias para la inmunización pasiva. La inmunización de este tipo por lo común se utiliza para obtener inmunidad temporal en una persona expuesta a una enfermedad infecciosa y que no ha sido inmunizada activamente; tal situación surge cuando no se cuenta con dicha forma de inmunización (p. ej., en el caso del virus sincitial respiratorio), o simplemente cuando no se llevó a cabo antes de la exposición la inmunización activa (como el caso de la rabia). La inmunización pasiva se utiliza en el tratamiento de algunas enfermedades originadas por toxinas (como el caso de la difteria), y contra el veneno de algunas serpientes y arañas y como un concentrado inmunoglobulínico inmunosupresor específico o inespecífico [Rho(D) y la globulina antilinfocítica, respectivamente]. En la inmunización que se comenta se pueden emplear tres tipos de preparados: 1) inmunoglobulina sérica humana corriente para administración IM o IV; 2) inmunoglobulinas especiales con un contenido sabido de anticuerpos contra agentes específicos (como serían las inmunoglobulinas concentradas contra hepatitis B o varicela-zoster), y 3) antisueros y antitoxinas a animales específicos.

Inmunización después de exposición. En el caso de algunas infecciones, la inmunización activa o pasiva poco después de la exposición impide o atenúa la expresión de la enfermedad. Los regímenes recomendados para tal objetivo se incluyen en el **cuadro 116-1**. Por ejemplo, la aplicación de inmunoglobulina antisarampionosa en término de seis días de exposición a la vacuna contra dicha enfermedad, en los primeros días después de la exposición, puede evitar la infección sintomática. Las embarazadas no inmunes expuestas a la rubéola pueden llevar al mínimo la enfermedad clínica por medio de inmunización pasiva después de exposición; sin embargo, con tal medida no se evita la viremia ni la infección del feto y por ello al final puede surgir un síndrome de rubéola congénita. La inmunización adecuada contra el tétanos es muy importante en el tratamiento de heridas fuertemente contaminadas. La necesidad de inmunización activa (con inmunización pasiva o sin ella) depende del estado de la herida y los antecedentes de vacunación de la persona. El tétanos es raro en personas que han recibido en forma irrefutable una serie primaria de dosis de toxoide tetánico. El concentrado inmunoglobulínico antitetánico es útil en personas con tétanos clínico, pero los supervivientes deben ser inmunizados activamente porque la enfermedad no estimula la generación de niveles protectores de anticuerpos antitoxínicos. La administración de la inmunoglobulina antirrábica además de la vacuna contra la enfermedad, en el periodo inmediatamente después de la exposición, es muy eficaz para evitar el padecimiento. En forma semejante, en el caso de sujetos que no han sido inmunizados de manera activa, la administración de concentrado inmunoglobulínico de hepatitis A en término de dos semanas de exposición al virus homónimo posiblemente evite la enfermedad clínica. Hay datos también que refuerzan la eficacia del concentrado inmunoglobulínico humano contra hepatitis B para evitar la enfermedad después de la exposición. No se cuenta con algún preparado en concentraciones elevadas para protección después de exposición, contra los virus que no son de hepatitis A ni B, pero es eficaz la inmunoglobulina sérica corriente humana en concentrados. VariZIG, que es un preparado altamente purificado de anticuerpos humanos contra el virus de varicela-zoster (*varicella-zoster virus*, VZV), ha sido autorizado en Canadá para evitar la varicela en embarazadas no inmunes, que se exponen a personas infectadas. Para la fecha de edición de este capítulo, tal producto se puede obtener en Estados Unidos de los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), en los cuales se sigue un protocolo de investigación de un nuevo producto (*investigational new drug*, IND) o por medio de un programa de acceso ampliado, de la *U.S. Food and Drug Administration*.

LA RESPUESTA INMUNITARIA

Muchos constituyentes de microorganismos infecciosos y sus productos (como las exotoxinas) son inmunógenos o pueden adquirir tal propiedad, pero solamente algunos estimulan respuestas inmunitarias protectoras que evitan la infección, la enfermedad clínica (o ambas), o como en el caso del rotavirus, atenúan el padecimiento, y así brindan protección contra la forma grave de la

CUADRO 116-1 INMUNIZACIÓN RECOMENDADA CON PREPARADOS INMUNOGLOBULÍNICOS (DESPUÉS DE EXPOSICIÓN) EN ESTADOS UNIDOS

Enfermedad	Indicación para usar los preparados	Comentarios
Sarampión	Sí	Se recomienda usar concentrado de inmunoglobulinas humanas corrientes en caso de lactantes y adultos expuestos, con inmunocompetencia normal (pero que tienen alguna contraindicación para usar la vacuna antisarampionosa), y para pacientes inmunodeficientes expuestos al sarampión (sea cual sea su estado de inmunización). Es importante la inmunización activa de los pacientes 3-6 meses después de la administración del concentrado inmunoglobulínico. Dosis recomendada: 0.25-0.50 ml/kg (40-80 mg de IgG/kg) por vía IM; 80 mg de IgG/kg en caso de un contacto inmunodeficiente; máximo, 15 ml.
Rubéola	No	La eficacia no es fiable y por ello se recomienda utilizar concentrado inmunoglobulínico humano corriente, sólo a una embarazada que no ha generado anticuerpos en el primer trimestre y que ha tenido una exposición probada de rubéola y que no desea terminar la gestación. La dosis recomendada es de 0.55 ml/kg (90 mg de IgG/kg) por vía IM.
Tétanos	Sí	El concentrado inmunoglobulínico contra el tétanos humano (TIG) ha sustituido a la antitoxina tetánica equina, que conllevaba el riesgo de enfermedad del suero con suero equino. La dosis recomendada para profilaxia después de exposición es de 250-500 U de TIG (10-20 mg de IgG/kg) por vía IM. La dosis recomendada para tratar el tétanos es de 3 000-6 000 U de TIG por vía IM.
Rabia	Sí	El concentrado inmunoglobulínico contra rabia humana (RIG) se prefiere al antisuero antirrábico equino, por el peligro de que surja enfermedad del suero con dicho suero equino. La RIG o el antisuero se recomienda para personas no inmunizadas que han sido mordidas por animales en los que es imposible descartar la rabia o que han tenido otras exposiciones a animales rabiosos corroborados. La dosis recomendada de RIG es de 20 UI/kg (22 mg de IgG/kg). La dosis recomendada de antisuero es de 40 UI/kg. La vacuna antirrábica también se administra en los días 0, 3, 7, 14 y 28.
Hepatitis A	Sí	El concentrado inmunoglobulínico sérico estándar se aplica en una sola dosis de 0.02-0.04 ml/kg o (en el caso de exposición continua) en una dosis que puede ser de 0.06 ml/kg, cada 5 meses. No se ha estudiado el tratamiento con concentrado inmunoglobulínico de hepatitis A después de la exposición.
Varicela	Sí	VariZIG, un nuevo concentrado inmunoglobulínico humano purificado (canadiense) contiene concentraciones elevadas de anticuerpo de tipo IgG contra el virus de varicela-zoster, y se ha destinado a pacientes sin signos de inmunidad a la varicela, expuestos a dicha infección, y que están en peligro grande de mostrar enfermedad grave y complicaciones. En Estados Unidos aún no se aprueba su uso y se le considera un fármaco nuevo en investigación. VariZIG se puede obtener con órdenes de acceso ampliado para individuos que cumplen con los criterios de incorporación y desean participar. Para obtener beneficio máximo se necesita administrarlo en término de 96 h de la exposición. La dosis recomendada es de 125 U/10 kg de peso corporal, hasta un máximo de 625 unidades.

enfermedad, pero no contra la infección o contra la forma leve o benigna. El sistema inmunitario es complejo, y muchos factores, como la composición y la "presentación" del antígeno, son de suma importancia para la estimulación de las respuestas inmunitarias deseadas (cap. 308).

Respuesta primaria. La respuesta primaria al antígeno de una vacuna incluye un periodo de latencia de algunos días antes de que se detecten las respuestas inmunitarias. El sistema inmunitario es activado con rapidez, pero deben transcurrir siete a 10 días antes que los linfocitos B activados produzcan suficiente anticuerpo para ser detectado en la circulación. Los anticuerpos, predominantemente IgM, son producidos en el comienzo con gran rapidez, pero poseen solamente poca afinidad por el antígeno. Después de la primera semana comienzan a producirse en cantidades suficientes los anticuerpos de tipo IgG de gran afinidad; este cambio donde en vez de producir IgM se sintetiza IgG, obliga a la participación de linfocitos auxiliadores T CD4+, que son los "elementos intermedios" en la respuesta inmunitaria. Debido a que los precursores de células T maduran dentro del timo, a los antígenos que estimulan a las células T se les refiere como antígenos *T* o *timodependientes*. Los linfocitos T circulantes con especificidad de antígeno que desencadenan las respuestas inmunitarias de tipo celular se identifican en la corriente periférica, sólo después de algunos días, pero empiezan a aumentar su número inmediatamente después de estimulación antigénica.

En forma típica, la activación de esta respuesta necesita el reconocimiento por colaboración del antígeno, por parte de especies moleculares específicas del antígeno leucocítico humano (*human leukocyte antigen*, HLA), que es el complejo principal de histocompatibilidad y que está presente en las superficies de linfocitos y macrófagos. Algunas personas no reaccionan a uno o más antígenos, incluso después de exposiciones repetidas, porque carecen de los genes para el tipo particular de HLA que interviene en el reconocimiento, el procesamiento y la presentación del antígeno para que surja una respuesta inmunitaria. La situación mencionada se conoce como *ineficacia primaria de la vacuna*.

Respuesta secundaria. La segunda exposición al mismo antígeno desencadena respuestas más potentes y rápidas de tipo humoral o celular, y se detectan en término de días de haber aplicado la dosis de "refuerzo". La respuesta secundaria depende de la memoria inmunológica inducida por la exposición primaria, y se caracteriza por la proliferación extraordinaria de linfocitos B productores de anticuerpo IgG, de linfocitos T efectores, o de ambos tipos de células. Los antígenos polisacáridos puros como los de la vacuna antineumocócica de la primera generación, desencadenan respuestas inmunitarias que son independientes de las células T y que no se intensifican con la aplicación repetida de tales antígenos. Sin embargo, la conjugación del mismo polisacárido con una proteína idónea transforma al antígeno mencionado en otro que depende de células T y que induce memoria inmunológica y respuestas secundarias con la nueva exposición. Los niveles de anticuerpos inducidos por la vacuna pueden disminuir con el paso del tiempo, pero la revacunación o la infección suele originar una respuesta secundaria protectora y rápida (anamnésica) que consiste en anticuerpos IgG con escasa o nula IgM detectable. Por tal razón, la ausencia de anticuerpos mensurables en una persona inmunizada no denota obligadamente ineficacia de la vacuna secundaria. De modo similar, la simple presencia de anticuerpos detectables después de la vacunación no asegura protección clínica: el nivel de anticuerpos circulantes quizá no rebase una cifra límite para mediar protección (p. ej., 0.01 UI/ml en el caso de la antitoxina tetánica).

Inmunidad de mucosas. Algunos patógenos están circunscritos solamente a superficies mucosas y en ellas se duplican (*Vibrio cholerae*), en tanto que otros por primera vez se ponen en contacto con el hospedador en la superficie mucosa antes de que invadan todo el organismo (como sería el virus de influenza). En las superficies mucosas se produce una inmunoglobulina característica que es *IgA secretora*, adaptada para resistir la degradación y para actuar en tales sitios. Las vacunas pueden diseñarse de modo específico para inducir la aparición de IgA secretora y con ello bloquear las fases iniciales esenciales en la patogenia de la enfermedad que aparece en las superficies mencionadas. Los aspectos inmunológicos de las mucosas, por su complejidad, han terminado por ser una rama independiente en el campo de la inmunología.

Medición de la respuesta inmunitaria. Las respuestas inmunitarias a las vacunas suelen ser evaluadas por la concentración de anticuerpos específicos en el suero. La seroconversión (es decir, la transición de un estado sin anticuerpos a otro con ellos), constituye un indicador fiable de una respuesta inmunitaria, pero no equivale obligadamente a protección, salvo que los anticuerpos séricos constituyan el mecanismo fundamental *in vivo* y se alcancen niveles suficientes (p. ej., contra el sarampión). En algunos casos, las anticuerpos séricos brindan protección clínica aunque no la median directamente (p. ej., los anticuerpos séricos vibriocidas en el cólera).

Inmunidad colectiva. La vacunación lograda protege a personas inmunizadas, de la infección, y con ello disminuye el porcentaje de personas susceptibles dentro de una población y la posibilidad de que se transmita la infección a terceros. Con una prevalencia definible de inmunidad, un microorganismo infeccioso ya no circula libremente entre el resto de sujetos susceptibles; esta protección indirecta de personas no vacunadas (no inmunes) recibe el nombre de *inmunidad comunitaria*; gracias a ella los programas de vacunación pueden brindar beneficios sociales que van más allá de los costos individuales. El nivel de cobertura con la vacuna necesario para obtener inmunidad comunitaria depende de las

características de interacción entre personas dentro de la población y los rasgos biológicos del agente infeccioso específico. Por ejemplo, el virus del sarampión y el VZV tienen una gran transmisibilidad y necesitan un nivel de cobertura vacunal mayor para lograr la inmunidad comunitaria respecto de microorganismos con transmisibilidad menos intensa, como *S. pneumoniae*. Cuando se ha inducido la inmunidad comunitaria en cuanto a poliomielitis y sarampión, por medio de vacunas, ha cesado la transmisión de la infección; sin embargo, dicho tipo de inmunidad puede desaparecer si se interrumpen los programas de vacunación (como ocurrió con la difteria en la antigua Unión Soviética), o si un porcentaje suficiente de personas rechaza la vacunación porque tienen miedo de que con ella surjan fenómenos adversos (como ocurrió con la vacuna contra la tos ferina en el Reino Unido y en Japón). En una y otras situaciones, al desaparecer la inmunidad comunitaria, de nuevo circuló el microorganismo patógeno y surgieron grandes brotes con consecuencias graves.

PRINCIPIOS DE USO DE LAS VACUNAS

Vías de administración. Los microorganismos muestran diferencias en sus vías de infección y de transmisión, así como en la predisposición a atacar a algunos grupos de edad. La vía de administración (oral, intranasal, intradérmica, transdérmica, subcutánea o intramuscular) toma en consideración los factores mencionados para así llevar al máximo la protección y al mínimo las reacciones adversas. La obtención de la vacuna constituye una empresa más pragmática que la nacida de ciencias exactas, y está orientada sólo en parte por principios inmunológicos y en gran medida es modelada por resultados de investigaciones en seres humanos. En teoría, se podrían aplicar las vacunas por cualquier vía, pero cada una tiene características propias adaptadas a una vía particular y, en la práctica, habrá que usar exactamente la vía aprobada, de la cual se ha corroborado la inmunogenicidad óptima y la inocuidad. Por ejemplo, las vacunas que contienen aditivos o potenciadores, están elaboradas para ser inyectadas en la masa muscular. La administración de productos diseñados para aplicación parenteral, a través de la mucosa, quizá no induzca una respuesta generalizada adecuada, porque la vacuna no indujo la producción de IgA secretora de la mucosa. La aplicación de la vacuna contra hepatitis B en un glúteo y no en el músculo deltoides quizá no induzca una respuesta adecuada, en tanto que la administración subcutánea y no la intramuscular de la vacuna DTaP intensifica el riesgo de reacciones adversas. Los productos biológicos inyectables deben ser aplicados en sitios en que sea mínima la posibilidad de daño local, nervioso, vascular o de tejidos.

Edad. La edad influye en la reacción a las vacunas y por tal motivo, los calendarios para las vacunaciones se basan en respuestas que dependen de cada edad, estimada en forma empírica en investigaciones en humanos. La presencia de niveles altos de anticuerpos provenientes de la madre, la inmadurez del sistema inmunitario en los primeros meses de vida, o ambos factores, disminuyen la respuesta inmunitaria inicial a algunas vacunas (como la del sarampión o la de polisacáridos de neumococo), pero no en otras (como la vacuna contra hepatitis B). En los ancianos, la respuesta a las vacunas puede disminuir por la hipofunción natural del sistema inmunitario y a veces se necesitan cantidades mayores de un antígeno para obtener la respuesta buscada (p. ej., vacunas contra la influenza). A diferencia de ello, en algunos grupos de edad, las cantidades subestándares del antígeno bastan para inducir la inmunidad y aminorar el peligro de efectos adversos (p. ej., disminución de dosis del toxoide diftérico en personas de siete años o mayores). En una sección ulterior son descritas las reacciones adversas propias de cada edad.

Poblaciones destinatarias y aspectos cronológicos de la administración. Los índices de ataque por enfermedades difieren a todo lo largo de la vida humana, y las fechas de vacunación deben tomar en consideración tales variaciones, junto con la respuesta específica de cada grupo de edad a las vacunas, la durabilidad de la respuesta inmunitaria y la logística para la identificación y vacunación óptima de grupos de riesgo. Además de parámetros inmunológicos intervienen muchos factores, como características demográficas; por tal motivo, los programas de vacunación son empresas tanto comunitarias como individuales. Los calendarios de vacunación se elaboran en definitiva al prestar consideración cuidadosa a muchas variables importantes y dependen en definitiva de las mejores oportunidades para llegar a los grupos a que están destinadas (p. ej., lactantes, pequeños en el comienzo del ciclo escolar, pubertad, incorporación a estudios superiores, inducción militar o incorporación a una empresa laboral). El personal asistencial que aplica las vacunas o que atiende con ellas a los pacientes de enfermedades evitables, tiene la responsabilidad especial de vacunarse adecuadamente y asumir todas las precauciones necesarias para llevar al mínimo el peligro de propagar la infección (p. ej., lavarse las manos entre una y otra aplicaciones u otras interacciones con los pacientes). Los CDC han aprobado cronogramas (cédulas) de vacunación para lactantes y niños hasta los 18 años **(fig. 116-3)**.

En el caso de las enfermedades frecuentes y altamente transmisibles de la niñez como el sarampión, la población destinataria sería el universo de personas susceptibles, y la fecha de vacunación sería el momento más temprano de la vida que sea factible y eficaz. En países industrializados se ha vuelto la norma aplicar vacunas de virus vivos entre 12 y 15 meses de vida, porque con ella se protege a más de 95% de los niños que la reciben en esas fechas y es pequeña la morbilidad o la mortalidad en niños menores de un año. A diferencia de lo señalado, en poblaciones con hacinamiento, como sucede en países pobres, el sarampión sigue siendo una causa importante de fallecimientos en niños de corta edad. Para obtener beneficios óptimos en tal situación es necesario vacunar en fechas lo suficientemente tempranas para estrechar el margen de vulnerabilidad entre la disminución rápida de los niveles de anticuerpos maternos cuatro a seis meses después del nacimiento, y la aparición de inmunidad activa inducida por la vacuna; la elección comentada debe hacerse a pesar de que en niños menores de un año la respuesta inmunitaria es menos eficiente.

Las infecciones invasoras por Hib (meningitis, neumonía y epiglotitis) aparecen predominantemente en niños de corta edad y sus índices aumentan en forma neta después de que desaparece la inmunidad conferida por los anticuerpos provenientes de la madre. La primera generación de vacunas polisacáridas contra Hib fue ineficaz cuando se administraban durante la lactancia, porque un niño de tan corta edad no reaccionaba a los polisacáridos puros. El problema ha sido superado al conjugar el polisacárido capsular con una proteína, para crear un antígeno que dependa de linfocitos T, a la cual reaccionen eficazmente los pequeños.

A diferencia de ello, la rubéola constituye una amenaza predominantemente para el feto y no para los lactantes y niños de corta edad. La estrategia ideal sería vacunar a todas las mujeres en edad de reproducción antes de que se embaracen. Es difícil este tipo de protección, por ello se incluye a la rubéola en una vacuna combinada con el sarampión y parotiditis (MMR), que se aplica durante la lactancia y luego se administra la dosis de refuerzo entre los cuatro y seis años. Es importante detectar desde el comienzo en toda embarazada, anticuerpos contra rubéola, y aplicar la vacuna correspondiente a las mujeres seronegativas después del parto. Consideraciones similares son válidas en cuanto al empleo de vacuna contra HPV, aprobada recientemente en Estados Unidos, y su función presunta es evitar el cáncer cervicouterino. Sobre tal base, se recomienda aplicar la vacuna entre los 11 y 12 años de vida (o incluso a los nueve años), e inmunizar a las niñas antes de que comience su vida sexual activa.

Algunas vacunas, como la de la influenza y los productos polisacáridos polivalentes de neumococo, originalmente fueron elaboradas para evitar hospitalizaciones por neumonía y fallecimientos en los ancianos. No siempre se ha dado a tales vacunas el uso debido (subutilización), en gran parte porque los médicos y otros individuos añosos, por lo demás sanos, no prestan la debida atención a las recomendaciones, pero también porque sigue considerándose a las vacunas como intervenciones para lactantes y niños. Persiste intenso debate en cuanto a otras estrategias para disminuir el ataque de estas enfermedades en los ancianos, al protegerlos de modo indirecto por medio de la vacunación en etapa infantil, lo cual disminuiría la transmisión. La obtención de nuevas vacunas y el aprovechamiento de nuevas vías de administración podrían facilitar tal estrategia; entre los ejemplos en cuestión están la obtención de vacunas de conjugado neumocócico y la aplicación de vacuna contra la influenza por la vía intranasal, respectivamente. La vacuna de conjugado neumocócico ha materializado la vacunación de lactantes de corta edad en peligro de sufrir neumonía, meningitis u otitis media por neumococos, pero no se ha dilucidado si dicha inmunidad persistirá o será necesaria alguna dosis de refuerzo en la vida adulta. Un dato irrebatible es que el número de vacunas recomendadas y las estrategias para su administración siempre están en fase de revisión.

Aditivos. La respuesta inmunitaria a determinados antígenos se intensifica si se agregan aditivos (o potenciadores), es decir, sustancias que estimulan en forma inespecífica respuestas inmunitarias. Los productos de esta categoría incluyen sales de aluminio, o en el caso de los polisacáridos, el oligosacárido difosfato de polirribosa de Hib, una proteína portadora con la cual se conjugue el polisacárido. Los aditivos o potenciadores son esenciales para que diversas vacunas de microorganismos inactivados sean eficaces, que incluyen los toxoides de difteria y tétanos, la vacuna acelular de tos ferina y la de hepatitis B; al parecer también son necesarios para reforzar la respuesta a vacunas hechas de virus muertos de influenza aviaria H5N1. No se ha definido el mecanismo por el cual los productos de este tipo (potenciadores) intensifican la inmunogenicidad, pero al parecer depende de la capacidad de este tipo de sustancias para activar células presentadoras de antígeno, a menudo por estimulación de receptores tipo peaje. Otros mecanismos señalados que explicarían los efectos potenciadores, serían hacer que los antígenos solubles asuman una forma de partículas, la movilización de fagocitos al sitio de depósito antigénico y la lentificación de la liberación del antígeno para prolongar la estimulación de la respuesta inmunitaria. Una prioridad absoluta para investigadores y fabri-

Calendario de reajuste de vacunaciones para personas de 4 meses a 18 años de vida que comenzaron tardíamente su vacunación o que tienen un retraso mayor de un mes

El cuadro incluye calendarios de reajuste e intervalos mínimos entre una y otra dosis en niños que muestran retraso en sus vacunaciones. No se necesita comenzar de nuevo toda la serie vacunal, sea cual sea el lapso que ha transcurrido entre una y otra dosis. Utilizar la sección que sea adecuada para la edad del menor.

Vacuna	Edad mínima para recibir la dosis	Intervalo mínimo entre una y otra dosis: Intervalo que media de la primera a la segunda dosis	Entre la segunda y la tercera dosis	Intervalo entre la tercera y la cuarta dosis	Intervalo entre la 4a. y la 5a. dosis
CALENDARIO DE REAJUSTE PARA PERSONAS DE 4 MESES A 6 AÑOS DE VIDA					
Hepatitis B[1]	Nacimiento	4 semanas	8 semanas (y 16 semanas después de la primera dosis)		
Rotavirus[2]	6 semanas	4 semanas	4 semanas		
Difteria, tétanos, tos ferina[3]	6 semanas	4 semanas	4 semanas	6 meses	6 meses[3]
Haemophilus influenzae de tipo b[4]	6 semanas	4 semanas (Si la primera dosis se administró antes de los 12 meses) 8 semanas (como dosis final) (Si la primera dosis se administró entre los 12-14 meses) No se necesitan más dosis (Si la primera dosis se administró a los 15 meses o más de vida)	4 semanas[4] (Si la edad actual del niño es menor de 12 meses) 8 semanas (como dosis final)[4] (Si la edad actual del niño es de 12 meses o más y se administró la segunda dosis cuando tenía menos de 15 meses) No se necesitan más dosis (Si la dosis previa se administró a los 15 meses o más	8 semanas (como dosis final) (La dosis en cuestión es necesaria únicamente para niños de 12 meses a 5 años que recibieron tres dosis antes de cumplir 12 meses	
Neumococos[5]	6 semanas	4 semanas (Si la primera dosis se administró antes de los 12 meses y el niño tiene actualmente menos de 24 meses) 8 semanas (como dosis final) (Si la primera dosis se administró a los 12 meses o más o el niño tiene actualmente 24-59 meses) No se necesitan más dosis (En niños sanos si recibieron la primera dosis cuando tenían 24 meses o más	4 semanas (Si la edad actual es menor de 12 meses) 8 semanas (como dosis final) (Si la edad actual es de 12 meses o más) No se necesitan más dosis (En niños sanos si la dosis previa se administró a los 24 meses o después	8 semanas (como dosis final) (La dosis en cuestión se necesita solamente para niños de 12 meses a 5 años que recibieron tres dosis antes de cumplir 12 meses	
Virus de poliomielitis inactivado[6]	6 semanas	4 semanas	4 semanas	4 semanas[6]	
Sarampión, parotiditis, rubéola[7]	12 meses	4 semanas			
Varicela[8]	12 meses	3 meses			
Hepatitis A[9]	12 meses	6 meses			
CALENDARIO DE REAJUSTE DE PERSONAS DE 7 A 18 AÑOS					
Tétanos, difteria/ tétanos, difteria, tos ferina[10]	7 años[10]	4 semanas	8 semanas (Si la primera dosis se administró antes de los 12 meses) 6 meses (Si la primera dosis se administró a los 12 meses o más	6 meses (Si la primera dosis se administró antes de los 12 meses de vida	
Virus de papiloma humano[11]	9 años	4 semanas	12 semanas		
Hepatitis A[9]	12 meses	6 meses			
Hepatitis B[1]	Nacimiento	4 semanas	8 semanas (y 16 semanas después de la primera dosis)		
Virus de poliomielitis inactivado[6]	6 meses	4 semanas	4 semanas	4 semanas[6]	
Sarampión, parotiditis, rubéola[7]	12 meses	4 semanas			
Varicela[8]	12 meses	4 semanas (Si la primera dosis se administró a los 13 años o más) 3 meses (Si la primera dosis se administró antes de los 13 años			

FIGURA 116-3. Calendario de vacunaciones de reajuste (poner al corriente) a personas de 4 meses a 18 años, que comenzaron tardíamente la vacunación o que tienen un retraso mayor de un mes. 1. Vacuna contra hepatitis B (HepB). (*Edad mínima: nacimiento.*) Administrar una serie de tres dosis a personas que no han sido vacunadas. Se ha aprobado una serie de dos dosis de Recombivax HB para niños de 11 a 15 años. **2. Vacuna contra Rotavirus (Rota).** (*Edad mínima: 6 semanas.*) Es importante no comenzar la serie después de las 12 semanas de vida. Se administrará la dosis final de la serie, a las 32 semanas de vida. No se aplicará una dosis después de las 32 semanas. No son suficientes los datos sobre la inocuidad y eficacia fuera de los límites de edad mencionados. **3. Vacuna de toxoides de difteria y tétanos y acelular de tos ferina (DTaP).** (*Edad mínima: 6 semanas.*) La quinta dosis no es necesaria si se aplicó la cuarta dosis a los 4 años de vida o después. No está indicada la vacuna DTaP para personas de 7 años o mayores. **4. Vacuna de conjugado de *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib).** (*Edad mínima: 6 semanas.*) Por lo común no se recomienda la vacuna en niños de 5 años o mayores. Si la edad actual es menor de 12 meses y las primeras dos dosis comprendieron PRP-OMP (PedvaxHIB o ComVax [Merck]), se administrará la tercera dosis (final) cuando el niño tenga 12 a 15 meses y como mínimo 8 semanas después de la segunda dosis. Si se aplicó la primera dosis entre los 7 y 11 meses de edad, se aplicarán dos dosis con diferencia de 4 semanas y una dosis de refuerzo, a los 12-15 meses de vida. **5. Vacuna de conjugado neumocócico (PCV).** (*Edad mínima: 6 semanas.*) Por lo común no se recomienda usar la vacuna en niños de 5 años o mayores. **6. Vacuna de virus poliomielítico inactivado (IPV).** (*Edad mínima: 6 semanas.*) En el caso de niños que han recibido toda la serie completa de IPV o virus de poliomielitis oral (OPV) no se necesita la cuarta dosis si se administró la tercera a los 4 años o después. Si se administraron OPV y IPV como parte de la serie habrá que administrar un total de cuatro dosis, sea cual sea la edad actual del menor. **7. Vacuna contra sarampión, parotiditis y rubéola (MMR).** (*Edad mínima: 12 meses.*) Se recomienda aplicar sistemáticamente la segunda dosis de MMR entre los 4 y 6 años, pero puede administrarse antes si así se desea. En niños no vacunados se administrarán dosis de MMR durante cualquier visita, con una diferencia de 4 semanas o más entre una y otra dosis. **8. Vacuna contra varicela.** (*Edad mínima: 12 meses.*) Se recomienda la aplicación sistemática de la segunda dosis de vacuna contra varicela entre los 4 y 6 años, pero puede administrarse antes, si así se desea. No se repetirá la segunda dosis en niños menores de 13 años si se administró 28 días o más después de la primera. **9. Vacuna contra hepatitis A (HepA).** (*Edad mínima: 12 meses.*) Se recomienda usar HepA en algunos grupos de niños, como los que están en zonas en que los programas de vacunación se destinan preferentemente a niños de mayor edad. Consultar MMWR 2006;55(No. RR-7):1-23. **10. Vacuna con toxoides de tétanos y difteria (Td) y toxoides de tétanos y difteria y acelular de tos ferina (Tdap).** (*Edad mínima: 7 años en el caso de Td; 10 años en el caso de BOOSTRIX, y 11 años en el caso de ADACEL.*) En vez de Tdap se puede utilizar una sola dosis de Td en las series de reajuste primaria o una dosis de refuerzo si se tiene la edad apropiada; utilizar Td en cuanto a las demás dosis. Es importante dejar transcurrir un intervalo de 5 años desde la última dosis de Td si se utiliza Tdap como dosis de refuerzo. Se necesita una cuarta dosis (refuerzo) si se administró cualquiera de las dosis previas antes de los 12 meses de vida. Conviene consultar las recomendaciones de ACIP respecto a más información. Consultar MMWR 2006;55(No. RR-3). **11. Vacuna contra el virus de papiloma humano (HPV).** (*Edad mínima: 9 años.*) Administrar la serie de vacunas HPV a mujeres de 13 a 18 años que no hayan sido vacunadas.

cantes de vacunas es la identificación de nuevos potenciadores que sean inocuos, más eficaces y baratos.

USO DE VACUNAS

RECOMENDACIONES

Es importante no mezclar en la misma jeringa dos o más vacunas en un intento de pinchar menos la piel, salvo que tal maniobra sea permitida específicamente por las instrucciones del fabricante. También es necesario descartar agujas y jeringas desechables, para evitar punciones inadvertidas. Es obvia la importancia de utilizar jeringa y aguja nuevas para cada persona vacunada, pero una realidad frecuente en sitios con escasos recursos es el empleo repetitivo de equipo contaminado. Para impedir tal situación se han diseñado agujas y jeringas "autodestruibles" que se utilizan una vez, pero su empleo incrementa los costos de la aplicación de las vacunas.

Siempre que los sistemas eficaces de atención primaria aseguren el acceso a seguros médicos para la mayoría, y la población reciba orientación sobre la necesidad de las vacunas y su eficacia, por lo regular serán grandes los índices de cobertura o protección respecto a las vacunaciones básicas independientemente de las vías de administración y el número de dosis necesarias. Sin embargo, si no se presta atención sistemática a completar del todo los calendarios con vacunas que se aplican en múltiples dosis, pueden disminuir los índices de protección obtenidos con la segunda, la tercera o más dosis de refuerzo y aminorar en grado significativo la eficacia de las vacunaciones.

EVALUACIÓN DE RIESGOS

Se considera que las vacunas son inocuas (seguras), cuando el riesgo de su empleo es, en opinión de expertos, aceptable en relación con los beneficios. En el caso de vacunas que se aplican a sujetos sanos contra enfermedades que han dejado de ser frecuentes, los riesgos aceptables se fijan en niveles bajísimos (de hecho mucho más bajos que los fijados a muchos productos médicos). Sin embargo, "seguridad" no significa (ni debe significar) "ausencia total de riesgo". La evaluación de la inocuidad, por tal motivo, se basa en la valoración científica de los datos y un juicio integral de todos los aspectos que intervienen, incluidos beneficios y riesgos. Las comunidades y las personas difieren, entre sí y en relación con los profesionales asistenciales, en la forma en que perciben los riesgos, beneficios y aceptación de las vacunas y también en la manera en que juzgan el grado de incertidumbre tolerable. Algunos grupos de defensoría integrados por padres, que se oponen a la vacunación obligatoria, piensan que no es aceptable ningún grado de riesgo, especialmente en el caso de vacunas para niños.

ORÍGENES DE LAS RECOMENDACIONES EN CUANTO A VACUNACIÓN

Las recomendaciones concertadas respecto al empleo de vacunas en Estados Unidos son elaboradas por algunos grupos profesionales. En las figuras 116-1 y 116-2, respectivamente, se incluyen los calendarios de vacunación de niños y adolescentes, y los de adultos. En el **cuadro 116-2** se presentan las vacunas recomendadas para empleo especial.

Como antes fue destacado, el número de vacunas aprobadas y las estrategias para su mejor aplicación, cambian de manera constante, conforme se distribuyen nuevos productos, surgen nuevas indicaciones y aparece nueva información. En Estados Unidos el *Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) regularmente enmienda las recomendaciones de vacunación para reflejar la evaluación de las vacunas y las normas para su aplicación en Estados Unidos. Los cambios correspondientes en 2006 incluyen los puntos siguientes:

- hacer que se cumplan órdenes reglamentarias para aplicar vacuna contra hepatitis B, poco después del nacimiento y antes del alta hospitalaria, a todos los lactantes, excepto los hijos de madres sin antígeno de hepatitis B corroborada;
- centrar los esfuerzos para aplicar vacuna contra hepatitis B a personas adultas en gran riesgo;
- utilizar una nueva vacuna por combinación, de toxoide tetánico/toxoide diftérico en menores dosis y además la vacuna acelular contra tos ferina (Tdap) elaborada para adolescentes y adultos en vez de toxoide diftérico (Td);
- aplicar la vacuna de conjugado meningocócico (*meningococcal conjugate vaccine*, MCV4) a todos los niños de 11 a 12 años de vida, a adolescentes que no hayan sido vacunados a los 15 años y a quienes se incorporaron recientemente a universidades y que usan dormitorios en ellas;
- aplicar vacuna de hepatitis A a todos los niños, al año de vida;
- aplicar tres dosis de la nueva vacuna recién aprobada contra rotavirus, a los dos, cuatro y seis meses de vida, y la primera dosis se administrará a las 12 semanas de edad y la última a las 32 semanas de vida;
- vacunar a los niños de seis meses a cinco años de vida con vacuna contra influenza y ampliar el empleo sistemático de la vacuna para incluir a sus contactos que viven en casa y cuidadores externos;
- aplicar Tdap para proteger al personal asistencial de la tos ferina y disminuir su capacidad de transmitir infecciones nosocomiales, de modo que se asigne la máxima prioridad a personas que tienen contacto directo con lactantes menores de 12 meses de vida; y
- aplicar la vacuna HPV sistemáticamente a niñas entre los 11 y 12 años de vida.

VACUNAS PARA EMPLEO SISTEMÁTICO

Lactantes y niños. Es práctica común en todos los niños estadounidenses la aplicación de vacunas como DTaP, antipoliomielítica, MMR, Hib, contra hepatitis B y varicela, y que reciban en ausencia de contraindicaciones específicas vacunas como la del conjugado neumocócico, hepatitis A y contra rotavirus (fig. 116-1; *www.cdc.gov/vaccines/vpd-vac/vaccines-list.htm*). En todos los niños de seis meses a cinco años y en otros menores que tienen algunos factores de riesgo o viven con personas que padecen determinadas enfermedades crónicas, se recomienda la aplicación estacional contra virus de influenza. En algunos países europeos se recomienda sistemáticamente aplicar en niños la vacuna de conjugado C meningocócico.

Adolescentes. En la actualidad se recomienda que todo adolescente sistemáticamente reciba la vacuna de conjugado meningocócico tetravalente, que abarca los serogrupos A, C, Y y W135 aparte de la nueva presentación de vacuna Tdap. A toda niña se le administrará la vacuna HPV, idealmente entre los 11 y 12 años, pero con toda certeza antes de que inicie su actividad sexual (fig. 116-1; *www.cdc.gov/vaccines/recs/schedules/teen-schedule.htm*).

Adultos, incluidos estudiantes de enseñanza superior. (Fig. 116-2.) Las recomendaciones de vacunación correspondientes a adultos (18 años de vida o mayores) se subdividen en cuatro categorías: 1) vacunas sistemáticas para todos los adultos; 2) vacunas para grupos con elevado riesgo de exposición (personal asistencial y de otras instituciones, prisioneros de cárceles, estudiantes, personal militar, individuos que viajan a áreas endémicas, usuarios de drogas inyectables y varones homosexuales); 3) vacunas para personas expuestas a un elevado riesgo de que al final sean atacados fuertemente por infecciones (embarazadas; ancianos; personas con problemas médicos crónicos como diabetes, alcoholismo, inmunodeficiencia y enfermedades de riñones, hígado, vías respiratorias o corazón), y 4) vacunas para los contactos hogareños de personas del grupo 3.

Una proporción sustancial de adultos estadounidenses no posee ya niveles protectores de anticuerpos contra el tétanos o la difteria, razón por la cual todos los adultos deben recibir sistemáticamente dosis de refuerzo de Td cada 10 años. En el caso de personas menores de 65 años se recomienda sustituir una vez Tdap idónea para adultos (Adacel, Sanofi-Pasteur), en vez de la dosis de refuerzo de Td. Las embarazadas que recibieron la última dosis de refuerzo, y respecto a la cual han transcurrido más de 10 años, pueden recibir Td al segundo o tercer trimestre de la gestación; aquellas que recibieron dosis de refuerzo antes de que transcurrieran 10 años (o incluso en los últimos dos años), deben recibir Tdap después del parto. Los adultos que tienen contacto con lactantes menores de 12 meses deben recibir una sola dosis de Tdap (en forma óptima, como mínimo dos semanas antes de comenzar el contacto), si la dosis de Td de refuerzo más reciente se aplicó dos años antes o más. Los adultos que no hayan sido vacunados necesitan un ciclo de inmunización primaria a base de Td. Los adultos jóvenes sin datos de estudios de laboratorio ni antecedentes fiables de vacunaciones o enfermedades pasadas, deben ser vacunados contra sarampión, parotiditis, rubéola y varicela. En el caso de grupos con gran riesgo de exposición y para el personal asistencial que tiene otras indicaciones, se recomienda aplicar una segunda dosis de vacuna MMR. Salvo que haya pruebas corroboradas de vacunación se aplicará la vacuna contra la rubéola a toda mujer no embarazada, en etapa de procreación. Las embarazadas susceptibles de sufrir rubéola deben ser vacunadas en la fecha más temprana posible en el periodo posparto. Las vacunas de virus vivos como las MMR y contra varicela, están contraindicadas en embarazadas y en personas con inmunosupresión. No se recomienda en los adultos la vacunación sistemática contra la poliomielitis (con virus inactivados), salvo que estén expuestos al riesgo particular de exposición porque viajan a las zonas aún endémicas. Los estudiantes universitarios, en particular los de reciente ingreso que usan servicios de dormitorio, están expuestos a un mayor riesgo de meningitis meningocócica, al igual que los reclutas militares; hay que plantear a las personas de los dos grupos mencionados la aplicación de vacuna a base de polisacárido meningocócico o conjugado, que cubra serogrupos A, C, Y y W-135.

Las recomendaciones actuales incluyen también a la vacuna contra la influenza para la aplicación anual sistemática a personas con enfermedades crónicas de cualquier edad; a individuos que viven bajo el mismo techo que las personas con enfermedades crónicas, y a todos los adultos mayores de 50 años. También se hace una recomendación similar en relación con la vacuna de polisacárido neumocócico polivalente, para adultos de 65 años de vida o mayores y para todo individuo con alguna enfermedad crónica. También se

CUADRO 116-2 VACUNAS ESPECIALES PARA LACTANTES, NIÑOS Y ADULTOS

Vacuna	Tipo de vacuna	Vías de administración	Indicaciones	Eficacia	Reacciones adversas
Carbunco	Bacterias avirulentas inactivadas	SC (6 dosis primarias y además un refuerzo anual)	En casos de gran riesgo de exposición (como serían personas en contacto con cueros, pieles, harina de huesos, lana, pelo de cabra o la manufactura de tales productos) y el riesgo militar de exposición a una guerra biológica	Respuesta de anticuerpos de 90%; no se ha corroborado su eficacia	No se conocen efectos adversos graves
Tuberculosis (BCG)	Bacterias vivas atenuadas	ID	En Estados Unidos, en términos generales, no se recomienda, ante el bajo riesgo de TB y la interferencia con la prueba PPD Pensar en su uso en niños PPD-negativos, en contacto duradero con algún adulto tratado de modo ineficaz que tenga TB o personas con TB farmacorresistentes o en el caso de personal asistencial en entornos de alto riesgo No debe usarse en personas inmunodeficientes	Variable en TB pulmonar del adulto; se utiliza mejor para evitar en niños TB, meningitis y enfermedad miliar	Adenitis regional, infección por BCG diseminada en hospedadores inmunodeficientes
Cólera	Bacterias completas muertas	Oral	Viajeros a zonas endémicas; sin embargo, se recomienda que no lo utilicen los ciudadanos estadounidenses, porque en ellos el riesgo es muy pequeño. No se distribuye en Estados Unidos	60 a 85%, duración breve	Frecuentemente fiebre y reacciones locales, dolor e hinchazón
Peste	Bacterias inactivadas	IM	Trabajadores de laboratorio; guardabosques en áreas endémicas; ¿viajeros?	90% de respuesta de anticuerpos; no es irrebatible su eficacia	10%, reacciones locales; en raros casos hay abscesos estériles e hipersensibilidad
Rabia	Virus inactivado, que prolifera en cultivo celular (células diploides de humanos o células purificadas de embrión de pollo) o que proliferan en un cultivo celular y se adsorben en fosfato de aluminio	IM o ID	Inmunización previa a la exposición en viajeros que acuden a países de alto riesgo; trabajadores de laboratorio y veterinarios o inmunización después de exposición, y como medida que sigue a la mordedura de un animal infectado en forma corroborada o sospechoso de rabia	Prácticamente 100% en el caso de inmunización previa o ulterior a la exposición	25%, reacciones locales; 6% de los pacientes que reciben dosis de refuerzo pueden mostrar más tarde reacciones por complejos inmunitarios, que incluyen artropatías, artritis o angioedema
Fiebre amarilla	Virus vivo atenuado	SC	Viajeros a áreas endémicas; trabajadores de laboratorio	Grande	En raras ocasiones surgen complicaciones neurológicas (como encefalitis, encefalopatía), o ataque viscerotrópico (fiebre, hipotensión; insuficiencia respiratoria, renal o hepática; linfocitopenia; trombocitopenia; y gran peligro de muerte)
Encefalitis B japonesa	Virus inactivado	SC	Viajeros a zonas endémicas	80-90%	Son frecuentes reacciones de anafilaxia/alergia tardía grave; es importante observar durante 10 días a quienes reciben la vacuna
Fiebre tifoidea	Polisacárido Vi purificado (no se usará en niños menores de 2 años)	IM	Viajeros (2 años de edad o mayores) que viajan a zonas de alto riesgo (sudeste asiático y otras áreas de países en desarrollo), excepto enfermos febriles	50-80%	Reacciones locales, leves
	Cepa Ty21a, de microorganismo vivo atenuado, de tipo oral	Oral	Viajeros (6 años de edad o mayores) que acudirán a áreas de alto riesgo, igual que en el párrafo anterior, excepto en término de 24 h de haber ingerido un antibiótico o en pacientes febriles	50-80%	Ninguna

Nota: SC, subcutáneo; BCG, bacilo de Calmette-Guérin; ID, intradérmica; PPD, derivado proteínico purificado (*purified protein derivative*); TB, tuberculosis.

Fuente: con autorización de *Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices of the Centers for Disease Control and Prevention, American Academy of Pediatrics, American College of Physicians*.

aplicará la vacuna contra hepatitis B a todos los adultos con elevado peligro de exposición clínica, ocupacional, conductual o de viajes, incluidas personas en quienes se practica hemodiálisis, receptores sistemáticos de factores de coagulación, personal asistencial expuesto a sangre o productos hemáticos que pueden estar infectados; individuos que viven y trabajan en instituciones para deficientes mentales; personas que viajan a países fuertemente endémicos, individuos con riesgo excesivo de contraer enfermedades de transmisión sexual; usuarios de drogas inyectables y contactos caseros de portadores conocidos de antígeno de superficie de hepatitis B. La vacuna contra hepatitis A se recomienda para los mismos grupos y para personas con coagulopatías o enfermedades crónicas del hígado. Se cuenta con otras vacunas para uso especial, cuya administración depende de exposiciones durante viajes y laborales (p. ej., encefalitis japonesa B, fiebre tifoidea, fiebre amarilla y rabia); en *www.cdc.gov/nip/recs/adult-schedule.htm* se presentan recomendaciones específicas para el empleo de dichas vacunas en Estados Unidos.

Administración simultánea de múltiples vacunas. No existen contraindicaciones para la administración simultánea de múltiples vacunas individuales, aunque el empleo de las presentaciones por combinación aprobadas por autoridades idóneas puede disminuir en grado significativo el número exigido de inyecciones durante los primeros dos años de vida. No se empleará la vacuna por combinación DTaP/Hib para la inmunización primaria de lactantes, porque origina una respuesta subóptima mucho menor a Hib; la combinación puede utilizarse para refuerzos vacunales.

La administración simultánea de las vacunas (muy usadas) de partículas vivas inactivadas, no ha disminuido las respuestas de anticuerpos ni ha generado índices altos de reacciones adversas. De hecho, tal estrategia aumenta la posibilidad de que un niño al final esté totalmente inmunizado. La administración simultánea de vacunas es útil en cualquier grupo de edad cuando existe la posibilidad de exposición a múltiples enfermedades infecciosas durante viajes a países endémicos. Las vacunas hechas de virus vivos pueden administrarse

juntas el mismo día, pero si es imposible tal práctica, se permitirá como mínimo un intervalo de 30 días para evitar interferencias en la respuesta a una u *otra de las cepas* vacunales administradas.

Dado que las dosis grandes de inmunoglobulina inhiben la eficacia de las vacunas antisarampionosa y contra la rubéola, se recomienda que transcurran al menos tres meses entre la administración de la inmunoglobulina y la aplicación de vacuna MMR o sus componentes. A pesar de ello, es importante no diferir la vacunación posparto de mujeres susceptibles a rubéola, ante el pretexto de que se administró concentrado inmunoglobulínico contra Rho(D) o cualquier otro hemoderivado, en el último trimestre o en el parto. Si se torna necesaria la administración de un preparado inmunoglobulínico después de la vacunación, habrá que diferirlo, en la medida de lo posible, como mínimo 14 días para que transcurra tiempo para la réplica del virus de la vacuna y la generación de inmunidad. En términos generales es escasa la interacción de la inmunoglobulina con las vacunas de gérmenes inactivados, y la profilaxia pasiva después de la exposición se puede emprender junto con la aplicación de la vacuna contra hepatitis B o el toxoide tetánico, y así se obtiene protección inmediata y a largo plazo.

Reacciones adversas. En términos generales, las vacunas son muy inocuas. Son raras las reacciones adversas graves que originan de modo irrefutable las vacunas de aprobación actual. En ocasiones las preocupaciones sobre la inocuidad de las vacunas ha sido un asunto exagerado, junto con alguna complacencia en cuanto a las consecuencias de infecciones que ya no se transmiten corrientemente en Estados Unidos. Como resultado, algunos padres han rechazado la vacunación de sus lactantes e hijos.

La *reacción adversa* o *efecto secundario de la vacuna* es una reacción no buscada, ajena al objetivo primario preestablecido, con el uso de tal preparado (producir inmunidad). La reacción adversa pudiera ser verdadera o un hecho cuya aparición guarda relación temporal con una dosis de la vacuna, pero no tiene un vínculo con el propio preparado. Las vacunas son aplicadas sistemáticamente en la niñez y son inevitables algunas coincidencias. No son muy amplios los conocimientos de los mecanismos biológicos fundamentales que originan reacciones adversas, pero unos cuantos clamores muy difundidos (no apoyados en datos o análisis validados) pudieran despertar la fuerte sospecha de que algunas de las vacunas en forma indefectible originan fenómenos adversos inaceptables. Los grupos que se oponen a las vacunas alientan activamente el rechazo a la vacunación porque, en su opinión, causan algunos trastornos (como autismo). La situación comentada constituye un problema para médicos y personal de salud pública, que obliga a orientar a los padres y a los profesionistas respecto a los beneficios y riesgos de las vacunas.

Las vacunas actuales, a pesar de ser muy inocuas y eficaces, también se acompañan de reacciones adversas en algunos sujetos que las reciben, y varían desde frecuentes y leves hasta raras y graves, incluso letales. La decisión de recomendar el uso de una vacuna obliga a hacer una evaluación de los riesgos de enfermedad y sus complicaciones para las personas que siguen sin vacunar y la razón beneficio/riesgo de la propia vacunación. Los factores mencionados cambian con el tiempo y por ello hay que evaluar incesantemente el balance entre los beneficios a la sociedad y los riesgos individuales. Los CDC señalan las contraindicaciones válidas y no válidas para la vacunación en la niñez, así como las preocupaciones apropiadas en el uso de vacunas específicas **(cuadro 116-3)**; la información actualizada se puede localizar en *www.cdc.gov/vaccines/recs/vac-admin/downloads/contraindications_guide.pdf*. Un supuesto vínculo entre la vacuna antisarampionosa y el autismo ha sido tema de intensa controversia internacional. El *Institute of Medicine of the U.S. National Academies of Science* ha publicado cuatro señalamientos cuyos datos: 1) no refuerzan las hipótesis de que las vacunas se acompañan de esclerosis múltiple, trastornos del desarrollo neurológico (como autismo) o disfunción inmunitaria; 2) no aportan pruebas de una relación temporal de los problemas mencionados, con la vacunación, y 3) dilucida que no existe una base biológicamente factible de las relaciones supuestas.

Un ejemplo esclarecedor es el caso de Rotashield, una vacuna antirretrovírica reagrupada de rhesus introducida para empleo corriente en Estados Unidos después de 1995. En término de nueve meses de su introducción fueron notificados a los CDC casos de invaginación intestinal, según se suponía, vinculados temporalmente con la administración de la primera dosis del preparado. El señalamiento en cuestión produjo en primer lugar la interrupción del uso de la vacuna y más tarde a su retiro del mercado y de la interrupción de su producción. El retiro de la vacuna en Estados Unidos impidió su empleo en países en desarrollo, en los que el peligro de cualquier incremento en la frecuencia de invaginación hubiera sido superado extraordinariamente por el beneficio de menores índices de muerte por rotavirus. En la actualidad se advierte que la susceptibilidad a la invaginación depende de la edad y prácticamente no surge este tipo de problema en niños menores de 90 días de vida. Aproximadamente un decenio más tarde en Estados Unidos se ha aprobado el uso de una nueva vacuna de rotavirus y se recomienda que su uso corriente comience a los dos meses o menos de vida. En ese decenio se sabe que en países en desarrollo murieron cuatro a cinco millones de niños por diarrea rotavírica y muchos de esos fallecimientos se pudieron haber evitado con la vacuna original de tipo rhesus.

Los componentes de la vacuna, incluidos los antígenos protectores, proteínas animales introducidas durante la producción del preparado y antibióticos y otros conservadores o estabilizadores, sin duda a veces originan reacciones alérgicas en algunos sujetos que la reciben. Ellas pueden ser locales o generalizadas, incluidas urticaria y anafilaxia grave. El alergeno extraño más común es la proteína del huevo, derivada de la proliferación de virus de sarampión, parotiditis, influenza y fiebre amarilla en embriones de pollo. Se ha dicho que la gelatina, utilizada como termoestabilizante, interviene en reacciones alérgicas raras aunque intensas. Las reacciones locales o generalizadas (probablemente por complejos antígeno-anticuerpo) puede ser consecuencia de la administración demasiado frecuente de vacunas como Td o antirrábicas. Las vacunas hechas de virus vivos interfieren en las respuestas a las pruebas con tuberculina, y por esa razón, habrá que practicar el mismo día de la vacunación, el método necesario con tuberculina o como mínimo, seis semanas después.

USO DE VACUNAS EN CIRCUNSTANCIAS ESPECIALES

Amamantamiento. Las vacunas de microorganismos muertos o vivos no afectan la seguridad (inocuidad) y el amamantamiento para la madre o el lactante. Los pequeños amamantados pueden ser vacunados con fundamento en un calendario normal. Incluso los prematuros pueden ser vacunados con arreglo a su edad cronológica apropiada. La seroconversión en reacción a la vacuna de hepatitis en el neonato puede ser deficiente en algunos prematuros que pesan menos de 2 000 g. Sin embargo, si se tiene una edad cronológica de un mes, es probable que los prematuros, independientemente de su peso natal inicial o la edad gestacional, reaccionen adecuadamente a las vacunas al igual que pequeños de mayor edad y peso.

Exposición ocupacional. Todavía no se han elaborado las recomendaciones sobre la vacunación de muchos grupos ocupacionales. En Estados Unidos, la *Occupational Safety and Health Administration* es la que dicta las prácticas específicas para la vacunación del personal asistencial estadounidense contra la hepatitis B. Los individuos que se dedican a atender a sujetos con enfermedades crónicas pueden transmitir la influenza y es necesario vacunarlos cada año, sea cual sea su edad. La rubéola es transmitida a personal asistencial y de este personal, a terceros en instalaciones médicas, en particular las dedicadas a niños. El personal asistencial que podría transmitir la rubéola a las embarazadas, debe someterse a técnicas que corroboren que es inmune a la rubéola, y vacunar a toda persona susceptible. Los integrantes del personal asistencial están expuestos a un mayor peligro de presentar sarampión y varicela, que el público en general, y hay que comprobar que son inmunes o están vacunadas las personas que posiblemente se pongan en contacto con pacientes infectados de las dos enfermedades mencionadas.

Infección por VIH y otros trastornos médicos. Algunos estudios hechos en personas infectadas por VIH no han detectado incremento en el peligro de reacciones adversas por el empleo de vacunas de partículas vivas o inactivadas. No cabe la sorpresa de que las respuestas inmunitarias no tengan la misma potencia en personas inmunodeficientes que en aquellas con sistemas inmunitarios normales; por tal motivo, habrá que aplicar a toda persona infectada por VIH las vacunas recomendadas, en la misma forma en la que se hace a individuos que tengan un sistema inmunitario normal, y lo más tempranamente en el curso de su enfermedad, antes de que muestre enorme deficiencia la función inmunitaria. Si conviene la aplicación de MMR, los pacientes infectados de VIH pueden recibir la vacuna corriente con partículas atenuadas; si se necesita vacuna contra la poliomielitis, los pacientes en cuestión y sus contactos hogareños deben recibir la vacuna antipoliomielítica con virus inactivados.

Es prudente, pero no es necesario, practicar pruebas para identificar VIH antes de tomar decisiones respecto a vacunar a sujetos asintomáticos, de grupos sabidos expuestos a riesgos de VIH. Las vacunas hechas con partículas vivas atenuadas están contraindicadas en otros sujetos inmunodeficientes, incluidos los que tienen síndromes de inmunodeficiencia congénita, aquellos en que se ha extirpado el bazo y los que reciben inmunosupresores. Cabe pensar en casos individuales, en la inmunización pasiva con preparados inmunoglobulínicos o antitoxinas, sea como profilaxia después de exposición o como parte del tratamiento de la infección establecida.

Viajes. (Consúltese también el cap. 117.) Las *International Sanitary Regulations* permiten que los países dicten las exigencias en cuanto a vacunas contra

CUADRO 116-3 CONTRAINDICACIONES VÁLIDAS Y NO VÁLIDAS PARA LA VACUNACIÓN

Vacuna	Contraindicación válida[a]	Contraindicación no válida
Todas las vacunas, en general	Reacciones alérgicas graves (como la anafilaxia) a alguna dosis de la vacuna aplicada previamente o algún componente de ella *Precaución:* enfermedades coexistentes, moderadas o graves, con fiebre o sin ella	Enfermedad aguda leve con fiebre o sin ella Reacciones locales leves o moderadas; febrícula o fiebre moderada después de recibir una dosis previa No se hizo previamente una exploración física en una persona de buen aspecto Administración actual de antimicrobianos (excepto algunas vacunas con bacterias vivas) Fase de convalecencia de enfermedades Nacimiento prematuro (excepto hepatitis B en algunas circunstancias) Exposición reciente a enfermedades infecciosas Antecedente de alergia a penicilina, y otras alergias no vacunales; parientes con alergias; haber recibido tratamiento de desensibilización
DTaP[b]	Reacción alérgica grave a la aplicación previa de una dosis o a un componente de la vacuna Encefalopatía (como coma, menor nivel de conciencia, convulsiones duraderas) en término de 7 días de haber aplicado una dosis de DTP o DTaP Trastorno neurológico progresivo que incluye espasmos en lactantes, epilepsia no controlada, encefalopatía progresiva: diferir la aplicación de DTaP hasta que se esclarezca y estabilice el estado neurológico *Precaución:* fiebre ≥40.5°C a ≤48 h después de aplicar una dosis previa de DTP o DTaP Colapso o un estado similar a choque (un episodio de hiporreflexia e hipotonía ≤48 h después de haber aplicado una dosis de DTP o DTaP) Convulsión ≤3 días de haber aplicado una dosis previa de DTP o DTaP Llanto inconsolable y persistente que dura ≥3 h/≤48 h después de haber aplicado una dosis previa de DTP o DTaP Enfermedad aguda, moderada o grave con fiebre o sin ella	Temperatura corporal <40.5°C; desorientación; somnolencia leve después de haber recibido una dosis de DTP o DTaP Antecedente familiar de convulsiones, síndrome de muerte súbita del lactante o un problema adverso después de recibir DTP o DTaP Cuadros neurológicos estables (p. ej., parálisis cerebral, convulsiones controladas y retraso del desarrollo)
DT, Td	Reacción alérgica grave después de haber aplicado una dosis previa o un componente de la vacuna *Precaución:* síndrome de Guillain-Barré ≤6 semanas después de haber aplicado una dosis de vacuna que contenía toxoide tetánico Enfermedad aguda moderada o grave con fiebre o sin ella	
IPV	Reacción alérgica grave a una dosis previa o a un componente de la vacuna *Precauciones:* embarazo; enfermedad aguda moderada o grave con fiebre o sin ella	
MMR	Reacción alérgica grave a una dosis previa o a un componente de la vacuna Embarazo Inmunodeficiencia grave conocida (p. ej., tumores hematológicos y sólidos; inmunodeficiencia congénita, administración de inmunosupresores por largo tiempo o infección fuertemente sintomática por VIH) *Precauciones:* haber recibido recientemente (11 meses o antes) hemoderivados que contenían anticuerpos (el intervalo específico depende del producto); antecedente de trombocitopenia y púrpura trombocitopénica; enfermedad aguda moderada o grave con fiebre o sin ella	Prueba cutánea positiva con tuberculina; cutirreacción simultánea para TB Amamantamiento Embarazo de la madre de quien recibió la vacuna u otro contacto emparentado o bajo el mismo techo; la persona receptora es una mujer en edad de procreación o un miembro inmunodeficiente de la familia o contacto casero; infección por VIH asintomática o con síntomas mínimos; alergia a huevos
Hib	Reacción alérgica grave a una dosis previa o a un componente de la vacuna Tener menos de 6 semanas de edad Precaución: enfermedad aguda moderada o grave con fiebre o sin ella	
Hepatitis B	Reacción alérgica grave a una dosis previa o a un componente de la vacuna *Precauciones:* lactante que pesa menos de 2 000 g; enfermedad aguda, moderada o grave con fiebre o sin ella	Embarazo; enfermedad autoinmunitaria (como lupus eritematoso sistémico o artritis reumatoide)
Hepatitis A	Reacción alérgica grave a una dosis previa o a un componente de la vacuna *Precaución:* embarazo, enfermedad aguda, moderada o grave con fiebre o sin ella	
Varicela	Reacción alérgica grave a una dosis previa o a un componente de la vacuna Supresión sustancial de la inmunidad de tipo celular Embarazo *Precaución:* haber recibido en fecha reciente (11 meses o menos) hemoderivados con anticuerpos (el intervalo específico depende del producto)	Embarazo de la madre receptora u otro contacto muy cercano o casero Miembro inmunodeficiente de la familia o un contacto casero con dicho problema; infección por VIH asintomática o apenas sintomática
Vacunas de conjugados neumocócicos	Reacción alérgica grave a una dosis previa o a un componente de la vacuna *Precaución:* enfermedad aguda, moderada o grave con fiebre o sin ella	
Influenza	Reacción alérgica grave a una dosis previa o a un componente de la vacuna, incluidas proteínas de huevo *Precaución:* enfermedad aguda, moderada o grave con fiebre o sin ella	Alergia no grave (p. ej., por contacto) o al timerosal; administración simultánea de warfarina o aminofilina
Vacunas de polisacáridos neumocócicos	Reacción alérgica grave a una dosis previa o a un componente de la vacuna *Precaución:* enfermedad aguda, moderada o grave con fiebre o sin ella	

[a] Hay que revisar con enorme cuidado los problemas o situaciones presentados como precauciones. También hay que analizar los beneficios y riesgos de aplicar una vacuna específica a una persona en las circunstancias mencionadas. Si se piensa que el peligro de usar la vacuna es mayor que el beneficio, será mejor no aplicarla. Si se piensa que el beneficio de la vacuna rebasa el riesgo, se la aplicará.

[b] Es importante decidir en cada paciente individualmente si se administra DTaP a niños con algún cuadro neurológico primario sospechado o corroborado y el momento para hacerlo.

Nota: DTP, toxoides de difteria y tétanos y vacuna con células completas de tos ferina; DTaP, toxoides de difteria y tétanos y vacuna acelular contra tos ferina; DT, toxoides de difteria y tétanos; Td, toxoide tetánico y diftérico en dosis reducida, en adsorción; IPV, vacuna con virus inactivado de poliomielitis (*inactivated polio vaccine*); MMR, vacuna contra sarampión, parotiditis y rubéola; Hib, vacuna contra *Haemophilus influenzae* de tipo b.

Fuente: con autorización de *General Recommendations on Immunization* MMWR 51(RR02): 1, 2002.

el cólera, como condición de internamiento, a pesar de que la vacuna mencionada no constituye un instrumento eficaz de salud pública. Los viajeros deben saber si se exige la aplicación de tales vacunas para su ingreso a los países en su itinerario y así evitar ser regresados o vacunados en ese país, con el peligro inherente de inyecciones peligrosas en localidades pobres, características de países subdesarrollados. Los lactantes, los niños y los adultos deben actualizar antes de viajar, sus vacunaciones corrientes, particularmente si lo hacen a países en desarrollo, con atención particular a las vacunas contra poliomielitis, sarampión y DTaP o Tdap según su edad. Es recomendable que los viajeros sean vacunados contra las hepatitis A y B. También habrá que pensar en el uso de vacunas especiales (cuadro 116-2) incluidas la vacuna contra la rabia, la tifoidea, la encefalitis japonesa B y la peste, en personas que se desviarán de las rutas turísticas corrientes o que pasarán periodos amplios en zonas rurales o en regiones endémicas. Muchas ciudades estadounidenses cuentan con clínicas de viaje que suministran información epidemiológica actualizada y pueden aportar las vacunas apropiadas. Los CDC conservan un sitio en la red para los viajeros (*www.cdc.gov/travel*).

CONTROVERSIAS ACTUALES

Las vacunas son productos muy seguros (inocuos) y son raras las reacciones adversas graves causadas por los productos aprobados; sin embargo, el incremento reciente en los casos notificados de problemas dentro del espectro del autismo ha hecho que algunos padres de hijos afectados afirmen que el timerosal (utilizado como conservador), es la causa de tal complicación. En ningún estudio se ha señalado que el timerosal o las vacunas en que se ha utilizado sea la causa probable de dicho problema; sin embargo, más de la mitad de los casos antes de que funcionara el *Vaccine Injury Compensation Program*, señaló al autismo supuestamente por mercurio. En 1999 se eliminó el timerosal de presentaciones de dosis únicas de vacunas recomendadas para niños en Estados Unidos; la excepción sería la vacuna contra la influenza, en la cual es pequeño el abasto de preparados sin timerosal. No hay pruebas de que la frecuencia con que surgen los casos de autismo haya cambiado desde que se interrumpió el uso de timerosal, pero se necesitan mayores observaciones. Es importante dilucidar tales controversias, en particular porque en países con carencias económicas a veces resulta difícil asegurar la esterilidad de un producto (en el cual los frascos de vacuna con múltiples dosis representan un producto con mayor eficacia en relación con el costo) sin el empleo de un conservador.

Persisten diferencias en la protección vacunal entre las comunidades mayoritarias y minoritarias en Estados Unidos. Las explicaciones de la deficiencia en la aplicación de vacunas incluye acceso limitado a servicios asistenciales, no poseer seguros médicos, asignar baja prioridad a las medidas preventivas y conocimientos insuficientes en cuanto a las vacunas y la importancia de ser vacunados. La persistencia del virus poliomielítico natural en personas inmunodeficientes y la reversión de la vacuna hecha de virus poliomielíticos vivos para la aparición de virulencia en algunas comunidades, ha catalizado el debate sobre si es realmente factible erradicar el virus poliomielítico del mundo (y así se podrían interrumpir las vacunaciones), o si lo mejor que cabe esperar es la eliminación a nivel mundial de la enfermedad clínica y que persista la vacunación sistemática para que el riesgo permanezca en nivel bajo.

La adición de nuevas vacunas inyectables individuales en el calendario de vacunación de la niñez ha agravado las preocupaciones de los padres por la aplicación de múltiples inyecciones en una sola visita a la clínica. Las preocupaciones intentan ser mitigadas por la creación ininterrumpida y las pruebas de combinaciones con vacunas. Incluso si se necesitan múltiples inyecciones, el personal que aporta las vacunas debe hacer todo intento por aplicar en cada visita todas las vacunas indicadas.

APLICACIÓN DE LAS VACUNAS

En los últimos 25 años se han hecho notables progresos para asegurar la inmunización completa de todos los niños estadounidenses para la fecha en que comienzan su ciclo escolar. Los 50 estados de ese país exigen la vacunación para la incorporación a la escuela, y muchos tienen leyes que rigen la incorporación a centros preescolares y guarderías. A pesar de las repercusiones impresionantes que han tenido la vacunación y otras mejoras en la asistencia en la incidencia de enfermedades evitables por vacuna en Estados Unidos, todavía no se alcanza la meta de la inmunización completa, en comunidades pobres con servicios asistenciales inadecuados o en localidades de personas acomodadas, en que el interés de los padres por las posibles reacciones adversas puede rebasar el que se tendría sobre enfermedades que no son frecuentes. La imposibilidad de vacunar a todos los preescolares fue explicada en gran medida por la reaparición de sarampión en Estados Unidos de 1989 a 1991 en que hubo más de 55 000 casos y más de 130 fallecimientos por dicha enfermedad. Han surgido siempre que los índices de vacunación en preescolares son bajos, brotes de tos ferina, parotiditis y síndrome de rubéola congénita. La transmisión endógena de poliomielitis, sarampión y rubéola ha sido eliminada en Estados Unidos, pero subsiste el riesgo de infección exógena y la propagación a personas susceptibles no vacunadas.

ACCESO A LA VACUNACIÓN

Se han identificado en el sistema asistencial cuatro obstáculos importantes para la vacunación de lactantes y niños: 1) poca conciencia y escasa demanda del público, de la vacunación; 2) accesos inadecuados a los servicios de vacunación; 3) desperdicio de oportunidades para aplicar vacunas, y 4) recursos inadecuados para programas de salud pública y preventivos. Las campañas de extensión y educativas a nivel nacional han estimulado la conciencia del valor de la vacunación por parte de los padres y han alentado al personal asistencial para aprovechar todas las oportunidades para vacunar a los niños que atienden.

MANEJO DE VACUNAS

Es importante manejar y almacenar con gran cuidado las vacunas. Es esencial para asegurar que no se pierda la potencia de ellas, prestar atención a toda la "cadena fría", es decir, desde el almacenamiento, fecha de caducidad, reconstitución y fecha de caducidad después de ser reconstituido y abierto el frasco. Las vacunas deben ser conservadas entre 2 y 8°C y con excepción de la vacuna contra la varicela y la hecha de virus atenuados de influenza, no deben ser congeladas; estas últimas dos vacunas deben permanecer congeladas a –15°C. La vacuna contra el sarampión debe ser protegida de la luz porque inactiva el virus.

NORMAS PARA LAS PRÁCTICAS DE VACUNACIÓN

Se han establecido normas a nivel nacional de vacunación de niños, adolescentes y adultos, para definir estándares y prácticas comunes en las clínicas de salud pública y consultorios privados de médicos **(cuadro 116-4)**. Las normas o estándares establecen las características más deseables de la vacunación y destacan la necesidad de diferenciar entre las contraindicaciones válidas y situaciones que hay que tomar en consideración pero que de hecho no constituyen contraindicaciones (*www.cdc.gov/vaccines/recs/vac-admin/downloads/contraindications_guide.pdf*).

Entre las contraindicaciones válidas aplicables a todas las vacunas están el antecedente de anafilaxia o de cualquier otra reacción alérgica grave a una vacuna o componente de la misma o la presencia de enfermedad moderada o grave, con fiebre o sin ella. Los lactantes que presentan encefalopatía en términos de 72 h de haber recibido una dosis de vacuna contra difteria, tétanos y tos ferina (*diphtheria, tetanus and pertussis*, DTP) o DTaP no deben recibir nuevas dosis; los que presentan un fenómeno "premonitorio" tampoco deben recibir más dosis. Ante los peligros teóricos a que está expuesto el feto, no se aplicarán vacunas MMR o contra varicela a las embarazadas. No constituyen contraindicaciones válidas para la vacunación corriente situaciones como diarrea, enfermedades respiratorias de poca intensidad (con fiebre o sin ella), reacciones locales leves o moderadas a la dosis previa de vacuna; el empleo concomitante o reciente de antimicrobianos, malnutrición leve o moderada, y la fase de convalecencia de una enfermedad aguda. Por las situaciones mencionadas se considera cada vez más como una oportunidad desperdiciada de inmunizar el no aplicar vacunas a los niños.

CONTROL DE ENFERMEDADES EVITABLES CON VACUNAS

Una tarea continua en la salud pública es conservar la inmunidad natural individual y colectiva, y no cesa incluso si se ha vacunado a toda una población. Más bien es indispensable vacunar a cada generación siguiente, en la medida en que persista la amenaza de que reaparezca la enfermedad, llevada desde otros puntos. Para cumplir con este objetivo son esenciales la vigilancia constante y la notificación inmediata de enfermedades a los departamentos locales y estatales de salud, y así se asegura una conciencia ininterrumpida de la posibilidad de que surjan enfermedades evitables por vacunas. Casi todas las enfermedades de esa índole son notificables y en Estados Unidos sistemáticamente se señalan a los CDC datos de casos individuales. Tal información se usa para detectar brotes u otros fenómenos raros que obligan a la investigación y a valorar normas, prácticas y estrategias de prevención y erradicación.

CONSIDERACIONES INTERNACIONALES

Desde que la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1981 estableció el *Expanded Programme on Immunization* (EPI) (Programa Ampliado de Vacunación) y la participación de la UNICEF para llevarlo a la

CUADRO 116-4 ESTÁNDARES PARA LA PRÁCTICA DE VACUNACIÓN

Práctica de vacunación de niños y adolescentes

1. Es necesario contar fácilmente con servicios de vacunación.
2. Las vacunaciones son coordinadas por otros servicios asistenciales y se practican en un "hogar médico" en la medida de lo posible.
3. Se identifican y llevan al mínimo barreras contra la vacunación.
4. Se llevan al mínimo los costos para el paciente.
5. Profesionales asistenciales revisan el estado de vacunación y salud del paciente en todos los encuentros, para identificar a las vacunas indicadas.
6. Profesionales asistenciales evalúan al paciente y vigilan solamente a aquellos con contraindicaciones médicamente aceptables.
7. Se orienta a padres/cuidadores y pacientes en cuanto a los beneficios y peligros de vacunación en una forma adecuada a cada cultura y en un lenguaje sencillo y claro.
8. Los profesionales asistenciales cumplen con medidas adecuadas para el almacenamiento y manejo de la vacuna.
9. Es importante que sean accesibles los protocolos de vacunación escritos y actualizados en todos los sitios en que se aplican vacunas.
10. Los individuos que aplican las vacunas y el personal que coordina o apoya la administración de ellas, tienen conocimientos idóneos o reciben enseñanza constante.
11. Los profesionales asistenciales administran de modo simultáneo todas las dosis indicadas de vacuna, en la medida de lo posible.
12. Los registros de vacunación de los pacientes son precisos, completos y se pueden obtener fácilmente.
13. Los profesionales asistenciales notifican problemas adversos después de la vacunación en forma inmediata y exacta, respecto a VAERS, y están conscientes de VICP.
14. Se vacuna de manera adecuada a todo el personal que estuvo en contacto con los pacientes.
15. Se utilizan sistemas de recordatorio a progenitores/tutores, pacientes y profesionales asistenciales una vez terminado el calendario de vacunaciones y para recordar a los pacientes si feneció la fecha de su vacunación.
16. Cada año se realizan revisiones de historias clínicas de pacientes, atendidos en consultorio o en clínicas, y también se evalúa la protección de la vacunación.
17. Los profesionales asistenciales practican estrategias con base en la comunidad.

Práctica de inmunización de adultos

1. Es necesario contar en forma fácil con servicios de vacunación de adultos.
2. Se identificarán y llevarán al mínimo barreras para la recepción de vacunas.
3. Se llevarán al mínimo los gastos accesorios para el paciente.
4. Por sistema, los profesionales asistenciales revisan el estado vacunal de los pacientes.
5. Los profesionales asistenciales tratan de identificar contraindicaciones válidas.
6. Los pacientes reciben enseñanza en cuanto a los riesgos y beneficios de la vacunación, en un lenguaje fácil y claro.
7. Se dispone en todos los sitios en que se aplican vacunas de protocolos escritos de vacunación.
8. Reciben preparación especial las personas que administran vacunas.
9. Los profesionales asistenciales recomiendan la administración simultánea de todas las dosis de vacuna indicadas.
10. Los registros de vacunación de los pacientes deben ser exactos y se podrán obtener fácilmente.
11. Es importante vacunar de modo adecuado a todo el personal que estuvo en contacto con los pacientes.
12. Se elaboran sistemas y se utilizan para recordar a los pacientes y a los profesionales asistenciales, la fecha límite de las vacunaciones y recordar a los pacientes cuyas vacunaciones rebasaron dicha fecha.
13. Se utilizan órdenes reglamentarias para las vacunaciones.
14. Se realizan en la práctica del personal encargado de las vacunas, las evaluaciones regulares de los niveles de cobertura o protección con vacunaciones.
15. Estrategias orientadas al paciente y con base comunitaria, se utilizan para llegar a las poblaciones destinatarias.

Nota: VAERS, *Vaccine Adverse Events Reporting System*; VICP, *Vaccine Injury Compensation Program*.
Fuente: con autorización de *Centers for Disease Control and Prevention*, en *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases,* 2006, Appendix H. Los estándares también se pueden obtener en *www.cdc.gov/nip/publications*

práctica, los niveles de protección por parte de las vacunas básicas recomendadas para niños (bacilo Calmette-Guérin, poliomielitis, DTP-DTaP y sarampión) ha aumentado de 5 a 80%, en promedio, a nivel mundial, aunque tal cobertura no necesariamente denota inmunidad protectora. Cada año se producen 2.7 millones de fallecimientos (como mínimo) por sarampión, tétanos neonatal y tos ferina y 200 000 casos de parálisis por poliomielitis que podrían ser evitadas por vacunación. A pesar de los buenos resultados del programa, prevalecen aún en países en desarrollo muchas enfermedades que podrían ser evitadas por las vacunas. Por ejemplo, el sarampión sigue causando la muerte de unos 500 000 niños cada año, según estimaciones, y surgen con índices inaceptablemente altos otras como difteria, tos ferina, poliomielitis y tétanos neonatal. Se ha calculado que 20 a 35% de todos los fallecimientos de niños, son causados por enfermedades que pueden ser evitadas por vacunas.

Además de los antígenos incluidos en EPI para el empleo sistemático en países en desarrollo, se usan otros a nivel regional (hepatitis B, Hib, encefalitis japonesa B, fiebre amarilla, meningococos, virus de parotiditis y de rubéola) según los datos epidemiológicos de la enfermedad y los recursos disponibles. La base teórica para incluir la vacuna contra hepatitis B en África y Asia ha sido evitar la aparición ulterior del carcinoma hepatocelular, vinculado netamente con la persistencia del virus mencionado, desde los comienzos de la niñez. La distribución de vacunas en campañas masivas en días de vacunación nacionales, ha sido una medida que ha ido más allá de guerras civiles y revueltas insurgentes y ha permitido que se interrumpa la transmisión de la poliomielitis en países desarrollados; otros del Pacífico occidental y Europa así como la eliminación virtual del sarampión clínico en los países desarrollados. Las campañas de vacunación periódica complementan los servicios de vacunación corrientes de lactantes y niños bajo la premisa de "acógelos, vigílalos y consérvalos". A pesar de los buenos resultados, subsisten preocupaciones en cuanto a la adecuación de estrategias a largo plazo para asegurar continuidad, las consecuencias de campañas de vacunación en el aporte de servicios corrientes y prácticas no seguras de inyección.

Las enfermedades infecciosas van más allá de barreras geográficas o políticas y por ello las que no han sido erradicadas en cualquier parte del mundo imponen amenazas no sólo a países desarrollados sino a otros sin bioterrorismo. Las vacunas brindan la oportunidad de erradicar eficazmente e incluso eliminar algunas enfermedades, por medio de la protección individual y comunitaria. Ellas también representan la mayor esperanza que tiene la sociedad de interrumpir la pandemia de infección por VIH en todo el mundo y para erradicar eficazmente el paludismo y la tuberculosis. Problemas de costo, responsabilidad, riesgos y provecho, son los que limitan los intereses de la industria farmacéutica en la obtención de vacunas contra enfermedades infecciosas para las poblaciones pobres.

FUENTES DE INFORMACIÓN SOBRE VACUNACIÓN

- Información oficial del fabricante y *Vaccine Administration Statements* de los CDC
- *Report of the Committee on Infectious Diseases of the American Academy of Pediatrics* ("Red Book")
- *Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices*, CDC
- *Guide for Adult Immunization, American College of Physicians*
- *Health Information for International Travel* (publicación anual), y *Advisory Memoranda on Travel* (publicación periódica), CDC
- *Control of Communicable Diseases in Man, American Public Health Association*
- *Technical Bulletin of the College of Obstetrics and Gynecology*
- *National Network for Immunization Information, Infectious Diseases Society of America/Pediatric Infectious Diseases Society/American Academy of Pediatrics/American Nurses Association*

LECTURAS ADICIONALES

Bonhoeffer J, Heininger U: Immunization: Perception and evidence. Curr Opin Infect Dis 20:237, 2007

Brown NJ et al: Vaccination, seizures and "vaccine damage." Curr Opin Neurol 20:181, 2007

Bruce Aylward R et al: Risk management in a polio-free world. Risk Anal 26:1441, 2006

Goldie S: A public health approach to cervical cancer control: Considerations of screening and vaccination strategies. Int J Gynaecol Obstet 94(Suppl 1): S95, 2006

Jacobson RM et al: Why is evidence-based medicine so harsh on vaccines? An exploration of the method and its natural biases. Vaccine 25:3165, 2007

Kaufmann SH: The contribution of immunology to the rational design of novel antibacterial vaccines. Nat Rev Microbiol 5:491, 2007

Kimmel SR et al: Addressing immunization barriers, benefits, and risks. J Fam Pract 56:S61, 2007

Reeler AV: Anthropological perspectives on injections: A review. Bull World Health Organ 78:135, 2000

Thompson KM, Tebbens RJ: Eradication versus control for poliomyelitis: An economic anlysis. Lancet 369:1363, 2007

van der Zeijst BA et al: On the design of national vaccination programmes. Vaccine 25:3143, 2007

117 Recomendaciones sanitarias para viajes internacionales

Jay S. Keystone, Phyllis E. Kozarsky

Según datos de la Organización de Turismo Mundial, el número de viajes turísticos a nivel internacional en 2004 alcanzó la cifra, nunca antes registrada, de 763 millones. Representa un incremento de casi 11% respecto a la de 2003 (el porcentaje más alto y el único incremento de dos dígitos desde 1980 en que se obtuvieron por primera vez las estadísticas). Más gente viaja y un número cada vez mayor de viajeros buscan destinos más exóticos y remotos. Los estudios demuestran que entre 50 y 75% de las personas que efectúan viajes de corta duración a regiones tropicales o subtropicales comunican alguna alteración de la salud. La mayor parte de estos problemas de salud son leves, de manera que sólo 5% necesita atención médica y menos de 1% precisa hospitalización. Aunque los microorganismos infecciosos contribuyen de manera sustancial a la morbilidad de los viajeros, estos patógenos sólo justifican alrededor de 1% de las muertes en esta población. Las enfermedades cardiovasculares y las lesiones accidentales son las causas de muerte más frecuentes entre los estadounidenses que viajan y representan 49 y 22%, respectivamente, de todos los fallecimientos. Las tasas de mortalidad específicas por edades, por causas cardiovasculares, son similares a las de las personas que no viajan. Por lo contrario, las tasas de mortalidad por lesiones (la mayor parte secundarias a accidentes de tránsito, ahogamiento o accidentes de aviación) son varias veces superiores en los viajeros. En la **figura 117-1** se resume la incidencia mensual de problemas sanitarios durante viajes a países en vías de desarrollo.

FIGURA 117-1. Tasa mensual de incidencia de problemas sanitarios durante una estancia en países en desarrollo. PCV, voluntarios de Cuerpos de Paz (*Peace Corps volunteer*). (*De Steffen R, Lobel HO: Epidemiologic basis for the practice of travel medicine. J Wilderness Med 5:56, 1994. Reimpresa con autorización de Chapman and Hall, New York.*)

RECOMENDACIONES GENERALES

Las recomendaciones para la conservación de la salud se basan no sólo en el destino del viajero, sino también en una evaluación del riesgo, el cual está determinado por el estado de salud, el itinerario específico y las circunstancias de vida durante el viaje. Puede obtenerse información detallada sobre los riesgos específicos por país con las recomendaciones implícitas en la publicación de los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) *Health Information for International Travel* (*www.cdc.gov/travel/yb/*).

Debido a la mayor cantidad de ancianos y personas con enfermedades crónicas que viajan a países exóticos, el buen estado de salud para emprender un viaje es un aspecto que preocupa de manera creciente (véase más adelante en el presente capítulo "Viajes y hospedadores especiales"). Como la mayor parte de las cabinas de los aviones comerciales se encuentran presurizadas al equivalente de 2 500 m sobre el nivel del mar (lo que corresponde a una PaO_2 de casi 55 mmHg), es necesario valorar a los individuos que experimentan problemas cardiopulmonares graves antes de que emprendan un viaje. Además, quienes se han sometido recientemente a una operación quirúrgica, o han tenido poco antes un infarto del miocardio, un accidente de apoplejía o trombosis venosa profunda (entre otros problemas) puede estar en alto riesgo de sufrir incidentes adversos durante los vuelos. El *Aerospace Medical Association Air Transport Medical Committee* ha publicado un resumen de las recomendaciones actuales sobre las buenas condiciones físicas para volar (*www.asma.org/publications/*). Puede ser también aconsejable efectuar una valoración de la salud previa al viaje a los individuos que pretenden efectuar actividades recreativas particularmente audaces, como escalar montañas o bucear con equipo.

VACUNACIONES PARA VIAJEROS

Las vacunaciones para viajeros generalmente se dividen en tres categorías: *sistemáticas* (vacunaciones de refuerzo infantiles/del adulto necesarias con independencia del viaje), *obligatorias* (vacunaciones exigidas por las disposiciones internacionales para la entrada en ciertas áreas o para cruzar fronteras) y *recomendadas* (vacunaciones deseables debido a los riesgos relacionados con los viajes). En el **cuadro 117-1** se relacionan las vacunas administradas habitualmente a los viajeros.

Inmunizaciones sistemáticas • ***DIFTERIA, TÉTANOS Y POLIOMIELITIS.*** La difteria (cap. 131) sigue siendo un problema mundial, con grandes brotes recientes en los nuevos estados independientes de la antigua Unión Soviética. Las encuestas serológicas muestran que muchos estadounidenses no tienen antitoxina tetánica (cap. 133), en particular mujeres mayores de 50 años. Aunque el riesgo de poliomielitis (cap. 184) es extraordinariamente bajo para los viajeros internacionales y aunque ésta se ha erradicado del hemisferio occidental y Europa, estudios llevados a cabo en Estados Unidos revelan que los niveles de inmunidad de la población general son variables; algunos datos indican que 12% de los estadounidenses adultos que viajan no están protegidos, por lo menos, frente a un serogrupo del virus de la poliomielitis. Un viaje al extranjero es una excelente oportunidad para actualizar las vacunaciones. Con el incremento reciente de la frecuencia de tos ferina en los adultos, la combinación acelular de difteria-tétanos-tos ferina (Tdap) pudiera sustituir a la vacuna Td como refuerzo cada 10 años, después de haber aplicado la vacunación antipoliomielítica del adulto.

SARAMPIÓN. El sarampión sigue siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad en los países en vías de desarrollo (cap. 185). Varios brotes de la enfermedad ocurridos en Estados Unidos han sido relacionados con casos importados. El grupo de mayor riesgo es el formado por las personas nacidas después de 1956 y vacunadas antes de 1980, ya que en muchas de ellas la vacunación primaria fracasó.

INFLUENZA. La influenza (quizá la infección más común en viajeros que puede evitarse con una vacuna) es endémica todo el año en zonas tropicales y en los meses cálidos en el hemisferio meridional (coincide con los meses fríos en el hemisferio septentrional). Un estudio prospectivo indicó que surgió influenza en 1% de los viajeros al sudeste asiático, por mes de permanencia. Hay que pensar en la vacunación en toda persona que viaje a tales regiones, particularmente los ancianos o los que tienen enfermedades crónicas. La influenza vinculada con viajes sigue ocurriendo en los meses cálidos en Alaska y los territorios noroccidentales de Canadá entre pasajeros y personal de buques cruceros (cap. 180).

INFECCIÓN POR NEUMOCOCOS. Sea cual sea el viaje habrá que aplicar sistemáticamente vacuna antineumocócica a los ancianos y a los sujetos en peligro de padecer la infección grave, incluidos los que tienen enfermedades crónicas de corazón, pulmones y riñones, aquellos en los que se ha extirpado el bazo o los que tienen enfermedad drepanocítica (cap. 128).

Vacunaciones obligatorias • ***FIEBRE AMARILLA.*** Es necesario demostrar la vacunación contra esta enfermedad (cap. 189) para entrar en la mayor parte de los países del África subsahariana y de Sudamérica ecuatorial, donde la enfermedad es endémica o epidémica y en países con riesgo de introducción de la enfermedad. Esta vacuna sólo se administra en centros contra la fiebre amarilla, con autorización estatal y su aplicación debe documentarse en un Certificado Internacional de Vacunación. Se puede obtener de los CDC (*www.cdc.gov/travel/*) un registro de las clínicas estadounidenses que aplican la vacuna. Datos recientes sugieren que menos de la mitad de los viajeros que se desplazan a zonas en que es endémica la fiebre amarilla están vacunados. La

CUADRO 117-1 VACUNAS EMPLEADAS A MENUDO PARA LOS VIAJES

Vacuna	Serie primaria	Intervalo para el refuerzo
Cólera, vibriones vivos, oral (CVD 103–HgR)	1 dosis	6 meses
Hepatitis A (Havrix), inmunoinvestigación enzimática 1440, U/ml	2 dosis con 6-12 meses de separación, IM	No se requiere
Hepatitis A (VAQTA, AVAXIM, EPAXAL)	2 dosis con 6-12 meses de separación, IM	No se requiere
Hepatitis A y B combinadas (Twinrix)	3 dosis, cada una a los meses 0, 1 y 6-12, o bien a los 0, 7 y 21 días más un refuerzo al año, IM	No se requiere, *salvo* a los 12 meses (una vez nada más para el protocolo acelerado)
Hepatitis B (Engerix B): protocolo acelerado	3 dosis, cada una a los meses 0, 1 y 2, o bien a los 0, 7 y 21 días más un refuerzo al año, IM	12 meses, una vez nada más
Hepatitis B (Engerix B o Recombivax) protocolo estándar	3 dosis, cada una a los meses 0, 1 y 6, IM	No se requiere
Inmunoglobulina (prevención de la hepatitis A)	1 dosis IM	Intervalos de 3-5 meses, según la dosis inicial
Japonesa, encefalitis (JEV, Biken)	3 dosis separadas entre sí por 1 semana, SC	12-18 meses (primer refuerzo), a continuación cada 4 años
Meningococo, tetravalente [Menimmune (polisacárido), Menactra (conjugada)]	1 dosis SC	Más de 3 años (aún no se define el protocolo para el refuerzo óptimo)
Rabia (HDCV), vacuna adsorbida contra la rabia (RVA) o vacuna de células de embrión de pollo purificada (PCEC)	3 dosis, cada una a los 0, 7 y 21 o 28 días, IM	No se requiere, salvo en caso de exposición
Tifoidea Ty21a, oral de bacterias vivas atenuadas (Vivotif)	1 cápsula cada tercer día hasta completar 4 dosis	5 años
Tifoidea, polisacárido capsular Vi de la, inyectable (Typhim Vi)	1 dosis IM	2 años
Amarilla, fiebre	1 dosis SC	10 años

HDCV, vacuna contra la rabia de células diploides humanas (*human diploid cell vaccine*); RVA, vacuna adsorbida contra la rabia (*rabies vaccine absorbed*); PCEC, vacuna de células de embrión de pollo purificada (*purified chick embryo cell vaccine)*; IM, vía intramuscular; SC, vía subcutánea.

incidencia de reacciones adversas graves vinculada con la vacuna ha aumentado en fecha reciente. Las personas que por primera vez la reciben pueden tener como cuadro inicial un síndrome que se caracteriza por ataque neurotrópico (un caso por 150 000 a 250 000 dosis) o viscerotrópico (un caso por 200 000 a 300 000 dosis; en personas mayores de 60 años, un caso por 40 000 a 50 000). La senectud y las enfermedades del timo al parecer agravan el peligro de que surjan tales reacciones adversas (*www.cdc.gov/nip/publications/VIS/vis-yf.pdf*).

MENINGITIS MENINGOCÓCICA. Se requiere contar con protección contra la meningitis (mediante la vacuna tetravalente) para ingresar en Arabia Saudita en la temporada de las peregrinaciones a La Meca durante el Hajj (cap. 136).

Vacunaciones recomendadas • ***VACUNA CONTRA HEPATITIS A Y B.*** La hepatitis A (cap. 298) es una de las infecciones más frecuentes que puede evitarse con vacunación en los viajeros. El peligro es seis veces mayor en quienes se apartan de las rutas turísticas comunes. El índice de mortalidad por hepatitis A aumenta con la edad y llega casi a 3% en sujetos mayores de 50 años. De las cuatro vacunas contra dicha infección distribuidas en Estados Unidos y otros países de América del Norte (dos en Estados Unidos) todas son intercambiables y su índice de eficacia es >95 por ciento.

Los trabajadores que están en países extranjeros por largo tiempo al parecer están expuestos a un extraordinario riesgo de contraer la infección por hepatitis B (cap. 298). La recomendación de que toda persona que viaja debe ser vacunada contra la hepatitis B antes de su partida es reforzada por datos de dos estudios recientes que indican que 17% de los viajeros estudiados que recibieron asistencia en otros países, se les había aplicado algún tipo de inyección; según los datos de la Organización Mundial de la Salud, en países en desarrollo incluso 75% de las inyecciones se hacen con equipo no estéril. En Estados Unidos se cuenta ahora con una vacuna combinada contra las hepatitis A y B y ha sido aprobada para su aplicación en un plan acelerado de tres semanas. Al parecer es prudente pensar en la vacunación de todos los viajeros contra las hepatitis A y B.

FIEBRE TIFOIDEA. El índice de ataque de la fiebre tifoidea (cap. 146) es de un caso por 30 000 personas por mes de viaje a países en vías de desarrollo. Sin embargo, los índices de ataque en India, Senegal y norte de África son 10 veces mayores y lo son en particular en individuos que se dirigen a destinos relativamente remotos y en inmigrantes que retornan a su hogar a visitar a amigos o parientes (*visit friends or relatives*, VFR). Entre 1994 y 1999, en Estados Unidos 77% de los casos "importados" provenían de este último grupo. Las dos vacunas disponibles, es decir una ingerible (virus vivo) y la otra inyectable (polisacárido) tienen índices de eficacia aproximadamente de 70%. En algunos países se cuenta con una vacuna combinada contra hepatitis A/fiebre tifoidea.

MENINGITIS MENINGOCÓCICA. No se ha cuantificado el peligro de enfermedad meningocócica en viajeros, pero es posible que sea mayor entre aquellos que viven dentro de poblaciones indígenas pobres y hacinadas (cap. 136). La aplicación de la vacuna de polisacáridos (antigua) o la nueva vacuna a base de conjugado tetravalente se recomienda para las personas que viajan a países subsaharianos en la estación de secas o en áreas del mundo en que hay epidemias. La vacuna, que protege contra los grupos serológicos A, C, Y y W-135, tiene un índice de eficacia mayor de 90 por ciento.

ENCEFALITIS JAPONESA. El riesgo de encefalitis japonesa (cap. 189), una infección de las regiones rurales de Asia y del sudeste asiático transmitida por mosquitos, es cercano a uno por 5 000 por mes de estancia en una región endémica. Casi todas las infecciones sintomáticas que afectan a residentes estadounidenses se producen entre el personal militar y sus familias. La tasa de eficacia de la vacuna es superior a 90% y son raras las reacciones alérgicas graves. Es recomendable la vacuna para personas que permanecerán más de un mes en zonas rurales endémicas o por lapsos más breves si sus actividades en tales áreas (como el campismo, ciclismo o excursiones) los exponen a un mayor riesgo. Se ha aprobado en Estados Unidos para usar en los próximos dos años una vacuna de células Vero.

CÓLERA. El riesgo de cólera (cap. 149) es extremadamente bajo, con cerca de un caso por cada 500 000 viajes a las regiones endémicas. Rara vez se recomienda la vacuna del cólera, de la que no se dispone más en Estados Unidos, pero se consideraba conveniente para los trabajadores de ayuda humanitaria y de asistencia de la salud en los campos de refugiados y en las regiones con desastres naturales y guerras. En otros países se cuenta con una vacuna oral más eficaz.

RABIA. Los principales transmisores de la rabia en los países en desarrollo son los animales domésticos, particularmente los perros (cap. 188). En diversos estudios se ha demostrado que el riesgo de rabia por las mordeduras de perro en una región endémica varía entre uno y 3.6 casos por cada 1 000 viajeros por mes de estancia. Los países con endemia de rabia canina son México, Filipinas, Sri Lanka, India, Tailandia y Vietnam. Las tres vacunas disponibles en Estados Unidos proporcionan una protección superior a 90%. La vacuna de la rabia está recomendada para viajeros que permanezcan mucho tiempo en estas zonas, en particular los niños, y para las personas que puedan tener una exposición profesional en regiones endémicas. Incluso después de que la persona recibe una serie de vacunas antirrábicas previas a la exposición, se necesitan dos dosis después de ocurrida. Los viajeros a quienes se ha aplicado la serie previa a la exposición no necesitarán la inmunoglobulina antirrábica (que a menudo no se distribuye en países en desarrollo) si se exponen a la enfermedad.

PREVENCIÓN DEL PALUDISMO Y OTRAS ENFERMEDADES TRANSMITIDAS POR INSECTOS

Se ha calculado que más de 30 000 viajeros estadounidenses y europeos presentan paludismo cada año (cap. 203). El peligro para los viajeros alcanza su punto máximo en Oceanía y África subsahariana (se ha calculado en 1:5 y 1:50 por mes de permanencia, respectivamente, en personas que no utilizan quimioprofilácticos); las cifras son intermedias en zonas palúdicas del subcontinente indio y en el sudeste asiático (1:250 a 1:1 000 por mes); y son bajas en América del Sur y Central (1:2 500 a 1:10 000 por mes). De los más de 1 000 casos de paludismo notificados anualmente en Estados Unidos, 90% son causados por *Plasmodium falciparum*, en viajeros que vuelven de África y Oceanía

o que han migrado de ambas regiones. Los migrantes VFR que vuelven a su hogar son los que están expuestos al máximo riesgo de contagiarse de paludismo. A causa del incremento mundial de paludismo *falciparum* resistente a la cloroquina y a muchos fármacos, se han vuelto más difíciles las decisiones sobre la quimioprofilaxis. Además, la diseminación del paludismo causado por cepas de *Plasmodium vivax* resistentes a la primaquina y la cloroquina ha vuelto aún más complicado el tratamiento de estos pacientes. La tasa de mortalidad de los casos de paludismo *falciparum* en Estados Unidos es de 4%; sin embargo, se ha considerado la posibilidad de este diagnóstico sólo en una tercera parte de los pacientes que mueren por esta variante del paludismo.

Diversos estudios recientes indican que menos de 50% de los viajeros se sujetan a las recomendaciones básicas para la prevención del paludismo. Las claves para esta prevención consisten en medidas de protección personal contra picaduras de mosquitos, en particular entre el atardecer y el amanecer, como en medidas quimioprofilácticas. Las primeras consisten en empleo de repelentes de insectos que contienen dietiltoluamida (DEET), empleo de pabellones de gasa para proteger la cama, pijamas y camisones impregnados de parametrina, colocación de mallas mosquiteros en las ventanas y puertas de las habitaciones, y utilización de ropas protectoras. Se ha comenzado a utilizar un nuevo repelente de insectos que contiene picaridina como ingrediente activo y al parecer es eficaz y se ha distribuido en Estados Unidos sólo en fórmulas de baja concentración, por lo que se necesitan aplicaciones frecuentes. Por tal razón, en regiones en que se transmiten las infecciones como el paludismo se recomienda usar productos DEET (25 a 50%) incluso en niños y lactantes mayores de dos meses de vida. Las medidas de protección personal también son útiles para evitar otras enfermedades transmitidas por insectos como el dengue (cap. 189). En los últimos 10 años ha aumentado la incidencia de dengue particularmente en países del Caribe, América Latina y sudeste asiático. El virus de dicha fiebre es transmitido por un mosquito "de vida urbana" que pica predominantemente en el atardecer y el amanecer.

El cuadro 117-2 incluye los fármacos más adecuados y recomendables para la profilaxia del paludismo, según los destinos de viajes.

PREVENCIÓN DE ENFERMEDADES GASTROINTESTINALES

La diarrea es la primera causa de enfermedad en los viajeros (cap. 122) y suele ser un trastorno que se corrige por sí solo y de corta duración; sin embargo, 40% de las personas afectadas deben modificar las actividades programadas y otro 20% han de permanecer en cama. El factor de riesgo más importante es el destino del viajero. Se han observado tasas de incidencia por dos semanas de estancia de tan sólo 8% en los países industrializados y de hasta 55% en algunas partes de África, América Central, Sudamérica y el sudeste asiático. El riesgo es especialmente elevado para los lactantes y los adultos jóvenes. Una revisión reciente sugirió que hay poca correlación entre los excesos alimentarios y la aparición de diarrea de los viajeros. Los estudios antiguos de estudiantes estadounidenses en México indicaron que el consumo de alimentos en restaurantes y comedores o los que se obtienen de vendedores callejeros se acompañaba de un mayor peligro de tal enfermedad.

Causas. (Véase también el cuadro 122-3.) Los patógenos identificados más a menudo que causan la diarrea de los viajeros son *Escherichia coli* toxígena y *E. coli* enteroagregativa (cap. 143), aunque en algunas partes del mundo (en particular el norte de África y el sudeste asiático) al parecer predominan las infecciones por *Campylobacter* (cap. 148). Otros microorganismos patógenos comunes son *Salmonella* (cap. 146), *Shigella* (cap. 147), rotavirus (cap. 183) y norovirus (cap. 183); este último virus ha ocasionado innumerables brotes en cruceros. Salvo en el caso de la giardiosis (cap. 208), es poco frecuente que las infecciones por parásitos provoquen diarrea del viajero. Un problema creciente para los viajeros es el desarrollo de resistencia frente a los antibióticos por parte de muchos patógenos bacterianos. Son ejemplos las cepas de *Campylobacter* resistentes a las quinolonas y las de *E. coli, Shigella* y *Salmonella* resistentes al trimetoprim-sulfametoxazol.

CUADRO 117-2 PROTOCOLOS QUIMIODEPRESORES ANTIPALÚDICOS SEGÚN LA ZONA GEOGRÁFICA[a]

Área geográfica	Fármaco preferente	Alternativas
América Central (norte de Panamá), Haití, República Dominicana, Irak, Egipto, Turquía, norte de Argentina y Paraguay	Cloroquina	Mefloquina Doxiciclina Atovacuona-proguanilo
Sudamérica, incluido Panamá (excepto el norte de Argentina y Paraguay); Asia (incluido el sudeste asiático); África, y Oceanía	Mefloquina Doxiciclina Atovacuona-proguanilo (Malarone)	Primaquina
Fronteras de Camboya, Tailandia y Myanmar	Doxiciclina Atovacuona-proguanilo (Malarone)	

[a] Véase *Health Information for International Travel 2005-2006*, CDC.
Nota: véase también el capítulo 203.

Precauciones. Aunque la clave de la prevención de la diarrea del viajero son las precauciones en relación con los alimentos y el agua, se han documentado repetidamente en las publicaciones transgresiones dietéticas en 98% de los viajeros en las primeras 72 h tras la llegada a su destino. La vieja máxima "¡Hiérvelo, cuécelo, pélalo u olvídalo!" es fácil de recordar, pero parece difícil de cumplir. Las precauciones generales relativas a los alimentos y al agua son: comer alimentos bien calientes, evitar los alimentos crudos, poco cocidos o vendidos en puestos callejeros y tomar bebidas hervidas o envasadas comercialmente, en especial las bebidas gaseosas. El calentamiento destruye los microorganismos causantes de la diarrea, pero no así la congelación; por este motivo, deben evitarse los cubitos de hielo de agua no purificada.

Tratamiento administrado por el propio paciente. (Véase también cuadro 122-5.) Debido a que la diarrea del viajero puede producirse a pesar de tomar precauciones rigurosas en relación con los alimentos y con el agua, los viajeros deben llevar medicamentos para autoadministrarse. En la diarrea entre moderada y grave es útil un antibiótico para reducir la frecuencia de las deposiciones y la duración de la enfermedad. La pauta habitual es un ciclo de tres días de una quinolona dos veces al día o, en el caso de algunos fármacos más recientes, una vez al día. Sin embargo, diversos estudios han mostrado que una dosis doble única de una quinolona puede ser igualmente eficaz. Para la diarrea adquirida en partes como Tailandia, donde más de 90% de las infecciones por *Campylobacter* son resistentes a las quinolonas, una mejor opción puede ser la azitromicina. La rifaximina, un derivado poco absorbible de la rifampicina, es muy eficaz contra patógenos bacterianos no invasores como *E. coli* toxígena y enteroagregativa.

La estrategia de autotratamiento de la diarrea de los viajeros es que la persona lleve consigo tres dosis (una vez al día) de un antibiótico y utilizar el número de dosis que necesite para la resolución de su enfermedad. Si la diarrea no se acompaña de fiebre alta ni hay sangre en las heces, puede ingerirse loperamida en combinación con el antibiótico.

Profilaxis. En la actualidad se recurre ampliamente a la profilaxia de la diarrea de viajeros con subsalicilato de bismuto, pero su eficacia es cercana a 60%. En algunas personas como deportistas, individuos con antecedentes repetitivos de diarrea y sujetos con enfermedades crónicas, se logra una eficacia de 75 a 90% para evitar la diarrea con una sola dosis diaria de una quinolona o azitromicina o un régimen de rifaximina una vez al día durante un viaje que dure menos de 30 días.

Enfermedades después del retorno. A pesar de que es muy común, la diarrea aguda de los viajeros suele ceder por sí sola o se le puede erradicar con antibióticos. Los problemas intestinales persistentes después del retorno al hogar tienen una causa menos definida y a veces necesitan la atención de un especialista. Los microorganismos infecciosos (como *Giardia lamblia*, *Cyclospora cayetanensis* y *Entamoeba histolytica*) al parecer causan sólo una pequeña proporción de casos en que hay persistencia de síntomas intestinales. Con mucho, las causas más frecuentes de diarrea persistente después de un viaje son las secuelas posinfecciosas como la intolerancia a la lactosa o el síndrome de colon irritable. Un metaanálisis reciente indicó que el síndrome de colon irritable posinfeccioso puede aparecer incluso en 4 a 13% de los pacientes. Cuando no ha podido identificarse la causa del problema, muchos pacientes lograrán alivio de sus síntomas mediante una prueba terapéutica de metronidazol por sospecha de giardiosis, una dieta estrictamente libre de lactosa durante una semana o un tratamiento tentativo durante varias semanas de muciloide en dosis altas (más lactulosa en el caso de las personas estreñidas).

PREVENCIÓN DE OTROS PROBLEMAS RELACIONADOS CON LOS VIAJES

Los viajeros tienen un riesgo alto de sufrir *enfermedades de transmisión sexual* (cap. 124). Diversas encuestas han mostrado que un gran número de viajeros tiene relaciones sexuales esporádicas y que a menudo existe un rechazo a utilizar preservativos. Cada vez es mayor el número de viajeros diagnosticados de

esquistosomosis (cap. 212). Debe advertirse a los viajeros que eviten bañarse, nadar o caminar en lagos de agua dulce, arroyos o ríos de las regiones tropicales de Sudamérica, el Caribe, África y el sudeste asiático. La prevención de *lesiones vinculadas* a los viajes depende principalmente de precauciones de sentido común. No se recomienda montar en motocicletas ni en vehículos públicos atestados; en particular, no se debe viajar por carretera después del anochecer, sobre todo en regiones rurales. Además de su relación con accidentes de tránsito, el consumo excesivo de alcohol ha sido un factor importante en ahogamientos, agresiones y lesiones. Se advierte a los viajeros que eviten andar descalzos, por el peligro de contraer uncinariosis y estrongiloidosis (cap. 210) y sufrir mordeduras de serpientes (cap. 391).

EL EQUIPO MÉDICO DEL VIAJERO

Es muy recomendable que el viajero lleve consigo un botiquín médico. Su contenido puede variar notablemente de acuerdo con el itinerario, la duración y el estilo del viaje, y los centros médicos locales. Aunque muchos medicamentos se encuentran en el extranjero, a menudo sin receta, pueden no tener instrucciones de uso o éstas pueden estar redactadas en otro idioma y el producto pudo haber caducado o ser falsificado. Por ejemplo, en un estudio hecho en varios países del sudeste asiático se observó que una media de 53% de productos antipalúdicos (límites, 21 a 92%) eran espurios o contenían cantidades inadecuadas del fármaco activo. El individuo que viajará por lapsos breves debe pensar en llevar analgésicos, antidiarreicos y antibióticos para autotratamiento de la diarrea; antihistamínicos, laxantes, sales para rehidratación oral y un producto de pantalla con un factor de protección cutánea de 30 puntos como mínimo; o un repelente de insectos que contenga DEET para la piel; un insecticida para las ropas (permetrina) y si es necesario un antipalúdico. A los fármacos mencionados, la persona que viajará por largo tiempo debe agregar un antibiótico de amplio espectro (uso general) (levofloxacina o azitromicina); pomadas oftálmica y cutánea antibacterianas y un antimicótico tópico. Sea cual sea la duración del viaje habrá que pensar en llevar material de primeros auxilios que contenga tijeras, pinzas y vendajes. Una estrategia práctica para el autotratamiento de infecciones para el viajero que estará largo tiempo en su travesía y que porta antibióticos de uso una vez al día, es utilizar tres comprimidos para problemas "por debajo de la cintura" (infecciones intestinales y vesicales) y seis comprimidos para problemas "por arriba de la cintura" (infecciones de la piel y vías respiratorias).

VIAJES Y HOSPEDADORES ESPECIALES

EMBARAZO Y VIAJE

(Véase también el cap. 7.) Los antecedentes médicos de la mujer, el itinerario que se va a seguir, la calidad de la asistencia médica en el lugar de destino y el grado de flexibilidad de la embarazada determinan si el viaje es aconsejable durante el embarazo. Según el *American College of Obstetrics and Gynecology*, la fase más segura del embarazo para viajar es entre las semanas 18 y 24, cuando el peligro de aborto espontáneo o de parto prematuro es más bajo. Algunos obstetras prefieren que la mujer permanezca en un radio de varios cientos de kilómetros de su hogar a partir de la semana 28 de gestación por si surgen problemas; sin embargo, en general puede aconsejarse a las mujeres sanas que viajen si lo desean.

Entre las contraindicaciones relativas para hacer viajes internacionales durante el embarazo están el antecedente de aborto espontáneo, parto prematuro, insuficiencia cervicouterina o toxemia. En enfermedades generales como diabetes, insuficiencia cardiaca, anemia grave o antecedentes de enfermedad tromboembólica, también se aconseja que la embarazada posponga los viajes. Por último, las regiones en las que la embarazada o su feto pueden correr un riesgo excesivo (p. ej., grandes altitudes, zonas en las que se requiere una vacunación con virus vivos o en las que existe paludismo endémico multirresistente) no son destinos ideales durante ningún trimestre.

Paludismo. Durante el embarazo, el paludismo conlleva un riesgo importante de morbilidad y mortalidad. Los niveles de parasitemia son mayores y el fracaso del tratamiento con cloroquina es más frecuente en las primigrávidas. Durante la gestación es particularmente probable que se produzca una enfermedad grave con complicaciones como paludismo cerebral, hemólisis masiva e insuficiencia renal. Los posibles desenlaces para el feto son aborto espontáneo, mortinato, parto prematuro e infección congénita.

Diarrea de los viajeros. Las embarazadas que viajan deben tener mucho cuidado en cuanto a su alimentación y bebidas. La deshidratación por la diarrea puede originar insuficiencia de la circulación placentaria. Las infecciones como toxoplasmosis, hepatitis E y listeriosis pueden tener secuelas graves en la gestación.

El elemento fundamental para tratar la diarrea de los viajeros es la rehidratación. Si es necesario, se puede recurrir a la loperamida. Para autotratamiento la azitromicina puede constituir la mejor opción. A pesar de que las quinolonas se utilizan con frecuencia cada vez mayor y de manera inocua en el embarazo y la rifaximina que casi no se absorbe en las vías gastrointestinales, no han recibido aprobación para ser usadas con tales indicaciones.

Debido a los problemas que se producen cuando los lactantes toman alimentos y bebidas locales se recomienda enérgicamente a las madres que, si viajan con un recién nacido, lo alimenten al pecho. Una madre lactante que contraiga una diarrea del viajero no debe dejar de amamantar, sino aumentar su consumo de líquidos.

Viaje aéreo y destinos a grandes alturas. Los viajes aéreos en líneas comerciales no suponen riesgo para la embarazada sana ni para el feto. Los mayores niveles de radiación medidos en altitudes superiores a 10 500 m no representan problema para las viajeras embarazadas sanas. Como cada línea aérea tiene su propia política en relación con el embarazo y el vuelo; es preferible consultar a la compañía en el momento de hacer la reservación. En general, los vuelos nacionales están permitidos hasta la semana 36, mientras que los internacionales están permitidos hasta la semana 32.

No existen riesgos conocidos para las embarazadas que viajan a lugares de gran altura donde permanecen durante breves periodos. Sin embargo, no se cuenta con datos sobre la seguridad de las embarazadas en alturas superiores a 4 500 metros.

EL VIAJERO CON INFECCIÓN POR EL VIH

(Véase también el cap. 182.) El viajero infectado por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) corre un riesgo especial de contraer infecciones graves originadas por diversos patógenos cuya prevalencia es mayor en el lugar de destino que en su entorno habitual. No obstante, el riesgo depende ante todo del estado de su sistema inmunitario en el momento del viaje. No se ha demostrado que el riesgo de las personas con recuentos de células T CD4+ normales o superiores a 500/μl sea mayor que el de las personas que no presentan infección por el VIH. Los enfermos de SIDA (recuentos de células T CD4+ <200/μl) y otros pacientes sintomáticos necesitan asesoramiento especial, por lo que antes de viajar deberán consultar a un médico especializado en los problemas sanitarios vinculados a los viajes, sobre todo si su destino es un país en vías de desarrollo.

En la actualidad, varios países prohíben la entrada a las personas con infección por el VIH, a pesar de que no hay datos que demuestren que tales restricciones reduzcan las tasas de transmisión del virus. En general, se exige la prueba del VIH a las personas que desean permanecer más de tres meses o que pretenden trabajar o estudiar en el extranjero. Algunos países aceptan una prueba serológica del VIH efectuada en cualquier momento durante los seis meses previos a la partida, mientras que otros no aceptan las pruebas sanguíneas efectuadas en el país de origen del viajero. Las autoridades aduaneras suelen tener la facultad de interrogar a las personas que entran en el país y de comprobar los medicamentos que traen consigo. Si encuentran un fármaco como la zidovudina (AZT) es posible que impidan a la persona entrar en el país. En los consulados puede obtenerse información sobre los requisitos exigidos por cada país, aunque suelen ser objeto de cambios frecuentes.

Vacunaciones. El viajero infectado por el VIH debe actualizar todas las vacunaciones habituales (cap. 116). La respuesta a la vacunación puede estar alterada cuando el recuento de células T CD4+ es inferior a 200/μl (y en algunos casos incluso con recuentos superiores). Por tanto, las personas infectadas por el VIH deben vacunarse a la brevedad posible para garantizar una reacción inmunitaria adecuada a todas las vacunas. En los pacientes que reciben tratamiento retrovírico de actividad alta, deben pasar por lo menos tres meses antes que sus células T CD4+ regeneradas puedan considerarse totalmente funcionales; por este motivo, en ellos deben retrasarse en lo posible las vacunaciones. No obstante, se recomienda la vacunación cuando el riesgo de enfermedad es alto o las secuelas de la infección son graves. En algunas circunstancias puede resultar prudente comprobar antes de la partida si la respuesta de anticuerpos séricos es adecuada.

A causa del mayor riesgo de infecciones por *Streptococcus pneumoniae* y por otros patógenos bacterianos que causan neumonía tras la gripe, deben administrarse la vacuna de la gripe y la vacuna del polisacárido neumocócico. Las tasas de respuesta estimadas para la vacuna de la gripe son superiores a 80% en las personas con infección asintomática por el VIH e inferiores a 50% en las que padecen síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

En general, las vacunas de microorganismos vivos atenuados están contraindicadas en las personas que experimentan disfunción inmunitaria. Como el sarampión puede ser una infección grave y letal para los pacientes positivos al VIH, éstos deben recibir la vacuna contra esa enfermedad (o la vacuna combinada contra sarampión, parotiditis y rubéola), a menos que el recuento de células T CD4+ sea <200/μl. Entre 18 y 58% de los pacientes vacunados infectados por el VIH que se encuentran sintomáticos desarrollan títulos apropiados de anticuerpos y entre 50 y 100% de las personas asintomáticas infectadas por ese virus experimentan seroconversión.

Se recomienda no administrar la vacuna contra la fiebre amarilla a los viajeros infectados por el VIH. Aunque siempre son una preocupación los efectos adversos potenciales de una vacuna de microorganismos vivos en un individuo infectado por el VIH, al parecer no se ha informado de casos de enfermedad en quienes han recibido inadvertidamente esta vacuna. De todas maneras, si el recuento de T CD4+ es menor de 200 células/μl, se recomienda seleccionar un itinerario de viaje que no entrañe la exposición a la fiebre amarilla. Si el viajero está transitando o piensa hacerlo por una zona en la que se requiere la vacuna, pero el riesgo de adquirir la enfermedad es bajo, el médico deberá expedirle un certificado de exención.

En las personas con infección por el VIH se ha demostrado un aumento transitorio (de días a semanas) de la viremia tras la inmunización con vacunas frente a enfermedades como la gripe, la infección neumocócica y el tétanos (cap. 182). Sin embargo, hasta el momento no hay pruebas de que sea nocivo este incremento transitorio.

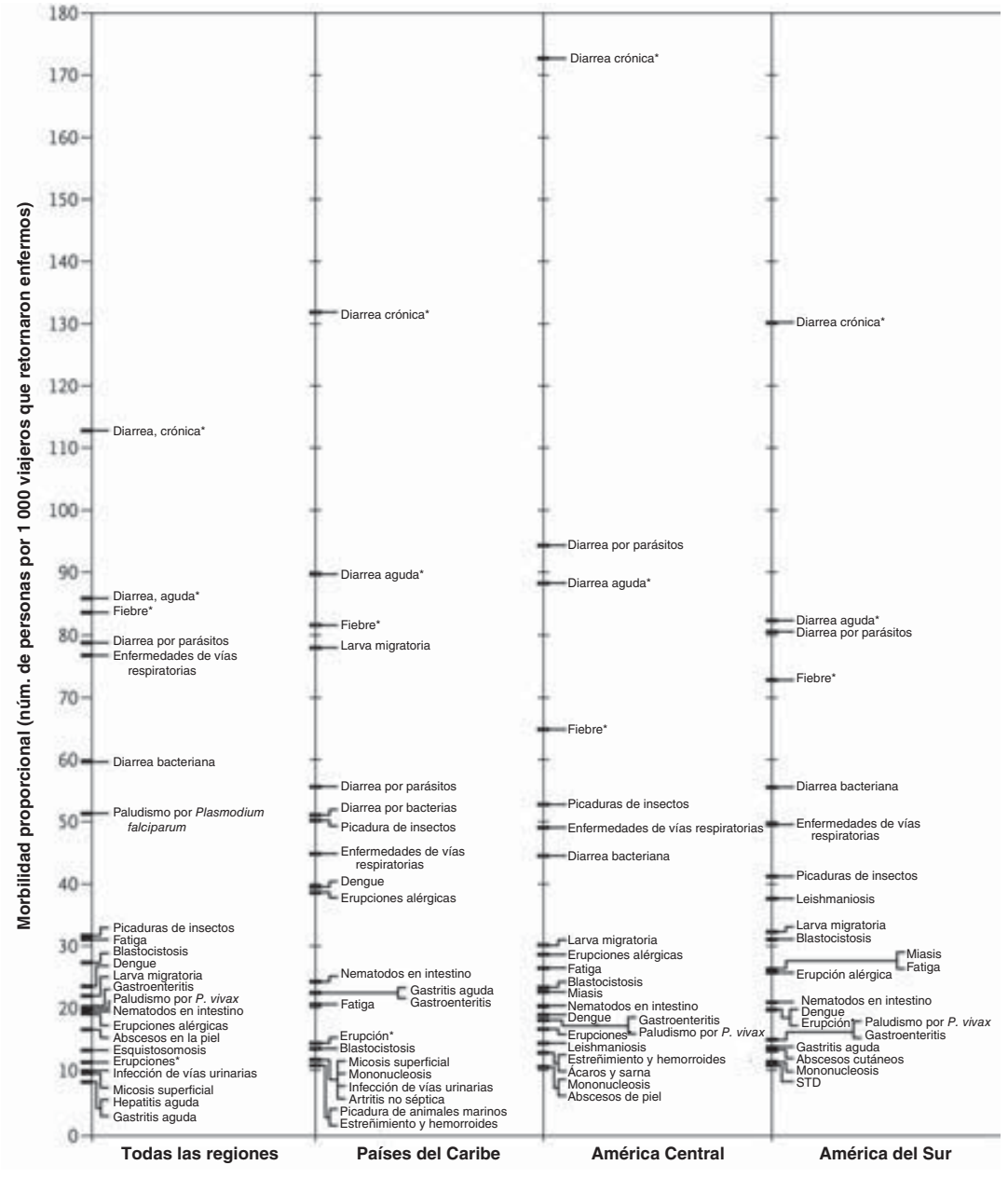

FIGURA 117-2. Morbilidad proporcional en viajeros enfermos que retornaron de países en desarrollo, según la región del viaje. Las proporciones (no los índices de incidencia) se incluyen en la parte superior de los 22 diagnósticos específicos, entre las personas que retornaron enfermas dentro de cada región.

Enfermedades gastrointestinales. La disminución de los niveles de ácido gástrico, la inmunidad anormal de la mucosa gastrointestinal y otras complicaciones de la infección por el VIH, así como las medicaciones que toman estos pacientes, motivan que la diarrea del viajero resulte particularmente problemática en estos sujetos. En ellos hay mayor posibilidad de que la diarrea del viajero ataque con mayor frecuencia, sea más grave, se acompañe de bacteriemia y sea más difícil de tratar. Las infecciones por *Cryptosporidium*, *Isospora belli* y *Microsporidium*, a pesar de que son poco comunes, se acompañan de mayor morbilidad y mortalidad en los sujetos con síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

El viajero infectado de VIH debe tener cuidado de consumir sólo alimentos y bebidas preparados de manera apropiada y se puede beneficiar de la profilaxia con antibióticos en el caso de la diarrea del viajero. Las sulfonamidas (como las utilizadas para evitar la neumocistosis) no son eficaces porque tienen una resistencia muy amplia.

Otras infecciones que surgen durante viajes. No se cuenta con datos de la gravedad de muchas de las enfermedades transmitidas por vectores en personas infectadas por VIH. El paludismo es especialmente grave en personas sin bazo y en las que padecen SIDA. El número de virus de VIH se duplica durante el paludismo y el cuadro cede en casi ocho a nueve semanas; se desconoce la importancia de tal aumento en la carga vírica.

Según se sabe, se han señalado en numerosos viajeros infectados por VIH, casos de leishmaniosis visceral (cap. 205). El diagnóstico puede ser difícil, porque a menudo no aparecen esplenomegalia ni hiperglobulinemia y los resultados de estudios serológicos pueden ser negativos. Es posible evitar las picaduras de flebótomos al utilizar repelente de insectos durante la noche.

Algunas enfermedades de vías respiratorias como la histoplasmosis y la coccidioidomicosis originan morbilidad y mortalidad mayores en personas con SIDA. La tuberculosis es frecuente en ese tipo de enfermos (particularmente en países en desarrollo); sin embargo, si el viajero infectado por VIH que hace travesías breves la contrae, ello no constituye un problema grave.

Medicamentos. Las reacciones adversas por medicamentos y las interacciones medicamentosas son frecuentes y plantean problemas complejos en las personas infectas por VIH. Las reacciones cutáneas (como la hipersensibilidad cutánea a las sulfonamidas) son extraordinariamente altas en personas con SIDA. La zidovudina es metabolizada por glucuronidación en el hígado y por ello los productos que inhiben tal proceso pueden hacer que aumenten los niveles séricos de tal fármaco. La administración concomitante de la mefloquina, un antipalúdico, y el ritonavir, un antirretrovírico, puede hacer que disminuyan en el plasma los niveles del segundo fármaco. A diferencia de ello, no se detectó en dos viajeros infectados por VIH influencia significativa de la administración concomitante de mefloquina, en los niveles plasmáticos de in-

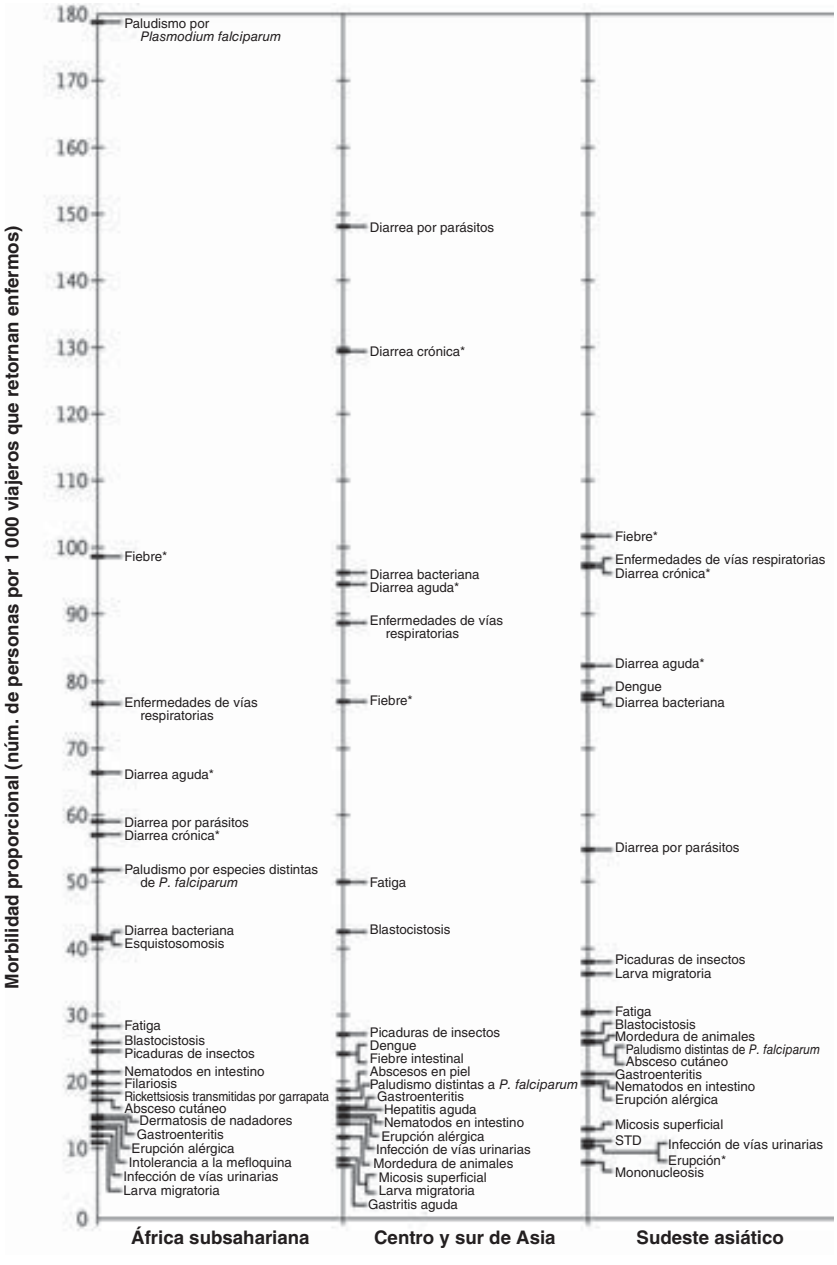

FIGURA 117-2. (*Continuación*) STD, enfermedades de transmisión sexual (*sexually transmitted disease*). Los asteriscos indican diagnósticos sindrómicos en que fue imposible asignar una causa específica. (*Reimpresa con autorización de Freedman et al. © 2006 Massachusetts Medical Society.*)

dinavir o nelfinavir. Hay una preocupación importante de tipo teórico de que la lumefantrina, un antipalúdico (combinado con artemisinina en Coartem y Riamet) y la halofantrina, interactúen con los inhibidores de proteasa de VIH y los inhibidores no nucleósidos de transcriptasa inversa, dado que se sabe que estos últimos son inhibidores potentes del citocromo P450.

ENFERMEDAD CRÓNICA, DISCAPACIDAD Y VIAJES

Los problemas de salud crónicos no deben impedir un viaje, pero pueden tomarse medidas especiales para que éste resulte más seguro y cómodo.

Cardiopatías. Los trastornos cardiovasculares son la causa principal de fallecimiento en viajeros y de situaciones de emergencia durante el vuelo de aeronaves comerciales. En la maleta de mano la persona debe portar cantidades adicionales de todos sus fármacos junto con una copia de un electrocardiograma reciente, así como el nombre y el número telefónico del médico que lo atiende en su hogar. Los marcapasos no son alterados por los aparatos de seguridad de aeropuertos. Los satélites internacionales no transmiten a través de teléfonos electrónicos, los datos de función de tales aparatos. Los viajeros que tienen desfibriladores electrónicos deben portar una nota en ese sentido y solicitar detección manual (no electrónica). Algunos viajeros se pueden beneficiar de oxígeno suplementario; los sistemas de distribución de dicho gas no son estándar, razón por la cual el médico que atiende al viajero debe ordenar el aporte de oxígeno suplementario mucho antes de la hora del vuelo. Otros viajeros se pueden beneficiar de estar sentados junto al pasillo ya que deben caminar, hacer ejercicio de estiramiento y flexión, pensar en el uso de medias elásticas y estar hidratado durante el vuelo, para impedir trombosis venosa y embolia pulmonar.

Neumopatías crónicas. La neumopatía obstructiva crónica es una de las patologías más frecuentes en individuos que necesitan ser valorados en el departamento de urgencias por síntomas que surgen durante vuelos en aeroplano. El mejor elemento que permite anticipar la aparición de problemas durante el vuelo es la Pa_{O2} a nivel del mar. Dicho parámetro, si es de 72 mmHg como mínimo, corresponde a una Pa_{O2} arterial durante el vuelo de aproximadamente 55 mmHg cuando la cabina está presurizada a 2 500 m. Si la Pa_{O2} inicial del viajero es menor de 72 mmHg hay que pensar en el aporte de oxígeno suplementario. Entre las contraindicaciones para viajar en aeroplano están broncoespasmo activo, infección de las vías respiratorias bajas, flebitis profunda de extremidades pélvicas, hipertensión pulmonar y en fecha reciente operaciones de tórax (en las tres semanas anteriores) o neumotórax. También hay que pensar en disminuir la actividad al aire libre en el punto de llegada si es excesiva la contaminación atmosférica.

Diabetes mellitus. Cuando viajan, los diabéticos suelen sufrir alteraciones del control de la glucemia y de sus necesidades de insulina. Los cambios de horario, la cantidad y momento de la ingestión de alimentos, así como la actividad física exigen una valoración más cuidadosa del control metabólico. El paciente diabético que viaja debe llevar en su equipaje de mano sus medicamentos (incluido un envase de insulina regular para urgencias), jeringas y agujas de insulina, equipo y suministro para el monitoreo de la glucosa y bocadillos. La insulina permanece estable durante unos tres meses a temperatura ambiente, pero debe conservarse lo más fría posible. El viajero debe llevar el nombre y el número de teléfono de su médico y una tarjeta o collar en el que se indiquen sus problemas médicos y el tipo y dosis de insulina que utiliza. En los viajes hacia el este (p. ej., de Estados Unidos a Europa), es posible que deba reducirse la dosis matutina de insulina, controlando la glucemia durante el día para definir si se necesita una cantidad adicional de insulina. En los vuelos hacia el oeste, al aumentar la duración del día puede requerirse una dosis adicional de insulina regular.

Otros grupos especiales. Otros grupos para los que se están proponiendo medidas especiales cuando viajan son los pacientes en diálisis, los que se han sometido a un trasplante y los que sufren otras discapacidades. Hasta 13% de los viajeros tiene algún tipo de discapacidad, pero son pocos los grupos de apoyo y las compañías de viajes que prestan atención a esta población cada vez más numerosa. Las interacciones medicamentosas son una fuente de grave preocupación para estos viajeros, por lo que deben llevar la información médica adecuada, además del nombre y el número de teléfono de su médico. Algunos viajeros toman glucocorticoides y llevan dosis de estrés por si se enferman. La vacunación de estos viajeros inmunodeprimidos puede proporcionar una protección insuficiente. Por tanto, el viajero y el médico deben considerar con todo cuidado los destinos apropiados.

PROBLEMAS TRAS EL RETORNO

Los problemas médicos más frecuentes que afectan a los viajeros después de su regreso son diarrea, fiebre, enfermedades respiratorias y enfermedades cutáneas (fig. 117-2). A menudo existen otros problemas que pueden pasar inadvertidos, como fatiga y estrés emocional, sobre todo cuando el viaje ha sido largo. El método de diagnóstico requiere cierto conocimiento de la medicina geográfica, en especial de la epidemiología y de la presentación clínica de las infecciones. La historia geográfica debe centrarse en el itinerario exacto del viajero, incluidas las fechas de partida y llegada, la historia de exposiciones (imprudencias alimentarias, procedencia del agua consumida, contacto con agua dulce, actividad sexual, contacto con animales, picaduras de insectos), la localización y el estilo del viaje (urbano o rural, alojamiento en hoteles de

primera clase o acampada), la historia de vacunaciones y el uso de quimioprofilaxis antipalúdica.

DIARREA

Véase antes en este capítulo "Prevención de enfermedades gastrointestinales".

FIEBRE

Debido a que la muerte por infección por *P. falciparum* puede producirse después de sólo algunos días de evolución de la enfermedad, la fiebre en una persona que ha regresado de una zona endémica debe considerarse una urgencia médica. Aunque la "fiebre de los trópicos" no siempre tiene una causa tropical, el primer diagnóstico que debe considerarse es el paludismo. El riesgo de infección por *P. falciparum* es máximo entre los viajeros que vuelven de África u Oceanía y en aquellos en los que los síntomas se han desarrollado en los dos meses siguientes a su regreso. Otras causas importantes de fiebre después de un viaje son hepatitis vírica (hepatitis A y E), fiebre tifoidea, enteritis bacteriana, infecciones por arbovirus (p. ej., el dengue), infecciones por rickettsias (incluida la fiebre moteada de las Montañas Rocosas, tifus de los matorrales o la fiebre Q) y, en casos raros, leptospirosis, infección aguda por el VIH y abscesos hepáticos por amebas. Los datos de un estudio por colaboración hecho por GeoSentinel (un grupo de vigilancia de enfermedades infecciosas "emergentes" establecido por los CDC y la *International Society of Travel Medicine*) indicó que, en 3 907 viajeros que volvieron con fiebre, el paludismo fue adquirido más a menudo en África; el dengue en el sudeste asiático y países del Caribe, la fiebre tifoidea en el sudeste asiático y la rickettsiosis (tifo por garrapatas) en el sur de África **(cuadro 117-3)**. En por lo menos 25% de los casos no logra encontrarse alguna causa y la enfermedad se resuelve espontáneamente. Los médicos deben tener presente que ningún medicamento antipalúdico actual garantiza la protección frente a la enfermedad y que algunas vacunaciones (particularmente las de la fiebre tifoidea) sólo ofrecen una protección parcial.

Cuando no se puede precisar un diagnóstico específico, se sugiere, si es posible, efectuar los estudios siguientes: citología hemática completa, pruebas de la función hepática, frotis sanguíneos gruesos y delgados para identificar a los microorganismos causales del paludismo (repetidos en dos ocasiones si es necesario), análisis general de orina, urocultivos y hemocultivos (repetidos una vez), radiografía de tórax, y obtención de una muestra de suero de fase aguda que se conservará para el estudio en conjunto con una muestra par de suero de fase de convalecencia.

ENFERMEDADES CUTÁNEAS

Las enfermedades cutáneas más frecuentes de los viajeros que regresan a casa son piodermias, quemaduras solares, picaduras de insectos, úlceras cutáneas y larva migratoria cutánea. En los casos de úlceras cutáneas persistentes, debe pensarse en los diagnósticos de leishmaniosis, infección por micobacterias o infección micótica cutánea. Para detectar las escaras por rickettsias en un paciente febril o el agujero central de respiración de un "divieso" por miasis resulta esencial llevar a cabo una inspección cuidadosa y completa de la piel.

ENFERMEDADES INFECCIOSAS EMERGENTES

En años recientes, los viajes y el comercio han estimulado la propagación de la infección por VIH a nivel mundial y, en ese mismo tenor, ha reaparecido el cólera como amenaza global contra la salud y generado gran temor respecto a la propagación posible del síndrome respiratorio agudo grave (*severe acute respiratory syndrome*, SARS) (neumonía atípica asiática) y de influenza o gripe aviar (H5N1). Para los viajeros existen preocupaciones más realistas. Uno de los brotes de mayor tamaño del dengue jamás visto está arrasando hoy en día a Latinoamérica, se está describiendo la presencia de esquistosomosis en lagos africanos previamente no afectados y están surgiendo cepas resistentes a los antibióticos contra microorganismos de transmisión sexual y entéricos a una tasa alarmante en el mundo en desarrollo. Además, se han planteado preocupaciones sobre el potencial del bioterrorismo con cepas no sólo ordinarias de microorganismos poco frecuentes, sino también con cepas mutantes. El tiempo dirá si los viajeros (al igual que las personas que permanecen en sus hogares) se vacunarán de manera sistemática contra enfermedades como el carbunco sintomático y la viruela. Como postuló el Dr. Joshua Lederberg, laureado con el Premio Nobel: "el microorganismo que ayer infectó a un niño en un continente distante, puede llegar hoy a nuestros propios hijos y mañana desencadenar una pandemia mundial". El clínico experimentado comprenderá que nunca está de más insistir en la importancia de obtener antecedentes completos sobre los viajes de sus pacientes.

CUADRO 117-3 DISTRIBUCIÓN ETIOLÓGICA Y GEOGRÁFICA (PORCENTUAL) DE LAS ENFERMEDADES FEBRILES GENERALIZADAS EN VIAJEROS A SU RETORNO (*N* = 3 907)

Causa	Carib	CAm	SAm	SSA	SCA	SEA
Paludismo	<1	13	13	**62**	14	13
Dengue	**23**	12	14	<1	14	**32**
Mononucleosis	7	7	8	1	2	3
Rickettsiosis	0	0	0	**6**	1	2
Salmonelosis	2	3	2	<1	**14**	3

Nota: Carib, países del Caribe; CAm, América Central (*Central America*); SAm, América del Sur (*South America*); SSA, países subsaharianos (*Sub-Saharan Africa*); SCA, Zona Centrosur de Asia (South Central Asia); SEA, sudeste asiático (*Southeast Asia*). Sólo con fines de ilustración se incluyen cifras en negritas.
Fuente: con autorización de Freedman et al, 2006, cuadro 2. Con autorización de *Massachusetts Medical Society*.

LECTURAS ADICIONALES

Chen LH, Keystone JS: New strategies for the prevention of malaria in travelers. Infect Dis Clin North Am 19:185, 2005

DuPont AW, DuPont HL: Travelers' diarrhea: Modern concepts and new developments. Curr Treat Options Gastroenterol 9:13, 2006

Freedman DO et al (GeoSentinel Surveillance Network): Spectrum of disease and relation to place of exposure among ill returned travelers. N Engl J Med 354:119, 2006

Keystone JS et al: *Travel Medicine.* Mosby, Philadelphia, 2004

Okhuysen PC: Current concepts in travelers' diarrhea: Epidemiology, antimicrobial resistance and treatment. Curr Opin Infect Dis 18:522, 2005

Ryan ET et al: Illness after international travel. N Engl J Med 347:505, 2002

Shlim DR: Update in traveler's diarrhea. Infect Dis Clin North Am 19:137, 2005

Sohail MR, Fischer PR: Health risks to air travelers. Infect Dis Clin North Am 19:67, 2005

Wilson ME, Chen LH: Dermatologic infectious diseases in international travelers. Curr Infect Dis Rep 6:54, 2004

Websites of Interest: Chronic renal failure: *www.kidney.org.* Diabetes: *www.diabetesmonitor.com/other-14.htm.* Dialysis: *www. dialysisfinder.com.* Disability: *www.access-able.com.* HIV: *www.aegis.com*

118 Endocarditis infecciosa

Adolf W. Karchmer

La lesión prototípica de la endocarditis infecciosa es la *vegetación* **(fig. 118-1)** y consiste en una masa de plaquetas, fibrina, pequeñas colonias de microorganismos y escasas células inflamatorias. La infección afecta con mayor frecuencia a las válvulas cardiacas (tanto a las válvulas naturales como a las prótesis valvulares), pero también puede ocurrir en el lado de baja presión del tabique ventricular en un defecto, en zonas del endocardio mural dañadas por chorros de sangre o por algunos cuerpos extraños o en los propios dispositivos intracardiacos. El proceso análogo, que afecta a las comunicaciones arteriovenosas o arterioarteriales (conducto arterioso persistente) o a una coartación aórtica, recibe el nombre de *endarteritis infecciosa*.

La endocarditis puede clasificarse de acuerdo con la evolución temporal de la enfermedad, el sitio de la infección, la causa de la infección o la presencia de un factor de riesgo predisponente como el consumo de drogas por vía intravenosa. Aunque cada criterio de clasificación proporciona información terapéutica y pronóstica útil, los métodos se superponen y ninguno es suficiente por sí solo. La *endocarditis aguda* es una enfermedad que conlleva fiebre héctica, que lesiona pronto las estructuras cardiacas, produce focos metastásicos extracardiacos diseminados por vía hematógena y, si no recibe tratamiento, evoluciona hasta causar la muerte del paciente en cuestión de semanas. La *endocarditis subaguda* sigue un curso más insidioso, provoca lesiones cardiacas estructurales lentamente, si es que llega a provocarlas, rara vez origina infecciones metastásicas y sigue un curso gradualmente progresivo a menos que se complique con un episodio embólico grave o con la rotura de un aneurisma micótico.

En los países desarrollados, la incidencia de endocarditis fluctúa entre 2.6 y 7.0 casos por 100 000 habitantes por año y se mantuvo relativamente estable en el periodo comprendido entre 1950 y 2000. Si bien se mantienen constantes las tasas de cardiopatía congénita, en los países desarrollados se han modificado otros trastornos predisponentes y en vez de la cardiopatía reumática crónica, ahora son el empleo de drogas intravenosas ilícitas, valvulopatías degenerativas, dispositivos intracardiacos e infecciones relacionadas con la asistencia médica. La incidencia de endocarditis aumenta notablemente en los ancianos. En las series reportadas, de 10 a 30% de los casos de endocarditis afectan a las válvulas protésicas. El riesgo de infección de prótesis es máximo durante los primeros seis meses después del reemplazo valvular; disminuye gradualmente a una tasa baja estable a partir de entonces y es similar para los dispositivos mecánicos y bioprotésicos.

CAUSAS

Aunque muchas especies de bacterias y hongos producen episodios esporádicos de endocarditis, sólo algunas especies bacterianas son causa de la mayoría de los casos **(cuadro 118-1)**. Los microorganismos patógenos varían un poco según los tipos clínicos de endocarditis, lo cual en parte se debe a las diferentes vías de entrada. La cavidad oral, la piel y el sistema respiratorio alto son las vías de entrada principales respectivas para *Streptococcus viridans*, estafilococos y microorganismos del grupo HACEK (*Haemophilus, Actinobacillus, Cardiobacterium, Eikenella* y *Kingella*) que producen endocarditis de válvulas naturales extrahospitalarias. *Streptococcus bovis* se origina en el aparato gastrointestinal, donde se relaciona con pólipos y tumores colónicos, en tanto que los enterococos entran en el torrente sanguíneo a partir del sistema genitourinario. La endocarditis de válvulas naturales relacionada con la atención médica es consecuencia de la bacteriemia que se origina en infecciones de catéteres intravasculares, infecciones intrahospitalarias de heridas y de las vías urinarias así como procedimientos cruentos crónicos como la hemodiálisis. La endocarditis es complicación en 6 a 25% de los episodios de bacteriemia por *Staphylococcus aureus* relacionada con catéteres; se detectan tasas altas por medio de detección selectiva con ecocardiografía transesofágica (*transesophageal echocardiography*, TEE) (véase "Ecocardiografía", más adelante en el presente capítulo).

La endocarditis de prótesis valvulares que se desarrolla en los dos meses siguientes a la sustitución valvular suele ser el resultado de la contaminación transoperatoria de la prótesis o de una complicación bacteriémica posoperatoria. La naturaleza nosocomial de estas infecciones se refleja en los microorganismos primarios que la producen: estafilococos coagulasa-negativos (*coagulase-negative staphylococci*, CoNS), *S. aureus*, bacilos gramnegativos facultativos, difteroides y hongos. Las vías de entrada de los microorganismos que provocan endocarditis transcurridos más de 12 meses de la intervención quirúrgica son similares a los de la endocarditis de válvulas naturales adquirida en la comunidad. Los datos epidemiológicos indican que la endocarditis de prótesis valvulares por estafilococos coagulasa-negativos que aparece entre dos y 12 meses después de la cirugía representa una infección nosocomial de comienzo tardío. Por lo menos 85% de los estafilococos coagulasa-negativos que causan endocarditis de las prótesis valvulares en los 12 meses siguientes a la intervención son resistentes a la meticilina; la tasa de resistencia a la meticilina disminuye a 25% en los estafilococos coagulasa-negativos causantes de endocarditis de prótesis valvulares que aparece más de un año después de la cirugía valvular.

La endocarditis vinculada a derivaciones de marcapasos transvenosos o a dispositivos de desfibrilación implantados suele ser una infección nosocomial. La mayor parte de los episodios ocurren en las semanas siguientes a la implantación o al cambio de generador y se deben a *S. aureus* o a estafilococos coagulasa-negativos.

La endocarditis que afecta a los usuarios de drogas por vía intravenosa, especialmente la infección de la válvula tricúspide, suele deberse a cepas de *S. aureus*, muchas de las cuales son resistentes a la meticilina. Las causas de la infección de las cavidades izquierdas en este tipo de pacientes son más variadas y las válvulas afectadas a menudo han sufrido daños a consecuencia de episodios previos de endocarditis. Algunos de estos casos se deben a *Pseudomonas aeruginosa* y a especies de *Candida* y existen casos esporádicos originados por microorganismos poco frecuentes, como especies de *Bacillus*, *Lactobacillus* y *Corynebacterium*. La endocarditis polimicrobiana es más frecuente en los usuarios de drogas por vía intravenosa que en los pacientes que no se las inyectan. La presencia del virus de inmunodeficiencia humana (VIH) en esta población no tiene un impacto relevante sobre las causas de endocarditis.

En 5 a 15% de los pacientes con endocarditis, los cultivos son negativos; en 33 a 50% de estos casos, la negatividad se debe a una exposición previa a antibióticos. El resto de estos pacientes presenta una infección por microorganismos de crecimiento exigente, como microorganismos con variante nutricional (actualmente designados como especies de *Granulicatella* y *Abiotrophia*), los microorganismos cocobacilares gramnegativos del grupo HACEK y especies de *Bartonella*. Algunos microorganismos de crecimiento exigente que causan endocarditis se vinculan con contextos epidemiológicos característicos (p. ej., *Coxiella burnetii* en Europa, especies de *Brucella* en Oriente Medio). *Tropheryma whipplei* causa una forma de endocarditis insidiosa afebril con cultivos negativos.

PATOGENIA

A menos que esté lesionado, el endotelio normal es resistente a las infecciones por la mayor parte de las bacterias y a la formación de trombos. La lesión del endotelio (p. ej., los sitios de impacto de chorros a gran velocidad o el lado de baja presión de una lesión cardiaca estructural) causa un flujo aberrante y per-

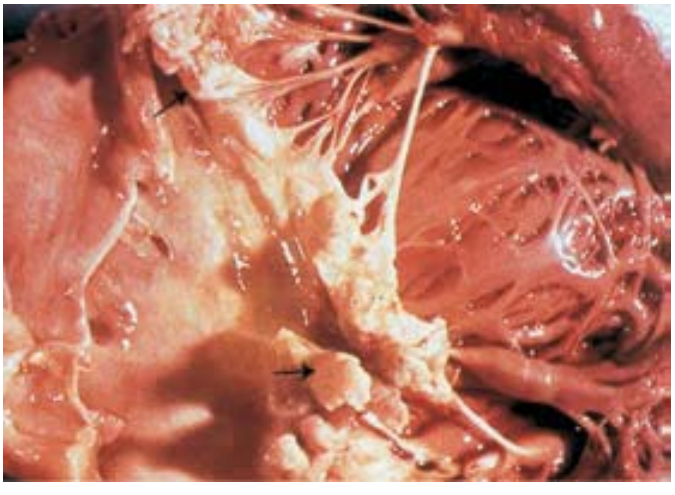

FIGURA 118-1. Vegetaciones (*flechas*) producidas en la endocarditis por *Streptococcus viridans* que afectan a la válvula mitral.

CUADRO 118-1 MICROORGANISMOS CAUSANTES DE LAS PRINCIPALES FORMAS CLÍNICAS DE ENDOCARDITIS

	Porcentaje de casos							
	Endocarditis de válvulas naturales		Endocarditis de prótesis valvulares a los meses indicados de la cirugía valvular			Endocarditis en usuarios de drogas intravenosas		
Microorganismo	Adquirido en la comunidad (*n* = 683)	Relacionado con la atención de la salud (*n* = 128)	<2 (*n* = 144)	2-12 (*n* = 31)	>12 (*n* = 194)	Lado derecho (*n* = 346)	Lado izquierdo (*n* = 204)	Total (*n* = 675)[a]
Estreptococos[b]	32	8	1	9	31	5	15	12
Neumococos	1	—	—	—	—	—	—	—
Enterococos	8	16	8	12	11	2	24	9
Staphylococcus aureus	35	44[c]	22	12	18	77	23	57
Estafilococos coagulasa-negativos	4	15	33	32	11	—	—	—
Cocobacilos gramnegativos de crecimiento caprichoso (grupo HACEK)[d]	3	—	—	—	6	—	—	—
Bacilos gramnegativos	3	5	13	3	6	5	13	7
Especies de *Candida*	1	6	8	12	1	—	12	4
Polimicrobianos/varios	6	1	3	6	5	8	10	7
Difteroides	—	—	6	—	3	—	—	0.1
Cultivo negativo	5	5	5	6	8	3	3	3

[a] El número total de casos es mayor que la suma de casos del lado derecho y del lado izquierdo en virtud de que en algunos pacientes no se especificó el sitio de la infección.
[b] Incluye *Streptococcus viridans*; *Streptococcus bovis*, otros estreptococos que no son del grupo A y especies del género *Abiotrophia* (estreptococos que requieren piridoxal y que representan una variante nutricional).
[c] La resistencia a la meticilina es común en estas cepas de *S. aureus*.
[d] Incluye especies del género *Haemophilus, Actinobacillus actinomycetemcomitans, Cardiobacterium hominis,* especies del género *Eikenella* y especies del género *Kingella*.
Nota: los datos se recopilaron de múltiples estudios.

mite la infección directa por microorganismos virulentos o el desarrollo de un trombo no infectado de plaquetas-fibrina, un proceso que recibe el nombre de *endocarditis trombótica no bacteriana* (*nonbacterial thrombotic endocarditis*, NBTE). El trombo actúa subsiguientemente como sitio de fijación bacteriana durante la bacteriemia transitoria. Las lesiones cardiacas que con mayor frecuencia producen una NBTE son la insuficiencia mitral, la estenosis aórtica, las comunicaciones interventriculares y las cardiopatías congénitas complejas. Estas lesiones se deben a cardiopatía reumática (especialmente en los países en vías de desarrollo, en los que la fiebre reumática sigue siendo prevalente), al prolapso de la válvula mitral, la cardiopatía degenerativa y las malformaciones congénitas. La NBTE también se origina a consecuencia de un estado de hipercoagulabilidad; este fenómeno da lugar a una entidad clínica denominada *endocarditis marántica* (observada en pacientes con una neoplasia maligna) y a vegetaciones blandas que complican el lupus eritematoso sistémico y el síndrome de anticuerpos antifosfolípido.

Los microorganismos que causan endocarditis suelen penetrar en el torrente sanguíneo a partir de las superficies mucosas, la piel o los sitios de infección focal. Excepto por las bacterias de mayor virulencia (p. ej., *S. aureus*), que son capaces de adherirse directamente al endotelio intacto o al tejido subendotelial expuesto, los microorganismos del torrente sanguíneo se adhieren a sitios de NBTE. Si son resistentes a la actividad bactericida del suero y los péptidos microbicidas descargados por las plaquetas, los microorganismos proliferan e inducen un estado procoagulante en el sitio al desencadenar la actividad del factor hístico desde los monocitos adherentes o en el caso de *S. aureus*, desde los monocitos y el endotelio intacto. El depósito de fibrina, resultante del inicio de la cascada de la coagulación por el factor hístico, se combina con la agregación plaquetaria, estimulada por el factor hístico y además, de manera independiente, por los microorganismos que están proliferando, para generar una vegetación infectada. Los microorganismos que suelen ocasionar endocarditis tienen moléculas de adhesina en la superficie, que en conjunto se denominan componentes microbianos superficiales reconocedores de moléculas adherentes de la matriz (*microbial surface components recognizing adhesin matrix molecules*, MSCRAMM), las cuales regulan la adherencia a los sitios de NBTE o al endotelio lesionado. Facilitan la adherencia las proteínas fijadoras de fibronectina que se encuentran sobre muchas bacterias grampositivas, el factor de aglutinación (proteína de superficie fijadora de fibrinógeno y fibrina) sobre *S. aureus* y los glucanos o FimA (miembro de la familia de las adhesinas mucosas bucales) situados sobre los estreptococos. Se requieren proteínas fijadoras de fibronectina para la invasión del endotelio intacto por *S. aureus*; por ello, estas proteínas de superficie pueden facilitar la infección de válvulas previamente normales. En ausencia de defensas de hospedador, los microorganismos incorporados en la vegetación de plaquetas y fibrina en desarrollo proliferan para formar microcolonias densas. Los microorganismos que se encuentran en la profundidad de las vegetaciones son inactivos desde el punto de vista metabólico (no crecen) y relativamente resistentes a la destrucción por los antimicrobianos. Los microorganismos de superficie proliferantes se están descargando continuamente hacia la sangre circulante.

Las consecuencias fisiopatológicas y las manifestaciones clínicas de la endocarditis (aparte de los síntomas constitucionales, que probablemente deriven de la producción de citocinas) se deben a la lesión de las estructuras intracardiacas; la embolización de fragmentos de las vegetaciones, que origina infección o infarto en sitios distantes; la infección hematógena durante la bacteriemia y la lesión hística por el depósito de inmunocomplejos circulantes o por respuestas inmunitarias frente a los antígenos bacterianos depositados.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El síndrome clínico de la endocarditis infecciosa es sumamente variable, suele afectar a diversos órganos y abarca un espectro continuo que discurre desde la presentación aguda hasta la presentación subaguda. La endocarditis de las válvulas naturales (tanto nosocomial como adquirida en la comunidad), la endocarditis de las prótesis valvulares y la endocarditis debida al consumo de drogas por vía intravenosa comparten ciertas manifestaciones clínicas y datos de laboratorio (cuadro 118-2). El microorganismo causante es principalmen-

CUADRO 118-2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DE LABORATORIO DE LA ENDOCARDITIS INFECCIOSA

Característica	Frecuencia, %
Fiebre	80-90
Escalofríos y sudoración	40-75
Anorexia, pérdida de peso, malestar general	25-50
Mialgias, artralgias	15-30
Dolor de espalda	7-15
Soplo cardiaco	80-85
Soplo de insuficiencia de nueva aparición o empeoramiento de uno ya existente	10-40
Émbolos arteriales	20-50
Esplenomegalia	15-50
Acropaquias	10-20
Manifestaciones neurológicas	20-40
Manifestaciones periféricas (nódulos de Osler, hemorragias subungueales, lesiones de Janeway, manchas de Roth)	2-15
Petequias	10-40
Datos de laboratorio	
Anemia	70-90
Leucocitosis	20-30
Hematuria microscópica	30-50
Elevación de la tasa de eritrosedimentación	>90
Nivel elevado de proteína C reactiva	>90
Factor reumatoide	50
Inmunocomplejos circulantes	65-100
Disminución del complemento sérico	5-40

te responsable del curso temporal de la endocarditis. Los estreptococos hemolíticos beta, *S. aureus* y los neumococos provocan de forma característica una enfermedad de curso agudo, aunque en algunas ocasiones *S. aureus* se vincula con una enfermedad subaguda. La endocarditis por *Staphylococcus lugdunensis* (especie coagulasa-negativa) o por enterococos puede causar una enfermedad aguda. La endocarditis subaguda generalmente se debe a estreptococos viridans, enterococos, estafilococos coagulasa-negativos y microorganismos del grupo HACEK. La endocarditis causada por especies de *Bartonella* y por el agente de la fiebre Q, *C. burnetii*, es excepcionalmente insidiosa.

Las características clínicas de la endocarditis son inespecíficas. No obstante, estos síntomas en un paciente febril con anomalías valvulares o un patrón conductual que predispone al desarrollo de endocarditis (consumo de drogas por vía intravenosa) sugieren el diagnóstico, al igual que la presencia de bacteriemia debida a microorganismos que a menudo causan endocarditis, émbolos arteriales sin otra explicación e incompetencia valvular cardiaca progresiva. En los pacientes con presentaciones subagudas, la fiebre es típicamente de bajo grado y rara vez supera los 39.4°C; en cambio, en la endocarditis aguda a menudo se observan temperaturas entre los 39.4 y 40°C. La fiebre puede estar amortiguada o faltar en los pacientes ancianos o gravemente debilitados o en los que presentan insuficiencia cardiaca o renal importante.

Manifestaciones cardiacas. Aunque los soplos cardiacos suelen ser indicativos de la cardiopatía subyacente más que de la endocarditis, la lesión valvular y la rotura de las cuerdas tendinosas pueden provocar la aparición de nuevos soplos de insuficiencia. En la endocarditis aguda de una válvula normal, los soplos se oyen en el momento de la presentación sólo en 30 a 45% de los pacientes, pero acaban por detectarse en 85%. En 30 a 40% de los pacientes se desarrolla insuficiencia cardiaca; suele ser consecuencia de una disfunción valvular, pero en ocasiones se debe a miocarditis vinculada a endocarditis o a una fístula intracardiaca. La insuficiencia cardiaca debida a disfunción de la válvula aórtica progresa con mayor rapidez que la debida a una disfunción de la válvula mitral. La extensión de la infección más allá de las valvas al tejido adyacente del anillo o al miocardio provoca abscesos perivasculares, que a su vez pueden dar lugar a fístulas (desde la raíz aórtica hasta las cavidades cardiacas o entre cavidades cardiacas), con aparición de nuevos soplos. Los abscesos pueden penetrar del anillo de la válvula aórtica a través del epicardio y causar una pericarditis. La extensión de la infección en el tejido paravalvular adyacente hacia la cúspide derecha o la cúspide no coronaria de la válvula aórtica puede interrumpir el sistema de conducción en la porción superior del tabique interventricular y provocar grados variables de bloqueo cardiaco. Aunque los abscesos perivasculares originados en la válvula mitral pueden interrumpir las vías de conducción cerca del nudo auriculoventricular o en la porción proximal del haz de His, esta interrupción rara vez sucede. Los émbolos en una arteria coronaria pueden provocar un infarto del miocardio; no obstante, los infartos transmurales de origen embólico son poco frecuentes.

Manifestaciones extracardiacas. Las manifestaciones periféricas no supurativas clásicas de la endocarditis subaguda se relacionan con la duración de la infección y en la actualidad son poco frecuentes gracias al diagnóstico y al tratamiento oportunos. En cambio, la embolización séptica que imita a algunas de estas lesiones (hemorragia subungueal, nódulos de Osler) es frecuente en los pacientes con endocarditis aguda por *S. aureus* (fig. 118-2). Los síntomas musculoesqueléticos, como artritis inflamatoria inespecífica y dolor de espalda, suelen remitir pronto con el tratamiento, pero es preciso diferenciarlos de los síntomas de una infección metastásica focal. La infección focal transportada por vía hematógena puede afectar a cualquier órgano, pero es clínicamente evidente con mayor frecuencia en la piel, bazo, riñones, sistema esquelético y meninges. Los émbolos arteriales son clínicamente evidentes hasta en 50% de los pacientes. Las vegetaciones >10 mm de diámetro (medidas por medio de ecocardiografía) y las situadas en la válvula mitral tienen una mayor probabilidad de embolizar que las vegetaciones pequeñas o que afectan a válvulas distintas de la mitral. En el momento de la presentación a menudo se detectan episodios embólicos (incluso con infarto) de las extremidades, bazo, riñón, intestino o cerebro. Con tratamiento antibiótico, la frecuencia de episodios embólicos se reduce de 13 por 1 000 pacientes-días durante la primera semana a 1.2 por 1 000 pacientes-días tras la tercera semana. Los émbolos que ocurren en las últimas fases del tratamiento eficaz o después de éste no constituyen en sí mismos una prueba del fracaso del tratamiento antimicrobiano. Los síntomas neurológicos, que suelen deberse a ictus embólicos, aparecen hasta en 40% de los pacientes. Otras complicaciones neurológicas son la meningitis purulenta o aséptica, la hemorragia intracraneal debida a infartos hemorrágicos o a rotura de aneurismas micóticos, las convulsiones y la encefalopatía. (Los *aneurismas micóticos* son dilataciones focales de las arterias que se producen en puntos de la pared de éstas que se han debilitado a causa de la infección en los *vasa vasorum* o en los sitios en los que se han albergado émbolos sépticos.) Se producen a menudo microabscesos en encéfalo y meninges en caso de endocarditis por *S. aureus*; son poco frecuentes los abscesos que se pueden drenar por medios quirúrgicos.

FIGURA 118-2. Émbolos sépticos con hemorragia e infarto de la endocarditis aguda causada por *Staphylococcus aureus*. (*Cortesía de L. Baden.*)

El depósito de inmunocomplejos en la membrana basal glomerular causa glomerulonefritis hipocomplementémica difusa y disfunción renal, que suele mejorar con el tratamiento antimicrobiano eficaz. Los infartos renales embólicos causan dolor en el flanco y hematuria, pero rara vez provocan disfunción renal.

Manifestaciones de trastornos predisponentes específicos. En casi 50% de los pacientes con endocarditis vinculada al uso de drogas por vía intravenosa, la infección se limita a la válvula tricúspide. Estos pacientes presentan fiebre, un soplo débil o ausente y (en 75% de los casos) datos pulmonares relacionados con émbolos sépticos, como tos, dolor precordial de tipo pleurítico, infiltrados pulmonares nodulares y en algunas ocasiones, pioneumotórax. La infección que afecta a las válvulas del lado izquierdo del corazón se manifiesta por las características clínicas de la endocarditis.

La endocarditis relacionada con la atención médica (definida como intrahospitalaria, que se origina después de hospitalizaciones recientes o que es consecuencia directa de los dispositivos implantados a largo plazo) tiene manifestaciones típicas si no existe relación con un dispositivo intracardiaco retenido. La endocarditis relacionada con catéteres de la arteria pulmonar dirigidos por el flujo suele ser de origen indeterminado y los síntomas son encubiertos por enfermedades críticas concomitantes y es común su diagnóstico durante la necropsia. La endocarditis relacionada con derivaciones de marcapasos transvenoso (o desfibrilador implantado o ambos a la vez) se acompañan de infección del saco del generador evidente u oculta y origina fiebre, soplo mínimo y síntomas pulmonares consecutivos a émbolos sépticos.

La endocarditis tardía de prótesis valvulares presenta características clínicas típicas. Los casos que se inician en los 60 días siguientes a la cirugía valvular (comienzo precoz) cursan sin manifestaciones vasculares periféricas y pueden quedar encubiertos por manifestaciones vinculadas a la reciente cirugía. En las presentaciones tanto precoces como más tardías la infección paravalvular es frecuente y a menudo provoca una dehiscencia valvular parcial, soplos de insuficiencia, insuficiencia cardiaca congestiva o una alteración del sistema de conducción.

DIAGNÓSTICO

Criterios de Duke. El diagnóstico de endocarditis infecciosa se establece con certeza únicamente cuando las vegetaciones obtenidas en la cirugía cardiaca, en la necropsia o de una arteria (un émbolo) se someten a un estudio histológico y microbiológico. No obstante, sobre la base de los datos clínicos, de laboratorio y ecocardiográficos se ha desarrollado un esquema sumamente sensible y específico, denominado *criterios de Duke* (cuadro 118-3). La documentación de dos criterios mayores, de un criterio mayor y tres criterios menores o de cinco criterios menores permite establecer un diagnóstico clínico de endocarditis confirmada. Se rechaza el diagnóstico de endocarditis si se establece un diagnóstico alternativo, si los síntomas se resuelven y no reaparecen con cuatro días, o menos, de tratamiento antibiótico o si la cirugía o la necropsia después de cuatro días, o menos, de tratamiento antimicrobiano no ofrecen

CUADRO 118-3 CRITERIOS DE DUKE PARA EL DIAGNÓSTICO CLÍNICO DE ENDOCARDITIS INFECCIOSA

Criterios mayores

1. Hemocultivo positivo
   - Microorganismo típico de la endocarditis infecciosa obtenido en dos hemocultivos diferentes
     - Estreptococo viridans, *Streptococcus bovis*, microorganismos del grupo HACEK, *Staphylococcus aureus o*
     - Enterococos adquiridos en la comunidad en ausencia de un foco primario o
   - Hemocultivo positivo persistente, definido como la recuperación de un microorganismo compatible con una endocarditis infecciosa a partir de:
     - Hemocultivos extraídos con una separación >12 h *o*
     - Tres o la mayoría de cuatro o más hemocultivos diferentes, con una separación de por lo menos 1 h entre la extracción del primero y el último
   - Un solo resultado positivo de cultivo de *Coxiella burnetii* o un título de anticuerpo IgG de fase I >1:800
2. Signos de afección endocárdica
   - Ecocardiograma positivo[a]
     - Tumoración intracardiaca oscilante en una válvula, en las estructuras de apoyo o en la vía de chorros de insuficiencia o en material implantado, en ausencia de una explicación anatómica alternativa *o*
     - Absceso *o*
     - Nueva dehiscencia parcial de una prótesis valvular *o*
   - Nueva insuficiencia valvular (el aumento o el cambio de un soplo preexistente no es suficiente)

Criterios menores

1. Predisposición: cardiopatía predisponente o consumo de drogas por vía intravenosa
2. Fiebre >38.0°C
3. Fenómenos vasculares: embolia arterial relevante, infartos pulmonares sépticos, aneurisma micótico, hemorragia intracraneal, hemorragias conjuntivales, lesiones de Janeway
4. Fenómenos inmunitarios: glomerulonefritis, nódulos de Osler, manchas de Roth, factor reumatoide
5. Datos microbiológicos: hemocultivo positivo pero que no cumple los criterios mayores previamente indicados[b] o signos serológicos de infección activa por un microorganismo compatible con una endocarditis infecciosa

[a]Se recomienda la ecocardiografía transesofágica para evaluar posible endocarditis de válvula protésica o endocarditis complicada.
[b]Exclusión de los hemocultivos positivos aislados para estafilococos coagulasa-positivos y difteroides, que son contaminantes habituales de los cultivos, y microorganismos que no causan con frecuencia endocarditis, como los bacilos gramnegativos.
Nota: HACEK, especies de *Haemophilus, Actinobacillus actinomycetemcomitans, Cardiobacterium hominis, Eikenella corrodens,* especies de *Kingella.*
Fuente: adaptado de Li et al, con autorización del *University of Chicago Press*.

pruebas histológicas de endocarditis. Las enfermedades no clasificadas o que se rechazan como endocarditis definida se consideran casos de posible endocarditis infecciosa cuando satisfacen un criterio mayor y un criterio menor o tres criterios menores. Al requerir la identificación de los aspectos clínicos de la endocarditis para clasificarla como posiblemente infecciosa se incrementa la especificidad del esquema sin reducir en grado importante su sensibilidad.

Los papeles de la bacteriemia y de los datos ecocardiográficos en el diagnóstico de la endocarditis quedan convenientemente destacados en los criterios de Duke. El requisito de que varios cultivos de sangre obtenidos a lo largo del tiempo sean positivos concuerda con la baja densidad continuada de la bacteriemia observada en los pacientes con endocarditis (≤100 microorganismos/ml). De los pacientes con endocarditis no tratada que al final tienen un hemocultivo positivo, 95% de todos los hemocultivos son positivos y en 98% de los casos uno de los dos grupos iniciales de cultivos permite detectar el microorganismo causal. Los criterios diagnósticos dan importancia a la especie de microorganismo aislada de los hemocultivos. Para cumplir un criterio mayor, el aislamiento de un microorganismo que causa tanto endocarditis como bacteriemia en ausencia de endocarditis (p. ej., *S. aureus*, enterococos) debe producirse de forma repetida (es decir, debe existir una bacteriemia persistente) y en ausencia de un foco primario de infección. Los microorganismos que rara vez son causa de endocarditis pero que suelen contaminar los hemocultivos (p. ej., difteroides, especies coagulasa-negativas) deben aislarse repetidamente para que su aislamiento pueda considerarse un criterio mayor.

Hemocultivos. El aislamiento del microorganismo causal a partir de los hemocultivos es crucial no sólo para el diagnóstico sino también para definir la sensibilidad antimicrobiana y para la planificación del tratamiento. En ausencia de antibioticoterapia previa, debe obtenerse un total de tres grupos de hemocultivos de distintos sitios de venopunción (con dos botellas por grupo) en un periodo de 24 h, con una separación entre el primero y el último de por lo menos 1 h. Si los cultivos permanecen negativos después de 48 a 72 h se obtendrán dos o tres hemocultivos adicionales y se consultará al laboratorio para asesoría respecto a las técnicas de cultivo óptimas. No debe administrarse tratamiento antibiótico empírico inicial a los pacientes hemodinámicamente estables con endocarditis subaguda, en especial a los que han recibido antibióticos en las dos semanas previas; por consiguiente, en caso necesario podrán obtenerse cultivos adicionales sin la confusión derivada de la administración de un tratamiento empírico. Los pacientes con endocarditis aguda o con deterioro de su hemodinámica que pueden requerir cirugía de urgencia deben recibir tratamiento empírico inmediatamente después de obtener los tres grupos iniciales de hemocultivos en el transcurso de varias horas.

Cultivos no sanguíneos para la identificación del agente causal. Pueden utilizarse pruebas serológicas para identificar ciertos microorganismos causantes de endocarditis que son difíciles de obtener por medio de hemocultivo: *Brucella*, *Bartonella*, *Legionella* y *C. burnetii*. Los microorganismos patógenos se pueden identificar en las vegetaciones obtenidas por medio de procedimientos quirúrgicos o en los émbolos por medio de cultivo, a través del examen microscópico con tinciones especiales (es decir, la tinción del ácido peryódico de Schiff para *T. whipplei*), con el empleo de la reacción en cadena de polimerasa (*polymerase chain reaction*, PCR) para obtener DNA microbiano específico o rRNA 16s que, al determinar su secuencia de aminoácidos, permite identificar los microorganismos.

Ecocardiografía. Las imágenes ecocardiográficas permiten la confirmación anatómica de la endocarditis infecciosa, determinar el tamaño de las vegetaciones, detectar complicaciones intracardiacas y valorar el funcionamiento cardiaco (fig. 118-3). La ecocardiografía transtorácica (*transthoracic echocardiography*, TTE) es un procedimiento incruento y excepcionalmente específico; sin embargo, no permite obtener imágenes de vegetaciones de menos de 2 mm de diámetro y en 20% de los pacientes es inadecuada desde el punto de vista técnico a causa de enfisema o del hábito corporal del sujeto. Por consiguiente, la ecocardiografía transtorácica detecta vegetaciones en sólo 65% de los casos de endocarditis clínica definida, es decir, tiene una sensibilidad de 65%. Además, la ecocardiografía transtorácica no es adecuada para valorar las válvulas protésicas o detectar complicaciones intracardiacas. La ecocardiografía transesofágica es segura y significativamente más sensible que la ecocardiografía transtorácica. Detecta vegetaciones en más de 90% de los pacientes con endocarditis definida. No obstante, se observan estudios con resultados falsos negativos en 6 a 18% de los pacientes con endocarditis. La ecocardiografía transesofágica es el método óptimo para el diagnóstico de la endocarditis protésica o la detección de absceso miocárdico, perforación valvular o fístulas intracardiacas.

Los expertos recomiendan la valoración ecocardiográfica de todos los pacientes con un diagnóstico clínico de endocarditis; sin embargo, el estudio no se utilizará para la detección sistemática de individuos con una baja probabilidad de endocarditis (p. ej., personas con fiebre inexplicable). En la figura 118-4 se ilustra un método de la *American Heart Association* para el empleo de la ecocardiografía en la valoración de enfermos en quienes se sospecha endocarditis. Una ecocardiografía transesofágica negativa, cuando es factible el diagnóstico de endocarditis, no descarta el diagnóstico sino más bien obliga a la repetición del estudio en un lapso de siete a 10 días.

Otros estudios. No obstante, muchos estudios de laboratorio o que no son diagnósticos (es decir, biometría hemática completa, determinación de creatinina, pruebas de funcionamiento hepático, radiografía torácica y electrocardiografía) son importantes en el tratamiento de los pacientes con endocarditis. En esta enfermedad suelen estar aumentados los valores de la tasa de eritrosedimentación, la proteína C reactiva y los títulos de complejos inmunitarios en la circulación sanguínea (cuadro 118-2). El cateterismo cardiaco es de utilidad principalmente para valorar la permeabilidad de la arteria coronaria en individuos de edad más avanzada que se van a someter a tratamiento quirúrgico por endocarditis.

ENDOCARDITIS INFECCIOSA

TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO. Es difícil erradicar bacterias de la vegetación avascular en la endocarditis infecciosa ya que este sitio tiene defensas relativamente deficientes y dado que las bacterias metabólicamente inactivas, que en gran parte no proliferan, tienen menos posibilidades de ser destruidas por los antibióticos. Para curar la endocarditis, es necesario destruir todas las bacterias en la vegetación; por

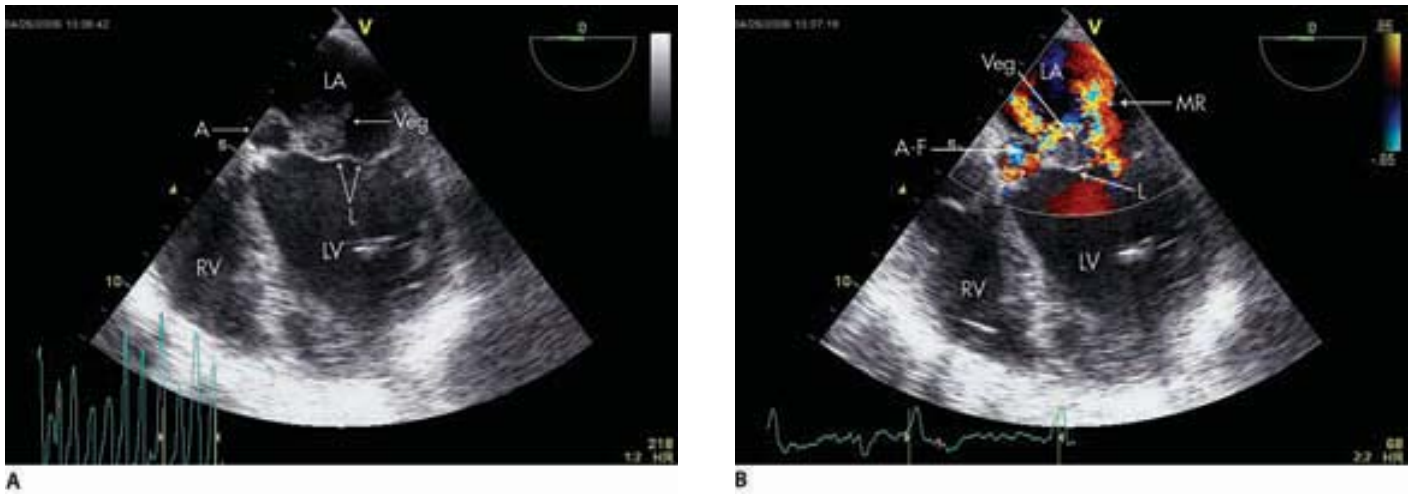

FIGURA 118-3. Imágenes de una válvula mitral infectada con *Staphylococcus aureus* en la ecocardiografía transesofágica (TEE) con vista de las cuatro cámaras en la parte baja del esófago. ***A.*** Ecocardiograma bidimensional que muestra una vegetación de gran tamaño con una cavidad purulenta ecolúcida adyacente. ***B.*** Imagen Doppler de flujo a color que muestra insuficiencia mitral grave a través de la fístula purulenta y el orificio central en la válvula. A, absceso; A-F, absceso-fístula; L, valvas (*leaflets*) de la válvula; LA, aurícula izquierda (*left atrium*); LV, ventrículo izquierdo (*left ventricle*); MR, insuficiencia de la parte central de la válvula mitral (*mitral central valve regurgitation*); RV, ventrículo derecho (*right ventricle*); Veg, vegetación. (*Con autorización de Andrew Burger, MD.*)

tanto, el tratamiento debe ser bactericida y prolongado. Por lo general se administran antibióticos por vía parenteral y deben alcanzar concentraciones séricas elevadas que, a través de la difusión pasiva, lograrán concentraciones eficaces en las profundidades de la vegetación. La selección del tratamiento eficaz requiere conocimiento preciso de la susceptibilidad de los microorganismos causales. La decisión para iniciar el tratamiento antes de definir una causa debe sopesarse considerando la necesidad de establecer un diagnóstico microbiológico por contraposición a la evolución potencial de la enfermedad o la necesidad de tratamiento quirúrgico urgente (véase antes "Hemocultivos"). Al elegir el tratamiento deben tenerse en cuenta las vulnerabilidades individuales de cada paciente (p. ej., infección simultánea en otros sitios [como meningitis], alergias, disfunción de órgano efector, interacciones con medicamentos concomitantes y riesgo de acontecimientos adversos).

Aunque se administran durante varias semanas más, los regímenes recomendados para el tratamiento de la endocarditis de prótesis valvulares (excepto en las infecciones estafilocócicas) son similares a los empleados para tratar la infección de las válvulas naturales **(cuadro 118-4)**. Deben seguirse las dosis y la duración del tratamiento recomendadas a menos que la presencia de acontecimientos adversos obligue a introducir alguna alteración.

Tratamientos específicos de microorganismos. ***Estreptococos.*** Para seleccionar el tratamiento óptimo de la endocarditis estreptocócica es preciso determinar la concentración inhibidora mínima (*minimum inhibitory concentration,* MIC) de la penicilina para la cepa causal (cuadro 118-4). No se debe utilizar el esquema de penicilina-gentamicina o ceftriaxona/gentamicina durante dos semanas para tratar la infección

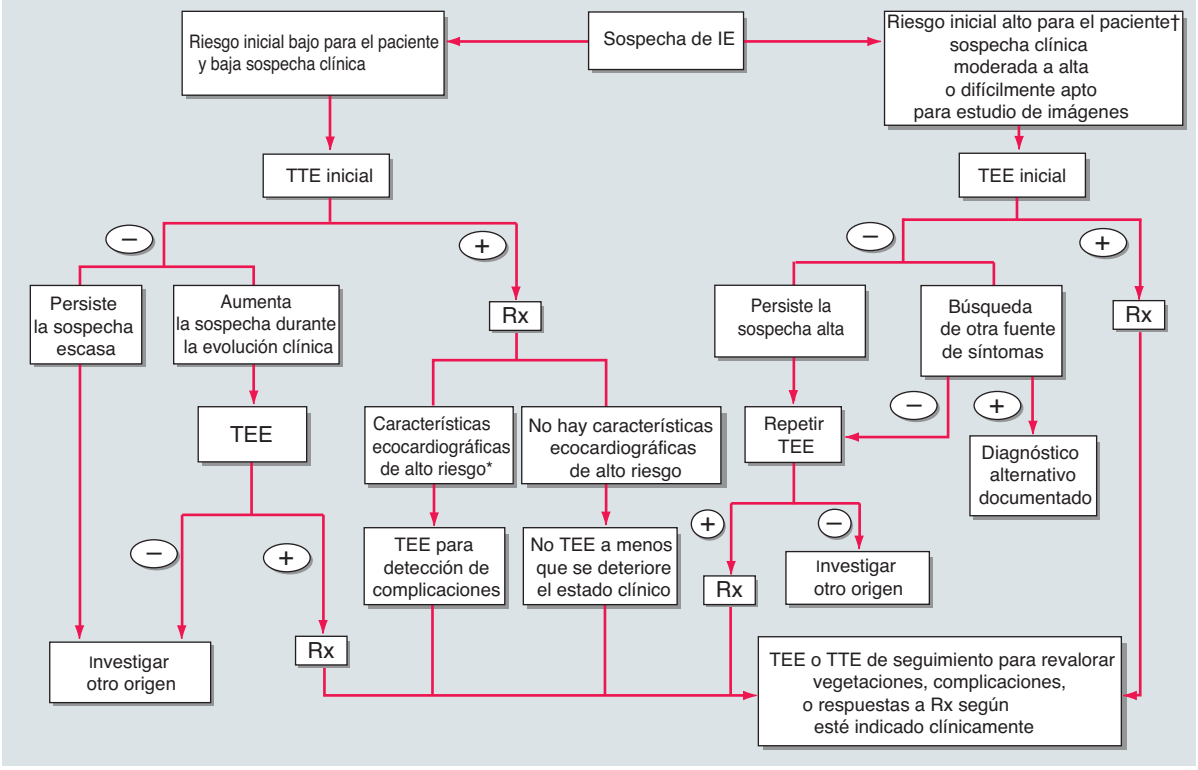

FIGURA 118-4. El empleo diagnóstico de la ecocardiografía transesofágica y transtraqueal (TEE y TTE, respectivamente). †Riesgo inicial alto de endocarditis para el paciente según se muestra en el cuadro 118-8 o datos de complicaciones intracardiacas (nuevo soplo por insuficiencia, nuevos cambios en la conducción electrocardiográfica, por insuficiencia cardiaca congestiva).*Las características ecocardiográficas de alto riesgo incluyen vegetaciones de gran tamaño, insuficiencia valvular, infección paravalvular o disfunción ventricular. Rx indica inicio de la antibioticoterapia. [*Reproducida con autorización de Diagnosis and Management of Infective Endocarditis and Its Complications.* (*Circulation 1998; 98:2936-2948. Copyright 1998 American Heart Association.*)]

CUADRO 118-4 ANTIBIOTICOTERAPIA EN LA ENDOCARDITIS INFECCIOSA CAUSADA POR MICROORGANISMOS HABITUALES[a]

Microorganismo	Medicamento (dosis, duración)	Comentarios
Estreptococos		
Estreptococos susceptibles a la penicilina,[b] *S. bovis*	• Penicilina G (2-3 millones de U IV cada 4 h durante 4 semanas) • Ceftriaxona (2 g/día IV en una sola dosis durante 4 semanas) • Vancomicina[c] (15 mg/kg IV cada 12 h durante 4 semanas) • Penicilina G (2-3 millones de U IV cada 4 h) *o* ceftriaxona (2 g IV cada 24 h) durante 2 semanas *más* gentamicina[d] (3 mg/kg cada día IV o IM, en una sola dosis[e] o fraccionadas en dosis iguales cada 8 h durante 2 semanas)	— Se puede utilizar ceftriaxona en pacientes con alergia no inmediata a la penicilina Se utiliza vancomicina en pacientes con alergia grave o inmediata a lactámicos beta Se evita el esquema de 2 semanas cuando es mayor el riesgo de toxicidad por aminoglucósidos o en la endocarditis de válvula protésica o complicada
Estreptococos relativamente resistentes a la penicilina[f]	• Penicilina G (4 millones de U IV cada 4 h) o ceftriaxona (2 g IV cada 24 h) durante 4 semanas *más* gentamicina[d] (3 mg/kg cada 24 h IV o IM, en una sola dosis[e] o fraccionados en dosis iguales cada 8 h durante 2 semanas) Vancomicina[c] según se mencionó antes durante 4 semanas	La penicilina sola en esta dosis durante 6 semanas o con gentamicina durante 2 semanas iniciales es preferible en la endocarditis de válvula protésica causada por estreptococos con MIC de penicilina de <0.1 μg/ml —
Estreptococos moderadamente resistentes a la penicilina,[g] microorganismos variantes desde el punto de vista nutricional o *Gemella morbillorum*	• Penicilina G (4-5 millones de U IV cada 4 h) o ceftriaxona (2 g IV cada 24 h) durante 6 semanas *más* gentamicina[d] (3 mg/kg cada 24 h IV o IM en una sola dosis o fraccionados en dosis iguales cada 8 h durante 6 semanas) • Vancomicina[c] según se mencionó antes durante 4 semanas	Preferible para la endocarditis de válvula protésica causada por estreptococos con MIC de penicilina de >0.1 μg/ml —
Enterococos[h]		
	• Penicilina G (4-5 millones de U IV cada 4 h) *más* gentamicina[d] (1 mg/kg IV cada 8 h), ambas durante 4-6 semanas • Ampicilina (2 g IV cada 4 h) *más* gentamicina[d] (1 mg/kg IV cada 8 h), ambas durante 4-6 semanas • Vancomicina[c] (15 mg/kg IV cada 12 h) *más* gentamicina[d] (1 mg/kg IV cada 8 h), ambas durante 4-6 semanas	Se puede utilizar estreptomicina (7.5 mg/kg cada 12 h) en lugar de gentamicina cuando no hay resistencia de alto grado a la estreptomicina — Se utiliza vancomicina más gentamicina en pacientes alérgicos a la penicilina, o se desensibiliza a la penicilina
Estafilococos		
Válvulas naturales infectadas (ningún dispositivo extraño) susceptibles a la meticilina	• Nafcilina u oxacilina (2 g IV cada 4 h durante 4-6 semanas) *más* (opcional) gentamicina[d] (1 mg/kg IM o IV cada 8 h durante 3-5 días) • Cefazolina (2 g IV cada 8 h durante 4-6 semanas), *más* (opcional) gentamicina[d] (1 mg/kg IM o IV cada 8 h durante 3-5 días) • Vancomicina[c] (15 mg/kg IV cada 12 h durante 4-6 semanas)	Se puede utilizar penicilina (4 millones de U cada 4 h) si la cepa es susceptible a la penicilina (no produce lactamasa beta) Se puede utilizar un esquema de cefazolina en pacientes con alergia no inmediata a la penicilina Se utiliza vancomicina en pacientes con alergia inmediata (urticaria) o grave a la penicilina
Resistentes a la meticilina, válvulas naturales infectadas (ningún dispositivo extraño)	• Vancomicina[c] (15 mg/kg IV cada 12 h durante 4-6 semanas)	No es de utilidad el empleo sistemático de rifampicina
Susceptibles a la meticilina, válvulas protésicas infectadas	• Nafcilina u oxacilina (2 g IV cada 4 h durante 6-8 semanas) *más* gentamicina[d] (1 mg/kg IM o IV cada 8 h durante 2 semanas) *más* rifampicina[i] (300 mg PO cada 8 h durante 6-8 semanas)	Se utiliza gentamicina durante las primeras 2 semanas; se determina la susceptibilidad a la gentamicina antes de iniciar la rifampicina (véase texto); si el paciente es alérgico a la penicilina se utiliza un esquema para estafilococos resistentes a la meticilina; si la alergia a lactámicos beta es de tipo leve, no inmediato, se puede sustituir oxacilina/nafcilina con cefazolina
Resistentes a la meticilina, válvulas protésicas infectadas	• Vancomicina[c] (15 mg/kg IV cada 12 h durante 6-8 semanas) *más* gentamicina[d] (1 mg/kg IM o IV cada 8 h durante 2 semanas) *más* rifampicina[i] (300 mg PO cada 8 h durante 6-8 semanas)	Se utiliza gentamicina durante las primeras 2 semanas; se determina la susceptibilidad a la gentamicina antes de iniciar la rifampicina (véase texto)
Microorganismos del grupo HACEK		
	• Ceftriaxona (2 g/día IV en una sola dosis durante 4 semanas) • Ampicilina/sulbactam (3 g IV cada 6 h durante 4 semanas)	Se puede utilizar otra cefalosporina de tercera generación en dosificación equiparable —

[a] Las dosis son para adultos con función renal normal. Las dosis de gentamicina, estreptomicina y vancomicina deben ajustarse en la disfunción renal. El peso corporal ideal se utiliza para calcular las dosis de gentamicina y estreptomicina por kilogramo (hombres = 50 kg + 2.3 kg por cada 2.54 cm por arriba de 1.524 m; mujeres = 45.5 kg + 2.3 kg por cada 2.54 cm por arriba de 1.524 m).
[b] MIC, <0.1 μg/mililitro.
[c] Concentración máxima conveniente de vancomicina 1 hora después de concluir una infusión de 1 h es de 30 a 45 μg/mililitro.
[d] Los aminoglucósidos no se administrarán en dosis diarias individuales para la endocarditis enterocócica y se introducirán como parte del tratamiento inicial. Las concentraciones séricas máximas y mínimas elegidas como objetivo para la gentamicina en dosis fraccionada 1 h después de una infusión de 20 a 30 min o la inyección IM son aproximadamente 3.5 μg/ml y <1 μg/ml, respectivamente; las concentraciones séricas máximas y mínimas elegidas como objetivo para la estreptomicina (durante el mismo periodo que con la gentamicina) son de 20 a 35 μg/ml y <10 μg/ml, respectivamente.
[e] La netilmicina (4 mg/kg cada 24 h, en una sola dosis) se puede utilizar en vez de la gentamicina.
[f] MIC, >0.1 μg/ml y <0.5 μg/mililitro.
[g] MIC, ≥0.5 μg/ml y <8.0 μg/mililitro.
[h] La susceptibilidad al antimicrobiano debe valorarse; véase el texto.
[i] La rifampicina aumenta los requerimientos de warfarina y dicumarol como tratamiento anticoagulante.

complicada de la válvula natural o la endocarditis de la válvula protésica. El esquema recomendado para los estreptococos relativamente resistentes a la penicilina es el que se recomienda para el tratamiento de la endocarditis causada por microorganismos del grupo B, C o G. La endocarditis causada por microorganismos con variantes nutricionales (especies del género *Granulicatella* o *Abiotrophia*) y *Gemella morbillorum* se tratan con el esquema para estreptococos moderadamente resistentes a la penicilina, como la endocarditis de válvula protésica causada por estos microorganismos o por estreptococos con una MIC de penicilina >0.1 μg/ml (cuadro 118-4).

Enterococos. Los enterococos son resistentes a la oxacilina, la nafcilina y las cefalosporinas y sólo son inhibidos (no muertos) por la penicilina, la ampicilina, la teicoplanina (no disponible en Estados Unidos) y la vancomicina. La destrucción de los enterococos requiere la actividad sinérgica de un antibiótico activo sobre la pared celular (penicilina, ampicilina, vancomicina o teicoplanina) que sea eficaz en concentraciones séricas alcanzables y un aminoglucósido (gentamicina o estreptomicina) para el cual el microorganismo aislado no represente una resistencia de alto nivel. La resistencia de los gérmenes aislados a los fármacos con actividad sobre la pared celular o la capacidad de replicarse en presencia de gentamicina en una concentración superior o igual a 500 μg/ml o de estreptomicina en una concentración de 1 000 a 2 000 μg/ml (un fenómeno denominado *resistencia de alto nivel a los aminoglucósidos*) indica que el antimicrobiano ineficaz no puede participar en la interacción para lograr la destrucción bacteriana. La resistencia de alto nivel a la gentamicina predice que la tobramicina, la netilmicina, la amikacina y la kanamicina también serán ineficaces. De hecho, incluso cuando los enterococos no muestran una alta resistencia a la gentamicina, resulta difícil pronosticar la capacidad de estos otros aminoglucósidos para participar en la destrucción sinérgica bacteriana; por tanto, en general no deben utilizarse en el tratamiento de la endocarditis por enterococos.

Debe realizarse un estudio de los enterococos responsables de la endocarditis para definir si presentan resistencia de alto nivel a la estreptomicina y a la gentamicina, así como una valoración de la producción de lactamasa beta y de la sensibilidad a la penicilina, y a la ampicilina (MIC ≤16 μg/ml) y la vancomicina (MIC ≤8 μg/ml). Si el microorganismo aislado produce lactamasa beta pueden utilizarse ampicilina con sulbactam o vancomicina como componente con actividad sobre la pared celular; si la MIC de penicilina/ampicilina es >16 μg/ml puede considerarse la vancomicina; y si la MIC de la vancomicina es >8 μg/ml pueden considerarse la penicilina o la ampicilina. En ausencia de resistencia de alto nivel, la gentamicina o la estreptomicina son los aminoglucósidos de elección (cuadro 118-4). Si hay un alto grado de resistencia a estos dos medicamentos, no se administrará aminoglucósido; más bien, se sugiere un esquema de un fármaco individual activo contra la pared celular que se administra durante ocho a 12 semanas o en el caso de *E. faecalis*, altas dosis de ampicilina más ceftriaxona o cefotaxima. Si este tratamiento alternativo fracasa o la cepa es resistente a todos los fármacos que suelen utilizarse se recomienda el tratamiento quirúrgico. No se ha documentado la utilidad de nuevos fármacos potencialmente activos contra enterococos resistentes a múltiples medicamentos [quinupristina/dalfopristina (solamente *E. faecium*), linezolid y daptomicina] en el tratamiento de la endocarditis. Si bien la dosis de gentamicina utilizada para lograr la sinergia bactericida en el tratamiento de la endocarditis enterocócica es más baja que la que se utiliza en el tratamiento estándar, la nefrotoxicidad no es rara durante el tratamiento por cuatro a seis semanas. Los esquemas en los que se ha interrumpido el componente aminoglucósido del tratamiento a las dos o tres semanas a causa de efectos tóxicos, han sido curativos. Por consiguiente, se recomienda suspender el aminoglucósido cuando sobreviene toxicidad en pacientes con endocarditis enterocócica que han respondido satisfactoriamente al tratamiento.

Estafilococos. Los regímenes empleados para el tratamiento de la endocarditis por estafilococos (cuadro 118-4) no se basan en la producción de coagulasa, sino en la presencia o ausencia de una prótesis valvular o de un dispositivo no natural, la válvula (o válvulas) natural afectada y la resistencia del microorganismo aislado a la penicilina y a la meticilina. Cerca de 95% de los estafilococos producen penicilinasa; por consiguiente, todos los gérmenes aislados deben considerarse resistentes a la penicilina hasta que se demuestre que no producen esta enzima. Asimismo, la resistencia a la meticilina se ha vuelto tan común entre los estafilococos, incluido *S. aureus*, que el tratamiento habrá de iniciarse con un esquema para microorganismos resistentes a la meticilina y ulteriormente modificarse si la cepa resulta susceptible a la meticilina. El añadir gentamicina (si la cepa es susceptible) a un antibiótico lactámico beta para complementar el tratamiento de la endocarditis de la válvula mitral o la aórtica natural es una medida opcional. El añadir este antibiótico acelera la erradicación de la bacteriemia pero no mejora las tasas de sobrevida. Si se añade, la gentamicina se limitará a los primeros tres a cinco días de tratamiento para minimizar los efectos nefrotóxicos. Por lo general no se añade gentamicina al esquema de vancomicina en estas circunstancias. No se ha documentado la eficacia de linezolid o la daptomicina como una alternativa de la vancomicina en la endocarditis por *S. aureus* resistente a meticilina (*methicillin-resistant* S. aureus, MRSA), del lado derecho.

La endocarditis por *S. aureus* sensible a la meticilina no complicada y limitada a las válvulas tricúspide o pulmonar (un trastorno que ocurre casi exclusivamente en consumidores de drogas por vía intravenosa) a menudo puede tratarse con un ciclo de dos semanas que combina oxacilina o nafcilina (pero no vancomicina) con gentamicina. La fiebre prolongada (cinco días o más) durante el tratamiento sugiere que estos pacientes deben recibir el tratamiento estándar. La endocarditis del lado derecho causada por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina se trata durante cuatro semanas con dosis estándar de vancomicina o daptomicina (6 mg/kg en una sola dosis diaria).

La endocarditis estafilocócica de las prótesis valvulares se trata durante seis a ocho semanas con un régimen multifarmacológico. La rifampicina es un componente esencial del tratamiento, ya que destruye los estafilococos que se adhieren al material extraño. Otros dos agentes (seleccionados en función de las pruebas de sensibilidad) se combinan con la rifampicina para evitar la aparición de resistencias *in vivo*. Debido a que muchos estafilococos, en especial *S. epidermidis* y *S. aureus* resistentes a meticilina, lo son también a la gentamicina, debe establecerse la utilidad de la gentamicina antes de iniciar el tratamiento con rifampicina. Si la cepa es resistente a la gentamicina, se sustituirá ésta con otro aminoglucósido o con una fluoroquinolona (seleccionada tomando en cuenta los resultados de susceptibilidad) u otro agente activo.

Otros microorganismos. En ausencia de meningitis, la endocarditis causada por *Streptococcus pneumoniae*, que se caracteriza por una MIC ≤1.0 de penicilina, se puede tratar con este antibiótico por vía intravenosa (4 millones de U cada 4 h), ceftriaxona (2 g/día como dosis única), o cefotaxima (a una posología equivalente). La infección causada por cepas con una MIC de ≥2.0 de penicilina debe tratarse con vancomicina. En tanto se establece la sensibilidad de la cepa a la penicilina, el tratamiento deberá consistir en vancomicina más ceftriaxona, de manera particular si se sospecha meningitis concurrente. La endocarditis por *P. aeruginosa* se trata con una penicilina antiseudomonas (ticarcilina o piperacilina) y con dosis altas de tobramicina (8 mg/kg/día divididos en tres dosis). La endocarditis por enterobacterias se trata con un potente antibiótico lactámico beta más un aminoglucósido. La endocarditis por corinebacterias se trata con penicilina más un aminoglucósido (si el microorganismo es sensible al aminoglucósido) o con vancomicina, que presenta una alta actividad bactericida contra la mayor parte de las cepas. El tratamiento de la endocarditis candidósica consiste en anfotericina B más flucitocina y tratamiento quirúrgico en las primeras etapas; es recomendable la supresión a largo plazo (si no es que indefinida) con un compuesto azólico oral. El tratamiento de la endocarditis candidósica con caspofungina ha sido eficaz en casos esporádicos; no obstante, no se ha documentado en estas circunstancias la utilidad de las equinocandinas.

Tratamiento empírico. Al diseñar y ejecutar un tratamiento sin disponer de los datos del cultivo (es decir, antes de que se conozcan los resultados del cultivo o cuando los cultivos son negativos), deben valorarse los datos clínicos y epidemiológicos que orientan hacia la posible causa y es preciso considerar tanto los patógenos vinculados al síndrome de endocarditis específico como los riesgos derivados de iniciar un tratamiento subóptimo. Por consiguiente, el tratamiento empírico de la endocarditis aguda en un consumidor de drogas por vía intravenosa debe cubrir *S. aureus* resistente a meticilina y los bacilos gramnegativos. El inicio del tratamiento con vancomicina más gentamicina inmediatamente después de obtener muestras de sangre para cultivo cubre estos microorganismos, además de otros posibles agentes causales. En el tratamiento de las endocarditis con cultivos negativos debe descartarse una endocarditis marántica y deben utilizarse pruebas serológicas para descartar la presencia de microorganismos de crecimiento exigente. En ausencia de una antibioticoterapia previa que pueda confundir los resultados, es improbable que la infección por *S. aureus*, por estafilococos coagulasa-negativos o por enterococos se presente con cultivos negativos. Por tanto, en esta situación estos microorganismos no son los determinantes del tratamiento de la endocarditis subaguda. Mientras se dispone de los datos diagnósticos, la endocarditis de válvulas naturales subaguda con hemocultivo negativo se trata con ceftriaxona más gentamicina; estos dos antimicrobianos más la vancomicina se utilizan cuando resulten afectadas las válvulas protésicas.

Tratamiento antimicrobiano ambulatorio. Los pacientes totalmente colaboradores que tienen cultivos negativos se encuentran afebriles durante el tratamiento y no presentan datos clínicos o ecocardiográficos que sugieran el desarrollo inminente de una complicación, pueden completar el tratamiento de forma ambulatoria. En este contexto son necesarios un seguimiento cuidadoso y un entorno estable en el domicilio, así como un acceso intravenoso asequible y una selección de antimicrobianos que sean estables en solución.

Control del tratamiento antimicrobiano. El título bactericida en suero (la dilución más alta del suero del paciente durante el tratamiento que destruye 99.9% del inóculo estándar del microorganismo infectante) ya no se recomienda para la valoración de los regímenes estándares. No obstante, en el tratamiento de las endocarditis por microorganismos poco frecuentes, esta medida, aunque no está estandarizada y es de difícil interpretación, puede proporcionar una valoración específica para cada paciente del efecto *in vivo* de los antibióticos. Deben controlarse las concentraciones séricas de los aminoglucósidos y la vancomicina.

La toxicidad de los antibióticos, incluidas las reacciones alérgicas, afectan a 25 a 40% de los pacientes y suelen aparecer durante la tercera semana de tratamiento. Deben llevarse a cabo periódicamente pruebas sanguíneas para detectar una posible toxicidad del órgano efector específica del antibiótico.

En la mayoría de los pacientes el tratamiento antibiótico eficaz produce una mejoría subjetiva con resolución de la fiebre en cinco a siete días. Los hemocultivos deben repetirse hasta que sean estériles, deben volverse a comprobar si se produce un recrude-

cimiento febril y deben realizarse otra vez a las cuatro a seis semanas del tratamiento para documentar la curación. Los hemocultivos se vuelven estériles a los dos días de comenzar el tratamiento apropiado cuando la infección se debe a estreptococos viridans, enterococos o microorganismos del grupo HACEK. En la endocarditis por *S. aureus* el tratamiento con lactámicos beta logra la esterilidad de los cultivos en tres a cinco días, mientras que pueden persistir los cultivos positivos durante siete a nueve días si el tratamiento se realiza con vancomicina. Cuando la fiebre persiste siete días a pesar del tratamiento antibiótico apropiado, debe llevarse a cabo un estudio del paciente para descartar la presencia de un absceso paravalvular y de abscesos extracardiacos (bazo, riñón) o de complicaciones (episodios embólicos). La fiebre recrudescente debe hacer pensar en estas complicaciones, pero también debe descartarse la posibilidad de una reacción farmacológica o de complicaciones derivadas de la hospitalización. Las anomalías serológicas (p. ej., en concentración de proteína C reactiva, tasa de eritrosedimentación, factor reumatoide) se resuelven lentamente y no reflejan la respuesta al tratamiento. El tamaño de las vegetaciones se reduce con el tratamiento eficaz, pero tres meses después de la curación la mitad no muestra cambios y 25% son ligeramente mayores.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO. Las complicaciones de la endocarditis intracardiaca y del sistema nervioso central son causas importantes de morbilidad y la mortalidad vinculadas a esta infección. En algunos casos, el tratamiento eficaz de estas complicaciones exige recurrir a la cirugía. La mayor parte de las indicaciones clínicas del tratamiento quirúrgico de la endocarditis no son absolutas **(cuadro 118-5)**, por lo que los riesgos y los beneficios, así como el momento del tratamiento quirúrgico, deben individualizarse para cada paciente **(cuadro 118-6)**.

Indicaciones quirúrgicas intracardiacas. La mayor parte de las intervenciones quirúrgicas están claramente justificadas a la luz de los datos intracardiacos, que se detectan de manera más confiable por medio de TEE. Debido a la naturaleza invasora de la endocarditis de las prótesis valvulares, hasta 40% de los pacientes afectados debe recibir tratamiento quirúrgico. En muchos pacientes la necesidad de cirugía es por la coincidencia de varios problemas más que por la existencia de problemas intracardiacos aislados.

Insuficiencia cardiaca congestiva. La insuficiencia cardiaca congestiva refractaria, moderada o grave, debida a una disfunción valvular nueva o a una disfunción valvular preexistente que empeora, es la principal indicación para el tratamiento quirúrgico de la endocarditis. Entre 60 y 90% de los pacientes con insuficiencia cardiaca moderada o grave debida a disfunción valvular que reciben tratamiento médico mueren en seis meses. En el contexto de una disfunción hemodinámica similar, el tratamiento quirúrgico se vincula con tasas de mortalidad de 20% en la endocarditis de válvulas naturales y de 35 a 55% en la infección de prótesis valvulares. La cirugía puede requerirse para aliviar una estenosis funcional debida a vegetaciones grandes o para restablecer la competencia de las válvulas insuficientes dañadas.

Infección perivalvular. Esta complicación, que ocurre en 10 a 15% de las infecciones de válvulas naturales y en 45 a 60% de las infecciones de prótesis valvulares, se sospecha por la presencia de fiebre persistente inexplicable durante un tratamiento apropiado, por la aparición de nuevas alteraciones electrocardiográficas de la conducción y pericarditis. La extensión puede producirse desde cualquier válvula, aunque es más frecuente en la infección de la válvula aórtica. La TEE con sistema Doppler en color es la prueba preferente para detectar la presencia de abscesos perivalvulares (sensibilidad ≥85%). Aunque algunas infecciones perivalvulares se curan con tratamiento médico, la cirugía está justificada cuando persiste la fiebre, se desarrollan fístulas, las prótesis presentan dehiscencias e inestabilidad y la infección recidiva después del tratamiento apropiado. Debe controlarse el ritmo cardiaco, puesto que el bloqueo cardiaco de alto grado puede requerir la implantación de un marcapasos.

CUADRO 118-5 INDICACIONES PARA LA CIRUGÍA CARDIACA EN LOS PACIENTES CON ENDOCARDITIS

Cirugía necesaria para un resultado óptimo
- Insuficiencia cardiaca congestiva moderada o grave debida a disfunción valvular
- Prótesis valvular inestable con una dehiscencia parcial
- Bacteriemia persistente a pesar de un tratamiento antimicrobiano óptimo
- Falta de tratamiento microbicida eficaz (p. ej., endocarditis micótica o por *Brucella*)
- Endocarditis de prótesis valvular por *S. aureus* con una complicación intracardiaca
- Recidiva de una endocarditis de prótesis valvular tras un tratamiento antimicrobiano óptimo

Debe considerarse seriamente la cirugía, para mejorar el resultado[a]
- Extensión perivalvular de la infección
- Endocarditis por *S. aureus* de la válvula aórtica o mitral que responde insuficientemente
- Vegetaciones extensas (>10 mm de diámetro) hipermóviles con un mayor riesgo de embolia
- Fiebre inexplicada persistente (≥10 días) en endocarditis de válvulas naturales con cultivos negativos
- Endocarditis con mala respuesta o recidivante debido a enterococos muy resistentes a los antibióticos o a bacilos gramnegativos

[a] Debe ponderarse con cuidado la cirugía: los datos a menudo se combinan con otras indicaciones que sugieren la intervención quirúrgica.

CUADRO 118-6 PROGRAMACIÓN DE LA INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA CARDIACA EN PACIENTES CON ENDOCARDITIS

	Indicación para la intervención quirúrgica	
Programación	**Pruebas francamente a favor**	**Pruebas conflictivas, pero la mayor parte de las opiniones a favor de la intervención quirúrgica**
Inmediata (el mismo día)	Insuficiencia aórtica aguda más cierre previo de la válvula mitral Absceso del seno de Valsalva roto hacia las cavidades cardiacas derechas Rotura hacia el saco pericárdico	
Urgente (en plazo de 1-2 días)	Obstrucción valvular por vegetación Prótesis inestable (con dehiscencia) Insuficiencia aórtica o mitral aguda con insuficiencia cardiaca (clase III o IV de la *New York Heart Association*) Perforación del tabique Extensión perivalvular de la infección con nuevos cambios electrocardiográficos en el sistema de conducción o sin ellos Falta de antibioticoterapia eficaz	Émbolo de gran tamaño más gran vegetación persistente (>10 mm de diámetro)
Planeada (suele preferirse efectuarla pronto)	Insuficiencia paravalvular protética progresiva Disfunción valvular progresiva más infección persistente después de ≥7-10 días de tratamiento antimicrobiano Endocarditis micótica (por mohos)	PVE estafilocócica PVE temprana (≤2 meses después de la operación quirúrgica valvular) Endocarditis micótica (especies de *Candida*) Microorganismos resistentes a los antibióticos

Abreviatura: PVE, endocarditis de válvula protésica (*prosthetic valve endocarditis*).
Fuente: con autorización de L Olaison, G Pettersson: Infect Dis Clin North Am 16:453, 2002.

Infección descontrolada. La presencia continua de hemocultivos positivos o de fiebre persistente por lo demás inexplicada (en pacientes con endocarditis con hemocultivos tanto positivos como negativos) a pesar de un tratamiento antibiótico óptimo puede reflejar una infección descontrolada y justifica la intervención quirúrgica. También se recomienda la cirugía para la endocarditis causada por microorganismos contra los que la experiencia clínica indica que no existe un tratamiento antimicrobiano eficaz. Pertenecen a esta categoría las infecciones causadas por levaduras, hongos, *P. aeruginosa*, otros bacilos gramnegativos de alta resistencia, especies de *Brucella* y, probablemente, *C. burnetii*.

***Endocarditis por* S. aureus.** Las tasas de mortalidad por endocarditis de prótesis valvulares debida a *S. aureus* superan 70% con tratamiento médico, pero se reducen a 25% con tratamiento quirúrgico. En pacientes con complicaciones intracardiacas vinculadas a la infección de la prótesis valvular por *S. aureus*, el tratamiento quirúrgico reduce en 20 veces la mortalidad. Debe considerarse la cirugía en los pacientes con infección de la válvula mitral o aórtica natural que tienen vegetaciones demostrables por medio de TTE y que permanecen sépticos durante la semana inicial de tratamiento. La endocarditis aislada de la válvula tricúspide, incluso en presencia de fiebre persistente, rara vez requiere cirugía.

Prevención de la embolia sistémica. La morbimortalidad persistente debida a émbolos se limita principalmente a los pacientes con oclusión de arterias cerebrales o coronarias. La evaluación ecocardiográfica del tamaño y la anatomía de la vegetación, aunque permite seleccionar a los pacientes de alto riesgo de embolia sistémica, no identifica a aquellos en los cuales los beneficios de la cirugía destinada a la prevención de émbolos claramente superan a los riesgos relacionados con el procedimiento quirúrgico y con una válvula protética implantada. Es más probable que la cirugía aporte beneficios netos cuando el riesgo de embolia es alto y cuando la cirugía permitirá obtener otros efectos benéficos (p. ej., la reparación de una válvula moderadamente disfuncional o el desbridamiento de un absceso paravalvular). Los riesgos globales reducidos de la intervención quirúrgica (p. ej., resección de las vegetaciones y reparación valvular para evitar la introducción de prótesis) vuelven más favorable la relación entre riesgos y beneficios y hacen más atrayente esta intervención.

Programación de la intervención quirúrgica cardiaca. En general, cuando se identifican las indicaciones para el tratamiento quirúrgico de la endocarditis infecciosa, la cirugía no debe retrasarse simplemente para permitir la antibioticoterapia adicional, puesto que este curso de acción no hace más que incrementar el riesgo de mortalidad (cuadro 118-6). El retraso está justificado sólo cuando la infección está controlada y la insuficiencia cardiaca congestiva está totalmente compensada con el tratamiento médico. Después de 14 días de antibioticoterapia recomendada, las válvulas resecadas resultan con cultivo negativo en 99 y 50% de los pacientes con endocarditis estreptocócica y por *S. aureus*, respectivamente. La endocarditis recrudescente de una prótesis valvular sigue a la cirugía en 2% de los pacientes con endocarditis de válvulas naturales con cultivos positivos y en 6 a 15% de los pacientes con endocarditis activa de prótesis valvulares. Estos riesgos son más aceptables que las altas tasas de mortalidad observadas cuando la cirugía se retrasa de forma inadecuada o no se realiza.

Los pacientes que han sufrido una complicación neurológica de la endocarditis pueden experimentar un deterioro neurológico adicional a consecuencia de la cirugía cardiaca. El riesgo de una exacerbación neurológica relevante guarda relación con el intervalo transcurrido entre la aparición de la complicación y la cirugía. Siempre que sea factible, la cirugía cardiaca debe diferirse dos a tres semanas tras un ictus embólico no hemorrágico y cuatro semanas tras un ictus embólico hemorrágico. En caso de rotura de un aneurisma micótico deberá procederse a su tratamiento y esperar a que se resuelva el edema cerebral antes de emprender la cirugía cardiaca.

Antibioticoterapia después de las cirugías cardiacas. Las bacterias visibles en los preparados con tinción de Gram de las válvulas resecadas no necesariamente indican la eficacia de la antibioticoterapia. Se han detectado microorganismos en la tinción de Gram (o se ha detectado su DNA por medio de PCR) en válvulas resecadas de 45% de los pacientes que han concluido satisfactoriamente el tratamiento recomendado para la endocarditis. En sólo 7% de estos casos se cultivan microorganismos de la válvula, la mayoría de los cuales son raros y resistentes a los antibióticos. Pese a la detección de microorganismos o de su DNA, es rara la recaída de la endocarditis después del tratamiento quirúrgico. Por consiguiente, cuando existe infección de una válvula natural sin complicaciones causada por microorganismos susceptibles junto con cultivos valvulares negativos, la duración del tratamiento preoperatorio más posoperatorio equivaldrá a la duración total del tratamiento recomendado y después del procedimiento quirúrgico se administra tratamiento durante aproximadamente dos semanas. En la endocarditis complicada con absceso paravalvular, en la infección de válvula protésica tratada parcialmente o en los casos de válvulas con cultivo positivo, se administrará un esquema completo de tratamiento después de la operación.

Complicaciones extracardiacas. En 3 a 5% de los pacientes con endocarditis se desarrollan abscesos esplénicos. El tratamiento eficaz requiere un drenaje guiado con tomografía computadorizada o esplenectomía. En 2 a 15% de los pacientes con endocarditis se observan aneurismas micóticos; 50% de estos casos afectan a las arterias cerebrales y se manifiesta por cefalalgias, síntomas neurológicos focales o hemorragia. Los aneurismas cerebrales deben controlarse por medio de angiografía. Algunos se resuelven, pero los que persisten, se agrandan o presentan escapes y si es posible deben ser tratados por medio de cirugía. Los aneurismas extracerebrales se presentan con dolor local, presencia de una tumoración, isquemia local o hemorragia; habitualmente el tratamiento es la resección.

PRONÓSTICO

Los factores que tienen una repercusión adversa en el pronóstico son: edad avanzada, trastornos graves concomitantes, diagnóstico tardío, afección de válvulas protésicas o de la válvula aórtica, un microorganismo patógeno invasor (*S. aureus*) o resistente a los antibióticos (*P. aeruginosa*, hongos), complicaciones intracardiacas y complicaciones neurológicas importantes. La muerte o un resultado poco satisfactorio a menudo se relacionan no con el fracaso del tratamiento sino con las interacciones de los procesos concomitantes y las complicaciones del órgano efector relacionadas con la endocarditis. La tasa de supervivencia global para los pacientes con endocarditis de válvulas naturales causada por estreptococos viridans, microorganismos del grupo HACEK o enterococos (sensibles al tratamiento sinérgico) es de 85 a 90%. En el caso de la endocarditis de válvulas naturales por *S. aureus* en pacientes que no son usuarios de drogas por vía intravenosa, las tasas de supervivencia son de 55 a 70%, mientras que sobreviven a este tipo de infección 85 a 90% de los consumidores de drogas por vía intravenosa. La endocarditis de prótesis valvulares que comienza en los dos meses siguientes a la sustitución valvular tiene una tasa de mortalidad de 40 a 50%, mientras que las tasas son sólo de 10 a 20% en los casos de instauración más tardía.

PREVENCIÓN

La *American Heart Association* ha recomendado la profilaxis con antibióticos cuando se realizan algunos procedimientos que conllevan un riesgo de bacteriemia y endocarditis. Sin embargo, no se han establecido los beneficios de la profilaxis antibiótica y de hecho, éstos pueden ser modestos; sólo 50% de los pacientes con endocarditis de válvulas naturales sabía que tenía una lesión valvular que les predisponía a este tipo de infección, la mayor parte de los casos de endocarditis no se producen tras un procedimiento y 35% de los casos se deben a microorganismos que no forman parte del objetivo de la profilaxis. Los tratamientos dentales, el tipo de tratamiento más aceptado como predisponente a la endocarditis, no son más frecuentes en los tres meses previos al establecimiento de un diagnóstico de endocarditis que en testigos equiparables no infectados. Asimismo, son similares la frecuencia y la magnitud de la bacteriemia relacionada con procedimientos dentales y actividades cotidianas sistemáticas (p. ej., lavado dental y aplicación de cera). Dado que raras veces los pacientes se someten a procedimientos dentales, la exposición de estructuras cardiacas vulnerables a la endocarditis a microorganismos de la cavidad oral que producen bacteriemia es notablemente mayor por las actividades cotidianas sistemáticas que por la atención dental. Se calcula que la exposición anual de las válvulas cardiacas a los microorganismos que producen bacteriemia es 5.6 millones de veces mayor por las actividades cotidianas sistemáticas que por una extracción dental. La relación de los procedimientos gastrointestinales y genitourinarios con la endocarditis subsiguiente es más escasa que con los procedimientos dentales.

La profilaxis con antibióticos tiene una eficacia de 100%, posiblemente previene sólo un pequeño número de casos de endocarditis; no obstante, es probable que se prevengan casos raros. El sopesar los beneficios potenciales, las posibles complicaciones adversas y los costos inherentes a la profilaxis con antibiótico, ha hecho que el comité de expertos de la *American Heart Association* haya restringido considerablemente las recomendaciones para la profilaxis con antibiótico. Los antibióticos profilácticos **(cuadro 118-7)** se recomiendan únicamente en los pacientes con mayor riesgo de morbilidad grave o defunción por endocarditis **(cuadro 118-8)**. La profilaxis se recomienda únicamente para procedimientos dentales en los cuales se manipula el tejido gingival o la región periapical de los dientes o para la perforación de la mucosa oral (lo que incluye procedimientos quirúrgicos en el sistema respiratorio). Si bien la profilaxis no es aconsejable en pacientes sometidos a procedimientos del sistema gastrointestinal o genitourinario, se recomienda administrar un tratamiento eficaz a estos individuos con alto riesgo antes o cuando se someten a procedimientos en un sistema genitourinario infestado o una piel y tejidos blandos relacionados infectados. También es recomendable mantener una higiene dental satisfactoria. (Véase más detalles en: *http://www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=3047083.*)

CUADRO 118-7 ESQUEMAS DE ANTIBIÓTICOS PARA LA PROFILAXIS DE LA ENDOCARDITIS EN ADULTOS CON LESIONES CARDIACAS DE ALTO RIESGO [a,b]

A. Esquema oral estándar
1. Amoxicilina, 2.0 g PO 1 h antes del procedimiento
B. Incapacidad para tomar medicamentos por vía oral
1. Ampicilina, 2.0 g IV o IM en la primera hora antes del procedimiento
C. Alergia a la penicilina
1. Claritromicina o azitromicina, 500 mg PO 1 h antes del procedimiento
2. Cefalexina[c] 2.0 g PO 1 h antes del procedimiento
3. Clindamicina, 600 mg PO 1 h antes del procedimiento
D. Alergia a la penicilina, imposibilidad para tomar medicamentos por vía oral
1. Cefazolina[c] o ceftriaxona[c] 1.0 g IV o IM 30 min antes del procedimiento
2. Clindamicina, 600 mg IV o IM 1 h antes del procedimiento

[a] Dosificación en los niños: de amoxicilina, ampicilina, cefalexina o cefadroxilo, se utilizan 50 mg/kg PO; de cefazolina, 25 mg/kg IV; de clindamicina, 20 mg/kg PO, 25 mg/kg IV; de claritromicina, 15 mg/kg PO; de gentamicina, 1.5 mg/kg IV o IM, y de vancomicina, 20 mg/kg por vía intravenosa.
[b] En lesiones de alto riesgo, véase cuadro 118-8. No es recomendable la profilaxis en otras lesiones.
[c] No se utilizan cefalosporinas en pacientes con hipersensibilidad inmediata (urticaria, angioedema, anafilaxis) a la penicilina.
Fuente: W Wilson et al: Circulation, publicado en línea 4/19/07.

CUADRO 118-8 LESIONES CARDIACAS DE ALTO RIESGO EN LAS CUALES ES RECOMENDABLE LA PROFILAXIS DE LA ENDOCARDITIS ANTES DE PROCEDIMIENTOS DENTALES

Válvulas cardiacas protésicas
Endocarditis previa
Cardiopatía congénita cianótica no reparada, lo que incluye derivaciones paliativas o conductos
Defectos cardiacos congénitos completamente reparados durante los seis meses después de la reparación
Cardiopatía congénita reparada en forma incompleta con defectos residuales adyacentes al material protésico
Valvulopatía que se presenta después de trasplante cardiaco

Fuente: W Wilson et al: Circulation, publicado en línea 4/19/07.

Baddour LM et al: Diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications. A statement for healthcare professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia, American Heart Association. Circulation 111:e394, 2005

Durack DT (ed): Infective endocarditis. Infect Dis Clin North Am 16:255, 2002

Fowler VG Jr et al: Endocarditis and intravascular infections, in *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 6th ed, GL Mandell et al (eds). Philadelphia, Elsevier Churchill Livingstone, 2005, pp 975–1021

Horstkotte D et al: Guidelines on prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis. Executive summary, The Task Force on Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 25:267, 2004

Karchmer AW: Infective endocarditis, in *Heart Disease*, 8th ed, E Braunwald et al (eds). Philadelphia, Elsevier Saunders, 2007, in press

———, Longworth DL: Infections of intracardiac devices. Cardiol Clin 21:253, 2003

Li JS et al: Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. Clin Infect Dis 30:633, 2000

Moreillon P, Que YA: Infective endocarditis. Lancet 363:139, 2004

Morris AJ et al: Bacteriological outcome after valve surgery for active infective endocarditis: Implications for duration of treatment after surgery (abstract). Clin Infect Dis 41:187, 2005

Vikram HR et al: Impact of valve surgery on 6-month mortality in adults with complicated, left-sided native valve endocarditis: A propensity analysis. JAMA 290:3207, 2003

Wilson W et al: Prevention of infective endocarditis. Guidelines from the American Heart Association. A guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. Circulation, April 19, 2007 (epub ahead of print) (*http://www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=3047083*)

119 Infecciones de piel, músculo y partes blandas

Dennis L. Stevens

RELACIONES ANATÓMICAS: CLAVES PARA EL DIAGNÓSTICO DE LAS INFECCIONES DE PARTES BLANDAS

La protección de la epidermis frente a la infección depende de la barrera mecánica proporcionada por el estrato córneo ya que la propia epidermis carece de vasos sanguíneos (fig. 119-1). La rotura de esta barrera por quemaduras o mordeduras, abrasiones, cuerpos extraños, trastornos dermatológicos primarios (p. ej., herpes simple, varicela, ectima gangrenoso), cirugía o úlceras por presión vasculares permiten la penetración de bacterias en las estructuras más profundas. Del mismo modo, el folículo piloso puede servir de entrada a la flora normal (p. ej., *Staphylococcus*) o a bacterias extrañas (p. ej., *Pseudomonas*

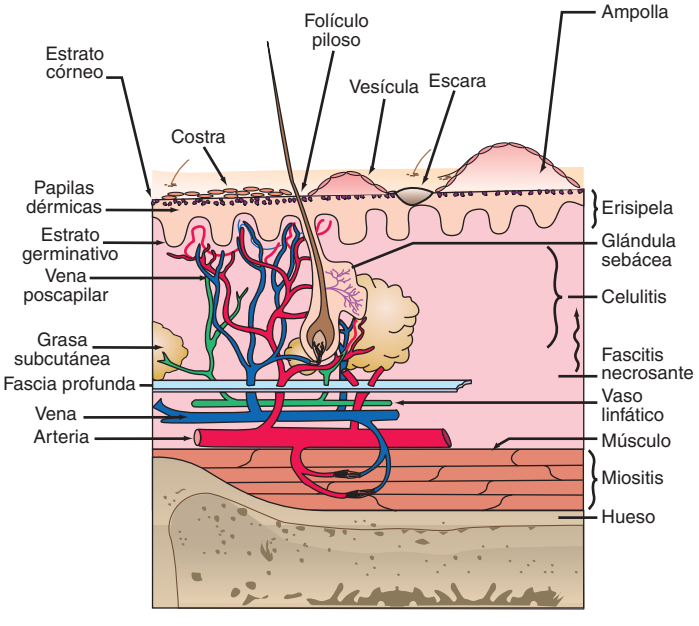

FIGURA 119-1. Componentes estructurales de la piel y de las partes blandas, las infecciones superficiales y las infecciones de las estructuras más profundas. La rica red de capilares situada bajo las papilas dérmicas desempeña un papel crucial para acotar la infección y en el desarrollo de la reacción inflamatoria aguda.

en la foliculitis del baño caliente). La infección intracelular del epitelio escamoso con formación de vesículas puede producirse por inoculación cutánea [como ocurre en la infección por el virus del herpes simple (*herpes simplex virus*, HSV) tipo 1], a partir del plexo capilar dérmico (como ocurre en la varicela y en las infecciones originadas por otros virus que conllevan viremia) o a partir de las raíces de los nervios cutáneos (como ocurre en el herpes zoster). Las bacterias que infectan la epidermis, como *Streptococcus pyogenes*, pueden desplazarse lateralmente a estructuras más profundas por los linfáticos, lo que determina una rápida expansión superficial de la erisipela. Más tarde, la congestión o la obstrucción de los linfáticos produce edema flácido de la epidermis, otra característica de la erisipela.

El plexo capilar abundante situado debajo de las papilas dérmicas nutre al estrato germinativo y las respuestas fisiológicas de este plexo producen importantes signos y síntomas clínicos. Por ejemplo, la vasculitis infecciosa del plexo causa petequias, nódulos de Osler, lesiones de Janeway y púrpura palpable, todos ellos indicios importantes de endocarditis (cap. 118). Además, las infecciones metastásicas de este plexo también pueden dar manifestaciones cutáneas de infección fúngica diseminada (cap. 196), infección gonocócica (cap. 137), infección por *Salmonella* (cap. 146), infección por *Pseudomonas* (es decir, ectima gangrenoso) (cap. 145), meningococemia (cap. 136) e infección estafilocócica (cap. 129). El plexo también permite el acceso de las bacterias a la circulación, facilitando así la diseminación local o la bacteriemia. Las vénulas poscapilares de este plexo son un lugar importante de secuestro, diapédesis y quimiotaxis de los leucocitos polimorfonucleares hacia el lugar de la infección cutánea.

La exageración de estos mecanismos fisiológicos por exceso de citocinas o de toxinas bacterianas produce leucostasis, oclusión venosa y edema con fóvea. El edema con ampollas purpúricas, equimosis y anestesia cutánea sugiere pérdida de la integridad vascular y obliga a explorar las estructuras profundas en busca de signos de fascitis necrosante o mionecrosis. Para establecer un diagnóstico precoz se requiere un alto grado de sospecha en casos de fiebre inexplicable, dolor e hipersensibilidad de partes blandas, incluso en ausencia de inflamación cutánea aguda.

El cuadro 119-1 incluye los capítulos en que se exponen en mayor detalle las infecciones descritas en párrafos siguientes. Muchas de las infecciones se ilustran en los capítulos citados en el **capítulo e5** (Atlas de erupciones que acompañan a la fiebre).

INFECCIONES QUE SE ACOMPAÑAN DE VESÍCULAS

(Cuadro 119-1.) La formación de vesículas de causa infecciosa se debe a la proliferación vírica en la epidermis. En la varicela y la viruela, la viremia precede al comienzo de un exantema centrífugo difuso que progresa desde máculas hasta vesículas, después a pústulas y finalmente a cicatrices a lo largo de una a dos semanas. Las vesículas de la varicela poseen un aspecto de "gotas de rocío" y se presentan en brotes, de forma aleatoria, en el tronco, las extremidades y la cara en un plazo de tres o cuatro días. El herpes zoster se localiza en un dermatoma y la aparición de las vesículas está precedida por varios días de dolor. Aunque puede aparecer a cualquier edad, es más fre-

CUADRO 119-1 INFECCIONES DE LA PIEL Y DE LAS PARTES BLANDAS

Lesión, síndrome clínico	Microorganismos infecciosos	Capítulo(s)
Vesículas		
Viruela	Virus de la viruela	214
Varicela	Virus de la varicela-zoster	173
Herpes zoster (zona)	Virus de la varicela-zoster	173
Herpes labial, panadizo herpético, herpes *gladiatorum*	Virus del herpes simple	172
Enfermedad mano-pie-boca	Virus Coxsackie A16	184
Orf	Parapoxvirus	176
Molusco contagioso	Virus tipo pox	176
Rickettsiosis exantemática	*Rickettsia akari*	167
Dactilitis	*Staphylococcus aureus* o *S. pyogenes*	129, 130
Ampollas		
Síndrome estafilocócico de la piel escaldada	*Staphylococcus aureus*	129
Fascitis necrosante	*Streptococcus pyogenes*, especies de *Clostridium*, infecciones mixtas por aerobios y anaerobios	157
Gangrena gaseosa	Especies de *Clostridium*	135
Vibrión halofílico	*Vibrio vulnificus*	149
Lesiones costrosas		
Impétigo ampolloso/ectima	*S. aureus*	129
Impétigo contagioso	*S. pyogenes*	130
Ascaris lumbricoides	Hongos dermatofitos superficiales	199
Esporotricosis	*Sporothrix schenckii*	199
Histoplasmosis	*Histoplasma capsulatum*	192
Coccidioidomicosis	*Coccidioides immitis*	193
Blastomicosis	*Blastomyces dermatitidis*	194
Leishmaniosis cutánea	Especies de *Leishmania*	205
Tuberculosis cutánea	*Mycobacterium tuberculosis*	158
Nocardiosis	*Nocardia asteroides*	155
Foliculitis		
Forunculosis	*S. aureus*	129
Foliculitis del baño caliente	*Pseudomonas aeruginosa*	145
Sarna del nadador	Especies *de Schistosoma*	212
Acné vulgar	*Propionibacterium acnes*	53
Lesiones papulares y nodulares		
Granuloma del acuario o la piscina	*Mycobacterium marinum*	160
Erupción serpiginosa (larva cutánea migratoria)	*Ancylostoma braziliense*	209
Dracunculosis	*Dracunculus medinensis*	211
Dermatitis por cercaria	*Schistosoma mansoni*	212
Verruga vulgar	Virus del papiloma humano 1, 2, 4	178
Condilomas acuminados (verrugas anogenitales)	Virus del papiloma humano 6, 11, 16, 18	178
Nódulo de oncocercosis	*Onchocerca volvulus*	211
Miasis cutánea	*Dermatobia hominis*	e35
Verruga peruana	*Bartonella bacilliformis*	153
Enfermedad por arañazo de gato	*Bartonella henselae*	153
Lepra lepromatosa	*Mycobacterium leprae*	159
Sífilis secundaria (lesiones papuloescamosas, nodulares y condilomas planos)	*Treponema pallidum*	162
Sífilis terciaria (lesiones nodulares gomatosas)	*Treponema pallidum*	162
Úlceras con o sin escaras		
Carbunco	*Bacillus anthracis*	214
Tularemia ulceroglandular	*Francisella tularensis*	151, 214
Peste bubónica	*Yersinia pestis*	152, 214
Úlcera de Buruli	*Mycobacterium ulcerans*	160
Lepra	*Mycobacterium leprae*	159
Tuberculosis cutánea	*M. tuberculosis*	158
Chancroide	*Haemophilus ducreyi*	139
Sífilis primaria	*T. pallidum*	162
Erisipela	*S. pyogenes*	130
Celulitis	Especies de *Staphylococcus*, especies de *Streptococcus*, otras bacterias	Varios
Fascitis necrosante		
Gangrena estreptocócica	*S. pyogenes*	130
Gangrena de Fournier	Bacterias aerobias y anaerobias mixtas	157
Fascitis necrosante estafilocócica	*S. aureus* resistente a meticilina	129
Miositis y mionecrosis		
Piomiositis	*S. aureus*	129
Miositis necrosante estreptocócica	*S. pyogenes*	130
Gangrena gaseosa	Especies de *Clostridium*	135
Miositis no clostrídica (crepitante)	Bacterias aerobias y anaerobias mixtas	157
Mionecrosis no clostrídica sinérgica por anaerobios	Bacterias aerobias y anaerobias mixtas	157

cuente en pacientes inmunodeprimidos y en personas de edad avanzada, mientras que casi todos los casos de varicela se presentan en niños pequeños. Las vesículas del HSV se encuentran en los labios o sus alrededores (HSV-1) o en los genitales (HSV-2), aunque pueden aparecer en la cabeza y el cuello de los luchadores jóvenes (*herpes gladiatorum*) o en los dedos del personal sanitario (panadizo herpético). El herpes labial recurrente (HSV-1) y el herpes genital son frecuentes después de la infección primaria. El coxsackievirus A16 produce de manera característica vesículas de manos, pies y boca en los niños. El ectima contagioso es producido por un virus de DNA que se relaciona con el de la viruela y que infecta los dedos de los individuos que trabajan con cabras y ovejas. El virus del molusco contagioso induce vesículas flácidas sobre la piel de las personas sanas y de aquéllas con trastornos de inmunidad. Aunque la viruela se había erradicado de la naturaleza en 1977, los recientes actos terroristas han reavivado el interés por esta devastadora infección (cap. 214). La viremia que se inicia después de un periodo de incubación de 12 días va seguida de una erupción maculopapular difusa que evoluciona pronto hasta vesículas, pústulas y finalmente costras o escaras. Pueden ocurrir casos secundarios entre los contactos íntimos.

La rickettsiosis exantemática se produce tras la inoculación de *Rickettsia akari* mediante una picadura de ácaro. Se desarrolla una pápula con una vesícula central que evoluciona para formar una escara blanca con costra de 1 a 2.5 cm con un halo eritematoso y una adenopatía proximal. Aunque fue más frecuente en el noreste de Estados Unidos y en Ucrania entre 1940 a 1950, la rickettsiosis exantemática se ha descrito recientemente en Ohio, Arizona y Utah. La dactilitis vesiculosa es una infección vesicular dolorosa circunscrita debida a *Staphylococcus aureus* o estreptococos del grupo A que afecta a las pulpas de las falanges distales de los dedos.

INFECCIONES QUE SE ACOMPAÑAN DE AMPOLLAS

(Cuadro 119-1.) La causa del síndrome estafilocócico de la piel escaldada (*staphylococcal scalded-skin syndrome*, SSSS) de los recién nacidos es una toxina (exfoliatina) de *Staphylococcus aureus* del grupo fago II. El SSSS debe distinguirse de la necrólisis epidérmica tóxica (*toxic epidermal necrolysis*, TEN), que afecta principalmente a adultos, está inducida por fármacos y posee una mayor mortalidad. La biopsia en sacabocados con congelación de los cortes es útil para establecer la distinción, ya que en el SSSS el plano de segmentación está situado en el estrato córneo, mientras que en la TEN está en el estrato germinativo (fig. 119-1). La globulina gamma por vía intravenosa es un tratamiento que puede resultar eficaz en la TEN. La fascitis necrosante y la gangrena gaseosa también dan lugar a la formación de ampollas (véase "Fascitis necrosante", más adelante en este capítulo). La infección por vibrión halofílico puede ser tan agresiva y fulminante como la fascitis necrosante; un dato útil para el diagnóstico sería el antecedente de exposición a las aguas del Golfo de México o de la costa atlántica o (si es un paciente con cirrosis) la ingesta de marisco crudo. El microorganismo causal (*Vibrio vulnificus*) es muy sensible a la tetraciclina.

INFECCIONES QUE SE ACOMPAÑAN DE LESIONES CON COSTRAS

(Cuadro 119-1.) El impétigo contagioso está causado por *S. pyogenes*, mientras que el impétigo ampolloso se debe a *S. aureus*. Ambas lesiones cutáneas pueden presentar una fase ampollosa precoz, pero luego aparecen costras gruesas de color marrón dorado. Se ha informado sobre epidemias de impétigo causadas por *S. aureus* resistente a meticilina (*methicillin-resistant*

S. aureus, MRSA). Las lesiones estreptocócicas son más frecuentes entre niños de dos a cinco años de edad y pueden darse en epidemias en entornos de escasa higiene, sobre todo entre niños de bajo nivel socioeconómico en climas tropicales. Es importante reconocer el impétigo contagioso por su relación con la glomerulonefritis posestreptocócica. La fiebre reumática no es una complicación relacionada con infecciones de la piel causada por *S. pyogenes*. Las infecciones superficiales por dermatofitos (dermatofitosis) pueden aparecer en cualquier superficie cutánea y la tinción del raspado cutáneo con hidróxido de potasio (KOH) es diagnóstica. Las infecciones primarias por hongos dimórficos como *Blastomyces dermatitidis* y *Sporothrix schenckii* pueden presentarse al principio como lesiones cutáneas costrosas parecidas a las dermatofitosis. La infección diseminada por *Coccidioides immitis* también puede afectar a la piel y en zonas endémicas se deben tomar biopsias y cultivos de las lesiones con costras. Se han descrito lesiones nodulares costrosas causadas por *Mycobacterium chelonei* en pacientes positivos para el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). El tratamiento con claritromicina parece promisorio.

FOLICULITIS

(Cuadro 119-1.) Los folículos pilosos sirven como puerta de entrada de diversas bacterias, aunque *S. aureus* sea la causa más común de foliculitis circunscrita. Las glándulas sebáceas desembocan en los folículos y los conductos pilosos y, si se bloquean, forman quistes sebáceos que pueden simular abscesos estafilocócicos o infectarse secundariamente. La infección de las glándulas sudoríparas (hidradenitis supurativa) puede asemejarse también a una infección de los folículos pilosos, sobre todo en las axilas. La foliculitis crónica es rara, excepto en el acné vulgar, en el que la flora normal (p. ej., *Propionibacterium acnes*) puede desempeñar alguna función.

La foliculitis difusa se da en dos contextos. La "foliculitis del baño caliente" está causada por *Pseudomonas aeruginosa* en aguas insuficientemente cloradas y mantenidas a temperaturas entre 37 y 40°C. La infección suele curar espontáneamente, aunque se han descrito casos de bacteriemia y choque. La sarna del nadador aparece cuando una superficie cutánea se expone a agua infestada por larvas de esquistosoma aviar de agua dulce. La temperatura cálida del agua y el pH alcalino son apropiados para los moluscos que sirven de hospedador intermediario entre las aves y el ser humano. Las cercarias libres del esquistosoma penetran con facilidad en los folículos pilosos o en los poros del ser humano, pero mueren pronto y desencadenan una rápida reacción alérgica que causa intenso prurito y eritema.

LESIONES PAPULARES Y NODULARES

(Cuadro 119-1.) Las lesiones elevadas de la piel tienen muy diversas formas. Las infecciones cutáneas por *Mycobacterium marinum* pueden manifestarse como celulitis o como nódulos eritematosos altos. Las pápulas eritematosas son manifestaciones precoces de la enfermedad por arañazo de gato (en la cual las lesiones se desarrollan en el sitio primario de inoculación de *Bartonella henselae*) y de la angiomatosis bacilar (también causada por *B. henselae*). Las lesiones serpiginosas altas o las erupciones lineales son características de la larva cutánea migratoria, que se debe a larvas "aradoras" de uncinarias de perro o de gato (*Ancylostoma braziliense*) y que los seres humanos adquieren a través del contacto con tierra que ha sido contaminada con heces de perro o de gato. Se observan lesiones de horadación similares en la dracunculosis, causadas por la migración del nematodo hembra adulto *Dracunculus medinensis*. Los nódulos provocados por *Onchocerca volvulus* pueden tener un diámetro que oscila entre 1 a 10 cm y afectan principalmente a personas que han sido mordidas por moscas del género *Simulium* en África. Los nódulos contienen el gusano adulto revestido de tejido fibroso. La migración de microfilarias a los ojos puede provocar ceguera. La verruga peruana está causada por *Bartonella bacilliformis*, que se transmite al ser humano por medio del mosquito *Phlebotomus*. Esta afección puede adoptar la forma de lesiones gigantes únicas (de varios centímetros de longitud) o de múltiples de ellas pequeñas (de varios milímetros de diámetro). En la cisticercosis debida a *Taenia solium* también pueden estar presentes gran cantidad de nódulos subcutáneos. En la esquistosomosis se desarrollan múltiples pápulas eritematosas; cada una representa un sitio de invasión de cercaria. En la lepra lepromatosa destacan los nódulos cutáneos y el engrosamiento del tejido subcutáneo. En la sífilis terciaria se observan grandes nódulos o gomas, mientras que en la sífilis secundaria son características las lesiones papuloescamosas planas. El virus del papiloma humano puede causar verrugas aisladas (verruga vulgar) o verrugas múltiples en la región anogenital (condiloma acuminado). Estos últimos constituyen problemas graves en individuos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana.

ÚLCERAS CON ESCARAS O SIN ELLAS

(Cuadro 119-1.) El carbunco cutáneo comienza como una pápula pruriginosa que en unos días se convierte en una úlcera con vesículas y edema a su alrededor, y después en una úlcera que crece con una escara negra. La difteria cutánea produce úlceras crónicas que no se curan, con una membrana de color gris sucio superpuesta, aunque las lesiones también son similares a la psoriasis, el eccema o el impétigo. En la tularemia ulceroglandular puede haber lesiones cutáneas ulceradas con adenopatía regional dolorosa. Aunque los bubones son las principales manifestaciones cutáneas de la peste, en 25% de los pacientes también se encuentran úlceras con escaras, pápulas o pústulas.

Mycobacterium ulcerans produce característicamente úlceras crónicas de la piel en los individuos que viven en los trópicos. La infección por *Mycobacterium leprae* se puede acompañar de ulceraciones cutáneas en pacientes con lepra lepromatosa relacionada con el fenómeno de Lucio, en el que ocurre destrucción con mediación inmunitaria de los tejidos que contienen concentraciones altas de bacilos de esta enfermedad, por lo general varios meses después del inicio del tratamiento eficaz. *Mycobacterium tuberculosis* puede producir también ulceraciones, pápulas o lesiones maculares eritematosas de la piel tanto en sujetos normales como en aquéllos con trastornos de las defensas.

Las úlceras por decúbito se deben a hipoxia hística secundaria a insuficiencia vascular causada por la presión y pueden infectarse secundariamente por componentes de la flora cutánea y digestiva, incluidos los microorganismos anaerobios. Las lesiones ulcerosas de la parte anterior de la tibia pueden deberse a piodermia gangrenosa, que debe diferenciarse de lesiones similares de origen infeccioso mediante la evaluación histológica de las biopsias. Las lesiones ulceradas de los genitales pueden ser dolorosas (chancroide) o indoloras (sífilis primaria).

ERISIPELA

(Cuadro 119-1.) La erisipela se debe a *S. pyogenes* y se caracteriza por la aparición súbita de tumefacción de color rojo vivo en la cara o las extremidades. Las características distintivas de la erisipela son los bordes indurados y bien definidos, sobre todo a lo largo del surco nasogeniano, el avance rápido y el dolor intenso. Durante el segundo o tercer día de la enfermedad pueden aparecer ampollas flácidas, pero es rara la extensión a los tejidos profundos. El tratamiento con penicilina resulta eficaz; la tumefacción puede progresar a pesar del tratamiento apropiado, aunque la fiebre, el dolor y el color rojo intenso disminuyen. Entre los cinco y 10 días del comienzo del cuadro se produce la descamación de la piel afectada. Los lactantes y los adultos de edad avanzada son los más afectados; la toxicosis sistémica es variable.

CELULITIS

(Cuadro 119-1.) La celulitis es un trastorno inflamatorio agudo de la piel que se caracteriza por dolor circunscrito, eritema, tumefacción y calor. Puede estar causada por flora autóctona que coloniza la piel y las faneras (p. ej., *S. aureus* y *S. pyogenes*) o por diversas bacterias exógenas. Dado que las bacterias exógenas implicadas en la celulitis ocupan lugares específicos en la naturaleza, una historia clínica concienzuda proporciona importantes claves etiológicas. Cuando existe drenaje, una herida abierta o una vía de entrada evidente, la tinción de Gram y el cultivo proporcionan el diagnóstico definitivo. En ausencia de estos hallazgos la etiología bacteriana de la celulitis es difícil de establecer y en algunos casos la celulitis estafilocócica y la estreptocócica tienen características similares. Incluso la aspiración con aguja del borde principal o con una biopsia en sacabocados del propio tejido celulítico, los cultivos son positivos sólo en 20% de los casos. Esta observación sugiere que un número relativamente bajo de bacterias puede causar celulitis y que la zona de eritema en expansión dentro de la piel puede ser un efecto directo de las toxinas extracelulares o de los mediadores solubles de la inflamación liberados por el hospedador.

Las bacterias pueden alcanzar la epidermis a través de grietas de la piel, abrasiones, cortes, quemaduras, picaduras de insectos, incisiones quirúrgicas y catéteres intravenosos. La celulitis causada por *S. aureus* se extiende a partir de una infección circunscrita central, como un absceso, una foliculitis o un cuerpo extraño infectado (p. ej., una astilla, un dispositivo protético o un catéter intravenoso). El MRSA está sustituyendo con rapidez a *S. aureus* sensible a meticilina (*methicillin-sensitive* S. aureus, MSSA) como causa de celulitis en ambientes hospitalarios y ambulatorios. En cambio, la celulitis debida a *S. pyogenes* representa un proceso difuso de diseminación más rápida, frecuentemente aunado a linfangitis y a fiebre. La celulitis estreptocócica recidivante de las extremidades inferiores puede estar causada por microorganismos

del grupo A, C o G en asociación con estasis venosa crónica o con toma de injertos de safena para la cirugía de derivación coronaria. Los estreptococos pueden producir también celulitis recidivante de los pacientes con linfedema crónico secundario a elefantiasis, disección de ganglios linfáticos o enfermedad de Milroy. Las infecciones estafilocócicas recidivantes de la piel son más frecuentes entre las personas con eosinofilia y niveles séricos de IgE elevados (síndrome de Job), así como en los portadores nasales de estafilococos. La celulitis causada por *S. agalactiae* (estreptococos del grupo B) afecta principalmente a pacientes con diabetes mellitus o enfermedad vascular periférica. *Haemophilus influenzae* generalmente produce celulitis periorbitaria en niños con sinusitis, otitis media o epiglotitis. No está claro si la frecuencia de esta forma de celulitis (al igual que la de la meningitis) disminuirá gracias a la gran eficacia de la vacuna contra *H. influenzae* tipo b.

La celulitis es causada también por otras muchas bacterias. Por fortuna, estos microorganismos se presentan en entornos tan característicos que con una buena historia clínica se pueden obtener datos muy útiles para establecer el diagnóstico. La celulitis relacionada con las mordeduras de gatos y en menor grado, también a las de perros, casi siempre está causada por *Pasteurella multocida*, aunque en este último caso también es preciso tener en cuenta a *Staphylococcus intermedius* y a *Capnocytophaga canimorsus* (anteriormente DF-2). Las localizaciones de la celulitis y de los abscesos vinculados a las mordeduras de perros y de seres humanos también contienen diversos microorganismos anaerobios, como *Fusobacterium, Bacteroides*, estreptococos anaerobios y *Eikenella corrodens*. *Pasteurella* es notoriamente resistente a la dicloxacilina y la nafcilina, pero es sensible a todos los demás antimicrobianos lactámicos beta, así como a las quinolonas, la tetraciclina y la eritromicina. La ampicilina/ácido clavulánico, ampicilina/sulbactam y cefoxitina son buenas opciones para el tratamiento de las mordeduras de animales o de seres humanos. *Aeromonas hydrophila* causa una celulitis agresiva en los tejidos que rodean a las laceraciones producidas en agua dulce (lagos, ríos y arroyos). Este microorganismo sigue siendo sensible a los aminoglucósidos, fluoroquinolonas, cloranfenicol, trimetoprim-sulfametoxazol y las cefalosporinas de tercera generación; sin embargo, es resistente a la ampicilina.

Pseudomonas aeruginosa causa tres tipos de infección de partes blandas: ectima gangrenoso de los pacientes neutropénicos, foliculitis del baño caliente y celulitis después de heridas penetrantes. Cuando una persona se lesiona con un clavo en el pie, casi siempre el microorganismo se introduce en los tejidos blandos. El tratamiento consiste en inspección y drenaje quirúrgico, ante todo si la lesión afecta también al hueso o a la cápsula articular. Mientras se esperan los resultados del antibiograma se puede iniciar el tratamiento empírico con algún aminoglucósido, cefalosporina de tercera generación (ceftazidima, cefoperazona o cefotaxima), penicilina semisintética (ticarcilina, mezlocilina o piperacilina) o una fluoroquinolona (aunque los fármacos de esta última clase no están indicados en el tratamiento de los niños menores de 13 años).

Las celulitis por bacilos gramnegativos, entre ellas las originadas por *P. aeruginosa*, son más frecuentes en los pacientes inmunodeprimidos y hospitalizados. Los cultivos y el antibiograma tienen una importancia crucial en este contexto, debido a la resistencia a múltiples fármacos (cap. 145).

El bacilo aerobio grampositivo *Erysipelothrix rhusiopathiae* se vincula con frecuencia al pescado y al cerdo doméstico y causa celulitis principalmente a las personas que manejan carne para deshuesado y los pescaderos. Sigue siendo sensible a la mayor parte de los lactámicos beta (incluida la penicilina), eritromicina, clindamicina, tetraciclina y las cefalosporinas, pero es resistente a las sulfonamidas, cloranfenicol y la vancomicina. Su resistencia a la vancomicina, que es infrecuente entre las bacterias grampositivas, puede tener importancia clínica, dado que este fármaco se utiliza en ocasiones para el tratamiento empírico de las infecciones cutáneas. Los pescados que contienen crustáceos del género *Daphnia* a veces están contaminados con *Mycobacterium marinum*, que puede producir celulitis o granulomas sobre la piel expuesta al agua en acuarios o sobre la piel lesionada en piscinas. Una combinación eficaz en algunos casos ha sido la de rifampicina más etambutol, aunque no se han realizado estudios a gran escala. Además, algunas cepas de *M. marinum* son sensibles a la tetraciclina o a trimetoprim-sulfametoxazol.

FASCITIS NECROSANTE

(Cuadro 119-1.) La fascitis necrosante, anteriormente denominada gangrena estreptocócica, puede asociarse a una infección por estreptococos del grupo A, a una infección mixta por bacterias anaerobias o puede formar parte de la gangrena gaseosa causada por *Clostridium perfringens*. Se ha informado sobre cepas de MRSA productoras de la leucocidina de Panton-Valentine que causan fascitis necrosante. El diagnóstico precoz resulta difícil cuando los únicos síntomas de presentación son el dolor o una fiebre inexplicable. Más adelante aparece tumefacción, seguida de edema duro e hiperestesia. Conforme avanza se forma una induración en la epidermis de color rojo oscuro, junto con ampollas llenas de líquido azul o morado. Más tarde la piel se torna friable y adquiere un color azulado, marrón o negro. En esta fase existe una trombosis extensa de los vasos sanguíneos de las papilas dérmicas (fig. 119-1). La extensión de la infección a la fascia profunda confiere a ésta un aspecto marrón-grisáceo. A través de las venas y los linfáticos se produce una rápida diseminación a lo largo de los planos aponeuróticos. En estas fases tardías, los pacientes presentan toxicidad y, frecuentemente, choque y falla multiorgánica.

La fascitis necrosante, debida a una infección mixta por bacterias aerobias y anaerobias, comienza con una rotura de la integridad de una barrera mucosa, como la que recubre el aparato digestivo o el genitourinario. La vía de entrada puede ser un tumor maligno, divertículo, hemorroide, fisura anal o un desgarro uretral. Otros factores predisponentes son: enfermedad vascular periférica, diabetes mellitus, cirugía y lesión penetrante en el abdomen. El paso a la zona perineal ocasiona un síndrome denominado *gangrena de Fournier*, caracterizado por tumefacción masiva del escroto y del pene, con extensión hasta el perineo o la pared abdominal y las piernas.

La fascitis necrosante causada por *S. pyogenes* ha aumentado de frecuencia e intensidad desde 1985. A menudo comienza en el lugar de un traumatismo leve no penetrante, como una equimosis o una distensión muscular. Es probable que se produzca una siembra en el lugar a partir de una bacteriemia transitoria, aunque la mayoría de los pacientes niega haber padecido infecciones estreptocócicas previas. Otra posibilidad es que *S. pyogenes* alcance la fascia profunda a partir de una zona de infección cutánea o de un traumatismo penetrante. La toxicidad es intensa y puede haber afección renal previa a la aparición de choque. En 20 a 40% de los casos se produce una miositis concomitante y, al igual que en la gangrena gaseosa (véase más adelante en este capítulo), los valores séricos de creatinfosfocinasa pueden estar muy elevados. La fascitis necrosante debida a una infección mixta por bacterias aerobias y anaerobias puede acompañarse de gas en los tejidos profundos, mismo que suele faltar cuando la causa es *S. pyogenes* o MRSA. Es esencial realizar una rápida exploración quirúrgica hasta la fascia profunda y el músculo. El tejido necrótico se debe extirpar quirúrgicamente y la tinción de Gram y el cultivo del tejido escindido resultan de utilidad para establecer la presencia de estreptococos del grupo A, bacterias aerobias y anaerobias mixtas, MRSA o especies de *Clostridium* (véase el tratamiento, más adelante en este capítulo).

MIOSITIS/MIONECROSIS

(Cuadro 119-1.) Puede haber afección muscular en las infecciones víricas (gripe, dengue, virus coxsackie B [pleurodinia]) o parasitarias (triquinosis, cisticercosis o toxoplasmosis). Aunque en la mayor parte de estas infecciones aparecen mialgias, el dolor muscular intenso es el dato clave en la pleurodinia, la triquinosis y la infección bacteriana. Es previsible la aparición de rabdomiólisis aguda en la miositis por clostridios y estreptococos, aunque también puede asociarse al virus de la gripe, echovirus, virus coxsackie, virus de Epstein-Barr e infección por *Legionella*.

La piomiositis generalmente se debe a *S. aureus*, es frecuente en los trópicos y en general no tiene una puerta de entrada conocida. La infección permanece circunscrita y, salvo que los microorganismos produzcan la toxina 1 del síndrome del choque tóxico o ciertas enterotoxinas, no aparece choque. Por lo contrario, *S. pyogenes* puede causar una miositis primaria denominada *miositis necrosante estreptocócica*, que conlleva toxicosis generalizada grave. La mionecrosis acompaña a la fascitis necrosante en alrededor de 50% de los casos. Ambas entidades forman parte del síndrome de choque tóxico estreptocócico.

La gangrena gaseosa suele aparecer después de sufrir heridas penetrantes graves que causan la interrupción del aporte sanguíneo y la introducción de suciedad en las mismas. Estos casos de gangrena traumática suelen estar producidos por *C. perfringens*, *C. septicum* o *C. histolyticum*. En raras ocasiones puede producirse una gangrena latente o recidivante años después del traumatismo penetrante, casi siempre debida a esporas inactivas acantonadas en el lugar de la lesión previa. La gangrena espontánea no traumática de los pacientes con neutropenia, enfermedad maligna del aparato digestivo, diverticulosis o radioterapia abdominal reciente se debe a *C. septicum*. La tolerancia de este anaerobio al oxígeno probablemente explique por qué es capaz de iniciar de modo espontáneo una infección en un tejido normal de cualquier parte del cuerpo.

La mionecrosis sinérgica por anaerobios no clostridios, llamada también miositis cutánea necrosante y celulitis necrosante sinérgica, es una variante de la fascitis necrosante causada por una infección mixta de bacterias aerobias

y anaerobias con la exclusión de los clostridios (véase "Fascitis necrosante", antes en este capítulo).

DIAGNÓSTICO

Este capítulo destaca el aspecto físico y la localización de las lesiones en los tejidos blandos como importantes datos diagnósticos. La evolución temporal de las lesiones, al igual que los antecedentes de viajes del paciente, los antecedentes de exposición o mordeduras de animales, la edad, la presencia de trastornos subyacentes y el modo de vida son asimismo aspectos cruciales para acotar el diagnóstico diferencial. Sin embargo, incluso un médico bien preparado puede tener problemas para diagnosticar todas las infecciones de los tejidos blandos basándose únicamente en la historia y la exploración. La radiografía de tejidos blandos, la tomografía computadorizada (fig. 119-2) y la resonancia magnética pueden resultar útiles para evaluar la profundidad de la infección, y deben realizarse a los pacientes cuyas lesiones progresen pronto o que presenten datos de un síndrome de reacción inflamatoria sistémica. Estas pruebas son de especial utilidad para definir un absceso circunscrito o para detectar la presencia de gas en un tejido. Por desgracia, únicamente pueden revelar la inflamación de los tejidos blandos, por lo que no son específicas de las infecciones fulminantes como la fascitis necrosante o la mionecrosis por estreptococos del grupo A (fig. 119-2), en las que en las lesiones no se encuentra gas.

FIGURA 119-2. Tomografía computadorizada que muestra inflamación de la pared torácica izquierda en un paciente con fascitis necrosante y mionecrosis causada por estreptococos del grupo A.

La aspiración del borde principal o una biopsia en sacabocados con congelación de los cortes ayudan si los resultados son positivos, pero aproximadamente en 80% de los casos aparecen resultados negativos falsos. Ciertos datos

CUADRO 119-2 TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES CUTÁNEAS COMUNES

Diagnóstico/trastorno	Tratamiento primario	Otras opciones terapéuticas	Véanse también capítulos
Mordedura de animal (profilaxis o infección precoz)[a]	Amoxicilina/ácido clavulánico, 875/125 mg PO cada 12 h	Doxiciclina, 100 mg PO/12 h	e15
Mordedura de animal[a] (infección establecida)	Ampicilina/sulbactam, 1.5-3.0 g IV/6 h	Clindamicina, 600-900 mg IV/8 h *más* Ciprofloxacina, 400 mg IV/12 h *o* Cefoxitina, 2 g IV/6 h	e15
Angiomatosis bacilar	Eritromicina, 500 mg PO/6 h	Doxiciclina, 100 mg PO/12 h	153
Herpes simple (genital primario)	Aciclovir, 400 mg PO/8 h durante 10 días	Famciclovir, 250 mg PO/8 h durante 5-10 días *o* Valaciclovir, 1 000 mg PO/12 h durante 10 días	172
Herpes zoster (hospedador inmunocompetente >50 años de edad)	Aciclovir, 800 mg PO 5 veces al día durante 7-10 días	Famciclovir, 500 mg PO/8 h durante 7-10 días *o*	173
Celulitis (estafilocócica o estreptocócica[b,c])	Nafcilina u oxacilina, 2 g IV/4 a 6 h	Valaciclovir, 1 000 mg PO/8 h durante 7 días Cefazolina, 1-2 g/8 h, *o* Ampicilina/sulbactam, 1.5-3.0 g IV/6 h *o* Eritromicina, 0.5-1.0 g IV/6 h *o* Clindamicina, 600-900 mg IV/8 h	129, 130 129
Infección cutánea por MRSA[d]	Vancomicina, 1 g IV cada 12 h	Linezolid, 600 mg IV cada 12 h	130
Fascitis necrosante (estreptococos del grupo A[b])	Clindamicina, 600-900 mg IV/6 a 8 h, *más* Penicilina G, 4 millones de U IV/4 h	Clindamicina, 600-900 mg IV/6 a 8 h, *más* Cefalosporina (primera o segunda generación)	157
Fascitis necrosante (infección mixta por aerobios y anaerobios) Gangrena gaseosa	Ampicilina, 2 g IV/4 h *más* Clindamicina, 600-900 mg IV/6 a 8 h, *más* Ciprofloxacina, 400 mg IV/6 a 8 h Clindamicina, 600-900 mg IV/6 a 8 h, *más* Penicilina G, 4 millones de U IV/4 a 6 h	Vancomicina, 1 g IV/6 h, *más* Metronidazol, 500 mg IV/6 h, *más* Ciprofloxacina, 400 mg IV/6 a 8 h Clindamicina, 600-900 mg IV/6 a 8 h, *más* Cefoxitina, 2 g IV/6 h	135

[a] *Pasteurella multocida,* una especie generalmente vinculada a las mordeduras de perros y gatos, es resistente a cefalexina, dicloxacilina, clindamicina y eritromicina. *Eikenella corrodens,* una bacteria generalmente vinculada a mordeduras humanas, es resistente a clindamicina, penicilinas resistentes a penicilinasa y metronidazol, pero es sensible a trimetoprim-sulfametoxazol y a las fluoroquinolonas.

[b] La frecuencia de resistencia a la eritromicina de los estreptococos del grupo A es en la actualidad cercana a 5% en Estados Unidos, pero ha alcanzado 70 a 100% en algunos otros países. Casi todos, pero no todos, los estreptococos del grupo A resistentes a la eritromicina son sensibles a la clindamicina. Aproximadamente entre 90 y 95% de las cepas de *S. aureus* son sensibles a la clindamicina.

[c] Las infecciones nosocomiales graves por *S. aureus* o las infecciones por *S. aureus* adquiridas en la comunidad que no responden a los antibióticos lactámicos beta recomendados en este cuadro pueden deberse a cepas resistentes a la meticilina, en cuyo caso debe utilizarse vancomicina o linezolid.

[d] Algunas cepas de *S. aureus* resistentes a meticilina (MRSA) conservan su sensibilidad a la tetraciclina y al trimetoprim-sulfametoxazol. Otras posibilidades terapéuticas contra MRSA incluyen daptomicina (4 mg/kg de peso IV cada 24 h) o tigeciclina (primera dosis, 100 mg, seguida por 50 mg IV cada 12 h).

Nota: IV, por vía intravenosa; PO, por vía oral.

indican que la aspiración aislada parece superior a la inyección con aspiración utilizando solución salina. Los cortes congelados son de particular utilidad para diferenciar el SSSS de la TEN, y son valiosos en casos de fascitis necrosante. La exploración quirúrgica abierta con desbridamiento según se indique es la mejor forma de evaluar el alcance y la gravedad de la infección, así como de obtener material para tinción de Gram y cultivo. Este criterio radical es importante y puede salvar la vida del paciente si se pone en práctica en las primeras fases de las infecciones fulminantes en las que existen signos de toxicosis sistémica.

Rx INFECCIONES DE PIEL, MÚSCULO Y TEJIDOS BLANDOS

Excede a los objetivos de este capítulo la descripción completa del tratamiento de todas las entidades clínicas en él abordadas. En el **cuadro 119-2** se relacionan los antimicrobianos de utilidad en las infecciones cutáneas fulminantes, como guía para la selección del tratamiento apropiado.

Es esencial realizar una exploración quirúrgica precoz y enérgica de los pacientes con presunta fascitis necrosante, miositis o gangrena para: 1) observar las estructuras profundas, 2) eliminar el tejido necrótico, 3) reducir la presión compartimental y 4) obtener material apropiado para la tinción de Gram y para cultivos para aerobios y anaerobios. Un tratamiento antibiótico empírico apropiado para las infecciones mixtas por aerobios y anaerobios podría consistir en ampicilina/sulbactam, cefoxitina o la siguiente combinación: 1) clindamicina (600 a 900 mg por vía intravenosa cada 8 h) o metronidazol (750 mg cada 6 h) más 2) ampicilina o ampicilina/sulbactam (2 a 3 g por vía intravenosa cada 6 h) más 3) gentamicina (1.0 a 1.5 mg/kg cada 8 h). La infección de la fascia, del músculo, o de ambos, por estreptococos del grupo A o por clostridios conlleva una tasa de mortalidad de 20 a 50% para los pacientes tratados con penicilina. En modelos experimentales de fascitis/miositis necrosante por estreptococos o por clostridios, la clindamicina ha mostrado una eficacia notablemente superior, aunque no se han realizado ensayos comparativos con seres humanos. El tratamiento con oxígeno hiperbárico también puede resultar útil en la gangrena gaseosa por clostridios. El tratamiento antibiótico se continuará hasta que hayan desaparecido todos los signos de toxicidad generalizada, extirpado todo el tejido desvitalizado y se haya desarrollado tejido de granulación (caps. 130, 135 y 157).

En resumen, las infecciones de la piel y de las partes blandas son de presentación e intensidad diversas, y a menudo suponen un complicado reto para el médico. El propósito de este capítulo es ofrecer una orientación diagnóstica y facilitar la comprensión de los mecanismos fisiopatológicos en ellas implicados. En los capítulos específicos sobre cada tipo de infección se puede encontrar información más detallada al respecto.

LECTURAS ADICIONALES

Bisno AI, Stevens DL: Streptococcal infections in skin and soft tissues. N Engl J Med 334:240, 1996

Breman JG, Henderson DA: Diagnosis and management of smallpox. N Engl J Med 346:1300, 2002

Carpenter CF, Chambers HF: Daptomycin: Another novel agent for treating infections due to drug-resistant gram-positive pathogens. Clin Infect Dis 38:994, 2004

Ellis-Grosse EJ et al: The efficacy and safety of tigecycline in the treatment of skin and skin-structure infections: Results of 2 double-blind phase 3 comparison studies with vancomycin-aztreonam. Clin Infect Dis 41(Suppl 5): S341, 2005

Fridkin SK et al: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* disease in three communities. N Engl J Med 352:1436, 2005

Miller LG et al: Necrotizing fasciitis caused by community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Los Angeles. N Engl J Med 352:1445, 2005

Norrby-Teglund A, Stevens DL: Novel therapies in streptococcal toxic shock syndrome: Attenuation of virulence factor expression and modulation of host response. Curr Opin Infect Dis 11:285, 1998

Stevens DL: Streptococcal toxic shock syndrome associated with necrotizing fasciitis. Annu Rev Med 51:271, 2000

———: Necrotizing soft tissue infections. Curr Treat Opt Infect Dis 2:359, 2000

Talan DA et al: Bacteriologic analysis of infected dog and cat bites. Emergency Medicine Animal Bite Infection Study Group. N Engl J Med 340:85, 1999

120 Osteomielitis

Jeffrey Parsonnet

La *osteomielitis* es una infección ósea producida con mayor frecuencia por bacterias piógenas y micobacterias. Como marco de referencia útil para la valoración de pacientes y para la planificación del tratamiento, los casos se clasifican con base en el microorganismo causal, la vía de acceso al hueso, la duración de la infección, la ubicación anatómica de la infección, los factores locales y sistémicos del hospedador que participan en la fisiopatología y por el resultado.

FISIOPATOLOGÍA Y ANATOMÍA PATOLÓGICA

El microorganismo entra al hueso por diseminación hematógena, por diseminación a partir de un foco contiguo de infección o por una herida penetrante. El traumatismo, la isquemia y los cuerpos extraños favorecen la susceptibilidad del hueso a la invasión microbiana por la exposición de sitios a los cuales se pueden unir las bacterias e impedir la acción de los mecanismos de defensa del hospedador. Los fagocitos intentan contener la infección y, en este proceso, liberan enzimas que lisan el hueso. Las bacterias escapan a las defensas del hospedador al adherirse con firmeza al hueso dañado e ingresar en los osteoblastos y conservarse en su interior y al cubrirse a sí mismas y a la superficie subyacente con una biopelícula protectora rica en polisacárido. El pus se extiende a los canales vasculares, elevando la presión intraósea y dificultando el flujo sanguíneo; al volverse crónica la infección no tratada, la necrosis isquémica del hueso da lugar a la separación de grandes fragmentos desvascularizados (*secuestros*). Cuando el pus se abre paso a través de la capa cortical se forman abscesos subperiósticos o de partes blandas y el periostio alto deposita hueso nuevo (el *involucro*) alrededor del secuestro.

Los principales datos histológicos de la osteomielitis aguda son los microorganismos, los infiltrados de neutrófilos y los vasos sanguíneos congestionados o trombosados. La característica distintiva de la osteomielitis crónica es el hueso necrótico, que se identifica por la ausencia de osteocitos vivos. En las infecciones crónicas predominan las células mononucleares y los tejidos de granulación y fibroso sustituyen al hueso que ha sido resorbido por los osteoclastos. En la fase crónica, los microorganismos pueden ser muy escasos como para detectarlos en la tinción.

OSTEOMIELITIS HEMATÓGENA

La infección hematógena supone cerca de 20% de los casos de osteomielitis y afecta principalmente a los niños (en quienes sufren infección de los huesos largos), así como a los adultos de edad avanzada y a los consumidores de drogas por vía intravenosa; la localización habitual de la infección es la columna vertebral.

OSTEOMIELITIS HEMATÓGENA AGUDA

La infección suele afectar a un solo hueso, con mayor frecuencia la tibia, fémur o húmero en niños y cuerpos vertebrales en adultos mayores y sujetos que se inyectan drogas ilícitas. Las bacterias se establecen en la metáfisis, ricamente vascularizada, donde existen pocos fagocitos funcionantes, una red de sinusoides venosos que lentifica el flujo sanguíneo y las fenestraciones de los capilares que permiten el paso de los microorganismos al espacio extravascular. Dado que la anatomía vascular se modifica con la edad, la infección hematógena de los huesos largos es rara en la edad adulta y, cuando ocurre, suele afectar a la diáfisis.

En el momento de la presentación el niño que sufre osteomielitis suele estar gravemente enfermo, con fiebre alta, escalofríos y dolor circunscrito con hipersensibilidad, además de experimentar con frecuencia restricción de los movimientos o dificultad para sostener objetos pesados. El eritema suprayacente y la tumefacción de la piel indican extensión del pus por la corteza. Durante la infancia y después de la pubertad, la infección se puede extender por toda la epífisis hasta llegar al espacio articular. En los niños de otras edades, la extensión de la infección por la corteza culmina en afección de las articulaciones si las metáfisis son intracapsulares. Por este motivo, la artritis séptica de codo, hombro y cadera puede complicar la osteomielitis de la porción proximal del radio, húmero y fémur, respectivamente. En los niños suele no ser evidente el origen de la bacteriemia. A menudo se obtienen antecedentes de traumatismo cerrado reciente de la región afectada; al parecer, este suceso tiene como consecuencia un pequeño hematoma u obstrucción vascular intraóseos. Los adultos con osteomielitis hematógena pueden buscar atención médica por una infección manifiesta en algún otro sitio (como vías respiratorias o urinarias, válvula cardiaca, sitio de colocación de catéter intravascular) o sin un origen claro de la bacteriemia.

Las radiografías simples obtenidas al inicio de la infección pueden poner de manifiesto tumefacción de tejidos blandos, pero el primer cambio en el hueso, que es una reacción perióstica, no aparece hasta por lo menos 10 días después del inicio del proceso infeccioso. Se pueden identificar cambios líticos luego de dos a seis semanas, cuando se ha perdido una proporción de 50 a 75% del hueso. En casos raros se observa una lesión lítica bien circunscrita o *absceso de Brodie*, sobre todo en niños que han estado sufriendo dolor durante varios meses, pero sin fiebre.

OSTEOMIELITIS VERTEBRAL

Los cuerpos vertebrales son los sitios en que se produce con mayor frecuencia la osteomielitis hematógena aguda en los adultos. Los microorganismos llegan al cuerpo vertebral, que tiene buena irrigación sanguínea por las arterias espinales y se diseminan con rapidez desde la placa terminal hasta el espacio del disco y a continuación, hacia el cuerpo vertebral adyacente. El origen de la bacteriemia puede ser infección de las vías urinarias (en especial en varones mayores de 50 años), abscesos dentales, infección de tejidos blandos y catéteres intravenosos contaminados, pero la fuente de la bacteriemia no es evidente en casi 50% de los pacientes. La diabetes mellitus insulinodependiente, los procedimientos médicos cruentos realizados recientemente, la hemodiálisis y el consumo de drogas inyectadas incrementan el riesgo de infección de la columna vertebral. Muchos pacientes tienen antecedentes de una artropatía degenerativa que abarcó a la columna vertebral y algunos refieren un suceso traumático que precedió al inicio de su proceso infeccioso. Las lesiones penetrantes y las cirugías de la columna vertebral pueden originar osteomielitis vertebral no hematógena o infección de un disco intervertebral.

La mayoría de los pacientes con osteomielitis vertebral presentan dolor de cuello o de espalda y refieren dolor atípico en el tórax, el abdomen o una extremidad, debido a la irritación de las raíces nerviosas. Los síntomas se localizan con mayor frecuencia en la región lumbar que en la torácica (más de 50% frente a 35% de los casos) o la cervical, en caso de infecciones piógenas, aunque en la espondilitis tuberculosa (mal de Pott) la región torácica es la más afectada. Más de 50% de los pacientes experimentan una infección subaguda en la que el dolor sordo y vago se intensifica de manera gradual en el transcurso de dos a tres meses. La fiebre suele ser baja o estar ausente, pero algunas de estas personas recuerdan haber tenido fiebre y escalofríos antes de experimentar el dolor o al iniciarse éste. Es menos frecuente la presentación aguda de fiebre alta y toxicidad y sugiere bacteriemia en evolución. La percusión sobre la vértebra afectada desencadena hipersensibilidad y la exploración física puede revelar espasmo de los músculos paraespinales y limitación de la movilidad.

Los datos de laboratorio en el momento de la presentación consisten en cuenta de leucocitos normal o discretamente elevada y, casi invariablemente, aumento de la tasa de eritrosedimentación (*erythrocyte sedimentation rate*, ESR) y de la concentración de proteína C reactiva (*C-reactive protein*, CRP). Los hemocultivos son positivos sólo en 20 a 50% de los casos.

Por lo general, en el momento en que el paciente solicita atención médica, la radiografía simple pone de manifiesto erosiones irregulares en las placas terminales de los cuerpos vertebrales adyacentes y estrechamiento del espacio interdiscal. Este patrón radiográfico es virtualmente diagnóstico de infección bacteriana, porque los tumores y otras enfermedades de la columna vertebral rara vez cruzan el espacio del disco. La tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) y la resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI) pueden señalar la presencia de abscesos epidurales, paraespinales, retrofaríngeos, mediastínicos, retroperitoneales o del psoas que se originaron en la columna vertebral.

El absceso epidural espinal puede evolucionar de manera repentina o durante varias semanas; la presentación clínica clásica consiste en dolor espinal que avanza hasta dolor radicular o debilidad. Puede ocurrir parálisis irreversible cuando no se reconoce la presencia del absceso antes del desarrollo de las deficiencias neurológicas. El estudio de MRI es el mejor procedimiento para identificar los abscesos epidurales y se debe efectuar en todos los casos de osteomielitis vertebral acompañada de debilidad subjetiva o de anormalidades neurológicas objetivas.

MICROBIOLOGÍA

Más de 95% de los casos de osteomielitis hematógena son causados por un solo microorganismo y *Staphylococcus aureus* existe en casi 50% de los casos. Otros patógenos comunes en niños son el estreptococo del grupo A y durante la etapa neonatal, el estreptococo del grupo B y *Escherichia coli*. En los adultos, la osteomielitis vertebral puede ser causada por *E. coli* y otros bacilos entéricos en casi 25% de los casos. Las infecciones por *S. aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia* y *Candida albicans* se vinculan con el consumo de drogas inyectadas y pueden afectar las articulaciones sacroiliacas, esternoclavicular o púbica así como a la columna vertebral. Las causas principales de la osteomielitis de los huesos largos que aparecen como complicación de la drepanocitosis y de otras hemoglobinopatías son especies de *Salmonella* y *S. aureus*. La tuberculosis y la brucelosis afectan más a la columna vertebral que a otros huesos. Otras localizaciones frecuentes de la osteomielitis tuberculosa son los huesos pequeños de manos y pies, las metáfisis de los huesos largos, las costillas y el esternón.

Algunas causas poco frecuentes de osteomielitis hematógena son, en zonas endémicas, la histoplasmosis diseminada, la coccidioidomicosis y la blastomicosis. Los individuos con inmunodepresión rara vez desarrollan osteomielitis por micobacterias atípicas, *Bartonella henselae* u hongos oportunistas. Se ha informado la ocurrencia de osteomielitis hematógena por *Mycobacterium bovis* después de la instilación intravesical de bacilo de Calmette-Guérin (BCG) para tratar el cáncer de vejiga. No se ha identificado la causa de la osteomielitis multifocal crónica, trastorno inflamatorio de los niños que se caracteriza por crisis recurrentes de lesiones líticas dolorosas en múltiples huesos.

OSTEOMIELITIS SECUNDARIA A INFECCIÓN DE LOCALIZACIÓN CONTIGUA

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Esta clase amplia de osteomielitis, que representa cerca de 80% de todos los casos, se observa particularmente en adultos. Incluye infecciones adquiridas por heridas penetrantes del tipo de mordidas, lesiones punzantes y fracturas abiertas; por procedimientos quirúrgicos y por extensión directa de la infección de zonas contiguas de tejido blando. La insuficiencia vascular generalizada y la presencia de cuerpos extraños son factores predisponentes importantes y dificultan aún más la curación de la infección.

Con frecuencia no se establece el diagnóstico de este tipo de osteomielitis hasta que la infección se ha vuelto crónica. Se pueden atribuir el dolor, la fiebre y los signos inflamatorios causados por la infección aguda a la lesión original o a la infección suprayacente de los tejidos blandos (como la artritis degenerativa). La osteomielitis se puede manifestar sólo semanas o meses después, cuando se desarrolla un trayecto sinusal, se desintegra una herida quirúrgica o no consolida una fractura. Puede ser imposible distinguir entre las anormalidades radiográficas causadas por la osteomielitis y las producidas por el trastorno desencadenante.

Un tipo especial de osteomielitis por contigüidad aparece en el contexto de la enfermedad vascular periférica y casi siempre afecta a los pequeños huesos de los pies de diabéticos adultos. La infección de este tipo es una causa importante de morbilidad y hospitalización de los diabéticos y da por resultado miles de amputaciones cada año. La neuropatía diabética expone el pie a frecuentes traumatismos y a úlceras por presión y el paciente puede no advertir la diseminación de la infección hasta el hueso. La mala perfusión hística altera las respuestas inflamatorias normales y la cicatrización y crea un medio favorable para las infecciones por anaerobios. Es frecuente encontrar, durante la evaluación de una úlcera que no se cura, de un pie tumefacto o de una celulitis aguda, que la radiografía muestra los primeros datos de osteomielitis. Cuando al explorar la base de una úlcera con una sonda quirúrgica roma se palpa hueso es probable que exista osteomielitis.

MICROBIOLOGÍA

En más de 50% de los casos el patógeno es *S. aureus* pero, a diferencia de lo que ocurre en la osteomielitis hematógena, estas infecciones suelen ser polimicrobianas y en ellas es más probable que estén implicadas bacterias gram-

CUADRO 120-1 ESTUDIOS DE DIAGNÓSTICO DE IMÁGENES DE LA OSTEOMIELITIS

Tipo de estudio	Comentarios
Radiografías simples	No sensibles, de manera particular en caso de osteomielitis temprana. Pueden poner de manifiesto elevación perióstica después de 10 días y cambios líticos después de 2-6 semanas. De utilidad para buscar anormalidades anatómicas (p. ej., fracturas, variantes óseas o deformidades), cuerpos extraños y presencia de gas en los tejidos blandos.
Gammagrafía ósea de tres fases (^{99m}Tc-MDP)	Dato característico de la osteomielitis: aumento de la captación en las tres fases del estudio. Altamente sensible (alrededor de 95%) en caso de infección aguda; un poco menos sensible si es deficiente la irrigación del hueso. Especificidad moderada si las radiografías simples son normales pero mala en presencia de artropatía neuropática, fracturas, tumores o infartos.
Otros estudios con radionúclidos	Ejemplos: citrato marcado con ^{67}Ga, leucocitos marcados con ^{111}In. Los leucocitos marcados con ^{111}In son más específicos que el estudio con galio, pero no siempre se cuenta con este medio. A menudo se efectúa el estudio en conjunto con gammagrafía ósea por su mayor especificidad para la inflamación que la de ^{99m}Tc-MDP. Ayuda a distinguir entre los procesos infecciosos y los que no lo son. Hay falta de consenso sobre su función en la valoración sistemática; con frecuencia sustituida por la resonancia magnética si la evolución lo permite.
Ecografía	Puede identificar la acumulación subperióstica de líquido y los abscesos de tejidos blandos adyacentes al hueso, pero lo han sustituido en gran medida los estudios de CT y resonancia magnética.
CT	Tiene función limitada en la osteomielitis aguda. En la osteomielitis crónica es excelente para identificar los secuestros, la destrucción cortical, los abscesos de tejidos blandos y los trayectos sinusales. Su empleo puede quedar limitado por la presencia de cuerpos extraños metálicos.
MRI	Tan sensible como la gammagrafía ósea con ^{99m}Tc-MDP para la osteomielitis aguda (alrededor de 95%); identifica los cambios en el contenido de agua de la médula antes que ocurra destrucción del hueso cortical. Gran especificidad (casi 87%), con mejores detalles anatómicos que los estudios nucleares. Procedimiento preferente para la osteomielitis vertebral porque tiene gran sensibilidad para identificar los abscesos epidurales. Su empleo se puede ver limitado por los cuerpos extraños metálicos.

Abreviatura: MDP, monodifosfonato (*monodiphosphonate*).

negativas y anaerobias. Por tanto, en la infección de un pie diabético o en la osteomielitis pelviana subyacente a una úlcera por decúbito se puede aislar una mezcla de estafilococos, estreptococos, microorganismos intestinales y anaerobios. La osteomielitis secundaria a la cirugía o a una infección de partes blandas de la bucofaringe, los senos paranasales, el aparato digestivo o el aparato genital femenino está causada por bacterias aerobias y anaerobias. La mordedura humana puede resultar en infección mixta de la mano y entre los microorganismos causales se encuentran algunos microorganismos anaerobios. *Staphylococcus aureus* es la causa principal de las infecciones posoperatorias; los estafilococos negativos a la coagulasa son patógenos frecuentes después de la implantación de dispositivos ortopédicos y pueden producir osteomielitis esternal después de cirugía cardiaca, como es el caso también de los bacilos entéricos gramnegativos, las micobacterias atípicas y *Mycoplasma*. La infección por *P. aeruginosa* es frecuente en las heridas punzantes del pie (de manera particular por un clavo que ha atravesado la suela del zapato) o de las quemaduras térmicas y las mordeduras de gato se infectan con frecuencia por *Pasteurella multocida*.

OSTEOMIELITIS CRÓNICA

Cuando se administra tratamiento inmediato, menos de 5% de los casos de osteomielitis hematógena aguda progresan hasta osteomielitis crónica. Es más probable que se desarrolle este tipo de osteomielitis en los casos de focos contiguos que en los de la forma hematógena. La presencia de un cuerpo extraño vuelve particularmente probable el establecimiento de infección crónica.

Son aspectos característicos de la osteomielitis crónica la evolución clínica prolongada, los periodos prolongados de aparente remisión y las exacerbaciones recurrentes. Los trayectos sinusales desde el hueso hasta la piel pueden drenar material purulento y, en ocasiones, fragmentos de hueso necrótico. El incremento en la secreción, en el dolor o en el edema indica exacerbación de la infección, el cual se suele acompañar de incremento en las concentraciones de proteína C reactiva y ESR. La fiebre es poco frecuente, salvo cuando la obstrucción de un trayecto sinusal da por resultado infección de tejidos blandos. Son complicaciones tardías raras las fracturas patológicas, el carcinoma de células escamosas del trayecto sinusal y la amiloidosis.

DIAGNÓSTICO

Es de importancia crítica el diagnóstico oportuno de la osteomielitis aguda, porque el tratamiento antibiótico oportuno puede prevenir la necrosis del hueso. Se encuentran elevadas la tasa de eritrosedimentación y la concentración de proteína C reactiva en la mayor parte de los casos de osteomielitis activa, incluyendo los que no tienen síntomas generales ni leucocitosis. Estos datos no son específicos de la osteomielitis, sin embargo, la sedimentación eritrocitaria es ocasionalmente normal en las infecciones incipientes. Suelen resultar útiles los valores basales para vigilar la eficacia del tratamiento.

Se cuenta con diversas modalidades radiográficas para valorar la osteomielitis **(cuadro 120-1)**. La valoración se inicia con radiografías simples por su fácil disposición, aunque a menudo no identifican anormalidad durante las infecciones incipientes. Las gammagrafías óseas de tres fases (con monodifosfonato de ^{99}Tc) ofrecen alta sensibilidad, pero a menudo su especificidad es baja, de manera particular en presencia de anormalidades óseas subyacentes. No se ha establecido un consenso sobre el empleo óptimo de otros estudios con radionúclidos y es considerable la variación en su empleo entre las instituciones. Aunque se está extendiendo el estudio de MRI **(fig. 120-1)** por su alta sensibilidad y especificidad, así como su capacidad de demostrar anormalidades concurrentes de tejidos blandos, esta modalidad no existe en todas las instituciones.

La función de las imágenes diagnósticas en la osteomielitis crónica consiste en identificar la infección activa y delinear la extensión de la desbridación que se requiere para eliminar el hueso necrótico y los tejidos blandos anormales. La CT es más sensible que las radiografías simples para la identificación de secuestros, trayectos sinusales y abscesos de tejidos blandos. Tanto la CT como la ecografía resultan útiles para guiar la aspiración percutánea de las acumulaciones líquidas subperiósticas y de tejidos blandos. Las gammagrafías secuenciales con tecnecio y galio o indio pueden ayudar a establecer si la infección es activa y a distinguir entre ésta y los cambios óseos no inflamatorios. El estudio de MRI ofrece información superior sobre la extensión anatómica de la infección, pero no siempre permite distinguir entre la osteomielitis y las fracturas en consolidación y los tumores. Esta modalidad diagnóstica tiene utilidad particular para distinguir entre la celulitis y la osteomielitis en el pie de diabético; sin embargo, no existe modalidad diagnóstica que permita distinguir de manera indudable entre la infección y la osteopatía neuropática.

Se deben obtener muestras apropiadas para los estudios microbiológicos en todos los casos de sospecha de osteomielitis antes de iniciar el tratamiento antimicrobiano. Están indicados los hemocultivos en los casos agudos y tienen

FIGURA 120-1. Osteomielitis de la región torácica demostrada en una imagen de resonancia magnética T1 sagital con supresión de la grasa después de haber administrado gadolinio por vía intravenosa. Entre T8 y T9 se encuentra afección de los cuerpos vertebrales adyacentes y el disco intervertebral correspondiente. El tejido inflamatorio anormalmente intensificado se extiende desde el espacio del disco hacia delante (*flecha blanca*) al igual que hacia atrás en dirección al espacio epidural, con compresión del saco tecal (*flecha negra*).

CUADRO 120-2 SELECCIÓN DE ANTIBIÓTICOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA OSTEOMIELITIS AGUDA

Microorganismo	Régimen sugerido[a]	
	Primario	Alternativas[b]
Staphylococcus aureus		
Resistente a la penicilina, sensible a meticilina (MSSA)	Nafcilina u oxacilina, 2 g IV cada 4 h	Cefazolina, 1 g IV cada 8 h; ceftriaxona, 1 g IV cada 24 h; clindamicina, 900 mg IV cada 8 h[c]
Sensible a penicilina	Penicilina, 3-4 millones de U IV cada 4 h	Cefazolina, ceftriaxona, clindamicina (ya mencionado)
Resistente a meticilina (MRSA)	Vancomicina, 15 mg/kg IV cada 12 h; rifampicina, 300 mg por vía oral cada 12 h (véase texto)	Clindamicina[c] (como se menciona antes); linezolid, 600 mg IV o por vía oral cada 12 h;[d] daptomicina, 4-6 mg/kg IV cada 24 h[d]
Estreptococos (incluyendo *S. milleri,* estreptococo hemolítico beta)	Penicilina (como se menciona antes)	Cefazolina, ceftriaxona, clindamicina (como se menciona antes)
Bacilos aerobios gramnegativos		
Escherichia coli, otras especies "sensibles"	Ampicilina, 2 g IV cada 4 h; cefazolina, 1 g IV cada 8 h	Ceftriaxona, 1 g IV cada 24 h; fluoroquinolona parenteral u oral (p. ej., ciprofloxacina, 400 mg IV a 750 mg por vía oral cada 12 h)[e]
Pseudomonas aeruginosa	Lactámico beta de amplio espectro (p. ej., piperacilina, 3-4 g IV cada 4-6 h; o ceftazidima, 2 g IV cada 12 h) *más* tobramicina, 5-7 mg/kg cada 24 h[f]	Se puede sustituir la fluoroquinolona oral o parenteral con un lactámico beta (en pacientes alérgicos) o con tobramicina (en relación con la nefrotoxicidad)
Especies de *Enterobacter,* otras especies "resistentes"	Lactámico beta de amplio espectro IV o fluoroquinolona IV o por vía oral[e] (como se mencionó antes)	
Infecciones vistas, tal vez con inclusión de bacterias anaerobias	Ampicilina/sulbactam, 1.5-3 g IV cada 6 h; piperacilina/tazobactam, 3.375 g IV cada 6 h	Carbapenem o combinación de fluoroquinolona más clindamicina (mencionado) o metronidazol, 500 mg por VO cada 8 h

[a] La duración del tratamiento se revisa en el texto.
[b] Las cefalosporinas se pueden utilizar en pacientes alérgicos cuya reacción no consiste en anafilaxis o urticaria (hipersensibilidad inmediata).
[c] Por la posibilidad de inducir resistencia, la clindamicina se debe utilizar con precaución para el tratamiento de cepas resistentes a eritromicina. Consúltese con el laboratorio de microbiología.
[d] La experiencia es limitada; hay reportes anecdóticos de su eficacia.
[e] Las fluoroquinolonas orales no se deben administrar con cationes divalentes (calcio, magnesio, hierro, aluminio), porque bloquean la absorción de los fármacos.
[f] Deben vigilarse las concentraciones de tobramicina y la función renal en forma estrecha para reducir el riesgo de nefrotoxicidad y ototoxicidad.

resultados positivos en más de 33% de los casos de osteomielitis hematógena en niños y en 25% de los casos de osteomielitis vertebral del adulto. La presencia de sepsis requiere el tratamiento empírico después que se han obtenido muestras para cultivo. Si los hemocultivos resultan negativos se deben obtener muestras de pus por aspiración con aguja del hueso y los tejidos blandos o biopsia de hueso para cultivarlas; en el caso de la osteomielitis vertebral, por lo general es posible obtener estas muestras con guía fluoroscópica o tomografía computadorizada.

Los resultados del cultivo de las muestras tomadas de una fístula o de la base de una úlcera, tienen poca relación con los microorganismos que infectan el hueso. Por esta razón, en los casos de osteomielitis crónica y de osteomielitis por contigüidad se deben extraer muestras de diferentes lugares para cultivo aeróbico y anaeróbico por medio de punción percutánea con aguja, biopsia percutánea o biopsia transoperatoria en el momento del desbridamiento. No se deben desechar de forma inmediata como contaminantes los estafilococos coagulasa-negativos y otros microorganismos de baja virulencia, en particular en presencia de material protésico. A veces se precisan medios especiales de cultivo para aislar micobacterias, hongos y otros patógenos menos comunes. En algunos casos, la única manera de establecer el diagnóstico de osteomielitis puede ser el examen histopatológico de muestras de biopsia.

Rx OSTEOMIELITIS

ANTIBIOTICOTERAPIA. (Cuadro 120-2.) Los antibióticos se deben administrar después de haber obtenido muestras apropiadas para cultivo. Se recomienda el uso de bactericidas, aunque se carece de datos de estudios con grupo testigo. Los antibióticos se deben administrar en dosis elevadas, por lo que para la mayor parte de los fármacos es necesaria la administración parenteral. El tratamiento empírico se guía con base en los datos obtenidos de la tinción de Gram de una muestra de hueso o absceso o bien, se elige para lograr actividad contra los patógenos más probables; este tratamiento por lo general incluye dosis elevadas de un fármaco activo contra *S. aureus* (como una oxacilina, nafcilina, cefazolina o vancomicina) o si se sospecha la participación de microorganismos gramnegativos, una cefalosporina de tercera generación, un aminoglucósido o una fluoroquinolona. El tratamiento empírico también debe incluir un fármaco con actividad contra anaerobios en los casos de úlceras por decúbito o infección de pie diabético.

El tratamiento específico se basa en las pruebas de susceptibilidad *in vitro* del microorganismo o microorganismos aislados del hueso o sangre. Es apropiada la administración parenteral de antimicrobianos en el paciente ambulatorio (*outpatient parenteral antimicrobial therapy*, OPAT) si éste está motivado, si se encuentra estable desde el punto de vista médico y si representa un avance significativo en el tratamiento. Los antibióticos que requieren dosis poco frecuentes, como ceftriaxona, ertapenem, daptomicina y vancomicina pueden facilitar el tratamiento domiciliario, pero estas opciones a menudo tienen un espectro demasiado amplio. Por fortuna, muchos antibióticos se pueden administrar en forma automática por medio de bombas de infusión portátiles, las cuales disminuyen los trastornos causados por la administración frecuente del medicamento. El uso de un catéter central insertado por vía periférica (*peripherally inserted central catheter*, PICC) también facilita en gran medida la administración de fármacos en el paciente ambulatorio. El tratamiento ambulatorio con antimicrobianos requiere la coordinación estrecha del personal de enfermería, farmacia y médico tratante con clara delimitación de la responsabilidad para la vigilancia de la seguridad y eficacia.

Después de la administración parenteral por cinco a 10 días y luego de la resolución de los signos de infección activa, se utilizan antibióticos orales con éxito en niños con osteomielitis hematógena. Las dosis de penicilinas o cefalosporinas orales necesarias para el tratamiento de la osteomielitis pediátrica son elevadas y los adultos o los niños pueden no tolerar estas dosis. Con excepción de las fluoroquinolonas, rifampicina y linezolid, existen pocos datos que apoyen el uso de antibióticos orales para adultos con osteomielitis. Para el tratamiento de la infección por enterobacterias, la administración oral de una fluoroquinolona ha tenido tanto éxito como la administración intravenosa de antibióticos lactámicos beta. Se debe tener cuidado en el uso de fluoroquinolonas como único fármaco para el tratamiento de la infección por *S. aureus* o *P. aeruginosa*, porque puede surgir resistencia durante el tratamiento. La adición de rifampicina oral (300 mg cada 12 h) o una fluoroquinolona ha dado resultados alentadores en infeccione por *S. aureus*, pero la posible toxicidad medicamentosa y las interacciones farmacológicas hacen esta opción deseable sólo en pacientes selectos, como aquellos en quienes el tratamiento parenteral conlleva una carga logística o financiera inaceptable. La administración oral de metronidazol (500 mg cada 8 h) produce altas concentraciones farmacológicas en suero y puede ser de utilidad en regímenes intravenosos para el tratamiento de infecciones por *Bacteroides*. El linezolid es un fármaco bacteriostático (se administra en dosis de 600 mg cada 12 h por vía oral) que se utiliza con éxito en estudios con grupo testigo que incluyen un número moderado de pacientes con infecciones causadas por *S. aureus* resistente a meticilina (*methicillin-resistant* S. aureus, MRSA) y enterococo resistente a vancomicina, pero los datos disponibles a la fecha son insuficientes para recomendar el uso sistemático de este fármaco. Los datos no apoyan el uso sistemático de concentraciones séricas bactericidas mínimas para guiar el tratamiento.

La osteomielitis causada por MRSA es un problema creciente que impone retos singulares en términos de tratamiento. Desde el punto de vista histórico, la vancomicina ha sido el fármaco preferido para la osteomielitis por MRSA, pero sólo por la falta de alternativas aceptables. El fármaco es menos eficaz que los fármacos lactámicos beta para el tratamiento de infecciones causadas por *S. aureus* susceptible a meticilina (*methicillin-susceptible* S. aureus, MSSA) y esta baja eficacia se extiende a las infecciones causadas por MRSA. La vancomicina no debe utilizarse para el tratamiento de la osteomielitis por MSSA y la rifampicina oral se debe administrar en forma simultánea con la vancomicina cuando se utiliza este último fármaco para las infecciones por MRSA a menos que haya una contraindicación evidente. El linezolid ha tenido un desempeño satisfactorio en estudios sin grupo testigo con osteomielitis estafilocócica. No obstante, son comunes los efectos secundarios y efectos tóxicos hematológicos por el uso de este fármaco; así, en ausencia de estudios con grupo testigo, no se recomienda el uso sistemático. La daptomicina es un fármaco bactericida con farmacocinética favorable que también ha tenido éxito. Por desgracia, como se puede desarrollar resistencia

durante el tratamiento (con el consecuente fracaso terapéutico), no se recomienda el uso sistemático de este fármaco. A menudo se utilizan trimetoprim-sulfametoxazol, clindamicina y derivados de las tetraciclinas (doxiciclina y minociclina) como "tratamiento de continuación" para la osteomielitis por MRSA (en apariencia con buenos resultados) después de un ciclo corto de tratamiento parenteral, pero no se dispone de datos controlados para apoyar este método de tratamiento.

OSTEOMIELITIS HEMATÓGENA AGUDA. El tratamiento precoz de la osteomielitis hematógena aguda de la infancia por medio de un antibiótico apropiado durante cuatro a seis semanas suele ser eficaz; el tratamiento durante menos de tres semanas ha tenido una tasa de fracasos 10 veces mayor. En casos de abscesos intraóseos o subperiósticos infantiles, artritis séptica concomitante y ausencia de signos de mejoría transcurridas 24 a 48 h está indicada la intervención quirúrgica. La osteomielitis hematógena aguda de huesos distintos de las vértebras en adultos con frecuencia requiere desbridamiento quirúrgico.

OSTEOMIELITIS VERTEBRAL. Suele bastar con un ciclo de tratamiento de seis a ocho semanas de duración de un antibiótico apropiado para curar la osteomielitis vertebral. La falta de disminución de la tasa de eritrosedimentación en dos terceras partes o más de su valor previo al tratamiento o de normalización de la proteína C reactiva es una indicación para revalorar la necesidad de tratamiento más prolongado (y posiblemente para administrarlo). Rara vez se requiere la intervención quirúrgica, incluso en los casos que han durado muchos meses, salvo cuando hay inestabilidad espinal, deficiencia neurológica de aparición reciente o progresiva o grandes abscesos que no se pueden drenar de manera percutánea. Se deben drenar por vía percutánea todos los abscesos epidurales, salvo los más pequeños. Los pacientes deben reposar en cama hasta que haya desaparecido el dolor de espalda al punto de permitir la deambulación. No se emplean en la actualidad moldes de inmovilización del tronco, salvo para la comodidad del paciente.

OSTEOMIELITIS POR CONTIGÜIDAD. Incluso cuando se diagnostica con oportunidad, la osteomielitis por contigüidad a un foco infeccioso habitualmente requiere, además del tratamiento antibiótico apropiado durante cuatro a seis semanas, intervención quirúrgica, debido a la infección subyacente de partes blandas o a la lesión ósea secundaria a heridas o intervenciones. Un ciclo de dos semanas de antibióticos después del desbridamiento meticuloso y la cobertura de los tejidos blandos ha proporcionado resultados excelentes en el tratamiento de la osteomielitis superficial que afecta sólo a la cortical externa del hueso.

OSTEOMIELITIS CRÓNICA. Antes de cualquier intento por erradicar la infección se deben ponderar los riesgos y las ventajas del tratamiento enérgico de la osteomielitis crónica. Algunos pacientes con enfermedad extensa prefieren vivir con sus infecciones antes que sufrir múltiples intervenciones quirúrgicas, tomar ciclos prolongados de antibióticos y afrontar el riesgo de perder un miembro. Para estas personas con frecuencia resultan útiles los ciclos intermitentes de antibióticos por vía oral que suprimen las exacerbaciones agudas.

Una vez tomada la decisión de tratar con energía la osteomielitis crónica, se deben mejorar los estados nutricional y metabólico del paciente a fin de volver expedita la cicatrización de los tejidos blandos y el hueso. Si se conocen los microorganismos causantes, los antibióticos seleccionados se deben administrar varios días antes de la cirugía para reducir la inflamación; si no es así, es necesario posponer el tratamiento antibiótico hasta que se efectúe la desbridación. Después del procedimiento quirúrgico se administra un ciclo de cuatro a seis semanas del antibiótico apropiado basado en la sensibilidad de los microorganismos aislados del hueso. A menudo se prescribe un ciclo prolongado de antibióticos orales, en especial en casos de cuerpos extraños, pero se carece de estudios controlados para este tratamiento. Es insuficiente la información para recomendar el empleo sistemático de oxígeno hiperbárico o del metacrilato u otros dispositivos de depósito impregnados con antibióticos como medios para descargar estos fármacos en concentraciones elevadas en el hueso. Los buenos resultados del tratamiento de la osteomielitis crónica siguen dependiendo, en gran medida, de la eliminación quirúrgica completa del hueso necrótico y los tejidos blandos anormales. Antes, la magnitud de la desbridación estaba limitada por la incapacidad para reparar los grandes defectos que quedaban en el hueso y los otros tejidos. En la actualidad se emplean de manera sistemática colgajos musculares e injertos cutáneos para llenar los espacios muertos y los óseos, la transferencia de hueso vascularizado puede restablecer el estado funcional del hueso gravemente trastornado.

En las infecciones de fracturas recientes, con frecuencia se dejan en posición los fijadores internos y la infección se controla por medio de desbridamiento limitado y tratamiento antibiótico "supresor". El tratamiento quirúrgico/antimicrobiano definitivo se retrasa hasta que se logra la unión ósea de la fractura. Si existe seudoartrosis de la fractura o se afloja el fijador, se debe retirar éste, desbridar el hueso y aplicar un fijador externo o un nuevo fijador interno.

La osteomielitis de los pequeños huesos del pie de pacientes con enfermedad vascular también requiere tratamiento quirúrgico. La eficacia de la cirugía está limitada por el aporte vascular a la zona y por la capacidad de cicatrización del paciente. Si la enfermedad vascular afecta a las grandes arterias, está indicada la revascularización de la extremidad. En casos de disminución de la perfusión por enfermedad de la microcirculación, es posible que fracase la cirugía conservadora del pie y la mejor opción es el tratamiento supresor o la amputación. La duración del tratamiento antibiótico depende de la intervención quirúrgica realizada. Cuando se extirpa todo el hueso infectado pero persiste la infección de partes blandas se deben administrar antibióticos durante dos semanas; si la amputación elimina el hueso y las partes blandas infectados, se administrará profilaxis quirúrgica estándar; en caso contrario, se deben administrar antibióticos posoperatorios durante cuatro a seis semanas.

Agradecimiento

Los autores reconocen con gratitud las contribuciones sustanciales del Dr. James H. Maguire a este capítulo en ediciones previas.

LECTURAS ADICIONALES

Darouiche RO: Spinal epidural abscess. N Engl J Med 355:2012, 2006

Kaim AH et al: Imaging of chronic posttraumatic osteomyelitis. Eur Radiol 12:1193, 2002

Khatri G et al: Effect of bone biopsy in guiding antimicrobial therapy for osteomyelitis complicating open wounds. Am J Med Sci 321:367, 2001

Lew DP, Waldvogel FA: Osteomyelitis. N Engl J Med 336:999, 1997

Lipsky BA: Osteomyelitis of the foot in diabetic patients. Clin Infect Dis 25:1318, 1997

McHenry MC et al: Vertebral osteomyelitis: Long-term outcome for 253 patients from 7 Cleveland-area hospitals. Clin Infect Dis 34:1342, 2002

Rissing JP: Antimicrobial therapy for chronic osteomyelitis in adults: Role of the quinolones. Clin Infect Dis 25:1327, 1997

Tice AD et al: Outcomes of osteomyelitis among patients treated with outpatient parenteral antimicrobial therapy. Am J Med 114:723, 2003

Tsukayama DT: Pathophysiology of posttraumatic osteomyelitis. Clin Orthop 360:22, 1999

Zarrouk V et al: Imaging does not predict the clinical outcome of bacterial osteomyelitis. Rheumatology 46:292, 2007

121 Infecciones y abscesos intraabdominales

Miriam J. Baron, Dennis L. Kasper

Las infecciones intraperitoneales suelen deberse a la pérdida de una barrera anatómica normal. Esta rotura puede producirse cuando el apéndice, un divertículo o una úlcera se perforan; cuando la pared intestinal se debilita a causa de isquemia, tumor o inflamación (p. ej., la enfermedad inflamatoria intestinal); o acompañando a un proceso inflamatorio adyacente, como pancreatitis o enfermedad inflamatoria pélvica, cuando las enzimas (en el primer caso) o los microorganismos (en el segundo) escapan a la cavidad abdominal. Cualquiera que sea el incidente desencadenante, una vez desarrollada la inflamación, cuando los microorganismos que en condiciones normales se hallan dentro del intestino u otro órgano penetran en el espacio peritoneal normalmente estéril, se produce un conjunto de acontecimientos previsibles. Las infecciones intraabdominales pasan por dos etapas: la peritonitis y, si el paciente sobrevive a esta etapa y en ausencia de tratamiento, la formación de abscesos. Los microorganismos que intervienen en cada una de estas etapas determinan la patogenia de la enfermedad.

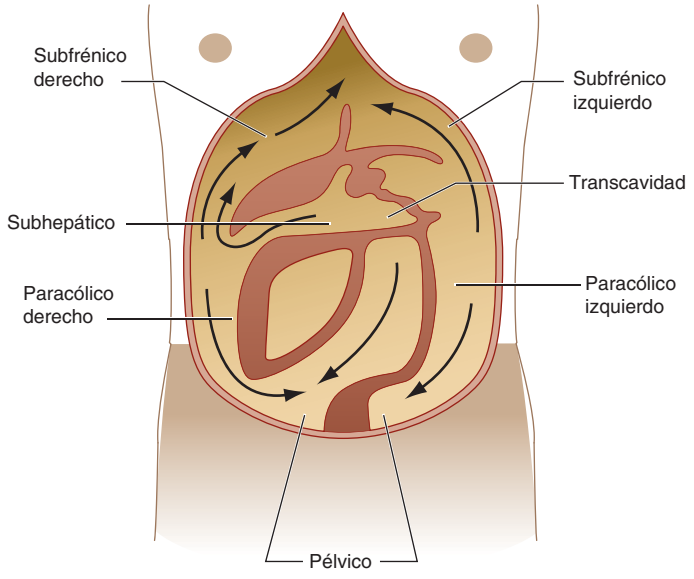

FIGURA 121-1. Esquema de los espacios intraperitoneales, donde se muestra la circulación de líquido y las zonas potenciales para la formación de abscesos. En algunos compartimientos se acumula líquido o pus con más frecuencia que en otros. Éstos incluyen la pelvis (la porción más baja), los espacios subfrénicos en el lado derecho e izquierdo y el saco de Morrison, que es una extensión posterosuperior de los espacios subfrénicos y es la parte más baja del surco paravertebral cuando un paciente está en posición recumbente. El ligamento falciforme que separa los espacios subfrénicos derecho e izquierdo parece actuar como una barrera a la diseminación de la infección; en consecuencia, es raro encontrar acumulaciones subfrénicas bilaterales. [*Reimpresa con autorización de B Lorber (ed.): Atlas of Infectious Diseases, vol VII: Intra-abdominal Infections, Hepatitis, and Gastroenteritis. Philadelphia, Current Medicine, 1996, p 1.13.*]

PERITONITIS

La peritonitis es un trastorno que a menudo pone en riesgo la vida y concurre con bacteriemia y síndrome de sepsis (cap. 265). La cavidad peritoneal es amplia pero está dividida en compartimientos. Las mitades superior e inferior están separadas por el mesocolon transverso; el epiplón mayor se extiende desde el mesocolon transverso y el polo inferior del estómago para delimitar la cavidad peritoneal inferior. El páncreas, duodeno, colon ascendente y colon descendente están situados en el espacio retroperitoneal anterior; los riñones, uréteres y suprarrenales se encuentran en el espacio retroperitoneal posterior. Los órganos restantes, como hígado, estómago, vesícula biliar, bazo, yeyuno, íleon, colon transverso, sigmoides, ciego y apéndice, se hallan dentro de la cavidad peritoneal. Esta cavidad está revestida por una membrana serosa que puede ser atravesada por los líquidos, propiedad que se aprovecha en la diálisis peritoneal (fig. 121-1). Normalmente se encuentra una pequeña cantidad de líquido seroso en el espacio peritoneal, con un contenido de proteínas (que consiste principalmente en albúmina) <30 g/L y <300 leucocitos (por lo general células mononucleares)/μl. En las infecciones bacterianas, el reclutamiento de leucocitos hacia la cavidad peritoneal infectada consiste en un ingreso temprano de leucocitos polimorfonucleares (PMN) y una fase subsecuente prolongada de migración de células mononucleares. El fenotipo de los leucocitos infiltrados durante la evolución del proceso inflamatorio se encuentra regulado primordialmente por la síntesis de quimiocinas por las células residentes.

PERITONITIS BACTERIANA PRIMARIA (ESPONTÁNEA)

La peritonitis puede ser primaria (sin un origen manifiesto de la contaminación) o secundaria. Son diferentes los microorganismos encontrados y las presentaciones clínicas de estos dos procesos. En el adulto la peritonitis bacteriana primaria (*primary bacterial peritonitis*, PBP) se relaciona con mayor frecuencia con cirrosis hepática (frecuentemente resultante de alcoholismo). Sin embargo, se ha visto la ocurrencia de peritonitis en adultos con enfermedad maligna metastásica, cirrosis posnecrótica, hepatitis activa crónica, hepatitis vírica aguda, insuficiencia cardiaca congestiva, lupus eritematoso diseminado y linfedema, así como también en otros pacientes en los que no parece haber una enfermedad subyacente. Prácticamente afecta siempre a pacientes con ascitis. Con todo, no es un acontecimiento frecuente y se observa en 10% de los pacientes cirróticos o menos. No se ha establecido de modo concluyente la causa de la PBP, pero se supone que consiste en una diseminación hematógena de microorganismos que, junto con un hígado enfermo y con una circulación portal alterada, provoca una alteración de la función de filtro normal de este órgano. Los microorganismos pueden multiplicarse en el líquido de ascitis, que es un buen medio de cultivo. En el líquido peritoneal se han encontrado las proteínas de la cascada del complemento, siendo sus valores menores en los sujetos cirróticos que en los pacientes cuya ascitis se debe a otras causas. En los pacientes con hepatopatías avanzadas las propiedades fagocitarias y de opsonización de los neutrófilos también están deterioradas.

Las manifestaciones de la PBP son distintas de las de la peritonitis secundaria. La más frecuente de todas es la fiebre, que se presenta hasta en 80% de los pacientes. Prácticamente siempre hay ascitis antes de la infección. Son datos diagnósticos útiles: dolor abdominal, inicio agudo de los síntomas e irritación peritoneal descubierta en la exploración física, pero la ausencia de cualesquiera de estos datos no excluye este diagnóstico, a menudo sutil. Los síntomas generales (como malestar, fatiga o encefalopatía) sin otra causa evidente son motivo para considerar la peritonitis bacteriana primaria en un paciente susceptible. Es fundamental obtener muestra de líquido peritoneal en todo cirrótico con ascitis y fiebre. El encontrar más de 250 PMN/μl es diagnóstico de peritonitis bacteriana primaria, de acuerdo con las observaciones de Conn (*http://jac.oxfordjournals.org/cgi/content/full/47/3/369*). Este criterio no se aplica a la peritonitis secundaria (véase más adelante en el presente capítulo). La microbiología de la PBP también es peculiar; aunque se encuentran con mayor frecuencia microorganismos intestinales gramnegativos como *Escherichia coli*, a veces se aíslan microorganismos grampositivos como estreptococos, enterococos o incluso neumococos. En la PBP generalmente se aísla un solo microorganismo; se encuentran anaerobios con menor frecuencia que en la peritonitis secundaria, en la que la regla es una flora mixta que también comprende anaerobios. De hecho, cuando en el líquido peritoneal de una presunta PBP se aíslan muchos microorganismos, incluidos los anaerobios, debe volverse a considerar el diagnóstico para buscar una causa secundaria de peritonitis.

El diagnóstico de PBP no es sencillo. Se basa en la exclusión de una fuente intraabdominal primaria de infección. La tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) con medio de contraste es de gran utilidad para identificar un origen intraabdominal de infección. Puede ser difícil aislar los microorganismos a partir de cultivos del líquido peritoneal, posiblemente porque no abundan en él. No obstante, puede mejorarse el resultado colocando directamente 10 ml de líquido peritoneal en un frasco de hemocultivo. La bacteriemia a menudo acompaña a la PBP, por lo que deben realizarse simultáneamente hemocultivos. Ningún estudio radiográfico específico es de utilidad para el diagnóstico de PBP. En la radiografía simple de abdomen se puede encontrar ascitis. Cuando hay dolor abdominal deben efectuarse radiografías de tórax y abdomen para descartar la existencia de gas libre, que es un signo de perforación (fig. 121-2).

Rx PERITONITIS BACTERIANA PRIMARIA

El tratamiento de la PBP va dirigido contra el microorganismo aislado en la sangre o en el líquido peritoneal. La tinción de Gram del líquido peritoneal en la peritonitis primaria suele ser negativa; en consecuencia y en tanto no se disponga de los resultados del cultivo, debe instaurarse un tratamiento empírico que cubra tanto bacilos aerobios gramnegativos como cocos grampositivos. Las cefalosporinas de tercera generación, como la cefotaxima [a la dosis de 2 g cada 8 h por vía intravenosa (IV)] ofrecen una cobertura inicial razonable en los pacientes moderadamente graves. Otras opciones son los antibióticos de amplio espectro como las combinaciones de una penicilina y un inhibidor de la lactamasa beta (p. ej., piperacilina con tazobactam a la dosis de 3.375 g cada 6 h por vía IV para adultos con funcionamiento normal de los riñones) o ceftriaxona (2 g cada 24 h IV). No es necesaria la cobertura empírica contra los anaerobios. Una vez que se identifica el microorganismo infectante, el tratamiento deberá estrecharse para abarcar al microorganismo patógeno específico. Los pacientes con PBP suelen reaccionar en un plazo de 72 h a la antibioticoterapia apropiada. Se puede administrar tratamiento antimicrobiano durante cinco días nada más si el paciente mejora pronto y sus hemocultivos son negativos, pero podría requerirse un ciclo de hasta dos semanas en los casos en que hay bacteriemia y para quienes experimentan una evolución lenta. La persistencia de los leucocitos en el líquido ascítico después del tratamiento debe iniciar la búsqueda de diagnósticos adicionales.

Prevención. La PBP tiene una tasa alta de recurrencias. Se ha informado que hasta 70% de los pacientes experimentan una recurrencia dentro del año si-

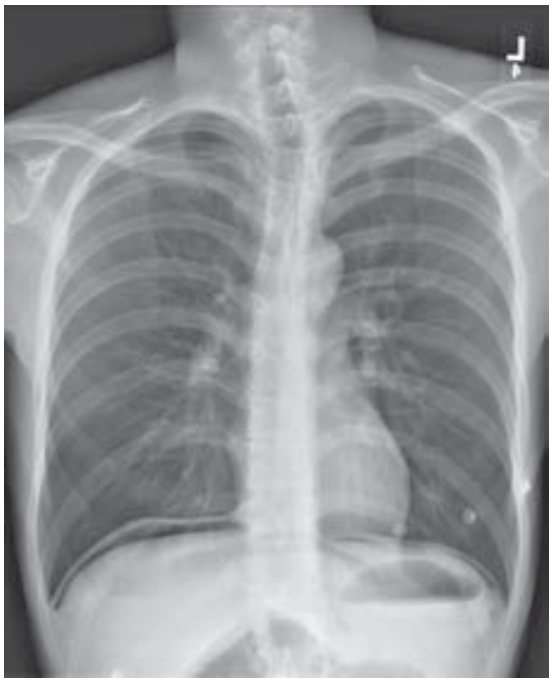

FIGURA 121-2. Neumoperitoneo. El aire libre subdiafragmático en una radiografía torácica de pie sugiere una perforación intestinal y peritonitis concomitante. (*Imagen cortesía del Dr. John Braver; reproducida con autorización.*)

guiente. La profilaxis antibiótica reduce la tasa de recurrencias a menos de 20%. Los regímenes profilácticos para adultos con funcionamiento renal normal incluyen fluoroquinolonas (ciprofloxacina a la dosis de 750 mg cada semana; norfloxacina a la de 400 mg/día) o trimetoprim con sulfametoxazol (un comprimido de doble potencia al día). Sin embargo, se ha demostrado que la administración prolongada de antibióticos de amplio espectro en estas situaciones aumenta el riesgo de infecciones estafilocócicas graves.

PERITONITIS SECUNDARIA

La peritonitis secundaria aparece cuando las bacterias contaminan el peritoneo a causa del escape desde una víscera abdominal. Los microorganismos aislados casi siempre forman una flora mixta en la que predominan los bacilos gramnegativos facultativos y los anaerobios, en particular cuando el origen está en el colon. Desde el comienzo de la infección, cuando la respuesta del hospedador se dirige a contener la infección, se encuentra un exudado rico en fibrina y PMN. La mortalidad precoz en este contexto se atribuye a la sepsis por bacilos gramnegativos y a las potentes endotoxinas que circulan en el torrente sanguíneo (cap. 265). En la sangre a menudo se aíslan bacilos gramnegativos, en particular *E. coli*, pero también es frecuente la bacteriemia por *Bacteroides fragilis*. La gravedad del dolor abdominal y de la evolución clínica depende del proceso causal subyacente. Las especies de microorganismos aislados en el peritoneo varían también con la fuente del proceso inicial y con la flora normalmente existente. La peritonitis secundaria puede deberse en primer lugar a una irritación química o a una contaminación bacteriana. Por ejemplo, mientras no exista aclorhidria, una úlcera gástrica perforada verterá al peritoneo un contenido gástrico de pH bajo que producirá irritación química. La flora normal del estómago es igual a la encontrada en la bucofaringe (cap. 157), pero su número es muy inferior. Por tanto, el número de bacterias vertidas en una úlcera gástrica o incluso duodenal perforada es insignificante, en comparación con el de un apéndice perforado. La flora normal del colon por debajo del ligamento de Treitz contiene unos 10^{11} microorganismos anaerobios por gramo de heces, pero sólo unos 10^{8} aerobios/g; es decir, las especies anaerobias representan 99.9% de la flora. La extravasación del contenido del colon (pH de 7 a 8) no produce una peritonitis química relevante, pero sí una infección grave, debida a la importante carga bacteriana.

Según cuál sea el acontecimiento desencadenante, en la peritonitis secundaria pueden encontrarse al principio síntomas locales, por ejemplo, dolor epigástrico en una úlcera gástrica perforada. En la apendicitis (cap. 294), los síntomas iniciales suelen ser vagos y consisten en molestias periumbilicales y náusea, seguidas al cabo de unas horas de dolor más circunscrito en la fosa iliaca derecha. Las localizaciones anatómicas poco habituales del apéndice (incluida la retrocecal) pueden hacer más compleja esta presentación. Sin embargo, una vez que la infección se ha diseminado en la cavidad peritoneal, el dolor aumenta, en particular cuando la infección afecta al peritoneo parietal, que está ricamente inervado. Los pacientes se encuentran por lo general inmóviles, a menudo con las rodillas flexionadas para impedir la distensión de las fibras que inervan la cavidad peritoneal. La tos y el estornudo, que aumentan la presión dentro de la cavidad peritoneal, van acompañados de un aumento brusco del dolor. Puede haber o no dolor circunscrito en el órgano enfermo o infectado donde se ha originado la peritonitis secundaria. En general, la exploración abdominal de los pacientes con peritonitis secundaria es anormal, encontrándose una intensa defensa voluntaria e involuntaria de la musculatura abdominal anterior. Tardíamente se observa hipersensibilidad y rebote. Además, pueden encontrarse signos circunscritos en la región de asiento del proceso desencadenante. No suele haber fiebre, pero sí una intensa leucocitosis con desviación izquierda de la fórmula leucocitaria hacia las formas inmaduras de los granulocitos.

Aunque es más fácil aislar los microorganismos del líquido peritoneal en la peritonitis secundaria que en la primaria, la punción abdominal rara vez es el procedimiento preferente en la peritonitis secundaria. Se exceptúan los casos originados por traumatismos, en los que puede requerirse descartar precozmente un hemoperitoneo. Se llevan a cabo estudios de urgencia (como CT abdominal) para encontrar el origen de la contaminación peritoneal cuando el paciente se encuentra hemodinámicamente estable; los enfermos inestables requieren intervención quirúrgica sin estudios imagenológicos previos.

℞ PERITONITIS SECUNDARIA

El tratamiento de la peritonitis secundaria consiste en la administración temprana de antibióticos contra los bacilos aerobios gramnegativos y los anaerobios (véase más adelante en este capítulo). La enfermedad leve a moderada puede tratarse con muchos fármacos que abarcan a estos microorganismos, entre ellos las combinaciones de amplio espectro de una penicilina y una lactamasa beta (p. ej., ticarcilina con clavulanato, 3.1 g cada 4 a 6 h por vía IV) o la cefoxitina (a la dosis de 2 g cada 4 a 6 h por vía IV). Los pacientes en la unidad de cuidados intensivos deben recibir imipenem (500 mg cada 6 h por vía IV), meropenem (1 g cada 8 h por vía IV) o combinaciones de fármacos, como ampicilina con metronidazol y ciprofloxacina. El papel de los enterococos y algunas especies de *Candida* en las infecciones mixtas es controversial. La peritonitis secundaria suele requerir tanto intervención quirúrgica para resolver el proceso desencadenante como administración de antibióticos para tratar la bacteriemia temprana, disminuir la incidencia de formación de abscesos e infecciones secundarias y prevenir la diseminación más distante del proceso infeccioso. Aunque la intervención quirúrgica rara vez está indicada en la PBP del adulto puede salvar la vida en caso de peritonitis secundaria.

La peritonitis puede ser una complicación de cirugías abdominales. Estas infecciones se acompañan de dolor local o síntomas generales como fiebre, malestar, anorexia y toxicidad. Al igual que una infección intrahospitalaria, la peritonitis posoperatoria puede ser por microorganismos como estafilococos, componentes de la microflora gramnegativa existente en el hospital y los microorganismos que producen peritonitis bacteriana primaria y peritonitis secundaria, como se describió antes.

PERITONITIS DE LOS PACIENTES SOMETIDOS A DIÁLISIS PERITONEAL AMBULATORIA CONTINUA

Existe un tercer tipo de peritonitis que afecta a los pacientes sometidos a diálisis peritoneal ambulatoria continua (*continuous ambulatory peritoneal dialysis*, CAPD). A diferencia de las peritonitis primaria y secundaria, causadas por bacterias endógenas, en la peritonitis de los pacientes en CAPD suelen participar los microorganismos de la piel. La patogenia de la infección es similar a la de las infecciones vinculadas a dispositivos intravasculares, en las que los microorganismos cutáneos emigran a lo largo del catéter, que actúa al mismo tiempo como puerta de entrada y cuerpo extraño. En la peritonitis de la CAPD puede o no haber infección del lugar de salida o del túnel. Como sucede con la peritonitis primaria, la peritonitis de la CAPD suele deberse a un solo microorganismo. De hecho, la causa más frecuente de interrupción de una CAPD es la peritonitis. La mejoría en el diseño de los equipos, sobre todo en la conexión en Y, ha permitido reducir la incidencia de peritonitis desde un caso cada nueve meses hasta uno cada 15 meses.

La presentación clínica de la peritonitis de la CAPD es similar a la de la peritonitis secundaria en cuanto a la frecuencia del dolor difuso y de los signos peritoneales. El líquido del dializado suele ser turbio y contiene más de 100 leucocitos/μl, de los cuales más de 50% son neutrófilos. Los microorganismos más comunes son especies del género *Staphylococcus*, que contribuyen en cerca de 45% de los casos según una serie recién publicada. Históricamente, las especies de estafilococos negativos a coagulasa se identificaban con más frecuencia en estas infecciones, pero en tiempos más recientes estas cepas han

tenido una frecuencia cada vez menor. *Staphylococcus aureus* es la causa en pacientes que son portadores nasales del microorganismo con más frecuencia que en los que no lo son y este microorganismo es el patógeno más común en infecciones evidentes en sitios de salida. También se encuentran bacilos gramnegativos y hongos como especies de *Candida*. Se han encontrado además enterococos resistentes a la vancomicina y *S. aureus* con resistencia intermedia a la vancomicina. El dato de más de un microorganismo en el cultivo del líquido de diálisis debe llevar a buscar una causa de peritonitis secundaria. Como sucede con las peritonitis primarias, el cultivo del líquido de diálisis en los frascos de hemocultivo mejora los resultados. Para facilitar el diagnóstico, deben concentrarse varios cientos de mililitros del líquido de diálisis recogido por medio de centrifugación antes del cultivo.

Rx PERITONITIS POR CAPD

El tratamiento empírico de la peritonitis por diálisis peritoneal ambulatoria continua (CAPD) debe dirigirse contra *S. aureus, Staphylococcus* coagulasa-negativo y bacilos gramnegativos hasta que se disponga de los resultados de los cultivos. En las directrices emitidas en 2005 se sugiere que deben seleccionarse fármacos basándose en la experiencia local con microorganismos resistentes. En algunos centros, una cefalosporina de primera generación como la cefazolina (para bacterias grampositivas) y una fluoroquinolona o una cefalosporina de tercera generación como la ceftazidima (para bacterias gramnegativas) son razonables; en zonas con tasas elevadas de infección por *S. aureus* resistente a la meticilina se utilizará vancomicina en vez de cefazolina y puede requerirse ampliar la actividad contra gramnegativos. Los antibióticos de espectro amplio como la vancomicina se considerarán sobre todo en pacientes tóxicos y en aquellos con infecciones en sitios de salida. Las dosis de inicio se administran por vía intraperitoneal y dependen del método de diálisis y del funcionamiento renal del paciente. Los antibióticos se administran de manera continua (es decir, con cada intercambio) o en forma intermitente (es decir, una vez por día y se permite que la dosis permanezca en la cavidad peritoneal durante por lo menos 6 h). Si el paciente está grave se añaden antibióticos intravenosos en dosis apropiadas para el grado de insuficiencia renal del enfermo. La respuesta clínica a un tratamiento empírico debe ser rápida; si el paciente no ha respondido después de 48 h de tratamiento se considerará retirar el catéter.

PERITONITIS TUBERCULOSA

Véase el capítulo 158.

ABSCESOS INTRAABDOMINALES

ABSCESOS INTRAPERITONEALES

Cuando una peritonitis no tratada no provoca una sepsis manifiesta por gramnegativos o cuando, ocurrida ésta, no sobreviene la muerte, es frecuente que se formen abscesos. En los modelos experimentales se han implantado por vía intraperitoneal mezclas de microorganismos aerobios y anaerobios para provocar la formación de abscesos. Sin un tratamiento dirigido contra los anaerobios, los animales estudiados presentaron abscesos intraabdominales. Al igual que con los pacientes, estos abscesos experimentales pueden diseminarse en la cavidad peritoneal, localizarse en el epiplón o el mesenterio, o formarse incluso en la superficie de una víscera, como el hígado.

Patogenia e inmunidad. A menudo hay desacuerdo acerca de si un absceso representa un proceso patológico o una respuesta del hospedador. En cierto sentido, consiste en ambas cosas: aunque un absceso es una infección en la que los microorganismos viables y los PMN se encuentran contenidos en el interior de una cápsula fibrosa, también es un proceso en el que el hospedador encierra a los microbios en el interior de un espacio limitado, con lo que impide una diseminación mayor de la infección. En todo caso, los abscesos producen síntomas importantes y quienes los sufren suelen verse muy enfermos. Los estudios experimentales han ayudado a establecer las células del hospedador que intervienen en la formación del absceso y los factores de virulencia bacteriana causales, ante todo los de *B. fragilis*. Este microorganismo, aunque sólo representa 0.5% de la flora normal del colon, es el anaerobio que se aísla con mayor frecuencia en las infecciones intraabdominales y en los hemocultivos. Por tanto, desde un punto de vista clínico, *B. fragilis* parece poseer una virulencia especial. Además, este microorganismo produce abscesos en modelos de infección intraabdominal en animales, en tanto que otras especies de *Bacteroides* deben actuar de manera sinérgica con otros microorganismos facultativos para provocar la formación de abscesos.

De los diversos factores de virulencia identificados en *B. fragilis*, uno es esencial: el complejo de polisacáridos capsulares (*capsular polysaccharide complex*, CPC) existente en la superficie de la bacteria. Este CPC consta de distintos polisacáridos de superficie. El análisis estructural de los polisacáridos del CPC ha demostrado una disposición poco habitual de azúcares de carga opuesta. Los polisacáridos con estas características anfotéricas, como el polisacárido A (PSA), despiertan una respuesta en la cavidad peritoneal del hospedador que localiza las bacterias en abscesos. Se ha comprobado que *B. fragilis* y el PSA se adhieren a las células mesoteliales primarias *in vitro*; esta adherencia, a su vez, estimula la producción del factor de necrosis tumoral alfa (*tumor necrosis factor-alpha*, TNF-α) y de la molécula de adhesión intercelular 1 (*intercellular adhesion molecule 1*, ICAM-1) por los macrófagos peritoneales. Aunque es característico que los abscesos contengan PMN, el proceso de inducción del absceso depende de la estimulación de los linfocitos T por estos polisacáridos bipolares peculiares (*anfotéricas*). Los linfocitos CD4+ estimulados secretan citocinas y quimiocinas leucoatrayentes. Las vías alternativas del complemento y el fibrinógeno participan, del mismo modo, en la formación de abscesos.

Aunque los anticuerpos frente al CPC estimulan la eliminación de *B. fragilis* del torrente sanguíneo, las células T CD4+ son cruciales para la inmunidad frente a los abscesos. Cuando se administra por vía subcutánea, el PSA de *B. fragilis* actúa como inmunomodulador y estimula las células reguladoras T CD4+ a través de un mecanismo dependiente de la interleucina 2 (IL-2) para producir IL-10. La IL-10 regula a la baja la reacción inflamatoria, de manera que previene la formación de abscesos.

Presentación clínica. De todos los abscesos intraabdominales, cerca de 74% son intraperitoneales o retroperitoneales y no viscerales. La mayor parte de los abscesos intraperitoneales se deben al derrame del contenido fecal desde un sitio colónico, como un apéndice inflamado. También pueden originarse a consecuencia de otros diversos procesos. Suelen tardar semanas en formarse desde el momento en que aparece la peritonitis y pueden hallarse en diversas localizaciones, desde el epiplón hasta el mesenterio, desde la pelvis al músculo psoas y desde el espacio subfrénico hasta una víscera como el hígado, en el que pueden desarrollarse sobre la superficie o en su interior. Tradicionalmente, los abscesos periapendiculares y diverticulares son frecuentes. Los abscesos diverticulares son los que tienen menor probabilidad de romperse. Las infecciones del aparato genital femenino y la pancreatitis son algunos procesos causales frecuentes. Cuando los abscesos se originan en el aparato genital femenino, ya sea por infección primaria (p. ej., absceso tuboovárico) o por una infección extensa de la cavidad pélvica o el peritoneo, *B. fragilis* es el microorganismo que predomina entre los microorganismos aislados, a pesar de que no abunda en la flora vaginal normal. Se encuentra con menos frecuencia, por ejemplo, en la enfermedad inflamatoria pélvica y en la endometritis sin abscesos. En la pancreatitis con escape de enzimas pancreáticas lesivas, la inflamación es intensa; por tanto, algunos síntomas como la fiebre, la leucocitosis e incluso el dolor abdominal, no permiten distinguir la pancreatitis de ciertas complicaciones como el seudoquiste pancreático, el absceso pancreático (cap. 307) o las acumulaciones intraabdominales de pus. Especialmente en los casos de pancreatitis necrosante, en los que la incidencia de infección pancreática local puede alcanzar 30%, la aspiración con aguja bajo guía de CT se realiza con una frecuencia de una vez por semana para tomar una muestra del líquido para cultivo. Muchos centros prescriben antibióticos para prevenir la infección de los pacientes con pancreatitis necrosante. El imipenem es el fármaco utilizado con mayor frecuencia con este fin, ya que alcanza concentraciones hísticas elevadas en el páncreas, aunque no es el único. Si se extrae líquido infectado durante la aspiración con aguja fina, la mayoría de los expertos coincide en que la cirugía ofrece mejores resultados que el drenaje percutáneo.

Diagnóstico. Actualmente el diagnóstico de los abscesos intraabdominales es más sencillo gracias al desarrollo de técnicas de rastreo. De ellas, la más útil es tal vez la CT abdominal, aunque la ecografía resulte especialmente valiosa para explorar el hipocondrio derecho, los riñones y la pelvis. Los leucocitos marcados con indio y galio permiten localizar los abscesos y pueden resultar útiles para descubrir una colección. Como el galio es captado en el intestino, los leucocitos marcados con indio brindan un mejor rendimiento cuando se intenta descubrir abscesos próximos al intestino. Sin embargo, ni los leucocitos marcados con indio ni los estudios con galio sirven para establecer el diagnóstico definitivo; ambas técnicas deben seguirse de otras exploraciones más específicas, como la CT, cuando se descubre una zona posiblemente anormal. Los abscesos alojados en evaginaciones del intestino o en su proximidad son especialmente difíciles de diagnosticar con técnicas de rastreo. En algunas ocasiones, una enema opaca permite detectar un absceso

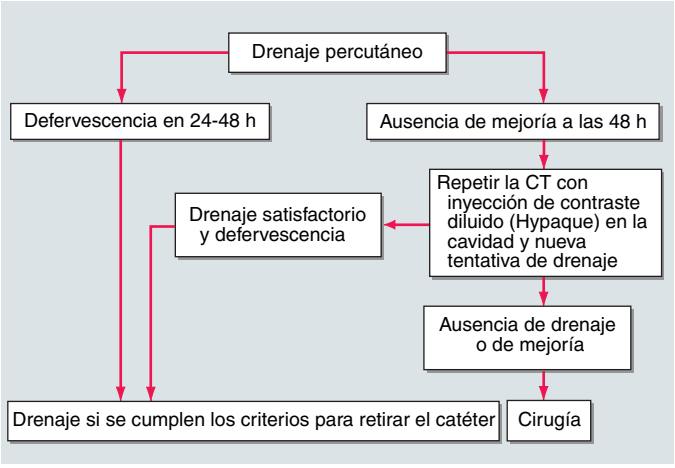

FIGURA 121-3. Algoritmo de tratamiento de los pacientes con abscesos intraabdominales por medio de drenaje percutáneo. Debe administrarse al mismo tiempo tratamiento antimicrobiano. [*Reimpresa con autorización de B Lorber (ed): Atlas of Infectious Diseases, vol VII: Intra-abdominal Infections, Hepatitis, and Gastroenteritis. Philadelphia, Current Medicine, 1996, p 1.30, adaptada de OD Rotstein, RL Simmons, en SL Gorbach et al (eds): Infectious Diseases, Philadelphia, Saunders, 1992, p 668.*]

diverticular no diagnosticado con las otras técnicas, aunque no debe inyectarse bario cuando se sospeche una perforación libre. Después de una primera exploración negativa, algunas veces una segunda exploración descubre el absceso. Aunque la laparotomía exploradora se ha empleado con menor frecuencia desde el advenimiento de la CT, puede efectuarse en ocasiones si se sospecha con firmeza la presencia de un absceso con bases clínicas.

℞ ABSCESO INTRAPERITONEAL

En la **figura 121-3** se expone un algoritmo para el tratamiento de los pacientes con abscesos intraabdominales (incluidos los intraperitoneales). El tratamiento de las infecciones intraabdominales incluye tratar el foco de infección inicial, seguido de la administración de antibióticos de amplio espectro activos contra la infección asociada y en aplicar una técnica de drenaje si ya se han formado claramente uno o más abscesos. El tratamiento antimicrobiano de los abscesos intraabdominales es, en general, tan sólo una medida coadyuvante del drenaje o de la corrección quirúrgica de la lesión o el proceso subyacente. A diferencia de los abscesos intraabdominales desencadenados por la mayor parte de las infecciones, en los que suele ser inevitable algún tipo de drenaje, los abscesos vinculados a diverticulitis suelen quedar separados localmente después de la rotura del divertículo, por lo que no es necesario drenarlos de manera rutinaria.

Algunos antimicrobianos presentan una actividad excelente contra los bacilos aerobios gramnegativos. Como la mortalidad por sepsis intraabdominal tiene relación con la bacteriemia por gramnegativos, el tratamiento empírico de la infección siempre debe tener una cobertura suficiente contra estos microorganismos y contra los facultativos y los anaerobios. Aun cuando estos últimos no se logren cultivar a partir de las muestras clínicas, deberán seguirse cubriendo con el régimen terapéutico. El tratamiento empírico con antibióticos debe ser el mismo que el que se ha descrito previamente para la peritonitis secundaria.

ABSCESOS VISCERALES

Abscesos hepáticos. El hígado es el órgano sujeto con mayor frecuencia al desarrollo de abscesos. En un estudio de 540 abscesos intraabdominales, 26% eran viscerales. Los abscesos del hígado constituyeron 13% del total, o 48% de todos los abscesos viscerales. Los abscesos hepáticos pueden ser únicos o múltiples; se deben a diseminación hematógena de las bacterias o se forman por extensión local a partir de una infección vecina situada en la cavidad peritoneal. Anteriormente, la apendicitis acompañada de perforación con la diseminación consecutiva de la infección era la causa más frecuente de los abscesos hepáticos; hoy en día lo son los procesos asociados de las vías biliares. La pileflebitis (trombosis supurativa de la vena porta), procedente en general de una infección de la pelvis, aunque en ocasiones derivada de una infección de cualquier otra parte de la cavidad peritoneal, supone otra fuente habitual de la siembra bacteriana en el hígado.

La fiebre es el signo inicial más frecuente del absceso hepático. Algunos pacientes, sobre todo los que tienen una colecistopatía activa, muestran signos y síntomas circunscritos en el hipocondrio derecho, como dolor, defensa, hipersensibilidad en punta de alfiler e incluso hipersensibilidad de rebote. También pueden aparecer síntomas inespecíficos, como escalofríos, anorexia, pérdida de peso, náusea y vómito. Sin embargo, sólo 50% de los pacientes con abscesos hepáticos tienen hepatomegalia, hipersensibilidad en el hipocondrio derecho o ictericia; por tanto, 50% de los enfermos no tienen signos ni síntomas que dirijan la atención hacia el hígado. La fiebre de origen desconocido (*fever of unknown origin*, FUO) puede ser la única manifestación inicial de un absceso hepático, especialmente entre los ancianos. Las técnicas de exploración diagnóstica del abdomen, en particular las que estudian el hipocondrio derecho, deben formar parte de cualquier estudio complementario de la FUO. El único dato complementario fidedigno es la elevación de la concentración sérica de la fosfatasa alcalina, que se observa en 70% de los pacientes con abscesos hepáticos. Las demás pruebas de función hepática pueden dar resultados normales, pero 50% de los pacientes tienen una bilirrubina sérica alta, mientras que 48% tienen concentraciones altas de aspartato aminotransferasa. Otros datos de laboratorio son: leucocitosis en 77% de los pacientes, anemia (por lo común normocítica y normocrómica) en 50% e hipoalbuminemia en 33%. Se encuentra simultáneamente bacteriemia en la tercera parte de los pacientes. Algunas veces se sospecha un absceso hepático por la radiografía de tórax, especialmente cuando se observa una elevación reciente del hemidiafragma derecho; otros datos sugestivos son el infiltrado basal derecho y el derrame pleural derecho.

Las técnicas de imagen constituyen los métodos más fidedignos para diagnosticar los abscesos hepáticos. Estas exploraciones son la ecografía, la CT **(fig. 121-4)**, las gammagrafías con leucocitos marcados con indio o con galio e incluso la resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI). Suele ser necesario recurrir a más de uno de estos estudios. Los microorganismos que se aíslan en los abscesos hepáticos varían según su origen. Si la infección hepática proviene de las vías biliares suelen hallarse bacilos aerobios intestinales gramnegativos y enterococos. Salvo en el caso de que se haya practicado una intervención quirúrgica previa, los abscesos procedentes de infecciones de las vías biliares no suelen deberse a anaerobios. En cambio, en los abscesos hepáticos que se originan en la pelvis u otras partes de la cavidad peritoneal, es frecuente la flora mixta constituida por especies tanto aerobias como anaerobias; la que se aísla con mayor frecuencia es *B. fragilis*. Al ocurrir la diseminación hematógena de la infección, suele aislarse sólo un microorganismo; éste puede ser *S. aureus* o una especie de estreptococo como *S. milleri*. Los resultados de los cultivos obtenidos a partir de los sitios drenados no son dignos de confianza para definir la causa de las infecciones. Los abscesos hepáticos pueden ser causados también por especies de *Candida*; estos abscesos suelen seguir a la fungemia en los pacientes que reciben quimioterapia para el cáncer y a menudo se manifiestan cuando vuelven los neutrófilos después de un periodo de neutropenia. Los abscesos hepáticos amebianos son problemas frecuentes (cap. 202). Las pruebas serológicas amebianas tienen resultados positivos en más de 95% de los casos; por lo anterior, el resultado negativo sugiere la exclusión de este diagnóstico.

℞ ABSCESOS HEPÁTICOS (FIG. 121-3)

Aunque el drenaje, sea percutáneo (manteniendo fijo en su sitio un catéter en doble J [*pigtail*], o en cola de cerdo) o quirúrgico, sigue siendo el pilar básico del tratamiento

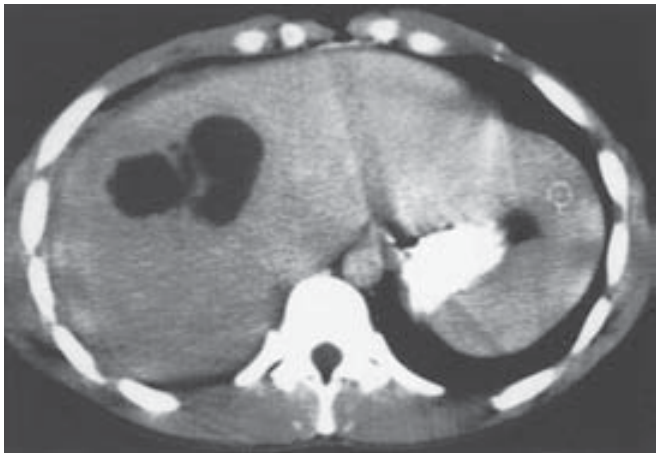

FIGURA 121-4. Imagen de tomografía computadorizada de un absceso hepático multilocular. Los abscesos múltiples o multiloculares del hígado son más frecuentes que los abscesos solitarios. [*Reimpresa con autorización de B Lorber (ed): Atlas of Infectious Diseases, Vol VII: Intra-abdominal Infection, Hepatitis, and Gastroenteritis. Philadelphia, Current Medicine, 1996, fig. 1.22.*]

de los abscesos intraabdominales (incluidos los abscesos hepáticos), existe un interés creciente por el tratamiento médico exclusivo de los abscesos hepáticos piógenos. Los fármacos utilizados para el tratamiento empírico con antibióticos de amplio espectro son iguales a los empleados en la sepsis intraabdominal y la peritonitis bacteriana secundaria. En general, antes de iniciar el tratamiento empírico debe efectuarse una aspiración diagnóstica del contenido del absceso y elegir el antibiótico apropiado en función de los resultados de la tinción de Gram y de los cultivos. Los casos tratados sin drenaje definitivo por lo general exigen ciclos más prolongados de tratamiento antibiótico. Cuando se comparó el drenaje percutáneo con el drenaje quirúrgico abierto, la duración media de las estancias hospitalarias fue doble en el primer caso que en el segundo, aunque el tiempo necesario para que desapareciera la fiebre y la tasa de mortalidad fue similar. La mortalidad fue apreciable a pesar del tratamiento, con un promedio de 15%. Hay varios factores que predicen el fracaso del drenaje percutáneo y que, por tanto, sugieren la conveniencia de la intervención quirúrgica. Éstos son: la existencia de abscesos grandes y abundantes, la viscosidad del contenido del absceso que tiende a obstruir el catéter, las enfermedades asociadas (p. ej., de las vías biliares) que exigen cirugía y la ausencia de respuesta al drenaje percutáneo en cuatro a siete días.

El tratamiento de los abscesos hepáticos candidósicos a menudo requiere la administración inicial de anfotericina B o anfotericina liposómica, con tratamiento subsiguiente a base de fluconazol (cap. 196). En algunos casos se puede utilizar el tratamiento con fluconazol solo (6 mg/kg por día), por ejemplo, en pacientes clínicamente estables cuya cepa infectante es susceptible a este fármaco.

Abscesos esplénicos. Los abscesos esplénicos son mucho más raros que los hepáticos. La incidencia de los abscesos esplénicos varía entre 0.14 y 0.7% en varios estudios de necropsia. El cuadro clínico y los microorganismos aislados suelen ser distintos respecto a los datos correspondientes a los abscesos hepáticos. El grado de sospecha clínica de un absceso esplénico debe ser alto, ya que este proceso en ausencia de tratamiento suele ser fatal. Incluso en la serie publicada más recientemente, 37% de los casos fueron diagnosticados sólo en la necropsia. Aunque los abscesos esplénicos en ocasiones pueden formarse por extensión de una infección por contigüidad o por un traumatismo directo sobre el bazo, es más común que surjan por diseminación hematógena de la infección asociada. De éstas, la más frecuente es la endocarditis bacteriana (cap. 118). También se observan abscesos esplénicos en los pacientes sometidos a tratamiento inmunodepresor intenso (especialmente los que tienen una neoplasia que afecta al bazo) y en personas con hemoglobinopatías u otros procesos hematológicos (sobre todo anemia de células falciformes).

Aunque alrededor de 50% de los pacientes con abscesos esplénicos tienen dolor abdominal, este dolor se localiza en el hipocondrio izquierdo sólo en 50% de ellos. El 50% de los enfermos presentan esplenomegalia, aproximadamente. En general, hay fiebre y leucocitosis asociadas; en una serie reciente, la fiebre duró un promedio de 20 días antes de que se llegara a establecer el diagnóstico. Los datos en el lado izquierdo del tórax pueden consistir en cambios auscultatorios y los datos radiográficos, en un infiltrado o un derrame pleural izquierdo. Cuando el absceso esplénico forma parte de un diagnóstico diferencial, la técnica diagnóstica más útil suele ser la CT abdominal. La ecografía puede proporcionar el diagnóstico, pero es menos sensible. También ayudan las gammagrafías de hígado-bazo o las gammagrafías con galio. Los microorganismos aislados con mayor frecuencia en los abscesos esplénicos son las especies de estreptococos, seguidos de *S. aureus*; posiblemente estas prevalencias reflejen la causa de la endocarditis bacteriana asociada. Se ha descrito una frecuencia creciente de aislamientos de microorganismos aerobios gramnegativos en los abscesos esplénicos; estos microorganismos a menudo proceden de focos infecciosos situados en las vías urinarias, vinculados a bacteriemia o de otro punto de la cavidad abdominal. Las especies de *Salmonella* son bastante frecuentes, especialmente en los pacientes con hemoglobinopatía drepanocítica. En las series más numerosas publicadas, las especies de anaerobios sólo son la causa de 5% de los casos, pero la descripción de varios "abscesos estériles" sugiere que tal vez no se emplearon las técnicas ideales para el aislamiento de anaerobios.

℞ ABSCESOS ESPLÉNICOS

Debido a las cifras de mortalidad elevadas de los abscesos esplénicos, la esplenectomía con antibióticos auxiliares tradicionalmente se ha considerado un tratamiento estándar y sigue siendo el mejor enfoque en caso de abscesos complejos multiloculares o abscesos múltiples. Sin embargo, el drenaje percutáneo ha funcionado bien en pequeños abscesos individuales (<3 cm) en algunos estudios y también es de utilidad en pacientes con riesgo quirúrgico elevado. A los enfermos que se someten a esplenectomía habrá de vacunárseles contra microorganismos encapsulados (*Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Neisseria meningitidis*). El factor más importante en el tratamiento satisfactorio de los abscesos esplénicos es el diagnóstico oportuno.

Abscesos renales y perirrenales. Los abscesos renales y perirrenales no son frecuentes. En la serie de Altemeier de 540 abscesos intraabdominales, los primeros sólo representaron cerca de 0.02% de las hospitalizaciones y los segundos, casi 0.2%. Antes de la introducción de los antibióticos, casi todos estos absesos eran de origen hematógeno y *S. aureus* representaba el microorganismo aislado con mayor frecuencia. Por lo contrario, ahora, más de 75% de los abscesos renales y perirrenales se forman a partir de una infección inicial de las vías urinarias. La infección asciende desde la vejiga hasta el riñón, produciendo pielonefritis antes que un absceso. Las bacterias pueden invadir directamente el parénquima renal, desde la médula hasta la corteza. Los conductos vasculares intrarrenales también pueden favorecer el desplazamiento de los microorganismos. Las zonas con abscesos que se forman dentro del parénquima pueden romperse en el espacio perirrenal. Los riñones y las glándulas suprarrenales están rodeados por una capa de grasa perirrenal que, a su vez, está rodeada por la fascia de Gerota, la cual se extiende hacia arriba hasta el diafragma y hacia abajo hasta la grasa pelviana. Cuando los abscesos se propagan por el espacio perirrenal, pueden fistulizarse a través de la fascia de Gerota y penetrar en el psoas o en los músculos transversos, para alcanzar por delante la cavidad abdominal, por arriba el espacio subdiafragmático o por debajo la pelvis. De los diversos factores de riesgo que se han vinculado a la formación de los abscesos perirrenales, el más importante es la existencia de una nefrolitiasis simultánea con obstrucción del flujo urinario. Entre 20 y 60% de los pacientes con abscesos perirrenales tienen cálculos renales. Otros factores de riesgo conocidos son las anomalías anatómicas de las vías urinarias, el antecedente de traumatismo o de intervención urológica y la diabetes mellitus.

Los microorganismos que se hallan con mayor frecuencia en los abscesos renales y perirrenales son *E. coli*, especies de *Proteus* y de *Klebsiella. E. coli*, la especie aerobia que más veces se aísla en la flora del colon, parece tener propiedades singularmente virulentas para las vías urinarias, entre ellas los factores que favorecen la adherencia a las células uroteliales. La ureasa de las especies de *Proteus* desdobla la urea y forma así un medio más alcalino y más favorable para la proliferación bacteriana. Es común hallar especies de *Proteus* vinculadas a los grandes cálculos de estruvita formados por la precipitación de sulfato amónico-magnésico en un medio alcalino. Estos cálculos sirven de nido para la infección recidivante de las vías urinarias. Aunque en los abscesos renales y perirrenales suele aislarse una sola especie bacteriana, también pueden encontrarse muchas especies juntas. Si el cultivo de orina no está contaminado por la flora periuretral y se identifica más de un microorganismo, hay que incluir dentro del diagnóstico diferencial la posibilidad de un absceso renal o perirrenal. Los cultivos de orina también pueden detectar una flora polimicrobiana en casos de divertículos vesicales.

Las especies de *Candida* son también microorganismos que deben considerarse como la causa de los abscesos renales. Este hongo puede invadir el riñón por vía hematógena o ascendiendo desde la vejiga. La obstrucción ureteral por grandes bolas del hongo es característica de esta última vía de infección.

Las manifestaciones de los abscesos renales y perirrenales son muy inespecíficas. Suele haber dolor abdominal y en el flanco. Por lo menos 50% de los pacientes están afebriles. El dolor puede irradiarse a la ingle o a la pierna, especialmente cuando la infección se extiende. Es frecuente que el diagnóstico de absceso perirrenal, como sucede con el del absceso esplénico, se establezca con retraso y la mortalidad de algunas series es considerable, aunque menor que antes. Los abscesos renales o perirrenales deben sospecharse seriamente en quienes presentan signos y síntomas de pielonefritis y en los que la fiebre persiste al cabo de cuatro a cinco días de tratamiento. Por otra parte, cuando los cultivos de orina muestran una flora polimicrobiana, cuando se sabe que el paciente tiene litiasis renal y cuando la fiebre y la piuria coinciden con un urocultivo estéril, debe tenerse en cuenta el diagnóstico de absceso renal o perirrenal.

La ecografía del riñón y la CT abdominal son las técnicas diagnósticas más útiles. Si se diagnostica un absceso renal o perirrenal, deberá excluirse la nefrolitiasis, especialmente si un pH urinario alto sugiere la presencia de microorganismos que desdoblan la urea.

℞ ABSCESOS PERINÉFRICOS Y RENALES

El tratamiento de los abscesos renales y perirrenales, al igual que el de otros abscesos intraabdominales, consiste en el drenaje del pus y el tratamiento antibiótico dirigido contra el, o los microorganismos aislados. En el absceso perirrenal el drenaje percutáneo suele dar buenos resultados.

Abscesos del psoas. El músculo psoas es otro sitio en el que se producen abscesos. Éstos pueden originarse de manera hematógena, por contigüidad al extenderse un proceso infeccioso intraabdominal o pélvico o al hacerlo por este mismo mecanismo desde elementos óseos cercanos (p. ej., cuerpos vertebrales). Es frecuente en los abscesos del psoas la osteomielitis concurrente causada por extensión desde el hueso hacia el músculo o desde éste hacia el hueso. Cuando era frecuente la enfermedad de Pott, una causa frecuente de absceso del psoas era *Mycobacterium tuberculosis*. En la actualidad, en Estados Unidos suelen aislarse de los abscesos del psoas *S. aureus* o una mezcla de microorganismos intestinales, entre ellos bacilos aerobios y anaerobios gramnegativos. *Staphylococcus aureus* es el microorganismo aislado más probable cuando un absceso del psoas se origina en diseminación hematógena o en un foco de osteomielitis; la causa más probable es flora intestinal mixta cuando el absceso tiene un origen intraabdominal o pélvico. Quienes sufren abscesos del psoas manifiestan a menudo fiebre, dolor abdominal o dorsal bajo o dolor irradiado hacia la cadera o la rodilla. La CT es la técnica diagnóstica de mayor utilidad.

℞ ABSCESOS DEL PSOAS

El tratamiento consiste en drenaje quirúrgico y administración de antibióticos dirigido contra el microorganismo o microorganismos causales.

Abscesos pancreáticos. Véase capítulo 307.

Agradecimiento

Se reconoce con gratitud las colaboraciones sustanciales de Dori F. Zaleznik, MD, en este capítulo, en ediciones previas.

LECTURAS ADICIONALES

Campillo B et al: Epidemiology of severe hospital-acquired infections in patients with liver cirrhosis: Effect of long-term administration of norfloxacin. Clin Infect Dis 26:1066, 1998

Gibson FC III et al: Cellular mechanism of intraabdominal abscess formation by *Bacteroides fragilis.* J Immunol 160:5000, 1998

Johanssen EC, Madoff LC: Infections of the liver and biliary system, in *Principles and Practice of Infectious Diseases,* 6th ed, GL Mandell et al (eds). Philadelphia, Elsevier Churchill Livingstone, 2005, pp 951–959

Levison ME, Bush LM: Peritonitis and intraperitoneal abscesses, in *Principles and Practice of Infectious Diseases,* 6th ed, GL Mandell et al (eds). Philadelphia, Elsevier Churchill Livingstone, 2005, pp 927-945

Pappas PG et al: Guidelines for treatment of candidiasis. Clin Infect Dis 38:161, 2004

Piraino B et al: Peritoneal dialysis–related infections recommendations: 2005 update. Perit Dial Int 25:107, 2005

Rahimian J et al: Pyogenic liver abscess: Recent trends in etiology and mortality. Clin Infect Dis 39:1654, 2004

Solomkin JS et al: Guidelines for the selection of anti-infective agents for complicated intra-abdominal infections. Clin Infect Dis 37:997, 2003

Tzianabos AO, Kasper DL: Anaerobic infections: General concepts, in *Principles and Practice of Infectious Diseases,* 6th ed, GL Mandell et al (eds). Philadelphia, Elsevier Churchill Livingstone, 2005, pp 2810–2816

Tzianabos AO et al: T cells activated by zwitterionic molecules prevent abscesses induced by pathogenic bacteria. J Biol Chem 275:6733, 2000

Van Ruler O et al: Comparison of on-demand vs planned relaparotomy strategy in patients with severe peritonitis: A randomized trial. JAMA 298:865, 2007

122 Diarreas infecciosas agudas e intoxicación alimentaria de origen bacteriano

Joan R. Butterton, Stephen B. Calderwood

Con una intensidad variable que va desde una ligera indisposición durante las vacaciones hasta un proceso de deshidratación devastador que provoca la muerte en un plazo de horas, las infecciones agudas del tubo digestivo ocupan el segundo lugar de mortalidad por orden de frecuencia en todo el mundo, siendo superadas sólo por las infecciones agudas de las vías respiratorias superiores. En los niños menores de cinco años, el número de episodios varía desde dos a tres por niño por año en países industrializados hasta 10 a 18 cuadros agudos por niño por año en países en vías de desarrollo. En Asia, África y Latinoamérica, las enfermedades diarreicas agudas no sólo suponen una causa importante de morbilidad infantil, ya que se calcula que se producen 1 000 millones de casos anuales, sino que también representan la primera causa de mortalidad, siendo responsables de cuatro a seis millones de muertes anuales, con un aterrador total de 12 600 muertes diarias. En algunas regiones, más de 50% de las muertes infantiles obedecen directamente a procesos diarreicos agudos. Además, por contribuir a la desnutrición y, por tanto, reducir la resistencia a otros agentes infecciosos, las enfermedades diarreicas agudas actúan también indirectamente, aumentando de forma sustancial los problemas originados por la enfermedad.

La gran variedad de manifestaciones clínicas que se observan en las enfermedades diarreicas agudas es equiparable a la de los incontables agentes infecciosos que las originan, que pueden ser virus, bacterias y parásitos patógenos **(cuadro 122-1)**. En el presente capítulo se analizan los factores que permiten a los agentes patógenos digestivos causar la enfermedad, se repasan los mecanismos de defensa del hospedador y se ofrece un método para el estudio y el tratamiento de los pacientes con diarrea aguda que acuden a la consulta. Los comentarios detallados sobre cada uno de los microorganismos se expondrán en los capítulos siguientes.

MECANISMOS PATÓGENOS

Los patógenos intestinales han desarrollado diversas formas para superar las defensas del hospedador. Para el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad es importante conocer los factores de virulencia utilizados por estos microorganismos.

Tamaño del inóculo. El número de microorganismos que deben ingerirse para causar la enfermedad varía de una especie a otra. En el caso de *Shigella, Escherichia coli* enterohemorrágica, *Giardia lamblia* o *Entamoeba*, bastan 10 a 100 bacterias o quistes para producir la infección, mientras que es preciso ingerir 10^5 a 10^8 microorganismos de *Vibrio cholerae* para causar la enfermedad. La dosis infecciosa de *Salmonella* es muy variable y depende de la especie, el hospedador y el alimento que la alberga. La capacidad de los microorganismos para superar las defensas del hospedador tiene consecuencias importantes sobre la transmisión; *Shigella, Escherichia coli* enterohemorrágica, *Entamoeba* y *Giardia* pueden transmitirse por contagio de persona a persona, mientras que en determinadas circunstancias, ciertas bacterias, como *Salmonella*, deben proliferar en los alimentos durante varias horas para alcanzar una dosis infectante eficaz.

Adherencia. Muchos microorganismos deben adherirse a la mucosa del tubo digestivo como primer paso en el proceso patógeno; por ello, los microorganismos que son capaces de competir con la flora intestinal normal y colonizar la mucosa cuentan con una ventaja importante para causar la enfermedad. Ciertas proteínas específicas de la superficie celular que intervienen en la fijación de las bacterias a las células intestinales influyen mucho en la virulencia. *V. cholerae*, por ejemplo, se adhiere al borde en cepillo de los enterocitos del intestino delgado mediante adhesinas superficiales específicas, como el *pilus* (pelo) corregulado por la toxina y otros factores accesorios de colonización. *Escherichia coli* enterotoxígena, que produce diarrea acuosa, elabora una proteína de adherencia denominada antígeno factor de colonización que es necesario para que este microorganismo pueda colonizar la parte alta del intestino delgado antes de producir la enterotoxina. En cambio, *E. coli* enteropatógena, agente causal de la diarrea en niños pequeños y *E. coli* enterohemorrágica, que produce colitis hemorrágica y el síndrome hemolítico y urémico, produce determinantes de virulencia que permiten a estos microorganismos adherirse y desintegrar el borde en cepillo del epitelio intestinal.

Elaboración de toxinas. La formación de una o más exotoxinas es importante en la patogenia de muchos microorganismos intestinales. Esas toxinas son las *enterotoxinas*, que inducen diarrea acuosa actuando directamente sobre los mecanismos secretores de la mucosa intestinal; las *citotoxinas*, que destruyen las células de la mucosa y causan diarrea inflamatoria asociada y las *neurotoxinas*, que actúan directamente sobre el sistema nervioso central o periférico.

CUADRO 122-1 AGENTES PATÓGENOS GASTROINTESTINALES QUE PRODUCEN DIARREA AGUDA

Mecanismo	Localización	Enfermedad	Hallazgos en heces	Ejemplos de agentes patógenos implicados
No inflamatorio (enterotoxina)	Porción proximal de intestino delgado	Diarrea acuosa	No hay leucocitos fecales; aumento ligero o nulo de la lactoferrina fecal	*Vibro cholerae, Escherichia coli* enterotoxígena (LT, ST o ambas), *E. coli* enteroagregante, *Clostridium perfringens, Bacillus cereus, Staphylococcus aureus, Aeromonas hydrophila, Plesiomonas shigelloides,* rotavirus, norovirus, adenovirus intestinales, *Giardia lamblia, Cryptosporidium* spp, *Cyclospora* spp, microsporidios
Inflamatorio (invasión o citotoxina)	Colon o porción distal del intestino delgado	Disentería o diarrea inflamatoria	Leucocitos polimorfonucleares fecales; aumento importante de la lactoferrina fecal	*Shigella* spp, *Salmonella* spp, *Campylobacter jejuni, E. coli* enterohemorrágica, *E. coli* enteroinvasora, *Yersinia enterocolitica, Vibrio parahaemolyticus, Clostridium difficile, ¿A. hydrophila? ¿P. shigelloides?, Entamoeba histolytica*
Penetrante	Porción distal de intestino delgado	Fiebre intestinal	Leucocitos mononucleares fecales	*Salmonella typhi, Y. enterocolitica, ¿Campylobacter fetus?*

Abreviaturas: LT, enterotoxina termolábil; ST, enterotoxina termoestable. ***Fuente:*** Guerrant y Steiner.

El prototipo de enterotoxina es la toxina del cólera, una proteína heterodimérica que consta de una subunidad A y cinco subunidades B. La subunidad A posee la actividad enzimática de la toxina, mientras que el pentámero B fija la holotoxina al receptor de la superficie del enterocito, el ganglióside G_{M1}. Después de la unión de la holotoxina, un fragmento de la subunidad A atraviesa la membrana de las células eucariotas penetrando en el citoplasma, donde cataliza la ribosilación por el difosfato de adenosina (*adenosine diphosphate*, ADP) de una proteína de unión al trifosfato de guanosina (*guanosine triphosphate*, GTP) y provoca la activación continua de la ciclasa de adenilato. El resultado final es una mayor concentración de monofosfato de adenosina (*adenosine monophosphate*, AMP) cíclico en la mucosa intestinal, que incrementa la secreción de Cl^- y disminuye la absorción de Na^+, conduciendo a la pérdida de líquido y a la producción de diarrea.

Las cepas enterotoxígenas de *E. coli* pueden elaborar una proteína, llamada *enterotoxina termolábil* (*labile enterotoxin*, LT), que es similar a la toxina del cólera y que produce diarrea secretora por el mismo mecanismo. Otras veces, las cepas enterotoxígenas de *E. coli* pueden producir *enterotoxina termoestable* (*stable enterotoxin*, ST), una de cuyas formas causa diarrea por activación de la guanilatociclasa y elevación del GMP cíclico intracelular. Algunas *E. coli* enterotoxígenas elaboran ambas enterotoxinas, LT y enterotoxina termoestable.

Las citotoxinas bacterianas, en cambio, destruyen las células de la mucosa intestinal y producen el síndrome de la disentería, con heces sanguinolentas que contienen células inflamatorias. Los patógenos intestinales que elaboran estas citotoxinas son *Shigella dysenteriae* tipo 1, *Vibrio parahaemolyticus* y *Clostridium difficile*. *S. dysenteriae* tipo 1 y las cepas de *E. coli* productoras de toxina Shiga generan potentes citotoxinas y se han relacionado con brotes epidémicos de colitis hemorrágica y síndrome hemolítico urémico.

Las neurotoxinas suelen ser elaboradas por los microorganismos responsables fuera del hospedador y, por lo tanto, los síntomas aparecen poco después de ser ingeridos. Entre ellas están las neurotoxinas de los estafilococos y de *Bacillus cereus*, que actúan en el sistema nervioso central produciendo vómito.

Invasión. La disentería puede aparecer no sólo por la elaboración de citotoxinas, sino también por invasión bacteriana y destrucción de las células de la mucosa intestinal. Las infecciones originadas por *Shigella* y *E. coli* enteroinvasora, por ejemplo, se caracterizan por invadir las células epiteliales de la mucosa, multiplicarse dentro de ellas y diseminarse secundariamente a las células adyacentes. *Salmonella*, por otro lado, causa una diarrea inflamatoria por invasión de la mucosa intestinal aunque en general no se vincula con destrucción de los enterocitos ni al cuadro clínico completo de la disentería. *Salmonella typhi* y *Yersinia enterocolitica* pueden atravesar la pared intestinal íntegra, multiplicarse dentro de las células en las placas de Peyer y en los ganglios linfáticos del intestino, y propagarse luego por el torrente sanguíneo para causar la fiebre entérica, síndrome caracterizado por fiebre, cefalalgia, bradicardia relativa, dolor abdominal, esplenomegalia y leucopenia.

DEFENSAS DEL HOSPEDADOR

Dado el enorme número de microorganismos ingeridos con cada comida, resulta evidente que un hospedador normal debe poseer unos mecanismos de defensa eficaces para combatir la entrada constante de los posibles patógenos intestinales. Las observaciones realizadas en las infecciones de los pacientes que presentan una alteración de estas defensas han permitido conocer mejor los diversos mecanismos mediante los cuales un hospedador sano puede protegerse a sí mismo para no enfermar.

La flora normal. El gran número de bacterias que normalmente habita en el intestino actúa como un importante mecanismo de defensa, al evitar la colonización del mismo por posibles patógenos intestinales. Las personas que tienen menos bacterias intestinales, como los lactantes que aún no han desarrollado toda su colonización intestinal normal o los pacientes que toman antibióticos, corren mayor riesgo de sufrir infecciones por microorganismos intestinales patógenos. La composición de la flora intestinal es tan importante como el número de microorganismos existentes. Más de 99% de la flora normal del colon está compuesta por bacterias anaerobias y el pH ácido y los ácidos grasos volátiles que generan estos microorganismos parecen ser elementos esenciales para la resistencia a la colonización que ofrece la flora intestinal normal.

El ácido gástrico. El pH ácido del estómago es una barrera importante para los patógenos intestinales y se ha observado una frecuencia creciente de infecciones por *Salmonella*, *G. lamblia* y helmintos entre los pacientes sometidos a cirugía gástrica o que tienen aclorhidria por otros motivos. La neutralización de la acidez gástrica con antiácidos o con bloqueadores H_2, tan frecuente en los pacientes hospitalizados, aumenta igualmente el riesgo de colonización intestinal. Además, algunos microorganismos pueden superar la intensa acidez gástrica y sobrevivir a ella; los rotavirus, por ejemplo, son muy resistentes al medio ácido.

Motilidad intestinal. El peristaltismo normal es el principal mecanismo de eliminación de las bacterias de la porción proximal del intestino delgado. Cuando se altera la motilidad intestinal; por ejemplo, por un tratamiento con opiáceos u otros inhibidores de la motilidad, por anomalías anatómicas (divertículos, fístulas o estasis del asa aferente que sigue a la cirugía) o en los estados de hipomotilidad (como la diabetes mellitus y la esclerodermia), aumenta mucho la frecuencia de sobrecrecimientos bacterianos y de infecciones del intestino delgado por patógenos intestinales. Algunos pacientes con infecciones por *Shigella* tratados con difenoxilato clorhídrico y atropina (Lomotil) sufren fiebre prolongada con diseminación de los microorganismos, mientras que aquellos tratados con opiáceos por una gastroenteritis leve por *Salmonella* tienen una mayor frecuencia de bacteriemia que los que no reciben esta clase de fármacos.

Inmunidad. Tanto las respuestas de la inmunidad celular como la producción de anticuerpos desempeñan un papel importante, protegiendo a los hospedadores susceptibles frente a las infecciones intestinales. La notable variedad de infecciones digestivas por virus, bacterias, parásitos y hongos que sufren los enfermos de SIDA destaca la importancia de la inmunidad celular en la protección del hospedador normal frente a estos patógenos. La inmunidad humoral también es importante y está integrada por las IgG e IgM generales, así como por la IgA secretora. El sistema inmunitario de las mucosas es la primera línea de defensa contra muchos microorganismos patógenos gastrointestinales. La unión de antígenos bacterianos a la superficie luminal de la célula M en la parte distal del intestino delgado y la presentación subsiguiente de antígenos al tejido linfoide subepitelial desencadenan la proliferación de linfocitos sensibilizados. Estos linfocitos circulan y pueblan todos los tejidos del cuerpo que contienen mucosa como células plasmáticas secretoras de inmunoglobulina A.

Determinantes genéticos. Aún no se comprenden bien los mecanismos inherentes a la variación genética en la susceptibilidad del hospedador. Las personas con grupo sanguíneo O muestran una mayor susceptibilidad a cólera, shigelosis e infección por norovirus. Un polimorfismo en el gen de la interleucina 8 se acompaña de un mayor riesgo de diarrea por *E. coli* enteroagregante.

ESTUDIO DEL PACIENTE: Diarrea infecciosa o intoxicación alimentaria bacteriana

En la **figura 122-1** se muestra la conducta a seguir ante un paciente con una posible diarrea infecciosa o una intoxicación alimentaria bacteriana.

ANAMNESIS. Las respuestas a las preguntas de alto valor discriminatorio permiten reducir rápidamente la amplitud de las causas posibles de diarrea y ayudan a definir si se necesita un tratamiento. En la figura 122-1 se detallan los elementos más importantes de la anamnesis.

EXPLORACIÓN FÍSICA. La exploración de los pacientes en busca de signos de deshidratación proporciona información sobre la gravedad de la enfermedad diarreica y sobre la necesidad de instaurar un tratamiento inmediato. La deshidratación leve se manifiesta por sed, sequedad de boca, disminución de la sudoración axilar, descenso de la diuresis y ligera pérdida de peso. Una deshidratación moderada provoca un descenso ortostático de la presión arterial, falta de recuperación de la piel al pellizcarla y hundimiento de los ojos (en los lactantes, depresión de las fontanelas). Los signos de deshidratación grave oscilan desde hipotensión y taquicardia a confusión y choque franco.

ENFOQUE DIAGNÓSTICO. Una vez valorada la gravedad de la enfermedad, la distinción más importante que debe establecer el médico es si se trata de una enfermedad *inflamatoria* o *no inflamatoria*. Esta distinción puede hacerse utilizando como guía la anamnesis y las características epidemiológicas del caso que permiten valorar rápidamente la necesidad de proseguir el estudio para definir una causa específica y una intervención terapéutica. El estudio de una muestra de heces es un complemento importante de la anamnesis. El excremento francamente sanguinolento o mucoide sugiere un proceso inflamatorio. La prueba de leucocitos fecales (preparación de un frotis delgado de excremento en una laminilla de microscopia, con adición de una gota de azul de metileno y examen de montadura húmeda) puede sugerir enfermedad inflamatoria en los pacientes que experimentan diarrea, aunque aún se discute el valor predictivo de esta prueba de laboratorio. La prueba de medición de la lactoferrina fecal, que es un marcador de los leucocitos del excremento, es más sensible y existe en formatos de aglutinación de látex y de inmunoadsorbente ligado a enzimas. En el cuadro 122-1 se indican las causas de diarrea infecciosa aguda clasificadas como inflamatorias y no inflamatorias.

COMPLICACIONES CONSECUTIVAS A DIARREA. Las complicaciones crónicas pueden presentarse tras la resolución de un episodio de diarrea agudo. Se preguntará sobre enfermedades diarreicas previas cuando se observe alguno de los trastornos enunciados en el cuadro 122-2.

EPIDEMIOLOGÍA

Antecedentes de viajes. De los millones de personas que viajan anualmente desde los países industrializados de clima templado a las zonas calurosas de Asia, África y América Central y del Sur, entre 20 y 50% sufren un episodio brusco de diarrea acuosa, dolor cólico abdominal y anorexia, lo que hace de la *diarrea del viajero* la enfermedad más frecuente de quienes viajan (cap. 117). Este trastorno suele comenzar entre tres días y dos semanas después de llegar a una región tropical, con una incidencia máxima en los tres a cinco primeros días. En general, es un proceso que cura espontáneamente y que dura de uno a cinco días. La alta incidencia de diarrea de quienes viajan a regiones subdesarrolladas tiene relación con el consumo de alimentos o de agua contaminados.

Los microorganismos que causan la diarrea del viajero varían mucho según la localidad **(cuadro 122-3)**. En todas partes, *E. coli* enterotoxígena es el microorganismo que con mayor frecuencia se aísla en la forma clásica de este síndrome diarreico secretor de los viajeros.

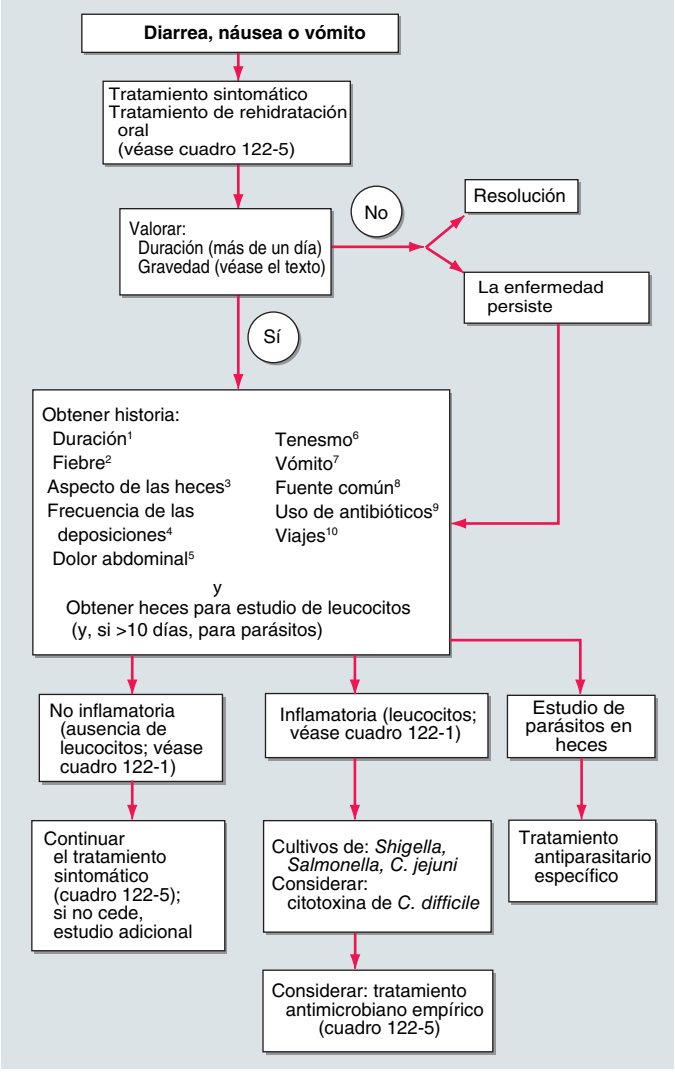

FIGURA 122-1. Algoritmo clínico para el estudio de los pacientes con diarrea infecciosa adquirida en la comunidad o intoxicación alimentaria. Clave de llamadas: **1.** La diarrea de más de dos semanas de duración suele definirse como crónica; en estos casos, muchas de las causas de diarrea aguda son menos probables y ha de considerarse un nuevo espectro de causas. **2.** La fiebre suele implicar una enfermedad invasora, aunque la fiebre y la diarrea también pueden aparecer en infecciones no intestinales, como sucede en el paludismo. **3.** Las heces que contienen sangre o moco indican ulceración del intestino grueso. Las heces sanguinolentas sin leucocitos obligan a sospechar la posibilidad de infección por *Escherichia coli* enterohemorrágica productora de una toxina de tipo Shiga. Las deposiciones blandas, blancas y voluminosas indican un trastorno del intestino delgado que está provocando malabsorción. Unas heces profusas, en "agua de arroz", indican cólera o un proceso toxígeno similar. **4.** Las deposiciones frecuentes a lo largo de un periodo determinado puede ser el primer aviso de una deshidratación inminente. **5.** El dolor abdominal puede ser especialmente intenso en los procesos inflamatorios como los producidos por *Shigella*, *Campylobacter* y las toxinas necrosantes. En los casos de cólera grave pueden aparecer dolores cólicos musculares abdominales producidos por la pérdida de electrólitos. La distensión abdominal es frecuente en la giardiosis. Un síndrome seudoapendicular obliga a pedir un cultivo de *Yersinia enterocolitica* con enriquecimiento en frío. **6.** El tenesmo (espasmos rectales dolorosos con necesidad urgente de defecar pero evacuación de poco excremento) puede ser una característica en los casos de proctitis, como sucede en casos de shigelosis y amebosis. **7.** El vómito implica una infección aguda (p. ej., una enfermedad mediada por toxinas o una intoxicación alimentaria), pero también pueden ser importantes en diversas enfermedades sistémicas (p. ej., en el paludismo) y en la obstrucción intestinal. **8.** Preguntar al enfermo si conoce a alguien que también haya enfermado es una forma más eficaz de identificar una fuente común que confeccionar una lista de los alimentos recién consumidos. Si parece probable que exista una fuente común pueden investigarse alimentos específicos. Para la exposición de la intoxicación alimentaria por bacterias, véase el texto. **9.** El tratamiento antibiótico actual o los antecedentes de éste administrado recientemente sugieren diarrea por *Clostridium difficile* (cap. 123). Interrumpir si es posible el tratamiento antibiótico y considerar la conveniencia de efectuar pruebas de las toxinas de *C. difficile*. La administración de antibióticos puede incrementar el riesgo de contraer otras infecciones, como salmonelosis. **10.** Véase el texto (y el cap. 117) para encontrar una descripción de la diarrea del viajero. (*Con autorización de Guerrant y Steiner: RL Guerrant, DA Bobak: N Engl J Med 325:327, 1991.*)

CUADRO 122-2 COMPLICACIONES POSDIARREICAS DE DIARREAS INFECCIOSAS AGUDAS

Complicación	Comentarios
Diarrea crónica • Deficiencia de lactasa • Proliferación bacteriana en el intestino delgado • Síndrome de absorción deficiente (esprue tropical y celiaco)	Ocurre en casi 1% de los viajeros con diarrea aguda • Los protozoarios contribuyen con alrededor de 1/3 de los casos
Presentación o exacerbación inicial de enteropatía inflamatoria	Puede ser desencadenada por la diarrea del viajero
Síndrome de intestino irritable	Ocurre en aproximadamente 10% de los viajeros con diarrea del viajero
Síndrome de Reiter (artritis reactiva)	Es muy factible después de la infección con microorganismos invasores (*Shigella, Salmonella, Campylobacter*)
Síndrome hemolítico-urémico (anemia hemolítica, trombocitopenia e insuficiencia renal)	Se presenta tras la infección con bacterias productoras de toxinas Shiga (*S. dysenteriae* tipo 1 y *E. coli* enterohemorrágica)

Lugar. Las guarderías son lugares de riesgo para los episodios de infección intestinal. Los rotavirus predominan en niños menores de dos años, con incidencias de 75 a 100% entre los expuestos. *G. lamblia* es más frecuente en los niños mayores, con una tasa de ataque algo menor. Otros microorganismos frecuentes que suelen transmitirse por vía fecal-oral son *Shigella*, *Campylobacter jejuni* y *Cryptosporidium*. Un rasgo peculiar de la infección de las guarderías es la alta incidencia de casos secundarios entre los familiares de los afectados.

Igualmente, los hospitales son sitios donde abundan las infecciones intestinales. En las unidades de cuidados intensivos y en las salas de pediatría, la diarrea es una de las infecciones nosocomiales más frecuentes. *C. difficile* es el agente que predomina en la diarrea nosocomial del adulto en Estados Unidos; los virus patógenos, en particular los rotavirus, pueden diseminarse rápidamente en las unidades pediátricas. *E. coli* enteropatógena se ha vinculado a epidemias de diarrea ocurridas en las guarderías de recién nacidos. Cerca de 33% de los pacientes de edad avanzada en instituciones de asistencia crónica presentan enfermedades diarreicas de importancia cada año; más de la mitad de estos casos son causados por *C. difficile* productora de citotoxina. El tratamiento antimicrobiano puede predisponer a la colitis seudomembranosa, alterando la flora normal del colon y favoreciendo la multiplicación de *C. difficile* (cap. 123).

Edad. La mayor parte de la morbilidad y la mortalidad por patógenos intestinales recae en niños menores de cinco años. Los lactantes alimentados al pecho están protegidos del agua y los alimentos contaminados y gozan de cierta protección gracias a los anticuerpos maternos, pero el riesgo de infección asciende de manera espectacular cuando empiezan a tomar alimentos sólidos. Los lactantes y los niños pequeños son más sensibles a las infecciones por rotavirus que los adultos, mientras que éstos y los niños mayores se infectan con mayor frecuencia por norovirus (virus tipo Norwalk). Otros microorganismos que pueden producir diarrea atacando más a los niños que a los adultos son *E. coli* enterotoxígena, enteropatógena y enterohemorrágica, *C. jejuni* y *G. lamblia*. En la infancia, la incidencia de infecciones por *Salmonella* es mayor en los lactantes menores de un año, mientras que las originadas por *Shigella* predominan en las edades comprendidas entre los seis meses y los cuatro años.

Intoxicación alimentaria de origen bacteriano. Si la historia y el estudio de las heces indican una causa no inflamatoria de la diarrea y hay indicios de un brote epidémico que afecta a otras personas, el interrogatorio sobre los alimentos consumidos y el tiempo transcurrido entre la ingestión de cada alimento y la aparición de la diarrea pueden proporcionar pistas decisivas acerca del agente causal de la enfermedad. Las posibles causas de la intoxicación alimentaria de origen bacteriano se presentan en el cuadro 122-4.

La enfermedad bacteriana causada por una enterotoxina elaborada fuera del hospedador, como la debida a *Staphylococcus aureus* y a *Bacillus cereus*,

CUADRO 122-3 EPIDEMIOLOGÍA DE LA DIARREA DEL VIAJERO

Agente causal	Porcentajes aproximados de los casos	Comentarios
Escherichia coli enterotoxígena	15-50	Agente más importante, particularmente en verano en las regiones semitropicales; los porcentajes de casos varían entre 15% en Asia y 50% en Latinoamérica
E. coli enteroagregadora	20-35	Patógeno intestinal emergente de distribución mundial
Shigella y *E. coli* enteroinvasiva	10-25	Causas principales de fiebre y disentería
Salmonella	5-10	Produce fiebre y disentería
Campylobacter jejuni	3-15	Más frecuente en invierno en las regiones subtropicales; más frecuente en Asia
Aeromonas	5	Importante en Tailandia
Plesiomonas	5	Relacionada con los viajes a los trópicos y el consumo de mariscos
Vibrio cholerae	0-10	Frecuencia máxima en India y Asia; también frecuente en Centroamérica y Sudamérica
Rotavirus y norovirus	10-40	Latinoamérica, Asia y África; el virus del tipo guarda relación con la ingestión de mariscos en los viajes en cruceros
Entamoeba hystolitica	5	De particular importancia en México y Tailandia
Giardia lamblia	<2	Reservorios zoonóticos en el norte de Estados Unidos; afecta a los excursionistas y a los campistas que beben el agua de los arroyos; contamina las fuentes de agua en Rusia
Cryptosporidium	2	Afecta a quienes viajan por Rusia, México y África; produce brotes urbanos en gran escala en Estados Unidos
Cyclospora	<1	Afecta a quienes viajan por Nepal, Haití y Perú; contamina el agua y los alimentos
No se conoce	20	La enfermedad mejora con el tratamiento antibacteriano, lo que implica que la diarrea es de origen bacteriano

Fuente: Según Dupont.

CUADRO 122-4 INTOXICACIÓN ALIMENTARIA DE ORIGEN BACTERIANO

Periodo de incubación, microorganismo	Síntomas	Alimentos implicados con mayor frecuencia
1-6 h		
Staphylococcus aureus	Náusea, vómito, diarrea	Jamón, pollo, ensalada de patatas o huevos, mayonesa, pasteles de crema
Bacillus cereus	Náusea, vómito, diarrea	Arroz frito
8-16 h		
Clostridium perfringens	Cólicos abdominales, diarrea (el vómito es raro)	Carne de vaca, pollo, legumbres, salsas
B. cereus	Cólicos abdominales, diarrea (el vómito es raro)	Carnes, verduras, alubias secas, cereales
>16 h		
Vibrio cholerae	Diarrea acuosa	Marisco
Escherichia coli enterotoxígena	Diarrea acuosa	Ensaladas, queso, carnes, agua
E. coli enterohemorrágica	Diarrea sanguinolenta	Ternera picada, rosbif, salami, leche sin tratar, vegetales crudos, zumo de manzana
Especies de *Salmonella*	Diarrea inflamatoria	Carne de vaca, pollo, huevos, productos lácteos
Campylobacter jejuni	Diarrea inflamatoria	Pollo, leche sin hervir
Especies de *Shigella*	Disentería	Ensaladas de patatas o huevo, lechuga, verduras crudas
Vibrio parahaemolyticus	Disentería	Moluscos, crustáceos

es la que tiene el periodo de incubación más corto (1 a 6 h), y la enfermedad que produce suele durar menos de 12 h. Casi todos los casos de intoxicación alimentaria por estafilococos se deben a contaminación a partir de portadores humanos infectados. Los estafilococos son capaces de multiplicarse a temperaturas muy distintas, así que si el alimento se deja enfriar lentamente y se mantiene a la temperatura ambiente después de cocinarlo, los microorganismos tendrán oportunidad de formar la enterotoxina. Las epidemias que siguen a las comidas campestres en las que se consumen ensaladas de patatas, mayonesa y pasteles de crema son los ejemplos clásicos de intoxicación alimentaria por estafilococos. Son habituales la diarrea, náusea, vómito y dolor cólico, mientras que la fiebre es menos frecuente.

B. cereus produce un síndrome caracterizado por un periodo de incubación corto, la forma emética, mediada por una enterotoxina de tipo estafilocócico, y otro cuadro con un periodo de incubación más largo (8 a 16 h), la forma *diarreica*, causada por una enterotoxina del tipo termolábil (LT) de *E. coli*, que se caracteriza por diarrea y cólico abdominal, pero rara vez por vómito. La forma emética de la intoxicación alimentaria por *B. cereus* se vincula con el arroz cocinado contaminado; el microorganismo es habitual en el arroz no cocinado y sus esporas termorresistentes resisten el efecto de la cocción. Si el arroz hervido no se guarda en el refrigerador, las esporas germinan y elaboran la toxina. El freírlo antes de servirlo puede no destruir la toxina preformada, que es termoestable.

La intoxicación alimentaria debida a *Clostridium perfringens* también tiene un periodo de incubación ligeramente mayor (8 a 14 h) y se debe a que las esporas termorresistentes sobreviven en los alimentos insuficientemente cocinados, como carnes, aves y legumbres. Tras la ingestión, la toxina se produce en el intestino, causando dolores cólicos y diarrea moderados o intensos; el vómito es raro, al igual que la fiebre. El proceso cura espontáneamente y rara vez dura más de 24 horas.

No todas las intoxicaciones alimentarias son de origen bacteriano. Entre los agentes no bacterianos que originan una intoxicación alimentaria con un periodo de incubación breve se encuentran la capsaicina, presente en los pimientos rojos picantes, y muchas toxinas presentes en el pescado y los mariscos (cap. 391).

ESTUDIOS DE LABORATORIO

Muchos casos de diarrea no inflamatoria curan espontáneamente o suelen tratarse de manera empírica y en estos casos puede no ser necesario identificar la causa concreta. *E. coli* potencialmente patógena no se distingue de la microflora fecal normal mediante el cultivo habitual y en la mayoría de los laboratorios clínicos no se dispone de pruebas para detectar enterotoxinas. Cuando se teme un posible caso de cólera, las heces deben cultivarse en agar-sacarosa con tiosulfato, citrato y sales biliares (*thiosulfate-citrate-bile salts-sucrose*, TCBS). En muchos laboratorios se ha logrado detectar rápidamente rotavirus en las heces mediante una prueba de aglutinación con látex, mientras que para identificar norovirus se han desarrollado pruebas de reacción en cadena de polimerasa con transcriptasa inversa e inmunoanálisis enzimático de antígenos específicos. Para buscar quistes de *Giardia* deben examinarse por lo menos tres muestras de heces; se debe teñir el mismo número para *Cryptosporidium* si existe la sospecha de que dicho organismo pueda encontrarse presente.

Todos los pacientes con fiebre y signos de enfermedad inflamatoria deben ser estudiados con cultivos para *Salmonella*, *Shigella* y *Campylobacter*. Las dos primeras pueden aislarse en el agar de MacConkey, donde forman colonias (incoloras) que no fermentan la lactosa, o bien en el agar de *Salmonella-Shigella* o en caldo enriquecido con selenita, estos medios inhiben el crecimiento de una gran parte de los microorganismos excepto el de estos patógenos. La evaluación inicial de la diarrea nosocomial debe centrarse en *C. difficile*; el coprocultivo de otros patógenos en este contexto tiene un rendimiento extremadamente bajo y no resulta rentable. Las toxinas A y B producidas por cepas patógenas de *C. difficile* pueden detectarse mediante enzimoinmunoanálisis rápidos y pruebas de aglutinación en látex (cap. 123). El aislamiento de *C. jejuni* exige la siembra de heces frescas en un medio de cultivo selectivo, con incubación a 42°C en atmósfera microaerófila. En muchos laboratorios de Estados Unidos, *E. coli* O157:H7 es uno de los patógenos aislados con mayor frecuencia de heces visiblemente sanguinolentas. Las cepas de este serotipo enterohemorrágico pueden identificarse en laboratorios especializados mediante serotipificación, pero también pueden detectarse presuntamente al observar la presencia de colonias indol-positivas, que fermentan la lactosa y que no fermentan el sorbitol (colonias blancas) en las placas de agar de MacConkey con sorbitol. Para buscar quistes y trofozoítos de amebas deben examinarse las heces recientes.

DIARREA INFECCIOSA O INTOXICACIÓN ALIMENTARIA POR BACTERIAS

En muchos casos no es necesario o no puede obtenerse el diagnóstico causal exacto para orientar el tratamiento. El médico debe actuar a partir de los datos obtenidos en la anamnesis y el examen de las heces y valorando la intensidad de la deshidratación del paciente. En el **cuadro 122-5** se recogen los protocolos empíricos para el tratamiento de la diarrea del viajero.

CUADRO 122-5 TRATAMIENTO DE LA DIARREA DEL VIAJERO SEGÚN SUS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Síndrome clínico	Tratamiento aconsejado
Diarrea acuosa (sin sangre en heces ni fiebre), 1 a 2 deposiciones blandas al día, sin síntomas intestinales dolorosos	Líquidos por vía oral (Pedialyte, Lytren o agua mineral con sabor) y galletas saladas
Diarrea acuosa (sin sangre en heces ni fiebre), 1 a 2 deposiciones blandas al día, con síntomas intestinales molestos	Subsalicilato de bismuto (adultos): 30 ml o 2 comprimidos (262 mg/comprimido) cada 30 min hasta 8 dosis; o loperamida:[a] 4 mg seguidos de 2 mg tras cada deposición blanda, sin superar 8 comprimidos (16 mg) al día (dosis del preparado de venta con receta), o 4 comprimidos con forma de cápsula (8 mg) al día (dosis del preparado publicitario); el tratamiento se puede mantener durante 2 días
Diarrea acuosa (sin sangre en heces, sin dolor intestinal y sin fiebre) más de 2 deposiciones blandas al día	Antibacteriano [b] más (en adultos) loperamida[a] (posología anterior)
Disentería (heces sanguinolentas) o fiebre (>37.8°C)	Antibacteriano[b]
Vómito, diarrea mínima	Subsalicilato de bismuto (adultos; posología anterior)
Diarrea en lactantes (menores de dos años)	Líquidos y electrólitos (Pedialyte, Lytren); seguir la alimentación, ante todo con leche materna; acudir al médico en caso de deshidratación moderada, fiebre >24 h, sangre en heces o diarrea que dure más de varios días
Diarrea de mujeres gestantes	Líquidos y electrólitos; considerar la arcilla atapulguita, 3 g, y repetir la dosis después de cada deposición blanda o cada 2 h (lo que suceda antes), hasta una dosis total de 9 g/día; solicitar atención médica si los síntomas persisten o son intensos
Diarrea pese a profilaxis con trimetoprim-sulfametoxazol	Fluoroquinolona con loperamida[a] (posología anterior) en ausencia de fiebre o sangre en heces, y sola en caso de fiebre/disentería
Diarrea pese a profilaxis con fluoroquinolona	Subsalicilato de bismuto (posología anterior) en la diarrea leve o moderada; consultar al médico ante una diarrea moderada o grave, o si persiste la enfermedad

[a] No administrar loperamida a pacientes con fiebre o disentería; su uso puede prolongar la diarrea de los pacientes con infección por *Shigella* u otros microorganismos invasores.

[b] Los antibacterianos recomendados son:

Travesía por un país de alto riesgo distinto a Tailandia:

Adultos: 1) una fluoroquinolona, como ciprofloxacina 750 mg en una sola dosis o 500 mg dos veces al día durante tres días; levofloxacina en una sola dosis de 500 mg o 500 mg cuatro veces al día durante tres días; o norfloxacina en una sola dosis de 800 mg o 400 mg dos veces al día durante tres días. 2), Azitromicina en una sola dosis de 1 000 o 500 mg cada día durante tres días. 3) Rifaximina, 200 mg tres veces por día o 400 mg dos veces por día durante tres días (no recomendable para uso en caso de disentería).

Niños: azitromicina a la dosis de 10 mg/kg el primer día, y 5 mg/kg los días dos y tres si persiste la diarrea. Agente alternativo: furazolidona a la dosis de 7.5 mg/kg al día repartidos en cuatro dosis durante cinco días.

Viajes por Tailandia (con riesgo de contraer *Campylobacter* resistente a las fluoroquinolonas):

Adultos: azitromicina (como antes en viajes por otros países para adultos). Agente alternativo: una fluoroquinolona a las mismas dosis mencionadas en viajes por otros países para adultos.

Niños: lo mismo que para los niños que viajan por otras partes del mundo (véase antes).

Todos los pacientes deben tomar líquidos por vía oral (Pedialyte, Lytren, agua mineral saborizada) y galletitas saladas. En caso de diarrea moderada a intensa o si persiste la fiebre, si aparecen heces sanguinolentas o deshidratación, el paciente debe acudir de inmediato al médico.

Fuente: Según Dupont.

El pilar básico del tratamiento consiste en una rehidratación suficiente. El tratamiento del cólera y otras diarreas deshidratantes sufrió un cambio revolucionario al aconsejarse las soluciones de rehidratación por vía oral, cuya eficacia se basa en que la absorción de sodio y agua facilitada por la glucosa en el intestino delgado permanece intacta en presencia de la toxina del cólera. Al emplearse las soluciones orales para la rehidratación, la mortalidad por cólera ha descendido desde más de 50% (en casos no tratados) a menos de 1%. La Organización Mundial de la Salud aconseja una solución que contenga 3.5 g de cloruro sódico, 2.5 g de bicarbonato sódico, 1.5 g de cloruro potásico y 20 g de glucosa (o 40 g de sacarosa) por litro de agua. Las soluciones de rehidratación oral que contienen arroz o cereal como fuente de glúcidos son incluso más eficaces que las soluciones a base de glucosa, y la adición de L-histidina reduce la frecuencia y el volumen de las deposiciones. Los pacientes con deshidratación grave, o cuyo vómito impide el tratamiento oral, deben ser tratados con soluciones intravenosas (IV) como la solución de Ringer con lactato.

Aunque muchas de las formas secretoras de la diarrea del viajero (por lo general producida por *E. coli* enterotoxígena y enteroagregada) puede tratarse eficazmente con rehidratación, subsalicilato de bismuto o agentes antiperistálticos, los fármacos antimicrobianos pueden acortar la duración de la enfermedad desde tres a cuatro días a 24 a 36 h. No se ha demostrado que los cambios en la dieta tengan una repercusión en la duración de la enfermedad, si bien continúa la controversia sobre la eficacia de los probióticos.

El tratamiento antibiótico de los niños que experimentan diarrea sanguinolenta plantea preocupaciones especiales. Los estudios de laboratorio de las cepas de *E. coli* enterohemorrágica han demostrado que diversos antibióticos inducen replicación de la toxina de Shiga, productora de bacteriófagos lambdoides, que incrementan la producción de toxina por estas cepas. Diversos estudios clínicos se han inclinado a favor de estos resultados de laboratorio y no se recomienda administrar antibióticos para tratar las infecciones producidas por *E. coli* enterohemorrágica en niños.

PROFILAXIS

Es preciso mejorar la higiene y hacer que disminuya la propagación fecal-oral de los patógenos intestinales para lograr disminuir la prevalencia de las enfermedades diarreicas en los países en vías de desarrollo. Los viajeros pueden reducir el riesgo de sufrir un proceso diarreico comiendo sólo alimentos calientes y recién cocinados, evitando los vegetales crudos, las ensaladas y la fruta sin pelar, además de beber sólo agua hervida y evitar el hielo. Desde el punto de vista histórico, pocos viajeros a destinos turísticos se apegan a estas restricciones dietéticas. Sin embargo, un esfuerzo higiénico intensivo en Jamaica en el que participaron gobierno, hoteles y agencias de turismo, llevó a una disminución en la frecuencia de diarrea del viajero de 72% durante el periodo comprendido entre 1996 y 2002.

El subsalicilato de bismuto es una medida profiláctica barata contra la diarrea del viajero, tomado en dosis de dos comprimidos (525 mg) cuatro veces al día. Esta pauta parece ser eficaz e inocua durante, incluso, tres semanas. La profilaxis con antimicrobianos, aunque eficaz, en general no suele recomendarse para prevenir la diarrea del viajero, excepto cuando los viajeros están inmunodeprimidos o tienen alguna enfermedad subyacente que los coloca en situación de alto riesgo de experimentar morbilidad derivada de una infección gastrointestinal. El riesgo de sufrir efectos secundarios derivados del tratamiento antibiótico y la posibilidad de adquirir una infección por un microorganismo resistente a los fármacos o por otras bacterias invasoras más virulentas motivan que sea más prudente adoptar el criterio de instaurar un breve ciclo de tratamiento una vez que han comenzado los síntomas. La disponibilidad reciente de antibióticos eficaces que no se absorben, como la rifaximina, representa nuevas opciones profilácticas.

La posibilidad de ejercer un mayor impacto sobre la morbimortalidad de las enfermedades diarreicas en todo el mundo se ha traducido en intensos esfuerzos de investigación dirigidos a obtener vacunas eficaces contra los patógenos intestinales bacterianos y víricos más frecuentes. Los estudios recientes son promisorios en cuanto al desarrollo de vacunas contra los rotavirus, *Shigella, V. cholerae, S. typhi* y *E. coli* enterotoxígena.

LECTURAS ADICIONALES

Al-Abri SS et al: Traveller's diarrhoea. Lancet Infect Dis 5:349, 2005

Bartlett JG: Clinical practice. Antibiotic-associated diarrhea. N Engl J Med 346:334, 2002

DuPont HL: Travelers' diarrhea, in *Infections of the Gastrointestinal Tract,* 2d ed, MJ Blaser et al (eds). Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2002, Chap 19

Guerrant RL, Steiner TS: Principles and syndromes of enteric infection, in *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases,* 5th ed, GL Mandell et al (eds). Philadelphia, Churchill Livingstone, 2000, Chap 81

Koo HL, DuPont HL: Current and future developments in travelers' diarrhea therapy. Expert Rev Anti Infect Ther 4:417, 2006

Musher DM, Musher BL: Contagious acute gastrointestinal infections. N Engl J Med 351:2417, 2004

Okhuysen PC: Current concepts in travelers' diarrhea: Epidemiology, antimicrobial resistance and treatment. Curr Opin Infect Dis 18:522, 2005

Sazawal S et al: Efficacy of probiotics in prevention of acute diarrhoea: A meta-analysis of masked, randomised, placebo-controlled trials. Lancet Infect Dis 6:374, 2006

Tauxe RV et al: Foodborne disease, in *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases,* 5th ed, GL Mandell et al (eds). Philadelphia, Churchill Livingstone, 2000, Chap 87

Wong CS et al: The risk of the hemolytic-uremic syndrome after antibiotic treatment of *E. coli* O157:H7 infections. N Engl J Med 342:1930, 2000

123 Enfermedad por *Clostridium difficile*, incluida la colitis seudomembranosa

Dale N. Gerding, Stuart Johnson

DEFINICIÓN

La enfermedad por *Clostridium difficile* (Clostridium difficile-*associated disease*, CDAD) es una infección del colon que aparece casi exclusivamente con el uso de antimicrobianos y la consiguiente alteración de la flora normal de ese órgano. La CDAD es la enfermedad diarreica de origen nosocomial diagnosticada con mayor frecuencia y es consecuencia de la ingestión de esporas de *C. difficile* que vegetan, se multiplican y secretan toxinas que causan diarrea y colitis seudomembranosa (*pseudomembranous colitis*, PMC).

CAUSAS Y EPIDEMIOLOGÍA

C. difficile es un bacilo esporógeno grampositivo, anaerobio obligado, cuyas esporas están dispersas ampliamente en la naturaleza, en particular en el entorno de hospitales e instituciones de salud de cuidados a largo plazo. Aparece con mayor frecuencia en personas internadas en hospitales y asilos que consumen antimicrobianos y el entorno está contaminado por esporas del microorganismo.

La clindamicina, la ampicilina y las cefalosporinas fueron los primeros antibióticos relacionados con CDAD. Las cefalosporinas de segunda y tercera generación, en particular cefotaxima, ceftriaxona, cefuroxima y ceftazidima con frecuencia causan este trastorno, mientras que las fluoroquinolonas (ciprofloxacina, levofloxacina, gatifloxacina y moxifloxacina) son los fármacos implicados más recientemente en los brotes epidémicos nosocomiales. Las combinaciones de penicilinas/inhibidores de la lactamasa beta, por ejemplo ticarcilina/clavulanato y piperacilina/tazobactam conllevan un riesgo significativamente menor. Sin embargo, todos los antibióticos, lo que incluye vancomicina y metronidazol (los fármacos utilizados con mayor frecuencia para el tratamiento de CDAD), poseen riesgo de CDAD subsiguiente. Se han reportado casos poco comunes en pacientes sin exposición previa a antibióticos.

El contagio por *C. difficile* tiene fuentes exógenas, a menudo dentro del hospital y el microorganismo es transportado por las heces de enfermos sintomáticos y asintomáticos. La cifra de colonización fecal suele ser de 20% o mayor en adultos hospitalizados durante más de una semana; en cambio, esta cifra es de 1 a 3% entre los residentes de la comunidad. El peligro de contagio con *C. difficile* aumenta en proporción con la duración de la hospitalización. Es común que los recién nacidos sanos sean portadores asintomáticos de *C. difficile* en heces, con tasas que rebasan 50% durante los primeros seis meses de vida,

pero es rara la enfermedad en esta población. Las esporas del microorganismo se identifican en superficies ambientales (en las que el microorganismo puede persistir meses) y en las manos del personal sanitario que no se las lava adecuadamente. Se han atribuido epidemias nosocomiales de CDAD por una sola cepa de *C. difficile* y por múltiples cepas que coinciden en forma simultánea. Otros factores identificados con riesgo de contraer CDAD son senectud, gravedad de la enfermedad, cirugías gastrointestinales, empleo de termómetros rectales electrónicos, alimentación con sonda enteral y administración de antiácidos. Es posible que el uso de inhibidores de la bomba de protones sea un factor de riesgo.

PATOLOGÍA Y PATOGENIA

El individuo ingiere esporas de *C. difficile* toxígeno que resisten la acción del ácido gástrico, germinan en el intestino delgado y colonizan la parte inferior del aparato intestinal, donde elaboran dos tipos de toxinas: toxina A, que es enterotóxica y toxina B, citotóxica. Ambas inician fenómenos que culminan en la pérdida de la función de barrera que poseen las células epiteliales, la aparición de diarrea y la formación de seudomembranas. La toxina A es un quimioatrayente potente de neutrófilos y las dos toxinas glucosilan las proteínas de unión de trifosfato de guanosina (*guanosine triphosphate*, GTP) de la subfamilia Rho que regulan el citoesqueleto de actina. La rotura del citoesqueleto hace que la célula pierda su forma, su adherencia y uniones ocluyentes y como resultado se produce fuga de líquido. Una tercera toxina, la toxina binaria CDT se encontró en sólo 6% de las cepas, pero se presenta en todos los aislados de cepas identificadas en epidemias (véase "Consideraciones globales", más adelante en este capítulo); esta toxina está relacionada con la toxina iota de *C. perfringens*. No se ha definido su participación en la patogenia de la enfermedad por *Clostridium difficile*.

Las seudomembranas de la PMC se confinan a la mucosa del colon y se manifiestan por placas amarillo-blanquecinas de 1 a 2 mm de diámetro. La mucosa que está entre una y otra placas no tiene signos característicos, pero al evolucionar la enfermedad, las seudomembranas se unen hasta formar placas de mayor tamaño y confluyen en toda la pared del colon (fig. 123-1). El trastorno afecta por lo general a todo el colon, aunque en 10% de los enfermos no hay afección rectal. En el estudio microscópico, las seudomembranas muestran un punto de unión a la mucosa y contienen leucocitos necróticos, fibrina, moco y restos celulares. Se advierte erosión y necrosis del epitelio en zonas focales, con infiltración de la mucosa por neutrófilos.

Anteriormente se pensaba que los individuos colonizados por *C. difficile* estaban expuestos a un mayor peligro de mostrar CDAD. Sin embargo, los datos de cuatro estudios prospectivos han señalado que los pacientes colonizados en realidad tienen un menor riesgo de presentar más adelante la enfermedad. Se ha planteado que se necesitan, como mínimo, tres factores para la aparición de CDAD (fig. 123-2). El primero de ellos sería la exposición a antimicrobianos y es el elemento que define la predisposición a la infección por *C. difficile*. El segundo elemento es la exposición a *C. difficile* toxígeno. Ante el hecho de que la mayoría de los pacientes no desarrolla CDAD después de los dos problemas mencionados, un tercer elemento es sin duda esencial para que ocurra. El tercer problema incluye la exposición a una cepa de *C. difficile* de virulencia particular, la exposición a antimicrobianos que probablemente causan la enfermedad y una respuesta inmunitaria deficiente del hospedador. Es muy probable que la respuesta anamnésica de anticuerpos IgG en el suero a la toxina A de *C. difficile* por parte del hospedador, sea el tercer elemento que determina el hecho de cuáles pacientes terminarán por mostrar diarrea y cuáles permanecerán asintomáticos. La mayoría de los seres humanos comienza por mostrar anticuerpos a las toxinas de *C. difficile* cuando son colonizados en forma asintomática durante el primer año de vida. Se piensa que los lactantes no muestran CDAD sintomática porque no tienen receptores de la toxina en la mucosa, que aparecerán más adelante en su vida. En la etapa adulta, las concentraciones de IgG contra la toxina A en el suero aumentan más por reacción a la infección en personas que se tornan portadores asintomáticos, que en aquéllos que terminan por presentar CDAD. En quienes presentan la enfermedad hay una correlación de los mayores valores de antitoxina A con un menor peligro de que reaparezca la enfermedad.

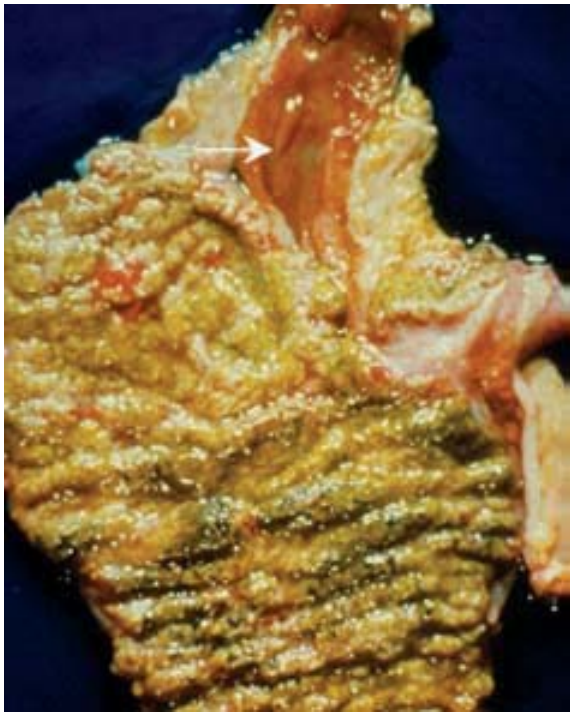

FIGURA 123-1. Pieza de necropsia en la que se observan seudomembranas confluyentes que cubren el ciego de un paciente con colitis seudomembranosa. Obsérvese que el íleon terminal no está afectado (*flecha*).

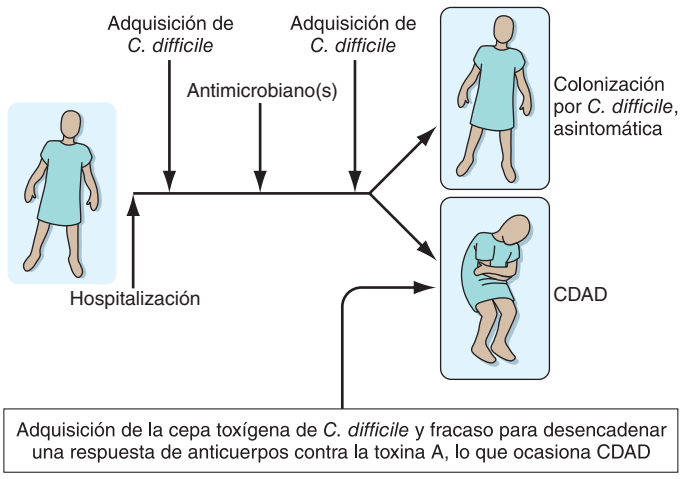

FIGURA 123-2. Modelo de la patogenia de la diarrea por *Clostridium difficile* (CDAD) nosocomial. Se necesitan por lo menos tres factores para que el microorganismo resulte patógeno. La exposición a antibióticos establece la susceptibilidad a la infección. El paciente, ya vuelto susceptible, se puede contagiar con cepas no toxígenas (no patógenas) o con cepas toxígenas de *C. difficile*, como segundo factor patógeno. Después del contagio de *C. difficile* toxígeno puede haber colonización asintomática o aparición de CDAD, según uno o más factores adicionales, que incluyen una respuesta anamnésica deficiente de la IgG del hospedador a la toxina A de *C. difficile*.

CONSIDERACIONES GLOBALES

La frecuencia y gravedad de CDAD en Estados Unidos, Canadá y Europa se han incrementado en forma notable desde el año 2000. Las tasas en hospitales estadounidenses se duplicaron entre los años 2000 y 2005. Algunos hospitales en Montreal, Quebec, han reportado tasas cuatro veces superiores en comparación con las encontradas en el año 2000, con mortalidad directa atribuible en 6.9% (que se incrementó a partir de 1.5% previo). Una cepa epidémica, conocida con varios nombres como toxinotipo III, REA tipo B1, PCR ribotipo 027 y NAP1 de campo pulsátil, al parecer participaron en gran parte del incremento en la incidencia que se encontró en Estados Unidos, Canadá y Europa. La epidemia por el microorganismo se caracteriza por 1) capacidad de producir 16 a 23 veces tanta toxina A y B como las cepas testigo *in vitro*; 2) la presencia de una tercera toxina (toxina binaria CDT), y 3) alta resistencia a todas las fluoroquinolonas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La diarrea es el signo más frecuente causado por *C. difficile*. Las heces casi nunca muestran sangre y su consistencia va de blanda e informe hasta acuosa o mucosa, con un olor característico. Las deposiciones diarias pueden llegar a 20. Los signos clínicos y de laboratorio son fiebre en 28% de los casos, do-

CUADRO 123-1 SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD RELATIVAS DE LOS MÉTODOS DIAGNÓSTICOS EN LA ENFERMEDAD POR *CLOSTRIDIUM DIFFICILE* (CDAD)

Tipo de prueba	Sensibilidad relativa[a]	Especificidad relativa[a]	Comentario
Cultivo de heces en busca de *C. difficile*	++++	+++	Constituye el método más sensible; su especificidad es de ++++ si se detecta la toxina en la cepa clínica de *C. difficile;* junto con los datos clínicos, permite el diagnóstico de CDAD
Identificación de citotoxinas en cultivo celular, en heces	+++	++++	Con los datos clínicos permite el diagnóstico de CDAD; muestra gran especificidad pero no tiene la misma sensibilidad que el cultivo de heces
Inmunoanálisis enzimático para detectar la toxina A o las toxinas A y B en heces	++ a +++	+++	Con los datos clínicos permite el diagnóstico de CDAD; es un método rápido pero no es tan sensible como el cultivo de heces o la medición de citotoxinas en cultivo celular
Prueba del látex para detectar antígeno de *C. difficile* en heces	+++ a ++++	+++	Detecta la deshidrogenasa de glutamato en cepas toxígenas y no toxígenas de *C. difficile* y otros microorganismos en las heces; es menos sensible y específica que otras pruebas; los resultados se obtienen rápidamente
Colonoscopia o sigmoidoscopia	+	++++	Altamente específica si se identifican seudomembranas; no tiene sensibilidad en comparación con otros métodos

[a] Según criterios clínicos y basados en pruebas.
Nota: ++++, >90%; +++, 71-90%; ++, 51-70%; +, 50% aproximadamente.

lor abdominal en 22% y leucocitosis en 50%. Cuando por intervención del íleo adinámico (identificado en las radiografías en 20% de los enfermos, en promedio) se interrumpe la expulsión de heces, a menudo no se toma en consideración la posibilidad de que exista CDAD. Un dato que podría orientar hacia la presencia de la enfermedad no sospechada en estos pacientes es la leucocitosis no explicada en que hay 15 000 células/μl o más. Los enfermos con esta característica están expuestos a un gran peligro de complicaciones de la infección por *C. difficile*, en particular megacolon tóxico y sepsis.

La diarrea por *C. difficile* reaparece después del tratamiento en alrededor de 15 a 30% de los casos y es posible que la cifra esté aumentando. Las recidivas pueden ser por la misma cepa o reinfecciones por una cepa nueva. La recidiva clínica de CDAD posiblemente sea consecuencia de la perturbación incesante de la flora fecal normal por el antibiótico utilizado para combatir la enfermedad.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de CDAD se basa en una combinación de criterios clínicos: 1) diarrea (tres evacuaciones sin forma o más, por 24 h, durante dos días o más) sin otra causa identificable; y además 2) detección de la toxina A o B en heces, detección de *C. difficile* toxígeno en cultivo de heces o la identificación de seudomembranas en el colon. La PMC es una forma más avanzada de CDAD y se identifica en la endoscopia sólo en 50% de sujetos con diarrea (aproximadamente) que han mostrado positividad en el cultivo de heces y la cuantificación de toxinas para establecer la presencia de *C. difficile* (**cuadro 123-1**). La endoscopia es un método de diagnóstico rápido en pacientes en estado grave en quienes se sospecha PMC y un abdomen agudo, pero la negatividad de los resultados no descarta la presencia de enfermedad por *Clostridium difficile*.

A pesar de las diversas pruebas disponibles para identificar *C. difficile* y sus toxinas (cuadro 123-1) ninguna de ellas aisladamente ha tenido sensibilidad y especificidad suficientes, ni rapidez en la generación de resultados. El lapso hasta señalar un resultado positivo en la prueba de citotoxicidad se puede acortar a menos de 24 h si se exploran los cultivos celulares a intervalos de 4 h. Sin embargo, esta estrategia es laboriosa e intensiva y se necesita observación durante 48 h para llegar a un resultado concluyente. La mayor parte de las pruebas de laboratorio para toxinas carece de sensibilidad. No obstante, no se recomienda el examen de múltiples muestras de heces. El tratamiento empírico es apropiado si se sospecha netamente la existencia de CDAD, sobre bases clínicas. No se recomienda someter a prueba a individuos asintomáticos, salvo con fines epidemiológicos. Tampoco se recomiendan las llamadas "pruebas de curación" en individuos asintomáticos tratados, porque muchos siguen teniendo el microorganismo y la toxina después que haya cesado la diarrea y los resultados de la prueba no tienen relación con la reaparición de CDAD. Por tanto, estos resultados no se deben utilizar como un impedimento para el ingreso de los pacientes en asilos o centros de cuidados a largo plazo.

℞ ENFERMEDAD ASOCIADA CON *CLOSTRIDIUM DIFFICILE*

CDAD PRIMARIA. Cuando sea posible se recomienda la interrupción de cualquier antimicrobiano como primer paso del tratamiento de CDAD. Los estudios iniciales indican que 15 a 23% de los pacientes responden a esta medida simple. No obstante, con el advenimiento de las cepas epidémicas actuales y su asociación con un deterioro clínico rápido en algunos pacientes, la norma es el inicio de tratamiento específico. Las guías terapéuticas generales incluyen hidratación y evitar la administración de fármacos opioides e inhibidores del peristaltismo, los cuales ocultan los síntomas y tal vez empeoran la enfermedad. No obstante, se han utilizado fármacos inhibidores del peristaltismo con seguridad en asociación con vancomicina o metronidazol para la CDAD leve a moderada.

Si bien los estudios clínicos prospectivos al azar no han mostrado diferencias estadísticamente significativas entre los tratamientos para interrupción de la diarrea (punto de valoración del tratamiento; **cuadro 123-2**), estudios observacionales más recientes sugieren que han disminuido las tasas de respuesta al metronidazol. La respuesta clínica a la bacitracina es 10 a 20% inferior a la de la vancomicina; por tanto no se recomienda el uso de bacitracina como medicamento de primera línea. Todos los fármacos, en particular la vancomicina, se deben administrar por vía oral si es posible. Cuando se administra metronidazol IV se logran concentraciones farmacológicas bactericidas en heces durante la diarrea aguda y tiene éxito el tratamiento de CDAD; no obstante, en presencia de íleo adinámico ha fallado el tratamiento con metronidazol. En estudios clínicos previos con asignación al azar, las tasas de respuesta de la diarrea al tratamiento oral con vancomicina o metronidazol fueron ≥94%, pero dos estudios observacionales recientes encontraron que las tasas de respuesta del metronidazol disminuyeron a 74 y 78%. El tiempo promedio de resolución de la diarrea es de dos a cuatro días, pero la respuesta al metronidazol puede ser mucho más lenta. No se debe considerar fracaso terapéutico hasta que los antibióticos se han administrado por

CUADRO 123-2 RESULTADOS PREDECIBLES DEL TRATAMIENTO, SEGÚN ENSAYOS COMPARATIVOS CON ASIGNACIÓN ALEATORIA, DE LA ADMINISTRACIÓN ORAL CONTRA EPISODIOS INICIALES DE ENFERMEDAD POR *CLOSTRIDIUM DIFFICILE* (CDAD)

Tratamiento	Dosis y duración	Resolución prevista de la diarrea, %	Recidiva prevista, %
Placebo o interrupción de los antibióticos causales	Ninguna	21	Se desconoce
Metronidazol	250 mg cuatro veces al día × 10 días	95	5
	250 mg cuatro veces al día × 10 días[a]	82	30
	500 mg tres veces al día × 10 días	94	17
Vancomicina	500 mg tres veces al día x 10 días	94	17
	500 mg cuatro veces al día × 10 días	100	15
	125 mg cuatro veces al día × 10 días[a]	91	19
	125 mg cuatro veces al día × 7 días	86	33
	125 mg cuatro veces al día × 5 días	75	Se desconoce
Teicoplanina	400 mg dos veces al día × 10 días	96	7
	100 mg dos veces al día × 10 días	96	8
Nitazoxanida	500 mg dos veces al día × 10 días[a]	89	22
Ácido fusídico	500 mg tres veces al día × 10 días	93	28
Bacitracina	25 000 U cuatro veces al día × 10 días	80	42

[a] Datos de ensayos aleatorizados informados en 2006.

lo menos seis días. Con base en los datos de ciclos más cortos de vancomicina (cuadro 123-2) se recomienda que se administre vancomicina o metronidazol por lo menos 10 días, aunque no se dispone de estudios clínicos con grupo testigo. El metronidazol no ha sido aprobado para esta indicación por la *U.S. Food and Drug Administration* (FDA), pero la mayoría de los pacientes con enfermedad leve a moderada responden con administración de 500 mg por vía oral cada 8 h por 10 días; podría ser necesario prolongar el periodo de tratamiento para individuos que responden con lentitud. Por el incremento reciente en los fracasos terapéuticos con metronidazol, los pacientes tratados con este medicamento deben ser vigilados en forma cuidadosa mientras cede la enfermedad de manera progresiva (si hay fiebre), alivio del dolor abdominal espontáneo y a la palpación, disminución en el número de evacuaciones intestinales diarias y reducción en el recuento de leucocitos. El deterioro clínico, con síntomas y signos de deterioro o incremento inexplicable en el recuento de leucocitos durante el tratamiento son indicación para cambiar a tratamiento con vancomicina (dosis habitual, 125 mg por vía oral cada 6 h). No se recomienda el uso de vancomicina para el tratamiento de la enfermedad leve a moderada, pero se puede utilizar en forma juiciosa para el tratamiento inicial de pacientes que al parecer tienen enfermedad grave, en particular si tienen recuentos de leucocitos elevados (>15 000/μl); no se dispone de resultados de estudios clínicos con grupo testigo con respecto al uso de vancomicina contra la cepa epidémica. Un estudio prospectivo con asignación al azar de nitazoxanida, un fármaco antiparasitario, mostró que (aunque no ha sido aprobado por la FDA para esta indicación) fue al menos tan eficaz como el metronidazol para el tratamiento de CDAD y constituye una alternativa potencial a la vancomicina y el metronidazol.

CDAD RECURRENTE. En términos generales, casi 15 a 30% de los pacientes experimentan recurrencias, ya sea que las recaídas sean causadas por el microorganismo original o como reinfección después del tratamiento (cuadro 123-2). La recurrencia es más frecuente en pacientes de 65 años de edad y mayores y en aquellos que permanecen hospitalizados después del episodio inicial de CDAD. Los pacientes con su primer recurrencia tienen altas posibilidades de una segunda recurrencia (33 a 65%). En la primera recurrencia, la repetición del tratamiento con metronidazol es un método comparable a la administración de vancomicina. La enfermedad recurrente, que alguna vez se creyó era relativamente leve, conlleva un riesgo significativo (11%) de complicaciones graves (estado de choque, megacolon, perforación, colectomía o muerte en menos de 30 días). No existe un tratamiento estándar para las recurrencias múltiples pero los tratamientos largos o repetidos con metronidazol se deben evitar por su potencial neurotoxicidad. Los métodos terapéuticos incluyen administración de vancomicina seguida de la levadura *Saccharomyces boulardii*; la administración de vancomicina seguida de bacterias fecales sintéticas en enema y la colonización intencional del paciente con una cepa no productora de toxinas de *C. difficile*. Ninguno de estos tratamientos biológicos ha sido aprobado por la FDA para su uso en Estados Unidos. Otras estrategias incluyen: 1) utilizar vancomicina en dosis gradualmente menores o en dosificación cada tercer día por cuatro a seis semanas y 2) tratamiento secuencial con vancomicina (125 mg cada 6 h) seguido de rifaximina (400 mg cada 12 h) por 14 días. También se han utilizado inmunoglobulinas intravenosas con cierto éxito, tal vez porque proporcionan anticuerpos contra las toxinas de *C. difficile*.

CDAD FULMINANTE. La enfermedad fulminante (rápidamente progresiva y grave) constituye el reto terapéutico más difícil. Los pacientes con enfermedad fulminante a menudo no tienen diarrea y existen manifestaciones de abdomen agudo quirúrgico. La CDAD grave puede ser causa de septicemia (hipotensión, fiebre, taquicardia, leucocitosis). En el abdomen agudo (con megacolon tóxico o sin él) puede haber signos de obstrucción, íleo, engrosamiento de la pared intestinal y ascitis en la tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) de abdomen, a menudo con leucocitosis en sangre periférica (≥20 000 leucocitos/μl o más). Exista o no diarrea, es importante incluir a la CDAD en el diagnóstico diferencial de un abdomen agudo, septicemia o megacolon tóxico, sobre todo si el paciente ha recibido antibióticos en los 60 días anteriores. Los mejores métodos diagnósticos en individuos sin diarrea son la sigmoidoscopia o la colonoscopia para observar la PMC y la tomografía computadorizada de abdomen.

El tratamiento médico de la CDAD fulminante es subóptimo, por la dificultad, en caso de existir íleo, de que lleguen el metronidazol o la vancomicina a los tejidos del colon después de ingeridos. En estudios sin grupo testigo se ha utilizado la vancomicina (administrada por sonda nasogástrica o por enema de retención) en combinación con metronidazol intravenoso con cierto éxito, pero la colectomía quirúrgica puede salvar la vida si no hay respuesta al tratamiento médico. La incidencia de CDAD fulminante que requiere colectomía al parecer se ha incrementado con la evolución de la epidemia.

PRONÓSTICO

La mortalidad atribuida a CDAD, que previamente era de 0.6 a 3.5% ha alcanzado 6.9% en brotes epidémicos recientes y se incrementa en forma progresiva con la edad. La mayoría de los pacientes se recuperan, pero son comunes las recurrencias.

PREVENCIÓN Y CONTROL

Las estrategias para la prevención de CDAD son de dos tipos: aquellas dirigidas a prevenir la transmisión del microorganismo al paciente y las encaminadas a reducir el riesgo de CDAD si se transmite el microorganismo. La transmisión de *C. difficile* en la práctica clínica se ha prevenido con el uso de guantes por parte del personal, la eliminación de los termómetros electrónicos contaminados y con el empleo de solución de hipoclorito (blanqueador) para la descontaminación de la habitación de los pacientes. La higiene de manos es fundamental; se recomienda lavado de manos en brotes epidémicos de CDAD, porque el alcohol en gel no es esporicida. Se ha logrado controlar satisfactoriamente los brotes de la enfermedad al restringir el empleo de antibióticos específicos como la clindamicina y las cefalosporinas de segunda y tercera generación. Los brotes de CDAD por cepas resistentes a clindamicina han mostrado resolución rápida cuando se restringió el empleo de este antibiótico.

LECTURAS ADICIONALES

Hubert B et al: A portrait of the geographic dissemination of the *Clostridium difficile* North American pulsed-field type 1 strain and the epidemiology of *C. difficile*–associated disease in Quebec. Clin Infect Dis 44:238, 2007

Johnson S et al: Interruption of recurrent *Clostridium difficile*–associated diarrhea episodes by serial therapy with vancomycin and rifaximin. Clin Infect Dis 44:846, 2007

Kyne L et al: Association between antibody response to toxin A and protection against recurrent *Clostridium difficile* diarrhea. Lancet 357:189, 2001

——— et al: Asymptomatic carriage of *Clostridium difficile* and serum levels of IgG antibody against toxin A. N Engl J Med 342:390, 2000

Loo VG et al: A predominantly clonal multi-institutional outbreak of *Clostridium difficile*–associated diarrhea with high morbidity and mortality. N Engl J Med 353:2442, 2005

McDonald LC et al: *Clostridium difficile* infection in patients discharged from US short-stay hospitals, 1996-2003. Emerg Infect Dis 12:409, 2006

——— et al: An epidemic, toxin gene–variant strain of *Clostridium difficile*. N Engl J Med 353:2433, 2005

McFarland LV: Alternative treatments for *Clostridium difficile* disease: What really works? J Med Microbiol 54:101, 2005

Pepin J et al: The management and outcomes of a first recurrence of *Clostridium difficile* associated disease in Quebec. Clin Infect Dis 42:758, 2006

Zar FA et al: A comparison of vancomycin and metronidazole for the treatment of *Clostridium difficile*–associated diarrhea, stratified by disease severity. Clin Infect Dis 45:302, 2007

124 Infecciones de transmisión sexual: resumen y estudio clínico

King K. Holmes

CLASIFICACIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

La mayoría de los adultos del mundo adquieren al menos una infección de transmisión sexual (*sexually transmitted infection*, STI) y en muchos persiste el riesgo de padecer complicaciones. Por ejemplo, se calcula que cada año 6.2 millones de personas en Estados Unidos adquieren una nueva infección genital por el virus del papiloma humano (*human papillomavirus*, HPV) y muchas de ellas tienen riesgo de padecer neoplasias genitales. Ciertas STI, como la sífilis, gonorrea, infección por VIH, hepatitis B y chancroide se concentran en determinados grupos de personas que a menudo cambian de pareja , tienen varias parejas sexuales al mismo tiempo o forman parte de una red sexual "densa" y unida; por ejemplo, prostitutas y sus clientes, algunos varones homosexuales y drogadictos que utilizan determinadas drogas ilícitas como cocaína base (*crack*) y metanfetaminas. Otras infecciones de transmisión sexual tienen una distribución más uniforme en la sociedad. Por ejemplo, la clamidiosis, las infecciones genitales por el virus de papiloma humano (HPV) y el herpes genital se diseminan fácilmente en las poblaciones con un riesgo relativamente reducido.

En general, el índice inicial de diseminación de cualquier infección de transmisión sexual en determinada población es producto de tres factores: la exposición de las personas con predisposición a padecer estas infecciones, la eficacia de la transmisión por exposición y la duración del periodo infeccioso en las personas infectadas. En consecuencia, los esfuerzos para prevenir y dominar las STI se deben encaminar a reducir el índice de contacto sexual entre las individuos predispuestos y las personas infectadas (p. ej., por medio del asesoramiento individual y esfuerzos por cambiar las normas de conducta

CUADRO 124-1 MICROORGANISMOS TRANSMISIBLES Y TRANSMITIDOS SEXUALMENTE

Bacterias	Virus	Otros[a]
Trasmitidos entre adultos, principalmente a través del coito		
Neisseria gonorrhoeae	VIH (tipos 1 y 2)	*Trichomonas vaginalis*
Chlamydia trachomatis	Virus linfotrópico de las células T humanas de tipo I	*Phthirus pubis*
Treponema pallidum	Virus del herpes simple tipo 2	
Haemophilus ducreyi	Virus del papiloma humano (genotipos múltiples)	
Calymmatobacterium granulomatis	Virus de la hepatitis B[b]	
	Virus del molusco contagioso	
Ureaplasma urealyticum		
Transmisión sexual descrita en forma repetida pero no bien definida o que no es el modo predominante de transmisión		
Mycoplasma hominis	Citomegalovirus	*Candida albicans*
Mycoplasma genitalium	Virus linfotrópico de las células T humanas de tipo II	*Sarcoptes scabiei*
Gardnerella vaginalis y otras bacterias vaginales	Virus C y D de la hepatitis (?)	
	Virus del herpes simple de tipo 1	
Streptococcus del grupo B	Virus de Epstein-Barr (?)	
Especies de *Mobiluncus*	Herpesvirus humano tipo 8	
Helicobacter cinaedi		
Helicobacter fennelliae		
Transmisión por contacto sexual oral-fecal; de importancia decreciente entre varones homosexuales		
Especies de *Shigella*	Virus de la hepatitis A	*Giardia lamblia*
Especies de *Campylobacter*		*Entamoeba histolytica*

[a] Incluidos protozoarios, ectoparásitos y hongos.
[b] Entre los pacientes estadounidenses con un factor de riesgo probado, gran parte de las hepatitis por el virus B se transmiten por vía sexual o a través de la inyección de drogas.

sexual) con el fin de reducir la duración del periodo contagioso (a través del diagnóstico temprano y los tratamientos curativos o supresores) y reducir la eficacia de la transmisión (promoviendo el uso del condón, la actividad sexual segura y, en fecha más reciente, la circuncisión masculina).

En todas las sociedades, las infecciones de transmisión sexual (STI) forman parte de las enfermedades infecciosas más comunes. En la actualidad, las infecciones que se consideran de transmisión predominantemente sexual o transmitidas con frecuencia por esta vía son más de 30 **(cuadro 124-1)**. En los países en vías de desarrollo, donde habita tres cuartas partes de la población mundial y ocurre 90% de las STI, ciertos factores como el crecimiento de la población (principalmente adolescentes y adultos jóvenes), las migraciones de las zonas rurales a las urbanas, las guerras y la pobreza, aumentan notablemente la predisposición a padecer las enfermedades que acompañan a las conductas sexuales arriesgadas. En el decenio de 1990 en China, Rusia, los estados de la antigua Unión Soviética y Sudáfrica, las estructuras sociales internas experimentaron un cambio muy rápido cuando sus fronteras se abrieron al mundo occidental, desatando enormes epidemias nuevas de infección por el VIH y otras STI. El VIH es hoy la primera causa de muerte en algunos países en desarrollo y el HPV y el virus de la hepatitis B (*hepatitis B virus*, HBV) siguen siendo causas importantes de cáncer cervicouterino y hepatocelular, respectivamente, dos de las neoplasias malignas más frecuentes de los países en vías de desarrollo. Las infecciones por el virus del herpes simple (*herpes simplex virus*, HSV) transmitido por vía sexual son, en la actualidad, la causa de la mayor parte de las úlceras genitales en todo el mundo, así como de una proporción creciente de casos de herpes genital en los países en vías de desarrollo con epidemia de VIH, en los que la retroalimentación positiva entre los contagios del HSV y el VIH constituye un problema creciente y complicado. Entre 2007 a 2008 concluyeron varios estudios clínicos aleatorizados en los que se valoró la eficacia del tratamiento contra HSV-2 para prevenir la transmisión de la infección por VIH y se espera que los resultados ayuden a dirigir los esfuerzos hacia la prevención de esta infección. A mediados del decenio de 1990, las cinco STI que son curables (gonorrea, clamidiosis, sífilis, chancro blando y tricomonosis) originaron alrededor de 350 millones de infecciones anuales. En los países en vías de desarrollo, hasta 50% de las mujeres en edad fértil padecen vaginosis bacteriana (de discutible transmisión sexual). Estas seis infecciones curables aumentan el riesgo de transmitir o adquirir el virus de inmunodeficiencia humana.

En Estados Unidos, la prevalencia de anticuerpos contra HSV-2 se ha reducido recientemente (desde finales del decenio de 1990), en especial entre adolescentes y adultos jóvenes; al parecer esta reducción se explica por un retraso en el inicio de la actividad sexual, el uso más diseminado del condón (cuatro o más), la menor frecuencia de parejas sexuales múltiples así como la documentación satisfactoria que lleva a cabo el *U.S. Youth Risk Behavior Surveillance System* (YRBSS). El HPV genital sigue siendo el microorganismo patógeno de transmisión sexual más común en Estados Unidos e infectó a 60% de las mujeres universitarias del estado de Washington que mostraron un resultado negativo inicial para HPV, con vida sexual activa y que se sometieron a seguimiento durante cinco años en el periodo comprendido entre 1990 y el año 2000.

En los países industrializados, el temor a la infección por el VIH desde mediados del decenio de 1980, combinado con las amplias intervenciones sobre los comportamientos y la mejor organización de los sistemas asistenciales para las STI curables ayudaron a detener la transmisión de estas enfermedades. Sin embargo, todavía persisten focos de transmisión hiperendémica en el sureste de Estados Unidos y la mayor parte de las ciudades importantes de la Unión Americana. Los índices de gonorrea y sífilis siguen siendo más altos en Estados Unidos que en cualquier otro país industrializado occidental. El resurgimiento extraordinario de la gonorrea y la sífilis entre varones homosexuales y bisexuales en muchas regiones de Estados Unidos y Europa desde 1990 refleja la actividad sexual más audaz desde el advenimiento de los antirretrovíricos potentes, lo que ha incrementado la transmisión de VIH en este grupo.

En Estados Unidos, los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) recopilaron los reportes de STI desde 1941. La frecuencia máxima notificada de gonorrea alcanzó 468 casos por 100 000 habitantes a mediados del decenio de 1970, disminuyó a menos de 112 casos por 100 000 habitantes en 2004 y se elevó un poco en el 2005. Gracias a la realización de más pruebas y a la disponibilidad de estudios más sensibles, la frecuencia de infección notificada por *Chlamydia trachomatis* ha ascendido uniformemente desde que se comenzó su notificación en 1984 y alcanzó 333 casos/100 000 en el año 2005. La frecuencia máxima de sífilis primaria y secundaria por 100 000 habitantes fue de 71 casos en 1946, disminuyó con rapidez a 3.9 casos en 1956 y varió de casi 10 a 15 casos a lo largo de 1987 (con un incremento notable de las tasas en los varones homosexuales y estadounidenses de raza negra) y más tarde disminuyó hasta alcanzar su mínimo en 2.1 casos en los años 2000 a 2001 (con reducción más rápida en heterosexuales estadounidenses de raza negra). En 1996 se introdujeron los antirretrovíricos altamente activos y aumentó la "seroselección" (es decir, los varones homosexuales evitan el contacto sexual sin protección con otros que poseen discordancia serológica para VIH pero no con individuos con la misma categoría de seroconversión, estrategia que protege únicamente contra la infección por VIH pero no contra otras infecciones de transmisión sexual). la gonorrea, sífilis y clamidiosis resurgieron en varones homosexuales en Estados Unidos y Europa y se produjo un brote epidémico de infección por *Chlamydia* de un tipo poco común (linfogranuloma venéreo [*lymphogranuloma venereum*, LGV]) que prácticamente había desaparecido durante la era del síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

TRATAMIENTO DE LOS SÍNDROMES USUALES DE LAS ENFERMEDADES DE TRANSMISIÓN SEXUAL (STD)

En otros capítulos se abordará el tratamiento de cada STI detallando las medidas que se deben seguir ante el diagnóstico de cada infección, pero la mayoría de los pacientes en realidad recibe tratamiento (cuando menos al principio) con base en los signos y síntomas y en los factores de riesgo asociados, incluso en los países industrializados. En el **cuadro 124-2** se enumeran algunos de los síndromes clínicos que con más frecuencia acompañan a las enfermedades de transmisión sexual (*sexually transmitted disease*, STD) y su causa microbiana. **En los párrafos siguientes se explican las estrategias terapéuticas. En los capítulos 181 y 182 se describe el tratamiento de las infecciones por retrovirus humanos.**

El primer paso en la conducta diagnóstico-terapéutica de las STD es evaluar el riesgo y posteriormente se procede a la evaluación clínica, los estudios de diagnóstico o detección, el tratamiento y la prevención. Efectivamente, la atención usual de cualquier paciente comienza evaluando el riesgo (es decir, la posibilidad de que padezca una cardiopatía, cáncer). Es importante valorar el riesgo de las enfermedades de transmisión sexual/VIH para la atención primaria, los cuidados y la atención de emergencia, así como para las clínicas de especialidades que atienden a adolescentes y ofrecen cuidados prenatales y planificación familiar. Se debe llevar a cabo una valoración global del riesgo de STD/VIH que sirva como guía para la interpretación de los síntomas sugestivos de STD, las decisiones sobre los estudios de detección selectiva o sobre tratamientos profilácticos/preventivos, el asesoramiento y las intervenciones destinadas a reducir el riesgo (p. ej., vacunación contra la hepatitis B) y notificación a las parejas de los pacientes con infecciones conocidas. Un primer

CUADRO 124-2 PRINCIPALES SÍNDROMES DE LAS STD Y CAUSAS MICROBIANAS DE TRANSMISIÓN SEXUAL

Síndrome	Causas microbianas de síndrome de transmisión sexual
SIDA	VIH tipos 1 y 2
Uretritis: varones	*Neisseria gonorrhoeae, Chlamydia trachomatis, Mycoplasma genitalium, Ureaplasma urealyticum* (¿subespecies *urealyticum?*), *Trichomonas vaginalis,* HSV
Epididimitis	*C. trachomatis, N. gonorrhoeae*
Infecciones del aparato genital inferior: mujeres	
Cistitis/uretritis	*C. trachomatis, N. gonorrhoeae,* HSV
Cervicitis mucopurulenta	*C. trachomatis, N. gonorrhoeae, M. genitalium*
Vulvitis	*Candida albicans,* HSV
Vulvovaginitis	*C. albicans, T. vaginalis*
Vaginosis bacteriana	Bacterias que causan vaginosis bacteriana (véase el texto)
Enfermedad inflamatoria pélvica aguda	*N. gonorrhoeae, C. trachomatis,* bacterias vinculadas a la vaginosis bacteriana, *M. genitalium,* estreptococos del grupo B
Esterilidad	*N. gonorrhoeae, C. trachomatis,* bacterias vinculadas a la vaginosis bacteriana
Lesiones ulcerosas de los genitales	HSV-1, HSV-2, *Treponema pallidum, Haemophilus ducreyi, C. trachomatis* (cepas del LGV), *Calymmatobacterium granulomatis*
Complicaciones del embarazo/puerperio	Varios microorganismos implicados
Infecciones intestinales	
Proctitis	*C. trachomatis, N. gonorrhoeae*, HSV, *T. pallidum*
Proctocolitis o enterocolitis	Especies de *Campylobacter,* especies de *Shigella*, *Entamoeba histolytica,* otros microorganismos patógenos intestinales
Enteritis	*Giardia lamblia*
Artritis aguda con infección urogenital o viremia	*N. gonorrhoeae* (p. ej., DGI), *C. trachomatis* (p. ej., síndrome de Reiter), HBV
Verrugas anales y genitales	HPV (30 tipos genitales)
Síndromes de mononucleosis	CMV, VIH, EBV
Hepatitis	Virus de la hepatitis, *T. pallidum,* CMV, EBV
Neoplasias	
Displasias del epitelio escamoso y cánceres de cuello uterino, ano, vulva, vagina o pene	HPV (ante todo los tipos 16, 18, 31, 45)
Sarcoma de Kaposi, linfomas de cavidades orgánicas	HHV-8
Leucemia de células T	HTLV-I
Carcinoma hepatocelular	HBV
Paraparesia espástica tropical	HTLV-I
Sarna	*Sarcoptes scabiei*
Piojo púbico	*Phthirus pubis*

Nota: HSV, virus de herpes simple; LGV, linfogranuloma venéreo; DGI, infección gonocócica diseminada (*disseminated gonococcal infection*); HPV, virus del papiloma humano; CMV, citomegalovirus; EBV, virus de Epstein-Barr (*Epstein-Barr virus*); HBV, virus de la hepatitis B; HTLV, virus linfotrópico de las células T humanas (*human T-cell lymphotropic virus*); HHV-8, herpesvirus humano tipo 8 (*human herpesvirus type 8*).

CUADRO 124-3 VALORACIÓN DEL RIESGO DE CONTRAER STI/VIH CON 10 PREGUNTAS

Declaración de intenciones:
Con el fin de proporcionarle la mejor asistencia actual y para conocer el riesgo que corre de contraer determinadas infecciones, nos vemos obligados a interrogarle sobre su comportamiento sexual

Preguntas iniciales:
1) ¿Tiene usted alguna razón para creer que padece una STI? Si es así, ¿qué razón?
2) Para todos los adolescentes menores de 18 años: ¿Ha comenzado a tener ya algún tipo de relación sexual?

Antecedente de STD:
3) ¿Ha tenido usted alguna vez infecciones de transmisión sexual o infecciones genitales de algún tipo? Si es así, ¿cuáles?

Preferencias sexuales:
4) ¿Ha tenido relaciones sexuales con varones, mujeres o ambos?

Uso de drogas por vía intravenosa:
5) Se ha inyectado ("chutado") alguna vez drogas? (Si es así, ¿ha compartido usted alguna vez las agujas o el equipo de inyección?)
6) ¿Ha tenido contactos sexuales con un varón homo o bisexual o con alguien que se haya inyectado drogas?

Características de la(s) pareja(s):
7) ¿Ha tenido su pareja sexual infecciones de transmisión sexual? Si es así, ¿cuáles?

Lista de síntomas de STD:
8) ¿Ha tenido recientemente alguno de estos síntomas?

Varones	Mujeres
a) Secreción de pus (goteo) por el pene	a) Secreción vaginal anormal (aumento de la cantidad, olor anormal, color amarillo anormal)
b) Úlceras o erupciones genitales	b) Úlceras, erupciones o prurito genital

Actividad sexual en los dos meses anteriores (para pacientes que hayan respondido sí a cualesquiera de las preguntas anteriores y con el fin de guiar la exploración y los estudios complementarios):
9) Ahora me gustaría preguntarle qué parte de su cuerpo ha estado expuesta a una STD (p. ej., pene, boca, vagina, ano)

Pregunta sobre el interés en las pruebas de detección sistemática de las STD (para pacientes que hayan respondido no a todas las preguntas anteriores):
10) ¿Quiere usted que se le hagan pruebas para detectar VIH o cualquier otra STD ahora? (si la respuesta es sí, el médico puede indagar acerca del tipo de STD y por qué)

Fuente: adaptado de JR Curtis, KK Holmes, en KK Holmes et al (eds): *Sexually Transmitted Diseases,* 3d ed. New York, McGraw-Hill, 1999.

paso sencillo en la valoración del riesgo de STD/VIH es apreciar los datos demográficos básicos (es decir, sexo, edad, estado civil, lugar de residencia). Por ejemplo, las normas nacionales de Estados Unidos recomiendan buscar de manera sistemática infecciones por *C. trachomatis* en todas las mujeres ≤25 años con vida sexual activa. El **cuadro 124-3** muestra 10 preguntas relacionadas con la valoración del riesgo de STD/VIH que los médicos pueden plantear verbalmente o los sistemas asistenciales pueden adaptar (con respuestas sí/no) a un cuestionario que el propio paciente completa en la consulta. La declaración inicial de intenciones autoriza a tratar ciertos temas "prohibidos".

Después de evaluar el riesgo se lleva a cabo una evaluación clínica (obtención de información sobre los signos y síntomas específicos de STD). Los estudios complementarios para la confirmación (en las personas con signos y síntomas) o las pruebas de detección sistemática (para las personas sin signos ni síntomas) constan de un estudio microscópico, cultivo, detección de antígenos, sondas genéticas, pruebas de amplificación o serología. El tratamiento inicial del síndrome debe abarcar las causas más probables. En determinados casos, los resultados de las pruebas rápidas reducen el espectro de este tratamiento inicial (p. ej., un frotis fresco del exudado vaginal de las mujeres con secreción, una tinción de Gram del exudado uretral en los varones con secreción, un análisis rápido de reagina plasmática en los pacientes con úlceras genitales). Una vez iniciado, el tratamiento de las STD prosigue con las "4C" de la prevención y el control: rastreo de los *contactos* (véase "Prevención y lucha contra las STI", más adelante en este capítulo), garantía de *cumplimiento* terapéutico, *consejos* para reducir los riesgos y promoción y abastecimiento de *condones*.

URETRITIS EN EL VARÓN

La uretritis en el hombre genera secreción uretral, disuria o ambas, por lo general sin polaquiuria. Algunas de las causas son *Neisseria gonorrhoeae, C. trachomatis, Mycoplasma genitalium, Ureaplasma urealyticum, Trichomonas vaginalis*, HSV y quizá adenovirus.

Hasta hace poco, *C. trachomatis* causaba entre 30 y 40% de los casos de uretritis no gonocócica (*nongonococcal urethritis*, NGU); sin embargo, la proporción de casos por este microorganismo se ha reducido en algunas poblaciones gracias a la eficacia de los programas de lucha contra la clamidiosis, además de que los ancianos con uretritis no suelen tener infección por *Chlamydia*. HSV y *T. vaginalis* causan unos cuantos casos de NGU en Estados Unidos. Recientemente varios estudios encontraron a *M. genitalium* como causa probable de numerosos casos con resultados negativos para *Chlamydia*. Menos estudios que en el pasado han atribuido esta enfermedad a *Ureaplasma*; estas bacterias se dividen en *U. urealyticum* y *U. parvum* y unos cuantos estudios sugieren que la primera (pero no la segunda) provoca NGU. Las bacterias coliformes pueden causar uretritis en los varones que ejercen el coito anal. Hoy en día existen pruebas específicas únicamente para *Neisseria gonorrhoeae* y *C. trachomatis* en el diagnóstico inicial de la uretritis en el varón. A continuación se resumen los pasos a seguir ante el paciente con sospecha de uretritis:

1. *Establecer la presencia de uretritis.* En caso de que al exprimir la uretra de atrás hacia delante no se obtenga una secreción purulenta o mucopurulenta, incluso cuando el paciente no ha orinado durante varias horas o, de preferencia, durante toda la noche, se toma una muestra del tercio anterior de la uretra o de la secreción introduciendo un hisopo pequeño unos 2 o 3 cm en la uretra para frotis que se somete a tinción de Gram, que por lo general revela ≥5 neutrófilos/1 000 por campo en las zonas que contienen

células; en caso de infección gonocócica, el frotis exhibe también diplococos intracelulares gramnegativos. Otro método es examinar el sedimento centrifugado de los primeros 20 o 30 ml de orina en busca de células inflamatorias ya sea con un microscopio, que revela ≥10 leucocitos por campo de alto poder, o por medio de la prueba de la esterasa leucocítica. Muchos pacientes con síntomas pero sin datos objetivos de uretritis padecen de problema funcional y no orgánico, por lo que no mejoran con los antimicrobianos.

2. *Buscar complicaciones u otros diagnósticos*. La anamnesis breve acompañada de una exploración física permiten excluir la posibilidad de epididimitis y varias complicaciones generalizadas como gonococosis diseminada (*disseminated gonococcal infection*, DGI) o síndrome de Reiter. En el joven con vida sexual activa que manifiesta uretritis el tacto rectal para explorar la próstata rara vez resulta útil, pero en los pacientes con disuria sin signos de uretritis y en los varones sin actividad sexual pero con uretritis se debe realizar un examen prostático, un examen general de orina y urocultivo para descartar la posibilidad de prostatitis o cistitis bacterianas.
3. *Buscar infecciones gonocócicas y por clamidias*. La ausencia de diplococos gramnegativos típicos en el frotis de exudado uretral teñido con Gram que exhibe células inflamatorias justifica un diagnóstico inicial de NGU y la búsqueda de *C. trachomatis* en la muestra de uretra. Sin embargo cada vez más varones con signos o síntomas de uretritis se someten simultáneamente a la búsqueda de infección por *N. gonorrhoeae* y *C. trachomatis* por medio de pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (*nucleic acid amplification tests*, NAAT) múltiples en una muestra de la primera orina de la mañana. Algunas veces el cultivo o las NAAT de *N. gonorrhoeae* son positivos aunque la tinción con Gram resulte negativa; se han descrito algunas cepas de *N. gonorrhoeae* que dan resultados negativos en las tinciones de Gram del exudado hasta en 30% de los casos de uretritis. Los resultados de las pruebas de infección gonocócica o por clamidias establecen el pronóstico del paciente (siendo mayor el riesgo de recidiva de la NGU cuando no se detectan ni gonococos ni clamidias) y pueden servir como base para las recomendaciones terapéuticas y el tratamiento de la(s) pareja(s) sexual(es).
4. *Prescribir tratamiento de inmediato para la uretritis mientras se esperan los resultados de las pruebas.*

En el **cuadro 124-4** se resumen los pasos a seguir en el varón con vida sexual activa, secreción uretral y/o disuria.

℞ URETRITIS EN VARONES

En la práctica, si la tinción de Gram no revela gonococos, se administra tratamiento para uretritis no gonocócica a base de azitromicina (una sola dosis de 1.0 g por vía oral) o doxiciclina (100 mg por vía oral cada 12 h durante siete días). Ambos son eficaces, si bien la azitromicina produce mejores resultados en la infección por *M. genitalium*. Si se demuestra la presencia de gonococos en la tinción de Gram o si no se realizaron pruebas diagnósticas para excluir gonorrea de manera definitiva, el tratamiento debe incluir una dosis única contra gonorrea (cap. 137) más azitromicina o doxiciclina contra *C. trachomatis*, que con frecuencia coexiste en los varones con uretritis gonocócica. También es importante buscar gonorrea o infección por clamidia en las parejas sexuales de los pacientes, quienes recibirán el mismo tratamiento que el caso índice masculino. Cuando la uretritis persiste o recurre después del tratamiento se repite el régimen inicial en caso de incumplimiento terapéutico o si el paciente tuvo contacto de nuevo con una pareja que no recibió tratamiento. De lo contrario, se realizan pruebas en busca de *T. vaginalis* en una muestra obtenida con hisopo y en la primera orina del día (actualmente se obtienen mejores resultados con un cultivo, aunque la NAAT es más sensible y tal vez se podrá conseguir en el comercio en el futuro cercano). Si se confirma que se siguió el tratamiento original adecuadamente y se excluye una nueva exposición, entonces se recomienda administrar metronidazol o tinidazol (2 g por vía oral en una sola dosis) más azitromicina (1 g por vía oral en una sola dosis); la azitromicina es especialmente importante si no se administró al principio.

CUADRO 124-4 TRATAMIENTO DE LA SECRECIÓN URETRAL EN VARONES

Causas habituales	**Valoración inicial habitual**
Chlamydia trachomatis	Demostración de secreción uretral o piuria
Neisseria gonorrhoeae	Exclusión de complicaciones locales o sistémicas
Mycoplasma genitalium	Tinción de Gram de la secreción uretral para confirmar uretritis, detectar diplococos gramnegativos
Ureaplasma urealyticum	Prueba para *N. gonorrhoeae, C. trachomatis*
Trichomonas vaginalis	
Virus del herpes simple	

Tratamiento inicial para pacientes y sus parejas sexuales

Tratamiento de la gonorrea (a menos que se excluya el diagnóstico):	más	**Tratamiento de la infección por *Chlamydia*:**
Ceftriaxona, 125 mg IM; *o* Cefpodoxima, 400 mg por vía oral; *o* Cefixima, 400 mg por vía oral[a]		Azitromicina, 1 g por vía oral; *o* Doxiciclina, 100 mg cada 12 h por 7 días

Tratamiento de la recurrencia

Confirmación objetiva de uretritis. Si el paciente se expuso a una nueva pareja sexual no tratada, repetir el tratamiento del paciente y de la pareja sexual.
Si el paciente no se expuso excluir la posibilidad de *T. vaginalis*[b] o bien, *M. genitalium* o *Ureaplasma* resistentes a doxiciclina y considérese el tratamiento con metronidazol, azitromicina o ambos.

[a] Pueden obtenerse actualizaciones sobre la disponibilidad de cefixima en los *Centers for Disease Control and Prevention* o en los servicios sanitarios estatales.
[b] En varones, el diagnóstico de infección por *T. vaginalis* requiere de cultivo (o prueba de amplificación de ácidos nucleicos, cuando están disponibles) del sedimento de la primera orina del día o de una muestra obtenida con hisopo antes de la micción.

EPIDIDIMITIS

La epididimitis aguda casi siempre es unilateral y se caracteriza por dolor espontáneo, tumefacción y dolor a la palpación del epidídimo, con o sin signos o síntomas de uretritis. Esta enfermedad se debe diferenciar de la torsión, ciertos tumores y traumatismos testiculares. La torsión es una urgencia quirúrgica que es más frecuente durante el segundo o tercer decenio de la vida; se acompaña de dolor agudo y ascenso del testículo en el saco escrotal, rotación del epidídimo de atrás hacia adelante y ausencia de flujo sanguíneo en el estudio con sistema Doppler o en la gammagrafía con tecnecio-99m (^{99m}Tc). La persistencia de los síntomas después de un ciclo de tratamiento por epididimitis sugiere la posibilidad de un tumor testicular o una enfermedad granulomatosa crónica, como tuberculosis. La epididimitis aguda en los varones menores de 35 años de edad con vida sexual activa es causada, en la mayor parte de los casos, por *C. trachomatis* y, con menos frecuencia, por *N. gonorrhoeae* y suele acompañarse de uretritis franca o subclínica. La epididimitis aguda de los ancianos o la que se genera tras una manipulación instrumental de las vías urinarias suele ser causada por microorganismos patógenos urinarios. De igual forma, la causa de la epididimitis en los varones que practiquen coito anal suelen ser enterobacterias. Estos varones por lo regular no padecen uretritis, pero sí bacteriuria.

℞ EPIDIDIMITIS

La ceftriaxona (una sola dosis IM de 250 mg) seguida de doxiciclina (100 mg por vía oral cada 12 h durante 10 días) es eficaz contra la epididimitis por *N. gonorrhoeae* o *C. trachomatis*. Las fluoroquinolonas ya no se recomiendan para el tratamiento de la gonorrea en Estados Unidos por el surgimiento de cepas resistentes de *N. gonorrhoeae*, en especial (pero no en forma exclusiva) entre varones homosexuales **(fig. 124-1)**. La levofloxacina (500 mg por vía oral una vez al día por 10 días) también es eficaz para el tratamiento inicial de la epididimitis, si se sospecha infección con enterobacterias; sin embargo, este tratamiento probablemente se debe combinar con un régimen contra una posible gonococosis o clamidiosis, a menos que se confirme bacteriuria con enterobacterias.

URETRITIS Y SÍNDROME URETRAL EN LA MUJER

C. trachomatis, *N. gonorrhoeae* y, en ocasiones, el HSV originan una uretritis sintomática denominada síndrome uretral de la mujer, caracterizada por disuria "interna" (por lo general sin sensación de tenesmo ni polaquiuria) y piuria, sin que en la orina sea posible aislar ≥10^2/ml de *Escherichia coli* ni de otros microorganismos. Por lo contrario, la disuria del herpes vulvar o de la vulvovaginitis por *Candida* (y quizá por tricomonosis) suele describirse como "externa" y la causa es el contacto doloroso de la orina con los labios de la vulva o el introito inflamados o ulcerados. Cuando el cuadro comienza repentinamente con tenesmo vesical, polaquiuria, hematuria o dolor vesical suprapúbico se debe descartar la posibilidad de cistitis bacteriana. En las mujeres con síntomas de cistitis bacteriana aguda la presencia de dolor espontáneo, dolor a la palpación del ángulo costovertebral y fiebre sugiere una pielonefritis aguda. **El tratamiento de las infecciones urinarias (*urinary tract infection*, UTI) se describe en el capítulo 282.**

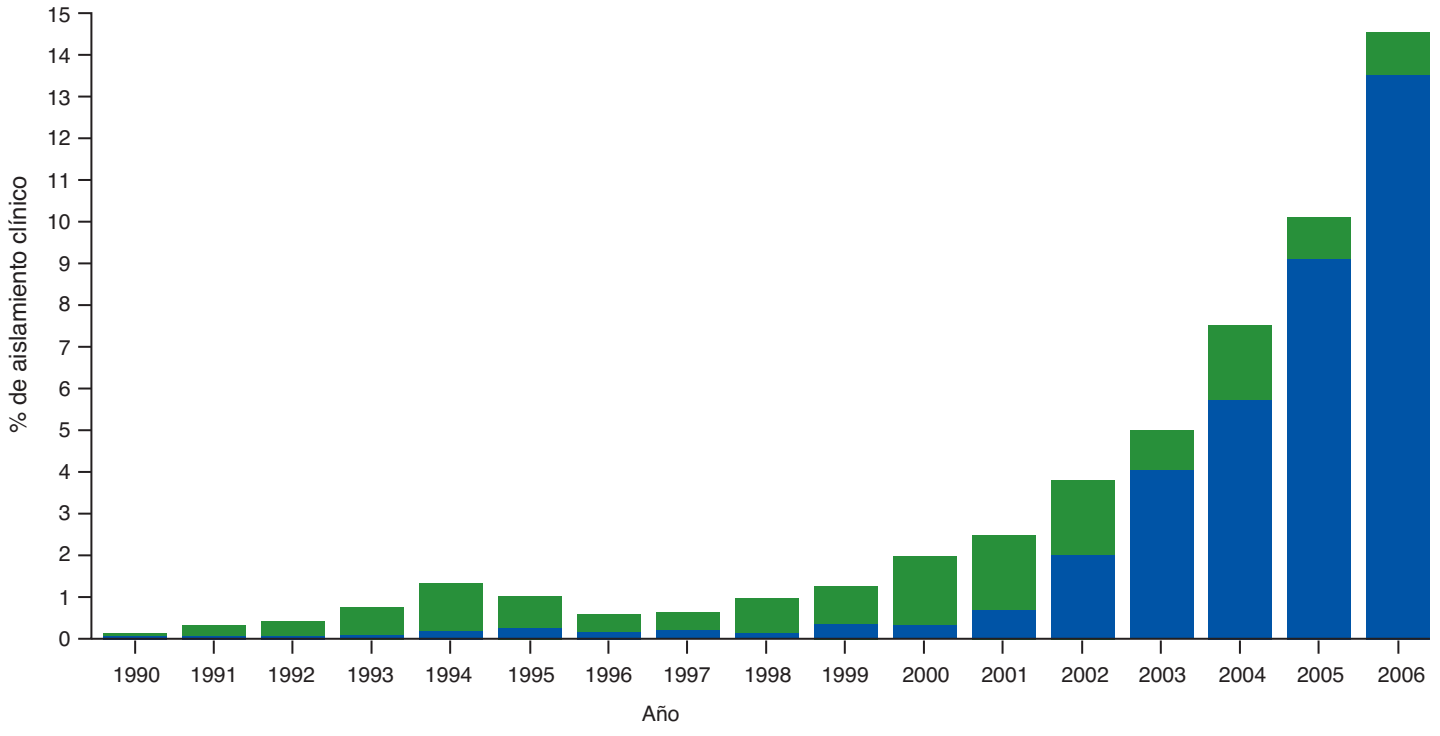

FIGURA 124-1. Porcentaje de *N. gonorrhoeae* aislado con resistencia intermedia o franca a la ciprofloxacina, por año: *Gonococcal Isolate Surveillance Project, United States*, 1990-2006. Los datos de 2006 son preliminares (sólo enero a junio). ■, resistencia intermedia [concentración mínima inhibidora (*minimum inhibitory concentration, MIC*) de ciprofloxacina de 0.125 a 0.500 μg/ml]. ■, Resistencia (MIC de ciprofloxacina ≥1.0 μg/ml). (*Tomado de Centers for Disease Control and Prevention: MMWR 56:332, 2007.*)

Los signos de vulvovaginitis acompañados de disuria externa sugieren una infección vulvar (p. ej., por el HSV o *Candida albicans*). Es importante distinguir a las UTI bacterianas en las mujeres con disuria pero sin signos de vulvovaginitis del síndrome uretral y para ello hay que recurrir a la valoración del riesgo, la evaluación de los patrones de los signos y síntomas y a ciertos estudios microbiológicos específicos. En una mujer joven con varias parejas sexuales o con una nueva pareja en el último mes, o bien la coexistencia de cervicitis mucopurulenta (véase más adelante en el presente capítulo) indican que la causa del síndrome uretral es una STI. La presencia de $\geq 10^2$/ml de un solo microorganismo patógeno como *E. coli* o *Staphylococcus saprophyticus* en una muestra de orina correctamente recogida de la parte media de la micción en una mujer con disuria y piuria sugiere una probable UTI, mientras que la piuria con $<10^2$ uropatógenos convencionales por mililitro de orina (piuria "estéril") indica un síndrome uretral agudo por *C. trachomatis* o *N. gonorrhoeae*. Es importante buscar gonorrea y clamidiosis utilizando pruebas específicas (p. ej., NAAT en los primeros 10 ml de orina). En las mujeres disúricas con piuria estéril por *N. gonorrhoeae* o *C. trachomatis* el tratamiento acertado alivia la disuria.

INFECCIONES VULVOVAGINALES

Secreción vaginal anormal. Si se les pregunta directamente durante la consulta cotidiana, muchas mujeres reconocen arrojar secreción vaginal sin otros signos objetivos de inflamación ni de infección real. Sin embargo, la notificación espontánea de secreción vaginal anormal sugiere la posibilidad de vaginosis bacteriana o tricomonosis. Específicamente, uno o ambos cuadros clínicos se acompañan de secreción rara vez abundante con un olor anormal. La infección cervical por *N. gonorrhoeae* o *C. trachomatis* no aumenta la cantidad de la secreción ni cambia su coloración pero la cervicitis, igual que la tricomonosis, incrementa el número de neutrófilos en el líquido vaginal y le confiere un tono amarillento. Los trastornos vulvares, como el herpes genital o la candidosis vulvovaginal, causan prurito, sensación urente, irritación, lesiones vulvares, disuria externa (cuando la orina pasa por la vulva inflamada) o dispareunia vulvar.

Algunas infecciones vulvovaginales tienen secuelas graves. La tricomonosis, la vaginosis bacteriana y la candidosis vulvovaginal aumentan el riesgo de adquirir el VIH. La tricomonosis vaginal y la vaginosis bacteriana al principio del embarazo pronostican de manera independiente el parto prematuro. Asimismo, la vaginosis bacteriana abre la puerta a la infección del endometrio y las trompas por bacterias anaerobias. Algunas veces la vaginitis es una manifestación inicial e importante del síndrome del choque séptico y la candidosis vulvovaginal crónica o recidivante es más frecuente en mujeres con enfermedades generalizadas como diabetes mellitus o inmunodepresión por el VIH (aunque en la actualidad en Estados Unidos sólo una proporción pequeña de mujeres con candidosis vulvovaginal recidivante padece de una enfermedad grave predisponente).

Por tanto, los signos y síntomas vulvovaginales justifican un estudio cuidadoso con una exploración ginecológica, pruebas diagnósticas rápidas y sencillas y tratamiento específico y congruente según la ubicación anatómica y el tipo de infección. Por desgracia, una encuesta reciente realizada en Estados Unidos indicó que los médicos rara vez solicitan los estudios apropiados para establecer la causa de estos síntomas. Asimismo, al comparar el tratamiento de las molestias vulvovaginales por vía telefónica y en el consultorio se encontró que el primer método es poco eficaz; además, al comparar las evaluaciones realizadas por enfermeras-parteras y por médicos se encontró que la evaluación clínica realizada por estos últimos no concuerda con la evaluación de las enfermeras ni con las pruebas diagnósticas. En el **cuadro 124-5** se resumen el diagnóstico y tratamiento de las tres infecciones vaginales más comunes.

La inspección de la vulva y el periné revela en ocasiones úlceras genitales (su causa más frecuente es la infección por el HSV, aunque a veces son chancros blandos) o fisuras (secundarias a la candidosis vulvovaginal) sensibles al tacto o una secreción visible en el introito antes de introducir el espéculo (lo que indica una vaginosis bacteriana o una tricomonosis). La exploración con espéculo permite discernir si la secreción tiene un aspecto realmente anormal y si emana del orificio cervical (mucoide y, si es anormal, amarilla) o procede de la propia vagina (no mucoide, ya que el epitelio vaginal no produce moco). La secreción vaginal anormal es indicación para medir el pH de la secreción, buscar olor a pescado al mezclarla con solución de hidróxido de potasio (KOH) a 10% y buscar ciertas características microscópicas al combinarla con solución salina (tricomonas móviles, "células guía" o ambas) y solución de KOH a 10% (seudohifas o hifas indicando candidosis vulvovaginal). Otras pruebas objetivas útiles para establecer la causa de la secreción vaginal anormal son la tinción de Gram para detectar alteraciones de la flora vaginal; las nuevas tarjetas y los análisis con tiras reactivas para la vaginosis bacteriana, que se describirán más adelante; y un nuevo estudio con sonda de DNA (prueba de Affirm) propuesto para detectar *T. vaginalis* y *C. albicans*, así como el aumento de las concentraciones de *Gardnerella vaginalis* asociados a la vaginosis bacteriana.

CUADRO 124-5 CARACTERÍSTICAS DIAGNÓSTICAS Y TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN VAGINAL

Característica	Exploración vaginal normal	Candidosis vulvovaginal	Vaginitis por tricomonas	Vaginosis bacteriana
Causa	Ausencia de infección: predominio de lactobacilos	*Candida albicans*	*Trichomonas vaginalis*	Vinculada a *Gardnerella vaginalis*, diversas bacterias anaerobias/no cultivadas y micoplasmas
Síntomas frecuentes	Ninguno	Prurito vulvar, irritación o ambos	Leucorrea abundante y purulenta; prurito vulvar	Leucorrea maloliente, un poco más abundante
Secreción:				
Cantidad	Variable, por lo general escasa	Escasa	Abundante	Moderada
Color[a]	Transparente o blanca	Blanca	Blanca o amarilla	Blanca o gris
Consistencia	No homogénea, floculada	Grumosa; placas adherentes	Homogénea	Viscosidad reducida y homogénea; cubre de manera uniforme las paredes vaginales
Inflamación del epitelio vulvar o vaginal	Ninguna	Eritema del epitelio vaginal y el introito; frecuente dermatitis vulvar	Eritema del epitelio vaginal y vulvar; colpitis macular	Ninguna
pH del líquido vaginal[b]	Por lo general 4.5 o inferior	Por lo general 4.5 o inferior	Por lo general 5.0 o superior	Por lo general más de 4.5
Olor a aminas ("pescado") con KOH a 10%	No	No	Puede existir	Sí
Estudio microscópico[c]	Células epiteliales normales; predominio de lactobacilos	Leucocitos, células epiteliales; micelios o seudomicelios hasta en 80% de las personas con cultivos positivos para *C. albicans* y síntomas típicos	Leucocitos; tricomonas móviles en 80 a 90% de las pacientes sintomáticas, menos frecuentes si no hay síntomas	Célula guía; pocos leucocitos; ningún lactobacilo o sólo algunos superados por una profusa flora mixta, en la que casi siempre hay *G. vaginalis* más especies de anaerobios visibles en la tinción de Gram (puntuación de Nugent ≥7)
Otros datos de laboratorio		Cultivo de especies de *Candida*	Cultivo de *T. vaginalis* o NAAT positiva[d]	
Tratamiento habitual	Ninguno	Crema, comprimidos o supositorios de algún azol, por ejemplo, miconazol, 100 mg en óvulo vaginal, o clotrimazol, 100 mg en comprimidos vaginales, una vez al día durante 7 días Fluconazol, 150 mg por vía oral (una sola dosis)	Metronidazol o tinidazol, 2 g por vía oral (dosis única) Metronidazol, 500 mg por vía oral, 2 veces al día durante 7 días	Metronidazol, 500 mg por vía oral, 2 veces al día durante 7 días Clindamicina, crema a 2%, un aplicador completo por vía vaginal durante 7 días
Tratamiento habitual de la pareja sexual	Ninguno	Ninguno; tratamiento tópico si se detecta dermatitis por *Candida* del pene	Exploración para STD; tratamiento con metronidazol, 2 g por vía oral (dosis única)	Exploración para STD; no tratamiento si es normal

[a] La mejor forma de establecer el color de la secreción es examinándola contra el fondo blanco de la torunda.
[b] Si hay sangre, la medición del pH no será válida.
[c] Para detectar hongos, la secreción vaginal se mezcla con KOH a 10% antes de estudiarla bajo el microscopio; para examinar las demás características, la secreción se mezcla con solución salina fisiológica (1:1). La tinción de Gram también es excelente para detectar levaduras (menor valor predictivo para vulvovaginitis) y seudomicelios o micelina (mayor valor predictivo para vulvovaginitis) y para distinguir entre la flora normal y la flora mixta de la vaginosis bacteriana, pero es menos sensible que el preparado con solución salina para la detección de *T. vaginalis*.
[d] NAAT, prueba de amplificación de ácido nucleico (si se dispone de ella).

Rx SECRECIÓN VAGINAL ANORMAL

Las pautas terapéuticas de la secreción vaginal son variables. En los países en vías de desarrollo, donde las consultas o las farmacias suelen dispensar tratamientos guiados sólo por los síntomas, sin exploración ni pruebas complementarias, el tratamiento oral con metronidazol, ya sea en una sola dosis de 2 g o bien en un ciclo de siete días, ofrece una cobertura razonable frente a la tricomonosis y la vaginosis bacteriana, causas frecuentes de secreción vaginal; la administración de metronidazol a las parejas sexuales evita la reinfección de la mujer con tricomonas, aunque no sucede lo mismo en el caso de la vaginosis bacteriana. Las normas promulgadas durante el decenio de 1990 por la Organización Mundial de la Salud recomendaban prescribir tratamiento de la infección cervical y la candidosis vulvovaginal en las mujeres con secreción vaginal anormal; retrospectivamente se comprobó que las normas eran incorrectas, pues las enfermedades respectivas rara vez causan estos síntomas.

En los países industrializados, los médicos que prescriben tratamiento para la secreción vaginal anormal deben distinguir al menos entre vaginosis bacteriana y tricomonosis, ya que el tratamiento óptimo de las pacientes y de sus parejas sexuales difiere en ambos casos, tal como se describirá brevemente a continuación.

Tricomonosis vaginal. (Véase también cap. 208.) En forma característica, la tricomonosis sintomática genera secreción vaginal homogénea, purulenta, amarilla y abundante acompañada de irritación vulvar, a menudo con inflamación visible del epitelio vaginal y vulvar y petequias en el cuello uterino (llamado cuello uterino en frambuesa, que generalmente sólo puede verse por colposcopia). El pH vaginal suele elevarse a ≥5.0. En las mujeres con signos y síntomas típicos de tricomonosis, el estudio microscópico de la secreción vaginal mezclada con solución salina exhibe a las tricomonas móviles en gran parte de los casos en los que el cultivo es positivo. Sin embargo, en ausencia de signos y síntomas, suele ser necesario el cultivo para identificar al microorganismo. La NAAT para *T. vaginalis* tiene mejores resultados que el cultivo; en la actualidad la NAAT en orina demuestra que la frecuencia de este microorganismo en los varones provenientes de varias clínicas dedicadas a las enfermedades de transmisión sexual en Estados Unidos es sumamente elevada. El tratamiento de los pacientes tanto asintomáticos como sintomáticos reduce el índice de transmisión y previene la aparición ulterior de síntomas.

Rx TRICOMONOSIS VAGINAL

Sólo los nitroimidazoles (p. ej., metronidazol y tinidazol) curan la tricomonosis. Una dosis única de 2 g de metronidazol es eficaz y mucho menos costosa que las demás opciones terapéuticas. La semivida del tinidazol es más larga que la del metronidazol y es útil para el tratamiento de la tricomonosis que no responde al metronidazol. El tratamiento de las parejas sexuales (que por lo general se proporciona a la paciente para que ella informe a su pareja sexual sobre el consumo simultáneo de alcohol) reduce de manera significativa el riesgo de reinfección y de que la pareja actúe como reservorio de la infección; una atención ideal incluye el tratamiento de la pareja sexual.

La administración de un gel de metronidazol a 0.75% por vía vaginal, aunque es moderadamente eficaz en la vaginosis bacteriana, no es fiable en la tricomonosis. Durante el primer trimestre del embarazo no se recomienda administrar metronidazol por vía general, pero a partir de ese momento se considera seguro. En un gran estudio aleatorio, el tratamiento de la tricomonosis con metronidazol durante el embarazo no redujo la frecuencia de morbilidad perinatal.

Vaginosis bacteriana. Este síndrome (al que previamente se llamó *vaginitis inespecífica*, *vaginitis por* Haemophilus, *vaginitis anaerobia* o *secreción vaginal por* Gardnerella) se caracteriza por fetidez vaginal y leucorrea leve o moderada; la secreción tiene aspecto homogéneo con escasa viscosidad y cubre de manera uniforme toda la mucosa vaginal. Una observación interesante es que la adquisición de virus de papiloma humano genital en mujeres jóvenes aumenta el riesgo de padecer posteriormente vaginosis bacteriana. Otros factores de riesgo son las parejas sexuales múltiples y el coito reciente con una pareja nueva, pero el tratamiento de la pareja masculina con metronidazol no ha reducido las recurrencias entre las mujeres enfermas.

En mujeres con vaginosis bacteriana, el cultivo de la secreción vaginal ha demostrado un incremento notable de la prevalencia y concentración de *G. vaginalis*, *Mycoplasma hominis* y varias bacterias anaerobias [p. ej., especies de *Mobiluncus, Prevotella* (antes conocida como especies de *Bacteroides*) y algunas especies de *Peptostreptococcus*], así como la ausencia de especies de *Lactobacillus* productores de peróxido de hidrógeno, los cuales constituyen la mayor parte de la flora vaginal y quizá ayudan a proteger contra ciertas infecciones vaginales y cervicouterinas. La reacción en cadena de la polimerasa (*polymerase chain reaction*, PCR) de amplio espectro para la amplificación de rDNA 16S en el líquido vaginal, con la subsiguiente identificación de las bacterias específicas por diversos métodos, ha demostrado una mayor e inesperada diversidad bacteriana, que comprende varias especies singulares las cuales no se habían cultivado con anterioridad [p. ej., tres especies de clostridios que al parecer son específicas de vaginosis bacteriana (fig. 124-2)]. También se han identificado secuencias de DNA relacionadas con *Atopobium vaginae*, un microorganismo muy vinculado con la vaginosis bacteriana que es resistente al metronidazol y provoca una vaginosis recurrente después del tratamiento con metronidazol. Otras especies que causan vaginosis bacteriana son *Lactobacillus iners*, *Megasphaera*, *Leptotrichia*, *Eggerthella* y *Dialister*.

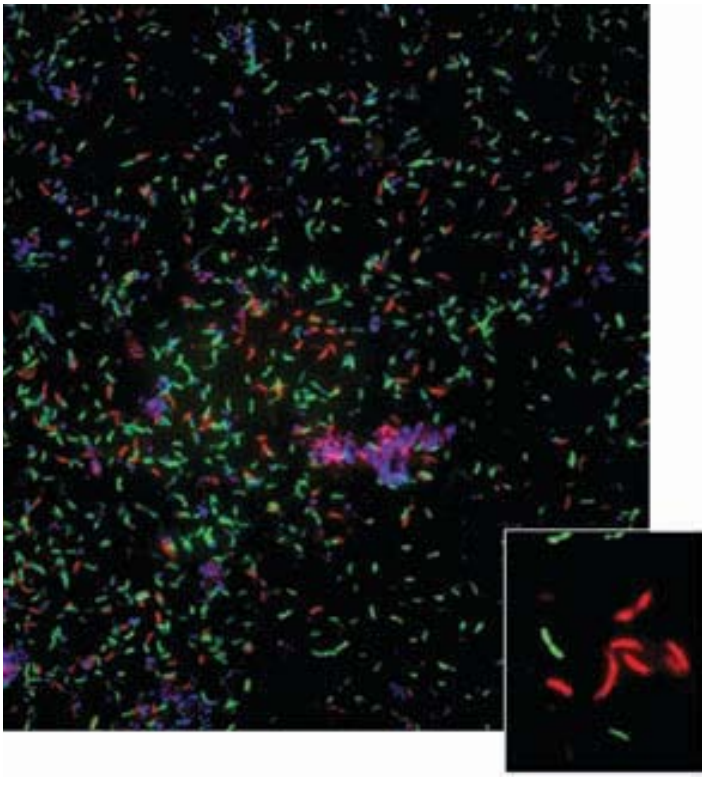

FIGURA 124-2. PCR de amplio espectro con amplificación del rDNA 16S en líquido vaginal obtenido de una mujer con vaginosis bacteriana que muestra un campo de hibridación de bacterias con sondas para la bacteria 1 causa de vaginosis bacteriana ([*bacterial vaginosis-associated bacterium 1*, BVAB1], visible como un bacilo verde, delgado y curvo) y para *Mobiluncus* (rojo). El *recuadro* muestra que *Mobiluncus* (rojo) es más grande que BVAB1 (verde) pero la morfología de ambas es similar (bacilo curvo). (*Reimpresa con autorización de DN Fredricks et al.*)

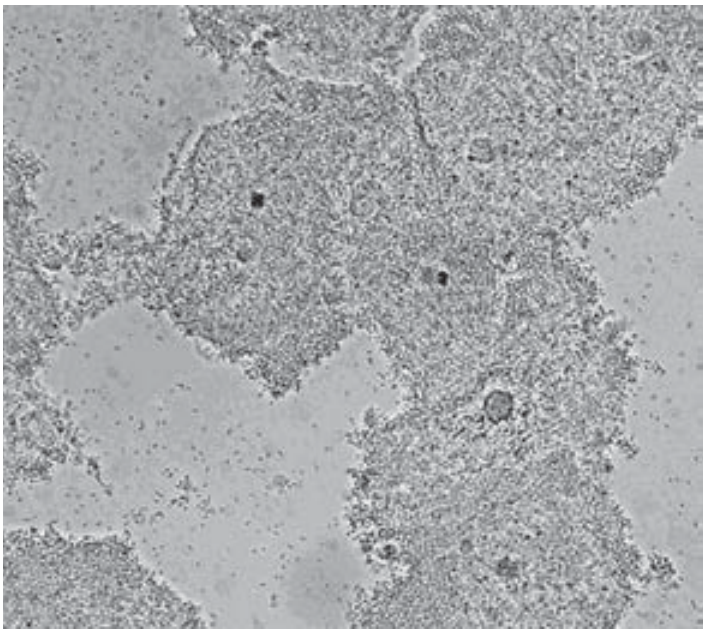

FIGURA 124-3. Preparación en fresco de líquido vaginal que muestra las células guía típicas de una mujer con vaginosis bacteriana. Nótense los bordes celulares epiteliales oscurecidos y el aspecto granular atribuible a las múltiples bacterias adherentes (× 400). [*Fotografía proporcionada por Lorna K. Rabe, reimpresa con autorización de S Hillier et al, en KK Holmes et al (eds). Sexually Transmitted Diseases, 4th ed. New York, McGraw-Hill, 2008.*]

Por lo general, el diagnóstico clínico de vaginosis bacteriana se establece por medio de los criterios de Amsel, que comprenden tres de las siguientes anormalidades clínicas: 1) signos objetivos de leucorrea blanca y homogénea, 2) secreción vaginal con pH >4.5, 3) desprendimiento de un evidente olor a pescado (atribuible a aminas volátiles como la trimetilamina) inmediatamente después de mezclar la secreción vaginal con una solución de KOH a 10% y 4) demostración microscópica de "células guía o indicadoras" (células del epitelio vaginal cubiertas por cocobacilos que les confieren un aspecto granuloso de límites indefinidos) (fig. 124-3) en una preparación en fresco de la mezcla de la secreción vaginal con solución salina normal en proporción 1:1.

Rx VAGINOSIS BACTERIANA

La dosis habitual de metronidazol para el tratamiento de la vaginosis bacteriana es de 500 mg por vía oral cada 12 h durante siete días. Una sola dosis de 2 g de metronidazol, como se recomienda en la tricomonosis, tiene un índice de curación un poco menor en la vaginosis bacteriana. En Estados Unidos también se ha aprobado el tratamiento intravaginal con crema de clindamicina a 2% [un aplicador completo (5 g contienen 100 mg de fosfato de clindamicina) diariamente durante siete noches] o con gel de metronidazol a 0.75% [un aplicador completo (5 g contienen 37.5 mg de metronidazol) cada 12 h durante cinco días] y no origina reacciones adversas generalizadas. También están aprobados la clindamicina por vía oral (300 mg cada 12 h durante siete días) y los óvulos de clindamicina (100 g intravaginales al acostarse durante tres días). Desafortunadamente, las recurrencias a largo plazo (es decir, varios meses después) son muy comunes con el tratamiento tanto oral como intravaginal. Un estudio clínico aleatorizado comparó el gel intravaginal que contiene 37.5 mg de metronidazol con un supositorio que contiene 500 mg de metronidazol más nistatina (este último no se comercializa en Estados Unidos), demostrando un índice significativamente más elevado de vaginosis bacteriana recurrente con el régimen de 37.5 mg; esto sugiere que en el tratamiento tópico intravaginal es importante administrar dosis más altas de metronidazol. El tratamiento de la pareja sexual con metronidazol no previene las recurrencias de vaginosis bacteriana.

En otro estudio clínico aleatorizado sobre la ingestión de lactobacilos se observó una reducción en los índices de vaginosis bacteriana recurrente; sin embargo, este resultado no se ha confirmado ni refutado. En un estudio clínico multicéntrico aleatorizado llevado a cabo en Estados Unidos no se observaron beneficios repitiendo la inoculación intravaginal de *Lactobacillus* productores de peróxido después del tratamiento de la vaginosis bacteriana con metronidazol. Por otro lado, un metaanálisis de 18 estudios concluyó que la vaginosis bacteriana durante el embarazo eleva considerablemente el riesgo de parto prematuro y aborto espontáneo. No obstante, la mayor parte de los estudios sobre el tratamiento intravaginal tópico de la vaginosis bacteriana con clindamicina durante el embarazo no han reducido los resultados adversos del embarazo.

Varios estudios clínicos sobre el tratamiento con metronidazol oral durante el embarazo proporcionan resultados no concluyentes y la revisión que realizó Cochrane en 2007 concluyó que el tratamiento prenatal de la mujer con vaginosis bacteriana (incluso en los casos con parto prematuro previo) no reduce el riesgo de parto prematuro.

Prurito, ardor o irritación vulvovaginal. La candidosis vulvovaginal produce prurito, sensación urente o irritación vulvar, generalmente sin leucorrea ni fetidez. El herpes genital origina síntomas similares y algunas veces sus lesiones son difíciles de diferenciar de las fisuras causadas por la candidosis. Los signos de candidosis vulvovaginal constan de eritema, edema, fisuras y sensibilidad vulvar. Algunas veces la secreción vaginal blanca y escasa adopta la forma de placas similares a las aftas o al queso fresco y se adhieren a la mucosa vaginal. *C. albicans* es la causa de casi todos los casos de candidosis vulvovaginal sintomática y probablemente procede de cepas endógenas del hongo que han colonizado la vagina o el aparato digestivo. El término candidosis vulvovaginal complicada se refiere a los casos que recurren cuatro o más veces por año; son muy graves y la causa son especies de *Candida* no *albicans*; ocurren en mujeres con diabetes rebelde, debilidad excesiva, inmunodepresión o embarazo.

El diagnóstico de candidosis vulvovaginal se basa en la presencia de seudohifas o hifas en el estudio microscópico del líquido vaginal mezclado con solución salina o KOH al 10%, o teñido con colorante de Gram. El estudio microscópico es menos sensible que el cultivo, pero su correlación con los síntomas es mayor.

Rx PRURITO, ARDOR O IRRITACIÓN VULVOVAGINALES

Los síntomas y signos de la candidosis vulvovaginal justifican su tratamiento, que por lo general consiste en la administración de cualquier imidazol (p. ej., miconazol o clotrimazol) por vía vaginal durante tres a siete días (cuadro 124-5). La venta sin receta de estos preparados ha reducido el costo asistencial y ha facilitado el tratamiento de muchas mujeres con vulvovaginitis iterativa por levaduras. Sin embargo, la mayoría de las mujeres que compran estos fármacos no tienen candidosis vulvovaginal, mientras que otras padecen infecciones vaginales que necesitan un tratamiento distinto. Por lo tanto, sólo se deberían automedicar las mujeres con los síntomas clásicos de prurito vulvar y antecedente de vulvovaginitis por levaduras diagnosticada por un médico experto. Los ciclos cortos de azoles intravaginales tópicos son eficaces para el tratamiento de la candidosis vulvovaginal no complicada (p. ej., clotrimazol, dos tabletas vaginales de 100 mg al día por tres días o miconazol, un supositorio vaginal de 1 200 mg en dosis única). La administración de una sola dosis oral de fluconazol (150 mg) también resulta eficaz y muchas pacientes lo prefieren. El tratamiento de los casos complicados (véase antes en el presente capítulo) y de los que no responden al tratamiento intravaginal convencional o a una sola dosis de antimicrobiano por vía oral casi siempre necesitan un tratamiento prolongado o periódico por vía oral; esta situación se describe de manera extensa en los principios terapéuticos de las infecciones de transmisión sexual del 2006 publicados por los CDC. No es necesario administrar tratamiento a las parejas sexuales en todos los casos.

Otras causas de secreción vaginal o de vaginitis. En la vaginitis ulcerosa vinculada al síndrome del choque tóxico estafilocócico es necesario identificar pronto a *Staphylococcus aureus* en el líquido vaginal por medio de una tinción de Gram y un cultivo. En la vaginitis inflamatoria descamativa, el frotis del líquido vaginal exhibe neutrófilos, una descamación masiva del epitelio vaginal con mayor número de células parabasales y cocos grampositivos; este síndrome responde al tratamiento con crema de clindamicina a 2%. Otras causas de vaginitis y de síntomas vulvovaginales son la retención de cuerpos extraños (p. ej., tampones), diafragmas, espermicidas vaginales, productos antisépticos o duchas vaginales, la atrofia del epitelio vaginal después de la menopausia o durante el puerperio con una lactancia prolongada, las reacciones alérgicas a los preservativos de látex, las úlceras vaginales vinculadas por la infección por el VIH o el síndrome de Behçet y la vestibulitis (síndrome poco conocido).

CERVICITIS MUCOPURULENTA

El término cervicitis mucopurulenta (*mucopurulent cervicitis*, MPC) se refiere a la inflamación del epitelio cilíndrico y el subepitelio del endocérvix y del epitelio cilíndrico contiguo que yace descubierto en posición ectópica en el exocérvix. La cervicitis mucopurulenta en la mujer constituye la "pareja silenciosa" de la uretritis en el varón; su frecuencia es similar y suele ser causada por los mismos microorganismos (*N. gonorrhoeae, C. trachomatis* o, en un vínculo notable que se demostró en dos estudios clínicos recientes con casos y testigos,

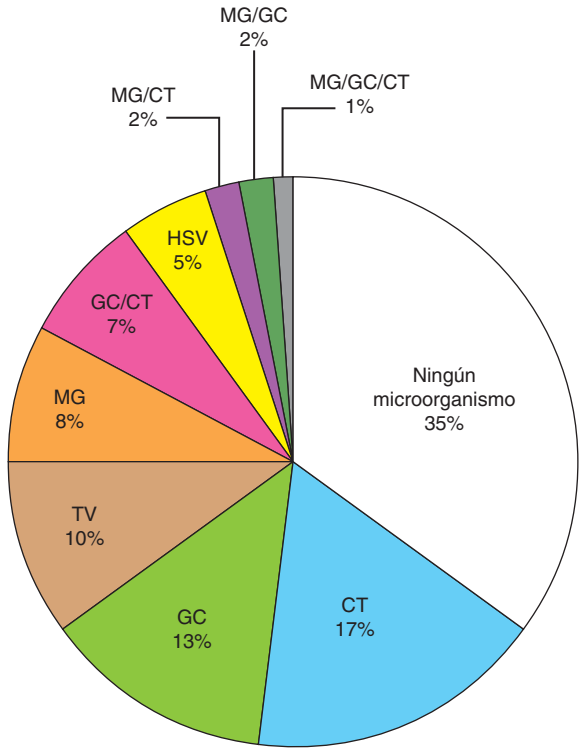

FIGURA 124-4. Microorganismos detectados en pacientes de clínicas dedicadas a las enfermedades de transmisión sexual con cervicitis mucopurulenta (n = 167). GC, gonococo; CT, *Chlamydia trachomatis*; MG, *Mycoplasma genitalium*; TV, *Trichomonas vaginalis*; HSV, virus del herpes simple. (*Cortesía de la Dra. Lisa Manhart; con autorización.*)

por *M. genitalium*). Sin embargo, la cervicitis mucopurulenta es más difícil de diagnosticar. La cervicitis mucopurulenta es la manifestación más frecuente de estas infecciones bacterianas graves en la mujer, de manera que en ocasiones constituye un signo de infección de la parte superior del aparato reproductor, llamada también *enfermedad inflamatoria pélvica* ([*pelvic inflammatory disease*, PID], véase más adelante en el presente capítulo). En la embarazada, la cervicitis mucopurulenta puede provocar complicaciones obstétricas. En un estudio prospectivo realizado en Seattle de 167 pacientes consecutivas con MPC [definida con base en la presencia de secreción mucopurulenta endocervical amarillenta o ≥30 leucocitos polimorfonucleares (PMN)/1 000 por campo microscópico] que fueron enviadas a clínicas especializadas en STD durante el decenio de 1980, un poco más de 33% de las muestras cervicovaginales analizadas en busca de *C. trachomatis, N. gonorrhoeae, M. genitalium*, HSV y *T. vaginalis* no reveló una causa identificable (fig. 124-4).

El diagnóstico de MPC se basa en la presencia de secreción mucopurulenta amarilla proveniente del orificio cervical o de un mayor número de polimorfonucleares (PMN) en los frotis de moco endocervical teñidos con Gram o Papanicolaou. La MPC por *C. trachomatis* también origina una ectopia cervical edematosa (véase más adelante en este capítulo) y hemorragias endocervicales cuando se frota suavemente. A diferencia de las endocervicitis por infecciones gonocócicas o por clamidias, la causada por el HSV provoca lesiones ulcerosas en el epitelio escamoso estratificado del exocérvix y el epitelio cilíndrico. El moco cervical amarillo extraído con una torunda blanca del endocérvix indica la presencia de leucocitos polimorfonucleares. Con este moco se prepara un frotis delgado sobre un portaobjetos para teñirlo con Gram. La presencia ≥20 polimorfonucleares por campo microscópico de 1 000 aumentos en las bandas de moco cervical no contaminadas por células epiteliales escamosas vaginales ni por bacterias vaginales indica endocervicitis (fig. 124-5). La presencia de diplococos gramnegativos intracelulares en un moco endocervical obtenido correctamente es muy específica de gonorrea, aunque su sensibilidad es ≤50%. Por tanto, para el estudio de la MPC también está indicado realizar pruebas específicas y sensibles para *N. gonorrhoeae* y *C. trachomatis* (p. ej. NAAT).

Rx CERVICITIS MUCOPURULENTA

Entre los criterios anteriores para MPC, ninguno es específico ni pronóstico de infección gonocócica o por *Chlamydia* en algunas situaciones y las guías de 2006 de los CDC

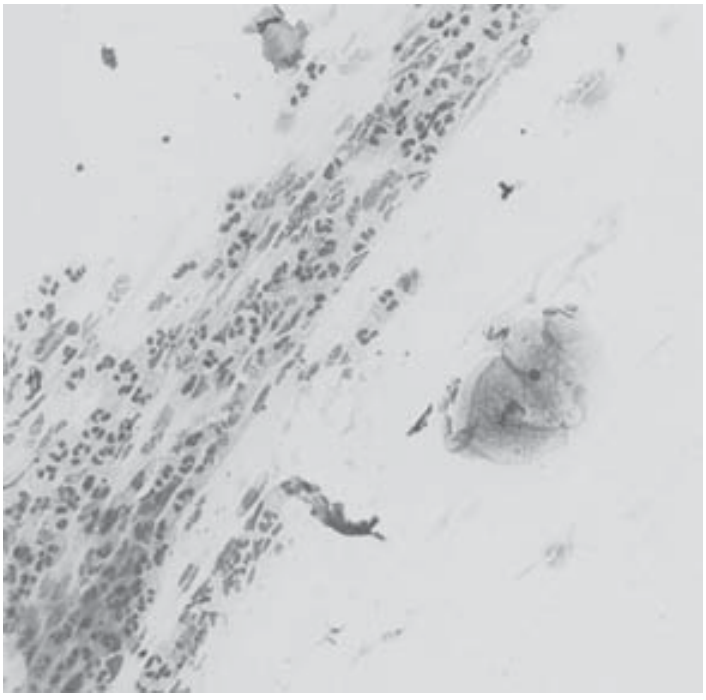

FIGURA 124-5. Moco cervical teñido con colorante de Gram que muestra una banda de moco con numerosos leucocitos polimorfonucleares. Esta imagen es característica de cervicitis mucopurulenta. Destaca la ausencia de leucocitos en las zonas del preparado con células epiteliales vaginales adyacentes a las bandas de moco.

recomiendan que en algunas pacientes conviene administrar un tratamiento empírico contra MPC en espera de los resultados de las pruebas. Este tratamiento con antibióticos activos contra *C. trachomatis* se administra a mujeres con riesgo elevado de padecer esta enfermedad de transmisión sexual tan común (factores de riesgo: edad <25 años, múltiples parejas sexuales o parejas sexuales nuevas y relaciones sexuales sin protección), en especial si no es posible asegurar un seguimiento ulterior y si se utiliza una prueba diagnóstica relativamente insensible (diferente de NAAT). Está indicado el tratamiento simultáneo contra gonorrea cuando la prevalencia de la infección es alta (>5%) en la población respectiva de pacientes (p. ej., adultos jóvenes, clínica con prevalencia elevada documentada). En esta situación, el tratamiento consta de una sola dosis eficaz contra gonorrea más el tratamiento contra la infección por *Chlamydia,* como se muestra en el cuadro 124-4 para el tratamiento de la uretritis. En los casos en que la gonorrea es mucho menos común que la clamidiosis, suele bastar el tratamiento inicial contra clamidia, dependiendo de los resultados de las pruebas para gonorrea. Las causas y beneficios potenciales del tratamiento para la endocervicitis que no es causada por gonorrea o *Chlamydia* no se han establecido. Tampoco se ha definido bien la sensibilidad de *M. genitalium* a los antimicrobianos y este microorganismo con frecuencia persiste después del tratamiento con doxiciclina; por lo tanto parece razonable utilizar azitromicina para el tratamiento en la posible infección por *M. genitalium* en tales casos. Las parejas sexuales de mujeres con MPC deben ser examinadas y recibir un régimen terapéutico similar al elegido para las pacientes, a menos que los resultados de las pruebas para gonorrea o clamidiosis sugieran un tratamiento diferente o incluso la exclusión de todo tratamiento.

ECTOPIA CERVICOUTERINA

La ectopia cervicouterina, a menudo llamada erróneamente "erosión cervical", se confunde fácilmente con endocervicitis infecciosa. La ectopia consiste en la presencia de epitelio cilíndrico monoestratificado que se extiende desde el endocérvix y se hace visible sobre el ectocérvix. En la ectopia, el orificio cervical contiene moco transparente o ligeramente turbio pero no hay secreción mucopurulenta amarilla. La colposcopia revela un epitelio intacto. Esta peculiaridad es normal en la adolescencia y al principio de la madurez y retrocede gradualmente durante el segundo y tercer decenios de la vida, a medida que la metaplasia escamosa sustituye al epitelio cilíndrico ectópico. El uso de anticonceptivos orales favorece la persistencia o reaparición de la ectopia mientras que, al parecer, el tabaquismo acelera la metaplasia escamosa. La cauterización para eliminar la ectopia no está justificada puesto que predispone al cuello uterino a la infección por *N. gonorrhoeae, C. trachomatis* o el virus de inmunodeficiencia humana.

ENFERMEDAD INFLAMATORIA PÉLVICA

El término *enfermedad inflamatoria pélvic*a (PID) por lo general se refiere a la infección que asciende desde el cuello uterino o la vagina hasta el endometrio, las trompas de Falopio (o ambos). Esta infección en ocasiones se extiende más allá del aparato reproductor hasta originar una peritonitis pélvica, peritonitis generalizada, perihepatitis o un absceso pélvico. Rara vez, en mujeres jóvenes una infección independiente de las STI se extiende en forma secundaria hasta los órganos pélvicos 1) a partir de focos adyacentes de inflamación (p. ej., apendicitis, ileítis regional o diverticulitis), 2) como consecuencia de una diseminación hematógena (p. ej., tuberculosis) o 3) como complicación de ciertas enfermedades tropicales (p. ej., esquistosomosis). La infección intrauterina puede ser primaria (espontánea y casi siempre de transmisión sexual) o secundaria a una cirugía invasora intrauterina [p. ej., dilatación y legrado, interrupción del embarazo, inserción de un dispositivo intrauterino (*intrauterine device*, IUD) o histerosalpingografía] o a un parto.

Causa. Los microorganismos causales más comunes de la enfermedad inflamatoria pélvica son también la causa primaria de endocervicitis (*N. gonorrhoeae* y *C. trachomatis*) y los que se consideran componentes anormales de la flor. En general, la enfermedad inflamatoria pélvica suele ser causada por gonorrea donde la frecuencia de esta infección es alta, es decir, en los países en vías de desarrollo y las poblaciones de las zonas urbanas más abatidas de Estados Unidos. En varios estudios clínicos comparativos recientes también se ha encontrado *M. genitalium* ligado al diagnóstico histopatológico de endometritis y salpingitis.

Por otro lado, en Estados Unidos también se han identificado otros microorganismos anaerobios y facultativos (en especial especies de *Prevotella*, peptoestreptococos, *E. coli, Haemophilus influenzae* y estreptococo del grupo B) así como micoplasma genital en diversas proporciones (casi siempre de 25 a 33%) en muestras de líquido peritoneal obtenidas durante una laparoscopia o de las trompas de Falopio de mujeres con enfermedad inflamatoria pélvica. Los obstáculos para definir el microorganismo preciso en cada caso de enfermedad inflamatoria pélvica repercuten sobre los pasos a seguir en el tratamiento empírico con antimicrobianos de esta infección.

Epidemiología. En Estados Unidos, el número anual estimado de consultas iniciales por PID en mujeres de 15 a 44 años de edad disminuyó desde un promedio de 400 000 durante el decenio de 1980 hasta 250 000 en 1999 y más tarde a 176 000 en 2005. Las hospitalizaciones por PID aguda en Estados Unidos también disminuyeron uniformemente a lo largo del decenio de 1980 y al principio del decenio de 1990, pero permanecieron constantes en casi 70 000 a 100 000 por año desde 1995. Algunos de los principales factores de riesgo para padecer enfermedad inflamatoria pélvica son la presencia de infección endocervical o vaginosis bacteriana, el antecedente de salpingitis o de duchas vaginales recientes y el uso de un dispositivo intrauterino (en particular entre las nulíparas, durante los primeros meses después de la inserción de un IUD y en mujeres con parejas sexuales múltiples). Existen otros factores yatrógenos que también elevan el riesgo de enfermedad inflamatoria pélvica como dilatación y legrado o cesárea, en especial en mujeres con infección endocervical por gonococo o clamidia o con vaginosis bacteriana. Por lo general, los síntomas de la enfermedad inflamatoria pélvica causada por *N. gonorrhoeae* y *C. trachomatis* comienzan durante el periodo menstrual o poco después; esto sugiere que la menstruación constituye un factor de riesgo en las mujeres con infección endocervical. La inoculación experimental en las trompas de Falopio de primates inferiores demuestra que la exposición repetida a *C. trachomatis* provoca un mayor grado de inflamación y daño hísticos; por lo tanto, quizá la inmunopatología contribuye a la fisiopatología de la salpingitis por *Chlamydia*. Las mujeres que utilizan anticonceptivos orales aparentemente tienen un riesgo menor de padecer PID sintomática y la esterilización tubaria reduce el riesgo de salpingitis al prevenir la diseminación intraluminal de la infección hacia las trompas de Falopio.

Cuadro clínico • ***ENDOMETRITIS: SÍNDROME CLÍNICO PATOLÓGICO.*** En un estudio sobre mujeres con sospecha clínica de enfermedad inflamatoria pélvica que se sometieron tanto a biopsia endometrial como a laparoscopia se encontró que la diferencia entre las pacientes con endometritis aislada y las mujeres con salpingitis adicional es que el dolor en los cuadrantes inferiores, los anexos, con la movilización cervical y el rebote abdominal son mucho menos intensos en el primer grupo, al igual que la fiebre y la elevación de la proteína C reactiva. Además, en las mujeres con endometritis aislada se observó con mayor frecuencia gonorrea, infección por clamidia y otros factores de riesgo como duchas vaginales o uso de un IUD en las mujeres que no padecían

endometritis ni salpingitis. Por lo tanto, los factores de riesgo, el cuadro clínico, la prevalencia de infecciones cervicales y la elevación de la proteína C reactiva colocan a las mujeres con endometritis aislada en un lugar intermedio entre las pacientes sin endometritis ni salpingitis y las que padecen de salpingitis. Las mujeres con endometritis aislada tienen un riesgo menor de padecer obstrucción tubaria subsiguiente con infertilidad que las que sólo tienen salpingitis.

SALPINGITIS. Los síntomas de salpingitis no tuberculosa comienzan con una secreción vaginal amarillenta o fétida por efecto de la cervicitis mucopurulenta y/o la vaginosis bacteriana o evolucionan gradualmente hasta incluir dolor en la línea media del abdomen y hemorragia vaginal anormal por endometritis; más tarde aparece dolor abdominal y pélvico bilateral a causa de la salpingitis que se acompaña de náusea, vómito e hipersensibilidad abdominal si ocurre peritonitis.

El dolor abdominal de la salpingitis no tuberculosa suele describirse como dolor sordo. Algunas mujeres no manifiestan dolor o bien éste es atípico, pero durante la exploración física o algún otro tipo de estudio como una laparoscopia por infertilidad se observan cambios de inflamación aguda. Cerca de 40% de las mujeres con enfermedad inflamatoria pélvica manifiestan una hemorragia uterina anormal antes del dolor o durante el mismo, en 20% existen síntomas de uretritis (disuria) y las mujeres con infección por gonococo o clamidia manifiestan síntomas de proctitis (dolor anorrectal, tenesmo y secreción o hemorragia rectal).

La exploración con espéculo vaginal revela datos de cervicitis mucopurulenta (secreción endocervical amarillenta, endocérvix que sangra fácilmente) en la mayoría de las mujeres con enfermedad inflamatoria pélvica gonocócica o por clamidia. La hipersensibilidad al mover el cuello uterino es causada por la distensión de las estructuras que sostienen a los anexos en el lado hacia el que se empuja el cuello uterino. La exploración bimanual revela hipersensibilidad del fondo uterino por endometritis e hipersensibilidad anormal de los anexos por salpingitis, que suele ser bilateral. Casi 50% de las mujeres con salpingitis aguda manifiesta edema de los anexos a la palpación, pero la exploración física de los anexos en una paciente con hipersensibilidad no es confiable. Casi 33% de las pacientes con salpingitis aguda tienen una temperatura inicial mayor de 38°C. En 75% de las pacientes con salpingitis aguda la velocidad de sedimentación eritrocítica (*erythrocyte sedimentation rate*, ESR) se acelera y en 60% se observa leucocitosis periférica.

A diferencia de la salpingitis no tuberculosa, la tuberculosis genital es más frecuente en mujeres mayores, muchas de las cuales son posmenopáusicas. Los síntomas principales son hemorragia vaginal anormal, dolor (incluso dismenorrea) e infertilidad. Cerca de 25% de estas mujeres exhibe un tumor en los anexos. La biopsia endometrial revela granulomas tuberculosos y constituye una muestra ideal para el cultivo.

PERIHEPATITIS Y PERIAPENDICITIS. Entre 3 y 10% de las mujeres con enfermedad inflamatoria pélvica aguda manifiestan dolor de tipo pleurítico en la parte superior del abdomen e hipersensibilidad (casi siempre circunscrita al cuadrante superior derecho). Los síntomas de perihepatitis aparecen al mismo tiempo o un poco después que los síntomas de enfermedad inflamatoria pélvica y a menudo ocultan a las molestias de los cuadrantes abdominales inferiores, suscitando un diagnóstico erróneo de colecistitis. Quizá en 5% de los casos de salpingitis aguda la laparoscopia revela inflamación perihepática que varía desde edema y eritema de la cápsula hepática hasta la presencia de un exudado con adherencias fibrinosas entre el peritoneo visceral y parietal. Cuando el tratamiento se retrasa y la laparoscopia se realiza en etapas más avanzadas, se observan adherencias densas similares a las cuerdas de un violín sobre el hígado; al aplicar tracción a las adherencias surge dolor por el esfuerzo o la posición en el cuadrante superior derecho. La perihepatitis, conocida también como *síndrome de Fitz-Hugh-Curtis*, se atribuyó durante muchos años a una salpingitis gonocócica, pero en la actualidad se sabe que muchos casos son causados por clamidia. En las pacientes con salpingitis por clamidia, la concentración sérica de anticuerpo microinmunofluorescente contra *C. trachomatis* es mucho más elevada cuando existe perihepatitis.

Uno de los signos físicos es la hipersensibilidad en el cuadrante superior derecho, que casi siempre abarca a los anexos y conlleva cervicitis, incluso en las pacientes sin síntomas sugestivos de salpingitis. Los resultados de las pruebas de la función hepática y la ecografía del cuadrante superior derecho son casi siempre normales. La presencia de cervicitis mucopurulenta e hipersensibilidad pélvica en una mujer joven con dolor subagudo de tipo pleurítico en el cuadrante superior derecho del abdomen y una ecografía de vesícula biliar normal sugiere el diagnóstico de perihepatitis.

Se ha observado periapendicitis (serositis del apéndice sin daño de la mucosa intestinal) en casi 5% de las pacientes sometidas a una apendicectomía por sospecha de apendicitis, pero también puede ocurrir como complicación de una salpingitis gonocócica o por clamidia.

Entre las mujeres con salpingitis, la infección por VIH es cada vez más frecuente conforme aumenta la gravedad de la salpingitis y cuando se forma un absceso tuboovárico que requiere hospitalización y drenaje quirúrgico. Sin embargo, entre las mujeres con infección por VIH y salpingitis, la respuesta clínica a los antimicrobianos convencionales (combinados con drenaje del absceso tuboovárico, cuando existe) ha sido satisfactoria.

Diagnóstico. En las pacientes con un diagnóstico dudoso no se debe diferir el tratamiento apropiado de la enfermedad inflamatoria pélvica; es mejor excederse con el diagnóstico y el tratamiento. Por otro lado, también es indispensable distinguir entre salpingitis y otros trastornos pélvicos, en especial alguna urgencia quirúrgica como apendicitis o embarazo ectópico.

El único método para identificar de manera definitiva una salpingitis es la laparoscopia, pero no resulta práctico realizar este estudio de rutina para confirmar el diagnóstico. La mayoría de las pacientes con enfermedad inflamatoria pélvica aguda se queja de dolor en los cuadrantes inferiores del abdomen de menos de tres semanas de duración, hipersensibilidad pélvica durante la exploración pélvica bimanual y signos de infección del tercio inferior del aparato genital (es decir, cervicitis mucopurulenta). Cerca de 60% de estas pacientes revela salpingitis en la laparoscopia y quizá entre 10 y 20% padece únicamente de endometritis. Entre las pacientes con estos datos, la temperatura rectal mayor de 38°C, la presencia de un tumor en los anexos y una ESR mayor de 15 mm/h despiertan la posibilidad de salpingitis, que se ha encontrado en la laparoscopia de 68% de estas pacientes con uno de estos datos adicionales, 90% de las enfermas con dos y 96% de las pacientes con tres. No obstante, sólo 17% de las pacientes con salpingitis confirmada por medio de una laparoscopia revela estos tres datos adicionales.

En una mujer con dolor e hipersensibilidad pélvica y exceso de polimorfonucleares (30 por 1 000 por campo microscópico en filamentos de moco cervical) o con más leucocitos que células epiteliales en el líquido vaginal (en ausencia de vaginitis por tricomonas, que también genera PMN en la secreción vaginal), el valor predictivo del diagnóstico clínico de enfermedad inflamatoria pélvica aguda aumenta, al igual que el inicio simultáneo con la menstruación, el antecedente de hemorragia menstrual anormal reciente, la presencia de un dispositivo intrauterino, el antecedente de salpingitis y el contacto sexual con un varón que padece de uretritis. El diagnóstico de apendicitis o de algún otro trastorno intestinal es más probable cuando desde el principio conlleva anorexia, náusea o vómito; el dolor comenzó después del día 14 del ciclo menstrual; o el dolor es unilateral y se circunscribe a los cuadrantes inferiores derecho o izquierdo. Ante la sospecha de enfermedad inflamatoria pélvica se debe realizar un análisis sérico en busca de la fracción beta de la gonadotropina coriónica humana; esta prueba es casi siempre positiva cuando existe un embarazo ectópico. De igual forma, la ecografía y la resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI) son útiles para identificar un absceso tuboovárico o pélvico. La resonancia magnética también puede mostrar un mayor diámetro tubario, líquido intratubario o engrosamiento de la pared tubaria en caso de salpingitis.

La aplicación principal e incuestionable de la laparoscopia en las mujeres con dolor en los cuadrantes inferiores del abdomen es la exclusión de otros problemas quirúrgicos. Algunos de los trastornos más comunes o graves que se pueden confundir con salpingitis (p. ej., apendicitis aguda, embarazo ectópico, hemorragia del cuerpo lúteo o tumor ovárico) son unilaterales. La presencia de dolor o de un tumor pélvico unilateral, aunque no es incompatible con enfermedad inflamatoria pélvica, constituye una indicación poderosa para realizar una laparoscopia a menos que el cuadro clínico se incline hacia una laparotomía. Otras indicaciones comunes para realizar una laparoscopia son los signos clínicos atípicos, como ausencia de infección en la parte inferior del aparato genital, la ausencia de un periodo menstrual, una prueba de embarazo positiva o la falta de respuesta al tratamiento apropiado. La biopsia endometrial es relativamente sensible y específica para el diagnóstico de endometritis, que se correlaciona bastante bien con la presencia de salpingitis.

Las muestras de moco endocervical que se obtienen por medio de un hisopo se someten a tinción de Gram para buscar polimorfonucleares y diplococos gramnegativos; además se someten a NAAT en busca de *N. gonorrhoeae* o *C. trachomatis*. El diagnóstico clínico de enfermedad inflamatoria pélvica que establece un ginecólogo experimentado se confirma por medio de una laparoscopia o biopsia endometrial aproximadamente en 90% de las mujeres que además tienen un cultivo positivo para *N. gonorrhoeae* o *C. trachomatis*. Incluso en las mujeres sin síntomas sugestivos de enfermedad inflamatoria pélvica aguda que acudían a una clínica de infecciones de transmisión sexual o clínica ginecológica de Pittsburgh, se encontró endometritis fuertemente vinculada a gonorrea endocervical, infección por clamidia o

vaginosis bacteriana, detectándola en 26, 27 y 15% de las mujeres con estos trastornos, respectivamente.

℞ ENFERMEDAD INFLAMATORIA PÉLVICA

Las guías de los CDC de 2006 recomiendan administrar tratamiento empírico contra la PID en mujeres jóvenes con vida sexual activa y en otras mujeres con riesgo de padecer esta enfermedad si experimentan dolor pélvico o hipogástrico cuando no es posible identificar otra causa del dolor y si la exploración pélvica muestra uno o más de los siguientes criterios para PID: dolor a la movilización del cuello uterino, hipersensibilidad del útero o hipersensibilidad de los anexos.

El tratamiento de la mujer con enfermedad inflamatoria pélvica se lleva a cabo de manera ambulatoria o con la paciente hospitalizada. En el estudio multicéntrico *Pelvic Inflammatory Disease Evaluation and Clinical Health* (PEACH), 831 mujeres con signos y síntomas de leves a moderadamente graves de enfermedad inflamatoria pélvica se dividieron de manera aleatoria en dos grupos: uno fue hospitalizado y recibió cefoxitina y doxiciclina por vía intravenosa (IV) y el otro grupo recibió tratamiento ambulatorio a base de una sola dosis intramuscular (IM) de cefoxitina combinada con doxiciclina por vía oral. Ambos grupos se sometieron a varios estudios clínicos y microbiológicos tanto de inmediato como a largo plazo. Sin embargo, se debe contemplar la posibilidad de hospitalizar a la paciente cuando 1) el diagnóstico es incierto y no es posible excluir una urgencia quirúrgica como apendicitis o embarazo ectópico, 2) la paciente está embarazada, 3) existe sospecha de un absceso pélvico, 4) la gravedad de la paciente o la presencia de náusea y vómito impiden el tratamiento ambulatorio, 5) la paciente padece infección por VIH, 6) la paciente se considera incapaz de seguir o tolerar el tratamiento en forma ambulatoria o 7) la paciente no ha respondido al tratamiento ambulatorio. Varios expertos también prefieren hospitalizar a las adolescentes con enfermedad inflamatoria pélvica al principio del tratamiento.

En el **cuadro 124-6** figuran las pautas posológicas combinadas recomendadas para el tratamiento ambulatorio o parenteral de la enfermedad inflamatoria pélvica. Las mujeres que reciben tratamiento ambulatorio deben recibir una combinación de antibióticos de amplio espectro como ceftriaxona contra una posible infección gonocócica seguida de doxiciclina contra la posible infección por *Chlamydia*. También se puede añadir metronidazol, si la paciente lo tolera, para favorecer la actividad contra anaerobios. Ni la doxiciclina ni las fluoroquinolonas ofrecen un espectro fiable contra la infección gonocócica. Las guías de los CDC de 2006 para el tratamiento ambulatorio de la PID incluyen la opción de utilizar una fluoroquinolona oral, con o sin metronidazol por 14 días, pero estas guías ya son obsoletas por el surgimiento de resistencia gonocócica a las fluoroquinolonas. A pesar de que se han realizado muy pocos estudios clínicos con una metodología razonable (en particular con un seguimiento prolongado), existe un metaanálisis que indica un conjunto de beneficios al proporcionar una cobertura suficiente contra anaerobios.

En pacientes hospitalizadas se han obtenido resultados similares con los dos tratamientos parenterales siguientes:

1. Doxiciclina (100 mg cada 12 h por vía intravenosa u oral) más cefotetán (2.0 g IV cada 12 h) o cefoxitina (2.0 g IV cada 6 h). Estos fármacos se administran por vía IV por lo menos durante 48 h a partir de que el cuadro comience a mejorar, para después pasar a doxiciclina (100 mg por vía oral cada 12 h) hasta completar un ciclo de 14 días.
2. Clindamicina (900 mg IV cada 8 h) más gentamicina (2.0 mg/kg IV o IM seguidos de 1.5 mg/kg cada 8 h) para las pacientes con función renal normal. No se ha valorado la eficacia de la administración de gentamicina una sola vez al día (combinando la dosis diaria total en una sola administración) en la PID, pero sí se ha confirmado en otras infecciones graves, por lo que se puede optar por esta modalidad.

El tratamiento con estos fármacos se prolonga por lo menos durante 48 h a partir de que el cuadro comience a mejorar, para después pasar a doxiciclina (100 mg por vía oral cada 12 h) o clindamicina (450 mg por vía oral cada 6 h) hasta completar un ciclo de 14 días. En caso de abscesos tuboováricos, la mayoría de los expertos recomienda la clindamicina oral en lugar de la doxiciclina para la terapéutica de mantenimiento, con el fin de ofrecer una mejor cobertura contra las infecciones por anaerobios.

SEGUIMIENTO. Las pacientes hospitalizadas deben mostrar una mejoría clínica significativa en un plazo de tres a cinco días. Las que reciban tratamiento ambulatorio se someterán a una nueva valoración clínica en 72 h. En una encuesta telefónica de seguimiento de mujeres con PID que acudieron a un servicio de urgencias y a las que se prescribió un tratamiento de 10 días a base de doxiciclina por vía oral, se observó que 28% no cumplió con el tratamiento prescrito y 41% lo suspendió antes de lo previsto (tras una media de 4.1 días), a menudo por la persistencia de los síntomas, la ausencia de síntomas o los efectos secundarios. Las mujeres que no responden en forma favorable al tratamiento ambulatorio deben ser hospitalizadas para recibir tratamiento parenteral y para realizarles más estudios, incluso valorar una posible laparoscopia. También se debe estudiar a la pareja sexual, quien recibirá tratamiento contra gonorrea e infección por *Chlamydia*. Una vez que concluye el tratamiento, si los síntomas reaparecen, la paciente no ha seguido el tratamiento o ha tenido de nuevo contacto con una pareja sexual no tratada, será necesario repetir las pruebas para descartar una infección persistente o recidivante por *N. gonorrhoeae* o *C. trachomatis*.

CUADRO 124-6 PAUTAS POSOLÓGICAS COMBINADAS DE LOS ANTIMICROBIANOS RECOMENDADOS PARA EL TRATAMIENTO AMBULATORIO O PARENTERAL DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA PÉLVICA

Pautas ambulatorias	Pautas parenterales
Pauta A Ofloxacina, 400 mg PO cada 12 h durante 14 días *o* Levofloxacina 500 mg PO diariamente durante 14 días *más*[a] Metronidazol 500 mg PO cada 12 h durante 14 días	Comenzar el tratamiento parenteral con alguno de los esquemas siguientes; continuar el tratamiento parenteral hasta 48 h después de obtener mejoría clínica; más tarde cambiar a tratamiento ambulatorio como se describe en el texto **Pauta A** Cefotetán 2 g IV cada 12 h *o* Cefoxitina 2 g IV cada 6 h *más* Doxiciclina 100 mg IV o PO cada 12 h **Pauta B** Clindamicina 900 mg IV cada 8 h *más* Gentamicina, dosis de carga de 2 mg/kg IV o IM, más tarde dosis de mantenimiento 1.5 mg/kg cada 8 h
Pauta B Ceftriaxona 250 mg IM en una sola dosis *más* Doxiciclina 100 mg PO cada 12 h durante 14 días *más*[a] Metronidazol 500 mg PO cada 12 h durante 14 días	

[a] Algunos expertos recomiendan añadir metronidazol.
Fuente: tomado de los *Centers for Disease Control and Prevention*: MMWR Recomm Rep 55(RR-11):1, 2006.

CIRUGÍA. La cirugía sólo forma parte necesaria del tratamiento de la salpingitis en caso de infección potencialmente letal (como la rotura o la amenaza de rotura de un absceso tuboovárico) o para drenar un absceso. Por lo general basta una cirugía conservadora. Suele ser posible drenar los abscesos pélvicos por medio de una colpotomía posterior y se puede recurrir al lavado peritoneal como tratamiento de una peritonitis generalizada.

Pronóstico. Las secuelas tardías comprenden infertilidad por obstrucción tubaria bilateral, embarazo ectópico por cicatrización tubaria sin obstrucción, dolor pélvico crónico y salpingitis recurrente. El riesgo de infertilidad después de una salpingitis por obstrucción tubaria en un estudio grande en Suecia fue de 11% después de un episodio de salpingitis, 23% luego de dos episodios y 54% después de tres o más episodios. En un estudio realizado en la Universidad de Washington se encontró que después de una enfermedad inflamatoria pélvica el riesgo de embarazo ectópico es siete veces mayor y el de histerectomía es ocho veces mayor.

Prevención. En un estudio clínico comparativo y aleatorizado diseñado para definir si la detección selectiva de infección por clamidia reduce el riesgo de padecer enfermedad inflamatoria pélvica ulterior, se encontró que las mujeres seleccionadas para someterse a esta detección tuvieron un índice 56% menor de enfermedad inflamatoria pélvica en el siguiente año que las mujeres que recibieron la atención habitual sin detección. Esta publicación ayudó a establecer los principios nacionales estadounidenses para la detección de clamidia con base en el riesgo entre mujeres jóvenes, considerándolos como una manera muy eficaz para reducir la frecuencia de enfermedad inflamatoria pélvica y la prevalencia de secuelas ulteriores y reduciendo al mismo tiempo la transmisión sexual de *C. trachomatis*.

LESIONES ULCEROSAS GENITALES O PERIANALES

Un grupo de STI importantes se caracteriza por la presencia de úlceras genitales y la mayor parte de estas enfermedades aumenta claramente el riesgo de transmisión sexual y de VIH. En un estudio sobre úlceras genitales efectuado en 1996 en 10 de las ciudades de Estados Unidos con mayores índices de sífilis primaria, la prueba de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en las muestras de las úlceras reveló la presencia de HSV en 62% de los pacientes, *Treponema pallidum* en 13% y *Haemophilus ducreyi* en 12 a 20%. Hoy en día, probablemente el herpes genital represente una mayor proporción de úlceras genitales en Estados Unidos y en otros países industrializados.

En Asia y en África hubo un tiempo en que se consideró que el chancro blando **(fig. 124-6)** era el tipo de úlcera genital más frecuente, seguido de la sífilis y, en último término, del herpes genital. La lucha por contener el chancro blando y la sífilis aunada a la mayor frecuencia de

FIGURA 124-6. Chancroide: úlceras múltiples, dolorosas y en sacabocado con bordes socavados en los labios después de la autoinoculación.

FIGURA 124-7. Linfogranuloma venéreo: linfadenopatía dolorosa muy grande en los ganglios linfáticos femorales e inguinales, separados por una hendidura originada por el ligamento de Poupart. El "signo del surco" no se considera específico de LGV; por ejemplo, algunos linfomas se acompañan de signo.

recidivas o la persistencia del herpes genital atribuible al número creciente de personas inmunodeprimidas con infección por el VIH, son la causa de que los estudios recientes con PCR de las úlceras genitales demuestren claramente que su causa más frecuente es, en algunos países en vías de desarrollo, el herpes genital. El linfogranuloma venéreo (LGV; **fig. 124-7**) y la donovanosis (granuloma inguinal) siguen causando úlceras genitales en los países en vías de desarrollo. El LGV prácticamente desapareció de los países industrializados durante los primeros 20 años de la pandemia del VIH, pero se han producido nuevos brotes epidémicos en Europa (incluido el Reino Unido), Estados Unidos y Australia. En estos brotes, el LGV por lo general se circunscribe a la región anal y rectal de varones homosexuales a menudo acompañado del VIH e infección por el virus de la hepatitis C o por ambos. Otras causas de úlceras genitales son 1) la candidosis y las verrugas genitales traumatizadas, ambos de fácil diagnóstico, 2) las lesiones genitales de una dermatosis generalizada y 3) las manifestaciones cutáneas de algunas enfermedades generalizadas, como las úlceras mucocutáneas del síndrome de Stevens-Johnson o la enfermedad de Behçet.

Diagnóstico. Aunque no es posible diagnosticar con certeza la mayor parte de las úlceras genitales sólo por su cuadro clínico, éste sirve, junto con las consideraciones epidemiológicas **(cuadro 124-7)**, como guía para el tratamiento inicial **(cuadro 124-8)** en tanto se reciben los resultados de los demás estudios. Los médicos deben solicitar un análisis serológico rápido de sífilis en todos los casos de úlcera genital y una inmunofluorescencia directa en campo oscuro (o una PCR cuando se cuenta con ella) para *T. pallidum* ante cualquier lesión, salvo en las que sean muy características del HSV (es decir, las que muestren vesículas herpéticas). Toda paciente con úlceras genitales se debe someter a una prueba serológica en busca de infección por el virus de inmunodeficiencia humana.

Las vesículas, pústulas típicas o grupos de úlceras dolorosas precedidos de lesiones vesiculopustulosas indican un herpes genital. Estos cuadros clínicos típicos permiten la detección óptima del virus; sin embargo, muchos pacientes desean confirmar el diagnóstico y además la diferenciación entre el HSV-1 y el HSV-2 tiene consecuencias para el pronóstico, puesto que las recidivas son más frecuentes con este último.

La presencia de úlceras duras e indoloras con adenopatía inguinal firme y no dolorosa sugiere sífilis primaria. Cuando el primer examen bajo campo oscuro y la prueba serológica rápida de sífilis son negativos al principio y la paciente acepta someterse a seguimiento y abstinencia sexual, la realización de otros dos exámenes bajo campo oscuro en días sucesivos antes de emprender el tratamiento mejora la sensibilidad del diagnóstico de sífilis. De igual forma, si la prueba serológica para sífilis se repite una o dos semanas después del tratamiento de una sífilis primaria seronegativa casi siempre es posible observar seroconversión.

Las úlceras "atípicas" o clínicamente triviales son en ocasiones una manifestación del herpes genital más frecuente que las clásicas lesiones vesiculopus-

CUADRO 124-7 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LAS ÚLCERAS GENITALES

Característica	Sífilis	Herpes	Chancro blando	Linfogranuloma venéreo	Donovanosis
Periodo de incubación	9-90 días	2-7 días	1-14 días	3 días a 6 semanas	1-4 semanas (hasta 6 meses)
Lesiones primarias iniciales	Pápula	Vesícula	Pústula	Pápula, pústula o vesícula	Pápula
Número de lesiones	Por lo general una	Múltiples	Por lo general múltiples, pueden reunirse	Por lo general una; a menudo no se detecta pese a la linfadenopatía	Variable
Diámetro	5-15 mm	1-2 mm	Variable	2-10 mm	Variable
Bordes	Bien delimitados, resaltados, redondeados u ovalados	Eritematosos	Indeterminados, anfractuosos, irregulares	Resaltados, redondeados u ovalados	Resaltados, irregulares
Profundidad	Superficiales o profundas	Superficiales	Excavadas	Superficiales o profundas	Alta
Base	Lisa, no purulenta, relativamente avascular	Serosa, eritematosa, avascular	Purulenta, sangra fácilmente	Variable, avascular	Roja y aterciopelada, sangra fácilmente
Induración	Dura	Ausente	Blanda	Ocasionalmente dura	Dura
Dolor	Poco frecuente	Frecuente sensibilidad	Por lo general muy sensible	Variable	Raro
Adenopatías	Duras, no dolorosas, bilaterales	Duras, dolorosas, a menudo bilaterales en el episodio inicial	Dolorosas, pueden supurar, loculadas, por lo general unilaterales	Dolorosas, pueden supurar, loculadas, por lo general unilaterales	Ninguna; seudobubas

Fuente: tomado de RM Ballard, en KK Holmes et al (eds): *Sexually Transmitted Diseases*, 4th ed. New York, McGraw-Hill, 2008.

CUADRO 124-8 TRATAMIENTO INICIAL DE LAS ÚLCERAS PERIANALES

Causas habituales
Virus del herpes simple (HSV)
Treponema pallidum (sífilis primaria)
Haemophilus ducreyi (chancro blando)

Análisis inicial habitual
Estudio en campo oscuro, FA directo o PCR para *T. pallidum*, prueba RPR o VDRL para sífilis (si es negativa pero se sospecha una sífilis primaria, repetir en una semana); cultivo, FA directo, ELISA o PCR para el HSV; considerar serología específica para HSV-2. En zonas endémicas: PCR o cultivo de *H. ducreyi*

Tratamiento inicial

Sospecha o herpes confirmado (historia o presencia de vesículas)
Tratamiento del herpes genital con aciclovir, vanciclovir o famciclovir

Sífilis confirmada (campo oscuro, FA o PCR que muestre *T. pallidum*, o RPR reactiva):
Penicilina benzatínica 2.4 millones de U IM una vez al paciente, a parejas seronegativas recientes (es decir, 3 últimos meses) y a todas las parejas seropositivas

Sospecha o chancro blando confirmado (prueba diagnóstica positiva *o* exclusión de HSV y sífilis con persistencia de la lesión):
Ciprofloxacina 500 mg PO en una sola dosis *o*
Ceftriaxona 250 mg IM en una sola dosis *o*
Azitromicina 1 g PO en dosis única

Nota: FA, anticuerpo fluorescente (*fluorescent antibody*); PCR, reacción en cadena de polimerasa; RPR, reagina plasmática rápida (*rapid plasma reagin*); ELISA, prueba de inmunoadsorbente ligado a enzimas (*enzyme-linked immunosorbent assay*); HSV, virus del herpes simple; VDRL, *Venereal Disease Research Laboratory*.

tulosas. Por tanto, en estas lesiones también están indicados los estudios específicos del HSV (cap. 172). Los análisis serológicos de anticuerpos séricos específicos contra el HSV-2 comercializados en la actualidad resultan negativos en algunos casos, principalmente en los pacientes que acuden al médico poco después del episodio inicial de contagio o cuando la causa de las lesiones es el HSV-1 (como ocurre a menudo hoy en día). Además, una prueba positiva para anticuerpos de HSV-2 no prueba que las lesiones herpéticas sean recurrentes, puesto que casi 25% de la población estadounidense (y sin duda una mayor proporción de los individuos con mayor riesgo de padecer otras enfermedades de transmisión sexual) se torna seropositiva para HSV-2 durante etapas tempranas de la edad adulta. Aunque existen en el comercio estadounidense varias pruebas específicas para HSV-2, su especificidad no es de 100% y, por lo tanto, un resultado positivo en la prueba serológica para HSV-2 no permite al médico informar al paciente que probablemente tenga herpes genital, por lo que debe aprender a identificar los síntomas, evitar las relaciones sexuales durante los periodos de recurrencia y considerar el uso de condón o el tratamiento antivírico, pues ambas medidas reducen la transmisión a la pareja sexual.

La presencia de *H. ducreyi* en el cultivo (o por medio de PCR, si se cuenta con esta técnica) resulta de gran utilidad en las úlceras dolorosas y purulentas, principalmente en las que se acompañan de adenopatías inguinales fluctuantes o eritema en la piel que las cubre, cuando el chancro blando es frecuente en la comunidad o cuando el paciente refiere haber tenido contacto sexual reciente en una zona endémica (p. ej., en países en vías de desarrollo). Los ganglios linfáticos hipertróficos y fluctuantes se deben aspirar para obtener muestras de cultivo o PCR con el fin de detectar *H. ducreyi* y para someterlos a tinción de Gram y cultivo destinados a descartar otras bacterias patógenas.

Cuando las úlceras genitales persisten más allá de la evolución natural de un episodio inicial de herpes (dos o tres semanas), chancro blando o sífilis (hasta seis semanas) y no ceden con el tratamiento antimicrobiano, está indicado, además de las pruebas habituales para herpes, sífilis y chancro blando, el estudio por medio de biopsia para excluir la posibilidad de donovanosis, carcinoma y otras dermatosis no venéreas. También se debe hacer una serología del VIH, puesto que el herpes genital persistente y crónico es frecuente en el síndrome de inmunodeficiencia humana.

Rx LESIONES ULCEROSAS GENITALES O PERIANALES

Por lo general se recomienda tratar de inmediato las úlceras genitales agudas (luego de tomar las muestras necesarias para el diagnóstico) antes de obtener los resultados de los estudios por varias razones: las pacientes con un episodio inicial o recurrente de herpes genital o anorrectal casi siempre mejoran con el tratamiento antivírico inmediato por vía oral (cap. 172); el tratamiento precoz de las úlceras genitales de transmisión sexual reduce la transmisión ulterior; y algunas pacientes no regresan para conocer los resultados de las pruebas y obtener otro tratamiento. Las pacientes con lesiones ulcerosas no vesiculadas que quizá no vuelvan para su seguimiento o que es probable que continúen con actividad sexual deben recibir un tratamiento inicial contra sífilis y un tratamiento empírico contra el chancro blando si la exposición tuvo lugar en una zona donde esta enfermedad es frecuente o si existe supuración de las adenopatías regionales. En los lugares donde los recursos son escasos y que no disponen de pruebas diagnósticas rápidas, el tratamiento empírico contra sífilis y chancro blando ayuda a dominar ambas enfermedades. Por último, el tratamiento antimicrobiano empírico está indicado cuando las úlceras persisten y el diagnóstico sigue siendo dudoso después de una semana de observación y pese a la lucha por identificar el herpes simple, la sífilis y el chancro blando.

PROCTITIS, PROCTOCOLITIS, ENTEROCOLITIS Y ENTERITIS

La *proctitis* de transmisión sexual se caracteriza por inflamación circunscrita a la mucosa rectal (los 10 o 12 cm más distales) y es resultado de la inoculación rectal directa de los microorganismos patógenos típicos de las STD. Por el contrario, la inflamación que se extiende desde el recto hasta el colon (*proctocolitis*) y abarca tanto al intestino delgado como al grueso (*enterocolitis*) o sólo al intestino delgado (*enteritis*) puede ser consecuencia de la ingestión de los microorganismos patógenos intestinales típicos por el contacto sexual oral-anal. El dolor anorrectal y la secreción rectal sanguinolenta y mucopurulenta indican una proctitis o una proctocolitis. La primera suele producir tenesmo (con intentos frecuentes de defecación pero sin diarrea verdadera) y estreñimiento, en tanto que la segunda y la enterocolitis a menudo se acompañan de diarrea verdadera. En las tres enfermedades, la anoscopia revela casi siempre la presencia de exudado mucoso y de una mucosa que tiende a sangrar con facilidad (es decir, una "prueba de limpieza" positiva) algunas veces con petequias o úlceras de la mucosa. Es necesario tomar una muestra del exudado para realizar una tinción de Gram y otros estudios microbiológicos. La sigmoidoscopia y la colonoscopia revelan inflamación circunscrita al recto en la proctitis o bien se extiende por lo menos hasta el recto sigmoides en la proctocolitis.

La era del SIDA ha traído consigo un cambio extraordinario del espectro clínico y causal de las infecciones intestinales de los varones homosexuales. El número de casos de las STI intestinales agudas antes descritas descendió a medida que disminuyó la frecuencia de las conductas sexuales de alto riesgo en este grupo. Al mismo tiempo, el número de infecciones intestinales oportunistas vinculadas al SIDA se elevó rápidamente y muchas de ellas se acompañan de síntomas crónicos o recurrentes. La frecuencia de estas infecciones ha disminuido gracias al tratamiento antirretrovírico, que es cada vez más eficaz. Al principio se aislaron dos especies de microorganismos vinculadas con los síntomas intestinales de los varones homosexuales y que ahora se conocen como *Helicobacter cinaedi* y *Helicobacter fennelliae*; ambos se aislaron más tarde en la sangre de los varones infectados con VIH y con un síndrome de dermatitis multifocal y artritis.

La transmisión de HSV, *N. gonorrhoeae* o *C. trachomatis* (que hoy en día comprende de nuevo cepas de *C. trachomatis* de LGV) durante el coito anal es la causa de la mayor parte de las proctitis infecciosas en las mujeres y varones homosexuales que actúan como receptores. Asimismo, la sífilis tanto primaria como secundaria puede originar lesiones anales o anorrectales, con o sin síntomas. La proctitis gonocócica o por clamidia se ubica tradicionalmente en la mucosa rectal más distal y las criptas anales; es bastante leve desde el punto de vista clínico y no se acompaña de manifestaciones generalizadas. Por el contrario, la proctitis primaria por el virus de herpes simple y la proctocolitis por cepas de *C. trachomatis* que originan linfogranuloma venéreo casi siempre causan dolor anorrectal intenso y a menudo fiebre. En el linfogranuloma venéreo o la sífilis puede haber úlceras perianales o linfadenopatía inguinal, que suelen ser causadas por el virus de herpes simple. La proctitis herpética primaria se complica en ocasiones con radiculopatías de las raíces sacras, que por lo general se manifiesta en forma de retención urinaria, esfínter anal flácido o estreñimiento. En el linfogranuloma venéreo, la biopsia rectal revela abscesos, granulomas y células gigantes en las criptas, características similares a las de la enfermedad de Crohn; cuando se observan estos datos es necesario realizar un cultivo rectal y pruebas serológicas en busca de linfogranuloma venéreo, que es una infección curable. La sífilis también provoca la formación de granulomas rectales, casi siempre acompañados de infiltración de células plasmáticas y otros mononucleares. La sífilis, el linfogranuloma venéreo y la infección por el virus de herpes simple en el recto se acompañan de adenopatía perirrectal que en ocasiones se confunde con cáncer; la sífilis, el linfogranuloma venéreo, la infección por el virus de herpes simple y el chancroide anal se acompañan de adenopatía inguinal puesto que los ganglios linfáticos anales drenan en los ganglios linfáticos inguinales.

La inflamación del intestino delgado (enteritis) y la colitis proximal se manifiestan por diarrea y distensión abdominal o dolor tipo cólico sin síntomas anorrectales y con una anoscopia y sigmoidoscopia normales. La enteritis de

los varones homosexuales no infectados por el VIH suele ser causada por *Giardia lamblia*. Las causas más frecuentes de proctocolitis de transmisión sexual son *Campylobacter* o especies de *Shigella*.

PROCTITIS, PROCTOCOLITIS, ENTEROCOLITIS Y ENTERITIS

La proctitis aguda en los individuos que practican el coito anorrectal por lo general se transmite por vía sexual. Estos pacientes se deben someter a una anoscopia para identificar úlceras o vesículas rectales y petequias después de tomar una muestra de la mucosa rectal con un hisopo; para examinar los exudados rectales en busca de polimorfonucleares y diplococos gramnegativos, y para obtener una muestra del recto con un hisopo para realizar estudios de gonorrea, infección por clamidia, herpes y sífilis. Mientras se obtienen los resultados, los pacientes con proctitis deben recibir tratamiento empírico según el síndrome que presentan, por ejemplo, ceftriaxona (una sola dosis intramuscular de 125 mg para gonorrea) combinada con doxiciclina (100 mg cada 12 h por vía oral durante siete días para la posible infección por clamidia) y además tratamiento contra herpes o sífilis cuando está indicado.

PREVENCIÓN Y LUCHA CONTRA LAS STI

Para prevenir y contener a las infecciones de transmisión sexual es necesario lo siguiente:

1. Reducir el índice promedio de exposición sexual a las enfermedades de transmisión sexual modificando las conductas sexuales arriesgadas y las normas conductuales entre las personas predispuestas o infectadas en todos los grupos de la población. Uno de los cambios necesarios es reducir el número total de parejas sexuales y el número de parejas sexuales simultáneas.
2. Reducir el potencial de transmisión fomentando la actividad sexual segura, el uso de condón durante las relaciones sexuales casuales o comerciales, la vacunación contra el HBV y HPV, la circuncisión masculina y un número creciente de otros métodos (p. ej., la detección y el tratamiento tempranos de otras enfermedades de transmisión sexual para reducir el potencial de la transmisión sexual del VIH). Hoy en día, con base en estudios longitudinales realizados en el último decenio, se sabe que el uso perseverante de condón confiere protección significativa tanto a varones como a mujeres contra todas las enfermedades de transmisión sexual descritas, incluso VIH, HPV y HSV así como gonorrea y clamidiosis. Tal vez la única excepción son las infestaciones por *Phthirus pubis* y *Sarcoptes scabiei*.
3. Acortar la duración del periodo de contagio de las enfermedades de transmisión sexual mediante la detección a tiempo y la administración de tratamiento curativo o supresor de los pacientes y de sus parejas sexuales.

La detección y la prevención a menudo se ven limitadas por las restricciones de tiempo y dinero impuestas por los modelos de atención médica y la renuencia de algunos médicos para hacer preguntas con respecto a conductas sexuales estigmatizadas. Como muestra la **figura 124-8**, los esfuerzos de los médicos para detectar y tratar las STI dependen en parte de los esfuerzos realizados por la sociedad para educar a los jóvenes sobre la forma de reconocer los síntomas de estas enfermedades, motivar a los que tienen síntomas para que busquen asistencia lo más pronto posible y facilitar el acceso físico y económico a esta asistencia haciéndola más aceptable, ante todo a los jóvenes indigentes que son los que tienen mayores probabilidades de adquirir una infección de transmisión sexual.

Puesto que muchas personas infectadas no manifiestan síntomas o no los reconocen ni notifican, los médicos deben valorar sistemáticamente a sus pacientes adolescentes y adultos jóvenes de padecer una STI por medio de una detección selectiva. Las *U.S. Preventive Services Task Force Guidelines* recomiendan llevar a cabo pruebas sistemáticas para detectar *C. trachomatis* en toda mujer ≤25 años de edad con vida sexual activa que acude a un centro de asistencia sanitaria (al menos una vez al año); en las mujeres mayores el estudio se realiza si tienen más de un compañero sexual, han iniciado una nueva relación sexual desde la última vez que fueron estudiadas o tienen diagnóstico de otra STI. En algunas regiones de Estados Unidos, la detección selectiva generalizada de infección cervicouterina por *C. trachomatis* entre mujeres jóvenes redujo de 50 a 60% su prevalencia y además este tipo de estudio protege a las mujeres frente a la PID. Las pruebas sensibles de amplificación genética en orina permiten ampliar la detección a varones adultos y adolescentes, así como a niñas en quienes la exploración no se ha planificado o es impráctica (p. ej., durante los exámenes que se realizan regularmente antes de que participen en actividades deportivas o durante las evaluaciones médicas iniciales de las adolescentes).

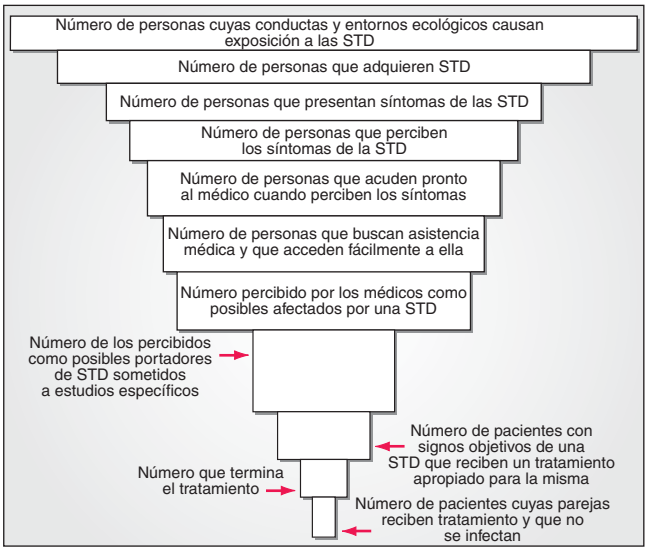

FIGURA 124-8. Puntos de control críticos de las intervenciones preventivas y clínicas contra las enfermedades de transmisión sexual (STD). [*Adaptada de HT Waller y MA Piot: Bull World Health Organ 41:75, 1969 y 43:1, 1970; y de "Resource allocation model for public health planning-a case study of tuberculosis control," Bull World Health Organ 84(Suppl), 1973.*]

Si bien en los países industrializados la gonorrea es hoy mucho menos frecuente que la infección por clamidias, todavía está justificado realizar pruebas para diagnosticar *N. gonorrhoeae* en mujeres y adolescentes que acuden a las clínicas de STD y para las adolescentes y mujeres jóvenes sexualmente activas procedentes de zonas con alta prevalencia de la enfermedad. Los NAAT múltiples que combinan la detección de *N. gonorrhoeae* y *C. trachomatis* en un solo análisis de bajo costo facilitan la prevención y contención de estas infecciones en la población en alto riesgo.

Todo paciente con una infección de transmisión sexual nueva o con riesgo de padecer una infección transmitida por vía sexual según la evaluación sistemática del riesgo, así como toda embarazada, se debe someter a una prueba serológica en busca de sífilis e infección por el VIH y recibir el asesoramiento correspondiente sobre VIH antes y después de la prueba. En varios estudios clínicos aleatorizados se ha demostrado que este tipo de asesoramiento en las pacientes con infecciones de transmisión sexual reduce considerablemente el riesgo de adquirir otra infección de este tipo; además, en la actualidad, se debe considerar como parte esencial de la conducta diagnóstico-terapéutica ante las infecciones de transmisión sexual. También está indicado realizar pruebas serológicas en busca de anticuerpos contra el virus de hepatitis B antes de vacunar a las personas con riesgo, como son los homosexuales activos y los drogadictos que se aplican drogas inyectadas. Sin embargo, en la mayoría de los jóvenes, es más práctico vacunar contra el virus de hepatitis B sin necesidad de realizar una detección serológica previa. En el año 2006, el *Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) de los CDC recomendó lo siguiente: 1) vacunación universal contra la hepatitis B para todos los adultos no vacunados en situaciones en las cuales existe una alta proporción de adultos con riesgo de contraer al HBV (p. ej., clínicas para el tratamiento de enfermedades de transmisión sexual, circunstancias en que se realizan pruebas y tratamientos para VIH, clínicas para la prevención y tratamiento de la farmacodependencia, servicios sanitarios dirigidos a varones usuarios de drogas inyectables que además tienen relaciones sexuales con otros varones y servicios penitenciarios). 2) En otras unidades de atención médica primaria y de especialidad donde los adultos con riesgo de contraer al HBV reciben atención, el personal sanitario debe informar a todo paciente sobre los beneficios de la vacunación, los factores de riesgo para contraer al HBV, y las personas en quienes se recomienda la vacunación; los individuos que deben ser vacunados son los adultos con factores de riesgo para contraer al HBV y los adultos que solicitan la protección que confiere esta vacuna. Para fomentar la vacunación en todos los entornos, el personal sanitario debe implementar mecanismos estandarizados para identificar a los adultos en quienes se recomienda la vacuna contra la hepatitis B; la vacuna contra HBV se debe administrar como parte de la atención médica sistemática y no es necesario identificar factores de riesgo para contraer al HBV para vacunar a los adultos; se debe disponer de un mecanismo de reembolso para eliminar las barreras financieras a la vacunación contra la hepatitis B.

En el año 2007, la ACIP recomendó la vacunación sistemática de mujeres de nueve a 26 años de edad con la vacuna cuadrivalente de HPV (contra HPV ti-

pos 6, 11, 16 y 18), aprobada por la *U.S. Food and Drug Administration*; la edad óptima para la vacunación es de los 11 a 12 años de edad puesto que existe un alto riesgo de infección por HPV después del inicio de la actividad sexual.

La *notificación a la pareja* consiste en identificar e informar a las parejas sexuales de los pacientes infectados acerca de su posible exposición a una STI, su exploración y estudio y su tratamiento, cuando esté indicado. En un conjunto de 22 informes relativos a la notificación del compañero durante el decenio de 1990, los pacientes índice con gonorrea o infección por clamidias mencionaron un promedio de 0.75 a 1.6 parejas, de las cuales entre 25 y 33% padecían de una infección; los que tenían sífilis mencionaron de 1.8 a 6.3 parejas, de las cuales estaban infectadas entre 33 y 50% y los que tenían infección por el VIH mencionaron entre 0.76 y 5.31 parejas, de las cuales 25% estaban infectadas. Las personas que transmiten la infección o que la han contraído recientemente y se encuentran aún en periodo de incubación no suelen tener síntomas o éstos son leves, de manera que sólo acuden al médico cuando son informados acerca de su exposición. Por lo tanto, el médico debe alentar a los pacientes para que participen en la notificación a la pareja, comprobar que las personas expuestas reciben la notificación y garantizar la confidencialidad a todos los implicados. En Estados Unidos, los Departamentos de Sanidad locales suelen ofrecer ayuda para la notificación, tratamiento y asesoramiento de la pareja. Al parecer es posible, y al mismo tiempo útil, notificar a los compañeros expuestos dentro del periodo de probable contagio, que es de un mes antes en el caso de gonorrea, uno o dos meses para la infección por clamidias y hasta tres meses para la sífilis precoz.

Los pacientes con una STI de nueva aparición siempre tienen un contacto *inicial* que les transmitió la infección; además, pueden tener un contacto *secundario* (*propagado* o *expuesto*) con el que practicaron el sexo después de haber contraído la infección. La identificación y el tratamiento de estos dos tipos de contactos persiguen objetivos distintos. El tratamiento del contacto inicial (a menudo un contacto casual) beneficia a toda la comunidad y evita una mayor transmisión de la enfermedad; el tratamiento de los contactos secundarios de exposición más reciente (los más frecuentes son los cónyuges u otras parejas sexuales estables) previene tanto el desarrollo de complicaciones graves (p. ej., la PID) para la pareja como la reinfección del paciente índice. En una encuesta realizada en una muestra aleatoria de médicos estadounidenses se encontró que la mayoría de los pacientes instruidos evitan las relaciones sexuales durante el tratamiento, usan preservativos, e informan a sus parejas sexuales después de haberse enterado del diagnóstico de gonorrea, infección por clamidia o sífilis; en algunos casos, los médicos les proporcionaron medicamentos para sus parejas; sin embargo, casi no hubo seguimiento en las parejas. En un estudio clínico aleatorizado se comparó el hecho de que el paciente proporcionara el tratamiento a sus parejas que habían sido expuestas a gonorrea o clamidiosis con la notificación convencional y la recomendación a las parejas sexuales para que buscaran atención por una enfermedad de transmisión sexual; el tratamiento suministrado por los mismos pacientes (*patient's delivery of partner's therapy*, PDPT), también conocido como *tratamiento expedido a través de la pareja sexual* (*expedited partner therapy*, EPT) reduce en forma significativa los índices combinados de la infección del paciente índice con *N. gonorrhoeae* o *Chlamydia*. Las variaciones entre los diferentes estados en cuanto a las regulaciones gubernamentales de este método terapéutico no están bien definidas, pero el reporte final de las guías terapéuticas para las enfermedades de transmisión sexual de los CDC del año 2006 (*http://www.cdc.gov/std/treatment/EPTFinalReport2006.pdf*) describe su uso potencial. A la fecha, muchos médicos recurren al EPT; en algunas situaciones no es factible y puede ocasionar sanciones legales en algunos estados.

En resumen, los médicos y organismos de salud pública comparten la responsabilidad de la prevención y regulación de las infecciones de transmisión sexual. En esta era de la medicina de contienda por los gastos sanitarios, la misión de los médicos de atención primaria ha adquirido una importancia creciente tanto en la prevención como en el diagnóstico y el tratamiento de estas infecciones.

LECTURAS ADICIONALES

Centers for Disease Control and Prevention: Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006. MMWR Recomm Rep 55(RR-11):1, 2006 (Erratum in MMWR Recomm Rep 55(36):997, 2006)

Fredricks DN et al: Molecular identification of bacteria associated with bacterial vaginosis. N Engl J Med 353:1899, 2005

FUTURE II Group: Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. N Engl J Med 356:1915, 2007

Golden MR et al: Effect of expedited treatment of sex partners on recurrent or persistent gonorrhea or chlamydial infection. N Engl J Med 352:676, 2005

Holmes KK et al (eds): *Sexually Transmitted Diseases*, 4th ed. New York, McGraw-Hill, 2008

Manhart LE, Holmes KK: Randomized controlled trials of individual-level, population-level, and multilevel interventions for preventing sexually transmitted infections: What has worked? J Infect Dis 191(Suppl 1):S7, 2005

Markowitz LE et al: Quadrivalent human papillomavirus vaccine: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep 56(RR-2):1, 2007

Mast EE et al: A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Part II: Immunization of adults. MMWR Recomm Rep 55(RR-16):1, 2006

Workowski KA: Sexually transmitted disease treatment guidelines. Clin Infect Dis 44(Suppl 3):S1, 2007

World Health Organization: Sexually transmitted diseases diagnostics initiative. Geneva, WHO, 2001 *(http://www.who.int/std_diagnostics/ news/SDI_founding_members.htm)*

SECCIÓN 3 SÍNDROMES CLÍNICOS: INFECCIONES NOSOCOMIALES

125 Infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria

Robert A. Weinstein

Son enormes los costos que conllevan las infecciones adquiridas en el hospital (nosocomiales o intrahospitalarias) y otras infecciones relacionadas con la asistencia a la salud. Se estima que estas infecciones cada año afectan a más de dos millones de pacientes o representan un costo de 4 500 millones de dólares y contribuyen a 88 000 defunciones en los hospitales estadounidenses. El número creciente de pacientes inmunodeficientes, bacterias resistentes a antibióticos y superinfecciones víricos, así como los dispositivos y procedimientos cruentos, han puesto a prueba los esfuerzos para reducir los riesgos de las infecciones. No obstante, se dispone de directrices para prevenir y controlar estas infecciones las cuales están basadas en pruebas científicas **(cuadro 125-1)**; de acuerdo con algunas estimaciones, la aplicación constante de estas directrices reduce el riesgo de las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria en más de 33% y el punto de vista de los defensores del consumidor cada vez más prevaleciente es que casi todas estas infecciones se pueden prevenir. En este capítulo se analizan las infecciones adquiridas durante la asistencia a la salud y las relacionadas con dispositivos así como las actividades básicas de vigilancia, prevención, control y tratamiento que se han realizado para hacer frente a estos problemas.

ORGANIZACIÓN, RESPONSABILIDADES Y ANÁLISIS CRECIENTE DE LOS PROGRAMAS PARA EL CONTROL DE LAS INFECCIONES

Las normas de la *Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations* obligan a todos los hospitales certificados a que pongan en práctica un programa de vigilancia, prevención y control de las infecciones intrahospitalarias. Se requiere la formación de médicos en el control de las infecciones y en epidemiología sanitaria en los programas de residencia de infectología y también se puede tener acceso a ellos a través de cursos por Internet. Los reembolsos relacionados con los diagnósticos han hecho que los administradores de hospitales presten cada vez más atención al control de las infecciones. Las preocupaciones del gobierno respecto a la "seguridad de los pacientes" han

CUADRO 125-1 FUENTES DE GUÍA Y VIGILANCIA PARA EL CONTROL DE LAS INFECCIONES

Organización	Funciones	Principales componentes	Sitio Web
JCAHO	Reguladora	Hospitales, unidades de asistencia prolongada, laboratorios	htpp://www.jcaho.org
CAP	Reguladora	Laboratorios	htpp://www.cap.org
OSHA	Reguladora	Trabajadores	htpp://www.osha.gov
CMS (anteriormente HCFA)	Reguladora	Proveedores de Medicare/Medicaid	htpp://www.cms.hhs.gov
CDC			
DHQP	Asesora	Unidades de atención a la salud y personal	htpp://www.cdc.gov/ncidod/hip/default.htm
HICPAC	Asesora	Unidades de atención a la salud y personal	htpp://www.cdc.gov/ncidod/hip/HICPAC/hicpac.htm
NIOSH	Asesora	Trabajadores	htpp://www.cdc.gov/niosh/homepage.htm
AHRQ	Asesora	Amplios (p. ej., personal de asistencia a la salud)	htpp://www.ahrq.org
NQF	Asesora	Amplios (p. ej., personal de asistencia a la salud)	htpp://www.qualityforum.org
IOM	Asesora	Amplios (p. ej., personal de asistencia a la salud)	htpp://www.iom.edu
IDSA	Sociedad profesional	Médicos infectólogos/investigadores	htpp://www.idsociety.org
SHEA	Sociedad profesional	Epidemiólogos de hospitales	htpp://www.shea-online.org
APIC	Sociedad profesional	Médicos encargados de controlar las infecciones	htpp://www.apic.org
MedQIC	Mejora de la calidad	Amplio (p. ej., personal de atención a la salud)	htpp://www.medqic.org
IHI	Mejora de la calidad	Amplio (p. ej., personal de atención a la salud)	htpp://www.ihi.org

Abreviaturas: JCAHO, *Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations*; CAP, *College of American Pathologists*; OSHA, *Occupational Safety & Health Administration*; CMS, *Centers for Medicare & Medicaid Services*; HCFA, *Health Care Financing Administration*; CDC, *Centers for Diseases Control and Prevention*; DHQP, *Division of Healthcare Quality Promotion*; HICPAC, *Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee*; NIOSH, *National Institute for Occupational Safety and Health*; AHRQ, *Agency for Healthcare Research and Quality*; NQF, *National Quality Forum*; IOM, *Institute of Medicine*; IDSA, *Infectious Diseases Society of America*; SHEA, *Society for Healthcare Epidemiology of America*, Inc; APIC, *Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology*, Inc.; MedQIC, *Medicare Quality Improvement Community*; IHI, *Institute for Healthcare Improvement*.

dado lugar a leyes que limitarán el reembolso de los costos de hospitalización generado por un mínimo de dos infecciones intrahospitalarias (por determinar). El movimiento para la seguridad de los pacientes ha dado origen a esfuerzos nacionales importantes con objeto de mejorar, cuantificar y notificar al público los procesos de la atención a los enfermos (p. ej., la administración oportuna y lo apropiado de la profilaxis perioperatoria con antibióticos) y los desenlaces para los pacientes (p. ej., las tasas de infección de heridas quirúrgicas).

VIGILANCIA

Tradicionalmente, los médicos que intervienen en el control de las infecciones han vigilado a los pacientes hospitalizados por infecciones intrahospitalarias (definidas como las que no estaban presentes ni se incubaron al momento del ingreso). La vigilancia implica el análisis de los resultados del laboratorio de microbiología, epidemiología de contacto con casos en las salas de enfermería y la aplicación de definiciones estandarizadas de la infección. En algunos programas para el control de las infecciones se utilizan bases de datos verticales computarizadas para la vigilancia electrónica a base de algoritmos (p. ej., de las infecciones por catéter vascular o de las infecciones de heridas quirúrgicas). Los sistemas comerciales de información sobre la atención a la salud que facilitan tales funciones se consideran productos "con valor agregado".

La mayoría de los hospitales dirigen sus esfuerzos a la vigilancia de las infecciones que conllevan un alto nivel de morbilidad o costos. Las actividades para mejorar la calidad en el control de las infecciones han llevado a una mayor vigilancia del cumplimiento de las políticas de control de las infecciones (p. ej., el apego a las recomendaciones para la vacunación contra la influenza) por el personal. El número creciente de estados de la Unión Americana en los que es obligatoria la notificación pública de los procesos para prevenir las infecciones relacionadas con la atención sanitaria o los desenlaces de los pacientes, o ambas cosas a la vez, han añadido nuevas complejidades a lo que los hospitales cuantifican y la forma en que lo hacen.

Los resultados de la vigilancia se expresan en tasas. En general, 5 a 10% de los pacientes desarrollan infecciones intrahospitalarias, una tasa que, tal como lo resaltan los defensores de los pacientes, se ha mantenido sin cambios durante 20 a 30 años. Sin embargo, tales estadísticas generales tienen escaso valor a menos que se califiquen con la duración del riesgo, el sitio de la infección, la población de pacientes y la exposición a factores de riesgo. Los denominadores significativos de las tasas de infección incluyen el número de enfermos expuestos a un riesgo específico (p. ej., pacientes que utilizan respiradores mecánicos) o el número de días de intervención (p. ej., 1 000 días-paciente en un respirador).

Deberían revisarse las tendencias temporales en las tasas y éstas compararse con puntos de referencia regionales y nacionales. Sin embargo, incluso las tasas de comparación generadas por la *National Healthcare Safety Network* (NHSN) no se han validado de manera independiente y representan una muestra no aleatorizada de hospitales. [La NHSN es la sucesora del Sistema Nacional de Vigilancia de Infecciones Nosocomiales, un programa de los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) que recabó datos de más de 350 hospitales que utilizan definiciones estandarizadas de las infecciones intrahospitalarias.] Las comparaciones interhospitalarias pueden ser engañosas debido a la amplia gama en los factores de riesgo y la gravedad de las enfermedades subyacentes. Si bien los sistemas para realizar ajustes por estos factores son rudimentarios o no se han validado satisfactoriamente, las medidas de procesos (p. ej., el apego a las medidas de higiene de las manos) por lo general no requieren ajuste en el riesgo y los criterios de valoración (p. ej., las tasas de infecciones de heridas de operaciones cardiacas) permiten identificar hospitales con tasas de infección más elevadas (p. ej., en el cuartil superior) para su valoración adicional. Asimismo, el análisis temporal del proceso y de las tasas de desenlace de infección de un hospital individual ayuda a determinar si las medidas de control están teniendo éxito y a qué aspecto deben enfocarse mayores esfuerzos.

BASE EPIDEMIOLÓGICA Y MEDIDAS GENERALES PARA LA PREVENCIÓN Y EL CONTROL

Las infecciones nosocomiales siguen patrones epidemiológicos básicos que ayudan a organizar las medidas de prevención y control. Los patógenos nosocomiales tienen depósitos, se transmiten por vías previsibles y necesitan hospedadores susceptibles. Los depósitos y los focos se encuentran en elementos inanimados (p. ej., agua corriente contaminada con *Legionella*) y animados (p. ej., trabajadores sanitarios infectados o colonizados, pacientes, visitantes). La forma más frecuente de transmisión es bien la infección cruzada (p. ej., propagación indirecta de los patógenos de un paciente a otro a través de las manos mal lavadas del personal del hospital), o bien la autoinoculación (p. ej., aspiración de la flora bucofaríngea al pulmón a lo largo de una sonda endotraqueal). A veces, los patógenos (p. ej., los estreptococos del grupo A y muchos virus respiratorios) se propagan de manera indirecta de unas personas a otras a través de las gotitas infecciosas liberadas con la tos o los estornudos. Mucho menos frecuente, aunque a menudo devastadora en términos de riesgo epidémico, es la verdadera propagación por el aire de núcleos de gotitas (como en la varicela nosocomial) o la propagación de un foco común mediante materiales contaminados (p. ej., líquidos intravenosos contaminados). Los factores que incrementan la predisposición de los hospedadores son los trastornos subyacentes y los muchos procedimientos e intervenciones médicas y quirúrgicas que soslayan o afectan las defensas normales del organismo.

A través de sus programas, los comités para el control de las infecciones hospitalarias determinan medidas de control generales y específicas. Dada la importancia de la infección cruzada, la medida preventiva que por sí sola es más importante en los hospitales es el lavado de las manos. Entre las personas encargadas del servicio asistencial, el índice de observancia a la recomendación de lavarse las manos es muy reducido (<50%). Las razones citadas comprenden inconveniencia, apremio por el tiempo y lesiones cutáneas por el uso frecuente de jabón. La fricción con alcohol sin necesidad de enjabonar

las manos es un método rápido y altamente eficaz que mejora la limpieza de las manos, ya que contiene emolientes y permite retener los aceites protectores naturales que se eliminan al enjuagar las manos varias veces. En la actualidad se recomienda frotarse las manos con alcohol antes de atender a cada paciente, con excepción de los casos en que las manos se encuentran muy sucias, en cuyo caso se deberán lavar con agua y jabón.

INFECCIONES NOSOCOMIALES Y RELACIONADAS CON INSTRUMENTOS

El hecho que de 25 a 50% de las infecciones nosocomiales se deban al efecto combinado de la propia flora del paciente y de los instrumentos cruentos subraya la importancia de mejorar el uso y el diseño de estos aparatos. La educación intensiva y el "agrupamiento" de las intervenciones basadas en datos científicos **(cuadro 125-2)** permite reducir las tasas de infección a través de una mejora en la asepsia de las manos y el retiro oportuno de dispositivos cruentos, pero para mantener estos logros se requieren esfuerzos constantes. En especial, es digno de notar que el recambio o la escasez de personal capacitado ponen en riesgo la atención segura y eficaz de los pacientes y se han relacionado con un aumento en las tasas de infección.

Infecciones urinarias. Las infecciones urinarias (*urinary tract infections*, UTI) causan hasta 40 a 45% de las infecciones intrahospitalarias; hasta 3% de los pacientes con bacteriuria desarrollan bacteriemia. Si bien las infecciones urinarias contribuyen sólo de 10 a 15% a prolongar la estancia hospitalaria e incrementar los costos, estas infecciones constituyen depósitos importantes y fuentes de diseminación de bacterias resistentes a los antimicrobianos en los hospitales. Prácticamente todas las infecciones urinarias intrahospitalarias aparecen después de una instrumentación o de la inserción de una sonda vesical, procedimientos que diariamente generan un riesgo de 3 a 10% de infección. Por lo general, las infecciones urinarias son producidas por microorganismos patógenos que ascienden hasta el espacio periuretral desde el periné o el aparato digestivo (que constituye la patogenia más frecuente en la mujer) o a través de la contaminación intraluminal de las sondas vesicales, casi siempre por una infección cruzada proveniente de las personas que atienden al enfermo e irrigan las sondas o vacían las bolsas. Otras veces los microorganismos patógenos provienen de equipo urológico que no se ha desinfectado en forma adecuada y rara vez proceden de material contaminado.

CUADRO 125-2 EJEMPLOS DE "INTERVENCIONES AGRUPADAS" PARA PREVENIR INFECCIONES RELACIONADAS CON LA ATENCIÓN A LA SALUD COMÚN Y OTROS EFECTOS ADVERSOS

Prevención de las infecciones por catéter venoso central
Instruir al personal sobre la inserción y los cuidados del catéter
Utilizar clorohexidina para preparar el sitio de inserción
Utilizar precauciones de barrera máximas durante la inserción del catéter
Preguntar diariamente: ¿se requiere el catéter?
Prevención de neumonía relacionada con el respirador y sus complicaciones
Elevar la cabecera de 30 a 45°
Dar "descanso a la sedación" y valorar la preparación para la extubación diaria
Uso de profilaxis de úlcera péptica
Uso de profilaxis de trombosis de venas profundas (a menos que esté contraindicado)
Prevención de infecciones en sitios quirúrgicos
Administrar antibióticos profilácticos en un lapso no mayor de 1 h antes del tratamiento quirúrgico, suspenderlo al cabo de 24 h
Limitar cualquier afeite o recorte de pelo al momento de la intervención quirúrgica; utilizar trasquiladora o no retirar para nada el pelo
Mantener los valores de glucemia perioperatoria en la normalidad (pacientes sometidos a cirugía cardiaca)[a]
Mantener la normotermia perioperatoria (pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos colorrectales)[a]
Prevención de infecciones de las vías urinarias
Colocar sondas vesicales sólo cuando sea absolutamente necesario (p. ej., para aliviar la obstrucción), no sólo por comodidad de quien atiende al paciente
Utilizar técnica aséptica para la infección del catéter y la instrumentación de las vías urinarias
Minimizar la manipulación o la abertura de los sistemas de drenaje
Retirar la sonda de la vesícula lo más pronto posible

[a] Estos componentes de la asistencia médica están respaldados por ensayos clínicos y datos experimentales en las poblaciones especificadas; también pueden resultar útiles en otros pacientes quirúrgicos.

Fuente: adaptado de información presentada en los siguientes sitios Web: *www.cdc.gov/ncidod/dhqp/gl_intravascular.html; www.cdc.gov/ncidod/dhqp/gl_hcpneumonia.html; www.cdc.gov/ncidod/dhqp/gl_surgicalsite.html; www.cdc.gov/ncidod/dhqp/gl_catheter_assoc.html; www.ihi.org; www.medqic.org/scip.*

En los hospitales deben vigilarse estrechamente las medidas de desempeño esenciales para prevenir las infecciones urinarias intrahospitalarias (cuadro 125-2). Las uniones selladas entre el tubo del drenaje y la sonda ayudan a evitar las violaciones en el sistema. Los enfoques para la prevención de las infecciones urinarias también han incluido el uso de antimicrobianos tópicos en el meato, los desinfectantes de bolsas de drenaje y los catéteres antiinfecciosos. Ninguna de estas últimas tres medidas se considera rutinaria. De hecho, un metaanálisis reciente sugiere que los catéteres antiinfecciosos recubiertos de una aleación de plata no reducen la frecuencia de bacteriuria más que los catéteres de silicón.

Los antimicrobianos administrados por otros fines reducen el riesgo de infecciones urinarias durante los primeros cuatro días de instalada la sonda, después de lo cual surgen bacterias o levaduras resistentes como microorganismos patógenos. De igual forma, la descontaminación selectiva del intestino reduce el peligro. De nuevo, sin embargo, ninguna de estas medidas es de uso habitual.

La irrigación de las sondas, con o sin antimicrobianos, en realidad aumenta en ocasiones el riesgo de infección. En el varón sin obstrucción vesical algunas veces es más aceptable una sonda de preservativo que la sonda a permanencia, pero el riesgo de infecciones con ambas variedades es similar a menos que la conservación de la sonda de preservativo sea muy rigurosa. Todavía no se define la participación de las sondas suprapúbicas para prevenir estas infecciones.

El tratamiento de las infecciones urinarias depende de los resultados de los urocultivos cuantitativos (cap. 282); los microorganismos patógenos más frecuentes son *Escherichia coli,* bacilos intranosocomiales gramnegativos, enterococos y *Candida*. En el tratamiento de las infecciones intrahospitalarias se utilizan ciertas medidas específicas. En primer lugar, en los pacientes con una sonda vesical a permanencia prolongada, en particular en las instituciones donde se atiende a los pacientes terminales, la "flora de la sonda" (que son los microorganismos que habitan en la biocapa o en incrustaciones dentro de la luz de la sonda) difiere de los microorganismos patógenos reales de las vías urinarias. Por tanto, ante la sospecha de una infección en un paciente con una sonda prolongada (en particular mujeres) es útil sustituir la sonda vesical y obtener una muestra de orina fresca. En segundo lugar, al igual que en todas las infecciones intrahospitalarias, en el momento de emprender el tratamiento con base en un cultivo positivo, es útil repetir el cultivo para verificar la persistencia de la infección. En tercer lugar, la frecuencia con que ocurren infecciones urinarias permite suponer erróneamente que este sitio aislado constituye el origen de la infección en el paciente hospitalizado con fiebre. En cuarto lugar, la obtención de *Staphylococcus aureus* en el urocultivo es en ocasiones una diseminación hematógena que indica la presencia de una infección sistémica oculta. Por último, si bien *Candida* es en la actualidad el microorganismo patógeno más común en las infecciones urinarias intrahospitalarias en pacientes internados en las unidades de cuidados intensivos (*intensive care units*, ICU), el tratamiento de la candiduria no suele dar resultado y sólo se recomienda cuando hay invasión del polo superior, obstrucción, neutropenia o inmunosupresión.

Neumonía. La neumonía constituye 15 a 20% de las infecciones nosocomiales pero ha sido la causa de 24% de los días de hospitalización adicionales y de 39% de los costos adicionales, es decir, seis días y los costos inherentes por episodio. Casi todos los casos de neumonía intrahospitalaria bacteriana son causados por aspiración de flora bucofaríngea endógena o intrahospitalaria (en ocasiones gástrica). Las neumonías intrahospitalarias originan más muertes que las infecciones en cualquier otro sitio del organismo. Sin embargo, la mortalidad atribuida a la neumonía producida por el uso de un respirador (que constituye la neumonía intrahospitalaria más común y fatal) se encuentra en el intervalo de 6 a 14%; esta cifra indica que el riesgo de morir por una neumonía intrahospitalaria depende en gran parte de otros factores, como otras enfermedades concomitantes, el tratamiento incorrecto con antimicrobianos y la presencia de microorganismos específicos (en especial *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter*). Con frecuencia la vigilancia y el diagnóstico preciso de neumonía resultan problemáticos en los hospitales puesto que muchos pacientes, en particular los internados en la unidad de cuidados intensivos, tienen radiografías de tórax anormales, fiebre y leucocitosis que se pueden atribuir a causas múltiples. Las neumonías víricas, que son en particular importantes en el paciente pediátrico y con inmunosupresión, se describen en la sección de virología y en el capítulo 251.

Algunos de los factores de riesgo para padecer neumonía intrahospitalaria, en especial neumonía vinculada al uso de un respirador, comprenden a los

eventos que aumentan el riesgo de colonización por microorganismos patógenos potenciales (p. ej., uso previo de antimicrobianos, circuitos o equipo contaminado del respirador o reducción de la acidez gástrica); los que aumentan la posibilidad de aspiración del contenido bucofaríngeo en la parte inferior del aparato respiratorio (p. ej., intubación, nivel de conciencia reducido o presencia de una sonda nasogástrica); y aquéllos que reducen los mecanismos de defensa del hospedador en el pulmón y permiten el crecimiento excesivo de microorganismos patógenos aspirados (p. ej., neumopatía obstructiva crónica, senectud o cirugía en la parte superior del abdomen).

La finalidad de las medidas destinadas a reducir la frecuencia de la neumonía (cuadro 125-2) es reducir los factores de riesgo en la atención general de los pacientes (p. ej., reducir al mínimo la posición supina que facilita la aspiración) y mantener una asepsia rigurosa del equipo utilizado con el respirador (es decir, desinfectar o esterilizar todos los componentes que se utilizan como nebulizadores, sustituir los circuitos de tubos a intervalos de más de 48 h, en lugar de hacerlo con mayor frecuencia, para reducir el número de fugas en el sistema y enseñar la técnica aséptica para la succión). Los beneficios de la descontaminación selectiva de la bucofaringe y el intestino con antimicrobianos no absorbibles y/o un esquema corto de antimicrobianos sistémicos después de la intubación han sido controversiales. Una de las medidas preventivas lógicas es que se debe investigar un poco más el uso de cánulas endotraqueales con un canal para el drenaje subglótico de secreciones y el uso de un respirador mecánico incruento siempre que sea posible. Cabe hacer notar que la reducción de la frecuencia de neumonía relacionada con el respirador, no ha disminuido la mortalidad global en la unidad de cuidados intensivos; este hecho sugiere que esta infección es un marcador para los pacientes con riesgo elevado de defunción.

En el capítulo 251 se describen los microorganismos patógenos más comunes de la neumonía intrahospitalaria y las acciones terapéuticas. Sin embargo, vale la pena subrayar algunas consideraciones sobre el diagnóstico y el tratamiento. Los criterios clínicos para el diagnóstico (p. ej., fiebre, leucocitosis, secreciones purulentas, infiltrados radiográficos nuevos o cambiantes, cambios en la demanda de oxígeno o la programación del respirador) son altamente sensibles pero muy poco específicos. Estos criterios tienen mayor utilidad para seleccionar a los pacientes que deberán someterse a un procedimiento broncoscópico a través del cual se obtiene una muestra de la parte inferior del aparato respiratorio protegida de la contaminación de la parte superior; el cultivo cuantitativo de este tipo de muestra tiene una sensibilidad diagnóstica cercana a 80%. La neumonía intrahospitalaria precoz, que se manifiesta durante los primeros cuatro días de hospitalización, suele ser producida por microorganismos patógenos extranosocomiales como *Streptococcus pneumoniae* y especies de *Haemophilus*. Las neumonías tardías suelen ser causadas por *S. aureus, P. aeruginosa*, especies de *Enterobacter, Klebsiella pneumoniae* o *Acinetobacter*, microorganismos que están causando cada vez más preocupación en las unidades de cuidados intensivos. Cuando se utilizan técnicas cruentas para diagnosticar una neumonía ligada al uso de un respirador, la proporción de muestras con bacilos gramnegativos disminuye de 50 a 70% hasta 35 a 45%. La infección polimicrobiana existe hasta en 20 a 40% de los casos. Todavía no se define la función de las bacterias anaerobias en la neumonía ligada al respirador. Un estudio reciente sugirió que ocho días es una duración apropiada de tratamiento para la neumonía intrahospitalaria, y que debe ser más prolongado (15 días en este estudio) cuando el microorganismo patógeno sea *Acinetobacter* o *P. aeruginosa*. Por último, en el paciente febril (en particular en aquél con una cánula endotraqueal o sonda nasogástrica), es importante buscar otros orígenes ocultos de la infección del aparato respiratorio, en particular sinusitis bacteriana y otitis media.

Infecciones de heridas quirúrgicas. Las infecciones de heridas contribuyen hasta 20 a 30% de las infecciones intrahospitalarias pero contribuyen hasta con 57% de los días de hospitalización adicionales y 42% de los costos adicionales. La infección promedio de una herida tiene un periodo de incubación de cinco a siete días (más tiempo que muchos ingresos posoperatorios) y muchos procedimientos en la actualidad se realizan en condiciones ambulatorias. Por consiguiente, ha resultado difícil valorar la frecuencia de las infecciones de las heridas. Estas infecciones casi siempre son causadas por flora endógena o flora cutánea y de las mucosas adquiridas dentro de los hospitales y en ocasiones por diseminación aérea de escamas de piel de los miembros del equipo quirúrgico. En los quirófanos es raro que se produzca diseminación aérea verdadera de la infección a través de gotas a menos que exista un "diseminador" (p. ej., estreptococo del grupo A o estafilococo) en el personal. En general, los riesgos más comunes para que se produzca una infección posoperatoria de la herida son deficiencias en la técnica quirúrgica, las enfermedades de fondo que padece el paciente (p. ej., diabetes mellitus, obesidad) y la programación deficiente de la profilaxis con antimicrobianos. Otros factores de riesgo son la presencia de drenes, la estancia hospitalaria preoperatoria prolongada, el hecho de rasurar el sitio quirúrgico el día antes de la operación, la cirugía prolongada y la presencia de una infección a distancia (p. ej., una infección urinaria no tratada).

La extensa literatura relacionada con los factores de riesgo para las infecciones de heridas quirúrgicas y la morbilidad y el costo reconocido de estas infecciones han dado lugar a esfuerzos de prevención nacional como el proyecto *Surgical Infection Prevention* (SIP), la Campaña para 100 000 vidas del *Institute for Helthcare Improvement* (IHI) y el *Surgical Care Improvement Project* (SCIP), lo mismo que a recomendaciones para "agrupar" las medidas preventivas basadas en datos científicos (cuadro 125-2). Algunas medidas adicionales incluyen la atención a cuestiones quirúrgicas técnicas y asepsia de quirófanos (p. ej., evitar drenes no sellados o profilácticos) y el tratamiento preoperatorio de infecciones activas. El comunicar a los cirujanos los resultados de la vigilancia se ha acompañado de reducciones en las tasas de infección. El empleo de mupirocina intranasal preoperatoria para eliminar tal reservorio de *S. aureus*, el lavado antiséptico preoperatorio y la aplicación de oxígeno complementario durante y después de la intervención quirúrgica, siguen siendo medidas debatibles debido a resultados opuestos.

El análisis cada vez más detallado de las tasas de infección por organismos oficiales y terceras partes pagadoras resaltan la importancia de estratificar las causas conforme a factores de riesgo relacionados con el paciente y de crear sistemas significativos para la vigilancia de las heridas después de la baja del paciente del hospital o de la clínica (cuando más de 50% de las infecciones se presentan inicialmente) o para el empleo de marcadores sustitutivos de las infecciones de las heridas (p. ej., esquemas prolongados de antibiótico durante el periodo posoperatorio).

La epidemia del virus de las vacas locas, circunscrita al Reino Unido y varios casos de una variedad de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob en seres humanos (cap. 378) producidos por priones resistentes a la desinfección han originado un conjunto de recomendaciones nuevas para descontaminar los instrumentos quirúrgicos, en particular los utilizados en las cirugías del sistema nervioso central o en pacientes con alguna enfermedad demencial de causa desconocida.

El proceso para diagnosticar y tratar las infecciones de las heridas comienza evaluando en forma detallada el sitio quirúrgico en el paciente febril posoperado. Los datos clínicos varían desde una celulitis evidente o un absceso hasta detalles sutiles como un "chasquido" esternal después de una cirugía de corazón abierto. Para el diagnóstico de una infección más profunda o un absceso subfrénico es necesario tener un alto índice de sospecha y utilizar una tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) o imágenes por resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI). Algunas veces el diagnóstico de una infección de una prótesis, como un implante ortopédico, es sumamente difícil y obliga a utilizar alguna técnica radiográfica intervencionista para obtener una muestra periprotésica para cultivo. Los microorganismos patógenos más comunes en las infecciones posoperatorias de las heridas son *S. aureus*, estafilococo coagulasa negativo o bacterias enterales y anaeróbicas. En las infecciones posoperatorias de avance rápido, que se manifiestan en las primeras 24 a 48 h después de una cirugía, es importante sospechar estreptococo del grupo A o infección por *Clostridium* (caps. 130 y 135). El tratamiento de las infecciones posoperatorias de las heridas comprende el drenaje o la escisión quirúrgica del material infectado o necrótico y la administración de antimicrobianos que abaten a los microorganismos patógenos más probables o confirmados por medio de laboratorio.

Infecciones por la inserción de un catéter intravascular. Los catéteres y aparatos intravasculares constituyen una causa común de infección local, originando hasta 50% de las bacteriemias intrahospitalarias; los catéteres venosos centrales (*central vascular catheters*, CVC) corresponden a 80 a 90% de estas infecciones. Los cálculos nacionales indican que en Estados Unidos se producen hasta 200 000 infecciones hematógenas por el uso de un catéter venoso central, con una mortalidad atribuible de 12 a 25% y un costo calculado de 25 000 dólares por episodio; entre 33 y 50% de estos episodios ocurre en la unidad de cuidados intensivos. A medida que aumente la atención médica a pacientes graves en la comunidad, las infecciones sanguíneas relacionadas con los catéteres vasculares adquiridas en condiciones ambulatorias se volverán tan frecuentes como las intrahospitalarias. Esta posibilidad resalta la necesidad de ampliar las actividades de vigilancia.

Las infecciones hematógenas ligadas al uso de un catéter derivan en gran parte de la microflora cutánea del sitio de inserción, donde los microorganismos emigran por vía intraluminal hasta la punta del catéter, casi siempre durante la primera semana después de su inserción. Además, la contaminación de los casquillos de los catéteres vasculares centrales puede originar una infección intraluminal durante un periodo más prolongado, en particular

cuando se trata de un catéter implantado o con fijación del manguito. La causa más frecuente de infección hematógena epidémica por un instrumento es la contaminación intrínseca de la solución, aunque es rara; la contaminación extrínseca puede originar hasta 50% de las bacteriemias endémicas ligadas a una solución arterial utilizada para vigilancia hemodinámica. Los microorganismos patógenos más comunes en las bacteriemias ligadas a un instrumento vascular son estafilococo coagulasa negativo, *S. aureus* (hasta 50% de los aislados en Estados Unidos es potencialmente resistente a la meticilina), enterococo, bacilos intranosocomiales gramnegativos y *Candida*. Muchos microorganismos patógenos, en particular estafilococos, producen biopelículas de polisacárido extracelular que facilitan la adherencia a catéteres y proporcionan un santuario que protege de antimicrobianos. Las proteínas "detectoras de quorum" ayudan a las células bacterianas a comunicarse durante el desarrollo de la biopelícula.

Las infecciones relacionadas con catéteres vasculares y dispositivos de vigilancia tal vez sean las más prevenibles de las infecciones intrahospitalarias. Series de medidas de control basadas en datos científicos (cuadro 125-2) han sido muy eficaces y han eliminado todas las infecciones en un estudio realizado en unidades de cuidados intensivos. Los hospitales habrán de vigilar periódicamente el apego a estos indicadores de desempeño. El empleo de CVC impregnados con antimicrobiano o antisépticos no parece ser necesario si se pone en práctica toda la serie de procedimientos de prevención. Otras medidas para controlar las infecciones ligadas al acceso vascular son usar un parche impregnado de clorhexidina en la unión de piel y catéter, evitar la región femoral para introducir un catéter por el riesgo tan alto de infección (probablemente por la densidad de la flora cutánea); cambiar un catéter periférico a otro sitio a intervalos específicos (p. ej., cada 72 a 96 h), lo que se facilita utilizando un equipo de terapéutica intravenosa (IV); y aplicando transductores desechables para vigilar la presión y una técnica aséptica para introducir los transductores u otros instrumentos vasculares. Además se debe utilizar el material semitransparente moderno (que facilita el baño del paciente y la inspección del sitio y al mismo tiempo lo protege de las secreciones). Entre las cuestiones no resueltas se encuentra la mejor frecuencia para la rotación de los sitios de CVC (dado que los cambios de catéter con asistencia del alambre guía en el mismo sitio no disminuyen y puedan incluso aumentar el riesgo de infección); la utilidad apropiada del ungüento de mupirocina, un antibiótico tópico con excelente actividad antiestafilocócica, en el cuidado de la herida; los grados relativos de riesgo impuestos por los catéteres centrales insertados a través de una vena periférica (venoclisis de [*peripherally inserted central catheters*, PICC]); y la relación riesgo-beneficio del empleo profiláctico de heparina (para evitar trombos en el catéter, lo cual puede asociarse a un mayor riesgo de infección) o de vancomicina o alcohol (como lavados o "cierres" de catéter, es decir, soluciones antiinfecciosas concentradas instiladas en la luz del catéter) en los pacientes con riesgo elevado.

La infección del instrumento vascular se sospecha por el aspecto del sitio donde se introdujo el catéter o por la presencia de fiebre o bacteriemia sin más orígenes en pacientes con un catéter vascular. Se confirma obteniendo la misma especie de microorganismo del hemocultivo (de preferencia dos cultivos extraídos de venas periféricas a través de venopunciones separadas) y de los cultivos semicuantitativos o cuantitativos de la punta del catéter vascular. Otras medidas de diagnóstico menos comunes son el tiempo diferencial hasta que se vuelve positivo (>2 h) para la sangre extraída a través del instrumento vascular comparándola con otra muestra de una vena periférica o diferencias en los cultivos cuantitativos (un aumento de cinco a 10 veces mayor) para las muestras de sangre extraídas simultáneamente de una vena periférica y del catéter vascular central. Cuando existe la posibilidad de sepsis (es decir, por fiebre o choque repentino con relación cronológica al tratamiento vascular) se debe tomar una muestra de la solución o del producto hematológico para someterse a cultivo.

El tratamiento de este tipo de infecciones se dirige hacia el microorganismo patógeno que se obtiene de la sangre o el sitio infectado. Algunas consideraciones importantes en el tratamiento son la necesidad de una ecocardiografía (para evaluar la presencia de endocarditis bacteriana), la duración del tratamiento y la necesidad de extraer un catéter potencialmente infectado. En una publicación, casi 25% de los pacientes con bacteriemia por *S. aureus* ligada a un catéter intravascular estudiados por medio de ecografía transesofágica mostraba datos de endocarditis; esto significa que esta prueba es de utilidad para definir la duración ideal del tratamiento.

De hecho, se han publicado principios detallados sobre el tratamiento de las infecciones ligadas a un catéter intravascular y en la mayor parte de los casos de bacteriemia o fungemia en presencia de un catéter venoso central sin túneles se recomienda extraer el catéter. Algunos médicos, al intentar salvar un catéter potencialmente infectado, utilizan la técnica del "candado con antibióticos" (administración de una solución concentrada de antibióticos en la luz del catéter) además de antimicrobianos por vía sistémica. En un estudio realizado en catéteres de hemodiálisis, sólo 33% de los intentos por salvarlo tuvieron éxito, aunque el hecho de retrasar su extracción no aumentó el riesgo de complicaciones.

A menudo, un catéter vascular central potencialmente infectado puede intercambiarse mediante un alambre guía. Si los cultivos de la punta del catéter retirado resultan positivos, el catéter reemplazado se moverá a un nuevo sitio; si los cultivos de la punta son negativos, el catéter de reemplazo puede permanecer en el sitio original pero con un mayor riesgo de infección subsiguiente debido a su manipulación.

Los autores de los principios aconsejan que la decisión de extraer un catéter con túneles o un instrumento implantado que se sospecha que constituye el origen de la bacteriemia o fungemia debe basarse en la gravedad de la enfermedad del paciente, la evidencia de que el aparato se encuentra infectado, una evaluación de los microorganismos específicos y la presencia de complicaciones locales o sistémicas. En pacientes con infección en el sitio del trayecto, es raro que tenga éxito el tratamiento si no se retira el catéter. En los enfermos con tromboflebitis venosa purulenta, suele requerirse la escisión de la vena afectada.

TÉCNICAS DE AISLAMIENTO

Las normas escritas para el aislamiento de los pacientes infectados son un componente habitual de los programas de control de la infección. En 1996, los CDC revisaron sus normas de aislamiento con el fin de simplificarlas, reconocer la importancia de todos los líquidos orgánicos, secreciones y excreciones en la transmisión de los patógenos nosocomiales y orientar las precauciones hacia las vías principales de transmisión de las infecciones. En la actualidad estas políticas las están actualizando los CDC con objeto de incluir directrices integradas para el control de microorganismos resistentes a múltiples medicamentos.

Las *precauciones habituales* cubren la asistencia de todos los pacientes ingresados en los hospitales y con ellas se pretende reducir el riesgo de transmisión de microorganismos desde focos de infección tanto conocidos como no conocidos. Estas precauciones consisten en el uso de guantes y el lavado de las manos para posibles contactos con 1) sangre, 2) con todos los demás líquidos orgánicos y secreciones y excreciones independientemente de que contengan o no sangre visible, 3) con la piel no intacta y 4) con las mucosas. Según los riesgos de exposición, las precauciones habituales abarcan también el uso de mascarilla, protección ocular y bata.

Las precauciones para la atención de los pacientes con síndromes clínicos potencialmente contagiosos (p. ej., diarrea aguda) o con sospecha o diagnóstico de colonización o infección por microorganismos patógenos transmisibles están basadas en las probables vías de transmisión: *aérea, gotitas de secreciones nasales* y *contacto*. Se pueden combinar una serie de precauciones para enfermedades que tienen más de una vía de transmisión (p. ej., varicela).

Como algunos patógenos prevalentes y resistentes a los antibióticos, en especial los enterococos resistentes a la vancomicina (*vancomycin-resistant enterococci*, VRE), pueden encontrarse en la piel intacta de pacientes hospitalizados, algunos expertos recomiendan utilizar guantes para todos los contactos con pacientes con enfermedades agudas y para los que estén ingresados en unidades de alto riesgo como las UCI. El hecho de llevar guantes no evita la necesidad de lavarse las manos, ya que éstas se contaminan a veces al ponerse o quitarse los guantes. Algunos estudios han sugerido que el empleo de batas y guantes en comparación con la atención habitual a los pacientes (es decir, sin utilizar alguno de estos dos tipos de barreras) disminuye el riesgo de infección intrahospitalaria; sin embargo, es controversial el beneficio del empleo de batas por el personal, más allá del que confiere la aplicación de guantes y la higiene de las manos. No obstante, la exigencia de mayores niveles de precaución podría mejorar en 30% el cumplimiento de las recomendaciones de aislamiento por parte de los trabajadores sanitarios.

EPIDEMIAS Y PROBLEMAS NUEVOS

Los microorganismos nuevos y los que causan epidemias siempre constituyen una novedad, pero quizá corresponden a menos de 5% de las infecciones intrahospitalarias. En vista de la preocupación por los microorganismos nuevos las autoridades obligan a que los hospitales desarrollen planes de contingencia y respuesta. La investigación y el control de las epidemias en los hospitales exigen que el personal dedicado al control de las infecciones desarrolle una definición del caso, confirme que realmente existe un brote (ya que muchas epidemias aparentes son, en realidad, seudobrotes originados por artificios de vigilancia o del laboratorio), revise las prácticas de asepsia y de uso de los desinfectantes, determine la magnitud del brote, lleve a cabo una investigación

epidemiológica para identificar las formas de transmisión, trabaje en estrecha relación con el personal de microbiología para cultivar las fuentes más comunes o los portadores existentes entre el personal en los casos apropiados y tipificar desde el punto de vista epidemiológico los cultivos importantes y extreme la vigilancia para valorar los efectos de las medidas de control. En general, estas medidas consisten en un refuerzo inicial de las prácticas de asepsia habituales durante una búsqueda de problemas de cumplimiento que puedan haber facilitado el brote, la garantía de que los casos se aíslan de forma adecuada (la instauración de aislamiento y cuidado de una cohorte en caso necesario) y la puesta en práctica de otros testigos, dependiendo de los resultados de la investigación. A continuación se exponen algunos ejemplos de posibles problemas epidémicos.

Infecciones respiratorias víricas: SARS e influenza. Las infecciones causadas por el coronavirus relacionado con el síndrome respiratorio agudo grave (*severe acute respiratory syndrome*, SARS) planteó una problemática importante a los sistemas de atención a la salud en todo el mundo en 2003 (cap. 179). Las medidas de control de la infección básica llegaron a mantener los recuentos de casos y defunciones en todo el mundo en alrededor de 8 000 y 800, respectivamente, si bien siguieron presentándose casos de SARS a consecuencia de violaciones en el cumplimiento de protocolos o en la bioseguridad de laboratorio. La epidemiología del SARS (su propagación en gran parte en hogares después que los pacientes se enfermaron o se hospitalizaron) contrasta notablemente con la de la influenza (cap. 180), la cual suele ser contagiosa un día antes del inicio de los síntomas, puede difundirse con rapidez en la comunidad en personas no inmunes y produce la muerte de hasta 30 000 individuos cada año en Estados Unidos. El control de la influenza ha dependido de: 1) el uso de vacunas eficaces, con recomendaciones cada vez más amplias para la vacunación y el énfasis en la vacunación de los trabajadores de la asistencia a la salud; 2) el empleo de medicamentos antivíricos para el tratamiento oportuno y para la profilaxis como parte del control de los brotes epidémicos, sobre todo en condiciones de alto riesgo como los hospicios o los hospitales, y 3) el control de la infección (vigilancia y precauciones con las gotitas de secreciones respiratorias) en los pacientes sintomáticos.

La preocupación por la influenza o gripe aviar (H5N1) y la pandemia de influenza han llevado a recomendaciones para "higiene respiratoria y comportamiento apropiado en relación con la tos" y la "contención de fuentes" (p. ej., el empleo de mascarillas y la separación espacial) en pacientes ambulatorios con enfermedades respiratorias potencialmente infecciosas; el concepto del "distanciamiento social" (p. ej., el cierre de lugares de congregación como las grandes tiendas de compras) en caso de una pandemia; y el debate sobre el nivel de protección respiratoria contra la influenza aviar que requieren los trabajadores de la asistencia a la salud, es decir, el empleo de respiradores N95 de mayor eficiencia recomendados para el aislamiento del aire en vez de las mascarillas quirúrgicas utilizadas como precauciones contra las gotitas de secreciones respiratorias.

Diarrea intrahospitalaria. En Norteamérica ha surgido una nueva cepa más virulenta que *Clostridium difficile* y las tasas globales de diarrea producida por este microorganismo (cap. 123) han aumentado en los hospitales estadounidenses durante los últimos años. Se está investigando la importancia potencial de la exposición a las fluoroquinolonas más nuevas como causa de estos cambios. Las medidas de control de *C. difficile* incluyen el empleo prudente de todos los antibióticos; la sospecha de las presentaciones "atípicas" (p. ej., megacolon tóxico o reacción leucemoide sin diarrea), y el diagnóstico oportuno, tratamiento y precauciones con contactos.

Los brotes epidémicos de infección por norovirus (cap. 183) en Estados Unidos y en las unidades de atención a la salud de Europa al parecer están aumentando en frecuencia y el virus a menudo es introducido por visitantes enfermos o trabajadores de la asistencia a la salud. Este microorganismo patógeno se debe sospechar cuando la náusea y el vómito sean aspectos destacados de los síndromes diarreicos en pacientes con cultivo bacteriano negativo. Las precauciones de contacto deben incrementarse mediante la limpieza ambiental intensiva (dada la persistencia de norovirus en objetos inanimados) y la exclusión activa del personal enfermo y de los visitantes.

Varicela. Los profesionales encargados del control de las infecciones deben instaurar un plan de investigación y control de la exposición a la varicela siempre que los profesionales de la atención sanitaria: 1) estén expuestos a la varicela (cap. 173) en la comunidad o a través de pacientes con infecciones inicialmente no reconocidas o 2) trabajen durante las 24 h previas a la aparición de la varicela. Se identifica los nombres de los trabajadores y pacientes expuestos, se revisan sus historias clínicas y (en caso necesario) se hacen pruebas serológicas para valorar la inmunidad, se notifica la situación a los médicos de los pacientes susceptibles expuestos, se considera la conveniencia de la administración de profilaxis posexposición con inmunoglobulina varicela-zoster (*varicella-zoster immune globulin*, VZIG) a los contactos inmunodeprimidos o a las mujeres gestantes (véase cuadro 173-1), se recomienda la vacuna contra la varicela o se considera el uso prioritario de aciclovir como estrategia alternativa para algunas personas susceptibles y se da de baja al personal expuesto susceptible durante el periodo de riesgo para la enfermedad (8 a 21 días o 28 días, si se ha administrado VZIG). La aplicación sistemática de vacunas contra varicela en los niños y empleados con predisposición reduce en grado considerable el riesgo y la frecuencia del contacto.

Tuberculosis. Las medidas importantes para el control de la tuberculosis (cap. 158) incluyen reconocimiento rápido, aislamiento y tratamiento de los casos; reconocimiento de los cuadros clínicos atípicos (p. ej., infiltrados del lóbulo inferior sin formación de cavidad); empleo de presión negativa, cuartos de aislamiento privados con escape de aire a 100% y con puertas cerradas y seis a 12 o más cambios de aire por hora; el empleo de "respiradores" N95 (aprobados por el *National Institute for Occupational Safety and Health*) por los profesionales de la salud que entran en cuartos de aislamiento; el empleo de unidades de filtro de partículas del aire de gran eficiencia o luces ultravioleta para desinfectar el aire cuando no son factibles o viables otros dispositivos de control y pruebas cutáneas de seguimiento en personal susceptible que se ha expuesto a pacientes infecciosos antes del aislamiento. Se está estudiando el empleo de nuevas pruebas serológicas, en vez de las pruebas cutáneas, para el diagnóstico de la tuberculosis latente con el propósito de controlar la infección.

Estreptococos del grupo A. Debe considerarse la posibilidad de un brote por estreptococos del grupo A (cap. 130) incluso ante un solo caso nosocomial. La mayor parte de los brotes afecta a las heridas quirúrgicas y se debe a la presencia de un portador asintomático en el quirófano. El hecho de que el foco del portador sea extrafaríngeo, por ejemplo, rectal o vaginal, puede confundir la investigación. Los trabajadores sanitarios cuyo estado de portador se relacione con la transmisión nosocomial de los estreptococos del grupo A deben ser separados de la asistencia a los pacientes y no volver a ella hasta que se haya erradicado el foco mediante el tratamiento antimicrobiano apropiado.

Infecciones micóticas. Las esporas micóticas son comunes en el ambiente, sobre todo en superficies polvosas. Cuando se alteran las zonas polvosas durante las reparaciones o renovaciones hospitalarias, las esporas se volatilizan en el ambiente. Su inhalación por pacientes inmunodeprimidos (ante todo neutropénicos) conlleva el riesgo de infección pulmonar o sinusal y también de una aspergilosis diseminada (cap. 197). La vigilancia sistemática de los pacientes neutropénicos en relación con las infecciones por hongos filamentosos, como *Aspergillus* y *Fusarium*, ayuda a los hospitales a establecer si tienen riesgos ambientales indebidamente grandes. Los hospitales deben inspeccionar y limpiar de manera sistemática el equipo de manejo de aire, revisar todas las reformas previstas en el hospital e instalar las barreras adecuadas; hay que apartar a los pacientes inmunodeprimidos de las zonas de reforma y considerar la conveniencia de usar filtros de alta eficacia para partículas de aire en las habitaciones ocupadas por pacientes inmunodeprimidos.

Legionelosis. La neumonía intrahospitalaria por *Legionella* (cap. 141) con mucha frecuencia se debe a la contaminación de agua potable y afecta predominantemente a pacientes inmunodeprimidos, sobre todo los que reciben glucocorticoides. El riesgo varía mucho de unas zonas geográficas a otras, dependiendo de la magnitud de la contaminación del agua caliente del hospital, de la presencia o ausencia de poblaciones de pacientes de alto riesgo y de las prácticas concretas de cada hospital (p. ej., uso deficiente de agua no estéril para el equipo de tratamiento respiratorio). Debe establecerse una vigilancia analítica de *Legionella* nosocomial y es probable que deba pensarse en el diagnóstico de legionelosis con mayor frecuencia de lo que realmente se hace. Si se detectan casos, deberán efectuarse cultivos de muestras ambientales (p. ej., agua corriente). Si el resultado es positivo y si la tipificación de los microorganismos aislados en muestras clínicas y ambientales es coherente, se tomarán las correspondientes medidas para su erradicación. Otra posibilidad consiste en cultivar periódicamente muestras de agua corriente procedentes de las habitaciones de los pacientes de alto riesgo. Ante el dato de *Legionella* debe hacerse un esfuerzo concertado para cultivar muestras de todos los pacientes con neumonía nosocomial por el microorganismo.

Bacterias resistentes a antibióticos. El control de la resistencia a antibióticos, en particular durante los brotes epidémicos (**cuadro 125-3**), depende de la vigilancia estrecha del laboratorio y la detección oportuna de problemas; del reforzamiento intensivo de la asepsia sistemática (p. ej., la higiene de las manos); de la implementación de las precauciones de barrera en todos los pacientes

CUADRO 125-3 REGULACIÓN DE LA RESISTENCIA A LOS ANTIMICROBIANOS MEDIDAS A CONSIDERAR

Vigilar la presencia de resistencia a los antimicrobianos.
Realizar tipificación molecular (es decir, electroforesis pulsada en campo de gel) cuando aumenta la frecuencia.
Para la expansión clonal (es decir, brotes de una sola cepa): subrayar la higiene de las manos (frotarlas con alcohol y usar guantes); vigilar la observancia y proporcionar retroalimentación.
Para la expansión policlonal (es decir, brotes de varias cepas): subrayar la prudencia al utilizar antimicrobianos (considerar la rotación de antimicrobianos en la unidad de cuidados intensivos); vigilar la observancia y proporcionar retroalimentación.
En casos de problemas continuos: tomar muestras del paciente y las soluciones o proporcionar grupos de enfermería para los pacientes colonizados/infectados.
Regular las infecciones ligadas a diferentes instrumentos.
Enumerar de manera proactiva el soporte administrativo.

Fuente: adaptado de: RA Weinstein, Emerg Infect Dis 7:188, 2001; véase también *www.cdc.gov/ncidod/dhqp/pdf/ar/mdroGuideline2006.pdf*

colonizados o infectados; del uso de cultivos para vigilancia de los pacientes a fin de verificar de manera más fiable el grado de colonización del paciente y del inicio oportuno de una investigación epidemiológica cuando se incrementan las tasas de infección. Se puede descontaminar al personal colonizado que está implicado en la transmisión intrahospitalaria de las infecciones y los pacientes que plantean un riesgo. En algunas unidades de cuidados intensivos se ha utilizado satisfactoriamente la descontaminación selectiva de pacientes como una medida de control de urgencia temporal para los brotes epidémicos de infecciones de heridas debidas a bacilos gramnegativos. Otras medidas de control favorables en la unidad de cuidados intensivos incluyen el baño diario de los pacientes con clorohexidina y ver que se cumplan las medidas de limpieza ambiental; en ensayos recientes, cada una de estas medidas redujo la transmisión cruzada de enterococos resistentes a la vancomicina (VRE). La utilidad de los métodos de "investigar y destruir", es decir, el empleo de cultivos de vigilancia activa para detectar y aislar el "témpano de resistencia" de los pacientes colonizados con *S. aureus* resistente a la meticilina (*methicillin-resistant* S. aureus, MRSA) o VRE, en situaciones no epidémicas ha sido controversial pero se le atribuye la eliminación de MRSA intrahospitalario en los Países Bajos y en Dinamarca.

En la actualidad, diversos problemas de resistencia al antibiótico son una preocupación especial de la atención a la salud. En primer término, el surgimiento de MRSA extrahospitalario ha sido espectacular en muchos países y en algunas ciudades de Estados Unidos hasta 50% de las infecciones estafilocócicas extrahospitalarias son causadas por cepas resistentes a antibióticos lactámicos beta (cap. 129). Reviste enorme importancia la potencial incursión de estas cepas hacia hospitales y la repercusión subsiguiente en el control de las infecciones intrahospitalarias por MRSA. En segundo lugar, en el resurgimiento global constante de bacilos gramnegativos intrahospitalarios resistentes a múltiples medicamentos, nuevos problemas incluyen la resistencia a las fluoroquinolonas que es mediada por plásmido, la resistencia a los carbapenem mediada por metalo-lactamasa beta y las cepas tan resistentes de *Acinetobacter*. Muchas de estas cepas resistentes a múltiples medicamentos son susceptibles únicamente a la colistina, lo cual ha llevado al "redescubrimiento" y uso renovado de este medicamento. Por último, las infecciones clínicas con cepas de MRSA que muestran un alto nivel de resistencia a la vancomicina debido a plásmidos derivados de VRE se ha notificado en varios pacientes estadounidenses, a menudo en situaciones de tratamiento prolongado o repetido con vancomicina o de colonización por VRE, o en ambas circunstancias a la vez. La detección de cualquiera de estos problemas actuales será motivo para iniciar una investigación epidemiológica y medidas intensivas para el control de las infecciones.

Debido a que el empleo excesivo de antibióticos de amplio espectro subyace a muchos de los problemas de resistencia, las políticas radicales para el control de los antibióticos deben considerarse una parte fundamental de los esfuerzos para controlar la resistencia. La Sociedad de Enfermedades Infecciosas de Norteamérica está promulgando recomendaciones para el empleo cuidadoso y responsable de los antibióticos. Aunque no se ha demostrado en estudios prospectivos y controlados la eficacia de las medidas de control de los antibióticos en cuanto a la reducción de las tasas de resistencia antimicrobiana, parece oportuno limitar el uso de determinados fármacos a indicaciones estrictamente definidas o, posiblemente, rotar el uso de las clases de antibióticos para limitar una presión selectiva sobre la flora nosocomial.

Bioterrorismo y preparación adecuada ante otros "desastres masivos". El terrible ataque al World Trade Center de la ciudad de Nueva York el 11 de septiembre de 2001; el envío subsiguiente de esporas de carbunco por correo en Estados Unidos y los planes y las actividades de terrorismo recién descubiertos en el Reino Unido y en otros lugares han convertido al bioterrorismo en una fuente importante de preocupación en los programas de control de las infecciones intrahospitalarias. Los aspectos fundamentales de la preparación hospitalaria apropiada **(cuadro 125-4)** comprenden educación, comunicaciones internas y externas y valoración de riesgo. Los CDC cuentan con información actualizada sobre diversos aspectos relacionados con bioterrorismo (véase *www.bt.cdc.gov*).

CUADRO 125-4 ASPECTOS IMPORTANTES DE LA PREPARACIÓN DE LOS HOSPITALES ANTE EL BIOTERRORISMO Y OTROS "DESASTRES MASIVOS"

Servicio de urgencia: formación de personal (diagnósticos de terrorismo, definiciones de caso y precauciones apropiadas para el aislamiento basado en los síndromes)
Laboratorio: identificar protocolos y procedimientos de seguridad de laboratorio para los factores de bioterrorismo
Farmacia: desarrollar botiquines de medicamentos y de vacunas, asignación y planes de ejecución
Enfermería: valorar la capacidad de respuesta con camas y aislamiento ante desastres masivos; ayudar a desarrollar planes de contingencia para liberación de espacio de camas (p. ej., altas rápidas)
Policía de hospitales: planeación de las responsabilidades como ejecutores iniciales de la respuesta y la valoración del riesgo
Ingeniería/edificios y pisos: evaluar los sistemas de manejo del aire y asegurar la familiaridad con los cierres y controles; educar sobre aspectos relacionados con la descontaminación ambiental
Áreas de pacientes externos: desarrollar planes para administrar medicamentos profilácticos o vacunas
Salud pública: abrir líneas de comunicación, educación y vigilancia
La comunidad: planear para que los médicos que controlan las infecciones sirvan de vínculo a servicios de urgencia, laboratorios y proveedores de la sociedad
Administración: realizar valoración de los recursos (p. ej., insumos médicos, capacidades de transportación, agua potable, instalaciones sanitarias, respaldo de proveedores, respaldo de espacio en camas); supervisar el desarrollo de un sistema de mando durante el incidente
"Autoridad moral": mantener al personal funcionando

ASPECTOS RELACIONADOS CON LA SALUD LABORAL

El servicio de salud laboral es un componente esencial de los esfuerzos encaminados a controlar las infecciones. Los nuevos trabajadores deben ser estudiados por el servicio, donde se les hará una historia de sus enfermedades contagiosas, se buscarán pruebas de inmunidad frente a distintas enfermedades como la hepatitis B, la varicela, el sarampión y la rubéola, se administrarán, en caso necesario, vacunaciones frente a la hepatitis B, el sarampión, la rubéola o la varicela y se recordará la necesidad de la vacunación anual frente a la influenza. También pueden hacerse pruebas cutáneas basales y "de refuerzo" con el derivado proteínico purificado de tuberculina (*purified protein derivative*, PPD) y puede iniciarse la instrucción del personal sobre su responsabilidad en el control de la infección. Los estudios de los trabajadores se codificarán para cumplir los requisitos de acreditación y de los microorganismos reguladores.

El servicio sanitario para empleados debe tener protocolos para saber qué hacer ante las personas que se han expuesto a alguna enfermedad contagiosa, como los que tienen contacto con la sangre de un paciente con VIH o virus de hepatitis B o C. Por ejemplo, después de la exposición a VIH se recomienda administrar profilaxis con una combinación de dos o tres antirretrovíricos; se puede obtener información gratuita a través de la CDC PEPLine (888-HIV-4911). También son necesarios protocolos para aplicar a los trabajadores que sufran enfermedades contagiosas habituales como la varicela, las producidas por estreptococos del grupo A, infecciones respiratorias o diarrea infecciosa, así como para otras menos frecuentes, pero que constituyan problemas de salud pública muy notorios como la hepatitis crónica por los virus B o C o la infección por el VIH, para las que los CDC y la *Society for Healthcare Epidemiology of America* han publicado normas de control de la exposición.

LECTURAS ADICIONALES

Bratzler DW, Hunt DR: The Surgical Infection Prevention and Surgical Care Improvement Projects: National initiatives to improve outcomes for patients having surgery. Clin Infect Dis 43:322, 2006

Centers for Disease Control and Prevention: Environmental infection control guidelines. Recommendations of the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. MMWR 52(RR10):1, 2003

———: Guideline for hand hygiene in health-care settings: Recommendations of the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee and the HICPAC/SHEA/APIC/IDSA Hand Hygiene Task Force. MMWR 51(RR-16):1, 2002

———: Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients: Recommendations of CDC, the Infectious Diseases Society of America, and the American Society of Blood and Marrow Transplantation. MMWR 49(RR-10):1, 2000

Hota B, Weinstein RA: Basics work: Preventing infections in ICUs in developing countries. Crit Care Med 33:2133, 2005

McKibben L et al: Guidance on public reporting of healthcare-associated recommendations of the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. Infect Control Hosp Epidemiol 26:580, 2005

Mermel LA et al: Guidelines for the management of intravascular catheter–related infections. Clin Infect Dis 32:1249, 2001

Strausbaugh LJ et al: Preventing transmission of multidrug-resistant bacteria in health care settings: A tale of two guidelines. Clin Infect Dis 42:828, 2006

Weinstein RA et al: Infection control report cards—securing patient safety. N Engl J Med 353:225, 2005

———, Bonten MJ: Controlling antibiotic resistant bacteria: What's an intensivist to do? Crit Care Med 33:2446, 2005

126 Infecciones en los receptores de trasplantes

Robert Finberg, Joyce Fingeroth

El estudio de las infecciones en los receptores de trasplantes implica la valoración tanto del donante como del receptor del órgano trasplantado. Las infecciones consecutivas a un trasplante se complican por los fármacos necesarios para aumentar las probabilidades de supervivencia del órgano trasplantado pero que, al mismo tiempo, pueden producir una inmunodepresión en el hospedador. Así, lo que podría haber sido una infección latente o asintomática en un donante inmunocompetente o en un receptor antes de recibir el trasplante, se convierte en un problema potencialmente fatal cuando el segundo entra en inmunodepresión.

VALORACIÓN PREVIA AL TRASPLANTE

Se ha descrito la transmisión de diversos microorganismos con los órganos trasplantados **(cuadro 126-1)**. Una atención cuidadosa a la esterilidad del medio utilizado para tratar el órgano, así como un estudio microbiológico meticuloso, reducen las tasas de transmisión de las bacterias que pueden existir o crecer en el medio de cultivo del órgano. Se calcula que entre 2 y más de 20% de los riñones donados están contaminados por bacterias, en la mayor parte de los casos por microorganismos que colonizan la piel o que crecen en el medio de cultivo de tejido utilizado para bañar el riñón donante a la espera del trasplante. La tasa registrada de contaminación de los trasplantes de médula ósea, sangre periférica y del cordón umbilical, alcanzan incluso 17%, aunque lo habitual es que se sitúe en torno a 1%. El uso de columnas de enriquecimiento y los procedimientos para eliminar anticuerpos monoclonales aumentan la incidencia de la contaminación. En una serie de pacientes que recibió productos contaminados, 14% presentaron fiebre o bacteriemia, pero ninguno de ellos murió. Los resultados de los cultivos realizados en el momento de la crioconservación y en la posterior descongelación ayudaron a elegir el tratamiento que se administró a los receptores.

En muchos centros de trasplantes, la transmisión de las infecciones del donante que pueden permanecer latentes o clínicamente inactivas impulsó el desarrollo de protocolos específicos para la detección sistemática de éstas. Además de solicitar estudios serológicos dirigidos a virus como los del grupo herpes [virus del herpes simple (*herpes simplex virus*, HSV) tipos 1 y 2 (HSV-1, HSV-2), virus de varicela-zoster (*varicella-zoster virus*, VZV), citomegalovirus (CMV), herpesvirus humano (*human herpesvirus*, HHV) tipo 6, virus de Epstein-Barr (*Epstein-Barr virus*, EBV) y sarcoma de Kaposi asociado con herpesvirus (*Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus*, KSHV)] así como los virus de las hepatitis B y C, virus de la deficiencia humana (VIH), virus linfotrópico humano de células T tipo I y virus del Nilo occidental, deben realizarse estudios de detección en donadores para parásitos como *Toxoplasma gondii* y *Trypanosoma cruzi* (este último sobre todo en Latinoamérica). Los médicos que atienden a posibles donadores de órganos deben buscar parásitos en heces, examinar las radiografías torácicas en busca de enfermedades granulomatosas y realizar pruebas cutáneas con derivado proteínico purificado (*purified protein derivative*, PPD) o solicitar análisis sanguíneos para células inmunitarias que detectan infección activa o latente por *Mycobacterium tuberculosis*. Es obligada la anamnesis de los hábitos alimentarios del donador (p. ej., consumo de carne o pescado crudos o de productos lácteos no pasteurizados), ocupación o pasatiempos (p. ej., jardinería o espeleología) y antecedentes de viajes (p. ej., viajes a regiones con micosis endémicas). Es de esperarse que la mayor parte de los receptores tam-

CUADRO 126-1 MICROORGANISMOS TRANSMITIDOS POR MEDIO DE TRASPLANTE DE ÓRGANOS Y SITIO PRIMARIO DE REACTIVACIÓN DE LA ENFERMEDAD[a]

	Sangre	Pulmones	Corazón	Cerebro	Hígado/bazo	Piel
Virus						
Citomegalovirus[b]	+	+	±	±	+	±
Virus de Epstein-Barr[c]	+	+	±	±	+	±
Virus del herpes simple		+		±	+	+
Herpesvirus humano tipo 6	+	+		+		+
Herpesvirus asociado con sarcoma de Kaposi	+	±			±	+
Virus de las hepatitis B y C					+	
Virus de la rabia[d]				+		
Virus del Nilo occidental	+			+		
Hongos						
Candida albicans	+	+			+	+
Histoplasma capsulatum	+	+			+	+
Cryptococcus neoformans	+	+		+	±	+
Parásitos						
Toxoplasma gondii[e]		+	+	+		
Strongyloides stercoralis[f,g]		+				
Trypanosoma cruzi[g]			+			
Plasmodium falciparum[g]	+					
Enfermedades por priones						
Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (CJD)[h]				+		
Variante de CJD/encefalopatía espongiforme bovina[i]				+		

[a] +, mezcla inicial bien documentada; ± probable ocurrencia.
[b] La reactivación del citomegalovirus es propensa a ocurrir en el órgano trasplantado. Lo mismo puede ser cierto para el herpesvirus asociado con sarcoma de Kaposi.
[c] La reactivación del virus de Epstein-Barr por lo general se manifiesta como proliferación extraganglionar de células B transformadas y se manifiestan como enfermedad difusa o como lesión tumoral en un solo órgano.
[d] El virus de la rabia se transmite a través del trasplante corneal.
[e] *T. gondii* por lo general causa enfermedad en el cerebro. En receptores de trasplante de células madre hematopoyéticas, puede ocurrir enfermedad pulmonar aguda. Los receptores de trasplante cardiaco pueden desarrollar enfermedad en el aloinjerto.
[f] La "sobreinfección" por *Strongyloides* se manifiesta como enfermedad pulmonar, a menudo asociada con neumonía por bacterias gramnegativas.
[g] Se ha descrito transmisión con órganos, pero es poco común.
[h] Se ha transmitido enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (*Creutzfeldt-Jakob disease*, CJD) (esporádica y familiar) con el trasplante corneal. Se desconoce si se puede transmitir a través de la sangre.
[i] La variante de CJD se puede transmitir con la transfusión de sangre sin leucorreducción, lo que impone un riesgo teórico para los receptores de trasplante.

CUADRO 126-2 ORIGEN FRECUENTE DE INFECCIÓN DESPUÉS DEL TRASPLANTE DE CÉLULAS MADRE HEMATOPOYÉTICAS

Sitio de la infección	Periodo después del trasplante		
	Inicial (<1 mes)	Mediato (1-4 meses)	Tardía (>6 meses)
Diseminada	Bacterias aerobias gramnegativas y grampositivas	*Nocardia* *Candida, Aspergillus*	Bacterias encapsuladas *(Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Neisseria meningitidis)*
Piel y mucosas	HSV	HHV-6	VZV
Pulmones	Bacterias aerobias gramnegativas y grampositivas *Candida, Aspergillus* HSV	CMV, virus respiratorios estacionales *Pneumocystis* *Toxoplasma*	*Pneumocystis*
Aparato digestivo Riñones		CMV Virus BK, adenovirus	Virus BK
Encéfalo	HHV-6	HHV-6 *Toxoplasma*	*Toxoplasma* Virus JC
Médula ósea	HHV-6		

Nota: CMV, citomegalovirus; HHV-6, herpesvirus humano tipo 6; HSV, virus del herpes simple; VZV, virus de varicela-zoster.

bién sean bien valorados. La disfunción inmunitaria crónica producida por quimioterapia o por enfermedad subyacente hace que las pruebas realizadas al receptor sean menos fiables. Este capítulo considera aspectos de infección singulares a varios trasplantes.

INFECCIONES EN RECEPTORES DE TRASPLANTES DE CÉLULAS MADRE HEMATOPOYÉTICAS (HSCT)

El trasplante de células madre hematopoyéticas de médula ósea, de sangre periférica o de sangre de cordón para el tratamiento de cáncer, inmunodeficiencia o enfermedades autoinmunitarias produce un estado transitorio de insuficiencia inmunitaria completa. Inmediatamente después del trasplante, faltan por completo tanto las células fagocíticas como las inmunitarias (células T y B), por lo que el hospedador es extremadamente sensible a las infecciones. La reconstrucción que sigue al trasplante se ha comparado a la maduración del sistema inmunitario del recién nacido. Sin embargo, esta analogía no permite pronosticar por completo las infecciones que sufrirán los receptores de trasplantes de células precursoras hematopoyéticas (*hematopoietic stem cell transplant*, HSCT), ya que la médula ósea nueva debe madurar en un hospedador que ya ha sufrido varias infecciones latentes. Sin embargo, surgen infecciones en un marco de tiempo predecible después del trasplante **(cuadro 126-2)**.

INFECCIONES BACTERIANAS

En el primer mes a partir del trasplante de médula ósea o de células precursoras hematopoyéticas, las complicaciones infecciosas son las mismas que sufren los pacientes granulocitopénicos tratados con quimioterapia por una leucemia aguda (cap. 82). Puesto que la neutropenia se prolonga durante 1-3 semanas y el índice de infecciones en esta población es elevado, en varias instituciones se administran antibióticos al comenzar la mieloablación. Las quinolonas disminuyen la bacteriemia por gramnegativos en estos pacientes. Las infecciones bacterianas son comunes en los primeros días después del trasplante de células madre hematopoyéticas. Los microorganismos predominantes son aquellos que se encuentran en la piel o en los catéteres intravenosos (*Staphylococcus aureus*, estafilococos negativos para coagulasa) y bacterias anaerobias que colonizan el intestino (*Escherichia coli, Klebsiella, Pseudomonas*). Después de los primeros días de neutropenia se hacen más comunes las infecciones por bacterias filamentosas como *Nocardia*. La bacteriemia por microorganismos encapsulados marca el periodo tardío después del trasplante (luego de seis meses de la reconstitución de las células madre hematopoyéticas). La quimioterapia y el uso de antibióticos de amplio espectro predisponen a los pacientes receptores de trasplante de células madre hematopoyéticas a diarrea y colitis causada por proliferación de *Clostridium difficile* y producción de toxinas.

INFECCIONES MICÓTICAS

Después de la primera semana del trasplante, las infecciones micóticas se hacen cada vez más frecuentes, en particular en pacientes que recibieron antibióticos de amplio espectro. Al igual que la mayoría de los pacientes con granulocitopenia, las infecciones por *Candida* se observan con mayor frecuencia en esta situación. Con el incremento del uso profiláctico de fluconazol, se han vuelto más comunes las infecciones con hongos resistentes (en particular *Aspergillus*) y otros mohos (*Fusarium*, *Scedosporium*, *Penicillium*) por lo que algunos centros hospitalarios han sustituido el fluconazol con fármacos como la caspofungina, voriconazol y posaconazol. La utilidad de la profilaxis micótica con estos fármacos, a diferencia del tratamiento empírico para la infección sospechada o documentada, es aún tema de controversia (cap. 82). En pacientes con enfermedad de injerto contra hospedador (*graft-versus-host disease*, GVHD) que necesitan ciclos prolongados o indefinidos con glucocorticoides y otros fármacos inmunodepresores [p. ej., ciclosporina, FK506 (tacrolimús), micofenolato, rapamicina (sirolimús), globulina antitimocito o anticuerpos contra la CD52 (alemtuzumab, un anticuerpo monoclonal contra linfocitos y timocitos)] hay un alto riesgo de infección micótica (por lo común con *Candida* o *Aspergillus*), incluso después del injerto y la resolución de la neutropenia. Estos pacientes también tienen alto riesgo de reactivar una infección micótica latente (histoplasmosis, coccidioidomicosis, blastomicosis) en áreas donde el hongo es endémico y si el paciente participa en actividades como jardinería o espeleología. El uso prolongado de catéteres venosos centrales para nutrición parenteral (lípidos) incrementa el riesgo de fungemia con *Malassezia*. Algunos centros hospitalarios administran fármacos antimicóticos profilácticos a estos pacientes. Por el riesgo elevado y prolongado de neumonía por *Pneumocystis jiroveci* (en especial en pacientes tratados por cánceres hematológicos), la mayoría de los pacientes recibe profilaxis de mantenimiento con trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX) el cual se inicia un mes después del injerto y se continúa por al menos un año.

INFECCIONES PARASITARIAS

El régimen descrito para *Pneumocystis* también protege al paciente seropositivo contra el parásito *T. gondii*, el cual causa neumonía o, con mayor frecuencia, lesiones del sistema nervioso central (SNC). Una de las ventajas de administrar diariamente TMP-SMX durante un año después del trasplante a los receptores de HSCT es la protección que le confiere contra *Listeria monocytogenes* y la infección por *Nocardia*, así como infecciones tardías por *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*, que son consecuencia de la incapacidad de la médula ósea inmadura para responder a los polisacáridos antigénicos.

INFECCIONES VÍRICAS

Los receptores de HSCT son vulnerables a las infecciones causadas por distintos virus, incluidos los síndromes de reactivación secundarios a la mayor parte de los HHV **(cuadro 126-3)** y las infecciones agudas por los virus que existen en la comunidad.

Virus del herpes simple. En las dos semanas siguientes al trasplante, la mayoría de los pacientes seropositivos para el HSV-1 eliminan el virus en la bucofaringe. La probabilidad de aislar el virus disminuye con el tiempo. Se ha demostrado que la administración profiláctica de aciclovir (o valaciclovir) a los receptores de HSCT seropositivos reduce la mucositis y evita la neumonía por HSV (un cuadro raro, descrito casi exclusivamente en receptores de HSCT alogénicos). La profilaxis con aciclovir evita tanto la esofagitis (generalmente debida al HSV-1) como la enfermedad anogenital (a menudo causada por el HSV-2). **Para una exposición más detallada, véase el capítulo 172.**

Virus de la varicela-zoster. La reactivación del herpes zoster se produce durante el primer mes, pero lo más frecuente es que lo haga varios meses después del trasplante. Las tasas de reactivación son de aproximadamente 40% en los receptores de trasplantes alogénicos y de 25% en los trasplantes autógenos. Un paciente inmunodeprimido puede sufrir la propagación de un zoster circunscrito. Por fortuna, la enfermedad diseminada se controla casi siempre con aciclovir en dosis altas. Debido a la gran incidencia de diseminación del herpes zoster en los pacientes con lesiones cutáneas, en algunos centros se administra aciclovir con fines profilácticos para prevenir la enfermedad grave. Parece que, en dosis bajas (400 mg por vía oral tres veces al día), previene eficazmente la reactivación del VZV. Sin embargo, el aciclovir también inhibe el desarrollo de la inmunidad específica frente a este virus, por lo que

CUADRO 126-3 SÍNDROMES FRECUENTES POR HERPESVIRUS EN RECEPTORES DE TRASPLANTE

Virus	Reactivación de enfermedad
Virus del herpes simple tipo 1	Lesiones bucales Lesiones esofágicas Neumonía (sólo en receptores de trasplante de células madre hematopoyéticas) Hepatitis
Virus del herpes simple tipo 2	Lesiones anogenitales Hepatitis
Virus de varicela-zoster	Zoster (con diseminación potencial)
Citomegalovirus	Asociación con rechazo de injerto Fiebre Insuficiencia de médula ósea Neumonitis Enfermedades gastrointestinales Otros
Virus de Epstein-Barr	Enfermedad linfoproliferativa de células B/linfoma Leucoplasia oral pilosa (poco común)
Herpesvirus humano tipo 6	Fiebre Retraso del injerto de monocitos/plaquetas Encefalitis (controversial)
Herpesvirus humano tipo 7	Indefinido
Virus asociado con sarcoma de Kaposi	Sarcoma de Kaposi Linfoma primario con derrame (poco común) Enfermedad de Castleman multicéntrica (poco común) Aplasia medular

su administración durante sólo seis meses después del trasplante no evita el desarrollo de la infección cuando se interrumpe el tratamiento. Algunos datos apoyan la eficacia de la administración de aciclovir en dosis bajas durante un año completo tras el trasplante, con lo que se eliminan la mayor parte de los casos de zoster postrasplante. **Para una exposición más detallada, véase el capítulo 173.**

Citomegalovirus. La infección causada por CMV (neumonía intersticial, supresión de la médula ósea o fracaso del injerto, hepatitis/colitis) casi siempre comienza entre 30 y 90 días después del trasplante, cuando la cuenta de granulocitos es suficiente pero todavía no ocurre la reconstitución inmunitaria. Esta infección por CMV es rara antes de 14 días después del trasplante y en ocasiones se manifiesta hasta cuatro meses después de la cirugía. Es un problema preocupante durante el segundo mes después del trasplante, en particular en los receptores alogénicos HSCT. Cuando se eliminan las células T de la médula del donador (para prevenir enfermedad de injerto contra hospedador o eliminar la posibilidad de un tumor de células T), esta enfermedad se manifiesta antes. El alemtuzumab para prevenir la enfermedad de injerto contra hospedador en el trasplante sin mieloablación aumenta la frecuencia de infección por CMV. Algunos pacientes que reciben ganciclovir (para profilaxis, tratamiento preventivo o curativo; véase más adelante en el presente capítulo) desarrollan infección por CMV incluso después de cuatro meses posteriores al trasplante; al parecer el tratamiento retrasa la respuesta inmunitaria normal a la infección por CMV. Si bien esta infección algunas veces se manifiesta por fiebre aislada, granulocitopenia, trombocitopenia o trastornos digestivos, la causa principal de muerte en estos pacientes es la neumonía.

Si se utiliza de forma sistemática sangre negativa para CMV o hemoderivados filtrados, sólo habrá riesgo de infección primaria por este virus en los trasplantes alogénicos en los que el donante sea seropositivo para el CMV y el receptor sea seronegativo. La reactivación de la infección o la sobreinfección por otra cepa procedente del donante también es frecuente en los receptores positivos para el CMV y la mayoría de los pacientes seropositivos receptores de trasplantes de médula ósea eliminan CMV, con o sin manifestaciones clínicas. La enfermedad grave es mucho más frecuente en los receptores alogénicos y suele asociarse a GVHD. Además de la neumonía y de la supresión de la médula ósea (con menos frecuencia, también fracasa el injerto), las manifestaciones de la enfermedad por el CMV en los receptores de HSCT consisten en fiebre con o sin artralgias, mialgias, hepatitis y esofagitis. Las ulceraciones afectan al aparato digestivo, tanto en sus porciones altas como bajas y la diarrea causada por la GVHD es difícil de distinguir de la secundaria a la infección por el CMV. El descubrimiento del virus en el hígado de un paciente con GVHD no significa necesariamente que el CMV sea el responsable de las alteraciones de las enzimas hepáticas. Las manifestaciones oculares y neurológicas de infecciones por CMV son poco comunes en estos pacientes.

El tratamiento de la enfermedad con CMV en receptores de HSCT incluye la profilaxis, el tratamiento preventivo (supresión de la replicación asintomática) y el tratamiento de la enfermedad. La profilaxis reduce la frecuencia de la enfermedad a costa de tratar a muchos pacientes que, de otra forma, no necesitarían tratamiento. Debido a la gran mortalidad de la neumonía por CMV en estos pacientes y a la dificultad de diagnosticar precozmente la enfermedad, en algunos centros se utiliza la profilaxis con ganciclovir por vía intravenosa (o valganciclovir oral), habiéndose demostrado que con ello se logra interrumpir la infección por CMV durante el periodo de máxima vulnerabilidad (desde el momento en que prende el injerto al día 120 a partir del trasplante). El ganciclovir también previene la reactivación del HSV y reduce el riesgo de reactivación del VZV; así, la profilaxis con aciclovir se debe interrumpir cuando se administre ganciclovir. El problema principal de la administración de este fármaco son sus efectos adversos, como supresión de la médula ósea proporcional a las dosis (trombocitopenia, leucopenia, anemia y pancitopenia). Como la frecuencia de la neumonía por CMV es menor en los receptores de HSCT autógenos (2 a 7%) que en los alogénicos (10 a 40%), no se debe hacer una profilaxis sistemática en los primeros hasta no disponer de un antivírico menos tóxico. Algunos estudios clínicos promisorios están valorando nuevos fármacos, como el maribavir, un benzimidazol ribonucleósido que inhibe la actividad de la proteincinasa vírica (UL97).

La profilaxis, al igual que el tratamiento supresor dirigido a los pacientes en los que la reacción en cadena de polimerasa (*polymerase chain reaction*, PCR) para el CMV o el cultivo del virus en la orina son positivos, supone un tratamiento innecesario de muchos pacientes (basado en una prueba analítica cuyo valor predictivo de la enfermedad no es muy alto) con fármacos que tienen efectos adversos. En la actualidad y debido a la neutropenia que produce el ganciclovir en los receptores de HSCT, la mayor parte de los hospitales se adelantan a los acontecimientos y tratan a los pacientes en quienes detectan el antígeno o la amplificación del ácido nucleico del CMV en la sangre. La eficacia de esta estrategia es casi igual a la de la profilaxis o la supresión, pero su toxicidad es inferior. Los análisis cuantitativos de la carga vírica, que no dependen de los leucocitos polimorfonucleares circulantes, han sustituido a los estudios basados en antígenos y son los que se utilizan en la mayor parte de las instituciones. Un resultado positivo (o elevación de la concentración) obliga a administrar tratamiento preventivo. Cuando la profilaxis o el tratamiento preventivo se interrumpe, ocurre enfermedad tardía, aunque para entonces el paciente a menudo presenta una mejor función del injerto y será capaz de combatir la enfermedad de mejor forma.

El tratamiento de la neumonía por CMV en receptores de HSCT (a diferencia de las distintas situaciones clínicas) incluye la administración de inmunoglobulina intravenosa (*intravenous immunoglobulin*, IVIg) y ganciclovir. En pacientes que no toleran este último fármaco, el foscarnet es una alternativa útil, aunque produce nefrotoxicidad y desequilibrio electrolítico. Cuando el ganciclovir y el foscarnet no son tolerados se puede utilizar cidofovir; no obstante, su eficacia no está bien establecida y entre sus efectos secundarios se incluye la nefrotoxicidad. Los reportes de algunos casos han sugerido que la leflunomida, un fármaco inmunodepresor, activa esta situación, pero se carece de estudios controlados. El maribavir se encuentra en investigación para el tratamiento y para la profilaxis. La transfusión de células T específicas para el CMV procedentes del donante reduce la viremia en una pequeña proporción de pacientes y de ello se deduce que, en el futuro, la inmunoterapia podría desempeñar un papel activo en el tratamiento de esta enfermedad. **Para una exposición más detallada, véase el capítulo 175.**

Herpesvirus humano 6 y 7. El HHV-6 causa la roséola en la infancia y es un herpesvirus ubicuo que se reactiva en casi 50% de receptores de HSCT (establecido con PCR cuantitativa en plasma) dos a cuatro semanas después de trasplante. La reactivación es más común en pacientes que reciben glucocorticoides por GVHD y en pacientes que reciben un segundo trasplante. La reactivación de HHV-6 (sobre todo del tipo B) se relaciona con retraso en el injerto de monocitos y plaquetas. La encefalitis que se desarrolla después del trasplante se ha asociado con HHV-6 en líquido cefalorraquídeo (LCR) pero no se ha definido bien una relación causal. En varios casos se ha detectado viremia plasmática mucho antes del inicio de la encefalitis; no obstante, los pacientes con encefalitis tienden a presentar cargas víricas muy elevadas en el plasma al momento de la enfermedad del SNC. En ocasiones se detecta DNA del HHV-6 en las muestras de pulmón después del trasplante, pero su cirugía en la neumonitis no está clara. Aunque se ha demostrado que el HHV-6 es sensible *in vitro* al foscarnet (y en algunos casos al ganciclovir), no se conoce bien la eficacia del tratamiento antivírico. Poco se sabe acerca de otro virus similar, el HHV-7 y sobre su papel en las infecciones postrasplante. **Para una exposición más detallada, véase el capítulo 175.**

Virus de Epstein-Barr. La infección primaria por el EBV puede ser fatal en los receptores de HSCT; su reactivación origina una enfermedad linfoproliferativa (*lymphoproliferative disease*, LPD) de células B por EBV que también puede ser letal en los pacientes que reciben fármacos inmunodepresores. La infección latente por EBV en las células B provoca varios fenómenos interesantes en los receptores de HSCT. La ablación medular inducida como parte del procedimiento del trasplante elimina el EBV latente en el hospedador. A continuación, la infección se puede adquirir nuevamente después del trasplante a través de las células B infectadas del donante. En casos raros, el trasplante procedente de un donante seronegativo se traduce en curación. De esta forma, el receptor quedará en situación de riesgo para una segunda infección primaria.

En las células B del receptor se puede desarrollar una LPD vinculada al EBV (si es que alguna de ellas sobrevive a la ablación medular), pero lo más probable es que la enfermedad se deba al crecimiento de las células donantes infectadas. Tanto la replicación lítica como la latente del EBV son más probables durante la inmunosupresión (es decir, se vinculan con la GVHD y al uso de anticuerpos frente a las células T). Aunque con menos frecuencia, en los trasplantes autógenos también puede producirse reactivación cuando el receptor presenta ablación de las células T (p. ej., pacientes que reciben anticuerpos contra linfocitos T para el tratamiento de un linfoma de células T con insuficiencia medular). La EBV-LPD, que se manifiesta de uno a tres meses después de prendido el injerto, produce fiebre alta y adenopatías cervicales, es decir, síntomas similares a los de la mononucleosis infecciosa, aunque lo más frecuente es que se manifieste como una enfermedad extraganglionar. La frecuencia de EBV-LPD entre receptores de alotrasplante HSCT es de 0.6 a 1%, lo que contrasta con cifras cercanas a 5% para receptores de trasplante renal y hasta 20% para pacientes que recibieron trasplante cardiaco. En todos los casos, es más probable que ocurra EBV-LPD con dosis elevadas de fármacos inmunodepresores por periodos prolongados, en especial los causados por el uso de anticuerpos contra células T, glucocorticoides e inhibidores de la calcineurina (p. ej., ciclosporina, FK506).

Se puede emplear PCR para vigilar la producción de EBV después del trasplante de células madre hematopoyéticas. Las cargas víricas elevadas o en incremento predicen aumento de la probabilidad de desarrollar EBV-LPD y es indicación para reducir la inmunodepresión y para buscar un foco de enfermedad. Si la reducción de la inmunodepresión no tiene el efecto deseado, la administración de anticuerpos monoclonales contra CD20 (rituximab u otros) para el tratamiento de linfomas de células B que expresan esta proteína de superficie ha desencadenado respuestas espectaculares y a la fecha es el tratamiento de primera línea para EBV-LPD positiva para CD20. No obstante, el tratamiento se acompaña de supresión a largo plazo de las respuestas a los nuevos anticuerpos y son comunes las recurrencias. Se encuentran en estudio anticuerpos adicionales dirigidos contra las células B, lo que incluye anticuerpos contra la CD22. Hay incertidumbre con respecto a la utilidad de los antivíricos porque ningún fármaco ha mostrado actividad contra las formas latentes de la infección por EBV. La prevención de la replicación lítica en estos pacientes en teoría produce una disminución estadística en la frecuencia de enfermedad latente al disminuir el número de viriones disponibles para causar infección adicional. En algunos reportes de casos y en estudios pequeños en animales, el ganciclovir, dosis elevadas de zidovudina o ambos en combinación con otros fármacos han sido utilizados para erradicar EBV-LPD y linfomas del SNC, otra complicación del trasplante relacionado con EBV. Se han empleado interferón y ácido retinoico en el tratamiento de EBV-LPD, al igual que IVIg, pero la eficacia de estos fármacos no se ha valorado en estudios prospectivos grandes. Varios medicamentos adicionales se encuentran en etapa de valoración preclínica. Los regímenes quimioterapéuticos habituales se han utilizado como último recurso, incluso aunque se han obtenido resultados desalentadores con respecto a la tolerancia y resultados a largo plazo. Se han empleado en forma experimental células T específicas para EBV obtenidas de donadores para prevenir y tratar EBV-LPD en receptores de alotrasplante y se están realizando esfuerzos para incrementar la actividad y especificidad de las células T generadas *ex vivo*. **Para una revisión más amplia, véase el capítulo 174.**

Herpesvirus humano 8. El herpesvirus gamma KSHV relacionado con EBV tiene asociación causal con el sarcoma de Kaposi, con el derrame por linfoma primario y con la enfermedad multicéntrica de Castleman, pero rara vez se ha asociado con enfermedad en receptores de HSCT, aunque se han reportado algunos casos de aplasia de médula ósea relacionada con el virus en el periodo cercano al trasplante. La seroprevalencia relativamente baja de KSHV en la población y la duración limitada de la supresión profunda de células T después del trasplante de células madre hematopoyéticas, proporciona una explicación para la incidencia baja de enfermedad por KSHV. **Para una revisión más amplia, véase el capítulo 175.**

Otros virus (no herpes). El diagnóstico de neumonía en los receptores de HSCT tiene un conjunto de problemas especiales. Puesto que estos pacientes se han sometido a varias quimioterapias y en ocasiones a radioterapia, su diagnóstico diferencial debe incluir (además de neumonía bacteriana) neumonitis por CMV, neumonía por otra causa vírica o micótica, neumonía parasitaria, hemorragia alveolar difusa y neumonitis química o por radiaciones. En estas situaciones, también causan neumonía hongos y virus [p. ej., virus de la influenza A y B, virus sincitial respiratorio (*respiratory syncytial virus*, RSV), virus de la parainfluenza (tipos 1, 2 y 3), metaneumovirus y adenovirus], por lo tanto es importante diagnosticar CMV en forma específica (véase "Citomegalovirus", antes en este capítulo). En los países occidentales *M. tuberculosis* constituye una causa rara de neumonía en los receptores de HSCT (<0.1 a 0.2%) pero es frecuente en Hong Kong (5.5%) y en los países donde la frecuencia de tuberculosis es alta. Al estudiar las infecciones que surgen después de un trasplante evidentemente es importante examinar las exposiciones que haya tenido el receptor.

Tanto el virus sincitial respiratorio como el virus de parainfluenza, especialmente el tipo 3, pueden originar una neumonía muy grave o incluso fatal en los receptores de HSCT. De hecho, estas infecciones algunas veces constituyen una epidemia intrahospitalaria desastrosa. Algunos estudios han reportado que el tratamiento preventivo de la infección de las vías respiratorias altas y el tratamiento de la invasión establecida de las vías respiratorias bajas con ribavirina en aerosol con o sin palivizumab, un anticuerpo monoclonal contra RSV, reduce la gravedad de la enfermedad por RSV. (Respigam es un preparado policlonal contra RSV que ya no se encuentra disponible.) No obstante, no se han realizado estudios prospectivos grandes que establezcan la eficacia de estos fármacos en receptores de HSCT. Es difícil administrar ribavirina en aerosol. Los anticuerpos en particular pueden ser más activos en hospedadores con inmunodepresión, pero se carece de estudios relevantes.

También puede ocurrir influenza en receptores de HSCT y en general refleja la presencia de infección en la comunidad. La progresión a neumonía es más común cuando ocurre infección en etapas iniciales después del trasplante y cuando el receptor tiene linfopenia. Se dispone de varios fármacos para el tratamiento de la influenza. La amantadina y rimantadina tienen efectos limitados, reducen los síntomas primarios y acortan la duración de la enfermedad causada por cepas sensibles de virus de la influenza A. Los inhibidores de la neuraminidasa, oseltamivir (oral) y zanamivir (en aerosol) son activos contra los virus de la influenza A y B y son una opción terapéutica razonable. Las formas parenterales de inhibidores de la neuraminidasa se encuentran en estudio clínico. Una medida preventiva importante es la inmunización de los miembros de la familia, personal sanitario y otros contactos frecuentes.

El metaneumovirus humano es un paramixovirus que en ocasiones causa neumonía grave e insuficiencia respiratoria en receptores de HSCT; no obstante, la infección asintomática o leve puede ser más común. Actualmente, la contribución general del metaneumovirus humano a la carga de la enfermedad de las vías respiratorias bajas en receptores de trasplantes de células madre hematopoyéticas se desconoce.

Se puede aislar el adenovirus de receptores de HSCT con tasas que varían de 5 a 18%. Se han reportado cistitis hemorrágica, neumonía, gastroenteritis e infección letal diseminada, pero la infección por adenovirus, que suele ocurrir en el primero o segundo mes después del trasplante (al igual que la infección por citomegalovirus), a menudo es asintomática. Se ha sugerido que el cidofovir puede ser utilidad terapéutica, pero no se ha demostrado su eficacia.

Pueden ocurrir infecciones con parvovirus B19 (que se manifiesta como anemia o a veces como pancitopenia) y enterovirus (en ocasiones fatal). La infección por parvovirus podría responder a IVIg (cap. 177). El pleconaril intranasal es un fármaco que se fija a la cápside y que se encuentra en estudio para el tratamiento de la infección por enterovirus.

Los rinovirus y coronavirus con frecuencia son patógenos en receptores de HSCT; sin embargo, se desconoce si contribuyen de manera independiente a la infección pulmonar significativa. Los rotavirus son causa común de gastroenteritis en estos pacientes. Los poliomavirus BK se encuentran en concentraciones elevadas en la orina de pacientes con inmunodepresión grave. La viruria con BK se puede asociar con cistitis hemorrágica en estos pacientes. Comparado con la frecuencia en pacientes con alteración de la función de las células T por infección por VIH, es poco común la leucoencefalopatía multifocal progresiva causada por virus relacionados con JC en receptores de HSCT (cap. 376). Cuando se transmite por medio de mosquitos o por hemotransfusiones, el virus del Nilo occidental puede

causar encefalitis y muerte después del trasplante de células madre hematopoyéticas.

INFECCIONES EN RECEPTORES DE TRASPLANTES DE VÍSCERAS SÓLIDAS

El uso de antibióticos más eficaces ha logrado reducir la morbilidad y la mortalidad de los receptores de trasplantes de vísceras sólidas (*solid organ transplant*, SOT). Los microorganismos que producen las infecciones de estos pacientes difieren de los que infectan a los receptores de HSCT, porque los primeros no pasan por un periodo de neutropenia. Sin embargo, como el trasplante implica una cirugía quirúrgica, estos enfermos pueden contraer infecciones de las anastomosis y de las heridas. En comparación con los receptores de HSCT, los que reciben órganos sólidos permanecen inmunodeprimidos durante más tiempo (a menudo de manera permanente), lo que los predispone a los mismos patógenos que los pacientes con alteraciones crónicas de la inmunidad celular T (cap. 82, en especial cuadro 82-1).

Durante el periodo inicial (menos de un mes a partir del trasplante), las infecciones se deben, en la mayor parte de los casos, a bacterias extracelulares (estafilococos, estreptococos, enterococos, *Escherichia coli*, otros microorganismos gramnegativos), que suelen localizarse en las heridas y anastomosis. El espectro de las infecciones depende en gran parte del tipo de trasplante.

En las semanas subsiguientes, las consecuencias de la administración de fármacos que suprimen la inmunidad celular se hace aparente y puede sobrevenir la adquisición o reactivación de infecciones por virus y parásitos (del receptor o del órgano trasplantado). La infección por CMV suele plantear problemas durante los primeros seis meses a partir del trasplante y se puede manifestar como una enfermedad general grave o como una infección del órgano trasplantado. La reactivación del HHV-6 (valorada por medio de PCR en plasma) sucede en las dos a cuatro primeras semanas después del trasplante y puede acompañarse de fiebre, leucopenia y quizá encefalitis. Los resultados indican que los HHV-6 y-7 pueden exacerbar la infección por CMV. El CMV no sólo se vincula con inmunosupresión generalizada, sino también con los síndromes específicos de órganos relacionados con el rechazo, como glomerulonefritis en receptores de trasplantes renales, bronquiolitis obliterante en receptores de trasplante de pulmón, vasculopatía en receptores de trasplantes cardiacos y síndrome de desaparición de conductos biliares en receptores de trasplantes hepáticos. Existe una compleja interrelación, bien conocida, entre el aumento de la replicación del CMV y la mayor frecuencia de rechazo de los injertos: una mayor inmunosupresión conlleva una mayor replicación del CMV, vinculada a rechazo. Ello explica que se haya prestado una considerable atención al diagnóstico, tratamiento y profilaxis de las infecciones por CMV en los receptores de trasplantes de vísceras sólidas. Se ha reportado la transmisión temprana del virus del Nilo occidental a receptores de trasplantes a partir de un órgano de donación; sin embargo, el riesgo de infección por el virus del Nilo occidental se ha reducido con la implementación de procedimientos de detección.

En los seis meses siguientes al trasplante, las infecciones características de pacientes con defectos en la inmunidad celular (p. ej., infecciones con *Listeria, Nocardia, Rhodococcus*, varios hongos y otros patógenos intracelulares) puede ser un problema. Los pacientes internacionales y los individuos que viajan alrededor del mundo pueden experimentar la reactivación de infecciones latentes con *Trypanosomas, Leishmania, Plasmodium, Strongyloides* y otros parásitos. La erradicación de estas infecciones tardías no será posible hasta que no se logre una tolerancia específica al órgano trasplantado sin necesidad de administrar fármacos que producen inmunodepresión generalizada. Entre tanto, la vigilancia, la profilaxis y el tratamiento previo (cuando esté indicado) y un diagnóstico y tratamiento rápidos de las infecciones pueden salvar la vida a estos pacientes que, a diferencia de los receptores de HSCT, permanecen inmunodeprimidos.

Los receptores de vísceras sólidas son sensibles a la EBV-LPD desde el segundo mes del trasplante hasta pasados muchos años. La prevalencia de esta complicación aumenta con el uso prolongado de los potentes fármacos supresores de las células T. En algunos casos puede combatirse disminuyendo el grado de inmunodepresión. En los receptores de órganos, el tratamiento más intensivo con inmunodepresores se administra a los que reciben injertos de corazón y pulmón, por lo que también son los que tienen mayores probabilidades de padecer una EBV-LPD, sobre todo pulmonar. Aunque la enfermedad se origina en las células B del receptor se han descrito varios casos originados en las del donante. Un gran contenido de tejido linfoide B específico del órgano (p. ej., tejido linfoide asociado a los bronquios en el pulmón), los factores anatómicos (p. ej., falta de acceso de las células T del hospedador al órgano trasplantado por la alteración de los linfáticos) y diferencias en los locus de histocompatibilidad principal entre las células T del hospedador y el órgano (p. ej., falta de emigración o de una cooperación efectiva entre las células T y los macrófagos) hacen que la eliminación de las células B infectadas por el EBV sea defectuosa. Los receptores de trasplantes de órganos sólidos también son muy propensos a desarrollar sarcoma de Kaposi y alteraciones proliferativas de las células B ligadas a herpesvirus del sarcoma de Kaposi (KSHV) (linfoma con derrame primario, enfermedad multicéntrica de Castleman). El sarcoma de Kaposi es mucho más común (de hecho, 550 a 1 000 veces más común que en la población general), se puede desarrollar con gran rapidez después del trasplante y puede ocurrir en el aloinjerto. Sin embargo, la seroprevalencia de KSHV es muy baja en los países occidentales y a menudo no se observa sarcoma de Kaposi.

TRASPLANTE RENAL

(Véase **cuadro 126-4.**)

Infecciones tempranas. Las bacterias a menudo causan infecciones que se desarrollan en el periodo inmediato después del trasplante renal. La profilaxis antibiótica perioperatoria ofrece alguna ventaja, por lo que en muchos centros se administran cefalosporinas para reducir el riesgo de complicaciones posoperatorias. Las infecciones urinarias que se manifiestan poco después del trasplante suelen estar relacionadas con alteraciones anatómicas secundarias a la cirugía. Estas infecciones precoces pueden necesitar un tratamiento antibiótico prolongado (p. ej., seis semanas en la pielonefritis). Las posteriores a seis meses de la cirugía, no parecen estar asociadas a una tasa tan alta de pielonefritis y de recidivas como las observadas en los tres primeros meses.

La profilaxis con trimetoprim-sulfametoxazol (un comprimido de potencia doble [800 mg de sulfametoxazol, 160 mg de trimetoprim] al día) durante los primeros cuatro a seis meses después del trasplante reduce la incidencia de infecciones precoces y del periodo medio (véase más adelante en este capítulo; cuadros 126-4 y **126-5**).

Infecciones del periodo medio. Debido al mantenimiento de la inmunosupresión, los receptores de trasplantes renales están más predispuestos a las infecciones pulmonares características de los pacientes con deficiencia de células T (es decir, infecciones por bacterias intracelulares, micobacterias, nocardias,

CUADRO 126-4 INFECCIONES FRECUENTES DESPUÉS DEL TRASPLANTE RENAL

Sitio de la infección	Periodo después del trasplante		
	Inicial (<1 mes)	Mediato (1-4 meses)	Tardía (>6 meses)
Vías urinarias	Bacteria (*Escherichia coli, Klebsiella,* enterobacterias, *Pseudomonas,* enterococos) asociada con bacteriemia y pielonefritis; *Candida*	CMV (fiebre, supresión de médula ósea, hepatitis); virus BK (nefropatía, fracaso del injerto, vasculopatía)	Bacterias (las infecciones tardías de vías urinarias por lo común no se asocian con bacteriemia); virus BK (nefropatía, fracaso del injerto, vasculopatía generalizada)
Pulmones	Bacterias (*Legionella* en regiones endémicas)	Enfermedad por CMV; *Pneumocystis; Legionella*	*Nocardia;* hongos invasores
Sistema nervioso central		*Listeria* (meningitis); *Toxoplasma gondii*	Enfermedad por CMV; *Listeria* (meningitis); *Cryptococcus* (meningitis); *Nocardia*

Nota: CMV, citomegalovirus.

CUADRO 126-5 PROFILAXIS DE LAS INFECCIONES EN RECEPTORES DE TRASPLANTE

Factores de riesgo	Microorganismo	Antibióticos profilácticos	Exámenes[a]
Viajar o residir en áreas con riesgo conocido de infecciones micóticas	*Coccidioides, Histoplasma, Blastomyces*	Considérese el uso de imidazoles	Radiografía torácica, pruebas de antígenos, serología
Virus latentes	HSV, VZV, EBV, CMV	Aciclovir después del trasplante de células madre hematopoyéticas para prevenir HSV y VZV; ganciclovir para prevenir CMV en algunos casos	Pruebas serológicas para HSV, VZV, CMV, HHV-6, EBV, KSHV
Hongos y parásitos latentes	*Pneumocystis jiroveci, Toxoplasma gondii*	Trimetoprim-sulfametoxazol (dapsona o atovacuona)	Estudios serológicos para *Toxoplasma*
Antecedente de exposición a tuberculosis o tuberculosis latente	*Mycobacterium tuberculosis*	Isoniazida si hay conversión reciente en la radiografía torácica o no se realiza tratamiento previo	Radiografía de tórax; PPD o análisis con células

[a] Los exámenes serológicos, la prueba de PPD y los análisis de interferón pueden ser menos fiables después del trasplante.
Nota: CMV, citomegalovirus; EBV, virus de Epstein-Barr; HHV-6, herpesvirus humano tipo 6; HSV, virus del herpes simple; KSHV, herpesvirus asociado con sarcoma de Kaposi; PPD, derivado proteínico purificado; VZV, virus de varicela-zoster.

hongos, virus y parásitos). La gran mortalidad por *Legionella pneumophila* (cap. 141) origina el cierre de las unidades de trasplante renal de los hospitales con legionelosis endémica.

Cerca de 50% de los receptores de trasplantes renales que presentan fiebre entre uno y cuatro meses después de la cirugía, muestran signos de enfermedad por el CMV; este virus es el responsable de la fiebre en más de 66% de los casos, lo que lo convierte en el patógeno predominante en ese periodo. La infección por CMV (cap. 175) también se puede manifestar con artralgias y mialgias o síntomas específicos de órgano. En esta fase, la infección corresponde a una enfermedad primaria (en el caso de un receptor seronegativo que recibe un riñón procedente de un donante seropositivo) o a una reactivación o sobreinfección. Los pacientes muestran una linfocitosis atípica, pero, a diferencia de lo que sucede en los pacientes inmunocompetentes, no suelen presentar adenopatías ni esplenomegalia. Por tanto, para llegar al diagnóstico son necesarias la sospecha clínica y la confirmación analítica. El síndrome clínico puede ir acompañado de supresión de la médula ósea (en especial leucopenia). Además, el CMV produce glomerulonefritis y se vincula con una mayor incidencia de otras infecciones oportunistas. Debido a la frecuencia y gravedad de la enfermedad por CMV, se han hecho esfuerzos considerables para prevenirla y tratarla en los receptores de trasplantes renales. Una preparación con inmunoglobulinas enriquecidas con anticuerpos contra CMV fue utilizada en muchos centros hospitalarios en el pasado, en un esfuerzo para proteger al grupo de más alto riesgo de la infección grave (receptores seronegativos de riñones seropositivos). Sin embargo, con el desarrollo de antivíricos orales de alta efectividad, ya no se utiliza la inmunoglobulina contra CMV. El ganciclovir (valganciclovir) es benéfico cuando esté indicado el tratamiento profiláctico y para el tratamiento de enfermedad grave por CMV. Un estudio demostró una reducción significativa (50%) en la enfermedad por CMV y rechazo seis meses después de que el paciente recibió el valaciclovir profiláctico (un congénere de aciclovir) para los primeros 90 días después del trasplante renal. El aciclovir (valaciclovir) es menos eficaz pero también menos tóxico que el ganciclovir (valganciclovir). La disponibilidad de valganciclovir y valaciclovir ha permitido que la mayor parte de los centros hospitalarios empleen profilaxis oral para los receptores de trasplante. Se encuentran en estudio clínico otros fármacos profilácticos orales, como maribavir.

La infección por otros virus del grupo herpes se manifiesta durante los seis meses siguientes al trasplante o más tarde. Poco tiempo después de la cirugía, el HSV puede causar lesiones bucales o anogenitales que, en general, responden al aciclovir. Las lesiones ulceradas grandes de la zona anogenital causan alteraciones funcionales vesicales o rectales y predisponen a las infecciones bacterianas. El VZV produce una infección diseminada letal en los receptores de trasplantes renales que no estén inmunizados, pero en los ya inmunizados la reactivación del zoster no se suele propagar fuera del dermatoma; así pues, la infección diseminada por el VZV es una complicación menos temible en el trasplante renal que en el de médula ósea. El HHV-6 se puede reactivar y aunque suele ser asintomático, se asocia a fiebre, erupción, supresión medular o encefalitis.

La enfermedad por EBV es más grave; se manifiesta como una proliferación extraganglionar de células B que infiltran el SNC, nasofaringe, hígado, intestino delgado, corazón y riñón trasplantado. La enfermedad se diagnostica por la detección de una proliferación de células B positivas para el EBV. La incidencia de EBV-LPD es mayor en los pacientes que reciben grandes dosis de ciclosporina, FK506, glucocorticoides y anticuerpos anticélulas T. La enfermedad suele experimentar regresión cuando se restablece la inmunocompetencia. La infección por KSHV se puede transmitir con el riñón donador aunque con mayor frecuencia es una infección latente del receptor. El sarcoma de Kaposi a menudo aparece en el primer año después del trasplante, aunque el intervalo es muy amplio (de un mes a casi 20 años). El evitar la administración de fármacos inmunodepresores que inhiben la calcineurina se ha asociado con menos proliferación de EBV y menor replicación de CMV. El uso de rapamicina (sirolimús) ha conducido a la regresión del sarcoma de Kaposi.

Los papovavirus BK y los virus JC (*Polyomavirus hominis* tipos 1 y 2) se han cultivado de la orina de receptores de trasplante renal (al igual que de los receptores de HSCT) en situaciones de inmunodepresión profunda. Las cifras elevadas de replicación del virus BK detectados por PCR en orina y sangre predicen la enfermedad, en particular en casos de trasplante renal. La excreción del virus BK y la viremia con el mismo se vinculan con el desarrollo de estenosis ureteral, nefropatía relacionada con el poliomavirus (1 a 10% de los receptores de trasplante renal) y (con menos frecuencia) vasculopatía generalizada. La reducción oportuna de la inmunodepresión es fundamental y reduce las tasas de pérdida de injerto relacionadas con nefropatía asociada con poliomavirus desde 90 hasta 10 a 30%. Se ha reportado una posible utilidad para el tratamiento con cidofovir (administrado por vía intravenosa o por goteo intravesical), leflunomida, quinolonas y (en fechas más recientes) lactoferrina, pero no hay sustento de la eficacia de estos fármacos con base en un estudio clínico adecuado. Los virus JC se vinculan con casos poco comunes de leucoencefalopatía multifocal progresiva. Los adenovirus persisten con la inmunodepresión continua en estos pacientes, pero es menos común que ocurra enfermedad diseminada en comparación a la que se observa en receptores de trasplantes de células madre hematopoyéticas.

Los receptores de trasplantes renales están expuestos también a sufrir infecciones por otros microorganismos intracelulares. Pueden contraer infecciones pulmonares por *Nocardia, Aspergillus* y *Mucor*, además de otros patógenos en los que el eje célula T/macrófago desempeña un papel importante. En los pacientes que no tienen catéteres intravenosos, *L. monocytogenes* constituye una causa frecuente de bacteriemia mayor un mes o más después del trasplante renal y se debe tomar en consideración en cualquier receptor de un trasplante renal que manifiesta fiebre y cefalalgia. También pueden sufrir bacteriemias por *Salmonella*, causantes de infecciones endovasculares que obligan a un tratamiento prolongado. Las infecciones pulmonares por *Pneumocystis* son frecuentes, salvo que se mantenga a los pacientes con una profilaxis con trimetoprim-sulfametoxazol. La infección por *Nocardia* (cap. 155) afecta la piel, los huesos, los pulmones o el SNC (donde suele adoptar la forma de abscesos cerebrales únicos o múltiples). En general, estas infecciones por *Nocardia* se manifiestan un mes o después del trasplante y a menudo siguen al tratamiento inmunodepresor administrado por un episodio de rechazo. Los datos pulmonares son inespecíficos: el más frecuente es la enfermedad circunscrita con o sin cavitación, aunque también puede diseminarse. El diagnóstico se establece por medio del cultivo del microorganismo en el esputo o en una muestra ganglionar. Al igual que en el caso de *Pneumocystis*, parece que la profilaxis con trimetoprim-sulfametoxazol previene eficazmente la enfermedad. La aparición de infecciones por *Nocardia* después de dos años del trasplante sugiere que la profilaxis a largo plazo podría estar justificada.

Los pacientes seropositivos pueden contraer toxoplasmosis que es menos común que en otros trasplantes y que, en general, aparece en los primeros meses siguientes a la cirugía. También en este caso es útil la prevención con trimetoprim-sulfametoxazol. En las zonas endémicas, la histoplasmosis, la coccidioidomicosis y la blastomicosis pueden producir infiltrados pulmonares o enfermedad diseminada.

Infecciones tardías. Las infecciones tardías (más de seis meses después del trasplante renal) pueden afectar el SNC e incluyen retinitis por CMV y otras manifestaciones del sistema nervioso central por CMV. Los pacientes (en especial los sometidos a una inmunodepresión reforzada) tienen el riesgo de contraer meningitis subaguda por *Cryptococcus neoformans*. Esta infección se presenta de manera insidiosa (a veces como una infección cutánea, antes de que aparezcan las manifestaciones nerviosas evidentes). La meningitis por *Listeria* aparece de forma aguda y obliga a instaurar un tratamiento rápido para evitar un desenlace fatal.

Los pacientes que siguen tomando glucocorticoides están predispuestos a las infecciones. El "codo del trasplante" es una infección bacteriana recidivante del codo y los tejidos vecinos que parece ser consecuencia de una combinación de la escasa fuerza tensil de la piel de los pacientes tratados con esteroides y la miopatía proximal inducida por estos fármacos, que obliga a los pacientes a empujarse con los codos para poder levantarse de un sillón. Los afectados sufren brotes de celulitis (por lo general originados por *Staphylococcus aureus*) en ausencia de protección para los codos.

Los receptores de trasplantes renales son vulnerables a las infecciones invasoras por hongos, como las causadas por *Aspergillus* y *Rhizopus*, que se manifiestan como lesiones superficiales antes de diseminarse. La infección por micobacterias (sobre todo por *Mycobacterium marinum*) se puede diagnosticar examinando la piel. Las producidas por *Prototheca wickerhamii* (un alga no clorofílica) se han diagnosticado en biopsias cutáneas. Las verrugas del virus del papiloma humano (*human papillomaviruses*, HPV) son una consecuencia tardía de la inmunodepresión mantenida; el imiquimod y el tratamiento local suelen ser satisfactorios.

La replicación del virus BK y la enfermedad asociada con el virus se detecta en etapas más tempranas, pero el tiempo promedio para el diagnóstico clínico de nefropatía relacionada con poliomavirus es de casi 300 días, lo que la clasifica como enfermedad de inicio tardío. Con el establecimiento de mejores procedimientos de detección (p. ej., PCR en sangre), es probable que esta enfermedad se detecte en etapas más tempranas (véase "Infecciones del periodo medio", antes en este capítulo).

TRASPLANTE CARDIACO

Infecciones precoces. Las complicaciones precoces del trasplante cardiaco son la infección de la herida esternal y la mediastinitis, que muchas veces siguen un curso indolente, con fiebre o una ligera leucocitosis que preceden al desarrollo de dolor con la palpación o drenaje en el lugar infectado. La sospecha clínica, debida a la inestabilidad esternal y al retraso de la cicatrización, facilita el diagnóstico. Los microorganismos habituales de la piel (p. ej., *S. aureus*, lo que incluye a las cepas resistentes a meticilina y *Staphylococcus epidermidis*) así como los microorganismos gramnegativos (p. ej., *Pseudomonas aeruginosa*) y hongos (p. ej., *Candida*) a menudo causan la enfermedad. En casos poco comunes se observa mediastinitis en receptores de trasplante cardiaco por *Mycoplasma hominis* (cap. 168). Como este microorganismo necesita un ambiente anaerobio y es difícil de cultivar en un medio convencional, hay que avisar al laboratorio ante la sospecha de infección por *M. hominis*. Las mediastinitis provocadas por este patógeno se curan con una combinación de desbridamiento quirúrgico (que a veces requiere la colocación de un colgajo muscular) más clindamicina y tetraciclina. Los microorganismos vinculados a la mediastinitis se cultivan a partir del líquido pericárdico.

Infecciones del periodo medio. *T. gondii* (cap. 207) residente en el corazón de un donante seropositivo se puede transmitir a un receptor seronegativo, por lo que la detección de la infección por este microorganismo es importante tanto antes como en los meses siguientes al trasplante cardiaco. Es raro que en el momento del trasplante se introduzca una enfermedad activa. La incidencia global de la toxoplasmosis es tan alta en estas circunstancias que está justificado administrar algún tipo de profilaxis. De las alternativas disponibles, la más utilizada consiste en el uso de trimetoprim-sulfametoxazol, con lo que también se previene la infección por *Pneumocystis, Nocardia* y otras bacterias patógenas. También el CMV se ha transmitido por el trasplante cardiaco. Las infecciones del SNC se pueden deber a *Toxoplasma*, *Nocardia* y *Aspergillus*. En los receptores de trasplantes cardiacos con fiebre y cefalalgias se debe descartar una meningitis por *L. monocytogenes*.

El pronóstico final de la infección por CMV después del trasplante cardiaco es desfavorable. El virus se cultiva de uno a dos meses después del trasplante, causa signos precoces y anormalidades de laboratorio (por lo general fiebre y linfocitosis atípica, a menudo vinculada a leucopenia y trombocitopenia) a partir de los dos o tres meses, provocando una enfermedad grave (p. ej., neumonía) a los tres o cuatro meses. En los pacientes seropositivos, el virus se cultiva antes que en los que contraen una infección primaria a causa del trasplante. Entre 40 y 70% de los pacientes desarrollan una enfermedad sintomática por CMV que adopta la forma de: 1) neumonía, forma que con mayor probabilidad produce la muerte; 2) esofagitis y gastritis, a veces acompañadas de dolor abdominal con o sin ulceraciones y hemorragia, y 3) el síndrome de CMV, con viremia, fiebre, leucopenia, trombocitopenia y alteraciones de las enzimas hepáticas. El ganciclovir resulta eficaz en el tratamiento de la infección por el CMV; la profilaxis con ganciclovir o con otros antivíricos, igual que sucede en el trasplante renal, reduce la incidencia de las enfermedades producidas por citomegalovirus. Cuando se interrumpe la profilaxis, ocurre enfermedad de inicio tardío. De hecho, por el incremento en el uso de profilaxis, este escenario cada vez es más común en particular en pacientes con GVHD en evolución.

Infecciones tardías. La infección por el EBV se manifiesta como una proliferación de células B similar al linfoma que aparece en etapa tardía después del trasplante de corazón, sobre todo en los pacientes sometidos a inmunodepresión reforzada. Un subgrupo de receptores de trasplantes de corazón y de corazón y pulmón sufren una EBV-LPD fulminante precoz (en los dos primeros meses). El tratamiento incluye la reducción de la inmunodepresión (si es posible), el uso de glucocorticoides y regímenes que ahorran inhibidores de la calcineurina, así como anticuerpos dirigidos contra las células B (rituximab y otros). Los antivíricos e inmunomoduladores continúan en estudio y la quimioterapia intensiva es el último recurso, como se revisó antes, cuando se analizó para los receptores de HSCT. La enfermedad asociada con KSHV, lo que incluye sarcoma de Kaposi y linfoma primario con derrame, se ha reportado en receptores de trasplante cardiaco. El tratamiento con rapamicina (sirolimús) previene el rechazo y la proliferación de células infectadas con KSHV. El tratamiento antitumoral se revisa en el capítulo 81. La profilaxis para la infección por *Pneumocystis* es necesaria en estos pacientes (véase bajo "Trasplante de pulmón" e "Infecciones tardías" más adelante).

TRASPLANTE DE PULMÓN

Infecciones del periodo inicial. No resulta sorprendente que los trasplantes de pulmón predispongan al desarrollo de neumonía. La combinación de isquemia y la lesión mucosa resultante, junto con la desnervación concurrente y la falta de drenaje linfático contribuyen, probablemente, a los altos porcentajes de neumonía (66% en una serie). El uso profiláctico de antibióticos de amplio espectro en dosis altas durante los primeros tres o cuatro días después de la cirugía reduce la incidencia de neumonía. Durante las dos primeras semanas (periodo de máxima vulnerabilidad) son riesgosos los patógenos gramnegativos (Enterobacteriaceae y especies de *Pseudomonas*). La neumonía también se debe a *Candida* (quizá a causa de la colonización del pulmón donante), *Aspergillus* y *Cryptococcus*.

La frecuencia de la mediastinitis podría ser aun mayor en los receptores de trasplantes pulmonares que en los cardiacos y lo más frecuente es que aparezca en las dos semanas siguientes a la cirugía. En ausencia de profilaxis, la neumonitis por CMV (que se transmite con el trasplante) se manifiesta entre dos semanas y tres meses después de la cirugía, siendo más tardía la enfermedad primaria que la reactivación.

Infecciones del periodo medio. La frecuencia de infección por CMV, tanto primaria como secundaria a una reactivación, se sitúa entre 75 y 100% cuando el donante o el receptor son seropositivos para el virus. La enfermedad secundaria al CMV es más grave en los receptores de trasplantes de pulmón y de pulmón-corazón. No se sabe si esta gravedad depende de una incompatibilidad entre las células presentadoras de antígeno del pulmón y las células inmunitarias del hospedador o si se debe a otros factores no inmunitarios. Más de 50% de los receptores de trasplantes de pulmón con enfermedad asintomática por CMV tienen neumonía. La dificultad para distinguir entre las imágenes radiológicas de la infección por CMV y el secundario a un rechazo del órgano complica aún más el tratamiento. El CMV también puede producir bronquiolitis obliterante en los pulmones trasplantados. El desarrollo de una

neumonitis por el HSV obliga a efectuar profilaxis con aciclovir, que también podría ayudar a reducir las tasas de enfermedad por el CMV, aunque frente a éste es más activo el ganciclovir que, a su vez, también lo es contra el virus de herpes simple. En los receptores de un trasplante de pulmón se recomienda administrar profilaxis contra CMV a base de ganciclovir intravenoso (o bien valganciclovir, que es la alternativa por vía oral). Las alternativas antivíricas se revisan en las secciones previas que tratan el trasplante de células madre hematopoyéticas. La frecuencia general de esta enfermedad grave disminuye con la profilaxis, pero puede ocurrir enfermedad tardía una vez que la profilaxis se interrumpe, un patrón que se observa cada vez con mayor frecuencia en años recientes. Con la recuperación de las complicaciones en el periodo cercano al trasplante y en muchos casos con la reducción de la inmunodepresión, los receptores a menudo están mejor preparados para combatir infecciones tardías.

Infecciones tardías. La frecuencia de infección por *Pneumocystis* (que puede existir con poca sintomatología) es elevada en los receptores de trasplantes de corazón y de corazón-pulmón. En todas las situaciones de trasplantes de órganos está indicada una u otra forma de profilaxis frente a la neumonía por *Pneumocystis* (cuadro 126-5). La administración de trimetoprim-sulfametoxazol durante 12 meses después del trasplante es suficiente para evitar esta enfermedad en los pacientes en que no se incrementa el grado de inmunosupresión.

Como sucede en otros receptores de trasplantes, la infección por el EBV produce un síndrome de tipo mononucleosis o una EBV-LPD. La tendencia de los blastos de las células B a aparecer en el pulmón parece mayor después del trasplante de pulmón que tras el trasplante de otros órganos. La reducción de la inmunosupresión hace que remitan las manifestaciones en algunos casos, pero la compresión de las vías respiratorias puede ser fatal y obligar a una cirugía más rápida. El tratamiento de la EBV-LPD es similar al descrito en secciones anteriores.

TRASPLANTE HEPÁTICO

Infecciones del periodo inicial. Igual que en los demás tipos de trasplantes, las infecciones bacterianas del periodo inicial constituyen un problema importante después del trasplante hepático. En muchos centros se administran antibióticos de amplio espectro por vía parenteral durante las primeras 24 h del posoperatorio o a veces más, incluso en ausencia de infección documentada. Sin embargo y a pesar de la profilaxis, las complicaciones infecciosas son frecuentes y proporcionales a la duración de la cirugía y al tipo de drenaje biliar. La probabilidad de infección es mayor en las cirugías de duración superior a 12 h. Los pacientes sometidos a coledocoyeyunostomía con drenaje de la vía biliar a un asa de yeyuno en Y de Roux sufren más infecciones por hongos que aquéllos en los que la bilis drena a través de una coledococoledocostomía con anastomosis del colédoco donante al receptor.

La peritonitis y los abscesos intraabdominales son complicaciones comunes del trasplante hepático. La peritonitis bacteriana o los abscesos localizados son consecuencia de fístulas biliares. Las fístulas tempranas son más comunes con trasplantes hepáticos de donadores vivos (*live-donor liver transplants*, LDLT) (incidencia cercana a 17%). La peritonitis en los receptores de trasplante hepático a menudo es polimicrobiana, con frecuencia incluye enterococos, bacterias gramnegativas aeróbicas, estafilococos, bacterias anaerobias, *Candida* u otros hongos invasores. Sólo 33% de los pacientes con abscesos intraabdominales presentan bacteriemia. Los abscesos que aparecen durante el primer mes después de la cirugía pueden afectar no sólo al hígado, sino también al bazo, a la zona pericólica y a la pelvis. El tratamiento consiste en la administración de antibióticos y drenaje en caso necesario.

La incidencia de infecciones por hongos (a menudo *Candida*) es elevada en los pacientes que reciben un trasplante hepático y proporcional al uso preoperatorio de glucocorticoides, a la larga duración del tratamiento con antibacterianos y a la administración de inmunodepresores después del trasplante.

Infecciones en el periodo mediato. El desarrollo de estenosis biliar posquirúrgica predispone al paciente a sufrir colangitis. La incidencia de estenosis se encuentra elevada en receptores de trasplantes hepáticos de donador vivo (se observa en casi 17% de los receptores de trasplante hepático); por tanto, la colangitis es más común en estos pacientes. Los receptores de trasplante que desarrollan colangitis pueden tener fiebre elevada y escalofríos, pero a menudo carecen de los signos y síntomas característicos de la colangitis clásica, que incluye dolor abdominal e ictericia. Estas manifestaciones pueden sugerir rechazo de injerto, pero el rechazo por lo común se acompaña de elevación notable de las enzimas hepáticas. Por el contrario, en los receptores de trasplante con colangitis, las pruebas de función hepática a menudo se encuentran en el intervalo normal (con la posible excepción de la fosfatasa alcalina). El diagnóstico definitivo de colangitis en receptores de trasplante hepático requiere documentar la bacteriemia o demostrar agregados de neutrófilos en una biopsia de los conductos biliares. Por desgracia, los estudios cruentos de las vías biliares (ya sea la colangiografía por sonda en T o colangiopancreatografía endoscópica retrógrada) pueden producir por sí mismos colangitis. Por esta razón, muchos médicos recomiendan un ciclo de tratamiento empírico con antibióticos con espectro para gramnegativos y anaerobios antes de llevar a cabo estos procedimientos, así como la administración de antibióticos si los procedimientos se realizarán en algún momento.

La reactivación de la hepatitis vírica es una complicación común del trasplante hepático (cap. 298). Las infecciones recurrentes por hepatitis B y C, por las cuales se realiza el trasplante, también pueden ser un problema. Para prevenir la reinfección con virus de la hepatitis B se recomienda el inicio de profilaxis con antivíricos o con fármacos combinados (lamivudina, adefovir, entacavir) o inmunoglobulina contra la hepatitis B, aunque es tema de controversia la dosis óptima, vía de administración y duración del tratamiento. El éxito para prevenir la reinfección con virus de la hepatitis B se ha incrementado en fechas recientes; por el contrario, la reinfección del injerto por virus de la hepatitis C ocurre en todos los pacientes, con intervalos variables. Se están realizando estudios con tratamiento intensivo previo al trasplante, en receptores selectos, con antivíricos y esquemas profilácticos. Sin embargo, el inicio temprano del tratamiento para la enfermedad demostrada con estudios histopatológicos por medio de la combinación de ribavirina e interferón pegilado ha demostrado respuestas sostenidas con tasas que varían de 25 a 40 por ciento.

Al igual que en otros trasplantes, en el hepático es frecuente la reactivación de las enfermedades causadas por los virus del grupo herpes (cuadro 126-3). Los herpesvirus se pueden transmitir con el órgano donante. Aunque la hepatitis por CMV afecta a alrededor de 4% de los receptores de trasplantes hepáticos, no suele ser tan grave como para obligar a un nuevo trasplante. En ausencia de profilaxis, gran parte de los receptores seronegativos que reciben un órgano positivo para el CMV acaban por padecer la enfermedad, aunque las tasas de mortalidad son menores en los receptores de hígado que en los de pulmón o corazón-pulmón. La enfermedad por CMV se vincula con un síndrome de desaparición de los conductos biliares después del trasplante. Los pacientes responden al tratamiento con ganciclovir; la profilaxis con formas orales de ganciclovir o con aciclovir en dosis elevadas puede disminuir la frecuencia de enfermedad. Se ha sugerido la reactivación de HHV-6 en la fiebre y leucopenia después del trasplante, aunque se han descrito con poca frecuencia secuelas más graves en los trasplantes de células madre hematopoyéticas. El HHV-6 y HHV-7 parecen exacerbar la enfermedad por CMV en estos casos. La EBV-LPD después del trasplante hepático muestra propensión para la afección del hígado y en estos casos puede ser originario del donador. Véanse las secciones previas para la revisión de las infecciones por EBV en trasplantes de órganos sólidos.

TRASPLANTE PANCREÁTICO

El trasplante pancreático se puede complicar con infecciones bacterianas y micóticas iniciales. La mayor parte de los trasplantes pancreáticos drenan al intestino, en tanto que los trasplantes restantes (casi 20%) drenan a la vejiga. Se utiliza un manguito de duodeno en la anastomosis entre el trasplante pancreático y el intestino o la vejiga. El drenaje intestinal conlleva el riesgo de infecciones del aloinjerto y abdominales tempranas con bacterias entéricas y hongos. Estas infecciones a menudo producen la pérdida del injerto. El drenaje vesical causa tasas elevadas de infecciones de vías urinarias y cistitis estéril; no obstante, por lo general las infecciones se pueden curar con antimicrobianos apropiados. En ambos procedimientos, con frecuencia se utilizan antimicrobianos profilácticos al momento de la cirugía. Otro método (el trasplante de aislado de células de los islotes) puede eliminar los problemas característicos de la herida y la sepsis urinaria en los receptores de un trasplante de páncreas.

Los aspectos relacionados con el desarrollo de infecciones por CMV, EBV-LPD o infecciones por patógenos oportunistas son similares en estos pacientes y en los que reciben cualquier otro tipo de trasplante de víscera sólida.

INFECCIONES DIVERSAS EN LOS TRASPLANTES DE VÍSCERAS SÓLIDAS

Infecciones de los catéteres intravenosos permanentes. El uso prolongado de catéteres intravenosos permanentes para administrar fármacos, hemo-

derivados y nutrición es habitual en los distintos tipos de trasplantes y supone un riesgo de infección local o de sepsis. Las infecciones importantes de las vías de acceso se deben, en la mayor parte de los casos, a *S. aureus*. La infección del torrente sanguíneo suele aparecer en la primera semana después de la colocación del catéter o cuando el paciente presenta neutropenia. Los patógenos aislados con mayor frecuencia en la sangre son los estafilococos coagulasa-negativos. **Para una exposición más detallada del diagnóstico diferencial y de las opciones terapéuticas, véase el capítulo 82.**

Tuberculosis. La frecuencia de la tuberculosis que aparece en los primeros 12 meses después del trasplante de órganos sólidos es mayor que la observada después del trasplante de células madre hematopoyéticas (0.23 a 0.79%) y varía en forma amplia en todo el mundo (1.2 a 15%), lo que refleja la prevalencia de tuberculosis en la población local. Las lesiones que sugieren antecedente de tuberculosis en la radiografía de tórax, edad avanzada, diabetes, hepatopatía crónica, GVHD e inmunodepresión intensa predicen la reactivación de tuberculosis y el desarrollo de enfermedad diseminada en un hospedador con enfermedad latente. Rara vez se transmite la tuberculosis a partir del órgano de donador. A diferencia de las bajas tasas de mortalidad en receptores de HSCT, la mortalidad en pacientes que reciben trasplantes de órganos sólidos se reporta de hasta 30%. Está indicada la vigilancia, porque a menudo la presentación de la enfermedad es extrapulmonar (gastrointestinal, genitourinaria, sistema nervioso central, endocrina, musculoesquelética, laríngea) y atípica y en ocasiones se manifiesta como fiebre de origen desconocido. La anamnesis cuidadosa y la valoración directa de los receptores y del donador antes del trasplante son medidas óptimas. Las pruebas cutáneas en el receptor con PPD es un método poco fiable por la presencia de posibles enfermedades crónicas, de inmunodepresión o ambas, pero los nuevos análisis celulares que miden la producción de interferón, de citocinas o ambas, han demostrado ser más sensibles y se realizarán con mayor frecuencia en el futuro. La toxicidad por isoniazida no ha sido un problema significativo excepto después del trasplante hepático. Por tanto, se debe iniciar la profilaxis apropiada. La necesidad de tratamiento de una enfermedad latente incluye la consideración cuidadosa de resultados negativos falsos. Dependiendo de la confirmación final de una posible tuberculosis, se puede iniciar un tratamiento intensivo con múltiples fármacos con base en las guías terapéuticas de los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), la *Infectious Diseases Society of America* y la *American Thoracic Society* debido a la elevada mortalidad en estos pacientes. La alteración del metabolismo medicamentoso (p. ej., con la administración simultánea de rifampicina y ciertos fármacos inmunodepresores) se trata con la vigilancia apropiada de las concentraciones farmacológicas y el ajuste apropiado de la dosis. Está indicada la vigilancia estrecha de las enzimas hepáticas, en particular durante el tratamiento con isoniazida, pirazinamida, rifampicina o combinaciones de éstas. La tuberculosis resistente a fármacos es un problema especial en estos individuos (cap. 158).

Cánceres vinculados con virus. Además del cáncer vinculado con la infección por herpesvirus gamma (EBV, KSHV) y las verrugas simples (HPV) existen otros tumores con un vínculo conocido o sospechoso con ciertos virus que son más frecuentes en los receptores de trasplantes, en especial en aquéllos que necesitan una inmunosupresión prolongada. Estos tumores se desarrollan en más de un año. Los receptores de trasplantes desarrollan cáncer de piel o de labio que no es melanoma pero que, a diferencia de lo que sucede con los cánceres cutáneos nuevos, tienen una proporción muy alta de células escamosas y células basales. Aparentemente en estas lesiones participa el virus de papiloma humano. Los carcinomas de cuello uterino y vulva, que tienen un vínculo indudable con el HPV, son más frecuentes en las mujeres que reciben un trasplante. En los receptores de trasplantes de riñón, el índice de melanoma es un poco mayor y el de cáncer de riñón y vejiga también aumenta.

CUADRO 126-6 VACUNACIÓN PARA RECEPTORES DE TRASPLANTE DE CÉLULAS MADRE HEMATOPOYÉTICAS (HSCT) O TRASPLANTE DE ÓRGANO SÓLIDO (SOT)

	Tipo de trasplante	
Vacuna	**HSCT**	**Trasplantes de órganos sólidos[a]**
Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Neisseria meningitidis	Vacunación después del trasplante (no se ha establecido el tiempo óptimo) Utilizar Prevnar Vacunar con anticipación al donador (injerto)[b] Véanse las recomendaciones de los CDC	Vacunación antes del trasplante y cada cinco años con Pneumovax (no se han establecido otras) Véanse las recomendaciones de los CDC
Influenza estacional Poliomielitis	Vacunación en el otoño Vacunación de los contactos cercanos Administrar vacuna de virus inactivados	Vacunación en el otoño Vacunación de los contactos estrechos Administrar vacuna de virus inactivados
Sarampión/parotiditis/rubéola	Vacuna de 24 meses después del trasplante si el paciente no tiene enfermedad de injerto contra hospedador	Vacunar antes del trasplante con virus atenuados
Tétanos, difteria	Repetir la vacunación después del trasplante con la serie inicial Véanse las recomendaciones de los CDC	Vacunación antes del trasplante; administrar refuerzos a los 10 años o según sea necesario; no es necesario iniciar la serie
Hepatitis B y A	Repetir la vacunación después del trasplante Véanse las recomendaciones de los CDC	Vacunación antes del trasplante según sea apropiado
Papilomavirus humano	Recomendaciones pendientes	Recomendaciones pendientes

[a] Las vacunas se deben administrar antes del trasplante siempre que sea posible.
[b] Los estudios indican que es posible "vacunar al injerto" antes del trasplante.

VACUNACIÓN DE LOS RECEPTORES DE TRASPLANTES

Además de la profilaxis antibiótica, los receptores de trasplantes deben ser vacunados contra los patógenos más probables **(cuadro 126-6)**. En el caso de los receptores de HSCT, las respuestas óptimas sólo se manifiestan cuando logran la reconstitución inmunitaria, incluso aunque tanto el donante como el receptor hayan sido vacunados previamente. Hay que vacunar a los receptores de HSCT alogénicos si se desea que se hallen protegidos frente a los patógenos. La situación es menos clara en los trasplantes autógenos. Las células T y B de la sangre periférica pueden reconstituir la respuesta cuando el número transferido es suficiente. Sin embargo, la respuesta a la vacunación de los pacientes con cáncer (ante todo los que tienen enfermedad de Hodgkin, en los que se ha estudiado ampliamente la vacunación) es anormal y las concentraciones de anticuerpos frente a los microorganismos infecciosos disminuyen con mayor rapidez que en las personas sanas. Por tanto, incluso los pacientes inmunodeprimidos que no han recibido un trasplante medular pueden necesitar dosis de refuerzo de las vacunas. Si, como parte del método de "limpieza" medular, se eliminan de forma específica las células de memoria, será necesario volver a inmunizar al receptor con una nueva serie primaria. Se está estudiando el momento óptimo para vacunar a los distintos tipos de receptores de trasplantes. Es probable que la vacunación anual de los familiares y otros contactos (incluido el personal sanitario) contra la gripe resulte benéfica para el paciente, al evitar la propagación local de la enfermedad.

En ausencia de datos convincentes con respecto al momento óptimo, es razonable administrar las vacunas antineumocócica y la vacuna conjugada contra *H. influenzae* de tipo b a los receptores de trasplantes alógenos y autólogos de HSCT, iniciando 12 meses después del trasplante. Se recomienda una serie que incluya la vacuna conjugada con siete serotipos de neumococo y Pneumovax con 23 serotipos (con base en las guías de los CDC). Esas vacunas son de particular importancia para pacientes sometidos a esplenectomía. Además, las vacunas de difteria, tétanos y tos ferina acelular y de poliovirus inactivado se pueden administrar en los mismos intervalos (12 meses y si es necesario, 24 meses después del trasplante). Ahora se encuentra disponible

la vacuna de polisacáridos de *Neisseria meningitidis* (una nueva vacuna conjugada) y tal vez se recomiende en el futuro. Algunos autores recomiendan una nueva serie primaria de vacunación con tétanos/difteria/tos ferina (*pertussis*) y poliovirus inactivado 12 meses después del trasplante. Por el riesgo de diseminación, los contactos caseros de receptores de HSCT (o de pacientes con inmunodepresión como consecuencia de la quimioterapia) deben recibir sólo vacunas contra la polio con virus inactivados. Las vacunas de virus vivos de sarampión/parotiditis/rubéola se pueden administrar a los receptores de HSCT autólogo 24 meses después del trasplante de la mayor parte de receptores de alotrasplante HSCT con los mismos intervalos si no reciben tratamiento de mantenimiento con fármacos inmunodepresores y no tienen GVHD. El riesgo de diseminación a partir de contactos caseros es menor para la vacuna de sarampión, parotiditis y rubéola (*measles-mumps-rubella*, MMR) que para la vacuna de poliovirus. Los pacientes y sus contactos no deben ser vacunados contra la viruela a menos que se hayan expuesto al virus. En pacientes con GVHD activa, que están tomando glucocorticoides en dosis elevadas o ambos es prudente evitar todas las vacunas con virus vivos. También parece recomendable la vacunación contra las hepatitis A y B.

En el caso de los trasplantes de órganos sólidos, la administración de todas las vacunas habituales y de las dosis de refuerzo indicadas debe completarse, si es posible, antes de iniciar la inmunosupresión, con objeto de lograr respuestas máximas. Si el paciente toma inmunodepresores, la administración de la vacuna neumocócica se debe repetir cada cinco años. No se tienen datos sobre la vacuna contra el polisacárido del meningococo, pero parece razonable administrarla junto con la antineumocócica. La vacuna conjugada contra *H. influenzae* es segura y debe ser eficaz en esta población, por lo que se recomienda aplicarla antes del trasplante. No se recomienda administrar dosis de refuerzo de esta vacuna a los adultos. Los receptores de trasplantes de vísceras sólidas que siguen recibiendo inmunodepresores (glucocorticoides, ciclosporina) no deben recibir vacunas de virus vivos. Las personas de este grupo expuestas al sarampión deben ser tratadas con inmunoglobulina. De la misma forma, un paciente inmunodeprimido seronegativo para la varicela y que entra en contacto con una persona que tiene la enfermedad deberá recibir inmunoglobulina varicela-zoster lo antes posible (y siempre antes de 96 h); si ello no es posible, se debe iniciar de inmediato un ciclo de 10 a 14 días de duración con aciclovir. Hasta la interrupción del tratamiento puede ocurrir enfermedad clínica en un pequeño número de pacientes; está indicada la vigilancia. La repetición rápida del tratamiento debe limitar los síntomas de la enfermedad. Los contactos caseros de receptores de trasplante pueden recibir vacuna VZV con virus vivos atenuados, pero deben evitar el contacto directo con el paciente si surge lesión cutánea. Las vacunas con partículas similares a los virus (*virus-like particle*, VLP) (no con virus vivos atenuados) han sido aprobadas en fecha reciente para la prevención de la infección contra varios serotipos de HPV, que con mayor frecuencia están implicados en carcinoma del cuello uterino y anales así como en verrugas anogenitales y laríngeas. Por ejemplo, la vacuna tetravalente contra HPV contiene los serotipos 6, 11, 16 y 18. A la fecha no se dispone de información con respecto a la seguridad, inmunogenicidad o eficacia de esta vacuna en pacientes que recibieron trasplantes.

No todas las vacunas confieren protección a los pacientes inmunodeprimidos que viajan (caps. 116 y 117). En general, deben recibir todas las vacunas preparadas con microorganismos muertos o inactivados adecuadas al lugar que visitan: en esta recomendación se incluyen las vacunas contra encefalitis japonesa, hepatitis A y B, poliomielitis, infección meningocócica y fiebre tifoidea. No se recomienda la administración de vacuna contra la tifoidea con microorganismos vivos en la mayoría de los pacientes inmunodeprimidos, pero sí se pueden usar las inactivadas o la preparada con el polisacárido purificado. La vacuna de microorganismos vivos no se debe administrar contra la fiebre amarilla. Por otra parte, la vacunación con proteína purificada del virus B de la hepatitis está indicada si se considera probable que el paciente resulte expuesto. Los pacientes residentes durante más de seis meses en zonas en las que la hepatitis B es frecuente (África, sudeste asiático, Oriente Medio, Europa del este, algunas partes de Sudamérica y el Caribe) deben recibir la vacuna. La vacuna inactivada contra la hepatitis A se debe administrar en los casos apropiados (cap. 116). Ahora se encuentra disponible una vacuna combinada que proporciona protección dual contra los virus de las hepatitis A y B. Si no se administra, la vacuna contra la hepatitis A, se debe considerar la posibilidad de proporcionar una protección pasiva con inmunoglobulina a los viajeros (la dosis dependerá de la duración del viaje a las zonas de alto riesgo).

LECTURAS ADICIONALES

Cornely OA et al: Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. N Engl J Med 356:348, 2007

Dykewicz CA: Cytomegalovirus infection after liver transplantation: Summary of the guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. Clin Infect Dis 33:139, 2001

Hirsch HH, Suthanthiran M: The natural history, risk factors and outcomes of polyomavirus BK–associated nephropathy after renal transplantation. Nat Clin Pract Nephrol 2:240, 2006

Kotton CN et al: Prevention of infection in adult travelers after solid organ transplantation. Am J Transplant 5:8, 2004

Munoz P et al: *Mycobacterium tuberculosis* infection in recipients of solid organ transplants. Clin Infect Dis 40:581, 2005

Zerr DM et al: Clinical outcomes of human herpesvirus 6 reactivation after hematopoietic stem cell transplantation. Clin Infect Dis 40:932, 2005

SECCIÓN 4 FUNDAMENTOS DE LA TERAPÉUTICA DE LAS ENFERMEDADES BACTERIANAS

127 Tratamiento y profilaxis de las infecciones bacterianas

Gordon L. Archer, Ronald E. Polk

El desarrollo de vacunas y fármacos que previenen y curan las infecciones bacterianas es una de las contribuciones más importantes del siglo XX a la longevidad y a la calidad de vida humanas. Los antibacterianos se encuentran entre los fármacos más utilizados en todo el mundo. Su uso apropiado permite salvar muchas vidas. Sin embargo, el empleo indiscriminado eleva los costos de la asistencia sanitaria, provoca la aparición de muchos efectos secundarios y de interacciones farmacológicas y estimula la aparición de resistencias bacterianas que convierten en inservibles a fármacos hasta entonces muy valiosos. El empleo racional de los fármacos antibacterianos comprende: 1) entender los mecanismos de acción de los medicamentos, su espectro de actividad, farmacocinética, farmacodinamia, toxicidad e interacciones; 2) conocer los mecanismos subyacentes a la resistencia bacteriana, y 3) emplear los esquemas para limitar la resistencia. Además, diversos factores dependientes de los enfermos, como el lugar de la infección y el estado inmunitario y de excreción del hospedador, adquieren una importancia esencial a la hora de adoptar decisiones terapéuticas. En el presente capítulo se proporcionan los datos específicos necesarios para hacer una elección informada de los antibacterianos.

MECANISMOS DE ACCIÓN

Los antibacterianos, al igual que todos los antimicrobianos, van dirigidos contra objetivos concretos que no existen en las células de los mamíferos. La meta consiste en limitar la toxicidad para el hospedador, al tiempo que se logra una actividad quimioterapéutica máxima sólo contra los microorganismos invasores. Los *bactericidas* matan a las bacterias comprendidas en su espectro de actividad; los *bacteriostáticos* únicamente inhiben el crecimiento bacteriano. A pesar de que la actividad bacteriostática resulta adecuada para el tratamiento de la mayor parte de las infecciones, en ocasiones es necesario recurrir a la actividad bactericida para curar a los pacientes con un sistema inmunitario alterado (p. ej., neutropenia), en ciertos focos infecciosos protegidos (p. ej., endocarditis o meningitis) o en determinadas infecciones (p. ej., bacteriemia complicada por *Staphylococcus aureus*). Los mecanismos de acción de los antimicrobianos que se exponen en esta sección se resumen en el **cuadro 127-1** y se representan en la **figura 127-1**.

CUADRO 127-1 MECANISMOS DE ACCIÓN DE LOS PRINCIPALES GRUPOS DE ANTIMICROBIANOS Y RESISTENCIA A LOS MISMOS

Letra para la figura 127-1	Antimicrobiano[a]	Principal objetivo celular	Mecanismo de acción	Principales mecanismos de resistencia
A	Lactámicos beta (penicilinas y cefalosporinas)	Pared celular	Inhibe el entrecruzamiento de la pared celular	1. Inactivación del fármaco (lactamasa beta) 2. Falta de sensibilidad del objetivo (proteínas captadoras de penicilina alteradas) 3. Permeabilidad reducida (porinas gramnegativas de la membrana exterior alteradas) 4. Emisión activa
B	Vancomicina	Pared celular	Interfiere con la adición de subunidades nuevas de la pared celular (pentapéptidos de muramilo)	Alteración del objetivo (sustitución de los aminoácidos terminales de la subunidad de peptidoglucano)
	Bacitracina	Pared celular	Impide la adición de subunidades de la pared celular al inhibir el reciclado del acarreador de lípidos de la membrana	Indefinido
C	Macrólidos (eritromicina)	Síntesis de proteínas	Se adhiere a la subunidad ribosómica 50S	1. Alteración del objetivo (metilación ribosómica y mutación de 23S rRNA) 2. Emisión activa
	Lincosamidas (clindamicina)	Síntesis de proteínas	Se adhiere a la subunidad ribosómica 50S	Alteración del objetivo (metilación ribosómica)
D	Cloranfenicol	Síntesis de proteínas	Se adhiere a la subunidad ribosómica 50S	1. Inactivación del fármaco (acetiltransferasa de cloranfenicol) 2. Emisión activa
E	Tetraciclinas	Síntesis de proteínas	Se adhiere a la subunidad ribosómica 30S	1. Acumulación reducida del fármaco intracelular (emisión activa) 2. Falta de sensibilidad del objetivo
F	Aminoglucósidos (gentamicina)	Síntesis de proteínas	Se adhiere a la subunidad ribosómica 30S	1. Inactivación del fármaco (enzima modificadora del aminoglucósido) 2. Permeabilidad reducida a través de la membrana externa de los gramnegativos 3. Emisión activa
G	Mupirocina	Síntesis de proteínas	Inhibe a la sintetasa de isoleucina del tRNA	Mutación del gen para la proteína destinataria o adquisición de un gen nuevo para el objetivo insensible al fármaco
H	Quinupristina-dalfopristina (Synercid)	Síntesis de proteínas	Se adhiere a la subunidad ribosómica 50S	1. Alteración del objetivo (metilación ribosómica: dalfopristina) 2. Emisión activa (quinupristina) 3. Inactivación del fármaco (quinupristina y dalfopristina)
I	Linezolid	Síntesis de proteínas	Se adhiere a la subunidad ribosómica 50S	Alteración del objetivo (mutación de 23S rRNA)
J	Sulfonamidas y trimetoprim	Metabolismo celular	Inhibe por competencia a las enzimas que participan en dos pasos de la biosíntesis del ácido fólico	Producción de objetivos insensibles [sintasa de dihidropteroato (sulfonamidas) y reductasa de dihidrofolato (trimetoprim)] que se desvían del bloqueo metabólico
K	Rifampicina	Síntesis de ácidos nucleicos	Inhibe a la polimerasa de RNA supeditada al DNA	Insensibilidad del objetivo (mutación del gen de polimerasa)
L	Metronidazol	Síntesis de ácidos nucleicos	Genera dentro de la célula intermediarios reactivos de vida corta que lesionan al DNA por un sistema de transferencia de electrones	No definido
M	Quinolonas (ciprofloxacina)	Síntesis de DNA	Inhibe a la girasa de DNA (subunidad A) y a la topoisomerasa IV	1. Insensibilidad del objetivo (mutación de los genes de girasa) 2. Acumulación reducida del fármaco intracelular (emisión activa)
	Novobiocina	Síntesis de DNA	Inhibe a la girasa de DNA (subunidad B)	No definido
N	Polimixinas (polimixina B)	Membrana celular	Altera la permeabilidad de la membrana modificando las cargas	No definido
	Gramicidina	Membrana celular	Forma poros	No definido
O	Daptomicina	Membrana celular	Forma canales que alteran el potencial de membrana	No definido

[a] Los compuestos entre paréntesis constituyen uno de los principales representantes de la clase.

INHIBICIÓN DE LA SÍNTESIS DE LA PARED CELULAR

Una de las diferencias principales entre las células bacterianas y las de los mamíferos es que las primeras poseen una pared rígida por fuera de la membrana celular. Esta pared protege a las células bacterianas frente a la rotura osmótica, consecuencia de su habitual y marcada hiperosmolaridad (de hasta 20 atm) en relación con la del ambiente. La estructura que confiere rigidez a la pared celular y resistencia frente a la lisis osmótica es, tanto en las bacterias gramnegativas como en las grampositivas, un peptidoglucano, un sáculo grande unido mediante enlaces covalentes que rodea la bacteria. En las grampositivas, el peptidoglucano es una estructura laminar externa a la membrana celular y tiene un grosor considerable (20 a 80 nm), mientras que en las gramnegativas existe una membrana externa situada por fuera de una capa de peptidoglucano muy fina (1 nm).

Los antibióticos dirigidos contra cualquier fase de la síntesis, exportación, organización o formación de los enlaces cruzados del peptidoglucano inhiben el crecimiento de las células bacterianas y, en la mayor parte de los casos, provocan su muerte. El peptidoglucano está formado por: 1) un esqueleto de azúcares alternativos, *N*-acetilglucosamina y *N*-ácido acetilmurámico; 2) una cadena de cuatro aminoácidos que se extienden desde el esqueleto (péptidos precursores), y 3) un puente peptídico que forma enlaces cruzados con las cadenas peptídicas. El peptidoglucano se forma por la adición de subunidades (un azúcar unido a sus cinco aminoácidos), que se organizan en el citoplasma, desde donde son transportados a través de la membrana hacia la superficie de la célula. Los enlaces cruzados posteriores se establecen tras la separación del aminoácido terminal del péptido precursor.

Prácticamente todos los antibióticos que inhiben la síntesis de la pared celular bacteriana son bactericidas. Es decir, tarde o temprano producen la muerte de la célula debido a lisis osmótica. Sin embargo, gran parte de la pérdida de la integridad de la pared celular después del tratamiento con fármacos que tienen actividad en esta estructura de los microorganismos se debe a las enzimas

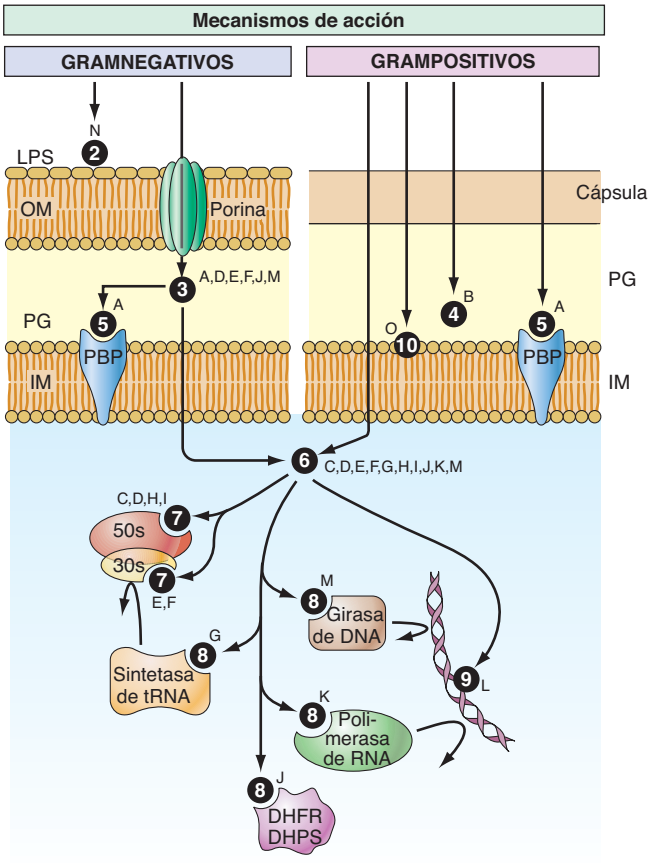

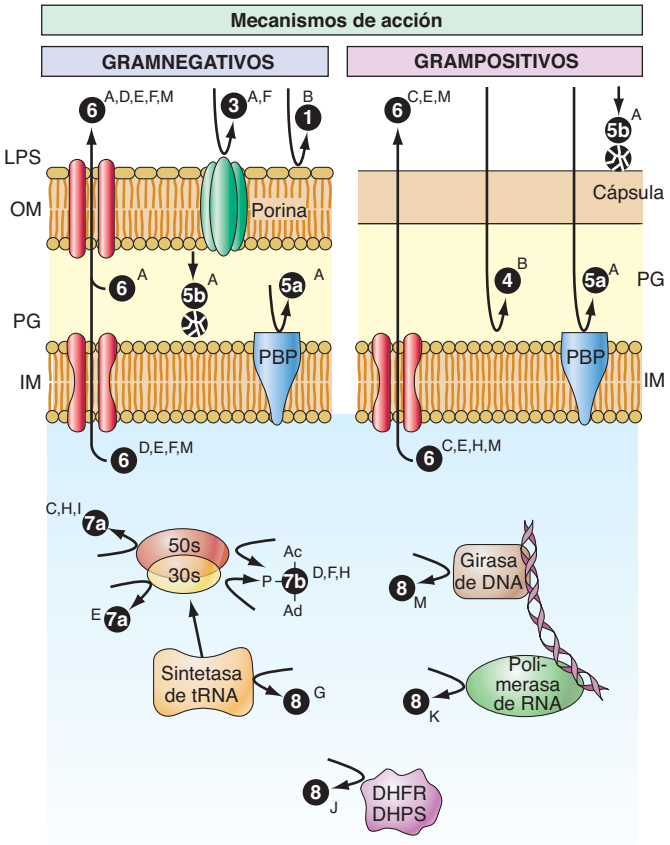

2 Acción detergente sobre los lípidos de la membrana externa de los gramnegativos.

3 Penetración de los fármacos hidrófilos a través de los canales de porina en la membrana externa de los gramnegativos.

4 Difusión libre desde la envoltura celular de los grampositivos con unión al PG de la pared celular **o**

5 Unión a la PBP de la membrana celular. El fármaco queda confinado al espacio externo a la IM.

6 Difusión o transporte de los fármacos con el objetivo intracelular a través de la IM.

7 Unión al objetivo ribosómico para inhibir la síntesis proteínica.

8 Interacción del antibiótico con una proteína diana que provoca alteraciones metabólicas (DHFR, DHPS), de la síntesis proteínica (sintetasa de tRNA) o del ácido nucleico (girasa de DNA, polimerasa de RNA).

9 Interacción directa de productos intermedios reactivos con el ácido nucleico.

10 Inserción en la membrana celular, alteración del potencial de membrana.

1 **Resistencia intrínseca:** incapacidad del antibiótico para atravesar la cubierta de los gramnegativos (p. ej., vancomicina).

3 Los canales mutantes de porina **disminuyen** la **penetración** del antimicrobiano.

4 **Producción de objetivos insensibles** por adquisición de genes que intervienen en la producción de peptidoglucano alterado.

5a **Producción de objetivo PBP insensible a los lactámicos beta** por mutación del gen o adquisición de un nuevo gen.

5b **Inactivación** de los antibióticos lactámicos beta por lactamasas beta en el periplasma (gramnegativos) o en el medio que rodea las bacterias (grampositivos).

6 El **flujo activo** de los medicamentos del citoplasma o del periplasma de los gramnegativos.

7a Disminución de la unión a los ribosomas por **alteración del objetivo.**

7b **Inactivación** del fármaco por modificación química que provoca disminución de la interacción con los ribosomas.

8 Mutación del gen diana o adquisición de un nuevo gen que produce una proteína **diana insensible al fármaco.**

FIGURA 127-1. Mecanismos de acción y de resistencia de los antibacterianos. Las *líneas negras* siguen las vías de la interacción farmacológica con las células bacterianas, desde la entrada hasta el objetivo. Las letras de cada figura indican fármacos o grupos de antibacterianos específicos, como muestra el cuadro 127-1. Los números corresponden a los mecanismos enumerados bajo cada figura. 50s y 30s, subunidades grande y pequeña del ribosoma; Ac, acetilación; Ad, adenilación; DHFR, reductasa de dihidrofolato (*dihydrofolate reductase*); DHPS, sintasa de dihidropteroato (*dihydropteroate synthetase*); IM, membrana interna (citoplásmica) (*inner membrane*); LPS, lipopolisacárido; OM, membrana externa (*outer membrane*); P, fosforilación (*phosphorylation*); PBP, proteína de unión a la penicilina (*penicillin-binding protein*); PG, peptidoglucano.

de remodelación de la pared celular que tiene la propia bacteria (autolisinas) las cuales desdoblan los enlaces de peptidoglucanos durante el curso normal del crecimiento de la célula. En la presencia de fármacos antibacterianos que inhiben el crecimiento de la pared celular, la autólisis continúa sin que ocurra una reparación normal de la pared celular; la célula bacteriana se debilita y acaba por experimentar lisis.

Los antibacterianos inhiben la síntesis de la pared celular mediante varios mecanismos, como se describirá a continuación.

BACITRACINA. La bacitracina, un antibiótico peptídico cíclico, inhibe la conversión a la forma activa a partir del transportador lipídico que transporta las subunidades hidrosolubles del peptidoglucano citoplásmico a través de la membrana celular hasta el exterior de la célula.

GLUCOPÉPTIDOS. Los glucopéptidos (vancomicina y teicoplanina) son antibióticos de alto peso molecular que se unen al componente D-alanina-D-alanina terminal del péptido precursor cuando las subunidades están ya fuera de la célula, pero aún unidas al lípido transportador. Este enlace inhibe estéricamente la adición de las subunidades al esqueleto del peptidoglucano.

ANTIBIÓTICOS LACTÁMICOS BETA. Los antibióticos lactámicos beta (penicilinas, cefalosporinas, carbapenem y monobactam; **cuadro 127-2**), caracterizados por poseer un anillo lactámico beta formado por cuatro miembros, impiden la reacción de formación de los enlaces cruzados llamada *transpeptidación*. La energía necesaria para establecer un enlace cruzado en el péptido desde el péptido precursor de una subunidad de peptidoglucano a otra procede de la separación de un residuo D-alanina terminal de la subunidad del péptido pre-

CUADRO 127-2 CLASIFICACIÓN DE LOS ANTIMICROBIANOS LACTÁMICOS BETA

Clase	Vía de administración	
	Parenteral	Oral
Penicilinas		
Sensibles a la lactamasa beta		
De espectro reducido	Penicilina G	Penicilina V
Con actividad intestinal	Ampicilina	Amoxicilina, ampicilina
Con actividad intestinal y contra Pseudomonas	Ticarcilina, piperacilina	Ninguno
Resistente a la lactamasa beta		
Antiestafilocócico	Oxacilina, nafcilina	Cloxacilina, dicloxacilina
Combinado con inhibidores de la lactamasa beta	Ticarcilina más ácido clavulánico, ampicilina más sulbactam, piperacilina más tazobactam	Amoxicilina más ácido clavulánico
Cefalosporinas		
Primera generación	Cefazolina, cefalotina, cefapirina	Cefalexina, cefradina, cefadroxilo
Segunda generación		
Activo contra *Haemophilus*	Cefamandol, cefuroxima, cefonicid, ceforanida	Cefaclor, acetil cefuroxima, ceftibuteno, cefdinir, cefprozilo, cefpodoxima,[a] loracarbef
Activo contra *Bacteroides*	Cefoxitina, cefotetán, cefmetazol	Ninguno
Tercera generación		
Amplio espectro	Ceftriaxona, cefoxatima, ceftizoxima	Ninguno
Amplio espectro y contra *Pseudomonas*	Ceftazidima, cefepima	Ninguno
Carbapenem	Imipenem-cilastatina, meropenem, ertapenem	Ninguno
Monobactámicos	Aztreonam	Ninguno

[a]Algunas fuentes clasifican a la cefpodoxima como medicamento oral de tercera generación por su espectro ligeramente más amplio.

cursor. A continuación, el aminoácido que establece el enlace cruzado se fija a la penúltima D-alanina gracias a la acción de las enzimas transpeptidasas. El anillo lactámico beta de estos antibióticos forma un enlace acil covalente irreversible con la enzima transpeptidasa (probablemente por similitud estérica del antibiótico con el objetivo D-alanina-D-alanina de la enzima), impidiendo la reacción de formación del enlace cruzado. Las transpeptidasas y otras enzimas similares que intervienen en la formación de enlaces cruzados reciben el nombre de *proteínas de unión a la penicilina* (*penicillin-binding proteins*, PBP), ya que poseen lugares activos donde se unen a los antibióticos lactámicos beta.

INHIBICIÓN DE LA SÍNTESIS DE PROTEÍNAS

Casi todos los antibacterianos que inhiben la síntesis proteínica actúan en los ribosomas bacterianos. La distinta composición de los ribosomas de las células bacterianas y de los mamíferos proporciona selectividad a estos medicamentos.

AMINOGLUCÓSIDOS. Los aminoglucósidos (gentamicina, kanamicina, tobramicina, estreptomicina, neomicina y amikacina) forman un grupo de compuestos de estructura parecida que tienen tres hexosas unidas. Ejercen su efecto antibacteriano uniéndose de modo irreversible a la subunidad 30S del ribosoma bacteriano y bloqueando el inicio de la síntesis de proteínas. La captación de estos antibióticos y su penetración a través de la membrana celular es un proceso aerobio que necesita energía. Por tanto, la actividad de los aminoglucósidos disminuye mucho en los medios anaerobios. La *espectinomicina*, un antibiótico de tipo aminociclitol, también actúa en la subunidad ribosómica 30S, pero su mecanismo de acción difiere del de los aminoglucósidos y es más bien bacteriostático que bactericida.

MACRÓLIDOS, CETÓLIDOS Y LINCOSAMIDAS. Los *macrólidos* (eritromicina, claritromicina y azitromicina) están formados por un gran anillo de lactona al que se unen azúcares. Los *cetólidos*, incluyendo a la telitromicina, sustituyen al azúcar cladinosa en el anillo de macrolactona por un grupo cetona. Se fijan de manera específica a la porción 50S de los ribosomas bacterianos e inhiben el alargamiento de la cadena proteínica. Las *lincosamidas* (clindamicina y lincomicina), aunque no guardan relación estructuralmente con los macrólidos, también se unen a la subunidad 50S de los ribosomas de una manera casi idéntica a la de éstos.

ESTREPTOGRAMINAS. Las estreptograminas [quinupristina (estreptogramina B) y dalfopristina (estreptogramina A)], que se presentan en forma de combinación en el Sinercid, son macrolactonas peptídicas que también se unen a la subunidad ribosómica 50S y bloquean la síntesis de proteínas. La estreptogramina B se une al sitio ribosómico similar al sitio de unión de los macrólidos y lincosamidas, mientras que la estreptogramina A se adhiere a otro sitio ribosómico, bloqueando la última fase de la síntesis de proteínas. Ambas estreptograminas actúan de manera sinérgica para matar a las bacterias cuando la cepa es sensible a ambos componentes.

CLORANFENICOL. El cloranfenicol está formado por un solo anillo aromático y una cadena lateral corta. Este antibiótico se une de manera reversible a la porción 50S del ribosoma bacteriano en un lugar cercano, pero no idéntico, al de unión de los macrólidos y las lincosamidas. La unión del cloranfenicol al ribosoma inhibe la formación de enlaces peptídicos.

LINEZOLID. El linezolid es el único fármaco disponible en el comercio de la clase de las oxazolidinonas. El linezolid se une a la subunidad ribosómica 50S y bloquea el comienzo de la síntesis de proteínas.

TETRACICLINAS Y GLICILCICLINAS. Las tetraciclinas (tetraciclina, doxiciclina y minociclina) y las glicilciclinas (tigeciclina) constan de cuatro anillos aromáticos con distintos grupos añadidos. Establecen interacciones reversibles con la subunidad 30S de los ribosomas bacterianos, bloqueando la unión del tRNA aminoacil al complejo mRNA-ribosoma. Este mecanismo es muy distinto al de los aminoglucósidos, que también se unen a la subunidad 30S.

MUPIROCINA. La mupirocina (ácido seudomónico) inhibe la sintetasa de tRNA de la isoleucina al competir con la isoleucina bacteriana por su sitio de fijación en la enzima y agotar las reservas celulares de tRNA cargadas de isoleucina.

INHIBICIÓN DEL METABOLISMO BACTERIANO

Los *antimetabolitos* son productos de síntesis que interfieren en la síntesis de ácido fólico en las bacterias. Los productos de la vía de síntesis del ácido fólico actúan como coenzimas para las reacciones de transferencia del carbono uno, que son esenciales para la síntesis de timidina, de todas las purinas y de varios aminoácidos. La inhibición de la síntesis de folatos detiene el crecimiento de la célula bacteriana y, en algunos casos, provoca la muerte celular. Los principales antimetabolitos antibacterianos son las sulfonamidas (sulfisoxazol, sulfadiazina y sulfametoxazol) y el trimetoprim.

SULFONAMIDAS. Las sulfonamidas son análogos estructurales del ácido *p*-aminobenzoico (p-*aminobenzoic acid*, PABA), uno de los tres componentes estructurales del ácido fólico (los otros dos son la pteridina y el glutamato). El primer paso en la síntesis del ácido fólico es la adición de PABA a la pteridina, reacción catalizada por la enzima sintetasa del ácido dihidropteroico. Las sulfonamidas compiten con el PABA como sustratos para la enzima. El efecto selectivo de las sulfonamidas se debe a que las bacterias sintetizan ácido fólico, mientras que las células de los mamíferos no pueden sintetizar el cofactor, que debe proceder de fuentes exógenas. Sin embargo, la presencia de un exceso de PABA reduce mucho la actividad de las sulfonamidas y lo mismo sucede con la adición exógena de los productos terminales de las reacciones de transferencia del carbono uno (p. ej., timidina y purinas). En algunas infecciones pueden existir concentraciones altas de estas sustancias procedentes de la degradación del tejido y de los leucocitos, lo que pone en peligro la actividad de las sulfonamidas.

TRIMETOPRIM. El trimetoprim es una diaminopirimidina, un análogo estructural de la fracción pteridina del ácido fólico. Es un inhibidor competitivo de

la reductasa de dihidrofolato, enzima responsable de la reducción del ácido dihidrofólico a ácido tetrahidrofólico, componente final esencial de la vía de la síntesis del ácido fólico. Al igual que las sulfonamidas, la actividad de trimetoprim se ve alterada por la timina o la timidina exógena.

INHIBICIÓN DE LA SÍNTESIS O DE LA ACTIVIDAD DEL ÁCIDO NUCLEICO

Múltiples antibacterianos ejercen efectos distintos en los ácidos nucleicos.

QUINOLONAS. Las quinolonas, entre ellas el ácido nalidíxico y sus derivados fluorados (ciprofloxacina, levofloxacina y moxifloxacina), son productos sintéticos que inhiben la actividad de la subunidad A de las enzimas bacterianas girasa de DNA y topoisomerasa IV, responsables del superenrollamiento negativo del DNA, una conformación esencial para su replicación en la célula intacta. La inhibición de la actividad de la girasa de DNA y de la topoisomerasa IV resulta letal para las células bacterianas. El antibiótico *novobiocina* también interfiere la actividad de la girasa de DNA, pero actuando sobre la subunidad B.

RIFAMPICINA. La rifampicina, usada fundamentalmente contra *Mycobacterium tuberculosis*, también es activa frente a otras bacterias. Se une íntimamente a la subunidad B de la polimerasa de RNA dependiente del DNA e inhibe la transcripción del DNA a RNA. La polimerasa de RNA de las células de los mamíferos no es sensible a este medicamento. **NITROFURANTOÍNA**. La nitrofurantoína, una sustancia sintética, daña al DNA. Los nitrofuranos, compuestos que contienen un anillo único de cinco miembros, son reducidos por la enzima bacteriana para dar lugar a productos intermediarios muy reactivos y de vida corta que parecen ser los responsables, directos o indirectos, de la rotura de la banda de ácido desoxirribonucleico.

METRONIDAZOL. El metronidazol, un imidazol sintético, es activo frente a una amplia variedad de bacterias anaerobias y protozoarios. La reducción del grupo nitro del metronidazol o del sistema de electrotransporte anaeróbico de las bacterias produce una serie transitoria de intermediarios reactivos que por lo visto lesionan al ácido desoxirribonucleico.

ALTERACIÓN DE LA PERMEABILIDAD DE LA MEMBRANA CELULAR

POLIMIXINAS. Las polimixinas [polimixina B y colistina (polimixina E)] son polipéptidos básicos cíclicos. Actúan como compuestos catiónicos con actividad superficial y alteran la permeabilidad de las membranas citoplásmicas interna y externa de las bacterias gramnegativas.

GRAMICIDINA A. La gramicidina A es un polipéptido de 15 aminoácidos que actúa como ionóforo, formando poros o canales en las bicapas lipídicas.

DAPTOMICINA. La inserción de daptomicina, un nuevo antibiótico lipopeptídico bactericida, en la membrana celular de la bacteria grampositiva, forma un canal que ocasiona despolarización de la membrana por el flujo de iones intracelulares, lo cual desencadena la muerte celular.

MECANISMOS DE RESISTENCIA

Algunas bacterias poseen *resistencia intrínseca* a determinados grupos de antibacterianos (p. ej., los anaerobios obligados a los aminoglucósidos y las gramnegativas a la vancomicina). Además, las bacterias que son por lo común sensibles a los antibacterianos pueden adquirir resistencia. La *resistencia adquirida* es una de las limitaciones más importantes de la quimioterapia antibacteriana eficaz. La aparición de esta resistencia puede deberse a una mutación de genes residentes o a la adquisición de nuevos genes. Los nuevos genes que intervienen en la resistencia suelen pasar de célula a célula en elementos genéticos móviles como los plásmidos, los transposones y los bacteriófagos. Las poblaciones bacterianas resistentes proliferan en zonas donde se utilizan mucho los antimicrobianos, en las que alcanzan una ventaja selectiva sobre las poblaciones sensibles.

Los principales mecanismos usados por las bacterias para resistir la acción de los antimicrobianos son la inactivación del producto, la alteración o la sobreproducción del objetivo antibacteriano mediante una mutación del gen que codifica la proteína diana, la adquisición de un nuevo gen que codifica un objetivo no sensible al fármaco, la disminución de la permeabilidad de la envoltura celular al medicamento y la eliminación activa del producto de la zona periplasmática o del interior de la célula. A continuación se describirán los mecanismos específicos de la resistencia bacteriana, que se resumen también en el cuadro 127-1 y se representan en la figura 127-1.

LACTÁMICOS BETA

La resistencia bacteriana a los antibióticos lactámicos beta se desarrolla a través de varios mecanismos. El más frecuente es la destrucción del fármaco por las lactamasas beta. Las lactamasas beta de las bacterias gramnegativas sólo se encuentran en el periplasma, entre las membranas interna y externa, mientras que las grampositivas secretan sus lactamasas beta hacia el medio que las rodea. Estas enzimas tienen mayor afinidad por el antibiótico que éste por su objetivo. La unión da lugar a la hidrólisis del anillo lactámico beta. Los genes que codifican las lactamasas beta se encuentran en localizaciones tanto cromosómicas como extracromosómicas y tanto en bacterias grampositivas como en gramnegativas; a menudo, estos genes son elementos genéticos móviles. Muchos antibióticos lactámicos beta de "generación avanzada", como la ceftriaxona y la cefepima, son estables en presencia de lactamasas beta gobernadas por plásmidos y son activas contra bacterias resistentes a los lactámicos beta más antiguos. Sin embargo, las lactamasas beta de espectro amplio (*extended-spectrum beta-lactamases*, ESBL), sean adquiridas en elementos genéticos móviles por bacterias gramnegativas (p. ej., *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli*) o presentes como genes cromosómicos estables en otras especies gramnegativas (p. ej., especies del género *Enterobacter*), tienen amplia especificidad de sustrato, hidrolizando prácticamente todas las penicilinas y las cefalosporinas. Una estrategia que se diseñó para evitar la resistencia gobernada por las lactamasas beta es combinar al lactámico beta con un inhibidor que se une ávidamente a la enzima inactivadora, evitando que ataque al antimicrobiano. Por desgracia, los inhibidores (p. ej., ácido clavulánico, sulbactam y tazobactam) no se unen a todas las lactamasas beta cromosómicas (p. ej., lactamasa beta cromosómica de *Enterobacter*), por lo cual no es posible confiar que prevendrán que estas enzimas inactiven al antibiótico lactámico beta. Ningún antimicrobiano lactámico beta o inhibidor resiste la gran variedad de lactamasas beta que se han identificado.

Un segundo mecanismo de resistencia a los antibióticos lactámicos beta es una alteración de los objetivos de las proteínas de unión a la penicilina (PBP), de que la afinidad de las PBP por estos fármacos disminuya de manera notable. Aunque esta alteración puede deberse a mutaciones de los genes existentes, es más importante la adquisición de nuevos genes PBP (como sucede en la resistencia del estafilococo a la meticilina) o de nuevas piezas de genes PBP (como es el caso de la resistencia de los estreptococos, los gonococos y los meningococos a la penicilina).

Un último mecanismo de resistencia característico de las bacterias gramnegativas consiste en la combinación de una menor permeabilidad de la membrana externa y un rápido flujo de salida del antibiótico desde el periplasma hacia el exterior de la célula. Las mutaciones de los genes que codifican unas proteínas de la membrana externa denominadas porinas reduce la entrada de los antibióticos lactámicos beta en el interior de la célula, al mismo tiempo que otras proteínas forman canales que bombean activamente a los lactámicos beta hacia el exterior. La resistencia de las especies de Enterobacteriaceae a algunas cefalosporinas y la de las especies de *Pseudomonas* a las cefalosporinas y a la piperacilina son excelentes ejemplos de este mecanismo.

VANCOMICINA

La primera descripción de resistencia de enterococo a la vancomicina se realizó en Francia en 1988. A partir de entonces, el enterococo resistente a la vancomicina (*vancomycin-resistant enterococci*, VRE) se ha diseminado en todo el mundo. Los genes que codifican la resistencia son llevados en plásmidos que se pueden transferir a sí mismos de una célula a otra y en transposomas que pueden brincar de los plásmidos a los cromosomas. La resistencia es gobernada por enzimas que sustituyen al D-lactato por D-alanina en el peptidoglucano de manera que ya no existe un objetivo apropiado para la unión de la vancomicina. Sin embargo, al parecer esta alteración no modifica la integridad de la pared celular. Este tipo de resistencia adquirida a la vancomicina se confinó durante 14 años al enterococo, específicamente a *Enterococcus faecium* en lugar del microorganismo patógeno más común, *E. faecalis*. Sin embargo, desde 2002, cepas de *S. aureus*, muy resistentes a la vancomicina, se han recuperado de cuatro pacientes en Estados Unidos. Todas las cepas contienen *vanA*, el gen que media la resistencia a la vancomicina en los enterococos. Además, a partir de 1996, se han encontrado algunas muestras tanto de *S. aureus* como de *S. epidermidis* que tienen una sensibilidad entre cuatro y ocho veces menor a la vancomicina y quizá muchas más muestras contienen subpoblaciones con menor sensibilidad a este antimicrobiano. Estas cepas clínicas no han adqui-

rido los genes que gobiernan la resistencia a la vancomicina en el enterococo, pero son bacterias mutantes con paredes celulares muy gruesas. Estos mutantes fueron seleccionados en pacientes sometidos a un tratamiento prolongado con vancomicina. El fracaso del tratamiento con vancomicina en algunos enfermos con infección por *S. aureus* o *S. epidermidis* con sensibilidad intermedia a este fármaco probablemente es consecuencia de esta resistencia.

AMINOGLUCÓSIDOS

El más frecuente de los mecanismos de resistencia a los aminoglucósidos es la inactivación del antibiótico. Las enzimas que modifican los aminoglucósidos, por lo general codificadas por plásmidos, transfieren residuos fosfato, adenilo o acetilo desde moléculas intracelulares a los grupos laterales hidroxilo o amino del antibiótico. El fármaco modificado es menos activo ya que pierde capacidad para unirse al objetivo ribosómico. Tanto en bacterias gramnegativas como en grampositivas se han encontrado enzimas modificadoras capaces de inactivar cualesquiera de los aminoglucósidos existentes. Un segundo mecanismo de resistencia a los aminoglucósidos, identificado ante todo en los cultivos clínicos de *Pseudomonas aeruginosa*, es la disminución de la captación del antibiótico, probablemente por alteraciones en la membrana externa de la bacteria.

MACRÓLIDOS, CETÓLIDOS, LINCOSAMIDAS Y ESTREPTOGRAMINAS

La resistencia de las bacterias grampositivas, que suelen constituir el objetivo de los macrólidos, cetólidos, lincosamidas y estreptogramina, puede deberse a la producción de una enzima (casi siempre codificada en el plásmido) que realiza la metilación del RNA ribosómico, interfiriendo con la adherencia del antimicrobiano a su objetivo. La metilación es el mediador de la resistencia a la eritromicina, claritromicina, azitromicina, clindamicina y estreptogramina B. La resistencia a la estreptogramina B transforma a la quinupristina-dalfopristina de un antimicrobiano bactericida en un bacteriostático. El estreptococo también suele causar activamente la emisión de macrólidos y el estafilococo puede provocar la emisión de macrólidos, clindamicina y estreptogramina A. Los cetólidos, como la telitromicina, tienen actividad contra la mayoría de las cepas de *Streptococcus pneumoniae* que son resistentes a los macrólidos. Además, el estafilococo tiene el potencial para inactivar a la estreptogramina A por medio de acetilación y la estreptogramina B por acetilación o hidrólisis. Por último, se han encontrado mutaciones en el RNA ribosómico 23S que alteran la adherencia de los macrólidos a sus objetivos tanto en estafilococos como en estreptococos.

CLORANFENICOL

La mayor parte de las bacterias resistentes al cloranfenicol producen una enzima codificada por un plásmido, la acetiltransferasa de cloranfenicol, que inactiva al fármaco por acetilación.

TETRACICLINAS Y TIGECICLINA

El mecanismo más frecuente de resistencia a la tetraciclina de las bacterias gramnegativas es una bomba de expulsión activa codificada por un plásmido que se introduce en la membrana citoplásmica y extrae al antibiótico de la célula. En las bacterias grampositivas, la resistencia se debe a la salida activa o a alteraciones ribosómicas que reducen la unión del antibiótico a su lugar de acción. Los genes que intervienen en la protección de los ribosomas se encuentran en elementos genéticos móviles. Un nuevo derivado de la tetraciclina parenteral (una glicilciclina,) la tigeciclina, tiene actividad contra bacterias resistentes a la tetraciclina en virtud de que no es eliminada por el reflujo y se puede unir a los ribosomas alterados.

MUPIROCINA

Aunque la introducción en la práctica clínica del fármaco tópico mupirocina es reciente, la resistencia se está extendiendo ampliamente en algunas zonas. Parece que el mecanismo consiste en una mutación de la enzima diana, la sintetasa de tRNA isoleucínica, que deja de ser sensible al antibiótico, o bien en la producción, codificada por un plásmido, de forma que la enzima diana se une mal a la mupirocina.

TRIMETOPRIM Y SULFONAMIDAS

El mecanismo más prevalente de resistencia al trimetoprim y a las sulfonamidas, tanto en las bacterias grampositivas como en las gramnegativas, es la adquisición de genes codificados por plásmidos que producen un objetivo nuevo no sensible a estos fármacos, en concreto, una reductasa de dihidrofolato insensible en el caso del trimetoprim y una sintetasa de dihidropteroato alterada en el caso de las sulfonamidas.

QUINOLONAS

El mecanismo más frecuente de resistencia a las quinolonas es el desarrollo de una o varias mutaciones en las girasas de DNA y topoisomerasa IV que impiden la interferencia de los antibióticos en la actividad de las enzimas. Algunas bacterias gramnegativas desarrollan mutaciones que reducen la permeabilidad de la porina de la membrana externa, al tiempo que producen una salida activa del fármaco del citoplasma. En las bacterias grampositivas se encuentran mutaciones que favorecen la expulsión activa de las quinolonas.

RIFAMPICINA

Las bacterias se hacen rápidamente resistentes a la rifampicina a través de mutaciones de la subunidad B de la polimerasa de RNA que impiden la unión de la enzima al antibiótico. La rápida selección de los mutantes resistentes es la principal limitación al uso de este antibiótico contra estafilococos que, por lo demás, son sensibles y obliga a utilizarlo en combinación con otro antiestafilocócico.

LINEZOLID

Los enterococos, estreptococos y estafilococos adquieren resistencia al linezolid *in vitro* a través de la mutación del sitio de unión de rRNA 23S. Las cepas clínicas de *E. faecium* y *E. faecalis* adquieren resistencia al linezolid fácilmente a través de este mecanismo, a menudo durante el tratamiento, pero son raras las cepas clínicas de estafilococo y estreptococo que sean resistentes al linezolid.

RESISTENCIAS MÚLTIPLES A LOS ANTIBIÓTICOS

La aparición de resistencias a varios antibióticos por parte de una misma bacteria es un hecho cada vez más frecuente. Los dos mecanismos más importantes son la adquisición de varios genes de resistencia no relacionados entre ellos y el desarrollo de mutaciones en un solo gen o en un complejo de genes que inducen resistencia frente a series de antibióticos de grupos distintos. La elaboración de cepas multirresistentes mediante la adquisición de genes múltiples se produce mediante pasos secuenciales de transferencia de genes y selección ambiental en zonas de uso intensivo de antibióticos. Por lo contrario, las mutaciones de un solo gen pueden seleccionarse en un solo paso. Las bacterias multirresistentes por adquisición de nuevos genes son los gramnegativos, los enterococos y los estafilococos de ambientes nosocomiales y las cepas de salmonela, gonococos y neumococos adquiridas en la comunidad. Las mutaciones que confieren resistencia a múltiples antimicrobianos afectan a genes que codifican porinas de la membrana externa y proteínas de flujo de salida en las bacterias gramnegativas. Estas mutaciones reducen la acumulación de lactámicos beta, quinolonas, tetraciclinas, cloranfenicol y aminoglucósidos en el interior y en el periplasma de las bacterias. Las cepas bacterianas multirresistentes suponen un problema creciente para los hospitales de Estados Unidos y ya se han identificado algunas resistentes a todos los antibacterianos disponibles hoy en día.

FARMACOCINÉTICA DE LOS ANTIBIÓTICOS

El *perfil farmacocinético* de un antibacteriano se refiere a su concentración en el suero y los tejidos en función del tiempo y refleja los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción de ese fármaco. Sus características más importantes son las concentraciones máximas y mínimas en el suero y distintos parámetros calculados matemáticamente como la semivida, la eliminación y el volumen de distribución. La información farmacocinética ayuda a calcular la dosis y frecuencia de administración adecuadas del antimicrobiano, a ajustar su posología en pacientes con alteraciones de la excreción y a comparar unos con otros. Por lo contrario, el *perfil farmacodinámico* de un antimicrobiano se refiere a la relación existente entre la concentración sérica e hística del antimicrobiano y su concentración inhibidora mínima (*minimal inhibitory concentration*, MIC) para las bacterias (véase "Principios de la quimioterapia antibacteriana", más adelante en este capítulo). **Para mayores detalles sobre los principios farmacocinéticos, véase el capítulo 5.**

ABSORCIÓN

El término *absorción* de los antimicrobianos se refiere a la velocidad y magnitud de la biodisponibilidad sistémica de un fármaco después de su administración oral, intramuscular (IM) o intravenosa (IV).

Vía oral. La mayoría de los pacientes con una infección recibe tratamiento con algún antimicrobiano por vía oral de manera ambulatoria. Las ventajas del tratamiento por vía oral en lugar de parenteral comprenden su costo reducido, los efectos adversos que suelen ser menores (incluyendo a las complicaciones de los catéteres) y que tienen una mayor aceptación por parte de los pacientes. El porcentaje de absorción de un antimicrobiano administrado por vía oral (es decir, su *biodisponibilidad*) varía de 10 a 20% (eritromicina y penicilina G) hasta casi 100% [amoxicilina, clindamicina, metronidazol, doxiciclina, trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX), linezolid y casi todas las fluoroquinolonas]. Estas diferencias en la biodisponibilidad carecen de importancia desde el punto de vista clínico a condición de que la concentración del fármaco en el sitio de la infección sea suficiente para inhibir o aniquilar al microorganismo patógeno. No obstante, la eficacia terapéutica en ocasiones se altera cuando la absorción se reduce por efecto de una situación fisiológica o patológica (como la presencia de alimento u otros medicamentos o la desviación de la sangre alejándola del aparato digestivo en los pacientes con hipotensión), interacciones medicamentosas (como las de las quinolonas y los metales) o la falta de observancia por parte del paciente. Por lo general la vía oral se utiliza en pacientes con infecciones relativamente leves en quienes no se piensa que existan alteraciones de la absorción por los problemas previos. Además, la vía oral se puede utilizar en pacientes más graves una vez que han respondido al tratamiento parenteral.

Administración intramuscular. Aunque la vía de administración intramuscular (IM) suele dar lugar a una biodisponibilidad de 100%, no se usa tanto en Estados Unidos como las vías oral e intravenosa, en parte por el dolor que suelen producir las inyecciones intramusculares y en parte por la facilidad relativa del acceso intravenoso en los pacientes hospitalizados. La inyección intramuscular puede ser adecuada para indicaciones específicas que requieren un efecto "inmediato" y fiable (p. ej., en las formulaciones de penicilina de acción prolongada como la benzatina y la procaína y con dosis únicas de ceftriaxona en infecciones gonocócicas no complicadas).

Administración intravenosa. La vía intravenosa (IV) es adecuada cuando los antibacterianos por vía oral no son eficaces contra un patógeno determinado, cuando la biodisponibilidad de la vía oral es dudosa o cuando se necesitan dosis mayores de las que pueden administrarse por dicha vía. Tras la administración intravenosa, la biodisponibilidad es de 100% y las concentraciones séricas alcanzan su máximo al final de la administración. En muchos pacientes que necesitan tratamientos antimicrobianos de larga duración y en los que no es posible el tratamiento oral, la administración intravenosa ambulatoria de antibiótico (*outpatient parenteral antibiotic therapy*, OPAT) mediante bombas portátiles cómodas puede ser un recurso seguro y con buena relación costo-eficacia. Por otra parte, algunos antimicrobianos por vía oral, como las fluoroquinolonas, son lo bastante activos frente a Enterobacteriaceae como para rivalizar con el tratamiento parenteral; su uso por vía oral puede permitir que el paciente sea dado de alta del hospital y regrese antes a su domicilio e, incluso, evitar totalmente la hospitalización.

DISTRIBUCIÓN

Para que sea efectivo, el antimicrobiano debe exceder la MIC del microorganismo patógeno. Las concentraciones séricas suelen superar la MIC de las bacterias sensibles, pero como la mayor parte de las infecciones son extravasculares, el antibiótico también ha de distribuirse y alcanzar el lugar de la infección. Las concentraciones de la mayor parte de los antibacterianos en el líquido intersticial son similares a las del fármaco libre en el suero. Sin embargo, cuando la infección se encuentra en un lugar "protegido" en el que la penetración es escasa, como sucede con el líquido cefalorraquídeo (LCR), el ojo, la próstata o las vegetaciones cardiacas infectadas, puede requerirse administrar dosis parenterales altas o proceder a la administración local durante periodos prolongados para lograr la curación. Además, aunque un antibacteriano pueda incluso penetrar en el lugar de la infección, es posible que su actividad se vea contrarrestada por factores del medio local, como un pH desfavorable o la inactivación producida por los productos de la degradación celular. Por ejemplo, como el pH ácido reduce la actividad de los aminoglucósidos, el ambiente ácido de muchos tejidos infectados puede ser responsable, en parte, de la eficacia relativamente escasa de la monoterapia con estos antibióticos. Además, el medio de los abscesos reduce la actividad de muchos productos antibacterianos, haciendo necesario el drenaje quirúrgico para lograr la curación.

La mayor parte de las bacterias que producen infecciones humanas son extracelulares. Los patógenos intracelulares como *Legionella, Chlamydia, Brucella* y *Salmonella* pueden persistir o provocar recidivas cuando el antibacteriano no llega al interior de la célula. En general, los lactámicos beta, la vancomicina y los aminoglucósidos apenas penetran en las células, mientras que los macrólidos, los cetólidos, las tetraciclinas, el metronidazol, el cloranfenicol, la rifampicina, el trimetoprim-sulfametoxazol y las quinolonas sí lo hacen.

METABOLISMO Y ELIMINACIÓN

Como otros fármacos, los antibacterianos se eliminan a través del hígado (metabolismo o eliminación biliar), por excreción renal en forma intacta o metabolizada o mediante una combinación de estos dos procesos. En la mayor parte de los casos, el metabolismo de los fármacos provoca la pérdida de su actividad *in vitro*, aunque algunos medicamentos, como la cefotaxima, la rifampicina y la claritromicina, originan metabolitos bioactivos que pueden contribuir a la eficacia global del fármaco.

La aplicación más práctica de los conocimientos sobre la forma de excreción de un antibacteriano guarda relación con los ajustes de la posología necesarios cuando la capacidad de eliminación está mermada **(cuadro 127-3)**. La toxicidad directa no idiosincrásica de los antibacterianos se debe, en gran medida, a que no se ha reducido de forma adecuada la posología en un paciente con problemas de eliminación. En el caso de los fármacos que son depurados principalmente intactos mediante filtración glomerular, la depuración del compuesto se correlaciona con la depuración de la creatinina y se debe conocer ésta como guía para la dosificación. En el caso de los fármacos cuya eliminación es principalmente por vía hepática, no hay un solo marcador que sea de utilidad para ajustar la dosificación en pacientes con hepatopatía. Sin embargo, en enfermos con hepatopatía grave, la capacidad metabólica residual suele ser suficiente para impedir la acumulación y los efectos tóxicos.

PRINCIPIOS DE LA QUIMIOTERAPIA ANTIBACTERIANA

Para elegir el antimicrobiano en determinado paciente y contra una infección específica es necesario conocer más que el perfil farmacocinético del fármaco y su actividad *in vitro*. Uno de los principios básicos de la quimioterapia, que se describirá más adelante, es obtener siempre que sea posible una muestra del material que contiene al microorganismo infectante antes de comenzar el

CUADRO 127-3 AJUSTE EN LA POSOLOGÍA DE LOS ANTIMICROBIANOS EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL

Antimicrobiano	Vía principal de excreción	Ajustes de la posología en insuficiencia renal
Aminoglucósidos	Renal	Sí
Azitromicina	Biliar	No
Cefazolina	Renal	Sí
Cefepima	Renal	Sí
Ceftazidima	Renal	Sí
Ceftriaxona	Renal o biliar	Reducción moderada en caso de insuficiencia renal importante
Ciprofloxacina	Renal o biliar	Únicamente en insuficiencia renal grave
Claritromicina	Renal o biliar	Únicamente en insuficiencia renal grave
Daptomicina	Renal	Sí
Eritromicina	Biliar	Únicamente cuando se administran dosis altas por vía IV
Levofloxacina	Renal	Sí
Linezolid	Metabolismo	No
Metronidazol	Biliar	No
Nafcilina	Biliar	No
Penicilina G	Renal	Sí (cuando se administran dosis altas por vía IV)
Piperacilina	Renal	Únicamente con Cl_{cr} <40 ml/min
Quinupristina/dalfopristina	Metabolismo	No
Ticarcilina	Renal	Sí
Tigeciclina	Biliar	No
TMP-SMX	Renal o biliar	Únicamente en insuficiencia renal grave
Vancomicina	Renal	Sí

Abreviaturas: Cl_{cr}, depuración de creatinina (*creatinine clearance rate*); TMP-SMX, trimetoprim-sulfametoxazol.

tratamiento para realizar una identificación preliminar por medio del examen microscópico de muestras teñidas y cultivar al microorganismo para su identificación definitiva y realizar pruebas de sensibilidad. Es útil conocer la sensibilidad local cuando el paciente recibe tratamiento empírico. Una vez que el microorganismo se identifica y se define su sensibilidad a los antimicrobianos, se elige el esquema con el menor espectro eficaz. La elección del antimicrobiano depende del perfil farmacocinético y las reacciones adversas de los compuestos activos, el sitio de la infección, el estado inmunitario del paciente y la evidencia de eficacia con base en estudios clínicos bien hechos. Si todos los demás factores son iguales, entonces se elige el antimicrobiano menos caro.

SENSIBILIDAD DE LAS BACTERIAS A LOS ANTIMICROBIANOS *IN VITRO*

Al diseñar el esquema quimioterapéutico, uno de los primeros pasos es definir la sensibilidad del microorganismo causal a un grupo de antimicrobianos. La prueba de sensibilidad está diseñada para calcular la sensibilidad de una cepa clínica bacteriana a determinado antimicrobiano en circunstancias estandarizadas. Estas circunstancias favorecen el crecimiento rápido de los microorganismos aerobios o facultativos y evalúa únicamente la bacteriostasis. Para valorar la actividad antimicrobiana bactericida se necesitan pruebas especiales; asimismo se requieren estudios especiales para identificar resistencia en ciertos microorganismos como anerobios obligados, especies de *Haemophilus* y neumococo y para establecer los fenotipos de resistencia con expresión variable, como resistencia a la meticilina u oxacilina entre el estafilococo. La prueba de sensibilidad a los antimicrobianos es importante cuando la sensibilidad es impredecible, casi siempre al aumentar la resistencia adquirida en los pacientes hospitalizados.

FARMACODINÁMICA: RELACIÓN ENTRE FARMACOCINÉTICA Y SENSIBILIDAD *IN VITRO* Y RESPUESTA CLÍNICA

En general, se considera que las bacterias son *sensibles* a un fármaco cuando la concentración sérica máxima que puede lograrse supera por lo menos en cuatro veces a la MIC. El *punto de ruptura* es la concentración del antibiótico que separa a las bacterias sensibles de las resistentes (fig. 127-2). Cuando la mayor parte de las cepas aisladas de una especie bacteriana determinada sufren inhibición con concentraciones inferiores a la del punto de ruptura, se considera que el microorganismo se encuentra dentro del espectro de actividad del antibiótico.

El perfil farmacocinético de un antibiótico es la relación cuantitativa entre la evolución temporal de sus concentraciones séricas e hísticas, la sensibilidad *in vitro* (MIC) y la respuesta microbiana (inhibición de la multiplicación o rapidez de destrucción). Estas relaciones están cuantificadas por tres parámetros farmacodinámicos: la razón entre el área bajo la curva (*area under the curve*, AUC) de la concentración plasmática en función del tiempo, por un lado, y la concentración inhibidora mínima (MIC), por otro (AUC-MIC), la razón entre la concentración sérica máxima y la MIC ($C_{máx}$-MIC) y el periodo durante el cual en el intervalo entre dos dosis, las concentraciones plasmáticas superan a la MIC (t > MIC). El perfil farmacodinámico de un grupo de antibióticos se caracteriza bien como *dependiente de la concentración* (fluoroquinolonas, aminoglucósidos), de modo que el aumento de la concentración del antibiótico conlleva una mayor velocidad de muerte bacteriana, o bien como *dependiente del tiempo* (lactámicos beta), en el que la reducción de la densidad bacteriana es proporcional al tiempo durante el que la concentración supera la MIC. En los antibióticos dependientes de la concentración, la mejor correlación es la existente entre las razones $C_{máx}$-MIC o AUC-MIC y la reducción de la densidad microbiana *in vitro* y en los animales de investigación. Las estrategias posológicas intentan lograr que estas relaciones sean máximas administrando una "gran" dosis en relación con la MIC prevista de los patógenos, a menudo en intervalos "largos" (en relación con la semivida sérica). Una consecuencia práctica de estas relaciones es la administración de una sola dosis al día de aminoglucósidos. Por lo contrario, las estrategias posológicas para los antimicrobianos supeditados al tiempo insisten en administrar una dosis suficiente como para mantener la concentración sérica por arriba de la MIC durante el fragmento crítico del intervalo posológico. La respuesta a los antimicrobianos lactámicos beta, que se mide como la disminución de la densidad bacteriana en el sitio de la infección, aparentemente alcanza su punto máximo cuando las concentraciones del suero y los tejidos se mantienen por arriba de la MIC durante 30 a 50% del intervalo posológico. Por ejemplo, una sola dosis alta de amoxicilina (de 90 a 100 mg/kg/día) en el tratamiento de la otitis media aguda aumenta no sólo la penetración de la amoxicilina en el oído interno sino también el tiempo en que las concentraciones son superiores a la MIC para neumococo. Esta medida proporciona un tratamiento eficaz en la mayor parte de los casos, incluyendo a los pacientes cuyas cepas clínicas de neumococo son resistentes a la penicilina. Las consecuencias clínicas de estas relaciones farmacodinámicas se están empezando a investigar; una vez que se conozcan será posible establecer esquemas posológicos antimicrobianos más racionales. En el cuadro 127-4 se resumen las propiedades farmacodinámicas de las principales clases de antimicrobianos.

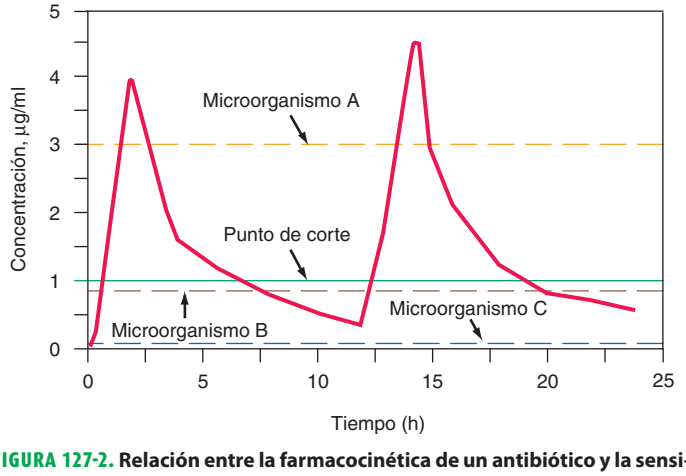

FIGURA 127-2. Relación entre la farmacocinética de un antibiótico y la sensibilidad. El microorganismo A es resistente, el B es moderadamente sensible y el C es muy sensible. Los índices farmacodinámicos incluyen el cociente de concentración sérica máxima MIC ($C_{máx}$/MIC), la relación del área bajo la concentración sérica contra el tiempo de la curva de MIC (AUC/MIC) y el tiempo en que la concentración sérica sobrepasa la MIC (t > MIC).

CUADRO 127-4 ÍNDICES FARMACODINÁMICOS DE LAS PRINCIPALES CLASES DE ANTIMICROBIANOS

Parámetro que presagia la respuesta	Fármaco o clase de fármaco
Tiempo transcurrido por arriba de la MIC	Penicilinas, cefalosporinas, carbapenem, aztreonam
AUC-MIC 24 h	Aminoglucósidos, fluoroquinolonas, tetraciclinas, vancomicina, macrólidos, clindamicina, quinupristina-dalfopristina, tigeciclina, daptomicina
Máximo hasta la MIC	Aminoglucósidos, fluoroquinolonas

Abreviaturas: MIC, concentración inhibitoria mínima; AUC, área bajo la curva de concentración.

ESTADO DEL HOSPEDADOR

A la hora de planificar una quimioterapia antibacteriana deben tenerse en cuenta varios aspectos relativos al hospedador. Así, su *función inmunitaria* antibacteriana es importante, ante todo en lo que se refiere a las funciones de opsonización y fagocitosis. Como la principal defensa del hospedador contra las infecciones bacterianas fulminantes agudas son los leucocitos polimorfonucleares, los pacientes con neutropenia han de recibir un tratamiento empírico e intensivo con fármacos bactericidas ante la sospecha de infección (cap. 82). De igual forma, los pacientes con deficiencia de la inmunidad humoral (p. ej., los que tienen una leucemia linfoide crónica o un mieloma múltiple) y los que presentan asplenia quirúrgica o funcional (p. ej., pacientes con drepanocitosis) deben recibir un tratamiento empírico para infecciones por microorganismos encapsulados, en especial neumococos.

El *embarazo* aumenta el riesgo de toxicidad de determinados antibacterianos en la madre (p. ej., la toxicidad hepática de la tetraciclina), afecta a la disposición y a la farmacocinética de los fármacos y, debido al riesgo de toxicidad fetal, limita mucho la elección de medicamentos con los que tratar las infecciones. Algunos fármacos antibacterianos están contraindicados en el embarazo debido a que no se ha verificado su seguridad (categorías B y C) o en virtud de que se sabe son tóxicos (categorías D y X). En el cuadro 127-5 se resumen aspectos relacionados con la seguridad y la toxicidad de los medicamentos durante el embarazo.

En pacientes con *infecciones víricas concomitantes*, la frecuencia de reacciones adversas a antibacterianos puede ser demasiado alta. Por ejemplo, personas con mononucleosis infecciosa o infectadas con VIH experimentan reacciones cutáneas con más frecuencia a las penicilinas y a los inhibidores

CUADRO 127-5 ANTIMICROBIANOS DURANTE EL EMBARAZO

Antimicrobiano	Efectos tóxicos durante el embarazo	Recomendaciones
Aminoglucósidos	Posible toxicidad para octavo par	Con cautela[a]
Cloranfenicol	Síndrome gris del recién nacido	Con cautela al término
Fluoroquinolonas	Artropatía en animales inmaduros	Con cautela
Claritromicina	Teratogenicidad en animales	Contraindicado
Ertapenem	Bajo peso en animales	Con cautela
Estolato de eritromicina	Hepatitis colestática	Contraindicado
Imipenem-cilastatina	Toxicidad en algunos animales gestantes	Con cautela
Linezolid	Toxicidad embrionaria y fetal en ratas	Con cautela
Meropenem	Desconocido	Con cautela
Metronidazol	Ninguno conocido pero carcinógeno en ratas	Con cautela
Nitrofurantoína	Anemia hemolítica en recién nacidos	Con cautela; contraindicado al término
Quinupristina-dalfopristina	Desconocido	Con cautela
Sulfonamidas	Hemólisis en el recién nacido, con deficiencia de G6PD;[b] kernícterus en el recién nacido	Con cautela; contraindicado al término
Tetraciclinas-tigeciclina	Coloración dental, inhibición del crecimiento óseo en el feto, hepatotoxicosis	Contraindicado
Vancomicina	Desconocido	Con cautela

[a] Se utiliza únicamente cuando existe una indicación clínica poderosa en ausencia de otra alternativa.
[b] G6PD, deshidrogenasa de glucosa-6-fosfato (*glucose-6-phosphate dehydrogenase*).

de la síntesis de ácido fólico, como trimetoprim-sulfametoxazol, respectivamente.

Además, la edad, el sexo, los factores raciales y el estado de excreción pueden calcular la incidencia y el tipo de efectos secundarios previsibles con distintos tipos de antibacterianos.

SITIO DE LA INFECCIÓN

La localización de la infección puede tener gran importancia en la elección del antimicrobiano y de la posología que se debe administrar. Cuando se sospecha *meningitis* hay que optar por fármacos que atraviesen la barrera hematoencefálica; además, debido a la relativa escasez de fagocitos y de opsoninas en el lugar de la infección, estos fármacos han de ser bactericidas. El cloranfenicol, uno de los fármacos comunes en el tratamiento de la meningitis, es bactericida para los microorganismos que con mayor frecuencia causan meningitis (meningococos, neumococos y *H. influenzae*, pero *no* para los bacilos gramnegativos enterales), es muy liposoluble y penetra bien en el líquido cefalorraquídeo (LCR). Sin embargo, los lactámicos beta, pieza clave del tratamiento de la mayor parte de estas infecciones, no alcanzan niveles altos en el LCR en circunstancias normales. Su eficacia depende del aumento de la permeabilidad de las barreras hematoencefálica y hematocefalorraquídea a las moléculas hidrófilas que tiene lugar durante la inflamación y de la gran sensibilidad de la mayor parte de los microorganismos a cantidades incluso pequeñas de lactámicos beta.

Las vegetaciones, que son la principal localización de la infección en las *endocarditis bacterianas*, son también un sitio protegido frente a los mecanismos normales de defensa del hospedador. El tratamiento antibacteriano ha de ser bactericida, debe administrarse por vía parenteral durante un largo periodo y en dosis que produzcan niveles séricos por lo menos ocho veces superiores a las de la concentración bactericida mínima (*minimal bactericidal concentration*, MBC) del microorganismo causal. De igual forma, la infección de la *osteomielitis* se encuentra en un lugar en cierta medida resistente a la eliminación opsonino-fagocítica de las bacterias; además, el hueso avascular (secuestro) representa un cuerpo extraño que estorba los mecanismos normales de defensa del hospedador. La *prostatitis crónica* es extraordinariamente difícil de curar porque la mayor parte de los antibióticos no penetra en los capilares no fenestrados que irrigan la próstata, ante todo en ausencia de inflamación aguda. Las *infecciones intraoculares*, en particular las endoftalmitis, son difíciles de tratar puesto que la falta de fenestraciones en los capilares retinianos impide la penetración del medicamento en el humor vítreo a partir de la sangre. La inflamación ayuda muy poco a romper esta barrera. Por tanto, en muchos casos es necesario inyectar directamente en el humor vítreo. La penetración de los antimicrobianos en los *abscesos* también es mínima y ciertas situaciones locales (p. ej., un pH bajo o la presencia de enzimas que hidrolizan al fármaco) antagonizan aún más la actividad antimicrobiana.

Por lo contrario, las *infecciones de la vía urinaria* (*urinary tract infections*, UTI), cuando se hallan limitadas a la vejiga, son relativamente fáciles de curar, en parte gracias a que la concentración que alcanzan la mayor parte de los antibióticos en la orina es mayor que la de la sangre. Como ésta suele ser el líquido de referencia para definir la sensibilidad (fig. 127-2), incluso microorganismos que son "resistentes" a las concentraciones alcanzadas en el suero pueden ser sensibles a las concentraciones logradas en la orina. En cuanto a los fármacos que sólo se utilizan para tratar las infecciones urinarias, como la nitrofurantoína y las sales de metenamina, las concentraciones empleadas para medir la sensibilidad son las urinarias. La nitrofurantoína suele tener actividad contra VRE y es una alternativa menos costosa que el linezolid para el tratamiento de las infecciones de la parte baja del sistema urinario.

QUIMIOTERAPIA COMBINADA

Uno de los principios del tratamiento antibacteriano es que una vez identificada la bacteria causal debe usarse la quimioterapia más específica posible. El uso de un solo fármaco con un espectro de actividad reducido frente al patógeno, amortigua la afección de la microflora normal y limita el sobrecrecimiento de microorganismos nosocomiales resistentes (p. ej., *Candida albicans,* enterococos, *Clostridium difficile* o estafilococos resistentes a la meticilina), evita la posible toxicidad de los tratamientos multifarmacológicos y reduce los costos. Sin embargo, determinadas circunstancias exigen el uso de más de un antibacteriano. A continuación se resumen estas circunstancias.

1. *Prevención de aparición de mutantes resistentes.* Se producen mutaciones espontáneas con una frecuencia detectable en determinados genes que codifican las proteínas diana de algunos antibacterianos. El uso de estos antibióticos puede eliminar la población sensible, seleccionar los mutantes resistentes en el lugar de la infección y provocar el fracaso de la quimioterapia. Cuando la MIC del antibacteriano para la bacteria causal está próxima a los niveles que pueden lograrse en el suero o en los tejidos o cuando el lugar de la infección limita el acceso o la actividad del fármaco, suele producirse una selección de mutantes resistentes. Entre los ejemplos más comunes se encuentra el de la rifampicina para los estafilococos, el imipenem para *Pseudomonas* y las fluoroquinolonas para estafilococos y *Pseudomonas*. Durante la monoterapia con aminoglucósidos surgen variantes de colonias pequeñas de estafilococos resistentes a dichos antibióticos. Para evitar la aparición de estos mutantes resistentes se añade un segundo antibiótico con un mecanismo de acción distinto del primero (p. ej., imipenem más un aminoglucósido para las infecciones generales por *Pseudomonas*). Sin embargo, como también han surgido mutantes resistentes tras quimioterapias de combinación, este método no siempre resulta satisfactorio.
2. *Actividad sinérgica o aditiva.* La actividad sinérgica o aditiva significa que disminuyen la MIC o la MBC de cada uno o de todos los fármacos estudiados en una combinación frente a una bacteria específica. En el *sinergismo*, todos los medicamentos son más activos cuando se combinan con un segundo fármaco de lo que serían si se utilizaran solos, por lo que la actividad combinada de los fármacos es mayor que la suma de las actividades individuales de cada uno de ellos. En la *relación aditiva*, la actividad combinada de los fármacos es igual a la suma de sus respectivas actividades individuales. Entre los mejores ejemplos de efecto sinérgico o aditivo, confirmado tanto *in vitro* como en estudios efectuados con animales, se encuentra la potenciación de las actividades bactericidas de algunas combinaciones de lactámicos beta y aminoglucósidos frente a los enterococos, estreptococos *viridans* y *P. aeruginosa*. La actividad sinérgica o aditiva de estas combinaciones se comprueba también en cepas seleccionadas de bacterias intestinales gramnegativas y estafilococos. La combinación de trimetoprim y sulfametoxazol posee una actividad sinérgica o aditiva frente a muchas bacterias intestinales gramnegativas. La mayor parte de las demás combinaciones antimicrobianas muestran una actividad indiferente (es decir, la combinación *no es mejor* que el más activo de los dos fármacos) y algunas (p. ej., penicilina más tetraciclina frente a los neumococos) pueden incluso ser antagónicas (es decir, la combinación es *peor* que cualquiera de los dos fármacos solos).
3. *Tratamiento dirigido contra múltiples posibles patógenos*. En determinadas infecciones o bien se sospecha una mezcla de patógenos o bien el paciente

está en estado crítico a causa de una infección aún no identificada (véase en seguida "Tratamiento empírico"). En estas circunstancias, el tratamiento debe combatir al más importante de los patógenos probables, en tanto se esperan los resultados de los cultivos y de las pruebas de sensibilidad. Ejemplos de las primeras infecciones son los abscesos intraabdominales o cerebrales y las infecciones de las extremidades en los diabéticos con lesiones microvasculares. Entre las segundas se encuentran las fiebres en pacientes neutropénicos, la neumonía aguda secundaria a aspiración de microflora bucal por pacientes hospitalizados y el choque séptico o el síndrome septicémico.

TRATAMIENTO EMPÍRICO

En muchos casos, el tratamiento antibacteriano se instaura antes de que se haya identificado el patógeno específico. La elección del fármaco se basa en los resultados de los estudios de identificación de los patógenos habituales en ese lugar o entorno clínico, en consideraciones farmacodinámicas y en el perfil de resistencias de los patógenos probables en un hospital o zona geográfica determinados. Las situaciones en las que está indicado el tratamiento empírico son:

1. *Infecciones potencialmente leales*. Toda presunta infección bacteriana en un paciente con una enfermedad potencialmente letal debe ser tratada de manera empírica. El tratamiento suele iniciarse con más de un fármaco, para después adaptarse al patógeno específico, cuando éste es identificado. El tratamiento inicial con un esquema antimicrobiano eficaz ha demostrado una y otra vez mejorar las tasas de sobrevida.
2. *Tratamiento de las infecciones extrahospitalarias*. En muchos casos conviene tratar las infecciones que no son peligrosas sin obtener antes un cultivo. Algunas de estas situaciones son las infecciones ambulatorias como infecciones respiratorias superiores e inferiores extrahospitalarias, cistitis, celulitis o infección de una herida, uretritis y prostatitis. Sin embargo, cuando cualesquiera de estas infecciones recurre o no responde al tratamiento inicial, se debe hacer lo posible por obtener un cultivo para guiar el nuevo tratamiento.

ELECCIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO

En el **cuadro 127-6** se enumeran las infecciones y los antibacterianos específicos que figuran entre los medicamentos de elección. No se pretende abarcar todas las situaciones posibles en las que pueden utilizarse este grupo de fármacos. En otras partes de este libro pueden encontrarse exposiciones más detalladas de las bacterias específicas y las infecciones que producen.

La selección del tratamiento antibacteriano implica cada vez más una valoración de la resistencia adquirida de microorganismos patógenos importantes a los antimicrobianos disponibles para su tratamiento. Las tasas de resistencia son dinámicas (cuadro 127-6), aumentando y disminuyendo en respuesta a la presión ambiental ejercida por el empleo de antimicrobianos. Por ejemplo, un incremento de tres tantos en el uso de fluoroquinolona en la comunidad entre 1995 y 2002 se acompañó de tasas crecientes de resistencia a la quinolona en cepas de *S. pneumoniae, E. coli, Neisseria gonorrhoeae* y *K. pneumoniae* extrahospitalarias. La resistencia a la fluoroquinolona también ha surgido rápidamente entre las cepas nosocomiales de *S. aureus* y especies del género *Pseudomonas* a medida que ha aumentado el empleo intrahospitalario de esta clase de medicamentos. En cambio, la resistencia de estafilococos a las tetraciclinas ha disminuido conforme se ha reducido el empleo de estos antibióticos. Es importante hacer notar que, en muchos casos, las amplias variaciones en las tendencias mundiales de la resistencia antimicrobiana no se reflejan en los valores registrados en hospitales estadounidenses (p. ej., para la resistencia de *N. gonorrhoeae* a la fluoroquinolona). Por tanto, el factor más importante para seleccionar el tratamiento inicial de una infección en la cual se desconoce la susceptibilidad del microorganismo específico, es la información sobre las tasas de resistencia local. Esta información se obtiene de laboratorios de microbiología clínica locales, departamentos de salud estatal o publicaciones de los *Centers for Disease Control and Prevention,* de Estados Unidos (p. ej., *Informe Semanal de Surgimiento de Enfermedades Infecciosas y Morbilidad y Mortalidad*).

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas a medicamentos a menudo se clasifican conforme a su mecanismo como *relacionadas con la dosis* ("tóxicas") o *imprevisibles*. Las reacciones imprevisibles son idiosincrásicas o alérgicas. Las reacciones relacionadas con la dosis incluyen nefrotoxicidad provocada por aminoglucósidos, trombocitopenia provocada por linezolid, convulsiones provocadas por penicilinas y reacciones anafilactoides desencadenadas por la vancomicina. Muchas de estas reacciones se evitan al reducir la dosis en pacientes con alteraciones en el funcionamiento renal, limitando la duración del tratamiento o disminuyendo la frecuencia de administración. Las reacciones adversas a los antibacterianos son una causa común de morbilidad, requiriendo alteraciones en el tratamiento y costo adicional y en ocasiones producen la muerte del paciente. Los ancianos, que a menudo son los que tienen las infecciones más graves, tienen propensión especial a determinadas reacciones adversas. En el **cuadro 127-7** se enuncian las reacciones adversas más importantes desde el punto de vista clínico a los antibacterianos comunes. **Véase en el capítulo 5 una descripción más detallada de las reacciones adversas a los medicamentos.**

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Los antimicrobianos constituyen una causa común de interacciones medicamentosas. En el **cuadro 127-8** se enumeran las interacciones más frecuentes y mejor documentadas de los antimicrobianos con otros fármacos y se clasifica su importancia. La administración simultánea de medicamentos, no necesariamente origina consecuencias adversas importantes desde el punto de vista clínico. Antes de administrar un antibacteriano, resulta esencial conocer la probabilidad de interacción, para llevar a cabo una administración racional y a menudo será posible prevenir las consecuencias adversas si se prevé la interacción. El cuadro 127-8 sólo pretende poner de manifiesto la probabilidad de interacción. Para identificar las opciones adecuadas deben consultarse otras fuentes. **Para una exposición más detallada de las interacciones farmacológicas, véase el capítulo 5.**

MACRÓLIDOS Y CETÓLIDOS

La eritromicina, la claritromicina y la telitromicina inhiben la enzima CYP3A4, que es la enzima del sistema hepático P450 que metaboliza muchos medicamentos, entre los que se incluyen ciclosporina, determinadas estatinas (lovastatina, simvastatina), teofilina, carbamazepina, warfarina, algunos fármacos antineoplásicos (p. ej., vincristina, irinotecan) y alcaloides ergotamínicos. En aproximadamente 10% de los pacientes que reciben digoxina, las concentraciones aumentan en grado importante cuando se administra simultáneamente eritromicina o telitromicina y este incremento desencadena toxicidad por la digoxina. La azitromicina tiene poco efecto sobre el metabolismo de otros medicamentos. Muchos fármacos (p. ej., los antimicóticos azólicos, diltiazem, verapamilo y nefazodona) también incrementan la absorción o inhiben el metabolismo de la eritromicina. Estos efectos tienen relación con la prolongación del intervalo QT y un incremento de cinco veces en la tasa de mortalidad. Este ejemplo sirve de recordatorio de que la verdadera importancia de las interacciones medicamentosas es sutil y a la vez profunda y es importante prestar atención a la literatura relacionada con los aspectos de seguridad medicamentosa que continuamente se publica.

QUINUPRISTINA-DALFOPRISTINA

Esta combinación inhibe a CYP3A4. Sus interacciones con otros medicamentos deben ser similares a las de la eritromicina.

LINEZOLID

El linezolid es un inhibidor de la oxidasa de monoamina. Se debe evitar su administración concomitante con simpaticomiméticos (p. ej., fenilpropanolamina) y con alimentos que tienen concentraciones elevadas de tiramina. En muchos informes de casos se describe el síndrome de serotonina consecutivo a la administración concomitante de linezolid con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

TETRACICLINAS

La interacción más importante de las vinculadas a las tetraciclinas es la disminución de la absorción cuando se coadministran con cationes divalentes o trivalentes como antiácidos, compuestos de hierro o productos lácteos. También los alimentos producen efectos adversos para la absorción de la mayor parte de las tetraciclinas. Los inductores de las isoenzimas hepáticas como la fenilhidantoína y la rifampicina favorecen la eliminación de doxiciclina y si bien no se conoce cuál pueda ser la importancia clínica de este efecto, podría ser conveniente recurrir a un antibiótico alternativo.

SULFONAMIDAS

Las sulfonamidas, que incluyen trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX), aumentan el efecto hipoprotrombinémico de la warfarina al inhibir su metabolismo o al desplazar la unión a proteínas.

CUADRO 127-6 INFECCIONES EN LAS CUALES ANTIBACTERIANOS ESPECÍFICOS FIGURAN ENTRE LOS MEDICAMENTOS DE ELECCIÓN

Medicamento	Infecciones	Microorganismo(s) patógeno(s) común(es) (Tasa de resistencia, %)[a]
Penicilina G	Sífilis, frambesia tropical, leptospirosis, infecciones estreptocócicas de los grupos A y B, infecciones neumocócicas, actinomicosis, infecciones orales y periodontales, meningitis meningocócica y meningococemia, endocarditis por estreptococos *viridans*, mionecrosis por clostridios, tétanos, carbunco, fiebre por mordedura de rata, infecciones por *Pasteurella multocida* y erisipeloide (*Erysipelothrix rhusiopatiae*)	*Neisseria meningitidis*[b] (intermedia,[c] 15-30; resistente, 0; variación geográfica) Streptococcus viridans (intermedia, 15-30; resistente, 5-10) *Streptococcus pneumoniae* (intermedia, 23; resistentes, 17)
Ampicilina, amoxicilina	Salmonelosis, otitis media aguda, meningitis y epiglotitis por *Haemophylus influenzae*, meningitis por *Listeria monocytogenes,* UTI por *Enterococcus faecalis*	*Escherichia coli* (37) *H. influenzae* (35) Especies de *Salmonella*[b] (30-50; variación geográfica) Especies de *Enterococcus* (24)
Nafcilina, oxacilina	Bacteriemia y endocarditis por *Staphylococcus aureus* (no MRSA)	*S. aureus* (46; MRSA) *Staphylococcus epidermidis* (78; MRSE)
Piperacilina más tazobactam	Infecciones intraabdominales (bacilos gramnegativos entéricos facultativos más anaerobios obligados); infecciones causadas por microflora mixta (neumonía por broncoaspiración, úlceras de pie diabético); infecciones causadas por *Pseudomonas aeruginosa*	*P. aeruginosa* (6)
Cefazolina	UTI por *E. coli,* profilaxis quirúrgica, bacteriemia y endocarditis por *S. aureus* (no MRSA)	*E. coli* (7) *S. aureus* (46; MRSA)
Cefotaxina, cefotetán	Infecciones intraabdominales y enfermedad pélvica inflamatoria	*Bacteroides fragilis* (12)
Ceftriaxona	Infecciones gonocócicas, meningitis neumocócica, endocarditis por *Streptococcus viridans*, salmonelosis y fiebre tifoidea, infecciones intrahospitalarias causadas por bacilos entéricos gramnegativos facultativos que no son *Pseudomonas*	*S. pneumoniae* (intermedia, 16; resistente, 0) *E. coli y Klebsiella pneumoniae* (1; productores de ESBL)
Ceftazidima, cefepima	Infecciones intrahospitalarias causadas por bacilos entéricos gramnegativos facultativos y *Pseudomonas*	*P. aeruginosa* (16) (Véase ceftriaxona para productores de ESBL)
Imipenem, meropenem	Infecciones intraabdominales, infecciones intrahospitalarias (no MRSA), infecciones causadas por especies de *Enterobacter* y bacilos gramnegativos productores de ESBL	*P. aeruginosa* (6) Especies de Acinetobacter (35)
Aztreonam	Infecciones intrahospitalarias causadas por bacilos gramnegativos facultativos y *Pseudomonas* en pacientes alérgicos a la penicilina	*P. aeruginosa* (16)
Vancomicina	Bacteriemia, endocarditis y otras infecciones importantes debidas a MRSA; meningitis neumocócica; colitis seudomembranosa por antibióticos[d]	Especies de *Enterococcus* (24)
Daptomicina	Infecciones por VRE; bacteriemia por MRSA	UNK
Gentamicina, amikacina, tobramicina	En combinación con una penicilina para endocarditis estafilocócica, enterocócica o por *Streptococcus viridans*; en combinación con un antibiótico lactámico beta para bacteriemia por microorganismos gramnegativos; pielonefritis	Gentamicina: *E. coli* (6) *P. aeruginosa* (17) Especies de *Acinetobacter* (32)
Eritromicina, claritromicina, azitromicina	Infecciones por *Legionella, Campylobacter y Mycoplasma;* CAP; faringitis por estreptococo del grupo A en pacientes alérgicos a la penicilina; angiomatosis bacilar (*Bartonella henselae*); infecciones gástricas debidas a *Helicobacter pylori;* infecciones por *Mycobacterium avium-intracellulare*	*S. pneumoniae* (28) *Streptococcus pyogenes*[b] (0-10; variación geográfica) *H. pylori*[b] (2-20; variación geográfica)
Clindamicina	Infecciones invasoras graves por estreptococos del grupo A, infecciones causadas por anaerobios obligados; infecciones causadas por estafilococos susceptibles	*S. aureus* (nosocomial = 58; CA-MRSA = 10[b])
Doxiciclina, minociclina	Exacerbaciones bacterianas agudas de bronquitis crónica, granuloma inguinal, brucelosis (con estreptomicina), tularemia, muermo, melioidosis, infecciones espiroquetarias causadas por *Borrelia* (enfermedad de Lyme y fiebre recidivante; doxiciclina) infecciones causadas por *Vibrio vulnificus,* algunas infecciones por *Aeromonas,* peste, infecciones debidas a *Stenotrophomonas* (minociclina), ehrlichiosis, infecciones por clamidias (doxiciclina), infecciones cutáneas granulomatosas debidas a *Mycobacterium marinum* (minociclina), infecciones por rickettsias, CAP leve, infecciones de la piel y los tejidos blandos causadas por cocos grampositivos (infecciones por CA-MRSA, leptospirosis, sífilis, actinomicosis en pacientes alérgicos a la penicilina)	*S. pneumoniae* (17) MRSA (5)
Trimetoprim-sulfametoxazol	UTI extrahospitalaria; infecciones de la piel y los tejidos blandos por *S. aureus* (CA-MRSA)	*E. coli* (19) MRSA (3)
Sulfonamidas	Infecciones nocárdicas, lepra (dapsona, una sulfona) y toxoplasmosis (sulfadiazina)	UNK
Ciprofloxacina, levofloxacina, moxifloxacina	CAP (levofloxacina y moxifloxacina); UTI; gastroenteritis bacteriana; infecciones entéricas extrahospitalarias por microorganismos gramnegativos; infecciones por *Pseudomonas* (ciprofloxacina y levofloxacina)	*S. pneumoniae* (1) *E. coli* (13) *P. aeruginosa* (23) Especies de *Salmonella* (10-50; variación geográfica) *Neisseria gonorrhoeae*[b] (0-5, no en la costa occidental de Estados Unidos; 10-15, California y Hawai; 20-70, Asia, Inglaterra, Gales)
Rifampicina	Infecciones estafilocócicas por cuerpo extraño, en combinación con otros antiestafilocócicos; neumonía por *Legionella*	Los estafilococos rápidamente desarrollan resistencia durante la monoterapia con rifampicina
Metronidazol	Bacterias por anaerobios estrictos grampositivos (especies de *Bacteroides*): absceso en pulmón, cerebro o abdomen; vaginosis bacteriana; enfermedad por *Clostridium difficile* relacionada con antibiótico	UNK
Linezolid	VRE: infección de la piel y los tejidos blandos por estafilococos (CA-MRSA)	UNK
Polimixina E (colistín)	Infecciones intrahospitalarias debidas a bacilos gramnegativos resistentes a cualquier otra quimioterapia: *P. aeruginosa,* especies de *Acinetobacter, Stenotrophomonas maltophilia*	UNK
Quinupristina/dalfopristina	VRE	*E. faecalis* resistente a vancomicina[b] (100) *E. faecium* resistente a vancomicina (10)
Mupirocina	Aplicación tópica en las fosas nasales para erradicar el estado de portador de *S. aureus*	UNK

[a] A menos que se especifique lo contrario, las tasas de resistencia se basan en todas las cepas analizadas en 2005 en el laboratorio de microbiología clínica en el *Virginia Commonwealth University Medical Center*. Las tasas son congruentes con las notificadas por el *National Nosocomial Infections Surveillance System* (Am J Infect Control 32:470, 2004).
[b] Datos de artículos recientes.
[c] Resistencia intermedia.
[d] Se administra el medicamento por vía oral para esta indicación.

Abreviaturas: CA-MRSA, *S. aureus* extrahospitalario resistente a meticilina (*community-acquired methicillin-resistant* S. aureus); CAP, neumonía extrahospitalaria (*community-acquired pneumonia*); MRSA, *S. aureus* resistente a meticilina (*methicillin-resistant* S. aureus); MRSE, S. epidermidis resistente a meticilina (*methicillin-resistant S.* epidermidis); UTI, infección de vías urinarias; VRE, enterococos resistentes a vancomicina; ESBL, lactamasa beta de espectro extendido; UNK, casos de resistencia desconocida (*unknown*).

CUADRO 127-7 REACCIONES ADVERSAS A LOS ANTIBACTERIANOS COMUNES DE MAYOR IMPORTANCIA CLÍNICA

Fármacos	Reacciones adversas	Comentarios
Lactámicos beta	Alergias en aproximadamente 1-4% de los esquemas de tratamiento	Las cefalosporinas producen alergia en 2 a 4% de los pacientes alérgicos a la penicilina. El aztreonam es seguro en individuos alérgicos a lactámicos beta
	Reacciones cutáneas no alérgicas	El "exantema" por la ampicilina es común en caso de infección por el virus de Epstein-Barr
	Diarrea, lo que incluye colitis por *Clostridium difficile* (cap. 123)	___
Vancomicina	Reacción anafilactoide ("síndrome del hombre rojo")	Se administra como una infusión de 1-2 h
	Nefrotoxicidad, ototoxicidad, alergia, neutropenia	Raras veces
Aminoglucósidos	Nefrotoxicidad (generalmente reversible)	Mayor con el tratamiento prolongado en ancianos o en personas con insuficiencia renal previa. Se vigila la creatinina sérica cada 2-3 días
	Ototoxicidad (a menudo irreversible)	Factores de riesgo similares a los de la nefrotoxicidad: toxicidad vestibular y auditiva
Macrólidos/ cetólidos	Malestar gastrointestinal	Más común con la eritromicina
	Ototoxicidad	Eritromicina IV en dosis elevada
	Toxicidad cardiaca	Prolongación de QT_C y taquicardia ventricular polimorfa en entorchado sobre todo cuando se administran simultáneamente inhibidores del metabolismo de la eritromicina
	Toxicidad hepática (telitromicina)	Se añadió advertencia de precaución a la información para prescribir (julio de 2006)
	Insuficiencia respiratoria en pacientes con miastenia grave (telitromicina)	Se añadió advertencia de precaución a la información para prescribir (julio de 2006)
Clindamicina	Diarrea, lo que incluye colitis por *C. difficile*	___
Sulfonamidas	Reacciones alérgicas	Exantemas (más comunes en los pacientes infectados por VIH); reacciones dérmicas importantes, que incluyen eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica
	Reacciones hematológicas	Rara; incluye agranulocitosis y granulocitopenia (más común en pacientes infectados con VIH), anemia hemolítica y megaloblástica, trombocitopenia
	Insuficiencia renal	Cristaluria con tratamiento mediante sulfadiazina
Fluoroquinolonas	Diarrea, incluida colitis por *C. difficile*	___
	Contraindicadas para uso general en pacientes menores de 18 años de edad y mujeres embarazadas	Al parecer son seguros en el tratamiento de las infecciones pulmonares en niños con fibrosis quística
	Efectos adversos sobre el sistema nervioso central (p. ej., insomnio)	___
	Diversos: alergias, desgarro de tendones, disglucemia, prolongación de QT_C	Rara
Rifampicina	Hepatotoxicidad	Rara
	Pigmentación naranja de orina y líquidos corporales	Común
	Diversos: síntomas seudogripales, hemólisis, insuficiencia renal	Rara; por lo general relacionada con la administración intermitente
Metronidazol	Sabor metálico	Común
Tetraciclinas/ glicilciclinas	Trastorno gastrointestinal	Hasta 20% con tigeciclina
	Ulceración esofágica	Doxiciclina (tomar por la mañana con líquidos)
Linezolid	Mielosupresión	Después de tratamiento a largo plazo
	Neuritis ocular y periférica	Después de tratamiento a largo plazo
Daptomicina	Dolor o debilidad muscular distal	Determinaciones semanales de la creatinfosfocinasa, sobre todo en pacientes que también reciben estatinas

FLUOROQUINOLONAS

Hay dos interacciones medicamentosas clínicamente importantes que afectan a las fluoroquinolonas. En primer lugar, al igual que las tetraciclinas, todas las fluoroquinolonas son queladas por cationes bivalentes y trivalentes, con una reducción importante consecutiva en la absorción. En segundo lugar, la ciprofloxacina inhibe la enzima hepática que metaboliza teofilina. Los informes de casos dispersos sugieren que las quinolonas también potencian los efectos de la warfarina, pero en la mayoría de los estudios comparativos no se ha observado este efecto.

RIFAMPICINA

La rifampicina es un excelente inductor de muchas enzimas del citocromo P450 y aumenta la eliminación hepática de varios fármacos entre los que se encuentran los siguientes (con indicación del resultado final previsible): inhibidores de la proteasa del VIH-1 (pérdida de la supresión vírica), anticonceptivos orales (embarazo), warfarina (disminución del tiempo de protrombina), ciclosporina y prednisona (rechazo del órgano o exacerbación de cualquier cuadro inflamatorio subyacente), verapamilo y diltiazem (aumento de la dosis necesaria). Antes de prescribir rifampicina resulta esencial revisar el tratamiento farmacológico concomitante de todos los pacientes.

METRONIDAZOL

El metronidazol puede producir un síndrome de tipo disulfiram cuando se ingiere con alcohol; por tanto, hay que advertir a los pacientes que toman este fármaco que eviten el consumo de alcohol. La inhibición del metabolismo de la warfarina por el metronidazol provoca una elevación importante de los tiempos de protrombina.

PROFILAXIS DE LAS INFECCIONES BACTERIANAS

En ocasiones, los antibacterianos están indicados en pacientes que no tienen signos de infección pero que han estado o se piensa estarán expuestos a patógenos bacterianos en circunstancias que constituyen un riesgo importante de infección. Los principios básicos de la profilaxis antimicrobiana son los siguientes: 1) el riesgo o la gravedad potencial de la infección debe ser mayor que el riesgo de efectos secundarios del antibacteriano; 2) el antibacteriano debe administrarse durante el periodo más breve posible necesario para evitar las infecciones previsibles, y 3) el antibacteriano debe administrarse antes del periodo de exposición esperado (p. ej., 1 h antes de profilaxis quirúrgica) o lo antes posible después del contacto con la persona afectada (p. ej., profilaxis de la meningitis meningocócica).

El **cuadro 127-9** recoge las principales indicaciones de la profilaxis antibacteriana en el adulto. El cuadro sólo recoge las indicaciones ampliamente aceptadas, respaldadas por estudios bien diseñados o recomendadas por grupos de expertos. La profilaxis se usa también, aunque su aceptación es menos general, en la celulitis de repetición combinada con linfedema, en la meningitis neumocócica recidivante de pacientes con deficiencia de la inmunidad humoral o pérdida de LCR, en la diarrea del viajero, en la sepsis por gramnegativos vinculada a neutropenia y en la peritonitis bacteriana espontánea de los pacientes con ascitis. Una práctica frecuente bajo ciertas circunstancias es el uso de antimicrobianos en niños para prevenir la fiebre reumática y la otitis media.

El uso más importante de la profilaxis antibacteriana son las infecciones consecutivas a las intervenciones quirúrgicas. Los antibacterianos se administran inmediatamente antes de la intervención y, si se trata de cirugías largas, también durante ellas, para mantener niveles altos en el suero y los tejidos durante toda la operación. El objetivo consiste en erradicar las bacterias procedentes del aire del quirófano, de la piel del equipo quirúrgico o de la propia flora del paciente y que pueden contaminar

CUADRO 127-8 INTERACCIONES DE LOS ANTIMICROBIANOS CON OTROS FÁRMACOS

Antimicrobiano	Interactúa con	Consecuencia potencial (importancia clínica)[a]
Eritromicina-claritromicina-telitromicina	Teofilina	Toxicidad de la teofilina (1)
	Carbamazepina	Depresión del SNC (1)
	Digoxina	Toxicidad de la digoxina (2)
	Triazolam-midazolam	Depresión del SNC (2)
	Ergotamina	Ergotismo (1)
	Warfarina	Hemorragia (2)
	Ciclosporina-tacrolimús	Nefrotoxicosis (1)
	Cisaprida	Arritmias cardiacas (1)
	Estatinas[b]	Rabdomiólisis (2)
	Valproato	Toxicidad del valproato (2)
	Vincristina-vinblastina	Neurotoxicosis excesiva (2)
Quinupristina-dalfopristina	Similar a la eritromicina[c]	
Fluoroquinolonas	Teofilina	Toxicidad de la teofilina (2)[d]
		Concentración subterapéutica del antimicrobiano (1)
	Antiácidos-sucralfato-hierro	Concentración subterapéutica del antimicrobiano (1)
Tetraciclina	Antiácidos-sucralfato-hierro	
Trimetoprim-sulfametoxazol	Fenilhidantoína	Toxicidad de la fenilhidantoína (2)
	Hipoglucemiantes orales	Hipoglucemia (2)
	Warfarina	Hemorragia (1)
	Digoxina	Toxicidad de la digoxina (2)
Metronidazol	Etanol	Reacciones similares a las del disulfiram (2)
	Fluorouracilo	Supresión de la médula ósea (1)
	Warfarina	Hemorragia (2)
Rifampicina	Warfarina	Formación de coágulos (1)
	Anovulatorios orales	Embarazo (1)
	Ciclosporina-tacrolimús	Rechazo (1)
	Inhibidores de la proteasa de VIH-1	Carga vírica excesiva, resistencia (1)
	Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa	Carga vírica excesiva, resistencia (1)
	Glucocorticoides	Pérdida del efecto esteroide (1)
	Metadona	Síntomas de supresión de narcóticos (1)
	Digoxina	Concentración subterapéutica de digoxina (1)
	Itraconazol	Concentración subterapéutica de itraconazol (1)
	Fenilhidantoína	Pérdida del control de las convulsiones (1)
	Estatinas	Hipercolesterolemia (1)
	Diltiazem	Concentración subterapéutica de diltiazem (1)
	Verapamilo	Concentración subterapéutica de verapamilo (1)

[a] 1 = interacción documentada con importancia clínica importante; 2 = interacción de frecuencia incierta pero con posible importancia desde el punto de vista clínico.
[b] Las más afectadas son la lovastatina y sinvastatina; la pravastatina y atorvastatina tienden a producir menos efectos con importancia clínica.
[c] Los macrólidos y la quinupristina-dalfopristina inhiben a la misma enzima metabólica humana, CYP3A4, y se anticipan a interacciones similares.
[d] Únicamente ciprofloxacina. La levofloxacina y moxifloxacina no inhiben el metabolismo de la teofilina.
Nota: después del estudio de mercado a menudo se publican interacciones nuevas. Consulte la información más reciente para las prescripciones.
Abreviaturas: SNC, sistema nervioso central.

la herida. En todas las intervenciones, salvo en las colorrectales, la profilaxis se dirige preferentemente contra los estafilococos, y la cefazolina es el fármaco que se recomienda más a menudo. Con ella se pretende evitar la infección de la herida o de los dispositivos implantados, pero no todas las infecciones que puedan ocurrir durante el periodo posoperatorio (p. ej., infecciones urinarias o neumonía). Una profilaxis prolongada (más de 24 h) sólo alterará la microflora normal y favorecerá las infecciones por microorganismos resistentes a los antibacterianos utilizados. La atención que han dirigido a la profilaxis quirúrgica apropiada los *Centers for Medicare and Medicaid Services*, junto con los esfuerzos nacionales realizados por sociedades quirúrgicas, al parecer está teniendo una repercusión favorable en el uso apropiado de medicamentos antimicrobianos en situaciones quirúrgicas, aunque se requieren mejoras adicionales.

DURACIÓN DEL TRATAMIENTO Y TRATAMIENTO INEFICAZ

Hasta hace poco había pocos incentivos para establecer la duración más apropiada del tratamiento; a los pacientes se les prescribía un esquema de siete a 10 días de tratamiento para la mayoría de las infecciones comunes. En una serie de estudios recientes se han evaluado duraciones de tratamiento más breves, sobre todo en pacientes con neumonía extrahospitalaria. En el cuadro 127-10 se enumeran las infecciones bacterianas comunes en las que ya se han establecido principios o en las que existe suficiente experiencia clínica como para establecer la duración del tratamiento. La prueba final de que una infección bacteriana se ha curado es la ausencia de recidivas al suspender el tratamiento. Las recidivas se definen como la recurrencia de la infección con el mismo microorganismo que causó la primera infección. Por tanto, en general, el tratamiento se debe prolongar lo suficiente como para prevenir recidivas sin ser excesivo. El tratamiento que se extiende más allá de su límite de eficacia aumenta los efectos secundarios del fármaco y facilita la selección de bacterias resistentes. El arte de tratar las infecciones bacterianas yace en la capacidad para definir la duración óptima del tratamiento en las infecciones que carecen de principios establecidos. Las infecciones que deben tratarse de nuevo por fracaso terapéutico, casi siempre requieren un esquema prolongado (más de cuatro semanas) con combinaciones de antimicrobianos.

MECANISMOS PARA MEJORAR EL USO DE ANTIMICROBIANOS

El uso de antibióticos a menudo no está fundamentado y es fácil comprender por qué. Es frecuente que no se documente el diagnóstico de la infección bacteriana y los pacientes esperan o exigen fármacos antimicrobianos en esta situación. Hay una impresionante gama de medicamentos, cada uno de los cuales proclama superioridad respecto de la competencia. Siempre están cambiando las tasas de resistencia para muchas bacterias patógenas, e incluso los expertos pueden no estar de acuerdo en la importancia clínica de la resistencia en algunos microorganismos patógenos. Las investigaciones una y otra vez refieren que aproximadamente 50% del empleo de antibióticos de alguna manera es "inapropiado". Además del costo económico que representa el uso de antibióticos innecesarios o demasiado caros, están los gastos relacionados con la morbilidad excesiva por superinfecciones como la debida a *C. difficile*, reacciones adversas al medicamento, interacciones medicamentosas y selección de microorganismos resistentes. Si bien aún no se han cuantificado estos costos se añaden a los gastos globales de la atención médica.

En tiempos en que un menor número de antimicrobianos nuevos se está lanzando en el mercado mundial, se ha escrito mucho sobre la elevación persistente en las tasas de microorganismos resistentes y sus causas. El mensaje parece claro: el empleo de antimicrobianos existentes y nuevos debe ser prudente y el control de la infección más eficaz para que se pueda reducir o invertir la tendencia a la resistencia. La frase *vigilancia del uso cuidadoso de antimicrobianos* se utiliza para describir la nueva actitud hacia los fármacos antibacterianos que debe adoptarse si se quiere preservar su utilidad. La vigilancia apropiada exige que estos medicamentos se utilicen solamente cuando sea necesario, a la dosificación más apropiada y durante el tiempo más adecuado. Cada vez se presta más atención a las relaciones entre las diferencias en el consumo de antibiótico y las diferencias en las tasas de resistencia en diferentes países. Es indudable que algunos antimicrobianos modernos constituyen las bases importantes en el tratamiento, pero muchos de ellos no ofrecen ventajas sobre los más antiguos, que son más baratos. Con muy pocas excepciones, los medicamentos más modernos carecen de mayor eficacia que los antimicrobianos antiguos según la mayor parte de los estudios clínicos, no obstante la "prevalencia de resistencia" que se suele utilizar en el mercado para promover a los antimicrobianos más modernos.

Las ideas siguientes intentan servir de orientación para avanzar en el laberinto de los antibióticos. En primer lugar, se dispone de evaluaciones objetivas sobre los méritos de medicamentos más nuevos y más antiguos. Las citas bibliográficas publicadas en Internet como en el sitio Web de la Johns Hopkins (*hopkins-abxguide.org*) ofrecen información actual y práctica respecto a los medicamentos antimicrobianos y los esquemas de tratamiento. Las directrices prácticas basadas en datos científicos para la mayoría de las infecciones están disponibles en la *Infectious Diseases Society of America* (*www.idsociety.org*). En segundo lugar, los clínicos debieran sentirse cómodos utilizando algunos

CUADRO 127-9 PROFILAXIS DE LAS INFECCIONES BACTERIANAS EN ADULTOS

Situación	Antimicrobiano	Momento de aplicación o duración de la profilaxis
No quirúrgica		
Lesiones cardiacas con predisposición a endocarditis bacteriana	Amoxicilina[a]	Antes y después de los procedimientos que causan bacteriemia
Infecciones recurrentes por *S. aureus*	Mupirocina	5 días (intranasal)
Contacto con un paciente con meningitis meningocócica	Rifampicina Fluoroquinolona	2 días Dosis única
Heridas por mordedura[b]	Penicilina V o amoxicilina/ácido clavulánico	3-5 días
Cistitis recurrente	Trimetoprim-sulfametoxazol o una fluoroquinolona o nitrofurantoína	3 veces por semana hasta por un año o después del coito
Quirúrgicas		
Limpias (cirugía cardiaca, vascular, neurológica u ortopédica)	Cefazolina (vancomicina)[c]	Antes y durante el procedimiento
Ocular	Combinaciones tópicas y conjuntivales de cefazolina	Durante el procedimiento y después
Limpia-contaminada (cirugía de cabeza y cuello, cirugía gastroduodenal o biliar de alto riesgo; cesárea de alto riesgo; histerectomía)	Cefazolina (o clindamicina para cabeza y cuello)	Antes y durante el procedimiento
Limpia-contaminada (histerectomía vaginal o abdominal)	Cefazolina o cefoxitina o cefotetán	Antes y durante el procedimiento
Limpia-contaminada (cirugía de alto riesgo del aparato genitourinario)	Fluoroquinolona	Antes y durante el procedimiento
Limpia-contaminada (cirugía colorrectal o apendicectomía)	Cefoxitina o cefotetán (añadir neomicina oral y eritromicina para la cirugía colorrectal)	Antes y durante el procedimiento
Contaminada[b] (víscera rota)	Cefoxitina o cefotetán ± gentamicina, clindamicina y gentamicina u otro esquema contra anaerobios y aerobios gramnegativos	Antes y por 3-5 días después del procedimiento
Contaminada[b] (herida traumática)	Cefazolina	Antes y por 3-5 días después del trauma

[a] En el caso de las cirugías de alto riesgo del aparato gastrointestinal y genitourinario se debe añadir gentamicina al esquema de amoxicilina; en los pacientes que son alérgicos a la penicilina se utiliza vancomicina.
[b] En estos casos el uso de un antimicrobiano constituye el tratamiento de la infección y no una profilaxis.
[c] Se recomienda utilizar vancomicina únicamente en las instituciones con un índice alto de infección por estafilococo resistente a la meticilina.

medicamentos recomendados por expertos independientes y organizaciones profesionales y debieran resistir a la tentación de utilizar un nuevo medicamento a menos que sus ventajas sean claras. Un nuevo antibacteriano con "un espectro más amplio y mayor potencia" o un "cociente concentración sérica/concentración inhibitoria mínima más elevado" no necesariamente será más eficaz desde el punto de vista clínico. En tercer lugar, los clínicos deben familiarizarse con perfiles de susceptibilidad bacteriana local. No siempre es necesario utilizar un nuevo medicamento con "mejor actividad contra *P. aeruginosa*" si este microorganismo patógeno raras veces se presenta o si mantiene su susceptibilidad completa a medicamentos más antiguos. En cuarto lugar, todavía es apropiada una actitud escéptica a las propuestas de los laboratorios productores. Por ejemplo, se han utilizado las tasas crecientes de resistencia de *S. pneumoniae* a la penicilina para promover el empleo de medicamentos de espectro más amplio, notablemente las fluoroquinolonas. Sin embargo, excepto en pacientes con meningitis, la amoxicilina sigue siendo eficaz para las infecciones causadas por estas cepas "resistentes a la penicilina". Por último, con respecto al tratamiento intrahospitalario con antibacterianos, se están estudiando una serie de efectos para mejorar su uso. La estrategia de "ciclamiento" o rotación de antibióticos no ha resultado eficaz, pero son favorables otras estrategias, como la heterogeneidad o la diversidad del empleo de antibióticos.

La adopción de otras modalidades basadas en datos científicos para mejorar el empleo de antimicrobianos será la mejor manera de conservar la utilidad de los compuestos existentes. Por ejemplo, el tratamiento empírico apropiado de pacientes graves con uno o más fármacos de amplio espectro es importante para mejorar las tasas de sobrevida, pero el tratamiento a menudo resulta simplificado por el cambio a un medicamento de espectro más reducido o incluso un fármaco oral una vez que se dispone de los resultados de los cultivos y de las pruebas de susceptibilidad.

A pesar de que existe la inquietud comprensible de no modificar el tratamiento eficaz, el hecho de cambiar a un fármaco más específico una vez que el paciente ha mejorado no altera el resultado. Un aspecto importante que se ha investigado activamente con resultados favorables es el de la duración más breve del tratamiento con antimicrobianos. Muchos antibióticos que en un tiempo se administraban durante siete a 10 días pueden administrarse durante tres a cinco días sin que se pierda la eficacia y sin que haya un incremento en las tasas de recaídas (cuadro 127-10). Al adoptar estos principios el cuidado del paciente no desmerecerá en calidad, se evitarán muchas complicaciones y gastos innecesarios y posiblemente se extenderá la vida útil de muchos fármacos valiosos.

CUADRO 127-10 DURACIÓN DEL TRATAMIENTO EN LAS INFECCIONES BACTERIANAS

Duración del tratamiento	Infecciones
Dosis única	Uretritis gonocócica, faringitis estreptocócica (penicilina G benzatínica), sífilis primaria y secundaria (penicilina G benzatínica)
3 días	Cistitis en mujeres jóvenes, diarrea extrahospitalaria o adquirida en un viaje
3-10 días	Neumonía extrahospitalaria (3-5 días), meningitis extrahospitalaria (neumocócica o meningocócica), diarrea por antibióticos (10 días), enteritis por *Giardia,* celulitis, epididimitis
2 semanas	Úlcera péptica por *Helicobacter pylori,* neurosífilis (penicilina IV), endocarditis por estreptococo *viridans* sensible a penicilina (penicilina más aminoglucósido), infección gonocócica diseminada con artritis, pielonefritis aguda, bacteriemia no complicada por *S. aureus* a través de un catéter
3 semanas	Enfermedad de Lyme, artritis séptica (no gonocócica)
4 semanas	Prostatitis aguda y crónica, endocarditis infecciosa (estreptococo resistente a penicilina)
>4 semanas	Osteomielitis aguda y crónica, endocarditis por *S. aureus,* infecciones por cuerpos extraños (prótesis valvulares e infecciones articulares), colitis seudomembranosa recurrente

LECTURAS ADICIONALES

Bartlett JG, Perl TM: The new *Clostridium difficile*—What does it mean? N Engl J Med 353:2503, 2005

Cosgrove SE, Carmeli Y: The impact of antimicrobial resistance on health and economic outcomes. Clin Infect Dis 36:1433, 2003

Fishman N: Antimicrobial stewardship. Am J Med 119:S53, 2006

Gruchalla RS, Pirmohamed M: Antibiotic allergy. N Engl J Med 354:601, 2006

Jacoby GA, Munoz-Price LS: The new β-lactamases. N Engl J Med 352:380, 2005

Kollef M: Appropriate empirical antibacterial therapy for nosocomial infections: Getting it right the first time. Drugs 63:2157, 2003

Nahum GG et al: Antibiotic use in pregnancy and lactation: What is and is not known about teratogenic and toxic risks. Obstet Gynecol 107:1120, 2006

Peterson LR: Penicillins for treatment of pneumococcal pneumonia: Does in vitro resistance really matter? Clin Infect Dis 42:224, 2006

Polk HC Jr: Continuing refinements in surgical antibiotic prophylaxis. Arch Surg 140:1066, 2005

Ray WA et al: Oral erythromycin and the risk of sudden death from cardiac causes. N Engl J Med 351:1089, 2004

SECCIÓN 5 ENFERMEDADES CAUSADAS POR BACTERIAS GRAMPOSITIVAS

128 Infecciones neumocócicas

Daniel M. Musher

Streptococcus pneumoniae (el neumococo) fue reconocido como una causa importante de neumonía en el decenio de 1880. Aunque originalmente se asignó el nombre de *Diplococcus pneumoniae* a este microorganismo, se le denominó de nuevo *Streptococcus pneumoniae*, en virtud de que, al igual que otros estreptococos, en medio líquido se desarrolla formando cadenas. La vacunación general ha disminuido la frecuencia de infección neumocócica, pero este microorganismo sigue siendo la principal causa bacteriana de otitis media, rinosinusitis purulenta aguda, neumonía y meningitis.

CARACTERÍSTICAS MICROBIOLÓGICAS

Los neumococos se identifican en el laboratorio clínico como cocos grampositivos, negativos para catalasa, los cuales proliferan en pares o cadenas y producen hemólisis alfa en agar de sangre. Más de 98% de las cepas neumocócicas son susceptibles a etilhidrocupreína (optoquina) y prácticamente todas las colonias neumocócicas se disuelven con sales biliares.

El peptidoglucano y el ácido teicoico son los principales componentes de la pared celular del neumococo, cuya integridad depende de la presencia de múltiples cadenas laterales peptídicas con enlaces cruzados por la actividad de enzimas como las transpeptidasas y las carboxipeptidasas. Los antibióticos lactámicos beta inactivan estas enzimas al unirse covalentemente por su sitio activo. Una característica de *S. pneumoniae* y que se halla en todas las cepas es la sustancia C (sustancia "de la pared celular"), un polisacárido que consta de ácido teicoico con un residuo de fosforilcolina. Los residuos de colina expuestos a la superficie hacen las veces de un sitio de adherencia para los posibles factores de virulencia, como la proteína de superficie neumocócica A (*pneumococcal surface protein A*, PspA) y la adhesina de superficie neumocócica A (*pneumococcal surface adhesin A*, PsaA), las cuales impiden la fagocitosis. Con excepción de las cepas que ocasionan conjuntivitis, casi toda cepa clínica de *S. pneumoniae* tiene una cápsula de polisacárido, una estructura que vuelve a la bacteria virulenta al evitar la fagocitosis. Todas producen neumolisina, toxina que ocasiona muchas de las manifestaciones de la infección neumocócica.

Existen 90 cápsulas serológicamente distintivas de *S. pneumoniae*. La serotipificación sigue teniendo importancia clínica debido a que la actividad de las vacunas disponibles está basada en la estimulación de anticuerpo a polisacáridos capsulares específicos.

EPIDEMIOLOGÍA

Streptococcus pneumoniae coloniza la nasofaringe y, en cualquier ocasión dada, se aísla de 5 a 10% de los adultos sanos y de 20 a 40% de los niños sanos. Una vez que los microorganismos han colonizado un adulto es probable que persistan durante cuatro a seis semanas, aunque a veces se mantienen hasta seis meses. Los neumococos se propagan de una persona a otra a causa del contacto próximo prolongado; la transmisión aumenta si la ventilación es mala. Las guarderías han constituido uno de los lugares de diseminación, en particular de las cepas resistentes a la penicilina, de los serotipos 6B, 14, 19F y 23F. Entre los adultos, los brotes se vinculan con situaciones de aglomeración, por ejemplo, cuarteles militares, cárceles y albergues de personas sin hogar y afectan también a poblaciones sensibles que viven en residencias, por ejemplo, de ancianos. El riesgo de neumonía neumocócica no aumenta por el contacto en los colegios ni en el lugar de trabajo (incluidos los hospitales).

Los datos de incidencia antes presentados se obtuvieron en una época previa a la amplia administración de la vacuna conjugada de neumococo a lactantes y niños. (Véase más adelante en este capítulo bajo "Prevención", las repercusiones de la vacunación general.) Cuando no se dispone de vacunación (la cual modifica la evolución natural de la infección), la infección neumocócica invasora es, con mucho, más frecuente en los niños menores de dos años de edad. La frecuencia es baja en niños mayores y en adultos de menos de 65 años pero luego aumenta en los adultos de edad avanzada. Las tasas de mortalidad también son máximas en los extremos de edad. En un estudio de vigilancia realizado a finales del decenio de 1980 se encontraron incidencias de bacteriemia neumocócica en lactantes, adultos jóvenes y personas ≥70 años de edad del orden de 160, 5 y 70 casos por 100 000 de población, respectivamente. La mayor parte de los casos de bacteriemia neumocócica en los adultos se deben a neumonía, y hay tres a cuatro casos de neumonía no bacteriémica por cada caso bacteriémico. En consecuencia, cada año se estiman 20 casos de neumonía neumocócica por 100 000 adultos jóvenes y 280 casos por 100 000 personas de más de 70 años de edad. La enfermedad es más común en varones que en mujeres. La frecuencia de bacteriemia neumocócica en adultos muestra un pico distintivo a mediados del invierno y un descenso notable durante el verano. En los niños, la frecuencia es relativamente constante durante todo el año, excepto por una disminución notable a mediados del verano. Por razones aún no esclarecidas pero probablemente multifactoriales, los estadounidenses nativos, los nativos de Alaska y las personas de raza negra son más susceptibles que los caucásicos a la infección neumocócica invasiva. Asimismo, los nativos de la cuenca del Pacífico son más susceptibles a esta infección.

MECANISMOS PATÓGENOS

Se produce la infección cuando los neumococos que colonizan la nasofaringe son transportados hacia las zonas anatómicamente contiguas (p. ej., las trompas de Eustaquio, los senos paranasales) y se dificulta la eliminación de las bacterias (p. ej., por el edema de la mucosa consecutivo a alergia o infección vírica). Desde luego, la resistencia de los neumococos a la fagocitosis es fundamental para su capacidad de ocasionar la infección. Sobreviene neumonía cuando los microorganismos son inhalados o aspirados hacia los bronquíolos o los alvéolos y no son eliminados, en especial, por ejemplo, si aumenta la producción de moco o se lesiona la acción ciliar por la infección vírica o por el humo de cigarrillos u otras sustancias tóxicas. Las infecciones víricas también inhiben la depuración al regular por incremento los receptores del neumocito que fijan neumococos.

En sitios normalmente estériles, como en los senos paranasales o en los pulmones, los neumococos activan complemento, estimulando la producción de citocinas que atraen leucocitos polimorfonucleares (PMN). Sin embargo, la cápsula de polisacárido hace que los neumococos sean resistentes a la fagocitosis. Ante la falta de anticuerpo anticapsular, un inóculo bacteriano de gran tamaño o la deficiencia de la función fagocítica, o ambas cosas a la vez, permiten el inicio de la infección. La infección de meninges, articulaciones, huesos y cavidad peritoneal sobreviene por la diseminación de los neumococos a través de la circulación sanguínea, casi siempre a partir de un foco infeccioso en el sistema respiratorio. Los neumococos no encapsulados prácticamente nunca producen infección invasiva, aunque pueden ocasionar conjuntivitis.

Los síntomas de la enfermedad son atribuibles en gran parte a la respuesta inflamatoria, la cual puede ocasionar dolor al incrementar la presión (como en la sinusitis o en la otitis media) o interferir en las funciones vitales del organismo al evitar la oxigenación de la sangre (como en la neumonía) o al inhibir el flujo sanguíneo (como en la vasculitis debida a meningitis). Los componentes de la pared celular de *S. pneumoniae*, sobre todo peptidoglucano, activan complemento mediante la vía alternativa; la reacción entre las estructuras de la pared celular y el anticuerpo (presente en todo ser humano) también activa la vía clásica del complemento. El resultado es la liberación de C5a, un potente atrayente de los PMN hacia el medio circundante. El peptidoglucano también estimula directamente la liberación de citocinas proinflamatorias como interleucina (IL) 1β, factor de necrosis tumoral (*tumor necrosis factor*, TNF) alfa e IL-6. Todos los neumococos generan neumolisinas, una toxina que daña las células ciliares y los PMN y también activa la vía clásica del complemento. La inyección de neumolisina en los pulmones de animales de experimentación produce las características histológicas de la neumonía; en los ratones, la inmunización con esta sustancia o el desafío con mutantes obtenidos mediante técnicas de ingeniería genética que no la producen conllevan una reducción importante en la virulencia.

MECANISMOS DE DEFENSA DEL HOSPEDADOR

Estos mecanismos del hospedador pueden ser no inmunitarios o inmunitarios. Los primeros tal vez sean naturales (innatos) o específicos (humorales).

Mecanismos no inmunitarios. Los mecanismos no inmunitarios que protegen contra la neumonía incluyen la filtración del aire en su paso a través de

la nasofaringe, el reflejo glótico, el cierre laríngeo, el reflejo tusígeno, la depuración de los microorganismos de las vías respiratorias bajas por las células ciliadas y la ingestión por los macrófagos pulmonares y los PMN de inóculos bacterianos pequeños que logran llegar a los espacios alveolares. La infección vírica del sistema respiratorio, la neumopatía crónica o la insuficiencia cardiaca complican estos mecanismos y predisponen a la aparición de la neumonía neumocócica.

Mecanismos inmunitarios • ***INMUNIDAD INNATA.*** Los mecanismos inmunitarios innatos participan en la depuración de neumococos de la nasofaringe lo mismo que en la fagocitosis por los PMN y los macrófagos a través del receptor de reconocimiento del modelo microbiano receptor 2 tipo peaje (*toll-like receptor 2*, TLR2) (citosinas pirógenas).

INMUNIDAD HUMORAL. Los mecanismos humorales inmunológicamente específicos constituyen la mejor protección contra la infección neumocócica. La mayoría de los adultos sanos forman anticuerpos contra los componentes de *S. pneumoniae*, como PspA, PsaA y la pared celular; sin embargo, no hay pruebas convincentes de que estos anticuerpos desempeñen una función opsónica, en particular en sus concentraciones habituales. La mayoría de los adultos sanos carecen de anticuerpo IgG contra la mayor parte de los polisacáridos capsulares neumocócicos. El anticuerpo aparece después de la colonización, la infección o la vacunación. En las primeras semanas después de la colonización, los mecanismos no específicos probablemente protegen al huésped contra la infección. A partir de entonces, el anticuerpo anticapsular recién formado confiere un alto grado de protección específica. Los adultos que corren riesgo de aspirar contenido faríngeo o que tienen atenuados los mecanismos de depuración de las vías respiratorias bajas corren el riesgo de presentar neumonía antes de producir anticuerpo. Las personas con una reducción en la capacidad para formar anticuerpo probablemente se mantienen susceptibles mientras estén colonizadas.

El riesgo de infección neumocócica aumenta sobremanera en personas con trastornos que alteran la síntesis de IgG o la función fagocítica de PMN y macrófagos. La mayoría de los pacientes hospitalizados por neumonía neumocócica tienen uno o más de estos trastornos **(cuadro 128-1)**. Una vez que se ha iniciado la infección neumocócica, la asplenia predispone a la afección fulminante. El hígado puede retirar los neumococos opsonizados (recubiertos con anticuerpos) de la circulación; no obstante, si no hay anticuerpo solamente el paso lento de la sangre a través de los senos esplénicos y el contacto prolongado con las células reticuloendoteliales en los cordones de Billroth puede lograr la eliminación de las bacterias. Los pacientes que no tienen bazo tienden a presentar infecciones neumocócicas fulminantes que rápidamente avanzan a la defunción.

CUADRO 128-1 ENFERMEDADES QUE PREDISPONEN A LA INFECCIÓN POR NEUMOCOCO

- Mayor riesgo de exposición
  - Guarderías diurnas
  - Campos de capacitación militar
  - Cárceles
  - Refugios para indigentes
- Infección, inflamación de las vías respiratorias
  - Influenza, otras infecciones víricas de las vías respiratorias
  - Contaminación aérea
  - Alergias
  - Tabaquismo
  - Neumopatía obstructiva crónica
  - Otras causas de inflamación u obstrucción crónica pulmonar
- Lesión anatómica de las meninges (laceración de la duramadre)
- Formación defectuosa de anticuerpos
  - Hipogammaglobulinemia común variable
  - Deficiencia selectiva de la subclase de IgG
  - Mieloma múltiple
  - Leucemia linfocítica crónica
  - Linfoma
- Función defectuosa del complemento
- Depuración defectuosa de la bacteriemia neumocócica[a]
  - Asplenia, hiposplenia congénita
  - Esplenectomía
  - Drepanocitosis
- Situaciones multifactoriales
  - Lactancia y senectud
  - Enfermedad crónica
  - Hospitalización previa
  - Alcoholismo
  - Desnutrición
  - Infección con VIH
  - Neumopatía crónica
  - Tratamiento con glucocorticoides
  - Cirrosis hepática
  - Insuficiencia renal
  - Diabetes mellitus
  - Anemia
  - Coronariopatía
  - Fatiga, tensión o exposición al frío

[a] La ausencia de bazo predispone a infecciones más fulminantes (véase el texto).

CUADRO 128-2 INFECCIONES MÁS FRECUENTES CAUSADAS POR *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE* EN ADULTOS

Sitio	Infecciones
Sistema respiratorio	Otitis media Sinusitis aguda Traqueobronquitis Neumonía Empiema
Sistema nervioso central	Meningitis Absceso cerebral
Cardiaco	Endocarditis Pericarditis
Tejidos blandos/sistema esquelético	Artritis séptica Osteomielitis Celulitis
Otros	Peritonitis Endometritis Bacteriemia primaria

INFECCIONES ESPECÍFICAS CAUSADAS POR *S. PNEUMONIAE*

S. pneumoniae origina infección en el oído medio, los senos paranasales, la tráquea, los bronquios y los pulmones **(cuadro 128-2)** a través de su diseminación directa desde el punto nasofaríngeo de colonización. Las infecciones del sistema nervioso central (SNC), las válvulas cardiacas, huesos, articulaciones y cavidad peritoneal casi siempre se originan por diseminación hematógena; la infección peritoneal puede ser producida también por vía ascendente desde las trompas de Falopio. Asimismo, el sistema nervioso central puede infectarse por diseminación contigua de los microorganismos, como sucede en los pacientes con una laceración en la duramadre. La bacteriemia neumocócica primaria (es decir, la presencia de neumococos en la sangre sin un origen evidente) es frecuente en los niños menores de dos años de edad y constituye un pequeño porcentaje de las bacteriemias neumocócicas en el adulto; si no se administra tratamiento, algunas veces será posible ubicar el origen o el sitio secundario de la infección. La infección pleural es consecuencia de la extensión directa de la neumonía hacia la pleura visceral o de la diseminación hematógena de las bacterias a partir de un foco pulmonar o extrapulmonar hasta el espacio pleural; esta vía de diseminación no es posible definirla en todos los casos. Las infecciones enumeradas bajo el tipo de meningitis en el cuadro 128-2 son raras.

Otitis media y sinusitis. La otitis media y la rinosinusitis aguda tienen una patogenia similar. Las bacterias son atrapadas en un sitio normalmente estéril cuando se altera el drenaje, a menudo como resultado de infecciones víricas, alergias o el contacto con sustancias contaminantes (incluido el humo del cigarrillo). En ambos estados patológicos, *S. pneumoniae* es la cepa más frecuente o la segunda más frecuente (después de *Haemophilus influenzae* no tipificable) en los cultivos del sitio infectado.

Neumonía. Los síntomas y signos característicos de la neumonía neumocócica comprenden: 1) tos y expectoración, que reflejan la proliferación de las bacterias y la reacción inflamatoria resultante en los alvéolos; 2) fiebre, y 3) detección radiográfica de un infiltrado.

FACTORES PREDISPONENTES. La neumonía neumocócica resulta más frecuente en la infancia y en la vejez. A pesar de que *S. pneumoniae* constituye una de las principales bacterias patógenas de los seres humanos, la inmensa mayoría de los adultos con neumonía neumocócica sufre enfermedades subyacentes que predisponen a la infección. Una excepción a esta regla son los soldados sanos inmersos en algún brote de la infección; sin embargo, muchos de los afectados han estado en extrema tensión, tanto física como psicológica, y tienen un antecedente de enfermedad de tipo vírico que puede disminuir la resistencia normal del hospedador. Las infecciones con virus respiratorios, sobre todo virus de la influenza, predisponen a la neumonía neumocócica. Otros trastornos predisponentes comunes son alcoholismo, desnutrición, neumopatía crónica de cualquier clase (incluida el asma), tabaquismo de cigarrillos, infección por VIH, diabetes mellitus, cirrosis hepática, anemia, hospitalización previa por cualquier causa, insuficiencia renal y arteriopatía coronaria (con o sin insuficiencia cardiaca congestiva reconocida). En sujetos de edad avanzada, la predisposición en general obedece a múltiples factores.

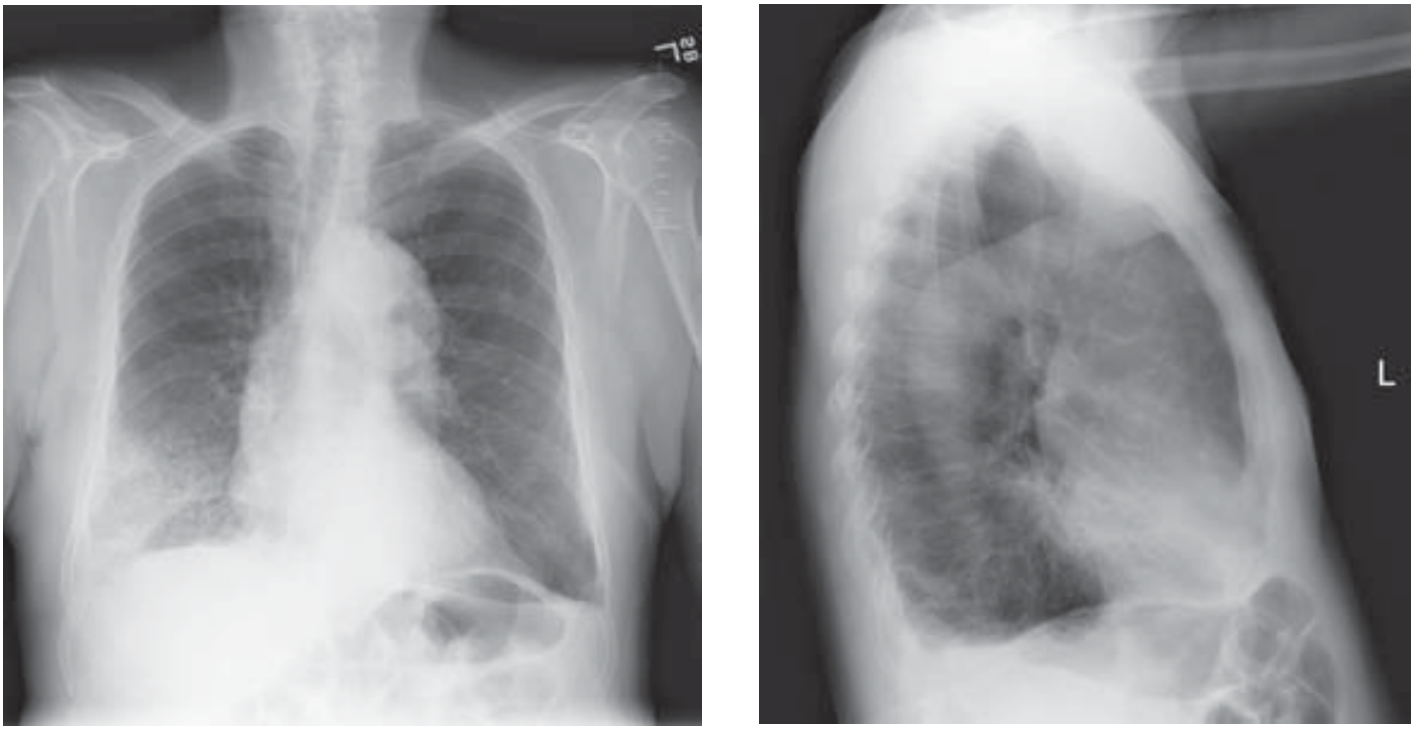

FIGURA 128-1. Un infiltrado retrocardiaco en un paciente con neumonía neumocócica. La consolidación del lóbulo inferior derecho resulta evidente en las proyecciones posteroanterior (***izquierda***) y lateral (***derecha***) del tórax.

SÍNTOMAS DE PRESENTACIÓN. Los pacientes a menudo presentan una exacerbación clara de un trastorno respiratorio previo. Es posible que hayan sentido molestias durante varios días, con coriza o una tos no productiva y febrícula, pero se sienten distintivamente peor al momento en que comienza la neumonía. La tos, a menudo productiva de esputo purulento, se vuelve intensa. La temperatura aumenta a 38.9 a 39.4°C, aunque una proporción sustancial de los pacientes no tienen fiebre al ingreso. En una pequeña proporción de los casos, el inicio de la enfermedad se presenta tras una evolución hiperaguda en la cual el paciente súbitamente tiene un solo episodio de escalofríos con estremecimiento que luego se acompaña de fiebre elevada y una tos productiva de esputo sanguinolento. En los ancianos, el inicio de la enfermedad es en particular insidioso y puede no sugerir siquiera neumonía. Tales personas tienen tos mínima, no productiva de esputo y no presentan fiebre, pero en cambio, tienen aspecto cansado o confuso. Las náuseas y el vómito o la diarrea se presentan hasta en 20% de los casos de neumonía neumocócica. Los síntomas de una nueva arritmia cardiaca, isquemia miocárdica o un infarto real se presentan en 10% de los pacientes en un hospital de veteranos que son ingresados por neumonía, y estas manifestaciones incluso pueden predominar. La neumonía suele desencadenar edema pulmonar cardiógeno o no cardiógeno. El dolor torácico pleurítico puede deberse a extensión del proceso inflamatorio hacia la pleura visceral; la persistencia de este dolor, sobre todo después del primero o segundo día de tratamiento, hará pensar en la posibilidad de empiema (véase más adelante en este capítulo "Complicaciones"). Por supuesto, la gama de síntomas es tan amplia que no existe un cuadro clínico característico que distinga a la neumonía neumocócica de otros tipos de neumonía bacteriana (o de otras neumonías no bacterianas).

EXPLORACIÓN FÍSICA. Los pacientes con neumonía neumocócica tienen mal aspecto, muestran ansiedad y su piel adquiere un tono grisáceo; estas características difieren de las propias de la neumonía vírica o por micoplasmas. De ordinario, la temperatura, el pulso y la frecuencia respiratoria son típicamente altos. Algunos ancianos presentan sólo una discreta elevación de la temperatura y otros permanecen apiréticos. Puede documentarse hipotermia en vez de fiebre y relacionarse con un aumento en la morbilidad y la mortalidad. El dolor torácico pleurítico ocasiona una disminución en oscilación respiratoria (inmovilización) del lado afectado. Se observa matidez en la percusión en casi la mitad de los casos, y el frémito vocal aumenta sobre la zona de consolidación. Los sonidos respiratorios pueden ser bronquiales o tubáricos, y se escuchan crepitantes cuando se mueve una cantidad suficiente de aire para generarlos. La presencia de matidez a la percusión en las bases pulmonares, la ausencia de frémito y la motilidad diafragmática reducida sugieren la presencia de líquido pleural, lo que señala la posibilidad de empiema. El dato de un soplo cardiaco, ante todo si no se había detectado antes, suscita cierta preocupación respecto a la existencia de una endocarditis, una complicación rara pero grave. A veces, aparece confusión debido a hipoxia o a la respuesta generalizada a la neumonía, aunque su presencia debe alertar al médico ante una posible meningitis. Si se detecta embotamiento o rigidez del cuello será preciso descartar de inmediato esta enfermedad.

INFORMACIÓN RADIOGRÁFICA. En pacientes tan graves que requieren hospitalización, la neumonía neumocócica se limita a un segmento pulmonar en un cuarto de los casos y a un lóbulo en otro cuarto, con enfermedad multilobular en la mitad restante. La consolidación del espacio alveolar es el dato predominante y se detecta en 80% de los casos **(fig. 128-1)**. El broncograma aéreo (visualización del bronquio lleno de aire sobre un fondo de consolidación alveolar) se encuentra en menos de la mitad de los casos y es más común en la afección bacteriémica que en la no bacteriémica. Raras veces, la neumonía neumocócica desencadena un absceso pulmonar. Si bien en la mitad de los casos puede haber algo de líquido pleural, ≤20% de los pacientes tienen volumen suficiente de líquido para permitir la aspiración, y sólo en una minoría de estos casos se documenta el empiema.

HALLAZGOS DE LABORATORIO GENERAL. En 25% de los casos se documenta una anemia (valor de hemoglobina <10 g/100 ml). El recuento leucocítico en sangre periférica sobrepasa 12 000/µl en la gran mayoría de los pacientes con neumonía neumocócica. Se encuentra un recuento leucocítico bajo (<6 000/µl) en 5 a 10% de las personas hospitalizadas por neumonía neumocócica y guarda relación importante con una enfermedad fatal. La concentración sérica de bilirrubina se eleva ligeramente en un tercio de los casos; se piensa que la hipoxia, las alteraciones inflamatorias del hígado y la degradación de eritrocitos en el pulmón contribuyen a este incremento. La concentración sérica de albúmina <2.5 g/100 ml en 30% de los pacientes indica cualquiera de dos cosas: que padece desnutrición predisponente o que es secundaria a sepsis. En casi 20% de ellos la concentración sérica de sodio es ≤130 meq/L y en otro 20% la concentración sérica de creatinina es ≥2 mg/100 ml. Las anormalidades del líquido pleural en el empiema se describen en el capítulo 251.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL. *S. pneumoniae* es la causa más común de la neumonía extrahospitalaria, pero los pacientes que presentan este síndrome en realidad pueden tener una infección debida a una amplia gama de microorganismos. La lista completa incluye (pero no únicamente) lo siguiente: *H. influenzae* o *Moraxella catarrhalis* en personas con pocos factores predisponentes a no ser por la inflamación crónica o aguda de las vías respiratorias; *Staphylococcus aureus*, sobre todo en personas que reciben glucocorticoides,

CUADRO 128-3 CAUSAS DE UN SÍNDROME DE NEUMONÍA QUE ORIGINA LA HOSPITALIZACIÓN DE ADULTOS EN HOUSTON, TEXAS[a]

Comunes	Menos comunes
Streptococcus pneumoniae	*Moraxella catarrhalis*
Haemophilus influenzae	*Staphylococcus aureus*
Cáncer pulmonar	Infarto pulmonar
Mycobacterium tuberculosis	*Klebsiella pneumoniae*
Pneumocystis	*Cryptococcus, Histoplasma*
Influenza (estacional)	Virus sincitial respiratorio
	Microflora oral microaerofílica y anaeróbica
	Pseudomonas aeruginosa
	Especies de *Legionella*
	Micobacterias no tuberculosas
	Chlamydia pneumoniae
	Especies de *Nocardia*
	Síndrome de Hamman-Rich, otros

[a] La neumonía se definió como un síndrome consistente en fiebre, tos acentuada, producción de esputo y una sombra pulmonar anormal en la radiografía torácica.

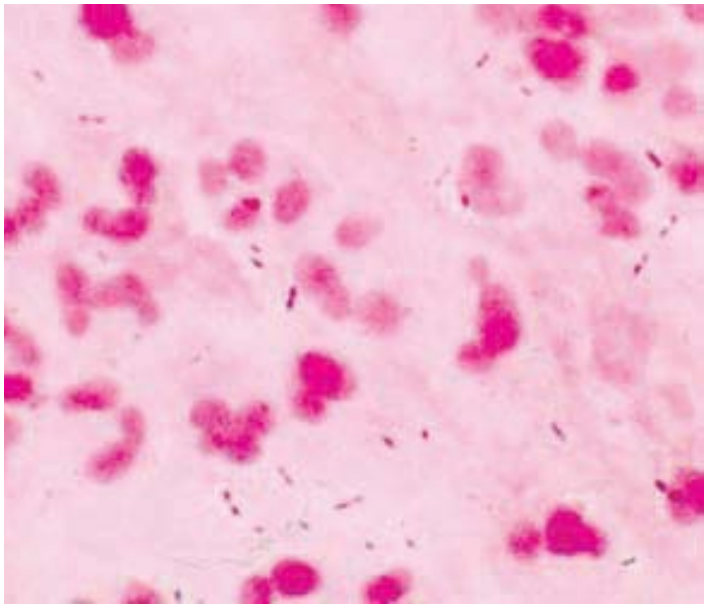

FIGURA 128-2. Esputo sometido a tinción de Gram de un paciente con neumonía neumocócica, que muestra polimorfonucleares sin células epiteliales, lo que indica el origen de la muestra en exudado inflamatorio sin contaminación por saliva. Aparecen cocobacilos grampositivos ligeramente pleomórficos, casi siempre en pares. El desplazamiento del material proteináceo de fondo teñido delínea una cápsula rodeando a algunos de los microorganismos. Cuando se obtiene de un paciente con neumonía, una muestra como ésta es altamente específica para identificar neumococo como microorganismo causal.

que tienen influenza o alteraciones anatómicas importantes de las vías respiratorias; S*treptococcus pyogenes; Neisseria meningitidis*; bacterias anaerobias y microfílicas en personas que pueden haber aspirado contenido orofaríngeo; *Legionella; Pasteurella multocida* en propietarios de perros o gatos; bacilos gramnegativos, sobre todo en personas que tienen pulmones gravemente lesionados y que están tomando glucocorticoides; virus, sobre todo de la influenza (estal), adenovirus o virus sincitial respiratorio; *Mycobacterium tuberculosis*; hongos, incluido *Pneumocystis*, lo cual depende de factores epidemiológicos y del estado de infección por VIH; *Mycoplasma*; *Chlamydia pneumoniae*, sobre todo en adultos de edad avanzada y *Chlamydia psittaci* en propietarios de aves. Muchos varones de edad avanzada con cáncer pulmonar presentan neumonía, al igual que personas con trastornos pulmonares inflamatorios de instauración aguda de causa desconocida o que presentan embolia pulmonar e infarto. La amplitud de esta lista ilustra efectivamente la deficiencia del tratamiento empírico en la neumonía extrahospitalaria **(cuadro 128-3)**. Muchas de estas enfermedades requieren evaluación, y la disponibilidad creciente del tratamiento específico vuelve más conveniente un diagnóstico etiológico preciso.

MICROBIOLOGÍA DIAGNÓSTICA. En los pacientes con neumonía extrahospitalaria, la demostración microscópica de un gran número de polimorfonucleares y cocos grampositivos levemente alargados, dispuestos en pares y cadenas en el esputo es muy sugestiva de diagnóstico. Una muestra como la que se presenta en la **figura 128-2** es muy específica de infección neumocócica de la parte inferior de las vías respiratorias. Cuando no se observan tales datos microscópicos, es menos específica la identificación de neumococos mediante cultivo, lo cual posiblemente refleja la colonización de la parte superior de las vías respiratorias. El tratamiento previo con antibióticos elimina con rapidez los neumococos del esputo. Es necesario considerar estos factores cuando se informa que los cultivos del esputo de pacientes que parecen tener neumonía neumocócica sólo contienen "microflora oral normal" y cuando la literatura médica describe lo que al parecer son resultados insatisfactorios del cultivo del esputo. Un estudio de la tinción de Gram y el cultivo de esputo en pacientes con neumonía neumocócica demostrada (bacteriémica) demostró que casi la mitad de los pacientes no pudieron proporcionar una muestra de esputo, o proporcionaron una muestra de calidad deficiente, o habían recibido antibióticos durante más de 18 h; los resultados en los casos restantes demostraron una sensibilidad de más de 80% para el examen microscópico de una muestra de esputo con tinción de Gram y una sensibilidad de 90% para un cultivo de esputo. Los hemocultivos revelaron *S. pneumoniae* en aproximadamente 25% de los pacientes hospitalizados por neumonía neumocócica.

COMPLICACIONES. La complicación más frecuente de la neumonía neumocócica es el empiema, que se produce aproximadamente en 2% de los casos. Un porcentaje considerable de pacientes presenta líquido en el espacio pleural, pero este derrame paraneumónico suele reflejar una reacción inflamatoria a la infección limitada al pulmón y de remisión espontánea. Cuando las bacterias alcanzan el espacio pleural (por vía hematógena o por diseminación contigua, posiblemente a través de los linfáticos de la pleura visceral) se produce un empiema. La información de presencia de pus, un resultado positivo en la tinción de Gram o la presencia de líquido con un pH ≤7.1 indican la necesidad de aplicar un drenaje enérgico y completo, preferiblemente insertando de inmediato una sonda pleural; se efectuará una tomografía por computadora para verificar la eliminación del líquido. La imposibilidad de drenar la mayor parte del líquido indica la necesidad de tratamiento adicional, lo que incluye la colocación de otra(s) sonda(s) (toracostomía) o efectuar una toracotomía. El empiema es un diagnóstico factible cuando se encuentra líquido y la fiebre y la leucocitosis (aun leve) persisten después de cuatro a cinco días de antibioticoterapia apropiada de la neumonía neumocócica. En esta etapa suele requerirse la toracotomía para la curación. El drenaje intensivo probablemente reduzca la morbilidad y la mortalidad por el empiema (cap. 257).

Meningitis. Excepto durante los brotes epidémicos de infección meningocócica, *S. pneumoniae* es la causa más común de meningitis bacteriana en los adultos. Debido al éxito notable de la vacuna tipo b por *H. influenzae, S. pneumoniae* en la actualidad predomina en los casos en lactantes y en preescolares también (pero no entre los recién nacidos); no obstante, la frecuencia de meningitis neumocócica en los niños se ha reducido bastante con el empleo de la vacuna conjugada neumocócica pediátrica (véase más adelante en este capítulo "Prevención").

Ninguna característica clínica o analítica diferencia a la meningitis por *S. pneumoniae* de la debida a otras bacterias. Los pacientes experimentan de forma repentina fiebre, cefalalgia y rigidez o dolor de cuello. Si no se aplica tratamiento el proceso empeora, a lo largo de 24 a 48 h, hasta la confusión y, después, el embotamiento. En la exploración física el paciente parece gravemente enfermo y tiene rigidez de nuca. En tales casos no se debe demorar la punción lumbar para realizar una tomografía computadorizada (CT) de la cabeza, salvo que existan edema de papila o signos neurológicos focales. Los datos típicos en el líquido cefalorraquídeo (LCR) consisten en un aumento del recuento leucocítico (500 a 10 000 células/μl) con ≥85% de polimorfonucleares, una elevación en la concentración de proteína (100 a 500 mg/100 ml) y una disminución en las concentraciones de glucosa (<30 mg/100 ml). Si no se han administrado antibióticos, se observa un gran número de neumococos en el líquido cefalorraquídeo teñido con técnica de Gram prácticamente en todos los casos, y se puede administrar tratamiento específico, si bien, debido a su aspecto similar, *Listeria* puede identificarse erróneamente como el neumococo. Si ya se administró un antibiótico eficaz, el número de bacterias estará bastante reducido y el examen microscópico de una muestra teñida con tinción de Gram arrojará resultados negativos. En esta situación, los métodos inmunológicos pueden detectar cápsula neumocócica en el líquido cefalorraquídeo hasta en dos tercios de los casos.

Otros síndromes. La aparición de infección neumocócica en otros lugares del cuerpo por lo común estériles indica una diseminación hematógena, bien en el transcurso de una neumonía franca o, en un porcentaje menor de casos, a partir de un foco oculto de infección. En los grandes hospitales de atención

terciaria se detecta un caso de endocarditis neumocócica cada pocos años. Aún más rara es la pericarditis purulenta por este microorganismo, como entidad independiente o vinculada a endocarditis. Se designa con el término *síndrome de Austrian* la presentación simultánea de neumonía neumocócica, endocarditis y meningitis. A veces aparece artritis séptica espontánea de una articulación natural o de una prótesis articular, o como complicación de una artritis reumatoide. La osteomielitis de los adultos tiende a afectar a las vértebras. La peritonitis neumocócica ocurre a través de una de tres vías patogénicas: 1) diseminación hematógena cuando existe ascitis o alguna otra enfermedad peritoneal; 2) diseminación local a partir de una víscera hueca (por lo general apendicitis o úlcera perforada), o 3) diseminación por las trompas de Falopio. Puede haber salpingitis con o sin peritonitis concomitante. Una complicación de la sinusitis o la mastoiditis son los abscesos epidurales y cerebrales. La celulitis aparece casi siempre en individuos con trastornos del tejido conjuntivo o infección por VIH. La aparición de cualesquiera de estas infecciones neumocócicas raras constituye una indicación para realizar una prueba de VIH. Por último, por razones que aún se desconocen, el neumococo no encapsulado (pero no el encapsulado) origina conjuntivitis esporádica o epidémica.

Rx INFECCIONES NEUMOCÓCICAS

SENSIBILIDAD A LOS ANTIBIÓTICOS. Los antibióticos lactámicos beta, base del tratamiento de las infecciones neumocócicas graves, se unen de forma covalente al sitio activo y bloquean de este modo la acción de las enzimas de la membrana celular (endo-, trans- y carboxipeptidasas) causativas de la síntesis de la pared celular. Estas enzimas se identificaron por su reacción con la penicilina marcada con isótopos radiactivos y, en consecuencia, reciben el nombre de *proteínas de unión a penicilina*. Hasta finales del decenio de 1970, prácticamente todas las cepas de *S. pneumoniae* eran sensibles a la penicilina (es decir, resultaban inhibidas *in vitro* con concentraciones <0.06 μg/ml). Desde entonces se ha observado cierto grado de resistencia a la penicilina de un número creciente de cepas neumocócicas. Aparece resistencia cuando una mutación espontánea o la adquisición de nuevo material genético alteran las proteínas de unión a penicilina, de manera que se reduce su afinidad por este antibiótico y se precisa una concentración superior para su saturación. La información genética que confiere penicilinorresistencia al neumococo por lo general se adquiere del estreptococo bucal y se extiende también a otros antimicrobianos. La selección de cepas resistentes a antibiótico en todo el mundo (en especial en países donde se dispone de antibióticos sin prescripción y en sitios de gran uso de antibiótico, como en las guarderías) contribuye sobremanera a la prevalencia de la resistencia a múltiples medicamentos.

En la actualidad, casi 20% de las cepas de neumococos en Estados Unidos muestran resistencia intermedia a la penicilina [concentración inhibidora mínima (*minimal inhibitory concentration*, MIC) de 0.1 a 1.0 μg/ml], y 15% son resistentes (MIC ≥20 μg/ml; **fig. 128-3**). La tasa de resistencia es más baja en países que por tradición son conservadores en su empleo de antibiótico (p. ej., Países Bajos y Alemania) y más alta en países donde el empleo es más liberal (p. ej., Francia). En Hong Kong y en Corea, las tasas de resistencia se acercan a 80%. Sin embargo, estas definiciones de resistencia se basaron en concentraciones de medicamentos alcanzables en el líquido cefalorraquídeo durante el tratamiento de la meningitis, en tanto que las concentraciones logradas en sangre, pulmones y senos paranasales en realidad son mucho más altas. Por consiguiente, es necesario interpretar las concentraciones inhibidoras mínimas considerando la infección que se está tratando. La neumonía causada por una cepa resistente a la penicilina probablemente responde a las dosis estándar de antibióticos lactámicos beta, no así la meningitis. La definición recién revisada de la resistencia a la amoxicilina (sensible, MIC ≤2 μg/ml; resistencia intermedia, MIC = 4 μg/ml; resistente, MIC ≥8 μg/ml) se basa en la concentración sérica, suponiendo que ningún médico trate la meningitis con este medicamento por vía oral. La neumonía por una cepa con resistencia intermedia a la amoxicilina no siempre responde al tratamiento con este fármaco y la que es producida por una cepa resistente probablemente tampoco responderá. Suponiendo que la concentración del antimicrobiano en el líquido del oído medio o las cavidades de los senos paranasales fuera cercana a la del suero, es posible llegar a las mismas conclusiones sobre el tratamiento de la otitis o sinusitis.

El neumococo sensible a la penicilina lo es a todas las cefalosporinas que se utilizan normalmente. Las cepas con sensibilidad intermedia a la penicilina tienden a ser resistentes a las cefalosporinas de primera generación y a muchas de segunda generación (de las cuales la cefuroxima es la más eficaz), pero en su mayor parte son sensibles a ciertas cefalosporinas de tercera generación, como cefotaxima, ceftriaxona, cefepima y cefpodoxima. Casi 50% de los neumococos altamente resistentes a la penicilina lo son también a la cefotaxima, la ceftriaxona y la cefepima, y casi todos son resistentes a la cefpodoxima. Al igual que ocurre con la penicilina, la sensibilidad a la cefotaxima y ceftriaxona se define con base en la concentración del fármaco en el líquido cefalorraquídeo. Por tanto, la neumonía por una cepa de resistencia intermedia (MIC = 2 μg/ml) responderá bastante bien a la dosis convencional de estos medicamentos y la neumonía originada por un microorganismo resistente (MIC ≥4 μg/ml) probablemente también responderá. La meningitis debida a cepas con resistencia intermedia puede no mejorar, y la meningitis debida a una cepa resistente probablemente no responda al tratamiento con cefotaxima o con ceftriaxona.

Casi 25% de las cepas clínicas de neumococo en Estados Unidos son resistentes a la eritromicina y a los macrólidos más modernos, incluidas la azitromicina y la claritromicina, pero el índice de resistencia es superior en las cepas resistentes a la penicilina. Ciertamente, esta resistencia afectará al tratamiento empírico de la bronquitis, la sinusitis y la neumonía. En Estados Unidos, la mayor parte del neumococo resistente a los macrólidos posee el fenotipo llamado M (MIC de eritromicina 1 a 8 μg/ml) y es sensible a la clindamicina. En este caso, la resistencia está regida por un mecanismo de bomba; hasta cierto grado, la resistencia de tipo M puede vencerse con la concentración clínica usual de los macrólidos. En Europa la mayor parte de la resistencia a éstos se debe a una mutación en *ermB*, que confiere gran resistencia no sólo a los macrólidos, sino también a la clindamicina; más de 90% de las cepas clínicas de neumococo de Estados Unidos son sensibles a la clindamicina. El índice de resistencia a la doxiciclina es similar al que se observa en los macrólidos. Un tercio de las cepas clínicas de neumococo son resistentes a trimetoprim-sulfametoxazol. Las fluoroquinolonas más nuevas siguen siendo eficaces contra neumococos; la tasa de resistencia es en general <2 a 3% en Estados Unidos pero es más alta en otras partes y puede ser mucho más elevada en ambientes cerrados donde estos medicamentos se prescriben en alto grado, como en los asilos y en los centros asistenciales. Los cetólidos (como la telitromicina) al parecer tienen una eficacia uniforme contra neumococos, como la vancomicina.

ESQUEMAS DE ANTIBIÓTICOS. Otitis media **(cuadro 128-4)**. Las recomendaciones de tratamiento actuales para la otitis media están basadas en los si-

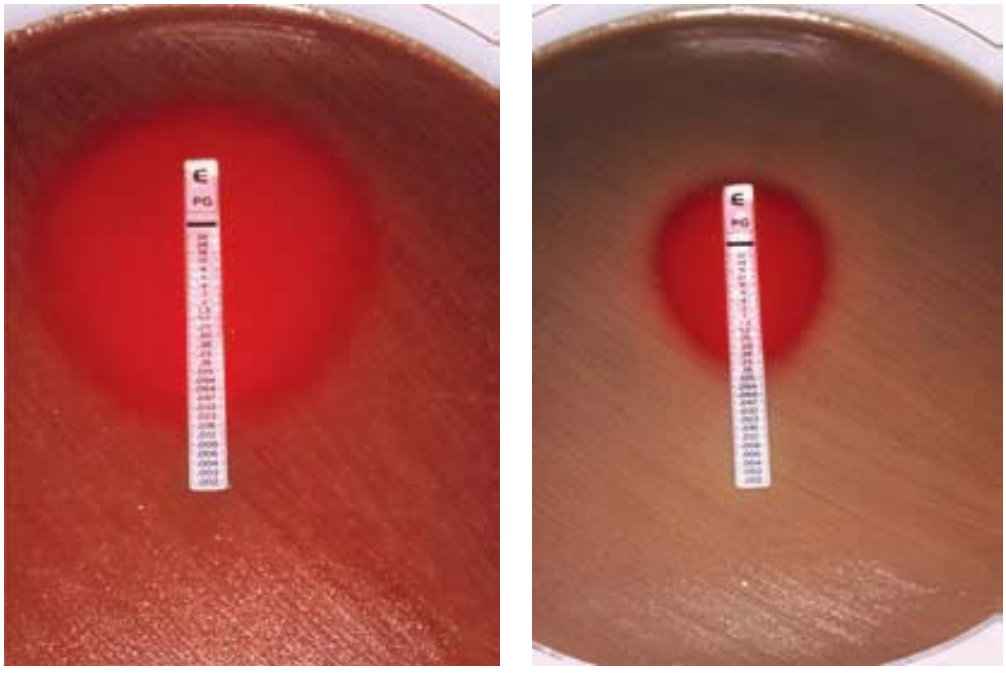

FIGURA 128-3. Método de la "tira e" (*e-strip*), utilizado actualmente por la mayor parte de los laboratorios para definir la sensibilidad de *S. pneumoniae* a los antimicrobianos. Una vez que la laminilla se raya con una suspensión de neumococo, se coloca en la superficie una tira que ha sido impregnada con concentraciones graduales del antimicrobiano que se está estudiando (en el ejemplo se muestra penicilina) y la placa se incuba durante la noche a 37°C. El microorganismo del lado izquierdo es inhibido con una concentración de penicilina de 0.016 μg/ml, de manera que es muy sensible a este fármaco. El microorganismo en el lado derecho es inhibido únicamente por una concentración de penicilina de 0.25 μg/ml y, por tanto, su resistencia a este fármaco es intermedia.

CUADRO 128-4 ESQUEMAS PARA EL TRATAMIENTO DE LA OTITIS MEDIA NEUMOCÓCICA O LA SINUSITIS[a]

Esquema	Medicamento, dosis	Duración	Comentarios
Primera opción	Amoxicilina, 1g cada 8 h[b]	Otitis: 3-5 días después de respuesta clínica, que no sobrepase 7 días en total (véase texto) Sinusitis: 7-10 días después de respuesta clínica, que no sobrepase 2 semanas en total	Si fracasa este esquema, se intentará un esquema de segunda opción
Segunda opción	Amoxicilina, 1 g cada 8 h, más ácido clavulánico, 125 mg cada 8 h[c] *o* Fluoroquinolona[d] *o* Telitromicina, 800 mg/día	La misma dosis ya referida	Si fracasa este esquema se intentará el esquema de tercera opción
Tercera opción	Ceftriaxona, 1 g cada 24 h	Otitis: 3-5 días Sinusitis: más prolongada	Si fracasa este esquema, se considerarán complicaciones. Se consulta a un otorrinolaringólogo o a un infectólogo, o a ambos a la vez

[a] Con excepción de las ya mencionadas, son las mismas dosis que para los adultos. El tratamiento de la otitis media o de la sinusitis es empírico, ya que raras veces se lleva a cabo la aspiración de la zona afectada para establecer el diagnóstico etiológico, excepto en las condiciones de un protocolo de investigación.
[b] Dosis para lactantes y preescolares: 80 a 90 mg/kg/día fraccionados en dos o tres dosis.
[c] Se administra la mitad en forma de amoxicilina sola (500 mg) y la mitad como amoxicilina (500 mg)/ácido clavulánico (125 mg).
[d] Moxifloxacina, 400 mg/día; o levofloxacina, 500 mg/día.

guientes aspectos: 1) la otitis media aguda es el diagnóstico más común que lleva a la prescripción de antibióticos en Estados Unidos. 2) El diagnóstico suele basarse en datos inadecuados de una infección verdadera del oído medio. 3) En casos demostrados, las causas más frecuentes son *S. pneumoniae* y *H. influenzae*. 4) Dado que la penetración en espacios cerrados es reducida, es preciso lograr una concentración sérica alta de un antibiótico eficaz con el fin de tratar la otitis provocada por neumococos de resistencia intermedia o completa. 5) Las complicaciones graves sin un tratamiento específico son más probables con *S. pneumoniae* que con *Haemophilus* y mucho más con *Moraxella*. 6) Los antimicrobianos que son eficaces contra neumococo y resisten a las lactamasas beta tienden a ser muy caros, comparados con la amoxicilina.

Como resultado de estas consideraciones, la *American Academy of Pediatrics* y la *American Academy of Family Practice* recomiendan que los clínicos apliquen la diligencia debida en el diagnóstico de la otitis. En niños de seis meses a dos años de edad con enfermedad no grave y un diagnóstico dudoso, lo mismo que en niños de más de dos años de edad con enfermedad no grave (aun cuando el diagnóstico parezca seguro), se debe recurrir al tratamiento sintomático y a la observación en vez de a la antibioticoterapia. Cuando los padres de los niños con otitis reciben una prescripción de un antibiótico pero con instrucciones para no llenarla a menos que evolucione la enfermedad, no se administra antibiótico en muchos casos y, no obstante, las tasas de satisfacción de los pacientes son elevadas. Si se diagnostica claramente otitis media, se recomiendan dosis elevadas de amoxicilina (cuadro 128-4). Cuando fracasa este esquema, la causa puede ser neumococos muy resistentes a la penicilina o *Haemophilus* o *Moraxella* productores de lactamasas beta; la amoxicilina puede administrarse con la misma dosificación total pero para la mitad de la dosis se utiliza amoxicilina/ácido clavulánico. Si fracasa este esquema, tres dosis de ceftriaxona a intervalos diarios posiblemente son curativas. También se puede intentar una quinolona o un cetólido en los adultos. Es necesario vigilar muy bien a los pacientes para determinar la respuesta. Es recomendable la interconsulta a otorrinolaringología cuando todos estos tratamientos fracasan. Pese a la detección (mediante análisis molecular) de DNA de neumococo en el líquido del oído medio, la otitis serosa crónica ("oído gomoso") probablemente no se debe a infección activa y no requiere tratamiento con antibiótico. El tratamiento de la otitis es recomendable durante un total de 10 días en niños de menos de dos años de edad pero sólo durante cinco días en niños de dos años o más de edad que no tienen infecciones complicadas. En un estudio reciente se comunicaron tasas idénticas de curación clínica y bacteriológica con un esquema de 10 días a base de amoxicilina y una sola dosis de azitromicina (30 mg/kg).

Sinusitis aguda. Así como la patogenia y la etiología microbiana de la rinosinusitis aguda son similares a las de la otitis media, los mismos principios son aplicables al diagnóstico y tratamiento. El diagnóstico suele ser empírico, y cuanto menos riguroso sea, tanto menos importantes posiblemente serán los antibióticos. La tasa de eficacia estimada para amoxicilina/ácido clavulánico, fluoroquinolonas y ceftriaxona (disponibles para uso parenteral únicamente) es de 90 a 92%, por contraposición a 83 a 88% para amoxicilina, trimetoprim-sulfametoxazol y cefalosporinas orales de segunda o de tercera generación, y 71 a 81% para macrólidos y doxiciclina. El tratamiento se administra por periodos más prolongados que los recomendados para la otitis media (tal vez 10 a 14 días), pero se desconoce la duración óptima.

Neumonía (cuadro 128-5). En esta sección se abordará principalmente el tratamiento de la neumonía neumocócica. El aspecto más amplio del tratamiento empírico de la neumonía extrahospitalaria se abordará en otra parte (cap. 251). Si los datos epidemiológicos, clínicos y radiológicos están muy a favor de otras causas, el tratamiento empírico de la neumonía debe incluir un agente que sea eficaz contra *S. pneumoniae*, el cual sigue siendo el agente causal más frecuente en la neumonía extrahospitalaria.

Tratamiento ambulatorio. La amoxicilina (en dosis de 1 g tres veces al día) efectivamente trata en la práctica todos los casos de neumonía neumocócica. Ni la cefuroxima ni la cefpodoxima ofrece alguna ventaja con relación a la amoxicilina, y son mucho más costosas. Es probable que la telitromicina tenga la misma eficacia. La moxifloxacina también es muy eficaz en Estados Unidos, excepto en pacientes que provienen de una población cerrada en la que se utilizan ampliamente los medicamentos o que se han tratado ellos mismos en tiempo reciente con una quinolona. La clindamicina es eficaz en 90% de los casos y la doxiciclina, la azitromicina o la claritromicina en 80%. El fracaso del tratamiento que da por resultado bacteriemia por cepas resistentes a macrólidos se ha documentado ampliamente en pacientes tratados en forma empírica con azitromicina. Según se mencionó con anterioridad, las tasas de resistencia a todos estos antibióticos son más bajas en algunos países y mucho más elevadas en otros; la amoxicilina en dosis elevadas sigue siendo la mejor opción en todo el mundo.

CUADRO 128-5 ESQUEMAS PARA EL TRATAMIENTO DE LA NEUMONÍA NEUMOCÓCICA EN ADULTOS[a]

Vía de administración, medicamento	Dosificación, esquema[b]
Tratamiento oral	
Amoxicilina	1 g cada 8 h
Quinolona, por ejemplo, levofloxacina	500 mg cada 24 h
Telitromicina	800 mg cada 24 h
Tratamiento parenteral	
Penicilina[c]	3-4 mU cada 4 h
Ampicilina	1-2 g cada 6 h
Ceftriaxona	1 g cada 12-24 h
Cefotaxima	1-2 g cada 6-8 h
Quinolona, por ejemplo, gatifloxacina	400 mg cada 24 h
Imipenem	500 mg cada 6 h
Vancomicina[d]	500 mg cada 6 h

[a] Estos esquemas son recomendables para el tratamiento después de un diagnóstico presuntivo de neumonía neumocócica con base en el examen de una muestra de esputo sujeto a tinción de Gram o como sustitución del tratamiento empírico de amplio espectro después que se demuestra mediante cultivo un diagnóstico de neumonía neumocócica. Cuando no es posible obtener un espécimen de esputo válido, la posibilidad de otros microorganismos patógenos será motivo para seleccionar esquemas terapéuticos más completos. Se remite a los lectores a las directrices para el tratamiento empírico de la neumonía extrahospitalaria.
[b] El tratamiento se continuará durante cinco días después de la defervescencia, sin que sobrepase siete a 10 días en total. Se puede hacer un cambio de la administración de un medicamento parenteral a oral tan pronto como el paciente tolere los medicamentos por vía oral.
[c] Este esquema se enuncia más por razones históricas que prácticas. El esquema es demasiado reducido, si bien perfectamente aceptable cuando un espécimen de esputo teñido con tinción de Gram muestra sólo neumococos. Sin embargo, la necesidad de la administración frecuente, obligada por la semivida breve de la penicilina, vuelve impráctico este esquema.
[d] No está demostrado que sea eficaz en la experiencia clínica extensa que se aplica a los otros esquemas.

Tratamiento intrahospitalario. La neumonía neumocócica es fácilmente tratable con antibióticos lactámicos beta. En el cuadro 128-5 se muestran las dosificaciones estándar que son aceptables contra cepas de resistencia intermedia y contra muchas o la mayoría de las cepas por entero resistentes. Los agentes recomendados incluyen ceftriaxona y cefotaxima. También se utiliza mucho la ampicilina, por lo general ampicilina/sulbactam. Se describió antes la posible eficacia de las quinolonas más nuevas, como la moxifloxacina, macrólidos como la azitromicina, y la clindamicina. Con base en consideraciones *in vitro*, la vancomicina posiblemente siempre es eficaz contra neumococos; este medicamento o una quinolona habrán de utilizarse junto con una cefalosporina de tercera generación para el tratamiento inicial en un paciente que pueda estar infectado con una cepa muy resistente a antibiótico. Los pacientes que han tenido una reacción alérgica grave a las penicilinas o a las cefalosporinas pueden tratarse con un carbapenem (p. ej., imipenem-cilastatina), una quinolona o vancomicina. La falta de respuesta rápida de un paciente será motivo para la consideración rápida de una resistencia al medicamento. Se investigarán y se abordarán en forma apropiada los datos de infecciones floculadas (como empiema) u otras causas de fiebre.

Duración del tratamiento. No se ha documentado la duración óptima del tratamiento de la neumonía neumocócica. Los neumococos comienzan a desaparecer del esputo al cabo de varias semanas después de la primera dosis de un antibiótico eficaz, y una sola dosis de penicilina procaínica, que produce una concentración antimicrobiana eficaz durante 24 h, fue curativa en adultos jóvenes por lo demás sanos en una época en que todas las cepas eran susceptibles. En las primeras etapas de la era antibiótica, la mayoría de los médicos trataban la neumonía neumocócica durante cinco a siete días. Ante la falta de datos que sugieran la necesidad de un tratamiento más prolongado, los médicos más jóvenes tienden a tratar la infección durante 10 a 14 días. En la opinión de este autor, unos días de observación cuidadosa y el tratamiento parenteral seguido por un antibiótico oral (administrándose todo el esquema de tratamiento durante no más de cinco días después que el paciente deja de tener fiebre), es el mejor método para tratar la neumonía neumocócica, aun cuando exista bacteriemia. Los casos con un segundo foco infeccioso (p. ej., empiema o artritis séptica) requieren tratamiento más prolongado.

Meningitis **(cuadro 128-6)**. La meningitis neumocócica debe tratarse al principio con ceftriaxona más vancomicina. Se pueden utilizar dosis equivalentes de cefotaxima o cefepima en vez de ceftriaxona. La cefalosporina será eficaz contra la mayoría de las cepas (que no todas) y fácilmente penetra la barrera hematoencefálica; todas las cepas serán susceptibles a la vancomicina, pero este medicamento tiene una capacidad un poco imprevisible para cruzar la barrera hematoencefálica. Si se sabe que la cepa es susceptible o tiene resistencia intermedia, el tratamiento puede continuarse con ceftriaxona, y se suspenderá la vancomicina. Si el microorganismo es resistente, se continuará el tratamiento con ambos medicamentos. Muy pocos estudios realizados en animales de experimentación sugieren que representa una ventaja el añadir rifampicina, pero estudios *in vitro* indican un antagonismo entre el fármaco y la ceftriaxona o la vancomicina; ante la falta de datos para apoyar este esquema en el ser humano, este autor no recomienda que se añada rifampicina. Se puede utilizar imipenem en vez de la cefalosporina en pacientes que han tenido reacciones alérgicas potencialmente letales a los antibióticos lactámicos beta. La duración total del tratamiento de la meningitis neumocócica es de 10 días. Un estudio reciente demostró una ventaja clara con la adición de glucocorticoides (cap. 376).

Endocarditis. La endocarditis neumocócica se acompaña de la destrucción rápida de las válvulas cardiacas. Mientras se obtienen los resultados de los estudios de susceptibilidad, se iniciará el tratamiento con ceftriaxona o cefotaxima; si aumenta la prevalencia de cepas muy resistentes, podría ser conveniente añadir vancomicina hasta que se disponga de los resultados de los estudios de susceptibilidad. *In vitro*, los aminoglucósidos tienen un efecto un poco más sinérgico y la rifampicina o las quinolonas antagonizan la acción de los lactámicos beta contra neumococos; no hay pruebas claras derivadas de estudios *in vivo* que demuestren alguna ventaja de añadir cualesquiera de estos antibióticos al esquema.

CUADRO 128-6 TRATAMIENTO DE LA MENINGITIS NEUMOCÓCICA

Circunstancia	Conducta indicada[a]
Diagnóstico de meningitis neumocócica; se desconoce la sensibilidad a los antimicrobianos	Administrar ceftriaxona, 2 g cada 12 h, combinada con vancomicina, 500 mg cada 6 h, hasta conocer la sensibilidad del microorganismo a los antimicrobianos
Existen resultados de sensibilidad	Prolongar el tratamiento con ceftriaxona sola, a condición de que el microorganismo sea por lo menos medianamente sensible; continuar ceftriaxona con vancomicina si el microorganismo es resistente
Alergia peligrosa a la penicilina	Administrar imipenem, 500 mg cada 6 h, en lugar de un antibiótico lactámico beta

[a] El tratamiento debe administrarse durante 5-7 días una vez que desaparezcan los síntomas o durante un total de 10 días.

CUADRO 128-7 EFICACIA PROTECTORA DE LA VACUNA POLIVALENTE A BASE DE POLISACÁRIDOS NEUMOCÓCICOS[a]

Edad, en años	Número de pares de individuos	Años desde la última vacuna		
		<3	3-5	>5
<55	125	93	89	85
55-64	149	88	82	75
65-74	213	80	71	58
75-84	188	67	53	32
≥85	133	46	22	–13

[a] Resultados de un estudio con casos y testigos que reunió todos los casos de neumococosis invasora registrados en Connecticut durante siete años (1984 a 1990). Los individuos vacunados se compararon con los testigos y el índice de neumococosis invasora se comparó con la edad y el tiempo transcurrido desde la última vacuna. Los resultados, que demuestran eficacia protectora, indican que, en los primeros cinco años que siguieron a la vacuna, el índice de protección descendió con la edad, es decir, de casi 90% en individuos menores de 65 años de edad a menos de 50% en las personas de 85 años o mayores. La protección también desciende al aumentar el tiempo transcurrido entre la vacuna y la infección y este descenso es más pronunciado en los ancianos.
Fuente: datos adaptados de ED Shapiro et al: N Engl J Med 325:1453, 1991; con autorización.

OTRAS MODALIDADES TERAPÉUTICAS. La adición de drotrecogin, un preparado de proteína C activada, ofrece beneficios en el tratamiento de los pacientes con sepsis neumocócica grave. Los glucocorticoides y los agentes que bloquean la acción del TNF-α, la IL-1 o el factor activador de plaquetas, no han conferido algún efecto beneficioso.

PREVENCIÓN

Vacuna de polisacárido capsular. La vacuna de polisacárido capsular de neumococo administrada a los adultos desde el principio del decenio de 1980, contiene 25 μg por dosis de polisacárido capsular de cada uno de los 23 serotipos de *S. pneumoniae* más frecuentes. La vacunación estimula el anticuerpo a casi todos los serotipos en la mayoría de los receptores. Un estudio de casos y testigos demostró una tasa de protección de 85% que duraba cinco años o más en adultos de menos de 55 años de edad **(cuadro 128-7)**. El nivel y la duración de la protección disminuyeron conforme avanzaba la edad. Otros estudios han sugerido una tasa de protección global en la población adulta de 50 a 70%. En los subgrupos de riesgo elevado (p. ej., ancianos debilitados e individuos con neumopatía crónica grave), no se ha demostrado en forma concluyente que la vacuna resulte eficaz. Las personas que más requieren la vacuna debido a sus respuestas deficientes de IgG (p. ej., las que padecen linfoma o SIDA) posiblemente ni siquiera respondan. No obstante, el *Advisory Committee on Immunization Practices of the Centers for Disease Control and Prevention* ha ampliado sus recomendaciones para la vacunación neumocócica e incluyen a todas las personas mayores de dos años de edad que tienen un mayor riesgo sustancial de presentar infecciones neumocócicas o de presentar una complicación grave de tal infección. Tal vez los que más requieren la vacunación son personas con asplenia anatómica o funcional, que corren el riesgo de infecciones fulminantes potencialmente letales. Otros que podrían quedar dentro de estas recomendaciones son personas que 1) tienen más de 65 años de edad; 2) tienen filtración de líquido cefalorraquídeo, diabetes mellitus, alcoholismo, cirrosis, insuficiencia renal crónica, neumopatía crónica o enfermedades cardiovasculares avanzadas; 3) presentan un trastorno de inmunodepresión relacionado con un mayor riesgo de infección neumocócica (p. ej., mieloma múltiple, linfoma, enfermedad de Hodgkin, infección por VIH, trasplante de órganos o uso crónico de glucocorticoides); 4) tienen un mayor riesgo genético (p. ej., nativos estadounidenses y nativos de Alaska), o 5) viven en ambientes en los que los brotes epidémicos son más frecuentes (p. ej., asilos).

Las recomendaciones para la revacunación son variables. Se recomienda revacunar una sola vez en el caso de personas mayores de 65 años de edad cuando han transcurrido más de cinco años desde la aplicación de la primera vacuna. La concentración de anticuerpos desciende y no existe respuesta anamnésica, de manera que lo más razonable es revacunar a intervalos de cinco años, en particular en los individuos mayores de 65 años, quienes casi nunca muestran reacciones adversas a la vacuna y en los pacientes esplenectomizados, que son los que la necesitan más.

Vacuna neumocócica conjugada con proteína. La vacuna de polisacárido neumocócico no es útil en niños menores de dos años, cuyo sistema inmunitario

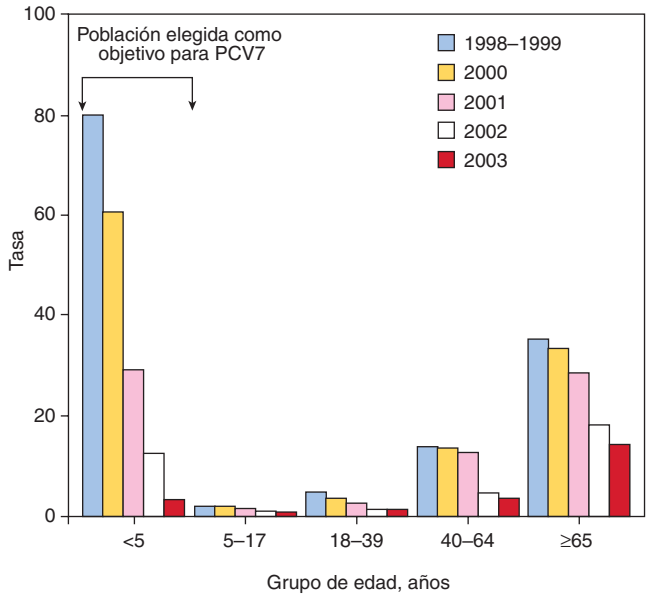

FIGURA 128-4. La tasa de enfermedad neumocócica invasiva por 100 000 de población (*eje vertical*) se muestra por año a partir del 2000 (*barras*) para diferentes grupos de edad (*eje horizontal*). La enfermedad neumocócica invasiva es más común en los extremos de edad. La frecuencia en todos los grupos de edad ha descendido constantemente durante los últimos cinco años. Las reducciones observadas reflejan efectos directos y efectos indirectos ("gregarios") del uso general de la vacuna neumocócica heptavalente conjugada con proteína ([*7-valent pneumococcal conjugate vaccine*, PCV7]; véase texto). (*Con adaptaciones, de Centers for Diseases Control and Prevention, MMWR 54:893, 2005.*)

no responde bien a antígenos de polisacáridos. El conjugar el polisacárido con una proteína permite obtener un inmunógeno que es eficaz en lactantes y en niños pequeños. Los estudios iniciales sobre una vacuna neumocócica conjugada con proteína que contenía material capsular de los siete serotipos más frecuentes en los niños (Prevnar) demostró una reducción de 98% en las tasas de bacteriemia y meningitis y una disminución de 67% en las tasas de otitis media debida a serotipos de la vacuna. Desde que se comercializó en 2000, el empleo general de esta vacuna ha producido una notable declinación en la frecuencia de enfermedad neumocócica invasora en lactantes y niños **(fig. 128-4)**. Las tasas de colonización también han disminuido bastante. En un pueblo de Alaska, las tasas de portadores de cepas de la vacuna disminuyeron en niños desde 55 hasta 10% y en adultos desde 15 hasta 5%. Los estudios de las vacunas de conjugado con proteína que contienen antígeno de más de siete serotipos infecciosos comunes casi se están concluyendo y los resultados al parecer son favorables.

La frecuencia de la infección neumocócica invasiva también ha disminuido en niños no vacunados y en adultos, a quienes esta vacuna ni siquiera se ofrece (fig. 128-4). Esta disminución ilustra el "efecto gregario", es decir, la repercusión de la vacunación general sobre los miembros de una población no vacunada, y probablemente es atribuible a los efectos de la vacuna conjugada sobre la portación nasofaríngea de serotipos de la vacuna. Otro efecto del empleo generalizado de esta vacuna es la proporción decreciente de toda infección neumocócica debida a cepas resistentes a antibiótico, una tendencia que refleja el ataque específico de la vacuna contra cepas resistentes a antibióticos. Un efecto adverso de la vacunación ha sido el incremento en las infecciones causadas por serotipos que no se incluyen en la vacuna (*serotipos de reemplazo*), los cuales, de hecho, están expresando cada vez más la resistencia a antibiótico. Sin embargo, según se mencionó con anterioridad, la frecuencia global de la infección neumocócica en todos los segmentos de la población ha declinado constantemente. Para mayor información, se remite al lector al libro rojo de la *American Academy of Pediatric* publicado en Internet (*http://aapredbook.aappublications.org*).

LECTURAS ADICIONALES

American Academy of Pediatrics and American Academy of Family Physicians Clinical Practice Guideline: Diagnosis and management of acute otitis media. Pediatrics 113:1451, 2004

Centers for Disease Control and Prevention: Direct and indirect effects of routine vaccination of children with 7-valent conjugate vaccine on incidence of invasive pneumococcal disease—United States 1998-2003. MMWR 54:893, 2005

Fedson DS, Musher DM: Pneumococcal vaccine, in *Vaccines*, 4th ed, SA Plotkin, EA Mortimer Jr (eds). Philadelphia, Saunders, 2003

Karlowsky JA et al: Factors associated with relative rates of antimicrobial resistance among *Streptococcus pneumoniae* in the United States: Results from the TRUST Surveillance Program (1998-2002). Clin Infect Dis 36:963, 2003

Lexau CA et al: Changing epidemiology of invasive pneumococcal disease among older adults in the era of pediatric pneumococcal conjugate vaccine. JAMA 294:2043, 2005

Mandell LA et al: Update of practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults. Clin Infect Dis 37:1405, 2003

Musher DM: Pneumococcal vaccine—direct and indirect ("herd") effects (editorial). N Engl J Med 354:1522, 2006

———: *Streptococcus pneumoniae,* in *Principles and Practice of Infectious Diseases,* 6th ed, GL Mandell et al (eds). New York, Churchill Livingstone, 2004

——— et al: A fresh look at the definition of susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* to beta-lactam antibiotics. Arch Intern Med 161:2538, 2001

Tuomanen EI et al (eds): *The Pneumococcus*. Washington, DC, ASM Press, 2004

129 Infecciones estafilocócicas

Franklin D. Lowy

Staphylococcus aureus, la más virulenta de las muy diversas especies de estafilococos, ha demostrado su versatilidad al seguir siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad a pesar de contarse con innumerables antibióticos antiestafilocócicos eficaces para combatirlo. Es un patógeno pluripotente que causa enfermedad por mecanismos tanto mediados como no mediados por toxinas; a él se deben infecciones nosocomiales y comunitarias que varían desde procesos relativamente menores de la piel y partes blandas, hasta trastornos generalizados que pueden ser letales.

Los "otros" estafilococos, llamados globalmente *coagulasanegativos* (*coagulase-negative staphylococci*, CoNS), son mucho menos virulentos que *S. aureus*, aunque siguen siendo patógenos importantes en infecciones vinculadas a dispositivos protésicos.

ASPECTOS MICROBIOLÓGICOS Y TAXONÓMICOS

Los estafilococos, los cocos grampositivos de la familia Micrococcaceae, forman racimos semejantes a uvas en la tinción de Gram **(fig. 129-1)**. Estos microorganismos son positivos para catalasa (a diferencia de las especies de estreptococos), no móviles, aerobios y facultativamente anaerobios. Tienen la capacidad de prolongar la supervivencia en superficies ambientales en condiciones diversas.

Más de 30% de las especies de estafilococos son patógenas. En la **figura 129-2** se muestra un esquema de una estrategia simple para identificar las especies más importantes desde el punto de vista clínico. Se dispone de sistemas diagnósticos automatizados, estuches para caracterización bioquímica y análisis a base de DNA que permiten distinguir las especies. Con pocas excepciones, *S. aureus* se distingue de otras especies de estafilococos porque produce coagulasa, una enzima de superficie que convierte fibrinógeno en fibrina. Estuches de látex elaborados para detectar proteína A y factor aglutinante también distinguen a *S. aureus* de otras especies de estafilococos. *S. aureus* fermenta manitol, posee proteína A y produce DNAsa. En las placas de agar-sangre, *S. aureus* tiende a formar colonias hemolíticas beta doradas; por lo contrario, los CoNS producen colonias no hemolíticas de color blanco.

FIGURA 129-1. Tinción de Gram de *S. aureus* en una muestra de esputo con leucocitos polimorfonucleares. (*Reimpresa con autorización de FD Lowy: Staphylococcus aureus infections. N Engl J Med 339:520, 1998. © 1998, Massachusetts Medical Society. Todos los derechos reservados.*)

Un factor que suele ser importante para distinguir los contaminantes de los patógenos genuinos consiste en establecer si los múltiples microorganismos aislados en un paciente dado son iguales o diferentes (ante todo con los CoNS). Establecer si los diversos aislamientos provenientes de distintos enfermos son iguales o diferentes es importante para averiguar si cierto brote nosocomial tuvo un punto de origen común (p. ej., un instrumento médico contaminado). Se han utilizado pruebas bioquímicas, a menudo practicadas junto con pruebas de sensibilidad a antimicrobianos (antibioticogramas), para distinguir de una manera relativamente sencilla las diferentes especies o cepas de estafilococos. Con esta finalidad se han utilizado también técnicas de tipificación molecular de mayor capacidad de discriminación, como la electroforesis en gel de campo pulsado.

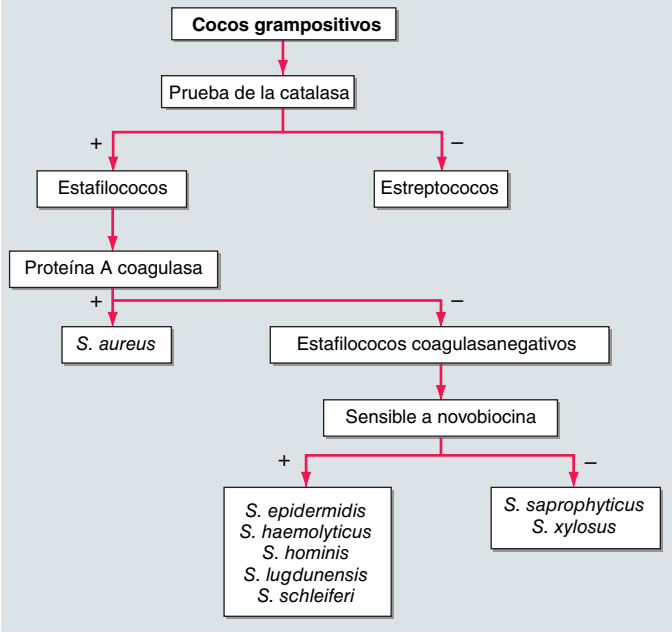

FIGURA 129-2. Identificación de los estafilococos por medio de estudios bioquímicos: algoritmo de pruebas usadas para diferenciar los estafilococos de mayor importancia clínica. Se necesitan pruebas adicionales para identificar a todas las especies diferentes.

INFECCIONES POR *S. AUREUS*

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

Staphylococcus aureus es parte de la microflora humana normal; aproximadamente 25 a 50% de las personas sanas pueden colonizarse de manera persistente o transitoria. La tasa de colonización es más elevada en diabéticos insulinodependientes, individuos infectados con VIH, pacientes sometidos a hemodiálisis y personas con lesiones cutáneas. La parte anterior de las fosas nasales son el sitio más frecuente de colonización humana, aunque también se coloniza piel (sobre todo cuando está lesionada), vagina, axila, perineo y orofaringe. Estos sitios de colonización sirven de reservorio para las cepas y las infecciones futuras, y las personas colonizadas con *S. aureus* corren un riesgo de infección subsiguiente más elevado que los individuos no colonizados.

En general, *S. aureus* es una causa importante de infecciones nosocomiales. Constituye el motivo más frecuente de infección en las incisiones quirúrgicas y ocupa el segundo lugar, después de los CoNS, como causa de bacteriemia primaria. Los aislados nosocomiales son cada vez más resistentes a múltiples fármacos. A nivel comunitario, *S. aureus* sigue siendo una causa importante de infecciones cutáneas y de partes blandas, de infecciones respiratorias y (en las personas que consumen drogas inyectables) de endocarditis infecciosa. La prevalencia creciente de tratamientos mediante infusión intravenosa en el hogar es otra causa de infecciones estafilocócicas extrahospitalarias.

Casi todas las personas que terminan por padecer infecciones por *S. aureus* lo hacen a partir de sus propias cepas colonizadoras. Sin embargo, el patógeno también puede adquirirse de otras personas o por exposición ambiental. Por lo general, la transmisión se origina en una colonización transitoria de las manos del personal sanitario, que así transfieren estas cepas de un paciente a otro. También se ha señalado la propagación de estafilococos en aerosoles procedentes de las secreciones respiratorias o nasales de individuos intensamente colonizados.

En los últimos 10 años se han comunicado múltiples brotes epidémicos de infecciones extrahospitalarias causadas por el estafilococo resistente a la meticilina (*methicillin-resistant* S. aureus, MRSA) en individuos sin exposición previa. Estos brotes epidémicos han ocurrido tanto en condiciones rurales como en urbanas en regiones muy diversas de todo el mundo. Los informes documentan un cambio espectacular en la epidemiología de las infecciones por MRSA. Los brotes epidémicos han ocurrido en grupos tan diversos como prisioneros, atletas, nativos estadounidenses y usuarios de drogas. Los factores de riesgo comunes a estos brotes epidémicos son las condiciones higiénicas deficientes, el contacto estrecho con personas infectadas, materiales contaminados y lesiones cutáneas. Las infecciones extrahospitalarias se han debido a un número limitado de cepas de MRSA. En Estados Unidos, la cepa USA300 ha sido la clona predominante y también es la causa de un número creciente de infecciones intrahospitalarias. Es de interés la capacidad evidente de las cepas de MRSA extrahospitalarias que producen enfermedad importante en individuos inmunocompetentes. Esta capacidad puede deberse a la presencia de diferentes genes productores de toxina en las cepas referidas.

PATOGENIA

Conceptos generales. *S. aureus* es un patógeno piógeno conocido por su capacidad de formar abscesos en los focos de infección tanto locales como metastásicos. Dicha respuesta patológica clásica a *S. aureus* define el marco dentro del que evolucionará la infección. Las bacterias de este tipo desencadenan una reacción inflamatoria que se caracteriza al principio por una respuesta intensa de leucocitos polimorfonucleares (PMN) y una infiltración ulterior de macrófagos y fibroblastos. Si la respuesta celular del hospedador (incluido el depósito de fibrina y colágena) no frena la infección, ésta se propaga a los tejidos vecinos o al torrente circulatorio.

En la enfermedad por estafilococos mediada por toxinas no siempre surge una infección clínica. Por ejemplo, si después de secretada, la toxina pasa a formar parte de algún alimento, puede surgir una intoxicación alimentaria por estafilococos en ausencia de bacterias viables. En el síndrome de choque tóxico (*toxic shock syndrome*, TSS) por estafilococos bastan condiciones que permitan la síntesis de la toxina en los sitios de colonización (p. ej., la presencia de un tapón superabsorbente) para que surja la enfermedad clínica.

Genoma de *S. aureus*. Se conoce la secuencia de todo el genoma de varias cepas de *S. aureus*. Entre los datos más interesantes están los siguientes: 1) se advierte un alto grado de semejanza en cuanto a secuencias de nucleótidos entre las distintas cepas. 2) Se adquiere una cantidad bastante grande de información genética por transferencia horizontal a partir de otras especies bacterianas. 3) *S. aureus* contiene diversos islotes de "patogenicidad" o "genó-

micos" característicos; se trata de elementos genéticos móviles que contienen cúmulos de genes de enterotoxinas y exotoxinas o determinantes de resistencia antimicrobiana. Entre los genes que están dentro de los islotes en cuestión figuran los que portan *mecA*, el gen encargado de la resistencia a la meticilina; los islotes que contienen esta resistencia reciben el nombre de *cromosomas en casete estafilocócicos* (*staphylococcal cassette chromosomes*, SCC*mec*) y su tamaño varía de casi 20 a 60 kb. Hasta la fecha se han identificado cinco casetes de este tipo. Los SCC*mec* de los tipos 4 y 5 se ha vinculado con cepas de MRSA de origen comunitario.

Un número limitado de clonas de MRSA ha sido la causa de la mayor parte de las infecciones extrahospitalarias e intrahospitalarias en todo el mundo. La comparación de estas cepas con las observadas en brotes epidémicos previos (p. ej., las cepas de fago 80/81 del decenio de 1950) ha revelado que se ha conservado de la secuencia de nucleótidos en el transcurso del tiempo. Tal observación sugiere que estas cepas poseen determinantes que facilitan su supervivencia y propagación.

Regulación de la expresión génica de la virulencia. En las enfermedades mediadas y no mediadas por toxinas de *S. aureus*, la expresión de los determinantes de virulencia propios de la infección depende de un conjunto de genes reguladores [como el regulador génico accesorio (*accessory gene regulator*, agr) y el regulador estafilocócico (*staphylococcal accessory regulator*, sar)] que controlan de manera coordinada la expresión de los genes de virulencia. El gen regulador *agr* forma parte de una vía de transducción de señales por detección de quórum que capta y reacciona al número de bacterias. Las proteínas de superficie del estafilococo se sintetizan durante la fase de crecimiento exponencial de la bacteria *in vitro*. En cambio, durante la fase de proliferación posexponencial se liberan las proteínas secretadas, como la toxina alfa, las enterotoxinas y enzimas de diverso tipo.

Se ha planteado la hipótesis de que dichos genes reguladores tendrían una función similar *in vivo*. Para que la invasión tenga éxito se necesita la expresión secuencial de los elementos bacterianos mencionados. Se necesita la presencia de adhesinas bacterianas para iniciar la colonización de las superficies hísticas del hospedador. La posterior liberación de varias enzimas le permite a la colonia obtener elementos nutricionales y a las bacterias propagarse a los tejidos vecinos. En estudios con cepas mutantes que tenían inactivados estos genes reguladores se advirtió una menor virulencia en algunos modelos animales de infección por *S. aureus*.

Patogenia de la infección invasora por *S. aureus*. Los estafilococos son microorganismos oportunistas; para que invadan al hospedador y causen infección se necesitan algunos de los factores siguientes o todos ellos: inoculación y colonización local de las superficies hísticas, invasión, evasión de la respuesta del hospedador y propagación metastásica. El comienzo de la infección por estafilococos obliga a que haya algún punto de transgresión o penetración de las barreras cutáneas o mucosas. Las cepas colonizantes o transferidas de una persona a otra se inoculan en la piel lesionada, las heridas o la corriente sanguínea.

En las infecciones por *S. aureus* surgen con frecuencia relativa recidivas, al parecer por la capacidad que tienen estos patógenos de sobrevivir, de persistir en estado inactivo en diversos tejidos y luego de causar infecciones por recrudescencia, cuando surgen situaciones idóneas para tal fin.

COLONIZACIÓN NASAL. La parte anterior de las fosas nasales es el principal sitio de colonización estafilocócica en el ser humano. La colonización al parecer implica la adherencia de *S. aureus* a la mucina nasal y a las células epiteliales queratinizadas de la parte anterior de las fosas nasales. Otros factores que contribuyen a la colonización son la influencia de otra microflora nasal residente y su densidad bacteriana, la lesión a la mucosa nasal (p. ej., la que resulta del uso de drogas por inhalación) y las propiedades antimicrobianas de las secreciones nasales.

INOCULACIÓN Y COLONIZACIÓN DE LAS SUPERFICIES HÍSTICAS. Los estafilococos pueden penetrar en los tejidos a raíz de excoriaciones leves, de la aplicación de medicamentos como la insulina o de la colocación de una vía intravenosa (IV). Una vez dentro del foco hístico, las bacterias se replican y colonizan las superficies de los tejidos del hospedador. Intervienen de manera importante como mediadores de la adherencia a dichos focos los miembros de una familia de proteínas de superficie de *S. aureus* con semejanza estructural, denominados MSCRAMM (componentes microbianos superficiales reconocedores de moléculas adherentes de la matriz [*microbial surface components recognizing adhesive matrix molecules*]). Los MSCRAMM, como la proteína de unión de la fibronectina, el factor aglutinante y la proteína de unión de la colágena, permiten a las bacterias colonizar diferentes superficies hísticas; las proteínas en cuestión contribuyen a la patogenia de infecciones invasoras como la endocarditis y la artritis, al facilitar la adherencia de *S. aureus* a las superficies en que están al descubierto la fibronectina, el fibrinógeno o la colágena.

Aunque clásicamente se conoce a los CoNS por su capacidad de elaborar biocapas y colonizar prótesis, *S. aureus* también posee los genes encargados de la formación de biocapas, el locus de adherencia intercelular (*ica*). La unión a tales dispositivos suele incluir la adherencia de los estafilococos a los constituyentes del suero que recubren la superficie de la prótesis. En consecuencia, suele aislarse *S. aureus* de las prótesis biomédicas infectadas.

INVASIÓN. Después de la colonización, los estafilococos se replican en el foco inicial de la infección y elaboran enzimas, proteasas, hialuronidasas, termonucleasas y lipasas, que facilitan la supervivencia bacteriana y se propagan localmente por las superficies hísticas, aunque no se ha establecido con exactitud su participación precisa en las infecciones. Las lipasas también pueden facilitar la supervivencia en las zonas con abundantes lípidos, como los folículos pilosos, en que suelen comenzar las infecciones por *S. aureus*. La leucocidina Panton-Valentine, una toxina de *S. aureus*, tiene acción citolítica sobre los polimorfonucleares, los macrófagos y los monocitos. Las cepas que elaboran esta toxina se han vinculado epidemiológicamente con las infecciones cutáneas y las más graves causadas por MRSA extrahospitalario. No se ha documentado la importancia biológica de la toxina.

Los cuadros generalizados pueden ser consecuencia de infecciones delimitadas o sistémicas. La pared celular estafilocócica, que consta de unidades alternas de ácido *N*-acetilmurámico y *N*-acetilglucosamina en combinación con un componente adicional de la pared, que es el ácido lipoteicoico, puede desencadenar una reacción inflamatoria, incluido un síndrome séptico. La reacción inflamatoria con signos indicativos de sepsis también puede ser desencadenada por la toxina estafilocócica alfa, que forma poros en diversas células eucariotas.

EVASIÓN DE LOS MECANISMOS DE DEFENSA DEL HOSPEDADOR. Un factor de máxima importancia para la invasión es la evasión de los mecanismos de defensa del hospedador. Los estafilococos poseen una microcápsula de polisacáridos antifagocíticos. Casi todas las infecciones por *S. aureus* en seres humanos son producidas por los tipos capsulares 5 y 8. La cápsula de *S. aureus* parece tener importancia en la inducción de abscesos. Los polisacáridos capsulares se caracterizan por un perfil de carga dipolar (presencia de moléculas de carga negativa y positiva al mismo tiempo) que es de máxima importancia para la formación de abscesos. La proteína A, un MSCRAMM característico de *S. aureus*, actúa como receptor de Fc. Se unen a la porción Fc de las IgG subclases 1, 2 y 4, impidiendo la opsonofagocitosis por los polimorfonucleares. Tanto la proteína inhibidora de la quimiotaxis de los estafilocócicos ([*chemotaxis inhibitory protein of staphylococci*, CHIPS], una proteína secretada) como la proteína de adherencia extracelular ([*extracellular adherence protein*, EAP], una proteína de superficie) interfieren en la migración de los polimorfonucleares a los sitios de infección. El elemento móvil catabólico de arginina (*arginine catabolic mobile element*, ACME), un conglomerado de genes específicos de la clona USA300, también facilita la evasión.

Otro mecanismo para evadir la respuesta del hospedador por parte de *S. aureus* es su capacidad de supervivencia intracelular. Los fagocitos profesionales como no profesionales son capaces de internalizar los estafilococos (ingerirlos y que queden en su interior). La internalización de estafilococos por las células endoteliales crea un santuario que protege a las bacterias contra las defensas del hospedador; también origina cambios celulares, como la expresión de receptores de integrinas y Fc que pueden contribuir a las manifestaciones sistémicas de la enfermedad, incluidas la septicemia y las vasculitis.

El entorno intracelular facilita la expresión fenotípica de variantes de *S. aureus* formadoras de colonias pequeñas. Estos mutantes auxotróficos para menadiona y hemina suelen ser deficitarios en toxina alfa y pueden persistir dentro de las células endoteliales. En condiciones normales, las variantes formadoras de colonias pequeñas sobreviven después de la administración de aminoglucósidos y aparecen con mayor frecuencia en los focos persistentes de infección (p. ej., infecciones crónicas de los huesos) y en las secreciones de las vías respiratorias de los individuos con fibrosis quística. Estas variantes constituyen otro mecanismo de supervivencia estafilocócica a largo plazo capaz de aumentar la posibilidad de recidiva. Por último, *S. aureus* sobrevive dentro de los polimorfonucleares y puede utilizarlos para propagarse y sembrar otros tejidos.

Respuesta del hospedador a la infección por *S. aureus*. La respuesta principal del hospedador a la infección por *S. aureus* es el alistamiento de polimorfonucleares (PMN). Estas células son atraídas a sitios de infección por componentes bacterianos, como los péptidos formilados o el peptidoglucano, así como por el factor de necrosis tumoral (*tumor necrosis factor*, TNF) de las citocinas y las interleucinas (IL) 1 y 6, las cuales son liberadas por macrófagos activados y células endoteliales.

Aunque la mayoría de las personas tienen anticuerpos antiestafilocócicos, se desconoce si sus niveles son cualitativa o cuantitativamente suficientes para proteger de la infección. Los anticuerpos anticapsulares y anti-MSCRAMM facilitan la opsonización *in vitro* y se han mostrado capaces de proteger contra la infección en varios modelos animales.

Grupos con mayor riesgo de infección. Algunas enfermedades parecen conllevar múltiples factores de riesgo de infección por *S. aureus*; por ejemplo, en el caso de la diabetes, hay una mayor frecuencia de colonización por dicho microorganismo; hay posibilidad de usar insulina inyectable y también de que sea deficiente la función leucocítica. Los sujetos con defectos cualitativos o cuantitativos de tipo congénito o adquirido en las funciones de los polimorfonucleares también están expuestos a un mayor peligro de mostrar infecciones por el microorganismo mencionado; comprenden los pacientes neutropénicos (p. ej., los que reciben quimioterapéuticos), los individuos con déficit de la capacidad de destrucción de estafilococos dentro de los leucocitos (p. ej., enfermedad granulomatosa crónica) y las personas con síndrome de Job o de Chédiak-Higashi. Otro grupo de sujetos con mayor riesgo lo constituyen quienes presentan anormalidades de la piel y los que utilizan dispositivos protésicos.

Patogenia de la enfermedad mediada por toxinas. *S. aureus* produce tres tipos de toxinas: citotoxinas (que fueron descritas en párrafos anteriores), superantígenos, que son toxinas pirógenas, y toxinas exfoliativas. Los datos epidemiológicos y los obtenidos de animales sugieren que la presencia de anticuerpos antitoxinas protege de la enfermedad en el TSS, la intoxicación alimentaria por estafilococos y el síndrome de dermatitis exfoliativa causado por dicho microorganismo (*staphylococcal scalded-skin syndrome*, SSSS). El cuadro patológico surge después de la síntesis y la absorción de la toxina, y de que ésta inicie la respuesta del hospedador.

ENTEROTOXINA Y TOXINA 1 DEL SÍNDROME DE CHOQUE TÓXICO (TSST-1). Los superantígenos toxínicos de acción pirógena son una familia de proteínas de tamaño molecular pequeño, estructuralmente semejantes, que originan dos enfermedades: el síndrome de choque tóxico (TSS) y la intoxicación alimentaria. El primero es consecuencia de la facultad que tienen las enterotoxinas y la toxina 1 del síndrome de choque tóxico (*toxic shock syndrome toxin 1*, TSST-1) de actuar como mitógenos en los linfocitos T. En el proceso de presentación de antígenos normal, éstos se procesan al principio en el interior de la célula y, después, los péptidos son presentados en el surco del complejo principal de histocompatibilidad (*major histocompatibility complex*, MHC) de clase II, lo que desencadena una respuesta medida en los linfocitos T. A diferencia de lo comentado, las enterotoxinas se unen directamente a la región invariable del MHC (por fuera del surco mencionado). Después, las enterotoxinas se unen a los receptores del linfocito T a través de la cadena vβ, lo que da lugar a una drástica sobrexpansión de los clones de células T (hasta 20% de la población total de células T).

La consecuencia de dicha expansión celular es una "tormenta de citocinas", en la que se liberan mediadores de la inflamación como el interferón (IFN) gamma, las interleucinas 1 y 6, y los factores de necrosis tumoral alfa y beta (TNF-α y TNF-β). El resultado es un cuadro multisistémico en el que aparece una constelación de signos y síntomas, como mialgias, fiebre, erupciones e hipotensión. Estos datos son similares a los que aparecen en el choque endotoxínico; sin embargo, los mecanismos patógenos son diferentes. Se ha planteado la hipótesis de que uno de los factores que participan en el TSS sería la liberación de endotoxina desde las vías gastrointestinales, lo que podría intensificar por sinergismo los efectos de la toxina.

Otra región de la molécula de enterotoxina es la que ocasiona los síntomas de intoxicación alimentaria. Las enterotoxinas son termoestables y sobreviven en entornos que destruirían a las bacterias. El cuadro patológico aparece por la ingestión de la toxina preformada y, en consecuencia, el periodo de incubación es breve (1 a 6 h). La toxina estimula el nervio neumogástrico y el centro del vómito en el encéfalo. También parece estimular la actividad peristáltica del intestino.

TOXINAS EXFOLIATIVAS Y SÍNDROME EXFOLIATIVO ESTAFILOCÓCICO. Las toxinas con acción exfoliativa son las que causan el síndrome exfoliativo estafilocócico. Las toxinas que ocasionan enfermedad en los seres humanos se han dividido en dos serotipos: ETA y ETB. Estas toxinas rompen los desmosomas que unen a las células vecinas. No se ha dilucidado el mecanismo por el que se produce tal rotura, pero los estudios sugieren que las toxinas poseen actividad de proteasa serínica, lo que (por mecanismos no dilucidados) desencadenaría la exfoliación. El resultado es la dehiscencia de la epidermis a nivel de la granulosa, fenómeno que desencadena la descamación superficial de la piel que es típica de la enfermedad.

DIAGNÓSTICO

Las infecciones por *S. aureus* pueden diagnosticarse fácilmente por medio de la tinción de Gram (fig. 129-1) y por el examen microscópico del contenido del absceso o del tejido infectado. El cultivo sistemático del material infectado suele generar resultados positivos, y los cultivos de sangre son a veces positivos incluso cuando la infección se localiza en zonas extravasculares. Para el diagnóstico rápido de la infección por el microorganismo mencionado se han aplicado métodos basados en la reacción en cadena de la polimerasa (*polymerase chain reaction*, PCR), que se utilizan con frecuencia creciente en los laboratorios de microbiología clínica. Hasta la fecha, los métodos serológicos no han sido útiles para el diagnóstico de las infecciones estafilocócicas. Sigue siendo un gran problema diagnóstico dilucidar si las personas con bacteriemia corroborada por *S. aureus* también tienen endocarditis infecciosa o algún foco metastásico infeccioso (véase "Bacteriemia, sepsis y endocarditis infecciosa" más adelante en el presente capítulo).

CUADRO 129-1 ENFERMEDADES CAUSADAS FRECUENTEMENTE POR *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*

- **Infecciones de piel y partes blandas**
  - Foliculitis
  - Furúnculo, ántrax
  - Celulitis
  - Impétigo
  - Mastitis
  - Infecciones de incisiones quirúrgicas
  - Hidradenitis supurativa
- **Infecciones musculoesqueléticas**
  - Artritis séptica
  - Osteomielitis
  - Piomiositis
  - Abscesos del psoas
- **Infecciones de vías respiratorias**
  - Neumonía por respiradores o nosocomial
  - Émbolos pulmonares sépticos
  - Neumonía posvírica (como influenza)
  - Empiema
- **Bacteriemia y sus complicaciones**
  - Sepsis, choque séptico
  - Focos metastásicos de infección (en riñones, articulaciones, huesos, pulmones)
  - Endocarditis infecciosa
- **Endocarditis infecciosa**
  - Por drogas inyectables
  - En válvulas originales
  - En prótesis valvulares
  - Nosocomial
- **Infecciones en dispositivos** (como catéteres intravasculares o prótesis articulares)
- **Enfermedades mediadas por toxinas**
  - Síndrome de choque tóxico
  - Intoxicación alimentaria
  - Síndrome exfoliativo estafilocócico
- **Infecciones invasoras extrahospitalarias por MRSA**
  - Fascitis necrosante
  - Síndrome de Waterhouse-Friderichsen
  - Neumonía necrosante
  - Púrpura fulminante

SÍNDROMES CLÍNICOS

(Cuadro 129-1)

Infecciones de piel y partes blandas. *S. aureus* origina infecciones cutáneas de diversa índole. Entre los factores predisponentes más frecuentes están las dermatosis, los daños de la piel (como el causado por picaduras de insectos o traumatismos menores), las inyecciones (como en el caso de la diabetes o el consumo de drogas inyectables) y la falta de aseo personal. Las infecciones en cuestión se caracterizan por la formación de vesículas pustulosas que suelen comenzar en los folículos pilosos y se propagan a los tejidos vecinos. La *foliculitis* es una infección superficial que afecta el folículo piloso en la que existe una zona central de purulencia (pus) rodeada de induración y eritema. Los *forúnculos* son lesiones más extensas y dolorosas que suelen aparecer en las regiones pilosas y húmedas del cuerpo, y que se extienden desde el folículo piloso hasta transformarse en un absceso verdadero con una zona de purulencia central. El *ántrax* se sitúa con mayor frecuencia en la mitad inferoposterior del cuello y es todavía más doloroso y grave, porque surge de la coalescencia de otras lesiones que abarcan la capa más profunda del tejido subcutáneo. En términos generales, los forúnculos y el ántrax se identifican fácilmente porque de ellos mana pus al comprimirlos o espontáneamente.

En 1 a 3% de las mujeres que amamantan a sus hijos surge mastitis. El cuadro infeccioso, que suele aparecer a las dos a tres semanas después del parto, se caracteriza por manifestaciones que van desde la celulitis, hasta la forma-

ción de abscesos. En los casos más graves suelen surgir signos de tipo general, como fiebre y escalofríos.

Otras infecciones cutáneas por *S. aureus* son el impétigo, la celulitis y la hidradenitis supurada (infecciones foliculares repetitivas en regiones como la axila). *S. aureus* es uno de los microorganismos patógenos más frecuentes en las infecciones de las incisiones quirúrgicas.

Cabe resaltar que muchos de estos síndromes también pueden deberse a estreptococos del grupo A o, con menos frecuencia, a otras especies de estreptococos.

Infecciones de tejidos musculoesqueléticos. *S. aureus* es uno de los microorganismos que con mayor frecuencia origina infecciones óseas (por diseminación hematógena y también por propagación de una parte blanda vecina).

En los niños, la *osteomielitis hematógena* afecta muy a menudo a los huesos largos. El cuadro inicial incluye fiebre y dolor óseo o aversión del pequeño a soportar pesos. Suele aumentar el número de leucocitos y la tasa de eritrosedimentación. Los cultivos de sangre son positivos en cerca de 50% de los casos. De ser necesario, normalmente resultan diagnósticos los cultivos y el estudio histopatológico de muestras óseas. Las radiografías corrientes pueden resultar normales incluso 14 días después de comenzar los síntomas. La gammagrafía con fosfonato de ^{99m}Tc suele identificar los primeros signos de la infección. La resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI) es más sensible que las otras técnicas para confirmar el diagnóstico radiológico.

En los adultos, la forma mencionada de osteomielitis que afecta los huesos largos es menos frecuente. Sin embargo, uno de los cuadros clínicos iniciales más comunes es la *osteomielitis vertebral*. Este trastorno suele observarse en personas con endocarditis, en las sometidas a hemodiálisis, en los diabéticos y en los adictos a drogas inyectables. Las infecciones de las vértebras pueden aparecer con dorsalgia y fiebre intensas, pero su presentación también suele ser menos grave, con dorsalgia crónica y febrícula. *S. aureus* es el patógeno que con mayor frecuencia causa abscesos epidurales, complicación que puede originar una afección del sistema nervioso. La persona se queja de dificultad para orinar o caminar, y de dolor radicular, además de los síntomas propios de la osteomielitis. La intervención quirúrgica en estos casos suele constituir una urgencia médica. Por medio de la resonancia magnética se confirma con bastante certeza el diagnóstico **(fig. 129-3)**.

Las infecciones óseas que son producto de la propagación desde tejidos vecinos tienden a surgir de infecciones de partes blandas, como en el caso de las úlceras diabéticas o vasculares, las operaciones y los traumatismos. El hecho de que el hueso quede al descubierto, de que haya una fístula húmeda, de que no cicatrice la lesión o que de ella mane ininterrumpidamente algún tipo de secreción, sugiere afección del hueso subyacente. La afección ósea se diagnostica mediante el cultivo óseo y el examen histopatológico (que revela, p. ej., datos de infiltración de PMN). La contaminación del material de cultivo por microorganismos de los tejidos vecinos dificulta el diagnóstico de osteomielitis cuando no se ha logrado la confirmación por métodos histopatológicos. Además, con los medios radiográficos resulta a veces difícil distinguir la osteomielitis de la infección de las partes blandas suprayacentes, con osteítis subyacente.

Tanto en niños como en adultos, *Staphylococcus aureus* es la causa más frecuente de *artritis séptica* en articulaciones nativas. La infección evoluciona rápidamente y puede acompañarse de destrucción articular extensa si no se trata. El cuadro se presenta con fiebre, hinchazón articular y dolor intenso al mover la articulación afectada. El líquido aspirado de la articulación es turbio, tiene más de 50 000 polimorfonucleares/µl y presenta cocos grampositivos en cúmulos en el estudio con tinción de Gram (fig. 129-1). En los adultos, la artritis puede deberse a traumatismos, operaciones o diseminación hematógena. Las articulaciones afectadas con mayor frecuencia son las rodillas, los hombros, las caderas y las interfalángicas. El cuadro suele comenzar en articulaciones que ya estaban dañadas por una artrosis o una artritis reumatoide. También se observan infecciones yatrógenas secundarias a aspiraciones o a la inyección de agentes en la articulación. En dichas situaciones la persona siente mayor dolor e hinchazón en la articulación afectada, junto con fiebre.

La *piomiositis* es una infección rara del músculo esquelético que se presenta principalmente en climas tropicales pero que también ocurre en pacientes inmunodeficientes o infectados con VIH. La piomiositis se manifiesta por fiebre, edema y dolor superpuesto al músculo afectado. La aspiración de líquido del tejido afectado revela pus. Si bien un antecedente de traumatismo guarda relación con la infección, no se ha esclarecido bien su patogenia.

Infecciones de vías respiratorias. Las infecciones de vías respiratorias causadas por *S. aureus* se observan en algunas situaciones clínicas precisas. *S. aureus* es la causa de infecciones graves en neonatos y lactantes; dichas infecciones se manifiestan al principio por disnea, fiebre e insuficiencia respiratoria. En las radiografías de tórax se advierten neumatoceles (cavidades de pared delgada y contornos filamentosos). El neumotórax y el empiema son complicaciones conocidas de este tipo de infección.

En los adultos, las infecciones pulmonares de tipo nosocomial por *S. aureus* suelen surgir en las personas intubadas (tráquea) o en las atendidas en unidades de cuidados intensivos. El cuadro inicial es similar al que se observa en las infecciones pulmonares por bacterias de otro tipo. Los pacientes generan volúmenes crecientes de esputo purulento y terminan por mostrar un cuadro disneico con fiebre y nuevos infiltrados pulmonares. Distinguir la neumonía bacteriana de las otras causas de insuficiencia respiratoria o nuevos infiltrados pulmonares en los enfermos críticos suele resultar difícil y depende de una constelación de datos clínicos, radiológicos y de laboratorio.

Las infecciones de vías respiratorias por *S. aureus* contraídas en la comunidad suelen surgir después de cuadros víricos o por efecto de émbolos pulmonares sépticos (p. ej., en usuarios de drogas inyectables). La influenza es la causa más común del primer tipo de cuadro inicial. Las manifestaciones iniciales son la fiebre, la generación de esputo sanguinolento y la presencia de neumatoceles en 50% de los campos pulmonares o de múltiples infiltrados pulmonares irregulares. El diagnóstico se hace por tinción de Gram y cultivo del esputo. Los cultivos de sangre, a pesar de resultar útiles, por lo regular no arrojan resultados positivos.

Bacteriemia, sepsis y endocarditis infecciosa. La bacteriemia por *S. aureus* puede complicarse con cuadros como sepsis, endocarditis, vasculitis o siembra metastásica (aparición de acumulaciones de pus o supuración en tejidos de otras localizaciones). Se ha calculado que la frecuencia de siembras metastásicas durante la bacteriemia llega incluso a 31%. Entre los tejidos afectados con mayor frecuencia están los huesos, las articulaciones, los riñones y los pulmones.

La identificación de estas complicaciones suele ser difícil cuando se usan sólo métodos de diagnóstico clínico y pruebas de laboratorio. Entre los trastornos coexistentes que suelen aparecer junto con la bacteriemia por *S. aureus* y que agravan el riesgo de complicaciones están la diabetes, la infección por VIH y la insuficiencia renal. Otros factores del hospedador que implican un mayor riesgo de complicaciones son el cuadro inicial con bacteriemia por *S. aureus* de origen comunitario (excepto en los consumidores de drogas inyec-

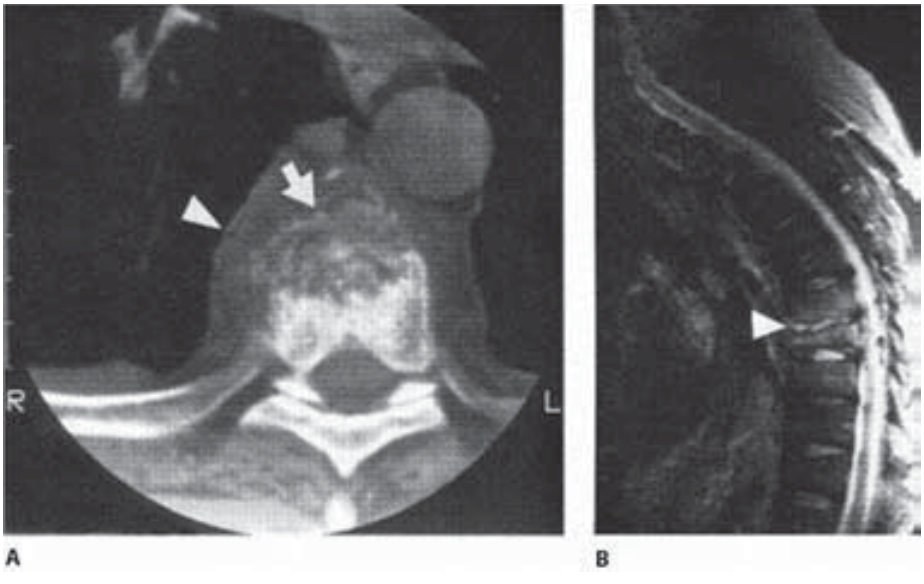

FIGURA 129-3. Osteomielitis vertebral por *S. aureus* que afecta al disco torácico situado entre T8 y T9 en un varón de 63 años. *A.* La lámina terminal inferior aparece dañada (*flecha*) y se identifica una tumoración paraespinal vecina (*punta de flecha*). ***B.*** Resonancia magnética sagital de la columna, ponderada en T2, en que se observa la parte anterior del cuerpo de la octava vértebra torácica en forma de cuña. (*Con autorización de MA Artinian et al: Images in clinical medicine. Vertebral osteomyelitis. N Engl J Med 329:399, 1993. © 1993 Massachusetts Medical Society. Reservados todos los derechos.*)

tables), la ausencia de algún foco primario identificable y la presencia de dispositivos protésicos u otro material.

Desde el punto de vista clínico, el cuadro inicial de la sepsis por *S. aureus* es semejante al observado en las sepsis por otras bacterias. Por lo regular se observa la secuencia de cambios hemodinámicos clásicamente descrita (que comienza con alcalosis respiratoria y manifestaciones clínicas como hipotensión y fiebre). El diagnóstico microbiológico se corrobora por la positividad de los cultivos de sangre.

La frecuencia global de endocarditis por *S. aureus* ha aumentado en los últimos 20 años. Tal microorganismo en la actualidad es la principal causa de endocarditis en todo el mundo y constituye 25 a 35% de los casos. El incremento se debe, por lo menos en parte, al mayor uso de dispositivos intravasculares; los estudios de ecocardiografía transesofágica (*transesophageal echocardiography*, TEE) han demostrado una frecuencia de endocarditis infecciosa de 25% en pacientes con bacteriemia por *S. aureus* y catéteres intravasculares. Otros factores que conllevan más riesgo de endocarditis son el uso de drogas inyectables, la hemodiálisis, la portación de dispositivos protésicos intravasculares y la inmunosupresión. Pese a la disponibilidad de antibióticos eficaces, las tasas de mortalidad por estas infecciones siguen fluctuando entre 20 y 40%, lo cual depende tanto del hospedador como de las características de la infección. Las complicaciones de la endocarditis por *S. aureus* incluyen insuficiencia vascular cardiaca, émbolos periféricos, siembras metastásicas y afección de sistema nervioso central (SNC).

Staphylococcus aureus es en la actualidad una causa principal de endocarditis en muchos países. La endocarditis por *S. aureus* se observa en cuatro situaciones clínicas: 1) endocarditis de la mitad derecha del corazón, vinculada con el consumo de drogas inyectables; 2) endocarditis de las válvulas originales de la mitad izquierda; 3) endocarditis de las prótesis valvulares, y 4) endocarditis nosocomial. En cada una de las situaciones mencionadas, el diagnóstico se confirma al identificar los estigmas clínicos que sugieren endocarditis, que comprenden manifestaciones cardiacas, como soplos nuevos o cambiantes en las válvulas del corazón; manifestaciones cutáneas de la endocarditis, como lesiones vasculíticas, nódulos de Osler o lesiones de Janeway; manifestaciones de la enfermedad embólica, y antecedentes que sugieran riesgo de bacteriemia por *S. aureus*. En caso de que no se identifique la antibioticoterapia previa, casi siempre son positivos los cultivos de sangre. La ecocardiografía transtorácica, que es menos sensible que la transesofágica, es menos invasiva y suele señalar la presencia de vegetaciones valvulares.

La endocarditis aguda derecha de la válvula tricúspide por *S. aureus* suele observarse en los adictos a drogas inyectables. El cuadro clásico inicial consiste en fiebre alta, aspecto clínico de intoxicación, dolor pleurítico y generación de esputo purulento (a veces sanguinolento). Las radiografías de tórax muestran datos indicativos de émbolos pulmonares sépticos (lesiones circulares pequeñas y periféricas que con el tiempo pueden mostrar cavidades). Un alto porcentaje de personas afectadas carece de antecedentes de daño valvular. En el comienzo de la enfermedad, el individuo puede mostrar sólo fiebre, sin signos cardiovasculares o de cualquier otra localización. Como consecuencia, resulta esencial para el diagnóstico un índice alto de sospecha clínica.

Las personas con antecedentes de daño valvular cardiaco suelen mostrar al principio una endocarditis valvular izquierda previamente dañada. Tienden a ser mayores que quienes presentan endocarditis del lado derecho, su pronóstico es peor y la incidencia de complicaciones es mayor (émbolos periféricos, descompensación cardiaca y siembra metastásica).

Staphylococcus aureus es uno de los patógenos que con mayor frecuencia origina endocarditis en las prótesis valvulares. La infección causada por este microorganismo es especialmente fulminante en el posoperatorio temprano y conlleva un alto índice de mortalidad. En casi todos los casos, las medidas médicas no son suficientes por sí solas y es necesario sustituir la válvula urgentemente. Los enfermos tienden a presentar insuficiencia valvular o abscesos de miocardio que nacen de la región del implante valvular.

La mayor frecuencia de endocarditis nosocomial (15 a 30% de los casos, según el estudio) refleja en parte el uso cada vez más frecuente de dispositivos intravasculares. La endocarditis causada por ellos suele depender de *S. aureus*; los pacientes están en estado crítico, reciben antibióticos por otras indicaciones y tienen otros cuadros coexistentes, razón por la cual no se identifica fácilmente el trastorno original objeto del diagnóstico.

Infecciones de vías urinarias. Las infecciones de las vías urinarias (*urinary tract infections*, UTI) pocas veces son causadas por *S. aureus*. A diferencia de muchos otros patógenos en esas vías, la presencia de *S. aureus* en la orina sugiere diseminación hematógena. Las infecciones ascendentes por ese microorganismo suelen ser consecuencia de la manipulación instrumental de las vías genitourinarias.

Infecciones relacionadas con dispositivos protésicos. *S. aureus* contribuye con una gran proporción de las infecciones relacionadas con dispositivos protésicos. Estas infecciones a menudo afectan catéteres intravasculares, válvulas protésicas, dispositivos ortopédicos, catéteres peritoneales o intraventriculares, dispositivos de asistencia ventricular izquierda e injertos vasculares. En contraste con la presentación más indolente de las infecciones por estafilococos coagulasanegativos, las infecciones por *S. aureus* relacionadas con el dispositivo a menudo se presentan de manera más aguda, y hay manifestaciones locales y generales. Las últimas infecciones también tienden a evolucionar con más rapidez. Es relativamente común encontrar un absceso en el sitio del dispositivo. La activación de estos abscesos y la obtención de hemocultivos son componentes importantes para establecer el diagnóstico. Las infecciones por *S. aureus* tienden a presentarse con más frecuencia poco después de la implantación, a menos que el dispositivo se utilice para acceso (p. ej., catéter intravascular o de hemodiálisis). En el último caso, pueden presentarse infecciones en cualquier momento. Al igual que en la mayor parte de las infecciones por dispositivos protésicos, el tratamiento satisfactorio por lo general implica retirar el dispositivo. Si se deja colocado será un nido potencial para las infecciones persistentes o recidivantes.

Infecciones relacionadas con MRSA extrahospitalario. Las múltiples manifestaciones clínicas raras que se encuentran en pacientes con infecciones por MRSA extrahospitalarias incluyen fascitis necrosante, neumonía necrosante y sepsis con síndrome de Waterhouse-Friderichsen o púrpura fulminante. Estas infecciones potencialmente letales reflejan la mayor virulencia de las cepas de *S. aureus* resistente a meticilina.

Enfermedades mediadas por toxinas • ***SÍNDROME DE CHOQUE TÓXICO (TSS).*** El TSS se identificó por primera vez en niños en 1978. Antes de 1985 ya había despertado la atención a nivel nacional en Estados Unidos, donde se detectó un gran brote en mujeres jóvenes, por lo demás sanas, que tenían la menstruación. Las investigaciones epidemiológicas señalaron que tales casos guardaban un vínculo importante con la menstruación y con el uso de un tapón muy absorbente que se había comercializado en fecha reciente. Estudios ulteriores demostraron la participación de la TSST-1 en la enfermedad. Al retirarse el tapón absorbente del comercio disminuyó rápidamente la incidencia de la enfermedad. Sin embargo, no cesó la notificación de casos menstruales y no menstruales.

El cuadro clínico inicial es semejante en las formas menstrual y no menstrual del TSS, aunque hay una diferencia clara en cuanto a la naturaleza del riesgo. No es necesaria la presencia previa de una infección clínica por *S. aureus*. El TSS es consecuencia de la elaboración de una enterotoxina o de TSST-1, una toxina parecida a la enterotoxina y estructuralmente similar. Más de 90% de los casos menstruales son causados por la TSST-1, en tanto que un alto porcentaje de los no menstruales son causados por las enterotoxinas.

El TSS comienza con síntomas bastante inespecíficos, similares a los del resfriado. En la variedad menstrual, el cuadro comienza dos a tres días después del inicio de la menstruación con fiebre, hipotensión y eritrodermia de intensidad variable. Es frecuente la afección de las mucosas (p. ej., hiperemia conjuntival). La enfermedad puede evolucionar rápidamente hacia síntomas como vómito, diarrea, confusión, mialgias y dolor abdominal, que reflejan la naturaleza multisistémica del problema y la afección del hígado, los riñones, las vías digestivas, el sistema nervioso central o varios de estos órganos. En la convalecencia, que tiene lugar una o dos semanas después de comenzar la enfermedad, se descama la piel. Las pruebas de laboratorio muestran hiperazoemia, leucocitosis, hipoalbuminemia, trombocitopenia y anormalidades de la función del hígado.

El diagnóstico del TSS depende aún de la identificación de un conjunto de signos y manifestaciones, más que de un dato específico **(cuadro 129-2)**. Parte de la definición reside en no contar con pruebas de laboratorio que denoten la presencia de otras enfermedades normalmente incluidas en el diagnóstico diferencial (p. ej., fiebre moteada de las Montañas Rocosas, rubéola o leptospirosis). Otras entidades que deben considerarse son los efectos tóxicos de las drogas, los exantemas víricos, la sepsis y la enfermedad de Kawasaki. El trastorno afecta sólo a las personas que no generan anticuerpos contra la TSST-1. Es posible que el cuadro reaparezca si no hay síntesis de anticuerpos después de la enfermedad.

INTOXICACIÓN ALIMENTARIA. *S. aureus* constituye una de las principales causas de brotes de infección de origen alimentario en Estados Unidos; en estos casos, si el microorganismo patógeno es *S. aureus*, proviene de la inoculación de una cepa toxígena en los alimentos por manipuladores colonizados. La toxina queda después incluida en productos promotores del crecimiento, como natillas, ensaladas de patata (papa) o carnes preparadas. Aunque se destruya la bac-

CUADRO 129-2 DEFINICIÓN DEL SÍNDROME DE CHOQUE TÓXICO POR *S. AUREUS*

1. Fiebre: temperatura de 38.9°C o mayor
2. Hipotensión: tensión sistólica de 90 mmHg o menor, o hipotensión ortostática (descenso ortostático de 15 mmHg o mayor en la tensión diastólica, síncope o mareo ortostático)
3. Erupción macular difusa con descamación una a dos semanas después del comienzo (incluidas palmas y plantas)
4. Afección de diversos órganos y sistemas
   a. Hígado: niveles de bilirrubina o aminotransferasas del doble de lo normal o mayores
   b. Sangre: recuento plaquetario; 100 000 trombocitos/μl o menos
   c. Riñones: nitrógeno ureico en sangre o nivel sérico de creatinina del doble que el límite superior de lo normal o mayor
   d. Mucosas: hiperemia en vagina, bucofaringe o conjuntivas
   e. Vías gastrointestinales: vómito o diarrea desde el comienzo de la enfermedad
   f. Aparato muscular: mialgias intensas o nivel sérico de creatinfosfocinasa del doble del límite superior de lo normal o mayores
   g. Sistema nervioso central: desorientación o alteración de la conciencia sin signos neurológicos focales y sin fiebre ni hipotensión
5. Negatividad de pruebas serológicas o de otro tipo, como las del sarampión, la leptospirosis o la fiebre moteada de las Montañas Rocosas, y también negatividad de los cultivos de sangre o líquido cefalorraquídeo en cuanto a microorganismos distintos de *S. aureus*

Fuente: con autorización de M Wharton et al: Case definitions for public health surveillance. MMWR 39:1, 1990.

FIGURA 129-4. Signos del síndrome exfoliativo estafilocócico en un niño de seis años. Se advierte el signo de Nikolsky, que es la separación de la capa superficial de la porción más externa de la epidermis. (*Con autorización de LA Schenfeld et al: Images in clinical medicine. Staphylococcal scalded skin syndrome. N Engl J Med 342:1178, 2000. © 2000 Massachusetts Medical Society. Reservados todos los derechos.*)

teria por calentamiento, la toxina termoestable se conserva. La enfermedad comienza en forma rápida y "explosiva", y sus manifestaciones surgen en el plazo de 1 a 6 h después de la ingestión del alimento contaminado. El cuadro se caracteriza por náusea y vómito, aunque también pueden surgir diarrea, hipotensión y deshidratación. Entre las entidades por incluir en el diagnóstico diferencial está la diarrea por otras causas, en particular la causada por toxinas similares (como las elaboradas por *Bacillus cereus*). La rapidez del comienzo, la ausencia de fiebre y la naturaleza epidémica del cuadro inicial deben considerarse sospecha de esta entidad. Los síntomas por lo común se resuelven en un plazo de 8 a 10 h. El diagnóstico se puede corroborar al demostrar la presencia de bacterias o de la enterotoxina en el alimento al que se atribuye el brote. El tratamiento incluye sólo medidas de sostén.

SÍNDROME EXFOLIATIVO ESTAFILOCÓCICO (SSSS). Este síndrome suele afectar a neonatos y niños. El trastorno varía desde la formación de ampollas delimitadas, hasta la exfoliación de gran parte de la superficie cutánea. La piel suele ser frágil, duele a la palpación y presenta ampollas de paredes finas llenas de líquido. Se rompen con una presión suave, quedando al descubierto las capas subyacentes (signo de Nikolsky; fig. 129-4). El trastorno no afecta normalmente a las mucosas. En la infección más generalizada hay síntomas de carácter general, como fiebre, letargo e irritabilidad con inapetencia. En los casos más extensos se pierden cantidades notables de líquido. La enfermedad suele surgir después de una infección localizada en alguno de los diversos sitios posibles. El SSSS es menos frecuente en adultos, pero puede aparecer después de infecciones causadas por cepas toxígenas exfoliativas.

PREVENCIÓN

Prevenir que se propaguen las infecciones por *S. aureus* en el entorno hospitalario entraña lavarse las manos y prestar atención a los métodos más apropiados de aislamiento. Algunos países escandinavos, por medio de prácticas de aislamiento estrictas, han logrado resultados extraordinariamente satisfactorios a la hora de evitar la introducción y diseminación del MRSA en los hospitales. Los resultados no han sido tan convincentes en otros países; es el caso de Estados Unidos y Gran Bretaña.

Se ha investigado en diversas situaciones clínicas el empleo de antimicrobianos tópicos (como la mupirocina) para eliminar la colonización de las vías nasales por *S. aureus* y así evitar infecciones ulteriores. La eliminación del estado de portador de *S. aureus* en las vías nasales ha disminuido la incidencia de infecciones en los individuos sometidos a hemodiálisis y diálisis peritoneal. Se ha investigado ampliamente la eficacia profiláctica de la mupirocina tópica aplicada a las fosas nasales. Si bien este fármaco elimina la colonización nasal por *S. aureus*, los estudios clínicos hasta la fecha no han logrado demostrar una reducción subsiguiente en la frecuencia de infecciones estafilocócicas.

Se está investigando una vacuna de polisacárido capsular con conjugado de proteína y anticuerpos a los dominios fijadores de ligando de varias MSCRAMM (p. ej., factor aglutinante). Si bien los estudios *in vivo* han sido favorables para prevenir o reducir la frecuencia de infecciones, ninguna de estas vacunas hasta el momento ha dado resultado en la profilaxis o en el tratamiento.

INFECCIONES POR ESTAFILOCOCOS COAGULASANEGATIVOS

Los CoNS, a pesar de ser mucho menos virulentos que *S. aureus*, constituyen algunos de los microorganismos que con mayor frecuencia originan infecciones en las prótesis. Alrededor de 50% de las especies identificadas de CoNS se han vinculado con infecciones en seres humanos. De las especies en cuestión, *S. epidermidis* ha sido el patógeno por lo general más común en el ser humano; este integrante de la flora humana aparece en la piel (en la que representa la especie bacteriana más abundante) y también en la bucofaringe y la vagina. *S. saprophyticus*, que es una especie resistente a novobiocina, es un patógeno presente en infecciones de las vías urinarias.

PATOGENIA

Entre los CoNS, *S. epidermidis* es la especie que más a menudo se asocia con infecciones de los dispositivos protésicos. La infección es un fenómeno bifásico en el que primero se produce la adherencia al dispositivo y después su colonización. *S. epidermidis* está especialmente adaptado para colonizar dichos dispositivos gracias a su capacidad de elaborar el polisacárido extracelular (sedimento) que facilita la formación de una biocapa protectora en la superficie del dispositivo.

El material protésico implantado suele estar recubierto de constituyentes hísticos o del suero del hospedador, como fibrinógeno o fibronectina. Estas moléculas actúan como ligandos capaces de tender puentes de unión y de facilitar la adherencia de la bacteria a la superficie del dispositivo. Una serie de proteínas de superficie, como autolisina (AtlE), proteína fijadora de fibrinógeno y proteína relacionada con la acumulación (*accumulation-associated protein*, AAP), son importantes en la adherencia a las superficies modificadas o no modificadas de prótesis. El polisacárido adhesina intercelular facilita la colonización estafilocócica subsiguiente y la acumulación en la superficie del dispositivo. En *S. epidermidis*, los genes *ica* se encuentran en cepas relacionadas con infecciones por dispositivos con más frecuencia que en las cepas relacionadas con la colonización de superficies de mucosas. La biopelícula al parecer hace las veces de una barrera que protege a las bacterias de los mecanismos de defensa del hospedador y también de los antibióticos, y a la vez proporciona un medio adecuado para la supervivencia de la bacteria. El ácido poli-γ-DL-glutámico es secretado por *S. epidermidis* y favorece la protección contra la fagocitosis por neutrófilos.

Otras dos especies más de estafilococos, *Staphylococcus lugdunensis* y *Staphylococcus schleiferi*, originan infecciones más graves (endocarditis en válvulas originales y osteomielitis) que las producidas por otros estafilococos coagulasanegativos. No se tiene explicación de esta virulencia mayor, aunque las dos especies parecen compartir con *S. aureus* más determinantes de virulencia (p. ej., el factor de agrupación y la lipasa) que otros estafilococos coagulasanegativos.

La capacidad de *S. saprophyticus* para causar infecciones de vías urinarias en las mujeres jóvenes parece vinculada con una mayor capacidad de adherirse a las células uroepiteliales. Pudiera contribuir a esta afinidad la hemaglutinina-adhesina de 160 kilodaltones.

DIAGNÓSTICO

No es difícil detectar estafilococos coagulasanegativos en los focos de infección o en la corriente sanguínea por los métodos de cultivo microbiológicos comunes, pero la interpretación de los resultados suele ser problemática. Estos microorganismos aparecen en gran cantidad en la piel, por lo que a menudo contaminan los cultivos. Se ha calculado que sólo 10 a 25% de los cultivos de sangre en que se identifican CoNS reflejan una bacteriemia verdadera. Surgen problemas similares con los cultivos de material procedente de otros sitios. Entre los datos clínicos que sugieren una bacteriemia verdadera están la fiebre, los signos de infección local (eritema o drenaje purulento en el sitio del catéter intravenoso), la leucocitosis y los signos sistémicos de sepsis. Entre los resultados de laboratorio que sugieren una bacteriemia verdadera están los múltiples cultivos separados positivos para la misma cepa (es decir, la misma especie con el mismo antibioticograma o con una huella de DNA muy similar), la proliferación de la cepa en el plazo de 48 h y la proliferación de las bacterias en recipientes para aerobios y anaerobios.

SÍNDROMES CLÍNICOS

Los CoNS pueden originar infecciones de diversa índole en las prótesis de válvulas cardiacas y articulares, los injertos vasculares, los dispositivos intravasculares y las derivaciones en el sistema nervioso central. En todas las situaciones anteriores, el cuadro clínico inicial es semejante. Los signos de infección delimitados suelen ser sutiles, la evolución de la enfermedad es lenta y los signos sistémicos suelen ser escasos. A veces se advierten signos manifiestos de infección, como drenaje purulento, dolor en el sitio afectado o aflojamiento de la prótesis implantada. Es frecuente la fiebre, aunque no siempre aparece y a veces hay leucocitosis leve.

Son poco frecuentes las infecciones no vinculadas con dispositivos protésicos, aunque los estafilococos coagulasanegativos serían la causa de cerca de 5% de las endocarditis de válvulas originales en algunas revisiones. *S. lugdunensis* parece un patógeno más enérgico en tales circunstancias; causa una mayor mortalidad y una destrucción más rápida de la válvula, con formación de abscesos.

℞ INFECCIONES ESTAFILOCÓCICAS

PRINCIPIOS GENERALES DEL TRATAMIENTO. La incisión quirúrgica y el drenaje de todos los abscesos purulentos constituyen la intervención terapéutica más importante en las infecciones estafilocócicas. El surgimiento de MRSA en la comunidad ha aumentado la importancia de obtener cultivo de todos los abscesos a fin de identificar microorganismos patógenos y determinar la susceptibilidad antimicrobiana. Existen pocas probabilidades de obtener buenos resultados con el tratamiento en las infecciones de prótesis si no se las extrae. En las pocas situaciones en que resulte imposible la extracción, o cuando la infección provenga de CoNS, quizá esté justificado ensayar un tratamiento médico sin extraer el dispositivo. Como el riesgo de complicaciones de la bacteriemia de *S. aureus* es bien conocido, el tratamiento es normalmente prolongado (cuatro a ocho semanas), salvo si se detecta que el paciente pertenece al pequeño porcentaje de individuos que tienen un riesgo pequeño de complicaciones, como son los enfermos inmunocompetentes y aquéllos cuya infección por *S. aureus* se vincula con un foco eliminable (como un catéter intravenoso) y cuyo dispositivo se extrae en muy breve plazo.

DURACIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO. Subsisten los debates respecto a la duración del tratamiento contra las infecciones bacteriémicas por *S. aureus*. Ningún estudio prospectivo, de control cuidadoso, ha enfocado tal cuestión. Un metaanálisis de estudios importantes sobre este aspecto concluyó que hoy en día no se cuenta con datos suficientes para definir qué pacientes son aptos para los tratamientos de duración breve (dos semanas en lugar de cuatro a ocho).

Entre las manifestaciones que se vinculan con mayor riesgo de bacteriemia complicada están la persistencia de cultivos sanguíneos positivos a las 48 a 96 h de emprender el tratamiento, el contagio de la infección en la comunidad, la falta de retiro de focos eliminables de infección (p. ej., catéteres intravasculares) y las manifestaciones cutáneas y embólicas de la infección. En los individuos inmunocompetentes en que se tenga planeado un tratamiento de corta duración estaría justificada la práctica de un ecocardiograma transesofágico para descartar una endocarditis, ya que ni los datos clínicos ni los de laboratorio bastan para corroborar la afección del corazón. Además, también conviene realizar un estudio radiológico intensivo para identificar posibles acumulaciones metastásicas. Se necesita una evaluación cuidadosa de todos los sitios sintomáticos.

SELECCIÓN DE LOS ANTIMICROBIANOS. Cada vez ha resultado más difícil escoger los antimicrobianos para combatir las infecciones por estafilococos coagulasapositivos y CoNS, ante la prevalencia de las cepas resistentes a múltiples fármacos. Los datos reunidos por los *Centers for Disease Control and Prevention*, obtenidos de unidades de cuidados intensivos de Estados Unidos (1988 a 1998), indican un aumento impresionante del número de cepas aisladas que ya sólo son sensibles a la vancomicina. Esta tendencia fue mucho más manifiesta en el caso de los CoNS: más de 80% de los aislados en hospitales son resistentes a la meticilina, y estas cepas de MRSA también son, en su mayor parte, normalmente resistentes al resto de los antibióticos. La selección de los agentes antimicrobianos para tratar la infección por *S. aureus* es semejante a la que se hace en las infecciones por CoNS; por ambas causas, se exponen juntas las opciones terapéuticas contra dichos patógenos y se resumen en el **cuadro 129-3**.

Como los plásmidos que contienen la enzima penicilinasa están ampliamente diseminados, son pocas las cepas de estafilococos (<5%) que siguen siendo sensibles a la penicilina. Sin embargo, contra estas cepas sensibles, la penicilina sigue siendo el fármaco preferente. Los aislados resistentes a penicilina se tratan con penicilinas semisintéticas resistentes a la penicilinasa (*semisynthetic penicillinase-resistant penicillins*, SPRP), como la oxacilina o la nafcilina. En la actualidad se usa poco la meticilina, que fue la primera de las SPRP. Otros agentes terapéuticos a los que cabe recurrir en estas infecciones son las cefalosporinas; las de segunda y tercera generación no brindan ventaja terapéutica alguna en comparación con las de primera generación en el tratamiento de las infecciones por estafilococos. El carbapenem imipenem posee una actividad excelente contra *S. aureus* sensible a meticilina (*methicillin-sensitive* S. aureus, MSSA), pero no *S. aureus* resistente a meticilina.

Un año después de introducirse la meticilina ya se había comunicado el aislamiento de un MRSA. Desde esa fecha, la prevalencia del microorganismo se ha incrementado constantemente. En muchos hospitales, 40 a 50% de los aislados de *S. aureus* son resistentes a meticilina, y este fenómeno denota resistencia a todas las SPRP y también a todas las cefalosporinas. Muchos aislados de MRSA también son resistentes a otras familias de antimicrobianos, como los aminoglucósidos, las quinolonas y los macrólidos.

La resistencia a la meticilina se explica por la aparición de una nueva proteína de unión a la penicilina ([*penicillin-binding protein*, PBP], la 2a o 2′); esta proteína es sintetizada por el gen *mecA*, que forma parte (según ya fue comentado) de un gran elemento genético móvil (una isla de patogenicidad o genómica), el llamado cromosoma en casete estafilocócico (SCC*mec*). Se ha planteado la hipótesis de que la adquisición de dicho material genético sea consecuencia de la transferencia horizontal desde una especie afín de estafilococos, como *S. sciuri*. La expresión fenotípica de la resistencia a la meticilina puede ser constitutiva (expresada en todos los microorganismos de una población) o heterogénea (expresada por una parte del total de la población de microorganismos). Es difícil detectar la resistencia a dicho antibiótico en un laboratorio de microbiología clínica cuando la cepa expresa una resistencia heterogénea. En estas situaciones se efectúan sistemáticamente pruebas de sensibilidad a temperaturas reducidas (≤35°C durante 24 h) y con mayores concentraciones de sal en el medio de cultivo, para intensificar la expresión de la resistencia. Además de las técnicas de PCR, recientemente se han creado métodos rápidos para detectar la resistencia a la meticilina.

La vancomicina es el fármaco preferente para tratar las infecciones por estafilococos resistentes a meticilina. Como su acción bactericida es menor que la de los lactámicos beta, sólo debe utilizarse después de un análisis cuidadoso y en sujetos con antecedentes de alergia a estos últimos antibióticos. En 1997 se señaló la aparición en Japón de una cepa de *S. aureus* con menor sensibilidad a la vancomicina (*vancomycin intermediate* S. aureus, *VISA*). Más tarde se notificó la aparición de microorganismos VISA en sitios alejados geográficamente. Todas las cepas eran resistentes a meticilina y otros antimicrobianos. Las cepas VISA parece que evolucionaron (bajo la presión selectiva de la exposición a la vancomicina) a partir de cepas sensibles a vancomicina pero heterogéneas, y una proporción pequeña de la población bacteriana expresó el fenotipo de la resistencia. No se ha identificado el mecanismo de resistencia propio de los VISA, pero parece consistir en una anomalía de la pared celular. La vancomicina queda atrapada en los enlaces cruzados anormales entre peptidoglucanos y no puede llegar al sitio donde actúa normalmente.

En el año 2002 se publicó la identificación del primer aislado clínico de *S. aureus* totalmente resistente a la vancomicina. La resistencia de éste y de otro aislado clínico posterior se debía a la presencia de *vanA*, el gen encargado de la expresión de la resistencia a vancomicina en los enterococos. Dicha observación sugirió que la resistencia se adquiría por transferencia conyugal horizontal a partir de una cepa de *Enterococcus faecalis* resistente a vancomicina. Varios enfermos presentaban MRSA y también enterococos resistentes a vancomicina en los cultivos de material obtenido de los focos de infección. Los microorganismos siguieron siendo sensibles a fármacos como el cloranfenicol, el linezolid, la minociclina, la quinupristina-dalfopristina y el trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX). Del gen *vanA* depende la síntesis del dipéptido D-Ala-D-Lac en vez de D-Ala-D-Ala. La vancomicina no es capaz de unirse al péptido alterado.

Otros fármacos que pueden utilizarse en el lugar de los lactámicos beta y la vancomicina tienen menor actividad antiestafilocócica. Las quinolonas muestran una actividad *in vitro* razonable contra dichos microorganismos, pero ha aumentado poco a poco

CUADRO 129-3 TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO DE INFECCIONES ESTAFILOCÓCICAS GRAVES[a]

Sensibilidad/ resistencia de la cepa	Medicamento de elección	Alternativa(s)	Comentarios
Sensible a penicilina	Penicilina G (14 mU cada 4 h)	Nafcilina (2 g cada 4 h) u oxacilina (2 g cada 4 h), cefazolina (2 g cada 8 h), vancomicina (1 g cada 12 h[b])	Menos de 5% de las cepas son sensibles a la penicilina.
Sensible a meticilina	Nafcilina u oxacilina (2 g cada 4 h)	Cefazolina (2 g cada 8 h[b]), vancomicina (1 g cada 12 h[b])	Los pacientes con alergia a la penicilina pueden tratarse con una cefalosporina si la alergia no implica una reacción anafiláctica o acelerada; la vancomicina es la alternativa. La desensibilización a lactámicos beta está indicada en algunos casos de infección grave en la que se requiere actividad bactericida máxima (p. ej., endocarditis de válvula protésica[c]). La lactamasa beta tipo A rápidamente hidroliza la cefazolina y reduce su eficacia en la endocarditis.
Resistente a meticilina	Vancomicina (1 g cada 12 h[b])	TMP-SMX (TMP, 5 mg/kg cada 12 h[b]), minociclina o doxiciclina (100 mg PO cada 12 h[b]), ciprofloxacina (400 mg cada 12 h[b]), levofloxacina (500 mg cada 24 h[b]), quinupristina/dalfopristina (7.5 mg/kg cada 8 h), linezolid (600 mg cada 12 h *excepto:* 400 mg cada 12 h durante infecciones cutáneas no complicadas); daptomicina (4-6 mg/kg cada 24 h[b,c]) para bacteriemia, endocarditis o infecciones cutáneas complicadas; tigeciclina (100 mg IV una vez, luego 50 mg cada 12 h) para infecciones cutáneas y de tejidos blandos; medicamentos en fase de investigación: oritavancina, dalbavancina, telavancina	Se requieren pruebas de sensibilidad antes de utilizar un medicamento alternativo. Los medicamentos complementarios (los que deben utilizarse únicamente combinados con otros antimicrobianos) incluyen gentamicina (1 mg/kg cada 8 h[b]), rifampicina (300 mg PO cada 8 h) y ácido fusídico (500 mg cada 8 h; no fácilmente disponibles en Estados Unidos). La quinupristina y la dalfopristina son bactericidas contra cepas resistentes a la meticilina, a menos que la cepa sea resistente a la eritromicina o a la clindamicina. Las quinolonas más nuevas tienen la actividad *in vitro* contra cepas resistentes a ciprofloxacina; la resistencia puede aparecer durante el tratamiento. La eficacia del tratamiento complementario no está bien documentada en muchas circunstancias. Tanto linezolid como quinupristina y dalfopristina han mostrado actividad *in vitro* contra la mayor parte de las cepas VISA y VRSA. Véase en la nota del pie del cuadro el tratamiento de la endocarditis de prótesis valvular.[d]
Resistente a meticilina con resistencia intermedia o completa a vancomicina[e]	No documentado	Igual que para cepas resistentes a la meticilina; verifíquense susceptibilidades a antibiótico	Igual que para las cepas resistentes a la meticilina; verifíquense susceptiblidades a antibióticos.
Todavía se desconoce (es decir, tratamiento empírico)	Vancomicina (1 g cada 12 h)	___	El tratamiento empírico se administra cuando se desconoce la susceptibilidad de la cepa. Se recomienda la vancomicina con o sin un aminoglucósido en infecciones extrahospitalarias u hospitalarias sospechadas por *S. aureus* debido a la mayor frecuencia de cepas resistentes a la meticilina en la comunidad.

[a] Las dosificaciones recomendadas son para adultos con funcionamiento renal y hepático normal. La vía de administración es intravenosa a menos que se especifique lo contrario.
[b] La dosificación debe ajustarse en pacientes con reducción en la depuración de creatinina.
[c] No se puede utilizar daptomicina para la neumonía.
[d] Para el tratamiento de la endocarditis de válvula protésica, se recomienda añadir gentamicina (1 mg/kg cada 8 h) y rifampicina (300 mg PO cada 8 h), y ajuste en la dosificación de la gentamicina si está reducida la tasa de depuración de creatinina.
[e] Se han comunicado infecciones clínicas por cepas de *S. aureus* resistentes a la vancomicina.
Fuente: modificado con autorización de *New England Journal of Medicine* (Lowy, 1998). © 1998 Massachusetts Medical Society. Todos los derechos reservados.
Nota: TMP-SMX, trimetoprim-sulfametoxasol; VISA, *S. aureus* con resistencia intermedia a la vancomicina; VRSA, *S. aureus* resistente a la vancomicina (*vancomycin-resistant* S. aureus); PO, vía oral.

la frecuencia con que surge la resistencia a las fluoroquinolonas, en particular entre los microorganismos resistentes a la meticilina. Los estafilococos sensibles a meticilina han seguido siendo más sensibles a las fluoroquinolonas que las cepas resistentes a dicho antibiótico. De interés particular entre las cepas resistentes a meticilina es la posible aparición de resistencia a las quinolonas durante el tratamiento. La resistencia a estos fármacos es más bien un fenómeno cromosómico y se debe a mutaciones en los genes de la topoisomerasa IV o la girasa del DNA, aunque podrían contribuir también las bombas de eflujo plurifarmacológicas. Las nuevas quinolonas tienen una mayor actividad *in vitro* contra los estafilococos, pero no se sabe si ello se podría traducir en una intensificación de la actividad *in vivo*. Se han utilizado con buenos resultados otros antibióticos, como la minociclina y el TMP-SMX, para combatir las infecciones por estafilococos resistentes a meticilina en los casos de toxicidad o intolerancia a la vancomicina.

Entre los nuevos agentes antiestafilocócicos la estreptogramina parenteral quinupristina-dalfopristina presenta actividad bactericida frente a todos los estafilococos, incluidas las cepas VISA. Dicho fármaco se ha utilizado con buenos resultados para combatir infecciones graves por MRSA. En los casos de resistencia a la eritromicina o la clindamicina, tiene efecto bacteriostático contra los estafilococos.

El linezolid (el primer miembro de una nueva familia de fármacos, las oxazolidinonas) es bacteriostático frente a los estafilococos, se tolera bien y tiene la ventaja de que su biodisponibilidad es similar después de su administración oral o parenteral. No se han comunicado resistencias cruzadas con otros inhibidores de la síntesis de proteínas. Los casos de resistencia a dicho fármaco han sido escasos, aunque se ha notificado, como mínimo, una cepa clínica resistente. No se ha determinado la eficacia del linezolid en el tratamiento de las infecciones profundas, como la osteomielitis. No hay datos suficientes sobre la eficacia de la quinupristina-dalfopristina y el linezolid en el tratamiento de la endocarditis infecciosa. La daptomicina, un nuevo agente bactericida parenteral con actividad antiestafilocócica, está autorizada para el tratamiento de las bacteriemias (lo que incluye endocarditis del lado derecho) e infecciones cutáneas complicadas. No es eficaz en las infecciones respiratorias. Este medicamento tiene un mecanismo de acción novedoso: destruye la membrana citoplásmica. Se ha notificado la resistencia estafilocócica a la daptomicina. La tigeciclina, un análogo de minociclina de amplio espectro, tiene actividad bacteriostática contra MRSA y su empleo está aprobado en infecciones de la piel y de los tejidos blandos, lo mismo que en las infecciones intraabdominales causadas por *S. aureus*. Se están realizando ensayos clínicos con una serie de agentes antiestafilocócicos adicionales (p. ej., dalbavancina, oritavancina y ceftobiprole).

A veces se utilizan combinaciones de antiestafilocócicos para intensificar la actividad bactericida en el tratamiento de infecciones como la endocarditis o la osteomielitis. En algunos casos (como la endocarditis de la mitad derecha del corazón) se utilizan combinaciones medicamentosas para acortar la duración del tratamiento. Una de ellas es la de rifampicina, aminoglucósidos (como gentamicina) y ácido fusídico (no se encuentra fácilmente en Estados Unidos). Los agentes mencionados solos no son eficaces, por la aparición frecuente de resistencias a los mismos; sin embargo, podrían resultar útiles combinados con otros agentes, por poseer actividad bactericida contra los estafilococos.

Los estudios *in vitro* han demostrado que las siguientes combinaciones presentan sinergismo contra los estafilococos: 1) lactámicos beta y aminoglucósidos; 2) vancomicina y gentamicina; 3) vancomicina, gentamicina y rifampicina (contra los CoNS), y 4) vancomicina y rifampicina. En varios casos, estas observaciones *in vitro* se han visto

respaldadas por estudios que han utilizado modelos experimentales de endocarditis en animales. Hay información limitada sobre las combinaciones, que incluye los agentes más nuevos como la daptomicina y la tigeciclina.

ANTIMICROBIANOS EN SITUACIONES ESPECIALES. En las infecciones cutáneas y de partes blandas no complicadas, se obtienen buenos resultados con los agentes antiestafilocócicos orales. En otras infecciones conviene el tratamiento parenteral.

La endocarditis por *S. aureus* suele ser una infección aguda y potencialmente fatal. Por tal razón, es necesario realizar hemocultivos lo antes posible y emprender de inmediato un tratamiento antimicrobiano empírico. En el caso de la endocarditis valvular por *S. aureus*, suele utilizarse una combinación de antimicrobianos. En un gran estudio prospectivo, una SPRP combinada con un aminoglucósido no modificó los resultados clínicos, pero acortó la duración de la bacteriemia por *S. aureus*. Como consecuencia, muchos clínicos comienzan el tratamiento de las infecciones potencialmente fatales con un lactámico beta y un aminoglucósido (gentamicina, 1 mg/kg por vía intravenosa cada 8 h) durante tres a cinco días. Si se aísla una cepa de MRSA habrá que administrar vancomicina, 30 mg/kg cada 24 h en dos dosis iguales, hasta alcanzar un total de 2 g. Los pacientes reciben tratamiento durante seis semanas.

En la endocarditis valvuloprotésica suele ser necesaria una operación, además de la antibioticoterapia. Se recomienda combinar un agente lactámico beta (o en caso de resistencia del microorganismo, vancomicina, 30 mg/kg cada 24 h, en dos dosis iguales, hasta alcanzar un total de 2 g) con un aminoglucósido (gentamicina, 1 mg/kg por vía intravenosa cada 8 h) y rifampicina oral o IV, 300 mg cada 8 h. Esta combinación se utiliza para que no surja una posible resistencia a la rifampicina durante el tratamiento si se usan sólo dos fármacos.

En caso de osteomielitis hematógena o artritis séptica en los niños, por lo común se obtienen resultados satisfactorios con un ciclo de cuatro semanas de tratamiento. En los adultos, este ciclo suele ser más largo. En las formas crónicas de osteomielitis se necesita un desbridamiento quirúrgico en combinación con los antimicrobianos. En las infecciones articulares, un componente crítico de tratamiento es la aspiración repetida o la artroscopia de la articulación afectada, para evitar el daño causado por los leucocitos. Se ha utilizado con buenos resultados la combinación de rifampicina y ciprofloxacina, en particular para tratar las infecciones de las prótesis articulares y cuando resulta imposible extraer el dispositivo. La eficacia de esta combinación podría reflejar una mayor actividad contra los estafilococos de las biopelículas, así como la consecución de concentraciones intracelulares eficaces.

La selección del tratamiento empírico contra las infecciones por estafilococos depende en parte de los datos de sensibilidad (antibioticogramas) de cada región geográfica. Cada vez más, la vancomicina (en combinación con un aminoglucósido o rifampicina contra las infecciones graves) es el fármaco preferente para las infecciones de origen tanto comunitario como nosocomial.

El incremento en las infecciones extrahospitalarias de la piel y los tejidos blandos por MRSA ha dirigido la atención a la necesidad de iniciar tratamiento empírico apropiado. Los agentes orales que han sido eficaces contra estas cepas incluyen clindamicina, TMP-SMX, doxiciclina y linezolid. Ha variado la susceptibilidad antimicrobiana de las cepas en diferentes regiones geográficas.

TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DE CHOQUE TÓXICO. El elemento básico del tratamiento del TSS lo constituyen las medidas de sostén, para revertir la hipotensión. Se necesitan líquidos y vasopresores. Los tapones y demás materiales de taponamiento deben extraerse a corto plazo. La utilidad de los antibióticos es menos clara. Algunos investigadores recomiendan combinar la clindamicina con una penicilina semisintética. La primera se recomienda porque, al ser inhibidora de la síntesis de proteínas, aminora la síntesis de toxinas *in vitro*. Se sugiere el uso de una penicilina semisintética para eliminar cualquier foco posible de infección y para erradicar el estado de portador, que podría aumentar la probabilidad de una recidiva. Informes aislados corroboran el empleo provechoso de la inmunoglobulina intravenosa para combatir el TSS. Hoy en día la utilidad de los glucocorticoides en el tratamiento de esta enfermedad no está clara.

TRATAMIENTO DE OTRAS ENFERMEDADES MEDIADAS POR TOXINAS. El tratamiento de la intoxicación alimentaria por estafilococos es totalmente de apoyo. En el SSSS, el tratamiento antiestafilocócico se orienta hacia el foco primario de infección.

LECTURAS ADICIONALES

Diep BA et al: Complete genome sequence of USA300, an epidemic clone of community-acquired meticillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Lancet 367:731, 2006

Fowler VG Jr et al: *Staphylococcus aureus* endocarditis: A consequence of medical progress. JAMA 293:3012, 2005

——— et al: Role of echocardiography in evaluation of patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia: Experience in 103 patients. J Am Coll Cardiol 30:1072, 1997

Fridkin SK et al: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* disease in three communities. N Engl J Med 352:1436, 2005

Grundmann H et al: Emergence and resurgence of meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* as a public-health threat. Lancet 368:874, 2006

Lowy FD: Antimicrobial resistance: The example of *Staphylococcus aureus*. J Clin Invest 111:1265, 2003

McCormick JK et al: Toxic shock syndrome and bacterial superantigens: An update. Annu Rev Microbiol 55:77, 2001

Moran GJ et al: Methicillin-resistant S. *aureus* infections among patients in the emergency department. N Engl J Med 355:666, 2006

Mylotte JM, Tayara A: *Staphylococcus aureus* bacteremia: Predictors of 30-day mortality in a large cohort. Clin Infect Dis 31:1170, 2000

Seybold U et al: Emergence of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* USA300 genotype as a major cause of health care–associated blood stream infections. Clin Infect Dis 42:647, 2006

130 Infecciones estreptocócicas y enterocócicas

Michael R. Wessels

La microflora humana normal que coloniza las vías respiratorias, digestivas y genitourinarias se compone de muchas variedades de estreptococos. Algunas de estas especies suponen causas importantes de enfermedad para el ser humano. El estreptococo del grupo A (*group A* Streptococcus [GAS], *S. pyogenes*) es el microorganismo causativo de la faringitis estreptocócica, una de las infecciones bacterianas más frecuentes de los niños en edad escolar, y de dos síndromes posinfecciosos: la fiebre reumática aguda (*acute rheumatic fever*, ARF) y la glomerulonefritis posestreptocócica (*poststreptococcal glomerulonephritis*, PSGN). El estreptococo del grupo B (*group B* Streptococcus [GBS] o *S. agalactiae*), es la principal causa de septicemia y meningitis bacterianas de los recién nacidos y una de las más importantes de endometritis y fiebre de las parturientas. Los enterococos provocan infecciones urinarias, bacteriemia nosocomial y endocarditis. Los estreptococos *viridans* son los causantes más comunes de endocarditis bacteriana.

Los estreptococos son bacterias grampositivas esféricas u ovoideas que, de modo característico, forman cadenas cuando crecen en medios líquidos. La mayor parte de los estreptococos que causan infecciones humanas son anaerobios facultativos, aunque se conocen algunos anaerobios estrictos. Los estreptococos son patógenos bastante exigentes, que precisan medios enriquecidos para crecer en el laboratorio. Los médicos y microbiólogos clínicos suelen identificarlos según cualesquiera de los diversos sistemas de clasificación, como el perfil de hemólisis, el grupo de Lancefield, el nombre de la especie o un nombre común o trivial. Muchos de los estreptococos vinculados a infección del ser humano producen una zona de hemólisis completa (beta, β) alrededor de la colonia bacteriana cultivada en agar con sangre. Los estreptococos hemolíticos beta se clasifican según el sistema de Lancefield, una ordenación serológica basada en la reacción de antisueros específicos con antígenos hidrocarbonados de la pared celular bacteriana. Salvo raras excepciones, todos los microorganismos encuadrados en los grupos A, B, C y G de Lancefield son hemolíticos beta y cada uno de ellos se vincula con patrones característicos de infección humana. Otros estreptococos originan una zona de hemólisis parcial (alfa, α) que a menudo confiere una tonalidad verdosa al agar. La identificación posterior de estos estreptococos hemolíticos alfa se basa en las pruebas bioquímicas; se conocen, entre otros, *S. pneumoniae* (cap. 128), causa importante de neumonía, meningitis y otras infecciones, y diversas especies de estreptococos denominadas en conjunto *estreptococos viridans*, que forman parte de la microflora bucal normal y constituyen importantes agentes causales de la endocarditis bacteriana subaguda. Por último, existen algunos estreptococos que no producen hemólisis; este modelo se denomina a veces *hemólisis gamma*. La clasificación de los principales grupos de estreptococos que causan infecciones humanas se esboza en el **cuadro 130-1**. Entre los estreptococos clasificados serológicamente dentro del grupo D, los enterococos se consideran en la actualidad un género independiente basándose en los estudios de homología del DNA. Por tanto, las especies denominadas con anterioridad *S. faecalis* y *S. faecium,* reciben ahora los nombres de *Enterococcus faecalis* y *E. faecium*, respectivamente.

CUADRO 130-1 CLASIFICACIÓN DE LOS ESTREPTOCOCOS

Grupo de Lancefield	Especies representativas	Modelo hemolítico	Infecciones típicas
A	*S. pyogenes*	β	Faringitis, impétigo, celulitis, fiebre escarlatina
B	*S. agalactiae*	β	Sepsis neonatal y meningitis, infección puerperal, infecciones de las vías urinarias, infección de úlcera diabética, endocarditis
C, G	*S. dysgalactiae* subespecie *equisimilis*	β	Celulitis, bacteriemia, endocarditis
D	Enterococos: *E. faecalis; E. faecium*	Por lo general no hemolítico	Infección de vías urinarias, bacteriemia intrahospitalaria, endocarditis
	No enterococos: *S. bovis*	Por lo general no hemolítico	Bacteriemia, endocarditis
Variable o no agrupable	Estreptococos *viridans*: *S. sanguis, S. mitis*	α	Endocarditis, absceso dental, absceso cerebral
	Grupo *intermedius* o *milleri*: *S. intermedius, S. anginosus, S. constellatus*	Variable	Absceso cerebral, absceso visceral
	Estreptococos anaerobios: *Peptostreptococcus magnus*	Por lo general no hemolítico	Sinusitis, neumonía, empiema, absceso cerebral, absceso hepático

ESTREPTOCOCOS DEL GRUPO A

El grupo A de Lancefield consta de una sola especie de *S. pyogenes*. Como indica su nombre, este microorganismo se vincula con diversas infecciones supurativas. Además, los GAS pueden desencadenar los síndromes posinfecciosos de la ARF (asociada exclusivamente a la infección por *S. pyogenes*; cap. 315) y la PSGN (cap. 277).

En todo el mundo, las infecciones por estreptococos del grupo A y sus secuelas posinfecciosas (principalmente fiebre reumática aguda y cardiopatía reumática) contribuyen a unos 500 000 decesos por año, aproximadamente. Si bien los datos son incompletos, se considera que todas las frecuencias de todas las formas de infección por estreptococos del grupo A y de cardiopatía reumática son 10 tantos más elevadas en países de recursos limitados que en los países desarrollados (fig. 130-1).

PATOGENIA

Los GAS elaboran distintos componentes de la superficie celular y productos extracelulares importantes tanto para la patogenia de la infección como para la respuesta inmunitaria del ser humano. La pared celular contiene un antígeno polisacarídico que se libera si se trata el microorganismo con ácido. La reacción de estos extractos ácidos con el antisuero específico del grupo A constituye la base para la clasificación definitiva de una cepa estreptocócica como *S. pyogenes*. La principal proteína de superficie de los GAS es la proteína M, de la que se conocen más de 100 tipos antigénicamente diferenciados y en la que se basa la serotipificación de las cepas con antisueros específicos. Las moléculas de la proteína M son estructuras fibrilares ancladas en la pared celular del microorganismo que se proyectan en forma de pelo hacia el exterior de la superficie celular. La secuencia aminoácida del extremo distal o aminoterminal de la molécula de la proteína M es bastante cambiante y explica la variación antigénica de los distintos tipos de proteína M, mientras que las regiones más proximales están relativamente conservadas. Se ha desarrollado una nueva técnica para asignar el tipo M a las cepas estreptocócicas del grupo A que se basa en el empleo de la reacción en cadena de la polimerasa para amplificar la región variable del gen de la proteína M. El análisis secuencial del DNA del segmento génico amplificado se puede comparar con una amplia base de datos [creada en los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC)] para la asignación del tipo M. Con este método se evita la necesidad de tipificar los sueros, técnica disponible sólo en algunos laboratorios de referencia. La presencia de proteína M en una cepa estreptocócica del grupo A guarda correlación con su capacidad para resistir la destrucción fagocítica en la sangre humana fresca; parece que este fenómeno obedece, por lo menos en parte, a la unión del fibrinógeno plasmático a las moléculas de proteína M sobre la superficie estreptocócica, que dificulta la activación y el depósito de fragmentos opsónicos del complemento en la célula bacteriana. Esta resistencia a la fagocitosis se supera con anticuerpos específicos de la proteína M, por lo que las personas que portan anticuerpos contra un tipo determinado de proteína M debido a una infección previa quedan protegidos frente a las infecciones posteriores por microorganismos del mismo tipo M, pero no así de otros tipos.

Los GAS también elaboran, en diversos grados, una cápsula de polisacárido compuesta de ácido hialurónico. La síntesis de grandes cantidades de cápsulas de ácido hialurónico por la acción de determinadas cepas confiere un aspecto mucoide característico a las colonias bacterianas. El polisacárido capsular también interviene en la protección de los microorganismos, evitando su ingestión y destrucción fagocíticas. A diferencia de lo que sucede con la proteína M, la cápsula del ácido hialurónico es un inmunógeno débil, y los anticuerpos antihialuronato no son importantes para la inmunidad protectora; probablemente, este hecho obedece a la estructura en apariencia idéntica del ácido hialurónico de los estreptococos y del de los tejidos conjuntivos de los mamíferos. El polisacárido capsular también toma parte en la colonización de la faringe por los GAS al unirse a CD44, una proteína de unión al ácido hialurónico que se expresa en las células epiteliales de la faringe de ser humano.

Los GAS sintetizan un amplio número de productos extracelulares esenciales para la toxicidad local y general y para la propagación de la infección en los tejidos. Estos productos comprenden las estreptolisinas S y O, toxinas que lesionan las membranas celulares y explican la hemólisis producida por los microorganismos; la estreptocinasa; las desoxirribonucleasas; la proteasa y las exotoxinas pirógenas A, B y C. Estas últimas, denominadas anteriormente toxinas eritrógenas, ocasionan el exantema de la escarlatina. Desde mediados de 1980, las cepas pirógenas y productoras de exotoxina de los GAS se

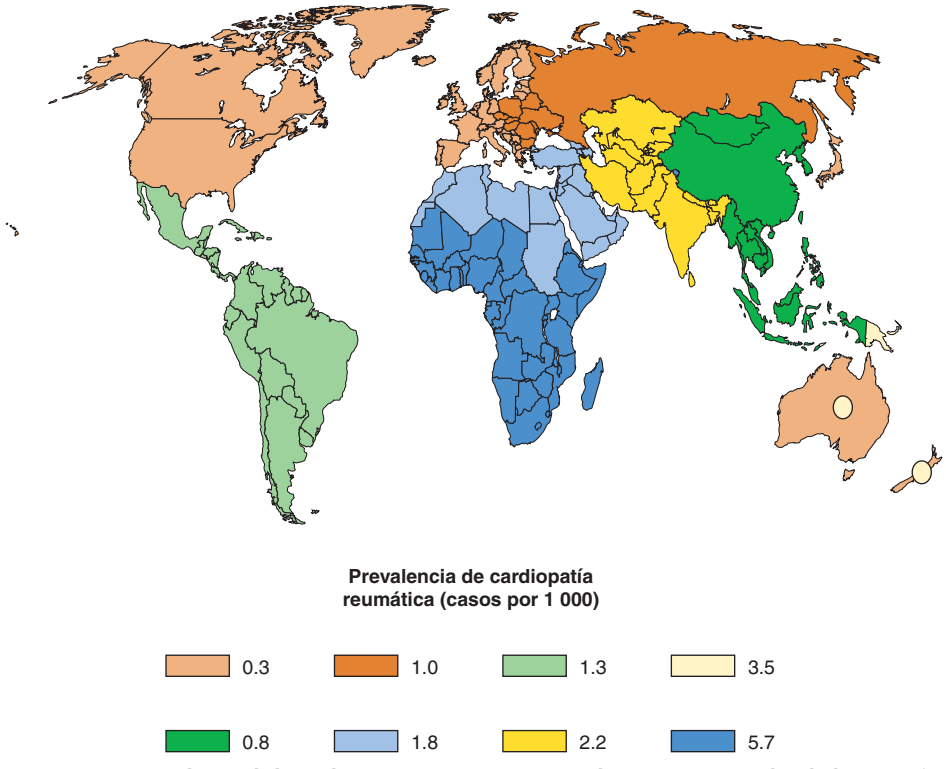

FIGURA 130-1. Prevalencia de la cardiopatía reumática en niños de cinco a 14 años de edad. Los *círculos* en Australia y en Nueva Zelanda representan poblaciones indígenas (y también isleños del Pacífico en Nueva Zelanda). (*Reproducida de Carapetis et al, 2005, con autorización.*)

han relacionado con infecciones invasoras de una gravedad inusitada, como fascitis necrosante y un síndrome general denominado síndrome del choque tóxico estreptocócico. Existen diversos productos extracelulares que estimulan respuestas específicas de los anticuerpos de gran utilidad para el serodiagnóstico de las infecciones estreptocócicas recientes. Las pruebas de este tipo se emplean ante todo para detectar una infección estreptocócica previa cuando se sospecha la presencia de ARF o glomerulonefritis posestreptocócica (PSGN).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Faringitis. Aunque afecta a pacientes de todas las edades, la faringitis por GAS supone una de las infecciones bacterianas infantiles más comunes y representa 20 a 40% de los casos de faringitis exudativa en los niños, aunque es rara antes de los tres años. Entre los niños más pequeños la infección estreptocócica se manifiesta por un síndrome de fiebre, malestar general y linfadenopatía sin faringitis exudativa. La infección se contrae debido al contacto con una persona que porte el microorganismo. Las gotitas respiratorias constituyen el mecanismo habitual de diseminación, aunque se han descrito otras vías, como los brotes propagados en los alimentos.

El periodo de incubación dura uno a cuatro días. Los síntomas comprenden dolor de garganta, fiebre y escalofríos, malestar general y, en ocasiones, molestias abdominales y vómito, ante todo en los niños. Tanto los síntomas como los signos son bastante variables y oscilan entre una molestia leve de la garganta acompañada de signos físicos mínimos, hasta la presencia de fiebre alta y dolor intenso de garganta asociados con eritema y tumefacción de la mucosa faríngea y la presencia de exudado purulento en la pared posterior de la faringe y los pilares amigdalinos. Cuando la faringitis es exudativa a menudo se detectan también adenopatías cervicales, dolorosas con la palpación.

El diagnóstico diferencial de la faringitis estreptocócica comprende otras muchas causas bacterianas y víricas de faringitis **(cuadro 130-2)**. No parece probable que obedezca a una infección estreptocócica cuando existen síntomas y signos notables que indiquen una infección vírica (conjuntivitis, rinitis alérgica, tos, ronquera o lesiones ulcerosas leves de la mucosa bucal o faríngea). Debido a la variedad de presentaciones clínicas de la faringitis estreptocócica y al amplio número de agentes que pueden producir un cuadro clínico idéntico, el diagnóstico basado únicamente en pruebas clínicas no resulta fiable.

El cultivo faríngeo aún constituye el método de diagnóstico fundamental. El cultivo de una muestra faríngea extraída de manera correcta (frotando enérgicamente ambos pilares amigdalinos con una torunda estéril) y procesada en forma adecuada es el método más sensible y específico disponible para establecer un diagnóstico definitivo. Los equipos de diagnóstico rápido que emplean la aglutinación con látex o el inmunoanálisis enzimático de las muestras del exudado complementan el cultivo. Las cifras exactas relativas a la sensibilidad y la especificidad varían en los distintos estudios, mientras que los equipos de diagnóstico rápido suelen tener una especificidad mayor de 95%. Así pues, un resultado positivo permite establecer de manera fiable el diagnóstico definitivo y no resulta necesario efectuar un cultivo faríngeo. No obstante, las pruebas de diagnóstico rápido son menos sensibles que el cultivo faríngeo (sensibilidad relativa comprendida entre 55 y 90% según los estudios comparativos), por lo que los resultados negativos deben confirmarse con un cultivo de faringe.

CUADRO 130-2 CAUSAS INFECCIOSAS DE LA FARINGITIS AGUDA

Microorganismo	Síndrome clínico
Virus	
Rinovirus	Resfriado común
Coronavirus	Resfriado común
Adenovirus	Fiebre faringoconjuntival
Virus de influenza	Influenza
Virus de parainfluenza	Resfriado, laringitis
Virus coxsackie	Herpangina, enfermedad de mano-pie-boca
Virus del herpes simple	Gingivoestomatitis (infección primaria)
Virus de Epstein-Barr	Mononucleosis infecciosa
Citomegalovirus	Síndrome similar a la mononucleosis
VIH	Síndrome de infección aguda (primaria)
Bacterias	
GAS	Faringitis, fiebre escarlatina
Estreptococo del grupo C o G	Faringitis
Anaerobios mixtos	Angina de Vincent
Arcanobacterium haemolyticum	Faringitis, eritema escarlatiniforme
Neisseria gonorrhoeae	Faringitis
Treponema pallidum	Sífilis secundaria
Francisella tularensis	Tularemia faríngea
Corynebacterium diphtheriae	Difteria
Yersinia enterocolitica	Faringitis, enterocolitis
Yersinia pestis	Peste
Clamidia	
Chlamydia pneumoniae	Bronquitis, neumonía
Chlamydia psittaci	Psitacosis
Micoplasmas	
Mycoplasma pneumoniae	Bronquitis, neumonía

CUADRO 130-3 TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES POR GAS

Infección	Tratamiento[a]
Faringitis	Penicilina G benzatínica, 1.2 mU IM; *o* penicilina V, 250 mg PO cada 8 h *o* 500 mg PO cada 12 h × 10 días (niños <27 kg; penicilina G benzatínica, 600 000 U IM *o* penicilina V, 250 mg PO cada 8-12 h × 10 días)
Impétigo	Igual que la faringitis
Erisipela y celulitis	Grave: penicilina G, 1-2 mU IV cada 4 h Leve a moderada: penicilina procaínica, 1.2 mU IM cada 12 h
Fascitis y miositis necrosante	Desbridamiento quirúrgico; *más* penicilina G 2-4 mU IV cada 4 h; *más* clindamicina[b] 600-900 mg cada 8 h
Neumonía y empiema	Penicilina G, 2-4 mU IV cada 4 h; *más* drenaje del empiema
Síndrome de choque séptico estreptocócico	Penicilina G, 2-4 mU IV cada 4 h; *más* clindamicina,[b] 600-900 mg cada 8 h; *más* inmunoglobulina intravenosa,[b] 2 g/kg en dosis única

[a] Alergia a la penicilina: eritromicina (10 mg/kg PO cada 6 h hasta un máximo de 250 mg por dosis) en lugar de penicilina oral. Otras opciones para el tratamiento parenteral son las cefalosporinas de primera generación, a condición de que la naturaleza de la alergia no sea una reacción de hipersensibilidad inmediata (anafilaxis o urticaria) o alguna otra manifestación grave (p. ej., eritema y fiebre acentuados) o vancomicina.
[b] Eficacia no comprobada, pero recomendada por varios expertos. Véase el texto para su descripción.

FARINGITIS POR ESTREPTOCOCOS DEL GRUPO A (GAS)

Si la faringitis estreptocócica no complicada sigue su curso, los síntomas remiten en tres a cinco días. El tratamiento apenas acorta la evolución y se aplica ante todo para evitar las complicaciones supurativas y la fiebre reumática. La prevención de la fiebre reumática se basa en la erradicación del microorganismo de la faringe y no sólo en la remisión de los síntomas y precisa farmacoterapia con penicilina durante 10 días **(cuadro 130-3)**. Las personas alérgicas a este fármaco pueden recibir eritromicina en su lugar. La azitromicina una vez por día es una alternativa más cómoda pero costosa; está aprobado un esquema de cinco días, pero son limitados los datos que apoyan la eficacia equivalente a un esquema estándar de 10 días.

En las cepas clínicas de varios países, como España, Italia, Finlandia, Japón y Corea frecuentemente se observa resistencia a la eritromicina y otros macrólidos. Quizá este fenómeno es resultado del uso indiscriminado de tal clase de antimicrobianos. En las regiones donde el índice de resistencia es mayor de 5 a 10% se deben evitar los macrólidos, a menos que se conozcan los resultados de la prueba de sensibilidad. Ya no se recomienda de manera sistemática practicar un cultivo de seguimiento después del tratamiento, aunque está justificado en algunos casos, como en los pacientes o familias con infecciones estreptocócicas frecuentes o en las situaciones con riesgo alto de fiebre reumática (p. ej., cuando se han descrito casos recientes de fiebre reumática en la comunidad).

COMPLICACIONES. Las complicaciones supurativas de la faringitis estreptocócica resultan muy poco frecuentes desde que se extendió el uso de los antibióticos para tratar la mayor parte de los casos sintomáticos. Las complicaciones obedecen a la diseminación de la infección desde la mucosa faríngea hasta los tejidos más profundos mediante extensión directa o por vía hematógena o linfática; comprenden linfadenitis cervical, absceso periamigdalino o retrofaríngeo, sinusitis, otitis media, meningitis, bacteriemia, endocarditis y neumonía. Se descartará la presencia de complicaciones locales, como formación de abscesos en el espacio periamigdalino o parafaríngeo, de los pacientes con síntomas excepcionalmente graves o prolongados o con dolor local aunado a fiebre alta y postración. Dos complicaciones no supurativas son la ARF (cap. 315) y la PSGN (cap. 277), las que se consideran resultado de las respuestas inmunitarias a la infección estreptocócica. Se ha demostrado que el tratamiento

de la faringitis estreptocócica con penicilina reduce la probabilidad de ARF pero no de glomerulonefritis posestreptocócica (PSGN).

Falla del tratamiento antibacteriano y estado de portador asintomático. En los cultivos de seguimiento se ha comprobado que hasta 20% de los habitantes de determinadas poblaciones presenta colonización faríngea asintomática por GAS. No se ha publicado ninguna directriz definitiva sobre el tratamiento de estos portadores asintomáticos o de las personas asintomáticas que vuelven a obtener un cultivo faríngeo positivo tras recibir un ciclo completo de tratamiento de la faringitis sintomática. Una estrategia razonable consiste en administrar un solo ciclo de 10 días de penicilina para tratar la faringitis sintomática y, si persisten los cultivos positivos, no aplicar ningún otro tratamiento salvo que reaparezcan los síntomas. Según los estudios sobre la evolución natural de la condición de portador y de la infección estreptocócica, el riesgo de llegar a sufrir fiebre reumática y de transmitir la infección a otras personas es notablemente inferior entre los portadores asintomáticos que entre los pacientes con faringitis sintomática. Por consiguiente, casi nunca está justificado recurrir a medidas demasiado enérgicas para erradicar el estado de portador, salvo si el portador asintomático supone una fuente de infección para los demás. Los brotes de infección transmitida por los alimentos y de infección puerperal hospitalaria se han atribuido a portadores asintomáticos que quizá alberguen los microorganismos en faringe, vagina, ano o piel.

Rx COLONIZACIÓN FARÍNGEA ASINTOMÁTICA CON ESTREPTOCOCOS DEL GRUPO G

Cuando un portador está transmitiendo la infección a otros, son convenientes los esfuerzos por erradicar el estado de portador. Son limitados los datos disponibles sobre cuál es el mejor esquema para eliminar estreptococos del grupo A después que el tratamiento con penicilina sola no ha resultado eficaz. La combinación de penicilina V (500 mg cuatro veces al día durante 10 días) y rifampicina (600 mg dos veces al día en los últimos cuatro días) se utiliza para suprimir la condición de portador faríngeo. Un ciclo de 10 días de vancomicina por vía oral (250 mg cuatro veces al día) y rifampicina (600 mg dos veces al día) erradica la colonización rectal.

Escarlatina. La escarlatina es una infección estreptocócica, a menudo una faringitis, acompañada de un exantema característico (fig. 130-2). El exantema aparece por los efectos de una de las tres toxinas denominadas en la actualidad exotoxinas pirógenas estreptocócicas A, B y C, que antiguamente recibían el nombre de toxinas eritrógenas o de la escarlatina. En el pasado, se creía que la escarlatina reflejaba la infección de una persona que carecía de inmunidad específica por una cepa de GAS productora de toxinas. La sensibilidad a la escarlatina guardaba relación con los resultados de la prueba de Dick. Una pequeña cantidad de toxina eritrógena inyectada por vía intradérmica producía eritema local a las personas sensibles, mientras que no provocaba ninguna reacción a las que tenían inmunidad específica. Sin embargo, según los estudios posteriores, la aparición de escarlatina refleja una reacción de hipersensibilidad tras una exposición previa a la toxina. Por razones que aún se desconocen, la frecuencia de la escarlatina ha disminuido en los últimos años, aunque todavía prevalecen en la población algunas cepas de los GAS que secretan exotoxinas pirógenas.

FIGURA 130-2. Exantema de la escarlatina. El eritema finamente punteado ha confluido (escarlatiniforme); en ocasiones aparecen petequias con configuración lineal en el exantema de los pliegues corporales (líneas de Pastia). (*De Fitzpatrick, Johnson, Wolff: Color Atlas and Synopsis of Clinical Dermatology, 4th ed., New York, McGraw-Hill, 2001, con autorización.*)

Los síntomas de la escarlatina son los de la faringitis sola. El exantema aparece de ordinario el primer o segundo día de la enfermedad en la parte superior del tronco y se extiende hasta las extremidades, aunque respetando las palmas de las manos y las plantas de los pies. El exantema está formado por pápulas minúsculas que confieren a la piel un tacto característico de "papel de lija". Los signos asociados consisten en palidez peribucal, "lengua en frambuesa" (aumento de tamaño de las papilas en una lengua cubierta que más tarde se descarna) y acentuación del exantema en los pliegues cutáneos (líneas de Pastia). El exantema remite en seis a nueve días, y algún tiempo después las palmas y las plantas se descaman. El diagnóstico diferencial de la escarlatina comprende otras causas de fiebre y exantema generalizado, como sarampión y otros exantemas víricos, enfermedad de Kawasaki, síndrome del choque tóxico y reacciones alérgicas generales (p. ej., erupciones por fármacos).

Infecciones de la piel y las partes blandas. Los GAS (y en ocasiones otras especies estreptocócicas) provocan distintas infecciones que afectan a la piel, las partes blandas, los músculos y las fascias. Diversos síndromes clínicos que se reconocen por los tejidos afectados ofrecen una clasificación útil de las infecciones cutáneas y de las partes blandas, pero no todos los casos encajan exactamente en una sola categoría. Se recomienda utilizar los síndromes clásicos como guías generales a la hora de pronosticar el grado de afección hística de un paciente concreto, la posible evolución clínica y las probabilidades de tener que practicar una intervención quirúrgica o de aplicar medidas intensivas.

IMPÉTIGO (PIODERMIA). El impétigo es una infección superficial de la piel causada principalmente por GAS y, en ocasiones, por otros estreptococos o por *Staphylococcus aureus*. El impétigo afecta ante todo a los niños pequeños, suele producirse durante los meses cálidos y es más común en los países semitropicales o tropicales que en las regiones más frías. La infección es más frecuente en los niños que viven rodeados de falta de higiene. En los estudios prospectivos se ha comprobado que la colonización de la piel intacta por los GAS precede a la infección clínica. Un traumatismo leve, como un arañazo o la picadura de un insecto, basta para inocular los microorganismos en la piel. Por consiguiente, la mejor forma de evitar el impétigo consiste en mantener una higiene adecuada. Las zonas que suelen resultar afectadas son la cara (particularmente alrededor de la nariz y de la boca) y las extremidades inferiores, aunque también se detectan lesiones en otras partes del cuerpo. Cada lesión comienza como un grupo de pápulas rojas que pronto se convierten en vesículas y pústulas que se rompen y se funden formando las características costras con forma de panal (fig. 130-3). De ordinario, las lesiones son indoloras y los pacientes no parecen enfermos. La fiebre no es una de las características del impétigo y, si aparece, indica que la infección se ha extendido a los tejidos profundos o un diagnóstico alternativo.

La presentación clásica del impétigo apenas entraña dificultades diagnósticas. En los cultivos de las lesiones impetiginosas se obtienen a menudo *S. aureus* y GAS. En casi todos los casos al principio se aíslan estreptococos y, más tarde, aparecen estafilococos, probablemente como microflora colonizadora secundaria. En el pasado, la penicilina casi siempre resultaba eficaz contra estas infecciones. Sin embargo, la frecuencia creciente de fracasos del tratamiento con este fármaco indica que las cepas de *S. aureus* se han convertido en una causa más destacada de impétigo. El *impétigo ampolloso* provocado por *S. aureus* se distingue de las infecciones estreptocócicas típicas por la presencia de lesiones ampollosas más extensas que se rompen y originan costras similares al papel en vez de las gruesas costras de color ámbar características del impétigo estreptocócico. Otras lesiones cutáneas que pueden confundirse con el impétigo comprenden las de tipo herpético, tanto el herpes simple bucolabial, como la varicela o el herpes zoster. Por lo general, las lesiones herpéticas se distinguen por la presencia de vesículas agrupadas más diferenciadas y por los resultados positivos de la prueba de Tzanck. En los casos más difíciles se detectan GAS en los cultivos del líquido vesicular cuando se trata de impétigo y el *virus del herpes* si la infección es herpética.

FIGURA 130-3. El impétigo contagioso es una infección superficial causada por estreptococo o *Staphylococcus aureus* que consiste en costras color miel y erosiones eritematosas serosas. Algunas veces conlleva lesiones bulosas. (*Cortesía de Mary Spraker, MD.*)

Rx IMPÉTIGO ESTREPTOCÓCICO

El tratamiento del impétigo estreptocócico es el mismo que el de la faringitis estreptocócica. Teniendo en cuenta que *S. aureus* se ha convertido en una causa relativamente frecuente de impétigo, los regímenes empíricos deben cubrir la acción de los estreptococos y de *S. aureus*. Por ejemplo, se puede administrar dicloxacilina o cefalexina a razón de 250 mg cuatro veces al día durante 10 días. También resulta eficaz la pomada de mupirocina por vía tópica. La fiebre reumática no constituye una secuela de las infecciones cutáneas estreptocócicas, aunque en ocasiones aparece PSGN tras una infección cutánea o faríngea. Se desconoce la razón de esta diferencia, aunque una hipótesis propone que la respuesta inmunitaria necesaria para la aparición de fiebre reumática tiene lugar únicamente tras la infección de la mucosa faríngea. Asimismo, los tipos de proteína M vinculados a las cepas de los GAS que provocan faringitis difieren por lo general de los que se asocian con las lesiones cutáneas; así pues, las cepas que ocasionan faringitis pueden resultar reumatógenas, pero no así las cepas relacionadas con las infecciones cutáneas.

CELULITIS. La inoculación de microorganismos en la piel ocasiona una infección de la piel y los tejidos subcutáneos, llamada también *celulitis*. La vía de acceso puede ser una herida traumática o quirúrgica, la picadura de un insecto o cualquier otra herida cutánea. La vía de acceso casi nunca resulta evidente.

Una de las formas de la celulitis estreptocócica, la *erisipela*, se caracteriza por la tonalidad roja oscura de la piel afectada, que forma una meseta claramente limitada por la piel normal circundante **(fig. 130-4)**. La lesión es cálida al tacto, a veces resulta dolorosa con la palpación y presenta un aspecto brillante y tumefacto. La piel tiene a menudo una textura de *piel de naranja* que se atribuye a la afección de los vasos linfáticos superficiales; a veces se forman vesículas o ampollas superficiales, de ordinario tras dos o tres días. Por lo general, la lesión aparece en algunas horas y se vincula con fiebre y escalofríos. La erisipela suele afectar a determinadas regiones: la zona malar del rostro (que a menudo se extiende sobre el puente de la nariz o a la región malar contralateral) y las extremidades inferiores. Tras el primer episodio, no son infrecuentes las recidivas en el mismo punto, a veces varios años después.

Los casos clásicos de erisipela, caracterizados por los rasgos anteriores, obedecen casi siempre a los estreptococos hemolíticos beta, a menudo del grupo A y, en ocasiones, de los grupos C o G. Sin embargo, el aspecto de la celulitis estreptocócica no suele ser lo bastante distintivo para permitir un diagnóstico específico basado en las pruebas clínicas. A veces, la zona afectada no es uno de los lugares típicos de la erisipela, la lesión tiene un color menos intenso de lo habitual y se funde con la piel circundante y el paciente no parece muy enfermo. En estos casos, parece prudente ampliar el espectro de los antimicrobianos empíricos e incluir algunos que actúen sobre patógenos, en especial *S. aureus*, que puedan provocar celulitis. Se debe sospechar una infección estafilocócica si la celulitis rodea una herida o una úlcera.

FIGURA 130-4. La erisipela es una infección estreptocócica de la capa superficial de la dermis y se compone de placas calientes bien delimitadas, eritematosas y edematosas.

La celulitis estreptocócica suele aparecer en las regiones que han sufrido una alteración del drenaje linfático normal: lugares afectados por un episodio previo de celulitis, el brazo homolateral a una mastectomía y a la disección del ganglio linfático axilar, una extremidad inferior que haya sufrido trombosis venosa profunda o linfedema crónico o tras la extracción de la vena safena para una derivación aortocoronaria. El microorganismo puede penetrar por una rotura de la barrera dérmica situada a cierta distancia del punto en el que aparecerá la celulitis clínica. Por ejemplo, algunos pacientes con episodios recidivantes de celulitis de las piernas secundaria a la extracción de la vena safena únicamente dejarán de sufrir recidivas si se trata la tiña del pie homolateral a la extremidad afectada, es decir, las fisuras cutáneas por las que hayan accedido los estreptococos que, con posterioridad, produjeron la infección en una localización más proximal a la lesión previa. La celulitis estreptocócica puede afectar también a heridas quirúrgicas recientes. Los GAS figuran entre los pocos patógenos bacterianos que pueden producir signos de infección y celulitis circundante de una herida en las 24 h posteriores a la intervención. Estas infecciones de heridas suelen incluir un exudado ligero y se propagan con rapidez, en forma de celulitis de la piel y los tejidos subcutáneos o como una infección de los tejidos más profundos (véase más adelante en el presente capítulo). La infección de una herida o la celulitis circunscrita provocada por estreptococos también puede asociarse a *linfangitis*, que se manifiesta por la presencia de estrías rojas que se extienden proximalmente por los vasos linfáticos superficiales a partir del foco infeccioso.

Rx CELULITIS ESTREPTOCÓCICA

Véanse el cuadro 130-3 y el capítulo 119.

Infecciones de las partes blandas profundas. La *fascitis necrosante*, denominada también *gangrena por estreptococos hemolíticos*, se define como una infección de las fascias superficiales o profundas que recubren los músculos de una extremidad o del tronco. La fuente de la infección puede ser la piel (los microorganismos se introducen en el tejido debido a un traumatismo [en ocasiones trivial]) o la microflora intestinal; en este caso, los patógenos se liberan durante una intervención quirúrgica abdominal o a partir de una fuente intestinal oculta, como un absceso diverticular o del apéndice. El lugar de la inoculación puede no ser evidente y, a menudo, se encuentra a cierta distancia del punto de afección clínica; por ejemplo, la introducción de microbios a través de un traumatismo leve de la mano puede asociarse con la infección clínica de los tejidos que recubren el hombro o el tórax. En los casos relacionados con la microflora intestinal, la infección suele ser polimicrobiana y estar provocada por una mezcla de bacterias anaerobias (como *Bacteroides fragilis* o estreptococos anaerobios) y por microorganismos facultativos (de ordinario, bacilos gramnegativos). Los casos que no guardan relación con la contaminación por microorganismos intestinales son causados a menudo por GAS, solos o combinados con otros patógenos (casi siempre, *S. aureus*). En general, los GAS participan en casi 60% de los casos de fascitis necrosante. El inicio de los síntomas suele ser bastante agudo y está caracterizado por dolor intenso en el lugar afectado, malestar general, fiebre, escalofríos y postración general. En la exploración física, en especial al principio del proceso, no se observa ningún dato sorprendente, sólo eritema mínimo de la piel. El dolor y la sensibilidad con la palpación suelen ser intensos. En cambio, cuando la celulitis es más superficial, el aspecto de la piel parece más anómalo, mientras que el dolor espontáneo y con la palpación tiene carácter leve o moderado. A medida que avanza la infección (a menudo en cuestión

de horas), la intensidad y la magnitud de los síntomas se agravan, las lesiones cutáneas se tornan más evidentes y aparecen un eritema oscuro o moteado y edema. El notable dolor con la palpación de la zona afectada evoluciona hasta la anestesia y la propagación del proceso inflamatorio produce el infarto de los nervios cutáneos.

Aunque la miositis está causada casi siempre por una infección por *S. aureus*, los GAS ocasionan a veces abscesos de los músculos estriados (*miositis estreptocócica*) sin apenas afectar a las fascias circundantes ni a la piel de la superficie. La presentación suele ser subaguda, aunque también se ha descrito una forma fulminante vinculada a intoxicación general, bacteriemia y una tasa de mortalidad alta. La forma fulminante refleja la misma enfermedad subyacente observada en la fascitis necrosante, aunque en este caso el proceso inflamatorio necrosante se extiende hasta los propios músculos y no se limita a las capas fasciales.

INFECCIONES PROFUNDAS DE TEJIDOS BLANDOS

Si se sospecha la presencia de fascitis necrosante, está indicada una exploración quirúrgica precoz con fines diagnósticos y terapéuticos. La cirugía revela necrosis y la presencia de líquido inflamatorio en las fascias (por encima y entre los músculos), aunque no se detecta afección de los propios músculos. El proceso se extiende a menudo más allá de la zona afectada y se precisa desbridamiento. El drenaje y el desbridamiento son básicos para tratar la fascitis necrosante; la antibioticoterapia constituye un medio coadyuvante de utilidad (cuadro 130-3), pero la cirugía puede salvar la vida del paciente.

El tratamiento de la miositis estreptocócica consiste en el drenaje quirúrgico (de ordinario, mediante procedimiento abierto que permita evaluar la magnitud de la infección y garantice un desbridamiento apropiado de los tejidos afectados) y la administración de dosis altas de penicilina (cuadro 130-3).

Neumonía y empiema. Los GAS en ocasiones provocan neumonía, por lo general, de personas previamente sanas. Los síntomas aparecen de forma súbita o gradual y suelen consistir en dolor precordial pleurítico, fiebre, escalofríos y disnea. Casi siempre se observa tos, aunque no suele ser un rasgo destacado. Alrededor de 50% de los pacientes con neumonía por GAS sufren un derrame pleural asociado. A diferencia de lo que sucede con los derrames paraneumónicos estériles característicos de la neumonía neumocócica, los que complican la neumonía estreptocócica casi siempre se infectan. Al principio de la enfermedad se detecta en la radiografía de tórax la presencia del líquido del empiema, cuyo tamaño aumenta rápidamente. Estas acumulaciones pleurales deben drenarse, ya que tienden a enclaustrarse pronto, lo que se traduce en una reacción fibrótica crónica que debe eliminarse mediante toracotomía.

Bacteriemia, septicemia puerperal y síndrome del choque tóxico estreptocócico. La bacteriemia por GAS se vincula a menudo con una infección local identificable. Aparece de forma excepcional con faringitis no complicada; en ocasiones, con celulitis o neumonía y, con relativa frecuencia, con fascitis necrosante. La bacteriemia sin una fuente identificada eleva la probabilidad de endocarditis, un absceso oculto u osteomielitis. La bacteriemia estreptocócica puede seguirse de distintas infecciones focales, como endocarditis, meningitis, artritis séptica, osteomielitis, peritonitis y abscesos viscerales.

Los GAS provocan en ocasiones complicaciones infecciosas del parto, a menudo, endometritis y bacteriemia asociada. Antes del descubrimiento de los antibióticos, la septicemia puerperal solía obedecer a los GAS, pero en la actualidad está causada con mayor frecuencia por los del grupo B. Distintos brotes nosocomiales de infección puerperal provocada por GAS se han atribuido a un portador asintomático, a menudo una persona presente en el parto. El microorganismo puede alojarse en la piel, la garganta, el ano o la vagina.

Al final de 1980, comenzaron a describirse casos de infección por GAS vinculados a choque y a insuficiencia multiorgánica. Este síndrome se ha denominado síndrome de choque tóxico (*toxic shock syndrome*, TSS) estreptocócico porque comparte algunas características con el TSS estafilocócico. En 1993 se definieron los casos de síndrome del choque tóxico estreptocócico **(cuadro 130-4)**. Los rasgos generales de la enfermedad comprenden fiebre, hipotensión, alteración renal y síndrome disneico. Se han comunicado distintos tipos de exantema, aunque sólo aparecen en raras ocasiones. Las anomalías de laboratorio consisten en una desviación notable a la izquierda del recuento leucocítico, en el que se detectan muchos granulocitos inmaduros; hipocalciemia, hipoalbuminemia y trombocitopenia, que a menudo se agrava

CUADRO 130-4 DEFINICIÓN DE CASO PROPUESTA PARA EL SÍNDROME DE CHOQUE TÓXICO ESTREPTOCÓCICO[a]

I. Aislamiento de estreptococos del grupo A *(Streptococcus pyogenes)*
  A. De un sitio normalmente estéril
  B. De un sitio no estéril
II. Signos clínicos de gravedad
  A. Hipotensión *y*
  B. ≥2 de los siguientes signos
    1. Disfunción renal
    2. Coagulopatía
    3. Disfunción hepática
    4. Síndrome de dificultad respiratoria del adulto
    5. Un exantema macular eritematoso generalizado que puede descamarse
    6. Necrosis de tejidos blandos, lo que incluye fascitis necrosante o miositis; *o* gangrena

[a] Una enfermedad que cumple con los criterios IA, IIA y IIIB se define como un *caso definitivo*. Una enfermedad que cumple con los criterios IB, IIA y IIB se define como un *caso probable* si no se identifica alguna otra causa de la enfermedad.
Fuente: con modificaciones, de *Working Group on Severe Streptococcal infections*: JAMA 269:390, 193.

al segundo o tercer día de enfermedad. A diferencia de lo que sucede con los enfermos con choque tóxico estafilocócico, la mayoría de los pacientes con el síndrome estreptocócico sufre bacteriemia. La infección asociada más común es la de los tejidos blandos (fascitis necrosante, miositis o celulitis) aunque se han descrito otras muchas de tipo local, como neumonía, peritonitis, osteomielitis y miometritis. El síndrome del choque tóxico estreptocócico se vincula con una tasa de mortalidad ≥30% y la mayor parte de los fallecimientos son secundarios a choque e insuficiencia respiratoria. Debido a esta evolución, de avance rápido y letal, resulta esencial reconocer este síndrome cuanto antes. Se aplicarán medidas enérgicas de sostén, consistentes en reposición de líquidos, administración de vasotensores y ventilación mecánica, además de antimicrobianos; en los casos vinculados a fascitis necrosante se efectuará un desbridamiento quirúrgico. Se ignora la razón exacta por la que determinados pacientes sufren este síndrome fulminante, aunque en los primeros estudios de las cepas estreptocócicas aisladas de estos enfermos se demostró un estrecho vínculo con la síntesis de exotoxina pirógena A. Esta relación ha sido fluctuante en las series sucesivas de casos. La exotoxina pirógena A y otras exotoxinas estreptocócicas actúan como superantígenos para desencadenar la liberación de citocinas inflamatorias a partir de los linfocitos T. La fiebre, el choque y la disfunción orgánica en el TSS estreptocócico quizá reflejen, por lo menos parcialmente, los efectos sistémicos de la liberación de citocinas mediadas por superantígenos.

SÍNDROME DE CHOQUE TÓXICO ESTREPTOCÓCICO

Teniendo en cuenta la posible función de las exotoxinas o de otras toxinas estreptocócicas en el síndrome del choque tóxico estreptocócico, algunas autoridades recomiendan tratar a los pacientes afectados con clindamicina (cuadro 130-3), ya que (gracias a su acción directa sobre la síntesis proteínica) interrumpe pronto la producción de toxinas con mayor eficacia que la penicilina, fármaco que actúa en la pared celular. Esta recomendación está respaldada por estudios de un modelo experimental de miositis estreptocócica, en el que los ratones tratados con clindamicina presentaron una tasa de supervivencia más alta que los que recibieron penicilina. No se cuenta con datos comparables sobre el tratamiento de las infecciones humanas. Aunque la resistencia a la clindamicina es infrecuente entre los GAS (<2% en las cepas aisladas en Estados Unidos) se han documentado algunos casos. Así pues, si se administra clindamicina como tratamiento inicial de un paciente en estado crítico, debe aplicarse también penicilina hasta que se conozca la sensibilidad antibiótica de la cepa estreptocócica.

Se ha propuesto la administración de inmunoglobulina por vía intravenosa como tratamiento coadyuvante del choque tóxico estreptocócico (cuadro 130-3); es probable que los preparados a base de mezclas de inmunoglobulina contengan anticuerpos capaces de neutralizar los efectos de las toxinas estreptocócicas. En algunos informes aislados se han comunicado respuestas clínicas favorables a la inmunoglobulina intravenosa, pero aún no se han practicado ensayos controlados con esta modalidad terapéutica.

Prevención. No se dispone en el comercio de alguna vacuna contra estreptococos del grupo A. Una formulación que consta de péptidos recombinantes que contienen epítopos de tipos de proteína 26 M se está analizando en ensayos de fases I y II en voluntarios. Los primeros resultados indican que

la vacuna es bien tolerada y desencadena respuestas de anticuerpo de tipo específico.

Los contactos domésticos de individuos con infección por estreptococos del grupo A invasores (p. ej., bacteriemia, fascitis necrosante o síndrome de choque tóxico estreptocócico) corren más riesgo de infección invasora que la población general. Se ha detectado la colonización faríngea asintomática con estreptococos del grupo A hasta en 25% de las personas con más de 4 h/día de contacto en la misma habitación con un caso índice. Sin embargo, no se recomienda sistemáticamente la profilaxis con antibiótico en los contactos de pacientes con enfermedad invasora, ya que tal método (si es eficaz) requeriría tratar a centenares de contactos para prevenir un solo caso.

ESTREPTOCOCOS DE LOS GRUPOS C Y G

Los estreptococos de los grupos C y G son bacterias hemolíticas beta que en ocasiones producen infecciones humanas similares a las ocasionadas por los estreptococos del grupo A. Las cepas que forman colonias pequeñas en agar de sangre (<0.5 mm) en general son miembros del grupo de *S. milleri* (*S. intermedius*, *S. anginosus*) (véase más adelante en este capítulo "Estreptococos *viridans*"). En la actualidad los estreptococos del grupo C y G de colonias grandes de origen humano se consideran como una sola especie, *S. dysgalactiae,* subespecie *equisimilis*. Se han relacionado con faringitis, celulitis e infecciones de los tejidos blandos, neumonía, bacteriemia, endocarditis y artritis séptica. Asimismo, se ha comunicado sepsis puerperal, meningitis, absceso epidural, absceso intraabdominal, infección de las vías urinarias y sepsis neonatal. La bacteriemia estreptocócica por estreptococos del grupo C o del G muy a menudo afecta a pacientes con enfermedades crónicas y, cuando no hay una infección local evidente, es probable que reflejen endocarditis. La artritis séptica, que a veces afecta a múltiples articulaciones, complica la endocarditis o se desarrolla sin ella. Especies estreptocócicas distintivas del grupo C de Lancefield producen infecciones en animales domesticados, sobre todo caballos y ganado vacuno; algunas infecciones humanas se adquieren a través del contacto con animales o el consumo de leche no pasteurizada. Estos microorganismos zoonóticos incluyen *S. equi* subespecie *zooepidemicus* y *S. equi* subespecie *equi*.

Rx INFECCIÓN POR ESTREPTOCOCOS DE LOS GRUPOS C Y G

La penicilina constituye el fármaco preferente para el tratamiento de las infecciones por estreptococos de los grupos C y G. La antibioticoterapia es la misma que para aquellos pacientes con síndromes similares provocados por GAS (cuadro 130-3). Se debe administrar penicilina por vía intravenosa (2 a 4 mU cada 4 h) a los pacientes con bacteriemia o artritis séptica. Todos los estreptococos de los grupos C y G son sensibles a este fármaco y casi todos resultan inhibidos *in vitro* con concentraciones ≤0.03 μg/ml. Algunos aislamientos muestran tolerancia: aunque son inhibidos con concentraciones reducidas de penicilina, sólo se destruyen con cifras notablemente altas. Se ignora la importancia clínica de la tolerancia. Dada la escasa respuesta clínica de algunos pacientes a la penicilina sola, algunos autores recomiendan añadir gentamicina (1 mg/kg cada 8 h para los pacientes con una función renal normal) para el tratamiento de la endocarditis o de la artritis séptica causada por estreptococos de los grupos C o G; no obstante, no se ha demostrado que el tratamiento combinado resulte superior a la penicilina sola. Los pacientes con infecciones articulares precisan a menudo aspiraciones repetidas o drenaje abierto y desbridamiento; la respuesta al tratamiento es lenta, en especial la de los pacientes debilitados y la de los que presentan afección de más de una articulación. La infección de las prótesis articulares casi siempre exige la extracción de la prótesis además de la administración de antibióticos.

ESTREPTOCOCOS DEL GRUPO B

En un primer momento, los estreptococos del grupo B de Lancefield se identificaron como una causa de mastitis vacuna, pero desde entonces han supuesto una de las principales causas de septicemia y meningitis de los niños recién nacidos. Los estreptococos del grupo B son también causantes comunes de fiebre durante el parto y provocan, en ocasiones, infecciones graves en adultos que no guardan relación con el embarazo. Desde la instauración generalizada de la detección prenatal sistemática de estreptococo del grupo B en el decenio de 1990, la frecuencia de infecciones neonatales por 1 000 nacidos vivos ha descendido desde aproximadamente dos a tres casos hasta cerca de un caso. Durante el mismo periodo se ha vuelto más común la infección por estreptococos del grupo B en adultos con enfermedades crónicas subyacentes; en la actualidad los adultos constituyen una porción más importante de las infecciones por estreptococos del grupo B invasoras que los recién nacidos. El grupo B de Lancefield consta de una sola especie, *S. agalactiae*, identificada definitivamente con antisuero específico contra el antígeno del carbohidrato del grupo B relacionado con la pared celular. Un aislamiento estreptocócico se puede clasificar de modo provisional dentro del grupo B basándose en las pruebas bioquímicas, como la hidrólisis del hipurato sódico (resultados positivos en 99% de las cepas), la hidrólisis de agar de esculina y bilis (99 a 100% negativos), la sensibilidad a la bacitracina (resistencia en 92% de las cepas) y la producción de factor CAMP (resultados positivos en 98 a 100%). El factor CAMP es una fosfolipasa sintetizada por los estreptococos del grupo B que se traduce en hemólisis sinérgica con la lisina beta producida por determinadas cepas de *S. aureus*. Su presencia se muestra por la extensión cruzada de la cepa analizada de otra cepa estafilocócica adecuada en una placa de agar con sangre. Los estreptococos del grupo B que causan infecciones humanas están encapsulados por uno de nueve polisacáridos antigénicamente distintos. El polisacárido capsular es un factor de virulencia importante. Los anticuerpos contra el polisacárido capsular confieren protección contra los estreptococos del grupo B del mismo tipo subcapsular (pero no de diferente).

INFECCIÓN DE LOS NEONATOS

Existen dos tipos generales de infección por estreptococos del grupo B que afectan a los lactantes y se definen por la edad del paciente en el momento de su aparición. Las *infecciones precoces* tienen lugar en la primera semana de vida y comienzan a una mediana de edad de 20 h. Alrededor de 50% de estos lactantes presentan signos de enfermedad por estreptococos del grupo B cuando nacen. La infección se contrae durante el parto o momentos antes a partir de microorganismos que colonizan las vías genitales maternas. Según los estudios de seguimiento, 5 a 40% de las mujeres portan estreptococos del grupo B en la vagina o el recto. Cerca de 50% de los niños nacidos por vía vaginal de madres portadoras resultan colonizados, aunque sólo 1 a 2% de ellos llegan a sufrir una infección clínicamente evidente. El parto prematuro y los factores de riesgo materno (parto prolongado, complicaciones obstétricas y fiebre materna) constituyen otros factores. La presentación de la infección precoz coincide con la de otras formas de septicemia neonatal. Los datos típicos comprenden apnea, letargo e hipotensión. Casi todos los lactantes con enfermedad precoz sufren además bacteriemia, entre la tercera parte y la mitad presentan neumonía o síndrome apneico y otra tercera parte tiene meningitis.

Las *infecciones tardías* afectan a los lactantes de entre una semana y tres meses de edad, y aparece a una edad promedio de tres o cuatro semanas. El microorganismo infeccioso se contrae durante el parto (como sucede en las infecciones precoces) o con posterioridad, por el contacto con la madre o con el personal de la sala de recién nacidos que estén colonizados o por otra fuente. La meningitis supone la manifestación más común de infección tardía y en casi todos los casos se vincula con una cepa de tipo III capsular. Los niños presentan fiebre, letargo o irritabilidad, comen mal y sufren crisis convulsivas. Los otros tipos de infección tardía comprenden bacteriemia sin una causa identificada, osteomielitis, artritis séptica y celulitis facial vinculada a adenitis submandibular o preauricular.

Rx INFECCIÓN POR ESTREPTOCOCOS DEL GRUPO B EN NEONATOS

La penicilina constituye el tratamiento preferente de todas las infecciones por estreptococos del grupo B. Por lo general, se administra un tratamiento empírico de amplio espectro para tratar la posible septicemia bacteriana, formado por ampicilina y gentamicina, hasta disponer de los resultados del cultivo. Cuando se detectan estreptococos del grupo B, muchos pediatras siguen aplicando gentamicina junto con ampicilina o penicilina durante algunos días hasta observar una mejoría clínica. Los lactantes con bacteriemia o con infección de las partes blandas deben recibir penicilina a razón de 200 000 U/kg por día en dosis divididas; la meningitis se trata con 400 000 U/kg por día durante, al menos, 14 días debido al riesgo de recidiva si se administran ciclos más breves.

Prevención. La incidencia de infecciones por estreptococos del grupo B es excepcionalmente alta en los lactantes nacidos de mujeres con factores de riesgo: parto prematuro, rotura precoz de las membranas (>24 h antes del parto), parto prolongado, fiebre o corioamnionitis. La fuente habitual de los microorganismos que infectan a los recién nacidos es la vía del parto, por lo que se ha intentado prevenir las infecciones por estreptococos del grupo B identificando a las madres portadoras de alto riesgo y tratándolas con distintas formas de antibiótico o inmunoprofilaxis. La administración profiláctica de ampicilina o penicilina a estas pacientes durante el parto ha reducido el riesgo de infección en los recién nacidos. Este método se ha visto entorpecido por las

dificultades logísticas que entraña la identificación de las mujeres colonizadas antes del parto, dado que los resultados de los cultivos vaginales efectuados al comienzo del embarazo apenas predicen la condición de portadora en el parto. Los *Centers for Disease Control and Prevention,* de Estados Unidos (CDC) recomiendan realizar detecciones sistemáticas de colonización anogenital en las mujeres en las semanas 35 a 37 de embarazo, obteniendo una muestra con hisopo del tercio inferior de la vagina y la región anorrectal para someterla a cultivo. En las mujeres con un cultivo positivo y en las que han dado a luz previamente a un lactante con una infección por estreptococo del grupo B o con antecedente de bacteriuria por estreptococo del grupo B durante el embarazo, se recomienda quimioprofilaxis durante el parto. Las mujeres cuyo resultado del cultivo se desconoce y que comienzan con trabajo de parto prematuro (<37 semanas), rompimiento prolongado de membranas (>18 h) o fiebre durante el parto también deben recibir quimioprofilaxis durante el parto. El esquema recomendado para esta quimioprofilaxis consta de 5 millones de U de penicilina G seguidos de 2.5 millones de U cada 4 h hasta el parto. Otra opción en las mujeres con antecedente de alergia a la penicilina que no tienen riesgo de padecer anafilaxis es la cefazolina. En las mujeres con antecedente de hipersensibilidad inmediata se puede utilizar clindamicina o eritromicina, pero sólo si se ha demostrado que las cepas clínicas son sensibles. Cuando no existen pruebas de sensibilidad o bien éstas indican resistencia, se recurre a la vancomicina.

El tratamiento de todas las gestantes colonizadas o con factores de riesgo para la infección neonatal, se traducirá en una exposición de 15 a 25% de las embarazadas y los recién nacidos a los antibióticos, lo que implica un riesgo de reacciones alérgicas y de desarrollo de microorganismos resistentes. Aunque todavía se encuentra en fase de desarrollo, la vacuna contra los estreptococos del grupo B ofrecerá una mejor solución en el futuro. La transmisión de anticuerpos maternos a través de la placenta induce títulos protectores en el recién nacido, por lo que se está intentado crear una vacuna contra los estreptococos del grupo B que pueda administrarse a las mujeres en edad fértil antes o durante el embarazo. Los resultados obtenidos en los ensayos clínicos en fase 1 con vacunas conjugadas con proteínas del polisacárido capsular de los estreptococos del grupo B indican que una vacuna conjugada y polivalente resultaría inocua y sumamente inmunógena.

INFECCIÓN DE LOS ADULTOS

La mayor parte de las infecciones por estreptococos del grupo B de los adultos guarda relación con el embarazo y el parto. La fiebre durante el parto (la manifestación más común) se acompaña a veces de síntomas y signos de endometritis o corioamnionitis (distensión abdominal y dolor del útero o los anexos con la palpación). Tanto los hemocultivos como los exudados vaginales suelen ser positivos. La bacteriemia tiene a menudo carácter transitorio, pero en ocasiones determina la aparición de meningitis o endocarditis. Las infecciones de los adultos que no guardan relación con el periodo puerperal afectan de ordinario a personas ancianas o con alguna enfermedad crónica de base, como la diabetes mellitus o un tumor maligno. Entre las infecciones descritas con cierta frecuencia en los adultos cabe citar la celulitis y la infección de las partes blandas (incluidas las úlceras cutáneas diabéticas infectadas), la infección urinaria, la neumonía, la endocarditis y la artritis séptica. Se han descrito también meningitis, osteomielitis y abscesos intraabdominales o pélvicos. Las recaídas o las recidivas de infección invasora semanas a meses después de un primer episodio infeccioso se han documentado en aproximadamente 4% de los casos.

℞ INFECCIÓN POR ESTREPTOCOCO DEL GRUPO B EN ADULTOS

Los estreptococos del grupo B son menos sensibles a la penicilina que los del grupo A y precisan dosis un poco más altas. Los adultos con infecciones circunscritas graves (neumonía, pielonefritis, absceso) deben recibir dosis aproximadas de 12 millones de U de penicilina G al día, mientras que aquellos con endocarditis o meningitis han de tratarse con 18 a 24 millones de U al día en dosis divididas. La vancomicina constituye una alternativa aceptable para las personas alérgicas a la penicilina.

ENTEROCOCOS Y ESTREPTOCOCOS NO ENTEROCÓCICOS DEL GRUPO D

ENTEROCOCOS

En el grupo D de Lancefield se encuadran los enterococos, microorganismos clasificados en la actualidad como género independiente, y los estreptococos del grupo D no enterocócicos. Los enterococos se diferencian de los estreptococos del grupo D no enterocócicos por su capacidad para crecer en presencia de cloruro sódico a 6.5% y por los resultados de otras pruebas bioquímicas. Los patógenos importantes para la especie humana son *E. faecalis* y *E. faecium*. Es menos frecuente que infecciones similares sean causadas por *E. casseliflavus, E. durans, E. gallinarum* u otras especies de enterococos. Estos microorganismos suelen producir infección de los pacientes ancianos o debilitados o de las personas que han sufrido una alteración de la barrera mucosa o epitelial o que han recibido tratamiento antibiótico que haya alterado el equilibrio de la microflora normal. Las infecciones urinarias provocadas por los enterococos son bastante comunes, en especial entre los pacientes que han recibido antibióticos o se han sometido a una manipulación de las vías urinarias. Los enterococos suponen una causa frecuente de bacteriemia hospitalaria para las personas que portan catéteres intravasculares. Estos microorganismos provocan 10 a 20% de los casos de endocarditis bacteriana de las válvulas nativas y protésicas. La presentación de la endocarditis enterocócica suele ser subaguda, aunque a veces resulta aguda y se sigue de una destrucción valvular que avanza con rapidez. Los enterococos se aíslan a menudo de la bilis y contribuyen a las complicaciones infecciosas de la cirugía biliar y a los abscesos hepáticos. Es más, se aíslan a menudo de infecciones polimicrobianas originadas en la microflora intestinal (p. ej., abscesos intraabdominales), de heridas quirúrgicas abdominales y de úlceras de los pies en los diabéticos. Estas infecciones mixtas remiten a menudo tras la administración de antimicrobianos sin actividad contra los enterococos, aunque está justificado el tratamiento dirigido específicamente contra estos patógenos cuando constituyen la especie predominante o se aíslan de hemocultivos.

℞ INFECCIÓN ENTEROCÓCICA

Contrario a lo que sucede con otros estreptococos, los enterococos no son destruidos de manera fiable por la penicilina ni la ampicilina solas en los niveles sanguíneos o hísticos que se logran en clínica. La ampicilina alcanza concentraciones urinarias lo bastante altas para constituir una monoterapia adecuada para las infecciones urinarias no complicadas. Las pruebas *in vitro* han demostrado la destrucción sinérgica de casi todas las cepas enterocócicas con la combinación de penicilina o ampicilina con un aminoglucósido, por lo que se recomienda aplicar un tratamiento combinado para tratar la endocarditis y la meningitis enterocócicas; el régimen está formado por penicilina (3 a 4 millones de U cada 4 h) o ampicilina (2 g cada 4 h) más una dosis intermedia de gentamicina (1 mg/kg cada 8 h para los pacientes con función renal normal). La endocarditis enterocócica debe tratarse durante, como mínimo, cuatro semanas y a lo largo de seis semanas si los síntomas han durado tres meses, o más, o si la infección afecta a una válvula cardiaca protésica. En cuanto a la bacteriemia sin endocarditis y otras infecciones enterocócicas graves, no se sabe si la eficacia de la monoterapia con un lactámico beta mejora añadiendo gentamicina, pero muchos especialistas en enfermedades infecciosas utilizan el tratamiento combinado para tales infecciones, en particular en pacientes en estado crítico. Si existe alergia, la penicilina puede sustituirse por vancomicina combinada con gentamicina. Los enterococos son resistentes a todas las cefalosporinas.

Se efectuarán pruebas de sensibilidad antimicrobiana de forma sistemática con las cepas enterocócicas aisladas de pacientes con infecciones graves, y el tratamiento se ajustará según los resultados **(cuadro 130-5)**. Casi todos los enterococos son resisten-

CUADRO 130-5 OPCIONES TERAPÉUTICAS PARA LAS INFECCIONES ENTEROCÓCICAS RESISTENTES A LOS ANTIBIÓTICOS

Modelo de resistencia	Tratamiento recomendado
Producción de lactamasa beta	Gentamicina más ampicilina-sulbactam, amoxicilina-ácido clavulánico, imipenem o vancomicina
Resistencia a los lactámicos beta, pero sin producción de lactamasa beta	Gentamicina más vancomicina
Resistencia de alto nivel a la gentamicina	Aislamiento sensible a la estreptomicina: estreptomicina más ampicilina o vancomicina Aislamiento resistente a la estreptomicina: no existe ningún tratamiento de eficacia demostrada (infusión continua de ampicilina, tratamiento prolongado)
Resistencia a la vancomicina	Ampicilina más gentamicina
Resistencia a la vancomicina y a los lactámicos beta	No existen fármacos con actividad bactericida uniforme; linezolid (todos los enterococos) o quinupristina-dalfopristina *(sólo E. faecium)*

tes a la estreptomicina, por lo que este fármaco no debe administrarse para tratar la infección enterocócica, salvo que se haya comprobado la sensibilidad de la cepa en pruebas *in vitro*. Es frecuente (aunque se encuentra menos extendida que la resistencia a la estreptomicina) la resistencia alta a la gentamicina, con una concentración inhibidora mínima (*minimum inhibitory concentration*, MIC) mayor de 2 000 μg/ml. Los enterococos resistentes a gentamicinas deben someterse a prueba para determinar susceptibilidad a la estreptomicina, la cual manifiestan en ocasiones. Si el aislamiento muestra resistencia a todos los aminoglucósidos, a veces resulta eficaz el tratamiento con penicilina o ampicilina sola. La administración prolongada (al menos durante seis semanas) de dosis altas de ampicilina (p. ej., 12 g/día) se recomienda para la endocarditis debido a estos enterococos tan resistentes.

La resistencia de los enterococos a las penicilinas se basa en dos mecanismos distintos. El primero consiste en la producción de lactamasa beta (que regula la resistencia a la penicilina y a la ampicilina), comunicada en diversas cepas de *E. faecalis* aisladas en distintas regiones de Estados Unidos y otros países. La cantidad de lactamasa beta sintetizada por los enterococos es escasa y no siempre se detecta mediante las pruebas habituales de sensibilidad antibiótica, por lo que en los aislamientos de infecciones graves resulta preciso efectuar pruebas de detección específicas para la lactamasa beta empleando cefalosporina cromógena u otros métodos. Se puede añadir gentamicina a vancomicina, ampicilina-sulbactam, amoxicilina-ácido clavulánico, imipenem o meropenem para el tratamiento de las cepas productoras de lactamasa beta.

El segundo mecanismo de resistencia a la penicilina no está mediado por la lactamasa beta y puede obedecer a una alteración de las proteínas de unión a la penicilina. Esta resistencia intrínseca a la penicilina es común en los aislamientos de *E. faecium* que, de ordinario, son más resistentes a los antibióticos lactámicos beta que las cepas de *E. faecalis*. Algunos enterococos con resistencia moderada (MIC de la penicilina y la ampicilina, 16 a 64 μg/ml) son sensibles a las dosis altas de penicilina o ampicilina más gentamicina; en cambio, las cepas con MIC ≥200 μg/ml se consideran resistentes a los títulos de anticuerpos lactámicos beta, como el imipenem y meropenem, que se obtienen en clínica. El régimen recomendado para las infecciones provocadas por enterococos con resistencia intrínseca alta a los lactámicos beta es la vancomicina más gentamicina.

Los enterococos con resistencia a la vancomicina (*vancomycin-resistant enterococci*, VRE), descritos por primera vez a partir de fuentes clínicas a finales de 1980 son comunes en muchos hospitales. Se han descrito tres fenotipos principales de resistencia a la vancomicina: VanA, VanB y VanC. El fenotipo VanA se vincula con una resistencia de alto nivel a la vancomicina y a la teicoplanina, un antibiótico glucopeptídico que aún no se comercializa en Estados Unidos. Las cepas de VanB y VanC son resistentes a la vancomicina, pero sensibles a la teicoplanina, aunque algunos aislamientos de VanB desarrollan resistencia durante el tratamiento con teicoplanina. Por lo que se refiere a los enterococos resistentes a la vancomicina y a los lactámicos beta, no existe ningún tratamiento establecido con actividad bactericida uniforme. Dos fármacos nuevos con actividad contra enterococo resistente a la vancomicina son la quinupristina-dalfopristina y el linezolid, que fueron aprobados en Estados Unidos en 1999 y el año 2000, respectivamente. La quinupristina-dalfopristina es una combinación de estreptogramina con actividad bacteriostática *in vitro* contra *E. faecium*, incluidas las cepas clínicas resistentes a la vancomicina, pero no contra *E. faecalis* ni otras especies de enterococos. Las desventajas de la quinupristina y la dalfopristina son su espectro de actividad limitada contra especies de enterococos y sus efectos secundarios relativamente frecuentes como flebitis y mialgias. El linezolid es un antibiótico derivado de la oxazolidinona con actividad bacteriostática satisfactoria contra casi todos los enterococos, incluidos los enterococos resistentes a la vancomicina. La experiencia clínica limitada sugiere que el linezolid tiene por lo menos la misma eficacia que la quinupristina y la dalfopristina, y que el linezolid suele ser preferible debido a su actividad más amplia contra todos los enterococos y su disponibilidad en formulaciones tanto parenterales como orales. La toxicidad de la médula ósea (en especial trombocitopenia) y la neuropatía periférica son posibles efectos secundarios. Otros dos antibióticos tienen actividad *in vitro* contra los enterococos resistentes a la vancomicina (*E. faecalis* y *E. faecium* también), aunque ninguno se había aprobado para el tratamiento de estas infecciones hasta mayo del 2006; a saber: la daptomicina, un lipopéptido cíclico, y la tigeciclina, una glicilciclina relacionada con la tetraciclina.

OTROS ESTREPTOCOCOS DEL GRUPO D

La principal especie de los estreptococos del grupo D no enterocócicos que provoca infecciones humanas es *S. bovis*. La endocarditis por este microorganismo se relaciona a menudo con neoplasia del aparato digestivo, casi siempre carcinoma o pólipos de colon, aunque también se ha descrito vinculada a otras lesiones intestinales. Cuando se buscan con todo cuidado lesiones digestivas ocultas, se encuentran anomalías en ≥60% de los pacientes con endocarditis por *S. bovis*. A diferencia de lo que sucede con los enterococos, los estreptococos del grupo D no enterocócicos como *S. bovis* se destruyen por la acción de la penicilina administrada en monoterapia, que constituye el fármaco preferente para las infecciones por *S. bovis*.

VIRIDANS Y OTROS ESTREPTOCOCOS

ESTREPTOCOCOS *VIRIDANS*

Los estreptococos *viridans* (que comprenden muy diversas especies de estreptococos hemolíticos alfa) constituyen un grupo heterogéneo de microorganismos que son agentes importantes de la endocarditis bacteriana (cap. 118). Se conocen diversas especies de estreptococos *viridans*, como *S. salivarius*, *S. mitis*, *S. sanguis* y *S. mutans*, que forman parte de la microflora normal de la boca, donde viven muy cerca de los dientes y las encías. Algunas especies contribuyen a la aparición de las caries dentales.

Gemella morbillorum anteriormente conocida como *S. morbillorum* se ha ubicado en un género separado, junto con *G. haemolysans*, con base en los estudios de relatividad genética. Estas especies son similares a los estreptococos *viridans* en lo referente al hábitat en el hospedador humano y las infecciones que producen.

La bacteriemia transitoria por estreptococos *viridans* producida por masticación, cepillado dental, uso de seda dental y otras fuentes de traumatismo leve, además de la adherencia a las superficies biológicas, explican por qué estos microorganismos causan endocarditis (véase la fig. 118-1). También se aíslan estreptococos *viridans*, a menudo formando parte de una microflora mixta, de regiones de sinusitis, absceso cerebral y absceso hepático.

La bacteriemia por estreptococos *viridans* afecta con relativa frecuencia a los pacientes neutropénicos, en especial tras un trasplante de médula ósea o después de recibir dosis altas de quimioterapia para el cáncer. Algunos de estos pacientes sufren un síndrome septicémico con fiebre alta y choque. Los factores de riesgo para la bacteriemia por estreptococos *viridans* comprenden la quimioterapia con dosis altas de citarabina, el tratamiento previo con trimetoprim-sulfametoxazol o con una fluoroquinolona, la administración de antiácidos o antagonistas de la histamina y la presencia de mucositis y neutropenia profunda.

El grupo de *S. milleri* (denominado también grupo de *S. intermedius* o *S. anginosus*) consta de tres especies que provocan enfermedades en el ser humano: *S. intermedius*, *S. anginosus* y *S. constellatus*. Estos microorganismos se clasifican a menudo como estreptococos *viridans*, aunque difieren de las demás clases en su perfil hemolítico (pueden ser hemolíticos alfa o beta o bien no hemolíticos) y por las enfermedades que provocan. Este grupo causa a menudo infecciones supurativas, en especial abscesos del cerebro y de las vísceras abdominales, e infecciones relacionadas con la cavidad bucal o el aparato respiratorio, como absceso periamigdalino, absceso pulmonar y empiema.

Rx INFECCIÓN POR ESTREPTOCOCOS *VIRIDANS*

Las colonias de microorganismos aisladas de los pacientes neutropénicos con bacteriemia suelen ser resistentes a la penicilina, por lo que, en principio, deben recibir tratamiento con vancomicina hasta disponer de los resultados de las pruebas de sensibilidad. Los estreptococos *viridans* aislados en otras situaciones clínicas a menudo son sensibles a la penicilina.

ESPECIES DE *ABIOTROPHIA* (VARIANTES NUTRICIONALES DE LOS ESTREPTOCOCOS)

Algunas cepas aisladas y cultivadas de la sangre de pacientes con endocarditis no crecen cuando se subcultivan en medios sólidos. Estas *variantes nutricionales de los estreptococos* precisan complementos de tiol o formas activas de vitamina B_6 (piridoxal o piridoxamina) para crecer en el laboratorio; se agrupan, en general, con los estreptococos *viridans* porque causan tipos similares de infecciones. No obstante, según las comparaciones de la secuencia de RNA 16S ribosómico se han clasificado de nuevo como un género independiente, *Abiotrophia*, que consta de dos especies: *A. defectivus* y *A. adjacens*.

Rx INFECCIÓN POR VARIANTES NUTRICIONALES DE ESTREPTOCOCOS

Los fracasos terapéuticos y las recidivas parecen más comunes en los casos de endocarditis provocada por las variantes nutricionales de los estreptococos que por los estreptococos *viridans* habituales, por lo que se recomienda añadir gentamicina (1 mg/kg cada 8 h para los pacientes con función renal normal) al régimen de penicilina administrado para tratar la endocarditis debida a estos patógenos.

Streptococcus suis es un patógeno importante del cerdo, y se ha comunicado que causa meningitis en el ser humano, a menudo en personas que trabajan con estos animales. Las cepas de *S. suis* relacionadas con las infecciones humanas han reaccionado de ordinario con el suero R de tipificación de Lancefield y a veces también con el de tipo D. Los aislamientos pueden ser hemolíticos alfa o beta y son sensibles a la penicilina. *S. iniae*, un patógeno de los peces, se ha vinculado con infecciones de personas que han manipulado peces vivos o muertos recientemente. La celulitis de la mano supone la forma más común de infección humana, aunque también se han descrito bacteriemia y endocarditis. Los *estreptococos anaerobios*, o *peptoestreptococos*, forman parte de la microflora normal de la boca, el intestino y la vagina. **Las infecciones provocadas por los estreptococos anaerobios se estudian en el capítulo 157.**

LECTURAS ADICIONALES

Bisno AL et al: Practice guidelines for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis. Clin Infect Dis 35:113, 2002

———, Stevens DL: Streptococcal infections of skin and soft tissues. N Engl J Med 334:240, 1996

Carapetis JR et al: The global burden of group A streptococcal diseases. Lancet Infect Dis 5:685, 2005

Centers for Disease Control and Prevention: Prevention of perinatal group B streptococcal disease. MMWR 51(RR-11):1, 2002

Gassas A et al: Predictors of viridans streptococcal shock syndrome in bacteremic children with cancer and stem-cell transplant recipients. J Clin Oncol 22:1222, 2004

Gibbs RS et al: Perinatal infections due to group B streptococci. Obstet Gynecol 104:1062, 2004

Jackson LA et al: Risk factors for group B streptococcal disease in adults. Ann Intern Med 123:415, 1995

Kauffman CA: Therapeutic and preventative options for the management of vancomycin-resistant enterococcal infections. J Antimicrob Chemother 51(Suppl3):iii23, 2003

Kaul R et al: Intravenous immunoglobulin therapy for streptococcal toxic shock syndrome—a comparative observational study. The Canadian Streptococcal Study Group. Clin Infect Dis 28:800, 1999

The Prevention of Invasive Group A Streptococcal Infections Workshop Participants: Prevention of invasive group A streptococcal disease among household contacts of case patients and among postpartum and postsurgical patients: Recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention. Clin Infect Dis 35:950, 2002

131 Difteria y otras infecciones causadas por corinebacterias y especies relacionadas

William R. Bishai, John R. Murphy

DIFTERIA

La difteria es una infección nasofaríngea y cutánea causada por *Corynebacterium diphtheriae*. Las cepas toxígenas de *C. diphtheriae* producen una toxina proteínica que ocasiona toxicidad generalizada, miocarditis y polineuropatía. La toxina se asocia a la formación de seudomembranas en la faringe durante la difteria respiratoria. Las cepas toxígenas con mayor frecuencia causan difteria faríngea, pero por lo general las cepas no toxígenas causan enfermedad cutánea. En Estados Unidos y en Europa la difteria se ha controlado en años recientes con la vacunación eficaz, aunque han habido brotes epidémicos esporádicos. La difteria sigue siendo común en el Caribe, América Latina y en el subcontinente de la India, donde no se han aplicado programas de vacunación colectiva. Han ocurrido grandes epidemias en los estados independientes que antes constituían la Unión Soviética. Se han notificado otros brotes epidémicos en Argelia, China y Ecuador.

CAUSAS

Corynebacterium diphtheriae es un bacilo grampositivo, no encapsulado, no móvil y que no forma esporas. *C. diphtheriae* tiene un aspecto característico en forma de bastón y por lo común forma grupos paralelos (en palizadas) que se describen como *caracteres chinos*. Los medios de cultivo específicos recomendados para el cultivo de *C. diphtheriae* con telurita, colistina o ácido nalidíxico permiten el aislamiento selectivo del microorganismo en presencia de otros microbios faríngeos. Las cepas aisladas en seres humanos de *C. diphtheriae* pueden mostrar fenotipos no toxígenos (*tox*$^-$) o toxígenos (*tox*$^+$). El corinebacteriófago β porta el gen estructural (*tox*) que codifica la toxina de la difteria, y una familia de corinebacteriófagos relacionados son los encargados de la conversión de *tox*$^-$ a la forma toxígena, *C. diphtheriae* con el fenotipo *tox*$^+$. Además, se ha demostrado que ocurre *in situ* la conversión lisogénica del fenotipo no toxígeno al toxígeno. La proliferación de cepas toxígenas de *C. diphtheriae* en condiciones de limitación de hierro conduce a la expresión óptima de la toxina de difteria, y se cree que estas condiciones son el mecanismo patógeno durante la infección en el ser humano.

EPIDEMIOLOGÍA

Corynebacterium diphtheriae se transmite a través de aerosoles, sobre todo durante el contacto cercano. No hay reservorios importantes además del ser humano. El periodo de incubación para la difteria respiratoria es de dos a cinco días; sin embargo, puede desarrollarse la enfermedad hasta 10 días después de la exposición. Antes de que se iniciara la época de la vacunación, la mayoría de los individuos mayores de 10 años de edad tenían inmunidad contra *C. diphtheriae*; los lactantes eran protegidos por los anticuerpos IgG maternos pero se tornaban susceptibles después de casi seis meses de edad. Así, la enfermedad se observaba sobre todo en los niños y en los adultos jóvenes no inmunizados. En regiones templadas hay difteria respiratoria durante todo el año, pero con mayor frecuencia durante los meses de invierno.

El desarrollo de la antitoxina diftérica y del toxoide diftérico condujo a la casi eliminación de la difteria en los países occidentales. La tasa máxima de incidencia fue de 191 casos por 100 000 habitantes en Estados Unidos en 1921; por el contrario, desde 1980 las cifras anuales en todo Estados Unidos han sido de menos de cinco casos. No obstante, han persistido casos de colonización en la parte norte del continente americano, en particular en Dakota del Sur, Ontario y en el estado de Washington. La inmunidad inducida por la vacunación durante la infancia disminuye en forma gradual en la edad adulta. Se calcula que 30% de los varones de 60 a 69 años de edad tienen títulos de antitoxina por debajo del nivel protector. Además de la edad avanzada y la falta de vacunación, los factores de riesgo para el surgimiento de brotes epidémicos de difteria incluyen alcoholismo, nivel socioeconómico bajo, condiciones de hacinamiento y origen étnico de indio estadounidense. En Seattle ocurrió un brote epidémico entre 1972 y 1982 que incluyó 1 100 casos, los cuales se manifestaron sobre todo en forma de enfermedad cutánea. Durante la década de 1990 en los estados de la antigua Unión Soviética un brote epidémico mucho más prolongado de difteria causó más de 150 000 casos y >5 000 muertes. En este brote epidémico se observó relación clonal de *Corynebacterium diphtheriae* toxígena con cepas del complejo ET8. Dado que el complejo ET8 expresa una toxina contra la cual la vacuna de toxoide diftérico prevalente surtió efecto, la epidemia se atribuyó a la falta de una infraestructura de salud pública eficaz para vacunar a la población. Al inicio del año 1998 la epidemia se controló gracias a programas de vacunación colectiva. Durante la epidemia, la tasa fue más alta en los individuos mayores de 15 años de edad y hasta los 50 años. La inestabilidad socioeconómica, la migración, el deterioro de los programas de salud pública, la frecuente escasez de vacunas, los retrasos en la administración de las vacunas y del tratamiento en respuesta a los casos, así como la falta de educación pública y de conocimiento de la enfermedad, fueron factores que contribuyeron a este brote epidémico.

La difteria cutánea suele ser una infección secundaria que se manifiesta después de una lesión cutánea primaria originada por traumatismos, alergia o respuesta autoinmunitaria. Más a menudo, las colonias aisladas de la enfermedad cutánea carecen del gen *tox* y, por lo tanto, no expresan la toxina de la difteria. En las regiones tropicales, la difteria cutánea es más frecuente que la difteria respiratoria. A diferencia de la enfermedad respiratoria, la

difteria cutánea no es una enfermedad de declaración obligatoria en Estados Unidos.

Cepas no toxígenas de *C. diphtheriae* se han asociado a faringitis en Europa. Han surgido brotes epidémicos en varones homosexuales y en consumidores de drogas intravenosas.

PATOGENIA Y RESPUESTA INMUNITARIA

La toxina de la difteria, producida por cepas toxígenas de *C. diphtheriae* es el factor de virulencia primario en la enfermedad clínica. La toxina se sintetiza en forma de precursor; se libera como una proteína de cadena única formada por 535 aminoácidos; tiene una LD_{50} cercana a 100 ng/kg de peso corporal. La toxina se produce en la lesión seudomembranosa y alcanza el torrente sanguíneo, a través del cual se distribuye a todos los aparatos y sistemas. Una vez unida a su receptor en la superficie celular (un precursor similar al factor de crecimiento epidérmico que se une a la heparina), la toxina se interioriza por un proceso de endocitosis mediada por receptores y penetra al citosol proveniente de un compartimiento endosómico temprano acidificado. *In vitro*, la toxina puede ser separada en dos cadenas después de la digestión con proteasas de serina: un fragmento A de la terminal N y un fragmento B de la terminal C. La entrada del fragmento A en el citosol de las células eucariotas ocasiona la inhibición irreversible de la síntesis de proteínas por ribosilación del ADP dependiente del NAD+ del factor 2 de elongación. El resultado final es la muerte celular.

En 1926, Ramon, en el Instituto Pasteur, observó que si se agregaba formol a la toxina diftérica se producía toxoide diftérico, que no era tóxico pero propiciaba una respuesta inmunitaria intensa. Estudios posteriores demostraron que la vacunación con toxoide diftérico desencadenaba la producción de anticuerpos que neutralizaban la toxina y evitaban la mayor parte de las manifestaciones clínicas de la difteria. En la década de 1930 se inició la vacunación colectiva de niños y adultos susceptibles en Estados Unidos y Europa.

Los individuos con títulos de antitoxina >0.01 U/ml se encuentran en bajo riesgo de contraer difteria. En las poblaciones donde la mayoría de ellos tienen títulos protectores de antitoxina, disminuye la tasa de transportación de cepas toxígenas de *C. diphtheriae* y se reduce el riesgo general de difteria en las personas susceptibles. Sin embargo, aquellos con títulos no protectores pueden contraer difteria durante un viaje o con la exposición a individuos que en fechas recientes regresaron de regiones donde la enfermedad es endémica.

Las manifestaciones histopatológicas características de la difteria incluyen úlceras mucosas con seudomembranas que están constituidas por una banda interna de fibrina y una banda luminal de neutrófilos. Al inicio es blanquecina y presenta adherencia firme, mientras que en la difteria avanzada, las seudomembranas adquieren color grisáceo e incluso verdoso o negruzco a medida que progresa la necrosis. Las úlceras de la mucosa son consecuencia de la necrosis del epitelio inducida por toxinas, acompañada de edema, hiperemia y congestión vascular de la base submucosa. Se desarrolla un exudado fibrinopurulento que se transforma en seudomembrana. Las úlceras y seudomembranas en la difteria respiratoria grave pueden extenderse de la faringe a las vías respiratorias de mediano calibre. La expansión y el desprendimiento de las membranas pueden ocasionar la obstrucción letal de las vías respiratorias.

ESTUDIO DEL PACIENTE: Difteria

La difteria es poco común en Estados Unidos y en otros países desarrollados, pero debe sospecharse el diagnóstico en pacientes con faringitis grave, en particular cuando se acompaña de dificultad en la deglución, afección respiratoria o signos de enfermedad sistémica, como miocarditis o debilidad generalizada. En el diagnóstico diferencial, las causas principales de faringitis suelen ser virus respiratorios (rinovirus, virus de la influenza, parainfluenza, coronavirus y adenovirus en cerca de 25% de los casos), estreptococos del grupo A (15 a 30%), estreptococos del grupo C (alrededor de 5%), bacterias atípicas como *Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamydophila pneumoniae* (15 a 20% en algunas series) y otros virus como virus del herpes simple (cerca de 4%) y virus de Epstein-Barr ([*Epstein-Barr virus*, EBV]; <1% en mononucleosis infecciosa). Causas menos frecuentes son la infección aguda por VIH, la infección con *Neisseria gonorrhoeae*, las fusobacterias (p. ej., síndrome de Lemierre) y la candidosis bucal causada por *Candida albicans* o por otros hongos del género *Candida*. La presencia de seudomembranas faríngeas o de un exudado extenso permite suponer un diagnóstico de difteria **(fig. 131-1)**.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Difteria respiratoria. El diagnóstico clínico de difteria se basa en un grupo de manifestaciones clínicas que incluyen faringodinia, lesiones seudomembranosas adherentes en amígdalas, faringe o cavidad nasal y febrícula. El diagnóstico requiere el aislamiento de *C. diphtheriae* o el aislamiento de un microorganismo grampositivo compatible en el estudio histopatológico. Los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) reconocen la difteria respiratoria confirmada (demostrada con exámenes de laboratorio o con contactos relacionados con un caso confirmado por cultivo) y difteria respiratoria probable (con manifestaciones clínicas compatibles pero sin pruebas de laboratorio ni asociación epidemiológica). Los portadores se definen como individuos con cultivos positivos para *C. diphtheriae*, con síntomas o sin ellos, pero que carecen de seudomembranas. La mayoría de los pacientes buscan atención médica por las manifestaciones iniciales de faringodinia y fiebre. En ocasiones, las manifestaciones iniciales incluyen debilidad, disfagia, cefalea y cambios en el tono de la voz. El edema de cuello y la dificultad para respirar se observan en casos más avanzados y se acompañan de un mal pronóstico.

Las manifestaciones sistémicas de difteria se originan de los efectos de la toxina diftérica e incluyen debilidad como consecuencia de la neurotoxicidad y arritmias cardiacas o insuficiencia cardiaca congestiva por miocarditis. Las lesiones seudomembranosas se localizan más a menudo en la región faringoamigdalina. Con menos frecuencia, las lesiones se detectan en la laringe, las narinas, la tráquea o los bronquios. Las seudomembranas grandes se asocian a enfermedad grave y mal pronóstico. Unos cuantos pacientes desarrollan edema masivo de las amígdalas y presentan difteria "con cuello de toro" como consecuencia del edema masivo de las regiones submandibular y paratraqueal, y además se caracterizan por mal aliento, disfonía y respiración ruidosa.

La seudomembrana diftérica es grisácea o blanquecina y está muy bien delimitada. A diferencia de las lesiones exudativas relacionadas con la faringitis estreptocócica, las seudomembranas en la difteria se encuentran adheridas con firmeza a los tejidos subyacentes. Los intentos de desplazar la membrana pueden causar hemorragia. La disfonía hace pen-

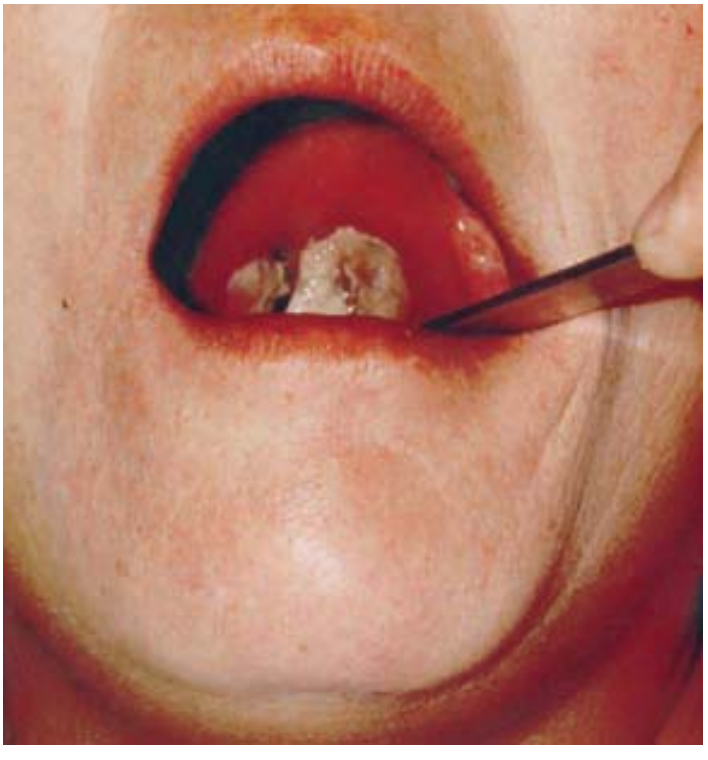

FIGURA 131-1. Difteria respiratoria por *C. diphtheriae* toxígena que produce faringitis exudativa en una mujer de 47 años de edad con edema de cuello y seudomembranas que se extienden desde la úvula hasta la pared de la faringe. La seudomembrana blanquecina característica es causada por la necrosis del epitelio respiratorio mediada por la toxina diftérica, lo que produce un exudado fibrinoso. El edema submucoso reduce todavía más el diámetro de la vía respiratoria. La faringitis es de inicio agudo y puede ocurrir obstrucción por las seudomembranas en casos graves. El cultivo de fragmentos de seudomembrana o el cultivo del exudado de las seudomembranas en medios selectivos de Löffler o con telurita revela la presencia de *Corynebacterium diphtheriae*. (*Fotografía de P. Strebel, MD, con autorización. De Kadirova et al.*)

FIGURA 131-2. Difteria cutánea por *Corynebacterium diphtheriae* no toxígena en las extremidades inferiores. (*Tomada de los Centers for Disease Control and Prevention.*)

sar en difteria laríngea y asi se llega a confirmar la laringoscopia puede ser de utilidad diagnóstica.

Difteria cutánea. Es una dermatosis variable que a menudo se caracteriza por lesiones ulcerosas en sacabocados con desprendimiento necrótico o formación de seudomembranas (fig. 131-2). Para el diagnóstico es necesario cultivar *C. diphtheriae* de las lesiones, que aparecen más a menudo en las extremidades. Los enfermos por lo general buscan atención médica por la presencia de úlceras cutáneas que no cicatrizan o que aumentan de tamaño, y que pueden asociarse a heridas o dermatosis preexistentes como eccema, psoriasis y enfermedad por estasis venosa. Las lesiones rara vez tienen más de 5 cm.

Otras manifestaciones clínicas. En muy pocas ocasiones, *C. diphtheriae* ocasiona endocarditis y artritis séptica, más a menudo en individuos con factores de riesgo preexistentes como valvulopatía cardiaca, consumo de drogas inyectadas o cirrosis.

COMPLICACIONES

La obstrucción de las vías respiratorias constituye un primer riesgo significativo en los pacientes con difteria avanzada. Las seudomembranas pueden desprenderse y obstruir la vía respiratoria, o bien avanzar hacia la laringe o al árbol traqueobronquial. Los niños están particularmente propensos a la obstrucción por el pequeño calibre de sus vías respiratorias.

La polineuropatía y la miocarditis son manifestaciones tóxicas tardías de la difteria. Durante el brote epidémico en la República de Kirguiz en 1995, se observó miocarditis en 22% y neuropatía en 5% de los pacientes hospitalizados. La tasa de mortalidad fue de 7% en los enfermos con miocarditis a diferencia de 2% en aquellos sin manifestaciones miocárdicas. La mediana de tiempo hasta la muerte en pacientes hospitalizados fue de 4.5 días. La miocarditis casi siempre se vincula con arritmias de las vías de conducción y con miocardiopatía dilatada.

Las manifestaciones neurológicas se hacen evidentes durante la primera o segunda semana de la enfermedad, y por lo general inician con disfagia y parálisis palatina que progresa a otros signos de afección de los pares craneales entre los que se incluye debilidad de la lengua y parestesias faciales. La parálisis ciliar es una manifestación típica que se caracteriza por visión borrosa debida a la parálisis de la acomodación pupilar con conservación del reflejo fotomotor. La neuropatía de los pares craneales puede continuarse con debilidad de los músculos respiratorios y abdominales que hacen necesario el uso de respiradores artificiales. Varias semanas después (en ocasiones conforme mejora la neuropatía craneal), en algunos casos puede aparecer polineuropatía sensorimotora generalizada, con manifestaciones autonómicas prominentes (entre las que se incluye la hipotensión). Las manifestaciones clínicas y los resultados del análisis de líquido cefalorraquídeo obtenido por punción lumbar que muestran un incremento de las concentraciones de proteínas sin pleocitosis son similares a las que se encuentran en el síndrome de Guillain-Barré (cap. 380). En términos anatomopatológicos, la neuropatía diftérica es un trastorno desmielinizante no inflamatorio mediado por exotoxinas. La mejoría gradual es la regla en pacientes que sobreviven a la fase aguda.

Otras complicaciones de la difteria incluyen neumonía, insuficiencia renal, encefalitis, infarto cerebral y embolia pulmonar. Puede surgir enfermedad del suero por el tratamiento con antitoxina diftérica (véase el tratamiento de la difteria, más adelante en este capítulo).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de difteria se basa en los signos y síntomas clínicos más la confirmación del laboratorio. La difteria respiratoria debe sospecharse en individuos con faringodinia, exudado faríngeo y fiebre. Otros síntomas incluyen disfonía, estridor o parálisis del paladar. La presencia de seudomembranas hace pensar en la posibilidad diagnóstica de difteria. Una vez que se establece el diagnóstico de difteria, debe administrarse la antitoxina diftérica lo antes posible.

El diagnóstico de laboratorio se basa en el cultivo de *C. diphtheriae* o *C. ulcerans* toxígena del sitio de la infección o en lesiones locales con datos histopatológicos característicos. *C. pseudodiphtheriticum* es un microorganismo no toxígeno que es componente normal de la flora faríngea normal y no conlleva ningún riesgo significativo. Deben enviarse muestras faríngeas al laboratorio para cultivo con la anotación de que se sospecha una posible difteria. Esta información será indicación para el cultivo en medios selectivos especiales con la realización subsiguiente de pruebas bioquímicas para diferenciar *C. diphtheriae* de otras corinebacterias comensales nasofaríngeas. Todas las colonias aisladas en el laboratorio de *C. diphtheriae*, incluidas las cepas no toxígenas, deben ser enviadas a los *Centers for Disease Control and Prevention,* de Estados Unidos.

El diagnóstico de difteria cutánea requiere confirmación del laboratorio porque las lesiones no son características y son indistinguibles en términos clínicos de otras dermatosis. En ocasiones las úlceras diftéricas tienen aspecto de sacabocados (fig. 131-2). Los enfermos en los cuales se identifica difteria cutánea deben ser sometidos a cultivo nasofaríngeo en busca de *C. diphtheriae*. Los medios de cultivo para difteria cutánea son los mismos que se utilizan para la enfermedad respiratoria: medios selectivos de Löffler o Tinsdale, además de medios no selectivos como agar-sangre. Como se mencionó antes, la difteria respiratoria es una enfermedad de notificación obligatoria en Estados Unidos, pero no la difteria cutánea.

℞ DIFTERIA

ANTITOXINA DIFTÉRICA. La administración rápida de antitoxina diftérica es fundamental en el tratamiento de la difteria respiratoria. La antitoxina (antisuero equino) es eficaz para reducir la extensión de la enfermedad local, así como para disminuir el riesgo de complicaciones como miocarditis y neuropatía. El inicio rápido del tratamiento con antitoxina se ha asociado también a la reducción significativa del riesgo de mortalidad. La antitoxina diftérica no puede neutralizar la toxina unida a las células, por lo que es fundamental el inicio rápido. Este producto ya no se encuentra disponible en el comercio en Estados Unidos, pero los CDC cuentan con él conforme al protocolo de productos en fase de investigación clínica y puede obtenerse al establecer comunicación con el *Bacterial Vaccine Preventable Disease Branch of the National Immunization Program* en Estados Unidos al número telefónico 404-639-8257 entre las 8:00 y 16:30 horas, tiempo del Este o en el número telefónico 770-488-7100 en otros horarios; la página electrónica es *http://www.cdc.gov/nip/vaccine/dat/default.htm.* El protocolo actual para el uso de antitoxina incluye una dosis de prueba para descartar hipersensibilidad de tipo inmediato. Los pacientes que muestran hipersensibilidad deben ser desensibilizados antes de administrar la dosis terapéutica completa de antitoxina.

TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO. Se administran antibióticos en el tratamiento de la difteria sobre todo para prevenir la transmisión a otros contactos susceptibles. Las opciones recomendadas para el tratamiento de individuos con difteria respiratoria son las siguientes: 1) penicilina G procaínica en dosis de 600 000 U (para niños, 12 500 a 25 000 U/kg) por vía intramuscular cada 12 h hasta que el paciente pueda deglutir con comodidad, después de lo cual se administra penicilina V oral en dosis de 125 a 250 mg cada 6 h hasta completar un ciclo de 14 días; o 2) eritromicina en dosis de 500 mg IV cada 6 h (en niños se administran 40 a 50 mg/kg/día por vía intravenosa en dos a cuatro dosis divididas) hasta que el paciente puede deglutir con comodidad, después de lo cual se administran 500 mg por vía oral cada 6 h hasta completar un ciclo de 14 días.

En un estudio clínico realizado en Vietnam se observó que la penicilina se asociaba a una resolución mucho más rápida de la fiebre y menores tasas de resistencia bacteriana en comparación con la eritromicina; no obstante, las recaídas fueron más comunes con la penicilina. El tratamiento con eritromicina se dirige a la síntesis de proteínas y, por tanto, ofrece los supuestos beneficios de interrumpir la síntesis de toxinas con mayor rapidez que los lactámicos β que actúan sobre la pared celular. Otros fármacos para los individuos alérgicos a la penicilina o que no pueden tomar eritromicina son la rifampicina y la clindamicina. Debe documentarse la erradicación de *C. diphtheriae* al menos un día después de que se haya completado el tratamiento antimicrobiano. Se recomienda repetir el cultivo dos semanas más tarde. En los casos en los cuales no se erradica el microorganismo después de un ciclo de 14 días de eritromicina o penicilina, se recomienda un ciclo adicional de 10 días seguido de un nuevo cultivo.

La difteria cutánea debe tratarse como se describió antes para la enfermedad respiratoria. Los individuos infectados con cepas toxígenas deben recibir antitoxina. Es importante tratar la causa subyacente de las dermatosis además de la sobreinfección con *C. diphtheriae*.

A los enfermos que se recuperan de difteria respiratoria o cutánea se les miden las concentraciones de antitoxina. Si se administró antitoxina diftérica, esta prueba debe realizarse seis meses después. Los individuos que se recuperan de difteria respiratoria o cutánea deben recibir la vacuna apropiada (véase "Prevención", más adelante en este capítulo) para asegurar el desarrollo de anticuerpos protectores, lo cual no ocurre en todos los casos.

TRATAMIENTO. Los pacientes en los cuales se sospeche difteria deben ser hospitalizados en cuartos aislados con vigilancia rigurosa de la función cardiaca y respiratoria. Se recomienda la realización de estudios diagnósticos de la función cardiaca para valorar la posibilidad de miocarditis. En los sujetos con seudomembranas extensas se recomienda la valoración por parte de un anestesiólogo o un otorrinolaringólogo debido a la posibilidad de que se necesite intubación o traqueostomía. En algunas situaciones, las seudomembranas pueden extirparse por medios quirúrgicos. No se ha demostrado que el tratamiento con glucocorticoides reduzca el riesgo de miocarditis o polineuropatía.

PRONÓSTICO

Las seudomembranas letales de difteria por lo general se observan en pacientes con títulos no protectores de anticuerpos y en individuos no vacunados. Las seudomembranas pueden aumentar de tamaño después de que se detectaron por primera vez. Los factores de riesgo de muerte incluyen "difteria con cuello de toro", miocarditis con taquicardia ventricular, fibrilación auricular, bloqueo cardiaco completo, edad >60 años o menos de seis meses, alcoholismo, seudomembranas extensas y afección laríngea, traqueal o bronquial. Otro factor pronóstico importante de resultados adversos es el intervalo entre el desarrollo de la enfermedad local y la administración de la antitoxina. La difteria cutánea tiene una tasa baja de mortalidad y rara vez se asocia a miocarditis o neuropatía periférica.

PREVENCIÓN

Vacunación. Las campañas permanentes de vacunación de niños con la administración de los refuerzos apropiados en los adultos han dado lugar a una incidencia bastante baja de difteria en la mayor parte de los países desarrollados. A la fecha, debe administrarse en forma simultánea la vacuna de toxoide diftérico en combinación con toxoide tetánico (con o sin la vacuna acelular contra la tos ferina). DTaP (toxoides tetánico y diftérico con vacuna acelular contra la tos ferina adsorbidas [*diphtheria, tetanus, acellular pertussis*]) es la vacuna recomendada a la fecha para niños de hasta siete años de edad; DTaP sustituyó a DTP (toxoides diftérico y tetánico y vacuna de células completas contra la tos ferina [*diphtheria, tetanus and pertussis*]) a partir de 1997. Tdap es un toxoide tetánico, toxoide diftérico reducido y vacuna acelular contra la tos ferina formulada para adolescentes y adultos. Esta vacuna fue autorizada para su uso en Estados Unidos en el año 2005 y se recomienda la vacunación de refuerzo para niños de 11 a 12 años de edad y para la actualización de esquemas de vacunación de niños de siete a 10 años y de 13 a 18 años. A partir del año 2006 se recomendó que 1) los adultos de 19 a 64 años de edad reciban una dosis única de Tdap si su última dosis de Td (toxoides adsorbidos del tétanos y de difteria de dosis reducidas) fue administrada hace más de 10 años y 2) se apliquen intervalos menores a 10 años para la vacunación con Tdap del personal de salud, sobre todo en aquellos en los que se espera el contacto con lactantes y en adultos que no fueron vacunados con anterioridad contra la tos ferina. Los adultos que recibieron vacunas acelulares contra la tos ferina deben continuar recibiendo los refuerzos de Td cada 10 años. **En el capítulo 116 se presenta un esquema de vacunación detallado.**

Profilaxis de los contactos. Los contactos cercanos de pacientes con difteria deben realizarse un cultivo faríngeo para establecer si son portadores. Después de la obtención de una muestra para cultivo faríngeo se valora el inicio de profilaxis antimicrobiana para todos los contactos cercanos, aun para aquellos con cultivos negativos. Las opciones son ciclos de tratamiento por siete a 10 días con eritromicina oral o una dosis intramuscular de penicilina G benzatínica (1.2 millones de U para personas de seis años de edad o más o 600 000 U para niños menores de seis años de edad).

Los contactos de enfermos con difteria en los que se desconoce el estado de vacunación deben recibir una vacuna apropiada que contenga toxoide diftérico. Tdap (más que Td) se recomienda hoy en día como vacuna de refuerzo para adultos que no han recibido una vacuna que contenga tos ferina acelular. Los portadores de *C. diphtheriae* en la comunidad deben ser tratados y vacunados una vez que han sido identificados.

CORINEBACTERIAS NO DIFTÉRICAS Y ESPECIES RELACIONADAS

Las corinebacterias no diftéricas, que también se conocen como *difteroides* o *corineformes* son un grupo diverso de bacterias que tienen asociación taxonómica con base en la disposición de los nucleótidos de DNAr 16S. La diversidad de este grupo se ejemplifica por la amplia gama de contenido de guanina más citosina (45 a 70%). Aunque con frecuencia se consideran colonizadores o contaminantes, las corinebacterias no diftéricas se han asociado a enfermedad invasora, en particular en pacientes con inmunodepresión. Por ejemplo, de manera específica estos microorganismos se han implicado en bacteriemia, en particular en asociación con cateterismo, endocarditis, infección de válvula protésica, meningitis, infección de derivación neuroquirúrgica, absceso cerebral, peritonitis (a menudo en individuos sometidos a diálisis peritoneal ambulatoria por tiempo prolongado), osteomielitis, artritis séptica, infección de vías urinarias, empiema y neumonía. Los pacientes infectados con corinebacterias no diftéricas por lo general tienen enfermedades o inmunodepresión significativas. Varios de estos microorganismos, entre los que se incluyen *C. jeikeium* y *C. urealyticum*, se vinculan con resistencia a múltiples antibióticos. Los microorganismos relacionados con *Rhodococcus equi* se asocian a neumonía necrosante e infección granulomatosa, en particular en individuos con inmunodepresión. Otras especies relacionadas que causan infecciones en los seres humanos son *Actinomyces* (antes conocido como *Corynebacterium*) *pyogenes* y *Arcanobacterium* (antes conocido como *Corynebacterium*) *haemolyticum*.

MICROBIOLOGÍA Y DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

Estos microorganismos son bacilos no acidorresistentes, positivos para catalasa, aerobios o anaerobios facultativos. La morfología de sus colonias varía mucho; algunas especies son pequeñas y hemolíticas α (similar a lactobacilos), en tanto que otras forman colonias grandes blanquecinas (similares a las levaduras). Muchas corinebacterias no diftéricas requieren medios de cultivo especiales (p. ej., Löffler, Tinsdale o con telurita) para su crecimiento.

EPIDEMIOLOGÍA

Los seres humanos son los reservorios naturales para varias corinebacterias no diftéricas, como *C. xerosis, C. pseudodiphtheriticum, C. striatum, C. minutissimum, C. jeikeium, C. urealyticum* y *A. haemolyticum*. Los reservorios animales transportan *A. pyogenes, C. ulcerans* y *C. pseudotuberculosis*. La tierra es el reservorio natural para *R. equi*.

Corynebacterium pseudodiphtheriticum es parte de la flora normal de la faringe y piel del ser humano. *C. xerosis* se encuentra en la piel, nasofaringe y conjuntiva; *C. auris* en el conducto auditivo externo y *C. striatum* en las narinas y en la piel. *C. jeikeium* y *C. urealyticum* se encuentran en axila, ingle y perineo, en particular en pacientes hospitalizados. *C. ulcerans* y *C. pseudotuberculosis* se han asociado al consumo de leche cruda obtenida de ganado infectado.

Bacterias corineformes no diftéricas específicas • ***C. ulcerans***. Estos microorganismos causan enfermedad similar a la difteria y producen toxina diftérica y toxina dermonecrótica. *C. ulcerans* es comensal en caballos y ganado y se le ha aislado de la leche de vaca. El microorganismo causa faringitis exudativa, sobre todo en los meses de verano, en áreas rurales y en individuos expuestos al ganado. A diferencia de la difteria, la infección por *C. ulcerans* se considera una zoonosis y no se ha establecido que exista transmisión de persona a persona. No obstante, el tratamiento con antitoxina y antibióticos debe iniciarse cuando se identifique *C. ulcerans*, y es indispen-

sable iniciar la investigación de contactos (con cultivos faríngeos para establecer la necesidad de profilaxis antimicrobiana y vacunación con el toxoide diftérico apropiado para los contactos no inmunizados). Los microorganismos crecen en medios de cultivo de Löffler, Tinsdale o con telurita, así como en medio de agar-sangre. Además de la faringitis exudativa se ha notificado enfermedad cutánea por *C. ulcerans*. Dicha bacteria es susceptible a varios antibióticos; la eritromicina y los macrólidos parecen ser los fármacos de primera línea.

Corynebacterium pseudotuberculosis (ovis). Las infecciones causadas por *C. pseudotuberculosis* son poco frecuentes y se notifican casi de manera exclusiva en Australia. Dicha bacteria causa linfadenitis granulomatosa supurativa y síndrome de neumonía eosinofílica en individuos que manejan caballos, ganado, cabras y venados o que beben leche no pasteurizada. El microorganismo es un patógeno de importancia en la medicina veterinaria y causa linfadenitis supurativa, abscesos y neumonía, pero rara vez es un patógeno para el ser humano. Se ha comunicado éxito terapéutico con el uso de eritromicina o tetraciclinas, con intervención quirúrgica cuando está indicada.

Corynebacterium jeikeium (GRUPO JK). Después de la encuesta de enfermedades causadas por corinebacterias no diftéricas llevada a cabo en 1976, los CDC reconocieron al grupo JK como un patógeno oportunista importante en los individuos con neutropenia, y más tarde apareció en los pacientes infectados con VIH en infecciones oportunistas relacionadas con el SIDA. Esto condujo a la reclasificación del microorganismo como una especie independiente, *C. jeikeium*. El síndrome predominante relacionado con *C. jeikeium* es la septicemia, que ocurre en combinación con neumonía, endocarditis, meningitis, osteomielitis o absceso epidural. Los factores de riesgo para infección por *C. jeikeium* incluyen cánceres hematológicos, neutropenia por enfermedades concomitantes, hospitalización prolongada, exposición a múltiples antibióticos y maceración cutánea. Hay pruebas de que *C. jeikeium* es parte de la flora normal de las regiones inguinal, axilar, genital y perirrectal en pacientes hospitalizados.

El tratamiento antimicrobiano de amplio espectro parece favorecer la colonización selectiva. Descrito por primera vez en Estados Unidos, *C. jeikeium* también ha sido notificado en Europa. Es un cocobacilo grampositivo muy similar al estreptococo, que crece en colonias pequeñas, grisáceas o blanquecinas, brillantes no hemolíticas en agar-sangre. *C. jeikeium* carece de ureasa y reductasa de nitratos y no fermenta la mayor parte de los carbohidratos. Es resistente a casi todos los antibióticos excepto a la vancomicina. El tratamiento eficaz incluye la eliminación de la fuente de infección, ya sea un catéter o una prótesis articular o valvular. Se han realizado esfuerzos para prevenir la infección por *C. jeikeium* con el uso de jabón antibacteriano en individuos de alto riesgo en unidades de cuidados intensivos.

Corynebacterium urealyticum (GRUPO D2). En 1972 *C. urealyticum* fue identificado como una corinebacteria, no diftérica positiva para ureasa y que causa infecciones oportunistas como septicemia e infección de vías urinarias. El microorganismo parece ser el agente causal de varios síndromes urinarios graves conocidos como *cistitis alcalina con depósito*: una infección vesical inflamatoria crónica asociada al depósito de fosfato de amonio magnésico en la superficie y paredes de las lesiones ulcerosas en la vejiga. Además, *C. urealyticum* se ha vinculado con neumonía, peritonitis, endocarditis, osteomielitis e infección de heridas. Es similar a *C. jeikeium* por su resistencia a la mayor parte de los antibióticos, excepto la vancomicina, que se ha utilizado con éxito en el tratamiento de infecciones graves.

Corynebacterium minutissimum. El eritrasma es una infección cutánea que produce placas intertriginosas rojizas-parduscas, maculares, con descamación y prurito. Las manifestaciones dermatológicas bajo la lámpara de Wood son de aspecto coraliforme rojizo fluorescente. *C. minutissimum* parece ser una causa frecuente de eritrasma, aunque hay evidencia de causas polimicrobianas en ciertas circunstancias. Además, este microbio fluorescente se ha asociado a bacteriemia en enfermos con cánceres hematológicos. El eritrasma responde a la eritromicina, claritromicina, clindamicina o ácido fusídico tópicos, aunque las infecciones más graves llegan a requerir tratamiento oral con macrólidos.

Otras corinebacterias no diftéricas. *C. xerosis* es un comensal de los seres humanos que se encuentra en la conjuntiva, nasofaringe y piel. Este microorganismo no toxígeno en ocasiones se ha identificado como origen de infección invasora en individuos recién operados o con inmunodepresión y en aquellos que reciben prótesis articulares. *C. striatum* se encuentra en las narinas y en la piel, la cara y la porción superior del torso de individuos sanos. Este microorganismo no toxígeno se ha vinculado con infecciones oportunistas invasoras en individuos con enfermedades graves o inmunodepresión. *C. amycolatum* es una nueva especie aislada de la piel humana y se identifica con base en la secuencia característica del RNA ribosómico 16S, en asociación con infecciones oportunistas. *C. glucuronolyticum* es una nueva especie no lipofílica que causa infecciones de vías urinarias en varones, como prostatitis y uretritis. Estas infecciones pueden tratarse con éxito con diversos antibióticos entre los que se encuentran los lactámicos β, la rifampicina, los aminoglucósidos o la vancomicina; sin embargo, el microorganismo parece ser resistente a las fluoroquinolonas, los macrólidos y las tetraciclinas. *C. imitans* se ha identificado en la región oriental de Europa como una causa no toxígena de faringitis. *C. auris* se ha aislado de niños con otitis media y es susceptible a las fluoroquinolonas, la rifampicina, la tetraciclina y la vancomicina, pero es resistente a la penicilina G y tiene susceptibilidad variable a los macrólidos. *C. pseudodiphtheriticum* (*C. hofmannii*) es un componente no toxígeno de la flora humana normal. Con muy poca frecuencia se han identificado infecciones en seres humanos (en particular endocarditis en válvulas originales o protésicas y neumonía invasora). Aunque *C. pseudodiphtheriticum* puede aislarse de la nasofaringe de individuos con posible difteria, es parte de la flora normal y no produce toxina diftérica. *C. propinquum* tiene relación cercana con *C. pseudodiphtheriticum* y es parte del grupo ANF-3 de los CDC y se ha aislado en muestras obtenidas del aparato respiratorio y de la sangre. La subespecie *lipophilum* de *C. afermentans* pertenece al grupo ANF-1 de los CDC y se ha aislado de la sangre y abscesos en seres humanos. *C. accolens* ha sido aislada del drenaje de las heridas, los cultivos faríngeos y el esputo, y por lo general se identifica como un microorganismo estafilococo satélite; se le ha vinculado con endocarditis. *C. bovis* es un comensal en animales que no se ha identificado con claridad como causa de enfermedad en el ser humano. *C. aquaticum* es un microorganismo relacionado con el agua que en ocasiones se le ha aislado de individuos que utilizan dispositivos médicos (p. ej., diálisis peritoneal ambulatoria crónica o accesos venosos).

Rhodococcus. El género *Rhodococcus* tiene relación filogenética con las corinebacterias. Estos cocobacilos grampositivos se han asociado a infecciones similares a la tuberculosis en seres humanos con enfermedades granulomatosas. El mejor conocido es *R. equi*, pero se han identificado otras especies, como *R.* (también *Gordonia*) *bronchialis, R.* (también *Tsukamurella*) *aurantiacus, R. luteus, R. erythropolis, R. rhodochrous* y *R. rubropertinctus. R. equi* ha sido identificado como causa de neumonía en caballos desde la década de 1920; causa infecciones relacionadas en ganado, ovejas y cerdos. *R. equi* se encuentra en la tierra como microbio ambiental. El microorganismo varía en longitud; tiene aspecto esférico, largo, curvado, en forma de bastón y produce colonias mucoides grandes e irregulares. *R. equi* no fermenta carbohidratos ni produce licuefacción de la gelatina y a menudo es acidorresistente. Como patógeno intracelular de los macrófagos, *R. equi* causa necrosis granulomatosa y caseificación. Se ha identificado el microorganismo más a menudo en infecciones pulmonares, pero también se han notificado infecciones del encéfalo, los huesos y la piel. Con mayor frecuencia la enfermedad por *R. equi* se manifiesta como neumonía nodular cavitaria del lóbulo superior, una manifestación similar a la observada en la tuberculosis o la nocardiosis. La mayoría de los pacientes sufren inmunodepresión, a menudo por VIH. Se han identificado lesiones nodulares subcutáneas. Debe sospecharse afección por *R. equi* en todo paciente que manifiesta un síndrome similar a tuberculosis. La infección por *R. equi* se trata en forma satisfactoria con antibióticos que penetran la pared celular, como los macrólidos, la clindamicina, la rifampicina y el trimetoprim-sulfametoxazol. No son de utilidad los antibióticos lactámicos β. El microorganismo es susceptible a la vancomicina, que se considera el fármaco preferido.

Actinomyces pyogenes. Produce úlceras estacionales en las piernas en seres humanos de las regiones rurales de Tailandia. *A. pyogenes* es un patógeno bien conocido del ganado, las ovejas, las cabras y los cerdos. Se han notificado unos cuantos casos de septicemia, endocarditis, artritis séptica, neumonía, meningitis y empiema en seres humanos. El microorganismo es susceptible a los lactámicos β, las tetraciclinas, los aminoglucósidos y las fluoroquinolonas.

Arcanobacterium haemolyticum. Este microorganismo se identificó como causa de infecciones de heridas en soldados estadounidenses en el Pacífico

sur durante la Segunda Guerra Mundial. El microorganismo parece ser un comensal de la nasofaringe y la piel humanas, pero se ha implicado como causa de faringitis y de úlceras cutáneas crónicas. A diferencia de la faringitis mucho más freceunte causada por *Streptococcus pyogenes*, la faringitis por *A. haemolyticum* se vincula con exantema escarlatiniforme en el tronco y la porción proximal de las extremidades en casi 50% de los casos; esta enfermedad en ocasiones se confunde con el síndrome de choque tóxico. Debido a que la faringitis por *A. haemolyticum* afecta sobre todo a adolescentes, se ha propuesto que el síndrome de exantema-faringitis puede constituir una enfermedad simultánea o una sinergia con EBV o con infecciones secundarias oportunistas que complica la infección con EBV. Se ha informado que *A. haemolyticum* causa bacteriemias, infección de tejidos blandos, osteomielitis y neumonía cavitaria, sobre todo con el antecedente de diabetes mellitus. El microorganismo es susceptible a los lactámicos β, los macrólidos, las fluoroquinolonas, la clindamicina, la vancomicina y la doxiciclina. Se ha notificado resistencia a la penicilina.

LECTURAS ADICIONALES

Centers for Disease Control and Prevention: Availability of diphtheria antitoxin through an investigational new drug protocol. MMWR 53:413, 2004

———: Vaccine preventable deaths and the Global Immunization Vision and Strategy, 2006–2015. MMWR 55:511, 2006

Dittmann S et al: Successful control of epidemic diphtheria in the states of the former Union of Soviet Socialist Republics: Lessons learned. J Infect Dis 181(Suppl 1):S10, 2000

Holmes RK: Biology and molecular epidemiology of diphtheria toxin and the tox gene. J Infect Dis 181(Suppl 1):S156, 2000

Kadirova R et al: Clinical characteristics and management of 676 hospitalized diphtheria cases, Kyrgyz Republic, 1995. J Infect Dis 181(Suppl 1): S110, 2000

Kretsinger K et al: Preventing tetanus, diphtheria, and pertussis among adults: Use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis vaccine; recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) and recommendation of ACIP, supported by the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC), for use of Tdap among health-care personnel. MMWR Recomm Rep 55(RR-17): 1, 2006

MacGregor RR: *Corynebacterium diphtheriae*, in *Principles and Practice of Infectious Diseases,* 6th ed, GL Mandell et al (eds). Philadelphia, Elsevier Churchill Livingstone, 2005, pp 2457–2465

McNeil SA et al: Comparison of the safety and immunogenicity of concomitant and sequential administration of an adult formulation tetanus and diphtheria toxoids adsorbed combined with acellular pertussis (Tdap) vaccine and trivalent inactivated influenza vaccine in adults. Vaccine 25:3464, 2007; Epub 2007 Jan 9.

Meyer DK, Reboli AC: Other coryneform bacteria and *Rhodococcus, in Principles and Practice of Infectious Diseases,* 6th ed, GL Mandell et al (eds). Philadelphia, Elsevier Churchill Livingstone, 2005, pp 2465–2478

Pichichero ME et al: Combined tetanus, diphtheria, and 5-component pertussis vaccine for use in adolescents and adults. JAMA 293:3003, 2005

132 Infecciones causadas por *Listeria monocytogenes*

Elizabeth L. Hohmann, Daniel A. Portnoy

Listeria monocytogenes es un microorganismo derivado de los alimentos que puede causar infecciones graves, sobre todo en mujeres embarazadas y en individuos inmunodeficientes. *L. monocytogenes* es una bacteria ambiental saprofita y ubicua, que también es patógena para una amplia gama de hospedadores. El ser humano probablemente es un hospedador accidental de este microorganismo. *L. monocytogenes* es de interés no sólo para el clínico, sino también para los investigadores en ciencias básicas como un modelo de microorganismo patógeno intracelular que se utiliza para el estudio de los mecanismos básicos de la patogenia microbiana y la inmunidad del hospedador.

MICROBIOLOGÍA

Listeria monocytogenes es un bacilo grampositivo facultativamente anaerobio, no formador de esporas, que se desarrolla a muy diversas temperaturas, incluidas las de refrigeración; es móvil durante el crecimiento a temperaturas bajas pero mucho menos a 37°C. La gran porción de los casos de listeriosis en seres humanos son rastreables a los serotipos 1/2a, 1/2b y 4. *L. monocytogenes* es débilmente hemolítico beta en agar en sangre y (según se describe más adelante en este capítulo) su hemolisina beta es un factor esencial que determina su patogenicidad.

PATOGENIA

Las infecciones con *L. monocytogenes* se presentan tras la ingestión de alimento contaminado que contiene la bacteria en altas concentraciones. La conversión del saprofito ambiental a un microorganismo patógeno entraña una regulación coordinada de los factores bacterianos que determinan la patogenia y que median el acceso al interior de las células, el crecimiento intracelular y la diseminación intercelular. Un determinante esencial de la patogenia de *L. monocytogenes* es el activador de la transcripción PrfA, que activa la mayor parte de los genes necesarios para la entrada en la célula y el parasitismo intracelular. Muchos de los mecanismos patógenos del microorganismo pueden analizarse en forma experimental en modelos de infección en cultivo de tejido; en la **figura 132-1** se presenta tal modelo. Al igual que otros microorganismos patógenos entéricos, *L. monocytogenes* induce a su propia interiorización por las células que normalmente son fagocíticas. Su entrada en las células es mediada por las proteínas de superficie del huésped clasificadas como internalinas. La entrada mediada por la internalina es importante para cruzar las barreras intestinal, hematoencefálica y fetoplacentaria, aunque apenas se está comenzando a investigar de qué manera *L. monocytogenes* transita desde el intestino hasta el cerebro o el feto. En un cobayo se demostró que *L. monocyto-*

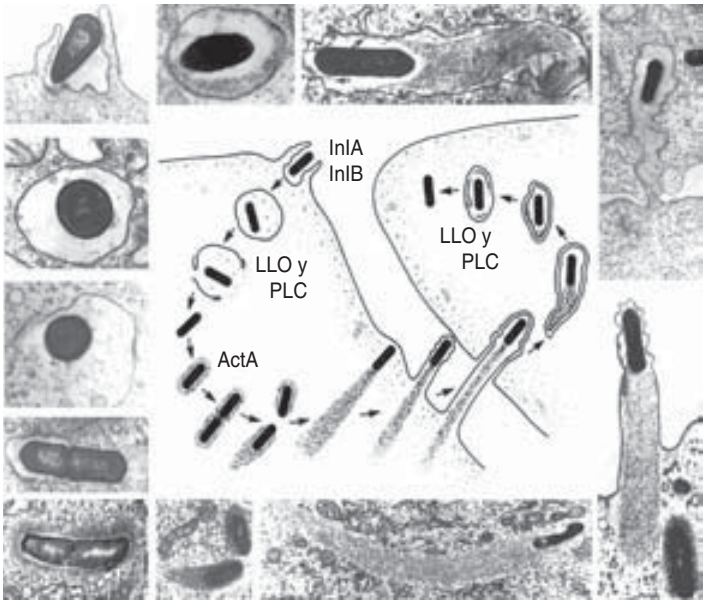

FIGURA 132-1. Etapas del ciclo de vida intracelular de *Listeria monocytogenes*. El esquema central ilustra la entrada a la célula, el escape de una vacuola, la nucleación de actina, la motilidad a expensas de la actina y la propagación intercelular. Rodeando al esquema se encuentran microfotografías electrónicas representativas de las cuales se derivó. ActA, proteína de superficie que media la nucleación de los filamentos de actina del hospedador para impulsar las bacterias hacia el interior de las células y entre las mismas; LLO, listeriolisina O; PLC, fosfolipasas C (*phospholipases C*); Inl, internalina. Véase el texto para más detalles. (*Adaptada con autorización de LG Tilney y DA Portnoy: Actin filaments and the growth, movement, and spread of the intracellular bacterial parasite, Listeria monocytogenes. J Cell Biol 109;1597, 1989. © Rockefeller University Press.*)

genes se trasladaba desde los órganos maternos hasta la placenta; sin embargo, resultó sorprendente que también se trasladaba de nuevo de la placenta a los órganos maternos.

Tal vez el factor más importante que determina la patogenia de *L. monocytogenes* es su hemolisina beta, la listeriolisina O (LLO). La LLO es una citolisina formadora de poros, dependiente de colesterol (las citolisinas relacionadas incluyen estreptolisina O, neumolisina y perfringolisina O, todas producidas por los patógenos extracelulares). La listeriolisina O en gran parte interviene mediando la rotura de la membrana fagosómica que se forma tras la fagocitosis del microorganismo. Probablemente se inserta en un fagosoma acidificante evitando de esta manera la maduración de la vesícula. Además, ejerce acción como un poro de transposición para una o ambas fosfolipasas de *L. monocytogenes*, lo que también contribuye a la lisis vacuolar. La síntesis de listeriolisina O y su actividad son controladas a múltiples niveles para garantizar que su actividad lítica se limite a las vacuolas ácidas y no afecte al citosol. Las mutaciones en la listeriolisina O que influyen en su síntesis, semivida citosólica o pH óptimo, reducen la toxicidad prematura en las células infectadas. Existe una relación inversa entre la toxicidad y la virulencia, es decir, cuanto más citotóxica sea la cepa, tanto menos virulenta será en los animales.

Una vez en el citosol, *L. monocytogenes* prolifera con rapidez, y los tiempos de duplicación intracelular equivalen a los observados en medios enriquecidos. Uno de los genes regulado por PrfA codifica la síntesis de un transportador de hexosa-fosfato que facilita la proliferación de las bacterias citosólicas en derivados de glucosa fosforilada que se originan en el hospedador.

Poco después de la exposición al citosol de la célula de mamífero, *L. monocytogenes* produce ActA, otra proteína de superficie regulada por PrfA que media la nucleación de los filamentos de actina del hospedador para impulsar las bacterias hacia el interior de las células y entre las mismas. ActA semeja a las proteínas del hospedador de la familia de las proteínas del síndrome de Wiskott-Aldrich (*Wiskott-Aldrich syndrome protein*, WASP) al favorecer las propiedades de nucleación de la actina del complejo Arp2/3. Por consiguiente, *L. monocytogenes* entra en el citosol de casi cualquier célula eucariótica o extracto celular y puede aprovechar un sistema de motilidad conservado y esencial a base de actina.

Otros microorganismos patógenos tan diversos como determinadas especies de los géneros *Shigella, Mycobacterium, Rickettsia* y especies de *Burkholderia*, utilizan un mecanismo patógeno relacionado que permite la diseminación intercelular sin la exposición al medio extracelular.

RESPUESTA INMUNITARIA

Se han estudiado ampliamente en ratones las respuestas inmunitarias innatas y adquiridas a *L. monocytogenes*. Poco después de la inyección intravenosa, la mayor parte de las bacterias se encuentran en las células de Kupffer en el hígado y algunos microorganismos en los macrófagos esplénicos. Las listerias que sobreviven a la actividad bactericida de los macrófagos inicialmente infectados proliferan en el citosol y se diseminan de una célula a otra. En el hígado producen infección de los hepatocitos. Los neutrófilos son decisivos para las defensas del hospedador durante las primeras 24 h de la infección, en tanto que después es vital la afluencia de macrófagos activados desde la médula ósea. Los ratones que sobreviven a la infección subletal despejan la infección al cabo de una semana, con la inmunidad estéril consecutiva. Se han utilizado ratones con genes inactivados para demostrar que el interferón gamma y el factor de necrosis tumoral (*tumor necrosis factor*, TNF) son esenciales para controlar la infección. Si bien la inmunidad innata es suficiente en el control de la infección, se requiere la respuesta inmunitaria adquirida para lograr una inmunidad estéril. La inmunidad es mediada por las células; el anticuerpo desempeña una función no cuantificable. Las células efectoras decisivas son los linfocitos T citotóxicos (CD8+) que reconocen y producen lisis de las células infectadas. Las bacterias proliferan y se diseminan entre las células. El hospedador reconoce y destruye las células infectadas, y las células extrabacterianas son destruidas por los fagocitos activados que se encuentran en la circulación sanguínea.

Un dato distintivo del modelo de *L. monocytogenes* es que las vacunas de microorganismos muertos no confieren inmunidad protectora. La explicación de esta observación fundamental es multifactorial, entraña la generación de citocinas apropiadas y la compartimentalización de proteínas bacterianas para procesamiento y presentación de antígeno.

CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS

Listeria monocytogenes por lo general entra en el organismo a través del sistema gastrointestinal en los alimentos. La listeriosis con mucha frecuencia es esporádica, aunque ocurren brotes epidémicos. Las incidencias anuales recientes en Estados Unidos fluctúan entre dos y nueve casos por un millón de población. No hay pruebas epidemiológicas o clínicas que apoyen la transmisión entre los seres humanos (a no ser por la transmisión vertical de la madre al feto) o la infección originada en agua contaminada. Dada su supervivencia y multiplicación a temperaturas de refrigeración, *L. monocytogenes* suele encontrarse en alimentos procesados y no procesados de origen animal y vegetal, sobre todo quesos blandos, carnes selectas, salchichas, leche y ensaladas frías. Dado que los suministros de alimento cada vez se centralizan más y los hospedadores normales toleran bien el microorganismo, los brotes epidémicos pueden no resultar inmediatamente evidentes; la electroforesis en gel de campo pulsado ha resultado de utilidad para vincular los casos con alimentos específicos. FoodNet, un programa de vigilancia activa en Estados Unidos, ha demostrado reducciones en la incidencia de listeriosis, si bien datos recientes de algunos países europeos demuestran un número estable o creciente de casos, lo cual tal vez se deba a una mayor vigilancia activa. La *Food and Drug Administration* de Estados Unidos tiene una política de cero tolerancia para *L. monocytogenes* en alimentos listos para consumirse.

DIAGNÓSTICO

Los síntomas de listeriosis se superponen en grado considerable a los de otras enfermedades infecciosas. Para el diagnóstico oportuno es necesario considerar la enfermedad en grupos con riesgo; a saber: mujeres embarazadas; personas de edad avanzada; neonatos; individuos inmunodeprimidos por trasplante de órgano, cáncer o tratamiento con antagonistas del TNF o glucocorticoides, y pacientes con diversos trastornos médicos crónicos, entre los que se incluyen alcoholismo, diabetes, nefropatías, enfermedades reumatológicas y sobrecarga de hierro. La meningitis en los adultos de edad avanzada (sobre todo con afección del parénquima cerebral o absceso cerebral subcortical) o un brote epidémico local de gastroenteritis febril con cultivo negativo, hará considerar la infección por *L. monocytogenes*. La listeriosis en ocasiones afecta a individuos sanos, jóvenes, y mujeres no embarazadas. Los pacientes infectados con VIH corren riesgo de contraer la infección; sin embargo, la listeriosis al parecer se previene mediante la profilaxis con trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX) dirigida a otras infecciones relacionadas con el SIDA. El diagnóstico típicamente se establece mediante hemocultivo, cultivo de líquido cefalorraquídeo (LCR) o líquido amniótico. *L. monocytogenes* puede confundirse con "difteroides" o neumococos en líquido cefalorraquídeo sometido a tinción de Gram y es variable su reacción a esta tinción y se confunde con especies del género *Haemophilus*. Los análisis serológicos y la reacción en cadena de la polimerasa no son herramientas diagnósticas de utilidad clínica por el momento.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las infecciones por *Listeria* producen diversos síndromes clínicos, de los cuales los más comunes son meningitis y septicemia. Se observa monocitosis en conejos infectados pero no es un dato distintivo de la infección humana.

Gastroenteritis. Identificada apenas desde los brotes de finales del decenio de 1980, la gastroenteritis por *Listeria* típicamente sobreviene al cabo de 48 h de la ingestión de un inóculo de bacterias considerable en alimentos contaminados como la leche, las carnes selectas y las ensaladas. Las tasas de ataque son elevadas (50 a 100%). *L. monocytogenes* no se investiga ni se detecta en coprocultivos sistemáticos, pero su participación habrá de considerarse en brotes epidémicos cuando los cultivos de otros microorganismos patógenos probables resulten negativos. Las manifestaciones clínicas consisten en fiebre, diarrea, cefalea y síntomas generales. El brote epidémico más importante que se ha notificado ocurrió en un sistema escolar italiano e incluyó a 1 566 individuos; aproximadamente 20% de los pacientes fueron hospitalizados, pero sólo una persona tuvo un hemocultivo positivo. La enfermedad gastrointestinal aislada no requiere antibioticoterapia. Los estudios de vigilancia demuestran que 0.1 a 5% de los adultos asintomáticos sanos tendrán coprocultivos positivos para el microorganismo.

Bacteriemia. La septicemia por *L. monocytogenes* se manifiesta por fiebre, escalofríos y mialgias y artralgias, y no se puede distinguir de la septicemia por otros microorganismos. Los síntomas meníngeos, los datos neurológicos focales o los cambios en el estado mental sugieren el diagnóstico. La bacteriemia se documenta en 70 a 90% de cancerosos con listeriosis. Una enfermedad seudogripal no específica que se acompaña de fiebre es un cuadro clínico común en las mujeres embarazadas. La endocarditis de válvulas protésicas y naturales es una complicación rara, y se han documentado tasas de mortalidad de 35 a 50% en series de casos. Una punción lumbar suele ser prudente, aunque no necesaria, en mujeres embarazadas con síntomas del sistema nervioso central (SNC).

Meningitis. *L. monocytogenes* produce aproximadamente 5 a 10% de los casos de meningitis bacteriana extrahospitalaria en adultos estadounidenses. Se han notificado tasas de mortalidad de casos del orden de 15 a 26% y al parecer

no se han modificado con el tiempo. Este diagnóstico se considerará en todos los individuos de edad avanzada o adultos con enfermedad crónica que tienen meningitis "aséptica". La presentación es subaguda (la enfermedad se desarrolla en el transcurso de varios días) con más frecuencia que en la meningitis o por otras causas bacterianas, y son menos comunes la rigidez de la nuca y los signos meníngeos. La fotofobia es poco frecuente. En algunas pero no en todas las series son comunes los datos focales y las convulsiones. Las características de líquido cefalorraquídeo en la meningitis listeriógena muy a menudo muestra recuentos leucocíticos del orden de 100 a 5 000/μl (raras veces más alto); 75% de los pacientes tienen recuentos leucocíticos por debajo de 1 000/μl, por lo general con un predominio de neutrófilos más modesto que en otras meningitis bacterianas. Las concentraciones bajas de glucosa y los resultados positivos en la tinción de Gram se encuentran en alrededor de 30 a 40% de los casos.

Meningoencefalitis e infección focal del sistema nervioso central. *L. monocytogenes* puede invadir directamente el parénquima cerebral y producir cerebritis o absceso focal. Aproximadamente 10% de los casos de infección del sistema nervioso central son abscesos macroscópicos debidos a la siembra bacteriémica; los pacientes afectados a menudo tienen hemocultivos positivos. Puede haber una meningitis concomitante, pero el líquido cefalorraquídeo tendrá un aspecto normal. Los abscesos en ocasiones se diagnostican erróneamente como tumores metastásicos o primarios y, en casos raros, ocurren en el cerebelo y en la médula espinal. La invasión del tallo encefálico origina una romboencefalitis grave característica, por lo general en adultos de edad avanzada por lo demás sanos. La presentación puede ser bifásica, con un pródromo de fiebre y cefalea seguidas de déficit asimétrico de pares craneales, signos cerebelosos y déficit hemiparésico y hemisensorial. Puede presentarse insuficiencia respiratoria. La evolución subaguda y los datos mínimamente anormales en el líquido cefalorraquídeo pueden retardar el diagnóstico, el cual es sugerido con las imágenes por resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI) que muestran lesiones con anillo intensificado después de la administración de gadolinio como medio de contraste y lesiones hiperintensas en las imágenes ponderadas en difusión. La resonancia magnética nuclear es superior a la tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) para el diagnóstico de estas infecciones.

Otras infecciones focales. Se ha informado de infecciones focales de órganos viscerales, ojos; espacios pleural, peritoneal y pericárdico; y huesos y articulaciones.

Infección durante el embarazo e infección neonatal. La listeriosis en el embarazo es una infección grave importante. El cuadro clínico habitual es una enfermedad febril aguda o subaguda no específica con mialgias, artralgias, dorsalgia y cefalea. Las mujeres embarazadas con listeriosis suelen sufrir bacteriemia. Este síndrome será motivo para obtener hemocultivos, sobre todo cuando no hay otra explicación razonable. La afección del sistema nervioso central es rara ante la falta de otros factores de riesgo. El parto de pretérmino es una complicación común, y el diagnóstico se establece únicamente en el periodo posparto. Hasta 70 a 90% de los fetos de mujeres infectadas pueden infectarse. El tratamiento preparto de las mujeres bacteriémicas aumenta las posibilidades de que nazca un lactante sano. Las mujeres por lo general tienen una buena evolución después del parto: son muy raras las defunciones maternas, aun cuando el diagnóstico se establezca en una etapa tardía del embarazo o en el puerperio. Las tasas de mortalidad global para los fetos infectados en útero se aproximan a 50% en algunas series; entre los neonatos nacidos vivos tratados con antibióticos, las tasas de mortalidad son mucho más bajas (casi 20%). La *granulomatosis infantiséptica* es una infección fetal fulminante por listeria que se acompaña de microabscesos miliares y granulomas, muy a menudo en piel, hígado y bazo. La infección neonatal menos grave adquirida *in utero* se presenta durante el nacimiento. Es típico que la enfermedad neonatal de "instauración tardía" sobrevenga aproximadamente 10 días después del parto pero puede presentarse hasta un mes después del parto. Las madres de lactantes con enfermedad de aparición tardía no se enferman.

Rx INFECCIONES CAUSADAS POR *LISTERIA MONOCYTOGENES*

No hay ensayos clínicos en los que se hayan comparado los agentes antimicrobianos para el tratamiento de las infecciones por *L. monocytogenes*. Los datos derivados de estudios realizados *in vitro* y en animales lo mismo que los datos clínicos derivados de estudios de observación indican que la ampicilina es el medicamento de elección, aunque la penicilina también tiene gran actividad. Los adultos habrán de recibir ampicilina intravenosa en dosis elevadas (2 g cada 4 h), y la mayoría de los expertos recomiendan añadir gentamicina para lograr un efecto sinérgico (1.0 a 1.7 mg/kg cada 8 h). Trimetoprim con sulfametoxazol, que se administra por vía intravenosa, es la mejor alternativa en el paciente alérgico a la penicilina (15 a 20 mg de TMP/kg por día en dosis fraccionadas cada 6 a 8 h). Las dosificaciones recomendadas atacan la infección del sistema nervioso central y la bacteriemia (véase más adelante la duración del tratamiento); las dosificaciones deben reducirse en pacientes con insuficiencia renal. En un pequeño estudio no aleatorizado se recomendó una combinación de ampicilina y TMP-SMX. Los informes de caso documentan el éxito con vancomicina, tetraciclina y eritromicina, aunque también hay informes de ineficacia clínica con los tres agentes. El imipenem y las nuevas quinolonas son posibles agentes alternativos que han resultado eficaces en modelos animales, pero la experiencia clínica es muy limitada. Las cefalosporinas *no* son eficaces y no se utilizarán. Los neonatos habrán de recibir ampicilina y gentamicina en dosis basadas en el peso.

La duración del tratamiento depende del síndrome: dos semanas para la bacteriemia, tres semanas para la meningitis, seis a ocho semanas en caso de absceso cerebral/encefalitis, y cuatro a seis semanas para la endocarditis tanto en neonatos como en adultos. La enfermedad neonatal de instauración incipiente es más grave y se tratará durante más de dos semanas.

COMPLICACIONES Y PRONÓSTICO

Aproximadamente 50 a 70% de los individuos que se diagnostican y se tratan con prontitud se recuperan por completo, pero son comunes las secuelas neurológicas permanentes en pacientes con absceso cerebral o romboencefalitis. De 100 neonatos nacidos vivos y tratados en una serie, 60% se recuperaron del todo, 24% fallecieron y 13% tuvieron complicaciones neurológicas y de otra índole a largo plazo.

PREVENCIÓN

Las personas sanas pondrán en práctica las precauciones estándar para evitar la infección derivada de los alimentos; a saber: cocción completa de las carnes, lavado de legumbres frescas, limpieza cuidadosa de utensilios y evitar productos lácteos no pasteurizados. Además, los individuos con riesgo de listeriosis, incluidas las mujeres embarazadas, evitarán los quesos blandos (aunque los quesos duros y el yogurt no son problemáticos) y deberán evitar o recalentar muy bien los alimentos listos para consumirse y los alimentos selectos, aun cuando el riesgo absoluto que plantean es relativamente bajo.

LECTURAS ADICIONALES

Bakardjiev AI et al: *Listeria monocytogenes* traffics from maternal organs to the placenta and back. PLoS Pathog 2:e66, 2006

Bortolussi R, Mailman TM: Listeriosis, in *Infectious Disease of the Fetus and Newborn Infant,* 6th ed, S Remington et al (eds). Philadelphia, Elsevier Saunders, 2005, p 465

Hamon M et al: *Listeria monocytogenes*: A multifaceted model. Nat Rev Microbiol 4:423, 2006

Mylonakis E et al: Listeriosis during pregnancy: A case series and review of 222 cases. Medicine (Baltimore) 81:260, 2002

Ooi ST, Lorber B: Gastroenteritis due to *Listeria monocytogenes.* Clin Infect Dis 40:1327, 2005

Portnoy DA (section ed): The listeriae, in *Gram-Positive Pathogens,* 2d edition, VA Fischetti et al (eds). Washington, DC, ASM Press, 2006, Section 4

Tweten RK: Cholesterol-dependent cytolysins, a family of versatile pore-forming toxins. Infect Immun 73:6199, 2005 *www.cdc.gov/foodnet/*

133 Tétanos

Elias Abrutyn†

DEFINICIÓN

El tétanos es un trastorno neurológico, caracterizado por un aumento del tono muscular y por la presencia de espasmos, y provocado por la tetanoespasmina, una potente toxina proteínica elaborada por *Clostridium tetani*. Se conocen diversas formas clínicas del tétanos, como la enfermedad generalizada, neonatal y circunscrita.

AGENTE CAUSAL

Clostridium tetani es un bacilo anaerobio, móvil y grampositivo que forma una espora ovalada e incolora en uno de sus extremos, la cual le confiere una forma similar a la de una raqueta de tenis o un palillo de tambor. El microorganismo se encuentra en todo el mundo en el suelo, el medio inorgánico, las heces animales y, en ocasiones, en las heces humanas. Las esporas sobreviven durante años en algunos ambientes y son resistentes a distintos desinfectantes y a la ebullición durante 20 min. No obstante, las células vegetativas se desactivan con facilidad y son sensibles a varios antibióticos incluidos metronidazol y penicilina.

La tetanoespasmina se forma en células vegetativas bajo control plasmídico. Por la acción de la autólisis, la toxina monocatenaria se libera y se escinde formando un heterodímero que consta de una cadena pesada (100 kDa), encargada de regular la unión y el acceso a los receptores de las células nerviosas, y de una cadena ligera (50 kDa), que bloquea la liberación de neurotransmisores. Se ha dilucidado la secuencia genómica de *C. tetani*. Las dos toxinas más potentes que se conocen, la botulínica y la tetánica, poseen estructuras de aminoácidos parcialmente homólogas.

EPIDEMIOLOGÍA

El tétanos aparece de forma esporádica y afecta casi siempre a personas que no están vacunadas; también pueden ser afectadas personas parcialmente vacunadas o aquéllas que han recibido la vacunación completa pero que no mantienen la inmunidad suficiente mediante las dosis de recuerdo de la vacuna.

Aunque el tétanos se previene con la vacunación, la carga de esta enfermedad es enorme en todo el mundo. En muchos países el tétanos es una enfermedad de notificación obligada, en particular en países en vías de desarrollo. Como consecuencia, la Organización Mundial de la Salud considera que el número de casos reportados se ha subestimado y en forma periódica realiza estimaciones de muertes/caso para valorar la frecuencia de la enfermedad. En el año 2002 (el último año para el cual se cuenta con datos) el número *calculado* de muertes relacionadas con el tétanos en todos los grupos de edad fue de 213 000, de los cuales 180 000 (85%) se atribuyeron a tétanos neonatal. Por el contrario, en ese año se *reportaron* 18 781 casos de tétanos y 11 762 casos de tétanos neonatal.

El tétanos es común en las regiones cultivadas, en las zonas rurales, en los climas templados, durante los meses de verano y en los varones. En los países que no cuentan con un programa de vacunación global, el tétanos afecta ante todo a los recién nacidos y a los niños pequeños. Se debe señalar que desde hace varios años están en curso programas internacionales para eliminar el tétanos neonatal. En Estados Unidos y otros países con programas satisfactorios de vacunación, el tétanos neonatal es raro (en el periodo de 1990 a 2004 sólo se publicaron tres casos en Estados Unidos) y esta enfermedad afecta a otros grupos de edad **(fig. 133-1)** y otros grupos que no cuentan con un buen esquema de vacunación (p. ej., personas no blancas). En la **figura 133-2** se muestra el éxito obtenido con la vacunación en Estados Unidos. Desde 1976 se han publicado menos de 100 casos cada año. A la fecha, el riesgo de tétanos en Estados Unidos es mayor en ancianos. Una encuesta serológica a nivel nacional realizada entre 1988 y 1994 mostró que sólo 72% de los estadounidenses de seis años de edad o más, tienen concentraciones protectoras de anticuerpos. Por el contrario, sólo 30% de las personas mayores de 70 años de edad están protegidas.

En Estados Unidos, la mayor parte de los casos de tétanos ocurren después de una lesión aguda (herida por punción, laceración, abrasión u otro tipo de traumatismo). El tétanos puede adquirirse en interiores o durante actividades en exteriores (p. ej., agricultura, jardinería). La lesión puede ser mayor, pero también puede ser tan trivial que no se busque atención médica. En ocasiones no se identifica sitio de entrada o lesión alguna. La enfermedad puede complicar algunos procesos crónicos como las úlceras cutáneas, los abscesos y la gangrena. El tétanos se vincula también con quemaduras, congelación, infección del oído medio, cirugía, aborto, parto y consumo de drogas, en particular "inyectadas bajo la piel". En algunos pacientes no se identifica ninguna vía de acceso del microorganismo.

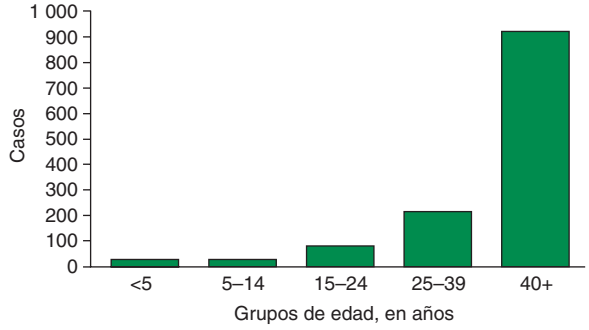

FIGURA 133-1. Tétanos: casos reportados en Estados Unidos por grupo de edad, 1980 a 2003; *N* = 1 277. (*De Centers for Disease Control and Prevention, National Immunization Program. Tetanus and Tetanus Toxoid: Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. www.cdc.gov/nip/ed/vpd2006/Slides/chap06-tetanus9.ppt. Revised January 2006. Accessed 1/30/2007.*)

PATOGENIA

La contaminación de las heridas con esporas de *C. tetani* probablemente resulte frecuente. No obstante, la germinación y la elaboración de la toxina sólo tienen lugar en las heridas con escasa capacidad de oxidorreducción, como las que contienen tejidos desvitalizados o algún cuerpo extraño, o presentan una infección activa. *C. tetani* por sí mismo no provoca inflamación y la vía de acceso conserva un aspecto benigno salvo que exista una infección por otro microorganismo.

La toxina liberada en la herida se une a las terminaciones de la neurona motora periférica, penetra en el axón y es transportada al soma neuronal en el tronco encefálico y la médula espinal mediante conducción intraneuronal retrógrada. A continuación, la toxina atraviesa la sinapsis y se desplaza a las terminales presinápticas, donde bloquea la liberación de los neurotransmisores inhibidores glicina y ácido aminobutírico gamma (*gamma-aminobutyric acid*, GABA) desde las vesículas (véase fig. 134-1). El bloqueo de la liberación de neurotransmisores por parte de la tetanoespasmina, una metaloproteasa de cinc, se basa en la escisión de sinaptobrevina, una proteína esencial para lograr un funcionamiento apropiado del aparato de liberación de las vesículas sinápticas. A medida que disminuye la inhibición, aumenta la frecuencia de activación en reposo de la neurona motora alfa, lo que origina rigidez. La menor actividad de los reflejos que limitan la propagación polisináptica de los impulsos (actividad glicinérgica) no inhibe los agonistas ni los antagonistas,

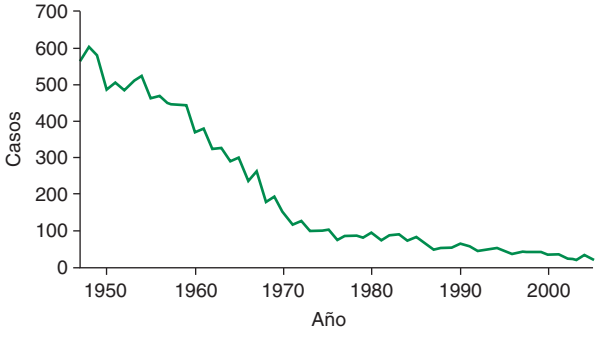

FIGURA 133-2. Impacto de la vacunación contra el tétanos en Estados Unidos, de 1947 a 2005 (datos provisionales de 2005). La vacuna contra el tétanos se hizo parte del esquema de vacunación habitual en niños a finales del decenio de 1940. (*De Centers for Disease Control and Prevention, National Immunization Program. Tetanus and Tetanus Toxoid: Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. www.cdc.gov/nip/ed/vpd2006/Slides/chap06-tetanus9.ppt. Revised January 2006. Accessed 1/30/2007.*)

†Colaborador de esta obra desde la decimosegunda edición; falleció el 22 de febrero de 2007.

sino que propicia su reclutamiento, con la consiguiente aparición de espasmos. La toxina también afecta las neuronas simpáticas paraganglionares en la sustancia gris externa de la médula espinal y centros parasimpáticos. La pérdida de la inhibición de las neuronas simpáticas preganglionares produce hiperactividad simpática con aumento de las concentraciones circulantes de catecolaminas. La tetanoespasmina, al igual que la toxina botulínica, puede bloquear la liberación de neurotransmisores en la unión neuromuscular y produce debilidad o parálisis, pero el efecto se hace evidente en la clínica sólo en casos de tétanos cefálico. La recuperación requiere la formación de nuevas terminales nerviosas.

En el tétanos local solamente resultan afectados los nervios que inervan los músculos dañados. Se produce tétanos generalizado cuando la toxina liberada en la herida accede a los vasos linfáticos y al torrente sanguíneo y se propaga a las terminaciones nerviosas distantes; la barrera hematoencefálica bloquea el acceso directo al sistema nervioso central. Suponiendo que el tiempo de transporte intraneuronal sea el mismo para todos los nervios, los más breves resultarán afectados antes que los largos: este hecho explica la afección secuencial de los nervios de la cabeza, el tronco y las extremidades en el tétanos generalizado.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El *tétanos generalizado*, la forma más común, se caracteriza por un aumento del tono muscular y por la presencia de espasmos generalizados. La mediana del tiempo de aparición tras la lesión asciende a siete días; cerca de 15% de los casos se manifiestan en tres días y 10% tras 14 días.

De ordinario, el paciente percibe al principio el aumento del tono de los músculos maseteros (trismo o encajamiento de la mandíbula). Al mismo tiempo o poco después, aparecen disfagia o rigidez o dolor en los músculos del cuello, los hombros y la espalda. Con posterioridad se afectan otros músculos, originando rigidez del abdomen y de los músculos proximales de las extremidades; las manos y los pies quedan relativamente intactos. La contracción prolongada de los músculos faciales se traduce en una mueca o en una expresión de desprecio (risa sardónica), mientras que la contracción de los músculos dorsales origina una espalda arqueada (opistótonos). Algunos pacientes sufren espasmos musculares paroxísticos, violentos, dolorosos y generalizados que, en ocasiones, provocan cianosis y ponen en peligro la respiración. Estos espasmos se repiten y pueden ser espontáneos o estar provocados por cualquier estímulo, por ligero que sea. Un peligro constante durante los espasmos generalizados consiste en la aparición de hipoventilación, apnea o laringoespasmo. La enfermedad puede tener carácter leve (rigidez muscular y pocos o ningún espasmo), moderado (trismo, disfagia, rigidez y espasmos) o grave (paroxismos explosivos frecuentes). Algunos pacientes presentan fiebre y no se observa deterioro del estado mental. Se detecta un aumento de los reflejos tendinosos profundos. A veces aparecen disfagia o íleo que impiden la alimentación oral.

Una complicación vinculada a menudo a los casos graves es la disfunción autonómica, caracterizada por hipertensión lábil o sostenida, taquicardia, arritmia, hiperpirexia, sudación profusa, vasoconstricción periférica y aumento de la concentración plasmática y urinaria de catecolaminas. Se han descrito también periodos de bradicardia e hipotensión. En ocasiones se produce un paro cardiaco repentino, cuya base se desconoce. Otras complicaciones consisten en neumonía por aspiración, fracturas, rotura muscular, tromboflebitis venosa profunda, embolias pulmonares, úlceras por decúbito y rabdomiólisis.

El *tétanos neonatal* normalmente adopta la forma generalizada y suele ser letal si no se trata. Afecta a los niños nacidos de mujeres insuficientemente vacunadas, con frecuencia tras las curas asépticas del muñón del cordón umbilical. Por lo general, aparece en las dos primeras semanas de vida.

El *tétanos local* es una forma infrecuente cuyas manifestaciones se limitan a los músculos próximos a la herida. Su pronóstico es excelente. El *tétanos cefálico* es una forma poco común de tétanos local, que aparece después de lesión cefálica o infección auditiva y afecta a uno o más de los pares craneales faciales. El periodo de incubación es de unos cuantos días y se acompaña de una alta tasa de mortalidad.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del tétanos se basa por completo en los signos clínicos. Es improbable si la anamnesis es viable e indica que el paciente ha recibido la vacunación primaria completa y las dosis de recuerdo adecuadas. Se tomarán cultivos de la herida cuando se sospeche su presencia. No obstante, a veces se aísla *C. tetani* de las heridas de los pacientes sin tétanos, y a menudo no se recupera de las de aquéllos con la enfermedad. La cifra de leucocitos puede ser alta. En el estudio del líquido cefalorraquídeo se obtienen resultados normales. En los electromiogramas se detecta activación continua de unidades motoras y acortamiento o ausencia del intervalo asintomático observado normalmente tras un potencial de acción. En el electrocardiograma se perciben cambios inespecíficos. Las enzimas musculares se encuentran elevadas. Una concentración sérica de antitoxina ≥0.1 UI/ml (medida por la prueba de inmunoadsorbente ligado a enzimas) se considera protectora y reduce las probabilidades de tétanos, aunque se han descrito algunos casos a pesar de existir cifras protectoras de antitoxina.

El diagnóstico diferencial comprende enfermedades locales que también producen trismo, como absceso alveolar, intoxicación por estricnina, reacciones distónicas por fármacos (p. ej., fenotiazinas y metoclopramida) y tetania hipocalciémica. Además, en el diagnóstico diferencial se incluyen meningitis/encefalitis, rabia y abdomen agudo (por la rigidez del abdomen). El incremento notable en el tono de los músculos centrales (cara, cuello, tórax, espalda y abdomen) con el espasmo generalizado adicional y que respeta manos y pies, sugiere fuertemente el diagnóstico de tétanos.

Rx TÉTANOS

MEDIDAS GENERALES. Los objetivos del tratamiento consisten en eliminar la fuente de la toxina, neutralizar la toxina no fijada y evitar los espasmos musculares, para lo cual se vigila el estado del paciente y se aplican medidas de sostén (en especial para la respiración) hasta lograr la recuperación. Se ingresará a los enfermos en una habitación tranquila de la unidad de cuidados intensivos, donde sea posible mantener una vigilancia cardiopulmonar continua y reducir al mínimo los estímulos. Resulta esencial proteger las vías respiratorias, así como examinar, limpiar cuidadosamente y desbridar por completo las heridas.

ANTIBIÓTICOS. Aunque no se ha demostrado su utilidad se administran antibióticos para erradicar las células vegetativas, que constituyen la fuente de la toxina. Se recomienda el empleo de penicilina (10 a 12 millones de U diarias por vía intravenosa durante 10 días), aunque algunos expertos prefieren el metronidazol (500 mg cada 6 h o 1 g cada 12 h) debido a su excelente actividad antimicrobiana, a la mayor tasa de supervivencia (en comparación con la penicilina) observada en un ensayo no aleatorizado y a la ausencia de la actividad antagonista del GABA detectada con la penicilina. No se ha aclarado cuál es el fármaco preferible: estudios clínicos con asignación al azar encontraron beneficios en la supervivencia con la administración de metronidazol, en tanto que otros no encontraron diferencia entre penicilina benzatínica, bencilpenicilina y metronidazol. La clindamicina y la eritromicina suponen otras opciones para el tratamiento de los pacientes alérgicos a la penicilina. Se administrarán, además, antimicrobianos específicos si existe infección activa por otros patógenos.

ANTITOXINA. La antitoxina, administrada para neutralizar la toxina circulante y la toxina libre de la herida, reduce con gran eficacia la mortalidad; la toxina fijada al tejido neuronal no resulta afectada. El preparado preferente es la inmunoglobulina antitetánica humana (*tetanus immune globulin*, TIG), que debe administrarse de inmediato. La posología es de 3 000 a 6 000 U por vía intramuscular, a menudo en dosis divididas a causa de su gran volumen. Con todo, aún no se ha determinado cuál es la dosis óptima y, según los resultados de un estudio, la dosis de 500 U resultó tan eficaz como otras más altas. La mezcla de distintas inmunoglobulinas administradas por vía intravenosa supone una alternativa a la TIG, aunque aún no se ha normalizado la concentración de antitoxina específica de esta formulación. No está clara la utilidad de administrar antitoxina antes de la manipulación de la herida o la inyección de una dosis proximal a la herida o la infiltración de la misma. No es necesario aplicar dosis adicionales, ya que la semivida de la antitoxina es prolongada. El anticuerpo no atraviesa la barrera hematoencefálica. La administración intratecal se encuentra en fase experimental. En algunos países se emplea la antitoxina tetánica (*tetanus antitoxin*, TAT) equina, pero no está disponible en Estados Unidos, ya que es más económica que la humana; sin embargo, posee una semivida menor y su administración provoca a menudo hipersensibilidad y enfermedad del suero.

CONTROL DE LOS ESPASMOS MUSCULARES. Se han utilizado múltiples fármacos, solos y combinados, para tratar los espasmos musculares propios del tétanos, que son dolorosos y ponen en peligro la respiración al provocar laringoespasmo o contracción prolongada de los músculos respiratorios.

En algunos países pobres el costo, la disponibilidad y la capacidad de proporcionar apoyo ventilatorio son factores importantes al elegir el tratamiento. El tratamiento ideal es aquél que anule la actividad espasmódica sin originar sedación excesiva ni hipoventilación. Se ha extendido el uso del diazepam, una benzodiazepina agonista del GABA. La dosis se ajusta en función del paciente y algunos requieren dosis altas (≥250 mg/día). Otras opciones son el lorazepam, de acción más prolongada, y el midazolam, de semivida breve. Los barbitúricos y la clorpromazina se consideran fármacos de segunda línea. En ocasiones se requiere provocar parálisis

terapéutica con un bloqueador neuromuscular no despolarizante y recurrir a un respirador para tratar los espasmos que no responden a la medicación o los que ponen en peligro la respiración. No obstante, se ha señalado parálisis prolongada una vez interrumpido el tratamiento. Otras opciones terapéuticas son el propofol, que es caro; el dantroleno y el baclofén intratecal, que se están investigando con la esperanza de acortar el periodo de parálisis terapéutica; succinilcolina, que ha producido hiperpotasiemia; y sulfato de magnesio. Un estudio clínico reciente, doblemente ciego, con asignación al azar y grupo testigo valoró el uso de sulfato de magnesio en tétanos grave y no encontró reducción en la necesidad de ventilación o en la tasa de mortalidad; sin embargo, se redujo el uso de midazolam y de pipecuronio para el tratamiento de los espasmos musculares y de verapamilo para el tratamiento de la inestabilidad cardiovascular.

MEDIDAS RESPIRATORIAS. A veces se requiere proceder a intubación o efectuar traqueostomía (aunada o no a respiración mecánica) en los casos de hipoventilación causada por sedación excesiva o laringoespasmo, o para evitar la aspiración si existe trismo, trastorno de la deglución o disfagia. Los médicos deben prever la necesidad de aplicar estos procedimientos, que se llevarán a cabo de forma precoz y programada.

DISFUNCIÓN AUTONÓMICA. Aún no se ha definido el tratamiento óptimo de la hiperactividad simpática. Los fármacos estudiados son el labetalol (un bloqueador adrenérgico alfa o beta recomendado por algunos expertos, aunque se le han atribuido casos de muerte súbita), el esmolol administrado mediante infusión continua (un bloqueador beta con una semivida breve, de gran utilidad en los casos de hipertensión grave causada por la actividad adrenérgica alfa no contrarrestada), la clonidina (un antiadrenérgico de acción central), el verapamilo y el sulfato de morfina. Se han empleado además el sulfato magnésico por vía parenteral y la anestesia medular o epidural continuas, aunque su administración y vigilancia comportan una mayor dificultad. Aún resta evaluar la eficacia relativa de estas modalidades. La hipotensión o la bradicardia obliga en ocasiones a ampliar el volumen, administrar vasopresores o cronotropos o a implantar un marcapasos.

VACUNA. Es imprescindible proceder a la inmunización activa de los pacientes que se recuperan del tétanos (véase más adelante en el presente capítulo), ya que la pequeña cantidad de la toxina que causa la enfermedad no induce inmunidad.

MEDIDAS ADICIONALES. Al igual que los pacientes que reciben apoyo ventilatorio, los pacientes con tétanos requieren vigilancia de la hidratación, nutrición, fisioterapia, anticoagulación profiláctica, función intestinal, vesical y renal, prevención de las úlceras de decúbito y tratamiento de las infecciones interrecurrentes.

PROFILAXIS

Vacunación activa. Todos los adultos inmunizados de forma total o parcial deben recibir la vacuna antitetánica, al igual que los que hayan sufrido el tétanos. La primera tanda para los adultos consta de tres dosis: la primera y la segunda se administran con un intervalo de cuatro a ocho semanas y la tercera, de seis a 12 meses después de la segunda. Se precisa una dosis de refuerzo cada 10 años que puede aplicarse a mitad de cada decenio: 35 años, 45, etc. Para las personas mayores de siete años se prefiere el toxoide combinado tetánico y diftérico (para adultos), en vez del toxoide tetánico de un solo antígeno (Td). Es preferible utilizar la vacuna adsorbida, porque origina una concentración de anticuerpos más persistente que la vacuna líquida. En fechas recientes se aprobaron dos vacunas combinadas de tétanos/difteria/tos ferina atenuada: una de ellas (ADACEL) para adultos de 19 a 64 años de edad y otra (BOOSTRIX) para adolescentes de 11 a 18 años de edad. El *Advisory Committee on Immunization Practices* recomendó una dosis única de Tdap (ADACEL) para adultos de 19 a 64 años de edad que no han recibido Tdap.

Tratamiento de la herida. El tratamiento apropiado de la herida requiere tener en consideración la necesidad de 1) inmunización pasiva con TIG y 2) inmunización activa con vacunas (Tdap, Td; **cuadro 133-1**). La dosis de TIG para inmunización pasiva de personas con heridas de gravedad promedio (250 U intramusculares) produce concentraciones protectoras de anticuerpos séricos por al menos cuatro a seis semanas; la dosis apropiada de TAT, un producto obtenido de los equinos, es de 3 000 a 6 000 U. Las vacunas y los anticuerpos deben administrarse en sitios separados con jeringas diferentes.

Tétanos neonatal. Las medidas profilácticas del tétanos neonatal consisten en la vacunación materna, incluso durante el embarazo, las disposiciones para aumentar el porcentaje de partos en los hospitales y la formación del personal no médico que está presente en el parto.

CUADRO 133-1 GUÍA PARA PROFILAXIS DEL TÉTANOS Y TRATAMIENTO HABITUAL DE LAS HERIDAS

Antecedente de administración de toxoide tetánico adsorbido	Herida menor limpia		Todas las otras heridas[a]	
	Tdap o Td[b]	TIG	Tdap o Td[b]	TIG
Se desconoce o <3	Sí	No	Sí	Sí
≥3	No[c]	No	No[d]	No

[a] Se refiere a, pero no se es exclusivo de, heridas contaminadas con tierra, heces, polvo y saliva; heridas por punción, avulsiones y por proyectiles de arma de fuego por aplastamiento, quemaduras y por congelamiento.
[b] Se prefiere Tdap sobre Td para adultos de 19 a 64 años de edad que nunca recibieron Tdap. Td se prefiere para adultos que recibieron Tdap con anterioridad y se utiliza cuando no se cuenta con Tdap. Td también se recomienda para personas mayores de 64 años de edad. Si se utilizan TT y TIG debe utilizarse TT adsorbida más que el refuerzo de TT (vacuna líquida).
[c] Sí, si han pasado 10 años o más desde la última administración de vacuna que contenga toxoide tetánico.
[d] Sí, si han pasado 5 años o más desde la última administración de vacuna que contenga toxoide tetánico.
Nota: Tdap, toxoide tetánico, toxoide diftérico reducido, vacuna acelular de tos ferina adsorbida; DT, vacuna de difteria y tétanos; DTP vacuna de difteria, tétanos y tos ferina; Td, toxoide diftérico y tetánico; TIG, inmunoglobulina antitetánica; TT, toxoide tetánico.
Fuente: tomado con modificaciones de *Centers for Disease Control and Prevention*, 2006.

PRONÓSTICO

La aplicación de métodos de control y de respiración asistida ha mejorado notablemente el pronóstico del tétanos; se han descrito tasas de mortalidad de tan sólo 10% en los centros habituados a tratar estos casos. En Estados Unidos en el año 2003, hubo 20 casos y dos defunciones; no hubo casos en pacientes menores de 18 años de edad y 19 fueron sometidos a la inmunización adecuada. La evolución es desfavorable en los recién nacidos, en los ancianos y en los pacientes con un periodo breve de incubación, un intervalo corto entre el inicio de los síntomas y el ingreso o un lapso breve entre la aparición de los síntomas y el primer espasmo (periodo inicial). La evolución también guarda relación con las vacunas administradas previamente.

La evolución del tétanos dura entre cuatro y seis semanas y algunos pacientes precisan ventilación mecánica por tiempo prolongado. El aumento del tono muscular y los espasmos leves pueden durar varios meses, aunque la recuperación casi siempre es total.

LECTURAS ADICIONALES

Abrutyn E, Berlin JA: Intrathecal therapy of tetanus: A meta-analysis. JAMA 266:2262, 1991

Ahmadsyah I, Salim A: Treatment of tetanus: An open study to compare the efficacy of procaine penicillin and metronidazole. BMJ 291:648, 1985

Bleck TP: *Clostridium tetani* (tetanus), in *Principles and Practice of Infectious Diseases,* 5th ed, GL Mandell et al (eds). New York, Churchill Livingstone, 2000, pp 2537–2543

Centers for Disease Control and Prevention: Preventing tetanus, diphtheria, and pertussis among adults: Use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccine: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) and recommendation of ACIP, supported by the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC), for use of Tdap among health-care personnel. MMWR 55(RR17):1, 2006

Centers for Disease Control and Prevention: Tetanus—Puerto Rico, 2002. MMWR 51:613, 2002

———: Tetanus surveillance—United States, 1998–2000. Surveillance summaries, June 20, 2003. MMWR 52(SS-3):1, 2003

Cook TM et al: Tetanus: A review of the literature. Br J Anaesth 87:477, 2001

Hsu SS et al: Tetanus in the emergency department: A current review. J Emerg Med 20:357, 2001

McQuillan CM et al: Serologic immunity to diphtheria and tetanus in the United States. Ann Intern Med 136:660, 2002

Thwaites CL et al: Magnesium sulphate for the treatment of severe tetanus: A randomized controlled trial. Lancet 368:1436, 2006

134 Botulismo

Elias Abrutyn†

DEFINICIÓN

El botulismo es una enfermedad paralítica producida por las neurotoxinas potentes que elabora *Clostridium botulinum*. Comienza con lesiones de los pares craneales y avanza en dirección caudal hasta abarcar las extremidades. Existen tres variedades: 1) *botulismo alimentario*, por ingerir toxina preformada en los alimentos contaminados por *C. botulinum*; 2) *botulismo por heridas*, por la toxina producida en las heridas contaminadas con el microorganismo, y 3) *botulismo intestinal*, por la ingestión de esporas y la producción de toxinas en el intestino de los lactantes (botulismo infantil) o los adultos. La toxina botulínica, dada su extraordinaria potencia, por mucho tiempo se ha considerado una amenaza como un agente de bioterrorismo o de guerra biológica que podría transmitirse mediante inhalación o ingestión (cap. 214). El botulismo yatrógeno puede presentarse tras el empleo de la toxina con fines cosméticos o terapéuticos.

AGENTE CAUSAL

Clostridium. botulinum, una especie compuesta de un grupo heterógeno de microorganismos anaerobios grampositivos que forman esporas subterminales, se encuentra en el suelo y en el ambiente marino de todo el mundo y elabora la toxina bacteriana más potente que se conoce. La especificidad antigénica de sus toxinas permite distinguir microorganismos de tipos A hasta G; asimismo se ha propuesto un sistema de clasificación basado en las características fisiológicas. Se sabe que algunas cepas raras de otras especies de clostridios (*C. butyricum* y *C. baratii*) también elaboran la toxina. Las cepas de *C. botulinum* con actividad proteolítica digieren los alimentos y les confieren un aspecto estropeado; en cambio, los tipos no proteolíticos dejan el alimento intacto.

De los ocho tipos distintos de toxina descritos (A, B, C_1, C_2, D, E, F y G), todos son neurotoxinas excepto C_2, cuya importancia clínica aún se desconoce. La neurotoxina botulínica, tanto si se ingiere como si se produce en el intestino o en una herida, penetra en el aparato vascular y se transporta a las terminaciones nerviosas colinérgicas periféricas, como las uniones neuromusculares, las terminaciones nerviosas parasimpáticas posganglionares y los ganglios periféricos. El sistema nervioso central no resulta afectado. Los pasos en la actividad de la neurotoxina incluyen fijación, interiorización en las vesículas endocíticas, translocación al citosol y proteólisis que origina bloqueo de la liberación del neurotransmisor acetilcolina (fig. 134-1). La curación se presenta después del brote de nuevas terminales nerviosas.

Las toxinas de tipos A, B, E y (rara vez) F provocan enfermedades humanas; la de tipo G (de *C. argentinense*) se ha vinculado con muerte súbita, pero no así con enfermedad neuroparalítica, en algunos pacientes de Suiza; los tipos C y D causan enfermedades animales.

EPIDEMIOLOGÍA

El botulismo humano se da en todo el mundo. Por lo que se refiere a Estados Unidos, la distribución geográfica de los casos por tipo de toxina se corresponde con la distribución de los tipos de microorganismos que se encuentran en el ambiente. El tipo A predomina al oeste de las Montañas Rocosas, mientras que el tipo B está muy distribuido, aunque es más común en el este y el tipo E se encuentra en el noroeste del Pacífico, Alaska y la región de los Grandes Lagos.

En este país el botulismo alimentario se ha asociado ante todo con los alimentos envasados en casa, en especial verduras, fruta y condimentos y, con menos frecuencia, con la carne y el pescado. Los brotes de la enfermedad por la toxina de tipo E se transmiten a menudo en el pescado. En ocasiones, los alimentos prefabricados originan brotes, pero algunos de ellos son el resultado de una manipulación deficiente de estos alimentos tras su adquisición. Los brotes detectados en restaurantes, colegios y domicilios particulares se han atribuido a fuentes poco comunes (pasteles de carne o pollo prefabricados, guisos de carne, fiambre de pavo, cebollas salteadas, papas asadas y ajo picado en aceite). Se produce botulismo alimentario cuando: 1) un alimento en conserva está contaminado con esporas; 2) los conservadores no desactivan las esporas, sino que destruyen otras bacterias de la putrefacción que inhiben el crecimiento de *C. botulinum* y proporcionan condiciones anaerobias de pH y temperatura que permiten la germinación y producción de la toxina, y 3) el alimento no se calienta a una temperatura que destruya la toxina antes de su consumo.

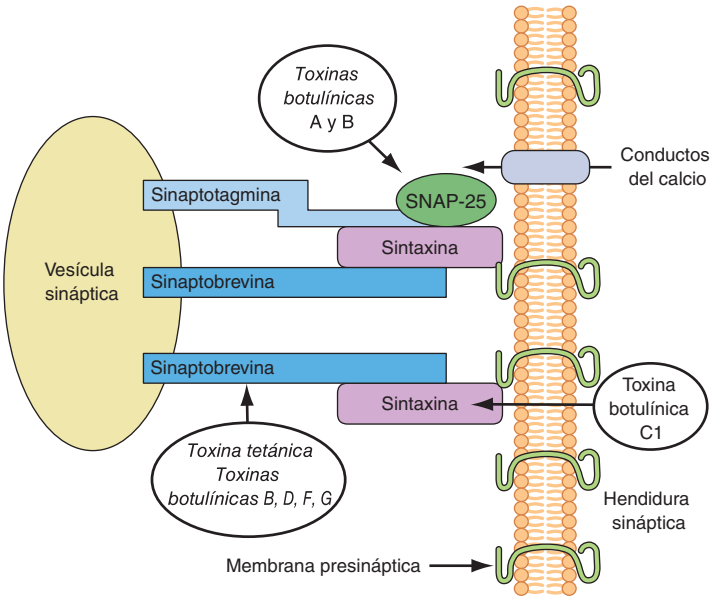

FIGURA 134-1. Aparato de liberación de vesículas sinápticas y sitios de acción de las toxinas botulínicas. La toxina bloquea la liberación del neurotransmisor de la vesícula sináptica hacia la hendidura sináptica. También se muestra el sitio de acción de la toxina tetánica. [*Tomada de TP Bleck et al: In WM Scheld et al (eds): Infections of the Central Nervous System, 2d ed. New York, Roven Press, 1997, con autorización*]

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Botulismo alimentario. Tras la ingestión de un alimento que contenga la toxina, la enfermedad subsiguiente oscila entre una forma leve que no precisa atención médica y una forma muy grave que puede provocar la muerte del paciente en 24 h. El periodo de incubación dura de ordinario entre 18 y 36 h, pero dependiendo de la dosis de toxina ingerida puede prolongarse entre algunas horas y varios días. Es característica la parálisis descendente simétrica que a veces provoca insuficiencia respiratoria y la muerte. La afección de los pares craneales, que casi siempre marca el comienzo de los síntomas, produce a menudo diplopía, disartria o disfagia. Aparece debilidad, que a menudo avanza rápidamente, desde la cabeza hasta el cuello, los brazos, el tórax y las piernas y que en ocasiones es asimétrica. La parálisis puede ir precedida o seguida de náusea, vómito y dolor abdominal. Son comunes el mareo, la visión borrosa, la sequedad de boca y la sequedad intensa de faringe, acompañada en ocasiones de dolor. Por lo general, los pacientes se encuentran conscientes y orientados, aunque a veces están soñolientos, agitados y ansiosos. Por lo común no hay fiebre. Es frecuente la ptosis; los reflejos pupilares se encuentran deprimidos y en 50% de los pacientes se observan pupilas fijas o dilatadas. El reflejo faríngeo en ocasiones está suprimido y los reflejos tendinosos profundos pueden resultar normales o reducidos. Los datos sensoriales suelen ser normales. Son frecuentes el íleo paralítico, el estreñimiento intenso y la retención urinaria.

Botulismo por heridas. El botulismo por heridas ocurre cuando las esporas que contaminan una herida germinan y forman microorganismos vegetativos los cuales producen toxinas. Esta rara enfermedad se asemeja a la forma alimentaria, salvo que el periodo de incubación es más prolongado (dura un promedio de 10 días) y no hay síntomas digestivos. Se ha documentado botulismo por heridas tras lesiones traumáticas contaminadas con tierra; en los consumidores de droga por vía intravenosa, en quienes se ha identificado el consumo de heroína negra como factor de riesgo; y tras el parto por cesárea. A veces se produce la enfermedad incluso tras la administración profiláctica de antibióticos. Cuando aparece, la fiebre se atribuye a una infección concomitante por otras bacterias. La herida puede tener un aspecto benigno.

Botulismo intestinal. En el botulismo intestinal, la toxina es producida y absorbida a partir del intestino, una vez que germinan las esporas ingeridas. La variedad más común es el botulismo infantil. Casi siempre es una enfermedad leve con retraso del desarrollo hasta una parálisis grave y fulminante con insuficiencia respiratoria. En ocasiones incluso constituye una causa de muerte súbita infantil. La identificación de miel contaminada como una fuente de esporas constituye la base para recomendar evitar la miel en los

†Colaborador de esta obra desde la decimosegunda edición; falleció el 22 de febrero de 2007.

CUADRO 134-1 CARACTERÍSTICAS DE LOS BROTES EPIDÉMICOS QUE SUGIEREN LIBERACIÓN INTENCIONAL DE TOXINA BOTULÍNICA[a]

- El brote epidémico consta de un gran número de casos con parálisis flácida aguda y parálisis bulbar prominente
- Brote epidémico causado por una variedad rara de toxina botulínica (p. ej., tipos C, D, F o G o toxina tipo E, que no provienen de los alimentos ni son de origen acuático)
- Brote epidémico con un factor geográfico común entre los casos (p. ej., aeropuerto, ubicación del trabajo) pero sin un contacto alimentario común (p. ej., características sugestivas de una dispersión en aerosol)
- Varios brotes epidémicos simultáneos sin un origen común

[a]Ante un brote epidémico botulínico sospechoso se debe obtener información detallada sobre viajes, actividades y alimentos. Además se debe interrogar si el paciente conoce a otras personas con síntomas similares.
Fuente: reimpreso con autorización del editor de Arnon et al, 2002.

niños menores de 12 meses de edad. En la mayor parte de los casos no es posible identificar una fuente alimentaria específica. Tampoco se han definido los factores que permiten la colonización intestinal con *C. botulinum*, pero casi siempre se trata de lactantes menores de seis meses de edad; su predisposición disminuye conforme se desarrolla la flora intestinal normal. El botulismo intestinal del adulto es raro. En estos casos a menudo existe un antecedente de un trastorno digestivo, cirugía del aparato digestivo o antibioticoterapia reciente. En las heces fecales es posible identificar la toxina y los microorganismos.

Terrorismo y guerra biológica. (Véase también el cap. 214.) Es posible dispersar la toxina botulínica en aerosol (originando botulismo por inhalación) o como material contaminante en los alimentos originando botulismo alimentario. El botulismo por inhalación es similar al de tipo alimentario, pero no existen síntomas digestivos. El botulismo es consecuencia de la absorción de la toxina a partir de las mucosas (intestinal, pulmonar) y las heridas, pero la toxina no puede penetrar la piel íntegra. Como enfermedad mediada por una toxina, el botulismo no es transmisible y basta seguir las precauciones habituales de aislamiento a menos que se sospeche de meningitis bacteriana. En el cuadro 134-1 se enumeran las características sugestivas de un brote por liberación intencional de toxina botulínica.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de botulismo se sospecha en los pacientes con parálisis descendente simétrica que se encuentran afebriles e íntegros desde el punto de vista mental. Al principio abarca a los músculos bulbares sin datos sensoriales y los reflejos tendinosos profundos permanecen íntegros. En el cuadro 134-2 se señala el diagnóstico diferencial del botulismo y sus características distintivas. Dependiendo de la estación y de otros factores epidemiológicos, también se considerará la infección por el virus del Nilo occidental.

La demostración de la toxina en el suero mediante bioanálisis en ratones es concluyente, aunque esta prueba a veces resulta negativa, en especial en el botulismo de los lactantes y de las heridas. Esta prueba sólo se efectúa en laboratorios específicos, de los que se puede obtener información a través de las autoridades sanitarias locales. Se están desarrollando otros tipos de análisis que aún se encuentran en fase de experimentación. La detección del microorganismo o de su toxina en el vómito, en el ácido clorhídrico del estómago o en las heces es indicación firme del diagnóstico, ya que la situación de portador intestinal es rara. El aislamiento del microorganismo de algún alimento que no contenga la toxina no es suficiente para establecer el diagnóstico. Los cultivos de las heridas en los que se detecte el microorganismo sugieren botulismo. La prueba del cloruro de edrofonio (Tensilon) para descartar la miastenia grave en ocasiones produce resultados positivos falsos de botulismo, aunque en menor medida que de miastenia. La velocidad de conducción nerviosa es normal, mientras que los potenciales de acción muscular compuestos medidos en estudios de estimulación nerviosa sistemáticos son reducidos con un estímulo supramáximo; es evidente la facilitación tras la estimulación repetida a frecuencias altas. Resulta de utilidad el electromiograma de fibra única. La fórmula leucocítica y la tasa de eritrosedimentación globular son normales.

CUADRO 134-2 SIMILITUDES QUE ORIGINAN UN DIAGNÓSTICO ERRÓNEO DE BOTULISMO

Característica	Rasgo que lo distingue del botulismo
Diagnósticos erróneos comunes	
Síndrome de Guillain-Barré[a] y sus variedades, en particular la de Miller-Fisher	Antecedente de infección; parestesias; a menudo parálisis ascendente; arreflexia precoz; elevación de las proteínas en el LCR; datos de la EMG
Miastenia grave[a]	Parálisis recurrente; datos en la EMG; respuesta sostenida a la anticolinesterasa
Apoplejía[a]	Parálisis a menudo asimétrica; imagen del SNC anormal
Intoxicación por depresivos (p. ej., intoxicación alcohólica aguda), organofosforados, monóxido de carbono o gas nervioso	Antecedente de exposición; concentración anormalmente alta del fármaco en los líquidos del cuerpo
Síndrome de Lambert-Eaton	Mayor fuerza con cada contracción sostenida; evidencia de carcinoma pulmonar; EMG similar al botulismo
Parálisis por picadura de ácaros	Parestesias; parálisis ascendente; ácaro adherido a la piel
Otros diagnósticos erróneos	
Poliomielitis	Enfermedad febril previa; parálisis asimétrica; pleocitosis del LCR
Infecciones del SNC, en particular del tallo encefálico	Cambios mentales; anormalidades del LCR y EEG
Tumor del SNC	Parálisis a menudo asimétrica; imagen del SNC anormal
Faringitis por estreptococo[b]	Ausencia de parálisis bulbar; prueba del antígeno rápido positiva o cultivo faríngeo positivo
Enfermedades psiquiátricas[a]	EMG normal en la parálisis de conversión
Síndrome vírico[a]	Ausencia de parálisis bulbar y parálisis flácida
Miopatía inflamatoria[a]	Elevación de la creatincinasa
Complicaciones diabéticas[a]	Neuropatía sensorial; parálisis de pares craneales mínima
Hiperemesis gravídica[a]	Ausencia de parálisis bulbar y parálisis flácida aguda
Hipotiroidismo[a]	Pruebas anormales de la función tiroidea
Traumatismo laríngeo[a]	Ausencia de parálisis flácida; disfonía sin parálisis flácida
Ejercicio excesivo[a]	Ausencia de parálisis flácida y parálisis flácida aguda

[a] Diagnóstico erróneo en un brote epidémico de botulismo (St. Louis ME et al: Botulism from chopped garlic: Delayed recognition of a major outbreak. Ann Intern Med 108:363, 1988).
[b] En el botulismo puede haber eritema faríngeo.
Nota: SNC, sistema nervioso central; LCR, líquido cefalorraquídeo; EEG, electroencefalografía; EMG, electromiografía.
Fuente: reproducido con autorización del editor de Arnon et al, 2002.

Rx BOTULISMO

Se hospitalizará y vigilará estrechamente a los pacientes, mediante pruebas clínicas y por espirometría, oximetría pulsátil y gasometría arterial, para detectar una posible insuficiencia respiratoria incipiente. Se recurrirá a la intubación y a la ventilación mecánica cuando la capacidad vital sea menor de 30% del valor teórico, en especial cuando la parálisis progrese pronto y se documente hipoxemia con hipercapnia absoluta o relativa (cap. 263). Las mediciones seriadas de la presión inspiratoria estática máxima permiten pronosticar la insuficiencia respiratoria.

En el botulismo alimentario se debe administrar antitoxina equina tan pronto se obtengan las muestras para el análisis de laboratorio. El tratamiento no debe esperar el resultado de los análisis, que en ocasiones tarda varios días. Ya no existe la antitoxina trivalente antigua (tipos A, B y E); en su lugar existe una preparación bivalente que contiene toxinas A y B y una preparación monovalente tipo E en investigación. Regularmente se administra la administración bivalente. La antitoxina monovalente tipo E se agrega cuando se sospecha contacto con el tipo E (p. ej., al ingerir mariscos). En Estados Unidos es posible obtener tanto la antitoxina, como ayuda para el tratamiento médico y confirmación por medio de laboratorio en *cualquier* momento a través de los Ministerios de Salud, los *Centers for Disease Control and Prevention* (en Estados Unidos, CDC, número de emergencia: 770-488-7100) o los centros médicos más cercanos a su localidad. El ejército estadounidense tiene una provisión limitada de una antitoxina heptavalente en investigación (tipos A a G) para utilizarla en casos urgentes.

Después de realizar la prueba en busca de hipersensibilidad al suero de caballo se administra la antitoxina tal y como lo recomiendan los CDC; no es necesario repetir la dosis. Tanto la anafilaxis como la enfermedad del suero constituyen riesgos inherentes al empleo del producto equino y en algunos casos es necesario desensibilizar al pa-

ciente alérgico. En ausencia de íleo se administran catárticos y enema para limpiar el intestino; cuando el tiempo transcurrido a partir de la ingestión del alimento es corto (unas cuantas horas) se administran eméticos o se realiza un lavado gástrico. No se ha comprobado que resulten útiles los antimicrobianos para eliminar la fuente intestinal y, por tanto, la producción continua de toxinas, ni que lo sean la administración de clorhidrato de guanidina u otros medicamentos para revertir la parálisis.

El tratamiento del botulismo del lactante requiere atención de apoyo y la administración de inmunoglobulina botulínica humana, siguiendo las instrucciones en el sitio de Internet *www.infantbotulism.org*. No se ha demostrado que la antitoxina equina ni los antimicrobianos sean de utilidad. En el botulismo por heridas se administra antitoxina de equino. La herida se explora y desbrida en forma minuciosa y se administra algún antimicrobiano como penicilina para erradicar a *C. botulinum* del sitio, aunque los beneficios de este tratamiento no se han comprobado. Los resultados del cultivo de la herida definirán el empleo de otros antimicrobianos.

Las toxinas del botulismo se están utilizando para diversos fines cosméticos y terapéuticos, y se están evaluando nuevas aplicaciones. Se ha comunicado, aunque raras veces, una debilidad generalizada similar a la del botulismo como complicación del tratamiento (botulismo yatrógeno).

PRONÓSTICO

La enfermedad provocada por el tipo A es más grave que la del tipo B y la mortalidad por botulismo resulta más alta en los pacientes mayores de 60 años que en los más jóvenes. Gracias a las mejoras introducidas en los cuidados respiratorios e intensivos, se ha reducido a casi 7.5% la mortalidad por la enfermedad alimentaria y también es baja en la forma del lactante. En los casos graves es preciso aplicar ventilación artificial durante varios meses. Algunos pacientes sufren debilidad residual y disfunción autónoma hasta un año después de la aparición de la enfermedad.

PREVENCIÓN

Se dispone de una vacuna pentavalente (tipos A a E) para utilizarse en individuos con contacto de alto riesgo. Las esporas son muy resistentes al calor pero pueden inactivarse con la exposición a la temperatura elevada (116 a 121°C) y la presión, al igual que en esterilizadores de vapor u ollas de presión que se utilizan siguiendo las instrucciones de los fabricantes. La toxina es termolábil y puede ser inactivada por la exposición a una temperatura de 85°C durante 5 min. Se notificarán de inmediato los casos recién identificados a las autoridades de salud pública.

LECTURAS ADICIONALES

Arnon SS et al: Human botulism immune globulin for the treatment of infant botulism. N Engl J Med 354:462, 2006

——— et al: Botulinum toxin as a biological weapon, in *Bioterrorism*: *Guidelines for Medical and Public Health Management*, DA Henderson et al (eds). Chicago, AMA Press, 2002, pp 141–165

Cawthorne A et al: Botulism and preserved green olives. Emerg Infect Dis 11:781, 2005

Caya JG et al: *Clostridium botulinum* and the clinical laboratorian: A detailed review of botulism, including biological warfare ramifications of botulinum toxin. Arch Pathol Lab Med 128:653, 2004

Centers for Disease Control and Prevention: Botulism from home-canned bamboo shoots—Nan Province, Thailand. MMWR 55:389, 2006

Chertow DS et al: Botulism in 4 adults following cosmetic injections with an unlicensed highly concentrated botulinum preparation. JAMA 206:2476, 2006

Cooper JG et al: *Clostridium botulinum*: An increasing complication of heroin misuse. Eur J Emerg Med 12:251, 2005

Gupta A et al: Adult botulism type F in the United States, 1981-2002. Neurology 65:1694, 2005

Lindström M, Korkeala H: Laboratory diagnostics of botulism. Clin Microbiol Rev 19:298, 2006

Montecucco C, Molgo J: Botulinal neurotoxins: Revival of an old killer. Curr Opin Pharmacol 5:274, 2005

Sobel J: Botulism. Clin Infect Dis 41:1167, 2005

135 Gangrena gaseosa y otras infecciones por clostridios

Dennis L. Kasper, Lawrence C. Madoff

DEFINICIÓN

Las bacterias del género *Clostridium* son anaerobios obligados, grampositivos y esporuladores de naturaleza ubicua. Se conocen más de 60 especies de clostridios, muchos de ellos de tipo saprófito. Algunas de estas especies resultan patógenas para el ser humano y los animales, ante todo cuando disminuye la capacidad de oxidorreducción. Las infecciones causadas por estos microorganismos varían desde una contaminación local de la herida hasta una enfermedad generalizada y fulminante. Las cuatro grandes enfermedades que pueden ocasionar los clostridios son trastornos intestinales, infecciones purulentas de los tejidos profundos, infecciones de la piel y de los tejidos blandos y bacteriemia. La toxina participa de manera fundamental en algunos de estos síndromes. **La colitis causada por *C. difficile* se considera en el capítulo 123.**

ETIOLOGÍA

Los clostridios que afectan al ser humano suelen residir en el tubo digestivo y en los genitales femeninos, pero a veces se aíslan en la piel o en la boca. De todas las especies conocidas del género *Clostridium*, se han aislado por lo menos 30 en infecciones humanas. Al igual que otras especies bacterianas anaerobias patógenas, los clostridios resisten bastante en la atmósfera, si bien no crecen en medios artificiales en presencia de oxígeno. Los clostridios producen, de modo habitual, gas abundante en los medios artificiales y forman endoesporas subterminales. *C. perfringens*, una de las especies más importantes, es un microorganismo encapsulado, no se mueve y casi nunca esporula en medios artificiales; las esporas pueden destruirse con la cocción. **El *C. tetani* y *C. botulinum* se comentan en detalle en los capítulos 133 y 134, respectivamente.**

Los clostridios de la microflora normal del colon alcanzan concentraciones de 10^9 a 10^{10}/g. De las 30 o más especies que colonizan al ser humano, *C. ramosum* es la más común, seguida en frecuencia de *C. perfringens*. Estos microorganismos están presentes en todos los suelos en concentraciones de hasta 10^4/g. Las cepas de *C. perfringens* se clasifican (según su producción de varias toxinas letales) en cinco tipos, que se designan con las letras A a E. El tipo A predomina en la flora fecal del ser humano y en la tierra, mientras que el hábitat de los tipos B a E se ha situado en el aparato intestinal de otros animales. Aunque los clostridios son microorganismos grampositivos, muchas especies parecen gramnegativas en las muestras clínicas o en los cultivos de la fase estacionaria. Por eso, los resultados de la tinción de Gram de los cultivos o del material clínico requieren una interpretación muy cautelosa.

Clostridium perfringens es la especie de *Clostridium* más frecuente aislada de infecciones hísticas y bacteriemias; le siguen *C. novyi* y *C. septicum*. Dentro de la categoría de infecciones intestinales, *C. difficile* supone una importante causa de colitis vinculada a los antibióticos y *C. perfringens* puede ocasionar intoxicaciones alimentarias (tipo A) y enteritis necrosante (tipo C).

PATOGENIA

A pesar del aislamiento de especies de clostridios en muchas heridas traumáticas graves, la prevalencia de infecciones graves por esta causa es reducida. Al parecer, los dos factores fundamentales para que surja la enfermedad grave son la necrosis hística y una capacidad de oxidorreducción baja. *C. perfringens* requiere unos 14 aminoácidos y por lo menos seis factores de crecimiento supletorios para crecer de manera óptima. Estos nutrientes no suelen encontrarse en concentraciones suficientes dentro de los líquidos corporales, pero sí en el tejido necrosado. Cuando *C. perfringens* crece sobre un tejido necrótico, la zona del tejido dañada por las toxinas producidas por el microorganismo faci-

lita su crecimiento paulatino. En cambio, cuando sólo escapan algunas bacterias al torrente sanguíneo a partir de un pequeño defecto de la pared intestinal, el microorganismo no puede multiplicarse pronto puesto que la sangre, como medio de crecimiento, apenas contiene determinados aminoácidos y factores de crecimiento. Por esta razón, la bacteriemia de los pacientes sin necrosis hística suele ser benigna.

Clostridium perfringens posee por lo menos 17 posibles factores de virulencia, entre ellos 12 toxinas y enterotoxinas hísticas activas. Las enterotoxinas consisten en cuatro principales toxinas letales: α, β, ε y ι. La toxina alfa (α) es una fosfolipasa C (lecitinasa) que escinde la lecitina dividiéndola en fosforilcolina y diglicérido. Esta toxina se ha relacionado con la gangrena gaseosa y se ha demostrado que es hemolítica, destruye las plaquetas y los leucocitos polimorfonucleares (PMN), y provoca lesión capilar difusa. Cuando se inyecta por vía intravenosa, causa una hemólisis intravascular masiva y lesiona las mitocondrias hepáticas. La toxina alfa interviene en la instauración de las infecciones musculares que avanzan hasta gangrena gaseosa. En condiciones experimentales se ha demostrado que a medida que aumenta la concentración de toxina alfa en el líquido cultivado disminuye la dosis de *C. perfringens* necesaria para causar la infección. El efecto protector del antisuero es directamente proporcional a su contenido de antitoxina alfa. En algunos estudios se indica que la toxina theta (θ), una citolisina activada por tiol y que se relaciona con otras citolisinas dependientes de colesterol, como la listeriolisina y la estreptolisina O, pueden participar de manera importante en la patogénesis al estimular la leucoestasis vascular, lesión celular endotelial e hipoxia hística regional. Llamada también *perfringolisina O*. Los defectos de la perfusión resultantes se extienden al ambiente anaerobio y contribuyen a la rápida propagación de la destrucción hística. Un dato anatomopatológico característico de la gangrena gaseosa consiste en la práctica ausencia de polimorfonucleares pese a la destrucción hística masiva. Los datos experimentales indican que las toxinas alfa y theta son esenciales para la agregación leucocítica que tiene lugar en los márgenes de la lesión de los tejidos y que suple la infiltración que cabía esperar de estas células en la zona lesionada. Las cepas con alteraciones genéticas inducen un menor grado de agregación leucocítica en ausencia de toxina alfa y no causan agregación cuando falta la toxina theta. Se ha averiguado que las otras tres toxinas principales, beta (β), épsilon (ε) y iota (ι) incrementan la permeabilidad capilar.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Trastornos intestinales • ***INTOXICACIÓN ALIMENTARIA.*** *C. perfringens*, ante todo el tipo A, supone la segunda o la tercera causa más común de intoxicación alimentaria en Estados Unidos (cap. 122). Se piensa que la toxina causativa es una citotoxina producida por más de 75% de las cepas aisladas de los casos de enfermedad alimentaria. La citotoxina se une a un receptor del borde en cepillo del intestino delgado e induce una alteración de la permeabilidad dependiente del ion calcio. La consiguiente pérdida de iones afecta al metabolismo intracelular provocando la muerte de la célula. La mayoría de los brotes obedece a problemas derivados de la refrigeración y el almacenamiento de los alimentos precocinados. Los principales alimentos causantes de la enfermedad son la carne, sus derivados y las aves; por lo general, tiene lugar el siguiente proceso: se cocina la carne, se deja enfriar y se vuelve a cocinar el día siguiente, a menudo en forma de estofado o albóndigas. Las cepas de *C. perfringens* que contaminan la carne logran sobrevivir a la primera cocción. Cuando se vuelve a calentar, los microorganismos esporulan y germinan. La enfermedad se relaciona con una frecuencia de ataque de hasta 70%. Los síntomas de intoxicación alimentaria por las cepas del tipo A aparecen de 8 a 24 h después del consumo de alimentos muy contaminados por el microorganismo. Los principales síntomas consisten en epigastralgia, náusea y diarrea acuosa que a menudo dura entre 12 y 24 h. Son infrecuentes la fiebre y el vómito. Se han empleado métodos moleculares, como la ribotipificación y la electroforesis sobre gel de campo pulsado, para detectar la citotoxina fecal en los brotes de intoxicación alimentaria causados por *C. perfringens*.

También se ha atribuido a *C. perfringens* una forma más grave de diarrea que la característica de la intoxicación alimentaria clásica; suele afectar a las personas de edad avanzada y se ha relacionado con la administración de antibióticos a pacientes hospitalizados. En esta forma de enfermedad, la diarrea suele ser más profusa, dura más tiempo y conlleva dolor abdominal. Se han detectado sangre y moco en las heces de los pacientes afectados. En el estudio de un grupo de pacientes hospitalizados se documentó una contaminación ambiental extendida por esporas de *C. perfringens*.

ENTERITIS NECROSANTE. La enteritis necrosante está provocada por la toxina beta elaborada por las cepas de tipo C de *C. perfringens* tras la ingestión de una comida rica en proteínas y en inhibidores de la tripsina (p. ej., patatas) y afecta a los anfitriones con una actividad proteolítica intestinal limitada. Se ha descrito la enfermedad en niños y adultos de Nueva Guinea. En Alemania se describió una epidemia similar, *darmbrand*, tras la Segunda Guerra Mundial. Los rasgos clínicos de la enteritis necrosante consisten en dolor abdominal agudo, diarrea sanguinolenta, vómito, choque y peritonitis; 40% de los pacientes fallecen. Los estudios anatomopatológicos revelan un proceso ulcerativo agudo limitado al intestino delgado. La mucosa se desprende de la submucosa y se forman grandes zonas descarnadas. Son comunes las seudomembranas compuestas de epitelio desprendido y, en ocasiones, el gas diseca hasta la submucosa. Los microorganismos proceden a veces de la propia microflora intestinal del paciente; en los cultivos de carne de cerdo ingerida no se ha detectado el microorganismo. Los anticuerpos contra la toxina beta de *C. perfringens* han permitido modificar el curso de la enfermedad establecida de forma beneficiosa. En un ensayo clínico a gran escala se comprobó que los niños vacunados con el toxoide beta de *C. perfringens* estaban protegidos.

ENTEROCOLITIS NEUTROPÉNICA (TIFLITIS). **Véanse los capítulos 82 y 157.**

Infecciones supurativas de los tejidos profundos. A menudo se recuperan clostridios de diversas enfermedades supurativas solos o junto con otras bacterias aerobias y anaerobias. Estas enfermedades supurativas (que conllevan inflamación local intensa, pero que a menudo no presentan los signos generales característicos inducidos por las toxinas de los clostridios) comprenden septicemia intraabdominal, empiema, absceso pélvico, absceso subcutáneo, congelación con gangrena gaseosa, infección del muñón de un miembro amputado, absceso cerebral, absceso prostático, absceso perianal, conjuntivitis, infección de un carcinoma de las células renales e infección de un injerto aórtico.

Se aíslan clostridios aproximadamente de dos terceras partes de los pacientes con infecciones intraabdominales originadas por una perforación intestinal. Las especies aisladas con mayor frecuencia son *C. ramosum, C. perfringens* y *C. bifermentans*. La presencia de estas especies no repercute en la presentación clínica ni en la evolución de estas infecciones (cap. 157).

Se han hecho asociaciones entre enfermedades malignas y aislamiento de *C. septicum* en ausencia de contaminación evidente profunda de heridas traumáticas; en esta situación, *C. septicum* puede causar mionecrosis espontánea no traumática **(fig. 135-1)**. Estos tumores malignos se localizan ante todo en el aparato digestivo, en concreto en el colon. Esta bacteria también se ha aunado a leucemia y a otros tumores sólidos, y se ha comunicado un caso de mionecrosis fatal en una paciente con cáncer de ovario. Algunos pacientes presentan bacteriemia por *C. septicum*, que sigue una evolución clínica fulminante (estudiada más adelante en el presente capítulo). Otros enfermos manifiestan infección supurativa circunscrita al abdomen o a la pared abdominal, sin bacteriemia. Probablemente, esta infección proceda de una perforación asintomática que determina la formación de un absceso intraabdominal.

Se han aislado clostridios de infecciones supurativas del aparato genital femenino, particularmente a partir de abscesos tuboováricos y pélvicos. La especie más importante de las aisladas ha sido *C. perfringens*. Se trata en su mayor parte de infecciones supurativas leves sin signos de gangrena uterina. Asimismo, se ha aislado *C. perfringens* de hasta 20% de las vesículas biliares afectadas y extirpadas mediante cirugía. Se conoce un síndrome clínico, la *colecistitis enfisematosa*, que en 50% de los casos es causada por especies de clostridios. En este síndrome se forma gas en las raicillas biliares y en la pared de la vesícula biliar. Se observa ante todo en los enfermos diabéticos. Aunque la tasa de mortalidad es mayor que la observada en las formas más comunes de colecistitis, no se detectan signos de mionecrosis.

Los clostridios forman parte de los múltiples microorganismos encontrados en el líquido del empiema o aislados mediante aspiración transtraqueal de los pacientes con abscesos pulmonares. No existe ningún dato clínico específico que demuestre la presencia de clostridios (en vez de otros microorganismos) en estas infecciones. *C. perfringens* constituye una de las causas del empiema originado por neumonía por aspiración, embolia pulmonar e infarto. No obstante, la mayor parte de los casos de empiema por clostridios son secundarios a un traumatismo.

Infecciones de la piel y de las partes blandas. Se han descrito diversas categorías de infecciones de heridas traumáticas por clostridios: contaminación simple, celulitis anaerobia, fascitis con o sin manifestaciones generales y mionecrosis anaerobia.

A

B

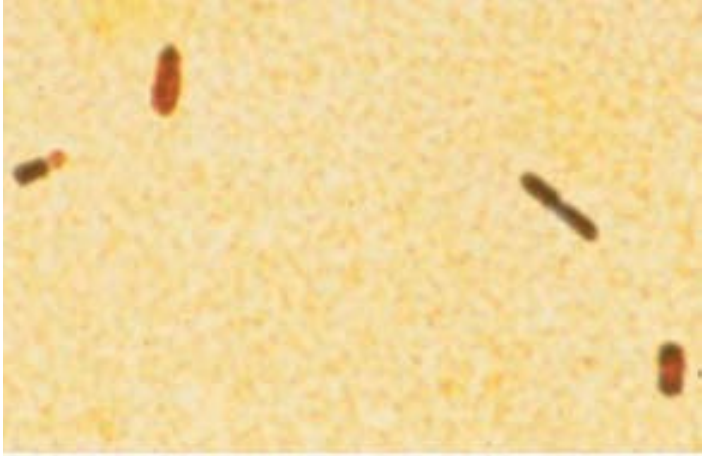

C

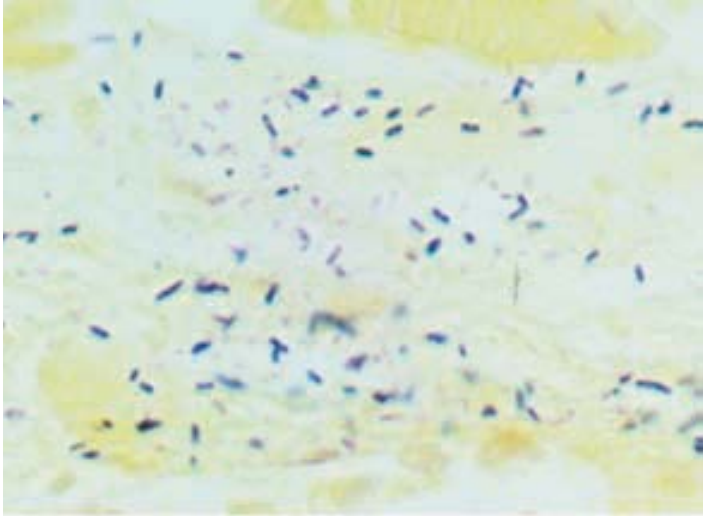

D

FIGURA 135-1. Mionecrosis espontánea no traumática por clostridios (gangrena gaseosa). Un varón en la sexta década de la vida acudió con dolor intenso en la extremidad superior derecha. A lo largo de varias horas desarrolló edema progresivo y cambios de coloración en la extremidad (***A***), con equimosis hemorrágicas y ampollas (***B***). La tinción de Gram del material obtenido por aspiración de una ampolla reveló la presencia de bacilos grampositivos (***C***). El paciente fue sometido a amputación de la extremidad. La tinción de Gram de los tejidos (***D***) también mostró bacilos grampositivos y en los cultivos quirúrgicos se desarrolló *C. septicum*. La valoración subsiguiente del paciente condujo al diagnóstico de carcinoma invasor de colon. (*Imágenes utilizadas con autorización de Stephen Calderwood, MD y www.idimages.org.*)

CONTAMINACIÓN SIMPLE. Los clostridios se cultivan casi siempre de heridas que no conllevan los signos clínicos de septicemia. Hasta 30% de las causadas en guerra están contaminadas por clostridios, aunque no presentan signos de supuración; se detectan estos patógenos en los cultivos de 16% de las heridas abdominales penetrantes pese a su tratamiento con cefalotina y kanamicina. En cuanto a los casos de traumatismo se aíslan clostridios con la misma frecuencia de las heridas supurativas y de las que están bien cicatrizadas. Así pues, el diagnóstico de infección por clostridios se basa en criterios clínicos y no bacteriológicos.

INFECCIÓN LOCAL DE PIEL Y PARTES BLANDAS SIN SIGNOS GENERALES. Este trastorno, denominado en un principio *celulitis anaerobia*, se define como una infección circunscrita que afecta a la piel y a las partes blandas y que está provocada por clostridios solos o con otras bacterias. No se detectan signos generales de toxicidad, aunque la infección puede extenderse de forma local produciendo necrosis. Estas infecciones siguen un curso lento y se extienden poco a poco a las zonas adyacentes. Las infecciones circunscritas apenas resultan dolorosas y no conllevan edema. Debido precisamente a la ausencia de edema, la presencia de gas (limitado a la herida y al tejido circundante) resulta más evidente que en la gangrena gaseosa. En estas infecciones circunscritas nunca se observa gas en los músculos. Algunas de las infecciones típicas de las que se aíslan especies de clostridios son la celulitis, los abscesos perirrectales y las úlceras de los pies de los diabéticos. Si no se administra un tratamiento apropiado, estas infecciones circunscritas se propagan por el tejido subcutáneo y las fascias y llegan hasta el músculo, originando en ocasiones enfermedad general grave con signos de toxemia.

Se ha observado una forma circunscrita de miositis supurativa en los adictos a la heroína. Estos pacientes sufren dolor local y dolor con la palpación en zonas concretas (en especial el muslo y el antebrazo), seguidos de fluctuación y crepitación que precisan drenaje quirúrgico. El aspecto llamativo de estas infecciones reside en que no se extienden ni incluyen signos de toxicosis sistémica. Es más, las regiones afectadas no siempre corresponden al lugar del traumatismo o de la inyección de heroína. El examen anatomopatológico pone de manifiesto la presencia de abscesos subcutáneos, miositis purulenta y fascitis, de los que se recuperan clostridios en cultivos puros; en ocasiones, se observan infecciones mixtas por bacterias aerobias y anaerobias. Se ha descrito botulismo por heridas aunado a la inyección de heroína negra.

CELULITIS Y FASCITIS EXPANSIVAS CON ESTADO TÓXICO GENERALIZADO. Esta enfermedad consiste en la presencia de celulitis y fascitis expansivas difusas, aunadas a inflamación muscular leve pero sin mionecrosis. Los pacientes presentan un síndrome de comienzo repentino y de rápido avance (en pocas horas) a través de las fascias. Cuando existen supuración y gas en las partes blandas o toxemia masiva, la infección causa la muerte. En la exploración física se detecta crepitación subcutánea, pero escaso dolor local. La cirugía no resulta eficaz, ya que no hay ningún tejido afectado que pueda resecarse, como sucede en la mionecrosis. No obstante, en el caso de la fascitis de avance rápido, el tratamiento se basa en la incisión de la región afectada. La lesión local inicial es relativamente inocua y se origina en una zona afectada por un tumor o por otra infección y no por una lesión. Los efectos tóxicos generales consisten en hemólisis y lesión de las membranas capilares. De ordinario, esta enfermedad resulta fatal en 48 h, a pesar de que se aplique tratamiento intenso con antitoxina y exsanguinotransfusión. Este síndrome afecta ante todo a los pacientes con carcinoma, en especial del colon sigmoide o del ciego. Cabe la posibilidad de que el tumor invada las fascias y de que el contenido cólico se filtre a la pared abdominal. Los pacientes sufren toxicidad extrema y, en ocasiones, crepitación en todo el cuerpo. El síndrome se diferencia de la fascitis necrosante provocada por otros microorganismos en tres aspectos: 1) mortalidad rápida; 2) invasión hística rápida, y 3) los efectos generales de la toxina, tipificados por la hemólisis masiva.

MIONECROSIS POR CLOSTRIDIOS (GANGRENA GASEOSA). La mionecrosis por clostridios se produce cuando las bacterias invaden el músculo sano desde un músculo o un tejido blando lesionado adyacente. La infección se origina en una herida contaminada por clostridios. Aunque más de 30% de las heridas profundas está infectado por clostridios, la incidencia de mionecrosis es bastante baja. Estas infecciones se dan en el ámbito militar y en el civil. Uno de los principales factores que intervienen en la génesis de la gangrena gaseosa son los traumatismos, en especial las laceraciones del músculo profundo. La mionecrosis por clostridios es bastante infrecuente tras una herida simple de bala de entrada y salida sin lesión ósea y resulta común en las heridas por metralla, en especial cuando resulta afectado el músculo profundo. En el ámbito civil, la gangrena gaseosa aparece tras un traumatismo, una intervención quirúrgica o una inyección intramuscular. El traumatismo no siempre es grave, pero la herida ha de ser profunda, necrótica y carecer de comunicación con la superficie. Además, la inoculación de *C. septicum* al tejido muscular proveniente del tubo digestivo (a menudo por cáncer) puede conducir a mionecrosis espontánea no traumática por clostridios (fig. 135-1).

El periodo de incubación de la gangrena gaseosa suele ser breve: casi siempre menor de tres días y con frecuencia inferior a 24 h. Alrededor de 80% de los casos está provocado por *C. perfringens*, mientras que casi todos los demás obedecen a la acción de *C. novyi*, *C. septicum* y *C. histolyticum*. Por lo general, la gangrena gaseosa comienza con la aparición súbita de dolor de la región de la herida, lo que permite diferenciarla de la celulitis masiva. Una vez establecido el dolor, su intensidad aumenta paulatinamente, pero queda limitado a la zona infectada y sólo se propaga si lo hace la infección. El dolor se sigue en poco tiempo de tumefacción y edema locales, acompañados de un exudado fino y a menudo hemorrágico. Muchos pacientes sufren taquicardia notable, mientras que la fiebre es mínima. La presencia de gas no es evidente en los primeros estadios y a veces no aparece. El exudado de la herida presenta un aspecto espumoso. La piel está tensa, blanca (a menudo con vetas azuladas) y más fría de lo normal. Los síntomas avanzan pronto: aumenta el grado de tumefacción, edema y toxemia y aparece un exudado seroso profuso que despide un olor dulzón peculiar. En la tinción con Gram del exudado de la herida se observan múltiples bacilos grampositivos y una cantidad escasa de células inflamatorias (fig. 135-1C).

En la cirugía el músculo tiene un aspecto pálido debido a la intensidad del edema, pero no se contrae al palparlo con el bisturí. Después de la disección, el músculo está rojo y carnoso, no es viable y se torna negro, friable y gangrenoso. Resulta esencial establecer el diagnóstico de forma inmediata, preferiblemente mediante biopsia por congelación del músculo.

A pesar de existir hipotensión, insuficiencia renal y (a menudo) crepitación corporal, los pacientes con mionecrosis suelen ser conscientes de su entorno hasta los momentos anteriores a la muerte, cuando sufren delirio tóxico y entran en coma. Cuando no se aplica tratamiento y las heridas se extienden, la piel adquiere una tonalidad bronceada; aparecen ampollas que se llenan de un líquido rojo oscuro y conllevan zonas oscuras de gangrena cutánea. El gas aparece en los últimos estadios, pero no resulta tan evidente como en la celulitis anaerobia. La ictericia es rara en la gangrena gaseosa de las heridas (a diferencia de lo que sucede con las infecciones uterinas) y, cuando se produce, se vincula con hemoglobinuria, hemoglobinemia y septicemia. Se han comunicado casos de mionecrosis por clostridios sin antecedentes de traumatismo. Estos pacientes presentan lesiones ampollosas y crepitación cutánea; muestran una evolución de avance rápido que comprende mionecrosis, en especial de las extremidades.

Bacteriemia y septicemia por clostridios. La bacteriemia transitoria por clostridios (enfermedad bastante común) puede afectar a cualquier paciente hospitalizado, pero es más común si existe algún foco predisponente en el aparato digestivo, el sistema biliar o el útero. La fiebre remite a menudo a las 24 a 48 h de instaurar el tratamiento. A pesar de que se ha observado bacteriemia por clostridios tras abortos sépticos y de que se han aislado con frecuencia clostridios de los loquios, la mayoría de las pacientes afectadas no presenta signos de septicemia. En una serie de 60 enfermos con bacteriemia por clostridios, la mitad presentaba un foco infeccioso aunado a la bacteriemia, mientras la otra mitad sufría una enfermedad sin relación alguna, como neumonía tuberculosa, meningitis o gastroenteritis benigna. Cuando se obtienen los resultados del hemocultivo, muchos pacientes ya se han recuperado por completo y algunos han recibido el alta médica. Por consiguiente, si se aíslan clostridios en un hemocultivo, no basta con tratar al paciente según los resultados, sino que se procederá a una evaluación clínica cuidadosa.

La septicemia por clostridios representa una enfermedad poco frecuente, aunque casi siempre fatal, secundaria a la infección por estos patógenos, ante todo del útero, el colon o el sistema biliar. Es preciso diferenciar este proceso de la bacteriemia transitoria por clostridios, de carácter mucho más común. *C. perfringens* causa la mayor parte de los casos de septicemia y casi todos los de bacteriemia transitoria. *C. septicum*, *C. sordellii* y *C. novyi* provocan los restantes. La septicemia y el síndrome de choque tóxico por *C. sordellii* se han asociado con embarazo y en fechas más recientes con el aborto con procedimientos mecánicos. Los clostridios constituyen la explicación de 1 a 2.5% de todos los hemocultivos positivos en centros hospitalarios.

La mayor parte de los casos de septicemia por clostridios se originan en el aparato genital femenino tras un aborto séptico. La introducción de un cuerpo extraño suele ser un antecedente común. La presencia de tejido placentario y fetal residual necrosado en el útero y un endometrio traumatizado permiten el crecimiento de clostridios. Sólo un pequeño porcentaje de los abortos sépticos (1%) se sigue de una septicemia grave. Estas pacientes comienzan a sufrir septicemia, fiebre y escalofríos uno a tres días después del intento de aborto. Los primeros signos consisten en malestar general, cefalalgia, mialgias intensas, dolor abdominal, náusea, vómito y, en ocasiones, diarrea. A menudo se advierte un exudado vaginal sanguinolento o pardusco. Aparecen pronto oliguria, hipotensión, ictericia y hemoglobinuria. La hemólisis, secundaria a la toxina alfa de *C. perfringens*, confiere una tonalidad bronceada característica a la piel. Como suele suceder en la mionecrosis, el estado mental de las pacientes en estado grave se caracteriza por un mayor estado de alerta y de la percepción. La exploración local de la pelvis muestra un exudado cervical maloliente, en ocasiones con gas. Con frecuencia se observan marcas de laceración alrededor del cuello uterino o perforación del segmento cervical. Si la infección afecta al miometrio o se extiende a los anexos, se detectan dolor extremo con la palpación, contractura abdominal y una tumoración en los anexos.

Los estudios de laboratorio de los pacientes con septicemia ponen de manifiesto una elevación del recuento leucocítico y una coloración rosada del plasma, debido a la tinción por la hemoglobina. La anemia es proporcional al grado de hemólisis y el hematócrito es sumamente bajo. Las cifras de plaquetas se encuentran reducidas y a menudo se observan signos de coagulación intravascular diseminada (*disseminated intravascular coagulation*, DIC). Algunos enfermos presentan oliguria o anuria, hipotensión resistente y hemorragias y hematomas.

Los clostridios acceden al torrente sanguíneo desde el aparato digestivo o biliar. Este hecho se vincula con lesiones ulcerativas u obstrucción del intestino delgado o grueso, neoplasia necrótica o infiltrante, cirugía intestinal o trastornos abdominales. Algunos pacientes presentan enfermedad febril aguda acompañada de escalofríos y fiebre, pero carecen de otros signos de infección circunscrita. Aparece hemólisis intravascular hasta en 50% de estos casos. El único dato que permite conocer la causa es la presencia de síntomas biliares o digestivos. Los resultados positivos de los hemocultivos proporcionan el diagnóstico definitivo.

Los enfermos con tumores malignos pueden sufrir además septicemia por clostridios de avance rápido y fatal, derivada principalmente de un foco digestivo. La especie más común aislada en estos casos es *C. septicum*. Los signos y síntomas característicos consisten en fiebre, taquicardia, hipotensión, dolor abdominal continuo o sólo con la palpación, náusea, vómito y (en el estadio preterminal) coma. La taquicardia no guarda proporción con la fiebre. Sólo casi 20 a 30% de los pacientes presentan hemólisis. Una característica sor-

CUADRO 135-1 TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES POR *CLOSTRIDIUM*[a]

Enfermedad	Tratamiento con antimicrobianos	Alergia a la penicilina	Tratamiento complementario/nota
Contaminación	Ninguno	—	—
Gangrena gaseosa	Penicilina, 3 a 4 millones de U IV cada 4 h, *más* Clindamicina, 600 mg IV cada 6 h	Cloranfenicol, metronidazol, imipenem, doxiciclina (véase el texto)[b]	Desbridamiento quirúrgico con escisión amplia; posiblemente oxígeno hiperbárico
Sepsis por clostridios	Penicilina, 3 a 4 millones de U IV cada 4 h, *más* Clindamicina, 600 mg IV cada 6 h	Cloranfenicol, metronidazol, imipenem, doxiciclina (véase el texto)	La bacteriemia transitoria en ocasiones es insignificante desde el punto de vista clínico
Infecciones supurativas de los tejidos profundos (p. ej., pared abdominal, ginecológicas)	Penicilina, 3 a 4 millones de U IV cada 4 h, *más* Gentamicina, 5 mg/kg IV cada 24 h *o* Una cefalosporina de tercera generación (p. ej., ceftriaxona, 2 g IV cada 12 h)	Igual que el anterior, más gentamicina o una quinolona	Se debe administrar tratamiento empírico; el tratamiento depende de los resultados de la tinción de Gram y del cultivo

[a] Las recomendaciones terapéuticas para la colitis por *C. difficile*, el tétanos y el botulismo se describen en los capítulos 123, 133 y 134, respectivamente.
[b] Se debe hacer prueba de sensibilidad, además de ponderar la necesidad de desensibilizar al paciente.

prendente de este síndrome es la rapidez con la que se produce la muerte, a menudo en menos de 12 horas.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la infección por clostridios, determinado por cultivos positivos, ha de basarse principalmente en los datos clínicos. Se detectan clostridios en muchas heridas, por lo que su aislamiento de cualquier zona (incluida la sangre) no implica necesariamente una enfermedad grave. En los frotis de exudados de las heridas, legrados uterinos o exudados cervicales se observan abundantes bacilos grampositivos de gran tamaño y otros microorganismos. Los cultivos se realizarán en medios selectivos y se incubarán en condiciones anaerobias para identificar los clostridios. El diagnóstico de mionecrosis por clostridios se establece mediante biopsia muscular por congelación.

La orina de los enfermos con septicemia grave por clostridios contiene proteínas y cilindros y algunos pacientes llegan a sufrir uremia intensa. Se detectan graves alteraciones de los eritrocitos circulantes en los pacientes con toxemia. Se observan anemia hemolítica (que sigue una evolución sumamente rápida) junto con hemoglobinemia, hemoglobinuria y concentración sérica alta de bilirrubina. Se han descrito además esferocitosis, aumento de la fragilidad osmótica y mecánica de los eritrocitos, eritrofagocitosis y metahemoglobinemia. En los casos de infección grave aparece DIC. Cuando existe septicemia grave, la tinción de Wright o Gram de un frotis de sangre periférica o de una capa leucocítica pone de manifiesto la presencia de clostridios.

El estudio radiológico proporciona a veces datos que facilitan el diagnóstico, como la presencia de gas en los músculos, los tejidos subcutáneos o el útero. No obstante, el dato de gas no es patognomónico de la infección por clostridios, ya que se conocen otras bacterias anaerobias, mezcladas a menudo con microorganismos aerobios, que también producen gas.

Rx INFECCIONES POR CLOSTRIDIOS

(Cuadro 135-1.) Las heridas traumáticas han de limpiarse con todo cuidado y desbridarse. Desde siempre, el tratamiento antibiótico preferente de las infecciones graves por clostridios ha sido la bencilpenicilina (20 millones de U/día en los adultos). Sin embargo, su administración para tratar la gangrena gaseosa resulta cada vez más polémica por la creciente resistencia a este fármaco y por los resultados obtenidos de modelos de infección animal. En un modelo múrido de gangrena gaseosa, los antibióticos que inhiben la síntesis de la toxina resultaron superiores a los fármacos con actividad en la pared celular; el tratamiento con clindamicina aumentó la supervivencia en mayor medida que la penicilina y la combinación de ambos fármacos resultó superior a la penicilina sola. Para tratar la septicemia grave por clostridios se puede aplicar clindamicina a razón de 600 mg cada 6 h combinada con dosis altas de penicilina (3 a 4 millones de U cada 4 h). Aunque no se ha llevado a cabo ningún ensayo clínico para validar esta opción, está ganando aceptación entre los especialistas en enfermedades infecciosas.

Cuando exista sensibilidad o alergia a la penicilina, podrán aplicarse otros antibióticos, aunque es preciso analizar su actividad *in vitro* porque en ocasiones se aíslan cepas resistentes. Muchos clostridios, aunque no todos, son sensibles *in vitro* a los siguientes fármacos: cefoxitina, carbenicilina, cloranfenicol, clindamicina, metronidazol, doxiciclina, imipenem, minociclina, tetraciclina, cefalosporinas de tercera generación y vancomicina. En las infecciones graves por clostridios se recomienda practicar pruebas de sensibilidad antes de aplicar un antimicrobiano con actividad impredecible. La contaminación simple de una herida por clostridios no debe tratarse con antibióticos. El tratamiento de las infecciones circunscritas de la piel y las partes blandas se basa en el desbridamiento y no en los antibióticos generales; se administran fármacos si el proceso se extiende al tejido adyacente o si aparecen fiebre y signos generales de septicemia. La cirugía supone la base terapéutica de la mionecrosis o la gangrena gaseosa por clostridios. Las infecciones de las extremidades que se propagan pronto precisan amputación, ya que a menudo no reaccionan a los antibióticos. La mionecrosis uterina requiere histerectomía. La mionecrosis de la pared abdominal no siempre desaparece tras una intervención quirúrgica radical inicial y la administración de antibióticos, y requiere el desbridamiento quirúrgico repetido de todos los músculos afectados.

Las infecciones supurativas han de tratarse con antibióticos. Con frecuencia es preciso administrar antibióticos de amplio espectro debido al carácter mixto de la microflora causante de estas infecciones. Las bacterias aerobias gramnegativas que provocan infecciones mixtas se tratan con aminoglucósidos.

Algunas autoridades aún recomiendan el empleo de una antitoxina polivalente contra la gangrena gaseosa. En la actualidad, no se elaboran antitoxinas de este tipo en Estados Unidos y casi todos los centros han dejado de emplearlas para tratar a los pacientes con posible gangrena gaseosa o septicemia por clostridios secundaria a un aborto, ya que no se ha demostrado su eficacia y existe un notable riesgo de hipersensibilidad al suero equino del que deriva la antitoxina.

También es muy polémico el uso de oxígeno hiperbárico para tratar la gangrena gaseosa. En los estudios practicados con seres humanos no se ha abordado la eficacia del tratamiento, pero varios autores de prestigio opinan que el oxígeno hiperbárico ha contribuido a lograr una mejoría clínica espectacular. Con todo, este tratamiento puede asociarse con efectos indeseados debido a la toxicidad del oxígeno y a la alta presión atmosférica. Se han descrito tasas de mortalidad aceptables en determinados centros que no cuentan con cámaras hiperbáricas; así pues, los factores más importantes para el tratamiento de la gangrena gaseosa consisten en la aplicación de medidas médicas y quirúrgicas adecuadas y en el control de las complicaciones. No se debe posponer una fasciotomía para aplicar un tratamiento con oxígeno hiperbárico.

Agradecimiento

Los autores agradecen la contribución de la Dra. Dori F. Zaleznik al presente capítulo en las ediciones anteriores.

LECTURAS ADICIONALES

Borriello SP: Clostridial disease of the gut. Clin Infect Dis 20:S242, 1995

Centers for Disease Control and Prevention: *Clostridium sordellii* toxic shock syndrome after medical abortion with mifepristone and intravaginal misoprostol—United States and Canada, 2001–2005. MMWR 54:724, 2005

Lorber B: Gas gangrene and other *Clostridium*-associated diseases, in *Principles and Practice of Infectious Diseases,* 6th ed, GL Mandell et al (eds). Philadelphia, Elsevier Churchill Livingstone, 2005, pp 2828–2838

Murray-Lillibridge K et al: Epidemiological findings and medical, legal, and public health challenges of an investigation of severe soft tissue infections and deaths among injecting drug users—Ireland, 2000. Epidemiol Infect 134:894, 2006

Prinssen HM et al: *Clostridium septicum* myonecrosis and ovarian cancer: A case report and review of literature. Gynecol Oncol 72:116, 1999
Rood JI: Virulence genes of *Clostridium perfringens*. Annu Rev Microbiol 52:333, 1998
Stevens DL, Bryant AE: The role of clostridial toxins in the pathogenesis of gas gangrene. Clin Infect Dis 35:S93, 2002
Wang C et al: Hyperbaric oxygen for treating wounds: A systematic review of the literature. Arch Surg 138:272, 2003

SECCIÓN 6 ENFERMEDADES CAUSADAS POR BACTERIAS GRAMNEGATIVAS

136 Infecciones meningocócicas

Lee M. Wetzler

DEFINICIÓN

Neisseria meningitidis es el agente causal de dos enfermedades que pueden llevar a la muerte: la meningitis meningocócica y la meningococemia fulminante. Más raramente, los meningococos producen neumonía, artritis séptica, pericarditis, uretritis y conjuntivitis. La mayor parte de los casos son potencialmente evitables mediante la vacunación.

MICROORGANISMO CAUSAL

Los meningococos son diplococos aerobios gramnegativos. A diferencia de otras neisserias, poseen una cápsula de polisacáridos. Son transmitidos entre los seres humanos (su único hábitat conocido) a través de las secreciones respiratorias. La colonización de la nasofaringe o faringe es mucho más frecuente que la enfermedad de tipo invasor.

MICROBIOLOGÍA Y CLASIFICACIÓN

Con base en la secuencia del genoma, *N. meningitidis* se clasifica como proteobacteria beta ligada a *Bordetella, Burkholderia, Kingella* y *Methylomonas* y, en forma más lejana, a *Vibrio*, *Haemophilus* y *Escherichia coli*. Los meningococos se clasifican en forma tradicional por sistemas de tipificación serológica basados en diferencias estructurales en la cápsula (serogrupo), proteínas principales de la membrana externa (*outer-membrane protein*, OMP), porina (PorB, serotipo), porina menor (PorA, serosubtipo) y lipooligosacáridos (LOS, inmunotipo). Así, por ejemplo la designación de la cepa de meningococo B:2b: P1.5:L3,7,9 refleja el serogrupo (B), serotipo (2b), serosubtipo (P1.5) e inmunotipo (L3,7,9). Los meningococos también se diferencian de otras neisserias por su esquema de fermentación de azúcares. *N. gonorrhoeae* fermenta sólo glucosa; *N. meningitidis* fermenta glucosa y maltosa, y *N. lactamica* glucosa, maltosa y lactosa.

Los meningococos se clasifican en varios serogrupos de acuerdo con la antigenicidad de sus polisacáridos capsulares, que reflejan diferencias estructurales en estos carbohidratos. En todo el mundo, cinco serogrupos (A, B, C, Y y W-135, véase más adelante en este capítulo) son la causa de más de 90% de los casos de enfermedad meningocócica. Una limitación de la clasificación por serogrupos basada en la estructura capsular de polisacárido es que los genes para la biosíntesis de la cápsula pueden ser transferidos de una cepa a otra, con los consiguientes cambios en la estructura capsular de la cepa receptora y, por lo tanto, de su serogrupo. Los serotipos y subtipos de meningococos se definen por sus diferencias antigénicas en OMP específicas. Así, se han vuelto cada vez de mayor utilidad otros métodos para la detección de cepas de meningococos. La electroforesis enzimática de múltiples sitios clasifica las bacterias en tipos electroforéticos (*electrophoretic types*, ET) y las variaciones en dichos tipos no se basan en variaciones antigénicas o alteraciones en los componentes estructurales de las membranas externas. Otras técnicas para establecer la identidad de las cepas, por ejemplo, electroforesis en gel con campo pulsátil o fragmentos grandes de DNA y amplificación de secuencias genómicas bacterianas por reacción en cadena de la polimerasa (*polymerase chain reaction*, PCR), se basan en la identificación genética de las cepas. Estas técnicas se utilizan para identificar a las cepas que producen brotes de la enfermedad. Por ejemplo, el complejo clonal virulento III-1 del serogrupo A fue descubierto en Nepal entre 1983 y 1984; se diseminó hasta La Meca, luego al África subsahariana y por último al África de clima templado. El serogrupo B ET-5 fue descubierto en Noruega en el decenio de 1970 y más tarde causó brotes en Europa, Cuba, América del Sur y América del Norte (recientemente en el noroeste del Pacífico). El serogrupo C ET-24 (complejo ET-37) ha originado casos esporádicos y brotes en Canadá y Estados Unidos; en algunos análisis se le ha vinculado con un índice alto de mortalidad y morbilidad.

EPIDEMIOLOGÍA

La meningococosis tiene una distribución mundial, en la forma de casos aislados (esporádicos), pero también origina brotes intranosocomiales y extranosocomiales y grandes epidemias. A pesar de antimicrobianos eficaces y de vacunas parcialmente eficaces, *N. meningitidis* sigue siendo una de las principales causas de meningitis y sepsis rápidamente fatal, a menudo en personas sanas.

Entre las bacterias causantes de meningitis, *N. meningitidis* se distingue por causar epidemias y endemias (casos esporádicos). En total, cada año es causa de 300 000 a 500 000 casos de meningococosis, estas cifras con frecuencia aumentan por las grandes epidemias. La frecuencia anual de meningococosis es de uno o dos casos por 100 000 habitantes en apariciones esporádicas, de cinco a 10 por 100 000 habitantes en trastornos hiperesporádicos (brotes circunscritos y grupos de casos) y de 10 a más de 1 000 por 100 000 habitantes en pandemias y epidemias (p. ej., epidemias por serogrupo A).

Las cepas del serogrupo A, que causaron la mayor parte de las epidemias grandes de enfermedad por meningococos durante la primera mitad del siglo XX se asocian con epidemias recurrentes en el África subsahariana (cinturón africano de meningitis) y otras epidemias locales en los países en vías de desarrollo. En la epidemia más grande por meningococos registrada, hubo más de 300 000 casos y 30 000 muertes por el serogrupo A de *N. meningitidis* en África subsahariana entre 1996 y 1997. Los serogrupos B y C causan la mayor parte de los casos de meningitis epidémica y esporádica en países industrializados. Desde 1980 han ocurrido brotes epidémicos grandes por serogrupo B o serogrupo A o C de meningococosis en Europa, Estados Unidos, Canadá, China, Nepal, Mongolia, Nueva Zelanda, Cuba, Brasil, Chile, Arabia Saudita y Sudáfrica. En Estados Unidos y Canadá durante el decenio de 1990, el serogrupo B fue la causa más común de enfermedad esporádica, en tanto que el serogrupo C fue una causa más frecuente de brotes epidémicos. El serogrupo Y se aisló en fechas recientes en casi 33% de los casos de enfermedad meningocócica en Estados Unidos. En términos generales, los pacientes con enfermedad por serogrupo Y de edad avanzada, es más probable que sean estadounidenses de raza negra o que tengan enfermedades crónicas subyacentes en comparación con enfermedad causada por otros serogrupos. Los serogrupos Y y W-135 se aislaron más a menudo que otros serogrupos de pacientes con neumonía. En los años 2000, 2001 y 2002 ocurrieron epidemias mundiales de meningococosis por serogrupo W-135 en relación con el peregrinaje musulmán a La Meca (el Hajj) y el cinturón de meningitis de África subsahariana.

En Estados Unidos, el índice de meningococosis es de aproximadamente un caso por 100 000 personas por año. El índice de meningococosis es mayor en lactantes de tres a nueve meses de edad (10 a 15 casos por 100 000 lactantes por año). Este índice es mayor en niños que en adultos, pero en la adolescencia alcanza un segundo pico por el agrupamiento de brotes epidémicos en lugares de hacinamiento, como cuarteles y dormitorios. Esta observación ha conducido a la recomendación de que se administren vacunas de polisacáridos de meningococos o al ingresar al colegio a fin de evitar brotes epidémicos en

escuelas. Si bien la frecuencia por edad es mucho menor entre adultos (menos de un caso por 100 000 individuos por año), entre 33 y 50% de los casos de meningococosis esporádica ocurren en individuos de 18 años o más. La incidencia máxima coincide con la frecuencia máxima invernal de infecciones respiratorias. Durante las epidemias, la frecuencia de la meningococosis aumenta de manera desproporcionada en los adolescentes y adultos jóvenes. En África subsahariana aparecen brotes epidémicos durante la estación seca y la llegada del harmatán.

Las meningococosis también son más frecuentes en los contactos domésticos de los casos primarios que en la población general. El índice de meningococosis secundario es de 400 a 1 000 por 100 000 contactos domésticos. También se han señalado conjuntos de casos entre contactos escolares; el índice de meningococosis en estos grupos es de dos a cuatro casos por 100 000 personas expuestas. En los brotes de las universidades el índice es mayor entre los estudiantes que viven en los dormitorios. La mayor parte de los casos secundarios ocurren dentro de las primeras dos semanas después del caso primario, aunque en algunos aparece varios meses después. Los casos secundarios corresponden a menos de 2% de los notificados cada año en Estados Unidos.

La colonización de la nasofaringe con meningococos (portador asintomático) puede persistir por meses. En periodos sin epidemias, casi 10% de los individuos sanos están colonizados y la colonización alcanza 30% de las personas que viven en condiciones de hacinamiento relativo (p. ej., cuarteles militares, dormitorios escolares). Algunos de los factores que predisponen a la colonización con *N. meningitidis* son el convivir con una persona con meningococosis o con un portador, el hacinamiento doméstico o institucional, el contacto activo o pasivo con el humo del tabaco y el antecedente reciente de una infección vírica de las vías respiratorias superiores. Estos factores también se han vinculado con un mayor riesgo de meningococosis.

PATOGENIA

(Fig. 136-1.) Los meningococos que colonizan las vías respiratorias superiores son introducidos a su interior por las células no ciliadas de la mucosa y pueden atravesarlas para penetrar en la submucosa, a partir de la cual se abren camino hasta el torrente sanguíneo. Si bien la colonización meningocócica es común en seres humanos sanos, la infección de la sangre es un suceso infrecuente que no es necesario para la supervivencia y la propagación del patógeno. La producción de enfermedad en el ser humano no supone una ventaja evolutiva evidente para el microorganismo ni para su hospedador. Aunque se piensa que algunas cepas de *N. meningitidis* causan enfermedad más grave en el ser humano que otras, no se conoce el fundamento de esta diferencia. Los meningococos sufren cambios fenotípicos importantes cuando se adaptan al crecimiento *in vivo*; algunos supuestos rasgos de virulencia son el polisacárido capsular antifagocítico, el potencial de sializar LOS para que simule porciones de carbohidratos de la célula hospedadora, la secreción de proteasa IgA y mecanismos para adquirir hierro. Sin embargo, hay poca evidencia de que la alteración de los componentes del meningococo, posibles toxinas u otras sustancias secretadas afecten la virulencia. Además, las cepas ET-5 del serogrupo B de *N. meningitidis* se han asociado con mayores tasas de muerte en algunas poblaciones, pero no en otras. Estos puntos sugieren que factores del hospedador, y no componentes bacterianos, son los principales mediadores de la resistencia inmunitaria y de la patogenia de la enfermedad.

Cuando un meningococo penetra en la circulación a partir de la nasofaringe y sobrevive a las defensas del hospedador, por lo general tiene uno de dos destinos. Cuando su multiplicación es lenta, la bacteria se establece finalmente en un sitio bien delimitado, como las meninges o (con menos frecuencia) las articulaciones o el pericardio. Si se multiplica con mayor rapidez en la circulación origina el cuadro clínico de la meningococemia [p. ej., petequias, púrpura, coagulación intravascular diseminada (*disseminated intravascular coagulation*, DIC) y choque], que casi siempre produce síntomas antes de la infección de un sitio bien delimitado. Por tanto, debe haber compartimentación de la proliferación bacteriana e inflamación del hospedero, ya sea en la sangre o en un sitio delimitado (casi siempre las meninges).

Componentes de la membrana externa asociados con la virulencia. Las cepas de meningococo se caracterizan por la expresión de polisacáridos capsulares y otras estructuras de la membrana externa, lo que incluye LOS (endotoxinas). La protrusión de la membrana externa, autólisis del meningococo, simulación molecular, plasticidad genómica, intercambio horizontal de DNA y variación de fase, o la variación antigénica son factores importantes en la virulencia del meningococo.

CÁPSULA. La cápsula elaborada con polisacáridos constituye uno de los principales, si no *el más* importante, factor de virulencia de *N. meningitidis*. Como ya se señaló antes, los meningococos aislados en sangre o líquido cefalorraquídeo (LCR) de pacientes con meningococosis invasora casi siempre expresan cápsula de los serogrupos A, B, C, Y y W-135. Las cepas clínicas de los portadores nasofaríngeos asintomáticos no pueden agruparse, o bien, expresan serogrupos capsulares B, Y, X, Z o 29E. Las cápsulas confieren propiedades antifagocíticas y antibactericidas al meningococo y de esta manera mejoran su supervivencia durante la invasión del torrente sanguíneo o el líquido cefalorraquídeo. Además las cápsulas confieren propiedades protectoras (p. ej., evitan la resequedad y la fagocitosis) y propiedades antiadherentes; estas propiedades facilitan la transmisión, diseminación y supervivencia tanto externa como intracelular del meningococo, como en las vacuolas fagocíticas.

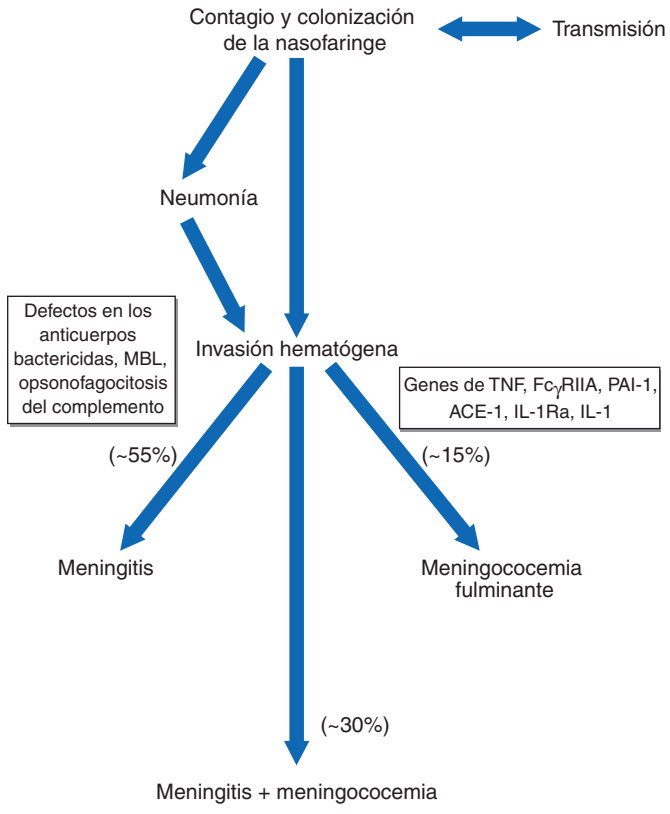

FIGURA 136-1. Patogenia, predisposición y gravedad de la meningococemia. Después de la transmisión de persona a persona, varios factores ambientales (tabaquismo, coinfecciones), los polimorfismos en la inmunidad innata u otros genes y la ausencia de anticuerpos en las mucosas quizá predisponen a la invasión meningocócica de la sangre a partir de la nasofaringe. En las personas sin anticuerpos bactericidas, probablemente las deficiencias de la vía terminal o alternativa del complemento y otros polimorfismos genéticos modifican la fuerza de la respuesta del hospedador y el cuadro clínico. Aunque se han visto todas estas asociaciones genéticas, la mayor parte debe confirmarse en los diversos grupos étnicos. MBL, lectina fijadora de manosa; TNF, factor de necrosis tumoral; FcγRIIA, alelo FcγRIIA R131; PAI-1, inhibidor de activador del plasminógeno 1; ACE-1, enzima convertidora de angiotensina 1 (*angiotensin-converting enzyme 1*); IL, interleucina; IL-1Ra, antagonista de receptor de interleucina 1.

Con excepción del grupo A, los principales polisacáridos capsulares del meningococo vinculados con la variedad invasora de esta enfermedad constan de derivados del ácido siálico (ácido *N*-acetilneuramínico [*N-acetyl neuraminic acid*, NANA]). La cápsula del serogrupo B consta de NANA ligado a ($\alpha 2 \rightarrow 8$), la cápsula del serogrupo C contiene NANA ligado a ($\alpha 2 \rightarrow 9$), la cápsula del serogrupo Y contiene glucosa D alternando con NANA y la cápsula del serogrupo W-135 consta de galactosa D y NANA. Las diferencias en la composición del ácido siálico de la cápsula derivan de las polisialiltransferasas específicas codificadas por el cuarto gen del operón de la biosíntesis de la cápsula, que también se utiliza como base para el diagnóstico por PCR específico para cada cápsula. Los diversos serogrupos conservan un operón de cuatro genes que codifica el aparato de transporte de la cápsula (ctr) y que también se utiliza en el diagnóstico por medio de PCR. La cápsula del serogrupo A consta de unidades que se repiten de *N*-acetilmanosamina-1-fosfato ligado a alfa (α) y es codificado por una cinta de biosíntesis de cuatro genes única para este serogrupo.

PROTEÍNAS DE LA MEMBRANA EXTERNA. Los meningococos que se aíslan a partir de los sitios de colonización o de las regiones con meningococosis invasora

tienen vellosidades. Estas vellosidades son organelos complejos de la membrana externa que constan de proteínas y facilitan la adherencia, que es el primer paso en las interacciones del meningococo con la célula del hospedador. Los meningococos expresan dos porinas principales de proteínas de la membrana externa (OMP), PorA y PorB. Se ha demostrado que las opsoninas y anticuerpos bactericidas del ser humano inducidos durante la meningococosis reconocen a PorA y PorB. Incluso se están creando vacunas basadas en las vesículas de la membrana externa que contienen PorA. Existe otra OMP, Opc, que participa en la adherencia celular y además constituye un objetivo de los anticuerpos bactericidas. Durante la infección los meningococos se topan con un ambiente que carece de hierro. La mayor parte de hierro del hospedador se presenta dentro de la célula en la forma de hemoglobina y fuera de la célula como transferrina y lactoferrina. El meningococo posee un sistema para adquirir estas moléculas acarreadoras de hierro.

LIPOOLIGOSACÁRIDOS. Los lipooligosacáridos (LOS) del meningococo son similares desde el punto de vista estructural a los lipopolisacáridos (LPS) que expresan muchos bacilos gramnegativos. Sin embargo, los LOS no tienen las subunidades de antígeno O repetitivas de los azúcares. La fracción de lípido A de los lipooligosacáridos, que se ha llamado tradicionalmente *endotoxina* (en oposición a las exotoxinas bacterianas) es la porción que media la inducción de las citocinas inflamatorias frecuentes en esta enfermedad. El efecto del lípido A es producido por una interacción con el inmunorreceptor innato 4 tipo peaje (*Toll-like receptor 4*, TLR4) vinculado a la proteína de membrana MD2. El TLR4 y la MD2 existen principalmente en los macrófagos o monocitos, células dendríticas y otros fagocitos.

Las tasas de morbilidad y mortalidad relacionadas con la bacteriemia y meningitis por meningococo tienen correlación directa con la cantidad de endotoxinas meningocócicas circulantes. Es tema de debate si la medición es una indicación de la carga bacteriana total o es un mecanismo patógeno directo de la enfermedad. La capacidad de señalizar por acción de TLR4 del radical A de LOS para producir citocinas inflamatorias y proinflamatorias por varias células inmunitarias sugiere una relación directa. Sin embargo, otros componentes de la membrana meningocócica externa (p. ej., porinas y lipoproteínas meningocócicas, lo que incluye la lipoproteína H8) induce activación de las células inmunitarias a través de otros TLR, en especial TLR2. Un mutante reciente derivado de LOS meningocócico fue capaz de inducir producción significativa de citocinas proinflamatorias [en especial factor de necrosis tumoral alfa (*tumor necrosis factor-alpha*, TNF-α), interleucina (IL) 6 e IL-1β] por macrófagos y citocinas. Esta observación sugiere una posible participación de sus componentes en la inducción de septicemia meningocócica.

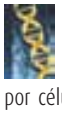

Otros mecanismos de virulencia. La expresión o estructura de los componentes de la membrana externa de *N. meningitidis* (p. ej., vellosidades, LOS, proteínas Opa, Opc, cápsula) varían con gran frecuencia (10^{-2} a 10^{-4} por célula por generación). Estas variaciones son consecuencia de cambios genéticos que encienden o apagan la expresión de un componente, regulan la cantidad de éstos o modifican su estructura. Los acontecimientos genéticos que originan variaciones de fase y estructura permiten el escape inmunitario y crean una gran variabilidad de las estructuras que son importantes en la patogenia (encendido y apagado de la expresión de ligandos de fijación, protección contra la aniquilación sérica, factores que definen la invasión). La cápsula del serogrupo B constituye un ejemplo de la manera como el meningococo modera la respuesta inmunitaria del ser humano por medio de la expresión de antígenos similares a los del hospedador. La cápsula de ácido polisiálico ($\alpha 2 \rightarrow 8$) del meningococo del serogrupo B es idéntica a las estructuras de la molécula N-CAM de adherencia de células nerviosas humanas. El meningococo se caracteriza además por una frecuente formación de vesículas en la membrana externa, en un número que varía entre las cepas. Estas vesículas contribuyen al comienzo inmediato de la secuencia inflamatoria y la cascada de la coagulación. Quizá también están vinculadas a la autólisis natural del meningococo que genera liberación del DNA y facilita la transformación genética.

Relación de los mecanismos de virulencia con infecciones meningocócicas específicas. Las manifestaciones de las infecciones meningocócicas tienen una virulencia específica y determinados mecanismos patogénicos, como se comentará más adelante en lo referente a la meningococemia fulminante y la meningitis.

Meningococemia fulminante • ***PÚRPURA FULMINANTE.*** La meningococemia fulminante es quizá la forma más rápidamente letal de choque séptico que experimentan los seres humanos. Difiere de la mayor parte de las restantes formas de choque séptico en lo llamativo de las lesiones cutáneas hemorrágicas (petequias, púrpura; véase la fig. 52-5) y en el desarrollo sistemático de coagulación intravascular diseminada.

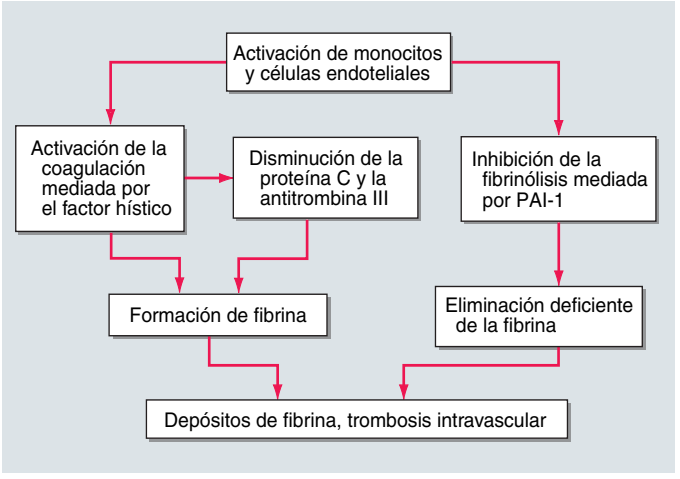

FIGURA 136-2. Patogenia del depósito de fibrina en pacientes con meningococemia fulminante. PAI-1, inhibidor del activador del plasminógeno 1. (*Adaptado de M Levi et al: Eur J Clin Invest 27:3, 1997.*)

La molécula proinflamatoria dominante en la pared celular es la endotoxina o LOS, y la membrana externa que la contiene está laxamente anclada al peptidoglucano subyacente. Esta peculiaridad estructural parece explicar que los meningococos desprendan vesículas de membrana que contiene LOS cuando crecen. La bacteria se puede multiplicar en la sangre en concentraciones muy altas. Los niveles de endotoxina que se detectan en la sangre de los pacientes con meningococemia fulminante son 10 a 1 000 veces mayores que las halladas en la sangre de pacientes con bacteriemia por otros gramnegativos. Las bacterias y las vesículas que contienen endotoxina estimulan los monocitos, neutrófilos y células endoteliales, que después liberan citocinas y otros mediadores que pueden activar muchos objetivos a distancia, como otros leucocitos, plaquetas y células endoteliales. Por añadidura, los meningococos pueden invadir el endotelio vascular. Cuando está activado, el endotelio produce moléculas que pueden ser procoagulantes y que estimulan la adherencia leucocítica.

Los pacientes con meningococemia fulminante suelen tener niveles extremadamente altos de mediadores proinflamatorios, como el factor de necrosis tumoral (TNF) alfa, la IL-1, el interferón gamma (IFN-γ) y la IL-8, así como de mediadores antiinflamatorios: antagonista del receptor de IL-1 (IL-1Ra), receptores solubles de IL-1, receptores solubles de TNF-α, e IL-10. El plasma de los pacientes con choque meningocócico puede disminuir las respuestas de los leucocitos normales a estímulos como el LOS, lo que implica que avanzada la enfermedad en la sangre predominan factores antiinflamatorios y, más tarde, infección.

En la sangre de los pacientes con meningococemia fulminante predominan las fuerzas procoagulantes y antifibrinolíticas (fig. 136-2). Los monocitos expresan grandes cantidades de factor hístico. Los niveles de fibrinopéptido A y de trombina-antitrombina son altos, lo que refleja coagulación activa, mientras que los de antitrombina y fibrinógeno son bajos. Aunque predomina la vía "extrínseca" de la coagulación, regulada por el factor hístico, también está activado el sistema de contacto (factores XII y XI, precalicreína, cininógeno de alto peso molecular). Pueden darse llamativos déficit de antitrombina y de proteínas C y S; los estudios han detectado una estrecha correlación negativa entre la actividad de la proteína C y el tamaño de las lesiones purpúricas y la mortalidad. Los niveles de plasminógeno están disminuidos, mientras que son muy altos los niveles de complejo plasmina-antiplasmina y de inhibidor del activador de plasminógeno 1 (*plasminogen activator inhibitor 1*, PAI-1). Se han relacionado los niveles de PAI-1 con el riesgo de muerte.

Por tanto, el depósito de fibrina resulta favorecido tanto por la tendencia procoagulante, promovida a través de la activación del factor hístico y de déficit de proteínas C y S y antitrombina, como por una tendencia antifibrinolítica, propiciada por el exceso de PAI-1. Las plaquetas y los leucocitos contribuyen, sin duda, a la formación de microtrombos, así como a la lesión vascular que le sigue. La trombosis de vasos de mayor tamaño causa necrosis periférica y gangrena, que puede hacer necesaria la amputación de una extremidad o de algunos dedos.

MENINGITIS. La bacteriemia meningocócica extiende la infección hasta las meninges, el pericardio y las grandes articulaciones. Hasta 33% de los pa-

cientes con meningococosis presenta meningitis u otras infecciones de espacios cerrados sin signos de sepsis. Todavía no se conoce la manera en que el meningococo atraviesa la barrera hematoencefálica y penetra en el líquido cefalorraquídeo o llega hasta otros lugares cerrados. Se ha demostrado que el meningococo invade a las células endoteliales tanto en forma experimental como *in vivo*. También el plexo coroideo constituye otra manera como el meningococo puede llegar hasta el líquido cefalorraquídeo. Las vellosidades del meningococo tienen la capacidad de captar CD46, proteína reguladora del complemento expresada por el plexo coroideo y el epitelio meníngeo. Una vez que el meningococo penetra en el líquido cefalorraquídeo, sobreviene una reacción inflamatoria local poderosa, quizá desencadenada por la membrana del meningococo que contiene endotoxinas. Dentro del líquido cefalorraquídeo las bacterias crecen y originan una reacción inflamatoria en la que la concentración de endotoxinas, IL-6, TNF-α, IL-1β, IL-1Ra e IL-10 es de 100 a 1 000 veces mayor que la concentración del plasma. La reacción inflamatoria se confina en gran parte al espacio subaracnoideo y a las estructuras contiguas. Es probable que las citocinas inflamatorias TNF-α e IL-1 liberadas en la bacteriemia meningocócica incrementen también la permeabilidad de la barrera hematoencefálica. Tanto la meningitis como otras infecciones de espacios cerrados (p. ej., artritis, pericarditis) son consecuencia de la supervivencia y multiplicación bacteriana en estos sitios. Por ejemplo, la meningitis y sus secuelas son el resultado de la inducción de citocinas inflamatorias locales y otros mediadores (p. ej., óxido nítrico), infiltración de leucocitos a través de la barrera hematoencefálica, degradación de esta barrera con edema, liberación de metaloproteasas, inducción de apoptosis celular, coagulación vascular e isquemia.

En algunos pacientes con meningitis pero sin meningococemia es posible que los meningococos no se reproduzcan rápidamente en la sangre o se eliminen de la circulación; pueden tener anticuerpos o fagocitos que retrasen el crecimiento del meningococo; otras veces, carecen de factores (desconocidos) que permiten la multiplicación *in vivo* de *N. meningitidis*. Si la enfermedad se reconoce de inmediato, el pronóstico de los pacientes con meningitis meningocócica es mucho mejor que en aquéllos con meningococemia fulminante.

MECANISMOS DE DEFENSA DEL HOSPEDADOR

Para impedir el crecimiento de los meningococos en la sangre se requieren anticuerpos bactericidas y opsonizantes, complemento y fagocitos **(fig. 136-3)**. Los principales anticuerpos bactericidas son IgM e IgG, que se unen al polisacárido capsular (con excepción del serogrupo B). Por consiguiente la inmunidad frente a los meningococos es específica de serogrupo. Los anticuerpos contra otros antígenos de la superficie (subcapsulares) pueden conferir protección cruzada entre serogrupos. Al parecer, los principales objetivos de las reacciones cruzadas y de los anticuerpos bactericidas del serogrupo B son PorA, PorB, Opc y LOS. En los primeros meses de vida los lactantes están protegidos contra la enfermedad meningocócica por anticuerpos IgG maternos transferidos de forma pasiva. A medida que se desvanecen los niveles de anticuerpos maternos, la tasa de ataque se eleva, alcanzando un máximo entre los tres y nueve meses de edad. La incidencia de la enfermedad declina a medida que la colonización por bacterias no patógenas con antígenos de reacción cruzada va induciendo anticuerpos protectores. Además de *N. lactamica*, que coloniza a menudo a niños pequeños, otras bacterias entéricas poseen antígenos con reactividad cruzada con los meningocócicos. Una teoría relaciona la aparición de enfermedad meningocócica con la presencia de niveles altos de anticuerpos IgA contra los meningococos, porque estos anticuerpos pueden bloquear la actividad bactericida de la inmunoglobulina M.

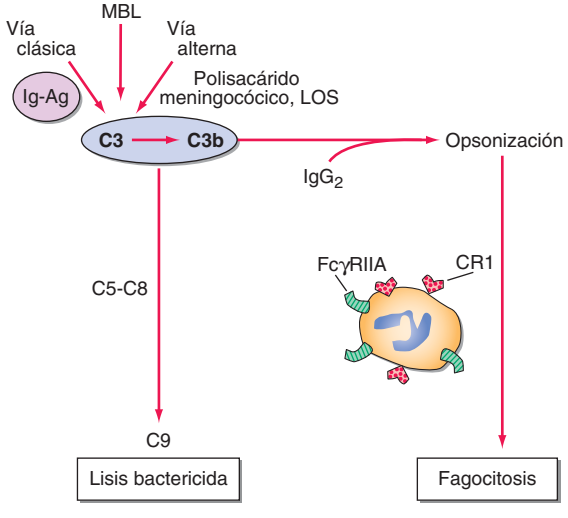

FIGURA 136-3. En la protección contra las enfermedades meningocócicas intervienen las inmunoglobulinas antimeningocócicas y el complemento. La activación del complemento por la IgM o IgG antimeningocócica promueve la lisis bacteriana a través del complejo de ataque a la membrana (C5-C9), mientras que C3b (producido por la activación de la vía alternativa, la vía de lectina fijadora de manosa [MBL] o la vía clásica) y la IgG_2 antimeningocócica cooperan en la producción de una opsonofagocitosis eficaz. Se ha relacionado un defecto de unión de IgG_2 en los neutrófilos (el alelo FcγRIIA R131) con enfermedad meningocócica más grave. CR1, receptor del complemento 1 (*complement receptor 1*); LOS, lipooligosacárido.

La mayor parte de los individuos con déficit de alguno de los componentes tardíos del complemento (C5 a C9) no pueden ensamblar el complejo de ataque a la membrana (*membrane-attack complex*, MAC) necesario para destruir *Neisseria*. La incidencia de enfermedad por meningococo es mayor en individuos con deficiencias tardías de componentes del complemento, pero estas personas por lo común desarrollan enfermedad menos grave que los individuos con respuesta suficiente del complemento, al igual que los de edad avanzada, y tienden a sufrir enfermedad por serogrupos poco comunes (W-135, X, Y, Z y 29E). Aunque sólo 50% de los individuos en los que se sabe que existe déficit de las fracciones tardías del complemento sufren enfermedad meningocócica a lo largo de la vida, algunos de los afectados padecen varios episodios. El déficit de cada uno de los componentes terminales del complemento se transmite de manera autosómica recesiva. Por lo contrario el déficit de properdina está ligado al cromosoma X; algunos varones afectados padecerán enfermedad meningocócica masiva, una observación que indica que también se necesita la vía alternativa del complemento para defender al hospedador contra el meningococo. Es típico que la edad de comienzo de la enfermedad en los sujetos con déficit de properdina sea en el segundo o tercer decenio de la vida. Además, recientemente se demostró que las diferencias hereditarias en la vía de la lecitina fijadora de manosa (*mannose-binding lectin*, MBL) durante la activación del complemento altera el riesgo de adquirir meningococosis en la infancia. Los alelos que reducen la síntesis de MBL se han vinculado con un mayor riesgo en los escasos estudios publicados hasta la fecha.

La activación de la vía clásica del complemento por complejos antígeno-anticuerpo y de la vía alternativa por el LOS o el polisacárido capsular es importante para la producción y la conservación de C3b (fig. 136-3). Sin C3b, no pueden desarrollarse con eficacia la lisis bactericida ni la fagocitosis. Cuando se genera C3b, la proliferación del meningococo probablemente se verifique por la actividad bactericida de MAC (inducción de lisis bacteriana) y por la destrucción intensa mediante fagocitosis y opsofagocitosis para destrucción de las bacterias por depósito de complemento. La mayor parte de los anticuerpos IgG contra el polisacárido meningocócico son del isotipo IgG_2; se ha relacionado con afección más grave por meningococos un defecto de los fagocitos (el alelo FcγRIIA R131), que trastorna la fagocitosis de partículas revestidas de IgG_2. Este alelo se acompaña también de una evolución clínica más desfavorable en pacientes con déficit de componentes tardíos del complemento; por tanto, la fagocitosis eficaz puede contribuir a la enfermedad meningocócica más leve que se suele observar en estos individuos.

En las figuras 136-1 y 136-3 se resumen los resultados de algunos estudios sobre la relación entre polimorfismo genético y enfermedad. Las personas que carecen de anticuerpos bactericidas pueden obtener protección por lo menos parcial contra una bacteriemia meningocócica, por medio de mecanismos inmunitarios innatos como la vía del MBL para activar el complemento, el factor del complemento C4b y las vías TLR4 para el reconocimiento de LOS. Otros genes afectan la supervivencia del meningococo *in vivo* [FcγIIA (CD32)], mientras que otros regulan la reacción inflamatoria del hospedador (IL-1β, IL-1Ra, TNF-α, enzima convertidora de angiotensina) y la respuesta de la coagulación (PAI-1) al meningococo invasor. Si bien muchas de estas relaciones aún deben ser confirmadas en otras poblaciones de pacientes, en conjunto sugieren una variedad de influencias genéticas importantes en relación con la adquisición y la gravedad de la meningococosis. Esta conclusión recibe el respaldo de la representación excesiva del grupo sanguíneo ABO entre los pacientes con meningococosis y por la variabilidad tan notable en la frecuencia de meningococosis en los diversos grupos raciales.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Infecciones de las vías respiratorias superiores. Aunque muchos pacientes que presentan meningitis meningocócica o meningococemia refieren dolor de garganta u otros síntomas respiratorios en la semana precedente, no está claro que estos síntomas obedezcan a la infección por meningococos. Rara vez

se diagnostica una faringitis meningocócica. Es más frecuente que aquellos adultos con bacteriemia por *N. meningitidis* tengan manifestaciones clínicas del aparato respiratorio (neumonía, sinusitis, traqueobronquitis, conjuntivitis) que en el caso de los más jóvenes.

Meningococemia. La mayoría de los pacientes con enfermedad meningocócica presentan meningococemia y meningitis. El espectro clínico de estos trastornos es amplio y muchas características se superponen.

Entre 10 y 30% de los pacientes con enfermedad meningocócica padecen meningococemia sin meningitis clínicamente manifiesta. Aunque la meningococemia es en ocasiones transitoria y asintomática, en la mayoría de los individuos conlleva fiebre, escalofríos, náusea, vómito y mialgias. Es frecuente la postración. El hecho más característico es la erupción cutánea. Las máculas eritematosas se convierten pronto en petequias, y en casos graves, en púrpura (véase fig. 52-5). Si bien lo típico es encontrar las lesiones en el tronco y las extremidades inferiores, también se pueden presentar en la cara, los brazos y las mucosas. Las petequias pueden confluir en ampollas o experimentar necrosis y ulcerarse. Los pacientes con coagulopatía grave pueden sufrir isquemia de extremidades o de los dedos, a menudo con una línea neta de demarcación entre el tejido normal y el isquémico.

En muchos pacientes con meningococemia fulminante, el LCR es normal y su cultivo, negativo. De hecho, la ausencia de meningitis en un paciente con meningococemia es un dato de mal pronóstico; sugiere que las bacterias se reproducen con tal velocidad en la sangre que la siembra meníngea no ha tenido tiempo de desencadenar la inflamación del LCR. En la mayoría de estos enfermos tampoco existen datos de respuesta de la fase aguda: la tasa de eritrosedimentación es normal y la concentración sanguínea de proteína C reactiva, baja.

El *síndrome de Waterhouse-Friderichsen* es un ejemplo espectacular de microtrombosis, hemorragia y lesión hística inducidas por DIC. Aunque es infrecuente demostrar insuficiencia suprarrenal manifiesta en pacientes con meningococemia fulminante, pueden tener una insuficiencia suprarrenal parcial y ser incapaces de establecer la respuesta hipercortisolémica normal al estrés grave o a la estimulación con corticotropina. Casi todos los pacientes que mueren de meningococemia fulminante tienen hemorragias suprarrenales en la necropsia.

La *meningococemia crónica* **(fig. 136-4)** es un síndrome raro de fiebre episódica, erupción cutánea y artralgias que puede durar semanas o meses. El exantema puede ser maculopapuloso; en ocasiones es petequial. Puede desarrollarse una esplenomegalia. Si no se trata o si el paciente recibe glucocorticoides, la meningococemia crónica puede evolucionar a meningitis, a meningococemia fulminante o, en raras ocasiones, a endocarditis.

Meningitis. (Véase también cap. 376.) Son síntomas frecuentes de presentación náusea y vómito, cefalalgia, rigidez de nuca, letargo y confusión. Los síntomas y signos de meningitis meningocócica no pueden diferenciarse de los que suscitan otros patógenos meníngeos. Sin embargo, muchos pacientes con meningitis meningocócica tienen además una meningococemia concomitante, y la presencia de petequias o lesiones purpúricas en la piel (véase fig. 52-5) pueden sugerir el diagnóstico correcto. Los datos del LCR son congruentes con los de la meningitis purulenta; hipoglucorraquia y aumento de la concentración de proteínas, y una leucocitosis neutrofílica. La tinción de Gram del LCR suele ser positiva (véase "Diagnóstico", más adelante en el presente capítulo); cuando este dato no conlleva leucocitosis en el LCR, la probabilidad de una recuperación normal suele ser escasa.

FIGURA 136-4. Lesiones papulares eritematosas en la pierna de este paciente con meningococemia crónica. (*Por cortesía de los doctores Kenneth M. Kaye y Elaine T. Kaye.*)

Otras manifestaciones. Cerca de 10% de los pacientes con enfermedad meningocócica tienen artritis. Cuando se desarrolla artritis en los primeros días de la enfermedad, suele reflejar una invasión directa de la articulación por el microorganismo. La artritis de inicio más tardío en la evolución se suele atribuir a depósito de inmunocomplejos. La neumonía meningocócica primaria se da fundamentalmente en adultos, a menudo en poblaciones de militares, y se debe con mayor frecuencia al serogrupo Y. Aunque en ocasiones se ve pericarditis por meningococo, la endocarditis por *N. meningitidis* es extremadamente rara en la actualidad. Una conjuntivitis meningocócica primaria puede complicarse con meningococemia; por tanto, está justificado el tratamiento por vía general cuando se diagnostica este trastorno. Se ha descrito uretritis meningocócica en sujetos que acostumbran el sexo oral.

Complicaciones. Los pacientes con meningitis meningocócica pueden presentar parálisis de pares craneales, tromboflebitis venosa cortical y edema cerebral. En los niños puede haber derrames subdurales. Entre las secuelas permanentes posibles figura el retraso mental, la sordera y la hemiparesia. La mayor morbilidad a largo plazo de la meningococemia fulminante es la pérdida de piel, extremidades o dedos a causa de necrosis o infarto.

DIAGNÓSTICO

Son pocos los indicios clínicos que ayudan al médico a diferenciar el paciente con enfermedad meningocócica precoz de otras infecciones generales agudas. El dato más útil es el exantema petequial o la púrpura (véase fig. 52-5), pero debe diferenciarse de las lesiones petequiales de la gonococemia (véase fig. 137-2), de la fiebre moteada de las Montañas Rocosas (véase fig. 167-1), de la vasculitis por hipersensibilidad (véase fig. 52-4), del tifus endémico y de algunos virus. En una serie de casos, cerca de 50% de los adultos con bacteriemia meningocócica no presentaban meningitis ni erupción cutánea.

El diagnóstico definitivo se establece recuperando *N. meningitidis*, sus antígenos o su DNA de líquidos corporales normalmente estériles, como la sangre, el LCR o el líquido sinovial, o a partir de lesiones cutáneas. Los meningococos crecen mejor en agar de Mueller-Hinton o agar con sangre cocida, a 35°C y en una atmósfera entre 5 y 10% de CO_2. Las muestras deben sembrarse en las placas sin demora. *N. meningitidis* es un diplococo oxidasapositivo, gramnegativo que suele utilizar maltosa y glucosa.

La tinción de Gram del LCR revela microorganismos intracelulares o extracelulares en cerca de 85% de los pacientes con meningitis meningocócica. La prueba de aglutinación de látex para polisacáridos meningocócicos es algo menos sensible. La amplificación de DNA en muestras de la capa leucocítica o el LCR mediante reacción en cadena de la polimerasa puede ser más sensible que cualquiera de estas dos pruebas; al igual que la prueba de aglutinación de látex, este procedimiento no resulta afectado por el tratamiento antibiótico previo, ya que ninguno de los dos requiere de microorganismos viables.

Se deben cultivar muestras de la garganta o la nasofaringe en medio de Thayer-Martin, que suprime la microflora bucal competidora. Sólo se recomienda realizar cultivos de la garganta o de la nasofaringe con fines de investigación o epidemiológicos, porque un resultado positivo simplemente confirma el estado de portador y no determina la existencia de enfermedad general.

℞ ENFERMEDADES MENINGOCÓCICAS

(Cuadro 136-1.) Al principio se prefiere administrar alguna cefalosporina de tercera generación, como cefotaxima o ceftriaxona. La combinación de una de estas cefalosporinas con otros fármacos abarcará a otras bacterias (como *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*) que originan los mismos síndromes (cap. 376). Una alternativa aceptable en la mayor parte de los países para la meningococosis invasora es la penicilina G. Sin embargo, la frecuencia de meningococo con sensibilidad reducida a

CUADRO 136-1 TRATAMIENTO CON ANTIMICROBIANOS, QUIMIOPROFILAXIS Y VACUNAS EN LA MENINGOCOCOSIS INVASORA

Tratamiento con antimicrobianos[a]

1. Ceftriaxona, 2 g IV cada 12 h (100 mg/kg/día), o cefotaxima, 2 g IV cada 4 h
2. Para *N. meningitidis* sensible a la penicilina: penicilina G, 18-24 millones de U diarias dividida en dosis cada 4 h (250 000 U/kg/día)
3. Cloranfenicol, 75-100 mg/kg/día dividido en dosis cada 6 h
4. Meropenem, 1.0 g (niños 40 mg) IV cada 8 h
5. En caso de un brote en un país en desarrollo: cloranfenicol de acción prolongada en suspensión oleosa (tifomicina), una sola dosis
   Adultos: 3.0 g (6 ml)
   Niños de 1-15 años: 100 mg/kg
   Niños <1 año: 50 mg/kg

Quimioprofilaxis[b]

Rifampicina (vía oral)
Adultos: 600 mg cada 12 h durante 2 días
Niños ≥1 mes: 10 mg/kg cada 12 h durante 2 días
Niños <1 mes: 5 mg/kg cada 12 h durante 2 días
Ciprofloxacina (vía oral)
Adultos: 500 mg, una sola dosis
Ofloxacina (vía oral)
Adultos: 400 mg, una sola dosis
Ceftriaxona (IM)
Adultos: 250 mg, una sola dosis
Niños <15 años: 125 mg, una sola dosis
Azitromicina (vía oral)
500 mg, una sola dosis

Vacunas[c]

Vacuna A, C, Y, W-135 (Memomune, Aventis Pasteur) o vacuna A, C
Una sola inyección subcutánea de 0.5 ml
Vacunas conjugadas meningocócicas nuevas C; A, C; y A, C, Y, W-135[d]

[a] Los pacientes con meningitis meningocócica deberán recibir antimicrobianos por lo menos durante 5 días.
[b] Se recomienda utilizarlo en los contactos cercanos de los pacientes o si no se emplea ceftriaxona como tratamiento primario.
[c] En la actualidad su aplicación está limitada en caso de epidemia y para personas con mayor riesgo de padecer meningococosis. La eficacia de la vacuna se reduce después de 3-5 años y no es eficaz en los menores de 2 años de edad.
[d] Al parecer estas vacunas ofrecen inmunidad a niños pequeños, una respuesta inmunitaria prolongada e inmunidad gregaria (reduce la transmisión y colonización).

la penicilina se ha incrementado y también se han publicado algunos en que la resistencia es considerable. Otra opción es el meropenem. En el paciente alérgico a los lactámicos beta se puede utilizar cloranfenicol; sin embargo, en Vietnam y Francia se encontró meningococo resistente al cloranfenicol. Las fluoroquinolonas modernas, como gatifloxacina, moxifloxacina y gemifloxacina, poseen excelente actividad *in vitro* contra *N. meningitidis*, con penetración mensurable en el sistema nervioso central (SNC), se muestran bastante promisorias en modelos animales. Los pacientes con meningitis meningocócica deben recibir un esquema de antimicrobianos con duración mínima de cinco días. El uso de glucocorticoides en los adultos con meningitis es motivo de controversia, pero muchos expertos administran dexametasona, de ser posible comenzando antes que el antimicrobiano; la pauta posológica es de 10 mg por vía intravenosa entre 15 y 20 min antes de la primera dosis de antimicrobianos y luego cada 6 h durante cuatro días. Los datos con respecto al uso de esteroides para disminuir la inflamación del SNC son fuertes para la meningitis por *H. influenzae* y *S. pneumoniae*, en especial en niños.

En los pacientes con meningococemia fulminante a menudo se fuga líquido en forma difusa hasta el espacio extravascular, lo que conlleva choque y falla de órganos múltiples (caps. 264 y 265). En otros predomina la depresión miocárdica. En ellos se recomienda recurrir al tratamiento de apoyo, aunque nunca se ha evaluado su beneficio en estudios clínicos con asignación aleatoria y placebo. Las medidas tradicionales comprenden la administración vigorosa de líquidos (a menudo varios litros durante las primeras 24 h), uso electivo de un respirador y administración de presores. Algunos expertos recomiendan la hemodiálisis o hemofiltración en etapas tempranas. A menudo se administra plasma fresco congelado a los pacientes con hemorragia profusa o con los parámetros de coagulación muy alterados. Muchos expertos europeos han administrado antitrombina III a estos pacientes. Los enfermos con meningococemia fulminante en los que persiste el choque a pesar de la reposición enérgica de líquidos deben recibir tratamiento suplementario con glucocorticoides (1 mg/kg de hidrocortisona cada 6 h) a la espera de las pruebas de la reserva suprarrenal.

Ya se ha aprobado el uso de proteína C activada (drotrecogina alfa, Xigris) en los pacientes con sepsis y disfunción de varios órganos (calificación APACHE II, >25), aunque no ha sido comprobada formalmente en pacientes con meningococemia fulminante. A causa de la fisiopatología, los pacientes con meningococemia forman un grupo que puede beneficiarse de la administración de proteína C activada. La dosis que se recomienda es de 24 μg/kg/h, en forma de solución continua, durante 96 h. La drotrecogina alfa está contraindicada cuando las plaquetas en sangre periférica son <50 000/μl y cuando existe hemorragia activa o riesgo hemorrágico. Al administrar este fármaco es necesario vigilar los parámetros de la coagulación; se debe suspender entre 4 y 6 h después de realizar cualquier procedimiento cruento. No se debe usar en pacientes con meningitis mientras se esperan los resultados de las pruebas que demuestren que no provocará una hemorragia intracraneal cuando las meninges se encuentran inflamadas.

PRONÓSTICO

Cuando se evalúa por primera vez a los pacientes, las características clínicas que más se asocian con un desenlace fatal son el choque, un exantema purpúrico o con equimosis, un recuento leucocítico bajo o normal, una edad ≥60 años y el coma. La ausencia de meningitis, la presencia de trombocitopenia, bajas concentraciones sanguíneas de antitrombina o de las proteínas S y C, niveles sanguíneos altos de PAI-1, y una baja tasa de eritrosedimentación (o proteína C reactiva) también se han relacionado con aumento de la mortalidad por enfermedad meningocócica. Es posible que en ausencia de síntomas de meningitis, el paciente retrase la búsqueda de atención médica; este escenario podría explicar el incremento en el riesgo de mortalidad en la meningitis asintomática. Por el contrario, los que reciben antibióticos antes de la hospitalización tienen menores tasas de mortalidad en algunos estudios.

PREVENCIÓN

Vacunas meningocócicas de polisacárido. Una sola inyección de vacuna de polisacárido meningocócico tetravalente (serogrupos A, C, W-135 y Y) inmuniza casi 80 a 95% de los adultos inmunocompetentes (cuadro 136-1). Los niños de tres o más años de edad pueden ser vacunados para evitar la enfermedad por el serogrupo A, pero son necesarias múltiples dosis; la vacuna resulta por lo demás ineficaz en niños menores de dos años. La duración de la inmunidad inducida por la vacuna en los adultos probablemente es inferior a cinco años. En la actualidad no se cuenta con vacuna contra el serogrupo B; su polisacárido es un homopolímero de ácido siálico que resulta poco inmunógeno para el ser humano. Además de los individuos con déficit de las fracciones tardías del complemento o de la properdina, las personas con anemia drepanocítica, asplenia o esplenectomizadas deben recibir la vacuna tetravalente. También se recomienda la vacunación a reclutas, peregrinos a La Meca y a personas que viajan al África subsahariana durante los meses secos (de junio a diciembre) o a otras zonas con epidemia de enfermedad meningocócica. El *Advisory Committee on Immunization Practices* de los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) recomienda vacunar a los jóvenes universitarios que viven en dormitorios. En general, la vacuna sólo se administra a personas mayores de dos años de edad.

Hoy en día se están elaborando nuevas vacunas conjugadas de oligosacáridos y polisacáridos de la cápsula meningocócica (C; A y C; A, C, Y, y W-135); algunas de ellas están en estudio clínico y otras ya se utilizan en Europa y Canadá. Estas vacunas están basadas en la metodología utilizada para las vacunas conjugadas contra *H. influenzae* tipo b. El enlace covalente del polisacárido a una proteína acarreadora convierte al polisacárido en un antígeno dependiente del timo que mejora los anticuerpos anticapsulares IgG y la memoria de las células B. La concentración de anticuerpo en las secreciones de las mucosas es superior después de administrar una vacuna conjugada que con una preparación no conjugada, así que uno de los principales beneficios de estas vacunas parece ser la inmunidad gregaria. Otro efecto importante de las vacunas conjugadas es la respuesta de la memoria al polisacárido meningocócico. En Estados Unidos aún no se autoriza el uso de vacunas meningocócicas conjugadas. Sin embargo, en el Reino Unido las vacunas conjugadas del serogrupo C, introducidas en el año 2000, han reducido en grado considerable la frecuencia de la meningococosis por serogrupo C en la población vacunada. Si se comprueba que las vacunas meningocócicas conjugadas proporcionan anticuerpos duraderos o respuestas prolongadas de memoria (en particular en lactantes y niños pequeños) probablemente se integrarán al esquema de vacunación infantil. Las vacunas contra la meningococosis del serogrupo B todavía no se perfeccionan; ninguna de estas vacunas analizadas en estudios clínicos ha resultado muy eficaz, pero ayudan a contener las epidemias por el serogrupo B. Tanto la identificación de un nuevo antígeno protector contra el meningococo como la creación de mejores vacunas contra meningococo se están investigando

activamente, y se han encontrado promisorias para prevenir la enfermedad causada por *N. meningitidis*.

Un nuevo método es la vacunación invertida, en la que se utiliza la secuencia genómica de *N. meningitidis* para identificar OMP no reconocidas con anterioridad y que son comunes a todas las cepas y serogrupos de meningococo y que pueden ser elegibles para la creación de vacunas universales. Así, se han identificado nuevos objetivos y se someterán a estudios clínicos.

Es importante realizar pruebas para detectar alguna deficiencia en los componentes del complemento en los pacientes con antecedentes heredofamiliares de meningococosis o gonococosis diseminada; en sujetos con recurrencias; en quienes padecen la primera infección a los 15 años de edad o más; en los pacientes con infección por serogrupos distintos que no sean A, B o C y en los familiares de los pacientes con una deficiencia del complemento.

Quimioprofilaxis con antimicrobianos. La frecuencia de meningococosis en los familiares y otros contactos cercanos de los pacientes es 400 veces mayor que en la población general. Por tanto, los contactos cercanos de los pacientes deben recibir quimioprofilaxis a base de rifampicina, ciprofloxacina, ofloxacina o azitromicina (cuadro 136-1). También resulta eficaz una sola inyección intramuscular de ceftriaxona. Los contactos próximos comprenden quienes habitan en el mismo hogar, contactos de guardería, y cualquier persona expuesta de forma directa a las secreciones bucales de un paciente. Los contactos casuales no tienen más riesgo. La quimioprofilaxis debe administrarse lo antes posible una vez identificado el caso. Los pacientes con enfermedad meningocócica que han recibido tratamiento con antibióticos diferentes a ceftriaxona necesitan algún tipo de profilaxis a fin de eliminar la colonización por meningococo en la orofaringe.

Precauciones de aislamiento. Los CDC recomiendan aislamiento respiratorio durante las primeras 24 h en pacientes hospitalizados con enfermedad meningocócica.

Control de brotes epidémicos. Un brote epidémico de enfermedad meningocócica en una organización o una comunidad se define como la aparición de tres o más casos en tres meses o menos en personas con una afiliación común o que viven en la misma zona pero que no tienen contacto estrecho entre sí; además, la tasa de ataque primaria de la enfermedad debe superar los 10 casos por 100 000 personas, y en los casos de las cepas de *N. meningitidis* deben ser del mismo tipo molecular. Se debe considerar la vacunación masiva cuando se producen estos brotes, y se puede emplear la quimioprofilaxis masiva para controlar los brotes en colegios u otras instituciones. Cuando se contempla la realización de campañas de este tipo se aconseja consultar a las autoridades sanitarias locales.

Agradecimiento

Se agradecen las contribuciones sustanciales de los doctores David S. Stephens y Robert S. Munford a este capítulo en ediciones previas.

LECTURAS ADICIONALES

Bilukha O et al: Use of meningococcal vaccines in the United States. Pediatr Infect Dis J 26:371, 2007

Gardner P: Clinical practice. Prevention of meningococcal disease. N Engl J Med 355:1466, 2006 (Erratum: N Engl J Med 356:536, 2007)

Giuliani MM et al: A universal vaccine for serogroup B meningococcus. Proc Natl Acad Sci USA 103:10834, 2006

Schneider MC et al: Interactions between *Neisseria meningitidis* and the complement system. Trends Microbiol 15:233, 2007

Smirnova I et al: Assay of locus-specific genetic load implicates rare Toll-like receptor 4 mutations in meningococcal susceptibility. Proc Natl Acad Sci USA 100:6075, 2003

Snape MD et al: Meningococcal polysaccharide-protein conjugate vaccines. Lancet Infect Dis 5:21, 2005

Snyder LA et al: The majority of genes in the pathogenic *Neisseria* species are present in non-pathogenic *Neisseria lactamica*, including those designated as 'virulence genes.' BMC Genomics 7:128, 2006

Stephens DS et al: Epidemic meningitis, meningococcaemia, and *Neisseria meningitidis*. Lancet 369:2196, 2007

Thompson MJ et al: Clinical recognition of meningococcal disease in children and adolescents. Lancet 367:397, 2006

Zimmer SM et al: Serogroup B meningococcal vaccines. Curr Opin Invest Drugs 7:733, 2006

137 Infecciones gonocócicas

Sanjay Ram, Peter A. Rice

DEFINICIÓN

La gonorrea es una infección de transmisión sexual (*sexually transmitted infection*, STI) del epitelio que se suele manifestar como cervicitis, uretritis, proctitis y conjuntivitis. Si no se tratan, las infecciones de estas zonas pueden ocasionar complicaciones locales como endometritis, salpingitis, absceso tuboovárico, bartholinitis, peritonitis y perihepatitis en la mujer; periuretritis y epididimitis en el varón; y conjuntivitis gonocócica en el recién nacido. La gonococemia diseminada es un fenómeno infrecuente, cuyas manifestaciones comprenden lesiones cutáneas, tenosinovitis, artritis y, en casos raros, endocarditis o meningitis.

MICROBIOLOGÍA

Neisseria gonorrhoeae es un microorganismo gramnegativo, no móvil, no formador de esporas que crece aislado o en pares (es decir, en forma de monococo y diplococo, respectivamente). Es un patógeno exclusivo de seres humanos y posee en promedio tres copias de genoma por unidad cócica; esta poliploidía permite un alto nivel de variaciones antigénicas y de supervivencia del microorganismo en un hospedador. Los gonococos, como todas las restantes especies de *Neisseria*, son oxidasapositivos. Se diferencian de otras neisserias por su capacidad de crecer en medios selectivos y de utilizar glucosa pero no maltosa, sacarosa o lactosa.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de la gonorrea ha disminuido en grado relevante en Estados Unidos, pero en 2006 seguía habiendo alrededor de 325 000 nuevos casos declarados. La gonorrea continúa siendo un problema importante de salud pública mundial, es una causa importante de morbilidad en los países pobres y puede desempeñar una función facilitadora de la transmisión del virus de inmunodeficiencia adquirida.

La gonorrea afecta de manera predominante a los miembros jóvenes de las poblaciones urbanas, de raza diferente de la blanca, solteros y con menor nivel educativo. Probablemente el número de casos declarados representa 50% de la cifra real: la discrepancia es consecuencia de muchos casos no declarados, de la automedicación por parte del paciente y de los tratamientos inespecíficos sin confirmar el diagnóstico por cultivo. El número de casos declarados de gonorrea en Estados Unidos aumentó de 250 000 a principios del decenio de 1960 hasta 1.01 millones en 1978. El máximo de incidencia de gonorrea registrado en los tiempos modernos se observó en 1975, con 468 casos por 100 000 habitantes en Estados Unidos. Este máximo fue atribuible a la interacción de unas cuantas variables, como la mejora de la precisión diagnóstica y los cambios de hábitos en el empleo de anticonceptivos y de la conducta sexual. La incidencia de la enfermedad ha disminuido gradualmente y en la actualidad se calcula que es de unos 120 casos por 100 000, cifra que sigue siendo la más alta de los países industrializados. La continuación del declive de la incidencia global de la gonorrea en Estados Unidos puede ser reflejo de una mayor utilización del preservativo a causa del esfuerzo de salud pública realizado para disminuir la transmisión del VIH en los últimos 20 años. A la fecha, la tasa de infección en Estados Unidos es más alta en mujeres de 15 a 19 años de edad y en varones de 20 a 24 años; 40% de los casos reportados ocurren en los dos grupos antes mencionados. La distribución étnica mues-

tra máximas tasas en afroestadounidenses y mínimas en personas de ascendencia asiática o de las islas del Pacífico.

La incidencia de gonorrea es mayor en países en vías de desarrollo que en naciones industrializadas. Es difícil establecer en los países pobres la incidencia exacta de cualquier enfermedad de transmisión sexual por la limitada vigilancia y por criterios diagnósticos variables. Estudios en África han demostrado con claridad que las enfermedades de transmisión sexual no ulcerosas, como gonorrea (además de las enfermedades de transmisión sexual que producen úlceras) son un factor de riesgo independiente para la transmisión de VIH (cap. 182).

La gonorrea se transmite con más eficacia de los varones a las mujeres que a la inversa. La tasa de transmisión a la mujer tras un único contacto sexual sin protección con un varón infectado es del orden de casi 40 a 60%. La gonorrea bucofaríngea se da en cerca de 20% de las mujeres que ejercen la felación con parejas infectadas. La transmisión en cualquiera de las dos direcciones con la estimulación vulvobucal es rara.

Existe en cualquier población una pequeña minoría de individuos que tienen una alta tasa de adquisición de nuevas parejas. Estos "miembros de grupo nuclear" o "transmisores de alta frecuencia" son vitales para mantener la transmisión de las STD en la población. Otro instrumento de mantenimiento de la gonorrea en la población es el gran número de individuos infectados asintomáticos o con síntomas leves a los que no conceden importancia. Estas personas, a diferencia de las sintomáticas, no interrumpen la actividad sexual, por lo cual continúan la transmisión. Esta situación subraya la importancia de rastrear los contactos y del tratamiento empírico de las parejas sexuales de los casos iniciales.

PATOGENIA, INMUNOLOGÍA Y RESISTENCIA ANTIMICROBIANA

Proteínas de la membrana externa

• ***FIMBRIAS (PILI).*** Los aislamientos clínicos recientes de *N. gonorrhoeae* forman al principio colonias con fimbrias distinguibles en el agar translúcido. La expresión de fimbrias se desactiva pronto en el subcultivo no seleccionado a causa de reordenamientos de los genes de las fimbrias. Esta variación es el sustrato de la modificación de fase de los gonococos. Las cepas con fimbrias se adhieren mejor a las células derivadas de las superficies mucosas humanas y son más virulentas en modelos de cultivo de órganos y en experimentos de inoculación en seres humanos que las variantes que carecen de ellas. En un modelo de explante de trompa de Falopio, las fimbrias median el anclaje de los gonococos a las células no ciliadas del epitelio cilíndrico. Este suceso inicia la fagocitosis de los gonococos y el transporte a través de estas células a los espacios intercelulares próximos a la membrana basal o directamente a los tejidos subepiteliales. En las células del epitelio urogenital de varones y mujeres existe CD46 (cofactor proteínico de membrana), y se ha determinado que es el receptor de PilC; esta subunidad está ubicada en la punta de la molécula de la fimbria y es crucial como mediadora de la adherencia. Las fimbrias son también fundamentales para la competencia genética y la transformación de *N. gonorrhoeae*, que permite la transferencia horizontal *in vivo* de material genético entre diferentes estirpes de gonococos.

PROTEÍNA RELACIONADA CON OPACIDAD. Otra proteína importante de la superficie gonocócica en la adherencia a las células epiteliales es la proteína relacionada con opacidad (Opa, denominada anteriormente proteína II). La Opa contribuye a la adherencia intergonocócica, determinante del carácter opaco de las colonias de gonococos en el agar translúcido y de la adherencia del microorganismo a diversas células eucariotas, entre ellas los polimorfonucleares (PMN). Ciertas variantes de Opa promueven la invasión de células epiteliales, y este efecto se ha relacionado con la capacidad de Opa de unirse a vitronectina, glucosaminoglucanos y a varios miembros de la familia de receptores de la molécula de adhesión celular relacionada con antígeno carcinoembrionario (*carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule*, CEACAM). Las proteínas Opa de *N. gonorrhoeae* que enlazan CEACAM 1, la cual se expresa en los linfocitos T primarios CD4+, suprimen la activación y proliferación de estos linfocitos. Dicho fenómeno explica la reducción transitoria del linfocito T CD4+ con las infecciones gonocócicas.

PORINA. La porina (anteriormente denominada proteína I) es la proteína más abundante de la superficie gonocócica, y supone más de 50% del total de proteína de la membrana externa del patógeno. Las moléculas de porina existen en forma de trímeros que proporcionan canales acuosos aniónicos a través de la membrana externa, por lo demás hidrófoba. La porina muestra una variación antigénica estable entre cepas y forma la base de la serotipificación gonocócica. Se han identificado dos serotipos principales: las cepas PorB.1A se asocian con frecuencia a infección gonocócica diseminada (*disseminated gonococcal infection*, DGI), mientras que las cepas PorB.1B suelen provocar sólo infecciones genitales circunscritas. Las cepas de la DGI son, en general, resistentes a la acción bactericida del suero humano normal, no desencadenan una reacción inflamatoria local importante y, por tanto, pueden no provocar síntomas genitales. Estas características pueden estar relacionadas con la capacidad de las cepas PorB.1A de unirse a moléculas reguladoras del complemento en el sentido de la regulación a la baja cuya consecuencia es mitigar la reacción inflamatoria. La porina puede trasladarse a la membrana citoplásmica de las células del hospedador, un proceso que podría iniciar la endocitosis y la invasión gonocócica.

OTRAS PROTEÍNAS DE LA MEMBRANA EXTERNA. Otra proteína de la membrana externa que vale la pena mencionar es la H.8, lipoproteína que abunda en la superficie de todas las cepas de gonococo y que constituye un objetivo excelente para las pruebas de diagnóstico basadas en anticuerpos. Las proteínas enlazadoras de transferrina (Tbp1 y Tbp2) y la proteína enlazadora de lactoferrina son necesarias para obtener el hierro de la transferrina y la lactoferrina *in vivo*. Se ha demostrado que la transferrina y el hierro aumentan la adherencia de *N. gonorrhoeae* privado de hierro a las células endometriales del ser humano. *N. gonorrhoeae* produce la proteasa IgA1 y quizá lo protege de la acción de la IgA mucosa.

Lipooligosacárido.

El lipooligosacárido (LOS) gonocócico consta de lípido A y de un núcleo de oligosacárido que carece de la cadena lateral antigénica de repeticiones de O-carbohidrato que se ve en otras bacterias gramnegativas (cap. 114). El LOS gonocócico posee una actividad notable de endotoxina y contribuye a los efectos citotóxicos locales del modelo de trompa de Falopio. Los azúcares del núcleo del LOS experimentan una gran variación antigénica en diferentes condiciones de crecimiento; esta variación es un reflejo de la regulación genética y de la expresión de genes de glucotransferasa que dirigen la estructura hidrocarbonada del LOS. Estas variantes fenotípicas pueden afectar a las interacciones de *N. gonorrhoeae* con elementos del sistema inmunitario humoral (anticuerpos y complemento) y también puede influir en la unión directa de los microorganismos a fagocitos facultativos y no facultativos (células epiteliales). Por ejemplo, los gonococos sializados en sus lugares LOS se unen al factor H del complemento y regulan a la baja la vía alternativa del complemento. La sialización del LOS puede encubrir también los epítopos ligadores de anticuerpos de la superficie del LOS y porina y disminuir la opsonofagocitosis e inhibir la explosión oxidativa en los polimorfonucleares. El residuo terminal de lactosamina del LOS carente de ácido siálico se une a un receptor de asialoglucoproteína de las células epiteliales que de otro modo facilitaría la unión y la posterior invasión gonocócica de estas células.

Factores del hospedador.

Además de las estructuras gonocócicas que interaccionan con las células epiteliales, los factores del hospedador parecen ser importantes en mediar la entrada de los gonococos en las células no fagocíticas. La activación de la fosfolipasa C específica de fosfatidilcolina y de una esfingomielinasa ácida por *N. gonorrhoeae*, cuyo resultado es la liberación de diacilglicerol y ceramida, es un requisito esencial para la entrada de *N. gonorrhoeae* en las células epiteliales. La acumulación de ceramida en el interior de las células origina la apoptosis, que puede quebrar la integridad epitelial y facilitar la entrada de gonococos en el tejido subepitelial. La liberación de factores quimiotácticos por efecto de la activación del complemento contribuye a la inflamación, al igual que el efecto tóxico del LOS, que provoca la liberación de citocinas inflamatorias.

La mejor forma de ilustrar la importancia de la inmunidad humoral en la defensa del hospedador contra las infecciones por *Neisseria* es la predisposición de las personas con déficit de componentes terminales del complemento (C5 a C9) a sufrir infecciones gonocócicas bacteriémicas recurrentes y meningitis y meningococemia recurrente. La porina gonocócica induce respuestas proliferativas de células T en personas con afección gonocócica urogenital. En sujetos con enfermedad gonocócica de las mucosas se observa un aumento importante de los linfocitos T CD4+ productores de interleucina (IL) 4 y de linfocitos CD8+. Una parte de estos linfocitos que muestran una respuesta T_H2 específica de porina podría dirigirse a las superficies mucosas y participar en la protección inmunitaria contra la enfermedad. Existen pocos datos que indiquen de manera clara que una infección gonocócica previa genere inmunidad protectora, aunque los anticuerpos bactericidas y opsonofagocíticos contra porina y LOS podrían brindar una protección parcial. Por otra parte, las mujeres infectadas y que adquieren altos niveles de anticuerpos contra otra proteína de la membrana externa, Rmp (proteína modificable por reducción [*reduction modifiable protein*], denominada an-

teriormente proteína III), son especialmente propensas a la reinfección gonocócica, porque los anticuerpos Rmp bloquean el efecto de los anticuerpos bactericidas contra porina y LOS. La Rmp muestra poca, si acaso, variación antigénica entre una y otra cepas; por lo tanto, los anticuerpos contra Rmp pueden ser bloqueadores potenciales de la destrucción de todos los gonococos mediada por anticuerpos. El mecanismo de bloqueo no ha sido caracterizado del todo, pero los anticuerpos contra Rmp no competitivos inhiben la unión de anticuerpos contra porina y LOS debido a la proximidad de tales estructuras en la membrana externa gonocócica. En varones voluntarios sin antecedentes de gonorrea, el efecto neto de estos sucesos puede influir en la evolución de la infección experimental por *N. gonorrhoeae*. Como la Rmp posee una estrecha homología con la OmpA de las enterobacterias y las proteínas de clase 4 meningocócicas, es posible que estos anticuerpos bloqueadores sean una consecuencia de la exposición previa a proteínas de estas especies con reactividad cruzada, y también pueden desempeñar un papel en la primera infección por *N. gonorrhoeae*.

Resistencia del gonococo a los antimicrobianos. No es de extrañar que *N. gonorrhoeae*, con su notable capacidad de alterar su estructura antigénica y adaptarse a los cambios en el microambiente, haya adquirido resistencia a varios antimicrobianos. Los primeros fármacos eficaces contra la gonorrea fueron las sulfonamidas, que se introdujeron en el decenio de 1930 y que se tornaron ineficaces en el mismo lapso. Más tarde se utilizó penicilina como fármaco preferente en el tratamiento de la gonorrea. Hacia 1965, 42% de las cepas clínicas de gonococo ya habían desarrollado cierta resistencia a la penicilina G. Más tarde surgió resistencia a causa de la producción de penicilinasa.

El gonococo adquirió resistencia contra los antimicrobianos, sea por mutaciones cromosómicas o al adquirir factores R (plásmidos). Se han descrito dos tipos de mutaciones cromosómicas. En el primero, que es específico de cada fármaco, aparece una mutación de un solo paso que origina una gran resistencia. La segunda variedad comprende mutaciones en varios loci cromosómicos que se combinan para definir tanto el grado como el modelo de resistencia. La primera vez que se observaron cepas con mutaciones en genes cromosómicos fue a fines del decenio de 1950. En el año 2004 se encontraron mutaciones cromosómicas para resistencia a penicilinas, tetraciclina o ambas en casi 12% de las cepas analizadas en Estados Unidos.

Las cepas de *N. gonorrhoeae* productoras de lactamasas beta (penicilinasas) (PPNG) que portan plásmidos con el determinante Pc^r tuvieron rápida diseminación mundial al inicio del decenio de 1980. Las cepas de *N. gonorrhoeae* con plásmido que transporta la resistencia a las tetraciclinas (*tetracycline resistance N. gonorrhoeae*, TRNG) pueden movilizar algunos plásmidos de lactamasas beta y pueden presentarse en conjunto PPNG y TRNG, en ocasiones con algunas cepas que muestran resistencia mediada por cromosomas (*chromosomally mediated resistance* N. gonorrhoeae, CMRNG). Penicilina, ampicilina y tetraciclina ya no son confiables como tratamiento de la gonorrea y no deben utilizarse. Hoy en día las cefalosporinas de tercera generación son muy eficaces en una sola dosis para la gonorrea. Aunque las concentraciones inhibidoras mínimas (*minimal inhibitory concentrations*, MIC) de ceftriaxona para algunas cepas alcanzan en ocasiones hasta 0.015 a 0.125 mg/L (mayores que las MIC de 0.0001 a 0.008 mg/L para las cepas muy sensibles), esta concentración se excede considerablemente en la sangre, la uretra y el cuello uterino al recomendar un régimen ordinario de ceftriaxona y cefixima (véase más adelante en el presente capítulo). Estas pautas casi siempre logran la curación.

También se recomienda utilizar pautas posológicas a base de quinolonas en la gonorrea; las fluoroquinolonas tienen la ventaja de su actividad contra clamidia cuando se administran durante siete días. No obstante, *N. gonorrhoeae* resistente a quinolonas (*quinolone resistant* N. gonorrhoeae, QRNG) apareció poco después de que estos fármacos se utilizaron por primera vez para el tratamiento de la gonorrea; en Estados Unidos, los regímenes que contienen quinolonas ya no se recomiendan de manera sistemática para el tratamiento de la gonorrea.

QRNG es en particular común en islas del Pacífico (lo que incluye Hawai) y Asia, donde en ciertas áreas todas las cepas de gonococo son resistentes a las quinolonas. A la fecha, QRNG es también común en partes de Europa y del Medio Oriente. En Estados Unidos, QRNG se ha identificado en regiones del medio oeste y del este, así como en estados de la costa del Pacífico, donde se observaron por primera vez las cepas resistentes. Como mecanismo de la resistencia a las fluoroquinolonas se han implicado alteraciones en la girasa de DNA y en la topoisomerasa IV.

Se ha reportado resistencia a la espectinomicina, que en el pasado se utilizaba como fármaco alternativo. Este fármaco ya no suele asociarse con resistencia a otros antibióticos y por tanto la espectinomicina puede reservarse para su uso con cepas de *N. gonorrhoeae* resistente a múltiples antibióticos. No obstante, los brotes epidémicos causados por cepas resistentes a la espectinomicina se han documentado en Corea e Inglaterra, donde el fármaco se utilizó como tratamiento de primera línea para la gonorrea.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Infección gonocócica en los varones. La uretritis aguda es la manifestación clínica más frecuente de la gonorrea en los varones. El periodo de incubación habitual después de la exposición es de dos a siete días, aunque el intervalo puede ser mayor y algunos varones permanecen asintomáticos. Las cepas de serotipo PorB.1A tienden a causar una mayor proporción de casos de uretritis leve y asintomática que las cepas PorB.1B. La secreción ureteral y disuria, por lo general sin polaquiuria o urgencia urinaria son los principales síntomas. La secreción al inicio es escasa y mucoide y más tarde se torna profusa y purulenta en uno o dos días. La tinción de Gram de la secreción ureteral puede revelar células polimorfonucleares y monococos y diplococos intracelulares gramnegativos **(fig. 137-1)**. Las manifestaciones clínicas de la uretritis gonocócica suelen ser más intensas y evidentes que las de la uretritis no gonocócica, que comprende la debida a *Chlamydia trachomatis* (cap. 169); sin embargo, son frecuentes las excepciones, y a menudo resulta imposible distinguirlas basándose en el cuadro clínico. Hoy en día, la mayor parte de los casos de uretritis que ocurren en Estados Unidos no son producidos por *N. gonorrhoeae* ni por *C. trachomatis*. Aunque la causa pueden ser muchos otros microorganismos, por lo general no es posible identificar ninguno específico.

La mayoría de los varones sintomáticos solicitan tratamiento y dejan de ser infecciosos. Los restantes varones, que en gran medida son asintomáticos, aumentan en número a lo largo del tiempo y en cualquier momento constituyen cerca de dos terceras partes de los varones infectados. Este colectivo, junto con los varones que están incubando el patógeno (que liberan el microorganismo pero están asintomáticos), sirven como fuente de propagación de la infección. Antes de la era antibiótica, los síntomas de la uretritis persistían durante unas ocho semanas. En la actualidad la epididimitis es una complicación infrecuente, y la prostatitis gonocócica es rara, si es que ocurre alguna vez. Otras complicaciones locales de la uretritis gonocócica fuera de lo común son el edema del pene por linfangitis o tromboflebitis dorsal, la infiltración submucosa inflamatoria "blanda" de la pared uretral, el absceso o las fístulas periuretrales, la inflamación o el absceso de la glándula de Cowper y la vesiculitis seminal. En varones incircuncisos puede desarrollarse una balanitis.

Infecciones gonocócicas en las mujeres • ***CERVICITIS GONOCÓCICA.*** La cervicitis mucopurulenta es el diagnóstico de STI más frecuente en las mujeres estadounidenses y puede deberse a *N. gonorrhoeae, C. trachomatis* y otros mi-

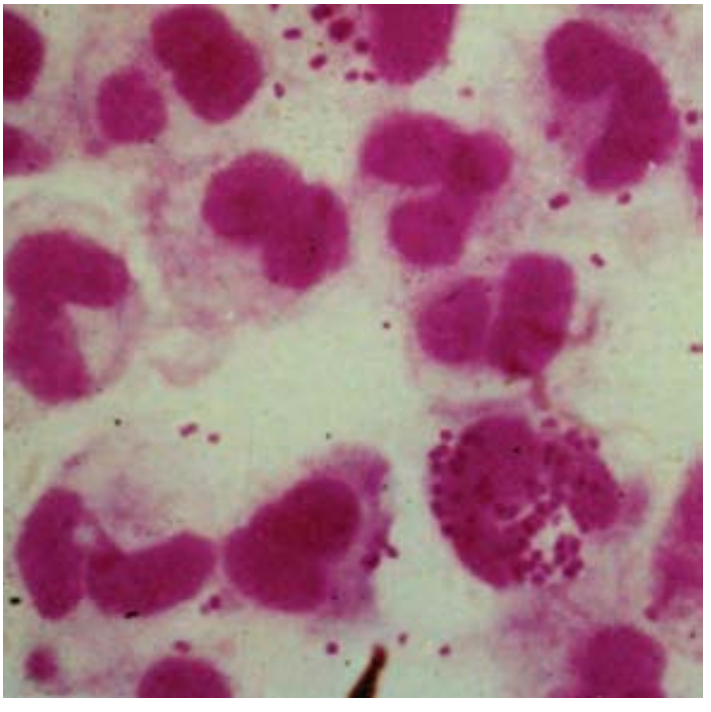

FIGURA 137-1. Tinción de Gram de secreción uretral de un paciente varón con gonorrea en el que se observan gonococos y diplococos intracelulares gramnegativos. (*Tomada de la Public Health Agency of Canada.*)

croorganismos. La cervicitis puede coexistir con vaginitis por *Candida* o tricomonas. *N. gonorrhoeae* infecta fundamentalmente el epitelio cilíndrico del orificio cervical. En ocasiones se infectan las glándulas de Bartholin.

Las mujeres infectadas por *N. gonorrhoeae* suelen presentar síntomas. No obstante, las mujeres que permanecen asintomáticas o que sólo tienen síntomas leves pueden tardar en pedir atención médica. Estos síntomas menores comprenden secreción escasa de la vagina que proviene del cuello uterino inflamado (no por vaginitis o vaginosis) y disuria (a menudo sin urgencia ni frecuencia) acompañadas de uretritis gonocócica. Aunque el periodo de incubación de la gonorrea sigue estando menos definido en las mujeres que en los varones, se suelen desarrollar síntomas en el transcurso de los 10 días siguientes a la infección, y son más agudos e intensos que en el caso de la cervicitis por clamidia.

La exploración física puede revelar una secreción mucopurulenta (mucopus) que sale del orificio cervical. Como la tinción de Gram no es sensible para el diagnóstico de gonorrea en las mujeres, las muestras deben ser enviadas para cultivo o un análisis sin cultivo (véase más adelante en el presente capítulo). La ectopia cervical edematosa y friable y la hemorragia del endocérvix inducida al pasar suavemente la torunda son más frecuentes en la infección por clamidia. La infección gonocócica puede extenderse a los tejidos profundos para producir dispareunia, dolor hipogástrico o dolor lumbar. En tales casos es imperativo considerar el diagnóstico de enfermedad inflamatoria pélvica (*pelvic inflammatory disease*, PID) e iniciar tratamiento para la enfermedad (caps. 124 y 169).

Se puede recuperar *N. gonorrhoeae* de la uretra o del recto de las mujeres con cervicitis, pero rara vez son los únicos lugares infectados. La uretritis puede producir en la mujer síntomas de disuria interna, que a menudo se atribuyen a "cistitis". La presencia de piuria en ausencia de bacteriuria en una tinción de Gram de orina no centrifugada, acompañada de urocultivos en los que no se produce crecimiento $>10^5$ colonias de bacterias, como suele suceder en las infecciones urinarias, indica la posibilidad de uretritis por *C. trachomatis*. En este contexto también puede haber infección uretral por *N. gonorrhoeae*, pero en este caso los cultivos uretrales suelen ser positivos.

VAGINITIS GONOCÓCICA. La mucosa vaginal de las mujeres sanas está revestida de un epitelio escamoso estratificado que no se suele infectar por *N. gonorrhoeae*. Sin embargo, puede darse una vaginitis gonocócica en mujeres anestrogénicas (p. ej., niñas prepúberes y mujeres posmenopáusicas), en las cuales las capas de epitelio escamoso estratificado vaginal se adelgazan hasta el nivel basal, vulnerable a la infección por *N. gonorrhoeae*. Esta intensa inflamación de la vagina determina que la exploración física (con espéculo y tacto bimanual) resulte dolorosa en sumo grado. La mucosa vaginal está roja y edematosa, y existe una profusa secreción purulenta. La vaginitis gonocócica se acompaña muchas veces de infección de la uretra y de las glándulas de Skene y de Bartholin. También puede haber erosión inflamatoria del cuello uterino o absceso de los quistes de Naboth. La cervicitis coexistente puede producir pus en el endocérvix.

Gonorrea anorrectal. Como la anatomía femenina permite la propagación del exudado cervical al recto, a veces se recupera *N. gonorrhoeae* del recto de mujeres con cervicitis gonocócica sin complicaciones. Sólo 5% de las mujeres con gonorrea presentan infección restringida exclusivamente al recto. Estas mujeres suelen estar asintomáticas pero en ocasiones presentan proctitis aguda que se manifiesta por dolor o prurito anorrectal, tenesmo, secreción rectal purulenta y hemorragia rectal. La frecuencia de infección gonocócica, incluida la afección del recto, descendió ≥90% en los varones homosexuales (*men who have sex with men*, MSM) en la totalidad de Estados Unidos a principios del decenio de 1980, pero a lo largo del de 1990 se observó un resurgimiento de gonorrea en los varones homosexuales en varias ciudades. Los aislados de gonococo del recto en MSM tienden a ser más resistentes a los antimicrobianos que los gonococos aislados de otros sitios. Los gonococos aislados con una mutación en *mtrR* (represor transferible múltiple de resistencia [*multiple transferable resistance repressor*]) o en la región promotora del gen que codifica este represor de transcripción, desarrollan una mayor resistencia a los antimicrobianos hidrófobos como ácidos biliares y ácidos grasos en las heces fecales, por lo cual son más frecuentes en los varones homosexuales. Esta situación ha podido ser causa de la mayor frecuencia de fracasos terapéuticos de la gonorrea rectal con las pautas terapéuticas antiguas con penicilina o tetraciclinas.

Gonorrea faríngea. La gonorrea faríngea suele ser leve o asintomática, aunque se produce en ocasiones faringitis sintomática con linfadenitis cervical. La forma de contagio es la exposición sexual bucogenital, y la felación es más eficaz en la propagación que la estimulación vulvobucal. La mayor parte de los casos se resuelve espontáneamente, y es rara la transmisión desde la faringe a los contactos sexuales. La infección faríngea casi siempre coexiste con infección genital. El exudado faríngeo debe sembrarse de forma directa sobre medios selectivos para gonococos. La colonización faríngea con *Neisseria meningitidis* debe diferenciarse de otros tipos de *Neisseria*.

Gonorrea ocular en los adultos. La gonorrea ocular en un adulto suele ser resultado de la autoinoculación a partir de una zona genital infectada. Como sucede en la infección genital, puede manifestarse como un cuadro grave o en ocasiones leve o asintomático. La variabilidad de las manifestaciones puede obedecer a diferencias en la capacidad de la cepa infecciosa de desencadenar una reacción inflamatoria. La infección llega a provocar un llamativo edema palpebral, intensa hiperemia y quemosis, y una profusa secreción purulenta. La conjuntiva inflamada de forma masiva puede cubrir la córnea y el limbo. En ocasiones, las enzimas líticas de los polimorfonucleares que infiltran pueden provocar úlceras corneales y, rara vez, perforación.

La detección y el tratamiento precoces de este trastorno tienen una importancia capital. La tinción de Gram y el cultivo de la secreción purulenta establecen el diagnóstico. También se deben realizar cultivos genitales.

Gonorrea en embarazadas, neonatos y niños. En el embarazo la gonorrea puede tener graves consecuencias para la madre y el niño. La identificación de una gonorrea en las fases tempranas de la gestación señala además una población de riesgo de otras STI, en especial de infección por *Chlamydia* y sífilis. El riesgo de salpingitis y PID (trastornos relacionados con altas tasas de muerte fetal) es más elevado durante el primer trimestre. La infección faríngea, que más a menudo es asintomática, puede ser más común durante el embarazo por la modificación de las prácticas sexuales. Complicaciones comunes de la infección gonocócica materna al término del embarazo incluyen rotura prolongada de membranas, parto prematuro, corioamnioitis, infección del muñón del cordón umbilical y septicemia del recién nacido (con detección de *N. gonorrhoeae* en el aspirado gástrico del recién nacido durante el parto). Otros microorganismos y situaciones, como *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *C. trachomatis* y la vaginosis bacteriana, se han relacionado con complicaciones similares.

La forma más común de gonorrea en los recién nacidos es la conjuntivitis gonocócica del recién nacido (oftalmía neonatal), consecuencia de la exposición a las secreciones infectadas del cuello uterino durante el parto. La instilación en los ojos del recién nacido de un fármaco profiláctico (p. ej., gotas de nitrato de plata a 1% o colirios con eritromicina o tetraciclina) es una medida rentable de prevención de la conjuntivitis gonocócica neonatal, pero no resulta eficaz para tratarla, para lo cual son necesarios antibióticos por vía general. Las manifestaciones clínicas son agudas y comienzan a los dos a cinco días del nacimiento. Una conjuntivitis inespecífica inicial con una secreción serosanguinolenta va seguida de un edema tenso de los dos párpados, quemosis, y secreción purulenta, espesa y profusa. Las úlceras corneales pueden provocar nébulas, o en caso de perforación sinequias anteriores, estafiloma anterior, panoftalmitis y ceguera. Las infecciones descritas en los lactantes en otras mucosas, como la vaginitis, la rinitis y la infección anorrectal, es probable que evolucionen sin síntomas. Se ha demostrado colonización faríngea en 35% de los lactantes con conjuntivitis gonocócica, y en esos casos la tos es la manifestación más destacada. La artritis séptica (véase más adelante en el presente capítulo) es la manifestación más frecuente de la infección gonocócica general [infección gonocócica diseminada (*disseminated gonococcal infection, DGI*)] en el recién nacido. El inicio suele ser a los tres a 21 días de vida y es frecuente la afección poliarticular. En casos raros se producen sepsis, meningitis y neumonía.

Cualquier STI en niños una vez superado el periodo neonatal suscita la posibilidad de abuso sexual. La manifestación más frecuente de infección gonocócica en pediatría, pasada la lactancia, es la vulvovaginitis gonocócica. Las infecciones anorrectales y faríngeas son frecuentes, y a menudo asintomáticas, en estas niñas. En ciertos casos están afectados la uretra, las glándulas de Bartholin o de Skene, y el aparato genital superior. En todos los niños con infección gonocócica se debe evaluar la posibilidad de infección por clamidias, sífilis y posiblemente virus de inmunodeficiencia humana.

Artritis gonocócica (DGI). La artritis gonocócica es consecuencia de la bacteriemia por gonococo. En el decenio de 1970 este tipo de artritis ocurría en

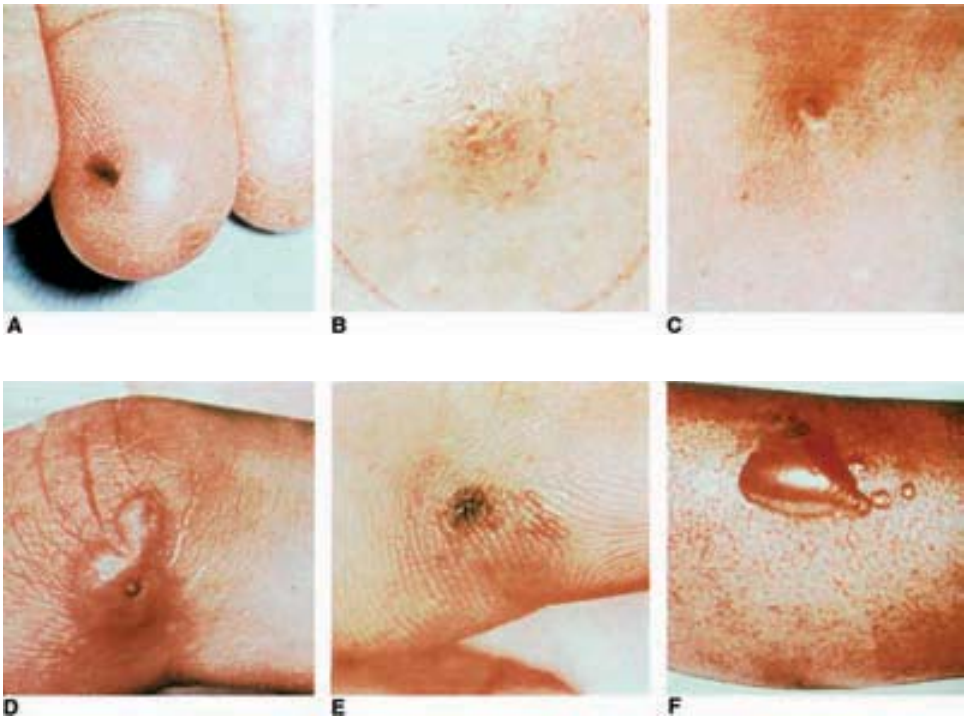

FIGURA 137-2. Lesiones cutáneas características en pacientes con bacteriemia gonocócica demostrada. Se observan lesiones en varias etapas de la evolución. ***A.*** Petequia muy inicial en el dedo. ***B.*** Lesión papulosa temprana de 7 mm de diámetro en la extremidad inferior. ***C.*** Pústula con costra central como consecuencia de una lesión petequial temprana. ***D.*** Lesión pustulosa en el dedo. ***E.*** Lesión madura con necrosis central (zona negruzca) con base hemorrágica. ***F.*** Ampolla en la superficie tibial anterior. (*Reimpresa con autorización de KK Holmes et al: Disseminated gonococcal infection. Ann Intern Med 74:979, 1971.*)

casi 0.5 a 3% de las personas con una infección gonocócica de las mucosas sin tratamiento. La frecuencia reducida actual puede atribuirse probablemente al descenso en la prevalencia de ciertas cepas que suelen diseminarse. Las cepas de la artritis gonocócica son resistentes a la acción bactericida del suero humano y no suelen suscitar inflamación en la región genital, quizá por la producción limitada de factores quimiotácticos. Las cepas recuperadas de casos de DGI en el decenio de 1970 a menudo provenían del serotipo PorB.1A, eran muy susceptibles a la penicilina y tenían requerimientos especiales de crecimiento (es decir, auxotipo AHU) que hacían que el microorganismo tuviera crecimiento lento y fuera más difícil de aislar.

La menstruación es un factor de riesgo de diseminación, y alrededor de 66% de los casos de DGI se dan en mujeres. En casi 50% de los casos femeninos de DGI, los síntomas empiezan en el transcurso de los siete días siguientes al inicio de la menstruación. Los déficit de complemento, y en especial de los componentes que participan en el ensamblaje del complejo de ataque a la membrana (C5 a C9), predisponen a la bacteriemia por neisserias, y en las personas con más de un episodio de DGI se debe realizar una prueba de detección de la actividad de complemento hemolítico total.

Las manifestaciones clínicas de la artritis gonocócica se han clasificado en dos fases: fase bacteriémica, menos frecuente en la actualidad, y fase circunscrita a las articulaciones, con artritis supurante. El avance no suele ser manifiesto. Los pacientes en fase bacteriémica tienen una temperatura más alta y la fiebre suele acompañarse de escalofríos. También es frecuente el dolor articular que a menudo conlleva tenosinovitis y lesiones cutáneas. La poliartralgia afecta casi siempre a las rodillas, codos y articulaciones más distales; por lo general elude al esqueleto axial. Las lesiones cutáneas aparecen en cerca de 75% de los pacientes y se caracterizan por pápulas y pústulas, a menudo con un componente hemorrágico (fig. 137-2). Se han descrito otras manifestaciones de dermatitis no infecciosa, como lesiones nodulares, urticaria y eritema multiforme. Estas lesiones por lo general se observan en las extremidades; su número varía entre cinco y 40. El diagnóstico diferencial de la etapa de bacteriemia de DGI incluye artritis reactiva, artritis reumatoide aguda, sarcoidosis, eritema nudoso, artritis farmacoinducida e infecciones víricas (p. ej., hepatitis B e infección aguda por VIH). La distribución de los síntomas articulares en la artritis reactiva difiere de la que se observa en DGI (fig. 137-3), al igual que las manifestaciones cutáneas y genitales (cap. 318).

La artritis supurativa afecta una o dos articulaciones, más a menudo (en frecuencia decreciente) rodillas, muñecas, tobillos y codos; en ocasiones se afectan otras articulaciones. En la mayoría de los pacientes con artritis séptica gonocócica no hay antecedente de poliartralgias o lesiones cutáneas previas; en ausencia de infección genital sintomática, esta enfermedad no es distinguible de la artritis séptica causada por otros microorganismos patógenos. El diagnóstico diferencial de la artritis aguda en adultos jóvenes se describe en el capítulo 328. Ocasionalmente la artritis séptica se complica con osteomelitis de las articulaciones pequeñas de las manos.

La endocarditis gonocócica, aunque rara en la actualidad, era relativamente frecuente en la época preantibiótica, y era la causa de la cuarta parte de los casos publicados de endocarditis. Otra complicación fuera de lo común de la DGI es la meningitis.

Infección gonocócica en personas infectadas por VIH. La relación entre la gonorrea y la adquisición del VIH se ha demostrado en varios estudios bien controlados, fundamentalmente en Kenia y Zaire. Las STI no ulcerativas facilitan tres a cinco veces la transmisión del VIH, posiblemente por el aumento de la eliminación de virus en personas con uretritis o cervicitis (cap. 182). Se ha detectado VIH mediante la reacción en cadena de la polimerasa (*polymerase chain reaction*, PCR) con mayor frecuencia en el eyaculado de varones VIH-positivos con uretritis gonocócica que en los varones VIH-positivos con uretritis no gonocócica. La positividad de la PCR disminuye a la mitad después de un tratamiento apropiado de la uretritis. La gonorrea no sólo facilita la transmisión del VIH; también puede aumentar el riesgo del sujeto de contraer la infección. Se ha propuesto que el mecanismo de este último hecho es un aumento relevante de linfocitos T CD4+ y de células dendríticas que se pueden infectar por VIH en las secreciones del endocérvix de las mu-

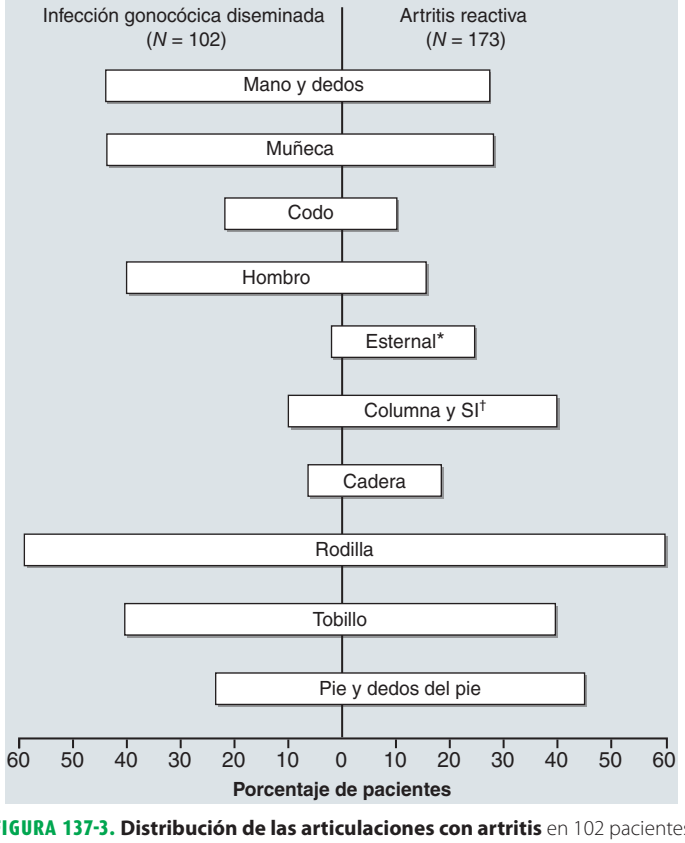

FIGURA 137-3. Distribución de las articulaciones con artritis en 102 pacientes con infección gonocócica diseminada y 173 pacientes con artritis reactiva. *Incluye las articulaciones esternoclaviculares. †SI, articulación sacroiliaca. (*Reimpresa con autorización de M Kousa et al: Frequent association of chlamydial infection with Reiter's syndrome. Sex Trans Dis 5:57, 1978.*)

jeres con STI no ulcerativas, comparadas con las que sufren infecciones de transmisión sexual ulcerativas.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

Se puede obtener un diagnóstico rápido de infección gonocócica en los varones mediante la tinción de Gram del exudado uretral (fig. 137-1). La detección de diplococos gramnegativos intracelulares suele ser muy específica y sensible en el diagnóstico de la uretritis gonocócica en varones sintomáticos, pero su sensibilidad para el diagnóstico de la cervicitis gonocócica sólo es casi 50%. Las muestras se deben recoger con torundas de dacrón o de rayón. Parte de la muestra se debe inocular en una placa de medio de Thayer-Martin modificado u otro medio selectivo de cultivo. Es importante procesar de inmediato todas las muestras, porque los gonococos no soportan la desecación. Si no se pueden incubar de inmediato las placas, se pueden mantener de manera segura durante varias horas a temperatura ambiental en recipientes de extinción de bujía antes de la incubación. Si la muestra se va a procesar en 6 h o menos, su transporte se facilitará con el empleo de sistemas de transporte de torundas no nutritivos como el medio de Stuart o de Amies. Para periodos más largos (p. ej., cuando se deben remitir por correo las muestras para cultivo) se pueden emplear medios de cultivo con producción autónoma de CO_2 (como los sistemas JEMBEC o Gono-Pack). También se deben obtener muestras para el diagnóstico de infección por clamidias.

En la tinción de Gram del endocérvix frecuentemente se observan polimorfonucleares (PMN) y su número excesivo (≥30 PMN por campo en cinco campos microscópicos de inmersión en aceite a 1 000×) establece la presencia de un exudado inflamatorio. Desafortunadamente, la presencia o ausencia de diplococos gramnegativos intracelulares en los frotis cervicales no establece con precisión qué pacientes padecen gonorrea y el diagnóstico en estas circunstancias se debe hacer por medio de un cultivo o algún otro método apropiado de diagnóstico. La sensibilidad de un único cultivo de endocérvix es cercana a 80 a 90%. Si existen antecedentes de sexo anal se debe cultivar una extensión de la pared rectal (no contaminada con heces). No es posible establecer un diagnóstico de presunción de gonorrea basado en la presencia de diplococos gramnegativos en el exudado faríngeo, porque otras especies de *Neisseria* forman parte de la microflora normal.

Las sondas de ácidos nucleicos en ocasiones sustituyen al cultivo para la detección directa de *N. gonorrhoeae* en muestras urogenitales. Un análisis común emplea una sonda de DNA quimioluminiscente no isotópica que produce hibridización específica con el RNA ribosómico 16S gonocócico; este análisis es tan sensible como las técnicas convencionales de cultivo. Una desventaja de los análisis no basados en cultivo es que no puede recuperarse a *N. gonorrhoeae* para cultivo a partir de los sistemas de transporte. Así, si se necesita una prueba de confirmación con cultivo y realización de pruebas formales de susceptibilidad a antimicrobianos, éstas no podrán realizarse. Las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (*nucleic acid amplification tests*, NAAT) incluyen Amplicor de Roche, Gen-Probe APTIMA Combo 2 (que también detecta *Chlamydia*) y BD ProbeTec ET que ofrecen una ventaja: pueden realizarse pruebas en muestras de orina con una sensibilidad similar a la obtenida cuando se obtienen muestras uretrales o del cuello uterino con hisopo para cultivo y para otras pruebas diferentes a la prueba de amplificación de ácido nucleico.

En vista de los problemas legales, el método que se prefiere utilizar para el diagnóstico de infección gonocócica en niños es el cultivo estandarizado. La presencia de dos NAAT positivos, cada uno con una secuencia distinta de ácidos nucleicos como objetivo, pueden sustituirse con un cultivo del cuello uterino o la uretra como prueba legal de infección; no obstante, las muestras cervicales no se recomiendan en niñas prepúberes. La *Food and Drug Administration,* de Estados Unidos no ha aprobado el uso de otras pruebas de infección gonocócica en muestras de faringe y recto de niños enfermos. Los cultivos se deben tomar de la faringe y el ano de niñas y niños, la vagina de niñas y la uretra de niños. Para los niños con secreción uretral, basta con una muestra de la secreción del meato urinario para el cultivo. Las supuestas colonias de *N. gonorrhoeae* deben identificarse de manera definitiva por lo menos a través de dos procedimientos independientes.

En los casos en los que se sospecha DGI se deben obtener hemocultivos. El empleo de tubos de hemocultivo Isolator puede aumentar el rendimiento. La probabilidad de positividad del hemocultivo disminuye pasadas las primeras 48 h de enfermedad. El líquido sinovial se debe inocular en caldo de hemocultivo y sembrar en agar achocolatado, en lugar de hacerlo en medio selectivo, porque es improbable que este líquido esté contaminado con bacterias comensales. Es infrecuente recuperar gonococos de derrames articulares precoces que contienen menos de 20 000 leucocitos/µl, pero se pueden recuperar con derrames que contengan >80 000 leucocitos/µl. Es raro recuperar el patógeno de la sangre y el líquido sinovial del mismo paciente.

Rx INFECCIONES GONOCÓCICAS

El fracaso terapéutico puede conducir a la transmisión continua y al surgimiento de resistencias a los antibióticos. La importancia de un tratamiento adecuado con un régimen al cual pueda adherirse el paciente no puede pasarse por alto. Así, se han desarrollado regímenes terapéuticos de dosis única con alta eficacia para infecciones gonocócicas no complicadas. Las guías terapéuticas actualizadas a 2006 para las infecciones gonocócicas publicadas por los *Centers for Disease Control and Prevention* se resumen en el **cuadro 137-1**; las recomendaciones para la gonorrea no complicada aplican para los individuos infectados con VIH y para pacientes no infectados con dicho virus.

Los regímenes terapéuticos de una sola dosis con cefalosporinas de tercera generación, como ceftriaxona (de administración intramuscular) y cefixima (de administración oral) son la base del tratamiento para la infección gonocócica no complicada de uretra, cuello uterino, recto o faringe. Debido al surgimiento de amplias resistencias para estos fármacos, en Estados Unidos ya no se recomiendan los regímenes que contienen quinolonas como tratamiento de primera línea.

Con frecuencia ocurre coinfección con *C. trachomatis*, y por tanto los regímenes terapéuticos iniciales deben incorporar un fármaco (p. ej., azitromicina o doxiciclina) que sea eficaz contra la infección por *Chlamydia*. Las mujeres embarazadas con gonorrea no deben tomar doxiciclina y deben recibir tratamiento simultáneo con un antibiótico macrólido por posible infección con *Chlamydia*. La azitromicina en dosis única de 1 g es un tratamiento eficaz para las infecciones no complicadas por *Chlamydia* y produce una tasa inaceptablemente baja de curación (93%) para infecciones gonocócicas y no debe utilizarse como único fármaco. La espectinomicina es un régimen alternativo para el tratamiento de la infección gonocócica no complicada en personas alérgicas a la penicilina. Sin embargo, hasta el momento no se distribuye en Estados Unidos. La azitromicina en dosis única de 2 g es eficaz contra cepas sensibles, pero el fármaco es costoso, causa molestias gastrointestinales y no se recomienda como tratamiento sistemático o de primera línea para la gonorrea.

Los pacientes con infecciones no complicadas que reciben una pauta recomendada no necesitan volver a hacerse pruebas para demostrar la curación. Se deben realizar cultivos para *N. gonorrhoeae* si persisten los síntomas después del tratamiento con una pauta recomendada, y en cualquier gonococo que se aísla se ha de estudiar la sensibilidad a los antimicrobianos.

La faringitis gonocócica sintomática es más difícil de erradicar que la infección genital. Las personas que no toleran las cefalosporinas o las quinolonas se pueden tratar con espectinomicina, si está disponible, pero este fármaco obtiene una tasa de curación ≤52%. En las personas a las que se administra espectinomicina se debe tomar un cultivo faríngeo tres a cinco días después del tratamiento, como prueba de curación. Puede utilizarse una dosis única de 2 g de azitromicina en regiones donde hay baja tasa de resistencia a la azitromicina.

Los tratamientos de la epididimitis y de la PID gonocócicas se analizan en el capítulo 124. Las infecciones gonocócicas oculares de niños y adultos se deben tratar con una dosis única de ceftriaxona combinada con la irrigación de las conjuntivas con solución salina (ambas realizadas pronto), y se debe realizar una valoración oftalmológica cuidadosa en los pacientes, que incluya una exploración con lámpara de hendidura.

La DGI puede requerir dosis superiores y durante más tiempo (cuadro 137-1). Está indicado el ingreso hospitalario si el diagnóstico plantea dudas, si el paciente tiene enfermedad articular delimitada que requiere aspiración o si no es fiable respecto al cumplimiento terapéutico. Sólo de forma ocasional es necesario el drenaje abierto (p. ej., en infecciones de la cadera que pueden resultar difíciles de drenar por vía percutánea). Para aliviar el dolor y apremiar la mejoría de las articulaciones afectadas, cabe emplear antiinflamatorios no esteroideos. La meningitis y la endocarditis gonocócicas se deben tratar en el hospital con ceftriaxona por vía intravenosa en dosis altas (1 o 2 g cada 12 h); el tratamiento debe prolongarse durante 10 a 14 días en el caso de la meningitis y por lo menos cuatro semanas en la endocarditis. En todas las personas que sufren más de un episodio de DGI se debe estudiar la posible existencia de un déficit de complemento.

PREVENCIÓN Y CONTROL

Los preservativos, si se emplean de forma adecuada, confieren una protección eficaz contra la transmisión y la adquisición de gonorrea, así como contra otras infecciones transmitidas desde las superficies mucosas genitales o hacia ellas. Los espermicidas que se emplean con el diafragma o las esponjas cervicales que contienen nonoxinol 9 ofrecen cierta protección contra la gonorrea y las infecciones por clamidias. Sin embargo, el empleo frecuente de preparados que contienen nonoxinol 9 conlleva trastornos de la mucosa que, paradójicamente, pueden facilitar el riesgo de infección por VIH en caso de

CUADRO 137-1 TRATAMIENTO RECOMENDADO PARA INFECCIONES GONOCÓCICAS GUÍAS DE 2006 DE LOS *CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION* (ACTUALIZADO EN 2007)

Diagnóstico	Tratamiento de elección
Infección gonocócica no complicada de cuello uterino, uretra, faringe o recto[a]	
Regímenes de primera línea	Ceftriaxona (125 mg IM, dosis única) *o* Cefixima (400 mg por vía oral, dosis única) *más* Tratamiento contra *Chlamydia* si no se descarta infección por esta bacteria: Azitromicina (1 g por vía oral, dosis única) *o* Doxiciclina (100 mg por vía oral cada 12 h por 7 días)
Regímenes alternativos	Ceftizoxima (500 mg IM, dosis única) *o* Cefotaxima (500 mg IM, dosis única) *o* Espectinomicina (2 g IM, dosis única)[b,c] *o* Cefotetán (1 g IM, dosis única) más probenecid (1 g por vía oral, dosis única)[b] *o* Cefoxitina (2 g IM, dosis única) más probenecid (1 g por vía oral dosis única)[b]
Epididimitis	Véase capítulo 124
Enfermedad inflamatoria pélvica	Véase capítulo 124
Conjuntivitis gonocócica en adultos	Ceftriaxona (1 g IM, dosis única)[d]
Oftalmía neonatal[e]	Ceftriaxona (25-50 mg/kg IV, dosis única, no exceder 125 mg)
Infección gonocócica diseminada[f]	
Tratamiento inicial[g]	
Paciente que tolera los fármacos lactámicos beta	Ceftriaxona (1 g IM a IV cada 24 h; tratamiento recomendado) *o* Cefotaxima (1 g IV cada 8 h) *o* Ceftizoxima (1 g IV cada 8 h)
Paciente alérgico a los fármacos lactámicos beta	Espectinomicina (2 g IM cada 12 h)[c] Cefixima (400 mg por vía oral cada 12 h)
Continuación del tratamiento	Véase texto[h]
Meningitis o endocarditis	

[a] Es poco común la verdadera falla al tratamiento con los regímenes recomendados y por tanto es indicación para la valoración en busca de la infección o considerar un diagnóstico alternativo.
[b] La espectinomicina, cefotetán y cefoxitina son fármacos alternativos, que a la fecha no se encuentran disponibles o hay limitaciones para su obtención en Estados Unidos.
[c] La espectinomicina puede ser ineficaz para el tratamiento de la gonorrea faríngea.
[d] Más lavado de los ojos infectados con solución salina (una ocasión).
[e] Los regímenes profilácticos se revisan en el texto.
[f] Está indicada la hospitalización cuando hay duda diagnóstica, si el paciente tiene artritis franca con derrame o si el paciente no puede seguir el tratamiento.
[g] Todos los regímenes iniciales deben continuarse por 24 a 48 h luego de que inicia la mejoría clínica, tiempo después del cual puede cambiarse a un régimen de continuación para completar una semana de tratamiento antimicrobiano. El tratamiento de la clamidiosis (como se mencionó antes) debe administrarse si no es posible descartar la infección.
[h] La hospitalización está indicada para excluir meningitis o endocarditis.

exposición. Se debe aleccionar a todos los pacientes a que envíen a sus parejas sexuales para valoración y tratamiento. En todos los contactos sexuales de las personas con gonorrea se deben estudiar y tratar las infecciones por *N. gonorrhoeae* y *C. trachomatis* si el contacto con el paciente se produjo menos de 60 días antes del inicio de los síntomas o del diagnóstico de la infección en el enfermo. Si el último contacto sexual del paciente tuvo lugar más de 60 días antes del inicio de los síntomas o del diagnóstico, se debe tratar el contacto sexual más reciente. Los medicamentos suministrados por la pareja sexual o la emisión de recetas para medicamentos con el fin de tratar la gonorrea y clamidiosis, disminuyen la probabilidad de reinfección (o recaída) en pacientes infectados. En estados donde lo permite la ley, este método es una opción para el tratamiento de las parejas sexuales. Se debe inducir a los afectados a la abstinencia sexual hasta terminar el tratamiento y que desaparezcan los síntomas tanto en ellos como en sus contactos. Es necesario hacer hincapié en la prevención mediante educación para la salud, el asesoramiento individual y la modificación de conducta. Es importante ofrecer a las personas con vida sexual activa, en especial a los adolescentes, una prueba para detectar infecciones de transmisión sexual. En varones, la presencia de NAAT en orina o una muestra uretral sirve para la detección. Prevenir la propagación de la gonorrea puede ayudar a reducir la transmisión del VIH. Todavía no se cuenta con una vacuna eficaz contra la gonorrea, pero se están probando inmunizaciones experimentales.

Agradecimiento

Los autores reconocen las contribuciones de los doctores King K. Holmes y Stephen A. Morse al capítulo dedicado a esta materia en las ediciones precedentes.

LECTURAS ADICIONALES

Centers for Disease Control and Prevention: Gonococcal Isolate Surveillance Project (GISP); *www.cdc.gov/std/GISP/*

———: Update to CDC's sexually transmitted disease treatment guidelines 2006: Fluoroquinolones no longer recommended for treatment of gonococcal infections. MMWR 56(14):332, 2007

Gaydos CA: Nucleic acid amplification tests for gonorrhea and *Chlamydia:* Practice and applications. Infect Dis Clin North Am 19:367, 2005

Golden MR et al: Effect of expedited treatment of sex partners on recurrent or persistent gonorrhea or chlamydial infections. N Engl J Med 352:676, 2005

Hook EW III, Holmes KK: Gonococcal infections. Ann Intern Med 102:229, 1985

Laga M et al: Non-ulcerative sexually transmitted diseases as risk factors for HIV-1 transmission in women: Results from a cohort study. AIDS 7:95, 1993

O'Brien JP et al: Disseminated gonococcal infection: A prospective analysis of 49 patients and a review of pathophysiology and immune mechanisms. Medicine (Baltimore) 62:395, 1983

138 Infecciones por *Moraxella*

Daniel M. Musher

MORAXELLA CATARRHALIS

El coco gramnegativo *Moraxella catarrhalis* forma parte de la flora bacteriana normal de las vías respiratorias superiores y cada vez se identifica más como causa de otitis media, sinusitis e infección broncopulmonar. En los últimos decenios este microorganismo ha recibido varios nombres, entre ellos *Micrococcus catarrhalis, Neisseria catarrhalis* y *Branhamella catarrhalis*.

BACTERIOLOGÍA E INMUNIDAD

En la tinción de Gram, *M. catarrhalis* aparece en forma de cocos gramnegativos a veces agrupados en parejas, y que conservan la configuración lado contra lado de tipo reniforme similar a *Neisseria* (fig. 138-1). Estos cocos suelen retener la violeta de genciana durante la etapa de descoloración y se pueden confundir con *Staphylococcus aureus*. Las colonias crecen bien en agar de sangre o chocolate y pueden pasar inadvertidas por su parecido con especies de *Neisseria* (un componente de la flora faríngea normal); se pueden diferenciar fácilmente de las especies de *Neisseria* mediante pruebas bioquímicas.

Las cepas de *M. catarrhalis* muestran un grado sorprendente de homogeneidad en las proteínas de la membrana externa. En el suero de los niños mayores de cuatro años de edad suelen existir anticuerpos frente a algunas de estas proteínas; no obstante, los microorganismos colonizadores que causan enfermedad pueden sobrevivir en el suero a pesar de los anticuerpos y el complemento presentes de forma natural. Los anticuerpos bactericidas se originan de manera secundaria a la infección natural y se dirigen contra una o más de las proteínas conservadas de la membrana externa, una propiedad de posible valor en la elaboración de una vacuna. En el ratón, la virulencia se vincula con determinadas proteínas de la membrana externa y los anticuerpos pueden tener carácter protector. Los anticuerpos contra el lipooligosacárido quizá también confieren cierto grado de protección. Se están investigando éstos y otros componentes bacterianos, para utilizarlos como vacunas.

EPIDEMIOLOGÍA

Con cultivos repetidos y la utilización de medios selectivos, *M. catarrhalis* se puede aislar de las vías respiratorias superiores o de la saliva en >50% de los escolares sanos, y en 3 a 7% de los adultos sanos. Empleando técnicas microbiológicas convencionales se puede aislar *Moraxella* del esputo en casi 10% de los pacientes con bronquitis crónica y en aproximadamente 25% de los portadores de bronquiectasias en ausencia de infección aguda. Los investigadores de los hemisferios norte y sur han observado una sorprendente variación estacional en el aislamiento de este microorganismo a partir de muestras clínicas, con un máximo de incidencia a final del invierno y al inicio de la primavera, y una incidencia más baja al final del verano y el comienzo del otoño. No se ha demostrado que el contacto directo contribuya a la infección adquirida en la comunidad, aunque sí se han observado algunos casos de diseminación de infección nosocomial.

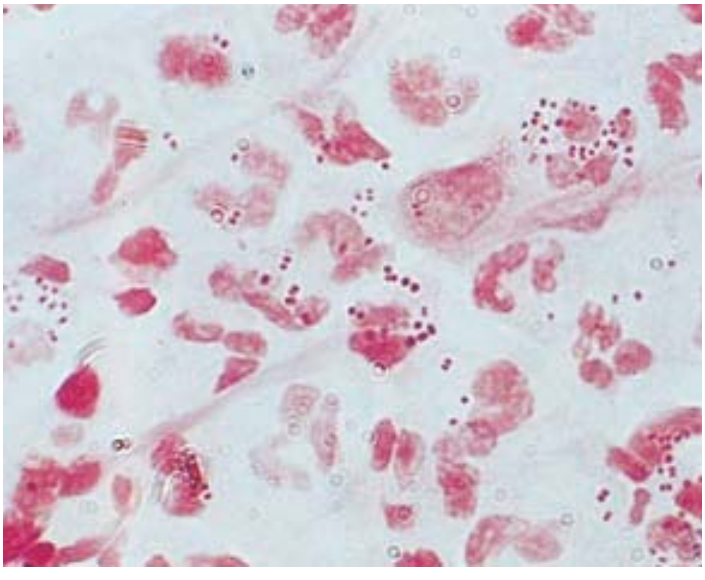

FIGURA 138-1. Esputo con tinción de Gram obtenido de un paciente con traqueobronquitis purulenta aguda. Se observan abundantes neutrófilos polimorfonucleares y algunos macrófagos con cocos abundantes gramnegativos (*Moraxella catarrhalis*), algunos de los cuales aparecen en pares. Casi todos los microorganismos son intracelulares y probablemente fueron ingeridos por fagocitos, lo que concuerda con la sospecha de que *Moraxella* es un microorganismo menos patógeno que otros que se encuentran extracelularmente en muestras de esputo, como *Streptococcus pneumoniae*.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Otitis media y sinusitis. *M. catarrhalis* ha demostrado de manera repetida ser el tercer aislado bacteriano más frecuente en el oído medio de los niños con otitis media, es superado sólo por *Streptococcus pneumoniae* y por *Haemophilus influenzae* no tipificable. Este microorganismo representa un aislado prominente en las cavidades sinusales de pacientes con sinusitis aguda y crónica

Traqueobronquitis purulenta y neumonía. *M. catarrhalis* causa exacerbaciones agudas de bronquitis crónica (aumento en la producción de esputo, en el grado de purulencia del mismo o ambos), traqueobronquitis purulenta (vinculada a fiebre y leucocitosis) y neumonía; a menudo, la causa es la adquisición de una nueva cepa bacteriana. La mayoría de las personas infectadas tienen más de 50 años y presentan antecedentes de larga duración de consumo de cigarrillos y de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (*chronic obstructive pulmonary disease*, COPD) subyacente; muchas tienen además cáncer de pulmón. En un estudio reciente, 76% de las personas afectadas padecía COPD (frecuentemente grave) y la tercera parte de los pacientes con COPD presentaba cáncer de pulmón; la mayoría de los pacientes también presentaban signos clínicos de malnutrición. En una extensa serie de casos, no se observó neumonía por *M. catarrhalis* en personas por lo demás sanas. Estudios prospectivos recientes implican a este microorganismo en aproximadamente 10% de las exacerbaciones de bronquitis crónica.

Los síntomas que presentan los pacientes con neumonía por *M. catarrhalis* se han considerado de gravedad moderada. Suele haber empeoramiento de la tos y de la cantidad y el carácter purulento de esputo. La cuarta parte de los pacientes presenta escalofríos, un tercio dolor de tipo pleurítico y 40% malestar. La mayoría de los pacientes tienen temperaturas máximas <38.3°C, y los recuentos leucocíticos en sangre periférica son <10 000/μl en casi la cuarta parte de los casos. El estudio microscópico de una buena muestra de esputo con tinción de Gram suele revelar la presencia de abundantes microorganismos, y los cultivos cuantitativos aproximadamente 2×10^8 unidades formadoras de colonias/μl. El aspecto radiológico es variable; en un estudio, 43% de los pacientes presentaron infiltrados segmentarios o lobulares, y el resto un modelo mixto de afección subsegmentaria, segmentaria, intersticial y difusa. Estos datos clínicos, analíticos y radiológicos no son diferentes de los que se observan en los casos de neumonía neumocócica o por *Haemophilus* en pacientes de edad avanzada. Sin embargo, la infección por *M. catarrhalis* da lugar a un grado menor de invasión del torrente sanguíneo; en una serie, ninguno de un grupo de 25 pacientes con neumonía por *M. catarrhalis* presentó bacteriemia. No obstante, la neumonía por *M. catarrhalis* es un marcador de enfermedad subyacente grave, y casi 50% de los pacientes fallece al cabo de tres meses del inicio del cuadro.

Otros síndromes. La extensión local con empiema es muy infrecuente y, como se podría deducir de la escasa incidencia de bacteriemia, las complicaciones metastásicas de la neumonía por *M. catarrhalis* (como la artritis séptica) son extraordinariamente infrecuentes. Hasta 1995 se habían publicado 58 casos de infección bacteriémica por *M. catarrhalis*, principalmente en niños menores de 10 años de edad o en adultos mayores de 60 años; la mayoría de estos pacientes presentaba inmunodepresión. Los síndromes observados han sido bacteriemia sin foco aparente, neumonía, endocarditis y meningitis. En unos pocos casos, casi todos en niños, se ha descrito un exantema petequial o purpúrico similar al observado en la sepsis meningocócica y aunado a coagulación intravascular diseminada.

DIAGNÓSTICO

El examen del esputo bajo el microscopio con tinción de Gram revela una variedad de datos característicos (fig. 138-1). La presencia de abundantes polimorfonucleares sin células epiteliales indica que la muestra del esputo es de buena calidad; puesto que la mayoría de los pacientes con infección por *Moraxella* padecen también una neumopatía crónica, por lo general no es difícil obtener una buena muestra. Se observa un gran número de moraxelas en forma de cocos gramnegativos, a menudo alineados de dos en dos y simulando pares de riñones.

CUADRO 138-1 TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN CAUSADA POR *MORAXELLA CATARRHALIS*

Medicamento(s)	Dosis y duración
Tratamiento oral de las infecciones respiratorias bajas[a]	
Trimetoprim-sulfametoxazol	160/800 mg cada 24 h durante 5-7 días
Doxiciclina	200 mg/día durante 5-7 días
Azitromicina	500 mg/día durante 5 días
Telitramicina	800 mg/día durante 5-7 días
Amoxicilina/ácido clavulánico	500 mg cada 8 h durante 7 días
Ciprofloxacina	500 mg cada 12 h durante 5 días
Cefuroxima	250-500 mg cada 12 h durante 10 días
Cefpodoxima	200 mg cada 12 h durante 10-14 días
Tratamiento parenteral de infecciones respiratorias bajas en pacientes hospitalizados[b]	
Ampicilina/sulbactam	1.5/0.5 g cada 6 h
Ceftriaxona	1 g/día
Cefotaxima	1 g cada 8 h
Azitromicina	500 mg/día

[a] Las mismas dosificaciones son aplicables a la sinusitis, pero algunos expertos la tratan durante 10 días con macrólidos, tetraciclinas y quinolonas y durante 14 días con agentes lactámicos beta.
[b] Después que se ha estabilizado el estado del paciente, se puede cambiar el esquema a medicamentos por vía oral en las dosis y por los tiempos indicados.

INFECCIONES POR *MORAXELLA*

Moraxella catarrhalis es muy susceptible a la mayor parte de los antibióticos utilizados para tratar las infecciones de la parte baja de las vías respiratorias **(cuadro 138-1)**. La resistencia a la penicilina apareció inicialmente en cepas aisladas a mediados de 1970 y en la actualidad se encuentra en 94% de las cepas clínicas. Esta resistencia es mediada por dos lactamasas beta íntimamente relacionadas, BRO-1 y BRO-2. Dichas enzimas son activas contra penicilina, ampicilina y amoxicilina, pero menos contra cefalosporinas, sobre todo cefalosporinas de tercera generación; también se unen con avidez al ácido clavulánico y al sulbactam. Por consiguiente, una combinación de un lactámico beta inhibidor de lactamasa beta como amoxicilina/clavulanato, representa un tratamiento excelente. Las cefalosporinas de segunda y de tercera generación son alternativas eficaces. Las cepas en Estados Unidos casi siempre también son susceptibles a fluoroquinolonas, macrólidos más nuevos, cetólidos y doxiciclina; aproximadamente 90% son susceptibles a trimetoprim-sulfametoxazol. Está demostrado que un esquema de tratamiento de cinco días cura las infecciones respiratorias, si bien en la sinusitis se requiere un esquema más prolongado.

El tratamiento de la sinusitis u otitis media es empírico, puesto que sólo se consiguen muestras adecuadas en los estudios de investigación. En el tratamiento de la neumonía durante el periodo que transcurre entre la identificación de los cocos gramnegativos en una muestra con tinción de Gram y la identificación final del microorganismo por medio de un cultivo, la selección del antimicrobiano dependerá de la gravedad de la infección y la posible presencia de otros microorganismos. Por ejemplo, una exacerbación de la bronquitis causada por *M. catarrhalis* podría tratarse con doxiciclina o con un macrólido avanzado. Sin embargo, la identificación microscópica de este microorganismo en un paciente con neumonía todavía puede llevar a una preferencia por el tratamiento inicial (por lo menos hasta que se dispone de los resultados del cultivo) con ampicilina/sulbactam, una cefalosporina de tercera generación, o una quinolona debido a la posibilidad de que también se presenten neumococos resistentes pero que se hayan pasado por alto con la tinción de Gram.

OTRAS ESPECIES DE *MORAXELLA*

Otras especies de *Moraxella* pueden causar una amplia gama de infecciones como bronquitis, neumonía, empiema, endocarditis, meningitis, conjuntivitis, endoftalmitis, infecciones urinarias, artritis séptica e infección de heridas. En una publicación relativa a todos los aislados de *Moraxella* remitidos a los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) entre 1953 y 1980, se hicieron evidentes diversas asociaciones clínicas **(cuadro 138-2)**. *M. osloensis* y *M. nonliquefaciens* fueron las especies más frecuentes y se cultivaron en muy diversas localizaciones corporales, normalmente estériles, como la sangre, el líquido cefalorraquídeo y las articulaciones. *M. osloensis* fue la especie de *Moraxella* aislada con mayor frecuencia de la sangre; *M. nonliquefaciens* se aisló principalmente de oídos, nariz o garganta (47%) o bien del esputo (8%), y desde entonces se le ha implicado en la génesis de conjuntivitis y queratitis. *M. urethralis* se aisló con mayor frecuencia de la orina y del sistema genital, y tal vez representa la especie de *Moraxella* implicada previamente en la uretritis. Más de 50% de los cultivos de *M. phenylpyruvica* y de *M. atlantae* se obtuvieron en localizaciones normalmente estériles. Un estudio encontró especies de *Moraxella*, incluida *M. catarrhalis*, en 35% de las heridas infectadas después de mordeduras de gato y en 10% de las infecciones tras mordedura de perro. Las características clínicas de las infecciones producidas por especies de *Moraxella* distintas de *M. catarrhalis*, así como la naturaleza de los hospedadores en las que se producen, no han sido establecidas por completo.

CUADRO 138-2 ESPECIES DE *MORAXELLA* DISTINTAS DE *M. CATARRHALIS*

Especie de *Moraxella*	Número de aislados	Sitio o asociación clínica frecuente	Número (%) en cada localización
M. osloensis[a]	199	Sangre	44 (22)
		LCR	18 (9)
		Orina	17 (9)
		Vías respiratorias	24 (12)
M. nonliquefaciens	356	Sangre	27 (8)
		LCR	6 (2)
		Vías respiratorias	196 (55)
M. canis	74	Herida por mordedura de perro	53 (72)
M-6	47	Sangre, hueso	15 (32)
M. lacunata	33	Conjuntivitis, queratitis	23 (70)
M. urethralis	28	Orina	16 (57)
		Aparato genital	3 (11)
M. phenylpyruvica	73	Sangre	19 (26)
		LCR	8 (11)
		Orina	12 (16)
M. atlantae	44	Sangre	20 (45)
		LCR	5 (11)

[a] Algunos de los aislados serían considerados una nueva especie en la actualidad, *Moraxella lincolnii*.
Nota: LCR, líquido cefalorraquídeo.
Fuente: adaptado de un resumen de la experiencia de los CDC (Graham et al).

LECTURAS ADICIONALES

Graham DR et al: Infections caused by *Moraxella, Moraxella urethralis, Moraxella-like* groups M-5 and M-6, and *Kingella kingae* in the United States, 1953–1980. Rev Infect Dis 12:423, 1990

Ioannidis JPA et al: Spectrum and significance of bacteremia due to *Moraxella catarrhalis*. Clin Infect Dis 21:390, 1995

Maayan H et al: Infective endocarditis due to *Moraxella lacunata:* Report of 4 patients and review of published cases of *Moraxella* endocarditis. Scand J Infect Dis 36:878, 2005

Murphy TF et al: *Moraxella catarrhalis* in chronic obstructive pulmonary disease: Burden of disease and immune response. Am J Respir Crit Care Med 172:195, 2005

Sethi S et al: New strains of bacteria and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 347:465, 2002

Talan DA et al: Bacteriologic analysis of infected dog and cat bites. N Engl J Med 340:85, 1999

Verduin CM et al: *Moraxella catarrhalis*: From emerging to established pathogen. Clin Microbiol Rev 15:125, 2002

139 Infecciones por *Haemophilus*

Timothy F. Murphy

HAEMOPHILUS INFLUENZAE

MICROBIOLOGÍA

Haemophilus influenzae fue identificado por vez primera en 1892 por Pfeiffer, quien llegó a la conclusión errónea que esta bacteria era la causa de la gripe. Es un pequeño microorganismo (1 × 0.3 µm) gramnegativo de forma variable; por ello, se describe frecuentemente como cocobacilo pleomórfico. En las muestras clínicas como el líquido cefalorraquídeo (LCR) y el esputo, se tiñe a menudo sólo de manera débil con fenosafranina, por lo que es fácilmente pasado por alto.

Haemophilus influenzae crece en medios aeróbicos y anaeróbicos. Su crecimiento aeróbico requiere dos factores: hemina (factor X) y dinucleótido de nicotinamida y adenina (factor V). Estos requisitos se utilizan en el laboratorio clínico para identificar la bacteria. Debe tenerse cuidado al distinguir *H. influenzae* de *H. haemolyticus*, un comensal del sistema respiratorio cuyas necesidades de crecimiento son idénticas. Clásicamente se ha distinguido *H. haemolyticus* de *H. influenzae* por la hemólisis en agar de sangre de caballo. Sin embargo, una proporción importante de las cepas de *H. haemolyticus* recientemente se han reconocido como no hemolíticas. Un análisis de las secuencias de los rRNA 16S representa un método fiable para distinguir estas dos especies.

Se han descrito seis serotipos principales de *H. influenzae*, designados por las letras *a* hasta *f*, que están basados en las cápsulas de polisacárido antigénicamente diferentes. Además, algunas cepas carecen de cápsula de polisacárido y se denominan cepas *no tipificables*. Las cepas de tipo b y las no tipificables son las que presentan mayor relevancia clínica **(cuadro 139-1)**, aunque también pueden causar enfermedad otras cepas encapsuladas diferentes de las del tipo b. *H. influenzae* fue el primer microorganismo de vida independiente cuyo genoma se secuenció en su totalidad.

La cápsula de tipo b antigénicamente característica es un polímero lineal constituido por fosfato de ribosilribitol. Las cepas de *H. influenzae* de tipo b (Hib) afectan principalmente a lactantes y niños menores de seis años de edad. Las cepas no tipificables son fundamentalmente patógenos de las mucosas, aunque en ocasiones causan enfermedad invasora.

EPIDEMIOLOGÍA Y TRANSMISIÓN

Haemopilus influenzae es un patógeno exclusivamente humano. El microorganismo se transmite por pequeñas gotas de saliva a través del aire, o bien por contacto directo con secreciones o fómites. Las cepas no tipificables colonizan las vías respiratorias superiores hasta en las tres cuartas partes de los adultos sanos. La colonización por *H. influenzae* no tipificable es un proceso dinámico; se adquieren nuevas cepas y otras son sustituidas de manera periódica.

El uso tan extendido de vacunas a base de conjugado de Hib ha generado una reducción notable en la frecuencia de colonización nasofaríngea con Hib y de infección por este microorganismo **(fig. 139-1)**. Sin embargo, la mayoría de los niños de todo el mundo sigue sin inmunizarse. La infección invasora por Hib ocurre mundialmente de manera predominante en niños no inmunizados y en aquellos que no han completado la serie primaria de inmunización.

Ciertos grupos de población presentan una mayor incidencia de enfermedad invasora por Hib que la población general. En algunos estudios la incidencia de meningitis por Hib ha sido tres o cuatro veces mayor en los niños de raza negra que en los de raza blanca. En algunos grupos de nativos estadounidenses la incidencia de enfermedad invasora por Hib es 10 veces mayor que la observada en la población general. Aunque todavía no se ha podido explicar esta mayor incidencia, varios factores pueden ser importantes a este respecto, como la edad a la que se produce la exposición a la bacteria, las condiciones socioeconómicas y las diferencias genéticas en la capacidad para elaborar una respuesta inmunitaria.

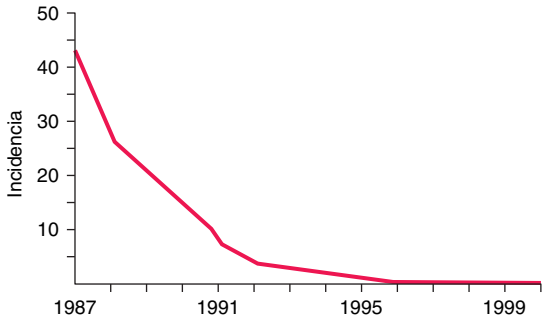

FIGURA 139-1. Incidencia estimada (por 100 000) de enfermedad invasiva por *Haemophilus influenzae* de tipo b, en niños menores de cinco años: 1987-2000. (*Fuente: Centers for Disease Control and Prevention.*)

CUADRO 139-1 CARACTERÍSTICAS DE LAS CEPAS NO TIPIFICABLES Y DE TIPO b DE *HAEMOPHILUS INFLUENZAE*

Característica	Cepas de tipo b	Cepas no tipificables
Cápsula	Fosfato de ribosil-ribitol	No encapsuladas
Patogenia	Infección agresiva por diseminación hematógena	Infecciones de las mucosas por diseminación contigua
Cuadro clínico	Meningitis e infección agresiva en lactantes y niños con vacunación incompleta	Otitis media en lactantes y niños; infección de las vías respiratorias inferiores en adultos con bronquitis crónica
Evolución	Básicamente clonal	Diversas desde el punto de vista genético
Vacuna	Vacunas conjugadas altamente eficaces	No existe; en investigación

PATOGENIA

Las cepas de Hib causan enfermedad sistémica debido a la invasión y diseminación hematógena hasta zonas distantes como las meninges, los huesos y las articulaciones. El polisacárido capsular de tipo b es un importante factor de virulencia que influye en la capacidad de la bacteria para evitar la opsonización y causar enfermedad sistémica.

Las cepas no tipificables producen enfermedad debido a la invasión local de las superficies mucosas. La otitis media aparece cuando la bacteria alcanza el oído medio a través de la trompa de Eustaquio. Los adultos con bronquitis crónica experimentan infección recurrente de las vías respiratorias inferiores por cepas no tipificables. Además, la colonización de las vías respiratorias bajas de adultos con neumopatía obstructiva crónica (*chronic obstructive pulmonary disease*, COPD) por *H. influenzae* persistente no tipificable contribuye a la inflamación de las vías respiratorias, que es el rasgo distintivo de la enfermedad. Es baja la frecuencia de infección invasiva causada por cepas no tipificables.

RESPUESTA INMUNITARIA

Los anticuerpos frente a la cápsula son importantes como mecanismo de protección frente a la infección por cepas de Hib. El nivel de anticuerpos séricos (adquiridos de la madre) frente al polisacárido capsular, que es un polímero de fosfato de ribosa de polirribitol (*polyribitol ribose phosphate*, PRP), disminuye desde el nacimiento hasta los seis meses de edad; en ausencia de vacunación, este nivel sigue siendo bajo hasta aproximadamente los dos o tres años de edad. La edad a la que se observa el nivel más bajo de anticuerpos coincide con la de máxima incidencia de la enfermedad de tipo b. Los anticuerpos frente al PRP aparecen más tarde debido en parte a la exposición a Hib, o debido a antígenos de reacción cruzada. La enfermedad sistémica por Hib es infrecuente después de los seis años de edad a causa de la presencia de anticuerpos protectores. Se han elaborado vacunas en las que el PRP está conjugado con moléculas proteínicas transportadoras; en la actualidad se utilizan muy frecuentemente. Estas vacunas generan una respuesta de anticuerpos frente al PRP en los lactantes y son eficaces para prevenir las infecciones invasoras en lactantes y niños.

Debido a que las cepas no tipificables carecen de cápsula, la respuesta inmunitaria frente a la infección está dirigida contra antígenos no capsulares. Estos antígenos no capsulares de *Haemophilus influenzae* han generado un interés considerable como objetivos de la respuesta inmunitaria humana y como posibles componentes de vacunas. La respuesta inmunitaria del ser humano a las cepas no tipificables parece ser específica de cada cepa, lo que explica en parte la tendencia que muestran estas cepas a producir otitis media recurrente y exacerbaciones periódicas de bronquitis crónica en hospedadores con inmunodepresión.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

***Haemophilus influenzae* tipo b.** La manifestación más grave de la infección por Hib es la *meningitis* (cap. 376). La edad a la que se observa la incidencia máxima presenta algunas variaciones en los distintos grupos de población,

dependiendo en parte de la utilización de vacuna, aunque esta infección afecta principalmente a los lactantes menores de dos años de edad. Las manifestaciones clínicas de la meningitis producida por Hib son similares a las de la meningitis causada por cualquier otro patógeno bacteriano. Las características de inicio más frecuentes son la fiebre y las alteraciones funcionales del sistema nervioso central. La rigidez de nuca puede ser evidente o estar ausente. La complicación más frecuente es el derrame subdural que se debe sospechar cuando, a pesar de dos o tres días de tratamiento antibiótico apropiado, el lactante presenta convulsiones, hemiparesia u obnubilación mantenida. La mortalidad global por meningitis causada por Hib se aproxima a 5%, y la tasa de morbilidad es elevada. Hasta 6% de los pacientes que sobreviven presentan sordera sensorial permanente, y aproximadamente 25% quedan con alguna minusvalía relevante. Cuando se incluyen las minusvalías más sutiles, hasta 50% de los pacientes que sobreviven presentan algún tipo de secuelas neurológicas, como sordera parcial y retraso en el desarrollo del lenguaje.

La *epiglotitis* (cap. 31) es una infección potencialmente fatal que conlleva celulitis de la epiglotis y de los tejidos supraglóticos, y que puede causar obstrucción de las vías respiratorias superiores. Sus características epidemiológicas típicas son la aparición en un grupo de mayor edad (dos a siete años) que otras infecciones por Hib, y su inexistencia en los indios navajos y esquimales de Alaska. El cuadro de laringitis y fiebre evoluciona pronto hacia disfagia, babeo y obstrucción de las vías respiratorias. También ocurre epiglotitis en adultos.

La *celulitis* (cap. 119) por Hib afecta a niños pequeños. La localización más frecuente es la cabeza o el cuello y las zonas afectadas adquieren en ocasiones una coloración azul-rojiza característica. La mayoría de los pacientes presentan bacteriemia y 10% muestra un foco adicional de infección.

Haemophilus influenzae tipo b causa neumonía en los lactantes. La infección es clínicamente indistinguible de otros tipos de neumonía bacteriana (p. ej., neumonía neumocócica) excepto por el hecho de que tiene una mayor tendencia a afectar la pleura.

Algunos otros procesos invasores menos frecuentes pueden representar manifestaciones clínicas importantes de la infección por Hib en los niños. Entre ellos se encuentran: osteomielitis, artritis séptica, pericarditis, celulitis orbitaria, endoftalmitis, infección de las vías urinarias, abscesos y bacteriemia sin foco identificable. Como ya fue mencionado, las infecciones producidas por Hib son infrecuentes en los pacientes mayores de seis años de edad.

***Haemophilus influenzae* no tipificable.** *H. influenzae* no tipificable es una causa frecuente de neumonía bacteriana extrahospitalaria en el adulto. La neumonía por *H. influenzae* no tipificable es especialmente frecuente en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) y en quienes tienen SIDA. Las características clínicas de la neumonía por *H. influenzae* son similares a las que se observan en otros tipos de neumonía bacteriana (entre ellas la neumonía neumocócica). Los pacientes presentan fiebre, tos y expectoración purulenta, por lo común durante varios días. La radiografía de tórax muestra infiltrados alveolares con distribución parcelar o lobular. La tinción de Gram del esputo muestra predominio de bacterias pequeñas, pleomórficas, cocobacilares gramnegativas.

Las exacerbaciones de la COPD causadas por *H. influenzae* no tipificable se caracterizan por incremento de la tos, expectoración y disnea. La fiebre es de poca intensidad y en la radiografía de tórax no se observan infiltrados.

Haemophilus influenzae no tipificable es una de las tres causas más frecuentes de otitis media en la infancia (las otras dos son *S. pneumoniae* y *Moraxella catarrhalis*) (cap. 31). Los lactantes muestran fiebre e irritación, mientras que los niños de mayor edad señalan la presencia de dolor en el oído. A menudo, la otitis media está precedida por síntomas de infección vírica de las vías respiratorias superiores. El diagnóstico se realiza mediante otoscopio neumático. El diagnóstico etiológico, aunque no se busca de manera sistemática, se puede realizar mediante timpanocentesis y cultivo del líquido del oído medio. El empleo cada vez mayor de vacunas a base de conjugado de polisacárido neumocócico en lactantes está originando un incremento relativo en la proporción de casos de otitis media que son causados por *H. influenzae*.

Haemophilus influenzae no tipificable también produce sepsis puerperal y constituye una causa importante de bacteriemia neonatal. Estas cepas no tipificables, que están íntimamente relacionadas con *H. haemolyticus*, tienden a ser de biotipo IV y producen enfermedad invasiva después de colonizar el sistema genital femenino.

Haemophilus influenzae no tipificable (cap. 31) causa sinusitis en adultos y niños. Además, esta bacteria es una causa menos frecuente de diversas infecciones invasoras que se observan principalmente en pequeñas series descriptivas y en casos únicos; a saber: empiema, epiglotitis del adulto, pericarditis, celulitis, artritis séptica, osteomielitis, endocarditis, colecistitis, infecciones intraabdominales, infecciones de las vías urinarias, mastoiditis, infección de injerto aórtico y bacteriemia sin foco detectable.

DIAGNÓSTICO

El método más fiable para establecer el diagnóstico de infección por Hib es la recuperación del microorganismo en cultivo. El líquido cefalorraquídeo (LCR) de un paciente en el que se sospecha meningitis debe ser estudiado mediante tinción de Gram y cultivo. La presencia de cocobacilos gramnegativos en muestras de LCR teñidas con Gram es un indicio fuerte de meningitis por Hib. La obtención del microorganismo en el LCR confirma el diagnóstico. Los cultivos de otros líquidos corporales normalmente estériles como la sangre, el líquido articular, el líquido pleural, el líquido pericárdico y el derrame subdural tienen carácter confirmador en otras infecciones.

La detección de PRP representa un método auxiliar al cultivo para el diagnóstico rápido de meningitis por Hib. Las pruebas de inmunoelectroforesis, aglutinación del látex, coaglutinación e inmunoadsorción ligada a enzimas son eficaces para detectar PRP. Estas determinaciones son de particular utilidad cuando los pacientes han recibido previamente tratamiento antimicrobiano y, por tanto, es probable que presenten cultivos negativos.

Antes que iniciara el decenio de 1980 las cepas no tipificables se confundían frecuentemente con Hib, debido a su autoaglutinación cuando se determinaban los serotipos en pruebas de aglutinación. Debido a que *H. influenzae* no tipificable es principalmente un patógeno de las mucosas, es un componente de una flora mixta; esta situación hace muy difícil el diagnóstico etiológico. Un fuerte argumento a favor de la infección por *H. influenzae* no tipificable es el predominio de cocobacilos gramnegativos entre abundantes leucocitos polimorfonucleares en una muestra de esputo teñida con Gram y procedente de un paciente con sospecha de neumonía o traqueobronquitis. El cultivo de esputo es útil cuando se interpreta junto con los resultados de la tinción de Gram. Aunque en una pequeña proporción de pacientes con neumonía por *H. influenzae* no tipificable se puede detectar bacteriemia, la mayoría de estos pacientes presentan hemocultivos negativos.

El diagnóstico de otitis media se realiza por la detección de líquido en el oído medio mediante otoscopia neumática. El diagnóstico etiológico requiere la timpanocentesis, pero no se realiza de manera sistemática. También es necesario un procedimiento invasor para identificar la causa de la sinusitis; por tanto, el tratamiento suele ser empírico una vez que se sospecha el diagnóstico por los síntomas clínicos y los datos en las radiografías de senos.

℞ *HAEMOPHILUS INFLUENZAE*

El tratamiento inicial en la meningitis por Hib debe consistir en una cefalosporina como ceftriaxona o cefotaxima. En los niños, la dosis de ceftriaxona es de 75 a 100 mg/kg diarios administrados en dos dosis con un intervalo de 12 h. La dosis pediátrica de cefotaxima la conforman 200 mg/kg/día repartidos en cuatro dosis con intervalos de 6 h. La dosis en el adulto la constituyen 2 g cada 12 h en el caso de la ceftriaxona y 2 g cada 4 a 6 h con la cefotaxima. Otra opción terapéutica para el tratamiento inicial es la ampicilina (200 a 300 mg/kg/día repartidos en cuatro dosis) más cloranfenicol (75 a 100 mg/kg/día repartidos en cuatro dosis). El tratamiento se debe continuar durante un total de una a dos semanas.

La administración de glucocorticoides a los pacientes con meningitis por Hib reduce la incidencia de secuelas neurológicas. El mecanismo más probable es la reducción de la inflamación inducida por mediadores de la inflamación de la pared bacteriana cuando los microorganismos son destruidos por los agentes antimicrobianos. La dexametasona (0.6 mg/kg al día por vía intravenosa, en cuatro dosis divididas, durante dos días) se recomienda para el tratamiento de la meningitis por Hib en niños mayores de dos meses de edad.

Las infecciones invasoras distintas de la meningitis se deben tratar con los mismos agentes antimicrobianos. En la epiglotitis, la dosis de ceftriaxona es de 50 mg/kg/día, y la de cefotaxima de 150 mg/kg/día, fraccionada cada 8 h. La epiglotitis constituye una urgencia médica en la que es absolutamente imprescindible mantener la permeabilidad de la vía respiratoria. La duración del tratamiento está determinada por la respuesta clínica. Suele ser apropiado un ciclo de una a dos semanas.

Muchas infecciones producidas por cepas no tipificables de *H. influenzae*, como la otitis media, la sinusitis y las exacerbaciones de COPD, pueden tratarse con antimicrobianos orales. Aproximadamente 20 a 35% de las cepas no tipificables producen lactamasa beta (la proporción exacta depende de la ubicación geográfica) y éstas son resistentes a la ampicilina. Diversos agentes tienen excelente actividad contra *H. influenzae* no tipificable, entre los que se incluyen amoxicilina/ácido clavulánico, diversas cefalosporinas de amplio espectro, los macrólidos azitromicina y claritromicina, y el nuevo cetólido telitromicina. Las fluoroquinolonas tienen gran actividad contra *H. influenzae* y son útiles en adultos con exacerbaciones de COPD. Sin embargo, en la actualidad no se recomiendan las fluoroquinolonas para tratar a los niños o a las mujeres embarazadas debido a sus posibles efectos sobre el cartílago articular.

Además de la producción de lactamasas beta se ha detectado la alteración de proteínas fijadoras de penicilina (un segundo mecanismo de resistencia a la ampicilina) en cepas de *H. influenzae*. Aunque son raras en Estados Unidos, estas cepas resistentes a la ampicilina negativas para lactamasa beta están aumentando su prevalencia en Europa y en Japón. Será importante la vigilancia constante de los modelos de susceptibilidad antimicrobiana evolutivos de *H. influenzae*.

PREVENCIÓN

Vacunación. (Véase también cap. 116.) El desarrollo de vacunas conjugadas que evitan las infecciones invasoras por Hib en lactantes y niños ha tenido un éxito espectacular. En Estados Unidos se han aprobado tres de estas vacunas. Además de elaborar una respuesta de anticuerpos protectores, estas vacunas previenen la enfermedad al reducir la colonización faríngea por *H. influenzae* tipo b.

El empleo generalizado de vacunas conjugadas ha reducido considerablemente la frecuencia de infección por Hib en países desarrollados. Aun cuando la producción de las vacunas de Hib sea costosa, la vacunación es rentable. La Alianza Global para las Vacunas y las Inmunizaciones ha reconocido el uso insuficiente de vacunas conjugadas de Hib. Se ha reducido la prevalencia de la enfermedad en los países en vías de desarrollo que han implementado la vacunación sistemática (como en Gambia y Chile). Un obstáculo importante a la vacunación más generalizada es la falta de datos sobre las características epidemiológicas y la prevalencia de la infección por Hib en muchos países en vías de desarrollo.

Todos los niños deben ser vacunados con una vacuna conjugada frente a Hib, recibiendo la primera dosis hacia los dos meses de edad, el resto de la primera serie entre los dos y seis meses, y una dosis de recuerdo a los 12 a 15 meses de edad. Las recomendaciones específicas presentan variaciones según las diferentes vacunas conjugadas. El lector debe remitirse a las recomendaciones de la *American Academy of Pediatrics* (cap. 116 y *www.cispimmunize.org*). En la actualidad no existen vacunas disponibles para la prevención de la enfermedad causada por *H. influenzae* no tipificable.

Quimioprofilaxis. El riesgo de enfermedad secundaria es mayor del habitual en los contactos en el hogar de pacientes con infección por Hib. Por tanto, todos los miembros de la familia (niños y adultos a excepción de las embarazadas) donde existen contactos menores de cuatro años de edad, deben recibir profilaxis con rifampicina oral. Cuando se han producido dos casos o más de enfermedad invasora por Hib, en un lapso de 60 días, en una guardería a la que acuden niños con vacunación incompleta, está indicado administrar rifampicina a todos los niños y al personal, como se ha descrito en los contactos domésticos. La quimioprofilaxis no está indicada en las guarderías ni en las personas que tienen contacto con un caso índice aislado. Se remite al lector a las recomendaciones de la *American Academy of Pediatrics*.

HAEMOPHILUS INFLUENZAE BIOGRUPO *AEGYPTIUS*

El biogrupo *aegyptius* de *H. influenzae* se denominó al principio *Haemophilus aegyptius* debido a sus características fenotípicas diferentes de las de *H. influenzae*. Sin embargo, estudios más recientes de hibridación de DNA y transformación del mismo, han demostrado que *H. aegyptius* y *H. influenzae* son miembros de la misma especie.

El biogrupo *aegyptius* de *H. influenzae* se ha asociado desde hace tiempo con conjuntivitis. Además, se sabe en la actualidad que esta cepa es la causa de la fiebre purpúrica brasileña (*Brazilian purpuric fever*, BPF), que fue identificada al principio en 1984 en la ciudad brasileña de Promissão. Las diversas cepas de *H. influenzae* del biogrupo *aegyptius* que producen fiebre purpúrica brasileña comparten muchas características fenotípicas y genotípicas y esto indica que estas cepas representan una clona de *H. influenzae* que ha adquirido factores de virulencia específicos, varios de los cuales se relacionan con una isla de patogenicidad. La edad de máxima incidencia de la BPF es de uno a cuatro años, con un intervalo de tres meses a ocho años. La enfermedad puede aparecer de manera esporádica o en brotes. Característicamente, tras un episodio de conjuntivitis purulenta, aparece fiebre alta con vómito y dolor abdominal. Al cabo de 12 a 48 h del inicio el paciente presenta petequias, púrpura y necrosis periférica, con colapso vascular. Las alteraciones analíticas características son trombocitopenia, prolongación del tiempo de protrombina, datos uniformemente inespecíficos en el LCR y hemocultivos positivos para el biogrupo *aegyptius* de *H. influenzae*. En los estudios iniciales se señaló una mortalidad alta (70%), pero en estudios posteriores se ha observado que existen formas más leves de la enfermedad. La mayoría de los pacientes presenta conjuntivitis purulenta curada o en fase de resolución, y el cultivo de la conjuntiva resulta positivo en cerca de la tercera parte de los casos. La BPF se ha detectado en varias poblaciones de Brasil y en dos ocasiones en Australia.

HAEMOPHILUS DUCREYI

Haemophilus ducreyi es el agente causal del chancro blando o chancroide (cap. 124), una enfermedad de transmisión sexual caracterizada por úlceras genitales y linfadenitis inguinal. *H. ducreyi* representa un problema sanitario importante en los países en vías de desarrollo. Aunque esta infección es menos frecuente en Estados Unidos, su incidencia se ha incrementado de manera espectacular durante los últimos años. Además de representar una causa de morbilidad en sí mismo, el chancro blando se vincula con la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) debido a su participación en la ulceración genital en la transmisión del virus de inmunodeficiencia humana.

MICROBIOLOGÍA

Haemophilus ducreyi es una bacteria cocobacilar gramnegativa de crecimiento exigente y que requiere el factor X (hemina). Aunque en consideración de este requisito se ha clasificado a la bacteria en el género *Haemophilus*, los estudios de homología del DNA y de quimiotaxonomía han establecido diferencias sustanciales entre *H. ducreyi* y otras especies de *Haemophilus*. Es probable que en el futuro se efectúe una nueva clasificación taxonómica de este microorganismo, aunque serán necesarios nuevos estudios para ello.

La histología de la úlcera genital del chancro blando se caracteriza por infiltrados perivasculares e intersticiales de macrófagos y linfocitos T CD4+ y CD8+. Este aspecto es congruente con una respuesta de hipersensibilidad de tipo retardado, mediada por células. La presencia de células T CD4+ y de macrófagos puede explicar, en parte, la facilitación de la transmisión del VIH en pacientes con chancro blando.

EPIDEMIOLOGÍA Y PREVALENCIA

El chancro blando es una causa frecuente de úlceras genitales en los países en vías de desarrollo. En Estados Unidos es en la actualidad endémico y desde 1981 se han producido varios brotes importantes. Los aspectos epidemiológicos que se han repetido en estos brotes han sido los siguientes: 1) transmisión predominantemente heterosexual; 2) mayor afección de varones que de mujeres, en proporciones de 3:1 a 25:1; 3) las prostitutas han desempeñado una función importante en la transmisión de la infección, y 4) existe un vínculo estrecho entre chancro blando y el consumo de drogas ilegales.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La infección se adquiere debido a la rotura del epitelio durante el contacto sexual con una persona infectada. Tras un periodo de incubación de cuatro a siete días, aparece la lesión inicial, que consiste en una pápula rodeada por eritema. A los dos a tres días, la pápula se convierte en una pústula que se rompe espontáneamente y da lugar a una úlcera bien circunscrita que por lo general no presenta induración **(fig. 139-2)**. Las úlceras son dolorosas y sangran fácilmente; la piel adyacente muestra una inflamación escasa o nula. Alrededor de 50% de los pacientes presenta linfadenopatía inguinal hipersensible que con frecuencia desarrolla fluctuación y se rompe espontáneamente. Los pacientes por lo general buscan atención médica después de una a tres semanas de síntomas dolorosos.

La presentación del chancro blando no incluye por lo común todas las características clínicas típicas y, en ocasiones, es atípica. Las úlceras múltiples pueden confluir y formar úlceras gigantes. Las úlceras suelen aparecer y después resolverse, con linfadenitis inguinal (fig. 139-2) y supuración al cabo de una a tres semanas; el cuadro clínico se puede confundir con el del linfogranuloma venéreo (cap. 169). Las úlceras múltiples de pequeño tamaño pueden imitar una foliculitis. Otras consideraciones en el diagnóstico diferencial son las infecciones que conllevan ulceración genital como la sífilis primaria, el condiloma plano de la sífilis secundaria, el herpes genital y la donovanosis. En casos infrecuentes, las lesiones del chancro blando se infectan secundariamente por bacterias y el resultado es una inflamación muy extendida.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico clínico de chancro blando suele ser impreciso y siempre se debe intentar la confirmación analítica en los casos de sospecha. La tinción de Gram de un raspado de la lesión puede revelar la presencia de los cocobacilos gram-

FIGURA 139-2. Chancroide, con las úlceras penianas características y adenitis (buba) inguinal izquierda asociada.

negativos característicos, aunque la presencia de otras bacterias suele hacer difícil la interpretación de este resultado. El diagnóstico preciso del chancro blando se realiza mediante el cultivo de *H. ducreyi* a partir de la lesión. Además, se debe valorar el aspirado y cultivo de la linfadenitis supurada. Debido a que el microorganismo tiene dificultades para el crecimiento en cultivo, es necesario utilizar medios selectivos y con complementos. Se ha desarrollado un análisis basado en la reacción en cadena de la polimerasa multiplex para amplificar simultáneamente los objetivos de DNA de *H. ducreyi, Treponema pallidum* y virus del herpes simple tipos 1 y 2. Cuando salga al mercado, este análisis será un método importante para el diagnóstico causal de las úlceras genitales.

℞ *HAEMOPHILUS DUCREYI*

El esquema terapéutico recomendado por los *Centers for Disease Control and Prevention* es una sola dosis oral de azitromicina de 1 g. Otras opciones son ceftriaxona (250 mg intramusculares en una sola dosis), ciprofloxacina (500 mg por vía oral cada 12 h durante tres días) o eritromicina base (500 mg por vía oral cada 8 h durante siete días). Las cepas clínicas de los pacientes que no responden de inmediato al tratamiento se deben someter a estudios de sensibilidad. En los pacientes con infección por VIH la cicatrización es lenta y a veces se requiere un esquema más prolongado. El fracaso terapéutico en los individuos seropositivos para VIH refleja con frecuencia una coinfección, en particular por virus del herpes simple. Los contactos de los pacientes con chancroide se deben identificar y someter a tratamiento a pesar de no exhibir síntomas siempre y cuando hayan tenido relaciones sexuales con el paciente durante los 10 días anteriores al inicio de los síntomas.

LECTURAS ADICIONALES

Bong CT et al: *Haemophilus ducreyi:* Clinical features, epidemiology, and prospects for disease control. Microbes Infect 4:1141, 2002

Casey JR, Pichichero ME: Changes in frequency and pathogens causing acute otitis media in 1995–2003. Pediatr Infect Dis J 23:824, 2004

Committee on Infectious Diseases: *Haemophilus influenzae* infections, in *2003 Red Book, Report of the Committee on Infectious Diseases,* 26th ed, LK Pickering et al (eds). Elk Grove Village, IL, American Academy of Pediatrics, 2003

Dominguez SR, Daum RS: Toward global *Haemophilus influenzae* type b immunization. Clin Infect Dis 37:1600, 2003

Heilmann KP et al: Decreasing prevalence of beta-lactamase production among respiratory tract isolates of *Haemophilus influenzae* in the United States. Antimicrob Agents Chemother 49:2561, 2005

Kelly DF et al: *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccines. Immunology 113:163, 2004

Liebowitz E et al: *Haemophilus influenzae:* A significant pathogen in acute otitis media. Pediatr Infect Dis J 23:1142, 2004

McGillivary G et al: Cloning and sequencing of a genomic island found in the Brazilian purpuric fever clone of *Haemophilus influenzae* biogroup aegyptius. Infect Immun 73:1927, 2005

Murphy TF: Respiratory infections caused by non-typeable *Haemophilus influenzae.* Curr Opin Infect Dis 16:129, 2003

——— et al: Persistent colonization by *Haemophilus influenzae* in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 170:266, 2004

Sethi S et al: Strain-specific immune response to *Haemophilus influenzae* in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 169:448, 2004

140 Infecciones debidas a microorganismos del grupo HACEK y diversas bacterias gramnegativas

Tamar F. Barlam, Dennis L. Kasper

EL GRUPO HACEK

Los microorganismos del grupo HACEK son una serie de bacterias gramnegativas, de desarrollo lento y cultivo difícil cuyo desarrollo requiere una atmósfera de dióxido de carbono. Las especies que pertenecen a este grupo incluyen varias del género ***H****aemophilus,* ***A****ctinobacillus actinomycetemcomitans,* ***C****ardiobacterium hominis,* ***E****ikenella corrodens* y ***K****ingella kingae*. Las bacterias del grupo HACEK normalmente residen en la cavidad oral y se han relacionado con infecciones circunscritas a la boca. También se sabe que producen infecciones generales graves, muy a menudo endocarditis bacteriana, la cual puede aparecer en válvulas naturales o protésicas (cap. 118).

ENDOCARDITIS POR HACEK

En una serie extensa, hasta 3% de los casos de endocarditis infecciosa se atribuyen a microorganismos del grupo HACEK, muy a menudo *A. actinomycetemcomitans*, especies del género *Haemophilus* y *C. hominis*. La evolución clínica de la endocarditis por bacterias del grupo HACEK tiende a ser subaguda; sin embargo, es común la embolización. La prevalencia global de los émbolos importantes relacionada con la endocarditis por bacterias del grupo HACEK fluctúa entre 28 y 71% en diferentes series. En la ecocardiografía se observan vegetaciones hasta en 85% de los pacientes y a menudo son de gran tamaño, aunque el tamaño de las vegetaciones no se ha correlacionado directamente con el riesgo de embolización. Los cultivos de sangre de pacientes con sospecha de endocarditis por bacterias del grupo HACEK requieren hasta 30 días para volverse positivos, y el laboratorio de microbiología debe estar alerta cuando se esté considerando un microorganismo del grupo HACEK. Sin embargo, la mayor parte de los cultivos que finalmente generan un microorganismo HACEK se vuelven positivos en la primera semana, sobre todo con los mejores sistemas de cultivo como BACTEC. Además, las técnicas de reacción en cadena de la polimerasa están facilitando el diagnóstico de las infecciones por las bacterias del grupo HACEK. En virtud del crecimiento lento de los microorganismos, son difíciles las pruebas antimicrobianas, y es posible que no se detecte la producción de lactamasa beta. El método del análisis E (*E-test*) aumenta la precisión de las pruebas de susceptibilidad.

Especies del género *Haemophilus*. Las especies del género *Haemophilus* se distinguen por sus requerimientos de crecimiento *in vitro* que comprenden factor X (hemina) y factor V (dinucleótido de nicotinamida y adenina). *H. aphrophilus* requiere sólo factor X para desarrollarse, en tanto que las especies designadas *para-* requieren únicamente factor V. H. *aphrophilus* y *H. parainfluenzae* son las especies más comunes del género *Haemophilus* que se aíslan en casos de endocarditis por bacterias del grupo HACEK; *H. paraphrophilus*

es menos común. La infección invasora típicamente se presenta en pacientes con un antecedente de valvulopatía cardiaca, a menudo en el contexto de un procedimiento dental reciente. Sesenta por ciento de estos individuos habrán estado enfermos durante menos de dos meses antes de la presentación, y 19 a 50% presentan insuficiencia cardiaca congestiva. Las tasas de mortalidad se elevan hasta 30 a 50% en las series más antiguas. Sin embargo, en estudios más recientes se han documentado tasas de mortalidad <5%. *H. aphrophilus* también produce infecciones óseas y articulares invasivas y se ha aislado *H. parainfluenzae* de otras infecciones como meningitis, absceso cerebral, dental y hepático, neumonía y septicemia.

Actinobacillus actinomycetemcomitans. *A. actinomycetemcomitans* puede aislarse de infecciones de tejidos blandos y de abscesos producidos por *Actinomyces israelii*. Típicamente, los pacientes que desarrollan endocarditis con *A. actinomycetemcomitans* tienen enfermedad periodontal grave o recientemente se han sometido a procedimientos dentales mientras cursan con lesiones de válvulas cardiacas subyacentes. La enfermedad es insidiosa; los enfermos pueden estar graves durante varios meses antes del diagnóstico. Las complicaciones frecuentes incluyen fenómenos embólicos, insuficiencia cardiaca congestiva e insuficiencia renal. Se ha aislado *A. actinomycetemcomitans* de pacientes con absceso cerebral, meningitis, endoftalmitis, parotiditis, osteomielitis, infección de las vías urinarias, neumonía y empiema, entre otras infecciones.

Cardiobacterium hominis. *C. hominis* causa principalmente endocarditis en pacientes con valvulopatía cardiaca subyacente o con válvulas protésicas. Este microorganismo muy a menudo afecta la válvula aórtica. Muchos pacientes tienen signos y síntomas de infección crónica antes del diagnóstico, con datos de embolización arterial, vasculitis, accidentes cerebrovasculares, glomerulonefritis por complejos inmunitarios o artritis en la presentación. La embolización, los aneurismas micóticos y la insuficiencia cardiaca congestiva son complicaciones comunes.

Eikenella corrodens. *E. corrodens* se obtiene con mucha frecuencia de sitios de infección junto con otras especies de bacterias. En el contexto clínico, *E. corrodens* puede encontrarse en sitios de heridas por mordeduras humanas (lesiones con la mano empuñada), endocarditis, infecciones de tejidos blandos, osteomielitis, infecciones respiratorias, corioamnionitis, infecciones ginecológicas relacionadas con dispositivos intrauterinos, meningitis y abscesos cerebrales, lo mismo que en abscesos viscerales.

Kingella kingae. Gracias a las mejoras en los métodos microbiológicos, el aislamiento de *K. kingae* cada vez es más común. La inoculación de especímenes clínicos (p. ej., líquido sinovial) en frascos de hemocultivo aeróbico facilita el aislamiento de este microorganismo. En series recientes, *K. kingae* fue la tercera causa más frecuente de artritis séptica en niños menores de 24 meses de edad; especies de estafilococos y de estreptococos siguen siendo las de mayor prevalencia. Las infecciones invasoras por *K. kingae* con bacteriemia guardan relación con infecciones de las vías respiratorias altas y estomatitis. Tanto la colonización por *K. kingae* como el herpes primario (una causa importante de estomatitis) alcanzan su frecuencia máxima en niños de seis a 48 meses de edad. La bacteriemia por *K. kingae* se presenta con un exantema petequial similar al que se observa en la sepsis por *Neisseria meningitidis*.

La endocarditis infecciosa, a diferencia de otras infecciones por *K. kingae*, ocurre en niños de mayor edad y en adultos. La mayoría de los pacientes tienen ya una valvulopatía. Hay una alta frecuencia de complicaciones, entre las que se incluyen émbolos arteriales, accidentes cerebrovasculares, insuficiencia tricuspídea e insuficiencia cardiaca congestiva con colapso cardiovascular.

℞ ENDOCARDITIS CAUSADAS POR MICROORGANISMOS DEL GRUPO HACEK

Véase **cuadro 140-1**. La endocarditis de válvula natural habrá de tratarse durante cuatro semanas con antibióticos, en tanto que la endocarditis de válvulas protésicas requiere seis semanas de tratamiento. Las tasas de curación para la endocarditis de válvulas protésicas por microorganismos del grupo HACEK al parecer son altas. A diferencia de la endocarditis de prótesis valvulares que producen otros microorganismos gramnegativos, la endocarditis por bacterias del grupo HACEK suele curarse con antibioticoterapia, sin necesidad de intervención quirúrgica.

OTRAS BACTERIAS GRAMNEGATIVAS

Achromobacter xylosoxidans. *A. xylosoxidans* (anteriormente *Alcaligenes xylosoxidans*) probablemente es parte de la microflora intestinal endógena y se ha aislado en ambientes acuáticos. Los hospedadores inmunodeficientes, entre los que se incluyen pacientes neutropénicos que se han tratado con quimioterapia, individuos cirróticos o con insuficiencia crónica, son los que tienen más riesgo. Los brotes epidémicos intrahospitalarios de infección por *A. xylosoxidans* se han atribuido a líquidos contaminados, y la enfermedad clínica se ha relacionado con cepas de múltiples sitios, entre los que se incluyen sangre (a menudo en pacientes con un dispositivo intravascular). La bacteriemia extrahospitalaria por *A. xylosoxidans* suele presentarse en individuos con neumonía. Las lesiones cutáneas metastásicas se presentan en una quinta parte de los casos. La tasa de mortalidad notificada es de 67%, una cifra similar a las tasas de otras neumonías bacteriémicas por microorganismos gramnegativos.

℞ INFECCIONES POR *ACHROMOBACTER XYLOSOXIDANS*

El tratamiento se basa en las pruebas de susceptibilidad *in vitro* de todas las cepas clínicamente importantes.

Especies del género Aeromonas. Más de 85% de las infecciones por *Aeromonas* son causadas por *A. hydrophila, A. caviae* y *A. veronii* del grupo serológico *sobria*. *Aeromonas* prolifera en agua potable y fresca y en el suelo. Sigue siendo controvertible si *Aeromonas* es una causa de gastroenteritis bacteriana; la colonización asintomática del tubo digestivo con *Aeromonas* es frecuente. Sin embargo, se ha demostrado que casos raros del síndrome hemolítico-urémico consecutivo a diarrea sanguinolenta se deben a *Aeromonas*.

Aeromonas produce sepsis y bacteriemia en lactantes con múltiples problemas médicos y en huéspedes inmunodeficientes, sobre todo aquellos con cáncer o enfermedad hepatobiliar. La infección y la sepsis por *Aeromonas* pueden presentarse en víctimas de traumatismo (lo que incluye traumatismo grave con mionecrosis) y de quemaduras expuestas a *Aeromonas* por la contaminación ambiental (agua dulce o polvo) de sus heridas. Las tasas de mortali-

CUADRO 140-1 TRATAMIENTO DE LA ENDOCARDITIS CAUSADA POR MICROORGANISMOS DEL GRUPO HACEK[a]

Microorganismo	Tratamiento inicial	Agentes alternativos	Comentarios
Especies del género *Haemophilus, Actinobacillus actinomycetemcomitans*	Ceftriaxona (2 g/día)	Ampicilina/sulbactam (3 g de ampicilina cada 6 h) ***o*** fluoroquinolonas[b]	Se puede utilizar ampicilina ± un aminoglucósido si el microorganismo no produce lactamasa beta[c]
Cardiobacterium hominis	Penicilina (16 a 18 mU/día fraccionadas en seis dosis) o ampicilina (2 g cada 4 h)	Ceftriaxona (2 g/día) ***o*** ampicilina/sulbactam (3 g de ampicilina cada 6 h)	Puede añadirse un aminoglucósido (gentamicina, 3 mg/kg por día fraccionados en tres dosis), pero no se ha demostrado su utilidad. El microorganismo suele ser pansensible, pero se ha comunicado una resistencia de alto grado a la penicilina
Eikenella corrodens	Ampicilina (2 g cada 4 h)	Ceftriaxona (2 g/día) ***o*** fluoroquinolonas[b]	El microorganismo es típicamente resistente a clindamicina, metronidazol y aminoglucósidos
Kingella kingae	Ceftriaxona (2 g/día) o ampicilina (3 g cada 6 h)	Fluoroquinolonas[b]	Cada vez es mayor la prevalencia de cepas productoras de lactamasa beta. La eficacia de infecciones invasoras se demuestra mejor para los tratamientos de primera opción

[a] Deben realizarse pruebas de sensibilidad en todos los casos como guía para el tratamiento.
[b] No se recomiendan las fluoroquinolonas para el tratamiento de niños menores de 17 años de edad.
[c] Las directrices europeas para la endocarditis recomiendan añadir gentamicina (3 mg/kg por día fraccionados en tres dosis durante 2-4 semanas).

dad notificadas fluctúan entre 25% en adultos inmunodeficientes con sepsis y >90% en pacientes con mionecrosis. *Aeromonas* produce ectima gangrenoso (vesículas hemorrágicas rodeadas por un reborde de eritema con necrosis central y ulceración) que semeja a las lesiones observadas en la infección por *Pseudomonas aeruginosa*. *Aeromonas* produce infecciones intrahospitalarias relacionadas con catéteres, incisiones quirúrgicas o el empleo de sanguijuelas. Otras manifestaciones incluyen meningitis, peritonitis, neumonía e infecciones oculares.

℞ INFECCIONES POR *AEROMONAS*

Las especies del género *Aeromonas* generalmente son susceptibles a las fluoroquinolonas (p. ej., ciprofloxacina a una dosificación de 500 mg cada 12 h por vía oral [PO] o 400 mg cada 12 h por vía intravenosa [IV]), trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX; dosificación de trimetoprim, 10 mg/kg por día fraccionados en tres o cuatro dosis), cefalosporinas de tercera generación y aminoglucósidos. Dado que *Aeromonas* puede producir diversas lactamasas beta, entre las que se incluyen carbapenemasas, deben utilizarse pruebas de susceptibilidad como guía para el tratamiento.

Especies de *Capnocytophaga*. Este género de cocobacilos gramnegativos fusiformes difíciles de aislar es anaerobio facultativo y requiere una atmósfera enriquecida con dióxido de carbono para un desarrollo óptimo. *C. ochracea, C. gingivalis* y *C. sputigena* se han relacionado con sepsis en huéspedes inmunodeficientes, sobre todo en pacientes neutropénicos con neoplasias malignas hematológicas, y probablemente sean importantes en la periodontitis juvenil circunscrita en el huésped inmunodeficiente. Estas especies se han aislado también de muchos otros sitios, por lo general como parte de una infección polimicrobiana.

Capnocytophaga canimorsus y *C. cynodegmi* son endógenos en la cavidad oral canina (**cap. e14**). Los pacientes infectados con estas especies a menudo tienen un antecedente de mordeduras de perro o de contacto con perros sin rasguños o mordidas. La asplenia, el tratamiento con glucocorticoides y el abuso de bebidas alcohólicas son estados predisponentes que pueden relacionarse con las infecciones fulminantes. *C. canimorsus* produce una amplia gama de infecciones, entre las que se incluyen sepsis grave con choque y coagulación intravascular diseminada, meningitis, endocarditis, celulitis y artritis séptica.

℞ INFECCIONES POR *CAPNOCYTOPHAGA*

Debido a la producción creciente de lactamasa beta, la clindamicina (600 a 900 mg cada 6 a 8 h) o combinaciones de medicamentos que incluyen un derivado de penicilina más un inhibidor de lactamasa beta, como ampicilina/sulbactam (1.5 a 3.0 g de ampicilina cada 6 h), se recomiendan en la actualidad para el tratamiento empírico de infecciones causadas por *C. ochracea, C. gingivalis* y *C. sputigena*. Las infecciones con *C. canimorsus* se tratarán con penicilina (12 a 18 millones de U cada 4 h). Este esquema o ampicilina/sulbactam se administrará de manera profiláctica a pacientes asplénicos que sufran lesiones por mordedura de perro. *C. canimorsus* también es susceptible a clindamicina, imipenem, fluoroquinolonas y cefalosporinas de tercera generación.

Especies del género *Chryseobacterium* (antes *Flavobacterium*). *C. meningosepticum* es una causa importante de infecciones intrahospitalarias, que incluyen brotes epidémicos debidos a líquidos contaminados (p. ej., desinfectantes y antibióticos en aerosol) e infecciones esporádicas debidas a catéteres a permanencia, sondas de alimentación y otros aparatos relacionados con líquidos. Los pacientes con infección intrahospitalaria por *C. meningosepticum* por lo general tienen inmunosupresión subyacente (p. ej., relacionada con cáncer). Se ha comunicado que *C. meningosepticum* produce meningitis (principalmente en neonatos), sepsis, endocarditis, bacteriemia, infecciones de tejidos blandos y neumonía. *C. indologenes* ha causado bacteriemia, sepsis y neumonía, típicamente en pacientes inmunodeficientes con dispositivos a permanencia.

℞ INFECCIONES POR *CHRYSEOBACTERIUM*

Las bacterias del género *Chryseobacterium* suelen ser susceptibles a fluoroquinolonas, TMP-SMX, imipenem y cefalosporinas de tercera o cuarta generación, pero deben realizarse pruebas de susceptibilidad.

***Pasteurella multocida*.** *P. multocida* es un cocobacilo gramnegativo de tinción bipolar que coloniza los sistemas respiratorio y gastrointestinal de animales domésticos; las tasas de colonización orofaríngea son de 70 a 90% en gatos y de 50 a 65% en perros. *P. multocida* puede transmitirse al ser humano a través de mordeduras o rasguños, mediante el sistema respiratorio por el contacto con polvo contaminado o gotitas de secreciones infecciosas, o mediante el depósito del microorganismo en superficies de la piel o de mucosas lesionadas al lamerse. La mayor parte de las infecciones humanas afectan la piel y los tejidos blandos; casi dos tercios de estas infecciones son causadas por gatos. Los pacientes en los extremos de edad o con trastornos subyacentes graves (p. ej., cirrosis) corren más riesgo de manifestaciones generales, entre las que se incluyen meningitis, peritonitis, osteomielitis, endocarditis y choque séptico, pero también han ocurrido casos en individuos sanos. Si es inhalada, *P. multocida* puede ocasionar infecciones agudas del sistema respiratorio, sobre todo en individuos con enfermedades sinusales y pulmonares subyacentes.

℞ INFECCIONES POR *PASTEURELLA MULTOCIDA*

Pasteurella multocida es susceptible a penicilina, ampicilina, ampicilina/sulbactam, cefalosporinas de segunda y tercera generación, tetraciclinas y fluoroquinolonas, y se han comunicado cepas productoras de lactamasa beta.

MICROORGANISMOS DIVERSOS

Agrobacterium radiobacter (*tumefaciens*) por lo general se ha relacionado con la infección en pacientes con dispositivos médicos, que incluyen infecciones relacionadas con catéteres intravasculares, infecciones de articulaciones protésicas y válvulas protésicas, y peritonitis causada por catéteres para diálisis. La mayor parte de los casos se presentan en huéspedes inmunodeficientes, sobre todo individuos con cáncer o infección por VIH. Las cepas suelen ser susceptibles a fluoroquinolonas, cefalosporinas de tercera generación, imipenem, TMP-SMX y aminoglucósidos.

Chromobacterium violaceum, aunque raras veces es un microorganismo patógeno humano, al parecer ha sido la causa de infecciones potencialmente fatales con sepsis graves y abscesos metastásicos, sobre todo en niños con función defectuosa de neutrófilos (p. ej., aquellos con enfermedad granulomatosa crónica). *C. violaceum* en general es susceptible a ciprofloxacina (500 mg cada 12 h PO o 400 mg cada 12 h IV), TMP-SMX y gentamicina.

Plesiomonas shigelloides es un microorganismo de agua dulce que produce diarrea aguda (cap. 122) y en ocasiones enfermedad extraintestinal grave, más comúnmente en huéspedes inmunodeficientes. *Ochrobactrum anthropi* produce infecciones relacionadas con catéteres venosos centrales en hospedadores inmunodeficientes; se han descrito otras infecciones invasoras. Otros microorganismos incluyen especies del género *Weeksella*; diversos grupos de CDC, como EF-4 y Ve-2; especies del género *Flavimonas*; especies del género *Sphingobacterium*, especies del género *Protomonas*; *Oligella urethralis*, y *Shewanella putrefaciens*. Se recomienda al lector consultar los textos de subespecialidades y las citas bibliográficas para obtener más detalles sobre estos microorganismos.

LECTURAS ADICIONALES

Brouqui P, Raoult D: Endocarditis due to rare and fastidious bacteria. Clin Microbiol Rev 14:177, 2001

Chometon S et al: Specific real-time polymerase chain reaction places *Kingella kingae* as the most common cause of osteoarticular infections in young children. Pediatr Infect Dis J 26:377, 2007

Elliott TSJ et al: Guidelines for the antibiotic treatment of endocarditis in adults: Report of the Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. J Antimicrob Chemother 54:971, 2004

Goldberg MH, Katz J: Infective endocarditis caused by fastidious oro-pharyngeal HACEK micro-organisms. J Oral Maxillofac Surg 64:969, 2006

Jolivet-Gougeon A et al: Antimicrobial treatment of *Capnocytophaga* infections. Int J Antimicrob Agents 29:367, 2007

Huang ST et al: Clinical characteristics of invasive *Haemophilus aphrophilus* infections. J Microbiol Immunol Infect 38:271, 2005

Martino R et al: Bacteremia caused by *Capnocytophaga* species in patients with neutropenia and cancer: Results of a multicenter study. Clin Infect Dis 33:E20, 2001

Paturel L et al: *Actinobacillus actinomycetemcomitans* endocarditis. Clin Microbiol Infect 10:98, 2004

Shie SS et al: Characteristics of *Achromobacter xylosoxidans* bacteremia in northern Taiwan. J Microbiol Immunol Infect 38:277, 2005

Udaka T et al: *Eikenella corrodens* in head and neck infections. J Infect 54:343, 2007

141 Infección por *Legionella*

Miguel Sabria, Victor L. Yu

El término *legionelosis* se refiere a los dos síndromes clínicos causados por las bacterias del género *Legionella*. La *fiebre de Pontiac* es un proceso agudo, febril y de evolución limitada que se ha relacionado serológicamente con especies de *Legionella*, mientras que la *enfermedad de los legionarios* es el término que designa la neumonía producida por estas especies. La enfermedad de los legionarios fue identificada inicialmente en 1976, cuando se produjo un brote de neumonía en un hotel de Filadelfia en el que se celebraba una reunión de la *American Legion Convention*. Se encontró que el microorganismo causal era la bacteria recién descubierta *Legionella pneumophila*, obtenida de las muestras pulmonares de las víctimas en la necropsia.

MICROBIOLOGÍA

La familia Legionellaceae comprende más de 49 especies con más de 64 serogrupos. La especie *L. pneumophila* causa 80 a 90% de las infecciones en el ser humano e incluye por lo menos 16 serogrupos; los serogrupos 1, 4 y 6 son los implicados con mayor frecuencia en las infecciones del ser humano. Hasta el momento, aparte de *L. pneumophila,* otras 18 especies se han vinculado con infecciones en el ser humano, entre las cuales las más frecuentes son *L. micdadei* (agente de la neumonía de Pittsburgh), *L. bozemanii, L. dumoffii* y *L. longebeachae*.

Los miembros de la familia Legionellaceae son bacilos aerobios, finos y gramnegativos que no crecen en los medios microbiológicos habituales. El medio que se utiliza para el crecimiento de *Legionella* es agar taponado con extracto de levadura de carbón (*buffered charcoal yeast extract*, BCYE). La adición de antimicrobianos al medio suprime el crecimiento de la flora concurrente en los sitios que no son estériles y los colorantes tiñen a las colonias y ayudan a identificarlas.

La prueba directa con anticuerpo fluorescente directo (*direct fluorescent antibody*, DFA) permite identificar con claridad varias especies. En el caso de *L. pneumophila*, el antígeno de serogrupo específico y los anticuerpos detectados mediante inmunofluorescencia se dirigen principalmente al lipopolisacárido, un componente destacado de la membrana externa. En el comercio existen reactivos tanto monoclonales como policlonales para DFA. El reactivo monoclonal tiene menos reacciones cruzadas, pero es específico para *L. pneumophila*.

ECOLOGÍA Y TRANSMISIÓN

Los hábitat naturales de *L. pneumophila* son embalses de agua como lagunas y arroyos; *L. longbeachae* se ha aislado de la tierra. Las legionelas pueden sobrevivir en una amplia variedad de condiciones ambientales; por ejemplo, el microorganismo puede vivir durante años en muestras de agua refrigeradas. En los embalses naturales existe una pequeña cantidad de *Legionella*. No obstante, una vez que estos microorganismos se introducen en depósitos de agua construidos por el ser humano (como torres de refrigeración o sistemas de distribución de agua), pueden crecer y proliferar. Los factores que facilitan la colonización por *Legionella* y la reproducción de estos microorganismos son las temperaturas calientes (25 a 42°C), el estancamiento del agua y el sedimento de ésta. *L. pneumophila* forma en ocasiones microcolonias dentro de las biocapas; para erradicarlas de los sistemas de distribución de agua es necesario utilizar desinfectantes que penetren en la biocapa. La presencia de microorganismos simbióticos, como algas, amebas, protozoarios ciliados y otras bacterias que viven en el agua, facilita el crecimiento de *L. pneumophila. Legionella* puede invadir y multiplicarse en el interior de los protozoarios de vida libre.

La fuente de *Legionella* es el agua. La enfermedad de los legionarios adquirida en el medio comunitario se ha relacionado con la colonización de sistemas de distribución de agua tanto residenciales como industriales. Han sido implicados los sistemas de distribución de agua potable en hospitales, las unidades de asistencia a largo plazo, los hoteles y los edificios de gran tamaño. Los casos esporádicos extrahospitalarios se han vinculado con los sistemas de agua residencial.

Se han sobrestimado las torres de enfriamiento y los condensadores de evaporación como fuentes de *Legionella*. Las primeras investigaciones que implicaron las torres de enfriamiento anteceden al descubrimiento de que el microorganismo también podría existir en sistemas de distribución de agua potable. En la actualidad se sabe que, en muchos brotes epidémicos atribuidos a las torres de enfriamiento, los casos de legionelosis seguían ocurriendo pese a la desinfección de las mismas; el suministro de agua potable fue la fuente efectiva. Los postulados de Koch nunca se han cumplido para los brotes epidémicos relacionados con las torres de enfriamiento, como en el caso de la legionelosis intrahospitalaria. No obstante, a veces se identifican torres de enfriamiento como el origen de brotes epidémicos extrahospitalarios.

Las infecciones por *L. longbeachae* se han relacionado con la tierra para macetas.

Existen múltiples mecanismos de transmisión de *Legionella* al ser humano, entre los que se incluyen la dispersión de aerosoles, la aspiración y la instilación directa hacia los pulmones durante las manipulaciones del sistema respiratorio. En la actualidad se sabe que la aspiración es un mecanismo de transmisión predominante, pero no se ha esclarecido si *Legionella* entra en los pulmones mediante la colonización orofaríngea o directamente por beber agua contaminada. Se ha demostrado la colonización orofaríngea en pacientes sometidos a trasplante, también una relación entre las sondas nasogástricas y la enfermedad de los legionarios nosocomial; la microaspiración de agua contaminada se consideró la posible forma de transmisión. La cirugía con anestesia general es un factor de riesgo conocido, compatible con aspiración. Especialmente convincente es la incidencia observada de 30% de neumonía por *Legionella* en el posoperatorio de pacientes sometidos a intervenciones de cabeza y cuello en un hospital cuyo sistema de distribución de agua estaba contaminado; la aspiración es una secuela reconocida en estos casos. Los estudios efectuados en pacientes con enfermedad de los legionarios adquirida en el medio hospitalario han demostrado que estos enfermos fueron sometidos a intubación endotraqueal con una frecuencia bastante superior y una duración también bastante mayor que lo que corresponde a aquéllos con neumonía nosocomial de otras causas.

La aerosolización de *Legionella* por aparatos o máquinas que utilizan agua corriente, como nebulizadores y humidificadores, ha originado casos de enfermedad de los legionarios. Un nebulizador ultrasónico de agua, en la sección de producción de un almacén de comestibles, se consideró como origen de un brote extrahospitalario. La fiebre de Pontiac se ha relacionado con aerosoles de maquinaria que contiene agua, con torres de refrigeración, con sistemas de aire acondicionado y con piscinas de hidromasaje que contienen *Legionella*.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de enfermedad de los legionarios depende del grado de contaminación del depósito de agua, de la predisposición y características inmunitarias de las personas expuestas al depósito, de la intensidad de exposición y de la disponibilidad de pruebas analíticas especializadas para realizar el diagnóstico.

En múltiples estudios prospectivos se ha observado que *Legionella* figura entre las cuatro causas más frecuentes de neumonía microbiana adquirida en el medio extrahospitalario (por detrás de *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae* y *Chlamydophila pneumoniae*), y que causa 2 a 9% de los casos. Con base en un estudio multicéntrico de neumonía extrahospitalaria en Ohio, el *Center for Disease Control and Prevention* (CDC) estimó que en Estados Unidos cada año se presentan 18 000 casos de legionelosis esporádica extrahospitalaria y que sólo 3% de estos casos se diagnostican correctamente. *Legionella* es la causa de 10 a 50% de los casos de neumonía intrahospitalaria cuando se coloniza con los microorganismos un sistema de agua de hospitales. La frecuencia de legionelosis intrahospitalaria depende del grado de contaminación del sistema de agua, según se define por la tasa de positividad de sitios distales al agua (no como se define cuantitativamente por el número de unidades formadoras de colonia por mililitro).

Los factores de riesgo para la legionelosis incluyen tabaquismo, neumopatía crónica; edad avanzada; hospitalización previa, con alza en los primeros 10 días antes del inicio de los síntomas de neumonía; e inmunosupresión. Los estados inmunodeficientes que predisponen a la legionelosis incluyen trasplante, la infección por VIH y el tratamiento con glucocorticoides o factor de necrosis tumoral alfa. Sin embargo, en un extenso estudio prospectivo pacientes con neumonía extrahospitalaria, 28% de los enfermos de legionelosis no presentaron estos factores de riesgo clásicos. La intervención quirúrgica es un factor predisponente de importancia en la infección intrahospitalaria, y los receptores de trasplante son los que tienen máximo riesgo. En la actualidad se reconocen los casos intrahospitalarios en neonatos y en niños inmunodeficientes.

La fiebre de Pontiac aparece en epidemias. Su tasa alta de ataque (superior a 90%) refleja su transmisión a través del aire.

PATOGENIA E INMUNIDAD

Legionella penetra en los pulmones por aspiración o inhalación directa. La adherencia de las bacterias a las células del hospedador es mediada por vellosidades tipo IV, proteínas de choque térmico y la proteína principal de la membrana externa. *Legionella* se une al complemento CR1 y a los receptores de integrina CR3 en la superficie de la célula hospedadora. Los microorganis-

mos poseen vellosidades que median su adherencia a las células epiteliales del aparato respiratorio, así que las situaciones que alteran los movimientos mucociliares, como el tabaquismo, las neumopatías y el alcoholismo predisponen a la enfermedad de los legionarios.

La inmunidad mediada por células es el principal mecanismo de defensa del hospedador contra *Legionella*, lo mismo que contra otros microorganismos patógenos intracelulares. Por consiguiente, la enfermedad de los legionarios es más común y sus manifestaciones son más graves en pacientes con depresión en la inmunidad mediada por células. La enfermedad también ocurre con muy poca frecuencia en pacientes con leucemia de células pilosas, que se caracteriza por deficiencia y disfunción del monocito.

Los macrófagos alveolares fácilmente fagocitan *Legionella*. La adherencia de las bacterias a los fagocitos es mediada a través de los receptores Fc y los receptores al complemento, que se adhieren a la proteína de la membrana externa principal de la bacteria. La unión a estos receptores favorece la fagocitosis pero no logra desencadenar una descarga oxidativa. El fagosoma de *L. pneumophila* resiste a la acidificación y evade la fusión con los compartimientos endocíticos ulteriores y los lisosomas. Aunque muchas legionelas son destruidas, algunas proliferan en el medio intracelular hasta que se rompen las células; las bacterias luego son fagocitadas de nuevo por fagocitos recién alistados y comienza de nuevo el ciclo.

La contribución de los neutrófilos a la inmunidad parece ser mínima: los pacientes con neutropenia no muestran predisposición a la enfermedad de los legionarios. Aunque *L. pneumophila* es sensible *in vitro* a los sistemas microbiológicos dependientes del oxígeno, resiste la destrucción por parte de los neutrófilos.

El sistema inmunitario humoral es activo frente a *Legionella*. Los anticuerpos IgM e IgG con especificidad de tipo se detectan a las pocas semanas de la infección. *In vitro*, los anticuerpos facilitan la destrucción de los microorganismos por parte de los fagocitos (neutrófilos, monocitos y macrófagos alveolares). Los animales inmunizados desarrollan una respuesta específica de anticuerpos con resistencia luego de la inoculación de *Legionella*. Sin embargo, los anticuerpos no incrementan la lisis inducida por el complemento ni tampoco inhiben la multiplicación intracelular en los fagocitos.

Algunas cepas de *L. pneumophila* son claramente más virulentas que otras, aunque todavía no se conocen con precisión los factores que median la virulencia. Por ejemplo, aunque muchas cepas pueden colonizar los sistemas de distribución de agua, sólo unas pocas causan enfermedad en los pacientes expuestos a agua contaminada. Por lo menos un epítopo de superficie de *L. pneumophila* serogrupo 1 se vincula con la virulencia. Asimismo, tal vinculación se ha atribuido al anticuerpo monoclonal subtipo mAb2. *L. pneumophila* serogrupo 6 está implicada con mayor frecuencia en la enfermedad de los legionarios de origen nosocomial y se vincula con una evolución desfavorable.

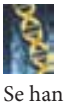

Se ha determinado la secuencia del genoma de *L. pneumophila*. Se considera que una amplia gama de transportadores de membrana dentro del genoma optimiza el empleo de nutrimentos en el agua y en el suelo. Se han identificado genes que intervienen en el establecimiento de un sitio de desarrollo intracelular en los macrófagos alveolares humanos y la replicación en microorganismos simbióticos.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DE LABORATORIO

Fiebre de Pontiac. La fiebre de Pontiac es un proceso agudo, de evolución limitada y de tipo gripal que tiene un periodo de incubación de 24 a 48 h. En la fiebre de Pontiac no se produce neumonía. Los síntomas más frecuentes son malestar, fatiga y mialgias, que se observan en 97% de los casos. La fiebre (por lo común con escalofríos) aparece en 80 a 90% de los pacientes, mientras que en 80% se produce cefalalgia. Otros síntomas (que se observan en menos de 50% de los casos) son artralgias, náusea, tos, dolor abdominal y diarrea. En ocasiones se detecta una ligera leucocitosis con predominio de neutrófilos. La recuperación completa se produce al cabo de sólo unos pocos días sin tratamiento antibiótico; unos cuantos pacientes pueden presentar laxitud durante muchas semanas después de la resolución del cuadro agudo. El diagnóstico se establece por la presencia de anticuerpos indicativos de seroconversión.

Enfermedad de los legionarios (neumonía). La enfermedad de los legionarios se suele incluir en el diagnóstico diferencial de la "neumonía atípica", junto con las infecciones producidas por *Chlamydia pneumoniae, Chlamydophila psittaci, Mycoplasma pneumoniae, Coxiella burnetii* y algunos virus. Las similitudes clínicas entre estos tipos de neumonía incluyen una tos relativamente no productiva y una incidencia baja de eliminación de esputo macroscópicamente purulento. No obstante, las manifestaciones clínicas de la enfermedad de los legionarios suelen ser más graves que las de la mayor parte de las neumonías "atípicas", y su evolución y pronóstico son más parecidos a los de la neumonía neumocócica bacteriémica que a los de la neumonía producida por otros patógenos "atípicos". Los pacientes con enfermedad de los legionarios adquirida en el medio extrahospitalario tienen una probabilidad bastante mayor que aquéllos con neumonía de otras causas de ser internados en una unidad de cuidados intensivos tras el inicio del cuadro.

El periodo de incubación de la enfermedad de los legionarios suele ser de dos a 10 días, si bien se han documentado periodos de incubación más prolongados. Los síntomas y signos van desde tos leve con febrícula hasta cuadros de estupor con infiltrados pulmonares diseminados e insuficiencia multisistémica. En las fases iniciales de la enfermedad aparecen síntomas inespecíficos como malestar, fatiga, anorexia y cefalalgia. Las mialgias y las artralgias son infrecuentes, aunque en unos pocos pacientes pueden ser inusitadamente intensas. Son infrecuentes los síntomas de las vías respiratorias superiores como la coriza.

La tos leve de la enfermedad de los legionarios es poco productiva. En ocasiones, el esputo aparece manchado con sangre. El dolor precordial (pleurítico o no pleurítico) puede ser una característica llamativa y, cuando conlleva hemoptisis, puede llevar a un diagnóstico incorrecto de embolia pulmonar. Entre 33 y 50% de los pacientes sufre disnea.

Los trastornos gastrointestinales a menudo son pronunciados; 10 a 20% de los pacientes muestra dolor abdominal, náusea y vómito. En 25 a 50% de los casos se observa diarrea (acuosa más que sanguinolenta). Las alteraciones neurológicas más frecuentes son confusión o alteraciones del estado mental; sin embargo, los síntomas neurológicos que se han observado van desde cefalalgia y letargo hasta encefalopatía.

Los pacientes con enfermedad de los legionarios tienen fiebre en casi todos los casos. En un conjunto de estudio, 20% de los pacientes presentó temperaturas superiores a 40.5°C. Se ha exagerado la importancia de la bradicardia relativa como dato diagnóstico; es infrecuente y afecta ante todo a los pacientes de mayor edad con neumonía grave. La exploración torácica muestra estertores desde las primeras fases del proceso, así como signos de consolidación a medida que evoluciona la enfermedad. La exploración abdominal puede revelar sensibilidad generalizada o circunscrita.

El cuadro clínico que se considera clásico de legionelosis **(cuadro 141-1)** sugiere el diagnóstico, pero se ha demostrado en estudios prospectivos y comparativos que estos datos suelen ser inespecíficos y que la legionelosis en realidad es idéntica a la neumonía por otras causas. En una revisión de 13 estudios de neumonía extrahospitalaria, los datos clínicos que fueron más frecuentes en la legionelosis fueron diarrea, signos neurológicos (incluso confusión) y temperatura mayor de 39°C. Asimismo se observó hiponatriemia, pruebas de la función hepática altas y hematuria con mayor frecuencia en la legionelosis. Otras anormalidades de laboratorio son elevación de la creatinfosfocinasa, hipofosfatemia, elevación de la creatinina sérica y proteinuria.

Legionelosis extrapulmonar. Debido a que la puerta de entrada para *Legionella* es el pulmón en casi todos los casos, las manifestaciones extrapulmonares se deben por lo común a la diseminación sanguínea del microorganismo desde el pulmón. En un estudio prospectivo efectuado en pacientes con enfermedad de los legionarios diagnosticados mediante el aislamiento del microorganismo a partir del esputo, se aislaron legionelas de la sangre mediante un método especial de cultivo en 38% de los casos.

Legionella ha sido identificada en el bazo, hígado y riñones en casos de enfermedad de los legionarios estudiados mediante necropsia. La localización extrapulmonar más frecuente de la legionelosis es el corazón; se han publicado muchos casos de pacientes con miocarditis, pericarditis, síndrome poscardiotomía y endocarditis sobre válvula protésica. La mayor parte de los casos son infecciones adquiridas en el medio hospitalario. En algunos pacientes sin signos manifiestos de neumonía, el microorganismo probablemente ingresó a través de una herida esternal posoperatoria que tuvo contacto con agua de la llave contaminada o a través del orificio de inserción de una cánula mediastínica. En los pacientes con inmunodepresión se ha observado sinusitis,

CUADRO 141-1 DATOS CLÍNICOS QUE SUGIEREN UNA ENFERMEDAD DE LOS LEGIONARIOS

Diarrea
Fiebre alta (>40°C)
Abundantes neutrófilos con ausencia de microorganismos en la tinción de Gram de las secreciones respiratorias
Hiponatriemia (nivel sérico de sodio <131 mg/100 ml)
Ausencia de respuesta frente a lactámicos beta (penicilinas o cefalosporinas) y antibióticos aminoglucósidos
Aparición de la enfermedad en un contexto en el que se sabe que el sistema de aporte de agua está contaminado por *Legionella*
Inicio de los síntomas durante los 10 primeros días tras el alta hospitalaria

FIGURA 141-1. Datos de la radiografía de tórax en un varón de 52 años que presentó neumonía y que más tarde recibió el diagnóstico de enfermedad de los legionarios. El paciente era un fumador con enfermedad pulmonar obstructiva crónica y cardiomiopatía alcohólica; había sido tratado con glucocorticoides. La tinción con DFA y el cultivo de esputo permitieron identificar *L. pneumophila*. Izquierda (***left, L***): radiografía anterior al proceso actual en la que se observa cardiomegalia de larga evolución. ***Centro (C)***: radiografía en el momento del ingreso en la que se observan zonas nuevas de opacificación redondeadas. Derecha (***right, R***): radiografía tomada tres días después del ingreso, durante el tratamiento con eritromicina.

peritonitis, pielonefritis, infecciones cutáneas y de los tejidos blandos, artritis séptica y pancreatitis.

Radiografía torácica. Casi todos los pacientes con enfermedad de los legionarios presentan alteraciones en la radiografía del tórax, en la que se pueden observar infiltrados pulmonares en el momento de la presentación clínica. En algunos casos de enfermedad nosocomial, la fiebre y los síntomas del aparato respiratorio preceden a la aparición de los infiltrados en la radiografía torácica. Los detalles de la radiografía de tórax son útiles para valorar la gravedad del caso puesto que presentan lesiones multilobulares y permiten vigilar el avance de la enfermedad. Sin embargo, estos datos son inespecíficos y no permiten distinguir a la legionelosis de las neumonías por otras causas. Conlleva derrame pleural en 28 a 63% de los casos al ingreso. En los pacientes inmunodeprimidos, en particular en los que reciben tratamiento con glucocorticoides, se pueden observar imágenes nodulares opacas redondeadas muy características; estas lesiones se pueden extender y cavitar (fig. 141-1). Asimismo, pueden aparecer abscesos pulmonares en personas con inmunodepresión. Es frecuente el avance de los infiltrados en la radiografía torácica, a pesar del tratamiento antibiótico, y la mejoría clínica precede a la mejoría radiológica en varios días. La desaparición completa de los infiltrados radiológicos requiere uno a cuatro meses.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la enfermedad de los legionarios requiere la realización de pruebas microbiológicas especiales (cuadro 141-2). La sensibilidad de las muestras de broncoscopia es aproximadamente la misma que la de las muestras de esputo; cuando no se pueden obtener muestras de esputo, las muestras obtenidas mediante broncoscopia pueden permitir demostrar el microorganismo. A este respecto el lavado broncoalveolar tiene mejores resultados que el lavado bronquial. Cuando existe derrame pleural es necesario efectuar una toracocentesis, y el líquido extraído debe ser estudiado mediante tinción con anticuerpo fluorescente directo (DFA), cultivo y la prueba antigénica designada para su utilización con orina (véase "Antígeno urinario" más adelante en este capítulo).

Tinción. En ocasiones, la tinción de Gram del material procedente de localizaciones normalmente estériles, como el líquido pleural o el tejido pulmonar, sugiere el diagnóstico. La tinción de Gram del esputo para detectar *Legionella* revela normalmente gran cantidad de leucocitos, pero no de microorganismos. Cuando se pueden observar, los microorganismos aparecen como bacilos pequeños, pleomórficos, gramnegativos y tenues. Los microorganismos de *L. micdadei* se pueden detectar como bacilos débil o parcialmente acidorresistentes en las muestras clínicas. En la tinción modificada para demostración de bacilos acidorresistentes se sustituye el tradicional ácido clorhídrico al 3% por ácido sulfúrico al 1%; la menor agresividad del reactivo incrementa la probabilidad de demostrar la presencia de *L. micdadei*. A menudo se ha tratado a pacientes infectados por *Legionella* de manera empírica con medicación antituberculosa, debido a la aparición de resultados falsamente positivos en los frotis teñidos para demostración de bacilos acidorresistentes.

La prueba con DFA es rápida y específica, pero tiene una sensibilidad menor que el cultivo debido a que es necesario un gran número de microorganismos para su observación microscópica. Esta prueba resulta positiva con mayor frecuencia en las fases avanzadas de la enfermedad que en sus estadios iniciales.

CUADRO 141-2 UTILIDAD DE LAS PRUEBAS DE LABORATORIO ESPECIALES PARA EL DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD DE LOS LEGIONARIOS

Prueba	Sensibilidad, %	Especificidad, %
Cultivo		
Esputo[a]	80	100
Aspirado transtraqueal	90	100
Tinción con DFA del esputo	50-70	96-99
Prueba de antígeno en orina[b]	70	100
Serología de anticuerpos[c]	40-60	96-99

[a] Utilización de múltiples medios selectivos con colorantes.
[b] Sólo para el serogrupo 1.
[c] Titulación de IgG e IgM en muestras de suero de la fase aguda y de la fase de convalecencia. Un único título ≥1:256 se considera sospechoso, mientras que la seroconversión cuádruple se considera definitiva.

Cultivo. El método definitivo para el diagnóstico de infección por *Legionella* es el aislamiento del microorganismo en secreciones respiratorias u otro tipo de muestras. Para una mayor sensibilidad se necesitan métodos selectivos múltiples BCYE. Las colonias crecen lentamente, de hecho se demoran entre tres y cinco días para ser visibles. Cuando las placas de cultivo presentan un crecimiento excesivo de otra microflora, el tratamiento previo de la muestra con ácido o calor puede incrementar en sumo grado la posibilidad de alcanzar el diagnóstico. *L. pneumophila* se aísla a menudo a partir de esputo que no es purulento macroscópica ni microscópicamente, el esputo que contiene más de 25 células epiteliales por campo de gran aumento (un dato que característicamente sugiere contaminación) todavía puede resultar útil para la demostración de *L. pneumophila*.

Detección de anticuerpos. Es necesario realizar pruebas de anticuerpos en suero de la fase aguda y de convalecencia. Si la concentración se cuadruplica el resultado es positivo; para detectar una respuesta de anticuerpos deben transcurrir unas 12 semanas. Un único título de 1:128 en un paciente con neumonía constituye un dato de sospecha (no de carácter definitivo) de enfermedad de los legionarios. La serología tiene aplicación principalmente en estudios epidemiológicos. La especificidad de la serología para las especies distintas de *L. pneumophila* no se ha esclarecido; existe reactividad cruzada con *L. pneumophila* y algunos bacilos gramnegativos.

Antígeno urinario. La titulación del antígeno soluble de *Legionella* en la orina es rápida, relativamente barata y fácil, y presenta una alta especificidad con una sensibilidad que sólo queda por detrás de la del cultivo. Se dispone en el comercio de diversos inmunoanálisis y de un análisis inmunocromatográfico rápido. Al igual que el análisis de antígeno urinario, el análisis inmunocromatográfico rápido es relativamente económico y de fácil realización. Es recomendable el empleo de pruebas de antígeno urinario en todo laboratorio clínico. Se dispone de la prueba de antígeno urinario únicamente para el serogrupo 1 de *L. pneumophila*, que produce más o menos 80% de las infecciones por *Legionella*. Se ha detectado reactividad cruzada con otros serogrupos de *L. pneumophila* u otras especies de *Legionella* hasta en 22% de muestras de orina de pacientes con casos demostrados mediante el cultivo. El antígeno en

la orina es detectable tres días después de iniciada la enfermedad clínica y desaparece en el transcurso de dos meses; la positividad puede prolongarse cuando los pacientes reciben glucocorticoides. La prueba no es afectada por la administración de antibiótico.

Métodos moleculares. La reacción en cadena de la polimerasa (*polymerase chain reaction*, PCR) con sondas de DNA, teóricamente es más sensible y específica que otros métodos. Se está valorando una sonda molecular. Está demostrado que la PCR es de alguna utilidad para la identificación de *Legionella* en los especímenes de agua ambiental. En la PCR (a diferencia del cultivo), no son posibles los vínculos epidemiológicos ya que el microorganismo patógeno infectante no está disponible para la subtipificación molecular.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Las manifestaciones patológicas constantes de la enfermedad de los legionarios están circunscritas a los pulmones. Se ha observado neumonía multifocal, con inflamación lobular en placas y consolidación multilobular extensa. Se observaron abscesos visibles con necrosis central en 20% de los casos de necropsia en un estudio. En el examen histopatológico, resulta evidente la neumonía fibrinopurulenta con alveolitis intensiva y bronquiolitis. La tinción de DFA no sólo es específica sino también es la opción más sensible para visualizar el microorganismo en los tejidos. La tinción de DFA polivalente pero no monoclonal se puede utilizar para especímenes formalinizados. El cultivo es el método preferido para el diagnóstico basado en los especímenes clínicos.

Rx INFECCIÓN POR *LEGIONELLA*

Dado que *Legionella* es un microorganismo patógeno intracelular, los antibióticos que pueden alcanzar concentraciones intracelulares que sobrepasan la concentración inhibidora mínima son los que posiblemente sean más eficaces desde el punto de vista clínico. En el **cuadro 141-3** se enumeran las dosificaciones de diversos medicamentos que se utilizan en el tratamiento de la infección por *Legionella*.

En la actualidad los macrólidos más modernos (en especial azitromicina) y las quinolonas para vías respiratorias, son los antimicrobianos preferentes y resultan eficaces como monoterapia. Si se comparan con la eritromicina, los macrólidos tienen mejor actividad *in vitro*, mayor actividad intracelular y alcanzan una concentración mayor en las secreciones respiratorias y el tejido pulmonar, y tienen menos efectos adversos. La farmacocinética de los macrólidos nuevos y las quinolonas permite además administrarlos una o dos veces al día. Las quinolonas son los antimicrobianos que se prefieren para los receptores de trasplantes, ya que tanto los macrólidos como la rifampicina tienen interacciones farmacológicas con la ciclosporina y el tacrolimús. Los estudios retrospectivos no comparativos han demostrado que las complicaciones de la neumonía son menos frecuentes y la respuesta clínica es más rápida en pacientes que reciben quinolonas que en aquellos que reciben macrólidos. Los cetólidos (telitromicina) tienen gran actividad *in vitro* y en modelos intracelulares, pero la experiencia clínica es menos extensa que con los macrólidos y las quinolonas. Agentes alternativos incluyen tetraciclina y sus análogos doxiciclina y minociclina. La tigeciclina tiene actividad *in vitro* pero se carece de experiencia clínica. Informes anecdóticos han descrito éxitos y fracasos con trimetoprim-sulfametoxazol, imipenem y clindamicina. En pacientes graves, con infiltrados pulmonares extensos, una combinación de un macrólido más nuevo o una quinolona con rifampicina, pueden considerarse el tratamiento inicial.

El tratamiento inicial se debe administrar por vía intravenosa. La respuesta clínica aparece por lo común al cabo de tres a cinco días, después de lo cual se puede pasar al tratamiento oral. La duración total recomendada del tratamiento en personas inmunocompetentes es de 10 a 14 días; puede ser apropiado un ciclo de mayor duración (tres semanas) en los pacientes con inmunodepresión y en aquéllos con enfermedad avanzada. Para la azitromicina, cuya semivida es prolongada, basta un esquema de cinco a 10 días.

En la fiebre de Pontiac se administra únicamente tratamiento sintomático y no es necesario utilizar antimicrobianos.

CUADRO 141-3 ANTIBIOTICOTERAPIA PARA LA INFECCIÓN POR *LEGIONELLA*

Agente antimicrobiano	Dosificación[a]
Macrólidos	
Azitromicina	500 mg[b] PO o IV[c] cada 24 h
Claritromicina	500 mg PO o IV[c] cada 12 h
Quinolonas	
Levofloxacina	750 mg IV cada 24 h 500 mg[b] PO cada 24 h
Ciprofloxacina	400 mg IV cada 8 h 750 mg PO cada 12 h
Moxifloxacina	400 mg[b] PO cada 24 h
Cetólido	
Telitromicina	800 mg PO cada 24 h
Tetraciclinas	
Doxiciclina	100 mg[b] PO o IV cada 12 h
Minociclina	100 mg[b] PO o IV cada 12 h
Tetraciclina	500 mg PO o IV cada 6 h
Tigeciclina	100 mg IV en carga, luego 50 mg IV cada 12 h[d]
Otras	
Trimetoprim-sulfametoxazol	160/800 mg IV cada 8 h 160/800 mg PO cada 12 h
Rifampicina[e]	100-600 mg PO o IV cada 12 h

[a] Las dosificaciones se derivan de la experiencia clínica.
[b] Los autores recomiendan duplicar la primera dosis.
[c] La formulación intravenosa (IV) no está disponible en algunos países.
[d] Se está evaluando.
[e] La rifampicina se utilizará únicamente en combinación con un macrólido o una quinolona.

PRONÓSTICO

Las tasas de mortalidad de la enfermedad de los legionarios varían con la enfermedad subyacente del enfermo y su gravedad, su situación inmunitaria, la gravedad de la neumonía y el momento de administración de los antibióticos apropiados. La mortalidad es máxima (80%) en inmunodeprimidos que no reciben tratamiento antimicrobiano apropiado al principio de la enfermedad. Con un tratamiento antibiótico apropiado y con las pautas recomendadas, la mortalidad en los pacientes inmunocompetentes con enfermedad de los legionarios extrahospitalaria oscila entre 0 y 11%; sin tratamiento, puede elevarse a 31%. En un estudio en el que se mantuvo bajo observación a los sobrevivientes de un brote extrahospitalario de legionelosis, se advirtió fatiga, síntomas neurológicos y debilidad en 63 a 75% de los pacientes 17 meses después de recibir el tratamiento.

PREVENCIÓN

Como medida de prevención de la enfermedad de los legionarios nosocomial se recomienda realizar cultivos sistemáticos ambientales del suministro de agua del hospital. Las directrices que obligan a este método proactivo se han adoptado en Dinamarca, Francia, Alemania, Italia, Países Bajos y Taiwán. Por tanto el CDC hasta el momento ha evitado esta cuestión, pero las directrices de cultivo sistemático de los departamentos de salud de Estados Unidos se han adoptado en Pittsburgh (PA), Nueva York y Maryland. Los cultivos positivos del suministro de agua obligan al empleo de pruebas de laboratorio especializadas (sobre todo cultivo en medios selectivos y la prueba de antígeno urinario) en pacientes con neumonía intrahospitalaria. Los estudios han demostrado que ni un alto grado de limpieza externa del sistema de agua ni la aplicación sistemática de medidas de mantenimiento disminuye la frecuencia o la intensidad de la contaminación con *Legionella*. Por consiguiente, los lineamientos de ingeniería y los reglamentos de construcción, aunque sistemáticamente recomendados como medidas preventivas, tienen poca repercusión en la presencia de *Legionella*.

En la actualidad es factible la desinfección de los sistemas de suministro de agua. Dos métodos han demostrado ser fiables y tener una buena rentabilidad. El método de recalentamiento y limpieza por descarga de agua requiere el calentamiento del agua de manera que la temperatura en la zona de salida sea de 70 a 80°C, con lavado de las zonas de salida con agua caliente durante por lo menos 30 min. Este método es ideal para las situaciones de urgencia. En múltiples hospitales ha demostrado ser eficaz un método comercial de ionización con cobre y plata. El dióxido de carbono y la monocloramina se están sometiendo a evaluación y los resultados preliminares son favorables. Los filtros de agua corriente han sido eficaces en zonas de pacientes con alto riesgo, como son las unidades de trasplante. La hipercloración ya no es recomendada en virtud de su costo, carcinogenicidad, efectos corrosivos en las tuberías y su eficacia no fiable.

LECTURAS ADICIONALES

Greenberg D et al: Problem pathogens: Paediatric legionellosis—implications for improved diagnosis. Lancet Infect Dis 6:529, 2006

Lettinga KD et al: Health-related quality of life and posttraumatic stress disorder among survivors of an outbreak of Legionnaires' disease. Clin Infect Dis 35:11, 2002

Modol J et al: Hospital-acquired Legionnaires' disease in a university hospital: Impact of the copper-silver ionization system. Clin Infect Dis 44:263, 2007

Muder R, Yu VL: Infection due to *Legionella* species other than *L. pneumophila*. Clin Infect Dis 35:990, 2002
Mulazimoglu L, Yu VL: Can Legionnaires' disease be diagnosed by clinical criteria? A critical review. Chest 120:1049, 2001
Pedro-Botet ML et al: Legionnaires' disease contracted from patient homes: The coming of the third plague? Eur J Clin Microbiol Infect Dis 21:699, 2002
Roig J, Pedro-Botet ML: *Legionella* spp: Community acquired and nosocomial infections. Curr Opin Infect Dis 16:45, 2003
Sabria M et al: Fluoroquinolones vs macrolides in the treatment of Legionnaires' disease. Chest 128:1401, 2005
———, Yu VL: Hospital-acquired legionellosis: Solutions for preventable infection. Lancet Infect Dis 2:368, 2002
Squier CL et al: A proactive approach to prevention of healthcare-acquired Legionnaires' disease: The Allegheny County (Pittsburgh) experience. Am J Infect Control 33:360, 2005
Tubach F et al: Emergence of *L. pneumophila* pneumonia in patients receiving tumor necrosis factor-α antagonists. Clin Infect Dis 43:e95, 2006

142 Tos ferina y otras infecciones por *Bordetella*

Scott A. Halperin

La tos ferina es una infección aguda de las vías respiratorias causada por *Bordetella pertussis*. La denominación tos ferina, que significa "tos violenta", denota adecuadamente el signo más constante y destacado de la enfermedad. El sonido inspiratorio emitido al final de un paroxismo de tos se denomina "gallo"; sin embargo, esta característica es variable, y es infrecuente en lactantes de seis meses de edad o menos, y a menudo falta en niños mayores y adultos. El nombre chino de la tos ferina es "la tos de los 100 días", que indica con precisión la evolución clínica de la enfermedad. Después de que Bordet y Gengou identificaron a *B. pertussis*, en 1906, se produjeron vacunas durante los dos decenios siguientes.

MICROBIOLOGÍA

De las nueve especies identificadas en el género *Bordetella*, sólo tres tienen importancia médica. *B. pertussis* infecta sólo al ser humano y es la especie de *Bordetella* más importante que ocasiona enfermedad en las personas. *B. parapertussis* produce una enfermedad del ser humano que es similar a la tos ferina pero que típicamente es más leve; se han documentado infecciones concomitantes con *B. parapertussis* y *B. pertussis*. *B. bronchiseptica* es un microorganismo patógeno importante de animales domésticos que produce tos en los perros, rinitis atrófica y neumonía en los cerdos, así como neumonía en los gatos. En el ser humano en ocasiones se notifican infecciones respiratorias e infecciones oportunistas. Dos especies adicionales, *B. hinzii* y *B. holmesii*, son causas raras de bacteriemia; ambas se han aislado de pacientes con sepsis, con mucha frecuencia de pacientes con inmunosupresión.

Las especies de *Bordetella* son bacilos aerobios gramnegativos pleomórficos que comparten características genotípicas. *B. pertussis* y *B. parapertussis* son las especies más similares, pero difieren en que *B. parapertussis* no expresa el gen que codifica la toxina de la tos ferina. *B. pertussis* es un microorganismo de crecimiento lento y exigente para el cultivo, que requiere un medio selectivo y que forma pequeñas colonias brillantes bifurcadas. La identificación de presunción de las colonias sospechosas se realiza con la prueba de anticuerpo fluorescente directo o mediante la aglutinación con suero específico de especie. *B. pertussis* se diferencia de las restantes especies de *Bordetella* por sus características bioquímicas y de motilidad.

Bordetella pertussis produce una amplia gama de toxinas y productos biológicamente activos de importancia en la patogenia y la inmunidad. La mayor parte de estos factores de virulencia se encuentra bajo el control de un único locus genético que regula su producción, lo que va seguido de modulación antigénica y variación de fase. Aunque estos procesos ocurren tanto *in vitro* como *in vivo*, se ignora su importancia en la biopatología del microorganismo; pueden desempeñar un papel en la persistencia intracelular y en la propagación de una persona a otra. El factor de virulencia más importante del microorganismo es la toxina de la tos ferina, compuesta de una subunidad fijadora, el oligómero B, y un protómero A enzimáticamente activo que produce una ADP-ribosilación de una proteína reguladora de unión a nucleótidos de guanina (proteína G) en las células diana, cuya consecuencia son diversos efectos biológicos. La toxina de la tos ferina posee una importante actividad mitógena, afecta a la circulación de los linfocitos y actúa de adhesina para la fijación bacteriana a las células ciliadas del epitelio respiratorio. Otros factores de virulencia y adhesinas de importancia son *hemaglutinina filamentosa*, un componente de la pared celular, y *pertactina*, una proteína de la membrana externa. Las *fimbrias* son apéndices bacterianos que también participan en la fijación bacteriana. Son los principales antígenos contra los que se dirigen los anticuerpos aglutinantes. Estos anticuerpos aglutinantes han sido históricamente el método fundamental de serotipificación de las cepas de *B. pertussis*. Otros factores de virulencia son la citotoxina traqueal, que daña el epitelio respiratorio; la toxina de adenilciclasa, que altera la función de las células inmunitarias del hospedador; la toxina dermonecrótica, que puede contribuir al daño de la mucosa respiratoria, y el lipooligosacárido, de propiedades análogas a las de otras bacterias gramnegativas.

EPIDEMIOLOGÍA

La tos ferina es una infección muy contagiosa, con tasas de ataque de 80 a 100% en contactos domésticos no vacunados y de 20% en los hogares de poblaciones bien inmunizadas. La infección se distribuye por todo el mundo y se producen brotes cíclicos cada tres a cinco años (un patrón que ha persistido a pesar de la vacunación generalizada). La tos ferina se presenta en todos los meses, aunque en América del Norte la actividad alcanza su máximo en verano y otoño.

En los países en vías de desarrollo, la tos ferina sigue siendo una causa importante de morbilidad y defunciones en lactantes. La frecuencia comunicada de esta enfermedad en todo el mundo ha disminuido como resultado de una mejor cobertura con vacunas. Sin embargo, las tasas de cobertura todavía son <50% en muchos países en vías de desarrollo **(fig. 142-1)**; la Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que 90% de la prevalencia de la tos ferina ocurre en los países en vías de desarrollo. Además, la notificación excesiva de la cobertura de la inmunización y la comunicación insuficiente de la enfermedad dan por resultado una subestimación sustancial de la prevalencia global de la tos ferina **(fig. 142-2)**. La OMS estima que en 2003 más de 17.6 millones de personas de todo el mundo se infectaron con *B. pertussis*, y ocurrieron 279 000 defunciones por tos ferina entre los niños.

Antes de la instauración de los programas de inmunización generales en los países desarrollados, la tos ferina era una de las causas infecciosas más comunes de morbilidad y decesos. En Estados Unidos, antes del decenio de 1940, se notificaban anualmente entre 115 000 y 270 000 casos de tos ferina, con una tasa anual promedio de 150 casos por 100 000 de población. Con la inmunización general en la infancia, el número de casos notificados descendió en más de 95%, y las tasas de mortalidad disminuyeron aún en forma más espectacular. En 1976 sólo se comunicaron 1 010 casos de tos ferina. No obstante, desde entonces han aumentado lentamente las tasas. En 2003, en Estados Unidos se comunicaron más de 11 600 casos de tos ferina.

Aunque se piensa en ella como una enfermedad de la infancia, la tos ferina puede afectar a personas de todas las edades, y se va identificando cada vez más como una causa de tos prolongada en adolescentes y adultos. En poblaciones no inmunizadas, la incidencia alcanza un máximo en los preescolares, y más de 50% de los niños sufren la enfermedad antes de llegar a ser adultos. En poblaciones muy inmunizadas, como las de Norteamérica, la máxima incidencia se da en lactantes de menos de un año de edad que no han completado la serie primaria de vacunación de tres dosis. Sin embargo, las tendencias recientes muestran una incidencia creciente de tos ferina en adolescentes y adultos. En Estados Unidos, entre 2001 y 2003, 23% de los pacientes tenían menos de un año de edad, 33% eran adolescentes y 23% adultos. Estas cifras respecto a los adolescentes y los adultos probablemente subestiman la enfermedad, porque en estos grupos de edad es más fácil que la enfermedad no sea identificada o no se declare. Algunos estudios sobre cuadros de tos prolongada sugieren que la tos ferina puede ser la causa de entre 12 y 30% de los casos de tos en adultos que no mejoran en el transcurso de dos semanas. En un estudio sobre la eficacia de la vacuna acelular contra tos ferina en adolescentes y adultos, la frecuencia de tos ferina en el grupo que recibió placebo fue de 3.7 a 4.5 casos por 1 000 personas por año. Si bien en este estudio prospectivo de cohortes se obtuvo un cálculo inferior al de los estudios sobre enfermedades acompañadas de tos, sus resultados de todas formas corresponden a 600 000 a 800 000 casos de tos ferina en adultos por año en Estados Unidos. Sin embargo, la morbilidad

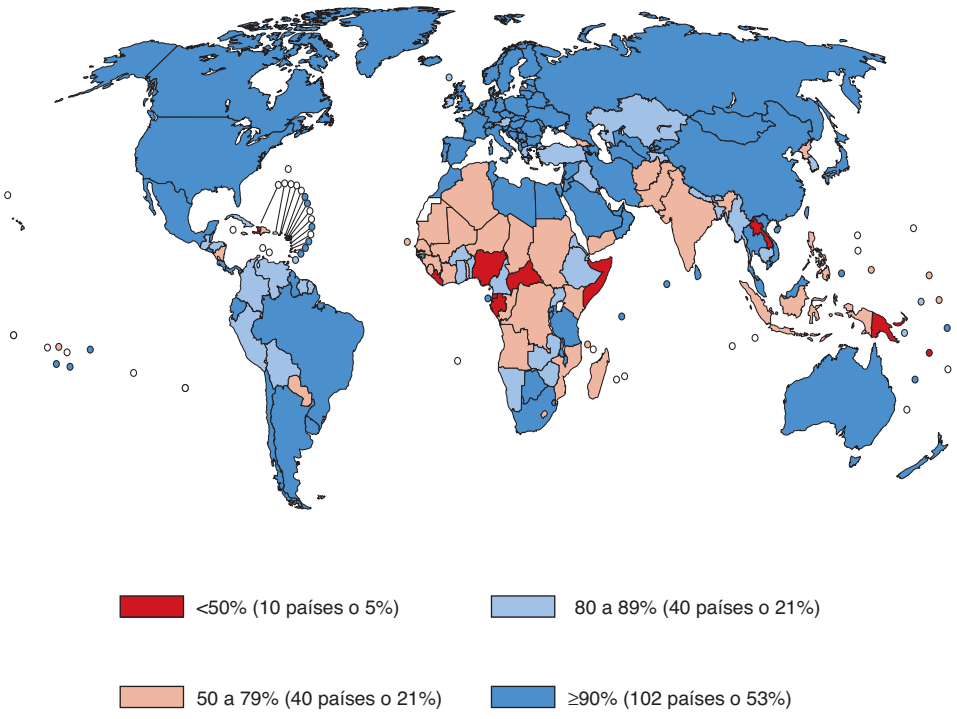

FIGURA 142-1. Cobertura de la inmunización con vacunas DTP3 (toxoide diftérico, toxoide tetánico y vacuna de la tos ferina [pertussis], tres dosis) en lactantes, 2004. *(Reimpresa con autorización de la Organización Mundial de la Salud. Fuente: WHO/IVB database, 2005. Este mapa no implica la expresión de alguna opinión por parte de las autoridades de la Organización Mundial de la Salud en lo referente a la situación legal de cualquier país, territorio, ciudad o área o en torno a la división política o establecimiento de fronteras.)*

y mortalidad graves se limitan prácticamente a los lactantes. En Canadá se produjeron 10 casos de muerte por tos ferina entre 1991 y 1998; todos los que murieron eran lactantes de seis meses de edad o menos. Aunque los niños en edad escolar son la fuente de infección en la mayor parte de los hogares, los adultos son la fuente probable en lactantes de alto riesgo, y pueden actuar como reservorio de la infección entre los años de epidemia.

PATOGENIA

La infección por *B. pertussis* se inicia por la unión del microorganismo a las células epiteliales ciliadas de la nasofaringe. La fijación está mediada por las adhesinas superficiales (p. ej., pertactina y hemaglutinina filamentosa), que se unen a proteínas de la superficie celular de la familia de la integrina, probablemente en conjunción con la toxina de la tos ferina. No se ha esclarecido por completo la contribución de las fimbrias en la adhesión o el mantenimiento de la infección. En el lugar de fijación, el microorganismo se multiplica, produciendo otras toxinas diversas que dañan localmente la mucosa (citotoxina traqueal, toxina dermonecrótica). *B. pertussis* altera las defensas del hospedador mediante la toxina de la tos ferina y la toxina de la adenilciclasa. Existe invasión celular local, con persistencia intracelular de la bacteria; sin embargo, no se produce la diseminación generalizada. Las manifestaciones sistémicas (linfocitosis) son el resultado de los efectos de las toxinas.

Se conoce mal la patogenia de las manifestaciones clínicas de la tos ferina. No se sabe qué produce la tos paroxística que constituye la característica clave de la tos ferina. Se ha propuesto que la toxina de la tos ferina tiene una participación esencial. Quienes defienden este punto de vista señalan la eficacia de la prevención de los síntomas clínicos mediante una vacuna que contiene sólo toxoide de tos ferina. Los detractores argumentan que la toxina de la tos ferina no es el factor clave, porque también se produce tos paroxística en pacientes infectados por *B. parapertussis*, que no produce esta toxina. Se piensa que los procesos neurológicos que se observan en la tos ferina, como las convulsiones y la encefalopatía, son consecuencia de la hipoxia de los paroxismos de tos o de la apnea, más que el efecto de productos bacterianos específicos. La neumonía por *B. pertussis*, que se da hasta en 10% de los lactantes con tos ferina, suele ser una infección primaria bilateral difusa. En niños mayores y en adultos con tos ferina, la neumonía se debe con frecuencia a infección bacteriana secundaria por estreptococos o estafilococos.

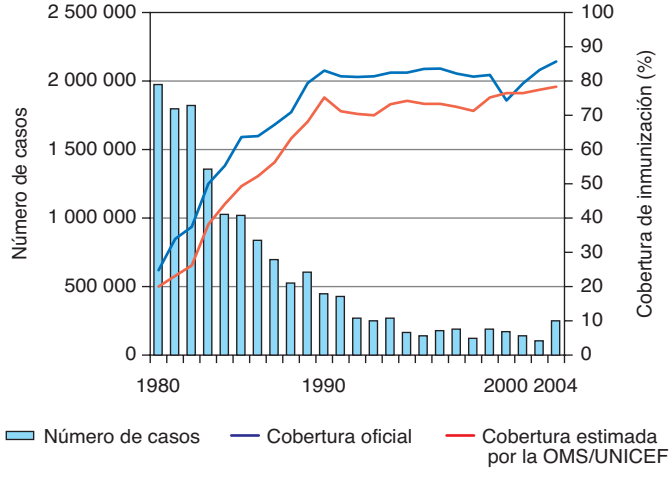

FIGURA 142-2. Incidencia anual mundial de tos ferina notificada y tasa de cobertura con DTP3 (toxoide diftérico, toxoide tetánico y vacuna de la tos ferina, tres dosis), 1980-2004. *(Reimpresa con autorización de la Organización Mundial de la Salud. Fuente: WHO/IVB database, 2005.)*

INMUNIDAD

Se piensa que en la tos ferina son importantes tanto la inmunidad humoral como la celular. Los anticuerpos contra la toxina de la tos ferina, contra la hemaglutinina filamentosa, la pertactina y las fimbrias son protectores en modelos animales. En los estudios iniciales con vacunas antitosferínicas de células enteras se encontró relación de las aglutininas antitosferínicas con la protección. No se han identificado los correlativos serológicos de la protección que confieren las vacunas de la tos ferina acelulares, aunque en los ensayos de eficacia de dos vacunas acelulares la mejor correlación con la protección la mostraban los anticuerpos contra la pertactina y las fimbrias y, en menor medida, contra la toxina de la tos ferina. La duración de la inmunidad después de la vacunación contra la tos ferina con células enteras es corta, y es poca la inmunidad que queda al cabo de 10 o 12 años. Después de una serie primaria de tres dosis para lactantes de la vacuna acelular de la tos ferina, la protección persiste durante por lo menos cinco a seis años; aún se desconoce la duración de la inmunidad después de un esquema de cuatro o cinco dosis. Aunque se dice que la inmunidad tras la infección natural dura toda la vida, las pruebas seroepidemiológicas sugieren que esto puede no ser así, y que son infecciones subclínicas intermitentes las que evitan los episodios de tos ferina clínicamente manifiesta.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La tos ferina es una enfermedad tusígena prolongada con manifestaciones clínicas que varían con la edad **(cuadro 142-1)**. Aunque no es rara en adolescentes y adultos, la tos ferina clásica muy a menudo se presenta en niños preescolares y de edad escolar. Transcurrido un periodo de incubación que dura entre siete y 10 días, se desarrolla un cuadro clínico que no se diferencia del resfriado común, y que se caracteriza por coriza, lagrimeo, tos leve, febrícula y malestar. Al cabo de una o dos semanas, esta *fase catarral* evoluciona a la *fase paroxística*: la tos se hace más frecuente y espasmódica con accesos repetidos de cinco a 10 golpes de tos, a veces en el transcurso de una única espiración. Es frecuente el vómito después de la tos, y en ocasiones se expele un tapón de moco al final de un episodio. Los accesos pueden terminar con un "gallo" audible, que se produce en la inspiración rápida, con la glotis cerrada, al final del paroxismo. En el transcurso del espasmo puede producirse una impresionante distensión de las venas del cuello, ojos saltones, prominencia de la lengua y cianosis. Los paroxismos se pueden desencadenar por el ruido, al comer o por el contacto físico. Entre los ataques el aspecto del paciente

CUADRO 142-1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA TOS FERINA, POR GRUPO DE EDAD Y SITUACIÓN DIAGNÓSTICA

	Porcentaje de pacientes		
	Adolescentes y adultos		
Característica	Con confirmación en laboratorio	Sin confirmación en laboratorio	Niños
Tos	95-100	95-100	95-100
Prolongada	60-80	60-80	60-95
Paroxística	60-90	50-90	80-95
Que trastorna el sueño	50-80	50-80	90-100
"Gallo"	10-40	5-30	40-80
Vómito tras la tos	20-50	5-30	80-90

es normal, pero se hace evidente una fatiga creciente. La frecuencia de los paroxismos es muy variable, desde varios por hora hasta cinco a 10 en todo el día. Los episodios empeoran a menudo por la noche y pueden trastornar el sueño. No es rara la pérdida de peso, por la interferencia con la toma de alimentos. La mayor parte de las complicaciones se produce durante la fase paroxística. La fiebre es infrecuente y sugiere la existencia de sobreinfección bacteriana.

Transcurridas dos a cuatro semanas, los episodios de tos se hacen menos frecuentes e intensos, y esta variación anuncia el comienzo de la *fase de convalecencia*. Esta fase puede durar de uno a tres meses y se caracteriza por la resolución gradual de los episodios de tos. Durante seis meses a un año, las infecciones víricas intercurrentes se pueden asociar al recrudecimiento de la tos paroxística.

No todos los niños que desarrollan tos ferina tienen la enfermedad clásica. Las manifestaciones clínicas en los adolescentes y adultos son con mayor frecuencia atípicas. En un estudio alemán de tos ferina en los adultos, más de dos tercios tenían tos paroxística y más de un tercio emitía el gallo. La enfermedad del adulto en Norteamérica difiere de esta experiencia: la tos puede ser intensa y prolongada pero con menor frecuencia es paroxística, y el gallo es infrecuente. El vómito con la tos es el mejor parámetro de predicción de tos ferina en la tos prolongada del adulto. Otras características que predicen la enfermedad son la tos por la noche y la exposición a otros sujetos con una enfermedad tusígena prolongada.

COMPLICACIONES

La tos ferina conlleva a menudo complicaciones, más frecuentes en lactantes que en niños mayores y adultos. A causa del aumento de la presión intratorácica que ocasionan los accesos de tos intensa, pueden producirse hemorragias subconjuntivales, hernias abdominales e inguinales, neumotórax y petequias en la cara y el tronco. Es posible la pérdida de peso por la disminución del aporte calórico. En una serie de más de 1 100 niños de menos de dos años de edad hospitalizados por tos ferina, 27.1% tuvieron apnea, 9.4% neumonía, 2.6% convulsiones y 0.4% encefalopatía; 10 niños (0.9%) murieron. La neumonía tiene una frecuencia <5% entre adolescentes y adultos y aumenta después de los 50 años de edad. A diferencia de la neumonía primaria por *B. pertussis* en los lactantes, la neumonía de los adolescentes y adultos suele deberse a una infección secundaria por microorganismos encapsulados como *Streptococcus pneumoniae* o *Haemophilus influenzae*. También se han publicado casos de neumotórax, pérdida importante de peso, hernia inguinal, fractura costal, aneurisma carotídeo y síncope por tos en adolescentes y adultos con tos ferina.

DIAGNÓSTICO

Si existen los síntomas clásicos de tos ferina, el diagnóstico no resulta difícil. Sin embargo, particularmente en niños mayores y adultos, no es fácil diferenciar las infecciones por *B. pertussis* y *B. parapertussis* de otras infecciones respiratorias basándose en el cuadro clínico. Por tanto, se debe hacer el intento de obtener la confirmación del laboratorio en todos los casos. La linfocitosis (recuento absoluto de linfocitos $>10 \times 10^9$/L) es frecuente en niños pequeños (en los que es rara en otras infecciones), pero no en adolescentes o adultos. El cultivo de las secreciones nasofaríngeas sigue siendo la norma estándar para el diagnóstico, si bien la detección de DNA mediante la reacción en cadena de la polimerasa (*polymerase chain reaction*, PCR) está reemplazando al cultivo en muchos laboratorios debido a su mayor sensibilidad y en virtud de que los resultados se obtienen con más rapidez. La mejor muestra se obtiene mediante aspiración nasofaríngea, en la cual un catéter de plástico flexible fino adaptado a una jeringa de 10 ml se introduce en la nasofaringe y se retira mientras se aplica succión con suavidad. Puesto que *B. pertussis* es muy sensible a la sequedad, las secreciones para cultivo habrán de inocularse sin demora en el medio apropiado (de Bordet-Gengou o de Regan-Lowe), y se irrigará el catéter con una solución salina amortiguada con fosfato para cultivo o para PCR, o para ambos procedimientos a la vez. Una alternativa al aspirado es un frotis nasofaríngeo con dacrón o rayón; de nuevo, la inoculación de las placas de cultivo debe ser inmediata o se utilizará un medio de transporte apropiado (p. ej., medio de carbón activado de Regan-Lowe). Los resultados de la PCR pueden obtenerse al cabo de algunas horas; los cultivos se vuelven positivos hacia el día cinco de la incubación. Es posible diferenciar *B. pertussis* y *B. parapertussis* mediante la aglutinación con antisueros específicos o mediante inmunofluorescencia directa.

Los cultivos nasofaríngeos en pacientes con tos ferina no tratada permanecen positivos durante una media de tres semanas después que comienza la enfermedad; estos cultivos se vuelven negativos a los cinco días de la instauración de tratamiento antimicrobiano apropiado. Se desconoce la duración de una PCR positiva en la tos ferina no tratada o después del tratamiento pero sobrepasa a la de los cultivos positivos. Puesto que gran parte del periodo durante el cual el microorganismo puede obtenerse de la nasofaringe se encuentra en la fase catarral, cuando no se sospecha la causa de la infección, sólo hay una pequeña ventana de oportunidad para el diagnóstico demostrado mediante cultivo. Los cultivos de lactantes y de niños pequeños son positivos con más frecuencia que los de niños de mayor edad y adultos; esta diferencia refleja la presentación más rápida del primer grupo de edad para recibir atención médica. Aunque en algunos laboratorios quizá se cuente todavía con las pruebas de anticuerpo fluorescente directo para el examen directo de las secreciones nasofaríngeas, no se deben emplear por su baja sensibilidad y especificidad.

Ante las dificultades para el diagnóstico de laboratorio de la tos ferina en adolescentes y adultos, así como en cualquier paciente que haya estado sintomático más de cuatro semanas, hoy se presta atención creciente al diagnóstico serológico. Se han desarrollado inmunoanálisis enzimáticos que detectan anticuerpos IgA e IgG contra la toxina de la tos ferina, la hemaglutinina filamentosa, la pertactina y las fimbrias, y se está evaluando su reproducibilidad. Los aumentos de dos a cuatro veces en el anticuerpo sugieren tos ferina, aunque por la existencia de cierto grado de reactividad cruzada entre algunos antígenos (como la hemaglutinina filamentosa y la pertactina) en las diferentes especies de *Bordetella* se hace difícil depender para el diagnóstico de la seroconversión de un solo tipo de anticuerpo. La presentación tardía en busca de atención médica y la inmunización previa complican también el diagnóstico serológico, porque la primera muestra obtenida puede ser de hecho una muestra de la convalecencia. Los criterios para diagnóstico serológico basados en una sola muestra de suero en comparación con los valores establecidos para la población están recibiendo cada vez más aceptación, y es probable que se dispondrá más ampliamente de los estudios serológicos para el diagnóstico de la tos ferina.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Un niño que se presenta con tos paroxística, tos emetizante y gallo probablemente sufra una infección por *B. pertussis* o *B. parapertussis*; la linfocitosis aumenta la probabilidad de que la causa sea *B. pertussis*. Se han aislado virus como el virus sincitial respiratorio y adenovirus en pacientes con tos ferina clínica, y probablemente representan coinfecciones. En adolescentes y adultos, en los que a menudo falta la tos paroxística y el gallo, el diagnóstico diferencial de los cuadros de tos prolongada es más amplio. Se debe sospechar tos ferina en una persona cuya tos no mejora en 14 días, con una tos paroxística de cualquier duración, y en presencia de cualquier síntoma respiratorio tras el contacto con un caso de tos ferina confirmado en el laboratorio. Otras causas por considerar son infecciones por *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, adenovirus, virus "gripal" (de influenza) y otros virus respiratorios. El empleo de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (*angiotensin converting enzyme*, ACE), la enfermedad reactiva de las vías respiratorias y el reflujo gastroesofágico son causas bien demostradas de tos prolongada en los adultos.

Rx TOS FERINA

ANTIBIÓTICOS. La finalidad de la antibioticoterapia en la tos ferina es erradicar la bacteria infectante de la nasofaringe; el tratamiento no modifica mayormente la evolución clínica, a menos que se administre al principio de la fase catarral. Los macrólidos son el fármaco preferente contra la tos ferina **(cuadro 142-2)**; se ha informado

CUADRO 142-2 TERAPÉUTICA ANTIMICROBIANA CONTRA LA TOS FERINA

Fármaco	Dosis diaria en adultos	Frecuencia	Duración (días)	Comentarios
Estolato de eritromicina	1-2 g	Cada 8 h	7-14	Efectos secundarios digestivos frecuentes
Claritromicina	500 mg	Cada 12 h	7	
Azitromicina	500 mg el primer día, 250 mg después	Una vez al día	5	
Trimetoprim-sulfametoxazol	160 mg de trimetoprim, 800 mg de sulfametoxazol	Cada 12 h	14	Para pacientes alérgicos a los macrólidos; la información sobre su eficacia es limitada

sobre cepas de *B. pertussis* resistentes a los macrólidos, pero son raras. En las personas alérgicas a los macrólidos la combinación de trimetoprim y sulfametoxazol constituye una buena opción.

TRATAMIENTO DE SOSTÉN. Los lactantes pequeños sufren las mayores tasas de complicaciones y de mortalidad por tos ferina; por ello, se debe ingresar en el hospital a la mayoría de los lactantes y niños mayores con enfermedad grave. Un ambiente tranquilo puede disminuir la estimulación capaz de desencadenar los paroxismos. Algunos han propugnado el empleo de agonistas adrenérgicos beta, glucocorticoides o ambos, pero su eficacia no está demostrada. Los supresores de la tos no resultan eficaces y no desempeñan algún papel en el tratamiento de la tos ferina.

MEDIDAS DE CONTROL DE LA INFECCIÓN. Los pacientes ingresados al hospital deben mantenerse en aislamiento respiratorio, con empleo de las precauciones apropiadas contra la propagación de patógenos por grandes gotitas respiratorias. Se ha de mantener el aislamiento durante cinco días después del inicio del tratamiento con eritromicina o durante tres semanas (es decir, hasta que los cultivos nasofaríngeos sean sistemáticamente negativos) en aquellos individuos que no toleran el tratamiento antimicrobiano.

PREVENCIÓN

Quimioprofilaxis. Como el riesgo de transmisión de *B. pertussis* en los hogares es alto, se recomienda en general quimioprofilaxis para los contactos domésticos de los casos de tos ferina. Aunque no está demostrada su eficacia, varios estudios epidemiológicos de brotes de tos ferina en centros y en la comunidad apoyan el empleo de la quimioprofilaxis. En el único estudio aleatorizado controlado con placebo, el estolato de eritromicina (en dosis de 50 mg/kg/día repartidos en tres dosis; dosis máxima, 1 g/día) resultó eficaz para disminuir la tos ferina confirmada bacteriológicamente en 67%; sin embargo, no hubo disminución de los casos clínicos de enfermedad. A pesar de estos resultados desalentadores, muchos autores continúan recomendando la quimioprofilaxis, en especial en hogares cuyos miembros tienen un riesgo alto de enfermedad grave (niños de menos de un año de edad). No se dispone de datos sobre el empleo de los macrólidos más nuevos en la quimioprofilaxis, pero estos medicamentos suelen utilizarse debido a su mayor tolerancia y eficacia.

Inmunización. (Véase también el cap. 116.) La clave de la prevención de la tos ferina es la inmunización activa. La vacuna contra la tos ferina ha estado disponible durante más de 80 años y su uso se extendió en Norteamérica después de 1940; los casos declarados de tos ferina han caído desde entonces más de 90%. Las vacunas de células enteras se preparan por calentamiento, inactivación química y purificación de los microorganismos de *B. pertussis* completos. Aunque son eficaces (se calcula una eficacia media de 85%, con cifras, según los productos, de entre 30 y 100%), la aplicación de las vacunas de células enteras conlleva incidentes adversos, algunos frecuentes (fiebre; dolor en el lugar de inyección, eritema y tumefacción; irritabilidad) y otros infrecuentes (convulsiones febriles, episodios de respuesta disminuida e hipotonía). Las pretendidas asociaciones entre la vacuna contra la tos ferina de células enteras y la encefalopatía, el síndrome de muerte súbita del lactante y el autismo, aunque no se han demostrado, han generado un activo grupo de presión contra la inmunización. El desarrollo de las vacunas acelulares contra la tos ferina, que son eficaces pero que producen menos reacciones, ha aliviado notablemente las preocupaciones respecto a la inclusión de la vacuna contra la tos ferina en el calendario de vacunación infantil. Aunque en el mundo todavía se utilizan ampliamente vacunas de células enteras, para la vacunación infantil se emplean sólo vacunas antitosferínicas acelulares en gran parte de los países desarrollados. En América del Norte estas vacunas se administran en una serie primaria de tres dosis a los dos, cuatro y seis meses de edad, con una más de refuerzo entre las edades de 15 y 18 meses y una complementaria entre los cuatro y seis años de edad.

Si bien se desarrolló una amplia gama de vacunas acelulares de la tos ferina, sólo algunas todavía se comercializan de manera general; todas contienen toxoide de *B. pertussis* y hemaglutinina filamentosa. Una vacuna de *B. pertussis* acelular también contiene pertactina, en tanto que otra contiene pertactina y dos tipos de fimbrias. En vista de los análisis de los estudios de eficacia de fase 3, la mayoría de los expertos han concluido que las vacunas de *B. pertussis* acelulares de dos componentes son más eficaces que las vacunas de monocomponente y que la adición de pertactina incrementa todavía más la eficacia. El agregar además fimbrias parece proporcionar algo de protección contra la enfermedad más leve. En dos estudios, la protección contra la tos ferina por las vacunas tenía una correlación máxima con la producción de anticuerpo contra pertactina, fimbrias y toxina de tos ferina.

El desarrollo de vacunas acelulares contra la tos ferina ha disparado el interés por el potencial de controlar la tos ferina en adolescentes y adultos, y por la posibilidad de que, al controlar la enfermedad en estos grupos, se facilite la protección a los lactantes demasiado jóvenes para ser inmunizados. Las vacunas de células enteras contra la tos ferina está contraindicada en individuos de siete años o más por su mala tolerancia a posibles acontecimientos adversos. Sin embargo, en ensayos clínicos realizados en adolescentes y adultos se ha demostrado que las formulaciones de las vacunas acelulares de la tos ferina para adulto son seguras, inmunógenas y eficaces y en la actualidad se recomiendan para la inmunización sistemática de estos grupos de pacientes en varios países, incluido Estados Unidos.

LECTURAS ADICIONALES

De Serres G et al: Morbidity of pertussis in adolescents and adults. J Infect Dis 182:174, 2000

Halperin SA et al: A randomized, placebo-controlled trial of erythromycin estolate chemoprophylaxis for household contacts of children with culture-positive *Bordetella pertussis* infection. Pediatrics 104:e42, 1999

——— et al: Epidemiological features of pertussis in hospitalized patients in Canada, 1991–1997: Report of the Immunization Monitoring Program—Active (IMPACT). Clin Infect Dis 28:1238, 1999

Lee GM et al: Pertussis in adolescents and adults: Should we vaccinate? Pediatrics 115:1675, 2005

Mattoo S, Cherry JD: Molecular pathogenesis, epidemiology, and clinical manifestations of respiratory infections due to *Bordetella pertussis* and other *Bordetella* subspecies. Clin Microbiol Rev 18:326, 2005

Riffelmann M et al: Pertussis PCR Consensus Group. Nucleic acid amplification tests for diagnosis of *Bordetella* infections. J Clin Microbiol 43:4925, 2005

Skowronski DM et al: The changing age and seasonal profile of pertussis in Canada. J Infect Dis 185:1448, 2002

Tan T et al: Epidemiology of pertussis. Pediatr Infect Dis J 24(Suppl):S10, 2005

Ward JI et al: APERT Study Group. Efficacy of an acellular pertussis vaccine among adolescents and adults. N Engl J Med 353:1555, 2005

Yih WK et al: The increasing incidence of pertussis in Massachusetts adolescents and adults, 1989–1998. J Infect Dis 182:1409, 2000

143 Enfermedades causadas por bacilos entéricos gramnegativos

Thomas A. Russo, James R. Johnson

CARACTERÍSTICAS GENERALES Y PRINCIPIOS

EPIDEMIOLOGÍA

Escherichia coli, Klebsiella, Proteus, Enterobacter, Serratia, Citrobacter, Morganella, Providencia, Edwardsiella y *Acinetobacter* son componentes de la flora colónica normal en seres humanos y animales, además de ser flora de diversos hábitat ambientales, como las instituciones de cuidados de largo plazo (*long-term-care facilities*, LTCF) y hospitales. Como consecuencia, excepto por ciertos patotipos de *E. coli* intestinal patógena, estos microorganismos son patógenos globales. En seres humanos sanos, *E. coli* es el bacilo gramnegativo (*gram-negative bacilli*, GNB) predominante en la flora colónica. Los GNB (sobre todo *E. coli, Klebsiella* y *Proteus*) sólo colonizan de manera temporal la orofaringe y la piel de los individuos sanos. Por el contrario, en las instituciones de cuidados de largo plazo y en los hospitales, diversos GNB surgen como la flora dominante tanto en superficies cutáneas como en mucosas, en particular en asociación al uso de antimicrobianos, enfermedad grave y hospitalización prolongada. Esta colonización puede conducir a infección posterior; por ejemplo, la colonización orofaríngea puede ocasionar neumonía.

ESTRUCTURA Y FUNCIÓN

Los bacilos gramnegativos poseen una membrana externa extracitoplásmica, una característica que comparten con las bacterias gramnegativas. Esta membrana externa está formada por una doble capa de lípidos que se asocia a proteínas, lipoproteínas y polisacáridos [capsular, lipopolisacáridos (LPS)]. La membrana externa es la superficie de contacto con el entorno de la bacteria, incluido el hospedador humano. Diversos componentes de la membrana externa son determinantes fundamentales en la patogenia y en la resistencia a los antimicrobianos.

PATOGENIA

Se necesitan múltiples factores de virulencia bacteriana para la patogenia de las infecciones causadas por GNB. La posesión de genes especializados de virulencia define los patógenos y los faculta para infectar al hospedador con eficiencia. Es claro que los hospedadores y sus patógenos se han adaptado a lo largo de la evolución, y se ha especulado que la infección es sólo un punto en la secuencia de las relaciones de evolución entre los microbios y los hospedadores. En un extremo de esta secuencia se encuentra una interacción simbiótica con los comensales (p. ej., la mitocondria, que con anterioridad era una bacteria, en el interior de las células eucariotas); en el otro extremo se encuentran resultados letales, lo que genera "una relación que concluye con la muerte" (p. ej., el virus del Ébola). Con el paso del tiempo, esta relación cercana entre el hospedador y el patógeno da lugar al surgimiento de varias estrategias redundantes, tanto del patógeno como del hospedador, que permiten que éstos mantengan su coexistencia **(cuadro 143-1)**.

Las cepas patógenas extraintestinales de *E. coli* (*extraintestinal pathogenic* strains of *E. coli*, ExPEC) y los otros géneros que se revisan en este capítulo causan infecciones fuera del intestino. Todos son patógenos extracelulares y, por tanto, comparten ciertas características patógenas. La inmunidad innata (como las actividades del complemento, los péptidos antimicrobianos y los fagocitos dedicados) y la inmunidad humoral son los principales componentes de defensa del hospedador. La susceptibilidad y la gravedad de la infección se incrementan con la disfunción o las deficiencias de estos componentes (cap. 113). Por el contrario, los rasgos de virulencia de *E. coli* patógena intestinal (es decir, las cepas que se caracterizan por causar enfermedad diarreica) son en su mayor parte diferentes de los de la que causa enfermedad extraintestinal y de otros GNB que causan infecciones extraintestinales. Esta divergencia refleja diferencias específicas de sitio en los entornos del hospedador y en los mecanismos defensivos.

Un patógeno extraintestinal dado por lo general posee múltiples adhesinas para fijarse a diversas células del hospedador (p. ej., en *E. coli*: fimbrias tipo 1, fimbrias Sfa/Foc, vellosidades P). La obtención de nutrientes (p. ej., de hierro a través de sideróforos) requiere muchos genes que son necesarios, pero no suficientes para la patogenia. La capacidad de resistir la actividad bactericida del complemento y los fagocitos en ausencia de anticuerpos (p. ej., como los conferidos por los antígenos capsulares u O de los LPS) es uno de los rasgos que definen a un patógeno extracelular. El daño hístico (p. ej., el mediado por hemolisinas en el caso de *E. coli*) puede facilitar la diseminación. Sin duda, faltan por identificarse muchos genes importantes para la virulencia y apenas empiezan a conocerse los muchos aspectos de la patogenia de las infecciones ocasionadas por GNB (cap. 114).

La capacidad de inducir choque séptico es otra característica que define a este género. Los bacilos gramnegativos son la causa más frecuente de este síndrome que llega a ser letal. La porción lipídica A de los LPS (por medio de la interacción con los receptores 4 similares a Toll del hospedador) y es probable que otros factores bacterianos también estimulan una respuesta proinflamatoria del hospedador que, si es excesiva, ocasiona estado de choque (cap. 265).

Existen múltiples variantes antigénicas (serotipos) en la mayor parte de los géneros de GNB. Por ejemplo, hay más de 150 antígenos específicos para O y más de 80 antígenos capsulares en *E. coli*. Esta variabilidad antigénica, que permite la evasión inmunitaria y las infecciones recurrentes por diversas cepas de la misma especie, ha impedido el desarrollo de vacunas (cap. 116).

SÍNDROMES INFECCIOSOS

Ciertas cepas de *E. coli* han evolucionado a patógenos intestinales estrictos, y causan gastroenteritis por diversos mecanismos patógenos singulares, pero la manifestación predominante de enfermedad son las infecciones extraintestinales causadas por GNB entéricos. Según el hospedador y el patógeno, casi cualquier órgano o cavidad corporal puede ser infectado por una GNB. *E. coli* y (en menor grado) *Klebsiella* y *Proteus* causan la mayor parte de las infecciones extraintestinales por GNB y se encuentran entre los patógenos más virulentos de este grupo. Sin embargo, los otros géneros se tornan cada vez más importantes, en particular en residentes de instituciones de cuidados de largo plazo y en pacientes hospitalizados. Esta mayor importancia se debe en gran medida a la resistencia intrínseca o adquirida a los antimicrobianos de estos microorganismos y al aumento del número de individuos con alteración o trastornos en las defensas del hospedador. La tasa de mortalidad es significativa en muchas infecciones por GNB y se correlaciona con la gravedad de la enfermedad. Problemas especiales son la neumonía y la bacteriemia (de cualquier origen) cuando se complican con insuficiencia orgánica (septicemia grave), con estado de choque o con ambos; las tasas de mortalidad asociadas son de 20 a 50%.

DIAGNÓSTICO

El aislamiento de GNB de sitios anatómicos que suelen estar estériles casi siempre implica infección, en tanto que su aislamiento de sitios no estériles, en particular de heridas abiertas y el aparato respiratorio requieren correlación clínica para diferenciar la colonización de la infección. La identificación tentativa con pruebas de laboratorio mediante la fermentación de lactosa y la producción de indol (descrita más adelante en este capítulo para cada género), que por lo general es posible antes de la identificación final del microorganis-

CUADRO 143-1 INTERACCIONES DE *E. COLI* PATÓGENA EXTRAINTESTINAL CON EL HOSPEDADOR HUMANO UN MODELO PARA LAS BACTERIAS GRAMNEGATIVAS PATÓGENAS EXTRACELULARES, EXTRAINTESTINALES

Objetivo de la bacteria	Obstáculos del hospedador	Solución bacteriana
Fijación extraintestinal	Flujo de orina, limpieza mucociliar	Múltiples adhesinas (p. ej., fimbrias tipo 1, Sfa/Foc, pilosidades P)
Obtención de nutrientes para el crecimiento	Secuestro de nutrientes (p. ej., hierro a través de almacenamiento intracelular y captación extracelular a través de lactoferrina y transferrina)	Destrucción celular (p. ej., hemolisinas); múltiples mecanismos para la competencia por el hierro extracelular (p. ej., sideróforos) y otros nutrientes
Evitación inicial de la actividad bactericida del hospedador	Complemento, células fagocíticas, péptidos antimicrobianos	Polisacáridos capsulares, lipopolisacáridos
Transmisión	¿?	Daño al tejido por irritación lo que da origen a incremento de la excreción (p. ej., toxinas como las hemolisinas)
Evitación tardía de la actividad bactericida del hospedador	Inmunidad adquirida (p. ej., anticuerpos específicos), tratamiento con antibióticos	¿? Entrada a las células, adquisición de resistencia a los antimicrobianos

mo y de establecer las susceptibilidades antimicrobianas, puede guiar el tratamiento antimicrobiano empírico.

INFECCIONES CAUSADAS POR BACILOS ENTÉRICOS GRAMNEGATIVOS

(Véase también el cap. 127.) Las pruebas acumuladas indican que el inicio del tratamiento antimicrobiano empírico apropiado en las etapas iniciales de la evolución de las infecciones por GNB (en particular infecciones graves) origina mejores resultados. Es necesario que el médico esté familiarizado con los patrones de resistencia antimicrobiana en GNB entéricos para seleccionar el tratamiento empírico correcto. Los perfiles de resistencia antimicrobiana de GNB varían con la especie, la ubicación geográfica, el uso regional de antimicrobianos y el sitio del hospital [p. ej., unidades de cuidados intensivos (*intensive care units,* ICU) o áreas de hospitalización]. A la fecha, los fármacos activos fiables contra GNB entéricos son, en su mayor parte, los carbapenémicos (p. ej., imipenem), la amikacina (un aminoglucósido), la cefepima, una cefalosporina de cuarta generación y piperacilina-tazobactam.

Las lactamasas β, que desactivan a los compuestos lactámicos β, son los mediadores más importantes de la resistencia a estos fármacos en GNB. La disminución de la permeabilidad, la eliminación activa de los fármacos lactámicos β o ambos mecanismos, aunque menos frecuentes, pueden ocurrir solos o en combinación con resistencia mediada por lactamasas β. Las lactamasas β de amplio espectro median la resistencia a muchas penicilinas y cefalosporinas de primera generación y con frecuencia son expresadas por GNB entéricos. Estas enzimas son inhibidas por fármacos como el clavulanato. Las lactamasas β de amplio espectro (*extended-spectrum beta-lactamases,* ESBL) confieren resistencia a los mismos fármacos que las lactamasas β de amplio espectro y a cefalosporinas de tercera generación, aztreonam y (en algunos casos) a cefalosporinas de cuarta generación.

La adquisición de genes que codifican ESBL por medio de plásmidos transferibles se está incrementando en los GNB de todo el mundo, con tasas que varían en gran medida incluso entre los distintos hospitales de una zona determinada. A la fecha, las ESBL son más frecuentes en *Klebsiella pneumoniae, K. oxytoca* y *E. coli,* pero también se producen (y tal vez se pasen por alto) en *Enterobacter, Citrobacter, Proteus, Serratia* y otras GNB entéricas. A la fecha, la prevalencia regional de GNB productor de ESBL disminuye en el siguiente orden: América Latina > Pacífico occidental > Europa > Estados Unidos y Canadá. Los GNB que producen ESBL son más frecuentes en los hospitales (más en las unidades de cuidados intensivos que en las áreas hospitalarias), pero en fechas recientes ha surgido fuera del hospital. Los brotes epidémicos hospitalarios ocasionados por cepas productoras de ESBL se han asociado al uso extenso de cefalosporinas de tercera generación, en particular ceftazidima. Los carbapenémicos son los lactámicos β más fiables contra cepas que expresan ESBL. Los GNB que expresan ESBL también pueden poseer mutaciones de porina que producen una menor captación de cefalosporinas y combinaciones de lactámicos β/inhibidores de las lactamasas β. Así, ESBL produce cepas que pueden considerarse resistentes a todas las penicilinas, cefalosporinas y aztreonam.

Las *lactamasas β AmpC* confieren resistencia a los mismos sustratos que las ESBL además de las cefamicinas, un subgrupo de cefalosporinas de segunda generación. Las enzimas AmpC resisten a la inhibición inducida por los inhibidores de las lactamasas β. Las lactamasas β AmpC cromosómicas constitutivas se encuentran en casi todas las cepas de *Enterobacter, Serratia, Citrobacter, Proteus vulgaris, Providencia, Morganella* y *Acinetobacter,* lo que ocasiona resistencia a las aminopenicilinas, cefazolina y cefoxitina. Además, algunas cepas de *E. coli, K. pneumoniae* y otras enterobacterias han adquirido plásmidos que contienen genes de lactamasas β AmpC. La cefepima es una cefalosporina de cuarta generación estable a las lactamasas β AmpC y constituye una opción terapéutica apropiada si se excluye la presencia simultánea de microorganismos con lactamasas β de espectro ampliado.

Las *carbapenemasas* confieren resistencia a los mismos fármacos que las ESBL más cefamicinas y carbapenémicos. A la fecha, los GNB entéricos productores de carbapenemasas son poco comunes. En Estados Unidos se han encontrado cepas de *Klebsiella* y *Enterobacter* que poseen carbapenemasas por medio de plásmidos transferibles y que muestran resistencia a fluoroquinolonas y aminoglucósidos. La tigeciclina (una glicilciclina, una nueva clase de antimicrobianos) y las polimixinas (fármacos de último recurso por su potencial toxicidad) son los fármacos más activos *in vitro,* pero no se ha demostrado su eficacia clínica.

La resistencia a las fluoroquinolonas por lo general se debe a alteraciones del sitio diana (girasa de DNA, topoisomerasa IV o ambas), con o sin disminución de la permeabilidad, expulsión activa o protección del sitio diana. La resistencia a las fluoroquinolonas se está incrementando entre los GNB; 20 a 80% de los GNB entéricos producen ESBL y son resistentes a las fluoroquinolonas. A la fecha, este tipo de fármacos se considera poco fiable para el tratamiento empírico de infecciones por GNB en pacientes con enfermedades graves.

No todos los laboratorios clínicos realizan detección de ESBL, los protocolos de detección son escasos y no existen pruebas recomendadas que identifiquen lactamasas β AmpC o carbapenemasas. Por estas razones, hay subregistro de los mecanismos de resistencia y es importante valorar la respuesta clínica al tratamiento además de tomar en consideración los datos de susceptibilidad *in vitro.*

Dado que la prevalencia de la resistencia a múltiples fármacos en GNB entéricas se ha incrementado, es razonable (según los resultados de susceptibilidad) combinar fármacos para el tratamiento empírico de las infecciones por GNB en individuos con enfermedades graves. Las pruebas clínicas que sustentan esta aseveración son escasas, pero el tratamiento combinado puede incrementar la eficacia antimicrobiana o disminuir el surgimiento de resistencias en algunas circunstancias. Además, el drenaje de abscesos y la eliminación de cuerpos extraños infectados a menudo son necesarios para la curación.

Los GNB con frecuencia ocasionan infecciones polimicrobianas, y en tales casos es incierto el papel específico de cada patógeno (cap. 157). Algunos GNB son más patógenos que otros, pero por lo general es prudente, en la medida de lo posible, elaborar un régimen antimicrobiano eficaz contra todos los GNB identificados, ya que algunos pueden producir enfermedad por sí mismos.

PREVENCIÓN

(Véase también el cap. 125.) Es una medida fundamental que el personal dedicado a la atención de la salud siga los protocolos de lavado de manos y administre los antimicrobianos de manera apropiada para prevenir infecciones y evitar el desarrollo adicional de resistencia antimicrobiana. Asimismo, evitar el empleo de dispositivos a permanencia que predisponen a infecciones causadas por GNB (p. ej., catéteres urinarios o intravasculares, sondas endotraqueales) disminuye el riesgo de infección.

INFECCIONES POR *ESCHERICHIA COLI*

CEPAS COMENSALES

Casi todas las variantes comensales de *E. coli*, que constituyen la mayor parte de la flora intestinal facultativa normal de los seres humanos, confieren beneficios al hospedador (p. ej., resistencia a la colonización con microorganismos patógenos). Estas cepas por lo general carecen de rasgos especializados de virulencia que permitan que cepas extraintestinales e intestinales patógenas de *E. coli* causen enfermedad fuera del tubo digestivo o en el interior del mismo, respectivamente. Sin embargo, incluso cepas comensales de *E. coli* pueden ocasionar infecciones extraintestinales en presencia de factores agravantes, como un cuerpo extraño (p. ej., catéteres urinarios), inmunodepresión del hospedador (p. ej., anomalías anatómicas o funcionales como de las vías urinarias o de la vía biliar o bien, inmunodepresión sistémica) o un inóculo que contenga grandes cantidades de una mezcla de diversas especies bacterianas (p. ej., contaminación fecal de la cavidad peritoneal).

CEPAS PATÓGENAS EXTRAINTESTINALES (ExPEC)

La mayor parte de *E. coli* aislada de infecciones sintomáticas en las vías urinarias, el torrente sanguíneo, el líquido cefalorraquídeo, el aparato respiratorio y la cavidad peritoneal (peritonitis bacteriana espontánea) puede diferenciarse de las cepas patógenas intestinales y de las comensales de *E. coli* gracias a sus perfiles de virulencia distintivos (cuadros 143-1 y 143-2) y de sus antecedentes filogenéticos. Las cepas ExPEC también pueden causar infección de las heridas quirúrgicas, osteomielitis y miositis, pero el número de casos evaluados hasta la fecha es muy pequeño para la valoración fiable de las proporciones.

Al igual que *E. coli* comensal (pero a diferencia de *E. coli* patógena intestinal) las cepas ExPEC a menudo se encuentran en la flora intestinal normal y no causan gastroenteritis en los seres humanos. La adquisición de una cepa ExPEC por el hospedador es un prerrequisito para la infección por ExPEC, pero no es un paso limitante como lo es la penetración de una cepa ExPEC a partir del sitio de colonización (p. ej., colon, vagina, orofaringe) hacia un sitio extraintestinal que es estéril en condiciones normales (p. ej., vías urinarias, cavidad peritoneal o pulmones). Las cepas ExPEC han adquirido genes que codifican diversos factores de virulencia extraintestinal y que permiten que las bacterias causen infecciones fuera del tubo digestivo tanto en hospedadores sanos como con inmunodepresión (cuadro 143-1). Estos genes de virulencia son, en su mayor parte, diferentes de aquellos que permiten que las cepas patógenas intestinales causen enfermedad diarreica. Todos los grupos de edad, todos los tipos de hospedadores y casi todos los órganos y sitios anatómicos son susceptibles a la infección por ExPEC. Los hospedadores que antes eran sanos y que se infectan con ExPEC pueden sufrir enfermedad grave o fallecer; sin embargo, los resultados adversos son más frecuentes en presencia de enfermedades concomitantes y en anomalías de las defensas del hospedador. *E. coli* es la bacteria entérica gramnegativa que causa infección extraintestinal con mayor frecuencia en pacientes ambulato-

CUADRO 143-2 *E. COLI* PATÓGENA INTESTINAL

Patotipo[a]	Epidemiología	Síndrome clínico[b]	Rasgo molecular que lo define	Elemento genético participante[c]
STEC	Alimentos, agua, persona a persona; todas las edades, países industrializados	Colitis hemorrágica, síndrome hemolítico-urémico	Toxina Shiga	Stx-1 similar a λ o Stx-2 que codifica un bacteriófago
ETEC	Alimentos, agua; en niños pequeños y viajeros a países en vías de desarrollo	Diarrea del viajero	Enterotoxinas termolábil y termoestable, factores de colonización	Plásmidos de virulencia
EPEC	Transmisión persona a persona; niños pequeños y recién nacidos en países en vías de desarrollo	Diarrea acuosa	Adherencia localizada, fijación y lesiones que destruyen el epitelio intestinal	Plásmido de factor de adherencia de EPEC de islas de patogenicidad (loci para el borramiento de enterocitos)
EIEC	Alimentos, agua; niños que viven en países en vías de desarrollo o viajeros a dichos sitios	Disentería	Invasión de las células del epitelio del colon, multiplicación intracelular, diseminación de células a células	Múltiples genes que contienen sobre todo plásmidos de gran virulencia
EAEC	¿? Alimentos, agua; niños que viven en países en vías de desarrollo o viajeros a dichos sitios; todas las edades, países industrializados	Diarrea del viajero, diarrea aguda, diarrea persistente	Adherencia agregativa/difusa, factores de virulencia regulados por AggR	Cromosomas o genes de adherencia asociados a plásmidos y toxinas

[a] STEC, *E. coli* productora de toxina Shiga; ETEC, *E. coli* enterotoxígena; EPEC, *E. coli* enteropatógena; EIEC, *E. coli* enteroinvasora; EAEC, *E. coli* enteroagregativa.
[b] Síndromes clásicos, véase el texto para detalles del espectro de la enfermedad.
[c] La patogenia es multigénica e incluye otros genes además de los enumerados.

rios, en individuos internados en instituciones de cuidados de largo plazo y en personas hospitalizadas. La diversidad y el impacto médico y económico de las infecciones por ExPEC son evidentes si se tienen en cuenta los siguientes síndromes específicos.

Síndromes infecciosos extraintestinales • ***INFECCIÓN DE VÍAS URINARIAS (UTI).*** Las vías urinarias son el sitio más frecuente de infección por ExPEC. Es una infección muy común en pacientes ambulatorios y compone casi el 1% de las consultas en Estados Unidos; ocupan el segundo lugar después de las infecciones de vías respiratorias bajas entre las infecciones que son indicación para hospitalización. Es mejor considerar a las infecciones de vías urinarias (*urinary tract infections*, UTI) como un síndrome clínico (p. ej., cistitis no complicada, pielonefritis y UTI relacionadas con catéter) y en el contexto de hospedadores específicos (p. ej., premenopáusicas, hospedadores con inmunodepresión; cap. 282). *E. coli* es el patógeno aislado más común en todos los síndromes de UTI/combinaciones de hospedadores. Cada año en Estados Unidos *E. coli* causa 85 a 95% de los casi seis a ocho millones de episodios de cistitis no complicada en premenopáusicas, y se calcula que representa un costo directo en atención a la salud cercano a 1 000 millones de dólares. Además, 20% de las mujeres con episodios iniciales de cistitis desarrollan recurrencias frecuentes (de 0.3 a >20 por año).

La cistitis no complicada, el síndrome más común de UTI aguda, se caracteriza por disuria, polaquiuria y dolor suprapúbico. La fiebre y el dolor dorsal sugieren progresión a pielonefritis. La fiebre tarda cinco a siete días en resolverse por completo con el tratamiento apropiado en pacientes con pielonefritis. La fiebre alta persistente o con incrementos graduales acompañada de neutrófilos es indicación para valoración en busca de absceso intrarrenal a perirrenal o bien, obstrucción de las vías urinarias. El daño al parénquima renal y la pérdida de la función durante la pielonefritis ocurren sobre todo con obstrucción urinaria. Las embarazadas corren un riesgo inusualmente alto de desarrollar pielonefritis, la cual puede tener resultados adversos sobre el embarazo. Como consecuencia, la detección y el tratamiento prenatales de la bacteriuria asintomática son medidas habituales. La infección prostática es una complicación potencial de la UTI en varones. El diagnóstico y el tratamiento de UTI se describen en el capítulo 282, y debe ajustarse al individuo, la naturaleza y el sitio de la infección y los patrones locales de susceptibilidad antimicrobiana.

INFECCIÓN ABDOMINAL Y PÉLVICA. El abdomen/pelvis es el segundo sitio más frecuente de infección extraintestinal por *E. coli*. Ocurren una amplia variedad de síndromes clínicos en esta región anatómica, como peritonitis aguda por contaminación fecal, peritonitis bacteriana espontánea, peritonitis relacionada con diálisis, diverticulitis, apendicitis, abscesos intraperitoneales o viscerales (hepático, pancreático, esplénico), seudoquistes pancreáticos infectados y colangitis infecciosa con o sin colecistitis. En las infecciones intraabdominales, *E. coli* puede aislarse ya sea sola (como ocurre a menudo) o en combinación con otras bacterias anaerobias facultativas o bacterias de la flora intestinal (cap. 121).

NEUMONÍA. *E. coli* no suele considerarse una causa de neumonía (cap. 251). Además, las GNB entéricas ocasionan sólo 2 a 5% de los casos de neumonía extrahospitalaria (*community-acquired pneumonia*, CAP), en parte porque los microorganismos colonizan en forma transitoria la orofaringe de una escasa proporción de individuos sanos. Sin embargo, las tasas de colonización bucal con *E. coli* y otras GNB se incrementan con la gravedad de la enfermedad y con el uso de antibióticos. Así, los GNB son causa común de neumonía en individuos internados en instituciones de cuidados de largo plazo y son la causa más común de neumonía nosocomial (60 a 70% de los casos) (cap. 125), en particular en individuos recién operados e internados en la unidad de cuidados intensivos. La infección pulmonar suele adquirirse por la aspiración de volúmenes pequeños, pero en ocasiones ocurre a través de diseminación hematógena, en cuyo caso pueden observarse infiltrados nodulares multifocales. Es común la necrosis hística, tal vez ocasionada por citotoxinas producidas por los GNB. Pese a las variaciones significativas entre las diferentes instituciones hospitalarias, *E. coli* suele ser el tercero o cuarto bacilo gramnegativo aislado con mayor frecuencia en la neumonía nosocomial, y causa casi 5 a 8% de los episodios en estudios realizados en Europa y en Estados Unidos. Sin importar el tipo de hospedador, la neumonía por GNB entéricos es una enfermedad grave con tasas altas de mortalidad general y como causa directa de muerte (20 a 60 y 10 a 20%, respectivamente).

MENINGITIS. (Véase también el cap. 376.) *E. coli* es una de las dos principales causas de meningitis neonatal (la otra es el estreptococo del grupo B). La mayor parte de las cepas causales posee el antígeno capsular K1. Después del primer mes de vida es poco común la meningitis por *E. coli* y surge en forma predominante en casos de rotura de las meninges por la anatomía o traumatismo o bien, en presencia de cirrosis. En individuos con cirrosis, las meninges tal vez estén colonizadas como consecuencia de la mala depuración hepática de la bacteriemia de la vena porta.

CELULITIS/INFECCIÓN MUSCULOESQUELÉTICA. *E. coli* con frecuencia contribuye a la infección de las úlceras por decúbito y en ocasiones a la infección de las úlceras y heridas de las extremidades inferiores en pacientes diabéticos y en otros hospedadores con deterioro neurovascular. La osteomielitis secundaria a diseminación por contigüidad puede ocurrir en estas situaciones. Además, *E. coli* a veces causa celulitis o infección de sitios con quemaduras o heridas quirúrgicas, en particular cuando la infección se origina cerca del perineo. La osteomielitis adquirida por vía hematógena, en particular de los cuerpos vertebrales, más a menudo es causada por *E. coli* de lo que suele apreciarse; este microorganismo causa hasta 10% de los casos en algunas series (cap. 120). *E. coli* en ocasiones causa infección asociada a dispositivos ortopédicos o artritis séptica y rara vez causa miositis hematógena. La miositis o la fascitis de la porción proximal de las extremidades inferiores ocasionada por *E. coli* es indicación para realizar una valoración en busca de un origen abdominal con diseminación por contigüidad.

INFECCIÓN ENDOVASCULAR. Pese a ser una de las causas más frecuentes de bacteriemia, rara vez hay implantes de *E. coli* en válvulas cardiacas naturales

o protésicas. Si el microorganismo se implanta en válvulas naturales, por lo general lo hace cuando hay enfermedad valvular previa. La infección de aneurismas e injertos vasculares por *E. coli* son poco comunes.

INFECCIONES DIVERSAS. *E. coli* puede causar infección en casi cualquier órgano y sitio anatómico. A veces produce mediastinitis posoperatoria o sinusitis complicada y con poca frecuencia ocasiona endoftalmitis o absceso cerebral.

BACTERIEMIA. La bacteriemia por *E. coli* puede originarse de infección primaria en cualquier sitio extraintestinal. Además, la bacteriemia primaria por *E. coli* puede provenir de dispositivos intravasculares percutáneos o por una biopsia prostática transrectal o bien ser una consecuencia de incremento de la permeabilidad de la mucosa intestinal, que se observa en recién nacidos en casos de neutropenia y en mucositis inducida por quimioterapia, traumatismos y quemaduras. En términos generales, una proporción similar de casos de bacteriemia por *E. coli* se origina fuera y dentro del hospital. En la mayor parte de los estudios, *E. coli* y *Staphylococcus aureus* son las bacterias de importancia clínica aisladas más a menudo; *E. coli* se aísla en 17 a 37% de los casos y es el bacilo gramnegativo aislado con mayor frecuencia en la sangre en pacientes ambulatorios, en personas internadas en unidades de cuidado a largo plazo y en hospitales. El aislamiento de *E. coli* de la sangre casi siempre tiene importancia clínica y por lo general se acompaña de síndrome séptico, septicemia grave (disfunción inducida por septicemia en al menos un órgano o aparato o sistema) o choque séptico (cap. 265). Los cálculos basados en estimaciones conservadoras de la contribución proporcional de *E. coli* a la septicemia grave (es decir, 17% de los casos) se traduce en casi 40 000 muertes en los pacientes afectados en Estados Unidos en el año 2001.

Las vías urinarias son la fuente más común de bacteriemia por *E. coli* y representan casi 50 a 66% de los episodios. La bacteriemia que se origina en las vías urinarias es en particular común en caso de pielonefritis, obstrucción de las vías urinarias o exploración instrumental de las mismas en presencia de orina infectada. El abdomen es el segundo origen más común y explica 25% de los episodios. La obstrucción biliar (cálculos, tumores) y la perforación intestinal evidente causan la mayor parte de los casos, pero algunas causas intraabdominales (p. ej., abscesos) se caracterizan por su curso asintomático y suele ser necesaria la identificación por medio de estudios de imagen (p. ej., tomografía computadorizada [*computed tomography*, CT]). Por lo tanto, el médico debe tener precaución al designar a las vías urinarias como el origen de la bacteriemia por *E. coli* en ausencia de signos y síntomas característicos de UTI. Otras fuentes de bacteriemia por *E. coli* incluyen infecciones en tejidos blandos, hueso, pulmones y catéteres intravasculares.

Diagnóstico. Las cepas de *E. coli* que causan infección extraintestinal por lo general crecen en medios de cultivo aerobios y anaerobios en 24 h con los medios de cultivo habituales y se identifican con facilidad por la microbiología clínica con base en los criterios bioquímicos habituales. Más de 90% de las cepas ExPEC fermentan lactosa con rapidez y son positivos para indol.

Rx INFECCIONES EXTRAINTESTINALES POR *E. COLI*

En el pasado, la mayor parte de *E. coli* aislada era muy susceptible a los antimicrobianos de amplio espectro. Por desgracia, esta situación ha cambiado. En términos generales, la frecuencia de resistencia a ampicilina impide su uso empírico, incluso en infecciones extrahospitalarias. La prevalencia de resistencia a las cefalosporinas de primera generación y al trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX) se está incrementando en las cepas adquiridas fuera del hospital en Estados Unidos (con tasas actuales de 10 a 40%) e incluso son mayores fuera de Estados Unidos. Hasta fechas recientes, TMP-SMX era el fármaco preferido para el tratamiento de la cistitis no complicada en muchas regiones geográficas. El uso empírico continuado de TMP-SMX producirá de manera predecible la disminución de las tasas de curación, pero el cambio a gran escala a fármacos alternativos (p. ej., fluoroquinolonas) sólo acelerará el surgimiento de resistencias diseminadas a estos antimicrobianos, como ya ocurrió en algunas regiones geográficas. La resistencia a las fluoroquinolonas se ha incrementado en forma estable en la última década; en el periodo entre 2002 a 2005, las tasas de prevalencia eran de 5 a 20% en Estados Unidos e incluso más altas en otras regiones geográficas. La prevalencia de resistencia es mayor en situaciones donde se utiliza la profilaxis con fluoroquinolonas en forma amplia (p. ej., en pacientes con leucemia, individuos que reciben trasplantes y pacientes con cirrosis) así como en instituciones de cuidados de largo plazo y hospitales. Entre las cepas resistentes a quinolonas se ha notificado una prevalencia significativa de resistencia simultánea a amoxicilina/ácido clavulánico y piperacilina (30 a 40%). La prevalencia de resistencia simultánea a cefalosporinas más avanzadas (segunda, tercera y cuarta generación), monobactámicos (p. ej., aztreonam), piperacilina-tazobactam y aminoglucósidos diferentes a amikacina se está incrementando, pero en términos generales es inferior a 10%. Los carbapenémicos (p. ej., imipenem) y la amikacina son los fármacos que en potencia serán los más activos. Aunque hay poca experiencia clínica relacionada, la tigeciclina y la polimixina B (fármaco de último recurso por sus posibles efectos tóxicos) son muy activos *in vitro*.

CEPAS PATÓGENAS INTESTINALES

Ciertas cepas de *E. coli* son capaces de causar enfermedad diarreica. En los capítulos 122, 135 y 146 a 149 se revisan otros patógenos intestinales de importancia. Al menos en los países industrializados, rara vez se encuentran cepas patógenas intestinales en la flora fecal de personas sanas y en esencia parecen ser patógenos estrictos. Estas cepas han evolucionado a una capacidad especial para causar enteritis, enterocolitis y colitis cuando el hospedador las ingiere en cantidades suficientes. Existen al menos cinco patotipos distintos de *E. coli* patógena intestinal: 1) *E. coli* productora de toxina Shiga (*Shiga toxin-producing E. coli*, STEC)/*E. coli* enterohemorrágica (*enterohemorrhagic E. coli*, EHEC), 2) *E. coli* enterotoxígena (*enterotoxigenic* E. coli, ETEC), 3) *E. coli* enteropatógena (*enteropathogenic* E. coli, EPEC), 4) *E. coli* enteroinvasora (*enteroinvasive* E. coli, EIEC) y 5) E. coli enteroagregativa (*enteroaggregative* E. coli, EAEC). Otros patotipos incluyen *E. coli* con adherencia difusa (*diffusely adherent* E. coli, DAEC) y *E. coli* con citodesprendimiento. La transmisión ocurre en forma predominante por medio de alimentos y agua contaminados con ETEC, STEC, EIEC y tal vez EAEC y por diseminación persona a persona de EPEC (y en ocasiones STEC/EHEC). La acidez gástrica confiere cierta protección contra la infección; por tanto, las personas con disminución del ácido gástrico tienen susceptibilidad especial. Los seres humanos son el reservorio principal (excepto por STEC/EHEC); el tipo de hospedadores parece depender de factores de inserción específicos de especie. Existe cierta superposición, pero cada patotipo posee una combinación singular de rasgos de virulencia que dan origen a mecanismos distintivos de patogenia intestinal (cuadro 143-2). Estas cepas son incapaces en gran medida de causar enfermedad fuera del tubo digestivo. Excepto en el caso de STEC/EHEC y quizá EAEC, la enfermedad por este grupo de patógenos ocurre sobre todo en países en vías de desarrollo.

***E. coli* productora de toxina Shiga y enterohemorrágica.** Las cepas STEC/EHEC constituyen un grupo nuevo de patógenos que causan colitis hemorrágica y síndrome hemolítico-urémico (*hemolytic-uremic syndrome*, HUS). Varios brotes epidémicos grandes han sido consecuencia del consumo de carne y otros alimentos mal cocidos (p. ej., espinacas frescas) y han recibido atención significativa de los medios de comunicación. El serotipo más prominente es O157:H7, pero los serogrupos O6, O26, O55, O91, O103, O111, O113 y OX3 se han asociado a estos síndromes. La capacidad de STEC/EHEC de producir toxina Shiga (Stx2, Stx1 o ambas) o toxinas relacionadas son un factor decisivo en la expresión de la enfermedad clínica. Las cepas de *Shigella dysenteriae* que producen toxina Stx relacionada con Shiga pueden causar el mismo síndrome. La Stx2 parece ser más importante que Stx1 en el desarrollo de HUS. Todas las toxinas Shiga estudiadas a la fecha son multímeros compuestos por una subunidad enzimática A activa y cinco subunidades B idénticas que median la fijación a las globoceramidas. La subunidad A degrada una adenina del rRNA 28S de las células del hospedador, con lo que inhibe de manera irreversible la función ribosómica. Por lo tanto, la toxina Shiga pertenece a la clase de toxinas conocidas como *proteínas que desactivan ribosomas*.

Otros factores, como la tolerancia al ácido y adherencia, son necesarios para la patogenicidad completa en las cepas de STEC. La mayor parte de bacterias aisladas que causa la enfermedad posee un loci genómico para "el borramiento de enterocitos" (*locus for enterocyte effacement*, LEE). Este mecanismo patógeno se describió por primera vez en cepas EPEC y contiene genes que median la adherencia a las células del epitelio intestinal. Las cepas EHEC pertenecen al subgrupo de cepas STEC que poseen stx_1, stx_2 o ambas, además de locus para borramiento de enterocitos.

Los rumiantes domesticados, en particular el ganado y los terneros jóvenes actúan como reservorio importante para STEC/EHEC. La carne molida (el origen alimentario más común de cepas STEC/EHEC) a menudo se contamina durante el procesamiento. Además, el estiércol del ganado o de otros animales que se utiliza como fertilizante puede contaminar productos agrícolas (papas, lechuga, espinaca, coles, manzanas) y los desechos fecales pueden contaminar el agua. Se calcula que se necesitan menos de 10^3 unidades formadoras de colonias (*colony-forming units*, CFU) de STEC/EHEC para causar enfermedad. Por lo tanto, no sólo cifras bajas de bacterias en alimentos o en la contaminación ambiental (p. ej., agua deglutida

mientras se nada) producen la enfermedad, sino también la transmisión de persona a persona (p. ej., en guarderías o en instituciones de cuidados de largo plazo) es una vía importante para la diseminación secundaria. También pueden surgir infecciones relacionadas con el laboratorio. Las enfermedades por este grupo de patógenos ocurren en forma de brotes epidémicos y como casos espontáneos, con incidencia máxima en los meses de verano.

A diferencia de otros patotipos intestinales, STEC/EHEC causa infecciones con mayor frecuencia en países industrializados que en regiones en vías de desarrollo. Las cepas O157:H7 son la cuarta causa de diarrea bacteriana en Estados Unidos (después de *Campylobacter, Salmonella* y *Shigella*). La colonización del colon y quizá del íleon ocasiona síntomas después de un periodo de incubación de tres a cuatro días. Pueden desarrollarse edema colónico y diarrea secretora al inicio, pero las características distintivas de EHEC/STEC son diarrea con sangre macroscópica (detectada por medio de anamnesis o de la exploración) en más de 90% de los casos. Hay dolor abdominal significativo y es común la presencia de leucocitos en heces (70% de los casos), en tanto que la fiebre no es tan frecuente; la ausencia de fiebre a menudo ocasiona que se consideren en el diagnóstico enfermedades no infecciosas (p. ej., intususcepción y enfermedad intestinal isquémica o inflamatoria). En ocasiones, las infecciones causadas por *Clostridium difficile, Campylobacter* y *Salmonella* se manifiestan en forma similar. La enfermedad por EHEC/STEC casi siempre cede en forma espontánea y dura de cinco a 10 días. Esta infección puede complicarse con síndrome hemolítico urémico (HUS), que ocurre dos a 14 días después de la diarrea en 2 a 8% de los casos y más a menudo afecta a personas muy jóvenes o ancianos. Se calcula que más de 50% de los casos de HUS en Estados Unidos son causados por EHEC/STEC. Esta complicación tal vez esté mediada por la translocación sistémica de toxinas Shiga. Los eritrocitos pueden actuar como portadores de Stx a las células endoteliales ubicadas en los vasos pequeños del riñón y el cerebro. El desarrollo posterior de microangiopatía trombótica (quizá con efectos mediados en forma directa por toxinas sobre varias células no endoteliales) con frecuencia ocasiona manifestaciones como fiebre, trombocitopenia, insuficiencia renal y encefalopatía. La tasa de mortalidad con diálisis es <10%, pero puede persistir disfunción renal y neurológica.

***E. coli* enterotoxígena.** En los países tropicales o en desarrollo, ETEC es la principal causa de diarrea endémica. Después del destete, los niños de dichas localidades con frecuencia experimentan varios episodios de infección por ETEC durante los primeros tres años de vida. La incidencia de la enfermedad disminuye con la edad, un patrón que se correlaciona con el desarrollo de inmunidad de la mucosa a factores de colonización (es decir, adhesinas). En los países industrializados, la infección por lo general ocurre después de viajar a áreas endémicas. ETEC es el microorganismo causal más común de la diarrea del viajero y ocasiona de 25 a 75% de los casos. La incidencia de la infección disminuye si se evita el consumo de alimentos y líquidos que pueden estar contaminados (cap. 117). La infección por ETEC es poco frecuente en Estados Unidos, pero han surgido brotes epidémicos secundarios al consumo de alimentos importados de áreas endémicas. Se necesita un inóculo grande (10^6 a 10^{10} CFU) para producir la enfermedad. Después de la ingestión de agua o alimentos contaminados (en particular, alimentos mal cocidos, con cáscara o no refrigerados) ocurre adherencia intestinal mediada por factores de colonización en el lapso de 12 a 72 horas.

La enfermedad es mediada sobre todo por una toxina termolábil (*labile toxin*, LT-1) o por una toxina termoestable (*stable toxin*, STa) que causa la secreción neta de líquido mediante la activación de la ciclasa de adenilato (LT-1) o de la ciclasa de guanilato (STa) en el yeyuno e íleon. El resultado es diarrea acuosa acompañada por dolor abdominal cólico. La LT-1 está formada por subunidades A y B que tienen similitud estructural y funcional con la toxina del cólera. La unión fuerte de la subunidad B al ganglióside GM1 de las células del epitelio intestinal conduce a la translocación intracelular de la subunidad A, la cual funciona como ribosiltransferasa de difosfato de adenosina (*adenosine diphosphate*, ADP). La STa madura es un péptido de 18 a 19 aminoácidos cuya actividad biológica está mediada por la unión a la ciclasa de guanilato C, que se encuentra en el borde en cepillo de la membrana de los enterocitos; esta unión ocasiona el incremento de las concentraciones intracelulares de monofosfato de guanosina (*guanosine monophosphate*, GMP) cíclico. Por lo general no hay cambios histopatológicos en el intestino delgado, pero se manifiesta con evacuaciones con moco, sangre y células inflamatorias, además de fiebre. La enfermedad va desde trastorno leve hasta síndrome similar al cólera que pone en riesgo la vida. Los síntomas casi siempre ceden en forma espontánea (por lo común duran tres días), pero la infección puede ocasionar morbilidad y mortalidad significativas cuando hay acceso limitado a los servicios de salud y cuando el individuo afectado es un niño pequeño o desnutrido.

***E. coli* enteropatógena.** EPEC causa enfermedad sobre todo en niños pequeños, incluidos los recién nacidos. El primer patotipo identificado de *E. coli* como causa de enfermedad diarreica fue EPEC, que causó brotes epidémicos de diarrea infantil (como algunos brotes en cuneros de áreas hospitalarias) en países industrializados durante las décadas de 1940 y 1950. A la fecha, las infecciones por EPEC son una causa poco común de diarrea en los países desarrollados, pero son una causa importante en lactantes en los países en vías de desarrollo (tanto en su presentación esporádica como epidémica). La alimentación al seno materno disminuye la incidencia de infecciones por EPEC. Puede ocurrir diseminación rápida de persona a persona. Una vez colonizado el intestino delgado, los síntomas aparecen después de un breve periodo de incubación (uno o dos días). La adherencia localizada al inicio conduce a la destrucción característica de las microvellosidades, con formación de placas deprimidas ricas en actina. Los mecanismos de producción de diarrea son motivo de investigación continua. Las heces diarreicas a menudo contienen moco pero no sangre. La diarrea por EPEC suele resolverse en forma espontánea (con duración de cinco a 15 días), pero puede persistir por semanas.

***E. coli* enteroinvasora.** EIEC es una causa relativamente poco común de diarrea, y muy pocas veces se identifica en Estados Unidos, aunque se han descrito unos cuantos brotes epidémicos relacionados con alimentos. En los países desarrollados es poco frecuente la enfermedad esporádica y suele detectarse en niños y viajeros. EIEC comparte muchas características clínicas y genéticas con *Shigella*; sin embargo, a diferencia de esta bacteria, EIEC produce enfermedad sólo con inóculos grandes (10^8 a 10^{10} CFU), con inicio gradual después de un periodo de incubación de uno a tres días. Se cree que al inicio las toxinas inducen diarrea secretora en el intestino delgado. Más tarde, después de la colonización e invasión de la mucosa colónica se continúa la replicación con diseminación de célula a célula, lo que produce colitis inflamatoria que se caracteriza por fiebre, dolor abdominal, tenesmo y heces escasas que contienen moco, sangre y células inflamatorias. Los síntomas por lo general ceden en forma espontánea (en siete a 10 días).

***E. coli* enteroagregativa y con adherencia difusa.** EAEC se ha descrito sobre todo en países en vías de desarrollo y en niños pequeños. No obstante, un estudio reciente indica que puede ser una causa relativamente común de diarrea en todos los grupos de edad en los países industrializados. EAEC se ha identificado cada vez con mayor frecuencia como una causa importante de diarrea del viajero. Se necesita un inóculo grande para la infección, la cual se manifiesta con diarrea acuosa, en ocasiones prolongada. *In vitro*, los microorganismos exhiben un patrón difuso o en "enladrillado" de adherencia a las células epiteliales. Los factores de virulencia que tal vez contribuyan a la enfermedad están regulados en parte por el activador de transcripción AggR e incluyen las fimbrias de adherencia agregativa ([*aggregative adherence fimbriae*, AAF]/I-III) y las enterotoxinas Pet, EAST-1, Shet1 y Shet2. Algunas cepas de DAEC, pero no todas, son capaces de causar enfermedad diarreica, sobre todo en niños de dos a seis años de edad en algunos países en desarrollo. Las adhesinas Afa/Dr pueden contribuir a la fisiopatología de la infección.

Diagnóstico. Un método práctico para la valoración de individuos con diarrea es diferenciar los casos inflamatorios de los no inflamatorios (cap. 122). ETEC, EPEC y DAEC son causas poco frecuentes de diarrea no inflamatoria en Estados Unidos; en fechas recientes se ha descrito a EAEC como causa de diarrea en dicho país. El diagnóstico de estas infecciones requiere análisis especializados que no se encuentran disponibles en forma sistemática y para los cuales rara vez hay indicación porque la enfermedad cede en forma espontánea. ETEC causa la mayor parte, y EAEC una pequeña parte, de los casos de diarrea no inflamatoria del viajero. No suele ser necesario el diagnóstico definitivo. El tratamiento antimicrobiano empírico (o sintomático), junto con la rehidratación constituye un método terapéutico razonable. Si la diarrea persiste pese al tratamiento, deben realizarse estudios en busca de *Giardia* o *Cryptosporidium* (o, en hospedadores con inmunodepresión, otros agentes microbianos). El diagnóstico de infección con EIEC, una causa poco común de diarrea inflamatoria en Estados Unidos, también requiere análisis especializados. Sin embargo, la valoración de la infección por STEC/EHEC en particular cuando se notifica una diarrea sanguinolenta es apropiada. La detección de cepas de *E. coli* que no fermentan sorbitol, con serotipificación para O157

es el método al que se recurre más a menudo para detectar STEC/EHEC, pero las pruebas de toxina Shiga o de genes de toxina son más sensibles, específicas y rápidas. Este último método ofrece otra ventaja: detecta STEC/EHEC diferente a O157 y cepas O157:H7 que fermentan sorbitol, que serían difíciles de identificar de otra manera. Las pruebas de inmunosorbencia ligada a enzimas, los estudios que se basan en el DNA y los análisis de citotoxicidad se encuentran en diversas etapas de desarrollo y es probable que surjan como estándares para el diagnóstico.

INFECCIONES INTESTINALES POR *E. COLI*

La base del tratamiento para todos los síndromes diarreicos es la sustitución de agua y electrólitos (cap. 122). La administración de antibióticos profilácticos para prevenir la diarrea del viajero es una medida que debe desalentarse en términos generales, en especial por las tasas altas de resistencia antimicrobiana. Sin embargo, en pacientes selectos (p. ej., aquellos que no pueden darse el lujo de una enfermedad de corta duración o con mayor susceptibilidad a las infecciones), el uso de rifaximina, un antibiótico no absorbible y bien tolerado, es una opción razonable. Cuando no hay sangre o moco en las heces, los pacientes que inician el tratamiento de la diarrea del viajero en etapas tempranas con quinolonas o azitromicina reducen la duración de la enfermedad, y el uso de loperamida puede detener los síntomas en unas cuantas horas (cap. 122). La disentería causada por EIEC cede en forma espontánea, pero el tratamiento acelera la resolución de los síntomas, en particular en casos graves. El tratamiento antimicrobiano para infecciones por STEC/EHEC (cuya presencia se sugiere por diarrea sanguinolenta sin fiebre) debe evitarse, porque los antibióticos pueden incrementar la incidencia de HUS (tal vez porque aumenta la producción/liberación de Stx).

INFECCIONES POR *KLEBSIELLA*

Klebsiella pneumoniae es la bacteria más importante del género *Klebsiella* desde el punto de vista médico y causa infecciones nosocomiales, extrahospitalarias y adquiridas en instituciones de cuidados de largo plazo. *K. oxytoca* es un patógeno predominante en las instituciones de cuidados de largo plazo y en ambientes hospitalarios. Las subespecies de *K. pneumoniae, rhinoscleromatis* y *ozaenae* suelen aislarse de pacientes en climas tropicales. El género *Klebsiella* es prevalente en el entorno y coloniza superficies mucosas de mamíferos. En los seres humanos, las tasas de colonización de *K. pneumoniae* son de 5 a 35% en el colon y de 1 a 5% en la orofaringe; la piel suele colonizarse en forma transitoria. En las instituciones de cuidados de largo plazo y en los hospitales también ocurre colonización con *K. oxytoca* y las tasas de portadores son significativas tanto en el personal como en los pacientes. El modo predominante de adquisición es la diseminación de persona a persona. *Klebsiella* se asocia a neumonía extrahospitalaria, sobre todo en individuos alcohólicos. No obstante, la mayor parte de las infecciones por *Klebsiella* ocurre en instituciones de cuidados de largo plazo y en hospitales. *Klebsiella* causa una amplia variedad de infecciones extraintestinales, similares a las causadas por *E. coli*. Sin embargo, las infecciones extraintestinales por *Klebsiella* surgen con una incidencia más baja en todos los sitios, excepto el aparato respiratorio, tal vez por diferencias en las tasas de colonización y rasgos de virulencia específicos para el sitio. Las cepas resistentes a los antibióticos han causado varios brotes epidémicos de infecciones nosocomiales en las unidades de cuidados intensivos (ICU) y los cuneros. Los síndromes clínicos más frecuentes son neumonía, infección de vías urinarias, infección abdominal, infección de sitios quirúrgicos, infección de tejidos blandos y bacteriemia posterior. La subespecie *rhinoscleromatis* de *K. pneumoniae* es el microorganismo causal del rinoescleroma, una infección granulomatosa de progresión lenta (con duración de meses o años) de la mucosa de las vías respiratorias superiores que causa necrosis y en ocasiones obstrucción de los conductos nasales. La subespecie *ozaenae* de *K. pneumoniae* se ha implicado en la rinitis atrófica crónica en casos poco comunes de enfermedad invasora en hospedadores con inmunodepresión.

SÍNDROMES INFECCIOSOS

Neumonía. *K. pneumoniae* ocasiona sólo una pequeña proporción de los casos de neumonía extrahospitalaria (cap. 251). La neumonía extrahospitalaria por *K. pneumoniae* ocurre sobre todo en hospedadores con enfermedades subyacentes (p. ej., alcoholismo, diabetes o neumopatías crónicas). Al igual que en todas las neumonías por GNB entéricos, casi siempre se observa la producción de esputo purulento y datos de enfermedad de los espacios aéreos. La presentación inicial con infección menos extensa es más frecuente que la descripción clásica con infiltrado lobular y prominencia de las cisuras. La necrosis pulmonar, el derrame pleural y el empiema pueden ocurrir con la progresión de la enfermedad. La infección pulmonar tiene lugar sobre todo en residentes de instituciones de cuidados de largo plazo y en pacientes hospitalizados por las altas tasas de colonización orofaríngea. La ventilación mecánica es un factor de riesgo importante.

Infección de vías urinarias. *K. pneumoniae* ocasiona sólo de 1 a 2% de los episodios de infección de vías urinarias en individuos sanos, pero de 5 a 17% de los episodios de los casos complicados, lo que incluye infecciones asociadas a catéteres urinarios a permanencia.

Infección abdominal. *Klebsiella* causa numerosas infecciones abdominales similares a las causadas por *E. coli*, pero se aísla con menos frecuencia en tales infecciones. No obstante, en fechas recientes la incidencia de absceso hepático causado por *Klebsiella* (en su mayor parte por cepas de serotipo capsular K1) se ha incrementado en Taiwán y en otras partes del mundo. La diabetes parece ser un factor de riesgo importante. Es frecuente la bacteriemia asociada, y da origen a complicaciones metastásicas (p. ej., endoftalmitis y abscesos pulmonar, renal y en el sistema nervioso central).

Otras infecciones. La celulitis por *Klebsiella* o la infección de los tejidos blandos con mayor frecuencia afecta tejidos desvitalizados (p. ej., úlceras por decúbito o en diabéticos y sitios de quemaduras) y a hospedadores con inmunodepresión. *Klebsiella* causa algunos casos de infección en el sitio quirúrgico, endoftalmitis hematógena (en especial la relacionada con absceso hepático) y sinusitis nosocomial, así como algunos casos de osteomielitis en los tejidos blandos contiguos, miositis y meningitis (en el periodo neonatal o después de neurocirugía).

Bacteriemia. Las infecciones por *Klebsiella* en cualquier sitio pueden producir bacteriemia. Las infecciones de las vías urinarias, del aparato respiratorio y del abdomen (en especial el absceso hepático) causan cada una de 15 a 30% de las bacteriemias por *Klebsiella*. Las infecciones relacionadas con dispositivos intravasculares causan otro 5 a 15% de los episodios y los sitios quirúrgicos e infecciones diversas, el resto. *Klebsiella* causa septicemia en los recién nacidos y bacteriemia en los individuos neutropénicos. Al igual que otros GNB entéricos, en términos generales *Klebsiella* rara vez causa endocarditis o infección endovascular.

DIAGNÓSTICO

Klebsiella se aísla con facilidad y se identifica en el laboratorio. Estos microorganismos por lo general fermentan lactosa, aunque las subespecies *rhinoscleromatis* y *ozaenae* no fermentan azúcares y son negativas para indol.

INFECCIONES POR *KLEBSIELLA*

Klebsiella pneumoniae y *K. oxytoca* tienen perfiles de resistencia a antibióticos que son muy similares. Estas especies muestran resistencia intrínseca a ampicilina y ticarcilina. Datos del *National Nosocomial Infections Surveillance System* (NNIS) indican que 20.6% de los pacientes de la ICU fueron infectados con cepas resistentes a cefalosporinas de tercera generación en el año 2003, un incremento de 47% en comparación con las cifras de 1998 a 2002. Se han notificado incluso tasas más altas fuera de Estados Unidos. Esta creciente resistencia está mediada sobre todo por ESBL codificadas por plásmidos. Además, tales plásmidos por lo general codifican la resistencia a aminoglucósidos, tetraciclinas y TMP-SMX. La resistencia a las combinaciones de lactámicos β/inhibidores de las lactamasas β y cefalosporinas de segunda generación, independientes de los plásmidos que contienen ESBL también se ha descrito con frecuencia creciente. La prevalencia de resistencia a quinolonas es de 15 a 20% en términos generales y de 50% en las cepas que contienen ESBL. Dado que no es conveniente tratar estas últimas cepas con penicilinas o cefalosporinas y que la resistencia a las quinolonas a menudo se asocia a ESBL, en los tratamientos empíricos de infecciones graves relacionadas con *Klebsiella* es prudente el tratamiento con amikacina, carbapenémicos o tigeciclina (para la cual las tasas de resistencia son, en términos generales, menores de 10% en Estados Unidos). No obstante, la experiencia clínica con tigeciclina es escasa y este método de tratamiento asume que continúa la baja prevalencia de carbapenemasas. Puede considerarse la administración de polimixina B contra las cepas de alta resistencia, pero es un medicamento de último recurso por sus posibles efectos tóxicos.

INFECCIONES POR *PROTEUS*

P. mirabilis causa 90% de las infecciones por el género *Proteus*, las cuales surgen en ámbitos extrahospitalarios, instituciones de cuidados de largo plazo

y en hospitales. *P. vulgaris* y *P. penneri* se asocian sobre todo a infecciones adquiridas en instituciones de cuidados de largo plazo o en hospitales. El género *Proteus* es parte de la flora colónica normal de una amplia variedad de mamíferos, aves, peces y reptiles. La capacidad de estos GNB para generar histamina a partir de peces contaminados explica por qué se les ha implicado en la fisiopatología del envenenamiento por peces (cap. 391). *P. mirabilis* coloniza seres humanos sanos (prevalencia de 50%), en tanto que *P. vulgaris* y *P. penneri* han sido aislados sobre todo de individuos con enfermedades subyacentes. Las vías urinarias son con mucho el sitio más común de infección por *Proteus*, con adhesinas, flagelos, proteasa de IgA y ureasa como los principales factores para la virulencia urinaria. Con menos frecuencia *Proteus* causa infección en otros sitios extraintestinales.

SÍNDROMES INFECCIOSOS

Infección de vías urinarias (UTI). La mayor parte de las infecciones por *Proteus* se origina en las vías urinarias. *P. mirabilis* causa de 1 a 2% de los casos de UTI en mujeres sanas, en tanto el género *Proteus* en su conjunto causa sólo 5% de UTI nosocomiales. Sin embargo, *Proteus* causa sólo de 10 a 15% de los casos de UTI complicada, sobre todo en los casos asociados a cateterismo; en situaciones de cateterismo a largo plazo, la prevalencia de UTI por *Proteus* es de 20 a 45%. La mayor prevalencia se debe en parte a la producción bacteriana de ureasa, la cual hidroliza la urea a amonio y produce la alcalinización de la orina. Ésta a su vez conduce a la precipitación de compuestos orgánicos e inorgánicos, con la formación de estruvita y cristales de carbonato de apatita, la formación de biopelícula sobre los catéteres y el desarrollo de cálculos. *Proteus* se asocia a cálculos y biopelícula; por lo tanto, casi siempre puede erradicarse sólo con la eliminación de los cálculos o de los catéteres. Con el paso del tiempo pueden formarse cálculos coliformes que conducirán a la obstrucción e insuficiencia renal. Así, las muestras de orina con alcalinidad inexplicada deben ser cultivadas en busca de *Proteus*, y la identificación de dicha bacteria es indicación para valoración en busca de urolitiasis.

Otras infecciones. *Proteus* a veces causa neumonía (sobre todo en los internos de instituciones de cuidados de largo plazo o en los pacientes hospitalizados), sinusitis nosocomial, abscesos intraabdominales, infección de la vía biliar, infección del sitio quirúrgico, de tejidos blandos (en especial úlceras de decúbito y en diabéticos) y osteomielitis (sobre todo por contigüidad); en casos poco frecuentes puede causar miositis. Además, en ocasiones *Proteus* causa meningitis neonatal (en cuyo caso la fuente más común es el ombligo); esta enfermedad a menudo se complica por el desarrollo de un absceso cerebral. También puede ocurrir absceso cerebral otógeno.

Bacteriemia. La mayor parte de bacteriemias por *Proteus* se origina en las vías urinarias; sin embargo, cualquiera de los sitios menos comunes de infección, así como los dispositivos intravasculares, también son posibles fuentes. Es rara la infección endovascular. El género *Proteus* es la causa ocasional de septicemia en recién nacidos y de bacteriemia en pacientes neutropénicos.

Diagnóstico

Proteus se aísla e identifica con facilidad en los laboratorios. La mayor parte de las cepas es negativa para lactosa, produce H_2S y muestra una motilidad característica en dirección radial en las placas de agar. *P. mirabilis* es negativo para indol, en tanto que *P. vulgaris* y *P. penneri* son positivos para indol.

℞ INFECCIONES POR *PROTEUS*

P. mirabilis suele ser susceptible a la mayor parte de los fármacos antimicrobianos con excepción de la tetraciclina, la polimixina B y la tigeciclina. Casi 10 a 50% de las cepas han adquirido resistencia a la ampicilina y a cefalosporinas de primera generación. En términos generales, de 10 a 15% de los aislados de *P. mirabilis* son resistentes a las quinolonas; 5% de los aislados en Estados Unidos producen ESBL. *P. vulgaris* y *P. penneri* muestran una mayor resistencia farmacológica en comparación con *P. mirabilis*. La resistencia a la ampicilina y a las cefalosporinas de primera generación es la regla, y de 30 a 40% de los aislados son resistentes a las quinolonas. Hasta en 30% de los aislados hay pérdida de la represión de una lactamasa β AmpC cromosómica inducible (que no está presente en *P. mirabilis*). El imipenem y las cefalosporinas de cuarta generación (p. ej., la cefepima), la amikacina y el TMP-SMX muestran excelente actividad contra el género *Proteus* (de 90 a 100% de los aislados son susceptibles).

INFECCIONES POR *ENTEROBACTER*

E. cloacae y *E. aerogenes* causan la mayor parte de las infecciones por el género *Enterobacter* (de 65 a 75 y de 15 a 25%, respectivamente); *E. sakazakii* y *E. gergoviae* se aíslan con menos frecuencia (1 y <1% de los aislados de *Enterobacter*, respectivamente). *Enterobacter* causan sobre todo infecciones nosocomiales e infecciones relacionadas con la atención a la salud. El microorganismo es muy prevalente en alimentos, fuentes ambientales (como los equipos de las instituciones de salud) y una amplia variedad de animales. Unos cuantos seres humanos sanos están colonizados, pero el porcentaje se incrementa en forma significativa en los individuos hospitalizados y en los que están internados en instituciones de cuidados de largo plazo. La colonización es un factor importante para la infección, pero también ocurre introducción directa por medio de catéteres intravenosos (IV) (p. ej., soluciones intravenosas o monitores de presión contaminados). En el género *Enterobacter* se ha desarrollado resistencia significativa a los antibióticos y ha contribuido al surgimiento de estos microorganismos como patógenos nosocomiales prominentes. Los individuos que han recibido tratamiento antibiótico con anterioridad, que tienen enfermedades concomitantes y que han sido tratados en la ICU se encuentran en mayor riesgo de sufrir la infección. *Enterobacter* causa varias infecciones extraintestinales similares a las descritas para otros bacilos gramnegativos.

SÍNDROMES INFECCIOSOS

Los síndromes observados con mayor frecuencia incluyen neumonía, UTI (en particular relacionados con el catéter), infección relacionada con dispositivos intravasculares, infección del sitio quirúrgico e infección abdominal (sobre todo posoperatoria o relacionada con dispositivos como endoprótesis biliares). Con menos frecuencia se encuentran sinusitis nosocomial, meningitis relacionada con procedimientos neuroquirúrgicos (como el uso de monitores de presión), osteomielitis y endoftalmitis después de cirugía oftálmica. *E. sakazakii* se asocia a meningitis/septicemia neonatal (en particular en lactantes prematuros); también se ha implicado como fuente de infección a la fórmula láctea contaminada, lo que a menudo se complica con absceso cerebral o ventriculitis. La bacteriemia puede ser consecuencia de la infección en cualquiera de estos sitios. En la bacteriemia por *Enterobacter* de origen poco claro, debe pensarse en la contaminación de medicamentos o soluciones intravenosos, hemoderivados, soluciones para lavado de catéter, monitores de presión y equipos de diálisis, en particular en brotes epidémicos. *Enterobacter* también puede causar bacteriemia en pacientes neutropénicos. Es poco frecuente la endocarditis por *Enterobacter*, la cual tiene lugar sobre todo en asociación al uso de drogas intravenosas ilegales o válvulas protésicas.

DIAGNÓSTICO

Enterobacter se identifica y aísla con facilidad en el laboratorio. La mayor parte de las cepas es positiva para lactosa y negativa para indol.

℞ INFECCIONES POR *ENTEROBACTER*

Existe resistencia antimicrobiana significativa entre las cepas de *Enterobacter*. La ampicilina y las cefalosporinas de primera y segunda generación tienen poca o ninguna actividad. El uso generalizado de las cefalosporinas de tercera generación ha ocasionado la selección de cepas que han perdido la represión para la producción de lactamasa β AmpC, la cual confiere resistencia para la cefalosporinas de tercera generación, monobactámicos (p. ej., aztreonam) y, con frecuencia, combinaciones de lactámicos β/inhibidores de la lactamasa β. Puede surgir resistencia durante el tratamiento; en un estudio se documentó el surgimiento de resistencia en 20% de los pacientes. La resistencia debe considerarse una posibilidad cuando ocurra deterioro clínico después de mejoría inicial y debe evitarse la administración de cefalosporinas de tercera generación para el tratamiento de infecciones graves por *Enterobacter*. Datos del NNIS de 2003 identificaron resistencia a cefalosporinas de tercera generación en 31% de los aislados de pacientes de la ICU. La cefepima es estable, incluso en presencia de lactamasa β AmpC; de forma que es una opción apropiada para el tratamiento de las infecciones por *Enterobacter* en ausencia de ESBL coexistente. No obstante, la prevalencia de la producción de ESBL en *Enterobacter* (en particular *E. cloacae*) se ha incrementado en 5 a 30%. Tales cepas son de difícil tratamiento. Por fortuna, en Estados Unidos el imipenem, la amikacina y las quinolonas conservan, en términos generales, excelente actividad (de 90 a 99% de los aislados son susceptibles). Aunque la experiencia clínica es escasa, la tigeciclina muestra alta actividad *in vitro*.

INFECCIONES POR *SERRATIA*

S. marcescens causa la mayor parte de las infecciones del género *Serratia* (>90%) y *S. liquefaciens* se aísla en forma ocasional. El género *Serratia* se en-

cuentra sobre todo en el entorno (como las instituciones de salud), en particular en sitios húmedos. Aunque se ha aislado *Serratia* de diversos animales, rara vez hay colonización a los seres humanos. En las instituciones de cuidados de largo plazo o en los hospitales, los reservorios para el microorganismo incluyen el personal de salud, los alimentos, los lácteos (unidades neonatales), los lavabos, los equipos de terapia respiratoria, los monitores de presión, las soluciones intravenosas, los frascos de medicamentos de múltiples dosis, los hemoderivados (p. ej., los concentrados plaquetarios), las lociones, las soluciones de irrigación e incluso los desinfectantes. Las infecciones se deben a la inoculación directa (p. ej., soluciones intravenosas) o a la colonización (sobre todo de las vías respiratorias) y la infección posterior. La infección esporádica es más frecuente, pero en ocasiones surgen brotes epidémicos. El espectro de infecciones extraintestinales causadas por *Serratia* es similar al de otros GNB. El género *Serratia* provoca casi de 1 a 3% de las infecciones nosocomiales.

SÍNDROMES INFECCIOSOS

El aparato respiratorio, las vías urinarias, los dispositivos intravasculares y las heridas quirúrgicas son los sitios más comunes de infección por *Serratia* y la causa de bacteriemia por dicha bacteria. Ocurren con menos frecuencia infecciones de tejidos blandos (como miositis), osteomielitis, infecciones abdominales y de las vías biliares (después de intervenciones quirúrgicas), queratitis asociada a lentes de contacto, endoftalmitis, artritis séptica (sobre todo por inyecciones intraarticulares) y bacteriemias relacionadas con administración intravenosa. Las bacterias del género *Serratia* son causa poco frecuente de meningitis neonatal o posquirúrgica, y de bacteriemia en pacientes neutropénicos. Es poco común la endocarditis.

DIAGNÓSTICO

Serratia se cultiva e identifica con facilidad mediante estudios de laboratorio y suele ser negativa para lactosa e indol. Algunas cepas de *S. marcescens* tienen pigmentación rojiza.

Rx INFECCIONES POR *SERRATIA*

La mayor parte de las cepas de *Serratia* (>80%) es resistente a ampicilina, cefalosporinas de primera generación y polimixina B. La pérdida de la represión de lactamasas β AmpC cromosómicas inducibles puede existir con anterioridad o puede surgir durante el tratamiento. En Estados Unidos y en todo el mundo, la prevalencia de aislados productores de ESBL es <5%. En términos generales, más de 90% de las cepas de *Serratia* son susceptibles a antibióticos apropiados para otros bacilos gramnegativos.

INFECCIONES POR *CITROBACTER*

C. freundii y *C. koseri* causan la mayor parte de las infecciones por *Citrobacter*, las cuales tienen epidemiología y manifestaciones clínicas similares a las infecciones por *Enterobacter*. El género *Citrobacter* se encuentra con frecuencia en agua, alimentos, tierra y ciertos animales. Es parte de la flora normal de una pequeña proporción de seres humanos sanos, pero las tasas de colonización se incrementan en los individuos internados en instituciones de cuidados de largo plazo y hospitales, situaciones en las cuales casi siempre ocurren las infecciones. El género *Citrobacter* causa de 1 a 2% de las infecciones nosocomiales. Los hospedadores afectados suelen tener inmunodepresión o enfermedades concomitantes. *Citrobacter* causa infecciones extraintestinales similares a las descritas para otros bacilos gramnegativos.

SÍNDROMES INFECCIOSOS

En las vías urinarias tienen lugar de 40 a 50% de las infecciones por *Citrobacter*. Sitios afectados con menos frecuencia son la vía biliar (en particular con cálculos u obstrucción), las vías respiratorias, los sitios quirúrgicos, los tejidos blandos (p. ej., las úlceras por decúbito), el peritoneo y los dispositivos intravasculares. La osteomielitis (por lo general a partir de un foco contiguo), las infecciones relacionadas con neurocirugía y la miositis ocurren con poca frecuencia. *Citrobacter* (en particular, *C. koseri*) causa con poca frecuencia meningitis neonatal con absceso cerebral como complicación en 50 a 80% de los casos. La bacteriemia más a menudo es ocasionada por UTI, infecciones biliares o abdominales o por infección de dispositivos intravasculares. *Citrobacter* con poca frecuencia causa bacteriemia en individuos neutropénicos, y la endocarditis, así como las infecciones endovasculares, son poco comunes.

DIAGNÓSTICO

Citrobacter se aísla e identifica con facilidad; de 35 a 50% de los aislados son positivos para lactosa. *C. freundii* es negativo para indol, en tanto que *C. koseri* es positivo para indol.

Rx INFECCIONES POR *CITROBACTER*

C. freundii es más resistente a los antibióticos que *C. koseri*. La ampicilina y las cefalosporinas de primera y segunda generación muestran poca actividad. *Citrobacter* posee lactamasas β AmpC inducibles y puede existir con anterioridad pérdida de la represión o surgir durante el tratamiento. La resistencia a penicilinas con actividad contra *Pseudomonas*, aztreonam, quinolonas, gentamicina y cefalosporinas de tercera generación es variable pero creciente. La combinación con inhibidores de lactamasas β por lo general no incrementa la susceptibilidad de *Citrobacter* a los fármacos lactámicos β. La prevalencia de cepas productoras de ESBL es menor a 5%. El imipenem, la amikacina, la cefepima, la tigeciclina (con la cual hay experiencia clínica escasa) y la polimixina B (fármaco de último recurso por sus posibles efectos tóxicos) son los más activos, con más de 90% de cepas susceptibles.

INFECCIONES POR *MORGANELLA* Y *PROVIDENCIA*

M. morganii, *P. stuartii* y (con menos frecuencia) *P. rettgeri* pertenecen a sus respectivos géneros y causan infecciones en los seres humanos. En términos de asociación epidemiológica, propiedades patógenas y manifestaciones clínicas, estos microorganismos son similares en gran medida a *Proteus*; no obstante, *Morganella* y *Providencia* afectan casi de manera exclusiva a individuos internados en instituciones de cuidados de largo plazo y, en menor grado, a pacientes hospitalizados.

SÍNDROMES INFECCIOSOS

Estas bacterias son patógenos sobre todo de las vías urinarias, y causan UTI que a menudo se asocia a cateterismo de largo plazo (>30 días). Tales infecciones a menudo conducen a la formación de biopelícula y al depósito sobre las superficies del catéter (lo que en ocasiones causa obstrucción del mismo) o el desarrollo de cálculos vesicales o renales de estruvita (que en ocasiones causan obstrucción renal y actúan como foco para las recaídas). Otros síndromes infecciosos menos frecuentes incluyen infección del sitio quirúrgico, infección de tejidos blandos (sobre todo que afecta las úlceras por decúbito y en diabéticos), infección de sitios quemados, neumonía (en particular la relacionada con el uso de respirador mecánico), infección de dispositivos intravasculares e infecciones intraabdominales. De vez en cuando también surgen las demás infecciones extraintestinales descritas para los bacilos gramnegativos. La bacteriemia es poco frecuente; aunque cualquier sitio infectado puede actuar como origen, las vías urinarias componen la mayor parte de los casos, y la segunda fuente más común la constituyen los sitios quirúrgicos y los tejidos blandos.

DIAGNÓSTICO

M. morganii y *Providencia* rara vez se aíslan e identifican. Casi todas las cepas aisladas son positivas para indol, pero no fermentan lactosa.

Rx INFECCIONES POR *MORGANELLA* Y *PROVIDENCIA*

Morganella y *Providencia* pueden presentar resistencia amplia a los antibióticos. La mayor parte de los aislados es resistente a la ampicilina, las cefalosporinas de primera generación, la tigeciclina y la polimixina B; 40% es resistente a quinolonas. *Morganella* y *Providencia* poseen lactamasas β AmpC inducibles y la pérdida de la represión puede existir con anterioridad o bien desarrollarse durante el tratamiento. Está surgiendo resistencia a las penicilinas con actividad contra *Pseudomonas*, aztreonam, gentamicina, TMP-SMX y cefalosporinas de segunda y tercera generación, pero es variable. El tazobactam es un inhibidor de las lactamasas β que incrementa la susceptibilidad a los fármacos lactámicos β, pero no lo hacen el sulbactam ni el ácido clavulánico. El imipenem, la amikacina y la cefepima son los fármacos más activos (más de 90% de los aislados son susceptibles). El retiro de un catéter o cálculo infectado puede ser fundamental para la erradicación de la infección en vías urinarias.

INFECCIONES POR *EDWARDSIELLA*

E. tarda es el único miembro del género *Edwardsiella* que se asocia a enfermedad en los seres humanos. El microorganismo se encuentra en forma predominante en el agua fresca y en los entornos marinos, así como en los animales que se encuentran en tales lugares. La adquisición en seres humanos tiene lugar sobre todo durante la interacción con estos reservorios. Es poco frecuente la infección por *E. tarda* en Estados Unidos; en fechas recientes se notificaron casos sobre todo en el sureste asiático. Este patógeno comparte características clínicas con *Salmonella* y *Vibrio vulnificus*.

SÍNDROMES INFECCIOSOS

La gastroenteritis es el síndrome infeccioso predominante (de 50 a 80% de las infecciones). La diarrea acuosa que cede en forma espontánea es más frecuente, pero también ocurre colitis grave. La infección extraintestinal más común es la infección de la herida por inoculación directa, que a menudo se asocia a lesiones relacionadas con agua fresca, entornos marinos y mordedura de serpiente. Otros síndromes infecciosos se deben a la invasión del tubo digestivo con bacteriemia posterior. La mayor parte de los hospedadores afectados tiene enfermedades concomitantes (p. ej., enfermedad hepatobiliar, sobrecarga de hierro, cáncer o diabetes mellitus). Un síndrome de bacteriemia primaria, en ocasiones complicado con meningitis, tiene tasas de mortalidad cercanas a 40%. También pueden ocurrir abscesos viscerales (sobre todo hepático) e intraperitoneales.

DIAGNÓSTICO

Aunque *E. tarda* puede aislarse e identificarse con facilidad, la mayor parte de los laboratorios no realiza una búsqueda sistemática para identificarla en muestras de heces.

℞ INFECCIONES POR *EDWARDSIELLA*

E. tarda es susceptible a la mayor parte de los antimicrobianos apropiados contra GNB. La gastroenteritis por lo general cede en forma espontánea, pero el tratamiento con una quinolona puede acelerar la recuperación. En casos de septicemia grave, las quinolonas, las cefalosporinas de tercera o cuarta generación, el imipenem y la amikacina (solos o en combinación) son opciones seguras mientras se esperan los datos de susceptibilidad.

INFECCIONES POR *ACINETOBACTER*

El complejo *A. baumannii-calcoaceticus* causa la mayor parte de las infecciones por *Acinetobacter*. Éste es muy prevalente en el medio ambiente y se encuentra en la mayor parte de muestras de agua y tierra. *Acinetobacter* se ha cultivado en forma ocasional de la piel húmeda de seres humanos sanos, pero la colonización de la piel, del aparato respiratorio y del tubo digestivo es frecuente en los residentes de instituciones de cuidados de largo plazo y en pacientes hospitalizados. No es de sorprender que la mayor parte de las infecciones graves por *Acinetobacter* se adquiera en estos sitios, donde las fuentes de contagio incluyen al personal de salud, el equipo médico, los alimentos y el medio ambiente. El espectro de infección extraintestinal causada por *Acinetobacter* es similar al causado por otros GNB. Especies de *Acinetobacter* causan de 1 a 3% de las infecciones nosocomiales y afectan sobre todo a hospedadores con inmunodepresión y pacientes con enfermedades concomitantes, en especial individuos en la ICU. En algunos centros hospitalarios, la incidencia de infecciones por *Acinetobacter*, en particular por cepas resistentes a los antibióticos, se está incrementando en forma significativa. Ocurren infecciones esporádicas y epidémicas, por lo general después de la primera semana de hospitalización. Hasta fechas recientes, *A. baumannii* era mejor conocido por ocasionar infecciones nosocomiales. No obstante, esta bacteria también causa neumonía extrahospitalaria e infecciones diversas después de lesiones en campos de batalla.

SÍNDROMES INFECCIOSOS

Las vías respiratorias (en particular en individuos con respirador mecánico) y los dispositivos intravasculares son los sitios predominantes para la infección. *A. baumannii* con poca frecuencia causa neumonía extrahospitalaria grave, por lo general en hospedadores con inmunodepresión (p. ej., pacientes alcohólicos) con predominio de casos notificados en regiones geográficas calientes y húmedas. Las infecciones de vías urinarias en individuos con catéteres, las infecciones de sitios posoperatorios, de quemaduras, de endoprótesis biliares y de fístulas (con obstrucción del catéter) son menos frecuentes, al igual que las infecciones neuroquirúrgicas, las cuales pueden asociarse a dispositivos como monitores de presión. La infección ósea y de tejidos blandos se ha vuelto común entre los soldados después de lesiones en campos de batalla. Infecciones poco comunes incluyen la oftálmica y la peritonitis relacionada con diálisis peritoneal ambulatoria continua. El aparato respiratorio y los dispositivos intravasculares son más a menudo las fuentes de bacteriemia.

DIAGNÓSTICO

En la tinción de Gram, los microorganismos de *Acinetobacter* tienen el aspecto de GNB corto o de cocobacilos. Son anaerobios estrictos, no fermentan azúcares y son negativos para oxidasa y se aíslan e identifican con facilidad.

℞ INFECCIONES POR *ACINETOBACTER*

Muchas cepas de *Acinetobacter* tienen resistencias amplias a los antimicrobianos. Es prudente el tratamiento empírico combinado, lo que depende de estudios de susceptibilidad. La ampicilina, el aztreonam y las cefalosporinas de primera y segunda generación muestran poca o ninguna actividad. Las prevalencias de resistencia a las penicilinas con actividad contra *Pseudomonas,* quinolonas, cefalosporinas de tercera generación y gentamicina son de 20 a 90%. Ampicilina/sulbactam, rifampicina, tetraciclinas, imipenem/cilastatina, tigeciclina y amikacina a menudo son activas; sin embargo, se han comunicado resistencias a todos estos fármacos. Se han utilizado colistina y polimixina B con cierto éxito contra aislados resistentes, pero tal vez deben considerarse como medida de último recurso por sus posibles efectos tóxicos.

INFECCIONES CAUSADAS POR DIVERSOS GÉNEROS

Especies de *Hafnia*, *Kluyvera*, *Cedecea*, *Pantoea*, *Ewingella* y *Photorhabdus* se aíslan en ocasiones de diversas muestras clínicas, como la sangre, el esputo, el líquido cefalorraquídeo, el líquido articular, la bilis y las heridas. Estos microorganismos son poco comunes y por lo general son patógenos oportunistas para los seres humanos.

LECTURAS ADICIONALES

Drudy D et al: *Enterobacter sakazakii:* An emerging pathogen in powdered infant formula. Clin Infect Dis 42:996, 2006

Fang CT et al: *Klebsiella pneumoniae* genotype K1: An emerging pathogen that causes septic ocular or central nervous system complications from pyogenic liver abscess. Clin Infect Dis 45:284, 2007

Fournier PE, Richet H: The epidemiology and control of *Acinetobacter baumannii* in health care facilities. Clin Infect Dis 44:1577, 2007

Hejazi A, Falkiner FR: *Serratia marcescens.* J Med Microbiol 46:903, 1997

Kaper J et al: Pathogenic *Escherichia coli*. Nat Rev Microbiol 2:123, 2004

Kim B et al: Bacteraemia due to the tribe Proteeae: A review of 132 cases during a decade (1991-2000). Scand J Infect Dis 35:98, 2003

Paterson DL: Resistance in gram-negative bacteria: Enterobacteriaceae. Am J Infect Control 34:S20, 2006

Russo TA, Johnson JR: Medical and economic impact of extraintestinal infections due to *Escherichia coli:* Focus on an increasingly important endemic problem. Microbes Infect 5:449, 2003

Scott P et al: An outbreak of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus* complex infection in the US military health care system associated with military operations in Iraq. Clin Infect Dis 44:1577, 2007

Shih CC et al: Bacteremia due to *Citrobacter* species: Significance of primary intraabdominal infection. Clin Infect Dis 23:543, 1996

Slaven EM et al: Myonecrosis caused by *Edwardsiella tarda:* A case report and case series of extraintestinal *E. tarda* infections. Clin Infect Dis 32:1430, 2001

144 Infecciones por *Helicobacter pylori*

John C. Atherton, Martin J. Blaser

DEFINICIÓN

Helicobacter pylori, que coloniza en forma persistente el estómago de casi 50% de los seres humanos de todo el mundo, es el principal factor de riesgo para la úlcera péptica (cap. 287), para el adenocarcinoma gástrico y para el linfoma MALT gástrico (tejido linfoide relacionado con la mucosa [*mucosa-associated lymphoid tissue*]) (cap. 87). El tratamiento para *H. pylori* ha revolucionado la atención de la enfermedad ulcerosa péptica al ofrecer una cura permanente en muchos casos. Impedir la colonización por *H. pylori* podría constituir la principal manera de prevenir el cáncer gástrico y la enfermedad ulcerosa péptica. Sin embargo, cada vez más pruebas, aunque controvertidas, indican que *H. pylori* puede, de hecho, ofrecer cierta protección contra enfermedades que han surgido en fechas recientes, sobre todo el reflujo gastroesofágico (*gastroesophageal reflux disease*, GERD) y sus complicaciones (p. ej., adenocarcinoma esofágico). Así, la eliminación de *H. pylori* de las poblaciones de seres humanos podría tener repercusiones negativas.

MICROORGANISMO CAUSAL

H. pylori es un bacilo gramnegativo que ha colonizado en forma natural a los seres humanos desde hace al menos 10 000 años. No es invasor y vive en la mucosa gástrica, con una pequeña proporción de bacterias adherentes a la mucosa. Su forma espiral y sus flagelos proporcionan movilidad a *H. pylori* en el entorno de la mucosa. Este microorganismo tiene varios mecanismos de resistencia al ácido; en forma más notable expresa en gran medida ureasa que cataliza la hidrólisis de urea para producir amoniaco que amortigua la acidez gástrica. *H. pylori* es un microorganismo microaerofílico (necesita bajas concentraciones de oxígeno), crece con lentitud y requiere medios de cultivo complejos para su crecimiento *in vitro*. La publicación de varias secuencias genómicas complejas de *H. pylori* desde 1997 ha permitido avanzar de manera significativa en el conocimiento de la biología del microorganismo.

Una proporción muy pequeña de infecciones gástricas por *Helicobacter* es ocasionada por especies distintas de *H. pylori*, las cuales con mayor probabilidad se adquieren en forma de zoonosis. Es tema de controversia si los *Helicobacter* gástricos diferentes a *H. pylori* causan enfermedad. En hospedadores con inmunodepresión, diversas especies del género *Helicobacter* no gástricas (intestinales) pueden causar enfermedad con características clínicas similares a las infecciones por *Campylobacter*; estas bacterias se revisan en el capítulo 148.

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de *H. pylori* en los adultos es cercana a 30% en Estados Unidos y en otros países desarrollados, a diferencia de >80% en la mayor parte de los países en vías de desarrollo. En Estados Unidos la prevalencia varía con la edad: casi 50% de las personas de 60 años de edad y alrededor de 20% de las personas de 30 años de edad sufren colonización. *H. pylori* suele adquirirse en la infancia. La asociación con la edad se debe sobre todo al efecto de los grupos de edad, en el cual los individuos de 60 años sufrieron colonización más a menudo en su infancia, en comparación con las personas que a la fecha tienen 30 años de edad. La adquisición o la desaparición espontáneas de *H. pylori* en la edad adulta es poco común. Otros factores de riesgo importantes para la colonización por *H. pylori* son el hacinamiento y las malas condiciones de higiene en la infancia. Quizá la incidencia muy baja actual en los niños de países desarrollados se deba, al menos en parte, al mejoramiento de los estándares de vida y al incremento en el uso de antibióticos.

Los seres humanos son el único reservorio importante de *H. pylori*. Los niños pueden adquirir el microorganismo de sus padres (más a menudo de la madre) o de otros niños. Se desconoce si la transmisión se lleva cabo por vía fecal-oral o por vía oral-oral, pero *H. pylori* se cultiva con facilidad del vómito y reflujo gastroesofágico y su cultivo es más difícil en heces.

ANATOMÍA PATOLÓGICA Y FISIOPATOLOGÍA

La colonización por *H. pylori* induce una respuesta hística en el estómago; se le conoce como *gastritis crónica superficial* y la respuesta incluye infiltración de la mucosa por mononucleares y polimorfonucleares. (El término *gastritis* debe aplicarse en forma específica para describir características histológicas; también se ha utilizado para describir el aspecto endoscópico e incluso los síntomas, lo cual no tiene correlación con los datos microscópicos o incluso con la presencia de *H. pylori*.) *H. pylori* es capaz de diversas adaptaciones con el fin de evitar la estimulación excesiva del sistema inmunitario, pero la colonización se acompaña de una respuesta inmunitaria persistente y considerable, lo que incluye la producción de anticuerpos locales y sistémicos, así como el desencadenamiento de respuestas mediadas por células. Sin embargo, estas respuestas no logran eliminar a la bacteria, lo cual parece deberse en parte al descenso regulado del sistema inmunitario por parte de *H. pylori*, lo que favorece su persistencia.

La mayoría de las personas colonizadas por *H. pylori* no desarrolla secuelas clínicas. Algunas personas desarrollan enfermedad evidente en tanto que otras no, lo cual se relaciona con una combinación de factores: diferencias en las cepas bacterianas, susceptibilidad del hospedador a la enfermedad y factores ambientales. Varios factores de virulencia de *H. pylori* son más comunes en cepas que se asocian a enfermedad. La isla de patogenicidad cag (*pathogenicity island*, PaI) es un grupo de genes que codifica un sistema de secreción a través del cual una proteína específica, CagA, sufre translocación en las células epiteliales. La CagA afecta la transducción de señales de las células del hospedador, lo que induce cambios proliferativos y en el citoesqueleto. El sistema de secreción también induce una respuesta proinflamatoria de citocinas, que aumenta la inflamación. Los individuos con enfermedad ulcerosa péptica o adenocarcinoma gástrico tienen más probabilidades que las personas sin estos trastornos de sufrir colonización por cepas positivas para cag PaI. La proteína secretada por *H. pylory* VacA adopta diversas formas. Las cepas con las formas más activas se aíslan de los pacientes con enfermedad ulcerosa séptica o carcinoma gástrico más a menudo que de los individuos sin estos trastornos. Las BabA y SabA, adhesinas expresadas sólo por algunas cepas, se asocian a mayor inflamación gástrica y a un riesgo más alto de padecer úlcera péptica y adenocarcinoma gástrico. Aún se están estudiando otros factores de *H. pylori* que pueden afectar el riesgo de enfermedad.

Los determinantes del hospedador para la enfermedad mejor identificados son el polimorfismo genético que conduce al incremento de la secreción de citocinas proinflamatorias estimulada por *H. pylori*, como interleucina 1β. Los individuos positivos para *H. pylori* con estos polimorfismos tienen mayor riesgo de hipoclorhidria y adenocarcinoma gástrico. Además, los cofactores ambientales son importantes en la fisiopatología. El tabaquismo incrementa el riesgo de úlceras y cáncer en individuos positivos para *H. pylori*. Los regímenes alimenticios ricos en sal y los alimentos en salmuera incrementan el riesgo de cáncer, en tanto que los regímenes alimenticios ricos en antioxidantes y vitamina C tienen efecto protector.

El patrón de inflamación gástrica se asocia al riesgo de enfermedad: la gastritis de predominio antral tiene relación más cercana con la úlcera duodenal, en tanto que la pangastritis está relacionada con la ulceración gástrica y el adenocarcinoma. Esta diferencia tal vez se explica porque los pacientes con úlcera duodenal rara vez desarrollan adenocarcinoma gástrico en etapas avanzadas de la vida, pese a haber sufrido colonización con *H. pylori*.

Hoy en día se está aclarando la forma en que la colonización gástrica causa úlcera duodenal. La gastritis inducida por *H. pylori* disminuye el número de células D productoras de somatostatina. Como la somatostatina inhibe la liberación de gastrina, las concentraciones de gastrina son más altas en personas negativas para *H. pylori*. Este incremento de las concentraciones de gastrina conduce al incremento de la secreción de ácido estimulada por los alimentos en el cuerpo gástrico, que presenta sólo inflamación leve en la gastritis de predominio antral. A su vez, el incremento de la secreción de ácido induce a la larga a una metaplasia gástrica protectora del duodeno; el duodeno puede sufrir colonización por *H. pylori*, y presentar inflamación y ulceración.

La fisiopatología de la úlcera gástrica y del adenocarcinoma gástrico no se conoce tan bien, aunque ambos trastornos se originan de la asociación con pangastritis o gastritis de predominio en el antro. Estos cambios hormonales descritos antes aún ocurren, pero el cuerpo gástrico inflamado productor de ácido produce menos ácido, con la consecuente hipoclorhidria relativa, pese a la hipergastrinemia. Las úlceras gástricas por lo general surgen en la unión de la mucosa del antro y el cuerpo gástrico, y la región presenta inflamación especial. Es probable que el cáncer gástrico se origine del daño progresivo al DNA y de la supervivencia de clonas de células epiteliales anormales. Se cree que el daño al DNA es ocasionado sobre todo por variantes reactivas de oxígeno y nitrógeno producidas en las células inflamatorias y quizá por otras bacterias que sobreviven en un estómago con hipoclorhidria. Los análisis longitudinales de muestras de biopsia gástrica tomadas con años de diferencia del mismo paciente muestran que el tipo *intestinal* común de adenocarcinoma gástrico sigue los cambios escalonados desde la gastritis simple hasta la atrofia gástrica, metaplasia intestinal y displasia. Un segundo tipo de adenocarcinoma gástrico *difuso* puede originarse de manera directa de la gastritis crónica simple.

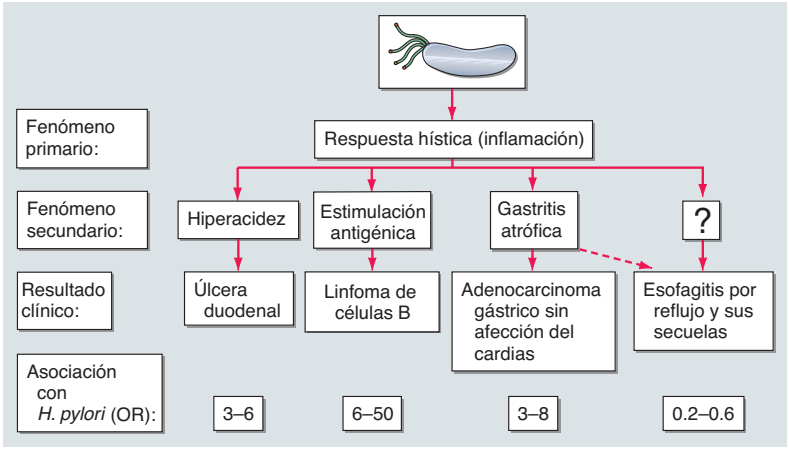

FIGURA 144-1. Esquema de las relaciones entre la colonización con *Helicobacter pylori* y las enfermedades de la porción superior del tubo digestivo en personas de países desarrollados. En esencia todas las personas colonizadas con *H. pylori* desencadenan respuesta de hospedador, que en términos generales se conoce como gastritis crónica. La naturaleza de las interacciones del hospedador con una población bacteriana particular determina el resultado clínico. La colonización por *H. pylori* incrementa el riesgo de por vida de enfermedad ulcerosa péptica, cáncer gástrico sin afectación del cardias y linfoma gástrico no hodgkiniano de células B [razón de probabilidades (*odds ratios*, OR) para todos >3]. Por el contrario, cada vez hay más pruebas que indican que la colonización por *H. pylori* (en especial cepas *CagA*$^+$) protege contra el adenocarcinoma de esófago (y en ocasiones tiene relación con el cardias gástrico) y contra lesiones premalignas como el esófago de Barrett (OR <1). Mientras que la incidencia de enfermedad ulcerosa péptica (casos no ocasionados por fármacos antiinflamatorios no esteroideos) y cáncer gástrico sin afectación del cardias está disminuyendo en los países desarrollados, la incidencia de adenocarcinoma de esófago se incrementa con rapidez. [*Adaptada de Blaser MJ: Hypothesis: The changing relationships of* Helicobacter pylori *and humans: Implications for health and disease. J Infect Dis 179:1523, 1999, con autorización.*]

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En esencia todas las personas colonizadas con *H. pylori* tienen respuesta hística gástrica, pero menos de 15% desarrolla enfermedad asociada como ulceración péptica, adenocarcinoma gástrico o linfoma gástrico (fig. 144-1).

En todo el mundo, más de 80% de las úlceras duodenales y más de 60% de las úlceras gástricas se relaciona con colonización por *H. pylori* (cap. 287), aunque se está incrementando la proporción de úlceras por ácido acetilsalicílico y otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos (*nonsteroidal anti-inflammatory drugs*, NSAID) en especial en países en vías de desarrollo. Los principales indicios de la participación de *H. pylori* en la producción de úlceras son: 1) que la presencia del microorganismo es un factor de riesgo para el desarrollo de úlceras, 2) que las úlceras no inducidas por NSAID rara vez se desarrollan en ausencia de *H. pylori*, 3) que la erradicación de *H. pylori* reduce en forma notable las tasas de recaída de úlcera y 4) que la infección experimental con *H. pylori* en jerbos causa ulceración gástrica.

Los estudios prospectivos de casos y testigos han mostrado que la colonización con *H. pylori* es un factor de riesgo para adenocarcinomas de la porción distal del estómago (cap. 87). La infección experimental a largo plazo en jerbos también produce adenocarcinoma gástrico. Además, la presencia de *H. pylori* tiene asociación fuerte con el linfoma gástrico primario, aunque este trastorno es menos frecuente. Los linfomas gástricos de células B de baja malignidad que se originan de MALT surgen por la estimulación de las células T, la cual a su vez es conducida por la estimulación antigénica por *H. pylori*; los tumores estimulados por antígeno de *H. pylori* pueden sufrir regresión total o parcial después de la erradicación de la bacteria.

Muchos individuos tienen síntomas de la porción superior del tubo digestivo, pero resultados normales en la endoscopia de dicha porción (lo que se conoce como dispepsia funcional o no ulcerosa; cap. 287). Como *H. pylori* es muy común, algunos de estos pacientes tendrán resultados positivos para el microorganismo. La erradicación de *H. pylori* conduce a la resolución de los síntomas sólo en pequeña medida (<10%) en comparación con el placebo. No se sabe si dichos enfermos tienen úlceras pépticas en remisión al momento de la endoscopia o si un subgrupo pequeño de pacientes con dispepsia funcional verdadera responde al tratamiento para *H. pylori*.

Gran parte del interés se ha dirigido a una posible función protectora de *H. pylori* contra la enfermedad por reflujo gastroesofágico (cap. 286) y contra el adenocarcinoma del esófago y del cardias gástrico (cap. 87). Los principales indicios de esta función son: 1) que existe una relación temporal entre la reducción de la prevalencia de colonización por *H. pylori* y el aumento de la incidencia de este trastorno y 2) que en la mayor parte de los estudios, la prevalencia de colonización por *H. pylori* (en especial con cepas proinflamatorias *cag*A$^+$) es mucho menor en los individuos con estas enfermedades esofágicas en comparación con los sujetos testigo. El mecanismo subyacente de este efecto protector parece incluir la hipoclorhidria inducida por *H. pylori*. En cada individuo los síntomas de reflujo gastroesofágico pueden disminuir, empeorar o permanecer sin cambio después del tratamiento dirigido contra *H. pylori* y, por tanto, la preocupación de que surja reflujo gastroesofágico no debe afectar las decisiones con respecto al tratamiento contra *H. pylori* cuando existan indicaciones claras.

H. pylori tiene una participación bien identificada en otras enfermedades gástricas. Puede ser el precipitante inicial de gastritis autoinmunitaria y anemia perniciosa y también predispone a algunos pacientes a deficiencia de hierro por la hipoclorhidria y la reducción de la absorción de hierro. Además, varias enfermedades extragastrointestinales se han vinculado con la colonización por *H. pylori*, aunque las pruebas de causalidad son menos contundentes. Varios estudios pequeños han documentado la mejoría o la resolución de la púrpura trombocitopénica idiopática después del tratamiento para la colonización por *H. pylori*. Una asociación que puede ser importante, pero incluso más controvertida, es con la cardiopatía isquémica y la enfermedad vascular cerebral. Sin embargo, la fuerza de esta asociación disminuye cuando se toman en consideración los factores de confusión, y la mayor parte de los autores considera que las asociaciones no tienen relación causal.

DIAGNÓSTICO

Las pruebas para *H. pylori* pueden dividirse en dos grupos: pruebas con penetración corporal, las cuales requieren endoscopia de la porción superior del tubo digestivo y se basan en el análisis de muestras de biopsia gástrica, y pruebas sin penetración corporal (cuadro 144-1). La endoscopia a menudo no se realiza como tratamiento inicial de pacientes jóvenes con dispepsia sin síntomas de "alarma", pero se utiliza con frecuencia para descartar cáncer en ancianos. Si se realiza la endoscopia, la prueba basada en biopsia más

CUADRO 144-1 PRUEBAS UTILIZADAS CON FRECUENCIA PARA DETECTAR *HELICOBACTER PYLORI*

Prueba	Ventajas	Desventajas
Con penetración corporal (basada en biopsia endoscópica)		
Prueba de ureasa en tejido de biopsia	Rápida, sencilla	Algunas pruebas comerciales no tienen sensibilidad plena antes de 24 h
Estudio histopatológico	Puede ofrecer información histopatológica complementaria	La sensibilidad depende de la experiencia y del uso de tinciones especiales
Cultivo	Permite establecer la susceptibilidad a los antibióticos	La sensibilidad depende de la experiencia
Sin penetración corporal		
Estudios serológicos	Poco costosa y conveniente	No puede utilizarse para la vigilancia temprana; algunas pruebas comerciales son inexactas
Prueba de urea en aliento con ^{13}C o ^{14}C	Poco costosa y más sencilla que la endoscopia; útil para la vigilancia después del tratamiento	Dosis bajas de radiación en las pruebas con ^{14}C (aunque rara vez se utiliza este isótopo)
Prueba de antígenos en heces	Poco costosa y conveniente; útil para la vigilancia después del tratamiento; puede ser útil en niños	Prueba nueva; no se ha establecido por completo su utilidad; parece menos exacta que la prueba de urea en aliento, en particular cuando se utiliza para valorar los resultados terapéuticos

conveniente es la prueba de ureasa en tejido de biopsia, en la cual una o dos muestras de biopsia antral pequeñas se colocan en un gel que contiene urea y un indicador de pH. La presencia de ureasa de *H. pylori* propicia un cambio en la coloración, que a menudo ocurre en unos cuantos minutos pero que podría necesitar hasta 24 h. La exploración histopatológica de la muestra de biopsia en busca de *H. pylori* también es exacta, puesto que una tinción especial (p. ej., Giemsa modificada o tinción argéntica) permite la visualización óptima del microorganismo. Si se obtienen muestras de biopsia del antro y del cuerpo, el estudio histológico proporciona información complementaria, como el grado y patrón de inflamación, atrofia, metaplasia y displasia. El cultivo microbiológico es más específico pero puede ser insensible por las dificultades para aislar *H. pylori*. Una vez que se cultiva el microorganismo, su identidad puede confirmarse por el aspecto típico en la tinción de Gram y por respuestas positivas en las reacciones de oxidasa, catalasa y ureasa. Además, puede establecerse la susceptibilidad del microorganismo a los antibióticos; esta información adquiere importancia clínica en casos difíciles. Las muestras de biopsia ocasionales que contienen *Helicobacter* gástrico no *pylori*, que son poco frecuentes, producen sólo resultados positivos débiles en la prueba de ureasa. La identificación positiva de estas bacterias requiere la visualización de las espirales largas, características y cerradas en los cortes histopatológicos.

Las pruebas incruentas para identificar *H. pylori* son la norma si no es necesario excluir cáncer gástrico por medio de endoscopia. La prueba más exacta es la de urea en el aliento. En esta prueba simple, el paciente bebe una solución marcada con urea y después respira en un tubo. La urea está marcada con un isótopo no radiactivo de ^{13}C o una dosis mínima de un isótopo radiactivo ^{14}C. Si hay ureasa de *H. pylori*, la urea sufre hidrolización y se detecta el dióxido de carbono marcado en muestras de aliento. La prueba de antígeno en heces es otra prueba sencilla, más conveniente y menos costosa que la de urea en el aliento, pero ha sido un poco menos exacta en algunos estudios comparativos. Las pruebas más simples para asegurar la presencia de *H. pylori* son los análisis serológicos que miden concentraciones específicas de anticuerpos IgG en suero mediante la prueba de inmunosorbencia ligada a enzimas o inmunotransferencia. Las mejores pruebas son tan exactas como los demás métodos diagnósticos, pero muchas pruebas comerciales (en especial las pruebas rápidas para consultorio) no funcionan de manera adecuada.

La prueba de urea en aliento, la prueba de antígeno en heces y las pruebas basadas en tejido de biopsia pueden valorar los resultados del tratamiento **(fig. 144-2)**. No obstante, debido a que estas pruebas dependen de la carga de *H. pylori* y de que se realicen antes de cuatro semanas después de concluido el tratamiento, pueden conducir a resultados negativos falsos. Además, estas pruebas son poco fiables si se realizan en las cuatro semanas siguientes al tratamiento con antibióticos con compuestos con bismuto o en las dos semanas siguientes a la interrupción del tratamiento con inhibidores de la bomba de protones (*proton pump inhibitor*, PPI). En la valoración del éxito terapéutico, suelen preferirse las pruebas sin penetración corporal; sin embargo, después de la ulceración gástrica, debe repetirse la endoscopia para asegurar la cicatrización y excluir carcinoma gástrico con la obtención de más muestras histológicas. Las pruebas serológicas no se utilizan para vigilar el resultado terapéutico, porque la reducción gradual de los títulos de anticuerpos específicos contra *H. pylori* es demasiado lenta para que sea de utilidad práctica.

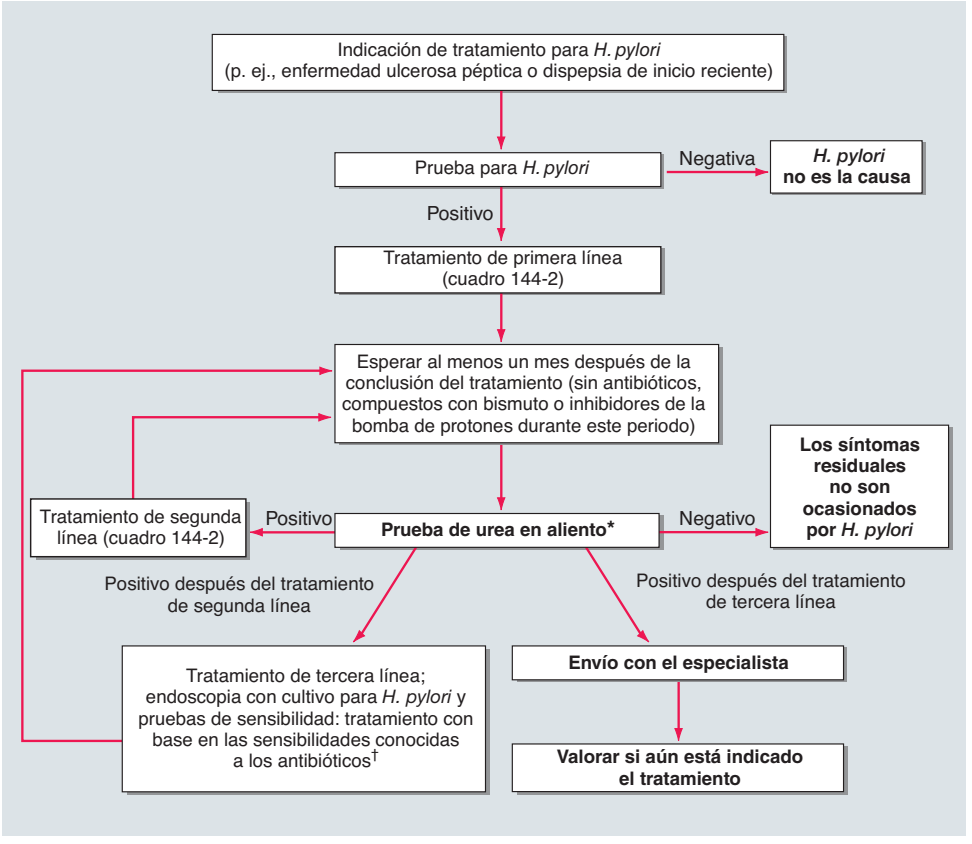

FIGURA 144-2. Algoritmo para el tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori*. *En ocasiones se utiliza la endoscopia y pruebas con tejido de biopsia en lugar de la prueba de urea en aliento para la vigilancia después del tratamiento. La principal indicación para estas pruebas cruentas es la ulceración gástrica; en este trastorno, a diferencia de la ulceración duodenal, es importante verificar la cicatrización y descartar adenocarcinoma gástrico subyacente. †Algunos autores utilizan regímenes empíricos de tercera línea, de los cuales se han descrito varios.

INFECCIONES POR *H. PYLORI*

Las indicaciones inequívocas para tratamiento son úlcera gástrica o duodenal relacionada con *H. pylori* o linfoma gástrico de células B de baja malignidad. *H. pylori* debe erradicarse en individuos con enfermedad ulcerosa documentada, ya sea que las úlceras estén o no activas, con el fin de reducir la probabilidad de recaídas (fig. 144-2).

Muchas guías terapéuticas recomiendan ahora el tratamiento para *H. pylori* en casos de dispepsia simple, sin estudios complementarios, seguida de pruebas diagnósticas sin penetración corporal; otras guías también recomiendan el tratamiento en la dispepsia funcional en caso de que el paciente pertenezca quizá al 5 al 10% de enfermos que se beneficiarán con dicho tratamiento (más allá de los efectos placebo). Las personas con fuertes antecedentes familiares de cáncer gástrico deben recibir tratamiento de erradicación de *H. pylori* con la esperanza de reducir su riesgo. Por varias razones, a la fecha no se recomienda la detección sistemática ni el tratamiento de *H. pylori* como profilaxis primaria para cáncer gástrico y úlcera péptica. Para empezar, no se sabe con certeza si el tratamiento para *H. pylori* reduce el riesgo de cáncer en comparación con las personas que nunca adquirieron la infección por el microorganismo. El estudio más grande realizado hasta la fecha (llevado a cabo en China) mostró que no hubo reducción del riesgo en los siete años de vigilancia. Además, el tratamiento tiene efectos secundarios que pueden ser graves en casos poco comunes. Puede surgir resistencia a los antibióticos por *H. pylori* o por otra bacteria incidental. Las personas sanas pueden sufrir ansiedad, en especial si el tratamiento no da buenos resultados. Por último, es posible que el tratamiento para *H. pylori* provoque o incremente la intensidad de la enfermedad por reflujo gastroesofágico.

H. pylori es susceptible a una amplia variedad de antibióticos *in vitro*, pero la monoterapia ha sido desalentadora *in vivo*, tal vez por el suministro insuficiente de antibióticos al nicho de colonización. El fracaso de la monoterapia ha impulsado la elaboración de regímenes con múltiples fármacos; los que han dado mejores resultados consisten en combinaciones triples o cuádruples, con las que se tienen tasas de erradicación de *H. pylori* superiores a 90% en muchos estudios y por arriba de 75% en la práctica clínica. Los regímenes actuales consisten en inhibidores de la bomba de protones o ranitidina-citrato de bismuto y dos o tres antimicrobianos administrados durante siete a 14 días **(cuadro 144-2)**.

Los dos factores más importantes para lograr buenos resultados con el tratamiento de *H. pylori* son el cumplimiento terapéutico del paciente y el uso de fármacos para los cuales *H. pylori* no ha adquirido resistencia. El fracaso terapéutico después de interrupciones breves del tratamiento es común y a menudo produce resistencia adquirida a metronidazol o claritromicina. Para subrayar la importancia de cumplir con el tratamiento es indispensable ofrecer al paciente instrucciones escritas y explicar los efectos secundarios menores. La resistencia al metronidazol y la claritromicina es un motivo de preocupación creciente. Es menos común la resistencia a la claritromicina, pero si surge

CUADRO 144-2 REGÍMENES TERAPÉUTICOS RECOMENDADOS PARA *HELICOBACTER PYLORI*

Régimen, duración	Fármaco 1	Fármaco 2	Fármaco 3	Fármaco 4
Tratamiento de primera línea				
Régimen 1: OCA (7-14 días)[a]	Omeprazol[b] (20 mg cada 12 h)	Claritromicina (500 mg cada 12 h)	Amoxicilina (1 g cada 12 h)	—
Régimen 2: OCM (7-14 días)	Omeprazol[b] (20 mg cada 12 h)	Claritromicina (500 mg cada 12 h)	Metronidazol (500 mg cada 12 h)	—
Tratamiento de segunda línea[c]				
Régimen 3: OBTM (14 días)[d]	Omeprazol[b] (20 mg cada 12 h)	Subsalicilato de bismuto (2 tabletas cada 6 h)	Tetraciclina, clorhidrato (500 mg cada 6 h)	Metronidazol (500 mg cada 8 h)

[a] Los metaanálisis muestran que el tratamiento de 14 días es un poco superior al tratamiento por siete días. No obstante, la tasa de éxitos para el tratamiento por siete días es muy alta en el norte de Europa (>80%), por lo que la mayor parte de las guías terapéuticas recomienda el tratamiento por siete días.
[b] El omeprazol puede sustituirse con un inhibidor de la bomba de protones en una dosis equivalente o, en los regímenes 1 y 2, con ranitidina-citrato de bismuto (400 mg).
[c] Una alternativa a este tratamiento de segunda línea es el cultivo de *H. pylori* y proporcionar el tratamiento con base en los datos de susceptibilidad a los antibióticos. Los pacientes en los cuales fracasa el tratamiento de segunda línea deben ser sometidos a endoscopia para cultivo de *H. pylori* y realizar pruebas de susceptibilidad a antibióticos.
[d] Los datos que sustentan este régimen provienen sobre todo de Europa y se basan en el uso de subcitrato de bismuto y metronidazol (400 mg cada 8 h).

suele ocasionar fracaso terapéutico. Las cepas de *H. pylori* resistentes al metronidazol son comunes, pero pueden eliminarse con regímenes que contengan metronidazol. Lo mejor sería valorar la susceptibilidad a los antibióticos antes de administrar el tratamiento, pero no suele realizarse porque es necesaria la biopsia endoscópica y de la mucosa para obtener *H. pylori* para cultivo y porque la mayor parte de laboratorios de microbiología no tiene experiencia con el cultivo de *H. pylori*. En ausencia de información con respecto a la susceptibilidad, debe interrogarse al paciente sobre el uso de antibióticos y si se detecta exposición incluso distante (p. ej., consumo de metronidazol por giardiosis o tricomonosis), debe evitarse el uso de este fármaco en la medida de lo posible. Si el tratamiento inicial contra *H. pylori* falla, con frecuencia se recurre a dos estrategias (fig. 144-2). Una consiste en la repetición del tratamiento con cuatro fármacos (cuadro 144-2). El segundo consiste en endoscopia, biopsia y cultivo más un tratamiento con antibiótico después de haber documentado la sensibilidad. Si fracasa la repetición del régimen terapéutico, deben realizarse pruebas de susceptibilidad a antibióticos aunque se han descrito tratamientos empíricos de tercera línea.

Se ha notificado eliminación de *Helicobacter* no *pylori* gástrico con el uso de compuestos de bismuto solo o con regímenes con tres antibióticos. Sin embargo, en ausencia de estudios clínicos, es poco claro si este resultado representa un éxito terapéutico o la eliminación natural de la bacteria.

PREVENCIÓN

El estado de portador de *H. pylori* tiene importancia considerable en la salud pública en los países desarrollados, donde se asocia a enfermedad ulcerosa péptica y adenocarcinoma gástrico, así como en los países en vías de desarrollo donde el adenocarcinoma gástrico es una causa incluso más común de muerte por cáncer en etapas avanzadas de la vida. Sin embargo, dado que *H. pylori* ha evolucionado con los seres humanos a lo largo de varios milenios, la prevención o eliminación de la colonización en toda la población puede tener diversas desventajas. Por ejemplo, se ha notificado que la ausencia de *H. pylori* incrementa el riesgo de enfermedades diarreicas y de complicaciones del reflujo gastroesofágico, como el adenocarcinoma esofágico. En fechas recientes se ha especulado que la desaparición de *H. pylori* se asocia al incremento del riesgo de padecer otras enfermedades nuevas, lo que refleja aspectos actuales del estilo de vida occidental, por ejemplo asma, obesidad y diabetes mellitus tipo 2. Si se contemplara la prevención colectiva, la vacunación sería el método más obvio; estudios de inmunización experimental en animales han proporcionado resultados promisorios. Sin embargo, en Estados Unidos y en otros países desarrollados, las tasas de portador de *H. pylori*, úlcera péptica y adenocarcinoma gástrico se están reduciendo, en tanto que las tasas de reflujo gastroesofágico y sus secuelas se están incrementando. Así, la prevención de la colonización en dichos países puede ser innecesaria o incluso desaconsejable.

LECTURAS ADICIONALES

Blaser MJ: Who are we? Indigenous microbes and the ecology of human diseases. EMBO Rep 7:956, 2006

Blaser MJ, Atherton JC: *Helicobacter pylori* persistence: Biology and disease. J Clin Invest 113:321, 2004

Chen Y, Blaser MJ: Inverse associations of *Helicobacter pylori* with asthma and allergies. Arch Intern Med 167:821, 2007

Franco AT et al: Activation of beta-catenin by carcinogenic *Helicobacter pylori*. Proc Natl Acad Sci USA 102:10646, 2005

Hansson LE et al: The risk of stomach cancer in patients with gastric or duodenal ulcer disease. N Engl J Med 335:242, 1996

Kamangar F et al: Opposing risks of gastric cardia and noncardia gastric adenocarcinomas associated with *Helicobacter pylori* seropositivity. J Natl Cancer Inst 98:1445, 2006

Marshall BJ, Warren JR: Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. Lancet 1:1311, 1984

Odenbreit S et al: Translocation of *Helicobacter pylori* CagA into gastric epithelial cells by type IV secretion. Science 287:1497, 2000

Parsonnet J et al: *Helicobacter pylori* infection and gastric lymphoma. N Engl J Med 330:1267, 1994

Rieder G et al: *Helicobacter pylori* cag-type IV secretion system facilitates corpus colonization to induce precancerous conditions in Mongolian gerbils. Gastroenterology 128:1229, 2005

Tomb JF et al: The complete genome sequence of the gastric pathogen *Helicobacter pylori*. Nature 388:539, 1997

Wong BC et al: *Helicobacter pylori* eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: A randomized controlled trial. JAMA 291:187, 2004

145 Infecciones por *Pseudomonas* y microorganismos relacionados

Reuben Ramphal

Las bacterias del género *Pseudomonas* son un grupo heterogéneo de bacterias gramnegativas que tienen en común la incapacidad para fermentar lactosa. Alguna vez se clasificaron en el género *Pseudomonas*, pero actualmente los miembros de este grupo suelen asignarse a tres géneros de importancia médica: *Pseudomonas, Burkholderia* y *Stenotrophomonas* y cuyo comportamiento biológico incluye tanto similitudes como diferencias notables; desde el punto de vista genético difieren en varios aspectos. La patogenicidad de la mayor parte de *Pseudomonas* se basa en el oportunismo; las excepciones son el microorganismo que causa la melioidosis (*B. pseudomallei*) y el muermo (*B. mallei*).

P. aeruginosa es el principal patógeno de este grupo y se asocia sobre todo con infecciones en pacientes hospitalizados y en individuos con fibrosis quística (véase el cap. 253). La quimioterapia citotóxica, la respiración mecánica y la antibioticoterapia de amplio espectro tal vez faciliten el incremento de la colonización e infección por *P. aeruginosa*. Desde la implementación de estos avances en el tratamiento médico, la mayor parte de los trastornos que predisponen a las infecciones por *P. aeruginosa* se relacionan con disminución de las defensas del hospedador, con el uso de antibióticos de amplio espectro o con ambos. Otros miembros del género *Pseudomonas* (*P. putida, P. fluorescens* y *P. stutzeri*) infectan a seres humanos con poca frecuencia.

El género *Burkholderia* abarca más de 40 especies, de los cuales *B. cepacia* se encuentra con mayor frecuencia en los países occidentales. Al igual que *P. aeruginosa, B. cepacia* es un patógeno nosocomial y causa infección en individuos con fibrosis quística (*cystic fibrosis*, CF). Los otros miembros de importancia médica de este género incluyen *B. pseudomallei* y *B. mallei*, los cuales causan melioidosis y muermo, respectivamente.

El género *Stenotrophomonas* contiene una especie de importancia médica, *S. maltophilia* (antes clasificada en el género *Pseudomonas* y *Xanthomonas*). Este microorganismo es un oportunista estricto que prolifera en situaciones en las que se emplean antibióticos de amplio espectro.

PSEUDOMONAS AERUGINOSA

EPIDEMIOLOGÍA

P. aeruginosa se encuentra sobre todo en ambientes húmedos. La tierra, plantas, vegetales, agua corriente y cubiertas pueden actuar como reservorio para este microorganismo, el cual tiene necesidades nutricionales simples. Dada la ubicuidad de *P. aeruginosa*, es obvio que el simple contacto con el microorganismo no es suficiente para la colonización o infección. Las observaciones clínicas o experimentales sugieren que la infección por *P. aeruginosa* a menudo ocurre en forma simultánea con disminución de las defensas del hospedador, traumatismos de la mucosa, alteraciones fisiológicas y supresión de la flora normal por el uso de antibióticos. Por tanto, no es de sorprender que la mayor parte de infecciones por *P. aeruginosa* ocurran en unidades de cuidados intensivos (*intensive care units*, ICU), donde con frecuencia convergen estos factores. Se cree que el microorganismo al inicio se adquiere del medio ambiente, pero también ocurre diseminación de paciente a paciente tanto en el entorno hospitalario como en el ámbito familiar.

En alguna ocasión se creyó que los pacientes quemados eran particularmente susceptibles a *P. aeruginosa*. Por ejemplo, entre 1959 y 1963, la septicemia por *Pseudomonas* fue la principal causa de muerte en 60% de los pacientes quemados en el *U.S. Army Institute of Surgical Research*. Por razones poco claras, la infección por *P. aeruginosa* en pacientes quemados ya no es un problema tan importante como lo fue en los decenios de 1950 y 1960. De la misma forma, en el decenio de 1960, *P. aeruginosa* era un patógeno común en pacientes que recibían quimioterapia citotóxica en muchos centros hospitalarios en Estados Unidos, pero más tarde disminuyó su importancia. Pese a esta reducción en su frecuencia, *P. aeruginosa* es el patógeno más temido en esta población por su alta tasa de mortalidad.

Además, en el Lejano Oriente y en ciertas partes de América Latina, *P. aeruginosa* es la causa más común de bacteriemia por gramnegativos en pacientes con neutropenia.

A diferencia de la tendencia para pacientes quemados y en individuos neutropénicos en Estados Unidos, la incidencia de esta infección en pacientes con fibrosis quística no ha cambiado. *P. aeruginosa* es el factor que con mayor frecuencia contribuye a la insuficiencia respiratoria en casos de fibrosis quística y causa la mayor parte de las muertes en este grupo de pacientes.

EXÁMENES DE LABORATORIO

P. aeruginosa es un bacilo gramnegativo móvil, que se cultiva con facilidad y que crece en la mayor parte de medios de cultivo comunes, lo que incluye agar-sangre y el agar de MacConkey. Se identifica con facilidad en el laboratorio en el cultivo primario por la producción de un pigmento que le confiere un color amarillento-verdoso o incluso azulado. Las colonias tienen un aspecto metálico brillante y un olor a frutas característico. Las dos características bioquímicas que permiten su identificación son la incapacidad para fermentar lactosa en el agar de MacConkey y la reacción positiva en la prueba de oxidasa. La mayor parte de las cepas se identifican con base en estas características de laboratorio, de fácil detección, incluso antes de realizar pruebas bioquímicas amplias. Algunos aislados de pacientes con fibrosis quística se identifican con facilidad por el aspecto del esputo, a causa de la producción de grandes cantidades del exopolisacárido de alginato.

PATOGENIA

Descubrir los mecanismos subyacentes a la producción de la enfermedad por *P. aeruginosa* ha demostrado su dificultad. De las bacterias gramnegativas comunes, ninguna otra especie produce un número tan grande de posibles factores de virulencia **(cuadro 145-1)**. *P. aeruginosa* rara vez inicia un proceso infeccioso en ausencia de lesión o compromiso del hospedador. Unos cuantos de estos posibles factores de virulencia han mostrado participar en la enfermedad en seres humanos. *P. aeruginosa* muestra una ventaja no competitiva sobre otras bacterias entéricas en el tubo digestivo del ser humano; no es habitante normal del tubo digestivo humano pese a la exposición ambiental continua del hospedador al microorganismo.

Infecciones agudas por *P. aeruginosa* • ***MOVILIDAD Y COLONIZACIÓN.*** Uno de los principios generales de la patogenia bacteriana es que la mayor parte de las bacterias deben adherirse a las superficies o bien, colonizar un nicho del hospedador con el fin de iniciar la enfermedad. La mayor parte de los patógenos examinados poseen factores de adherencia conocidos como adhesinas. *P. aeruginosa* no es la excepción. Entre sus muchas adhesinas se encuentran vellosidades, las cuales poseen propiedades adhesivas para diversas células y se adhieren mejor a superficies celulares lesionadas. En el flagelo del microorganismo, la molécula de flagelina se une a las células y la cubierta del flagelo se une a la mucina a través del reconocimiento de cadenas de glucanos. Las mutaciones no flageladas de *P. aeruginosa* son menos virulentas o incluso no virulentas en algunos modelos animales; sin embargo no está claro si la disminución de la virulencia es ocasionada por pérdida de la adherencia o por la pérdida de las funciones de los flagelos. Otras adhesinas de *P. aeruginosa* incluyen la capa externa de lipopolisacáridos (LPS) que se une al regulador de conductancia transmembrana de la fibrosis quística (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*, CFTR) y que favorece la internalización del microorganismo y la cubierta de alginato de las cepas mucoides, que favorece la adhesión a las células y a la mucina. Además, las proteínas y lecitina de la membrana tal vez actúan como factores de colonización. Parece que la deleción de ciertas adhesinas no es suficiente para eliminar la capacidad de *P. aeruginosa* de colonizar superficies.

CUADRO 145-1 POSIBLES FACTORES DE VIRULENCIA PARA *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*

Sustancia/organelo	Función	Virulencia en la enfermedad en animales
Vellosidades	Adhesión a las células	?
Flagelos	Adhesión, motilidad, inflamación	Sí
Lipopolisacáridos	Actividad antifagocítica, inflamación	Sí
Sistema de secreción tipo III	Actividad citotóxica (ExoU)	Sí
Proteasas	Actividad proteolítica, citotoxicidad	?
Fosfolipasas	Citotoxicidad	?
Exotoxina A	Citotoxicidad	?

EVASIÓN DE LAS DEFENSAS DEL HOSPEDADOR. La transición de la colonización bacteriana a la enfermedad requiere que un número sustancial de bacterias evadan las defensas del hospedador. *P. aeruginosa* parece estar bien preparada para la evasión. Las bacterias adheridas inyectan cuatro toxinas conocidas (ExoS, ExoU, ExoT y ExoY) a través de un sistema de secreción tipo III que permite que las bacterias evadan a las células fagocíticas ya sea por citotoxicidad o por inhibición de la fagocitosis. Los mutantes con defectos en este sistema no se diseminan en algunos modelos de infección en animales. Las toxinas secretadas, por ejemplo la exotoxina A y la leucocidina, tienen el potencial de destruir células fagocíticas y múltiples elastasas secretadas pueden degradar las moléculas efectoras del hospedador que se liberan en respuesta a la infección.

LESIÓN HÍSTICA. De las bacterias gramnegativas, tal vez sea *P. aeruginosa* la que produce el mayor número de sustancias tóxicas para las células y de esta forma pueden lesionar tejidos. Las toxinas tipo III son capaces de lesionar los tejidos. No obstante, su liberación requiere de la adhesión del microorganismo a las células. Así, los efectos de estas toxinas tal vez sean locales o dependan de la presencia de un gran número de bacterias. Por otra parte, las toxinas difusibles secretadas pueden actuar libremente si se ponen en contacto con las células. La exotoxina A, cuatro diferentes elastasas, al menos dos fosfolípidos, ramnolípidos, piocianina y cianuro de hidrógeno son producidos por este microorganismo y tienen la capacidad de inducir lesión en el hospedador.

COMPONENTES INFLAMATORIOS. Se cree que la respuesta inflamatoria a muchos productos de *P. aeruginosa* es el factor más importante para causar la enfermedad. Por ejemplo, la respuesta inflamatoria nociva al componente A de los LPS y la flagelina están regulados por un receptor similar a citosinas pirógenas (*Toll-like receptor*, TLR), sobre todo TLR4 y TLR5. Es necesaria esta respuesta inflamatoria para la defensa exitosa contra *P. aeruginosa* (p. ej., en su ausencia, los animales se encuentran indefensos contra la infección por *P. aeruginosa*), pero es probable que la respuesta florida produzca la enfermedad. Cuando se desarrolla síndrome séptico y choque séptico en casos de infección por *P. aeruginosa*, probablemente sea resultado de la respuesta del hospedador a una

o ambas sustancias. La situación se complica por la posibilidad de que la lesión a las células por varios de los factores descritos pueda causar muerte celular y liberación de componentes celulares (p. ej., proteínas de golpe de calor) que pueden activar el sistema del receptor similar a citosinas pirógenas.

Infecciones crónicas por *P. aeruginosa*. La infección crónica por *P. aeruginosa* ocurre sobre todo en pulmones en casos de enfermedad pulmonar estructural. El ejemplo clásico es la fibrosis quística pero otros casos incluyen bronquiectasias y panbronquiolitis crónica recurrente, una enfermedad que se observa en Japón y en algunas islas del Pacífico. Las características distintivas de la enfermedad son alteración de la eliminación mucociliar que produce acumulación de moco en los pulmones. Existe a un probable factor común que favorece la colonización por *P. aeruginosa* en estas neumopatías: quizá la adherencia de *P. aeruginosa* al moco, un fenómeno que no se observa en la mayor parte de las restantes bacterias gramnegativas, la capacidad de *P. aeruginosa* para evadir las defensas del hospedador en el moco o ambas. Además, *P. aeruginosa* parece cambiar en formas que le permiten prolongar su supervivencia en los pulmones sin un resultado letal temprano para el hospedador. Las cepas que se encuentran en pacientes con fibrosis quística muestran producción mínima de factores de virulencia. Algunas cepas incluso pierden su capacidad para producir vellosidades y flagelos y la mayor parte se torna sensible al complemento por la pérdida de la cadena lateral o de las moléculas de LPS. Un ejemplo del impacto de estos cambios se encuentra cuando el microorganismo interrumpe la producción de flagelina (tal vez la molécula proinflamatoria más potente) cuando se encuentra con moco purulento. Esto tal vez afecta la respuesta del hospedador, lo que permite que el microorganismo sobreviva en el moco. También se cree que *P. aeruginosa* pierde su capacidad para secretar toxinas inyectables durante su proliferación en el moco. Se cree que la cubierta de alginato participa en la supervivencia del microorganismo, pero esta sustancia no es esencial porque las cepas no mucoides con frecuencia se encuentran en neumopatías crónicas diferentes a fibrosis quística. De manera breve, la virulencia en infecciones crónicas puede estar mediada principalmente por la respuesta inflamatoria atenuada del hospedador, lo que reduce la lesión de los pulmones a lo largo de decenios.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

P. aeruginosa causa infección en casi todos los sitios del cuerpo. Las infecciones que se encuentran con mayor frecuencia en pacientes hospitalizados se describen a continuación.

Bacteriemia. Se han reportado tasas de mortalidad general que exceden 50% en pacientes con bacteriemia por *P. aeruginosa*. En consecuencia, ésta es una enfermedad muy temida de la cual se ha intentado su tratamiento con el uso de múltiples antibióticos. Publicaciones recientes reportan tasas de mortalidad de 28 a 44% y la cifra precisa depende de lo adecuado del tratamiento y de la gravedad de la enfermedad subyacente. Anteriormente, el paciente con bacteriemia por *P. aeruginosa* por lo general tenía neutropenia o una quemadura. Sin embargo, actualmente una pequeña proporción de pacientes en estas categorías tienen infecciones con bacteriemia por *P. aeruginosa*; mas a menudo ésta se observa en pacientes internados en la unidad de cuidados intensivos.

Las manifestaciones clínicas de bacteriemia por *P. aeruginosa* rara vez difieren de las que se observan en la septicemia en general (cap. 264). Los pacientes por lo general tienen fiebre, pero aquellos con enfermedad grave pueden encontrarse en estado de choque o incluso con hipotermia. El único punto de diferenciación entre esta entidad y la septicemia por bacterias gramnegativas de otras causas pueden ser las lesiones cutáneas distintivas (ectima gangrenoso) de la infección por *Pseudomonas*, la cual ocurre casi en forma exclusiva en pacientes con neutropenia marcada y en pacientes con SIDA. Estas lesiones pequeñas o grandes, dolorosas, eritematosas y maculopapulares tienen bordes irregulares; al inicio son rosadas y más tarde se oscurecen hasta adquirir un color purpúrico y, por último, se tornan negruzcas y necróticas **(fig. 145-1)**. Los estudios histopatológicos indican que las lesiones son ocasionadas por invasión vascular, a menudo con abundantes bacterias. Ocurren en lesiones similares en la aspergilosis y mucormicosis, pero su aparición sugiere bacteriemia por *P. aeruginosa* como el diagnóstico más probable.

FIGURA 145-1. Ectima gangrenoso en un paciente neutropénico tres días después del inicio del padecimiento.

Rx BACTERIEMIA

(Cuadro 145-2.) El tratamiento antimicrobiano de la bacteriemia por *P. aeruginosa* ha sido tema de controversia. Antes de 1971 el pronóstico de la bacteriemia por *Pseudomonas* en pacientes con neutropenia febril tratados con los fármacos disponibles (gentamicina y polimixinas) era malo. Estudios publicados en esas fechas indicaron que el tratamiento con carbenicilina con o sin un aminoglucósido mejoraba los resultados de manera significativa. Para esas fechas, varios estudios retrospectivos sugirieron que el uso de dos fármacos que tenían propiedades sinérgicas contra patógenos gramnegativos *in vitro* producía mejores resultados en pacientes con neutropenia. Así, el tratamiento combinado se volvió la norma de atención, primero para la bacteriemia por *P. aeruginosa* en pacientes con neutropenia febril y más tarde para toda las infecciones por esta bacteria, ya sea que tuvieran o no neutropenia.

Con la introducción de nuevos fármacos con actividad contra *Pseudomonas*, varios de los estudios valoraron el tratamiento combinado y la monoterapia para bacteriemia por *Pseudomonas*. La mayoría de los expertos favorece el tratamiento combinado, pero los estudios observacionales indican que un lactámico beta moderno con actividad contra *Pseudomonas*, del cual se identifica sensibilidad a través de cultivos, es tan eficaz como el tratamiento combinado. En pacientes con riesgo más elevado de muerte temprana por bacteriemia por *P. aeruginosa* (p. ej., individuos con fiebre y neutropenia), la monoterapia empírica contra *Pseudomonas* parece ser tan eficaz como el tratamiento empírico combinado con base en las guías prácticas de la *Infectious Diseases Society of America*. Una conclusión firme es que la monoterapia con un aminoglucósido no es óptima.

Hay centros hospitalarios y países donde las tasas de susceptibilidad de *P. aeruginosa* a los antibióticos de primera línea es inferior a 80%. Cuando un paciente séptico con alta probabilidad de infección por *P. aeruginosa* se encuentra en esta situación, debe iniciarse el tratamiento empírico combinado hasta que se identifique el patógeno y se obtengan datos de susceptibilidad. Por tanto, el uso de uno o dos fármacos es materia de preferencias individuales.

Neumonía aguda. Las infecciones respiratorias son las más comunes de todas las infecciones causadas por *P. aeruginosa*. El microorganismo aparece en primero o segundo lugar en la mayor parte de las listas de causas de neumonía relacionada con el respirador (*ventilator-associated pneumonia*, VAP). Sin embargo, gran parte del debate se centra en la participación actual de *P. aeruginosa* en VAP. Muchos de los datos relevantes se basan en cultivos de esputo o de aspirados a través de la sonda endotraqueal y puede representar colonización patógena del árbol bronquial, formación de biopelícula sobre la sonda endotraqueal o una simple traqueobronquitis.

Los reportes antiguos de neumonía por *P. aeruginosa* describían pacientes con un síndrome clínico agudo con fiebre, escalofríos, tos y neumonía necrosante que no se diferenciaba de otras neumonías por bacterias gramnegativas. Las descripciones tradicionales refieren infecciones fulminantes con cianosis, taquipnea, esputo abundante y toxicidad generalizada. Las radiografías torácicas mostraban neumonía bilateral, a menudo con densidades nodulares con o sin formación de cavidades. Estas manifestaciones clínicas son muy poco comunes hoy en día. Lo común es que el paciente utilice un respirador, tendrá un infiltrado de progresión lenta y quizá haya sido colonizado por *P. aeruginosa* por varios días. Algunos casos progresan con rapidez en 48 a 72 h, pero hay excepciones. Con frecuencia no se observan densidades nodulares. Sin embargo, los infiltrados pueden evolucionar a la necrosis. Se ha observado neumonía necrosante en población extrahospitalaria (p. ej., después de la inhalación de agua de bañera contaminada con *P. aeruginosa*). El paciente típico tiene fiebre, leucocitosis y esputo purulento y la radiografía torácica muestra infiltrado nuevo o expansión del infiltrado preexistente. La exploración del tórax por lo general detecta estertores o matidez a la percusión. Estas manifestaciones son bastante comunes en pacientes que utilizan respirador en la ICU. La tinción de Gram del esputo muestra predominio de leucocitos polimorfonucleares (PMN) en combinación con cultivos positivos para *P. aeruginosa* en situaciones clínicas que sugieren el diagnóstico de neumonía por *P. aeruginosa*. Está surgiendo el consenso de que es necesario realizar procedimientos invasores (p. ej., lavado broncoalveolar u obtención de muestras de las vías respiratorias distales con cepillo protegido) para obtener muestras para cultivos pulmo-

CUADRO 145-2 TRATAMIENTO CON ANTIBIÓTICOS DE LA INFECCIÓN POR *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* Y ESPECIES RELACIONADAS

Infección	Antibióticos y dosificación	Otras consideraciones
Bacteriemia		
Hospedador sin neutropenia	Monoterapia: Ceftazidima (2 g c/8 h IV) o cefepima (2 g c/12 h IV) Tratamiento combinado: Piperacilina/tazobactam (3.375 g c/4 h IV) o imipenem (500 mg c/6 h IV) o meropenem (1 g c/8 h IV) *más* Amikacina (7.5 mg/kg c/12 h a 15 c/24 h IV)	Añadir un aminoglucósido para pacientes en estado de choque y en regiones u hospitales donde las tasas de resistencia a los lactámicos beta primarios sean elevadas. La tobramicina puede utilizarse en lugar de la amikacina (con base en la susceptibilidad)
Hospedador con neutropenia	Cefepima (2 g c/8 h IV) a todos los fármacos antes mencionados en las mismas dosis	
Endocarditis	Regímenes antibióticos similares a los de la bacteriemia por 6-8 semanas	Es común la resistencia durante el tratamiento. Es necesaria la intervención quirúrgica en casos de recaída
Neumonía	Fármacos y dosificación similares a los de bacteriemia, excepto que los carbapenem disponibles no deben ser los fármacos primarios por las altas tasas de resistencia durante el tratamiento	Las guías terapéuticas de la IDSA recomiendan la adición de un aminoglucósido o de ciprofloxacina. La duración del tratamiento es de 10-14 días
Infección ósea, otitis externa maligna	Cefepima a ceftazidima en las mismas dosis que para bacteriemia; los aminoglucósidos no son un componente necesario del tratamiento; puede usarse ciprofloxacina (500-750 mg c/12 h por vía oral)	La duración del tratamiento varía con el fármaco empleado (p. ej., 6 semanas para lactámicos beta; al menos 3 meses para tratamiento oral excepto para osteomielitis por heridas por punción, en las cuales la duración del tratamiento debe ser de 2-4 semanas)
Infección del sistema nervioso central	Ceftazidima o cefepima (2 g c/8 h IV) o meropenem (1 g c/8 h IV)	Los abscesos o infecciones en otros espacios cerrados pueden necesitar drenaje. La duración del tratamiento es ≥2 semanas
Infección ocular		
Queratitis/úlcera	Tratamiento tópico con colirios de tobramicina/ciprofloxacina/levofloxacina	Se utilizan preparaciones en la mayor concentración disponible o preparaciones elaboradas por la farmacia
Endoftalmitis	Ceftazidima o cefepima en las mismas dosis que para la infección del sistema nervioso central *más* Tratamiento tópico	
Infección de vías urinarias	Ciprofloxacina (500 mg c/12 h por vía oral) o levofloxacina (750 mg c/24 h) o cualquier aminoglucósido (dosis total diaria una vez al día)	Pueden ocurrir recaídas si hay obstrucción o cuerpo extraño
Infección por *P. aeruginosa* resistente a múltiples fármacos	Colistina (100 mg c/12 h IV) por el periodo más breve posible para obtener respuesta clínica	Las dosis utilizadas han variado. Es necesario el ajuste de la dosis en casos de insuficiencia renal. La colistina inhalada puede añadirse en casos de neumonía (100 mg c/12 h)
Infección por *Stenotrophomonas maltophilia*	TMP-SMX (1 600/320 mg c/12 h IV por 14 días) Ticarcilina/clavulanato (3.1 g c/4 h IV por 14 días)	Se ha incrementado la resistencia a todos los fármacos. La levofloxacina puede ser una alternativa, pero hay poca experiencia clínica publicada con este fármaco
Infección por *Burkholderia cepacia*	Meropenem (1 g c/8 h IV por 14 días) TMP-SMX (1 600/320 mg c/12 h IV por 14 días)	Se ha incrementado la resistencia a ambos fármacos. No deben usarse en combinación por posible antagonismo
Melioidosis, muermo	Ceftazidima (2 g c/6 h por 2 semanas) o meropenem (1 g c/8 h por 2 semanas) o imipenem (500 mg c/6 h por 2 semanas) *seguido de* TMP-SMX (1 600/320 mg c/12 h por vía oral por 3 meses)	Véase la sección de "Lecturas adicionales" para más detalles con respecto al tratamiento y alternativas para estos fármacos

Nota: IDSA, *Infectious Diseases Society of America*; TMP-SMX, trimetoprim con sulfametoxazol.

nares cuantitativos con el fin de demostrar la presencia de neumonía por *P. aeruginosa* y evitar el uso excesivo de antibióticos.

NEUMONÍA AGUDA

(Cuadro 145-2.) Los resultados del tratamiento para neumonía por *P. aeruginosa* han sido insatisfactorios. Los reportes sugieren tasas de mortalidad de 40 a 80%, pero se desconoce cuántas de estas muertes son atribuibles a la enfermedad subyacente. Los fármacos preferidos para la neumonía por *P. aeruginosa* son similares a los que se administran para la bacteriemia. La base del tratamiento es un fármaco lactámico beta con potente actividad contra *Pseudomonas*. Las tasas de falla terapéutica son elevadas cuando se utilizan aminoglucósidos como único fármaco, tal vez por la unión a las secreciones respiratorias. Así, no puede considerarse apropiada la inclusión de un aminoglucósido en un régimen terapéutico contra microorganismos susceptibles, en especial si se cuenta con la evidencia de que los aminoglucósidos no tienen actividad óptima en los pulmones con las concentraciones que se alcanzan en condiciones normales después de la administración intravenosa. No obstante, con frecuencia se utilizan aminoglucósidos en la práctica clínica. Algunos expertos sugieren la combinación de lactámicos beta y fluoroquinolonas con actividad contra *Pseudomonas*.

Infecciones crónicas de las vías respiratorias. *P. aeruginosa* causa infecciones crónicas de las vías respiratorias relacionadas con varias enfermedades subyacentes o predisponentes, con mayor frecuencia fibrosis quística en población caucásica (cap. 253). En cierta población de origen asiático se observa un estado de colonización crónica que iniciará en la infancia temprana, con panbronquiolitis crónica o difusa, una enfermedad de causa desconocida. *P. aeruginosa* es uno de los microorganismos que coloniza y daña los bronquios en casos de bronquiectasias, una enfermedad con múltiples causas en la cual las profundas anomalías estructurales ocasionan estasis de moco.

INFECCIONES CRÓNICAS DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS

No se ha establecido cuál es el tratamiento óptimo de la infección pulmonar crónica por *P. aeruginosa* pero se acostumbra tratar a estos pacientes con base en la sensibilidad bacteriana. Los pacientes responden clínicamente al tratamiento contra *Pseudomonas*, pero rara vez se erradica el microorganismo. Es poco probable la erradicación y por tanto el objetivo del tratamiento para la infección crónica es controlar la inflamación aguda. Los regímenes empleados son similares a los de neumonía, pero casi siempre se añade un aminoglucósido porque es común la resistencia en la enfermedad crónica. Podría ser más apropiado utilizar una preparación de aminoglucósidos inhalados con el fin de maximizar las concentraciones farmacológicas en las vías respiratorias.

Infecciones endovasculares. Se observa endocarditis infecciosa por *P. aeruginosa* en usuarios de drogas intravenosas con enfermedad valvular asociada. También se han reportado casos de endocarditis de válvulas protésicas. Los sitios de lesión valvular previa por inyección de materiales extraños como talco o fibras probablemente actúen como nido para la fijación de bacterias a las válvulas cardiacas. Las manifestaciones de endocarditis por *P. aeruginosa* simulan otras formas de endocarditis aguda en usuarios de drogas intravenosas, excepto que la enfermedad tiene evolución más lenta que la endocarditis por *Staphylococcus aureus*. En la mayor parte de los casos la enfermedad afecta las cavidades derechas del corazón, pero no es rara la afección de las cavidades izquierdas y

la enfermedad de múltiples válvulas. La fiebre es una manifestación común, al igual que la afectación pulmonar (por la producción de émbolos sépticos a los pulmones). Por tanto, los pacientes también pueden experimentar dolor torácico y hemoptisis. La afección de las cavidades izquierdas del corazón puede conducir a manifestaciones clínicas de insuficiencia cardiaca, embolia generalizada y afección cardiaca local con abscesos en el seno de Valsalva y trastornos de la conducción. Las manifestaciones cutáneas son poco comunes en esta enfermedad y no se observa ectima gangrenoso. El diagnóstico se basa en hemocultivos positivos aunados a signos clínicos de endocarditis.

℞ INFECCIONES ENDOVASCULARES

(Cuadro 145-2.) Se acostumbra utilizar una combinación sinergista de antibióticos para el tratamiento de la endocarditis por *P. aeruginosa*, por el desarrollo de resistencia durante el tratamiento con un fármaco lactámico beta con actividad contra *Pseudomonas*. Es poco claro cuál es la combinación terapéutica preferible, porque con todas las combinaciones se han reportado fracasos terapéuticos. Los casos de endocarditis por *P. aeruginosa* que presentan recaída o fracaso terapéutico, a menudo son causados por microorganismos resistentes y pueden necesitar tratamiento quirúrgico. Otras consideraciones para reemplazo valvular son similares a las que se observan en otras formas de endocarditis (cap. 118).

Infección ósea y articular. *P. aeruginosa* es una causa poco común de infecciones óseas y articulares, pero se ha documentado que la bacteriemia o endocarditis por *Pseudomonas* causada por la inyección de drogas ilegales contaminadas puede ocasionar osteomielitis vertebral y artritis esternoclavicular. La presentación clínica de osteomielitis vertebral por *P. aeruginosa* es de evolución más lenta que la osteomielitis estafilocócica. La duración de los síntomas en consumidores de drogas intravenosas con osteomielitis vertebral por *P. aeruginosa* varía de semanas a meses. No siempre hay fiebre pero cuando se presenta, suele ser febrícula. Tal vez haya dolor leve a la palpación en el sitio afectado. Los hemocultivos suelen ser negativos a menos que haya endocarditis simultánea. La tasa de eritrosedimentación (*erythrocyte sedimentation rate*, ESR) por lo general se encuentra elevada. También se ha reportado osteomielitis vertebral por *P. aeruginosa* en ancianos a partir de una infección de vías urinarias (*urinary tract infections*, UTI). La infección por lo general afecta el área lumbosacra porque comparten el drenaje venoso (plexo de Batson) entre la columna lumbosacra y la pelvis. La artritis séptica esternoclavicular por *P. aeruginosa* se observa casi exclusivamente en consumidores de drogas intravenosas. La enfermedad puede ocurrir con o sin endocarditis y a menudo no se encuentra el sitio de infección primaria. Las radiografías simples muestran afección ósea o articular. El tratamiento para estas formas de la enfermedad por lo general tiene éxito.

La osteomielitis del pie por *Pseudomonas* más a menudo aparece después de heridas por punción a través de las sandalias y afecta con mayor frecuencia a niños. La manifestación principal es el dolor en el pie, en ocasiones con celulitis superficial alrededor del sitio de punción y dolor con la palpación profunda de la herida. Puede haber afección de múltiples huesos o articulaciones. Por lo general no hay manifestaciones generalizadas y los hemocultivos suelen ser negativos. Las radiografías pueden ser anormales, pero la gammagrafía ósea suele ser positiva, al igual que la resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI). La aspiración con aguja por lo general confirma el diagnóstico. Se recomienda la intervención quirúrgica temprana con exploración del trayecto de punción y desbridamiento del hueso y cartílago afectados, además de la antibioticoterapia.

Infecciones del sistema nervioso central (SNC). Son poco comunes las infecciones del SNC por *P. aeruginosa*. La afección del SNC casi siempre es consecuencia de procedimientos quirúrgicos o traumatismo cefálico. El trastorno que se observa más a menudo es la meningitis posoperatoria o postraumática. La infección subdural o epidural en ocasiones es consecuencia de la contaminación de estas áreas. También se ha descrito enfermedad embólica que se origina por endocarditis en consumidores de drogas intravenosas y produce abscesos cerebrales. El líquido cefalorraquídeo (LCR) en la meningitis por *P. aeruginosa* no difiere del que se encuentra en otras meningitis piógenas de cualquier causa.

℞ INFECCIONES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

(Cuadro 145-2.) Es difícil el tratamiento de la meningitis por *Pseudomonas*; se ha publicado poca información y no se han llevado a cabo estudios con grupo testigo en seres humanos. Sin embargo, se aplican los principios generales para el tratamiento de la meningitis, lo que incluye la necesidad de dosis altas de antibióticos bactericidas para lograr concentraciones farmacológicas elevadas en el LCR. El fármaco con el que más experiencia se tiene en la mayor parte de las publicaciones para la meningitis por *P. aeruginosa* es la ceftazidima, pero otros fármacos lactámicos beta con actividad contra *Pseudomonas* alcanzan altas concentraciones en LCR, como cefepima y meropenem, los cuales también se han utilizado con éxito. Otras formas de infección del SNC por *P. aeruginosa* como absceso encefálico y empiema epidural y subdural por lo general son indicación para drenaje quirúrgico además de la antibioticoterapia.

Infecciones oculares. Las infecciones oculares por *P. aeruginosa* ocurren sobre todo como consecuencia de la inoculación directa a los tejidos durante traumatismos o por lesiones superficiales por lentes de contacto. La queratitis y las úlceras corneales son los tipos más comunes de enfermedad ocular y a menudo se asocian con el uso de lentes de contacto (en especial con los de uso prolongado). La queratitis puede evolucionar con lentitud o con rapidez, pero la descripción clásica es de una enfermedad que progresa durante 48 h para afectar la totalidad de la córnea, con opacificación y en ocasiones perforación. La queratitis por *P. aeruginosa* debe considerarse como una urgencia porque evoluciona con rapidez hasta pérdida de la visión. La endoftalmitis por *P. aeruginosa* secundaria a bacteriemia es la infección ocular más devastadora por esta bacteria. La enfermedad es fulminante con dolor intenso, quemosis, disminución de la agudeza visual, uveítis anterior, afección del vítreo y panoftalmitis.

℞ INFECCIONES OCULARES

(Cuadro 145-2.) El tratamiento habitual para la queratitis consiste en la administración de antibióticos tópicos. El tratamiento de la endoftalmitis incluyen el uso de antibióticos locales y generalizados en dosis altas (para lograr concentraciones elevadas del fármaco en el ojo) y la vitrectomía.

Infecciones óticas. Las infecciones óticas por *P. aeruginosa* varían desde las formas leves, como el oído de nadador, hasta infecciones graves que ponen en riesgo la vida con secuelas neurológicas. El oído de nadador es común en niños y consiste en la infección de la piel macerada del conducto auditivo externo. La mayor parte de los casos cede con el tratamiento, pero algunos pacientes desarrollan secreción crónica. El oído de nadador se trata con antibióticos tópicos (soluciones óticas). La forma más grave de infección por *Pseudomonas* que afecta el oído ha recibido varios nombres: dos de estas denominaciones, otitis externa maligna y otitis externa necrosante, se utilizan hoy en día para la misma entidad. La enfermedad fue descrita originalmente en pacientes diabéticos ancianos, en quienes aún ocurre la mayor parte de los casos. Sin embargo, se ha descrito en pacientes con SIDA y en ancianos sin diabetes o inmunodepresión subyacentes. Los síntomas habituales de presentación son disminución de la agudeza auditiva y otalgia, la cual puede ser intensa e incapacitante. Por lo general hay dolor en el pabellón auricular y dolor en el conducto auditivo externo. Éste casi siempre muestra signos de inflamación, con tejido de granulación y exudado. El dolor a la palpación por delante del trago del pabellón auricular puede extenderse hasta la articulación temporomandibular y apófisis mastoides. Una pequeña proporción de pacientes tiene síntomas generalizados. Los pacientes a los cuales se establece el diagnóstico en etapas avanzadas pueden manifestar parálisis de los pares craneales o incluso trombosis del seno cavernoso venoso. Hay elevación de la ESR (≥100 mm/h). El diagnóstico se establece con bases clínicas en casos graves; sin embargo el método ideal para el diagnóstico de otitis externa por *P. aeruginosa* es una gammagrafía ósea con tecnecio-99. En pacientes diabéticos, una gammagrafía positiva es evidencia para el diagnóstico presuncional y es indicación para la biopsia o tratamiento empírico inmediato.

℞ INFECCIONES ÓTICAS

(Cuadro 145-2.) La infección del cartílago auricular en ocasiones se complica con afección de la porción petrosa del hueso temporal y por tanto los pacientes con otitis externa maligna (necrosante) se tratan como si padecieran osteomielitis.

Infecciones de vías urinarias. Las infecciones de vías urinarias por *P. aeruginosa* por lo general ocurren como complicación de un cuerpo extraño en las vías urinarias, obstrucción del aparato genitourinario o bien, por instrumentación o intervención quirúrgica de las vías urinarias. Sin embargo, la infec-

ción de vías urinarias causada por *P. aeruginosa* se ha descrito en pacientes pediátricos ambulatorios sin cálculos u obstrucción evidente.

INFECCIONES DE VÍAS URINARIAS

(Cuadro 145-2.) La mayor parte de las infecciones de vías urinarias por *P. aeruginosa* se consideran como infecciones complicadas que deben tratarse por periodos más prolongados que la cistitis no complicada. En términos generales es suficiente un ciclo terapéutico de siete a 10 días, el cual se prolonga hasta dos semanas en casos de pielonefritis. Se retiran los catéteres urinarios, endoprótesis o cálculos para evitar recaídas, las cuales son comunes y pueden ser ocasionadas por resistencia pero también por otros factores como cuerpos extraños o por obstrucción continua.

Infecciones de piel y tejidos blandos. Además de la piodermia gangrenosa en pacientes con neutropenia (trastorno mencionado antes en este capítulo), se han descrito ampliamente la foliculitis y otras lesiones papulares o vesiculares por *P. aeruginosa* que en conjunto se conocen como dermatitis. Múltiples brotes epidémicos se han asociado con el uso de albercas, baños públicos y tinas de hidromasaje. Para evitar los brotes epidémicos, debe controlarse la proliferación de *P. aeruginosa* en el hogar y en sitios de recreo con la cloración apropiada del agua. La mayor parte de los casos de foliculitis por uso de bañeras calientes ceden en forma espontánea y sólo es necesario evitar la exposición al agua contaminada.

Las infecciones del espacio interdigital entre el primero y segundo dedos del pie ocurre más a menudo en regiones tropicales, se conoce como "síndrome de uña verde" y es causado por una paroniquia por *P. aeruginosa* que aparece como consecuencia de la inmersión frecuente de los pies en el agua. En este último trastorno la coloración verdosa se produce por la difusión de piocianina en el lecho ungueal. *P. aeruginosa* es una causa prominente de infecciones en quemaduras en ciertas partes del mundo. El tratamiento es mejor si la atención de las quemaduras queda a cargo de especialistas.

Infecciones en pacientes con neutropenia febril. En la neutropenia febril, *P. aeruginosa* ha sido de manera histórica el microorganismo al cual es esencial dirigir el tratamiento. En el decenio de 1960 y al inicio del decenio de 1970, la infección por *P. aeruginosa* ocurría con frecuencia en pacientes con neutropenia febril, con altas tasas de mortalidad. En países occidentales estas infecciones son menos comunes hoy en día, pero su importancia no ha disminuido por las tasas de mortalidad persistentemente elevadas. En otras partes del mundo *P. aeruginosa* continúa como un problema significativo en casos de neutropenia febril y causa una gran proporción de infecciones en pacientes con neutropenia febril en comparación con cualquier otro microorganismo. Por ejemplo, *P. aeruginosa* causó casi 28% de las infecciones documentadas en 499 pacientes neutropénicos en un estudio del subcontinente de la India y 31% de estas infecciones en otro estudio. En un estudio grande de infecciones en pacientes con leucemia realizado en Japón, *P. aeruginosa* fue la causa documentada con mayor frecuencia de infección bacteriana. En un estudio realizado en Norteamérica, el norte de Europa y Australia la incidencia de bacteriemia por *P. aeruginosa* en pacientes con neutropenia febril fue muy variable. En una revisión de 97 reportes publicados entre 1987 y 1994, la incidencia reportada fue de 1 a 2.5% en pacientes con neutropenia febril que recibieron tratamiento empírico y de 5 a 12% entre individuos con infección documentada con estudios microbiológicos. Los síndromes clínicos encontrados con mayor frecuencia incluyeron bacteriemia, neumonía e infecciones de tejidos blandos que se manifestaron principalmente en forma de ectima gangrenoso.

INFECCIONES EN PACIENTES CON NEUTROPENIA FEBRIL

(Cuadro 145-2.) En comparación con las tasas observadas hace tres decenios, en muchos estudios se han reportado mejores tasas de respuesta a la antibioticoterapia. Un estudio de 127 pacientes demostró una reducción en las tasas de mortalidad de 71 a 25% con la introducción de la ceftazidima e imipenem. Los neutrófilos constituyen el mecanismo de defensa normal del hospedador en contra de los microorganismos y se encuentran ausentes en pacientes con neutropenia febril; por tanto deben utilizarse dosis máximas de antibióticos lactámicos beta con actividad contra *Pseudomonas* para el tratamiento de la bacteriemia por *P. aeruginosa* en estas situaciones.

Infecciones en pacientes con SIDA. Las infecciones intrahospitalarias y extrahospitalarias por *P. aeruginosa* se documentaron en pacientes con SIDA antes del advenimiento del tratamiento antirretrovírico. Desde la introducción de los inhibidores de la proteasa, las infecciones por *P. aeruginosa* en pacientes con SIDA han sido menos frecuentes, pero aún ocurren, sobre todo en forma de sinusitis. Las manifestaciones clínicas de infección por *Pseudomonas* (en especial neumonía y bacteriemia) en pacientes con SIDA se caracterizan porque, aunque la enfermedad no parece tan grave, la infección puede ser letal. Los pacientes con bacteriemia pueden tener febrícula y ectima gangrenoso. La bacteriemia puede indicar enfermedad en otro sitio (a menudo neumonía o sinusitis). La neumonía con o sin bacteriemia es quizá el tipo más común de infección por *P. aeruginosa* en pacientes con SIDA. Los pacientes con SIDA y neumonía por *P. aeruginosa* muestran signos y síntomas clínicos clásicos de neumonía como fiebre, tos productiva y dolor torácico. La infección puede ser lobular o multilobular y no muestra predisposición por una ubicación en particular. La característica más notable es la elevada frecuencia de enfermedad cavitaria.

INFECCIONES EN PACIENTES CON SIDA

El tratamiento para esas enfermedades en pacientes con SIDA no difiere del que se administra a otros pacientes. Sin embargo, la recaída es la regla al menos que el recuento de células T CD4+ se eleve hasta >50/μl o se administre antibioticoterapia supresora. En un intento para lograr la curación y evitan las recaídas, el tratamiento tiende a ser más prolongado que en un paciente con buena respuesta inmunitaria.

Infecciones resistentes a múltiples fármacos. (Cuadro 145-2.) *P. aeruginosa* se caracteriza por su resistencia a los antibióticos. Durante tres decenios se minimizó la importancia de la resistencia por el rápido desarrollo de fármacos potentes con actividad contra *Pseudomonas*. Sin embargo, la situación ha cambiado en fechas recientes con la selección de cepas a nivel mundial que portan determinantes que median la resistencia a los lactámicos beta, fluoroquinolonas y aminoglucósidos. La situación se ha visto afectada por la carencia de nuevos desarrollos de fármacos con actividad contra *Pseudomonas* durante las últimos dos decenios. Los médicos utilizan fármacos como colistina y polimixina, los cuales fueron desechados hace algunos decenios. Estas alternativas para el tratamiento de *P. aeruginosa* resistente a múltiples fármacos se utilizaron hace tiempo en pacientes con fibrosis quística, los cuales recibían colistina (polimixina E) IV y en aerosol pese a su toxicidad renal. La colistina se ha vuelto el fármaco de último recurso, incluso en pacientes sin fibrosis quística infectados por *P. aeruginosa* resistente a múltiples fármacos.

Los resultados clínicos de las infecciones por *P. aeruginosa* resistente a múltiples fármacos y que han recibido tratamiento con colistina son difíciles de valorar con base en reportes de caso, en especial dado que se han empleado múltiples fármacos para el tratamiento de estos pacientes. Los reportes iniciales describieron eficacia marginal así como nefrotoxicidad y neurotoxicidad graves, pero reportes recientes han sido más alentadores. La colistina muestra sinergia con otros antimicrobianos *in vitro* y es posible que se reduzca la dosificación (y por tanto la toxicidad) de este fármaco cuando se combine con antibióticos como rifampicina y lactámicos beta; no obstante, no se cuenta con estudios en seres humanos o animales que apoyen estos tratamientos actualmente.

OTRAS PSEUDOMONAS

Stenotrophomonas maltophilia

S. maltophilia es el único patógeno potencial para seres humanos entre el género de los microorganismos ubicuos que se encuentran en la rizosfera (la tierra que rodea las raíces de las plantas). El microorganismo es un germen oportunista que se adquiere del entorno pero tiene más limitaciones que *P. aeruginosa* en su capacidad para colonizar pacientes o causar infecciones. La inmunodepresión no es suficiente para permitir estos eventos; se necesitan perturbaciones mayores de la flora humana para el establecimiento de *S. maltophilia*. En consecuencia, la mayor parte de los casos de infecciones en seres humanos ocurren después de antibioticoterapia de muy amplio espectro con cefalosporinas avanzadas y carbapenem los cuales erradican la flora normal y otros patógenos. La capacidad notable de *S. maltophilia* para resistir prácticamente todas las clases de antibióticos se atribuye a la posesión de bombas para favorecer la eliminación de antibióticos y de dos lactamasas beta (L1 y L2) que median la resistencia a los lactámicos beta, lo que incluye a los carbapenem. Por fortuna la virulencia de *S. maltophilia* parece ser limitada. Algunas cepas presentan proteasa de serina, pero tal vez la virulencia sea consecuencia de la

respuesta inflamatoria del hospedador a los componentes del microorganismo, como LPS y flagelina. *S. maltophilia* se encuentra con mayor frecuencia en las vías respiratorias de pacientes con respirador mecánico, donde a menudo es difícil establecer la diferencia entre germen colonizador y germen patógeno. No obstante, *S. maltophilia* causa neumonía y bacteriemia en tales pacientes y estas infecciones conducen a choque séptico. También es común la infección relacionada con catéteres venosos centrales (con o sin bacteriemia), las cuales se han reportado más a menudo en pacientes con cáncer. *S. maltophilia* es una causa poco común de ectima gangrenoso en pacientes neutropénicos. Se le ha aislado en casi 5% de pacientes con fibrosis quística pero no se cree que sea un patógeno significativo en estas situaciones.

Rx *S. MALTOPHILIA*

La resistencia intrínseca del microorganismo a la mayor parte de los antibióticos hace difícil el tratamiento de esta infección. Los antibióticos a los cuales es susceptible más a menudo (aunque no de manera uniforme) son trimetoprim con sulfametoxazol (TMP-SMX), ticarcilina con clavulanato y levofloxacina (cuadro 145-2). En consecuencia, se recomienda la combinación de TMP-SMX con ticarcilina y clavulanato para el tratamiento inicial. Deben retirarse los catéteres para el tratamiento de la bacteriemia con el fin de acelerar la curación y evitar recaídas. El tratamiento de VAP por *S. maltophilia* es mucho más difícil que la bacteriemia y con frecuencia se desarrollan resistencias durante el tratamiento.

Burkholderia cepacia

Esta bacteria ha ganado notoriedad porque causa un síndrome rápidamente letal de insuficiencia respiratoria y septicemia (síndrome de cepacia) en pacientes con fibrosis quística. Con anterioridad se le había reconocido como un patógeno nosocomial resistente a los antibióticos (antes designado como *P. cepacia*) en pacientes internados en la UCI. Los pacientes con enfermedades granulomatosa crónicas también muestran predisposición a la neumopatía por *B. cepacia*. El microorganismo ha sido reclasificado en nueve subgrupos y sólo algunos de éstos son comunes en la fibrosis quística. *B. cepacia* es un microorganismo ambiental que habita en entornos húmedos y se encuentra en la rizosfera. El microorganismo posee múltiples factores de virulencia que participan en la enfermedad y como factores de colonización que son capaces de unirse al moco pulmonar, una capacidad que explica la predilección de esta bacteria por los pulmones en casos de fibrosis quística. *B. cepacia* secreta elastasas y posee componentes de un sistema de secreción de toxina inyectable similar al de *P. aeruginosa*; sus LPS se encuentran entre los más potentes de este grupo de moléculas y estimulan una respuesta inflamatoria en los pulmones que puede ser la causa de la enfermedad pulmonar que se observa en el síndrome de cepacia. El microorganismo puede penetrar superficies epiteliales en virtud de su motilidad y la inhibición de las defensas inmunitarias innatas del hospedador. Además de la infección en los pulmones en casos de fibrosis quística, *B. cepacia* parece colonizar las vías respiratorias durante el tratamiento con antibióticos de amplio espectro y es causa de VAP, infecciones relacionadas con catéteres centrales e infecciones de las heridas.

Rx *B. CEPACIA*

Ésta es una bacteria con resistencia intrínseca a muchos antibióticos. Por tanto, el tratamiento debe ajustarse con base en la sensibilidad a los antimicrobianos. El TMP-SMX, meropenem y doxiciclina son los fármacos más eficaces *in vitro* y pueden iniciarse como medicamentos de primera línea (cuadro 145-2). Algunas cepas son susceptibles a cefalosporinas de tercera generación y a fluoroquinolonas; estos fármacos pueden utilizarse contra gérmenes susceptibles. El tratamiento combinado para infección pulmonar grave (p. ej., en casos de fibrosis quística) sugiere la aparición de cepas resistentes a múltiples fármacos; sin embargo, la combinación de meropenem y TMP-SMX puede tener efectos de antagonismo. Durante el tratamiento se ha reportado resistencia a todo los fármacos utilizados.

Burkholderia pseudomallei

Es el microorganismo causal de la melioidosis, una enfermedad de seres humanos y animales que aparece en forma casi exclusiva en el sudeste asiático y en el norte de Australia, con casos ocasionales en países como India y China. El microorganismo puede aislarse de individuos que regresan de estas regiones endémicas y de personal militar que han estado asignados a regiones endémicas y que regresaron a su hogar después de detenerse en Europa. Los síntomas de la enfermedad pueden desarrollarse en etapas tardías por la capacidad del microorganismo para causar infecciones latentes. *B. pseudomallei* se encuentra en tierra y agua. Los seres humanos y los animales se infectan por inoculación, inhalación o ingestión; sólo en raras ocasiones el microorganismo se transmite de persona a persona. Los seres humanos no sufren colonización sin infección. Entre las bacterias del grupo de *Pseudomonas, B. pseudomallei* es quizá la más virulenta. El compromiso del hospedador no es un prerrequisito esencial para la enfermedad, aunque muchos pacientes tienen enfermedades subyacentes comunes (p. ej., diabetes o insuficiencia renal). *B. pseudomallei* es un microorganismo intracelular facultativo cuya replicación en PMN y macrófagos puede facilitarse por la posesión de una cápsula de polisacáridos. El microorganismo también posee elementos del sistema de secreción tipo III que participan en la supervivencia intracelular. Durante la infección hay una respuesta inflamatoria florida cuya participación en la enfermedad es poco clara.

B. pseudomallei causa una amplia gama de enfermedades, que van desde la infección asintomática hasta los abscesos, neumonía y enfermedad diseminada. Es una causa significativa de neumonía extrahospitalaria letal y septicemia en áreas endémicas, con reportes de tasas de mortalidad en Tailandia de hasta 44%. Las infecciones pulmonares agudas son la forma más común de melioidosis. La neumonía puede ser asintomática (con radiografías torácicas que muestran infiltrados sobre todo en los lóbulos superiores) o puede manifestarse como enfermedad necrosante grave. *B. pseudomallei* causa también infecciones pulmonares crónicas con manifestaciones generalizadas que simulan tuberculosis, como tos crónica, fiebre, hemoptisis, diaforesis nocturna y enfermedad pulmonar cavitaria. Además de la neumonía, la otra forma principal de enfermedad por *B. pseudomallei* es ulceración cutánea con linfangitis asociada y linfadenopatía regional. La diseminación a partir de pulmones o piel, que se documentan más a menudo en individuos debilitados, puede dar origen a formas septicémicas de melioidosis que se acompañan de altas tasas de mortalidad.

Rx *B. PSEUDOMALLEI*

B. pseudomallei es susceptible a penicilinas y cefalosporinas avanzadas así como a carbapenem. El tratamiento se divide en dos etapas: una fase intensiva de tratamiento de dos semanas con ceftazidima o un carbapenem, seguido por al menos 12 semanas de TMP-SMX oral para erradicar el microorganismo y evitar las recaídas. La identificación de esta bacteria como posible microorganismo causal de una guerra biológica ha estimulado el interés en el desarrollo de una vacuna.

Burkholderia mallei

Causa la enfermedad equina del muermo en África, Asia y Sudamérica. El microorganismo se erradicó de Europa y Norteamérica hace varios decenios. El último caso detectado en Estados Unidos ocurrió el año 2001 en un trabajador de un laboratorio; el caso previo de infección por *B. mallei* en ese país se detectó en 1949. A diferencia de los otros microorganismos revisados en este capítulo, *B. mallei* no es un microorganismo que se encuentra en el entorno y no persiste fuera de sus hospedadores equinos. En consecuencia, la infección por esta bacteria es un riesgo ocupacional para manejadores de caballos, carniceros de caballos y para veterinarios en las áreas del mundo donde aún existe la infección. La cápsula de polisacáridos es un determinante crítico de la virulencia; se cree que en individuos susceptibles a la infección por este microorganismo, diabéticos o no, el microorganismo se trasmite de los animales a los seres humanos por inoculación a través de la piel, donde causa infección local con nódulos y linfadenitis. Es común la linfadenopatía regional. Las secreciones respiratorias de caballos infectados son sumamente contagiosas y la inhalación produce signos clínicos típicos de neumonía, pero temen causar enfermedad febril aguda con ulceración de la tráquea. El microorganismo puede diseminarse a partir de la piel o pulmones para causar septicemia. Las formas septicémicas con frecuencia se asocian con estado de choque y altas tasas de mortalidad. La infección también puede entrar en una fase crónica y se manifiesta como abscesos diseminados. La infección por *B. mallei* puede manifestarse uno o dos días después de la inhalación o bien, podría no ser evidente por meses (en la enfermedad cutánea).

Rx *B. MALLEI*

El patrón de susceptibilidad a los antibióticos de esta bacteria es similar al de *B. pseudomallei*; además, el microorganismo es susceptible a los nuevos macrólidos como

 azitromicina y claritromicina. Esta infección debe tratarse con los mismos fármacos y por la misma duración que la melioidosis.

LECTURAS ADICIONALES

Chastre J et al: Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: A randomized trial. JAMA 290:2588, 2003

Currie BJ: *Burkholderia pseudomallei* and *Burkholderia mallei:* Melioidosis and glanders, in *Principles* and *Practice of Infectious Diseases,* 6th ed, GL Mandell et al (eds). Philadelphia, Elsevier Churchill Livingstone, 2005, pp 2622–2632

Johnson MP, Ramphal R: Malignant external otitis: Report on therapy with ceftazidime and review of therapy and prognosis. Rev Infect Dis 12:173, 1990

Kallel H et al: Colistin as a salvage therapy for nosocomial infections caused by multidrug-resistant bacteria in the ICU. Int J Antimicrob Agents 28:366, 2006

Lodise TP JR et al: Predictors of 30-day mortality among patients with *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections: Impact of delayed appropriate antibiotic selection. Antimicrob Agents Chemother 51:3510, 2007

Maschmeyer G, Göbel UB: *Stenotrophomonas maltophilia* and *Burkholderia cepacia*, in *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 6th ed, GL Mandell et al (eds). Philadelphia, Elsevier Churchill Livingstone, 2005, pp 2616–2622

Mendelson MH et al: *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia in AIDS. Clin Infect Dis: 886, 1994

Micek ST et al: *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infection: Importance of appropriate antibiotic therapy. Antimicrob Agents Chemother 49:1306, 2005

Obritsch MD et al: Nosocomial infections due to multidrug resistant *Pseudomonas aeruginosa*: Epidemiology and treatment options. Pharmacotherapy 25:1353, 2006

Pier GB, Ramphal R et al: *Pseudomonas aeruginosa*, in *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 6th ed, GL Mandell et al (eds). Philadelphia, Elsevier Churchill Livingstone, 2005, pp 2587–2615

146 Salmonelosis

David A. Pegues, Samuel I. Miller

Las bacterias del género *Salmonella* están muy adaptadas para proliferar tanto en seres humanos como en animales y causan una amplia variedad de enfermedades. Los tipos serológicos *S. typhi* y *S. paratyphi* proliferan de manera exclusiva en hospedadores humanos, en quienes causan fiebre entérica (tifoidea). El resto de los serotipos, denominados *Salmonella* no tifoídica o NTS (nontyphoidal *Salmonella*), colonizan el aparato digestivo de un gran número de animales mamíferos, reptiles, aves e insectos. Más de 200 de estos serotipos son patógenos para el ser humano, en el que causan gastroenteritis y en ocasiones infecciones circunscritas, bacteriemia, o ambas.

ETIOLOGÍA

Este género amplio de bacilos gramnegativos de la familia de las enterobacterias consiste en dos especies: *S. choleraesuis*, que contiene seis subespecies y *S. bongori*. La subespecie I de *S. choleraesuis* contiene casi todos los serotipos patógenos para los seres humanos. La designación *S. choleraesuis* se refiere tanto a la especie como al serotipo, por lo que se ha recomendado y adoptado en forma amplia la designación *S. enterica*. De acuerdo con el sistema de nomenclatura actual para *Salmonella*, la designación taxonómica completa de *Salmonella enterica* de la subespecie entérica del serotipo Typhimurium puede acortarse a *Salmonella* del serotipo Typhimurium o denominarse tan sólo *Salmonella* Typhimurium.

Los miembros de las siete subespecies *Salmonella* se clasifican en más de 2 400 serotipos (serovariedades) con base en el antígeno somático O [lipopolisacáridos (LPS) que componen la pared celular], el antígeno de superficie Vi (restringido a *S. typhi* y *S. paratyphi* C) y el antígeno flagelar H. Con fines de simplicidad, la mayor parte de los serotipos de *Salmonella* se denomina por la ciudad donde se identificaron, y el serotipo a menudo se utiliza para designar la especie.

Las salmonelas son bacilos anaerobios facultativos gramnegativos no formadores de esporas que miden 2 a 3 por 0.4 a 0.6 µm. La identificación inicial de las salmonelas en el laboratorio clínico de microbiología se basa en las características de crecimiento. Al igual que otras enterobacterias, las salmonelas producen ácido con la fermentación de la glucosa, reducen los nitratos y no producen oxidasa de citocromo. Además, todas las bacterias del género *Salmonella*, con excepción de S. Gallinarum-Pullorum son móviles gracias a flagelos peritricosos, y todas con excepción de *S. typhi* producen gas (H_2S) con la fermentación de azúcares. Es notorio que sólo 1% de las colonias aisladas fermente lactosa; debe mantenerse un alto índice de sospecha para detectar estas formas poco comunes en la clínica que fermentan lactosa.

La serotipificación de todos los antígenos de superficie puede servir para la identificación formal, pero la mayor parte de los laboratorios realiza unas cuantas reacciones de aglutinación simple que definen los serogrupos específicos del antígeno O, designados A, B, C_1, C_2, D y E. Las cepas de estos seis serogrupos causan casi el 99% de las infecciones por *Salmonella* en seres humanos y en animales de sangre caliente. Los métodos de tipificación, como la electroforesis en gel con campo pulsátil, se utilizan en investigaciones epidemiológicas para diferenciar cepas de *Salmonella* de serotipos comunes.

PATOGENIA

Todas las infecciones por *Salmonella* comienzan con la ingestión de los microorganismos en agua o alimentos contaminados. La dosis infectante varía de 10^3 a 10^6 unidades formadoras de colonias. Se incrementa la susceptibilidad a padecer infección por *Salmonella* en situaciones que disminuyen la acidez estomacal (edad menor de 12 meses; ingestión de antiácidos o enfermedad aclorhídrica), o trastornos que disminuyen la integridad intestinal (enteropatía inflamatoria, antecedente de operaciones en vías gastrointestinales o alteración de la flora intestinal por la administración de antibióticos).

Una vez que las salmonelas llegan al intestino delgado, penetran la capa mucosa del intestino y cruzan las capas intestinales a través de las células de micropliegues fagocíticos (M) que residen en las placas de Peyer. Las salmonelas estimulan la formación de "festones" en la membrana de células epiteliales normalmente no fagocíticas. Dichos festones alcanzan y engloban bacterias adherentes dentro de grandes vesículas, en un fenómeno denominado endocitosis mediada por bacterias (*bacteria-mediated endocytosis*, BME), el cual depende de la llegada directa de proteínas de *Salmonella* al citoplasma de células epiteliales gracias a un sistema especializado de secreción bacteriana (*secreción de tipo III*). Esas proteínas bacterianas son las que median las alteraciones en el citoesqueleto de actina y son indispensables para la captación de *Salmonella*.

Después de cruzar la capa epitelial del intestino delgado, los macrófagos fagocitan *S. typhi* y *S. paratyphi*, que causan la fiebre tifoidea. Estas salmonelas sobreviven al entorno antimicrobiano de los macrófagos porque perciben las señales ambientales que desencadenan las alteraciones en los sistemas de regulación de las bacterias fagocitadas. Por ejemplo, PhoP/PhoQ (el sistema de regulación mejor identificado) desencadena la expresión de proteínas de membrana externa y actúa como mediador de la modificación de los LPS, de forma que la superficie bacteriana alterada resista las actividades microbicidas y pueda alterar la señalización de las células del hospedador. Además, las salmonelas codifican un segundo sistema de secreción tipo III que en forma directa suministra proteínas bacterianas a través de la membrana de los fagosomas hacia el citoplasma de los macrófagos. Este sistema de secreción sirve para remodelar las vacuolas que contienen a *Salmonella*, lo que favorece la supervivencia y replicación bacterianas.

Una vez fagocitadas, las salmonelas se diseminan por todo el cuerpo dentro de los macrófagos a través del sistema linfático y colonizan los tejidos reticuloendoteliales (hígado, bazo, ganglios linfáticos y médula ósea). En esta fase inicial de incubación los enfermos tienen escasos síntomas o signos o están asintomáticos. Los signos y síntomas incluyen fiebre y dolor abdominal, tal vez como consecuencia de la secreción de citocinas por parte de los macrófagos y de las células epiteliales en respuesta a los productos bacterianos, que son reconocidos por los receptores del sistema inmunitario innato cuando se ha replicado un número importante de microorganismos. Con el paso del tiempo es probable que la hepatoesplenomegalia se relacione con el reclutamiento de células mononucleares y con el desarrollo de una respuesta inmunitaria adquirida de tipo celular, específica para la

colonización por *S. typhi*. El reclutamiento de más células mononucleares y linfocitos en las placas de Peyer durante varias semanas después de la colonización/infección iniciales puede aumentar de manera notable el tamaño de las placas de Peyer y la necrosis de la misma, lo cual puede estar mediado por productos bacterianos que favorecen la muerte celular y la respuesta inflamatoria.

A diferencia de la fiebre tifoidea, que se caracteriza por infiltración de mononucleares en la mucosa del intestino delgado, la gastroenteritis por *Salmonella* no tifoídica se caracteriza por la infiltración masiva de polimorfonucleares en la mucosa del colon y del intestino delgado. Esta respuesta parece depender de la inducción de la interleucina (IL) 8, un factor quimiotáctico potente para neutrófilos, que se secreta en las células intestinales como consecuencia de la colonización por *Salmonella* y de la translocación de proteínas bacterianas en el citoplasma del hospedador. La desgranulación y producción de sustancias tóxicas por los neutrófilos puede lesionar la mucosa del intestino y causar diarrea de origen inflamatorio, que se observa en la gastroenteritis no tifoídica.

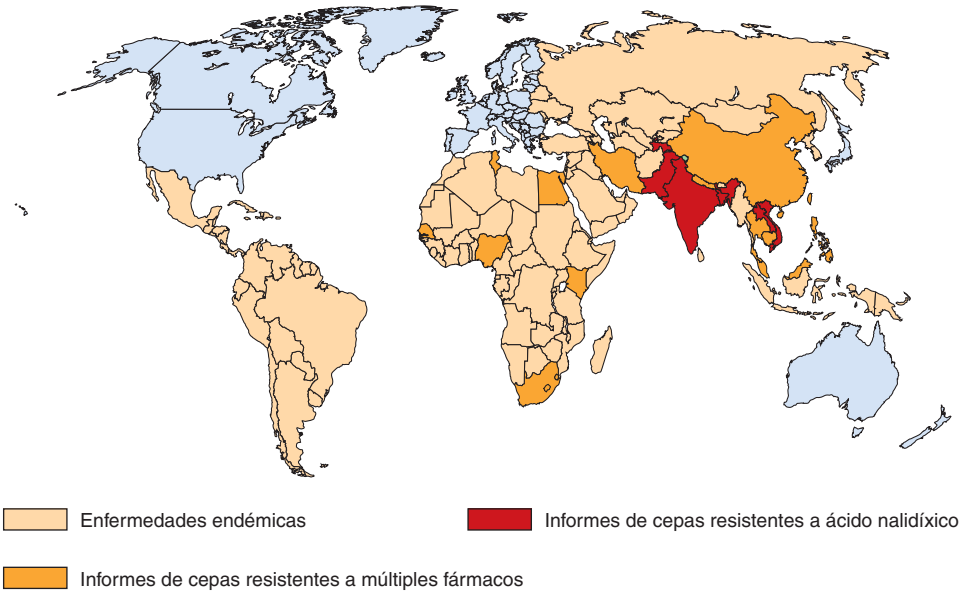

FIGURA 146-1. Distribución global de la resistencia a *S. typhi*, 1990-2002. (*Reimpresa con autorización de Parry CM et al: Typhoid fever. N Engl J Med 347:1770, 2002. © 2002 Massachusetts Medical Society. Derechos reservados.*)

FIEBRE ENTÉRICA (TIFOIDEA)

La fiebre tifoidea es una enfermedad general caracterizada por fiebre y dolor abdominal y producida por la diseminación de *S. typhi* o *S. paratyphi*. Al principio se denominó *fiebre tifoidea* por su similitud clínica con el tifus. Sin embargo, a principios del siglo XIX se definió a la fiebre tifoidea como una enfermedad singular desde el punto de vista anatomopatológico y que se distingue por la hipertrofia de las placas de Peyer y de los ganglios linfáticos mesentéricos. Dada la localización anatómica de la infección, en 1869 se propuso el término *fiebre entérica* para distinguir la fiebre tifoidea del tifus. Sin embargo, hoy en día se utilizan ambos términos de manera indistinta.

EPIDEMIOLOGÍA

A diferencia de otros serotipos de *Salmonella*, los microorganismos causales de la fiebre entérica (*S. typhi* y *S. paratyphi*, serotipos A, B y C) no tienen otros hospedadores conocidos aparte del ser humano. Con mayor frecuencia, la transmisión a través del agua o los alimentos es consecuencia de la contaminación fecal por individuos enfermos o portadores asintomáticos crónicos. Se ha descrito la transmisión sexual entre varones. El personal de salud en ocasiones adquiere fiebre tifoidea después de estar en contacto con pacientes infectados o durante el procesamiento de muestras clínicas y cultivos.

Con el perfeccionamiento de las técnicas de manejo de los alimentos y del tratamiento del agua y del drenaje, la fiebre tifoidea se ha vuelto poco frecuente en las naciones desarrolladas. Sin embargo, se estima que en el año 2002 hubo alrededor de 22 millones de casos de fiebre tifoidea, con 200 000 muertes por esta causa. La incidencia es más alta (>100 casos por 100 000 habitantes por año) en la región sur central y sureste de Asia; y moderada (10 a 100 casos por 100 000 habitantes) en el resto del continente asiático, África, América Latina y Oceanía (con excepción de Australia y Nueva Zelanda); es más baja en otras partes del mundo. La alta incidencia de fiebre tifoidea se correlaciona con malos sistemas de salud y la falta de acceso a agua potable. En las regiones endémicas, la fiebre tifoidea es más común en las zonas urbanas que en las rurales y en niños y adolescentes. Los factores de riesgo incluyen agua o alimentos contaminados, inundaciones, bebidas y alimentos adquiridos en la vía pública, frutas y verduras crudas cultivadas en campos fertilizados con aguas negras, contactos caseros enfermos, manos sucias y falta de acceso a retretes, así como datos de infección anterior por *Helicobacter pylori* (una asociación que tal vez se relacione con la reducción crónica de la acidez gástrica). Se calcula que hay un caso de fiebre paratifoidea por cada cuatro casos de fiebre tifoidea, pero la incidencia de la infección asociada a S. *paratyphi* A parece incrementarse, en especial en India.

Las cepas de *S. typhi* resistentes a múltiples fármacos (*multidrug-resistant*, MDR) surgieron en 1989 en China y el sureste asiático y se han propagado de manera generalizada (fig. 146-1). Estas cepas contienen plásmidos que codifican la resistencia a cloranfenicol, ampicilina y trimetoprim, antibióticos que se han utilizado por mucho tiempo para el tratamiento de la fiebre tifoidea. Con el mayor uso de fluoroquinolonas para el tratamiento de fiebre tifoidea resistente a múltiples fármacos, han surgido cepas de *S. typhi* y *S. paratyphi* con menor susceptibilidad a ciprofloxacina [concentración inhibidora mínima (*minimal inhibitory concentration*, MIC) de 0.125 a 1.0 μg/ml] en India y Vietnam y se han asociado a fracaso terapéutico. Las pruebas realizadas en cepas cultivadas en busca de resistencia a las quinolonas de primera generación detectan la mayor parte, pero no todas las cepas con reducción de la susceptibilidad a la ciprofloxacina.

La incidencia de fiebre tifoidea entre estadounidenses que viajan se calcula en tres a 30 casos por 100 000. De los 1 393 casos notificados por los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) entre 1994 y 1999, 74% se asociaban a viajes recientes, con mayor frecuencia a India (30%), Pakistán (13%), México (12%), Bangladesh (8%), Filipinas (8%) y Haití (5%). Asimismo, de los 356 casos comunicados en Estados Unidos en el año 2003, casi 74% ocurrieron en personas que reportaron viajes internacionales durante las seis semanas anteriores. Sólo 4% de los viajeros diagnosticados con fiebre tifoidea había sido vacunado contra *S. typhi* en los cinco años anteriores. Se han notificado tasas más altas de *S. typhi* y *S. paratyphi* MDR entre viajeros. En el periodo comprendido entre 1996 y 1997, 80% de los viajeros estadounidenses con fiebre tifoidea que adquirió la infección en Vietnam se infectó con cepas de *S. typhi* MDR. Casi de 25 a 30% de los casos notificados de fiebre tifoidea en Estados Unidos se adquirió en dicho país, y la mayor parte de los casos es esporádica, pero 7% ocurrió en brotes epidémicos identificados, vinculados con alimentos contaminados y portadores crónicos no identificados con anterioridad. Una proporción creciente de los casos (casi 80%) se asocia a residentes estadounidenses de origen extranjero que visitan amigos y familiares en sus países de origen.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El término *fiebre entérica* es un apelativo inapropiado, ya que las características principales de esta enfermedad, la fiebre y el dolor abdominal, son variables. La fiebre es un signo inicial en más de 75% de los casos, mientras que el dolor abdominal sólo aparece en 30 a 40% de los pacientes. Así pues, cuando una persona acude con fiebre y antecedentes de un viaje reciente a un país en vías de desarrollo, se debe sospechar la existencia de esta enfermedad generalizada y potencialmente letal.

El periodo de incubación para *S. typhi* es de 10 a 14 días, pero varía de tres a 21 días; es probable que la duración refleje el tamaño del inóculo y el estado inmunitario y de salud del hospedador. El síntoma más prominente es la fiebre prolongada (38.8 a 40.5°C), que puede continuar hasta por cuatro semanas si no se administra tratamiento. Se cree que *S. paratyphi* A causa una enfermedad más leve que *S. typhi*, con predominio de los síntomas gastrointestinales. No obstante, en un estudio prospectivo de 669 casos consecutivos de fiebre ti-

foidea en Katmandú, Nepal, se observó que las infecciones no se diferenciaban con bases clínicas. En esta serie, los síntomas notificados en la valoración médica inicial comprenden cefalea (80%), escalofrío (del 35 al 45%), tos (30%), diaforesis (del 20 al 25%), mialgias (20%), malestar (10%), y artralgias (del 2 al 4%). Los síntomas gastrointestinales incluyeron anorexia (55%), dolor abdominal (del 30 al 40%), náusea (del 18 al 24%), vómito (18%) y diarrea (del 22 al 28%) con mayor frecuencia que el estreñimiento (del 13 al 16%). Los datos en la exploración física incluyeron lengua saburral (del 51 al 56%), esplenomegalia (del 5 al 6%) y dolor abdominal a la palpación (del 4 al 5%).

Las manifestaciones físicas iniciales de la fiebre tifoidea consisten en lesión cutánea (roséola), hepatoesplenomegalia (del 3 al 6%), epistaxis y bradicardia relativa en el nivel de fiebre más alto. La roséola tifoídica **(fig. 146-2)** consiste en lesiones cutáneas maculopapulares, leves, de color asalmonado y que desaparecen con la presión, ubicadas sobre todo en el tronco y el tórax. La lesión cutánea es evidente en casi 30% de los pacientes al final de la primera semana y se resuelve sin dejar huellas después de dos a cinco días. Los enfermos pueden tener dos o tres grupos de lesiones, y puede cultivarse *Salmonella* de las biopsias por sacabocados de dichas lesiones. La lesión cutánea suele ser leve, lo que dificulta su detección en individuos de piel oscura.

El desarrollo de enfermedad grave (que ocurre en casi 10 a 15% de los pacientes) depende de factores del hospedador (inmunodepresión, tratamiento antiácido, exposición anterior y vacunación), virulencia de las cepas y tamaño del inóculo, así como la elección del tratamiento antibiótico. La hemorragia gastrointestinal (10 a 20%) y la perforación intestinal (1 a 3%) con mayor frecuencia ocurren en la tercera y cuarta semanas de la enfermedad y son consecuencia de la hiperplasia, ulceración y necrosis de las placas de Peyer ileocecales en el sitio inicial de infiltración por *Salmonella*. Ambas complicaciones ponen en riesgo la vida y necesitan la administración inmediata de líquidos parenterales y la intervención quirúrgica, con la administración de antibióticos de amplio espectro para peritonitis polimicrobiana (cap. 121) y tratamiento de la hemorragia gastrointestinal, lo que incluye la resección intestinal. Puede haber manifestaciones neurológicas en 2 a 40% de los pacientes, como meningitis, síndrome de Guillain-Barré, neuritis y síntomas neuropsiquiátricos (conocidos como coma con vigilia), tirando de las ropas de cama o de objetos imaginarios.

Complicaciones poco frecuentes cuya incidencia se reduce con el tratamiento antibiótico oportuno incluyen coagulación intravascular diseminada, síndrome hematofagocítico, pancreatitis, absceso y granulomas hepáticos y esplénicos, endocarditis, pericarditis, miocarditis, orquitis, hepatitis, glomerulonefritis, pielonefritis y síndrome hemolítico-urémico, neumonía grave, artritis, osteomielitis y parotiditis. Hasta 10% de los pacientes sufre recaídas leves, por lo general en dos a tres semanas después de la resolución de la fiebre y en relación con el mismo tipo de cepa y perfil de susceptibilidad.

Hasta 10% de los individuos con fiebre tifoidea que no recibieron tratamiento eliminan *S. typhi* en heces hasta por tres meses, y de 1 a 4% desarrolla estado de portador crónico asintomático, con diseminación de *S. typhi* en heces u orina durante más de un año. El estado de portador crónico es más frecuente en mujeres, lactantes y personas con enfermedades de las vías biliares o infección vesical concomitante con *Schistosoma haematobium*. Es probable que las anomalías anatómicas asociadas a este último trastorno permitan la colonización prolongada.

DIAGNÓSTICO

El cuadro inicial de la fiebre tifoidea suele aportar pocos datos orientadores, lo que obliga al clínico a tenerla en cuenta cuando atiende a cualquier viajero febril que regrese de un país en desarrollo, en particular el subcontinente indio, las Filipinas o países de América Latina. Otras entidades que deben considerarse en el diagnóstico de dicha población de pacientes son paludismo, hepatitis, enteritis bacteriana, dengue, rickettsiosis, leptospirosis, absceso hepático amebiano e infección aguda por VIH (cap. 117). Aparte del cultivo positivo, no existe una prueba de laboratorio específica para el diagnóstico de la fiebre entérica. Entre 15 y 25% de los casos muestra leucopenia y neutropenia. La leucocitosis es más frecuente en los niños, durante los primeros 10 días de la enfermedad, y en casos complicados con perforación intestinal o infección secundaria. Otros datos inespecíficos de laboratorio incluyen alteración moderada de las pruebas de función hepática y de las concentraciones de enzimas musculares.

El diagnóstico definitivo de fiebre tifoidea requiere el aislamiento de *S. typhi* o de *S. paratyphi* en sangre, médula ósea u otros sitios estériles, "manchas rosas", heces o secreciones intestinales. Los resultados de los cultivos son bastante variables; la sensibilidad es de hasta 90% durante la primera semana de infección y se reduce 50% hacia la tercera semana. Resultados bajos en pacientes infectados se relacionan con números bajos de salmonelas (<15 microorganismos/ml) o tratamiento reciente con antibióticos. Debido a que casi todos los microorganismos de *S. typhi* en sangre se asocian a la fracción de células mononucleares/plaquetas, la centrifugación de la sangre y el cultivo de la capa leucocítica puede reducir en forma sustancial el tiempo de aislamiento del microorganismo, pero no incrementa su sensibilidad.

FIGURA 146-2. "Manchas rosas", que constituyen la erupción de la fiebre tifoidea por *S. typhi* o *S. paratyphi*.

A diferencia del hemocultivo, el cultivo de médula ósea tiene alta sensibilidad (90%) aun cuando hayan pasado cinco días o menos de tratamiento con antibióticos. El cultivo de secreciones intestinales (obtenidas mediante pruebas sin penetración corporal con un cordel duodenal) puede ser positivo pese a resultados negativos en el cultivo de médula ósea. Si se cultivan sangre, médula ósea y secreciones intestinales, se obtienen resultados en más de 90% de los casos. Los cultivos de heces son negativos en el 60 al 70% de los casos durante la primera semana, pero pueden tornarse positivos durante la tercera semana de infección en enfermos sin tratamiento.

Se dispone de varias pruebas serológicas, como la prueba clásica de Widal para "aglutininas febriles". Ninguna de estas pruebas tiene la sensibilidad o especificidad suficiente para sustituir los métodos basados en cultivos para el diagnóstico de fiebre tifoidea en los países desarrollados. Se están elaborando pruebas con reacción en cadena de polimerasa y sondas de DNA para detectar *S. typhi* en sangre.

Rx FIEBRE TIFOIDEA

La administración oportuna de los antibióticos correctos evita las complicaciones graves de la fiebre tifoidea y redunda en tasas de mortalidad <1%. La elección inicial de antibióticos depende de la susceptibilidad de las cepas de *S. typhi* y *S. paratyphi* en el área de residencia o del viaje **(cuadro 146-1)**. Para el tratamiento de fiebre tifoidea susceptible a fármacos, las fluoroquinolonas son los medicamentos más eficaces, con tasas de curación cercanas al 98% y de recaídas y estados de portador crónico menores del 2%. La experiencia es más amplia con ciprofloxacina. El tratamiento con ofloxacina por ciclos cortos tiene éxito similar contra las infecciones causadas por cepas susceptibles al ácido nalidíxico. Sin embargo, el incremento de la incidencia de cepas resistentes a ácido nalidíxico (*nalidixic acid-resistant*, NAR) en Asia, lo que tal vez se relacione con la venta generalizada de fluoroquinolonas sin receta médica, está ahora limitando el uso de estos fármacos para el tratamiento empírico. Los pacientes infectados con cepas de *S. typhi* susceptibles a ácido nalidíxico deben recibir tratamiento con ceftriaxona, azitromicina o ciprofloxacina en dosis altas. Sin embargo, las fluoroquinolonas en dosis altas para el tratamiento de fiebre tifoidea por cepas resistentes a ácido nalidíxico se han asociado a retraso en la resolución de la fiebre y altas tasas de estado de portador en heces durante la convalecencia.

La ceftriaxona, la cefotaxima y la cefixima (esta última por vía oral) son eficaces para el tratamiento de fiebre tifoidea resistente a múltiples fármacos, incluidas las cepas resistentes a ácido nalidíxico y a fluoroquinolonas. Estos fármacos eliminan la fiebre en casi una semana, con tasas de fracaso terapéutico de entre el 5 y el 10%, de estados de portador en heces de menos de 3% y tasas de recaída del 3 al 6%. La azitromicina oral elimina la fiebre en cuatro a seis días con tasas de recaída y estado de portador en heces en la etapa de convalecencia menor de 3%. Pese a la eficacia de los aminoglucósidos y las cefalosporinas de primera y segunda generación para destruir *Salmonella in vitro*, son ineficaces para el tratamiento clínico de las infecciones.

CUADRO 146-1 TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO PARA FIEBRE TIFOIDEA EN ADULTOS

Indicación	Fármaco	Dosis (vía de administración)	Duración, días
Tratamiento empírico			
	Ceftriaxona[a]	1-2 g/día (IV)	7-14
	Azitromicina	1 g/día (vía oral)	5
Susceptible por completo			
	Ciprofloxacina[b] (tratamiento de primera línea)	500 mg c/12 h (vía oral) o 400 mg c/12 h (IV)	5-7
	Amoxicilina (tratamiento de segunda línea)	1 g cada 8 h (vía oral) o 2 g cada 6 h (IV)	14
	Cloranfenicol	25 mg/kg c/8 h (vía oral o IV)	14-21
	Trimetoprim-sulfametoxazol	160/800 mg c/12 h (vía oral)	14
Resistente a múltiples fármacos			
	Ciprofloxacina	500 mg c/12 h (vía oral) o 400 mg c/12 h (IV)	5-7
	Ceftriaxona	2-3 g /día (IV)	7-14
	Azitromicina	1 g /día (vía oral)[c]	5
Resistente a ácido nalidíxico			
	Ceftriaxona	1-2 g /día (IV)	7-14
	Azitromicina	1 g /día (vía oral)	5
	Ciprofloxacina en dosis altas	750 mg c/12 h (vía oral) o 400 mg cada 8 h (IV)	10-14

[a] U otras cefalosporinas de tercera generación [p. ej., cefotaxima, 2 g cada 8 h (IV) o cefixima, 400 mg cada 12 h (vía oral)].
[b] U ofloxacina, 400 mg c/12 h (vía oral) por 2-5 días.
[c] O 1 g en el primer día, seguido por 500 mg/día por vía oral por 6 días.

Los pacientes con vómito persistente, diarrea o distensión abdominal deben ser hospitalizados y recibir tratamiento de sostén, así como cefalosporinas parenterales de tercera generación o fluoroquinolonas, según el perfil de susceptibilidad. El tratamiento debe administrarse al menos 10 días o durante cinco días después de que la fiebre haya desaparecido.

En un estudio clínico prospectivo, con asignación aleatoria y doble ciego de pacientes con enfermedad grave por fiebre tifoidea (con estado de choque y obnubilación mental) llevado a cabo en Indonesia a inicios de la década de 1980, la administración de dexametasona (3 mg en dosis inicial seguida por ocho dosis de 1 mg/kg cada 6 h) con cloranfenicol se asoció a una reducción sustancial de las tasas de mortalidad en comparación con el tratamiento con cloranfenicol solo (10 en comparación con 55%). Este estudio no se repitió en la "era posterior al cloranfenicol", pero la fiebre tifoidea sigue siendo una de las pocas indicaciones para el tratamiento con glucocorticoides en caso de infección bacteriana aguda.

Los individuos que desarrollan estado de portador crónico (del 1 al 5%) pueden tratarse durante cuatro a seis semanas con un antibiótico apropiado por vía oral. El tratamiento oral con amoxicilina, trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX), ciprofloxacina o norfloxacina tiene una eficacia cercana al 80% para erradicar el estado de portador crónico en microorganismos susceptibles. Sin embargo, en casos de anomalía anatómica (p. ej., cálculos renales o biliares), la erradicación a menudo precisa de tratamiento antibiótico y de corrección quirúrgica.

PREVENCIÓN Y CONTROL

En teoría, se puede llegar a eliminar las salmonelas que provocan la fiebre entérica porque las bacterias sólo sobreviven en los hospedadores humanos y se propagan con los alimentos y el agua contaminados. Sin embargo, dada la gran frecuencia de la enfermedad en los países en vías de desarrollo que carecen de buenas instalaciones para la eliminación de las aguas residuales y para el tratamiento del agua, este objetivo no es realista hoy en día. Se debe aconsejar a las personas que viajan a países en desarrollo que vigilen con todo cuidado los alimentos y el agua que ingieren y que consideren la vacunación.

Se dispone de dos vacunas comerciales para tifoidea: 1) Ty21a, una vacuna oral de *S. typhi* atenuado (que se administra en los días uno, tres, cinco y siete, con refuerzos cada cinco años); y 2) Vi CPS, una vacuna parenteral constituida por polisacárido Vi purificado de la cápsula bacteriana (que se administra en una dosis con un refuerzo cada dos años). La vacuna antigua, parenteral, elaborada con bacterias enteras de tifoidea/paratifoidea A y B ya no está autorizada, sobre todo por sus notables efectos secundarios (véase más adelante en este capítulo). Una vacuna de células enteras destruidas con acetona se encuentra disponible para su uso por el ejército estadounidense. La edad mínima para la vacunación es de seis años para Ty21a y dos años para Vi CPS. A la fecha no se ha autorizado una vacuna para la fiebre paratifoidea.

En un metaanálisis a gran escala de estudios de vacunas se compararon las vacunas de células enteras, Ty21a y Vi CPS en poblaciones de áreas endémicas, y se observó que las tres vacunas tienen eficacias similares para el primer año, con una eficacia acumulada a tres años para las vacunas de células enteras superior a Ty21a y Vi CPS (73, 51 y 55%, respectivamente). Además, las vacunas de células enteras destruidas con calor mantienen su eficacia por cinco años, en tanto que Ty21a y Vi CPS conservan su eficacia por cuatro y dos años, respectivamente. No obstante, las vacunas de células enteras se asocian a una incidencia mucho más alta de efectos secundarios (en especial fiebre: 16 en comparación con 1 a 2%) que las otras dos vacunas.

La vacuna Vi CPS produce una mala respuesta inmunitaria en niños menores de cinco años de edad porque depende de la actividad de las células T. Con una vacuna desarrollada en fechas recientes, Vi-rEPA, Vi se une a una proteína recombinante no tóxica que es idéntica a la exotoxina de *Pseudomonas aeruginosa* A. En niños de dos a cuatro años de edad, dos inyecciones de Vi-rEPA inducen respuestas más notables de células T y mayores concentraciones de anticuerpos IgG séricos contra Vi en comparación con Vi CPS en niños de cinco a 14 años. En un estudio con dos dosis, realizado en niños de dos a cinco años de edad en Vietnam, Vi-rEPA tuvo una eficacia de 91% a 27 meses y de 88% a 43 meses, además de ser bien tolerada. Se obtuvieron resultados similares en un estudio realizado en Camboya. Esta vacuna no se encuentra a la venta en Estados Unidos. Están en desarrollo al menos tres nuevas vacunas con microorganismos vivos que han demostrado ser más eficaces y con efectos más prolongados que las vacunas previas con microorganismos vivos.

Los datos con respecto a las vacunas contra fiebre tifoidea en viajeros son escasos, pero hay datos que sugieren que las tasas de eficacia pueden ser sustancialmente menores a las que se logran en poblaciones locales en regiones endémicas. Los CDC y la Organización Mundial de la Salud recomendaron la vacunación contra la tifoidea para viajeros a regiones donde la tifoidea es endémica. En análisis recientes de los CDC se observó que 16% de los casos relacionados con viajes ocurrieron en personas que permanecían en su destino por dos semanas o menos. Esta vacunación debe considerarse incluso en individuos que planifican viajes a corto plazo a regiones de alto riesgo, como el subcontinente de la India. En Estados Unidos, las personas que tienen contacto cercano con individuos que viven con portadores crónicos o los trabajadores de laboratorio que tienen contacto frecuente con *S. typhi* deben recibir la vacuna.

La fiebre entérica es una enfermedad de notificación forzosa en Estados Unidos. Las autoridades de salud de este país marcan sus propias directrices para permitir que reanuden sus labores los trabajadores que manejan alimentos o los profesionales de salud. Este sistema de notificación posibilita que los departamentos de salud pública puedan seguir la pista del posible foco para identificar y tratar a los portadores crónicos con el fin de evitar nuevos brotes. Por otra parte, entre 1 y 4% de los pacientes con infección por *S. typhi* se convierte en portador crónico, por lo que es importante vigilar la aparición de este estado (en particular los trabajadores de guarderías o de la industria de alimentos) y tratarlo si está indicado.

SALMONELOSIS NO TIFOÍDICAS

EPIDEMIOLOGÍA

En el periodo comprendido entre 1996 y 1999 hubo casi 1.4 millones de casos de salmonelosis no tifoídica en Estados Unidos, lo que ocasionó cada año 168 000 consultas, 15 000 hospitalizaciones y 400 muertes. En 2004, la incidencia de salmonelosis no tifoídica (NTS) en el país fue de 14.7 por 100 000 habitantes, la tasa más alta entre los nueve patógenos entéricos trasmitidos por alimentos que se encuentran bajo vigilancia activa. Cinco serotipos compusieron 57% de las infecciones en Estados Unidos en 2004: Typhimurium (20%), Enteritidis (15%), Newport (10%), Javiana (7%) y Heidelberg (5%).

La incidencia de salmonelosis no tifoídica es más alta durante la temporada de lluvias en climas tropicales y durante meses fríos en climas templados, lo que coincide con la aparición de brotes epidémicos transmitidos por los alimentos. Las tasas de morbilidad y mortalidad relacionadas con salmonelosis no tifoídica es mayor en ancianos, lactantes o individuos con inmunodepresión, como las personas con hemoglobinopatías, infección por VIH o infecciones que bloquean el sistema reticuloendotelial (p. ej., bartonelosis, paludismo, esquistosomosis e histoplasmosis).

A diferencia de *S. typhi* y *S. paratyphi*, cuyo único reservorio son los seres humanos, la salmonelosis no tifoídica puede adquirirse de múltiples reservorios animales. La transmisión se relaciona más a menudo con productos animales, en especial huevos, pollo, carne mal cocida y productos lácteos, así como desechos animales contaminados.

Las infecciones por *S. enteritidis* relacionadas con huevo de pollo surgieron como la principal causa de transmisión de la enfermedad durante las décadas de 1980 y 1990. La infección por S. *enteritidis* de los ovarios y tejido de la porción superior del oviducto de gallinas produce contaminación del contenido del huevo antes de la formación del cascarón. La infección se disemina a los huevos de las gallinas que se alimentan en forma grupal y a través del contacto con roedores y ganado. De los 360 brotes epidémicos de S. *enteritidis* con fuente confirmada que fueron notificados a los CDC entre 1985 y 1998, 279 (78%) se asociaron al consumo de huevos crudos o mal cocidos. Después de alcanzar su máximo en 3.9 casos por 100 000 habitantes estadounidenses en 1995, la incidencia de infección por S. *enteritidis* disminuyó en forma espectacular a 1.98 por 100 000 habitantes en 1999; es probable que esta reducción refleje el perfeccionamiento de las medidas de control en las granjas, la refrigeración y la educación de los consumidores, así como en los trabajadores de los servicios de alimentos. La transmisión a través de huevos contaminados puede evitarse si se cuecen los huevos hasta que se solidifique la yema y mediante la pasteurización de productos de huevo.

La centralización del procesamiento de alimentos y la distribución generalizada de los mismos ha contribuido al incremento de la incidencia de salmonelosis no tifoídica en los países en vías de desarrollo. Los productos manufacturados hasta los cuales se han rastreado los brotes epidémicos por *Salmonella* incluyen leche pasteurizada, fórmula láctea infantil, productos lácteos en polvo y diversos alimentos procesados. Se han vinculado grandes brotes epidémicos con productos frescos, como brotes de alfalfa, melón, jugo de naranja fresco y tomates; estos artículos pueden contaminarse con el estiércol o el agua en un solo sitio y luego ser distribuidos en forma amplia.

Se calcula que 6% de las infecciones esporádicas por *Salmonella* en Estados Unidos puede atribuirse al contacto con reptiles y anfibios, en especial iguanas, serpientes, tortugas y lagartos. La infección por *Salmonella* relacionada con reptiles muy a menudo ocasiona hospitalización y afecta con más frecuencia a lactantes en comparación con otras infecciones por *Salmonella*. Otras mascotas, como erizos africanos, serpientes, aves, roedores, polluelos, patos, perros y gatos también son fuentes potenciales de salmonelosis no tifoídica.

El incremento de la resistencia a los antibióticos en el caso de la salmonelosis no tifoídica es un problema global que se ha vinculado con el uso generalizado de antimicrobianos en animales para alimentación y en especial en alimento para animales. Al inicio de la década de 1990, surgió en todo el mundo una cepa de *S. typhimurium*, un fago de tipo 104 (DT104), que se caracteriza por resistencia a cinco o más antibióticos (ampicilina, cloranfenicol, estreptomicina, sulfonamidas y tetraciclinas; ACSSuT tipo R). De 1979 a 1980 y a 2001 se incrementó la prevalencia de *S. typhimurium* ACSSuT en Estados Unidos, de 0.6 a 7% de todos los aislados de NTS, y la mayor parte (65%) de estos ACSSuT portaba el fago DT104. La adquisición se asocia a exposición a animales enfermos y a varios productos de animales, como carne cruda o mal cocida. En un análisis de los datos de vigilancia realizados en Estados Unidos entre 1996 y 2001, las cepas de NTS resistentes a antibióticos, en especial *S. typhimurium* DT104 se asociaron a un mayor riesgo de infecciones del torrente sanguíneo y de hospitalización. Están surgiendo cepas DT104 resistentes a ácido nalidíxico y resistentes al trimetoprim, en especial en el Reino Unido.

Por el surgimiento de resistencia a los antibióticos convencionales como ampicilina y TMP-SMX, las cefalosporinas de amplio espectro y las fluoroquinolonas se han convertido en los medicamentos preferidos para el tratamiento de infección por NTS resistente a múltiples fármacos. Con el incremento del uso de estos fármacos, los CDC notificaron que la prevalencia de NTS resistente a ceftriaxona se incrementó desde cero en 1995 hasta 0.5% en 1998. De las cepas aisladas resistentes a ceftriaxona, 77% se observó en niños menores de 18 años de edad, en los cuales la ceftriaxona es el antibiótico preferido para el tratamiento de la infección invasora. Estas cepas contienen plásmidos que codifican lactamasas β AmpC que quizá se adquirieron por transferencia genética horizontal de cepas de *Escherichia coli* en alimentos producidos con productos animales, un suceso vinculado con el uso generalizado de ceftiofur, una cefalosporina de uso veterinario.

La resistencia al ácido nalidíxico y a las fluoroquinolonas también ha empezado a surgir y con mayor frecuencia se asocia a mutaciones puntuales en los genes de la girasa de DNA y *gyr*A y *gyr*B. La resistencia al ácido nalidíxico es un buen indicador de la reducción de la susceptibilidad a las fluoroquinolonas. De 1994 a 1995 hasta el año 2000, la tasa de NTS resistente al ácido nalidíxico en Estados Unidos se incrementó en cinco veces (de 0.5 hasta 2.5%). En Dinamarca, la infección con *S. typhimurium* DT104 resistente ácido nalidíxico se vinculó con cerdos y se asoció al incremento de tres veces del riesgo de padecer enfermedad invasora o morir en los primeros 90 días. En Taiwán, en el año 2000, una cepa de *S. choleraesuis* resistente a ciprofloxacina (MIC, ≥4 μg/ml), causó un brote epidémico grande de infecciones invasoras que se vinculó con el uso de enrofloxacina en el alimento de los cerdos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Gastroenteritis. La infección con NTS a menudo ocasiona gastroenteritis que es indistinguible de la causada por otros patógenos entéricos. Ocurren náusea, vómito y diarrea 6 a 48 h después de la ingestión de alimentos o agua contaminados. Los pacientes a menudo experimentan dolor abdominal tipo cólico y fiebre (38 a 39°C). Las heces suelen ser diarreicas, no sanguinolentas y con un volumen moderado. Sin embargo, puede haber evacuaciones acuosas voluminosas, hemorrágicas o con manifestaciones de disentería. Rara vez la NTS causa cuadros que simulan apendicitis o enfermedad intestinal inflamatoria.

La gastroenteritis causada por NTS suele ceder en forma espontánea. La diarrea se resuelve en tres a siete días y la fiebre en 72 h. Los cultivos de heces son positivos por cuatro a cinco semanas después de la infección y, en casos poco comunes de estado de portador crónico (<1%) por más de un año. No suele recomendarse el tratamiento antibiótico, y en algunos estudios ha ocasionado el estado de portador fecal. Los recién nacidos, los ancianos y las personas con inmunodepresión (p. ej., receptores de trasplante, personas infectadas con VIH) son en especial susceptibles a la deshidratación y diseminación y en ocasiones es indispensable la hospitalización y la administración de antibióticos. La gastroenteritis aguda por NTS se asoció al incremento de tres veces del riesgo de dispepsia y síndrome de colon irritable al año, en un estudio reciente publicado en España.

Bacteriemia e infecciones endovasculares. Hasta 5% de los individuos con gastroenteritis por NTS desarrollan bacteriemia; de éstos, 5 a 10% sufren infecciones localizadas. La bacteriemia y las infecciones metastásicas son más frecuentes con S. *choleraesuis* y S. *dublin* y en lactantes, ancianos e individuos con inmunodepresión. Debe pensarse en infecciones endovasculares por NTS en caso de bacteriemia grave, en especial con valvulopatía cardiaca preexistente, enfermedad vascular ateroesclerótica, injertos vasculares protésicos o aneurisma de aorta. Hay que sospechar una arteritis en los ancianos con antecedentes de fiebre prolongada que presentan dolor de espalda, torácico o abdominal precedido de una gastroenteritis. La endocarditis y la arteritis son poco frecuentes (<1% de los casos), pero en ocasiones originan complicaciones que pueden llegar a ser graves. Las posibles complicaciones de la endocarditis son la perforación valvular o los abscesos en el anillo o el tabique, mientras que la arteritis puede favorecer el desarrollo de aneurismas micóticos, aneurismas rotos u osteomielitis vertebral.

Infecciones localizadas • ***INFECCIONES INTRAABDOMINALES.*** Las infecciones intraabdominales por salmonelosis no tifoídica son poco frecuentes y por lo general se manifiestan como absceso hepático o esplénico o como colecistitis. Los factores de riesgo incluyen anomalías de la anatomía hepatobiliar (p. ej., cálculos biliares), cáncer abdominal y drepanocitosis (en especial con absceso esplénico). La erradicación de la infección a menudo necesita corrección quirúrgica de las anomalías y drenaje percutáneo de los abscesos.

INFECCIONES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL. La meningitis con mayor frecuencia se desarrolla en lactantes de uno a cuatro meses de edad. A menudo produce secuelas graves (como convulsiones, hidrocefalia, infarto cerebral y retraso mental) con muerte hasta en 60% de los casos. Otras infecciones poco frecuentes del sistema nervioso central incluyen ventriculitis, empiema subdural y absceso cerebral.

INFECCIONES PULMONARES. Las infecciones pulmonares por salmonelosis no tifoídica por lo general se manifiestan como neumonía lobular, y las complicaciones incluyen absceso pulmonar, empiema y formación de fístula broncopleural. La mayor parte de los casos sucede en pacientes con cáncer pulmonar, neumopatía estructural, drepanocitosis o uso de glucocorticoides.

INFECCIONES GENITALES Y DE VÍAS URINARIAS. Las infecciones de vías urinarias causadas por salmonelosis no tifoídica se manifiestan como cistitis o pielonefritis. Los factores de riesgo incluyen cáncer, cálculos urinarios, anomalías

estructurales, infección por VIH y trasplante renal. Las infecciones genitales por NTS son poco frecuentes e incluyen abscesos ováricos y testiculares, prostatitis y epididimitis. Al igual que otras infecciones focales, las infecciones urinarias y genitales pueden complicarse con la formación de abscesos.

INFECCIONES ÓSEAS, ARTICULARES Y DE TEJIDOS BLANDOS. La osteomielitis por *Salmonella* afecta ante todo al fémur, la tibia, el húmero o las vértebras lumbares, y suele aparecer vinculada a la enfermedad drepanocítica, las hemoglobinopatías o los trastornos óseos previos (p. ej., fracturas). Se recomienda administrar un tratamiento antibiótico prolongado para disminuir la incidencia de recaídas y de osteomielitis crónica. La artritis séptica surge en la misma población de pacientes que la osteomielitis y suele afectar a las articulaciones de la rodilla, la cadera o el hombro. La gastroenteritis por NTS puede desencadenar una artritis reactiva (síndrome de Reiter) que se observa ante todo en las personas con el antígeno de histocompatibilidad HLA-B27. En muy pocas ocasiones, NTS provoca infecciones de los tejidos blandos, por lo general en zonas que han sufrido un traumatismo local en pacientes inmunodeprimidos.

CUADRO 146-2 TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO PARA INFECCIÓN POR *SALMONELLA* NO TIFOÍDICA EN ADULTOS

Indicación	Fármaco	Dosificación (vía de administración)	Duración, días
Tratamiento preventivo[a]			
	Ciprofloxacina[b]	500 mg c/12 h (vía oral)	2-3
Gastroenteritis grave[c]			
	Ciprofloxacina	500 mg c/12 h (vía oral) o 400 mg c/12 h (IV)	3-7
	Trimetoprim-sulfametoxazol	160/800 mg c/12 h (vía oral)	
	Amoxicilina	1 g c/8 h (vía oral)	
	Ceftriaxona	1-2 g/día (IV)	
Bacteriemia			
	Ceftriaxona[d]	2 g/día (IV)	7-14
	Ciprofloxacina	400 mg c/12 h (IV), y más tarde 500 mg por vía oral c/12 h	
Endocarditis o arteritis			
	Ceftriaxona	2 g /día (IV)	42
	Ciprofloxacina	400 mg c/8 h (IV), más tarde 750 mg c/12 h (vía oral)	
	Ampicilina	2 g c/4 h (IV)	
Meningitis			
	Ceftriaxona	2 g c/12 h (IV)	14-21
	Ampicilina	2 g c/4 h (IV)	
Otras infecciones localizadas			
	Ceftriaxona	2 g/día (IV)	14-28
	Ciprofloxacina	500 mg c/12 h (vía oral) o 400 mg c/12 h (IV)	
	Ampicilina	2 g c/6 h (IV)	

[a] Considérese su uso en recién nacidos, personas mayores de 50 años de edad con posible enfermedad vascular ateroesclerótica y en pacientes con inmunodepresión, injertos endovasculares o prótesis articulares.
[b] U ofloxacina, 400 mg c/12 h (vía oral).
[c] Considérese en forma individual para pacientes con diarrea grave y fiebre alta que requieren hospitalización.
[d] Cefotaxima, 2 g c/8 h (IV).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de infección por NTS se basa en el aislamiento de microorganismos de heces frescas o de sangre o de otro tejido corporal que por lo general es estéril. Todas las salmonelas aisladas en los laboratorios clínicos deben ser enviadas a los departamentos de salud pública local para que se realicen las pruebas de serotipificación. Los hemocultivos deben realizarse en todos los enfermos con fiebre prolongada o recurrente. Debe sospecharse infección endovascular si existe bacteriemia grave (>50% en tres o más cultivos positivos). La ecocardiografía, la tomografía computadorizada y la gammagrafía con leucocitos marcados con indio permiten identificar la infección localizada. Cuando se sospecha otra infección localizada, es conveniente realizar cultivos de líquido articular, líquido cefalorraquídeo o del drenaje de abscesos, según lo indiquen los datos clínicos.

SALMONELOSIS NO TIFOÍDICA

Los antibióticos no deben administrarse de forma habitual para el tratamiento de gastroenteritis no complicada por NTS. Los síntomas casi siempre ceden en forma espontánea y la duración de la fiebre y la diarrea no disminuye de manera significativa con el tratamiento antibiótico. Además, en los ensayos de casos y testigos, doble ciego y controlados con placebo, el tratamiento antibiótico se ha aunado a tasas altas de recidiva y a estados prolongados de portador. La deshidratación secundaria a la diarrea se debe tratar con reposición hidroelectrolítica.

Debe pensarse en la administración de antibióticos con fines preventivos **(cuadro 146-2)** en el caso de pacientes con alto riesgo de sufrir NTS invasora, como los recién nacidos (tal vez hasta de tres meses de edad); las personas mayores de 50 años de edad con sospecha de ateroesclerosis y los pacientes con inmunodepresión, anomalías endovasculares o de las válvulas cardiacas o con enfermedad articular significativa. El tratamiento consiste en un antibiótico oral o intravenoso administrado por 48 a 72 h o hasta que el paciente permanezca afebril. Algunos individuos con inmunodepresión necesitan tratamiento hasta por siete a 14 días. Menos de 1% de las personas que desarrolla estado de portador crónico de NTS debe recibir tratamiento antibiótico durante periodos prolongados, como se describió antes para el estado de portador crónico por *S. typhi.*

Debido a que ha aumentado la prevalencia de resistencia a los antibióticos, el tratamiento empírico para la NTS que pone en riesgo la vida o para la infección focal o la bacteriemia por NTS debe incluir cefalosporinas de tercera generación o una fluoroquinolona (cuadro 146-2). Si la bacteriemia es leve (<50% de hemocultivos positivos), el paciente debe recibir tratamiento durante siete a 14 días. Los individuos con SIDA y bacteriemia por NTS deben recibir tratamiento antibiótico una a dos semanas seguido de cuatro semanas de tratamiento oral con una fluoroquinolona. Los pacientes que sufran recaídas de infecciones después de este régimen deben recibir tratamiento supresor a largo plazo con una fluoroquinolona o TMP-SMX, según lo indique la sensibilidad bacteriana.

Si el enfermo tiene endocarditis o arteritis, está indicado el tratamiento durante seis semanas con un antibiótico lactámico β IV (como ceftriaxona o ampicilina). La administración de ciprofloxacina intravenosa seguida de un tratamiento prolongado oral es una opción, pero la experiencia publicada es escasa. Se recomienda la resección quirúrgica oportuna de aneurismas infectados u otros sitios endovasculares infectados. Los pacientes con injertos vasculares protésicos infectados que no pueden ser sometidos a resección pueden mantenerse con buenos resultados mediante la supresión oral crónica. En el caso de infecciones extraintestinales no vasculares, un ciclo de antibióticos durante dos a cuatro semanas (lo que depende del sitio de la infección) suele ser el tratamiento recomendado. En la osteomielitis crónica, abscesos o infecciones urinarias o hepatobiliares asociados a anomalías anatómicas, puede ser necesaria la resección quirúrgica o el drenaje, además del tratamiento antibiótico prolongado para la erradicación de la infección.

PREVENCIÓN Y CONTROL

Pese a los amplios esfuerzos para prevenir o reducir la contaminación bacteriana de los productos alimenticios derivados de animales y para ofrecer mejor información sobre la seguridad de los alimentos y capacitación en el manejo de los mismos, la disminución reciente de la incidencia de NTS en Estados Unidos ha sido poca en comparación con otros patógenos transmitidos por alimentos. Es probable que esta observación refleje la compleja epidemiología de NTS. Para elaborar las estrategias eficaces que permitan reducir el riesgo, es indispensable vigilar cada paso en la producción de alimentos, desde el manejo de los productos animales crudos hasta la preparación de los alimentos terminados. Los alimentos contaminados pueden volverse seguros mediante la pasteurización, la radiación o el cocimiento apropiado. Todos los casos de infección por NTS deben notificarse a los departamentos de salud pública local, porque el rastreo y seguimiento de estos casos permite identificar la fuente de infección y ayudar a las autoridades de salud a evitar brotes epidémicos grandes. Por último, el uso prudente de antimicrobianos tanto en seres humanos como en animales es necesario para limitar el surgimiento de *Salmonella* resistente a múltiples fármacos.

LECTURAS ADICIONALES

Cohen JI et al: Extra-intestinal manifestations of *Salmonella* infections. Medicine 66:349, 1987

Glynn MK et al: Emergence of multidrug-resistant *Salmonella enterica* serotype *typhimurium* DT104 infections in the United States. N Engl J Med 338:1333, 1998

Hoffman SL et al: Reduction in mortality in chloramphenicol-treated severe typhoid fever by high-dose dexamethasone. N Engl J Med 310:82, 1984

Lin FY et al: The efficacy of a *Salmonella typhi* Vi conjugate vaccine in two-to-five-year-old children. N Engl J Med 344:1263, 2001

Maskey AP et al: *Salmonella* enteric serovar Paratyphi A and *S. enterica* serovar Typhi cause indistinguishable clinical syndromes in Kathmandu, Nepal. Clin Infect Dis 42:1247, 2006

Ohl ME, Miller SI: *Salmonella*: A model for bacterial pathogenesis. Annu Rev Med 52:259, 2001

Steinberg EB et al: Typhoid fever in travelers: Who should be targeted for prevention. Clin Infect Dis 39:186, 2004

Su LH et al: Antimicrobial resistance in nontyphoid *Salmonella* serotypes: A global challenge. Clin Infect Dis 39:546, 2004

Varma JK et al: Antimicrobial-resistant nontyphoidal *Salmonella* is associated with excess bloodstream infections and hospitalizations. J Infect Dis 191:554, 2005

147 Shigelosis

Philippe Sansonetti, Jean Bergounioux

El descubrimiento de *Shigella* como microorganismo causal de la disentería, un síndrome clínico caracterizado por fiebre, dolor abdominal tipo cólico y evacuaciones frecuentes de poco volumen, sanguinolentas, mucopurulentas, se atribuye al microbiólogo japonés Kiyoshi Shiga, quien en el año 1897 aisló el bacilo Shiga (conocido hoy en día como *Shigella dysenteriae* tipo 1) de las evacuaciones de pacientes durante una epidemia prolongada y devastadora de disentería. *Shigella* no puede diferenciarse de *Escherichia coli* por hibridación de DNA y constituye una especie separada que comparte aspectos históricos y clínicos.

DEFINICIÓN

Shigella es una bacteria gramnegativa que no forma esporas y que a diferencia de *E. coli* no es móvil y no produce gases a partir de azúcares, no produce descarboxilato de lisina ni hidroliza la arginina. Algunos serotipos producen indol y cepas ocasionales utilizan acetato de sodio. *S. dysenteriae, S. flexneri, S. boydii* y *S. sonnei* (serogrupos A, B, C y D, respectivamente) pueden diferenciarse con base en sus características bioquímicas y serológicas. La secuencia del genoma de *E. coli* K12, *S. flexneri* 2a, *S. sonnei*, *S. dysenteriae* tipo 1 y *S. boydii* han revelado que estas especies tienen cerca de 93% de genes en común. Las tres "firmas" genómicas de mayor importancia para *Shigella* son: 1) un plásmido de virulencia de 215 kb que porta la mayor parte de los genes necesarios para la patogenicidad (en particular su capacidad invasora); 2) falta o alteración de las secuencias genómicas que codifican productos (p. ej., descarboxilasa de lisina) que, si se expresan, reducirían la patogenicidad, y 3) en *S. dysenteriae* tipo 1 la presencia de genes que codifican la toxina Shiga, que es una citotoxina potente.

EPIDEMIOLOGÍA

El tubo digestivo del ser humano constituye el mayor reservorio de *Shigella,* el cual también se encuentra (aunque con poca frecuencia) en los primates superiores. La excreción de *Shigella* es mayor en la fase aguda de la enfermedad, y por tanto la bacteria se trasmite con mayor eficacia por vía fecal-oral. La mayor parte de los casos de shigelosis son causados por transmisión de persona a persona, aunque algunos brotes epidémicos reflejan contaminación de agua o alimentos. *Shigella* puede transmitirse por medio de las moscas y dada su capacidad para sobrevivir en alimentos puede ser una causa significativa de infecciones transmitidas por alimentos. El gran potencial infeccioso de *Shigella* se refleja en el inóculo tan pequeño necesario para provocar una infección experimental en voluntarios [100 unidades formadoras de colonias (*colony-forming units*, CFU)], por el índice de ataque tan elevado durante los brotes en las guarderías (33-73%) y por el índice tan elevado de casos secundarios entre los familiares de los niños enfermos (26-33%). La shigelosis también se transmite por vía sexual.

En una revisión publicada bajo los auspicios de la Organización Mundial de la Salud (OMS), el número total anual de casos entre 1966 y 1997 se calculó en 165 millones y 69% de estos casos ocurrieron en niños menores de cinco años de edad. En esta revisión, el número anual de muertes se calculó entre 500 000 y 1.1 millones. Datos más recientes (2000 a 2004) de seis países asiáticos (Bangladesh, China, Pakistán, Indonesia, Vietnam y Tailandia) indicaron que aunque la incidencia de shigelosis permaneció estable, las tasas de mortalidad relacionada con este trastorno han disminuido de manera significativa, tal vez como consecuencia de las mejorías a los estándares nutricionales. Sin embargo, el uso extenso e incontrolado de antibióticos ha incrementado el riesgo de cepas de *Shigella* resistentes a múltiples fármacos.

A lo largo de la historia han ocurrido epidemias de shigelosis en situaciones de hacinamiento bajo condiciones inadecuadas de higiene, por ejemplo entre soldados en campañas, habitantes de ciudades sitiadas, grupos en peregrinación y refugiados en campos. La epidemia sigue un patrón cíclico en áreas como el subcontinente de la India y África subsahariana. Estas epidemias devastadoras fueron causadas en su mayor parte por *S. dysenteriae* tipo 1 y se caracterizan por altas tasas de ataque y de mortalidad. Por ejemplo, en Bangladesh una epidemia causada por *S. dysenteriae* tipo 1 se asoció con incremento de 42% en la mortalidad en niños entre uno y cuatro años de edad. Con la excepción de estas epidemias, la shigelosis es en esencia una enfermedad endémica; 99% de los casos ocurren en países en vías de desarrollo con prevalencia particularmente elevada en áreas de pobreza extrema, donde la higiene personal y general se encuentra por debajo del estándar. El aislamiento de *S. flexneri* predomina en áreas con subdesarrollo, en tanto que *S. sonnei* es más prevalente en regiones emergentes y en países industrializados.

Una complicación que a menudo se pasa por alto en la shigelosis es la alteración a corto y largo plazos del estado nutricional de niños infectados en áreas endémicas. La enteropatía exudativa, en combinación con anorexia, produce lesión de la mucosa que contribuye al rápido deterioro del estado nutricional. La shigelosis es una de las principales causas de retraso del crecimiento en niños en países en vías de desarrollo.

PATOGENIA Y ANATOMÍA PATOLÓGICA

La infección por *Shigella* ocurre a través de contaminación oral. La transmisión directa fecal-oral predomina porque el microorganismo no se adapta bien a sobrevivir en el medio ambiente. La resistencia a condiciones de pH bajo permite que la bacteria sobreviva al paso de la barrera gástrica, una capacidad que puede explicar por qué es suficiente un inóculo tan pequeño (desde 100 CFU) para causar la infección.

La diarrea acuosa que suele preceder al síndrome disentérico se atribuye a la secreción activa y a una resorción anormal de agua, un efecto secretor al nivel del yeyuno que se describió en monos Rhesus infectados en forma experimental. Esto tal vez es consecuencia de la acción combinada de una enterotoxina (ShET-1) y de la inflamación de la mucosa. El síndrome disentérico que se manifiesta con evacuaciones sanguinolentas y mucopurulentas refleja la invasión de la mucosa.

La patogenia de *Shigella* está determinada esencialmente por la gran virulencia de un plásmido de 214 kb que incluye aproximadamente 100 genes, de los cuales 25 codifican un sistema de secreción tipo III que se inserta en la membrana de la célula del hospedador para permitir que los efectores transiten desde el citoplasma bacteriano hasta el citoplasma celular **(fig. 147-1)**. Las bacterias son capaces de invadir las células del epitelio intestinal al introducir su propio material después de cruzar la barrera epitelial a través de las células M (translocación de células epiteliales especializadas en el folículo, relacionadas con los ganglios linfáticos del epitelio que recubre la mucosa). El microorganismo induce la apoptosis de los macrófagos subepiteliales residentes. Una vez en el interior del citoplasma de las células del epitelio intestinal, los efectores de *Shigella* desencadenan las modificaciones citoesqueléticas necesarias para dirigir la captación del microorganismo hacia las células epiteliales. Las vacuolas que contienen *Shigella* a menudo se destruyen con rapidez, con liberación de la bacteria hacia el citosol.

Shigella intracelular utiliza los componentes del citoesqueleto para desplazarse hacia la célula infectada; cuando se desplaza el microorganismo y la membrana celular permanece intacta, se forman protrusiones celulares que son incluidas en las células vecinas. Esta serie de eventos permite la disemi-

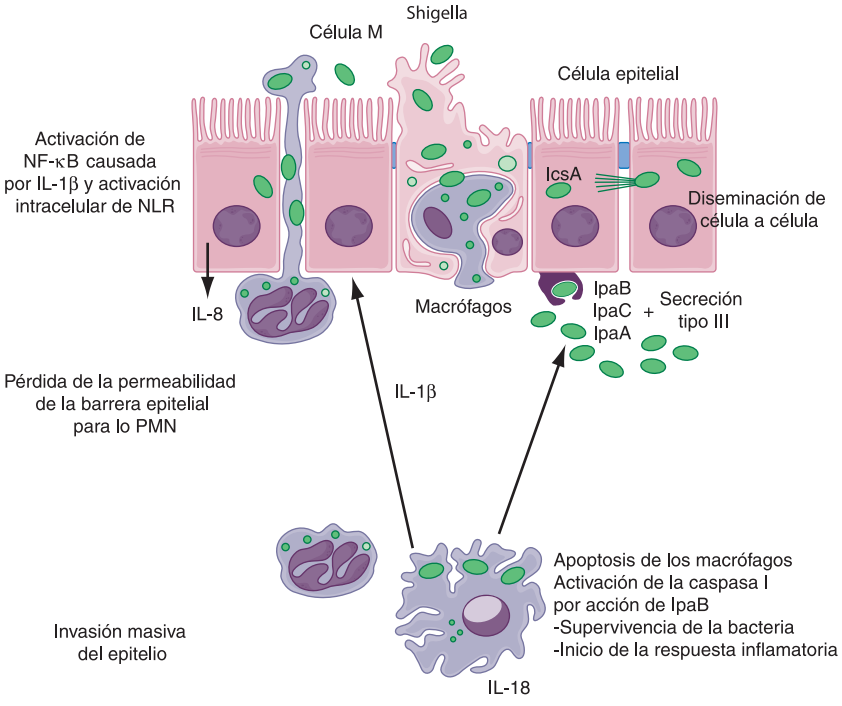

FIGURA 147-1. Estrategia invasora de *Shigella flexneri*. IL, interleucina; NLR, receptores similares a nod (*nod-like receptor*); PMN, leucocitos polimorfonucleares; NF-κB, factor nuclear kappa B (*nuclear factor κB*).

nación bacteriana de célula a célula por lo que la bacteria está protegida de los mecanismos inmunitarios.

Las citocinas liberadas por el número creciente de células epiteliales intestinales infectadas atrae un mayor número de células inmunitarias [en particular leucocitos polimorfonucleares (PMN)] al sitio de la infección, con lo que se desestabiliza la barrera epitelial, se incrementa la inflamación y se produce la colitis aguda que caracteriza a la shigelosis. Estudios recientes indican que algunos de los efectores inyectados del sistema de secreción tipo III pueden controlar la extensión de la inflamación, lo que facilita la supervivencia de la bacteria.

La toxina Shiga producida por *S. dysenteriae* tipo 1 incrementa la gravedad de la enfermedad. La toxina Shiga y otras toxinas similares a ésta pertenecen al grupo de toxinas proteínicas del grupo A1-B5 cuyas subunidades B se unen a la superficie celular y su subunidad A catalítica expresa N-glucosidasa de RNA en el RNA ribosomal 28S. Estos eventos ocasionan la inhibición de la unión del amino-acilo tRNA a la subunidad ribosomal 60S y de esta forma interrumpe la biosíntesis proteínica celular. La toxina Shiga sufre translocación desde el intestino hasta la circulación. Después de unirse al receptor globotriaosilceramida en las células destinatarias renales, la toxina sufre internalización por un proceso de endocitosis mediado por el receptor e interactúa con la maquinaria subcelular para inhibir la síntesis de proteínas. Las consecuencias fisiopatológicas de estos cambios pueden producir síndrome hemolítico-urémico ([*hemolytic uremic syndrome*, HUS]; véase más adelante en este capítulo).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas y gravedad de la shigelosis dependen en cierto grado de la especie infectante, pero tienen más relación con la edad y el estado inmunitario y nutricional del hospedador. La pobreza y la mala higiene tienen una fuerte relación con el número y gravedad de los episodios diarreicos, en especial en niños menores de cinco años de edad.

La shigelosis por lo común evoluciona a través de cuatro fases: incubación, diarrea acuosa, disentería y fase posinfecciosa. El periodo de incubación por lo general dura uno a cuatro días, pero puede durar hasta ocho días. Las manifestaciones típicas iniciales son fiebre transitoria, diarrea acuosa limitada, malestar general y anorexia. Los síntomas y signos pueden variar desde molestias abdominales leves hasta dolor abdominal cólico intenso, diarrea, fiebre, vómito y tenesmo. Las manifestaciones suelen exacerbarse en niños, con temperaturas de hasta 40 a 41°C, anorexia y diarrea acuosa más intensas. A diferencia de la mayor parte de los síndromes diarreicos, los síndromes disentéricos no tienen a la deshidratación como su característica principal. La fase inicial puede representar la única manifestación clínica de shigelosis, en especial en países en vías de desarrollo. Más tarde se presenta la disentería en el lapso de horas o días y se caracteriza por evacuaciones escasas, sanguinolentas y mucopurulentas con mayor tenesmo y dolor abdominal cólico. En esta etapa, *Shigella* produce colitis aguda que afecta sobre todo la porción distal del colon y el recto. La endoscopia muestra una mucosa edematosa y hemorrágica, con ulceraciones y tal vez con exudados, que dan el aspecto de seudomembranas. La extensión de las lesiones se correlaciona con el número y frecuencia de las evacuaciones y con el grado de pérdida proteínica por mecanismos de exudación. La mayor parte de los episodios cede en forma espontánea y se resuelve sin tratamiento en una semana. Con el tratamiento apropiado, tiene lugar la recuperación sin secuelas en unos cuantos días a una semana.

Las complicaciones agudas que ponen en riesgo la vida se encuentran más a menudo en niños menores de cinco años de edad, en particular en niños desnutridos en países en desarrollo. Los factores de riesgo para muerte incluyen diarrea no sanguinolenta, deshidratación moderada a grave, bacteriemia, ausencia de fiebre, dolor abdominal a la palpación y prolapso rectal. Las principales complicaciones son sobre todo de tipo intestinal (p. ej., megacolon tóxico, perforación intestinal, prolapso rectal) o metabólico (p. ej., hipoglucemia, hiponatriemia, deshidratación). La bacteriemia es poco frecuente y se reporta con mayor frecuencia en niños con desnutrición grave, pacientes infectados con VIH o individuos con defectos en el sistema inmunitario. En ocasiones se observan alteraciones de la conciencia, lo que incluye convulsiones, delirio y coma, en especial en niños menores de cinco años de edad y se asocian con mal pronóstico; la fiebre y alteraciones metabólicas graves son más a menudo las principales causas de alteración del estado de conciencia, más que la meningitis o el síndrome de Ekiri (encefalopatía tóxica asociada con posturas anormales, edema cerebral y degeneración grasa de las vísceras), que se ha reportado en niños japoneses. Rara vez se han reportado neumonía, vaginitis y queratoconjuntivitis por *Shigella*. En ausencia de desnutrición grave, las manifestaciones clínicas graves o inusuales, como meningitis, pueden estar relacionadas con trastornos de la función inmunitaria y son indicación para estudios adicionales.

Las dos complicaciones de particular importancia son el megacolon tóxico y el síndrome hemolítico-urémico. El megacolon tóxico es consecuencia de la inflamación grave que se extiende a la capa de músculo liso del colon y causa parálisis intestinal y dilatación. El paciente presenta distensión abdominal con dolor a la palpación, con o sin signos de peritonitis localizada o generalizada. La radiografía de abdomen por lo general muestra dilatación notable del colon transverso (con mayor distensión en el colon ascendente y descendente); impresiones digitales por edema inflamatorio de la mucosa y pérdida del patrón normal de haustras asociada con seudopólipos que a menudo se prolongan hasta la luz intestinal. La neumatosis colónica es un hallazgo ocasional. Si hay perforación pueden observarse signos de neumoperitoneo. Deben buscarse factores predisponentes (p. ej., hipopotasiemia y uso de opioides, anticolinérgicos, loperamida, semillas de psilio y antidepresivos).

La toxina Shiga producida por *S. dysenteriae* tipo 1 se ha asociado con el síndrome hemolítico-urémico en los países en desarrollo, pero rara vez en países industrializados. Ésta es una complicación temprana que más a menudo se desarrolla después de varios días de diarrea. En la exploración física se encuentra palidez, astenia, irritabilidad y en algunos casos hemorragia nasal, gingivorragia, oliguria y edema progresivo. El síndrome hemolítico-urémico es una anemia hemolítica no inmunitaria (negativa en la prueba de Coombs) definida por una tríada diagnóstica: anemia hemolítica microangiopática (concentraciones de hemoglobina por lo general <80 g/L [<8 g/100 ml]), trombocitopenia (moderada a grave; por lo general <60 000 plaquetas/μl) e insuficiencia renal aguda por trombosis de los capilares glomerulares (con elevación notable de la creatinina). La anemia es pronunciada, con eritrocitos fragmentados (esquistocitos) en sangre periférica, con altas concentraciones de deshidrogenasa de lactato y hemoglobina circulante libre con elevación en el recuento de reticulocitos. Ocurre insuficiencia renal aguda en 55 a 70% de los casos; sin embargo la función renal se recupera en la mayor parte de los casos (hasta 70% en varias series). En asociación con el síndrome hemolítico-urémico, en ocasiones se observa reacción leucemoide con recuentos de leucocitos de 50 000/microlitro.

La complicación inmunitaria posinfecciosas conocida como artritis reactiva (síndrome de Reiter) puede desarrollarse semanas o meses después de la shigelosis, en especial en pacientes que expresan antígeno de histocompatibilidad HLA-B27. Casi 3% de los pacientes infectados con *S. flexneri* más tarde

desarrollan síndrome de Reiter con artritis, inflamación ocular y uretritis, un trastorno que puede durar meses o años y progresar a artritis crónica de difícil tratamiento. La artroplastia posinfecciosas ocurre sólo después de la infección con *S. flexneri* y no después de la infección con otros serotipos de *Shigella*.

EXÁMENES DE LABORATORIO

El diagnóstico diferencial en pacientes con síndrome disentérico depende del contexto clínico y ambiental. En áreas en desarrollo, deben tenerse en mente las diarreas infecciosas causadas por otras bacterias patógenas invasoras (*Salmonella enteritidis*, *Campylobacter jejuni*, *Clostridium difficile*, *Yersinia enterocolitica*) o parásitos (*Entamoeba histolytica*). Sólo el examen bacteriológico y parasitológico de las heces puede diferenciar con precisión entre esos patógenos. Debe pensarse en enfermedad intestinal inflamatoria, como enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa (cap. 289) en pacientes de países industrializados. Pese a los síntomas similares, la anamnesis diferencia entre shigelosis, que suele acompañarse de un viaje reciente a un área donde es endémica esta infección.

En la infección por *E. histolytica*, el examen microscópico de heces muestra la presencia de trofozoítos que fagocitan eritrocitos con muy pocos polimorfonucleares (PMN), en tanto que las infecciones bacterianas enteroinvasoras (en particular shigelosis) se caracterizan por recuentos elevados de PMN en cada campo microscópico. Como la shigelosis a menudo se manifiesta únicamente con diarrea acuosa, los intentos sistemáticos para aislar *Shigella* son innecesarios.

El método ideal para el diagnóstico de infección por *Shigella* es el aislamiento e identificación del patógeno en las heces. Una de las principales dificultades, en particular en áreas endémicas donde los análisis de laboratorio no se encuentran fácilmente disponibles, es la fragilidad de *Shigella* y es común su desaparición durante el transporte, en especial con los cambios rápidos de temperatura y pH. En ausencia de un medio enriquecido fiable, puede utilizarse un medio de Cary-Blair o un medio salino amortiguado con glicerol, pero es esencial la inoculación a un medio de aislamiento. La probabilidad de aislamiento es mayor si la muestra se obtiene de heces que contienen mayor proporción de material sanguinolento, mucopurulento o ambos. Pueden utilizarse muestras en fresco con hisopo porque ofrecen la tasa de éxito más elevada para el aislamiento durante la fase aguda de la enfermedad. Los cultivos son positivos en menos de 5% de los casos y deben realizarse sólo cuando un paciente presenta manifestaciones clínicas de septicemia grave.

Además del procesamiento rápido, el uso de varios medios de cultivo incrementa la probabilidad de aislamiento exitoso: un medio no selectivo como agar de lactosa con púrpura de bromocresol; un medio de baja selectividad como el agar de MacConkey o con eosina-azul de metileno; y un medio de alta selectividad como el agar de Hektoen, *Salmonella-Shigella* o agar de xilosa-lisina-desoxicolato. Después de la incubación en estos medios de cultivo por 12 a 18 h a 37°C, aparece el crecimiento de *Shigella* en forma de colonias que no fermentan lactosa, miden 0.5 a 1 mm de diámetro y que tienen superficie convexa, translúcida y lisa. Las colonias sospechosas obtenidas en medios no selectivos o de baja selectividad pueden cultivarse una vez más en medios de alta selectividad antes de realizar la identificación específica o puede llevarse a cabo la identificación directa por medio de sistemas comerciales estándar con base en cuatro características principales: positividad para glucosa (por lo general sin producción de gas), negatividad para lactosa, negatividad para H_2S y falta de motilidad. Los cuatro grupos de *Shigella* (A-D) pueden diferenciarse por características adicionales. Este método añade tiempo y dificultades al proceso de identificación y, por tanto, después del diagnóstico presuncional debe considerarse el empleo de métodos serológicos (p. ej., aglutinación en portaobjetos con antisueros específicos para el grupo y más tarde para el tipo). Los antisueros específicos para el grupo se encuentran ampliamente disponibles; por el contrario, a causa del gran número de serotipos y subserotipos que deben tenerse en cuenta, son poco comunes los antisueros específicos para tipo y son más costosos; a menudo se encuentran disponibles sólo en laboratorios de referencia.

Rx SHIGELOSIS

SUSCEPTIBILIDAD DE *SHIGELLA* A LOS ANTIBIÓTICOS. La shigelosis es una enfermedad enteroinvasora que requiere tratamiento con antibióticos. Desde mediados del decenio de 1960 se ha incrementado la resistencia a múltiples fármacos, lo que ha sido un factor dominante en las decisiones terapéuticas. Las tasas de resistencia son altas y dependen del área geográfica. La diseminación clonal de cepas particulares y la transferencia horizontal de determinantes de resistencia, en particular a través de plásmidos y transposones contribuye a la resistencia a múltiples fármacos. La resistencia a las quinolonas es ocasionada, en esencia, por mutaciones cromosómicas que afectan la DNA-girasa y la topoisomerasa IV. Una revisión de la historia de la resistencia a los antibióticos de *Shigella* en la India encontró que, después de la introducción de las quinolonas de segunda generación (norfloxacina, ciprofloxacina y ofloxacina) a finales del decenio de 1980, éstas fueron muy eficaces para el tratamiento de la shigelosis, lo que incluye casos causados por cepas resistentes a múltiples fármacos de *S. dysenteriae* tipo 1. Por el contrario, investigaciones de brotes epidémicos recientes en la India y Bangladesh demostraron altos niveles de resistencia (en términos generales de 5%) para la norfloxacina, ciprofloxacina y ofloxacina entre ciertas cepas. La incidencia de resistencia a múltiples fármacos es paralela con el uso incontrolado y amplio de antibióticos (en particular en áreas en vías de desarrollo), lo que hace evidente la necesidad del uso racional de fármacos eficaces y resalta la necesidad de fármacos alternativos para el tratamiento de las infecciones causadas por cepas resistentes.

TRATAMIENTO DE LA SHIGELOSIS CON ANTIBIÓTICOS. **(Cuadro 147-1.)** Por la facilidad de la transmisión de *Shigella*, las recomendaciones de salud pública actuales en Estados Unidos son que cada caso debe ser tratado con antibióticos. Se recomienda la ciprofloxacina como tratamiento de primera línea. Se han investigado varios fármacos que han demostrado ser eficaces, lo que incluye ceftriaxona, azitromicina, pivmecilinam y algunas quinolonas de quinta generación. Las infecciones causadas por *Shigella* no *dysenteriae* en individuos con inmunodepresión pueden tratarse en forma sistemática con un ciclo de tres días de antibióticos, pero se recomienda que las infecciones por *S. dysenteriae* se traten por cinco días y que los pacientes inmunodeprimidos con infecciones por *Shigella* reciban tratamiento por siete a 10 días.

El tratamiento para shigelosis debe adaptarse al contexto clínico, reconociendo que los pacientes más débiles son los niños menores de cinco años de edad, quienes constituyen casi 66% de los casos en todo el mundo. Hay pocos datos con respecto al uso de quinolonas en niños. La semivida de la ciprofloxacina es más larga en niños que en otros individuos. La dosis de ciprofloxacina que por lo general se recomienda para niños es de 30 mg/kg/día en dos dosis divididas. Los adultos que viven en áreas con altos estándares higiénicos con probabilidad desarrollarán enfermedad leve de corta duración, en tanto que los lactantes en áreas endémicas pueden desarrollar disentería grave y en ocasiones letal. En esta situación, el tratamiento será mínimo y los estudios bacteriológicos a menudo se llevarán a cabo una vez que se hayan resuelto los síntomas; en esta última situación podrían ser necesarias medidas más enérgicas, tal vez con administración intensiva de líquidos.

REHIDRATACIÓN Y NUTRICIÓN. La infección por *Shigella* rara vez causa deshidratación importante. Son poco comunes los casos que requieren rehidratación intensiva (en particular en países industrializados). En países en desarrollo, la desnutrición es el principal indicador de muerte relacionada con diarrea, lo que resalta la

CUADRO 147-1 ANTIMICROBIANOS RECOMENDADOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA SHIGELOSIS

Antimicrobiano	Esquema de tratamiento: En niños	Esquema de tratamiento: En adultos	Limitaciones
Primera línea			
Ciprofloxacina	15 mg/kg Cada 12 h por 3 días por vía oral	500 mg	
Segunda línea			
Pivmecilinam	20 mg/kg Cada 6 h por 5 días por vía oral	100 mg	Costo No existe preparación pediátrica Administración frecuente Surgimiento de resistencias
Ceftriaxona	50-100 mg/kg Una vez al día por vía intramuscular por 2-5 días	–	Eficacia no validada Se administra por inyección
Azitromicina	6-20 mg/kg Una vez al día por 1-5 días por vía oral	1-1.5 g	Costo Eficacia no validada Concentración mínima inhibitoria cercana a la concentración sérica Surgimiento de resistencias con rapidez y diseminación a otras bacterias

Fuente: tomado de WHO Library Cataloguing-in-Publication Data: Guidelines for the control of shigellosis, including epidermics due to *Shigella dysenteriae* type 1 *(www.searo.who.int/LinkFiles/CAH_Publications_shigella.pdf)*.

importancia de la nutrición en el tratamiento inicial. La rehidratación debe llevarse a cabo por vía oral a menos que el paciente se encuentre en coma o en estado de choque. La mejoría en la eficacia de la solución de rehidratación oral de baja osmolaridad (en especial para niños con diarrea aguda no relacionada con cólera) ha hecho que la OMS y la UNICEF recomienden solución estándar con 245 mosm/L (sodio, 75 mmol/L; cloruro, 65 mmol/L; glucosa [anhidra] 75 mmol/L; potasio, 20 mmol/L; citrato, 10 mmol/L). En la shigelosis, al igual que la diarrea infecciosa aguda de la mayor parte de las causas (lo que incluye cólera), el transporte acoplado de sodio y glucosa o de otros solutos no se ve afectado y el tratamiento de rehidratación oral constituye la manera más eficaz y fácil de rehidratación, en especial en casos graves.

La alimentación debe iniciarse tan pronto como sea posible después de completar la hidratación inicial. Es segura la realimentación temprana y además de bien tolerada tiene beneficios clínicos. La alimentación al seno materno reduce las pérdidas por diarrea y la necesidad de rehidratación oral en lactantes y, por tanto, debe mantenerse en ausencia de contraindicaciones (p. ej., infección materna por VIH).

TRATAMIENTO SINTOMÁTICO, INESPECÍFICO. Los fármacos antidiarreicos se han implicado en fiebre prolongada en voluntarios con shigelosis. Se sospecha que estos fármacos incrementan el riesgo de megacolon tóxico y se cree que podrían causar síndrome hemolítico-urémico en niños infectados por cepas de *E. coli* productora de toxina Shiga. Por razones de seguridad es mejor evitar los fármacos antidiarreicos con diarrea sanguinolenta.

TRATAMIENTO DE LAS COMPLICACIONES. No hay consenso con respecto al mejor tratamiento para el megacolon tóxico. El paciente debe ser valorado con frecuencia por el médico y por el cirujano. La anemia, deshidratación y déficit de electrólitos (en particular la hipopotasiemia) pueden agravar la atonía colónica y deben tratarse en forma activa. La aspiración nasogástrica ayuda a descomprimir el colon. No se ha demostrado que la nutrición parenteral sea benéfica. La fiebre que persiste por más de 48 a 72 h hace surgir la posibilidad de perforación o absceso localizado. Muchos estudios recomienda la colectomía si persiste la distensión colónica por más de 48 a 72 h. Sin embargo, algunos médicos recomiendan continuar con el tratamiento médico hasta por siete días si parece haber mejoría clínica pese a la persistencia del megacolon sin manifestaciones de perforación. La perforación intestinal, ya sea aislada o como complicación del megacolon tóxico, es indicación para tratamiento quirúrgico y tratamiento médico intensivo.

El prolapso rectal debe tratarse tan pronto como sea posible. El médico se coloca guantes quirúrgicos o utiliza compresas de agua tibia y se coloca al paciente en posición genupectoral; el recto prolapsado se reduce con suavidad a su sitio. Si es evidente el edema de la mucosa rectal (lo que hace difícil la reducción) puede iniciarse tratamiento osmótico con una compresa impregnada con solución tibia saturada de sulfato de magnesio. A menudo hay recaídas del prolapso rectal, pero por lo general cede con la resolución de la disentería.

El síndrome hemolítico-urémico debe tratarse con restricción de agua, lo que incluye la interrupción de la solución de rehidratación oral y de alimentos ricos en potasio. Suele ser necesaria la hemofiltración.

PREVENCIÓN

Se recomienda lavado de manos después de la defecación o de manejar heces de niños y antes de la preparación de alimentos. Sin embargo, estas medidas implican un promedio de 32 lavados por día, con el consumo de 20 L de agua. Si el jabón es muy costoso puede utilizarse ceniza o fango, pero aún es esencial el acceso al agua. Las precauciones en el manejo de las heces, junto con protocolos de higiene para el personal médico y para los pacientes han mostrado su utilidad para limitar la diseminación de la infección durante brotes epidémicos de shigelosis. En forma ideal, los pacientes deben tener cultivos negativos de heces antes de que se considere curada la infección. Las recurrencias son poco comunes si se implementan medidas terapéuticas y preventivas en forma apropiada.

Se han producido varias vacunas atenuadas orales y parenterales y se encuentran en estudios clínicos, pero a la fecha no hay vacuna disponible para la shigelosis. Dado el rápido progreso de la resistencia a los antibióticos se necesita con urgencia una vacuna contra *Shigella*.

LECTURAS ADICIONALES

Bennish ML, Wojtyniak BJ: Mortality due to shigellosis: Community and hospital data. Rev Infect Dis 13(Suppl 4):S245, 1991

Cossart P, Sansonetti PJ: Bacterial invasion: The paradigms of enteroinvasive pathogens. Science 304:242, 2004

Kotloff KL et al: Overview of live vaccine strategies against *Shigella,* in *New Generation Vaccines,* 3d ed, MM Levine et al (eds). London, Informa Healthcare, 2004, pp 723–735

——— et al: Global burden of *Shigella* infections: Implications for vaccine development and implementation of control strategies. Bull World Health Organ 77:651, 1999

Niyogi SK: Shigellosis. J Microbiol 43:133, 2005

Phalipon A, Sansonetti PJ: Shigella's ways of manipulating the host intestinal innate and adaptive immune system: A tool box for survival? Immunol Cell Biol 85:119, 2007

Von Seidlein L et al: A multicentre study of *Shigella* diarrhoea in six Asian countries: Disease burden, clinical manifestations, and microbiology. PLoS Med 3(9):e353, 2006

World Health Organization: Guidelines for the control of shigellosis, including epidemics due to *Shigella dysenteriae* type 1. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data *(www.searo.who.int/LinkFiles/ CAH_Publications_shigella.pdf)*

148 Infecciones por *Campylobacter* y especies relacionadas

Martin J. Blaser

DEFINICIÓN

Las bacterias del género *Campylobacter* y de los géneros relacionados *Arcobacter* y *Helicobacter* (cap. 144) son la causa de diversas afecciones inflamatorias. Aunque en general se trata de enfermedades diarreicas agudas, estos microorganismos pueden causar infección en casi cualquier parte del cuerpo, en particular en los hospedadores inmunodeprimidos, y pueden tener secuelas no supurativas tardías. La denominación *Campylobacter* procede de la palabra griega "bacilo curvo" y se refiere a la forma del microorganismo, parecida a la de un vibrión.

ETIOLOGÍA

Campylobacter es un bacilo gramnegativo curvo, móvil, no esporulador. Originalmente denominado *Vibrio fetus*, estos bacilos se volvieron a clasificar en un género nuevo en 1973, al comprobarse sus diferencias con otros vibriones. Desde entonces, se han identificado más de 15 especies. Estas especies se dividen hoy en día en tres géneros: *Campylobacter*, *Arcobacter* y *Helicobacter*. No todas las especies son patógenas para el ser humano. Los patógenos humanos se dividen en dos grandes grupos: los que producen fundamentalmente diarrea y los que causan infección extraintestinal. El principal patógeno diarreico es *Campylobacter jejuni*, que origina 80 a 90% de todos los casos de enfermedad identificada originados por *Campylobacter* y géneros afines. Otros microorganismos que causan enfermedad diarreica incluyen *C. coli, C. upsaliensis, C. lari, C. hyointestinalis, C. fetus, A. butzleri, A. cryaerophilus, H. cinaedi* y *H. fennelliae*. Las dos especies de *Helicobacter* que causan enfermedad diarreica, *H. cinaedi* y *H. fennelliae* son microorganismos intestinales, más que gástricos; en términos de características clínicas de la enfermedad que causan, estas bacterias son más parecidos a *Campylobacter* que a *H. pylori* (cap. 144) y por tanto se consideran en este capítulo.

La principal especie causativa de enfermedad extraintestinal es *C. fetus*; no obstante, cualquiera de los patógenos diarreicos puede ocasionar también infección generalizada o circunscrita. Estos microorganismos microaerófilos, que no son aerobios ni anaerobios estrictos, están adaptados para sobrevivir en la capa de moco gastrointestinal. El presente capítulo se centra en *C. jejuni* y *C. fetus*, que son los principales patógenos y prototipos de sus respectivos grupos; las características esenciales de la infección aparecen recogidas por especie (excepto *C. jejuni*, descrito en detalle más adelante en este capítulo) en el cuadro 148-1.

CUADRO 148-1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS VINCULADAS A LA INFECCIÓN POR *CAMPYLOBACTER* "ATÍPICO" Y ESPECIES RELACIONADAS CAUSANTES DE ENFERMEDAD EN EL SER HUMANO

Especies	Características clínicas frecuentes	Características clínicas menos frecuentes	Información adicional
Campylobacter coli	Fiebre, diarrea, dolor abdominal	Bacteriemia[a]	Clínicamente indistinguible de *C. jejuni*
Campylobacter fetus	Bacteriemia,[a] sepsis, meningitis, infecciones vasculares	Diarrea, fiebre recidivante	No se suele aislar de medios con cefalotina ni incubar a 42°C
Campylobacter upsaliensis	Diarrea acuosa, febrícula, dolor abdominal	Bacteriemia, abscesos	Difícil de aislar debido a la sensibilidad a cefalotina
Campylobacter lari	Dolor abdominal, diarrea	Colitis, apendicitis	Las gaviotas están contaminadas con frecuencia; se transmite al ser humano a través del agua contaminada
Campylobacter hyointestinalis	Diarrea acuosa o sanguinolenta, vómito, dolor abdominal	Bacteriemia	Causa enteritis proliferativa en los cerdos
Helicobacter fennelliae	Diarrea crónica leve, calambres abdominales, proctitis	Bacteriemia[a]	El mejor tratamiento son las fluoroquinolonas
Helicobacter cinaedi	Diarrea crónica leve, calambres abdominales, proctitis	Bacteriemia[a]	El mejor tratamiento son las fluoroquinolonas; identificado en cricetos sanos
Campylobacter jejuni subespecie *doylei*	Diarrea	Gastritis crónica, bacteriemia[b]	Papel incierto como patógeno humano
Arcobacter cryaerophilus	Diarrea	Bacteriemia	Se cultiva en condiciones aerobias
Arcobacter butzleri	Fiebre, diarrea, dolor abdominal, náusea	Bacteriemia, apendicitis	Se cultiva en condiciones aerobias; enzoótico en primates no humanos
Campylobacter sputorum	Abscesos pulmonares, perianales, inguinales y axilares	Bacteriemia	Tres biovariedades de importancia clínica: *C. sputorum* subespecie *sputorum*, *C. sputorum* subespecie *bubulus* y *Campylobacter mucosalis*

[a] En personas inmunocomprometidas, en especial con infección por virus de inmunodeficiencia humana.
[b] En niños.

Fuente: adaptado de BM Allos, MJ Blaser: *Campylobacter jejuni* and the expanding spectrum of related infections. Clin Infec Dis 20:1092, 1995.

EPIDEMIOLOGÍA

Campylobacter se detecta en el aparato digestivo de muchos animales utilizados en la producción de alimentos (pollos, ganado bovino, ovino y porcino) y animales domésticos (aves, perros y gatos). En general, estos microorganismos no producen enfermedad en los hospedadores animales. En la mayor parte de los casos, *Campylobacter* se transmite al ser humano a través de alimentos crudos o poco cocinados o tras el contacto directo con animales infectados. En Estados Unidos y en otros países desarrollados, la ingestión de aves de corral contaminadas poco cocinadas es el medio más frecuente de transmisión de la infección (30 a 70% de los casos). Otros mecanismos de transmisión comprenden la ingestión de leche cruda (no pasteurizada) o agua no tratada, el contacto con animales domésticos infectados, el viaje a países pobres (*Campylobacter* es una de las causas de la diarrea del viajero; caps. 117 y 122), el contacto sexual bucal-anal y (en algunos casos) el contacto con un caso inicial con incontinencia fecal.

Las infecciones por *Campylobacter* no son raras. Según diversos estudios, la enfermedad diarreica por *Campylobacter* en Estados Unidos es más frecuente que la producida por *Salmonella* y *Shigella* juntas. La infección ocurre durante todo el año, pero en particular en el verano y al principio del otoño. Se afectan las personas de todas las edades, si bien la tasa de morbilidad de *C. jejuni* es mayor entre los niños pequeños y adultos jóvenes, mientras que *C. fetus* afecta a ambos extremos de edad. Las infecciones generales por *C. fetus* (y otras especies de *Campylobacter*) son más comunes en los hospedadores inmunodeprimidos. Entre las personas con mayor riesgo se encuentran los enfermos de SIDA, hipogammaglobulinemia, neoplasia, hepatopatía, diabetes mellitus o ateroesclerosis generalizada, así como las embarazadas. Sin embargo, algunas personas aparentemente sanas (no embarazadas) padecen en ocasiones una bacteriemia transitoria por *Campylobacter* como parte del cuadro digestivo.

En los países en vías de desarrollo, las infecciones por *C. jejuni* son de carácter hiperendémico, con una incidencia máxima entre los niños menores de dos años de edad. Las tasas de infección disminuyen con la edad, al igual que el cociente enfermedad:infección; estas observaciones indican que la exposición frecuente a *C. jejuni* origina la adquisición de inmunidad.

PATOLOGÍA Y PATOGENIA

Muchas infecciones por *C. jejuni* son subclínicas, particularmente en hospedadores que residen en países en desarrollo, que han tenido ya múltiples infecciones, por lo cual son parcialmente inmunes. La mayor parte de los casos de enfermedad ocurren a los dos a cuatro días (intervalo uno a siete días) de la exposición al microorganismo a través de los alimentos o del agua. La lesión hística se localiza en el yeyuno, el íleon y el colon. La biopsia muestra una reacción inflamatoria aguda inespecífica con neutrófilos, monocitos y eosinófilos en la lámina propia, así como lesión del epitelio, que se caracteriza por la pérdida de la capa de moco, degeneración glandular y abscesos en las criptas. Los datos de la biopsia pueden ser compatibles con una enfermedad de Crohn o una colitis ulcerosa, pero nunca deben diagnosticarse estas enfermedades inflamatorias crónicas "idiopáticas" a menos que se haya descartado una colitis infecciosa y, de manera específica, la causada por infección por *Campylobacter*.

La gran frecuencia de infección por *C. jejuni*, su gravedad y las recidivas en los enfermos con hipogammaglobulinemia indican que los anticuerpos son importantes, porque confieren inmunidad protectora. La patogenia de la infección se desconoce. Aparentemente, la movilidad y la adherencia de la bacteria a los tejidos del hospedador favorecen la enfermedad, pero las enterotoxinas y citotoxinas clásicas (aunque se han descrito, incluida la toxina distensora citoletal) no parecen desempeñar un papel importante en la lesión hística ni en la producción de la enfermedad. En cambio, se han observado estos microorganismos en el epitelio, si bien en bajas concentraciones. La documentación de respuesta hística significativa y en ocasiones bacteriemia por *C. jejuni* sugiere que la invasión hística es de importancia clínica, y los estudios *in vitro* son compatibles con esta característica patogenética.

La patogenia de las infecciones por *C. fetus* se conoce con más exactitud. Casi todas las poblaciones aisladas clínicas de *C. fetus* poseen una estructura de tipo capsular proteinácea (capa S) que otorga al microorganismo resistencia a la destrucción mediada por el complemento y a la opsonización. En consecuencia, *C. fetus* puede producir bacteriemia y colonizar focos anatómicos más allá del tubo intestinal. La capacidad de este microorganismo para cambiar las proteínas de la capa S expresadas, fenómeno que origina la variabilidad antigénica, puede contribuir a la cronicidad y a la alta tasa de recidivas de estas infecciones en los hospedadores inmunodeprimidos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las características clínicas de infecciones por *Campylobacter* y las especies relacionadas como *Arcobacter* y *Helicobacter* intestinal que causan enfermedad entérica parecen ser muy similares. *C. jejuni* puede considerarse el prototipo, en parte porque es con mucho el patógeno entérico más común. Entre 12 y 48 h antes del inicio de los síntomas diarreicos aparece un síndrome prodrómico con fiebre, cefalea, mialgias y malestar general. Los síntomas más comunes en la fase intestinal comprenden diarrea, dolor abdominal y fiebre. La intensidad de la diarrea varía desde varias deposiciones blandas hasta deposiciones con sangre macroscópica; la mayoría de los pacientes que acuden al médico refiere la eliminación de 10 o más evacuaciones durante el peor día de la enfermedad. El dolor abdominal suele ser espasmódico y a veces constituye el síntoma cardinal. El dolor suele ser generalizado, pero también puede localizarse; la infección por *C. jejuni* produce a veces una seudoapendicitis. La fiebre constituye en ocasiones la única manifestación inicial de la infección por *C. jejuni*,

con lo que puede simular las primeras etapas de la fiebre tifoidea. Algunos niños pequeños con fiebre sufren crisis convulsivas. La enteritis por *Campylobacter* suele ser un proceso que se resuelve espontáneamente, pero los síntomas persisten durante más de una semana en 10 a 20% de los enfermos que solicitan atención médica y se producen recidivas en 5 a 10% de los enfermos no tratados.

C. fetus causa enfermedad diarreica similar a *C. jejuni*, en especial en hospedadores normales. Este microorganismo también puede causar diarrea intermitente o dolor abdominal inespecífico sin signos de localización. Las secuelas son raras y el pronóstico, favorable. *C. fetus* también causa una enfermedad general recidivante y prolongada (con fiebre, escalofríos y mialgias) sin un foco primario evidente. Este tipo de manifestaciones es especialmente frecuente en los hospedadores inmunodeprimidos. La colonización secundaria de un órgano (meninges, cerebro, huesos, vías urinarias o partes blandas) complica el cuadro clínico, que a veces es fulminante. Las infecciones por *C. fetus* muestran tropismo por los vasos sanguíneos; se han descrito endocarditis, aneurismas micóticos y tromboflebitis séptica. La infección durante el embarazo conduce a menudo a la muerte fetal. *Helicobacter cinaedi* causa celulitis recidivante con fiebre y bacteriemia en los hospedadores inmunodeprimidos.

COMPLICACIONES

Excepto en el caso de las infecciones por *C. fetus*, la bacteriemia es rara y ocurre fundamentalmente en los hospedadores inmunodeprimidos y en los dos extremos de edad. Se han descrito tres patrones de infección extraintestinal: 1) bacteriemia transitoria en un hospedador normal con enteritis (el pronóstico es favorable y no se requiere tratamiento específico); 2) bacteriemia mantenida o infección circunscrita en un hospedador normal (la bacteriemia se origina en la enteritis y el paciente responde adecuadamente al tratamiento antimicrobiano), y 3) bacteriemia mantenida o infección focal en un hospedador inmunodeprimido. No siempre se puede demostrar la presencia de enteritis. Es necesario un tratamiento antimicrobiano, probablemente prolongado, para suprimir o curar la infección.

Las infecciones por *Campylobacter, Arcobacter* y *Helicobacter* intestinal en pacientes con SIDA o hipogammaglobulinemia pueden ser graves, persistentes y extraintestinales; la recaída después de la interrupción del tratamiento es común. Los pacientes con hipogammaglobulinemia pueden desarrollar osteomielitis y lesión cutánea similar a erisipela o celulitis.

Las complicaciones supurativas locales de la infección incluyen colecistitis, pancreatitis y cistitis; complicaciones distantes incluyen meningitis, endocarditis, artritis, peritonitis, celulitis y aborto séptico. Todas estas complicaciones son poco comunes, excepto en individuos con inmunodepresión. La hepatitis, nefritis intersticial y síndrome hemolítico-urémico en ocasiones complican la infección aguda. Pueden desarrollarse artritis reactiva y otras molestias reumatológicas varias semanas después de la infección, en especial en personas con fenotipo HLA-B27. El síndrome de Guillain-Barré (o su variante de Miller Fisher o polineuropatía craneal) con poca frecuencia aparece después de infecciones por *Campylobacter* (en uno de cada 1 000 a 2 000 casos) o de ciertos serotipos de *C. jejuni* (como O19) en uno de cada 100 a 200 casos. Pese a la baja frecuencia de esta complicación, se calcula que las infecciones por *Campylobacter*, por su alta incidencia, pueden desencadenar 20 a 40% de todos los casos de síndrome de Guillain-Barré. La enfermedad inmunoproliferativa del intestino delgado (*enfermedad de cadena alfa*), una forma de linfoma que se origina en el tejido linfoide relacionado con la mucosa del intestino delgado, se ha asociado con *C. jejuni*; el tratamiento antimicrobiano produce mejoría clínica notable.

DIAGNÓSTICO

El recuento de leucocitos periféricos refleja la gravedad del proceso inflamatorio en la enteritis por *Campylobacter*. Sin embargo, las heces contienen leucocitos o eritrocitos en casi todos los pacientes infectados que solicitan atención médica en Estados Unidos. Los frotis fecales se deben examinar con tinción de Gram o de Wright en todos los casos sospechosos. Cuando se sospeche un diagnóstico de enteritis por *Campylobacter* basándose en los datos de diarrea inflamatoria (fiebre, leucocitos fecales), el médico puede solicitar al laboratorio que intente la observación directa de los microorganismos con su característica forma vibrioide mediante examen microscópico directo de las heces con tinción de Gram o bien puede utilizarse microscopio de contraste de fases o de campo oscuro para observar la característica movilidad en "saeta" de este microorganismo. La confirmación del diagnóstico de la infección por *Campylobacter* se basa en el aislamiento de la bacteria en los cultivos de heces, sangre u otra localización. Deben utilizarse medios específicos para *Campylobacter* cuando se cultiven heces de todos los pacientes que presenten diarrea inflamatoria o sanguinolenta. Como todas las especies de *Campylobacter* requieren condiciones especiales de crecimiento, no pueden aislarse si no se utilizan medios de cultivo selectivos u otro tipo de técnicas selectivas. No todos los medios permiten aislar toda la gama de *Campylobacter*; por este motivo, la ausencia de aislamiento de *Campylobacter* en las heces no descarta por completo su presencia. La detección del microorganismo en las heces casi siempre implica una infección; existe un breve periodo de estado de portador en las heces después de la convalecencia, sin relación de comensal. En cambio, la presencia de *Campylobacter sputorum* y de otros microorganismos relacionados en la cavidad bucal no tiene significación patógena (se trata de comensales). Por los bajos niveles de actividad metabólica en los medios estándar para hemocultivo, puede ser difícil detectar bacteriemia por *Campylobacter* a menos que el laboratorio busque resultados positivos bajos en análisis cuantitativos.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Los síntomas de la enteritis por *Campylobacter* no son lo bastante específicos como para diferenciar esta enfermedad de la producida por *Salmonella, Shigella* o *Yersinia*, entre otros patógenos. La combinación de fiebre y presencia de leucocitos o eritrocitos en las heces indica una diarrea inflamatoria, y el diagnóstico definitivo depende del cultivo o en la demostración de los microorganismos característicos en los frotis fecales teñidos. De modo similar, la enfermedad extraintestinal por *Campylobacter* se diagnostica también por el cultivo.

La infección por *Campylobacter* debe sospecharse en todos los casos de aborto séptico y en la infección por *C. fetus* en los pacientes con tromboflebitis séptica. Conviene insistir en que: 1) la enteritis por *Campylobacter* puede imitar una colitis ulcerosa o una enfermedad de Crohn, 2) la enteritis por *Campylobacter* es mucho más frecuente que cualquiera de estos dos últimos trastornos (ante todo en los adultos jóvenes) y 3) la biopsia a veces no permite distinguir estas entidades. Por este motivo, el diagnóstico de enfermedad inflamatoria intestinal no debe establecerse hasta descartar una infección por *Campylobacter*, ante todo en las personas con antecedentes de haber realizado viajes al extranjero, contacto relevante con animales, inmunodeficiencia o prácticas que supongan un gran riesgo de contagio.

Rx INFECCIONES POR *CAMPYLOBACTER* Y ESPECIES AFINES

La reposición hidroelectrolítica es capital para el tratamiento de las enfermedades diarreicas (cap. 122). Menos de 50% de los pacientes que acuden al médico con enteritis por *Campylobacter* se benefician claramente del tratamiento antimicrobiano específico. Las indicaciones de este tipo de tratamiento comprenden fiebre alta, diarrea sanguinolenta, diarrea intensa, su persistencia durante más de una semana y el empeoramiento de los síntomas. El tratamiento recomendado consiste en un ciclo de cinco a siete días de eritromicina (250 mg por vía oral, cuatro veces al día; en los niños 30 a 50 mg/kg al día, repartido en varias dosis). Los estudios clínicos y las pruebas de susceptibilidad *in vitro* indican que otros macrólidos, lo que incluye claritromicina y azitromicina, también son útiles como agentes terapéuticos. Un régimen alternativo para adultos es la ciprofloxacina (500 mg por vía oral cada 12 h) u otra fluoroquinolona por cinco a siete días, pero la resistencia a esta clase de fármacos y a la tetraciclina se ha incrementado. Los pacientes infectados con cepas resistentes a antibióticos se encuentran en alto riesgo de resultados adversos. No se recomienda la administración de antiperistálticos, ya que pueden prolongar la duración de los síntomas y se han vinculado a megacolon tóxico y casos de muerte.

En las infecciones generales se debe iniciar tratamiento empírico con gentamicina (1.7 mg/kg IV cada 8 h después de una dosis de choque de 2 mg/kg), imipenem (500 mg IV cada 6 h) o cloranfenicol (50 mg/kg IV al día fraccionado en tres o cuatro dosis), pero siempre debe realizarse el antibioticograma. En las cepas sensibles se puede usar como alternativa la ciprofloxacina y la amoxicilina/ácido clavulánico. En ausencia de inmunodepresión o infecciones endovasculares, el tratamiento se debe administrar durante 14 días. En los hospedadores inmunodeprimidos con infección sistémica por *C. fetus*, y en los pacientes con infecciones endovasculares suele ser necesario un tratamiento prolongado (de hasta cuatro semanas). Para infecciones recurrentes en hospedadores con inmunodepresión, en ocasiones es necesario el tratamiento/profilaxis de por vida.

PRONÓSTICO

Casi todos los enfermos se recuperan por completo de la enteritis por *Campylobacter*, ya sea de manera espontánea o con el tratamiento antimicrobiano. La disminución de volumen posiblemente contribuye al reducido número de defunciones que se han notificado. Como se indicó anteriormente, algunos

pacientes padecen artritis reactiva o síndrome de Guillain-Barré o sus variantes. La infección sistémica por *C. fetus* es fatal con mayor frecuencia que la debida a especies relacionadas; esta mortalidad superior refleja en parte las características de la población afectada. El pronóstico depende de la rapidez con la que se inicie el tratamiento. Los hospedadores por lo demás sanos suelen sobrevivir sin ninguna secuela a las infecciones por *C. fetus*. Los hospedadores con inmunodepresión a menudo tienen infecciones recurrentes o que ponen en riesgo la vida por diversas bacterias del género *Campylobacter*.

LECTURAS ADICIONALES

Helms M et al: Adverse health events associated with antimicrobial drug resistance in *Campylobacter* species: A registry-based cohort study. J Infect Dis 191:1050, 2005

Lang DR et al (eds): Development of Guillain-Barré syndrome following *Campylobacter* infection. J Infect Dis 176(Suppl 2):S91, 1997

Lecuit M et al: Immunoproliferative small intestinal disease associated with *Campylobacter jejuni*. N Engl J Med 350:239, 2004

Mead PS et al: Food-related illness and death in the United States. Emerg Infect Dis 5:607, 1999

Nachamkin I, Blaser MJ (eds): *Campylobacter jejuni,* 2d ed. Washington, American Society for Microbiology, 2000

Smith KE et al: Quinolone-resistant *Campylobacter jejuni* infections in Minnesota, 1992–1998. Investigation Team. N Engl J Med 340:1525, 1999

149 Cólera y otras enfermedades por vibrios

Matthew K. Waldor, Gerald T. Keusch

Los miembros del género *Vibrio* producen diversos síndromes infecciosos de importancia. Clásico entre ellos es el cólera, una enfermedad diarreica devastadora causada por *V. cholerae*, microorganismo causativo de siete pandemias mundiales y con una repercusión relevante en los últimos dos siglos. El cólera epidémico sigue constituyendo un grave problema de salud pública en los países en vías de desarrollo. Otras vibriosis causadas por especies alternativas del género *Vibrio* incluyen síndromes de diarrea, infección de tejidos blandos o sepsis primaria. Todas las especies del género *Vibrio* son bacilos gramnegativos curvos con uno o más flagelos, muy móviles, facultativamente anaerobios. En la naturaleza, suelen residir en las desembocaduras de los ríos y en las bahías en condiciones de salinidad moderada. Proliferan durante los meses de verano, cuando la temperatura del agua supera los 20°C. Como es de esperar, la frecuencia de las enfermedades que producen también aumenta en los meses cálidos.

CÓLERA

DEFINICIÓN

El cólera es una enfermedad diarreica aguda que, en cuestión de horas, puede producir una deshidratación profunda y de rápido avance que desemboca en la muerte. Además, el cólera grave (la variedad de cólera más intensa) es una enfermedad temible, ante todo cuando se manifiesta de manera epidémica. Afortunadamente, la reposición inmediata y radical de líquidos y las medidas de sostén reducen la alta mortalidad que se ha descrito tradicionalmente en esta enfermedad. Aunque el término *cólera* se ha aplicado a veces a otras enfermedades diarreicas secretoras con deshidratación grave, de causa tanto infecciosa como no infecciosa, en general suele referirse a la enfermedad causada por *V. cholerae* serogrupo O1. En 1992, un nuevo serogrupo epidémico (O139) surgió en el subcontinente indio y desde entonces ha acabado con la vida de miles de personas.

MICROBIOLOGÍA Y EPIDEMIOLOGÍA

La especie *V. cholerae* está formada por un conjunto de microorganismos clasificados en función de los determinantes de hidratos de carbono de sus antígenos somáticos O de lipopolisacáridos (LPS). Se han identificado unos 200 serogrupos. Se dividen en los que se aglutinan en el antisuero frente al antígeno del grupo O1 (*V. cholerae* O1) y los que no lo hacen (*V. cholerae* no O1). Aunque algunas cepas de *V. cholerae* no O1 causan brotes esporádicos de diarrea, el serogrupo O1 era, hasta la aparición del serogrupo O139, la causa exclusiva del cólera epidémico. Se han definido dos biotipos de *V. cholerae* O1, el clásico y el El Tor, cada uno de los cuales se subdivide en dos tipos serológicos (serotipos), llamados *Inaba* y *Ogawa*.

El hábitat natural de *V. cholerae* es el agua salada de la costa y las rías salobres, donde el microorganismo vive en estrecha vinculación con el plancton. Los seres humanos se infectan de forma accidental, pero una vez infectados, pueden actuar como vehículos de diseminación de la enfermedad. La ingestión de agua contaminada por las heces humanas infectadas representa la vía más común de adquisición de *V. cholerae*. El consumo de alimentos contaminados en el domicilio, restaurantes o en puestos ambulantes también contribuye a su propagación. No se conoce ningún reservorio animal. La dosis infecciosa es relativamente alta, pero disminuye mucho en sujetos con hipoclorhidria y en los que utilizan antiácidos o cuando el pH gástrico es neutralizado por alimentos. En regiones endémicas, el cólera es por lo regular una enfermedad pediátrica, pero cuando ha invadido recientemente a un grupo de población, afecta a niños y adultos por igual. Los niños menores de dos años de edad tienen menos posibilidades de presentar cólera grave que los niños mayores, lo cual tal vez se deba a la inmunización pasiva adquirida de la leche materna. En las zonas endémicas, la enfermedad es más común en los meses de verano y de otoño. Por razones inexplicables, la susceptibilidad al cólera está sujeta a la influencia importante del grupo sanguíneo ABO; las personas con tipo sanguíneo O son las que corren más riesgo, en tanto que aquellas con tipo sanguíneo AB son las que tienen menos riesgo.

El cólera procede del delta del Ganges, en el subcontinente indio. Desde 1817 se han producido siete pandemias mundiales. La actual o séptima (la primera fue causada por el biotipo El Tor) comenzó en Indonesia en 1961 y la propagó por toda Asia *V. cholerae*; El Tor desplazó a la cepa clásica endémica. En los primeros años del decenio de 1970 el cólera por El Tor azotó África, provocando importantes epidemias antes de convertirse en un problema endémico persistente. En la actualidad, más de 90% de los casos de cólera notificados anualmente a la Organización Mundial de la Salud (OMS) provienen de África **(fig. 149-1)**. En el periodo de 2000 a 2004, el número mundial anual de casos de cólera notificados a la OMS se mantuvo estable en aproximadamente 100 000. Esta cifra ciertamente es una subestimación importante, ya que varios países con cólera endémico no notifican sus casos a la Organización Mundial de la Salud.

La historia reciente del cólera se ha caracterizado por brotes epidémicos graves. Tales brotes epidémicos suelen ser desencadenados por guerras u otras circunstancias que dan lugar a la interrupción de las medidas de salud pública. Tal fue el caso en los campos de refugiados de Ruanda establecidos en 1994 en los alrededores de Goma, Zaire.

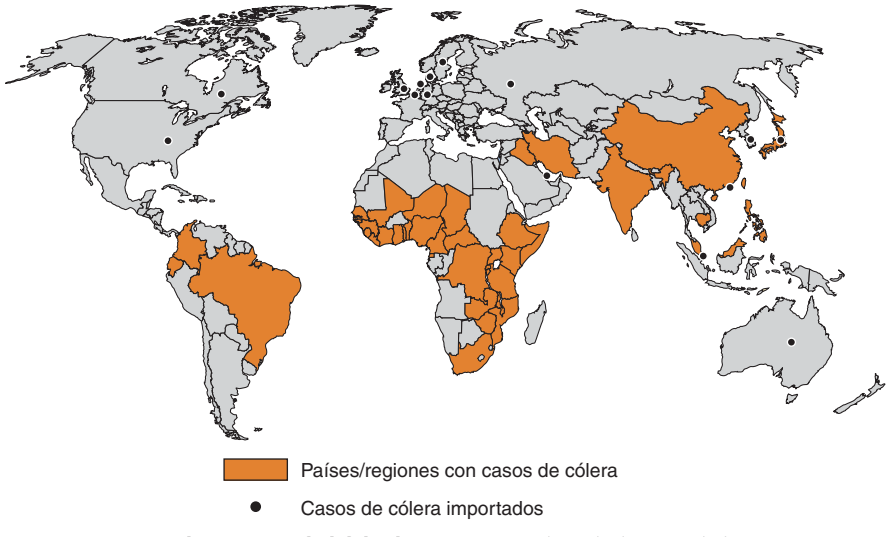

FIGURA 149-1. Distribución mundial del cólera en 2004. (*Adaptada de WHO: Cholera, 2004.*)

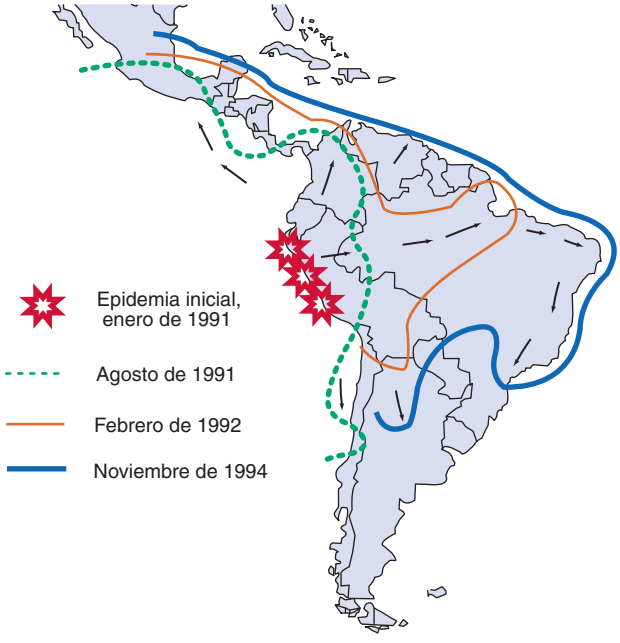

FIGURA 149-2. Propagación de *Vibrio cholerae* O1 en el continente americano, 1991 a 1994. (*Cortesía del Dr. Robert V. Tauxe, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta; con autorización.*)

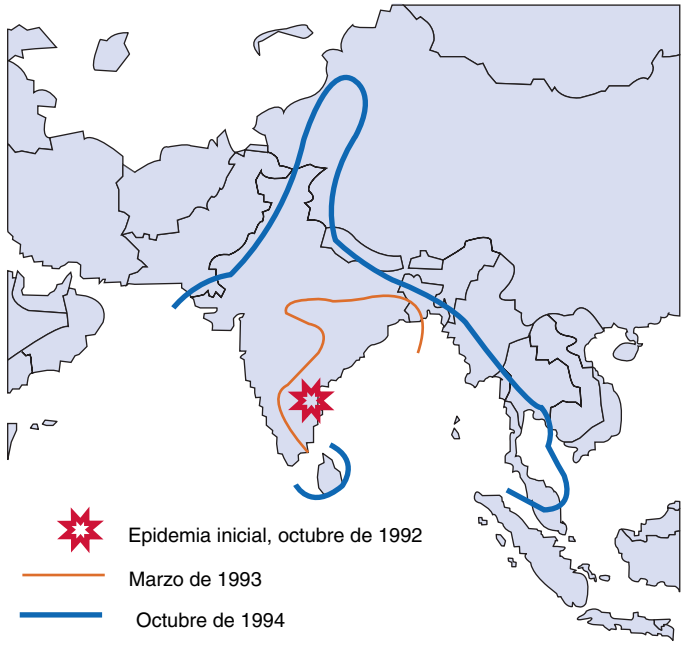

FIGURA 149-3. Propagación de *Vibrio cholerae* O139 en el subcontinente indio y otras partes de Asia, 1992 a 1994. (*Cortesía del Dr. Robert V. Tauxe, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta; con autorización.*)

Desde 1973 se han identificado infecciones endémicas esporádicas originadas por vibrios relacionados con la cepa de la séptima pandemia a lo largo de la costa del golfo estadounidense de Luisiana y Texas. Esas infecciones se asocian de manera característica con el consumo de marisco contaminado recogido en esa zona. En algunas ocasiones han aparecido casos de cólera en lugares alejados de la costa del golfo relacionados con marisco procedente de dicha costa.

Fue sólo a partir de 1991 cuando la pandemia actual de cólera alcanzó Latinoamérica. Comenzando por la costa de Perú en enero de 1991, esta enfermedad se propagó en una epidemia explosiva a casi toda América del Sur y Central, y a México (fig. 149-2). Durante el primer año del brote se declararon aproximadamente 400 000 casos, y al llegar el final del año 1994 se habían declarado más de un millón de casos. Así como la tasa de mortalidad acumulada se ha situado por debajo de 1%, la tasa de mortalidad se aproximó a 30% en las primeras comunidades afectadas, donde la falta de familiaridad con la enfermedad motivó al principio la utilización de medidas terapéuticas totalmente ineficaces. La educación intensiva de los profesionales sanitarios y de la comunidad ha aumentado la conciencia y el conocimiento sobre esta enfermedad y su tratamiento, con lo que la mortalidad ha disminuido en grado considerable. Como sucedió en África dos decenios antes, la cepa epidémica El Tor demostró ser capaz de establecerse en aguas del interior en vez de hacerlo en su nicho clásico en aguas saladas costeras; este microorganismo ya ha alcanzado proporciones endémicas en muchos países de Latinoamérica en los que se ha introducido recientemente. En Estados Unidos han surgido algunos casos provenientes de focos epidémicos en América Latina (mediante la importación de mariscos contaminados). En dicho país no ha habido propagación secundaria de la cepa, pero los hechos expuestos destacan la necesidad de que los profesionales de salud vigilen incluso sitios alejados del foco epidémico.

En octubre de 1992, un brote epidémico de cólera clínico a gran escala ocurrió en el sureste de la India. El agente causativo resultó ser un serogrupo nuevo de *V. cholerae*. Esta cepa se propagó pronto hacia el norte y el sur de la Bahía de Bengala y alcanzó Bangladesh en diciembre de 1992. Sólo en esa ciudad causó más de 100 000 casos de cólera en los tres primeros meses de 1993. A continuación se propagó por el subcontinente indio y a los países vecinos, y afectó a Pakistán, Nepal, China occidental, Tailandia y Malasia a finales de 1994 (fig. 149-3). La cepa recibió el nombre de *V. cholerae* O139 Bengala, en reconocimiento de su nuevo antígeno somático O y su origen geográfico. Las manifestaciones clínicas y las características epidemiológicas de la enfermedad causada por la cepa O139 Bengala son indistinguibles de las debidas al cólera O1. Sin embargo, la inmunidad previa a esta última no confiere protección frente a la primera. Debido a que la inmunidad natural adquirida frente a *V. cholerae* O1 no confiere protección cruzada frente a la cepa O139 Bengala, no es probable que las vacunas que se están desarrollando contra el primero sean eficaces contra la segunda.

Algunas autoridades consideraron que la aparición de *V. cholerae* O139 señalaba el comienzo de la octava pandemia mundial de cólera. De hecho, de la misma manera que la cepa O1 El Tor había sustituido el biotipo clásico que la precedió, en 1993 la cepa O139 Bengala sustituyó pronto a la O1 El Tor como la cepa ambiental más frecuente y como causa predominante de cólera clínico en las regiones en las que había aparecido. Sin embargo, a principios de 1994 la cepa O1 El Tor había recuperado su predominio en Bangladesh. *V. cholerae* O139 no se ha difundido fuera de Asia y, en la actualidad, en la mayor parte de las regiones del sureste de Asia, *V. cholerae* O1 sigue predominando.

PATOGENIA

En último término, el cólera es una enfermedad mediada por toxinas. La diarrea acuosa característica se debe a la acción de la toxina del cólera, una potente enterotoxina proteínica elaborada por el microorganismo en el intestino delgado. Para que *V. cholerae* pueda colonizar el intestino delgado y producir toxina del cólera, primero debe reconocer, hacer frente y atravesar diversos medios hostiles. El primero de ellos es el medio ácido del estómago. *V. cholerae* depende, en parte, de que el inóculo sea de gran tamaño (p. ej., comparado con el necesario para la colonización de *Shigella*) para que algunos microorganismos puedan eludir los efectos bactericidas de la acidez gástrica. Si resulta eficaz, *V. cholerae* debe atravesar a continuación la capa mucosa de la porción superior del intestino delgado. La quimiotaxis, la movilidad y un conjunto de proteasas permiten que *V. cholerae* atraviese el gel que recubre el epitelio intestinal. La fimbria corregulada por toxina (*toxin-coregulated pilus*, TCP), llamada así porque su síntesis es regulada en paralelo con la de la toxina del cólera, es esencial para la colonización intestinal por *V. cholerae*. La toxina del cólera, TCP y otros factores de virulencia diversos son regulados de manera coordinada por ToxR. Esta proteína modula la expresión de los genes de virulencia en respuesta a señales ambientales, por medio de una cascada de proteínas reguladoras. La virulencia de *V. cholerae* es controlada por fenómenos de regulación adicionales, entre ellos el número de elementos en la población bacteriana (fenómeno denominado *percepción de quórum*).

Una vez que se ha establecido en el intestino delgado del ser humano, el microorganismo produce la toxina de cólera, que se compone de una mitad enzimática monomérica (subunidad A) y de otra mitad de unión pentamérica (subunidad B). El pentámero B se une al ganglióside GM1, un receptor glucolipídico de la superficie de las células epiteliales para la toxina, y esta unión hace posible la liberación de la subunidad A al citosol. La subunidad A activada (A_1) transfiere de una manera irreversible la ADP-ribosa desde el dinucleótido de nicotinamida y adenina a la proteína específica de esta subunidad, que es el componente regulador de la ciclasa de adenilato que se une a trifosfato

de guanosina (*guanosine triphosphate*, GTP). La proteína G ribosilada por difosfato de adenosina (*adenosine diphosphate*, ADP) regula al alza la actividad de la ciclasa de adenilato; el resultado es la acumulación intracelular de niveles altos de monofosfato de adenosina (*adenosine monophosphate*, AMP) cíclico. Por su parte, el AMP cíclico inhibe el sistema de entrada de sodio de las células de las vellosidades y activa el sistema de salida de cloruro en las células de las criptas, lo que determina la acumulación de cloruro sódico dentro de la luz intestinal. Como el agua se mueve pasivamente para mantener la osmolalidad, se acumula un líquido isotónico en la luz intestinal. Cuando el volumen de dicho líquido supera la capacidad de resorción del resto del intestino, se produce una diarrea acuosa. Si no se reponen de manera suficiente los líquidos y electrólitos perdidos, se instaura el choque (a causa de la deshidratación tan profunda) y la acidosis (por la pérdida de bicarbonato). Aunque la alteración de la vía de la ciclasa de adenilato es el principal mecanismo por el que la toxina de cólera causa un exceso de secreción de líquidos, no es el único mecanismo que interviene. Cada vez es mayor el número de pruebas que indica que la toxina de cólera también potencia la secreción intestinal a través de las prostaglandinas y los receptores de histamina nerviosos.

Los genes que codifican la toxina de cólera (*ctxAB*) forman parte del genoma de un bacteriófago denominado CTXΦ. El receptor de este fago sobre la superficie de *V. cholerae* es el TCP, factor esencial para la colonización intestinal. Como *ctx*AB forma parte de un elemento genético móvil (CTXΦ), la transferencia horizontal del fago puede ser la causa de la aparición de nuevos serogrupos toxigénicos de *V. cholerae*. Hay otra serie de genes importantes para la patogenicidad de *V. cholerae*, como los genes que codifican la biosíntesis de TCP, los que codifican los factores accesorios de colonización y los que regulan la expresión de los factores de virulencia, que están agrupados en uno o dos cromosomas de *V. cholerae*. Estos grupos de genes de la virulencia se denominan islas de patogenicidad de *V. cholerae*. En otros patógenos bacterianos también se observan agrupamientos similares de genes de la virulencia. Parece que estas islas de patogenicidad se adquieren a través de una transferencia génica horizontal.

Vibrio cholerae O139 Bengala guarda gran semejanza con las cepas O1 El Tor de la séptima pandemia y al parecer ha surgido a partir de ellas por transferencia génica horizontal. Comparte los atributos de virulencia y los mecanismos patogénicos generales de los vibriones O1. De hecho *V. cholerae* O139 Bengala es prácticamente idéntica a las cepas de *V. cholerae* O1 El Tor de la séptima pandemia, excepto por dos diferencias importantes: la producción del nuevo lipopolisacárido O139 y una cápsula de polisacárido de antígeno O vinculada inmunológicamente con él. El encapsulamiento no es una característica de las cepas O1 y puede explicar la resistencia de las cepas O139 al suero humano *in vitro*, así como el desarrollo de bacteriemia de O139 observado en algún caso.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Después de un periodo de incubación de 24 a 48 h, el cólera comienza de manera súbita por una diarrea acuosa indolora, que puede adquirir pronto proporciones voluminosas y que a menudo se sigue poco después de vómito. En los casos más graves, el volumen fecal supera 250 ml/kg en las primeras 24 h. Si no se reponen los líquidos y electrólitos, el enfermo sufre un choque hipovolémico y fallece. En general, no se observa fiebre. Los calambres originados por los trastornos electrolíticos son frecuentes. Las heces tienen un aspecto característico: líquido no bilioso, gris, ligeramente opaco, con restos de moco, sin sangre y con un olor ligeramente dulce, no molesto. Se ha aplicado el apodo de heces en "agua de arroz" por su semejanza con el agua en la que se ha lavado el arroz. Los síntomas clínicos son paralelos a la reducción de volumen: cuando la pérdida alcanza 3 a 5% del peso corporal normal, aparece sed; si la pérdida es de 5 a 8%, se observa hipotensión postural, debilidad, taquicardia y disminución de la turgencia cutánea; por encima de 10% aparecen oliguria, pulsos débiles o ausentes, hundimiento de los globos oculares (y en los lactantes de las fontanelas), fruncimiento de la piel ("piel de lavanderas"), somnolencia y coma. Las complicaciones derivan exclusivamente de los efectos de la pérdida de volumen y electrólitos, y comprenden, entre otras, insuficiencia renal secundaria a necrosis tubular aguda. Por tanto, las complicaciones se evitan administrando un tratamiento hidrosalino apropiado, con lo que se limita el proceso, que se resuelve en unos pocos días.

Los datos de laboratorio suelen revelar una elevación del hematócrito (debida a hemoconcentración) en enfermos sin anemia, leucocitosis neutrofílica ligera, elevaciones del nitrógeno de la urea sanguínea y de la creatinina compatibles con hiperazoemia prerrenal; niveles de sodio, potasio y cloruro normales; bicarbonato considerablemente disminuido (<15 mmol/L); y una elevación del desequilibrio aniónico (debido a aumento simultáneo de lactato, proteínas y fosfatos del suero). El pH en sangre arterial suele ser bajo (7.2, aproximadamente).

DIAGNÓSTICO

La sospecha clínica de cólera se puede confirmar identificando *V. cholerae* en las heces; no obstante, debe solicitarse específicamente este microorganismo. En manos expertas se puede detectar de modo directo con el microscopio de campo oscuro en las preparaciones en fresco de heces recientes y puede precisarse el serotipo por inmovilización con antisueros específicos. El aislamiento de laboratorio requiere la utilización de un medio selectivo. El mejor es el agar de tiosulfato-citrato-sales biliares-sacarosa (TCBS), donde el microorganismo crece formando colonias planas amarillas. Si se produce un retraso en el procesamiento de la muestra, debe inocularse también medio de transporte de Carey-Blair o medio alcalino enriquecido con agua de peptona. En las zonas endémicas no es necesario proceder a la confirmación y caracterización bioquímicas, pero conviene hacerlo en los lugares en los que *V. cholerae* es raro. Para identificar *V. cholerae* es suficiente con las pruebas bioquímicas homologadas para las enterobacteriáceas. Todos los vibriones son oxidasapositivos.

La utilidad de los coprocultivos para el diagnóstico de la infección por *V. cholerae* disminuye al final de la enfermedad o cuando se inicia un tratamiento antibacteriano eficaz. Se han desarrollado instrumentos diagnósticos basados en anticuerpos monoclonales y métodos basados en la reacción en cadena de la polimerasa sobre sondas de DNA para *V. cholerae* O1 y O139.

Rx CÓLERA

El cólera es fácil de tratar; sólo requiere la reposición rápida y suficiente de líquidos, electrólitos y bases. Las tasas de mortalidad de la enfermedad adecuadamente tratada suelen ser inferiores a 1%. No obstante, el análisis de un brote extenso de cólera entre pasajeros de una línea aérea procedentes de un país de carácter endémico y con destino a Estados Unidos puso de manifiesto que los profesionales sanitarios de Estados Unidos a menudo equivocaban el diagnóstico y no tenían conocimientos suficientes sobre los principios del tratamiento de la enfermedad. La restitución de líquido puede efectuarse por vía oral, aunque no es factible en caso de vómito importante. La rehidratación oral aprovecha la ventaja del mecanismo de transporte concomitante de hexosa y sodio para desplazar sodio a través de la mucosa intestinal junto con una molécula de transporte activo, como la glucosa. En aras de la simplicidad, la OMS recomienda el empleo sistemático de una sola solución de sales de rehidratación oral (*oral rehydration solution*, ORS) para la diarrea, en vez de fomentar los intentos por optar entre múltiples formulaciones según las causas **(cuadro 149-1)**. Si se dispone del mismo, las soluciones de rehidratación oral a base de arroz se consideran superiores a la estándar en el tratamiento del cólera.

En los enfermos con deshidratación grave es preferible iniciar la rehidratación por vía intravenosa. Como la acidosis profunda (pH <7.2) es frecuente en este grupo, la elección más adecuada entre los productos comercializados es la solución de Ringer con lactato **(cuadro 149-2)**. Se requieren además complementos de potasio, de ser posible por vía oral. El déficit total de líquidos en los enfermos con deshidratación grave (10% o más del peso corporal) se puede reponer sin problemas en las primeras 4 h de tratamiento, administrando la mitad en la primera hora. A continuación se prosigue en general con el tratamiento oral, en el que se intenta aportar igual cantidad de líquidos que los excretados. Sin embargo, en los enfermos con diarrea voluminosa continua puede ser preciso el tratamiento intravenoso prolongado para compensar las pérdidas gastrointestinales de líquido. Puede desarrollarse hipopotasiemia grave, pero responde a los suplementos de potasio por vía intravenosa u oral. Cuando no existe un equipo apropiado para vigilar la evolución del enfermo, la rehidratación oral y la administración de suplementos de potasio orales resultan más seguros que el tratamiento intravenoso.

Aunque no son necesarios para la curación del proceso, el uso de antibióticos a los que el microorganismo sea sensible reduce la duración y el volumen de las pérdidas hí-

CUADRO 149-1 COMPOSICIÓN DE LA SOLUCIÓN DE REHIDRATACIÓN ORAL (ORS)[a,b] DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD

Constituyente	Concentración, mmol/L
Na^+	75
K^+	20
Cl^-	65
Citrato[c]	10
Glucosa	75

[a] Contiene (por envase; se añadirá 1 L de agua potable): NaCl, 2.6 g; $Na_3C_6H_5O7{\cdot}2H_2O$, 2.9 g; KCl, 1.5 g, y glucosa, 15 gramos.
[b] Si no se cuenta con la ORS preparada, se puede elaborar de una manera sencilla en el domicilio mezclando 5 g de NaCl (aproximadamente una cucharada de té rasa) con 50 g de arroz precocido o con 40 g de sacarosa en 1 L de agua potable. En este caso se debe administrar potasio por otra vía (p. ej., en zumo de naranja o agua de coco).
[c] Citrato, 10 mmol/L, que suministra HCO_3, 30 mmol/litro.

CUADRO 149-2 COMPOSICIÓN DE ELECTRÓLITOS DE LAS HECES DEL CÓLERA Y DE LA SOLUCIÓN DE REHIDRATACIÓN INTRAVENOSA

Sustancia	Concentración, mmol/L			
	Na^+	K^+	Cl^-	Base
Heces				
Adulto	135	15	90	30
Niño	100	25	90	30
Ringer con lactato	130	4[a]	109	28

[a] Se requieren complementos de potasio, de ser posible por vía oral, para compensar las pérdidas habituales de potasio en las heces.

dricas y apresura la eliminación de patógenos por las heces. Una sola dosis de tetraciclina (2 g) o de doxiciclina (300 mg) resulta eficaz en los adultos, pero no se recomienda en los niños menores de ocho años de edad debido a su posible depósito en los huesos y en los dientes en desarrollo. La aparición de resistencias farmacológicas constituye una preocupación siempre presente en este contexto. Para los adultos con cólera en zonas en las que la resistencia a las tetraciclinas es prevalente, la ciprofloxacina [ya sea en dosis única (30 mg/kg, sin superar una dosis total de 1 g) o en un ciclo corto (15 mg/kg dos veces al día durante tres días, sin superar una dosis total diaria de 1 g)], la eritromicina (un total de 40 mg/kg diarios en tres dosis divididas durante tres días) o una sola dosis de 1 g de azitromicina son sustitutivos eficaces desde el punto de vista clínico. Estos fármacos demuestran gran eficacia en la reducción de la eliminación total de heces, y ambos son significativamente mejores que el trimetoprim-sulfametoxazol. En los niños, la furazolidona ha sido el agente recomendado y trimetoprim-sulfametoxazol la segunda opción. Debido a cuestiones de costo y de toxicidad relacionadas con otros fármacos, la eritromicina es una buena opción en el cólera pediátrico.

PREVENCIÓN

El abastecimiento de agua limpia, las instalaciones higiénico-sanitarias para la eliminación de las heces, la mejoría del estado de nutrición y las normas higiénicas en la preparación y conservación de los alimentos en el hogar, podrían reducir sobremanera la incidencia del cólera.

Se ha prestado mucha atención en los dos últimos decenios a la preparación de una vacuna contra el cólera, centrada especialmente en el empleo de una vacuna de cepas vivas por vía oral. La vacuna tradicional de bacterias muertas por vía intramuscular aporta muy poca protección a los sujetos no inmunizados y provoca reacciones adversas, como dolor en el lugar de inyección, malestar general y fiebre. La limitada eficacia de la vacuna se debe, por lo menos en parte, a su incapacidad para inducir una respuesta inmunitaria local en la superficie de la mucosa intestinal.

Se están desarrollando dos tipos de vacuna oral. La primera es la vacuna de células bacterianas muertas enteras (*whole-cell*, WC), preparada con y sin la subunidad B no tóxica de la toxina de cólera (vacuna WC/BS y vacuna WC, respectivamente). En estudios de campo realizados en Bangladesh, las dos vacunas de microorganismos muertos ofrecieron una protección importante contra el cólera en comparación con placebo durante los primeros seis meses después de la vacunación, obteniéndose tasas de protección de casi 58% para la vacuna de WC y de 85% para la de WC/BS. Las tasas de eficacia protectora para ambas vacunas declinaron aproximadamente 50% hacia los tres años después de su administración. La inmunidad fue relativamente persistente en personas vacunadas a una edad mayor de cinco años, pero no fue bien sustentada en vacunados más jóvenes. La vacuna de WC/BS resultó eficaz en un ensayo realizado en una población de África subsahariana con una prevalencia elevada de infección por VIH. Las vacunas orales con microorganismos muertos también confieren protección gregaria a individuos no vacunados que viven cerca de personas vacunadas. Se considerará seriamente la administración de vacuna de WC/BS en lugares con riesgo elevado como los campos de refugiados. La vacuna de WC/BS está disponible en Europa pero no en Estados Unidos.

El segundo método es una vacuna de cepa viva atenuada que se desarrolla, por ejemplo, mediante el aislamiento o la creación de mutantes que carecen de los genes que codifican la toxina del cólera. La cepa CVD 103 HgR, una vacuna del cólera por vía oral con microorganismos vivos autorizada para la inmunización de viajeros en Europa, se deriva de una cepa de biotipo clásico de *V. cholerae*, y contiene una supresión del gen de la subunidad de la toxina A del cólera. Esta cepa se ha analizado ampliamente en voluntarios, y una sola dosis produjo un elevado grado de protección contra el desafío experimental con cepas clásicas de *V. cholerae*, y casi sin efectos secundarios. La eficacia protectora no fue tan importante contra el desafío con *V. cholerae* El Tor. Por desgracia, en un gran estudio de campo hecho en niños de Indonesia la vacuna no indujo protección contra el cólera clínico. A partir de *V. cholerae* El Tor y O139 se han preparado otras cepas vivas atenuadas que están en fase de estudio como probables vacunas para el ser humano. Dada la mínima eficacia de las vacunas parenterales existentes, la vacunación contra el cólera se recomienda a los viajeros estadounidenses solamente si la exigen las normas sanitarias de los países que pretenden visitar.

OTRAS ESPECIES DE VIBRIONES

El género *Vibrio* incluye algunos patógenos para el ser humano que no causan el cólera clínico. Los vibriones no coléricos, que abundan en aguas costeras de todo el mundo, pueden alcanzar un número importante en los tejidos de moluscos que se alimentan por medio de filtros. Como consecuencia, los seres humanos se infectan a menudo después de ingerir agua de mar o crustáceos crudos o mal cocidos **(cuadro 149-3)**. Es posible identificar en cultivos en agar de sangre o medio de MacConkey, a muchos de los vibriones no coléricos, ya que ambos contienen suficiente cloruro de sodio como para favorecer la proliferación de estas especies halófilas. En el laboratorio de microbiología, es posible diferenciar especies de los vibriones mencionados por medio de métodos bioquímicos corrientes. De los microorganismos en cuestión, los más importantes son *V. parahaemolyticus* y *V. vulnificus*.

Los dos grandes tipos de síndromes que ocasionan las especies de vibriones que se examinaron antes son las enfermedades de vías gastrointestinales (causadas por *V. parahaemolyticus, V. cholerae* no O1, *V. mimicus*, *V. fluvialis*, *V. hollisae* y *V. furnissii*) e infecciones de partes blandas (causadas por *V. vulnificus*, *V. alginolyticus* y *V. damselae*). *V. vulnificus* también causa sepsis primaria en algunos individuos inmunodeficientes. *V. parahaemolyticus* ocasiona casos aislados e infección de heridas e incisiones y otitis, y casos todavía más raros de sepsis.

ESPECIES RELACIONADAS PREDOMINANTEMENTE CON TRASTORNOS GASTROINTESTINALES

V. parahaemolyticus. Esta cepa, que tiene una gran distribución en entornos marinos, prolifera en concentraciones salinas de incluso 8 a 10%. En un principio se pensó que había intervenido en casos de enteritis en Japón, en 1953 y, según un estudio, ocasionó 24% de los casos notificados, una cifra que puede atribuirse a la práctica japonesa frecuente de ingerir productos marinos crudos. Desde esa fecha se ha identificado a *V. parahaemolyticus* como un patógeno intestinal importante en muchas regiones del planeta. En Estados Unidos, algunos brotes de diarrea de origen extrahospitalario causados por ese microorganismo se han atribuido al consumo de mariscos mal cocidos o manipulados de manera impropia, o de otros alimentos contaminados con agua de mar. Desde mediados del decenio de 1990, la incidencia de infecciones por *V. parahaemolyticus* ha aumentado en varios países, incluido Estados Unidos. Tal aumento ha dependido de los serotipos O3:K6, O4:K68 y O1:K no tipificable, que guardan relación genética mutua. La capacidad enteropatógena de *V. parahaemolyticus* guarda estrecha relación con su capacidad de originar hemólisis en el medio de agar de Wagatsuma (*fenómeno de Kanagawa*). Si bien no se ha esclarecido todavía el mecanismo por el cual el microorganismo produce diarrea, la secuencia de genoma de *V. parahaemolyticus* contiene una isla de patogenicidad, un grupo de genes relacionados con probable virulencia. Se

CUADRO 149-3 CARACTERÍSTICAS DE ALGUNOS VIBRIOS QUE NO PRODUCEN CÓLERA

Microorganismo	Vehículo o actividad	Persona de riesgo	Síndrome
V. parahaemolyticus	Marisco, agua de mar	Normal	Gastroenteritis
	Agua de mar	Normal	Infección de las heridas
V. cholerae no O1	Marisco, viajes	Normal	Gastroenteritis
	Agua de mar	Normal	Infección de las heridas, otitis media
V. vulnificus	Marisco	Inmunodeprimido[a]	Sepsis, celulitis secundaria
	Agua de mar	Normal	Infección de las heridas, celulitis
V. alginolyticus	Agua de mar	Normal	Infección de las heridas, celulitis, otitis
	Agua de mar	Quemaduras, hospedadores inmunodeprimidos	Sepsis

[a] En particular hepatopatía o hemocromatosis.
Fuente: cuadro 161-3 en *Harrison's Principles of Internal Medicine,* 14a edición.

considerará *V. parahaemolyticus* como una posible causa en todos los casos de diarrea que se pueden relacionar epidemiológicamente con el consumo de mariscos o con el mar en sí.

Las infecciones por *V. parahaemolyticus* originan dos cuadros gastrointestinales diferentes en su presentación inicial. El más común de esos cuadros (que comprende casi todos los casos en Estados Unidos) se caracteriza por diarrea acuosa, que suele aparecer junto con cólicos abdominales, náusea y vómito y que en alrededor de 25% de los pacientes se acompaña también de fiebre y escalofríos. Después de un periodo de incubación que va de 4 h a cuatro días, aparecen los síntomas, que persisten tres días en promedio. La disentería, que es el cuadro inicial menos frecuente, se caracteriza por cólicos abdominales intensos, náusea, vómito y expulsión de heces con sangre o moco.

La mayor parte de los casos de enfermedades gastrointestinales causadas por *V. parahaemolyticus*, independientemente del cuadro inicial, ceden por sí solos y no necesitan antimicrobianos ni hospitalización. Sólo en casos raros el enfermo muere. Las infecciones graves se vinculan con enfermedades primarias como diabetes, hepatopatía preexistente, estados de sobrecarga de hierro o inmunodepresión. El caso esporádico de un paciente grave debe tratarse con soluciones de reposición y antibióticos, de la manera descrita en el cólera.

***Vibrio cholerae* no O1.** Este microorganismo es muy heterogéneo y prácticamente idéntico a *V. cholerae* O1 según los métodos bioquímicos corrientes, pero no aglutina en el antisuero O1. Las cepas que no son O1 han originado algunos brotes perfectamente estudiados de gastroenteritis de origen alimentario y han ocasionado casos esporádicos de otitis media, infección de heridas e incisiones y bacteriemia. A semejanza de otros vibriones, *V. cholerae* no O1 está distribuido ampliamente en los entornos marinos. En muchas de estas situaciones, los casos identificados en Estados Unidos se han vinculado con el consumo de ostras (ostiones) crudas o con un viaje reciente, característicamente a México. El amplio espectro clínico de la enfermedad diarreica causada por tales microorganismos quizá proviene de sus atributos de virulencia heterogénea propia del grupo. Aunque técnicamente es un *Vibrio* no O1, *Vibrio cholerae* O139 Bengala no se clasifica en este grupo porque éste sí puede causar cólera epidémico.

En Estados Unidos, aproximadamente 50% de todos los microorganismos *V. cholerae* no O1 aislados provienen de muestras de heces. El periodo habitual de incubación en caso de gastroenteritis por tales microorganismos es menor de dos días y el cuadro clínico dura dos a siete días. El individuo puede tener abundantes excreciones acuosas, o sus heces estar parcialmente formadas, ser menos voluminosas y mostrar sangre o moco. La diarrea origina deshidratación profunda. Muchos casos presentan cólicos abdominales, náusea, vómito y fiebre. A semejanza de los enfermos de cólera, los individuos gravemente deshidratados deben recibir soluciones orales o intravenosas; no se ha definido la utilidad de los antibióticos.

Las infecciones extraintestinales por *V. cholerae* no O1 por lo común aparecen después de la exposición a agua de mar, sea por motivos ocupacionales o recreativos. Cerca de 10% de *V. cholerae* no O1 aislados provienen de casos de infección de heridas o incisiones; 10%, de casos de otitis media, y 20% de casos de bacteriemia (que particularmente muestra propensión a aparecer en individuos con hepatopatías). Las infecciones extraintestinales deben tratarse con antibióticos. Son escasos los datos para orientar en la selección de dichos agentes y sus dosis, pero muchas de las cepas son sensibles *in vitro* a tetraciclinas, ciprofloxacina y cefalosporinas de la tercera generación.

ESPECIES QUE ORIGINAN PREDOMINANTEMENTE INFECCIÓN DE PARTES BLANDAS O BACTERIEMIA

(Véase también el cap. 119)

Vibrio vulnificus. El vibrión en cuestión es la causa más frecuente de infecciones graves por el género *Vibrio* en Estados Unidos. A semejanza de muchos vibriones, dicho microorganismo prolifera en los meses cálidos del verano y para multiplicarse necesita un entorno salino. En este país, las infecciones en los seres humanos suelen aparecer en los estados costeros entre mayo y octubre y afectan con mayor frecuencia a varones mayores de 40 años de edad. Se ha vinculado inequívocamente a *V. vulnificus* con dos síndromes diferentes: sepsis primaria, que suele afectar a individuos con alguna hepatopatía primaria, e infección primaria de heridas e incisiones que por lo común ataca individuos sin alguna enfermedad primaria. Algunos autores han sugerido que *V. vulnificus* también causa gastroenteritis, independiente de otras manifestaciones clínicas. *V. vulnificus* posee diversos atributos de virulencia que incluyen una cápsula que le confiere resistencia a la fagocitosis, y a la actividad bactericida del suero humano, y también una citolisina. La virulencia del microorganismo, que se mide como 50% de la dosis letal en ratones, aumenta en grado considerable en casos de sobrecarga de hierro; la observación anterior es compatible con la propensión que tiene *V. vulnificus* de infectar a las personas con hemocromatosis.

La sepsis primaria suele aparecer en individuos cirróticos o con hemocromatosis. Sin embargo, la bacteriemia por *V. vulnificus* también puede afectar a personas con trastornos hematopoyéticos o insuficiencia renal crónica; a aquéllas que utilizan fármacos inmunosupresores o consumen bebidas alcohólicas, o (en casos raros) a individuos sin alguna enfermedad primaria identificada. Después de un periodo medio de incubación de 16 h, aparecen malestar generalizado, escalofríos, fiebre y postración. Se ha observado que 33% de los pacientes terminan por mostrar hipotensión, que suele manifestarse desde la hospitalización. En casi todos los casos aparecen manifestaciones cutáneas (por lo común en 36 h a partir del comienzo) y abarcan, de manera característica, las extremidades (las pélvicas con mayor frecuencia que las escapulares). En una sucesión frecuente, después de las zonas eritematosas aparecen equimosis, vesículas y ampollas. De hecho, la aparición de sepsis y las lesiones ampollosas de la piel sugieren el diagnóstico en situaciones apropiadas. También se identifican a veces necrosis y esfacelo. En los estudios de laboratorio se identifica leucopenia con mayor frecuencia que la leucocitosis, trombocitopenia y mayores niveles de productos de degradación de fibrina. Se ha podido cultivar *V. vulnificus* de la sangre o de lesiones cutáneas. La tasa de mortalidad se acerca a 50% y muchos de los individuos que fallecen lo hacen por la septicemia incontrolable. Por tal razón, es de máxima importancia el tratamiento inmediato, que debe incluir antibioticoterapia sobre bases empíricas, desbridamiento intensivo y medidas de apoyo general. *V. vulnificus* es sensible *in vitro* a diversos antibióticos, incluidos tetraciclinas, fluoroquinolonas y cefalosporinas de tercera generación. Los datos obtenidos de modelos animales sugieren que para combatir la septicemia por *V. vulnificus* debe utilizarse una fluoroquinolona o la combinación de minociclina y cefotaxima.

V. vulnificus puede infectar heridas o incisiones recientes o antiguas que se pongan en contacto con agua marina; es posible que el individuo haya tenido (o no) alguna enfermedad primaria. Después de un lapso de incubación breve (4 h a cuatro días; media, 12 h) comienza la enfermedad, con signos como hinchazón, eritema y, en muchos pacientes, dolor intenso alrededor de la herida. Después de esos signos y síntomas aparece celulitis, que se propaga pronto y a veces se acompaña de lesiones vesiculosas, ampollosas o necróticas. Pocas veces hay siembra metastásica de la infección. Muchos de los enfermos tienen fiebre y leucocitosis. Se puede cultivar *V. vulnificus* de las lesiones de piel, y a veces de la sangre. La cura suele conseguirse mediante antibioticoterapia y desbridamiento inmediato.

Vibrio alginolyticus. Esta especie se identificó por primera vez como patógeno humano en 1973 y en la actualidad se sabe que provoca infecciones ocasionales en las heridas, oídos y ojos. Es el vibrión con mayor tolerancia a la sal, ya que puede crecer en concentraciones salinas superiores a 10%. La mayor parte de las cepas clínicas proceden de heridas sobreinfectadas, posiblemente por contaminación en la playa. La gravedad de la infección es variable, pero el proceso no suele ser grave y responde adecuadamente a los antibióticos y al drenaje. Se han descrito algunos casos de otitis externa, otitis media o conjuntivitis. El tratamiento con tetraciclina suele conseguir la curación. *V. alginolyticus* representa una causa rara de bacteriemia en el hospedador inmunodeprimido.

Agradecimiento

Los autores reconocen con agradecimiento las valiosas aportaciones del doctor Robert Deresiewicz, coautor del presente capítulo en la 14a edición de este tratado.

LECTURAS ADICIONALES

Lucas MES et al: Effectiveness of mass oral cholera vaccination in Beira, Mozambique. N Engl J Med 352:757, 2005

Sack DA et al: Cholera. Lancet 363:223, 2004

Saha D et al: Single-dose azithromycin for the treatment of cholera in adults. N Engl J Med 354:2452, 2006

Tang HJ et al: In vitro and in vivo activities of newer fluoroquinolones against *Vibrio vulnificus.* Antimicrob Agents Chemother 46:3580, 2002

World Health Organization: *The Treatment of Diarrhoea: A Manual for Physicians and Other Senior Health Workers.* Geneva, World Health Organization, 2005 (*www.who.int/child-adolescent-health/New_Publications/CHILD_HEALTH/ISBN_92_4_159318_0.pdf*)

———: Cholera, 2004. Wkly Epidemiol Rec 80:261, 2005 *(www.who.int/wer)*

150 Brucelosis

Michael J. Corbel, Nicholas J. Beeching

DEFINICIÓN

La brucelosis es una zoonosis bacteriana transmitida en forma directa o indirecta a los seres humanos por los animales infectados, en particular rumiantes y cerdos domésticos. Desde hace tiempo su nombre coloquial ha sido de *fiebre ondulante*, por su carácter remitente. Muestra una distribución mundial, salvo unos cuantos países donde fue erradicada de los reservorios animales. El cuadro inicial suele ser de una enfermedad febril aguda, pero sus manifestaciones clínicas suelen ser muy heterogéneas y no hay un signo patognomónico que oriente el diagnóstico. Por tal razón, el diagnóstico clínico debe ser reforzado por los resultados de estudios bacteriológicos o serológicos.

AGENTE CAUSAL

La brucelosis humana se debe a cepas de *Brucella*, género bacteriano que, según la información genética, abarca una sola especie, que es *Brucella melitensis*, con diversas variantes biológicas que muestran preferencias por hospedadores particulares. En fechas recientes, este punto de vista se ha puesto en duda con base en las diferencias detalladas en la estructura cromosómica y las preferencias del hospedador. Esta clasificación tradicional en especies *nomen* (con denominación) se ve favorecida tanto por las diferencias y por su esquema de clasificación que refleja de manera estrecha los modelos epidemiológicos de la infección. El sistema nomen identifica *B. melitensis* como la principal causa de enfermedad sintomática en seres humanos y para las cuales el principal origen son las ovejas, cabras y camellos; *B. abortus* suele adquirirse del ganado o de los búfalos; *B. suis* de los cerdos, pero existe una variedad enzoótica en renos y caribúes y en otros roedores; *B. canis* suele adquirirse más a menudo de perros; *B. ovis* causa enfermedad reproductiva en ovejas; *B. neotomae* es específica para roedores del desierto, y no tienen implicaciones claras en la enfermedad en seres humanos. Se han aislado otras brucelas en mamíferos marinos, y se han propuesto dos nuevas especies nomen, *B. cetaceae* y *B. pinnipediae*. Se ha descrito al menos un caso de estas especies propuestas en seres humanos, corroborada por laboratorio, y se han reportado casos de aparente infección natural. Las infecciones en mamíferos marinos parecen estar diseminadas y, por tanto, pueden identificarse la mayor parte de los casos de infección zoonótica.

Las brucelas son bacilos (o cocobacilos) no esporulados ni encapsulados, gramnegativos y pequeños. Proliferan en medio aerobio con peptona como sustancia base, incubados a 37°C; la proliferación de algunas especies es estimulada por la adición de CO_2 suplementario. *In vivo*, las brucelas se comportan como parásitos intracelulares facultativos. Son sensibles a la luz solar, la radiación ionizante y las temperaturas moderadas; se destruyen con la ebullición y la pasteurización, aunque son resistentes a la congelación y al secado (liofilización). Su resistencia al secado hace que sean estables en aerosol y ello facilita su transmisión por el aire. Las brucelas sobreviven incluso dos meses en quesos tiernos de leche de cabra u oveja; como mínimo, seis semanas en la tierra seca contaminada de orina, secreción vaginal o tejidos placentarios o fetales infectados y como mínimo seis meses en tierra húmeda o estiércol líquido conservado en un medio frío y oscuro. Las bacterias son destruidas fácilmente por diversos desinfectantes de uso común, si se usan en circunstancias óptimas, pero posiblemente sean mucho más resistentes a bajas temperaturas o en presencia de contaminación orgánica intensa.

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

La brucelosis es una zoonosis cuya aparición guarda íntima relación con su prevalencia en los animales domésticos. La prevalencia global real de la brucelosis en humanos no se conoce, por la imprecisión del diagnóstico y la inadecuación de los sistemas de notificación y vigilancia de muchos países. Incluso en países desarrollados, su verdadera incidencia pudiera ser 10 a 20 veces mayor que las cifras notificadas. La brucelosis de bovinos ha sido el punto central de programas de erradicación en muchas zonas del mundo y ya no se observa en poblaciones ganaderas de Australia, Nueva Zelanda, Bulgaria, Canadá, Chipre, Gran Bretaña (incluidas las islas del Canal de la Mancha), Japón, Luxemburgo, Rumania, los países de la Península Escandinava, Suiza, y las Repúblicas Checa y Eslovaca. Su incidencia en ganado vacuno ha disminuido a un nivel muy bajo en Estados Unidos y en la mayor parte de los países de Europa occidental, con un cuadro muy diverso en otras zonas del mundo. Se han señalado datos de que ha resurgido moderadamente la enfermedad en el ganado bovino de la porción oriental de Europa después de los cambios económicos experimentados en años recientes, y también han ocurrido nuevos brotes en Irlanda. Los intentos para erradicar la infección por *B. melitensis* en poblaciones de ovejas y cabras no han tenido resultados tan provechosos. Dichos intentos han dependido fundamentalmente de programas de vacunación, que han fluctuado con los cambios en las situaciones económicas y políticas. En algunos países, como Israel, *B. melitensis* ha causado brotes graves en el ganado vacuno. La infección por *B. melitensis* representa aún un grave problema de salud pública en países de la Cuenca Mediterránea, en las zonas occidental, central y sur de Asia y en parte de África y América del Sur y Central.

La brucelosis humana suele vincularse con la exposición ocupacional o doméstica a animales infectados o sus productos. Entre las personas expuestas ocupacionalmente a la infección están los granjeros, ovejeros y cabreros, veterinarios y trabajadores de mataderos y plantas transformadoras de productos cárnicos en áreas endémicas. También están expuestos al peligro de contraer la enfermedad los miembros de la familia (incluidos niños) de las personas que intervienen en la cría de animales, aunque suele ser difícil diferenciar las infecciones de origen alimentario de la contaminación ambiental en esas circunstancias. También están en peligro las personas que trabajan en laboratorios y que participan en la manipulación de cultivos o muestras infectadas. Los viajeros y habitantes de urbes suelen contagiarse de la infección por el consumo de alimentos contaminados. En países que han erradicado la enfermedad, los casos nuevos por lo común provienen del contagio en países extranjeros. Los alimentos a los que se ha atribuido con mayor frecuencia el contagio son los productos lácteos, en particular los quesos tiernos, la leche no pasteurizada y los helados de leche; la carne y la médula ósea crudas pueden ser el punto de partida de la infección, aunque en circunstancias excepcionales. Ha habido informes de casos de infección por contacto con productos cosméticos que contenían materiales fetales infectados. La transmisión de una persona a otra es muy rara y también lo es la infección por sangre o tejidos donados. La brucelosis es una infección intracelular crónica, pero no existe evidencia de incremento de la prevalencia o gravedad entre individuos con infección por VIH, estados de inmunodeficiencia o inmunodepresión u otras causas.

La brucelosis puede adquirirse por ingestión, inhalación o exposición percutánea o a través de las mucosas. La inyección accidental de cepas vivas de vacunas de *B. abortus* (19 y RB51) y *B. melitensis* (Rev 1) pueden causar enfermedad. *B. melitensis* y *B. suis* han sido desarrolladas como armas biológicas por varios países y pueden explotarse con fines de bioterrorismo (cap. 214). Esta posibilidad debe hacer que se tenga en mente la posibilidad de un evento epidémico súbito inexplicado.

INMUNIDAD Y PATOGENIA

La exposición a brucelosis desencadena respuestas inmunitarias humoral y celular. Los mecanismos de protección inmunitaria contra la brucelosis en el ser humano parecen ser similares a los documentados en laboratorios con animales. La respuesta de infección y su resultado se ven influidos por la virulencia, fase y especie de la cepa infectante. Se han reportado diferencias entre *B. abortus* y *B. suis* en los modos de penetración celular, compartimentación y procesamiento. Los anticuerpos favorecen la eliminación de las brucelas extracelulares por su acción bactericida y al facilitar de la fagocitosis por polimorfonucleares y fagocitos mononucleares; no obstante, los anticuerpos solos no pueden erradicar la infección. Los microorganismos son captados por macrófagos y otras células y pueden establecer infección intracelular persistente. Las células diana son los macrófagos, y los mecanismos bacterianos para suprimir la destrucción intracelular y la apoptosis producen poblaciones intracelulares muy grandes. Las bacterias que sufren opsonización son sometidas a fagocitosis activa por los neutrófilos y por monocitos. En éstas y en otras células, la unión inicial toma lugar a través de receptores específicos, lo que incluye Fc, C3, fibronectina y proteínas transportadoras de manosa. Las bacterias que sufren opsonización desencadenan un estallido oxidativo en el interior de los fagocitos. Las bacterias que no sufrieron opsonización presentan internalización a través de receptores similares, pero con una eficiencia mucho menor. Las cepas lisas entran a las células del hospedador a través de vías lipídicas. Los lipopolisacáridos (LPS), el glucano cíclico beta y tal vez la proteína de invasión-unión (IalB) participan en este proceso. El factor de necrosis tumoral alfa (*tumor necrosis factor-alpha*, TNF-α) que se produce en etapas tempranas de la infección, estimula a los linfocitos citotóxicos y activa

los macrófagos, lo que puede destruir a las brucelas intracelulares (tal vez a través de la producción de oxígeno reactivo e intermediarios de nitrógeno) y puede eliminar la infección. Sin embargo, las *Brucella,* virulentas pueden suprimir la respuesta de TNF-α y el control de la infección en esta situación depende de la activación de macrófagos y de interferón gamma (IFN-γ). Las citocinas, como la interleucina (IL) 12, favorecen la producción de IFN-γ, lo que desencadena respuestas de tipo T_H1 y estimula la activación de los macrófagos. Las citocinas inflamatorias, incluidas IL-4, IL-6 e IL-10 debilitan la respuesta protectora. Como ocurre con otros tipos de infección intracelular, se supone que la réplica inicial de las brucelas acaece dentro de las células de los ganglios linfáticos que drenan la linfa del punto de entrada. La propagación hematógena ulterior puede originar una infección localizada crónica en cualquier sitio del cuerpo, aunque los afectados con mayor frecuencia son el sistema reticuloendotelial, los tejidos musculoesqueléticos y las vías genitourinarias. En la brucelosis aparecen respuestas inflamatorias aguda y crónica y la reacción hística local puede incluir la formación de granulomas, con necrosis y caseificación o sin ellas. También pueden surgir abscesos, especialmente en la forma localizada crónica.

No se han definido con exactitud los factores que rigen la patogenia de *Brucella* y no se conocen en detalle los mecanismos que originan las manifestaciones de la enfermedad. La estrategia de supervivencia de los microorganismos gira alrededor de fenómenos que les permiten persistir dentro de los monocitos. El lipopolisacárido de *Brucella* (forma lisa), que posee una composición peculiar de cadena O, tiene actividad de endotoxina e interviene decisivamente en la capacidad pirógena y también en la resistencia a la fagocitosis y la destrucción en suero en el hospedador no inmune. Se cree que los lipopolisacáridos participan en la supresión de la fusión de fagosoma-lisosoma y desvían a las bacterias internalizadas hacia vacuolas ubicadas en el retículo endoplásmico, donde se lleva cabo la replicación intracelular. No se han aislado exotoxinas específicas, pero se ha identificado un tipo de sistema de secreción IV (VirB) que regula la supervivencia y el tránsito intracelulares. Con *B. abortus* este sistema se activa por vía extracelular, pero en *B. suis* se activa (por el pH bajo) sólo durante el crecimiento intracelular. *Brucella* produce proteínas estables al ácido que facilitan la supervivencia del microorganismo en los fagosomas y puede favorecer su resistencia a los intermediarios de oxígeno reactivo. Las brucelas virulentas son resistentes a las defensinas y generan una dismutasa de superóxido de Cu-Zn que intensifica la resistencia a la acción de productos reactivos intermedios de oxígeno.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La brucelosis casi siempre origina fiebre, que puede acompañarse de sudación profusa, especialmente por la noche. En áreas endémicas, la enfermedad es difícil de diferenciar de otras muchas que causan fiebre. Sin embargo, dos manifestaciones identificadas en el siglo XIX han permitido diferenciar la brucelosis de otras fiebres tropicales como la tifoidea y el paludismo: 1) sin tratamiento, la fiebre de la brucelosis sigue un perfil ondulante que persiste semanas, antes de comenzar el periodo afebril, que puede ir seguido de recaídas, y 2) la fiebre de la brucelosis se acompaña de signos y síntomas musculoesqueléticos en aproximadamente la mitad de los pacientes.

Los síndromes clínicos causados por las diferentes especies (según la especie biológica afectada) son similares, aunque *B. melitensis* tiende a originar un cuadro inicial más agudo y agresivo y *B. suis* induce abscesos localizados. Las infecciones por *B. abortus* pueden tener un comienzo más insidioso, y con mayor facilidad se tornan crónicas.

El periodo de incubación varía de una semana a varios meses y la fiebre y otros síntomas pueden comenzar de manera repentina o insidiosa. Además de la fiebre y la hiperhidrosis hay apatía y fatiga cada vez más intensas; pérdida del apetito y del peso y un cuadro inespecífico de mialgias, cefaleas y escalofríos. De una forma general, el cuadro inicial de la brucelosis sigue tres perfiles: enfermedad febril que se asemeja a la fiebre tifoidea, aunque menos intensa; fiebre con monoartritis aguda, normalmente en cadera o rodilla en niños de corta edad; o fiebres de larga duración, postración y lumbalgia o coxalgia en ancianos. En una zona endémica (como sería gran parte del Medio Oriente), cabría pensar en la posibilidad de brucelosis en toda persona con fiebre y dificultad para la ambulación que acude a la clínica, mientras no se demuestre lo contrario.

Entre los datos que orientan al diagnóstico en la anamnesis están los viajes a un área endémica, el empleo en un laboratorio de microbiología diagnóstica, el consumo de leche no pasteurizada o sus productos (como serían quesos tiernos), el contacto con animales y, en un entorno endémico, el antecedente de un trastorno similar en la familia (en casi la mitad de los casos).

CUADRO 150-1 DIFERENCIACIÓN DE LA BRUCELOSIS Y LA TUBERCULOSIS EN LAS RADIOGRAFÍAS DE LA COLUMNA

	Brucelosis	Tuberculosis
Localización	Zona lumbar y otras	Zona dorsolumbar
Vértebras	Múltiples o vecinas	Vecinas
Disquitis	Tardía	Temprana
Cuerpo vertebral	Intacto hasta etapa tardía	Desde el comienzo se pierden los contornos morfológicos
Compresión del conducto raquídeo	Rara	Frecuente
Epifisitis	Anterosuperior (signo de Pom)	General: regiones superior, o inferior del disco, central o subperióstica
Osteofitos	Anterolateral (pico de loro)	Poco común
Deformidades	Pocas veces hay deformidad en cuña	Contornos cuneiformes anteriores, giba
Recuperación	Esclerosis, todo el cuerpo vertebral	Variable
Absceso paravertebral	Pequeños y localizados	Pérdida común y circunscrita, apófisis transversa
Absceso del psoas	Raro	Más probable

En la mayoría de los enfermos se advierten signos focales y los más comunes son dolor musculoesquelético y signos físicos en las zonas periférica y axil del esqueleto (40% aproximadamente de los casos). La osteomielitis por lo común afecta a las vértebras lumbares y dorsales inferiores (torácicas) y no a las vértebras cervicales y dorsales superiores. Las articulaciones individuales más afectadas por la artritis séptica son las rodillas, las caderas, las sacroiliacas, los hombros y las esternoclaviculares y el cuadro característico puede ser de monoartritis o poliartritis. También puede acompañar a la artritis séptica una osteomielitis.

Además de las causas usuales de la osteomielitis vertebral o la artritis séptica, la entidad más importante por incluir en el diagnóstico diferencial es la tuberculosis. El aspecto mencionado tiene una enorme trascendencia en la estrategia terapéutica y en el pronóstico, ya que algunos antimicrobianos usados contra la brucelosis también se utilizan como antifímicos. La artritis séptica en la brucelosis evoluciona lentamente y comienza con pequeñas erosiones pericapsulares. En las vértebras, las erosiones anteriores de la lámina terminal superior suelen ser los primeros signos, para terminar con afección y esclerosis de toda la vértebra. A la postre surgen osteofitos anteriores, pero son raras la destrucción de las vértebras o la compresión de la médula espinal, que suelen sugerir la presencia de tuberculosis **(cuadro 150-1)**.

Otros órganos o sistemas pueden verse afectados en una forma que podría sugerir fiebre tifoidea (salmonelosis). En promedio, 25% de los enfermos tienen tos seca, con escasos cambios identificables en las radiografías de tórax, aunque puede haber neumonía, empiema, adenopatía intratorácica o abscesos pulmonares. Se sabe que 25% de los pacientes tienen hepatoesplenomegalia y 10 a 20%, linfadenopatía notable; el diagnóstico diferencial comprende una fiebre glandular similar a la causada por el virus de Epstein-Barr, *Toxoplasma* o el citomegalovirus; la infección por VIH y la tuberculosis. Hasta 10% de los varones tienen orquiepididimitis aguda, que debe diferenciarse de la causada por parotiditis o de problemas quirúrgicos, como la torsión. También pueden producirse prostatitis, inflamación de las vesículas seminales, salpingitis y pielonefritis. En embarazadas infectadas hay una mayor incidencia de pérdida fetal, aunque no se ha descrito capacidad teratógena de las brucelas y su tendencia a ocasionar abortos es mucho menos intensa en los seres humanos que en los animales.

A menudo se afecta el sistema nervioso y sobrevienen depresión y letargo, cuya intensidad quizá no adviertan plenamente el paciente ni el médico, sino hasta después del tratamiento. Una proporción pequeña de enfermos sufre meningoencefalitis linfocítica, que remeda a la tuberculosis del sistema nervioso o trastornos no infecciosos y que puede complicarse por abscesos intracerebrales, alteración de diversos pares craneales y rotura de aneurismas micóticos.

En cerca de 1% de los pacientes surge endocarditis, que con gran frecuencia afecta a la válvula aórtica (natural o protésica). Cualquier área corporal puede verse afectada por abscesos metastásicos o inflamación, y suele haber predilección por las mamas en la mujer y la glándula tiroides. Pocas veces surgen

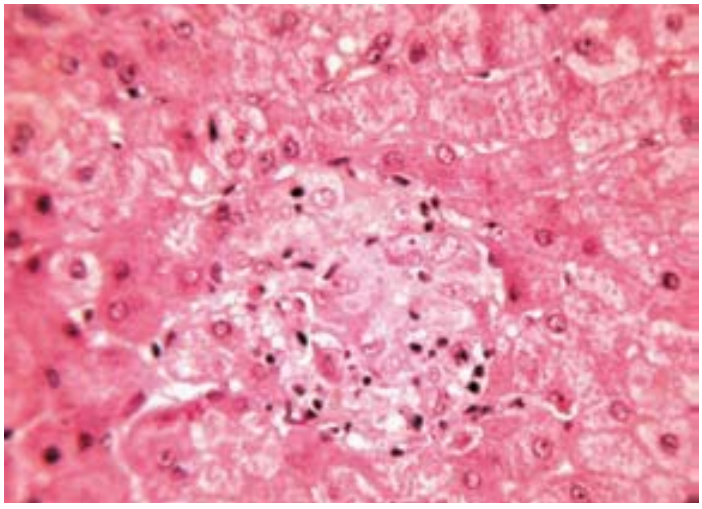

FIGURA 150-1. Muestra de biopsia hepática de un paciente con brucelosis, donde se observa un granuloma no caseoso. [*Con autorización de Mandell's Atlas of Infectious Diseases, Vol II, in DL Stevens (ed): Skin, Soft Tissue, Bone and Joint Infections, fig. 5-9.*]

maculopápulas inespecíficas y otras manifestaciones cutáneas y rara vez las percibe el paciente, incluso si están presentes.

DIAGNÓSTICO

El cuadro clínico de la brucelosis no es patognomónico y por ello el diagnóstico debe basarse en el antecedente de una posible exposición, un cuadro inicial compatible con la enfermedad y el respaldo de los datos obtenidos en estudios de laboratorio. La bioquímica habitual suele mantenerse dentro de límites normales, aunque puede haber un aumento de los niveles séricos de enzimas hepáticas y de la bilirrubina. El recuento de leucocitos en sangre periférica suele ser normal o bajo, con linfocitosis relativa. A veces se describe anemia leve. También pueden surgir trombocitopenia y coagulación intravascular diseminada con una elevación de los niveles de los productos de degradación del fibrinógeno. Por lo regular, son normales la velocidad de eritrosedimentación y el nivel de proteína C reactiva, pero pueden aumentar.

En líquidos corporales, como el cefalorraquídeo (LCR) o el sinovial, son comunes la linfocitosis y los bajos niveles de glucosa. Es imposible utilizar el incremento de los niveles de desaminasa de adenosina en el LCR para diferenciar el trastorno de la meningitis tuberculosa, porque también aparece en la brucelosis. Las muestras de tejido, como ganglios linfáticos o hígado, para biopsia pueden mostrar granulomas no caseosos (**fig. 150-1**) sin bacilos ácido-alcohol-resistentes. En la brucelosis, los signos radiológicos de afección ósea surgen tardíamente y son mucho más sutiles que los de la tuberculosis o la artritis séptica de otro origen, con menor destrucción de huesos y articulaciones. La gammagrafía con radioisótopos es más sensible que las radiografías simples y sigue generando resultados positivos mucho después de que el tratamiento erradique la enfermedad.

El aislamiento de brucelas de sangre, LCR, médula ósea o líquido sinovial o de material aspirado de tejidos o muestras para biopsia es definitivo, y en 50 a 70% de los enfermos los intentos de aislamiento de los gérmenes suelen resultar fructíferos. Los cultivos duplicados (en aire y en CO_2 al 10%, respectivamente) deben incubarse hasta por seis semanas. La concentración y la lisis de células de la capa leucocítica antes del cultivo pueden mejorar la cifra de aislamiento de los gérmenes. Los cultivos en sistemas modernos no radiométricos o de señales (como Bactec) se tornan positivos en siete a 10 días, pero deben conservarse como mínimo tres semanas antes de dictaminar que los resultados son negativos. Los cultivos deben ser manipulados bajo condiciones apropiadas para patógenos peligrosos. Especies de *Brucella* pueden confundirse con *Agrobacterium*, *Ochrobactrum* o *Psychrobacter* (*Moraxella*) *phenylpyruvicus* mediante las galerías de identificación que se utilizan con frecuencia para el diagnóstico en el laboratorio.

Las reacciones en cadena de la polimerasa (*polymerase chain reaction*, PCR) realizadas en sangre periférica tienen el enorme potencial de detectar bacteriemia, predecir la recaída y excluir "brucelosis crónica". Tal vez PCR sea más sensible y mucho más rápida que los hemocultivos, y no conlleva el riesgo biológico que imponen los cultivos. Las técnicas de amplificación de ácidos nucleicos se utilizan en gran medida hoy en día, aunque no se han adoptado procedimientos estandarizados. Los preparadores para la región espaciadora entre los genes que codifican el RNA ribosómico de las fracciones 16S y 23S *(rrs-rrl)*, la proteína de membrana externa Omp2 (*outer-membrane protein*), la secuencia de inserción *IS711* y la proteína BCSP31 son sensibles y específicos. La sangre y otros tejidos son las muestras más apropiadas para análisis.

El estudio serológico suele aportar los únicos datos positivos de laboratorio en la brucelosis. En la infección aguda aparecen tempranamente anticuerpos de tipo IgM y poco después surgen anticuerpos de tipo IgG e IgA. Todos ellos muestran actividad en los estudios de aglutinación, sea en métodos realizados en tubo, placa o microaglutinación. En esta etapa, la mayoría de los enfermos tienen aglutininas detectables. Conforme evoluciona la enfermedad disminuyen los niveles de IgM y cambian la avidez y la distribución de subclases de IgG e IgA. Como resultado, disminuyen o se hacen indetectables los títulos de aglutininas. Sin embargo, si se usan otras pruebas podrán identificarse los anticuerpos, y entre ellas están la prueba de fijación de complemento, la de antiglobulinas de Coombs y la de inmunoadsorbente ligado a enzimas. No se ha establecido una cifra límite clara en cuanto a un título considerado como diagnóstico. Más bien, los resultados serológicos deben interpretarse en el contexto del antecedente de exposición y el cuadro clínico inicial. En zonas endémicas o en situaciones con posible exposición ocupacional se consideran con certeza diagnóstica los títulos de aglutininas 1:320 a 1:640; en zonas no endémicas se considera significativo el título ≥1:160. Al repetir los estudios después de dos a cuatro semanas se puede demostrar que han aumentado los títulos.

En casi todos los centros, el método de aglutinación corriente (*standard agglutination test*, SAT) sigue siendo el elemento básico para el diagnóstico serológico, aunque algunos investigadores confían más en la prueba del rosa de Bengala, que no ha sido totalmente validada para el diagnóstico en seres humanos. Las tiras reactivas que detectan IgM contra *Brucella* son útiles para el diagnóstico de infecciones agudas, pero son menos sensibles cuando los síntomas han durado varios meses. En una situación endémica, >90% de los individuos con bacteriemia aguda tienen títulos de SAT de 1:320, como mínimo.

Todos los estudios convencionales que utilizan células "lisas" de *B. abortus* como antígeno permiten detectar anticuerpos contra la cadena O de lipopolisacáridos de *Brucella* (que es el antígeno dominante). Se observan reacciones cruzadas entre *B. abortus* y *B. melitensis* y *B. suis*, razón por la cual no tiene beneficio alguno duplicar las pruebas con los antígenos de estas últimas. También surgen reacciones cruzadas con las cadenas O de otras bacterias gramnegativas, como *Escherichia coli* O157, *Francisella tularensis*, *Salmonella enterica* grupo N, *Stenotrophomonas maltophilia* y *Vibrio cholerae*. No se observan reacciones cruzadas entre los antígenos de superficie de cepas rugosas de *Brucella* como serían *B. canis* o *B. ovis*; los métodos serológicos para estas especies deben utilizar un antígeno específicamente preparado de una o de otra. Casi todos los antígenos proteínicos son compartidos por todas las cepas de *Brucella* y algunos son también comunes con especies de *Ochrobactrum*. Los análisis de inmunotransferencia contra extractos proteínicos se han recomendado para el diagnóstico diferencial, pero no son un procedimiento que haya sido validado.

Rx BRUCELOSIS

Los objetivos generales de la terapia antimicrobiana contra la brucelosis son combatir la infección actual, aplacar sus síntomas y evitar recidivas. Los trastornos circunscritos pueden obligar a intervenciones quirúrgicas junto a la antibioticoterapia más duradera y personalizada en cada caso. Además de que siempre hay que descartar la posibilidad de tuberculosis (o para evitar la aparición de resistencia), el régimen debe ser personalizado, bien para descartar específicamente la monoterapia con un agente activo contra la tuberculosis (como la rifampicina) o bien para incluir un régimen antituberculoso completo.

La experiencia inicial con la estreptomicina como monoterapia contra la brucelosis indicó que era frecuente la reaparición de la enfermedad y desde entonces se tornó la norma usar dos fármacos, como tetraciclinas; sigue siendo la combinación más eficaz, pero cabe recurrir a otros esquemas (alternativos) y las opciones dependen de las normas locales o nacionales en cuanto al empleo de rifampicina para tratar una infección no causada por micobacterias. La eficacia antimicrobiana por lo general puede predecirse con pruebas *in vitro*; sin embargo, el uso de fluoroquinolonas es tema de controversia pese a la buena actividad *in vitro* y penetración a los leucocitos de la mayor parte de los fármacos de este grupo. El pH bajo en el interior de las vacuolas probablemente sea un factor para el bajo desempeño de estos fármacos.

En el caso de adultos con brucelosis aguda diseminada (que ha durado menos de un mes) se necesita un ciclo terapéutico de seis semanas, que incorpore como mínimo dos antimicrobianos. La enfermedad compleja o local obliga a tres meses de tratamiento o más. El cumplimiento del régimen terapéutico es un factor de enorme importancia, porque el incumplimiento del mismo por parte del paciente es la explicación de casi todos los casos de ineficacia (aparente) del tratamiento; tal ineficacia rara vez depende de la aparición de resistencia al fármaco, aunque en un centro hospitalario se seña-

ló una mayor resistencia a trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX). Se han publicado pruebas satisfactorias de estudios retrospectivos de que un ciclo de tres semanas con dos agentes brinda los mismos resultados satisfactorios que otro de seis semanas para el tratamiento y la prevención de recidivas en niños, pero esta información no ha sido corroborada por estudios prospectivos.

El modelo de referencia para el tratamiento de la brucelosis en adultos comprende la aplicación intramuscular de estreptomicina (0.75 a 1 g/día durante 14 a 21 días), junto con doxiciclina (100 mg dos veces al día por seis semanas). En investigaciones en seres humanos y estudios de observación, sólo 5 a 10% de los pacientes mostraron recidivas después del tratamiento comentado. El régimen alternativo usual (en la recomendación actual de la Organización Mundial de la Salud) incluye la rifampicina (600 a 900 mg/día), a la que se agrega doxiciclina (100 mg dos veces al día) durante seis semanas. La cifra de recidiva-ineficacia se acerca a 10%, pero aumenta a más de 20% en muchas situaciones no experimentales, tal vez porque disminuyen los niveles de doxiciclina y aumentan las tasas de eliminación (renal) con la administración concomitante de rifampicina. Los individuos que no toleran o no pueden tomar tetraciclinas (niños o embarazadas) pueden recibir dosis altas de TMP-SMX (dos a tres comprimidos de potencia normal dos veces al día en el caso de adultos, según su peso).

Se han comenzado a acumular pruebas de que en vez de la estreptomicina es posible usar otros aminoglucósidos (como netilmicina o gentamicina en dosis de 5 a 6 mg/kg de peso al día, durante dos semanas como mínimo). (Los ciclos más breves se han acompañado de cifras altas de ineficacia en adultos.) Probablemente en niños con enfermedad no complicada, convenga un ciclo de cinco a siete días de administración de gentamicina (un ciclo de tres semanas de TMP-SMX). La experiencia inicial con una fluoroquinolona como monoterapia fue desalentadora, pero tal vez termine siendo aceptable, como esquema alternativo, la ofloxacina en dosis altas (400 mg dos veces al día) o la ciprofloxacina (500 mg dos veces al día) durante seis semanas, junto con rifampicina, en vez de los otros regímenes para adultos que duran seis semanas.

La afección importante del sistema nervioso por *Brucella* obliga al tratamiento duradero (tres a seis meses), por lo común con un régimen corriente al que se agrega ceftriaxona. La endocarditis por *Brucella* se trata con tres fármacos, como mínimo (un aminoglucósido, una tetraciclina y la rifampicina), y muchos expertos agregan ceftriaxona, una fluoroquinolona o ambas, para disminuir la necesidad de sustitución valvular. El tratamiento se continúa durante seis meses como mínimo y es difícil definir los parámetros clínicos para interrumpirlo. Aún se necesita cirugía en la mayor parte de los casos de infección de válvulas cardiacas protésicas y de prótesis articulares.

La experiencia no ha aportado pruebas para orientar la profilaxis después de la exposición a brucelas en el laboratorio, la aplicación inadvertida de una vacuna con microorganismos vivos destinada a animales o la exposición deliberada a brucelas. Casi todas las autoridades recomiendan la administración de rifampicina y de doxiciclina durante tres semanas después de una exposición de bajo riesgo (como sería un accidente en algún laboratorio general) y durante seis semanas después de una exposición importante a material en aerosol o inyectado. No obstante, dichos regímenes se toleran mal, y puede sustituirse con monoterapia con doxiciclina con la misma duración.

PRONÓSTICO Y VIGILANCIA

Se observan recidivas hasta en 30% de los individuos que no cumplen las normas terapéuticas. Sobre tal base, lo ideal sería vigilar clínicamente a los pacientes incluso durante dos años para detectar recidivas, situación que mejoraría con un ciclo más duradero de los mismos fármacos utilizados originalmente. Guías más útiles que los datos serológicos para indicar ausencia de recaída son el bienestar general y el peso corporal del individuo. Los niveles de anticuerpos de tipo IgG detectados por SAT y variantes de la prueba siguen estando dentro de límites diagnósticos incluso después de dos años de un tratamiento fructífero. Los títulos de fijación de complemento por lo común se normalizan al cabo de 12 meses de la curación. La inmunidad no es absoluta ni permanente y a veces la persona se reinfecta después de exposiciones repetidas. Menos de 1% de los enfermos fallecen de brucelosis. Si la infección culmina en la muerte, suele ser consecuencia de afección del corazón; en raras ocasiones es el resultado de una lesión grave del sistema nervioso. A pesar de la cifra baja de mortalidad, la recuperación después de la brucelosis es lenta, y la enfermedad en los seres humanos puede originar inactividad duradera, con los consiguientes problemas domésticos y pérdidas económicas.

Sigue siendo tema de controversia la existencia de brucelosis crónica prolongada tras un tratamiento satisfactorio. La evaluación de pacientes en quienes se considera tal entidad (a menudo con exposición laboral a brucelas) incluye descartar con todo cuidado casos de simulación, síndromes de fatiga crónica inespecíficos y otras causas de hiperhidrosis excesiva como serían abuso de alcohol y obesidad. En el futuro, el hecho de contar con métodos más sensibles para detectar antígeno o DNA de *Brucella* será útil para identificar a individuos con infección activa.

PREVENCIÓN

Las vacunas basadas en cepas de *Brucella* vivas atenuadas, como *B. abortus* 19BA o 104M, se han utilizado en algunos países para proteger a poblaciones de alto riesgo, pero se han desechado por su eficacia a corto plazo y su alta tasa de reacciones. Se han desarrollado vacunas de subunidades pero no existe certeza con respecto a su utilidad y a la fecha no pueden recomendarse. La investigación en esta área se ha visto estimulada por el interés en la biodefensa (cap. 214) y con el tiempo surgirán nuevos productos, algunos de los cuales podrían basarse en variantes vivas atenuadas WR 201 de cepas 16M de *B. melitensis*. El elemento clave de la prevención en veterinaria es la obligatoriedad nacional de someter a pruebas y sacrificar rebaños y bandadas infectados (con compensaciones para los propietarios), control de desplazamientos de animales y vacunación activa de los mismos. Las medidas mencionadas por lo regular son suficientes para controlar la diseminación de la enfermedad en seres humanos. En ausencia de estas medidas, basta la pasteurización de todos los productos lácteos antes de su consumo para evitar el contagio de animales a seres humanos. Todos los casos de infección por *Brucella* en animales y seres humanos deben ser notificados a las autoridades de salud pública pertinentes.

LECTURAS ADICIONALES

Almuneef M, Memish ZA: Prevalence of brucella antibodies after acute brucellosis. J Chemother 15:148, 2003

Corbel MJ, Banai M: Genus *Brucella* Meyer and Shaw 1920,173[AL], in *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology*, 2d ed, vol 2: *The Proteobacteria* , DJ Bruner et al (eds). New York, Springer, 2006, pp 370–386

Hasanjani Roushan MR et al: Efficacy of gentamicin and doxycycline versus streptomycin plus doxycycline in the treatment of brucellosis in humans. Clin Infect Dis 42:1075, 2006

Khan MY et al: Brucellosis in pregnant women. Clin Infect Dis 32:1172, 2000

Maley MW et al: Prevention of laboratory-acquired brucellosis: Significant side effects of prophylaxis. Clin Infect Dis 42:433, 2006

Memish Z et al: *Brucella* bacteraemia: Clinical and laboratory observations in 160 patients. J Infect 40:59, 2000

Navarro E et al: Use of real time quantitative polymerase chain reaction to monitor the evolution of *Brucella melitensis* DNA load during therapy and post-therapy follow-up in patients with brucellosis. Clin Infect Dis 42:1266, 2006

Pappas G et al: New approaches to the antibiotic therapy of brucellosis. Int J Antimicrob Agents 26:101, 2005

——— et al: Brucellosis. N Engl J Med 352:2325, 2005

Saltoglu N et al: Efficacy of rifampicin plus doxycycline versus rifampicin plus quinolone in the treatment of brucellosis. Saudi Med J 23:921, 2002

151 Tularemia

Richard F. Jacobs, Gordon E. Schutze

DEFINICIÓN

La tularemia es una zoonosis causada por *Francisella tularensis*. Los seres humanos de cualquier edad, sexo y raza están universalmente predispuestos a contraer esta infección general. La tularemia es por lo general una enfermedad de los animales silvestres y persiste en los entornos contaminados, los ectoparásitos y los portadores animales. La infección humana es incidental y por lo general se debe a la interacción con insectos que pican o que succionan sangre, el contacto con animales silvestres o domésticos, la ingestión de agua o alimentos contaminados, o la inhalación de aerosoles infecciosos.

En Estados Unidos, la tularemia es frecuente en Arkansas, Oklahoma y Missouri, donde se registran más de 50% de los casos. Se ha declarado un número creciente de casos procedentes de los países escandinavos, Europa oriental y Siberia. Esta enfermedad se caracteriza por diversos síndromes clínicos, el más frecuente de los cuales consiste en una

lesión ulcerativa en el punto de inoculación, con adenopatías linfáticas y linfadenitis regionales. Las manifestaciones generales, como neumonía, tularemia tifóidica y fiebre sin datos de localización plantean un reto diagnóstico de mayor magnitud.

CAUSAS Y EPIDEMIOLOGÍA

Con raras excepciones, la tularemia es la única enfermedad ocasionada por *F. tularensis* (un bacilo no esporógeno, no móvil, pleomórfico, gramnegativo de 0.2 por 0.2 a 0.7 μm). La tinción bipolar origina un aspecto cocoide. Presenta una delgada cápsula y es un aerobio estricto sin pelos que invade las células del hospedador. En la naturaleza, *F. tularensis* es un microorganismo resistente que persiste semanas o meses en el barro, agua o cadáveres de animales en descomposición. Hay docenas de insectos hematófagos y picadores que actúan como vectores de esta enfermedad, en particular las garrapatas y los tabánidos. Las garrapatas y los conejos silvestres son la fuente de infección de la mayor parte de los casos de seres humanos en las regiones endémicas del sudeste de Estados Unidos y de los estados de las Montañas Rocosas. En Utah, Nevada y California los tabánidos son los vectores más habituales. Los reservorios animales son los conejos silvestres, las ardillas, los pájaros, las ovejas, los castores, las ratas almizcleras y los perros y gatos domésticos. La transmisión interpersonal es rara o inexistente. La tularemia es más común en varones que en mujeres.

En Estados Unidos se pueden encontrar las dos principales biovariedades de *F. tularensis*: *tularensis* (tipo A) y *holarctica* (tipo B). El tipo A causa una enfermedad más grave en el ser humano; sin tratamiento, la tasa de mortalidad asociada es cercana a 5%. El tipo B produce una infección más leve, a menudo subclínica, que suele contraerse a través del agua o de los mamíferos marinos. Aunque todas las cepas parecen idénticas serológicamente, cada cepa puede presentar diversos grados de virulencia. En la actualidad hay cuatro subespecies propuestas entre las cuales los análisis de RNA ribosómico 16S demuestran ≥99.8% de similitud. *F. tularensis* no produce una exotoxina, pero se ha identificado una endotoxina similar a la de otros bacilos gramnegativos. El avance de la enfermedad depende de la virulencia del microorganismo, el tamaño del inóculo, la puerta de entrada y el estado inmunitario del hospedador.

Las garrapatas transmiten *F. tularensis* a sus descendientes por vía transovárica. El microorganismo se encuentra en las heces de la garrapata, pero no en grandes cantidades en las glándulas salivales. En Estados Unidos, la enfermedad puede ser transmitida por *Dermacentor andersoni* (garrapata de la madera de las Montañas Rocosas), *Dermacentor variabilis* (garrapata del perro americano), *Dermacentor occidentalis* (garrapata del perro de la costa del Pacífico) y *Amblyomma americanum* (garrapata "estrella solitaria"). *F. tularensis* se transmite a menudo durante la alimentación con sangre de garrapatas fijadas al animal, horas después de dicha fijación. Es la alimentación con sangre a través de un campo contaminado con heces la que transmite el microorganismo. La transmisión del microorganismo por garrapatas o tabánidos tiene lugar principalmente en los meses de primavera o verano. Sin embargo, se ha documentado la transmisión continuada en los meses de invierno por animales atrapados o cazados. Este microorganismo es extremadamente infeccioso. Se recomienda un nivel 2 de bioseguridad para el trabajo de laboratorio clínico con material supuestamente contaminado, y se requiere un nivel 3 de bioseguridad para el cultivo de este microorganismo en grandes cantidades. En el capítulo 214 se tratan aspectos de la propagación intencional de la tularemia, por ingestión o inhalación del microorganismo causal.

PATOGENIA Y ANATOMÍA PATOLÓGICA

El punto de entrada más habitual en los casos de infección humana es la piel o las mucosas, ya sea en forma directa (a través de la picadura de artrópodos como la garrapata o de otros animales) o bien a través de abrasiones no evidentes. La inhalación o la ingestión de *F. tularensis* también puede originar la infección. Aunque suelen ser necesarios más de 10^8 microorganismos para producir infección a través de la vía oral (tularemia bucofaríngea o gastrointestinal), la inyección cutánea de menos de 50 microorganismos provoca infección (tularemia ulceroglandular o glandular), al igual que la inhalación de los mismos (neumonía tularémica). Tras la inoculación cutánea, el microorganismo se multiplica localmente; a los dos a cinco días (intervalo uno a 10 días) produce una pápula eritematosa, hipersensible con la palpación o pruriginosa. La pápula aumenta pronto de tamaño y forma una úlcera con una base negra (lesión chancriforme). Las bacterias se propagan a los ganglios linfáticos regionales, produciendo adenopatías (bubones) y, mediante bacteriemia, pueden diseminarse a órganos lejanos.

La tularemia se caracteriza por infiltración por células mononucleares con anatomía patológica piogranulomatosa. Los datos histopatológicos pueden ser bastante similares a los de la tuberculosis, aunque la tularemia se desarrolla con mayor rapidez. *F. tularensis* es una bacteria intracelular facultativa y puede parasitar células del hospedador tanto fagocíticas como no fagocíticas y sobrevivir en su interior durante periodos prolongados. En la fase aguda de la infección, los órganos afectados principalmente (piel, ganglios linfáticos, hígado y bazo) presentan zonas de necrosis focal, rodeadas al principio de leucocitos polimorfonucleares (PMN). A continuación se forman granulomas, con células epitelioides, linfocitos y células gigantes multinucleadas rodeados de zonas de necrosis. Estas zonas pueden imitar una necrosis caseificante, pero más adelante coalescen para formar abscesos.

La inoculación conjuntival puede provocar una infección ocular, con tumefacción de los ganglios linfáticos regionales (adenopatía linfática preauricular, complejo de Parinaud). La pulverización y la inhalación, o la diseminación hematógena de microorganismos pueden provocar neumonía. En el pulmón se desarrolla una reacción inflamatoria con focos de necrosis alveolar e infiltración celular (al principio polimorfonuclear y más tarde mononuclear) con granulomas. Las radiografías de tórax suelen revelar infiltrados desiguales bilaterales más que grandes zonas de consolidación. Los derrames pleurales son frecuentes y pueden contener sangre. Aparecen adenopatías en las regiones que drenan órganos infectados. Por tanto, en la infección pulmonar pueden ser evidentes las adenopatías mediastínicas, mientras que aquéllos con tularemia bucofaríngea presentan adenopatías cervicales. En la tularemia gastrointestinal o tifóidica pueden aparecer linfadenopatías mesentéricas tras la ingestión de grandes cantidades de microorganismos. (El término *tularemia tifóidica* puede utilizarse para describir la enfermedad bacteriémica grave, con independencia del modo de transmisión o de la vía de entrada.) Se ha descrito la meningitis como manifestación primaria y secundaria de la bacteriemia. Al principio los pacientes también pueden presentar fiebre sin signos de localización.

INMUNOLOGÍA

La infección por *F. tularensis* estimula la producción de anticuerpos por parte del hospedador. Sin embargo, esta respuesta de anticuerpos probablemente desempeñe una función secundaria en la contención de la infección. En cambio, la inmunidad mediada por células, que se desarrolla a lo largo de dos a cuatro semanas, participa de manera principal en la contención y erradicación de la infección. Los macrófagos, una vez activados, son capaces de destruir *F. tularensis.* Al recuperarse de la infección el paciente a menudo se vuelve resistente a una nueva infección, un fenómeno que no se ha dilucidado del todo.

La protección inmunoespecífica frente a la tularemia puede derivar de la infección natural o de la vacunación con cepas vivas atenuadas de *F. tularensis.* Las vacunas de cepas muertas, por otra parte, no confieren protección frente a *F. tularensis* virulenta. Tras la infección natural o la vacunación predominan los anticuerpos séricos frente a antígenos de hidratos de carbono expuestos a la superficie, mientras que los determinantes de células T se localizan en las proteínas de membrana bajo la cápsula bacteriana. Se piensa que las respuestas de las células T se deben al cebamiento por el microorganismo. La respuesta de las células T de memoria a *F. tularensis* parece estar relacionada con un gran número de proteínas microbianas, cada una con un conjunto de determinantes de células T específico. La hipótesis de un papel predominante de las células T CD4+ se ve apoyada por los resultados de un conjunto de experimentos con ratones, que indicaron que la resistencia a la infección estaba restringida al nivel de los determinantes del complejo principal de histocompatibilidad (*major histocompatibility complex*, MHC) de clase II. Los seres humanos cebados para *F. tularensis* (como para *Mycobacterium tuberculosis*) muestran una respuesta similar a T_H1. La proliferación de células T se vincula con la producción de interleucina 2 (IL-2) e interferón gamma, pero la producción de IL-4 es escasa o nula. Pruebas recientes indican que el porcentaje de linfocitos T γδ que expresan el factor de necrosis tumoral alfa disminuye en los primeros siete a 40 días de adquirida la infección; tal disminución pudiera reflejar la modulación de una reacción inflamatoria. Las investigaciones sobre los neutrófilos en casos de tularemia han indicado que los PMN son necesarios para luchar contra la infección primaria. Los PMN pueden restringir el crecimiento de *F. tularensis* antes que el microorganismo se haga intracelular.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La tularemia a menudo se inicia con fiebre, escalofríos, cefalalgias, mialgias y artralgias generalizadas de comienzo súbito **(cuadro 151-1)**. Este inicio de la enfermedad tiene lugar cuando el microorganismo penetra en la piel, es ingerido o es inhalado. Un periodo de incubación de dos a 10 días se sigue de la formación de una úlcera en el punto de penetración, con inflamación local. La úlcera puede persistir durante varios meses mientras los microorganismos son

CUADRO 151-1 PRESENTACIÓN CLÍNICA DE LA TULAREMIA

Signos o síntomas	Tasa de aparición (%)	
	Niños	Adultos
Adenopatía	96	65
Fiebre (≥38.3°C)	87	21
Úlcera, escara o pápula	45	51
Mialgias o artralgias	39	2
Cefalalgias	9	5
Tos	9	5
Faringitis	43	—
Diarrea	43	—

Fuente: adaptado de RF Jacobs, JP Narain: Tularemia in adults and children: A changing presentation. *Pediatrics* 76:818, 1985; con autorización.

transportados por los vasos linfáticos hasta los ganglios linfáticos regionales. Estos ganglios se agrandan y pueden necrosarse y supurar. Si el microorganismo accede al torrente sanguíneo puede producirse una propagación diseminada además de aparecer signos y síntomas de endotoxemia.

En Estados Unidos, la mayoría de los pacientes con tularemia (75 a 85%) adquiere la infección por inoculación cutánea. En los adultos, la forma circunscrita más frecuente es la adenopatía linfática inguinal o femoral; en los niños es la adenopatía linfática cervical. Alrededor de 20% de los pacientes manifiesta un exantema maculopapuloso que en ocasiones se vuelve pustuloso. De manera infrecuente aparece eritema nudoso. Las manifestaciones clínicas de la tularemia se han dividido en varios síndromes, que se mencionan en el cuadro 151-2.

Tularemia ulceroglandular o glandular. Estas dos formas de tularemia son causa de cerca de 75 a 85% de los casos. La más predominante en los niños consiste en adenopatías cervicales o auriculares posteriores y suele estar relacionada con picaduras de garrapata en la cabeza y la región cervical. En los adultos, la forma más común es la adenopatía inguinal o femoral debida a la exposición de las extremidades inferiores a la picadura de insectos y garrapatas. En los casos relacionados con venado silvestre, la vía de entrada habitual de *F. tularensis* es a través de una herida sufrida durante el despellejamiento o la limpieza del animal, o por una mordedura (por lo común en la mano). La linfadenitis epitroclear es frecuente en los pacientes con lesiones relacionadas con mordeduras.

En la tularemia ulceroglandular la úlcera es eritematosa, está indurada, no cicatriza y tiene un aspecto en sacabocados que dura entre una y tres semanas. La pápula puede comenzar como una lesión eritematosa que es hipersensible con la palpación o pruriginosa; evoluciona durante varios días hasta transformarse en una úlcera de bordes muy definidos que presenta un exudado amarillo. La úlcera desarrolla gradualmente una base negra al tiempo que los ganglios linfáticos aumentan notablemente de tamaño y se hacen hipersensibles con la palpación (fig. 151-1). Los ganglios linfáticos afectados pueden hacerse fluctuantes y drenar espontáneamente, pero en general el trastorno se resuelve con un tratamiento eficaz. Se ha descrito una supuración tardía de los ganglios linfáticos hasta en 25% de los pacientes con tularemia ulceroglandular o glandular. El examen del material obtenido de estos ganglios fluctuantes tardíos tras el tratamiento antimicrobiano satisfactorio ha revelado la presencia de tejido necrótico estéril. En 5 a 10% de los pacientes la lesión cutánea puede no ser evidente, de modo que la adenopatía y los signos y síntomas generales son los únicos datos físicos. Este síndrome clínico recibe el nombre de *tularemia glandular*. Por lo contrario, la picadura de una garrapata o de una mosca del venado puede dar lugar a una úlcera en ausencia de una adenopatía evidente.

CUADRO 151-2 SÍNDROMES CLÍNICOS DE LA TULAREMIA

Síndrome	Tasa de aparición, %	
	Niños	Adultos
Ulceroglandular	45	51
Glandular	23	12
Pulmonar (neumonía)	14	18
Bucofaríngeo	4	—
Oculoglandular	2	—
Tifóidico	2	12
Sin clasificar	6	11

Fuente: adaptado de RF Jacobs, JP Narain: Tularemia in adults and children: A changing presentation. *Pediatrics* 76:818, 1985; con autorización.

FIGURA 151-1. Niño de ocho años de edad con linfadenitis inguinal y sitio de picadura de garrapata cercano característico de la tularemia ulceroglandular.

Tularemia oculoglandular. En cerca de 1% de los enfermos la conjuntiva sirve al microorganismo como puerta de entrada. *F. tularensis* alcanza por lo común la conjuntiva a través del contacto con dedos contaminados. La conjuntiva inflamada es dolorosa y presenta múltiples nódulos amarillentos y úlceras puntiformes. Resulta evidente la presencia de una conjuntivitis purulenta con adenopatía regional (preauricular, submandibular o cervical). El paciente puede solicitar atención médica debido a dolor debilitante antes de llegar a la adenopatía regional. Ésta es exclusiva de la tularemia, y se distingue de la linforreticulosis benigna, la tuberculosis, la esporotricosis y la sífilis. Puede producirse perforación de la córnea.

Tularemia bucofaríngea y digestiva. En raras ocasiones, la tularemia aparece a consecuencia de la ingestión de carne contaminada poco cocida, la inoculación oral de *F. tularensis* a partir de las manos en relación con el despellejamiento y la limpieza del cadáver de un animal o por consumo de alimentos o agua contaminados. La inoculación oral puede provocar una faringitis aguda, exudativa o membranosa, aunada a adenopatía cervical o, en las lesiones ulcerativas intestinales, a adenopatía mesentérica, diarrea, dolor abdominal, náusea, vómito y hemorragia digestiva. Las amígdalas infectadas se hinchan y desarrollan una seudomembrana de color amarillento-blanco, que puede confundirse con la de la difteria. La gravedad clínica de la tularemia digestiva varía desde la diarrea leve inexplicada y persistente en ausencia de síntomas adicionales, hasta una enfermedad fulminante y pronto fatal. En los casos letales, la extensa ulceración intestinal observada en la necropsia indica la existencia de un inóculo de grandes proporciones.

Tularemia pulmonar. La neumonía por tularemia se presenta como un infiltrado parenquimatoso variable que no responde al tratamiento con antibióticos lactámicos beta. Debe considerarse la tularemia en el diagnóstico diferencial de una neumonía atípica en un paciente con antecedentes de viajes a una región endémica. Esta enfermedad puede derivar de la inhalación de un aerosol infeccioso, o bien de la propagación a los pulmones y la pleura tras su diseminación por el torrente sanguíneo. La neumonía relacionada con la inhalación también se ha descrito en los trabajadores de laboratorio tras la exposición a materiales contaminados, y se vincula con una tasa de mortalidad relativamente alta. Se ha descrito la exposición a *F. tularensis* en aerosoles de animales domésticos vivos o silvestres muertos (incluidos los pájaros) como causa de neumonía. La diseminación hematógena a los pulmones ocurre en 10 a 15% de los casos de tularemia ulceroglandular y en alrededor de 50% de los casos de tularemia tifóidica. Anteriormente se pensaba que la neumonía por tularemia era una enfermedad de pacientes mayores, pero hasta 10 a 15% de los niños con manifestaciones clínicas de tularemia presenta infiltrados parenquimatosos en las radiografías de tórax. Los pacientes con neumonía suelen tener tos no productiva y pueden presentar disnea o dolor precordial de tipo pleurítico. Las radiografías de tórax suelen revelar la presencia de infiltrados bilaterales irregulares (descritos como derivados lobulares u ovoides), infiltrados parenquimatosos lobulares y lesiones cavitadas. Los derrames pleurales pueden contener un predominio de leucocitos mononucleares o de polimorfonucleares (PMN) y en ocasiones de eritrocitos. Llega a presentarse empiema. Los pacientes con neumonía por tularemia pueden tener hemocultivos positivos para *F. tularensis*.

Tularemia tifóidica. En Estados Unidos se considera que rara vez el cuadro inicial es tifóidico. La infección en el caso de la tularemia tifóidica depende a menudo de la inoculación faríngea, gastrointestinal o de ambos sitios, o de la enfermedad bacteriémica. Aparece por lo común fiebre sin lesiones cutáneas ni linfadenopatía manifiesta. Algunos pacientes tienen linfadenopatía cervical y mesentérica. En ausencia de antecedentes de un posible contacto con un vector, el diagnóstico puede resultar extremadamente difícil. Los hemocultivos suelen ser positivos y los pacientes pueden presentar al principio un cuadro de sepsis o choque séptico clásico en esta forma generalizada aguda de la infección. La tularemia tifóidica suele asociarse a un inóculo de enormes proporciones o a una situación previa de riesgo para la salud. La fiebre alta sostenida, los signos de endotoxemia y la cefalalgia intensa son datos frecuentes. El paciente puede delirar y entrar en estado de postración y choque. Si la antibioticoterapia de presunción en los casos de cultivos negativos no incluye un aminoglucósido, la tasa de mortalidad puede acercarse a 30 por ciento.

CUADRO 151-3 TULAREMIA: DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL CON ARREGLO A LA CATEGORÍA DE ENFERMEDAD CLÍNICA

Forma glandular	Tipo bucofaríngeo	Forma tifóidica	Forma neumónica
Infección bacteriana piógena[a]	Faringitis por estreptococo del grupo A	Fiebre tifoidea	Neumonía por *Mycoplasma pneumoniae*
Infección por micobacterias no tuberculosas	Faringitis *por Arcanobacterium haemolyticum*	Bacteriemias por otras salmonelas	Neumonía por *Chlamydia pneumoniae*
Esporotricosis	Difteria	Fiebre moteada de las Montañas Rocosas	Psitacosis
Tuberculosis	Mononucleosis infecciosa	Ehrlichiosis monocitotrópica del humano	Neumonía por *Legionella pneumophila*
Sífilis	Infecciones víricas diversas[b]	Ehrlichiosis granulocitotrópica en el ser humano	Fiebre Q
Carbunco		Mononucleosis infecciosa	Histoplasmosis
Sodoku		Brucelosis	Blastomicosis
Fiebre fluvial japonesa		Toxoplasmosis	Coccidioidomicosis
Peste		Tuberculosis	Virus diversos[d]
Linfogranuloma venéreo		Sarcoidosis	
Linforreticulosis benigna		Cánceres[c]	

[a] *Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes.*
[b] Adenovirus, enterovirus, virus de parainfluenza, virus de influenza A y B, virus sincitial respiratorio.
[c] Cánceres de la sangre y del sistema reticuloendotelial.
[d] Virus de influenza A y B, virus de parainfluenza, virus sincitial respiratorio, adenovirus, enterovirus, hantavirus.

Otras manifestaciones. La infección por *F. tularensis* se ha aunado a meningitis, pericarditis, hepatitis, peritonitis, endocarditis, osteomielitis, y sepsis y choque séptico con rabdomiólisis e insuficiencia renal aguda. En los raros casos de meningitis por tularemia puede demostrarse una respuesta de predominio linfocítico en el líquido cefalorraquídeo.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Cuando un paciente de una región endémica presenta fiebre, lesiones cutáneas ulcerativas crónicas y ganglios linfáticos grandes e hipersensibles con la palpación (fig. 151-1) debe establecerse un diagnóstico de presunción de tularemia y realizarse pruebas diagnósticas de confirmación e instaurarse el tratamiento apropiado. Cuando se considera la posibilidad de tularemia en un paciente con esta presentación en una región no endémica, debe intentarse definir si el paciente ha tenido contacto con un animal vector. El grado de sospecha de tularemia será especialmente alto en el caso de cazadores, tramperos, guardabosques, veterinarios, trabajadores de laboratorio y sujetos con antecedentes de exposición a un insecto o a otro animal vector. No obstante, hasta 40% de los pacientes con tularemia carecen de antecedentes conocidos de contacto epidemiológico con un animal vector.

El cuadro característico inicial de la tularemia ulceroglandular no constituye un problema clínico, pero es importante diferenciar de otras enfermedades la evolución menos clásica de la linfadenopatía regional o de la tularemia glandular **(cuadro 151-3)**. La lesión cutánea de la tularemia puede semejarse a la que surge en otras enfermedades, pero por lo común conlleva linfadenopatía regional más intensa. En los niños, resulta difícil diferenciar entre tularemia y linforreticulosis benigna, por la lesión papulovesiculosa crónica que aparece en la infección por *Bartonella henselae* (cap. 153). La tularemia bucofaríngea se asemeja a la faringitis por otras bacterias o virus, y debe diferenciarse de ésta. La neumonía tularémica puede simular cualquier neumonía atípica. La tularemia tifóidica puede confundirse con otras infecciones de diverso tipo.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

El examen directo con el microscopio de frotis hísticos o muestras clínicas tratados con tinción policromática pone de manifiesto la presencia de *F. tularensis,* aislados y en grupos, tanto intracelulares como extracelulares. La tinción de Gram de material clínico o de biopsia es de escaso valor, ya que los pequeños microorganismos, débilmente tangibles, no se distinguen con facilidad del fondo. Puede resultar útil una prueba indirecta de anticuerpos fluorescentes con antisuero disponible en el mercado, aunque se han comunicado positivos falsos originados por especies de *Legionella*.

El diagnóstico de tularemia se confirma muy a menudo mediante las pruebas de aglutinación. La microaglutinación y la aglutinación en tubos de ensayo son las técnicas que más comúnmente se utilizan para detectar anticuerpo a *F. tularensis.* En la prueba normalizada de aglutinación en tubo, un único título ≥1:160 se interpreta como un resultado positivo de presunción. Un aumento de cuatro veces en los títulos determinados en dos muestras de suero recogidas con un intervalo de dos a tres semanas se considera diagnóstico. En las primeras fases de la infección se obtienen respuestas serológicas negativas falsas; hasta un 30% de los pacientes que llevan tres semanas infectados tiene sueros cuyas pruebas resultan negativas. En fases más avanzadas de la infección es frecuente encontrar títulos que alcanzan los millares, y durante años pueden persistir títulos de 1:20 a 1:80. La prueba de inmunoadsorbente ligado a enzimas ha demostrado ser útil en la detección tanto de antígenos como de anticuerpos. El análisis de orina para el antígeno de *F. tularensis* ha proporcionado resultados promisorios en los ensayos clínicos, pero no se cuenta con forma generalizada de las instalaciones necesarias para realizar este tipo de prueba. Una prueba cutánea de hipersensibilidad retardada a *F. tularensis* da positivo durante la primera semana de la enfermedad y permanece positiva durante años. El antígeno de prueba cutánea, que no existe en el comercio, puede potenciar los títulos de anticuerpos aglutinantes.

El cultivo y aislamiento de *F. tularensis* son difíciles. En un estudio se aisló este microorganismo en tan sólo 10% de más de 1 000 casos humanos, 84% de los cuales se confirmó mediante serología. El medio preferente es el agar con cisteína-glucosa-sangre. *F. tularensis* puede aislarse directamente de raspados de úlcera infectada, muestras de biopsia de ganglios linfáticos, lavados gástricos, esputo y hemocultivos. Las colonias son de color azul-gris, redondas, lisas y ligeramente mucoides. En medios que contienen sangre la colonia suele estar rodeada de una pequeña zona de hemólisis alfa. Las pruebas de aglutinación en portaobjetos o las pruebas directas con anticuerpos fluorescentes con antisuero disponible en el mercado pueden aplicarse directamente a suspensiones de cultivo para la identificación. La mayor parte de los laboratorios clínicos no intentará cultivar *F. tularensis* debido a la potencia infecciosa del microorganismo en los medios de cultivo. Si bien la tularemia no se disemina de una persona a otra, el microorganismo puede inhalarse de placas de cultivo e infectar a trabajadores de laboratorio no sospechados. En la mayor parte de los laboratorios clínicos se recomiendan las prácticas de bioseguridad del nivel 2 para manejar especímenes clínicos que se considera contienen *F. tularensis.*

Se han utilizado diversos métodos de reacción en cadena de polimerasa (*polymerase chain reaction*, PCR) para detectar DNA de *F. tularensis* en múltiples especímenes clínicos. La mayoría de estos métodos están dirigidos específicamente a los genes que codifican las proteínas de la membrana externa (p. ej., *fopA* o *tul4*). Un análisis de PCR para identificación de la secuencia de rDNA 16S es útil cuando la información clínica del paciente no le permite al clínico sospechar un diagnóstico de tularemia.

℞ TULAREMIA

Francisella tularensis no puede someterse a pruebas de susceptibilidad antimicrobiana estandarizada en virtud de que el microorganismo no proliferará en los medios utilizados. Una amplia gama de antibióticos, incluidos todos los antibióticos lactámicos beta y cefalosporinas más recientes, son ineficaces para tratar la tularemia. Algunos estudios sugerían que las cefalosporinas de tercera generación eran eficaces *in vitro* frente a *F. tularensis,* pero los informes de casos clínicos indicaron que existía una tasa

de fracasos casi universal de la ceftriaxona en los pacientes pediátricos con tularemia. Aunque los datos *in vitro* indican que el imipenem puede ser activo, el tratamiento con éste, sulfanilamidas y macrólidos no se recomienda en la actualidad, debido a la falta de información clínica. Las fluoroquinolonas han demostrado ser promisorias por su toxicidad relativamente baja y por la posibilidad de ser administradas por vía oral. Las fluoroquinolonas, por poseer actividad intracelular, se han utilizado satisfactoriamente para tratar la tularemia y parecen apropiadas como método primario o alternativo, si bien se esperan los resultados de estudios en seres humanos. Deben considerarse también cuando el enfermo sea alérgico a otros fármacos o no los tolere. En caso de utilizar ciprofloxacina se administrará por un periodo completo de 10 días. Se han utilizado con éxito el cloranfenicol y la tetraciclina para tratar las etapas agudas de la tularemia, pero estos medicamentos se han relacionado con índices de recidiva más altos (de hasta 20%) que con los agentes de uso corriente. En Estados Unidos ya no se expende el cloranfenicol para administración oral.

La gentamicina se considera el medicamento de elección tanto en adultos como en niños. La dosificación en adultos es 5 mg/kg por día fraccionados en dos dosis. La dosificación en los niños es de 2.5 mg/kg cada 8 h o 5 mg/kg cada 12 h. El tratamiento con gentamicina típicamente se continúa durante siete a 10 días; sin embargo, en los casos leves a moderados de tularemia en los cuales el paciente deja de tener fiebre en las primeras 48 a 72 h del tratamiento con gentamicina, ha dado buen resultado un esquema de cinco a siete días.

Si se dispone de estreptomicina (en los últimos años se ha notificado escasez en el abastecimiento), su administración por vía intramuscular también es eficaz. La dosificación en los adultos es de 2 g/día fraccionados en dos dosis. En los niños, la dosificación es de 30 mg/kg/día fraccionados en dos dosis (dosis diaria máxima, 2 g). Después de demostrar una respuesta clínica a los tres a cinco días se puede reducir la dosis de 10 a 15 mg/kg/día fraccionados en dos tomas. La duración total del tratamiento con estreptomicina tanto en adultos como en niños suele ser de 10 días.

Prácticamente todas las cepas de *F. tularensis* son sensibles a la estreptomicina y la gentamicina. En los pacientes tratados con éxito la defervescencia suele ocurrir a los dos días, pero las lesiones cutáneas y los ganglios linfáticos pueden tardar entre una y dos semanas en curar. Cuando no se inicia el tratamiento en los primeros días de la enfermedad la defervescencia puede retrasarse. Las recidivas son infrecuentes con estreptomicina y gentamicina. Sin embargo, en casi 40% de los niños se produce una supuración tardía del ganglio linfático, con independencia del tratamiento recibido. Se ha comprobado que estos ganglios contienen de manera característica tejido necrótico estéril en ausencia de indicios de la existencia de infección activa. Los pacientes con ganglios fluctuantes deben recibir tratamiento antibiótico durante varios días antes de realizar el drenaje, con el fin de reducir al mínimo el riesgo para el personal hospitalario. A diferencia de la estreptomicina y la gentamicina, la tobramicina no resulta eficaz en el tratamiento de la tularemia y no debe utilizarse.

PRONÓSTICO

Sin tratamiento, los síntomas de la tularemia suelen durar entre una y cuatro semanas, pero pueden persistir durante meses. La tasa de mortalidad a consecuencia de la infección grave no tratada (incluidos los casos de neumonía por tularemia y de tularemia tifóidica) pueden alcanzar hasta 30%. No obstante, la tasa de mortalidad global de la tularemia no tratada es inferior a 8%. La mortalidad es inferior a 1% con el tratamiento apropiado. El mal pronóstico suele estar relacionado con retrasos importantes en la realización del diagnóstico y la instauración del tratamiento. La tularemia suele conferir inmunidad de por vida.

PROFILAXIS

La prevención de la tularemia se basa en la evitación de la exposición a los insectos picadores y hematófagos, en especial las garrapatas y la mosca del venado. En Estados Unidos se desarrolló una vacuna a base de *F. tularensis* vivos atenuados y se encontró que era eficaz. No obstante, debido a las dificultades para la estandarización, la vacuna en la actualidad no está aprobada en Estados Unidos ni en Europa. Todavía se dispone de una vacuna de microorganismos vivos atenuados en alguna parte de la ex Unión Soviética. La profilaxis de la tularemia no ha demostrado ser eficaz en pacientes con garrapatas incrustadas o picaduras de insectos. Sin embargo, en los pacientes con una exposición conocida a grandes cantidades de microorganismos (p. ej., en el laboratorio) y que han estado incubando una infección por *F. tularensis*, el tratamiento precoz puede prevenir el desarrollo de una enfermedad clínica importante.

LECTURAS ADICIONALES

Barns SM et al: Detection of diverse new *Francisella-like* bacteria in environmental samples. Appl Environ Microbiol 71:5494, 2005

Centers for Disease Control and Prevention: Tularemia—United States, 1990–2000. MMWR 51:181, 2002

De la Puente-Redondo VA et al: Comparison of different PCR approaches for typing of *Francisella tularensis* strains. J Clin Microbiol 38:1016, 2000

Dennis DT et al: Tularemia as a biological weapon: Medical and public health management. JAMA 285:2763, 2001

Eliasson H et al: The 2000 tularemia outbreak: A case-control study of risk factors in disease-endemic and emergent areas, Sweden. Emerg Infect Dis 8:956, 2002

Ikäheimo I et al: In vitro antibiotic susceptibility of *Francisella tularensis* isolated from humans and animals. J Antimicrob Chemother 46:287, 2000

Johansson A et al: In vitro susceptibility to quinolones of *Francisella tularensis* subspecies *tularensis*. Scand J Infect Dis 34:327, 2002

Petersen JM et al: Methods for the enhanced recovery of *Francisella tularensis* cultures. Appl Environ Microbiol 70:3733, 2004

Tarnvik A et al: Tularemia in Europe: An epidemiological overview. Scand J Infect Dis 36:350, 2004

Versage JL et al: Development of a multitarget real-time TaqMan PCR assay for enhanced detection of *Francisella tularensis* in complex specimens. J Clin Microbiol 41:5492, 2003

152 Peste y otras infecciones por *Yersinia*

David T. Dennis, Grant L. Campbell

PESTE

DEFINICIÓN

La peste es una enfermedad febril aguda causada por infección con *Yersinia pestis*. Son poco frecuentes los casos en seres humanos y se pueden curar con antibióticos. Sin embargo, la peste es una de las enfermedades bacterianas más virulenta y potencialmente letal, con tasas altas de mortalidad en pacientes que no se tratan en etapas tempranas de la infección. La bacteria de la peste se encuentra ampliamente dispersa en focos de Asia, África y América (**fig. 152-1**), donde suele habitar en diversos roedores silvestres y ratas peridomésticas. Por lo común se transmite al ser humano a través de la picadura de la pulga y, con menor frecuencia, por contacto directo con tejidos animales infectados o por gotitas respiratorias transportadas por el aire. Las principales formas de peste son las formas bubónica, septicémica y neumónica. La mayor parte de los casos son esporádicos y se producen en forma aislada o en pequeños grupos, aunque esta infección conserva la capacidad de propagación epidémica. Se considera que *Y. pestis*, por su virulencia y fácil transmisibilidad, constituye un posible agente importante de bioterrorismo, contra el cual se necesita tomar medidas especiales a fin de proteger la salud de las grandes masas (cap. 214).

AGENTE CAUSAL

Yersinia pestis es un cocobacilo gramnegativo de la familia Enterobacteriaceae. El análisis genómico sugiere que en etapas recientes evolucionó a partir de *Y. pseudotuberculosis*. *Y. pestis* es un microorganismo microaerófilo, no móvil ni esporulado, que muestra negatividad a la oxidasa y la ureasa y que no tiene reactividad bioquímica. No muestra trofoespecificidad e infecta a roedores en el laboratorio. Se multiplica satisfactoriamente aunque con lentitud en los medios microbiológicos corrientes (como agar con sangre de oveja, caldo de infusión cerebro-corazón y agar de MacConkey). *Y. pestis* se multiplica en temperaturas muy diversas (–2 a 45°C) y con valores de pH amplios (5.0 a 9.6), pero su proliferación óptima se observa a 28°C y a un pH cercano a 7.4. Cuando esta bacteria es aislada de muestras clínicas al teñirse con colorantes policromáticos (como Wayson o Giemsa) presenta un aspecto bipolar característico que recuerda a los alfileres de seguridad cerrados. Este microorganismo no tiene cápsula, pero cuando prolifera a 30°C o temperaturas mayores produce una glucoproteína de cubierta que se expresa por un plásmido, el antígeno de fracción 1 (F1), que es un factor de virulencia que constituye el marcador inmunodiagnóstico más importante de la infección.

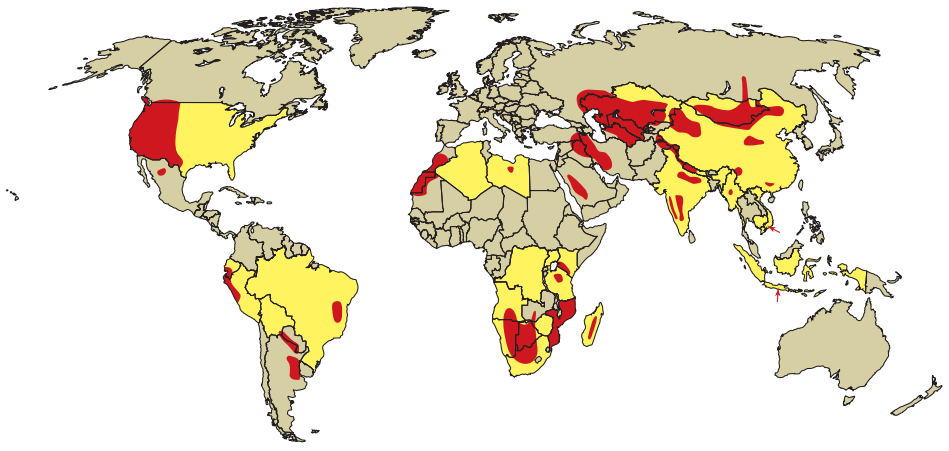

FIGURA 152-1. Distribución global aproximada de *Yersinia pestis*. *(Recopilado por la OMS, CDC e información de los propios países.)*

EPIDEMIOLOGÍA

Yersinia pestis tiene ciclos enzoóticos bien establecidos, asintomáticos, que afectan roedores silvestres relativamente resistentes y a sus pulgas en regiones remotas, poco pobladas de Asia, África y América y en focos rurales limitados en el sureste extremo de Europa, cerca del mar Caspio (fig. 152-1). Los seres humanos y otros mamíferos diferentes a los roedores son hospedadores incidentales. Los brotes (epizoóticos) de peste en poblaciones de roedores susceptibles producen muerte de grandes poblaciones de roedores, por lo que las pulgas inician una búsqueda ávida de nuevos hospedadores, lo que incrementa el riesgo de diseminación de la infección a seres humanos.

En Estados Unidos, el principal hospedador epizoótico incluye varias ardillas; diversos roedores excavadores actúan como reservorios hospedadores en áreas naturales en todo el mundo. *Y. pestis* en ocasiones tiene contacto con roedores silvestres o ratas que habitan campos cultivados y que se encuentran adyacentes a hogares, villas y pueblos. El microorganismo puede ser transportado desde los pueblos hasta las ciudades por medio de ratas muy adaptables y de sus pulgas.

La peste en áreas populosas con mayor probabilidad se desarrollará con malas medidas sanitarias y donde existen numerosas ratas, en especial la negra común (*Rattus rattus*), y especies cercanas como la rata parda o noruega (*R. norvegicus*). La pulga de la rata cosmopolita oriental *Xenopsylla cheopis* y (en el suroeste africano y en Brasil) la especie relacionada *X. brasiliensis* son vectores efectivos de los bacilos de la peste de una rata otra y de las ratas a los seres humanos. *Y. pestis* se multiplicará en grandes cantidades en el intestino anterior (proventrículo) de las pulgas, lo que produce un bolo de microorganismos y sangre coagulada que bloquea el paso de los alimentos subsiguientes. Este bloqueo ocurre con temperaturas ≤28°C y depende de una proteasa expresada por el gen del activador de plasminógeno (*pla*) de un plásmido de 9.5 kb de *Y. pestis*. La regurgitación por una pulga "bloqueada" mientras se alimenta, facilita la transmisión del bacilo de la peste al nuevo hospedador. Excepto por los grandes brotes epidémicos de peste neumónica en Manchuria al inicio del siglo xx, que ocurrió por transmisión respiratoria de persona a persona, la plaga ocurre sólo en forma esporádica y se limita a contactos cercanos y directos de pacientes con peste neumónica, como familiares y cuidadores.

Las regulaciones sanitarias internacionales requieren que las autoridades nacionales reporten de inmediato los casos de peste a la Organización Mundial de la Salud (OMS). Durante el periodo comprendido entre 1989 y 2003 se reportaron a la OMS un total de 38 359 casos de peste en seres humanos de 25 países (un promedio de 2 557 casos por año). La tasa de mortalidad reportada fue de 7%. Más de 80% de los casos (31 273) se reportaron en África, casi 14% (5 449) en Asia y el resto (1 637) en el continente americano.

En Estados Unidos, por lo común cada año se reportaron cinco a 10 casos de peste. La mayor parte de los casos aparecieron en Nuevo México, Arizona, Colorado y California (*http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/plague/plagwest.htm*). Los modos más comunes de transmisión son picadura de pulga y contacto directo con animales infectados, en especial la exposición a gatos domésticos infectados. La tasa general de mortalidad es alrededor de 10%. La mayor parte de los casos de peste ocurren en los meses de verano, cuando los roedores y sus pulgas se encuentran más activos. La enfermedad se adquiere a menudo en las inmediaciones de la propiedad residencial del paciente, y menos a menudo durante actividades laborales o recreativas en áreas naturales distantes del sitio donde habita el paciente. Las reservas áridas, donde habitan los estadounidenses nativos en Nuevo México y Arizona son un foco activo de peste, y los estadounidenses nativos constituyen una porción sumamente elevada de casos de peste.

La peste se transmite durante el desollado y manipulación de animales silvestres en canal, como los conejos y las liebres, perrillos de las praderas, gatos monteses y coyotes. La inoculación directa de microorganismos adaptados a mamíferos, que expresan el antígeno F1, conlleva septicemia primaria y alta mortalidad. Puede producirse peste faríngea por la ingestión de comida contaminada mal cocida; los brotes epidémicos de plaga faríngea se han reportado entre personas que consumen carne de camello o de cabra mal cocida. La peste también puede adquirirse por inhalación de gotas respiratorias infecciosas y quizá por transferencia manual de líquidos infectados a la boca durante la manipulación de tejidos de animales infectados.

Los carnívoros, incluidos gatos y perros, se infectan por *Y. pestis* al devorar roedores infectados y quizás al recibir la picadura de pulgas infectantes. La peste clínica se observa a menudo en gatos infectados, pero esta situación es rara en perros. Las dos especies animales pueden transportar pulgas infectadas desde zonas infectadas por roedores, hasta el entorno del hogar.

PATOGENIA Y ANATOMÍA PATOLÓGICA

Yersinia pestis es muy invasora y patógena. Los mecanismos por los que este microorganismo causa enfermedad no se han identificado por completo, pero probablemente participen productos génicos codificados por cromosomas y plásmidos, así como la alteración de las respuestas inmunitarias mediadas por células.

Tres plásmidos codifican diversos factores identificados o supuestos de la virulencia; incluyen el antígeno de cubierta (F1) y diversas proteínas de la membrana externa de *Yersinia* que confieren a la bacteria resistencia a la fagocitosis; el antígeno V, esencial para la virulencia, que origina inmunodeficiencia del hospedador al suprimir la síntesis de algunas citocinas proinflamatorias (como interferón gamma y factor de necrosis tumoral alfa); la pesticina, que interfiere en la captación de hierro; una proteasa que activa el plasminógeno y degrada el complemento sérico y que según expertos intensifica la diseminación de *Y. pestis* después de inoculación en la piel; una coagulasa y una fibrinolisina. En la sepsis es importante la endotoxina (lipopolisacárido) codificada cromosómicamente, que desencadena el síndrome de reacción inflamatoria sistémica y sus complicaciones.

Por lo regular *Y. pestis,* inoculada en la piel o las mucosas, llega a los ganglios linfáticos regionales por los conductos linfáticos, aunque a veces hay inoculación y diseminación directa por la corriente sanguínea. Los mononucleares que fagocitan *Y. pestis* sin destruirlos, pueden intervenir en la diseminación de la infección a zonas distantes. La peste afecta prácticamente a todos los órganos del cuerpo, y sin tratamiento por lo común origina destrucción hística amplia y masiva. En las etapas incipientes, los ganglios linfáticos infectados (*bubones*, **fig. 152-2**), se caracterizan por edema y congestión sin infiltrados inflamatorios ni lesión vascular manifiesta. Los bubones totalmente desarrollados contienen innumerables microorganismos infecciosos de la peste, y hay distorsión u obliteración de su arquitectura, con pérdida de su integridad vascular, aparición de hemorragia, necrosis, infiltración por polimorfonucleares (PMN) y derrames serosanguinolentos extensos. Por lo común, el derrame abarca tejidos periganglionares. En caso de estar afectados varios ganglios vecinos, el resultado puede ser una tumoración edematosa blanda.

La peste septicémica primaria incluye sepsis sin que exista un bubón; la forma secundaria es una complicación de la peste bubónica o neumónica, que aparece cuando hay disminución de las defensas locales del hospedador. En la peste septicémica fatal es frecuente observar necrosis multifocal de hígado y bazo. A veces se detecta miocarditis intersticial difusa con dilatación del corazón. En caso de aparecer coagulación intravascular diseminada (*disseminated intravascular coagulation*, DIC), la necrosis vascular puede ocasionar equimo-

FIGURA 152-2. Paciente de la región suroccidental de Estados Unidos, afectado de peste. Presenta un bubón en la axila izquierda y una peculiar úlcera con escara por peste, en el sitio donde fue picado por una pulga infectada.

sis y petequias amplias en piel, mucosas y serosas. A veces surgen isquemia y la gangrena resultante en zonas periféricas.

La neumonía primaria por peste suele comenzar en forma de un trastorno lobulillar que se extiende por confluencia y se transforma en lobular y después en multilobular (fig. 152-3). Por lo regular hay muchos microorganismos de la peste en los alvéolos. La neumonía secundaria por peste comienza de manera más difusa y en esa fase los microorganismos causales son más abundantes en el plano intersticial. En casos avanzados de neumonía primaria y secundaria por peste, el tejido pulmonar afectado se caracteriza por edema, necrosis hemorrágica e infiltración por leucocitos neutrófilos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La peste se caracteriza por la rápida instauración de fiebre y de otras manifestaciones generales de infección por bacterias gramnegativas. Si no se trata pronto y de forma adecuada puede seguir un curso tóxico, ocasionando choque, fracaso multiorgánico y la muerte. En los seres humanos, las tres formas principales de peste son la bubónica, la septicémica y la neumónica. La peste *bubónica*, que en Estados Unidos representa alrededor de 75% de los casos, casi siempre se debe a la picadura de una pulga infectada, pero en alguna ocasión deriva del contacto directo con materiales infectados. Las pestes *neumónica* y *septicémica* pueden ser tanto primarias como secundarias a la diseminación metastásica. Son formas secundarias poco frecuentes la meningitis, la endoftalmitis y la linfadenitis de localización múltiple. Se ha documentado una faringitis primaria de la peste por cultivo de microorganismos procedentes de frotis faríngeos, que puede ser secundaria a la exposición respiratoria o a la ingestión de carne contaminada.

Peste bubónica. La peste bubónica suele tener un periodo de incubación de dos a seis días. De forma característica el paciente tiene escalofríos, fiebre con temperaturas que ascienden en cuestión de horas a 38°C o más, mialgias, artralgias, cefalalgia y sensación de debilidad. Además, por lo común en 24 h, el paciente nota hipersensibilidad con la palpación y dolor en uno o más ganglios linfáticos regionales de localización próxima al punto de inoculación del bacilo de la peste (fig. 152-2). Debido a que las pulgas a menudo pican en las piernas, los ganglios inguinales y femorales se afectan con mayor frecuencia; los ganglios axilares y cervicales son las siguientes regiones afectadas con mayor frecuencia. En un lapso de horas, el bubón va aumentando de tamaño y cada vez es más doloroso e hipersensible con la palpación, en ocasiones en forma extraordinariamente intensa. El paciente suele protegerse de la palpación y limita los movimientos, la presión y la distensión alrededor del bubón. El tejido circundante a menudo se vuelve edematoso, a veces de forma marcada, y la piel suprayacente puede estar eritematosa, caliente y tensa. La revisión de la piel que rodea al bubón o está en posición distal a él suele revelar el sitio de una picadura de pulga, que se distingue por una pápula, una pústula o una úlcera. Esta última puede estar cubierta de una escara (fig. 152-2). La lista de trastornos linfadeníticos en que cabe la confusión con la peste bubónica incluye las infecciones por *Staphylococcus aureus* y estreptococo hemolítico beta del grupo A, linforreticulosis benigna, tularemia, y en zonas en que es endémica la filariosis, linfadenitis filariósica aguda. Sin embargo, es posible diferenciar el bubón de la peste, de la linfadenitis, por su comienzo rápido, dolor intenso a la palpación y signos concurrentes de toxemia, así como la ausencia de celulitis o linfangitis ascendente obvia. El dolor y la hinchazón de la peste bubónica se confunden a veces con una hernia estrangulada o traumatismo.

Tratada en el estadio no complicado con un antibiótico apropiado, la peste bubónica suele responder pronto, y la defervescencia y el alivio de otras manifestaciones generales tienen lugar a lo largo de dos a cinco días. A menudo los bubones permanecen agrandados e hipersensibles durante una semana o más tras haber emprendido el tratamiento y pueden hacerse fluctuantes. Sin un tratamiento antimicrobiano eficaz, los pacientes con peste bubónica típica entran en un estado tóxico progresivo con fiebre, taquicardia, letargo que desemboca en postración, inquietud y confusión y, en algunos casos, convulsiones y delirio. La sepsis secundaria de la peste puede dar lugar a una cascada alarmantemente rápida y resistente de DIC, hemorragia, choque y fracaso orgánico.

Peste septicémica. La septicemia primaria explica casi 20% de los casos en Estados Unidos, y se desarrolla en ausencia de bubón detectable. El diagnóstico a menudo no se sospecha hasta que los hemocultivos preliminares reportan resultados positivos. Sin embargo, *Y. pestis* también puede cultivarse en la sangre de la mayoría de los pacientes con peste bubónica, por lo que es necesario distinguir la bacteriemia de la septicemia, en la que el paciente está

FIGURA 152-3. Radiografías de tórax secuenciales de un paciente con neumonía primaria de la peste fatal. ***Izquierda:*** radiografía posteroanterior en bipedestación realizada en el momento del ingreso en el servicio de urgencias del hospital durante el tercer día de la enfermedad, que muestra consolidación segmentaria del lóbulo superior derecho. ***Centro:*** radiografía posteroanterior con equipo portátil realizada a las 8 h del ingreso, que muestra extensión de la neumonía a los lóbulos medio e inferior derechos. ***Derecha:*** radiografía posteroanterior realizada con equipo portátil 13 h después del ingreso (cuando el paciente tenía síndrome apneico del adulto), que muestra un infiltrado difuso de todo el pulmón derecho y un infiltrado irregular de la región inferior del izquierdo. Más tarde se desarrolló una cavidad en el punto de consolidación inicial del lóbulo superior derecho.

gravemente enfermo y requiere un tratamiento intensivo. Los pacientes con peste septicémica a menudo se presentan al principio con síntomas digestivos de náusea, vómito, diarrea y dolor abdominal, lo que puede complicar aún más el diagnóstico. En Estados Unidos, entre 1947 y 2001 se notificaron 55 casos de peste septicémica primaria y 13 fallecimientos por esa causa, lo que hace una mortalidad de 24%. Entre las manifestaciones de la coagulación intravascular diseminada están petequias, equimosis, hemorragia de heridas punzantes y orificios, y gangrena de zonas periféricas; fenómenos preterminales son hipotensión refractaria, oclusión renal, hiporreflexia generalizada y otros signos de choque. En cualquier fase de la peste septicémica surge a veces síndrome apneico del adulto (*adult respiratory distress syndrome*, ARDS). Entre las entidades por incluir en el diagnóstico diferencial de la peste septicémica figuran sepsis por cualquier otra bacteria gramnegativa, meningococemia e infecciones víricas agudas y graves, como las causadas por virus Hanta.

Peste neumónica. Es la forma más letal de la enfermedad. La peste neumónica primaria constituye casi 5% de los casos de peste en Estados Unidos. El periodo de incubación de la peste neumónica primaria suele ser de tres a cinco días (intervalo de uno a siete días). El comienzo suele ser brusco, con escalofríos, fiebre, cefalalgia, mialgias, debilidad y mareo. Los signos pulmonares, como la tos, la producción de esputo, el dolor precordial, la taquipnea y la disnea, aparecen de forma característica en el segundo día de la enfermedad y pueden acompañarse de hemoptisis, dificultad respiratoria creciente, insuficiencia cardiopulmonar y colapso circulatorio. En la neumonía primaria de la peste, el esputo suele ser acuoso o mucoide, espumoso y sanguinolento, aunque puede llegar a ser manifiestamente hemorrágico. Los signos pulmonares de la peste neumónica primaria pueden indicar la afección de un único lóbulo en el estadio precoz, seguidos del desarrollo rápido de consolidación segmentaria antes de la diseminación bronconeumónica a otros lóbulos del mismo pulmón y del pulmón contralateral (fig. 152-3). Pueden producirse de forma precoz necrosis por licuefacción y cavitación en las zonas de consolidación, que pueden o no dejar cicatrices residuales importantes.

La neumonía secundaria a la peste que aparece en 10 a 15% de los enfermos de peste bubónica en Estados Unidos se manifiesta de manera habitual en primer lugar por neumonitis intersticial difusa con escasa producción de esputo; es muy frecuente que el esputo esté espeso y muy adherente, en comparación con el que se expulsa en la neumonía primaria, por lo cual podría ser menos infectante. En Estados Unidos, entre 1947 y 2001 se describieron 46 casos de peste neumónica secundaria y ocho de peste neumónica primaria, sin transmisión identificada a contactos y con un índice global de mortalidad de 41 por ciento.

Meningitis por peste. La meningitis es una manifestación poco común de la peste. En Estados Unidos se detectaron 17 casos de meningitis entre un grupo de 409 casos de peste evaluable, notificados de 1947 a 2005. Todos los casos de meningitis constituyeron complicaciones de la peste bubónica y salvo tres enfermos que sobrevivieron, todos los demás fallecieron. La meningitis puede ser parte del cuadro inicial de la peste, pero su comienzo suele ser tardío, lo cual es manifestación de tratamiento insuficiente. Los casos recientes de Estados Unidos han sobrevenido gracias al uso de tetraciclinas para tratar la peste bubónica, que son bacteriostáticas contra *Y. pestis*. La peste recidivante crónica de tipo meníngeo, que persiste semanas o meses, fue un trastorno descrito antes de contar con los antibióticos. Por lo común, los sujetos afectados presentaban, como cuadro inicial, fiebre, cefalalgia, meningismo y pleocitosis por neutrófilos.

Faringitis por peste. Este trastorno incluye al principio fiebre, faringitis, linfadenitis cervical y cefalalgia, y suele ser idéntico en su expresión clínica al de faringitis y amigdalitis por otras causas infecciosas, en particular la faringitis estreptocócica. Es difícil diferenciar la faringitis por peste de la peste bubónica cervical que surgió por la picadura de una pulga infectante, en la región de la cabeza y el cuello.

DATOS DE LABORATORIO Y DIAGNÓSTICO

Es necesario un alto índice de sospecha clínica y conocimiento amplio con respecto a la clínica y epidemiología para el diagnóstico oportuno y el tratamiento. Cuando el diagnóstico de la peste se retrasa o no se establece en absoluto, se genera una gran mortalidad; los viajeros infectados que solicitan atención médica una vez han abandonada una región endémica (casos de peste peripatéticos) presentan un riesgo particularmente alto. Cuando se está considerando el diagnóstico de peste resulta esencial que exista una estrecha comunicación entre los médicos y el laboratorio diagnóstico, y entre éste y el laboratorio cualificado de referencia. Las pruebas de la peste son muy fiables cuando las lleva a cabo personal de laboratorio con experiencia en la detección de *Y. pestis,* pero tal pericia suele quedar restringida a laboratorios de referencia concretos, como los del departamento de salud estatal en algunos estados en los que la peste tiene carácter endémico, y el laboratorio de peste de los CDC (Fort Collins, Colorado; tel. 970-221-6400).

Cuando se sospecha un diagnóstico de peste, deben recogerse muestras a la brevedad para someterlas a pruebas de laboratorio pertinentes, deben realizarse radiografías de tórax e iniciarse un tratamiento antimicrobiano específico hasta que se confirme el diagnóstico. Son muestras diagnósticas adecuadas para frotis y cultivo la sangre entera citratada o heparinizada de todos los pacientes con posible peste, los aspirados de los bubones de los pacientes con bubones de aspecto compatible con la peste, muestras de esputo o de aspirado traqueal de pacientes con una posible peste neumónica y líquido cefalorraquídeo (LCR) de aquéllos que presenten signos meníngeos. Dado que los bubones en fase precoz a menudo presentan una extraordinaria hipersensibilidad con la palpación y rara vez son fluctuantes o necróticos, estas lesiones suelen requerir aspiración con anestesia local y tras una inyección de 1 a 2 ml de solución salina normal (estéril pero no bacteriostática) con una aguja de calibre 20 a 22. Por lo regular la aspiración muestra muy poco líquido serosanguinolento.

Los pacientes con peste presentan de forma característica recuentos leucocíticos de 10 000 a 25 000/μl, con predominio de PMN y desviación a la izquierda. Pueden producirse reacciones leucemoides con recuentos leucocíticos de hasta 100 000/μl. Suele documentarse una trombocitopenia moderada y a menudo se detectan productos de la degradación de fibrina-fibrinógeno incluso en pacientes sin DIC manifiesta. En la neumonía por peste, las secreciones de vías respiratorias, después de ser teñidas, por lo común contienen polimorfonucleares y bacilos característicos bipolares. En la septicemia por *Y. pestis*, la observación de los característicos bacilos en un frotis de sangre ordinario o en un frotis de capa leucocítica es un signo pronóstico infrecuente pero grave **(fig. 152-4)**. En los pacientes con meningitis de la peste, la pleocitosis con predominio de PMN es la regla, y los bacilos característicos suelen ser visibles en los frotis teñidos de líquido cefalorraquídeo.

Es importante inocular en diversos medios de cultivo apropiados (que incluyen caldo de infusión corazón-cerebro, agar-sangre de oveja y agar de MacConkey) una parte de cada muestra. Además, en lo que toca a cada muestra, es necesario por lo menos revisar inmediatamente un frotis, después de teñirlo con técnica de Wayson o Giemsa, y por lo menos otra con tinción de Gram; también se enviará un frotis a un laboratorio especializado para aplicar el método de anticuerpos fluorescentes directos, la prueba de inmunoabsorbente ligado a enzimas (*enzyme-linked immunosorbent assay*, ELISA), la reacción en cadena de la polimerasa (*polymerase chain reaction*, PCR) u otro estudio de detección rápida (p. ej., el método manual inmunocromatográfico). Debe analizarse una muestra de suero de fase aguda para detectar la presencia de anticuerpos frente a *Y. pestis*; siempre que sea posible, tres o cuatro semanas después debe recogerse una muestra de suero del convaleciente y realizarse un análisis de ésta. Cuando fallece un paciente y se sospecha un diagnóstico de peste, son tejidos de necropsia apropiados para cultivo, pruebas de anticuerpos fluorescentes y tinción inmunohistoquímica los bubones, todos los órganos sólidos (en particular el hígado, el bazo y el pulmón) y la médula ósea. Si se pretende realizar el cultivo de estas muestras deben enviarse al laboratorio en estado fresco o congeladas en hielo seco, no en conservantes ni fijadores. Si fuera necesario, para transportar tejidos infectados por *Y. pestis* puede utilizarse un medio de Cary-Blair u otro similar.

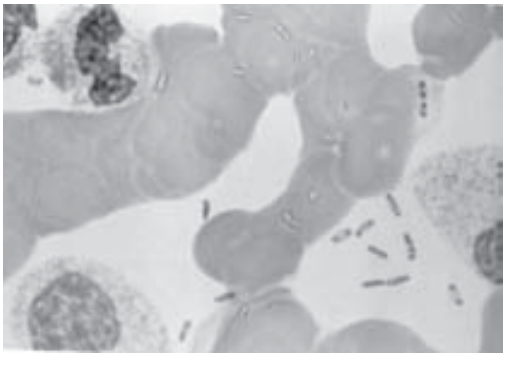

FIGURA 152-4. Frotis de sangre periférica en paciente con septicemia y choque fatales por peste, que muestra los característicos bacilos de *Y. pestis* de tinción bipolar (tinción de Wright, inmersión en aceite).

La confirmación de laboratorio de la peste depende del aislamiento de *Y. pestis* en cultivos de líquidos corporales o tejidos. Los cultivos de tres muestras de sangre extraídas durante 45 min antes del tratamiento suelen permitir aislar la bacteria. Las cepas de *Y. pestis* se distinguen con facilidad de las cepas de la especie *Yersinia pseudotuberculosis*, estrechamente relacionada, por diferencias en el perfil bioquímico, por la sensibilidad a la lisis dependiente de la temperatura por un bacteriófago específico de *Y. pestis* y por la motilidad. Se puede recurrir a sistemas automatizados de análisis bacteriológico para ayudar a identificar las cepas como de *Y. pestis*, pero estas cepas pueden identificarse incorrectamente (p. ej., como *Y. pseudotuberculosis*) o pasarse por alto si no se programan apropiadamente los sistemas.

En ausencia del aislamiento de *Y. pestis*, los casos de peste se pueden confirmar mediante la demostración de la seroconversión (un aumento de cuatro veces o más en el título) al antígeno F1 de *Y. pestis* mediante pruebas de aglutinación pasiva de muestras de suero de fase aguda y de convalecencia, o mediante la detección de un título de anticuerpos mayor de 128 en una sola muestra de suero de un paciente con una enfermedad compatible con la peste que no ha recibido la vacuna contra esta enfermedad. La especificidad de una prueba de hemaglutinación pasiva positiva requiere la confirmación mediante la prueba de hemaglutinación-inhibición del antígeno F1. Algunos pacientes sufren la seroconversión al antígeno F1 a los cinco días de haberse iniciado la enfermedad. La mayoría realiza la seroconversión entre una y dos semanas después del inicio; unos pocos, tres semanas o más tras el inicio; y otros pocos (menos de 5%) no realizan la seroconversión en absoluto. Instaurado de modo precoz, el tratamiento antibiótico específico puede retrasar varias semanas la seroconversión. Tras ésta, los títulos serológicos positivos van disminuyendo gradualmente a lo largo de meses o años. Los análisis ELISA para anticuerpos IgM e IgG frente a *Y. pestis* están remplazando a las pruebas de hemaglutinación en algunos laboratorios. Otros métodos nuevos son los ya mencionados: ELISA con captura de antígeno, PCR y métodos inmunocromatográficos manuales para la pronta identificación de *Y. pestis* en material de aspiración, esputo y otros líquidos o tejidos corporales infectados. Los métodos manuales pueden utilizarse en forma directa en pacientes de zonas rurales muy remotas, donde ocurren muchos de los casos de peste, y pudieran ser importantes como respuesta frente a ataques bioterroristas (cap. 214).

℞ PESTE

Sin tratamiento, la peste es fatal en <50% de los casos de enfermedad bubónica y en casi todos los casos de enfermedad septicémica y neumónica. La tasa global de mortalidad de los casos de peste en Estados Unidos desde 1950 ha fluctuado alrededor de 14%; las muertes casi siempre se deben a retrasos en la búsqueda de tratamiento, diagnósticos erróneos, retrasos en la instauración de la terapéutica o tratamientos incorrectos. El diagnóstico rápido y el tratamiento antimicrobiano apropiado son esenciales.

En el **cuadro 152-1** se resumen las directrices para tratar la peste. La estreptomicina es el fármaco más indicado, pero la gentamicina se ha usado con frecuencia creciente para combatir la peste en Estados Unidos, porque es de fácil acceso; su eficacia quizá sea igual a la de la estreptomicina, aunque es menos tóxica. Otros antibióticos son la tetraciclina y el cloranfenicol, cuyas dosis iniciales suelen darse por vía oral, aunque en sujetos en estado crítico también pueden administrarse por vía intravenosa y también en pacientes que no toleran los medicamentos orales. Se considera que la doxiciclina es la tetraciclina más indicada. Los resultados que ofrecen las penicilinas, cefalosporinas y macrólidos son menos que óptimos, así que es mejor no utilizarlos. Se ha empleado con buenos resultados trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX) para combatir la peste bubónica, pero no se le considera un agente de primera línea. El cloranfenicol puede estar indicado para combatir la meningitis, la pleuritis y la endoftalmitis por peste, y la miocarditis, porque penetra mejor los tejidos; se le utiliza solo o en combinación con estreptomicina u otros agentes de primera línea. En términos generales, la administración de antimicrobianos debe continuarse siete a 10 días o por lo menos tres días después de que cedió la fiebre y el individuo muestra recuperación clínica. En aquellos casos en que se administraron antibióticos por vía intravenosa se puede cambiar a la presentación oral, al haber mejoría clínica del paciente; tal mejoría por lo común se manifiesta dos o tres días después de comenzar el tratamiento, aunque la fiebre persiste a veces por varios días. Los protocolos estadounidenses de respuesta frente al bioterrorismo proponen gentamicina, ciprofloxacina y doxiciclina como agentes antimicrobianos de primera línea para el tratamiento y la profilaxis posexposición en caso de ataques con *Y. pestis* (cap. 214).

Las complicaciones de la septicemia necesitan vigilancia intensiva y apoyo fisiológico estrecho, como se menciona en otras partes de esta obra (caps. 110 y 265). Los bubones pueden requerir drenaje quirúrgico. Los ganglios abscesificados pueden causar fiebre recurrente en pacientes aparentemente recuperados; la conexión entre ambos puede estar oculta si están afectados ganglios intratorácicos o intraabdominales. Aunque *Y. pestis* se considera genéticamente estable, se aisló una cepa resistente a múltiples fármacos en un paciente de Madagascar con peste. Esta cepa mostró resistencia (mediada por un plásmido transferible) a los principales antibióticos de primera línea empleados en el tratamiento y la profilaxis de la peste.

CUADRO 152-1 DIRECTRICES PARA EL TRATAMIENTO DE LA PESTE

Fármaco	Dosis diaria	Intervalo, h	Vía(s) de administración
Estreptomicina			
Adultos	2 g	12	IM
Niños	30 mg/kg	12	IM
Gentamicina			
Adultos	3-5 mg/kg[a]	8	IM o IV
Niños	6.0-7.5 mg/kg	8	IM o IV
Lactantes y recién nacidos	7.5 mg/kg	8	IM o IV
Tetraciclina			
Adultos	2 g	6	PO o IV
Niños ≥8 años	25-50 mg/kg	6	PO o IV
Doxiciclina			
Adultos	200 mg	12 o 24	PO o IV
Niños ≥8 años	4.4 mg/kg	12 o 24	PO o IV
Cloranfenicol			
Adultos	50 mg/kg[b]	6	PO o IV
Niños ≥1 año	50 mg/kg[b]	6	PO o IV

[a] La dosis debe reducirse a 3 mg/kg/día tan pronto como esté indicado clínicamente.
[b] En meningitis, dosis inicial de hasta 100 mg/kg/día.

PREVENCIÓN Y CONTROL

Las personas con mayor riesgo de contraer la peste en Estados Unidos son aquéllas que viven, trabajan o participan en actividades recreativas al aire libre en regiones de los estados del oeste en los que la peste es de carácter enzoótico. La vigilancia, la formación y el control ambiental son los pilares de la prevención y el control de esta enfermedad. Las medidas de protección personal consisten en evitar las zonas de peste epizoótica conocida (de las que puede obtenerse una relación) y los animales enfermos y muertos; la utilización de repelentes, insecticidas y ropas protectoras en situación de riesgo de exposición a pulgas de roedores; y el uso de guantes para manipular cadáveres de animales. Se recomienda la profilaxis antibiótica a corto plazo **(cuadro 152-2)** para las personas que han tenido un contacto conocido directo con un paciente con peste neumónica presunta o confirmada. La duración recomendada de la profilaxis después de la exposición es de cinco días. Los pacientes con posible peste deben mantenerse en aislamiento respiratorio (para prevenir la diseminación por gotitas respiratorias) hasta que se descarte la existencia de neumonía o hasta haber administrado tratamiento antibiótico específico durante 48 h, tras lo cual sólo son necesarias las precauciones habituales. Cabe considerar el uso de mascarillas como protección contra la transmisión respiratoria de la peste, y tal vez serían un medio para evitar la propagación secundaria de la enfermedad en ataques bioterroristas (cap. 214).

Los alimentos de los roedores (basura, comida para mascotas) y sus hábitat (pilas de arbustos, montones de basura, pilas de madera) deben eliminarse de los entornos doméstico, peridoméstico y laboral; los edificios y los almacenes de alimentos deben ser a prueba de roedores. El control de las pulgas con

CUADRO 152-2 DIRECTRICES PARA LA PROFILAXIS DE LA PESTE

Fármaco	Dosis diaria	Intervalo, h	Vía de administración
Tetraciclina			
Adultos	1-2 g	6 o 12	PO
Niños ≥8 años	25-50 mg/kg	6 o 12	PO
Doxiciclina			
Adultos	100-200 mg	12 o 24	PO
Niños ≥8 años	2-4 mg/kg	12 o 24	PO
Trimetoprim-sulfametoxazol			
Adultos	320 mg[a]	12	PO
Niños ≥2 meses	8 mg/kg[a]	12	PO
Ciprofloxacina[b]			
Adultos	1 g	12	PO
Niños	40 mg/kg	12	PO

[a] Componente trimetoprim.
[b] Recomendada como alternativa a la doxiciclina en planes de reacción ante bioterrorismo.

insecticidas es una medida de salud pública esencial en los casos en los que la actividad de la peste epizoótica coloca al ser humano en situación de alto riesgo; este esfuerzo implica la limpieza y fumigación de las madrigueras y lugares de paso de los roedores, así como de otros puntos en los que sea posible encontrar roedores y sus pulgas. En las regiones del oeste de Estados Unidos endémicas para la peste, los perros y los gatos deben mantenerse sin pulgas y debe evitarse que paseen sin restricciones. La decisión de controlar la peste matando a los roedores debe dejarse en manos de las autoridades sanitarias, y un programa de estas características debe llevarse a cabo sólo en conjunción con un control de las pulgas eficaz. La eliminación de los roedores no produce un efecto beneficioso duradero si no va acompañada de medidas de saneamiento ambiental.

La vacuna contra la peste elaborada con microorganismos enteros muertos ya no se distribuye en Estados Unidos. Están en fase de valoración vacunas nuevas y mejoradas que utilizan antígenos F1 y V obtenidos por bioingeniería, para inducir la aparición de anticuerpos protectores. En Estados Unidos, las indicaciones para usar estas vacunas nuevas quizá sean semejantes a las que se seguían con las antiguas vacunas de microorganismos muertos, las cuales se limitaban más bien a proteger al personal de laboratorio que trabaja sistemáticamente con *Y. pestis* y a algunas personas cuyo trabajo exige un contacto regular con roedores silvestres y las pulgas que los parasitan en regiones en que la peste es enzoótica o epizoótica. Además, la vacuna podría ser útil para proteger a determinadas personas expuestas a mayor peligro en casos de guerra biológica o ataques bioterroristas.

OTRAS INFECCIONES POR *YERSINIA*

DEFINICIÓN

La yersiniosis es una zoonosis bacteriana poco frecuente que consiste en la infección por una de las dos especies enteropatógenas de *Yersinia: Yersinia enterocolitica* o *Yersinia pseudotuberculosis.* Los hospedadores depósitos de estas bacterias son el cerdo y otros animales silvestres y domésticos. Estas yersinias se transmiten al ser humano fundamentalmente a través de la vía oral. Se producen casos esporádicos y brotes de origen común. Las manifestaciones clínicas agudas más frecuentes son: 1) enteritis o enterocolitis con diarrea de curación espontánea (en particular por *Y. enterocolitica*), y 2) adenitis mesentérica e ileítis terminal (ante todo por *Y. pseudotuberculosis*), que puede ser difícil de diferenciar de la apendicitis aguda. Son menos frecuentes la septicemia y las infecciones focales metastásicas. La yersiniosis se complica por secuelas inflamatorias extraintestinales y no supuradas (p. ej., artritis reactiva) (cap. 318) y eritema nudoso (cap. 18). Otras especies de *Yersinia* que no ocasionan peste, como *Y. intermedia, Y. frederiksenii* y *Y. kristenseni*, se han vinculado con casos de enteritis o enterocolitis en seres humanos (en particular adultos inmunodeficientes), pero son pocos los datos sobre su capacidad patógena, su importancia para la salud pública o su tratamiento clínico.

AGENTES CAUSALES

Yersinia enterocolitica y *Y. pseudotuberculosis* son bacilos gramnegativos pleomórficos de la familia Enterobacteriaceae. Se multiplican dentro de un margen amplio de temperatura (–1 a 45°C). *Y. enterocolitica* patógena es el que se identifica con mayor frecuencia, por biotipificación basada en perfiles bioquímicos y por serotipificación basada en los antígenos O y H somáticos. Se han identificado seis biotipos y más de 60 serotipos de *Y. enterocolitica*. Un sistema de serotipificación diferente para *Y. pseudotuberculosis* (basado también en antígenos somáticos) ha diferenciado seis serotipos principales (I a VI) y sus subtipos.

EPIDEMIOLOGÍA

Yersinia enterocolitica. *Y. enterocolitica* se distribuye por todo el mundo y se ha aislado en la tierra, el agua corriente, alimentos contaminados (p. ej., carne, leche y verduras) y en una amplia gama de animales silvestres y domésticos, incluidos mamíferos, pájaros, anfibios, peces y crustáceos. Sin embargo, muchos serotipos aislados de fuentes ambientales evidentemente no son patógenos para el ser humano. La mayor parte de las infecciones en seres humanos han sido causadas por los serotipos de *Y. enterocolitica* O:3, O:5,27, O:8 y O:9, que se asocian principalmente a mamíferos silvestres y domésticos. La incidencia calculada de tales infecciones y sus secuelas alcanza su cifra máxima en la península escandinava y otros países del norte de Europa, pero no se cuenta con estimaciones fiables de tal parámetro, basadas en estudios poblacionales.

Todos los grupos de edad pueden padecer infecciones por *Y. enterocolitica*, pero la mayor parte de los casos de enterocolitis se producen en niños de uno a cuatro años. Estas infecciones muestran una ligera predilección por los varones. La adenitis mesentérica y la ileítis terminal son más frecuentes en los niños mayores y en los adultos jóvenes. Algunos de los factores de riesgo de septicemia e infección focal metastásica por *Y. enterocolitica* son hepatopatía crónica, procesos malignos, diabetes mellitus, tratamiento inmunodepresor, VIH, alcoholismo, malnutrición, edad avanzada, sobrecarga de hierro (véase "Patogenia y aspectos patológicos" más adelante en el presente capítulo) y anemias hemolíticas (incluidas las talasemias). Las secuelas no supurativas de la yersiniosis son más frecuentes en los adultos. El antígeno leucocítico humano HLA-B27 se expresa en 70 a 80% de los pacientes que padecen artritis reactiva vinculada a yersiniosis. El HLA-B27 no es un factor de riesgo de eritema nudoso inducido por *Yersinia*; la proporción de mujeres y varones que padecen esta enfermedad es de dos a uno.

Entre las cepas de *Y. enterocolitica* aisladas de enfermos en decenios recientes han predominado en Europa los serotipos O:3 y O:9 en tanto que en Canadá, Japón y Estados Unidos ha predominado el serotipo O:3. La incidencia notificada de supuestas secuelas no supuradas inducidas por *Yersinia* es de 10 a 30% en la península escandinava y mucho menor en otros países, incluido Estados Unidos.

Los brotes de origen comunitario de la enteritis por *Y. enterocolitica* han sido rastreados y se han atribuido a medios como leche cruda, leche pasteurizada contaminada y alimentos preparados con agua dulce contaminada. *Y. enterocolitica* suele colonizar las vías gastrointestinales de cerdos, por lo cual algunos casos esporádicos en seres humanos y brotes de yersiniosis se han vinculado con la preparación o la ingestión de productos de carne de cerdo cruda (como tripas fritas). En algunos casos de yersiniosis, diversas pruebas circunstanciales sugieren una transmisión por contacto con perros y gatos, o con sus heces. Se han descrito varios brotes nosocomiales de infección por *Y. enterocolitica*; se sospechó una transmisión fecal-oral de persona a persona. La transmisión fecal-oral entre los miembros de una familia también puede explicar casos secundarios esporádicos en un seno familiar. En un estudio prospectivo de 50 niños con enteritis por *Y. enterocolitica*, la excreción fecal del microorganismo persistió durante un promedio de 27 días (límites, cuatro a 79 días) tras el cese de los síntomas. Sin embargo, no se ha demostrado un estado de portador crónico. *Y. enterocolitica* es una causa rara pero a menudo letal de septicemia vinculada a transfusión. La explicación es que los donantes de sangre en ocasiones presentan bacteriemia transitoria oculta por *Y. enterocolitica*, y que este microorganismo puede multiplicarse lentamente hasta alcanzar concentraciones altas en sangre refrigerada durante un mínimo de 10 días.

Yersinia pseudotuberculosis. La ecología de *Y. pseudotuberculosis* parece guardar un estrecho paralelismo con la de *Y. enterocolitica. Y. pseudotuberculosis* también tiene una distribución amplia en animales silvestres y domésticos, y se aísla en múltiples fuentes ambientales. Los cerdos parecen ser un reservorio importante para las cepas patógenas. La infección a los seres humanos parece ser poco común, pero puede ocurrir una epidemia por grandes fuentes comunes.

PATOGENIA Y ASPECTOS PATOLÓGICOS

Con raras excepciones (como sería la transmisión a través de hemoderivados contaminados o por inoculación cutánea directa) se piensa que las yersinias enteropatógenas penetran en el hospedador por la vía oral. El periodo de incubación varía de uno a 11 días, con un promedio de cinco días. Los estudios en animales han indicado que al principio los microorganismos invaden el epitelio del íleon, para ser translocados por medio de células M y pasar a la lámina propia y por último penetrar en las placas de Peyer donde se reproducen. Más tarde pasan por la linfa que drena en ganglios mesentéricos, los cuales terminan por mostrar hiperplasia, para finalmente diseminar las bacterias. Los ganglios mesentéricos pueden aumentar notablemente de tamaño y densidad, y en ocasiones se detectan en la exploración física como una tumoración blanda en el cuadrante inferior derecho. Se desarrolla inflamación intestinal (con mayor frecuencia del íleon distal y menos frecuentemente del colon ascendente) que puede acompañase de ulceraciones mucosas y del paso de PMN y eritrocitos a la luz intestinal. En casos relativamente graves puede producirse trombosis de los vasos mesentéricos, hemorragia intestinal y necrosis. En los pacientes con infecciones enteropatógenas por *Yersinia* que se someten a laparotomía exploradora, el apéndice suele ser histológicamente normal o mostrar sólo hiperplasia linfoide, pero en ocasiones resulta evidente una supuración manifiesta.

Para la virulencia de las yersinias enteropatógenas es fundamental la presencia de un plásmido de aproximadamente 70 kb, ya que codifica por lo menos seis proteínas de la membrana externa de *Yersinia,* algunas de las cuales confieren a las cepas bacterianas propiedades como citotoxicosis, resistencia a la fagocitosis por PMN y capacidad para producir apoptosis (muerte celular

programada) de los monocitos, suprimir la expresión del factor de necrosis tumoral alfa del hospedador e interferir en la agregación plaquetaria y la activación del complemento del hospedador. Un gen cromosómico (*inv*) codifica la proteína de superficie invasina, necesaria para la invasión de las células no fagocíticas (p. ej., células epiteliales) del hospedador por *Yersinia in vitro* y que facilita el transporte de bacterias a través del epitelio intestinal. Tanto *Y. enterocolitica* como *Y. pseudotuberculosis* pueden expresar por lo menos una proteína superantígeno que estimula de forma selectiva la proliferación de células T. Muchas cepas de *Y. enterocolitica* producen una enterotoxina termoestable similar a la enterotoxina de *Escherichia coli*. Las paredes celulares de *Y. enterocolitica* y *Y. pseudotuberculosis* contienen un lipopolisacárido (endotoxina). Algunas cepas de *Yersinia* no son capaces de sintetizar quelantes bacterianos del hierro denominados *sideróforos*. Sin embargo, pueden explotar los depósitos de hierro quelado del hospedador y el fármaco desferroxiamina (un sideróforo producido por *Streptomyces pilosus*). Por tanto, la sobrecarga de hierro (p. ej., causada por hemodiálisis o transfusiones múltiples) y el tratamiento con desferroxiamina parecen ser factores de riesgo independientes de bacteriemia por *Y. enterocolitica* (en particular la causada por los serotipos O:3 y O:9) y en menor grado de bacteriemia por *Y. pseudotuberculosis*.

Diversos factores inmunogenéticos y ciertas respuestas inmunitarias mediadas por células están claramente implicados en la patogenia de la artritis reactiva tras la infección por yersinias enteropatógenas. Como se comentó anteriormente, la mayoría de los pacientes con artritis reactiva inducida por *Yersinia* expresa HLA-B27. Además, *Y. pseudotuberculosis* comparte por lo menos un epítopo de reacción cruzada con el HLA-B27, y la infección por *Y. enterocolitica* altera la expresión de epítopos de HLA-B27 serológicos en los linfocitos y los monocitos.

En los pacientes con artritis reactiva tras una infección por *Y. enterocolitica* a menudo se detectan antígenos de *Yersinia* en células del líquido sinovial con la aparente ausencia de microorganismos completos. Por tanto, se desconoce si la artritis está causada por la persistencia oculta de la bacteria gracias a una autotolerancia de HLA-B27 con una falla de las respuestas inmunitarias de reacción cruzada a yersinias, por una respuesta inmunitaria a determinantes antigénicos comunes compartidos por las bacterias y el HLA-B27 del hospedador (es decir, imitación molecular), o por otros mecanismos. No se conoce con exactitud la patogenia del eritema nudoso inducido por *Yersinia*.

En algunos estudios, los pacientes con enfermedad de Graves tienen una prevalencia mayor de anticuerpos séricos contra *Y. enterocolitica*, y las inmunoglobulinas de los pacientes que se han recuperado de infecciones por *Y. enterocolitica* reaccionan con el receptor de la hormona estimuladora de la tiroides humana. Sin embargo, no se ha demostrado de forma convincente una conexión entre la infección por *Y. enterocolitica* y el subsiguiente desarrollo de tiroiditis autoinmunitaria. De la misma forma, la hipótesis de que yersiniosis diferentes a la peste pueden desencadenar colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn es aún un tema intrigante pero que no se ha demostrado.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Yersinia enterocolitica. Las manifestaciones clínicas más importantes de la infección por *Y. enterocolitica* son enteritis, enterocolitis, adenitis mesentérica e ileítis terminal. Otras manifestaciones menos frecuentes son la faringitis exudativa, la septicemia, las infecciones focales metastásicas, la poliartritis reactiva y el eritema nudoso. Cuando se combinan los grupos de edad, la presentación más frecuente de la infección por *Y. enterocolitica* es la diarrea aguda por enteritis o enterocolitis. Se producen febrícula y espasmos abdominales en la mayor parte de los casos, náusea y vómito en 15 a 40%, hematoquezia hasta en 30%, y un exantema cutáneo maculopapuloso generalizado en algunos casos. La diarrea persiste un promedio de dos semanas (intervalo, un día a muchos meses), periodo durante el cual la frecuencia de las deposiciones disminuye. En ciertos casos, la enteritis o la enterocolitis se complica con dolor abdominal intenso y fiebre alta. Algunas complicaciones poco frecuentes (aunque en ocasiones fatales) son inflamación difusa, ulceraciones, hemorragia y necrosis del intestino delgado y el colon; perforación intestinal; peritonitis; colangitis ascendente; trombosis de las venas mesentéricas; diverticulitis; megacolon tóxico, e invaginación ileocecal.

El síndrome de adenitis mesentérica e ileítis terminal sin diarrea se confunde fácilmente con apendicitis. Son frecuentes los signos de febrícula y dolor en el cuadrante inferior derecho, hipersensibilidad a la palpación, defensa e hipersensibilidad de rebote. Durante seis brotes de origen común identificados en Estados Unidos, 10% de 444 pacientes con infecciones por *Y. enterocolitica* sintomáticas no diagnosticadas se sometieron a laparotomía por sospecha de apendicitis; en algunos de estos casos las incisiones quirúrgicas se infectaron con *Y. enterocolitica*.

Son manifestaciones menos frecuentes pero potencialmente letales de infección por *Y. enterocolitica*, particularmente en los adultos, la faringitis aguda y la faringoamigdalitis, con o sin adenitis cervical o enfermedad intestinal. La septicemia por *Y. enterocolitica* por lo general se presenta como una enfermedad grave con fiebre y leucocitosis, a menudo con dolor abdominal e ictericia, y sin signos locales de infección. La infección focal metastásica por *Y. enterocolitica* puede desarrollarse con o sin bacteriemia clínicamente evidente, y puede afectar a casi cualquier sistema del organismo. Algunos ejemplos son: formación de abscesos (p. ej., en hígado, bazo, riñón, músculo estriado, pulmón, ganglios linfáticos o tejido cutáneo), osteomielitis, meningitis, peritonitis, infección de las vías urinarias, neumonía, empiema, endocarditis, pericarditis, aneurisma micótico, artritis séptica, conjuntivitis supurativa, panoftalmitis, síndrome oculoglandular de Parinaud y pústulas o ampollas cutáneas.

En Escandinavia, la incidencia de artritis reactiva tras infección por *Y. enterocolitica* en el adulto se estima en por lo menos 10%. Cerca de 80% de estos pacientes tienen síntomas previos, como fiebre, diarrea o dolor abdominal. Por lo general estos síntomas preceden a la artritis en una semana y tienen una duración corta. Las articulaciones afectadas con mayor frecuencia son las rodillas y los tobillos, pero pueden afectarse otras articulaciones. Es frecuente la afección secuencial y asimétrica de múltiples articulaciones (dos a ocho) en un periodo de algunos días a dos semanas, después del cual no se afecta ninguna otra articulación. La artritis monoarticular es menos común. En dos tercios de los casos la artritis aguda remite de forma espontánea en uno a tres meses. En una minoría de casos se documenta enfermedad articular crónica. Algunos pacientes positivos a HLA-B27 con artritis inducida por *Y. enterocolitica* más tarde padecen espondilitis anquilosante, pero la explicación más admisible de este fenómeno se refiere a que el HLA-B27 es un factor de riesgo principal de estas enfermedades. Cerca de 10% de los casos de artritis inducida por *Yersinia* conllevan miocarditis leve, de curación espontánea, que puede aparecer en forma independiente. Las manifestaciones características son soplos cardiacos y anomalías electrocardiográficas transitorias, como prolongación del intervalo PR y cambios inespecíficos en el segmento ST, así como en la onda T.

El síndrome de carditis y artritis inducida por *Yersinia* puede confundirse con fiebre reumática aguda. En Escandinavia se produce eritema nudoso en 15 a 20% de los pacientes con yersiniosis, por lo general entre algunos días y tres semanas después de la aparición de la enfermedad intestinal. Las lesiones por lo general se localizan en las extremidades inferiores y se resuelven en un mes. Algunas secuelas no supurativas de la infección por *Y. enterocolitica* comunicadas con menor frecuencia son uveítis reactiva, iritis, conjuntivitis, uretritis y glomerulonefritis. La tríada completa del síndrome de Reiter (artritis, conjuntivitis y uretritis) se observa en 5 a 10% de los pacientes con artritis inducida por *Yersinia*.

Yersinia pseudotuberculosis. La presentación clínica más frecuente de la infección por *Y. pseudotuberculosis* es fiebre y dolor abdominal causados por adenitis mesentérica; la enfermedad diarreica es menos frecuente que en la infección por *Y. enterocolitica*. Las manifestaciones generales, como septicemia, infecciones focales, artritis reactiva y eritema nudoso, suelen ser similares a las vinculadas a la infección por *Y. enterocolitica*. Además, *Y. pseudotuberculosis* se ha aunado a un síndrome escarlatiniforme, nefritis intersticial aguda y síndrome hemolítico-urémico.

DATOS DE LABORATORIO Y DIAGNÓSTICO

En la mayoría de los pacientes con yersiniosis los resultados de las pruebas sistemáticas de laboratorio son inespecíficos. Los recuentos leucocíticos suelen resultar normales o estar ligeramente altos, a menudo con una leve desviación a la izquierda. Los métodos microbiológicos convencionales son suficientes para aislar *Y. enterocolitica* y *Y. pseudotuberculosis* en lugares por lo demás estériles, como sangre, LCR, tejido ganglionar y líquido peritoneal, así como en abscesos. El aislamiento de estos microorganismos en las heces se ve dificultado por su lento crecimiento y por la sobreproliferación de microflora fecal normal en los medios de cultivo utilizados de manera sistemática para la selección de bacterias entéricas. El rendimiento en las heces y otras muestras claramente contaminadas puede aumentar con el uso de agar-cefsulodina-irgasan-novobiocina (CIN) selectivo de *Yersinia* y mediante enriquecimiento en frío. Debido a que los procedimientos bacteriológicos diseñados para aislar yersinias en las heces no se consideran rentables, muchos laboratorios los realizan sólo por petición especial.

Los resultados de las pruebas serológicas pueden utilizarse para apoyar un diagnóstico de yersiniosis. Con frecuencia se emplean pruebas de aglutinación o ELISA; también se ha utilizado la inmunotransferencia. La existencia de múltiples serotipos determina que las pruebas serológicas sistemáticas sean complicadas; por ello, estas pruebas por lo general sólo se realizan en laboratorios de investigación o en grandes laboratorios comerciales. Dado que se trata de pruebas experimentales que no están normalizadas ni bien validadas, y puesto que algunas cepas de *Yersinia* reaccionan en forma cruzada con otras bacterias (p. ej., *Brucella, Salmonella, Vibrio* y *Borrelia*) y con el suero de algunos pacientes con tiroiditis, los resultados deben interpretarse con precaución. En casos característicos no complicados de yersiniosis, los títulos de aglutininas comienzan a elevarse en las primeras semanas de la enfermedad, y alcanzan un máximo en la segunda semana, para luego descender gradualmente hasta recuperar los valores normales, a los tres a seis meses, aunque en algunos casos los anticuerpos aglutinantes siguen siendo detectables durante varios años. Debido a que a menudo la muestra inicial de suero se recoge una semana o más tras la aparición de la enfermedad, cuando los títulos de aglutininas ya están elevados, suele ser imposible documentar una elevación de cuatro veces o mayor en el título entre muestras emparejadas (aunque puede encontrarse una disminución de cuatro veces o mayor en el título). Las pruebas basadas en técnicas inmunohistológicas y la reacción en cadena de la polimerasa realizadas para detectar, respectivamente, antígenos y DNA de *Yersinia* en muestras clínicas se encuentran en proceso de experimentación.

En pacientes con artritis reactiva inducida por *Yersinia*, el líquido sinovial es estéril y el recuento leucocítico varía desde unos cientos hasta 60 000/µl, con predominio de PMN. La tasa de eritrosedimentación suele ser superior a 100 mm/h. El factor reumatoide y los anticuerpos antinucleares suelen estar ausentes. El diagnóstico de artritis reactiva inducida por *Yersinia* o de otras secuelas inflamatorias no supurativas puede ser difícil, en particular cuando las infecciones desencadenantes son asintomáticas o clínicamente leves, o en los casos en los que se producen varias semanas antes de que se intente establecer el diagnóstico. Debe intentarse el aislamiento de una cepa patógena de *Yersinia* en heces, ya que en estos casos es la prueba diagnóstica más específica. Dado que en este contexto clínico el cultivo tiene una sensibilidad limitada para establecer el diagnóstico, por lo general se requieren un alto índice de sospecha y resultados positivos en las pruebas serológicas para *Y. enterocolitica* y *Y. pseudotuberculosis*.

Rx OTRAS INFECCIONES POR *YERSINIA*

No se ha determinado la eficacia de los antimicrobianos en el tratamiento de la enteritis, la enterocolitis, la adenitis mesentérica o la ileítis terminal por *Yersinia*. Estas enfermedades suelen resolverse espontáneamente, y su tratamiento es sintomático y de sostén. En los casos no complicados, la diarrea debe tratarse con reposición de líquidos y electrólitos, y la vía de administración dependerá de la gravedad clínica. Es recomendable tomar precauciones entéricas en los pacientes hospitalizados con diarrea por *Yersinia*. En general, el tratamiento antimicrobiano debe reservarse para los pacientes con septicemia, infección focal metastásica o inmunodepresión y enterocolitis. Todavía no se han realizado comparaciones clínicas controladas de antimicrobianos en el tratamiento de casos graves de yersiniosis. En estos casos, la elección del fármaco debe basarse en última instancia en la respuesta clínica y en los patrones de sensibilidad bacteriana. Las cepas clínicas *in vitro* de *Y. enterocolitica* y *Y. pseudotuberculosis* suelen ser sensibles a los aminoglucósidos, las cefalosporinas de tercera generación, el cloranfenicol, las quinolonas, las tetraciclinas y el trimetoprim-sulfametoxazol. En animales de laboratorio infectados por yersinias enteropatógenas, las fluoroquinolonas han ejercido los efectos bactericidas más potentes *in vitro*; la experiencia clínica en el ser humano con estos fármacos frente a estos patógenos es promisoria pero limitada. Debido a que producen lactamasas beta, las cepas suelen ser resistentes a la penicilina, la ampicilina, la carbenicilina y las cefalosporinas de primera generación, así como a la mayoría de las de segunda generación. No se han establecido la posología y la duración óptimas del tratamiento. En la actualidad, la mortalidad por septicemia debida a *Y. enterocolitica* se sitúa alrededor de 10% a pesar del tratamiento. Las infecciones extraintestinales focales pueden requerir por lo menos tres semanas de tratamiento. No se ha establecido un papel característico para los antimicrobianos en el tratamiento de las manifestaciones inflamatorias no supurativas de la yersiniosis. Los pacientes con artritis reactiva pueden beneficiarse del tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos, inyecciones intraarticulares de esteroides y fisioterapia.

PREVENCIÓN Y CONTROL

Nunca estará de más insistir en la importancia de la aplicación de prácticas seguras de manipulación y preparación de alimentos en la prevención de la yersiniosis. Esta precaución está particularmente justificada en el caso de los productos del cerdo y otros animales. Debe evitarse el consumo de carnes crudas o mal cocidas, ante todo de cerdo. Aumentar los esfuerzos de prevención de la diseminación de patógenos entéricos en los entornos familiar, del cuidado de animales de compañía, de los ambulatorios y de los hospitales, así como de la industria alimentaria, probablemente reduciría la incidencia de yersiniosis. Las normas actuales de la *Food and Drug Administration* de Estados Unidos requieren la inspección visual de las unidades de concentrados de eritrocitos antes de su transfusión, debiéndose desechar las unidades en las que se sospeche contaminación bacteriana por el oscurecimiento del material (que refleja una menor saturación de oxígeno y hemólisis). Dado que el riesgo es mínimo, aún no se aplican de manera generalizada medidas más específicas para reducir aún más la probabilidad de transfusión de hemoderivados contaminados con *Y. enterocolitica* (p. ej., limitar el periodo durante el cual pueden conservarse los eritrocitos antes de su transfusión).

En muchas jurisdicciones no hay obligación de notificar la yersiniosis sistemáticamente a las autoridades de salud pública. Sin embargo, el clínico que sospeche un brote con un origen común (porque haya corroborado la presencia de un grupo de casos familiares) u otra amenaza para la salud pública (porque en fecha reciente haya detectado bacteriemia por *Y. enterocolitica* en un donante de sangre) debe consultar a la brevedad a las autoridades de salud pública locales.

LECTURAS ADICIONALES

Abdel-Haq NM et al: Antibiotic susceptibilities of *Yersinia enterocolitica* recovered from children over a 12-year period. Int J Antimicrob Agents 27:449, 2006

Das R et al: Study of proinflammatory responses induced by *Yersinia pestis* in human monocytes using cDNA arrays. Genes Immun 8:308, 2007

Eisen RJ et al: Human plague in the southwestern United States, 1957–2004: Spatial models of elevated risk of human exposure to *Yersinia pestis*. J Med Entomol 44:530, 2007

Grahek-Ogden D: Outbreak of *Yersinia enterocolitica* serogroup O:9 infection and processed pork, Norway. Emerg Infect Dis 13:754, 2007

Perdikogianni C et al: *Yersinia enterocolitica* infection mimicking surgical conditions. Pediatr Surg Int 22:589, 2006

Prentice MB, Rahalison L: Plague. Lancet 369:1196, 2007

153 Infecciones por *Bartonella*, incluida la linforreticulosis benigna

David H. Spach, Emily Darby

Las especies del género *Bartonella* son bacterias gramnegativas que pueden causar diversas enfermedades infecciosas, entre las que se incluyen la linforreticulosis benigna (enfermedad por arañazo de gato [*cat-scratch disease*, CSD]), angiomatosis bacilar, bacteriemia, endocarditis con cultivo negativo, fiebre de las trincheras y bartonelosis **(cuadro 153-1)**. Tres especies del género *Bartonella* son importantes como causa de enfermedades humanas: *B. bacilliformis, B. quintana* y *B. henselae*. Los adelantos recientes en el diagnóstico molecular han ampliado la lista de enfermedades causadas por especies del género *Bartonella*.

LINFORRETICULOSIS BENIGNA

DEFINICIÓN Y ETIOLOGÍA

La linforreticulosis benigna típicamente es una enfermedad que cede de manera espontánea y que se caracteriza por linfadenopatía regional que dura semanas a meses. *B. henselae* es el principal agente causal. Raras veces los pacientes con linforreticulosis benigna presentan una infección generalizada por *B. henselae*.

CUADRO 153-1 PRINCIPALES ENFERMEDADES CAUSADAS POR ESPECIES DEL GÉNERO *BARTONELLA*

Enfermedad	Microorganismo	Factor de riesgo
Linforreticulosis benigna	*B. henselae*	Arañazo o mordedura de gato
Angiomatosis bacilar	*B. quintana, B. henselae*	Arañazo o mordedura de gato
Peliosis bacilar	*B. henselae*	Arañazo o mordedura de gato
Fiebre quintana	*B. quintana*	Desamparo, infestación por el piojo del cuerpo, alcoholismo
Endocarditis	*B. quintana, B. henselae, B. elizabethae*	Igual que para la linforreticulosis benigna y la fiebre quintana
Bartonelosis	*B. bacilliformis*	Picadura por mosquito simúlido

CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS

La linforreticulosis benigna tiene una distribución mundial. En Estados Unidos, la incidencia anual es de casi cuatro a nueve casos por 100 000 personas, y casi 40% de los casos afectan a adultos. Los gatos son el principal hospedador de *B. henselae* y transmiten la infección al ser humano por arañazos, mordidas o lamidas. En los gatos (sobre todo los pequeños) es elevada la frecuencia de bacteriemia asintomática por *B. henselae.* La garrapata del gato (*Ctenocephalides felis*) es un vector para la transmisión entre los animales. Raras veces la linforreticulosis benigna se presenta tras el contacto con perros.

CUADRO CLÍNICO

La manifestación clínica inicial (la lesión primaria por inoculación) consta de pápulas, vesículas o nódulos de 0.5 a 1 cm que aparecen en el sitio donde se introduce *B. henselae* y persisten durante una a tres semanas, aproximadamente. Es típico que sobrevenga adenopatía dos a tres semanas después del arañazo o la mordedura inicial (intervalo de tres a 50 días). La linfadenopatía solitaria o regional unilateral (fig. 153-1) se presenta en más de 90% de los pacientes; su ubicación corresponde a la vía de drenaje linfático. Los ganglios linfáticos están dolorosos a la palpación, firmes y móviles, y casi 10% supuran; en ocasiones se presenta eritema superpuesto. Los síntomas generales no específicos, como fiebre, anorexia, cefalea, mialgias, malestar y dolor abdominal, se presentan en forma variable en esta etapa. La linfadenopatía suele resolverse al cabo de tres meses.

Se describen presentaciones atípicas de la linforreticulosis benigna hasta en una cuarta parte de los casos. El síndrome oculoglandular de Parinaud es un cuadro atípico a menudo comunicado que se presenta tras la inoculación de bacterias en la conjuntiva o en el párpado. Los pacientes desarrollan manifestaciones unilaterales que incluyen conjuntivitis, lesiones granulomatosas y linfadenopatía preauricular. La diseminación general de *B. henselae* se presenta independiente de la linfadenopatía o puede ser consecutiva a las manifestaciones más típicas de la enfermedad. La enfermedad generalizada muy a menudo afecta al sistema nervioso, los órganos viscerales o el tejido óseo. Los pacientes con neurorretinitis por lo general presentan ceguera súbita e indolora. La mayor parte de las anormalidades oculares causadas por la linforreticulosis benigna suelen resolverse al cabo de varios meses sin que quede alguna lesión residual; sin embargo, algunos pacientes tienen deficiencias visuales persistentes. Otras complicaciones raras son encefalitis, anormalidades en los nervios periféricos, mielitis, parálisis facial y hepatitis o esplenitis granulomatosa.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

En las primeras etapas de la linforreticulosis benigna, el examen histológico de los ganglios linfáticos revela hiperplasia folicular y proliferación de las arteriolas. Aparecen granulomas corticales, con células gigantes multinucleadas ocasionales, infiltrados neutrofílicos y microabscesos que experimentan coalescencia (microabscesos estrellados), al cabo de algunas semanas. Los granulomas están rodeados por histiocitos y linfocitos periféricos. La tinción de Warthin-Starry revela conglomerados típicos de microorganismos gramnegativos pleomórficos en las zonas de necrosis, las paredes de los vasos sanguíneos o los eritrocitos.

DIAGNÓSTICO

Un diagnóstico sospechado de linforreticulosis benigna suele basarse en un cuadro clínico típico junto con un antecedente de contacto reciente con algún gato. Los resultados de los estudios de laboratorio sistemáticos por lo general son normales. El diagnóstico diferencial muy a menudo incluye linfoma, infecciones micobacterianas e infecciones de los tejidos blandos causadas por *Staphylococcus aureus* resistentes a la meticilina. La linforreticulosis benigna no sólo se superpone clínicamente al linfoma y a las infecciones micobacterianas, sino que también puede presentarse aunada a estas enfermedades. Los análisis serológicos para anticuerpo contra *B. henselae* apoyan el diagnóstico clínico pero no tienen una sensibilidad y una especificidad que sean óptimas. Por consiguiente, en la mayor parte de los casos es necesaria la biopsia o la aspiración de ganglio linfático para descartar otras enfermedades y documentar el diagnóstico. En esta situación, en general es preferible el análisis de la reacción en cadena de polimerasa (*polymerase chain reaction*, PCR) de la muestra de tejido. Los cultivos de tejidos de ganglios linfáticos raras veces son positivos.

FIGURA 153-1. Linfadenopatía regional (axilar) característica en un paciente con linforreticulosis benigna.

℞ LINFORRETICULOSIS BENIGNA

(Cuadro 153-2). En la mayor parte de los casos de linforreticulosis benigna típica, la enfermedad tarde o temprano se resuelve sin tratamiento. Los estudios sobre la antibioticoterapia de la linforreticulosis benigna en pacientes inmunodeficientes han demostrado sólo una eficacia modesta. Algunos expertos recomiendan confortar al paciente y brindar cuidados de apoyo para el tratamiento de la linfadenopatía en inmunodeficientes, en tanto que otros recomiendan el tratamiento con azitromicina para agilizar la resolución de la linfadenopatía. Siempre se recomienda el tratamiento antimicrobiano en los pacientes inmunodeprimidos con linforreticulosis benigna. La mayoría de los clínicos tratan las manifestaciones atípicas de la linforreticulosis benigna, pero se dispone de pocos datos que sirvan de guía para tratar la enfermedad atípica.

INFECCIONES POR *BARTONELLA* EN PERSONAS INFECTADAS CON VIH

Bartonella henselae y *B. quintana* ocasionan una amplia gama de enfermedades en individuos infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana, entre las que se incluyen angiomatosis bacilar, peliosis hepática, osteomielitis, fiebre inexplicable, bacteriemia y endocarditis. La angiomatosis bacilar es la más común de estas manifestaciones (cap. 182). Sean cuales sean las manifestaciones, las pruebas serológicas ayudarán a apoyar el diagnóstico (véase más adelante en este capítulo un análisis completo de todos estos estados específicos).

℞ INFECCIONES POR *BARTONELLA* EN PERSONAS INFECTADAS CON VIH

Según se detalla más adelante es muy recomendable la antibioticoterapia (cuadro 153-2) en todos los pacientes infectados con VIH que tienen infecciones por *Bartonella.* De hecho, la enfermedad visceral puede avanzar y causar deceso sin una antibioticoterapia apropiada. Las recaídas de las infecciones por *Bartonella* en personas infectadas con VIH son comunes, sobre todo después de esquemas de antibiótico relativamente breves.

ANGIOMATOSIS BACILAR Y PELIOSIS HEPÁTICA

ETIOLOGÍA Y CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS

La angiomatosis bacilar y la peliosis hepática se presentan sobre todo en infectados con VIH cuyos recuentos de linfocitos T CD4+ son <100/μl. Los primeros estudios sugerían que cerca de una de cada 1 000 personas infectadas por VIH presentaban angiomatosis bacilar; pero, en los últimos años ha disminuido esta

CUADRO 153-2 TRATAMIENTO DE LOS ADULTOS CON ENFERMEDADES CAUSADAS POR ESPECIES DEL GÉNERO *BARTONELLA*[a]

Enfermedad	Tratamiento
Linforreticulosis benigna	
Linfadenopatía	Considérese azitromicina (500 mg PO el primer día, luego 250 mg PO cada día durante 4 días)
Retinitis	Doxiciclina (100 mg PO cada 12 h durante 4-6 semanas) *más* Rifampicina (300 mg PO cada 12 h durante 4-6 semanas)
Angiomatosis bacilar	Eritromicina (500 mg PO cada 6 h durante 3 meses) *o* Doxiciclina (100 mg PO cada 12 h durante 3 meses)
Peliosis bacilar	Eritromicina (500 mg PO cada 6 h durante 4 meses) *o* Doxiciclina (100 mg PO cada 12 h durante 4 meses)
Endocarditis por *Bartonella*	
Sospechada	Gentamicina (3 mg/kg cada día IV durante 14 días) *más* ceftriaxona (2 g IV cada día durante 6 semanas) *con o sin* Doxiciclina (100 mg PO cada 12 h durante 6 semanas)
Confirmada	Gentamicina (3 mg/kg cada día IV durante 14 días) *más* Doxiciclina (100 mg PO cada 12 h durante 6 semanas)
Fiebre quintana	Doxiciclina (200 mg PO cada día durante 4 semanas) *más* Gentamicina (3 mg/kg cada día IV durante 14 días)
Bartonelosis	
Fiebre de Oroya	Cloranfenicol (500 mg PO o IV cada tercer día durante 14 días) *más* un lactámico beta *o* Ciprofloxacina (500 mg cada 12 h durante 10 días)
Verruga peruana	Rifampicina (10 mg/kg cada día PO durante 14 días) *o* Estreptomicina (15-20 mg/kg cada día IM durante 10 días)

[a] Basado en las recomendaciones de Rolain et al, 2004.

incidencia, quizá como resultado del tratamiento antirretrovírico eficaz y la disminución consecutiva en el número de pacientes con inmunodeficiencia avanzada. La angiomatosis bacilar cutánea es causada por *B. henselae* o *B. quintana,* los nódulos subcutáneos y la osteólisis sobre todo por *B. quintana,* y la peliosis bacilar por *B. henselae.* Los factores de riesgo para la infección por *B. henselae* son el contacto con gatos o pulgas, en tanto que las infecciones por *B. quintana* guardan relación con bajos ingresos, desamparo e infestación por piojos.

CUADRO CLÍNICO

Los pacientes con angiomatosis bacilar muy a menudo presentan lesiones cutáneas indoloras, pero otras manifestaciones incluyen masas o nódulos subcutáneos (fig. 153-2), placas ulcerosas superficiales y masas verrugosas. Las lesiones cutáneas pueden ser únicas o múltiples y tienen un color que varía de bronceado a rojo y hasta púrpura intenso. El diagnóstico diferencial de la angiomatosis bacilar cutánea incluye sarcoma de Kaposi, granuloma piógeno y tumores subcutáneos. Las lesiones óseas dolorosas aparecen por debajo de las lesiones cutáneas. La angiomatosis bacilar raras veces afecta orofaringe, pulmones, corazón, intestinos, ganglios linfáticos, músculo o cerebro. Los pacientes con peliosis bacilar por lo general presentan síntomas generales no específicos, con o sin afección cutánea. Los estudios radiográficos de la angiomatosis bacilar ósea típicamente demuestran lesiones óseas líticas en las radiografías simples y la captación focal de tecnecio en las gammagrafías. Los estudios de imágenes en los pacientes con peliosis hepática por lo general revelan regiones hipodensas en el hígado. En los pacientes con inmunodeficiencia avanzada, *B. henselae* y *B. quintana* ocasionan fiebre inexplicable. Además, a veces se identifica *B. henselae* o *B. quintana* como la causa de endocarditis en personas infectadas con virus de inmunodeficiencia humana.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

El examen histológico de las lesiones de angiomatosis bacilar demuestra la proliferación lobular de los vasos sanguíneos revestidos por células endoteliales de gran tamaño con un infiltrado mixto a expensas de neutrófilos y linfocitos. El examen del tejido en la peliosis bacilar revela pequeñas lesiones críticas llenas de sangre, parcialmente revestidas por células endoteliales y por lo general rodeadas de un estroma fibromixoide que contiene una mezcla de células inflamatorias, capilares dilatados y conglomerados de material granuloso. La tinción de Warthin-Starry revela bacilos.

FIGURA 153-2. Lesión nodular en la angiomatosis bacilar con ulceración superficial en un paciente con SIDA e inmunodeficiencia avanzada.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la angiomatosis bacilar en condiciones ideales se basa en los datos histopatológicos (véase antes "Anatomía patológica").

ANGIOMATOSIS BACILIAR Y PELIOSIS HEPÁTICA

(Cuadro 153-2.) Como se mencionó con anterioridad, el tratamiento prolongado con eritromicina o doxiciclina por vía oral es recomendable, tanto en la angiomatosis bacilar, como en la peliosis hepática.

FIEBRE QUINTANA

DEFINICIÓN Y ETIOLOGÍA

La fiebre quintana (fiebre de las trincheras), una enfermedad febril causada por *B. quintana,* se describió por primera vez durante la Primera Guerra Mundial, en la cual apareció la enfermedad en un millón de soldados, aproximadamente, en los frentes de batalla de Europa occidental y oriental. En los tiempos actuales, la infección por *B. quintana* ha resurgido como una "fiebre quintana urbana".

CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS

Los datos disponibles sugieren que *B. quintana* tiene una distribución mundial, y en la actualidad se han comunicado esporádicamente casos de fiebre quintana en todo el mundo. Entre los factores de riesgo relacionados con la variante en el medio urbano están pobreza, desamparo y alcoholismo. En múltiples estudios se ha documentado el piojo del cuerpo como el principal vector de la transmisión de *B. quintana* al ser humano. No se han identificado reservorios animales.

CUADRO CLÍNICO

Los informes sobre la fiebre quintana típica en la Primera Guerra Mundial describían un periodo de incubación de cinco a 20 días seguido de uno de cuatro tipos de enfermedad: 1) un episodio solitario de fiebre; 2) un periodo febril breve de una duración típica menor de una semana; 3) episodios febriles de aproximadamente cinco días de duración interpuestos con intervalos asintomáticos de aproximadamente cinco días ("fiebre quintana"), y 4) una enfermedad febril persistente y debilitante, que a menudo duraba más de un mes. Pese a la gravedad de la enfermedad, las tasas de mortalidad son bajas. En los casos actuales, los pacientes han presentando síntomas clínicos no específicos e inconstantes que han incluido fiebre, cefalea, adelgazamiento y dolor de la pierna. A muchos enfermos en las series de casos contemporáneos se les ha diagnosticado bacteriemia crónica (a menudo asintomática) y a uno que otro paciente se le ha diagnosticado endocarditis con cultivo negativo (véase más adelante en este capítulo).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de fiebre quintana urbana muy a menudo se establece con base en los estudios serológicos o por el aislamiento de *B. quintana* en los hemo-

cultivos. En los pacientes con endocarditis que requieren operación de reemplazo valvular, las pruebas de PCR de tejido valvular permiten documentar el diagnóstico.

Rx FIEBRE QUINTANA

(Cuadro 153-2.) Se dispone de relativamente escasa información respecto a cuál es el tratamiento óptimo de la fiebre quintana urbana. Los casos leves se tratan con doxiciclina. Sin embargo, los pacientes con bacteriemia habrán de recibir tanto doxiciclina como gentamicina, sobre todo para evitar el desarrollo de endocarditis. Los individuos con endocarditis documentada también habrán de recibir doxiciclina más gentamicina.

ENDOCARDITIS

DEFINICIÓN Y ETIOLOGÍA

En la actualidad se ha documentado la especie del género *Bartonella* como una causa importante de endocarditis con "cultivo negativo". Aunque en los estudios se han identificado cinco especies de *Bartonella* como causas de endocarditis infecciosa en el ser humano, más de 95% de los casos han implicado *B. quintana* o *B. henselae*.

CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS

Se han comunicado casos esporádicos de endocarditis relacionada con *Bartonella* en múltiples regiones del mundo. La mayor parte de los casos han afectado a adultos y casi todos han tenido afección de las válvulas cardiacas naturales. Los factores de riesgo identificados para la endocarditis por *B. quintana* son el desamparo y la infestación con piojos del cuerpo, en tanto que la endocarditis por *B. henselae* guarda relación con el contacto con gatos y tiene que ver con la valvulopatía cardiaca previa.

CUADRO CLÍNICO

Los datos clínicos en la endocarditis por *Bartonella* semejan los datos típicos de la endocarditis bacteriana subaguda. Dado que los hemocultivos por lo general no producen proliferación ostensible durante los primeros siete a 10 días, a menudo la endocarditis por *Bartonella* se diagnostica al principio como una endocarditis con cultivo negativo.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de endocarditis se basa en información clínica, de laboratorio y ecocardiográfica. La identificación de *Bartonella* como el microorganismo patógeno específico que produce endocarditis puede resultar un reto, sobre todo porque sólo a casi 25% de los pacientes con endocarditis por *Bartonella* se les aísla este microorganismo en los hemocultivos. Los resultados positivos en los hemocultivos aumentan con una incubación prolongada (por cuatro a seis semanas). En los pacientes en los que no se aísla *Bartonella* en los hemocultivos, el diagnóstico suele basarse en una prueba serológica muy positiva o en datos de la presencia de *Bartonella* (con mucha frecuencia obtenidos mediante el método basado en la reacción en cadena de polimerasa) en tejido de válvulas cardiacas.

Rx ENDOCARDITIS

(Cuadro 153-2.) En la endocarditis con "cultivo negativo" en la cual la causa sospechada es *Bartonella,* el tratamiento empírico consiste en ceftriaxona más gentamicina, con o sin doxiciclina. En la endocarditis por *Bartonella* confirmada, el tratamiento consiste en doxiciclina más gentamicina. Si no se puede utilizar esta última se considerará como un sustitutivo la rifampicina.

BARTONELOSIS (ENFERMEDAD DE CARRIÓN)

DEFINICIÓN Y ETIOLOGÍA

La bartonelosis o enfermedad de Carrión es causada por *B. bacilliformis.* La enfermedad se caracteriza por dos fases distintivas: 1) una fase hemática febril aguda, conocida como fiebre de Oraya, y 2) una fase eruptiva manifestada por lesiones cutáneas, conocida como verruga peruana. En 1985, Daniel Carrión, un estudiante de medicina peruano, documentó el origen común de las dos fases de esta enfermedad al inocularse a sí mismo material de una verruga peruana y ulteriormente desarrolló fiebre de Oroya fatal.

CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS

La bartonelosis es endémica en determinadas regiones de Sudamérica. Se ha comunicado sobre todo en los valles ribereños de las montañas de los Andes en Perú, así como en algunas regiones circunscritas de Colombia y Ecuador. El mosquito simúlido *Lutzomyia verrucarum* es el vector de *B. bacilliformis* y transmite el microorganismo al ser humano a través de una picadura en la piel. La mayoría de los pacientes con bartonelosis aguda no han tenido exposición inmunitaria con anterioridad, y la mayor parte de los casos afecta a turistas y trabajadores temporales. En cambio, la fase eruptiva de la bartonelosis muy a menudo ocurre en la población nativa de los Andes.

CUADRO CLÍNICO

Las manifestaciones clínicas de la bartonelosis aguda típicamente comienzan unas tres semanas después de la inoculación de *B. bacilliformis* e incluyen fiebre, malestar, cambios en el estado mental, hepatomegalia, linfadenopatía y anemia macrocítica intensa. Es típico que los pacientes tengan bacteriemia con *B. bacilliformis* en esta etapa. Sin tratamiento antimicrobiano, la tasa de mortalidad sobrepasa 40%; las infecciones con otros microorganismos patógenos y las complicaciones no infecciosas contribuyen a esta elevada tasa de mortalidad. El tratamiento con cloranfenicol durante la fase aguda disminuye pero no elimina el riesgo de desarrollo de bartonelosis eruptiva. Sólo alrededor de 5% de las personas con verrugas cutáneas eruptivas recuerdan haber experimentado una enfermedad febril aguda en los tres meses precedentes. Las verrugas cutáneas típicamente se manifiestan como pápulas o nódulos pruriginosos de color púrpura rojizo y pueden parecerse a las lesiones cutáneas de la angiomatosis bacilar. Si no se tratan, las lesiones persisten por años.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de bartonelosis aguda se establece de manera segura mediante la detección de microorganismos intraeritrocíticos en el frotis de sangre delgado teñido con la técnica de Wright-Giemsa. Además, la mayoría de los pacientes tienen hemocultivos positivos, pero es típico que se requieran de dos a tres semanas para el aislamiento del microorganismo. En los pacientes con verrugas cutáneas en la fase eruptiva se lleva a cabo la biopsia. El examen histopatológico muestra la característica proliferación intensa de capilares recién formados y notable hiperplasia endotelial. El resultado positivo del frotis sanguíneo y del hemocultivo es mucho menor en pacientes que se encuentran en la fase eruptiva. La utilidad de las pruebas serológicas es considerable en pacientes en ambas fases.

Rx BARTONELOSIS

(Cuadro 153-2.) En general se recomienda utilizar cloranfenicol más un segundo agente antimicrobiano (por lo general un lactámico beta) para el tratamiento eficaz de *B. bacilliformis* y para proteger contra cualquier infección bacteriana secundaria que se presente en forma concomitante. También es eficaz el tratamiento con ciprofloxacina, estreptomicina, tetraciclina o eritromicina. La rifampicina o la estreptomicina se utilizarán para tratar la bartonelosis crónica.

LECTURAS ADICIONALES

Foucault C et al: *Bartonella quintana* characteristics and clinical management. Emerg Infect Dis 12:217, 2006

Hansmann Y et al: Diagnosis of cat scratch disease with detection of *Bartonella henselae* by PCR: A study of patients with lymph node enlargement. J Clin Microbiol 43:3800, 2005

Houpikian P, Raoult D: Blood culture–negative endocarditis in a reference center: Etiologic diagnosis of 348 cases. Medicine (Baltimore) 84:162, 2005

Maguina C et al: Bartonellosis (Carrión's disease) in the modern era. Clin Infect Dis 33:772, 2001

Mohle-Boetani JC et al: Bacillary angiomatosis and bacillary peliosis in patients infected with human immunodeficiency virus: Clinical characteristics in a case-control study. Clin Infect Dis 22:794, 1996

Ohl ME, Spach DH: *Bartonella quintana* and urban trench fever. Clin Infect Dis 31:131, 2000

Rolain JM et al: Lymph node biopsy specimens and diagnosis of cat scratch disease. Emerg Infect Dis 12:1338, 2006

Rolain JM et al: Recommendations for treatment of human infections caused by *Bartonella* species. Antimicrob Agents Chemother 48:1921, 2004

Spach DH, Koehler JE: *Bartonella*-associated infections. Infect Dis Clin North Am 12:137, 1998

154 Donovanosis

Gavin Hart

La donovanosis es una infección bacteriana crónica y progresivamente destructiva que afecta a la región genital y suele considerarse una enfermedad de transmisión sexual (véase "Epidemiología" más adelante en este capítulo). La enfermedad ha recibido otros nombres; los más frecuentes son *granuloma inguinal* y *granuloma venéreo*.

ETIOLOGÍA

La donovanosis es causada por *Klebsiella granulomatis* (antes conocida como *Calymmatobacterium granulomatis*), una bacteria intracelular, gramnegativa, polimorfa, encapsulada (cuando es madura) que mide 1.5 por 0.7 µm. *K. granulomatis* comparte muchas características morfológicas y serológicas con especies de *Klebsiella* que son patógenas para el ser humano, y más de 99% de los nucleótidos de estos microorganismos son homólogos. La amplificación mediante la reacción en cadena de polimerasa (*polymerase chain reaction*, PCR) del gen *phoE* demuestra su estrecha relación con *Klebsiella pneumoniae*, *K. rhinoscleromatis* y *K. ozaenae*. Mediante microscopia electrónica se aprecia una forma de gramnegativo típico y una cápsula de gran tamaño, así como la ausencia de flagelos. En la pared celular corrugada existen protuberancias filiformes o vesiculares.

EPIDEMIOLOGÍA

La donovanosis es endémica en aborígenes de Australia central lo mismo que en Papua Nueva Guinea, el sureste de la India, el sureste de África, Vietnam, el Caribe, Brasil y Argentina. En la primera mitad del siglo XX la enfermedad era endémica en algunas zonas de Estados Unidos (5 000 a 10 000 casos estimados en 1947); aún se producen pequeñas epidemias en este país y en otros países desarrollados. La disminución que se observó en Estados Unidos a una cifra menor de 20 casos notificados cada año, en los últimos 10 años, quizá fue consecuencia de índices menores de transmisión, por una consulta más temprana con el médico y antibioticoterapia cada vez más eficaz. Más de 70% de los casos afectan a personas de 20 a 40 años de edad.

La enfermedad se transmite principalmente por vía sexual, pero pueden producirse lesiones cutáneas en regiones extragenitales por la transmisión con los dedos o por otros contactos no sexuales a partir de lesiones genitales concurrentes, y la autoinoculación puede ocasionar lesiones nuevas por contacto con la piel adyacente (lesiones "por besos"). Los lactantes de madres infectadas presentan una infección adquirida al nacer.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El periodo de incubación suele ser de una a cuatro semanas, pero puede prolongarse hasta un año. Se han detectado lesiones cutáneas en lactantes entre seis semanas y seis meses después del nacimiento. La enfermedad comienza con uno o más nódulos subcutáneos que erosionan la piel para producir lesiones limpias, granulomatosas, bien definidas y por lo general indoloras **(fig. 154-1)**. Estas lesiones, que sangran con facilidad al tocarlas, se agrandan lentamente. Los genitales se afectan en 90% de los casos, la región inguinal en 10% y la región anal en 5 a 10%. La hinchazón genital, ante todo de los labios de la vulva, es una característica frecuente y en ocasiones avanza a seudoelefantiasis. La fimosis y la parafimosis constituyen complicaciones locales habituales, y la erosión progresiva de los tejidos afectados puede destruir por completo el pene y otros órganos. Entre las variantes clínicas menos frecuentes se encuentran la forma hipertrófica (lesiones verrugosas o con forma de coliflor), la forma necrótica (lesiones destructivas con exudado maloliente, que a menudo recuerda a las amebosis) y la forma esclerótica o cicatrizal, que presenta una base seca con tejido cicatrizal extenso. La destrucción de tejido puede ser mayor en pacientes coinfectados con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH).

Las lesiones extragenitales se producen en por lo menos 6% de los casos. La donovanosis bucal, que es la manifestación extragenital más frecuente, se presenta al principio como dolor o hemorragia en la boca, lesiones en los labios o hinchazón extensa de las encías y el paladar. La donovanosis puede afectar la mayor parte de los huesos y, en ocasiones, incide en muchos huesos al mismo tiempo; la tibia se afecta en más de 50% de estos casos. Las lesiones óseas se vinculan con síntomas generales (pérdida de peso, fiebre, sudores nocturnos y malestar general) y suelen observarse en las mujeres. Más de 50% de las mujeres presenta lesiones primarias en el cuello uterino. Es probable que la realización sin demora de una exploración pélvica y un diagnóstico precoz reduzcan en grado considerable la morbilidad y la mortalidad (una consecuencia probable de las lesiones de columna diagnosticadas erróneamente) vinculadas a la donovanosis extragenital en mujeres.

FIGURA 154-1. Lesiones granulomatosas múltiples en el pene de un paciente con donovanosis.

DIAGNÓSTICO

Diagnóstico de laboratorio. El método preferente supone la demostración de los típicos cuerpos de Donovan intracelulares en células mononucleares grandes observados en frotis preparados a partir de lesiones **(fig. 154-2)** o muestras de biopsia. En las lesiones exuberantes típicas, se extrae una pequeña porción de tejido mediante fórceps y escalpelo y se realiza una impresión por aplastamiento de la superficie profunda de la muestra en un portaobjetos. El frotis se deja secar al aire, se fija con calor y se tiñe mediante tinción de Giemsa, de Leishman o de Wright. En las lesiones secas, planas o necróticas se debe obtener una muestra mediante biopsia en sacabocados de la periferia de una lesión. Esta muestra puede utilizarse para preparar un frotis o una inclusión para su examen histológico (con una tinción argéntica). El examen histológico muestra proliferación epitelial, que a menudo simula una neoplasia, con un

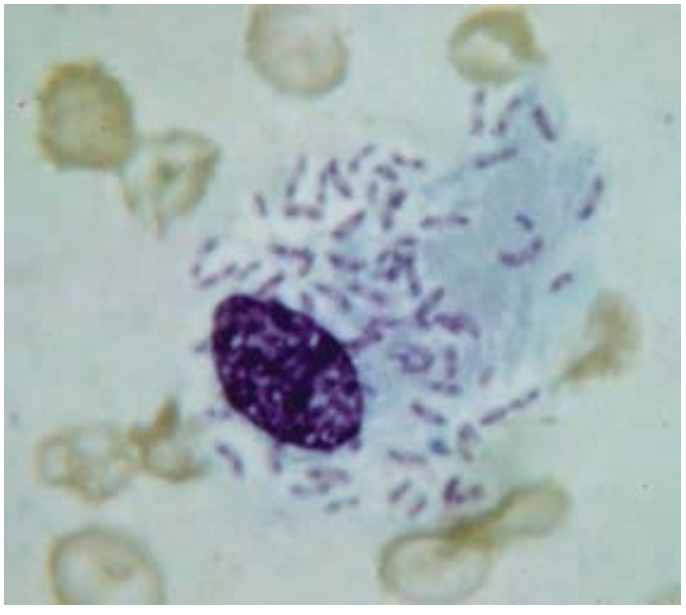

FIGURA 154-2. Aspecto típico de los cuerpos de Donovan en una célula mononuclear de gran tamaño (20 a 90 µm de diámetro; tinción de Giemsa; aumento original, × 1 000). El núcleo de la célula anfitriona suele ser oval, excéntrico y vesicular o picnótico. Los microorganismos causantes aparecen como formas de tinción bipolar (alfiler de seguridad cerrado) que miden de 1 a 1.5 µm de longitud y de 0.5 a 0.7 µm de diámetro y están contenidos en vacuolas citoplásmicas.

CUADRO 154-1 ENTIDADES POR INCLUIR EN EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE DONOVANOSIS

Enfermedad (cap. del libro)	Signos definitorios
Sífilis secundaria; condilomas planos (162)	Placas húmedas pálidas o blancas en la región anogenital (a diferencia de las lesiones de color rojo vivo en la donovanosis); las lesiones ceden en un plazo de una semana de tratamiento consistente en 2.4 millones de U de penicilina benzatínica (en cambio, las lesiones en la donovanosis no se modifican)
Carcinomas escamosos (83)	Imagen histológica
Amebosis del pene (202)	Identificación microscópica de *Entamoeba histolytica*
Chancroide: seudogranuloma inguinal (139)	Identificación de *Haemophilus ducreyi* en cultivo
Tuberculosis (158)	Signos histológicos de lesiones en huesos
Actinomicosis (156)	Identificación microscópica de gránulos de azufre
Rinoescleroma (143)	Signos histológicos
Leishmaniosis (205)	Signos histológicos
Histoplasmosis (192)	Signos histológicos

CUADRO 154-2 REGÍMENES DE ANTIBIÓTICOS MÁS EFICACES PARA TRATAR LA DONOVANOSIS[a]

Antibiótico	Dosis oral
Azitromicina	1 g semanalmente o 500 mg/día
Eritromicina	500 mg qid
Tetraciclina	500 mg qid
Doxiciclina	100 mg bid
Trimetoprim-sulfametoxazol	1 comprimido de doble dosis[b] bid
Cloranfenicol	500 mg tid

Abreviaturas: qid, cuatro veces al día; bid, dos veces al día; tid, tres veces al día.
[a] Es importante explorar a los pacientes cada semana y continuar el tratamiento hasta que hayan curado las lesiones (tres a cinco semanas, excepto en casos graves).
[b] 160 mg/800 miligramos.

importante infiltrado inflamatorio de células plasmáticas, algunos neutrófilos y pocos o ningún linfocito. *K. granulomatis* nunca ha crecido en medios sólidos artificiales, pero se ha cultivado en el saco vitelino de embriones de pollo, en monocitos humanos y en células epiteliales humanas (HEp-2). Se ha elaborado un método de diagnóstico basado en la PCR y se incorporó en un sistema de detección colorimétrico para usarse en infecciones por *K. granulomatis*. El método serológico basado en inmunofluorescencia indirecta es de mayor utilidad para confirmar el diagnóstico en sujetos con lesiones antiguas, que en las fases tempranas de la enfermedad.

Diagnóstico diferencial. Las entidades por incluir en el diagnóstico diferencial de la donovanosis se señalan en el cuadro 154-1. A menudo coexisten la sífilis y la donovanosis porque la primera suele tener alta prevalencia en zonas en que es endémica la donovanosis; los resultados positivos de estudios serológicos de sífilis no descartan el diagnóstico de donovanosis. Las úlceras en genitales constituyen un factor de riesgo de contagio con VIH en países en desarrollo y es importante buscar en todo sujeto con donovanosis la infección por virus de la inmunodeficiencia humana.

Rx DONOVANOSIS

En el cuadro 154-2 se listan los regímenes más eficaces para combatir la donovanosis. La doxiciclina tiene la ventaja de su administración cómoda y se ha utilizado ampliamente en países en desarrollo, pero se ha usado con frecuencia creciente la azitromicina como fármaco de primera línea. Se ha logrado la curación de lesiones extensas con azitromicina por vía oral en dosis de 500 mg/día, pero la dosis más cómoda de 1 g semanal también resulta eficaz. Aunque el cloranfenicol es el fármaco preferente en algunos países en vías de desarrollo, no es probable que resulte aceptable en los países desarrollados debido a sus efectos tóxicos sobre la médula ósea. La penicilina no resulta eficaz. Los pacientes deben ser explorados semanalmente y el tratamiento se ha de mantener hasta que las lesiones hayan cicatrizado (tres a cinco semanas, excepto en los casos graves). Si se interrumpe antes el tratamiento antibiótico, las lesiones suelen cicatrizar, pero la tasa de recidivas es mayor. Cuando tras dos semanas de tratamiento las lesiones no muestran cambios, debe emplearse una pauta antibiótica alternativa.

Las pautas terapéuticas descritas en el cuadro 154-2 (quizá con mayor duración) suelen ser adecuadas para los pacientes VIH no inmunodeprimidos, pero se ha observado una tasa de fracaso creciente en los pacientes inmunodeprimidos, a quienes se recomienda la administración diaria de azitromicina si no responden a otros tratamientos.

LECTURAS ADICIONALES

Véase en la página de Internet www.stdservices.on.net/std/donovanosis/Default.htm una monografía ilustrada y una bibliografía extensa de la donovanosis.

Hart G: Donovanosis (granuloma inguinale), in *Atlas of Infectious Diseases*, vol V: *Sexually Transmitted Diseases*, MF Rein (ed). Philadelphia, Churchill Livingstone, 1996, pp 17.1–17.10

———: Donovanosis. Clin Infect Dis 25:24, 1997

O'Farrell N: Donovanosis. Sex Transm Infect 78:452, 2002

Sardana K, Sehgal V: Genital ulcer disease and human immunodeficiency virus: A focus. Int J Dermatol 44:391, 2005

WU JJ et al: Selected sexually transmitted diseases and their relationship to HIV. Clin Dermatol 22:499, 2004

SECCIÓN 7 OTRAS INFECCIONES BACTERIANAS

155 Nocardiosis

Gregory A. Filice

El nombre nocardiosis se aplica a una enfermedad invasora causada por diversas especies de *Nocardia*, con mayor frecuencia neumonía y enfermedad diseminada. Otros síndromes de infección por *Nocardia* son la celulitis, el síndrome linfocutáneo, el actinomicetoma y la queratitis.

MICROBIOLOGÍA

Las nocardias son actinomicetos aerobios saprófitos, habitantes habituales del suelo, donde contribuyen a la degradación de la materia orgánica. La taxonomía de *Nocardia* es compleja y no se ha definido por completo. Conforme se desarrolle la taxonomía, cualesquiera nocardias que se aíslen en un ser humano se considerarán microorganismos patógenos potenciales.

Nocardia asteroides, que se aísla con mucha frecuencia de material clínico y que produce una infección invasora, constituye de hecho un complejo de especies. Se han documentado sólidamente como microorganismos patógenos humanos otras seis especies del género *Nocardia* [*N. brasiliensis, N. otitidiscaviarum* (anteriormente *N. caviae*), *N. farcinica*, *N. nova*, *N. transvalensis* y *N. pseudobrasiliensis*], y por lo menos 11 especies adicionales se han relacionado con enfermedad en el ser humano.

Nocardia farcinica es un microorganismo patógeno humano menos común que *N. asteroides* pero es más virulento y propenso a la diseminación. Con extrema frecuencia, *N. pseudobrasiliensis* conlleva enfermedad invasora y a menudo *N. brasiliensis* ocasiona enfermedad limitada a la piel. *N. transvalensis* suele vincularse con enfermedad pulmonar o generalizada en individuos inmunodeprimidos, o con la presencia de actinomicetoma, que es una enfermedad de evolución lenta e indolente de piel y tejidos subyacentes, caracterizada por prominencias nodulares y fístulas húmedas.

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

Cada año se diagnostican en Estados Unidos unos 1 100 casos de infección por nocardias, de los cuales 85% afectan a los pulmones o todo el organismo (ataque generalizado). La incidencia anual es alrededor de 0.375 casos por

100 000 personas. La enfermedad es más frecuente en adultos que en niños, y aparece más en varones que en mujeres. Casi todos los casos son esporádicos, pero algunos brotes se han relacionado con contaminación del entorno hospitalario, de las soluciones o del equipo para inyectar fármacos. No se ha corroborado la propagación de una persona a otra y tampoco se ha dilucidado si el ataque sigue una pauta estacional.

El riesgo de enfermedad pulmonar o diseminada es mayor que lo normal en individuos con deficiencias en la inmunidad mediada por células, en particular en casos de linfoma, trasplante, corticoterapia o SIDA. La frecuencia es aproximadamente 140 tantos más alta en pacientes con SIDA y casi 340 tantos mayor en receptores de trasplante de médula ósea que en la población general. En el SIDA, la nocardiosis suele afectar a personas con <250 linfocitos T CD4+/μl. La nocardiosis también se ha relacionado con proteinosis alveolar pulmonar, tuberculosis y otras enfermedades micobacterianas, enfermedad granulomatosa crónica, deficiencia de interleucina 12 y tratamiento con anticuerpos monoclonales al factor de necrosis tumoral. Todo niño con nocardiosis y sin alguna causa conocida de inmunosupresión habrá de someterse a pruebas para determinar si es adecuado el estallido fagocítico respiratorio.

Los actinomicetomas relacionados con *N. brasiliensis*, *N. asteroides*, *N. otitidiscaviarum* y *N. transvalensis* ocurren principalmente en regiones tropicales y subtropicales, sobre todo en México, Centroamérica, Sudamérica, África e India. El factor de riesgo más importante es el contacto frecuente con el suelo o materia vegetal.

ANATOMÍA PATOLÓGICA Y PATOGENIA

Se piensa que la neumonía y la enfermedad diseminada siguen a la inhalación de micelios bacterianos fragmentados. La característica histológica típica de la nocardiosis es un absceso intensamente infiltrado con neutrófilos y necrosis llamativa. Suele haber un tejido de granulación que rodea la lesión y es raro encontrar fibrosis o encapsulación importante. El actinomicetoma se caracteriza por una inflamación supurativa con formación de trayectos fistulosos. En las preparaciones histológicas en ocasiones se observan gránulos (microcolonias compuestas de densas masas de filamentos bacterianos que se extienden radialmente desde un núcleo central). A menudo se encuentran en las secreciones liberadas de las lesiones de actinomicetoma, pero prácticamente nunca en las de las lesiones de otras formas de nocardiosis. En contadas ocasiones se han aislado, en el mismo enfermo, nocardias y otros agentes patógenos de evolución indolente, entre ellos hongos o micobacterias.

Las nocardias han desarrollado diversas propiedades que les permiten sobrevivir en el interior de los fagocitos: neutralizan los oxidantes, impiden la fusión de lisosomas y fagosomas, y evitan la acidificación de estos últimos. Los neutrófilos fagocitan a los microorganismos y limitan su crecimiento, pero no pueden eliminarlos eficazmente. La inmunidad celular es muy importante para el control definitivo y la erradicación de estos microorganismos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Enfermedades del sistema respiratorio. La neumonía, que es la forma más frecuente de nocardiosis en el sistema respiratorio, típicamente es subaguda; por lo general los síntomas han estado presentes durante días o semanas al momento de la presentación. En los pacientes inmunodeprimidos, el comienzo puede ser más agudo. La tos es importante y produce pequeñas cantidades de esputo denso y purulento, pero no maloliente. Son frecuentes la fiebre, la anorexia, la pérdida de peso y el malestar general, en tanto que la disnea, el dolor pleural y la hemoptisis son más raros. Suelen producirse remisiones y exacerbaciones a lo largo de varias semanas. Los patrones radiológicos son variables, pero ciertos datos son muy característicos de la neumonía por nocardia. Los infiltrados muestran tamaños distintos y su densidad suele ser por lo menos moderada. Son frecuentes los nódulos solitarios o múltiples (figs. 155-1 y 155-2), que en ocasiones sugieren la existencia de tumores metastásicos. Los infiltrados y los nódulos tienden a cavitarse (fig. 155-2). En la tercera parte de los casos existe un empiema evidente.

La nocardiosis puede propagarse directamente desde los pulmones hasta los tejidos adyacentes, habiéndose descrito casos de pericarditis, mediastinitis y síndrome de la vena cava superior. La laringitis, la traqueítis y la bronquitis por *Nocardia* son mucho menos frecuentes que la neumonía por *Nocardia*. En las vías respiratorias principales, la enfermedad a menudo se presenta como una tumoración nodular o granulomatosa. Se han descrito algunos casos de sinusitis.

FIGURA 155-1. Neumonía por *Nocardia*. Se observan infiltrados nodulares definidos en los campos pulmonares medios de ambos lados.

En ocasiones se han aislado nocardias de secreciones de vías respiratorias de sujetos sin nocardiosis manifiesta. Estos pacientes suelen tener alguna neumopatía crónica, anormalidades de las vías respiratorias o del parénquima pulmonar y no forzosamente requieren tratamiento contra la nocardiosis (consúltese "Diagnóstico" más adelante en el presente capítulo).

Enfermedad extrapulmonar. En cerca de 50% de todos los casos de nocardiosis pulmonar la enfermedad se encuentra también fuera de los pulmones. En la quinta parte de los pacientes con enfermedad diseminada no se encuentra afección pulmonar evidente. El lugar de diseminación más frecuente es el encéfalo. Otras localizaciones frecuentes son la piel y las estructuras de sostén, los riñones, los huesos y los músculos, aunque prácticamente cualquier órgano puede verse afectado. En tiempos recientes se ha comunicado la presentación de peritonitis y epididimoorquitis. Se han aislado nocardias de la sangre

FIGURA 155-2. Neumonía por *Nocardia*. Un estudio de tomografía computadorizada muestra nódulos bilaterales, con formación de una cavidad en el nódulo del pulmón izquierdo.

FIGURA 155-3. Abscesos originados por *Nocardia* en la porción derecha del cerebelo.

en algunos casos de neumonía, enfermedad diseminada o infección de catéter venoso central. La endocarditis por *Nocardia* raras veces se presenta y puede afectar a las válvulas naturales o a las protésicas.

La manifestación típica de la diseminación extrapulmonar es un absceso subagudo. Una proporción pequeña de los abscesos no situados en los pulmones ni en el sistema nervioso central (SNC) forman fístulas, por las que excretan cantidades escasas de pus. En las infecciones del SNC los abscesos cerebrales suelen ser supratentoriales, así como multiloculados, y pueden ser únicos o múltiples (fig. 155-3). Los abscesos cerebrales tienden a avanzar hacia los ventrículos o hacia el espacio subaracnoideo. Los síntomas y signos son algo menos intensos que los de los abscesos cerebrales producidos por otras bacterias. Es raro encontrar meningitis y este proceso suele deberse a la diseminación a partir de un foco encefálico cercano. No es fácil aislar el microorganismo en el líquido cefalorraquídeo (LCR).

Enfermedad consecutiva a la inoculación transcutánea. Como se mencionó antes, la infección que sigue a la inoculación transcutánea suele adoptar una de las tres formas siguientes: celulitis, síndrome linfocutáneo o actinomicetoma.

La *celulitis* suele comenzar de una a tres semanas después de que aparezca una lesión cutánea reconocida, con frecuencia una herida contaminada con tierra. En un plazo de días o semanas se produce una celulitis subaguda con dolor, tumefacción, eritema y calor. Las lesiones suelen ser firmes y no fluctuantes. El proceso puede progresar y afectar a músculos, tendones, huesos y articulaciones subyacentes. La diseminación es rara. *N. brasiliensis* es la cepa más frecuente, pero *N. asteroides* a menudo se aísla en personas que viven en climas más fríos.

En la *enfermedad linfocutánea* existe una lesión típica de tipo piodermia en el lugar de la inoculación, con ulceración central y una secreción purulenta o de color miel. A lo largo de los vasos linfáticos que drenan la lesión primaria a menudo aparecen nódulos subcutáneos. La forma linfangítica recuerda claramente a la esporotricosis linfocutánea (cap. 199). La mayor parte de los casos de síndrome linfocutáneo se debe a *N. brasiliensis.*

El *actinomicetoma* (fig. 155-4) suele comenzar con una tumefacción nodular, a veces en el lugar de un traumatismo local. Es frecuente que las lesiones aparezcan en los pies o en las manos, pero pueden afectar a la parte posterior del cuello, la parte superior de la espalda, la cabeza u otros lugares. Los nódulos terminan por romperse, dando lugar a una fístula a la que típicamente pronto siguen otras. Las fístulas tienden a abrirse y cerrarse, formándose las nuevas a medida que curan las antiguas. La secreción es serosa o purulenta, puede ser sanguinolenta y suele contener gránulos blancos de 0.1 a 2 mm, formados por masas de micelios. Las lesiones se propagan lentamente a lo largo de los planos aponeuróticos y afectan a zonas adyacentes de la piel, el tejido subcutáneo y el hueso. Con el paso de meses o años pueden producirse extensas deformaciones de la zona dañada. Las lesiones que afectan a los tejidos blandos son sólo ligeramente dolorosas, en tanto que las de los huesos o las articulaciones lo son más. Los síntomas generales son mínimos o faltan por completo. Es raro que la infección se disemine a partir de un actinomicetoma, y las lesiones de las manos y los pies sólo suelen producir una discapacidad local. Las lesiones de la cabeza, el cuello y el tronco pueden progresar localmente, afectando a los órganos profundos y produciendo incapacidades graves o incluso la muerte.

FIGURA 155-4. Actinomicetoma nocárdico que ilustra las características comunes como son edema, múltiples fístulas y afección del pie. *(Imagen proporcionada por Amor Khachemoune y Ronald O. Perelman, New York University School of Medicine.)*

Infecciones oculares. Las especies del género *Nocardia* (en particular *N. asteroides*) son causas raras de queratitis subaguda, por lo general consecutiva a traumatismo ocular. La endoftalmitis por *Nocardia* puede presentarse después de operaciones oculares. En una serie, las nocardias contribuyeron a más de la mitad de los casos de endoftalmitis demostrados mediante cultivo después de operaciones por catarata. La endoftalmitis también ocurre durante la enfermedad diseminada. Se ha comunicado infección por *Nocardia* de las glándulas lagrimales.

DIAGNÓSTICO

El primer paso para el diagnóstico de la nocardiosis es el estudio del esputo o del pus, buscando filamentos grampositivos con forma de rosario, ramificados y curvos de 1 μm de diámetro y hasta 50 μm de longitud (fig. 155-5). Si se utiliza un ácido débil para la coloración en las extensiones directas (p. ej., los métodos de Kinyoun modificado, Ziehl-Neelsen o Fite-Faraco), la mayor parte de las nocardias son acidorresistentes. El microorganismo suele teñirse con las técnicas de plata. Las nocardias crecen de manera relativamente lenta y las colonias pueden tardar hasta dos semanas en aparecer, y no desarrollar su aspecto característico hasta después de cuatro semanas. Diversos sistemas de cultivo sanguíneo favorecen el crecimiento de *Nocardia.* El rendimiento se potencia cuando se incuban los cultivos sanguíneos en condiciones aerobias por hasta cuatro semanas y cuando se realizan subcultivos ciegos. El

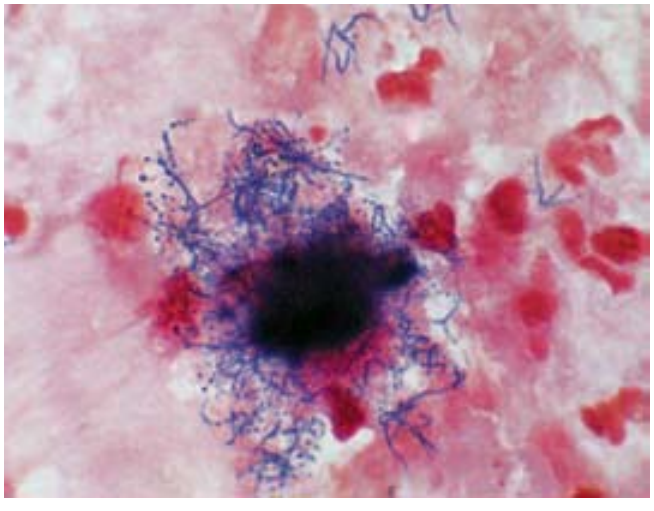

FIGURA 155-5. Esputo con tinción de Gram obtenido de un paciente con neumonía por *Nocardia*. *(Imagen proporcionada por Charles Cartwright y Susan Nelson, Hennepin County Medical Center, Minneapolis, MN.)*

modelo de crecimiento de *Nocardia* es muy distinto del de los patógenos más frecuentes; por tanto, debe alertarse al laboratorio cuando se sospecha una infección por nocardias, con objeto de potenciar al máximo las probabilidades de identificación. En los casos difíciles puede añadirse parafina, ya que estos microorganismos son de los pocos que pueden utilizar dicha sustancia como fuente de carbono.

En la neumonía por *Nocardia* las extensiones suelen ser negativas. A menos que sea posible establecer el diagnóstico en estos casos tomando muestras de lesiones de otras zonas más accesibles, suele ser necesario recurrir a la broncoscopia o a la aspiración pulmonar. Debe evitarse la aspiración transtraqueal, ya que a menudo produce celulitis por *Nocardia* en los tejidos que rodean la herida de punción.

Para valorar la posibilidad de diseminación en los pacientes con neumonía por *Nocardia*, se hará un interrogatorio cuidadoso y se llevará a cabo una exploración física meticulosa. Los síntomas o signos sospechosos deben investigarse con pruebas diagnósticas. Si hay signos que apunten hacia una afección cerebral deberá practicarse una tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) o una resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI) craneal, con o sin contraste. Muchos expertos recomiendan realizar un estudio mediante técnicas de imagen en todos los casos de enfermedad pulmonar o diseminada.

Cuando esté clínicamente indicado se deben concentrar y cultivar el LCR o la orina. En los casos de actinomicetoma se deben buscar gránulos en la secreción. Hay que lavar con solución salina las partículas sospechosas, examinarlas con el microscopio y cultivarlas.

El crecimiento de *Nocardia* en el esputo en ocasiones indica colonización, infección transitoria o contaminación. Las muestras teñidas con Gram son negativas y los cultivos son positivos sólo de modo intermitente. Un cultivo positivo del esputo en un paciente inmunodeprimido suele reflejar enfermedad. Cuando se aíslan nocardias de un paciente inmunocompetente sin enfermedad evidente por nocardias, el enfermo debe ser sometido a una observación cuidadosa sin tratamiento. En general debe administrarse antibioticoterapia a quienes presenten un defecto de inmunidad que aumente el riesgo de presentar nocardiosis.

Las especies del género *Nocardia* son difíciles de diferenciar entre sí mediante los análisis bioquímicos estándar. El *Clinical and Laboratory Standards Institute* ha publicado un método de microdilución en caldo para nocardias, pero se requiere experiencia en las pruebas con nocardias y en el control de calidad para obtener resultados fiables. Las cepas de pacientes con enfermedad general o grave se enviarán a un laboratorio de referencia para la identificación definitiva y las pruebas de susceptibilidad.

Se han descrito varias pruebas presuntamente diagnósticas, como la detección de anticuerpos o de metabolitos y de DNA de *Nocardia*. Por el momento ninguna de estas pruebas está lista para su uso clínico.

Rx NOCARDIOSIS

Las sulfonamidas son los medicamentos de elección en la nocardiosis **(cuadro 155-1)**. La combinación de sulfametoxazol (SMX) y trimetoprim (TMP) probablemente es equivalente a las sulfonamidas; algunos expertos consideran que la combinación es de hecho más eficaz, pero también conlleva un riesgo modestamente mayor de toxicidad hematológica. Al principio se administrarán 10 a 20 mg de TMP/kg y 50 a 100 mg de SMX/kg cada día fraccionados en dos dosis. Más tarde, las dosis diarias se disminuyen a un mínimo de 5 mg/kg y 25 mg/kg, respectivamente. En los casos difíciles se determinarán las concentraciones de sulfonamida y se ajustarán las dosificaciones para mantener las concentraciones séricas entre 100 y 150 μg/ml. En personas con alergias a las sulfonamidas, la desensibilización por lo general permite continuar el tratamiento con estos medicamentos eficaces y económicos.

La minociclina es el agente oral alternativo mejor documentado y se administrará en dosis de 100 a 200 mg dos veces al día. Otras tetraciclinas suelen ser ineficaces. El linezolid al parecer tiene actividad *in vitro* y ha sido eficaz en algunos casos clínicos. Las infecciones por *N. nova* deben tratarse con eritromicina (500 a 750 mg cuatro veces por día) o ampicilina (1 g cuatro veces por día), o con ambos antibióticos a la vez, pero otras especies de *Nocardia* a menudo son resistentes a los dos medicamentos. La amoxicilina (500 mg) combinada con ácido clavulánico (125 mg), administrados tres veces por día, ha sido eficaz en algunos casos pero habrá de evitarse en los casos debidos a *N. nova*, en los cuales el clavulanato desencadena la producción de lactamasa beta. La ofloxacina (400 mg dos veces por día) y la claritromicina (500 mg dos veces por día) se han utilizado individualmente con éxito en algunos casos.

La amikacina, el mejor fármaco por vía parenteral, se administra en dosis de 5 a 7.5 mg/kg cada 12 h. Deben medirse en forma seriada los niveles séricos en caso de tratamiento prolongado si el paciente presenta una alteración de la función renal o es un anciano. Los antibióticos lactámicos beta más recientes, como cefotaxima, ceftriaxona e imipenem, suelen ser eficaces. Estos agentes pueden ser menos eficaces contra *N. farcinica*.

In vitro, *N. farcinica* difiere de la mayor parte de las nocardias en cuanto que es resistente a las cefalosporinas en casi todos los casos y al imipenem en una quinta parte de los casos. *N. pseudobrasiliensis* a menudo muestra resistencia a la minociclina o a amoxicilina/ácido clavulánico y susceptibilidad a la ciprofloxacina o a la claritromicina. *N. transvalensis* muestra una mayor resistencia a muchos antimicrobianos, incluidos amikacina, tobramicina, cefotaxima, ceftriaxona y amoxicilina-ácido clavulánico. *N. nova* aislado parece ser sensible a ampicilina y eritromicina *in vitro*, pero también produce lactamasa beta de tipo constitutivo o en presencia de un lactámico beta.

Al parecer, la administración de trimetoprim-sulfametoxazol en poblaciones de alto riesgo, como profilaxis contra enfermedad por *Pneumocystis* o infecciones de las vías urinarias, aminora el riesgo de nocardiosis. Sin embargo, la incidencia de esta enfermedad es tan baja que no se justifica la recomendación de aplicar profilaxis contra ella.

En sujetos con nocardiosis que necesitan inmunosupresores contra alguna enfermedad primaria o para evitar el rechazo de un trasplante, habrá que interrumpir el tratamiento en cuestión. En muchos casos se han utilizado dos o más antimicrobianos para tratar la nocardiosis, a menudo en combinaciones de las que formaban parte una sulfamida o minociclina. Sin embargo, no se ha demostrado que el tratamiento con dos o más medicamentos sea mejor que con uno solo, y la administración de varios fármacos aumenta el riesgo de toxicidad. En el tratamiento de los pacientes con enfermedad grave, algunos expertos comienzan con una combinación que incluye TMP-SMX, amikacina y ceftriaxona o imipenem. Si al principio se utiliza el tratamiento combinado se empleará un solo medicamento después de la mejoría clínica, que por lo general ocurre en la primera o segunda semana de tratamiento.

El tratamiento quirúrgico de la enfermedad por *Nocardia* es similar al de otras enfermedades bacterianas. Los abscesos cerebrales habrán de aspirarse, drenarse o extirparse si el diagnóstico no es definitivo, si el absceso es grande y accesible o si no responde a la antibioticoterapia. Los abscesos pequeños y los inaccesibles o situados en regiones vitales se tratarán médicamente. En estos casos, la mejoría clínica debe ser evidente en un plazo de una a dos semanas. Deben repetirse los estudios de diagnóstico por imagen para comprobar la resolución de las lesiones, aunque la resolución anatómica suele ser más tardía que la clínica.

El tratamiento antimicrobiano suele bastar para los actinomicetomas por *Nocardia*. En caso de enfermedad profunda o extensa, el drenaje o la extirpación de los tejidos muy afectados facilitarán su cicatrización, pero es necesario conservar la estructura y la función siempre que ello sea posible.

Dado que las infecciones por *Nocardia* tienden a mostrar recidiva (ante todo en el paciente con enfermedad granulomatosa) es necesario administrar ciclos prolongados de antibióticos. Cuando la enfermedad es especialmente extensa, el enfermo está inmunodeprimido o la respuesta al

CUADRO 155-1 TRATAMIENTO DE LA NOCARDIOSIS

Enfermedad	Duración	Medicamentos (dosis diaria)[a]
Pulmonar o general		Tratamiento general Oral 1. Trimetoprim (10-20 mg/kg) y sulfametoxazol (50-100 mg/kg) 2. Minociclina (200-400 mg) 3. Linezolid (1 200 mg) Parenteral 1. Amikacina (10-15 mg/kg) 2. Cefotaxima (6 g), ceftizoxima (6 g), ceftriaxona (1-2 g), imipenem (2 g)
Defensas del huésped intactas	6-12 meses	
Defensas del huésped deficientes	12 meses[b]	
Afección del SNC	12 meses[c]	
Celulitis, síndrome linfocutáneo	2 meses	
Osteomielitis, artritis, laringitis, sinusitis	4 meses	
Actinomicetoma	6-12 meses después de la curación clínica	
Queratitis	Tópico: hasta que la curación sea evidente General: hasta 2-4 meses después de la curación manifiesta	1. Gotas de sulfonamida 2. Gotas de amikacina Medicamentos para el tratamiento general según se mencionan antes

[a] Para cada categoría, las opciones se enumeran en orden de preferencia.
[b] En algunos pacientes con SIDA o granulomatosis crónica, el tratamiento de enfermedad pulmonar o general se continuará por tiempo indefinido.
[c] Si se ha resecado toda la afección evidente del sistema nervioso central, la duración del tratamiento puede reducirse a seis meses.

tratamiento es lenta, deberán superarse las recomendaciones recogidas en el cuadro 155-1.

La tasa de mortalidad de la nocardiosis pulmonar o diseminada que no afecta al sistema nervioso central (SNC) debe ser inferior al 5%. La enfermedad del SNC tiene una mortalidad más alta. Debe realizarse un meticuloso seguimiento de los pacientes durante por lo menos seis meses tras la finalización del tratamiento.

LECTURAS ADICIONALES

Brown-Elliott BA et al: Clinical and laboratory features of the *Nocardia* spp. based on current molecular taxonomy. Clin Microbiol Rev 19:259, 2006

Chouciño C et al: Nocardial infections in bone marrow transplant recipients. Clin Infect Dis 23:1012, 1996

Fabre S et al: Primary cutaneous *Nocardia otitidiscaviarum* infection in a patient with rheumatoid arthritis treated with infliximab. J Rheumatol 32:2432, 2005

Filice GA: Nocardiosis in persons with human immunodeficiency virus infection, transplant recipients, and large, geographically defined populations. J Lab Clin Med 145:156, 2005

Lalitha P et al: Postcataract endophthalmitis in South India incidence and outcome. Ophthalmology 112:1884, 2005

Palmer DL et al: Diagnostic and therapeutic considerations in *Nocardia asteroides* infection. Medicine 53:391, 1974

Poonwan N et al: Characterization of clinical isolates of pathogenic *Nocardia* strains and related actinomycetes in Thailand from 1996 to 2003. Mycopathologia 159:361, 2005

Routh JC et al: Epididymo-orchitis and testicular abscess due to *Nocardia* asteroides complex. Urology 65:591, 2005

Rupprecht TA, Pfister HW: Clinical experience with linezolid for the treatment of central nervous system infections. Eur J Neurol 12:536, 2005

Uttamchandani RB et al: Nocardiosis in 30 patients with advanced human immunodeficiency virus infection: Clinical features and outcome. Clin Infect Dis 18:348, 1994

156 Actinomicosis

Thomas A. Russo

La actinomicosis es una infección bacteriana poco activa, de avance lento, producida por bacterias grampositivas anaerobias o microaerófilas, la mayor parte de las cuales pertenece al género *Actinomyces*, que colonizan la boca, el colon y la vagina. La transgresión de la barrera mucosa puede originar una infección en casi cualquier lugar del organismo. El crecimiento *in vivo* de los actinomicetos suele provocar la formación de agregados denominados *"gránulos de azufre"*. Las manifestaciones clínicas iniciales de la actinomicosis son muy diversas. La enfermedad, que era frecuente antes que se contara con antibióticos, tiene hoy menor incidencia, con lo que ha disminuido también la frecuencia de su identificación oportuna. La enfermedad ha recibido el calificativo de "el trastorno que con mayor frecuencia se diagnostica erróneamente" y se ha dicho que "ninguna enfermedad le ha pasado inadvertida tantas veces al clínico experto". Por todo ello, la entidad sigue siendo un gran problema en el diagnóstico.

Tres cuadros iniciales que deben despertar en el clínico la sospecha de esta infección peculiar son: 1) la combinación de evolución crónica, la transgresión de las fronteras hísticas, y signos sugestivos de tumoraciones (que semejan cánceres con los que a menudo se confunde); 2) la aparición de un conducto fistuloso que de manera espontánea muestra resolución, pero reaparece, y 3) la infección refractaria o recidivante después de tratamiento breve, dado que la curación de la actinomicosis establecida obliga a emprender tratamiento prolongado. Con el fin de facilitar su diagnóstico y tratamiento expeditos, así como reducir las intervenciones quirúrgicas innecesarias y la morbimortalidad tan a menudo descrita, es necesario tener presente el espectro completo de la enfermedad.

AGENTES CAUSALES

El agente causal más frecuente de actinomicosis es *Actinomyces israelii*. Aunque con menor frecuencia, la producen también *A. naeslundii*, *A. odontolyticus*, *A. viscosus*, *A. meyeri*, *A. gerencseriae* y *Propionibacterium propionicum*. Gran parte, si no todas, de las infecciones actinomicóticas son polimicrobianas. Así, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Eikenella corrodens,* Enterobacteriaceae y especies de *Fusobacterium, Bacteroides, Capnocytophaga, Staphylococcus* y *Streptococcus* suelen aislarse en diversas combinaciones con los actinomicetos, dependiendo de la localización de la infección. La contribución de estas otras especies a la patogenia de la actinomicosis es incierta.

La determinación comparativa de la secuencia génica de rRNA 16S ha llevado a la identificación de una lista cada vez mayor de especies del género *Actinomyces,* que en la actualidad han alcanzado el número de 92. Datos crecientes apoyan *A. europaeus, A. neuii, A. radingae, A. graevenitzii, A. turicensis, A. cardiffensis, A. houstonensis, A. hongkongensis* y *A. funkei,* como causas adicionales de actinomicosis humana.

EPIDEMIOLOGÍA

La actinomicosis no tiene límites geográficos y ocurre durante toda la vida, con una frecuencia máxima en individuos de decenios medianos. Los varones presentan una incidencia tres veces superior de infección, posiblemente por su peor higiene dental, por su mayor frecuencia de traumatismos, o ambas cosas. Los factores que probablemente han contribuido a la disminución de la incidencia de la actinomicosis desde el advenimiento de la era antibiótica son la mejor higiene dental y el inicio precoz del tratamiento antimicrobiano, antes de que la enfermedad se desarrolle por completo. Es muy posible que las personas que no tienen acceso a la asistencia dental se encuentren en una situación de riesgo mayor.

PATOGENIA Y ASPECTOS PATOLÓGICOS

Los agentes causales de la actinomicosis son miembros de la flora normal de la cavidad bucal y a menudo se les identifica en cultivo de material obtenido de bronquios, vías gastrointestinales y el aparato genital de la mujer. La etapa de máxima importancia en la aparición de la actinomicosis es la transgresión de la barrera mucosa y por ello puede surgir infección local. La actinomicosis, una vez establecida, se propaga en forma continua mediante avance lento, y penetra planos hísticos. Si bien la inflamación aguda al principio sobreviene en el sitio de infección, el rasgo distintivo de la actinomicosis es la fase crónica e indolente característica que se manifiesta por lesiones que suelen aparecen como induraciones individuales o múltiples. Se observa necrosis central, que incluye neutrófilos y granos de azufre, y es un signo que prácticamente confirma el diagnóstico. Por lo general se han descrito como "leñosas" las paredes fibróticas de la lesión. No se han identificado los factores del hospedador o bacterianos que ocasionen el trastorno. Con el paso del tiempo se forman conductos fistulosos que se abren en la piel, órganos vecinos o huesos. En casos raros puede haber siembra hematógena a distancia. Como se señaló, estas características peculiares de la actinomicosis remedan cáncer, y suele confundirse con éste.

Los cuerpos extraños parecen facilitar la infección. Esto es más frecuente con el uso de dispositivos anticonceptivos intrauterinos (*intrauterine contraceptive devices*, IUCD). Además, se ha descrito con frecuencia creciente la relación de la actinomicosis con la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), los trasplantes y la radioterapia o quimioterapia. En estos pacientes, las infecciones ulcerosas de las mucosas (p. ej., causadas por el virus del herpes simple o por el citomegalovirus) y las anomalías de las defensas del hospedador podrían facilitar el desarrollo de la actinomicosis.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Actinomicosis bucocervicofacial. La actinomicosis es más frecuente en las localizaciones bucales, cervicales o faciales, en general en forma de abscesos o tumefacción de los tejidos blandos o como una lesión ocupante de espacio que puede ser diagnosticada erróneamente como una neoplasia. En general, se observa afección del ángulo de la mandíbula, pero ante toda lesión ocupante de espacio o infección recidivante de la cabeza y el cuello debe pensarse en la posibilidad de actinomicosis (cap. 31). También puede ocasionar otitis, sinusitis y canaliculitis. La aparición de dolor, fiebre y leucocitosis es variable. La extensión por contigüidad al cráneo, la región cervical o el tórax es una posible secuela de esta infección.

Actinomicosis torácica. La actinomicosis torácica suele mostrar una evolución lenta y progresiva, con afección del parénquima pulmonar, del espacio pleural, o de ambos. Son frecuentes el dolor precordial, la fiebre y la pérdida de peso. La tos, cuando existe, es variablemente productiva. La imagen radiológica habitual consiste en una lesión ocupante de espacio o una neumonía. En la

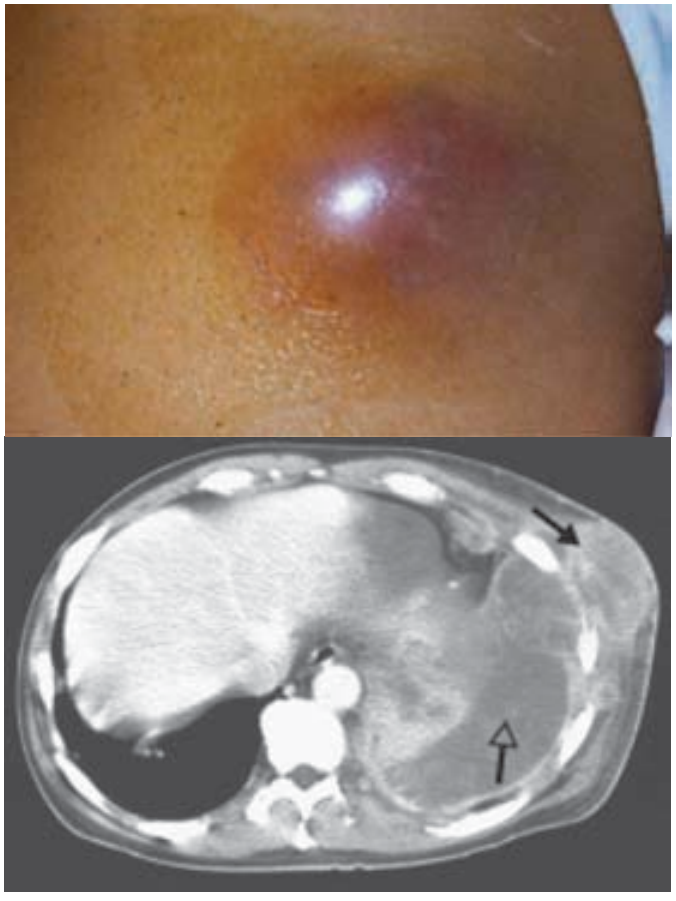

FIGURA 156-1. Actinomicosis torácica. *Arriba*: tumoración en la pared del tórax, que es extensión de una infección en los pulmones. ***Abajo*:** la infección pulmonar se complicó con empiema (*flecha abierta*) y extensión a la pared torácica (*flecha cerrada*). (*Fuente: Dr. C. B. Hsiao, Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, State University of New York at Buffalo; con autorización.*)

tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) se identifican zonas centrales de muy poca atenuación e intensificación de una franja a manera de anillo. Puede dar lugar a enfermedad cavitaria o a adenopatías hiliares. En más de 50% de los casos existen engrosamiento pleural, derrame o empiema (fig. 156-1). Rara vez se encuentran nódulos pulmonares o lesiones endobronquiales. Las lesiones pulmonares de la actinomicosis pueden atravesar las fisuras o la pleura, afectar al mediastino, al hueso contiguo o a la pared torácica; también pueden asociarse a fístulas. En ausencia de estas manifestaciones, la actinomicosis torácica suele confundirse con una neoplasia o con una neumonía debida a otras causas más comunes.

La infección mediastínica es rara y suele proceder de la extensión torácica; con menor frecuencia se debe a una perforación esofágica, un traumatismo o una actinomicosis cervicofacial o abdominal. Las estructuras del mediastino y el corazón pueden verse afectadas de distintas maneras; por tanto, las presentaciones posibles son también diversas. Se han descrito endocarditis primaria y afección aislada de la mama.

Actinomicosis abdominal. La actinomicosis abdominal supone un gran desafío diagnóstico. Entre el episodio inicial (p. ej., apendicitis, diverticulitis, úlcera péptica, perforación por cuerpo extraño, cirugía intestinal o desarrollo a partir de una enfermedad pélvica vinculada a un IUCD) y la identificación clínica de la enfermedad suelen pasar meses o años. Debido al flujo del líquido peritoneal, a la extensión directa de la enfermedad primaria o ambos, ésta puede afectar todo órgano, región y espacios abdominales. La enfermedad suele presentarse como un absceso o una lesión ocupante de espacio que a menudo se fija al tejido subyacente y se confunde con un tumor. En la tomografía computadorizada, la intensificación de contraste es con mayor frecuencia heterogénea y se advierte engrosamiento de las asas intestinales vecinas. Pueden formarse trayectos fistulosos hacia la pared abdominal, la región perianal o entre las asas de intestino y otros órganos, y remedar la enteropatía inflamatoria (cap. 289). La enfermedad recurrente o una herida o una fístula que no cura sugiere actinomicosis.

La infección hepática suele manifestarse por abscesos únicos o múltiples o como lesiones ocupantes de espacio (fig. 156-2). Es probable que la enfermedad aislada sea consecuencia de una siembra hematógena a partir de focos desconocidos. En la actualidad se cuenta con técnicas de imagen y percutáneas que han permitido mejorar el diagnóstico y el tratamiento.

La enfermedad puede afectar a todos los niveles del aparato urogenital. La lesión renal suele adoptar la forma de pielonefritis o abscesos renales o perinéfricos. La afección vesical, por lo común por extensión de una lesión pélvica, puede provocar obstrucción uretral o fístulas hacia el intestino, la piel o el útero. Mediante cultivos y tinciones apropiadas es posible detectar *Actinomyces* en la orina.

Actinomicosis pélvica. La actinomicosis de la pelvis suele asociarse al uso de un IUCD. La presencia de síntomas pélvicos en una paciente portadora actual o en un pasado reciente de un IUCD debe hacer pensar en una actinomicosis. Aunque no se ha cuantificado el riesgo, parece que éste es escaso. La enfermedad rara vez se desarrolla cuando se ha llevado un IUCD durante menos de un año, pero el riesgo aumenta con el tiempo. También puede aparecer meses después de haberse retirado el dispositivo. Los síntomas suelen ser poco claros y consisten principalmente en fiebre, pérdida de peso, dolor abdominal y hemorragia o flujo vaginal anormal. El primer estadio de la enfermedad (a menudo una endometritis) progresa hacia la formación de lesiones ocupantes de espacio en la pelvis o de abscesos tuboováricos (fig. 156-3). Por desgracia, como el diagnóstico suele demorarse, cuando finalmente se llega a él puede

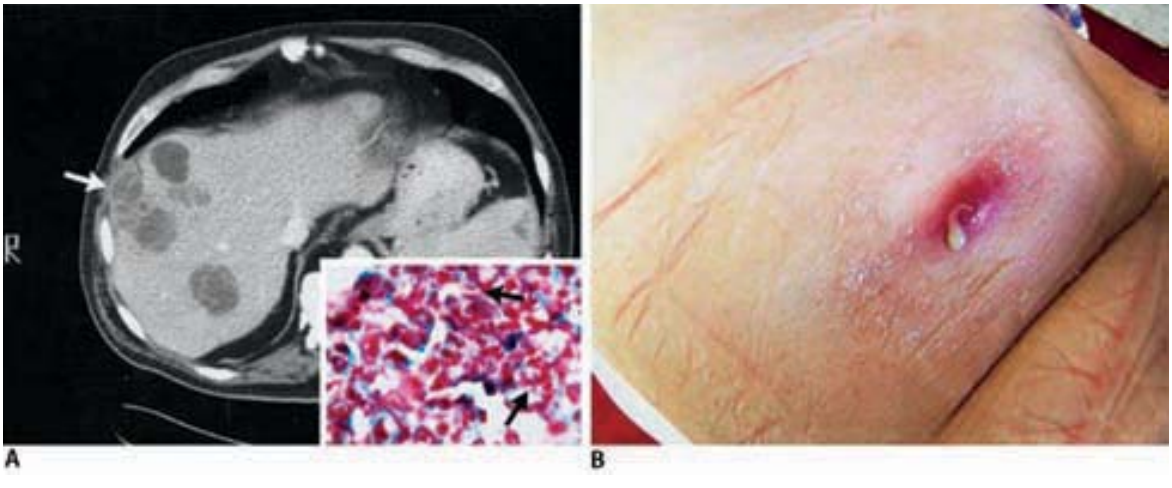

FIGURA 156-2. Actinomicosis hepática-esplénica. *A*. Tomografía computadorizada que muestra múltiples abscesos hepáticos y una pequeña lesión esplénica causada por *A. israelii*. La flecha indica extensión extrahepática. ***Recuadro*:** tinción de Gram del líquido de un absceso que demuestra bacilos grampositivos filamentosos en forma de cuentas. ***B*.** Formación subsiguiente de una fístula. (*Reimpresa con autorización de Saad M: Actinomyces hepatic abscess with cutaneuos fistula. N Engl J Med 353:e16, 2005.© 2005 Massachusetts Medical Society. Todos los derechos reservados.*)

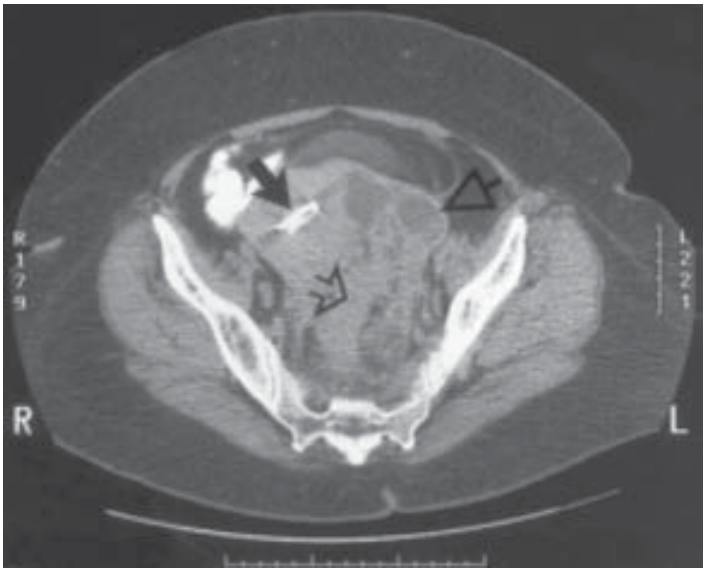

FIGURA 156-3. Tomografía computadorizada que muestra una actinomicosis pélvica relacionada con el uso de un dispositivo intrauterino. El dispositivo está incluido en la fibrosis endometrial (*punta de flecha negra*); también se aprecia la fibrosis paraendometrial (*punta de flecha abierta triangular*) y una zona de supuración (*punta de flecha abierta*).

encontrarse ya una "pelvis congelada" que simula una endometriosis o una neoplasia maligna.

Una duda no resuelta es si la detección de microorganismos de tipo *Actinomyces* (Actynomices-*like organisms*, ALO) guarda o no relación con la enfermedad vinculada al IUCD. Aunque el riesgo parece ser pequeño, las consecuencias de la infección son importantes. Por tal razón, mientras no se cuente con más datos cuantitativos, la detección de ALO o de microorganismos positivos a la inmunofluorescencia, en presencia de síntomas inexplicables, parece justificar el retiro del IUCD y (previa exclusión de enfermedad avanzada) la instauración de un ciclo de tratamiento empírico de 14 días, en previsión de una actinomicosis pélvica incipiente. Si la inmunofluorescencia revela la presencia de ALO o hay microorganismos positivos, incluso en ausencia de síntomas, se justificará instruir a la paciente y establecer una vigilancia estrecha, si bien no será necesario retirar el IUCD, salvo que de común acuerdo se decida recurrir a otro método anticonceptivo igualmente idóneo.

Actinomicosis del sistema nervioso central. Este tipo de actinomicosis es poco habitual. La forma más frecuente consiste en abscesos cerebrales únicos o múltiples que aparecen en la CT como lesiones anulares, con una pared gruesa que puede ser irregular o nodular. También se han descrito meningitis, infección de los espacios epidural o subdural y síndrome del seno cavernoso.

Infección musculoesquelética y de tejidos blandos. La infección actinomicótica del hueso suele deberse a una infección del tejido blando adyacente, pero también puede asociarse a un traumatismo (p. ej., fractura de la mandíbula) o a una siembra hematógena. Debido al lento avance de la enfermedad, provoca destrucción y neoformación óseas concomitantes. La infección de una extremidad es rara y, en general, secundaria a un traumatismo. La piel, el tejido subcutáneo, el músculo y el hueso (con periostitis u osteomielitis aguda o crónica) resultan afectados de forma aislada o en distintas combinaciones. A menudo se desarrollan las vías del seno cutáneo.

Enfermedad diseminada. La diseminación hematógena de la enfermedad a partir de cualquier zona no suele producir afección multiorgánica. Los pulmones y el hígado son los órganos más afectados, observándose nódulos múltiples que simulan una neoplasia maligna diseminada. La presentación clínica puede ser sorprendentemente poco llamativa, teniendo en cuenta la magnitud de la enfermedad.

DIAGNÓSTICO

Rara vez se considera el diagnóstico de actinomicosis. Con demasiada frecuencia la primera mención de esta enfermedad procede del anatomopatólogo después de haber sometido al paciente a una extensa intervención quirúrgica. Puesto que el tratamiento médico por sí solo suele ser suficiente para la curación de tal enfermedad, el desafío para el médico radica en considerar la posibilidad de la actinomicosis al tiempo de diagnosticarla de la forma menos invasora posible y evitar una cirugía innecesaria. Los cuadros clínico y radiográfico iniciales que sugieren actinomicosis se explicaron en párrafos anteriores. Se ha utilizado con buenos resultados material de aspiración y de biopsia (a veces guiada por CT o ecografía) con el fin de obtener el material para el diagnóstico, aunque a veces se necesita cirugía. El diagnóstico suele confirmarse por la identificación microscópica de gránulos de azufre (matriz *in vivo* de bacterias, fosfato de calcio y material del hospedador) dentro del pus o los tejidos. A veces se identifican a simple vista los gránulos, los trayectos fistulosos húmedos o el pus que emana de ellos. Los gránulos de azufre son un signo definitorio de la actinomicosis, pero también aparecen en el micetoma (caps. 155 y 199) y en la botriomicosis (infección bacteriana supurada crónica de partes blandas o, en casos raros, tejido visceral que produce acumulaciones de bacterias que se asemejan a los gránulos); sin embargo, esas entidades pueden diferenciarse fácilmente de la actinomicosis si se realizan los procedimientos histopatológicos y microbiológicos apropiados. La identificación microbiológica de los actinomicetos suele verse entorpecida por la administración previa de antimicrobianos o por la falta de cultivos microbiológicos apropiados. Para una confirmación óptima del diagnóstico es indispensable no administrar ni una sola dosis de antibióticos. El aislamiento primario dura en general cinco a siete días, pero puede llevar incluso entre dos y cuatro semanas. Aunque no se utiliza sistemáticamente, la secuenciación del producto de amplificación del gen que codifica para la subunidad 16S del RNA ribosómico se han aplicado con éxito para aumentar la sensibilidad diagnóstica. Dado que los actinomicetos son parte de la flora normal de la cavidad bucal y del aparato genital, tiene escasa importancia su identificación mientras no se detecten gránulos de azufre en esputo, material de lavado bronquial o secreciones cervicovaginales.

℞ ACTINOMICOSIS

Las decisiones en cuanto al tratamiento se basan en la experiencia clínica colectiva acumulada en los últimos 50 años. La actinomicosis debe tratarse con dosis altas de antimicrobianos por largo tiempo. Es probable que se necesite el tratamiento intensivo mencionado ante las dificultades que tienen los antimicrobianos para penetrar las masas de pared gruesa que aparecen a menudo en la infección y los propios gránulos de azufre. Si bien debe individualizarse el tratamiento, la administración intravenosa de 18 a 24 millones de U de penicilina por día durante dos a seis semanas, seguida del tratamiento oral con penicilina o amoxicilina (duración total,

CUADRO 156-1 ANTIBIOTICOTERAPIA APROPIADA E INAPROPIADA PARA LA ACTINOMICOSIS[a]

Categoría	Agente
Experiencia clínica satisfactoria extensa[b]	Penicilina: 18-24 millones de U/día IV cada 4 h, 1-2 g/día PO cada 6 h Eritromicina: 2-4 g/día IV cada 6 h, 1-2 g/día PO cada 6 h Tetraciclina: 1-2 g/día PO cada 6 h Doxiciclina: 200 mg/día IV o PO cada 12-24 h Minociclina: 200 mg/día IV o PO cada 12 h Clindamicina: 2.7 g/día IV cada 8 h, 1.2 a 1.8 g/día PO cada 6-8 h
Experiencia clínica anecdótica satisfactoria	Ceftriaxona Ceftizoxima Imipenem Piperacilina-tazobactam
Agentes que se evitarán	Metronidazol Aminoglucósidos Oxacilina Dicloxacilina Cefalexina
Agentes cuya eficacia se prevé con base en la actividad *in vitro*	Moxifloxacina Vancomicina Linezolid Quinpristina-dalfopristina

[a] Puede requerirse cobertura adicional para bacterias "compañeras" concomitantes.
[b] No se han realizado evaluaciones comparativas. La dosis y la duración de la misma requieren individualización dependiendo del hospedador, el sitio y la magnitud de la infección. Como regla general se requiere una dosis máxima de antimicrobiano parenteral durante dos a seis semanas, seguida de tratamiento oral, con una duración total de seis a 12 meses, para las infecciones graves y la afección voluminosa, en tanto que un esquema más breve basta para la afección menos difusa, en particular en la región oral y cervicofacial.

seis a 12 meses), es una directriz razonable para las infecciones importantes y la afección voluminosa. La afección menos difusa, en particular la que afecta la región oral y cervicofacial, puede curarse con un esquema más breve. Si el tratamiento va más allá del punto de resolución de la enfermedad medible se llevará al mínimo el peligro de recidivas, que constituyen un signo clínico definitorio de la infección; la CT y la resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI) son, por lo común, las técnicas más sensibles y objetivas para alcanzar tal meta. Una estrategia semejante resulta razonable en personas inmunodeprimidas, aunque se ha señalado enfermedad refractaria en individuos infectados por VIH. En el **cuadro 156-1** se incluyen otros antimicrobianos que pueden usarse, así como otros que se consideran poco confiables. No se ha definido la participación de microorganismos "acompañantes" en la actinomicosis, pero muchos microbios aislados son patógenos por sí mismos, por lo que parece razonable usar un régimen que sea activo contra ellos, en el ciclo inicial de tratamiento.

Algunas autoridades recomiendan todavía una combinación de tratamientos médico y quirúrgico. Sin embargo, un cúmulo creciente de datos se inclina a favor del intento inicial de curación con el solo tratamiento médico, incluso en caso de enfermedad extensa. Es importante utilizar CT y MRI para vigilar la respuesta al tratamiento. En casi todos los casos será mejor evitar la intervención quirúrgica o recurrir a un método poco extenso. Esta estrategia es particularmente útil para dejar indemnes órganos de máxima importancia, como la vejiga o los órganos de la reproducción en mujeres en edad de procreación. En el caso de un absceso perfectamente definido, una estrategia razonable sería el drenaje percutáneo, combinado con tratamiento médico. Si hay afección de una estructura de gran importancia (como el espacio epidural o el sistema nervioso central), o si resulta ineficaz el tratamiento médico idóneo, quizá convenga la intervención quirúrgica.

LECTURAS ADICIONALES

Clarridge JE III, Zhang Q: Genotypic diversity of clinical *Actinomyces* species: Phenotype, source, and disease correlation among genospecies. J Clin Microbiol 40:3442, 2002

Colmegna I et al: Disseminated *Actinomyces meyeri* infection resembling lung cancer with brain metastases. Am J Med Sci 326:152, 2003

Kayikcioglu F et al: *Actinomyces* infection in the female genital tract. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 118:77, 2005

Lecouvet F et al: The etiologic diagnosis of infectious discitis is improved by amplification-based DNA analysis. Arthritis Rheum 50:2985, 2004

Pulverer G et al: Human cervicofacial actinomycoses: Microbiologic data for 1997 cases. Clin Infect Dis 37:490, 2003

Russo TA: Actinomycosis, in *Principles and Practice of Infectious Diseases,* 6th ed, GL Mandell et al (eds). New York, Churchill Livingstone, 2005, pp 2924–2934

157 Infecciones mixtas por microorganismos anaerobios

Dennis L. Kasper, Ronit Cohen-Poradosu

DEFINICIONES

Las *bacterias anaerobias* son microorganismos cuya proliferación requiere una tensión de oxígeno reducida, por lo que dejan de crecer en la superficie de los medios sólidos de cultivo expuestos al aire con 10% de CO_2. (En cambio, las *bacterias microaerófilas* pueden crecer en atmósferas con CO_2 al 10% o en condiciones aerobias o anaerobias, aunque crecen mejor en presencia de sólo una pequeña cantidad de oxígeno atmosférico, mientras que las *bacterias facultativas* pueden crecer en presencia de aire o sin él.) En el presente capítulo se describen las infecciones originadas por bacterias anaerobias no esporuladas. En general, los anaerobios que acompañan a las infecciones del ser humano son relativamente aerotolerantes. Resisten incluso 72 h en presencia de oxígeno, si bien no suelen multiplicarse en este ambiente. Un número mucho menor de bacterias anaerobias patógenas, que también forman parte de la microflora normal, muere tras un breve contacto con el oxígeno, incluso en concentraciones bajas.

Las bacterias anaerobias no esporuladas forman parte de la microflora normal residente en la superficie de las mucosas del ser humano y los animales. Sus reservorios principales son la boca, la porción inferior del tubo digestivo, la piel y el aparato genital femenino **(cuadro 157-1)**. Entre los distintos componentes de la microflora bucal, los anaerobios son los microorganismos comensales predominantes, y su concentración oscila entre 10^9/ml en la saliva y 10^{12}/ml en el raspado gingival. En la boca, la proporción de bacterias anaerobias respecto a las aerobias es variable, desde 1:1 en la superficie de los dientes hasta 1 000:1 en el espacio subgingival. En la porción superior del intestino normal, las bacterias anaerobias no se hallan en una cantidad importante hasta el íleon distal. En el colon, la proporción de anaerobios aumenta en grado considerable, conforme lo hacen los recuentos globales de bacterias. Por ejemplo, en el colon hay 10^{11} a 10^{12} microorganismos/g de heces, y >99% de ellos son anaerobios, con una proporción aproximada de 1 000:1 entre anaerobios y aerobios. En el aparato genital femenino hay alrededor de 10^9 microorganismos/ml de secreción, con una proporción de aproximadamente 10:1 entre anaerobios y aerobios.

Los anaerobios contribuyen de manera decisiva a conservar el equilibrio entre el hospedador y los microorganismos que lo colonizan. Hay cientos de especies distintas de microorganismos anaerobios que forman parte de la microflora normal del ser humano. En las muestras fecales se identifican hasta 500 especies diferentes de anaerobios, lo que indica la diversidad de dicha microflora. A pesar de esta compleja variedad de bacterias en la microflora normal, en las infecciones del ser humano son relativamente pocas las especies que se aíslan por lo regular. Las infecciones por anaerobios se producen cuando se rompe el equilibrio armónico entre hospedador y bacterias. Cualquier región del cuerpo es vulnerable a la infección por estos microorganismos autóctonos al debilitarse las barreras cutáneas y mucosas por intervenciones quirúrgicas, traumatismos, tumores, isquemia o necrosis, las cuales reducen localmente la capacidad oxidorreductora de los tejidos. Como las zonas colonizadas por anaerobios contienen muchas especies bacterianas, la rotura de las barreras anatómicas favorece la penetración de múltiples microorganismos, dando lugar a infecciones mixtas en las que intervienen múltiples especies de anaerobios, junto con microorganismos facultativos o microaerófilos. Este tipo de infecciones mixtas se observa en la cabeza y el cuello (sinusitis crónica, otitis media crónica, angina de Ludwig y abscesos periodontales). Las infecciones por anaerobios más frecuentes del sistema nervioso central (SNC) son los abscesos cerebrales y el empiema subdural. Los anaerobios son responsables de procesos pleuropulmonares como la neumonía por aspiración, la neumonía necrosante, los abscesos de pulmón o los empiemas. También desempeñan un papel importante en diversas infecciones abdominales, como las peritonitis y los abscesos hepáticos e intraabdominales (cap. 121). Asimismo se aíslan con frecuencia en infecciones del aparato genital femenino como la salpingitis, la pelviperitonitis, los abscesos tuboováricos, los

CUADRO 157-1 FLORA HUMANA ANAEROBIA: GENERALIDADES

Sitio anatómico	Número total de bacterias[a]	Razón de bacterias aerobias/anaerobias	Patógenos potenciales
Cavidad bucal			
Saliva	10^8-10^9	1:1	*Fusobacterium nucleatum, Prevotella melaninogenica, Prevotella oralis, Bacteroides ureolyticus*, especies de *Peptostreptococcus*
Superficie de los dientes	10^{10}-10^{11}	1:1	
Hendiduras gingivales	10^{11}-10^{12}	10^3:1	
Tubo digestivo			
Estómago	0-10^5	1:1	
Yeyuno/íleon	10^4-10^7	1:1	
Íleon terminal y colon	10^{11}-10^{12}	10^3:1	Especies de *Bacteroides* (principalmente miembros del grupo de *B. fragilis*), especies de *Prevotella*, *Clostridium* y de *Peptostreptococcus*
Aparato reproductor femenino	10^7-10^9	10:1	Especies de *Peptostreptococcus* y de *Bacteroides*, *Prevotella bivia*

[a] Por gramo o mililitro.

abscesos vulvovaginales, los abortos sépticos y la endometritis (cap. 124). Las bacterias anaerobias son igualmente frecuentes en las infecciones de la piel, los tejidos blandos y los huesos, y en las bacteriemias.

ASPECTOS ETIOLÓGICOS

La clasificación taxonómica de los anaerobios muestra evolución rápida y surgen cambios frecuentes en la nomenclatura, a causa de las relaciones recién descubiertas entre especies bacterianas. Los principales cocos anaerobios grampositivos patógenos son las especies de *Peptostreptococcus*. Las especies más notables de este género que originan infecciones son *Peptostreptococcus micros, P. magnus, P. asaccharolyticus, P. anaerobius* y *P. prevotii*. Los clostridios (cap. 135) son bacilos grampositivos que han sido aislados de heridas, abscesos, sitios de infección abdominal y sangre. Los principales bacilos anaerobios gramnegativos que se identifican en infecciones en seres humanos pertenecen al grupo de *Bacteroides fragilis* y son también especies de *Fusobacterium, Prevotella* y *Porphyromonas*. Otros miembros de la familia Bacteroidaceae son *Bilophila wadsworthia*, que se ha identificado en sitios infectados y, según estudios, origina infecciones graves. Pocas veces los bacilos no esporógenos anaerobios grampositivos producen infección en el ser humano. *Propionibacterium acnes*, causa infrecuente de infecciones por cuerpos extraños, es uno de los pocos bacilos grampositivos no clostridios que originan infecciones.

El grupo *B. fragilis* contiene patógenos anaerobios que con mayor frecuencia se aíslan en las infecciones clínicas. Los miembros de este grupo son parte de la flora intestinal normal; incluyen diversas especies, como *B. fragilis*, *B. thetaiotaomicron, B. vulgatus, B. uniformis, B. ovatus* y *Parabacteroides distasonis*. El más importante en clínica es *B. fragilis*, que se aísla en cultivo. Sin embargo, se detecta en la flora fecal normal en número menor que el de otras especies de *Bacteroides*.

Un segundo grupo importante de microorganismos fenotípicamente similares son los que forman parte de la microflora local de la boca. Estos microorganismos se encuentran en lugares infectados que pueden estar sembrados con microflora bucal. Muchas de estas bacterias son productoras de pigmento, de forma que ahora se conocen dos géneros distintos, *Prevotella* y *Porphyromonas,* a los que pertenecen diversas especies patógenas, entre ellas *Porphyromonas gingivalis*, *Porphyromonas asaccharolytica* y *Prevotella oralis*. Las especies de *Porphyromonas* y *Prevotella* causan infecciones delimitadas que pueden diseminarse por contigüidad.

En el aparato genital femenino, las cepas más frecuentes corresponden a los microorganismos que colonizan normalmente la vagina, como *Prevotella bivia* y *Prevotella disiens*, aunque *B. fragilis* es también habitual. Las especies de *Fusobacterium: F. necrophorum, F. nucleatum* y *F. varium*, que residen principalmente en la cavidad bucal y el tubo digestivo, también se aíslan de los sitios de infección clínica, entre otros de la neumonía necrosante y de los abscesos. La flora cutánea contiene también bacterias anaerobias: *Propionibacterium* (sobre todo *P. acnes*) y peptoestreptococos.

Las infecciones por anaerobios son casi siempre infecciones mixtas, con más de un microorganismo como causa. Estas infecciones polimicrobianas pueden deberse a una o más especies de anaerobios o a combinaciones de microorganismos anaerobios y bacterias microaerófilas o facultativas que actúan sinérgicamente.

ESTUDIO DEL PACIENTE: Infecciones por microorganismos anaerobios mixtos

El médico debe tomar en consideración varios puntos cuando estudie a pacientes con posibles infecciones por bacterias anaerobias.

1. Casi todos los microorganismos colonizan sitios en mucosas y son comensales inocuos; muy pocos causan enfermedad. Cuando estos microorganismos provocan una enfermedad, a menudo ocurre en proximidad con la mucosa que colonizan.
2. Para que estos agentes produzcan una infección deben extenderse más allá de las barreras normales de las mucosas.
3. Es necesario que se den las condiciones que favorecen la propagación de estas bacterias, en particular un descenso importante de la capacidad de oxidorreducción. Entre esas condiciones aparecen las regiones traumatizadas, las zonas de destrucción hística o con deterioro del riego sanguíneo y las complicaciones de una infección previa que producen necrosis.
4. Hay una abundante y compleja microflora infecciosa. Por ejemplo, en el mismo foco de supuración se pueden aislar hasta 12 tipos diferentes de microorganismos.
5. Los anaerobios se encuentran ante todo en las cavidades con abcesos o en los tejidos que son asiento de necrosis. El dato de un absceso en un enfermo en el que los cultivos habituales no logran aislar microorganismos es un dato esencial para sospechar que ese absceso contiene bacterias anaerobias. Es frecuente que las preparaciones de este "pus estéril" muestren gran abundancia de bacterias en la tinción de Gram. La fetidez del pus también debe sugerir la infección por anaerobios. Aunque algunos microorganismos facultativos, como *Staphylococcus aureus*, son asimismo capaces de producir abscesos, los abscesos viscerales o de los tejidos profundos deben hacen pensar en la posibilidad de una infección por anaerobios.
6. En las infecciones por anaerobios de tejidos profundos en muchos casos se encuentra gas, pero su presencia no es diagnóstica porque también puede ser producido por bacterias aerobias.
7. Si bien una infección o la secreción de olor pútrido se considera diagnóstico de infección por anaerobios, esta manifestación suele presentarse en etapas avanzadas de la evolución y se presenta en sólo 30 a 50% de los casos.
8. Algunas especies (el mejor ejemplo es el grupo de *B. fragilis*) requieren un tratamiento específico. No obstante, muchas de estas infecciones sinérgicas pueden curar con antibióticos que actúan contra algunos, aunque no todos, los microorganismos causales.

   El tratamiento antimicrobiano, combinado con desbridamiento y drenaje, desorganiza e interrumpe las relaciones de interdependencia que mantienen las bacterias, y algunas de las especies que son resistentes al antibiótico no sobreviven sin los demás microorganismos infecciosos.
9. En los enfermos con infecciones por anaerobios puras son raras las manifestaciones de coagulación intravascular diseminada (*disseminated intravascular coagulation*, DIC).

EPIDEMIOLOGÍA

Las dificultades para obtener cultivos apropiados, la contaminación de estos cultivos por la microflora normal o por bacterias aerobias y la falta de técnicas de cultivo fidedignas y de fácil ejecución han hecho que no dispongamos de datos exactos sobre la incidencia o la prevalencia de las infecciones por anaerobios. Sin embargo, estas infecciones son comunes en los hospitales con servicios de cirugía, traumatología, obstetricia y ginecología. Dependiendo de la institución, las bacterias anaerobias constituyen casi 0.5 a 12% de todos los casos de bacteriemia.

PATOGENIA

Las infecciones por bacterias anaerobias suelen producirse cuando las barreras anatómicas se interrumpen y la microflora local penetra hasta zonas previamente estériles. Debido a las exigencias específicas de crecimiento de los anaerobios y a su presencia como comensales en la superficie de las mucosas, deben cumplirse ciertas condiciones para que puedan atravesar las barreras mucosas y penetrar en tejidos con una capacidad de oxidorreducción disminuida. Por tanto, la isquemia hística, los traumatismos, las intervenciones quirúrgicas, la perforación de las vísceras, el choque o la aspiración proporcionan un ambiente propicio para la proliferación de estos microorganismos. En el caso de una víscera perforada se vierten a la cavidad peritoneal cientos de especies de bacterias anaerobias, pero muchas de ellas no sobreviven porque los tejidos muy vascularizados suministran oxígeno en cuantía suficiente. La llegada de oxígeno al medio provoca la selección de los microorganismos más aerotolerantes.

Para que se establezca la infección es importante la capacidad de adherencia de los microorganismos a los tejidos del hospedador. Algunas especies bucales se adhieren al epitelio de los espacios subgingivales de la cavidad bucal. En realidad, *Prevotella melaninogenica* se une a otros microorganismos; *P. gingivalis* es una cepa que a menudo se identifica en la enfermedad periodontal. Estos microorganismos poseen fimbrias que facilitan su fijación. Algunas cepas de *Bacteroides* no encapsulados poseen, al parecer, prolongaciones que explican su capacidad de adherencia.

El factor de virulencia estudiado de manera más amplia de los anaerobios que no forman esporas es el complejo capsular de polisacáridos de *B. fragi-*

lis. Este microorganismo es singular entre los anaerobios por su potencial virulencia durante la proliferación en sitios que suelen ser estériles. Aunque constituye sólo 0.5 a 1% de la flora colónica normal, *B. fragilis* es el anaerobio aislado con mayor frecuencia en las infecciones intraabdominales y bacteriemia. Un polisacárido de *B. fragilis* posee propiedades biológicas distintas, como la capacidad de favorecer la formación de abscesos (porque poseen azúcares con carga). La inducción de abscesos intraabdominales guarda relación con la capacidad del polisacárido de estimular la liberación de citocinas, en especial de interleucina (IL) 8, IL-17 y del factor de necrosis tumoral alfa (*tumor necrosis factor-alpha*, TNF-α) por las células peritoneales residentes. La liberación de citocinas y quimiocinas da lugar a quimiotaxis de polimorfonucleares (PMN) neutrófilos al peritoneo, donde se adhieren a las células mesoteliales inducidas por el TNF-α para regular positivamente su expresión de la molécula de adherencia intercelular 1 (*intercellular adhesion molecule 1*, ICAM-1). Los PMN adheridos a las células que expresan ICAM-1 probablemente representen el nido en el que se origina el absceso. La administración profiláctica o terapéutica del polisacárido o de un agente mimético anfotérico a animales de experimentación confiere protección frente a la inducción de abscesos tras la provocación con microorganismos intestinales capaces de inducir abscesos. Esta protección es mediada por linfocitos T que controlan la liberación de citocinas; al parecer la interleucina 10 es la citocina que se encarga predominantemente de la minusregulación de la respuesta hística observada en la formación de abscesos. Aunque el absceso es una respuesta defensiva del hospedador para localizar y contener las bacterias invasoras, la aparición del absceso en enfermos con sepsis suele obedecer a enfermedades crónicas y graves que exigen, junto con el tratamiento antimicrobiano, un drenaje quirúrgico.

Las bacterias anaerobias producen diversas exoproteínas que son capaces de potenciar su virulencia. La colagenasa elaborada por *P. gingivalis* puede acentuar la destrucción hística. Se ha identificado una enterotoxina en cepas de *B. fragilis* vinculada a enfermedad diarreica en animales y niños pequeños. Las bacterias anaerobias gramnegativas como *B. fragilis* poseen lipopolisacáridos (LPS, endotoxinas) que tienen 100 a 1 000 veces menos potencia biológica que las endotoxinas relacionadas con bacterias aerobias gramnegativas. Esta relativa inactividad biológica puede explicar la menor frecuencia de coagulación intravascular diseminada y púrpura en la bacteriemia por *Bacteroides* en comparación con la bacteriemia por bacilos gramnegativos aerobios y aerobios facultativos. Una excepción son los LPS de *Fusobacterium*, los cuales explican la gravedad del síndrome de Lemierre.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Infecciones por anaerobios en boca, cabeza y cuello. (Véase también cap. 31.) Las bacterias anaerobias con frecuencia participan en infecciones de boca, cabeza y cuello. Los aislados predominantes son componentes de la flora normal de las vías respiratorias superiores, sobre todo del grupo de *Bacteroides oralis*, especie de *Prevotella* pigmentada, *P. asaccharolytica*, especie de *Fusobacterium*, peptoestreptococos y estreptococos microaerofílicos.

Las infecciones de tejidos blandos de la región oral-facial pueden o no tener origen dental. Las infecciones dentales (sobre todo caries dental y enfermedad periodontal) son comunes y suelen tener consecuencias locales (en especial la pérdida de los dientes) y la posible diseminación a los tejidos aponeuróticos profundos de cabeza y cuello, una complicación que pone en riesgo la vida. Las infecciones de la boca pueden originarse en la placa dental subgingival o supragingival compuesta por bacterias que colonizan la superficie de los dientes. La formación de la placa supragingival inicia con la adherencia de bacterias grampositivas a la superficie del diente. Esta formación de placa se ve influida por los componentes de la saliva y de la alimentación, la higiene oral y factores locales del hospedador. La placa supragingival puede producir caries dental e invasión adicional, pulpitis (infección endodóntica) que puede perforar aún más el hueso alveolar y producir absceso periapical. La placa subgingival se asocia con infecciones periodontales (p. ej., gingivitis, periodontitis y absceso periodontal) que se diseminan a estructuras adyacentes como la mandíbula, lo que producen osteomielitis de los senos maxilares. La periodontitis también puede producir infección diseminada que afecta el hueso o tejidos blandos adyacentes.

GINGIVITIS ULCEROSA NECROSANTE. La gingivitis puede convertirse en una infección necrosante (boca de trinchera, estomatitis de Vincent). El comienzo de la enfermedad suele ser repentino y se vincula con encías sensibles y sangrantes, halitosis y mal sabor de boca. La mucosa gingival, ante todo las papilas interdentarias, se ulceran y pueden estar cubiertas de exudado grisáceo fácil de desprender con una presión ligera. Puede haber manifestaciones generales, como fiebre, adenopatías cervicales y leucocitosis. A veces la gingivitis ulcerosa se extiende a la mucosa bucal, los dientes y el maxilar, provocando una extensa destrucción ósea y de tejidos blandos. Esta infección se denomina *mucositis ulcerosa necrosante aguda* (*cancrum oris*, *noma*). Destruye pronto los tejidos, provocando la caída de los dientes y el desprendimiento de amplias zonas óseas, incluso de toda la mandíbula. Es frecuente un olor pútrido intenso, aunque las lesiones no son dolorosas. Por último, las lesiones gangrenosas curan dejando grandes defectos desfigurantes. Esta infección se observa ante todo después de enfermedades debilitantes o en niños con intensa desnutrición. Se ha observado también como complicación de la leucemia y en individuos con déficit genético de catalasa.

INFECCIONES NECROSANTES AGUDAS DE LA FARINGE. Suelen acompañar a la gingivitis ulcerosa. Se produce una faringitis intensísima, halitosis y mal sabor de boca, junto con sensación de ahogo y fiebre. La exploración de la faringe revela inflamación edematosa de los pilares faríngeos, que aparecen rojos, ulcerados y cubiertos por una membrana grisácea que se desprende fácilmente. Son frecuentes la linfadenopatía y la leucocitosis. La enfermedad puede durar unos días o, si no recibe tratamiento, persistir durante semanas. Las lesiones comienzan siendo unilaterales, pero pueden propagarse al otro lado de la faringe o a la laringe. Si el paciente aspira material infectado se producirán abscesos pulmonares.

INFECCIONES DEL ESPACIO PERIFARÍNGEO. Estas infecciones se originan por la diseminación de microorganismos de las vías respiratorias superiores a espacios potenciales formados por planos aponeuróticos de la cabeza y cuello. La causa suele ser polimicrobiana y está constituida por flora normal de la mucosa del sitio en que se originó la infección.

El absceso periamigdalino es una complicación de la amigdalitis aguda causada sobre todo por flora mixta que contiene anaerobios y estreptococos del grupo A. En la infección del espacio submandibular (*angina de Ludwig*), 80% de los casos son causados por la infección de tejidos blandos que rodean el segundo y tercer molares. Esta infección produce inflamación local notable de los tejidos con dolor, trismo y desplazamiento de la lengua en dirección superior y posterior. El edema submandibular del cuello puede alterar la deglución y causar obstrucción respiratoria. En algunos casos la traqueostomía puede salvar la vida. La *actinomicosis cervicofacial* (cap. 156) es causada por un anaerobio estricto/facultativo, ramificado, grampositivo, que no forma esporas, y que forma parte de la flora bucal normal. Es una enfermedad crónica que se caracteriza por formación de abscesos, trayectos fistulosos con secreción a través de los mismos, destrucción ósea y fibrosis. Puede confundirse con facilidad con cáncer o enfermedad granulomatosa. La actinomicosis afecta con menos frecuencia al tórax, abdomen, pelvis y sistema nervioso central.

SINUSITIS Y OTITIS. Se implicado a las bacterias anaerobias en la sinusitis crónica, pero tienen una escasa participación en la sinusitis aguda. En la sinusitis crónica se encuentran bacterias anaerobias en 0 a 52% de los casos, lo que depende de los métodos utilizados para obtener las muestras. En un estudio, los cultivos de muestras de pacientes con sinusitis crónica y con exacerbación aguda de sinusitis crónica reportaron bacterias aerobias en 25 y 27% de los casos, respectivamente, y los anaerobios en sólo 34 a 37% mientras que se reportaron microorganismos mixtos en 41 y 37%. Las bacterias aerobias predominantes fueron las enterobacterias y *S. aureus* en ambos grupos; además, *Streptococcus pneumoniae* se aisló con frecuencia en el grupo con exacerbaciones agudas. La bacteria anaerobia predominante en ambos grupos fue especie de *Peptostreptococcus*, especie de *Fusobacterium*, bacilos anaerobios gramnegativos y *P. acnes*.

Las bacterias anaerobias intervienen con mucho mayor frecuencia en la otitis media supurativa crónica que en la otitis media aguda. El exudado purulento de las otorreas crónicas contiene anaerobios, en particular especies de *Bacteroides*, hasta en 50% de los enfermos. *B. fragilis* se aísla hasta en 28% de los enfermos con otitis media crónica.

COMPLICACIONES DE LAS INFECCIONES POR ANAEROBIOS DE CABEZA Y CUELLO. La diseminación por contigüidad en sentido craneal de estas infecciones puede

originar una osteomielitis del cráneo o de la mandíbula o infecciones intracraneales, como abscesos cerebrales o empiema subdural. La propagación en sentido caudal puede ocasionar mediastinitis o infecciones pleuropulmonares. También pueden producirse complicaciones hematógenas a partir de infecciones cefalocervicales por anaerobios. La bacteriemia, que a veces es polimicrobiana, puede ocasionar una endocarditis u otras infecciones a distancia. El síndrome de Lemierre se ha convertido en un trastorno poco común en la era de los antimicrobianos, y consiste en la infección orofaríngea aguda con tromboflebitis séptica secundaria de la vena yugular interna y con metástasis frecuentes, más a menudo al pulmón. *F. necrophorum* es la causa habitual. Esta infección por lo común inicia con una faringitis, seguida de invasión local en el espacio faríngeo lateral con la tromboflebitis resultante de la vena yugular interna. Una tríada clínica típica reportada en series recientes consiste en faringitis, hinchazón dolorosa del cuello e infiltrados pulmonares sin formación de cavidades.

Infecciones del sistema nervioso central. Las infecciones de este sistema asociadas con bacterias anaerobias son absceso cerebral (cap. 376), absceso epidural y empiema subdural. La meningitis por anaerobios es poco común y sólo está relacionada con acumulaciones parameníngeas o infección de vías de derivación. Si se emplean técnicas bacteriológicas óptimas, hasta en 85% de los abscesos cerebrales se cultivan bacterias anaerobias, que suelen originarse de infecciones otolaríngeas. Bacterias aisladas con frecuencia incluyen peptoestreptococos, especies de *Fusobacterium*, de *Bacteroides* y de *Prevotella*. Los estreptococos facultativos o microaerofílicos y las bacterias coliformes a menudo forman parte de la flora mixta en los abscesos cerebrales.

Infecciones pleuropulmonares. Las infecciones pleuropulmonares por anaerobios se originan por aspiración del contenido de la bucofaringe, debida en muchos casos a una alteración del estado de conciencia o a la ausencia del reflejo nauseoso. Hay cuatro síndromes clínicos relacionados con la infección pleuropulmonar por anaerobios secundaria a aspiración: neumonía por aspiración simple, neumonía necrosante, absceso pulmonar y empiema.

NEUMONITIS POR ASPIRACIÓN. La neumonitis por aspiración bacteriana debe distinguirse de otros síndromes clínicos vinculados a aspiración que no son de origen bacteriano. Hay un síndrome debido a la aspiración de un cuerpo sólido, por lo general alimentos. Es frecuente la obstrucción de los bronquios principales con la consiguiente atelectasia. Existe una inflamación inespecífica moderada. El tratamiento consiste en la extracción del cuerpo extraño.

El segundo síndrome de aspiración se confunde más fácilmente con la aspiración bacteriana. Es el llamado *síndrome de Mendelson*, una neumonitis química que se produce por insuficiencia del contenido gástrico y aspiración de sustancias químicas, por lo común jugo gástrico. Con gran rapidez se produce una inflamación pulmonar, con destrucción del revestimiento alveolar y trasudación de líquido hacia el espacio alveolar. Es característica la aparición de este síndrome horas después de la anestesia, cuando el reflejo nauseoso está deprimido. El enfermo presenta taquipnea, hipoxia y fiebre. Puede haber leucocitosis y la radiografía de tórax suele pasar pronto de la normalidad a la desaparición bilateral de la transparencia en un plazo de 8 a 24 h. La expectoración es mínima. Los signos y los síntomas pulmonares pueden resolverse pronto con el tratamiento sintomático o producir una insuficiencia respiratoria en cuestión de días debida al ulterior desarrollo de una sobreinfección bacteriana. No está indicado el tratamiento con antibióticos, excepto si sobreviene una infección bacteriana.

A diferencia de estos síndromes, la neumonía bacteriana por broncoaspiración se desarrolla a lo largo de varios días o semanas, y no en unas cuantas horas. Se observa en pacientes hospitalizados con depresión del reflejo nauseoso, alteraciones de la deglución, portadores de sondas nasogástricas o endotraqueales, o en ancianos y en personas que sufren un deterioro transitorio de la conciencia después de una crisis convulsiva, un accidente apoplético o un episodio de amnesia de origen alcohólico. Es frecuente que aquéllos con este síndrome que ingresan en el hospital lleven varios días enfermos, quejándose por lo general de febrícula, malestar y expectoración. En algunos pacientes, la pérdida de peso y anemia reflejan un proceso más crónico. Por lo general los antecedentes del paciente revelan factores predisponentes para la broncoaspiración, como consumo excesivo de alcohol o residir en asilos. En la exploración a menudo se encuentra evidencia de enfermedad periodontal. El esputo en forma característica no es fétido, a menos que el proceso haya durado al menos una semana. En la tinción de Gram del esputo se hace evidente la presencia de flora bacteriana mixta con abundantes polimorfonucleares. El esputo expectorado es poco fiable para los cultivos por anaerobios por la inevitable contaminación con flora oral normal. Pueden obtenerse muestras fiables para cultivo a través de broncoaspiración transtraqueal o transtorácica, técnicas que rara vez se utilizan a la fecha. El cultivo de muestras obtenidas con cepillo protegido o con líquido de lavado broncoalveolar obtenido por broncoscopia es tema de controversia.

La radiografía torácica muestra consolidación en segmentos pulmonares declives: los segmentos basales de los lóbulos inferiores si el paciente sufrió la broncoaspiración en posición erecta y en los segmentos posteriores de lóbulos superior (por lo general en el lado derecho) o en el segmento superior del lóbulo inferior si el paciente sufre broncoaspiración en decúbito dorsal. El microorganismo aislado de los pulmones refleja la flora faríngea; las bacterias aisladas más a menudo incluyen especie de *Prevotella* pigmentada y no pigmentada, especies de *Peptostreptococcus*, de *Bacteroides*, de *Fusobacterium* y cocos anaerobios. El paciente que sufre broncoaspiración en el hospital puede tener flora mixta, lo que incluye bacilos entéricos gramnegativos. En un estudio de microbiología de neumonía por broncoaspiración grave en pacientes ancianos en instituciones de cuidado a largo plazo, se cultivaron bacilos gramnegativos en 49% de los casos (con recuperación de anaerobios en 14% de los casos en este grupo), anaerobios en 16% y *S. aureus* en 12 por ciento.

NEUMONITIS NECROSANTE. Esta forma de neumonitis por anaerobios se caracteriza por múltiples abscesos pequeños que se extienden y afectan a varios segmentos pulmonares. El proceso puede ser insidioso o fulminante, y es un síndrome menos frecuente que la neumonía por aspiración o que el absceso pulmonar, ofreciendo manifestaciones de ambos tipos de infección.

ABSCESOS PULMONARES POR ANAEROBIOS. Se producen a causa de una infección pulmonar subaguda por anaerobios. En general, el síndrome clínico consiste en el antecedente de síntomas generales, como malestar, pérdida de peso, fiebre, escalofríos y esputo maloliente, que pueden durar semanas (cap. 251). Es característico que los enfermos que presentan abscesos pulmonares tengan infecciones dentales y periodontales, pero se han señalado abscesos de pulmón en enfermos desdentados. Las cavidades con abcesos pueden ser únicas o múltiples y suelen localizarse en segmentos pulmonares declives **(fig. 157-1)**. Los abscesos por anaerobios deben distinguirse de los vinculados a la tuberculosis, a las neoplasias y a otros procesos. Predominan los anaerobios orales y se encuentran en 60 a 80% de los casos. Existe una participación importante de los estreptococos microaerofílicos como *S. milleri*, y también pueden encontrarse *S. aureus* y bacilos gramnegativos entéricos. La embolia pulmonar séptica puede originarse de la cavidad abdominal o de infecciones en el aparato reproductor femenino y además causar neumonía por anaerobios.

EMPIEMA. El empiema es manifestación de una infección pulmonar por anaerobios de larga evolución. Las manifestaciones clínicas son similares a las de otras infecciones pulmonares por anaerobios, entre ellas el esputo fétido. Los enfermos pueden quejarse de dolor precordial pleurítico y de intensa hipersensibilidad de la pared torácica.

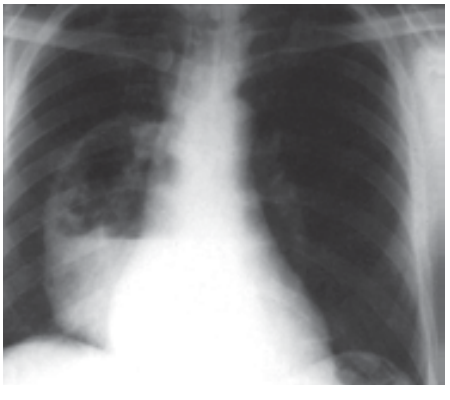

FIGURA 157-1. Radiografía de tórax de un absceso en la mitad inferior del pulmón derecho en un alcohólico de 60 años. [*Fuente: GL Mandell (ed): Atlas of Infectious Diseases, Vol VI. Philadelphia Current Medicine Inc, Churchill Livingstone, 1996; con autorización.*]

El empiema puede quedar encubierto por una neumonitis suprayacente, y deberá sospecharse especialmente cuando la fiebre persista en un paciente que recibe antibióticos. Una exploración clínica diligente y una ecografía para localizar un empiema tabicado son los métodos de diagnóstico más importantes. Es frecuente la obtención de un exudado fétido mediante toracocentesis. Los cultivos del líquido pleural infectado dan una media de 3.5 especies de anaerobios y 0.6 especies de bacterias facultativas o aerobias. Es necesario el drenaje. Pueden transcurrir varios meses hasta alcanzar la mejoría, la recuperación de la sensación de bienestar y la resolución del proceso.

La extensión a partir de una infección subdiafragmática también puede ocasionar un empiema por anaerobios.

Infecciones intraabdominales. Las infecciones intraabdominales (sobre todo peritonitis y abscesos) suelen ser polimicrobianas y representa la flora intestinal normal (en especial del colon). Estas infecciones suelen seguir roturas en la mucosa que ocurren como consecuencia de apendicitis, diverticulitis, cánceres, enfermedad intestinal inflamatoria, operaciones o traumatismos. En promedio, se aíslan cuatro a seis especies por muestra enviada a laboratorio de microbiología, con predominio de coliformes, anaerobios y enterococos. Los aislados más comunes son *Escherichia coli* y *B. fragilis*. La enfermedad que se origina de perforaciones proximales refleja la flora de este sitio, con predominio de bacterias grampositivas aerobias y anaerobias y *Candida*.

En un número reducido de niños pequeños y adultos, *B. fragilis* enterotoxígeno ha concurrido con diarrea acuosa. En estudios de casos y testigos de niños con diarrea no diagnosticada se aisló este microorganismo en un número bastante mayor de niños con diarrea que en los testigos. La enterocolitis neutropénica (tiflitis) se ha relacionado con infección por anaerobios en el ciego, pero (en el contexto de la neutropenia [cap. 82]) puede afectar a la totalidad del intestino. Los pacientes suelen presentar fiebre, dolor, hipersensibilidad, distensión abdominal y diarrea acuosa. La pared intestinal está edematosa, con hemorragias y necrosis. Algunos expertos consideran que el patógeno primario es *Clostridium septicum*, pero también se ha implicado a otros clostridios y a infecciones mixtas por anaerobios. Más de 50% de los pacientes con signos clínicos precoces puede beneficiarse del tratamiento antibiótico y del reposo intestinal. En ocasiones resulta necesaria cirugía para retirar intestino gangrenoso. **El capítulo 121 recoge una descripción completa de las infecciones intraabdominales**.

Infecciones pélvicas. La vagina de la mujer sana es uno de los principales reservorios de bacterias aerobias y anaerobias. En la microflora normal del aparato genital femenino los anaerobios superan a los aerobios en una proporción aproximada de 10:1, y también se encuentran cocos grampositivos y especies de *Bacteroides.* Los anaerobios se aíslan en la mayoría de los pacientes con infecciones genitales no originadas por un microorganismo patógeno de transmisión sexual. Los principales agentes patógenos anaerobios son *B. fragilis*, *P. bivia*, *P. disiens*, *P. melaninogenica*, cocos anaerobios y especies de clostridios. Los anaerobios se encuentran con frecuencia en los abscesos tuboováricos, los abortos sépticos, los abscesos pélvicos, la endometritis y en la infección de heridas posoperatorias, ante todo después de realizar histerectomías. Aunque con frecuencia estas infecciones son mixtas, con participación de anaerobios y coliformes, las infecciones por anaerobios puras, sin coliformes ni otras especies de bacterias facultativas, son más frecuentes en las infecciones pélvicas que en las intraabdominales y se caracterizan por el drenaje de pus o sangre de olor pútrido desde el útero, hipersensibilidad local en la pelvis o hipersensibilidad uterina generalizada, fiebre persistente y escalofríos. Estas infecciones pueden complicarse con tromboflebitis supurativa de las venas pélvicas y desencadenar episodios repetidos de embolias pulmonares sépticas.

Las bacterias anaerobias se consideran factores que contribuyen a la causa de la vaginosis bacteriana. Este síndrome de origen desconocido se caracteriza por descargas malolientes profusas y un cambio en la ecología bacteriana que resulta del remplazo de la flora normal dominada por *Latobacillus* por un sobrecrecimiento de especies bacterianas que incluyen *Gardnerela vaginalis*, especies de *Prevotella*, especies de *Mobiluncus*, peptoestreptococos y micoplasmas genitales. Un estudio basado en la identificación de la fracción 16S de rRNA encontró que predominan otros anaerobios en los casos pero no en los testigos: *Atopobium, Leptotrichia, Megasphaera* y *Eggerthella*. Se piensa que las bacterias anaerobias tienen una participación importante en el origen de la enfermedad inflamatoria pélvica (cap. 124), y en varios estudios se ha demostrado relación entre el desarrollo de esta última y la vaginosis bacteriana.

Las infecciones pélvicas por especies de *Actinomyces* se han asociado con el uso de dispositivos intrauterinos (cap. 156).

Infecciones de la piel y de los tejidos blandos. Las lesiones cutáneas, óseas o de los tejidos blandos por traumatismos, isquemia o intervenciones quirúrgicas crean un medio apropiado para las infecciones por anaerobios. Dichas infecciones se producen con mayor frecuencia en regiones predispuestas a la contaminación con heces o con secreciones de las vías respiratorias superiores, como las infecciones que acompañan a la cirugía intestinal, las úlceras por decúbito o las mordeduras infligidas por seres humanos. Las infecciones de tejidos blandos profundos, asociada con bacterias anaerobias presentan celulitis con crepitación, celulitis sinergista, gangrena y fascitis necrosante (caps. 119 y 135). Estos microorganismos se han aislado también en abscesos cutáneos, abscesos rectales o infecciones de las glándulas sudoríparas axilares (hidradenitis supurativa). A menudo se cultivan anaerobios en las úlceras de los pies de pacientes diabéticos.

Estas infecciones cutáneas o de tejidos blandos suelen ser polimicrobianas. Se puede aislar un promedio de 4.8 especies bacterianas, con una proporción aproximada de 3:2 entre anaerobios y aerobios. Los microorganismos que se encuentran más a menudo son especies de *Bacteroides*, especies de peptoestreptococos, enterococos, especies de clostridios y especies de *Proteus*. La presencia de anaerobios en este tipo de infecciones se vincula con una mayor frecuencia a fiebre, lesiones malolientes, presencia de gas en los tejidos o una úlcera visible en el pie.

La gangrena sinérgica de bacterias anaerobias (*gangrena de Meleney*) es una infección poco común de las aponeurosis superficiales y se caracteriza por dolor bien localizado, eritema e hinchazón seguida de induración. Se observa un eritema que rodea una zona central de necrosis. A medida que la necrosis y el eritema se extienden hacia la periferia, en el centro se forma una úlcera con tejido de granulación. El único síntoma es el dolor; la fiebre no es frecuente. En la mayor parte de estas infecciones suelen intervenir combinaciones de especies de *Peptostreptococcus* y *S. aureus*; la localización habitual de la infección es una herida quirúrgica abdominal o la zona que rodea la úlcera de un miembro. El tratamiento consiste en extirpación quirúrgica del tejido necrótico y administración de antimicrobianos.

La *fascitis necrosante* es una enfermedad destructiva de rápida diseminación que afectan las aponeurosis, y que por lo general se atribuye al estreptococo del grupo A (cap. 130), pero que también puede ser una infección mixta con anaerobios y anaerobios, que ocurre por lo general después de intervenciones quirúrgicas y en pacientes con diabetes o vasculopatía periférica. Los anaerobios aislados con mayor frecuencia en tales infecciones son especies de *Peptostreptococcus* y de *Bacteroides*. Es posible encontrar gas en los tejidos. De la misma forma, la mionecrosis puede ir acompañada de infección mixta por anaerobios. La *gangrena de Fournier* consiste en una celulitis que afecta al escroto, el perineo y la pared abdominal anterior, donde la microflora anaerobia mixta se propaga a lo largo de los planos aponeuróticos externos profundos y ocasiona una extensa pérdida cutánea.

Infecciones óseas y articulares. Aunque la actinomicosis (cap. 156) es, en todo el mundo, la causa más común de infecciones por anaerobios del hueso, también pueden aislarse otros microorganismos, como especies de *Peptostreptococcus* o cocos microaerófilos, especies de *Bacteroides*, de *Fusobacterium* y de *Clostridium*. Estas infecciones a menudo causan infecciones de los tejidos blandos adyacentes; la siembra hematógena en el hueso no es frecuente. En las infecciones del maxilar superior y la mandíbula se encuentran especies de *Prevotella* y *Porphyromonas*, mientras que en las osteomielitis de los huesos largos que siguen a fracturas o traumatismos se han descrito como microorganismos anaerobios especies de *Clostridium.* También se han aislado fusobacterias en cultivo puro de osteomielitis adyacentes a los senos paranasales. En las infecciones que afectan al cráneo, la mastoides y los implantes protésicos en el hueso se han descrito especies de *Peptostreptococcus* y cocos como microorganismos patógenos importantes. En los pacientes con osteomielitis (cap. 120), la muestra para cultivo más fiable es una muestra de biopsia ósea sin tejido cutáneo o subcutáneo normal no infectado. En los pacientes con osteomielitis por anaerobios con frecuencia se aísla una flora mixta a partir de una muestra de biopsia ósea.

En la artritis séptica por anaerobios se aíslan principalmente especies de *Fusobacterium.* Casi todos estos enfermos presentan infecciones periamigdalinas no controladas que evolucionan hacia la tromboflebitis séptica de las venas del cuello (síndrome de Lemierre) y acaban en una diseminación hematógena que muestra predilección por las articulaciones. A diferencia de la osteomielitis por anaerobios, la mayor parte de las pioartritis por anae-

robios no son polimicrobianas y pueden adquirirse por vía hematógena. Los anaerobios son patógenos importantes en las infecciones de las prótesis articulares: los agentes causales de estas infecciones (como especies de *Peptostreptococcus* y *Propionibacterium acnes*) forman parte de la microflora normal de la piel.

Bacteriemia. La bacteriemia transitoria es un acontecimiento bien conocido que se observa en personas sanas cuando se lesiona la barrera anatómica de las mucosas (p. ej., extracciones dentales o raspado dental). Estos episodios bacteriémicos, que a menudo se deben a anaerobios, no suelen tener consecuencias patológicas. No obstante, las bacterias anaerobias se encuentran en hemocultivos de pacientes con enfermedad grave cuando se utilizan las técnicas de cultivo apropiadas. Los anaerobios explican 0.5 a 12% de todas las bacteriemias, lo que depende de la institución hospitalaria. *B. fragilis* es el anaerobio cultivado más a menudo del torrente sanguíneo, y explica 60 a 80% de las bacteriemias por anaerobios.

En los últimos años ha ido disminuyendo la tasa de aislamiento de las bacterias anaerobias en los hemocultivos. Los estudios realizados en el decenio de 1970 y principios del decenio de 1980 revelaban un crecimiento de anaerobios en 10 a 15% de los hemocultivos positivos, mientras que estudios más recientes han encontrado tasas de tan sólo 4%. Este cambio puede estar relacionado a la administración de profilaxis con antibióticos antes de cirugía intestinal, la identificación temprana de infecciones localizadas y el uso empírico de antibióticos de amplio espectro para supuestas infecciones. Sin embargo, la bacteriemia por anaerobios puede presentar un resurgimiento. Al comparar dos periodos (1993 a 1996 y 2001 a 2004), investigadores de las *Mayo Clinics* encontraron un incremento de 74% en la incidencia de bacteriemia por anaerobios por 100 000 días-paciente; este dato contrasta con 45% de disminución en la incidencia entre 1977 a 1988 en la misma institución hospitalaria.

Una vez identificado el microorganismo, por lo general es posible deducir la puerta de entrada al torrente sanguíneo y el problema subyacente que condujo a la invasión de la sangre conociendo su lugar de residencia habitual. Por ejemplo, la bacteriemia mixta por anaerobios, incluido *B. fragilis*, indica una afección del colon con interrupción de la mucosa por neoplasias, diverticulitis u otras lesiones inflamatorias. Las manifestaciones iniciales están condicionadas por la puerta de entrada y reflejan la localización del proceso. Cuando se produce una invasión del torrente circulatorio los pacientes pueden presentar muy mal estado general, con escalofríos y fiebre héctica. El cuadro clínico puede ser bastante parecido al de la sepsis por bacilos aerobios gramnegativos. Aunque en la bacteriemia por anaerobios se han señalado otras complicaciones, como tromboflebitis séptica y choque séptico, su incidencia vinculada a la bacteriemia por anaerobios es escasa. La bacteriemia por anaerobios es un proceso potencialmente letal que exige un diagnóstico rápido y un tratamiento apropiado. La mortalidad parece aumentar con la edad del paciente (con tasas comunicadas superiores a 66% en los pacientes mayores de 60 años), con los aislamientos polimicrobianos en el torrente circulatorio y con la imposibilidad de extirpar el foco de infección por vía quirúrgica.

Endocarditis y pericarditis. (Véase también el cap. 118.) La endocarditis por anaerobios es poco frecuente. Sin embargo, los estreptococos anaerobios, que con frecuencia se clasifican incorrectamente, son responsables de esta enfermedad con mayor frecuencia de lo que suele creerse. Los anaerobios gramnegativos sólo en raras ocasiones producen endocarditis. Los signos y síntomas de endocarditis por anaerobios son semejantes a los de la endocarditis por microorganismos facultativos. La mortalidad relacionada con la endocarditis por anaerobios se ha situado entre 21 y 43 por ciento.

Los anaerobios, en particular *B. fragilis* y las especies de *Peptostreptococcus*, sólo excepcionalmente se encuentran en el líquido pleural infectado. La pericarditis por anaerobios se vincula con una tasa de mortalidad superior a 50 por ciento.

DIAGNÓSTICO

Hay tres pasos decisivos en el diagnóstico de la infección por anaerobios: 1) obtención correcta de las muestras; 2) traslado rápido de las mismas al laboratorio de microbiología, preferentemente en medios para anaerobios, y 3) manipulación adecuada de las muestras en el laboratorio. La toma de muestras debe realizarse meticulosamente en los focos infectados, evitando la contaminación con microflora normal. Si esta contaminación es probable, la muestra no deberá internarse para estudio en el laboratorio. Son ejemplos de muestras inaceptables para cultivo de anaerobios el esputo recogido de la expectoración o por aspiración nasotraqueal, las muestras tomadas con broncoscopio, las tomas directas a través de la cúpula vaginal, las muestras de orina recogidas por micción y las heces. Las muestras apropiadas para cultivo por anaerobios incluyen líquidos corporales estériles como sangre, líquido pleural, líquido peritoneal, líquido cefalorraquídeo y aspirados o biopsias de sitios que son estériles en condiciones normales.

Incluso una exposición breve al oxígeno puede destruir algunos microorganismos anaerobios, lo que produce fracaso en el aislamiento en el laboratorio; por tanto, antes de aspirar la cavidad del absceso, se expulsa el aire de la jeringa y la aguja debe ser cubierta con un tapón de goma estéril. También es importante recordar que el tratamiento previo con antibióticos reduce el cultivo de estas bacterias. Las muestras pueden inyectarse en frascos de transporte que contienen un medio reducido o llevarlos inmediatamente, dentro de la propia jeringuilla, al laboratorio. En general no se emplean escobillones, pero si se utilizan, deberán colocarse en un medio de transporte semisólido reducido antes de enviarlos al laboratorio. Un retraso en el traslado puede motivar un fracaso en el aislamiento de los anaerobios, debido al contacto con el oxígeno o a la proliferación de microorganismos facultativos que eliminan o encubren a los anaerobios existentes. Todas las muestras procedentes de presuntas infecciones por anaerobios deben ser teñidas con Gram y examinadas en busca de microorganismos con una forma característica. No es raro que los microorganismos aparezcan en la tinción de Gram pero que no se aíslen en los cultivos. Si un material purulento es estéril, o los microorganismos se ven en la tinción de Gram pero no crecen en el cultivo, deberá sospecharse que se trata de anaerobios.

La dificultad y el tiempo que se tarda en aislar las bacterias anaerobias con frecuencia obligan a basar el diagnóstico de estas infecciones en los signos de sospecha. Ciertas localizaciones (como los tejidos avasculares o necróticos) con una capacidad de oxidorreducción disminuida, apoyan el diagnóstico de infección por anaerobios. Si las infecciones aparecen en la vecindad de superficies mucosas, normalmente colonizadas por microflora anaerobia, como el tubo digestivo, el aparato genital femenino o la bucofaringe, deberá pensarse en los anaerobios como posibles agentes causales. Es frecuente un olor pútrido, ya que los anaerobios producen ciertos ácidos orgánicos cuando proliferan en el tejido necrótico; su presencia es casi patognomónica de infección por anaerobios, pero su ausencia no excluye a estos microorganismos como posibles agentes causales. Como los anaerobios a menudo coexisten con otras bacterias para producir infecciones sinérgicas o mixtas, los exudados teñidos con Gram con frecuencia revelan abundantes bacilos y cocos polimorfos, compatibles con microorganismos anaerobios. Algunas veces, estos microorganismos ofrecerán las características morfológicas propias de especies bien definidas.

La presencia de gas en los tejidos es un sólido argumento a favor de una infección por anaerobios, pero no es diagnóstica. Cuando los cultivos a partir de zonas claramente infectadas resultan negativos, o crecen nada más estreptococos o una sola especie aerobia (como *Escherichia coli*), habiéndose demostrado por tinción de Gram una microflora mixta, debe suponerse que los anaerobios no crecieron por algún fallo del transporte o de las técnicas de cultivo. El hecho de que un enfermo no mejore con antibióticos que no son activos contra los anaerobios, como los aminoglucósidos y, en algunas circunstancias, la penicilina, las cefalosporinas y las tetraciclinas, indica la posibilidad de una infección por anaerobios.

INFECCIONES POR ANAEROBIOS

El tratamiento exitoso de las infecciones por anaerobios requiere de la administración de la combinación apropiada de antibióticos, resección quirúrgica, desbridamiento de los tejidos desvitalizados y drenaje, ya sea por medios quirúrgicos o por vía percutánea (guiado por técnicas de imagen como tomografía computadorizada [*computed tomography*, CT], resonancia magnética [*magnetic resonance imaging*, MRI] o ecografía). Se deben cerrar inmediatamente las perforaciones, drenar los espacios cerrados, descomprimir los compartimientos hísticos y asegurar un riego sanguíneo suficiente. El drenaje de los abscesos cavitados debe efectuarse tan pronto como se localicen o aparezca fluctuación.

ANTIBIOTICOTERAPIA Y RESISTENCIA. La elección del tratamiento inicial suele basarse en los modelos de resistencia conocidos de ciertas especies, con la probabilidad de encontrar determinada especie en el caso en cuestión y en los resultados de la tinción de Gram. Los antibióticos activos contra anaerobios de relevancia clínica pueden agruparse en cuatro categorías con base en su actividad esperada **(cuadro 157-2)**. (Prácticamente todos los fármacos relacionados tienen efectos secundarios tóxicos, que se describen en detalle en el cap. 127.) En muchas infecciones los anaerobios tienden a estar mezclados con coliformes y otros microorganismos facultativos, por lo que en general se aconseja emplear fármacos activos contra ambas clases de agentes, aerobios y anaerobios. La elección empírica de los antibióticos para los anaerobios en las infecciones mixtas podrá realizarse casi siempre de modo fiable,

CUADRO 157-2 TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO PARA INFECCIONES POR BACILOS GRAMNEGATIVOS ENCONTRADOS CON FRECUENCIA

Categoría 1 (<2% de resistencia)	Categoría 2 (<15% de resistencia)	Categoría 3 (resistencia variable)	Categoría 4 (resistencia)
Carbapenémicos (imipenem, meropenem)	Cefamicinas	Penicilinas	Aminoglucósidos
Metronidazol[a]	Clindamicina	Cefalosporinas	Monobactámicos
Combinación de lactámico beta/inhibidor de la lactamasa beta (ampicilina/sulbactam, ticarcilina/ácido clavulánico, piperacilina/tazobactam)	Penicilinas con actividad contra *Pseudomonas* en dosis altas	Tetraciclina	Trimetoprim/sulfametoxazol
Cloranfenicol[b]		Vancomicina	
		Eritromicina	
		Tigeciclina	
		Quinolonas nuevas (moxifloxacina, gatifloxacina)	

[a] Por lo general es necesario que se administre en combinación con antibióticos con espectro para bacterias aerobias. Para infecciones que se originan por debajo del diafragma es esencial la administración de antibióticos con actividad contra gramnegativos aerobios. Para infecciones de origen bucal se añaden fármacos con espectro contra bacterias aerobias grampositivas. El metronidazol no tiene actividad contra *Actinomyces, Propionibacterium* u otros bacilos grampositivos no formadores de esporas (p. ej., *Eubacterium, Bifidobacterium*) y es poco fiable contra peptoestreptococos.
[b] El cloranfenicol probablemente no sea tan eficaz como otros antimicrobianos de la categoría 1 para el tratamiento de infecciones por anaerobios.

puesto que es fácil pronosticar el modelo de sensibilidad antimicrobiana (cap. 127 y cuadro 157-2).

La obtención de antibioticogramas de bacterias anaerobias ha sido una labor difícil y ha dado resultados controvertidos. La lentitud con que proliferan muchos anaerobios, la falta de métodos estandarizados y de normas de interés clínico en cuanto a resistencia, así como los resultados generalmente satisfactorios obtenidos con el tratamiento empírico, han mermado el interés por estudiar la sensibilidad de dichos microorganismos a los antibióticos. No obstante, un estudio reciente de pacientes tratados con antibióticos, en los cuales se aisló *Bacteroides* en sangre encontró tasas de mortalidad de 45% entre aquellos aislados que parecían resistentes a los fármacos utilizados y de 16% entre los individuos que mostraron sensibilidad. Esta cifra sugiere que deben realizarse pruebas de sensibilidad *in vitro* para *Bacteroides* en pacientes hospitalizados con bacteriemia y que los resultados de dichas pruebas deben guiar el tratamiento. En términos generales, pueden lograrse tasas de curación superiores a 80% entre pacientes infectados con *Bacteroides* que recibieron el tratamiento antimicrobiano apropiado y se sometieron a drenaje. De los fármacos activos contra los anaerobios más relevantes en la clínica se prefieren las combinaciones de metronidazol, lactámicos beta/inhibidores de la lactamasas beta y carbapenémicos.

Un problema creciente es el surgimiento de cepas de bacterias anaerobias resistentes a los antibióticos. Casi todos los microorganismos en el grupo de *B. fragilis* (>97%) son resistentes a la penicilina G. Las cefamicinas (cefoxitina y cefotetán) son más activas contra este grupo, pero se observaron tasas de resistencia entre 8 y 14% entre 1987 y el año 2000. Las tasas de resistencia a los fármacos lactámicos beta entre anaerobios diferentes a *Bacteroides* fueron mucho más bajas pero más variables. Las combinaciones de lactámicos beta/inhibidores de las lactamasas beta, como ampicilina/sulbactam, ticarcilina/ácido clavulánico y piperacilina/tazobactam suelen ser una buena opción. El metronidazol es eficaz contra anaerobios gramnegativos, lo que incluye al grupo de *B. fragilis*; la resistencia es poco común, pero se ha reportado. La resistencia a metronidazol es más común entre anaerobios grampositivos, lo que incluye *P. acnes*, especie de *Actinomyces*, lactobacilos y estreptococos anaerobios. En Estados Unidos, las tasas de resistencia a clindamicina entre aislados de *B. fragilis* se incrementaron de 3% en 1982, a 16% en 1996 y 26% en el año 2000, con cifras de hasta 44% en algunas series. Las tasas de resistencia a clindamicina entre anaerobios diferentes a *Bacteroides* es mucho menor (<10%).

Si un paciente no responde a un fármaco de la categoría 1 o de la categoría 2 (cuadro 157-2), debe valorarse la administración del tratamiento alternativo y de establecer los patrones de resistencia entre los aislados de *Bacteroides*. No se ha reportado resistencia *in vitro* de especie de *Bacteroides* al cloranfenicol, pero este fármaco podría no ser tan eficaz como otros fármacos de la categoría 1. Nuevas opciones disponibles incluyen tigeciclina, la primera glicilciclina aprobada por la *Food and Drug Administration* de Estados Unidos. La tigeciclina es activa contra algunas bacterias anaerobias, lo que incluye especies de *Peptostreptococcus*, de *Propionibacterium*, de *Prevotella*, de *Fusobacterium* y la mayor parte de *Bacteroides*. Su eficacia para el tratamiento de infecciones intraabdominales es comparable a la de imipenem en estudios clínicos de fase 2. Datos de estudios de susceptibilidad *in vitro* y estudios clínicos sugieren que las nuevas fluoroquinolonas (p. ej., moxifloxacina, gatifloxacina y gemifloxacina) serán de utilidad en el tratamiento de infecciones mixtas por aerobios-anaerobios. Sin embargo, estos fármacos muestran debilidad relativa *in vitro* contra muchas especies de *Bacteroides* diferentes a *B. fragilis*, lo que incluye *B. thetaiotaomicron, B. vulgatus* y *B. uniformis*.

TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES DE LUGARES ESPECÍFICOS. En el contexto clínico es preciso ajustar los regímenes específicos de tratamiento al foco de infección inicial. La duración del tratamiento también depende del foco de infección; el lector deberá consultar las recomendaciones en los capítulos específicos relativos a cada foco de infección determinado.

Se ha descrito la producción de lactamasa beta por cepas de anaerobios que por lo común se aíslan en infecciones supradiafragmáticas. Hasta 60% de las cepas clínicas clasificadas, como *Prevotella*, las especies de *Porphyromonas*, las especies de *Bacteroides* distintas a *B. fragilis* y las especies de *Fusobacterium* producen lactamasa beta. Las implicaciones clínicas de esta resistencia vienen sugeridas por los resultados de ciertos estudios, que indican que la clindamicina es superior a la penicilina (que durante muchos años se consideró el antibiótico de referencia) para el tratamiento de los abscesos pulmonares. Cabe atribuir los resultados satisfactorios de la clindamicina a un espectro de actividad más amplio frente a los anaerobios bucales; por consiguiente, es probable que una combinación de penicilina o metronidazol u otra combinación antibiótica que sea activa frente a los aerobios y anaerobios bucales presente la misma eficacia que la clindamicina. En los abscesos pulmonares la broncoscopia sólo está indicada para descartar una obstrucción de la vía respiratoria y no favorece el drenaje; en cualquier caso, debe diferirse hasta que el régimen antimicrobiano haya comenzado a afectar al proceso patológico, de forma que el procedimiento no disemine la infección. La cirugía prácticamente nunca está indicada, debido al riesgo de verter el contenido del absceso en los pulmones.

Aunque una gran parte de las infecciones por anaerobios bucales y la mayor parte de los casos de neumonía por anaerobios siguen respondiendo al tratamiento con penicilina, algunas infecciones originadas por microorganismos bucales no responden a este fármaco, y en estos casos se recomienda el uso de antibióticos eficaces contra los anaerobios resistentes a la penicilina (cuadro 157-2). Las infecciones que pueden poner en peligro la vida en las que interviene microflora anaerobia de la boca, como las de los espacios de la cabeza y el cuello, deben ser tratadas empíricamente como si se tratara de anaerobios resistentes a la penicilina. Las infecciones menos graves con participación de la microflora bucal pueden ser tratadas sólo con penicilina; si el paciente responde mal a este tratamiento se añadirá metronidazol (o se sustituirá la penicilina por clindamicina). Las combinaciones de antibióticos empleadas para tratar las infecciones mixtas de origen bucal deben incluir fármacos con actividad frente a la microflora aerobia grampositiva de la cavidad bucal.

El cloranfenicol se ha utilizado con éxito frente a las infecciones por anaerobios del sistema nervioso central en dosis de 30 a 60 mg/kg al día. La dosis exacta depende de la gravedad de la enfermedad. No obstante, la bencilpenicilina y el metronidazol también pueden cruzar la barrera hematoencefálica y son bactericidas para muchos microorganismos anaerobios (cap. 376).

Las infecciones por anaerobios que se originan por debajo del diafragma (p. ej., infecciones cólicas e intraabdominales) deben tratarse específicamente con fármacos activos frente a las especies de *Bacteroides* (cuadro 157-2). En la sepsis intraabdominal (cap. 121), el uso de antibióticos eficaces contra los anaerobios resistentes a la penicilina ha reducido mucho la incidencia de infecciones posoperatorias y de complicaciones infecciosas graves. Específicamente, para una cobertura de amplio espectro debe incluirse un fármaco de la categoría 1 (cuadro 157-2). En el **cuadro 157-3** se recogen las dosis recomendadas para los fármacos de la categoría 1 de uso habitual. El tratamiento de la sepsis intraabdominal debe incluir también fármacos activos frente

CUADRO 157-3 DOSIS Y PAUTAS DE TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES GRAVES POR BACILOS ANAEROBIOS GRAMNEGATIVOS COMUNES

Tratamiento de primera línea	Dosis	Pauta[a]
Metronidazol[b]	500 mg	Cada 6 h
Ticarcilina-ácido clavulánico	3.1 g	Cada 4 h
Piperacilina-tazobactam	3.375 g	Cada 6 h
Imipenem	0.5 g	Cada 6 h
Meropenem	1.0 g	Cada 8 h

[a] En los capítulos relativos a las enfermedades en cuestión pueden consultarse las recomendaciones específicas.
[b] En general debe utilizarse en combinación con fármacos activos frente a microorganismos aerobios o facultativos.
Nota: todos los fármacos se administran por vía intravenosa.

a la microflora aerobia gramnegativa del intestino. Si se sospecha la participación de bacterias grampositivas como enterococos, debe añadirse ampicilina o vancomicina. Un metaanálisis de 40 estudios clínicos con asignación al azar, o casi al azar, de 16 regímenes de antibióticos por peritonitis secundaria mostró éxito clínico equivalente para todos los regímenes.

Los casos de osteomielitis por anaerobios en los que se aísla una microflora mixta de una muestra de biopsia ósea deben tratarse con una pauta activa contra todas las cepas. Cuando se identifica un microorganismo anaerobio como el principal o el único agente infeccioso en una articulación, la duración del tratamiento debe ser similar a la utilizada para la artritis causada por bacterias anaerobias (cap. 328). El método debe consistir en el tratamiento de cualquier enfermedad subyacente, la administración de antimicrobianos apropiados, la inmovilización articular temporal, el drenaje percutáneo de los derrames y, por lo común, la retirada de las prótesis o los dispositivos de fijación interna infectados. Para la eliminación del tejido necrótico que puede albergar y mantener las infecciones por anaerobios son esenciales los procedimientos de drenaje quirúrgico y desbridamiento como la secuestrectomía.

Se ha demostrado que el pronóstico de la bacteriemia por anaerobios es bastante mejor en los pacientes que reciben al principio el tratamiento apropiado o que pasan a recibir el tratamiento oportuno en función de los resultados de la sensibilidad a los antibióticos.

FRACASO DEL TRATAMIENTO. Las infecciones por anaerobios que dejan de responder al tratamiento o que reaparecen deben volver a estudiarse. Hay que replantear el drenaje o el desbridamiento quirúrgico y descartar la sobreinfección por bacterias gramnegativas aerobias o facultativas resistentes. También hay que descartar una resistencia a los fármacos; si existe resistencia, al repetir los cultivos es posible que se siga aislando el microorganismo inicial.

MEDIDAS DE SOSTÉN. Otras medidas de sostén para tratar las infecciones por anaerobios son atender al equilibrio hidroelectrolítico (ya que la formación de extensos edemas locales puede provocar hipoalbuminemia); apoyo hemodinámico en caso de choque séptico; inmovilización de la extremidad infectada; nutrición adecuada durante las infecciones crónicas mediante alimentación parenteral; alivio del dolor y anticoagulación con heparina para evitar la tromboflebitis. Algunos autores recomiendan el tratamiento con oxígeno hiperbárico para los pacientes con infecciones por anaerobios graves de los tejidos blandos, aunque no se ha demostrado su utilidad en ensayos controlados.

LECTURAS ADICIONALES

Aldridge KE et al: Bacteremia due to *Bacteroides fragilis* group: Distribution of species, beta-lactamase production and antimicrobial susceptibility patterns. Antimicrob Agents Chemother 47:148, 2003

Kuriyama T et al: Antimicrobial susceptibility of 800 anaerobic isolates from patients with dentoalveolar infection to 13 oral antibiotics. Oral Microbiol Immunol 22:285, 2007

Lassman B et al: Reemergence of anaerobic bacteremia. Clin Infect Dis 44:895, 2007

Mazmanian SK et al: The love-hate relationship between bacterial polysaccharides and the immune system. Nat Rev Immunol 6:849, 2006

Salonen JH et al: Clinical significance and outcome of anaerobic bacteremia. Clin Infect Dis 26:1413, 1998

Snydman DR et al: National survey on the susceptibility of *Bacteroides fragilis* group: Report and analysis of trends in the United States from 1997 to 2004. Antimicrob Agents Chemother 51:1649, 2007

Solomkin JS et al: Guidelines for the selection of anti-infective agents for complicated intra-abdominal infections. Clin Infect Dis 37:997, 2003

Tzianabos AO et al: Anaerobic infections: General concepts, in *Principles and Practice of Infectious Diseases,* 6th ed, GL Mandell et al (eds). Philadelphia, Elsevier Churchill Livingstone, 2005, pp 2810–2816

SECCIÓN 8 ENFERMEDADES POR MICOBACTERIAS

158 Tuberculosis

Mario C. Raviglione, Richard J. O'Brien

La tuberculosis es una de las enfermedades más antiguas conocidas por los seres humanos y es la principal causa de muerte en todo el mundo. Esta enfermedad es causada por una bacteria, el complejo de *Mycobacterium tuberculosis*, que suele afectar pulmones y hasta en 33% de los casos hay afección de otros órganos. Si se trata correctamente, la tuberculosis debida a cepas farmacosensibles cura prácticamente en todos los casos, pero sin tratamiento 50 a 65% de los enfermos pueden morir en un plazo de cinco años. El contagio suele ocurrir por vía aérea, a través de las gotitas que expulsan los pacientes con tuberculosis pulmonar contagiosa.

AGENTE CAUSAL

Las micobacterias pertenecen a la familia Mycobacteriaceae y al orden Actinomycetales. De las especies patógenas que forman parte del complejo de *M. tuberculosis*, el agente más importante y frecuente de enfermedad en seres humanos es *M. tuberculosis*. El complejo incluye *M. bovis* (bacilo tuberculoso bovino que en forma característica es resistente a pirazinamida, en alguna ocasión una causa importante de tuberculosis transmitida por leche no pasteurizada, y que a la fecha causa un pequeño porcentaje de casos en todo el mundo), *M. caprae* (relacionado con *M. bovis*), *M. africanum* (aislado en casos en África oriental, central y occidental), *M. microti* (el "bacilo del campañol", un microorganismo poco virulento y rara vez encontrado), *M. pinnipedii* (un bacilo que afecta focas y leones marinos en el hemisferio sur y que en fechas recientes se ha aislado en seres humanos), y *M. canettii* (rara vez aislado en el este africano, produce colonias lisas en medios sólidos y tiene una relación estrecha con su supuesto progenitor).

Mycobacterium tuberculosis es una bacteria aerobia fina, no esporógena, cilíndrica, que mide 0.5 por 3 µm. Las micobacterias, incluida la cepa mencionada, suelen no captar el colorante de Gram (son neutras). Sin embargo, una vez teñidos, los bacilos no pueden cambiar de color con el alcohol ni los ácidos, una propiedad que los caracteriza como bacilos acidorresistentes ([*acid-fast bacilli*, AFB]; **fig. 158-1**). Esa resistencia a la coloración se debe principalmente a que estos microorganismos tienen en la pared celular gran cantidad de ácidos micólicos, de ácidos grasos de cadena larga y enlaces cruzados, y de otros lípidos. Hay otros microorganismos distintos de las micobacterias que son también acidorresistentes, como las especies de *Nocardia* y *Rhodococcus, Legionella micdadei*, y los protozoarios *Isospora* y *Cryptosporidium*. En la pared celular de las micobacterias, los lípidos (p. ej., los ácidos micólicos) están unidos a los arabinogalactanos y a los peptidoglucanos subyacentes. Esta estructura es causa de la escasísima permeabilidad de la pared celular y, por tanto, de la ineficacia que muestran contra este microorganismo la mayor parte de los antibióticos. Otra molécula que forma parte de la pared de las micobacterias, el lipoarabinomanano, interviene en la patogenia de la interacción agente patógeno-hospedador y favorece la supervivencia de *M. tuberculosis* en el interior de los macrófagos. La secuencia genómica completa de *M. tuberculosis* comprende 4 043 genes que codifican 3 993 proteínas y 50 genes codificados en el RNA; tiene un alto contenido en guanina más citosina (65.6%) que indica un estilo de vida anaerobio. Una gran proporción de los genes se dedican a producir enzimas que intervienen en el metabolismo de la pared celular.

EPIDEMIOLOGÍA

En el año 2005 se reportaron a la Organización Mundial de la Salud (OMS) más de cinco millones de nuevos casos de tuberculosis (todas las formas, pulmonar y extrapulmonar); más de 90% de los casos se reportaron en los países pobres. Sin embargo, por la insuficiente detección de casos y la notificación incompleta, los casos reportados constituyen sólo 60% de la estimación de casos totales. La OMS calcula que en 2005 ocurrieron alrededor de 8.8 millones de nuevos casos de tuberculosis en todo el mundo, 95% de los cuales ocurrieron en países pobres en el continente asiático (4.9 millones), África (2.6 millones) y en el Medio Oriente (600 000 casos), Amé-

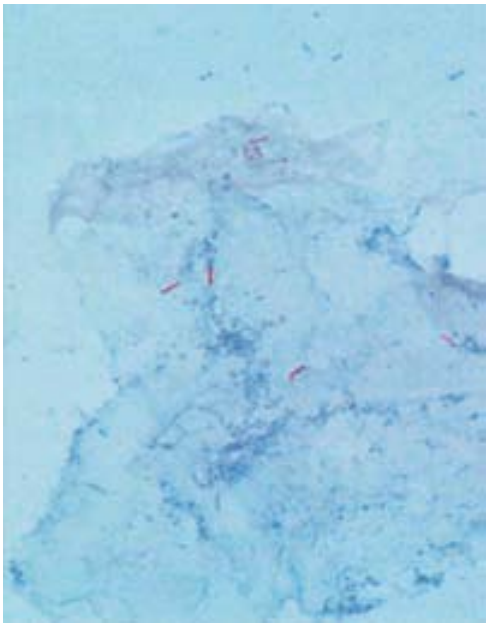

FIGURA 158-1. Frotis para la detección de bacilos acidorresistentes (AFB) en que se identifican bacilos de *M. tuberculosis*. (*Por cortesía de CDC, Atlanta.*)

rica Latina (400 000 casos). Se calcula que en el año 2005 ocurrieron 1.6 millones de muertes por tuberculosis, 95% de las cuales ocurrieron en países pobres. Las estimaciones de las tasas de incidencia de tuberculosis (por 100 000 habitantes) y la cifra de muertes relacionadas con tuberculosis en el año 2005 se ilustran en las **figuras 158-2 y 158-3**, respectivamente.

Durante los últimos años del decenio de 1980 y a inicios del decenio de 1990, las cifras de casos reportados de tuberculosis se incrementaron en los países ricos. Estos incrementos estuvieron relacionados en gran medida con la inmigración desde países con alta prevalencia de tuberculosis; infección con VIH; problemas sociales como incremento de la pobreza urbana, del número de desamparados y de consumidores de drogas, así como la desaparición de los servicios para atención de la tuberculosis. Durante los últimos años se han reducido las cifras de casos reportados, y se ha iniciado su reducción o estabilización en naciones ricas. En Estados Unidos, con la implantación de programas más estrictos para el control de la tuberculosis disminuyeron las cifras observadas en 1993. En el año 2005 se reportaron a los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) 14 097 casos de tuberculosis (4.8 por 100 000 habitantes).

En Estados Unidos la tuberculosis es poco frecuente entre los jóvenes adultos de origen europeo, que sólo rara vez han estado expuestos durante los últimos decenios a la infección por *M. tuberculosis*. En cambio, debido al alto riesgo que existió tiempo atrás, la prevalencia de la infección tuberculosa es bastante alta entre los ancianos de origen caucásico, quienes siguen estando más expuestos a padecer una tuberculosis activa. En Estados Unidos, la tuberculosis es también una enfermedad propia de adultos jóvenes infectados por el VIH, de inmigrantes, o de una población indigente/marginada. Del mismo modo, la tuberculosis ha reaparecido en Europa causando un importante problema de salud pública, debido ante todo a los casos registrados en inmigrantes procedentes de países con una gran prevalencia de la enfermedad.

Información reciente respecto a las tendencias indican que en 2005 la incidencia de tuberculosis fue estable o se redujo en la mayor parte de las regiones; el resultado es una pequeña reducción global de las cifras que se obtuvieron en los años previos. Esta reducción global es consecuencia en gran medida de una elevación aparente en el África subsahariana, donde la incidencia se incrementa en forma escalonada desde el decenio de 1980, como consecuencia de la epidemia de VIH y la falta de servicios sanitarios. En Europa oriental la incidencia se incrementó durante el decenio de 1990 por el deterioro de las condiciones socioeconómicas y de la infraestructura sanitaria; sin embargo, después de la elevación observada en el año 2001, la incidencia se ha estabilizado en fechas recientes.

DE LA EXPOSICIÓN A LA INFECCIÓN

Mycobacterium tuberculosis se transmite casi siempre desde un paciente con tuberculosis pulmonar contagiosa a otras personas por medio de las gotitas respiratorias que la tos, el estornudo o la fonación convierten en un aerosol. Estas gotas diminutas se secan pronto; las menores (<5 a 10 μm de diámetro) pueden permanecer suspendidas en el aire durante horas y alcanzar las vías respiratorias terminales al ser inhaladas. Con cada golpe de tos se pueden expulsar nada menos que 3 000 gotitas contagiosas. Las demás vías de contagio del bacilo tuberculoso, como la piel o la placenta, son raras y no tienen significación epidemiológica.

Las probabilidades de entrar en contacto con un caso de tuberculosis, la duración e intimidad de ese contacto, el grado de contagiosidad y el ambiente que se comparte con la persona enferma son, todos ellos, factores importantes para la transmisión. En varios estudios sobre la intimidad de los contactos se ha demostrado claramente que los pacientes tuberculosos cuyos esputos contienen AFB visibles con el microscopio son los que más influyen en la propagación de la infección. Estos pacientes suelen padecer una tuberculosis pulmonar cavitaria, o una tuberculosis de las vías respiratorias (tuberculosis endobronquial o laríngea) y eliminan esputos que contienen nada menos que 10^5 a 10^7 AFB/ml. Los pacientes tuberculosos con frotis del esputo negativo y cultivo positivo son menos contagiosos, y los enfermos con tuberculosis pulmonar y extrapulmonar con cultivos negativos carecen prácticamente de contagiosidad. Las personas con infección por VIH y tuberculosis tienen menos probabilidad de formar cavidades, y por tanto pueden ser menos infecciosas que las personas sin infección simultánea por VIH. Uno de los factores más importantes para la transmisión de los bacilos tuberculosos es el apiñamiento en espacios mal ventilados, porque intensifica el contacto con el enfermo.

En resumen, el riesgo de adquirir la infección tuberculosa depende principalmente de factores exógenos. Debido al retraso en acudir al médico y en diagnosticar la enfermedad, se calcula que cada caso AFB-positivo habrá contagiado a 20 personas antes de que se haya diagnosticado tuberculosis en el caso índice.

DE LA INFECCIÓN A LA ENFERMEDAD

A diferencia de lo que ocurre con el riesgo de adquirir la infección por *M. tuberculosis*, el riesgo de enfermar después de infectarse depende ante todo

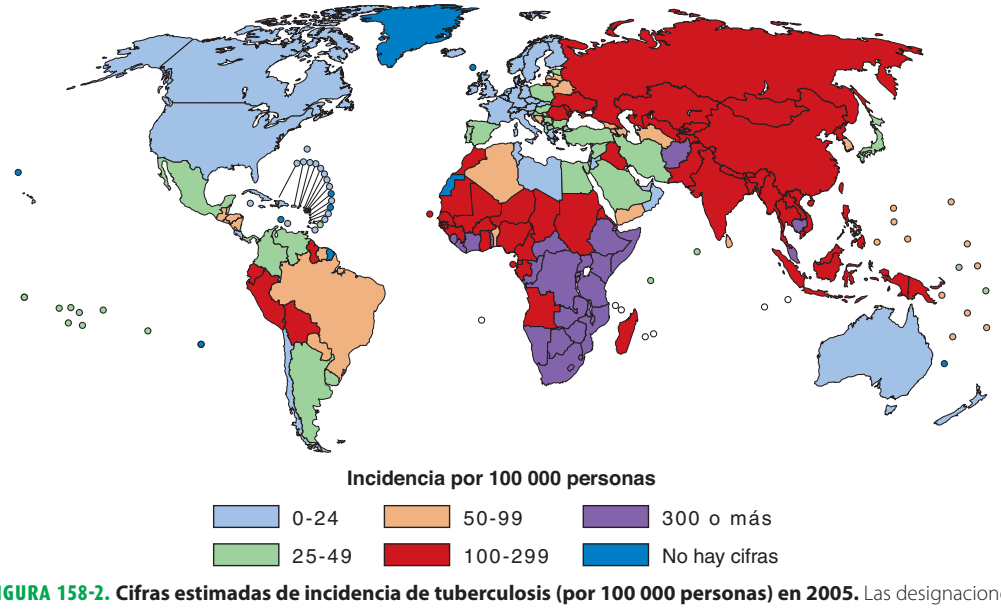

FIGURA 158-2. Cifras estimadas de incidencia de tuberculosis (por 100 000 personas) en 2005. Las designaciones utilizadas y la presentación del material del mapa no denotan opinión alguna de parte de la OMS en lo que se refiere al estado legal de ningún país, territorio, ciudad o sector, ni sobre sus autoridades ni en cuanto a la delimitación por fronteras o límites. Las *líneas* en los mapas representan la posición aproximada de las fronteras, si bien no hay aceptación unánime al respecto. (*Por cortesía de Stop TB Department, WHO.*)

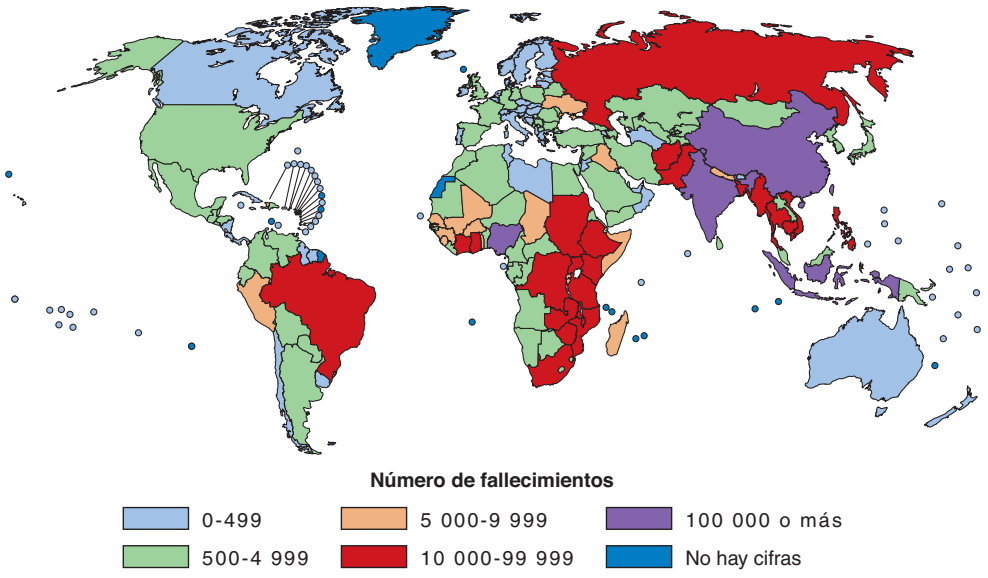

FIGURA 158-3. Número estimado de fallecimientos por tuberculosis y las cifras calculadas de mortalidad por la enfermedad en 2005. (*Véase también el pie de la fig. 158-2. Cortesía de Stop TB Department, WHO.*)

de factores endógenos, como la predisposición natural a la enfermedad y la eficacia funcional de la inmunidad celular (*cell-mediated immunity*, CMI). La enfermedad clínica que aparece poco después de la infección se clasifica como *tuberculosis primaria* y es común en niños de hasta cuatro años de edad y en individuos con inmunodepresión. La tuberculosis primaria puede ser grave y diseminada, pero en términos generales no se asocia con alta contagiosidad. Cuando la infección se adquiere en etapas avanzadas de la vida, es mayor la probabilidad de que el sistema inmunitario maduro contenga la infección, al menos en forma temporal. La mayoría de los individuos infectados que finalmente desarrollará tuberculosis lo hacen el primero o segundo año después de adquirir la infección. Sin embargo, el bacilo inactivo puede persistir por años antes de reactivarse y producir *tuberculosis secundaria* (o *posprimaria*) que, a causa de la formación frecuente de cavidades, es más infecciosa que la enfermedad primaria. En términos generales, se calcula que hasta 10% de las personas infectadas finalmente desarrollarán tuberculosis activa en algún momento de su vida. El riesgo es mucho más elevado en personas infectadas con VIH. La reinfección de un individuo previamente infectado, que es común en áreas con altas tasas de tuberculosis, también puede favorecer el desarrollo de la enfermedad. En el punto más álgido del resurgimiento de la tuberculosis en Estados Unidos a principios del decenio de 1990, la tipificación y comparación moleculares de las cepas de *M. tuberculosis* sugirieron que casi 33% de los casos de tuberculosis activa en algunas comunidades suburbanas eran consecuencia de transmisión reciente, más que de reactivación de infecciones latentes.

Otro factor importante que influye en el riesgo de enfermar después de la infección es la edad. Entre las personas infectadas, la incidencia de la tuberculosis es máxima al final de la adolescencia y comienzos de la edad adulta; las razones de esto no se conocen bien. En las mujeres se observa una incidencia máxima entre los 25 y 34 años de edad. En este grupo de edad, la incidencia es mayor en las mujeres que en los varones, pero a edades más avanzadas ocurre lo contrario. El riesgo de enfermar puede ser mayor en los ancianos debido posiblemente al deterioro de la inmunidad y a la coexistencia de otras enfermedades.

Hay varias enfermedades y condiciones que favorecen el desarrollo de una tuberculosis activa **(cuadro 158-1)**. El factor de riesgo más importante es sin duda la infección simultánea por el VIH, que suprime la inmunidad celular. El riesgo de que una infección latente por *M. tuberculosis* se convierta en un proceso activo depende directamente del grado de inmunodepresión del paciente. En un estudio de infectados por VIH con positividad a la prueba cutánea de tuberculina (*tuberculin skin test*, TST) ese riesgo osciló entre 2.6 y 13.3 casos por 100 personas-año, y aumentó al disminuir el número de células T CD4+.

EVOLUCIÓN NATURAL DE LA ENFERMEDAD

Los estudios que se realizaron en varios países antes de la introducción de la quimioterapia demostraron claramente que la tuberculosis no tratada suele ser letal. Alrededor de 33% de los pacientes fallecía en el primer año tras el diagnóstico, y la mitad en los cinco años posteriores al mismo. Los pacientes con frotis del esputo positivo tuvieron una mortalidad a los cinco años de 65%. Alrededor de 60% de quienes sobrevivían a los cinco años consiguió una remisión espontánea, pero los demás seguían expulsando bacilos tuberculosos.

Si los pacientes se someten a quimioterapia eficaz, oportuna y adecuada, tienen gran posibilidad de curar. Sin embargo, el uso inapropiado de antifímicos, a pesar de que disminuye la cifra de mortalidad, también origina un gran número de casos infecciosos crónicos, a menudo con bacilos farmacorresistentes.

PATOGENIA E INMUNIDAD

INFECCIÓN E INVASIÓN DE MACRÓFAGOS

La interacción de *M. tuberculosis* con el hospedador humano comienza cuando las gotitas infecciosas de los pacientes contagiosos son inhaladas por alguna persona. La mayor parte de los bacilos quedan atrapados en las vías respiratorias superiores y son expulsados por el barrido ciliar de las células de la mucosa, pero una parte de ellos, por lo general menos de 10%, llegan hasta los alvéolos. Ahí, los macrófagos alveolares que no han sido activados fagocitan a los bacilos. La invasión de los macrófagos por micobacterias es consecuencia en gran medida de la fijación de la pared celular bacteriana con diversas moléculas de superficie de los macrófagos, lo que incluye receptores de complemento, receptores de manosa, receptores de inmunoglobulina GFcγ y receptores barredores tipo A. La fagocitosis se favorece por la activación del complemento, lo que ocasiona opsonización de los bacilos con productos de la activación de C3 como C3b. Después de la formación de un fagosoma, la supervivencia de *M. tuberculosis* en su interior parece depender de la reducción de la acidificación por la falta de acumulación de protones vesiculares de trifosfatasa de adenosina. Probablemente se genere una serie de eventos complejos por acción de la pared celular bacteriana con glucolípidos de lipoarabinomanano (LAM). El LAM inhibe el incremento de Ca^{2+} intracelular, lo que afecta la vía de Ca^{2+}/calmodulina (lo que causa la fusión de los fagosomas-lisosomas), y el bacilo puede sobrevivir en el interior del fagosoma. Si el bacilo detiene con éxito la maduración del fagosoma, entonces inicia la replicación y el macrófagos finalmente se rompe y libera sus contenidos bacilares.

VIRULENCIA DEL BACILO TUBERCULOSO

Se conocen varios genes que, según se supone, confieren virulencia a *M. tuberculosis*. El gen *katG* codifica la catalasa, una enzima protectora frente a las agresiones oxidativas; el *rpoV* es el principal factor sigma que inicia la transcripción de varios genes. Los defectos de estos dos genes provocan la pérdida de la virulencia. También contribuye a la virulencia el gen *erp*, que codifica una proteína necesaria para la multiplicación del microorganismo. Se han detectado cepas de la familia del genotipo Beijing/W en brotes surgidos en di-

CUADRO 158-1 FACTORES DE RIESGO DE TUBERCULOSIS ACTIVA EN PERSONAS INFECTADAS POR BACILOS DE LA TUBERCULOSIS

Factor	Riesgos relativos y posibilidades[a]
Infección reciente (menos de un año)	12.9
Lesiones fibróticas (que curaron espontáneamente)	2-20
Otros trastornos coexistentes	
Infección por VIH	100
Silicosis	30
Insuficiencia renal crónica o hemodiálisis	10-25
Diabetes	2-4
Consumo de drogas intravenosas	10-30
Tratamiento inmunosupresor	10
Gastrectomía	2-5
Derivación yeyunoileal	30-60
Periodo ulterior al trasplante (renal o cardiaco)	20-70
Malnutrición y gran reducción de peso	2

[a] Infección antigua = 1.

versos sitios y circunstancias en el mundo, y se han acompañado de cifras más altas de mortalidad y ocasionalmente de resistencia a múltiples fármacos.

RESISTENCIA INNATA A LA INFECCIÓN

Varias observaciones sugieren que los factores genéticos participan en la resistencia no inmunitaria innata a la infección por *M. tuberculosis* y al desarrollo de la enfermedad. La existencia de esta resistencia, que es de naturaleza poligénica, se sugiere por los diferentes grados de susceptibilidad a la tuberculosis en diferentes poblaciones. En ratones, un gen denominado *Nramp1* (proteína 1 de macrófagos relacionada con resistencia natural [*natural resistance-associated macrophage protein 1*]) desempeñó la función reguladora en la resistencia/susceptibilidad a las micobacterias. El homólogo humano NRAMP1, que se ha ubicado en el cromosoma 2q, puede participar en el establecimiento de la susceptibilidad a la tuberculosis, como lo sugiere un estudio realizado en individuos originarios de África occidental. El polimorfismo en múltiples genes, como aquellos que codifican el antígeno leucocítico de histocompatibilidad (*histocompatibility leukocyte antigen*, HLA), interferón gamma (IFN-γ), factor de crecimiento de la células T beta (*T cell growth factor-beta*, TGF-β), interleucina (IL) 10, proteína transportadora de manosa, receptor de IFN-γ, receptor tipo peaje (*Toll-like receptor*, TLR) 2, receptor de vitamina D e IL-1 se han asociado con susceptibilidad a la tuberculosis.

RESPUESTA DEL HOSPEDADOR

En la etapa inicial de la interacción entre el hospedador y la bacteria, sea en la fusión entre los fagosomas o entre lisosomas, se evita la supervivencia bacilar, o de otra manera se iniciará la multiplicación del bacilo, que por último destruirá el macrófago. Diversas sustancias quimiotácticas que se liberan después de la destrucción celular (p. ej., componentes del complemento, moléculas bacterianas y citocinas) reclutan monocitos inmaduros adicionales derivados de los macrófagos, lo que incluye células dendríticas, que migran a los ganglios linfáticos y presentan los antígenos micobacterianos a los linfocitos T. En ese momento inicia el desarrollo de la inmunidad celular (CMI) y de la inmunidad humoral. Las etapas iniciales de la infección suelen ser asintomáticas.

Después de dos a cuatro semanas de infección se desarrollan dos respuestas del hospedador a *M. tuberculosis*: respuesta inmunitaria celular con activación de los macrófagos y una respuesta que produce lesión a los tejidos. La *respuesta de activación de los macrófagos* es un fenómeno mediado por las células T que produce la activación de macrófagos capaces de destruir y digerir los bacilos tuberculosos. La *respuesta con lesión a los tejidos* es consecuencia de la hipersensibilidad tardía (*delayed-type hypersensitivity*, DTH) a varios antígenos bacilares; destruye macrófagos inactivados que contienen múltiples bacilos pero que también causa necrosis cancerosa de los tejidos afectados (véase más adelante en este capítulo). Ambas respuestas pueden inhibir el crecimiento de las micobacterias pero su equilibrio determina la forma en que se desarrollará más tarde la tuberculosis.

FORMACIÓN DE GRANULOMAS

Con el desarrollo de la inmunidad específica y la acumulación de grandes cantidades de macrófagos activados en el sitio de la lesión primaria, se forman lesiones granulomatosas (tubérculos). Estas lesiones consisten de acumulaciones de linfocitos y macrófagos activados que evolucionan a células epiteliales y gigantes. Al inicio, esta respuesta de daño a los tejidos puede limitar el crecimiento de las micobacterias en el interior de los macrófagos. Como se comentó antes, esta respuesta, mediada por diversos productos bacterianos, no sólo destruye los macrófagos sino que también produce necrosis sólida en el centro del tubérculo. Aunque *M. tuberculosis* puede sobrevivir, su crecimiento se ve inhibido en el interior del entorno necrótico por la baja tensión de oxígeno y el pH ácido. En este punto, algunas lesiones pueden cicatrizar a fibrosis, con la calcificación subsiguiente, en tanto que ocurren inflamación y necrosis en otras lesiones.

RESPUESTA DE ACTIVACIÓN DE LOS MACRÓFAGOS

La inmunidad celular en esta primera fase es esencial. En la mayoría de las personas infectadas los macrófagos locales se activan cuando los antígenos bacilares procesados por los macrófagos estimulan los linfocitos T para que liberen diversas linfocinas. Estas células activadas se acumulan rodeando la lesión y neutralizan eficazmente los bacilos tuberculosos sin provocar nuevas destrucciones hísticas. En el centro de la lesión, el material necrótico se asemeja al queso blando (*necrosis caseosa*), fenómeno también observado en otras enfermedades, como las neoplasias. Aunque se produzca la curación hay bacilos viables que permanecen en estado latente dentro de los macrófagos o del material necrótico durante muchos años. Estas lesiones "curadas" del parénquima pulmonar y de los ganglios hiliares pueden calcificarse más adelante.

REACCIÓN DE HIPERSENSIBILIDAD TARDÍA

En una menor parte de casos, la respuesta de activación de los macrófagos es débil y la proliferación micobacteriana sólo puede ser inhibida si se intensifica la reacción de DTH, que provoca destrucción hística. En ese caso, la lesión tiende a aumentar de tamaño y a extenderse cada vez más al tejido circundante. En el centro de la lesión, el material caseoso se licua. Se produce entonces la invasión y destrucción de las paredes bronquiales y de los vasos sanguíneos, seguido de la formación de cavidades. El material caseoso licuado, abundante en bacilos, se expulsa a través de los bronquios. En la cavidad, el bacilo tuberculoso se multiplica, se derrama hacia las vías respiratorias y se elimina hacia el medio a través de maniobras respiratorias como la tos y al hablar. En etapas iniciales de la infección, los bacilos suelen ser transportados por macrófagos a los ganglios linfáticos regionales, donde obtienen acceso al torrente sanguíneo y se diseminan a todo el cuerpo. Las lesiones resultantes pueden evolucionar de la misma forma que las pulmonares, aunque gran parte tiene tendencia a curar. En los niños pequeños, con escasa inmunidad natural, la diseminación hematógena puede acabar en una tuberculosis miliar letal o en una meningitis tuberculosa.

PARTICIPACIÓN DE LOS MACRÓFAGOS Y MONOCITOS

Mientras que la inmunidad celular confiere protección parcial contra *M. tuberculosis*, la inmunidad humoral desempeña una función menos definida en la protección (aunque hay evidencia con respecto a la existencia de anticuerpos LAM, los cuales pueden prevenir la diseminación de la infección en niños). En el caso de la inmunidad celular, dos tipos de células son esenciales: macrófagos, que realizan la fagocitosis directa de los bacilos tuberculosos, y las células T (sobre todo los linfocitos T CD4+), los cuales inducen protección a través de la producción de citocinas, en especial IFN-γ. Después de la infección con *M. tuberculosis*, los macrófagos alveolares secretan varias citocinas causantes de numerosos hechos (p. ej., la formación de granulomas) así como efectos sistémicos (p. ej., fiebre y pérdida de peso). Los monocitos y macrófagos atraídos al sitio son componentes fundamentales de la respuesta inmunitaria. Su mecanismo primario probablemente está relacionado con la producción de óxido nítrico, el cual posee actividad antimicobacteriana que incrementa la síntesis de citocinas como el factor de necrosis tumoral alfa (*tumor necrosis factor-alpha*, TNF-α) e IL-1, que a su vez regula la liberación de intermediarios reactivos de nitrógeno. Además, los macrófagos pueden sufrir apoptosis, un mecanismo de defensa que evita la liberación de citocinas y de bacilos a través del secuestro en las células que sufren apoptosis.

PARTICIPACIÓN DE LOS LINFOCITOS T

Los macrófagos alveolares, monocitos y células dendríticas también son decisivas en el procesamiento y presentación de antígenos a los linfocitos T, sobre todo linfocitos T CD4+ y CD8+; el resultado es activación y proliferación de linfocitos T CD4+, los cuales son de gran importancia para la defensa del hospedador contra *M. tuberculosis*. Los defectos cuantitativos y cualitativos en las células T CD4+ explican la incapacidad de los individuos infectados con VIH para contener la proliferación micobacteriana. Los linfocitos T CD4+ activados pueden diferenciarse en células T_H1 y T_H2 productoras de citocinas. Las células T_H1 producen IFN-γ, un activador de los macrófagos y monocitos, e IL-2. Las células T_H2 producen IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13 y también pueden favorecer la inmunidad humoral. La interrelación de diversas citocinas y su regulación cruzada determina la respuesta del hospedador. La participación de las citocinas en la promoción de la destrucción intracelular de micobacterias no se ha dilucidado por completo. El IFN-γ puede inducir regeneración de intermediarios reactivos de nitrógeno y regula los genes que participan en los efectos bactericidas. El TNF-α también parece ser importante.

Observaciones realizadas originalmente en ratones transgénicos con bloqueo génico sugieren que otros subgrupos de células T, en especial las células T CD8+, pueden tener una función importante. Las células T CD8+ se han asociado con actividades protectoras por medio de respuesta citotóxica y destrucción de las células infectadas así como por la producción de IFN-γ y TNF-α. Por último, las células citotóxicas actúan como correguladores de las actividades líticas de las células T CD8+, lo que hace pensar que las células T γδ participan cada vez más en respuestas protectoras en seres humanos.

LÍPIDOS Y PROTEÍNAS MICOBACTERIANOS

Los lípidos se han involucrado en la identificación micobacteriana por el sistema inmunitario innato, y se ha demostrado que las lipoproteínas (como la lipoproteína de 19 kDa) desencadenan señales potentes a través de TLR presentes en las células dendríticas sanguíneas. *M. tuberculosis* posee varias proteínas antigénicas. Algunos se encuentran presentes en el citoplasma y en

la pared celular; otras son secretadas. Esta última es la más importante en desencadenar la respuesta de linfocitos T, lo que se ha sugerido por experimentos que documentan la aparición de inmunidad protectora en animales después de la vacunación con micobacterias vivas secretoras de proteínas. Entre los antígenos que pueden participar en la función protectora se encuentran un antígeno de 30 kDa (85B) y ESAT-6. La inmunidad protectora probablemente es el resultado de la reactividad a muchos antígenos micobacterianos diferentes.

PRUEBA DE REACTIVIDAD CUTÁNEA

Coincidente con la aparición de inmunidad se desarrolla hipersensibilidad tardía a *M. tuberculosis*. Esta reactividad es la base para las pruebas cutáneas con tuberculina (TST), que se utilizan para la detección de la infección por *M. tuberculosis* en individuos asintomáticos. Los mecanismos celulares que participan en esta reactividad para TST tienen relación sobre todo con linfocitos T CD4+ previamente sensibilizados, los cuales son atraídos al sitio de la piel donde se realiza la prueba. Allí proliferan y producen citocinas. Mientras la hipersensibilidad tardía se asocia con inmunidad protectora (las personas positivas en la TST son menos susceptibles a nuevas infecciones por *M. tuberculosis* que las personas con respuesta negativa), esto no significa protección contra reactivación. De hecho, los casos de tuberculosis activa a menudo se acompañan de reacciones cutáneas fuertemente positivas. También hay evidencia de la infección con nuevas cepas de *M. tuberculosis* en pacientes tratados con anterioridad por enfermedad activa. Esta evidencia resalta el hecho de que la tuberculosis previa, latente o activa, podrían no conferir inmunidad protectora plena.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La tuberculosis suele dividirse en pulmonar, extrapulmonar o ambas. Antes de que se conociera la infección por el VIH, alrededor de 80% de todos los casos de tuberculosis se localizaban en los pulmones. Sin embargo, hasta dos tercios de los pacientes infectados por el VIH y que enferman de tuberculosis pueden padecer una enfermedad tuberculosa pulmonar y extrapulmonar, o sólo extrapulmonar.

TUBERCULOSIS PULMONAR

La tuberculosis pulmonar puede ser primaria o posprimaria (secundaria).

Tuberculosis primaria. La tuberculosis pulmonar primaria es la que aparece consecutivamente a la infección inicial por el bacilo tuberculoso. En áreas con altas tasas de transmisión de tuberculosis, esta forma de enfermedad a menudo se observa en niños. Como la mayor parte del aire inspirado se distribuye en las zonas media e inferior de los pulmones, estas áreas pulmonares a menudo se afectan con tuberculosis primaria. Después de la infección suele aparecer una lesión periférica que conlleva adenopatías hiliares o paratraqueales que pueden pasar inadvertidas en la radiografía de tórax. En la mayor parte de los casos, la lesión cura espontáneamente y más tarde puede descubrirse por un pequeño nódulo calcificado (*lesión de Ghon*).

En los niños y en las personas inmunodeprimidas, como en los casos de desnutrición o de infección por el VIH, la tuberculosis pulmonar primaria puede agravarse rápidamente y producir manifestaciones clínicas. La lesión inicial se agranda y puede evolucionar de distintas maneras. Una manifestación frecuente es el derrame pleural, que se debe a la penetración en el espacio pleural de los bacilos procedentes de un foco subpleural adyacente. En los casos graves, la lesión primaria aumenta pronto de tamaño, presenta necrosis en su parte central y forma pronto una cavidad (*tuberculosis primaria progresiva*).

En los niños pequeños, la tuberculosis casi siempre conlleva adenopatías hiliares o mediastínicas que aparecen tras la propagación de los bacilos desde el parénquima pulmonar a los vasos linfáticos. Los ganglios afectados y agrandados pueden comprimir los bronquios, obstruyéndolos y produciendo seguidamente un colapso segmentario o lobular. Si la obstrucción es parcial puede aparecer un enfisema obstructivo posiblemente seguido de la formación de bronquiectasias. La diseminación hematógena, un acontecimiento frecuente y muchas veces asintomático, puede ser la manifestación más grave de la infección primaria por *M. tuberculosis*. Los bacilos pasan desde la lesión pulmonar o los ganglios linfáticos al torrente sanguíneo y con ello se diseminan por varios órganos, donde producen lesiones granulomatosas. Aunque la curación es frecuente, las personas inmunodeprimidas (p. ej., las infectadas por el VIH), a veces sufren una tuberculosis miliar, una meningitis tuberculosa, o lo uno y lo otro.

Tuberculosis posprimaria. Llamada también *tuberculosis secundaria*, *de reactivación*, o *de tipo adulto*, la forma posprimaria se debe a la reactivación endógena de una infección tuberculosa latente, y suele localizarse en los segmentos apicales y posteriores de los lóbulos superiores, donde la gran concentración de oxígeno (comparado con las zonas inferiores) favorece el crecimiento de las micobacterias. También suelen afectarse los segmentos superiores de los lóbulos inferiores. El grado de afección parenquimatosa varía mucho, desde pequeños infiltrados hasta un proceso cavitario extenso. Al formarse las cavernas, su contenido necrótico y licuado acaba pasando a las vías respiratorias, dando lugar a lesiones parenquimatosas satélites que también pueden acabar cavitándose (**figs. 158-4** y **158-5**). Cuando, debido a la confluencia de varias lesiones, se afecta masivamente un segmento o lóbulo pulmonar, el resultado es una neumonía tuberculosa. Si bien se señala que hasta 33% de los pacientes con tuberculosis pulmonar grave fallece pocas semanas o meses después del comienzo, otros experimentan un proceso de remisión espontánea o siguen una evolución crónica cada vez más debilitante ("consunción"). En esas circunstancias, algunas lesiones pulmonares se vuelven fibrosas y más tarde pueden calcificarse, pero las cavidades persisten en otras zonas de los pulmones. Los individuos que padecen estas formas crónicas siguen expulsando bacilos tuberculosos al exterior. La mayoría de los pacientes responde al tratamiento con desaparición de la fiebre, disminución de la tos, aumento de peso y mejoría y bienestar general en varias semanas.

En las primeras fases evolutivas de la enfermedad las manifestaciones clínicas suelen ser inespecíficas e insidiosas, consistiendo ante todo en fiebre y sudores nocturnos, pérdida de peso, anorexia, malestar general y debilidad. Sin embargo, casi siempre acaba apareciendo tos, que al principio puede ser seca y después se acompaña de expectoración purulenta, a veces con estrías de sangre en el esputo. En ocasiones aparece una hemoptisis masiva causada por la erosión de un vaso por completo permeable situado en la pared de una caverna, o bien consecutivamente a la rotura de un vaso dilatado en una caverna (*aneurisma de Rasmussen*) o a la formación de un aspergiloma en una caverna antigua. En los pacientes con lesiones parenquimatosas subpleurales a veces existe dolor precordial de tipo pleurítico. Las formas extensas de la enfermedad pueden producir disnea y, en ocasiones, síndrome de insuficiencia respiratoria aguda del adulto (*adult respiratory distress syndrome*, ARDS).

Los signos físicos son poco útiles en la tuberculosis pulmonar. Muchos pacientes no tienen cambios detectables en la exploración del tórax; en otros se oyen estertores inspiratorios en las zonas afectadas, especialmente después de toser. En ocasiones pueden oírse roncus originados por la obstrucción parcial

FIGURA 158-4. Radiografía torácica que muestra infiltrado en el lóbulo superior derecho y cavidades con niveles hidroaéreos en un paciente con tuberculosis activa. (*Cortesía del Dr. Andrea Gori, Departament of Infectious Diseases, S. Paolo University Hospital Milan, Italia, con autorización.*)

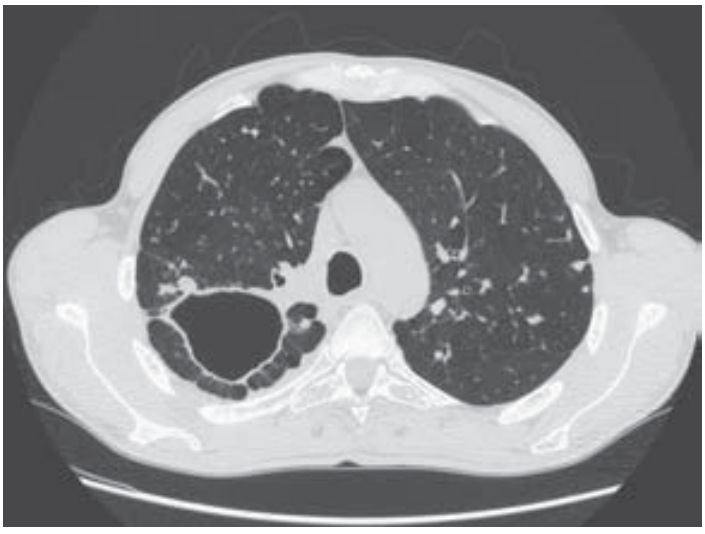

FIGURA 158-5. CT que muestra una gran cavidad en el pulmón derecho de un paciente con tuberculosis activa. (*Cortesía del Dr. Enrico Girardi, National Institute for Infectious Diseases, Spallanzani Hospital, Roma, Italia; con autorización.*)

de los bronquios, y el clásico soplo anfórico en las zonas con cavernas grandes. Entre los síntomas generales están la fiebre en 80% de los casos, a menudo ligera e intermitente, y la consunción. Sin embargo, la ausencia de fiebre no excluye tuberculosis. En algunos casos se desarrollan palidez e hipocratismo digital. Los datos hematológicos más frecuentes son anemia ligera y leucocitosis. También se ha descrito hiponatriemia debida al síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (*syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone*, SIADH).

TUBERCULOSIS EXTRAPULMONAR

Fuera del pulmón, los sitios donde con mayor frecuencia se localiza la tuberculosis son, por orden de frecuencia: ganglios linfáticos, pleura, aparato genitourinario, huesos y articulaciones, meninges, peritoneo y pericardio. Pero prácticamente todos los órganos y aparatos pueden resultar afectados. Dada la diseminación hematógena en los individuos infectados por el VIH, la tuberculosis extrapulmonar es más frecuente hoy en día que tiempo atrás.

Tuberculosis de los ganglios linfáticos (linfadenitis tuberculosa). La enfermedad de los ganglios linfáticos es la presentación más común de la tuberculosis extrapulmonar (>40% de los casos en Estados Unidos en una serie reciente) y es en particular frecuente en pacientes infectados con VIH. En Estados Unidos, los niños y las mujeres (ante todo si no son de origen caucásico) parecen particularmente vulnerables. La linfadenitis tuberculosa, que en la actualidad es producida con mayor frecuencia por *M. tuberculosis*, alguna vez fue causada esencialmente por *M. bovis*. El ataque ganglionar tuberculoso tiene como manifestación inicial la hinchazón indolora de los ganglios linfáticos, con gran frecuencia los cervicales y supraclaviculares (trastorno conocido con el nombre de e*scrófula*). Al comienzo del proceso los ganglios suelen ser pequeños, pero después pueden inflamarse y formar fístulas por donde se expulsa el material caseoso. Se observa enfermedad pulmonar asociada en más de 40% de los casos. Los síntomas sistémicos suelen limitarse a pacientes infectados con VIH. El diagnóstico se establece sólo mediante aspiración con aguja fina o biopsia quirúrgica. Se observan bacilos acidorresistentes hasta en 50% de los casos, los cultivos son positivos en 70 a 80% de los casos y el examen histopatológico muestra lesiones granulomatosas. En pacientes infectados con VIH no suelen observarse granulomas. El diagnóstico diferencial incluye diversos trastornos infecciosos, enfermedades neoplásicas como linfomas o carcinomas metastásicos y trastornos poco comunes como las enfermedades de Kikuchi (linfadenitis histiocítica necrosante), de Kimura y de Castleman.

Tuberculosis pleural. La afección de la pleura, que constituye casi 20% de los casos de tuberculosis extrapulmonar en Estados Unidos, es común en la tuberculosis primaria y puede ser consecuencia de la diseminación por contigüidad de la inflamación parenquimatosa o, como en muchos casos de pleuresía que acompaña a la enfermedad posprimaria, por penetración del bacilo tuberculoso hacia la cavidad pleural. Dependiendo de la extensión de la reactividad, el derrame puede ser pequeño, permanecer inadvertido y resolverse en forma espontánea o puede tener un tamaño suficiente para causar síntomas como fiebre, dolor pleurítico y disnea. Los datos en la exploración física son los propios de derrame pleural: matidez a la percusión y ausencia de ruidos respiratorios. La radiografía torácica revela derrame y hasta en 33% de los casos, también muestra lesión parenquimatosa. Es necesaria la toracocentesis para establecer la naturaleza del derrame y para diferenciarlo de las manifestaciones de otros trastornos. El líquido es de color pajizo y en ocasiones hemorrágico; es un exudado con concentraciones de proteínas >50% en comparación con el suero (por lo común alrededor de 4 a 6 g/100 ml), concentración de glucosa normal o baja, pH de casi 7.3 (en ocasiones <7.2) y leucocitos detectables (por lo general 500 a 6 000/μl). Los neutrófilos pueden predominar en las etapas iniciales, en tanto que las células mononucleares aparecen en etapas tardías. Las células mesoteliales suelen estar ausentes o se encuentran en cifras bajas. Se observan bacilos acidorresistentes en el frotis directo en sólo 10 a 25% de los casos, pero los cultivos pueden ser positivos para *M. tuberculosis* en 25 a 75% de los casos; los cultivos positivos son más comunes en casos de enfermedad posprimaria. El conocer las concentraciones pleurales de desaminasa de adenosina (*adenosine deaminase*, ADA) es una prueba de detección útil: se excluye prácticamente diagnóstico de tuberculosis con concentraciones bajas. La biopsia con aguja de la pleura a menudo es necesaria para el diagnóstico y revela granulomas o cultivos positivos hasta en 80% de los casos. Esta forma de tuberculosis pleural responde bien a la quimioterapia y puede resolverse en forma espontánea. Existen dudas con respecto la utilidad de la administración de glucocorticoides.

El empiema tuberculoso es una complicación menos común de la tuberculosis pulmonar. Suele ser consecuencia de la rotura de una cavidad, con derrame de grandes cantidades de microorganismos hacia la cavidad pleural. Este proceso puede crear una fístula broncopleural, con aire evidente en la cavidad pleural. Una radiografía torácica muestra hidroneumotórax con un nivel hidroaéreo. El líquido pleural es purulento y viscoso y contiene grandes cantidades de linfocitos. La tinción para bacilos acidorresistentes y los cultivos para micobacterias a menudo son positivos. Suele ser necesario el drenaje quirúrgico además de la quimioterapia. El empiema tuberculoso puede producir fibrosis pleural grave y neumopatía restrictiva. La eliminación de la pleura visceral engrosada (descorticación) en ocasiones es necesaria para mejorar la función pulmonar.

Tuberculosis de las vías respiratorias superiores. Estas formas de tuberculosis casi siempre son una complicación de la tuberculosis pulmonar cavitaria avanzada y pueden afectar a la laringe, la faringe y la epiglotis. Los síntomas consisten en ronquera y disfagia, además de tos y expectoración crónicas. Los signos dependen de la localización, pudiendo verse úlceras en la laringoscopia. El esputo suele contener AFB, pero a veces se necesita biopsia para confirmar el diagnóstico. El carcinoma laríngeo puede causar manifestaciones parecidas, pero no suele producir dolores.

Tuberculosis genitourinaria. La tuberculosis genitourinaria constituye casi 15% de todos los casos de tuberculosis extrapulmonar en Estados Unidos y puede afectar cualquier parte del aparato genitourinario. Predominan los síntomas locales y hasta en 33% de los pacientes puede haber enfermedad pulmonar simultánea. Las manifestaciones más comunes incluyen polaquiuria, disuria, nicturia, hematuria y dolor abdominal o en el flanco. Sin embargo, los pacientes pueden cursar asintomáticos y la enfermedad se descubre sólo después de que se han desarrollado lesiones destructoras de los riñones. El análisis de orina reporta resultados anormales en 90% de los casos, con piuria y hematuria. La documentación de piuria con cultivos negativos en una orina ácida hace surgir la sospecha de tuberculosis. La urografía excretora, tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) de abdomen o resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI) **(fig. 158-6)** pueden mostrar deformidades y obstrucciones; las calcificaciones y estenosis ureterales son datos sugestivos de la enfermedad. Se obtiene un diagnóstico seguro en cerca de 90% de los casos cultivando tres muestras de la primera orina de la mañana. Las estrecheces ureterales intensas pueden producir hidronefrosis y lesiones renales.

La tuberculosis genital se diagnostica con mayor frecuencia en las mujeres que en los varones. En ellas afecta trompas de Falopio y endometrio, pudiendo causar esterilidad, dolores pélvicos y trastornos menstruales. Para establecer el diagnóstico se necesitan biopsias o el cultivo de muestras obtenidas por dilatación y legrado. En varones, la tuberculosis afecta preferentemente al epidídimo, donde induce la formación de una tumoración ligeramente dolorosa

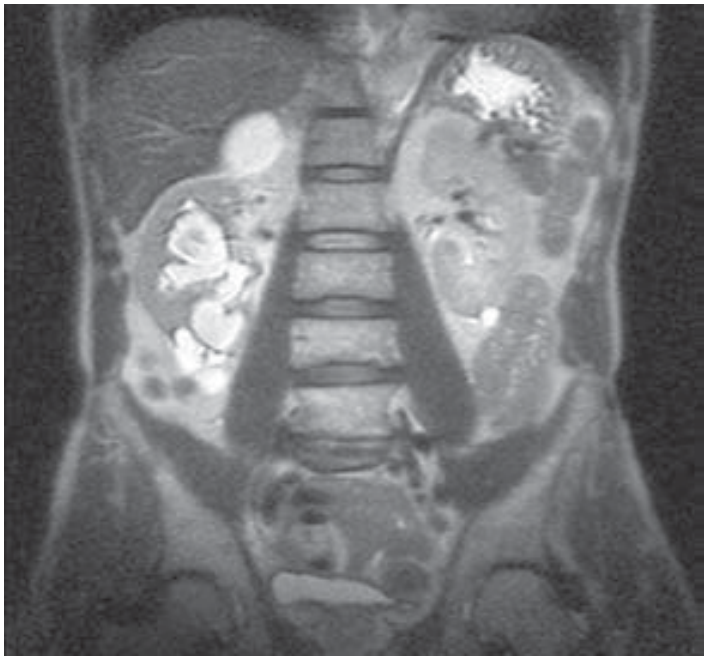

FIGURA 158-6. MRI de una tuberculosis renal confirmada por cultivo. MRI con reforzamiento T2 en el plano coronal: los cortes coronales muestran varias lesiones renales en la corteza y en la médula del riñón derecho. (*Cortesía del Dr. Alberto Matteelli, Departament of Infectious Diseases, University of Brescia, Italia; con autorización.*)

que puede abrirse y drenar a través de una fístula; también suele haber orquitis y prostatitis. En casi 50% de los casos de tuberculosis genitourinaria hay también lesiones de las vías urinarias. La tuberculosis genitourinaria responde bien a la quimioterapia.

Tuberculosis osteoarticular. En Estados Unidos, la tuberculosis de huesos y articulaciones es causa de aproximadamente 10% de los casos de enfermedad extrapulmonar. La patogenia de la tuberculosis osteoarticular guarda relación con la reactivación de focos hematógenos o con una diseminación procedente de los ganglios linfáticos paravertebrales próximos. Las articulaciones que soportan peso son las afectadas con mayor frecuencia: columna vertebral en 40% de los casos, cadera en 13% y rodillas en 10%. La tuberculosis vertebral (enfermedad de Pott o espondilitis tuberculosa; **fig. 158-7**) a menudo afecta dos o más cuerpos vertebrales adyacentes. La porción superior de la columna vertebral torácica es el sitio afectado más a menudo con tuberculosis vertebral en niños, mientras que en adultos suele afectarse la porción inferior de la columna torácica y la porción superior de la lumbar. Desde la porción anterosuperior o ángulo inferior del cuerpo vertebral, la lesión alcanza con lentitud los cuerpos adyacentes, y más tarde afecta los discos intervertebrales. Con la enfermedad avanzada, el colapso de los cuerpos vertebrales produce cifosis (*giba*). También puede formarse un absceso paravertebral "frío". En la porción superior de la columna vertebral, este absceso puede penetrar hacia la pared

FIGURA 158-7. Tomografía computadorizada en donde se observa destrucción del pedículo derecho de la décima vértebra torácica, por enfermedad de Pott. La paciente, de 70 años y de origen asiática, tuvo como cuadro inicial dorsalgia y baja de peso, y en la biopsia se corroboró la presencia de tuberculosis. (*Por cortesía de Charles L. Daley, M.D., University of California, San Francisco; con autorización.*)

torácica, manifestándose en forma de una tumoración de tejidos blandos; en la porción inferior de la columna vertebral puede alcanzar el ligamento inguinal o manifestarse como absceso del psoas. La CT o MRI revela las lesiones características y sugieren su causa. El diagnóstico diferencial incluye tumores y otras infecciones. La osteomielitis piógena afecta a los discos en etapa muy temprana y produce esclerosis rápida. La aspiración del absceso o la biopsia ósea confirman el origen tuberculoso, porque los cultivos suelen ser positivos y los resultados histológicos son muy típicos. Una complicación catastrófica de la enfermedad de Pott es la paraplejía, que suele ser consecuencia de un absceso o lesión que comprime la médula espinal. La paraparesia por un gran absceso es una urgencia médica y requiere drenaje inmediato. La tuberculosis de cadera suele afectar la cabeza del fémur y produce dolor; la tuberculosis de la rodilla produce dolor e hinchazón. Si la enfermedad no se reconoce puede haber destrucción articular. Para el diagnóstico es necesario el análisis de líquido sinovial, el cual adquiere un aspecto viscoso con altas concentraciones de proteínas y recuentos variables de células. El cultivo de líquido sinovial es positivo en un alto porcentaje de los casos, pero puede ser necesaria la biopsia sinovial y el cultivo de tejidos para establecer el diagnóstico. La tuberculosis ósea responde a la quimioterapia, pero en los casos graves podría ser necesaria la operación.

Meningitis tuberculosa y tuberculoma. La tuberculosis del sistema nervioso central (SNC) representa cerca de 5% de los casos de tuberculosis extrapulmonar en Estados Unidos. Es más frecuente en los niños pequeños, pero también afecta a los adultos, en particular a los infectados por el VIH. La meningitis tuberculosa se debe a una diseminación hematógena de la lesión pulmonar primaria o posprimaria, o a la rotura de un tubérculo subependimario en el espacio subaracnoideo. En más de 50% de los casos en la radiografía de tórax se observan signos de una antigua lesión tuberculosa pulmonar o un patrón miliar. La enfermedad a menudo se manifiesta como cefalea leve y con cambios ligeros en el estado mental después de un periodo prodrómico de semanas con febrícula, malestar general, anorexia e irritabilidad. Si no se reconoce, la tuberculosis meníngea puede evolucionar a un cuadro agudo con cefalea intensa, confusión, letargo, alteración del sensorio y rigidez de cuello. Por lo común la enfermedad evoluciona a lo largo de una o dos semanas, una evolución más prolongada que en la meningitis bacteriana. La paresia de los pares craneales (en particular los nervios oculares) es un dato frecuente y la afección de las arterias cerebrales puede producir isquemia focal. La evolución final es hacia el coma, con hidrocefalia e hipertensión intracraneal.

La punción lumbar es la base para el diagnóstico. En general, el examen de líquido cefalorraquídeo (LCR) revela cifras elevadas de leucocitos (hasta 1 000/μl), por lo general con predominio de linfocitos, pero en ocasiones con predominio de neutrófilos en etapas iniciales; contenido de proteínas de 1 a 8 g/L (100 a 800 mg/100 ml), y concentraciones bajas de glucosa. Sin embargo, cualquiera de estos tres parámetros puede encontrarse en cifras normales. Se observan bacilos acidorresistentes en el frotis directo del sedimento del LCR hasta en 33% de los casos, pero las punciones lumbares repetidas incrementan los resultados. El cultivo de LCR es diagnóstico hasta en 80% de los casos y es aún el método ideal para el diagnóstico. La reacción en cadena de la polimerasa (*polymerase chain reaction*, PCR) tiene sensibilidad de hasta 80%, pero las tasas de resultados positivos falsos alcanzan 10%. Las concentraciones de ADA pueden ser sensibles pero tienen baja especificidad. Los estudios de imagen (CT y MRI) pueden mostrar hidrocefalia con reforzamiento anormal de las cisternas basales o del epéndimo.

Si no se establece el diagnóstico, la meningitis tuberculosa es letal. Responde a la quimioterapia; sin embargo, se documentan secuelas neurológicas hasta en 25% de los casos tratados, en la mayor parte de los cuales hubo retraso en el diagnóstico. Los estudios clínicos han demostrado que los pacientes que reciben glucocorticoides en forma simultánea con los antituberculosos pueden experimentar una resolución más rápida de las anomalías del LCR y de la hipertensión intracraneal. En un estudio reciente, la administración de dexametasona (0.4 mg/kg/día IV con reducción gradual de la dosis en 0.1 mg/kg/semana hasta la cuarta semana, en la que se habrá administrado 0.1 mg/kg/día; seguidos de 4 mg/día por vía oral con reducción gradual de la dosis en 1 mg por semana hasta la cuarta semana, en la que se habrá administrado 1 mg por día) mejoró de manera significativa la posibilidad de supervivencia en personas mayores de 14 años de edad pero no redujo la frecuencia de secuelas neurológicas.

El tuberculoma es una forma poco frecuente de la tuberculosis del SNC, que consiste en la formación de una o más lesiones ocupantes de espacio, las cuales suelen manifestarse por convulsiones y signos neurológicos focales. La CT o la MRI muestran lesiones anulares con refuerzo del contraste, pero para confirmar el diagnóstico es necesaria la biopsia.

Tuberculosis gastrointestinal. La tuberculosis gastrointestinal es poco común y constituye 3.5% de los casos extrapulmonares de tuberculosis en Estados Unidos. Participan varios mecanismos fisiopatológicos: deglución del esputo con siembra directa, diseminación hematógena (sobre todo en regiones subdesarrolladas) por ingestión de leche de vacas enfermas de tuberculosis bovina. Puede afectarse cualquier porción del tubo digestivo, pero el íleon terminal y el ciego son los sitios afectados con mayor frecuencia. Manifestaciones comunes al momento de presentación incluyen dolor abdominal (en ocasiones similar al de apendicitis aguda), obstrucción intestinal, hematoquezia y tumoración abdominal palpable. También son comunes la fiebre, pérdida de peso, anorexia y diaforesis nocturna. Con la afección de la pared intestinal, las ulceraciones y fístulas pueden simular una enfermedad de Crohn; el diagnóstico diferencial suele ser difícil. La presencia de fístulas anales obliga a descartar inmediatamente una tuberculosis rectal. Como la mayor parte de las veces es necesaria la intervención quirúrgica, el diagnóstico se puede confirmar realizando un estudio histológico y cultivando las muestras obtenidas en el acto operatorio.

La peritonitis tuberculosa aparece después de una siembra directa de bacilos tuberculosos procedentes de los órganos intraabdominales (p. ej., tuberculosis genital en mujeres) o de unos ganglios linfáticos rotos, o bien a causa de una siembra hematógena. La peritonitis tuberculosa debe sospecharse en presencia de dolores abdominales inespecíficos, fiebre y ascitis. El diagnóstico se complica si coexiste una cirrosis (cap. 301). En la peritonitis tuberculosa, la paracentesis da salida a un líquido exudativo, rico en proteínas y con leucocitosis, donde abundan los linfocitos, aunque en ocasiones predominan los neutrófilos. Pocas veces se descubren AFB en los frotis y los cultivos; el cultivo de un gran volumen de líquido ascítico puede aumentar el número de casos positivos, pero muchas veces se necesita una biopsia peritoneal (la mejor manera de obtener la muestra es por laparoscopia) para confirmar el diagnóstico.

Tuberculosis pericárdica (pericarditis tuberculosa). Bien por extensión directa desde un foco primario situado en el pericardio, por reactivación de un foco latente o por la rotura de un ganglio linfático contiguo, la tuberculosis pericárdica muchas veces ha sido una enfermedad propia de los ancianos en los países con una prevalencia escasa de la tuberculosis, pero se observa con frecuencia en los pacientes infectados por el VIH. En algunas series, las tasas de mortalidad llegan hasta 40%. El comienzo puede ser subagudo, pero también suele manifestarse de forma aguda con fiebre, dolor sordo retroesternal y roce pericárdico. En muchos casos acaba apareciendo un derrame que, en último término, puede causar los síntomas y signos cardiovasculares de un taponamiento cardiaco (cap. 232). En presencia de derrame, cabe sospecharse tuberculosis si el paciente pertenece a poblaciones de alto riesgo (individuos infectados con VIH, personas originarias de países con alta prevalencia); si hay evidencia de tuberculosis previa en otros órganos o si la ecocardiografía, CT o MRI muestran derrame y engrosamiento del espacio pericárdico. Puede obtenerse el diagnóstico definitivo mediante pericardiocentesis bajo guía ecocardiográfica. El líquido pericárdico se envía para estudio bioquímico, citológico y microbiológico. El derrame es de naturaleza exudativa, con cifras elevadas de leucocitos (predominio de células mononucleares). Es frecuente el derrame hemorrágico. Rara vez es positivo el examen directo del frotis del líquido. El cultivo de líquido pericárdico revela *M. tuberculosis* hasta en 66% de los casos, en tanto que la biopsia pericárdica tiene resultados más elevados. Concentraciones elevadas de ADA e IFN-γ también sugieren causa tuberculosa.

Sin tratamiento, la tuberculosis pericárdica suele ser letal. Incluso con tratamiento pueden aparecer complicaciones, como pericarditis constrictiva crónica con engrosamiento del pericardio, fibrosis y en ocasiones calcificación pericárdica, que a veces se detecta en una radiografía de tórax. Un ciclo de corticoterapia (p. ej., prednisona, 20 a 60 mg/día hasta por seis semanas) es útil para tratar la enfermedad aguda, aplacar los derrames, facilitar la recuperación hemodinámica y con ello disminuirla tasa de mortalidad. Sin embargo, al parecer este tratamiento no modifica la evolución, que culmina en pericarditis constrictiva crónica.

Tuberculosis miliar o diseminada. La tuberculosis miliar consiste en una siembra hematógena de bacilos tuberculosos. En los niños suele deberse a una infección primaria reciente, pero en los adultos puede ser secundaria tanto a una infección reciente como a la reactivación de focos diseminados antiguos. Las lesiones suelen consistir en granulomas amarillentos de 1 o 2 mm de diámetro que son similares a las semillas de mijo (de ahí el término *miliar*, acuñado por los anatomopatólogos del siglo XIX).

Las manifestaciones clínicas son inespecíficas y variadas, dependiendo de la localización predominante. En la mayor parte de los casos los primeros síntomas son fiebre, sudores nocturnos, anorexia, debilidad y pérdida de peso. A veces hay tos y otros síntomas respiratorios originados por la participación pulmonar, y también puede haber molestias abdominales. En la exploración física se encuentran hepatomegalia, esplenomegalia y adenopatías. En 30% de los casos el examen ocular puede descubrir tubérculos en la coroides que son patognomónicos de la tuberculosis miliar. Hay meningismo en menos de 10% de los casos.

Es necesario sospechar siempre este proceso para diagnosticar la tuberculosis miliar. A menudo, en la radiografía de tórax se observa un dibujo reticulonodular miliar (más fácilmente visible en las radiografías poco penetradas), pero en las primeras fases del proceso y en los pacientes infectados por el VIH quizá no se encuentre ninguna alteración radiográfica precoz. Otros signos radiológicos consisten en infiltrados extensos; infiltración intersticial, ante todo en los pacientes infectados por el VIH, y derrames pleurales. El frotis del esputo es negativo en un 80% de los casos. Puede haber varias alteraciones hemáticas, como anemia con leucopenia, leucocitosis por neutrófilos y reacciones leucemoides, así como policitemia. Se han descrito casos de coagulación intravascular diseminada. En los pacientes con afección hepática intensa hay niveles altos de la fosfatasa alcalina y de otras pruebas funcionales hepáticas. La TST puede ser negativa hasta en cerca de 50% de los casos, pero durante la quimioterapia antituberculosa puede recuperarse la reactividad. Lo más probable es que el lavado broncoalveolar y la biopsia transbronquial confirman bacteriológicamente el diagnóstico; además, en muchos pacientes se encuentran granulomas en las muestras de biopsia del hígado o de la médula ósea. Si no se diagnostica, la tuberculosis miliar es fatal; pero si el tratamiento es correcto se consigue la curación. No se ha demostrado que el tratamiento con glucocorticoides sea eficaz.

Una forma poco frecuente de presentarse la enfermedad en los ancianos es la *tuberculosis miliar críptica,* que tiene una evolución crónica caracterizada por febrícula intermitente, anemia y, en último término, afección meníngea que precede a la muerte. Muy rara vez se observa también una forma septicémica aguda, la *tuberculosis miliar arreactiva,* que se debe a una diseminación hematógena masiva de bacilos tuberculosos. En esta forma, que lleva pronto a la muerte, es frecuente la pancitopenia. En la necropsia se descubren múltiples lesiones necróticas pero sin la formación de granulomas ("arreactivas").

Formas extrapulmonares menos frecuentes. La tuberculosis puede producir coriorretinitis, uveítis, panoftalmía y conjuntivitis flictenular dolorosa por reacción de hipersensibilidad. La otitis tuberculosa es rara y produce sordera, otorrea y perforación del tímpano. La tuberculosis nasofaríngea puede confundirse con la granulomatosis de Wegener. Las manifestaciones cutáneas de la tuberculosis comprenden la infección primaria debida a inoculación directa, abscesos, úlceras crónicas, escrofulodermia, lupus vulgar (una enfermedad quemante con nódulos, placas y fisuras), lesiones miliares y eritema nudoso. La tuberculosis suprarrenal es un signo de enfermedad avanzada que provoca síntomas de insuficiencia suprarrenal. Por último, la tuberculosis congénita consiste en la infección del feto por el paso de los bacilos tuberculosos a través de la placenta o por la deglución de líquido amniótico contaminado. Es una enfermedad rara que afecta al hígado, el bazo, los ganglios linfáticos y otros órganos.

TUBERCULOSIS AUNADA A VIH

(Véase también el cap. 182.) La tuberculosis es una enfermedad oportunista importante en personas con infección por VIH en todo el mundo. En algunos países de África, la frecuencia de infección por dicho virus en tuberculosos puede llegar a ser de 70 a 80% en algunos núcleos urbanos. Cuando una persona con infección por VIH adquiere una infección por *M. tuberculosis* que se corrobora por cutirreacciones, el riesgo anual de que desarrolle tuberculosis activa es de 3 a 13%. Una nueva infección tuberculosa adquirida por un individuo infectado con VIH puede evolucionar a enfermedad activa en el lapso de pocas semanas en vez de meses o años.

La tuberculosis aparece en cualquier fase de la infección por VIH, y el cuadro inicial varía según el estadio de la enfermedad. Cuando sólo hay deterioro parcial de la inmunidad mediada por células, la tuberculosis pulmonar aparece con sus características típicas (figs. 158-4 y 158-5) que incluyen infiltrados y cavidades en los lóbulos superiores, sin linfadenopatía notable ni derrame pleural. En etapas tardías de la infección por VIH es más frecuente observar un perfil similar a tuberculosis primaria con infiltrados intersticiales o milia-

res difusos, escasa o nula cavitación y linfadenopatía intratorácica. En forma global la frecuencia de positividad en frotis de esputo puede ser menor entre tuberculosos con infección por VIH, que en quienes no tienen la infección; de este modo, el diagnóstico de tuberculosis puede ser extraordinariamente difícil, en particular ante la presencia de muy diversos trastornos pulmonares vinculados con VIH, que simulan tuberculosis.

La tuberculosis extrapulmonar es frecuente en personas con infección por VIH. En algunas series de casos la presencia de esta enfermedad, sola o junto con alguna neumopatía, fue corroborada en 40 a 60% de todos los casos en sujetos que también tenían infección por VIH. Las formas más frecuentes son la linfática, la diseminada, la pleural y la pericárdica. También son comunes la micobacteriemia y la meningitis, particularmente en la fase avanzada de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana.

El diagnóstico de tuberculosis en las personas con infección por VIH puede ser difícil, no sólo por la mayor frecuencia de negatividad en los frotis de esputo (de hasta 40% en casos de afección pulmonar demostrada por cultivo), sino también por los signos radiográficos atípicos, la ausencia de granulomas clásicos en las etapas tardías, y los resultados negativos en las cutirreacciones con TST. Los retrasos del tratamiento pueden tener consecuencias desastrosas. En los párrafos siguientes se harán recomendaciones sobre la prevención y el tratamiento de la tuberculosis en personas con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana.

DIAGNÓSTICO

Lo esencial para diagnosticar la tuberculosis es mantener siempre un alto índice de sospecha sobre esta enfermedad. El diagnóstico no es difícil en los pacientes de alto riesgo, por ejemplo, en un alcohólico sin hogar que presenta los síntomas habituales y una radiografía de tórax con las lesiones típicas de infiltrados y cavernas en los lóbulos superiores (fig. 158-4). En cambio, el proceso puede pasar inadvertido en un anciano que habita en una residencia o centro de atención, o en un adolescente que presenta un infiltrado focal.

Muchas veces el diagnóstico se sospecha cuando se encuentra una radiografía de tórax anormal en un paciente que se está estudiando a causa de unos síntomas respiratorios. Si no hay algún otro proceso o complicación que favorezca la inmunodepresión, en la radiografía de tórax pueden encontrarse los signos característicos: infiltrados y cavernas de los lóbulos superiores (fig. 158-4). Cuanto más tiempo transcurre entre el comienzo de los síntomas y el diagnóstico, más probable es el dato de una forma cavitaria de la enfermedad. En cambio, los pacientes inmunodeprimidos, como los infectados por el VIH, pueden tener signos "atípicos" en la radiografía de tórax, por ejemplo, infiltrados en los campos inferiores sin formación de cavernas.

EXAMEN MICROSCÓPICO DE LOS AFB

Muchas veces el diagnóstico se plantea por vez primera ante el dato de AFB en un frotis realizado con una muestra de esputo o de tejido (p. ej., la biopsia de un ganglio linfático) obtenido con fines diagnósticos. Aunque es rápida y poco costosa, la microscopia en busca de bacilos acidorresistentes tiene baja sensibilidad (40 a 60%) en casos confirmados de tuberculosis pulmonar. Los laboratorios más modernos que analizan muchas muestras utilizan la tinción de auramina-rodamina y el microscopio de fluorescencia. El método más clásico, como es el examen con microscopio óptico de muestras teñidas con los colorantes de fucsina básica de Kinyoun o de Ziehl-Neelsen es apropiado, pero exige más tiempo. Cuando se sospecha una tuberculosis pulmonar, el paciente debe recoger tres muestras de esputos, preferentemente por la mañana temprano, y enviarlas al laboratorio para realizar un frotis en busca de AFB y un cultivo microbiológico. Si se ha obtenido una muestra de tejido, resulta esencial que la parte destinada al cultivo no se recoja en formaldehído. El empleo del microscopio óptico para investigar AFB en la orina o el líquido de lavado gástrico tiene limitaciones, porque esos líquidos contienen micobacterias comensales que pueden dar lugar a resultados positivos falsos.

CULTIVO DE MICOBACTERIAS

El diagnóstico definitivo depende del aislamiento e identificación de *M. tuberculosis* en muestras clínicas o bien, la identificación de secuencias específicas de DNA en las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (véase más adelante en este capítulo). Las muestras pueden inocularse en medios basados en agar o en huevo (p. ej., Löwenstein-Jensen o Middlebrook 7H10) e incubadas a 37°C (con CO_2 al 5% para el medio de Middlebrook). La mayor parte de las especies de micobacterias, incluido *M. tuberculosis*, crecen con lentitud y pueden ser necesarias cuatro a ocho semanas para detectar el crecimiento. *M. tuberculosis* puede identificarse en forma presuncional con base en el tiempo de crecimiento y la pigmentación y morfología de las colonias, pero se han utilizado diversas pruebas bioquímicas en forma tradicional para identificar aislados de micobacterias. En laboratorios modernos y bien equipados, el uso de medios de cultivos basados en caldo para aislamiento e identificación de ácidos micólicos con métodos moleculares o por cromatografía en líquido de alta presión han sustituido al aislamiento en medios de cultivo y la identificación con pruebas bioquímicas. Estos nuevos métodos han disminuido el tiempo necesario para la confirmación bacteriológica a dos a tres semanas.

AMPLIFICACIÓN DE ÁCIDOS NUCLEICOS

Se dispone de varios sistemas de pruebas basados en amplificación de ácidos nucleicos de micobacterias. Estos sistemas permiten el diagnóstico de tuberculosis en unas cuantas horas, con alta especificidad y sensibilidad, similar a la que se obtiene con los cultivos. Estas pruebas son más útiles para la confirmación rápida de tuberculosis en personas con muestras positivas para bacilos acidorresistentes, pero también es de utilidad para el diagnóstico de tuberculosis pulmonar y extrapulmonar con resultados negativos en las pruebas para bacilos acidorresistentes.

VALORACIÓN DE LA SENSIBILIDAD A FÁRMACOS (ANTIBIOTICOGRAMA)

En términos generales, es necesario valorar la sensibilidad de *M. tuberculosis* aislado al principio, a productos como isoniazida, rifampicina y etambutol. Además, son indispensables los métodos ampliados de sensibilidad si se detecta resistencia a uno o más de estos fármacos o el enfermo no reacciona al tratamiento inicial o tiene una recidiva después de terminar el tratamiento (véase "Fracasos terapéuticos y recidivas" más adelante en este capítulo). Los estudios de sensibilidad pueden realizarse en forma directa (con la muestra clínica) o indirecta (por medio de cultivos de micobacterias) en medios sólidos o líquidos. Los resultados se obtienen más rápidamente empleando métodos directos en medios sólidos, y el tiempo promedio para la obtención de los resultados es de tres semanas. Con los métodos indirectos en un medio sólido es posible que los resultados tarden ocho semanas o más en llegar al médico. Se han desarrollado métodos moleculares para la identificación rápida de mutaciones genéticas asociadas con resistencia conocida a la rifampicina e isoniazida, pero no se comercializan en Estados Unidos.

TÉCNICAS RADIOGRÁFICAS

Como se señaló anteriormente, la tuberculosis pulmonar se sospecha al principio por los signos anormales visibles en la radiografía de tórax de un paciente que presenta síntomas respiratorios. Aunque la imagen "clásica" es la presencia de infiltrados y cavidades en los lóbulos superiores (fig. 158-4), en la práctica puede verse cualquier modelo radiográfico (desde una radiografía normal o un nódulo solitario pulmonar, hasta infiltrados alveolares difusos en un paciente con ARDS). En la época del SIDA ninguna imagen radiográfica anormal puede considerarse patognomónica. La CT (fig. 158-5) puede ser útil en la interpretación de datos cuestionables en la radiografía torácica simple y puede ser de utilidad en el diagnóstico de algunas formas de tuberculosis extrapulmonar [por ejemplo, enfermedad de Pott (fig. 153-7)]. La MRI es útil en el diagnóstico de tuberculosis intracraneal.

OTRAS TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS

Cuando se sospecha una tuberculosis pulmonar se pueden emplear otras técnicas diagnósticas. La nebulización ultrasónica de una solución salina hipertónica que es inhalada por el paciente favorece la expectoración de los pacientes que no obtienen esputos espontáneamente. A menudo, los pacientes con signos radiográficos anormales compatibles con otros procesos afectados (p. ej., carcinoma broncógeno) deben someterse a una broncoscopia de fibra óptica acompañada de cepillado bronquial o de una biopsia transbronquial de la lesión sospechosa. También puede efectuarse el lavado broncoalveolar del segmento pulmonar donde se encuentra la lesión. En todos los casos resulta esencial remitir muestras para buscar los AFB en los frotis y para cultivar las micobacterias. Para diagnosticar la tuberculosis pulmonar en los niños, que expectoran con dificultad, muchas veces se recurre a obtener muestras del lavado gástrico extraído por la mañana temprano, donde pueden obtenerse cultivos positivos.

Las técnicas diagnósticas invasoras están indicadas en los pacientes con presunta tuberculosis extrapulmonar. Además de tomar muestras de los sitios afectados (p. ej., LCR en la meningitis tuberculosa, líquido pleural y biopsia pleural en las formas de tuberculosis pleural), muchos casos de tuberculosis diseminada (miliar) se diagnostican mediante biopsia y cultivo del hígado y de la médula ósea, en particular en los pacientes infectados por el VIH, en quienes también se observa un gran número de hemocultivos positivos.

En algunos casos, los cultivos serán negativos, y el diagnóstico de tuberculosis deberá apoyarse en pruebas epidemiológicas firmes (p. ej., el antecedente

de un contacto íntimo con un paciente contagioso), en la TST positiva y en la mejoría clínica y radiográfica obtenida con un tratamiento de prueba. En Estados Unidos y otros países industrializados, donde la incidencia de tuberculosis es baja, algunos pacientes con pocos signos radiográficos y un esputo AFB-positivo están infectados por el complejo de *M. avium* (M. avium *complex*, MAC) o por *M. kansasii* (cap. 160). Los factores que apoyan el diagnóstico de un proceso debido a micobacterias no tuberculosas son la ausencia de factores de riesgo para la tuberculosis, una TST negativa y una enfermedad pulmonar obstructiva crónica subyacente.

Los pacientes con tuberculosis vinculada al VIH plantean varios problemas diagnósticos (véase antes en este capítulo "Tuberculosis aunada a VIH"). Es más, los pacientes infectados por el VIH con AFB y cultivo del esputo positivos pueden tener una radiografía de tórax normal. Al contar con el tratamiento con antirretrovíricos muy activos, ha disminuido mucho la frecuencia de enfermedad por complejo de *M. avium* diseminada, que pueda confundirse con tuberculosis.

PRUEBAS SEROLÓGICAS Y OTRAS PRUEBAS DIAGNÓSTICAS PARA TUBERCULOSIS ACTIVA

Varias pruebas serológicas que se basan en la detección de anticuerpos contra diversos antígenos micobacterianos se comercializan en los países en vías de desarrollo, pero no en Estados Unidos. La valoración independiente cuidadosa de estas pruebas sugiere que no son de utilidad para el diagnóstico, en especial en personas con baja probabilidad de tuberculosis. Se encuentran en investigación varios métodos dirigidos a la detección de antígenos micobacterianos en muestras diagnósticas, pero a la fecha se ven limitados por su baja sensibilidad. La medición de las concentraciones de ADA en líquido pleural pueden ser útiles en el diagnóstico de tuberculosis pleural; la utilidad de esta prueba para el diagnóstico de otras formas de tuberculosis extrapulmonar es poco clara (p. ej., pericárdica, peritoneal, meníngea).

DIAGNÓSTICO DE INFECCIÓN LATENTE POR *M. TUBERCULOSIS*

Prueba cutánea de tuberculina. En 1891, Robert Koch descubrió que los componentes de *M. tuberculosis* en un medio de cultivo concentrado [que más tarde se denominó "tuberculina antigua" (*old tuberculin*, OT)] era capaz de desencadenar una reacción cutánea cuando se inyectaba por vía subcutánea a pacientes con tuberculosis. En 1932, Seibert y Munday purificaron este producto por precipitación con sulfato de amonio para producir una fracción de proteínas activas conocida como *derivado proteínico purificado de tuberculina* (*purified protein derivative*, PPD). En 1941, Seibert y Glenn desarrollaron el PPD-S, que se eligió como estándar internacional. Más tarde, la OMS y la UNICEF patrocinaron la producción a gran escala (RT23) y estuvo disponible para uso general. La mayor limitación del PPD es su falta de especificidad para las especies micobacterianas, que se debe en buena medida a la gran cantidad de proteínas en este producto, que incluye varias especies. Además, la utilidad del PPD se ve limitada por la subjetividad de la interpretación de la reacción cutánea, por el deterioro del producto y por variaciones entre uno y otro lote.

La prueba cutánea con tuberculina-PPD (TST) se utiliza ampliamente para la detección de infección latente por *M. tuberculosis* (*latent tuberculosis infection*, LTBI). La prueba es de utilidad limitada en el diagnóstico de tuberculosis activa por su baja sensibilidad y especificidad y por su incapacidad para diferenciar entre infección activa y latente. Son comunes las reacciones negativas falsas en individuos con inmunodepresión y en aquellos con tuberculosis grave. Las reacciones positivas falsas pueden ser causadas por infecciones con micobacterias no tuberculosas (cap. 160) y por la vacunación con bacilo de Calmette-Guérin (BCG).

Análisis con liberación de IFN-γ (IGRA). En fechas recientes se encuentran disponibles en el comercio dos análisis *in vitro* que miden la liberación de IFN-γ por las células T en respuesta la estimulación con antígenos específicos para tuberculosis, ESAT-6 y CFP-10. QuantiFERON-TB Gold® (Cellestis Ltd., Carnegie, Australia) es una prueba de inmunoabsorbente ligado a enzima (*enzyme-linked immunosorbent assay*, ELISA) que se realiza en sangre entera para la medición de IFN-γ; T-SPOT.TB® (Oxford Immunotec, Oxford, Reino Unido) es un análisis de inmunotransferencia enzimático (ELISpot).

Los análisis con liberación de IFN-γ (*IFN-γ release assays*, IGRA) son más específicos de la reacción cutánea con tuberculina porque producen menos reactividad cruzada por la vacunación con BCG y la sensibilización por micobacterias no tuberculosas. Parecen ser al menos tan sensibles como la prueba cutánea con tuberculina para tuberculosis activa (cuando se utiliza como sustitutivo para LTBI). Aunque la sensibilidad diagnóstica para LTBI no puede estimarse en forma directa por la ausencia de métodos ideales, esta prueba ha mostrado mejor correlación que la prueba cutánea con tuberculina para la investigación de contactos con *M. tuberculosis* en situaciones de baja incidencia de la enfermedad.

Otra ventaja potencial de IGRA incluye la conveniencia logística, la necesidad de menos consultas para completar la prueba, evitar mediciones poco fiables y subjetivas, por ejemplo induración cutánea y la capacidad para realizar pruebas seriadas sin inducir fenómenos de reforzamiento (seroconversión de la prueba cutánea de tuberculina por el reforzamiento de la reactividad con pruebas subsiguientes en personas vacunadas con BCG y en aquellos infectados con otras micobacterias). Por su alta especificidad y otras ventajas potenciales, es probable que IGRA sustituya a la prueba cutánea con tuberculina para el diagnóstico de LTBI en situaciones de baja incidencia y altos ingresos, donde la reactividad cruzada por BCG podría tener un efecto adverso en la interpretación y utilidad de la prueba cutánea de tuberculina. Estudios comparativos directos en la práctica habitual sugieren que ELISpot tiene bajas tasas de resultados indeterminados y tal vez alto grado de sensibilidad diagnóstica que los estudios de ELISA en sangre entera. Se están realizando estudios adicionales para valorar el desempeño de estas pruebas en investigaciones de contactos y en personas con sospecha de tuberculosis, personal sanitario, individuos infectados con VIH, personas con inmunodepresión yatrógena y niños.

℞ TUBERCULOSIS

Los dos objetivos principales del tratamiento antifímico son interrumpir la transmisión de la tuberculosis combatiendo la infección en los enfermos (de modo que no infecten a otros) y evitar las complicaciones y la muerte curando a los que ya tienen la enfermedad. El tratamiento farmacológico de la tuberculosis pudo iniciarse cuando se descubrió la estreptomicina, a mediados de 1940. Los ensayos clínicos aleatorizados indicaron claramente que la administración de estreptomicina a los pacientes con tuberculosis crónica disminuía la mortalidad y en la mayor parte de los casos lograba la curación. Sin embargo, esta monoterapia iba seguida muchas veces de la aparición de resistencia a la estreptomicina y del consiguiente fracaso terapéutico. Tras el descubrimiento del ácido paraaminosalicílico (*para-aminosalicylic acid*, PAS) y de la isoniazida se estableció el axioma de que para curar la tuberculosis era necesario administrar simultáneamente dos fármacos, como mínimo, a los que fuera sensible el microorganismo. Más tarde, los primeros ensayos clínicos demostraron que era preciso un tratamiento de larga duración (es decir, de 12 a 24 meses) para evitar las recidivas.

Con la introducción de la rifampicina a comienzos de 1970 se inició la época de una quimioterapia eficaz de breve duración (<12 meses). El descubrimiento de que la pirazinamida, utilizada por primera vez en 1950, aumentaba la potencia de las pautas de isoniazida-rifampicina dio paso al ciclo terapéutico habitual de seis meses con estos tres fármacos.

FÁRMACOS. Se considera que cuatro fármacos importantes son los agentes de primera línea para tratar la tuberculosis: isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol **(cuadro 158-2)**. Todos ellos se absorben satisfactoriamente por la vía oral, y entre 2 y 4 h después de su ingestión alcanzan niveles séricos máximos, para ser eliminados casi por completo en un plazo de 24 h. Estos agentes se han recomendado por su actividad bactericida (capacidad de disminuir rápidamente el número de microorganismos viables y tornar al paciente no infeccioso); su actividad esterilizante (capacidad de destruir todos los bacilos y con ello esterilizar el órgano afectado, lo cual se mide por su capacidad de evitar recidivas), y la cifra pequeña de inducción de resistencia a fármacos. En Estados Unidos existen también la rifapentina y la rifabutina, dos fármacos afines a la rifampicina que son útiles en determinados pacientes. **En el capítulo 161 podrá encontrarse un análisis detallado de los fármacos utilizados para tratar la tuberculosis**.

Diversos fármacos de segunda línea, por su menor eficacia e intolerabilidad y efectos tóxicos mayores, suelen utilizarse solamente para tratar a personas con tuberculosis que sea resistente a los fármacos de primera línea. En este grupo se incluyen aminoglucósidos inyectables como estreptomicina (antes fármaco de primera línea), kanamicina y amikacina; la capreomicina, un péptido inyectable; fármacos orales como etionamida, cicloserina, PAS y fluoroquinolonas. De las quinolonas se prefieren los fármacos de tercera generación: levofloxacina, gatifloxacina (ya no se comercializa en Estados Unidos) y moxifloxacina. Aún se utiliza la amitiozona (tiacetazona) en algunos países en vías de desarrollo, pero en ocasiones se asocia con reacciones cutáneas incluso letales en individuos infectados con VIH. Otros fármacos de eficacia no probada que se utilizan en el tratamiento de pacientes a los fármacos de primera y segunda línea incluyen clofazimina, amoxicilina/ácido clavulánico y linezolid.

REGÍMENES. Los regímenes estándares breves se dividen en los que tienen una fase inicial o bactericida, otra fase de continuación, y una fase esterilizante. En

CUADRO 158-2 DOSIS RECOMENDADA[a] PARA EL TRATAMIENTO INICIAL DE LA TUBERCULOSIS EN ADULTOS[b]

	Dosis	
Fármaco	**Dosis diaria**	**Dosis cada tres veces por semana-una vez por semana[c]**
Isoniazida	5 mg/kg, máx. 300 mg	15 mg/kg, máx. 900 mg
Rifampicina	10 mg/kg, máx. 600 mg	10 mg/kg, máx. 600 mg
Pirazinamida	20-25 mg/kg, máx. 2 g	30-40 mg/kg, máx. 3 g
Etambutol[d]	15-20 mg/kg	25-30 mg/kg

[a] En el cuadro 158-3 se detalla la duración del tratamiento para los fármacos individuales.
[b] Las dosis para niños son similares, excepto que algunos autores recomiendan dosis más altas de isoniazida (10-15 mg/kg/día; 20-30 mg/kg) y rifampicina (10 a 20 mg/kg).
[c] Las dosis para administración una o dos veces por semana son las mismas para isoniazida y rifampicina, pero son más altas para pirazinamida (50 mg/kg con un máximo de 4 g/día) y etambutol (40 a 50 mg/día).
[d] En algunas circunstancias el etambutol puede sustituirse en la fase inicial del tratamiento con estreptomicina (15 mg/kg/día, con una dosis máxima de 1 g o 25-30 mg/kg tres veces por semana con una dosis máxima de 1.5 g). No obstante, la estreptomicina ya no se considera como fármaco de primera línea con base en las recomendaciones de ATS, IDSA o los *Centers for Disease Control and Prevention* de Estados Unidos.
Fuente: con base en las recomendaciones de la *American Thoracic Society*, la *Infectious Diseases Society of America*, y los *Centers for Disease Control and Prevention*.

la fase inicial se destruye la mayor parte de los bacilos tuberculosos, hay resolución de los síntomas y el paciente se torna no infeccioso. La fase de continuación es necesaria para eliminar las micobacterias persistentes y evitar recidivas.

El régimen terapéutico más indicado contra casi todas las formas de tuberculosis en adultos y niños consiste en una fase inicial con duración de dos meses en la que se administran isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol, seguida de una fase de continuación (cuatro meses) con el uso de isoniazida y rifampicina **(cuadro 158-3)**. La administración de los fármacos puede ser diaria durante todo el ciclo o intermitente (tres veces por semana durante todo el ciclo o dos veces por semana después de la fase inicial del tratamiento diario, aunque la OMS no recomienda la opción de dos veces a la semana). La fase de continuación, consistente en rifapentina e isoniazida una vez por semana, es igualmente eficaz en individuos VIH-seronegativos con tuberculosis pulmonar no cavitaria, cuyos cultivos de esputo son negativos a los dos meses. El tratamiento intermitente es de particular utilidad en pacientes sometidos a tratamiento bajo observación directa (véase más adelante en este capítulo). En personas con tuberculosis pulmonar cavitaria y retraso en la conversión del cultivo de esputo (es decir, aquéllos en quienes el cultivo sigue siendo positivo a los dos meses), se ampliará el tratamiento tres meses más, con un ciclo total de nueve meses. En pacientes con tuberculosis pulmonar cuyo cultivo de esputo es negativo, la duración del tratamiento puede disminuirse hasta un total de cuatro meses. Para evitar la neuropatía por isoniazida, habrá que agregar al régimen 10 a 25 mg/día de piridoxina, en personas muy propensas a sufrir deficiencia de vitamina B_6 (como los alcohólicos y desnutridos, las embarazadas, mujeres que amamantan y pacientes con trastornos como insuficiencia renal crónica, diabetes e infección por VIH, que también conllevan riesgo de neuropatía). El ciclo completo de tratamiento se define con mayor precisión por el número total de dosis recibidas que por la duración del régimen. En Estados Unidos, la *American Thoracic Society*, la *Infectious Diseases Society of America* y los CDC han publicado conjuntamente recomendaciones específicas sobre el número necesario de dosis en cada uno de los regímenes terapéuticos. En algunos países en vías de desarrollo, donde hay limitada capacidad para asegurar el cumplimiento del tratamiento, es aceptable un régimen de continuación con isoniazida y etambutol administrados en forma diaria por seis meses. Sin embargo, este régimen se asocia con altas tasas de recaída y fracaso terapéutico, en especial en individuos infectados con virus de inmunodeficiencia humana.

El incumplimiento de los regímenes terapéuticos, observado en todo el mundo, constituye el impedimento más importante para la curación. Además, los bacilos tuberculosos tienden más a la farmacorresistencia en las personas que no cumplen el régimen. La observancia terapéutica puede verse perturbada por factores tanto del paciente como del personal de salud. Entre los primeros están la incredulidad de que la enfermedad sea grave o la de que el tratamiento será beneficioso; la coexistencia de otros trastornos médicos (en particular el consumo de estupefacientes); la falta de una red de apoyo social y la pobreza, ligada al desempleo y la indigencia. Entre los factores propios de los prestadores de servicios que mejoran el cumplimiento y la observancia terapéuticos están la enseñanza y el aliento brindado a los pacientes, el ofrecimiento de horarios cómodos para la atención clínica y la procuración de incentivos y otras provisiones, como alimentos y dinero para el transporte.

Además de medidas específicas contra el incumplimiento se aplican otras dos estrategias: tratamiento bajo observación directa (ver que el paciente se lo administre) y uso de combinaciones farmacológicas en dosis fijas (*fixed-drug combination*, FDC). Ya que es difícil prever qué pacientes cumplirán con el tratamiento, se hace necesaria la supervisión directa en el momento en que lo reciben, particularmente en la fase inicial. En Estados Unidos, los programas de erradicación de la tuberculosis aplicados por las autoridades locales de salud pública incluyen la supervisión del tratamiento. Esta previsión ha incrementado la proporción de pacientes que completan sus regímenes y ha aminorado enormemente la probabilidad de recidiva y resistencia adquirida a fármacos. Se cuenta con productos FDC (como isoniazida-rifampicina, isoniazida-rifampicina-pirazinamida e isoniazida-rifampicina-pirazinamida-etambutol) (excepto la combinación de cuatro fármacos en Estados Unidos), que se han recomendado decididamente para llevar al mínimo la probabilidad de errores de prescripción y la aparición de resistencia favorecida por la monoterapia. En algunos de estos prepara-

CUADRO 158-3 REGÍMENES DE TRATAMIENTOS ANTITUBERCULOSIS RECOMENDADOS

	Fase inicial		Fase de continuación	
Indicación	**Duración, en meses**	**Fármacos**	**Duración en meses**	**Fármacos**
Casos con positividad reciente en el frotis o el cultivo	2	HRZE[a,b]	4	HR[a,c,d]
Casos con negatividad reciente en cultivos	2	HRZE[a]	2	HR[a]
Embarazo	2	HRE[e]	7	HR
Ineficacia y recidiva[f]	—	—	—	—
Resistencia (o intolerancia) a H	Todo el periodo (6)	RZE[g]		
Resistencia a H + R	Todo el periodo (12-18)	ZEQ + S (u otro agente inyectable[h])		
Resistencia a todos los fármacos de primera línea	Todo el periodo (24)	Un agente inyectable[h] + tres de los cuatro mencionados: etionamida, cicloserina, Q, PAS		
Repetición del tratamiento estandarizado (no se cuenta con métodos para valoración de la sensibilidad)	3	HRZES[i]	5	HRE
Intolerancia medicamentosa a R	Todo el periodo (12)[j]	HZE		
Intolerancia medicamentosa a Z	2	HRE	7	HR

[a] Todos los fármacos pueden administrarse en un esquema diario o intermitente (tres veces por semana en todo el ciclo o dos veces por semana después de dos a ocho semanas de uso diario durante la fase inicial).
[b] Puede usarse estreptomicina en vez de etambutol, pero ATS-IDSA-CDC no se considera ya fármaco de primera línea.
[c] La fase de continuación se ampliará a siete meses en el caso de personas con tuberculosis pulmonar cavitaria que siguen mostrando positividad en el cultivo de esputo después de la fase inicial del tratamiento.
[d] Los sujetos VIH-negativos que tienen tuberculosis pulmonar no cavitaria y negatividad en los frotis de esputo en busca de AFB después de la fase inicial de tratamiento, pueden recibir rifapentina-isoniazida una vez por semana en la fase de continuación.
[e] Es probable que el régimen semestral de la pirazinamida pueda usarse sin riesgo en el embarazo, y lo recomiendan la OMS y la *International Union Against Tuberculosis and Lung Disease*. Si el régimen inicial no incluyó pirazinamida, la duración mínima del tratamiento será de nueve meses.
[f] El régimen se adapta a los resultados de las evaluaciones de sensibilidad a fármacos.
[g] Una fluoroquinolona puede reforzar el régimen en individuos con enfermedad extensa.
[h] Amikacina, kanamicina o capreomicina. El uso de los tres agentes debe interrumpirse después de dos a seis meses, según la tolerancia y la reacción a ellos.
[i] Será mejor interrumpir la estreptomicina después de dos meses. Este régimen es menos eficaz en quienes ha sido infructuoso el tratamiento, ya que es más probable que hayan sido infectados por micobacterias resistentes a rifampicina. En tales casos el nuevo régimen terapéutico debe incluir fármacos de segunda línea, seleccionados con base en el perfil posible de resistencia a fármacos.
[j] La adición de estreptomicina en los dos meses iniciales o una fluoroquinolona, debe reforzar el régimen en el caso de pacientes con enfermedad extensa.
Abreviaturas: H, isoniazida; R, rifampicina; Z, pirazinamida; E, etambutol; S, estreptomicina (*streptomycin*); Q, antibiótico quinolónico; PAS, ácido paraaminosalicílico.

dos mixtos se ha observado que la biodisponibilidad de la rifampicina es inferior a la normalizada. En Estados Unidos y en Europa, las autoridades competentes aseguran que los preparados mixtos son de buena calidad, pero esta clase de vigilancia no es posible garantizar en países con menos recursos. En el cuadro 158-3 se recogen otras pautas dirigidas a los pacientes que presentan intolerancia o efectos secundarios a los fármacos. Sin embargo, es raro que los efectos secundarios desfavorables obliguen a interrumpir cualesquiera de los fármacos de primera línea y a sustituirlos por estas otras pautas alternativas.

VIGILANCIA DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO Y LOS EFECTOS TÓXICOS. El estudio bacteriológico es la mejor manera de vigilar la respuesta al tratamiento de la tuberculosis. El esputo de los pacientes con lesiones pulmonares debe analizarse mensualmente hasta que los cultivos se vuelvan negativos. Con el régimen recomendado, el esputo se negativiza en más de 80% de los pacientes al final del segundo mes de tratamiento. Y al final del tercero, los cultivos de esputo deberán ser negativos prácticamente en todos los enfermos. En algunos, en particular los que tienen una forma cavitaria extensa y abundantes microorganismos, el cultivo AFB se negativiza antes que el frotis del esputo. Este fenómeno se debe probablemente a que en la expectoración (y con el microscopio) se encuentran bacilos muertos. Como se señaló en párrafos anteriores, requerirá tratamiento ampliado todo individuo con enfermedad cavitaria en quien no se logre la conversión del cultivo de esputo en dos meses. Cuando los cultivos del esputo siguen siendo positivos pasados tres o más meses debe sospecharse resistencia a los fármacos y fracaso del tratamiento (véase más adelante en el presente capítulo). Al final del tratamiento debe recogerse una muestra del esputo para verificar que se haya conseguido la curación. Si hay dificultades para cultivar las micobacterias, la vigilancia deberá cumplirse examinando el esputo en busca de AFB a los dos, cinco y seis meses. Los frotis positivos pasados cinco meses indican que el tratamiento ha fracasado.

La vigilancia bacteriológica de los pacientes con tuberculosis extrapulmonar es más difícil y a menudo no se consigue. En esos casos, la respuesta al tratamiento hay que enjuiciarla a través de la clínica y las radiografías.

No se aconseja vigilar la respuesta al tratamiento durante la quimioterapia mediante radiografías de tórax seriadas, ya que las lesiones radiográficas pueden ir por detrás de la respuesta bacteriológica y tienen poca sensibilidad. Una vez finalizado el tratamiento no se recomienda mantener la vigilancia por medio del esputo ni de la radiografía de tórax. Ahora bien, al terminar el tratamiento se puede obtener una radiografía de tórax para utilizarla con fines comparativos en el caso de que el paciente presentara síntomas de recidiva de la tuberculosis meses o años después. Hay que pedir a los pacientes que informen inmediatamente y pidan ayuda médica en el caso de que vuelvan a tener síntomas.

Durante el tratamiento hay que vigilar la posible aparición de efectos secundarios originados por los fármacos (véase cuadro 161-3). La reacción secundaria más importante es la hepatitis. Los pacientes deben conocer en detalle los síntomas de la hepatitis inducida por los fármacos (p. ej., orina oscura, pérdida de apetito), y siempre que aparezcan esos síntomas hay que aconsejarles que interrumpan inmediato el tratamiento y acudan a su médico. Aunque no se aconseja sistemáticamente la vigilancia bioquímica, todos los pacientes adultos deben tener unos valores basales de las pruebas funcionales hepáticas (p. ej., análisis de las aminotransferasas hepáticas y de la bilirrubina sérica). Los pacientes mayores, los que tienen antecedente de hepatopatía (especialmente hepatitis C) y los que consumen alcohol a diario deben estar vigilados de modo estricto (es decir, cada mes), con determinaciones repetidas de las aminotransferasas durante la primera fase del tratamiento. Hasta 20% de los pacientes experimenta ligeras elevaciones de la aminotransferasa de aspartato (de hasta el triple del límite superior de la normalidad) pero sin síntomas asociados ni consecuencia alguna. El tratamiento debe interrumpirse en los pacientes con síntomas de hepatitis y en los que tienen elevaciones intensas (cinco o seis veces lo normal) de la aminotransferasa de aspartato, para volver a administrar los fármacos, uno a uno, después de que la función hepática se haya normalizado.

Las reacciones de hipersensibilidad suelen obligar a suspender todos los fármacos y a probar nuevamente su tolerancia para descubrir al medicamento causativo. Puesto que hay muchas pautas terapéuticas, no suele ser necesario desensibilizar al paciente (aunque se puede hacer). La hiperuricemia y las artralgias causadas por la pirazinamida en general se pueden tratar con ácido acetilsalicílico; sin embargo, la pirazinamida debe suspenderse si aparece artritis gotosa. Los pacientes que presentan trombocitopenia autoinmunitaria secundaria al tratamiento con rifampicina no deben tomar ese fármaco en lo sucesivo. Igualmente, la aparición de neuritis óptica debida al etambutol y de lesión del octavo par craneal a causa de la estreptomicina son signos que obligan a interrumpir definitivamente los fármacos correspondientes. Otras manifestaciones frecuentes de intolerancia a los fármacos, como el prurito y las molestias digestivas, se pueden tratar como de costumbre sin necesidad de interrumpir el tratamiento.

FRACASOS TERAPÉUTICOS Y RECIDIVAS. Como ya se ha señalado, el fracaso del tratamiento se debe sospechar cuando el cultivo del esputo del paciente sigue siendo positivo al cabo de tres meses, o cuando en los frotis del esputo sigue habiendo AFB después de cinco meses de tratamiento. Para poder tratar a estos pacientes es indispensable probar la sensibilidad de la cepa aislada en ese momento frente a los fármacos de primera y segunda líneas. Si se supone que los resultados de esas pruebas de sensibilidad se conocerán en pocas semanas, se puede posponer la nueva pauta terapéutica hasta ese momento. Pero si la situación clínica del paciente se deteriora, quizá convenga realizar un primer cambio de pauta. En este último caso se añade siempre, por norma, más de un fármaco a la pauta que ha fracasado; se deben añadir dos o, mejor aún, tres fármacos nuevos no utilizados anteriormente. El paciente puede seguir tomando isoniazida y rifampicina junto con los nuevos fármacos hasta que se obtengan los resultados de las pruebas de sensibilidad.

Es menos probable que aparezca resistencia frente a las cepas de micobacterias que infectan a los pacientes que han sufrido una recidiva después de un tratamiento aparentemente satisfactorio (véase después en el presente capítulo) que a las cepas de los pacientes en los que el tratamiento ha fracasado. Ahora bien, si la pauta administrada al principio no contenía rifampicina (y por tanto no es una pauta de duración breve), es muy probable que exista resistencia a la isoniazida. La resistencia adquirida es rara en los pacientes que recaen tras finalizar un ciclo terapéutico breve. Sin embargo, es prudente empezar a tratar todas las recidivas con cinco fármacos de primera línea mientras se esperan los resultados de las pruebas de sensibilidad. En los países con pocos recursos y que carecen de instalaciones para realizar cultivos y pruebas de sensibilidad a los fármacos se debe usar una pauta normalizada en todos los casos de recidiva y de fracaso terapéutico (cuadro 158-3).

TUBERCULOSIS RESISTENTE A LOS FÁRMACOS. La resistencia de una cepa de *M. tuberculosis* a un determinado fármaco se adquiere a través de mutaciones puntuales espontáneas que se producen en el genoma de la micobacteria, un fenómeno que ocurre con una frecuencia escasa, pero previsible. Como no existe resistencia cruzada entre los fármacos de uso habitual, las probabilidades de que una cepa sea resistente a dos medicamentos se pueden calcular multiplicando las probabilidades de resistencia a cada fármaco por separado y, por tanto, serán bajas. La aparición de tuberculosis resistente a los fármacos se debe siempre al uso de la monoterapia (es decir, a que el médico no ha prescrito por lo menos dos medicamentos con actividad contra el bacilo tuberculoso) o a que el paciente no ha tomado correctamente el tratamiento prescrito.

La resistencia de la tuberculosis a los fármacos puede ser primaria o adquirida. La resistencia primaria es la que tiene una cepa al infectar a un paciente todavía sin tratar. La resistencia adquirida es la que se desarrolla cuando se sigue una pauta terapéutica deficiente. En Estados Unidos y Europa la resistencia primaria es poco frecuente, siendo más habitual la que aparece frente a la isoniazida. En Estados Unidos, si bien la resistencia primaria a la isoniazida se mantuvo dentro de límites de 7 y 8% entre 1993 y 2002, el índice de tuberculosis primaria resistente a múltiples fármacos (*multidrug-resistant,* MDR) (que se define como tuberculosis debida a una cepa resistente al menos a isonizida y rifampina) disminuyó de 2.5 a 1%. La resistencia es más frecuente en los inmigrantes y en los pacientes infectados por el VIH. La tuberculosis con MDR es un problema grave en todo el mundo, especialmente en la antigua Unión Soviética y en ciertas partes de Asia **(fig. 158-8)**. Como se indicó con anterioridad, la tuberculosis resistente se puede evitar cumpliendo los principios fundamentales del tratamiento: empleo de dos fármacos bactericidas por lo menos a los que el microorganismo es sensible, el uso de productos FDC y comprobación de que los pacientes cumplen el tratamiento durante el periodo prescrito.

El régimen de seis meses que se reseña en el cuadro 158-3 suele ser eficaz en pacientes cuya enfermedad fue resistente a la isoniazida en un principio, pero es prudente incluir el etambutol y la pirazinamida durante los seis meses completos. En tales casos la isoniazida probablemente no contribuye a un resultado satisfactorio y será mejor omitirla. La tuberculosis de tipo MDR es más difícil de tratar que la causada por un microorganismo farmacosensible, en particular porque es muy frecuente la resistencia a otros productos de primera línea y también a la isoniazida y la rifampicina. En el caso de cepas resistentes a estos dos últimos productos, puede lograrse eficacia con combinaciones de una fluoroquinolona, etambutol, pirazinamida y estreptomicina (o, en individuos resistentes también a estreptomicina, otro agente inyectable, como amikacina o kanamicina), administrados durante 18 a 24 meses y, como mínimo, nueve meses después de la conversión del cultivo (negativización) del esputo. En los pacientes con bacilos resistentes a todos los fármacos de primera línea se puede obtener la curación administrando cuatro fármacos de segunda línea, uno de ellos inyectable (cuadro 158-3). En estos casos se desconoce la duración más idónea del tratamiento, pero se recomienda mantenerlo hasta 24 meses. Las cepas MDR de *M. tuberculosis* con resistencia al menos a las fluoroquinolonas y a uno o más fármacos inyectables como amikacina, kanamicina o capreomicina [cepas ampliamente resistente a fármacos (*extensive drug-resistant,* XDR)] tienen menos opciones terapéuticas

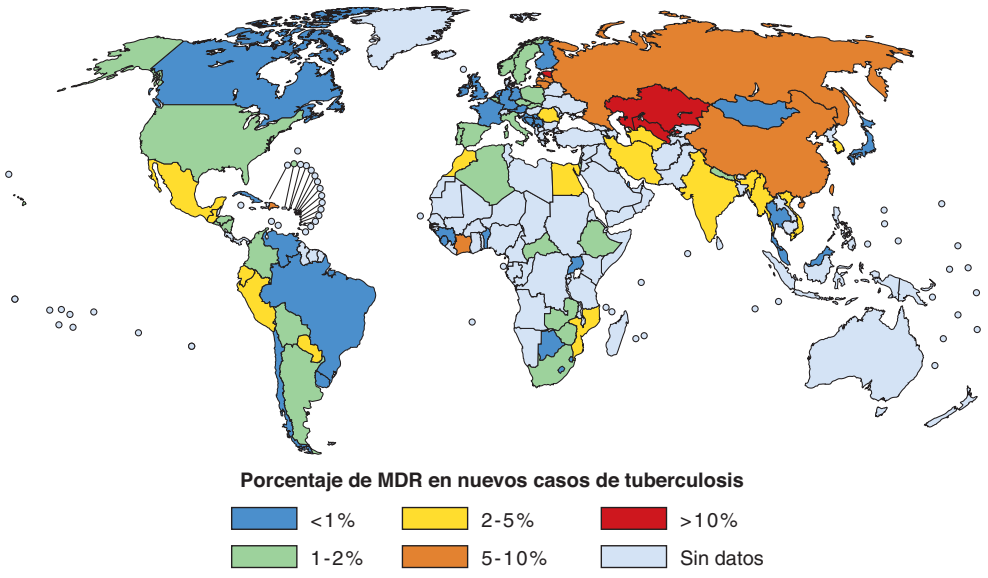

FIGURA 158-8. Porcentaje de nuevos casos de tuberculosis que mostraron resistencia a múltiples fármacos en todos los países encuestados por la OMS/Union Global Drug Resistance Surveillance Project durante el periodo 1994 a 2005. (*Véase también el pie de la figura 158-2. Cortesía del Stop TB Department, WHO; con autorización.*)

y un pronóstico mucho más malo. Para pacientes con enfermedad localizada y reserva pulmonar suficiente puede ser de utilidad la lobectomía o neumonectomía. El tratamiento de pacientes con tuberculosis con MDR o XDR es complicado por factores médicos y sociales, y por tanto la atención de estos pacientes debe restringirse a los programas de control de la tuberculosis con recursos y capacidad y en centros especializados.

TUBERCULOSIS QUE ACOMPAÑA A INFECCIÓN POR VIH. En términos generales, los regímenes terapéuticos estándar son igualmente eficaces en individuos con ataque por VIH y sin él. Sin embargo, las reacciones medicamentosas adversas pueden ser más intensas en personas con infección por VIH. Tales efectos pueden comprender reacciones cutáneas graves o incluso fatales a la amitiozona (tiacetazona), razón por la cual la OMS recomienda no emplear dicho fármaco, que en países pobres se utilizaba en vez del etambutol.

Se han planteado tres consideraciones importantes en el tratamiento antifímico de pacientes infectados por VIH: la mayor frecuencia de reacciones paradójicas, de interacciones medicamentosas entre antirretrovíricos altamente eficaces y las rifamicinas, y la aparición de monorresistencia a la rifampicina con la administración intermitente demasiado espaciada. La exacerbación de los síntomas, signos y manifestaciones de laboratorio o radiográficas de tuberculosis [conocidas como *síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria (immune reconstitution inflammatory syndrome*, IRIS)] se han asociado con administración de regímenes antirretrovíricos. El IRIS es más común en pacientes con inmunodepresión avanzada y tuberculosis extrapulmonar. La supuesta patogenia del IRIS es una reacción inmunitaria a los antígenos liberados conforme los bacilos son destruidos por los quimioterapéuticos eficaces, las reacciones paradójicas pueden deberse a mejoría de la función inmunitaria. La prioridad en el tratamiento de los posibles casos de IRIS es verificar que el síndrome clínico no represente ineficacia del tratamiento antifímico ni el inicio de otra infección. Las reacciones paradójicas benignas pueden tratarse con medidas sintomáticas. Se han utilizado glucocorticoides en las reacciones más graves, aunque esta modalidad no se ha evaluado formalmente en seres humanos.

En la mayoría de pacientes tuberculosos infectados por VIH está indicada la administración de tratamiento antirretrovírico, aunque no hay acuerdo en cuanto al momento óptimo para emprender la administración de antirretrovíricos. La rifampicina, inductor potente de enzimas del sistema de citocromo P450, disminuye los niveles séricos de muchos inhibidores de proteasa de VIH y de otros inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos, esencialmente los fármacos utilizados en regímenes a base de tratamiento antirretrovírico. En los casos mencionados se ha recomendado usar rifabutina, que posee una actividad inductora de enzimas mucho menor, en vez de la rifampicina. Sin embargo, se requiere ajustar las dosis de rifabutina y de los antirretrovíricos, según el caso. Las recomendaciones suelen actualizarse frecuentemente, por lo cual es recomendable consultar la página de los CDC (*www.cdc.gov/tb/TB_HIV_Drugs/default.htm*).

En algunos estudios de tuberculosos que también tenían ataque de VIH se observó que los pacientes con inmunodepresión avanzada (número de linfocitos CD4+ menor de 100/μl), mostraron más fácilmente ineficacia terapéutica y recidiva por microorganismos resistentes a rifampicina cuando fueron sometidos a regímenes que contenían rifampicina en un esquema "altamente intermitente" (administrada una o dos veces por semana). En consecuencia, se ha recomendado que durante todo el ciclo terapéutico esos enfermos reciban todos los días el fármaco o, como mínimo, tres veces por semana.

SITUACIONES CLÍNICAS ESPECIALES. Aunque hay pocos ensayos clínicos comparativos sobre el tratamiento de la tuberculosis extrapulmonar, las pruebas disponibles indican que gran parte de las formas de esta enfermedad pueden tratarse con la pauta de seis meses de duración que se aconseja a los pacientes con tuberculosis pulmonar. La *American Academy of Pediatrics* recomienda que los niños con tuberculosis osteoarticular, meningitis tuberculosa o tuberculosis miliar se traten por lo menos durante nueve a 12 meses.

El tratamiento de la tuberculosis puede complicarse si coexisten otros problemas médicos subyacentes que exigen atención especial (véase cuadro 161-1). En general, a los pacientes con insuficiencia renal crónica no se les deben administrar aminoglucósidos, y el etambutol sólo debe utilizarse si se pueden vigilar los niveles séricos de este fármaco. La isoniazida, la rifampicina y la pirazinamida se pueden prescribir en las dosis habituales cuando la insuficiencia renal es leve o moderada, pero las dosis de isoniazida y pirazinamida deben reducirse en todos los pacientes con insuficiencia renal grave, salvo en los sometidos a hemodiálisis. Los pacientes con hepatopatía plantean un problema especial dada la hepatotoxicidad de la isoniazida, la rifampicina y la pirazinamida. Los pacientes con hepatopatía grave pueden recibir tratamiento con etambutol, estreptomicina y tal vez con otro fármaco (p. ej., una fluoroquinolona); si es necesario puede administrarse isoniazida y rifampicina bajo supervisión estrecha. La pirazinamida debe evitarse en los pacientes con insuficiencia hepática. La silicotuberculosis obliga a prolongar el tratamiento otros dos meses como mínimo.

La mejor pauta para las embarazadas (cuadros 161-1 y 158-3) consiste en nueve meses de tratamiento con isoniazida y rifampicina complementados con etambutol durante los dos primeros meses. La OMS ha recomendado el uso sistemático de pirazinamida en mujeres embarazadas, pero este fármaco ya no se recomienda en Estados Unidos porque se carece de datos suficientes para documentar su seguridad en el embarazo. La estreptomicina está contraindicada porque se sabe que lesiona el octavo par craneal del feto. El tratamiento de la tuberculosis no es una contraindicación para la lactancia; la mayor parte de los fármacos administrados aparecen en pequeñas cantidades en la leche materna, pero en concentraciones tan bajas que carecen de utilidad profiláctica o terapéutica para el niño.

La valoración médica de casos de difícil tratamiento se proporciona en los centros regionales de capacitación y consulta de los CDC (*http://www.cdc.gov/tb/rtmcc.htm*).

PREVENCIÓN

Con mucho, la mejor forma de prevenir la tuberculosis es el diagnóstico y aislamiento de los casos infecciosos con rapidez, así como la administración de un tratamiento apropiado hasta que el paciente se torne no infeccioso y la enfermedad esté curada. Otras estrategias consisten en la vacunación con BCG y el tratamiento de la infección tuberculosa latente en los individuos muy proclives a avanzar hasta la enfermedad activa.

VACUNACIÓN CON BCG

La BCG se obtuvo de una cepa atenuada de *M. bovis* y se administró por primera vez al ser humano en 1921. En todo el mundo se dispone de diversas vacunas BCG; todas se derivan de la cepa original, pero las vacunas varían en eficacia, que va desde 80% hasta prácticamente cero en estudios clínicos con asignación al azar y grupo testigo con placebo. En los recientes estudios de observación (estudios de casos y testigos, de cohortes antiguas y de sección de la muestra) se ha encontrado una gama igualmente amplia de eficacia en las regiones donde los lactantes son vacunados al nacer. Estos estudios también han demostrado que, con la vacunación, los lactantes y los niños pequeños quedan muy protegidos frente a las formas

relativamente graves de la tuberculosis, como la meningitis tuberculosa y la tuberculosis miliar.

La vacuna BCG es inocua y rara vez causa complicaciones graves. La respuesta hística local comienza dos o tres semanas después de la vacunación, con formación de cicatrices y curación en un plazo de tres meses. En 1 a 10% de las personas vacunadas aparecen efectos secundarios; el más frecuente una úlcera en el sitio de la vacunación y una adenitis regional. Las cepas de las vacuna han producido osteomielitis casi una vez por cada millón de dosis, aproximadamente. La infección diseminada y la muerte debida a la BCG han ocurrido en uno a 10 casos por cada 10 millones de dosis administradas, aunque estos problemas han afectado casi exclusivamente a las personas con déficit inmunitarios, como los niños con el síndrome de inmunodeficiencia combinada grave o los adultos infectados por el VIH. Tras la vacunación con BCG aparece positividad a la prueba del TST, que tiende a desvanecerse con el tiempo. La positividad o el tamaño de las reacciones cutáneas a la TST que se observan después de la vacunación no permiten prever el grado de protección conseguida.

En los países con gran prevalencia de tuberculosis se aconseja la vacunación sistemática con BCG al nacer. Pero en Estados Unidos, dado el escaso riesgo de transmisión de la tuberculosis y al carácter inseguro de la protección conferida por la BCG, nunca se ha recomendado su empleo generalizado. Los CDC han aconsejado que los adultos y los niños infectados por el VIH no se vacunen con BCG, aunque la OMS ha recomendado que los niños asintomáticos infectados por el VIH que habitan en zonas de endemia tuberculosa sean vacunados con el bacilo de Calmette-Guérin.

Rx TUBERCULOSIS LATENTE

El tratamiento de personas selectas con LTBI se dirige a prevenir la enfermedad activa. Esta medida (conocida al principio como *quimioterapia preventiva* o *quimioprofilaxis*) se basa en los resultados obtenidos en gran número de ensayos clínicos aleatorizados con placebo donde se ha demostrado que un ciclo de seis a 12 meses de isoniazida disminuye en 90% el riesgo de que las personas infectadas padezcan una tuberculosis activa. Cuando se analizan los datos disponibles se observa que la duración óptima del tratamiento es de nueve a 10 meses. Si no hay reinfecciones, se supone que el efecto protector durará toda la vida. Los ensayos clínicos han demostrado también que la isoniazida disminuye los casos de tuberculosis entre las personas TST-positivas infectadas por el VIH. Los estudios realizados en los pacientes infectados por el VIH han demostrado la eficacia de un breve ciclo terapéutico basado en la rifampicina.

En la mayor parte de los casos, los sujetos que requieren tratamiento de tuberculosis latente **(cuadro 158-4)** se descubren en ciertos grupos de población gracias a la ejecución de la prueba cutánea del TST. Para realizar dicha prueba deben inyectarse por vía intradérmica 5 U de tuberculina del PPD estabilizado con polisorbatos en la superficie de flexión del antebrazo (técnica de Mantoux). Ya no se recomiendan las pruebas por multipunción. Las reacciones se leen en 48 a 72 h en su diámetro transverso de induración (en milímetros); no se considera el diámetro del eritema. En algunas personas, la reactividad al TST se va perdiendo con el tiempo, pero se puede recuperar practicando una segunda prueba cutánea pasada una semana o más de la primera (es decir, la prueba en dos tiempos). En las personas que se someten periódicamente a la prueba de TST, como los profesionales sanitarios o los individuos ingresados en centros de cuidados crónicos, una primera prueba en dos tiempos puede evitar que las reacciones de recuerdo se interpreten erróneamente como casos en los que la prueba del TST se ha vuelto positiva.

El límite que separa a una prueba cutánea positiva (y por tanto la indicación terapéutica) de otra negativa depende de las probabilidades de que la reacción corresponda a una verdadera infección y de que el individuo, si está verdaderamente infectado, enferme de tuberculosis (cuadro 158-4). De ahí que las reacciones con una induración de ≥5 mm de diámetro se consideren positivas en quienes han tenido contactos con casos contagiosos, en las personas infectadas por el VIH y en las personas sin tratamiento anterior cuyas radiografías de tórax sean compatibles con una tuberculosis curada. El límite de 10 mm se considera positivo para casi todas las demás personas expuestas al riesgo; y el límite de 15 mm para los que tienen muy pocos riesgos de padecer la tuberculosis si se infectan. (Excepto con fines de reclutamiento laboral, donde se anticipa la detección longitudinal, no está indicada la prueba cutánea con tuberculina para personas con bajo riesgo.) El tratamiento debe considerarse para personas con tuberculosis en países donde la tuberculosis es endémica o que tienen antecedente de vacunación con BCG. Una reacción positiva en un análisis IGRA no se basa en el grado de respuesta, es decir, en el nivel de inducción de interferón gamma.

También son aptos para el tratamiento algunos individuos TST-negativos. Los lactantes y los niños que han estado en contacto con casos contagiosos deben ser tratados y sometidos a otra prueba cutánea dos o tres meses después de cesar el contacto. Seguidamente se interrumpe el tratamiento de quienes siguen teniendo una prueba negativa. Las personas infectadas por el VIH que han estado expuestas a un paciente con tuberculosis contagiosa deben ser tratadas independientemente del resultado de la prueba cutánea de tuberculina.

CUADRO 158-4 DIÁMETRO DE REACCIÓN A LA TUBERCULINA (TRATAMIENTO DE INFECCIÓN TUBERCULOSA LATENTE)

Grupo de riesgo	Diámetro (en mm) de la reacción a la tuberculina
Infección por VIH o tratamiento con inmunosupresores	≥5
Contacto muy estrecho con tuberculosos	≥5[a]
Lesiones fibróticas en las radiografías de tórax	≥5
Infección reciente (2 años o menos)	≥10
Trastornos médicos de alto riesgo[b]	≥10
Bajo riesgo de tuberculosis[c]	≥15

[a] Los contactos tuberculino-negativos, en particular los niños, deben recibir fármacos en profilaxis dos a tres meses después de concluida la fase de contacto, tras lo cual se repite la prueba con TST. Los niños cuyos resultados siguen siendo negativos podrán interrumpir las medidas profilácticas. Los contactos infectados por VIH deben recibir un ciclo completo de tratamiento, sean cuales sean los resultados de la prueba cutánea de tuberculina.
[b] Incluye diabetes mellitus, algunas enfermedades de la sangre y el sistema reticuloendotelial, consumo de drogas inyectables (con seronegatividad de VIH), nefropatía terminal y situaciones clínicas que implican rápida reducción de peso.
[c] TST no está indicada en personas de bajo riesgo, excepto para uso donde se anticipa detección sistemática por TST longitudinal. La decisión de emprender tratamiento debe basarse en consideraciones individuales de riesgo/beneficio.

La isoniazida se toma diariamente en dosis de 5 mg/kg (hasta 300 mg/día) durante nueve meses **(cuadro 158-5)**. Basándose en los análisis de rentabilidad se ha recomendado tiempo atrás que el tratamiento durara seis meses, y esta norma puede mantenerse en los adultos VIH-negativos que tienen una radiografía de tórax normal cuando las cuestiones económicas son importantes. Si se puede y se desea realizar un tratamiento supervisado, la isoniazida debe ser administrada en dosis de 15 mg/kg (hasta 900 mg) dos veces por semana. Otro régimen para adultos consiste en la administración diaria de rifampicina durante cuatro meses. En el Reino Unido se recomienda un régimen de tres meses con isoniazida y rifampicina para adultos y niños. Un régimen que solía recomendarse, de rifampicina y pirazinamida durante dos meses, se vio aunado a efectos tóxicos hepáticos muy graves y a veces fatales, así que en general no se recomienda. El régimen de rifampicina debe considerarse en personas que pudieran estar infectadas por una cepa resistente a la isoniazida.

No debe administrarse isoniazida a pacientes con hepatopatía activa. Los más propensos a sufrir efectos tóxicos hepáticos (los que beben alcohol todos los días y los que tienen el antecedente de hepatopatía), deben someterse siempre a evaluación de la función hepática, como primer paso, que luego se repite cada mes. Todos los pacientes deben recibir instrucciones detalladas sobre la hepatitis y sobre la necesidad de suspender el tratamiento en cuanto aparezcan síntomas de ésta. Es más, mensualmente hay que observar e interrogar a los pacientes durante todo el tratamiento sobre la posible aparición de efectos desfavorables y, en cada visita, sólo se les debe proporcionar los fármacos que necesiten para un mes.

A veces es más difícil conseguir que cumplan el tratamiento las personas con infección latente que las afectadas por una tuberculosis activa. Si se trata a los familiares de un caso de tuberculosis en actividad, probablemente será más fácil conseguir la vigilancia y cumplimiento del tratamiento de esas personas. Si es posible supervisar el tratamiento dos veces por semana aumenta la probabilidad de cumplirlo en su totalidad. También puede resultar útil el empleo de incentivos, igual que se hace para tratar los casos activos.

PRINCIPIOS DE CONTROL DE LA TUBERCULOSIS

La máxima prioridad de cualquier campaña de prevención de la tuberculosis es diagnosticar de inmediato a los pacientes afectados y tratarlos bajo observación directa con un ciclo breve de quimioterapia. Además, en los países con baja incidencia de la enfermedad y con recursos suficientes se aconseja la detección sistemática de las poblaciones de alto riesgo (como inmigrantes procedentes de países con gran prevalencia, trabajadores migratorios, prisioneros, indigentes, adictos y personas VIH-seropositivas). Las personas TST-positivas de alto riesgo deben recibir el tratamiento de la infección latente. Las pesquisas para detectar la cadena de contagios constituyen un elemento importante para controlar eficazmente la tuberculosis. En Estados Unidos se ha prestado mucha atención a la transmisión de la tuberculosis (en particular de las formas vinculadas a la infección por el VIH) en los centros de acogida, como hospitales, alojamientos para personas sin hogar y cárceles. Las medidas para evitar los contagios en esos lugares comprenden el aislamiento respiratorio de las personas sospechosas de padecer tuberculosis hasta demostrar que no son contagiosas (p. ej., por la negatividad del frotis del esputo en busca de AFB),

CUADRO 158-5 REGÍMENES MEDICAMENTOSOS REVISADOS PARA TRATAR LA INFECCIÓN TUBERCULOSA LATENTE (LTBI) EN ADULTOS

Fármaco	Intervalo y duración	Comentarios[a]	Cuantificación[b] (pruebas[c]) VIH-negativo	Infectados por VIH
Isoniazida	Diariamente durante 9 meses[d,e]	En personas con infección por VIH puede administrarse isoniazida junto con inhibidores nucleósidos de transcriptasa inversa; inhibidores de la proteasa o inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (NNRTI)	A (II)	A (II)
	Dos veces por semana durante 9 meses[d,e]	Si se utiliza el esquema de dos dosis por semana, habrá que emprender tratamiento bajo observación directa (DOT)	B (II)	B (II)
	Diariamente durante 6 meses[e]	Este régimen no está indicado en personas con infección por VIH, con lesiones fibróticas en la radiografía de tórax, ni en niños	B (I)	C (I)
	Dos veces por semana durante 6 meses[e]	El DOT se utilizará en el esquema de dos dosis por semana	B (II)	C (I)
Rifampicina[f]	Diariamente durante 4 meses	El régimen se utiliza en contactos de pacientes con tuberculosis resistente a isoniazida, pero sensible a rifampicina. En individuos infectados por VIH no deben administrarse junto con rifampicina muchos de los inhibidores de proteasa, ni la delavirdina. La rifabutina, con ajustes apropiados de dosis, se puede usar junto con inhibidores de proteasa (el saquinavir debe adicionarse con ritonavir) y NNRTI (excepto delavirdina). Se recomienda al clínico consultar sitios apropiados de Internet para actualizarse en las recomendaciones específicas	B (II)	B (III)
Rifampicina y pirazinamida (RZ)	Diariamente durante 2 meses	En general será mejor evitar este régimen para tratar la LTBI, independientemente de que la persona tenga o no infección por VIH	D (II)	D (II)
	Dos veces por semana durante 2-3 meses		D (III)	D (III)

[a] Las interacciones con fármacos utilizados contra el VIH son objeto de actualización frecuente, la cual puede consultarse en *http//www.aidsinfo.nih.gov/guidelines*.
[b] Peso de la recomendación: A. Pruebas de peso de la eficacia y el beneficio clínico sustancial, que permiten recomendar su empleo. Siempre se plantearán las recomendaciones. B. Pruebas de eficacia moderadas o de gran peso, pero limitadas al beneficio clínico, que refuerzan la recomendación para empleo. En términos generales habrá que plantearlas. C. Las pruebas de eficacia no son suficientes para apoyar la recomendación a favor o en contra del uso, o las pruebas de eficacia no rebasan las consecuencias adversas (como sería efectos tóxicos o interacciones de fármacos) o el costo del tratamiento o estrategias distintas. Opcional. D. Pruebas moderadas de ineficacia con resultados de puntos de corte adversos, refuerzan la recomendación en contra de su empleo. En términos generales será mejor no plantearlas. E. Pruebas satisfactorias de ineficacia o de resultados adversos refuerzan la recomendación en contra de su uso. Nunca se plantearán.
[c] La buena calidad de las pruebas refuerza la recomendación: I. Pruebas obtenidas de un mínimo de una investigación comparativa adecuadamente aleatorizada. II. Pruebas de un mínimo de un estudio clínico bien diseñado sin aleatorización, de estudios de cohortes o analíticos de casos y testigos (de preferencia de varios centros hospitalarios), de múltiples estudios de series cronológicas o de resultados impresionantes en experimentos sin testigos. III. Pruebas de opiniones de autoridades respetadas, basadas en la experiencia clínica, estudios descriptivos o informes de comités de expertos.
[d] Régimen recomendado para personas menores de 18 años.
[e] Régimen recomendado para embarazadas.
[f] No se recomienda sustituir la rifampicina por rifapentina, porque la inocuidad y la eficacia de esta última no se han definido en enfermos con infección tuberculosa latente.
Abreviaturas: LTBI, infección tuberculosa latente; NNRTI, inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (*nonnucleosidase reverse transcriptase inhibitors*); DOT, tratamiento bajo observación directa (*directly observed therapy*).
Fuente: adaptado de CDC: Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. MMWR 49(RR-6), 2000.

la ventilación adecuada de las habitaciones de los pacientes con formas contagiosas de la enfermedad, el empleo de la luz ultravioleta en las zonas de mayor riesgo de contagio de la tuberculosis, y la ejecución periódica de pruebas de detección sistemática del personal que está en contacto con casos sospechosos o diagnosticados de tuberculosis. Antiguamente, para descubrir los casos nuevos se realizaban encuestas radiográficas, utilizando en particular equipos portátiles y miniplacas. Sin embargo, en la actualidad la prevalencia de la tuberculosis en los países industrializados es lo bastante baja como para que no resulte rentable la práctica de realizar "radiografías miniaturizadas" en forma masiva entre la población.

En países con alta prevalencia, muchos programas para el control de la tuberculosis han hecho grandes progresos para reducir la morbilidad y mortalidad durante el último decenio al adoptar e implantar la estrategia DOTS que recomienda a la OMS. La estrategia consiste de: 1) compromiso político con incremento sostenido del financiamiento; 2) detección de casos a través de bacteriología de alta calidad (que inicia con la valoración microscópica del esputo de pacientes con tos de más de dos o tres semanas de evolución); 3) administración de tratamientos estándar con supervisión y apoyo al paciente; 4) un sistema eficaz para el suministro de fármacos y de tratamiento, y 5) vigilancia y valoración sistemática con medición del impacto (lo que incluye la valoración de los resultados del tratamiento, p. ej., curación, tratamiento completo sin prueba bacteriológica de curación, muerte, fracaso terapéutico y registro y notificación de todo los casos en forma obligada). En el año 2006, la OMS declaró que, aunque el sistema DOTS es un componente esencial de cualquier estrategia de control, deben llevarse a cabo medidas adicionales para alcanzar la meta de control de la tuberculosis en el año 2015, dentro del marco de los objetivos de desarrollo de las Naciones Unidas para el milenio. Así, se ha promovido la nueva "Estrategia para detener la tuberculosis": 1) expansión y fortalecimiento del sistema DOTS con mecanismos que aseguren su alta calidad; 2) atender la asociación entre tuberculosis y VIH, tuberculosis resistente a múltiples fármacos y otros retos especiales; 3) contribuir al fortalecimiento del sistema de salud; 4) incluir a todo el personal sanitario; 5) facultar a las personas con tuberculosis y a sus comunidades, y 6) favorecer la investigación. Como parte del cuarto componente se han introducido en fechas recientes nuevos estándares internacionales basados en evidencia para la atención de la tuberculosis, que se dirigen al diagnóstico, tratamiento y responsabilidades de salud pública, para la adopción amplia por sociedades profesionales y médicas, instituciones académicas y todos los médicos practicantes del mundo.

LECTURAS ADICIONALES

American Thoracic Society, Centers for Disease Control and Prevention: Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. Am J Respir Crit Care Med 161:S221, 2000

American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America, Centers for Disease Control and Prevention: Treatment of tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med 167:603, 2003

Centers for Disease Control and Prevention: Control of tuberculosis in the United States: Recommendations from the American Thoracic Society, CDC, and the Infectious Diseases Society of America. MMWR 54:RR1, 2005

Hopewell PC et al: International standards for tuberculosis care. Lancet Infect Dis 6:710, 2006

Pai M et al: New tools and emerging technologies for the diagnosis of tuberculosis. Part I: Latent tuberculosis. Part II: Active tuberculosis and drug resistance. Expert Rev Mol Diagn 6:413, 2006

Raviglione MC, Smith IM: XDR tuberculosis—Implications for global public health. N Engl J Med 356:656, 2007

———, Uplekar M: WHO's new Stop TB Strategy. Lancet 367:952, 2006

Reid A et al: Towards universal access to HIV prevention, treatment, care and support: The role of tuberculosis/HIV collaboration. Lancet Infect Dis 6:483, 2006

World Health Organization: Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Geneva, WHO, 2006

159 Lepra (enfermedad de Hansen)

Robert H. Gelber

La lepra, descrita por vez primera en los antiguos textos indios del siglo VI a.C., es una enfermedad infecciosa crónica no fatal debida a *Mycobacterium leprae*, cuyas manifestaciones clínicas se localizan principalmente en la piel, el sistema nervioso periférico, las vías respiratorias superiores, los ojos y los testículos. El peculiar tropismo de *M. leprae* por los nervios periféricos (desde los grandes troncos nerviosos hasta las fibras cutáneas microscópicas) y ciertos estados de reacción inmunitaria, son los principales factores causales de la morbilidad de la lepra. La tendencia de la enfermedad no tratada a producir deformidades características y la idea común de casi todas las culturas de que la enfermedad se contagia de persona a persona han marcado históricamente a la lepra con un fuerte estigma social. Hoy en día, con un diagnóstico precoz y un tratamiento antimicrobiano apropiado y eficaz, los pacientes pueden disfrutar de una vida productiva en la sociedad, y se pueden evitar gran parte de las deformidades y demás manifestaciones visibles.

ETIOLOGÍA

M. leprae es un bacilo intracelular estricto (de 0.3 a 1 µm de amplitud y 1 a 8 µm de longitud) que está confinado a seres humanos, armadillos y determinados lugares, así como musgo esfagnáceo. El microorganismo es acidorresistente, indistinguible en el examen microscópico de otras micobacterias, y en condiciones ideales es detectado en cortes de tejido mediante una tinción de Fite modificada. En fecha reciente se identificó variabilidad entre cepas de este microorganismo. *M. leprae* no produce toxinas identificadas y se ha adaptado de manera adecuada para penetrar y residir dentro de macrófagos, si bien puede vivir meses fuera del cuerpo. Los pacientes no tratados sólo albergan cerca de 1% de *M. leprae* viables. El índice morfológico (*morfologic index*, MI), que mide el número de bacilos acidorresistentes (*acid-fast bacilli*, AFB) que se tiñen intensamente en las muestras de raspado de la piel, guarda relación con esa viabilidad. El índice bacteriológico (*bacteriologic index*, BI), un parámetro que mide en progresión geométrica la densidad de *M. leprae* en la dermis, puede ser de hasta 4+ a 6+ en los pacientes no tratados, y desciende una unidad por año de tratamiento eficaz; la velocidad de ese descenso no depende de la potencia relativa del tratamiento antimicrobiano. Una elevación del índice bacteriológico o del índice morfológico debe propiciar la sospecha de una recidiva y quizá, si el paciente se está tratando, una resistencia a los fármacos, posibilidad esta última que puede confirmarse o descartarse usando al ratón como modelo.

Como resultado de la evolución reductiva, casi la mitad del genoma de *M. leprae* contiene genes no funcionales; sólo 1 605 genes codifican la síntesis de proteínas, y 1 439 genes son compartidos con *Mycobacterium tuberculosis*. En cambio, *M. tuberculosis* utiliza 91% de su genoma para codificar 4 000 proteínas. Entre los genes perdidos de *M. leprae* están los que intervienen en las vías catabólica y respiratoria; en sistemas de transporte, y en la síntesis de purina, metionina y glutamina y regulación de nitrógeno. El genoma de *M. leprae* aporta una base teórica metabólica de su existencia intracelular obligada y la dependencia que tiene de apoyos bioquímicos del hospedador, lo cual podría servir de modelo para el planteamiento de objetivos en la obtención de fármacos y, al final, una vía para cultivos. El observar la variabilidad entre las cepas de *M. leprae* aisladas ha representado una herramienta poderosa con la cual abordar de nuevo la epidemiología y patobiología del microorganismo y determinar si la recaída representa reactivación o recidiva de la infección. La pared celular del complejo de la bacteria contiene gran cantidad de glucolípidos fenólicos (*phenolic glycolipid*, PGL-1) específicos de *M. leprae*, el cual se detecta en estudios serológicos. El trisacárido singular de *M. leprae* se une a la lámina basal de las células de Schwann; esta interacción probablemente es pertinente al hecho de que *M. leprae* es la única bacteria que invade nervios periféricos.

M. leprae fue la primera bacteria que se asoció etiológicamente a una enfermedad humana, pero sigue siendo una de las pocas especies bacterianas que aún no han podido cultivarse en medios artificiales ni en cultivos de tejidos. Gracias a la multiplicación de *M. leprae* en la almohadilla plantar del ratón (aunque con dificultades y con un tiempo de duplicación de unas dos semanas) se dispone de un arma para evaluar a los antimicrobianos, para supervisar los ensayos clínicos y para seleccionar las vacunas. *M. leprae* crece preferentemente en los tejidos corporales más fríos (piel, nervios periféricos, cámara anterior del ojo, vías respiratorias superiores y testículos) y respeta las zonas más calientes (axilas, ingles, cuero cabelludo y línea media de la espalda).

EPIDEMIOLOGÍA

Demografía. La lepra es una enfermedad casi exclusiva de los países en vías de desarrollo que afecta a zonas de Asia, África, Latinoamérica y el Pacífico **(fig. 159-1)**. África tiene la mayor prevalencia, pero la mayor parte de los casos aparece en Asia. Más de 80% de los casos de todo el mundo se producen en unos pocos países: India, China, Myanmar, Indonesia, Brasil, Nigeria, Madagascar y Nepal. Dentro de las zonas endémicas, la lepra se distribuye de modo bastante irregular: hay regiones de gran prevalencia que limitan con otras donde hay pocos o ningún caso. En Brasil, la mayor parte de los casos se dan en la cuenca del Amazonas y dos estados occidentales, mientras que la lepra en México está confinada ante todo en la costa del Pacífico. A excepción de los casos importados, en Estados Unidos, Canadá y el noroeste de Europa prácticamente no hay lepra. En Estados Unidos hay unos 4 000 leprosos y cada año se declaran 100 a 200 casos nuevos, la mayor parte de ellos en California, Texas, Nueva York y Hawai, que afectan a los inmigrantes de México, sudeste asiático, las Filipinas y el Caribe. La genómica comparativa de los polimorfismos de un solo nucleótido apoya la posibilidad de que existen cuatro cepas distintas, las cuales se originaron en África oriental o Asia central. Una mutación se difundió a Europa y ulteriormente experimentó dos mutaciones diferentes que luego se difundieron a África occidental y América.

La prevalencia mundial de la lepra es difícil de evaluar, ya que muchos lugares que tienen una alta prevalencia carecen de infraestructuras médicas o sanitarias suficientes. Se calculan cifras que oscilan entre 0.6 y ocho millones de individuos afectados. La cifra menor abarca únicamente a las personas que no han terminado de cumplir la pauta quimioterapéutica, excepto a los que pueden estar lesionados física o psicológicamente por la lepra y que aún pueden recaer o presentar ciertas reacciones inmunitarias; la cifra mayor incluye a los pacientes que probablemente ya están curados y a muchos que no tienen deformidades ni incapacidades derivadas de la lepra. Si bien son debatibles las cifras sobre la prevalencia mundial de la lepra, la frecuencia de la enfermedad no está descendiendo; se estiman unos 600 000 casos nuevos cada año, 60% de los cuales se presentan en la India.

La lepra aparece junto con la pobreza y en la vida rural. No parece asociarse al SIDA, quizá por el largo periodo de incubación de esta enfermedad. La mayoría de las personas parecen gozar de inmunidad natural frente a la lepra y no

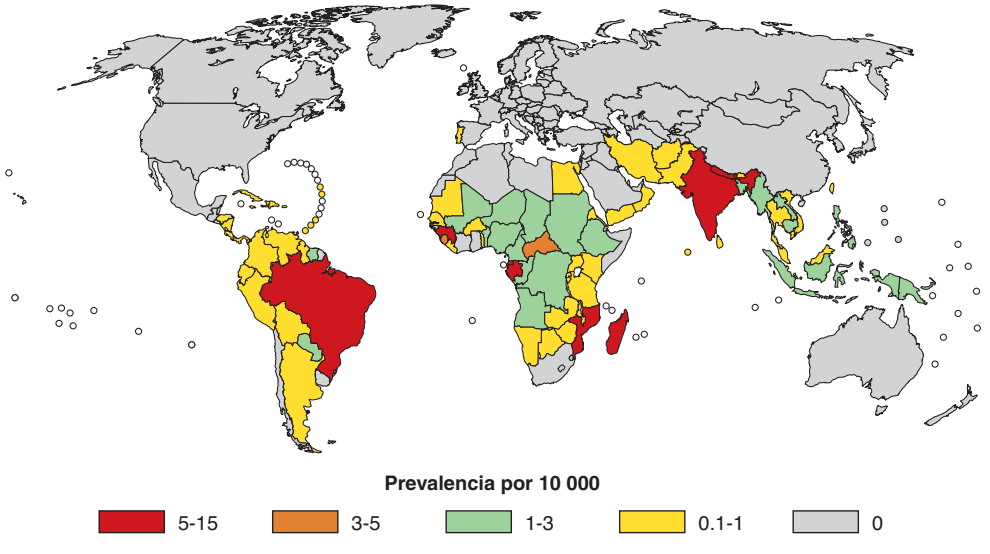

FIGURA 159-1. Prevalencia estimada de la lepra al término del milenio. Dado que los datos sobre la prevalencia de la lepra en muchos países endémicos no son fiables, es difícil evaluar la prevalencia global con alguna exactitud; sin embargo, no está disminuyendo (véase texto). *(Cortesía de Patrick J. Brennan, Ph.D., con autorización; www.cvmbs.colostate.edu/microbiology/leprosy/globalleprosy3.html.)*

CUADRO 159-1 ESPECTRO CLÍNICO, BACTERIOLÓGICO, PATOLÓGICO E INMUNOLÓGICO DE LA LEPRA

Manifestaciones	Lepra tuberculoide (TT, BT)	Lepra limítrofe (BB-BL)	Lepra lepromatosa (LL)
Lesiones cutáneas	Sólo algunas máculas o pápulas asimétricas anulares bien definidas o placas con una tendencia a bordes elevados y limpios	Intermedia entre las lesiones BT y tipo LL; placas mal definidas con un borde definido ocasional; escasas o múltiples	Nódulos y placas simétricas, con bordes mal definidos, múltiples e infiltrados o infiltración difusa; xantomatoides o de dermatofibroma; cara leonina y alopecia en cejas
Lesiones nerviosas	Lesiones cutáneas con anestesia en la etapa inicial; lesiones de nervios contiguos a veces aumentados de tamaño, los abscesos de nervio son más comunes en la BT	Lesiones cutáneas hipoestésicas o anestésicas; parálisis de focos nerviosos, en ocasiones simétricas	La hipoestesia es un signo tardío; las parálisis de nervio son variables; es común la anestesia acral, distal y simétrica
Bacilos acidorresistentes (BI[a])	0-1+	3-5+	4-6+
Linfocitos	2+	1+	0-1+
Diferenciación de macrófagos	Epitelioide	Epitelioide en BB; por lo general indiferenciada, pero puede tener cambios espumosos en BL	El cambio espumoso es la regla; puede ser indiferenciada en las lesiones incipientes
Células gigantes de Langhans	1-3+	—	—
Prueba cutánea de lepromina	+++	—	—
Prueba de transformación de linfocito	Por lo general positiva	1-10%	1-2%
Cociente de linfocitos T CD4+/CD8+ en lesiones	1.2	BB (NT); BL: 0.48	0.50
Anticuerpos PGL-1 contra *M. leprae*	60%	85%	95%

[a] Véase texto.
Abreviaturas: BB, limítrofe-media; BL, lepromatosa limítrofe; BT, tuberculoide limítrofe; TT, tuberculoide polar; LL, lepromatosa polar; BI, índice bacteriológico; NT, no probado (*not tested*); PGL-1, glucolípido fenólico 1.

presentan manifestaciones de la misma después de exponerse al contagio. La incidencia es máxima en los decenios segundo y tercero de la vida. La forma más grave, la lepra lepromatosa, es dos veces más frecuente en los varones que en las mujeres, y es raro observarla en los niños. La frecuencia de las formas polares de la lepra en diferentes países ha variado ampliamente, lo cual quizá se deba en parte a mecanismos genéticos. Algunas relaciones y vínculos con antígeno leucocítico humano (*human leukocyte antigen,* HLA) se han detectado en ambas formas polares de la lepra (véase más adelante en el presente capítulo). En India y África 90% de los casos son tuberculoides, en el sureste asiático 50% son tuberculoides y 50% lepromatosos, y en México 90% son lepromatosos. Las definiciones de los tipos de la enfermedad pueden verse en el **cuadro 159-1** y en "Espectro clínico, histológico e inmunitario", más adelante en este capítulo).

Transmisión. La vía de transmisión de la lepra sigue siendo dudosa y puede ser variada; se ha pensado que la infección por gotitas nasales, el contacto con el suelo infectado, e incluso los insectos vectores son los principales candidatos.

Los aerosoles que contienen *M. leprae* pueden provocar la infección en los ratones inmunodeprimidos, y el estornudo de un paciente lepromatoso no tratado puede contener $>10^{10}$ AFB. Además, se han encontrado anticuerpos IgA anti-*M. leprae*, así como los genes de este microorganismo [demostrables por la reacción en cadena de polimerasa (*polymerase chain reaction*, PCR)] en las fosas nasales de los individuos sin signos de lepra que residen en las zonas endémicas y en 19% de las personas contagiadas en el medio laboral por los pacientes lepromatosos.

Hay varias pruebas que apoyan el contagio de la lepra a través del suelo: 1) En las zonas endémicas, como la India, la lepra es una enfermedad rural, no de las zonas urbanas. 2) En las zonas endémicas se han detectado productos de *M. leprae* en el suelo. 3) La lepra se puede transmitir por inoculación cutánea directa (p. ej., durante un tatuaje), y las localizaciones habituales de la lepra en los niños son las nalgas y los muslos, sugiriendo que la enfermedad se puede transmitir por microinoculación desde el suelo infectado.

Los indicios sobre el contagio de la lepra por insectos vectores comprenden la demostración de que las chinches y los mosquitos próximos a una leprosería por lo general albergan *M. leprae* y que los mosquitos infectados experimentalmente pueden transmitir la infección a los ratones. Se considera que los contactos piel-piel no suelen ser una vía importante de transmisión.

En los países endémicos, aproximadamente 50% de los pacientes leprosos tiene una historia de contacto íntimo con una persona infectada (con frecuencia un familiar o una persona que convive en la misma casa) pero, por razones desconocidas, ese tipo de contagio sólo se produce en un 10% de los leprosos en los lugares no endémicos. Es más, el contacto doméstico con un caso de lepra lepromatosa lleva consigo un riesgo aproximado de adquirir la enfermedad de casi 10% en las zonas endémicas y de sólo 1% en los lugares no endémicos. El contacto con un caso de lepra tuberculoide implica un riesgo muy bajo. Los médicos y las enfermeras que tratan a los leprosos y los que asisten a estos pacientes no están expuestos a contraer la lepra.

Mycobacterium leprae causa enfermedad preferentemente en seres humanos. Sin embargo, en Texas y Lousiana 15% de los armadillos de nueve bandas están infectados, y el contacto con aquéllos ha ocasionado enfermedad en algunas personas; después de la inoculación intravenosa de *M. leprae* vivos, los armadillos mostraron infección diseminada.

ESPECTRO CLÍNICO, HISTOLÓGICO E INMUNITARIO

El periodo de incubación que precede a las manifestaciones clínicas de la enfermedad varía desde dos hasta 40 años, aunque por lo común dura de cinco a siete años. La lepra abarca un conjunto de manifestaciones clínicas que ofrecen una equivalencia anatomopatológica e inmunitaria. Sus variedades, que son la forma tuberculoide polar (TT), la tuberculoide limítrofe (*borderline tuberculoid*, BT), la forma semilimítrofe (BB, rara), la forma lepromatosa limítrofe (*borderline lepromatous*, BL) y la lepra lepromatosa polar (LL), se vinculan con una evolución con manifestaciones que primero son puramente locales y luego más generalizadas, a un volumen creciente de bacterias y a la pérdida de la inmunidad celular frente a *M. leprae* (cuadro 159-1). La diferenciación de las características dermopatológicas incluye el número de linfocitos, células gigantes y AFB, y también la naturaleza de la diferenciación de células epitelioides. El lugar que ocupa la persona dentro del espectro clínico es el elemento que rige en gran medida el pronóstico, las complicaciones, los estados reactivos y la intensidad del tratamiento antimicrobiano necesario.

Lepra tuberculoide. En el extremo menos grave del espectro patológico está la lepra tuberculoide, que incluye la enfermedad TT y BT. En términos generales, dichas formas de lepra originan síntomas limitados a la piel y nervios periféricos. Las lesiones cutáneas en la lepra tuberculoide consisten en una o pocas máculas o placas hipopigmentadas **(fig. 159-2)** perfectamente demarcadas e hipoestésicas; con bordes eritematosos o elevados y que no tienen los "elementos" normales de la piel (glándulas sudoríparas y folículos pilosos), razón por la cual la zona está seca, escamosa y anhidrótica. En términos generales, no se detectan AFB o su número es pequeño. Los individuos con la lepra tuberculoide pueden tener engrosamiento asimétrico de uno o más nervios periféricos. Por tal razón, las únicas enfermedades de seres humanos que conllevan hipertrofia de nervios periféricos son la lepra y algunas neuropatías hereditarias raras. Cualquier nervio periférico puede mostrar engrosamiento (incluidos los finos nervios interdigitales y supraclaviculares), pero los más afectados son el cubital, el retroauricular, el ciático poplíteo externo y el tibial posterior, y su ataque conlleva hipoestesia y miopatías. La lepra TT es la forma más común que se observa en la India y África, pero prácticamente no se detecta en el sudeste asiático, región en donde es frecuente la lepra tuberculoide limítrofe.

En la lepra tuberculoide, las células T desgarran el perineuro y puede haber signos de destrucción de las células de Schwann y de los axones, todo lo cual acaba en fibrosis del epineuro, con sustitución del endoneuro por granulomas epitelioides y, en ocasiones, en necrosis caseosa. Esta invasión y destrucción de los nervios de la dermis por las células T es patognomónica de la lepra.

FIGURA 159-2. Lepra tuberculoide (TT): una mácula anestésica bien definida, hipopigmentada con anhidrosis y un margen granuloso elevado (*cabeza de flecha*).

Los linfocitos circulantes de pacientes con lepra tuberculoide fácilmente reconocen *M. leprae* y sus proteínas componentes, los pacientes tienen pruebas cutáneas para la lepromina que son positivas (véase más adelante en este capítulo "Diagnóstico") y, en virtud de una distribución de citocina tipo 1 en los tejidos tuberculoides, la activación potente de los linfocitos T y de los macrófagos produce una infección circunscrita. En los tejidos de la lepra tuberculoide predominan en una proporción 2:1 los linfocitos T CD4+ ayudadores sobre los CD8+. En los tejidos con lesiones tuberculoides abunda el mRNA de la familia T_H1 de las citocinas proinflamatorias: interleucina (IL) 2, interferón gamma (IFN-γ), e IL-12; en cambio, escasea el mRNA de las IL-4, IL-5 e interleucina 10.

Lepra lepromatosa. El cuadro inicial de esta forma de lepra incluye la distribución simétrica de nódulos cutáneos (fig. 159-3), placas elevadas o infiltración dérmica difusa, que si ocurre en el rostro origina la cara leonina. Entre las manifestaciones tardías están la pérdida de las cejas (al principio solamente los bordes laterales) y las pestañas, lóbulos péndulos de la oreja, y piel seca y escamosa, particularmente en los pies. En la lepra LL abundan los bacilos en la piel (llegan a ser de hasta 10^9/g), donde a menudo están en grandes cúmulos (*globos*) y en los nervios periféricos, en los que al principio invaden las células de Schwann, de lo cual surge una mielinización degenerativa "espumosa" y degeneración axónica, y más tarde de tipo walleriano. Además, abundan los bacilos en la sangre circulante y en todos los órganos y sistemas, excepto en los pulmones y el sistema nervioso central. No obstante, los individuos no tienen fiebre ni manifestaciones de disfunciones graves de órganos y sistemas. Hay una forma de lepra lepromatosa, denominada *lepromatosis difusa*, que se observa casi exclusivamente en el oeste de México y el Caribe, y que cursa sin lesiones visibles en la piel, pero con una evidente infiltración y engrosamiento difuso de la dermis. En la lepra lepromatosa, la lesión que produce engrosamiento de los nervios tiende a la simetría a causa de una verdadera invasión por los bacilos; son lesiones más graduales pero acaban siendo más extensas que las de la lepra tuberculoide. En los pacientes de lepra LL, la neuropatía periférica es distal y simétrica, y tiende a producir un engrosamiento simétrico de los troncos nerviosos. También puede haber síntomas y signos secundarios a la afección de las vías respiratorias superiores, de la cámara anterior del ojo y de los testículos.

FIGURA 159-3. Lepra lepromatosa (LL): lesiones nodulares avanzadas.

En los pacientes con LL sin tratar, los linfocitos por lo común no reconocen a *M. leprae* ni a sus proteínas, y las pruebas cutáneas de la lepromina son negativas (véase "Diagnóstico", más adelante en el presente capítulo). Esta pérdida de la inmunidad celular, con su función protectora, parece ser específica de los antígenos de *M. leprae*, ya que los pacientes no suelen ser vulnerables a las infecciones oportunistas, al cáncer, ni al SIDA, y conservan la hipersensibilidad retardada frente a *Candida*, *Trichophyton*, parotiditis, toxoide tetánico, e incluso frente al derivado proteínico purificado de la tuberculina. A veces, la anergia específica para *M. leprae* es reversible cuando se administra una quimioterapia eficaz. En los tejidos con LL, los linfocitos T CD8+ y CD4+ se encuentran en una proporción 2:1. En los tejidos con lepra LL se detecta un perfil de citocinas de T_H2, que es rico en el mRNA de las IL-4, IL-5 e IL-10, y pobre en el de IL-2, IFN-γ e IL-12. Al parecer, las citocinas actúan en la lepra mediando una respuesta hística protectora, ya que al inyectar IFN-γ o IL-2 en las lesiones lepromatosas desaparecen los AFB y se observa una transformación histológica de las lesiones hacia la forma tuberculoide. Los macrófagos de los pacientes con lepra lepromatosa parecen estar funcionalmente íntegros; los monocitos circulantes conservan su función microbicida y su reactividad normal al interferón gamma.

Estados reactivos. Las reacciones leprosas abarcan varios cuadros inflamatorios, por lo común mediados por mecanismos inmunitarios y que originan una considerable morbilidad. Algunas de estas reacciones anteceden al diagnóstico y la instauración del tratamiento antimicrobiano eficaz; de hecho, a estas reacciones se debe que el paciente busque atención médica y se le establezca el diagnóstico. Se presentan otras reacciones después del inicio de la quimioterapia apropiada y harán que los enfermos perciban que se está agravando su lepra y que pierdan la confianza en el tratamiento estándar. Sólo si el médico advierte a los pacientes leprosos sobre la posibilidad de estas reacciones y describe sus manifestaciones podrá tratarles sin perder credibilidad.

REACCIONES LEPRÓTICAS TIPO 1 (REACCIONES DE REDUCCIÓN Y DE REVERSIÓN). Las reacciones lepróticas tipo 1 ocurren en casi la mitad de los pacientes con formas limítrofes de lepra pero no en aquellos con enfermedad lepromatosa pura. Las reacciones se caracterizan porque en el seno de las máculas, las pápulas y las placas preexistentes aparecen los signos clásicos de la inflamación, acompañándose en ocasiones por nuevas lesiones cutáneas de neuritis y, con menos frecuencia, por fiebre, que suele ser ligera. El tronco nervioso que más veces se afecta en estos casos es el nervio cubital a nivel del codo, que puede ser doloroso y muy sensible al contacto o la presión. Si un paciente con los nervios afectados no es tratado inmediatamente con glucocorticoides (véase más adelante en el presente capítulo), puede quedar con una lesión nerviosa irreversible en 24 h. La manifestación más espectacular es el pie péndulo que se produce por la lesión del nervio peroneal.

Cuando las reacciones leprosas de tipo 1 aparecen antes de emprender el tratamiento se denominan *reacciones de degradación*, y el proceso desde el punto de vista histológico se aproxima más a la forma lepromatosa; en cambio, cuando esas reacciones aparecen después de emprender el tratamiento antimicrobiano apropiado se denominan *reacciones de inversión*, y el proceso se acerca más a la forma tuberculoide. Es frecuente que las reacciones de inversión aparezcan en los primeros meses o años tras el comienzo del tratamiento, pero también pueden hacerlo varios años después.

El cambio microscópico más característico de las lesiones leprosas de tipo 1 es el edema, que se diagnostica principalmente por el cuadro clínico. Las reacciones de inversión se identifican por un perfil de citocinas de tipo T_H1, junto con la afluencia de células CD4+ ayudadoras y de niveles altos de IFN-γ y de IL-2. Además, las reacciones de tipo 1 contienen gran número de células T portadoras de receptores γ/δ, un dato que es exclusivo de la lepra.

REACCIONES LEPRÓTICAS TIPO 2: ERITEMA NODULAR LEPROSO. El eritema nodular leproso (*erythema nodosum leprosum*, ENL) (fig. 159-4) ocurre exclusiva-

FIGURA 159-4. Lesiones cutáneas moderadamente grandes de eritema nodular leproso (ENL), algunas con formación de pústulas y ulceración.

mente en pacientes cercanos al extremo lepromatoso de la gama de trastornos que constituyen la lepra (BL-LL), afectando a casi 50% de este grupo. El ENL puede manifestarse antes del diagnóstico y de emprender el tratamiento de la lepra (permitiendo a veces sospechar el diagnóstico de la enfermedad), pero en 90% de los casos aparece al iniciar la quimioterapia específica, por lo general en los dos primeros años. Los signos más frecuentes del ENL son brotes de pápulas eritematosas y dolorosas que desaparecen espontáneamente en pocos días o semanas pero que pueden recidivar; malestar general y fiebre, que puede ser intensa. Sin embargo, también suelan aparecer otros síntomas, como neuritis, adenitis, uveítis, orquitis y glomerulonefritis, y a veces hay anemia, leucocitosis y alteraciones de las pruebas funcionales hepáticas, con elevación especial de las concentraciones de las aminotransferasas. Cada paciente puede tener un solo brote de ENL, o bien manifestaciones recidivantes crónicas de éste. Los brotes pueden ser leves, o graves y generalizados; en raras ocasiones el ENL provoca la muerte.

En la biopsia cutánea de las pápulas del ENL se encuentran signos de vasculitis o de paniculitis, a veces con abundantes linfocitos, pero también es característica la presencia de leucocitos polimorfonucleares.

Se ha comprobado que en el ENL existen concentraciones circulantes elevadas del factor de necrosis tumoral (*tumor necrosis factor*, TNF) que, por tanto, puede desempeñar una función esencial en la biopatología de este proceso. Se supone que el ENL se produce por el depósito de complejos inmunitarios (inmunocomplejos), dado su perfil de citocinas T_H2 y las grandes concentraciones de IL-6 e IL-8. Sin embargo, se sospecha que pueden existir otros mecanismos, porque el tejido del ENL contiene antígeno del grupo HLA-DR de las células epidérmicas (que está considerado como un marcador de las reacciones de hipersensibilidad retardada) y unos niveles altos de IL-2 y de IFN-γ, como suelen observarse en la forma lepromatosa polar.

FENÓMENO DE LUCIO. Esta rara reacción se observa exclusivamente en los pacientes del Caribe y de México que padecen la forma lepromatosa denominada lepromatosis difusa, en particular si no están tratados. Los pacientes afectados por esta reacción presentan brotes repetidos de grandes lesiones ulcerosas de bordes muy bien delimitados, situados particularmente en los miembros inferiores, pero que pueden generalizarse, en cuyo caso es frecuente que causen la muerte debido a las infecciones secundarias y de la bacteriemia séptica subsiguiente. Histológicamente, las lesiones se caracterizan por necrosis isquémica de la epidermis y la dermis superficial, con intensa parasitación por AFB de las células endoteliales, y por una proliferación endotelial con formación de trombos en los vasos más gruesos de la capa más profunda de la dermis. Probablemente, la reacción de Lucio, lo mismo que el ENL, depende de la formación de inmunocomplejos.

Complicaciones • ***EN LOS MIEMBROS.*** Las complicaciones que aparecen en los miembros de los pacientes leprosos son secundarias principalmente a la neuropatía causante de los trastornos sensorimotores. La hipoestesia/anestesia afecta al tacto discriminatorio, al dolor y a los receptores del calor, pero en general respeta la sensibilidad vibratoria y postural. El nervio más afectado es el cubital, cuya lesión produce retracción (en garra) de los dedos cuarto y quinto con atrofia de los músculos interóseos de la mano afectada y pérdida de la sensibilidad en esos territorios. En la lepra, la lesión del nervio mediano dificulta el movimiento de oposición del pulgar y el agarre o prensión de la mano, mientras que la afección del nervio radial, aunque es rara en la lepra, produce caída de la muñeca. Un intercambio de tendones a veces permite recuperar la función de la mano, pero esta intervención no debe realizarse hasta seis meses después de comenzar el tratamiento antimicrobiano y que hayan finalizado los episodios de neuritis aguda.

Las úlceras en las plantas, particularmente a nivel de las cabezas de los metatarsianos, son quizá la complicación más frecuente de la neuropatía leprosa. El tratamiento obliga a desbridamiento cuidadoso; administración de antibióticos apropiados; evitar el apoyo del peso corporal hasta que curen las úlceras, y después emprender progresivamente la ambulación, así como el uso de calzado especial para evitar las recidivas.

El pie péndulo que resulta de parálisis del nervio ciático poplíteo externo debe tratarse con una ortesis no metálica simple dentro del zapato, o corrección quirúrgica por transferencia de tendones. A pesar de ser una entidad poco común, la articulación de Charcot y en particular la de pies y tobillos, puede ser consecuencia de la lepra.

La pérdida de la punta de los dedos en la lepra es consecuencia de la insensibilidad, los traumatismos, las infecciones secundarias y, en los pacientes lepromatosos, de un proceso osteolítico mal conocido y a veces intenso. En los últimos tiempos ha disminuido bastante la frecuencia y gravedad de las amputaciones de los dedos gracias a una protección eficaz de los miembros en los desplazamientos y el trabajo, y a la instauración precoz del tratamiento de la lepra.

LA NARIZ. En la lepra lepromatosa, la invasión de la mucosa nasal por los bacilos puede producir congestión nasal crónica y epistaxis. Las gotas nasales de solución salina pueden aliviar estos síntomas. Además, la lepra LL no tratada durante mucho tiempo es capaz de destruir el cartílago nasal con la consiguiente deformidad de la nariz (en silla de montar) o con anosmia (más frecuente en la época preantibiótica que ahora). Las intervenciones de reconstrucción de la nariz pueden aliviar estos importantes defectos estéticos.

EL OJO. Debido a la parálisis de los pares craneales, la lepra puede producir lagoftalmía e insensibilidad corneal que pueden complicarse con infecciones y traumatismos secundarios, y (si no se tratan) con la aparición de úlceras y opacidades corneales. Los pacientes pueden protegerse de estas consecuencias con colirios durante el día y con pomadas por la noche. Además, en la lepra LL, la cámara anterior del ojo está invadida de bacilos, y el ENL puede causar una uveítis con las consiguientes cataratas y glaucoma. De ahí que la lepra sea una causa importante de ceguera en los países en vías de desarrollo. El examen de los pacientes con la lámpara de hendidura suele descubrir una imagen de "córnea en rosario", que está integrada por globos de *M. leprae*.

TESTÍCULOS. *M. leprae* invade los testículos, mientras que el ENL puede producir orquitis. Por eso, los varones con lepra lepromatosa suelen tener trastornos importantes de la función testicular, acompañados de elevación de las hormonas luteinizante y foliculoestimulante, disminución de la testosterona, y aspermia o hipospermia en 85% de los pacientes con LL, pero sólo en 25% de los casos con BL. Los pacientes con LL pueden acabar padeciendo impotencia y esterilidad. La impotencia a veces responde al tratamiento sustitutivo con testosterona.

AMILOIDOSIS. La amiloidosis secundaria es una complicación de la lepra LL y del ENL que en la época de los antibióticos se observa con escasa frecuencia. Esta complicación puede causar alteraciones de la función hepática y, en particular, de la función renal.

ABSCESOS DE LOS NERVIOS. Los pacientes con distintas formas de la lepra, pero ante todo los que padecen la forma BT, pueden presentar abscesos de los nervios (en particular del cubital) junto con un aspecto celulítico de la piel adyacente. En esos casos, el nervio afectado está hinchado y es sumamente doloroso. Los glucocorticoides pueden reducir los signos inflamatorios, pero se necesita una descompresión quirúrgica rápida para evitar las secuelas irreversibles.

DIAGNÓSTICO

La lepra se manifiesta principalmente por lesiones cutáneas y por una histología característica de la piel. Por tanto, la enfermedad debe sospecharse cuando un paciente que habita en una zona endémica presenta lesiones cutáneas sugestivas o una neuropatía periférica; el diagnóstico se debe confirmar histológicamente. En la lepra tuberculoide hay que someter a biopsia las zonas lesionadas (de preferencia su borde de avance) porque en la piel de aspecto normal no se encuentran datos histológicos anormales. En la lepra lepromato-

sa, los mejores sitios para hacer biopsia son los nódulos, las placas y las zonas induradas, pero el examen histológico de la piel macroscópicamente normal también suele tener valor diagnóstico. La lepra lepromatosa se vincula con hiperglobulinemia difusa, que puede dar lugar a unas pruebas serológicas falsamente positivas (p. ej., batería de pruebas para la investigación de enfermedades venéreas [*Venereal Disease Research Laboratory*, VDRL], RA, anticuerpos antinucleares [ANA]) y provocar por tanto errores diagnósticos. En ocasiones, las lesiones tuberculoides puede que: 1) sean atípicas, 2) no sean hipoestésicas y 3) no contengan granulomas sino sólo unos infiltrados linfocíticos inespecíficos. En esos casos se considera que dos de las tres características citadas son suficientes para establecer el diagnóstico. Es preferible diagnosticar de lepra a un paciente sin esta enfermedad, que dejar sin tratar a un paciente leproso.

En un 95% de los pacientes con lepra lepromatosa no tratada se encuentran anticuerpos IgM contra el PGL-1; los títulos disminuyen cuando se aplica un tratamiento eficaz. Ahora bien, en la lepra tuberculoide, la forma que más dudas diagnósticas plantea dada la ausencia de AFB, sólo un 60% de los pacientes tiene un título importante de anticuerpos anti-PGL-1; es más, en las zonas de lepra endémica, los individuos expuestos a ese riesgo pero sin lepra clínica pueden tener anticuerpos contra el PGL-1. Por eso, la serología del PGL-1 tiene poco valor diagnóstico en la lepra tuberculoide. Para obtener una prueba cutánea se han utilizado como antígeno *M. leprae* muertos por el calor (lepromina). En general, los pacientes con lepra tuberculoide reaccionan a la lepromina pero también se obtiene una reacción positiva en las personas sin lepra, y es negativa en los pacientes con lepra lepromatosa; por consiguiente, no tiene mucho valor diagnóstico. Por desgracia, aunque la PCR de la piel para detectar a *M. leprae* es positiva en las formas LL y BL de la lepra, resulta negativa en un 50% de los casos de lepra tuberculoide, y tampoco es de mucha ayuda diagnóstica.

En el diagnóstico diferencial de lesiones que semejan a la lepra se considera: sarcoidosis, leishmaniosis, lupus vulgar, dermatofibroma, histiocitoma, linfoma, sífilis, frambesia, granuloma anular y otros trastornos diversos que producen hipopigmentación (notablemente pitiriosis alba, tiña y vitíligo). La sarcoidosis puede producir inflamación perineural, pero la formación de verdaderos granulomas en los nervios de la dermis es patognomónica de la lepra. En la lepra lepromatosa, las muestras del esputo pueden estar repletas de AFB, un dato que puede ser atribuido erróneamente a una tuberculosis pulmonar.

Rx LEPRA

TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO. Fármacos activos. Los fármacos de uso consagrado en el tratamiento de la lepra son la dapsona (50 a 100 mg/día), la clofazimina (50 a 100 mg/día, 100 mg tres veces por semana o 300 mg al mes) y la rifampicina (600 mg/día o mensuales). Sólo la rifampicina es bactericida. Las sulfonas (antagonistas de los folatos), la más antigua de las cuales es la dapsona, fueron los primeros antimicrobianos que mostraron eficacia frente a la lepra y siguen siendo el pilar del tratamiento. Cuando se administran sulfonas, las lesiones cutáneas desaparecen y disminuye el número de bacilos viables de la piel. Aunque su acción es principalmente bacteriostática, la monoterapia con dapsona sólo produce un 2.5% de recidivas originadas por resistencia; después de 18 o más años de tratamiento e interrupción subsiguiente, únicamente se observan recidivas en otro 10% de pacientes, en los que aparecen nuevos nódulos "histioides", brillantes y por lo común asintomáticos. La dapsona es en general inocua y barata. Las personas con déficit de deshidrogenasa de glucosa-6-fosfato que se tratan con dapsona pueden sufrir un cuadro de hemólisis grave, y quienes no tienen ese déficit también muestran una supervivencia abreviada de los eritrocitos y un descenso de la hemoglobina de 1 g/100 ml por término medio. En ocasiones, el empleo de la dapsona está limitado por la aparición de dermatitis alérgica y, con menor frecuencia, por el síndrome de las sulfonas (que consiste en fiebre alta, anemia, dermatitis exfoliativa y un cuadro hemático del tipo de la mononucleosis). Conviene recordar que la rifampicina induce a las enzimas microsómicas, lo cual obliga a aumentar la dosis de ciertos medicamentos, como los glucocorticoides y los anovulatorios orales. A menudo, la clofazimina produce una coloración roja oscura de la piel que resulta estéticamente inaceptable para los pacientes leprosos de piel clara, porque al colorearse en particular las zonas cutáneas que tienen lesiones, el proceso se manifiesta claramente a los ojos de los demás miembros de la comunidad.

Otros antimicrobianos activos contra *M. leprae* en los animales y en las dosis que por lo común se utilizan en los ensayos clínicos, son la etionamida/protionamida; los aminoglucósidos estreptomicina, kanamicina y amikacina (pero no la gentamicina ni la tobramicina); la minociclina; la claritromicina, y algunas fluoroquinolonas, en particular la ofloxacina. Después de la rifampicina, los fármacos más bactericidas contra *M. leprae* parecen ser la minociclina, la claritromicina y la ofloxacina, pero estos medicamentos no se han usado ampliamente en las campañas contra la lepra. En fecha más reciente se ha advertido que la rifapentina y la moxifloxacina han sido especialmente potentes contra *M. leprae*. En ensayos clínicos preliminares, la moxifloxacina sólo ha sido igualada en potencia por la rifampicina.

Elección de la pauta terapéutica. Es necesario individualizar el tratamiento antimicrobiano de la lepra basándose en la forma anatomoclínica de la enfermedad. La lepra tuberculoide, que origina un escaso número de bacterias y con una respuesta defensiva de la inmunidad celular, es la forma más fácil de tratar y puede curarse con seguridad con un ciclo de quimioterapia de duración limitada. En cambio, la lepra lepromatosa, que puede tener un volumen de bacilos mucho mayor que cualquier otra enfermedad bacteriana humana y en la que no existe un repertorio de células T defensivas, exige un tratamiento quimioterapéutico prolongado o incluso de por vida. Por eso es importante identificar con todo cuidado las distintas formas de la lepra antes de emprender tratamiento alguno.

En los países desarrollados hay poca experiencia sobre la clasificación clínica de la lepra, pero afortunadamente se cuenta con los recursos necesarios para la biopsia cutánea, el examen microscópico y la interpretación anatomopatológica. Los países en vías de desarrollo tienen más experiencia clínica, aunque ahora puede estar disminuyendo desde que la asistencia a los leprosos se ha incorporado a los servicios generales de salud. Además, suele haber restricciones para acceder a los servicios de histopatología dermatológica. En esos casos, los frotis cutáneos pueden resultar útiles, aunque en muchos sitios no hay facilidades para su preparación e interpretación. La Organización Mundial de la Salud (OMS) no recomienda ya el examen de frotis de material cutáneo, que en muchos casos se ha sustituido por el simple recuento de las lesiones; esto, junto con la ausencia de anormalidades histológicas, pudiera afectar de manera negativa las decisiones en cuanto a la quimioterapia, incrementar la posibilidad de algunas reacciones y empeorar el pronóstico definitivo.

Aunque la pauta terapéutica contra la lepra esté bien meditada puede causar desconcierto debido a varias razones:

1. Aun sin tratamiento, la lepra TT puede curarse espontáneamente, y la monoterapia prolongada con dapsona (incluso en la lepra LL) por lo general consigue la curación en 80% de los casos.
2. En la forma tuberculoide no suelen encontrarse bacilos en la piel antes del tratamiento, por lo cual no existe un parámetro objetivo del éxito terapéutico. Además, aunque el tratamiento sea suficiente, las lesiones de la lepra TT y, en particular de la lepra BT, no se resuelven o lo hacen de manera incompleta, a la vez que las recidivas pueden ser difíciles de distinguir de las reacciones leprosas tardías de tipo 1.
3. En los pacientes con LL suelen persistir *M. leprae* viables después de un tratamiento intensivo y prolongado; se ignora la razón de la tendencia de estos microorganismos a provocar recidivas clínicas. Como la recidiva de los pacientes de LL después de interrumpir las pautas basadas en la rifampicina suelen tardar en aparecer siete a 10 años, se necesita un seguimiento muy prolongado para evaluar el resultado clínico obtenido a la larga.
4. La resistencia primaria a la dapsona es sumamente rara y por lo general se aconseja un tratamiento con varios fármacos (al menos en la lepra lepromatosa), pero hay pocos datos apoyados en los animales de experimentación y en los ensayos clínicos que ayuden a elegir la combinación más idónea de fármacos antimicrobianos para tratar la lepra, la mejor pauta de dosificación, y la duración óptima del tratamiento.

En 1982, la Organización Mundial de la Salud (OMS) aconsejó unas pautas de "quimioterapia para las campañas de lucha contra la lepra". Estas recomendaciones se hicieron después de demostrarse el éxito relativo de la monoterapia prolongada con dapsona y en un ambiente de inquietud por la posible resistencia al medicamento. Otros aspectos que complicaron el problema fueron la escasez de recursos para curar la lepra en las mismas zonas donde la enfermedad es más prevalente, así como la insatisfacción y el desánimo que sentían los pacientes y los gestores de las campañas cuando anteriormente se les había exigido un tratamiento que para muchos leprosos debía durar toda la vida. Por vez primera, la OMS trazó las líneas de un tratamiento de duración restringida para todas las formas de lepra, y dado el costo prohibitivo de la administración diaria de rifampicina en los países en vías de desarrollo, se aconsejó una dosis mensual dentro de una pauta terapéutica de varios medicamentos combinados.

En los años posteriores se han aplicado ampliamente estas recomendaciones de la OMS, al tiempo que se ha abreviado progresivamente la duración necesaria del tratamiento, ante todo el de la lepra lepromatosa. La OMS distingue con fines terapéuticos a los pacientes *paucibacilares* y *multibacilares*. Al principio, los pacientes sin AFB demostrables en la dermis se asignaron al grupo paucibacilar, y los que tenían AFB se consideraron multibacilares. Hoy en día, ante la inseguridad de poder realizar todos los frotis cutáneos sobre el terreno, los pacientes se clasifican como multibacilares si tienen seis o más lesiones cutáneas, y como paucibacilares si tienen menos de cinco lesiones cutáneas. La OMS aconseja que los adultos paucibacilares se traten con 100 mg/día de dapsona y con 600 mg de rifampicina mensuales (bajo supervisión) durante seis meses **(cuadro 159-2)**. En individuos con la lepra oligobacilar y lesión única, otra opción que recomienda la OMS consiste en administrar una sola dosis de rifampicina (600 mg), ofloxacina (400 mg) y minociclina (100 mg). Los adultos multibacilares deben tratarse con 100 mg de dapsona más 50 mg de clofazimina diarios (sin supervisión), y con 600 mg de rifampicina más 300 mg de clofazimina mensuales (con supervisión). Al principio, la OMS recomendaba que los pacientes lepromatosos se trataran durante dos años o hasta que los frotis fueran negativos (por lo general unos cinco años); pero después,

CUADRO 159-2 PAUTAS ANTIMICROBIANAS RECOMENDADAS PARA EL TRATAMIENTO DE LA LEPRA DE LOS ADULTOS

Forma de lepra	Pauta más intensiva	Pauta aconsejada por la OMS (1982)
Tuberculoide (paucibacilar)	Dapsona (100 mg/día) durante cinco años	Dapsona (100 mg/día, sin supervisión) *más* rifampicina (600 mg/mes, con supervisión), durante seis meses
Lepromatosa (multibacilar)	Rifampicina (600 mg/día) durante tres años *más* dapsona (100 mg/día) por tiempo indefinido	Dapsona (100 mg/día) *más* clofazimina (50 mg/día), sin supervisión; *y* rifampicina (600 mg) *más* clofazimina (300 mg) mensuales (con supervisión) durante uno a dos años

Nota: véanse en el texto los comentarios y la comparación entre las recomendaciones de la OMS y la pauta más intensiva, así como un régimen alternativo de la OMS para lepra paucibacilar con una sola lesión.

y dado el curso favorable de la campaña, la duración del tratamiento se redujo a un año, cambio que, sin embargo, sigue siendo motivo de polémica dada la ausencia de ensayos clínicos.

Algunos factores han llevado a varias autoridades a cuestionar las recomendaciones de la OMS y a inclinarse por una estrategia más intensiva. Entre esos factores destacan (en el caso de enfermos "multibacilares") un alto índice de recidivas en tres sitios (que alcanzan 20 a 40% en un sitio, una cifra directamente relacionada con la cantidad inicial de bacterias) y, en el caso de sujetos con la forma oligobacilar, actividad lesional demostrable durante años en la mitad completa de los enfermos, una vez terminado el tratamiento. La estrategia más intensiva (cuadro 159-2) señala que debe tratarse la lepra tuberculoide con dapsona (100 mg/día) durante cinco años, y la lepromatosa, con rifampicina (600 mg/día) durante tres años y con dapsona (100 mg/día) durante toda la vida.

Cuando el tratamiento antimicrobiano resulta eficaz, no vuelve a aparecer ninguna lesión cutánea nueva y desaparecen los signos y los síntomas de la neuropatía periférica. Los nódulos y las placas de la lepra lepromatosa se aplanan visiblemente en uno o dos meses y desaparecen en uno o unos pocos años, mientras que las lesiones cutáneas tuberculoides pueden desaparecer, mejorar, o persistir con cambios apenas perceptibles. La neuropatía periférica de la lepra puede mejorar algo en los primeros meses del tratamiento, pero pocas veces lo hace de manera relevante.

TRATAMIENTO DE LAS REACCIONES. Tipo 1. Las reacciones de tipo 1 de la lepra se tratan mejor con glucocorticoides como prednisona, en dosis iniciales de 40 a 60 mg/día. Al ceder la inflamación es posible disminuir poco a poco la dosis de dicho fármaco, pero la corticoterapia debe continuarse durante un mínimo de tres meses, porque de otra manera surgen recidivas. Ante los muchos efectos tóxicos de la corticoterapia duradera, las indicaciones para emprenderla se limitan estrictamente a las lesiones cuya inflamación intensa conlleva el peligro de úlceras; lesiones en sitios estéticamente importantes, como la cara, y casos en que existe neuritis. Es necesario tolerar las reacciones leves o moderadas de la lepra que no satisfacen tales criterios, y no emprender la glucocorticoterapia. La talidomida es ineficaz contra las reacciones de tipo 1; la clofazimina (200 a 300 mg/día) genera beneficios cuestionables pero, como sea, no tiene la misma eficacia que los glucocorticoides.

Tipo 2. El tratamiento de ENL debe individualizarse. Si el trastorno es leve (sin fiebre ni ataque de otros órganos, y en que ocasionalmente surgen brotes de sólo unas cuantas pápulas en la piel), puede tratarse nada más con antipiréticos. Sin embargo, en caso de que surjan muchas lesiones de la piel, fiebre, malestar general y ataque de otros tejidos, suelen ser eficaces los ciclos breves (una a dos semanas) a base de glucocorticoides (al principio 40 a 60 mg/día). Con tratamiento o sin él las pápulas inflamadas individuales persisten por más de una semana. Los buenos resultados del tratamiento se definen por la interrupción en la formación y evolución de las lesiones de la piel y la desaparición de otros signos y síntomas de índole general. Si a pesar de dos ciclos de corticoterapia el ENL da indicios de reaparecer y persistir, habrá que emprender el uso de talidomida (100 a 300 mg por la noche) en una dosis que dependerá de la intensidad inicial de la reacción. Incluso una sola dosis de talidomida administrada al principio del embarazo puede ocasionar graves defectos congénitos, incluida la focomelia, razón por la cual el empleo de dicho fármaco en Estados Unidos para tratar a mujeres en edad reproductiva está estrictamente regulado y obliga a contar con un consentimiento informado, pruebas previas para detectar embarazo y el mantenimiento de medidas estrictas de control natal. No se conocen en detalle los mecanismos del impresionante efecto que ejerce la talidomida contra ENL, pero la eficacia de este medicamento quizá pueda atribuirse a que disminuye los niveles de TNF y la síntesis de IgM y retarda la migración de polimorfonucleares. Una vez controlada la reacción, dosis menores de talidomida (50 a 200 mg por la noche) son eficaces para evitar recidivas de ENL. La clofazimina en dosis altas (300 mg por la noche) ha tenido alguna eficacia contra ENL, pero su empleo permite sólo una disminución pequeña en la dosis de glucocorticoides necesaria para controlar el eritema nudoso causado por la lepra.

Fenómeno de Lucio. Los glucocorticoides y la talidomida no son eficaces contra dicho síndrome. Conviene el cuidado óptimo de las heridas y el tratamiento contra la bacteriemia. Las úlceras tienden a volverse crónicas y cicatrizan con enorme lentitud. En casos graves ha sido útil la exanguinotransfusión.

PROFILAXIS Y LUCHA CONTRA LA LEPRA

Se ha comprobado que la vacunación al nacer con el bacilo de Calmette-Guérin (BCG) confiere una protección variable frente a la lepra que oscila entre un 80% de eficacia y una ineficacia total. Si se añaden *M. leprae* muertos por el calor a la BCG no aumenta la eficacia de esta vacuna. Como las micobacterias completas contienen gran cantidad de lípidos y carbohidratos que, según se ha comprobado *in vitro*, deprimen la función inmunitaria de los linfocitos y los macrófagos, es posible que las proteínas de *M. leprae* sean mejores que las vacunas. Los datos que se han obtenido en un modelo de ratones apoyan esta posibilidad.

La quimioprofilaxis con dapsona puede disminuir el número de casos de lepra tuberculoide, pero no de lepra lepromatosa, por lo cual tampoco se recomienda su uso ni siquiera para los contagios domésticos. Como el contagio de la lepra parece que exige un contacto doméstico íntimo y prolongado, no es necesario que los pacientes con lepra sean hospitalizados.

En 1992, la Organización Mundial de la Salud, con base en sus propias recomendaciones terapéuticas, emprendió una campaña decisiva para eliminar la lepra como problema de salud pública para el año 2000 y, como objetivo, se planteó la existencia de menos de un caso por 10 000 personas. Esa campaña movilizó e impulsó a organizaciones no gubernamentales y servicios sanitarios nacionales, para combatir la lepra con múltiples fármacos y desechar registros obsoletos; en este sentido se obtuvieron resultados extraordinarios, ya que más de seis millones de pacientes completaron el tratamiento. Sin embargo, no se alcanzó el objetivo de eliminar del todo la enfermedad. De hecho, el éxito de la campaña de la OMS para disminuir el número de casos en el mundo se ha atribuido en gran medida a la redefinición de lo que constituye un caso de lepra. En épocas pasadas el cálculo se basaba en la prevalencia de la enfermedad, mientras que ahora el recuento de casos se circunscribe a los pacientes que no han sido tratados con fármacos múltiples. En cada uno de los 23 países con el mayor número de casos de lepra, la incidencia anual de la enfermedad estable en realidad va en aumento. Además, una vez terminado el tratamiento, cuando se considera que el paciente ya no representa un "caso", 50% de ellos siguen teniendo actividad de la enfermedad durante años; las tasas de recidiva (por lo menos en lo que toca a pacientes multibacilares) son inaceptablemente altas; siguen surgiendo en forma irrestricta discapacidades y deformidades y subsiste el estigma social que impone la enfermedad.

En gran parte del siglo XX, algunas organizaciones no gubernamentales, en particular misioneros cristianos, proporcionaron infraestructura médica para atender y tratar a los leprosos (lo que suscitó la envidia de otras organizaciones en países en desarrollo con diferentes prioridades clínicas). Una vez que el público percibió que era factible la erradicación casi total de la lepra, los recursos para la atención de los enfermos se recanalizaron con gran rapidez, al grado extremo que la responsabilidad del cuidado se delegó a servicios de salud nacionales inexistentes o sobrecargados, y a profesionales asistenciales sin los medios ni las capacidades necesarias para diagnosticar y clasificar la enfermedad y emprender medidas especializadas (en particular en casos de neuritis reactiva). Es por tales motivos no se han cumplido los prerrequisitos para lograr resultados positivos, situación que quizá persistirá por largo tiempo.

LECTURAS ADICIONALES

Cole ST et al: Massive gene decay in the leprosy bacillus. Nature 409:1007, 2001

Gelber RH: The chemotherapy of leprosy: Lessons learned, some forgotten, current status and future prospects. Malaysian Journal of Dermatology 18:10, 2005

——— et al: The relapse rate in MB leprosy patients treated with 2- years of WHO-MDT is not low. Int J Lepr Other Mycobact Dis 72:493, 2004

Lockwood D: Leprosy elimination—a virtual phenomenon or a reality? BMJ 324:1516, 2002

Modlin RL, Rea TH: Immunology of leprosy granulomas. Springer Semin Immunopathol 10:359, 1998
Monet M et al: On the origin of leprosy. Science 308:1040, 2005
Ridley DS: Histological classification and the immunological spectrum of leprosy. Bull World Health Organ 51:451, 1974
Shepard CC: The experimental disease that follows injection of human leprosy bacilli into foot pads of mice. J Exp Med 112:445, 1960
Warwick JB, Lockwood D: Leprosy. Lancet 363:1209, 2004
Who Expert Committee on Leprosy: Seventh Report. WHO Tech Rep Ser No. 874. Geneva, World Health Organization, 1998

160 Enfermedades por micobacterias no tuberculosas

C. Fordham von Reyn

El término *micobacterias no tuberculosas* (*nontuberculous mycobacteria*, NTM) designa a especies de micobacterias diferentes de los integrantes del complejo de *Mycobacterium tuberculosis* y de *M. leprae*. Las NTM están distribuidas ampliamente en el entorno y se transmiten de manera característica desde orígenes ambientales, lo que ha llevado a llamarlas *micobacterias ambientales* o *del entorno*. Para el ser humano, casi todas las especies son menos virulentas que *M. tuberculosis*. Por tanto, las infecciones sintomáticas suelen depender de defectos locales o generalizados en las defensas del hospedador. La identificación de una especie de NTM en una muestra clínica puede representar infección verdadera, colonización o contaminación de origen ambiental, lo que ha subrayado la necesidad de aplicar criterios estrictos para evaluar la significación clínica de un cultivo positivo. El dato de que existen más de 90 especies de NTM se ha vinculado a una variedad muy amplia de infecciones, pero muchas de ellas son causadas por un número relativamente pequeño de especies que originan perfiles característicos de la enfermedad **(cuadro 160-1)**.

ASPECTOS MICROBIOLÓGICOS

Al igual que *M. tuberculosis*, las micobacterias no tuberculosas son bacilos acidorresistentes (*acid-fast bacilli*, AFB) que resisten la decoloración después de la tinción. Tradicionalmente se ha clasificado a las NTM con base en el tiempo necesario para que las muestras clínicas desarrollen proliferación visible en un medio sólido. Las especies de proliferación rápida, como *M. abscessus, M. fortuitum* y *M. chelonae*, se identifican en un plazo de siete días. Todas ellas proliferan en los medios microbiológicos comunes, así que es posible que se informe su presencia aun cuando el clínico no haya solicitado en forma explícita cultivos en busca de micobacterias. En cambio, las especies de proliferación lenta necesitan dos a tres semanas para proliferar en medios sólidos y también requieren medios especiales para micobacterias, como los de Lowenstein-Jensen o Middlebrook. Por tanto, es común que las especies de NTM de proliferación lenta no se identifiquen si el clínico no solicita específicamente los cultivos específicos. Entre las especies representativas están *M. avium, M. kansasii, M. ulcerans* y *M. marinum*. En la actualidad en muchos laboratorios se utilizan sistemas automatizados de cultivo en caldo, que a veces permiten aislar las NTM de proliferación lenta en un plazo de 10 a 14 días.

La otra clasificación, basada en la pigmentación de la colonia (clasificación de Runyon), ha sido sustituida por el uso de sondas de DNA para identificar especies comunes, como *M. avium, M. intracellulare, M. gordonae* (rara vez patógena) y *M. kansasii*. En ocasiones se identifican con rapidez especies menos comunes a partir de la composición de ácidos grasos o las secuencias de DNA. La tipificación de subespecies moleculares ("huellas digitales") basada en el análisis de polimorfismos entre grandes fragmentos restrictivos puede usarse para saber si hay similitud genotípica (y por ello epidemiológica) de dos o más microorganismos aislados. La técnica en cuestión ha sido útil para identificar los brotes de origen común en infecciones o contaminación.

Los antibioticogramas, que son pruebas de la sensibilidad a antibióticos, deben obtenerse en el caso de las especies de NTM de proliferación rápida. Sin embargo, los estudios de sensibilidad en especies de proliferación lenta tienen escasa utilidad: no hay estandarización satisfactoria de los métodos utilizados y tampoco hay certeza de la trascendencia de los resultados, porque los enfermos suelen recibir regímenes de fármacos múltiples. Como se analiza más adelante en este capítulo, en algunas situaciones es útil valorar la sensibilidad de *M. avium* o *M. kansasii* frente a fármacos específicos.

DISTRIBUCIÓN

Las NTM poseen una pared de triple capa, hidrófoba y cérea, que las hace extraordinariamente resistentes a factores físicos y agentes químicos (incluidos desinfectantes como el cloro en las concentraciones usuales en el agua potable). Los microorganismos en cuestión aprovechan innumerables fuentes de carbono y nitrógeno y sobreviven en entornos escasos en nutrientes. Por todo ello, tienen distribución extensa en el agua, en las biocapas de la tierra y en múltiples especies animales. Las temperaturas óptimas para la proliferación varían y pueden influir en su distribución. Por ejemplo, suele aislarse a *M. avium* y *M. intracellulare* en abastos de agua potable caliente, en tanto que *M. marinum* se identifica en el agua más fría de los tanques piscícolas. Casi todas las especies de NTM son aerobios obligados y proliferan mejor en pH ácido. Muestras de tierra y agua natural obtenidas de casi todas las regiones del planeta contienen innumerables especies de NTM, que son frecuentes tanto en regiones septentrionales (p. ej., en Finlandia) como en zonas más templadas (p. ej., sur de Estados Unidos).

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

Las infecciones asintomáticas por NTM son comunes en la especie humana y quizá provinieron con mayor frecuencia de contactos en la niñez, con tierra, agua y posiblemente animales. Estudios con cutirreacciones derivadas de NTM indican que 30 a 40% de los adultos en las zonas septentrional y meridional de Estados Unidos han tenido alguna infección no identificada o asintomática por NTM, con gran frecuencia por miembros del complejo de *M. avium* (M. avium *complex*, MAC). Las infecciones latentes no constituyen una característica reconocida de las NTM, lo que ha llevado a pensar que casi todas las infecciones sintomáticas son producto de exposición reciente. Las técnicas moleculares han identificado agrupamientos de infecciones y seudoinfecciones originadas en el consumo de agua potable y también en procedimientos

CUADRO 160-1 ESPECIES PRINCIPALES DE NTM Y FORMAS CARACTERÍSTICAS DE LA ENFERMEDAD

Especies	Proliferación en medios sólidos	Reservorio en el ambiente	Características de la enfermedad[a]			
			Cutánea	Pulmonar	Diseminada	Otra
M. avium	Lenta	Sistemas de agua caliente, agua natural y tierra	—	++	+++	Linfadenitis
M. intracellulare	Lenta	Sistemas de agua caliente, agua natural y tierra	—	+++	+	Linfadenitis
M. kansasii	Lenta	Agua potable y natural	—	+++	++	—
M. abscessus, M. chelonae, M. fortuitum	Rápida	Agua potable y natural, tierra	++	+	—	Propagación esporotricoide
M. marinum	Lenta	Tanques piscícolas, agua de mar	++	—	—	Propagación esporotricoide
M. ulcerans	Lenta	Agua natural	++	—	—	"Úlcera de buruli", osteomielitis

[a]Los síntomas denotan la prevalencia relativa de la especie indicada entre las infecciones por NTM, y el perfil de enfermedad: +++, muy común; ++, común; +, notificada pero poco común; —, rara o no notificada.

clínicos, como la endoscopia e intervenciones operatorias. Se supone que la exposición a factores ambientales es la causa de casi todas las infecciones sintomáticas, aunque esta hipótesis ha resultado difícil de corroborar por métodos moleculares, tal vez porque son muy diversas las exposiciones posibles (algunas esporádicas) y porque una especie determinada de NTM puede estar presente sólo en forma transitoria o en pequeño número en cualquier origen particular.

PATOGENIA

Las NTM pueden transmitirse por exposición de la piel, vías respiratorias o gastrointestinales o, en raras ocasiones, por vía parenteral. Las micobacterias son ingeridas por macrófagos del hospedador y sobreviven dentro de ellos hasta reproducirse y originar la infección sintomática. Las manifestaciones patológicas en hospedadores inmunocompetentes derivan de las respuestas inmunitarias de tipo celular y de la formación de granulomas. Para la destrucción intracelular de las micobacterias y el destierro definitivo de la infección se necesita la participación de mecanismos inmunitarios de mediación celular que incluyen la proliferación de linfocitos T CD4+ y la elaboración de interferón gamma (IFN-γ) e interleucina 12. Las deficiencias en la función de dichos linfocitos causadas por infección por VIH, contra el factor de necrosis tumoral (*tumor necrosis factor*, TNF) y las deficiencias hereditarias en la producción o la reacción al IFN-γ, son características de la infección por NTM diseminada (cap. 182).

La respuesta inmunitaria celular a micobacterias no tuberculosas puede ser evidente en la prueba cutánea de tuberculina o en los nuevos análisis con liberación de interferón gamma (*interferon gamma release assays*, IGRA). La prueba cutánea de tuberculina con derivado proteínico purificado de *M. tuberculosis* puede desencadenar pequeñas reacciones con algunas NTM y reacciones más grandes (comparables a las observadas en tuberculosis) en individuos con buena respuesta inmunitaria, infectados con *M. marinum* o *M. kansasii*. Los IGRA que emplean antígenos específicos para *M. tuberculosis* (ESAT-6, CFP-10) son negativos en la mayor parte de infecciones por NTM, pero pueden ser positivos con *M. marinum* o *M. kansasii*.

No existen pruebas convincentes de que las NTM establezcan una infección latente que más adelante mostrará reactivación clínica (perfil característico de *M. tuberculosis*). La infección asintomática por NTM en un hospedador sano puede inducir una reacción inmunitaria beneficiosa; las personas con reactividad a los antígenos de NTM en las cutirreacciones (como sería *M. intracellulare*) están menos propensas a tuberculosis más adelante. En forma similar, la vacunación con el bacilo de Calmette-Guérin (BCG) de *M. bovis* protege a los niños de la adenitis cervical por micobacterias no tuberculosas (NTM).

SÍNDROMES CLÍNICOS

Enfermedad cutánea. Las NTM originan muy diversos síndromes de dermatosis cuando, a partir de un foco ambiental, se inoculan en forma directa en una zona de piel abierta o enferma o en una incisión quirúrgica. Estos microorganismos también se asocian con enfermedad cutánea localizada o diseminada en individuos con inmunodepresión. Las especies que más constantemente muestran esta característica son *M. abscessus*, *M. fortuitum*, *M. chelonae*, *M. marinum* y *M. ulcerans*. La afección de la piel puede asumir la forma de nódulos o úlceras, a veces con manchas azulrojizas y en forma típica con secreción mínima. Las lesiones pueden ser únicas o la infección propagarse en sentido proximal y llegar a los linfáticos, lo que origina nódulos adicionales (propagación esporotricoide). En hospedadores inmunodeficientes, las lesiones diseminadas pueden ser efecto de propagación bacteriémica. La sospecha clínica de infección por NTM se basa en su carácter crónico, la falta de detección de proliferación bacteriana en los cultivos ordinarios y la falta de respuesta del trastorno a los antibacterianos comunes. La biopsia suele indicar la formación de granulomas y las tinciones acidorresistentes pueden dar resultado positivo.

Enfermedad pulmonar. Las especies de NTM originan infección pulmonar progresiva y crónica tanto en hospedadores normales como en los que tienen una neumopatía subyacente o inmunosupresión. El cuadro clínico puede semejarse al de la tuberculosis pulmonar de evolución lenta, que suele ser la entidad inicial en sujetos cuyos frotis demuestran bacilos acidorresistentes (AFB-positivos). Entre las personas nacidas en Estados Unidos es más probable que la neumopatía por microorganismos acidorresistentes sea causada por NTM que por *M. tuberculosis*.

El diagnóstico de infección pulmonar por NTM se complica por la variabilidad de las manifestaciones clínicas y radiológicas, la presencia frecuente de neumopatía previa e importante y la posibilidad de que el aislamiento de NTM en el esputo represente una colonización inocua de la porción inferior de las vías respiratorias. El diagnóstico debe basarse en criterios específicos y validados que destaquen algún síndrome clínico compatible, datos característicos en la tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) y el aislamiento repetido de NTM en el esputo o la proliferación de estas micobacterias en un fragmento de pulmón estudiado por biopsia **(cuadro 160-2)**.

CUADRO 160-2 CRITERIOS DE ATS/IDSA PARA EL DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDAD PULMONAR POR MICOBACTERIAS NO TUBERCULOSAS[a]

Categoría	Requerimientos
Clínica	Síntomas pulmonares (p. ej., tos crónica) y exclusión apropiada de otros diagnósticos
Radiológica	Radiografía torácica: opacidades nodulares o cavitarias *o* CT de alta resolución: bronquiectasias multifocales con múltiples nódulos pequeños
Bacteriológica	Esputo: dos o más cultivos positivos *o* Enjuague o lavado bronquial: ≥1 cultivo positivo *o* Biopsia pulmonar: inflamación granulomatosa o tinción positiva para bacilo acidorresistente aunado a uno *o* más cultivos positivos (de tejido de biopsia, esputo *o* de muestras de lavado bronquial)

[a] Para el diagnóstico es necesario satisfacer los criterios clínicos más un criterio radiológico y un criterio bacteriológico. ATS, American Thoracic Society; IDSA, Infectious Diseases Society of America.
Fuente: de Griffith et al, 2007.

En hospedadores inmunocompetentes, la infección puede originar como manifestaciones iniciales, tos crónica, disnea y fatiga; pocas veces hay fiebre. Entre las manifestaciones anatomopatológicas y radiológicas de la infección pulmonar por NTM están la formación de nódulos solitarios o múltiples, neumonitis crónica, bronquiectasia, formación de cavidades o una combinación de estos signos. En algunas personas con neumopatía por NTM, la tomografía computadorizada revela la formación característica de bronquiectasias cilíndricas pequeñas y múltiples nódulos pequeños (menores de 5 mm), además de fibrosis. Comparado con pacientes que tienen tuberculosis, aquellos con enfermedad pulmonar causada por NTM están más propensos a tener infiltrados bilaterales y en la zona media y tienen menos probabilidad de sufrir derrames pleurales. En las personas con esos datos y con resultados negativos en el cultivo ordinario de esputo en busca de micobacterias se efectuarán broncoscopia y extracción de material transbronquial para biopsia con el fin de identificar granulomas y microorganismos acidorresistentes. En sujetos con neumopatía crónica, la adición de una infección por NTM puede no generar cambios fácilmente reconocibles en los síntomas ni en las manifestaciones radiológicas.

En los países desarrollados la causa más común de neumopatía por NTM son los microorganismos del complejo MAC (en particular *M. intracellulare*), seguidos en frecuencia por *M. kansasii* (Estados Unidos, Europa, Sudáfrica), *M. abscessus* (Estados Unidos), *M. xenopi* (Europa, Canadá) y *M. malmoense* (Gran Bretaña y norte de Europa). Sin embargo, es importante interpretar la identificación de NTM en el esputo dentro del contexto general de las manifestaciones clínicas. Por ejemplo, es posible obtener por cultivo NTM (predominantemente del complejo MAC y con menor frecuencia *M. abscessus*) en 13% de individuos con fibrosis quística, en Estados Unidos (cap. 253). No obstante, no todos los pacientes con ese tipo de fibrosis muestran enfermedad invasora por dichas micobacterias. Debe tenerse muy presente la posibilidad de enfermedad invasora cuando se aísla la misma especie de NTM en múltiples ocasiones de un sujeto con neumopatía, pero incluso la persistencia de microorganismos puede representar colonización o una enfermedad de evolución lenta que se advierte sólo en la vigilancia a largo plazo. En el diagnóstico en estos casos carece de utilidad la práctica de más estudios de laboratorio (como serían evaluaciones inmunológicas).

El médico debe considerar la necesidad de tratamiento en individuos que cumplen con los criterios clínicos, radiológicos y microbiológicos de la enfermedad (cuadro 160-2), pero debe considerar también otros factores. Por ejemplo, especies como *M. kansasii* por lo regular son patógenas y la identificación de una sola cepa pudiera ser importante, en tanto que especies como *M. gordonae* rara vez son patógenas, aun cuando se les aísle repetidas veces. Además, en algunos casos de enfermedad invasora real, la infección puede mostrar una evolución tan lenta que es poco posible que influya en la longevidad, valorada según factores como edad o enfermedades coexistentes. El tratamiento contra NTM obliga a la administración prolongada de múltiples fármacos que conllevan notables reacciones adversas, de manera que la decisión de emprender el tratamiento en sujetos con enfermedad no cavitaria que no muestren ataque pulmonar claramente progresivo, no deberá tomarse sin basarse en una deliberación cuidadosa y tras un periodo de vigilancia clínica y radiológica.

Enfermedad diseminada. Los pacientes con alteración de la inmunidad celular, sobre todo los pacientes con enfermedad avanzada por VIH (cap. 182), recep-

tores de trasplantes de órganos sólidos o de células progenitoras hematopoyéticas con inmunodepresión (cap. 126) y aquellos que reciben tratamiento contra TNF son susceptibles a enfermedad diseminada por NTM. Otros trastornos que predisponen a este síndrome son la corticoterapia o el uso de otros agentes inmunosupresores (como en el trasplante de órganos), linfoma y leucemia (en particular tricoleucemia) y trastornos hereditarios en la producción y la función del IFN-γ. *Mycobacterium avium* y *M. kansasii* son las especies aisladas con mayor frecuencia en la enfermedad diseminada, pero también se han identificado otros muchos microorganismos (como *M. genavense* y *M. haemophilum*).

El cuadro inicial en casos de infección diseminada consiste en fiebre, reducción de peso y fatiga, y a veces hepatoesplenomegalia o linfadenopatía. En forma típica las radiografías de tórax son normales en las infecciones por *M. avium* (aunque pueden mostrar una distribución miliar), pero por lo regular son anormales en la afección por *M. kansasii*. Los análisis de laboratorio pueden demostrar anemia y un alto nivel de fosfatasa alcalina en suero. La enfermedad diseminada se caracteriza por la presencia difundida de macrófagos espumosos con bacterias acidorresistentes, que pueden demostrarse en muestras de médula ósea, de intestino o hígado, estudiadas por biopsia. En individuos con deficiencias en la inmunidad de tipo celular, de manera típica no se identifican granulomas. En la mayor parte de los casos el diagnóstico se confirma con uno o dos grupos de cultivos de sangre en busca de micobacterias, que revelarán su presencia tras dos o tres semanas en el caso de las micobacterias causales. El tratamiento obliga a administrar por largo tiempo un régimen con múltiples antimicobacterianos, y esfuerzos por reducir el defecto en la inmunidad de tipo celular (como sería con la administración de antirretrovíricos [*antiretroviral therapy*, ART] y la interrupción de los glucocorticoides).

Otras enfermedades. Se ha señalado que algunas especies de NTM originan enfermedades en otros sitios anatómicos, entre ellas infecciones oculares, mastoiditis, sinusitis, mastitis, infecciones en la vía de entrada de catéteres, endocarditis, meningitis, peritonitis, apendicitis, pericarditis, pielonefritis, prostatitis, tenosinovitis, bursitis, artritis séptica, osteomielitis y linfadenitis (particularmente en niños). Los datos que se han acumulado refuerzan la posibilidad de un vínculo entre la infección por subespecies *paratuberculosis* de *M. avium* y la enfermedad de Crohn.

MICROORGANISMOS

COMPLEJO DE *M. AVIUM*

Enfermedad pulmonar. En los microorganismos que integran el complejo MAC (*M. avium*, *M. intracellulare* y especies sin nombre pero genéticamente emparentadas) son más comunes que *M. tuberculosis* como causa de ataque pulmonar por micobacterias en personas nacidas en Estados Unidos. Los datos epidemiológicos indican un incremento notable en la incidencia de infección por MAC en los últimos 20 a 30 años. Se reconocen dos modelos de enfermedad por MAC: uno que típicamente constituye la base primaria para el diagnóstico de enfermedad pulmonar y a menudo es nodular/bronquiectásica, en tanto que la otra forma se desarrolla como complicación secundaria de la neumopatía subyacente y en ocasiones es de tipo fibrocavitario **(cuadro 160-3)**. La descripción de efectos sutiles en las respuestas de inmunidad de tipo celular y el morfotipo corporal en sujetos con enfermedad primaria plantea la posibilidad de algún defecto inmunitario no definido que predispone a la infección por MAC. Entre las personas con enfermedad secundaria están las que tienen alguna neumopatía obstructiva crónica y las que han tenido tuberculosis, fibrosis quística o proteinosis alveolar pulmonar. No se han identificado los puntos de origen de la infección.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO. Los síntomas y los estudios de diagnóstico se describieron en párrafos anteriores ("Síndromes clínicos"). La tomografía computadorizada permite identificar la bronquiectasia cilíndrica característica, con formación de nódulos, y corroborar la extensión de la enfermedad, además de definir un nivel basal para el posible tratamiento. Es necesario aplicar criterios diagnósticos ordinarios (cuadro 160-2). Los pacientes con exposición previa prolongada a macrólidos o fracaso terapéutico previo deben ser sometidos a prueba para susceptibilidad a la claritromicina.

CUADRO 160-3 CARACTERÍSTICAS TÍPICAS DE LA ENFERMEDAD PULMONAR PRIMARIA Y SECUNDARIA POR EL COMPLEJO DE *M. AVIUM*

Característica	Primaria	Secundaria
Edad	Más de 50 años	30-70 años (media de 60 años)
Sexo	Mujeres > varones	Varones > mujeres
Enfermedad subyacente	Ninguna identificada en forma definitiva; se han postulado defectos sutiles en la inmunidad celular	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis quística, antecedente de tuberculosis, proteinosis alveolar
Características radiológicas	Por lo común nodular (<5 mm)/bronquiectásica (cilíndrica) con afección de la zona media	En ocasiones fibrocavitaria; infiltrados o nódulos en algunos casos

℞ ENFERMEDAD PULMONAR POR MAC

El tratamiento debe iniciarse en la mayoría de los pacientes con enfermedad pulmonar secundaria por MAC. Para pacientes con MAC pulmonar primaria deben tomarse las decisiones terapéuticas en forma individualizada. Puede resultar útil un periodo de observación antes de evaluar la necesidad de tratamiento, si no hay pruebas de un trastorno pulmonar progresivo por lo demás explicable y si la edad del enfermo o un cuadro primario oculto pudiera ser el factor determinante de supervivencia en los años venideros.

El tratamiento recomendado para la enfermedad pulmonar por MAC incluye dos fármacos: claritromicina diaria (o azitromicina tres veces por semana) y etambutol. Algunos autores recomiendan un régimen con tres fármacos que incluye a estos dos fármacos más rifampicina, aunque no existen datos comparativos para los regímenes con dos o tres fármacos, además de que la administración concomitante de rifampicina reduce las concentraciones séricas de claritromicina **(cuadro 160-4)**. Para pacientes con enfermedad grave avanzada, debe considerarse el uso del régimen de cuatro fármacos, lo que incluye los tres medicamentos mencionados antes, además de estreptomicina o amikacina durante los primeros dos meses. En muchos casos, el tratamiento puede servir sólo para detener la progresión de las manifestaciones radiológicas; en algunos casos los síntomas y datos radiológicos mejoran. La respuesta al tratamiento es mejor en pacientes cuyos aislados han sido sometidos a concentraciones mínimas inhibidoras bajas de claritromicina. Hasta 30% de los pacientes tratados con fármacos estándar en las dosis habituales no pueden tolerar el tratamiento, por lo general por los efectos secundarios de tipo gastrointestinal. La rifabutina parece tener la tasa más elevada

CUADRO 160-4 REGÍMENES PARA LA PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD POR COMPLEJO DE *M. AVIUM*

Categoría	Régimen	Indicación y duración
Enfermedad pulmonar		
Tratamiento	Claritromicina (por 250-500 mg cada 12 h[a]) o azitromicina (dosis de 250 mg/día[b]) ***más*** Etambutol (15 mg/kg una vez al día)[c]	Tratamiento cuando los pacientes satisfagan los criterios de ATS/IDSA (cuadro 160-2) y padezcan enfermedad secundaria por MAC u otra enfermedad primaria por MAC más la indicación para el tratamiento (véase texto). Tratamiento por 18 meses o hasta 12 meses después de la conversión del cultivo de esputo
Enfermedad diseminada		
Tratamiento	Claritromicina (500 mg por vía oral cada 12 h) o azitromicina (500 mg al día[b]) ***más*** Etambutol (15 mg/kg una vez al día[c])	Tratar cuando los hemocultivos para MAC sean positivos o seis de MAC en un sitio que suele ser estéril. Continuar con prevención secundaria
Prevención	Azitromicina (1 200 mg por vía oral una vez por semana[b]) o claritromicina (500 mg por vía oral cada 12 h)	Tratar cuando los recuentos de células T CD4+ se encuentran por debajo de 50/μl. Interrumpir si el recuento de dichas células excede 100/μl formas de >3 meses durante el tratamiento antirretrovírico

[a] Administrar 250 mg de claritromicina dos veces al día si el paciente pesa <50 kilogramos.
[b] En el embarazo se prefiere azitromicina respecto a claritromicina.
[c] En los lineamientos actuales para ATS/SIDA es recomendable un régimen de triple fármaco intermitente acompañado de rifampina, más que uno de doble fármaco diario (Griffith et al, 2007), opinión que no comparte el autor del presente capítulo; el régimen de cuatro fármacos que incluye estreptomicina puede indicarse en casos graves.
[d] La rifabutina acompañada (150-300 mg/100 ml) puede proteger contra el desarrollo de resistencia a claritromicina y estar asociada con un beneficio clínico modesto pero causa interacciones con terapia antirretrovírica.

de efectos secundarios. La introducción escalonada de fármacos a intervalos de una semana, lo que inicia con la mitad de la dosis habitual, puede mejorar la tolerancia. En muchos casos, la dosis final debe reducirse o eliminarse, o bien sustituirse con fármacos alternativos. La gatifloxacina y la moxifloxacina muestran actividad *in vitro* contra muchas cepas, pero no se ha estudiado para el tratamiento de enfermedad pulmonar por complejo de *Mycobacterium avium*.

Si los cultivos de esputo son positivos en pacientes que reciben un régimen a base de macrólidos, habrá que continuar el tratamiento durante un mínimo de 12 meses, después de que los cultivos se conviertan a negativos; es decir, típicamente durante 18 meses o más. Habrá que ampliar a 24 meses el tratamiento con otros regímenes. Cerca de 20% de los pacientes muestran ineficacia terapéutica o recidivas; algunos fracasos terapéuticos en realidad representan reinfección. La extirpación quirúrgica es una opción en sujetos con enfermedad delimitada que no toleran ni mejoran con múltiples fármacos; sin embargo, esta estrategia conlleva complicaciones posoperatorias hasta en 20% de los enfermos y la aplican sólo cirujanos con experiencia extraordinaria en tales técnicas.

Pulmón de bañera caliente. Es una forma de neumonitis por hipersensibilidad a NTM, con mayor frecuencia microorganismos MAC. Los individuos afectados presentan tos, fiebre y disnea después de la exposición repetida a bañeras calientes en interiores, contaminadas con MAC. Algunos pacientes presentan hipoxemia. Las radiografías torácicas muestran infiltrados nodulares difusos y la CT de alta resolución también puede mostrar infiltrados con aspecto de vidrio despulido. Pueden aislarse microorganismos de MAC en esputo expectorado o en tejido pulmonar, y en la biopsia se observa formación de granulomas centrilobulillares y broncocéntricos. Sobreviene la resolución después de evitar la exposición o con el tratamiento con glucocorticoides. La mayoría de los pacientes no parece necesitar tratamiento con antimicrobianos.

Enfermedad diseminada. La enfermedad diseminada por MAC ocurre sobre todo en pacientes con inmunodepresión (lo que incluye a aquellos con enfermedad avanzada por VIH) que viven en países desarrollados, pero que no reciben tratamiento antirretrovírico (ART). Casi todos los casos ocurren con recuentos de células T CD4+ <100/μl y el riesgo es cercano a 20% por año para pacientes no tratados con recuentos de células de CD4+ <50/μl. El riesgo de enfermedad prácticamente se elimina para receptores de ART con incremento del recuento de células T CD4+, hasta que se mantienen recuentos superiores a 100 células/μl por tres meses. La mayor parte de los casos son causados por *M. avium* y los estudios moleculares indican que hasta 25% de las infecciones diseminadas comprenden varias cepas. Las cepas que causan bacteriemia difieren genéticamente de las aisladas en forma típica de las vías respiratorias o del entorno. Por técnicas moleculares se ha corroborado el contagio nosocomial por ingestión de agua caliente y se han demostrado genotipos comunes entre microorganismos aislados en seres humanos y los presentes en turbas utilizadas en la preparación de tierras. Estudios epidemiológicos han demostrado un mayor riesgo en el consumo de agua no tratada de manantiales o de pescados o mariscos crudos o mal cocidos y un menor riesgo en relación con el baño con ducha. En general, el origen de la transmisión parece ser múltiple y quizá sea inevitable la exposición; hoy por hoy no se ha recomendado cambio alguno en el comportamiento en los enfermos de alto riesgo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO. La infección por *M. avium* de tipo diseminado en el SIDA se acompaña de fiebre, debilidad y reducción de peso y el cuadro inicial puede ser un síndrome de consunción en individuos que no reciben ART ni quimioprofilaxis contra *M. avium* (cap. 182). Sin tratamiento, la enfermedad abrevia en cuatro a cinco meses el periodo de supervivencia en individuos con la forma avanzada del SIDA. Los resultados de estudios de laboratorio pueden incluir anemia, hipoalbuminemia y mayores niveles séricos de fosfatasa alcalina y de deshidrogenasa láctica. Los sujetos infectados por VIH que habían mostrado infección por MAC diseminada o el mismo cuadro no identificado o de tipo subclínico por micobacterias pueden presentar un síndrome de reconstitución inmunitaria cuando comienzan a recibir ART (cap. 182). El síndrome surge entre una y 12 semanas después de emprender el uso de ART y se manifiesta por linfadenitis circunscrita (o generalizada), con positividad en cultivos pero con negatividad respecto a *M. avium* en los cultivos de sangre.

℞ ENFERMEDAD DISEMINADA POR MAC

La forma diseminada de enfermedad por *M. avium* obliga a utilizar una combinación de claritromicina y etambutol, a veces con adición de rifabutina (cuadro 160-4), además de ART contra VIH. El tratamiento contra las micobacterias debe continuar durante 12 meses por lo menos o hasta que el número de linfocitos T CD4+ exceda de 100 células/μl durante un mínimo de seis meses. El síndrome de reconstitución inmunitaria debe tratarse mediante el comienzo o la continuación del mismo régimen contra micobacterias.

PREVENCIÓN. La quimioprofilaxis es altamente eficaz para evitar la infección por *M. avium* de tipo diseminado en casos de SIDA (cuadro 160-4). Se emprenderá la administración semanal de azitromicina si el número de linfocitos T CD4+ es menor de 50 células/μl o si la persona con infección por VIH tiene una infección por oportunistas definitoria de SIDA (como sería la infección por *Pneumocystis*). Puede interrumpirse el uso de quimioprofilácticos si el número de linfocitos T CD4+ excede de 100 células/μl durante más de tres meses.

M. KANSASII

Enfermedad pulmonar. Se ha registrado afección pulmonar por *M. kansasii* en muchas regiones del mundo, incluidas América del Norte, Europa y Sudáfrica. En Estados Unidos, *M. kansasii* ocupa el segundo lugar como causa de neumopatía producida por NTM y está distribuida en gran medida en estados del centro y meridionales del país, así como en California. El promedio de edad de comienzo es de 60 años y muchos enfermos muestran factores predisponentes como neumopatía obstructiva crónica, carcinoma de pulmón, silicosis o tuberculosis previa. Sin embargo, a veces se observa infección pulmonar en individuos sin trastornos predisponentes, y se ha vinculado con la pobreza. A veces la enfermedad aparece y desaparece en el curso de los años, un perfil que se supone representa infección crónica y no una reactivación del trastorno. En mineros sudafricanos con infección incipiente por VIH y conservación del número de linfocitos T CD4+ se ha señalado infección pulmonar circunscrita. No se ha identificado su punto de origen, aunque se ha aislado *M. kansasii* de fuentes de agua potable y natural.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO. *M. kansasii* es la micobacteria no tuberculosa más patógena que afecta el pulmón, y los signos clínicos de su ataque se asemejan a los de la tuberculosis. La mayoría de los pacientes tienen tos y producen esputo; en 30% de los casos hay hemoptisis franca. Incluso 50% de los enfermos señalan signos y síntomas de tipo general, como fiebre, sudores nocturnos y reducción de peso. Sin embargo, en personas con algún cáncer oculto los síntomas pueden ser sutiles o no aparecer. Las radiografías de tórax señalan la presencia de cavitación en 50% de los enfermos; cicatrices en pleura en 40% e infiltrados en 30% de ellos; las anormalidades son más notables en el vértice de los pulmones. Los efectos clínicos y radiográficos evolucionan si no se somete a tratamiento al enfermo.

Es importante obtener muestras de esputo para la tinción en busca de microorganismos acidorresistentes y para cultivo en busca de micobacterias. El aislamiento de *M. kansasii* a veces traduce tan sólo colonización; los criterios diagnósticos resumidos en el cuadro 160-2 son útiles si se obtienen múltiples muestras de esputo. Sin embargo, es posible que la proliferación de *M. kansasii* incluso de un solo cultivo de esputo posea importancia clínica, en particular en personas VIH-positivas. Se recomienda valorar la sensibilidad a la rifampicina de las cepas aisladas de *M. kansasii*.

℞ ENFERMEDAD PULMONAR POR *M. KANSASII*

Para cepas de *M. kansasii* susceptibles a rifampicina, el régimen recomendado consiste en rifampicina diaria (600 mg), isoniazida (300 mg) y etambutol (15 mg/kg). A los cuatro meses casi siempre se convierten a negativos los cultivos de esputo; los individuos con conversión tardía deben tratarse durante un mínimo de 12 meses después del último cultivo positivo. Puede surgir resistencia a la rifampicina, en cuyo caso se sustituye por claritromicina o azitromicina.

Enfermedad diseminada. La enfermedad diseminada causada por *M. kansasii* surge más bien en sujetos con la fase avanzada de SIDA o con recuentos de células T CD4+ menores de 100 células/μl. El cuadro ha sido señalado en personas con leucemia, linfoma o después de trasplante de órganos sólidos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO. Los síntomas son semejantes a los señalados en caso de infección por MAC diseminada, aunque la tos es más frecuente en la infección por *M. kansasii* diseminada y con mayor frecuencia las radiografías de tórax señalan infiltrados alveolares o intersticiales o cavidades. Puede surgir el síndrome de reconstitución inmunitaria después de comenzar el uso de ART en individuos infectados por VIH y manifestarse por linfadenitis cervical o mediastínica (cap. 182).

El diagnóstico se confirma al aislar *M. kansasii* de alguna zona del parénquima o de sangre, normalmente estériles. En una serie de casos se identificó en 33% de los pacientes infección diseminada coexistente con otra especie de NTM (con mayor frecuencia *M. avium*). La identificación de *M. kansasii* del esputo de un sujeto con enfermedad avanzada por VIH sugiere posible infección diseminada y constituye indicación para hacer un cultivo de sangre en busca de micobacterias.

℞ ENFERMEDAD DISEMINADA POR *M. KANSASII*

El tratamiento de enfermedad diseminada por *M. kansasii* es el mismo que para la enfermedad pulmonar por este microorganismo. Los pacientes con SIDA deben recibir un régimen ART que sea compatible con una rifamicina (rifampicina o rifabutina). La enfermedad no tratada se asocia con reducción de la supervivencia y la respuesta al tratamiento es buena en pacientes que no tienen infección rápidamente progresiva por VIH. Un paciente positivo para VIH que experimenta desaparición de los síntomas sistémicos y tiene cultivos positivos con recuperación sostenida del recuento de células T CD4+ probablemente pueda ser sometido a interrupción del tratamiento (como se describe antes para la infección por *M. avium*). No existe un régimen profiláctico recomendado, aunque el régimen con azitromicina administrado para prevenir la infección diseminada por *M. avium* también puede ser eficaz para la prevención de la infección diseminada por *M. kansasii*.

M. ABSCESSUS, M. CHELONAE Y M. FORTUITUM

En los informes de infección y colonización en seres humanos se ha destacado la participación de tres especies de proliferación rápida: *M. abscessus, M. chelonae* y *M. fortuitum*. El contagio de estas micobacterias proviene del agua, la tierra o fuentes nosocomiales. La manifestación clínica más frecuente de la infección es el ataque cutáneo diseminado en personas con defectos en la inmunidad de tipo celular o que reciben glucocorticoides. Los hospedadores inmunocompetentes terminan por mostrar infección cutánea local en incisiones quirúrgicas o heridas traumáticas, en caso de inyecciones contaminadas o después de perforación de algunas zonas del cuerpo (p. ej., orejas). Las lesiones cutáneas son celulíticas o nodulares; en forma típica están eritematosas, indu radas y duelen al tacto y quizá degeneren en úlceras, con expulsión de material purulento. Se ha señalado propagación esporotricoide proximal. Ocupan el siguiente lugar en frecuencia las infecciones pulmonares (por lo común por *M. abscessus*), que afectan principalmente a individuos con alguna neumopatía primaria, como la fibrosis quística.

En muestras clínicas enviadas a estudios microbiológicos ordinarios se aíslan a veces especies de NTM de proliferación rápida. Sin embargo, la evaluación fiable obliga a inocularlas en medios especiales para micobacterias y prolongar el periodo de incubación. Las especies de crecimiento rápido mencionadas también son contaminantes frecuentes en los laboratorios, razón por la cual se han señalado innumerables falsas alarmas en la forma de seudoepidemias.

℞ INFECCIONES POR *M. ABSCESSUS, M. CHELONAE* Y *M. FORTUITUM*

El tratamiento varía con el grupo de enfermos y la especie de NTM de proliferación rápida. Hay que efectuar pruebas de sensibilidad (antibioticograma) y utilizarlas en la selección de antibióticos. Las tres especies suelen ser sensibles a la acción de la claritromicina y la amikacina, y *M. abscessus* y *M. fortuitum* también a cefoxitina e imipenem. Otros agentes probablemente activos son doxiciclina y fluoroquinolonas. La afección cutánea circunscrita puede ceder con un solo agente activo (como claritromicina, 500 mg dos veces al día por vía oral durante dos semanas o más). En el caso de ataque cutáneo bacteriémico o diseminado, el tratamiento óptimo consiste en un esquema con duración de seis meses y la adición de un segundo agente que se elige según los resultados de estudios de sensibilidad. La enfermedad pulmonar por *M. fortuitum* o *M. chelonae* debe tratarse con dos fármacos activos (que suele incluir a claritromicina) hasta que los cultivos de esputo sean negativos por 12 meses. La enfermedad pulmonar por *M. abscessus* es especialmente difícil de tratar porque es necesario el tratamiento prolongado y la mayor parte de fármacos activos requieren administración parenteral y conllevan riesgo significativo de toxicidad con el uso prolongado. El régimen más potente suele ser amikacina intravenosa (10 a 15 mg/kg/día) y cefoxitina intravenosa (3 g cada 6 h) o imipenem (500 mg cada 6 a 12 h) con claritromicina oral (500 mg cada 12 h). Debe solicitarse la valoración por un experto para el tratamiento de esta infección pulmonar crónica y a menudo incurable.

M. MARINUM

M. marinum está ampliamente distribuida en el agua y origina infección crónica de la piel cuando una lesión cutánea queda expuesta a agua colonizada. Muchas de las infecciones se deben a la exposición de manos o brazos al agua de tanques piscícolas, y otras al contacto con mariscos u otras formas de vida marina. Las piscinas ya no son fuente frecuente de infecciones, gracias a las normas actuales de cloración. *M. marinum* prolifera óptimamente a 30°C, que es una temperatura menor que la óptima para muchas micobacterias patógenas. Después de una mediana de incubación de 21 días (30 días o más en 35% de los casos) surge en el punto de entrada una lesión cutánea granulomatosa o ulcerada, con propagación esporotricoide ulterior en muchos casos. En algunos enfermos, en particular los que tienen algún problema primario grave y los que reciben inmunosupresores, la infección puede extenderse y abarcar estructuras más profundas y así originar tenosinovitis u osteomielitis. El diagnóstico se confirma por el cultivo de micobacterias en muestras de la lesión o la demostración de la presencia de granulomas o AFB en la biopsia de un individuo con el antecedente compatible de exposición.

℞ INFECCIONES POR *M. MARINUM*

El tratamiento consiste en la combinación de claritromicina y etambutol y su administración continúa durante uno o dos meses después de que las lesiones mostraron resolución, es decir, tres o cuatro meses en total. A veces se necesita desbridamiento quirúrgico en la enfermedad extensa o profunda; sin embargo, a diferencia de las infecciones piógenas, no es útil la práctica sistemática de incisión o drenaje. En casos de osteomielitis no debe agregarse rifampicina. Las personas con exposición ocupacional o de otro tipo a estanques piscícolas o al agua marina deben usar guantes impermeables para evitar la infección de lesiones cutáneas abiertas.

M. ULCERANS

Este microorganismo es causa de infección cutánea (úlcera de Buruli) en regiones endémicas de África del centro y occidental, América Central y del Sur, Malasia, Indonesia, Papúa-Nueva Guinea y Australia. El microorganismo guarda relación muy estrecha con *M. marinum*, posee una temperatura semejante para la proliferación óptima y se ha aislado de embalses naturales. La mayor parte de los casos de infección humana se observan en las superficies desnudas de brazos o piernas de niños o adultos jóvenes que viven cerca de ríos, lagos o pantanos. Según expertos, la transmisión es consecuencia de traumatismos pequeños o la picadura de un insecto acuático. La lesión inicial es un pequeño nódulo indoloro que avanza hasta formar una úlcera profunda; esta última se distiende y origina esfacelo de la piel y tejidos subcutáneos; también puede aparecer osteomielitis. La necrosis extensa puede dejar como secuela cicatrices estrelladas y contracturas deformantes.

En los análisis del material de biopsia se señala la presencia de AFB extracelular en las lesiones incipientes, con escasa reacción inflamatoria. La destrucción de tejidos va más allá de la zona de infección bacteriana demostrable y se le ha atribuido a la micolactona, una toxina micobacteriana peculiar.

℞ INFECCIONES POR *M. ULCERANS*

No se ha demostrado beneficio alguno de los antimicrobianos, aunque rifampicina, dapsona, claritromicina, estreptomicina y amikacina poseen actividad *in vitro* contra *M. ulcerans*. El tratamiento quirúrgico es primario y obliga a veces a colocar injertos de piel. La vacunación con BCG aminora aproximadamente a la mitad el peligro de enfermedad.

OTRAS ESPECIES DE NTM

Innumerables especies de NTM de otro tipo se han vinculado con enfermedad en seres humanos, aunque más bien representan contaminantes en muestras clínicas. Entre las especies y los sitios de posible infección están *M. celatum* (pulmón y ganglios linfáticos); *M. genavense* (forma diseminada); *M. gordonae* (piel o como contaminante); *M. haemophilum* (piel, forma diseminada); *M. malmoense* (pulmón); *M. simiae* (pulmón, forma diseminada); *M. scrofulaceum* (linfadenitis); *M. szulgai* (piel o pulmones), y *M. xenopi* (pulmón y forma diseminada).

LECTURAS ADICIONALES

Doucette K, Fishman JA: Nontuberculous mycobacterial infection in hematopoietic stem cell and solid organ transplant recipients. Clin Infect Dis 38:1428, 2004

Griffith DE et al: An official ATS/IDSA statement: Diagnosis, treatment and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. Am J Respir Crit Care Med 175:367, 2007

Hanak V et al: Hot tub lung: Presenting features and clinical course of 21 patients. Respir Med 100:610, 2006

Kobashi Y et al: Relationship between clinical efficacy of treatment of pulmonary *Mycobacterium avium* complex disease and drug-sensitivity testing of M. *avium* complex isolates. J Infect Chemother 12:195, 2006

Phillips M, von Reyn CF: Nosocomial infections due to nontuberculous mycobacteria. Clin Infect Dis 33:1363, 2001

Reed C et al: Environmental risk factors for infection with *Mycobacterium avium* complex. Am J Epidemiol 164:32, 2006

von Reyn CF et al: Skin test reactions to *Mycobacterium tuberculosis* purified protein derivative and *Mycobacterium avium* sensitinamong health care workers and medical students in the United States. Int J Tuberc Lung Dis 5:1122, 2001

161 Fármacos antimicobacterianos

Richard J. Wallace, Jr., David E. Griffith

Al elegir un tratamiento óptimo contra una enfermedad causada por micobacterias, el médico encuentra importantes obstáculos, como son: la mayor frecuencia de tuberculosis por microorganismos farmacosensibles y otros resistentes a múltiples fármacos; el número creciente de micobacterias no tuberculosas patógenas (*nontuberculous mycobacteria*, NTM); los efectos tóxicos propios de los fármacos, y las interacciones medicamentosas (particularmente en personas que tienen SIDA y que están sometidas a un régimen complejo de antirretrovíricos), además de la multitud de antibióticos nuevos con capacidad antimicobacteriana. En el capítulo presente se revisa la información actual sobre los agentes terapéuticos utilizados para combatir la tuberculosis, la lepra (enfermedad de Hansen) y enfermedades causadas por NTM, incluidas las generadas por el complejo de *Mycobacterium avium* (M. avium *complex*, MAC), *M. kansasii*, las micobacterias de proliferación rápida y *M. marinum*. En el **cuadro 161-1** se resumen las pautas de administración de los antimicobacterianos a los pacientes con enfermedades renales o hepáticas y a las embarazadas, y en el **cuadro 161-2** se mencionan los efectos de los principales antimicobacterianos sobre las concentraciones, la actividad y la acción tóxica de otros fármacos de uso habitual. Se remite al lector a otros capítulos en esta sección para una revisión más completa del tratamiento de enfermedades específicas por micobacterias.

TUBERCULOSIS

Los agentes que se emplean para tratar la tuberculosis son de dos clases: de primera y de segunda línea. Los fármacos de *primera línea esenciales* son los más eficaces y deben figurar necesariamente en cualquier pauta terapéutica de corta duración. Los cuatro fármacos de este grupo son rifampicina, isoniazida, etambutol y pirazinamida. Los fármacos *complementarios de primera línea* más eficaces y con escasa toxicidad son rifabutina, rifapentina y la estreptomicina. Desde el punto de vista clínico los antifímicos de *segunda línea* son muchos menos eficaces que los de primera línea, y con frecuencia mucho mayor desencadenan reacciones graves. Tales medicamentos se utilizan rara vez en el tratamiento, y en caso de emplearlos deben quedar en manos de profesionales expertos en su uso. Entre los agentes antiguos figuran el ácido paraaminosalicílico (*para-aminosalicylic acid*, PAS), etionamida, cicloserina, amikacina y capreomicina. Experiencias favorables en pacientes con tuberculosis resistente o en pacientes intolerantes a los fármacos de primera línea sugiere que las fluoroquinolonas, como levofloxacina y moxifloxacina, son adiciones importantes a los regímenes antituberculosos con múltiples fármacos; así, estos fármacos se han añadido a la lista de fármacos de segunda línea.

FÁRMACOS ESENCIALES DE PRIMERA LÍNEA

Rifampicina. La rifampicina es un derivado semisintético de *Streptomyces mediterranei* y está considerado como el tuberculostático más potente e importante. También actúa contra otros muchos microorganismos, incluidas algunas bacterias grampositivas y gramnegativas, y especies de *Legionella*, *M. kansasii* y *M. marinum*.

MECANISMO DE ACCIÓN. La rifampicina posee actividad bactericida intracelular y extracelular. Impide la síntesis del RNA uniéndose e inhibiendo específicamente a la polimerasa de RNA dependiente del DNA. Las cepas sensibles de *M. tuberculosis* y también las de *M. kansasii* y *M. marinum* se inhiben en concentraciones ≤1 μg/mililitro.

FARMACOLOGÍA. La rifampicina es un antibiótico macrocíclico complejo y liposoluble que se absorbe fácilmente por vía oral o intravenosa. Se obtienen niveles séricos de 10 a 20 μg/ml después de la dosis habitual de 600 mg; se distribuye bien por casi todos los tejidos corporales, incluidas las meninges inflamadas. Como la rifampicina tiñe los líquidos corporales (orina, saliva, esputo, lágrimas) de una coloración amarillo naranja, se puede comprobar fácilmente y sin mayor gasto si el paciente cumple el tratamiento. La rifampicina se elimina principalmente por la bilis, incorporándose a la circulación enterohepática, pero un 30 a 40% de la dosis se elimina por los riñones. Este fármaco se administra dos veces por semana o a diario en dosis de 600 mg en los adultos (10 mg/kg) y de 10 a 20 mg/kg en los niños. Como ya se señaló, la rifampicina también se expende para administración intravenosa.

EFECTOS ADVERSOS. **(Cuadro 161-3.)** En términos generales, la rifampicina es bien tolerada; los efectos adversos más comunes son de tipo gastrointestinal. Este fármaco rara vez causa lesión hepatocelular cuando se administra solo; sin embargo, la hepatitis es más común cuando se combina con isoniazida o pirazinamida. Otros efectos secundarios de la rifampicina son las erupciones cutáneas (0.8%), la anemia hemolítica (<1%), la trombocitopenia y la inmunodepresión, cuya importancia clínica se desconoce. La rifampicina es un potente inductor de las enzimas microsómicas del hígado y por eso disminuye la semivida de varios fármacos, como la digoxina, la warfarina, la prednisona, la ciclosporina, la metadona, los anticonceptivos orales, la claritromicina, los inhibidores de las proteasas del VIH, inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa de VIH y la quinidina (cuadro 161-2). Por lo común, la dosis de rifampicina no necesita disminuirse en sujetos con insuficiencia

CUADRO 161-1 USO DE FÁRMACOS ANTIMICOBACTERIANOS DE PRIMERA LÍNEA EN EMBARAZADAS Y EN PACIENTES CON NEFROPATÍAS O HEPATOPATÍAS

	Utilización en las situaciones indicadas			
		Enfermedades renales: depuración de creatinina		
Fármaco	**Hepatopatía grave**	**<60 pero >30 ml/min**	**≤30 ml/min**	**Embarazo[a]**
Azitromicina	Sin cambios	Sin cambios	¿Reducir la dosis?	Sin indicios de riesgo (B)
Claritromicina	Sin cambios	Sin cambios	Reducir la dosis	No puede excluirse el riesgo (C)
Etambutol	Sin cambios	Sin cambios	Sin cambios	No puede excluirse el riesgo (C)
Estreptomicina	Sin cambios	Reducir la dosis	Reducir la dosis y la frecuencia de las tomas	Signos evidentes de riesgo (D)
Isoniazida	Evitar su uso o reducir la dosis	Sin cambios	Sin cambios	No puede excluirse el riesgo (C)
Pirazinamida	Evitar su uso o reducir la dosis	Sin cambios	Reducir la dosis[b]	No puede excluirse el riesgo (C)[c]
Rifabutina	Sin cambios	Sin cambios	Sin cambios	Sin indicios de riesgo (B)
Rifampicina	Evitar su uso o reducir la dosis	Sin cambios	Sin cambios	No puede excluirse el riesgo (C)
Rifapentina	Evitar su uso o reducir la dosis	Sin cambios	Sin cambios	No puede excluirse el riesgo (C)

[a] Según los grupos A-D, X de la *Food and Drug Administration*.
[b] Es prudente, pero no absolutamente necesario.
[c] Aconsejado en el embarazo por las organizaciones internacionales fuera de Estados Unidos.

CUADRO 161-2 EFECTO DE LOS PRINCIPALES ANTIMICOBACTERIANOS SOBRE LOS NIVELES, LA ACTIVIDAD O LOS EFECTOS SECUNDARIOS DE OTROS FÁRMACOS DE USO FRECUENTE[a]

Rifampicina/rifabutina[b]
Acetaminofén (paracetamol) (↓)
Antiarrítmicos (↓)
Anticonvulsivos (↓)
Azol, antifúngicos del grupo (↓)
Barbitúricos (↓)
Beta, bloqueadores (↓)
Calcio, bloqueadores de canales del (↓)
Ciclosporina (↓)
Claritromicina (↓)
Cloranfenicol (↓)
Dapsona (↓)
Delavirdina (↓)
Diazepam (↓)
Digoxina (↓)
Doxiciclina (↓)
Fluoroquinolonas (↓)
Glucocorticoides (↓)
Halotano (↓)
Hormonales, anticonceptivos (↓)
Narcóticos (↓)
NNRTI[c](↓)
Orales, antidiabéticos (↓)
Probenecid (↓)
Proteasa, inhibidores (↓)
Quinidina (↓)
Teofilina (↓)
Tricíclicos, antidepresivos (↓)
Warfarina (↓)
Zidovudina (↓)

Isoniazida
Alcohol (↑ riesgo de hepatitis)
Carbamazepina (↑)
Difenilhidantoína (↑)
Enflurano (↑ riesgo de insuficiencia renal)
Warfarina (↑)

Claritromicina
Astemizol (↑)
Carbamazepina (↑)
Digoxina (↑)
Rifabutina (↑)
Ritonavir (↓)
Terfenadina (↑)
Zidovudina (↓)

[a] Los siguientes antituberculosos tienen efectos mínimos o nulos sobre otros fármacos; amikacina, azitromicina, capreomicina, etambutol, estreptomicina, pirazinamida.
[b] La rifabutina, que induce al sistema del citocromo P450, tiene los mismos efectos (↓) que la rifampicina, pero menos intensos. Todos los fármacos cuya semivida es abreviada por la rifampicina debido a la inducción de las enzimas microsómicas hepáticas pueden sufrir ese mismo efecto cuando se administran a la vez que la rifabutina; sin embargo, este aspecto todavía está sin estudiar.
[c] NNRTI, inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (*nonnucleosidase reverse transcriptase inhibitors*).

renal, menos aún en los que reciben de manera intermitente el antibiótico (cuadro 161-1).

RESISTENCIA. La resistencia adquirida a la rifampicina se debe a mutaciones puntuales espontáneas que alteran la subunidad beta del gen de la polimerasa del RNA (*rpoB*). En ciertos estudios se ha demostrado que 96% de las cepas resistentes a la rifampicina tiene una mutación de sentido equivocado en la región del núcleo central 91-bp del gen. Las cepas de *M. leprae* resistentes a la rifampicina tienen mutaciones parecidas que alteran un solo residuo de serina (Ser-425) en la misma región central del gen *rpoB*. La resistencia intrínseca a la rifampicina es relativamente común entre la mayor parte de las especies de NTM con crecimiento rápido y lento; aún no se han establecido los mecanismos para la resistencia.

Isoniazida. Hoy en día se considera que la isoniazida es el mejor antituberculoso que existe después de la rifampicina, y que debe incluirse en todas las pautas terapéuticas contra la tuberculosis, salvo que el microorganismo sea resistente. La isoniazida es barata, se sintetiza fácilmente, se encuentra en todo el mundo, es muy selectiva para las micobacterias y se tolera bien, con sólo 5% de efectos secundarios.

MECANISMO DE ACCIÓN. La isoniazida es la hidrazida del ácido isonicotínico, una pequeña molécula hidrosoluble que penetra fácilmente en las células. Actúa inhibiendo la síntesis del ácido micólico de la pared celular a través de unas vías dependientes de oxígeno, como la reacción de la catalasa-peroxidasa. La isoniazida es bacteriostática frente a los bacilos en reposo y actúa como bactericida contra los microorganismos que se multiplican pronto, tanto fuera como dentro de las células. Las concentraciones inhibidoras mínimas (*minimal inhibitory concentrations*, MIC) de la isoniazida contra las cepas nativas (sin tratar) de *M. tuberculosis* son de <0.1 μg/ml, mientras que frente a las de *M. kansasii* suelen ser de 0.5 a 2.0 μg/ml. La MIC de este fármaco para otros NTM es mucho mayor.

FARMACOLOGÍA. Los preparados orales e intramusculares de isoniazida se absorben fácilmente. La dosis oral diaria estándar para el adulto, de 300 mg, produce concentraciones séricas máximas de 3 a 5 μg/ml. Este fármaco se distribuye bien por todo el organismo y alcanza concentraciones terapéuticas en el suero, el líquido cefalorraquídeo (LCR) y los tejidos infectados, incluidos los granulomas caseosos. La isoniazida se metaboliza en el hígado por acetilación y por hidrólisis; los metabolitos se eliminan por la orina. La velocidad de la acetilación está regulada genéticamente. En Estados Unidos se recomienda una dosis diaria de 5 mg/kg en los adultos y de 10 a 20 mg/kg en los niños para tratar la tuberculosis, sin superar nunca los 300 mg/día en ambos casos (fuera de Estados Unidos, las organizaciones de la lucha antituberculosa han aconsejado dosis de 5 mg/kg/día en ambos grupos de pacientes). Cuando se emplea en una pauta intermitente (por lo común, bajo vigilancia directa) se administra una dosis máxima de 900 mg dos o tres veces a la semana. La isoniazida no requiere ajuste de la dosis con insuficiencia renal o con nefropatía en etapa ter-

CUADRO 161-3 VIGILANCIA EN BUSCA DE EFECTOS ADVERSOS DE ANTIFÍMICOS COMUNES

Fármaco	Reacción adversa	Tratamiento
Rifampicina	Erupción	Observar al enfermo; interrumpir el uso del fármaco si la reacción es grave
	Disfunción hepática	Medir en forma seriada AST; limitar el consumo de bebidas alcohólicas; buscar síntomas de hepatitis
	Síndrome similar al resfriado	Administrar por lo menos dos veces por semana; limitar la dosis a 10 mg/kg de peso (adultos)
	Orina color rojo naranja	Tranquilizar al paciente, con explicaciones
	Interacciones medicamentosas	Considerar la medición seriada de los niveles de otros fármacos alterados por la rifampicina, en particular los anticonceptivos, anticoagulantes y la digoxina; no usarlos junto con inhibidores de proteasa
	Fiebre, escalofríos	Interrumpir el uso del fármaco
Isoniazida	Hepatitis	Medir en forma seriada AST, limitar el consumo de bebidas alcohólicas, buscar síntomas de hepatitis, instruir al enfermo o interrumpir el uso del fármaco al surgir los primeros síntomas de hepatitis (náusea, vómito, anorexia, síndrome similar al resfriado)
	Neuritis periférica	Administrar vitamina B_6
	Neuritis óptica	Administrar vitamina B_6 o interrumpir el uso del fármaco
	Convulsiones	Administrar vitamina B_6
Pirazinamida	Hepatitis	Medir en forma seriada AST, limitar las dosis diarias a 15-30 mg/kg; interrumpir el uso del medicamento al surgir signos y síntomas de hepatitis
	Hiperuricemia	Medir en forma seriada los niveles de ácido úrico sólo en casos de gota o insuficiencia renal
Etambutol	Neuritis óptica	Utilizar 25 mg/kg de peso al día sólo en los primeros dos meses (excepto en el caso de la tuberculosis farmacorresistente) para seguir con una dosis diaria menor (15 mg/kg de peso) en la medida de lo posible; medir de manera seriada la agudeza visual (optograma) y la visión cromática rojo-verde (libro de Ishihara de colores) en la primera sesión y con cualquier molestia visual; instruir al paciente; interrumpir el uso del medicamento cuando surja el primer cambio de la visión, y recurrir a la evaluación oftalmológica
Estreptomicina, amikacina, capreomicina	Efectos tóxicos en aparato auditivo y riñones	Limitar la dosis y la duración del tratamiento en la medida de lo posible; no administrar diariamente a personas mayores de 50 años; medir en forma seriada los niveles de BUN y creatinina sérica y, posiblemente, realizar audiometría antes del tratamiento y según se necesite durante éste; preguntar regularmente al paciente si ha mostrado acúfenos, mareo, vértigo e hipoacusia; medir los niveles séricos del fármaco en la medida de lo posible; instruir al paciente; interrumpir el uso del fármaco cuando surja por primera vez un efecto adverso (por lo común acúfenos)

Nota: AST, aminotransferasa de aspartato; BUN, nitrógeno de la urea sanguínea (*blood urea nitrogen*).

minal que requieren hemodiálisis crónica. La isoniazida puede administrarse por vía intravenosa en una situación urgente, aunque en Estados Unidos esta aplicación no ha sido aprobada por la *Food and Drug Administration* (FDA).

EFECTOS SECUNDARIOS. (Cuadro 161-3.) Las dos consecuencias nocivas más importantes del tratamiento con isoniazida son la hepatotoxicosis y la neuropatía periférica; las demás reacciones desfavorables son raras o poco importantes y consisten en erupciones (2%), fiebre (1.2%), anemia, acné, síntomas de artritis, un cuadro afín al lupus eritematoso generalizado, atrofia óptica, convulsiones y manifestaciones de tipo psiquiátrico. La hepatotoxicidad relacionada con isoniazida incluye la elevación transitoria y asintomática de las concentraciones de aminotransferasas (20%), hepatitis sintomática (<1%) y hepatitis fulminante con insuficiencia hepática (<0.01%). La hepatitis ocasionada por el empleo de isoniazida es un cuadro idiosincrásico cuya incidencia aumenta con la edad, con el consumo diario de alcohol, con la administración concomitante de rifampicina y con infección activa de hepatitis B, así como en embarazadas y en el periodo posparto (hasta tres meses después del parto). La vigilancia clínica adecuada de personas que reciben isoniazida incluye interrogar, por lo menos cada mes, sobre la aparición de síntomas vinculados con hepatitis, y la prescripción de fármacos que cubran únicamente 30 días de terapéutica. La vigilancia clínica resulta esencial en todos los casos, ya que si se interrumpe el uso del fármaco en el comienzo de los síntomas de hepatitis, disminuirá el peligro de que el trastorno evolucione y culmine en hepatitis letal. En Estados Unidos los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) y la *American Thoracic Society* (ATS) recomiendan medir por vez primera las concentraciones de aminotransferasa de alanina (*alanine aminotransferase*, ALT) en personas con hepatopatías o infección por VIH, en embarazadas o en el posparto inmediato (tres meses), en individuos con el antecedente de hepatopatía (como las hepatitis B o C o la alcohólica o cirrosis), en individuos que consuman regularmente alcohol y en otras personas con riesgo de mostrar hepatopatía crónica que reciban isoniazida para tratar tuberculosis latente. La práctica de estudios preliminares no está indicada sistemáticamente en personas mayores de 35 años. El seguimiento ordinario durante el tratamiento con isoniazida, por medio de estudios de laboratorio, está indicado en personas cuyos resultados en los estudios iniciales de la función hepática fueron anormales y en individuos en riesgo de mostrar enfermedad hepática, incluidos los grupos mencionados. Sin duda, hay que medir los niveles de ALT siempre que un paciente refiera la aparición de síntomas sospechosos de hepatitis ocasionada por la isoniazida (p. ej., fiebre, anorexia, náusea, vómito y un síndrome seudogripal con fiebre y mialgias), y el tratamiento debe interrumpirse mientras se averigua si realmente existe relación entre el tratamiento y los síntomas. Los CDC y la ATS recomiendan la interrupción de la isoniazida cuando: 1) la elevación asintomática de las concentraciones de ALT exceda cinco veces el límite superior normal o 2) la ALT se encuentre tres veces por arriba de límite superior normal en combinación con síntomas de hepatitis o ictericia. La neuritis periférica por el empleo de isoniazida es poco común y tal vez proviene de interferencia del fármaco en el metabolismo de la piridoxina (vitamina B_6). El riesgo de reacciones tóxicas por isoniazida en el sistema nervioso alcanza su punto máximo en personas con trastornos previos que implican riesgo de neuropatía, como diabetes, abuso de alcohol o malnutrición. En dichos enfermos habrá que pensar en la administración profiláctica de 25 a 50 mg de piridoxina.

RESISTENCIA. Se conocen en detalle los sitios de la molécula donde asienta esa resistencia. Casi todas las cepas resistentes a este fármaco presentan cambios de aminoácidos en el gen de la catalasa-peroxidasa (*katG*) o en un locus de dos genes denominado *inhA*. Las mutaciones de sentido equivocado o la deleción del *katG* se asocian también a una menor actividad de la catalasa y la peroxidasa. En Estados Unidos, los índices de resistencia primaria a la isoniazida en enfermos no tratados son mucho más altos en las poblaciones inmigrantes.

Etambutol. El etambutol es un compuesto hidrosoluble, derivado de la etilenodiamina, que posee actividad exclusiva contra las micobacterias. Las especies sensibles son *M. tuberculosis, M. marinum, M. kansasii* y microorganismos MAC. De todos los fármacos de primera línea, el etambutol es el menos potente contra *M. tuberculosis*. Se emplea principalmente junto con la rifampicina para tratar la tuberculosis de los pacientes que no toleran la isoniazida, o cuando se sospecha o se sabe que el paciente está infectado por microorganismos resistentes a la isoniazida.

MECANISMO DE ACCIÓN. El etambutol posee acción bacteriostática contra las micobacterias que proliferan rápidamente. Su principal mecanismo de acción parece ser la inhibición de las arabinosiltransferasas que intervienen en la polimerización de la arabinosa para formar los arabinogalactanos de la pared celular.

FARMACOLOGÍA. Después de administrar etambutol por vía oral, entre 75 y 80% de la dosis se absorbe en el tubo digestivo. Los niveles séricos máximos de 2 a 4 μg/ml se alcanzan 2 a 4 h después de administrar una dosis de 15 mg/kg. El fármaco se distribuye en grado suficiente por todo el cuerpo, salvo en el LCR, donde sólo alcanza concentraciones bajas. Sin embargo, en el LCR el etambutol puede alcanzar concentraciones hasta 50% mayores que en el plasma, si se administra en una dosis diaria de 25 mg/kg (que se puede dar una vez al día) en los primeros dos meses, que más adelante se disminuye a 15 mg/kg. En casos de tuberculosis resistente a fármacos, o si se necesita repetir el tratamiento, puede administrarse la dosis más alta durante el tiempo necesario. En el tratamiento intermitente la dosis es de 50 mg/kg dos veces por semana o 30 mg/kg tres veces por semana. Dicha cantidad se disminuirá en sujetos con insuficiencia renal (depuración de creatinina <50 ml/min), para evitar que el medicamento se acumule y genere efectos tóxicos.

EFECTOS SECUNDARIOS. (Cuadro 161-3.) El etambutol suele tolerarse bien. El efecto secundario más grave es la neuritis óptica retrobulbar; la neuritis central o axial (única forma descrita en los pacientes que tomaban dosis <30 mg/kg diarios) afecta a los haces de las fibras papilomaculares y provoca una menor agudeza visual, un escotoma central y ceguera para el color verde. En general, los efectos tóxicos en la visión aparecen meses después de emprender el tratamiento, pero se han descrito casos de neuritis óptica de comienzo rápido. El riesgo de neuritis óptica depende de la dosis y de la duración del tratamiento; se observa en 5% de los pacientes tratados con 25 mg/kg, pero en menos de 1% de quienes toman dosis diarias de 15 mg/kg. Los pacientes que toman dosis más bajas deben ser sometidos a pruebas de agudeza visual y de discriminación del color rojo y verde al inicio y siempre que se detecten cambios objetivos en la visión. Los pacientes que toman la dosis mayor deben ser examinados en condiciones basales, cada mes, y siempre que sufran cambios visuales subjetivos. La administración intermitente (tres veces por semana) de etambutol, a razón de 25 mg/kg por dosis, parece mejor tolerada que la dosis diaria de 15 mg/kg de peso, en particular en ancianos tratados por infecciones del complejo *M. avium*. La neuritis óptica que conlleva pérdida visual suele ser reversible, pero la recuperación puede tardar más de seis meses.

En ciertos casos surgen otros efectos adversos del etambutol. Se observa hiperuricemia, pero suele ser asintomática. En casos raros se advierte neuropatía sensorial periférica. Pocas veces ocurre neuritis óptica con las dosis pequeñas que son usuales en niños; sin embargo, el empleo de etambutol en niños de muy corta edad ocasiona problemas, porque en ellos es difícil identificar y vigilar las complicaciones visuales.

RESISTENCIA. La resistencia de *M. tuberculosis* al etambutol depende con mayor frecuencia de mutaciones de sentido equivocado en el gen *embB* que codifica la arabinosiltransferasa. Las mutaciones en cuestión se han identificado en 70% de las cepas resistentes y comprenden sustituciones de aminoácidos en las posiciones 306 o 406 en aproximadamente 90% de los casos. Las especies de NTM que poseen resistencia intrínseca al etambutol muestran aminoácidos variables en la región del gen, en tanto que las especies susceptibles tienen las mismas secuencias de aminoácidos que *M. tuberculosis*.

Pirazinamida. La pirazinamida es un importante fármaco bactericida derivado del ácido nicotínico que se emplea en las pautas terapéuticas antituberculosas de breve duración.

MECANISMO DE ACCIÓN. La pirazinamida es similar a la isoniazida en su reducido espectro de actividad antibacteriana que abarca exclusivamente a *M. tuberculosis*. Este fármaco tiene acción bactericida contra los microorganismos de metabolismo lento que se encuentran en el medio ácido de los fagocitos o de los granulomas caseosos; actúa sólo a pH <6.0. Se considera que la pirazinamida es un profármaco que se convierte en ácido pirazinoico, su forma activa, por acción del bacilo tuberculoso. Se piensa que el objetivo de este compuesto es un gen de sintasa de ácido graso (*fasI*). Las cepas sensibles de *M. tuberculosis* son inhibidas por concentraciones del fármaco del orden de 20 μg/mililitro.

FARMACOLOGÍA. La pirazinamida administrada por vía oral (PO) se absorbe bien y alcanza concentraciones en plasma de 20 a 60 μg/ml 1 a 2 h después de tomar 15 a 30 mg/kg (máximo 2 g/día), distribuyéndose homogéneamente por todo el cuerpo. Se obtienen niveles excelentes en el LCR que ascienden a 50 a 100% de los alcanzados en el suero. La semivida sérica de este fármaco es de 9 a 11 h. El metabolismo de la pirazinamida tiene lugar en el hígado, siguiendo por lo menos dos vías metabólicas principales y una menos importante; sus

diversos metabolitos son el ácido pirazinoico, la 5-hidroxipirazinamida y el ácido 5-hidroxipirazinoico. La pirazinamida no existe en formulación para uso parenteral.

EFECTOS SECUNDARIOS. (Cuadro 161-3.) Con las dosis altas que se usaban anteriormente, los efectos hepatotóxicos de la pirazinamida eran una complicación importante; la frecuencia de lesiones hepáticas no supera la del tratamiento combinado con isoniazida y rifampicina. Aunque las asociaciones internacionales contra la tuberculosis aconsejan el empleo sistemático de pirazinamida durante el embarazo, en Estados Unidos no es así porque no existen datos suficientes sobre su posible poder teratógeno (cuadro 161-1). En fecha reciente se ha demostrado que la combinación de rifampicina-pirazinamida recomendada alguna vez para tratar la tuberculosis latente, ocasiona un índice inaceptablemente alto de hepatitis. La hiperuricemia es un efecto secundario frecuente del tratamiento con pirazinamida y su incidencia probablemente disminuye administrando rifampicina al mismo tiempo. Sólo rara vez se observa cuadro clínico de gota. Son frecuentes las poliartralgias, pero no guardan relación con la hiperuricemia.

RESISTENCIA. En la resistencia a la pirazinamida se observa pérdida de actividad de la pirazinamidasa, de modo que la pirazinamida ya no se convierte en ácido pirazinoico. Más de 90% de los microorganismos aislados con unas MIC de >100 μg/ml tienen mutaciones del gen *pncA* que codifica la pirazinamidasa. Todas las cepas de *M. bovis* muestran resistencia natural a la pirazinamida y tienen una mutación puntual en el gen *pncA*.

FÁRMACOS COMPLEMENTARIOS DE PRIMERA LÍNEA

Estreptomicina. La estreptomicina es un aminoglucósido aislado de *Streptomyces griseus* del que sólo existen preparados inyectables por vía intramuscular o intravenosa. En Estados Unidos es el fármaco complementario de primera línea que menos se usa en la tuberculosis debido a sus efectos tóxicos, a la dificultad para obtener niveles suficientes en el LCR y a la incomodidad que supone su administración parenteral. Sin embargo, en los países en vías de desarrollo se usa con frecuencia porque es barata. Este fármaco actúa contra las cepas no tratadas de *M. tuberculosis, M. kansasii* y *M. marinum,* y algunas cepas de MAC en concentraciones séricas que se obtienen fácilmente.

MECANISMO DE ACCIÓN. La estreptomicina inhibe la síntesis de las proteínas alterando la función de los ribosomas.

FARMACOLOGÍA. Después de inyectar una dosis de estreptomicina de 1.0 g se obtienen niveles séricos máximos de 25 a 40 μg/ml. La estreptomicina es bactericida frente a las micobacterias extracelulares de rápida multiplicación, pero es ineficaz en el medio ácido que predomina dentro de los macrófagos. Atraviesa escasamente las meninges y en los pacientes con meningitis sólo en el LCR alcanza niveles de 20% respecto a los que se obtienen en el suero.

La dosis habitual de estreptomicina, de un paciente de 70 kg de peso de menos de 50 años de edad, es de 0.5 a 1.0 g (10 a 15 mg/kg) diariamente por vía intramuscular, o cinco veces por semana; en los niños se administran 20 a 40 mg/día, con un máximo de 1 g/día. Como la estreptomicina se elimina casi exclusivamente por los riñones, es preciso reducir la cuantía y la frecuencia de las dosis (a sólo dos o tres veces por semana) en casi todos los pacientes de más de 50 años de edad y en cualquier paciente con insuficiencia renal (cuadro 161-1) o peso bajo. Esta estrategia no ha recibido la aprobación de la FDA, pero la estreptomicina puede aplicarse por vía intravenosa.

EFECTOS SECUNDARIOS. (Cuadro 161-3.) En 10 a 20% de los pacientes la estreptomicina produce reacciones nocivas, destacando por su mayor frecuencia y gravedad sus efectos ototóxicos y nefrotóxicos. Estos últimos suelen consistir en insuficiencia renal sin oliguria, y son menos frecuentes con la estreptomicina que con otros aminoglucósidos de uso habitual, como la gentamicina. La otoxicosis se caracteriza por sordera y, sobre todo, por trastornos vestibulares que producen pérdida del equilibrio, vértigo y acúfenos. Es preciso vigilar meticulosamente estos efectos secundarios en los pacientes tratados con estreptomicina. Otras reacciones menos graves son parestesias, eosinofilia, erupciones y fiebre de origen farmacológico.

RESISTENCIA. En dos tercios de las cepas de *M. tuberculosis* resistentes a la estreptomicina se han detectado mutaciones en uno de estos dos genes: el gen rRNA 16S (*rrs*) y el gen que codifica la proteína ribosómica S12 (*rpsL*). Se supone que ambos genes intervienen en la unión de la estreptomicina a los ribosomas. No se ha encontrado ninguna mutación en el otro tercio de cepas resistentes. Las cepas de *M. tuberculosis* que son resistentes a la estreptomicina no presentan resistencia cruzada a la capreomicina ni a la amikacina.

Rifabutina. La rifabutina es un derivado semisintético del espiropiperidilo de rifamicina, que conserva muchas de las propiedades de la rifampicina, incluida su acción contra *M. tuberculosis*. La rifabutina también resulta eficaz contra algunas cepas de *M. tuberculosis* resistentes a la rifampicina y es más activa que ésta contra complejo *M. avium* y otras micobacterias no tuberculosas. Hasta ahora la rifabutina ha sido útil ante todo en la profilaxis de la infección diseminada por MAC y en el tratamiento de la tuberculosis resistente a otros fármacos. Para tratar a los individuos VIH-positivos que están tomando un inhibidor de las proteasas se aconseja usar la rifabutina en lugar de la rifampicina, debido a que su efecto en esos agentes es menos pronunciado (cuadro 161-2).

MECANISMO DE ACCIÓN. La rifabutina, lo mismo que la rifampicina, inhibe la polimerasa de RNA dependiente del DNA en *Escherichia coli* y *Bacillus subtilis*. Se supone que actúa de la misma manera frente a las micobacterias.

FARMACOLOGÍA. La farmacología de la rifabutina es enormemente distinta de la correspondiente a la rifampicina. Administrando una sola dosis de 300 mg por vía oral, la rifabutina se absorbe fácilmente y alcanza niveles séricos máximos (0.35 μg/ml) en 2 a 4 h. La distribución de este fármaco lipófilo en los tejidos es óptima: las concentraciones hísticas son cinco a 10 veces más altas que en el plasma. En el LCR se miden concentraciones de 30 a 70% de las obtenidas en el plasma de los individuos infectados por el VIH que padecen meningitis. La lenta depuración del fármaco por el hígado y su eliminación por el riñón dan lugar a una semivida sérica media de 45 h, mucho más prolongada que la semivida de 3 a 5 h de la rifampicina. La claritromicina (pero no la azitromicina) y el fluconazol al parecer inhiben el metabolismo de la rifabutina en el hígado, con la consiguiente elevación de sus concentraciones séricas. No suele ser necesario corregir la dosificación en los ancianos ni en los pacientes con deterioro de la función hepática o renal (cuadro 161-1).

EFECTOS SECUNDARIOS. La mayor parte de los efectos secundarios de la rifabutina dependen de la dosis y aparecen con mayor frecuencia en los pacientes que toman >300 mg/día. Los síntomas más frecuentes son los originados por intolerancia digestiva; otras reacciones son erupciones, cefalalgia, astenia, dolor precordial, mialgias e insomnio. Lo mismo que con la rifampicina, en la mayoría de los pacientes que toman rifabutina la orina y otros líquidos corporales se tiñen de color anaranjado o bronceado. Otros efectos secundarios menos frecuentes consisten en fiebre, escalofríos, un síndrome seudogripal, uveítis anterior, hepatitis, diarrea vinculada a *Clostridium difficile*, un síndrome de polimialgia difusa y una coloración amarilla de la piel ("seudoictericia"). Entre los datos de laboratorio se observan neutropenia, leucopenia, trombopenia y elevación de los niveles de las enzimas hepáticas. La rifabutina induce las enzimas del citocromo P450 en el hígado, pero mucho menos que la rifampicina.

RESISTENCIA. La resistencia a la rifabutina se atribuye al mismo mecanismo que opera en la rifampicina, es decir, a mutaciones del gen *rpoB*; sin embargo, de los 14 alelos *rpoB* mutantes que dotan de resistencia a la rifampicina sólo nueve confieren resistencia intensa a la rifabutina, y los cinco restantes únicamente producen pequeños cambios en la MIC de la rifabutina que sigue siendo ≤0.5 μg/ml. Por tanto, la rifabutina inhibe una cuarta parte de las cepas de *M. tuberculosis* resistentes a la rifampicina.

Rifapentina. Este antibiótico, una ciclopentilrifamicina semisintética, ha sido autorizado pronto por la FDA para el tratamiento de la tuberculosis. Es el primer fármaco nuevo que se aprueba en 30 años en Estados Unidos para la tuberculosis. Aunque es similar a la rifampicina, la rifapentina es lipófila y tiene una acción más prolongada (propiedad que ayuda al paciente a cumplir el tratamiento) pudiendo administrarse en dosis de 600 mg una o dos veces por semana. La rifapentina todavía no ha sido autorizada para tratar a los pacientes con VIH porque los pacientes VIH-positivos a menudo presentan monorresistencia a la rifapentina/rifampicina cuando toman isoniazida más rifapentina semanal.

MECANISMO DE ACCIÓN. La rifapentina es bactericida y actúa inhibiendo la polimerasa de RNA dependiente de DNA en las bacterias sensibles. La MIC de la rifapentina en las cepas de *M. tuberculosis* sensibles a la rifampicina oscila entre 0.03 y 0.12 μg/mililitro.

FARMACOLOGÍA. Después de una dosis oral de rifapentina, el fármaco alcanza concentraciones séricas máximas a las 5 o 6 h y se obtiene el estado de equilibrio en 10 días. La semivida de la rifapentina y de la 25-desacetil rifapentina, su metabolito activo, es de aproximadamente 13 h. La mayor parte de la dosis administrada se elimina a través del hígado (70%).

EFECTOS SECUNDARIOS. Los efectos secundarios de la rifapentina son parecidos a los de la rifampicina. La rifapentina activa en el hígado a las enzimas CYP3A4 y 2C8/9 del citocromo P450. En los estudios actuales sobre esta inducción enzimática se señala que la posible interacción fármaco-fármaco puede ser menor que la de la rifampicina pero mayor que la de la rifabutina. Los fármacos que en potencia afectan la administración concomitante de rifapentina se enumeran en el cuadro 161-2 bajo "Rifampicina/rifapentina". La rifapentina se halla en el grupo C sobre el uso de fármacos en el embarazo (cuadro 161-1) puesto que es teratógena en las ratas y los conejos.

RESISTENCIA. Las cepas de *M. tuberculosis* resistentes a la rifapentina, la rifampicina y la rifabutina presentan mutaciones puntuales espontáneas del gen *rpoB*. Todas las cepas resistentes a la rifampicina lo son también a la rifapentina.

FÁRMACOS DE SEGUNDA LÍNEA

Los fármacos de segunda línea y los nuevos antituberculosos se emplean cuando la tuberculosis es resistente a los fármacos de primera línea o bien cuando no se cuenta con medicamentos complementarios de primera línea. A continuación se estudiarán los fármacos de segunda línea más importantes por orden descendente de eficacia/utilidad.

Quinolonas. El modo de acción de las quinolonas fluoradas tal vez incluya la prevención de la síntesis de DNA a través de la inhibición de la girasa de DNA. Ofloxacina, levofloxacina, ciprofloxacina y moxifloxacina tiene actividad contra varias micobacterias, lo que incluye *M. tuberculosis, M. leprae, M. marinum, M. kansasii* y *M. fortuitum*. Levofloxacina y moxifloxacina son las quinolonas más activas contra *M. tuberculosis*. Estudios recientes sugieren que el uso de moxifloxacina puede reducir la duración del tratamiento para tuberculosis susceptible al fármaco. Estos medicamentos se absorben bien por vía oral, alcanzan concentraciones séricas altas y se distribuyen bien a todos los tejidos y líquidos corporales; la ofloxacina no está aprobada para el tratamiento de la tuberculosis en Estados Unidos, pero se utiliza en combinación con isoniazida y rifampicina para el tratamiento de la tuberculosis pulmonar y ha demostrado ser tan activa y segura como el etambutol en estudios iniciales. Los efectos secundarios son poco comunes, pues ocurren en 0.5 a 10% de los casos y consiste sobre todo de reacciones benignas como intolerancia gastrointestinal, exantema, mareo y cefalea. Las quinolonas se están volviendo con rapidez uno de los fármacos más importantes y eficaces para el tratamiento de pacientes con tuberculosis resistente o que no toleran otros fármacos esenciales de primera línea. Algunos expertos podrían clasificar las quinolonas, en especial la moxifloxacina, como agente complementario de primera línea. Las quinolonas también pueden administrarse por vía intravenosa.

La resistencia de las micobacterias a las fluoroquinolonas se desarrolla rápidamente. Sus bases moleculares son complejas: sólo algunas cepas muestran mutaciones de sentido equivocado en la subunidad A (gen *gyrA*) de la girasa de DNA. La tuberculosis resistente a las fluoroquinolonas es un problema cada vez más preocupante. Por su amplio espectro y facilidad con la que se desarrollan resistencias mutacionales, el tratamiento antituberculoso con quinolonas debe reservarse para pacientes con enfermedad resistente a múltiples fármacos y para aquellos que no pueden tolerar los fármacos de primera línea (lo que depende de los resultados de los estudios clínicos que se están llevando a cabo).

Capreomicina. La capreomicina es un polipéptido cíclico complejo obtenido de *Streptomyces capreolus*, y es similar a la estreptomicina en su dosificación, mecanismo de acción, farmacología y efectos tóxicos. Se administra sólo por vía intramuscular en dosis de 10 a 15 mg/kg diariamente o cinco veces por semana (dosis diaria máxima, 1 g), con las que se obtienen niveles máximos en sangre de 20 a 40 μg/ml. Al cabo de dos a cuatro meses hay que reducir la dosis a 1 g dos o tres veces por semana. Es frecuente la resistencia cruzada con la kanamicina y la amikacina, pero no con la estreptomicina. Después de la estreptomicina, la capreomicina es el fármaco inyectable más útil para tratar la tuberculosis.

Amikacina. Este aminoglucósido destruye, con carácter bactericida, a microorganismos extracelulares. Muestra actividad contra *M. tuberculosis* y algunas de las especies no tuberculosas de *Mycobacterium*, como las micobacterias de proliferación rápida *M. kansasii, M. leprae* y el complejo de *M. avium*. La dosis usual para el adulto es de 7 a 10 mg/kg por vía intramuscular o intravenosa tres a cinco veces por semana (por lo general sin exceder de 500 a 750 mg/día). La resistencia proviene de un solo cambio en los pares de bases A → G en posición 1 408 del gen de RNA del ribosoma 16S.

Etionamida. Lo mismo que la isoniazida y la pirazinamida, la etionamida es un derivado del ácido isonicotínico. Esta sustancia es bacteriostática contra *M. tuberculosis* y algunas micobacterias no tuberculosas en fase de actividad metabólica. Sirve principalmente para tratar la tuberculosis resistente a muchos fármacos, pero se usa poco por la frecuencia de sus efectos secundarios y tóxicos que consisten en intensas molestias digestivas (anorexia, vómito, disgeusia), reacciones neurológicas graves, hepatitis reversible (5% de casos), reacciones de hipersensibilidad e hipotiroidismo.

Ácido paraaminosalicílico. El PAS, en forma de sal cálcica o sódica, inhibe el crecimiento de *M. tuberculosis* alterando la síntesis de folato, pero rara vez está indicado para tratar la tuberculosis debido a su escasa actividad antituberculosa y a la intensidad de sus efectos secundarios en el tubo digestivo (náusea, vómito y diarrea). El PAS en forma de gránulos con cubierta intestinal (4 g cada 8 h) se tolera mejor que otros preparados y alcanza niveles terapéuticos más altos en sangre. La semivida de este fármaco es breve (1 h) y 80% de la dosis se elimina por la orina.

Cicloserina. La cicloserina (D-4-amino-3-isoxazolidinona) se obtiene a partir de *Streptomyces orchidaceus* y tiene actividad contra un amplio espectro de bacterias, incluida *M. tuberculosis*. Se absorbe bien después de administrarla por vía oral y se distribuye homogéneamente por todos los líquidos corporales, incluido el LCR. Sus intensos efectos secundarios disminuyen su utilidad, ya que este fármaco provoca psicosis (en algunos casos con suicidio), convulsiones, neuropatía periférica, cefalalgia, somnolencia y reacciones alérgicas. La cicloserina no debe administrarse a los pacientes con epilepsia o insuficiencia renal, a los que consumen alcohol en exceso, ni a quienes tienen antecedentes de depresión o psicosis.

ANTITUBERCULOSOS NUEVOS

En la actualidad está en fase de evaluación la actividad antituberculosa de algunos medicamentos. Este grupo incluye nuevas rifamicinas, fluoroquinolonas, oxazolidinonas (como linezolid; véase más adelante en este capítulo), nitroimidazopiranos y diarilquinolinas. No es clara la forma en que muchos de los nuevos fármacos han demostrado su eficacia clínica pero a la fecha hay más fármacos antituberculosos en desarrollo que con anterioridad.

Linezolid. Es uno de los nuevos fármacos antimicrobianos con actividad contra bacterias grampositivas que pertenece al grupo de las oxazolidinonas; fármacos que inhiben la síntesis proteínica al unirse al complejo de inicio de la fracción ribosómica 70S. El linezolid tiene concentraciones inhibidoras mínimas muy bajas *in vitro* para *M. tuberculosis* resistente y susceptible a fármacos y se ha utilizado con éxito como componente de regímenes con múltiples fármacos en un pequeño número de pacientes con tuberculosis resistente a medicamentos. Este fármaco se encuentra disponible para su uso por vías intravenosa y oral. El linezolid se asocia con sucesos adversos frecuentes y graves, lo que incluye supresión de la médula ósea (que parece depender de la dosis y es reversible) y neuropatía periférica (que parece no ser dependiente de la dosis ni reversible).

LEPRA (ENFERMEDAD DE HANSEN)

El tratamiento de la lepra sigue siendo difícil, en particular en los países pobres, debido a la larga duración del tratamiento, a su alto precio, a la escasa disponibilidad de gran parte de los fármacos, a la frecuencia de los efectos secundarios de esos medicamentos, a la aparición de resistencia a los mismos y a las dificultades para dictaminar la duración o curación de la enfermedad, así como para efectuar las pruebas de sensibilidad, ya que todavía no se ha conseguido el crecimiento de *M. leprae in vitro*. No obstante haber múltiples fármacos activos contra *M. leprae*, sólo se ha establecido la eficacia terapéutica para dapsona, rifampicina, clofazimina y etionamida; por la posibilidad de efectos secundarios graves, la OMS ya no recomienda etionamida para el tratamiento de la lepra. El inicio del tratamiento con múltiples fármacos ha reducido el problema de resistencia adquirida a los fármacos observada antes con la monoterapia de dapsona.

Rifampicina. Se considera que la rifampicina es el fármaco más eficaz para combatir la lepra. Su único inconveniente es su alto precio en todo el mundo. Tiene una acción bactericida intensa contra *M. leprae* y disminuye el número de bacilos viables en los tejidos del paciente más rápidamente que cualquier otro medicamento. Para evitar resistencias es preciso combinar la rifampicina con otros fármacos antileprosos. Debido a su precio, fuera de Estados Unidos se administra en dosis de 600 mg una vez al mes (bajo vigilancia), pero en Estados Unidos la dosis es diaria. Los detalles sobre la farmacología, los efectos secundarios y la resistencia se encontrarán en las secciones sobre "Tuberculosis".

Dapsona. La dapsona (4,4´-diaminodifenilsulfona) inhibe la síntesis del ácido fólico por parte de las bacterias. Se considera hoy en día como el segundo fármaco preferente (después de la rifampicina) para tratar la mayor parte de los casos de la enfermedad de Hansen gracias a su amplia difusión, su bajo precio, sus escasos efectos secundarios y la sensibilidad que muestran las cepas de *M. leprae* no tratadas en concentraciones bajas.

FARMACOLOGÍA. La dapsona tomada por vía oral se absorbe y se distribuye bien por todo el organismo. La dosis diaria habitual es de 100 mg en los adultos y de 0.9 a 1.4 mg/kg en los niños. Las concentraciones máximas en el plasma se obtienen al cabo de 1 a 3 h. La mediana de la semivida de eliminación es de 22 h. La dapsona se depura por acetilación en el hígado. Un 70% de la dosis de dapsona administrada circula unida a las proteínas del plasma. En las dosis diarias habituales se obtienen concentraciones séricas de 10 a 15 μg/ml, que exceden en mucho la MIC de *M. leprae* (0.01 a 0.001 μg/ml).

EFECTOS SECUNDARIOS. Son efectos adversos frecuentes de la dapsona la hemólisis y la metahemoglobinemia. Para evitar la hemólisis inducida por el fármaco, los pacientes deben someterse a pruebas de detección selectiva en busca de un déficit de deshidrogenasa de glucosa-6-fosfato. Sin embargo, casi todos los pacientes toleran bien el tratamiento con dapsona con una correcta vigilancia clínica y analítica. Otros efectos secundarios son intolerancia digestiva, cefalalgia, prurito, neuropatías periféricas, síndrome nefrítico, fiebre y erupciones.

Clofazimina. Este colorante iminoquinónico del grupo de las fenazinas posee una débil acción bactericida contra *M. leprae*. Es útil para tratar la lepra resistente a la dapsona y puede atenuar la intensidad del eritema nodular leproso (*erythema nodosum leprosum*, ENL). Su mecanismo de acción se conoce mal. Su semivida en el suero es de unos 60 a 70 días; sólo una pequeña parte de la dosis administrada se elimina diariamente por la orina o la bilis. Su acción bactericida es muy lenta y se manifiesta unos 50 días después de administrarla. Para tratar el ENL los adultos deben tomar 50 a 100 mg/día, 100 mg tres veces por semana, o bien 300 mg/día. Entre los efectos secundarios están el cambio de coloración de la piel y, con menos frecuencia, la intolerancia digestiva.

Otros agentes. Otros agentes tienen notable actividad contra *M. leprae*, pero no se cuenta con experiencia clínica en su uso. En la actualidad la FDA estadounidense ha aprobado el uso de talidomida para tratar ENL. El fármaco es sedante y extraordinariamente teratógeno y *nunca* debe administrarse a mujer alguna que esté embarazada o pueda estarlo. Los médicos que deseen administrar dicho medicamento deben registrarse en el *System for Thalidomide Education and Prescription Safety* (STEPS), al teléfono 1-888-423-5436 (Corporación Celgene). Se ha comprobado que los nuevos antibióticos macrólidos (en particular la claritromicina), la minociclina (una tetraciclina de acción prolongada) y varias fluoroquinolonas (ofloxacina, esparfloxacina y pefloxacina) tienen una promisoria acción bactericida contra *M. leprae*. Para las formas menores de lepra, la OMS sugiere el uso de dosis única de rifampicina/ofloxacina/minociclina (ROM).

MICOBACTERIAS NO TUBERCULOSAS

Las micobacterias no tuberculosas son menos patógenas que *M. tuberculosis* pero pueden producir infecciones pulmonares, cutáneas, de los huesos y las articulaciones, de los ganglios linfáticos y de los tejidos blandos, así como una enfermedad diseminada en los hospedadores inmunodeprimidos, como los enfermos de SIDA. Las dos micobacterias no tuberculosas que con mayor frecuencia producen infecciones pulmonares son MAC y *M. kansasii*. Hasta 40% de los enfermos de SIDA con número de linfocitos T CD4+ menor de 50 células/μl terminan por mostrar enfermedad diseminada causada por *M. avium*, salvo que reciban fármacos profilácticos específicos contra dicha especie patógena.

Claritromicina. La claritromicina (6-*O*-metileritromicina) es un nuevo macrólido que por su mecanismo de acción es similar a la eritromicina. Se absorbe bien con o sin alimentos pero puede inducir intolerancia digestiva. La claritromicina se distribuye homogéneamente en los tejidos y los líquidos corporales y se concentra mucho en los macrófagos. Este fármaco se metaboliza en el hígado y aproximadamente un 30% de la dosis administrada se elimina por la orina. Las dosis deben reducirse si la depuración de creatinina es ≤30 ml/min. Al igual que la eritromicina, la claritromicina se une a las proteínas del plasma (65 a 70%) y puede aumentar las concentraciones de otros fármacos como la teofilina y la carbamazepina. Las concentraciones séricas de claritromicina disminuyen si se administra al mismo tiempo rifampicina y, en menor grado, rifabutina; el tratamiento con claritromicina eleva los niveles séricos de rifabutina y de algunos antihistamínicos (como la terfenadina), agravando así sus efectos secundarios. La claritromicina es también muy eficaz contra MAC, así como todas las demás micobacterias no tuberculosas, a saber, *M. marinum, M. kansasii, M. haemophilum, M. genavense, M. xenopi, M. abscessus, M. chelonae*. Estudios recientes han demostrado que la mayor parte de los miembros del grupo de *M. fortuitum* son resistentes a macrólidos, con base en los genes *erm*. Las dosis corrientes de productos contra micobacterias han sido de 500 mg dos veces al día o, en el caso de neumopatía por MAC, tres veces por semana. Las reacciones adversas más comunes de las dosis altas comprenden náusea, vómito y, a veces, anormalidades en las pruebas de la función hepática. Con las dosis corrientes es frecuente que surja incluso un regusto amargo. Casi todos los efectos adversos en vías gastrointestinales se pueden llevar al mínimo por medio de disminución de la dosis o con formulaciones de liberación lenta. La claritromicina es teratógena en animales de laboratorio y pertenece a la categoría C para utilizar en embarazadas (cuadro 161-1). La resistencia es consecuencia de mutaciones puntuales que afectan a la adenina en posición 2058 o 2059 en el sitio de fijación del macrólido en el gen ribosómico de la fracción 23S del RNA; es la principal preocupación con todas las especies de *M. chelonae* de crecimiento lento y de crecimiento rápido y para *M. abscessus*, los cuales tienen una sola copia del gen ribosómico.

Azitromicina. La azitromicina es un macrólido perteneciente a la familia de las azalidas. Alcanza niveles séricos mucho menores que la claritromicina (por lo común ≤0.5 μg/ml), pero relativamente altos en los tejidos y los macrófagos, y tiene una semivida prolongada, lo que sugiere la posibilidad de emplearla en administración intermitente. Apenas tiene interacciones farmacológicas, ya que no afecta al sistema del citocromo P450. Las dosis usuales son de 250 a 500 mg tres veces por semana (terapéutica contra MAC) o 1 200 mg una vez por semana (profilaxis contra *M. avium* diseminado). No es preciso modificar la dosis aunque exista insuficiencia renal. Los efectos secundarios más frecuentes son molestias digestivas y sordera reversible. La resistencia a la azitromicina al parecer tiene el mismo mecanismo que el de la claritromicina, por lo que hay resistencia cruzada entre ambos macrólidos.

Tratamiento para infecciones específicas por NTM • ***MICROORGANISMOS MAC.*** El tratamiento de la neumopatía por MAC incluye el uso de dos o tres fármacos administrados diario o tres veces por semana. Dado el potencial de toxicidad relacionada con fármacos y la falta de certeza con respecto al régimen óptimo y horario, el tratamiento con frecuencia debe individualizarse.

La terapéutica para neumopatía por MAC en adultos con enfermedad nodular y bronquiectasias por lo general incluye la administración de claritromicina (500 mg por la mañana y por la noche), etambutol (25 mg/kg) y rifampicina (600 mg) o el esquema de lunes-miércoles-viernes. Para pacientes con enfermedad cavitaria de los lóbulos pulmonares superiores, suele recomendarse el tratamiento diario. La terapéutica suele continuarse hasta que los cultivos sean negativos por 12 meses.

En el caso de la enfermedad diseminada en el SIDA se considera que la administración diaria de uno de los macrólidos nuevos (claritromicina o azitromicina) y de etambutol (15 mg/kg de peso) es componente esencial de cualquier régimen terapéutico y la rifabutina se utiliza a menudo como tercer fármaco (300 mg). Otros medicamentos a los que se puede recurrir son estreptomicina y amikacina. La clofazimina parece incrementar la tasa de mortalidad, así que es mejor evitarla. Para una posible profilaxis contra la diseminación de una enfermedad por MAC, los resultados de investigaciones clínicas comparativas han mostrado eficacia de fármacos como rifabutina (300 mg/día), claritromicina (500 mg dos veces al día) y azitromicina (1 200 mg una vez por semana). La azitromicina, administrada una vez por semana, es el fármaco más utilizado.

M. KANSASII. Suele ser susceptible a la mayor parte de antituberculosos, excepto la pirazinamida. Las recomendaciones actuales del ATS para el tratamiento de la enfermedad pulmonar por *M. kansasii* son la administración diaria de isoniazida (300 mg), rifampicina (600 mg) y etambutol (15 mg/kg); este régimen se continúa hasta por 12 meses después del último cultivo positivo de esputo. En los pacientes que toman inhibidores de las proteasas, la rifampicina debe ser sustituida por rifabutina (150 mg/día) o claritromicina (500 mg dos

veces al día). No se han estudiado las posibles ventajas de la intensa eficacia de la rifabutina y de los nuevos macrólidos en los pacientes inmunodeprimidos.

MICOBACTERIAS DE PROLIFERACIÓN RÁPIDA. El grupo de *M. fortuitum, M. abscessus* y *M. chelonae* causa más de 80% de los casos de enfermedad clínica originada por micobacterias de proliferación rápida. Estos microorganismos son resistentes a los antifímicos distintos de la amikacina, pero muestran sensibilidad variable a algunos antibióticos tradicionales. La claritromicina ha cambiado en forma notable el tratamiento de las infecciones con micobacterias de crecimiento rápido, porque inhibe a la mayor parte de las especies. Otros fármacos con buena actividad incluyen amikacina, cefoxitina, doxiciclina, imipenem, quinolonas fluoradas, sulfonamidas y linezolid.

MYCOBACTERIUM MARINUM. Este microorganismo, que es causa de infecciones postraumáticas cutáneas circunscritas, típicamente es sensible a minociclina, rifampicina, etambutol, claritromicina y trimetoprim-sulfametoxazol y resistente a la isoniazida.

LECTURAS ADICIONALES

American Thoracic Society: Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. Am J Respir Crit Care Med 161:S221, 2000

——— Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: Treatment of tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med 167:603, 2003

Bock NN et al: A prospective, randomized, double-blind study of the tolerability of rifapentine 600, 900, and 1,200 mg plus isoniazid in the continuation phase of tuberculosis treatment. Am J Respir Crit Care Med 165:1526, 2002

Burman WJ et al: Moxifloxacin versus ethambutol in the first 2 months of treatment for pulmonary tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med 174:331, 2006

Griffith DE et al: An official ATS/IDSA statement: Diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. Am J Respir Crit Care Med 175:367, 2007

Jasmer RM et al: Short-course rifampin and pyrazinamide compared with isoniazid for latent tuberculosis infection: A multicenter clinical trial. Ann Intern Med 137:640, 2002

Musser JM: Antimicrobial agent resistance in mycobacteria: Molecular genetic insights. Clin Microbiol Rev 8:496, 1995

Saukkonen JJ et al: An official ATS statement: Hepatotoxicity of antituberculosis therapy. Am J Respir Crit Care Med 174:935, 2006

WHO Expert Committee on Leprosy: Seventh Report. Geneva, World Health Organization, 1998, Technical Report Series, No. 874

SECCIÓN 9 ENFERMEDADES CAUSADAS POR ESPIROQUETAS

162 Sífilis

Sheila A. Lukehart

DEFINICIÓN

La sífilis es una infección crónica generalizada causada por *Treponema pallidum*, subespecie *pallidum*, que se transmite por vía sexual y que se caracteriza por fases de actividad separadas por periodos de latencia. Después de un periodo de incubación de dos a seis semanas, aparece la lesión primaria, que con frecuencia conlleva la aparición de linfadenopatía regional. La fase de bacteriemia secundaria, que por lo general se vincula con lesiones mucocutáneas diseminadas y linfadenopatías generalizadas, va seguida de una fase latente de infección subclínica que dura años o décadas. En cerca de 33% de los casos no tratados aparece el periodo terciario, que se caracteriza por lesiones mucocutáneas, musculoesqueléticas o parenquimatosas de carácter destructivo, por aortitis o por lesiones y síntomas del sistema nervioso central (SNC).

ETIOLOGÍA

La familia Spirochaetales comprende tres géneros que son patógenos para el ser humano y para algunos animales: *Leptospira*, que produce la leptospirosis humana (cap. 164); *Borrelia*, que causa la fiebre recurrente y la enfermedad de Lyme (caps. 165 y 166), y *Treponema*, que ocasiona las enfermedades llamadas treponematosis (véase también cap. 163). El género *Treponema* comprende *T. pallidum* subespecie *pallidum*, causante de la sífilis venérea; *T. pallidum* subespecie *pertenue*, que produce el pian y la frambesía; *T. pallidum* subespecie *endemicum*, que ocasiona el bejel o sífilis endémica, y *T. carateum*, que es el microorganismo causal de la pinta. Hasta fecha reciente las subespecies se diferenciaban predominantemente por los síndromes clínicos que producían. Los investigadores han identificado signos moleculares que permiten diferenciar las tres subespecies de *T. pallidum* por medio de técnicas basadas en la reacción en cadena de polimerasa (*polymerase chain reaction*, PCR), independientes de cultivos. Otras especies de *Treponema* encontradas en la boca, la mucosa de genitales y vías gastrointestinales de humanos se han vinculado con enfermedades (como la periodontitis), pero no hay certeza de que sean microorganismos etiológicos primarios.

Treponema pallidum subespecie *pallidum* (en todo el texto que sigue la mencionaremos simplemente como *T. pallidum*), es una espiroqueta fina que muestra alrededor una membrana citoplásmica trilaminar, capa delicada de peptidoglucanos que le confiere rigidez estructural y una membrana exterior con abundantes lípidos que contiene una cantidad relativamente pequeña de proteínas integrales de membrana. El microorganismo se desplaza gracias a endoflagelos que lo rodean en forma espiral en el espacio periplásmico.

Treponema pallidum no puede cultivarse *in vitro* y se sabía poco de su metabolismo hasta que en 1998 se definió la secuencia de su genoma. Este microorganismo posee muy pocas capacidades metabólicas porque no tiene los genes necesarios para la síntesis *de novo* de muchos aminoácidos, nucleótidos y lípidos. Además, tampoco posee los genes que codifican las enzimas del ciclo de Krebs y de la fosforilización oxidativa. Para compensarlo, *T. pallidum* contiene muchos genes que codifican a los portadores de aminoácidos, carbohidratos y cationes. Además, gracias al análisis del genoma y a otros estudios, se ha descubierto que existe una familia de genes (llamada *tpr*), formada por 12 miembros, que tiene semejanzas con los antígenos variables de la membrana externa de otras espiroquetas. Un miembro, TprK tiene regiones variables (V) circunscritas contra las que se dirige la respuesta inmunitaria humoral. Algunos datos sugieren que ocurre una variación de secuencias en TprK durante la infección, lo que constituye un mecanismo para la invasión inmunitaria.

El único hospedador natural de *T. pallidum* es el ser humano. Las espiroquetas infectan innumerables animales, pero sólo los seres humanos, los simios superiores y unas cuantas especies de laboratorio presentan regularmente lesiones sifilíticas. En conejos se cultivan cepas virulentas del microorganismo.

EPIDEMIOLOGÍA

Casi todos los casos de sífilis se adquieren a través de contacto sexual con personas portadoras de lesiones contagiosas (a saber, chancro, placas mucosas, erupciones cutáneas o condilomas planos). El contagio es menos frecuente a través de contactos no venéreos o de una transfusión de sangre contaminada, así como la infección intrauterina y el trasplante de órgano.

SÍFILIS EN ESTADOS UNIDOS

Al contar con la penicilina, el número total de casos de sífilis notificados cada año en Estados Unidos disminuyó de modo significativo a un mínimo de 31 575 en el año 2000, lo que representó una disminución de 95% en relación con las cifras de 1943. En el año 2005 se notificaron 33 278 casos. La

vigilancia de casos nuevos de sífilis primaria y secundaria (infectante), que constituyen el mejor indicador de actividad de la enfermedad, indica que surgen múltiples ciclos de siete a 10 años, y la incidencia de ellos muestra incremento y disminución rápidos. El aumento actual en el número de casos de la forma infecciosa (8 724 en el año 2005) comenzó en la zona occidental en 1997 y ha atacado en particular a varones homosexuales (*men who have sex with men*, MSM), muchos de los cuales tienen la infección concomitante por VIH. El brote se ha propagado a grandes ciudades de la costa occidental de Estados Unidos y a otras grandes ciudades del país. Se ha sugerido que la fluctuación regular en los índices de sífilis se debe a inmunidad colectiva en poblaciones susceptibles. No hay datos que sugieran que las personas tratadas contra sífilis posean resistencia significativa a la reinfección, pero desde hace años se ha sabido que aquellas con sífilis no tratada son refractarias a la reinfección sintomática.

Las poblaciones expuestas a un mayor peligro de contraer la enfermedad han cambiado con el paso del tiempo y se ha sabido de brotes en varones homosexuales de 1975 a 1985 y también en la actualidad. La epidemia que alcanzó su punto máximo en 1990 afectó predominantemente varones y mujeres heterosexuales afroestadounidenses y se produjo más bien en áreas urbanas, en las cuales la sífilis infecciosa tuvo una relación significativa por el intercambio de favores sexuales por crack (cocaína). Desde 1996 los índices de la enfermedad han disminuido en afroestadounidenses, pero siguen siendo más altos que los correspondientes a otros grupos raciales/étnicos. En unos cuantos condados del sur de Estados Unidos persisten focos de sífilis.

La incidencia de sífilis congénita corresponde, a grandes rasgos, a la de la sífilis infecciosa en mujeres. El número de casos notificados de la forma congénita en lactantes de un año de edad o menos disminuyó a un nivel de 107 casos en 1978 en que la sífilis infecciosa prevalecía más bien en homosexuales y varones bisexuales y después aumentó impresionantemente de 1986 a 1991, durante la epidemia en mujeres afroestadounidenses. En 2005 se notificaron 329 casos. Es importante destacar que la definición de casos de sífilis congénita se amplió en 1989 y que ahora incluye a todos los productos vivos o mortinatos nacidos de mujeres con sífilis no tratada o tratada inadecuadamente.

Se sabe que de 33 a 50% de las personas señaladas como contactos sexuales de individuos con sífilis infecciosa terminaron por infectarse. Muchos contactos de ese tipo ya habían manifestado signos de sífilis cuando fueron atendidos por primera vez y, en promedio, 30% de los contactos al parecer no infectados y revisados 30 días después de la exposición, en realidad cursaban por un lapso de incubación de la enfermedad y posteriormente mostraron sífilis infecciosa si no habían sido tratados. Por consiguiente, uno de los aspectos importantes de la lucha contra la enfermedad incluye la identificación y el tratamiento de todos los contactos sexuales expuestos en fecha reciente. También es un factor ineludible identificar a los sujetos infectados, por medio de las pruebas serológicas en embarazadas; en sujetos hospitalizados y en reclutas militares. No hay consenso sobre la utilidad de los métodos serológicos premaritales hechos de manera sistemática para detectar sífilis, porque es pequeño el índice de confirmación diagnóstica.

SÍFILIS GLOBAL

En forma global la sífilis sigue siendo un grave problema sanitario y se ha calculado que cada año surgen 12 millones de casos de infección nueva. Las regiones más afectadas incluyen los países subsaharianos de África, América del Sur y el Sudeste de Asia (fig. 162-1). Algunos estudios en África han indicado índices de seropositividad prenatales incluso de 30% y se ha sabido que la sífilis congénita afecta incluso a la mitad de los mortinatos. En estados independientes de la antigua Unión Soviética ha habido un incremento extraordinario en la frecuencia de la enfermedad y en fecha reciente en algunos países europeos se han señalado cifras mayores de casos.

EVOLUCIÓN NATURAL Y PATOGENIA DE LA SÍFILIS NO TRATADA

Treponema pallidum atraviesa rápidamente las mucosas íntegras o las erosiones microscópicas de la piel y en pocas horas penetra en los linfáticos y en la sangre produciendo una infección generalizada con focos metastásicos alejados antes de que aparezca la lesión primaria. La sangre de un paciente con sífilis precoz o en fase de incubación es contagiosa. Se calcula que el tiempo de reproducción *in vivo* de *T. pallidum* durante la fase activa de la sífilis precoz es de casi 30 h, y el periodo de incubación de la sífilis es inversamente proporcional al número de microorganismos inoculados. Se ha calculado que la dosis infectante (50%) para inoculación intradérmica en humanos es de 57 microorganismos y la concentración de treponemas por lo común llega a 10^7/g de tejido antes de que surja la lesión clínica. La mediana de incubación en personas (en promedio 21 días) sugiere que para que aparezca una enfermedad adquirida por mecanismos naturales se necesita que el inóculo tenga en promedio 500 a 1 000 microorganismos infecciosos; el periodo de incubación rara vez excede de seis semanas.

La lesión primaria aparece en el sitio de inoculación, persiste cuatro a seis semanas y después cura de manera espontánea. En el examen histopatológico se observa infiltración perivascular, en particular con linfocitos T CD4+ y CD8+, plasmacitos y macrófagos, con proliferación del endotelio capilar y obliteración de vasos finos. La infiltración por células muestra un perfil de citocinas de tipo linfocitos T colaboradores (*helper T*, T_H1), que es compatible con la activación de macrófagos. La fagocitosis de microorganismos opsonizados por macrófagos activados al final los destruye, con lo cual el chancro muestra resolución espontánea.

Las manifestaciones generalizadas parenquimatosas, generales y mucocutáneas de la sífilis secundaria por lo común aparecen en seis a ocho semanas después de curar el chancro. En promedio, 15% de los sujetos con la forma secundaria siguen teniendo chancros activos o en cicatrización y las fases pueden superponerse más frecuentemente en individuos que también están infectados de VIH. En otros pacientes, las lesiones secundarias aparecen varios meses después de curar el chancro, y algunos pacientes pueden pasar a la fase latente sin haber tenido nunca lesiones secundarias identificables. Los signos histopatológicos de las lesiones cutáneas maculopapulosas del periodo secundario son: hiperqueratosis de la epidermis, proliferación capilar con tumefacción endotelial en el corion superficial y afluencia de leucocitos polimorfonucleares en las papilas dérmicas, mientras que en el corion profundo hay infiltración perivascular por linfocitos T CD8+ y CD4+, macrófagos y células plasmáticas. Los microorganismos se encuentran en muchos tejidos, incluidos el humor acuoso y el líquido cefalorraquídeo (LCR). La invasión del sistema nervioso central (SNC) por *T. pallidum* se produce en las primeras semanas o meses de la infección y hasta 40% de los pacientes muestra alteraciones de la composición del LCR durante el periodo secundario. Las manifestaciones clínicas de hepatitis y de glomerulonefritis membranosa inducida por inmunocomplejos son raras pero bien conocidas durante la sífilis secundaria; las pruebas funcionales hepáticas pueden ser anormales hasta en 25% de los pacientes con sífilis precoz. Se notan linfadenopatías generalizadas no dolorosas en 85% de los pacientes con sífilis secundaria. No tiene explicación la paradoja de que aparezcan manifestaciones de la sífilis secundaria a pesar de existir títulos altos de anticuerpos (incluido el anticuerpo de inmovilización) contra *T. pallidum*, aunque la razón puede estar en los cambios que sufre la expresión de los antígenos de superficie. Las lesiones secundarias remiten en dos a seis semanas y después la infección pasa por una fase latente que sólo se detecta con las pruebas serológicas. En la época preantibiótica, 25% de los pacientes no tratados experimentaba por lo menos una recidiva de las lesiones mucocutáneas generalizadas o circunscritas, casi siempre durante el primer año; por eso era de máxima importancia descubrir y explorar a las parejas sexuales de los pacientes que padecían sífilis de menos de un año de duración. Las erupciones generalizadas recidivantes en la actualidad son raras.

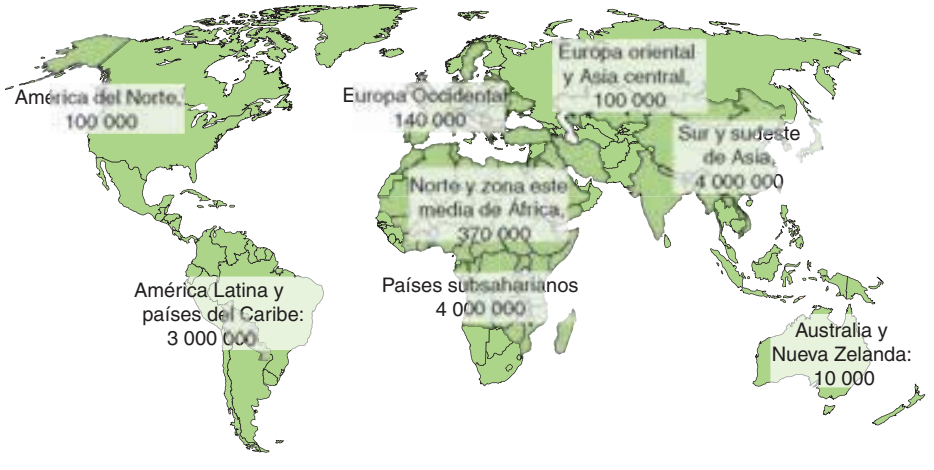

FIGURA 162-1. Estimación anual de casos nuevos de sífilis en adultos, 1999. *(Por cortesía de la Organización Mundial de la Salud.)*

Antes de contar con los antibióticos, 33% de las personas con sífilis latente no tratada terminaban por mostrar la enfermedad terciaria. En la actualidad, en países industrializados se ha eliminado casi por completo tal forma del trastorno, gracias al tratamiento específico de la sífilis temprana y latente y también a la terapia complementaria, excepto los casos de neurosífilis en personas infectadas por VIH. En lo pasado, los tipos más frecuentes de ataque terciario incluían gomas (una lesión granulomatosa por lo común benigna); sífilis cardiovascular (que afectaba por lo regular los *vasa vasorum* de la aorta ascendente y que ocasionaban un aneurisma), y la neurosífilis sintomática (tabes dorsal y paresias). Sin embargo, la afección asintomática del SNC se puede demostrar hasta en 25% de los pacientes con sífilis latente tardía. Se desconocen los factores que favorecen el desarrollo y el empeoramiento progresivo de la sífilis terciaria.

La evolución de la sífilis no tratada se estudió retrospectivamente en un grupo de casi 2 000 pacientes con sífilis primaria o secundaria que se había diagnosticado clínicamente (el *Oslo Study*, 1891 a 1951) y de manera prospectiva en 431 varones afroestadounidenses con sífilis latente seropositiva de tres o más años de duración (el famoso *Tuskegee Study*, 1932 a 1972). En el *Oslo Study*, 24% de los pacientes sufrió lesiones secundarias recidivantes en los cuatro años siguientes y 28% padeció al final una o varias manifestaciones de sífilis terciaria. Se detectó sífilis cardiovascular, incluida la aortitis, en 10% de los pacientes de los cuales ninguno se infectó antes de los 15 años de edad; los síntomas de la neurosífilis afectaron a 7% de los pacientes y 16% tuvo una sífilis terciaria benigna con gomas en la piel, mucosas y esqueleto. La sífilis fue la principal causa de la muerte en 15% de los varones y 8% de las mujeres. La sífilis cardiovascular se comprobó en la necropsia de 35% de los varones y en 22% de las mujeres. En general, las complicaciones tardías graves fueron casi dos veces más frecuentes en los varones que en las mujeres.

En el *Tuskegee Study* se demostró que los varones afroestadounidenses enfermos de sífilis (de 25 a 50 años de edad) tenían 17% más de mortalidad que las personas no infectadas y que 30% de todas las muertes se debieron a sífilis cardiovascular o del SNC; con mucho, la sífilis cardiovascular fue el factor que más influyó en la mortalidad. Se encontraron lesiones anatómicas de aortitis en 40 a 60% de las necropsias de los sujetos sifilíticos (frente a 15% en el grupo de referencia), pero sólo se detectó 4% de sífilis del SNC. Las tasas de hipertensión arterial fueron más altas en los sujetos infectados. Por último, los problemas éticos que planteó este estudio y que se iniciaron en la época preantibiótica pero que continuaron hasta comienzos de 1970, influyeron de forma importante en la elaboración de las normas actuales de experimentación médica con seres humanos. La historia del estudio tal vez siga contribuyendo a la negativa de algunos afroestadounidenses a participar en los estudios de la investigación clínica.

En conjunto, estos dos estudios demostraron que alrededor de 33% de los pacientes con sífilis no tratada presenta manifestaciones clínicas o anatomopatológicas de sífilis terciaria, que cerca de 25% murió a consecuencia directa de la misma y que hay un exceso de mortalidad adicional que no puede atribuirse directamente a la sífilis terciaria.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Sífilis primaria. El chancro primario típico suele comenzar con una sola pápula indolora que pronto se erosiona y endurece, adquiriendo el borde y la base de la úlcera una consistencia cartilaginosa, muy característica con la palpación. En los varones heterosexuales, el chancro suele localizarse en el pene **(fig. 162-2)**, y en los varones homosexuales suele encontrarse en el conducto anal, recto, boca o genitales externos. En las mujeres, las localizaciones más frecuentes son el cuello uterino y los labios vulvares. Por consiguiente, la sífilis primaria pasa inadvertida con mayor frecuencia en las mujeres y los varones homosexuales que en los varones heterosexuales. Las lesiones primarias múltiples pueden ser más frecuentes en varones que también tienen infección por el virus de inmunodeficiencia humana.

A menudo, las lesiones primarias son atípicas. Su aspecto depende del número de treponemas inoculados y del estado inmunitario del paciente. En voluntarios no inmunes, un inóculo grande produce una lesión ulcerosa cuyo examen en campo oscuro resulta positivo, pero en los individuos con antecedentes de sífilis ese mismo inóculo puede producir una pequeña pápula que resulta negativa en el estudio sobre fondo oscuro, o bien una infección latente asintomática pero seropositiva o una ausencia completa de respuesta. Los inóculos pequeños pueden originar únicamente una lesión papulosa, incluso en las personas no inmunes. Por tanto, la sífilis debe sospecharse siempre que se evalúa una lesión genital atípica, aunque sea negativa en el examen en campo oscuro y por banal que sea. Entre las lesiones

FIGURA 162-2. Sífilis primaria con un chancro firme no doloroso al tacto.

de los genitales que deben distinguirse con mayor frecuencia de las de la sífilis primaria, están las causadas por el virus del herpes simple (cap. 172), chancroide (cap. 139), traumatismos y donovanosis (cap. 154). El *herpes genital primario* puede producir adenopatías inguinales, pero los ganglios son dolorosos y las lesiones están formadas por muchas vesículas dolorosas que más tarde se ulceran y que suelen acompañarse de síntomas generales como fiebre. El *herpes genital recidivante* por lo común comienza por un racimo unilateral de vesículas dolorosas, generalmente sin adenopatías. El *chancroide* produce úlceras superficiales exudativas, dolorosas, no induradas, que suelen ser múltiples con mayor frecuencia que en la sífilis (véase la fig. 139-2); muchas veces hay adenopatías unilateral o bilaterales, dolorosas, que a veces presentan supuración. La *donovanosis*, rara en Estados Unidos y en Europa, suele asumir la forma de una úlcera granulomatosa que, a pesar de indolora, es friable.

La lesión sifilítica primaria por lo general se acompaña de linfadenopatías regionales (usualmente inguinales) que aparecen en la primera semana tras el comienzo de la infección. Los ganglios son indoloros, de consistencia firme y no supuran. Estas linfadenopatías inguinales son bilaterales y pueden aparecer tanto en el chancro anal como en el chancro de los genitales externos. El chancro se cura por lo general en cuatro a seis semanas (límites de dos a 12 semanas), pero las adenopatías pueden persistir meses.

Sífilis secundaria. Entre las manifestaciones polimorfas de la sífilis secundaria suelen contarse lesiones mucocutáneas simétricas, circunscritas o difusas y linfadenopatía generalizada no dolorosa. Como ya se dijo, el chancro primario en fase de cicatrización puede persistir incluso en 15% de los enfermos y a menudo hay superposición de fases en individuos que también tienen infección por VIH, en comparación con quienes no la tienen. La erupción cutánea consiste en lesiones maculosas, papulosas, papuloescamosas y a veces pustulosas llamadas sifílides; con frecuencia coexisten varias lesiones de distinta morfología. La erupción puede ser muy sutil. Alrededor de 25% de los pacientes con una erupción visible de sífilis secundaria pueden ignorar la existencia de estas lesiones cutáneas. Las lesiones iniciales incluyen máculas de color rojo pálido o rosa, circunscritas y no pruríticas, distribuidas en el tronco y la zona proximal de extremidades, que evolucionan a lesiones papulosas **(fig. 162-3)** distribuidas ampliamente que a menudo atacan palmas de las manos y plantas de los pies **(fig. 162-4, izquierda)** y en raras ocasiones surgen lesiones necróticas graves (*lues maligna*). El ataque de los folículos pilosos puede originar alopecia irregular en el cuero cabelludo, los párpados o la barba incluso en 5% de los casos.

En áreas intertriginosas calientes y húmedas (por lo común en la zona perianal, la vulva y el escroto) las pápulas se pueden agrandar hasta originar lesiones amplias, húmedas, de color rosa o gris blanquecinas muy infectantes (*condilomas planos*) en 10% de las personas con sífilis secundaria. Las erosiones de la mucosa superficial (*placas mucosas*) aparecen en 10 a 15% de los enfermos y por lo regular lo hacen en la mucosa de la boca o genitales (fig. 162-4, *derecha*). La típica placa mucosa es una erosión indolora de color gris plateado, con la periferia roja.

Los síntomas generales que pueden preceder o acompañar a la sífilis secundaria son: dolor de garganta (15 a 30%), fiebre (5 a 8%), pérdida de peso (2 a 20%), malestar general (25%), anorexia (2 a 10%), cefalalgia (10%) y meningismo (5%). Sólo en 1 a 2% de los casos se observa *meningitis aguda*, pero

FIGURA 162-3. Sífilis secundaria: se observa la erupción papuloescamosa en el tronco.

en ≥30% de ellos existe un mayor número de células y de la concentración de proteínas en el LCR. En 30% de los casos de sífilis primaria y secundaria en el LCR se aísla a *T. pallidum*, dato que muchas veces, aunque no siempre, se vincula con otras alteraciones del líquido cefalorraquídeo.

Otras complicaciones menos frecuentes de la sífilis secundaria son hepatitis, nefropatía, lesiones digestivas (gastritis hipertrófica, placas de proctitis, colitis ulcerosa o una tumoración rectosigmoidea), artritis y periostitis. Los signos oculares que sugieren sífilis secundaria son alteraciones pupilares no atribuibles a ninguna otra causa, neuritis óptica y un cuadro de retinitis pigmentaria, así como la clásica iritis (en particular la iritis granulomatosa) o uveítis. El diagnóstico de sífilis secundaria suele plantearse sólo cuando se advierte que el paciente no responde al tratamiento con esteroides. Se han publicado casos de uveítis anterior en 5 a 10% de los pacientes con sífilis secundaria y se ha aislado a *T. pallidum* en el humor acuoso de estos enfermos. La afección del hígado es más frecuente en la sífilis; a pesar de que en general es asintomática, por lo menos 25% de los enfermos pueden tener anormalidades en las pruebas de la función hepática. La *hepatitis sifilítica* franca se caracteriza por una cifra excepcionalmente alta de fosfatasa alcalina y por una imagen histológica inespecífica distinta de la observada en la hepatitis vírica y que consiste en una inflamación moderada con leucocitos polimorfonucleares y linfocitos, cierto grado de lesión hepatocelular y ausencia de colestasis. La *afección renal* produce proteinuria vinculada a un síndrome nefrótico agudo (o rara vez, a una glomerulonefritis hemorrágica) y se caracteriza por depósitos subepiteliales electrodensos y de inmunocomplejos en los glomérulos, datos que sugieren una glomerulonefritis por inmunocomplejos. A semejanza de lo que ocurre con la sífilis primaria, las manifestaciones de la sífilis secundaria muestran resolución espontánea en uno a seis meses.

Sífilis latente. El diagnóstico de sífilis latente se establece ante el dato de unas pruebas serológicas positivas en el examen normal de líquido cefalorraquídeo (LCR) y ausencia de las manifestaciones clínicas de esta enfermedad. El proceso suele sospecharse por los antecedentes de lesiones de la sífilis primaria o secundaria, por el antecedente de una exposición a la sífilis o por el nacimiento de un lactante afectado de sífilis congénita. La duración que ha tenido la infección latente (que influye en la selección del tratamiento apropiado) se puede averiguar cuando existe una prueba serológica anterior que dio un resultado negativo o si se conocen las fechas de aparición de las lesiones o del contacto sospechoso. La sífilis *latente temprana* se limita al primer año después de la infección, en tanto que la forma *tardía*, persiste un año o más (o un lapso desconocido). *T. pallidum* puede aparecer en forma intermitente en la sangre durante la fase de latencia y en la embarazada la enfermedad puede infectar al feto. Además, se ha transmitido la espiroqueta y contagiado la enfermedad por transfusiones de sangre u órganos donados de individuos con sífilis latente. Se pensaba que la forma latente tardía sin tratamiento tendría tres culminaciones posibles: 1) infección permanente y persistente; 2) aparición de sífilis tardía, o 3) cura espontánea con negativización de métodos serológicos. Sin embargo, se sabe ahora que rara vez las pruebas basadas en anticuerpos contra treponema más sensibles (si es que alguna vez lo hacen) se negativizan, sin tratamiento. Es muy rara en la actualidad la evolución hasta la forma clínica tardía, pero hay duda en cuanto a la curación espontánea de la enfermedad.

Afección del sistema nervioso central. Tradicionalmente se ha considerado que la neurosífilis es una manifestación tardía de la sífilis, lo cual constituye un concepto inexacto. La sífilis del SNC se extiende por una escala que abarca desde la invasión temprana (por lo común las primeras semanas o meses de la infección), pasando por una afección asintomática que dura meses o años y en algunos casos hasta el surgimiento de manifestaciones neurológicas tempranas o tardías.

NEUROSÍFILIS ASINTOMÁTICA. El diagnóstico de neurosífilis asintomática se hace en personas sin síntomas ni signos del sistema nervioso, pero que muestran anormalidades del LCR, como pleocitosis por mononucleares, mayores concentraciones de proteínas o reactividad (positividad) a una prueba de *Venereal Disease Research Laboratory* (VDRL). Estas anormalidades se identifican hasta en 25% de las personas con sífilis latente no tratada y son los enfermos que, según los expertos, tienen mayor riesgo de mostrar complicaciones neurológicas. En la sífilis primaria y en la secundaria las anormalidades mencionadas se observan hasta en 40% de los pacientes no tratados y *T. pallidum* se aísla en el LCR en 30% de enfermos, incluso sin que existan otras anormalidades en dicho líquido. No se han detectado las consecuencias terapéuticas de estos datos en la sífilis temprana, pero parece apropiado concluir que incluso quienes tienen tal forma de la enfermedad y que muestran estos signos, tienen de hecho neurosífilis asintomática y habrá que tratarlos en consecuencia. En personas con neurosífilis asintomática no tratada, la probabilidad acumulativa global de llegar a neurosífilis clínica es de aproximadamente 20% en los primeros 10 años, pero aumenta con el tiempo. Esta posibilidad alcanza su punto máximo en personas con el mayor grado de pleocitosis o de incremento en el nivel de proteínas. Las personas con sífilis latente no tratada y LCR normal probablemente no estén expuestas al riesgo de tener más tarde neurosífilis. En un estudio, esta forma de la enfermedad se acompañó de un título de reagina plasmática rápida (*rapid plasma reagin*, RPR) de 1:32 o mayor, independientemente de la etapa clínica o del estado de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana.

FIGURA 162-4. Sífilis secundaria. ***Izquierda:*** pápulas en las palmas de las manos. ***Derecha:*** placas mucosas en la lengua. *(Por cortesía de Ron Roddy.)*

NEUROSÍFILIS SINTOMÁTICA. Aunque a menudo compartan algunas de sus manifestaciones, las principales formas clínicas de la neurosífilis son la sífilis meníngea, la sífilis meningovascular y la sífilis parenquimatosa. Esta última comprende la parálisis general y la tabes dorsal. Los síntomas de la sífilis meníngea suelen comenzar antes de un año de la infección; los de la sífilis meningovascular tardan de cinco a 10 años en aparecer, los de la parálisis general unos 20 años y los de la tabes dorsal de 25 a 30 años. Sin embargo,

desde la introducción de los antibióticos, la neurosífilis no suele manifestarse con su cuadro clínico clásico, sino más bien como un síndrome mixto, sutil o incompleto.

La *sífilis meníngea* afecta el encéfalo o la médula espinal y el cuadro inicial incluye cefalalgias, náusea, vómito, rigidez de cuello, afección de pares craneales, convulsiones y cambios en el estado psíquico. El cuadro anterior coincide cronológicamente con la etapa secundaria o aparecer después de ella. La persona que al principio tiene uveítis o iritis en su cuadro clínico muy a menudo tiene sífilis meníngea.

La *sífilis meningovascular* comprende una inflamación difusa de la piamadre y la aracnoides junto con signos de afección extensa o focal de las arterias de pequeño, mediano o grueso calibre. La manifestación más frecuente es un cuadro de ictus por afección de la arteria cerebral media en un adulto relativamente joven; sin embargo, a diferencia de los ictus habituales de origen trombótico o embólico son de comienzo brusco. Es frecuente que la sífilis meningovascular se manifieste después de unos pródromos de encefalitis subaguda (con cefalalgia, vértigo, insomnio y trastornos psicológicos) que va seguido gradualmente de un accidente vascular.

Las manifestaciones de la *parálisis general* indican la existencia de una lesión parenquimatosa extensa y corresponden mnemotécnicamente al término inglés *paresis*: *p*ersonalidad, *a*fectos, *r*eflejos (exaltados), *e*ye (ojo en castellano; p. ej., pupilas de Argyll-Robertson), *s*ensorio (ilusiones, ideas delirantes, alucinaciones), *i*ntelecto (disminución de la memoria reciente y de la capacidad de orientación, cálculo, juicio y razonamiento) y *speech* (el habla, en castellano). La *tabes dorsal* produce los signos y síntomas correspondientes a la desmielinización de los cordones posteriores, las raíces y los ganglios dorsales. Los síntomas consisten en ataxia de la marcha con ampliación de la base de sustentación y pasos bruscos y dismétricos, parestesias, trastornos vesicales, impotencia, arreflexia y pérdida de la sensibilidad térmica, vibratoria y postural, que puede ir seguida de una degeneración trófica articular (articulaciones de Charcot) y de úlceras perforantes de los pies. Las pupilas de Argyll-Robertson, pequeñas e irregulares, que es un signo propio de la tabes y la parálisis general, conservan la reacción a la acomodación pero no al estímulo de la luz. En la tabes también es frecuente la *atrofia óptica*.

Otras manifestaciones de la sífilis tardía. La enfermedad inflamatoria de evolución lenta que culmina con signos de sífilis terciaria comienza en fecha temprana de la patogenia de la sífilis aunque quizá no se manifieste clínicamente durante años. La aortitis sifilítica temprana se manifiesta poco después de que desaparecen las lesiones secundarias y es probable que años antes los tejidos hayan quedado infectados con treponemas que desencadenaron la aparición de gomas.

SÍFILIS CARDIOVASCULAR. Las manifestaciones cardiovasculares que suelen aparecer 10 a 40 años después de la infección, son atribuibles a la endarteritis obliterante de los *vasa vasorum* que se encargan de llevar sangre a los grandes vasos. Este trastorno origina aortitis no complicada, regurgitación aórtica, aneurisma sacciforme (por lo común en la aorta ascendente) o estenosis en los orificios coronarios. Antes de existir los antibióticos, las complicaciones cardiovasculares aparecían en aproximadamente 10% de los individuos con sífilis tardía no tratada, pero se demostraba la presencia de aortitis sifilítica en la necropsia de la mitad de varones afroestadounidenses con la enfermedad no tratada. En la actualidad en países desarrollados rara vez se identifica esta forma de sífilis tardía.

La calcificación lineal de la aorta ascendente en las radiografías de tórax sugiere aortitis sifilítica asintomática, dado que la sola arteroesclerosis rara vez ocasiona tal signo. Los aneurismas sifilíticos (por lo común sacciformes y a veces fusiformes) no son el punto de origen de la disección aórtica. Sólo en uno de 10 casos de aneurismas aórticos de origen sifilítico está afectada la aorta abdominal.

SÍFILIS BENIGNA TARDÍA (GOMAS). Las gomas suelen ser lesiones solitarias muy pequeñas o de varios centímetros de diámetro. En el estudio histopatológico se observa inflamación granulomatosa con una zona necrótica central por endarteritis obliterante. Se ha identificado *T. pallidum* en las lesiones y aunque rara vez han sido demostradas por técnicas microscópicas, el tratamiento con penicilina origina resolución rápida, lo cual confirma que el treponema constituyó el estímulo para que apareciera la inflamación. Entre los sitios más comunes están la piel y el esqueleto; sin embargo, puede afectar cualquier órgano. Las gomas cutáneas producen lesiones nodulares o ulcerosas indoloras, indolentes e induradas que se asemejan a otros cuadros granulomatosos crónicos como los de tuberculosis, sarcoidosis, lepra y micosis profundas. Las gomas en esqueleto a menudo afectan huesos largos, aunque pueden hacerlo en cualquier hueso. Las anormalidades radiográficas del hueso incluyen periostitis u osteítis destructiva o esclerosante. Las gomas en la porción alta de vías respiratorias pueden perforar el tabique nasal o el paladar.

Sífilis congénita. La transmisión de *T. pallidum* de una mujer sifilítica al feto a través de la placenta puede producirse en cualquier momento del embarazo, pero las lesiones de la sífilis congénita se desarrollan por lo general pasado el cuarto mes de la gestación cuando el feto comienza a ser inmunocompetente. Esta cronología sugiere que la patogenia de la sífilis congénita depende más de la respuesta inmunitaria del hospedador que del efecto tóxico directo de *T. pallidum*. Se calcula que el riesgo de infección del feto a partir de una madre con sífilis precoz no tratada es de casi 75 a 95% y que desciende alrededor de 35% en las madres con sífilis de más de dos años de duración. El tratamiento adecuado de la mujer antes de la decimosexta semana de la gestación debe evitar el daño al feto y la terapia a la madre antes del tercer trimestre servirá para tratar de modo adecuado al producto infectado. Las infecciones maternas no tratadas pueden causar la pérdida fetal hasta en 40% de los casos (con mayor frecuencia de mortinatos, que de abortos, porque las lesiones fetales son tardías), premadurez, muerte neonatal o sífilis congénita si el lactante sobrevive. La sífilis congénita fulminante es la única que se manifiesta clínicamente en el momento del alumbramiento, cuando el lactante nace vivo y su pronóstico es muy desfavorable. El problema clínico más frecuente es el del lactante aparentemente sano que nace de una madre con pruebas serológicas positivas. Se considera que las pruebas serológicas realizadas al comienzo del embarazo son útiles y rentables prácticamente siempre, incluso en zonas con escasa prevalencia de sífilis prenatal. Cuando esa prevalencia es alta y se trata de una paciente de alto riesgo, las pruebas serológicas de la sífilis deberán repetirse en el tercer trimestre y en el momento del parto. Es indispensable diferenciar la sífilis congénita neonatal, de otras infecciones congénitas generalizadas, como rubéola, infección por citomegalovirus o del herpes, toxoplasmosis y, por último, de la eritroblastosis fetal.

Las lesiones de la sífilis congénita pueden dividirse en tres clases según su momento de aparición: 1) tempranas: las que aparecen en los dos primeros años de la vida (a menudo entre las dos y 10 semanas de la vida); son contagiosas y similares a las manifestaciones de la sífilis secundaria grave del adulto; 2) tardías, que aparecen pasados los dos años de edad y no son contagiosas, y 3) los estigmas residuales. El primer signo de la sífilis congénita (que aparece dos a seis semanas después del parto) suele ser una rinitis o "coriza" (23%), que pronto va seguida de otras lesiones mucocutáneas (35 a 41%), como ampollas (pénfigo sifilítico), vesículas, descamación superficial, petequias y, más tarde, lesiones papuloescamosas, placas en las mucosas y condilomas planos. Las manifestaciones tempranas más frecuentes son cambios en huesos (61%) que incluyen osteocondritis, osteítis y periostitis detectable por estudios radiográficos de huesos largos, hepatoesplenomegalia (50%), linfadenopatía (32%), anemia (34%), ictericia (30%), trombocitopenia y leucocitosis. En 22% de los neonatos infectados se puede detectar invasión del SNC por *T. pallidum*. La muerte neonatal está causada por hemorragia pulmonar, infección bacteriana secundaria o hepatitis grave.

La sífilis congénita tardía (no tratada después de los dos años de edad) es subclínica en 60% de los casos; el espectro clínico en el resto de los pacientes, difiere en algunos aspectos del de la sífilis tardía adquirida en el adulto. Por ejemplo, es raro que aparezca sífilis cardiovascular en la sífilis congénita tardía, pero la queratitis intersticial es mucho más frecuente y se observa entre los cinco y 25 años. Otras manifestaciones que aparecen junto con la queratitis intersticial son la sordera por lesión del VIII par y la artropatía recidivante. Los derrames bilaterales de la rodilla se denominan *articulaciones de Clutton*. Alrededor de 33% de los pacientes no tratados padece neurosífilis asintomática y 25% de los mayores de seis años de edad presenta manifestaciones clínicas de la neurosífilis. La periostitis gomosa aparece entre los cinco y 20 años e igual que en la sífilis endémica no venérea, tiene tendencia a producir lesiones destructivas del paladar y del tabique nasal.

Los estigmas clásicos comprenden los *dientes de Hutchinson* (incisivos superiores centrales muy espaciados con una muesca en el centro y en forma de clavija); los molares en "mora" (molares del sexto año con múltiples cúspides mal desarrolladas); el puente nasal en "silla de montar" y las tibias en sable.

ESTUDIOS DE LABORATORIO

Demostración del microorganismo. No se puede detectar *T. pallidum* por cultivos. Históricamente se ha utilizado la microscopia de campo oscuro y la tinción con anticuerpos inmunofluorescentes para identificar esta espiroqueta

en muestras de lesiones húmedas como chancros o condilomas planos. En la actualidad casi no se practican estas pruebas fuera de los laboratorios de investigación. Se han creado estudios más sensibles de reacción en cadena de polimerasa (PCR), aunque no se practican en el comercio.

Treponema pallidum puede identificarse en los tejidos por medio de tinciones argénticas apropiadas, pero hay que interpretar con cautela los resultados porque suelen surgir artefactos similares a *T. pallidum*. Los treponemas en los tejidos se pueden demostrar con mayor certeza en los laboratorios de investigación por técnicas como PCR o de inmunofluorescencia o inmonohistoquímica por empleo de anticuerpos monoclonales o policlonales específicos contra *T. pallidum*.

Pruebas serológicas de la sífilis. Hay dos clases de pruebas serológicas para investigar la sífilis: treponémicas y no treponémicas. Ambas son positivas en las personas que presentan cualquier infección causada por treponemas, como pian, pinta y sífilis endémica.

Las pruebas más usadas para identificar sífilis por medio de anticuerpos no treponémicos son reagina plasmática rápida (RPR) y *Venereal Disease Research Laboratory* (VDRL), que cuantifican la concentración de IgG e IgM contra un complejo antigénico de cardiolipina-lecitina y colesterol. La prueba RPR es más fácil de usar y se realiza con suero no calentado; es el método más adecuado para el diagnóstico serológico rápido y puede automatizarse. La prueba VDRL sigue siendo la norma para el estudio de líquido cefalorraquídeo.

Las pruebas RPR y VDRL se han utilizado para el cribado inicial o para la cuantificación de los anticuerpos séricos. Su título traduce la actividad de la enfermedad, aumenta durante la evolución de la sífilis temprana y a menudo rebasa el título de 1:32 en la sífilis secundaria. Se ha considerado como respuesta adecuada al tratamiento la disminución persistente de dos diluciones (cuádruple) o más después de tratar la sífilis temprana. Los títulos de VDRL no tienen correspondencia directa con los de RPR y es necesario emplear como prueba única la cuantificación seriada (como lo que ocurriría en respuesta a la terapia).

Las pruebas treponémicas cuantifican los anticuerpos con antígenos nativos o recombinantes de *T. pallidum*; e incluyen la prueba fluorescente de absorción de anticuerpos antitreponémicos (*fluorescent treponemal antibody-absorbed*, FTA-ABS) y algunos métodos de aglutinación. El método de microhemaglutinación de *T. pallidum* (*microhemagglutination assay for* T. pallidum, MHA-TP) ha sido sustituido por la prueba Serodia TP-PA (Fujirebio, Tokio), que es más sensible para detectar sífilis primaria. La prueba de hemaglutinación de *T. pallidum* (T. pallidum *hemagglutination*, TPHA) se emplea ampliamente en Europa, pero no se practica en Estados Unidos. Cuando se utiliza para confirmar resultados positivos con estudios no treponémicos, los métodos treponémicos tienen un valor predictivo positivo muy alto para el diagnóstico de la enfermedad. Sin embargo, en el entorno de la detección primaria (cribado), estos métodos originan resultados positivos falsos incluso en 1 a 2% de los sujetos estudiados. Se han aprobado como pruebas confirmatorias los métodos de enzimoinmunoabsorbentes.

En fecha reciente existe gran interés hacia las pruebas con cinta inmunocromatográfica hechas de manera directa, que se usan en el campo o en sitios con escasos recursos.

En el **cuadro 162-1** se incluyen las cifras de sensibilidad relativa de los métodos habituales en el caso de la sífilis no tratada. Todos los estudios pueden ser no reactivos en la sífilis primaria temprana, aunque durante esta fase los estudios treponémicos tienen una sensibilidad levemente mayor. Todas las pruebas son reactivas en la sífilis secundaria (menos de 1% de individuos con sífilis secundaria tienen una prueba VDRL que no es reactiva o lo es débilmente con suero no diluido, pero que es positiva con diluciones séricas más altas, el *fenómeno de prozona*). Después de tratar la sífilis temprana, los títulos de estudios no treponémicos disminuirán o el estudio terminará por no ser reactivo, en tanto que los métodos treponémicos seguirán siendo reactivos después de la terapia y no son útiles para dilucidar el estado de infección en sujetos con sífilis pasada.

Para fines prácticos, los clínicos deben conocer en detalle los tres usos de los estudios serológicos de sífilis: 1) finalidades de cribado inicial o diagnóstico (RPR o VDRL); 2) medición cuantitativa de anticuerpos para evaluar la actividad de sífilis clínica o vigilar la respuesta al tratamiento (RPR o VDRL); y 3) confirmación del diagnóstico de sífilis en individuos en que muestran reactividad las pruebas RPR o VDRL (FTA-ABS o Serodia TP-PA).

La evaluación de IgM no es útil en la sífilis del adulto. Además, el método comercial de IgM no es recomendable para el estudio de lactantes en quienes se sospecha sífilis congénita.

CUADRO 162-1 SENSIBILIDAD DE LAS PRUEBAS SEROLÓGICAS EN EL DIAGNÓSTICO DE LA SÍFILIS TRATADA

	Porcentaje medio (y límites) de positividad en las distintas fases de la enfermedad[b]			
Prueba[a]	**Primaria**	**Secundaria**	**Latente**	**Terciaria**
VDRL, RPR	78 (74-87)	100	95 (88-100)	71 (37-94)
FRA-ABS	84 (70-100)	100	100	96
TP-PA[c]	89	100	100	NA

[a] La especificidad de cada una de estas pruebas es de 94 a 99 por ciento.
[b] En los estudios de los *Centers for Disease Control and Prevention*.
[c] Se han evaluado escasos sueros por medio de TP-PA.
Fuente: modificado de SA Larsen et al: Clin Microbiol Rev 8:1, 1995; y V Pope et al: J Clin Microbiol 38:2543, 2000.

Métodos serológicos con resultados positivos falsos en sífilis. Los antígenos lípidos de los métodos no treponémicos están presentes en los tejidos del humano y estas pruebas pueden ser reactivas, es decir, generar resultados positivos (por lo común con títulos de 1:8 o menores) en personas sin infección treponémica. En el caso de individuos escogidos con base en factores de riesgo, sospecha clínica o antecedente de exposición, menos de 1% de los estudios reactivos fueron pruebas falsas positivas. Las pruebas actuales de tipo VDRL y RPR tienen especificidad de 97 a 99% y las reacciones positivas falsas se limitan en gran medida a sujetos con cuadros autoinmunitarios o consumo de drogas inyectables. La prevalencia de resultados positivos falsos aumenta con el envejecimiento y se acerca a 10% en individuos mayores de 70 años. En un sujeto en que la prueba no treponémica fue positiva falso, se descarta la sífilis realizando un método treponémico no reactivo.

Evaluación de la neurosífilis. La afección del SNC se detecta mediante la investigación de pleocitosis en el análisis de LCR (más de 5 leucocitos/mm^3), la mayor concentración de proteínas (>45 mg/100 ml) o la reactividad en la prueba VDRL en él. Incluso en 40% de los casos de sífilis primaria o secundaria y en 25% de los de sífilis latente se demuestran anormalidades del LCR. En sujetos asintomáticos seropositivos de mayor edad o ancianos, los datos confirmatorios detectables en el líquido obtenido por punción lumbar son relativamente pocos. Se ha identificado *T. pallidum* por inoculación del LCR en conejos, en 30% de pacientes de sífilis primaria o secundaria (incluso), pero rara vez en los que tienen sífilis latente. La presencia del treponema en el LCR suele acompañarse de otras anormalidades en este líquido; sin embargo, es posible identificar microorganismos en sujetos con LCR por lo demás normal. Antes de contar con la penicilina, el riesgo de que surgiera neurosífilis clínica era proporcional (aproximadamente) a la intensidad de los cambios en el LCR. Los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) recomiendan el estudio del LCR en la evaluación de todo paciente seropositivo con signos y síntomas neurológicos, en aquellos con sífilis tardía, en caso de sospecha de ineficacia terapéutica y en los infectados por VIH con sífilis no tratada de duración desconocida o que tiene más de un año de evolución. Las recomendaciones mencionadas no se ocupan de la posibilidad de neurosífilis asintomática en algunos sujetos con la forma temprana de la enfermedad. La administración habitual de bencilpenicilina benzatínica (penicilina G benzatínica) en la sífilis temprana no produce niveles treponemicidas en el LCR, lo que ha llevado a algunos expertos a recomendar también la punción lumbar en dicha fase de la sífilis, particularmente en sujetos con infección por VIH o con títulos de 1:32 o mayores en pruebas no treponémicas.

La prueba VDRL en el LCR es muy específica aunque poco sensible y puede ser negativa incluso en los casos de neurosífilis con síntomas progresivos. La sensibilidad es mayor en la sífilis meningovascular y en la parálisis general progresiva y menor en la neurosífilis asintomática y en la tabes dorsal. En el LCR, la prueba FTA no absorbida es positiva con mucho mayor frecuencia que el VDRL en todos los periodos de la sífilis, pero esa positividad de la FTA puede corresponder a la transferencia pasiva de los anticuerpos desde el suero al LCR. Sin embargo, una FTA negativa en el LCR puede resultar útil para excluir la neurosífilis.

Evaluación de la sífilis en los pacientes infectados por el VIH. Como las personas más expuestas a contraer la sífilis son también las más expuestas a adquirir la infección por el VIH, es frecuente que estas dos infecciones coexistan en el mismo paciente. Hay pruebas de que la sífilis y otras enfermedades causantes de úlceras genitales pueden ser factores de riesgo importantes para adquirir y transmitir la infección por el virus de inmunodeficiencia humana.

Las manifestaciones de la sífilis pueden alterarse en los pacientes con una infección simultánea por el VIH y muchas de las recaídas neurológicas después del tratamiento habitual se han reportado en pacientes infectados con VIH. *T. pallidum* ha sido aislado en el LCR de algunos pacientes después de tratar su sífilis precoz con bencilpenicilina benzatínica. En un estudio multicéntrico reciente, realizado en Estados Unidos sobre la sífilis precoz, la mejoría lograda con el tratamiento fue parecida en todos los pacientes, padecieran o no una infección

simultánea por el VIH, aunque el estudio no tuvo el suficiente poder estadístico para excluir un efecto inducido por el VIH y el seguimiento no pudo realizarse en 41% de los pacientes. La ineficacia terapéutica, medida por los resultados de pruebas serológicas, fue más frecuente en personas infectadas por VIH que en las que no tenían esta infección. En dicho estudio se confirmó la gran frecuencia con que se infecta el SNC en la sífilis precoz y la persistencia de *T. pallidum* después del tratamiento convencional. Efectivamente, *T. pallidum* se aisló antes del tratamiento en el LCR de 11 de los 43 pacientes infectados por el VIH y en 21 de los 88 no infectados por ese virus; y después del tratamiento se siguió aislando a *T. pallidum* en el LCR de siete de los 35 pacientes que se sometieron a una punción lumbar después del tratamiento (algunos infectados por el VIH y otros no infectados).

No hay una demostración definitiva de que la sensibilidad de los métodos serológicos para detectar la sífilis difiera entre quienes tienen o no infección por VIH. La rapidez de disminución de los títulos serológicos parece ser menor en personas con esta infección. No se ha definido la trascendencia clínica que pueda tener esa observación.

Es importante efectuar estudios para la detección de sífilis en toda persona con infección por VIH recién diagnosticada y, a la inversa, investigar infección por VIH en todo sujeto con sífilis recién diagnosticada. Algunos autores están convencidos por los informes que indican la persistencia de *T. pallidum* en el LCR de los sujetos infectados por el VIH después de cumplir el tratamiento habitual de la sífilis precoz con penicilina benzatínica, y recomiendan por ello que se analice el LCR en busca de indicios de neurosífilis en todos los pacientes con ambas infecciones, sea cual fuere el periodo clínico de la sífilis y que se aplique tratamiento de la neurosífilis si el LCR es anormal. Otros piensan que la terapéutica habitual basta en todos los casos de sífilis temprana, sin necesidad de estudiar el líquido cefalorraquídeo. Los métodos serológicos después del tratamiento son importantes en todo individuo sifilítico, particularmente en quien también está infectado por el virus de inmunodeficiencia humana.

CUADRO 162-2 RECOMENDACIONES PARA EL TRATAMIENTO DE LA SÍFILIS[a]

Etapa de la sífilis	Pacientes sin alergia a la penicilina	Pacientes con alergia confirmada a la penicilina
Primaria, secundaria o temprana latente	Penicilina G benzatínica (dosis única de 2.4 mU por vía IM)	Clorhidrato de tetraciclina (500 mg PO cuatro veces al día) o doxiciclina (100 mg PO dos veces al día) por dos semanas
Tardía latente (o latente de duración no precisada), cardiovascular o terciaria benigna	Punción lumbar con LCR normal: penicilina G benzatínica (2.4 mU IM, semanalmente durante tres semanas) LCR anormal: tratar igual que en la neurosífilis	Punción lumbar LCR normal y paciente sin infección por VIH: clorhidrato de tetraciclina (500 mg PO cuatro veces al día) o doxiciclina (100 mg PO dos veces al día) durante cuatro semanas LCR normal y con infección por VIH: desensibilización y tratamiento con penicilina si no es posible asegurar la observancia terapéutica LCR anormal: tratar igual que en la neurosífilis
Neurosífilis (asintomática o sintomática)	Penicilina acuosa G (18-24 mU/día IV, con la administración de 3-4 mU c/4 h o goteo continuo intravenoso) durante 10-14 días *o* Penicilina G procaínica acuosa (2.4 mU/día IM) y, además, probenecid oral (500 mg cuatro veces al día), ambos durante 10-14 días	Desensibilización y tratamiento con penicilina
Sífilis en el embarazo	Según la etapa clínica	Desensibilización y tratamiento con penicilina

[a]Véase en el texto una exposición amplia sobre el tratamiento de la sífilis en personas infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana.
Abreviaturas: mU, millón de unidades; PO, por vía oral; LCR, líquido cefalorraquídeo.
Fuente: estas recomendaciones se basan en las publicadas por los *Centers for Disease Control and Prevention* en 2006.

Rx SÍFILIS

TRATAMIENTO DE LA SÍFILIS ADQUIRIDA. Las directrices de los CDC para 2006 en cuanto al tratamiento de la sífilis se resumen en el **cuadro 162-2** y se exponen en párrafos siguientes. El mejor fármaco para todos los periodos de la sífilis es la bencilpenicilina que, en bajas concentraciones, destruye *T. pallidum*, aunque se necesita un plazo prolongado de contacto con el antibiótico debido a la lentitud con que se multiplica este microorganismo. La eficacia de la penicilina en la sífilis sigue sin disminuir después de 60 años de utilización para tratar esta enfermedad. Otros antibióticos eficaces en la sífilis son las tetraciclinas, la eritromicina y las cefalosporinas. Los aminoglucósidos y la espectinomicina sólo inhiben *T. pallidum* en dosis muy altas y las sulfamidas y las quinolonas son ineficaces. La azitromicina ha sido muy promisoria como fármaco eficaz por vía oral contra *T. pallidum*; sin embargo, estudios recientes han corroborado fracasos clínicos que dependieron de una mutación en el gen 235 de rRNA que confiere resistencia a macrólidos. En más de la mitad de los microorganismos recientemente aislados en Seattle y San Francisco se han identificado cepas que tienen tal mutación. A diferencia de lo mencionado, no se han corroborado fracasos clínicos en una investigación en marcha que incluyó azitromicina en una sola dosis contra la sífilis temprana en Madagascar y algunos sitios orientales de Estados Unidos. Por tal motivo, la prevalencia de cepas resistentes varía con el sitio geográfico. En todos los casos habría que asegurar la vigilancia cuidadosa de todo individuo tratado con azitromicina contra la sífilis.

Pacientes de sífilis temprana y sus contactos. La penicilina G benzatínica es el medicamento más utilizado para tratar dicha forma de sífilis; se recomienda una sola dosis de 2.4 millones de unidades. También son recomendables medidas preventivas en sujetos que han estado expuestos en los 90 días anteriores a sífilis infectante. *Los regímenes recomendados para profilaxis son iguales a los que se plantean en la sífilis temprana.*

La penicilina G benzatínica cura más de 95% de los casos de sífilis temprana. Puede haber recidiva clínica después de usar esta forma de penicilina en individuos en que coexisten la infección por VIH y la sífilis temprana. El peligro de recidiva neurológica puede ser mayor en sujetos infectados por VIH, razón por la cual algunos expertos recomiendan estudios de líquido cefalorraquídeo en sujetos seropositivos (VIH) con sífilis en cualquier etapa, particularmente si los títulos de RPR o VDRL fueron de 1:32 o mayores. Hay que emprender la terapia apropiada contra la neurosífilis si hay alguna manifestación de dicha forma de la enfermedad.

Sífilis latente y tardía. Si se identifican anormalidades en el líquido cefalorraquídeo habrá que instituir tratamiento contra la neurosífilis; si los datos del LCR son normales, la terapia recomendada incluye penicilina G benzatínica (7.2 millones de unidades en total; cuadro 162-2). La respuesta clínica al tratamiento de la sífilis terciaria benigna suele ser impresionante. Sin embargo, los resultados de la terapéutica contra sífilis cardiovascular no son dramáticos porque los antibióticos no revierten la aparición del aneurisma ni la regurgitación aórticos.

Pacientes alérgicos a la penicilina. En caso que el sifilítico sea alérgico a la penicilina se recomienda un ciclo de dos semanas (sífilis temprana) o cuatro semanas (sífilis tardía o latente tardía) con doxiciclina o tetraciclina. Estos regímenes al parecer son eficaces en la sífilis temprana, pero no han sido valorados en las dos últimas formas de la enfermedad y puede haber problemas con el cumplimiento de órdenes terapéuticas. Pocos estudios sugieren que la administración intramuscular (IM) o intravenosa (IV) de 1 g/día de ceftriaxona durante ocho o 10 días es eficaz contra la sífilis temprana. Los regímenes mencionados que no incluyen penicilina han sido evaluados con detenimiento en sujetos infectados por VIH y hay que utilizarlos con cautela. Si no hay seguridad del cumplimiento de las órdenes terapéuticas ni de las visitas seriadas, habrá que desensibilizar a todo individuo infectado por VIH y alérgico a penicilina y que tiene las formas latente tardía o tardía de la sífilis; después recibirá penicilina.

Neurosífilis. La penicilina G benzatínica en dosis totales incluso de 7.2 millones de unidades no produce concentraciones detectables del fármaco en líquido cefalorraquídeo y será mejor no utilizarlas para tratar la neurosífilis. El ataque neurológico asintomático puede reaparecer después de utilizar penicilina benzatínica y el riesgo de recidiva puede ser mayor en individuos infectados con VIH. Al parecer, con la administración de dosis recomendadas de penicilina cristalina G acuosa por vía IV se obtienen con certeza concentraciones treponemicidas del fármaco en el líquido cefalorraquídeo. La respuesta clínica a la penicilina en la sífilis meníngea es impresionante, pero el tratamiento en la neurosífilis en que existe daño existente del parénquima, quizá sólo frene la evolución de la enfermedad.

En algunas publicaciones recientes se han descrito recidivas neurológicas después de tratar con dosis altas de penicilina por vía intravenosa la neurosífilis de los pacientes infectados por el VIH. No se han estudiado otras opciones terapéuticas, pero resulta esencial realizar un seguimiento minucioso ya que en esos pacientes está justificado repetir el tratamiento.

Ningún dato respalda el uso de antibióticos (salvo la penicilina G) para tratar la neurosífilis. En individuos con alergia a la penicilina demostrada por cutirreacciones, las medidas recomendadas son la desensibilización y la penicilinoterapia.

CUADRO 162-3 VALORACIÓN RECOMENDADA DE VIGILANCIA DESPUÉS DEL TRATAMIENTO DE LA SÍFILIS

Etapa de la sífilis	Pruebas por realizar	Momento de realizar la prueba	Considerar repetición del tratamiento[a] si:
Primaria o secundaria	RPR cuantitativa o VDRL[b]	Persona sin infección por VIH: 6-12 meses Persona con infección por VIH: 3, 6, 9, 12 y 24 meses	1. Aumenta cuatro tantos el título de anticuerpos *o* 2. El título no disminuye cuatro tantos o la prueba sigue siendo reactiva a los seis meses *o* 3. Persisten o reaparecen signos clínicos
Latente o tardía	RPR cuantitativa o VDRL[b]	Persona sin infección por VIH: 6, 12 y 24 meses Persona con infección por VIH: 6, 12, 18 y 24 meses	1. El título de anticuerpos aumenta cuatro tantos *o* 2. El título inicial de 1:32 o mayor no disminuye cuatro tantos a los seis meses *o* 3. Se desarrollan nuevos signos clínicos
Neurosífilis (asintomática o sintomática)	1. Si al principio se corroboró la presencia de pleocitosis en el LCR, repetir el estudio de ese líquido	1. Cada seis meses, hasta que se normalice el número de células en el LCR	1. El número de células en el LCR no disminuyó a los seis meses *o*
	2. Vigilar en forma seriada la disminución de los niveles de proteínas y las cifras de LCR-VDRL en el LCR (nota: la disminución del nivel puede ser lenta)	2. Hasta que se normalice	2. El LCR no es normal después de dos años
	3. RPR cuantitativa o VDRL[b]	3. A los 6, 12, 18 y 24 meses	

[a]Se intentará diferenciar entre reinfección e ineficacia del tratamiento. Si parece real esta última posibilidad se hará un estudio del LCR; si arroja resultados normales se tratará como si hubiera sífilis latente tardía (cuadro 162-2). Si hay anormalidades del LCR se trata como se haría en la neurosífilis (cuadro 162-2).

[b]No son comparables los títulos de VDRL y RPR; es importante utilizar la misma prueba en cada muestra utilizada en estudios de vigilancia.

Abreviaturas: LCR, líquido cefalorraquídeo; RPR, reagina plasmática rápida; LCR-VDRL, estudio VDRL en líquido cefalorraquídeo.

Tratamiento de la sífilis en el embarazo. En la primera visita prenatal, toda embarazada deberá someterse a una prueba no treponémica, misma que habrá de repetirse en el tercer trimestre y en el parto en toda mujer con riesgo alto de exposición. En la embarazada no tratada en quien se sospeche sífilis, resulta esencial la evaluación expedita y el comienzo de un tratamiento acorde a la fase de la enfermedad. Habrá que indicar por anticipado a la mujer el riesgo de que surja una reacción de Jarisch-Herxheimer que puede traer consigo contracciones uterinas prematuras leves que pocas veces culminan en parto prematuro.

La penicilina es el único fármaco recomendado contra la sífilis en el embarazo. Si la mujer tiene alergia corroborada a dicho antibiótico, habrá que emprender desensibilización y penicilinoterapia según las directrices terapéuticas de los CDC para 2006. Una vez finalizado el tratamiento hay que repetir mensualmente una prueba no treponémica cuantitativa durante todo el embarazo para evaluar la eficacia terapéutica. Las mujeres tratadas cuyos títulos se elevan al cuádruple o que no descienden cuatro veces a lo largo de un periodo de tres meses, deben someterse a un nuevo tratamiento.

EVALUACIÓN Y TRATAMIENTO DE LA SÍFILIS CONGÉNITA. Los neonatos (infectados o no) nacidos de madre en que son reactivas las pruebas serológicas, por sí mismo pueden mostrar reactividad a ellas, por la transferencia transplacentaria del anticuerpo (IgG) de su madre. En el lactante asintomático que nació de una mujer que fue tratada de modo adecuado con penicilina durante el primero o segundo trimestre del embarazo, se pueden practicar cada mes estudios cuantitativos no treponémicos para evaluar la disminución apropiada de los títulos de anticuerpo. Los títulos crecientes o persistentes denotan infección y el lactante debe recibir tratamiento. La detección de anticuerpo IgM en fase neonatal puede ser útil, pero en la actualidad no se recomienda practicar algunos de los métodos comerciales.

El producto debe ser tratado desde su nacimiento en las situaciones siguientes: si se desconoce la situación terapéutica de la mujer seropositiva; si ella recibió de manera inadecuada penicilina o fármacos no penicilínicos; si se le aplicó penicilinoterapia en el tercer trimestre, o si es difícil vigilar de modo seriado al pequeño. El líquido cefalorraquídeo debe ser estudiado para obtener cifras "iniciales" antes del tratamiento. La penicilina es el único fármaco recomendado para tratar la sífilis en lactantes. En las directrices de 2006 de los CDC se incluyen recomendaciones específicas para tratar a lactantes y niños de mayor edad.

REACCIÓN DE JARISCH-HERXHEIMER. Al comenzar el tratamiento contra la sífilis puede surgir una reacción impresionante aunque por lo regular benigna que comprende fiebre, escalofríos, mialgias, cefaleas, taquicardia, taquipnea, neutrofilia y vasodilatación con hipotensión leve; al parecer, dicha reacción surge a las lipoproteínas liberadas por *T. pallidum* en fase de muerte. La reacción de Jarisch-Herxheimer aparece aproximadamente en la mitad de los pacientes con sífilis primaria, en 90% de los que tienen la enfermedad secundaria y en una proporción menor de aquellos con enfermedad en etapa ulterior. El cuadro muestra reducción en término de 12 a 24 h. El eritema y el edema de las lesiones mucocutáneas se acentúan en los pacientes con sífilis secundaria. Es necesario advertir a los pacientes sobre la posible aparición de estas molestias y que pueden tratarse de manera sintomática. Para tratar esta reacción, que es leve y transitoria, no se necesitan esteroides ni otros fármacos antiinflamatorios.

EVALUACIÓN SERIADA DE RESPUESTAS AL TRATAMIENTO. La eficacia del tratamiento se evaluará por la práctica seriada de la medición de los títulos cuantitativos de VDRL o RPR **(cuadro 162-3)**. Se recomiendan los estudios serológicos más frecuentes en personas que también están infectadas de VIH. Los estudios de FTA-ABS y aglutinación siguen siendo positivos en muchos individuos tratados de sífilis seropositiva, razón por la cual tales métodos no son útiles para vigilar la respuesta al tratamiento. Después de tratar satisfactoriamente la sífilis primaria o secundaria seropositiva, en su primer episodio, disminuyen poco a poco los títulos de VDRL o RPR y se negativizan a los 12 meses en 40 a 75% de los casos primarios seropositivos y en 20 a 40% de los casos secundarios. Los individuos con el antecedente de sífilis muestran disminuciones menos rápidas en los títulos y menor posibilidad de negativización en cuanto a VDRL o RPR. Hay que pensar en repetir el tratamiento si las respuestas serológicas no son adecuadas o si persisten o reaparecen los signos clínicos. Es difícil diferenciar el fracaso terapéutico de una reinfección y por ello hay que estudiar el líquido cefalorraquídeo y emprender tratamiento de la neurosífilis si hay anormalidades en él; pero si es normal, se emprenderán medidas contra la sífilis latente tardía.

A menudo los individuos con esta última forma de sífilis inicialmente tienen títulos bajos de VDRL o RPR y quizá no tengan la disminución cuádruple después de recibir penicilina. En ellos no está justificado repetir el tratamiento, salvo que aumente el título o aparezcan signos y síntomas de sífilis. Las pruebas treponémicas pueden seguir siendo positivas a pesar de tratar la sífilis seropositiva, razón por la cual los estudios en cuestión no son útiles en la vigilancia de la respuesta a la terapéutica.

La actividad de la neurosífilis tiene su relación más fuerte con la pleocitosis en el LCR y tal variable constituye el índice más sensible de respuesta al tratamiento. La pleocitosis en el LCR disminuye a niveles normales tras un lapso de tres a 12 meses en personas adecuadamente tratadas que no tengan infección por VIH. La persistencia de pleocitosis leve en personas infectadas por VIH quizá se deba a la presencia de éste en el LCR; a veces es difícil distinguir entre esta situación y la ineficacia terapéutica. Los mayores niveles de proteínas en el LCR disminuyen con más lentitud y el título de VDRL en el LCR disminuye poco a poco en el transcurso de años.

INMUNIDAD A LA SÍFILIS

La rapidez de la aparición y la evolución de la resistencia adquirida a *T. pallidum* después de infección natural o experimental depende de la magnitud del estímulo antigénico, que a su vez depende del tamaño del inóculo infectante (número de microorganismos) y la duración de la infección antes del tratamiento. No se ha definido la utilidad de los anticuerpos séricos para crear inmunidad contra la sífilis, en la inmunidad específica de cepas. Se piensa que la inmunidad de tipo celular es de máxima importancia en la protección inmunitaria y en la curación de lesiones tempranas. La infiltración celular, predominantemente a base de linfocitos T y de macrófagos, genera un entorno de citocinas T_H1 compatible con la eliminación de microorganismos por parte de los macrófagos activados. Los anticuerpos específicos intensifican la fagocitosis, que es necesaria para la destrucción de *T. pallidum* mediada por macrófagos. Algunos datos recientes indican que durante la infección por *T. pallidum* surgiría variación en la secuencia de TprK. Tal observación sugiere que la variación antigénica participa en la persistencia de la infección y en la predisposición a la reinfección por otra cepa. Hasta la fecha no se cuenta con antígenos posibles para elaborar una vacuna.

LECTURAS ADICIONALES

Centers for Disease Control and Prevention: 2006 Sexually transmitted diseases treatment guidelines. MMWR 55:22, 2006

Centurion-Lara A et al: Gene conversion: A mechanism for generation of heterogeneity in the *tprK* gene of *Treponema pallidum* during infection. Mol Microbiol 52:1579, 2004

Grassly NC et al: Host immunity and synchronized epidemics of syphilis across the United States. Nature 433:417, 2005

Lukehart SA et al: Macrolide resistance in *Treponema pallidum* in the United States and Ireland. N Engl J Med 351:154, 2004

Marra CM et al: Cerebrospinal fluid abnormalities in patients with syphilis: Association with clinical and laboratory features. J Infect Dis 189:369, 2004

——— et al: Normalization of cerebrospinal fluid abnormalities after neurosyphilis therapy: Does HIV status matter? Clin Infect Dis 38:1001, 2004

Michelow IC et al: Central nervous system infection in congenital syphilis. N Engl J Med 346:1792, 2002

Peeling R et al: Avoiding HIV and dying of syphilis. Lancet 364:1561, 2004

Rolfs RT et al: A randomized trial of enhanced therapy for early syphilis in patients with and without human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med 337:307, 1997

163 Treponematosis endémicas

Sheila A. Lukehart

Las treponematosis endémicas o no venéreas son infecciones bacterianas producidas por microorganismos emparentados con la subespecie *pallidum* de *Treponema pallidum*, el agente causal de la sífilis venérea (cap. 162). El pian, la pinta y la sífilis endémica se diferencian de la sífilis venérea por su forma de transmisión, la edad de adquisición, la distribución geográfica y las características clínicas. Estas infecciones se concentran principalmente en las regiones rurales de los países en vías de desarrollo, de manera que en Estados Unidos y Europa sólo se observan en los inmigrantes recientes procedentes de regiones endémicas. La mayor parte de nuestros conocimientos acerca de las treponematosis endémicas procede de las impresiones y observaciones de los trabajadores sanitarios que han visitado las zonas endémicas. No se ha realizado prácticamente ningún estudio bien diseñado sobre la evolución natural, el diagnóstico o el tratamiento de estas infecciones. En el **cuadro 163-1** se incluye una comparación de las infecciones producidas por treponemas.

EPIDEMIOLOGÍA

Las treponematosis endémicas son enfermedades crónicas transmitidas por contacto directo durante la niñez y, a semejanza de la sífilis, originan manifestaciones tardías graves años después de la infección inicial. En una campaña de erradicación masiva auspiciada por la Organización Mundial de la Salud (OMS), de 1952 a 1969, se revisó a más de 160 millones de personas en África, Asia y América del Sur en busca de treponematosis y recibieron tratamiento más de 50 millones de enfermos, contactos y personas con infecciones latentes. La campaña disminuyó la prevalencia de pian activo de más de 20% a menos de 1% en muchas áreas. En decenios recientes, el hecho de que no se contara con vigilancia bien enfocada y el desvío de recursos, permitieron que reaparecieran estas infecciones en algunas regiones. En la **figura 163-1** se señala la distribución geográfica estimada de las treponematosis endémicas en el decenio de 1990. La evaluación más reciente de la OMS (1997) sugiere que han surgido 460 000 nuevos casos por año y hay una prevalencia de tres millones de personas infectadas. Entre las zonas en que reaparecieron las complicaciones del pian están África Occidental (Costa de Marfil, Ghana, Togo, Benin), la República Centroafricana, Nigeria y zonas rurales de la República Democrática de Congo (antes Zaire). Se ha calculado que la prevalencia de sífilis endémica es mayor de 10% en algunas regiones de Mali, Níger, Burkina Faso y Senegal. En Asia y las islas del Pacífico, notificaciones recientes sugieren brotes activos de pian en Papua Nueva Guinea, Timor Oriental, Vanuatu, Laos, Kampuchea e Indonesia. La India renovó su estrategia de erradicación del pian en 1996 y en 2004 indicó que no hubo casos notificados. En el Continente Americano persisten los focos del pian en Haití y otras islas del Caribe, Perú, Colombia, Ecuador, Brasil, Guyana y Surinam. El mal del pinto se limita a América Central y la parte septentrional de América del Sur, en sitios en los cuales aparece en raras ocasiones y sólo en aldeas remotas.

MICROBIOLOGÍA

Los agentes causales de las treponematosis endémicas son la subespecie *pertenue* de *T. pallidum* (pian), la subespecie *endemicum* de *T. pallidum* (sífilis endémica) y *T. carateum* (pinta). Estos microorganismos, que han sido muy poco estudiados, son morfológicamente idénticos a la subespecie *pallidum* de *T. pallidum* y hasta el momento no se han observado diferencias antigénicas entre los diferentes treponemas patógenos. Existe controversia sobre la posibilidad de que las treponematosis estén producidas por microorganismos diferentes. Tres de los cuatro microorganismos han sido situados en la misma especie debido a su similitud genética; el cuarto (*T. carateum*) se sigue considerando una especie distinta debido sencillamente a que no ha sido posible conseguir microorganismos para su estudio genético. Las características moleculares que permiten diferenciar los agentes causales de sífilis venérea, pian y begel han sido identificadas gracias a la reacción en cadena de polimerasa con amplificación de los genes *tpr* y la digestión restrictiva. No se sabe si tales diferencias genéticas tienen alguna relación con la evolución clínica peculiar de cada enfermedad.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Todas las infecciones producidas por treponemas se caracterizan por una serie de fases definidas de la enfermedad con una lesión primaria local, lesiones secundarias diseminadas, periodos de latencia y posibles lesiones tardías. En el pian y la sífilis endémica las manifestaciones primarias y secundarias suelen presentar encubrimiento con gran frecuencia; las manifestaciones tardías de la pinta son muy leves en comparación con las lesiones destructivas de las otras treponematosis. Hoy en día se prefiere clasificar la evolución clínica de las treponematosis endémicas en fases "inicial" y "tardía".

CUADRO 163-1 COMPARACIÓN DE LOS TREPONEMAS Y LAS ENFERMEDADES QUE CAUSAN

Característica	Sífilis venérea	Pian	Sífilis endémica	Pinta
Microorganismo	Subespecie *pallidum* de *T. pallidum*	Subespecie *pertenue* de *T. pallidum*	Subespecie *endemicum* de *T. pallidum*	*T. carateum*
Forma de transmisión	Sexual, transplacentaria	Contacto piel-piel	Contacto ámbito doméstico: boca a boca o al compartir utensilios de bebida/comida	Contacto piel-piel
Edad habitual de adquisición	Adulto	Niñez temprana	Niñez temprana	Niñez tardía
Lesión primaria	Úlcera cutánea (chancro)	Papiloma, a menudo ulcerativo	No se suele observar	Pápula no ulcerada con lesiones satélite, prurito
Localización	Genital, bucal, anal	Extremidades	Bucal	Extremidades, cara
Lesiones secundarias	Lesiones mucocutáneas; condiloma plano	Lesiones papuloescamosas cutáneas; osteoperiostitis	Lesiones mucocutáneas floridas (placas mucosas, pápulas escindidas, condiloma plano); osteoperiostitis	Pintides, pigmentadas, pruriginosas
Recidivas infecciosas	Aproximadamente, 25%	Frecuentes	Desconocido	Ausentes
Complicaciones tardías	Lesiones gomosas, afección cardiovascular y del SNC[a]	Lesiones gomosas destructivas en piel, hueso, cartílago	Lesiones gomosas destructivas en piel, hueso, cartílago	Máculas no destructivas, discrómicas, acrómicas

[a] La afección del SNC en las treponematosis endémicas ha sido postulada por algunos investigadores (véase el texto).

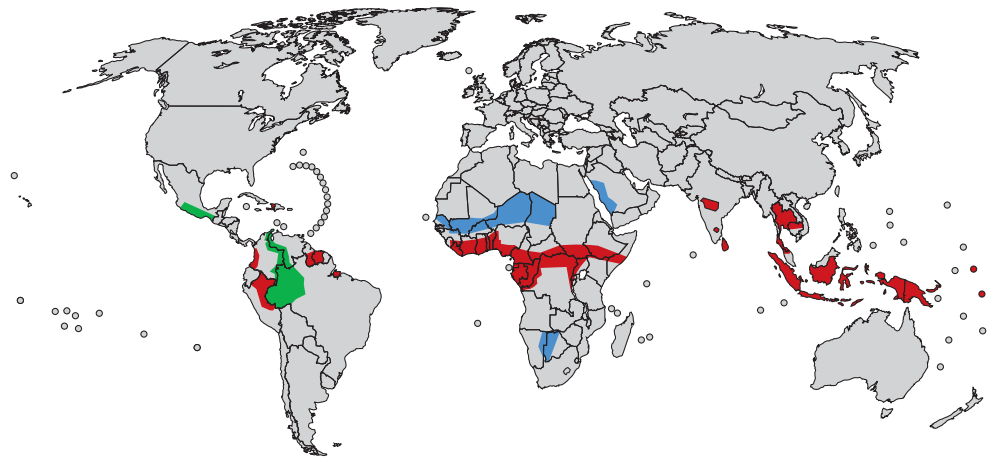

FIGURA 163-1. Distribución geográfica de las treponematosis endémicas en el decenio de 1990.

Las principales características clínicas que parecen ser diferentes entre la sífilis venérea y las infecciones no venéreas son la ausencia de transmisión congénita y de afección del sistema nervioso central (SNC) en las infecciones no venéreas. No sabemos si estas distinciones son precisas. Debido al alto grado de identidad genética entre estos microorganismos, existen pocas razones biológicas para suponer que la subespecie *endemicum* de *T. pallidum* y la subespecie *pertenue* de *T. pallidum* no pueden atravesar la barrera hematoencefálica o invadir la placenta. Estos microorganismos se pueden diseminar a otros tejidos a partir del punto de infección primaria y pueden persistir durante decenios, por lo cual se comportan como la subespecie *pallidum* de *T. pallidum*. El hecho de que no haya una infección congénita identificada quizá depende de que las infecciones en la niñez permanecen en etapa latente (escaso número de bacterias), antes que las niñas lleguen a la madurez sexual. Es posible que no se identifique el ataque del sistema nervioso porque no se cuenta con personal médico experto en las regiones endémicas, por la diferencia de varios años entre la infección y las posibles manifestaciones en el SNC, o por el bajo índice de enfermedad sintomática del mismo. Algunos datos publicados refuerzan la existencia de transmisión congénita y también la afección del aparato cardiovascular, ojos y SNC en el pian. Los estudios publicados han sido pequeños, no han controlado otras causas de anormalidades en el SNC, no han incluido estudios serológicos treponémicos específicos y no han analizado la respuesta al tratamiento; sin embargo, sería erróneo aceptar incuestionablemente la opinión frecuente de que tales microorganismos no originan las manifestaciones comentadas.

Pian. Esta enfermedad, conocida también como *frambesia* o *bouba* es causada por *T. pallidum* subespecie *pertenue* y se caracteriza por la aparición de una o más lesiones primarias ("pian madre") a la que siguen múltiples lesiones cutáneas diseminadas. Todas las lesiones tempranas en la piel son infectantes y persisten durante meses; en los primeros cinco años es frecuente observar reaparición de ellas en la piel. Las manifestaciones tardías que afectan al 10% de sujetos afectados son destructivas y pueden afectar piel, huesos y articulaciones.

La infección es transmitida por contacto directo con lesiones infectantes, a menudo durante el juego o al dormir en grupo y puede ser facilitada por la pérdida de continuidad de la piel por picaduras de insectos o abrasiones. Después de tres a cuatro semanas, en promedio, surge la primera lesión en la forma de una pápula (por lo común en una extremidad), que se agranda (en particular en climas calientes y húmedos) para asumir un aspecto papulomatoso o "en frambuesa" (de ahí el nombre de "frambesia") (fig. 163-2). Surge linfadenopatía regional y la lesión por lo común cura en un plazo de seis meses; al parecer, la diseminación se produce en las primeras semanas de la infección. En forma concomitante con la lesión primaria o después de ella, surge una erupción secundaria generalizada acompañada de linfadenopatía generalizada, que puede asumir algunas formas (maculosa, papulosa o papilomatosa) que puede mostrar infección secundaria por otras bacterias. Las lesiones papilomatosas dolorosas en la planta de los pies ocasionan una marcha dolorosa "de cangrejo" ("pian cancrizante") y la periostitis puede ocasionar dolor nocturno de huesos y polidactilitis. El pian tardío se manifiesta por gomas de piel y huesos largos; zonas hiperqueratósicas de palmas de las manos y plantas de los pies, osteítis y periosteítis e hidrartrosis. Las gomas tardías, de modo característico, son extensas. Recibe el nombre de *gangosa* la destrucción de la nariz, el maxilar superior, el paladar y la faringe y es semejante a las lesiones destructivas de la lepra y la leishmaniosis.

Sífilis endémica. Esta forma de sífilis, llamada también *bejel, siti, dichuchwa, njovera,* o *skerljevo*, es causada por *T. pallidum* subespecie *endemicum*. Las lesiones iniciales se localizan más bien en las superficies mucocutáneas y mucosas y la infección se puede transmitir por contacto directo, por besos o al compartir utensilios para beber y comer. Se ha sugerido que participan en la transmisión algunos insectos, aunque no se ha corroborado. La lesión inicial por lo común una pápula intrabucal (fig. 163-2) suele pasar inadvertida, y después aparecen "parches" o zonas circunscritas en la mucosa de la boca y lesiones mucocutáneas que se asemejan a los condilomas planos de la sífilis secundaria. La erupción puede durar meses o incluso años y en las lesiones incipientes se demuestra fácilmente la presencia de treponemas. Es común observar periostitis y linfadenopatía regional. Después de un lapso variable de latencia aparecen a veces signos tardíos que incluyen gomas en huesos y piel. Las gomas destructivas, la osteítis y la gangosa son más frecuentes en la sífilis endémica que en el pian tardío.

FIGURA 163-2. Manifestaciones clínicas de las treponematosis endémicas. ***Izquierda:*** lesiones primarias papilomatosas del pian. ***Centro:*** pápulas escindidas de la sífilis endémica inicial. ***Derecha:*** máculas pigmentadas de la pinta. *(De PL Perine et al. Handbook of Endemic Treponematoses, Geneva, World Health Organization, 1984.)*

Pinta. La pinta (también denominada *mal del pinto*, *carate*, *azul* o *purupuru*) constituye la forma más benigna de las infecciones treponémicas y está causada por *T. carateum*. Esta enfermedad presenta tres fases que se caracterizan por cambios importantes en la coloración de la piel (fig. 163-2), pero no da lugar a lesiones destructivas ni afecta a otros tejidos. La pápula inicial se localiza con mayor frecuencia en las extremidades o la cara y es pruriginosa. Tras un periodo que va desde uno a muchos meses de infección, aparecen múltiples lesiones secundarias diseminadas (*pintides*). Al principio estas lesiones tienen una coloración roja, pero más tarde adquieren una fuerte pigmentación hasta alcanzar finalmente un color azul pizarra oscuro. Las lesiones secundarias son infecciosas y muy pruriginosas, y pueden persistir durante años. Las lesiones pigmentadas tardías se denominan *máculas discrómicas* y contienen treponemas. Con el paso del tiempo, la mayor parte de las lesiones pigmentadas presenta diferentes grados de despigmentación, adoptando un color marrón o incluso blanco y dando a la piel un aspecto moteado. Las lesiones acrómicas blancas son características de la fase tardía.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de las treponematosis endémicas se realiza con base en las manifestaciones clínicas y, cuando se tienen a disposición, las pruebas serológicas. Las mismas pruebas que se utilizan en la sífilis venérea (cap. 162) presentan reactividad en todas las infecciones treponémicas, y no existe ninguna prueba serológica que permita discriminar las diferentes infecciones. Las infecciones treponémicas no venéreas se deben considerar en la evaluación diagnóstica de una serología sifilítica reactiva en cualquier persona que proceda de una región endémica.

℞ TREPONEMATOSIS ENDÉMICAS

El fármaco recomendado en los enfermos y sus contactos es la penicilina benzatínica (1.2 millones de unidades por vía intramuscular [IM] en adultos; 600 000 U para niños menores de 10 años). Dicha dosis es la mitad de la recomendada contra la sífilis venérea temprana y no se han realizado estudios comparativos de eficacia. Tampoco se cuenta con pruebas definitivas de resistencia a la penicilina, aunque se han señalado después de penicilinoterapia en Papua Nueva Guinea lesiones recidivantes. Son escasos los datos que sugieren eficacia de la tetraciclina para tratar la frambesia, pero tampoco existe información de ese tipo en el caso de otras trepanomatosis endémicas. De la experiencia acumulada con la sífilis venérea, se deduce que entre los recursos terapéuticos aplicables en sujetos alérgicos a la penicilina están doxiciclina, tetraciclina y eritromicina (en las dosis apropiadas contra la sífilis; cap. 162). En ocasiones, después de tratar las treponematosis endémicas surge la reacción de Jarisch-Herxheimer (cap. 162). Los títulos serológicos no treponémicos (con el método de *Venereal Disease Research Laboratory* [VDRL] o con la reagina plasmática rápida [*rapid plasma reagin, RPR*]) suelen disminuir después del tratamiento eficaz, pero a veces persiste la seropositividad.

CONTROL

El hecho de que no haya vigilancia constante de las treponematosis endémicas es un signo de que las autoridades sanitarias no identifican a estas lesiones potencialmente destructivas y que rara vez emprenden campañas de erradicación, a pesar de que la penicilinoterapia es barata y eficaz. Ha surgido la preocupación de que al propagarse la infección por VIH en países en desarrollo, modifique sustancialmente las manifestaciones y la transmisión de las treponematosis endémicas.

LECTURAS ADICIONALES

Antal GM et al: The endemic treponematoses. Microbes Infect 4:83, 2002

Bora D et al: Yaws and its eradication in India—a brief review. J Commun Dis 37:1, 2005

Centurion-Lara A et al: Molecular differentiation of *Treponema pallidum* subspecies. J Clin Microbiol 44:3377, 2006

Engelkens HJH et al: Nonvenereal treponematoses in tropical countries. Clin Dermatol 17:143, 1999

Walker SL et al: Yaws—a review of the last 50 years. Int J Dermatol 39:258, 2000

164 Leptospirosis

Peter Speelman, Rudy Hartskeerl

La leptospirosis es una enfermedad infecciosa de reconocimiento reciente cuya importancia va en aumento, como lo demuestran los grandes brotes registrados hace poco tiempo en Asia, América Central y del Sur y Estados Unidos. Es producida por leptospiras patógenas y se caracteriza por un amplio espectro de manifestaciones clínicas que oscilan desde una infección desapercibida hasta una enfermedad fulminante y fatal. La leptospirosis leve se puede presentar como un proceso seudogripal, es decir, con cefalalgias y mialgias. La leptospirosis grave se conoce también como *síndrome de Weil* y se caracteriza por ictericia, alteraciones de la función renal y diátesis hemorrágica.

MICROORGANISMOS CAUSALES

Las leptospiras son espiroquetas que pertenecen al orden Spirochaetales y a la familia Leptospiraceae. Por costumbre, el género *Leptospira* fue dividido en dos especies: *L. interrogans*, patógeno y *L. biflexa*, de vida libre; la nomenclatura actual incluye *L. interrogans sensu lato* y *L. biflexa sensu lato*, respectivamente. Hoy en día se han identificado 17 especies genómicas de leptospiras patógenas, con base en la similitud del DNA. Se han publicado las secuencias genómicas de las dos especies y está en marcha el estudio de los genomas de otras especies. La información sin duda permitirá conocer mejor la patogenia de la leptospirosis. Sin embargo, por razones clínicas y epidemiológicas, aún es más práctico utilizar un sistema de clasificación basado en diferencias serológicas. Las leptospiras patógenas se dividen en serovariedades, según su composición antigénica. Más de 250 serovariedades integran los 26 serogrupos.

Las leptospiras son microorganismos espirales, finos y dotados de gran movilidad con extremos en forma de gancho y dos flagelos periplasmáticos, con los cuales horadan los tejidos (fig. 164-1). Estos microorganismos miden de 6 a 20 µm de longitud y aproximadamente 0.1 µm de anchura; apenas se tiñen y se detectan con el microscopio por medio de la técnica del campo oscuro y previa tinción con una impregnación argéntica. Las leptospiras requieren medios y condiciones especiales para su proliferación; los cultivos tardan a veces semanas en hacerse positivos.

EPIDEMIOLOGÍA

La leptospirosis es una importante zoonosis de distribución universal, que afecta por lo menos a 160 especies de mamíferos. El reservorio más importante son los roedores, sobre todo las ratas, pero otros mamíferos silvestres así como animales domésticos y de granja también albergan estos microorganismos. Las leptospiras establecen una relación de simbiosis con el hospedador y a veces persisten durante años en el túbulo re-

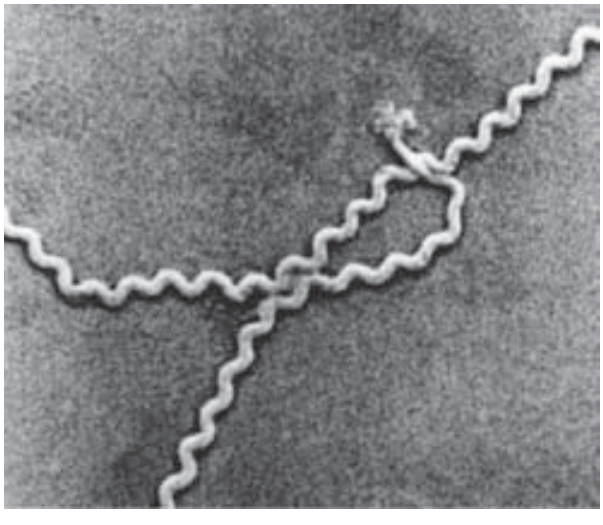

FIGURA 164-1. Fotomicrografía electrónica de barrido de leptospiras.

nal. Algunos serotipos se asocian con determinados animales; por ejemplo, el serotipo Icterohaemorrhagiae/Copenhageni con las ratas, el Grippotyphosa con los ratones campestres, el Hardjo con el ganado bovino, el Canicola con los perros y el Pomona con los cerdos, pero también pueden presentarse en otros animales.

En muchos países la leptospirosis en humanos es un problema al que no se le concede la atención debida y es más frecuente en zonas tropicales porque el clima y la falta de higiene facilitan la supervivencia y la propagación del patógeno. Muchos casos afectan a varones y la incidencia máxima se observa durante el verano y el otoño en países del Hemisferio Occidental y durante la estación de lluvias en los trópicos. La transmisión de las leptospiras en humanos puede surgir después de contacto directo con la orina, la sangre o el tejido de un animal infectado o la exposición al entorno contaminado; rara vez la transmisión ocurre de un humano a otro. Las leptospiras son excretadas en la orina y sobreviven en el agua varios meses, razón por la cual es un vehículo importante en su propagación. Las epidemias de leptospirosis a veces son consecuencia a la exposición de agua de inundaciones o contaminada por orina de animales infectados, como se ha notificado en Nicaragua.

Poco a poco han comenzado a aparecer datos fiables sobre la morbilidad y la mortalidad por leptospirosis. En 1999, en China fueron notificados más de 500 000 casos, con índices de letalidad que variaron de 0.9 a 7.9%. En el mismo año en Brasil fueron notificados más de 28 000 casos. Frecuentemente los humanos son infectados por leptospiras, pero sólo algunos muestran síntomas o termina por presentar leptospirosis grave. En un estudio en marcha de cohortes en Brasil, 5% de las personas en la investigación habían sido infectadas, en tanto que la incidencia de leptospirosis grave es del 9.5 por 100 000 casos.

Los 40 a 120 casos declarados anualmente en Estados Unidos a los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) representan sin duda un número muy inferior al real. El riesgo es especialmente alto entre algunos profesionales como los veterinarios, los agricultores, los trabajadores de las estaciones depuradoras de aguas residuales, los empleados de los mataderos y los trabajadores de la industria pesquera. Estas personas pueden enfermar de leptospirosis tras la exposición directa o el contacto con el agua y suelo contaminados. También se ha detectado la leptospirosis en suburbios de ciudades en los que las poblaciones de ratas están en expansión. En un estudio publicado se describe la leptospirosis en los residentes en la ciudad de Baltimore expuestos de manera esporádica a la orina de rata.

Algunas de las causas más notables de leptospirosis son la exposición al microorganismo durante actividades recreativas y el contacto con animales domésticos. El primer tipo de actividades, particularmente acuáticas, como el canotaje, el *surfing* a vela, la natación y el esquí acuático, implican riesgo de leptospirosis para estos deportistas. Después de competencias deportivas se han observado algunos brotes; por ejemplo, en 1998 apareció un brote de gran magnitud en deportistas después de triatlón en Illinois. Un factor importante de riesgo fue haber ingerido uno o más tragos de agua del lago. Antes del triatlón habían caído lluvias torrenciales y con ellas hubo deslaves de tierra, que posiblemente incrementaron la contaminación por leptospiras en el agua lacustre. En el año 2000, 80 participantes contrajeron la leptospirosis durante una carrera de resistencia multideportiva Eco-Challenge en Borneo, Malasia. Un factor de riesgo independiente de infección fue nadar en el Río Segama.

En un estudio efectuado en Holanda, 14% de los enfermos con leptospirosis confirmada habían contraído la infección durante viajes a países tropicales, en particular al sudeste de Asia. Se ha descrito también la transmisión por medio de accidentes de laboratorio, pero es rara. Otras veces, la leptospirosis sobreviene tras la inmersión imprevista en aguas contaminadas (p. ej., a causa de un accidente de tránsito) y raras veces por la mordedura de un animal.

PATOGENIA

La patogenia de la leptospirosis no se conoce bien. Las leptospiras pueden introducirse en el organismo a través de las heridas cutáneas o incluso a través de la mucosa intacta, sobretodo la conjuntiva y la que cubre la bucofaringe y nasofaringe. El consumo de agua contaminada puede facilitar el paso de las leptospiras a través de la boca, la faringe o el esófago. Una vez que penetran los microorganismos se produce una leptospiremia y el patógeno se extiende por todos los órganos. La leptospira se multiplica en la sangre y en los tejidos y puede aislarse tanto en la sangre como en el líquido cefalorraquídeo (LCR) en los primeros cuatro a 10 días de la enfermedad. El estudio del LCR en ese lapso corrobora la presencia de pleocitosis en la mayor parte de los casos, pero sólo una pequeña proporción de enfermos muestra síntomas y signos de meningitis en ese periodo. Todos los tipos de leptospiras pueden lesionar la pared de los vasos sanguíneos de pequeño calibre; esta lesión da lugar a vasculitis con salida de elementos celulares y otros elementos intravasculares, incluyendo los eritrocitos. Las propiedades patógenas más importantes de las leptospiras son la adhesión a las superficies celulares y la toxicidad celular.

La vasculitis es la responsable de las manifestaciones más importantes de la enfermedad. Las leptospiras infectan fundamentalmente a los riñones y al hígado, pero pueden causar una lesión en cualquier órgano. En el riñón, los microorganismos emigran al intersticio, a los túbulos renales y a la luz tubular y originan una nefritis intersticial y una necrosis tubular. La hipovolemia debida a la deshidratación y a los trastornos de la permeabilidad capilar contribuye a la insuficiencia renal. En el hígado se observa necrosis centrolobulillar con proliferación de las células de Kupffer. Sin embargo, la necrosis hepatocelular grave no representa un rasgo característico de la leptospirosis. La lesión pulmonar es consecuencia de la hemorragia y no de la inflamación. Cuando las leptospiras invaden el músculo estriado provocan tumefacción, degeneración vacuolar de las miofibrillas y necrosis focal. En los casos graves, la vasculitis altera finalmente la microcirculación y aumenta la permeabilidad capilar con la consiguiente pérdida de líquidos e hipovolemia.

Cuando se forman anticuerpos, las leptospiras se eliminan de todos los lugares del hospedador, excepto el ojo, los túbulos proximales renales y probablemente el cerebro, donde pueden persistir durante semanas o meses. La persistencia de las leptospiras en el humor acuoso ocasionalmente da lugar a uveítis crónica o recidivante. La respuesta inmunitaria generalizada ayuda a eliminar el microorganismo, pero también puede ocasionar una reacción inflamatoria sintomática. El incremento del título de anticuerpos coincide con la aparición de meningitis; esta relación sugiere un posible mecanismo inmunitario.

Cuando se inicia el tratamiento antimicrobiano de la leptospirosis puede ocurrir una reacción de Jarisch-Herxheimer, parecida a la que se observa en otras enfermedades por espiroquetas. Si bien esta reacción se describía a menudo en las publicaciones antiguas, se produce muy rara vez en la leptospirosis y, en cualquier caso, es menos común en esta infección que en otras enfermedades producidas por espiroquetas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

(Fig. 164-2.) Muchas personas infectadas por *Leptospira* permanecen asintomáticas. En individuos expuestos a leptospiras, pero que no se enfermaron, suelen obtenerse datos serológicos que prueban que hubo una infección no manifiesta. En los casos sintomáticos, las manifestaciones clínicas de la leptospirosis varían desde leves hasta graves o incluso letales. Más de 90% de los enfermos con síntomas sufren la variante leve y por lo general anictérica de la leptospirosis, con o sin meningitis asociada. La leptospirosis grave con ictericia profunda (síndrome de Weil) aparece en un 5 a 10% de las personas infectadas. Se ha refutado la idea de que los síndromes clínicos diversos provienen de serogrupos específicos, aunque algunas serovariedades tienden a originar enfermedades más graves que otras.

En general, el periodo de incubación dura de una a dos semanas, pero oscila entre dos y 20 días (fig. 164-2). En los casos típicos, la fase de leptospiremia aguda va seguida de una fase de leptospiruria inmunitaria. No siempre se pueden diferenciar estas dos fases, ni en los casos más leves aparece siempre la segunda.

Leptospirosis anictérica. La leptospirosis puede presentarse como un proceso seudogripal agudo con fiebre, escalofríos, cefalalgia intensa, náusea, vómito y mialgias. El dolor muscular, sobretodo en las pantorrillas, el dorso y el abdomen, constituye un rasgo muy importante de esta infección. Otras manifestaciones menos frecuentes son el dolor de garganta y la erupción cutánea. En general, el enfermo refiere una cefalalgia intensa (frontal o retroorbitaria) y a veces sufre fotofobia. En ocasiones se observa una evidente confusión mental. No es rara la afección pulmonar, que suele manifestarse por tos y dolor precordial y, en algunos casos, por hemoptisis.

El dato más común en la exploración física es la fiebre, junto con la conjuntivitis. Otros signos menos frecuentes comprenden el dolor muscular con la palpación, linfadenopatías, hiperemia faríngea, erupción cutánea, hepatomegalia y esplenomegalia. La erupción puede ser maculosa, maculopapulosa, eritematosa, urticarial o hemorrágica. A veces se detecta una ictericia leve.

Los síntomas remiten en la mayoría de los enfermos en una semana. La enfermedad recidiva en algunas ocasiones tras un plazo de uno a tres días. El comienzo de esta segunda fase (inmunitaria) coincide con la aparición de los anticuerpos. Los síntomas varían más que en la primera fase (leptospiremia). En general, los síntomas duran sólo unos días pero a veces persisten durante semanas. A menudo, la fiebre es menos acusada y las mialgias menos

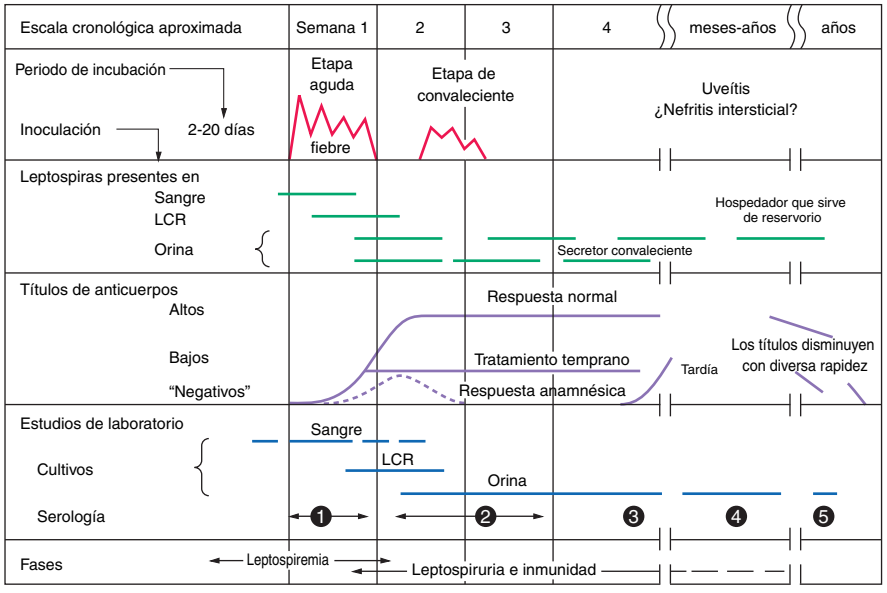

FIGURA 164-2. Naturaleza bifásica de la leptospirosis y estudios importantes en sus diferentes etapas. Las muestras 1 y 2, para uso en serología, son de suero de la fase aguda de la enfermedad; la muestra 3 es suero de convaleciente, que puede facilitar la detección de una respuesta inmunitaria tardía y las muestras 4 y 5 fueron obtenidas en sesiones de vigilancia en que se suministraron datos epidemiológicos como el supuesto grupo serológico infectante. LCR, líquido cefalorraquídeo. [*Adaptada de Levett (con autorización de Turner LH: Leptospirosis. BMJ 1:231, 1969) y con permiso de la American Society for Microbiology and the BMJ Publishing Group.*]

intensas que en la fase leptospirémica. En el periodo inmunitario aparece una complicación importante, la meningitis aséptica. Los síntomas y signos de meningitis se observan en menos de 15% de los enfermos, aunque muchos presentan pleocitosis del líquido cefalorraquídeo (LCR). Los síntomas meníngeos desaparecen por lo general al cabo de unos días, pero a veces persisten varias semanas. De modo similar, la pleocitosis suele desaparecer en dos semanas, pero puede persistir algunos meses. La meningitis aséptica es más común entre los niños que en los adultos. La iritis, la iridociclitis y la coriorretinitis, complicaciones tardías que en ocasiones se prolongan durante años, pueden ocurrir ya en la tercera semana aunque casi siempre se manifiestan varios meses después del proceso inicial. Se ha publicado un brote epidémico de uveítis en pacientes con leptospirosis. La mortalidad es prácticamente inexistente en la leptospirosis anictérica, aunque en un brote en China la mortalidad originada por hemorragia pulmonar alcanzó una cifra de 2.4 por ciento.

Leptospirosis grave (síndrome de Weil). Este síndrome, que es la forma más grave de leptospirosis, se caracteriza por ictericia, disfunción renal, diátesis hemorrágica y una mortalidad de 5 a 15%. En Europa, el síndrome suele acompañar a la infección (aunque no exclusivamente) por la serovariedad Icterohaemorrhagiae/Copenhageni. La enfermedad comienza del mismo modo que la leptospirosis leve, pero a los cuatro o nueve días suele aparecer ictericia, así como alteraciones de la función renal y vascular. Después de la primera semana disminuyen ligeramente los síntomas, pero no se aprecia el patrón bifásico de la leptospirosis anictérica. La ictericia del síndrome de Weil, que puede ser intensa con un aspecto anaranjado de la piel, no suele acompañarse de necrosis hepática grave. La muerte rara vez se debe a insuficiencia hepática. En general se observa hepatomegalia y dolor con la palpación en el hipocondrio derecho. La esplenomegalia aparece en 20% de los casos.

La insuficiencia renal aparece casi siempre en la segunda semana de la enfermedad. La necrosis tubular aguda, con oliguria o anuria, contribuye a la hipovolemia y al descenso de la perfusión renal. A veces se requiere diálisis, pero en un buen número de casos se puede evitar esta intervención. La función renal se puede restablecer íntegramente.

La lesión pulmonar es frecuente y concurre con tos, disnea, dolor de pecho y expectoración teñida de sangre o incluso hemoptisis e insuficiencia respiratoria. El síndrome de Weil conlleva manifestaciones hemorrágicas como epistaxis, petequias, púrpura y equimosis, si bien la hemorragia digestiva grave y la hemorragia suprarrenal o subaracnoidea son raras.

En la leptospirosis grave se han descrito rabdomiólisis, hemólisis, miocarditis, pericarditis, insuficiencia cardiaca congestiva, choque cardiógeno, síndrome apneico del adulto, pancreatitis necrótica y fracaso multiorgánico.

DATOS ANALÍTICOS Y RADIOGRÁFICOS

(Fig. 164-2.) La leptospirosis afecta siempre a los riñones. Por eso, pueden observarse desde alteraciones del sedimento urinario (leucocitos, eritrocitos y cilindros hialinos o granulosos) y proteinuria leve en la leptospirosis anictérica hasta insuficiencia renal y azoemia en la enfermedad grave.

La tasa de sedimentación suele encontrarse elevada. El recuento leucocitario oscila entre 3 000 y 26 000/μl en la leptospirosis anictérica con una desviación a la izquierda; la leucocitosis es bastante llamativa en el síndrome de Weil. Hasta 50% de los enfermos presentan trombocitopenia leve, que se relaciona con la insuficiencia renal.

A diferencia de la hepatitis vírica aguda, en la leptospirosis es característica la elevación de la bilirrubina y de la fosfatasa alcalina en suero, así como un incremento leve (hasta 200 U/L) de las aminotransferasas. El tiempo de protrombina puede alargarse en el síndrome de Weil, pero se corrige con la vitamina K. La actividad de la creatinfosfocinasa, que aumenta hasta en 50% de los enfermos con leptospirosis durante la primera semana, ayuda a diferenciar esta infección de la hepatitis vírica.

Cuando ocurre la reacción meníngea, predominan al principio los leucocitos polimorfonucleares y, más tarde, las células mononucleares. La concentración de proteínas en el LCR se eleva, pero la concentración de glucosa es normal.

Las anomalías radiográficas en la leptospirosis grave son más frecuentes de lo que cabe esperar por la exploración física. Estas alteraciones suelen ocurrir tres a nueve días después del inicio del proceso. El dato radiológico más común consiste en un patrón alveolar segmentario, que corresponde a la hemorragia alveolar dispersa. En general, las anomalías radiológicas afectan a las zonas periféricas de los lóbulos inferiores de los campos pulmonares.

DIAGNÓSTICO

(Fig. 164-2.) El diagnóstico probado de leptospirosis se basa en la identificación del microorganismo en cultivo o en la seroconversión o el incremento en el título de anticuerpos en la prueba de aglutinación microscópica (*microscopic agglutination test*, MAT). En Estados Unidos este último método se emplea únicamente en los CDC. En sujetos con datos clínicos claros de infección se necesita un solo título de anticuerpos de 1:200 a 1:800 (dependiendo si la enfermedad aparece en una región poco o muy endémica) en la MAT. De preferencia se detecta un incremento de cuatro tantos o más en el título, en las muestras de suero de fase aguda y de convalecencia. Los anticuerpos por lo común no alcanzan valores detectables hasta la segunda semana de la enfermedad; su respuesta puede ser modificada por el tratamiento temprano.

La prueba de aglutinación microscópica (MAT), que emplea una batería de cepas de leptospiras vivas y la prueba de inmunoadsorbente ligado a enzimas (*enzyme-linked immunosorbent assay*, ELISA), que utiliza muy diversos antígenos reactivos, son los métodos serológicos por excelencia. Estas pruebas se realizan casi exclusivamente en laboratorios especializados para conocer el título de anticuerpos e intentar identificar el serotipo (de ahí la importancia que tiene utilizar antígenos representativos de los serotipos prevalentes en una determinada zona geográfica). Las reacciones cruzadas son frecuentes y es muy difícil o imposible identificar el serotipo causante de la infección. Las pruebas serológicas no sirven de base para iniciar o no el tratamiento.

Además de MAT y de ELISA, se han creado algunas pruebas rápidas de utilidad diagnóstica (algunas de ellas se distribuyen en el comercio); estas pruebas, que más bien utilizan la metodología de flujo lateral, aglutinación de látex o ELISA, muestran sensibilidad y especificidad razonables; la variación en los datos publicados tal vez refleja diferencias en la interpretación de las pruebas,

riesgos de reexposición, y distribución de las serovariedades y el empleo de algunos conjuntos de sueros sesgados. Estos métodos no requieren equipo de cultivo o de MAT. Sin embargo, en regiones endémicas sí son necesarios, para poder usar como testigos positivos y negativos, muestras de suero de diversos miembros de la población local. Se han creado procedimientos de reacción en cadena de polimerasa, pero sólo se utilizan en laboratorios de investigación y especializados.

Las leptospiras se pueden aislar en la sangre, en el LCR o en ambos, en los primeros 10 días de la enfermedad y en la orina durante varias semanas a partir aproximadamente de la primera. Los cultivos con mayor frecuencia se hacen positivos al cabo de dos a cuatro semanas, con un intervalo entre la primera semana y el sexto mes. A veces, los cultivos de orina siguen siendo positivos durante meses o años después del comienzo de la enfermedad. Para aislar las leptospiras en los líquidos o los tejidos corporales se utiliza el medio de Ellinghausen-McCullough-Johnson-Harris (EMJH); otras opciones son el medio de Fletcher o el de Korthof. Las muestras pueden enviarse a un laboratorio especializado para su cultivo, porque las leptospiras conservan la viabilidad hasta 11 días en sangre anticoagulada (heparina, ácido etilendiaminotetraacético [*ethylenediaminetetraacetic acid*, EDTA] o citrato) en temperatura ambiente. Conviene aislar las leptospiras, puesto que es el único modo de identificar correctamente el serotipo responsable. El análisis de campo oscuro de la sangre o la orina suele confundir el diagnóstico y no debe utilizarse.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La leptospirosis se debe distinguir de otras enfermedades febriles que conllevan cefalalgia y mialgias, como paludismo, fiebre entérica, hepatitis vírica, dengue, infecciones por *Hantavirus* y enfermedades causadas por rickettsias. Dada la gran similitud en la presentación epidemiológica y clínica de la leptospirosis y las enfermedades por *Hantavirus*, así como la aparición concomitante de ambas, se recomienda efectuar pruebas serológicas para detectar *Hantavirus* siempre que se sospeche leptospirosis. Ante un enfermo con una enfermedad seudogripal aunado a mialgias desproporcionadas e intensas o con meningitis aséptica, se debe considerar el diagnóstico de leptospirosis.

℞ LEPTOSPIROSIS

Una revisión sobre los antibióticos usados para tratar la leptospirosis concluyó que no hay pruebas suficientes para sentar directrices claras en la práctica, pero los resultados de estudios clínicos aleatorizados incluidos en esta revisión sugirieron que pudieran ser útiles la penicilina y la doxiciclina. Sobre esta base, son los antibióticos más utilizados. El tratamiento se inicia lo más pronto posible; sin embargo, a diferencia de lo señalado en notificaciones previas, aún es eficaz la terapéutica que se comienza incluso después de los primeros cuatro días de la enfermedad. En casos menos intensos habrá que pensar en la administración oral de tetraciclina, doxiciclina, ampicilina o amoxicilina. En casos graves de leptospirosis se recomienda la administración intravenosa de penicilina G, amoxicilina, ampicilina o eritromicina **(cuadro 164-1)**. En una investigación comparativa de la eficacia de la ceftriaxona y de la penicilina para tratar leptospirosis grave no se detectaron diferencias significativas entre una y otra, en cuanto a complicaciones o mortalidad. Otro estudio aleatorizado y abierto comparó las presentaciones parenterales de cefotaxima, penicilina G y doxiciclina para tratar los casos sospechados de leptospirosis grave. En 264 individuos con leptospirosis confirmada por métodos serológicos o cultivos, la mortalidad fue de 5%. No se detectaron diferencias significativas entre uno y otro antibiótico en cuanto a la mortalidad, la defervescencia o el lapso que transcurrió hasta la resolución de los datos anormales de los estudios de laboratorio. Por esto, la doxiciclina, la cefotaxima o la ceftriaxona constituyen otras posibilidades satisfactorias en vez de la penicilina G para tratar la leptospirosis grave.

En casos raros puede ocurrir una reacción de Jarisch-Herxheimer a las pocas horas de iniciado el tratamiento antimicrobiano (véase "Patogenia", antes en el presente capítulo). Aunque hasta el momento la única forma eficaz de controlar esta reacción consiste en aplicar medidas de apoyo, se está estudiando la participación que puedan tener en esta reacción los anticuerpos frente al factor de necrosis tumoral. En los pacientes con fiebre recurrente transmitida por piojos se ha demostrado que estos anticuerpos dan lugar a un efecto benéfico en la modulación de la reacción. Los enfermos con leptospirosis grave e insuficiencia renal precisan a veces diálisis. Aquéllos con síndrome de Weil requieren transfusiones de sangre entera, de plaquetas o de ambos tipos. En ocasiones debe internarse al enfermo en una unidad de cuidados intensivos.

CUADRO 164-1 TRATAMIENTO Y QUIMIOPROFILAXIA DE LA LEPTOSPIROSIS

Objetivo de la administración de fármacos	Régimen
Tratamiento	
Leptospirosis leve	Doxiciclina, 100 mg ingeridos cada 12 h *o* Ampicilina, 500-750 mg ingeridos cada 6 h *o* Amoxicilina, 500 mg ingeridos cada 6 h
Leptospirosis moderada/grave	Penicilina G, 1.5 millones de U IV cada 6 h *o* Ampicilina, 1 g IV cada 6 h *o* Amoxicilina, 1 g IV cada 6 h *o* Ceftriaxona, 1 g IV una vez al día *o* Cefotaxima, 1 g IV cada 6 h *o* Eritromicina, 500 mg IV cada 6 h
Quimioprofilaxis	Doxiciclina, 200 mg ingeridos una vez a la semana

Nota: todos los regímenes usados se administran durante siete días. IV, vía intravenosa.

PRONÓSTICO

La mayoría de los enfermos con leptospirosis se recupera. La mortalidad es mayor entre los enfermos ancianos o con síndrome de Weil. La leptospirosis contraída durante el embarazo se vincula con alta mortalidad fetal. El seguimiento prolongado de los enfermos con insuficiencia renal y alteraciones de la función hepática revela una buena recuperación de ambos órganos.

PREVENCIÓN

Las personas expuestas a las leptospiras por razones de su profesión o sus aficiones acuáticas deben conocer los riesgos. Algunas de las medidas para controlar la leptospirosis son evitar la exposición a la orina y a los tejidos de los animales infectados, la vacunación de los animales y el control de los roedores. La vacuna de los animales de una determinada zona debe contener los serotipos presentes en esta zona. Por desgracia, algunos animales vacunados continúan eliminando leptospiras en la orina. En ciertos países europeos y asiáticos se ha procedido a la vacunación humana contra un serotipo específico prevalente en una zona determinada, obteniéndose buenos resultados. En Cuba se han publicado los resultados de un gran estudio de vacunación en seres humanos, pero no han podido obtenerse conclusiones sobre su eficacia y las reacciones adversas, ya que los detalles sobre el diseño son aún insuficientes. Parece eficaz en cierta medida la quimioprofilaxis con 200 mg de doxiciclina una vez por semana, pero está indicada sólo en casos raros de exposición sostenida a corto plazo (cuadro 164-1).

LECTURAS ADICIONALES

Bharti AR et al: Leptospirosis: A zoonotic disease of global importance. Lancet Infect Dis 3:757, 2003

Guidugli F et al: Antibiotics for leptospirosis. Cochrane Database Syst Rev 2: CD001306, 2000

Levett PN: Leptospirosis. Clin Microbiol Rev 14:296, 2001

Morgan J et al: Outbreak of leptospirosis among triathlon participants and community residents in Springfield, Illinois, 1998. Clin Infect Dis 34:1593, 2002

Panaphut T et al: Ceftriaxone compared with sodium penicillin G for treatment of severe leptospirosis. Clin Infect Dis 36:1507, 2003

Sehgal SC et al: Randomized controlled trial of doxycycline prophylaxis against leptospirosis in an endemic area. Int J Antimicrob Agents 13:249, 2000

Sejvar J et al: Leptospirosis in "Eco-Challenge" athletes, Malaysian Borneo, 2000. Emerg Infect Dis 9:702, 2003

Supputamongkol Y et al: An open, randomized, controlled trial of penicillin, doxycycline, and cefotaxime for patients with severe leptospirosis. Clin Infect Dis 39:1417, 2004

Vinetz JM: Leptospirosis. Curr Opin Infect Dis 14:527, 2001

World Health Organization/International Leptospirosis Society: *Human Leptospirosis: Guidance for Diagnosis, Surveillance and Control.* Geneva, World Health Organization, 2003, 109 pp

165 Fiebre recurrente

David T. Dennis

DEFINICIÓN

El término *borreliosis* (o *fiebre recurrente*) se aplica a dos enfermedades diferentes. La *borreliosis endémica por picadura de garrapata* (*tick-borne relapsing fever*, TBRF) es una zoonosis transmitida predominantemente de los roedores a seres humanos, por la picadura de algunas garrapatas blandas. La *borreliosis transmitida por piojos* (*epidémica*) (*louse-borne relapsing fever*, LBRF) se transmite de una persona a otra por medio del piojo corporal. Las dos se caracterizan por accesos agudos recurrentes de espiroquetemia y fiebre que alternan con periodos variables de remisión.

ETIOLOGÍA

La borreliosis es causada por espiroquetas gramnegativas del género *Borrelia* (familia Spirochaetaceae). Tienen forma helicoidal y miden 0.2 a 0.5 µm de ancho y 5 a 20 µm de largo. Poseen una membrana externa, una capa intermedia de peptidoglucanos y una membrana citoplásmica interna que envuelve al cilindro protoplásmico. Por fuera de la membrana externa hay un número variable de flagelos periplásmicos. Las espiroquetas de la borreliosis (fiebre recurrente) son microorganismos de proliferación lenta y microaerófilos; se multiplican mejor en el medio de Barbour-Stoenner-Kelly (BSK II), a temperaturas de 30 a 35 grados centígrados.

B. recurrentis es la única especie que causa borreliosis por picadura de piojos. Muchas de las demás especies de *Borrelia* que causan la borreliosis endémica o por garrapatas reciben su nombre de la especie de garrapata *Ornithodoros* que interviene en la transmisión. En Estados Unidos, la borreliosis transmitida por garrapatas es causada por *B. hermsii* y ocasionalmente por *B. turicatae*. En los países subsaharianos, región endémica, *B. duttoni* es el vector más común de esta enfermedad. Las borrelias tienen la peculiaridad de poseer un genoma compuesto de un cromosoma lineal y un conjunto de plásmidos lineales circulares. Algunas cepas que causan LBRF tienen secuencias de los genes de flagelina y de RNA ribosómico 16S son homogéneas; en cambio, se advierte enorme heterogeneidad de estos genes en las cepas de TBRF del Viejo y del Nuevo Mundo. Un fenómeno peculiar de redisposición de DNA dentro de los genes *vmp* situados en los plásmidos lineales origina una variación extensa en la expresión de los antígenos de superficie en borrelias que causan la enfermedad epidémica. Estos genes *vmp* codifican proteínas mayores variables (*variable major proteins*, VMP) que se detectan en la superficie de la membrana externa de la espiroqueta. La variación antigénica generada por la expresión secuencial de genes *vmp* que habían estado inactivos permite a las borrelias escapar intermitentemente de la respuesta inmunitaria del hospedador y ocasionar las recidivas febriles características de la infección con estos microorganismos.

EPIDEMIOLOGÍA

Fiebre recurrente transmitida por piojos. Los piojos del cuerpo humano (*Pediculus humanus* var. *corporis*) se infectan por *B. recurrentis* al alimentarse de personas con espiroquetemia, que constituyen el único reservorio de la infección. Las espiroquetas de *B. recurrentis* se encuentran casi exclusivamente en la hemolinfa de los piojos; el ser humano contrae la infección cuando aplasta el piojo infectado y sus líquidos contaminan las mucosas o las heridas por picadura u otras abrasiones de la piel (las producidas por el rascado de las picaduras pruriginosas del piojo). Las espiroquetas *no* se transmiten por la picadura de un piojo (transmisión desde la estación anterior) ni por la inoculación de las heces del piojo (transmisión desde la estación posterior). La vida de los piojos es de sólo unas pocas semanas; se alimentan en intervalos frecuentes y sobreviven pocos días fuera del hospedador humano. En forma típica, los piojos del cuerpo están en las costuras de ropas y lencería de cama, en donde depositan sus huevos (liendres). No se ha demostrado que los piojos de la cabeza sean vectores de borreliosis transmitida por piojos.

La LBRF ha provocado graves daños en la población militar y civil asolada por la guerra y otros desastres. Históricamente, la infección era común en los residentes de los barrios pobres, los prisioneros y otros grupos desfavorecidos y hacinados. La LBRF y el tifus transmitidos por los piojos alcanzaron proporciones epidémicas en la Europa oriental, los Balcanes y en Rusia a comienzos del siglo XX, en periodos de hambre y guerra. La distribución global y la incidencia de LBRF disminuyeron sustancialmente después de mejorar los estándares de las viviendas, sanidad e higiene; la LBRF constituye ahora una enfermedad importante sólo en el noreste de África, en particular las tierras altas de Etiopía, en las que se calcula que cada año surgen 10 000 casos. Repetidas veces la LBRF se ha propagado de Etiopía a poblaciones de personas desplazadas de Somalia y Sudán, países vecinos.

Las personas que visitan por lapsos breves regiones endémicas (p. ej., turistas) corren riesgo mínimo de contagiarse de LBRF, pero las que tienen contacto muy estrecho con poblaciones con LBRF (p. ej., socorristas) pueden contagiarse de la enfermedad por medio de piojos, pinchazos accidentales con agujas u otros contactos directos con sangre contaminada.

Borreliosis endémica (por garrapatas). Las garrapatas argásidas del género *Ornithodoros* transmiten TBRF por su saliva y excretas cuando ingieren sangre de humanos. Por norma, estos artrópodos se infectan con las borrelias que causan TBRF como parte de un ciclo zoonótico cuando succionan sangre de roedores y lagomorfos espiroquetémicos; la excepción a la regla sería *O. moubata*, especie de garrapata que adquiere *B. duttoni* al ingerir sangre de seres humanos infectados. Las garrapatas transmiten en forma vertical las borrelias que causan la TBRF, de una etapa a la siguiente; en algunas especies la infección sigue la vía transovárica por varias generaciones. Las garrapatas blandas son resistentes y logran sobrevivir durante 10 años o más, merced a ingestiones esporádicas de sangre. Estos parásitos se alimentan de una forma bastante rápida (en 20 a 45 min) sin causar dolor; por lo común lo hacen por la noche mientras duerme el hospedador, por lo que los enfermos con TBRF no suelen reconocer la exposición a la garrapata.

Las borrelias que causan TBRF están distribuidas ampliamente en el planeta. En general, la infección que estos microorganismos causan en el ser humano no se identifica ni notifica con la frecuencia debida. La TBRF es endémica en los países al sur del Sahara, pero también aparece en países del litoral mediterráneo, otros del Cercano Oriente, sur de Rusia y el subcontinente indio, Asia central y China y con baja frecuencia en América del Norte, Central y del Sur. En forma típica, el trastorno surge de manera esporádica o en grupos pequeños (a menudo familias). Las garrapatas blandas infectadas pueden originar infecciones repetidas en personas que viven en la misma habitación o que duermen en ella. En los países al sur del Sahara, *O. moubata*, que es el vector de *B. duttoni*, infesta chozas nativas y casas de reposo, y se esconde en los surcos de suelos y paredes durante el día, para aparecer por la noche y alimentarse de la sangre de quienes duermen.

En Estados Unidos, la TBRF aparece al occidente del río Mississippi, particularmente en zonas montañosas boscosas de los estados del lejano oeste en que *B. hermsii* es el microorganismo causal. Con menor frecuencia, las personas son infectadas por *B. turicatae* después de exponerse en cuevas infestadas de garrapatas en zonas semidesérticas del suroeste estadounidense. En Estados Unidos cada año se notifican unos 35 casos de TBRF. Las infecciones por *B. hermsii* suelen aparecer en los meses de primavera y verano en personas que duermen en cabañas rústicas en montañas y albergues vacacionales y en ocasiones en residencias permanentes y en zonas al aire libre. Los reservorios vertebrados de la infección son las ardillas listadas (*chipmunks*) y otros roedores que anidan en cimientos, huecos de paredes y desvanes de esas construcciones. Se han observado brotes por *B. hermsii* en personas que permanecen en cabañas en el borde septentrional del Gran Cañón y en montañas de California, Idaho y Colorado. En Estados Unidos los casos más recientes han sido notificados en Washington, California, Colorado, Idaho, Oregon y Columbia Británica.

PATOGENIA Y PATOLOGÍA

En el humano, las borrelias, microorganismos causales de la borreliosis, atraviesan la piel y las mucosas, se multiplican en la sangre y durante periodos febriles circulan en gran número. Se han detectado en el hígado, el bazo, la médula ósea y el sistema nervioso central (SNC), y en esos sitios pueden quedar secuestradas durante periodos de remisión. La intensidad de la enfermedad tiene relación con el número de espiroquetas en la sangre. Aun cuando las manifestaciones fisiopatológicas del proceso se asemejan a las respuestas a las endotoxinas y aunque el plasma de algunos enfermos con fiebre recurrente coagula los lisados de amebocitos de *Limulus*, no se ha demostrado que las borrelias y otras espiroquetas contengan una verdadera molécula de lipopolisacárido (endotoxina). De todas maneras la infección por *B. recurrentis* activa mediadores proteínicos de la inflamación, como el factor de Hageman (factor XII), la precalicreína y las proteínas del sistema del complemento; más aún, un factor pirógeno termoestable estimula a los fagocitos mononucleares a expresar mayores cantidades del pirógeno leucocitario y la tromboplastina.

El tratamiento de las borreliosis con antibióticos puede originar la reacción de Jarisch-Herxheimer (véase el tratamiento de fiebre recurrente, más adelante en el presente capítulo). En las personas con LBRF esta reacción se ha relacionado con la liberación de citocinas en el plasma, incluidas las interleucinas 6 y 8, la proteína C reactiva y grandes cantidades del factor de necrosis tumoral alfa (*tumor necrosis factor-alpha*, TNF-α). El tratamiento previo de sujetos con LBRF, a base de anticuerpos contra TNF-α, suprimió las reacciones de Jarisch-Herxheimer después de penicilinoterapia y disminuyó las concentraciones plasmáticas de otras citocinas.

En algunos casos la persona muere por TBRF. En cambio, durante brotes de LBRF en sujetos malnutridos y sometidos a estrés se han registrado tasas de mortalidad de 20%. En las embarazadas, la borreliosis puede culminar en aborto espontáneo, muerte fetal e infecciones letales del neonato. Los datos de necropsia de enfermos que tuvieron fiebre recurrente revelan casi siempre tumefacción del hígado y el bazo, así como edema y tumefacción variables en otros órganos, como cerebro, pulmones y riñones. En el examen microscópico, el bazo aparece congestionado y contiene múltiples microabscesos de células mononucleares que reemplazan a la pulpa blanca, el miocardio presenta una inflamación histiocítica difusa y edema intersticial, mientras que el hígado muestra zonas de necrosis en las zonas intermedias del lobulillo. Es frecuente observar hemorragias petequiales en la superficie de las meninges, pleura, corazón, bazo, hígado, riñones y mesenterio. A veces se observan claros infartos hemorrágicos subcapsulares y parenquimatosos en bazo, corazón, hígado y cerebro.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de LBRF y TBRF son similares. Los signos y síntomas frecuentes de la segunda variante, como se han corroborado en Estados Unidos, se incluyen en el **cuadro 165-1**. El periodo medio de incubación es de siete días (intervalo de dos a 18 días) y el proceso se inicia de modo súbito, con fiebre, cefalalgia, escalofríos, diaforesis, mialgias y artralgias. Las artralgias de la fiebre recurrente pueden ser intensas y afectan a las articulaciones grandes y pequeñas, aunque no se observa artritis. Son frecuentes los mareos, la náusea y el vómito. Es difícil conciliar el sueño y muchos enfermos sufren pesadillas. Los pacientes mantienen la coherencia pero se muestran desorientados, sedientos y desinteresados por la comida y otros estímulos externos. La fiebre es alta desde el comienzo y la temperatura por lo común llega a 40°C o más, para seguir un perfil irregular. A veces este signo conlleva delirio. Los pacientes por lo común muestran taquicardia y taquipnea leve y postración al evolucionar la enfermedad. Puede observarse meningismo. Con frecuencia se aprecia inyección conjuntival y fotofobia. Las escleróticas aparecen ictéricas, ante todo en las fases más tardías de la infección. Las mucosas están casi siempre secas y el enfermo está normalmente deshidratado. En el tronco, las extremidades y las mucosas de 33% o más de los enfermos con LBRF y de un número menor de enfermos con TBRF se detectan petequias dispersas. Es frecuente la tos no productiva, pero el murmullo vesicular suele conservarse íntegro; en ocasiones se observa dolor pleurítico y un roce pleural asociado. La exploración cardiaca sugiere un estado de alto gasto, con taquicardia y ritmo de galope. En la fase aguda de la enfermedad es característico un aumento ligero o moderado del bazo y el hígado con dolor a la palpación.

CUADRO 165-1 MANIFESTACIONES DE LA BORRELIOSIS (TBRF) ADQUIRIDA EN LAS REGIONES SURORIENTAL DE ESTADOS UNIDOS Y SUROCCIDENTAL DE LA COLUMBIA BRITÁNICA

Signo o síntoma	Porcentaje	Signo o síntoma	Porcentaje
Cefalalgia	94	Fotofobia	25
Mialgias	92	Dolor del cuello	24
Escalofríos	88	Erupciones	18
Náusea	76	Disuria	13
Artralgias	73	Ictericia	10
Vómito	71	Hepatomegalia	10
Dolor abdominal	44	Esplenomegalia	6
Confusión	38	Hiperemia conjuntival	5
Tos seca	27	Escaras	2
Dolor ocular	26	Meningitis	2
Diarrea	25	Rigidez de la nuca	2
Mareos	25		

Fuente: de una revisión de 182 casos publicados entre 1980 y 1995 (Dworkin et al).

Algunas complicaciones habituales son epistaxis y el esputo teñido de sangre y también se puede observar hemorragia digestiva o en el sistema nervioso central. Debido a la coagulopatía, uno de los brotes de LBRF que se produjo en la parte sur de Sudán se consideró al principio una fiebre hemorrágica de origen vírico. Otras complicaciones, de incidencia variable, son: iridociclitis, neuritis óptica, meningitis linfocítica, coma, parálisis aislada de los pares craneales, neumonitis, miocarditis y rotura esplénica. El síndrome de disnea aguda se ha identificado con frecuencia cada vez mayor como complicación de TBRF en Estados Unidos. Sin embargo, una persona por lo demás sana casi nunca sufre complicaciones muy graves, en particular si se diagnostica y trata tempranamente la infección. La evolución en los niños suele ser más benigna que en los adultos.

Sin tratamiento, los síntomas se intensifican en dos a siete días (promedio, cinco días en LBRF y tres días en TBRF), lo cual culmina en una crisis espontánea que coincide con la desaparición de las espiroquetas de la circulación. La crisis incluye dos fases en un lapso de horas: una fase de *escalofríos*, caracterizada por sensación intensa de frío, incremento térmico e hipermetabolismo, y otra de "*reducción*", en que la temperatura disminuye, hay diaforesis y es menor el volumen sanguíneo circulante efectivo. Los fenómenos fisiopatológicos vinculados con la crisis son amplificados cuando la sintomatología es desencadenada por antibioticoterapia y son prácticamente idénticos a los de la reacción de Jarisch-Herxheimer en la sífilis tratada (véase el tratamiento de fiebre recurrente, más adelante en el presente capítulo). Después de la crisis viene un periodo de agotamiento, sueño y recuperación sin incidentes. La hipotensión ortostática surge en forma típica al principio de la fase de recuperación. No es raro que el enfermo experimente una ligera fiebre, no aunada a espiroquetemia, durante uno a dos días en la primera semana de convalecencia. Si no se trata, la espiroquetemia y los síntomas pueden recidivar después de unos días o semanas (intervalo medio hasta la primera recidiva de nueve días en la LBRF y de siete días en la TBRF). En la LBRF no tratada se observan de modo característico una o dos recidivas, mientras que en la TBRF no tratada pueden ocurrir hasta 10 (por término medio, tres). En general, el proceso se torna más corto y suave y los intervalos afebriles se prolongan con cada recidiva. Dada la gran variedad antigénica entre las cepas de *Borrelia*, la infección no confiere inmunidad protectora y se han registrado infecciones repetidas en un mismo individuo.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL Y DATOS DE LABORATORIO

El diagnóstico diferencial de la fiebre recurrente y las enfermedades que pueden complicar a ésta comprenden el tifus, fiebre tifoidea, salmonelosis no tifoidea, paludismo, dengue y otras enfermedades por arbovirus, tuberculosis, leptospirosis y fiebres hemorrágicas víricas. En Estados Unidos, la distribución geográfica de la fiebre por garrapatas del Colorado (cap. 189) se superpone con la de la TBRF; por si fuera poco, las dos infecciones se manifiestan al principio de forma muy similar.

El diagnóstico de la fiebre recurrente se confirma fácilmente por el aislamiento de las espiroquetas en la sangre, en el aspirado de médula ósea o en el líquido cefalorraquídeo. Cuando se examina sangre fresca con el microscopio de campo oscuro se pueden ver espiroquetas móviles, al igual que cuando se fijan los microorganismos con la tinción de Wright-Giemsa o naranja de acridina en frotis de sangre periférica finas o gruesas sin hemoglobina o preparaciones de la capa leucocitaria **(fig. 165-1)**. Los microorganismos abundan más en muestras obtenidas durante periodos de temperatura alta, antes de la crisis; los frotis de sangre periférica contienen microorganismos (positividad) en 70% o más de los sujetos con LBRF y en un porcentaje menor en quienes tienen TBRF. En laboratorios especializados se cultivan las espiroquetas de la borreliosis, al inocular la sangre en el medio BSK II o por inoculación intraperitoneal en los ratones inmaduros de laboratorio. Los anticuerpos séricos contra *Borrelia* se detectan por enzimoinmunoanálisis, estudios de anticuerpos fluorescentes indirectos (*indirect fluorescent antibody*, IFA) e inmunoelectrotransferencia Western (*Western blot*), para lo cual se utilizan como antígenos preparados de microorganismos completos tratados con ultrasonido; sin embargo, estas pruebas no han sido estandarizadas y fácilmente presentan insensibilidad y reactividad cruzada con otras espiroquetas, entre ellas *B. burgdorferi* (microorganismo de la enfermedad de Lyme) y *Treponema pallidum*. La prueba de inmunotransferencia Western, que utiliza como antígeno a la difosfodiesterasa de glicerofosfodiéster específica de especie obtenida por bioingeniería (GlpQ), es más sensible y específica que los métodos que utilizan IFA con células enteras sometidas a ecografía o prueba de inmunoadsorbente ligado a enzimas.

Otros resultados de los estudios de laboratorio son inespecíficos de la borreliosis. El número de leucocitos se halla normal o levemente aumentado y los datos del recuento diferencial no son significativos. Por lo general hay in-

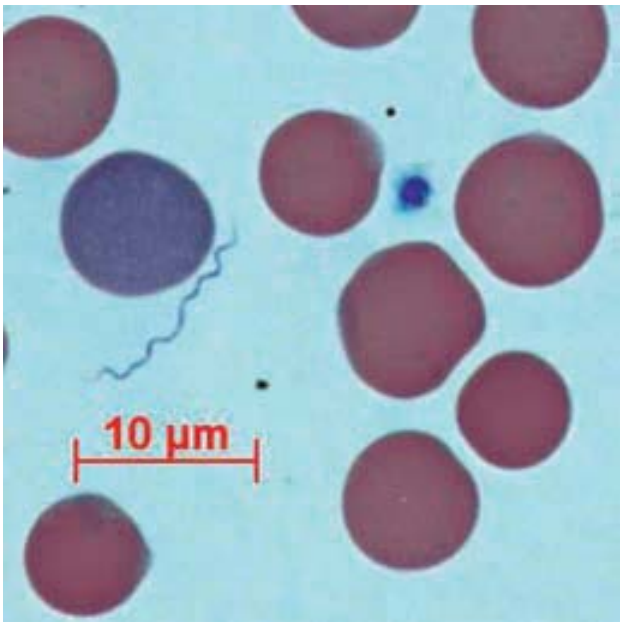

FIGURA 165-1. Micrografía de la espiroqueta de la fiebre recurrente transmitida por garrapatas (*B. hermsii*) en un frotis de sangre periférica teñido con colorante de Wright-Giemsa.

cremento mínimo de la concentración de bilirrubina sérica. Suele observarse trombocitopenia durante la fase aguda de la borreliosis; el número de plaquetas muestra una reacción de rebote al principio de la convalecencia. Los tiempos de protrombina y parcial de tromboplastina aumentan en forma moderada en la fase aguda, al igual que los tiempos de sangrado normalizados. Las concentraciones de fibrinógeno en sangre son normales y la fibrinólisis es mínima o nula. Los resultados de la prueba del torniquete de Rumpel-Leede son negativos, a pesar de las petequias.

Rx FIEBRE RECURRENTE

Las borrelias son microorganismos extraordinariamente sensibles a los antibióticos. La administración de doxiciclina (u otra tetraciclina), eritromicina o cloranfenicol elimina las espiroquetas y logra la remisión de los síntomas **(cuadro 165-2)**. La reacción a una sola dosis de penicilina puede ser tardía e incompleta. Una sola dosis de doxiciclina u otra tetraciclina (eritromicina o cloranfenicol) es muy eficaz para tratar LBRF, pero no se tienen muchos conocimientos sobre la eficacia de la monodosis en TBRF. Por esa razón se recomienda el tratamiento empírico de TBRF durante siete días, para disminuir el riesgo de borreliosis persistente o recidivante. En caso de niños menores de ocho años de edad y en las embarazadas tal vez sea preferible la eritromicina o la penicilina por la posibilidad de efectos adversos con las tetraciclinas.

El tratamiento de LBRF con un antibiótico de acción rápida desencadena regularmente la reacción de Jarisch-Herxheimer, 1 a 4 h después de haber administrado la primera dosis. Esta reacción, que aparece en más de 50% de sujetos con TBRF en Estados Unidos, tiende a ser más intensa con la variante LBRF que con la TBRF y cuando circulan en la corriente sanguínea cantidades grandes de espiroquetas. En la fase de "escalofríos" de la reacción, la sensación intensa de frío y la fiebre cada vez más alta conllevan intensificación del metabolismo, hiperventilación alveolar, gasto cardiaco alto, mayor resistencia vascular periférica y disminución de la presión arterial pulmonar. La temperatura corporal suele alcanzar 41°C o más; la fiebre alta concurre con agitación, confusión y, a veces, delirio. La hipertermia puede controlarse parcialmente colocando una manta de enfriamiento y compresas heladas y aplicando en la piel agua tibia y alcohol. La fase de escalofríos termina después de 10 a 30 min y surge la fase de "reducción" que se caracteriza por disminución de la temperatura corporal, diaforesis profusa y a veces (con mayor frecuencia en LBRF), disminución de la presión arterial sistémica, que puede ser peligrosa y aumento de la presión de arteria pulmonar. A pesar de que el gasto cardiaco se conserva en nivel alto, el volumen circulante efectivo disminuye conforme se reduce la resistencia vascular periférica. Durante esa reacción, que suele durar 8 h o menos, hay que cuantificar en forma seriada y cuidadosa los signos vitales. Algunos datos clínicos y electrocardiográficos de miocarditis y disfunción del miocardio son la prolongación del intervalo QT_c, presencia de un tercer ruido (S_3), aumento de la presión venosa central, hipotensión arterial y, en raros casos, congestión pulmonar. La administración intramuscular de penicilina de liberación retardada puede prolongar o retrasar la eliminación de las espiroquetas y por tanto, alivia la reacción de Jarisch-Herxheimer concurrente, pero esta respuesta no puede controlarse; además, el tratamiento con dosis única de penicilina se acompaña en ocasiones de una recidiva sintomática de la espiroquetemia. Los glucocorticoides y los antiinflamatorios no esteroideos no evitan ni modifican de manera importante los trastornos cardiovasculares de la reacción de Jarisch-Herxheimer, aunque la hidrocortisona y el paracetamol, administrados simultáneamente con los antibióticos, reducen la temperatura corporal máxima. El tratamiento previo con anticuerpos frente al TNF-α puede moderar la reacción de Jarisch-Herxheimer en los pacientes con LBRF tratados, pero su utilización frecuente en la LBRF deja de tener valor práctico y su uso en la TBRF (cuyo tratamiento se vincula con una reacción de Jarisch-Herxheimer relativamente leve) no está justificado. En los pacientes con LBRF y tratamiento de mantenimiento de la reacción de Jarisch-Herxheimer se recomienda un control estricto de líquidos, de las presiones arterial y venosa y la función miocárdica.

El tratamiento de las personas con disfunción del miocardio inducida por borreliosis obliga a tener cautela en la administración de soluciones intravenosas y, en algunos casos, a recurrir a inotrópicos por lapsos breves. La heparina no cohíbe la hemorragia en la LBRF, lo cual sugiere que en su aspecto etiopatógeno no es importante la coagulación intravascular diseminada. En ocasiones se aplican vitamina K y otras vitaminas solubles para contrarrestar las deficiencias alimentarias de los pacientes con LBRF. La hipotensión postural suele ser marcada en la fase aguda de la fiebre recidivante y en las primeras fases de la recuperación; por eso, hay que ayudar a los pacientes a levantarse de la cama.

La LBRF no tratada tiene un alto índice de mortalidad, sobre todo en personas con una salud deteriorada como son las afectadas por la hambruna. La mortalidad en las personas tratadas suele ser menor de 5%. Por lo general, la TBRF es más leve que la LBRF: las crisis espontáneas y las reacciones de Jarisch-Herxheimer son menos graves y la mortalidad más baja, en la primera que en la segunda.

CUADRO 165-2 ANTIBIOTICOTERAPIA DE LA FIEBRE RECURRENTE TRANSMITIDA POR PIOJOS O GARRAPATAS EN LOS ADULTOS

Medicamento	Fiebre recurrente transmitida por piojos (dosis única)	Fiebre recurrente transmitida por garrapatas (régimen de 7 días)
Oral		
Eritromicina	500 mg	500 mg cada 6 h
Tetraciclina	500 mg	500 mg cada 6 h
Doxiciclina	100 mg	100 mg cada 12 h
Cloranfenicol	500 mg	500 mg cada 6 h
Parenteral[a]		
Eritromicina	500 mg	500 mg cada 6 h
Tetraciclina	250 mg	250 mg cada 6 h
Doxiciclina	100 mg	100 mg cada 12 h
Cloranfenicol	500 mg	500 mg cada 6 h
Bencilpenicilina (procaína)	600 000 UI	600 000 UI/día

[a] En la fiebre recurrente transmitida por garrapatas el tratamiento parenteral sólo se aplica hasta que el enfermo tolere el tratamiento por vía oral.

PREVENCIÓN Y CONTROL

La LBRF se evita al superar situaciones socioeconómicas que estimulan la infestación por piojos (hacinamiento, pobreza y falta de hogar); al aplicar medidas higiénicas que disminuyen el número de piojos corporales (lavar ropas y secarlas a la luz directa del sol y que la persona cambie su ropa a intervalos frecuentes) y por estrategias de despiojamiento. En situaciones de infestación como la que priva en campos de refugiados, las personas, sus ropas y ropas de cama deberán ser despiojadas con acaricidas adecuados como sería el polvo de permetrina a 0.5%. También el humedecimiento de las ropas con permetrina líquida, acaricida con efecto residual, permite la protección a largo plazo contra la infestación. La propagación de la infección se controla por la detección temprana de casos y el tratamiento de individuos infectados y sus contactos cercanos. En los brotes de fiebre que afectan a las poblaciones infestadas por piojos, el tratamiento empírico con una dosis única de doxiciclina resulta eficaz, tanto contra el tifus como contra la LBRF. *B. recurrentis* tiene un ciclo vital frágil y se puede erradicar.

En zonas en que la TBRF es endémica, el riesgo de exposición puede disminuir si la persona evita el contacto con viviendas infestadas de roedores y de garrapatas y también otros sitios naturales con este problema y por la aplicación de medidas de erradicación. Es importante impedir que los roedores tengan acceso a zonas de cimientos, buhardillas y otros sitios en edificaciones, anexos y zonas vecinas. Hay que eliminar de los edificios infestados, los roe-

dores y sus nidos. También los especialistas en erradicación de plagas pueden combatir con sustancias químicas zonas en que proliferan las garrapatas y para ello valerse de algunos acaricidas como carbaril, diazinón, clorpirifos, piretrinas y malatión. Las personas que acceden a lugares infestados por garrapatas se pueden proteger con indumentaria que impida el acceso de la garrapata a la piel, aplicando repelentes a la piel expuesta y a la ropa o incluso un acaricida que contenga permetrina en la ropa. Es importante declarar los casos de posible fiebre recurrente a las autoridades sanitarias para que pueda iniciarse de inmediato una investigación epidemiológica y adoptar medidas de control. En las embarazadas son muy importantes el diagnóstico y el tratamiento inmediatos de la borreliosis, para evitar las consecuencias graves de la infección fetal o neonatal.

LECTURAS ADICIONALES

Cutler SJ et al: *Borrelia recurrentis* characterization and comparison with relapsing fever, Lyme-associated, and other *Borrelia* spp. Int J Syst Bacteriol 47:958, 1997

Dai Q et al: Antigenic variation by *Borrelia hermsii* occurs through recombination between extragenic repetitive elements on linear plasmids. Mol Microbiol 60:1329, 2006

Dworkin MS et al: Tick-borne relapsing fever in North America. Med Clin North Am 86:417, 2002

Goodman JL et al (eds): *Tick-Borne Diseases of Humans.* Washington, DC, ASM Press, 2005

Londono D et al: Cardiac apoptosis in severe relapsing fever borreliosis. Infect Immun 73:7669, 2005

Parola P, Raoult D: Ticks and tickborne bacterial diseases in humans: An emerging infectious threat. Clin Infect Dis 32:897, 2001

Paul WS et al: Outbreak of tick-borne relapsing fever at the north rim of the Grand Canyon: Evidence for effectiveness of preventive measures. Am J Trop Med Hyg 66:71, 2002

Porcella SF et al: Serodiagnosis of louse-borne relapsing fever with glycerophosphodiester phosphodiesterase (GlpQ) from *Borrelia recurrentis.* J Clin Microbiol 38:3561, 2000

Tal H et al: Postexposure treatment with doxycycline for the prevention of tick-borne relapsing fever. N Engl J Med 355:148, 2006

Vial L et al: Incidence of tick-borne relapsing fever in west Africa: Longitudinal study. Lancet 368:37, 2006

166 Borreliosis de Lyme

Allen C. Steere

DEFINICIÓN

En un sentido amplio, la borreliosis de Lyme es causada por la espiroqueta *Borrelia burgdorferi*, transmitida por las garrapatas *Ixodes ricinus*. La infección suele comenzar con alguna lesión cutánea en expansión, de manera característica el eritema migratorio (EM; etapa 1, infección circunscrita). Tras varios días o semanas, la espiroqueta puede diseminarse por vía hematógena a muchos lugares (estadio 2, infección diseminada). Las posibles manifestaciones de la infección diseminada comprenden lesiones cutáneas anulares, meningitis, neuritis craneal o periférica, carditis, bloqueo del nódulo auriculoventricular o artromialgias migratorias. Meses o años después, por lo común después de periodos de infección latente, puede aparecer una artritis intermitente o crónica, encefalopatía, polineuropatía crónica, o acrodermatitis (estadio 3, infección persistente). La mayoría de los enfermos presentan los síntomas iniciales de la enfermedad durante el verano, pero la infección no produce síntomas hasta que alcanza el estadio 2 o 3.

La enfermedad de Lyme se reconoció como una entidad propia en 1976, tras la observación de su agrupamiento geográfico entre niños de la población de Lyme, Connecticut, que en ese momento se creía tenían artritis reumatoide juvenil. Pronto se observó que era una enfermedad generalizada que afectaba predominantemente la piel, el sistema nervioso, el corazón y las articulaciones. Estudios epidemiológicos en sujetos con EM han atribuido a algunas garrapatas del género *Ixodes* la función de vectores de la enfermedad. En los comienzos del siglo xx se describió en Europa el EM, que se atribuyó a las picaduras de las garrapatas *I. ricinus*. En 1982, una espiroqueta desconocida, la ahora llamada *Borrelia burgdorferi*, se identificó de garrapatas *Ixodes scapularis* y después en seres humanos con enfermedad de Lyme. La entidad ha recibido el nombre de enfermedad o borreliosis de Lyme.

MICROORGANISMO CAUSAL

Borrelia burgdorferi, el microorganismo causal de la enfermedad de Lyme es una bacteria microaerófila trofoespecífica. Su genoma es muy pequeño (alrededor de 1.5 Mb) y consiste en un cromosoma lineal muy peculiar de 950 kb y también nueve plásmidos circulares y 12 lineales. El aspecto más notable del genoma de *B. burgdorferi* es que incluye secuencias que tienen más de 100 lipoproteínas identificadas o previstas, lo cual constituiría un número mayor que en cualquier otro microorganismo. La espiroqueta tiene pocas proteínas con actividad biosintética y depende de su hospedador para satisfacer gran parte de sus necesidades nutricionales. No posee secuencias de toxinas reconocibles.

En la actualidad se conoce en forma global como *Borrelia burgdorferi sensu lato* (*B. burgdorferi* en sentido general) a unas 13 especies de *Borrelia* muy similares y en íntima relación. La borreliosis de Lyme, infección de humanos, es causada predominantemente por tres genoespecies patógenas: *B. burgdorferi sensu stricto* (*B. burgdorferi* en sentido estricto, que llamaremos a partir de este momento, *B. burgdorferi*), *Borrelia garinii* y *Borrelia afzelii. B. burgdorferi* es la causa única de la infección en Estados Unidos; las tres genoespecies se identifican en Europa y las últimas dos en Asia.

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

Las 13 genoespecies conocidas de *B. burgdorferi sensu lato* viven en la naturaleza en ciclos enzoóticos, observados en 14 especies de garrapatas que son parte del complejo *I. ricinus*. *I. scapularis* (fig. 392-1) es el principal vector en la región nororiental de Estados Unidos, de Maine a Virginia, y en los estados del Medio Oeste, como Wisconsin y Minnesota. *I. pacificus* es el vector en los estados occidentales, como California y Oregon. La enfermedad aparece en toda Europa (desde Gran Bretaña hasta la península escandinava y los países de la porción europea de Rusia) y en ella el vector es *I. ricinus* y en la porción asiática de Rusia, China y Japón el vector es *I. persulcatus*. Las garrapatas también transmiten otras enfermedades. En Estados Unidos *I. scapularis* transmite la babesiosis y la anaplasmosis que afecta al ser humano; en Europa y Asia *I. ricinus* e *I. persulcatus* transmiten la encefalitis por garrapatas.

Las garrapatas del complejo *I. ricinus* pasan por las fases de larva, ninfa y adulta; en cada una de ellas necesitan sangre para alimentarse. El riesgo de infección en una zona particular depende en gran medida del número de garrapatas en el entorno y también de sus hábitos de alimentación, así como de los animales que las hospedan, que han evolucionado de manera diferente en sitios diversos. El ratón de patas blancas es el hospedador preferido de las larvas inmaduras y las ninfas de garrapatas de *I. scapularis* en el noreste. Es fundamental que la garrapata se alimente del mismo hospedador en estos dos estadios inmaduros, porque el ciclo vital de la espiroqueta depende de la transmisión horizontal: al comienzo del verano pasa de las ninfas infectadas a los ratones y al final del mismo de los ratones infectados a las larvas. Éstas mudan después hacia las ninfas infectadas, que iniciarán de nuevo el ciclo al siguiente año. Es la pequeña ninfa de la garrapata la principal responsable de la transmisión de la enfermedad al ser humano durante las primeras semanas del verano. El ciervo de cola blanca, que no participa en el ciclo vital de la espiroqueta, es el hospedador favorito de la fase adulta de *I. scapularis* y resulta decisivo para la supervivencia de la garrapata.

La enfermedad de Lyme constituye la infección más frecuente en Estados Unidos y Europa propagada por un vector. Desde que los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) comenzaron la vigilancia en 1982, el número de casos se ha incrementado en grado impresionante. Cada verano en Estados Unidos se notifican más de 20 000 casos nuevos. En Europa, las frecuencias

máximas notificadas de la enfermedad se localizan en la zona media del continente y en la península escandinava.

PATOGENIA E INMUNIDAD

Borrelia burgdorferi, para conservar su ciclo enzoótico complejo, debe adaptarse a dos entornos totalmente diferentes: la garrapata y el mamífero hospedador. La espiroqueta expresa la proteína A de la parte externa de la superficie (*outer-surface protein A*, OspA) en el intestino medio de la garrapata, en tanto que OspC aumenta en número (plusregulada) conforme el microorganismo atraviesa y llega a la glándula salival del artrópodo. En ese sitio OspC se une a una proteína de la glándula salival del insecto (Salp15), necesaria para infectar al mamífero hospedador. La garrapata debe estar adherida durante 24 h, como mínimo, para que transmita *B. burgdorferi*.

Borrelia burgdorferi, después de ser transmitida a la piel de humanos, puede migrar hacia afuera, producir EM o bien propagarse por vía hematógena o en el líquido linfático a otros órganos. Los únicos factores conocidos de virulencia de este microorganismo son las proteínas de superficie, que permiten a la espiroqueta unirse a proteínas, integrinas, glucosaminoglucanos o glucoproteínas del mamífero. Por ejemplo, la propagación por la piel y otras matrices tisulares se facilita por la unión de plasminógeno humano y sus activadores a la superficie de la espiroqueta. Algunas especies de *Borrelia* se ligan a proteínas de superficie que adquieren regulador de complemento (FHL-1/reconectina o factor H), que permiten proteger a la espiroqueta de la lisis mediada por complemento. La diseminación del microorganismo por la sangre se facilita al unirse al receptor de fibrinógeno sobre plaquetas activadas ($\alpha_{IIb}\beta_3$) y al receptor de vitronectina ($\alpha_v\beta_3$) en células de endotelio. Las proteínas A y B de la espiroqueta se ligan a decorina, un glucosaminoglucano que está en las fibrillas de colágeno; esta unión pudiera explicar por qué el microorganismo suele estar alineado con las fibrillas mencionadas en la matriz extracelular en el corazón, el sistema nervioso o las articulaciones.

Para controlar y erradicar *B. burgdorferi*, el hospedador activa sus respuestas inmunitarias innata y adaptativa, con lo cual la espiroqueta es destruida por macrófagos y anticuerpos. Como parte de la respuesta inmunitaria innata, el complemento puede causar lisis de la espiroqueta en la piel. Las quimiocinas liberadas por las células constituyentes de la piel, permiten el reclutamiento de neutrófilos y macrófagos; estos últimos liberan citocinas proinflamatorias potentes. La finalidad de esta respuesta inmunitaria adaptativa al parecer es la producción de anticuerpos específicos que opsonizan a la espiroqueta, etapa necesaria para su destrucción óptima. La exploración histológica de todos los tejidos afectados indica infiltración de linfocitos, macrófagos y células plasmáticas, con algún grado de daño vascular (incluidas vasculitis leve u oclusión hipervascular). Los datos anteriores sugieren que la espiroqueta quizá estuvo presente en el interior de vasos sanguíneos o alrededor de ellos.

A pesar de las respuestas inmunitaria innata y adaptativa, *B. burgdorferi* a veces sobrevive en algunos sitios, como los haces de colágena en tejido sinovial. Algunos de los mecanismos importantes de evasión inmunitaria son la capacidad de la espiroqueta para disminuir la expresión de antígenos proteínicos expuestos en la superficie y en el caso de la lipoproteína VlsE, la capacidad de cambiar secuencias de aminoácidos en la proteína. Sin embargo, en la lucha entre los factores de supervivencia de *B. burgdorferi* y las respuestas inmunitarias del hospedador, las espiroquetas al parecer no pueden vivir indefinidamente y superar las respuestas inmunitarias de los humanos normales. Aún más, estos microorganismos no poseen mecanismos que los protejan de los antibióticos. Por ejemplo, se ha observado únicamente en plano extracelular a *B. burgdorferi* en tejidos afectados; no se ha demostrado que se proteja en el interior de la célula y con ello evada la exposición a antibióticos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Infección incipiente: fase 1 (infección localizada). Ante la pequeñez de las ninfas de las garrapatas ixódidas, muchos enfermos no recuerdan que hayan sido picados por ellas. Después de un período de incubación de tres a 32 días, suele observarse el eritema migratorio en el punto de picadura de la garrapata, que comienza en la forma de una mácula o pápula rojas que se extienden poco a poco hasta formar una gran lesión anular (fig. 166-1), la cual, conforme aumenta de diámetro, suele presentar un borde externo rojo vivo con un color más pálido en el centro (parcialmente). A veces, el centro de las lesiones se vuelve intensamente eritematoso e indurado, vesiculoso o necrótico. Otras veces, la lesión expansiva conserva por igual su color rojo intenso; se observan varios anillos rojos por dentro del más extenso, o la zona central se vuelve azulada antes de que desaparezca la lesión. Aunque el EM puede aparecer en cualquier lugar, las localizaciones más frecuentes son los muslos, las ingles y las axilas. La lesión está caliente, pero suele ser indolora. Quizás hasta un 20% de los pacientes carece de esta manifestación cutánea característica de la enfermedad.

FIGURA 166-1. Lesión clásica del eritema migratorio (9 cm de diámetro), cerca de la axila derecha. La lesión en el centro tiene una zona clara parcial, un borde externo rojo vivo y un centro diana. (*Con autorización del Dr. Vijay K. Sikand.*)

Infección temprana: etapa 2 (infección diseminada). En pacientes de Estados Unidos, *B. burgdorferi* suele propagarse por vía hematógena a diversos sitios, en el transcurso de días o semanas de haber comenzado el eritema migratorio. En estos casos, los pacientes presentan con frecuencia lesiones cutáneas anulares secundarias que tienen una apariencia similar a la de la lesión inicial. La afección cutánea a menudo se acompaña de cefalalgia intensa, rigidez leve del cuello, fiebre, escalofríos, artromialgias migratorias, artralgias, profundo malestar general y fatiga. Manifestaciones menos frecuentes son linfadenopatía generalizada, esplenomegalia, hepatitis, dolor faríngeo, tos seca, conjuntivitis, iritis o el edema testicular. Excepto la fatiga y el letargo, que suelen ser constantes, los signos y síntomas tempranos de la enfermedad de Lyme normalmente son intermitentes y cambiantes. Los síntomas mencionados suelen mejorar o desaparecer en varias semanas, incluso en los pacientes no tratados. En cerca de 15% de los pacientes el inicio de la infección incluye los síntomas generalizados inespecíficos que señalamos.

En la enfermedad de Lyme, los síntomas sospechosos de irritación meníngea pueden aparecer precozmente cuando hay EM, pero no suelen acompañarse de pleocitosis del líquido cefalorraquídeo (LCR) ni de déficit neurológico objetivo. Varias semanas o meses después, en casi 15% de los enfermos aparecen alteraciones neurológicas francas, como meningitis, signos sutiles de encefalitis, neuritis craneales (como parálisis facial bilateral), radiculoneuropatía sensorial o motora, mononeuritis múltiple o mielitis, de manera aislada o en diversas combinaciones. El cuadro habitual en Estados Unidos consiste en síntomas fluctuantes de meningitis acompañados de parálisis facial y radiculoneuropatía periférica. En el líquido cefalorraquídeo suele haber pleocitosis linfocitaria (alrededor de 100 células/μl), con frecuente elevación de proteínas y glucosa normal o baja. En Europa y Asia, el primer signo neurológico es de forma característica el dolor radicular, que continúa con pleocitosis en el líquido cefalorraquídeo (llamado meningopolineuritis o *síndrome de Bannwarth*), aunque no suele haber signos meníngeos o encefalíticos. En los niños puede haber ataque del nervio óptico por la inflamación o la hipertensión intracraneal, lo cual culmina a veces en ceguera. Esas anormalidades neurológicas tempranas suelen mostrar resolución completa en meses, pero en casos raros se presenta más tarde alguna neuropatía crónica.

Unas semanas después del comienzo de la enfermedad, casi 8% de los enfermos presenta afección cardiaca cuya forma más frecuente consiste en distintos grados de bloqueo auriculoventricular (de primer grado, de Wenckebach, o bloqueo cardiaco completo). Algunos enfermos tienen una afección cardiaca más difusa, con cambios electrocardiográficos de miopericarditis aguda, trastornos de la función del ventrículo izquierdo en la gammagrafía isotópica o, rara vez, cardiomegalia o pancarditis. La afección cardiaca suele durar sólo unas semanas, pero puede recidivar. En Europa se han observado casos de miocardiopatía crónica causada por *B. burgdorferi*.

En esta fase es frecuente la artromialgia. Lo típico es el carácter migratorio del dolor en articulaciones, tendones, bolsas serosas, músculos o huesos, por lo general sin edema articular, que duran horas o días en una o dos localizaciones al mismo tiempo.

Infección tardía: estadio 3 (infección persistente). Meses después del comienzo de la infección, aproximadamente 60% de los pacientes en Estados Unidos que no han recibido tratamiento antibiótico presentan una artritis franca. La sintomatología típica son los ataques intermitentes de artritis oligoarticular de grandes articulaciones, en particular las rodillas, que duran semanas o meses en una misma articulación. También pueden afectarse unas pocas articulaciones pequeñas o lugares periarticulares, básicamente durante los primeros ataques. El número de enfermos que siguen teniendo ataques recidivantes disminuye cada año. Sin embargo, en un pequeño porcentaje de pacientes, la afección de las grandes articulaciones, por lo común de una o ambas rodillas, se hace crónica y puede producir erosiones del cartílago y del hueso.

El recuento de leucocitos en el líquido articular oscila entre 500 y 110 000/μl (en promedio, 25 000/μl), siendo la mayor parte leucocitos polimorfonucleares. Las determinaciones del factor reumatoide o los anticuerpos antinucleares suelen ser negativas. La biopsia sinovial muestra depósitos de fibrina, hipertrofia de vellosidades, proliferación vascular, lesiones microangiopáticas y una densa infiltración por linfocitos y células plasmáticas.

Muchos de los sujetos con artritis de Lyme reaccionan satisfactoriamente a los antibióticos, pero un pequeño porcentaje de ellos muestran artritis persistente durante meses o incluso años después de la erradicación aparente de las espiroquetas de las articulaciones, gracias a la antibioticoterapia. En comparación con los individuos que reaccionan a los antibióticos, los que muestran artritis rebelde a ellos tienen una mayor frecuencia de algunas moléculas del complejo de histocompatibilidad mayor de clase II (en particular moléculas de HLA-DRBI*0401 o -*0101) que se unen a un epítopo de OspA (OspA$_{163\text{-}175}$) y que a menudo son reconocidas por las células T en este epítopo. Además, estos pacientes tienen niveles significativamente mayores de quimocinas y citocinas proinflamatorias en el líquido sinovial (en particular CXCL9 e interferón gamma) que los individuos que reaccionan a los antibióticos; estas concentraciones mayores persisten en el periodo después de administrarlos, en el cual son uniformemente negativos los resultados de la reacción en cadena de polimerasa (*polymerase chain reaction*, PCR) para la detección de DNA de *B. burgdorferi*. Se ha planteado que en estas personas genéticamente susceptibles, *B. burgdorferi* puede desencadenar autoinmunidad dentro del entorno proinflamatorio de las articulaciones.

La afección neurológica crónica, aunque menos frecuente, quizá se manifieste meses o años después de que comenzó la infección, a veces después de largos periodos de infección latente. La forma más frecuente de ataque crónico del sistema nervioso central es la encefalopatía sutil que afecta la memoria, el ánimo o el sueño y la forma más común de neuropatía periférica es la polineuropatía axónica que se manifiesta en la forma de parestesias distales o dolor radicular espinal. Los pacientes con encefalopatía tienen con frecuencia pérdida de memoria en las pruebas neuropsicológicas y resultados anormales en los análisis del LCR. El estudio electromiográfico por lo general muestra alteraciones extensas de los segmentos nerviosos proximales y distales en los casos de polineuropatía. La encefalomielitis o leucoencefalitis, una rara manifestación de la borreliosis de Lyme que se asocia principalmente a infección por *B. garinii* en Europa, es un trastorno neurológico grave que puede ocasionar paraparesia espástica, disfunción vesical por lesión de la primera motoneurona y, raras veces, lesiones en la sustancia blanca periventricular.

La acrodermatitis crónica atrófica, que es la manifestación cutánea tardía de la enfermedad, se ha asociado fundamentalmente con la infección por *B. afzelii* en Europa y Asia. Se observa principalmente en mujeres ancianas. Las lesiones cutáneas, que suelen localizarse en la superficie acral del brazo o la pierna, comienzan de forma insidiosa con un cambio de coloración (rojizo-violáceo) y se tornan escleróticas o atróficas con el paso de los años.

Los perfiles básicos de la borreliosis de Lyme son semejantes en todo el mundo, pero se han detectado variaciones regionales, predominantemente entre la enfermedad que aparece en el Continente Americano, causada de manera exclusiva por *B. burgdorferi* y la variante en Europa originada predominantemente por *B. afzelii* y *B. garinii*. Con cada una de las especies de *Borrelia* la infección suele comenzar con eritema migratorio (EM). Sin embargo, *B. burgdorferi* suele diseminarse ampliamente; es una especie que puede originar artritis refractaria a antibióticos. De modo típico, *B. garinii* muestra una diseminación menos amplia, pero es especialmente neurotrópica y puede originar encefalomielitis por *Borrelia*. *B. afzelii* también infecta sólo la piel, pero puede persistir en el sitio en que está y originar diferentes dermatoborreliosis que incluyen la acrodermatitis crónica atrófica.

DIAGNÓSTICO

La identificación de *B. burgdorferi* en el cultivo con medio de Barbour-Stoenner-Kelly (BSK) permite el diagnóstico definitivo, pero este método complejo se ha utilizado sólo en investigaciones. Además, con escasas excepciones, los cultivos han sido positivos sólo al principio de la enfermedad, predominantemente con el uso de muestras de las lesiones cutáneas del eritema migratorio para biopsia y con menor frecuencia, con muestras de plasma y a veces muestras de líquido cefalorraquídeo. En etapa ulterior de la infección es mucho mejor el estudio de reacción en cadena de polimerasa (PCR), que el cultivo para detectar el DNA de *B. burgdorferi* en el líquido sinovial y ha sido la aplicación principal de la PCR en la enfermedad de Lyme. Sin embargo, la sensibilidad de las valoraciones que usan PCR en LCR obtenido en individuos con neuroborreliosis, ha sido mucho menor. La PCR parece tener poca o nula aplicación en la detección de DNA de *B. burgdorferi* en muestras de sangre o de orina. Además, este método, cuya práctica debe vigilarse con gran cuidado para evitar contaminación, no se efectúa en forma habitual.

Debido a los problemas que plantea la detección directa de *B. burgdorferi*, la enfermedad de Lyme suele diagnosticarse por la identificación de un cuadro clínico característico, con confirmación serológica. En los métodos serológicos los resultados pueden ser negativos en las primeras semanas de la infección, pero en muchos enfermos hay una respuesta de anticuerpos positiva a *B. burgdorferi* después de esa fecha. La limitación que tienen los métodos serológicos es que no diferencian claramente entre la infección activa y la inactiva. En los sujetos que han tenido la enfermedad de Lyme durante años (en particular los que evolucionaron hasta las etapas tardías), se advierte seropositividad incluso después de antibioticoterapia adecuada. Además, aproximadamente 10% de individuos son seropositivos, a causa de alguna infección asintomática. En ellos, si más tarde aparece otra enfermedad, la positividad del método serológico para identificar enfermedad de Lyme puede originar confusión diagnóstica. Con arreglo al algoritmo publicado por el *American College of Physicians* **(cuadro 166-1)** se recomienda usar los métodos serológicos de esta enfermedad sólo en pacientes que tienen por lo menos una probabilidad intermedia de enfermedad de Lyme antes de efectuar la prueba, como los que tienen artritis oligoarticular. El método no debe utilizarse como técnica de cribado en personas con dolor o síndrome de fatiga. En ellas, la probabilidad de que un resultado serológico sea positivo falso es mayor que la posibilidad de que surja un resultado positivo verdadero.

En lo que se refiere al análisis serológico de la enfermedad de Lyme en Estados Unidos, los CDC recomiendan seguir la estrategia bifásica, en la que primeramente se someten las muestras a un análisis de inmunoadsorbente ligado a enzimas (*enzyme-linked immunosorbent assay*, ELISA) para después aplicar la inmunotransferencia Western en caso de que los resultados sean dudosos o positivos. Durante el primer mes de la infección se deben valorar las respuestas de anticuerpos IgM e IgG a la espiroqueta, de preferencia en muestras de suero de fases aguda y de convalecencia. Se ha observado que 20 a 30% de los pacientes tienen una respuesta positiva detectable en muestras de suero de fase aguda, mientras que casi 70 a 80% tienen esta respuesta durante la convalecencia (dos a cuatro semanas después). Después de un mes de infección, fecha para la cual casi todos los individuos con enfermedad activa de Lyme tienen infección diseminada, son muy altas la sensibilidad y la especificidad de la respuesta de IgG a las espiroquetas (del orden de 95 a 99%), según se

CUADRO 166-1 ALGORITMO PARA LA ELECCIÓN DE ESTUDIOS Y EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE LYME

Probabilidad previa a la prueba	Ejemplo	Recomendación
Grande	Personas con eritema migratorio	Antibioticoterapia sobre bases empíricas, tratamiento sin estudios serológicos
Intermedia	Personas con artritis oligoarticular	Estudios serológicos y antibioticoterapia si los resultados son positivos
Baja	Personas con síntomas inespecíficos (mialgias, artralgias, fatiga)	No se necesitan estudios serológicos ni antibioticoterapia

Fuente: adaptado de las recomendaciones del *American College of Physicians*. (Con autorización de G Nichol et al: Ann Intern Med 128:37, 1998.)

ha establecido realizando dos pruebas, como ELISA y la inmunotransferencia Western. En ese punto y más adelante, suele bastar una sola prueba (por lo común para conocer IgG). En personas que han estado enfermas más de un mes la positividad de una sola prueba para valorar la IgM posiblemente constituya un resultado positivo falso, por lo cual no se utilizará para reforzar el diagnóstico.

Según los criterios actuales adoptados por los CDC se considera que la inmunotransferencia Western de IgM es positiva si aparecen dos de las tres bandas siguientes: 23, 39 y 41 kDa. Sin embargo, aún representa un resultado positivo falso la combinación de las bandas de 23 y 41 kDa. Se considera positiva una prueba de inmunotransferencia de IgG si aparecen cinco de las 10 bandas siguientes: 18, 23, 28, 30, 39, 41, 45, 58, 66 y 93 kDa. En enfermos de Europa ha habido una menor expansión de la respuesta de anticuerpos y no se cuenta con un solo conjunto de criterios para interpretar los datos de inmunotransferencia, con lo cual surgen niveles altos de sensibilidad y especificidad en todos los países.

Algunas pruebas de segunda generación en que se usan proteínas obtenidas por bioingeniería o polipéptidos sintéticos de espiroquetas han dado resultados promisorios. Por ejemplo, el ELISA de IgG que utiliza un péptido 26-mero de la región no variante 6 (*invariant region 6*, IR_6) de la lipoproteína VlsE, posee sensibilidad y especificidad similares a las que permite la estrategia de dos pruebas, es decir, IgM e IgG, y para ello se utilizan espiroquetas enteras insonadas (tratadas con ondas sónicas de alta frecuencia). A pesar de todo, el ELISA con IR_6 tiene una limitación similar a la que altera los datos de la serología convencional, a saber, que un resultado positivo del estudio no permite diferenciar entre infección activa y pasada. El ELISA con IR_6 puede resultar útil en las cepas de la espiroqueta en Europa y en Estados Unidos.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El EM clásico es un eritema de expansión lenta con lesiones que presentan aclaramiento central. Cuando la lesión se extiende poco, puede representar la pápula roja de una mordedura no infectada de la garrapata. Si la lesión se extiende rápidamente puede representar una celulitis (p. ej., celulitis estreptocócica) o una reacción alérgica, quizá por la saliva de la garrapata. En los pacientes con lesiones anulares secundarias se puede considerar la posibilidad de un eritema multiforme, pero la infección por *B. burgdorferi* no se suele acompañar de lesiones mucosas ampollosas ni de afección de palmas o plantas. En el sureste de Estados Unidos puede aparecer una lesión cutánea similar al EM, que en ocasiones conlleva síntomas generalizados leves, en casos de mordedura por la garrapata *Amblyomma americanum*, pero no se ha identificado todavía la causa de esta enfermedad.

En Estados Unidos, las garrapatas del género *I. scapularis*, además de transmitir *B. burgdorferi*, transmiten también *Babesia microti*, parásito de los eritrocitos (cap. 204), o *Anaplasma phagocytophila*, microorganismo de la anaplasmosis humana (llamada antes ehrlichiosis granulocitotrópica humana; cap. 167). La babesiosis y la anaplasmosis suelen ser asintomáticas, pero la infección con cualquiera de los tres microorganismos puede ocasionar síntomas generalizados inespecíficos y en caso de coexistencia de las infecciones puede haber síntomas más intensos o persistentes que en el individuo que tiene un solo microorganismo infectante. Los recuentos hematimétricos habituales pueden aportar datos en cuanto a la presencia de infección coexistente. La anaplasmosis puede ocasionar leucopenia o trombocitopenia y la babesiosis originar trombocitopenia o, en casos graves, anemia hemolítica. La respuesta serológica de tipo IgM suele confundir el diagnóstico. Por ejemplo, *A. phagocytophila* puede desencadenar una respuesta de IgM positiva contra *B. burgdorferi*. La frecuencia de infecciones coexistentes en estudios diferentes ha sido variable. En una investigación prospectiva, 4% de los sujetos con eritema migratorio mostraron signos de una infección concomitante.

La parálisis facial causada por *B. burgdorferi* que aparece al principio de la fase diseminada de la infección (preferentemente en julio, agosto o septiembre), por lo general se identifica por el eritema migratorio. Sin embargo, la parálisis sin el eritema pudiera ser la manifestación inicial de la enfermedad de Lyme. En esos casos, las respuestas de IgM e IgG a la espiroqueta suelen ser positivas. Los microorganismos infecciosos que más frecuentemente originan la parálisis facial son el virus herpético de tipo 1 (parálisis de Bell; cap. 172) y el virus de varicela-zoster (síndrome de Ramsay Hunt; cap. 173).

Durante la infección, la artritis monoarticular de Lyme, muy a menudo se asemeja a la artritis reactiva en un adulto o a la forma oligoarticular de la artritis reumatoide juvenil en un niño. Las personas con artritis de Lyme por lo regular muestran las máximas respuestas de anticuerpos IgG que se observan en la infección y son reactivas a muchas proteínas de la espiroqueta.

El problema diagnóstico más frecuente consiste en diferenciar la enfermedad tardía de Lyme del síndrome de fatiga crónica (cap. 384) o la fibromialgia (cap. 329). Este problema se complica porque un pequeño porcentaje de enfermos experimenta estos síndromes de dolor o fatiga crónicos vinculados a la enfermedad de Lyme o poco tiempo después. En comparación con la enfermedad de Lyme, el síndrome de fatiga crónica o la fibromialgia tienden a provocar síntomas más generalizados e incapacitantes, del tipo de fatiga intensa, cefalalgia grave, artralgias difusas, puntos dolorosos simétricos y múltiples en lugares característicos, dolor y rigidez en muchas articulaciones, disestesias difusas, alteraciones de la concentración y trastornos del sueño. Los enfermos con síndrome de fatiga crónica o fibromialgia no muestran signos de inflamación articular; las pruebas neurológicas son normales y por lo general se observan una mayor ansiedad y depresión que en los pacientes con neuroborreliosis crónica.

Rx BORRELIOSIS DE LYME

Como lo ilustra el algoritmo de la **figura 166-2**, las diferentes manifestaciones de la enfermedad de Lyme pueden tratarse con éxito con antibióticos por vía oral, excepto las alteraciones neurológicas y el bloqueo auriculoventricular de tercer grado, que por lo general se tratan con antibióticos IV. Para la fase inicial de la enfermedad de Lyme, la doxiciclina resulta eficaz en los varones y en las mujeres no grávidas. Una de las ventajas de este régimen radica en su eficacia adicional frente al microorganismo de *A. phagocytophila*, que se transmite por la misma garrapata que transmite el microorganismo de la enfermedad de Lyme. La amoxicilina, la axetilcefuroxima y la eritromicina o sus congéneres representan alternativas de segunda, tercera o cuarta línea, respectivamente. En los niños, la amoxicilina resulta eficaz (no más de 2 g/día); en casos de alergia a la penicilina puede darse axetilcefuroxima o eritromicina. A diferencia de las cefalosporinas de segunda y tercera generaciones, las de la primera, como la cefalexina, no son eficaces. En el caso de personas con infección limitada a la piel por lo general basta un ciclo de 14 días de tratamiento; en cambio, en individuos con infección diseminada se recomienda que el ciclo sea de 21 días. Aproximadamente 15% de los pacientes presentan una reacción similar a la de Jarisch-Herxheimer en las primeras 24 h del tratamiento. En estudios multicéntricos, más de 90% de individuos cuya enfermedad de Lyme en fase temprana fue tratada con estos regímenes tuvieron resultados satisfactorios. Algunos pacientes indicaron haber tenido síntomas después

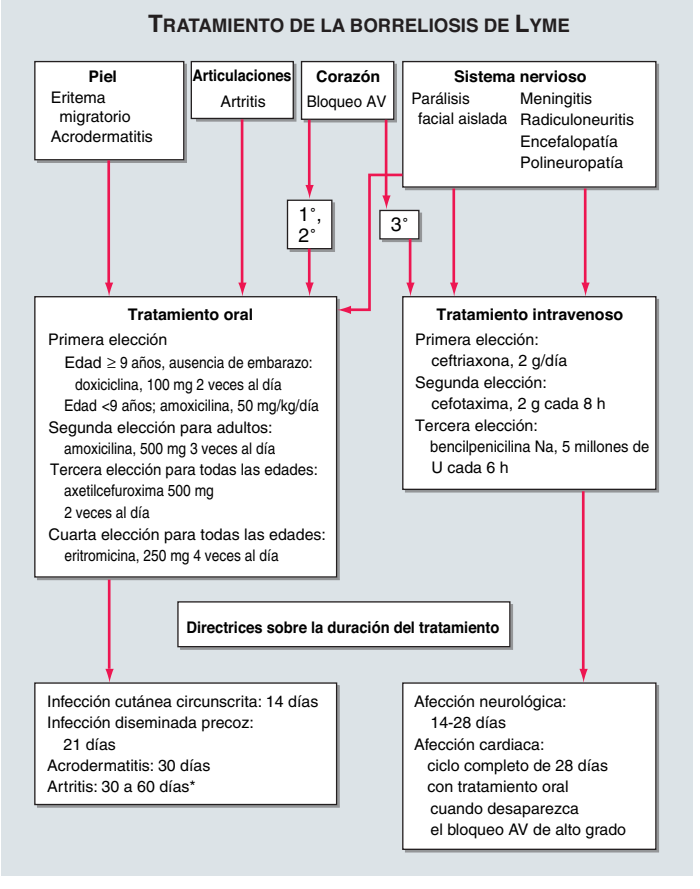

FIGURA 166-2. Algoritmo para tratar las manifestaciones agudas o crónicas de la borreliosis de Lyme. AV, auriculoventricular. *En el caso de la artritis de Lyme, también es eficaz la ceftriaxona intravenosa, a dosis de 2 g una vez al día durante 14 a 28 días y es necesario usarla en una pequeña proporción de los pacientes; sin embargo, en comparación con el tratamiento oral, el régimen es menos cómodo, tiene más efectos adversos y es más caro.

del tratamiento, pero rara vez hubo pruebas objetivas de persistencia o recidiva de la infección y en general no fue necesario emprender de nuevo el tratamiento.

Como tratamiento inicial de la artritis de Lyme en individuos que no tienen simultáneamente afección neurológica se recomienda la ingestión de doxiciclina o amoxicilina durante 30 días. En sujetos con artritis que no mejora con los antibióticos orales conviene volverlos a tratar con ceftriaxona IV durante 28 días. En individuos con artritis en quienes la inflamación articular persiste meses o incluso años después de la administración oral o IV de antibióticos, a pesar de que los resultados de la identificación del DNA de *B. burgdorferi* por PCR en líquido sinovial sean negativos, pudieran obtenerse buenos resultados con fármacos antiinflamatorios o con la sinovectomía.

En el caso de las anormalidades neurológicas objetivas (con la posible excepción de la sola parálisis facial), está indicada la administración parenteral de antibióticos. La ceftriaxona intravenosa, administrada durante 14 a 28 días, se utiliza con mayor frecuencia con este propósito, aunque la cefotaxima intravenosa o la bencilpenicilina intravenosa administrada durante el mismo periodo también pueden ser eficaces. En los pacientes con bloqueo auriculoventricular de alto grado o un intervalo PR superior a 0.3 s, se recomienda el tratamiento por vía intravenosa por lo menos en parte del proceso y monitoreo cardiaco, pero no es necesario colocar un marcapasos a permanencia.

No hay certeza sobre la conveniencia de tratar la infección asintomática ni sobre la forma de hacerlo, pero los individuos con este tipo de infección pueden recibir un ciclo de antibioticoterapia por vía oral. Al parecer, pocas veces o nunca ocurre transmisión maternofetal de *B. burgdorferi*, razón por la cual se recomienda aplicar en la embarazada el tratamiento estándar contra las manifestaciones de la enfermedad. Después del tratamiento con los regímenes recomendados, en ninguna serie grande de enfermos se ha corroborado persistencia prolongada de *B. burgdorferi*. Por esa razón, no existe indicación para utilizar ciclos repetitivos múltiples de antibioticoterapia para tratar la enfermedad de Lyme.

Después de combatir adecuadamente esta enfermedad, un porcentaje pequeño de enfermos sigue teniendo síntomas subjetivos, en particular dolor del aparato locomotor, dificultades neurocognoscitivas o fatiga, una entidad que se ha denominado *enfermedad de Lyme crónica* o *síndrome ulterior a la enfermedad de Lyme*; es una enfermedad discapacitante semejante al síndrome de fatiga crónica o fibromialgia. En un gran estudio, un grupo de personas con el síndrome ulterior a la enfermedad de Lyme recibieron ceftriaxona intravenosa durante 30 días, seguida de doxiciclina por vía oral durante 60 días y otro grupo recibió preparados intravenosos y placebo oral, por el mismo lapso. No se identificaron diferencias relevantes entre los grupos en cuanto al número de pacientes que señalaron reducción, empeoramiento o ningún cambio en los síntomas. Estos pacientes se tratan mejor con medidas sintomáticas y no con ciclos duraderos de antibióticos.

El riesgo de infección por *B. burgdorferi* después de una picadura corroborada de garrapatas es tan pequeño, que no está indicada en forma sistemática la profilaxis con antibióticos. Sin embargo, si se detecta una ninfa de *I. scapularis* ingurgitada y adherida o si se prevé que será difícil la vigilancia, se puede administrar una sola dosis de 200 mg de doxiciclina, con la que se evita eficazmente la enfermedad de Lyme si se administra en las siguientes 72 h de ocurrida la picadura.

PRONÓSTICO

La respuesta al tratamiento es óptima al inicio de la enfermedad. El tratamiento de la borreliosis de Lyme en una fase tardía de la enfermedad también es útil, pero la convalecencia en este caso es más prolongada. Por último, la mayoría de los pacientes alcanza la recuperación completa sin secuelas.

REINFECCIÓN

La reinfección puede aparecer en los pacientes tratados con antimicrobianos. En estos casos, la respuesta inmunitaria no es suficiente para proteger frente a una nueva infección. Sin embargo, los pacientes que presentan una respuesta inmunitaria suficiente frente a la espiroqueta durante un periodo de varios meses (como los que padecen artritis de Lyme) presentan una inmunidad con carácter protector durante varios años y no vuelven a adquirir la infección.

PREVENCIÓN

Algunas medidas protectoras para evitar la enfermedad de Lyme son evitar el ingreso a zonas infestadas por garrapatas, el uso de repelentes y acaricidas, revisiones en busca de los artrópodos y modificación de los entornos que rodean a zonas residenciales o que están en su interior. Se contaba con una vacuna contra la enfermedad, pero el fabricante ha dejado de elaborarla. Por tal razón, no existe en el comercio vacuna para evitar esta infección.

LECTURAS ADICIONALES

Bacon RM et al: Serodiagnosis of Lyme disease by kinetic immunosorbent assay using recombinant VlsE1 or peptide antigens of *Borrelia burgdorferi* compared with 2-tiered testing using whole-cell lysates. J Infect Dis 187:1187, 2003

Klempner MS et al: Two controlled trials of antibiotic treatment in patients with persistent symptoms and a history of Lyme disease. N Engl J Med 345:85, 2001

Nadelman RB et al: Prophylaxis with single-dose doxycycline for the prevention of Lyme disease after *Ixodes scapularis* tick bite. N Engl J Med 345:79, 2001

Steere AC: Lyme disease. N Engl J Med 345:115, 2001

_____, Angelis SM: Therapy for Lyme arthritis: Strategies for the treatment of antibiotic-refractory arthritis. Arthritis Rheum 54:3079, 2006

_____ et al: Antibiotic-refractory Lyme arthritis is associated with HLA-DR molecules that bind a *Borrelia burgdorferi* peptide. J Exp Med 203:961, 2006

_____ et al: The emergence of Lyme disease. J Clin Invest 113:1093, 2004

Wormser GP et al: The clinical assessment, treatment and prevention of Lyme disease, anaplasmosis, and babesiosis: Clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 43:1089, 2006

SECCIÓN 10 ENFERMEDADES CAUSADAS POR RICKETTSIAS, MICOPLASMAS Y CLAMIDIAS

167 Rickettsiosis

David H. Walker, J. Stephen Dumler, Thomas Marrie

Las rickettsias son un grupo heterogéneo de cocobacilos y bacilos cortos pequeños, intracelulares obligados, gramnegativos y de ellos muchos son transmitidos por vectores como garrapatas, ácaros, pulgas o piojos. Salvo el tifus transmitido por piojos, los humanos son hospedadores accidentales. Las rickettsias, *Coxiella burnetii, Rickettsia prowazekii* y *R. typhi* tienen la capacidad perfectamente corroborada de vivir largo tiempo fuera del reservorio o del vector y ser extraordinariamente infectantes: basta inhalar una sola *Coxiella* para originar neumonitis. Entre las amenazas del bioterrorismo están la posibilidad de ocasionar enfermedades graves y altamente infecciosas después de inhalar microorganismos como *R. prowazekii, R. rickettsii, R. typhi, R. conorii* y *C. burnetii.*

Las infecciones clínicas se clasifican con base en: 1) la taxonomía y las características microbianas diversas de los microorganismos que pertenecen a seis géneros (*Rickettsia, Orientia, Ehrlichia, Anaplasma, Neorickettsia* y *Coxiella*); 2) aspectos epidemiológicos, o 3) manifestaciones clínicas. Estas últimas son similares en todas las enfermedades en su etapa inicial aguda en los primeros cinco días: fiebre, cefalea y mialgias con náusea o sin ella, vómito y tos. Al evolucionar el trastorno, las manifestaciones varían de una enfermedad a otra e incluyen la aparición de máculas, maculopápulas o vesículas; escaras; neumonitis y meningoencefalitis. Ante los 12 microorganismos causales que poseen diversos mecanismos de transmisión, su distribución geográfica y las manifestaciones patológicas que los acompañan, constituye un

CUADRO 167-1 CARACTERÍSTICAS DE ALGUNAS RICKETTSIOSIS

Enfermedad	Microorganismo	Transmisión	Localización geográfica	Periodo de incubación (días)	Duración (días)	Erupción (%)	Escara (%)	Linfadenopatía[a]
Fiebre moteada de las Montañas Rocosas	*Rickettsia rickettsii*	Picadura de garrapata: *Dermacentor andersoni* *D. variabilis* *Amblyomma cajennense, A. aureolatum* *Rhipicephalus sanguineus*	Estados Unidos Estados Unidos América Central/del Sur México, Estados Unidos	2-14	10-20	90	<1	+
Rickettsiosis exantemática de Conor (Mediterránea)[b]	*R. conorii*	Picadura de garrapata: *R. sanguineus, R. pumilio*	Sur de Europa; África, Oriente Cercano, Asia central	5-7	7-14	97	50	+
Fiebre por picadura de garrapata africana	*R. africae*	Picadura de garrapata: *A. hebraeum, A. variegatum*	Países subsaharianos, Antillas	4-10	?	50	90	++++
Rickettsiosis pustulosa	*R. akari*	Picadura de ácaro: *Liponyssoides sanguineus*	Estados Unidos, Ucrania, Croacia	10-17	3-11	100	90	+++
Fiebre exantemática transmitida por pulgas	*R. felis*	Pulgas (no se ha identificado un mecanismo): *Ctenocephalides felis*	América del Norte y del Sur, Europa	8-16	8-16	80	15	—
Tifus epidémico	*R. prowazekii*	Heces de piojos: *Pediculus humanus corporis*, pulgas y piojos de ardillas voladoras o recrudescencia	Mundial	7-14	10-18	80	Ninguna	—
Linfadenopatía transmitida por garrapatas	*R. slovaca*	Picadura de garrapata: *Dermacentor marginatus, D. reticularis*	Europa	7-9	17-180	5	100	++++
Tifus murino	*R. typhi*	Heces de pulga: *Xenopsylla cheopis, C. felis*, otras	Mundial	8-16	8-16	80	Ninguna	—
Ehrlichiosis monocitotrópica de humanos	*Ehrlichia chaffeensis*	Picadura de garrapata: *Amblyomma americanum, D. variabilis*	Estados Unidos	1-21	3-21	36	Ninguna	++
Anaplasmosis granulocitotrópica de humanos	*Anaplasma phagocytophilum*	Picadura de garrapata: *Ixodes scapularis, I. ricinus, I. pacificus*	Estados Unidos, Europa, Asia	1-21	3-14	Raro	Ninguna	—
Fiebre tsutsugamushi	*Orientia tsutsugamushi*	Picadura de ácaros: *Leptotrombidium deliense* y otros	Asia, Australia, Nueva Guinea, Islas del Pacífico	9-18	6-21	50	35	+++
Fiebre Q	*Coxiella burnetii*	Inhalación de aerosoles de material infectado del parto (ovejas, perras y otros animales); ingestión de leche o productos lácteos infectados	Mundial	3-30	5-57	<1	Ninguna	—

[a] ++++, grave; +++, intenso; ++, moderado; +, presente en una pequeña fracción de pacientes; —, no constituye un signo sobresaliente.
[b] Por lo regular surge la escara en el sitio de la picadura.

problema importante identificar las rickettsiosis como entidades intrínsecas (**cuadro 167-1**).

Corroborar el diagnóstico etiológico de la rickettsiosis es tarea muy difícil en la etapa aguda y para la comprobación definitiva por lo general se necesita el estudio de un par de muestras de suero, una en fase aguda y la otra en la convalecencia. La gran sospecha clínica se basa en datos epidemiológicos, antecedentes de exposición a vectores o animales reservorios, viaje a sitios endémicos, manifestaciones clínicas (que a veces incluyen erupción o escara) y datos característicos de laboratorio (como trombocitopenia, cifras normales o bajas de leucocitos, mayor concentración de enzimas hepáticas e hiponatriemia). La sospecha anterior debe obligar a iniciar inmediatamente el tratamiento empírico. La doxiciclina es el fármaco indicado contra casi todas estas infecciones. Solamente *C. burnetii* origina enfermedad crónica como hecho corroborado. *R. prowazekii* origina la enfermedad de Brill-Zinsser (forma de recrudecimiento) cuando la infección latente es reactivada años después de que mostró resolución el episodio agudo.

Las rickettsiosis en que predomina la fiebre pueden mostrar resolución sin seguir adelante en su evolución. A pesar de ello, después de manifestaciones iniciales inespecíficas, los trastornos pueden seguir una o varias de las siguientes evoluciones clínicas: 1) aparición de máculas o maculopápulas; 2) aparición de una escara en el sitio en que la garrapata o ácaro extrajo sangre; 3) aparición de una vesícula (a menudo en la rickettsiosis pustulosa y la fiebre por garrapatas africanas); 4) aparición de neumonitis con opacidades en la radiografía de tórax, estertores (o ambos signos) [fiebre Q y casos graves de la fiebre moteada de las Montañas Rocosas (*Rocky Mountain spotted fever*, RMSF); rickettsiosis exantemática de Conor (*Mediterranean spotted fever*, MSF), tifus por piojos, ehrlichiosis monocitotrópica humana (*human monocytotropic ehrlichiosis*, HME), anaplasmosis granulocitotrópica humana (*human granulocytotropic anaplasmosis*, HGA), fiebre tsutsugamushi y tifus murino]; 5) aparición de meningoencefalitis [fiebre por piojos y casos graves de RMSF, fiebre tsutsugamushi, HME, tifus murino, MSF y en raras ocasiones fiebre Q], y 6) hipotensión progresiva e insuficiencia de múltiples órganos como se observa en la septicemia o síndrome de choque tóxico (RMSF, MSF, tifus por garrapatas, tifus murino, fiebre tsutsugamushi, HME y HGA).

Los datos epidemiológicos que orientan en la transmisión de un patógeno particular incluyen: 1) exposición ambiental a garrapatas, pulgas o ácaros durante la estación de actividad de la especie vectora de la enfermedad en la región geográfica apropiada (fiebre exantemática y rickettsiosis del tipo del tifus, fiebre tsutsugamushi, erhlichiosis y anaplasmosis); 2) viajar a una región geográfica endémica o vivir en ella, durante el periodo de incubación (cuadro 167-1); 3) haber estado en contacto con rumiantes, gatas y perras durante el parto (fiebre Q); 4) exposición a ardillas voladoras (infección por *R. prowazekii*), y 5) antecedente de tifus por piojos (tifus recrudescente o de Brill-Zinsser).

Algunos datos de laboratorio como trombocitopenia (particularmente en la fiebre moteada, en la rickettsiosis tífica, ehrlichiosis, anaplasmosis y la fiebre tsutsugamushi); cifra normal o baja de leucocitos, incrementos leves o moderados de aminotransferasas hepáticas séricas e hiponatriemia, sugieren algunos mecanismos fisiopatológicos comunes.

Para la aplicación de los principios clínicos, epidemiológicos y de laboratorio habrá que considerar la posibilidad del diagnóstico de rickettsiosis y también tener conocimiento de enfermedades individuales.

RICKETTSIOSIS POR GARRAPATAS, ÁCAROS, PIOJOS Y PULGAS

Estas enfermedades, causadas por microorganismos de los géneros *Rickettsia* y *Orientia* de la familia Rickettsiaceae, son consecuencia de infección endotelial y una mayor permeabilidad vascular. Las especies patógenas de rickettsias tienen relación muy cercana, genomas pequeños (como resultado de la evolución reductiva que eliminó genes para la biosíntesis de moléculas disponibles intracelularmente) y por costumbre se les separa en grupos causantes del tifus y de la fiebre exantemática, con base en sus antígenos lipopolisacáridos. Algunas enfermedades y los microorganismos que las causan (como *R. africae, R. parkeri* y *R. sibirica*), son muy semejantes al grado que no necesitan descripciones separadas. Por consiguiente, la semejanzas entre MSF (*R. conorii* y todas las cepas); el tifus por garrapata del norte de Asia (*R. sibirica*), la fiebre exantemática japonesa (*R. japonica*) y la fiebre exantemática de la Isla Flinders (*R. honei*) superan las variaciones pequeñas. Las rickettsiaceae que originan infecciones letales, en orden descendente de mortalidad, son: *R. rickettsii* (RMSF); *R. prowazekii* (tifus transmitido por piojos); *Orientia tsutsugamushi* (fiebre tsutsugamushi); *R. conorii* (MSF); *R. typhi* (tifus murino) y en raras ocasiones otros microorganismos que originan fiebres exantemáticas. Nunca se ha corroborado que causen una enfermedad fatal algunos microorganismos (como *R. africae, R. akari, R. slovaca, R. honei, R. felis, R. aeschlimannii* y *R. parkeri*).

FIEBRE MOTEADA DE LAS MONTAÑAS ROCOSAS (RMSF)

Esta enfermedad se identifica en 48 estados (prevalencia máxima en los estados de la zona sur central y sur oriental de Estados Unidos) y también en Canadá, México, América Central y del Sur. La infección es transmitida por *Dermacentor variabilis* (en la lengua vernácula, garrapata norteamericana del perro) en las dos terceras partes orientales de Estados Unidos y en California; por *D. andersoni* (el nombre vernáculo es la garrapata de bosques de las Montañas Rocosas), en la zona occidental de Estados Unidos; por *Rhipicephalus sanguineus* en México y Arizona y por *Amblyomma cajennense* en América Central y del Sur. *R. rickettsii,* que permanece viva principalmente por transmisión transovárica de una generación de garrapatas a la siguiente, puede afectar garrapatas sanas por la ingestión de sangre de pequeños animales rickettsiémicos.

Las personas adultas se infectan durante la estación en que proliferan las garrapatas (en el hemisferio septentrional, de mayo a septiembre), aunque algunos casos aparecen en invierno. La mortalidad era de 20 a 25% antes de contar con antibióticos, actualmente es de casi 3 a 5% y se debe más bien al retraso en el diagnóstico y el tratamiento. La mortalidad aumenta con cada decenio de la vida por arriba de los 20 años.

Patogenia. *R. rickettsii* es inoculada en la dermis junto con las secreciones de las glándulas salivales de la garrapata, después de 6 h o más de succionar sangre. Las rickettsias se diseminan por vía linfohematógena a todo el cuerpo e infectan innumerables focos de células endoteliales contiguas. El periodo de incubación que depende del inóculo y es de una semana en promedio (límites, dos a 14 días). Las lesiones fundamentales de tejidos y órganos no son la trombosis oclusiva ni la necrosis isquémica. En su lugar surge hiperpermeabilidad vascular y, como consecuencia, edema, hipovolemia e isquemia. El consumo de plaquetas origina trombocitopenia en 32 a 52% de los pacientes, pero rara vez aparece coagulación intravascular diseminada con hipofibrinogenemia. La activación de plaquetas, la generación de trombina y la activación del sistema fibrinolítico al parecer son respuestas homeostáticas funcionales a la lesión del endotelio.

Manifestaciones clínicas. Al inicio de la enfermedad, cuando la persona acude por primera vez al médico, es difícil diferenciar RMSF de muchas enfermedades víricas autorremitentes. Los síntomas más comunes en los primeros tres días son fiebre, cefalea, malestar general, mialgias, náusea, vómito y anorexia. El estado del individuo se agrava cada vez más al avanzar la infección y el daño vascular. En una gran serie, solamente se diagnosticó como RMSF presuncional en la evolución clínica a 33% de los pacientes, que recibieron tratamiento ambulatorio apropiado. En el tercer nivel de atención muy a menudo se identifica RMSF solo cuando han aparecido manifestaciones tardías graves, al final de la primera semana o en la segunda semana en individuos que no recibieron tratamiento apropiado, no retornaron inmediatamente al médico o al hospital o no fueron admitidos en una unidad de cuidados intensivos.

La naturaleza progresiva de la infección se manifiesta claramente en la piel. Las erupciones se identifican sólo en 14% de los pacientes en el primer día de la enfermedad y en 49% únicamente, en las primeras 72 h. Las máculas (1 a 5 mm) aparecen originalmente en las muñecas y tobillos, para después abarcar

FIGURA 167-1. ***Fotografía superior:*** lesiones petequiales de la fiebre exantemática de las Montañas Rocosas en piernas y plantas de los pies de un sujeto que había estado sano. ***Fotografía inferior:*** acercamiento de lesiones, del mismo paciente. (*Por cortesía del Dr. Lindsey Baden.*)

al resto de las extremidades y el tronco. Más adelante, el daño más grave en los vasos origina hemorragia franca en el centro de la maculopápula y así surge una petequia que no desaparece al ser comprimida (fig. 167-1). La sucesión de fenómenos a veces no aparece en forma temprana o es eliminada por el tratamiento eficaz. Sin embargo, la erupción es una manifestación variable y surge en el sexto día o más adelante en 20% de los casos o no aparece absolutamente en 9 a 16% de los enfermos. Las petequias se identifican en 41 a 59% de los pacientes y aparecen en el sexto día o después de él en 74% de los casos e incluyen erupción. El ataque de las palmas de las manos y las plantas de los pies, a menudo considerado como signo de importancia diagnóstica, por lo general surge en una fecha relativamente ulterior (después del quinto día en 43% de los casos) o no surge en 18 a 64% de los pacientes.

La hipovolemia origina hiperazoemia prerrenal y, en 17% de los casos, hipotensión. La infección de la microcirculación pulmonar ocasiona edema pulmonar no cardiógeno; 12% de los enfermos tienen grave ataque de vías respiratorias, y 8% necesitan respiración mecánica. La afección del corazón que se manifiesta en la forma de disritmias se observa en 7 a 16% de los casos.

Además de la insuficiencia respiratoria precedente, el ataque del sistema nervioso central (SNC) es el otro factor determinante de la culminación o el pronóstico de la RMSF. La encefalitis, cuyas manifestaciones iniciales son confusión o letargia, se observa en 26 a 28% de los enfermos. La forma progresivamente grave de esta última, que se manifiesta por estupor o delirio se identifica en 21 a 26% de los casos, en la forma de ataxia en 18%, coma en 10% más y convulsiones en 8% de los enfermos. Se han señalado innumerables deficiencias neurológicas focales. La meningoencefalitis origina pleocitosis de líquido cefalorraquídeo (LCR) en 34 a 38% de los individuos; por lo general se observan entre 10 y 100 células/μl con predominio de mononucleares, aunque en algunas ocasiones hay más de 100 células/μl con predominio de polimorfonucleares. La concentración de proteínas en el LCR aumenta en 30 a 35% de los casos, pero la concentración de glucosa suele ser normal.

La insuficiencia renal, que suele ser reversible con la rehidratación, es causada por necrosis tubular aguda en casos graves con choque. El daño hepático

en que hay incremento de las concentraciones séricas de aminotransferasa (38% de los casos) se debe a la necrosis focal de hepatocitos individuales, sin insuficiencia hepática. La ictericia se reconoce en 9% de los casos y la mayor concentración de bilirrubina sérica en 18 a 30% de los pacientes.

La hemorragia letal es rara. Aparece anemia en 30% de los pacientes y es grave en 11% de ellos, como para realizar trasfusiones. La sangre se detecta en las heces o el vómito de 10% de los pacientes y algunas personas mueren después de una hemorragia masiva en la porción superior del aparato gastrointestinal.

Otros datos característicos en estudios de laboratorio clínico son mayores concentraciones plasmáticas de proteínas de la respuesta de fase aguda (proteína C reactiva, fibrinógeno, ferritina y otras más), hipoalbuminemia e hiponatriemia (en 56% de los casos), por la secreción apropiada de hormona antidiurética en reacción al estado hipovolémico. La miositis se observa sólo ocasionalmente, acompañada de incrementos extraordinarios en los valores de creatina de cinasa sérica, con rabdomionecrosis multifocal. La afección de los ojos incluye conjuntivitis en 30% de los casos e ingurgitación de vena retiniana, hemorragias en "flamazo", oclusión arterial y papiledema con presión normal de LCR en otros más.

Los enfermos no tratados suelen fallecer ocho a 15 días después del inicio de su enfermedad. Se sabe de una enfermedad rara inicial que es RMSF fulminante, que acaba con la vida en cinco días después de su inicio. Esta manifestación inicial fulminante se observa más bien en varones de raza negra con deficiencia de deshidrogenasa glucosa-6-fosfato (*glucose-6-phosphate dehydrogenase*, G6PD) y se puede vincular con el efecto indefinido de hemólisis, en la infección por rickettsias. Las personas que viven después de RMSF por lo general recuperan el estado de salud previo, aunque después de un ataque grave del trastorno pueden quedar secuelas permanentes como deficiencias neurológicas y gangrena que obliga a amputar alguna extremidad.

Diagnóstico. El diagnóstico de RMSF en su fase aguda es más difícil de lo que suele advertirse. El factor epidemiológico más importante es el antecedente de exposición a un entorno que puede estar infestado de garrapatas, en un término de 12 días antes de que comenzara la enfermedad, en una estación en que haya posible actividad de los artrópodos. Sin embargo, sólo 60% de los enfermos recuerdan en realidad haber sido picados por una garrapata en el periodo de incubación.

Las entidades a considerar en el diagnóstico diferencial en la etapa clínica temprana de RMSF (fiebre, cefalea y mialgia sin erupción), incluyen influenza, infección por enterovirus, mononucleosis infecciosa, hepatitis vírica, leptospirosis, fiebre tifoidea, septicemia bacteriana por gramnegativos o grampositivos, HME, HGA, tifus murino, tifus selvático causado por ardillas voladoras y rickettsiosis pustulosa. La presencia de enterocolitis puede ser sugerida por signos como náusea, vómito y dolor abdominal; la hipersensibilidad abdominal como signo sobresaliente, a veces ha hecho que se practique laparotomía exploratoria. La afección del sistema nervioso central puede ser considerada erróneamente como meningoencefalitis bacteriana o vírica. La tos, los signos pulmonares y las opacidades en las radiografías de tórax pueden hacer que el médico piense en bronquitis o neumonía como entidades diagnósticas.

Durante los primeros tres días de la enfermedad, solamente 3% de los enfermos presentan la tríada clásica de fiebre, erupción y el antecedente de exposición a garrapatas. Al aparecer la erupción hay que pensar en la posibilidad de RMSF como diagnóstico. Sin embargo, muchas enfermedades incluidas las que se consideran en el diagnóstico diferencial, también pueden presentar inicialmente erupción e incluyen rubéola, sarampión, meningococemia, infección gonocócica diseminada, sífilis secundaria, síndrome de choque tóxico, hipersensibilidad a fármacos, las púrpuras trombocitopénicas idiopática o trombótica, el síndrome de Kawasaki y la vasculitis por complejos inmunitarios. Por lo contrario, cualquier persona en un área endémica, a la que se ha hecho el diagnóstico provisional de algunas de las enfermedades mencionadas, puede tener en realidad RMSF. Por esta razón, si se sospecha una infección vírica durante la estación en que prevalece la RMSF en un área endémica, no se olvidará jamás que la RMSF puede simular esa enfermedad al inicio de su evolución; si la enfermedad empeora en las siguientes 48 horas del inicio es necesario que el médico valore de nuevo al paciente.

El estudio serológico más común para confirmar el diagnóstico en la clínica es la inmunofluorescencia indirecta. Sólo después de que han transcurrido siete a 10 días desde el comienzo, se detecta el título diagnóstico de 1:64 o mayor. La sensibilidad y la especificidad de la inmunofluorescencia indirecta son de 94 a 100 y 100%, respectivamente. Es importante saber que los estudios serológicos para identificar RMSF por lo general son negativos al inicio de la enfermedad, cuando acude la persona por primera vez para ser atendida por el médico y que es importante no diferir el tratamiento mientras llegan resultados serológicos positivos.

El único estudio diagnóstico que es útil en la fase aguda es el estudio inmunohistológico de una muestra de piel obtenida de una lesión eruptiva por *R. rickettsii*. El estudio de un fragmento de 3 mm de piel obtenida por técnica de sacabocado, de la lesión, muestra sensibilidad de 70% y especificidad de 100%. Métodos relativamente insensibles, salvo si la persona está en fase preterminal, son la reacción en cadena de polimerasa con amplificación (*polymerase chain reaction*, PCR) y la detección del DNA de *R. rickettsii* en sangre periférica. Las rickettsias se identifican en gran cantidad en focos fuertemente infectados de células endoteliales, pero su número es relativamente pequeño en la circulación. El cultivo de las rickettsias por técnicas celulares es factible pero rara vez se realiza, por problemas de bioseguridad.

Rx FIEBRE EXANTEMÁTICA DE LAS MONTAÑAS ROCOSAS

El medicamento más indicado para tratar a niños y adultos con RMSF es la doxiciclina, excepto en el caso de una mujer embarazada o si la persona es alérgica al antibiótico (véase más adelante en este capítulo). Ante la gravedad de la enfermedad hay que pensar seriamente en la administración inmediata de este antibiótico sobre bases empíricas, en toda persona con un cuadro clínico congruente con el entorno epidemiológico apropiado. La doxiciclina se administra por vía oral (o en presencia de coma o vómito, por vía intravenosa), a dosis de 200 mg/día en dos fracciones. Si se sospecha RMSF en niños se pueden utilizar en ellos incluso cinco ciclos de administración de doxiciclina con riesgo mínimo de dejar manchas en los dientes. Otros regímenes incluyen tetraciclina oral (25 a 50 mg/kg/día) en cuatro fracciones. El empleo de cloranfenicol es recomendable solamente en mujeres embarazadas o en individuos alérgicos a la doxiciclina. El fármaco antirrickettsiósico se administrará hasta que haya cedido la fiebre y haya mejoría clínica durante dos a tres días. En el tratamiento de la RMSF carecen de utilidad los lactámicos beta, la eritromicina y los aminoglucósidos y es probable que las sulfas exacerben la infección. Es escasa la experiencia clínica con fluoroquinolonas, claritromicina y azitromicina y por ello no son recomendables. Las personas con la forma muy grave de la enfermedad deben ser tratadas en unidades de cuidados intensivos y se utilizarán con cuidado los líquidos para lograr riego tisular óptimo sin desencadenar edema pulmonar no cardiógeno. En algunos individuos en muy grave estado, la hipoxemia obliga a la intubación y la ventilación mecánica; la insuficiencia renal aguda oligúrica o anúrica exige el uso de hemodiálisis; las convulsiones requieren de anticonvulsivos; la anemia o la hemorragia grave se tratan inmediatamente con transfusiones de concentrado eritrocítico (paquete globular) o en el caso de la hemorragia con trombocitopenia profunda, habrá que transfundir plaquetas. La heparina no es un componente útil del tratamiento y no hay datos de que con los glucocorticoides se modifiquen los resultados.

Prevención. Evitar la picadura de garrapatas constituye la única estrategia preventiva disponible. El riesgo de infección disminuye con el uso de ropas protectoras y con repelentes de garrapatas; con la revisión del cuerpo una o dos veces al día y con la separación de los artrópodos antes de que inoculen rickettsias.

RICKETTSIOSIS EXANTEMÁTICA DE CONOR (MEDITERRÁNEA), FIEBRE POR PICADURAS DE GARRAPATAS AFRICANAS Y OTRAS FIEBRES EXANTEMÁTICAS TRANSMITIDAS POR GARRAPATAS

Rickettsia conorii prevalece en el sur de Europa, en África y la zona sur occidental y sur central de Rusia. Algunos nombres regionales del trastorno originado por este microorganismo son la fiebre exantemática mediterránea, el tifus por garrapatas de Kenia o de la India, la fiebre exantemática israelí y la de Astrakán. El trastorno se caracteriza por fiebre elevada, erupción y en muchos sitios geográficos, por una escara en el punto de inoculación (*mancha negra*) en que la garrapata succionó sangre. Se observa una severa mortalidad de 50% en diabéticos, alcohólicos o personas con insuficiencia cardiaca.

La *fiebre por picadura de garrapata africana* causada por *R. africae* se observa en zonas rurales de países subsaharianos y en islas del Caribe y es transmitida por las garrapatas *Amblyomma hebraeum* y *A. variegatum*. El periodo promedio de incubación es de siete días. El ataque leve incluye cefalea, fiebre, una escara y linfadenopatía regional. Las garrapatas del género *Amblyomma* suelen alimentarse en grupos y como consecuencia surgen múltiples escaras. La erupción puede ser vesiculosa, escasa o definitivamente no aparecer. Durante los viajes turísticos a países subsaharianos de África, la fiebre por garrapata africana es la rickettsiosis importada más a menudo a Europa y América del Norte. Una enfermedad semejante causada por *R. parkeri*, microorganismo muy similar, es transmitida por *A. maculatum* en Estados Unidos y *A. triste* en América del Sur.

R. japonica origina la *fiebre exantemática japonesa* que también aparece en Corea. Una enfermedad similar en el norte de Asia es causada por *R. sibirica*. El *tifus por garrapata de Queensland*, causado por *R. australis* es transmitido por *Ixodes holocyclus*. La *fiebre exantemática de la Isla Flinders*, que toma su nombre de este sitio geográfico, aparece también en otras partes de Tasmania, en Australia continental y en el sureste asiático; es causada por *R. honei*. En

Europa, los enfermos infectados por *R. slovaca* después de la picadura invernal de *Dermacentor,* muestran una enfermedad afebril con una escara (por lo general en la piel cabelluda) y linfadenopatía regional.

Diagnóstico. El diagnóstico de las fiebres exantemáticas transmitidas por garrapatas se basa en signos clínicos y epidemiológicos y es confirmado por datos serológicos y de inmunohistoquímica de la presencia de rickettsias en muestras de piel (para biopsia), aislamiento de los microorganismos en cultivo celular, o PCR del fragmento de piel para biopsia o de muestra de sangre. La identificación serológica de la especie etiológica obliga a conocer todos los posibles microorganismos, pero para ello se necesitan la adsorción cruzada en el suero del paciente que es difícil y cara. En un área endémica, los pacientes con fiebre, erupción, alguna lesión cutánea que consista en un área necrótica oscura o una costra rodeada de eritema, o todas las manifestaciones anteriores, se pensará en algunas de estas fiebres exantemáticas por rickettsias.

℞ FIEBRES EXANTEMÁTICAS TRANSMITIDAS POR GARRAPATAS

Los fármacos incluyen doxiciclina (100 mg dos veces al día por vía oral durante uno a cinco días); ciprofloxacina (750 mg dos veces al día por vía oral durante cinco días) y cloranfenicol (500 mg cuatro veces al día por vía oral durante siete a 10 días). Las embarazadas pueden recibir josamicina (3 g/día por vía oral durante cinco días). Es importante que los datos sobre la eficacia del uso de claritromicina o azitromicina en niños con sintomatología leve no sean extrapolados a adultos o a pacientes con la forma moderada o grave de la enfermedad.

RICKETTSIOSIS PUSTULOSA

R. akari infecta ratones y sus ácaros (*Liponyssoides sanguineus*), lo que perpetúa los microorganismos por transmisión transovárica.

Aspectos epidemiológicos. La rickettsiosis pustulosa es identificada predominantemente en la ciudad de Nueva York, pero se han localizado casos en otras urbes y zonas rurales en Estados Unidos y Ucrania, Croacia y Turquía. La investigación de escaras en las que se sospecha la presencia de carbunco cutáneo producido por actos de bioterrorismo ha indicado que la rickettsiosis pustulosa aparece con mayor frecuencia de la que se pensaba.

Manifestaciones clínicas. Se forma una pápula en el sitio de la picadura y succión del ácaro, surge una vesícula central y más adelante se transforma en una escara de una costra negra e indolora de 1 a 2.5 cm de diámetro, rodeada por un eritema (fig. 167-2). El crecimiento de los ganglios regionales en los que drena la linfa de la escara sugiere propagación linfógena inicial. Después de un periodo de incubación de 10 a 17 días en el cual no se percibe la escara ni la linfadenopatía regional, el inicio se caracteriza por malestar general, escalofrío, fiebre, cefalea y mialgia. Entre dos y seis días después del comienzo, surgen máculas que evolucionan en forma seriada y se transforman en pápulas, vesículas y costras que curan sin dejar cicatriz (fig. 167-3). La erupción puede seguir siendo maculosa o maculopapulosa. Algunos enfermos presentan náusea, vómito, dolor abdominal, tos, conjuntivitis o fotofobia. Sin tratamiento, la fiebre dura entre seis y 10 días.

FIGURA 167-2. Escara en el punto de picadura del ácaro en una persona con rickettsiosis pustulosa. (*Con autorización de A Krusell et al: Emerg Infect Dis 8:727, 2002. Foto utilizada con permiso del Dr. Kenneth Kaye.*)

FIGURA 167-3. *Fotografía superior:* lesiones papulovesiculosas en el tronco del paciente de rickettsiosis pustulosa de la figura 167-2. ***Fotografía inferior:* acercamiento de lesiones** del mismo paciente. (*Con autorización de A Krusell et al: Emerg Infect Dis 8:727, 2002. Fotografías utilizadas con autorización del Dr. Kenneth Kaye.*)

Diagnóstico y tratamiento. Los datos clínicos, epidemiológicos y los obtenidos del suero de convalecientes corroboran el diagnóstico de alguna rickettsiosis del grupo de las fiebres exantemáticas, que mostró remisión en un momento particular. La doxiciclina es el fármaco más indicado.

FIEBRE EXANTEMÁTICA TRANSMITIDA POR PULGAS

A nivel mundial probablemente se ha observado una rickettsiosis de aparición reciente causada por *R. felis*. Es perpetuada por mecanismos transováricos dentro del territorio geográfico de la pulga felina *Ctenocephalides felis* y se ha dicho que la infección muestra intensidad moderada e incluye fiebre, erupción, cefalea y síntomas del sistema nervioso central (SNC) y el aparato gastrointestinal.

TIFUS MURINO ENDÉMICO

Aspectos epidemiológicos. *R. typhi* es perpetuado en ciclos de mamíferos hospedadores/pulgas y el nicho zoonótico clásico son las ratas (*Rattus rattus* y *R. norvegicus*) y la pulga de la rata oriental (*Xenopsylla cheopis*). Las pulgas se contagian con *R. typhi* de ratas rickettsémicas y transportan el microorganismo durante toda su vida. Las ratas y los humanos no inmunes se infectan de heces de ratas con abundantes rickettsias y contaminan las lesiones pruriginosas por picaduras. Con menor frecuencia, la picadura de pulga transmite los microorganismos. La transmisión también se hace por medio de inhalación de rickettsias en aerosol, provenientes de heces de pulgas. Las ratas infectadas pueden parecer sanas, aunque muestran rickettsemia durante dos semanas, en promedio.

El tifus murino aparece principalmente en el sur de Texas y de California en sitios en que no se observa el ciclo clásico de rata/pulga y es notable el ciclo de pulgas de zarigüeyas/gatos (*C. felis*). En forma global, el tifus endémico aparece todo el año y lo hace principalmente en zonas cálidas (a menudo costas) en los trópicos y los subtrópicos, en los que prevalece enormemente a pesar de que con frecuencia no se le identifica. La incidencia es máxima de abril a junio en el sur de Texas y durante los meses

cálidos del verano y comienzos del otoño en otros sitios geográficos. Las personas rara vez recuerdan haber estado expuestas a las pulgas, aunque se ha notificado en 40% de los casos, aproximadamente, la exposición a animales como gatos, zarigüeyas y ratas.

Manifestaciones clínicas. El periodo de incubación del tifus murino experimental es de 11 días, en promedio (límites, 8 a 16 días). Entre uno y tres días antes de que comiencen el escalofrío y la fiebre, se manifiestan cefalea, mialgias, artralgias, náusea y malestar general. Prácticamente todos los enfermos tienen náusea y vómito al inicio de su enfermedad.

Sin tratamiento, la enfermedad dura aproximadamente 12 días (límites, 9 a 18 días). La erupción aparece sólo en 13% de los individuos que acuden por primera vez al médico (por lo general unos cuatro días después de comenzar la fiebre) y en promedio, aparece unos dos días más tarde en la mitad de los enfermos restantes, pero nunca se manifiesta en los demás. Las máculas iniciales suelen ser detectadas por la revisión cuidadosa de las axilas o la cara interna del brazo. Más adelante, la erupción se torna maculopapulosa y abarca el tronco con más frecuencia que las extremidades, rara vez es petequial y sólo en contadas ocasiones afecta cara, palmas de las manos o plantas de los pies. Se identifica una erupción solamente en 20% de individuos con piel muy pigmentada.

El ataque pulmonar suele ser un signo sobresaliente; 35% de los enfermos tienen tos perruna, no productiva y 23% de los sujetos a quienes se practica radiografía de tórax tienen densidades pulmonares por neumonía intersticial, edema pulmonar y derrames pleurales. El signo pulmonar más frecuente es el de estertores en ambas bases. Algunas manifestaciones menos comunes son dolor abdominal, confusión, estupor, convulsiones, ataxia, coma e ictericia. En los estudios de laboratorio clínico a menudo se identifican anemia y leucopenia al inicio de la enfermedad; leucocitosis, a finales de la misma, trombocitopenia, hiponatriemia, hipoalbuminemia, incremento mínimo de las aminotransferasas hepáticas en suero e hiperazoemia prerrenal. Las complicaciones pueden abarcar insuficiencia respiratoria, hematemesis, hemorragia cerebral y hemólisis. La sintomatología grave obliga a internar en la unidad de cuidados intensivos a 10% de enfermos hospitalizados. El agravamiento del trastorno suele vincularse con factores como vejez, un episodio primario y administración de alguna sulfonamida; el índice de mortalidad es de 1%. En un estudio de niños con tifus murino, la mitad sufrió sólo fiebres nocturnas y se sintieron lo suficientemente bien como para realizar juegos diurnos activos.

Diagnóstico y tratamiento. Por medio del cultivo, PCR y estudios de adsorción cruzada en sueros obtenidos en fase aguda y de convalecencia, se puede confirmar un diagnóstico específico y se han creado métodos inmunohistoquímicos para identificar antígenos tíficos con especificidad de grupos. A pesar de todo, muchos de los enfermos son tratados sobre bases empíricas con doxiciclina (100 mg dos veces al día por vía oral durante siete a 15 días), medida fundada sólo en la sospecha clínica. Los métodos serológicos por lo general se utilizan cuando se busca la confirmación del diagnóstico por estudios de laboratorio.

TIFUS EPIDÉMICO (TRANSMITIDO POR PIOJOS)

El piojo del cuerpo de los humanos (*Pediculus humanus corporis*) reside en ropas de personas desaseadas y por lo general en zonas frías pobres. Los piojos se contagian de *R. prowazekii* al ingerir sangre de un individuo rickettsiémico. Las rickettsias se multiplican en las células epiteliales del intestino medio del piojo y son expulsadas con las heces del vector. El piojo infectado abandona a la persona febril y deposita sus heces infectadas en el siguiente hospedador, en el momento en que succiona sangre, el individuo se autoinocula los microorganismos por rascado. El artrópodo termina por morir a causa de las rickettsias y por ello no transmite *R. prowazekii* a sus descendientes.

El tifus endémico asola regiones afligidas por guerras y desastres. En 1997 en Burundi un brote afectó a 100 000 personas en campamentos de refugiados. En 1998 se produjo un pequeño foco en Rusia; se han señalado casos esporádicos en Argelia y han surgido brotes frecuentes en Perú. Las ardillas voladoras de la zona oriental (*Glaucomys volans*) y sus piojos y pulgas perpetúan *R. prowazekii* en un ciclo zoonótico. Las pulgas transmiten la infección en forma esporádica a los humanos.

La *enfermedad de Brill-Zinsser* es una enfermedad recrudescente que surge años después del tifus epidémico agudo, quizá como consecuencia de deterioro de la inmunidad. La infección por el tifus permanece latente durante años; su reactivación origina casos esporádicos de la enfermedad en poblaciones sin piojos o en epidemias en poblaciones infestadas por estos parásitos.

Las rickettsias podrían ser microorganismos que se usen en ataques de bioterrorismo (cap. 214). La infección por las especies *R. prowazekii* y *R. rickettsii* origina índices altos de mortalidad. Los dos microorganismos ocasionan enfermedades difíciles de diagnosticar, son altamente infectantes cuando se inhalan en aerosoles y han sido escogidos por su resistencia a la tetraciclina o al cloranfenicol en el laboratorio.

Manifestaciones clínicas. Después de un periodo de incubación de una semana, aproximadamente, la enfermedad comienza en forma repentina, con signos como postración, cefalea intensa y fiebre que rápidamente llega a 38.8 o 40.0°C. La tos es notable y afecta a 70% de los pacientes. Las mialgias suelen ser intensas. En un brote ocurrido en Burundi se conoció a la enfermedad como sutama ("actitud agachadiza") para denotar la postura de los individuos en intentos por aliviar el dolor. La erupción comienza en la mitad superior del tronco, por lo general al quinto día para después generalizarse y abarcar todo el cuerpo, excepto la cara, las palmas de las manos y las plantas de los pies. Al inicio la erupción es maculosa y sin tratamiento se torna maculopapulosa, petequial y confluyente. La erupción a menudo no se identifica en la piel de personas hiperpigmentadas; 60% de sujetos africanos tienen tifus epidémicos sin erupción. Es frecuente que haya fotofobia con notable hiperemia conjuntival y dolor ocular. La lengua puede estar seca, parda y saburral. Frecuentemente hay confusión y coma. En casos graves a veces aparecen necrosis cutánea y gangrena de los dedos de la mano, así como neumonía intersticial. Sin tratamiento, la enfermedad culmina en la muerte entre 7 y 40% de los casos y el desenlace depende en forma predominante del estado del hospedador. Los individuos con infecciones no tratadas presentan insuficiencia renal y afección de múltiples órganos, en que suelen destacar las manifestaciones neurológicas. En forma global, 12% de los individuos con tifus epidémico muestran afección del sistema nervioso. La infección que se vincula con las ardillas voladoras de Estados Unidos es de poca intensidad; no se sabe si esta enfermedad menos grave se explica por factores del hospedador (mejor salud) o virulencia atenuada.

Diagnóstico y tratamiento. El tifus epidémico a veces es diagnosticado en forma errónea y se le designa como fiebre tifoidea en países tropicales (cap. 146). En sitios donde prevalece el tifus transmitido por piojos no se cuenta con los medios para practicar estudios serológicos. Las epidemias se identifican por diagnóstico serológico o inmunohistoquímico de un solo caso o por detección de *R. prowazekii* en un piojo de algún paciente. Por medio de los estudios de anticuerpos fluorescentes indirectos (*indirect fluorescent antibody*, IFA) por adsorción cruzada es factible diferenciar entre las infecciones por *R. prowazekii* y las causadas por *R. typhi*. La doxiciclina (a razón de 200 mg/día en dos fracciones) se administra por vía oral o si la persona está en coma o vomita, por vía intravenosa. En epidemias se ha corroborado la eficacia de una sola dosis de 200 mg, pero el tratamiento por lo general se continúa incluso dos a tres días después de la defervescencia. Es necesario evaluar de manera individual a todas las embarazadas y tratarlas con cloranfenicol al inicio de la gestación, o si es necesario, con el uso de doxiciclina en fase tardía del embarazo.

Prevención. La prevención del tifus epidémico comprende el control y erradicación de los piojos corporales. Es necesario cambiar regularmente los vestidos y utilizar insecticidas cada seis semanas para erradicar la población de piojos.

FIEBRE TSUTSUGAMUSHI

O. tsutsugamushi difiere sustancialmente de las especies de *Rickettsia*, en su constitución genética y su composición de la pared celular (p. ej., no posee lipopolisacáridos ni peptidoglucanos). Este microorganismo es perpetuado por transmisión transovárica de insectos trombicúlidos. Después de poner sus huevecillos, las larvas infectadas (las larvas rojas de los ácaros trombicúlidos, son las únicas que se alimentan del hospedador) inoculan microorganismos en la piel. Las larvas rojas infectadas se identifican particularmente en zonas donde hay vegetación espesa de matorrales, durante la temporada de lluvias en que los ácaros ponen sus huevecillos.

La fiebre tsutsugamushi es endémica en las zonas oriental y meridional de Asia, norte de Australia e islas de los océanos Pacífico en su región occidental e Índico. Las infecciones son prevalentes en estas regiones; en algunas zonas más de 3% de la población tienen la infección o quedan reinfectadas cada mes. La inmunidad desaparece después de uno a tres años y el microorganismo muestra una notable diversidad antigénica.

Manifestaciones clínicas. La enfermedad varía desde leve y autorremitente hasta la forma letal. Después de un periodo de incubación de seis a 21 días, el comienzo se caracteriza por fiebre, cefalea, mialgias, tos y síntomas gastrointestinales. Algunos individuos se recuperan de manera espontánea después de unos días. La descripción de un caso clásico incluye una escara en el sitio donde se alimentó el trombicúlido, linfadenopatía regional y maculopápulas,

signos que rara vez aparecen en pacientes nativos. Menos de 50% de personas del hemisferio occidental muestran una escara y menos de 40% presentan una erupción (entre el cuarto y el sexto días de la enfermedad). En forma típica los casos graves incluyen encefalitis y neumonía intersticial por daño vascular. El índice de mortalidad en casos clásicos no tratados es de 7%, pero quizá sea menor si se diagnostican todos los casos leves o benignos.

Diagnóstico y tratamiento. Los elementos básicos del diagnóstico de laboratorio son los métodos serológicos (IFA), inmunoperoxidasa indirecta y enzimoinmunoensayos. Los pacientes son tratados con doxiciclina (100 mg dos veces al día por vía oral durante siete a 15 días) o cloranfenicol (500 mg cuatro veces al día por vía oral durante siete a 15 días).

Algunos casos de fiebre tsutsugamushi en Tailandia son causados por cepas resistentes a doxiciclina o cloranfenicol, pero susceptibles a la rifampicina. Se han utilizado en algunos pacientes azitromicina y claritromicina, con buenos resultados.

EHRLICHIOSIS Y ANAPLASMOSIS

Las ehrlichiosis son infecciones febriles agudas causadas por miembros de la familia Anaplasmataceae, compuestas de microorganismos intracelulares obligados, transmitidos por garrapatas; la componen cuatro géneros: *Ehrlichia, Anaplasma, Wolbachia* y *Neorickettsia*. Las bacterias residen en reservorios vertebrados y tienen como destino las vacuolas de células hematopoyéticas (fig. 167-4). Dos especies de *Ehrlichia* y otra de *Anaplasma* causan infecciones en humanos que pueden ser graves y frecuentes. *E. chaffeensis,* microorganismo de HME, infecta predominantemente mononucleares fagocíticos. *E. ewingii* y *A. phagocytophilum* infectan neutrófilos.

Ehrlichia y *Anaplasma* se perpetúan por la transmisión horizontal de garrapata-mamífero-garrapata y sólo en forma accidental e inadvertida son infectados los humanos. Wolbachiae origina enfermedades humanas causadas por filariosis, porque son importantes para la viabilidad y patogenia de estas últimas; una estrategia para controlar la filariosis es que los antibióticos actúen predominantemente contra wolbachiae. Las neorrickettsias parasitan duelas que a su vez parasitan caracoles acuáticos, peces e insectos. Se ha descrito solamente una forma humana de neorrickettsiosis: la fiebre sennetsu, una infección similar a la mononucleosis, identificada originalmente en 1953. La transmisión probablemente provenga de la ingestión de carne cruda de peces que contienen duelas infectadas por *N. sennetsu*.

EHRLICHIOSIS MONOCITOTRÓPICA HUMANA

Aspectos epidemiológicos. Hasta septiembre de 2006 se habían notificado a los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) en Estados Unidos, más de 2 657 casos de infección por *E. chaffeensis*. Sin embargo la vigilancia prospectiva activa ha demostrado una incidencia incluso de 414 casos por 100 000 personas en algunas regiones de ese país. Muchas de las infecciones por *E. chaffeensis* son identificadas en estados de las zonas sur-central, suroriental y de la mitad de la costa Atlántica, pero también se ha sabido de casos en California. La garrapata texana (*A. americanum*) es el vector que durante todas las fases de su vida se alimenta del venado cola blanca, que es el principal reservorio y hospedador. También actúan como reservorios perros y coyotes con infección subclínica. Los pacientes señalan picaduras y exposición a garrapatas, a menudo en áreas rurales y particularmente de mayo a julio. La mediana de edad de personas con HME es de 53 años; sin embargo se sabe también de algunas infecciones graves y fatales en niños. De los sujetos con HME, 61% son del sexo masculino.

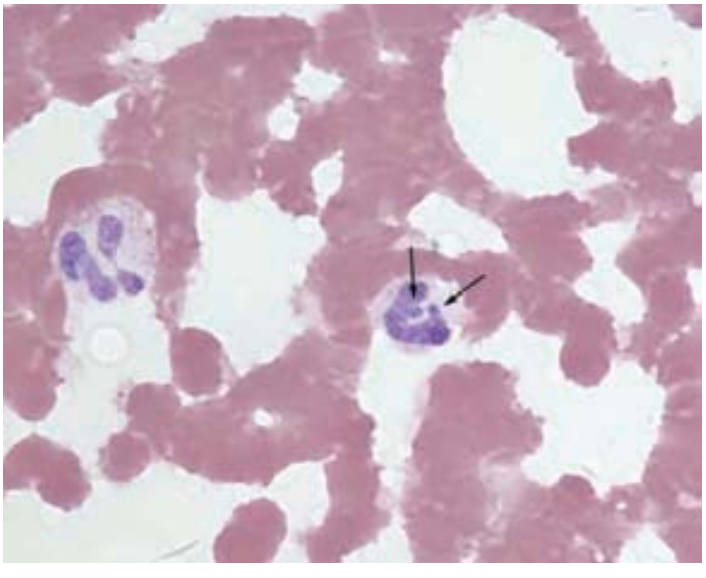

FIGURA 167-4. Extensión de sangre periférica de una persona con anaplasmosis granulocitotrópica humana. Un neutrófilo contiene dos mórulas (vacuolas llenas de *A. phagocytophilum*). (*Por cortesía del Dr. J. Stephen Dumler.*)

Manifestaciones clínicas. *E. chaffeensis* se disemina por vía hematógena desde el depósito de sangre de la piel, creado por la garrapata al alimentarse. Después de un periodo de incubación con una mediana de ocho días aparece la enfermedad. Las manifestaciones clínicas son indiferenciadas y comprenden fiebre (97% de los casos); cefalea (80%); mialgias (57%), y malestar general (82%). Algunos signos observados con menor frecuencia son náusea, vómito y diarrea (23 a 64%); tos (26%); eritemas (31% en forma global y 6% como sintomatología inicial), y confusión (19%). La HME puede ser grave: 62% de individuos con la enfermedad corroborada requieren hospitalización y en promedio, 3% fallecen. Las complicaciones graves incluyen síndromes similares a choque, de tipo tóxico o séptico, síndrome de disnea del adulto, insuficiencia cardiaca, hepatitis, meningoencefalitis, hemorragia y en personas inmunodeficientes, infección sobreaguda. Los datos de estudios de laboratorio son útiles para el diagnóstico diferencial de HME; 62% de los enfermos tienen leucopenia (inicialmente linfopenia y más adelante neutropenia); 71% tienen trombocitopenia y 83%, mayores valores séricos de aminotransferasas hepáticas. A pesar de las cifras bajas en las biometrías hemáticas, la médula ósea es hipercelular y puede haber granulomas no caseosos. La vasculitis no es componente de ehrlichiosis monocitotrópica humana (HME).

Diagnóstico. La HME puede ser fatal y por ello se necesita la antibioticoterapia de tipo empírico basada en el diagnóstico clínico; los elementos para fundar el diagnóstico son fiebre con la exposición sabida a garrapatas en las tres semanas anteriores, trombocitopenia, leucopenia, o ambas y mayor actividad de aminotransferasas séricas. En contadas ocasiones se identifican mórulas en los frotis de sangre periférica. La HME activa se confirma por la técnica de amplificación de PCR de ácidos nucleicos de *E. chaffeensis* en sangre obtenida antes de comenzar la administración de doxiciclina. El serodiagnóstico en retrospectiva necesita que el cuadro clínico sea congruente y constante y que haya un incremento en las concentraciones de anticuerpos de *E. chaffeensis* de cuatro tantos (hasta ≥1:64 en pares de sueros obtenidos con una diferencia de casi tres semanas). Se necesitan para identificar HME y HGA métodos diagnósticos específicos independientes.

EHRLICHIOSIS EWINGII

Ehrlichia ewingii, originalmente un patógeno de neutrófilos que originaba cojera febril en perros, se asemeja a *E. chaffeensis* en su garrapata vector (*A. americanum*) y en lo referente a vertebrados que actúan como reservorios (venado cola blanca y perros). La enfermedad por *E. ewingii* es semejante, aunque menos intensa que la HME. La mayor parte de los casos se han observado en personas inmunodeficientes. No se cuenta con un método diagnóstico específico de la ehrlichiosis ewingii.

Rx EHRLICHIOSIS

La doxiciclina es eficaz contra HME y contra la ehrlichiosis ewingii. La administración de este antibiótico (100 mg por vía oral o intravenosa dos veces al día) o tetraciclina (250 a 500 mg por vía oral cada 6 h) disminuye la hospitalización y acorta la duración de la fiebre. *E. chaffeensis* no es susceptible al cloranfenicol *in vitro* y el empleo de este antibiótico ha generado controversias. Algunos señalamientos corroboran la persistencia de *E. chaffeensis* en humanos, pero el dato es raro; muchas infecciones son curadas por ciclos breves de doxiciclina (continuar su administración tres a cinco días después de la defervescencia). La rifampicina, a pesar de no haber sido estudiada de manera adecuada, pudiera ser un fármaco útil en casos en que esté contraindicada la doxiciclina.

Prevención. La HME y la ehrlichiosis ewingii se evitan si la persona no tiene contacto con garrapatas en áreas endémicas. El empleo de ropas protectoras y repelentes contra los ácaros, la búsqueda cuidadosa de su presencia en el cuerpo después de exposiciones y la eliminación inmediata de las garrapatas adheridas, disminuyen notablemente el riesgo de infección.

ANAPLASMOSIS GRANULOCITOTRÓPICA DE HUMANOS (HGA)

Aspectos epidemiológicos. En Estados Unidos, hasta el mes de septiembre de 2006 se habían notificado a los CDC, 3 257 casos de HGA, muchos de

ellos provenientes de estados del Medio Oeste y el Noreste; la distribución por casos es similar a la de la enfermedad de Lyme, porque comparten la misma garrapata vector *I. scapularis*. En Estados Unidos, los ratones de patas blancas y el venado de cola blanca y en Europa el venado rojo son reservorios naturales de *A. phagocytophilum*. La incidencia de HGA alcanza su máximo de mayo a julio, pero la enfermedad puede surgir en cualquier mes del año, después de exposición a las garrapatas *Ixodes*. La HGA suele afectar varones (57%) y adultos mayores (mediana de edad, 51 años).

Manifestaciones clínicas. La frecuencia serológica es importante en regiones endémicas y por ello es posible que muchos sujetos presenten infecciones subclínicas. El periodo de incubación de la HGA es de cuatro a ocho días y después de él la enfermedad se manifiesta en la forma de fiebre (93% de los casos), mialgias (77%), cefalea (76%) y malestar general (94%). Pocos pacientes presentan náusea, vómito o diarrea (16 a 38%); tos (19%), o confusión (17%). Casi invariablemente la erupción (6% de las veces) es eritema migratorio confluente atribuible a enfermedad de Lyme. Muchas personas presentan trombocitopenia (71%), leucopenia (49%) o ambas, con aumento de la actividad de aminotransferasa hepática en suero (71%).

Las complicaciones graves aparecen más a menudo en los ancianos e incluyen síndrome de disnea del adulto, un síndrome similar al choque tóxico e infecciones por oportunistas, que pueden ser fatales. La meningoencefalitis no ha sido corroborada concluyentemente junto con HGA, pero se han señalado casos de afección del plexo braquial y polineuropatía desmielinizante. En lo referente a la HGA, 7% de los pacientes necesitan cuidados intensivos y el índice de mortalidad es de 0.5%. La vasculitis y los granulomas no son componentes de HGA. Se sabe de infecciones coexistentes por *Borrelia burgdorferi* y *Babesia microti* (transmitidas por las mismas garrapatas), pero son pocas las pruebas de que realmente las entidades coexistan o persistan.

Diagnóstico. Es importante incluir en el diagnóstico diferencial a padecimientos similares a influenza, durante estaciones en que está activa la garrapata *Ixodes* (mayo a diciembre) y HGA, especialmente después de picadura o exposición a garrapatas. La trombocitopenia, la leucopenia o el incremento de los valores séricos de aminotransferasa de alanina o aspartato, todas ellas coincidentes, incrementan la posibilidad de HGA. Muchos individuos con HGA generan anticuerpos contra el microorganismo de la enfermedad de Lyme, sin que presenten signos clínicos compatibles con esta entidad. De este modo, se debe incluir a la HGA en el diagnóstico diferencial de alguna sintomatología atípica de enfermedad grave de Lyme. En 20 a 75% de las infecciones el diagnóstico se puede confirmar por los datos del estudio de un frotis de sangre periférica en busca de mórulas y neutrófilos. La práctica de PCR en sangre de individuos con enfermedad activa antes de recibir doxiciclina es una técnica sensible y específica. El diagnóstico serológico tiene carácter retrospectivo y necesita que se demuestre un incremento cuádruple en el título de anticuerpos contra *A. phagocytophilum* (hasta ≥1:80) en pares de muestras de suero obtenidas con una diferencia de un mes. En regiones donde es importante la seroprevalencia, un solo título de fase aguda pudiera ocasionar desorientación.

℞ ANAPLASMOSIS GRANULOCITOTRÓPICA HUMANA (HGA)

No se han realizado estudios prospectivos de tratamiento de la HGA. Sin embargo, es eficaz la doxiciclina (100 mg, dos veces al día). El uso de la rifampicina se acompaña de mejoría de la HGA en embarazadas y niños. La defervescencia se observa en término de 24 a 48 h en muchos pacientes tratados.

Prevención. La prevención de la HGA exige evitar el contacto con garrapatas. La transmisión se corrobora incluso 4 h después de la picadura de los insectos.

FIEBRE Q

La fiebre Q es consecuencia de infección por *C. burnetii*. el cual forma esporas, gracias a las cuales sobrevive en entornos adversos. *Coxiella* resiste la destrucción intracelular en los macrófagos al inhibir la fase final de maduración del fagosoma (fusión catepsínica) y adaptarse al fagolisosoma ácido.

La fiebre Q comprende dos síndromes clínicos amplios: infección aguda o crónica. La respuesta inmunitaria del hospedador (más que la cepa infectante) es el elemento que muy probablemente rija la aparición de la fiebre Q crónica. *C. burnetii* sobrevive en monocitos de individuos con fiebre Q crónica, pero no en las mismas células de personas con fiebre Q aguda o de individuos no infectados. La anulación de la actividad bactericida del monocito infectado por *C. burnetii* al parecer es producto de la producción excesiva de interleucina 10. La relación CD4+/CD8+ disminuye en la endocarditis por fiebre Q. En personas con la fiebre aguda se identifican muy pocos microorganismos y una intensa reacción celular, en tanto que en la forma crónica se identifican muchos microorganismos y una respuesta celular moderada. El control inmunológico de *C. burnetii* depende de los linfocitos T, pero entre 80 y 90% del material de aspiración de la médula ósea obtenido después que el paciente se restableció de la fiebre Q, contiene DNA del microorganismo.

Aspectos epidemiológicos. La fiebre Q es una zoonosis. Los animales a partir de los cuales se produce la infección de humanos incluyen ganado vacuno, ovino y caprino infectado. Sin embargo, se sabe también que gatos, conejos, palomas y perros transmiten el microorganismo a los humanos. El reservorio silvestre incluye garrapatas. En la hembra infectada (mamíferos), *C. burnetii* se localiza en el útero y las mamas. La infección se reactiva durante el embarazo. En la placenta se identifica un número importante de *C. burnetii* y en el momento del parto, estos microorganismos son liberados al aire y la infección aparece después que el hospedador susceptible inhala las partículas en aerosol. La tierra se contamina durante el parto y se generan aerosoles con el microorganismo patógeno meses después, en las tormentas. Se ha sabido de casos de infección de personas a 18 km del punto de la infección. *C. burnetii* podría ser un microorganismo por utilizar en ataques bioterroristas.

Los individuos en riesgo de contagiarse de la fiebre incluyen los que trabajan en rastros; veterinarios y otras personas en contacto con animales infectados, particularmente los neonatos o productos de la concepción. La hembra expulsa el microorganismo por la leche, semanas a meses después del parto. La ingestión de leche contaminada en algunas regiones geográficas probablemente constituye la vía principal de transmisión en humanos, si bien los datos experimentales sobre esta situación son contradictorios. En casos raros, se ha sabido de transmisión entre humanos después de que una mujer infectada dio a luz a su hijo, después de autopsia de un sujeto infectado o por transfusión de sangre. Algunos datos sugieren que *C. burnetii* también puede ser transmitida por contacto sexual. Sin embargo, la mayor parte de los casos de la enfermedad son consecuencia de inhalación de aerosoles contaminados.

Las infecciones por *C. burnetii* aparecen en casi todos los sitios geográficos, excepto en Nueva Zelanda y la Antártida. Las manifestaciones primarias de la fiebre aguda varían con cada región. Por ejemplo, en Nueva Escocia (Canadá), la sintomatología inicial es la neumonía, pero en Marsella (Francia), lo es la hepatitis granulomatosa. Las diferencias quizá traduzcan la vía que sigue la infección, es decir, en el caso de la hepatitis, la ingestión de leche contaminada y en el de la neumonía, la inhalación de aerosoles contaminados.

La niñez y la juventud al parecer son elementos que protegen de la infección por *C. burnetii*. En un gran brote en Suiza, la frecuencia de infección sintomática fue cinco veces mayor en sujetos que tenían más de 15 años de edad, que entre quienes tenían menos de esa edad. En muchos brotes, hay un mayor ataque de varones que de mujeres. En Francia, a pesar de la exposición ocupacional similar de uno y otro sexos, la relación varones/mujeres es de 2.45:1, diferencia que refleja el hecho de que las hormonas sexuales de la mujer protegen parcialmente de la infección.

Manifestaciones clínicas. • ***FIEBRE Q AGUDA.*** El periodo de incubación de la fiebre Q aguda es de tres a 30 días. Los síntomas son inespecíficos y los más frecuentes son fiebre, fatiga extraordinaria y cefalea muy intensa. Otros más incluyen escalofrío, sudor, náusea, vómito y diarrea, que aparecen en 5 a 20% de los pacientes. La tos afecta aproximadamente a 50% de los individuos, con neumonía por fiebre Q. Pocas veces se observan manifestaciones de la fiebre aguda en el sistema nervioso; sin embargo, en un brote en el Reino Unido, 23% de 102 individuos tuvieron signos y síntomas neurológicos como manifestaciones principales. En 4 a 18% de los enfermos puede surgir una erupción inespecífica. El recuento de la biometría hemática y de los leucocitos es normal. La trombocitopenia aparece aproximadamente en 25% de los pacientes y a menudo durante la etapa de recuperación hay trombocitosis reactiva (el número de plaquetas a veces rebasa los $10^6/\mu l$). En la radiografía de tórax se advierten a veces opacidades prácticamente idénticas a las que se identifican en la neumonía por otras causas. Es frecuente observar múltiples opacidades redondeadas. En un estudio de 1 070 enfermos de fiebre Q aguda en el sur de Francia, 40% de ellos tuvieron como sintomatología inicial hepatitis; 17%, neumonía; 20%, neumonía y hepatitis; 14% fiebre sola; 2% ataque de SNC, y 1%, pericarditis y miocarditis.

En ocasiones la fiebre Q aguda complica el embarazo. En una serie, el ataque durante el embarazo originó nacimiento prematuro en 35% de las mujeres y 43% de los embarazos culminaron en aborto o fallecimiento en etapa neonatal. En Halifax, Nueva Escocia, la muerte neonatal en el embarazo presente u

otro anterior fue tres veces más frecuente en mujeres con seropositividad respecto a *C. burnetii* que en las seronegativas. Incluso 70% de los casos de fiebre Q en niños no generan síntomas. Solamente se han notificado unos cuantos casos de endocarditis por fiebre Q en niños.

En Australia y el Reino Unido, entre 8 y 15% de los casos presentan un estado de fatiga que persistió cinco a 10 años después de la fiebre Q. En los enfermos afectados se han detectado valores bajos de DNA de *C. burnetii*, 0.75 a cinco años después de la infección. Los individuos que presentaron el síndrome de fatiga persistente tuvieron una mayor frecuencia de ser portadores de antígeno leucocítico humano (*human leukocyte antigen*, HLA)-DRB1*11 y pertenecer al genotipo 2/2 del microsatélite 1 del intrón de interferón gamma.

Las personas con fiebre Q aguda y lesiones de las válvulas cardiacas originales, de prótesis valvulares o material intravascular protésico deben ser sometidas a vigilancia serológica cada cuatro meses durante dos años. Si el título de IgG de fase I excede de 1:800, conviene realizar más estudios. Algunos expertos han recomendado que individuos con valvulopatía y fiebre Q aguda reciban doxiciclina e hidroxicloroquina 12 meses, para evitar que la fiebre se torne crónica.

FIEBRE Q CRÓNICA. La variante crónica de la fiebre Q, que denota casi siempre la presencia de endocarditis, se observa a menudo en personas que tenían ya una valvulopatía cardiaca, inmunosupresión o insuficiencia renal crónica. Por lo general no hay fiebre o surge febrícula. Los enfermos muestran síntomas inespecíficos incluso un año antes del diagnóstico. Las vegetaciones valvulares se detectan solamente en 12% de sujetos por ecocardiografía transtorácica, pero el índice de detección puede ser mayor si se usa la ecocardiografía transesofágica. Las vegetaciones observadas en la endocarditis por fiebre Q crónica son diferentes de las que aparecen en la endocarditis bacteriana y se manifiestan en la forma de nódulos endotelializados, en las valvas. Se necesita que el médico sospeche su presencia para hacer un diagnóstico preciso. Es importante suponer que existe la enfermedad en toda persona con endocarditis y negatividad de cultivos. Además, todos los pacientes con valvulopatía cardiaca y una erupción purpúrica inexplicable, insuficiencia renal, accidente vascular cerebral, insuficiencia cardiaca congestiva o que tienen varias de las manifestaciones, deben ser sometidos a pruebas para detectar infección por *C. burnetii*. Las personas con fiebre Q crónica tienen hepatomegalia, esplenomegalia o ambas, que en combinación con la presencia de factor reumatoide, aceleración de la velocidad de eritrosedimentación, una concentración alta de proteína C reactiva, mayores concentraciones de globulina gamma (incluso 60 a 70 g/L), solas o en combinación, sugieren el diagnóstico. Otras manifestaciones de fiebre Q crónica son la infección de prótesis vasculares, aneurismas y huesos, así como infección crónica de incisiones en esternón. Las manifestaciones poco comunes comprenden trombocitopenia crónica, crioglobulinemia mixta y livedo reticular.

Diagnóstico. Por problemas de bioseguridad, rara vez se intenta aislar *C. burnetii* de la capa de leucocitos de muestras de sangre o de fragmentos de tejidos, por la técnica de centrifugación y cultivo. La PCR detecta DNA de *C. burnetii* en tejidos en las inclusiones en parafina. Los estudios serológicos son el recurso diagnóstico más utilizado. La inmunofluorescencia indirecta es una técnica sensible y específica y constituye la más indicada. El factor reumatoide debe ser adsorbido de la muestra antes de realizar la prueba. El título de IgG de 1:800 o mayor, contra el antígeno de fase I sugiere fiebre Q crónica. En la infección de este tipo, el título de anticuerpos contra el antígeno de fase I suele ser mucho mayor que contra el antígeno de fase II; la situación contraria es válida en la infección aguda, donde puede demostrarse un incremento de cuatro tantos en la concentración de las muestras de suero de fase aguda y de convalecencia.

Rx FIEBRE Q

Por lo general se obtienen buenos resultados con la administración de 100 mg de doxiciclina dos veces al día durante 14 días, en la fiebre Q aguda. Las quinolonas también son eficaces. Cuando se diagnostica fiebre Q en una embarazada, se recomienda utilizar trimetoprim-sulfametoxazol durante toda la gestación.

El tratamiento de la fiebre Q crónica es difícil y obliga a la vigilancia cuidadosa. La adición de hidroxicloroquina (para alcalinizar el fagolisosoma) hace que la doxiciclina adquiera capacidad bactericida contra *C. burnetii* y en la actualidad esta combinación es el régimen preferido. La combinación de doxiciclina (100 mg dos veces al día) e hidroxicloroquina (200 mg tres veces al día; la concentración plasmática se conserva en valores de 0.8 a 1.2 μg/ml) durante 18 meses, es mejor que la combinación de doxiciclina y ofloxacina. El tratamiento óptimo de la endocarditis por fiebre Q obliga a cuantificar la concentración inhibidora mínima (*minimal inhibitory concentration*, MIC) de doxiciclina, propia del microorganismo que afecta al paciente y medir los valores del antibiótico en suero. La relación de la concentración sérica/MIC de doxiciclina de una unidad o mayor se acompaña con disminución rápida en la concentración de anticuerpos de fase I. Es importante advertir a toda persona que recibirá el régimen anterior, la posibilidad de fotosensibilidad y efectos tóxicos en retina. La combinación de doxiciclina-hidroxicloroquina obtuvo buenos resultados en una persona con infección por VIH y endocarditis por fiebre Q. El tratamiento de la fiebre Q crónica a veces es complicado por la reacción de Jarisch-Herxheimer.

El tratamiento de los aneurismas aórticos infectados por *C. burnetii* es el mismo que se hace en la endocarditis por fiebre Q. A menudo se necesita una intervención quirúrgica.

Si es imposible utilizar la combinación de doxiciclina e hidroxicloroquina, el régimen debe incluir como mínimo dos antibióticos activos contra *C. burnetii*. Se ha utilizado con buenos resultados rifampicina (300 mg una vez al día) en combinación con doxiciclina (100 mg dos veces al día) o ciprofloxacina (750 mg dos veces al día). No se ha precisado la duración óptima de la antibioticoterapia contra la fiebre Q crónica. Los autores recomiendan como mínimo tres años de tratamiento e interrumpirlo sólo si el título de anticuerpos IgA de fase I es de 1:50 o menor y el título de IgG de fase I es de 1:200 o menor.

TERAPIA CON FARMACOS BIOLÓGICOS MODIFICADORES. El interferón gamma produjo buenos resultados en el tratamiento de un niño de tres años con fiebre, dolor abdominal y trombocitopenia por *C. burnetii*, que no había sido erradicada con los antibióticos corrientes. Muchas personas con hepatitis granulomatosa por fiebre Q presentan fiebre persistente que no mejora con los antibióticos. En estos casos, la administración de 0.5 mg de prednisona/kg de peso ha logrado defervescencia en término de dos a 15 días y se disminuye en los siguientes 30 días paulatinamente la dosis del glucocorticoide.

Prevención. La vacuna con microorganismos completos (Q-Vax) autorizada y distribuida en Australia evita eficazmente la fiebre Q en trabajadores de rastros. Antes de aplicarla, se practica una cutirreacción intradérmica con vacuna diluida de *C. burnetii*, se hacen estudios serológicos y se busca el antecedente de posible fiebre Q. La vacuna se usa solamente en individuos sin el antecedente de la fiebre y con resultados negativos en los estudios serológicos y las cutirreacciones.

Las prácticas adecuadas en la cría de animales son importantes para evitar la contaminación amplia del entorno con *C. burnetii*. Entre ellas están aislar a las hembras que abortan, incluso 14 días; elevar la altura de los comederos para que las excreta no contaminen el alimento; destruir materiales abortados (p. ej., quemar y enterrar membranas fetales y animales mortinatos) y utilizar mascarillas y guantes al manipular los materiales de un aborto. En el entorno de investigación se utilizarán únicamente hembras preñadas seronegativas y sólo se permitirá el uso de animales seronegativos en unidades de convivencia con mascotas.

Agradecimiento

Los autores agradecen cumplidamente las contribuciones del Dr. Didier Raoult, en las ediciones previas de este capítulo.

LECTURAS ADICIONALES

Blanco JR et al (eds): *Century of Rickettsiology: Emerging, Reemerging Rickettsioses, Molecular Diagnostics, and Emerging Veterinary Rickettsioses.* Malden, MA, Blackwell Scientific, 2006

Chapman AS et al: Diagnosis and management of tickborne rickettsial diseases: Rocky Mountain spotted fever, ehrlichioses, and anaplasmosis—United States. MMWR 55:1, 2006

Dumler JS: *Anaplasma* and *Ehrlichia* infection. Ann NY Acad Sci 1063:361, 2005

McQuiston JH et al: National surveillance and the epidemiology of Q fever in the United States, 1978–2004. Am J Trop Med Hyg 75:36, 2006

Raoult D et al: Q fever 1985–1998. Clinical and epidemiologic features of 1,383 infections. Medicine (Baltimore) 79:109, 2000

Walker DH: Rickettsiae and rickettsial infections: The current state of knowledge. Clin Infect Dis 45(Suppl1):539, 2007

168 Infecciones por *Mycoplasma*

William M. McCormack

Los micoplasmas, que son los microorganismos de vida libre más pequeños que se conocen, son procariotes y están rodeados únicamente por una membrana plasmática. Debido a que carecen de pared celular, presentan pleomorfismo celular y resistencia frente a los antimicrobianos activos contra la pared celular, como las penicilinas y las cefalosporinas. El pequeño genoma de este microorganismo limita su biosíntesis y explica las dificultades que existen para su cultivo *in vitro*. Los micoplasmas colonizan de forma característica las mucosas de los sistemas respiratorio y urogenital de muchas especies animales. De las 17 especies de micoplasmas obtenidas de humanos, casi todos son comensales. *Mycoplasma pneumoniae* causa infecciones en las porciones alta y baja de vías respiratorias. *M. genitalium* y los ureaplasmas son causas corroboradas de uretritis y se cree que participan en otros trastornos genitales. *M. hominis* y *Ureaplasma* son parte de la flora microbiana compleja de la vaginosis bacteriana (cap. 124). Las dos variedades biológicas de *Ureaplasma* antes calificadas dentro del grupo *U. urealyticum,* en fecha reciente fueron separadas en dos especies: *U. parvum* y *U. urealyticum*.

MECANISMOS DE PATOGENICIDAD

La adherencia de los micoplasmas a la superficie de la célula hospedadora es necesaria para la colonización e infección. Algunos micoplasmas patógenos tienen forma de matraz con una punta especializada que facilita su adherencia. *M. pneumoniae* se adquiere mediante una trama de adhesinas interactivas y de proteínas accesorias, y produce peróxido de hidrógeno que puede lesionar la célula hospedadora. *M. hominis* metaboliza la arginina con producción de cantidades potencialmente citotóxicas de amoniaco. Los ureaplasmas se han situado en un género diferente debido a su actividad ureasa exclusiva; el metabolismo de la urea también produce amoniaco. *M. pneumoniae* puede inducir la aparición de autoanticuerpos IgM que aglutinan los eritrocitos del ser humano a 4°C. Estas aglutininas frías pueden dar lugar a anemia y a otras complicaciones

MYCOPLASMA PNEUMONIAE

Epidemiología. *M. pneumoniae* da lugar a la aparición de manifestaciones clínicas en el sistema respiratorio superior e inferior en personas de todos los grupos de edad, aunque afecta con mayor frecuencia a las que tienen entre cinco y 20 años. La infección se adquiere por inhalación de aerosoles. El periodo de incubación es de dos a tres semanas, lo que representa un lapso mayor que el de casi todas las demás infecciones respiratorias. Aunque se han observado brotes epidémicos en poblaciones cerradas, como en escuelas e instalaciones militares, la mayor parte de los casos aparecen de manera esporádica o en grupos familiares. En estos últimos, los casos se producen típicamente de manera seriada, con intervalos de dos a tres semanas. Las infecciones en los adultos suelen ser el resultado del contacto con los niños.

La infección por *M. pneumoniae* se puede observar en todo el mundo. Los casos aparecen durante todo el año, con brotes epidémicos cada pocos años. En algunos estudios se ha observado un mayor número de casos durante los meses del otoño en climas templados. Aunque la presentación clínica clásica es la neumonía, la infección no neumónica es bastante más frecuente. En los niños muy pequeños, la mayor parte de las infecciones cursan únicamente con signos y síntomas de la porción superior del aparato respiratorio, mientras que en los niños mayores de cinco años y en los adultos se pueden producir cuadros de bronquitis y neumonía.

Presentación clínica. Después de un prolongado periodo de incubación aparecen síntomas generales y fiebre junto con cefalalgia y tos, que pueden ser intensos y afectar gravemente al paciente. De manera característica, los síntomas evolucionan más lentamente que los de las infecciones víricas del sistema respiratorio. En una minoría (quizá 5 a 10%) de las personas infectadas con traqueobronquitis o neumonía, la tos es más prominente. Cuando existe producción de esputo, éste suele ser blanquecino y presenta tinción hemática. La temperatura no suele superar los 38.9 a 39.4°C. Son poco frecuentes los escalofríos, las mialgias y los síntomas digestivos (p. ej., náusea, vómito y diarrea). La tos frecuente y prolongada puede originar molestias en la musculatura del tórax, pero el dolor pleurítico verdadero es poco frecuente.

A menudo se identifica hiperemia de la faringe. Pocas veces hay linfadenomegalia cervical. La otalgia por la miringitis ampollosa (vesículas en la membrana del tímpano) es una manifestación peculiar, pero poco común. Como ocurre en otras neumonías "atípicas", los datos en la auscultación pulmonar pueden resultar normales o casi normales a pesar de la existencia de importantes alteraciones radiológicas. En menos de 20% de los pacientes se produce derrame pleural.

La infección por *M. pneumoniae* puede ser especialmente grave en los pacientes con anemia drepanocítica y otras hemoglobinopatías relacionadas con la hemoglobina S. La asplenia funcional que se observa en la drepanocitosis puede contribuir a la infección grave por micoplasmas, como también lo hace respecto a la infección neumocócica. Los pacientes pueden presentar dificultad respiratoria grave con derrames pleurales voluminosos.

Manifestaciones extrapulmonares. La infección por *M. pneumoniae* puede dar lugar a una amplia gama de alteraciones extrapulmonares **(cuadro 168-1)**. Aunque estas manifestaciones son poco frecuentes en la infección por micoplasmas, lo son todavía más en enfermedades respiratorias de otras causas y a menudo constituyen el único dato de que una infección respiratoria por lo demás inespecífica puede deberse a micoplasmas. El eritema multiforme (síndrome de Stevens-Johnson; véase la fig. 52-9) se produce de manera característica en los varones jóvenes con infección por *M. pneumoniae*. En ocasiones se observa necrosis digital en personas con enfermedad drepanocítica en quienes se detectan títulos muy elevados de crioaglutininas. Surgen frecuentemente artralgias en individuos con neumonía por micoplasmas; la artritis por *Mycoplasma* es rara, excepto en personas que tienen hipogammaglobulinemia.

La patogenia de las manifestaciones extrapulmonares de la infección por *M. pneumoniae* ha generado controversia. Señalamientos ocasionales han descrito la identificación de *M. pneumoniae* o sus ácidos nucleicos en tejidos afectados. Sin embargo, el hecho de que muchos de los intentos de detección han generado resultados negativos sugiere que tales complicaciones extrapulmonares provienen de algún mecanismo inmunológico.

Diagnóstico. La mayor parte de las infecciones producidas por *M. pneumoniae* no se diagnostica debido a que son indistinguibles de las infecciones del sistema respiratorio superior e inferior originadas por una enorme cantidad de otros patógenos víricos y bacterianos. La sospecha diagnóstica se establece casi siempre en los casos en los que la enfermedad se prolonga o se acompaña de manifestaciones extrapulmonares. Por lo general, el recuento leucocítico está elevado, con escasos elementos inmaduros. La tinción de Gram del esputo muestra leucocitos sin predominio de ningún tipo morfológico bacteriano concreto. Debido a que *M. pneumoniae* carece de pared celular, no es posible su observación con la tinción de Gram. En los pacientes con neumonía, la radiografía de tórax puede mostrar una infiltración reticulonodular o intersticial, principalmente en los lóbulos inferiores. De la misma manera que en otras neumonías "atípicas", estas alteraciones radiológicas pueden ser más prominentes de lo que sería de esperar teniendo en cuenta la escasez de datos en la auscultación torácica.

Mycoplasma pneumoniae puede proliferar en medios artificiales, pero la técnica es muy minuciosa y para ello se necesitan medios especiales y su práctica tarda cerca de dos semanas. Por esta razón, los cultivos de *Mycoplasma* no aportan información oportuna que facilite el tratamiento. Por desgracia, priva la misma situación en el caso del diagnóstico serológico. Es posible detectar anticuerpos específicos por enzimoinmunoensayos, inmunofluorescencia indirecta o fijación de complemento, pero los resultados no se obtienen lo suficientemente rápido como para orientar en las decisiones terapéuticas. Al igual que ocurre con muchos estudios serológicos, se necesita estudiar pares

CUADRO 168-1 MANIFESTACIONES EXTRAPULMONARES DE LA INFECCIÓN POR *MYCOPLASMA PNEUMONIAE*

Órgano o aparato	Manifestaciones
Piel	Eritema multiforme Exantemas maculopapulosos Exantemas vesiculosos Eritema nudoso Urticaria
Aparato cardiovascular	Miocarditis Pericarditis
Sistema nervioso	Encefalitis Meningitis aséptica Ataxia cerebelosa Síndrome de Guillain-Barré Mielitis transversa Polirradiculopatías
Sistema locomotor (articulaciones y huesos)	Artralgias Artritis Espondiloartropatía juvenil
Sangre	Anemia hemolítica Coagulopatías

de muestras de suero en fase aguda y en fase de convalecencia, para lograr sensibilidad y especificidad precisas.

Las crioaglutininas son inespecíficas pero aparecen durante los siete a 10 primeros días en más de 50% de los pacientes con neumonía por *M. pneumoniae*, y pueden ser detectables cuando el paciente acude al médico. En un paciente cuyo cuadro clínico sea compatible, un título de crioaglutininas ≥1:32 apoya el diagnóstico de neumonía por micoplasmas. Las determinaciones de crioaglutininas se pueden llevar a cabo fácilmente en los laboratorios de diagnóstico. Esta prueba también se puede realizar a la cabecera del paciente mediante la adición de 1 ml de la sangre del paciente a un tubo con anticoagulante (p. ej., uno de los tubos utilizados para recoger muestras de sangre con objeto de evaluar la actividad de la protrombina). Antes de su enfriamiento, los eritrocitos sin agregar revisten las paredes del tubo invertido. La sangre se enfría hasta 4°C cuando el tubo se coloca en un baño de hielo durante 3 a 5 min, o en una nevera convencional. Cuando la prueba resulta positiva se pueden observar agregados de eritrocitos al invertir el tubo. Al volver a calentar la muestra a 37°C en una incubadora o mediante el contacto con la superficie corporal, se observa una reversión de la aglutinación. La positividad de la prueba para crioaglutininas frías a la cabecera del paciente es equivalente a un título de laboratorio ≥1:64.

La falta de pruebas diagnósticas sensibles, específicas y rápidas ha llevado al desarrollo de diversas pruebas de detección de antígeno (p. ej., amplificación de ácido nucleico) que no implican determinaciones serológicas ni el cultivo de los microorganismos vivos. Debido a que muchas infecciones víricas y bacterianas tienen presentaciones clínicas similares a las de las infecciones por *M. pneumoniae*, el estudio de las muestras en busca de antígenos únicos tiene pocas probabilidades de resultar útil. Se han creado métodos de amplificación múltiple de ácidos nucleicos que exploran una sola muestra de exudado faríngeo o esputo, en busca de los microorganismos que tienen mayor posibilidad de ser patógenos. Los estudios en cuestión pueden permitir el diagnóstico etiológico más exacto en infecciones de vías respiratorias altas y bajas.

℞ NEUMONÍA CAUSADA POR *M. PNEUMONIAE*

La neumonía producida por *M. pneumoniae* suele ser autolimitada y generalmente no pone en peligro la vida del paciente. El tratamiento antimicrobiano eficaz reduce la duración de la enfermedad y, al disminuir la tos, hace que el paciente sea menos contagioso. Aunque el tratamiento antimicrobiano alivia las manifestaciones clínicas, por lo común el microorganismo no se erradica. Los cultivos positivos para *M. pneumoniae* pueden persistir durante meses a pesar del tratamiento antimicrobiano eficaz. Si es que existen, se desconocen los efectos beneficiosos de este tipo de tratamiento sobre las manifestaciones extrapulmonares de la infección por *M. pneumoniae*.

Debido a que la mayor parte de las infecciones por micoplasmas no se diagnostican de manera específica, el tratamiento se dirige hacia uno de los dos síndromes siguientes: una infección del sistema respiratorio superior, o una neumonía extrahospitalaria. Las infecciones respiratorias superiores producidas por virus o por *M. pneumoniae* no requieren tratamiento antimicrobiano. La neumonía extrahospitalaria (cap. 251) puede deberse a bacterias como *Streptococcus pneumoniae* o *Haemophilus influenzae*, o bien puede estar causada por microorganismos "atípicos" como *Chlamydophila pneumoniae*, *Legionella pneumophila* y *M. pneumoniae*. En los **cuadros 168-2 y 168-3** se incluyen los regímenes terapéuticos recomendados. El tratamiento de la neumonía corroborada causada por *M. pneumoniae* por lo regular se continúa durante 14 a 21 días.

MICOPLASMAS GENITALES. (Véase también el cap. 124.)

Epidemiología. *M. hominis*, *U. urealyticum* y *U. parvum* son los micoplasmas genitales de mayor prevalencia. Los lactantes pueden sufrir colonización con uno o ambos microorganismos durante el alumbramiento a través de un canal de parto contaminado. La colonización neonatal no suele persistir. Aproximadamente sólo 10% de las niñas prepúberes, e incluso un porcentaje menor de niños de la misma edad, presenta colonización por ureaplasma. Después de la pubertad, la colonización se debe principalmente a la actividad sexual. En los adultos, los grupos sociales de bajo nivel presentan mayores tasas de colonización. Los ureaplasmas se pueden cultivar de la vagina de aproximadamente 80% de las mujeres atendidas en clínicas públicas y de cerca de 50% de las atendidas por ginecólogos privados; respecto a *M. hominis* vaginal, estas cifras se acercan a 50 y 20%, respectivamente. Los varones presentan tasas de colonización genital ligeramente menores que las mujeres. En resumen, *U. urealyticum*, *U. parvum* y *M. hominis* se detectan a menudo en muestras de origen genital procedentes de adultos sanos y con experiencia sexual. La evaluación de la eventual participación de estos microorganismos en la enfermedad del ser humano debe tener en cuenta su alta prevalencia en las personas sanas.

Mycoplasma fermentans coloniza los sistemas respiratorio y genital de más de 20% de los adultos. No existen pruebas convincentes de que *M. fermentans* cause enfermedad alguna en el ser humano. *M. genitalium* es un microorganismo de crecimiento exigente que es difícil de cultivar. Los estudios de reacción en cadena de polimerasa (*polymerase chain reaction,* PCR) han identificado al microorganismo con más éxito.

Relación con la enfermedad en el ser humano • ***URETRITIS NO GONOCÓCICA (NGU).*** Aunque *Chlamydia trachomatis* es el microorganismo más claramente relacionado con la causa de la uretritis no gonocócica (*nongonococcal urethritis*, NGU), es indudable que tanto ureaplasmas transmitidas por relaciones sexuales como *M. genitalium* también causan algunos casos. La ubicuidad de los ureaplasmas en los varones que no padecen uretritis y la dificultad para identificar *M. genitalium* impiden una estimación precisa de la proporción de casos de NGU causados por estos micoplasmas.

EPIDIDIMITIS Y PROSTATITIS. Los ureaplasmas pueden ser una causa ocasional de epididimitis. *M. hominis* no ha sido implicado en estas enfermedades. Ninguno de los microorganismos se ha podido asociar de manera convincente a la prostatitis.

ENFERMEDAD INFLAMATORIA PÉLVICA (PID). *M. hominis* y ureaplasmas son componentes importantes de la compleja flora microbiana existente en la vaginosis bacteriana. Debido a que la vaginosis bacteriana se vincula con la enfermedad inflamatoria pélvica (*pelvic inflammatory disease*, PID) es difícil establecer si alguno de estos microorganismos tiene una participación independiente en este proceso. Aunque *M. genitalium* no se vincula con la vaginosis bacteriana, en algunos estudios preliminares se le ha relacionado con la PID en las mujeres sin infectar por *Neisseria gonorrhoeae* ni por *C. trachomatis*.

TRASTORNOS DE LA REPRODUCCIÓN. Los ureaplasmas han sido considerados causa de infertilidad involuntaria tanto en los varones como en las mujeres, aunque no existen pruebas convincentes de esta relación. Estos microorganismos se han relacionado con corioamnionitis y con parto prematuro. Teniendo en cuenta la fuerte relación entre los ureaplasmas y la vaginosis bacteriana, que está muy relacionada con la corioamnionitis y con el aborto tardío, es difícil definir un papel independiente de los ureaplasmas en estos trastornos. En neonatos de muy bajo peso se ha demostrado que los ureaplasmas originan neumonía y disfunción respiratoria a largo plazo. *M. hominis* puede causar fiebre posparto, que se ha vinculado con la presencia (aislamiento) de este microorganismo en la sangre y su diseminación ocasional en las articulaciones da como resultado la aparición de artritis séptica.

CUADRO 168-2 ANTIMICROBIANOS ORALES PARA TRATAR A ENFERMOS AMBULATORIOS, CON NEUMONÍA DE ORIGEN COMUNITARIO

Agente	Dosis y posología
Doxiciclina	100 mg dos veces al día
Eritromicina	500 mg cuatro veces al día
Claritromicina	500 mg dos veces al día
Azitromicina	500 mg/día
Levofloxacina	500 mg/día
Moxifloxacina	400 mg/día
Gemifloxacina	320 mg/día

Nota: el tratamiento de neumonía corroborada por *M. pneumoniae* suele continuarse durante 14 a 21 días.

CUADRO 168-3 ANTIMICROBIANOS PARA TRATAR A PACIENTES HOSPITALIZADOS CON NEUMONÍA DE ORIGEN COMUNITARIO

1. Ceftriaxona intravenosa (1.0 g/día) *o*
   Cefotaxima intravenosa (1.0 g c/8 h) *o*
   Ampicilina-sulbactam por vía intravenosa (1.5-3.0 g c/6 h) *y además*
   Eritromicina intravenosa u oral (500 mg cuatro veces al día) *o*
   Azitromicina intravenosa u oral (500 mg/día) *o*
   Claritromicina oral (500 mg dos veces al día)
2. Levofloxacina intravenosa u oral (500 mg/día)
3. Moxifloxacina intravenosa u oral (400 mg/día)

Nota: el tratamiento de la neumonía corroborada por *M. pneumoniae* suele continuarse durante 14 a 21 días.

INFECCIONES EXTRAGENITALES. Los ureaplasmas pueden causar artritis reactiva de transmisión sexual y enfermedad de Reiter, aunque el microorganismo inicial habitual es *C. trachomatis*. Los pacientes con hipogammaglobulinemia pueden presentar artritis crónica debido a ureaplasmas y a algunas otras especies de micoplasmas. *M. hominis* ha sido identificado en los pacientes con infección de herida esternal postoracotomía y en algunos casos de infección de prótesis valvular cardiaca y de prótesis articular.

Diagnóstico. Existen muy pocas razones para estudiar muestras del sistema genital inferior (vagina, uretra masculina) en busca de micoplasmas. La ubicuidad de estos microorganismos en personas sanas hace que un resultado positivo carezca de valor. Estos microorganismos sólo se deben buscar en muestras procedentes de zonas normalmente estériles, como el líquido articular, en las que existe inflamación y los cultivos son negativos para los microorganismos convencionales.

Mycoplasma hominis se puede replicar en muchos medios habituales de hemocultivo sin modificar el aspecto del medio. Este microorganismo forma colonias puntiformes no hemolíticas en agar sangre; la tinción con Gram de estas colonias no permite su observación. Ureaplasmas y *M. genitalium* no proliferan en los medios microbiológicos habituales.

El diagnóstico microbiológico de la infección genital por micoplasmas requiere la utilización de medios especiales y sólo está al alcance de los laboratorios de referencia y de investigación. Se han desarrollado pruebas de amplificación de ácidos nucleicos como la reacción en cadena de polimerasa.

℞ MICOPLASMAS GENITALES

Los ureaplasmas, *M. genitalium* y *M. hominis* suelen ser sensibles a las tetraciclinas (p. ej., doxiciclina). Los ureaplasmas resistentes a la tetraciclina pueden tratarse con eritromicina, mientras que las cepas de *M. hominis* resistentes a las tetraciclinas responden a la clindamicina. Como ya hemos señalado, casi nunca se realiza el diagnóstico microbiológico específico de infección por micoplasmas. El tratamiento apropiado proporciona la cobertura antimicrobiana para los microorganismos que causan estos síndromes concretos. Así, la NGU se debe tratar con doxiciclina (100 mg por vía oral, dos veces al día, durante siete días) o con azitromicina (1.0 g como dosis única por vía oral), con objeto de cubrir *C. trachomatis, U. urealyticum, U. parvum* y *M. genitalium*. Los regímenes recomendados para el tratamiento de la PID proporcionan actividad antimicrobiana frente a gonococos, clamidias y anaerobios, así como frente a micoplasmas genitales.

LECTURAS ADICIONALES

Alexander ER et al: Pneumonia due to *Mycoplasma pneumoniae*. N Engl J Med 275:131, 1966

Mandell LA et al: Update of practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults. Clin Infect Dis 37:1405, 2003

Morozumi M et al: Simultaneous detection of pathogens in clinical samples from patients with community-acquired pneumonia by real-time PCR with pathogen-specific molecular beacon probes. J Clin Microbiol 44:1440, 2006

Murray HW et al: The protean manifestations of *Mycoplasma pneumoniae* in adults. Am J Med 58:229, 1975

Taylor SN: *Mycoplasma genitalium*. Curr Infect Dis Rep 7:453, 2005

Waites KB et al: Mycoplasmas and ureaplasmas as neonatal pathogens. Clin Microbiol Rev 18:757, 2005

169 Infecciones por *Chlamydia*

Walter E. Stamm

Las infecciones por clamidias en humanos son causadas por tres especies: *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydophila psittaci* y *Chlamydophila pneumoniae*. *C. psittaci* está muy difundido en la naturaleza y produce infecciones genitales, conjuntivales, intestinales o respiratorias en muchas especies de mamíferos y aves. Las infecciones genitales por *C. psittaci* están bien caracterizadas en varias especies y ocasionan abortos y esterilidad. Aunque no se conocen cepas de *C. psittaci* de mamíferos que infecten al ser humano, las cepas aviarias lo hacen en ocasiones, causando neumonía y una enfermedad sistémica denominada *psitacosis*. *C. pneumoniae* es una especie de clamidia exigente que, al parecer, es causa común de infección de vías respiratorias altas y de neumonía, principalmente en niños y adultos jóvenes, y que también produce infecciones respiratorias recidivantes en los adultos de mayor edad. En diversos estudios también se ha relacionado la infección por *C. pneumoniae* con la enfermedad cardiovascular arterioesclerótica y quizá, con el asma. No se conoce ningún animal reservorio de *C. pneumoniae* y parece ser un patógeno exclusivo del ser humano que se propaga por vía respiratoria a través del contacto personal cercano. *C. trachomatis* es un patógeno exclusivo del ser humano, que se identificó en el decenio de 1940 como microorganismo causal del tracoma. Desde entonces se le conoce como un importante microorganismo infeccioso de transmisión sexual y perinatal.

Las clamidias son parásitos intracelulares estrictos que se clasifican como bacterias pertenecientes a un orden propio (Chlamydiales) **(fig. 169-1)**. Poseen DNA y RNA, tienen pared celular y ribosomas similares a los de las bacterias gramnegativas y se inhibe su proliferación por antibióticos como la tetraciclina. Un carácter singular de todas las clamidias es su complicado ciclo reproductor **(fig. 169-2)**. En él participan dos formas del microorganismo: el cuerpo elemental extracelular (*elementary body*, EB) y el cuerpo reticulado (*reticulate body*, RB) intracelular. El primero está adaptado a la vida extracelular y es la forma infecciosa que se transmite de persona a persona. Los cuerpos elementales se fijan a las células blanco susceptibles (por lo general, las células epiteliales cilíndricas o de transición) y penetran en la célula en el interior de un fagosoma. En ocho horas, los cuerpos elementales se reorganizan formando cuerpos reticulados, que están adaptados a la vida y multiplicación intracelulares. Estas formas sufren una fisión binaria, produciendo finalmente múltiples réplicas dentro del "cuerpo de inclusión" unido a la membrana, que ocupa gran parte de la célula hospedadora infectada. Las inclusiones de clamidias resisten a la fusión lisosómica hasta muy avanzado el ciclo de desarrollo. Después de 24 horas, los cuerpos reticulados se condensan y forman cuerpos elementales, que aún se mantienen dentro de la inclusión. Luego, la inclusión

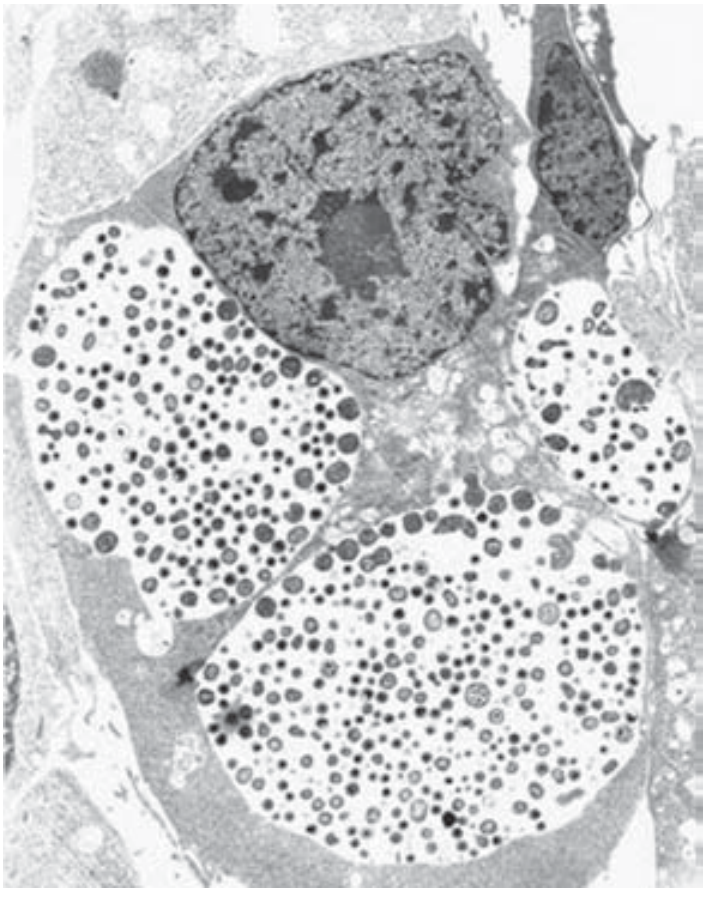

FIGURA 169-1. Inclusiones intracelulares por *Chlamydia*, llenas de pequeños corpúsculos elementales densos y cuerpos reticulares de mayor tamaño.

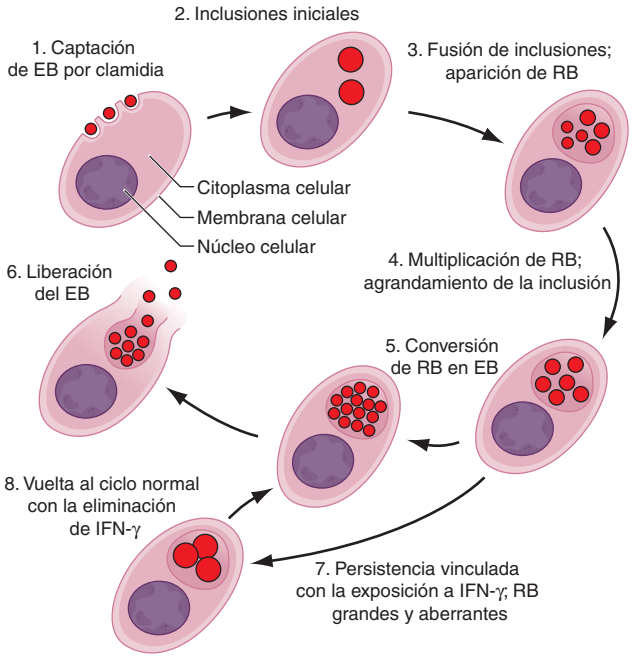

FIGURA 169-2. Ciclo vital de clamidias. EB, cuerpos elementales; RB, cuerpos reticulados; IFN-γ, interferón gamma.

se rompe, liberándose los cuerpos elementales que infectan las células adyacentes o se transmiten a otras personas. En algunas situaciones (como la exposición al interferón gamma [IFN-γ] o antibióticos) se inducen alteraciones en el ciclo de vida en que persisten los grandes RB metabólicamente inactivos, pero no muestran réplica. Al eliminar el interferón o los antibióticos se restaura el ciclo vital normal.

Según estudios recientes con anticuerpos monoclonales frente a la proteína principal de la membrana externa, así como al análisis de su secuencia de nucleótidos, se han definido por lo menos 20 serotipos de *C. trachomatis*. Según la clasificación de Wang y Grayston, las cepas asociadas con tracoma han sido por lo general los serotipos A, B, Ba y C, mientras que los serotipos que van del D al K están relacionados en gran parte con las infecciones perinatales y las transmitidas sexualmente. Los serotipos L_1, L_2 y L_3 producen el linfogranuloma venéreo (LGV) y la proctocolitis hemorrágica. Las cepas del LGV muestran un comportamiento biológico singular ya que son más invasoras que los otros serotipos, producen afección del tejido linfático, crecen fácilmente en sistemas de cultivo celular y en los macrófagos y causan la muerte si se inoculan en el cerebro a ratones y monos. Las cepas de *C. trachomatis* que no pertenecen al LGV producen, típicamente, infecciones superficiales que afectan al epitelio cilíndrico del ojo, los genitales y las vías respiratorias.

Se ha señalado que *C. trachomatis* puede ser causa poco frecuente de endocarditis subaguda, peritonitis, pleuritis y posiblemente periapendicitis y que puede producir ocasionalmente infecciones respiratorias en los niños mayores y los adultos. Algunos pacientes inmunodeprimidos con neumonía han tenido, en algunos casos, pruebas serológicas o microbiológicas de infección por *C. trachomatis*, aunque son necesarios más datos para definir la participación patogénica de este microorganismo en estos pacientes.

INFECCIONES POR *C. TRACHOMATIS*

INFECCIONES GENITALES

Las infecciones genitales producidas por *C. trachomatis* son las infecciones de transmisión sexual (*sexually transmitted infections*, STI) bacterianas más frecuentes en Estados Unidos (cap. 124). Se calcula que cada año ocurren cuatro millones de casos. En los adultos, el espectro clínico de las infecciones por *C. trachomatis* transmitidas sexualmente es paralelo al espectro de las infecciones gonocócicas. Las infecciones gonocócicas y por clamidias conllevan uretritis, proctitis y conjuntivitis en ambos sexos; de epididimitis en los varones; y de cervicitis mucopurulenta (*mucopurulent cervicitis*, MPC), salpingitis aguda, bartholinitis y síndrome de Fitz-Hugh-Curtis (perihepatitis) en las mujeres. Además, ambos tipos de infecciones se pueden asociar con artritis séptica. Sin embargo, en general las infecciones por clamidias producen menos síntomas y signos que las infecciones gonocócicas de los mismos lugares: de hecho, las primeras suelen ser totalmente asintomáticas. Un número creciente de datos sugiere que muchas infecciones genitales por clamidias, en particular en las mujeres, persisten durante meses sin producir síntomas. En las mujeres con infección gonocócica cervical y en los varones heterosexuales con uretritis gonocócica se observa a menudo infección simultánea por *C. trachomatis*.

Epidemiología. Las infecciones originadas por *C. trachomatis* son de declaración forzosa en Estados Unidos desde 1985 y los datos nacionales de incidencia muestran una elevación constante del número de infecciones declaradas, lo que probablemente refleja mayor realización de pruebas diagnósticas y declaración de la enfermedad. Hasta el momento, la mayor parte de las pruebas diagnósticas se realizan en mujeres y, por tanto, la incidencia observada es varias veces mayor en ellas que en los varones; muy posiblemente, esta diferencia refleja un sesgo de control epidemiológico.

El lapso en que las infecciones genitales por *C. trachomatis* alcanzan su frecuencia máxima, al igual que la de otras STI, es de los 16 a los 25 años de edad. La frecuencia de uretritis por clamidias en varones jóvenes es de 3 a 5%, como mínimo, para las personas atendidas en consultorios de medicina general o en enfermerías de escuelas urbanas de educación superior (preparatorias) y es mayor de 10% en el caso de soldados asintomáticos a quienes se practica la exploración física sistemática; 10 a 20% de los varones heterosexuales atendidos en clínicas para enfermedades de transmisión sexual (*sexually transmitted disease*, STD) pueden tener *C. trachomatis*. En las zonas donde se han puesto en práctica programas de erradicación de clamidias puede haber disminución extraordinaria de la prevalencia global. En resumen, la frecuencia en varones varía ampliamente con base en el grupo poblacional estudiado y con el sitio geográfico. Con las nuevas pruebas de amplificación de ácido nucleico más sensibles (*nucleic acid amplification tests*, NAAT), como la reacción en cadena de polimerasa (*polymerase chain reaction*, PCR) y la amplificación mediada por transcripción (*transcription-mediated amplification*, TMA), la prevalencia en muchas poblaciones ha sido de 10 a 30% mayor que la cuantificada con métodos antiguos menos sensibles.

La frecuencia de la infección del cuello uterino en las mujeres es cercana a 5% en las estudiantes universitarias asintomáticas o en pacientes con atención prenatal en Estados Unidos; más de 10% de las mujeres atendidas en clínicas de planificación familiar y más de 20% de las estudiadas en clínicas de STD. Como sucede en los varones, la frecuencia varía considerablemente según la ubicación geográfica; las mayores cifras se encuentran en el sudeste de Estados Unidos. No obstante, recientemente se han demostrado prevalencias importantes (alrededor de 8%) de infección asintomática por clamidias en mujeres militares jóvenes en todo Estados Unidos. En este país, la prevalencia de *C. trachomatis* en el cuello uterino de embarazadas es cinco a 10 veces mayor que la de *Neisseria gonorrhoeae*. La prevalencia de infección genital por cualquiera de estos microorganismos es máxima en las personas solteras, que no son de raza blanca (p. ej., negras o hispanas) y de 18 a 24 años de edad. En estos mismos grupos de riesgo son frecuentes las infecciones recurrentes por clamidias, adquiridas a través de compañeros sexuales sin tratar. El uso de anticonceptivos orales y la ectopia cervical también confieren un mayor riesgo de infección por clamidias. Al parecer, el número de infecciones asintomáticas es mayor para *C. trachomatis* que para *N. gonorrhoeae* y las infecciones sintomáticas por la primera son clínicamente menos graves. No obstante, las infecciones leves o asintomáticas por clamidias de las trompas de Falopio pueden causar lesión tubárica progresiva y esterilidad. Es más, como el número de infecciones por *C. trachomatis* supera al de infecciones por *N. gonorrhoeae* en los países industrializados, la morbilidad total debida a las infecciones genitales por *C. trachomatis* en estos países iguala o excede a la causada por *N. gonorrhoeae*. La prevalencia de *C. trachomatis* es mayor que la de *N. gonorrhoeae* en los países industrializados debido, en parte, a que ciertas medidas como el tratamiento de las parejas sexuales y los cultivos sistemáticos para la identificación de casos en personas asintomáticas se han aplicado mucho más eficazmente para el control de la gonorrea que de la infección por *C. trachomatis*.

Patogenia. *C. trachomatis* infecta preferentemente el epitelio cilíndrico del globo ocular y de los aparatos respiratorio y genital. La infección induce una respuesta inmunitaria, pero a menudo persiste meses o años en ausencia de tratamiento antimicrobiano. Las infecciones repetidas o persistentes con frecuencia dan lugar a secuelas importantes. No se conoce el mecanismo preciso a través del cual las infecciones repetidas dan lugar a una reacción inflamatoria con cicatrización tubárica y lesión de la parte superior del sistema genital femenino. En la respuesta inmunitaria patológica puede estar implicada la proteína antigénica de choque térmico de 60 kDa de la clamidia, que también puede inducir la aparición de anticuerpos que presentan reacción cruzada con

las proteínas de choque térmico del ser humano. Se ha definido la secuencia de algunos genomas completos de clamidias y los estudios genéticos permitirán pronto tener conocimientos más amplios sobre los mecanismos patógenos de *C. trachomatis.*

Manifestaciones clínicas • ***URETRITIS NO GONOCÓCICA Y POSGONOCÓCICA.*** La uretritis no gonocócica (*nongonococcal urethritis*, NGU) es un diagnóstico de exclusión que se aplica a los varones con síntomas, con signos o con ambas manifestaciones de uretritis, pero sin gonorrea. La uretritis posgonocócica (*postgonococcal urethritis*, PGU) es la uretritis no gonocócica que aparece en los varones dos a tres semanas después del tratamiento de la uretritis gonocócica con dosis únicas de amoxicilina o cefalosporinas que carecen de actividad suficiente contra las clamidias. Dado que el tratamiento actual de la gonorrea incluye también tetraciclina, doxiciclina o azitromicina para combatir la infección concomitante por clamidias, se ha reducido la incidencia de PGU y la participación causal de las clamidias en este síndrome. *C. trachomatis* causa entre 20 y 40% de los casos de NGU en los varones heterosexuales, pero se aísla menos frecuentemente en los varones homosexuales con este síndrome. La causa de los restantes casos es incierta, aunque hay bastantes pruebas sugestivas de que *Ureaplasma urealyticum* y *Mycoplasma genitalium* origina muchos casos de NGU, mientras que *Trichomonas vaginalis* y el virus del herpes simple (*herpes simplex virus*, HSV) causan algunos casos.

La uretritis no gonocócica se diagnostica al demostrar un exudado uretral con leucocitos y excluir la gonorrea por medio de tinción con Gram o cultivo. La uretritis por *C. trachomatis* suele ser menos intensa que la uretritis gonocócica, aunque en un enfermo concreto estas dos formas de uretritis no se pueden distinguir en forma fidedigna por la clínica. Los síntomas consisten en secreción uretral (a menudo blanquecina y mucoide más que francamente purulenta), disuria y prurito uretral. La exploración física puede mostrar eritema del meato, sensibilidad local excesiva y un exudado uretral que por lo general sólo aparece al presionar la uretra.

Al menos 33% de los varones con infección uretral por *C. trachomatis* no tiene signos o síntomas demostrables de uretritis. La aplicación de técnicas de amplificación de ácidos nucleicos en muestras de orina de la primera micción del día, con objeto de diagnosticar la infección por clamidia en el ser humano, ha facilitado la realización de pruebas de detección de la infección asintomática en estos pacientes. Debido a ello, las uretritis asintomáticas por clamidias se han comprobado en 5 a 10% de los varones adolescentes con vida sexual activa estudiados en clínicas escolares o centros de salud. Estos pacientes suelen tener piuria en el primer vaso (≥15 leucocitos o más por campo microscópico de 400 aumentos en el sedimento de la primera micción), una prueba positiva de esterasa leucocítica o un gran número de leucocitos en un frotis teñido con colorante de Gram preparado a partir de un raspado urogenital realizado con un hisopo introducido 1 a 2 cm en la uretra anterior. Para el recuento de leucocitos, el frotis se examina primero a pequeño aumento para encontrar las zonas de la preparación con más abundancia de leucocitos. Esas zonas se examinan entonces con el objetivo de inmersión (× 1 000). Un promedio de cuatro o más leucocitos en tres de cinco campos como mínimo, bajo inmersión en aceite (es decir, × 1 000), es signo de uretritis y tiene correlación con el aislamiento de *C. trachomatis.* Para separar una uretritis verdadera de los síntomas funcionales de algunos pacientes o para establecer un diagnóstico de sospecha de infección por *C. trachomatis* en varones asintomáticos con "riesgo alto" (p. ej., los que acuden a las clínicas de STD, compañeros sexuales de mujeres con salpingitis no gonocócica o cervicitis mucopurulenta, padres de niños con conjuntivitis de inclusión), es útil el estudio de una muestra endouretral en busca de leucocitosis si no se cuenta con pruebas diagnósticas específicas para clamidias. Como alternativa, se pueden realizar pruebas no invasoras para la detección selectiva de la uretritis, investigando la presencia de piuria en la orina de la primera micción, bien por microscopia o bien por medio de la prueba de la esterasa leucocítica. Asimismo, se puede efectuar un análisis directo de las clamidias o gonococos en la orina con los métodos de amplificación del DNA que se exponen más adelante en este capítulo.

EPIDIDIMITIS. *C. trachomatis* es la principal causa de epididimitis en los varones heterosexuales activos sexualmente menores de 35 años y representan más o menos 70% de los casos. *N. gonorrhoeae* produce la mayor parte de los casos restantes y algunos varones sufren infecciones concomitantes por ambos patógenos que se suelen acompañar de la uretritis asintomática, como se definió antes. En los varones homosexuales, las infecciones coliformes de transmisión sexual adquiridas por medio de coito anorrectal pueden producir epididimitis. En los mayores de 35 años, los microorganismos causales más frecuentes de epididimitis son las bacterias coliformes y *Pseudomonas aeruginosa*, por lo general relacionados con una exploración instrumental o cirugía urológica previas. Los varones con epididimitis suelen acudir característicamente con dolor escrotal unilateral, fiebre y dolor con la palpación en el epidídimo o inflamación en el momento de la exploración. La enfermedad puede ser tan leve que permita el tratamiento ambulatorio o tan grave que requiera hospitalización con tratamiento por vía parenteral. Hay que excluir inmediatamente la torsión testicular por gammagrafía isotópica, estudio de flujo con sistema Doppler o exploración quirúrgica en los adolescentes o los adultos jóvenes que presentan dolor testicular unilateral agudo sin uretritis. El tumor testicular o la infección crónica (p. ej., tuberculosa) se debe excluir en los pacientes con dolor y edema intraescrotal unilateral que no mejoran con el tratamiento antimicrobiano apropiado.

SÍNDROME DE REITER. El síndrome de Reiter consiste en conjuntivitis, uretritis (o cervicitis en mujeres), artritis y lesiones mucocutáneas características (cap. 318). *C. trachomatis* se ha recuperado de la uretra hasta en 70% de los varones con síndrome de Reiter sin diarrea y sin tratamiento y uretritis. En los varones en los que se sospeche este diagnóstico pero que no exista una uretritis evidente es importante excluir una uretritis subclínica.

La patogenia del síndrome de Reiter todavía no se conoce con precisión. Aun así, ya que más de 80% de los enfermos afectados tienen un fenotipo del antígeno leucocítico humano (*human leukocyte antigen*, HLA)-B27 y que otras infecciones de las mucosas (p. ej., por *Salmonella, Shigella* o *Campylobacter*) se asocian con un síndrome idéntico, se piensa que la infección por clamidias inicia una respuesta inmunitaria aberrante e hiperactiva que produce inflamación de los órganos dañados en las personas con predisposición genética. Esta hipótesis se apoya en una respuesta inmunitaria humoral y celular excesiva contra los antígenos de las clamidias en el síndrome de Reiter. La supuesta demostración de los cuerpos elementales y del DNA de las clamidias en el líquido articular y el tejido sinovial de los enfermos con el síndrome de Reiter sugiere que las clamidias se extienden, en realidad, desde los genitales a las articulaciones de estos pacientes, quizás en los macrófagos.

PROCTITIS. *C. trachomatis* de cualesquiera de los inmunotipos genitales D al K o de los inmunotipos LGV provocan proctitis en los varones homosexuales receptores del coito anorrectal. La generalidad de los casos se debe a los inmunotipos D a K en Estados Unidos y se presenta como una infección asintomática o una proctitis leve, no muy diferente de una proctitis gonocócica. Estas infecciones se presentan también en las mujeres heterosexuales. Clínicamente, estos enfermos presentan dolor rectal ligero, secreción de moco, tenesmo y en ocasiones, hemorragia. Casi siempre hay neutrófilos en las muestras rectales teñidas con Gram. En estos casos de proctitis por clamidias que no son LGV, la anoscopia descubre placas friables pequeñas en la mucosa y secreción mucopurulenta; el proceso se restringe al recto distal. Las cepas LGV producen una proctitis o proctocolitis ulcerosa más grave, que se confunde clínicamente con la proctitis por virus del herpes simple (dolor rectal grave, hemorragia, secreción y tenesmo) y que histológicamente es similar a la enfermedad de Crohn porque se puede observar formación de células gigantes y granulomas (cap. 289). En Estados Unidos, estos casos ocurren casi exclusivamente en varones homosexuales, muchos de los cuales son positivos para el virus de la inmunodeficiencia humana.

CERVICITIS MUCOPURULENTA. Aunque muchas mujeres con infección del cuello uterino por *C. trachomatis* no presentan síntomas ni signos, una cuidadosa exploración con espéculo descubre signos de cervicitis mucopurulenta (MPC) en 30 a 50% de los casos. Como se discute más extensamente en el capítulo 124, la MPC conlleva una secreción mucopurulenta amarilla procedente del epitelio cilíndrico endocervical y ≥20 neutrófilos por campo microscópico de 1 000 aumentos situados dentro de los filamentos del moco cervical en una preparación extendida finamente y teñida con Gram del exudado endocervical. Otros datos característicos son el edema de la zona de ectopia cervical y una tendencia de la mucosa a sangrar por lesiones mínimas, como el producido al tomar muestras con hisopo. Los frotis de Papanicolaou muestran aumento de neutrófilos, así como un patrón característico de células mononucleares inflamatorias integrado por células plasmáticas, linfocitos transformados e histiocitos. La biopsia cervical muestra preferentemente un infiltrado mononuclear del estroma subepitelial, a menudo con características de cervicitis folicular.

ENFERMEDAD INFLAMATORIA PÉLVICA (PID). (Véase también el cap. 124.) En Estados Unidos se ha identificado *C. trachomatis* en las trompas de Falopio o el endometrio de hasta 50% de mujeres con enfermedad inflamatoria pélvica (*pelvic inflammatory disease,* PID) y se ha reconocido su papel como

microorganismo causal importante en este síndrome. La PID se produce por propagación intraluminal ascendente de *C. trachomatis* desde la porción inferior del aparato genital. La MPC va seguida de endometritis, endosalpingitis y, finalmente, peritonitis pélvica. En las mujeres con salpingitis confirmada laparoscópicamente suele haber signos de MPC. De igual modo, la endometritis (demostrada en la biopsia endometrial por medio de la observación de infiltración del epitelio endometrial por células plasmáticas) coexiste en la mayoría de las mujeres con una salpingitis por clamidias (o gonocócica) confirmada por laparoscopia. También hay casos de endometritis por clamidias en ausencia de signos clínicos de salpingitis: 40 a 50%, aproximadamente, de las mujeres con MPC presentan endometritis con células plasmáticas. Se ha establecido una correlación entre los signos histológicos de endometritis y un "síndrome de endometritis" consistente en hemorragia vaginal, dolor hipogástrico y dolor excesivo a la palpación del útero, en ausencia de molestias anexiales. La salpingitis por clamidias produce síntomas más leves que la salpingitis gonocócica y se asocia a molestias anexiales menos intensas. La presencia de molestias uterinas o anexiales ligeras en las mujeres activas sexualmente con cervicitis sugiere una enfermedad inflamatoria pélvica.

La esterilidad vinculada a la cicatrización de las trompas está muy relacionada con una infección anterior por *C. trachomatis*, según los estudios serológicos. Como muchas mujeres estériles con obstrucción tubaria y con anticuerpos contra clamidia no tienen ningún antecedente de PID previa, se piensa que la infección tubárica subclínica ("salpingitis asintomática") basta para producir la cicatrización. Los estudios efectuados en animales de experimentación y en mujeres con salpingitis y cicatrización tubaria sugieren la presencia sostenida y la replicación lenta de las clamidias en el tejido tubárico. No se conoce bien la patogenia de la cicatrización tubaria inducida por las clamidias, pero la esterilidad tubárica, el embarazo ectópico y el síndrome de Fitz-Hugh-Curtis (véase más adelante en el presente capítulo) se han relacionado con los anticuerpos dirigidos contra la proteína de choque térmico de 60 kDa de la clamidia. Así pues, este antígeno puede iniciar un proceso inmunitario que al final daña la trompa de Falopio. La predisposición genética del hospedador, definida por el tipo HLA, puede desempeñar también un papel importante.

La perihepatitis o síndrome de Fitz-Hugh-Curtis se describió originalmente como una complicación de la PID gonocócica. Este síndrome se debe sospechar en cualquier mujer joven y sexualmente activa que presente un proceso similar a la colecistitis (fiebre y dolor en hipocondrio derecho de comienzo agudo o subagudo). Los síntomas y signos de la salpingitis pueden ser mínimos. En 75% de las mujeres con el síndrome se obtienen datos de cultivo o serológicos de infección por *C. trachomatis*.

SÍNDROME URETRAL EN LAS MUJERES. En ausencia de infección por uropatógenos como los coliformes o *Staphylococcus saprophyticus, C. trachomatis* es el patógeno aislado con mayor frecuencia en las mujeres con disuria, polaquiuria y piuria (cap. 282). *Chlamydia* también se puede aislar en la uretra de mujeres sin síntomas de uretritis y hasta 25% de las pacientes de las clínicas de STD con infección urogenital por clamidias muestran únicamente cultivos uretrales positivos para *C. trachomatis*.

INFECCIÓN POR* C. TRACHOMATIS *EN EL EMBARAZO Y EL PERIODO NEONATAL. Los estudios en Estados Unidos han demostrado que 5 a 25% de las embarazadas tienen infecciones del cuello uterino por *C. trachomatis*. En estos estudios, entre 50 y 66% de los niños expuestos durante el alumbramiento adquirieron la infección por *C. trachomatis*. Cerca de 50% de estos niños (25% de los expuestos) presentaron manifestaciones clínicas de conjuntivitis de inclusión. Con la infección ocular se pudo aislar frecuente y persistentemente *C. trachomatis* en la nasofaringe, el recto y la vagina, en ocasiones durante más de un año en casos no tratados. La neumonía aparece en casi 10% de los niños infectados por vía perinatal y la otitis media también se debe en algunos casos a la infección perinatal por clamidias.

La conjuntivitis neonatal por clamidias tiene un inicio agudo entre cinco a 14 días después del nacimiento y a menudo produce una secreción mucopurulenta abundante. Sin embargo, es imposible diferenciar clínicamente la conjuntivitis por clamidias de otras formas de conjuntivitis neonatal (como las originadas por *N. gonorrhoeae*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* o HSV) con los datos clínicos. Por ello, es necesario el diagnóstico de laboratorio. Las inclusiones dentro de las células epiteliales se demuestran en frotis conjuntivales teñidos con Giemsa, pero esta técnica es menos sensible que los cultivos, las pruebas de identificación de antígeno o las pruebas de hibridación de ácidos nucleicos para clamidias. En la conjuntivitis por *Haemophilus*, los frotis teñidos con Gram pueden mostrar gonococos o, a veces, pequeños cocobacilos gramnegativos, así que los frotis se deben acompañar de cultivos para estos microorganismos.

C. trachomatis produce un síndrome neumónico característico en los lactantes. Estudios epidemiológicos recientes han asociado la infección pulmonar por clamidias en la primera infancia con un aumento de la enfermedad pulmonar subaguda (bronquitis, asma, sibilancias) en la segunda infancia.

Linfogranuloma venéreo • ***DEFINICIÓN.*** El linfogranuloma venéreo (LGV) es una infección de transmisión sexual causada por cepas de *C. trachomatis* de las variedades serológicas L_1, L_2 y L_3. En Estados Unidos, casi todos los casos son producidos por microorganismos de la variedad L_2. De manera clásica, el LGV agudo se caracteriza por una lesión genital primaria transitoria, seguida de linfadenopatía regional supurada y multilocular. Sin embargo, las personas que están expuestas por la práctica de coito rectal pasivo pueden presentar proctitis hemorrágica con linfadenitis regional. El LGV agudo se acompaña casi siempre de síntomas generales, como fiebre y leucocitosis y raras veces de complicaciones sistémicas como meningoencefalitis. Sin tratamiento, pueden surgir complicaciones tardías después de varios años e incluyen elefantiasis en genitales por afección del sistema linfático; estenosis y fístulas en el pene, la uretra y el recto.

EPIDEMIOLOGÍA. El LGV suele transmitirse sexualmente, pero en ocasiones se ha comprobado el contagio por contacto personal no sexual, por vectores pasivos o en accidentes de laboratorio. Las tareas de laboratorio que suponen la formación de aerosoles con este microorganismo (p. ej., sonicación, homogeneización) se deben efectuar en condiciones adecuadas de contención biológica.

La incidencia máxima de LGV corresponde a la edad de mayor actividad sexual, en el segundo y tercer decenios de la vida. La incidencia del LGV en el mundo está descendiendo, pero la enfermedad todavía es endémica y representa una importante causa de morbilidad en Asia, África, Sudamérica y en diversas zonas del Caribe. En las Bahamas se ha descrito un brote aparente de LGV en relación con un aumento coincidente de la infección heterosexual por el virus de inmunodeficiencia humana. Sin embargo, la incidencia notificada de LGV en Estados Unidos ha sido de sólo 0.1 casos por 100 000 personas, desde hace más de un decenio. En fecha reciente se han descrito grupos de casos de LGV en Estados Unidos y la porción occidental de Europa, en varones que han tenido relacionas homosexuales. La sintomatología inicial en estas situaciones puede ser de proctocolitis hemorrágica en quienes tienen positividad de VIH. El empleo más amplio de NAAT para identificar las infecciones en recto puede mejorar la identificación de casos.

Se supone que la frecuencia de la infección que sigue a la exposición es mucho menor que la observada en la gonorrea y la sífilis. Las manifestaciones iniciales se identifican con mayor frecuencia en los varones que en las mujeres, quienes suelen presentar las complicaciones tardías. En Estados Unidos, donde la proporción descrita por sexos es de 3.4 varones por cada mujer, la mayor parte de los casos afectan a los varones homosexuales activos y a las personas que regresan del extranjero (turistas, marineros y militares). Se supone que el principal reservorio de la infección son las personas asintomáticas infectadas, aunque no está demostrado de manera directa.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS. Entre tres días y tres semanas después de la exposición aparece la *lesión genital primaria.* Se trata de una pequeña pápula, úlcera no indurada o vesícula indolora situada en el pene, en los varones y en los labios, la horquilla o la vagina posterior en la mujer. Se da cuenta de esta lesión primaria menos de 33% de los varones con LGV y muy pocas veces las mujeres. En unos días cura sin dejar cicatriz y aunque el paciente llegue a notarla, no suele reconocerla como LGV, salvo de manera retrospectiva. En ocasiones, se han aislado cepas de LGV de *C. trachomatis* en úlceras genitales, así como en la uretra de los varones y en el endocérvix de las mujeres que presentan adenopatía inguinal; esas zonas, en algunos casos, son los lugares primarios de infección.

La *infección primaria anal* o *rectal* se desarrolla en el receptor del coito anorrectal. Es probable que en las mujeres, la infección rectal por cepas del LGV (o no-LGV) de *C. trachomatis* también se origine por medio de diseminación por contigüidad de las secreciones infectadas a lo largo del perineo (como en la infección gonocócica rectal de las mujeres) o quizá por propagación al recto a través de los linfáticos pelvianos.

A partir del lugar de la infección primaria uretral, genital, anal o rectal, el microorganismo se disemina por los linfáticos regionales. La infección peniana, vulvar y anal puede producir linfadenitis inguinal y femoral. La infección rectal produce linfadenitis hipogástrica e iliaca profunda y la infección vaginal superior o cervical produce agrandamiento de los ganglios obturadores e iliacos.

En los varones heterosexuales, la forma clínica de presentación más frecuente es el *síndrome inguinal*, que se caracteriza por adenopatías inguinales

dolorosas que aparecen dos a seis semanas después de la supuesta exposición, siendo raro que inicien unos meses después. En 66% de los casos, la adenopatía es unilateral y es frecuente que en el mismo lado exista agrandamiento palpable de los ganglios iliacos y femorales. Al principio, los ganglios están separados, pero la progresiva periadenitis da lugar a un conglomerado ganglionar que se vuelve fluctuante y supurar. La piel que recubre esta tumefacción se adhiere, inflama y adelgaza hasta que, finalmente, muestra múltiples fístulas de drenaje. Se observa un intenso agrandamiento de las cadenas de los ganglios inguinales por encima y por debajo del ligamento inguinal ("signo del surco"), pero no es específico y sólo aparece en una minoría de casos. Histológicamente, los ganglios infectados muestran, al principio, pequeños abscesos estrellados muy característicos, rodeados de histiocitos. Estos abscesos confluyen para formar grandes focos supurativos necróticos. Suele haber curación espontánea varios meses después, quedando cicatrices o tumoraciones granulomatosas inguinales que persisten toda la vida. Las adenopatías masivas de la pelvis son motivo, en ocasiones, de una laparotomía exploratoria.

Conforme se usan más las NAAT para *C. trachomatis,* mayor es el número de casos de proctitis por LGV que se diagnostican en los varones homosexuales. Estos enfermos presentan dolor anorrectal y secreción rectal mucopurulenta y con sangre. Aunque estos pacientes se quejan de diarrea, se trata en realidad de intentos frecuentes, dolorosos y fallidos de defecar (tenesmo). La sigmoidoscopia muestra una proctitis o proctocolitis ulcerosa, con exudado purulento y mucosa sangrante. Los datos histopatológicos en la mucosa rectal consisten en granulomas con células gigantes con abscesos en las criptas y una inflamación intensa. Estos datos clínicos, sigmoidoscópicos e histopatológicos son muy similares a los de la enfermedad de Crohn rectal.

Los síntomas generales son frecuentes durante la fase de las adenopatías regionales y si existe proctitis, pueden consistir en fiebre, escalofríos, cefalalgia, meningismo, anorexia, mialgias y artralgias, manifestaciones que, al coincidir con adenopatías, se confunden a veces con las de un linfoma maligno. Otras complicaciones generales más raras son artritis con derrame estéril, meningitis aséptica, meningoencefalitis, conjuntivitis, hepatitis y eritema nudoso. Se han aislado clamidias del líquido cefalorraquídeo y en un caso, de la sangre de un enfermo con síntomas generales graves, que son indicios de la existencia de una infección diseminada. Las infecciones adquiridas en el laboratorio, que presuntamente se deben a la inhalación de aerosoles, se han acompañado de linfadenitis mediastínica, neumonitis y derrame pleural.

Las complicaciones de la infección anorrectal no tratada son abscesos, fístula anal y fístulas rectovaginales, rectovesicales e isquiorrectales. La infección bacteriana secundaria probablemente contribuye a estas complicaciones. La estenosis rectal es una complicación tardía de la infección anorrectal y suele estar a 2 a 6 cm del orificio anal, al alcance del dedo en el tacto rectal. La estenosis se puede extender proximalmente varios centímetros, llevando al diagnóstico clínico y radiográfico erróneo de carcinoma.

Un pequeño porcentaje de casos de LGV en los varones presenta lesiones infiltrativas, ulcerosas o fistulosas crónicas y progresivas del pene, la uretra o el escroto. La obstrucción linfática concurrente puede producir elefantiasis. A veces existe estrechez uretral que suele afectar a la uretra posterior, provocando incontinencia o dificultad para la micción.

Método diagnóstico y terapéutico de las infecciones genitales por *C. trachomatis*. Hay cuatro métodos de laboratorio para confirmar la infección por *C. trachomatis:* examen microscópico directo de muestras de raspado hístico para buscar las inclusiones citoplásmicas o los cuerpos elementales típicos; aislamiento del microorganismo en cultivos celulares; demostración de los antígenos de las clamidias por métodos inmunológicos o demostración de genes clamidiales en NAAT; y detección de anticuerpos en el suero o en las secreciones locales.

Salvo en la conjuntivitis, el estudio microscópico directo del raspado celular teñido con Giemsa en busca de la típica inclusión se debe desechar por su escasa sensibilidad y la frecuencia de interpretaciones positivas falsas dadas por observadores inexpertos. De hecho, hasta en la conjuntivitis este estudio ha sido remplazado por la tinción directa con anticuerpos fluorescentes de frotis conjuntivales para identificar los cuerpos elementales de las clamidias (véase más adelante en este capítulo) o NAAT, cuando se dispone de ellas.

Las técnicas de cultivo celular para el aislamiento de *C. trachomatis* están al alcance de la mayor parte de los grandes centros médicos. Aparte de su reducida difusión, otros inconvenientes del cultivo celular son su sensibilidad baja y variable (40 a 80%), la necesidad de condiciones rigurosas de transporte de las muestras, su alto costo y su complejidad técnica. Por eso se han generalizado los métodos de detección de antígenos o hibridación de ácidos nucleicos como alternativas a los cultivos. En el anticuerpo fluorescente directo (*direct immunofluorescent antibody*, DFA) sobre portaobjetos las secreciones genitales u oculares potencialmente infectadas se extienden, se fijan y se tiñen con un anticuerpo monoclonal conjugado con fluoresceína, específico para los antígenos de las clamidias. La observación de cuerpos elementales fluorescentes confirma el diagnóstico. La prueba de inmunoadsorbente ligado a enzimas (*enzyme-linked immunosorbent assay*, ELISA) para la detección de antígenos de clamidias proporcionan otra alternativa al cultivo. En las infecciones genitales, la sensibilidad y la especificidad de esta prueba (comparada con el cultivo) han sido de 60 a 80 y 97 a 99%, respectivamente, en poblaciones de alto riesgo. En fecha reciente se han creado NAAT para el diagnóstico de la clamidiosis y para ello se cuenta con técnicas por PCR, reacción en cadena de ligasa (*ligase chain reaction*, LCR), TMA y otras más. Estos estudios son muy sensibles y con ello es posible contar con métodos específicos para el diagnóstico de clamidias; también son muy caros. Las NAAT, por su enorme sensibilidad analítica, han permitido utilizar muestras nuevas: con estas pruebas se detectan genes de clamidia en muestras de la primera orina expulsada o de material vaginal en frotis, con enorme sensibilidad y especificidad. En la salud pública, el empleo de muestras de orina y material vaginal obtenidas por los pacientes y no el material habitual tomado de uretra y cuello uterino, es muy atractiva para los programas de detección de clamidias, por la facilidad de la reunión y el transporte de las muestras incluso dentro de comunidades. Estos métodos también han facilitado la práctica de estudios poblacionales, sobre infecciones por clamidias.

Las pruebas serológicas tienen valor limitado en el diagnóstico de las infecciones oculogenitales por clamidias. La prueba de fijación del complemento con antígeno termoestable específico del género se ha empleado con cierto éxito en el diagnóstico del LGV, pero no posee sensibilidad para las infecciones que no son LGV de *C. trachomatis.* La prueba de microinmunofluorescencia (micro-IF) con antígenos de *C. trachomatis* es más sensible, pero, en general, sólo se realiza en los laboratorios de investigación. La prueba cuantifica los anticuerpos específicos contra los serotipos en función de la clase de inmunoglobulina (IgM, IgG, IgA e IgA secretoria) tanto en el suero como en las secreciones locales. El diagnóstico serológico por medio de micro-IF puede resultar útil en la neumonía del lactante (se puede demostrar una concentración alta de anticuerpos IgM, una elevación al cuádruplo de los títulos o ambas cosas), en las mujeres con salpingitis por clamidias (en particular en el síndrome de Fitz-Hugh-Curtis) y en el LGV. En todos estos síndromes de carácter más grave, existen concentraciones elevadas de anticuerpos.

En el **cuadro 169-1** se resumen los métodos diagnósticos más indicados en sujetos en quienes se sospecha infección por *C. trachomatis*. En muchas situaciones y para casi todos los fines, la sensibilidad y la especificidad son máximas con las técnicas de amplificación de ácidos nucleicos. En casos que requieren ciertas consideraciones medicolegales (víctimas de abuso sexual o infantil), se usarán siempre cultivos o métodos de amplificación de ácido nucleico. En varones en quienes se sospecha uretritis, la aplicación de NAAT en la primera muestra de orina por la mañana, constituye un método diagnóstico más sensible e incruento que el empleo de aplicadores uretrales (escobillones). Para el diagnóstico de infecciones urogenitales (cervicales o uretrales) en mujeres, la valoración de la primera muestra de orina por métodos de amplificación de ácido nucleico tiene por lo menos la misma sensibilidad que el estudio de material cervicouterino obtenido con aplicador. También se han obtenido buenos resultados (con igual sensibilidad y especificidad) por medio de los aplicadores vaginales conservados por la paciente, en cuyo material se efectúa NAAT. Como las pruebas diagnósticas para clamidias se han extendido cada vez más y tienen ahora mayor sensibilidad y especificidad que en el pasado, conviene fomentar su uso en el diagnóstico específico de pacientes con sospecha de síndromes clamidiásicos (MPC, NGU, PID), así como en sus parejas. Las autoridades sanitarias deben conceder prioridad a la detección sistemática de las mujeres asintomáticas de alto riesgo que, de sufrir infección por clamidias, no recibirían ningún tratamiento, sobre todo cuando concurren circunstancias ambientales (p. ej., atendidas en clínicas de STD o de abortos) o personales de alto riesgo (p. ej., vida sexual activa con 21 años o menos, cambio de pareja sexual en los dos meses anteriores o más de una pareja sexual al mismo tiempo). Este tipo de programas también se debe aplicar para detectar y tratar la uretritis asintomática en los varones adolescentes de alto riesgo. Los programas de detección sistemática de este tipo han reducido la prevalencia de la infección por clamidias y sus complicaciones, como PID, embarazo ectópico y esterilidad.

CUADRO 169-1 ESTUDIOS DIAGNÓSTICOS PARA DETECTAR LA INFECCIÓN PERINATAL Y TRANSMITIDA SEXUALMENTE, POR *CHLAMYDIA TRACHOMATIS*

Infección	Signos/síntomas sugerentes	Diagnóstico presuncional[a]	Método confirmatorio más indicado
Varones			
NGU, PGU	Secreción, disuria	Tinción de Gram con más de cuatro neutrófilos por campo de inmersión; no hay gonococos	NAAT de orina o secreción uretral en busca de *C. trachomatis*
Epididimitis	Ipsolateral, edema intraescrotal, dolor espontáneo y a la palpación; fiebre, NGU	Tinción de Gram con más de cuatro neutrófilos por campo de inmersión; no hay gonococos; piuria en la orina analizada	NAAT de orina o secreción uretral en busca de *C. trachomatis*
Mujeres			
Cervicitis	Secreción mucopurulenta del cuello uterino, hemorragia y edema de la zona de ectopia cervicouterina	Tinción de Gram en material cervical con 20 neutrófilos o más por campo de inmersión, del moco cervical	NAAT de orina, material cervical o vaginal en busca de *C. trachomatis*
Salpingitis	Dolor en la parte baja del abdomen; dolor al mover el cuello uterino, con el movimiento de anexos o tumoraciones en ellos	*C. trachomatis* casi siempre puede estar en la salpingitis	NAAT de orina, material cervical o vaginal en busca de *C. trachomatis*
Uretritis	Disuria y polaquiuria sin hematuria	MPC; piuria estéril; negatividad en los cultivos habituales de orina	NAAT de orina o secreción uretral en busca de *C. trachomatis*
Adultos de ambos sexos			
Proctitis	Dolor, expulsión de secreción, tenesmo y hemorragia rectales; antecedente de coito pasivo anorrectal	Negatividad respecto a gonococos en el cultivo y la tinción de Gram; cuando menos un neutrófilo por campo de inmersión, en la tinción de Gram de material rectal	NAAT de material rectal o cultivo en busca de *C. trachomatis*
Síndrome de Reiter	NGU, artritis, conjuntivitis y lesiones cutáneas típicas	Tinción de Gram con más de cuatro neutrófilos por campo de inmersión; la ausencia de gonococos indica NGU	NAAT de orina o material uretral en busca de *C. trachomatis*
LGV	Adenopatía regional, lesiones primarias, proctitis, síntomas sistémicos	Ninguna	Cultivo de la cepa de LGV, obtenida de ganglios o recto y a veces de la uretra o el cuello uterino; se practica NAAT en estos sitios en busca de *C. trachomatis;* título de LGV en CF ≥1:64; título de micro-IF ≥1:512
Neonatos			
Conjuntivitis	Secreción purulenta en conjuntiva 6-18 días después del nacimiento	Negatividad del cultivo y de la tinción de Gram en cuanto a gonococos, especies de *Haemophilus*, neumococos y estafilococos	NAAT de material conjuntival en busca de *C. trachomatis;* tinción en busca de FA en material de un por raspado de conjuntiva
Neumonía del lactante	Tos en "stacatto", lactante afebril, con estertores difusos, hiperinflación en ambos pulmones e infiltrados intersticiales	Ninguna	Cultivo o NAAT de esputo, material de faringe, ojos o recto en busca de clamidias; anticuerpos por micro-IF contra *C. trachomatis;* incremento de cuatro tantos en el título de anticuerpos IgG o IgM

[a] Se suele hacer un diagnóstico presuncional de clamidiosis en los síndromes mencionados cuando no se identifican gonococos. La presencia (positividad) de *Neisseria gonorrhoeae* no descarta la participación de *C. trachomatis* que suele aparecer en sujetos con gonorrea.

Nota: CF, fijación de complemento (*complement-fixing*); FA, anticuerpos fluorescentes (*fluorescent antibody*); LGV, linfogranuloma venéreo; micro-IF, microinmunofluorescencia; MPC, cervicitis mucopurulenta; NAAT, prueba de amplificación de ácido nucleico; NGU, uretritis no gonocócica; PGU, uretritis posgonocócica.

Rx INFECCIONES PERINATALES Y DE GENITALES POR *C. TRACHOMATIS*

Antes de que se introdujera en el mercado la azitromicina, era imposible erradicar las clamidiosis con regímenes de una sola dosis o ciclos breves de antimicrobianos y muchas infecciones genitales no complicadas en adultos se trataban con un ciclo de doxiciclina o tetraciclina durante siete días. En el caso de clamidiosis complicadas (p. ej., PID, epididimitis) se recomienda un ciclo de dos semanas y otro de por lo menos tres semanas de doxiciclina (100 mg por vía oral dos veces al día) o eritromicina base (500 mg por vía oral cuatro veces al día) contra LGV. La ineficacia terapéutica de la tetraciclina en las infecciones del aparato genital suele traducir deficiencia en la observancia terapéutica o una reinfección y no la participación de una cepa farmacorresistente. Hasta la fecha no se ha observado en las infecciones por *C. trachomatis* resistencia medicamentosa de alcance clínico.

El tratamiento de la uretritis por *C. trachomatis* es más eficaz que el de otras formas de NGU. *C. trachomatis* queda erradicada de la uretra en casi todos los casos tratándola con clorhidrato de tetraciclina (500 mg, cuatro veces al día durante siete días) o doxiciclina (100 mg por vía oral cada 12 h durante siete días).

Se ha demostrado la erradicación de *C. trachomatis* del cuello uterino con tetraciclina y doxiciclina con dosis y tratamientos de duración similares a los especificados antes para la uretritis. El fármaco más indicado en embarazadas con infección por *C. trachomatis* es la azitromicina en una sola dosis de 1 g por vía oral. Sin embargo también se pueden administrar 500 mg de amoxicilina tres veces al día durante siete días. El clorhidrato de tetraciclina (500 mg, cuatro veces al día) o la doxiciclina (100 mg, dos veces al día) durante 14 días, consiguen la curación clínica y bacteriológica de la epididimitis y la PID que acompañan a la infección por *C. trachomatis,* aunque en este caso, la tetraciclina se utiliza siempre con un fármaco que sea muy eficaz contra la gonorrea.

La azitromicina posee mucha eficacia frente a *C. trachomatis,* una biodisponibilidad prolongada y se concentra en el interior de la célula; este fármaco ha introducido por vez primera la posibilidad de tratamiento con dosis única en la infección por clamidias. En los estudios comparativos, la administración de una dosis única de 1 g de azitromicina ha resultado tan eficaz como la de doxiciclina durante siete días en las infecciones no complicadas por clamidias. La azitromicina induce menos reacciones adversas gastrointestinales que otros macrólidos más antiguos como la eritromicina. El régimen de una sola dosis de azitromicina resulta muy atractivo para los enfermos con una infección no complicada por clamidia (sobre todo, aquéllos sin ningún síntoma o con posible incumplimiento terapéutico) y para las parejas sexuales de los enfermos infectados. Estas ventajas se deben ponderar con el hecho de que la azitromicina tiene un costo económico bastante mayor. Siempre que sea posible se debe administrar el tratamiento con una dosis única de 1 g. Aunque no ha sido aprobado todavía por la *Food and Drug Administration,* de Estados Unidos, este régimen terapéutico con una sola dosis de 1 g de azitromicina parece seguro y eficaz para el tratamiento de las embarazadas.

De las fluoroquinolonas, la ofloxacina (300 mg por vía oral dos veces al día durante siete días) y levofloxacina (500 mg/día, durante siete días), tienen la misma eficacia que la doxiciclina para tratar las clamidiosis y al parecer son inocuos y bien tolerados. Estos fármacos no se utilizan durante el embarazo.

TRATAMIENTO DE LAS PAREJAS SEXUALES. La prevalencia persistentemente alta de las infecciones por clamidias en la mayor parte de Estados Unidos se debe básicamente a fallos en el diagnóstico (y por tanto en el tratamiento) de los pacientes con infección sintomática o asintomática y de sus parejas sexuales. La infección uretral o cervical por *C. trachomatis* se ha registrado a menudo en un alto porcentaje de las parejas sexuales de enfermos con NGU, epididimitis, síndrome de Reiter, salpingitis o endocervicitis. Si es posible, se deben realizar pruebas de laboratorio de confirmación para *Chlamydia* en estos pacientes, aunque se debe proponer tratamiento incluso a quienes, sin tener manifestaciones clínicas de la enfermedad, se han expuesto recientemente a una infección comprobada o posible por clamidias (p. ej., NGU). Una estrategia nueva es utilizar el tratamiento a cargo del compañero sexual, en que la paciente

infectada recibe tratamiento y también se le suministra una sola dosis de azitromicina para que comparta con su compañero (o compañera).

TRATAMIENTO DE LOS RECIÉN NACIDOS Y LOS LACTANTES. En los recién nacidos con conjuntivitis o los lactantes con neumonía se administra etilsuccinato o estolato de eritromicina por vía oral en dosis de 50 mg/kg/día, dividiéndola en cuatro dosis diarias iguales durante dos semanas, prestando atención especial al cumplimiento cuidadoso del tratamiento, que es un problema común. Son frecuentes las recidivas de la infección ocular después del tratamiento local con pomadas oftálmicas de eritromicina o tetraciclina y lo mismo puede ocurrir después del tratamiento con eritromicina por vía oral, debiéndose realizar cultivos de seguimiento posteriores al tratamiento. Hay que estudiar a los padres en busca de infección por *C. trachomatis* y si las pruebas diagnósticas no pueden realizarse se deben tratar con doxiciclina o azitromicina.

Prevención. Los esfuerzos por obtener una vacuna contra clamidia todavía no han dado fruto. El diagnóstico y el tratamiento precoces acortan la duración de la infecciosidad del portador y, por tanto, constituyen la prevención primaria de la infección por clamidias. A principios del decenio de 1990, en una de las 10 regiones de Estados Unidos (Región X, noroeste del Pacífico) se llevó a cabo un programa de control de clamidias con pruebas de detección aplicadas a las mujeres que acudían a las clínicas de planificación familiar. Se realizaron aproximadamente 500 000 pruebas anuales en 150 clínicas de planificación familiar de toda la región en las mujeres que cumplían los criterios de alto riesgo. En cinco años, la prevalencia de infección por clamidias se redujo en más de 30%. Sin embargo, la prevalencia de clamidias en la Región X ha mostrado estabilización e inclusive ha comenzado a aumentar de nuevo. De este modo, se necesitan más programas de detección en busca de clamidias y la trascendencia en la secuela reproductiva vinculada. Si bien es verdad que en la mayor parte de las regiones de Estados Unidos se han iniciado ya programas similares, aún no se ofrecen pruebas para clamidias en muchas clínicas de planificación familiar y de STD. La disponibilidad de pruebas muy sensibles y específicas que permiten analizar muestras de orina, así como el tratamiento con dosis únicas, facilita la implantación nacional de un programa eficaz para controlar las clamidias por medio de la aplicación de pruebas de detección sistemática a personas de alto riesgo, tanto en las instalaciones sanitarias convencionales como en los centros de planificación familiar y en los centros sanitarios escolares.

TRACOMA Y CONJUNTIVITIS DE INCLUSIÓN EN LOS ADULTOS

Definición. El *tracoma* es una conjuntivitis crónica que acompaña a la infección de los serotipos A, B, Ba o C de *C. trachomatis*. Se calcula que esta enfermedad es responsable de 20 millones de casos de ceguera en todo el mundo, por lo que sigue siendo una importante causa evitable de privación de la vista. La *conjuntivitis de inclusión* es una infección ocular aguda causada por las cepas transmisibles sexualmente de *C. trachomatis* (por lo general los serotipos D a K) en los adultos expuestos a las secreciones genitales infectadas y en sus descendientes recién nacidos.

Aspectos epidemiológicos. En zonas en que el tracoma es endémico, en las que surge la oftalmopatía clásica, la transmisión se hace de un ojo al otro por intervención de manos, moscas, toallas y otros objetos inanimados y es causado por las variedades serológicas A, B, Ba o C. En los últimos 35 años ha disminuido en grado impresionante la incidencia mundial y la gravedad del tracoma, gracias al mejoramiento de la higiene y las condiciones económicas. Sin embargo, el tracoma endémico sigue siendo la causa principal de ceguera evitable en el norte de África, países al sur del Sahara, el Oriente Cercano y partes de Asia. La transmisión se produce más bien por contacto personal muy estrecho, particularmente en niños de corta edad en comunidades rurales que tienen escasos abastos de agua. En regiones endémicas, el tracoma proviene de la exposición repetida y la reinfección, pero la infección también se puede volver crónica y persistente. Después de aplicar pomada oftálmica de cortisona aparece una recidiva aguda del tracoma antiguo o se observa en personas muy ancianas que estuvieron expuestas a *C. trachomatis* en su juventud.

Manifestaciones clínicas. Tanto el tracoma endémico como la conjuntivitis de inclusión del adulto se manifiestan inicialmente como una conjuntivitis que presenta pequeños folículos linfoides en la conjuntiva. En las regiones donde existe el clásico tracoma hiperendémico causante de ceguera, la enfermedad comienza insidiosamente antes de los dos años de edad. La reinfección es frecuente y ello, probablemente, contribuye a la patogenia del tracoma. Según los estudios con la técnica de la PCR, el DNA de las clamidias está presente a menudo en las secreciones de los pacientes con tracoma, incluso en ausencia de cultivos positivos. De este modo, la infección persistente puede ser más frecuente de lo que se pensaba.

La córnea acaba afectándose por la infiltración leucocítica inflamatoria y la vascularización superficial (formación del pannus). Conforme la inflamación se prolonga aparecen cicatrices conjuntivales que finalmente deforman los párpados, retrayéndolos hacia dentro, de modo que las pestañas erosionan constantemente el globo ocular (triquiasis y entropión); por último, la erosión del epitelio corneal va seguida de ulceración que acaba en cicatrización corneal y ceguera. La destrucción de las células caliciformes de la conjuntiva, los conductos lagrimales y la glándula lagrimal puede producir un síndrome de "ojo seco" que termina en opacidad corneal debida a la sequedad (xerosis) o a las úlceras corneales bacterianas secundarias.

Las comunidades con tracoma productor de ceguera sufren con frecuencia epidemias estacionales de conjuntivitis bacteriana por *H. influenzae*, que contribuyen a intensificar el proceso inflamatorio. En esas regiones, el proceso infeccioso activo se suele resolver espontáneamente en las personas afectadas hacia los 10 a 15 años de edad, pero las cicatrices conjuntivales siguen retrayéndose, produciendo triquiasis y entropión con ulterior cicatrización corneal en la edad adulta. En las zonas donde la enfermedad es más leve y menos frecuente, el proceso puede ser mucho más lento, manteniéndose en actividad durante la edad adulta y siendo rara la ceguera en estos casos.

La infección ocular por cepas de *C. trachomatis* genital, por lo general en adultos jóvenes con vida sexual activa, produce conjuntivitis folicular unilateral de comienzo agudo con adenopatía preauricular, parecida a la observada en la conjuntivitis aguda por adenovirus o por herpesvirus. Si no se trata, la enfermedad puede persistir durante seis semanas hasta dos años. A menudo conlleva inflamación corneal, manifestada en forma de opacidades discretas ("infiltrados"), erosiones epiteliales puntiformes y vascularización superficial de la córnea de grado menor. Rara vez aparecen cicatrización conjuntival y deformidad palpebral, especialmente en los enfermos tratados durante muchos meses con glucocorticoides locales. Las infecciones oculares recidivantes se observan casi siempre en los enfermos cuyas parejas sexuales no reciben tratamiento antimicrobiano.

Diagnóstico. El diagnóstico clínico del tracoma clásico se realiza si están presentes dos de los signos siguientes: 1) folículos linfoides en la conjuntiva tarsiana superior; 2) cicatrices conjuntivales típicas; 3) pannus vascular, o 4) folículos en el limbo esclerocorneal o sus secuelas, llamadas depresiones de Herbert. El diagnóstico clínico del tracoma endémico se debe confirmar por pruebas de laboratorio en los niños cuyos signos inflamatorios son más acusados. En 10 a 60% de los frotis conjuntivales teñidos con Giemsa realizados en esos grupos de enfermos aparecen inclusiones intracitoplásmicas de clamidias, pero son más sensibles el aislamiento en cultivos celulares, las NAAT para clamidias suelen ser positivas cuando los frotis o los cultivos resultan negativos. La conjuntivitis folicular de los pacientes europeos o americanos adultos que viven en regiones tracomatosas, rara vez se debe a un verdadero tracoma.

Rx CONJUNTIVITIS POR INCLUSIÓN EN ADULTOS

Esta enfermedad reacciona satisfactoriamente a los mismos regímenes utilizados para combatir infecciones de genitales no complicadas y son la azitromicina (una sola dosis por vía oral de 1 g) o la doxiciclina (100 mg dos veces al día durante siete días). También se requiere el tratamiento simultáneo de los contactos sexuales de la persona para evitar la reinfección de los ojos e impedir la enfermedad genital por clamidia. No se necesitan los antibióticos tópicos en pacientes que reciben los mismos, pero por vía sistémica.

Prevención. Los esfuerzos para preparar una vacuna contra el tracoma aún no han tenido éxito. Las medidas higiénicas generales y la elevación de la calidad de vida son eficaces en la eliminación del tracoma endémico. El suministro apropiado de agua para el aseo personal puede ser un factor decisivo. En algunas regiones, es importante reducir las moscas en las viviendas. Los elementos básicos de la Campaña Global para Erradicar el Tracoma por parte de la Organización Mundial de la Salud han incluido la estrategia S-A-F-E: cirugía (*surgery*) para corregir deformidades de los párpados; tratamiento masivo periódico con *azitromicina*; lavado de la cara (*face*) y mejorías en el *entorno*. La administración de una sola dosis de azitromicina en forma masiva a villorrios completos se ha vinculado con disminución extraordinaria en las clamidiosis y en el ataque ocular.

PSITACOSIS

Definición. La psitacosis es, principalmente, una enfermedad infecciosa de las aves y los mamíferos que está producida por *C. psittaci*. La transmisión

de la infección desde las aves al ser humano origina un proceso febril caracterizado por neumonitis y manifestaciones generales. Puede haber infecciones subclínicas o formas leves semejantes a la gripe. A veces se emplea el término *ornitosis* para las infecciones adquiridas a través de pájaros distintos de los loros y periquitos, mientras que el de *psitacosis* se aplica genéricamente a todas las formas de la enfermedad.

Epidemiología. Casi todas las especies de aves pueden albergar a *C. psittaci*, en particular los loros, los papagayos y los periquitos, pero hay casos humanos consecutivos al contacto con palomas, patos, pavos, pollos y muchas otras aves. La psitacosis se considera una enfermedad profesional de los propietarios de pajarerías, aficionados a las palomas, tratantes de aves de corral, taxidermistas, veterinarios y empleados de parques zoológicos. Durante los 25 últimos años ha habido una mayor incidencia, ocurriendo los casos y los brotes básicamente entre los empleados de instalaciones procesadoras de aves de corral. Se sospecha que muchos casos no se diagnostican ni declaran.

El microorganismo causal se encuentra en las secreciones nasales, las excretas, los tejidos y las plumas de las aves infectadas. Aunque la enfermedad puede ser letal, los pájaros infectados suelen mostrar únicamente signos ligeros de enfermedad, como plumas erizadas, letargo y anorexia. No son raras las aves portadoras asintomáticas y tras la recuperación completa, la diseminación de los microorganismos puede continuar durante muchos meses.

La psitacosis se transmite al ser humano casi siempre por vía respiratoria. En raras ocasiones se adquiere la enfermedad por medio de la picadura de un pájaro doméstico. No es esencial un contacto prolongado para la transmisión de la enfermedad; basta permanecer unos minutos en un ambiente previamente ocupado por un pájaro infectado para adquirir la infección humana. En uno de los brotes se asociaron con la infección los trabajos de jardinería y no la exposición directa a los pájaros. En el personal hospitalario ha habido transmisión de persona a persona de un microorganismo similar al de la psitacosis, con infecciones graves y, a veces, fatales. Hay indicios de que estas cepas "humanas" son más virulentas que los microorganismos aviarios naturales. No hay un solo caso de infección adquirida por consumo de productos avícolas.

Patogenia. El microorganismo de la psitacosis penetra en el organismo a través de las vías respiratorias superiores, se propaga por la sangre y se localiza al final en los alvéolos pulmonares y en las células reticuloendoteliales del bazo e hígado. La invasión pulmonar se produce probablemente a través de la sangre y no por extensión directa desde las vías respiratorias superiores. Sobreviene una reacción inflamatoria por linfocitos en las superficies intersticial y respiratoria de los alvéolos, así como en los espacios perivasculares. Hay engrosamiento de las paredes alveolares y los tejidos intersticiales del pulmón así como edema, necrosis y, en ocasiones, hemorragias. Histológicamente, las zonas afectadas muestran espacios alveolares repletos de líquido, eritrocitos y linfocitos. El trastorno no es patognomónico de la psitacosis, salvo que se identifiquen macrófagos con los característicos cuerpos de inclusión en el citoplasma (cuerpos de Levinthal-Coles-Lillie). El epitelio respiratorio de los bronquios y bronquíolos suele permanecer intacto.

Manifestaciones clínicas. Las manifestaciones clínicas y la evolución de la psitacosis son muy variables. Después de un periodo de incubación de siete a 14 días o más, la enfermedad puede comenzar súbitamente con escalofríos y fiebre que puede llegar a 40.5°C pero, a menudo, es gradual, con fiebre en aumento durante tres a cuatro días. Casi siempre hay cefalalgia intensa y difusa, que constituye la molestia principal del paciente.

Muchos enfermos tienen tos seca, por lo general no productiva, pero cuando la enfermedad avanza, aparece expectoración mucosa o sanguinolenta en poca cantidad. La tos puede aparecer al comienzo de la enfermedad o hasta cinco días después de iniciada la fiebre. Con menor frecuencia se presentan dolor precordial y pleuresía, con derrame o roce pleural. Se han descrito pericarditis y miocarditis. En la mayoría de los enfermos, la frecuencia respiratoria es normal o está ligeramente elevada; la disnea intensa con cianosis ocurre sólo en la psitacosis grave con afección pulmonar extensa. En la psitacosis, como en la mayor parte de las neumonías por micoplasma, los signos físicos de neumonitis tienden a ser menos acusados de lo que sugieren los síntomas y los datos radiográficos. La exploración inicial puede descubrir estertores finos sibilantes, pero a veces falta por completo toda manifestación clínica de neumonía. Conforme avanza la enfermedad, los estertores se hacen audibles y más abundantes, pero suelen faltar los signos de consolidación pulmonar franca. Aunque puede haber ligero dolor faríngeo, faringitis y adenopatías cervicales, los síntomas de infección de las vías respiratorias altas no son destacados; no obstante, en ocasiones, pueden ser las únicas manifestaciones de la enfermedad. Se observa epistaxis en 25% de los enfermos, al comienzo de la enfermedad. La fotofobia también es una molestia frecuente.

Los pacientes a menudo señalan mialgias generalizadas y el espasmo y rigidez muscular en cuello y espalda pueden llevar al diagnóstico erróneo de meningitis. En algunos brotes epidémicos, pero no en todos, los caracteres más destacados del proceso han sido somnolencia, depresión mental, agitación, insomnio y desorientación, y en casos graves, apareció delirio y estupor casi al final de la primera semana; en algunas ocasiones, el paciente se encuentra en coma al ser estudiado por primera vez y no se piensa en una psitacosis. En algunos casos hay molestias digestivas, como dolor abdominal, náusea, vómito o diarrea; en determinadas ocasiones se observan estreñimiento y distensión abdominal como complicaciones tardías. La ictericia, consecutiva a la afección hepática grave, es una manifestación rara y de mal pronóstico. Se ha descrito una ligera erupción maculosa (manchas de Horder) parecida a la roséola causada por la fiebre tifoidea.

Los enfermos sin tos ni otros signos clínicos de afección respiratoria presentan fiebre de origen desconocido (cap. 19). La frecuencia del pulso es baja en relación con la fiebre. Si hay esplenomegalia en un enfermo con neumonitis aguda, se debe pensar en psitacosis; la incidencia de la esplenomegalia en esta enfermedad oscila entre 10 y 70%. También hay hepatomegalia no dolorosa, pero la ictericia es rara. En la convalecencia, no es rara la tromboflebitis; de hecho, el infarto pulmonar representa, a veces, una complicación tardía que puede ser letal.

En los casos de psitacosis sin tratar hay fiebre sostenida o ligeramente remitente que dura de 10 días a tres semanas y en ocasiones, incluso tres meses. Durante este tiempo, las manifestaciones respiratorias ceden paulatinamente. La psitacosis transmitida por periquitos y papagayos es una enfermedad por lo general más grave y prolongada que la adquirida a través de palomas y aves de corral. Suele haber recidivas, pero son muy raras. En algunos enfermos puede aparecer endocarditis y conviene pensar en la infección por *C. psittaci* en los casos de endocarditis con cultivos negativos. Es poco frecuente la infección bacteriana secundaria. Probablemente hay inmunidad permanente para la reinfección.

Datos de laboratorio. La radiografía de tórax en la psitacosis es inespecífica y las lesiones neumónicas pueden aparecer como focos dispersos, pero también son vagas, difusas, homogéneas, lobulares, atelectásicas, en cuña, nodulares o miliares. El recuento leucocítico sanguíneo es normal o está moderadamente disminuido en la fase aguda de la enfermedad y se puede elevar en la convalecencia. La velocidad de sedimentación eritrocítica no suele estar elevada. Es frecuente la proteinuria transitoria. A veces, el líquido cefalorraquídeo contiene algunas células mononucleares, pero, por lo demás, es normal. A pesar de la hepatomegalia, las pruebas de función hepática suelen resultar normales o ligeramente elevadas.

El diagnóstico sólo se puede confirmar por aislamiento del microorganismo causal o por estudios serológicos. El microorganismo responsable se encuentra en la sangre en la fase aguda de la enfermedad y en las secreciones bronquiales durante semanas e incluso años, después de la infección, pero es difícil de aislar. Además, es peligroso trabajar con este microorganismo en el laboratorio y la mayor parte de los laboratorios clínicos no ofrecen cultivos para *C. psittaci.* De este modo, la psitacosis se diagnostica más fácilmente demostrando una elevación de la concentración de anticuerpos de un paciente con un síndrome clínico compatible. Se debe analizar siempre una muestra de fase aguda y otra de convalecencia. *C. trachomatis, C. psittaci* y *C. pneumoniae* comparten un antígeno "de grupo" específico de género, que es la base de la prueba de fijación del complemento. Por eso, las infecciones agudas por *C. trachomatis* o *C. pneumoniae* pueden también producir un aumento en la concentración de la prueba de fijación del complemento. Sin embargo, estas tres especies tienen diferentes proteínas principales en la membrana externa que son los principales antígenos de la prueba de micro-IF. Si existe duda sobre cómo interpretar la prueba de fijación del complemento se puede utilizar la prueba de micro-IF para diferenciar los antígenos. Se ha comprobado que la administración precoz del tratamiento con tetraciclina produce un retraso de varias semanas o meses en la elevación de los anticuerpos durante la convalecencia.

Diagnóstico diferencial. El antecedente de un contacto con pájaros puede ser el único punto de partida clínico para distinguir la psitacosis de diversos procesos febriles infecciosos y no infecciosos. Una relación incompleta de las enfermedades pulmonares que se pueden confundir con la psitacosis incluye: neumonía por *Mycoplasma*, neumonía por *C. pneumoniae*, legionelosis, neumonía vírica, fiebre Q, coccidioidomicosis, tuberculosis, infección por enterovirus, carcinoma pulmonar con obstrucción bronquial y neumonías bacterianas habituales. En las primeras fases, antes de que aparezca la neumonitis, la psitacosis se puede confundir con gripe, fiebre tifoidea, tuberculosis miliar y mononucleosis infecciosa.

Rx PSITACOSIS

Las tetraciclinas son siempre eficaces en el tratamiento de la psitacosis. Entre 24 y 48 h de iniciado el tratamiento con 2 g/día divididos en cuatro dosis tiene lugar la defervescencia y el alivio de los síntomas. Para impedir las recidivas, el tratamiento se debe prolongar probablemente un mínimo de siete a 14 días después de la defervescencia. También se puede utilizar la doxiciclina (100 mg, dos veces al día). En casos graves puede convenir la hospitalización y la atención en una unidad intensiva neumológica. Las sulfonamidas no son activas contra *C. psittaci.* La eritromicina se puede utilizar en personas alérgicas a las tetraciclinas o que no las toleran. Datos escasos obtenidos de estudios *in vitro* y en modelos animales sugieren que la azitromicina y algunas fluoroquinolonas son activas contra *C. psittaci.*

INFECCIONES POR *C. PNEUMONIAE*

Definición. *C. pneumoniae* se puede diferenciar de las otras dos especies por hibridación del DNA y por la morfología de los cuerpos elementales. Aunque *C. pneumoniae* puede crecer en diversos cultivos celulares, es bastante más difícil de cultivar que las otras clamidias, en particular a partir de muestras clínicas. Las células HL parecen ser la línea celular más eficaz para el aislamiento de *C. pneumoniae.*

Epidemiología. Lo que sabemos sobre la epidemiología de *C. pneumoniae* procede principalmente de los estudios serológicos. Las infecciones empiezan a aparecer al final de la infancia, alcanzan su apogeo en los adultos jóvenes y continúan durante toda la vida.

La frecuencia de seropositividades en muchos grupos de población adulta analizados en todo el mundo supera 40%, una cifra que sugiere que las infecciones por *C. pneumoniae* son ubicuas. A menudo, los episodios secundarios (reinfecciones) se observan en adultos mayores durante toda su vida. *C. pneumoniae* también produce brotes epidémicos de neumonía y enfermedad respiratoria, sobre todo en los lugares con hacinamiento como los cuarteles. La incidencia de las infecciones que ocurren fuera de las epidemias apenas se conoce. La transmisión posiblemente tiene lugar de persona a persona, sobre todo en las escuelas y unidades familiares.

Patogenia. Existen pocos datos relativos a la patogenia de la infección por *C. pneumoniae*. La infección se inicia en las vías respiratorias superiores y en muchos pacientes, es un trastorno asintomático de larga duración que afecta a las mucosas de esta zona anatómica. Sin embargo, los datos de réplica dentro del endotelio vascular y la membrana sinovial de articulaciones indican que en algunas personas, cuando menos, el microorganismo es transportado a sitios distantes, quizá en el interior de los macrófagos. Una proteína de la membrana externa de *C. pneumoniae* puede inducir respuestas inmunitarias en el hospedador cuya reacción cruzada con proteínas humanas da lugar a una reacción autoinmunitaria.

Manifestaciones clínicas. El espectro clínico de la infección por *C. pneumoniae* abarca la faringitis, sinusitis, bronquitis y neumonías agudas, sobre todo en los adultos jóvenes. Las manifestaciones clínicas de la infección primaria parecen más graves y prolongadas que las de la reinfección. La neumonía es similar a la causada por *Mycoplasma pneumoniae*, en la que suele no haber leucocitosis y en la que a menudo se constatan síntomas previos destacados de vías respiratorias superiores, fiebre, tos no productiva, formas ligeras o moderadamente graves del padecimiento, datos mínimos en la auscultación torácica y pequeños infiltrados segmentarios en la radiografía de tórax. En los ancianos, la neumonía por *C. pneumoniae* puede ser especialmente grave y necesitar hospitalización y respiración asistida.

Los estudios epidemiológicos han demostrado un vínculo entre las pruebas serológicas de infección por *C. pneumoniae* y la ateroesclerosis coronaria y de otras localizaciones. Además, se ha identificado *C. pneumoniae* en las placas ateroescleróticas por microscopia electrónica, hibridación de DNA e inmunocitoquímica. Se ha recuperado el microorganismo en el cultivo de una placa ateromatosa, lo que indica la presencia de bacterias viables y con replicación en los vasos. Los datos obtenidos en modelos animales apoyan la hipótesis de que la infección del sistema respiratorio superior por *C. pneumoniae* da lugar a la posibilidad de recuperar el microorganismo en las lesiones ateromatosas aórticas y que la infección acelera el proceso de ateroesclerosis, en particular en los animales hipercolesterolémicos. El tratamiento antimicrobiano de los animales infectados elimina el aumento del riesgo de ateroesclerosis. En el ser humano, en dos estudios clínicos de pequeño tamaño realizados en pacientes con angina inestable o infarto miocárdico reciente también se ha sugerido que los antibióticos reducen la incidencia de complicaciones cardiacas posteriores. Sin embargo, investigaciones más grandes no han demostrado que los regímenes con antibióticos modifiquen el riesgo.

Diagnóstico. El diagnóstico de la infección por *C. pneumoniae* es todavía difícil, ya que no se cuenta con técnicas de cultivo celular para su empleo clínico sistemático y las demás pruebas, basadas en la detección de antígenos o en sondas de DNA, no se han desarrollado para su uso comercial. Se analizan los sueros de las fases aguda y convaleciente, en busca de anticuerpos de clamidias por fijación para hacer un diagnóstico retrospectivo. Sin embargo, esta prueba no distingue la infección por *C. pneumoniae* de las causadas por *C. trachomatis* o *C. psittaci.*

Rx INFECCIONES POR *C. PNEUMONIAE*

Se han publicado algunas investigaciones comparativas de tratamientos, pero *C. pneumoniae* es inhibida *in vitro* por eritromicina, tetraciclina, azitromicina, claritromicina, gatifloxacina y gemifloxacina. El régimen recomendado consiste en la administración diaria de 2 g de tetraciclina o eritromicina durante 10 a 14 días. Al parecer también son eficaces otros macrólidos (como la azitromicina) y algunas fluoroquinolonas (como la levofloxacina y la gatifloxacina).

LECTURAS ADICIONALES

Adimora AA: Treatment of uncomplicated genital *Chlamydia trachomatis* infections in adults. Clin Infect Dis 35(Suppl 2):S183, 2002

Cassell JA et al: Trends in sexually transmitted infections in general practice 1990–2000: Population based study using data from the UK general practice research database. BMJ 332:332, 2006

Chidambaran JD et al: Effect of a single mass antibiotic distribution on the prevalence of infectious trachoma. JAMA 295:1142, 2006

Golden MR et al: Effect of expedited treatment of sex partners on recurrent or persistent gonorrhea or chlamydial infection. N Engl J Med 352:676, 2005

Grayston JT et al: Azithromycin for the secondary prevention of coronary events. N Engl J Med 352:1637, 2005

———: Infections caused by *Chlamydia pneumoniae,* strain TWAR. Clin Infect Dis 15:757, 1992

Holmes KK, Stamm WE: Lower genital tract infections in women: Cystitis, urethritis, vulvovaginitis, and cervicitis, in *Sexually Transmitted Diseases,* 4th ed, KK Holmes et al (eds). New York, McGraw-Hill, 2008

Solomon AW et al: Mass treatment with single-dose azithromycin for trachoma. N Engl J Med 351:1962, 2004

Stamm WE: *Chlamydia* screening: Expanding the scope. Ann Intern Med 141:570, 2004

———: *Chlamydia trachomatis:* The persistent pathogen. Sex Transm Dis 13:684, 2001

———: *Chlamydia trachomatis* infections in adults, in *Sexually Transmitted Diseases,* 4th ed, KK Holmes et al (eds). New York, McGraw-Hill, 2008

170 Virología médica

Fred Wang, Elliott Kieff

DEFINICIÓN DE VIRUS

Los *virus* están compuestos de un ácido nucleico, envuelto en una o más proteínas. Algunos tienen una cubierta o membrana externa. Son parásitos intracelulares obligados; se multiplican solamente dentro de las células, porque sus ácidos nucleicos no codifican las innumerables enzimas que necesitan para su metabolismo de proteínas, carbohidratos o lípidos y para la generación de fosfatos de alta energía. En forma característica, los ácidos nucleicos del virus codifican las proteínas necesarias para su réplica y el "empacado" de dichos ácidos en el interior del medio bioquímico de las células hospedadoras.

Los virus difieren de los viroides, los priones y los virusoides. Los *virusoides* son ácidos nucleicos que dependen de virus auxiliadores para "empacar" sus ácidos nucleicos en partículas viriformes. Los *viroides* son pequeños RNA de doble cadena, desnudos y cíclicos; según parece, están únicamente en las plantas, se transmiten de una célula a otra y su réplica se produce por la polimerasa II de RNA celular. Los *priones* (cap. 378) son moléculas proteínicas anormales que se propagan. Se reproducen cambiando la estructura de sus equivalentes normales (proteínas celulares). Se ha afirmado que los priones participan en trastornos neurodegenerativos, como la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, la de Gerstmann-Straüssler, el kuru y la encefalopatía espongiforme bovina y humana ("enfermedad de las vacas locas").

ESTRUCTURA VÍRICA

Los virus poseen entre unos pocos hasta algunos cientos de genes. Estos genes pueden estar incluidos en un genoma de DNA de cadena simple o doble o en un genoma de RNA de cadena simple con sentido, RNA de cadena simple o segmentado antisentido o RNA de doble cadena segmentado. Los genomas de RNA con sentido pueden traducirse directamente en proteínas. Los genomas con sentido y antisentido se llaman también *genomas de cadena positiva* (o más) o de *cadena negativa* (o menos), respectivamente. El ácido nucleico vírico suele estar asociado a una o más nucleoproteínas del centro (*core*) de la partícula vírica codificadas por el virus. El ácido nucleico vírico casi siempre se encuentra encerrado en una cubierta proteínica denominada *cápside*. Debido a la limitada complejidad genética de los virus, sus cápsides suelen estar formadas por multímeros de capsómeras idénticas que, a su vez, están constituidas por una o unas pocas proteínas. Las cápsides tienen simetría icosaédrica o helicoidal. Las estructuras icosaédricas tienen una forma aproximada de esfera, pero con ejes de simetría dobles, triples o quíntuples, mientras que las estructuras helicoidales sólo tienen un eje doble de simetría. La unidad estructural completa de ácido nucleico, nucleoproteína(s) y cápside recibe el nombre de *nucleocápside*.

Muchos virus humanos poseen una estructura de nucleocápside sencilla; para estos virus, la superficie externa de la cápside actúa como mediador del contacto con las células infectadas. Otros virus son más complejos y tienen una envoltura externa que deriva de las membranas de la célula infectada. El segmento de la membrana celular infectada que termina por ser la cubierta vírica por lo común ha sido modificada durante la infección, mediante la inserción de las glucoproteínas codificadas por el virus, que por lo regular median el contacto entre los virus con envoltura y las células no infectadas. Los virus con envoltura a menudo presentan proteínas de la matriz o tegumento que ocupan el espacio existente entre la nucleocápside y la envoltura. En general, los virus con envoltura son sensibles a los disolventes y a los detergentes no iónicos que pueden alterar su envoltura, mientras que los virus constituidos únicamente por la nucleocápside suelen ser más resistentes. En la **figura 170-1** se ilustran en forma esquemática los virus herpéticos, que son grandes y complejos. En el **cuadro 170-1** se enumeran los virus prototípicos patógenos del ser humano. En la **figura 170-2** se muestran los tamaños relativos y las estructuras de los virus patógenos típicos de nuestra especie.

TAXONOMÍA DE LOS VIRUS HUMANOS PATÓGENOS

Como puede observarse en el cuadro 170-1 y en la figura 170-2, la clasificación de los virus en órdenes y familias se basa en la composición de ácido nucleico, la simetría, el tamaño de la nucleocápside y en la existencia o no de envoltura. Los virus de una misma familia tienen tipos similares de genomas y son parecidos desde el punto de vista morfológico en las fotomicrografías electrónicas. La subclasificación en géneros depende de las semejanzas en la epidemiología y en los efectos biológicos, así como en el grado de homología de la secuencia colineal del ácido nucleico.

Gran parte de los virus del ser humano tienen un nombre común relacionado con sus efectos patológicos o con las circunstancias de su descubrimiento, y un nombre de especie formal asignado por el Comité Internacional de Taxonomía de Virus. Esta última designación consta del nombre del hospedador seguido de la familia o género del virus y un número. Esta doble terminología ha creado una situación de confusión en la que se hace referencia a los virus por cualquiera de estos nombres, como el virus de varicela-zoster (*varicella-zoster virus*, VZV) o herpesvirus humano (*human herpesvirus*, HHV) de tipo 3.

INFECCIÓN VÍRICA *IN VITRO*

ETAPAS DE LA INFECCIÓN VÍRICA A NIVEL CELULAR

Interacciones del virus con la superficie celular y la penetración en la célula. La infección vírica comienza cuando la partícula patógena queda adsorbida en la superficie celular. La adsorción es consecuencia de la interacción molecular de proteínas de la superficie del virus, con los receptores en la membrana plasmática de la célula (véase el cuadro 114-1). Por ejemplo, una proteína de la cápside de un poliovirus se une a una proteína de la membrana plasmática celular del tipo de la superfamilia de las inmunoglobulinas; una proteína de la cápside de un rinovirus se une a la molécula de adhesión intracelular 1; una proteína de la cápside de un echovirus se une a una integrina; la proteína hemaglutinina de la cubierta del virus de la gripe A se une al ácido siálico; la glucoproteína de la envoltura del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se une a los CD4 y a continuación a uno de varios receptores de quimiocinas que actúan de correceptores del virus; las glucoproteínas de la envoltura del virus del herpes simple (*herpes simplex virus*, HSV) se unen al heparán sulfato de la superficie de las células y a continuación a uno de varios receptores de la superfamilia de las inmunoglobulinas o del factor de necrosis tumoral (*tumor necrosis factor*, TNF). La glucoproteína gp350 del virus de Eptein-Barr (*Eptein-Barr virus*, EBV) se une al receptor CD21 del complemento del linfocito B y después se incorpora a las moléculas de clase II del complejo mayor de histocompatibilidad (*major histocompatibility complex*, MHC) como correceptor. La adsorción ocurre en forma característica casi tan bien a 4°C como a 37°C y los virus adsorbidos todavía pueden ser neutralizados por los anticuerpos. La adsorción con frecuencia inicia cambios en las proteínas

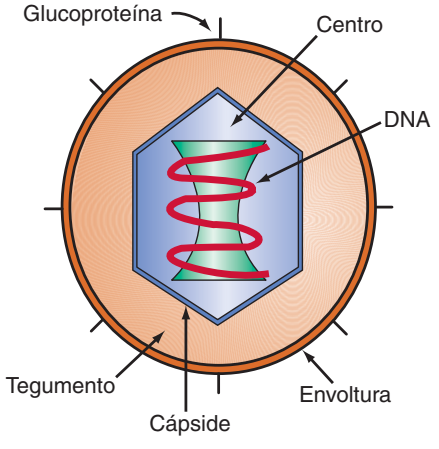

FIGURA 170-1. Esquema de un virus herpético con envoltura con una nucleocápside icosaédrica. Las dimensiones respectivas aproximadas de la nucleocápside y las partículas recubiertas son 110 y 180 nm. La cápside está formada por 162 capsómeras: 150 con ejes de simetría séxtuple y 12 con ejes de simetría quíntuple.

CUADRO 170-1 FAMILIAS DE VIRUS PATÓGENAS PARA EL SER HUMANO

Familia	Virus representativos	Tipo de RNA/ DNA	Envoltura lipídica
Virus RNA			
Picornavirus	Poliovirus Virus Coxsackie Echovirus Enterovirus Rinovirus Virus de hepatitis A	RNA (+)	No
Calicivirus	Virus de Norwalk Virus de hepatitis E	RNA (+)	No
Togavirus	Virus de rubéola Virus de encefalitis equina oriental Virus de encefalitis equina occidental	RNA (+)	Sí
Flavivirus	Virus de fiebre amarilla Virus del dengue Virus de la encefalitis de San Luis Virus del Nilo occidental Virus de hepatitis C Virus de hepatitis G	RNA (+)	Sí
Coronavirus	Coronavirus[a]	RNA (+)	Sí
Rabdovirus	Virus de la rabia Virus de la estomatitis vesicular	RNA (–)	Sí
Filovirus	Virus de Marburgo Virus Ébola	RNA (–)	Sí
Paramixovirus	Virus de la parainfluenza Virus sincitial respiratorio Virus de la enfermedad de Newcastle Virus de la parotiditis Virus del sarampión	RNA (–)	Sí
Ortomixovirus	Virus de la gripe A, B y C	RNA (–), 8 segmentos	Sí
Bunyavirus	Hantavirus Virus de la encefalitis de California Virus de la fiebre por flebótomos	RNA (–), 3 segmentos circulares	Sí
Arenavirus	Virus de la coriomeningitis linfocítica Virus de la fiebre de Lassa Virus de la fiebre hemorrágica de Sudamérica	RNA (–), 2 segmentos circulares	Sí
Reovirus	Rotavirus Reovirus Virus de la fiebre por garrapatas de Colorado	RNA ds, 10-12 segmentos	No
Retrovirus	Virus linfotrópico de células T humanas tipos I y II Virus de inmunodeficiencia humana tipos 1 y 2	RNA (+), 2 segmentos idénticos	Sí
Virus de DNA			
Hepadnavirus	Virus de hepatitis B	DNA ds con porciones ss	Sí
Parvovirus	Parvovirus B19	DNA ss	No
Papovavirus	Virus del papiloma humano Virus JC Virus BK	DNA ds	No
Adenovirus	Adenovirus humano	DNA ds	No
Virus herpéticos	Virus de herpes simple tipos 1 y 2[b] Virus de varicela-zoster[c] Virus de Epstein-Barr[d] Citomegalovirus[e] Virus herpético humano 6 Virus herpético humano 7 Virus herpético vinculado al sarcoma de Kaposi[f]	DNA ds	Sí
Poxvirus	Virus de la viruela Virus del ectima contagioso Virus del molusco contagioso	DNA ds	Sí

[a] Incluidos los coronavirus, que causan el síndrome respiratorio agudo grave (SARS).
[b] Llamado también virus herpético humano (HHV) 1 y 2, respectivamente.
[c] Llamado también HHV-3.
[d] Llamado también HHV-4.
[e] Llamado también HHV-5.
[f] Llamado también HHV-8.
Abreviaturas: ds, doble cadena (*double-strand*); ss, cadena simple (*single-strand*).

de superficie del virión que originan la desestabilización y la preparación para la siguiente fase de la infección vírica que es la entrada en la célula.

Después de la adsorción, los virus penetran la membrana celular y se fusionan con ella. Esta reacción origina la descomposición parcial del virus. Éste se torna insensible a los anticuerpos neutralizantes conforme penetra, pierde su cubierta y se introduce en el citoplasma. La penetración y la pérdida de la cubierta permiten que la nucleocápside o la nucleoproteína víricas penetren en el citoplasma. La penetración y la pérdida de la cubierta y también las fases siguientes en la réplica del virus dependen del metabolismo energético de la célula y de los cambios bioquímicos que se suceden en la membrana plasmática de ella y su citoesqueleto. Por consiguiente, la penetración se hace lentamente a temperaturas menores de 37°C. La interacción de las proteínas de la superficie vírica con los receptores celulares induce la agregación del receptor en el sitio de adsorción. La agregación del receptor puede activar acontecimientos de señalización en el interior del citoplasma y cambios en la membrana plasmática. La célula con frecuencia percibe erróneamente que el receptor con el que se ha encontrado es su "ligando normal", y el receptor agregado se interioriza con el virus unido a él mediante un proceso de endocitosis en el que participan las depresiones revestidas de clatrina. La endocitosis es muy importante en la entrada de virus tan distintos como los picornavirus, virus de la gripe, VIH, adenovirus y los virus herpéticos. En muchos casos, la entrada del virus al citoplasma depende de la acidificación del endosoma vírico.

El virus de influenza es un ejemplo bien estudiado del efecto que tienen el pH bajo en la penetración de la partícula vírica. La hemaglutinina del virus de la gripe participa en la adsorción, la agregación del receptor y la endocitosis. En los endosomas con pH bajo, los cambios de la conformación de la hemaglutinina exponen dominios anfipáticos que interaccionan químicamente con la membrana celular e inician la fusión de las membranas víricas y celulares. La glucoproteína de la envoltura del VIH experimenta cambios conformacionales similares tras su interacción con el CD4 y los receptores de quimiocinas. En el caso del virus de la gripe, la proteína de membrana M2 también desempeña un papel crucial en la pérdida de la envoltura del virus proporcionando un canal iónico en la envoltura. La fusión de las membranas vírica y celular da lugar a una mezcla de los lípidos y las proteínas de la envoltura vírica con los lípidos y las proteínas de la membrana celular y (en este caso) la penetración de la nucleocápside del virus de la gripe en el citoplasma. Las glucoproteínas víricas distintas a la que media la adsorción inicial pueden tener suma importancia para mediar la fusión de la cubierta con las membranas celulares, que comprende interacciones hidrófobas. Estas últimas, necesarias para la fusión, podrían ser susceptibles de inhibición o bloqueo por medio de sustancias químicas.

Expresión génica y replicación vírica. Tras la pérdida de la envoltura y la liberación de la nucleoproteína vírica al citoplasma, el genoma vírico se transporta a un lugar destinado a la expresión y la replicación. Para producir la progenie infecciosa, los virus deben: 1) producir las proteínas necesarias para replicar su ácido nucleico; 2) producir proteínas estructurales, y 3) ensamblar el ácido nucleico y las proteínas dando lugar a una progenie de viriones. Los distintos virus utilizan estrategias diferentes para lograr estos objetivos. Los virus de DNA (excepto los poxvirus) replican su ácido nucleico y se ensamblan en complejos de nucleocápside en el interior del núcleo celular. Los virus RNA (excepto los virus de la gripe) transcriben y replican su ácido nucleico y se ensamblan por completo en el citoplasma. Por consi-

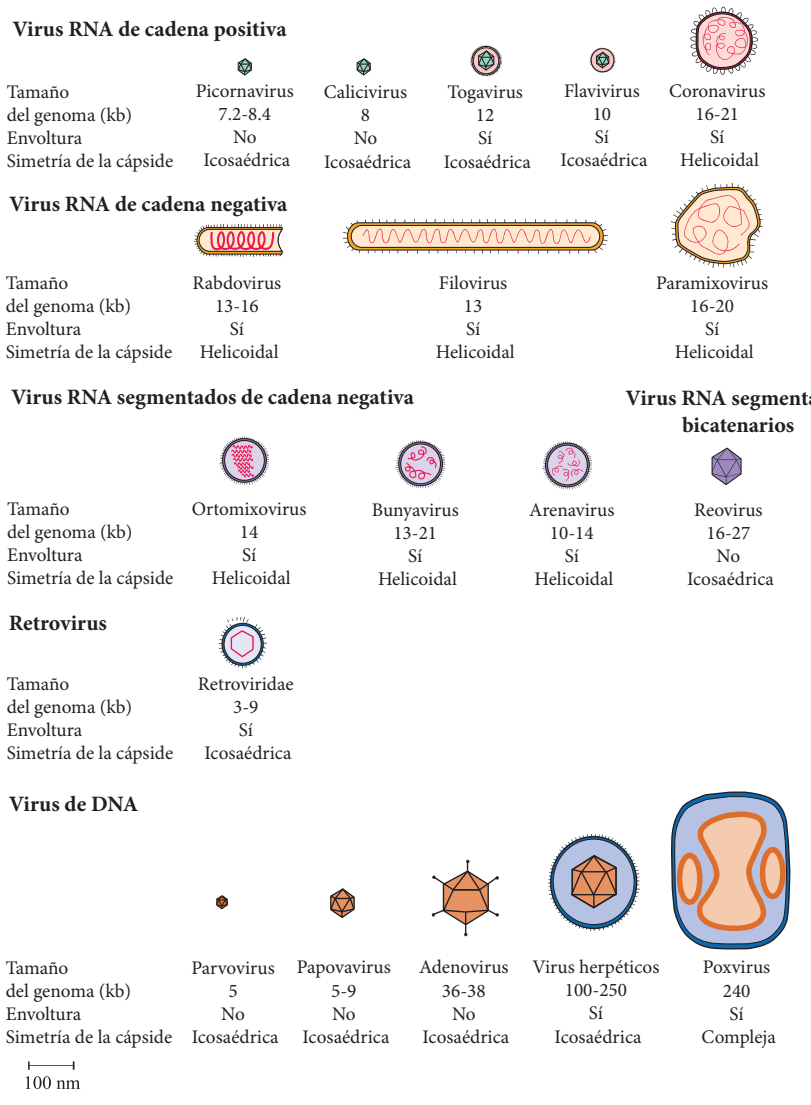

FIGURA 170-2. Esquemas de las principales familias de virus incluidas las especies que infectan al ser humano. Los virus están agrupados por el tipo de genoma y reproducidos aproximadamente a escala. En el cuadro 170-1 se recogen los prototipos de virus de cada familia que causan enfermedad en el ser humano.

guiente, las estrategias de replicación de los virus de DNA y RNA se presentan por separado a continuación. Los virus RNA de cadena positiva y negativa se comentan también por separado. Con fines ilustrativos se utilizan virus de importancia médica de cada grupo.

VIRUS RNA DE CADENA POSITIVA. Los virus RNA de cadena positiva son los picornavirus, flavivirus, togavirus, calicivirus y coronavirus. El RNA genómico de los virus RNA de cadena positiva se libera en el citoplasma sin enzimas asociadas. Los ribosomas celulares reconocen y se vinculan con una secuencia de entrada ribosómica interna en el RNA genómico vírico y traducen una poliproteína que es el resultado de la fusión de muchas o todas las proteínas víricas. La polimerasa de RNA vírica y otras proteínas víricas se escinden de la poliproteína por componentes de la proteasa de la propia poliproteína. A continuación se transcribe RNA antigenómico del molde de RNA genómico. Los genomas de cadena positiva y los mRNA se transcriben a continuación a partir del RNA antigenómico por la polimerasa de RNA vírica. En el citoplasma se produce la encapsidación del RNA genómico de cadena positiva.

VIRUS RNA DE CADENA NEGATIVA. Los virus RNA de cadena negativa de importancia médica son los rabdovirus, filovirus, paramixovirus, mixovirus y bunyavirus. Los genomas de los virus RNA de cadena negativa se liberan al citoplasma asociados con una polimerasa de RNA y a una o más proteínas accesorias. Algunos de estos genomas son segmentados. Excepto los virus de la gripe, los virus RNA de cadena negativa se replican por completo en el citoplasma. La polimerasa de RNA vírica transcribe los RNA mensajeros (mRNA) y el RNA antigenómico en toda su longitud, que es el molde para la replicación del RNA genómico. Los mRNA codifican una polimerasa de RNA y factores accesorios, así como proteínas estructurales víricas. El virus de la gripe es un virus RNA de cadena negativa poco común que transcribe sus mRNA y su RNA antigenómico en el núcleo de la célula. Todos los virus RNA de cadena negativa, incluidos los virus de la gripe, se ensamblan en el citoplasma.

VIRUS RNA BICATENARIOS SEGMENTADOS. Estos virus, que desde el punto de vista taxonómico quedan englobados en la familia de los reovirus, tienen de 10 a 12 segmentos de RNA que constituyen su genoma. Los virus importantes en el ámbito médico son los rotavirus y el virus de la fiebre por garrapatas del Colorado. Los viriones de los reovirus contienen un complejo de polimerasa de RNA. Esta familia de virus se replica y ensambla en el citoplasma.

VIRUS DE DNA. Los virus de DNA importantes desde el punto de vista médico son los parvovirus, papovavirus (p. ej., los virus del papiloma humano [*human papillomaviruses*, HPV] y los poliomavirus), adenovirus, virus herpéticos y poxvirus. La mayor parte de los virus de DNA, salvo los poxvirus, necesitan llegar al núcleo celular para que su DNA se transcriba por la polimerasa de RNA II celular. Por ejemplo, tras la unión al receptor y la fusión, las nucleocápsides de los virus herpéticos son liberadas al citoplasma junto con las proteínas del tegumento. A continuación, el complejo se transporta a lo largo de los microtúbulos a los poros nucleares, y el DNA se libera al núcleo.

La regulación de la transcripción y el procesamiento del mRNA de los virus de DNA nucleares dependen de las proteínas tanto víricas como celulares. En el caso de los virus herpéticos, la proteína del tegumento del virus puede activar la transcripción de los genes inmediatos-precoces, una clase de genes que se expresa inmediatamente después de la infección. La transcripción de éstos requiere la participación de la proteína del tegumento del virus y de factores de transcripción celular preexistentes. Uno de los factores preexistentes de la célula fundamentales para la transcripción génica temprana e inmediata de HSV-1 queda "detenido" en el citoplasma de las neuronas. Al no tener el núcleo dicho factor celular, de enorme importancia para la transcripción génica del virus, surge el fenómeno en que HSV-1 pasa por una fase de latencia en las neuronas y también explica la forma en que la infección lítica se activa cuando llegan señales a la célula infectada que está en fase de latencia.

La transcripción génica de un virus de DNA suele ser regulada, y se realiza en forma de una cascada organizada. La transcripción y la expresión de los genes tempranos e inmediatos de adenovirus y virus herpéticos activan en forma seriada a los promotores de los genes tempranos, en tanto que los viriones poxvíricos poseen todos los factores necesarios para la transcripción génica temprana. Los virus de DNA menores no dependen tanto de los transactivadores codificados del genoma vírico, para la transcripción génica temprana. La gran parte de los genes precoces codifica proteínas necesarias para la síntesis del DNA del virus y para la activación de la transcripción de los genes tardíos. Éstos codifican principalmente proteínas estructurales del virus o proteínas del virus necesarias para el ensamblaje y la salida del virus de la célula infectada. La transcripción de los genes tardíos depende continuamente de la replicación del DNA. Por consiguiente, los inhibidores de la replicación del DNA también detienen la transcripción de los genes tardíos.

Cada familia de virus de DNA utiliza mecanismos exclusivos para replicar su DNA. Los DNA de los virus herpéticos son lineales en el virión, pero adquieren forma circular en la célula infectada. En la infección vírica lítica, los genomas circulares de los virus herpéticos se replican en concatémeros lineales mediante un mecanismo de "círculo rodante". Los virus herpéticos codifican una polimerasa de DNA y por lo menos otras seis proteínas necesarias para la replicación del virus; estos virus también codifican diversas enzimas que aumentan la reserva de precursores de desoxinucleótidos trifosfato. Los genomas de los adenovirus son lineales en el virión y se replican en copias lineales complementarias mediante una polimerasa de DNA codificada por el virus y un complejo proteínico inductor. Los genomas de doble cadena de los papovavirus se replican en moléculas de DNA circular de la progenie mediante enzimas celulares de replicación del DNA. Dos proteínas precoces víricas

contribuyen a la replicación del DNA del virus y a la persistencia del DNA del papovavirus en las células con infección latente. Las proteínas precoces de los papovavirus estimulan a las células para que permanezcan en ciclo, facilitando así la replicación del DNA del virus.

Los parvovirus son los virus de DNA de menor tamaño: el de sus genomas es la mitad del de los papovavirus y consta sólo de dos genes. Los parvovirus tienen genomas DNA de cadena simple negativa. La replicación de los parvovirus autónomos, como el B19, depende de la replicación del DNA celular y necesita la proteína Rep codificada por el virus. Otros parvovirus, como los virus adenoasociados (*adeno-associated virus*, AAV), no son autónomos y requieren para su replicación virus colaboradores de la familia de los adenovirus o de los virus herpéticos. Se ha considerado a los AAV como vectores de genes humanos potencialmente seguros, debido a que su proteína Rep provoca su integración en un solo lugar cromosómico.

Los poxvirus son los virus de DNA de mayor tamaño y son únicos entre este tipo de virus debido a que se replican y ensamblan por completo en el citoplasma. Los poxvirus codifican factores de transcripción y una polimerasa de RNA, así como enzimas para la formación de caperuzas y la poliadenilación del RNA y por la síntesis de DNA. El DNA de los poxvirus también posee una estructura única. Las dos cadenas del DNA lineal de doble cadena están unidas por enlaces covalentes en sus extremos de forma que el genoma también constituye un círculo de una cadena cerrado por uniones covalentes. Además, hay repeticiones invertidas en los extremos del DNA. Durante la replicación del DNA, el genoma se divide dentro de la repetición invertida terminal, y las repeticiones invertidas autoceban la síntesis de la cadena complementaria por la polimerasa de DNA codificada por el virus. Al igual que los virus herpéticos, los poxvirus codifican diversas enzimas que aumentan las concentraciones de desoxinucleótidos trifosfato y facilitan así la síntesis del DNA del virus.

VIRUS CON GENOMAS DE RNA Y DNA. Los retrovirus y el virus de hepatitis B (*hepatitis B virus*, HBV) no son virus puros de RNA o DNA. Los retrovirus son virus RNA con envoltura con dos genomas idénticos de cadena de sentido positivo y las enzimas integrasa y transcriptasa inversa asociadas. Los retrovirus y los lentivirus se diferencian de los demás virus en que realizan su propia transcripción inversa en copias de DNA de doble cadena parcialmente duplicado y más tarde se integran de forma sistemática en el genoma del hospedador como parte de su estrategia de replicación. La polimerasa de RNA II celular y los factores de transcripción regulan la transcripción a partir del genoma del provirus integrado. Algunos retrovirus codifican también reguladores de la transcripción y del procesamiento del RNA, como Tax y Rex en el virus linfotrópico de células T humanas (*human T-cell lymphotropic virus*, HTLV) de los tipos I y II y Tat y Rev en los VIH-1 y VIH-2. Los genomas de VIH también codifican las proteínas accesorias adicionales Vpr, Vpu y Vif, importantes para la infección eficiente y el escape inmunitario (en el virus no actúan los mecanismos inmunitarios). Los transcritos províricos de longitud completa se elaboran a partir de un promotor de la repetición terminal del virus y actúan a la vez como RNA genómicos que serán empaquetados en las nucleocápsides y como mRNA que codifican la proteína Gag, la proteína polimerasa/integrasa y la glucoproteína de la envoltura del virus. La proteína Gag contiene una proteasa que la escinde en diversos componentes, entre ellos una proteína matricial vírica que reviste el RNA del virus. La polimerasa/integrasa vírica, la proteína matricial y el RNA de transferencia (tRNA) celular son componentes clave de la nucleocápside del virus. La proteasa Gag del VIH ha sido un objetivo importante de la inhibición de la replicación del VIH. La presencia de restos e incluso copias completas de DNA retrovírico simple en el genoma humano denota que puede haber retrovirus humanos simples con competencia para la réplica. Sin embargo, no se ha corroborado que haya réplica ni surja en cualquier enfermedad. Los DNA retrovíricos integrados también aparecen en otras especies animales, como los cerdos. Los retrovirus porcinos en cuestión pueden ocasionar problemas en los xenotrasplantes, porque su réplica causa a veces enfermedades en seres humanos. El DNA retrovírico queda integrado en el genoma porcino, de manera que los métodos de crianza especiales "estériles" es decir, sin patógenos, no eliminan la infección por retrovirus en la grey o "manada" donante.

El HBV tiene la particularidad de que la expresión de DNA del virión en las células infectadas origina empacado de la transcriptasa inversa y de RNA genómico en el virión. Después, el RNA genómico es copiado en un genoma circular de DNA de doble cadena, aunque incompleto, antes de que el virión madure y sea liberado desde la célula infectada. Al entrar en el citoplasma, la transcriptasa inversa o polimerasa de DNA del virión completa la síntesis del DNA y el genoma circular cerrado por enlaces covalentes permanece en el núcleo. Los mRNA víricos se transcriben a partir del episoma vírico circular cerrado por la polimerasa de RNA II celular. Un transcrito con caperuza y poliadenilado de toda la longitud del genoma y terminalmente redundante se empaqueta en partículas del centro del virus en el citoplasma de las células infectadas. Este RNA se vincula con la transcriptasa inversa del virus, que convierte el genoma RNA completo introducido en la cápside y terminalmente redundante en DNA con doble cadena parcial. Se piensa que el HBV madura mediante gemación a través de la membrana plasmática celular, que ha sufrido modificaciones mediante la inserción de proteínas antígenas de la superficie del virus.

Ensamblaje y salida del virus. Para la mayoría de los virus, a medida que se sintetiza el ácido nucleico del virus y las proteínas estructurales, comienzan a ensamblarse los complejos de ácido nucleico y proteínas. El ensamblaje y la salida del virus infeccioso maduro marca el final de la fase de eclipse de la infección, durante la cual el virus infeccioso no puede recuperarse de la célula infectada. Los ácidos nucleicos de los virus RNA y de los poxvirus se ensamblan en nucleocápsides en el citoplasma. Para todos los virus de DNA salvo los poxvirus, el DNA del virus se ensambla en nucleocápsides en el núcleo. En general, las proteínas de la cápside de los virus con nucleocápsides icosaédricas pueden autoensamblarse en estructuras de cápside densamente empaquetadas y muy ordenadas. Los virus herpéticos requieren una proteína de ensamblaje como andamio para el ensamblaje de la cápside. Después, el ácido nucleico del virus se enrolla en el interior de la cápside ensamblada. En el caso de los virus herpéticos se empaqueta una unidad completa del genoma DNA del virus en la cápside, y una nucleasa vinculada a la cápside escinde el DNA del virus en ambos extremos. En el caso de los virus con nucleocápsides helicoidales, el componente proteínico parece ensamblarse alrededor del ácido nucleico, lo que contribuye a la organización de la cápside.

Los virus deben salir de la célula infectada y no volverse a unir a su membrana plasmática. En muchos casos, los virus con envoltura simplemente salen y adquieren su envoltura sobresaliendo a través de la membrana plasmática celular. Se sintetiza un exceso de glucoproteínas de la membrana del virus para saturar los receptores celulares y facilitar la salida del virus. Algunos virus codifican proteínas de membrana con actividad enzimática para la destrucción del receptor. Por ejemplo, el virus de la gripe codifica una glucoproteína con actividad neuraminidasa, que destruye el ácido siálico de la membrana plasmática de la célula infectada. Las nucleocápsides de los virus herpéticos adquieren su envoltura inicial ensamblándose en el núcleo y sobresaliendo a través de la membrana nuclear en el espacio del retículo endoplásmico. Los virus herpéticos con envoltura salen de la célula por maduración en vesículas citoplásmicas, que se fusionan con la membrana plasmática y liberan el virus por exocitosis, o por "desrecubrimiento" y liberación de la nucleocápside al citoplasma y "re-recubrimiento" en la membrana plasmática o de Golgi. En la mayor parte de los casos, los virus sin envoltura parecen depender de la muerte y la disolución de la célula infectada para su liberación.

FIDELIDAD DE LA REPLICACIÓN DEL VIRUS

Una sola célula infectada puede producir una progenie de cientos o miles de virus. Muchas partículas se ensamblan parcialmente y nunca maduran para constituir viriones maduros. Muchos viriones de aspecto maduro son imperfectos y tienen únicamente genomas incompletos o no funcionales. A pesar de la ineficacia del ensamblaje, una célula infectada por un virus libera típicamente 10 a 1 000 proles infecciosas. Algunas partículas de esta prole pueden contener genomas que difieren de los del virus que infectó la célula. En la replicación de muchos virus RNA y DNA se han observado genomas del virus de menor tamaño "defectuosos". Los viriones con genomas defectuosos pueden producirse en cantidades sustanciales mediante el empaquetamiento de ácido nucleico sintetizado de forma incompleta. El empaquetamiento de los adenovirus es marcadamente ineficaz y un alto índice partícula-virus infeccioso puede limitar la cantidad de adenovirus recombinantes que es posible administrarse para geneterapia. También pueden producirse genomas víricos mutantes que pueden ser de importancia desde el punto de vista médico. En general, la replicación del ácido nucleico del virus tiene mayor tendencia al error que la replicación del ácido nucleico celular. Las polimerasas de RNA y las transcriptasas inversas tienen intrínsecamente mayor tendencia al error que las polimerasas de DNA. Los virus mutantes pueden ser virulentos y llegar a producir la enfermedad preferentemente mediante la evasión de la respuesta inmunitaria del hospedador o mediante la resistencia a los fármacos contra el virus. La infección persistente por el virus de hepatitis C (*hepatitis C virus*, HCV) parece deberse a una mutación del genoma y a una evasión persistente de la respuesta inmunitaria. Los ácidos nucleicos víricos también pueden mutar por recombinación o reordenamiento entre dos virus relacionados en

una misma célula infectada. Aunque este hecho es muy infrecuente, la probabilidad de que suceda podría ser alta y alterar de forma relevante la virulencia o la epidemiología. Se piensa que el reordenamiento de un gen de la hemaglutinina del virus de la gripe A aviaria o de mamífero en un contexto del virus de la gripe humana desempeña un papel en la aparición de nuevas cepas de virus de la gripe A.

GENES VÍRICOS INNECESARIOS PARA LA REPLICACIÓN DEL VIRUS

Los virus tienen a menudo genes que codifican proteínas que no participan directamente en la replicación o el empaquetamiento del ácido nucleico del virus, en el ensamblaje del virión ni en la regulación de la transcripción de los genes de los virus implicados en esos procesos. La mayoría de estas proteínas son de cinco clases: 1) proteínas que alteran el crecimiento celular de forma directa o indirecta; 2) proteínas que inhiben la síntesis celular de RNA o proteínas, de forma que el mRNA del virus puede transcribirse o traducirse de forma eficaz; 3) proteínas que promueven la supervivencia de la célula o impiden la apoptosis, de forma que la progenie del virus puede madurar y salir de la célula infectada; 4) proteínas que inhiben la respuesta del interferón del hospedador, y 5) proteínas que regulan negativamente la respuesta inflamatoria o inmunitaria del hospedador, de forma que la infección vírica puede continuar en el paciente infectado hasta su máxima expresión compatible con la supervivencia del virus y su transmisión eficaz a un nuevo hospedador. Los virus más complejos de la familia de los poxvirus o de los virus herpéticos codifican múltiples proteínas encargadas de estas funciones. Algunas de las proteínas del virus tienen motivos similares a los de las proteínas celulares, mientras que otros son bastante nuevos. La virología se ha centrado de forma creciente en estas estrategias más refinadas desarrolladas por los virus para permitir el establecimiento de infecciones prolongadas en el ser humano y los animales. Estas estrategias ofrecen a menudo nuevas perspectivas acerca del control del crecimiento celular, la supervivencia celular, la síntesis macromolecular, el procesamiento proteolítico, la supresión inmunitaria o inflamatoria, la resistencia inmunitaria, la imitación de citocinas o el bloqueo de citocinas.

GAMA DE HOSPEDADORES

El concepto de "diversidad" de hospedadores se basó originalmente en los tipos celulares en los cuales el virus mostraba réplica en cultivo histico. En su mayor parte, esta diversidad es limitada por proteínas específicas de la superficie celular necesarias para la adsorción o la penetración del virus, es decir, los tipos celulares expresan receptores o correceptores para un virus específico. Otro fundamento frecuente de la limitación en el número de hospedadores es el grado de actividad transcriptiva de promotores víricos en diferentes tipos celulares. La mayoría de los virus de DNA no depende sólo de la polimerasa de RNA II celular y de los componentes basales del complejo de transcripción celular, sino también de componentes activados y de factores de transcripción accesorios, los cuales son diferentes entre los tejidos diferenciados, entre las células en diversas fases del ciclo celular y entre las células en reposo y durante el ciclo.

La importancia de la diversidad de hospedadores lo ilustra la identificación de determinantes que impiden que algunos virus de animales infecten humanos. El coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave (*severe acute respiratory syndrome,* SARS) y la cepa del virus de influenza de la pandemia de 1918, según expertos, eran virus animales en los cuales pequeñas mutaciones genéticas originaron una infección más eficaz de humanos o una intensificación de la transmisión entre ellos.

EFECTOS CITOPÁTICOS DE LOS VIRUS E INHIBIDORES DE LA APOPTOSIS

La replicación de casi todos los virus tiene efectos adversos sobre la célula infectada, impidiendo la síntesis celular de DNA, RNA o proteínas. Este efecto inhibidor probablemente deriva de la necesidad de los virus de prevenir o limitar los factores de resistencia innatos inespecíficos del hospedador, entre ellos el interferón (IFN). Por lo común, los virus inhiben específicamente la síntesis de proteínas del hospedador atacando un componente del complejo de inicio de la traducción (a menudo, un componente que no es necesario para la traducción eficiente de los RNA del virus). Por ejemplo, la proteasa 2A del poliovirus escinde un componente celular del complejo que por lo común facilita la traducción del mRNA celular interactuando con su estructura de caperuza. El RNA de los poliovirus se traduce de forma eficaz sin una caperuza, ya que posee una secuencia de entrada ribosómica interna. El virus de la gripe inhibe el procesamiento del mRNA capturando caperuzas del RNA celular naciente y utilizándolas como cebadores en la síntesis del mRNA del virus. El HSV tiene una proteína del tegumento del virión que inhibe la traducción del mRNA celular.

La apoptosis es la consecuencia esperada de la inhibición inducida por el virus de la síntesis macromolecular celular y de la replicación del ácido nucleico del virus. Aunque este acontecimiento puede ser importante para la liberación de algunos virus (en particular de los virus sin envoltura), muchos virus han adquirido genes o partes de éstos que les permiten anticiparse a la apoptosis de la célula infectada. Este retraso puede ser provechoso, al permitirles completar la replicación del virus. Los adenovirus y los virus herpéticos codifican análogos de la proteína celular Bc12, que bloquea la potenciación mitocondrial de los estímulos proapoptósicos. Los poxvirus y algunos virus herpéticos codifican inhibidores de la caspasa. Muchos virus, entre ellos los HPV y los adenovirus, codifican proteínas que inhiben al p53 o sus efectos proapoptósicos corriente abajo.

INFECCIÓN VÍRICA *IN VIVO*

TRANSMISIÓN

La cápside y la envoltura del virus protegen su genoma y permiten la transmisión eficiente de una célula a otra y a futuros hospedadores. Muchas de las infecciones frecuentes por virus se propagan por contacto directo, por ingestión de agua o alimentos contaminados o por inhalación de partículas en aerosol. En todas estas situaciones, la infección comienza en una superficie epitelial o mucosa y se extiende por ella o desde ella a los tejidos más profundos. A continuación, la infección puede extenderse por el cuerpo a través del torrente circulatorio, de los vasos linfáticos o de los circuitos nerviosos. La inoculación parenteral también sirve como vía de transmisión de algunas infecciones víricas entre los seres humanos o de los animales (incluidos los insectos) al ser humano.

La transmisión de algunos virus es exclusivamente entre humanos. La dependencia que muestran los virus de viruela y poliomielitis respecto a dicha forma de transmisión permite eliminar tales partículas de la circulación humana, por vacunación masiva. A diferencia de ello, los virus herpéticos viven el tiempo necesario para que se establezca durante decenios la infección persistente en los humanos, con reactivación final e infección de nuevas generaciones no afectadas anteriormente.

Los animales son reservorios y vectores importantes para la transmisión de virus que originan enfermedades en humanos. Ejemplos de infecciones zoonóticas causadas por contacto directo con animales, o transmisión a partir de ellos a través de otros vectores, son el herpes B, la viruela de simios y las fiebres hemorrágicas víricas. Es posible que las infecciones mencionadas no persistan entre los humanos solos porque no hay transmisión eficiente de una persona a otra. Las SARS surgen cuando un coronavirus animal al parecer penetra en la población de humanos, junto con una mutación que intensificó su capacidad patógena y su propagación en personas. Los virus de influenza aviar han atraído en fecha reciente la atención pública por su capacidad de mostrar cambios genéticos y contribuir a la aparición de una enfermedad de humanos.

INFECCIÓN PRIMARIA

La duración de la infección vírica primaria (primer episodio) suele variar entre algunos días y varias semanas. Durante este periodo, la concentración de virus en los lugares de infección aumenta y después disminuye, por lo general hasta niveles indetectables. La velocidad a la que asciende y desciende la intensidad de la infección vírica en una localización determinada depende de la accesibilidad de ese órgano o tejido al virus y a los efectores inmunitarios sistémicos, de la capacidad intrínseca del virus para replicarse en esa localización y de la resistencia inespecífica y específica endógena. En condiciones normales, las infecciones por enterovirus, virus de la parotiditis, virus del sarampión, virus de la rubéola, rotavirus, virus de la gripe, virus adenoasociados, HSV y VZV desaparecen de casi todas las localizaciones en tres o cuatro semanas. Algunos de los virus mencionados poseen especial eficacia para alterar o evadir las respuestas inmunitarias innatas y adquiridas; por esa razón, la infección primaria por AAV, EBV o citomegalovirus (CMV) dura a veces varios meses. De manera característica se prolongan durante varias semanas las infecciones primarias por HBV, HCV, virus de hepatitis D (*hepatitis D virus*, HDV), VIH, HPV y virus de molusco contagioso. Para algunos de estos virus (p. ej., HPV, HBV, HCV, HDV y virus del molusco contagioso), la fase primaria de la infección es prácticamente indistinguible de la fase persistente.

Las manifestaciones de la enfermedad suelen deberse a la multiplicación de los virus y la reacción inflamatoria resultante en un sitio específico, pero no forzosamente se relacionan con los niveles de réplica en ese sitio. Por ejemplo, las manifestaciones clínicas de la infección limitada por poliovirus, enterovirus, virus de la rabia, virus del sarampión, virus de la parotiditis o HSV en las células nerviosas son graves en relación con el nivel de replicación del virus en las superficies mucosas. Asimismo, las infecciones fetales por el virus de la rubéola o por el CMV pueden asociarse a una morbilidad importante.

Las infecciones primarias son combatidas y eliminadas por respuestas inmunitarias innatas inespecíficas y adaptativas específicas. En consecuencia, un hospedador inmunocompetente suele ser inmune a las manifestaciones de la reinfección por el mismo virus. La inmunidad a menudo no evita la colonización superficial transitoria con la nueva exposición, la colonización persistente o incluso la infección profunda limitada.

INFECCIONES PERSISTENTES Y LATENTES

Un número relativamente escaso de virus causa infecciones persistentes o latentes. Los virus de la hepatitis B y C, el virus de la rabia, el virus del sarampión, el VIH, el HTLV, el HPV, los virus herpéticos y algunos poxvirus son excepciones notables. Los mecanismos de la infección persistente varían ampliamente. La polimerasa de RNA de HCV y la transcriptasa inversa de VIH muestran frecuencias grandes de mutación y la generación de genomas variantes que evaden la respuesta inmunitaria del hospedador facilita la infección persistente. El VIH es directamente inmunosupresor, disminuye el número de linfocitos T CD4+ y también menoscaba la reactividad inmunitaria de linfocitos T citotóxicos CD8+. Aún más, VIH codifica una proteína Nef que disminuye la expresión de MHC clase I, de tal forma que vuelve a las células infectadas por el virus parcialmente resistente a la citólisis inmunitaria por CD8+.

A diferencia de lo señalado, los virus de DNA tienen índices de mutación menores. Su persistencia en poblaciones de humanos quizá dependa de su capacidad de establecer una infección latente y reactivarla desde la *latencia*. En tal caso, la *latencia* se define como un estado de infección en la cual no hay réplica del virus. Los genes víricos vinculados con la infección lítica no son expresados y no se forma un virus infectante. Está presente el genoma vírico completo y pudiera mostrar réplica por acción de la polimerasa de DNA celular junto con la réplica del genoma celular. El HPV establece una infección latente en células del epitelio basal, que muestran réplica. Algunas de las células predecesoras aportan un abasto estable de células basales con la infección latente, en tanto que otras pasan por una etapa de diferenciación escamosa y en tal proceso adquieren permisividad respecto a una infección vírica lítica. En el caso de los virus herpéticos se establece la infección latente en células nerviosas que no muestran réplica (HSV y VZV) y en células que muestran réplica de las líneas hematopoyéticas [EBV y probablemente CMV, HHV-6, HHV-7 y el virus herpético vinculado con el sarcoma de Kaposi (*Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus*, KSHV) (conocido también como HHV-8)]. En su fase de latencia, los genomas de HPV y virus herpético en gran medida están ocultos y no actúa en ellos la respuesta inmunitaria normal. No se conoce en detalle la forma en que HPV y virus herpéticos que muestran latencia parcial y después reactivación evaden las respuestas inmunitarias inmediatas y eficaces en hospedadores altamente inmunes. el HPV, HSV y VZV pudieran recibir alguna protección porque muestran réplica en las capas media y superior del epitelio poliestratificado (escamoso), sitio que no recibe la visita común de células de inmunidad e inflamatorias. También se sabe que HSV y CMV codifican proteínas que disminuyen la expresión de MHC de clase I y la presentación del péptido antigénico sobre células infectadas, con lo cual permite a tales células escapar a la citotoxicidad de linfocitos T CD8+.

Como otros poxvirus, el virus del molusco contagioso no puede establecer una infección latente, sino que produce una infección persistente en las lesiones hipertróficas que puede durar meses o años. Este virus codifica un homólogo de quimiocinas que probablemente bloquea las respuestas inflamatorias y un análogo del MHC de clase I que puede bloquear el ataque de los linfocitos T citotóxicos.

INFECCIONES VÍRICAS PERSISTENTES Y CÁNCER

Se ha estimado que la infección vírica persistente puede ser la causa principal de hasta 20% de cánceres en seres humanos. En su mayor parte, la neoplasia es un efecto accidental y muy poco frecuente o un efecto a largo plazo de la infección por virus oncógenos del ser humano. En tales neoplasias la infección por virus es un hecho trascendental que termina por regir la fase inicial, ya que hace que las células infectadas comiencen un ciclo y mejoren su supervivencia. Una célula infectada por un virus poco común experimenta cambios genéticos que permiten su proliferación autónoma más abundante y su supervivencia mayor, que son característicos de una célula fuertemente maligna.

Se cree en la actualidad que la mayoría de los carcinomas hepatocelulares se deben a respuestas crónicas inflamatorias, inmunitarias y regenerativas a la infección por los virus de la hepatitis B o C. Los datos epidemiológicos han establecido un firme vínculo entre la infección por HBV y HCV y el carcinoma hepatocelular. Las infecciones en cuestión desencadenan ciclos repetitivos de daño hepático inducido por virus, seguidos de reparación y regeneración hísticas. Durante decenios, la infección crónica por virus, la regeneración hística repetitiva y los cambios cromosómicos adquiridos pueden intensificar la proliferación y la supervivencia celulares y al final culminar en un carcinoma hepatocelular. En casos raros se integra DNA de HBV al interior del DNA celular, hecho que probablemente contribuya a la génesis de algunos tumores.

Todos los carcinomas de cuello uterino son causados por la infección persistente con cepas de HPV genital de "alto riesgo". Las infecciones por HBV y HCV estimulan de manera indirecta el crecimiento y proliferación celulares en reacción a la lesión inducida por virus, en tanto que las proteínas E6 y E7 de HPV tipos 16 o 18, de manera directa afectan el crecimiento celular al producir la pérdida de p53 y RB, dos proteínas celulares con funciones oncosupresoras. Las proteínas víricas mencionadas también incrementan la inestabilidad genómica. A pesar de ello, a semejanza de lo observado en las infecciones por HBV y HCV, la sola infección por HPV no basta para tener capacidad carcinógena. El carcinoma de cuello uterino se vincula inevitablemente con infección persistente por HPV e integración del genoma del virus mencionado en el DNA cromosómico. Las integraciones que son consecuencia de la hiperexpresión de E6 y E7 de HPV de tipos 16 o 18 originan cambios profundos en el crecimiento y la supervivencia celulares y los cambios cromosómicos ulteriores que se acumulan en ciclos del crecimiento celular pueden culminar en la conversión cancerosa y la aparición del carcinoma cervicouterino.

La infección por EBV y la expresión de proteínas víricas de infección latente detienen la proliferación de linfocitos B en cultivo hístico. En muchos humanos, la respuesta inmunitaria a las proteínas de infección latente fuertemente antigénicas de EBV impide la linfoproliferación no controlada de células B. Sin embargo, cuando surge inmunosupresión de humanos por acción de fármacos después de trasplante, infección por VIH o inmunodeficiencias genéticas, pueden surgir cánceres de células B inducidos por virus de Epstein-Barr.

La infección por virus de Epstein-Barr también interviene en el desarrollo a largo plazo de algunos cánceres de linfocitos B y células epiteliales. La infección persistente por dicha partícula y la expresión del oncogén LMP1 en células epiteliales con infección latente al parecer son fases tempranas críticas en la evolución del carcinoma nasofaríngeo anaplásico, neoplasia frecuente en poblaciones chinas y de África del norte. Al igual que se observa con otros cánceres vinculados con virus, la inestabilidad genómica y las anormalidades cromosómicas contribuyen a la génesis y evolución de los carcinomas nasofaríngeos vinculados por EBV. Otro signo definitorio de muchos casos de enfermedad de Hodgkin es la expresión de LMP1 de alto nivel en las células de Reed-Sternberg. La actividad del factor nuclear κB inducida por LMP1 (*nuclear factor κB*, NF-κB) puede "rescatar" y prolongar la supervivencia de linfocitos B defectuosos que normalmente son eliminados por apoptosis y en esta situación permite que se adquieran otros cambios genéticos que culminan en la aparición de las células cancerosas de Reed-Sternberg.

Las proteínas Tax y Rex de HTLV-I al parecer son indispensables para que surja el linfoma cutáneo de células T adultas/leucemia mucho después de la infección primaria por HTLV-I. La activación de NF-κB inducida por Tax puede contribuir a la producción de citocinas, a la supervivencia de la célula infectada y a la proliferación irrestricta de células cancerosas.

Los datos moleculares confirman la presencia de DNA de KSHV en todos los sarcomas de Kaposi, incluidos los vinculados con la infección por VIH, trasplante y transmisión familiar. Se ha dicho también que la infección por KSHV participa en la génesis de linfomas por derrame pleural y la enfermedad de Castleman multicéntrica, que son más frecuentes en personas infectadas por VIH. Algunas proteínas de KSHV que pudieran ser expresadas en células con infección latente como factor regulador de v-interferón (*v-interferon regulatory factor*, v-IRF), v-ciclina y el antígeno nuclear que interviene en la latencia (*latency-associated nuclear antigen*, LANA), según algunos autores participan en la intensificación de la proliferación y de la supervivencia celular.

Entre las pruebas en pro de que la infección vírica tiene una participación causal en tales cánceres están: 1) datos epidemiológicos; 2) la presencia de DNA vírico en todas las células tumorales; 3) la capacidad de los virus para transformar células de humanos en cultivo; 4) los resultados de estudios *in vitro* para detectar los efectos transformantes de genes víricos específicos en el crecimiento o supervivencia celulares, y 5) datos patológicos que denotan la expresión de genes víricos transformantes en células premalignas o malignas *in vivo*. Los cánceres por virus son entidades que dan la oportunidad de ampliar nuestros conocimientos de los mecanismos biológicos que son decisivos en la génesis de las neoplasias; también brindan oportunidades peculiares para la creación de vacunas y terapias que podrían evitar o combatir específicamente cánceres vinculados con infecciones por virus. La vacunación generalizada contra la hepatitis B ha hecho que disminuya su prevalencia por HBV y posiblemente evite muchos cánceres hepáticos surgidos por tal partícula. Los estudios sobre la vacuna contra HPV han indicado menores índices de colonización con cepas de HPV de alto riesgo y un menor peligro de cáncer cervicouterino. El empleo satisfactorio de poblaciones de células T específicas de EBV expandido, *in vitro*, para tratar o evitar enfermedades linfoproliferativas después de trasplante y vinculadas por EBV, demuestran la capacidad de la inmunoterapia contra cánceres vinculados con virus.

RESISTENCIA A LAS INFECCIONES VÍRICAS

La resistencia a la infección vírica depende al principio de factores inespecíficos para los diferentes virus. Las capas cornificadas de la piel y las secreciones mucosas que bañan continuamente las superficies mucosas proporcionan protección física. Una vez infectada la primera célula hay inducción de interferones que confieren resistencia contra la réplica vírica. La infección por el virus también puede hacer que se liberen otras citocinas de las células infectadas; dichas citocinas pueden tener propiedades quimiotácticas contra células de inflamación e inmunitarias. Los epítopos proteínicos de los virus expresados en la superficie celular en el contexto de las proteínas de clases I y II de MHC estimulan la expansión de células T con receptores de dichas células que reconocen los péptidos codificados por el virus. Las citocinas, los elementos inflamatorios y los antígenos liberados por la muerte celular inducida por el virus atraen células inflamatorias, granulocitos, células citolíticas naturales (asesinas naturales) (*natural killer*, NK) y linfocitos B al lugar de la infección inicial y a ganglios linfáticos que drenan. Los interferones (IFN) y las células NK son especialmente importantes en la contención de la infección vírica durante los primeros días. Los granulocitos y los macrófagos también son importantes en la fagocitosis y la degradación de los virus, en particular tras la aparición de una respuesta de anticuerpos.

Transcurridos siete a 10 días del inicio de la infección se detectan varias respuestas: una respuesta de anticuerpos específicos del virus; una respuesta de linfocitos T colaboradores CD4+ restringidos por antígenos leucocíticos humanos (*human leukocyte antigen,* HLA) de clase II específicos del virus y una respuesta de linfocitos T citotóxicos CD8+ restringidos por antígenos HLA de clase I específicos del virus. Estas respuestas, cuya magnitud suele aumentar durante la segunda y la tercera semanas de infección, son importantes en la recuperación rápida. Entre la segunda y la tercera semanas, el tipo de anticuerpos suele cambiar de IgM a IgG, y pueden detectarse anticuerpos IgG o IgA específicos del virus en las superficies mucosas inicialmente infectadas. Los anticuerpos pueden neutralizar de modo directo los virus uniéndose a su superficie e impidiendo su adsorción o penetración y el complemento suele potenciar la neutralización del virus mediada por anticuerpo. Los anticuerpos y el complemento también pueden producir la lisis de las células infectadas por el virus que expresan proteínas víricas en su superficie. Una célula infectada con un virus de envoltura en fase de réplica suele expresar las glucoproteínas de la cubierta, en la membrana plasmática de las células. Anticuerpos específicos se ligan a las glucoproteínas, fijan el complemento y logran la lisis de la célula infectada.

La respuesta de anticuerpos y las respuestas de los linfocitos T CD4+/CD8+ tienden a persistir varios meses después de la infección primaria. Los linfocitos productores de anticuerpos persisten en pequeño número como células de memoria y comienzan a proliferar pronto por reacción a una segunda infección, proporcionando una barrera temprana a la reinfección por el mismo virus. La memoria inmunitaria para las respuestas de células T parece tener una duración menor y un nuevo desarrollo de inmunidad de células T podría tardar más que las respuestas de anticuerpos secundarias, en particular cuando han transcurrido muchos años entre la infección primaria y la reexposición. Sin embargo, infecciones persistentes o reactivaciones frecuentes desde la latencia pueden originar respuestas sostenidas de alto nivel de linfocitos T. Por ejemplo, en forma típica EBV y CMV inducen respuestas de alto nivel de células T CD4+ y CD8+ que persisten durante decenios después de la infección primaria.

Algunos virus tienen genes que alteran las defensas innatas y adquiridas del hospedador. Los adenovirus codifican RNA pequeños que inhiben la síntesis de proteínas de las células infectadas, mediada por PKR e inducida por IFN. Además, el adenovirus E1A de manera directa inhibe los cambios mediados por IFN en la transcripción génica celular. Todavía más, las proteínas E3 de adenovirus impiden la citólisis inducida por TNF y bloquean la síntesis del antígeno clase I de HLA por la célula infectada. ICP47 de HSV y US11 de CMV bloquean la presentación del antígeno de clase I. EBV codifica a un homólogo de interleucina (IL) 10 que inhibe las respuestas de las células NK y T. El virus de vaccinia codifica un receptor soluble para IFN-α y proteínas de unión en relación con IFN-γ, como IL-1, IL-18 y TNF, que inhiben las respuestas inmunitarias innatas y adaptativas del hospedador. El virus de vaccinia también codifica un inhibidor de caspasa que anula la capacidad de las células citotóxicas CD8+ para destruir células infectadas por virus. Algunos poxvirus y herpesvirus también codifican proteínas de unión con quimiocinas que inhiben las respuestas inflamatorias celulares. La adopción de tales estrategias por parte de los virus destaca la importancia de los factores correspondientes de resistencia del hospedador para contener o reprimir la infección vírica y la importancia de la redundancia en la resistencia del hospedador.

La respuesta inflamatoria e inmunitaria del hospedador a una infección vírica tiene un costo. Tal respuesta contribuye a síntomas, signos y otras manifestaciones fisiopatológicas de la infección por virus. La inflamación en sitios de infección por virus puede subvertir una respuesta inmunitaria eficaz e inducir la muerte hística y la disfunción. Aún más, las respuestas inmunitarias a la infección vírica en principio pueden originar un ataque inmunitario de epítopos afines en células normales y más adelante surgir autoinmunidad. Se han corroborado los efectos mencionados en modelos de experimentación, pero no se ha precisado la participación que tienen en las manifestaciones autoinmunitarias de infecciones víricas primarias o recurrentes en seres humanos.

INTERFERONES

Todas las células de humanos sintetizan IFN-α o β en reacción a infecciones víricas. Dichas respuestas de interferones por lo común son inducidas por la presencia de RNA vírico de doble cordón, que puede ser elaborada por virus de RNA y DNA y captado por las proteínas de unión RNA de doble cordón en el citoplasma celular, como PKR y RIG-I. El IFN-γ no tiene relación directa con los IFN-α o beta y lo producen principalmente las células NK y los linfocitos T inmunitarios que responden a la IL-12. Los IFN-α y β se unen al receptor del IFN-α, mientras que el IFN-γ se une a un receptor diferente pero relacionado. Ambos receptores envían su señal a través de cinasas JAK vinculadas al receptor y otras proteínas citoplásmicas, como las proteínas "STAT" (transductores de señales y activadores de la transcripción). Estas proteínas sufren una fosforilación de tirosina por las cinasas JAK, se desplazan hasta el núcleo y transactivan los promotores de genes celulares específicos. Los IFN inducen a escala transcripcional tres tipos de efectos contra los virus. El primero consiste en la inducción de 2′-5′ oligo(A) sintetasas, que requieren RNA de doble cadena para la activación. La sintetasa activada polimeriza los oligo(A), activando así la RNAasa L, que a su vez degrada el RNA de cadena simple. El segundo efecto consiste en la inducción de la PKR, una serina y treonina cinasa que también se activa por el RNA de doble cadena. La PKR fosforila e inhibe el factor de inicio de la traducción eIF2-α, impidiendo la síntesis proteínica en la célula infectada. Un tercer efecto es iniciado por la inducción de proteínas Mx, una familia de trifosfatasa de guanosina (*guanosine triphosphatase*, GTPasa) de especial importancia en la inhibición de la replicación del virus de la gripe y del virus de estomatitis vesicular (*vesicular stomatitis virus*, VSV). Estos efectos de interferón se dirigen predominantemente contra la célula infectada y originan disfunción vírica y celular y con ello frenan la réplica vírica.

ESTUDIOS VIROLÓGICOS DIAGNÓSTICOS

En la actualidad se emplean métodos muy diversos para diagnosticar infecciones víricas. Siguen siendo procedimientos básicos el estudio serológico y el aislamiento de virus en cultivo hístico. En general se aceptan como datos diagnósticos de una infección vírica aguda la elevación de los títulos de anticuerpos contra antígenos específicos del virus en el suero durante la fase aguda y de convalecencia y un cambio de anticuerpos IgM a IgG. El diagnóstico serológico se basa en una elevación superior a cuatro veces de la concentración de anticuerpos IgG cuando se analizan los sueros de la fase aguda y de la fase de convalecencia al mismo tiempo.

La inmunofluorescencia, la hemadsorción y los métodos de hemaglutinación para detectar anticuerpos antivíricos entrañan trabajo intenso y han sido sustituidos por pruebas de inmunoadsorbentes ligado a enzimas (*enzyme-linked immunosorbent assay,* ELISA). Los métodos en cuestión por lo común utilizan proteínas víricas contra las cuales frecuentemente se dirige la respuesta de anticuerpos. Las proteínas se purifican a partir de células infectadas por el virus o se obtienen por tecnología de DNA recombinante (bioingeniería) y se unen a una fase sólida en la cual pueden ser incubadas con suero, lavadas hasta eliminar anticuerpos inespecíficos y dejar que reaccionen con un reactivo enzimático para detectar anticuerpos IgG o IgM humanos que se adhieren específicamente al antígeno vírico. La cantidad de anticuerpos se cuantifica mediante la intensidad de una reacción coloreada mediada por la enzima ligada. La ELISA puede automatizarse y ser más sensible que los análisis de inmunofluorescencia, hemaglutinación o hemadsorción. El método de transferencia Western determina los anticuerpos contra múltiples proteínas víricas de forma simultánea. Las proteínas se separan por tamaño y se transfieren a una membrana inerte, donde se incuban con los anticuerpos séricos. La transferencia Western tiene un control de especificidad interno, ya que puede compararse el nivel de reactividad para proteínas víricas y para proteínas celulares en la misma muestra. La inmunotransferencia Western necesita evaluación individual y es un método inherentemente difícil en su cuantificación o automatización.

El aislamiento del virus en un cultivo hístico depende de la infección de las células susceptibles y de la amplificación a través de la replicación del virus en las células infectadas. Los virus que proliferan en cultivo hístico a menudo se identifican por su efecto detectado por microscopia óptica. Por ejemplo, el HSV produce un efecto citopático típico en las células renales de conejo a los tres días. Otros efectos citopáticos de los virus a veces no tienen tanta utilidad diagnóstica y requieren la confirmación mediante la tinción con anticuerpos monoclonales específicos del virus. La eficacia y la velocidad con la que se identifican los virus pueden mejorarse si el cultivo a corto plazo se combina con

un método de detección inmunológica. Con "*shell-vial*" (cultivo más centrifugación) de células en cultivo hístico en crecimiento en un cubreobjetos, la infección vírica puede detectarse mediante la tinción con un anticuerpo monoclonal contra una proteína específica del virus expresada de forma precoz en la replicación vírica. Así, las células infectadas por el virus pueden detectarse en el plazo de horas o días tras la inoculación, es decir, antes de las diversas rondas de replicación que se requerirían para producir un efecto citopático visible.

La sensibilidad del aislamiento de los virus depende en gran medida de la recolección de las muestras del sitio apropiado y su rápido transporte en el medio adecuado al laboratorio de virología. El transporte rápido asegura la viabilidad del virus y limita el sobrecrecimiento bacteriano y fúngico. Los virus con envoltura suelen ser mucho más sensibles que los aquellos sin envoltura a los efectos de la congelación y la descongelación. El lugar más apropiado para el cultivo depende de la patogenia del virus en cuestión. Los aspirados nasofaríngeos, traqueales o endobronquiales son más apropiados para la identificación de los virus respiratorios. Los cultivos de esputo no suelen ser apropiados debido a que la contaminación bacteriana y la viscosidad ponen en peligro la viabilidad celular en el cultivo hístico. Los aspirados de líquido vesicular son útiles para el aislamiento del HSV y del VZV. Los aspirados nasofaríngeos y las muestras de heces pueden resultar útiles en casos de fiebre y exantema en los que se sospeche una infección por enterovirus. Los adenovirus pueden cultivarse en la orina de los pacientes con cistitis hemorrágica. El CMV puede aislarse a menudo en cultivos de orina o en la capa leucocítica de la sangre periférica. El material obtenido por biopsia puede cultivarse de forma eficaz cuando los virus infectan órganos importantes, como en la encefalitis por virus herpéticos o en la neumonía por adenovirus.

El aislamiento del virus no necesariamente establece la causalidad de la patología. Muchos virus colonizan de forma persistente o intermitente superficies mucosas humanas normales. No es raro que la saliva sea positiva para los virus herpéticos y las muestras de orina normales son positivas para el CMV. Es muy probable que el aislamiento en sangre, líquido cefalorraquídeo (LCR) o muestras de biopsia sea diagnóstico de infección vírica importante.

Otro método que busca incrementar la rapidez del diagnóstico vírico es la valoración directa en busca de antígenos o efectos citopáticos. Las células infectadas por virus y obtenidas del paciente pueden detectarse por tinción con anticuerpos monoclonales específicos de virus; por ejemplo, células epiteliales obtenidas por aspiración nasofaríngea que se tiñen con diversos anticuerpos monoclonales contra virus de las vías respiratorias.

Las técnicas de amplificación de ácido nucleico han aportado rapidez, sensibilidad y especificidad a la virología diagnóstica. La posibilidad de amplificar de modo directo cantidades minúsculas de ácidos nucleicos víricos que aparecen en las muestras, indica que la detección ya no depende de un virus viable y su réplica. Por ejemplo, la amplificación y la detección de los ácidos nucleicos de HSV que entran en el líquido cefalorraquídeo de los pacientes con encefalitis por este virus pueden ser más sensibles que los cultivos de HSV de líquido cefalorraquídeo. La extrema sensibilidad de estas pruebas también puede ser problemática, dado que cantidades insignificantes de contaminación pueden causar positivos falsos. Además, la detección de ácidos nucleicos víricos no indica necesariamente una enfermedad inducida por el virus.

La medición de la cantidad de RNA o DNA del virus en sangre periférica se está convirtiendo en un medio importante para detectar los pacientes que se encuentran en situación de mayor riesgo de sufrir una enfermedad inducida por un virus y para evaluar la respuesta clínica a la quimioterapia contra el virus. Las técnicas de ácidos nucleicos para cuantificación del RNA se utilizan sistemáticamente en enfermos de SIDA para valorar la respuesta a antivíricos y detectar resistencia a ellos o incumplimiento del régimen terapéutico. Las mediciones del número de virus también pueden resultar útiles para evaluar el tratamiento de personas con infecciones por HBV y HCV. La identificación de ácidos nucleicos o su tinción directa con anticuerpos monoclonales específicos de CMV para cuantificar las células infectadas por virus en la sangre periférica (antigenemia de CMV) son útiles para identificar a los sujetos inmunosuprimidos que pudieran estar en peligro de adquirir una enfermedad inducida por citomegalovirus.

FARMACOTERAPIA CONTRA INFECCIONES VÍRICAS

Diversas fases en el ciclo de la vida del virus pueden ser afectadas de manera eficaz por antivíricos. Los inhibidores de transcriptasa inversa de nucleósidos y no nucleósidos evitan la síntesis del provirus de VIH, en tanto que los inhibidores de proteasa bloquean la maduración de la poliproteína de VIH después de infectar las células. El enfuvirtide es un pequeño péptido obtenido de gp41 de VIH que actúa antes de la infección al impedir el cambio de conformación necesario para la fusión vírica. Están en fase de estudio en humanos los inhibidores de integrasa. La amantadina y la rimantadina inhiben la proteína M2 de influenza y evitan que se libere RNA vírico durante los comienzos de la infección, en tanto que el zanamivir y el oseltamivir inhiben la neurominidasa de influenza, paso necesario para la liberación eficiente de los viriones maduros, desde células infectadas.

Los genomas víricos pueden generar resistencia a fármacos por mutación y selección, por recombinación con un virus farmacorresistente o en el caso de virus de influenza u otros genomas de virus de RNA multicomponentes, por redisposición. La aparición de cepas farmacorresistentes limita la eficacia terapéutica. Como ocurre con la terapia antibacteriana, el empleo excesivo e inapropiado de antivíricos puede lograr la selección y la aparición de cepas farmacorresistentes. La genotipificación de VIH es un método rápido para identificar virus farmacorresistentes. La resistencia a los inhibidores de transcriptasa inversa o proteasa se ha vinculado con mutaciones específicas en genes de transcriptasa inversa o de proteasa. La identificación de tales mutaciones por la amplificación de la reacción en cadena de polimerasa y las secuencias de aminoácidos pueden tener utilidad clínica para identificar a los antivíricos que aún pueden ser eficaces. Un problema menos común es la resistencia a fármacos en el caso de virus herpéticos.

VACUNACIÓN PARA EVITAR INFECCIONES VÍRICAS

Las vacunas víricas (antivíricas) constituyen uno de los logros más sobresalientes de la ciencia médica. Se ha logrado erradicar la viruela, excepto como posible arma de guerras biológicas o bioterrorismo (cap. 214). Pronto seremos testigos de la erradicación del virus de la poliomielitis. Será factible frenar o eliminar el sarampión. Es posible evitar la mortalidad excesiva por epidemias de virus de influenza y disminuir la amenaza de una pandemia de influenza por medio de vacunas de influenza a base de virus vivos atenuados o muertos contemporáneos. La parotiditis, la rubéola y la varicela son controladas satisfactoriamente por la vacunación en niños de países desarrollados. En adultos maduros se puede recurrir a la nueva inmunización para controlar el herpes zoster. En el mercado se cuenta ya con vacunas nuevas contra rotavirus. La vacunación generalizada con HBV ha disminuido en forma impresionante la frecuencia de hepatitis aguda y crónica y se espera que disminuya de manera importante la incidencia de carcinoma hepatocelular. El empleo de proteínas purificadas, vacunas hechas de virus vivos manipulados genéticamente y estrategias basadas en DNA recombinante permitirán la inmunización contra las infecciones graves por otros virus. La obtención de vacunas eficaces contra VIH y HCV es complicada por la gran mutación de la polimerasa de RNA y la transcriptasa inversa, la divergencia de la evolución individual de los genomas de los dos virus y la exposición repetida a alto nivel en algunas poblaciones. La gran preocupación en cuanto a utilizar los virus de viruela y de otro tipo como armas biológicas obliga a conservar la inmunidad a elementos que no se encuentran en la naturaleza.

VIRUS COMO NUEVOS ELEMENTOS TERAPÉUTICOS

En el laboratorio experimental se han obtenido virus para el desarrollo de bioterapias o de vacunas nuevas. Es posible introducir genes alógenos en ácidos nucleicos víricos y utilizar los vectores del virus recombinante para infectar al paciente o sus células *ex vivo*. Los retrovirus se integran en el genoma celular y se han utilizado para sustituir funcionalmente al gen anormal en las células T de personas con inmunodeficiencia combinada grave y con ello restaurar la función inmunitaria. Se exploran también los adenovirus como AAV y los retrovirus obtenidos por tecnología de bioingeniería para usarse en enfermedades causadas por defectos de un solo gen, como la fibrosis quística y la hemofilia. También en experimentos se han utilizado los poxvirus y los adenovirus obtenidos por biotecnología como vectores de la vacuna. Los vectores víricos están en fase de análisis experimental en cuanto a la expresión de citocinas, para mejorar la inmunidad contra las células tumorales o para expresar proteínas que amplíen la sensibilidad de dichas células a quimioterapéuticos. En la actualidad se usa HSV vivo en experimentos para destruir células de glioblastomas después de su inyección en los tumores.

Para mejorar la seguridad en estudios clínicos se utilizan a menudo virus que no se multiplican. Entre los posibles incidentes adversos que origina la transferencia génica mediada por virus destaca la inducción de respuestas inmunitarias inflamatorias y antivíricas. La integración es útil en la geneterapia permanente, pero las integraciones inducen a veces enfermedad al intensificar o interrumpir la expresión de importantes genes celulares.

LECTURAS ADICIONALES

Finlay BB, McFadden G: Anti-immunology: Evasion of the host immune system by bacterial and viral pathogens. Cell 124:767, 2006

Hilleman MR: Strategies and mechanisms for host and pathogen survival in acute and persistent viral infections. Proc Natl Acad Sci USA 101(Suppl 2):14560, 2004

Knipe DM et al (eds): *Fields Virology*, 6th ed. New York, Lippincott Williams & Wilkins, 2006

Munger K et al: Viral carcinogenesis and genomic instability. EXS 96:179, 2006

171 Quimioterapia antivírica, excluidos los fármacos antirretrovíricos

Lindsey R. Baden, Raphael Dolin

El campo de la terapia antivírica, el número de antivíricos y el conocimiento de su uso óptimo por el gremio médico muestran aún retraso en relación con los antibacterianos, donde se han acumulado más de 70 años de experiencia, pero en años recientes se han hecho progresos notables con la aparición de fármacos nuevos contra algunas infecciones víricas.

El desarrollo de fármacos antivíricos plantea un conjunto de problemas específicos. Los virus se replican intracelularmente y a menudo utilizan enzimas, macromoléculas y los organelos de las células del hospedador para la síntesis de las partículas víricas. Por tanto, los compuestos antivíricos deben poseer la facultad de distinguir claramente entre las funciones celulares y las actividades propias de los virus con un alto nivel de especificidad. Los fármacos que carezcan de esta selectividad probablemente son demasiado tóxicos para su uso clínico.

El diseño de pruebas de laboratorio para ayudar a los médicos en el uso apropiado de los fármacos antivíricos también se encuentra en sus fases iniciales. Los análisis fenotípicos y genotípicos para evaluar la resistencia a los fármacos antivíricos son cada vez más utilizados y se están empezando a definir las correlaciones entre los resultados de laboratorio y los resultados en diversos contextos clínicos. Es de destacar el desarrollo de métodos extremadamente sensibles y específicos para medir la concentración de los virus en la sangre (*carga vírica*), que permiten valorar directamente el efecto antivírico de una pauta farmacológica determinada en el hospedador. Las determinaciones de la carga vírica han sido de utilidad para identificar el riesgo de avance de la enfermedad en los pacientes con determinadas infecciones víricas y en la identificación de los pacientes para los que la quimioterapia antivírica podría ofrecer mayores beneficios. Al igual que cualquier otra prueba de laboratorio *in vitro*, estas pruebas dan resultados que probablemente dependan de modo sustancial de las técnicas de laboratorio empleadas (y probablemente varíen con ellas).

La información relativa a la farmacocinética de algunos antivíricos, en particular en contextos clínicos diferentes, es limitada. No se cuenta en forma generalizada de los métodos apropiados para medir las concentraciones de los antivíricos, sobre todo de sus porciones activas dentro de las células; se trata en gran medida de procedimientos de investigación. Hay pues, pocas directrices que permitan ajustar la dosificación de los antivíricos con el fin de obtener la máxima actividad antivírica con la mínima toxicidad posible. Por tanto, el empleo clínico de los antivíricos se debe acompañar de una estrecha vigilancia para detectar la aparición de posibles efectos adversos no previstos.

A semejanza de lo que ocurre con otras infecciones, en la evolución de las causadas por virus influye profundamente la interrelación del microorganismo patógeno con el complejo conjunto de defensas del hospedador. Los elementos determinantes en la culminación de las infecciones por virus son la presencia o ausencia de inmunidad preexistente y la capacidad de desencadenar respuestas inmunitarias reguladas por elementos humorales, celulares o de ambos tipos. Es importante considerar el estado de las defensas del hospedador cuando se utilicen o evalúen los antivíricos.

Como con cualquier tratamiento, la utilización óptima de los compuestos antivíricos requiere un diagnóstico específico y a tiempo. En algunas infecciones víricas, como el herpes zoster, las manifestaciones clínicas son tan características que el diagnóstico se puede establecer sólo por la sintomatología. En otras infecciones víricas, como la gripe A, los datos epidemiológicos (p. ej., la documentación de un brote que afecta a la colectividad) se pueden utilizar para establecer un diagnóstico de presunción, con muchas posibilidades de acertar. Sin embargo, en la mayor parte de las restantes infecciones víricas, entre ellas la encefalitis por virus del herpes simple, las infecciones por citomegalovirus distintas de la retinitis y las infecciones por enterovirus, la certeza diagnóstica no se puede basar sólo en la sintomatología. En estos casos es preciso recurrir a técnicas diagnósticas rápidas no cruentas para virus. En los últimos años se han realizado adelantos considerables en estas pruebas, que se encuentran disponibles en la actualidad para el diagnóstico de diversas infecciones víricas.

A pesar de las dificultades se ha establecido claramente la eficacia de diversos compuestos antivíricos por medio de estudios rigurosamente desarrollados y controlados. Se describen a continuación y se resumen en el **cuadro 171-1** los compuestos disponibles en la actualidad o los que serán autorizados oficialmente en un futuro próximo para su uso clínico contra las infecciones víricas distintas de las causadas por el virus de inmunodeficiencia humana. **Los fármacos antirretrovíricos se describen en el capítulo 182.**

CUADRO 171-1 QUIMIOTERAPIA Y QUIMIOPROFILAXIA CON ANTIVÍRICOS

Infección	Fármaco	Vía	Dosis	Comentario
Influenza A y B				
Profilaxia	Oseltamivir	Oral	Adultos: 75 mg/d Niños ≥1 año: 30-75 mg/d, según el peso	La profilaxia se continuará durante todo lo que dure el ataque y se puede realizar simultáneamente con el uso de vacuna del virus inactivado. Salvo que se conozca la sensibilidad del virus aislado, en la actualidad no se recomienda usar amantadina ni rimantadina para profilaxia y tratamiento, por la elevada frecuencia de resistencia de los virus de influenza A/H3N2 desde la temporada 2005-2006.
	Zanamivir	Inhalado por vía oral	Adultos y niños ≥5 años: 10 mg/d	
	Amantadina[a] o rimantadina[a]	Oral	Adultos: 200 mg/d Niños de 1-9 años: 5 mg/kg al día (máximo, 150 mg/d)	
Tratamiento	Oseltamivir	Oral	Adultos: 75 mg dos veces al día durante 5 días Niños de 1-12 años: 30-75 mg 2 veces al día durante 5 días	Si la terapia se inicia en término de 48 h de haber comenzado la enfermedad, zanamivir y oseltamivir disminuyen 1.0-1.5 y 1.3 días los síntomas, respectivamente en trastornos no complicados. El zanamivir puede exacerbar el broncoespasmo en asmáticos. La frecuencia de los efectos adversos como náusea y vómito por oseltamivir se puede disminuir si el fármaco se administra junto con los alimentos. La amantadina y la rimantadina poseen eficacia similar en la influenza no complicada causada por un virus sensible. Ninguno de los fármacos señalados ha sido estudiado en detalle para usar en casos complicados (como neumonía).
	Zanamivir	Inhalado por vía oral	Adultos y niños ≥7 años: 10 mg 2 veces al día durante 5 días	
	Amantadina[a]	Oral	Adultos: 100 mg/d o 2 veces al día Niños de 1-9 años: 5 mg/kg al día (máximo, 150 mg/d) durante 5-7 días	
	Rimantadina[a]	Oral	100 mg/d o 2 veces al día durante 5-7 días en adultos	
Infección por RSV	Ribavirina	Aerosol de partículas finas	Administración continua desde un reservorio que contiene 20 mg/ml, durante 3-6 días	La ribavirina se utiliza para tratar lactantes y niños de corta edad hospitalizados por neumonía y bronquiolitis por virus sincitial respiratorio.
Retinitis por CMV en hospedador inmunodeficiente (SIDA)	Ganciclovir	IV	5 mg/kg 2 veces al día durante 14-21 días; seguir con 5 mg/kg al día como dosis de sostén	En Estados Unidos se ha aprobado el uso de ganciclovir, valganciclovir, foscarnet y cidofovir para tratar la retinitis por CMV en individuos con SIDA. También se les utiliza contra la colitis, la neumonía o el síndrome de "consunción" que aparece con el ataque de CMV y para evitar la enfermedad por este virus en quienes han recibido un trasplante.
		Oral	1 g 3 veces al día como dosis de sostén	
	Valganciclovir	Oral	900 mg 2 veces al día durante 21 días; seguir con 900 mg/d como dosis de sostén	El valganciclovir ha sustituido en gran medida al ganciclovir oral y a menudo se utiliza en vez del ganciclovir por vía intravenosa.

(Continúa)

CUADRO 171-1 QUIMIOTERAPIA Y QUIMIOPROFILAXIA CON ANTIVÍRICOS (*Continuación*)

Infección	Fármaco	Vía	Dosis	Comentario
Retinitis por CMV *(continuación)*	Foscarnet	IV	60 mg/kg q8h durante 14-21 días; seguir con 90-120 mg/kg al día como dosis de sostén	El foscarnet no es mielosupresor y muestra actividad contra virus herpéticos resistentes a aciclovir y ganciclovir.
	Cidofovir	IV	5 mg/kg una vez por semana, durante 2 semanas, para seguir una vez cada tercera semana, así como con probenecid e hidratación	
	Fomivirsen	Intravítrea	330 mg en los días 1 y 15, seguidos de 330 mg al mes como dosis de sostén	El fomivirsen ha disminuido la progresión de retinitis por CMV en individuos en quienes han sido ineficaces otros regímenes o que no los han tolerado. El efecto tóxico principal es la inflamación ocular.
Varicela				
Hospedador inmunocompetente	Aciclovir	Oral	20 mg/kg (máximo, 800 mg) 4 o 5 veces al día durante 5 días	El tratamiento genera un pequeño beneficio clínico si se inicia en término de 24 h de haber iniciado la erupción.
Hospedador inmunodeficiente	Aciclovir	IV	10 mg/kg q8h durante 7 días	Se puede pensar en el cambio a valaciclovir oral una vez que cedió la fiebre y si no hay otros signos de ataque visceral.
Encefalitis por herpes simple	Aciclovir	IV	10 mg/kg q8h durante 14-21 días	Los resultados son óptimos cuando se inicia tempranamente el tratamiento. Algunos expertos recomiendan que la terapia dure 21 días, para evitar recidivas.
Herpes simple neonatal	Aciclovir	IV	10 mg/kg q8h durante 14-21 días	A pesar del tratamiento es frecuente que surjan complicaciones graves. Se ha sugerido la administración oral duradera de aciclovir después de terapia IV inicial, por las secuelas a largo plazo que son consecuencia de las recidivas cutáneas de la infección por virus del herpes simple.
Herpes simple de genitales				
Primario (tratamiento)	Aciclovir	IV	5 mg/kg q8h durante 5-10 días	La vía IV es la preferida en infecciones graves que obligan a hospitalizar al enfermo por complicaciones neurológicas.
		Oral	200 mg 5 veces al día durante 10 días	La vía oral se prefiere en pacientes cuyo estado no justifica la hospitalización. Es importante conservar la hidratación adecuada.
	Aciclovir	Tópica	Pomada al 5%; 4-6 aplicaciones al día durante 7-10 días	El uso tópico (suplementado en gran medida por terapia oral) puede hacer que las embarazadas no necesiten el uso parenteral. Los síntomas de índole general y las áreas no tratadas no son modificados.
	Valaciclovir	Oral	1 g 2 veces al día durante 10 días	Al parecer el valaciclovir tiene la misma eficacia que el aciclovir, pero se puede administrar con menor frecuencia.
	Famciclovir	Oral	250 mg 3 veces al día durante 5-10 días[b]	La eficacia del famciclovir es semejante a la del aciclovir.
Recurrente (tratamiento)	Aciclovir	Oral	200 mg 5 veces al día durante 5 días	El efecto clínico es poco y se incrementa si se inicia tempranamente la terapia. El tratamiento no modifica los índices de recidiva.
	Famciclovir	Oral	1 000 mg 2 veces al día durante 1 día	
	Valaciclovir	Oral	500 mg 2 veces al día durante 3 días	
Recurrente (supresión)	Aciclovir	Oral	400 mg 2 veces al día durante 12 meses o más	Se recomienda el tratamiento supresor sólo en el caso de individuos que han mostrado cada año 6-10 recidivas, como mínimo. A veces se advierte reaparición de la enfermedad a pesar del tratamiento y hay propagación asintomática del virus. Después de un año hay que revalorar la necesidad de terapias supresoras. La supresión con valaciclovir disminuye la transmisión de HSV genital en parejas discordantes.
	Valaciclovir	Oral	500-1 000 mg/d	
	Famciclovir	Oral	125-250 mg 2 veces al día	
Herpes simple mucocutáneo en el hospedador inmunodeficiente				
Tratamiento	Aciclovir	IV	5 mg/kg q8h durante 7 días	La selección de la vía IV u oral depende de la gravedad de la infección y de la capacidad del individuo para ingerir el fármaco. El tratamiento oral o el IV han sustituido al tópico, excepto en caso de pequeñas lesiones de acceso fácil. El foscarnet se utiliza contra virus resistentes al aciclovir.
		Oral	400 mg 5 veces al día durante 10 días	
		Tópica	Pomada al 5%: 4-6 aplicaciones diariamente durante 7 días o hasta la curación	
	Valaciclovir	Oral	1 g 3 veces al día durante 7 días[b]	
	Famciclovir	Oral	500 mg 2 veces al día durante 4 días[c]	
Prevención de recidiva durante inmunosupresión intensa	Aciclovir	Oral	200 mg 2 veces al día	El tratamiento se realiza durante periodos en que se espera inmunosupresión intensa, por ejemplo durante la quimioterapia antineoplásica o después de trasplante y por lo general se continúa durante 2-3 meses.
		IV	5 mg/kg de peso q12h	
	Valaciclovir	Oral	1 g 3 veces al día[b]	
	Famciclovir	Oral	500 mg 2 veces al día[b]	
Herpes simple bucolabial (recurrente)	Penciclovir	Tópica	Crema al 1.0% aplicada cada 2h durante la fase diurna, durante 4 días	El tratamiento acorta la curación y los síntomas, 0.5-1.0 día (en comparación con el placebo).
	Valaciclovir	Oral	2 g cada 12 h durante 1 día	El tratamiento iniciado con el primer síntoma disminuye un día la duración de la enfermedad.
	Famciclovir[b]	Oral	500 mg 3 veces al día durante 5 días	La terapia que se comenzó 48 h después de exposición a luz ultravioleta disminuye 2 días el tiempo de curación.
	Docosonal[d]	Tópica	Crema a 10% 5 veces al día hasta la curación	La aplicación al aparecer los primeros síntomas, acorta un día en el tiempo de curación.
Queratitis por herpes simple	Trifluridina	Tópica	1 gota de solución oftálmica a 1% cada 2h mientras la persona está despierta (máximo, 9 gotas al día)	El tratamiento se debe iniciar por un oftalmólogo.
	Vidarabina	Tópica	Segmento de 1.25 cm de pomada oftálmica a 3% 5 veces al día	

(Continúa)

CUADRO 171-1 QUIMIOTERAPIA Y QUIMIOPROFILAXIA CON ANTIVÍRICOS (*Continuación*)

Infección	Fármaco	Vía	Dosis	Comentario
Herpes zoster				
Hospedador inmunocompetente	Valaciclovir	Oral	1 g 3 veces al día durante 7 días	El valaciclovir puede ser más eficaz que el aciclovir para el alivio del dolor; por lo demás, ejerce un efecto similar en las lesiones cutáneas y se debe administrar en término de 72 h de iniciada la erupción.
	Famciclovir	Oral	500 mg q8h durante 7 días	La neuralgia posherpética dura menos que con el placebo. En un estudio comparativo, el famciclovir presentó eficacia global semejante a la del aciclovir. Se debe usar 72 h o menos, después de haber comenzado la erupción.
	Aciclovir	Oral	800 mg 5 veces al día por 7-10 días	El aciclovir hace la resolución de las lesiones cutáneas más rápida en comparación con el placebo y genera alivio de los síntomas agudos si se administra en término de 72 h de haber comenzado la erupción. En combinación con dosis decrecientes de prednisona, el aciclovir mejora la calidad de la vida.
Hospedador inmunodeficiente	Aciclovir	IV Oral	10 mg/kg cada 8h durante 7 días 800 mg 5 veces al día durante 7 días	La eficacia en el zoster localizado es más notable si el tratamiento se inicia en fecha temprana. El foscarnet se puede utilizar contra infecciones por VZV resistentes al aciclovir.
	Famciclovir	Oral	500 mg 3 veces al día durante 10 días[b]	
Herpes zoster oftálmico	Aciclovir	Oral	600 mg 5 veces al día durante 10 días	El tratamiento disminuye las complicaciones oculares, incluidas la queratitis y la uveítis oculares.
Condiloma acuminado	IFN-α2b	En la lesión	1 millón de U por verruga (máximo, 5), 3 veces a la semana durante 3 semanas	El tratamiento directo en la lesión produce regresión de las verrugas, pero las lesiones suelen reaparecer. La administración parenteral puede ser útil si son numerosas las lesiones.
	IFN-αn3	En la lesión	250 000 U por verruga (máximo, 10) 2 veces por semanas hasta un total de 8 semanas	
Hepatitis B crónica	IFN-α2b	SC	5 millones de U/día o 10 millones de U 3 veces por semana durante 16-24 semanas	HBeAg y DNA son eliminados en 33-37% de los casos. También se observa mejoría histopatológica.
	IFN-α2a pegilado	SC	180 µg semanalmente durante 48 semanas	HBeAg y DNA son eliminadas en 32-43% de quienes lo reciben.
	Lamivudina	Oral	100 mg/día durante 12-18 meses; 150 mg 2 veces al día como parte del tratamiento para la infección por VIH	La eficacia de la lamivudina es similar al IFN, pero el segundo fármaco es tolerado mejor. Surge resistencia en 24% de quienes la reciben si se utiliza lamivudina como único fármaco durante un año.
	Adefovir dipivoxilo	Oral	10 mg/día durante 48 meses	La normalización de la concentración de ALT se corrobora en 48 a 72% de los pacientes que reciben el fármaco y hay una mejoría en la arquitectura histopatológica del hígado en 53-64% de ellos. El adefovir es eficaz en la hepatitis B resistente a lamivudina. Es importante vigilar en forma seriada la función renal.
	Entecavir	Oral	0.5 mg/d durante 48 semanas (1 mg/d si HBV es resistente a la lamivudina)	La normalización de ALT se observa en 68-78% de pacientes que reciben el fármaco y la desaparición de HBeAg en 21% de ellos. El entecavir es activo contra HBV resistente a lamivudina.
	Telbivudina	Oral	600 mg/d durante 52 semanas	En 75% de pacientes que reciben telbivudina disminuye el DNA de HBV más de 5 $\log_{10}$ copias/ml; también se normaliza la ALT o desaparece el HBeAg sérico. A veces se observa miopatía.
Hepatitis C crónica	IFN-α2a o IFN-α2b	SC	3 millones de U 3 veces por semana durante 12-18 meses	En 54% de personas que reciben el interferón se advierte normalización de los valores de la ALT, pero esto se conserva sólo en 28% de los enfermos. También hay mejoría en la imagen histopatológica del hígado.
	IFN-α2b/ribavirina	SC (IFN)/oral (ribavirina)	3 millones de U 3 veces por semana (IFN)/1 000-1 200 mg/d (ribavirina) durante 6-12 meses	La terapia combinada origina respuestas sostenidas incluso en 40-50% de todos los pacientes que reciben la combinación.
	IFN-α2b pegilado	SC	1 µg/kg cada semana durante 12-24 meses	La menor eliminación de los interferones pegilados en comparación con el interferón habitual permite administrarlos una vez por semana. Las presentaciones pegiladas al parecer son mejores que los interferones habituales en cuanto a tolerabilidad y eficacia, ya sea como productos solos o en combinación con la ribavirina. En 42-46% de los individuos con genotipo 1 y en 76-82% de los infectados con genotipo 2 o 3 se observaron respuestas víricas sostenidas.
	IFN-α2a pegilado	SC	180 µg cada semana durante 12-24 meses	
	IFN-α2b pegilado/ribavirina	SC (IFN)/oral (ribavirina)	1.5 µg/kg semanalmente (IFN)/800-1 200 mg al día (ribavirina)[d] durante 24-48 semanas	
	IFN-α2a pegilado/ribavirina	SC (IFN)/oral (ribavirina)	180 µg semanalmente (IFN)/800-1 200 mg al día (ribavirina) durante 24-48 semanas	
	IFN-alfacon	SC	9-15 µg 3 veces por semanas durante 6-12 meses	Las dosis de 9 y 15 µg son equivalentes a las dosis de IFN-α2a e IFN-α2b de 3 y 5 millones de U, respectivamente.
Hepatitis D crónica	IFN-α2a o IFN-α2b	SC	9 millones de U 3 veces por semana durante 12 meses	No se ha definido la eficacia global ni el régimen óptimo y duración del tratamiento. Las respuestas no persisten si se interrumpe la terapia.

[a] Solamente influenza A. Salvo que se sepa la sensibilidad del virus, no se recomienda el uso para profilaxia ni tratamiento desde la temporada de 2005-2006, por los elevados índices de resistencia de los virus de influenza A/H3N2.
[b] La *Food and Drug Administration* (FDA) no ha aprobado el fármaco para esta indicación.
[c] Aprobado por la FDA para tratamiento de individuos infectados por virus de inmunodeficiencia humana.
[d] Ingrediente activo: alcohol benzílico. Se puede conseguir sin receta.
Abreviaturas: ALT, aminotransferasa de alanina; CMV, citomegalovirus; HBeAg, antígeno e de hepatitis B; HBV, virus de hepatitis B; HSV, virus de herpes simple; IFN, interferón; RSV, virus sincitial respiratorio; VZV, virus de varicela-zoster; d, día; q, cada; h, hora.

ZANAMIVIR Y OSELTAMIVIR

El zanamivir y el oseltamivir son inhibidores de la enzima neuraminidasa del virus de influenza, esencial para que las células infectadas liberen esta partícula y para su propagación por todas las vías respiratorias del hospedador infectado. La enzima separa los residuos terminales de ácido siálico y con ello destruye los receptores celulares, a los cuales se une la hemaglutinina vírica. Los dos antivíricos son análogos del estado transicional de ácido siálico y muy activos e inhibidores específicos de las neuraminidasas de los virus de influenza A y B. La actividad antineuraminidásica de los dos productos es similar, aunque el primero tiene una actividad *in vitro* un poco mayor contra el virus de influenza B. Los dos antivíricos actúan por inhibición competitiva y reversible del sitio activo de las neuraminidasas en el virus de influenza A y B y tienen efecto relativamente pequeño en enzimas de células de mamíferos.

El fosfato de oseltamivir es un profármaco (éster etílico), transformado a carboxilato de oseltamivir por esterasas en el hígado. El fármaco ingerido tiene una biodisponibilidad mayor de 60% y una semivida plasmática de 7 a 9 h. Se le excreta sin metabolizar, predominantemente por los riñones. La biodisponibilidad del zanamivir después de ingerido es pequeña y se administra por vía oral, con un inhalador manual. Por esta vía, se deposita en la porción inferior de las vías respiratorias, en promedio, 15% de la dosis y se detectan concentraciones plasmáticas pequeñas del medicamento.

El zanamivir inhalado por la boca por lo general es tolerado adecuadamente, aunque a veces surgen exacerbaciones de asma. Los efectos tóxicos que aparecen con mayor frecuencia con el oseltamivir son náusea, molestias gastrointestinales y, con menor frecuencia, vómito. Las molestias gastrointestinales suelen ser transitorias y es menor su frecuencia si se administra el medicamento con los alimentos. En fecha reciente, en niños que recibían oseltamivir, predominantemente en Japón, se señalaron problemas neuropsiquiátricos (delirio, lesiones autoinfligidas).

El zanamivir inhalado y el oseltamivir por vía oral han sido eficaces en el tratamiento de la gripe A o B de aparición natural en adultos sanos. En estudios controlados con placebo, ambos fármacos acortaron la enfermedad en uno a 1.5 días cuando el tratamiento se administró en el transcurso de los dos primeros días del inicio de la enfermedad. Un metaanálisis reciente de estudios clínicos hechos con oseltamivir, sugiere que el tratamiento puede disminuir la posibilidad de algunas complicaciones de la influenza en vías respiratorias. El zanamivir inhalado una vez al día o el oseltamivir también administrado por vía oral una vez al día, logran la profilaxia eficaz contra trastornos vinculados con influenza A e influenza B corroborados en el laboratorio.

La aparición de virus resistentes a los dos antivíricos es un hecho corroborado, pero al parecer es menos frecuente que la aparición de resistencia a los adamantanos en estudios clínicos realizados hasta la fecha. En un estudio hecho en niños, 5.5% de los menores que recibieron oseltamivir mostraron microorganismos resistentes. Se observó en un estudio pediátrico reciente hecho en Japón con oseltamivir, un índice mayor de resistencia. La resistencia a los inhibidores de neuraminidasa puede surgir a causa de cambios en la enzima neuraminidasa del virus, modificaciones en la hemaglutinina que los vuelve más resistentes a las acciones de la neuraminidasa o por ambos mecanismos. Algunas partículas aisladas resistentes al oseltamivir pueden seguir siendo sensibles al zanamivir. Los mecanismos de acción de los inhibidores de la neuraminidasa son diferentes de los adamantanos (véase más adelante en este capítulo), razones por las cuales el zanamivir y el oseltamivir son eficaces contra cepas del virus de influenza A resistentes a la amantadina y la rimantadina.

La *Food and Drug Administration* (FDA), de Estados Unidos ha aprobado al zanamivir y al oseltamivir para tratar la influenza en adultos y en niños (de siete años de edad o más en el caso del zanamivir y de un año de edad o más en el del oseltamivir) que hayan presentado sintomatología por dos días o menos. Se ha aprobado el empleo del oseltamivir como profiláctico contra la influenza en personas de un año de edad o mayores, y del zanamivir en las de cinco años o mayores (cuadro 171-1).

AMANTADINA Y RIMANTADINA

La amantadina y la rimantadina, compuestos muy similares, son aminas simétricas primarias que poseen actividad exclusivamente contra virus de influenza A. Se ha demostrado que una y otra son eficaces en la profilaxia y el tratamiento de las infecciones de influenza A en humanos, desde hace más de 40 años. Se identificó resistencia elevada a los fármacos en los virus de influenza A/H3N2 de la estación de 2005 a 2006 de la enfermedad, tendencia que persiste en la actualidad (2006 a 2007). Por esta razón, no se recomienda su uso, salvo que se sepa que el virus individual de influenza A es sensible a ellas. Los dos fármacos actúan al inhibir la función del conducto iónico de la proteína de matriz M2 del virus de influenza A, de la cual depende la pérdida o desprendimiento apropiado de la cápside vírica. La sustitución de un solo aminoácido en sitios críticos en la proteína M2 hace que el virus sea resistente a los dos medicamentos.

En estudios a gran escala en adultos jóvenes y en estudios de menor extensión en niños y ancianos se ha demostrado que la amantadina y la rimantadina son eficaces en la profilaxis de la gripe A. En estos estudios se obtuvieron tasas de eficacia de 55 a 80% en la prevención de infecciones de tipo gripal e incluso se comunicaron índices más altos cuando se calcularon tasas de afección por virus específicos. También se ha demostrado la eficacia de la amantadina y la rimantadina en el tratamiento de la gripe A en estudios realizados principalmente en adultos jóvenes y, en menor grado, en niños. La administración de estos compuestos 24 a 72 h después del inicio de la enfermedad logró una reducción de casi 50% de la duración de los signos y síntomas, en comparación con un grupo tratado con placebo. Su eficacia sobre los signos y síntomas ha demostrado ser superior a la de los analgésicos antipiréticos más usuales. Se tienen sólo informes aislados sobre la eficacia de la amantadina o la rimantadina en la profilaxis o el tratamiento de las complicaciones de la gripe (p. ej., la neumonía).

La amantadina y la rimantadina sólo existen como preparados orales y por lo general se administran a los adultos una o dos veces al día en dosis de 100 a 200 mg/día. A pesar de su semejanza estructural, la farmacocinética de estos dos compuestos es diferente. La amantadina no se metaboliza y se excreta casi totalmente por el riñón, con una semivida de 12 a 17 h y unas concentraciones plasmáticas máximas de 0.4 μg/ml. En cambio, la rimantadina experimenta metabolismo importante, formando derivados hidroxilados y tiene una semivida de 30 h. Sólo se recupera en la orina entre 30 y 40% de la dosis administrada por vía oral. Las concentraciones plasmáticas máximas de la rimantadina son aproximadamente la mitad de las de la amantadina, pero la rimantadina alcanza una mayor concentración en las secreciones respiratorias que la amantadina. Para la profilaxis, estos compuestos se deben administrar diariamente durante el periodo de riesgo (es decir, mientras dura el brote epidémico). Como tratamiento, la amantadina o la rimantadina se administra durante cinco a siete días.

Aunque estos compuestos se toleran bien, 5 a 10% de los pacientes que toman amantadina sufren efectos secundarios leves sobre el sistema nervioso central que consisten principalmente en mareos, ansiedad, insomnio y dificultad para concentrarse. Estas molestias desaparecen pronto al suspender el tratamiento. En dosis de 200 mg/día, la rimantadina se tolera mejor que la amantadina; en estudios a gran escala en adultos jóvenes, los efectos secundarios no fueron más frecuentes en quienes tomaban rimantadina que en quienes recibian un placebo. Se han descrito también crisis convulsivas y agravamiento de la insuficiencia cardiaca en los enfermos tratados con amantadina, aunque no se ha establecido una relación causal. Se debe reducir la dosis de amantadina a 100 mg/día o menos en los pacientes con insuficiencia renal [es decir, en casos de tasas de depuración de creatinina (*creatinine clearance*, Cr_{Cl}) <50 ml/min] y en el anciano. Se debe utilizar una dosis de rimantadina de 100 mg/día en los pacientes con Cr_{Cl} <10 ml/min y en el anciano.

RIBAVIRINA

La ribavirina es un análogo sintético de los nucleósidos que inhibe diversos virus DNA y RNA. El mecanismo de acción de la ribavirina no está totalmente precisado y puede ser diferente en los distintos tipos de virus. El 5′-monofosfato de ribavirina bloquea la conversión del 5′-monofosfato de inosina en 5′-monofosfato de xantosina e interfiere en la síntesis de los nucleótidos de guanina, así como en la síntesis del DNA y del RNA. El 5′-monofosfato de ribavirina inhibe también la formación de la caperuza del RNA mensajero específico del virus en ciertos sistemas víricos. En los estudios destinados a demostrar la eficacia de la ribavirina en el tratamiento de la infección por virus sincitial respiratorio (*respiratory syncytial virus*, RSV) en los lactantes, este compuesto se ha administrado en forma de aerosol de finas partículas. En la infección del lactante por RSV, la administración en aerosol continuo de ribavirina durante tres a seis días logró una resolución más rápida de la enfermedad, una desaparición más precoz de los signos de las vías respiratorias inferiores y la desaturación de oxígeno arterial fue menos pronunciada que la observada en los grupos tratados con placebo. También tiene un efecto clínico beneficioso en los lactantes con RSV que precisan respiración asistida.

Se ha administrado ribavirina en aerosol a adultos con infecciones graves por RSV y por virus de la parainfluenza (incluidos enfermos con inmunodepresión) y a niños mayores y adultos con infección de la influenza A o B, aunque el efecto beneficioso de este tratamiento, si es que existe, no está claro. En las infecciones por RSV, la ribavirina se administra frecuentemente combinada con inmunoglobulinas.

La administración oral de ribavirina no ha sido eficaz en el tratamiento de las infecciones por el virus de la gripe A. La administración oral o intravenosa de ribavirina ha disminuido la mortalidad entre los pacientes con fiebre de Lassa; en este sentido ha demostrado ser particularmente eficaz cuando se administra en los seis primeros días de la enfermedad. Se ha comunicado la eficacia clínica de la ribavirina intravenosa en el tratamiento de la fiebre hemorrágica con síndrome renal causado por el virus Hanta y como tratamiento para la fiebre hemorrágica argentina. Además, se ha recomendado la ribavirina por vía oral para el tratamiento de la fiebre hemorrágica del Congo-Crimea. Los datos de una investigación abierta sugirieron que la ribavirina oral pudiera ser beneficiosa en el tratamiento de la encefalitis por virus Nipah. No se han obtenido beneficios netos con el uso de ribavirina intravenosa (IV) en individuos con el síndrome pulmonar de virus Hanta en Estados Unidos. La administración oral de ribavirina reduce las aminotransferasas séricas en los pacientes con infección crónica por el virus de hepatitis C (*hepatitis C virus*, HCV); puesto que no parece reducir las concentraciones séricas del RNA del HCV, no se ha dilucidado el mecanismo de este efecto. El fármaco aporta un efecto beneficioso adicional si se toma en dosis de 800 a 1 200 mg/día por vía oral en combinación con los interferones (IFN) α2b o α2a (véase más adelante en el presente capítulo) y se han aprobado las combinaciones de ribavirina e IFN para tratar casos de infección crónica por virus de hepatitis C.

La ribavirina por vía oral en grandes dosis (800 a 1 000 mg/día) se ha acompañado de efectos tóxicos reversibles sobre la hematopoyesis, hecho que no se ha observado con la ribavirina en aerosol, al parecer porque por esta vía su absorción general es escasa. La administración de la ribavirina en aerosol se tolera bien, aunque en ocasiones se vincula con broncoespasmo, exantema o irritación conjuntival. La ribavirina en aerosol se ha autorizado oficialmente para el tratamiento de las infecciones por RSV en los lactantes y se debe administrar bajo estrecha supervisión (en particular en situaciones de respiración asistida, en las que se puede producir la precipitación del fármaco). Los profesionales sanitarios que han estado expuestos al fármaco han experimentado toxicosis leve, con irritación ocular y de las vías respiratorias. Debido a que la ribavirina es mutágena, teratógena y embriotóxica, su uso está contraindicado durante la gestación. Su administración en aerosol supone un riesgo para las profesionales sanitarias embarazadas.

FÁRMACOS ANTIVÍRICOS CON ACTIVIDAD FRENTE A LAS INFECCIONES POR VIRUS HERPÉTICOS

ACICLOVIR Y VALACICLOVIR

El aciclovir es un inhibidor muy potente y selectivo de la replicación de ciertos virus herpéticos, como el virus del herpes simple (*herpes simplex virus*, HSV) tipo 1, el virus de herpes simple tipo 2 (HSV-2), el virus de la varicela-zoster (*varicella-zoster virus*, VZV) y el virus de Epstein-Barr (*Epstein-Barr virus*, EBV). Es relativamente ineficaz en las infecciones del ser humano por citomegalovirus (CMV); sin embargo, algunos estudios han indicado su eficacia en la prevención de la enfermedad vinculada al CMV en pacientes inmunodeprimidos. El valaciclovir, el L-valil éster del aciclovir, es convertido prácticamente por completo en aciclovir por hidrólisis intestinal y hepática después de su administración oral. Presenta ventajas farmacocinéticas respecto al aciclovir: muestra una biodisponibilidad oral bastante mayor que el aciclovir administrado por vía oral, alcanza concentraciones sanguíneas más altas y se administra con menor frecuencia que el aciclovir (dos o tres veces al día, en lugar de cinco veces).

La gran selectividad del aciclovir se relaciona con su mecanismo de acción, que exige que este compuesto se fosforile primero para formar monofosfato de aciclovir. Esta fosforilación se produce de modo eficaz en las células infectadas por los virus herpéticos gracias a una timidincinasa codificada por el virus. En las células de los mamíferos sin infectar tiene lugar una escasa fosforilación del aciclovir, de manera que este fármaco se concentra en las células infectadas por el virus herpético. Gracias a las cinasas de las células hospedadoras, el monofosfato de aciclovir se convierte a continuación en trifosfato, que es un potente inhibidor de la polimerasa de DNA inducida por el virus y, en cambio, tiene un efecto relativamente escaso sobre la polimerasa de DNA de las células del hospedador. El trifosfato de aciclovir se puede incorporar también al DNA del virus, con terminación prematura de la cadena.

El aciclovir se presenta en preparados para administración intravenosa y oral y para uso tópico, mientras que el valaciclovir existe en formulación oral. El aciclovir intravenoso es sumamente eficaz en el tratamiento de las infecciones mucocutáneas por HSV en hospedadores inmunodeprimidos, disminuyendo la duración de la enfermedad, la intensidad del dolor y la eliminación del virus. Si se administra en forma profiláctica durante periodos de intensa supresión inmunitaria (p. ej., en la quimioterapia de la leucemia o el trasplante) y antes de la aparición de las lesiones, el aciclovir intravenoso reduce también la frecuencia de la enfermedad vinculada al HSV. Al interrumpir la profilaxis, las lesiones recidivan. También se ha demostrado que el aciclovir intravenoso resulta eficaz en el tratamiento de la encefalitis por HSV; dos estudios comparativos han señalado que el aciclovir es más eficaz que la vidarabina en esta indicación (véase más adelante en el presente capítulo).

El virus de la varicela-zoster suele ser menos sensible al aciclovir que el HSV, por lo que se deben usar dosis mayores de este fármaco para tratar las infecciones por el VZV. En los enfermos inmunodeprimidos con herpes zoster, el aciclovir IV reduce la frecuencia de diseminaciones cutáneas y de complicaciones viscerales y (en un estudio comparativo) fue más eficaz que la vidarabina. El aciclovir, administrado por vía oral en dosis de 800 mg cinco veces al día, tuvo un efecto beneficioso moderado sobre las lesiones locales del herpes zoster, tanto en los enfermos inmunodeprimidos como en los pacientes con una respuesta inmunitaria normal. La combinación del aciclovir con una dosis decreciente de prednisona pareció ser más eficaz que el aciclovir solo en términos de calidad de vida en pacientes inmunocompetentes mayores de 50 años de edad con herpes zoster. Un estudio comparativo de aciclovir (800 mg por vía oral cinco veces al día) y valaciclovir (1 g por vía oral tres veces al día) en pacientes inmunocompetentes con herpes zoster indicó que este último fármaco puede ser más eficaz en relación con la resolución del dolor vinculado al zoster. En un estudio controlado con placebo, el aciclovir por vía oral (600 mg cinco veces al día) disminuyó las complicaciones del herpes zoster oftálmico.

En la varicela se obtiene un pequeño beneficio clínico global cuando se comienza la administración de aciclovir por vía oral en las 24 h siguientes de haber comenzado la erupción en niños por lo demás sanos (20 mg/kg hasta un máximo de 800 mg, cuatro veces al día) o en adultos con la misma característica (800 mg cinco veces al día). También se ha comunicado la eficacia del aciclovir intravenoso en el tratamiento de los niños inmunodeprimidos con varicela.

El principal uso del aciclovir corresponde al tratamiento de las infecciones genitales por HSV. En la infección genital primaria por HSV, tanto los preparados orales como los intravenosos de aciclovir y los preparados orales de valaciclovir han reducido la duración de los síntomas, han disminuido la eliminación del virus y han apresurado la curación. El aciclovir y el valaciclovir orales tuvieron también un efecto discreto en el tratamiento de las infecciones genitales recidivantes por HSV. Sin embargo, el fracaso del tratamiento de la enfermedad primaria o recurrente en lo relativo a la reducción de la frecuencia de las recurrencias posteriores ha indicado que el aciclovir es ineficaz para eliminar la infección latente. Se ha demostrado que la administración oral crónica de aciclovir durante uno a seis años o más, o la administración de valaciclovir durante un año o más, reducen sustancialmente la frecuencia de recidivas mientras persiste el tratamiento, aunque las lesiones reaparecen al interrumpir la medicación. En un estudio, la terapéutica supresora con valaciclovir (500 mg una vez al día durante ocho meses), disminuyó 50% la transmisión de infecciones genitales por HSV-2 en parejas discordantes. Se observó un efecto pequeño en el herpes labial (acortó en un día la duración de la enfermedad) cuando se administró valaciclovir al detectar el primer síntoma de la lesión, en dosis de 2 g cada 12 h durante un día. En los enfermos con SIDA, la administración crónica o intermitente de aciclovir se ha vinculado con la aparición de cepas de HSV y VZV resistentes a la acción del fármaco, así como con la aparición de fracasos clínicos. El mecanismo más frecuente de resistencia es una deficiencia de timidincinasa inducida por el virus. Los pacientes con infecciones por HSV y VZV resistentes al aciclovir con frecuencia responden al foscarnet.

Dado que existen preparados para uso oral e intravenoso, hay pocas indicaciones para el aciclovir tópico, aunque el tratamiento de este tipo ha ofrecido efectos beneficiosos moderados en la terapia del herpes simple genital primario y del herpes simple mucocutáneo en los pacientes inmunodeprimidos.

En conjunto, el aciclovir se tolera muy bien y por lo general carece de efectos tóxicos. El más frecuente ha sido la disfunción renal, sobre todo después de administrarlo rápidamente por vía intravenosa o cuando los enfermos no están bien hidratados. En algunos casos se han descrito alteraciones del sistema nervioso central, como letargo y temblores, principalmente en

los enfermos inmunodeprimidos. Sin embargo, no se ha aclarado si estas manifestaciones se relacionan con el aciclovir, otros tratamientos simultáneos o la infección subyacente. El aciclovir se elimina principalmente sin metabolizarse por el riñón, tanto por filtración glomerular como por secreción tubular. Cerca de 15% de la dosis administrada se metaboliza en 9-[(carboximetoxi)metil]guanina u otros metabolitos secundarios. En los enfermos con depuración de creatinina inferiores a 50 ml/min está indicado reducir la dosis. La semivida del aciclovir es de aproximadamente 3 h en los adultos normales y las concentraciones máximas séricas después de una infusión intravenosa de 5 mg/kg durante 1 h son de 9.8 µg/ml. Por vía oral, el aciclovir se absorbe aproximadamente en 22% y tras la administración de una dosis de 200 mg se obtienen concentraciones máximas en plasma de 0.3 a 0.9 µg/ml. El aciclovir penetra relativamente bien en el líquido cefalorraquídeo (LCR), donde sus concentraciones son de la mitad de las plasmáticas.

En dosis altas el aciclovir produce rotura de los cromosomas, pero su administración a embarazadas no se ha vinculado con anomalías fetales. No obstante, es preciso valorar con todo cuidado sus riesgos y beneficios potenciales antes de utilizar este fármaco durante la gestación.

El valaciclovir tiene una biodisponibilidad tres a cinco veces superior a la del aciclovir. La curva de concentración-tiempo del valaciclovir, administrado en una dosis de 1 g por vía oral (PO) tres veces al día, es similar a la del aciclovir, administrado en una dosis de 5 mg/kg por vía intravenosa cada 8 h. Los perfiles de seguridad del valaciclovir y el aciclovir son similares, aunque se han comunicado casos de púrpura trombótica trombocitopénica/síndrome hemolítico-urémico en los pacientes inmunodeprimidos que habían recibido dosis altas (8 g/día) de valaciclovir. Se ha aprobado el uso del valaciclovir para tratar el herpes zoster y para combatir las infecciones iniciales recurrentes de genitales por HSV en adultos inmunocompetentes y también como tratamiento supresor del herpes genital. No se ha estudiado ampliamente en otras infecciones por HSV o VZV, pero muchos expertos utilizan el valaciclovir y no el aciclovir oral en situaciones clínicas en que este último ha sido aprobado, lo cual se ha debido a las mejores características farmacocinéticas del valaciclovir y a una posología más cómoda.

CIDOFOVIR

El cidofovir es un análogo fosfonato de la citosina. Su principal indicación son las infecciones por CMV, en particular las retinitis, pero es activo frente a diversos tipos de virus herpéticos, entre ellos el HSV, el herpesvirus humano (*human herpesvirus*, HHV) tipo 6, el HHV-8 y otros virus de DNA como virus del polio, virus del papiloma, adenovirus y los poxvirus, incluyendo los virus de la viruela y la vaccinia o viruela bovina. El cidofovir no requiere la fosforilación inicial por las cinasas inducidas por el virus; este fármaco se fosforila por acción de las enzimas de la célula hospedadora difosfato de cidofovir, que es un inhibidor competitivo de las polimerasas de DNA víricas y, en menor medida, de las polimerasas de DNA de la célula hospedadora. La incorporación del difosfato de cidofovir lentifica o termina la elongación de la cadena de DNA naciente. El cidofovir es activo frente al HSV aislados resistentes al aciclovir debido a la ausencia o alteración de la timidincinasa, así como contra los escasos citomegalovirus (CMV) resistentes al ganciclovir por mutaciones del gen UL97. El cidofovir es activo frente a CMV resistentes al foscarnet, aunque se han descrito resistencias cruzadas al foscarnet y al ganciclovir.

Este fármaco tiene una biodisponibilidad oral escasa y se administra por vía intravenosa. Se elimina fundamentalmente por el riñón y su semivida plasmática es de 2.6 h. La semivida intracelular del difosfato de cidofovir superior a 48 h es la base del régimen de dosificación recomendado de 5 mg/kg una vez por semana durante las dos primeras semanas y a continuación 5 mg/kg cada tercera semana. El principal efecto tóxico del cidofovir es la lesión de los túbulos renales proximales, que se manifiesta por una elevación de los valores de creatinina sérica y por proteinuria. El riesgo de nefrotoxicosis se reduce por medio de una hidratación salina enérgica y por medio de la administración simultánea de probenecid. También pueden aparecer neutropenia, exantemas y tolerancia digestiva.

El cidofovir intravenoso se ha aprobado para el tratamiento de la retinitis por CMV en los enfermos de SIDA que no toleran el ganciclovir o el foscarnet o en quienes ha fracasado el tratamiento con estos fármacos. En un estudio controlado, una dosis de mantenimiento de 5 mg/kg a la semana administrada a enfermos de SIDA redujo el avance de la retinitis por CMV respecto de lo observado con dosis de 3 mg/kg. Se han comunicado informes aislados de la eficacia del tratamiento con cidofovir intravenoso para las infecciones mucocutáneas por HSV resistentes al aciclovir. De igual forma, se han señalado beneficios del cidofovir tópico en estas infecciones en los pacientes con infección por el VIH; también se está estudiando para el tratamiento de las verrugas anogenitales. Se ha descrito ocasionalmente el uso del cidofovir IV en infecciones adenovíricas diseminadas, en sujetos inmunodeficientes, pero se desconoce su eficacia. Se está estudiando una formulación oftálmica como tratamiento de la queratoconjuntivitis por adenovirus. Se ha usado el cidofovir intravítreo para el tratamiento de la retinitis por CMV, pero se ha vinculado con toxicidad importante.

FOMIVIRSEN

El fomivirsen es el primer oligonucleótido antisentido aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA), de Estados Unidos para su aplicación en el ser humano. Este oligonucleótido fosforotioato, con una longitud de 21 nucleótidos, inhibe la replicación del CMV por medio de la interacción con el RNA mensajero (mRNA) del CMV. El fomivirsen es complementario de los transcritos del mRNA de la principal región precoz inmediata 2 (*immediate early region 2*, IE2) del CMV, que codifica las proteínas que regulan la expresión génica del virus. Además de su mecanismo de acción antisentido, el fomivirsen puede ejercer actividad contra el CMV por medio de la inhibición de la adsorción vírica a las células, así como por la inhibición directa de la replicación del virus. Debido a su diferente mecanismo de acción, el fomivirsen es activo frente a CMV que son resistentes a los análogos de nucleósidos o nucleótidos, como el ganciclovir, el foscarnet o el cidofovir.

El fomivirsen ha sido aprobado para la administración intravítrea en el tratamiento de la retinitis por CMV en los enfermos de SIDA que no han respondido a otros tratamientos o que no los toleran. Las inyecciones de 330 mg cada dos semanas han provocado reducciones importantes de la rapidez de avance de la retinitis por CMV. La principal toxicidad es la inflamación ocular (incluidas la vitritis y la iritis), que suele responder a los glucocorticoides tópicos.

GANCICLOVIR Y VALGANCICLOVIR

El ganciclovir es un análogo del aciclovir que posee actividad frente a todos los HSV y VZV y una actividad notablemente más alta que el aciclovir frente al CMV. El trifosfato de ganciclovir inhibe la polimerasa de DNA del CMV y se puede incorporar al DNA del CMV, con la consiguiente terminación de la elongación del DNA del virus. En las células infectadas por HSV y VZV, el ganciclovir se fosforila por la acción de timidincinasas codificadas por el virus; en las células infectadas por CMV se fosforila por la acción de una cinasa del virus codificada por el gen UL97. El ganciclovir trifosfato se encuentra presente en concentraciones 10 veces superiores en las células infectadas por CMV que en las células sin infectar. El ganciclovir ha sido autorizado oficialmente para el tratamiento de la retinitis por CMV en los pacientes inmunodeprimidos y para la profilaxis de la enfermedad por CMV en receptores de trasplante. Se utiliza mucho para tratar otros síndromes vinculados al CMV, como la neumonía, las infecciones esofagogastrointestinales, la hepatitis y las enfermedades "consuntivas".

El ganciclovir se expende en presentación intravenosa u oral. La biodisponibilidad del fármaco por vía oral es pequeña (5 a 9%), razón por la cual se deben administrar por esa vía dosis relativamente grandes (1 g tres veces al día). El valganciclovir ha sustituido en gran medida al ganciclovir oral y el éster L-valil del ganciclovir. El valganciclovir se absorbe satisfactoriamente por esta vía, tiene una biodisponibilidad de 60% y se hidroliza pronto hasta la forma de ganciclovir en el intestino y el hígado. El área debajo de la curva correspondiente a una dosis de 900 mg de valganciclovir es equivalente a la de 5 mg de ganciclovir/kg de peso por vía intravenosa, aunque las concentraciones séricas máximas son cerca de 40% menores que las del valganciclovir. La semivida sérica es de 3.5 h después de la administración intravenosa de ganciclovir y de 4.0 h después de la administración oral de valganciclovir. El ganciclovir se excreta predominantemente sin metabolizar por los riñones y se debe disminuir su dosis en caso de insuficiencia renal. La dosis más utilizada para la terapéutica intravenosa inicial es de 5 mg/kg cada 12 h durante 14 a 21 días; este régimen va seguido de una dosis intravenosa de sostén de 5 mg/kg de peso al día o cinco veces por semana. En el caso del tratamiento oral con valganciclovir, es de 900 mg dos veces al día durante 21 días, seguido de 900 mg una vez al día como fase de sostén y se hace un ajuste de dosis en individuos con disfunción renal. Para combatir la retinitis por CMV también se ha utilizado el ganciclovir intraocular por inyección intravítrea o implante intraocular.

El ganciclovir resulta eficaz como profiláctico contra la enfermedad por CMV en personas que han recibido trasplante de un órgano o de médula. El ganciclovir oral administrado con fines profilácticos en sujetos con SIDA y recuentos de linfocitos T CD4+ menores de 100 células/µl ha logrado protección contra la aparición de retinitis por CMV. Sin embargo, no

se han definido los beneficios a largo plazo de esta estrategia profiláctica en personas con SIDA y casi ningún experto recomienda la formulación oral del fármaco con ese fin. Como se señaló, el valganciclovir ha sustituido al ganciclovir oral en situaciones en que se plantea la posibilidad de profilaxis o tratamiento oral.

La administración de ganciclovir se ha vinculado a una profunda depresión de la médula ósea, en particular neutropenia, que limita en grado importante su uso en muchos pacientes. La toxicidad sobre la médula ósea se potencia si se utilizan simultáneamente otros supresores de la médula ósea, como la zidovudina.

Se ha informado del aislamiento de cepas de CMV resistentes al ganciclovir en los pacientes que reciben el fármaco, en particular los enfermos con SIDA. Este tipo de resistencia se produce por una mutación del gen UL97 del virus o de la polimerasa de DNA del virus. Los pocos virus resistentes al ganciclovir son sensibles al foscarnet (véase más adelante en este capítulo) o al cidofovir (véase antes en el presente capítulo).

FAMCICLOVIR Y PENCICLOVIR

El famciclovir es el diacetil 6-desoxiéster del penciclovir, un análogo de la guanosina. El famciclovir se absorbe bien por vía oral, con una biodisponibilidad de 77% y se convierte pronto en penciclovir por medio de la desacetilación y oxidación en intestino e hígado. El espectro de actividad y el mecanismo de acción del penciclovir son similares a los del aciclovir, por lo que el penciclovir no es activo frente a los virus resistentes al aciclovir. Sin embargo, algunos virus resistentes a aciclovir que muestran alteración de la timidincinasa o de la especificidad del sustrato de la polimerasa de DNA, pudieran ser sensibles al penciclovir. El penciclovir se fosforila al principio por la acción de una timidincinasa codificada por el virus y a continuación por acción de cinasas celulares a trifosfato de penciclovir, que inhibe las polimerasas de DNA del HSV-1, HSV-2 y VZV, y EBV así como también el virus de hepatitis B (*hepatitis B virus*, HBV). La semivida sérica del penciclovir es de 2 h, pero la semivida intracelular del trifosfato de penciclovir es de 7 a 20 h, notablemente más larga que la del trifosfato de aciclovir. Este hecho constituye la base de una posología menos frecuente (dos veces al día) del famciclovir y no del aciclovir. El penciclovir se elimina predominantemente en la orina por filtración glomerular y secreción tubular. El intervalo recomendado entre una y otra dosis se debe ajustar en el caso de insuficiencia renal.

Los estudios clínicos con adultos inmunocompetentes con herpes zoster han demostrado que el famciclovir era superior al placebo en la resolución de las lesiones cutáneas y la eliminación del virus, así como en el acortamiento de la duración de la neuralgia posherpética; además, en dosis de 500 mg cada 8 h, el famciclovir fue por lo menos tan eficaz como el aciclovir administrado por vía oral en una dosis de 800 mg cinco veces al día. El famciclovir también fue eficaz en el tratamiento del herpes zoster en los pacientes inmunodeprimidos. Los estudios clínicos han demostrado su eficacia en la supresión de las infecciones por HSV genital hasta por un año y en el tratamiento de los episodios iniciales y recurrentes de herpes genital. El famciclovir resulta eficaz en el tratamiento de las infecciones mucocutáneas por HSV en los pacientes con infección por VIH. La aplicación de crema de penciclovir a 1% reduce la duración y los signos y síntomas del herpes labial en los hospedadores inmunocompetentes (de 0.5 a un día) y ha sido autorizada para este uso por la FDA. El famciclovir en general se tolera bien, con algunos casos de cefalalgias, náusea y diarrea con frecuencias similares a las de los receptores de placebo. La administración de dosis altas de famciclovir durante dos años se asoció a una mayor incidencia de adenocarcinomas de mama en ratas hembra, pero se desconoce la importancia clínica de este efecto.

FOSCARNET

El foscarnet (ácido fosfonofórmico) es un compuesto que contiene pirofosfato y un potente inhibidor de los virus herpéticos, incluido el CMV. Inhibe las polimerasas de DNA víricas en el lugar de unión al pirofosfato en concentraciones que tienen relativamente poco efecto en las polimerasas celulares. Debido a que el foscarnet no precisa fosforilación para ejercer su actividad antivírica, es activo frente a los aislados de HSV y de VZV resistentes al aciclovir por un déficit de timidincinasa, así como frente a gran parte de las cepas de CMV resistentes al ganciclovir. El foscarnet inhibe también la transcriptasa inversa del virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y es activa frente a este virus *in vivo*.

El foscarnet es poco soluble y se debe administrar por vía intravenosa en una bomba de infusión en solución diluida a lo largo de 1 a 2 h. La semivida plasmática del foscarnet es de 3 a 5 h y aumenta al reducirse la función renal, ya que el fármaco se elimina básicamente por los riñones. Se calcula que 10 a 28% de una dosis se puede depositar en el hueso, donde puede persistir durante meses. La dosis inicial habitual de foscarnet (60 mg/kg cada 8 h durante 14 a 21 días) va seguida de una dosis de mantenimiento de 90 a 120 mg/kg una vez al día.

El foscarnet está autorizado oficialmente para el tratamiento de la retinitis por CMV en los enfermos de SIDA y de las infecciones mucocutáneas por HSV resistentes al aciclovir. En un ensayo clínico comparativo, pareció tener una eficacia similar al ganciclovir en la retinitis por CMV, aunque se asoció a una supervivencia más larga, posiblemente debido a su actividad anti-VIH. Se ha utilizado foscarnet intraocular para tratar la retinitis por CMV. También se ha utilizado para tratar las infecciones por HSV y VZV resistentes al aciclovir y las infecciones por CMV resistentes al ganciclovir, aunque se han comunicado casos de resistencias al foscarnet en aislados de CMV obtenidos durante el tratamiento. Se ha utilizado también el foscarnet para tratar infecciones por HHV-6 en personas inmunodeficientes.

La principal toxicidad del foscarnet es renal, por lo que se debe vigilar estrechamente la función del riñón, sobre todo durante la fase inicial del tratamiento. Debido a que el foscarnet se une a los iones metálicos divalentes, se puede producir hipocalciemia, hipomagnesiemia, hipopotasiemia e hiper o hipofosfatemia. La hidratación salina y la venoclisis lenta parecen proteger al paciente frente a la nefrotoxicidad y las alteraciones electrolíticas. Aunque también se han observado anomalías hematológicas (principalmente anemia), el foscarnet no es en general mielosupresor y se puede administrar con otros fármacos mielosupresores como la zidovudina.

TRIFLURIDINA

La trifluridina es un nucleósido de pirimidina activo frente al HSV-1, HSV-2 y CMV. El monofosfato de trifluridina inhibe irreversiblemente la timidilato sintasa y el trifosfato de trifluridina inhibe las polimerasas de DNA víricas y, en menor grado, las celulares. Debido a su toxicidad general, su uso se limita al tratamiento tópico. La trifluridina está aprobada oficialmente para el tratamiento de la queratitis por HSV, que en los ensayos ha demostrado tener mayor eficacia que la idoxiuridina tópica, pero una eficacia similar a la de la vidarabina tópica. Este fármaco ejerce un efecto beneficioso en algunos pacientes con queratitis por HSV que no habían respondido a la idoxiuridina o la vidarabina. La aplicación tópica de la trifluridina en infecciones mucocutáneas por HSV resistentes al aciclovir también ha sido beneficiosa en ciertos casos.

VIDARABINA

La vidarabina es un análogo de nucleósido de purina con actividad frente a HSV-1, HSV-2, VZV y EBV. La vidarabina inhibe la síntesis del DNA vírico a través de su metabolito 5′-trifosforilado, aunque sus mecanismos moleculares de acción no se conocen con exactitud. La vidarabina por vía intravenosa ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de la encefalitis por herpes simple, en las infecciones mucocutáneas por HSV y en el herpes zoster en hospedadores inmunodeprimidos, así como en las infecciones neonatales por HSV. Ha sido sustituida por el aciclovir intravenoso debido a la mayor eficacia y la mayor facilidad de administración de este último. El fabricante ha interrumpido la fabricación del preparado intravenoso, pero existe como pomada oftálmica, que resulta eficaz en el tratamiento de la queratitis por virus de herpes simple.

ANTIVÍRICOS ACTIVOS CONTRA LOS VIRUS DE LA HEPATITIS

LAMIVUDINA

Este fármaco es un análogo nucleósido de pirimidina que se utiliza predominantemente en combinación con el tratamiento contra la infección por VIH (cap. 182). También es activo contra HBV, porque inhibe la polimerasa de DNA vírica y su uso ha sido aprobado para combatir la infección crónica por HBV. La lamivudina, en dosis de 100 mg/día durante un año, ha sido tolerada satisfactoriamente y ha permitido suprimir los valores de DNA del HBV, normalizar los de aminotransferasa sérica en 50 a 70% de los pacientes y reducir la inflamación y la fibrosis hepáticas en 50 a 60% de los enfermos. En 30% de los pacientes se ha observado desaparición del antígeno e de la hepatitis B (*hepatitis B e antigen*, HBeAg). En 24% de los individuos tratados durante un año ha surgido resistencia a la lamivudina, que se ha vinculado con cambios en el motivo YMDD de la polimerasa de DNA de HBV. Este hecho constituye una importante limitación de la monoterapia con este fármaco.

Se ha comenzado a valorar a la lamivudina como componente de algunos regímenes en combinación (con interferones y otros análogos nucleósidos o nucleótidos), para tratar la hepatitis B. La lamivudina también parece ser eficaz en la prevención de la supresión de la infección por HBV relacionada con el trasplante de hígado.

ADEFOVIR

El adefovir dipivoxilo es un análogo nucleótido acíclico del monofosfato de adenosina, que posee actividad contra HBV, VIH, HSV y CMV. Es fosforilado por cinasas celulares hasta la forma de la fracción trifosfato activa, que es inhibidora competitiva de la polimerasa de DNA del HBV y hace que termine la cadena después de su incorporación en el DNA vírico naciente. El adefovir se administra por vía oral y es eliminado predominantemente por los riñones, con una semivida plasmática de 7.5 h. En estudios en seres humanos, la administración de una dosis de 10 mg/día de adefovir durante 48 semanas normalizó las concentraciones de aminotransferasa de alanina (*alanine aminotransferase*, ALT) en 48 a 72% de los enfermos y mejoró la imagen histológica del hígado en 53 a 64%; también redujo 3.6 $\log_{10}$ el número de copias DNA de HBV/ml de plasma. El adefovir fue eficaz en individuos que no habían recibido tratamiento y también en los infectados por HBV resistente a la lamivudina. La resistencia al adefovir al parecer surge con menor frecuencia que con la lamivudina, pero se han señalado después de 192 semanas de utilizarlo, índices de resistencia de 15 a 18%. Este fármaco, en términos generales, fue tolerado de modo satisfactorio. La nefrotoxicidad importante atribuible al adefovir fue poco común con la dosis utilizada en el tratamiento de infecciones por HBV (10 mg/día), pero fue un efecto adverso limitante en el tratamiento con dosis altas utilizadas para combatir las infecciones por VIH, de 30 a 120 mg/día. Se realizará vigilancia seriada de la función renal en quienes reciben adefovir incluso en dosis pequeñas. Este fármaco ha sido aprobado en Estados Unidos sólo para tratar la infección de hepatitis B crónica.

TENOFOVIR

El fumarato diisoproxílico de tenofovir es un análogo nucleótido con actividad contra retrovirus y hepadnavirus. En sujetos que tienen simultáneamente afección por VIH y HBV, el tenofovir disminuye el número de partículas de la hepatitis B, a razón de 3 a 4 $\log_{10}$ copias/ml a las 24 semanas y es eficaz contra HBV resistente a lamivudina. En Estados Unidos se ha aprobado su uso únicamente para tratar la infección por VIH, pero se podría utilizar en individuos en quienes coexisten las dos infecciones (VIH y HBV). **Para un comentario más detallado del tenofovir, consultar el capítulo 182.**

ENTECAVIR

El entecavir es un análogo guanosínico ciclopentilado que actúa contra el HBV al inhibir la polimerasa de DNA de este virus por acción del trifosfato de entecavir y también es activo contra VIH. *In vitro*, el fármaco es más potente que la lamivudina o el adefovir contra HBV y también es eficaz contra HBV resistente a lamivudina. La administración del entecavir a dosis de 0.5 mg/día por vía oral durante 48 semanas ha originado disminución del DNA del HBV, a razón de 5.0 a 6.9 $\log_{10}$ copias/ml; normalización de valores de ALT en 68 a 78% de quienes lo recibieron y desaparición de HBeAg en 21%. Su biodisponibilidad es alta, pero es importante consumirlo con el estómago vacío porque el alimento interfiere en su absorción. El medicamento es eliminado predominantemente sin cambios por los riñones y la dosis se debe ajustar en sujetos con cifras de Cr_{Cl} menores de 50 mg/min. En forma global, el fármaco es tolerado satisfactoriamente. No se ha observado resistencia al mismo durante el tratamiento de personas que no habían recibido antivíricos; sin embargo, se detectó resistencia en 7 a 10% de individuos refractarios a lamivudina, a las 48 semanas de tratamiento con entecavir. Al parecer las cepas resistentes a este último antivírico son sensibles al adefovir. Al igual que ocurre con otros tratamientos contra HBV puede surgir exacerbación de la hepatitis cuando se interrumpe la administración del entecavir. En Estados Unidos se ha aprobado su uso para tratar la hepatitis B crónica en adultos.

TELBIVUDINA

La telbivudina es el enantiómero β-L de la timidina y es un inhibidor potente del HBV. Su forma activa es el trifosfato de telbivudina, que inhibe la polimerasa de DNA del HBV, pero tiene escasa o nula actividad contra la polimerasa del DNA de humanos. La administración de una dosis de 600 mg de telbivudina/día por vía oral durante 52 semanas a personas con hepatitis B crónica disminuyó el número de copias de DNA del HBV a razón de más de 5 $\log_{10}$/ml, así como con la desaparición del HBeAg o la normalización de ALT en 75% de quienes lo recibieron. Después de dos años de administración se identificó resistencia a la telbivudina en microorganismos aislados en 8.6 a 21.6% de los pacientes. El HBV resistente a telbivudina suele serlo también a la lamivudina, pero por lo regular es susceptible al adefovir.

La telbivudina es eliminada preferentemente por los riñones y por ello se debe disminuir su dosis en individuos con una cifra de Cl_{Cr} menor de 50 ml/min. El fármaco, en términos generales, es bien tolerado, pero se han observado aumentos en la concentración de cinasa de creatina sérica y ha surgido miopatía clínicamente manifiesta. Al igual que ocurre con otros productos contra el HBV, la hepatitis se puede exacerbar en individuos en quienes se interrumpe la administración de telbivudina. En Estados Unidos se ha aprobado su uso para tratar adultos con hepatitis B crónica que muestran signos de réplica vírica y elevación persistente en la concentración de aminotransferasa sérica o enfermedad histológicamente activa.

INTERFERONES

Los interferones (IFN) son citocinas que presentan un amplio espectro de actividades antivíricas, así como propiedades inmunomoduladoras y antiproliferativas. No se cuenta con IFN para administración oral, sino que se deben administrar por vía intramuscular, subcutánea o intravenosa. Los primeros estudios con el IFN de leucocitos humanos demostraron un efecto en la profilaxis de las infecciones por rinovirus inducidas experimentalmente en el ser humano y en el tratamiento de las infecciones por VZV en los pacientes inmunodeprimidos. La tecnología del DNA recombinante ha permitido obtener IFN α, β y γ sumamente purificados cuya eficacia se ha estudiado en diversas infecciones víricas. Los resultados de estos estudios han demostrado la eficacia del IFN administrado por vía intranasal en la profilaxis de las infecciones por rinovirus, aunque su empleo se ha acompañado de irritación de la mucosa nasal. Otros estudios han demostrado también un efecto beneficioso de los IFN administrados por medio de aplicación dentro de la lesion o por vía parenteral para las verrugas genitales. El efecto de la administración general consiste principalmente en una reducción del tamaño de las lesiones y esta modalidad de tratamiento puede resultar útil en las personas que tienen múltiples verrugas que no se pueden tratar fácilmente por medio de inyecciones en las lesiones. Sin embargo, las verrugas con frecuencia reaparecen una vez que se ha suspendido el tratamiento en la lesión o general con interferón.

Los IFN también se han estudiado en el tratamiento de la infección crónica por el HBV. El IFN-α2b (5 millones de U/día o 10 millones de U tres veces a la semana durante 16 a 24 semanas) administrado a pacientes con infección crónica estable por HBV consiguió la desaparición de los marcadores de replicación del HBV, como el antígeno e de hepatitis B (HBeAg) y el DNA del HBV, en 33 a 37% de los casos; en 8% de los pacientes también desaparece la positividad para el antígeno de superficie de la hepatitis B. Más de 80% de los pacientes que pierden los marcadores HBeAg y DNA del HBV muestran un retorno de los valores de las aminotransferasas séricas a cifras normales y se han descrito mejorías de la histopatología hepática a corto y largo plazos. Son factores predictivos de una respuesta favorable al tratamiento las cifras bajas de DNA del HBV previas al tratamiento, las cifras altas de aminotransferasa de alanina (ALT) sérica previas al tratamiento, una infección crónica por HBV de corta duración y una histopatología hepática activa. Se observan malas respuestas al tratamiento en los pacientes inmunodeprimidos, incluidos los que tienen infección por VIH. En el caso de hepatitis B crónica con negatividad de HBeAg se recomienda un tratamiento más largo (12 a 24 meses). Son comunes los efectos adversos con esta dosis de IFN, y consisten en fiebre, escalofríos, mialgias, fatiga, neurotoxicosis (que se manifiesta principalmente por somnolencia y confusión) y leucopenia. Cerca de 25% de los pacientes que reciben dosis diarias de 5 millones de U precisan una reducción de la dosis, aunque menos de 5% requiere suspender el tratamiento. Los interferones pegilados, unidos en forma covalente con el polietilenglicol monometoxi tienen una disminución notable en su rapidez de eliminación. Por esta razón, es posible administrarlos con menor frecuencia, son tolerados mejor y quizá sean más eficaces en algunas situaciones en comparación con los interferones habituales (consúltese los comentarios sobre hepatitis C, más adelante en este capítulo). El IFN-α2a pegilado ha sido aprobado para tratar individuos con hepatitis B crónica que pueden tener o no HBeAg (cuadro 171-1).

Para combatir las infecciones crónicas por HCV se han estudiado algunos preparados de interferones, como α2a, α2b, alfa-con-1 y αm1 (linfoblastoide). Se han utilizado regímenes diversos, de los cuales el más común es el consistente en 3 millones de U de IFN-α2b o IFN-α2a tres veces por semana durante 12 a 18 meses. La adición de ribavirina oral al IFN-α2b como esquema inicial o después que resultó ineficaz el interferón solo, origina índices significativamente mayores de respuestas víricas o séricas en la ALT (40 a 50%) que las observadas con la monoterapia. Los estudios comparativos indican que los IFN pegilados α2b o α2a pudieran ser más eficaces que el IFN estándar contra

la infección por HCV crónica. La combinación de IFN pegilado subcutáneo y ribavirina oral parece particularmente cómoda y eficaz para combatir la hepatitis C crónica. Con este régimen por combinación se observaron respuestas víricas sostenidas en 42 a 46% de individuos con infección por el genotipo 1, y en 76 a 82% de personas con infección por genotipo 2 o 3. La ribavirina al parecer tiene un pequeño efecto antivírico en la infección por HCV, pero pudiera intervenir un efecto inmunomodulador de ella en combinación con el interferón. Los resultados óptimos con este fármaco al parecer dependen de las dosis basadas en el peso. Algunos factores que permiten prever una respuesta satisfactoria son tener menos de 45 años, que la infección haya durado poco tiempo, valores bajos de RNA de HCV e infección por genotipos de HCV diferentes del 1. El IFN-alfacon, un interferón alfa sintético de consenso, al parecer produce índices de respuesta semejantes a los obtenidos con IFN-α2a o –α2b solo y también ha sido aprobado en Estados Unidos para tratar la hepatitis C crónica.

No se ha definido la eficacia de administrar IFN-α en la hepatitis D crónica. Algunos señalamientos ocasionales han sugerido que las dosis que varían de 5 millones de U/día, a 9 millones de U tres veces por semana durante 12 meses, originaron respuestas bioquímicas y víricas. No existe constancia en los resultados de pequeños estudios comparativos y las respuestas observadas por lo regular no han sido persistentes. Se han publicado resultados escasos con el empleo de IFN-α2b pegilado para tratar la hepatitis D, pero algunos consultores prefieren este fármaco para esa indicación, por sus ventajas farmacológicas, en comparación con el interferón habitual.

LECTURAS ADICIONALES

Beutner KR et al: Valaciclovir compared with acyclovir for improved therapy for herpes zoster in immunocompetent adults. Antimicrob Agents Chemother 39:1546, 1995

Couch RB: Drug therapy: Prevention and treatment of influenza. N Engl J Med 343:1778, 2000

Crumpacker CS: Ganciclovir. N Engl J Med 335:721, 1996

Dolin R et al: A controlled trial of amantadine and rimantadine in the prophylaxis of influenza A infection. N Engl J Med 307:580, 1982

Field JJ, Hoofnagle JH: Mechanism of action of interferon and ribavirin in treatment of hepatitis C. Nature 436:967, 2005

Gish RG et al: Safety and antiviral activity of emtricitabine (FTC) for the treatment of chronic hepatitis B infection: A two-year study. J Hepatol 43:60, 2005

Hall CB et al: Aerosolized ribavirin treatment of infants with respiratory syncytial viral infection: A randomized double-blind study. N Engl J Med 308:1443, 1983

Hayden FG: Antiviral drugs (other than antiretrovirals), in *Principles and Practice of Infectious Diseases,* 6th ed, JE Bennett et al (eds). Philadelphia, Elsevier Churchill Livingstone, 2005, pp 514–551

Lai CL et al: Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg negative chronic hepatitis B. N Engl J Med 354:186, 2006

Lalezari JP et al: Randomized controlled study of the safety and efficacy of IV cidofovir for the treatment of relapsing cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS. J AIDS 17:339, 1998

Lok AS et al: Management of hepatitis B: 2000—summary of a workshop. Gastroenterology 120:1828, 2001

Martin DF et al: A controlled trial of valganciclovir as induction therapy for cytomegalovirus retinitis. N Engl J Med 346:1119, 2002

National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Management of hepatitis C. September 12, 2002 (available at *www.niaid.nih.gov*)

Treanor JJ et al: Efficacy and safety in treating acute influenza: A randomized controlled trial. U.S. Oral Neuraminidase Study Group. JAMA 283:1016, 2000

SECCIÓN 12 INFECCIONES POR VIRUS DE DNA

172 Virus del herpes simple

Lawrence Corey

DEFINICIÓN

Los virus del herpes simple ([*herpes simplex virus*, HSV]-1, HSV-2; *Herpesvirus hominis*) producen diversas infecciones que afectan a las superficies mucocutáneas, al sistema nervioso central (SNC) y, en ocasiones, a algunas vísceras. La identificación y el tratamiento inmediatos disminuyen la morbilidad y la mortalidad por infecciones por virus del herpes simple.

AGENTE ETIOLÓGICO

El genoma del HSV es una molécula de DNA de doble cordón, lineal (peso molecular aproximado de 100×10^6 U), que codifica más de 90 U de transcripción, con 84 proteínas identificadas. Las estructuras genómicas de los dos subtipos de HSV son similares y la homología global de secuencia entre el HSV-1 y el HSV-2 es de aproximadamente 50%, mientras que la homología proteómica es >80%. Las secuencias homólogas están repartidas por todo el mapa genómico y la mayor parte de los polipéptidos especificados por un tipo vírico tiene relación antigénica con los polipéptidos del otro tipo. Sin embargo, existen muchas regiones específicas de tipo que son exclusivas de proteínas del HSV-1 y del HSV-2, y muchas de ellas parecen ser importantes en la inmunidad del hospedador. Estas regiones específicas de tipo se han utilizado para desarrollar análisis serológicos que permiten diferenciar los dos subtipos víricos. Puede emplearse análisis de endonucleasas de restricción del DNA vírico o dilucidación de la secuencia del DNA para distinguir los dos subtipos y las cepas de cada subtipo. La variabilidad en las secuencias de nucleótidos que presentan las cepas de HSV-1 y HSV-2 aisladas en muestras clínicas es tal que las cepas de HSV de dos individuos pueden diferenciarse por sus patrones de enzimas de restricción o sus secuencias genómicas. Aún más, con base en tales patrones se pueden identificar fuentes epidemiológicas como compañeros sexuales, binomios madre/lactante o personas que participan en un brote común.

El genoma vírico está envuelto en una cápsula proteínica de forma icosaédrica regular (cápside) formada por 162 capsómeras (fig. 170-1). La cubierta externa del virus es una membrana con lípidos (envoltura) que deriva de la membrana celular modificada y que se adquiere a medida que la cápside, que contiene DNA, surge a través de la membrana nuclear interna de la célula hospedadora. Entre la cápside y la bicapa lipídica de la envoltura se halla el tegumento. La replicación vírica consta de una fase nuclear y una fase citoplásmica. La unión y la fusión entre la cubierta vírica y la membrana celular entrañan la participación de algunos receptores superficiales heparinoides de distribución amplia. La replicación del HSV está sometida a una intensa regulación. Tras la fusión de la envoltura del virión con la membrana de la célula hospedadora se liberan diversas proteínas del virión HSV. Algunas interrumpen la síntesis de proteínas del hospedador (aumentando la degradación del RNA celular), mientras que otras "activan" la transcripción de genes incipientes de la replicación del HSV. Estos productos génicos incipientes, denominados *genes alfa*, son necesarios para la síntesis del subsiguiente grupo polipeptídico, los polipéptidos beta, muchos de los cuales son proteínas y enzimas reguladoras necesarias para la replicación del DNA. La mayor parte de los fármacos antivíricos interfieren en las proteínas beta, como la enzima DNA polimerasa vírica. La tercera clase (gamma) de genes del HSV necesita que se produzca la replicación del DNA vírico para su expresión y constituye la mayor parte de las proteínas estructurales especificadas por el virus.

Tras la replicación del genoma vírico y la síntesis de proteínas estructurales, las nucleocápsides se ensamblan en el núcleo de la célula. La envoltura se forma al surgir las nucleocápsides desde la membrana nuclear interna hacia el espacio perinuclear. En algunas células, la replicación vírica dentro del núcleo

forma dos tipos de cuerpos de inclusión: los cuerpos de tipo A, basófilos, Feulgen-positivos, que contienen DNA vírico, y un cuerpo de inclusión eosinófilo carente de ácido nucleico o de proteínas víricas que representa una "cicatriz" de la infección vírica. A continuación, los viriones envueltos son transportados por el retículo endoplásmico y el aparato de Golgi hasta la superficie celular.

La infección de algunas neuronas por el HSV no provoca la muerte celular. En su lugar, los genomas víricos permanecen en la célula en un estado reprimido, compatible con la supervivencia y la conservación de las actividades normales de la célula, estado que recibe el nombre de *latencia*. La latencia se vincula con la transcripción de sólo un número limitado de proteínas codificadas por el virus. Más tarde, el genoma vírico puede activarse, lo que da lugar al patrón normal de expresión vírica regulada, replicación y liberación del HSV. La liberación del virus desde las neuronas y la subsiguiente entrada del mismo en las células epiteliales determinan la replicación vírica y la reaparición del virus en las superficies de las mucosas. Este proceso se denomina *reactivación*. Aunque rara vez se aíslan virus contagiosos en los ganglios sensoriales o autónomos del sistema nervioso de cadáveres, la conservación y el desarrollo de células nerviosas en cultivos de tejidos inducen la formación de viriones contagiosos (*explante*) y la infección opcional subsiguiente de las células vulnerables (*cocultivo*). No se conocen en detalle los mecanismos por los cuales se establece, conserva o recupera la latencia. En el núcleo de neuronas con infección latente aparecen abundantemente dos transcriptos de RNA "vinculados con la latencia" que se superponen en los productos génicos tempranos inmediatos (alfa) llamados *ICP-O*. Se han obtenido mutantes por deleción de tal región, que pueden tornarse latentes. Sin embargo, disminuye la eficiencia de su reactivación ulterior; sobre tal base, los transcriptos antisentido pudieran intervenir para conservar la latencia y no para iniciarla o establecerla. Estudios recientes sugieren que las micro-RNA específicas de HSV en dichas regiones del genoma vírico y en otras más pudieran tener gran importancia en la conservación del virus y su salida de las neuronas. Se han identificado linfocitos T CD8+ en ganglios de animales de experimentación y en humanos y al parecer influyen en el proceso de reactivación, quizá al inducir la aparición de factores antivíricos como el interferón (IFN) gamma. En la actualidad no se cuenta con estrategias para interrumpir la latencia o conservarla a nivel molecular en dicha célula. En animales de experimentación, producen la reactivación la luz ultravioleta, la inmunodepresión sistémica y local y el traumatismo de la piel o los ganglios.

PATOGENIA

La exposición de las superficies mucosas o zonas de excoriación cutánea al HSV permite su penetración y el comienzo de su multiplicación en células de la epidermis y la dermis. Por lo común, las infecciones por dicho virus se contagian a nivel subclínico. Ya sea clínico o subclínico, el contagio por HSV se acompaña de una réplica suficiente de virus para infectar las terminaciones de nervios sensitivos o autonómicos. Al penetrar en la neurona, el virus (o lo que es más probable, la nucleocápside) es transportado intraaxonalmente hasta los cuerpos de las neuronas ganglionares. En el ser humano, se desconoce el tiempo que transcurre entre la inoculación del virus en los tejidos periféricos y su propagación hacia los ganglios. Durante la primera fase de la infección, la replicación vírica se produce en los ganglios y el tejido nervioso vecino. Luego, los virus se diseminan por otras superficies mucocutáneas gracias a la emigración centrífuga de viriones infecciosos a lo largo de los nervios sensoriales periféricos. Esta forma de diseminación del virus contribuye a explicar la extensa superficie afectada, la gran frecuencia de nuevas lesiones alejadas del brote inicial de vesículas tan características de los enfermos con herpes genital o bucolabial primario y el aislamiento del virus en el tejido nervioso alejado de las neuronas que inervan el lugar de inoculación. También puede haber diseminación por contigüidad de los virus inoculados localmente, lo que permite la extensión posterior de la enfermedad en las mucosas. Estudios recientes han demostrado la viremia por HSV, otro mecanismo para la propagación de la infección en todo el cuerpo, en cerca de 30 a 40% de individuos con infección primaria por HSV-2. También se ha señalado la infección latente en ganglios sensitivos y autonómicos causada por ambos subtipos víricos.

El análisis del DNA de cepas de HSV aisladas en forma seriada o de microorganismos obtenidos de múltiples ganglios infectados en cualquier persona, ha indicado perfiles de secuencias de DNA o de endonucleasa restrictiva similares y quizá idénticos en casi todas las personas. A veces (con mayor frecuencia en personas inmunodeficientes), en una sola persona se detectan múltiples cepas del mismo subtipo vírico. La exposición a virus que se desprenden de la mucosa es relativamente frecuente en la vida de un individuo, razón por la cual los datos mencionados sugieren que es posible la infección exógena con diferentes cepas del mismo subtipo.

INMUNIDAD

Las respuestas del hospedador ante la infección influyen en la adquisición de la enfermedad, su gravedad, la resistencia a la aparición de la latencia, la conservación de ésta y la frecuencia de las recidivas. Tanto la inmunidad por anticuerpos como la mediada por células son importantes desde el punto de vista clínico. Los enfermos inmunodeprimidos con defectos en la inmunidad celular sufren infecciones por el HSV más graves y extensas que quienes padecen un déficit de la inmunidad humoral, como la agammaglobulinemia. La ablación experimental de los linfocitos indica que las células T desempeñan un papel importante en la prevención del desarrollo de una enfermedad diseminada letal, aunque los anticuerpos contribuyen a reducir los títulos de virus en el tejido nervioso. Algunas manifestaciones clínicas de la infección por el HSV parecen relacionadas con la respuesta inmunitaria del hospedador (p. ej., las opacidades del estroma que suelen acompañar a la queratitis herpética recidivante). Se ha comprobado que las glucoproteínas de la superficie vírica actúan como antígenos y son reconocidas por los anticuerpos mediadores de la neutralización y de la citólisis mediada por mecanismos inmunitarios (citotoxicosis celular dependiente de anticuerpos). En infecciones experimentales, los anticuerpos monoclonales específicos para cada una de las glucoproteínas víricas conocidas confirieron protección frente al desarrollo ulterior de una enfermedad neurológica o la latencia ganglionar. Sin embargo, las vacunas de la subunidad glucoproteínica han producido sólo resultados parciales en seres humanos, para disminuir el contagio de la infección. Múltiples poblaciones celulares, incluidos los linfocitos citolíticos naturales, los macrófagos y diversos linfocitos T, intervienen en las defensas del hospedador contra infecciones por HSV, al igual que las linfocinas generadas por tales linfocitos. En los animales, la transferencia pasiva de linfocitos sensibilizados confiere protección frente a contactos subsiguientes. Para que la protección sea máxima suele ser necesaria la activación de múltiples subpoblaciones de linfocitos T, como las células T citotóxicas y las células T responsables de la hipersensibilidad retardada. Estas últimas pueden conferir protección mediante la liberación, estimulada por antígenos, de linfocinas (p. ej., interferones) que pueden tener un efecto antivírico directo o pueden activar y potenciar a otras células efectoras específicas e inespecíficas. Cada vez más datos indican que las respuestas de las células T CD8+ específicas del HSV son cruciales para la eliminación del virus de las lesiones. Además, los pacientes inmunodeprimidos con lesiones de HSV frecuentes y prolongadas tienen menos células T CD8+ funcionales dirigidas contra el HSV. El virión del HSV contiene genes dirigidos a inhibir las respuestas del hospedador; incluyen el gen número 12 (*US-12*), que se puede fijar a la proteína activadora-transportadora celular ([*transporter-activating protein*, TAP]-1) y disminuir la capacidad que ella tiene de ligarse a péptidos de HSV, al antígeno leucocítico humano (*human leukocyte antigen*, HLA) de clase I y con ello disminuir la identificación de las proteínas víricas por parte de las células T citotóxicas del hospedador. Este efecto puede superarse añadiendo interferón gamma, pero requiere de 24 a 48 h; por consiguiente, el virus tiene tiempo de replicarse e invadir otras células hospedadoras. Hasta la fecha, las respuestas de células T inmunodominantes al parecer muestran especificidad de tipo. La penetración de HSV-1 y HSV-2 inhibe algunas vías de señales de los linfocitos T CD4+ y CD8+, lo cual ocasiona deficiencia funcional en su capacidad lítica e influye en su secreción de citocinas, en todos los aspectos.

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

Los resultados de estudios seroepidemiológicos han corroborado la existencia de infecciones por HSV en todo el mundo. Métodos serológicos con preparados de antígeno del virus entero, como fijación de complemento, neutralización, inmunofluorescencia indirecta, hemaglutinación pasiva, radioinmunoanálisis y enzimoinmunosorbente son útiles para diferenciar entre las personas no infectadas (seronegativas) y las que tuvieron en lo pasado infecciones por HSV-1 o HSV-2, pero no permiten distinguir con certeza entre los dos subtipos víricos. Se han creado métodos serológicos que identifican anticuerpos contra proteínas de superficie con especificidad por un tipo (epítopos) de los dos subtipos víricos y permiten diferenciar con certeza entre las respuestas de anticuerpos humanos a HSV-1 y HSV-2. Los procedimientos más utilizados son los que miden los anticuerpos contra la glucoproteína G de HSV-1 (gG1) y HSV-2 (gG2). También puede utilizarse un método de inmunotransferencia Western que detecta algunas proteínas con especificidad de tipo por virus del herpes simple.

La infección por el HSV-1 se adquiere antes y es más frecuente que la infección por el HSV-2. Más de 90% de los adultos tiene anticuerpos frente al

HSV-1 al llegar al quinto decenio de sus vidas. En poblaciones de nivel socioeconómico precario, la mayoría de las personas adquiere la infección por HSV-1 antes del tercer decenio de vida.

Hasta la pubertad no se detectan sistemáticamente anticuerpos contra el HSV-2. Las tasas de prevalencia de estos anticuerpos muestran una relación con la actividad sexual anterior y varían notablemente entre los diferentes grupos de población. Han surgido algunos datos de que la prevalencia de HSV-2 ha disminuido levemente en los últimos cinco años en Estados Unidos. Las pesquisas por medio de métodos serológicos han señalado que 15 a 20% de la población estadounidense tiene anticuerpos contra HSV-2. En casi todas las clínicas de planificación familiar y obstetricia, 25% de las mujeres tienen anticuerpos contra HSV-2, aunque sólo 10% de las que tienen dicho virus (seropositivas) señalan el antecedente de lesiones en aparato genital. Se sabe que incluso la mitad de los adultos heterosexuales que acuden a una clínica contra enfermedades de transmisión sexual tienen anticuerpos contra virus de herpes simple tipo 2.

Diversos estudios serológicos han señalado una seroprevalencia similar o incluso mayor de HSV-2 en muchas zonas de América Central y del Sur, y África. Se ha identificado una sinergia epidemiológica entre HSV-2 y VIH-1. La infección por HSV-2 se acompaña de un incremento doble o cuádruple en el "contagio" con HIV-1. Además, HSV-2 es reactivado y transmitido con mayor frecuencia en personas también infectadas por VIH-1 y HSV-2, que en las que no están infectadas por el virus VIH-1. Por esto, en muchas zonas del mundo con una elevada prevalencia de VIH-1, se observa también una prevalencia alta de HSV-2. En África, la seroprevalencia de HSV-2 ha variado de 40 a 70% en poblaciones obstétricas y en las que han tenido experiencia sexual de otro tipo. Las cifras de prevalencia de anticuerpos son, en promedio, 5 a 10% mayores en mujeres que en varones.

Algunos estudios sugieren que casos de infección genital por HSV-2 "asintomático" de hecho pasan inadvertidas: cuando las personas seropositivas "asintomáticas" presentan cuadros de lesiones genitales, más de 60% identifican ulteriormente episodios de reactivación sintomática. Lo que es más importante, estas personas seropositivas asintomáticas con reactivación eliminan virus en sus superficies mucosas con la misma frecuencia que los que padecen una enfermedad sintomática. Este gran reservorio de portadores no identificados del HSV-2 y la frecuente reactivación asintomática del virus desde la vía genital han favorecido la continua expansión del herpes genital por todo el mundo. Se ha demostrado que la infección por el HSV-2 es un factor de riesgo independiente para la adquisición y transmisión del virus de inmunodeficiencia humana (VIH) de tipo 1. En las personas coinfectadas pueden eliminarse viriones VIH-1 de las lesiones herpéticas de la región genital. Esta eliminación puede facilitar la diseminación del VIH por contacto sexual.

Las infecciones por HSV aparecen durante todo el año. Se transmiten como consecuencia del contacto con personas que muestran lesiones ulceradas activas u otras que no presentan manifestaciones clínicas de infección, pero que desde las superficies mucocutáneas secretan y expulsan HSV. Los estudios mediante reacción en cadena de polimerasa (*polymerase chain reaction*, PCR) han demostrado que la reactivación del HSV en las superficies mucosas es mucho más frecuente de lo que se pensaba anteriormente. En adultos inmunocompetentes, el HSV-2 puede aislarle del aparato genital entre 2 y 10% de los días buscados y el DNA del HSV puede detectarse entre 20 y 30% de los días buscados mediante PCR. En las secreciones bucales las cifras correspondientes al HSV-1 son similares. Las tasas de liberación son más altas durante el año inicial de adquisición de la infección y pueden alcanzar 30 a 50% de los días durante este periodo. Los pacientes inmunodeprimidos liberan el HSV en las zonas mucosas con una frecuencia incluso mayor (20 a 80% de los días buscados). Las cifras de reactivación varían ampliamente de una persona a otra. Los sujetos con positividad de VIH, disminución del número de linfocitos T CD4+ y una enorme carga vírica (número de virus) se vinculan con cifras más altas de reactivación de HSV. (La administración diaria de antivíricos puede disminuir extraordinariamente los índices de propagación de las partículas si se cuantifica por PCR.) Estos datos indican que es frecuente la exposición a HSV por contacto sexual u otra relación muy cercana (besar, compartir anteojos o cuchillería) y que estos índices altos de reactivación en la mucosa son compatibles con la propagación continua y la alta seroprevalencia de infecciones por HSV en todo el mundo.

ESPECTRO CLÍNICO

El HSV se ha aislado de casi todas las vísceras y zonas mucocutáneas. Las manifestaciones clínicas y la evolución de la infección por el virus dependen del sitio anatómico afectado, la edad y el estado inmunitario del hospedador y del tipo antigénico del virus. Las infecciones primarias por HSV (es decir, las primoinfecciones por HSV-1 o HSV-2 en que el hospedador no posee anticuerpos contra HSV en su suero de fase activa) se acompañan a menudo de signos y síntomas sistémicos. Las infecciones primarias que afectan mucosas y sitios fuera de ellas, en comparación con los episodios recurrentes, se caracterizan por una mayor duración de los síntomas y se identifica el virus en las lesiones. El periodo de incubación varía de uno a 26 días (mediana, seis a ocho días). Los dos subtipos víricos pueden originar infecciones genitales y bucofaciales, infecciones que son clínicamente indistinguibles. Sin embargo, la frecuencia de las futuras reactivaciones de la infección depende del lugar anatómico y del tipo de virus. La infección genital por el HSV-2 tiene dos veces más probabilidad de reactivarse y recidiva ocho a 10 veces más que la infección genital por el HSV-1. Por lo contrario, las infecciones bucolabiales debidas al HSV-1 recidivan con mayor frecuencia que las infecciones bucolabiales debidas al virus del herpes simple tipo 2. Las frecuencias de diseminación asintomática siguen el mismo patrón.

Infecciones bucofaciales. Las manifestaciones clínicas más frecuentes de la primoinfección por el HSV-1 son la gingivoestomatitis y la faringitis, mientras que la manifestación clínica más frecuente de la reactivación de la infección por el HSV es el herpes labial recidivante. La faringitis y la gingivoestomatitis causadas por HSV suelen ser consecuencia de la infección primaria y se observan con mayor frecuencia en niños y adultos jóvenes. Los síntomas y los signos clínicos consisten en fiebre, malestar, mialgias, incapacidad para comer, irritabilidad y adenopatía cervical, cuya duración oscila entre tres y 14 días. Las lesiones pueden afectar al paladar duro y blando, encías, lengua, labios y la región facial. La infección faríngea por el HSV-1 o el HSV-2 suele provocar lesiones ulcerosas o exudativas en la pared posterior de la faringe, en los pilares amigdalinos o en ambos sitios. Más adelante, y en un 33% de los casos, pueden aparecer lesiones en la lengua, la mucosa bucal o las encías. Son frecuentes la fiebre, que dura de dos a siete días y la adenopatía cervical. Puede ser difícil distinguir clínicamente la faringitis por HSV de las faringitis bacterianas, las infecciones por *Mycoplasma pneumoniae* y las causas no infecciosas de ulceraciones faríngeas (p. ej., síndrome de Stevens-Johnson). No hay ninguna prueba firme que indique que la reactivación de la infección bucolabial por el HSV se acompañe de faringitis recidivante sintomática.

La reactivación del HSV situado en los ganglios del trigémino puede asociarse a la liberación asintomática del virus en la saliva, aparición de ulceraciones mucosas dentro de la boca o de ulceraciones herpéticas en el borde rojo de los labios o la piel de la cara. Entre 50 y 70% de los enfermos seropositivos sometidos a descompresión de la raíz del trigémino y 10 a 15% de los que sufren una extracción dental contraerán una infección bucolabial por HSV, transcurridos tres días (mediana) de estas intervenciones. Es difícil diferenciar sobre bases clínicas las úlceras de la mucosa intrabucal causadas por HSV y las de tipo aftoso, traumático o farmacoinducidas.

En los pacientes inmunodeprimidos la infección puede extenderse a la mucosa y a las capas profundas de la piel, lo que puede provocar friabilidad, necrosis, hemorragia, dolor intenso e incapacidad para comer y beber. Las lesiones de la mucositis por el HSV son similares, desde el punto de vista clínico, a las lesiones de mucosas originadas por fármacos citotóxicos, traumatismos o infecciones bacterianas o micóticas. Las infecciones ulcerosas persistentes causadas por HSV son una de las infecciones más frecuentes en los enfermos de SIDA. A menudo se producen de forma simultánea las infecciones por el HSV y *Candida*. En enfermos inmunodeprimidos, el tratamiento antivírico por vía general apremia la curación y alivia el dolor de las infecciones de las mucosas debidas al HSV. La frecuencia de la reactivación del HSV durante las primeras fases de la quimioterapia de inducción o trasplante es alta (50 a 90%) y para reducir las tasas de reactivación se utilizan antivíricos profilácticos sistémicos como el aciclovir o el penciclovir por vía intravenosa. Los enfermos con eccema atópico también pueden sufrir graves infecciones bucofaciales a causa del HSV (*eccema herpético*), que pueden afectar rápidamente a zonas cutáneas extensas y, en ocasiones, diseminarse a órganos viscerales. Se ha logrado la resolución inmediata del eccema herpético extenso administrando aciclovir por vía intravenosa. Las infecciones causadas por HSV también pueden asociarse al eritema multiforme (véase la fig. 52-9); algunas pruebas indican que en cerca de 75% de los casos la infección por HSV es el acontecimiento desencadenante del eritema multiforme cutáneo. Se ha demostrado la presencia del antígeno del HSV tanto en los inmunocomplejos circulantes como en las biopsias de lesiones cutáneas de estos pacientes. En los enfermos con eritema multiforme grave vinculado al HSV está indicado un tratamiento supresor crónico por vía oral con un antivírico.

Se ha dicho que el HSV-1 y el virus de varicela-zoster (*varicella-zoster virus*, VZV) intervienen en el origen de la parálisis de Bell (parálisis flácida de la

FIGURA 172-1. Herpes genital: infección vulvar primaria. Se observan múltiples lesiones superficiales, confluentes en "sacabocado" muy dolorosas en la vulva y el periné eritematoso. La micción suele ser muy dolorosa. Es frecuente que también surja linfadenopatía inguinal. (*Con autorización de K Wolff, RA Johnson, D Summond: Fitzpatrick's Color Atlas and Synopsis of Clinical Dermatology. 5th ed.*)

rama maxilar inferior del nervio facial). No se han planteado recomendaciones uniformes para tratar dicha enfermedad, pero datos recientes sugieren que la administración de antivíricos pudiera mejorar el pronóstico, por lo común junto con un ciclo breve de glucocorticoides.

Infecciones en genitales. El primer acceso del herpes genital primario se caracteriza por fiebre, cefalalgia, malestar y mialgias. Los síntomas locales predominantes son: dolor, prurito, disuria, secreción vaginal y uretral y adenopatía inguinal dolorosa. De forma característica se encuentran lesiones bilaterales muy separadas en los genitales externos (fig. 172-1). Pueden detectarse lesiones en distintas etapas, entre ellas vesículas, pústulas y úlceras eritematosas dolorosas. El cuello del útero y la uretra se afectan en más de 80% de las mujeres con una primera infección. El primer acceso del herpes genital en los enfermos que han tenido una infección anterior debida al HSV-1 se vincula con síntomas generales menos frecuentes y a una curación más rápida que el herpes genital primario. La evolución clínica del primer ataque agudo de herpes genital en los enfermos con infecciones por el HSV-1 y el HSV-2 es similar, pero el número de recidivas difiere: las tasas de recidiva a los 12 meses entre los pacientes con un primer acceso de infección por el HSV-2 y el HSV-1 son cercanas a 90 y 55%, respectivamente (mediana de recidivas, 4 y menos de 1). La tasa de recidivas en las infecciones genitales por el HSV-2 varía mucho según el individuo y con el tiempo en un mismo sujeto. Se ha aislado el HSV en la uretra y la orina de varones y mujeres sin lesiones genitales externas. En la uretritis sintomática causada por el HSV son características la disuria y una secreción mucoide transparente. Se ha aislado el HSV en la uretra de 5% de las mujeres con síndrome de disuria-polaquiuria. En ocasiones puede aparecer una afección genital causada por HSV que se manifiesta por endometritis y salpingitis en la mujer y por prostatitis en el varón. Cerca de 15% de los casos de adquisición del HSV-2 se asocian con estos síndromes clínicos sin lesión, como meningitis aséptica, cervicitis o uretritis. En el capítulo 124 se ofrece un análisis más completo del diagnóstico diferencial del herpes genital.

Tanto el HSV-1 como el HSV-2 pueden producir infecciones rectales o perianales sintomáticas o asintomáticas. La proctitis causada por HSV suele asociarse al coito anal. Sin embargo, se detecta eliminación perianal subclínica del HSV en varones y mujeres heterosexuales que refirieron no haber mantenido relaciones sexuales de este tipo. Este fenómeno se debe a la aparición de latencia en el dermatoma sacro a partir de una infección previa del aparato genital, con la subsiguiente reactivación en las células epiteliales de la región perianal. Estas reactivaciones suelen ser subclínicas. Los síntomas de la proctitis por el HSV consisten en dolor y secreciones anorrectales, tenesmo y estreñimiento. La sigmoidoscopia descubre lesiones ulcerosas en 10 cm distales de la mucosa rectal. Las biopsias rectales ponen de manifiesto ulceración y necrosis de la mucosa, infiltración de la lámina propia por polimorfonucleares y linfocitos y, a veces, células multinucleadas con inclusiones intranucleares. También se observan lesiones perianales herpéticas en los enfermos inmunodeprimidos que reciben tratamiento citotóxico. En los pacientes con infección por el VIH son frecuentes las lesiones herpéticas perianales extensas, la proctitis por HSV o ambos procesos.

Panadizo herpético. El panadizo herpético, una infección digital causada por el HSV, puede aparecer como complicación del herpes primario, bucal o genital, por inoculación del virus a través de una solución de continuidad de la epidermis o por penetración directa del virus en la mano durante una exposición laboral o de otro tipo. Los síntomas y los signos clínicos consisten en la aparición súbita de edema, eritema y dolor local en el dedo infectado. Hay lesiones vesiculosas o pustulosas en la punta del dedo, indistinguibles de las que origina la infección bacteriana piógena. Son frecuentes la fiebre, linfadenitis y las adenopatías epitroclear y axilar. Pueden producirse recidivas. Es fundamental realizar un diagnóstico rápido para evitar la transmisión y un tratamiento quirúrgico innecesario que podría exacerbar el proceso. Suele estar recomendado el tratamiento antivírico (para apremiar la curación) (véase más adelante en este capítulo).

Herpes gladiatorum. El HSV puede infectar prácticamente cualquier región de la piel. Entre los luchadores se han descrito infecciones mucocutáneas por el HSV del tórax, los oídos, la cara y las manos. La transmisión de estas infecciones se ve favorecida por el traumatismo de la piel durante los combates. Algunos brotes recientes de esta infección han destacado la importancia del diagnóstico y el tratamiento inmediatos, para frenar la propagación de la infección.

Infecciones oculares. La infección ocular por el HSV es la causa más frecuente de ceguera corneal en Estados Unidos. La queratitis causada por el HSV se manifiesta por dolor de comienzo brusco, visión borrosa, quemosis, conjuntivitis y lesiones dendríticas características de la córnea. El empleo de corticoesteroides tópicos puede agravar los síntomas y provocar afección de las estructuras profundas del ojo. La curación se favorece con desbridamiento y tratamiento antivírico tópico de interferón. Sin embargo, son frecuentes las recidivas y las estructuras profundas del ojo pueden sufrir una lesión inmunopatológica. La queratitis del estroma causada por HSV parece estar relacionada con la destrucción del tejido corneal profundo dependiente de las células T. Se ha propuesto que un factor importante en esta infección es un epítopo del HSV-1 que es autorreactivo con los antígenos corneales para linfocitos T. En recién nacidos o en pacientes con infección por el VIH puede aparecer una coriorretinitis, por lo general como manifestación de una infección por el HSV diseminada. Una manifestación infrecuente pero grave de la infección por HSV y VZV es la retinitis necrosante aguda.

Infecciones del sistema nervioso central (SNC) y periférico. La encefalitis por HSV es responsable de 10 a 20% de todos los casos de encefalitis vírica aguda esporádica en Estados Unidos. La incidencia se calcula en casi 2.3 casos por millón de personas por año. Sobreviene por igual durante todo el año y su distribución por edades parece ser bifásica, con un máximo entre 5 y 30 años y otro después de más de 50. Más de 95% de los casos se deben al subtipo del virus del herpes simple tipo 1.

La patogenia de la encefalitis por el HSV es variada. En niños y adultos jóvenes la infección primaria por el HSV puede desembocar en una encefalitis; se supone que el virus procedente del exterior llega al SNC por diseminación neurotrópica desde la periferia a través del bulbo olfatorio. Sin embargo, la mayoría de los adultos con encefalitis causada por HSV presenta datos clínicos o serológicos de infección mucocutánea por el HSV-1 anterior al comienzo de los síntomas del SNC. En cerca de 25% de los casos estudiados, las cepas del HSV-1 procedentes de la bucofaringe y del tejido cerebral del mismo enfermo son distintas; por tanto, algunos casos pueden obedecer a reinfección por otra cepa del HSV-1 que alcanzó el SNC. Se han propuesto dos teorías para explicar el desarrollo del HSV con replicación activa en zonas delimitadas del SNC en personas en las que los virus aislados en los ganglios y en el SNC son similares. La reactivación de la infección latente por el HSV-1 en las raíces nerviosas autonómicas o del trigémino puede extender el virus hasta el SNC siguiendo los

nervios que inervan la fosa craneal media. Por hibridación del DNA se ha demostrado la existencia de DNA del HSV en el tejido cerebral humano obtenido en necropsias, incluso en sujetos sanos. Por tanto, la reactivación de una infección del SNC de latencia prolongada podría ser otro posible mecanismo del desarrollo de la encefalitis debida al virus del herpes simple.

Estudios recientes han identificado polimorfismos genéticos en dos genes separados, en niños con encefalitis por HSV. Al parecer los mononucleares de sangre obtenida de dichos pacientes secretan menores niveles de interferón (IFN) en reacción a HSV; si se confirma tal observación, sugeriría que los casos esporádicos de encefalitis por HSV pudieran depender de diversos determinantes genéticos del hospedador.

Los signos clínicos definitorios de la encefalitis por HSV han sido la fiebre y los signos y síntomas neurológicos focales, ambos de comienzo agudo, particularmente los provenientes del lóbulo temporal **(fig. 172-2)**. Resulta difícil diferenciar la encefalitis por el HSV de otras encefalitis víricas, así como de otras infecciones focales o procesos no infecciosos. Es frecuente una patología en que se eleva la concentración de proteínas en líquido cefalorraquídeo (LCR), hay leucocitosis (con predominio de linfocitos) y mayor recuento eritrocítico por necrosis hemorrágicas. La biopsia del encéfalo ha sido el método ideal para definir la encefalitis por HSV, pero ha sido sustituido en gran medida por la reacción en cadena de polimerasa en LCR para detectar DNA de HSV, por ser un método más sensible y específico. Aunque en la mayor parte de los casos de encefalitis causada por HSV hay un aumento en el suero y el LCR de los títulos de anticuerpos frente al HSV, es raro que este aumento se produzca antes de los 10 primeros días de la enfermedad. Por tanto, resultan útiles retrospectivamente, pero no suelen ayudar a establecer un diagnóstico clínico precoz. La demostración del antígeno o del DNA del HSV o de su replicación en el tejido cerebral obtenido mediante biopsia tiene una gran sensibilidad y una baja tasa de complicaciones; el examen de este tejido proporciona además la mejor oportunidad para identificar otras causas potencialmente tratables de encefalitis. La quimioterapia antivírica disminuye la mortalidad de la encefalitis del HSV. Sin embargo, incluso con tratamiento, son frecuentes las secuelas neurológicas, en particular en los sujetos mayores de 50 años de edad. La mayoría de los expertos recomienda administrar aciclovir por vía intravenosa a los pacientes con presunta encefalitis por HSV hasta que se confirme el diagnóstico o se establezca otro diferente. En enfermos con encefalitis por HSV probada suele recomendarse el tratamiento intravenoso hasta que los niveles de DNA del HSV en líquido cefalorraquídeo muestran disminución notable o son casi indetectables.

Se ha aislado DNA del HSV en el LCR de 3 a 15% de los enfermos que acuden al hospital con meningitis aséptica. La meningitis debida a HSV, que suele presentarse en combinación con una infección genital primaria también por HSV, es una enfermedad aguda de evolución limitada que se manifiesta por cefalalgia, fiebre y fotofobia leve de dos a siete días de duración. Es característico hallar una pleocitosis linfocítica en el LCR. Las secuelas neurológicas son raras. El HSV es el elemento causal identificado con mayor frecuencia en la meningitis linfocítica recurrente (meningitis de Mollaret). La demostración de anticuerpos frente al HSV en el LCR o la persistencia de DNA del HSV en el LCR establecen el diagnóstico. En individuos que presentan recidivas frecuentes de meningitis por HSV, los antirretrovíricos han resultado eficaces para disminuir su frecuencia.

Se ha descrito un trastorno funcional del sistema nervioso autónomo, en particular de la región sacra, tanto en las infecciones causadas por el HSV como en las causadas por el virus de varicela-zoster. Pueden aparecer entumecimiento y hormigueo en las nalgas y la región perineal, retención urinaria, estreñimiento, pleocitosis del LCR e impotencia (en los varones), síntomas que parecen resolverse lentamente en un plazo de días o semanas. En alguna ocasión, la hipoestesia y la debilidad de las extremidades inferiores pueden persistir muchos meses. Hay casos excepcionales en los que tras la infección por el HSV aparece una mielitis transversa que se manifiesta por parálisis simétrica de rápido avance de las extremidades inferiores o por un síndrome de Guillain-Barré. De igual forma, la reactivación de la infección por el HSV-1 puede acompañarse de afección del sistema nervioso periférico (parálisis de Bell) o de una polineuritis craneal. La hipoestesia transitoria en la región cutánea inervada por el trigémino y la disfunción del sistema vestibular determinado por electronistagmografía son los signos predominantes de esta enfermedad. No se sabe si los antivíricos pudieran impedir tales signos o disminuir su frecuencia e intensidad.

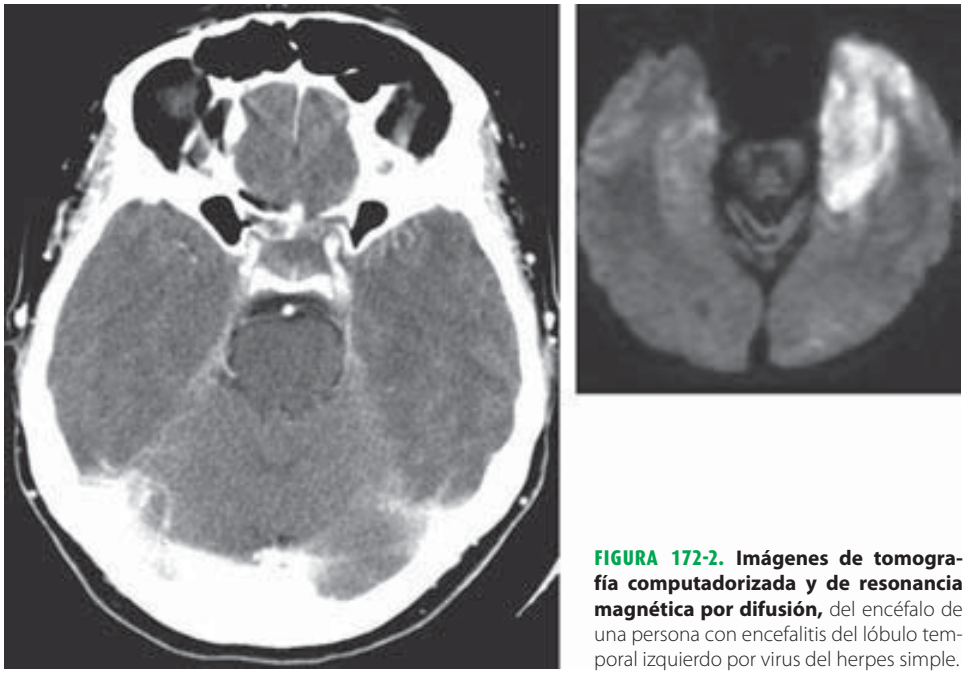

FIGURA 172-2. Imágenes de tomografía computadorizada y de resonancia magnética por difusión, del encéfalo de una persona con encefalitis del lóbulo temporal izquierdo por virus del herpes simple.

Infecciones viscerales. La infección visceral causada por el HSV suele ser consecuencia de la viremia y es frecuente que se vean afectados muchos órganos. Sin embargo, en ocasiones sólo participan el esófago, el pulmón o el hígado. La esofagitis causada por HSV puede deberse a una extensión directa de la infección bucofaríngea por el HSV al esófago, o bien, puede aparecer por primera vez por reactivación del virus y su diseminación en la mucosa esofágica a través del nervio vago. Los síntomas principales de la esofagitis por HSV son odinofagia, disfagia, dolor subesternal y pérdida de peso. Hay múltiples ulceraciones ovaladas de base eritematosa con o sin placas seudomembranosas blancas. La porción distal del esófago se afecta con mayor frecuencia y, si el proceso es extenso, puede haber friabilidad difusa en todo el esófago. Ni la endoscopia ni el examen con bario pueden diferenciar la esofagitis por HSV de la causada por *Candida* o de las ulceraciones esofágicas producidas por radiación o por lesiones térmicas o corrosivas. Las secreciones esofágicas obtenidas por endoscopia para examen citológico y cultivo o detección de DNA por PCR, son el material más útil para establecer el diagnóstico. La quimioterapia antivírica por vía general por lo común reduce los síntomas y cicatriza las úlceras esofágicas.

La neumonitis provocada por el HSV es poco frecuente, excepto en enfermos gravemente inmunodeprimidos y puede ser consecutiva a la propagación de una traqueobronquitis herpética al parénquima pulmonar. El resultado suele ser una neumonitis necrosante focal. También puede producirse una diseminación hematógena del virus desde las lesiones mucocutáneas bucales o genitales con la consiguiente neumonitis intersticial bilateral. En la neumonitis por HSV es frecuente encontrar simultáneamente patógenos bacterianos, micóticos y parasitarios. La mortalidad de la neumonía por HSV es alta (>80%) en los pacientes inmunodeprimidos. Se ha aislado HSV de la porción inferior de las vías respiratorias de personas con el síndrome de dificultad respiratoria aguda e intubación duradera. No se ha dilucidado la participación de la infección por HSV en dicha región, en las cifras globales de morbilidad y mortalidad propias de tales cuadros.

El HSV es una causa poco frecuente de hepatitis en los enfermos inmunocompetentes. La infección del hígado por el HSV conlleva fiebre, súbita elevación de la bilirrubina y las aminotransferasas séricas y leucopenia (<4 000 leucocitos/μl). También puede aparecer coagulación intravascular diseminada.

Otras complicaciones aisladas descritas en la infección por el HSV son artritis monoarticular, necrosis suprarrenal, trombocitopenia idiopática y glomerulonefritis. La infección diseminada por el HSV en los enfermos inmunocompetentes es poco frecuente. En los enfermos quemados, desnutridos o inmunodeprimidos puede producirse en algunas ocasiones una diseminación

del HSV hacia otros órganos viscerales, como suprarrenales, páncreas, intestino delgado y grueso y médula ósea. Excepcionalmente, la infección primaria por el HSV en el embarazo se disemina y ocasiona la muerte de la madre y el feto. Este hecho infrecuente suele asociarse a la adquisición de la infección primaria en el tercer trimestre. La infección por HSV diseminada se detecta mejor por la presencia de DNA de HSV en plasma o sangre.

Infección por HSV en neonatos. Entre todas las poblaciones infectadas por HSV, la mayor frecuencia de infección visceral o del SNC se observa en los neonatos (los menores de seis semanas de vida). La tasa de mortalidad global del herpes neonatal no tratado es de 65% y menos de 10% de los recién nacidos con infección del SNC tendrá un desarrollo normal. Aunque las lesiones cutáneas son las manifestaciones más características de la enfermedad, muchos lactantes no las sufren hasta bien avanzada la enfermedad. La infección neonatal suele adquirirse en forma perinatal por contacto con secreciones genitales infectadas en el momento del parto. Se ha descrito la infección congénita de lactantes. En la mayoría de las series, 30% de las infecciones neonatales ocasionadas por el HSV se debe al HSV-1 y 70% al HSV-2. El riesgo de contraer una infección neonatal por el HSV es 10 veces mayor para el lactante nacido de una madre que ha adquirido recientemente la infección por el HSV que para otros lactantes. Las infecciones neonatales debidas al HSV-1 también pueden adquirirse a través del contacto posnatal con familiares próximos que padecen una infección bucolabial por el HSV-1 sintomática o asintomática, o mediante transmisión en el hospital. Todo neonato en quien se suponga la existencia de herpes (neonatal) debe recibir aciclovir por vía intravenosa. La administración de dosis altas de aciclovir IV (60 mg/kg de peso al día) ha disminuido el índice de mortalidad por herpes neonatal a aproximadamente 15%. Pero la morbilidad, en particular la de los lactantes con afección del SNC debida al HSV-2, sigue siendo muy alta.

DIAGNÓSTICO

Para establecer el diagnóstico de las infecciones por HSV, son útiles tanto los criterios clínicos como los de laboratorio. El diagnóstico clínico puede realizarse con seguridad si hay múltiples lesiones vesiculosas típicas sobre un fondo eritematoso. Sin embargo, se está comprobando con una frecuencia creciente que las ulceraciones herpéticas pueden asemejarse desde el punto de vista clínico a ulceraciones cutáneas originadas por otras causas. Las infecciones de las mucosas causadas por el HSV también pueden manifestarse como uretritis o faringitis sin lesiones cutáneas. Por tanto, se recomienda realizar estudios de laboratorio con el fin de confirmar el diagnóstico y orientar el tratamiento apropiado. La tinción del material obtenido por raspado de la base de las lesiones, con colorantes como el de Wright, Giemsa (preparación de Tzanck) o el Papanicolaou para detectar células gigantes o inclusiones intranucleares de *virus herpético* es un método perfectamente descrito, aunque son pocos los clínicos con experiencia en esas técnicas, si bien la sensibilidad de la tinción es pequeña (menos de 30% en el caso de material de mucosa obtenida por aplicador) y todos los métodos citológicos mencionados no diferencian entre las infecciones por HSV y las causadas por virus de varicela zoster.

La existencia de la infección por HSV se confirma mejor en el laboratorio al detectar el virus, el antígeno o el DNA de la partícula de material de las lesiones obtenido por raspado. La técnica más sensible de laboratorio, si se dispone de ella, es la reacción en cadena de polimerasa (PCR) para detectar DNA del HSV. El HSV produce un efecto citopático evidente en diversos sistemas de cultivos celulares, que en la mayor parte de las muestras puede identificarse 48 a 96 h después de la inoculación. El cultivo con centrifugación acelerada y tinción subsiguiente del antígeno del HSV ha reducido el tiempo necesario para identificar el HSV a menos de 24 h. La sensibilidad del aislamiento del virus varía según la fase de las lesiones (mayor en las lesiones vesiculosas que en las ulcerosas), según se trate de un primer brote o de un acceso recidivante de la enfermedad (mayor en el primer acceso) y según proceda la muestra de un enfermo inmunodeprimido o inmunocompetente (más antígeno o DNA en los inmunodeprimidos). La confirmación de laboratorio permite establecer el subtipo de virus implicado; esta información puede ser útil para pronosticar la frecuencia de la reactivación tras el primer acceso de infección bucolabial o genital debida al virus del herpes simple.

El suero obtenido en la fase aguda o de la convalecencia puede ser útil para identificar la seroconversión durante la infección primaria por HSV-1 o HSV-2. Sin embargo, pocas de las pruebas que se practican señalan títulos y los aumentos de las cifras originales no reflejan el primer episodio en todos los pacientes. Será mejor utilizar métodos serológicos basados en proteínas específicas de tipo, para identificar a portadores asintomáticos de infección por HSV-1 o HSV-2. No se cuenta con un método fiable para detectar IgM que permita definir la infección aguda por virus de herpes simple.

Diversos estudios han demostrado que las personas que presentan seropositividad para el HSV-2 y que han recibido explicaciones acerca de las manifestaciones clínicas del HSV son capaces de identificar las reactivaciones sintomáticas. Los sujetos seropositivos para el HSV-2 deben recibir información acerca de la alta frecuencia de las reactivaciones subclínicas en las superficies mucosas que no son visibles (p. ej., cuello del útero, uretra, piel perianal) o en ulceraciones microscópicas que pueden no producir síntomas. Está bien documentada la transmisión de la infección durante estos accesos. Las personas seropositivas para el HSV-2 deben recibir información sobre la probabilidad de que eliminen virus de manera subclínica, así como sobre la utilidad de los preservativos (varones o mujeres) en la reducción de la transmisión. La administración de antivíricos como el valaciclovir (500 mg una vez al día) ha disminuido la transmisión de HSV-2 entre parejas sexuales.

Rx INFECCIONES POR EL VIRUS DEL HERPES SIMPLE

Son múltiples los aspectos de las infecciones mucocutáneas y viscerales causadas por el HSV que pueden tratarse con quimioterapia antivírica. El aciclovir y sus congéneres famciclovir y valaciclovir han constituido los pilares del tratamiento de las infecciones mucocutáneas. Existen diversos antivíricos de uso tópico para las infecciones oculares debidas al HSV: idoxuridina, trifluorotimidina, vidarabina tópica y cidofovir. En la encefalitis por el HSV y en el herpes neonatal el tratamiento preferente es el aciclovir por vía intravenosa.

Todos los antivíricos aprobados oficialmente para su uso en el tratamiento de la infección por el HSV actúan mediante la inhibición de la DNA polimerasa del HSV. Un tipo de fármacos, representado por el aciclovir, está constituido por sustratos para la enzima del HSV timidincinasa (*thymidine kinase*, TK). El aciclovir, ganciclovir, famciclovir y valaciclovir se fosforilan selectivamente a la forma monofosfato en las células infectadas por el virus. Las enzimas celulares convierten la forma monofosfato del fármaco en la forma trifosfato, que entonces se incorpora a la cadena del DNA vírico.

El aciclovir es el fármaco de uso más extendido en el tratamiento de las infecciones por HSV y existe en presentación intravenosa, oral y tópica. El valaciclovir es el éster valílico del aciclovir y posee mayor biodisponibilidad que éste y por tanto puede administrarse con menor frecuencia. El famciclovir, el preparado oral del penciclovir, muestra eficacia clínica en el tratamiento de diversas infecciones causadas por el HSV-1 y el HSV-2. El ganciclovir tiene actividad frente al HSV-1 y al HSV-2; sin embargo, dado que presenta una mayor toxicidad que el aciclovir, el valaciclovir y el famciclovir, no suele recomendarse para el tratamiento de las infecciones provocadas por el virus del herpes simple. Señalamientos aislados sugieren que el ganciclovir es menos eficaz que el aciclovir para tratar las infecciones por virus de herpes simple.

Se ha comprobado la eficacia del aciclovir, valaciclovir y famciclovir para acortar la duración de los síntomas y las lesiones de las infecciones mucocutáneas causadas por el HSV en enfermos inmunodeprimidos e inmunocompetentes **(cuadro 172-1)**. Los preparados orales o intravenosos previenen la reactivación del HSV en los pacientes inmunodeprimidos seropositivos que son sometidos a quimioterapia de inducción o en el periodo inmediatamente posterior al trasplante de médula ósea o de órgano sólido. El tratamiento supresor crónico diario reduce la frecuencia de la enfermedad por reactivación en los pacientes con herpes genital o bucolabial frecuente. Solamente el valaciclovir ha disminuido la frecuencia de transmisión de infección por HSV-2 entre parejas sexuales.

El aciclovir por vía intravenosa (30 mg/kg/día, en venoclisis de 10 mg/kg a lo largo de 1 h con intervalos de 8 h) resulta eficaz para reducir las tasas de mortalidad y de morbilidad de la encefalitis por HSV. El inicio precoz del tratamiento es un factor de importancia crucial para la evolución del proceso. El principal efecto secundario del aciclovir intravenoso es una insuficiencia renal pasajera, por lo general debida a la cristalización del compuesto en el parénquima renal. Esto puede evitarse si el fármaco se administra lentamente a lo largo de 1 h y el enfermo está bien hidratado. Como los niveles de aciclovir en el LCR corresponden por término medio sólo de 30 a 50% de la concentración plasmática, la dosis utilizada para tratar la infección del SNC (30 mg/kg/día) es el doble de la empleada en el tratamiento de la enfermedad mucocutánea o visceral (15 mg/kg/día). En infecciones neonatales por HSV se utilizan dosis incluso mayores de aciclovir intravenoso (60 mg/kg/día en tres fracciones).

En personas inmunocompetentes, estudios recientes han señalado la eficacia de ciclos breves de fármacos ingeridos, para disminuir los síntomas y los signos de la infección bucal y genital por HSV. Los regímenes anteriores incluyen valaciclovir (durante uno a tres días) contra HSV bucal-labial y aciclovir (dos días); valaciclovir (tres días) o famciclovir (uno a dos días) en casos de episodios recurrentes de herpes genital (cuadro 172-1). Los regímenes breves anteriores son menos caros y más cómodos pero se reservarán sólo para hospedadores inmunocompetentes.

SUPRESIÓN DEL HERPES MUCOCUTÁNEO. La identificación de la alta frecuencia de la reactivación subclínica ha sentado una base más amplia para utilizar

antivíricos diariamente y así suprimir las reactivaciones del HSV, en particular en sujetos con tal problema clínico frecuente (p. ej., personas con infección de genitales por HSV de contagio reciente). Los individuos inmunodeprimidos, incluidos los infectados por VIH, también pueden beneficiarse de la administración diaria de antivíricos. Estudios recientes han demostrado la eficacia de la administración diaria de aciclovir y valaciclovir para disminuir la frecuencia de reactivaciones por HSV en personas VIH-positivas. Los regímenes empleados incluyen: aciclovir (400 mg tres veces al día); famciclovir (500 mg dos veces al día) y valaciclovir (1 g dos veces al día); las dosis de 4 g/día de valaciclovir se han vinculado, según un estudio hecho en personas infectadas por VIH, con púrpura trombocitopénica trombótica. Además, el tratamiento diario contra HSV-2 disminuye los títulos de RNA de VIH en plasma, (disminución logarítmica de 0.5) y en la mucosa de genitales (disminución logarítmica de 0.33).

DISMINUCIÓN DE LA TRANSMISIÓN DE HSV ENTRE PAREJAS SEXUALES. Se ha demostrado que la administración de 500 mg de valaciclovir una vez al día disminuye la transmisión de HSV-2 entre parejas sexuales. La frecuencia de transmisión es mayor de varones a mujeres, y en sujetos con reactivación frecuente de HSV-2. Cabe recurrir a métodos de detección serológica para identificar a las parejas en riesgo de contagiarse. La administración diaria de valaciclovir al parecer es más eficaz para disminuir la "dispersión" subclínica del virus, que el famciclovir diariamente.

RESISTENCIA AL ACICLOVIR. Se han identificado cepas de HSV resistentes al aciclovir, y muchas de ellas muestran alteración de la especificidad por sustrato, en cuanto a la fosforilación del aciclovir. Por esa razón es frecuente detectar resistencia cruzada al famciclovir y al valaciclovir. A veces, surge algún virus con alteración de la especificidad por timidincinasa (TK) y es sensible al famciclovir, pero no al aciclovir. En algunos individuos que tienen virus con deficiencia de TK, las lesiones desaparecen con dosis altas de aciclovir. En otros, la enfermedad clínica evoluciona a pesar de las dosis altas del fármaco. Casi todos los casos de resistencia de alcance clínico al aciclovir se han observado en personas inmunodeficientes y los HSV-2 aislados suelen ser más resistentes que las cepas de HSV-1. En Estados Unidos, un estudio hecho por los *Centers for Disease Control and Prevention* indicó que alrededor de 5% de HSV-2 aislados de personas infectadas por VIH mostraban algún grado de resistencia *in vitro* al aciclovir. De las partículas HSV-2 aisladas de sujetos inmunocompetentes que acudían a clínicas de enfermedades de transmisión sexual, menos de 0.5% tuvieron una menor sensibilidad *in vitro* al aciclovir. El hecho de que no hubiera cambios apreciables en la frecuencia de detección de tales partículas en los últimos 20 años quizá reflejó la menor transmisión de mutantes con deficiencia de TK. La identificación de HSV de las lesiones que persisten a pesar de que las dosis sean adecuadas y lo sea también la concentración sanguínea del fármaco (aciclovir), debe plantear la posibilidad de resistencia a él. En casos de resistencia al aciclovir se recurrirá al foscarnet (cap. 171). Por sus efectos tóxicos y su costo suele reservarse para individuos con infecciones mucocutáneas extensas. El cidofovir es un análogo nucleótido y se presenta en forma de fosfonato o monofosfato. Casi todas las cepas con deficiencia de TK HSV son sensibles al cidofovir. La pomada de este último apresura la curación de las lesiones resistentes al aciclovir. Se han publicado resultados de estudios, sin comparación adecuada, del cidofovir sistémico. Las variantes TK-negativas verdaderas de HSV parecen tener menor capacidad para propagar la enfermedad, porque muestran alteraciones de su neurovirulencia, característica importante en la presencia relativamente ocasional de tales cepas en poblaciones inmunocompetentes, aun con el uso creciente de antivíricos.

CUADRO 172-1 ANTIVÍRICOS CONTRA LA INFECCIÓN POR HSV

I. Infecciones mucocutáneas por HSV

A. Infecciones en pacientes inmunosuprimidos

1. *Primer episodio agudo sintomático o recurrente:* aciclovir IV (5 mg/kg de peso cada 8 h) o vía oral (400 mg cuatro veces al día); famciclovir (500 mg dos o tres veces al día) o valaciclovir (500 mg dos veces al día). El tratamiento puede variar de 7-14 días.
2. *Supresión de la reactivación (genital o bucal-labial):* aciclovir IV (5 mg/kg de peso cada 8 h) o valaciclovir por vía oral (500 mg dos veces al día) o aciclovir (400-800 mg tres a cinco veces al día) para evitar recidivas durante los 30 días siguientes al trasplante. La supresión en caso de mayor duración suele emplearse para personas sometidas a inmunosupresión continua. En el caso de quienes han recibido trasplante de médula ósea o riñón, también es eficaz el valaciclovir por vía oral (2 g/día) para disminuir la frecuencia de infección por virus citomegálico. La ingestión de dosis de 4 g/día de valaciclovir se ha relacionado con la aparición de púrpura trombocitopénica trombótica después de empleo extenso en sujetos VIH-positivos. En estos últimos son eficaces el aciclovir (400-800 mg dos veces al día), el valaciclovir (500 mg dos veces al día) o el famciclovir (500 mg dos veces al día) por vía oral para disminuir las reactivaciones clínicas y subclínicas de HSV-1 y virus de herpes simple tipo 2.

B. Infecciones en sujetos inmunocompetentes

1. *Herpes genital*
   a. *Primer episodio:* son eficaces el aciclovir por vía oral (200 mg cinco veces al día o 400 mg tres veces al día); el valaciclovir (1 g dos veces al día) o el famciclovir (250 mg dos veces al día) durante 7-14 días. En caso de enfermedad grave o complicaciones neurológicas como la meningitis aséptica, se recurre al aciclovir IV (5 mg/kg de peso cada 8 h durante cinco días).
   b. *Herpes genital recurrente y sintomático:* se prefieren ciclos breves (1-3 días), por su costo bajo y comodidad. La duración de la lesión se acorta eficazmente con aciclovir por vía oral (800 mg tres veces al día durante dos días); el valaciclovir (500 mg dos veces al día durante tres días) o el famciclovir (750 o 1 000 mg dos veces al día durante un día, una sola dosis de 1 500 o 500 mg, seguidos de 250 mg cada 12 h durante tres días). Otras opciones comprenden el aciclovir (200 mg cinco veces al día), el valaciclovir (500 mg dos veces al día) o el famciclovir (125 mg dos veces al día durante cinco días), por vía oral.
   c. *Supresión de herpes genital recurrente:* son eficaces la ingestión de aciclovir (cápsulas de 200 mg tres o cuatro veces al día; de 400 mg dos veces al día o de 800 mg una vez al día); de famciclovir (250 mg dos veces al día) o de valaciclovir (500 mg/día). Las personas que presenten más de nueve episodios al año deben ingerir el valaciclovir en dosis de 1 g/día o 500 mg dos veces al día.
2. *Infección bucal-labial por HSV*
   a. *Primer episodio:* se administra cuatro o cinco veces al día aciclovir, a razón de 200 mg por vía oral; se puede usar la suspensión ingerible del mismo fármaco (600 mg/m^2 cuatro veces al día). También se ha utilizado el famciclovir (250 mg dos veces al día) o el valaciclovir (1 g dos veces al día), por vía oral.
   b. *Episodios recurrentes:* si se comienza la administración desde el inicio del pródromo con una sola dosis o un día de tratamiento, disminuye eficazmente el dolor y acelera la curación. Los regímenes comprenden la ingestión de famciclovir (una sola dosis de 1 500 mg o 750 mg dos veces al día, durante un día) o valaciclovir (una sola dosis de 2 g o 2 g dos veces al día). El tratamiento autoiniciado con la aplicación de penciclovir en crema seis veces al día, acelera eficazmente la curación de HSV bucal-labial. La crema de aciclovir también acorta la molestia.
   c. *Supresión de reactivación de HSV bucal-labial:* si se comienza el tratamiento antes de la exposición y se continúa durante su duración (5-10 días), con aciclovir por vía oral (400 mg dos veces al día) se evita la reactivación de la infección repetitiva bucal-labial por HSV, que surge después de exposición intensa a la luz solar.
3. *Profilaxis quirúrgica de la infección bucal o genital de HSV:* algunas técnicas operatorias como la dermoabrasión con láser, la descompresión de las raíces del nervio trigémino y operaciones de disco lumbar se han acompañado de reactivación de la infección por HSV. La reactivación disminuye eficazmente con la administración IV de aciclovir (5 mg/kg cada 8 h) o por vía oral (800 mg dos veces al día); valaciclovir (500 mg dos veces al día), o famciclovir (250 mg dos veces al día). La terapia debe iniciarse 48 h antes de la operación y se continuará durante tres a siete días.
4. *Panadizo herpético:* 200 mg de aciclovir cinco veces al día durante 7-10 días.
5. *Proctitis por HSV:* 400 mg de aciclovir cinco veces al día es útil para acortar la evolución de la infección. En sujetos inmunosuprimidos o en aquellos con infección grave puede ser útil el aciclovir por vía IV (5 mg/kg cada 8 h).
6. *Infecciones herpéticas del ojo:* en la queratitis aguda se obtienen beneficios con la aplicación de trifluorotimidina, vidarabina, idoxiuridina, aciclovir, penciclovir o interferón. A veces se necesita el desbridamiento. Los corticoesteroides tópicos empeoran la enfermedad.

II. Infecciones del SNC por HSV

A. *Encefalitis por HSV:* se administran por vía IV 10 mg de aciclovir/kg de peso cada 8 h; 30 mg/kg de peso al día, durante 10 días o hasta que en el LCR no se detecta el DNA de virus de herpes simple.
B. *Meningitis aséptica por HSV:* no se han publicado estudios con antivíricos de administración sistémica. En caso de emprender terapia habrá que recurrir al aciclovir por vía IV (15-30 mg/kg de peso al día).
C. Radiculopatía autonómica: no se han publicado estudios. Muchas autoridades recomiendan un lapso de prueba con aciclovir por vía intravenosa.

III. Infecciones neonatales por HSV: 60 mg de aciclovir/kg de peso al día, en tres tomas. El tratamiento recomendado dura 21 días. Hay que emprender medidas para identificar la recidiva y algunos expertos recomiendan la supresión ininterrumpida a base de suspensión de aciclovir por VO por 3-4 meses.

IV. Infecciones viscerales por HSV

A. *Esofagitis por HSV:* aciclovir IV (15 mg/kg de peso al día). En algunas personas con formas más benignas de inmunosupresión, es eficaz la ingestión de valaciclovir o famciclovir.
B. *Neumonitis por HSV:* no se han publicado estudios comparativos con testigos. Habrá que pensar en el uso IV de aciclovir (15 mg/kg de peso al día).

V. Infecciones por HSV diseminadas: no se han publicado estudios comparativos. Hay que intentar con aciclovir IV (5 mg/kg de peso cada 8 h). Se necesita a veces hacer ajustes en casos de insuficiencia renal. No hay pruebas definitivas que señalen que el tratamiento disminuirá el peligro de muerte.

VI. Eritema multiforme vinculado con HSV: observaciones aisladas sugieren que la ingestión de 400 mg de aciclovir dos o tres veces al día o de 500 mg de valaciclovir dos veces al día suprimirán el eritema multiforme.

VII. Infecciones por HSV resistente a aciclovir: en estos casos habrá que aplicar por vía IV 40 mg de foscarnet/kg de peso cada 8 h, hasta que curen las lesiones. No se ha precisado la duración óptima del tratamiento y la utilidad de continuarlo hasta suprimir las lesiones. Algunos enfermos se benefician de la aplicación cutánea de trifluorotimidina o gel de cidofovir al 5%.

PREVENCIÓN

Los esfuerzos por erradicar la enfermedad por HSV en los distintos países, ya sea con antivíricos supresores o por medio de campañas educativas, han dado resultados muy modestos.

Los anticonceptivos de barrera, en particular los preservativos, reducen la probabilidad de transmisión de la infección por HSV, en particular en las fases de eliminación vírica asintomática. Cuando las lesiones están presentes, la enfermedad puede transmitirse por contacto de piel a piel a pesar del uso de un preservativo. Con todo, los datos disponibles indican que el uso sistemático de preservativos es una forma eficaz de reducir el riesgo de transmisión genital del HSV-2. La administración diaria de valaciclovir por largo tiempo puede ser parcialmente eficaz para disminuir el contagio de HSV-2, en particular en mujeres susceptibles. No se han hecho estudios comparativos de eficacia entre el valaciclovir y el uso del condón. Muchas autoridades sugieren seguir ambas estrategias. Existe la necesidad de contar con una vacuna para evitar el contagio de infección por HSV, especialmente ante la participación que tiene HSV-2 para facilitar el contagio y la transmisión de virus de inmunodeficiencia humana tipo 1.

Una fracción importante de los casos de HSV neonatal se puede evitar al aminorar el contagio de HSV en mujeres en el tercer trimestre de la gestación. Se ha prestado cada vez más atención a la identificación de mujeres susceptibles de contraer el virus HSV en el embarazo, por métodos de tamizaje sexológico y aconsejando evitar las actividades sexuales bucales o genitales sin protección. La infección neonatal por HSV puede ser consecuencia del contagio de la infección de la gestante cerca del término del embarazo o la reactivación de la infección durante el parto en la mujer que ya estaba infectada. Por lo comentado, son complejas las estrategias para disminuir la frecuencia de contagio neonatal de HSV. Algunas autoridades han recomendado administrar a toda mujer infectada por HSV-2 a finales del embarazo, antivíricos como el aciclovir o el valaciclovir para disminuir la reactivación de dicho virus al final de la gestación. No se cuenta con datos que refuercen la eficacia de tal estrategia. Además, la razón alta tratamiento/prevención, arroja duda sobre tal medida de salud pública, a pesar de que pudiera disminuir la frecuencia de cesárea que se practique por la infección por virus de herpes simple.

LECTURAS ADICIONALES

Brown ZA et al: Effect of serologic status and cesarean delivery on transmission rates of herpes simplex virus from mother to infant. JAMA 289:203, 2003

Chilukuri S, Rosen T: Management of acyclovir-resistant herpes simplex virus. Dermatol Clin 21:311, 2003

Corey L et al: The effects of herpes simplex virus-2 on HIV-1 acquisition and transmission: A review of two overlapping epidemics. J AIDS 35:435, 2004

Kimberlin DW et al: Safety and efficacy of high-dose intravenous acyclovir in the management of neonatal herpes simplex virus infections. Pediatrics 108:230, 2001

Wald A et al: The relationship between condom use and herpes simplex virus acquisition. Ann Intern Med 143:707, 2005

Whitley RJ et al: Herpes simplex encephalitis: Adolescents and adults. Antiviral Res 71:141, 2006

173 Infecciones por el virus de varicela-zoster

Richard J. Whitley

DEFINICIÓN

El virus de varicela-zoster (*varicella-zoster virus*, VZV) produce dos entidades clínicas distintas: varicela y herpes zoster. La varicela, una infección universal y sumamente contagiosa, suele ser una enfermedad benigna de la infancia, caracterizada por un exantema vesiculoso. A1 reactivarse el VZV latente (lo cual es más frecuente después del sexto decenio de la vida) el herpes zoster se presenta como un exantema vesiculoso circunscrito a un dermatoma y por lo general con dolor intenso.

ETIOLOGÍA

Desde hace casi 100 años se reconoce el vínculo clínico que existe entre la varicela y el herpes zoster. A comienzos del siglo XX se demostraron semejanzas en las características histopatológicas de las lesiones cutáneas originadas por estos dos procesos. Se demostró que los virus aislados de los enfermos con varicela y herpes zoster provocaban alteraciones similares en los cultivos de tejidos, concretamente la aparición de inclusiones intranucleares eosinófilas y de células gigantes multinucleadas; estos resultados indicaban que ambos virus eran biológicamente similares. El análisis de las endonucleasas de restricción del DNA vírico de un enfermo con varicela que más tarde presentó un herpes zoster permitió verificar la identidad molecular de los dos virus responsables de estas presentaciones clínicas distintas.

El VZV pertenece a la familia de los virus herpéticos, que comparten características estructurales similares, como son una envoltura lipídica que rodea una nucleocápside de simetría icosaédrica, un tamaño total de casi 180 a 200 nm y un DNA bicatenario de localización central con una longitud cercana a los 125 000 pares de bases.

PATOGENIA Y ANATOMÍA PATOLÓGICA

Infección primaria. La transmisión es fácil por vía respiratoria; la replicación circunscrita que sobreviene a continuación en un lugar no precisado (probablemente la nasofaringe) produce diseminación en el sistema reticuloendotelial y, por último, viremia. La viremia en personas con varicela se refleja en la naturaleza difusa y dispersa de las lesiones cutáneas y se puede corroborar en casos escogidos por medio de la identificación de VZV de la sangre o de manera sistemática por la detección de DNA del virus en la sangre o las lesiones, por medio de la reacción en cadena de polimerasa (*polymerase chain reaction*, PCR). Las vesículas afectan a la dermis y la epidermis, con cambios degenerativos caracterizados por abombamiento, células gigantes multinucleadas e inclusiones intranucleares eosinófilas. La infección puede alcanzar los vasos cutáneos locales, provocando necrosis y hemorragia epidérmica. A medida que evoluciona la enfermedad, el líquido de las vesículas se vuelve turbio debido al reclutamiento de leucocitos polimorfonucleares y a la presencia de células degeneradas y fibrina. Por último, las vesículas se rompen y liberan su contenido líquido (que contiene virus infecciosos) o se resorben paulatinamente.

Infección recidivante. Se desconoce el mecanismo de reactivación del VZV que da lugar al herpes zoster. Se supone que los virus infectan los ganglios de las raíces dorsales durante la varicela y allí permanecen latentes hasta que se reactivan. El estudio histológico de los correspondientes ganglios de las raíces dorsales durante el herpes zoster activo demuestra la existencia de hemorragias, edema e infiltración linfocítica.

Durante la varicela o el herpes zoster puede producirse la replicación activa del VZV en otros órganos, como el pulmón o el cerebro, pero es poco frecuente en enfermos con una inmunidad intacta. La afección pulmonar se caracteriza por neumonitis intersticial, formación de células gigantes multinucleadas, inclusiones intranucleares y hemorragia pulmonar. La infección del sistema nervioso central (SNC) da lugar a imágenes histopatológicas de manguitos perivasculares similares a los encontrados en el sarampión y en otras encefalitis víricas. Las necrosis hemorrágicas focales del cerebro, características de la encefalitis debida al virus del herpes simple (*herpes simplex virus*, HSV), son raras en la infección por el virus de varicela-zoster.

EPIDEMIOLOGÍA Y PRESENTACIÓN CLÍNICA

Varicela. El ser humano es el único reservorio conocido del VZV. La varicela es muy contagiosa y su tasa de ataque es por lo menos de 90% entre personas predispuestas (seronegativas). Se infectan por igual ambos sexos y los individuos de todas las razas. El virus es endémico en la población general, pero se vuelve epidémico en individuos predispuestos en determinados picos estacionales, principalmente al final del invierno y al comienzo de la primavera en los climas templados. Se enferman con mayor frecuencia los niños de cinco a nueve años de edad, que representan 50% de todos los casos. La mayor parte de los casos restantes se produce en edades comprendidas entre uno y cuatro años y entre 10 y 14 años. En Estados Unidos, 10% de la población mayor de 15 años está predispuesta a la infección. La aplicación de vacuna de VZV en el segundo año de vida ha cambiado impresionantemente las características epidemiológicas de la infección. Como consecuencia, ha disminuido en forma notable la incidencia anual de varicela.

El periodo de incubación de la varicela oscila entre 10 y 21 días, pero suele ser de 14 a 17 días. Las tasas de ataque secundarias en hermanos predispuestos dentro del medio familiar se sitúan en 70 a 90%. Los enfermos son contagiosos unas 48 h antes del comienzo del exantema vesiculoso, durante el periodo de la formación de vesículas (que suele durar cuatro a cinco días) y hasta que todas las vesículas forman costras.

Desde el punto de vista clínico, la varicela se manifiesta por exantema, febrícula y malestar, aunque algunos enfermos presentan pródromos entre uno y dos días antes del comienzo del exantema. En los sujetos inmunocompetentes, la varicela es una enfermedad benigna que conlleva lasitud y fiebre de 37.8 a 39.4°C de tres a cinco días de duración. Las lesiones cutáneas, el sello característico de la infección, consisten en maculopápulas, vesículas y costras en diversas fases evolutivas **(fig. 173-1)**. El paso de maculopápulas a vesículas se produce en cuestión de horas a días. Las lesiones aparecen en el tronco y la cara y pronto alcanzan otras zonas del cuerpo. La mayoría son pequeñas, tienen una base eritematosa y un diámetro de 5 a 10 mm. Aparecen brotes sucesivos con intervalos de dos a cuatro días. Puede haber lesiones en las mucosas faríngea y vaginal. Su intensidad varía de un enfermo a otro: algunos sujetos tienen muy pocas lesiones, mientras que otros pueden tener hasta 2 000. Los niños pequeños tienden a tener un menor número de vesículas que los individuos de mayor edad. Los casos secundarios y terciarios dentro de una familia se vinculan con un número relativamente alto de vesículas. Los sujetos inmunodeprimidos, tanto los niños como los adultos, y en particular quienes padecen leucemia, tienen lesiones más abundantes, a menudo con una base hemorrágica, y tardan más tiempo en curar. Estos individuos también tienen más riesgo de experimentar complicaciones viscerales que aparecen en 30 a 50% de los casos y son fatales en 15% de éstos. La complicación infecciosa más frecuente de la varicela es la sobreinfección bacteriana y secundaria de la piel causada por lo regular por *Streptococcus pyogenes* o *Staphylococcus aureus* incluidas las cepas resistentes a meticilina. La infección de la piel es consecuencia de la excoriación de las lesiones después del rascado. La imagen del material de las lesiones cutáneas teñido con colorante de Gram es útil para esclarecer el origen de lesiones extraordinariamente eritematosas y pustulosas.

En los niños, la localización extracutánea más frecuente de la enfermedad es el sistema nervioso central (SNC). El síndrome se caracteriza por ataxia cerebelosa aguda e irritación meníngea que por lo general aparecen unos 21 días después del comienzo del exantema y rara vez antes de éste. El líquido cefalorraquídeo (LCR) contiene linfocitos y niveles altos de proteínas. Se trata de una complicación benigna de la infección por el VZV en los niños y por lo general no requiere hospitalización. También pueden aparecer meningitis aséptica, encefalitis, mielitis transversa, síndrome de Guillain-Barré y síndrome de Reye. Se ha descrito encefalitis en 0.1 a 0.2% de los niños con varicela. A excepción de las medidas de sostén, no se cuenta con tratamiento específico para los enfermos con afección del SNC debida al virus de varicela-zoster.

FIGURA 173-1. Lesiones abundantes de varicela en diversas fases de la evolución: vesículas sobre una base eritematosa, vesículas umbilicadas y costras.

La *neumonía por varicela*, que es la complicación más grave después de la enfermedad, ataca con mayor frecuencia a adultos (incluso 20% de los casos) que a niños y es particularmente grave en embarazadas. Por lo regular la neumonía causada por VZV comienza tres a cinco días dentro del curso de la enfermedad y se acompaña de taquipnea, tos, disnea y fiebre. Son frecuentes la cianosis, el dolor de pecho de tipo pleurítico y la hemoptisis. Los datos radiológicos del proceso consisten en infiltrados nodulares y neumonitis intersticial. La resolución de la neumonitis discurre paralela a la mejoría del exantema; sin embargo, los enfermos pueden tener fiebre persistente y afección de la función pulmonar durante semanas.

Otras complicaciones de la varicela son miocarditis, lesiones corneales, nefritis, artritis, diátesis hemorrágica, glomerulonefritis aguda y hepatitis. La afección hepática, distinta del síndrome de Reye y por lo general asintomática, es común en la varicela y suele caracterizarse por elevación de las enzimas hepáticas, en particular la aminotransferasa de aspartato y la aminotransferasa de alanina.

La *varicela perinatal* se vincula con una alta mortalidad cuando la enfermedad materna aparece entre los cinco días anteriores y las 48 h posteriores al parto. Como el recién nacido no recibe anticuerpos protectores a través de la placenta y su sistema inmunitario es inmaduro, la enfermedad puede ser inusitadamente grave. En este grupo se ha descrito una tasa de mortalidad de hasta 30%. La *varicela congénita*, con manifestaciones clínicas desde el nacimiento de hipoplasia de los miembros, lesiones cutáneas cicatrizales y microcefalia, es sumamente rara.

Herpes zoster. El herpes zoster es una enfermedad esporádica debida a la reactivación del virus latente situado en los ganglios de las raíces dorsales. La mayoría de los pacientes no tiene antecedentes de exposición reciente a otras personas con infección por el VZV. El herpes zoster se produce en todas las edades, pero su incidencia es máxima (cinco a 10 casos por 1 000 habitantes) entre los sujetos que se encuentran en el sexto decenio de la vida o más allá. Datos recientes sugieren que en Estados Unidos cada año aparecen 1.2 millones de casos. El herpes zoster recurrente es muy raro, salvo en hospedadores inmunodeficientes y en particular los que tienen síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

El herpes zoster se caracteriza por una erupción vesiculosa unilateral circunscrita a un dermatoma, a menudo vinculada a dolor intenso. Los dermatomas que con mayor frecuencia se afectan son los T3 a L3. Si se afecta la rama oftálmica del trigémino se produce *zoster oftálmico*. Se desconocen los factores responsables de la reactivación del VZV. En los niños, la reactivación suele ser benigna, pero en los adultos puede ser debilitante. El dolor, presente desde el comienzo de la enfermedad hasta la resolución de la misma, recibe el nombre de *dolor vinculado al zoster*. El comienzo de la enfermedad se anuncia por dolor en el dermatoma, que precede a las lesiones en 48 a 72 h y va seguido de un exantema maculopapuloso eritematoso que se transforma pronto en lesiones vesiculosas **(fig. 173-2)**. En un hospedador normal, estas lesiones pueden ser escasas y continuar formándose sólo durante tres a cinco días. La duración total de la enfermedad suele ser de siete a 10 días; no obstante, pueden transcurrir dos a cuatro semanas antes de que la piel vuelva a la normalidad. Las personas con herpes zoster pueden transmitirlo a individuos seronegativos, lo que redundará en una varicela. En unos cuantos pacientes, aun cuando no existan lesiones de la piel, se ha señalado la localización característica del dolor en un dermatoma, con signos serológicos de herpes zoster. Si hay ataque de las ramas del nervio trigémino pueden surgir lesiones en la cara, boca, ojo o lengua. El zoster oftálmico suele ser un cuadro debilitante que a veces culmina en ceguera si no se administran antivíricos. En el *síndrome de Ramsay Hunt*, aparecen dolor y vesículas en el conducto auditivo externo y el individuo muestra ageusia en los dos tercios anteriores de la lengua, y parálisis facial en el mismo lado. Hay ataque del ganglio geniculado de la rama sensorial del nervio facial.

La complicación más debilitante del herpes zoster, tanto en hospedadores sanos como en inmunodeprimidos, es el dolor que acompaña a la neuritis aguda y a la neuralgia posherpética. La neuralgia posherpética es rara en las personas jóvenes; sin embargo, por lo menos 50% de los pacientes mayores de 50 años con zoster refiere sentir dolor en el dermatoma afectado meses después de que hayan desaparecido las lesiones cutáneas. Son frecuentes las alteraciones sensoriales en el dermatoma, que originan hiperestesia o hipoestesia.

FIGURA 173-2. Amplificación de lesiones de herpes zoster diseminado. Se observa que las lesiones están en diferentes fases de evolución e incluyen pústulas y costras. (*Por cortesía de Lindsey Baden.*)

FIGURA 173-3. Herpes zoster que apareció en un sujeto infectado por VIH, que asumió la forma de vesículas hemorrágicas y pústulas sobre una base eritematosa agrupada, siguiendo la distribución del dermatoma.

Después de un zoster circunscrito puede aparecer afección del SNC. Muchos enfermos sin signos de irritación meníngea tendrán pleocitosis y elevación moderada de los niveles de proteínas en el LCR. La meningoencefalitis sintomática se caracteriza por cefalalgia, fiebre, fotofobia, meningitis y vómito. Una manifestación poco frecuente de afección del SNC es la vasculitis granulomatosa con hemiplejia contralateral, que puede diagnosticarse mediante arteriografía cerebral. Otra manifestación neurológica es la mielitis transversa, con o sin parálisis motora.

Al igual que la varicela, en el hospedador inmunodeprimido el herpes zoster es más grave que en el sujeto normal. La formación de lesiones continúa durante más de una semana en la mayoría de los enfermos y las costras no aparecen hasta transcurridas tres semanas de la enfermedad. Los pacientes con enfermedad de Hodgkin y linfoma no Hodgkin presentan el riesgo más alto de sufrir un herpes zoster progresivo. Cerca de 40% de estos pacientes se caracterizan por una diseminación cutánea de la enfermedad **(fig. 173-3)**. Los enfermos con diseminación cutánea presentan un riesgo 5 a 10% mayor de sufrir neumonitis, meningoencefalitis, hepatitis y otras complicaciones graves. Sin embargo, incluso en los enfermos inmunodeprimidos, el zoster diseminado rara vez es letal.

Las personas que reciben trasplante de células madre están expuestos a riesgo particularmente alto de infección por VZV. De todos los casos de infección por dicho virus después del trasplante, 30% surgieron en término de 12 meses (la mitad de ellos, en término de nueve meses); 45% de los pacientes afectados tuvieron diseminación a la piel o las vísceras. En tal situación el índice de mortalidad es de 10%. La neuralgia posherpética, las cicatrices y la sobreinfección bacteriana son especialmente frecuentes en las infecciones por VZV sufridas en los primeros nueve meses tras el trasplante. En los pacientes infectados, la aparición simultánea de enfermedad de injerto contra hospedador (rechazo inverso) aumenta la posibilidad de diseminación o de muerte.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico de la varicela no reviste dificultad. El exantema característico y el antecedente epidemiológico de una exposición reciente conducen con prontitud al diagnóstico. Otras infecciones víricas que pueden imitar a la varicela son la infección diseminada por el virus del herpes simple en enfermos con dermatitis atópica y las lesiones vesiculopapulosas diseminadas que algunas veces acompañan a las infecciones por virus Coxsackie, echovirus o al sarampión atípico. No obstante, estas lesiones con mayor frecuencia son más morbiliformes y de composición hemorrágica que las vesiculosas o vesiculopustulosas. La rickettsia exantemática (cap. 167) puede confundirse con la varicela, pero se distingue con facilidad al encontrar la "mancha precursora" en el sitio de la picadura del ácaro, así como por la presencia de una cefalalgia más intensa. Las pruebas serológicas también son útiles para diferenciar entre ricketsiosis pustulosa y varicela y para confirmar la susceptibilidad en los adultos en quienes no hay certeza de que hayan padecido varicela en algún momento de su vida. La preocupación por la viruela ha aumentado en fecha reciente, a causa de amenazas de bioterrorismo (cap. 214). Las lesiones en ella son mayores que las de la varicela y todas están en la misma fase de evolución.

Las lesiones vesiculosas unilaterales distribuidas en un dermatoma deben llevar pronto al diagnóstico de herpes zoster, aunque se han descrito casos de zoster sin exantema. Tanto las infecciones por virus del herpes simple como las causadas por virus Coxsackie pueden producir lesiones vesiculosas en un dermatoma. En tales casos, los estudios de diagnóstico virológico y la tinción fluorescente con anticuerpos monoclonales de muestras cutáneas por raspado resultan útiles para lograr el diagnóstico correcto. En la fase prodrómica del herpes zoster, el diagnóstico puede ser extraordinariamente difícil y se establece sólo cuando aparecen las lesiones o mediante estudios serológicos retrospectivos.

DATOS DE LABORATORIO

La confirmación inequívoca del diagnóstico sólo es posible mediante el aislamiento del virus en líneas celulares de cultivos de tejidos vulnerables, por demostración de la seroconversión o por una elevación de los títulos de anticuerpos al cuádruplo o más en el suero de fase de convalecencia frente al suero de fase aguda, así como por la detección de DNA del VZV mediante la reacción en cadena de polimerasa (PCR). También puede lograrse una impresión rápida con el frotis de Tzanck, practicando un raspado de la base de las lesiones, con objeto de poner de manifiesto las células gigantes multinucleadas, aunque este método tiene poca sensibilidad (alrededor de 60%). La tecnología de PCR para la detección de DNA vírico en el líquido vesicular sólo se utiliza en un número limitado de laboratorios de diagnóstico. También puede emplearse la tinción inmunofluorescente directa de las células de la base de las lesiones o la identificación de antígenos víricos por otros métodos (como el análisis de inmunoperoxidasa), aunque estas pruebas no están comercializadas. Las pruebas serológicas de uso más extendido para valorar la respuesta del hospedador son la identificación de anticuerpos inmunofluorescentes contra los antígenos de membrana del VZV, la prueba de anticuerpo fluorescente frente al antígeno de membrana (*fluorescent antibody to membrane antigen*, FAMA), la hemaglutinación por adherencia inmunitaria o el análisis de inmunoadsorbente ligado a enzimas (*enzyme-linked immunosorbent assay*, ELISA). Los más sensibles parecen ser el FAMA y ELISA.

Rx INFECCIÓN POR EL VIRUS DE VARICELA-ZOSTER

El tratamiento médico de la varicela en un hospedador normal desde el punto de vista inmunológico tiene por objeto evitar las complicaciones. Por supuesto, una buena higiene debe incluir el baño diario y el humedecimiento de la piel. Debe evitarse la infección bacteriana secundaria de la piel con cuidados cutáneos meticulosos, en particular procurando llevar las uñas cortas. El prurito puede reducirse con curas locales o

administrando fármacos antipruriginosos. Para el alivio del prurito los baños de agua templada y las compresas húmedas son mejores que las lociones desecantes. No debe administrarse ácido acetilsalicílico a los niños con varicela, debido a la vinculación entre derivados del ácido acetilsalicílico y la aparición del síndrome de Reye. En adolescentes y adultos con varicela ≤24 h de duración se recomienda el tratamiento con aciclovir (800 mg por vía oral cinco veces al día durante cinco a siete días). El tratamiento con aciclovir en niños menores de 12 años de edad también puede ser beneficioso si se inicia al principio de la enfermedad (<24 h) en una dosis de 20 mg/kg cada 6 h. La segunda generación de antiherpéticos como el valaciclovir y el famciclovir quizá tengan la misma eficacia o mayor; sin embargo, no se han publicado estudios clínicos comparativos de uno y otro fármacos. Las ventajas (como sería la farmacocinética) de los fármacos de la segunda generación se describe en el capítulo 171.

Los baños con acetato de aluminio utilizados para tratar el herpes zoster son calmantes además de higiénicos. Los pacientes con herpes zoster se benefician del tratamiento antivírico por vía oral, como se demuestra por la curación acelerada de las lesiones y la resolución del dolor vinculado al zoster con aciclovir, valaciclovir o famciclovir. El aciclovir, hoy en día fuera del periodo de protección de patente, se administra en una dosis de 800 mg cinco veces al día durante siete a 10 días. El famciclovir, el profármaco del penciclovir, es por lo menos tan eficaz como el aciclovir, o quizá más. Un estudio reciente mostró una resolución dos veces más rápida de la neuralgia posherpética en pacientes con zoster tratados con famciclovir que en los que recibían un placebo. La dosis es de 500 mg por vía oral tres veces al día durante siete días. El valaciclovir, profármarco del aciclovir, acorta la curación y la resolución del dolor vinculado al zoster con mayor rapidez que el aciclovir. Se administra por vía oral en una dosis de 1 g tres veces al día durante cinco a siete días. Tanto el famciclovir como el valaciclovir ofrecen la ventaja de su menor frecuencia de dosificación.

En hospedadores gravemente inmunodeficientes (como quienes han recibido trasplantes o tienen cánceres linfoproliferativos) habrá que tratar a la varicela y al herpes zoster, que incluye la enfermedad diseminada, como mínimo desde el comienzo, con la administración intravenosa de aciclovir, que disminuye la aparición de complicaciones viscerales, pero que no ejerce efecto alguno en la cicatrización de lesiones de la piel o dolor. La dosis es de 10 a 12.5 mg/kg cada 8 h durante siete días. En hospedadores inmunodeficientes de bajo riesgo la ingestión de valaciclovir o famciclovir al parecer es beneficiosa. Junto con la administración de aciclovir intravenoso es conveniente poco a poco interrumpir el régimen inmunosupresor en tales enfermos.

Los enfermos con neumonía por varicela pueden requerir la eliminación de las secreciones bronquiales y ventilación asistida. Los pacientes con zoster oftálmico deben remitirse de forma inmediata y urgente al oftalmólogo. El tratamiento de este proceso comprende la administración de analgésicos para el dolor intenso y el empleo de atropina. La administración de aciclovir, valaciclovir o famciclovir acorta el tiempo de curación.

El tratamiento de la neuritis aguda y de la neuralgia posherpética puede ser especialmente difícil. Además del empleo prudente de analgésicos, pasando desde los derivados no narcóticos a los narcóticos, se ha señalado que la gabapentina, pregabalina, el clorhidrato de amitriptilina, parches de lidocaína y el clorhidrato de flufenacina son útiles para el alivio del dolor. En un estudio, el tratamiento con glucocorticoides administrado al principio de un herpes zoster circunscrito aceleró de forma relevante aspectos relativos a la mejoría de la calidad de vida, como son el retorno a la actividad habitual y la interrupción de la analgesia. La dosis de prednisona administrada por vía oral fue de 60 mg/día en los días uno a siete, de 30 mg/día en los días ocho a 14, y de 15 mg/día en los días 15 a 21. Este régimen es apropiado exclusivamente en ancianos relativamente sanos con dolor moderado o intenso. Los pacientes con osteoporosis, diabetes mellitus, glucosuria o hipertensión pueden no ser elegibles para este tratamiento. Los glucocorticoides no deben utilizarse sin tratamiento antivírico simultáneo.

PREVENCIÓN

Se utilizan tres métodos para evitar las infecciones por VZV. En primer lugar se recomienda aplicar una vacuna elaborada con virus atenuados vivos de varicela (Oka) en todos los niños mayores de un año (hasta 12 años de edad) que no hayan tenido varicela y en adultos seronegativos respecto a VZV. En los niños se aplica una sola dosis, en tanto que los adultos necesitan dos. La vacuna es innocua y eficaz. Los casos de enfermedad a pesar de la vacunación son benignos y pueden hacer que se propague el virus de la vacuna a contactos susceptibles. La vacunación universal de los niños ha disminuido la incidencia de varicela en comunidades centinela. Además, la inactivación del virus de la vacuna disminuye notablemente la aparición de herpes zoster después de trasplante de citoblastos en seres humanos. Después de aplicar la vacuna que tiene 18 veces el contenido vírico de la vacuna Oka a personas mayores de 60 años de vida, se observó que disminuye a 51% la incidencia de lesiones, 61% la "sobrecarga" de la enfermedad y 66% la incidencia de neuralgia posherpética. Por tal razón, the *Advisory Committee on Immunization Practices* ha recomendado que las personas dentro de dicho grupo de edad sean vacunadas para disminuir la frecuencia de lesiones y la gravedad de la neuralgia posherpética.

CUADRO 173-1 RECOMENDACIONES PARA LA ADMINISTRACIÓN DE VZIG (INMUNOGLOBULINA DE VARICELA-ZOSTER)

Criterios de exposición

1. Exposición a una persona con varicela o zoster
   a. Círculo familiar: convivencia en el mismo hogar
   b. Compañero de juegos: juego con contacto directo, bajo techo
   c. Hospital
      Varicela: misma sala de dos a cuatro camas o camas vecinas en un gran pabellón; contacto directo con miembros infectados del personal o un paciente; visita por parte de una persona que parecía estar contagiada
      Zoster: contacto íntimo (como el tacto o abrazos) con una persona al parecer contagiada
   d. Neonato: varicela que comenzó en su madre cinco días (o antes) antes del parto o 48 h (o menos) después del mismo; no conviene usar VZIG si la madre tiene zoster
2. El paciente debe recibir VZIG tan pronto como sea posible, pero no tras 96 h de ocurrida la exposición

Elegibles (a condición de que haya habido exposición notable)

1. Niños susceptibles inmunodeficientes sin antecedentes de vacunación contra varicela o de haber presentado la enfermedad
2. Embarazadas susceptibles
3. Neonatos cuya madre mostró inicio de varicela en los cinco días previos al parto o en las 48 h siguientes a éste
4. Prematuro hospitalizado (28 semanas de gestación o más) cuya madre no da antecedentes fiables de haber tenido varicela ni tiene signos serológicos de protección contra ella
5. Prematuro hospitalizado (con menos de 28 semanas de gestación o con 1 000 g o menos de peso natal), independientemente del antecedente materno de varicela o el estado serológico respecto al virus de varicela-zoster

La segunda estrategia es administrar inmunoglobulina de varicela-zoster (*varicella-zoster immune globulin*, VZIG) a personas susceptibles; a las propensas a presentar complicaciones de la varicela y que tienen una exposición importante. El producto mencionado se aplicará en las 96 h siguientes a la exposición (de preferencia antes de 72 h). En el **cuadro 173-1** se resumen las indicaciones para la administración del producto. Por desgracia, en el mejor de los casos, será casi imposible conseguir este producto en lo futuro.

Por último, puede emprenderse la administración de antivíricos con fines profilácticos en personas de alto riesgo que no son elegibles para recibir la vacuna o cuando se ha rebasado el intervalo de 96 h de ocurrido el contacto directo. A pesar de que se utilizó aciclovir en los primeros estudios, cabe prever que se obtendrá un beneficio semejante con el valaciclovir o el famciclovir. El tratamiento se emprende siete días después de la exposición intensa. En ese momento el hospedador está en un punto medio en relación con el periodo de incubación. La estrategia mencionada disminuye notablemente la intensidad de la enfermedad, aunque no la evita del todo.

LECTURAS ADICIONALES

Arvin A: Aging, immunity, and the varicella-zoster virus. N Engl J Med 352:2266, 2005

Gnann JW, Whitley RJ: Herpes zoster. N Engl J Med 347:340, 2002

Izurieta HS et al: Postlicensure effectiveness of varicella vaccine during an outbreak in a child care center. JAMA 278:1495, 1997

Nguyen HQ et al: Decline in mortality due to varicella after implementation of varicella vaccination in the United States. N Engl J Med 352:450, 2005

Oxman MN et al: A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. N Engl J Med 352:2271, 2005

Rowbotham M et al: Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia. A randomized controlled trial. JAMA 280:1837, 1998

Seward JF et al: Contagiousness of varicella in vaccinated cases: A household contact study. JAMA 292:704, 2004

——— et al: Varicella disease after introduction of varicella vaccine in the United States, 1995-2000. JAMA 28:606, 2002

174 Infecciones causadas por el virus de Epstein-Barr, incluida la mononucleosis infecciosa

Jeffrey I. Cohen

DEFINICIÓN

El virus de Epstein-Barr (*Epstein-Barr virus*, EBV) es el microorganismo causal de la mononucleosis infecciosa (*infectious mononucleosis*, IM) con anticuerpos heterófilos positivos, que se caracteriza por fiebre, faringitis, adenopatías y linfocitosis atípica. El EBV también se vincula con diversos tumores de los seres humanos, como el carcinoma nasofaríngeo, el linfoma de Burkitt, la enfermedad de Hodgkin y (en pacientes con inmunodeficiencias) el linfoma de células B. El virus pertenece a la familia Herpesviridae y consta de un núcleo de DNA bicatenario lineal rodeado de una nucleocápside icosaédrica y de la envoltura vírica que contiene glucoproteínas. Los dos tipos de EBV, ambos muy prevalentes en la naturaleza, no se distinguen mediante pruebas serológicas convencionales.

EPIDEMIOLOGÍA

Las infecciones por el EBV tienen una distribución mundial. Son más frecuentes al principio de la infancia y presentan un segundo pico de frecuencia al final de la adolescencia. En la edad adulta, más de 90% de los individuos han sido infectados por el virus y han desarrollado anticuerpos contra él. En general, la mononucleosis infecciosa es una enfermedad de adultos jóvenes. En los grupos de nivel socioeconómico bajo y en zonas geográficas con un nivel de higiene deficiente (p. ej., países en vías de desarrollo), el EBV tiende a infectar a los niños a edades tempranas, y la mononucleosis infecciosa sintomática es infrecuente. En regiones con un nivel de higiene mayor, la infección con frecuencia se retrasa hasta la edad adulta y la IM es más prevalente.

El EBV se propaga mediante el contacto con las secreciones bucales. Se transmite con frecuencia de adultos a niños y entre adultos jóvenes por transferencia de saliva durante el beso. El contagio a través de contactos menos íntimos es poco habitual. El EBV se ha transmitido en transfusiones sanguíneas y en el trasplante de médula ósea. Más de 90% de los individuos seropositivos asintomáticos eliminan el virus en las secreciones bucofaríngeas. La diseminación aumenta en enfermos inmunodeficientes y en los que tienen mononucleosis infecciosa.

PATOGENIA

El EBV se transmite por la saliva. El virus infecta al epitelio de la bucofaringe y de las glándulas salivales y se elimina desde estas células. Así como las células B pueden infectarse tras entrar en contacto con las células epiteliales, los estudios indican que los linfocitos de las criptas amigdalinas se pueden infectar directamente. A continuación el virus se disemina por la circulación sanguínea. Durante la IM la proliferación y la expansión de las células B infectadas por el EBV junto con las células T reactivas inducen una tumefacción del tejido linfático. La activación policlonal de las células B favorece la producción de anticuerpos frente a las proteínas víricas y de la célula hospedadora. Durante la fase aguda de la mononucleosis infecciosa, aproximadamente una de cada 100 células B de la sangre periférica está infectada, mientras que después de la recuperación de la enfermedad está infectada una a 50 de cada millón. Durante la IM existe una inversión del índice de células T CD4+/CD8+. El porcentaje de linfocitos T CD4+ disminuye, mientras que se producen extensas expansiones clonales de linfocitos T CD8+; durante la infección aguda hasta 40% de los linfocitos T CD8+ se dirigen contra los antígenos del EBV. Los datos sugieren que las células B de memoria, no las células epiteliales, son el reservorio de los EBV en el organismo. Cuando los pacientes reciben aciclovir, cesa la dispersión del virus desde la bucofaringe, pero la partícula persiste en los linfocitos B.

El receptor del EBV (CD21), presente en la superficie de las células B y de las células epiteliales, es también el receptor del componente C3d del complemento. Tras la infección de las células epiteliales por el EBV, éste se replica y se originan viriones. Cuando se infectan células B con EBV *in vitro*, éstas se transforman y pueden proliferar por tiempo indefinido. Durante la infección latente de las células B sólo se expresan *in vitro* los antígenos nucleares del virus de Epstein-Barr (*Epstein-Barr virus nuclear antigens*, EBNA), las proteínas latentes de membrana (*latent membrane proteins*, LMP) y pequeños RNA del EBV. Las células B transformadas por el EBV secretan inmunoglobulinas; sólo una pequeña fracción de las células produce virus.

En el control de la infección por el EBV es más importante la inmunidad celular que la humoral. En la fase inicial de la infección, las células T supresoras, las células citolíticas y las células T citotóxicas inespecíficas son importantes en el control de la proliferación de las células B infectadas por el EBV. Los niveles de marcadores de activación de células T y de interferón (IFN) gamma sérico están elevados. En estadios avanzados de la infección se producen células T citotóxicas restringidas por el antígeno leucocítico humano (*human leukocyte antigen*, HLA) que reconocen los EBNA y las LPM y destruyen las células infectadas por el EBV. Los estudios demuestran que uno de los genes tardíos expresados durante la replicación del EBV, el *BCRF1*, es un homólogo de la interleucina 10 y es capaz de inhibir *in vitro* la producción de interferón gamma por las células mononucleares.

Si la inmunidad de las células T está afectada, las células B infectadas por el EBV pueden comenzar a proliferar. Cuando el EBV se vincula con un linfoma, la proliferación inducida por el EBV es un paso más en la cadena de la transformación neoplásica. En muchos tumores que contienen el EBV, la LMP-1 imita a los miembros de la familia de los receptores del factor de necrosis tumoral (p. ej., el CD40), transmitiendo señales de crecimiento-proliferación.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Signos y síntomas. La mayoría de las infecciones por el EBV que se producen en lactantes o en niños pequeños son asintomáticas o causan una faringitis leve, con o sin amigdalitis. Por lo contrario, hasta 75% de las infecciones en adolescentes provocan mononucleosis infecciosa. El cuadro inicial de la mononucleosis infecciosa en los ancianos muy a menudo es inespecífico e incluye fiebre duradera, fatiga, mialgias y malestar general. A diferencia de ello en dicho grupo de personas son relativamente raras manifestaciones como faringitis, linfadenopatía, esplenomegalia y linfocitos atípicos.

El periodo de incubación de la IM en los adultos jóvenes es de cuatro a seis semanas. Un periodo prodrómico debido a fatiga, malestar general y mialgias puede preceder en una o dos semanas a la aparición de fiebre, faringitis y adenopatías. La fiebre suele ser leve y es más frecuente en las dos primeras semanas de la enfermedad, aunque puede persistir más de un mes. En el **cuadro 174-1** se mencionan los signos y los síntomas más comunes junto con sus frecuencias de aparición. La adenopatía y la faringitis predominan durante las dos primeras semanas, mientras que la esplenomegalia lo hace durante la segunda y la tercera semanas. Las adenopatías suelen afectar a la cadena cervical posterior, aunque pueden ser generalizadas. Suelen ser sensibles con la palpación y simétricas, pero no se encuentran fijas. La faringitis suele ser el signo más destacado y puede acompañarse de tumefacción de las amígdalas, con un exudado que se asemeja al de la faringitis estreptocócica. En casi 5% de los casos aparece un exantema morbiliforme o papuloso, que suele asentar sobre los brazos o el tronco **(fig. 174-1)**. La mayoría de los pacientes tratados con ampicilina manifiesta un exantema maculoso, el cual no es un factor predictivo de futuras reacciones adversas a las penicilinas. También se ha descrito la aparición de eritema nudoso y de eritema multiforme (cap. 54). Los síntomas suelen durar entre dos y cuatro semanas, pero el malestar general y la dificultad para concentrarse pueden persistir durante meses.

Datos de laboratorio. El recuento leucocítico suele estar elevado y alcanza un máximo de 10 000 a 20 000/μl en la segunda o tercera semana de la enfermedad. Por lo general se demuestra linfocitosis, con más de 10% de linfocitos atípicos, los cuales son linfocitos agrandados con abundante citoplasma, vacuolas y muescas de la membrana celular **(fig. 174-2)**. Entre los linfocitos

CUADRO 174-1 SIGNOS Y SÍNTOMAS DE LA MONONUCLEOSIS INFECCIOSA

Manifestación	Mediana del porcentaje de pacientes (intervalo)
Síntomas	
Dolor faríngeo	75 (50–87)
Malestar general	47 (42–76)
Cefalalgia	38 (22–67)
Dolor abdominal, náusea o vómito	17 (5–25)
Escalofríos	10 (9–11)
Signos	
Linfadenopatía	95 (83–100)
Fiebre	93 (60–100)
Faringitis o amigdalitis	82 (68–90)
Esplenomegalia	51 (43–64)
Hepatomegalia	11 (6–15)
Exantema	10 (0–25)
Edema periorbitario	13 (2–34)
Enantema en el paladar	7 (3–13)
Ictericia	5 (2–10)

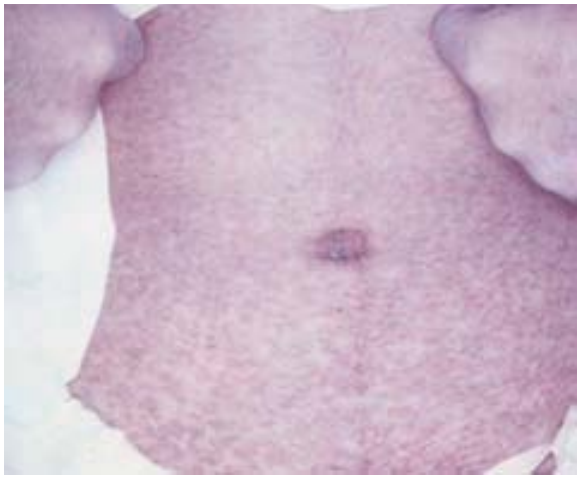

FIGURA 174-1. Erupción en una persona con mononucleosis infecciosa, causada por el virus de Epstein-Barr. *(Por cortesía de la Dra. María Turner.)*

atípicos predominan las células CD8+. Durante el primer mes de la enfermedad es habitual encontrar neutropenia y trombocitopenia de bajo grado. La función hepática está alterada en más de 90% de los casos. Los niveles en plasma de aminotransferasas y de fosfatasa alcalina suelen estar ligeramente elevados; en cerca de 40% de los casos se encuentra elevada la concentración sérica de bilirrubina.

Complicaciones. La mayor parte de los casos de IM tienen curación espontánea. Los casos fatales son muy poco frecuentes y suelen deberse a complicaciones del sistema nervioso central (SNC), rotura esplénica, obstrucción de las vías respiratorias superiores o sobreinfección bacteriana.

Cuando se producen complicaciones del SNC éstas suelen aparecer durante las dos primeras semanas de la infección por el EBV; en algunos pacientes, ante todo en los niños, éstas son las únicas manifestaciones clínicas de la mononucleosis infecciosa. A veces no aparecen los anticuerpos heterófilos ni los linfocitos atípicos. Las alteraciones neurológicas más frecuentes son la meningitis y la encefalitis, y los pacientes se pueden presentar con cefalalgia, meningismo o ataxia cerebelosa; también se han descrito casos de hemiplejía aguda y psicosis. El líquido cefalorraquídeo (LCR) contiene principalmente linfocitos, con algunos linfocitos atípicos. La mayor parte de los casos se resuelve sin secuelas neurológicas. La infección aguda por el EBV también se ha aunado a parálisis de los pares craneales (en particular parálisis del VII par), síndrome de Guillain-Barré, mielitis transversa aguda y neuritis periférica.

En cerca de 2% de los casos, durante las dos primeras semanas aparece anemia hemolítica autoinmunitaria. En la mayor parte de los casos la anemia es positiva en la prueba de Coombs, con crioaglutininas dirigidas contra el antígeno eritrocítico. La mayoría de los pacientes con hemólisis tiene anemia leve que cede en uno o dos meses, pero algunos pacientes padecen una enfermedad grave con hemoglobinuria e ictericia. Las respuestas de anticuerpos inespecíficas también pueden consistir en factor reumatoide, anticuerpos antinucleares, anticuerpos antimúsculo liso y crioglobulinas. La IM se ha relacionado con aplasia eritrocítica, granulocitopenia grave, pancitopenia y síndrome hemofagocítico. Las roturas esplénicas suceden en menos de 0.5% de los casos y son más frecuentes en los varones que en las mujeres; pueden manifestarse como dolor abdominal, dolor irradiado a la espalda o en forma de deterioro hemodinámico.

La hipertrofia del tejido linfoide en las amígdalas o las adenoides puede obstruir las vías respiratorias superiores al igual que la inflamación y el edema de la epiglotis, la faringe o la úvula. Alrededor de 10% de los pacientes con IM padecen una faringitis estreptocócica tras la resolución de su cuadro de faringitis inicial.

Otras complicaciones raras asociadas con la infección por el EBV son la hepatitis (que puede ser fulminante), la miocarditis o la pericarditis con anomalías electrocardiográficas, la neumonía con derrame pleural, la nefritis intersticial, las ulceraciones genitales y la vasculitis.

Otras enfermedades relacionadas con la infección por EBV. Se ha descrito una enfermedad linfoproliferativa vinculada al EBV en pacientes con inmunodeficiencia congénita o adquirida, como los que padecen inmunodeficiencia combinada grave o SIDA, los receptores de trasplantes de médula ósea y los receptores de otros trasplantes que reciben fármacos inmunodepresores (en particular ciclosporina). Las células B infectadas por el EBV proliferan e infiltran los ganglios linfáticos y múltiples órganos, y los pacientes presentan fiebre y adenopatías o síntomas digestivos. Los estudios anatomopatológicos muestran hiperplasia de células B o linfoma poli o monoclonal. El síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X (enfermedad de Duncan) es un trastorno recesivo que afecta a los adolescentes del sexo masculino que responden de forma normal a las infecciones de la infancia pero que sufren trastornos linfoproliferativos letales tras ser infectados por el EBV. La proteína implicada en este síndrome (SAP) se une a una proteína que media las interacciones de las células B y T. La mayoría de los pacientes con este síndrome fallece a consecuencia de una IM aguda; otros padecen hipogammaglobulinemia, linfomas malignos de células B, anemia aplásica o agranulocitosis. La IM también ha demostrado ser fatal en algunos pacientes sin alteraciones inmunitarias preexistentes evidentes.

La leucoplasia vellosa bucal **(fig. 174-3)** es una manifestación temprana de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) en los adultos (cap. 182). La mayoría de los pacientes presenta lesiones elevadas, corrugadas y blancas en la lengua (y a veces en la mucosa bucal) que contienen DNA del EBV. Los niños con infección por el VIH pueden padecer una neumonitis intersticial linfoide; con frecuencia en estos pacientes se encuentra DNA del EBV en el tejido pulmonar.

Los pacientes con síndrome de fatiga crónica pueden tener títulos altos de anticuerpos contra el EBV, pero estos títulos no muestran diferencias relevantes con respecto a los valores hallados en los adultos sanos seropositivos para el EBV. Aunque algunos pacientes presentan malestar general y fatiga que persiste semanas o meses después de padecer la IM, la infección por el EBV persistente no es una causa del síndrome de fatiga crónica. La infección por el EBV crónica activa es muy rara, y es distinta del síndrome de fatiga crónica. Los pacientes afectados presentan una enfermedad que dura más de seis meses, con títulos muy altos de anticuerpos contra el DNA de EBV en la sangre, y títulos muy elevados de anticuerpos de EBV y signos de afección de órganos,

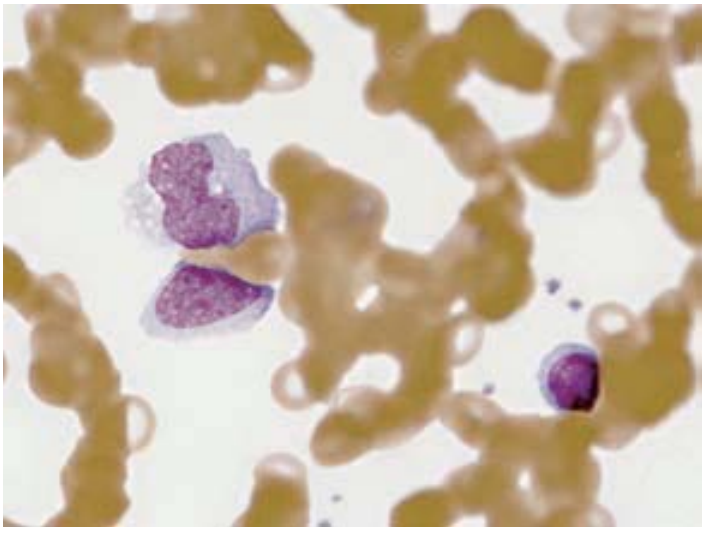

FIGURA 174-2. Linfocitos atípicos de un individuo con mononucleosis infecciosa causada por virus de Epstein-Barr.

FIGURA 174-3. La tricoleucemia de la boca, que suele asumir al principio la forma de placas blancas en la superficie lateral de la lengua, se vincula con una infección por virus de Epstein-Barr.

como hepatoesplenomegalia, adenopatías, neumonitis, uveítis o enfermedad neurológica.

El EBV se vincula con diversas neoplasias malignas. Alrededor de 15% de los casos de linfoma de Burkitt en Estados Unidos y cerca de 90% de los mismos en África se vinculan con el EBV (cap. 105). Los pacientes africanos con linfoma de Burkitt tienen cifras altas de anticuerpos contra EBV y sus tejidos tumorales suelen contener DNA vírico. El paludismo en África puede deteriorar la inmunidad de tipo celular contra EBV e inducir la activación policlonal de células B, con expansión de dichas células infectadas por el virus mencionado. Estos cambios pueden intensificar la proliferación de linfocitos B y con ello aumentar la posibilidad de una translocación *c-myc* que es el signo definitorio del linfoma de Burkitt. El linfoma de Burkitt que contiene EBV también se observa en individuos con síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

El carcinoma nasofaríngeo anaplásico siempre coincide con la infección por EBV y los tejidos afectados contienen DNA y antígenos de ese virus. Las personas con el carcinoma mencionado suelen mostrar mayores títulos de anticuerpos contra el virus (cap. 84). La concentración elevada de DNA de EBV en plasma antes del tratamiento o los niveles detectables de dicho ácido nucleico después de radioterapia tienen relación con índices menores de supervivencia global y de la que transcurre sin recidivas en individuos con el carcinoma comentado.

El EBV también se ha vinculado con la enfermedad de Hodgkin en particular con el tipo de celularidad mixta (cap. 105). Las personas con la enfermedad comentada suelen mostrar mayores títulos de anticuerpos contra EBV. En la mitad de los casos, en promedio, dentro de las células de Reed-Sternberg se identifican DNA y antígenos del virus. El riesgo de que surja enfermedad de Hodgkin con positividad de EBV aumenta significativamente en adultos jóvenes después de mononucleosis infecciosas EBV-seropositiva. En promedio, la mitad de linfomas no-Hodgkin en individuos con SIDA tienen EBV, es decir, son positivos respecto a ella.

En algunos casos se ha detectado el DNA de EBV en tumores de individuos inmunocompetentes con carcinoma de amígdalas, linfadenopatía angioinmunoblástica, lesiones proliferativas angiocéntricas nasales de células asesinas naturales (linfocitos citolíticos naturales) (*natural killer*, NK)/T, linfoma de células T, timoma, carcinoma gástrico y linfoma del sistema nervioso central. Los estudios han demostrado la presencia de DNA vírico en leiomiosarcomas de individuos con SIDA y en tumores de músculos de fibra lisa, surgidos en quienes han recibido un órgano en trasplante. Prácticamente todos los linfomas del SNC en personas con SIDA guardan relación con EBV. En estudios serológicos se han identificado niveles mayores de anticuerpos contra EBV antes del comienzo de la esclerosis múltiple en personas de 25 años de edad y mayores, pero se necesitan otras investigaciones (incluida medición de títulos de anticuerpos contra EBV en el líquido cefalorraquídeo) para identificar una posible relación causal.

CUADRO 174-2 CARACTERÍSTICAS SEROLÓGICAS DE LAS ENFERMEDADES VINCULADAS A EBV

	Resultado de la prueba[a]					
		Anti-VCA		Anti-EA		
Proceso	**Heterófilo**	**IgM**	**IgG**	**EA-D**	**EA-R**	**Anti-EBNA**
Mononucleosis infecciosa aguda	+	+	++	+	−	−
Convalecencia	±	−	+	−	±	+
Infección antigua	−	−	+	−	−	+
Reactivación con inmunodeficiencia	−	−	++	+	+	±
Linfoma de Burkitt	−	−	+++	±	++	+
Carcinoma nasofaríngeo	−	−	+++	++	±	+

[a] VCA, antígeno de cápside vital; EA, antígeno temprano; anticuerpo EA-D, anticuerpo frente al antígeno precoz, patrón difuso en el núcleo y el citoplasma de las células infectadas; anticuerpo EA-R, anticuerpo frente al antígeno precoz, restringido al citoplasma; EBNA, antígeno nuclear del virus de Epstein-Barr.
Fuente: adaptado de Okano, 1988.

DIAGNÓSTICO

Pruebas serológicas. En los niños y en los adultos, para establecer el diagnóstico de la IM se utiliza la prueba de anticuerpos heterófilos (cuadro 174-2). En la prueba para este anticuerpo, el suero humano se adsorbe con riñón de cobaya y el título de anticuerpos heterófilos se define como la mayor dilución de suero que aglutina eritrocitos de carnero, caballo o vaca. Los anticuerpos heterófilos se fijan en algunos eritrocitos de animales, pero no interactúan con proteínas de EBV. En un paciente con síntomas compatibles con IM y linfocitos atípicos un aumento en los títulos de 40 veces o más es diagnóstico de infección aguda por el EBV. Durante la primera semana de la enfermedad las pruebas de anticuerpos heterófilos son positivas en 40% de los pacientes con IM y en 80 a 90% durante la tercera semana. Por tanto, quizá se requiera repetir la prueba, especialmente si el estudio inicial se realizó en fases tempranas de la enfermedad. Las pruebas suelen permanecer positivas durante tres meses tras el inicio de la enfermedad, pero los anticuerpos heterófilos pueden persistir hasta un año. Estos anticuerpos no suelen ser detectables en niños menores de cinco años de edad, en ancianos, ni en pacientes con síntomas no típicos de IM. La prueba "monospot", disponible comercialmente para los anticuerpos heterófilos, es algo más sensible que la prueba de anticuerpos heterófilos clásica. El método monospot tiene una sensibilidad cercana a 75% y una especificidad de 90%, en comparación con los estudios serológicos específicos de EBV. Los resultados positivos falsos con dicho método son más frecuentes en personas con enfermedades del tejido conectivo, linfoma, hepatitis vírica y paludismo.

La prueba de anticuerpos específicos frente al EBV se utiliza en pacientes con una presunta infección aguda por este virus que no tienen anticuerpos heterófilos, y en pacientes con infecciones atípicas (cuadro 174-2). Los títulos de anticuerpos IgM e IgG frente a los antígenos de cápside vírica (*vírico capsid antigen*, VCA) en el momento del inicio de la enfermedad están elevados en el suero en más de 90% de los pacientes. El anticuerpo IgM frente a VCA es útil para establecer el diagnóstico de la IM aguda porque está presente en títulos altos sólo durante los dos o tres primeros meses de la enfermedad; en cambio, el anticuerpo IgG frente a VCA se utiliza mucho para diagnosticar IM, pero también para valorar la exposición al EBV en el pasado, ya que persiste toda la vida. La seroconversión a la positividad de EBNA también es útil para diagnosticar la infección aguda por EBV. Los anticuerpos contra EBNA son detectados en un periodo relativamente tardío (tres a seis semanas después de comenzar los síntomas) en casi todos los pacientes con infección aguda por el virus y persisten toda la vida. Dichos anticuerpos quizá no aparezcan en individuos inmunodeficientes y en quienes tienen la infección activa crónica por virus de Epstein-Barr.

En la mononucleosis infecciosa también aumentan los títulos de otros anticuerpos; sin embargo, dichos incrementos son menos útiles en el diagnóstico. Los anticuerpos contra antígenos tempranos (*early antigens*, EA) aparecen con un patrón difuso en el núcleo y citoplasma de células infectadas (anticuerpo EA-D) o se limita al citoplasma (anticuerpo EA-R). Los anticuerpos en cuestión se detectan tres a cuatro semanas después de comenzar los síntomas en individuos con IM. Alrededor de 70% de personas con IM tienen anticuerpos EA-D en la evolución de su enfermedad; la presencia de dichos anticuerpos es frecuente, en particular en individuos con enfermedad relativamente intensa. En general, los anticuerpos persisten sólo tres a seis meses. Los niveles de anticuerpos EA-D también aumentan en individuos con carcinoma nasofaríngeo o con infección activa crónica por EBV. Los anticuerpos EA-R se detectan sólo ocasionalmente en sujetos con IM, pero a veces surgen títulos altos en pacientes de linfoma de Burkitt africano o infección activa crónica por EBV. Los anticuerpos de IgA contra antígenos de EBV han sido útiles para identificar a pacientes del carcinoma recién señalado o en personas con alto riesgo de desarrollar la enfermedad.

Otros estudios. La detección de DNA, RNA o proteínas del EBV ha sido útil para demostrar la relación del virus con diversas neoplasias malignas. Se ha utilizado la reacción en cadena de polimerasa para detectar DNA del EBV en el LCR de algunos enfermos con SIDA y linfomas, así como para controlar la cantidad de DNA del EBV presente en la sangre de pacientes con enfermedad linfoproliferativa. La detección de niveles altos de DNA de EBV en la sangre en las primeras semanas de la mononucleosis infecciosa puede ser útil si los estudios serológicos generan resultados equívocos. El cultivo del EBV obtenido de lavados faríngeos o de la sangre no es útil en el diagnóstico de la infección aguda, ya que el EBV suele persistir en la bucofaringe y en las células B durante toda la vida del individuo infectado.

Diagnóstico diferencial. En promedio, 90% de los casos de IM son causados por EBV, pero 5 a 10% de los casos provienen del ataque de citomegalovirus (CMV); este último es la causa más frecuente de mononucleosis heterófila-negativa que por lo común aparece por primera vez en ancianos. La IM causada por CMV se acompaña de una menor frecuencia de faringitis, esplenomegalia y linfadenopatía, en comparación con la mononucleosis causada por EBV. Entre las causas menos frecuentes de IM están infección aguda por *Toxoplasma*, VIH, virus herpético humano 6 y virus de hepatitis, así como reacciones de hipersensibilidad a fármacos. Otras enfermedades que comparten alguna de las características de la IM son la rubéola, la linfocitosis infecciosa aguda en niños y el linfoma o la leucemia.

CUADRO 174-3 OPCIONES TERAPÉUTICAS CONTRA LA ENFERMEDAD LINFOPROLIFERATIVA POR EBV DESPUÉS DE TRASPLANTE

1. Reducción de la inmunodepresión, en la medida de lo posible
2. Extirpación de lesiones circunscritas
3. Interferón alfa
4. Anticuerpo monoclonal contra CD20 (rituximab)
5. Radioterapia (en particular en caso de lesiones del SNC)
6. Cuando la persona ha recibido hemoblastos en trasplante: linfocitos del donante (por venoclisis) o por la misma vía células T citotóxicas específicas contra EBV (donadas)[a]
7. Cuando la persona ha recibido órganos sólidos en trasplante: por vía intravenosa lenta, células T citotóxicas, con especificidad de EBV y compatibilidad de HLA o de tipo autólogo[a]
8. Quimioterapia a base de citotóxicos

[a] Las células T administradas deben mostrar compatibilidad de HLA; las lesiones linfoproliferativas por lo común tienen su origen en el donante, en lo que toca a quienes han recibido hemocitoblastos en trasplante, y provienen del receptor en quienes han recibido un órgano sólido en injerto.

℞ ENFERMEDAD RELACIONADA CON EBV

El tratamiento de la IM consiste en medidas de sostén, con reposo y analgesia. Debe evitarse un exceso de actividad física durante el primer mes para disminuir la posibilidad de rotura esplénica, que obliga a realizar una esplenectomía. En la IM no complicada, no está indicado el tratamiento con glucocorticoides y de hecho esta estrategia podría predisponer a la sobreinfección bacteriana. Se ha utilizado prednisona (40 a 60 mg/día durante dos o tres días con reducción paulatina de la dosis durante una a dos semanas) para prevenir la obstrucción de las vías respiratorias en pacientes con importante hipertrofia amigdalina o con anemia hemolítica autoinmunitaria y en la trombocitopenia intensa. También se han utilizado estos fármacos en un grupo concreto de pacientes con malestar general importante y fiebre, así como en los sujetos con enfermedad del SNC o cardiopatía grave. El aciclovir no ha tenido un impacto clínico en los estudios controlados de IM. En un estudio la combinación de aciclovir y prednisolona no tuvo un efecto significativo en la combinación de los síntomas.

El aciclovir, en dosis de 400 a 800 mg cinco veces al día, se ha mostrado eficaz para el tratamiento de la leucoplasia vellosa bucal (pese a las recidivas frecuentes). En general, el síndrome linfoproliferativo por EBV después del trasplante (cap. 126) no mejora con antivíricos. En la medida de lo posible, las estrategias terapéuticas deberán orientarse a disminuir la inmunodepresión **(cuadro 174-3)**. En algunos pacientes han sido eficaces el interferón alfa o el anticuerpo contra CD20. También suelen ser eficaces los linfocitos del donante por venoclisis en quienes han recibido hemoblastos en trasplante, aunque puede haber enfermedad de injerto contra hospedador. Se han utilizado células T citotóxicas específicas contra EBV, por venoclisis, para evitar la enfermedad linfoproliferativa por EBV en situaciones de alto riesgo y también para combatir la enfermedad. Se ha señalado que la administración endovenosa de linfocitos T citotóxicos autólogos con especificidad de EBV ha sido promisoria en estudios pequeños de individuos con carcinoma nasofaríngeo y enfermedad de Hodgkin. El tratamiento de dos pacientes con síndrome proliferativo ligado al X, con anticuerpos contra CD20, produjo buenos resultados en un caso de infección aguda por EBV que en otras circunstancias habría sido fatal.

PREVENCIÓN

No es necesario aislar a los pacientes con IM. Las vacunas contra la glucoproteína principal del EBV han sido eficaces en estudios con animales y en la actualidad están siendo objeto de estudio en ensayos clínicos.

LECTURAS ADICIONALES

Auwaerter PG: Infectious mononucleosis in middle age. JAMA 281:454, 1999

Bollard CM et al: Cytotoxic T lymphocyte therapy for Epstein-Barr virus positive Hodgkin's disease. J Exp Med 200:1623, 2004

Choquet S et al: Efficacy and safety of rituximab in B-cell post-transplant lymphoproliferative disorders: Results of a prospective multicenter phase 2 study. Blood 107:3053, 2006

Cohen JI: Epstein-Barr virus infection. N Engl J Med 343:481, 2000

Fafi-Kremer S et al: Long term shedding of infectious Epstein-Barr virus after infectious mononucleosis. J Infect Dis 191:985, 2005

Haque T et al: Allogeneic cytotoxic T-cell therapy for EBV-positive posttransplantation lymphoproliferative disease: results of a phase 2 multicenter clinical trial. Blood 110:1123, 2007

Milnone MC et al: Treatment of primary Epstein-Barr virus infection in patients with X-linked lymphoproliferative disease using B-cell-directed therapy. Blood 105:994, 2005

Torre D, Tambini R: Acyclovir for treatment of infectious mononucleosis: A meta-analysis. Scand J Infect Dis 31:543, 1999

Williams H, Crawford DH: Epstein-Barr virus: The impact of scientific advances on clinical practice. Blood 107:862, 2006

175 Citomegalovirus y herpesvirus humanos tipos 6, 7 y 8

Martin S. Hirsch

CITOMEGALOVIRUS

DEFINICIÓN

El virus citomegálico (citomegalovirus) (CMV), que inicialmente se aisló en pacientes con enfermedad congénita de inclusión citomegálica, se identifica actualmente como un patógeno importante en todos los grupos de edad. Además de provocar defectos congénitos graves, el CMV en los niños mayores y en los adultos causa una amplia variedad de trastornos de características diversas, desde la infección subclínica asintomática hasta un síndrome de mononucleosis en sujetos sanos y una enfermedad diseminada en pacientes inmunodeprimidos. El CMV humano es uno de los diversos virus emparentados con especificidad de especie que originan enfermedades similares en distintos animales. Todos ellos producen células características aumentadas de tamaño; de ahí el nombre de *citomegalovirus*.

El CMV, un herpesvirus beta, cuenta con DNA de doble banda, cuatro clases de mRNA, una cápside proteínica y una cubierta lipoproteínica. Como otros virus herpéticos, presenta una simetría icosaédrica, se replica en el núcleo celular y puede originar una infección lítica y productiva o una infección latente. El CMV puede distinguirse de otros virus herpéticos por ciertas propiedades biológicas, como la variedad de hospedadores que infecta y el tipo de citopatología que provoca. La replicación del virus se acompaña de la producción de grandes inclusiones intranucleares y de inclusiones citoplásmicas más pequeñas. Este virus parece replicarse *in vivo* en diversos tipos de células; en cultivos hísticos crece preferentemente en los fibroblastos. Aunque existen pocas pruebas de que el CMV sea oncógeno *in vivo*, en raras ocasiones es capaz de transformar los fibroblastos y se han identificado fragmentos de la transformación genómica.

EPIDEMIOLOGÍA

El CMV presenta una distribución mundial. En Estados Unidos, aproximadamente el 1% de los recién nacidos está infectado con CMV; este porcentaje es más elevado en muchos países menos desarrollados. El hacinamiento y la deficiente higiene personal favorecen una propagación rápida. Las infecciones perinatales y al principio de la infancia son frecuentes. El virus puede hallarse en leche, saliva, heces y orina. Se ha comprobado la transmisión entre los niños pequeños de guarderías y se ha podido seguir su pista desde un niño pequeño infectado hasta una embarazada y de ahí al feto. Cuando un niño infectado introduce el CMV en el hogar, el 50% de los miembros de la familia predispuestos experimenta una seroconversión en los primeros seis meses.

El CMV no se propaga fácilmente por contacto fortuito, sino que requiere de una exposición íntima repetida o prolongada para su transmisión. Al final de la adolescencia y en los adultos jóvenes, el CMV a menudo se transmite sexualmente y la propagación asintomática del virus en el semen o las secreciones cervicouterinas es frecuente. En una elevada proporción de varones y mujeres sexualmente activos aparecen concentraciones detectables de anticuerpos contra CMV; los pacientes pueden tener simultáneamente varias cepas. La transfusión de sangre completa o de ciertos hemoderivados con leucocitos viables también puede transmitir el CMV, con una frecuencia del 0.14 a 10% por cada unidad transfundida.

Una vez infectado, el individuo probablemente sea portador del virus toda la vida. La infección suele permanecer en estado latente; sin embargo, los síndromes de reactivación del CMV aparecen con frecuencia si se produce un deterioro de la inmunidad mediada por linfocitos T, como sucede después

de un trasplante de órgano o vinculado a una neoplasia linfoide o con algunas inmunodeficiencias adquiridas (especialmente la debida a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana [VIH]; cap. 182). La mayor parte de las infecciones primarias por CMV en receptores de trasplantes (cap. 126) son el resultado de la transmisión del virus en el propio injerto. En los receptores de trasplantes CMV-seropositivos, la infección es el resultado de la reactivación del virus latente o, con menor frecuencia, de la reinfección por una nueva cepa de CMV. La infección por CMV se ha asociado con estenosis coronaria después de un trasplante cardiaco o una angioplastia coronaria, pero es preciso validar esta asociación con datos adicionales.

CUADRO 175-1 ENFERMEDAD POR CMV EN EL HOSPEDADOR INMUNODEFICIENTE

Población	Factores de riesgo	Síndromes principales	Tratamiento	Prevención
Feto	Infección materna primaria (comienzo del embarazo)	Enfermedad de inclusión citomegálica	Ninguno (¿ganciclovir?)	Evitar que la madre quede expuesta o tratarla con concentrado inmunoglobulínico contra CMV, durante el embarazo
Receptor de un órgano en trasplante	Estado serológico de donante y receptor; régimen inmunosupresor; grado de rechazo	Leucopenia febril; neumonía, enfermedad gastrointestinal	Ganciclovir o valganciclovir	Compatibilidad de donante, profilaxia y tratamiento anticipatorio con ganciclovir o valganciclovir
Receptor de médula ósea en trasplante	Enfermedad de rechazo inverso (injerto contra hospedador), senectud; receptor seropositivo, viremia	Neumonía, enfermedad gastrointestinal	Ganciclovir y además el concentrado inmunoglobulínico contra CMV	Compatibilidad con donante; profilaxia o tratamiento anticipatorio con ganciclovir o valganciclovir
Sujeto con SIDA	Menos de 100 linfocitos T CD4+ por microlitro; seropositividad de CMV	Retinitis; enfermedad gastrointestinal, ataque de sistema nervioso	Ganciclovir, valganciclovir, foscarnet o cidofovir	Valganciclovir oral

PATOGENIA

La infección congénita por CMV puede ser consecuencia de la infección primaria o bien a la reactivación de la infección materna. Sin embargo, la enfermedad clínica en el feto o el recién nacido se relaciona casi exclusivamente con infecciones maternas primarias **(cuadro 175-1)**. Se desconocen los factores que determinan la gravedad de la infección congénita; una capacidad deficiente para producir anticuerpos precipitantes y para organizar respuestas de células T al CMV se vincula con una enfermedad relativamente grave.

La infección primaria en los niños mayores o en los adultos a menudo se acompaña de una respuesta enérgica de los linfocitos T que puede contribuir al desarrollo de un síndrome de mononucleosis similar al observado tras la infección por el virus de Epstein-Barr (*Epstein-Barr virus*, EBV) (cap. 174). El dato característico de esta infección es la aparición de linfocitos atípicos en sangre periférica; estas células son predominantemente linfocitos T CD8+ activados. Además, la activación policlonal de las células B por el virus contribuye a la aparición de factores reumatoides y de otros autoanticuerpos durante la mononucleosis por citomegalovirus.

Una vez adquirido, el CMV persiste indefinidamente en los tejidos del hospedador. Los sitios de infección latente o persistente probablemente incluyan muchos tipos de células y órganos diversos. La transmisión después de una transfusión sanguínea o un trasplante de órgano se debe a infecciones asintomáticas en esos tejidos. Los estudios de autopsia sugieren que los pulmones, las glándulas salivales y el intestino pueden ser zonas de infección latente.

Si las respuestas por células T del hospedador se alteran por una enfermedad o por inmunodepresión yatrógena, el virus latente puede reactivarse y causar diversos síndromes. La estimulación antigénica prolongada en presencia de inmunodepresión (p. ej., tras un trasplante hístico) parece constituir una situación ideal para la activación del CMV y la aparición de una enfermedad por dicho virus. Ciertos depresores potentes de la inmunidad por células T, como la globulina antitimocito, se asocian con una tasa elevada de síndromes clínicos por CMV que pueden seguir a la infección primaria o a la reactivación. El propio CMV puede contribuir a una mayor hiporreactividad de los linfocitos T, que a menudo precede a la sobreinfección por otros agentes oportunistas, como *Pneumocystis*. En los pacientes inmunodeprimidos con neumonía intersticial grave es frecuente encontrar simultáneamente CMV y *Pneumocystis*.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Las células citomegálicas *in vivo* (que se supone son células epiteliales infectadas) son dos a cuatro veces mayores que las células circundantes y a menudo, contienen inclusiones intranucleares de 8 a 10 μm de ubicación excéntrica, rodeadas de un halo claro, con aspecto de "ojo de lechuza". En ocasiones se descubren también inclusiones citoplásmicas granulosas de menor tamaño. Las células citomegálicas se encuentran en numerosos órganos, como glándulas salivales, pulmones, hígado, riñones, páncreas, suprarrenales y sistema nervioso central.

La reacción inflamatoria de tipo celular a la infección consta de células plasmáticas, linfocitos y monocitos-macrófagos. En ocasiones aparecen reacciones granulomatosas, especialmente en el hígado. Las reacciones inmunopatológicas pueden contribuir a la enfermedad por CMV. Se han descrito inmunocomplejos en lactantes infectados, a veces en asociación con glomerulopatías relacionadas con el CMV. También se ha observado glomerulopatía por inmunocomplejos en algunos enfermos con infección por CMV después de un trasplante renal.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Infección congénita por CMV. Las infecciones fetales tienen características variables, desde las infecciones inadvertidas hasta las graves y diseminadas. La enfermedad de inclusión citomegálica afecta más o menos al 5% de los fetos infectados y se observa casi exclusivamente en recién nacidos de madres que sufrieron la infección primaria durante el embarazo. Las manifestaciones más frecuentes (60 a 80% de los casos) son petequias, hepatoesplenomegalia e ictericia. En 30 a 50% de los pacientes se encuentran microcefalia con o sin calcificaciones cerebrales, retraso del crecimiento intrauterino y premadurez. Con menor frecuencia hay hernias inguinales y coriorretinitis. Las alteraciones en las pruebas de laboratorio incluyen elevación de la aminotransferasa de alanina, trombocitopenia, hiperbilirrubinemia conjugada, hemólisis y elevación de proteínas en el líquido cefalorraquídeo. El pronóstico en los lactantes con infección grave es desfavorable; la tasa de mortalidad es del 20 al 30% y pocos supervivientes escapan al deterioro intelectual o la hipoacusia posterior. El diagnóstico diferencial de la enfermedad de inclusión citomegálica en los lactantes comprende sífilis, rubéola, toxoplasmosis, infección por herpes simple o enterovirus y sepsis bacteriana.

La mayor parte de las infecciones congénitas por CMV no se manifiestan clínicamente al nacimiento. El 5 al 25% de los lactantes infectados asintomáticos presenta alteraciones psicomotoras, auditivas, oculares o dentales importantes durante los años posteriores.

Infección perinatal por CMV. El recién nacido puede adquirir el CMV durante el parto al atravesar el canal del parto infectada o por contacto posnatal con la leche u otras secreciones maternas. El 40 a 60% de los lactantes alimentados durante más de un mes al pecho por madres seropositivas adquiere la infección por CMV. También puede haber transmisión yatrógena por transfusión sanguínea neonatal. El riesgo de infección disminuye si los hemoderivados se someten a pruebas de detección sistemática antes de transfundirlos a los lactantes seronegativos de bajo peso al nacer o a embarazadas seronegativas.

La gran mayoría de los lactantes infectados durante o después del parto permanece asintomática. Sin embargo, la infección perinatal por CMV, especialmente en los lactantes prematuros, se ha asociado con una neumonitis intersticial prolongada que, en ocasiones, coincide con infecciones por *Chlamydia trachomatis*, *Pneumocystis* o *Ureaplasma urealyticum*. Además de no ganar peso, el lactante puede presentar adenopatías, exantema, hepatitis, anemia y linfocitosis atípica; es frecuente que la eliminación de CMV persista durante meses o años.

Mononucleosis por CMV. La manifestación clínica más frecuente de la infección por CMV en el hospedador normal, pasado el periodo neonatal, es un síndrome de mononucleosis con anticuerpos heterófilos negativos. Esto puede ocurrir en forma espontánea o después de una transfusión de hemoderivados que contienen leucocitos. Aunque este síndrome aparece a cualquier edad es

más frecuente en adultos jóvenes sexualmente activos. El periodo de incubación tiene una duración variable que oscila entre 20 y 60 días y la enfermedad suele durar entre dos y seis semanas. El proceso se caracteriza por fiebre elevada prolongada, en ocasiones acompañada de escalofríos, fatiga intensa y malestar. También son frecuentes mialgias, cefalea y esplenomegalia, pero en la mononucleosis por CMV (al revés que en la mononucleosis infecciosa producida por el EBV), la faringitis exudativa y la adenopatía cervical son raras. En algún enfermo pueden aparecer erupciones rubeoliformes, a menudo tras una exposición a ampicilina y a otros antibióticos específicos. Con menor frecuencia se observan neumonía intersticial o segmentaria, miocarditis, pleuritis, artritis y encefalitis. En raras ocasiones, la mononucleosis por CMV se complica con un síndrome de Guillain-Barré. La alteración de laboratorio característica es una linfocitosis relativa en sangre periférica, con más del 10% de linfocitos atípicos. El recuento leucocitario puede ser bajo, normal o notablemente elevado. Aunque es raro que haya una ictericia importante, es frecuente detectar una elevación moderada de las aminotransferasas y la fosfatasa alcalina séricas. No hay anticuerpos heterófilos, aunque son frecuentes las alteraciones inmunitarias transitorias, como la presencia de crioglobulinas, factor reumatoide, crioaglutininas y anticuerpos antinucleares. En raras ocasiones, la recuperación se complica con anemia hemolítica, trombocitopenia o granulocitopenia.

La mayoría de los enfermos se recupera sin secuelas, aunque la astenia posvírica puede durar varios meses. La eliminación de CMV por orina, secreciones genitales o saliva a menudo persiste durante meses o años. La infección por CMV rara vez es letal en el hospedador inmunocompetente; incluso cuando estos pacientes sobreviven, tienen episodios recidivantes de fiebre y malestar, en ocasiones asociados con un trastorno funcional del sistema nervioso autónomo (p. ej., crisis de sudación o rubefacción).

Infección por CMV del hospedador inmunodeprimido. (Cuadro 175-1.) El CMV parece ser el patógeno vírico más importante y el que con mayor frecuencia complica el trasplante de órganos (cap. 126). En receptores de un trasplante renal, cardiaco, pulmonar o hepático, el CMV provoca distintos síndromes, como fiebre y leucopenia, hepatitis, neumonitis, esofagitis, gastritis, colitis y retinitis. La enfermedad por CMV puede ser un factor de riesgo independiente tanto para la pérdida del injerto como para la muerte. El periodo de mayor riesgo es uno a cuatro meses tras el trasplante, aunque la retinitis puede ser una complicación tardía. Por lo general, tanto la probabilidad de sufrir la enfermedad como los niveles de replicación vírica son más elevados después de la infección primaria que después de la reactivación. Por añadidura, los estudios moleculares indican que los receptores seropositivos de trasplantes son susceptibles de experimentar reinfección por un CMV genotípicamente variante proveniente del donador y que dicha infección suele resultar en enfermedad. La reactivación, aunque frecuente, tiene menos probabilidades de ser importante desde el punto de vista clínico que la infección primaria. El riesgo de enfermedad clínica se relaciona con diversos factores, como grado de inmunodepresión, empleo de anticuerpos contra los receptores de la célula T y coinfección por otros microorganismos patógenos. El órgano trasplantado es particularmente vulnerable a la infección por CMV; así, existe cierta tendencia a que la hepatitis por CMV siga al trasplante hepático y la neumonía por CMV al trasplante de pulmón.

Surge neumonía por CMV en 15 a 20% de personas que reciben un trasplante de hueso; el índice de mortalidad es de 84 a 88%, aunque el peligro de enfermedad grave se puede disminuir gracias a medidas profilácticas con antirretrovíricos. El peligro máximo ocurre cinco a 13 semanas después del trasplante y entre los factores de riesgo identificados están algunos tipos de inmunosupresores, reacción inversa aguda de injerto contra hospedador, senectud, viremia y seropositividad previa al trasplante.

El virus citomegálico (CMV) es un patógeno importante en sujetos con infección avanzada por VIH (cap. 182), en quienes suele causar retinitis o enfermedad diseminada, en particular cuando el número de linfocitos T CD4+ en sangre periférica disminuye a 50 a 100/μl. Conforme ha mejorado el tratamiento de la infección primaria por VIH también ha disminuido la incidencia de infecciones graves por CMV (como retinitis). Sin embargo, en las primeras semanas de haber iniciado la administración de antirretrovíricos muy activos, pueden surgir exacerbaciones agudas de la retinitis por el virus, como consecuencia del síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria.

Los síndromes producidos por el CMV en el hospedador inmunodeprimido suelen comenzar con fiebre prolongada, malestar, anorexia, cansancio, sudores nocturnos y artralgias o mialgias. Durante estos episodios pueden observarse trastornos de la función hepática, leucopenia, trombocitopenia y linfocitosis atípica. La aparición de taquipnea, hipoxia y tos no productiva señalan la afección del aparato respiratorio. El examen radiológico del pulmón a menudo pone de manifiesto la presencia de infiltrados bilaterales intersticiales o reticulonodulares, que se inician en la periferia de los lóbulos inferiores y se extienden hacia arriba y al centro; es menos frecuente observar patrones segmentarios localizados, nodulares o alveolares. El diagnóstico diferencial debe realizarse con infección por *Pneumocystis*, infecciones por otros patógenos víricos, bacterianos o micóticos, hemorragia pulmonar y lesiones secundarias a radiación o a tratamiento con fármacos citotóxicos.

La afección digestiva por CMV puede ser localizada o extensa y ocurre casi exclusivamente en hospedadores inmunodeprimidos. Aparecen úlceras en esófago, estómago, intestino delgado o colon que pueden evolucionar hacia una hemorragia o hacia una perforación. La infección por citomegalovirus puede desencadenar la exacerbación de una colitis ulcerosa subyacente. La hepatitis es frecuente, sobre todo después del trasplante hepático y se han descrito colecistitis acalculosas y suprarrenalitis asociadas con citomegalovirus.

El CMV rara vez causa meningoencefalitis en personas sanas. Se observan dos formas de encefalitis por CMV en los pacientes con SIDA. Una de ellas se asemeja a la encefalitis por el VIH y se manifiesta por demencia progresiva; la otra es una ventriculoencefalitis caracterizada por déficit de los pares craneales, nistagmo, desorientación, letargo y ventriculomegalia. En los pacientes inmunocomprometidos, el CMV también puede provocar una polirradiculopatía progresiva subaguda, que a menudo es reversible si se identifica y trata pronto.

La retinitis por CMV es una causa importante de ceguera en los enfermos inmunodeprimidos, en particular en los pacientes con SIDA avanzado (cap. 182). Las lesiones iniciales consisten en pequeñas zonas blancas y opacas de necrosis retiniana granulosa que se extienden centrífugamente y que después se acompañan de hemorragias, revestimiento vascular y edema retiniano (**fig. 175-1**). Esta retinopatía por CMV debe diferenciarse de la originada por otros procesos, entre ellos toxoplasmosis, candidosis e infección por virus del herpes simple.

Las infecciones fatales por CMV a menudo se asocian con viremia persistente y afección de múltiples sistemas orgánicos. Son característicos los infiltrados pulmonares progresivos, pancitopenia, hiperamilasemia e hipotensión, a menudo acompañados de una sobreinfección terminal por bacterias, hongos o protozoarios. En la autopsia con frecuencia existe una extensa necrosis suprarrenal con inclusiones de CMV, así como afección de muchos otros órganos por citomegalovirus.

DIAGNÓSTICO

Por lo general, el diagnóstico de infección por CMV no puede establecerse de forma fiable sólo por el cuadro clínico. El método diagnóstico de preferencia es el aislamiento del virus o la detección de antígenos o DNA del CMV a partir de muestras clínicas adecuadas. La eliminación del virus o la viremia se determina fácilmente mediante el cultivo de muestras adecuadas sobre fibroblastos humanos en capa única. Si los títulos de virus son elevados, como sucede a menudo en la infección diseminada congénita o en los pacientes con SIDA, en pocos días se detectan los cambios citopáticos característicos. Sin embargo, en algunas situaciones (p. ej., en la mononucleosis por CMV) los títulos del virus son bajos y los efectos citopáticos pueden tardar varias semanas en aparecer. Muchos laboratorios agilizan el diagnóstico usando un método de cultivo

FIGURA 175-1. Citomegalovirus en un paciente con SIDA, que se manifiesta como una zona arqueada de retinitis con hemorragias y tumefacción del disco óptico. A menudo, el CMV está confinado a la periferia retiniana, fuera de la vista del oftalmoscopio directo.

hístico durante toda una noche (análisis de cultivo más centrifugación) que implica la centrifugación y la detección inmunocitoquímica mediante los anticuerpos monoclonales contra un antígeno inmediato-precoz del CMV. El aislamiento del virus en orina o saliva no demuestra por sí solo la existencia de una infección aguda, ya que la eliminación por estos sitios puede continuar durante meses o años después de haber padecido la enfermedad. La identificación de la viremia por CMV es un factor predictivo más fidedigno de infección aguda.

La detección de antígenos inmediatos-precoces (pp65) o de DNA de CMV en leucocitos de sangre periférica puede acelerar el diagnóstico. Estos análisis pueden proporcionar un resultado positivo varios días antes que los métodos de cultivo. La manera más sensible de identificar al CMV en la sangre o en otros líquidos es la amplificación del DNA de este virus mediante pruebas de reacción en cadena de polimerasa (*polymerase chain reaction*, PCR). La identificación del DNA del CMV por medio de esta reacción en la sangre puede predecir el riesgo de que progrese la enfermedad y la identificación de este DNA por medio de la PCR en el líquido cefalorraquídeo ayuda a diagnosticar la encefalitis o polirradiculopatía por citomegalovirus.

Existen diversos métodos serológicos para detectar la elevación de los títulos de anticuerpos contra antígenos del CMV. La elevación de los títulos de anticuerpos puede no detectarse hasta pasadas cuatro semanas de la infección primaria y a menudo los títulos permanecen altos durante años tras la infección. Por ello, la determinación de anticuerpos en una sola muestra carece de utilidad para valorar el carácter agudo de la infección. La detección de IgM específica de CMV a veces es útil para diagnosticar la infección reciente o activa; en algunas ocasiones, los factores reumatoides circulantes son los causantes de pruebas de IgM positivas falsas.

℞ INFECCIÓN POR CITOMEGALOVIRUS

Existen diversas medidas útiles para prevenir la infección por CMV en los sujetos de alto riesgo. La transmisión de CMV asociada con la transfusión se reduce de modo considerable si se utiliza sangre de donantes seronegativos o bien sangre congelada, descongelada de nuevo y sin glicerol. De forma similar, el ajuste de los trasplantes de órganos o de médula ósea a la serología del CMV, de modo que para receptores seronegativos se utilicen únicamente órganos de donantes seronegativos, reduce las tasas de infecciones primarias tras el trasplante. Se han evaluado tanto la vacuna de virus vivos atenuados como la vacuna de subunidades del CMV, pero ninguna de las dos está próxima a ser aprobada para su uso general.

Existen evidencias de que el concentrado inmunoglobulínico contra CMV o el hiperinmunitario: 1) disminuye la frecuencia de síndromes vinculados con CMV y de infecciones micóticas o parasitarias sobreañadidas entre quienes son seronegativos y reciben un trasplante de riñón y 2) son útiles para evitar la infección congénita por CMV en mujeres con infección primaria durante el embarazo. Los estudios en quienes han recibido trasplante de médula ósea han generado resultados antagónicos. La administración profiláctica de aciclovir o valaciclovir puede disminuir las cifras de infección por CMV y enfermedad en algunos receptores seronegativos de trasplante renales, aunque ninguno de los dos fármacos es eficaz para tratar la enfermedad activa por citomegalovirus.

El ganciclovir es un derivado de la guanosina con una actividad contra CMV considerablemente superior a la de su congénere, el aciclovir. Tras la conversión intracelular por acción de una fosfotransferasa vírica codificada por la región génica UL97 del CMV, el trifosfato de ganciclovir es un inhibidor selectivo de la polimerasa del DNA del CMV. Diversos estudios clínicos han indicado tasas de respuesta del 70 al 90% entre pacientes con SIDA que recibieron ganciclovir para el tratamiento de la retinitis o de la colitis por CMV. En los receptores de trasplantes de médula ósea con neumonía por CMV, el ganciclovir es menos eficaz cuando se administra solo, pero se observa una respuesta clínica favorable en el 50 al 70% de los casos cuando se combina con inmunoglobulinas contra CMV. El ganciclovir profiláctico o supresor puede ser útil en los receptores de médula ósea o de órganos de alto riesgo (p. ej., aquellos que son seropositivos para el CMV antes del trasplante o los que tienen cultivos positivos para CMV tras el trasplante). En muchos pacientes con SIDA y recuentos persistentemente bajos de células T CD4+ y enfermedad por CMV se producen rápidamente recidivas clínicas y virológicas si se suspende el tratamiento con ganciclovir, por el que en este tipo de pacientes se recomiendan regímenes de mantenimiento prolongados. La resistencia al ganciclovir es común en sujetos tratados durante más de tres meses y suele estar relacionada con mutaciones del gen UL97 de citomegalovirus.

El valganciclovir es un profármaco biodisponible por vía oral que se metaboliza con rapidez hasta ganciclovir en los tejidos del intestino y en el hígado. Se absorbe una proporción cercana a 60% de la dosis oral de valganciclovir. La dosis de 900 mg de este fármaco por vía oral produce concentraciones sanguíneas de ganciclovir semejantes a las obtenidas cuando se administra por vía intravenosa una dosis de 5 mg/kg de este último. El valganciclovir oral parece ser tan eficaz como el ganciclovir intravenoso para los regímenes tanto de inducción como de mantenimiento contra la retinitis por CMV. Más aún, los sucesos adversos y las tasas de desarrollo de resistencia de ambos fármacos son semejantes.

El tratamiento con ganciclovir o valganciclovir para la retinitis por CMV consiste en un ciclo de inducción de 14 a 21 días (5 mg/kg por vía intravenosa dos veces al día en el caso del ganciclovir, 900 mg de valganciclovir por vía oral dos veces al día), seguido por un régimen de mantenimiento prolongado. Para el mantenimiento parenteral, la dosis de ganciclovir es de 5 mg/kg diarios o de 6 mg/kg por día cinco días a la semana; para el mantenimiento por vía oral se recomienda la administración de 900 mg de valganciclovir una vez al día. Se desarrolla neutropenia en la sangre periférica en 16 a 29% de los pacientes tratados, pero se puede mejorar mediante la administración de factor estimulante de colonias de granulocitos o de factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos. Debe considerarse la conveniencia de interrumpir el tratamiento de mantenimiento en los pacientes con SIDA que, mientras reciben tratamiento antirretrovírico, experimentan un incremento sostenido (durante más de seis meses) de los recuentos de células T CD4+ (más de 100 a 150/μl).

El ganciclovir también puede administrarse a través de una píldora de liberación lenta insertada en el interior del ojo. Aunque este dispositivo intraocular confiere una buena protección local, no actúa sobre la infección contralateral del ojo ni sobre la enfermedad diseminada y puede producirse un desprendimiento temprano de la retina. La combinación del tratamiento intraocular y general puede ser mejor que el implante intraocular solo.

El foscarnet (fosfonoformato sódico) inhibe la polimerasa de DNA de CMV vírico. Debido a que este fármaco no precisa de fosforilación para ser activo, también es eficaz contra cepas de CMV resistentes al ganciclovir. El foscarnet es peor tolerado que el ganciclovir y es la causa de una toxicidad considerable caracterizada por disfunción renal, hipomagnesiemia, hipopotasiemia, hipocalciemia, úlceras genitales, disuria, náuseas y parestesias. Además, la administración de foscarnet precisa el uso de una bomba de infusión y requiere de una estrecha vigilancia clínica. Su toxicidad puede reducirse con una hidratación enérgica y ajustando la dosis para la disfunción renal. La utilización de este fármaco debe evitarse en los casos en los que no pueda tolerarse una sobrecarga de sal (p. ej., miocardiopatía). El régimen de inducción con foscarnet aprobado para la retinitis por CMV es de 60 mg/kg IV cada 8 h durante dos semanas, aunque la dosis de 90 mg/kg cada 12 h tiene la misma eficacia y no causa mayor toxicidad. El tratamiento de mantenimiento consiste en la administración de 90 a 120 mg/kg en venoclisis una vez al día; no se dispone de preparados orales de este fármaco. Durante el tratamiento prolongado pueden aparecer virus resistentes al foscarnet.

El cidofovir es un análogo de nucleótido con una semivida intracelular prolongada que permite su administración intravenosa intermitente. Los regímenes de inducción de 5 mg/kg por semana durante dos semanas van seguidos de regímenes de mantenimiento de 3 a 5 mg/kg cada dos semanas. El cidofovir puede causar una grave nefrotoxicidad debida a una lesión de las células de los túbulos proximales dependiente de la dosis; no obstante, este efecto adverso puede reducirse en cierta medida mediante la hidratación salina y la administración de probenecid.

No se ha dilucidado si la profilaxia universal o las terapias preventivas constituyen las medidas preferibles en hospedadores inmunodeficientes CMV-seropositivos. El ganciclovir y el valganciclovir se han utilizado con buenos resultados en la profilaxia y como terapia preventiva entre quienes han recibido un injerto. En el caso de los pacientes con infección avanzada por VIH (número de linfocitos T CD4+ <50/μl), algunos expertos han recomendado la ingestión de ganciclovir o valganciclovir como profilácticos. Sin embargo, la estrategia mencionada no ha tenido aceptación amplia, a causa de sus reacciones adversas, la falta de beneficio probado, la posible inducción de resistencia vírica, y su costo elevado. Está en estudio la administración preventiva del ganciclovir o del valganciclovir basada en la detección de viremia por CMV, por medio de la identificación de la antigenemia o por la técnica de reacción en cadena de polimerasa.

HERPESVIRUS HUMANOS TIPOS 6, 7 Y 8

El herpesvirus humano (*human herpesvirus*, HHV) tipo 6 fue aislado por primera vez en 1986 a partir de leucocitos de sangre periférica de seis sujetos con diversos trastornos linfoproliferativos. Tiene una distribución mundial y en la actualidad se conocen dos variantes genéticamente distintas (HHV-6A y HHV-6B). Al parecer HHV-6 es transmitido por la saliva y posiblemente por secreciones genitales.

La infección por HHV-6 a menudo aparece en la lactancia conforme desaparecen en el cuerpo del lactante los anticuerpos maternos. La etapa máxima del contagio va de los nueve a los 21 meses y para los 24 meses la cifra de seropositividad ha llegado a 80%. Al parecer los hermanos mayores son el origen de la transmisión. También puede haber infección congénita. Muchos de los niños infectados terminan por mostrar síntomas (fiebre, confusión y diarrea). Una pequeña minoría presenta exantema súbito (roséola infantil), trastorno frecuente caracterizado por fiebre y, más adelante, erupción. En promedio, 10 a 20% de las crisis febriles sin erupción durante la lactancia son causados por herpesvirus humano tipo 6.

En grupos de mayor edad, el HHV-6 se ha vinculado con síndromes de mononucleosis, encefalitis focal y (en hospedadores inmunodeficientes) neumonitis y enfermedad diseminada. Entre quienes reciben un trasplante, la infección por HHV-6 puede ocasionar síndromes similares y disfunción del injerto. El gran número de partículas de DNA de HHV-6 en el plasma de quienes reciben trasplante de células madre se vincula con donantes con desigual-

dad de alelos, empleo de corticoesteroides, incorporación tardía de monocitos y plaquetas, aparición de encefalitis límbica y mayor mortalidad de todas las causas. Como otros muchos virus se ha implicado al HHV-6 en la patogénesis de la esclerosis múltiple, aunque se requiere investigar más a fondo para distinguir entre esta relación y la etiología.

El HHV-7 se aisló en 1990 a partir de los linfocitos T de la sangre periférica de un varón sano de 26 años. El virus suele adquirirse a menudo en la niñez, aunque en una etapa más tardía que en el caso de HHV-6. En la saliva suele detectarse HHV-7 y se supone que pudiera ser el origen principal de la infección; la leche materna no contiene el virus. La viremia se vincula con infección primaria o reactiva. Las manifestaciones clínicas más comunes de las infecciones por HHV-7 en niños son fiebre y convulsiones. Algunos niños acuden con signos y síntomas respiratorios o gastrointestinales. Se ha establecido una relación entre el HHV-7 y la pitiriasis rosada, pero deberá confirmarse en otros estudios.

Las infecciones por HHV-6, HHV-7 y CMV pueden acumularse de manera simultánea en los receptores de trasplantes, lo que dificulta el aclarar las funciones de los diversos microorganismos en los síndromes clínicos individuales. El HHV-6 y el HHV-7 parecen susceptibles al ganciclovir y al foscarnet, aunque no se tienen pruebas definitivas de las reacciones clínicas de estos virus a los fármacos mencionados.

Durante 1994 y 1995 se informaron secuencias de DNA únicas tipo herpesvirus en tejidos derivados del sarcoma de Kaposi (*Kaposi's sarcoma*, KS) y de los linfomas de cavidades corporales en pacientes con SIDA. En la actualidad se ha cultivado el virus del que se obtuvieron estas secuencias y se ha designado HHV-8 o herpesvirus relacionado con el sarcoma de Kaposi (*Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus*, KSHV). El HHV-8, que infecta a ciertos linfocitos B y células fusiformes derivadas del endotelio, parece estar relacionado desde el punto de vista causal no sólo con el KS, sino también con un subgrupo de linfomas de células B de las cavidades corporales relacionados con el SIDA (linfomas de derrame primarios) y con la enfermedad multicéntrica de Castleman, que es un trastorno linfoproliferativo de células B. Las sugerencias iniciales de que HHV-8 guardaba algún vínculo con la hipertensión pulmonar primaria no han sido confirmadas en estudios ulteriores.

A diferencia de las infecciones por otros virus herpéticos, la causada por HHV-8 es mucho más frecuente en algunas áreas geográficas (como las zonas centro y sur de África), que en otras (América del Norte, Asia, norte de Europa). En áreas de elevada prevalencia la infección surge en la niñez; la seropositividad se relaciona con la existencia de una madre seropositiva (o con menor frecuencia), con un hermano mayor seropositivo y HHV-8 puede transmitirse por la saliva. En áreas de baja prevalencia, de modo típico las infecciones afectan a los adultos, probablemente por transmisión sexual. Las epidemias simultáneas de infecciones por VIH-1 y HHV-8 en algunas poblaciones (varones homosexuales y bisexuales) entre 1975 y 1985 al parecer originaron la coexistencia frecuente de SIDA y de sarcoma de Kaposi. La transmisión del virus HHV-8 puede relacionarse con el trasplante de órganos y el consumo de drogas inyectables.

La infección primaria por HHV-8 en niños inmunocompetentes puede manifestarse en la forma de fiebre y maculopápulas. En personas con inmunidad intacta la norma es la infección crónica asintomática y los problemas neoplásicos suelen surgir sólo después de que se ha deteriorado el sistema inmunitario. El cuadro inicial en sujetos inmunodeficientes con la infección primaria incluye fiebre, esplenomegalia, hiperplasia linfoide, pancitopenia o sarcoma de Kaposi de comienzo rápido. El análisis cuantitativo del DNA de HHV-8 sugiere que predominan células con infección latente en las lesiones del KS y hay réplica frecuente lítica en la enfermedad de Castleman.

El tratamiento antirretrovírico eficaz de los infectados por el VIH ha producido una reducción importante en las tasas de KS entre infectados doblemente por HHV-8 y VIH en las regiones ricas en recursos. *In vitro*, el propio HHV-8 es susceptible a ganciclovir, foscarnet y cidofovir, aunque no se cuenta con comprobación clínica de la eficacia de estos medicamentos.

LECTURAS ADICIONALES

Asahi-Ozaki Y et al: Quantitative analysis of Kaposi sarcoma–associated herpesvirus (KSHV) in KSHV-associated diseases. J Infect Dis 193:773, 2006

Cannon MJ et al: Blood-borne and sexual transmission of human herpesvirus 8 in women with or at risk for human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med 344:637, 2001

Hall CB et al: Characteristics and acquisition of human herpesvirus (HHV)-7 infections in relation to infection with HHV-6. J Infect Dis 193:1063, 2006

Heineman TC et al: A phase 1 study of 4 live, recombinant human cytomegalovirus Towne/Toledo chimeric vaccines. J Infect Dis 193:1350, 2006

Kalil AC et al: Meta-analysis: The efficacy of strategies to prevent organ disease by cytomegalovirus in solid organ transplant recipients. Ann Intern Med 143:870, 2005

Martin DF et al: A controlled trial of valganciclovir as induction therapy for cytomegalovirus retinitis. N Engl J Med 346:1119, 2002

Mbulaiteye S et al: Molecular evidence for mother-to-child transmission of Kaposi sarcoma–associated herpesvirus in Uganda and K1 gene evolution within the host. J Infect Dis 193:1250, 2006

Nigro G et al: Passive immunization during pregnancy for congenital cytomegalovirus infection. N Engl J Med 353:1350, 2005

Ogata M et al: Human herpesvirus 6 DNA in plasma after allogeneic stem cell transplantation: Incidence and clinical significance. J Infect Dis 193:68, 2006

Zerr DM et al: A population-based study of primary human herpesvirus 6 infection. N Engl J Med 352:768, 2005

176 Molusco contagioso, viruela de los simios y otras infecciones por poxvirus, excluyendo al virus de la viruela

Fred Wang

La familia de poxvirus comprende a un gran número de virus de DNA muy similares entre sí que infectan a diversos hospedadores vertebrados. En el cuadro 176-1 aparecen los poxvirus que originan infecciones en seres humanos con las manifestaciones principales de las mismas. Las infecciones por ortopoxvirus, como viruela (variola major) (cap. 214) o la viruela del simio, generan una enfermedad potencialmente fatal y generalizada en el ser humano. Otras infecciones por poxvirus se circunscriben sobre todo a la piel en el hombre.

CUADRO 176-1 INFECCIONES POR POXVIRUS Y VIRUS DE SERES HUMANOS

Género	Especie	Enfermedad en seres humanos
Orthopoxvirus	Variola[a]	Viruela, generalizada
	Virus de simio	Cuadro similar a la viruela, generalizado
	Vacuna	Lesión circunscrita y a veces generalizada
	Vacuna	Lesiones circunscritas (nódulos del ordeñador)
Molluscipoxvirus	Molusco contagioso	Molusco contagioso, lesiones cutáneas múltiples
Parapoxvirus	Orf	Dermatitis pustulosa contagiosa y lesiones circunscritas
	Paravacuna	Nódulos del ordeñador, lesiones circunscritas
Yatapoxvirus	Tanapox	Lesiones circunscritas

[a] Consultar el capítulo 214.

MOLUSCO CONTAGIOSO

El virus del molusco contagioso es un microorganismo patógeno obligado en el hombre que origina lesiones proliferativas y características en la piel. Miden de 2 a 5 mm de diámetro, son de aspecto perlado, color carne y umbilicadas, con una depresión característica en el centro (fig. 176-1). Estas lesiones proliferativas se distinguen de las que son causadas por otros poxvirus gracias a la ausencia relativa de inflamación y necrosis. Las lesiones aparecen aisladas o en forma de brotes en cualquier parte del cuerpo, excepto las palmas y plantas, y pueden acompañarse de eccema.

El molusco contagioso es la enfermedad por poxvirus más frecuente en el hombre y se transmite por contacto cercano, como el coito. El vector más común de transmisión es el agua de las piscinas. La atopia y la pérdida de la integridad de la piel aumentan el peligro de infección. El periodo de incubación

FIGURA 176-1. El molusco contagioso es una infección cutánea por poxvirus caracterizada por la presencia de pápulas numerosas hipopigmentadas umbilicadas o de color carne.

varía de dos semanas a seis meses, con un promedio de dos a siete semanas. En muchos casos, la enfermedad cede por sí sola y desaparece de manera espontánea después de tres a cuatro meses en hospedadores inmunocompetentes. No tiene complicaciones generalizadas, pero las lesiones cutáneas pueden persistir de tres a cinco años. El molusco contagioso es más común en casos de infección avanzada por VIH; su prevalencia es de 5 a 18% en estos individuos (cap. 182). La enfermedad suele más ser generalizada, grave y persistente en los pacientes con SIDA que en otros grupos y suele ubicarse en la cara y la mitad superior del cuerpo. Como dato paradójico supuestamente aumentan las cifras de molusco contagioso en individuos que reciben antirretrovíricos. Aún más, la enfermedad se puede exacerbar ante cualquier síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria (*immune reconstitution inflammatory syndrome*, IRIS) que aparece al principio de la administración de los antivíricos. Asimismo, se ha descrito un caso de molusco contagioso extendido combinado con otros tipos de inmunodeficiencia.

El diagnóstico de molusco contagioso se establece con base en el cuadro clínico inicial y se confirma demostrando la presencia de inclusiones eosinófilas citoplasmáticas o *cuerpos de molusco* característicos de la multiplicación del poxvirus. Este virus no se propaga *in vitro*, pero para identificarlo se puede recurrir a la microscopia electrónica y los estudios moleculares.

No existe un tratamiento específico contra el molusco, pero se han utilizado técnicas diversas para su supresión física. El cidofovir posee actividad *in vitro* contra muchos poxvirus, como el de la viruela y el molusco contagioso y los reportes de casos sugieren que el cidofovir parenteral o tópico quizá es eficaz en el tratamiento del molusco contagioso recalcitrante en hospedadores inmunodeprimidos.

VIRUELA DE LOS SIMIOS

Este virus (*monkeypox*) recibió su nombre por los animales a partir de los cuales se obtuvo originalmente, pero los roedores constituyen su reservorio primario.

Las infecciones en seres humanos aparecen en África cuando las personas tienen contacto directo con animales infectados. La enfermedad clínica es rara y se caracteriza por un cuadro generalizado acompañado de vesículas similares a las de la viruela. El cuadro inicial de la viruela de los simios se puede confundir con el de la infección por varicela-zoster, que es más frecuente (cap. 173). Si se comparan con las lesiones de esta infección por virus herpético, las lesiones de la viruela de los simios tienden a ser más uniformes (esto es, durante la misma fase de desarrollo), difusas y de distribución periférica. Una característica importante de la viruela de los simios es la linfadenopatía.

El primer brote de viruela de los simios en seres humanos en el continente americano se observó en la zona del medio oeste de Estados Unidos entre mayo y junio de 2003; más de 70 casos fueron notificados y de ese grupo 35 se confirmaron por medio de análisis. El brote fue ocasionado por el contacto con perritos de la pradera utilizados como mascotas que se habían infectado mientras compartían jaulas con roedores importados de Ghana. El cuadro inicial en los pacientes se caracterizó por fiebre, erupciones y linfadenopatía unos 12 días después del contacto. La duración promedio de la fiebre y la erupción fue de ocho y 12 días, respectivamente. De los nueve enfermos que debieron ser hospitalizados, cinco estuvieron en estado grave pero no hubo defunciones. La vacuna antivariolosa genera inmunidad cruzada contra el virus de la viruela de los simios, pero en este brote no se observaron diferencias clínicas notables entre los sujetos vacunados y los no vacunados. Los estudios adicionales de personas expuestas al brote permitieron identificar infección subclínica en unos cuantos individuos vacunados, observación que sugiere la posibilidad de utilizar la protección a largo plazo con la vacuna. El peligro de que un ser humano enferme a causa de ortopoxvirus de animales aumenta conforme disminuye la inmunidad contra la viruela en la población general y aumenta la adopción popular de animales exóticos como mascotas caseras.

OTRAS ZOONOSIS POR POXVIRUS

El virus *orf* y el de la *paravacuna* son parapoxvirus que infectan en forma natural al ganado ovino y vacuno. El contacto directo con animales infectados puede ocasionar infecciones en humanos, casi siempre en las manos, con la aparición de lesiones proliferativas nodulares y vascularizadas que a veces se ulceran. La infección por virus orf de humano ha sido llamada en ocasiones *ectima contagioso* y la llamada paravacuna origina los llamados "nódulos de los ordeñadores" en los seres humanos.

La zoonosis por virus de la *vacuna* genera lesiones hemorrágicas dolorosas, principalmente en manos o cara, con fiebre o síntomas gripales y linfadenitis. El cuadro se resuelve en cuestión de seis a ocho semanas. La infección de seres humanos por el virus *tanapox* aparece después de contacto con monos infectados. En muchas situaciones después del pródromo febril aparece una lesión nodular en la zona expuesta, pero se han observado lesiones múltiples. Las lesiones son relativamente grandes, a menudo se desbaratan hasta formar úlceras y en cinco a seis semanas se resuelven.

LECTURAS ADICIONALES

Centers for Disease Control and Prevention: Update: Multistate outbreak of monkeypox—Illinois, Indiana, Kansas, Missouri, Ohio, and Wisconsin, 2003. MMWR 52:642, 2003

Dhar AD et al: Tanapox infection in a college student. N Engl J Med 350:361, 2004

Hammarlund E et al: Multiple diagnostic techniques identify previously vaccinated individuals with protective immunity against monkeypox. Nat Med 11:1005, 2005

Huhn GD et al: Clinical characteristics of human monkeypox, and risk factors for severe disease. Clin Infect Dis 41:1742, 2005

Reed KD et al: The detection of monkeypox in humans in the Western Hemisphere. N Engl J Med 350:342, 2004

177 Infecciones por parvovirus

Kevin E. Brown

Los parvovirus, miembros de la familia Parvoviridae, son microorganismos pequeños (diámetro de 22 nm, en promedio) sin cubierta, icosahédricos, con un genoma de DNA monocatenario lineal que tiene en promedio 5 000 nucleótidos. Estos virus dependen de las células del hospedador en fase de división rápida o de virus auxiliadores, para su réplica. Se conocen como mínimo cuatro tipos de parvovirus que infectan a humanos: parvovirus B19, dependovirus (antes adenoasociados) (*adeno-associated virus*, AAV); el virus PARV4/5 recientemente descrito y los bocavirus de humanos (*human bocavirus*, HBoV). Hasta la fecha se ha demostrado definitivamente que B19 es el único que actúa como patógeno para humanos.

PARVOVIRUS B19

DEFINICIÓN

El parvovirus B19 es el miembro del género *Erythrovirus*. Con base en la secuencia vírica, el B19 se divide en tres genotipos (1, 2 y 3), aunque se ha des-

crito solamente un tipo antigénico, B19. Los genotipos 2 y 3 se detectan muy pocas veces en Estados Unidos y Europa.

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

El parvovirus B19 infecta exclusivamente a humanos y de hecho en cualquier parte del mundo su ataque es endémico. La transmisión se hace más bien por la vía respiratoria y después aparecen erupciones y artralgias. A la edad de 15 años, en promedio, la mitad de los adolescentes tienen IgG detectable, cifra que aumenta a más de 90% en los ancianos. En embarazadas, el índice calculado de seroconversión anual es de 1%, en promedio. En núcleos familiares los índices de infección secundaria se acercan a 50 por ciento.

No es raro detectar una concentración elevada en sangre (consúltese "Patogenia" más adelante). La transmisión sucede como consecuencia de transfusión, muy a menudo de componentes hemáticos de diversos donantes. Para reducir el riesgo de transmisión, el plasma acumulado de diversos donantes se estudia por tecnologías de amplificación de ácido nucleico y se descartan los conjuntos con concentraciones elevadas de los virus. El B19 es resistente a la inactivación térmica y la que se hace con solventes-detergentes.

PATOGENIA

El virus B19 muestra réplica predominantemente en progenitores eritroides. Esta especificidad en parte se debe a la escasa distribución hística del receptor de B19, un antígeno del grupo P en la sangre (globósido). La infección ocasiona viremia en grado extraordinario (concentración elevada) donde en el punto más intenso se detectan en la sangre más de 10^{12} partículas víricas/ml **(fig. 177-1)** y la citotoxicidad inducida por el virus hace que cese la producción de la línea eritroide. En personas inmunocompetentes, la viremia y la detención de la eritropoyesis son transitorias y muestran resolución en la medida en que surge una respuesta a base de anticuerpos IgM e IgG. En personas con eritropoyesis normal aparece sólo una disminución mínima en los valores de hemoglobina; sin embargo, en el caso de que haya mayor eritropoyesis (especialmente si hay anemia hemolítica), esta interrupción de la eritropoyesis puede inducir una crisis transitoria con anemia intensa (fig. 177-1). En forma similar, si la persona (o después de infección de la madre, el feto) no desencadena una respuesta con anticuerpos neutralizantes y frena la infección lítica, disminuirá la producción eritroide y aparecerá anemia crónica (fig. 177-1).

La fase regulada por mecanismos inmunitarios, que comienza dos a tres semanas después de la infección y al alcanzar su máximo la respuesta a base de IgM, se manifiesta por eritema infeccioso, así como con artralgias, artritis franca o ambos componentes. Es posible detectar la concentración del DNA de B19 por reacción en cadena de polimerasa (*polymerase chain reaction*, PCR) en sangre y tejidos, durante meses o años después de la infección aguda.

El receptor de B19 aparece en otras células y tejidos como megacariocitos, células endoteliales, placenta, miocardio e hígado. La infección de estos tejidos pudiera ser el punto de partida de algunas de las variantes más raras de la infección. Los pocos individuos que no tienen antígeno P son resistentes naturalmente a la infección por B19.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Eritema infeccioso. Gran parte de las infecciones por B19 son asintomáticas y cuando generan síntomas el signo principal es eritema infeccioso antes llamado *quintana* o *enfermedad de carrillos abofeteados* **(fig. 177-2)**. La infección inicia con un pródromo febril de poca intensidad alrededor de siete a 10 días luego de la exposición y días después aparece el clásico eritema facial. Este signo se puede propagar a las extremidades con una disposición reticular laxa. Sin embargo, varían su intensidad y distribución y el eritema inducido por B19 es difícil de diferenciar de otros exantemas víricos. Es posible que los adultos no presenten el eritema.

Síndrome de poliartropatía. La artropatía, si bien es poco frecuente en niños, afecta en promedio a 50% de los adultos y es más común en mujeres que en varones. La distribución en las articulaciones suele ser simétrica y la artralgia afecta las articulaciones pequeñas de las manos y a veces los tobillos, las rodillas y las muñecas. En pocas semanas desaparece, pero los síntomas repetitivos pueden persistir durante meses.

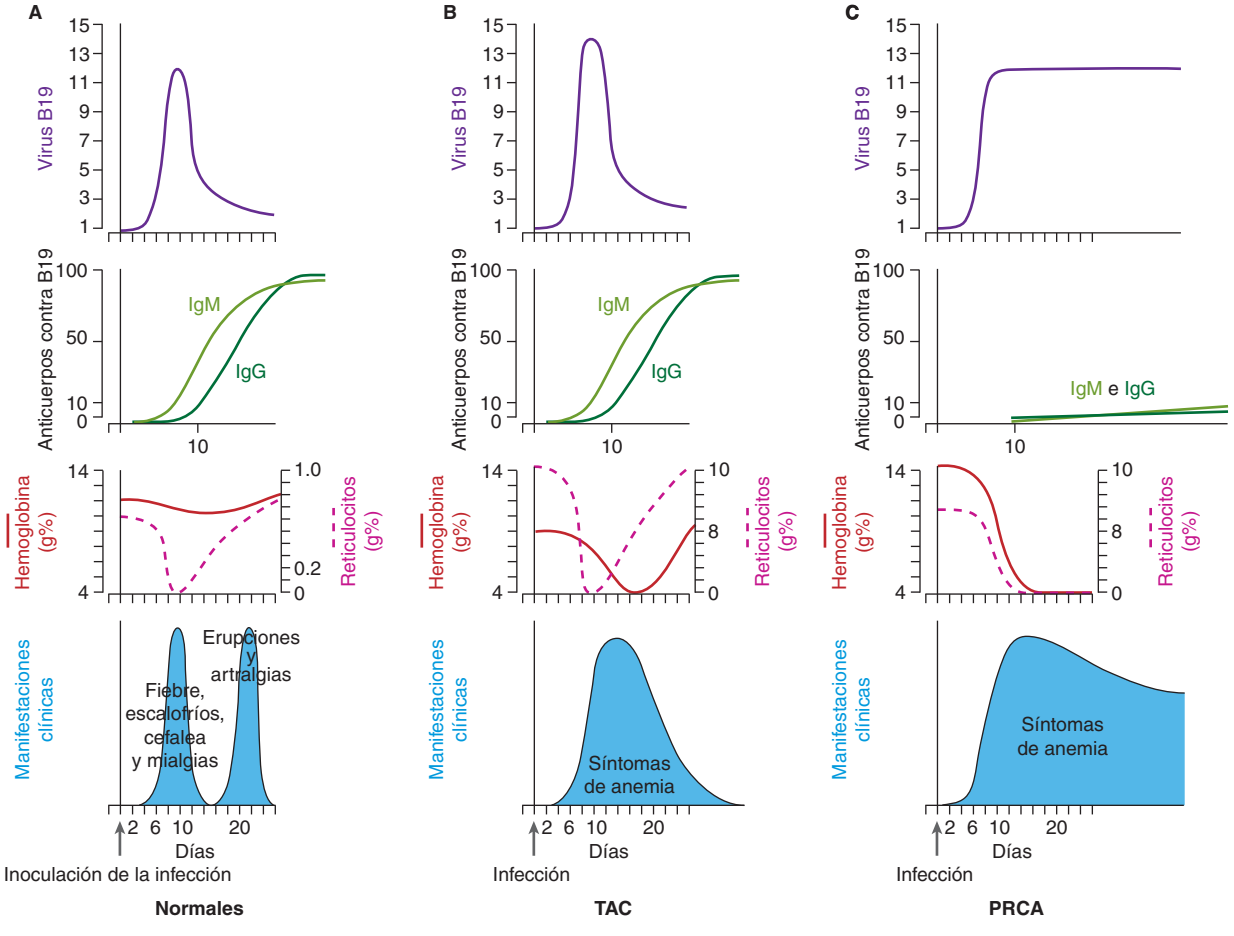

FIGURA 177-1. Gráficos de la evolución cronológica de la infección por B19 en (***A***) personas normales (eritema infeccioso); (***B***) crisis aplásicas transitorias (TAC), y (***C***) anemia crónica/aplasia eritrocítica pura (*pure red-cell aplasia*, PRCA). (*Con autorización de Young and Brown, 2004, © 2004 Massachusetts Medical Society.*) Todos los derechos reservados.

FIGURA 177-2. Niño con eritema infeccioso (llamado antes quinta enfermedad o enfermedad de "carrillos abofeteados"). (*Por cortesía de Bernard Cohen, Virus Reference Department, Health Protection Agency, London.*)

Crisis aplásica transitoria. La reticulopenia transitoria asintomática aparece en muchas personas con infección por B19. Sin embargo, en sujetos que dependen de la producción rápida y continua de eritrocitos, esta infección puede originar crisis aplásica transitoria (*transient aplastic crisis*, TAC). Los individuos afectados son los que tienen trastornos hemolíticos, hemoglobinopatías, enfermedades enzimáticas eritrocíticas y anemias hemolíticas autoinmunitarias. La sintomatología inicial incluye manifestaciones de anemia profunda y en el estudio de la médula ósea se identifica ausencia de precursores eritroides y la presencia de los característicos pronormoblastos gigantes.

Aplasia eritrocítica pura/anemia crónica

Se ha señalado la presencia de infección crónica por B19 en pacientes inmunodeficientes de muy diverso tipo, como los que tienen inmunodeficiencias congénitas, SIDA (cap. 182), trastornos linfoproliferativos (en particular leucemia linfocítica aguda) y trasplantes (cap. 126). Los enfermos muestran anemia persistente con reticulocitopenia, concentraciones disminuidas o nulas de IgG contra B19, valores elevados del DNA de B19 en suero y en muchos casos pronormoblastos gigantes dispersos en la médula ósea. En contadas ocasiones también hay ataque de las líneas hematológicas no eritroides. Se han observado como trastornos transitorios neutropenia, linfopenia y trombocitopenia (incluida la púrpura trombocitopénica idiopática). A veces B19 origina un síndrome hemofagocítico.

Los datos de un estudio reciente en Papúa Nueva Guinea en donde es endémico el paludismo, sugirieron que la infección por B19 interviene decisivamente en la génesis de la anemia grave. Se necesitan más estudios para dilucidar si la infección por este virus contribuye a la anemia grave en otras regiones palúdicas.

Hidropesía fetal. La infección por B19 durante el embarazo puede ocasionar hidropesía fetal, pérdida del producto o ambos trastornos. El peligro de infección transplacentaria del feto se acerca a 30% y el riesgo de pérdida fetal (predominantemente en los comienzos del segundo trimestre) es de casi 9%. El riesgo de infección congénita es menor de 1%. Al parecer B19 no es teratógeno, pero se ha sabido de casos aislados de daño ocular y anormalidades del sistema nervioso central (SNC). También se han descrito casos de anemia congénita. Es probable que B19 cause entre 10 y 20% de todos los casos de hidropesía no inmunitaria (anasarca fetal).

Manifestaciones poco comunes. Se ha señalado la aparición de hepatitis, vasculitis, miocarditis, glomeruloesclerosis y ataque del sistema nervioso central. Sin embargo, el DNA de B19 se detecta por medio de PCR durante muchos años en varios tejidos; el dato anterior no tiene una importancia clínica conocida, pero su interpretación puede originar confusión en cuanto al vínculo con la enfermedad por ese virus.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de infección por B19 en personas inmunocompetentes por lo general se basa en la detección de anticuerpos de tipo IgM contra el virus (cuadro 177-1). La IgM se detecta en el momento en que aparece el eritema infeccioso y para el tercer día de TAC (crisis aplásicas transitorias) en personas con enfermedades hematológicas; el anticuerpo sigue siendo detectable durante tres meses, en promedio. La IgG contra B19 es detectable el séptimo día de la enfermedad y persiste toda la vida. La detección del DNA de B19 se utiliza para el diagnóstico de la fase temprana de TAC o de anemia crónica. Las concentraciones del virus disminuyen rápidamente con el surgimiento de la respuesta inmunitaria, pero se puede detectar DNA por medio de PCR durante meses o incluso años después de la infección, en personas sanas, inclusive; por tal motivo habrá que recurrir a la PCR cuantitativa. En la infección aguda, en el punto máximo de la viremia se detectan más de 10^{12} equivalentes del genoma de DNA de B19 (*genome equivalents*, ge)/ml de suero; sin embargo, estos títulos disminuyen rápidamente en dos días. Las personas con crisis aplásica o con anemia crónica inducida por B19 por lo general tienen más de 10^5 ge de DNA de B19/mililitro.

INFECCIÓN POR PARVOVIRUS

No se cuenta con algún antivírico que sea eficaz contra B19 y el tratamiento de la infección se orienta solamente a los síntomas. La TAC desencadenada por la infección por B19 obliga al tratamiento sintomático, con transfusiones de sangre. En pacientes que reciben quimioterápicos la interrupción temporal del tratamiento puede originar una respuesta inmunitaria y la resolución. Si con la estrategia anterior no se obtienen buenos resultados o no es aplicable, es posible curar o disminuir la infección persistente por B19 en pacientes inmunodeficientes por medio de concentrados comerciales de inmunoglobulina (IVIg; Gammagard, Sandoglobulin) obtenida de sangre de donantes

CUADRO 177-1 ENFERMEDADES VINCULADAS CON LA INFECCIÓN POR PARVOVIRUS B19 DE HUMANOS Y MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO

Enfermedad	Hospedadores	IgM	IgG	PCR	PCR cuantitativa
"Quinta enfermedad" (eritema infeccioso)	Niños sanos	Positiva	Positiva	Positiva	
Síndrome de poliartropatía	Adultos sanos (en particular mujeres)	Positiva en término de 90 días del inicio	Positiva	Positiva	
Crisis aplásica transitoria	Sujetos con intensificación de la eritropoyesis			Positiva	A menudo $>10^{12}$ ge/ml, pero disminuye rápidamente
Anemia/aplasia eritrocítica pura persistente	Pacientes inmunodeficientes o inmunocompetentes	Negativa/débilmente positiva	Negativa/débilmente positiva	Positiva	A menudo $>10^{12}$ ge/ml, pero debe ser mayor de 10^6 en caso de no haber tratamiento
Hidropesía fetal (anasarca)/anemia congénita	Feto (menos de 20 semanas)			Positiva en líquido o tejido amniótico	

Nota: ge, equivalente de genoma; PCR, reacción en cadena de polimerasa.

sanos. En términos generales, la dosis usada es de 400 mg/kg de peso al día, durante cinco a 10 días. A semejanza de los sujetos con TAC, los pacientes inmunodeficientes con infección persistente por B19 deben ser clasificados como infecciosos. La administración de concentrado inmunoglobulínico intravenoso (*intravenous immunoglobulin*, IVIg) no es beneficiosa contra el eritema infeccioso o la poliartropatía vinculada con el virus. La transfusión intrauterina a veces evita la pérdida fetal en algunos casos de anasarca del producto.

PREVENCIÓN

No se ha aprobado la vacuna para prevenir la infección por B19. Está en fase de obtención una vacuna basada en partículas viriformes expresadas en células de insectos; los resultados de investigaciones de fase I son promisorios.

OTROS PARVOVIRUS

DEPENDOVIRUS

Los estudios de anticuerpos indican que las infecciones por dependovirus, llamados anteriormente virus adenoasociados (AAV), son frecuentes en niños, pero estos virus no se han vinculado con enfermedad alguna y se consideran no patógenas. Gran parte del interés en estos virus depende de su posible empleo como vectores en geneterapia.

PARV4/5

Inicialmente se detectó la secuencia vírica PARV4 en una persona con un síndrome vírico agudo. También se han identificado en plasma de diversos donantes, secuencias similares que incluyen la secuencia afín PARV5. La secuencia de DNA de ambos tipos (4/5) es totalmente distinta de la de otros parvovirus y por ello es imposible clasificar al virus dentro del género actual *Parvovirus*. Los estudios serológicos preliminares indicaron que la infección por PARV4/5 es frecuente en niños, pero no se ha demostrado relación causal con la enfermedad.

BOCAVIRUS DE HUMANOS

Los bocavirus de animales se han vinculado con síntomas leves de vías respiratorias y enteritis en animales jóvenes. En fecha reciente se identificó HBoV en vías respiratorias de niños de pocos años de edad con infecciones de vías respiratorias inferiores. Sin embargo, se desconoce su contribución a la patogenia y a menudo se detectan secuencias HBoV en presencia de otros patógenos. Todavía no se dilucida la relación de HBoV y los virus PARV4/5 con los parvovirus fecales observados a menudo.

LECTURAS ADICIONALES

Allander T et al: Cloning of a human parvovirus by molecular screening of respiratory tract samples. Proc Natl Acad Sci USA 102:12891, 2005

Brown KE, Young NS: Parvovirus B19, in NS Young et al (eds). *Clinical Hematology.* Philadelphia, Mosby Elsevier, 2006, pp 981–991

——— et al: Resistance to parvovirus B19 infection due to lack of virus receptor (erythrocyte P antigen). N Engl J Med 330:1192, 1994

——— et al: Erythrocyte P antigen: Cellular receptor for B19 parvovirus. Science 262:114, 1993

Fryer JF et al: Novel parvovirus and related variant in human plasma. Emerg Infect Dis 12:151, 2006

Kerr JR et al: *Parvoviruses.* London, Hodder Arnold, 2006

Kurtzman GJ et al: Chronic bone marrow failure due to persistent B19 parvovirus infection. N Engl J Med 317:287, 1987

Wildig J et al: Parvovirus B19 infection contributes to severe anemia in young children in Papua New Guinea. J Infect Dis 194:146, 2006

Young NS, Brown KE: Parvovirus B19. N Engl J Med 350:586, 2004

178 Infecciones por virus del papiloma humano

Richard C. Reichman

DEFINICIÓN

Los virus del papiloma humano (*human papillomaviruses*, HPV) infectan selectivamente el epitelio de la piel y las mucosas. Estas infecciones pueden ser asintomáticas, producir verrugas o asociarse con diversas neoplasias, benignas y malignas.

ETIOLOGÍA

Los HPV pertenecen a la familia Papillomaviridae. Son virus sin envoltura, de 50 a 55 nm de diámetro, con cápsides icosaédricas formadas por 72 capsómeras. Contienen un genoma de DNA circular bicatenario con aproximadamente 7 900 pares de bases. La organización del genoma de todos los virus del papiloma es similar y consta de una región precoz (*early*, E), una región tardía (*late*, L) y una región reguladora no codificadora corriente arriba (*upstream regulatory region*, URR). Los tipos de HPV oncógenos pueden inmortalizar los queratinocitos humanos y se ha localizado esta actividad en productos de los genes precoces E6 y E7. La proteína E6 regula la degradación de la proteína p53 supresora de tumores y la proteína E7 une el producto génico del retinoblastoma y las proteínas relacionadas. Las proteínas E1 y E2 regulan la replicación del DNA vírico y la expresión de los genes. El gen L1 codifica la proteína principal de la cápside, que constituye hasta 80% de la masa del virión. La L2 codifica una proteína secundaria de la cápside. En la superficie del virión están situados determinantes antigénicos conformacionales específicos de tipo. Los tipos de virus del papiloma se diferencian entre sí por el grado de homología de la secuencia de ácido nucleico. Los diferentes tipos comparten menos de 90% de sus secuencias de DNA en L1. Se han identificado más de 100 tipos de HPV y algunos tipos concretos se asocian con manifestaciones clínicas específicas. Por ejemplo, el HPV-1 produce verrugas plantares, el HPV-6 las produce anogenitales y la infección por el HPV-16 entraña el peligro de producir displasia del cuello uterino y carcinoma cervical invasor. Los HPV son específicos de especie y no se propagan en cultivos de tejidos ni en los animales de experimentación habituales. Sin embargo, se han producido diferentes tipos de HPV en tejidos humanos implantados en ratones inmunodeficientes.

EPIDEMIOLOGÍA

Hay pocos estudios adecuados sobre la incidencia y la frecuencia de las verrugas en grupos bien definidos de población. Las *verrugas comunes* se encuentran hasta en 25% de algunos grupos, siendo más frecuentes en niños pequeños. Las *verrugas plantares* también son muy frecuentes y se presentan sobre todo en adolescentes y adultos jóvenes. Los *condilomas acuminados* (verrugas anogenitales) son de las enfermedades de transmisión sexual más frecuentes en Estados Unidos. La infección del cuello uterino por el HPV produce las alteraciones de células escamosas que se observan con más frecuencia en los frotis de Papanicolaou.

La mayor parte de las infecciones genitales por el HPV se transmiten por contacto directo con lesiones infecciosas. Sin embargo, no se han definido las características de las lesiones infecciosas, entre ellas su aspecto y los individuos que no tienen enfermedad manifiesta pueden transmitir la infección. Se supone que el contacto personal estrecho desempeña un papel importante en la transmisión de la mayor parte de las verrugas cutáneas; la importancia de los vectores pasivos en este contexto no se ha establecido con exactitud. Los pequeños traumatismos en el lugar de la inoculación pueden facilitar la transmisión. La papilomatosis respiratoria recidivante de los niños pequeños es una enfermedad poco frecuente que se contagia a partir de la infección del aparato genital materno; en los adultos, la enfermedad se puede transmitir por contacto sexual bucogenital.

Según un comité de consenso patrocinado por la Organización Mundial de la Salud, un gran volumen de datos epidemiológicos y biológicos ha permitido afirmar que algunas infecciones por HPV producen cáncer del cuello uterino. Por ejemplo, más de 95% de los cánceres cervicouterinos contienen DNA del HPV de tipos oncógenos (alto riesgo), como los que se identifican con los números 16, 18, 31, 33 y 45. Se encuentra también DNA del HPV en las lesiones precursoras de este tipo de cáncer (neoplasias cervicouterinas intraepiteliales). Estas lesiones que contienen DNA de los tipos oncógenos tienden a progresar más que las que están relacionadas con los tipos de HPV de bajo riesgo, como el 6 y el 11. El DNA de este virus se transcribe en los tejidos tumorales y en muchos estudios epidemiológicos se ha confirmado una relación firme entre la infección por HPV (con cofactores o sin ellos) y el desarrollo de cáncer

cervicouterino. Los resultados de investigaciones recientes con vacunas contra HPV han constituido una prueba definitiva de la intervención causal de los tipos de HPV de alto riesgo en la patogenia de la displasia cervicouterina de gran malignidad o anaplásica. Sin embargo, es importante percatarse de que la mayor parte de las infecciones del cuello uterino por el HPV, entre ellas las causadas por los tipos de alto riesgo, acaban curando por sí solas. La infección por tipos específicos de HPV se ha relacionado también con carcinomas epidermoides y displasias de pene, ano, vagina y vulva. En pacientes con *epidermodisplasia verrugiforme* (véase "Manifestaciones clínicas", enseguida) se desarrollan cánceres epidermoides en zonas infectadas por tipos específicos del HPV, como el 5 y el 8.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de la infección por el HPV dependen de la localización de las lesiones y del tipo de virus. Las verrugas comunes suelen aparecer en las manos y son pápulas hiperqueratósicas, exofíticas, de color carne o pardo. Las verrugas plantares pueden ser bastante dolorosas; el afeitado de la superficie para poner de manifiesto los capilares trombosados permite diferenciarlas de una callosidad. Las *verrugas planas* son más frecuentes en los niños y aparecen en la cara, el cuello, el tórax y las superficies de flexión de antebrazos y piernas.

Las verrugas anogenitales aparecen en la piel y mucosas de los genitales externos y la región perianal **(fig. 178-1)**. En los varones circuncidados, la localización más frecuente de las verrugas es el cuerpo del pene. A menudo aparecen en el meato uretral y se pueden extender en dirección proximal. El coito anal receptivo predispone tanto a varones como a mujeres al desarrollo de verrugas perianales, pero en ocasiones estas lesiones se desarrollan sin este antecedente. En las mujeres, las verrugas aparecen primero en la parte posterior del introito y los labios adyacentes; acto seguido se diseminan hacia otras partes de la vulva y abarcan con frecuencia a la vagina y el cuello uterino. Las verrugas externas en ambos sexos hacen pensar en la existencia de lesiones internas, aunque estas últimas pueden existir sin verrugas externas, de manera particular en las mujeres. El diagnóstico diferencial de las verrugas anogenitales se debe establecer con los condilomas planos de la sífilis secundaria, el molusco contagioso, la papilomatosis hirsutoide (pápulas penianas perladas), los fibroepiteliomas y diversas neoplasias mucocutáneas benignas y malignas. La papilomatosis respiratoria puede ser peligrosa para la vida en los niños pequeños y se presenta con ronquera, estridor o síndrome disneico. En los adultos suele ser más leve.

En los enfermos inmunodeprimidos, especialmente los sometidos a un trasplante de órgano, con frecuencia aparecen lesiones similares a la pitiriasis versicolor, de las cuales se ha obtenido DNA de varios tipos de HPV. A veces, estas lesiones parecen sufrir una transformación maligna. Los pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) a menudo tienen manifestaciones clínicas graves de la infección por el HPV y parecen presentar un mayor riesgo de padecer displasias malignas cervicouterinas y anales, así como cánceres potencialmente invasores. La enfermedad por HPV es difícil de tratar y a menudo recidiva en enfermos con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (cap. 182).

FIGURA 178-1. Las verrugas anogenitales son lesiones producidas por el papilomavirus humano y en esta paciente se manifiestan como múltiples pápulas verrugosas que coalescen formando placas.

La epidermodisplasia verrugiforme es una rara enfermedad autosómica recesiva caracterizada por una incapacidad para controlar la infección por el HPV. Los pacientes afectados suelen estar infectados por tipos de HPV poco habituales (es decir, tipos que solo afectan este grupo) y a menudo presentan carcinomas espinocelulares, en especial en las zonas expuestas al sol. Las lesiones parecen verrugas planas o máculas similares a las de la pitiriasis versicolor.

Las complicaciones de las verrugas consisten en prurito y, a veces, hemorragia. En raras ocasiones, las verrugas presentan una infección secundaria por bacterias u hongos. Las verrugas voluminosas pueden causar problemas mecánicos, como la obstrucción del canal del parto o las vías urinarias. Las displasias del cuello uterino en general son asintomáticas, hasta que se desarrolla un carcinoma. Los pacientes con enfermedad anogenital por HPV pueden sufrir graves síntomas psicológicos debido a la ansiedad o la depresión generada por su trastorno.

PATOGENIA

El periodo de incubación de la enfermedad por el HPV suele ser de tres o cuatro meses, con un rango que va de un mes a dos años. Todos los tipos de epitelio escamoso se pueden infectar por el HPV y el aspecto macroscópico e histológico de las lesiones varía según la localización y el tipo de virus. La replicación del HPV se inicia con la infección de las células basales. A medida que se desarrolla la diferenciación celular, el DNA del HPV se replica y es transcrito. Finalmente, los viriones se ensamblan en el núcleo y se liberan con la descamación de los queratinocitos. Este proceso se acompaña de proliferación de todas las capas de la epidermis, con excepción de la basal y produce acantosis, paraqueratosis e hiperqueratosis. En la capa granulosa aparecen coilocitos, células redondas de gran tamaño con núcleos picnóticos. El epitelio, de aspecto histológico normal, puede contener DNA del HPV y la presencia de DNA residual después del tratamiento se asocia con recidivas.

En los núcleos de las células infectadas por lesiones benignas provocadas por el virus existe DNA del HPV en episomas. Sin embargo, en las displasias graves y los cánceres, el DNA del HPV está integrado en forma generalizada, con rotura de los marcos de lectura abierta E1/E2. Esta rotura conduce a una regulación positiva de E6 y E7, con la consiguiente interferencia en las proteínas celulares supresoras de tumores. Se necesita la expresión de las proteínas E6 y E7 de los tipos de HPV oncógenos para que aparezca y persista el estado de transformación en cánceres cervicouterinos y líneas celulares derivadas de ellos.

No se conocen en detalle las defensas del hospedador contra la infección por HPV. Sin embargo, algunas investigaciones hechas con vacunas contra HPV de elaboración reciente han demostrado que la generación de concentraciones altas de anticuerpos neutralizantes con especificidad de tipo, en sujetos vacunados, se acompañó de protección con especificidad de tipo contra la infección de la enfermedad por HPV. Los individuos con defectos en las respuestas inmunitarias de tipo celular (que incluyen los que han recibido un trasplante y enfermos de infección por VIH) presentan enfermedad grave por HPV, razón por la cual las respuestas quizá sean importantes para el control de la réplica vírica y la enfermedad establecida. Los estudios histológicos que demuestran el infiltrado linfomonocítico epidérmico en verrugas en fase de resolución sugieren que la inmunidad local pudiera tener importancia particular en la resolución de la enfermedad. La infección por HPV también desencadena una respuesta serológica detectable en muchos enfermos. Gracias al empleo de partículas de tipo vírico (*virus-like particles*, VLP) para HPV como antígenos, se identifican a veces anticuerpos con especificidad de tipo en el suero de 66% de individuos con infección anogenital. Se han detectado anticuerpos en mujeres con carcinoma cervicouterino contra proteínas de la región E, en particular E7.

DIAGNÓSTICO

La mayor parte de las verrugas se descubre por inspección y se puede diagnosticar correctamente sólo con la historia clínica y la exploración física. El colposcopio es útil para demostrar las lesiones vaginales y cervicouterinas y también sirve para establecer el diagnóstico de infección bucal y cutánea por el HPV. La aplicación de soluciones de ácido acético a concentraciones de 3 a 5% es útil para visualizar las lesiones, aunque aún no se conocen la sensibilidad y la especificidad de este procedimiento. Los frotis de raspado cervicouterino o anal preparados con el método de Papanicolaou con frecuencia muestran signos citológicos de infección por el HPV. Las lesiones persistentes o atípicas se deben someter a una biopsia y estudiarse con los métodos histológicos habituales. Los métodos más sensibles y específicos de diagnóstico vírico implican el empleo de técnicas como la reacción en cadena de la polimerasa o el análisis de captura de híbridos para detectar ácidos nucleicos del HPV e identificar los tipos específicos del virus. Estas pruebas son útiles para el diagnóstico y

CUADRO 178-1 TRATAMIENTO DE LAS VERRUGAS ANOGENITALES EXOFÍTICAS EXTERNAS

I. Administradas por el prestador de asistencia de la salud
- A. Crioterapia con nitrógeno líquido o criosonda una vez a la semana
- B. Resina de podofilina a una concentración de 10 a 25% una vez a la semana hasta durante cuatro semanas
- C. Solución de ácido tricloroacético o dicloroacético a una concentración de 80 a 90% una vez a la semana
- D. Resección quirúrgica
- E. Otros regímenes
  1. Interferón administrado dentro de la lesión
  2. Resección con láser

II. Administrado por el paciente
- A. Aplicar podofilox, solución o gel a 0.5%, dos veces al día durante tres días, a los que siguen cuatro días sin tratamiento. Este ciclo se puede repetir cuatro veces
- B. Aplicar imiquimod, crema a 5%, tres veces a la semana hasta durante 16 semanas

Fuente: modificado de *Centers for Disease Control and Prevention:* MMWR 55(RR-11):1, 2006 *(www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5511a1/htm).*

el tratamiento de la enfermedad cervicouterina por HPV, aunque su utilidad varía según la prevalencia de la enfermedad y la disponibilidad de medios para efectuar pruebas citológicas e histológicas tradicionales. Las técnicas serológicas para diagnosticar la infección por HPV carecen de utilidad en casos individuales y no se dispone de ellas con amplitud.

Rx INFECCIONES POR EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

(Cuadro 178-1.) Las decisiones sobre el inicio del tratamiento se deben tomar teniendo presente que los métodos disponibles en la actualidad no son totalmente eficaces y que algunos poseen efectos secundarios importantes. Además, el tratamiento es costoso y muchas lesiones producidas por el HPV se resuelven espontáneamente. Los recursos más utilizados son: criocirugía, aplicación de agentes cáusticos, electrodesecación, extirpación quirúrgica y ablación con láser. También se han empleado antimetabolitos locales, como 5-fluorouracilo. Existen fracasos y recidivas plenamente confirmadas con todos estos métodos terapéuticos. La criocirugía es el tratamiento inicial de elección en el condiloma acuminado. También se han utilizado las aplicaciones tópicas de podofilina, así como podofilox. Además, se utilizan preparados de distintos interferones para tratar la papilomatosis respiratoria y el condiloma acuminado, aunque con un éxito relativo. El imiquimod, un inductor del interferón de uso tópico, también es beneficioso en el tratamiento del condiloma acuminado. El diagnóstico y el tratamiento de las displasias anogenitales y de las verrugas anogenitales internas requieren aptitudes y recursos especiales y los pacientes con este tipo de lesiones se deben remitir a un especialista calificado.

PREVENCIÓN

Las vacunas de VLP para HPV recién obtenidas, disminuyen impresionantemente los índices de infección y de enfermedad generados por los tipos de HPV contenidos en las vacunas. Estos productos están dirigidos contra los tipos de virus que causan enfermedad anogenital y son producto de la expresión del gen de proteína (L1) mayor de cápside en cultivo hístico. Cuando se expresan por el empleo de vectores y sistemas de cultivo tisular apropiados, L1 se autoensambla en VLP al grado de que es imposible diferenciarlo en su carácter morfológico o antigénico, de su contraparte natural **(fig. 178-2)**, pero no contiene ácido nucleico vírico. Es probable que un producto coadyuvante (Gardasil, Merck), que contiene los tipos 6, 11, 16 y 18 de HPV haya sido aprobado en Estados Unidos y recomendado por los *Centers for Disease Control and Prevention* para administrar en niñas y mujeres jóvenes de nueve a 26 años de edad. Otro producto (Cervarix, GlaxoSmithKline) contiene tipos 16 y 18 de HPV y es posible que en el futuro próximo se pueda conseguir. Los tipos 6 y 11 de HPV causan 90% de las verrugas anogenitales, mientras que los tipos 16 y 18 son los causantes de 70% de cánceres cervicouterinos. Debido a que 30% de los cánceres de ese tipo son causados por tipos de HPV no contenidos en las vacunas, en la actualidad no se recomienda cambio en los programas de detección de cáncer cervicouterino. Los métodos anticonceptivos de barrera también son útiles para evitar la transmisión del condiloma acuminado y otras enfermedades anogenitales vinculadas con el uso de virus de papiloma humano.

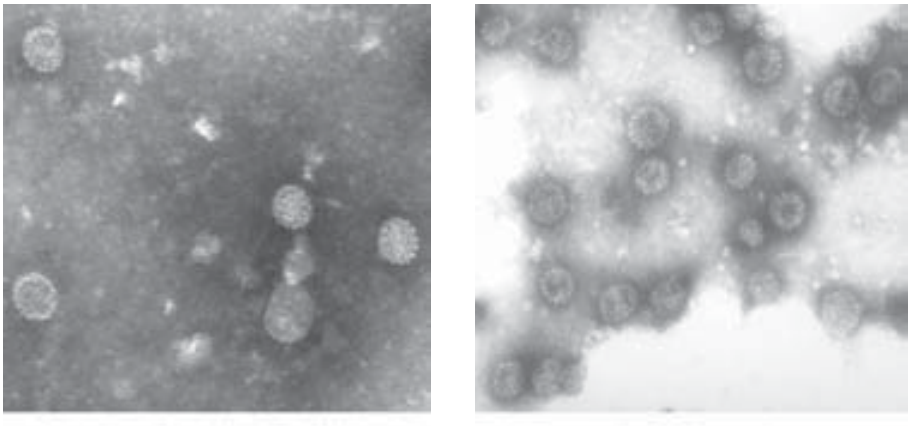

Partículas de HPV-11 | Partículas viriformes HPV-11

FIGURA 178-2. Partículas viriformes de HPV-11 producidas por células de insectos (***derecha***) que son idénticas desde el punto de vista morfológico y antigénico a las partículas de HPV-11 "naturales" (***izquierda***). (*Por cortesía de los Dres. William Bonnez y Robert C. Rose.*)

LECTURAS ADICIONALES

Bonnez W, Reichman RC: Papillomaviruses, in *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 6th ed, GL Mandell et al (eds). Churchill Livingstone, New York, 2005, pp 1841–1856

Centers for Disease Control and Prevention: Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006. MMWR 55(RR-11):1, 2006 *(www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/ rr5511a1.htm)*

Harper DM et al: Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: Follow-up from a randomised control trial. Lancet 367:1247, 2006

Luque AE et al: Prevalence of human papillomavirus (HPV) genotypes and relation to cervical cytology among HIV-1 infected women in Rochester, New York. J Infect Dis 194:428, 2006

Villa LL et al: High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up. Br J Cancer 11:1459, 2006

179 Infecciones respiratorias víricas comunes y síndrome respiratorio agudo grave (SARS)

Raphael Dolin

CONSIDERACIONES GENERALES

Las infecciones respiratorias víricas agudas se encuentran entre las enfermedades más comunes del ser humano y constituyen la mitad o más de todas las enfermedades agudas. En Estados Unidos, la incidencia de la infección respiratoria aguda es de tres a 5.6 casos por persona al año. Las cifras más elevadas se observan en niños menores de un año (6.1 a 8.3 casos por año) y siguen siendo elevadas hasta los seis años, edad a la que se advierte un descenso progresivo. Los adultos presentan tres a cuatro casos por persona por año. La morbilidad por enfermedades respiratorias agudas justifica 30 a 50% del ausentismo laboral en los adultos y 60 a 80% de las ausencias escolares en los niños. El uso de antibacterianos para el tratamiento de las infecciones respiratorias víricas constituye una importante causa de uso indebido de estos fármacos.

Se ha calculado que de 66 a 75% de los casos de enfermedades respiratorias agudas están causadas por virus. Se conocen más de 200 virus antigénicamente distintos, pertenecientes a 10 géneros diferentes que causan enfermedades respiratorias agudas; en el futuro probablemente se describirán más virus. Una parte considerable de estas infecciones víricas afecta a las vías respiratorias superiores, pero también pueden aparecer infecciones de la porción inferior del aparato respiratorio, especialmente en grupos de menor edad y en ciertos contextos epidemiológicos.

Las enfermedades producidas por los virus respiratorios se han dividido tradicionalmente en muchos síndromes distintos, como "resfriado común", faringitis, laringotraqueobronquitis, traqueítis, bronquiolitis, bronquitis y neumonía. Cada una de estas categorías generales de enfermedad tiene un perfil epidemiológico y clínico; por ejemplo, la laringotraqueobronquitis aparece exclusivamente en niños muy pequeños y tiene una evolución clínica característica. Algunos tipos de enfermedades respiratorias tienen una mayor probabilidad de relacionarse con ciertos virus (p. ej., el resfriado común con los rinovirus), mientras que otros ocupan ciertos nichos epidemiológicos (p. ej., los adenovirus entre los reclutas). En el **cuadro 179-1** se resumen los síndromes relacionados más frecuentemente con los principales grupos de virus respiratorios. La mayor parte de los virus respiratorios son capaces de causar más de un tipo de enfermedad respiratoria y es frecuente que en un mismo paciente haya manifestaciones de varios tipos de enfermedad. Además, los procesos clínicos provocados por estos virus rara vez son lo suficientemente característicos como para permitir establecer un diagnóstico etiológico sólo por las manifestaciones clínicas, aunque las circunstancias epidemiológicas aumentan la probabilidad de que esté implicado un grupo de virus u otro. En general, para establecer un diagnóstico etiológico específico se deben utilizar métodos de laboratorio.

Este capítulo revisa las infecciones causadas por cinco de los principales grupos de virus respiratorios: rinovirus, coronavirus, virus sincitial respiratorio, virus de la parainfluenza y adenovirus. Se habla también de los extraordinarios brotes de 2002 a 2003 de enfermedad de las vías respiratorias inferiores relacionada con coronavirus (síndrome respiratorio agudo grave [*severe acute respiratory syndrome*, SARS]). **Los virus gripales, que son una causa importante de morbimortalidad, se describen en el capítulo 180. Los virus herpéticos, que en ocasiones causan laringitis y que también pueden producir enfermedades de las vías respiratorias inferiores en enfermos inmunodeprimidos, se revisan en el capítulo 172. Los enterovirus, que en ocasiones producen enfermedades respiratorias durante el verano, se comentan en el capítulo 184.**

INFECCIONES POR RINOVIRUS

ETIOLOGÍA

Los rinovirus pertenecen a la familia Picornaviridae, que son pequeños virus (15 a 30 nm) sin envoltura y cuyo genoma contiene un RNA monocatenario. A diferencia de otros miembros de la familia de los picornavirus, como los enterovirus, los rinovirus son lábiles a los ácidos y se inactivan casi completamente a un pH ≤3. Los rinovirus crecen preferentemente entre 33 y 34°C, que es la temperatura de los conductos nasales en el hombre y no a una temperatura más alta (37°C) de las vías respiratorias inferiores. Se reconocen en total 102 serotipos definidos de rinovirus. De estos serotipos, 91 recurren a la molécula de adherencia intercelular 1 (*intercellular adhesion molecule 1*, ICAM-1) como receptor celular y constituyen el grupo receptor "mayor", 10 se valen del receptor lipoproteínico de baja densidad y constituyen el grupo receptor "menor" y uno utiliza una sialoproteína receptora celular.

EPIDEMIOLOGÍA

Los rinovirus son causa importante del resfriado común y han sido detectados incluso en la mitad de las enfermedades parecidas a este síndrome, por medio del cultivo tisular y la reacción de cadena de la polimerasa (*polymerase chain reaction*, PCR). En conjunto, los índices de infección por rinovirus son mayores en los lactantes y los niños pequeños y descienden al aumentar la edad. Las infecciones por rinovirus se producen durante todo el año, pero en

CUADRO 179-1 ENFERMEDADES POR VIRUS RESPIRATORIOS

	Frecuencia de los síndromes respiratorios		
Virus	**Más frecuente**	**Ocasional**	**Raro**
Rinovirus	Resfriado común	Exacerbación de bronquitis crónica y asma	Neumonía (niños)
Coronavirus[a]	Resfriado común	Exacerbación de bronquitis crónica y asma	Neumonía y bronquiolitis
Virus sincitial respiratorio humano	Neumonía y bronquiolitis en niños pequeños	Resfriado común en adultos	Neumonía en ancianos e inmunodeprimidos
Virus de la parainfluenza	Laringotraqueobronquitis e infecciones de las vías respiratorias inferiores en niños pequeños	Faringitis y resfriado común	Traqueobronquitis en adultos; infección de las vías respiratorias inferiores en inmunodeprimidos
Adenovirus	Resfriado común y faringitis en niños	Brotes de enfermedad respiratoria aguda en reclutas[b]	Neumonía en niños; infección de las vías respiratorias inferiores y neumonía en enfermos inmunodeprimidos
Virus de la gripe A	Gripe[c]	Neumonía y mortalidad excesiva en enfermos de alto riesgo	Neumonía en personas sanas
Virus de la gripe B	Gripe[c]	Rinitis y faringitis, solamente	Neumonía
Enterovirus	Enfermedad febril aguda indiferenciada[d]	Rinitis y faringitis, solamente	Neumonía
Virus del herpes simple	Gingivoestomatitis (niños); faringoamigdalitis (adultos)	Traqueítis y neumonía en enfermos inmunodeprimidos	Infección diseminada en enfermos inmunodeprimidos
Metaneumovirus del ser humano[e]	Enfermedad de vías respiratorias inferiores en niños	Enfermedad de vías respiratorias superiores en adultos	Neumonía en ancianos y pacientes inmunodeprimidos

[a] El coronavirus que causa el SARS (SARS-CoV) produjo epidemias de neumonía desde noviembre de 2002 hasta julio de 2003 (véase el texto).
[b] Serotipos 4 y 7.
[c] Fiebre, tos, mialgias y malestar general.
[d] Puede tener o no un componente respiratorio.
[e] Metaneumovirus humanos recién reconocidos que producen enfermedades de las vías respiratorias superiores e inferiores; aún se investiga su frecuencia relativa.

los climas templados se observan picos estacionales a comienzos del otoño y la primavera. Estas infecciones suelen llegar al seno de la familia a través de niños menores de seis años, preescolares o escolares. Entre 25 y 70% de los primeros casos en el medio familiar van seguidos de casos secundarios, siendo los hermanos menores los más afectados. Las tasas de afección también son mayores en las familias numerosas.

Al parecer, los rinovirus se propagan por contacto directo con secreciones infectadas, generalmente en forma de gotitas respiratorias. En algunos estudios en voluntarios, la transmisión fue más eficiente por contacto mano con mano, con la subsiguiente autoinoculación de la mucosa nasal o conjuntival. En otros estudios se ha demostrado la transmisión por aerosoles de partículas pequeñas y grandes. El virus también se puede aislar en superficies de plástico inoculadas 1 a 3 h antes, lo que indica que las superficies del entorno contribuyen a la transmisión. En estudios realizados sobre matrimonios, sin anticuerpos séricos detectables en ninguno de los cónyuges, la transmisión se produjo tras un contacto prolongado (≥122 h o más) durante un periodo de siete días. La transmisión fue infrecuente, excepto 1) en los casos en los que el virus se aislaba en las manos y la mucosa nasal del donante; 2) en los casos en que había, como mínimo, 1 000 $TCID_{50}$ de virus en los lavados nasales del donante, y 3) cuando éste tuviera, al menos, síntomas moderados de "resfriado". A pesar de ciertas observaciones anecdóticas, aspectos como la exposición a temperaturas frías, la fatiga y la privación del sueño no se han relacionado con incremento de la enfermedad inducida por rinovirus en voluntarios, aunque algunos estudios han sugerido que el "estrés" definido desde el punto de vista psicológico puede contribuir al desarrollo de los síntomas.

La infección por rinovirus tiene una distribución mundial y casi todas las personas al llegar a la edad adulta tienen anticuerpos neutralizantes contra muchos serotipos, aunque la prevalencia de los anticuerpos contra cualquiera de los serotipos es muy variable. Hay muchos serotipos circulantes simultáneamente y en general no hay ningún serotipo o grupo de serotipos que tenga mayor prevalencia que otro.

PATOGENIA

Los rinovirus infectan a las células tras su fijación a los receptores celulares específicos; la mayor parte de los serotipos se une a la ICAM-1, mientras que unos pocos utilizan como receptor celular una lipoproteína de baja densidad. La información sobre la histopatología y la patogenia de las infecciones agudas por rinovirus es limitada. Las biopsias realizadas en infecciones experimentales y de aparición espontánea muestran edema de la mucosa nasal, que a menudo está congestiva y cubierta, durante la fase aguda, de secreción mucosa. Hay una leve infiltración por células inflamatorias: neutrófilos, linfocitos, células plasmáticas y eosinófilos. Las glándulas secretoras de moco de la submucosa están hiperactivas y los cornetes ingurgitados, pudiendo provocar obstrucción de los orificios de los senos paranasales situados en su proximidad. Se ha relacionado a algunos reguladores como bradicinina; lisilbradicinina; prostaglandinas; histamina; interleucina 1β, 6 y 8; y el factor de necrosis tumoral alfa con la aparición de signos y síntomas en resfriados inducidos por rinovirus.

El periodo de incubación de las enfermedades por rinovirus es corto, generalmente de uno o dos días. La eliminación del virus coincide con el comienzo de la enfermedad o puede empezar poco antes del inicio de los síntomas. No se han aclarado los mecanismos inmunitarios contra los rinovirus. En algunos estudios se observó que la presencia de anticuerpos homotípicos redujo significativamente las infecciones y enfermedades posteriores, pero los datos referentes a la importancia relativa de los anticuerpos séricos y locales para proteger contra la infección por rinovirus son contradictorios.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas más frecuentes de las infecciones por rinovirus son las del resfriado común. La enfermedad suele iniciar con rinorrea y estornudos, acompañados de congestión nasal. El dolor de garganta es frecuente y en algunos casos es la primera molestia. Los signos y los síntomas generales, como malestar y cefalea, son leves o están ausentes y la fiebre es poco frecuente. La enfermedad suele durar de cuatro a nueve días y se resuelve espontáneamente sin secuelas. En los niños se han observado bronquitis, bronquiolitis y bronconeumonía, aunque parece que los rinovirus no son una causa importante de enfermedad de las vías respiratorias inferiores en este grupo de edad. Los rinovirus también pueden provocar exacerbaciones del asma y de las neumopatías crónicas del adulto. Una parte considerable de las infecciones por rinovirus cura sin secuelas, pero son posibles las complicaciones debidas a la obstrucción de la trompa de Eustaquio o de los orificios sinusales, como otitis media y sinusitis aguda. En pacientes inmunodeprimidos, de manera particular los receptores de trasplantes de médula ósea, se han producido neumonías graves e incluso fatales relacionadas con infecciones por rinovirus.

DIAGNÓSTICO

Aunque se sabe que los rinovirus son la causa más frecuente del resfriado común, hay enfermedades parecidas causadas por otros virus, por lo que es imposible establecer el diagnóstico etiológico sólo por la sintomatología. El diagnóstico de la infección por rinovirus se realiza por aislamiento del virus en cultivo de tejidos a partir de lavados o secreciones nasales. En la práctica, esto se hace pocas veces, debido al carácter benigno y la curación espontánea de la enfermedad. En la mayor parte de las situaciones, la identificación del RNA del rinovirus por medio de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) es más sensible que la lograda por medio del cultivo hístico; sin embargo, esta PCR es, en gran medida, un procedimiento reservado para el campo de la investigación. Como hay muchos serotipos de rinovirus, en la actualidad es impráctico diagnosticar las infecciones rinovíricas por medio de pruebas de anticuerpos séricos. De igual forma, los análisis habituales, como el recuento leucocitario y la velocidad de sedimentación, no son útiles para establecer el diagnóstico de la infección por rinovirus.

℞ INFECCIONES POR RINOVIRUS

Por lo general, las infecciones por rinovirus son leves y curan de manera espontánea, de modo que no suelen necesitar tratamiento. La terapéutica con antihistamínicos de primera generación y antiinflamatorios no esteroideos resulta beneficiosa para los pacientes que experimentan síntomas particularmente intensos y se puede añadir un descongestivo oral si la obstrucción nasal constituye un problema particular para el paciente. Es prudente reducir la actividad física en los casos de malestar o fatiga importantes. Se añaden antibacterianos sólo en los casos en que se desarrollan complicaciones bacterianas, como otitis media o sinusitis. No se dispone de un tratamiento antivírico específico.

PREVENCIÓN

La aplicación intranasal de interferón ha sido particularmente eficaz para la profilaxis de las infecciones por rinovirus, pero se acompaña de irritación de la mucosa nasal. Los estudios sobre la prevención de las infecciones por rinovirus por medio de la administración de anticuerpos contra las ICAM-1 o de los propios receptores purificados han tenido resultados desalentadores. También se han preparado vacunas experimentales contra ciertos serotipos de rinovirus, pero su utilidad es dudosa debido a la abundancia de serotipos distintos y a la inseguridad acerca de los mecanismos inmunitarios. El lavado de manos meticuloso, la descontaminación ambiental y la protección contra la autoinoculación pueden ser útiles para reducir la transmisión de la infección.

INFECCIONES POR CORONAVIRUS, INCLUIDO EL SÍNDROME RESPIRATORIO AGUDO GRAVE (SARS)

MICROORGANISMO CAUSAL

Los coronavirus son virus pleomórficos de una sola banda de RNA que miden 100 a 160 nm de diámetro. Su nombre se deriva del aspecto de corona que les imparten las proyecciones en forma de maza que cubren la cubierta vírica. Los coronavirus infectan a una gran variedad de especies animales y se han clasificado en tres grupos antigénicos. Los coronavirus previamente reconocidos que infectaban al ser humano pertenecían a dos de estos grupos (I y II), que están representados por los aislamientos prototípicos HCoV-229E y HCoV-OC43, respectivamente. El coronavirus relacionado con el SARS (SARS-CoV) parece ser de un grupo nuevo y diferente al del grupo II **(fig. 179-1)**. Hasta la fecha, las cepas de SARS-CoV cuya secuencia se ha identificado sólo han demostrado variaciones mínimas.

En general, los coronavirus humanos han sido difíciles de cultivar *in vitro* y algunas cepas crecen sólo en cultivos traqueales humanos en lugar de cultivo hístico. El SARS-CoV es una excepción y su fácil crecimiento en células de riñón de mono verde africano (Vero E6) facilita su estudio en gran medida.

EPIDEMIOLOGÍA

Las infecciones por coronavirus humanos ocurren en todo el mundo. Los estudios de seroprevalencia de las cepas HCoV-229E y HCoV-OC43 han demostrado que los anticuerpos séricos se adquieren al principio de la vida y que su prevalencia aumenta con el paso del tiempo, de modo que más de 80% de las personas adultas tienen anticuerpos según las pruebas de inmunosorbencia ligada a enzimas (*enzyme-linked im-*

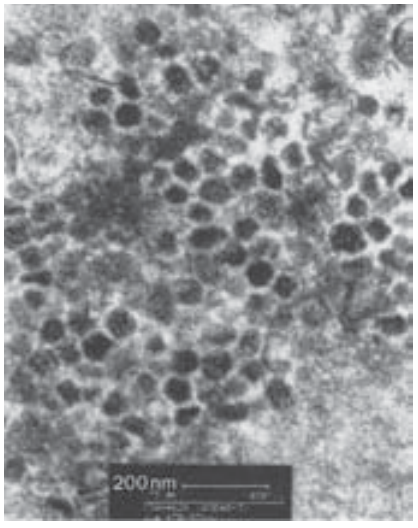

FIGURA 179-1. Micrografía electrónica del coronavirus que causa el SARS (SARS-CoV) aislado en cultivo de tejido renal de mono rhesus fetal en una muestra de biopsia pulmonar de un paciente que experimentaba esta enfermedad. Las partículas víricas miden de 55 a 90 nm de diámetro. [*Reimpresa con autorización de Elsevier (JSM Peiris et al, Lancet 361:1319, 2003).*]

munosorbent assay, ELISA). De manera global, los coronavirus producen 10 a 35% de los resfriados comunes, según la estación del año. Las infecciones por estos virus parecen particularmente preponderantes a finales del otoño, durante el invierno y al principio de la primavera, que son las temporadas cuando las infecciones por rinovirus son menos frecuentes.

Entre 2002 y 2003 se produjo un brote extraordinario de una enfermedad por coronavirus conocida como SARS. Al parecer el brote comenzó en el sur de China y produjo 8 096 casos identificados en 28 países de Asia, Europa y América del Norte y del Sur; en promedio, 90% de los casos aparecieron en China y Hong Kong. El reservorio natural del SARS-CoV al parecer fue el murciélago "herradura" y el brote pudo provenir del contacto de humanos con animales semidomesticados infectados, como la civeta de la palma. Sin embargo, en muchos casos la infección se transmitió de una persona a otra. Los índices de mortalidad variaron de un brote a otro, aunque la cifra global fue de 9.5%, en promedio. Al parecer la enfermedad fue un poco más benigna en pacientes de Estados Unidos y mucho menos grave en niños. El brote cesó en 2003; 17 casos fueron detectados en 2004 más bien en entornos de laboratorio y en 2005 y 2006 no se notificaron casos.

No se han podido aclarar por completo los mecanismos de transmisión del SARS. La ocurrencia de casos en grupos sugiere que la diseminación puede ocurrir por medio de gotas de aerosol tanto pequeñas como grandes y quizá también por la vía fecal-oral. El brote de la enfermedad en un gran edificio de departamentos de Hong Kong sugirió que las fuentes ambientales también pueden desempeñar una función en la transmisión, como las aguas negras y la municipal para consumo humano. Algunos de los enfermos parecían superinfecciosos ("superdiseminadores") y capaces de transmitir la enfermedad entre 10 a 40 contactos, aunque la mayor parte de las infecciones pareció no transmitirse a otras personas o hacerlo hasta a tres de ellas.

PATOGÉNESIS

Los coronavirus que causan el resfriado común (como las cepas HCoV-229E y HCoV-OC43) infectan las células ciliadas epiteliales en la nasofaringe por medio del receptor N de aminopeptidasa (grupo I) o el receptor de ácido siálico (grupo II). La multiplicación vírica conduce al daño de estas células e induce la producción y descarga de quimiocinas e interleucinas, que son las que producen los síntomas del resfriado común semejantes a los producidos por los rinovirus.

SARS-CoV infecta células de las vías respiratorias por medio del receptor 2 de la enzima convertidora de angiotensina. El resultado es una enfermedad sistémica en que aparece el virus también en la sangre, en la orina y en las heces (incluso durante 60 días). El virus persiste en las vías respiratorias dos a tres semanas y su número alcanza la cifra máxima, en promedio, 10 días después de comenzar el ataque general. Los signos histopatológicos en pulmones consisten en la formación de membranas hialinas, descamación de neumocitos y su paso a espacios alveolares, así como un infiltrado intersticial compuesto de linfocitos y mononucleares. A menudo se identifican células gigantes y se han detectado partículas de coronavirus en neumocitos de tipo II. También se han identificado en el suero de personas con SARS mayores concentraciones de citocinas y quimiocinas proinflamatorias.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Después de un periodo de incubación que suele durar de dos a siete días (límites de uno a 14 días), el SARS por lo general se inicia como una enfermedad generalizada que se caracteriza por fiebre, a menudo acompañada por malestar general, cefalea y mialgias, seguido uno a dos días después por tos no productiva y disnea. Cerca de 25% de los pacientes experimentan diarrea. Las radiografías de tórax muestran una diversidad de infiltrados, entre ellos zonas de consolidación en manchas, más frecuentes en los campos pulmonares periféricos y basales o infiltrados intersticiales, que pueden progresar hasta la afección difusa (fig. 179-2).

En los casos graves, la función respiratoria puede empeorar durante la segunda semana de la enfermedad y progresar hasta el síndrome disneico agudo del adulto (*adult respiratory distress syndrome*, ARDS) franco acompañado por disfunción multiorgánica. Los factores de riesgo de gravedad de la enfermedad son edad mayor de 50 años y trastornos comórbidos, como enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus y hepatitis. La enfermedad puede ser particularmente grave en la mujer embarazada, pero la infección por SARS-CoV parece ser más leve en los niños que en los adultos.

Los aspectos clínicos de los resfriados comunes causados por los coronavirus que afectan al hombre son semejantes a los de la enfermedad causada por rinovirus. En estudios con voluntarios, el periodo medio de incubación de los resfriados inducidos por coronavirus (tres días) es un poco más prolongado que el de la enfermedad causada por rinovirus y la duración del padecimiento es un poco más breve (media de seis a siete días). En algunos estudios, la cantidad de la descarga nasal fue un poco mayor en los resfriados inducidos por coronavirus que en los causados por rinovirus. En ocasiones se han recuperado coronavirus distintos al SARS-CoV de lactantes con neumonía y de reclutas con infección de las vías respiratorias inferiores y se han relacionado con el empeoramiento de la bronquitis crónica. En fecha reciente se han aislado de personas hospitalizadas por un cuadro respiratorio agudo dos nuevos coronavirus, HCoV-HL63 (grupo I) y HCoV-HKU1 (grupo II); no se conoce la participación que tienen como causa de enfermedad de vías respiratorias en humanos.

DATOS DE LABORATORIO Y DIAGNÓSTICO

Las anormalidades de laboratorio en el SARS incluyen a la linfopenia, que se encuentra en cerca de 50% de los casos y afecta principalmente a las células T CD4+, pero que también afecta a las células T CD8+ y a los linfocitos citolíticos naturales (*natural killers*, NK). Los recuentos totales de leucocitos son nor-

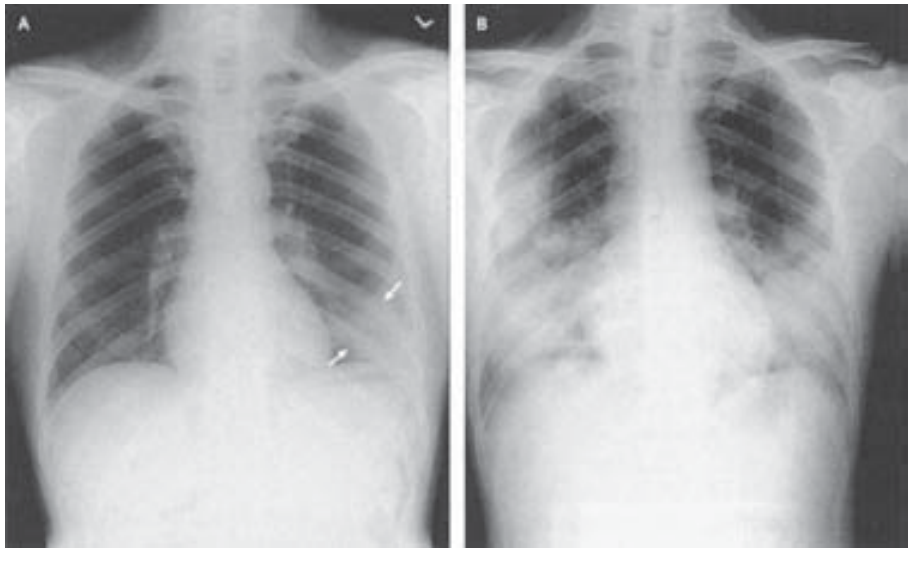

FIGURA 179-2. Radiografías de tórax de un varón de 46 años de edad con SARS. El infiltrado en la parte inferior del pulmón izquierdo observado inicialmente (***A***) avanzó hasta convertirse en opacidades bilaterales múltiples (***B***). (*Reimpresa con autorización de N Lee et al. © 2003 Massachusetts Medical Society.*)

males o ligeramente bajos y se puede desarrollar trombocitopenia conforme progresa la enfermedad. Se han informado elevaciones de las concentraciones séricas de aminotransferasas, creatincinasa y deshidrogenasa de lactato.

Es posible hacer un diagnóstico rápido de infección por SARS-CoV por medio de la prueba PCR de transcriptasa inversa (*reverse-transcriptase PCR*, RT-PCR) en muestras obtenidas de vías respiratorias y de plasma al inicio de la enfermedad y más adelante, de orina y heces. El SARS-CoV también puede proliferar en muestras de las vías respiratorias por medio de inoculación en células de cultivo hístico Vero E6, en las que se suele detectar el efecto citopático en un plazo de días. La RT-PCR parece más sensible que el cultivo hístico, pero sólo cerca de 33% de los casos son positivos a la PCR durante la presentación inicial. Asimismo, se pueden identificar anticuerpos séricos por las pruebas de ELISA o de inmunofluorescencia y casi todos los pacientes desarrollan anticuerpos séricos perceptibles en un plazo de 28 días después de iniciar la enfermedad.

Rara vez se requiere el diagnóstico de laboratorio de los resfriados producidos por coronavirus. Los que producen estas enfermedades suelen ser difíciles de cultivar *in vitro*, pero se pueden identificar en muestras clínicas por medio de las pruebas de ELISA o de inmunofluorescencia o por la RT-PCR para el RNA vírico. Estos procedimientos de investigación se pueden emplear para identificar coronavirus en situaciones clínicas extraordinarias.

℞ INFECCIONES POR CORONAVIRUS

No se cuenta con un tratamiento específico de eficacia establecida para el SARS. Aunque se ha empleado con frecuencia ribavirina, en el mejor de los casos tiene poca actividad contra el SARS-CoV *in vitro* y no se ha demostrado que tenga efecto beneficioso alguno sobre la evolución de la enfermedad. A raíz de las sugerencias de que la inmunopatología puede contribuir a la producción de la enfermedad, también se han administrado glucocorticoides, pero no se han podido definir sus beneficios, si es que los produce. La piedra angular del tratamiento de esta enfermedad sigue siendo la asistencia de mantenimiento para conservar las funciones pulmonares y de otros sistemas orgánicos.

Las medidas terapéuticas para los resfriados comunes causados por coronavirus son similares a las citadas para los rinovirus.

PREVENCIÓN

El reconocimiento del SARS produjo una movilización mundial de los recursos de salud pública para aplicar prácticas de control de la infección y, de este modo, frenar la difusión de la enfermedad. Se establecieron definiciones de casos, se pusieron en práctica consejos para los viajes y se impusieron cuarentenas en ciertos sitios. Para la fecha de elaboración de este artículo no se han notificado desde 2004 más casos de SARS. Sin embargo, no se sabe si la desaparición de los casos es consecuencia de medidas de erradicación, si es parte de un "patrón" epidemiológico estacional o inexplicado de SARS y la fecha o la posibilidad de que reaparezca SARS. En Estados Unidos los *Centers for Disease Control and Prevention* y la Organización Mundial de la Salud han planteado recomendaciones para la vigilancia y la evaluación de posibles casos de SARS (*www.cdc.gov/ncidod/sars/*). La transmisión frecuente de la enfermedad a personal asistencial obliga a que se inicien prácticas estrictas de erradicación de infecciones en instalaciones asistenciales, para evitar la transmisión por aire de gotitas y por contacto en cualquier caso sospechoso de SARS. El personal asistencial que se introduce a zonas en que pudieran estar pacientes de SARS deben usar batas, guantes y elementos protectores de ojos y vías respiratorias (p. ej., un "cubreboca" y respirador con filtro N95 certificado por el *National Institute of Occupational Safety and Health*).

Se han desarrollado vacunas contra diversos coronavirus en los animales, pero no contra los coronavirus identificados que afectan al hombre. La aparición del SARS-CoV ha puesto de relieve la importancia que tiene desarrollar vacunas contra microorganismos de esta clase.

INFECCIONES POR EL VIRUS SINCITIAL RESPIRATORIO DE HUMANOS

MICROORGANISMO CAUSAL

El virus sincitial respiratorio de humanos conocido previamente como virus sincitial respiratorio (*respiratory syncytial virus*, RSV) y ahora como virus sincitial respiratorio de humanos (*human respiratory syncytial virus*, HRSV), es miembro de la familia Paramyxoviridae (género *Pneumovirus*). El HRSV, un virus con envoltura de unos 150 a 350 nm de diámetro, se denomina así porque su multiplicación *in vitro* provoca la fusión de las células vecinas, formándose grandes sincitios multinucleados. Un genoma de RNA monocatenario codifica 11 proteínas específicas del virus. El RNA vírico está alojado en una nucleocápside helicoidal rodeada de una envoltura lipídica que tiene dos glucoproteínas: la proteína G, por medio de la cual el virus se adhiere a las células y la proteína F (de fusión), que facilita la penetración del virus en la célula al fusionar las membranas del virus y el hospedador. Se considera que los HRSV son de un solo tipo antigénico, pero se han descubierto ya dos grupos distintos (A y B) y múltiples subtipos dentro de cada grupo. La diversidad antigénica se refleja en las diferencias de la proteína G, en tanto que la proteína F queda altamente conservada. Pueden circular en forma simultánea en algunos brotes ambos grupos antigénicos, aunque de manera típica siguen un orden alternante donde predomina un subgrupo durante uno a dos años. Las infecciones por virus del grupo B pueden ser un poco más benignas que las causadas por los virus del grupo A.

EPIDEMIOLOGÍA

El HRSV es el principal patógeno respiratorio en los niños pequeños y la primera causa de enfermedad de las vías respiratorias inferiores en los lactantes. La infección por el HRSV se observa en todo el mundo en epidemias anuales que aparecen al final del otoño, invierno y primavera, pudiendo durar hasta cinco meses. Este virus se encuentra pocas veces durante el verano. El mayor número de enfermos son lactantes de uno a seis meses de edad, con un máximo hacia los dos a tres meses. El número de afectados entre lactantes y niños predispuestos es sumamente alto, acercándose a 100% en ciertos entornos, como las guarderías, donde hay un gran número de lactantes predispuestos. A la edad de dos años, virtualmente todos los niños habrán sido infectados por el HRSV. El HRSV es la causa de 20 a 25% de las hospitalizaciones por neumonía de lactantes y niños pequeños y de hasta 75% de los casos de bronquiolitis en este grupo de edad. Se ha calculado que más de 50% de los lactantes en riesgo se infectarán durante una epidemia de virus sincitial respiratorio humano.

En los niños mayores y los adultos, la reinfección por el HRSV es frecuente, pero la enfermedad es más leve que en los lactantes. En los adultos, la enfermedad asociada más frecuentemente con la infección por el HRSV es un síndrome similar al resfriado común. En los ancianos (a menudo en los ingresados en establecimientos sanitarios) y en los pacientes con procesos o tratamientos inmunodepresores, incluidos los receptores de trasplantes de médula ósea o de órganos sólidos, pueden aparecer infecciones graves de las vías respiratorias inferiores con neumonitis. El HRSV es también un importante patógeno nosocomial; durante un brote puede infectar a pacientes pediátricos y hasta a 25 a 50% del personal de los servicios pediátricos. La propagación del virus es eficaz en el medio familiar: cuando el virus se introduce en el ambiente familiar, hasta 40% de los hermanos resulta infectado.

El HRSV se transmite principalmente por contactos íntimos con dedos o vectores pasivos contaminados o por autoinoculación de la conjuntiva o las ventanas nasales. También se puede propagar por aerosoles gruesos producidos con la tos o el estornudo, pero la diseminación por aerosoles de partículas finas es poco eficiente. El periodo de incubación de la enfermedad es de unos cuatro a seis días y la eliminación del virus puede durar dos semanas o más en los niños y menos tiempo en los adultos. En los pacientes inmunodeprimidos, la excreción del virus puede persistir durante muchas semanas.

PATOGENIA

Es poco lo que se sabe acerca de la histopatología de las infecciones leves por el HRSV. En la bronquiolitis o en la neumonía grave se produce necrosis del epitelio bronquiolar y un infiltrado peribronquial de linfocitos y células mononucleares. También se puede observar un engrosamiento interalveolar y ocupación por líquido de los espacios alveolares. Las características de la respuesta inmunitaria al HRSV no están aclaradas. Como la reinfección es frecuente y a menudo se acompaña de enfermedad, es evidente que la inmunidad que aparece después de cada episodio aislado de infección no es completa ni duradera. Sin embargo, el efecto acumulativo de las numerosas reinfecciones amortigua la enfermedad posterior y confiere cierta protección temporal. Los estudios sobre la enfermedad inducida experimentalmente en voluntarios normales indican que la presencia de anticuerpos neutralizantes IgA nasales tiene una relación más estrecha con la protección que la presencia de anticuerpos séricos. Sin embargo, los estudios en lactantes sugieren que los anticuerpos maternos confieren cierta protección contra las infecciones de las vías respiratorias inferiores, aunque la enfermedad puede ser grave incluso en los lactantes que tienen concentraciones moderadas de anticuerpos séricos de la madre. La gravedad relativa de la enfermedad en los pacientes inmunodeprimidos y en modelos de animales de experimentación indica que la inmunidad regulada por células es un mecanismo importante en la defensa contra el HRSV. Los datos obtenidos indican que los linfocitos T citotóxicos restringidos para el complejo principal de histocompatibilidad (*major histocompatibility complex*, MHC) de clase I pueden ser especialmente importantes en este sentido.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La infección por el HRSV origina un amplio espectro de enfermedades respiratorias. En los lactantes, de 25 a 40% de las infecciones afecta a las vías res-

piratorias inferiores y produce neumonía, bronquiolitis y traqueobronquitis. En este grupo de edad, la enfermedad generalmente se inicia con rinorrea, fiebre ligera y síntomas generales leves, acompañados con frecuencia de tos y sibilancias. La mayoría de los enfermos se recupera paulatinamente en una a dos semanas. En casos más graves aparecen taquipnea y disnea, que pueden ir seguidas de hipoxia manifiesta, cianosis y apnea. La exploración física puede revelar sibilancias, roncus y estertores difusos. El examen radiográfico del tórax muestra insuflación, engrosamiento peribronquial e infiltrados variables que van desde infiltrados intersticiales difusos a una consolidación segmentaria o lobular. La enfermedad puede ser especialmente grave en los niños con cardiopatías congénitas, displasia broncopulmonar, síndrome nefrótico o inmunodepresión. En un estudio sobre lactantes con cardiopatías congénitas y neumonía por HRSV se registró 37% de mortalidad.

En el adulto, los síntomas más frecuentes de la infección por el HRSV son los del resfriado común: rinorrea, dolor faríngeo y tos. A veces, la infección se acompaña de síntomas generales moderados: malestar, cefalea y fiebre. Se ha informado también que el HRSV infecta a las vías respiratorias inferiores ocasionando fiebre en los adultos e incluso una neumonía grave en los ancianos, especialmente en los recluidos en casas de asistencia y asilos, donde su impacto rivaliza con el del virus de la influenza. La neumonía por HRSV es una causa importante de morbilidad y mortalidad en los receptores de un trasplante de médula ósea o de órganos sólidos, entre los que se han encontrado tasas de mortalidad de 20 a 80%. La infección por el HRSV también se ha vinculado con otras enfermedades como sinusitis y otitis media, así como con el deterioro del paciente con enfermedad obstructiva crónica o neumopatía reactiva.

DATOS DE LABORATORIO Y DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la infección por el HRSV se sospecha al encontrar ciertos datos epidemiológicos, es decir, la presencia de una enfermedad grave en lactantes durante un brote de HRSV en la comunidad. Las infecciones de los niños mayores y adultos no se distinguen con certeza de las que son causadas por otros virus respiratorios. El diagnóstico específico se establece al aislar al HRSV en las secreciones respiratorias como el esputo, los frotis faríngeos tomados con hisopo o los lavados nasofaríngeos. El virus se detecta en cultivos de tejidos y se identifica específicamente por medio de inmunofluorescencia, ELISA u otras técnicas inmunológicas. También existe el diagnóstico vírico rápido por medio de técnicas de inmunofluorescencia o ELISA de muestras obtenidas por medio de lavados y aspirados nasofaríngeos y (aunque menos satisfactorios) de exudados obtenidos con hisopos a partir de esta región. En los niños, estas técnicas tienen una sensibilidad y especificidad de 80 a 95%; son un poco menos sensibles en las muestras de los adultos. El diagnóstico serológico se establece comparando muestras de sueros de la fase aguda y de convalecencia por medio de las pruebas de ELISA, neutralización o fijación de complemento. Estas pruebas son útiles en los niños mayores y los adultos y su sensibilidad es inferior en los menores de cuatro meses de edad.

INFECCIONES POR EL VIRUS SINCITIAL RESPIRATORIO HUMANO

El tratamiento de la infección por el HRSV de las vías respiratorias superiores consiste principalmente en medidas sintomáticas similares a las de otras infecciones víricas de estas vías. En las infecciones de las vías respiratorias inferiores, el tratamiento comprende terapia respiratoria como hidratación, aspiración de secreciones, administración de oxígeno humidificado y broncodilatadores, administrados según las necesidades. En caso de hipoxia pronunciada, algunas veces es necesario intubar al paciente e iniciar la respiración asistida. Los estudios realizados en lactantes con infección por el HRSV tratados con aerosoles de ribavirina, un análogo de los nucleósidos que es activo *in vitro* contra el HRSV, han demostrado un efecto favorable moderado sobre la resolución de las enfermedades respiratorias con mejoría de los resultados gasométricos. La *American Academy of Pediatrics* recomienda considerar la posibilidad de administrar aerosol en lactantes graves con riesgo de presentar complicaciones de infección por el HRSV; este grupo comprende a los prematuros y los lactantes con displasia broncopulmonar, alguna cardiopatía congénita o inmunosupresión. No se ha establecido la eficacia de la ribavirina en niños mayores y adultos con HRSV, principalmente con inmunosupresión. Tampoco se han encontrado beneficios al administrar inmunoglobulina ordinaria, inmunoglobulina con una concentración elevada de anticuerpos contra el HRSV (RSVIg) o IgG monoclonal quimérica murina y humana contra este virus (palivizumab) para el tratamiento de la neumonía por HRSV. Se está evaluando el tratamiento combinado con ribavirina y palivizumab en aerosol como tratamiento de los pacientes inmunodeprimidos con esta clase de neumonía.

PREVENCIÓN

La administración mensual de RSVIg o palivizumab ha sido aprobada como profilaxis para la infección por HRSV en niños menores de dos años de edad con displasia broncopulmonar o que fueron prematuros. Existe gran interés por la creación de vacunas contra este virus, si bien las vacunas de virus enteros inactivados han sido ineficaces; en un estudio incluso favorecieron la enfermedad en lactantes. Otros métodos son la inmunización con proteínas F y G de superficie del HRSV purificadas y la creación de vacunas de virus vivos atenuados estables. En ciertos sitios como las salas de pediatría en los que las tasas de transmisión son elevadas, quizá son útiles los métodos de barrera para proteger las manos y las conjuntivas con la finalidad de reducir la diseminación del virus.

INFECCIONES POR METANEUMOVIRUS HUMANO

CAUSA

El metaneumovirus humano (*human metapneumovirus*, HMPV) es un virus patógeno de las vías respiratorias que se describió recientemente y fue asignado a la familia Paramyxoviridae (género *Metapneumovirus*). Su morfología y organización genómica son similares a las de los metaneumovirus aviarios, que son patógenos respiratorios reconocidos en el pavo. Las partículas del HMPV pueden ser esféricas, filamentosas o pleomórficas y miden 150 a 600 nm de diámetro. Contienen proyecciones de 15 nm desde su superficie que son de aspecto semejante a las de otros miembros de la familia Paramyxoviridae. El genoma del RNA monocatenario codifica nueve proteínas que, salvo la ausencia de las proteínas no estructurales, suelen corresponder a las del HRSV. Existe únicamente un tipo antigénico; se han descrito dos subgrupos desde el punto de vista genético (A y B).

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

La distribución de las infecciones por el HMPV es mundial y predominan durante el invierno y al principio de la vida, de modo que en casi todos los niños al cumplir cinco años se identifican anticuerpos séricos contra el virus. Se han identificado infecciones por HMPV en personas de mayor edad, tanto adultos como ancianos, y en hospedadores inmunocompetentes e inmunodeficientes. Hasta la fecha, los estudios señalan que las infecciones por el HMPV comprenden 4% de las infecciones respiratorias que obligan a hospitalizar niños; 12% de las infecciones respiratorias tratadas en forma ambulatoria y entre 2 y 4% de las infecciones respiratorias agudas en adultos y ancianos ambulatorios. Se ha detectado HMPV en unos cuantos casos de SARS, pero no se ha definido su participación (si la tiene) en esta enfermedad. Para evaluar la importancia global de las infecciones por el HMPV es necesario realizar estudios epidemiológicos a gran escala.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El espectro de enfermedades clínicas causadas por el HMPV es similar al del HRSV y comprende trastornos de las vías respiratorias superiores e inferiores como bronquiolitis, laringotraqueítis y neumonía. La reinfección por el HMPV es frecuente en niños de mayor edad y adultos y sus manifestaciones varían desde cuadros subclínicos hasta síndromes de resfriado común y a veces neumonía, principalmente en ancianos y pacientes con enfermedades cardiopulmonares. En los individuos con inmunodeficiencia se observan infecciones graves por el HMPV, como sucede en los pacientes con cáncer y en los receptores de trasplantes de citoblastos (células madre).

DIAGNÓSTICO

El HMPV se detecta en el material aspirado de las vías nasales y las secreciones de las vías respiratorias por medio de PCR o por proliferación en cultivo de tejido renal de mono rhesus (LLC-MK2). Los métodos de inmunodetección rápida se están perfeccionando. El diagnóstico serológico se realiza por medio de ELISA, que utiliza lisados de cultivo hístico infectado por el HMPV como fuente de antígenos.

INFECCIONES POR METANEUMOVIRUS HUMANOS

Las medidas utilizadas en el tratamiento de las infecciones por el HMPV son más bien de sostén y sintomáticas. La ribavirina y RSVIg son activas contra el HMPV *in vitro*, pero se desconoce si son eficaces *in vivo*.

PREVENCIÓN

Las vacunas contra HMPV se encuentran en fases preliminares de estudio.

INFECCIONES POR EL VIRUS DE LA PARAINFLUENZA

CAUSA

Los virus de la parainfluenza pertenecen a la familia Paramyxoviridae (géneros *Respirovirus* y *Rubulavirus*). Tienen un diámetro de 150 a 200 nm, están cubiertos y contienen un genoma monocateriano de RNA. Su cubierta posee dos glucoproteínas: una es activa como hemaglutinina y neuraminidasa y la otra posee actividad de fusión. El genoma del RNA vírico se encierra en una nucleocápside helicoidal y codifica seis proteínas estructurales y varias accesorias. Los cuatro serotipos definidos de virus de la parainfluenza comparten ciertos antígenos con otros miembros de la familia Paramyxoviridae, entre ellos los de la parotiditis y la enfermedad de Newcastle.

EPIDEMIOLOGÍA

Los virus de la parainfluenza tienen una distribución mundial, si bien la infección por el tipo 4 (subtipos 4A y 4B) se describe con menos frecuencia quizá porque crece con más dificultad en los cultivos de tejido. La infección se adquiere en las primeras etapas de la infancia, de modo que a los cinco años la mayoría de los niños poseen anticuerpos contra los serotipos 1, 2 y 3. Los tipos 1 y 2 producen epidemias en otoño, con frecuencia en años alternados. La infección por el tipo 3 se observa en todas las estaciones del año, pero las epidemias por este virus han aparecido siempre durante la primavera.

La contribución de las infecciones por el virus de la parainfluenza a las enfermedades respiratorias varía según el lugar y el año. En estudios realizados en Estados Unidos, las infecciones por el virus de la parainfluenza representaron entre 4.3 y 22% de las enfermedades respiratorias en los niños. En los adultos, las infecciones por este virus son generalmente leves y representan menos de 10% de las enfermedades respiratorias. La importancia principal de los virus de la parainfluenza es su potencial para causar neumopatías en los niños pequeños, en quienes ocupan el segundo lugar, después del HRSV, como causas de enfermedad de las vías respiratorias inferiores. El virus de la parainfluenza de tipo 1 es la causa más frecuente de laringotraqueobronquitis en los niños, mientras que el serotipo 2 produce una enfermedad similar pero generalmente menos grave. El virus de la parainfluenza de tipo 3 es una causa importante de bronquiolitis y neumonía en el lactante, mientras que la enfermedad producida por el tipo 4 suele ser leve. A diferencia de lo que sucede con los tipos 1 y 2, el tipo 3 con frecuencia causa enfermedad durante los primeros meses de vida, cuando todavía circulan los anticuerpos adquiridos en forma pasiva de la madre. Los virus de la parainfluenza se propagan por las secreciones respiratorias infectadas, principalmente por contacto de persona a persona, por gotitas gruesas o de ambas maneras. En estudios experimentales, el periodo de incubación ha variado entre tres a seis días, pero puede ser algo menor en la enfermedad espontánea de los niños.

PATOGENIA

No se conocen bien los mecanismos de la inmunidad contra los virus de la parainfluenza, pero hay pruebas que indican que la inmunidad contra las infecciones debidas a los serotipos 1 y 2 está mediada por anticuerpos IgA locales de las vías respiratorias. Los anticuerpos neutralizantes séricos adquiridos de manera pasiva también confieren cierta protección contra las infecciones por el virus de la parainfluenza de los tipos 1, 2 y, en menor grado, 3. Los estudios realizados en modelos animales y con pacientes inmunodeprimidos sugieren que la inmunidad que confieren las células T es importante en las infecciones por el virus de la parainfluenza.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las infecciones por el virus de la parainfluenza son más frecuentes en los niños y en 50 a 80% de los casos la infección inicial por los serotipos 1, 2 y 3 se acompaña de un proceso febril agudo. Los niños manifiestan coriza, dolor faríngeo, disfonía y tos, que puede o no ser de tipo laringotraqueobronquitis. En la laringotraqueobronquitis grave, la fiebre persiste y empeoran la coriza y la odinofagia. En ocasiones se acompaña de tos metálica o perruna que degenera en un estridor franco. La mayoría de los niños se recuperan en uno o dos días, pero algunas veces las vías respiratorias se obstruyen en forma gradual causando hipoxia. En caso de bronquiolitis o neumonía aparece tos progresiva con sibilancias, taquipnea y retracción intercostal. En este caso la expectoración aumenta moderadamente. La exploración física revela secreción nasofaríngea y rubor bucofaríngeo acompañados de estertores roncantes, sibilancias o ruidos respiratorios ásperos. El examen radiográfico del tórax exhibe atrapamiento de aire y, a veces, infiltrados intersticiales.

En los niños mayores y adultos, las infecciones por el virus de la parainfluenza tienden a ser más leves y a menudo se manifiestan como un resfriado común o disfonía, con o sin tos. La afección de las vías respiratorias inferiores es poco frecuente en niños mayores y adultos, aunque se ha descrito traqueobronquitis en adultos. En los niños y adultos con inmunodepresión pronunciada, como los receptores de trasplantes de médula ósea o de órganos sólidos, se han descrito infecciones más graves, prolongadas e incluso letales a causa de este virus.

DATOS DE LABORATORIO Y DIAGNÓSTICO

Los síndromes clínicos causados por el virus de la parainfluenza no son lo suficientemente característicos como para permitir establecer el diagnóstico apoyándose únicamente en el cuadro clínico, con la posible excepción de la laringotraqueobronquitis en los niños pequeños. El diagnóstico específico se establece identificando al virus en las secreciones respiratorias, frotis faríngeos con hisopo o lavados nasofaríngeos. El crecimiento vírico en el cultivo hístico se investiga por medio de hemaglutinación o identificación de su efecto citopático. El diagnóstico vírico se establece con rapidez identificando los antígenos de la parainfluenza en células exfoliadas de las vías respiratorias por medio de inmunofluorescencia o ELISA, aunque estas técnicas son menos sensibles que el cultivo hístico. Se han creado también pruebas de PCR altamente específicas y sensibles. El diagnóstico serológico se establece por medio de pruebas de inhibición de la hemaglutinación, fijación de complemento o neutralización de muestras de sueros de fases aguda y de convalecencia. Sin embargo, puesto que ocurren reacciones heterotípicas entre los diversos serotipos de la parainfluenza, no suele ser posible identificar al serotipo causal de la enfermedad utilizando únicamente técnicas serológicas.

Es preciso diferenciar a la epiglotitis aguda causada por *Haemophilus influenzae* tipo b (laringotraqueobronquitis bacteriana) de la laringotraqueobronquitis vírica. El virus de la gripe A también es una causa frecuente de laringotraqueobronquitis durante las epidemias.

℞ INFECCIONES POR EL VIRUS DE LA PARAINFLUENZA

En las infecciones de las vías respiratorias superiores se utiliza el tratamiento sintomático ya citado para otras enfermedades víricas del aparato respiratorio. Si aparecen complicaciones como sinusitis, otitis o bronquitis bacteriana, se administran los antibióticos correspondientes. Los casos leves de laringotraqueobronquitis se tratan con reposo en cama y humidificación del aire por medio de vaporizadores. Los casos más graves requieren de hospitalización y vigilancia cercana por la posible aparición de un síndrome disneico. En caso de síndrome disneico agudo se administra oxígeno humidificado y adrenalina racémica intermitente. Los glucocorticoides en aerosol o por vía general son de gran utilidad; su administración por esta segunda vía puede tener un profundo efecto sobre el proceso. No se dispone de un tratamiento antivírico específico, aunque la ribavirina posee actividad *in vitro* contra los virus de la parainfluenza y existen algunos informes aislados que describen su uso clínico, en particular en pacientes inmunodeprimidos.

PREVENCIÓN

Las vacunas contra los virus de parainfluenza se encuentran en fase de investigación.

INFECCIONES POR ADENOVIRUS

CAUSA

Los adenovirus son virus DNA complejos de 70 a 80 nm de diámetro. Los adenovirus humanos pertenecen al género *Mastadenovirus*, del que se conocen 51 serotipos. Los adenovirus tienen una forma característica que consta de una cubierta icosaédrica formada por 20 triángulos equiláteros y 12 vértices. La cubierta proteínica ("cápside") consta de subunidades hexónicas con determinantes antigénicos específicos para cada grupo y tipo, así como subunidades pentónicas en cada vértice que contienen principalmente antígenos específicos para cada grupo. De cada pentona se proyecta una fibra con un botón en su extremo; esta fibra contiene antígenos específicos para cada tipo y algunos antígenos específicos para cada grupo. Los adenovirus humanos se dividen en seis subgéneros, de la A a la F, según la homología de los genomas de DNA y otras propiedades. El genoma del adenovirus es un DNA lineal bicatenario que codifica polipéptidos tanto estructurales como no estructurales. El ciclo

de multiplicación del adenovirus genera una infección lítica de las células o una infección latente (principalmente en las células linfoides). Algunos tipos de adenovirus estimulan la transformación oncógena y en roedores se ha observado la formación de tumores pero, a pesar de una investigación intensiva, en el ser humano no se ha podido establecer una relación entre adenovirus y tumores.

EPIDEMIOLOGÍA

Las infecciones por adenovirus son más frecuentes en los lactantes y niños. Estas infecciones se observan a lo largo de todo el año, pero son predominantes desde el otoño hasta la primavera. Los adenovirus provocan casi 10% de las infecciones respiratorias agudas en los niños pero menos de 2% de las de los adultos. Casi 100% de los adultos poseen anticuerpos séricos contra numerosos serotipos, lo que indica que esta infección es frecuente en la infancia. En los niños se aíslan con más frecuencia los tipos 1, 2, 3 y 5. Algunos serotipos de adenovirus, sobre todo el 4 y el 7, pero también los tipos 3, 14 y 21, generan brotes de enfermedades respiratorias agudas durante el invierno y la primavera entre los reclutas. La transmisión de la infección por adenovirus se realiza por inhalación de los virus, por inoculación del virus en el saco conjuntival y probablemente también por la vía fecal-oral. Los anticuerpos específicos para cada tipo aparecen generalmente después de la infección y confieren protección únicamente contra la infección del mismo serotipo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En los niños, los adenovirus ocasionan varios síndromes clínicos. El más frecuente es una infección de las vías respiratorias superiores con rinitis aguda. En otros casos genera una infección de las vías respiratorias inferiores con bronquiolitis y neumonía. Los adenovirus, especialmente los tipos 3 y 7, causan la fiebre faringoconjuntival, que es una enfermedad febril aguda característica de los niños que aparece en brotes epidémicos, habitualmente en campamentos de verano. Este síndrome se caracteriza por conjuntivitis bilateral en la que las conjuntivas bulbar y palpebral adquieren un aspecto granuloso. Con frecuencia se acompaña de febrícula durante los primeros tres a cinco días con rinitis, dolor faríngeo y adenopatía cervical. Generalmente se prolonga durante una o dos semanas y se resuelve de manera espontánea. Los adenovirus también generan una faringitis febril sin conjuntivitis. Se han aislado adenovirus en casos de tos ferina con o sin *Bordetella pertussis*; no se conoce la importancia de los adenovirus en esta enfermedad.

En el adulto el trastorno más frecuente es una enfermedad respiratoria aguda en los reclutas, causada por los adenovirus tipos 4 y 7. Este padecimiento se caracteriza por faringitis pronunciada y fiebre gradual que alcanza con frecuencia los 39°C al segundo o tercer día. Casi siempre se acompaña de tos y a menudo existen coriza y adenopatía regional. La exploración física muestra edema laríngeo, rubor e hipertrofia de las amígdalas con exudado escaso o nulo. En caso de neumonía, la auscultación del tórax y el estudio radiográfico exhiben la presencia de infiltrados dispersos.

Los adenovirus se coligan también con otras enfermedades fuera del aparato respiratorio, como las diarreas agudas de los niños pequeños que son causadas por los tipos 40 y 41 y la cistitis hemorrágica por adenovirus 11 y 21. La queratoconjuntivitis epidémica, causada frecuentemente por los adenovirus tipos 8, 19 y 37, procede de fuentes contaminadas comunes como soluciones oftálmicas y toallas de rodillo. También se han encontrado adenovirus en varias enfermedades diseminadas y en algunas neumonías de pacientes con inmunosupresión, como los receptores de trasplantes de órganos sólidos o de células madre. En estos últimos, las infecciones por adenovirus se manifiestan como neumonía, hepatitis, nefritis, colitis, encefalitis y cistitis hemorrágica. En los receptores de trasplantes de órganos sólidos, la infección por adenovirus puede abarcar al órgano trasplantado (p. ej., hepatitis en los trasplantes de hígado, nefritis en los trasplantes de riñón), pero también se puede diseminar hacia otros órganos. En los pacientes con SIDA se han aislado de adenovirus de números elevados e intermedios, casi siempre con un recuento reducido de T CD4+, pero no ha sido posible relacionar claramente su aislamiento con las manifestaciones de la enfermedad. Se han detectado ácidos nucleicos de los adenovirus en células miocárdicas de pacientes con miocardiopatía "idiopática" y en algunos casos se ha propuesto a los adenovirus como la causal.

DATOS DE LABORATORIO Y DIAGNÓSTICO

La infección por adenovirus se sospecha ante la presencia de brotes de infecciones respiratorias agudas en reclutas y de algunos síndromes clínicos como fiebre faringoconjuntival o queratoconjuntivitis epidémica. Con todo, en la mayor parte de los casos, las enfermedades por adenovirus no se pueden diferenciar de las que son causadas por otros virus respiratorios ni por *Mycoplasma pneumoniae.* El diagnóstico definitivo de infección por adenovirus se establece al identificar al virus en un cultivo hístico (a juzgar por los cambios citopáticos) o por métodos de inmunofluorescencia u otras técnicas inmunológicas. El diagnóstico vírico se establece con rapidez por medio de pruebas de inmunofluorescencia o de ELISA utilizando materiales como exudados nasofaríngeos aspirados, secreciones conjuntivales o respiratorias, orina o excremento. También se dispone de pruebas de PCR altamente sensibles y específicas y de hibridación del ácido nucleico. Para aislar a los adenovirus tipos 40 y 41, que causan diarreas infantiles, se necesitan cultivos celulares especiales y estos serotipos se detectan más a menudo por ELISA directo en heces. La elevación de los anticuerpos séricos se demuestra por fijación del complemento; neutralización; ELISA; radioinmunoanálisis o, para los adenovirus que hemaglutinan a los eritrocitos, por pruebas de inhibición de la hemaglutinación.

Rx INFECCIONES POR ADENOVIRUS

Para las infecciones por adenovirus sólo se dispone de tratamiento sintomático y de sostén, ya que no existe ningún compuesto antivírico eficaz en la clínica. La ribavirina y el cidofovir exhiben actividad *in vitro* contra algunos adenovirus. Varios estudios retrospectivos describen el empleo de ambos fármacos en infecciones por adenovirus diseminadas, pero no se cuenta con datos definitivos de su eficacia obtenidos a partir de estudios comparativos.

PREVENCIÓN

Se han preparado vacunas de virus vivos contra los adenovirus 4 y 7 y se han aplicado en reclutas para detener esta enfermedad. Estas vacunas contienen virus vivos no atenuados, que se administran en cápsulas con cubierta entérica. La infección del aparato digestivo por los tipos 4 y 7 no provoca enfermedad, sino que estimula la producción de anticuerpos locales y generales que protegen contra las infecciones respiratorias ulteriores causadas por estos serotipos. Esta vacuna no se ha elaborado desde 1999 y entre los reclutas han surgido nuevamente brotes de enfermedades respiratorias agudas causadas por los tipos 4 y 7 del adenovirus. Por esta razón, está en marcha un programa para modificar las vacunas de tipos 4 y 7. También se han estudiado los adenovirus en virus vivos como vectores para la propagación de antígenos y geneterapia.

LECTURAS ADICIONALES

American Academy of Pediatrics: Diagnosis and management of bronchiolitis. Pediatrics 118:1774, 2006

Chanock RM et al: Serious respiratory tract disease caused by respiratory syncytial virus: Prospects for improved therapy and effective immunization. Pediatrics 90:137, 1992

Christian MD et al: Severe acute respiratory syndrome. Clin Infect Dis 38:1420, 2004

Graham BS et al: Respiratory syncytial virus immunobiology and pathogenesis. Virology 297:1, 2002

Gwaltney JM: Rhinoviruses, in *Principles and Practice of Infectious Diseases,* 6th ed, GF Mandell et al (eds). Philadelphia, Elsevier, 2005, pp 2185–2193

Lee N et al: A major outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. N Engl J Med 348:1986, 2003

Peiris JS et al: Severe acute respiratory syndrome. Nat Med 10:S88, 2004

Peret T et al: Characterization of human metapneumoviruses isolated from patients in North America. J Infect Dis 185:1660, 2002

Stockton J et al: Human metapneumovirus as a cause of community-acquired respiratory illness. Emerg Infect Dis 8:897, 2002

Wright PF: Parainfluenza viruses, in *Viral Infections of the Respiratory Tract,* R Dolin, PF Wright (eds). New York, Marcel Dekker, 1999

180 Influenza o gripe

Raphael Dolin

DEFINICIÓN

La gripe es una enfermedad respiratoria aguda causada por los virus de la gripe que afecta a la porción superior, inferior o a ambas, de las vías respiratorias y que con frecuencia se acompaña de síntomas generales, como fiebre, cefalea, mialgias y debilidad. Casi todos los inviernos surgen brotes de este padecimiento, de extensión y gravedad variables, que producen una morbilidad considerable en la población general, así como una mortalidad elevada en ciertos enfermos de alto riesgo, como consecuencia principalmente de complicaciones pulmonares.

MICROORGANISMO CAUSAL

Los virus de la gripe son miembros de la familia Orthomyxoviridae, de los cuales los virus A, B y C constituyen tres géneros separados. La designación de los virus de la gripe como tipos A, B o C se basa en características antigénicas de la nucleoproteína (NP) y los antígenos proteínicos de la matriz (M). Los virus de la gripe A se subclasifican en mayor grado aún (subtipifican) con base en los antígenos de hemaglutinina (H) y de neuraminidasa (N) (véase más adelante en este capítulo); las cepas individuales se designan de conformidad con el sitio de origen, el número del aislamiento, el año del aislamiento y el subtipo: por ejemplo, grupo A/Hiroshima/52/2005 (H3N2). El virus de la gripe A tiene 16 subtipos H y 9 subtipos N distintos, de los que sólo se han relacionado los subtipos H1, H2, H3, N1 y N2 con brotes extensos de enfermedad en seres humanos. Los virus B y C de la gripe se designan de manera semejante, pero los antígenos H y N de estos virus no han recibido designaciones de subtipo porque las variaciones intratípicas en los antígenos de la gripe B son menos extensas que los de los virus de la gripe A y quizá no los haya en el virus de la gripe C.

Los virus de la gripe A y B son microorganismos patógenos humanos de primera importancia y los más extensamente estudiados de los Orthomyxoviridae. Los virus de los tipos A y B son semejantes desde el punto de vista morfológico. Los viriones son partículas esféricas irregulares de 80 a 120 nm de diámetro y tienen con una cubierta de lípidos desde cuya superficie se proyectan las glucoproteínas H y N (fig. 180-1). La hemaglutinina es el sitio por medio del cual el virus se fija a las células receptoras, en tanto que la neuraminidasa degrada al receptor y desempeña una función en la descarga del virus desde las células infectadas después de haberse replicado en su interior. Los virus de la gripe ingresan en las células por endocitosis regulada por receptores, con formación de un endosoma que contiene a los virus. La hemaglutinina vírica regula la fusión de la membrana endosómica con la cubierta del virus, tras lo que se descargan las nucleocápsides víricas en el interior del citoplasma. Las respuestas inmunitarias contra el antígeno H constituyen los factores determinantes de la protección contra la infección por virus de influenza, en tanto que las que surgen contra el antígeno N limitan la propagación del virus y contribuyen a la disminución en la intensidad de la infección. La cubierta de lípidos del virus de influenza A también contiene las proteínas M1 y M2 que participan en la estabilización de la cubierta y también en el ensamblado del virus. El virión contiene también al antígeno NP, que está relacionado con el genoma vírico, así como con tres proteínas de polimerasa (P) que son esenciales para la transcripción y la síntesis del RNA vírico. Hay dos proteínas no estructurales que funcionan como antagonista del interferón y reguladora postranscripcional (NS1) una y como factor nuclear de exportación (NS2 o NEP) la otra.

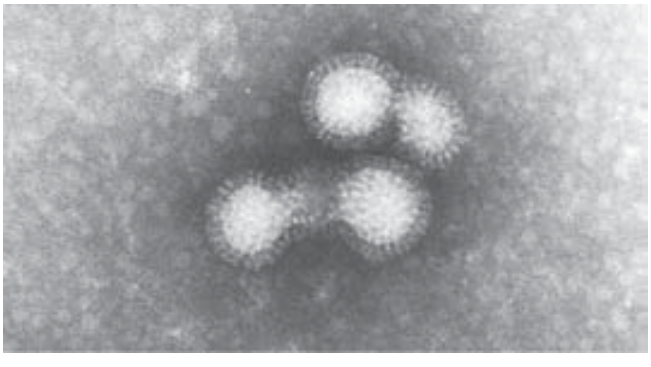

FIGURA 180-1. Microfotografía electrónica del virus de la gripe tipo A (× 40 000).

CUADRO 180-1 APARICIÓN DE SUBTIPOS ANTIGÉNICOS DEL VIRUS DE LA GRIPE A SEGÚN LAS PANDEMIAS O EPIDEMIAS

Año	Subtipo	Amplitud del brote
1889-1990	H2N8[a]	Pandemia intensa
1900-1903	H3N8[a]	¿Epidemia moderada?
1918-1919	H1N1[b] (anteriormente HswN1)	Pandemia intensa
1933-1935	H1N1[b] (anteriormente H0N1)	Epidemia ligera
1946-1947	H1N1	Epidemia ligera
1957-1958	H2N2	Pandemia intensa
1968-1969	H3N2	Pandemia moderada
1977-1978[c]	H1N1	Pandemia ligera

[a] Determinado por estudio serológico de personas que vivían durante esos años ("seroarqueología").
[b] Las hemaglutininas denominadas anteriormente Hsw y H0 se clasifican actualmente como variantes de H1.
[c] Desde entonces hasta ahora (2006 a 2007) han circulado virus de los subtipos H1N1 o H3N2, bien simultáneamente o bien en años alternos.

El genoma de los virus de la gripe A y B consta de ocho segmentos de RNA vírico monocatenario que codifican las proteínas estructurales y no estructurales. Como el genoma está segmentado, la posibilidad de un reordenamiento de los genes durante la infección es elevada y este fenómeno se observa con frecuencia en células infectadas con más de un virus de la gripe A.

EPIDEMIOLOGÍA

Los brotes de gripe se producen casi todos los años, aunque su extensión y gravedad son muy variables. También aparecen brotes localizados con distintos intervalos, generalmente uno a tres años. Han surgido pandemias a intervalos variables, pero con frecuencia mucho menor de la observada con los brotes interpandémicos (cuadro 180-1). La pandemia más reciente se produjo en 1977, unos 30 años antes de la publicación de este texto; por este intervalo relativamente largo existe la preocupación de que se avecine otra pandemia.

Virus de influenza A • ***VARIACIÓN ANTIGÉNICA Y BROTES DE INFLUENZA.*** Los brotes más extensos y graves han sido causados por los virus de la gripe A, en parte como consecuencia de la tendencia notable de los antígenos H y N de estos virus a experimentar una variación antigénica periódica. Las variaciones antigénicas mayores, denominadas *cambios antigénicos*, pueden tener relación con las pandemias y se restringen a los virus de la gripe A. Las variaciones menores se denominan *mareas antigénicas.* Estos tipos de variación antigénica pueden abarcar nada más a la hemaglutinina o también incluir a la neuraminidasa. Un ejemplo de un cambio antigénico que afectó tanto a la hemaglutinina como a la neuraminidasa se produjo en 1957, cuando el subtipo del virus de la gripe A cambió predominantemente de H1N1 a H2N2 y provocó una grave pandemia en la que sólo en Estados Unidos se calcula que murieron más de 70 000 personas (muertes muy por arriba de la cifra prevista sin una epidemia de gripe). En 1968 se produjo un cambio antigénico que afectó solamente a la hemaglutinina (de H2N2 a H3N2) y la pandemia subsiguiente fue menos grave que la de 1957. En 1977 apareció un virus H1N1 que provocó una pandemia que afectó principalmente a personas más jóvenes, es decir, a los nacidos después de 1957. Como puede verse en el cuadro 180-1, los virus H1N1 circularon desde 1918 hasta 1956; de esta forma se podría esperar que las personas nacidas antes de 1957 tuvieran cierto grado de inmunidad frente a los virus H1N1. En la mayor parte de los brotes de gripe A sólo ha circulado un subtipo al mismo tiempo. Sin embargo, desde 1977 han circulado simultáneamente los virus H1N1 y H3N2, provocando epidemias de distinta gravedad. En algunas epidemias también han circulado simultáneamente los virus de la gripe B y los de la gripe A.

INFLUENZA AVIARIA. En 1997, en Hong Kong se detectaron casos humanos de influenza causados por virus de influenza aviaria (A/H5N1) en un brote extenso de enfermedad en aves de corral. Entre esa fecha y el mes de enero de 2007 en Asia y el Oriente Cercano se notificaron en 10 países 261 casos de influenza aviaria en humanos. En casi todos los casos hubo contacto con aves infectadas. Hasta la fecha no se ha observado una transmisión eficiente de una persona a otra. La mortalidad ha sido alta (60%) y las manifestaciones clínicas muestran alguna diferencia con las que aparecen en los brotes "típicos" de influenza (véase más adelante en este capítulo). En los Países Bajos se ha observado transmisión de los virus A/H7N7 de influenza

aviaria, de aves infectadas a los humanos y ha originado básicamente casos de conjuntivitis y algunas enfermedades de vías respiratorias. En niños de Hong Kong se ha notificado infección por virus aviarios A/H9N2 así como una infección leve en vías respiratorias. Ante el hecho de que no existe inmunidad generalizada contra los virus H5, H7 y H9, ha surgido preocupación de que la transmisión entre aves y humanos pudiera constituir el elemento básico para que surjan cepas pandémicas.

Por medio de técnicas de virología molecular se ha dilucidado en parte el origen de las cepas del virus A causantes de la pandemia de gripe actual. Parecería que las cepas pandémicas de 1957 y 1968 fueron consecuencia de una redisposición genética entre virus de humanos y de aves, con nuevas glucoproteínas de superficie (H2N2, H3). El principal virus de influenza que ocasionó la pandemia más grave en tiempos modernos (1918 a 1919) al parecer constituyó una adaptación de un virus aviario, hasta generar una infección eficiente contra humanos. Está en marcha la vigilancia molecular minuciosa de los virus aviarios que infectan a los humanos, para así identificar en fecha temprana cualquier cepa pandémica posible.

SIGNOS DE INFLUENZA PANDÉMICA E INTERPANDÉMICA. Aunque las pandemias constituyen la expresión más espectacular del azote de la gripe A, los casos que suceden entre las pandemias (enfermedades interpandémicas) arrojan un total todavía mayor de morbilidad y mortalidad, si bien en un plazo más prolongado. En Estados Unidos, la influenza originó como mínimo 19 000 fallecimientos en exceso por cada estación entre 1976 y 1990 y otras 36 000 muertes en exceso por cada estación entre 1990 y 1999. En promedio, hubo 226 000 hospitalizaciones vinculadas con influenza, por año, en Estados Unidos entre 1979 y 2001.

Los virus de la gripe A que circulan entre las pandemias presentan desviaciones antigénicas del antígeno H que, al parecer, provienen de mutaciones puntuales que afectan al segmento del RNA que codifica la hemaglutinina, lo cual ocurre más a menudo en cinco regiones hipervariables. Las cepas importantes desde el punto de vista epidemiológico, es decir, las que pueden provocar epidemias extensas, muestran sustituciones de aminoácidos al menos en dos de los lugares antigénicos principales de la molécula de hemaglutinina. Como es improbable que las mutaciones en dos puntos se produzcan simultáneamente, se cree que las desviaciones antigénicas resultan de mutaciones puntuales que se producen de modo secuencial durante la propagación del virus de persona a persona. Las desviaciones antigénicas se han producido casi cada año desde 1977 en los virus H1N1 y desde 1968 en los virus H3N2.

Las epidemias de gripe A comienzan bruscamente, alcanzan su máximo en un plazo de dos a tres semanas, duran por lo regular dos a tres meses y a menudo ceden casi con la misma rapidez con la que empezaron. El primer indicio de actividad gripal en una comunidad es el mayor número de niños con un proceso respiratorio febril que acuden al médico. Este hecho va seguido de un aumento en los procesos de tipo gripal en los adultos y finalmente, de un mayor número de hospitalizaciones de pacientes con neumonía, agravamientos de insuficiencias cardiacas congestivas y exacerbaciones de enfermedades pulmonares crónicas. En este momento también se eleva el ausentismo escolar y laboral.

El aumento de la cantidad de muertes por neumonía y gripe suele ser una observación tardía dentro del brote. Las tasas de afección son muy diversas de una epidemia a otra, pero habitualmente corresponden al 10 a 20% de la población general. Se calcula que durante la pandemia de 1957, la tasa de afección de gripe clínica superó el 50% en las ciudades y que otro 25% de esta población pudo haber sufrido una infección subclínica por el virus de la gripe A. Se han descrito tasas de afección incluso más elevadas en residentes de instituciones y en entornos semicerrados donde existen numerosos individuos predispuestos.

Las epidemias gripales tipo A ocurren casi exclusivamente en los meses de invierno en las zonas templadas de ambos hemisferios. Es muy raro encontrar un virus de la gripe A en otras temporadas, aunque en casos excepcionales se han advertido elevaciones serológicas e incluso brotes durante los meses cálidos. En cambio, en el trópico, las infecciones por virus de la gripe se producen durante todo el año. Se desconoce dónde y cómo persiste el virus de la gripe A entre los brotes en las zonas templadas. Una posible explicación es que este virus se mantenga en toda la población mundial por transmisión de persona a persona y que haya grandes grupos de poblaciones capaces de mantener una transmisión interepidémica de bajo nivel. Otra posibilidad es que las cepas humanas puedan persistir en reservorios animales, pero no hay pruebas convincentes que apoyen ninguna de estas dos explicaciones. En la época moderna, los transportes rápidos pueden contribuir a la transmisión de los virus entre lugares geográficos muy distantes.

Tampoco se conocen por completo los factores que provocan el comienzo y la terminación de los brotes gripales. Un factor importante en la extensión y la gravedad de una epidemia es el grado de inmunidad existente en la población de riesgo. Cuando un virus de la gripe antigénicamente nuevo surge en una comunidad con una concentración de anticuerpos baja o nula, pueden aparecer brotes extensos y si la ausencia de anticuerpos es mundial, la epidemia puede extenderse a todo el planeta, provocando una pandemia. Estas ondas pandémicas pueden continuar durante varios años, hasta que el grado de inmunidad en la población se eleve considerablemente. En los años siguientes a una pandemia gripal, las desviaciones antigénicas en los virus de la gripe dan lugar a brotes de intensidad variable en grupos de población con grados de inmunidad elevados para la cepa pandémica que circuló al principio. Esta situación persiste hasta que surge otra cepa pandémica antigénicamente nueva. Por otro lado, los brotes también pueden desaparecer, a pesar de la persistencia de una gran cantidad de personas predispuestas en la población. Se ha sugerido que ciertos virus, como las cepas A/H1N1 que circularon en fechas recientes, pueden ser menos virulentos en sí mismos, causando una enfermedad menos grave, incluso en sujetos inmunológicamente vírgenes. Si esto es cierto, además del grado de inmunidad preexistente tienen que haber otros factores no precisados que intervengan en la epidemiología de la gripe.

Virus de la influenza B y C. El virus de la gripe B generalmente causa brotes menos extensos y asociados con una enfermedad menos grave que los provocados por el virus de la gripe A. La hemaglutinina y la neuraminidasa del virus de la gripe B sufren una variación menos frecuente y menos extensa que aquélla de los virus de la gripe A, lo cual puede explicar en parte la menor extensión de la enfermedad. Los brotes de gripe B se observan más a menudo en colegios y campamentos militares, aunque también se han visto en ocasiones en centros geriátricos. La complicación más grave de la infección por el virus de la gripe B es el síndrome de Reye (cap. 303).

En contraste con los virus de la gripe A y B, el virus C parece ser una causa relativamente menor de enfermedad en el hombre. Se le ha relacionado con síntomas parecidos a los del resfriado común y, en ocasiones, con enfermedad de la porción inferior de las vías respiratorias. La amplia prevalencia de anticuerpo sérico contra este virus indica que la infección asintomática puede ser frecuente.

Morbimortalidad de la influenza. La morbimortalidad de las epidemias gripales continúa siendo importante. Los casos fatales se producen principalmente en sujetos con enfermedades subyacentes, calificadas como de alto riesgo para desarrollar complicaciones de la gripe. Durante los brotes de gripe de 1973 a 1993, el incremento de las hospitalizaciones de adultos y niños con procesos médicos de alto riesgo ha llegado a ser de 56 a 1 900 por 100 000 habitantes. Los principales procesos de alto riesgo son las enfermedades cardiacas y pulmonares crónicas, así como la edad avanzada. También se han observado tasas elevadas de mortalidad en sujetos con procesos renales o metabólicos crónicos y con ciertos procesos de inmunodepresión, aunque en menor grado que en las enfermedades cardiopulmonares crónicas.

La morbilidad de la gripe en la población general es considerable. Se estima que, en la actualidad, los brotes interpandémicos de gripe alcanzan costos anuales en Estados Unidos de 12 000 millones de dólares. Si ocurre una pandemia se estima que su costo anual oscilaría entre unos 71 000 y 167 000 millones de dólares para probabilidades de ataque de 15 a 35 por ciento.

PATOGENIA E INMUNIDAD

En la gripe, el primer acontecimiento es la infección del epitelio respiratorio por el virus, que se adquiere a través de las secreciones respiratorias de los sujetos con infección aguda. Con toda seguridad, esto se produce a través de aerosoles originados por la tos y el estornudo, aunque también puede ocurrir por contacto mano a mano y por otros contactos personales e incluso, por vectores pasivos. Los datos experimentales sugieren que la transmisión por aerosoles de partículas pequeñas (menos de 10 μm de diámetro), es más eficaz que la producida por gotitas mayores. Al principio, la infección afecta a las células epiteliales cilíndricas ciliadas, pero también puede afectar a otras células del aparato respiratorio, como las células alveolares, las células de las

glándulas mucosas y los macrófagos. En las células infectadas, la replicación vírica tiene lugar en 4 a 6 h, transcurridas las cuales los virus son liberados e invaden las células adyacentes o próximas. Esto lleva consigo la propagación de la infección en cuestión de unas horas desde unos pocos focos hasta un gran número de células respiratorias. En la infección provocada experimentalmente, el periodo de incubación de la enfermedad varía entre 18 y 72 h, dependiendo del tamaño del inóculo vírico. El estudio histopatológico revela cambios degenerativos en las células ciliadas infectadas, entre ellos granulación, vacuolización, edema y núcleos picnóticos. Finalmente, las células presentan necrosis, descamación y en algunas zonas, el epitelio cilíndrico inicial es sustituido por células epiteliales aplanadas y metaplásicas. La gravedad de la enfermedad guarda relación con la cantidad de virus eliminada en las secreciones, lo que indica que por sí misma, la intensidad de la replicación vírica puede ser un mecanismo importante en la patogenia de la enfermedad. A pesar de la frecuencia con que se producen los síntomas y signos generales, como fiebre, cefalea y mialgias, los virus de la gripe rara vez se descubren fuera del pulmón, ni siquiera en el torrente sanguíneo. Las pruebas con que se cuenta sugieren que los síntomas generales de la gripe pueden estar relacionados con la inducción de ciertas citocinas, en particular el factor de necrosis tumoral alfa, el interferón alfa y las interleucinas 6 y 8, en las secreciones respiratorias y en la sangre.

La respuesta del hospedador a las infecciones gripales comprende una interacción compleja de anticuerpos humorales, anticuerpos locales, reacciones de inmunidad celular, interferón y otras defensas del hospedador. La respuesta de los anticuerpos séricos puede medirse con diversas técnicas y se detecta en la segunda semana de la infección primaria por el virus de la gripe. Esta respuesta puede medirse por inhibición de la hemaglutinación (*hemagglutination inhibition*, HI), fijación del complemento (*complement fixation*, CF), neutralización, prueba de inmunoadsorbente ligado a enzimas (*enzyme-linked immunosorbent assay,* ELISA) y análisis de anticuerpos contra la neuraminidasa. Los anticuerpos dirigidos contra la hemaglutinina son al parecer los más importantes como reguladores de la inmunidad y en varios estudios, los valores de HI de 40 o más se asocian con una protección frente a la infección. Los anticuerpos secretores producidos en las vías respiratorias son sobre todo de la clase IgA y también participan de manera importante en la protección contra la infección. Las concentraciones de neutralización de anticuerpos secretores iguales o superiores a cuatro se han asociado con protección. Poco después del comienzo de la infección y dependiendo de la inmunidad previa del hospedador, se pueden detectar diversas respuestas de inmunidad celular, tanto específicas como inespecíficas para el antígeno, en las que intervienen células T proliferativas, células T citotóxicas y linfocitos citolíticos naturales. En el ser humano, las células CD8+, que son células T citotóxicas (*cytotoxic T lymphocytes*, CTL) restringidas en el antígeno leucocitario humano (*human leukocyte antigen*, HLA) de la clase I, están dirigidas hacia regiones conservadas de proteínas internas (NP, M y polimerasas), así como contra las proteínas de superficie (H y N). Poco después de iniciada la excreción del virus es posible identificar interferones en las secreciones respiratorias y las concentraciones crecientes de estos interferones coinciden con las disminuciones de la excreción.

No se han precisado con exactitud los factores de defensa del hospedador que están a cargo del cese de la eliminación del virus y de la resolución de la enfermedad. La eliminación del virus generalmente se interrumpe dos a cinco días después del comienzo de los síntomas, a menudo cuando las respuestas de anticuerpos locales y séricos aún no se detectan con las técnicas convencionales, aunque la elevación de los anticuerpos se puede identificar antes con técnicas muy sensibles, especialmente en sujetos con inmunidad previa al virus. Se ha sugerido que el interferón, las respuestas de inmunidad celular o las reacciones inflamatorias inespecíficas pueden tener importancia en la resolución de la enfermedad. Las reacciones de las CTL pueden ser particularmente importantes a este respecto.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La gripe se ha descrito casi siempre como una enfermedad caracterizada por el comienzo brusco de síntomas generales, como cefalea, fiebre, escalofríos, mialgias o malestar, acompañados de manifestaciones respiratorias, especialmente tos y dolor faríngeo. En muchos casos, el comienzo es tan repentino que los pacientes recuerdan el momento preciso en que comenzó la enfermedad. Sin embargo, la presentación clínica puede ser muy variada y manifestarse como una enfermedad respiratoria leve y sin fiebre, similar al resfriado común, de comienzo gradual o brusco o pasar por todo el espectro hasta un proceso con postración intensa y signos y síntomas respiratorios relativamente escasos. En la mayor parte de los casos que llegan al médico, la temperatura oscila entre 38 y 41°C. La temperatura se eleva rápidamente en las primeras 24 h de la enfermedad y suele ir seguida de un descenso paulatino en un plazo de dos o tres días, aunque a veces la fiebre puede durar incluso una semana. Los pacientes se quejan de sensación de fiebre y una cierta sensación de frío, pero los verdaderos escalofríos son raros. La cefalea, generalizada o frontal, es con frecuencia un síntoma especialmente molesto. Las mialgias pueden afectar cualquier parte del cuerpo, pero son más frecuentes en las piernas y la región lumbosacra. También puede haber artralgias.

Las molestias respiratorias se acentúan a medida que ceden los síntomas generales. Muchos enfermos se quejan de dolor faríngeo o tos persistente que puede durar una semana o más y que, muchas veces, se acompaña de una molestia retroesternal. Los síntomas y los signos oculares incluyen dolor al mover los ojos, fotofobia y ardor ocular.

Los signos físicos suelen ser mínimos en la gripe no complicada. Al comienzo de la enfermedad, el paciente presenta rubefacción con piel seca y caliente, aunque en ocasiones hay diaforesis y piel moteada en las extremidades, sobre todo en los ancianos. La inspección de la faringe puede ser sorprendentemente inespecífica, a pesar del intenso dolor faríngeo, si bien puede haber inyección congestiva en las mucosas y secreción posnasal. Se llegan a palpar pequeñas adenopatías cervicales, sobre todo en enfermos jóvenes. La exploración física del tórax es básicamente negativa en la gripe no complicada, aunque con frecuencia se han descrito roncus, sibilancias y estertores dispersos variables en los distintos brotes. Las complicaciones pulmonares se manifiestan por disnea manifiesta, hiperpnea, cianosis, estertores difusos y signos de consolidación. Se ha señalado que los enfermos con gripe aparentemente no complicada tienen diversas deficiencias ligeras de ventilación y elevación de los gradientes de difusión alveolocapilar, lo que indica que la afección pulmonar subclínica es más frecuente de lo que se piensa.

En la gripe no complicada, la enfermedad aguda por lo general se resuelve en un plazo de dos a cinco días y la mayoría de los pacientes se ha recuperado prácticamente en una semana, aunque la tos puede persistir durante una a dos semanas más. Sin embargo, en una minoría importante, especialmente en los ancianos, pueden persistir síntomas de debilidad o lasitud (astenia posgripal) durante varias semanas; estos síntomas resultan molestos para quienes desean reintegrarse plenamente a su actividad. Se desconoce la base patogenética de esta astenia, aunque después de una gripe no complicada las anomalías de la función pulmonar en ocasiones persisten durante varias semanas.

COMPLICACIONES

Las complicaciones de la gripe ocurren más a menudo en pacientes mayores de 64 años de edad, así como en los que experimentan ciertos trastornos crónicos, como enfermedades cardiacas y pulmonares, diabetes mellitus, hemoglobinopatías, disfunción renal e inmunodepresión. El embarazo en el segundo o tercer trimestre también predispone a complicaciones de la gripe. Los niños menores de dos años (en particular lactantes) también están expuestos a un elevado riesgo de complicaciones.

Complicaciones pulmonares • ***NEUMONÍA.*** La complicación más frecuente es la neumonía, que se puede presentar como neumonía gripal "primaria", neumonía bacteriana secundaria o neumonía mixta, vírica y bacteriana.

NEUMONÍA VÍRICA DE LA GRIPE PRIMARIA. La neumonía gripal primaria es la menos frecuente, pero la más grave de las complicaciones neumónicas. Se presenta como una gripe aguda que no se resuelve, sino que se agrava inexorablemente con fiebre persistente, disnea y, finalmente, cianosis. La expectoración suele ser escasa, pero puede contener sangre; al comienzo del proceso, los signos físicos pueden ser escasos. En una fase más avanzada es posible percibir estertores difusos y encontrar signos radiográficos compatibles con infiltrados intersticiales difusos, con un síndrome disneico agudo o con ambos patrones radiográficos. En estos casos, la gasometría arterial indica hipoxia intensa. Los cultivos del virus de las secreciones respiratorias y el parénquima pulmonar, especialmente si se toman al principio de la enfermedad, muestran concentraciones altas del virus. En la histopatología de los casos fatales de neumonía vírica primaria se observa una intensa reacción inflamatoria en los tabiques alveolares, con edema e infiltración por linfocitos, macrófagos y algunas células plasmáticas, con neutrófilos en cantidad variable. También se encuentran trombos de fibrina en los capilares alveolares, así como necrosis y hemorragias. Puede haber membranas hialinas eosinófilas revistiendo los alvéolos y los conductos alveolares.

La neumonía vírica primaria tiene predilección por los pacientes con cardiopatías, especialmente los enfermos con estenosis mitral, pero también se ha descrito en adultos jóvenes sanos, así como en personas de más edad con neumopatías crónicas. En algunas epidemias de gripe (sobre todo las de 1918 y 1957), el embarazo supuso un mayor riesgo de desarrollo de neumonía gripal primaria. Las epidemias subsecuentes de gripe se han acompañado de un aumento en las tasas de hospitalización entre las mujeres embarazadas.

NEUMONÍA BACTERIANA SECUNDARIA. La neumonía bacteriana secundaria aparece después de una gripe aguda. En este proceso, los enfermos experimentan una mejoría durante dos o tres días después de la gripe, seguida de la reaparición de la fiebre y de síntomas y signos clínicos de la neumonía bacteriana. Éstos consisten en tos, expectoración purulenta y signos físicos y radiográficos de consolidación. En estos casos, las bacterias patógenas más frecuentes son *Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus* o *Haemophilus influenzae*, microorganismos que pueden colonizar la faringe y que causan la infección tras alterar las defensas broncopulmonares. Muchas veces, la etiología se puede precisar por medio de tinciones de Gram y cultivos de muestras del esputo tomadas adecuadamente. La neumonía bacteriana secundaria aparece con más frecuencia en sujetos de alto riesgo con neumopatías crónicas, cardiopatías y en ancianos. Los enfermos con neumonía bacteriana secundaria por lo general mejoran con antibióticos, si éstos se aplican sin dilación.

NEUMONÍA VIRAL Y BACTERIANA MIXTA. Quizá la más frecuente de las complicaciones neumónicas que aparecen en los brotes de gripe es la neumonía mixta, es decir, vírica y bacteriana. Los enfermos pueden sufrir un empeoramiento progresivo del padecimiento en la fase aguda o bien experimentar una mejoría transitoria seguida de un empeoramiento clínico para, finalmente, presentar las manifestaciones clínicas de la neumonía bacteriana. En los cultivos de esputo es posible aislar el virus de la gripe A y una de las bacterias antes citadas. En la exploración física y radiográfica del tórax se aprecian infiltrados dispersos o zonas de consolidación. Es frecuente que los enfermos con neumonía mixta tengan una afección pulmonar menos extensa que los que padecen una neumonía vírica primaria y la sobreinfección bacteriana puede responder a los antibióticos apropiados. Las neumonías mixtas, víricas y bacterianas, aparecen principalmente en pacientes con enfermedades pulmonares y cardiovasculares crónicas.

OTRAS COMPLICACIONES PULMONARES. Otras complicaciones pulmonares de la gripe son el empeoramiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y la exacerbación de la bronquitis crónica y el asma. En los niños, la infección por virus de la gripe puede aparecer en forma de crup. La gripe también se acompaña de trastornos como sinusitis y otitis media (estas últimas son particularmente frecuentes en niños).

Complicaciones extrapulmonares. Además de las complicaciones pulmonares, en la gripe pueden surgir varias complicaciones extrapulmonares: el *síndrome de Reye* (cap. 303) es una complicación grave de la gripe B y con menos frecuencia, de la infección por el virus de la gripe A, así como de la infección por el virus de la varicela-zoster. Se ha observado una relación epidemiológica entre el síndrome de Reye y el consumo de ácido acetilsalicílico para el tratamiento de la infección vírica precedente; al divulgarse los riesgos del uso del ácido acetilsalicílico en niños que presentan infecciones respiratorias víricas agudas ha disminuido considerablemente la incidencia de este síndrome.

Se ha descrito miositis, rabdomiólisis y mioglobinuria como complicaciones ocasionales de la infección gripal. Aunque las mialgias son muy frecuentes en la gripe, la verdadera miositis es rara. Los enfermos con miositis aguda tienen gran sensibilidad en los músculos afectados, sobre todo en las piernas y pueden llegar al punto de no tolerar la más ligera presión, como el roce o el peso de las sábanas. En casos más graves hay edema franco y pesadez de los músculos. Las cifras séricas de creatinfosfocinasa y aldolasa están muy elevadas y algunos enfermos presentan insuficiencia renal por mioglobinuria. La patogenia de esta miositis asociada con la gripe no se conoce, aunque se ha descrito la presencia del virus de la gripe en los músculos afectados.

La miocarditis y la pericarditis asociadas con la infección del virus de la gripe se describieron en la pandemia de 1918 a 1919, basándose sobre todo en los hallazgos histopatológicos; desde entonces se han registrado muy pocas veces. A menudo se han observado alteraciones electrocardiográficas durante la fase aguda de la gripe en enfermos con cardiopatías, pero estas alteraciones se han considerado casi siempre exacerbaciones de la cardiopatía subyacente y no una afección directa del miocardio por el virus de la gripe.

Se ha descrito la afección del sistema nervioso central (SNC) durante la gripe, con encefalitis, mielitis transversal y síndrome de Guillain-Barré, pero sigue sin establecerse una relación etiológica del virus de la gripe con estos procesos del SNC. Se ha informado también el síndrome de choque tóxico que acompaña a la infección por *S. aureus* o por estreptococos del grupo A (caps. 129 y 130).

Además de las complicaciones que afectan a los órganos y sistemas ya citados, cada epidemia de gripe afecta a los ancianos y otros sujetos de alto riesgo que, al sufrir la gripe, experimentan en forma subsiguiente un deterioro gradual de la función renal, respiratoria o cardiopulmonar que, en ocasiones, conduce a cambios irreversibles y a la muerte. Estos fallecimientos forman parte del total de muertes que corresponden a la mortalidad excesiva atribuida a los brotes de gripe A.

Complicaciones de la influenza aviar. Algunos casos de influenza causados por el virus aviario A/H5N1 se han vinculado con índices importantes de neumonía (>50%) y de manifestaciones extrapulmonares como diarrea y afección de SNC. Los fallecimientos han sido por disfunción de múltiples órganos, incluidas las insuficiencias cardiaca y renal.

DATOS Y DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

Durante la influenza aguda se puede detectar el virus obtenido de la faringe (con aplicador), de lavado nasofaríngeo o esputo. El virus se aísla por cultivo de tejidos o con menor frecuencia, embriones de pollo, en término de 48 a 72 h de la inoculación. El diagnóstico se establece más a menudo a través de pruebas rápidas que identifican a la nucleoproteína o la neuraminidasa vírica con sensibilidad elevada y especificidad de 60 a 90% en comparación con lo que ocurre en el caso del cultivo hístico. Se han detectado ácidos nucleicos víricos en muestras clínicas por medio de análisis de transcriptasa inversa/reacción en cadena de la polimerasa. El tipo de virus de la gripe (A o B) se puede identificar por técnicas de inmunofluorescencia o de inhibición de la hemaglutinación, mientras que el subtipo de hemaglutinina del virus de la gripe A (H1, H2 o H3) se determina por inhibición de la hemaglutinación, con antisueros específicos del subtipo. Los métodos de diagnóstico serológico requieren la comparación de las concentraciones de anticuerpos en sueros obtenidos durante la fase aguda de la enfermedad y los tomados 10 a 14 días después del comienzo de la misma; son útiles, principalmente, como datos retrospectivos. La elevación al cuádruplo o mayor de las concentraciones determinadas por inhibición de hemaglutinación o fijación del complemento tiene valor diagnóstico de infección aguda, así como también la elevación importante de las concentraciones por medio de la técnica ELISA. Las pruebas de fijación del complemento son generalmente menos sensibles que otras técnicas serológicas, pero como detectan antígenos específicos de tipo, pueden ser especialmente valiosas si no se dispone de reactivos específicos de subtipo.

Las demás pruebas de laboratorio no suelen ser útiles para establecer el diagnóstico específico de infección por virus de la gripe. Los recuentos leucocitarios son variables, a menudo reducidos al comienzo de la enfermedad y después normales o un poco elevados. Se ha descrito una intensa leucopenia en infecciones víricas o bacterianas fulminantes, mientras que la leucocitosis con cifras superiores a 15 000 células/μl hace sospechar una infección bacteriana secundaria.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Durante un brote de gripe que afecta a toda una comunidad se puede establecer el diagnóstico clínico de esta enfermedad con un grado elevado de certidumbre en pacientes que llegan al consultorio del médico con la enfermedad respiratoria febril típica que se ha descrito. En ausencia de un brote (es decir, en los casos esporádicos o aislados) y sólo a partir de bases clínicas, la gripe puede ser difícil de distinguir de una enfermedad respiratoria aguda causada por cualquiera de diversos virus o por *Mycoplasma pneumoniae*. La faringitis estreptocócica grave y la neumonía bacteriana pueden dar la impresión de gripe aguda, aunque las neumonías bacterianas no suelen tener una evolución que se resuelve de manera espontánea. Un aspecto diagnóstico importante de la neumonía bacteriana es el esputo purulento donde se puede identificar el microorganismo causante por medio de la tinción de Gram.

CUADRO 180-2 ANTIVÍRICOS PARA TRATAMIENTO Y PROFILAXIA DE LA INFLUENZA

Antivírico	Grupos de edad (en años)		
	Niños (12 años o menores)	13-64	65 años y mayores
Oseltamivir			
Tratamiento de influenza A y B	1-12 años: la dosis varía con el peso[a]	75 mg PO bid	75 mg PO bid
Profilaxia de influenza A y B	1-12 años: la dosis varía con el peso[b]	75 PO diariamente	75 mg PO qd
Zanamivir			
Tratamiento de influenza A y B	7-12 años, 10 mg dos veces al día por inhalación	10 mg dos veces al día por inhalación	10 mg bid por inhalación
Profilaxia de influenza A y B	5-12 años, 10 mg/día, por inhalación	10 mg/día por inhalación	10 mg/día por inhalación
Amantadina[c]			
Tratamiento de influenza A	1-9 años: 5 mg/kg de peso en dos tomas hasta llegar a 150 mg/día	10 años y mayores, 100 mg PO bid	100 mg o menos/día
Profilaxia de influenza A	1-9 años, 5 mg/kg de peso en dos tomas hasta llegar a 150 mg/día	10 años y mayores, 100 mg PO bid	100 mg o menos/día
Rimantadina[c]			
Tratamiento de influenza A	No aprobada	100 mg PO bid	100-200 mg/día
Profilaxia de influenza A	1-9 años, 5 mg/kg de peso en dos fracciones hasta llegar a 150 mg/día	10 años y mayores, 100 mg PO bid	100-200 mg/día

[a] <15 kg: 30 mg bid; >15-23 kg: 45 mg bid; >23-40 kg: 60 mg bid; >40 kg: 75 mg bid.
[b] <15 kg: 30 mg qd; >15-23 kg: 45 mg qd; >23-40 kg: 60 mg qd; >40 kg: 75 mg qd.
[c] No se recomienda el uso de amantadina ni de rimantadina (2006-2007) por la amplia resistencia que muestran los virus de influenza A/H3N2. Si reaparece la susceptibilidad del virus podrá considerarse de nuevo su uso.
Nota: bid, dos veces al día; qd, diariamente; PO, vía oral.

Rx GRIPE

En casos de gripe no complicada se puede recurrir al tratamiento sintomático de la cefalea, las mialgias y la fiebre utilizando paracetamol, pero se deben evitar los salicilatos en menores de 18 años por su posible asociación con el síndrome de Reye. Como la tos suele desaparecer por sí sola, en general no está indicado el tratamiento con antitusivos, pero se pueden emplear compuestos con codeína si la tos es especialmente molesta. Se aconsejan el reposo y la hidratación durante la fase aguda de la enfermedad, así como la reincorporación gradual a la actividad normal una vez resuelto el proceso, especialmente si ha sido grave.

Existe tratamiento antivírico específico contra la influenza **(cuadro 180-2)**; incluye los inhibidores de neuraminidasa zanamivir y oseltamivir contra las influenzas A y B y la amantadina y rimantadina contra la influenza A (cap. 171). Entre 2005 y 2006 se notificaron casos de resistencia a la amantadina en más de 90% de los virus A/H3N2 aislados; por este motivo los dos adamantadínicos no se recomiendan para esta situación, aunque se puede reconsiderar su uso si reaparece sensibilidad al fármaco.

El oseltamivir (en dosis de 75 mg dos veces al día durante cinco días) o el zanamivir (por inhalación oral a dosis de 10 mg dos veces al día durante cinco días) acortan 1 a 1.5 días la duración de signos y síntomas de influenza, si se administra en las primeras 48 h de iniciada la enfermedad. El zanamivir puede exacerbar el broncoespasmo en asmáticos y el oseltamivir ha originado a veces náusea y vómito y la frecuencia de estas molestias puede disminuir si se administra el fármaco con los alimentos. El oseltamivir también se ha vinculado con efectos neuropsiquiátricos adversos en niños.

El tratamiento con amantadina o rimantadina, si se comienza en término de 48 h de haber aparecido la enfermedad por cepas de virus de influenza A sensibles, acorta a la mitad, en promedio, la duración de los síntomas generalizados y de vías respiratorias propios de la influenza. Entre las personas que reciben amantadina, 5 a 10% presentan efectos adversos leves del SNC en particular nerviosismo, ansiedad, insomnio o dificultad para la concentración. Estos efectos desaparecen a corto plazo una vez que se interrumpe el tratamiento. La rimantadina al parecer es igualmente eficaz, aunque presenta menos efectos adversos en SNC que la amantadina. En los adultos, la dosis usual de ambas es de 200 mg/día durante tres a siete días. Las dos son excretadas por los riñones, razón por la cual hay que disminuir la dosis a 100 mg/día o menos en los ancianos y en individuos con insuficiencia renal. Durante el tratamiento con amantadina o rimantadina pueden surgir virus resistentes y ser transmitidos entre miembros de la familia. Al parecer es menos frecuente la aparición de resistencia al zanamivir o al oseltamivir pero puede surgir. La ribavirina es un análogo de los nucleósidos que tiene actividad *in vitro* contra los virus A y B de la gripe. Se ha informado que tiene actividad variable contra la gripe cuando se administra en aerosol, pero que carece de ella cuando se administra por vía oral. No se ha establecido su eficacia para tratar las gripes A y B.

Los estudios que han demostrado la eficacia terapéutica de los antivíricos en la influenza incluyen principalmente adultos jóvenes con la enfermedad no complicada. Un metaanálisis con oseltamivir sugiere que el tratamiento puede reducir la posibilidad de complicaciones de vías respiratorias inferiores propias de la influenza. Sin embargo, no se sabe si los antivíricos por sí mismo son eficaces para tratar la neumonitis por influenza u otras complicaciones de esta última. El tratamiento de la neumonía gripal primaria se basa en mantener la oxigenación y si deben utilizarse medidas enérgicas de apoyo respiratorio y hemodinámico, es preferible realizarlo en una unidad de cuidados intensivos. En estos casos se han utilizado los oxigenadores con derivación de membrana con resultados variables. Si aparece un síndrome disneico agudo hay que administrar los líquidos con prudencia, vigilando estrictamente la gasometría y la función hemodinámica.

Los antibacterianos se deben reservar para tratar las complicaciones bacterianas de la gripe aguda, como la neumonía bacteriana secundaria. Los antibióticos se deben elegir guiándose por la tinción de Gram y los cultivos de muestras adecuadas de las secreciones respiratorias, como el esputo o el material aspirado transtraqueal. Si el examen de las secreciones respiratorias no resuelve la etiología de una neumonía bacteriana, se deben elegir empíricamente los antibióticos que sean eficaces contra las bacterias más comunes en estos casos, en especial *S. pneumoniae, S. aureus* y *H. influenzae* (caps. 128, 129 y 139).

PROFILAXIS

Existen vacunas contra la influenza hechas de virus inactivados o vivos atenuados y su empleo constituye una medida importante de salud pública para evitar la enfermedad. La mayor parte de las vacunas de uso actual son de virus inactivados ("muertos") provenientes de los virus de influenza A y B que circularon en la estación anterior donde atacó la enfermedad. Si el virus de la vacuna y los virus circulantes muestran una relación íntima, se espera una protección de 50 a 80% contra la influenza, por parte de los virus inactivados. Las vacunas actuales están muy purificadas y se acompañan de pocas reacciones. Hasta un 5% de los individuos presenta fiebre ligera y molestias generales leves 8 a 24 h después de la vacunación y hasta una tercera parte tienen eritema o hipersensibilidad en el sitio de la vacunación. Como la vacuna se prepara en huevos, los individuos con auténtica hipersensibilidad a los productos del huevo deben ser desensibilizados o no recibir la vacuna. Aunque la vacuna contra la gripe porcina de 1976 se acompañó, al parecer, de una mayor frecuencia del síndrome de Guillain-Barré, esto no ha ocurrido con las vacunas antigripales administradas desde 1976. Se observaron posibles excepciones durante las temporadas gripales de 1992 a 1993 y de 1993 a 1994, durante las cuales bien pudo existir un exceso de riesgo de síndrome de Guillain-Barré, de algo más de un caso por millón, entre los receptores de la vacuna. Sin embargo, el riesgo de este síndrome después de la gripe supera el posible riesgo relacionado con la vacunación.

En Estados Unidos el *Public Health Service* recomienda la administración de virus de influenza inactivados a personas que por su edad o alguna patología añadida están expuestos a un mayor riesgo de mostrar complicaciones de la influenza y a los contactos de ellos **(cuadro 180-3)**. La vacuna de virus inactivados se puede administrar en forma segura a sujetos inmunodeficientes. La vacunación antigripal no provoca una exacerbación de las enfermedades crónicas del SNC, como la esclerosis múltiple. La vacuna se debe administrar a comienzos del otoño, antes de que aparezcan los brotes de gripe y repetirse cada año para mantener la inmunidad contra las cepas de los virus de la gripe más reciente.

También existe una vacuna hecha de virus vivos atenuados que se administra por nebulización intranasal. Esta vacuna se fabrica por medio de la

CUADRO 180-3 PERSONAS EN LAS QUE SE RECOMIENDA ANUALMENTE LA VACUNACIÓN CONTRA INFLUENZA

Niños de 6-59 meses de edad
Mujeres que se embarazarán durante la temporada de influenza
Personas de 50 años y mayores
Niños y adolescentes (seis meses a 18 años) que reciben por largo tiempo ácido acetilsalicílico y, en consecuencia, pueden estar en riesgo de presentar el síndrome de Reye después de la influenza
Adultos y niños con enfermedades crónicas de vías pulmonares o aparato cardiovascular, incluido el asma[a]
Adultos y niños que necesitaron vigilancia médica rutinaria u hospitalización en los 12 meses anteriores por alguna enfermedad metabólica crónica (como diabetes mellitus), disfunción renal, hemoglobinopatías o inmunodeficiencia (incluida la causada por fármacos o VIH)
Adultos y niños que tienen cualquier trastorno (como disfunción cognoscitiva, lesiones de médula espinal, crisis convulsivas y otros trastornos neuromusculares) que afectan la función de las vías respiratorias, la eliminación de secreciones o agravan el riesgo de broncoaspiración
Personas que viven en asilos y otras instalaciones de cuidado a largo plazo que albergan a individuos de cualquier edad que tienen problemas médicos crónicos
Personas que viven con otras expuestas a un elevado riesgo de complicaciones por influenza o que atienden a estas últimas; como contactos caseros sanos y cuidadores de niños desde el nacimiento hasta los 59 meses de edad
Personal asistencial

[a] Por sí misma, la hipertensión no es considerada como enfermedad crónica en que se recomiende la vacunación contra influenza.
Fuente: con autorización de Centers for Disease Control and Prevention: Prevention and control of influenza: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 55(RR-11);1, 2006.

mezcla de las cepas circulantes de los virus A y B de la gripe con una cepa maestra atenuada y adaptada al frío. La vacuna adaptada al frío se tolera bien y tiene gran eficacia en niños pequeños (es protectora en 92%); en un estudio ofreció protección contra un virus de la gripe circulante que se había apartado por deriva antigénica de la cepa de la vacuna. La vacuna hecha de virus vivos atenuados ha sido aprobada para sujetos sanos de cinco a 49 años de edad.

Los antivíricos también pueden ser utilizados como quimioprofilácticos contra la influenza (cuadro 180-2). La quimioprofilaxia con oseltamivir (75 mg/día por vía oral) o con zanamivir (10 mg/día, inhalados) conlleva una eficacia de 84 a 89% contra los virus de influenza A y B. No se recomienda ya la quimioprofilaxia con amantadina ni con rimantadina por resistencia generalizada a ambas. En los primeros estudios hechos en virus sensibles, la profilaxia con amantadina o rimantadina (100 a 200 mg/día) tenía una eficacia de 70 a 100% contra la enfermedad causada por el virus A de influenza. Es útil la quimioprofilaxia en personas de alto riesgo que no recibieron vacuna con la influenza o cuando la vacuna administrada fue relativamente ineficaz, por los cambios antigénicos en el virus circulante. Durante un brote, la quimioprofilaxia antivírica puede realizarse simultáneamente con vacuna de virus inactivados, porque los fármacos no interfieren en la respuesta inmunitaria al preparado biológico. De hecho, hay datos de que los efectos protectores de una y otra medida pueden ser aditivos. Sin embargo, la práctica conjunta de la quimioprofilaxia y la vacuna hecha de virus vivos atenuados puede intervenir en la respuesta inmunitaria a esta última. Es importante no administrar antivíricos antes de 14 días, como mínimo, de haber aplicado la vacuna de virus vivos o la vacunación se comenzará sólo después que han transcurrido 48 h, como mínimo, de haber interrumpido la administración de antivíricos. La quimioprofilaxia también se puede utilizar para la erradicación de brotes nosocomiales de influenza y para esto hay que realizar inmediatamente la profilaxia cuando se detecta la actividad de la influenza y continuarla diariamente durante todo el brote.

LECTURAS ADICIONALES

Beigel JH et al: Avian influenza A (H5N1) infection in humans. N Engl J Med 353:1374, 2005

Belshe RB et al: The efficacy of live attenuated, cold adapted trivalent, intranasal influenza vaccine in children. N Engl J Med 38:1405, 1998

Centers for Disease Control and Prevention: Prevention and control of influenza. MMWR 55(RR–11):1, 2006

Cooper NJ et al: Effectiveness of neuraminidase inhibitors in treatment and prevention of influenza A and B: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. BMJ 326:1235, 2003

Dolin R: Interpandemic as well as pandemic disease. N Engl J Med 353:2535, 2005

Hayden FG et al: Use of the selective oral neuraminidase inhibitor oseltamivir to prevent influenza. N Engl J Med 341:1336, 1999

Meltzer MI et al: The economic impact of pandemic influenza in the United States: Priorities for intervention. Emerg Infect Dis 5:659, 1999

MIST [Management of Influenza in the Southern Hemisphere Trialists] Study Group : Randomized trial of efficacy and safety of inhaled zanamivir in treatment of influenza A and B infections. Lancet 352:1871, 1998

Neuzil KM et al: Influenza-associated morbidity and mortality in young and middle-aged women. JAMA 281:901, 1999

Simonsen L et al: Pandemic vs epidemic mortality: A pattern of changing age distribution. J Infect Dis 178:53, 1998

Treanor JJ: Influenza virus, in *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 6th ed, GL Mandell et al (eds). Philadelphia, Elsevier, 2005, pp 2201–2203

SECCIÓN 14 INFECCIONES POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA Y OTROS RETROVIRUS DEL SER HUMANO

181 Retrovirus humanos

Dan L. Longo, Anthony S. Fauci

Los retrovirus, que constituyen una gran familia (Retroviridae), infectan fundamentalmente a los vertebrados. Poseen un ciclo exclusivo de replicación mediante el cual la información genética se codifica en el RNA en vez de en el DNA. Los retrovirus contienen una polimerasa de DNA dependiente de RNA (una transcriptasa inversa) que dirige la síntesis, en forma de DNA, del genoma del virus después de infectar una célula hospedadora. La designación *retrovirus* denota que la información en forma de RNA se transcribe a DNA en la célula hospedadora, una secuencia que ha echado por tierra un dogma central de la biología molecular: que la información se transmite unidireccionalmente desde el DNA al RNA y de éste a la proteína. La observación de que era el RNA la fuente de la información genética en los agentes causantes de algunos tumores animales llevó a ciertos cambios de modelos en biología, no sólo con respecto a la dirección del flujo de la información genética, sino también en cuanto al origen vírico de determinados cánceres y el concepto de los oncogenes como genes normales del hospedador, depurados y alterados por un vector vírico.

La familia Retroviridae comprende tres subfamilias **(cuadro 181-1)**: Oncovirinae, de los cuales el más importante en los seres humanos es el virus linfotrópico de células T humanas (*human T cell lymphotropic virus*, HTLV) de tipo I; Lentivirinae, cuyo miembro más importante para los seres humanos es el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), y Spumavirinae, los virus "espumosos", denominados así por el aspecto

CUADRO 181-1 CLASIFICACIÓN DE LOS RETROVIRUS: FAMILIA RETROVIRIDAE

Subfamilia, grupo[a]	Ejemplo	Característica
Oncovirinae (virus oncógenos)		
Leucemia de las aves	Virus del sarcoma de Rous	Contiene el oncogén *scr*
Tipo C de los mamíferos	Virus de la leucemia de Abelson	Contiene el oncogén *abl*
Tipo B	Virus del tumor mamario murino	Puede ser endógeno o exógeno
Tipo D	Virus de Mason-Pfizer de los simios	—
HTLV-BLV	HTLV-I	Causa linfoma de células T y enfermedad neurológica
Lentivirinae (virus lentos)	VIH-1, VIH-2	Causa SIDA
	Virus Visna	Causa enfermedades pulmonares y cerebrales en las ovejas
	Virus de la inmunodeficiencia felina	Causa inmunodeficiencia en los gatos
Spumavirinae (virus espumosos)	Virus espumosos de los simios, virus espumoso humano	No causa enfermedad conocida

[a] La subfamilia Oncovirinae se agrupaba originalmente en los tipos A a D basándose en las características morfológicas con el microscopio electrónico (tamaño, localización del núcleo, gemación); sin embargo, este sistema ha sido reemplazado por grupos basados en las relaciones de la estructura y la secuencia del genoma.

Nota: HTLV, virus linfotrópico de células T humanas; BLV, virus de la leucemia bovina (*bovine leukemia virus*); VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

anatomopatológico de las células infectadas. Se ha aislado cierto número de espumavirus a partir de seres humanos; sin embargo, no se asocian con alguna enfermedad conocida y por lo tanto no se tratarán más en este capítulo.

La extensa gama de interacciones entre un retrovirus y su hospedador va desde sucesos totalmente benignos (p. ej., estado de portador asintomático de secuencias retrovíricas endógenas en el genoma de la línea germinal de numerosas especies animales) hasta infecciones rápidamente letales (p. ej., la infección exógena por un virus oncógeno como el del sarcoma de Rous en los pollos). La capacidad de los retrovirus de adquirir y alterar la estructura y la función de las secuencias de la célula hospedadora han revolucionado los conocimientos acerca de la carcinogenia molecular. Los virus pueden insertarse en el genoma de la línea germinal de la célula hospedadora y comportarse como un elemento genético transponible o móvil. Son capaces de activar o inactivar genes situados cerca del lugar de integración en el genoma. Cuando son sometidos a una estimulación ambiental selectiva pueden modificar rápidamente su propio genoma por recombinación y mutación.

La mayor parte de las enfermedades víricas de los seres humanos es consecuencia de la destrucción hística por el propio virus o de la respuesta del hospedador al mismo. Aunque dichos mecanismos intervienen en las infecciones por retrovirus, éstos poseen otros mecanismos inductores de enfermedad, como la transformación maligna de una célula infectada y la inducción de un estado de inmunodeficiencia que da lugar a enfermedades oportunistas (infecciones y neoplasias; cap. 182).

ESTRUCTURA Y CICLO VITAL

A pesar de la amplia gama de consecuencias biológicas de la infección por retrovirus, todos los retrovirus poseen una estructura, organización del genoma y modo de replicación similares. Los retrovirus tienen entre 70 y 130 nm de diámetro y poseen una cubierta que contiene lípido rodeando una cápside icosaédrica con un núcleo interno denso. El núcleo contiene dos copias idénticas de un genoma de RNA monocatenario (lo que hace que los retrovirus sean diploides). Las moléculas de RNA tienen una longitud de 8 a 10 kb y forman complejos con la transcriptasa inversa y el tRNA. Otras proteínas víricas, como la integrasa, también forman parte de la molécula del virión. El RNA posee características que habitualmente se encuentran en el mRNA: un lugar cap en el extremo 5′ de la molécula, de importancia en la iniciación de la traducción del mRNA, y un lugar poliadenilato en el extremo 3′, una característica que parece influir en la tasa de recambio del mRNA (es decir, los mensajes con extremos de poli-A más cortos tienen una tasa de recambio más rápida que aquéllos con extremos de poli-A más largos). Sin embargo, el RNA del retrovirus no se traduce; en lugar de ello es transcrito a DNA. La forma de DNA del genoma retrovírico se conoce como *provirus*.

El ciclo de replicación de los retrovirus tiene lugar en dos fases (fig. 181-1). En la primera, el virus penetra en el citoplasma después de unirse a un receptor específico de la superficie celular; el RNA del virus y la transcriptasa inversa sintetizan una versión de DNA bicatenario partiendo del molde de RNA, y el provirus se traslada al núcleo y se integra en el genoma de la célula hospedadora. Esta integración del provirus es permanente. Aunque algunos retrovirus animales se integran en un único lugar específico del genoma del hospedador en todas las células a las que infectan, los cuatro retrovirus humanos conocidos (HTLV-I, HTLV-II, VIH-1 y VIH-2) se integran al azar. Esta primera fase de la replicación depende totalmente de los productos génicos existentes en el virus. La segunda fase comprende la síntesis y el procesamiento de los genomas víricos, de los mRNA y de las proteínas utilizando la maquinaria de la célula hospedadora, con frecuencia bajo la influencia de productos génicos del virus. Los viriones se ensamblan y se liberan de la célula por gemación en la membrana; es frecuente que a la cubierta del virus se incorporen proteínas de membrana de la célula hospedadora. La integración de los provirus se produce durante la fase S del ciclo celular; por lo tanto, las células que no se encuentran en fase de división suelen ser resistentes a la infección por retrovirus. Sólo los lentivirus son capaces de infectar las células que no se encuentran en fase de división. Una vez infectado un hospedador, éste queda en la situación mencionada durante toda la vida de la célula.

Los genomas de los retrovirus comprenden secuencias codificadoras y no codificadoras (fig. 181-2). En general, las secuencias no codificadoras son importantes señales de reconocimiento para la síntesis o el procesamiento del DNA o el RNA y están localizadas en las regiones terminales 5′ y 3′ del genoma. Todos los genomas de los retrovirus son redundantes en los extremos, de modo que contienen secuencias idénticas que reciben el nombre de *repeticiones terminales largas* (*long terminal repeats*, LTR). Los extremos del RNA del genoma del retrovirus difieren ligeramente en su secuencia del DNA integrado del retrovirus. En este último, las secuencias LTR se repiten tanto en el extremo 5′ como en el 3′ del virus. Las LTR contienen secuencias implicadas en la iniciación de la expresión de las proteínas del virus, la integración del provirus y la poliadenilación de los RNA del virus. El primer lugar de unión, crucial para la iniciación de la transcripción inversa, y las secuencias de ensamblaje del virus están localizados por fuera de las secuencias LTR. Las regiones codificadoras comprenden los genes *gag* (antígeno específico de grupo, proteína del núcleo), *pol* (polimerasa de DNA dependiente de RNA) y *env* (envoltura o cubierta). El gen *gag* codifica una poliproteína precursora que es escindida para formar de tres a cinco proteínas de la cápside; una fracción de las proteínas precursoras Gag contiene también una proteasa encargada de escindir las poliproteínas Gag y Pol. La poliproteína Gag-Pol da lugar a la proteasa encargada de escindir dicha poliproteína. El gen *pol* codifica tres proteínas: la transcriptasa inversa, la integrasa y la proteasa. La transcriptasa inversa funciona copiando el RNA del virus en DNA provírico bicatenario, que se une al DNA de la célula hospedadora por la acción de la integrasa. La proteasa funciona escindiendo la poliproteína Gag-Pol en productos proteínicos de menor tamaño. El gen *env* codifica las glucoproteínas de la cubierta: una proteína que se une a los receptores específicos de la superficie y determina qué tipos de célula pueden infectarse y una proteína transmembranaria de menor tamaño que ancla el complejo a la cubierta. La figura 181-3 muestra de qué forma los productos génicos del retrovirus constituyen la estructura vírica.

Los HTLV poseen una región situada entre *env* y la LTR 3′ que codifica al menos dos proteínas cuyo marco de lectura se superpone; la proteína Tax, una proteína de 40 kDa que no se une al DNA pero que induce la expresión de factores de transcripción de la célula hospedadora que modifican la expresión de sus genes, y Rex, una proteína de 27 kDa que regula la expresión de los mRNA del virus. Estas dos proteínas se producen a partir de mensajes similares que se cortan y empalman en forma diferente a partir de exones superpuestos pero distintos.

Los lentivirus en general, y los VIH-1 y 2 en particular, contienen un genoma de mayor tamaño que el de los restantes retrovirus patógenos; comprenden una región no traducida entre *pol* y *env* que codifica porciones de varias proteínas, variando según el marco de lectura en el que se corta y empalma el mRNA. Tat es una proteína de 14 kDa que aumenta la expresión del virus a partir de la LTR. La proteína Rev regula el corte y empalme del RNA, el transporte del RNA, o ambos a la vez, en el VIH-1, y puede funcionar de una forma similar a la proteína Rex de HTLV. La proteína Nef parece ejercer una regulación negativa sobre el CD4, el receptor celular del VIH, alterar las vías de activación de la célula T del hospedador y potenciar la infecciosidad del virus. La proteína Vif es necesaria para el ensamblaje adecuado del núcleo

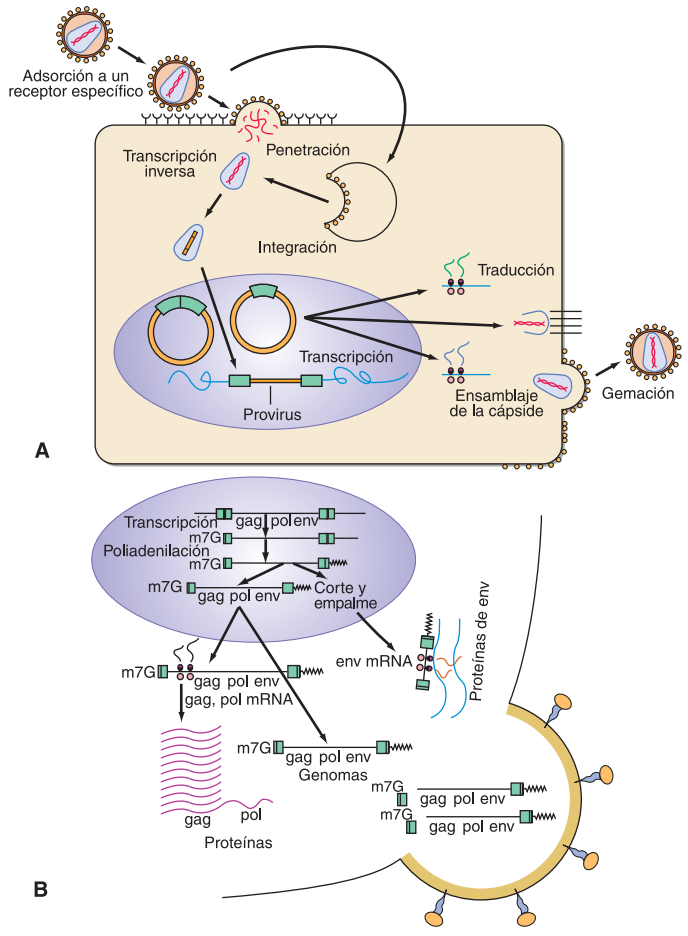

FIGURA 181-1. Ciclo vital de los retrovirus. *A.* Resumen de la replicación del virus. El retrovirus penetra en una células diana uniéndose a un receptor específico de la superficie celular; una vez que ha penetrado, se libera su RNA de la nucleocápside y experimenta una transcripción inversa a un provirus DNA. El provirus se inserta en el genoma y después se transcribe a RNA; el RNA es traducido y los viriones se ensamblan y salen de la membrana celular por gemación. ***B.*** Resumen de la expresión de genes retrovíricos. El provirus es transcrito, recibe un lugar cap y es sometido a una poliadenilación. Las moléculas de RNA vírico pueden tener entonces tres destinos: ser exportadas al citoplasma, donde son empaquetadas como RNA del virus en partículas víricas infecciosas, ser sometidas a corte y empalme para formar el mensaje de la poliproteína de la cubierta, o ser traducidas a proteínas Gag y Pol. La mayor parte de los mensajes de la proteína Pol no logra iniciar la traducción por la presencia de un codón finalizador antes de su iniciación; sin embargo, en una fracción de los mensajes se salta el codón finalizador y las proteínas Pol se traducen. *(Modificada de JM Coffin, en BN Fields, DM Knipe [eds]: Fields Virology, New York, Raven, 1990, con autorización.)*

de nucleoproteína del VIH en muchos tipos de células; sin Vif, el DNA del provirus no se produce de forma eficiente en estas células infectadas. Además, la proteína Vif actúa sobre APOBEC (polipéptido catalítico de la enzima editora de mRNA de apolipoproteína B, que es una desaminasa de citidina que produce mutación en la secuencia vírica [*apolipoprotein B mRNA-editing enzyme catalytic polypeptide*]) para la degradación del proteosoma, con lo que bloquea el efecto supresor vírico. Las Vpr, Vpu (sólo en VIH-1) y Vpx (sólo en VIH-2) son proteínas víricas codificadas por traducción del mismo mensaje en distintos marcos de lectura. Como se ha señalado anteriormente, los retrovirus oncógenos dependen de la proliferación celular para replicarse; los lentivirus son capaces de infectar células que no se dividen, en gran medida debido a los efectos mediados por Vpr. La Vpr facilita el transporte del provirus al interior del núcleo y puede inducir otras alteraciones celulares, como la detención en la fase de crecimiento G_2 y la diferenciación de algunas células diana. La Vpx está estructuralmente relacionada con Vpr, pero sus funciones no están claramente definidas. La Vpu promueve la degradación de CD4 en el retículo endoplásmico y estimula la liberación de los viriones desde la célula infectada.

Los retrovirus pueden adquirirse por vía exógena, a través de la infección por un virión capaz de replicarse o transmitirse en la línea germinal como virus endógenos. Los retrovirus endógenos con frecuencia tienen defectos de replicación. El genoma humano contiene secuencias retrovíricas endógenas, pero no se conocen retrovirus endógenos capaces de replicarse en los seres humanos.

En general, los virus que contienen sólo a los genes *gag*, *pol* y *env* no son patógenos o, en todo caso, requieren mucho tiempo para producir la enfermedad; estas observaciones indican la importancia de los otros genes reguladores para la patogénesis de las enfermedades víricas. La patogénesis de la transformación neoplásica producida por los retrovirus se basa en la integración casual del provirus en un punto del genoma, el cual resulta en la expresión de un gen celular (protooncogén) que se vuelve transformador en virtud de su expresión no regulada. Por ejemplo, los virus de la leucemia aviar causan leucemia de células B induciendo la expresión de *myc*. Algunos retrovirus poseen genes celulares capturados y alterados cerca de su lugar de integración y estos oncogenes víricos son capaces de transformar las células del hospedador infectadas. Los virus que poseen oncogenes a menudo han perdido una parte de su genoma que es necesaria para la replicación. Para reproducirse, estos virus requieren virus auxiliares, un hecho que puede explicar la rareza de los retrovirus transformadores agudos en la naturaleza. Todos los retrovirus humanos identificados hasta la fecha son exógenos y no provocan una transformación aguda, es decir, carecen de un oncogén transformador.

Estas notables propiedades de los retrovirus han llevado a la realización de esfuerzos experimentales para utilizarlos como vectores e insertar genes específicos en determinados tipos celulares, un proceso conocido como *terapéutica génica* o *transferencia génica.* Este proceso podría utilizarse para reparar un defecto genético o para introducir una nueva propiedad que podría emplearse con fines terapéuticos; por ejemplo, sería posible insertar un gen (p. ej., timidincinasa) que hiciera a una célula tumoral más vulnerable a la destrucción por un fármaco (p. ej., ganciclovir). Una de las causas de preocupación respecto a la utilización de los vectores retrovíricos en los seres humanos es que los virus competentes para la replicación podrían rescatar la replicación de retrovirus endógenos, con resultados impredecibles. Esta preocupación no es meramente hipotética: la detección de proteínas codificadas por secuencias retrovíricas endógenas sobre la superficie de células cancerosas implica que los fenómenos genéticos que condujeron al cáncer fueron capaces de activar la síntesis de estos genes habitualmente silenciosos.

VIRUS LINFOTRÓPICO DE CÉLULAS T HUMANAS

El HTLV-I fue aislado en 1980 a partir de una línea celular de linfoma de células T procedente de un paciente del cual se pensaba inicialmente que sufría un linfoma cutáneo de células T. Más adelante quedó claro que el paciente era portador de una forma peculiar de linfoma (descrita originalmente en Japón) denominada *leucemia/linfoma de células T del adulto* (*adult T-cell leukemia/lymphoma*, ATL). Los datos serológicos han determinado que el HTLV-I es la causa de al menos dos enfermedades importantes: la ATL y la paraparesia espástica tropical, denominada también *mielopatía asociada al HTLV-I* (*HTLV-I-associated myelopathy*, HAM). El HTLV-I también puede desempeñar un papel en los síndromes de dermatitis infecciosa y uveítis.

Dos años después del aislamiento del HTLV-I, se aisló el HTLV-II en un paciente con una forma rara de leucemia de tricoleucocitos que afectaba a las células T. Aunque los primeros estudios epidemiológicos sobre el HTLV-II no revelaron una asociación sistemática con la enfermedad, estudios más recientes sugieren la existencia de una asociación entre el HTLV-II y la enfermedad humana (véase "Enfermedades asociadas" en "Características de la infección por el HTLV-II", más adelante en este capítulo), en especial en consumidores de drogas inyectadas.

BIOLOGÍA Y BIOLOGÍA MOLECULAR

Debido a que la biología de los HTLV-I y HTLV-II es similar, la exposición siguiente se centrará en el virus linfotrópico de células T humanas tipo I.

La proteína transportadora de glucosa 1 (*glucose transporter protein 1*, GLUT-1) humana actúa como receptor para HTLV-I, tal vez al actuar en conjunto con la neuropilina 1 (NRP-1). En general, sólo se infectan de forma productiva las células T, pero en ocasiones se detecta infección de células B y de otros tipos celulares. El desenlace más frecuente de la infección por el HTLV-I es un estado de portador latente de provirus integrados de forma aleatoria en las células T CD4+. El HTLV-I no contiene un oncogén y no se inserta en un lugar específico del genoma. De hecho, la mayor parte de las células infectadas no expresa productos de genes del virus. El único producto génico del virus que se expresa de forma sistemática en las células tumorales transformadas por el HTLV-I *in vivo* es *tax* e incluso las células tumorales de muchos pacientes con ATL ni siquiera expresan *tax*. Por el contrario, las células transformadas *in vitro* transcriben de forma activa el RNA del HTLV-I y producen viriones infecciosos. La mayor parte de las líneas celulares transformadas por el HTLV-I son el resultado de la infección de una célula T normal *in vitro*. Es difícil establecer líneas celulares derivadas de células de ATL auténticas.

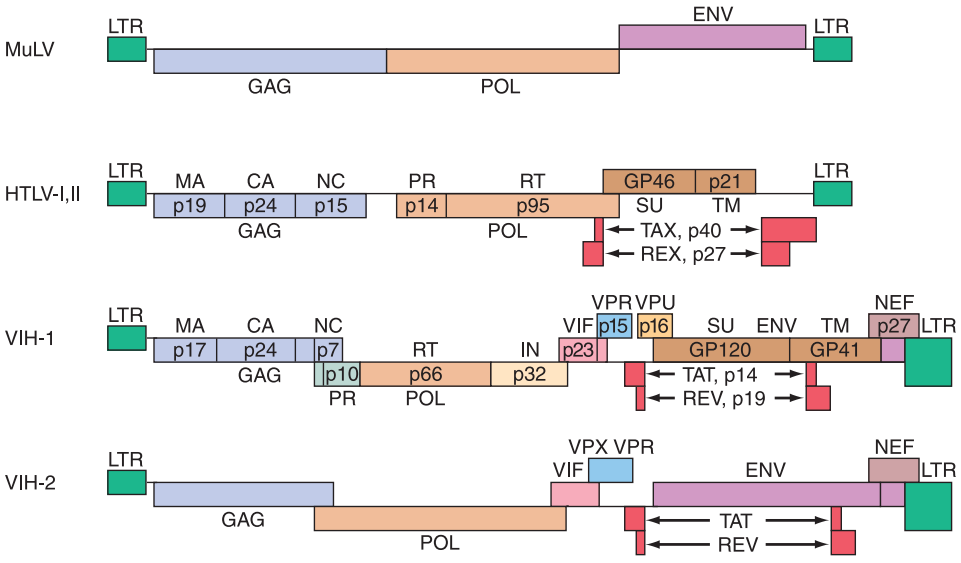

FIGURA 181-2. Estructura del genoma de los retrovirus. El virus de la leucemia murina (*murine leukemia virus*, MuLV) posee los tres genes estructurales típicos: *gag, pol* y *env*. La región *gag* da lugar a tres proteínas: proteína de la matriz (MA), de la cápside (CA) y proteínas de unión a ácidos nucleicos (NC). La región *pol* codifica una proteasa (PR) encargada de escindir las poliproteínas del virus y una transcriptasa inversa (*reverse transcriptase*, RT). Además, la *pol* del VIH codifica una integrasa (IN). La región *env* codifica una proteína de superficie (SU) y una proteína transmembranaria (TM). Los retrovirus humanos poseen además productos génicos que se traducen en cada uno de los tres posibles marcos de lectura. Los HTLV-I y HTLV-II poseen los genes *tax* y *rex* con exones situados a ambos lados del gen *env*. Los VIH-1 y VIH-2 poseen otros seis productos génicos accesorios: *tat, rev, vif, nef, vpr* y *vpu* (en el caso del VIH-1) o *vpx* (en el VIH-2). Los genes de estas proteínas se sitúan principalmente entre los genes *pol* y *env*. LTR, repetición terminal larga (*long terminal repeat*).

Aunque el propio *tax* no se une al DNA, sí induce la expresión de una amplia gama de productos génicos de la célula hospedadora, como factores de transcripción (especialmente c-rel/NF-κB, ets-1 y -2 y miembros de la familia fos/jun), citocinas [p. ej., interleucina (IL) 2, factor estimulador de las colonias de granulocitos y macrófagos y factor de necrosis tumoral (*tumor necrosis factor*, TNF)], así como proteínas de membrana y receptores [moléculas del complejo de histocompatibilidad mayor (*major histocompatibility complex*, MHC) y receptor alfa de IL-2]. Los genes activados por *tax* generalmente son controlados por factores de transcripción de las familias de proteínas de c-rel/NF-κB y de unión al elemento de respuesta del monofosfato de adenosina (*adenosine monophosphate*, AMP) cíclico (*cyclic AMP response element binding*, CREB). No está clara la manera en que esta inducción de la expresión génica resulta en la transformación neoplásica; *tax* puede interferir con G_1 y con los puntos de control del ciclo celular mitótico, bloquear la apoptosis, inhibir la reparación de DNA y promover la proliferación de la célula T independiente de antígeno. Se ha propuesto la inducción de un circuito autocrino-citocina; sin embargo, la IL-2 no es la citocina esencial. Se ha planteado la hipótesis de la participación de IL-4 e IL-7, así como de la citocina interleucina 15 (IL-15).

A la luz de la expresión irregular de *tax* en las células de ATL, se ha sugerido que *tax* es importante en las primeras fases de la transformación, pero que no resulta esencial en el mantenimiento del estado transformado. Gracias a la epidemiología de la infección por el HTLV-I está claro que la transformación de una célula infectada constituye un suceso raro y puede depender de segundos, terceros o cuartos cambios genéticos heterogéneos. En la ATL no se han descrito alteraciones cromosómicas sistemáticas; sin embargo, sí se han publicado casos aislados con mutaciones de p53 y transposiciones que afectan a los genes del receptor de la célula T situados en el cromosoma 14. *Tax* puede reprimir ciertas enzimas de reparación del DNA, permitiendo que se acumulen alteraciones genéticas que en condiciones normales serían reparadas. No obstante, todavía no se dispone de una descripción detallada de la patogenia molecular de la neoplasia inducida por el virus linfotrópico de células T humanas tipo I.

CARACTERÍSTICAS DE LA INFECCIÓN POR EL HTLV-I

Epidemiología. La infección por el HTLV-I se transmite al menos de tres formas: de la madre al niño, en especial por la leche materna; por medio de la actividad sexual, siendo más frecuente la transmisión de varones a mujeres; y por la sangre, es decir, por transfusiones o agujas contaminadas. La forma más frecuente de transmisión es perinatal. En comparación con el VIH, que se puede propagar en forma libre de células, el HTLV-I es menos infeccioso y su transmisión suele requerir el contacto directo de unas células con otras.

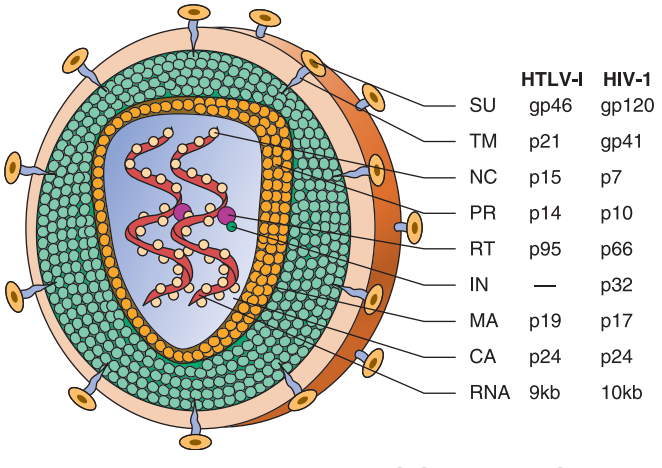

FIGURA 181-3. Representación esquemática de los retrovirus humanos. La glucoproteína de superficie (SU) está encargada de la unión a los receptores de las células hospedadoras. La proteína transmembranaria (TM) ancla la SU al virus. La NC es una proteína de unión al ácido nucleico que se encuentra asociada con el RNA del virus. Una proteasa (PR) escinde las poliproteínas codificadas por los genes *gag, pol* y *env* y genera sus componentes funcionales. La RT es la transcriptasa inversa e IN es una integrasa presente en algunos retrovirus (p. ej., VIH-1) que facilita la inserción del provirus en el genoma del hospedador. La proteína de la matriz (MA) es una proteína Gag en estrecha relación con el lípido de la cubierta. La proteína de la cápside (CA) forma la principal estructura interna del virus, la cubierta del núcleo.

El HTLV-I es endémico en el sudoeste del Japón y en Okinawa, donde están infectadas más de un millón de personas. En el suero de hasta el 35% de los habitantes de Okinawa, en el 10% de los residentes de la isla japonesa de Kyushu y en menos de 1% de las personas procedentes de regiones no endémicas de Japón existen anticuerpos contra el HTLV-I. A pesar de esta elevada prevalencia de la infección, sólo se diagnostican unos 500 casos de ATL en esa zona cada año. Se han observado otros grupos de infección en diversas zonas de Oriente, como por ejemplo en Taiwán; en la cuenca del Caribe, incluido el noreste de Sudamérica; en el noroeste de sudamérica; en África central y meridional; en Italia, Israel, Irán y Papúa Nueva Guinea; en el Ártico y en la parte sudeste de Estados Unidos (fig. 181-4). Se estima que en todo el mundo 15 a 20 millones de personas tienen infección por virus linfotrópico de células T humanas de tipo I.

El desarrollo de una mielopatía espástica o atáxica progresiva en una persona positiva para el HTLV-I (es decir, que es portadora de anticuerpos contra el HTLV-I en el suero) probablemente se deba a una infección directa del sistema nervioso por el virus; se puede producir un trastorno similar por la infección del VIH o por el HTLV-II. En casos poco frecuentes, los pacientes con HAM son seronegativos, pero en su líquido cefalorraquídeo (LCR) existen anticuerpos detectables contra el virus linfotrópico de células T humanas tipo I.

El riesgo acumulado de por vida para desarrollar ATL es de 3% en pacientes infectados con HTLV-I, con incremento en tres veces en el riesgo en varones respecto a mujeres; se proyecta un riesgo acumulado similar para HAM (4%), pero con afección más común en las mujeres que en varones. La distribución de ambas enfermedades se superpone a la del HTLV-I y más del 95% de los pacientes afectados presenta datos serológicos de infección por el HTLV-I. El periodo de latencia entre la infección y la aparición de la enfermedad es de 20 a 30 años en el caso de la ATL. En la HAM, la mediana del periodo de latencia es aproximadamente de 3.3 años (amplitud de cuatro meses hasta 30 años). En las personas infectadas por hemoderivados, el desarrollo de ATL es raro; sin embargo, aproximadamente el 20% de los pacientes con mielopatía asociada al HTLV-I se contagia por sangre conta-

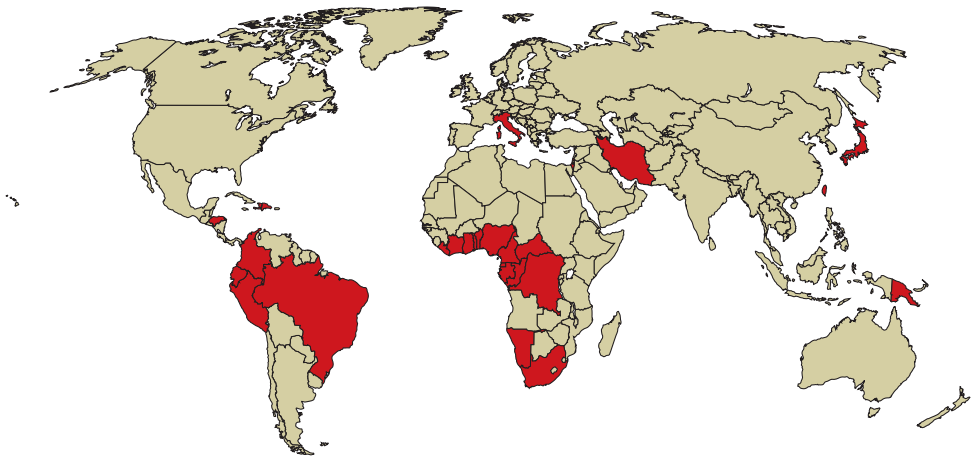

FIGURA 181-4. Distribución global de infección por HTLV-I. Los países con prevalencia de infección por HTLV-I de 1 a 5% están *sombreados*. Obsérvese que la distribución de pacientes infectados no es uniforme en países endémicos. Por ejemplo, las personas de la región suroccidental de Japón y del noreste de Brasil se afectan con mayor frecuencia que los individuos de otras regiones en dichos países.

minada. La ATL es más común en individuos en edad perinatal infectados, en tanto que HAM es más frecuente en personas infectadas por medio de transmisión sexual.

Enfermedades asociadas • ***ATL.*** Se han descrito cuatro tipos clínicos de neoplasia inducida por el HTLV-I: aguda, linfomatosa, crónica y latente. Todos estos tumores son proliferaciones monoclonales de células T CD4+ postímicas con integraciones clonales del provirus y reordenamientos clonales del gen del receptor de células T.

ATL aguda. Aproximadamente el 60% de los pacientes que presentan tumores malignos tienen una ATL clásica aguda, que se caracteriza por un pródromo clínico de corta duración (aproximadamente dos semanas entre los primeros síntomas y el diagnóstico) y una evolución agresiva (mediana de supervivencia de seis meses). El cuadro clínico está dominado por las lesiones cutáneas de progresión rápida, la afección pulmonar, la hipercalciemia y la linfocitosis con células que contienen núcleos "lobulados o hendidos" (véase fig. 105-10). Las células malignas tienen integraciones monoclonales del provirus y expresan en su superficie CD4, CD3 y CD25 (receptores de IL-2 de baja afinidad). Los niveles séricos de CD25 se pueden utilizar como marcador tumoral. La anemia y la trombocitopenia son raras. Puede ser difícil diferenciar las lesiones cutáneas de las de la micosis fungoide. Las lesiones osteolíticas, que son frecuentes, no contienen células tumorales, sino que se componen de células osteolíticas, habitualmente sin actividad osteoblástica. A pesar del cuadro leucémico, en la mayor parte de los casos la afección de la médula ósea no es generalizada.

La hipercalciemia de la ATL es multifactorial; las células tumorales producen factores activadores de los osteoclastos (TNF-α, IL-1, linfotoxina) y también pueden generar una molécula análoga a la hormona paratiroidea. Los individuos afectados sufren una inmunodeficiencia de base que les predispone a las infecciones oportunistas similares a las observadas en los pacientes con SIDA (cap. 182). No está clara la patogenia de la inmunodeficiencia. Los infiltrados pulmonares de los enfermos con ATL reflejan infiltrados leucémicos en la mitad de las ocasiones e infecciones oportunistas por microorganismos como *Pneumocystis* y otros hongos en la otra mitad. Los síntomas digestivos casi siempre guardan relación con una infección oportunista. *Strongyloides stercoralis* es un parásito intestinal que tiene un patrón de distribución endémica semejante al del HTLV-I. Las personas infectadas por este virus y que lo están también por el parásito mencionado pueden desarrollar ATL con más frecuencia o mayor rapidez que quienes no presentan una infección por *Strongyloides*. A menudo, las concentraciones séricas de deshidrogenasa láctica (*lactate dehydrogenase*, LDH) y de fosfatasa alcalina están elevadas. Aproximadamente el 10% de los pacientes presenta afección leptomeníngea que causa debilidad, alteraciones del estado mental, parestesias, cefalea o todas ellas. A diferencia de lo que sucede en otras formas de linfoma del sistema nervioso central (SNC), la ATL puede ir acompañada de niveles normales de proteínas en el LCR. El diagnóstico depende del hallazgo de células de ATL en dicho líquido (cap. 105).

ATL linfomatosa. El tipo linfomatoso de la ATL se presenta en casi 20% de los pacientes y es similar en su evolución y en su curso clínico a la forma aguda, excepto en que son raras las células anormales circulantes y en que existe adenopatía evidente. La histología del linfoma es variable, pero no influye en la evolución. En general, el diagnóstico se sospecha basándose en el lugar de nacimiento del paciente (véase "Epidemiología", antes en este capítulo) y la presencia de lesiones cutáneas e hipercalciemia. El diagnóstico se confirma por la detección de anticuerpos contra el HTLV-I en el suero.

ATL crónica. Los individuos con la forma crónica de ATL por lo general presentan niveles séricos normales de calcio y LDH y no muestran afección del SNC, huesos o vías gastrointestinales. La mediana de supervivencia en estas personas es de dos años. En algunos casos, la ATL crónica progresa a la forma aguda.

ATL latente. La totalidad de los enfermos con la forma latente de ATL no supera el 5%. En esta forma, las células malignas tienen una integración monoclonal del provirus; menos de 5% de las células de sangre periférica muestra las alteraciones morfológicas típicas; no aparecen hipercalciemia, adenopatía ni hepatoesplenomegalia; el SNC, los huesos y las vías gastrointestinales están indemnes y puede haber lesiones cutáneas y pulmonares. La mediana de supervivencia de este pequeño subgrupo de pacientes parece ser de cinco años o más.

HAM (PARAPARESIA ESPÁSTICA TROPICAL). A diferencia de la ATL, en la cual existe un ligero predominio de varones, la HAM afecta a un número desproporcionadamente elevado de mujeres. En ciertos aspectos, la HAM se parece a la esclerosis múltiple (cap. 375). El comienzo es insidioso. Los síntomas comprenden debilidad o rigidez de una o ambas extremidades inferiores, dolor de espalda e incontinencia urinaria. Las alteraciones sensitivas suelen ser ligeras, pero puede desarrollarse neuropatía periférica. En general, la enfermedad adopta la forma de una mielopatía torácica de progresión lenta que no remite; un tercio de los afectados acaba confinado a la cama en el transcurso de los 10 primeros años a partir del diagnóstico; para este momento, la mitad de los enfermos son incapaces de caminar sin ayuda. Los pacientes presentan una paraparesia o paraplejía espástica con hiperreflexia, clono aquíleo y respuestas de extensión plantar. La función cognitiva habitualmente está preservada; las alteraciones de los pares craneales son infrecuentes.

Las imágenes por resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI) muestran lesiones tanto en la sustancia blanca como en las regiones paraventriculares del encéfalo, además de en la médula espinal. El estudio anatomopatológico de la médula espinal muestra degeneración simétrica de los cordones laterales, incluidos los haces corticoespinales; algunos casos afectan también a los cordones posteriores. Las meninges espinales y el parénquima medular contienen un infiltrado inflamatorio con destrucción de la mielina.

Por lo general no se encuentra HTLV-I en las células del SNC, pero puede detectarse en una pequeña población de linfocitos presentes en el LCR. En general, la replicación del HTLV-I es mayor en la HAM que en la ATL y los pacientes con HAM presentan una respuesta inmunitaria más enérgica contra el virus. En el suero existen anticuerpos contra el HTLV-I que parecen ser producidos en el LCR de los pacientes con HAM, en la que los títulos son a menudo más elevados que en el suero. Se ha propuesto que la fisiopatología de la HAM implica la inducción de una destrucción autoinmunitaria de neuronas por las células T con especificidad contra componentes del virus, como las proteínas Tax o Env. Una teoría propone que la predisposición a padecer HAM puede guardar relación con la presencia de alelos de antígeno leucocítico humano (*human leukocyte antigen*, HLA) capaces de presentar antígenos víricos de una forma que conduce a la autoinmunidad. En la actualidad no existen datos suficientes para confirmar esta asociación a los antígenos leucocíticos humanos. No obstante, los anticuerpos en el suero de pacientes con HAM se unen a antígenos específicos contra neuronas [proteína A1 ribonuclear heteronuclear (*heteronuclear ribonuclear protein A1*, hnRNP A1)] e interfieren con la neurotransmisión *in vitro*.

No han podido aclararse los factores que determinan si la infección por HTLV-I producirá la enfermedad y, en caso de hacerlo, si inducirá una neoplasia (ATL) o un trastorno autoinmunitario (HAM). Las diferencias en las

cepas víricas, en la susceptibilidad a los haplotipos MHC particulares, en la vía de infección por el HTLV-I y en la naturaleza de la reacción inmunológica a este virus son posibles factores, pero se dispone de pocos datos definitivos.

OTRAS ENFERMEDADES SUPUESTAMENTE RELACIONADAS CON EL HTLV-I. En zonas en las que el HTLV-I es endémico se le han atribuido diversas enfermedades inflamatorias y autoinmunitarias, como uveítis, dermatitis, neumonitis, artritis reumatoide y polimiositis. Sin embargo, no se ha determinado en forma rigurosa una relación causal entre el HTLV-I y estas enfermedades.

Prevención. Las mujeres de las zonas endémicas no deben alimentar al pecho a sus hijos y se deben realizar pruebas de detección de anticuerpos contra el HTLV-I en el suero de los donantes de sangre. Al igual que en la prevención de la infección por el VIH, son importantes las prácticas sexuales seguras y no compartir jeringas.

Rx INFECCIÓN POR HTLV-I

El tratamiento en el reducido número de pacientes con una enfermedad relacionada con el HTLV-I no es curativo. En los pacientes con ATL aguda y linfomatosa, la enfermedad progresa rápidamente. En general, la hipercalciemia se controla mediante la administración de glucocorticoides y el tratamiento citotóxico contra la neoplasia. El tumor responde bien a la quimioterapia combinada que se utiliza contra otras formas de linfoma; sin embargo, los individuos son vulnerables a infecciones bacterianas y oportunistas fulminantes y en la mayor parte de los casos la ATL recidiva de cuatro a 10 meses después de la remisión. La combinación de interferón alfa y zidovudina puede alargar la supervivencia. Como no está claro que la replicación del virus esté relacionada con la progresión de la ATL, la eficacia de la zidovudina probablemente radica en sus efectos citotóxicos (como análogo de la timidina finalizadora de cadena) más que en sus efectos antivíricos. Resulta prometedor un enfoque experimental que utiliza un anticuerpo contra el receptor de IL-2 marcado con itrio-90, pero no está disponible de manera generalizada. Los pacientes con la forma crónica o latente de ATL pueden tratarse con un planteamiento expectante: combatir cualquier infección y vigilar y esperar la aparición de signos de progresión hacia una enfermedad aguda.

Los sujetos con HAM pueden beneficiarse del uso de los glucocorticoides con el fin de reducir la inflamación. Los tratamientos antirretrovíricos no han resultado eficaces. En un estudio, la administración de danazol (200 mg tres veces al día) produjo una mejoría neurológica significativa en cinco de los seis pacientes tratados, con resolución de la incontinencia urinaria en dos casos, disminución de la espasticidad en tres y recuperación de la capacidad para caminar después de haber estado confinados a la silla de ruedas en dos de ellos. La fisioterapia y la rehabilitación son componentes importantes del tratamiento.

CARACTERÍSTICAS DE LA INFECCIÓN POR EL HTLV-II

Epidemiología. El HTLV-II es endémico en ciertas tribus de nativos estadounidenses y en África. En general, se considera que es un virus del Nuevo Mundo que fue traído desde Asia hace 10 000 a 40 000 años, en el transcurso de una migración de las poblaciones infectadas a través del estrecho de Bering. Tal vez la forma de transmisión del HTLV-II es igual que la del HTLV-I (véase antes en este capítulo). Es posible que la transmisión sexual del HTLV-II sea menor que en el caso del virus linfotrópico de células T humanas tipo I.

Los estudios de grandes cohortes de adictos mediante pruebas serológicas que diferencian con facilidad el HTLV-I del HTLV-II indican que la inmensa mayoría de los sujetos positivos para el HTLV presentan una infección por HTLV-II. La seroprevalencia del HTLV en una cohorte de 7 841 adictos procedentes de centros de tratamiento de farmacodependencia de Baltimore, Chicago, Los Ángeles, Nueva Jersey (Asbury Park y Trenton), la ciudad de Nueva York (Brooklyn y Harlem), Filadelfia y San Antonio fue de 20.9% y más de 97% de los casos se debían al HTLV-II. La seroprevalencia del HTLV-II era superior en el sudoeste y el medio oeste que en el noreste. Por el contrario, la seroprevalencia del VIH-1 era más elevada en el noreste que en el sudoeste o en el medio oeste. Aproximadamente 3% de los miembros de la cohorte estaban infectados tanto por el HTLV-II como por el VIH-1. La seroprevalencia del HTLV-II se incrementaba en forma lineal con la edad. La probabilidad de infección por el HTLV-II era significativamente superior en las mujeres; se cree que la transmisión del virus es más eficiente de varón a mujer que en sentido inverso.

Enfermedades asociadas. Aunque el HTLV-II se aisló a partir de un paciente con una variante T de la leucemia de tricoleucocitos, este virus no se asocia de forma sistemática con ninguna enfermedad concreta y de hecho ha sido concebido como "un virus en busca de enfermedad". Sin embargo, cada vez son más los datos que indican que el HTLV-II puede desempeñar un papel importante en ciertas enfermedades neurológicas, hematológicas y dermatológicas. Estos datos requieren confirmación, en especial a la luz de la confusión que existía anteriormente con respecto a las prevalencias relativas de los HTLV-I y II entre consumidores de drogas inyectadas.

Prevención. Son principios importantes de la prevención de la extensión del HTLV-II: no compartir jeringas, prácticas sexuales seguras, realización de pruebas de detección en sangre (mediante pruebas del HTLV-I, que también detectan HTLV-II) y evitar la lactancia materna en mujeres infectadas.

VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

El VIH-1 y el VIH-2 pertenecen a la familia Retroviridae, subfamilia lentivirus, y son los únicos lentivirus de los que se sabe infectan a los seres humanos. Los lentivirus son de acción lenta en comparación con los virus que provocan una infección aguda (p. ej., virus de la gripe) pero no en relación con otros retrovirus. Las características de la primoinfección aguda por el VIH son similares a las de las infecciones agudas más clásicas. La cronicidad característica de la infección por el VIH es congruente con la designación *lentivirus*. **El VIH se trata con todo detalle en el capítulo 182.**

LECTURAS ADICIONALES

Ghez D et al: Neuropilin-1 is involved in human T-cell lymphotropic virus type 1 entry. J Virol 80:6844, 2006

Kashanchi F, Brady JN: Transcriptional and post-transcriptional gene regulation of HTLV-1. Oncogene 24:5938, 2005

Lee SM et al: HTLV-1 induced molecular mimicry in neurological disease. Curr Top Microbiol Immunol 296:125, 2005

Manel N et al: HTLV-I tropism and envelope receptor. Oncogene 24:6016, 2005

Matasuoka M, Jeang KT: Human T-cell leukaemia virus type 1 (HTLV-1) infectivity and cellular transformation. Nat Rev Cancer 7:270, 2007

Peloponese JM et al: Modulation of nuclear factor-κB by human T cell leukemia virus type 1 Tax protein. Immunol Res 34:1, 2006

Proietti FA et al: Global epidemiology of HTLV-I infection and associated diseases. Oncogene 24:6058, 2005

Taylor GP, Matsuoka M: Natural history of adult T-cell leukemia/lymphoma and approaches to therapy. Oncogene 24:6047, 2005

182 Enfermedad por el virus de la inmunodeficiencia humana: SIDA y procesos relacionados

Anthony S. Fauci, H. Clifford Lane

El SIDA fue identificado por primera vez en Estados Unidos en el verano de 1981, cuando los *US Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) reportaron la aparición de neumonía inexplicada por *Pneumocystis jiroveci* (antes denominado *P. carinii*) en cinco varones homosexuales previamente sanos en Los Ángeles y casos de sarcoma de Kaposi (*Kaposi's sarcoma*, KS) con o sin neumonía por *P. jiroveci* en 26 varones homosexuales previamente sanos en Nueva York y Los Ángeles. En pocos meses, la enfermedad comenzó a describirse en varones y mujeres adictos a drogas por vía parenteral (*injection drug users*, IDU) e inmediatamente después en receptores de transfusiones sanguíneas y hemofílicos. Cuando se fue conociendo el modelo epidemiológico de la enfermedad, quedó claro que el agente etiológico más probable de la epidemia era un microorganismo transmisible por contacto sexual (con el mismo sexo o con el sexo opuesto) y por la sangre y los hemoderivados.

En 1983 se aisló el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) a partir de un paciente con adenopatías linfáticas y en 1984 se demostró claramente que dicho virus era el agente causal del SIDA. En 1985 se desarrolló una prueba de inmunoadsorbente ligado a enzimas (*enzyme-linked immunosorbent assay*, ELISA) que permitió percatarse del alcance y la evolución de la epidemia de infección por el VIH, al principio en Estados Unidos y otros países desarrollados y después en las naciones en desarrollo de todo el mundo (véase más adelante en este capítulo). El abrumador crecimiento mundial de la pandemia por el VIH ha sido igualado por una explosión de información procedente de los campos de la virología del VIH, la patogenia (tanto inmunológica como virológica) y el tratamiento de la enfermedad causada por el propio VIH, el tratamiento y la profilaxis de las infecciones oportunistas asociadas con la infección por el VIH y el desarrollo de vacunas. El flujo de información relacionado con la enfermedad por el VIH es enorme y es prácticamente imposible que los médicos generales se mantengan al día en la bibliografía médica. El objetivo de este capítulo consiste en presentar la información más actual disponible acerca de la epidemia, su patogenia, tratamiento y prevención y sobre las perspectivas en cuanto al desarrollo de una vacuna. Sobre todo, la meta consiste en proporcionar una base científica sólida y unas normas prácticas para el enfoque actualizado del paciente con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana.

DEFINICIÓN

El sistema de clasificación actual de los CDC para adolescentes y adultos infectados con VIH ubica a las personas con base en las enfermedades asociadas con la infección con VIH y los recuentos de linfocitos T CD4+. El sistema se basa en tres niveles de recuento de los linfocitos en cuestión y en tres categorías clínicas, además de que está representado por una matriz de nueve categorías mutuamente excluyentes (**cuadros 182-1** y **182-2**). Con este sistema, cualquier paciente con infección por el VIH con un recuento de linfocitos T CD4+ menor de 200/μl sufre, por definición, el SIDA, sin importar si presenta o no los síntomas de una o varias enfermedades oportunistas (cuadro 182-1). Una vez que los enfermos entran en la situación clínica definida como categoría B, su enfermedad no puede volver ya a la categoría A, ni siquiera en caso de que el cuadro ceda; lo mismo sucede con la categoría C en relación con la B.

La definición de SIDA es compleja y amplia y no se estableció para la atención práctica de los pacientes sino con fines de vigilancia. Así, el médico no debe concentrarse en si el paciente satisface o no la definición estricta de SIDA, sino en percibir la enfermedad por VIH como una gama que va de la infección primaria, con o sin síndrome agudo, a la etapa asintomática y a la enfermedad avanzada (véase más adelante en este capítulo).

AGENTE ETIOLÓGICO

El agente etiológico del SIDA es el VIH, que pertenece a la familia de los retrovirus humanos (Retroviridae) dentro de la subfamilia lentivirus (cap. 181). Los lentivirus no oncogénicos pueden causar enfermedades en otras especies animales como ovejas, caballos, cabras, vacas, gatos y monos. Los cuatro retrovirus humanos reconocidos pertenecen a dos grupos distintos: los virus linfotrópicos de células T humanas (*human T cell lymphotropic virus*, HTLV) I y II, que son retrovirus transformadores, y los virus de la inmunodeficiencia humana, VIH-1 y VIH-2, que tienen efectos citopáticos directos o indirectos (véase más adelante en este capítulo y cap. 181). La causa más frecuente de enfermedad por el VIH en todo el mundo, y ciertamente en Estados Unidos, es el VIH-1, que comprende varios subtipos con distinta distribución geográfica (véase más adelante). El VIH-2 se identificó primero en 1986 en sujetos de África occidental y durante un tiempo permaneció confinado a dicha región. Sin embargo, después se describieron casos en todo el mundo a los que se puede seguir el rastro hasta África occidental o que se originaron a partir de contactos sexuales con personas de esa zona. Tanto el VIH-1 como el VIH-2 son infecciones zoonóticas. La especie *Pan troglodytes troglodytes* se estableció como reservorio natural para VIH-1 y es muy probable que sea la fuente original de infección en seres humanos. El VIH-2 tiene una relación filogenética más estrecha con el virus de la inmunodeficiencia de simio (*simian immunodeficiency virus*, SIV) presente en el mangabey fuliginoso (*Cercocebus atys*) que con el VIH-1. La relación taxonómica entre los lentivirus de primates se muestra en la **figura 182-1**.

CUADRO 182-1 SISTEMA DE CLASIFICACIÓN REVISADO EN 1993 PARA LA DEFINICIÓN DE CASOS DE ADOLESCENTES Y ADULTOS CON INFECCIÓN POR EL VIH Y VIGILANCIA EXTENDIDA DEL SIDA[a]

	Categorías clínicas		
Célula T CD4+ Categorías	**A Asintomática, aguda (primaria) VIH o PGL[b]**	**B Sintomática, cuadros no A ni C**	**C Cuadros definidores de SIDA**
>500/μl	A1	B1	C1
200–499/μl	A2	B2	C2
<200/μl	A3	B3	C3

[a] Definición de caso de vigilancia extendida del síndrome de inmunodeficiencia adquirida.
[b] PGL, linfadenopatía generalizada persistente (*progressive generalized lymphadenopathy*).
Fuente: MMWR 42(No. RR-17), 18 de diciembre de 1992.

CUADRO 182-2 CATEGORÍAS CLÍNICAS DE LA INFECCIÓN POR EL VIH

Categoría A: uno o varios de los cuadros enumerados a continuación en un adolescente o un adulto (>13 años) con infección por el VIH comprobada. No deben haberse producido cuadros pertenecientes a las categorías B o C.
- Infección asintomática por el VIH
- Linfadenopatía generalizada persistente
- Infección aguda (primaria) por el VIH con enfermedad acompañante o antecedentes de infección aguda por el VIH

Categoría B: aparición, en un adolescente o adulto con infección por el VIH, de cuadros sintomáticos que no están incluidos en los cuadros recogidos en la categoría C y que cumplen al menos uno de los siguientes criterios: 1) cuadros atribuidos a la infección por el VIH o que indican un defecto de la inmunidad celular, o 2) cuadros cuya evolución clínica o sus necesidades terapéuticas están complicadas por la infección por VIH, en opinión del médico. Entre los ejemplos posibles se encuentran (aunque no se limitan a ellos) los siguientes:
- Bacilar, angiomatosis
- Candidosis bucofaríngea (muguet)
- Candidosis vulvovaginal; persistente, frecuente o que responde mal al tratamiento
- Cervical, displasia (moderada o intensa)/carcinoma *in situ*
- Consuntivos, síntomas, con fiebre (38.5°C) o diarrea de más de un mes de duración
- Herpes zoster con al menos dos episodios distintos, o que afecta a más de un dermatoma
- Idiopática, púrpura trombocitopénica
- Listeriosis
- Pélvica, enfermedad inflamatoria: sobre todo complicada con abscesos tubováricos
- Periférica, neuropatía
- Vellosa bucal, leucoplasia

Categoría C: cuadros recogidos en la definición de caso de vigilancia del SIDA
- Candidosis de bronquios, tráquea o pulmones
- Candidosis esofágica
- Cervical invasor, cáncer[a]
- Citomegalovirus, enfermedad por (no hepática, esplénica o ganglionar)
- Citomegalovirus, retinitis por (con pérdida de la visión)
- Coccidioidomicosis, diseminada o extrapulmonar
- Criptococosis extrapulmonar
- Criptosporidiosis intestinal crónica (más de un mes de duración)
- Emaciación, síndrome de, debido al VIH
- Encefalopatía relacionada con el VIH
- Herpes simple: úlceras crónicas (más de un mes de duración) o bronquitis, neumonía o esofagitis
- Histoplasmosis diseminada o extrapulmonar
- Isosporosis intestinal crónica (más de un mes de duración)
- Kaposi, sarcoma de
- Linfoma de Burkitt (o término equivalente)
- Linfoma cerebral primitivo
- *Mycobacterium avium*, complejo, o *M. kansasii* sistémico o extrapulmonar
- *Mycobacterium tuberculosis* de cualquier localización (pulmonar[a] o extrapulmonar)
- *Mycobacterium*, otras especies de, o especies no identificadas, diseminada o extrapulmonar
- Neumonía de repetición[a]
- *Pneumocystis jiroveci*, neumonía por
- Progresiva, leucoencefalopatía multifocal
- *Salmonella*, septicemia recidivante por
- Toxoplasmosis cerebral

[a] Añadido en la ampliación de la definición de caso de vigilancia del SIDA en 1993.
Fuente: MMWR 42(No. RR-17), 18 de diciembre de 1992.

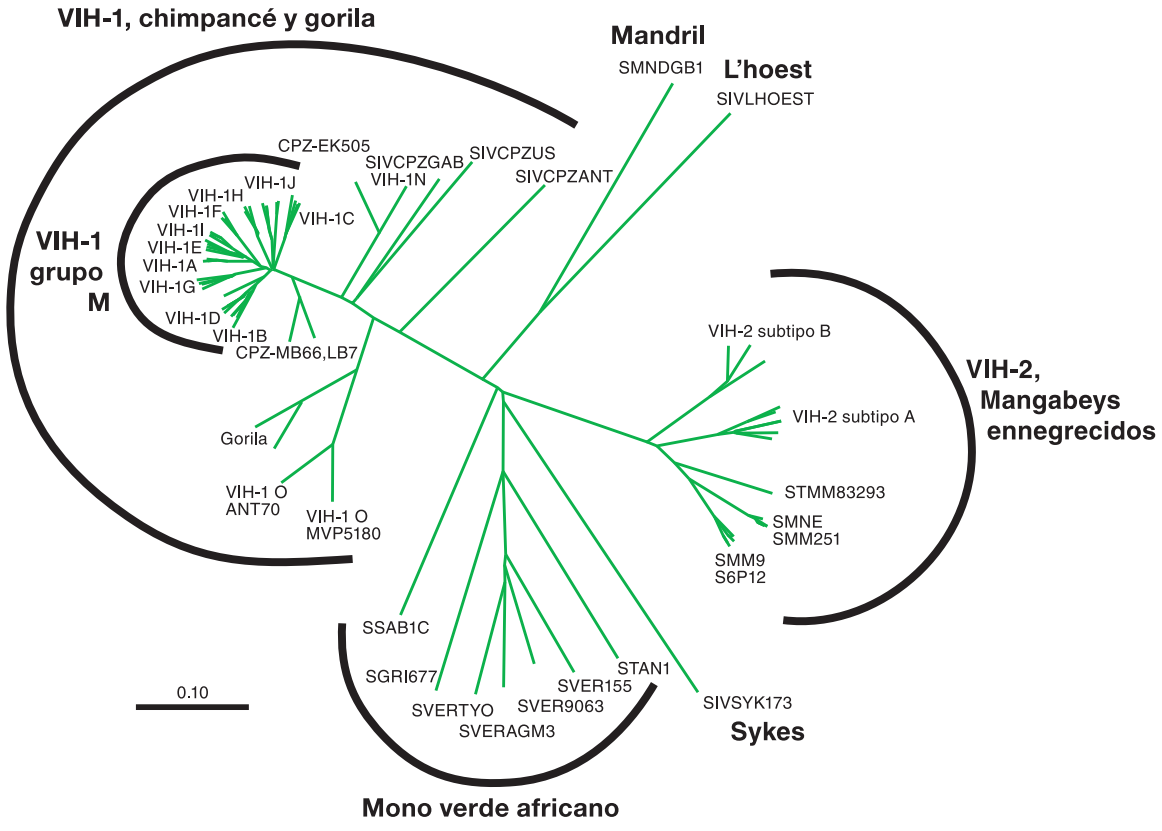

FIGURA 182-1. Árbol filogenético basado en los genomas completos de los virus de la inmunodeficiencia en primates. La escala situada en la parte inferior (0.10) indica una diferencia de 10% en los nucleótidos. (*Preparada por el Dr. Brian Foley, del HIV Sequence Database, Theoretical Biology and Biophysics Group, Los Alamos National Laboratory.*)

MORFOLOGÍA DEL VIH

El microscopio electrónico revela que el virión del VIH es una estructura icosaédrica (fig. 182-2*A*) provista de numerosas proyecciones externas formadas por las dos proteínas principales de cubierta, la gp120 externa y la gp41 transmembrana. El virión produce yemas a partir de la superficie de la célula infectada y se incorpora a distintas proteínas del hospedador, entre las que se encuentran los antígenos del complejo de histocompatibilidad mayor (*major histocompatibility complex*, MHC) de clases I y II (cap. 309) existentes en la bicapa lipídica. En la figura 182-2*B* se representa esquemáticamente la estructura del VIH-1 (cap. 181).

CICLO DE REPLICACIÓN DEL VIH

El VIH es un virus RNA cuya característica esencial es la transcripción inversa de su RNA genómico a DNA gracias a la actividad de la enzima *transcriptasa inversa*. El ciclo vital del VIH comienza con la unión de alta afinidad de la proteína gp120, a través de una porción de su región V1 cerca del N terminal, a su receptor en la superficie de la célula hospedadora, la molécula CD4 (fig. 182-3). La molécula CD4 es la proteína de 55 kDa que se encuentra de manera predominante en una subpoblación de linfocitos T encargada de la función colaboradora o inductora en el sistema inmunitario (cap. 308). Esta molécula también se expresa sobre la superficie de los macrófagos/monocitos y de las células dendríticas y de Langerhans. Una vez que la gp120 se fija a la molécula CD4, experimenta un cambio de configuración que facilita su fijación a uno de un grupo de correceptores. Los dos correceptores principales para el VIH-1 son CCR5 y CXCR4. Ambos receptores pertenecen a la familia de siete receptores celulares acoplados con proteína G de dominio transmembrana y el empleo de un receptor, el otro, o ambos, por el virus para internarse en la célula es un factor determinante de primera importancia del tropismo celular del virus (véanse los detalles más adelante en este capítulo). Ciertas células dendríticas expresan una diversidad de receptores de lectina del tipo C sobre su superficie, uno de ellos llamado *DC-SIGN*, que se fija con gran afinidad a la proteína de cubierta gp120 del VIH, lo que permite

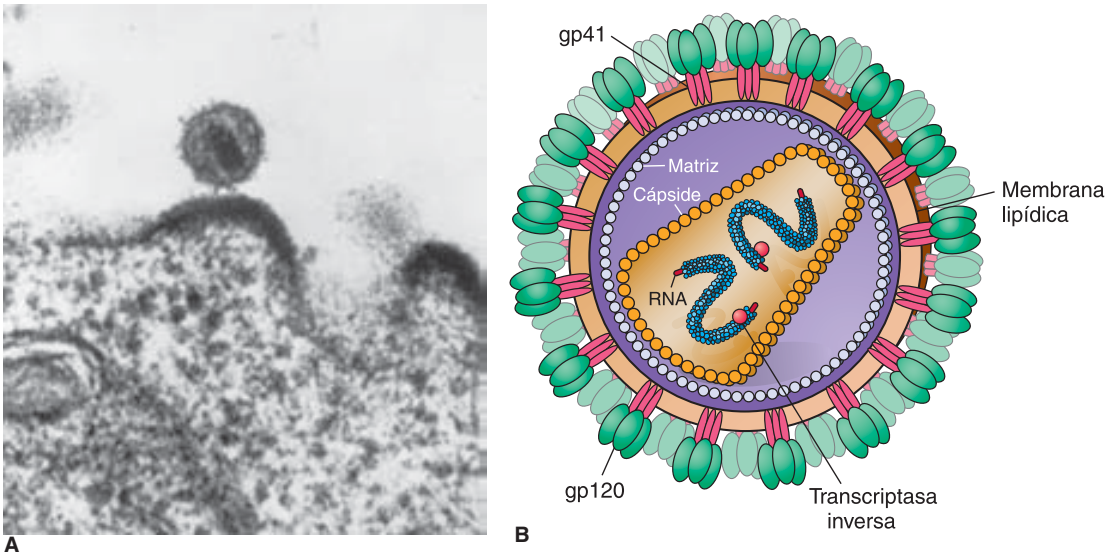

FIGURA 182-2. *A.* Microfotografía electrónica del VIH. La figura ilustra un virión típico tras la salida de la superficie de un linfocito T CD4+, junto con dos viriones incompletos en proceso de salida de la membrana celular. ***B.*** Estructura del VIH-1, incluidos la gp120 de la membrana externa, la gp41 transmembrana, el RNA genómico, la enzima transcriptasa inversa, la p18(17) de la membrana interna (matriz) y la proteína p24 del núcleo (cápside). (Copyright George V. Kelvin.) (*Adaptada de RC Gallo: Sci Am 256;46, 1987.*)

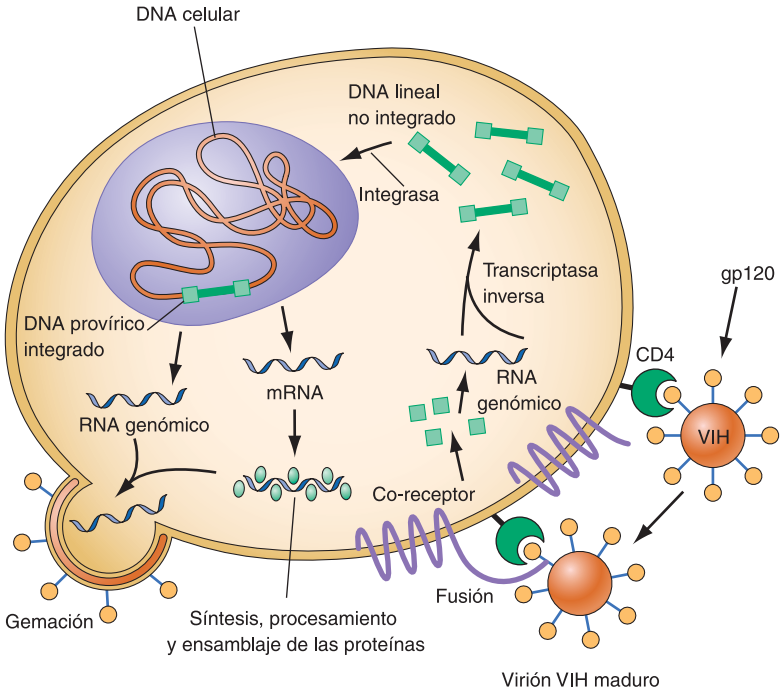

FIGURA 182-3. Ciclo de replicación del VIH. Para la descripción, véase el texto. (*Adaptada de Fauci, 1996.*)

La activación celular desempeña un papel importante en el ciclo vital del VIH y resulta esencial para la patogenia de la enfermedad por este virus (véase más adelante). Tras la unión inicial y la interiorización de los viriones en la célula blanco, los intermediarios del DNA procedentes de una transcripción inversa incompleta son lábiles en las células en reposo y no se integran con eficacia en el genoma de la célula hospedadora, a menos que se produzca una activación celular poco después de la infección. Además, para la iniciación de la transcripción del DNA provírico integrado en el RNA genómico o en el mRNA, es preciso que la célula hospedadora esté activada. Este último proceso puede no estar necesariamente relacionado con la expresión franca de los marcadores clásicos de activación de la superficie celular. A este respecto, la activación de la expresión del VIH desde el estado latente depende de la interacción de diversos factores celulares y víricos. Tras la transcripción, el mRNA del VIH es traducido a proteínas que sufren modificaciones mediante glucosilación, miristilación, fosforilación y escisión. La partícula vírica se forma por el ensamblaje de las proteínas, las enzimas y el RNA genómico del VIH en la membrana plasmática de la célula. Se produce la salida de la progenie de viriones a través de la membrana de la célula conocida como *balsa lipídica*, donde el núcleo adquiere su cubierta externa (cap. 181). La proteasa codificada por el virus cataliza entonces la escisión del precursor gag-pol para dar lugar al virión maduro (véase más adelante). El progreso por el ciclo de replicación del virus está influido de manera profunda por diversos productos génicos reguladores víricos. De manera semejante, cada punto en el ciclo de replicación del virus es un blanco real o potencial para la intervención terapéutica (véase más adelante en este capítulo). Hasta ahora, las enzimas transcriptasa inversa y proteasa han sido susceptibles desde el punto de vista clínico a la desintegración farmacológica (véase más adelante). Hay estudios clínicos que están valorando los inhibidores del proceso de maduración de los viriones durante la fase tardía del ciclo de replicación.

a la célula dendrítica facilitar la fijación del virus a la célula T CD4+ en el momento en que se unen entre sí las células de ambos tipos. Después de la unión de la envoltura proteínica a la molécula CD4 asociada con los cambios conformacionales antes mencionados en la envoltura vírica gp120, ocurre la fusión con la membrana de las células del hospedador a través de una nueva exposición de la molécula gp41, la cual penetra la membrana plasmática de la célula afectada y después se enrolla sobre sí misma para mantener unidos el virión y la célula afectada. Después de la fusión se libera el complejo de preintegración, compuesto por RNA vírico y las enzimas víricas que rodean la cubierta proteínica de la cápside en el citoplasma de la célula afectada (fig. 182-4). Conforme el complejo de preintegración atraviesa el citoplasma para alcanzar el núcleo (fig. 182-3), la enzima transcriptasa inversa cataliza la transcripción inversa del RNA genómico en DNA y la cubierta proteínica se abre para liberar el DNA de VIH de doble hebra. En este punto del ciclo de replicación, el genoma vírico es vulnerable a los factores celulares que pueden bloquear la progresión de la infección. En particular, la proteína citoplásmica TRIM5-α en las células del macaco rhesus bloquea la replicación de SIV en un punto poco después de que el virus se fusiona con las células del hospedador. No se conoce por completo el mecanismo exacto de acción de TRIM5-α, la forma humana es inhibida por acción de la ciclofilina A y no es eficaz para restringir la replicación de VIH en las células humanas. La familia APOBEC de proteínas celulares, descrita en fechas recientes, también inhibe la progresión de la infección vírica una vez que el virus penetra a la célula. Las proteínas APOBEC se unen a las transcripciones inversas recientes y producen desaminación de la citidina vírica, lo que causa hipermutación del genoma de VIH. Aún no está claro si 1) hay inhibición de la replicación vírica por la unión de APOBEC al genoma vírico con acumulación subsiguiente de productos de la transcripción inversa o 2) si existen hipermutaciones causadas por la actividad enzimática de la desaminasa de las proteínas APOBEC. El VIH ha desarrollado una estrategia poderosa para autoprotegerse de éstas y la proteína vírica Vif actúa sobre la degradación proteosómica de las mismas.

Con la activación de la célula, el DNA vírico tiene acceso a los poros nucleares y se exporta del citoplasma al núcleo, donde se integra a los cromosomas de la célula hospedadora por acción de otra enzima vírica codificada, la *integrasa*. El provirus de VIH (DNA) se integra en forma selectiva al DNA nuclear en forma preferencial en los cinturones de los genes activos y en puntos regionales. El provirus puede permanecer inactivo desde el punto de vista de la transcripción (latente) o bien manifestarse con grados variables de expresión genética, hasta la producción activa del virus.

GENOMA DEL VIH

En la figura 182-5 se ilustra esquemáticamente la disposición del genoma del VIH. Como sucede con otros retrovirus, el VIH-1 dispone de genes que codifican sus proteínas estructurales: *gag* codifica las proteínas que forman el centro del virión (entre ellas el antígeno p24); *pol* codifica las enzimas encargadas de la transcripción inversa y de la integración y *env* codifica las glucoproteínas de la cubierta. Sin embargo, el VIH-1 es más complejo que otros retrovirus, en especial los del grupo que infectan a animales no primates y que contienen también al menos otros seis genes (*tat, rev, nef, vif, vpr* y *vpu*), codificadores de las proteínas que intervienen en la regulación de la expresión de los genes (cap. 181). Se cree que varias de estas proteínas desempeñan una función en la patogénesis de la enfermedad producida por el VIH; en la figura 182-5 se

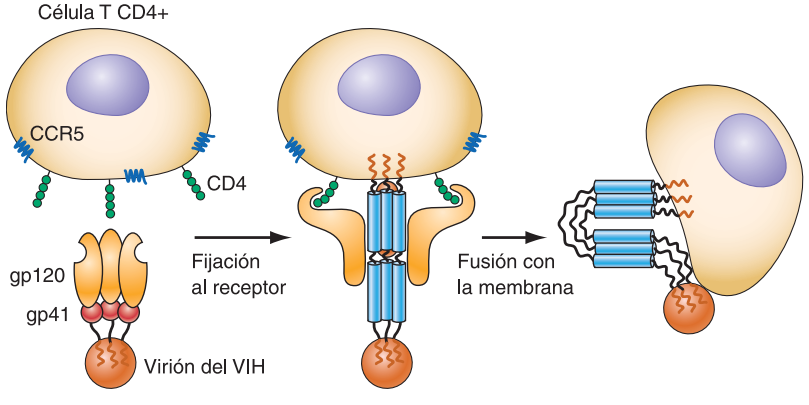

FIGURA 182-4. Fijación y fusión del VIH-1 con su célula blanco. El VIH-1 se fija a su célula blanco por medio de la molécula CD4, lo que resulta en un cambio de configuración en la molécula gp120 que le permite fijarse al correceptor CCR5 (para los virus que recurren a R5). Acto seguido, el virus se adhiere firmemente a la membrana de la célula hospedadora con una configuración de muelle en espiral por medio de la molécula gp41 recién expuesta. La fusión entre la célula y el virus ocurre conforme el intermediario transicional de gp41 experimenta cambios ulteriores para formar una estructura en horquilla que hace que las dos moléculas se aproximen estrechamente entre sí (véase el texto para mayores detalles). (*Adaptada con autorización de D Montefiori, JP Moore: Science 283-336, 1999.*)

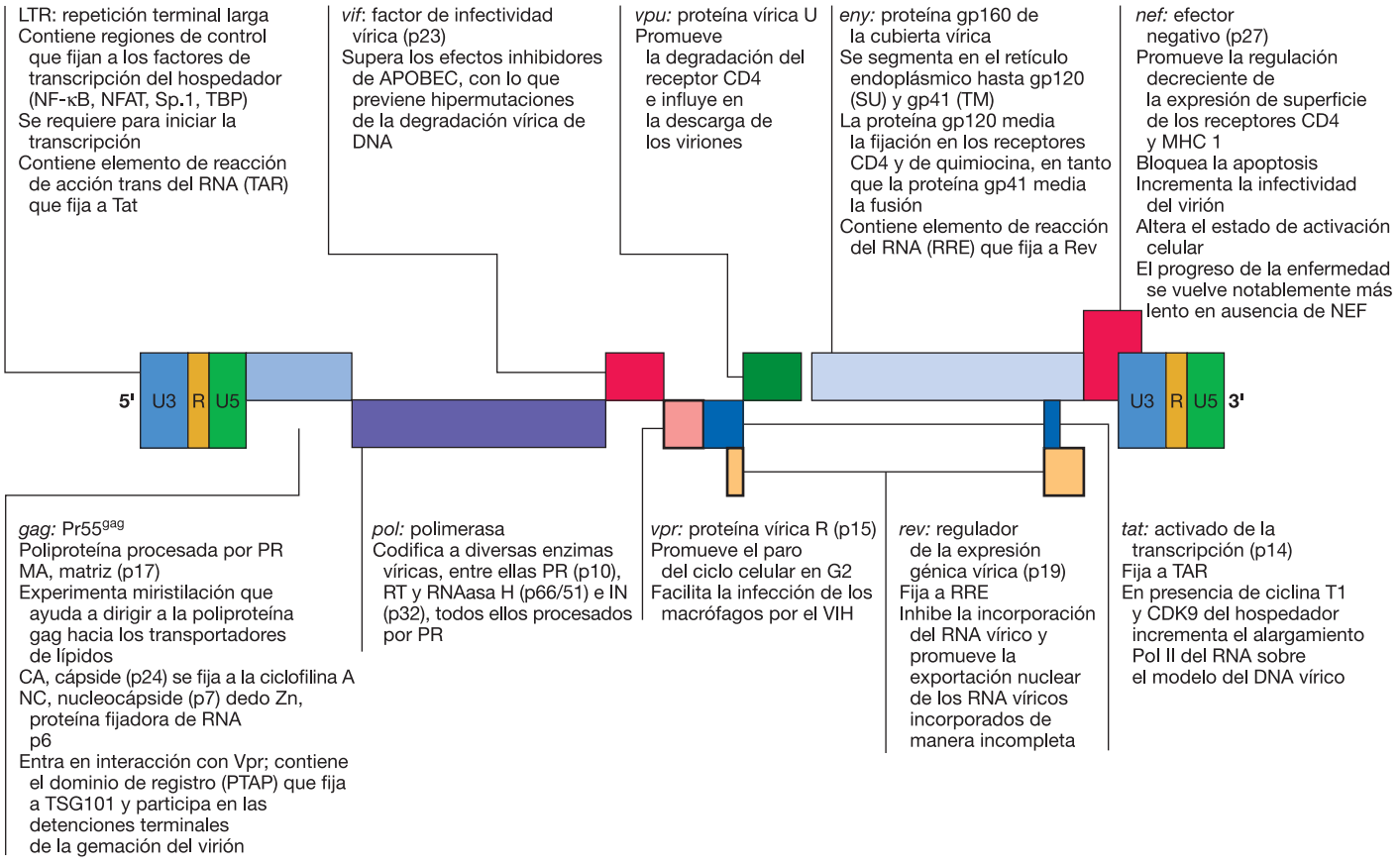

FIGURA 182-5. Organización del genoma del provirus del VIH en conjunto con una descripción resumida de los nueve genes que codifican a 15 proteínas. (*Con autorización de Greene y Peterlin.*)

señalan varias de estas funciones. Estos genes se encuentran flanqueados por las repeticiones terminales largas (*long terminal repeats*, LTR) que contienen elementos reguladores participantes en la expresión génica (fig. 182-5). La diferencia principal entre los genomas del VIH-1 y el VIH-2 consiste en que el segundo de estos virus carece del gen *vpu*, además de que contiene un gen *vpx* del que, a su vez, carece el primero.

HETEROGENEIDAD MOLECULAR DEL VIH-1

El análisis molecular del VIH procedente de distintas fuentes revela variaciones en la secuencia de muchas partes del genoma vírico. Por ejemplo, el grado de diferenciación en las secuencias de codificación de las proteínas de la envoltura vírica varía desde un pequeño porcentaje (muy cercano entre aislados del mismo individuo infectado) hasta 50% (diversidad extrema entre aislados obtenidos de diferentes grupos de VIH-1, M, N y O; véase más adelante). Los cambios tienden a agruparse en regiones hipervariables. El VIH puede evolucionar por diversos medios, lo que incluye la simple sustitución de bases, inserciones y eliminaciones, recombinación y ganancia y pérdida de sitios de glucosilación. La diversidad de secuencias de VIH se origina directamente de la fidelidad limitada de la transcriptasa inversa. El equilibrio entre la presión inmunitaria y las limitaciones funcionales sobre las proteínas influye en el nivel regional de variación dentro de las proteínas. Por ejemplo, la proteína Membrana (*Envelope*), que está expuesta sobre la superficie del virión y se encuentra bajo presión inmunitaria selectiva tanto de anticuerpos como de linfocitos T citolíticos, es extremadamente variable, con un grupo de mutaciones en dominios hipervariables. En contraste, la proteína Transcriptasa Inversa (*Reverse Transcriptase*), que tiene funciones enzimáticas de primera importancia, está relativamente conservada, en particular en los alrededores del sitio activo. La variabilidad extraordinaria del VIH-1 hace un contraste notable con la estabilidad relativa del HTLV-I y el virus linfotrópico de células T humanas tipo II.

Son tres los grupos del VIH-1: el grupo M (mayor), que es el causante de la mayor parte de las infecciones en el mundo; el grupo O (atípico), forma vírica un tanto rara que se encontró originalmente en Camerún, Gabón y Francia; y el grupo N, encontrado originalmente en mujeres de Camerún que manifestaban SIDA; sólo se han identificado unos cuantos casos de este último grupo. Entre los lentivirus de los primates, el VIH-1 es el que guarda una relación más estrecha con los virus aislados del chimpancé y el gorila. Se ha establecido que la subespecie del chimpancé *Pan troglodytes troglodytes* es el reservorio natural de VIH-1 de los grupos M y N. El grupo O de VIH-1 tiene relación más estrecha con los virus encontrados en los gorilas de Camerún. El grupo M comprende nueve subtipos designados como A, B, C, D, F, G, H, J y K, así como un número creciente de formas recombinantes circulantes (*circulating recombinant forms*, CRF) mayores y menores. Estas formas recombinantes se generan por la infección de un individuo con dos subtipos que más tarde presentan recombinación y crean un virus con ventajas selectivas. Estas CRF varían desde formas muy prevalentes, como el virus AE, CRF01_AE, que predomina en el sureste asiático y a menudo se conoce simplemente como E, pese al hecho de que el virus progenitor E nunca se ha encontrado y CRF02_AG de las regiones occidental y central de África, hasta un gran número de CRF que son relativamente poco comunes. Los subtipos y las CRF constituyen los linajes principales del grupo M del VIH-1. El cuadro se complicó en cierto grado cuando se encontró que algunos subtipos no son equidistantes entre sí, en tanto que otros contenían secuencias tan diversas que no podían considerarse, propiamente, del mismo subtipo. Esto motivó la creación de los *subtipos*, así como la división actual de los subtipos A y F en las subdivisiones A1 y A2 y F1 y F2, respectivamente. Se ha propuesto, además, que los subtipos B y D están en realidad demasiado cerca entre sí para que se les pueda considerar subtipos; se decidió, sin embargo, no incrementar la confusión redesignando a los clados (fig. 182-6).

Los patrones globales de la variación del VIH-1 probablemente son consecuencia de accidentes del tránsito vírico. Los virus del subtipo B, que en la actualidad difieren hasta en 17% en sus secuencias de codificación *env*, son los virus que predominan abrumadoramente en Estados Unidos, Canadá, ciertos países de Sudamérica, Europa occidental y Australia. En esos países también conviven otros subtipos en grados variables. Se cree que, por pura casualidad, el subtipo B entró en Estados Unidos a finales del decenio de 1970, estableciendo por tanto un efecto fundador fulminante. Los virus del subtipo C (del grupo M) son los más frecuentes en todo el mundo; muchos países tienen subtipos víricos cocirculantes que están dando lugar a un aumento de las CRF. La figura 182-7 ilustra esquemáticamente la distribución mundial de los subtipos del VIH-1 por regiones. Siete cepas de VIH explican la mayor parte de las infecciones en todo el mundo: VIH-1 subtipos A, B,

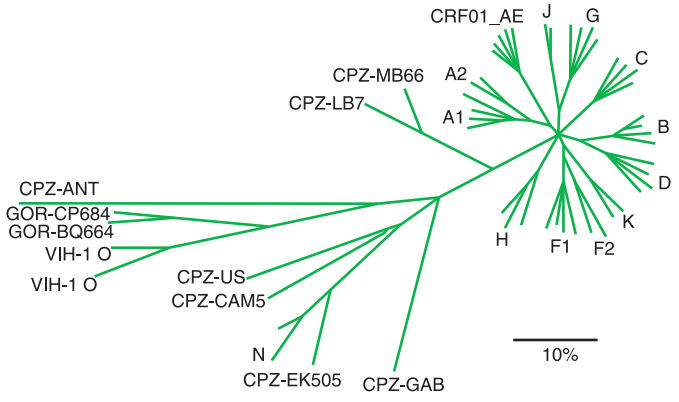

FIGURA 182-6. Árbol filogenético construido por secuencias representativas de la envoltura vírica de los subtipos y la CRF01 del grupo M de VIH-1, algunas cepas de los grupos N y O (también VIH-1 humanos), CPZ (*chimpanzee*, chimpancé) y gorila (GOR). La escala en la porción inferior de la imagen indica las distancias genéticas entre las secuencias. A1 y A2, F1 y F2 son subtipos; CRF01_AE es singular en el gen de la envoltura, pero similar al subtipo A en el resto del genoma. (*Cortesía de Brian Foley, PhD, Bette Korber, PhD y Thomas Leitner, PhD, HIV Database, Los Alamos National Laboratory; con autorización.*)

C, D, G y dos CRF, CRF01_AE y CRF02_AG. El subtipo predominante en Europa, Australia y el continente americano es el subtipo B. En África subsahariana, sitio donde viven casi 66% de todos los individuos afectados con VIH/SIDA, más de 50% de las infecciones son causadas por el subtipo C, con una pequeña proporción de infecciones causadas por el subtipo A, subtipo G, CRF02_AG y otros subtipos y formas recombinantes. En Asia predominan los aislamientos del linaje CRF01_AE y los subtipos C y B. Los virus del linaje CRF01_AE producen la mayor parte de las infecciones en el sudeste de ese continente, en tanto que el subtipo C predomina en la India (véase "La infección por VIH y el SIDA en todo el mundo" más adelante en este capítulo). Los análisis de la secuencia de los aislamientos de VIH-1 de individuos infectados indican que la recombinación entre los virus de clados diferentes probablemente ocurra como resultado de la infección de un sujeto con virus de más de un subtipo, de manera particular en regiones geográficas en las que se sobreponen los subtipos.

TRANSMISIÓN

El VIH se transmite por medio de contactos homosexuales y heterosexuales; con la sangre y los hemoderivados; y por contagio de la madre infectada a su hijo durante el parto, el periodo perinatal o a través de la leche materna. Después de más de 25 años de análisis minuciosos, no se han encontrado pruebas de que el VIH se transmita por contactos casuales, ni de que los insectos sean capaces de propagar el virus, por ejemplo, con la picadura de los mosquitos.

TRANSMISIÓN SEXUAL

La infección por VIH es una enfermedad que se transmite sobre todo por vía sexual (*sexually transmitted disease*, STD) en todo el mundo. En Estados Unidos, casi 49% de los casos de VIH/SIDA diagnosticados en el año 2005 en adultos y adolescentes se atribuyeron a contacto sexual entre varones. El contacto heterosexual explica otro 32 por ciento.

En todo el mundo, el modo más común de infección, en particular en países en vías de desarrollo, es la transmisión heterosexual. Además, la incidencia anual de los casos nuevos de SIDA que se adquieren por contacto heterosexual está experimentando una elevación constante en Estados Unidos, sobre todo en las minorías del sexo femenino **(fig. 182-8)**.

Se ha demostrado la presencia del VIH en el líquido seminal, tanto en material acelular como dentro de las células mononucleares infectadas. Al parecer, el virus se concentra en el líquido seminal, sobre todo cuando existen en el mismo cantidades elevadas de linfocitos y monocitos, lo que sucede en los estados inflamatorios del aparato genital, como en la uretritis y la epididimitis, procesos que están íntimamente asociados con otras enfermedades de transmisión sexual (véase más adelante). También se ha encontrado el virus en los frotis del cuello uterino y en el líquido vaginal. Existe una fuerte asociación entre la transmisión del virus y el individuo receptor del coito anal, probablemente porque sólo una delgada y frágil mucosa rectal separa el semen depositado de las células potencialmente vulnerables situadas en la mucosa y debajo de ella, así como por el hecho de que es fácil que el coito anal se acompañe de algún traumatismo. Las duchas anales y las prácticas sexuales que traumatizan la mucosa rectal también incrementan la probabilidad de infección. Es del mismo modo probable que la infección durante el coito anal se produzca al menos de dos maneras: 1) por inoculación directa del virus en la sangre cuando se han producido desgarros traumáticos de la mucosa y 2) por infección de las células diana vulnerables, como las células de Langerhans de la mucosa, aunque no exista traumatismo (véase más adelante en este capítulo). Aunque la mucosa vaginal presenta un grosor varias capas superior

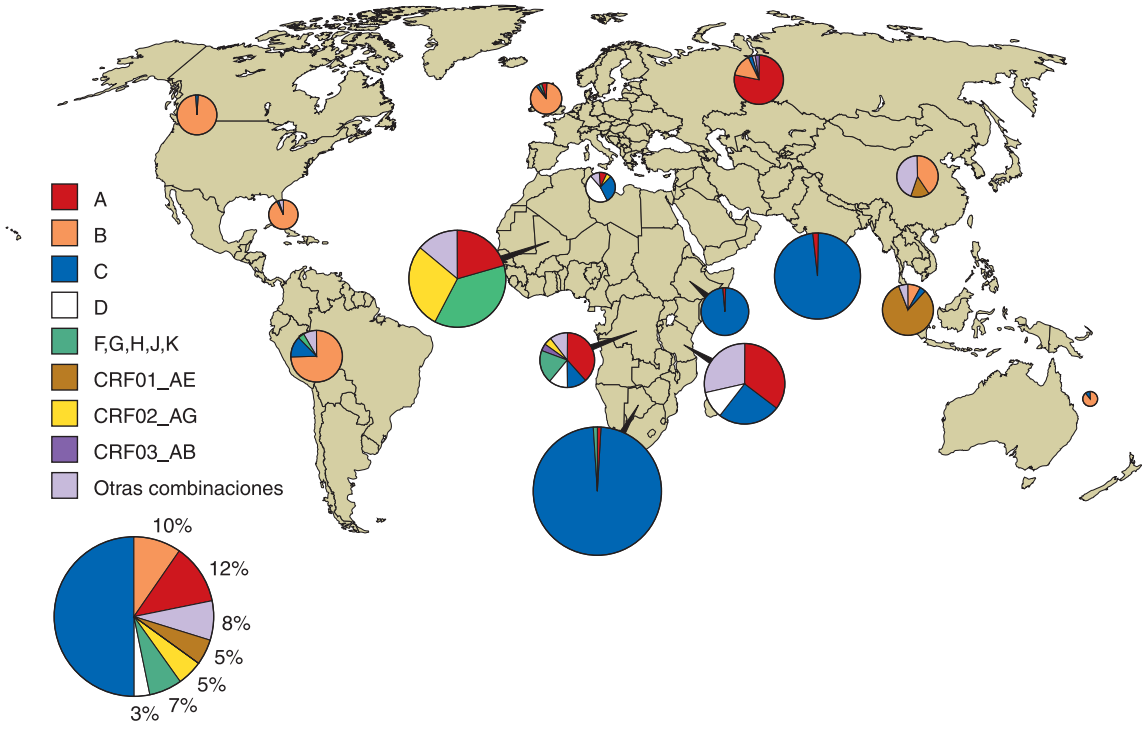

FIGURA 182-7. Distribución geográfica de los subtipos de VIH-1 en sus recombinantes. La prevalencia de los subtipos genéticos de VIH-1 varía con la región geográfica. Las proporciones de subtipos en diferentes regiones están indicadas en el pie de la figura. (*Tomada de J Hemelaar et al: AIDS 20:W13, 2006.*)

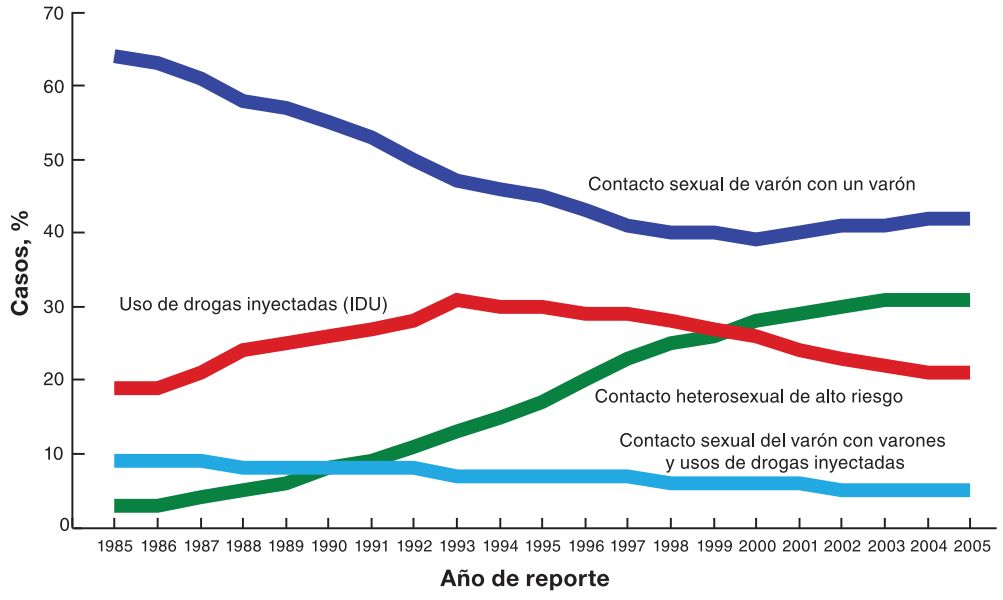

FIGURA 182-8. Casos de SIDA en adultos y adolescentes estadounidenses por categoría de exposición y por año de diagnóstico. La proporción de casos de SIDA atribuidos a contactos heterosexuales con una persona con diagnóstico conocido o con alto riesgo de infección por VIH (heterosexuales de alto riesgo) se incrementaron de 3% en 1985 a 31% en 2005. [*Tomada de Centers for Disease Control and Prevention (CDC).*]

al de la mucosa rectal y no es tan fácil que se traumatice durante el coito, es evidente que el virus puede transmitirse a uno u otro miembro de la pareja a través del coito vaginal. Mediante estudios en Estados Unidos y Europa se observó que la transmisión de VIH de varones a mujeres suele ser más eficiente que la de mujeres a varones, pero pequeños números de mujeres índice positivas para VIH limitan las conclusiones con respecto a la probabilidad de transmisión por acto sexual. La diferencia en las tasas de prevención reportada entre mujeres y varones puede ser consecuencia en parte de la exposición prolongada a líquido seminal infectado con la vagina y con la mucosa cervical, así como con el endometrio (cuando el semen penetra a través del orificio cervical). En comparación, el pene y el orificio de la uretra tienen una exposición relativamente breve a las secreciones vaginales infectadas. Entre los diversos cofactores examinados en estudios de transmisión de VIH en heterosexuales, la presencia de otras enfermedades de transmisión sexual (STD; véase más adelante) se ha asociado con transmisión de la infección por VIH. A este respecto, hay una estrecha asociación entre las úlceras genitales y la transmisión tanto desde el punto de vista de la predisposición a la infección como de la infecciosidad. Las infecciones causadas por algunos microorganismos, como *Treponema pallidum* (cap. 162), *Haemophilus ducreyi* (cap. 139) y el virus del herpes simple ([*herpes simplex virus*, HSV], cap. 172) son causas importantes de úlceras genitales relacionadas con la transmisión del VIH. Además, los microorganismos que causan STD inflamatorias no ulcerosas, como *Chlamydia trachomatis* (cap. 169), *Neisseria gonorrhoeae* (cap. 137) y *Trichomonas vaginalis* (cap. 208), también se asociaban con un mayor riesgo de transmisión de la infección por VIH. La vaginosis bacteriana, una infección relacionada con las conductas sexuales pero no estrictamente una STD, también puede asociarse con un mayor riesgo de transmisión del VIH. Existen varios estudios que sugieren que el proporcionar tratamiento para otras STD y para los síndromes del aparato genital puede ayudar a prevenir la transmisión del VIH. Este efecto es más prominente en las poblaciones en las que la prevalencia de la infección por el VIH es relativamente baja. En estudios efectuados en Uganda, el factor principal de predicción de la transmisión heterosexual del VIH fue la magnitud de la concentración del virus en el plasma. En una cohorte de parejas en las que uno de los miembros estaba infectado por el virus y el otro no lo estaba inicialmente, la concentración sérica media del RNA del VIH fue bastante más elevada entre sujetos infectados por el virus cuyas parejas experimentaron seroconversión que entre los que tenían parejas que no habían tenido ésta. De hecho, la transmisión fue rara cuando el compañero infectado tenía una concentración plasmática menor de 1 500 copias de RNA del VIH/ml. La tasa de transmisión de VIH por coito fue mayor durante las etapas iniciales de la infección, cuando las concentraciones de RNA plasmáticas del virus eran más altas, y en la enfermedad avanzada cuando la carga vírica se incrementa (fig. 182-9).

Varios estudios indican que la *circuncisión* masculina se asocia con menor riesgo de infección de VIH en varones. Esta diferencia puede ser consecuencia del incremento de la susceptibilidad a las enfermedades de transmisión sexual ulcerosas en varones no circuncidados, así como a otros factores como microtraumatismos del prepucio y del glande. Además, el tejido de la cara interna del prepucio está muy vascularizado y tiene una elevada densidad de células de Langerhans y grandes cantidades de células T CD4+, macrófagos y otras células que pueden ser afectadas por el VIH. Por último, el entorno húmedo por debajo del prepucio puede favorecer la presencia o persistencia de flora microbiana que, a través de cambios inflamatorios, produce concentraciones incluso más elevadas en el prepucio de las células que afecta el VIH. En algunos estudios, el uso de anticonceptivos orales se asoció con incremento en la incidencia de infección por VIH por arriba de lo esperado al no utilizar condón para control natal. Este fenómeno puede ser consecuencia de los cambios inducidos por fármacos en la mucosa cervical, lo que los hace más vulnerables a la penetración por el virus. Las mujeres adolescentes pueden ser más susceptibles a la infección después de la exposición por las propiedades del aparato reproductor femenino inmaduro con incremento de la ectopia cervical y la exposición del epitelio columnar.

El sexo oral es un modo mucho menos eficiente para la transmisión de VIH que el coito anal como receptor. Varios estudios han reportado que la incidencia de transmisión de la infección por sexo oral entre parejas discordantes para la infección por VIH es muy baja. No obstante, existen reportes que documentan la transmisión de VIH únicamente por el coito como receptor o el *cunnilingus* como introductor. Por tanto, la suposición de que el sexo oral como receptor es completamente seguro no es del todo correcta. La asociación del consumo de alcohol y de drogas ilegales con conductas sexuales de riesgo, tanto homosexuales como heterosexuales, incrementa el riesgo de transmisión sexual de VIH. Las metanfetaminas ("cristal", "tina") y otras drogas (p. ej., éxtasis, cetamina e hidroxibutirato gamma) en ocasiones se toman en combinación con sildenafilo (Viagra) o con fármacos relacionados, lo que se ha asociado con prácticas sexuales riesgosas e incrementan el peligro

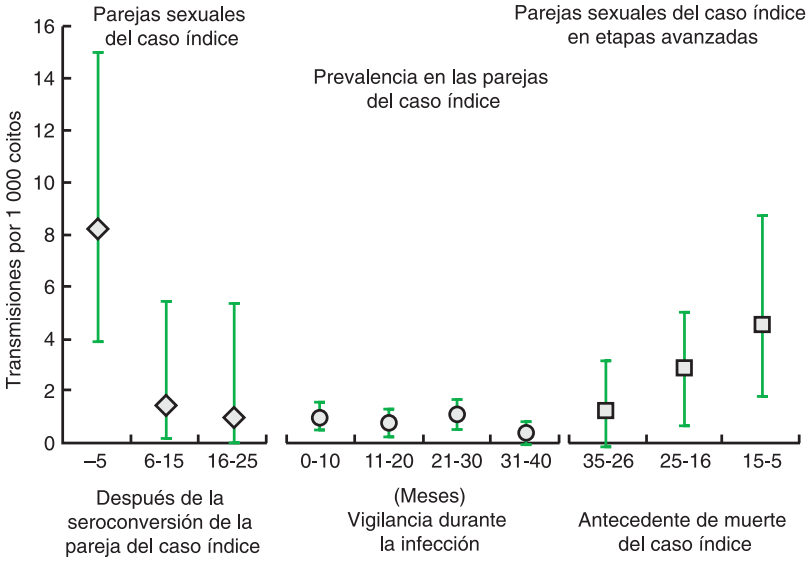

FIGURA 182-9. Tasa de transmisión de infección por VIH por coito en 235 parejas discordantes en cuanto a su estado serológico para VIH en Uganda, con intervalos de confianza de 95% y por intervalo de vigilancia. El riesgo de transmisión de VIH fue más elevado durante las etapas iniciales de la infección y en etapas avanzadas de la misma. (*Tomada de Wawer et al.*)

de infección por VIH, en particular en varones que tienen relaciones sexuales con varones.

TRANSMISIÓN POR LA SANGRE Y HEMODERIVADOS

El VIH puede transmitirse a los individuos que reciben transfusiones de sangre contaminada por el VIH, hemoderivados o trasplantes hísticos, así como los IDU expuestos al VIH mientras comparten un mismo instrumental contaminado, como agujas, jeringuillas, el agua en la que se mezcla la droga o el algodón a través del que se filtra. La transmisión parenteral del VIH durante la inyección de drogas no requiere una punción intravenosa (IV); las inyecciones subcutáneas (SC) ("*skin popping*") o intramusculares (IM) ("*muscling*") también pueden transmitir el VIH, aunque estas conductas se consideran erróneamente como de bajo riesgo. El riesgo de infección aumenta con la duración del consumo de drogas parenterales; la frecuencia con que se comparten las agujas; el número de compañeros con los que se comparten objetos personales, sobre todo en las "galerías de chute" donde se vende la droga y muchos individuos comparten el mismo instrumental; los procesos psiquiátricos comórbidos, como la personalidad antisocial; el consumo de cocaína, ya sea inyectada o fumada como "*crack*"; y el empleo de drogas inyectadas en alguna zona geográfica con una elevada prevalencia de la infección por el VIH, como ocurre en ciertas zonas en el interior de las ciudades en Estados Unidos.

El primer caso de SIDA relacionado con la transfusión se reportó en 1982, y para el final del año 2005 más de 9 300 individuos en Estados Unidos sobrevivieron a la enfermedad ocasionada por la transfusión de hemoderivados o tejidos trasplantados contaminados con el virus, y desarrollaron SIDA. Casi en su totalidad estos casos se transmitieron antes de la primavera de 1985, cuando se inició el uso de pruebas obligatorias para sangre de donación. Se calcula que la infección se produjo en 90 a 100% de las personas que recibieron sangre contaminada por el VIH. Las transfusiones de sangre total, de concentrados de eritrocitos, de plaquetas, de leucocitos y de plasma son capaces de transmitir la infección. En cambio, la gammaglobulina hiperinmunitaria, la inmunoglobulina de la hepatitis B, la vacuna para la hepatitis B obtenida del plasma y la inmunoglobulina Rh_o no se han asociado con la transmisión del VIH. Las técnicas que se utilizan para el procesamiento de estos productos inactivan o eliminan el virus.

Además de los antes mencionados, se calcula que 8 000 a 10 000 individuos en Estados Unidos con hemofilia u otros trastornos de la coagulación fueron infectados con VIH al recibir plasma fresco congelado o concentrados de factores de coagulación contaminados con VIH; hacia el final del año 2005, más de 5 400 de estos individuos habían desarrollado SIDA. En la actualidad, tanto en Estados Unidos como en la mayor parte de los países desarrollados, el riesgo de transmisión del VIH con sangre o hemoderivados es extraordinariamente pequeño gracias a la adopción de las siguientes medidas: 1) la búsqueda de ácido nucleico de VIH en todas las muestras de sangre, del antígeno p24 y de anticuerpos para el VIH; 2) la autoexclusión de los donantes en función de sus conductas de riesgo; 3) la exclusión de los sujetos negativos al VIH con parámetros de laboratorio positivos sustitutivos de infección por el VIH, como las hepatitis B y C, y 4) la realización de pruebas serológicas de la sífilis. La posibilidad de infección de un hemofílico por la administración de factores de coagulación prácticamente se ha eliminado por el incremento en las medidas de seguridad con el tratamiento con calor de los concentrados.

A la fecha, se calcula que el riesgo de infección por VIH en Estados Unidos a través de transfusión de hemoderivados es de 1 en 1.5 millones de donaciones. Por tanto, entre los casi 15 millones de recolecciones de sangre en Estados Unidos cada año, casi 10 U infectadas se encuentran disponibles para transfusión. Así, pese a los mejores esfuerzos de la ciencia, no es posible eliminar por completo el riesgo de transmisión de VIH relacionada con la transfusión, porque la tecnología actual no puede detectar RNA de VIH durante la primera a segunda semanas después de la infección por la viremia de bajo nivel. Existen varios reportes de incremento en el número de casos reportados en los procedimientos de detección disponibles en ciertos países, donde se permitió la transfusión de sangre contaminada, dando origen a pequeños grupos de pacientes infectados. En China un gran número de personas fueron infectadas en situaciones de venta de sangre, donde se reutilizaron las agujas de los recolectores y, en algunos casos, se mezclaron los productos hemáticos de diferentes donadores, se separó el plasma y se transfundieron nuevamente los concentrados de eritrocitos a los donadores individuales.

No ha habido casos reportados de transmisión de VIH-2 en Estados Unidos a través de sangre o tejidos donados, y a la fecha la sangre de donación se somete a detección de anticuerpos contra VIH-1 y VIH-2. La transmisión de VIH (tanto VIH-1 como VIH-2) por sangre o hemoderivados es aún una amenaza en ciertos países pobres, en particular en África subsahariana, donde no se practica la detección sistemática de los hemoderivados.

Antes de la detección de donadores se documentó un pequeño número de casos de transmisión de VIH a través del semen utilizado para inseminación artificial y en tejidos utilizados para trasplante de órganos. A la fecha, los donadores de tales tejidos son sometidos a detección de la infección por VIH. Sin embargo, pueden ocurrir errores de laboratorio; en el año 2007 en Italia, un reporte incorrecto de detección ocasionó el trasplante de dos riñones y un hígado a tres receptores de un donador fallecido que más tarde se descubrió había sido positivo para VIH. Con respecto a parejas con diferente estado serológico para VIH (varón infectado con VIH; mujer no infectada con VIH) que desean concebir un hijo, se han empleado técnicas de reproducción asistida con lavado del semen para reducir el riesgo de transmisión de VIH, con sólo un caso de seroconversión bien documentada en una mujer no infectada, el cual se reportó en el año 1990.

CONTAGIO DEL VIH EN EL MEDIO LABORAL: PERSONAL SANITARIO Y DE LABORATORIO Y AMBIENTE DE ATENCIÓN DE LA SALUD

Existe un riesgo laboral pequeño pero claro de transmisión del VIH entre los profesionales sanitarios, el personal de laboratorio y, posiblemente, de otras personas que manipulan las muestras de los pacientes con infección por el VIH, sobre todo si manipulan objetos punzantes. En Estados Unidos se calcula que entre 600 000 y 800 000 profesionales sanitarios sufren cada año pinchazos con las agujas u otros instrumentos punzantes de uso médico.

La exposición para el personal sanitario para infección por VIH incluye las lesiones percutáneas (p. ej., picadura de aguja o heridas con objeto cortante) o el contacto con mucosas o piel no intacta (p. ej., piel agrietada, con abrasiones o con dermatitis) con sangre, tejidos u otros líquidos corporales potencialmente infecciosos. Grandes estudios en diversas instituciones han indicado que el riesgo de transmisión del VIH después de los pinchazos en la piel con una aguja o un objeto punzante contaminados con sangre de un individuo con infección por VIH comprobada era de cerca de 0.3% y que, después de la exposición de las mucosas, lo es de 0.9% (véase "VIH y el profesional sanitario" más adelante). Se ha comprobado la transmisión del VIH después de la exposición de la piel no intacta, pero no ha podido determinarse con precisión el riesgo promedio de que ocurra la transmisión por esta vía; sin embargo, se calcula que es menor que el que entraña la exposición de las mucosas. No se ha comprobado la adquisición de la infección por VIH a través de la piel intacta.

Además de la sangre y los líquidos corporales con contaminación evidente por sangre, el semen y las secreciones vaginales también se consideran potencialmente infecciosos pero no se han implicado en la transmisión ocupacional de pacientes al personal sanitario. Los líquidos que se mencionan a continuación también se consideran potencialmente infecciosos: líquidos cefalorraquídeo, sinovial, pleural, peritoneal, pericárdico y amniótico. El riesgo de transmisión después de la exposición a líquidos o tejidos diferentes a sangre infectada con VIH no se ha cuantificado, pero tal vez sea notablemente inferior en comparación con la exposición a la sangre. Las heces, secreciones nasales, saliva, esputo, sudor, lágrimas, orina y vómito no se consideran potencialmente infecciosos a menos que haya sangre visible. Se han reportado casos poco comunes de transmisión de VIH por medio de mordeduras, pero no después de exposición ocupacional.

El riesgo aumentado de contraer la infección por el VIH después de las exposiciones percutáneas a sangre infectada por este virus se relaciona con incidentes en los que el volumen de ésta era relativamente grande, como sucede en el caso de los dispositivos visiblemente contaminados con la sangre del paciente, los procedimientos que se caracterizan por la inserción directa de una aguja en una vena o una arteria o las lesiones profundas. Los factores que podrían participar en la transmisión mucocutánea del VIH incluyen la exposición a un volumen extraordinariamente grande de sangre, un contacto prolongado con ella y una vía de entrada potencial. Por añadidura, el riesgo aumenta en los casos de las exposiciones a la sangre de pacientes que presentan una etapa avanzada de la enfermedad, tal vez por el título más elevado del VIH en ella, así como por otros factores, como la presencia de cepas más virulentas de este microorganismo. El empleo de fármacos antirretrovíricos para la profilaxis después de la exposición disminuye el riesgo de desarrollar la infección, en contraste con los controles históricos en trabajadores de asistencia a la salud expuestos de manera ocupacional (véase "VIH y el profesional sanitario" más adelante en este capítulo). El riesgo de infección por el virus de la hepatitis B (*hepatitis B virus*, HBV) después de un tipo semejante de exposición es de alrededor de 6 a 30% en los individuos no inmunizados; si un trabajador de la

salud susceptible se expone al HBV, la profilaxis subsiguiente a la exposición con inmunoglobulina contra la hepatitis B y el inicio de la vacunación contra esta enfermedad tendrá una eficacia mayor de 90% para prevenir la infección por este virus. El riesgo de infección por el virus de la hepatitis C (*hepatitis C virus*, HCV) después de experimentar una lesión percutánea es de cerca de 1.8% (cap. 298).

Desde el comienzo de la epidemia de VIH se han comunicado al menos tres casos en los que la transmisión de la infección desde un profesional sanitario a sus pacientes parecía bastante probable. Un grupo de infecciones incluyó a un dentista infectado con VIH en Florida, que en apariencia infectó hasta a seis de sus pacientes, por el uso de instrumentos contaminados. Otro caso involucró a un cirujano ortopedista francés infectado con VIH, que en apariencia infectó a su paciente durante la colocación de una prótesis total de cadera. Un tercer caso incluyó la transmisión aparente de VIH de una enfermera con la infección a un paciente quirúrgico en Francia. La violación a las técnicas de control de la infección y la reutilización de jeringas contaminadas también ha ocasionado la transmisión de VIH de un paciente a otro en hospitales, asilos y en unidades de atención ambulatoria. Por ejemplo, en el único reporte de transmisión de VIH de un paciente a otro durante un procedimiento quirúrgico, cuatro pacientes en Australia sufrieron en apariencia la infección por un cirujano general negativo para VIH durante un procedimiento quirúrgico ambulatorio programado. El mecanismo de transmisión no se identificó de manera definitiva, pero la falla del cirujano para esterilizar los tratamientos de manera apropiada después de la cirugía previa de un paciente infectado con VIH se consideró la explicación más probable para este brote. Tres pacientes (dos en hospitales de Estados Unidos y uno en Holanda) fueron sometidos a procedimientos de medicina nuclear y de manera inadvertida recibieron inyección de sangre u otros materiales de pacientes infectados con VIH. Los centros de hemodiálisis también se han implicado en varios reportes de incidentes de transmisión del virus de inmunodeficiencia humana.

Los reportes más espectaculares incluyeron la transmisión de VIH a 8 000 a 10 000 niños en orfanatos rumanos en el decenio de 1980. En hospitales de Rusia y Libia ocurrieron un gran número de incidentes a finales del decenio de 1980 y el inicio del decenio de 1990, respectivamente. Cada uno de estos incidentes recibió atención considerable y con probabilidad estuvo relacionado con la reutilización de agujas contaminadas o la administración de hemoderivados contaminados. Pese al pequeño número de casos documentados, el riesgo de transmisión de VIH del personal sanitario (infectado o no) a pacientes es extremadamente bajo en países desarrollados; de hecho, tan bajo que es difícil medirlo con precisión. En este sentido se han realizado varios estudios epidemiológicos que han rastreado miles de pacientes de dentistas, médicos, cirujanos, obstetras y ginecólogos infectados con VIH y no se han vinculado casos de infección por el virus a través del personal sanitario. La ocurrencia acumulada de transmisión de VIH, así como de infección por HBV y HCV de y al personal sanitario en el sitio de trabajo, resalta la importancia de utilizar las precauciones universales cuando se valora a todos los pacientes (véase más adelante y el cap. 125).

TRANSMISIÓN MATERNOFETAL Y DEL LACTANTE

La infección por el VIH se puede transmitir desde la madre infectada hacia su hijo durante la vida fetal, en el momento del parto y durante la lactancia. Se trata de una forma de contagio sumamente importante en los países en vías de desarrollo, donde la proporción entre mujeres y varones infectados es aproximadamente de 1:1. El análisis virológico de los fetos abortados indica que el VIH puede transmitirse al producto durante el embarazo incluso desde el primero y el segundo trimestres. Sin embargo, la frecuencia de la transmisión maternofetal alcanza su máximo en el periodo perinatal. Dos estudios efectuados en Ruanda y en el país anteriormente conocido como Zaire indicaron que las proporciones relativas de transmisión de madres hacia hijos fueron de 23 a 30% antes del nacimiento, de 50 a 65% durante éste y de 12 a 20% durante la lactancia.

La probabilidad de transmisión del VIH desde una madre al lactante o al feto en ausencia de tratamiento antirretrovírico profiláctico para la madre durante el embarazo, la dilatación y el parto, y para el feto después del nacimiento (véase más adelante) oscila entre 15 y 25% en los países industrializados y entre 25 y 35% en los países en desarrollo. Estas diferencias pueden estar relacionadas con la idoneidad de los cuidados prenatales existentes, con el estadio de la enfermedad debida al VIH y con el estado general de salud de la madre durante el embarazo. Se han reportado tasas más elevadas de transmisión en asociación con diversos factores, el mejor documentado de los cuales es la presencia de concentraciones maternas elevadas de viremia plasmática. En un estudio de 552 embarazos con producto único, en Estados Unidos, la tasa de transmisión de la madre al producto fue de 0% en mujeres con <1 000 copias de RNA de VIH/ml de sangre, 16.6% en mujeres con 1 000 a 10 000 copias/ml, 21.3% en mujeres con 10 001 a 50 000 copias/ml, 30.9% en mujeres con 50 001 a 100 000 copias/ml y de 40.6% en mujeres con >100 000 copias/ml. Sin embargo, no existe un "umbral" inferior por debajo del cual la transmisión nunca ocurra, porque otros estudios han reportado transmisión por mujeres con concentraciones de RNA vírico inferior a 50 copias/ml. Los recuentos de células T CD4+ maternos bajos también se han asociado con tasas más elevadas de transmisión; sin embargo, como los recuentos de células T CD4+ a menudo se asocian con niveles altos de viremia plasmática en un estudio se utilizó un análisis de múltiples variables, lo que incluyó la carga vírica y el recuento de células T CD4+, y se encontró que sólo la concentración plasmática de RNA de VIH era significativa. El incremento de la transmisión de la madre al producto también se correlaciona con una compatibilidad más estrecha de antígeno leucocítico humano (*human leukocyte antigen*, HLA) de la madre y el niño. Un intervalo prolongado entre la rotura de membranas y el parto es otro factor de riesgo bien documentado para la transmisión. Otros trastornos que son factores de riesgo potenciales, pero de participación todavía no demostrada a la fecha, son la presencia de corioamnionitis al momento del parto, enfermedad de transmisión sexual durante el embarazo, uso de drogas fuertes durante el embarazo, tabaquismo, parto prematuro y procedimientos obstétricos como amniocentesis, amnioscopia, colocación de electrodos en el cuero cabelludo fetal y la episiotomía. En un estudio llevado a cabo en Estados Unidos y en Francia, el tratamiento de las mujeres embarazadas infectadas con VIH con zidovudina desde el inicio del segundo trimestre hasta el momento del parto y del recién nacido durante las primeras seis semanas de vida disminuyó en forma espectacular la tasa de transmisión perinatal y durante el parto de la infección por VIH desde 22.6% en el grupo sin tratamiento hasta menos de 5% en el grupo tratado. La tasa de transmisión de la madre al producto es cercana a 1% o menos en mujeres embarazadas que recibieron tratamiento antirretrovírico combinado para su infección por VIH. Dicho tratamiento, en combinación con la operación cesárea, ha ocasionado que la transmisión de VIH de la madre al producto sea un suceso poco común en Estados Unidos y otros países desarrollados. En países desarrollados, la recomendación actual para reducir la transmisión perinatal de VIH incluye la realización de las pruebas en busca de VIH universales y voluntarias, así como el asesoramiento de mujeres embarazadas, profilaxis con antirretrovíricos con uno o más fármacos en casos en los cuales la madre no necesita tratamiento para su infección por VIH, tratamiento combinado para mujeres que necesitan tratamiento, atención obstétrica dirigida a reducir la exposición del recién nacido a la sangre materna y a sus secreciones genitales y evitar la alimentación al seno materno. Se recomienda que la elección del tratamiento antirretrovírico para mujeres embarazadas se base en las mismas consideraciones utilizadas para aquellas que no están embarazadas, con el análisis de los riesgos reconocidos y desconocidos y los beneficios de tal tratamiento durante el embarazo (véase más adelante la sección de "Tratamiento"). Este método ha producido una reducción notable en el número de recién nacidos infectados con VIH a través de la transmisión madre-feto en Estados Unidos, desde un punto máximo de 1 750 recién nacidos infectados con VIH cada año durante el inicio del decenio de 1990, hasta 280 a 370 en el año 2000, con una disminución espectacular en los casos de SIDA reportados en niños **(fig. 182-10)**. Ciertos protocolos han demostrado que en los regímenes truncados con zidovudina sola o en combinación con lamivudina administradas a la madre durante las primeras semanas de embarazo o incluso durante el trabajo de parto y parto y a los recién nacidos por una semana o menos, reducen de manera significativa la transmisión al recién nacido en comparación con el placebo. El tratamiento antirretrovírico (ART) profiláctico por ciclos cortos, como la administración de una dosis única de nevirapina administrada a la madre al inicio del trabajo del parto y una dosis única al recién nacido en las primeras 72 h después del nacimiento son de particular relevancia en naciones con ingresos bajos a moderados por su bajo costo y por el hecho de que en tales regiones a menudo no se dispone de atención perinatal y la mujer embarazada con frecuencia es valorada por primera vez por el personal sanitario al momento del nacimiento o cerca del mismo. Además, los regímenes cortos con antirretrovíricos se han utilizado por varios años en naciones en vías de desarrollo para la prevención de la transmisión de la madre al producto. Se calcula que la promoción exitosa de dichos regímenes ha salvado hasta a 1 000 recién nacidos por día de infectarse con VIH, donde la mayoría de ellos se ubicaban en África subsahariana. Dado que se ha incrementado la disponibilidad de tratamiento antirretrovírico en los países pobres, por la reducción en los costos de los medicamentos y la realización de programas que facilitan la disponibilidad de los medicamentos, las combinaciones medicamentosas se están utilizando con mayor frecuencia (en los sitios donde se dispone de él) para el tratamiento de mujeres embarazadas infectadas con VIH que necesitan tratamiento, con independencia de su embarazo. Esto tiene el efecto de bene-

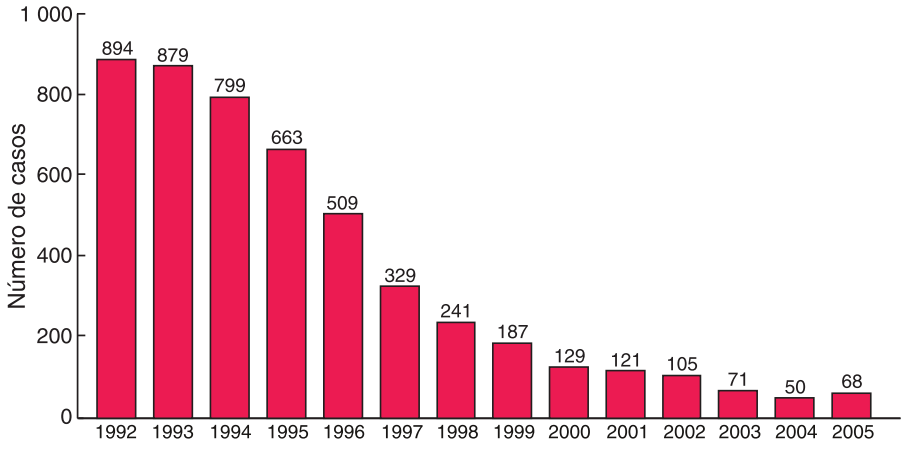

FIGURA 182-10. Número estimado de casos de SIDA en niños menores de 13 años de edad, por año de diagnóstico, entre 1992 y 2005 en las 50 entidades federativas de Estados Unidos y en el Distrito de Columbia. (*Tomada de CDC.*)

ficiar a las mujeres, bloquea la transmisión de VIH al feto y protege contra la transmisión subsiguiente por la alimentación al seno materno (véase más adelante en este capítulo).

El amamantamiento es una modalidad importante de transmisión de la infección por el VIH en los países en desarrollo, de manera particular cuando las madres siguen amamantando a sus hijos durante periodos prolongados. No han podido dilucidarse aún los factores de riesgo de transmisión del VIH por la alimentación al pecho; los que aumentan las probabilidades de que ocurra así son las concentraciones perceptibles del VIH en la leche materna, la presencia de mastitis, los recuentos bajos de células T CD4+ en la sangre de la madre y la deficiencia de vitamina A en la mujer. El riesgo de transmisión del VIH por la leche materna es máximo en los primeros meses del amamantamiento. Por añadidura, se ha informado que la alimentación del niño exclusivamente con la leche de la madre entraña un riesgo menor para éste de contraer la infección por el VIH que cuando recibe alimentación mixta. No hay duda de que, en los países en desarrollo, debe evitarse que las madres infectadas por el VIH amamanten a sus hijos. Sin embargo, hay desacuerdo sobre las recomendaciones de no amamantar a los niños en ciertos países en desarrollo, en los que la leche materna es la única fuente de nutrición suficiente, así como de inmunidad para los lactantes contra infecciones potencialmente graves. El tratamiento óptimo para prevenir la transmisión en mujeres infectadas que eligen la alimentación al seno materno sería proporcionar tratamiento continuo a la madre infectada. Este método se ha hecho más factible porque el tratamiento antirretrovírico se encuentra disponible en los países en vías de desarrollo. Pese al progreso en este sentido, el tratamiento antirretrovírico se encuentra disponible en sólo 25% de las personas en naciones pobres que lo necesitan. Por tanto, se están valorando métodos alternativos para bloquear la transmisión por la alimentación al seno materno. En este sentido se están realizando estudios para establecer si la administración intermitente de nevirapina, un fármaco con semivida relativamente prolongada, a recién nacidos no infectados hijos de madres infectadas, disminuye la incidencia de la infección a través de la alimentación al seno materno.

TRANSMISIÓN POR OTROS LÍQUIDOS CORPORALES

Aunque el VIH por lo general se puede aislar en títulos bajos a partir de la saliva en una pequeña proporción de los individuos infectados, no se cuenta con pruebas convincentes de que la saliva pueda transmitir esta infección, ya sea al besar o tras otras exposiciones, como la de los trabajadores de asistencia de la salud. La saliva contiene factores antivíricos endógenos; en la saliva de los individuos infectados se identifican con facilidad inmunoglobulinas específicas del VIH, como de los isotipos IgA, IgG e IgM. Se ha sugerido que las glucoproteínas grandes, como las mucinas y la tromboespondina 1, secuestran al VIH en agregados a fin de que lo elimine el hospedador. Por añadidura, varios factores salivales solubles inhiben al VIH en diversos grados *in vitro*, probablemente al actuar en forma directa sobre los receptores específicos de la célula hospedadora más que sobre el propio virus. Quizás el mejor estudiado de ellos, el inhibidor de la proteasa leucocítica secretora (*secretory leukocyte protease inhibitor*, SLPI), bloquea la infección por el VIH en diversos sistemas de cultivo celular y se ha encontrado en la saliva a concentraciones que se aproximan a las necesarias para inhibirlo *in vitro*. A este respecto, las concentraciones salivales más elevadas de SLPI en los lactantes alimentados con la leche de su madre se acompañaron de una disminución en el riesgo de que se les transmitiera este virus al alimentarlos de esa manera. Se ha sugerido también que la saliva de las glándulas submaxilares reduce la infectividad del VIH al despegar a la gp120 de la superficie de los viriones y que la destrucción y la lisis de las células infectadas por el virus mediadas por la saliva se debe a la hipotonicidad de las secreciones orales. Han ocurrido casos considerados como del grupo (de valor) atípico porque se sospechó que ocurrieron por la transmisión a través de la saliva, aunque probablemente se produjeron por la transmisión de sangre a sangre. El VIH puede transmitirse por medio de una mordedura humana, pero esto es raro; se han informado al menos cuatro casos de esta clase. Asimismo, en la antigua Unión Soviética se conoce una forma más rara de contagio del VIH de niños infectados a sus madres. En esos casos se afirmó que los niños (infectados por una transfusión) tenían úlceras sangrantes en la boca y que las madres tenían grietas y erosiones en las mamas y alrededor del pezón provocadas por los dientes de los niños. Además, la lactancia se mantuvo hasta que los niños llegaron a una edad mayor a la habitual en otros países desarrollados.

Aunque el virus puede identificarse e incluso aislarse prácticamente en todos los líquidos corporales, no hay pruebas de que el VIH se transmita como consecuencia de contacto con las lágrimas, el sudor o la orina. A pesar de ello, ha habido casos aislados de infección en los que el VIH se transmitió por medio de líquidos corporales que podían o no estar contaminados con sangre. La mayor parte correspondía a parientes muy próximos que proporcionaban cuidados de enfermería intensiva a personas infectadas sin observar las precauciones universales. Es indudable que los líquidos y los desechos corporales de los pacientes infectados deben ser manipulados cumpliendo las precauciones universales (véase más adelante).

EPIDEMIOLOGÍA

LA INFECCIÓN POR VIH Y EL SIDA EN TODO EL MUNDO

La infección por VIH y el SIDA son una pandemia, con casos reportados en prácticamente todos los países del mundo. Al final del año 2007, 33.2 millones de individuos vivían con infección por VIH (intervalo: 30.6 a 36.1 millones) con base en el *Joint United Nations Programme on HIV/AIDS* (UNAIDS). Más de 95% de las personas que viven con VIH/SIDA residen en países con ingresos bajos o medios; casi 50% son mujeres y 2.5 millones son niños menores de 15 años de edad. La distribución global de los casos se ilustra en la **figura 182-11**.

Se calcula que en el año 2007 hubo 2.5 millones de nuevos casos de infección por VIH en todo el mundo, lo que incluyó a 420 000 niños menores de 15 años de edad. En 2007 la cifra global de muertes por SIDA fue de 2.1 millones (lo que incluyó a 330 000 niños menores de 15 años de edad). El UNAIDS estima que la prevalencia global de infección por VIH ha permanecido estable desde el año 2001. Al parecer la incidencia de infección por VIH alcanzó su máximo a finales del decenio de 1990, con más de tres millones de nuevas infecciones por año **(fig. 182-12)**. Reducciones recientes en la incidencia global de la infección por VIH tal vez reflejen la tendencia natural de la pandemia, así como los resultados de los programas de prevención que incluyen cambios conductuales.

La epidemia de VIH ha ocurrido en "oleadas" en diferentes regiones del mundo, cada una de las cuales ha tenido características un poco diferentes con base en las características demográficas del país y de la región en cuestión, así como del momento de la introducción del VIH a la población. La epidemia por SIDA se identificó por primera vez en Estados Unidos y poco después en Europa occidental pero es muy probable que haya iniciado en África subsahariana (véase antes en este capítulo), región que ha sido particularmente devastada por la epidemia. Más de 66% de las personas con infección por VIH (cerca de 22.5 millones de personas) viven en dicha región, aunque la población de África subsahariana representa sólo 10 a 11% de la población del mundo (fig. 182-11). En la región, el sureste de África es el más afectado. En ocho países del sur del continente africano los datos disponibles en cuanto a seroprevalencia indican que más de 15% de la población adulta entre 15 a 49 años de edad está infectada con VIH. Además, entre los individuos con alto riesgo (p. ej., trabajadores sexuales, pacientes que acuden a clínicas de enfermedades de transmisión sexual) y que viven en áreas urbanas de África subsahariana, la seroprevalencia es de más de 50% en algunos países. Con

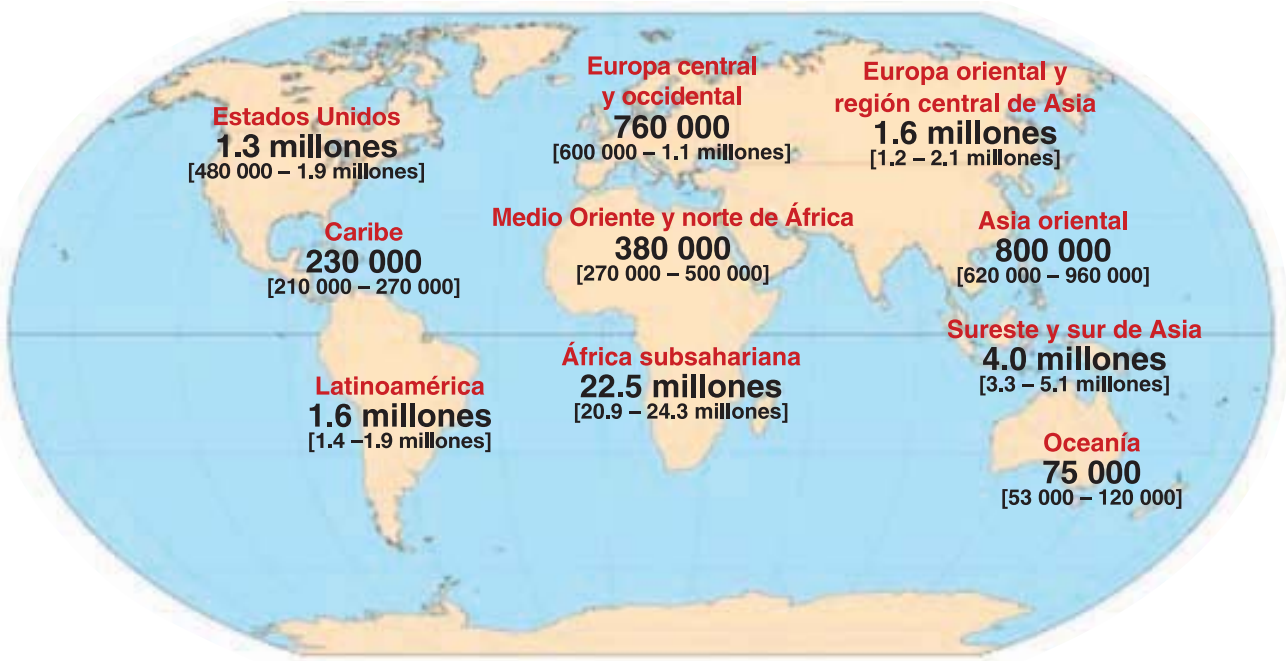

FIGURA 182-11. Número estimado de niños y adultos que viven con infección por VIH hasta diciembre de 2007. Total: 33.2 (30.6 a 36.1) millones. [*Tomada de United Nations AIDS Programme (UNAIDS).*]

base en las proyecciones de la división poblacional de las Naciones Unidas, la esperanza de vida en países con afección grave podría disminuir a menos de 40 años, muy por debajo de lo que se habría logrado sin la infección por VIH/SIDA y por debajo de las cifras alcanzadas antes de la era de la pandemia (fig. 182-13).

Se estima que hacia finales del año 2007 en Asia vivían alrededor de 4.9 millones de personas con infección por VIH. La prevalencia nacional de la infección por VIH es más alta en el sureste asiático, con amplias variaciones en la tendencia entre los diferentes países. La epidemia en Asia ocurrió tiempo después que en África; sin embargo, la población de muchas naciones asiáticas es tan grande (en especial en India y en China) que cifras bajas en las tasas de prevalencia de VIH producen grandes números de personas que viven con VIH. Es alentador que la prevalencia de VIH haya disminuido en Myanmar, Camboya y Tailandia; sin embargo, la prevalencia de la infección por VIH continúa en incremento en otros países como Indonesia y Vietnam.

La epidemia se ha expandido en Europa oriental y en la región central de Asia, donde casi 1.6 millones de personas vivían con VIH al final del año 2007. Casi 90% de las nuevas infecciones por VIH reportadas en el año 2007 ocurrieron en dos países, la Federación Rusa y Ucrania. Favorecido al inicio por el uso de drogas inyectables y por el incremento en la transmisión heterosexual, el número de nuevas infecciones en esta región se ha incrementado de manera espectacular en el último decenio.

Casi 1.8 millones de personas viven con VIH/SIDA en Latinoamérica y el Caribe. Brasil es el país con el mayor número de personas infectadas con VIH en la región. Sin embargo, la epidemia se ha reducido en dicho país por el tratamiento y prevención exitosos. El Caribe tiene la seroprevalencia regional más alta en adultos después de África, sobre todo por el gran número de casos en Haití. Casi 2.1 millones de personas viven con VIH/SIDA en Norteamérica y en las regiones occidental y central de Europa.

El principal mecanismo de transmisión del VIH en todo el mundo es sin lugar a dudas el contacto heterosexual; esto es especialmente cierto y se ha observado desde el inicio de la enfermedad en los países pobres, donde el número de varones y mujeres infectados es casi el mismo. La epidemia en los países más desarrollados se presentó primero entre los varones homosexuales y, en mayor o menor medida (dependiendo de cada país), entre los IDU. A este respecto, el número total de casos de SIDA en estos países refleja todavía una gran proporción de casos entre estos grupos de alto riesgo. No obstante, en la mayor parte de los países desarrollados, incluido Estados Unidos (véase antes y más adelante en este capítulo) se ha observado una transición gradual a la transmisión heterosexual (fig. 182-8).

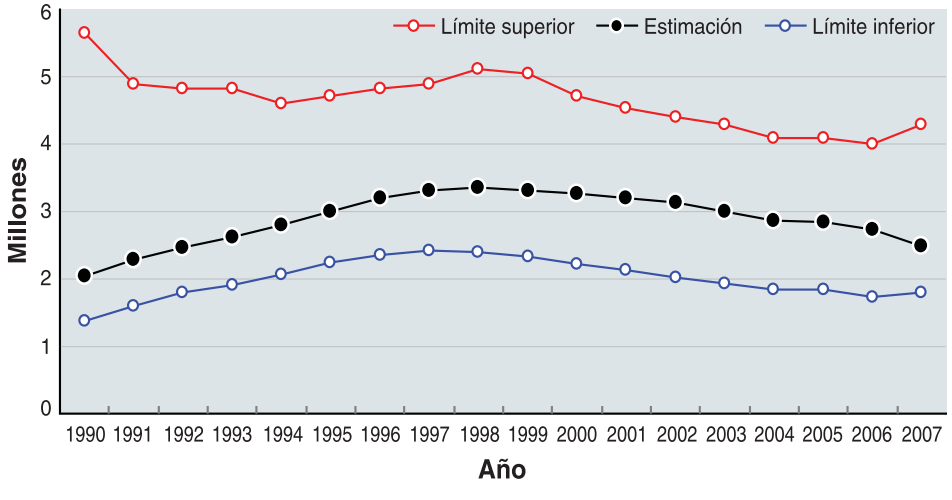

FIGURA 182-12. Número estimado de personas con nueva infección por VIH en todo el mundo, 1990 a 2007. [*Tomada de United Nations AIDS Programme (UNAIDS).*]

SIDA EN ESTADOS UNIDOS

El SIDA ha tenido y continuará teniendo un impacto extraordinario en la salud pública en Estados Unidos. Se calcula que para el primero de enero de 2006 había 984 155 casos de SIDA diagnosticados en Estados Unidos y en áreas dependientes, y ocurrieron alrededor de 550 394 muertes por SIDA. En todas las entidades federativas de Estados Unidos, en todas las dependencias, posesiones y naciones asociadas, se han reportado casos de SIDA. Se calcula que en 1.1 millones de individuos en Estados Unidos viven con la infección por VIH, 25% de los cuales desconocen que están infectados. La tasa de seroprevalencia estimada para VIH en adultos entre 15 y 49 años de edad en dicho país es cercana a 0.6%. La prevalencia es más elevada en adultos jóvenes al final de la tercera década de la vida y en la cuarta década en grupos minoritarios.

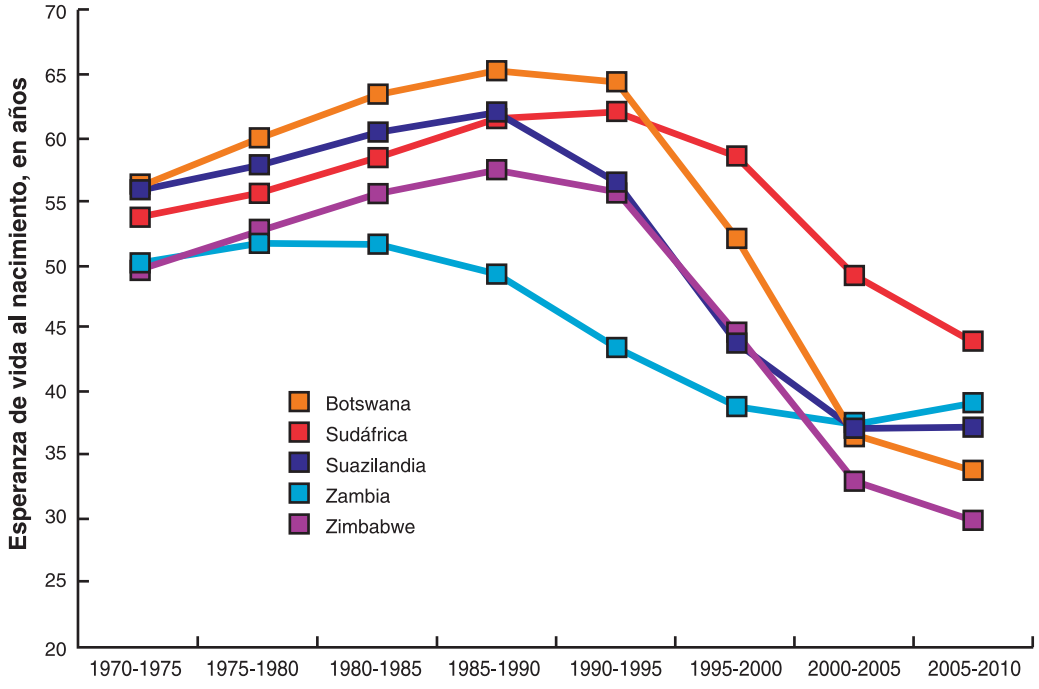

FIGURA 182-13. Impacto de VIH/SIDA en la esperanza de vida en cinco países de África subsahariana, 1970 a 2010. [*Tomada de United Nations AIDS Programme (UNAIDS).*]

El número de casos de SIDA y muertes se incrementó de manera estable a lo largo del decenio de 1980; los casos de SIDA alcanzaron su máximo en 1993 y las muertes en 1995 (fig. 182-14). Desde entonces, el número anual de muertes relacionadas con SIDA en Estados Unidos se ha reducido en casi 70%. Esta tendencia se debe a varios factores, como los adelantos en la profilaxis y el tratamiento de las infecciones oportunistas, la creciente experiencia de los profesionales sanitarios en la asistencia a los pacientes infectados por el VIH, la mejora del acceso a los servicios sanitarios y la disminución de las infecciones debida al efecto de saturación y a los esfuerzos preventivos. Sin embargo, el factor que más claramente ha influido ha sido el avance en la utilización de los fármacos antirretrovíricos, administrados por lo general como combinaciones de tres o cuatro fármacos (véase más adelante).

Cada año se infectan alrededor de 40 000 individuos en Estados Unidos, una cifra que ha permanecido estable por al menos 15 años. Entre adultos y adolescentes con diagnóstico reciente de infección por VIH (sin tomar en consideración el estado de SIDA) en Estados Unidos en el año 2005, casi 74% eran varones y 26% mujeres (fig. 182-15). De los nuevos casos de VIH/SIDA en varones, casi 67% fueron ocasionados por contacto sexual de varón con varón, aproximadamente 15% por contacto heterosexual, alrededor de 13% por uso de drogas inyectadas y casi 5% por la combinación de contacto sexual de varón con varón y el uso de drogas inyectadas. De los nuevos diagnósticos de VIH/SIDA en mujeres, aproximadamente 80% fueron consecuencia de contacto heterosexual y alrededor de 20% por el uso de drogas inyectables.

Los modelos de transmisión de VIH en Estados Unidos se han modificado con el paso del tiempo. Cuando se buscan los datos de todos los casos desde el inicio de la epidemia, casi 46% de todos los casos de SIDA se presentaron en varones que habían tenido relaciones sexuales con varones. Sin embargo, desde mediados del decenio de 1980, la proporción de nuevos casos reportados de SIDA en esta población disminuyó de casi 64% en 1985 a casi 42% de los casos diagnosticados en 2005 (fig. 182-8). La proporción de nuevos casos de SIDA atribuidos a contacto heterosexual se incrementó de forma notable, desde 3% en 1985 hasta 31% en 2005. El diagnóstico de SIDA por uso de drogas inyectables fue de 19% en 1985, alcanzó 31% en 1993 y fue de 21% en 2005. Cada vez se afecta más a las mujeres: la proporción de SIDA en mujeres adultas y adolescentes (mayores de 13 años de edad) se incrementó de 7% en 1985 hasta 27% en 2005.

Se observa una afección desproporcionada de infección por VIH y SIDA en poblaciones minoritarias estadounidenses. Entre los individuos con diagnóstico de infección por VIH (sin tomar en consideración la presencia o ausencia de SIDA) en el año 2005, 49% eran estadounidenses de raza negra, un grupo que comprende sólo 13% de la población estadounidense (fig. 182-16). Se calcula que 3% de los varones de raza negra y 1% de las mujeres negras en su cuarto decenio de la vida vivían con infección por VIH. La infección por VIH/SIDA ocupó el noveno lugar entre las causas de muerte en Estados Unidos en el año 2004 en individuos entre 35 y 64 años de edad, pero en estadounidenses de raza negra ocupó el tercer lugar.

Se calcula que para el primero de enero de 2006 se había establecido el diagnóstico de SIDA en 9 112 casos en niños menores de 13 años edad, de los cuales, aproximadamente 54% habían fallecido. Casi 93% de estos niños nacieron de madres infectadas con VIH o que se encontraban en riesgo de la infección y, en la mayor parte de los casos, la madre utilizaba drogas intravenosas o tenía una pareja heterosexual que las utilizaba. El número estimado de casos de SIDA diagnosticados en niños en edad perinatal expuestos a VIH alcanzó su máximo en 1992 y disminuyó en años recientes (fig. 182-10). La reducción de estos casos probablemente se relacionó con la implementación de guías para el asesoramiento universal y realización de pruebas voluntarias para detección de VIH en mujeres embarazadas, así como por el uso de tratamiento antirretrovírico para mujeres embarazadas y recién nacidos con el fin de prevenir la infección. Otro factor que contribuye es el tratamiento eficaz de la infección por VIH en niños que han adquirido la infección.

La epidemia de VIH/SIDA ha permanecido estable en Estados Unidos, pero se disemina con rapidez en ciertas poblaciones, se ha estabilizado en otras y ha disminuido en algunas más. Al igual que con otras STD, la infección por el VIH no se extiende de un modo uniforme por la totalidad de Estados Unidos, pero es evidente que cualquier individuo que adopte conductas de alto riesgo está expuesto a

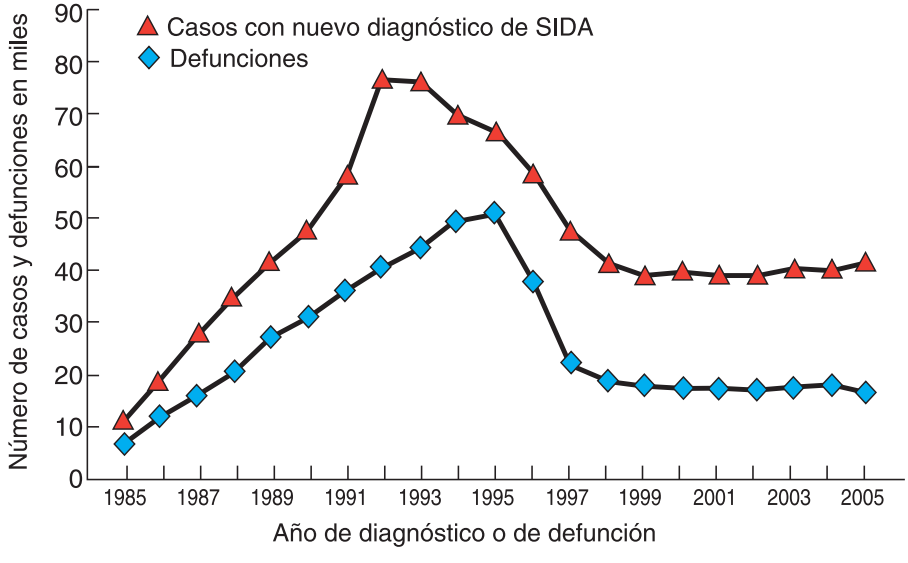

FIGURA 182-14. Número estimado de casos de SIDA y muertes por dicho diagnóstico en Estados Unidos, 1985 a 2005. (*Tomada de CDC.*)

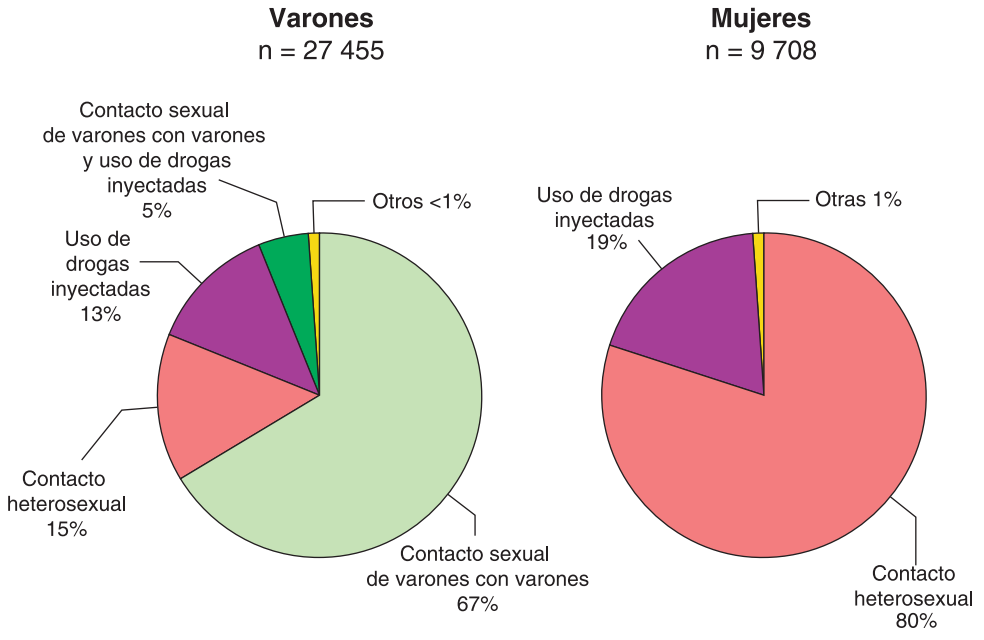

FIGURA 182-15. Categorías de transmisión de adultos y adolescentes con VIH/SIDA diagnosticadas durante 2005 en Estados Unidos. Las estimaciones se basan en datos de 33 estados, con base en reportes de infecciones de VIH a largo plazo, y confidenciales en cuanto al nombre. Los datos incluyen a personas con diagnóstico de infección por VIH sin importar el estado de SIDA al momento del diagnóstico. (*Tomada de CDC.*)

infectarse por este virus. Además, el alarmante incremento del número de infecciones y de casos de SIDA en personas heterosexuales (en particular entre los compañeros sexuales de los IDU, las mujeres y los adolescentes), así como la difusión del VIH en ciertas áreas del interior de las ciudades (sobre todo en poblaciones minoritarias desfavorecidas y con dificultades para acceder a la asistencia sanitaria), atestiguan que la infección epidémica por el VIH en Estados Unidos sigue siendo un problema de salud pública de importantes proporciones.

FISIOPATOLOGÍA Y PATOGENIA

El sello de la enfermedad causada por el VIH es la profunda inmunodeficiencia, que se deriva sobre todo de un déficit progresivo, cuantitativo y cualitativo, de la subpoblación de linfocitos T conocida como *células T colaboradoras*. Estas células se definen fenotípicamente por tener en su superficie la molécula CD4 (cap. 308) que funciona como el principal receptor celular del VIH. En fechas recientes se ha demostrado que, junto con la CD4, debe haber también un correceptor para que el VIH-1 pueda fusionarse y penetrar en forma eficaz en las células diana (figs. 182-3 y 182-4). El VIH utiliza dos correceptores fundamentales para la fusión y la entrada; estos correceptores también son receptores fundamentales para ciertas citocinas de atracción química denominadas *quimiocinas* y son moléculas pertenecientes a la familia de receptores de siete dominios transmembranosos acoplados a la proteína G. Los dos correceptores fundamentales que utiliza el VIH son CCR5 y CXCR4 (véase anteriormente y más adelante en este capítulo). Se han demostrado *in vitro* varios mecanismos que ocasionan la disfunción inmunitaria de las células T CD4+ y la reducción en el número de las mismas; éstos incluyen infección directa y destrucción de dichas células por VIH y la eliminación de células infectadas por el sistema inmunitario, así como los efectos indirectos, como el agotamiento inmunitario por la activación celular aberrante y la activación de la muerte celular inducida (véase más adelante). Los pacientes con cifras de células T CD4+ por debajo de ciertos valores (véase más adelante) se encuentran en riesgo de desarrollar varias enfermedades oportunistas, en particular las infecciones y neoplasias que definen al SIDA. Algunas manifestaciones del SIDA, como el sarcoma de Kaposi y los trastornos neurológicos (véase más adelante), no pueden explicarse del todo por los efectos inmunodepresores del VIH, ya que estas complicaciones pueden aparecer antes de que se desarrolle un deterioro inmunitario grave.

Los efectos patógenos del virus y los fenómenos inmunopatogénicos que se producen durante la evolución del SIDA se combinan de una forma compleja y heterogénea desde el momento de la infección inicial (primaria) hasta el desarrollo de un estadio avanzado de la enfermedad. Es importante advertir que los mecanismos patógenos del padecimiento causado por el VIH son multifactoriales y multifásicos, además de distintos en las diferentes etapas de la enfermedad. Por tanto, es esencial tener en cuenta la evolución clínica característica de un individuo infectado por el VIH para apreciar mejor estos fenómenos patógenos **(fig. 182-17)**.

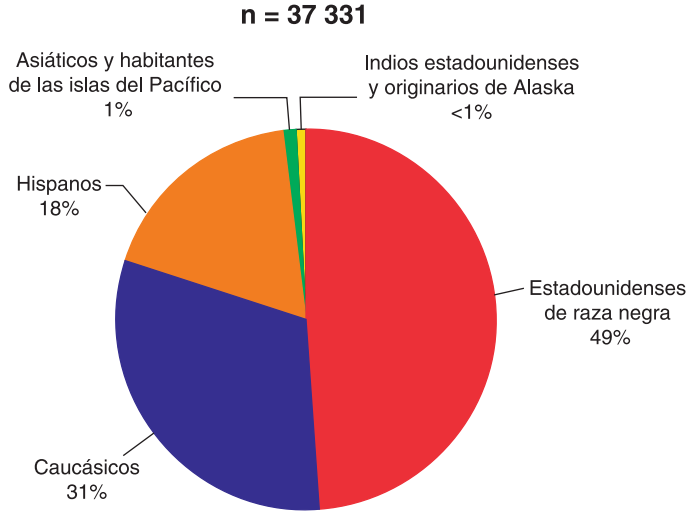

FIGURA 182-16. Grupo étnico de personas (incluidos niños) con diagnóstico de VIH/SIDA durante el año 2005 en Estados Unidos. Las estimaciones se basan en datos de 33 estados, con base en reportes de infecciones de VIH a largo plazo, y confidenciales en cuanto al nombre. Los datos incluyen a personas con diagnóstico de infección por VIH sin importar el estado de SIDA al momento del diagnóstico. (*Tomada de CDC.*)

INFECCIÓN PRIMARIA, VIREMIA INICIAL Y DISEMINACIÓN DEL VIH

Los fenómenos que se asocian con la infección primaria del VIH probablemente son esenciales para la evolución ulterior de la enfermedad. La diseminación temprana del virus en los órganos linfoides, en particular el tejido linfoide relacionado con el intestino (*gut-associated lymphoid tissue*, GALT) es un factor importante en el establecimiento de la infección crónica y persistente (véase más adelante). La infección inicial de células susceptibles puede variar en cierta medida con la vía de infección. Los virus que penetran directamente al torrente sanguíneo a través de sangre o hemoderivados infectados (p. ej., transfusiones, uso de agujas contaminadas para la inyección de drogas, lesión con objetos cortantes, transmisión materno-fetal durante el parto o en la etapa perinatal o relaciones sexuales donde hay suficiente traumatismo para causar hemorragia) probablemente se eliminen de la circulación a través del bazo y de otros órganos linfoides, donde se inician las infecciones focales primarias, seguida de diseminación amplia a través de otros tejidos linfoides, en particular GALT, lo que conduce a un brote de viremia. Las células dendríticas desempeñan una función importante en el inicio de la infección por VIH. Estas células expresan diversos tipos de receptores de lectina tipo C en su superficie, una de las cuales se denomina *DC-SIGN* (véase antes) la cual se une con gran afinidad a la proteína gp120 de VIH y puede retener partículas infecciosas por días *in vitro*. En este sentido, las células dendríticas pueden atrapar el VIH y mediar la transinfección de las células T CD4+. Además, DC-SIGN puede facilitar la infección de las células dendríticas mediada por células CD4. Estos mecanismos tal vez operen en seres humanos cuando el VIH penetra "en forma local" (a diferencia de la penetración directa

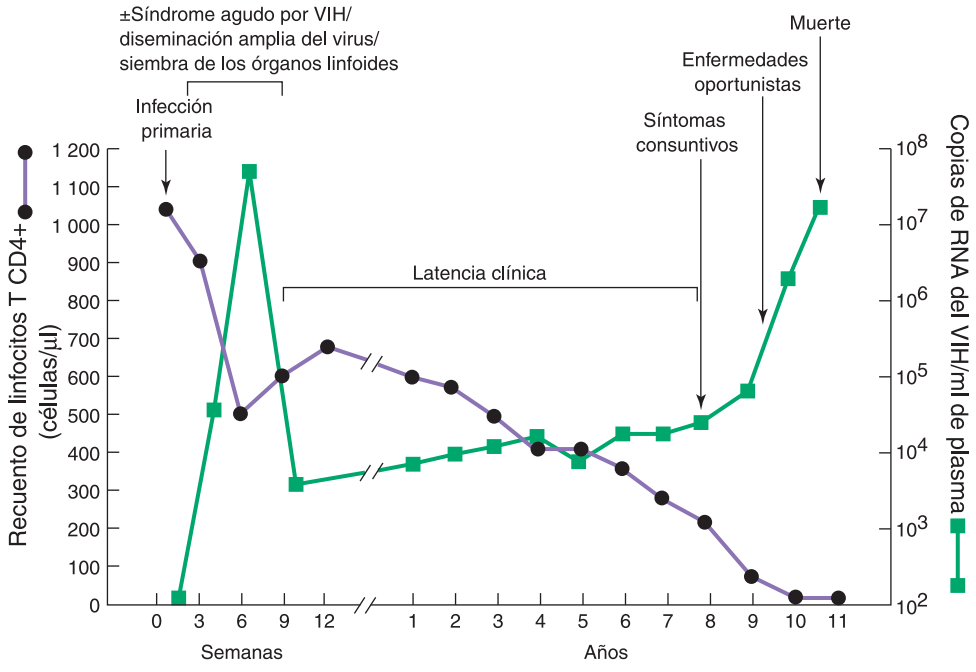

FIGURA 182-17. Evolución típica de individuos infectados con VIH, sin tratamiento. Véase el texto para la descripción de los detalles. [*De G Pantaleo et al: N Engl J Med 328(5):327, 1993. Copyright 1993 Massachusetts Medical Society. Todos los derechos reservados.*]

hacia el torrente sanguíneo) y se encuentra en las células dendríticas mucosas a través de la vagina, recto o uretra durante el coito mediante la porción proximal del aparato digestivo por la deglución de leche materna infectada o rara vez semen o líquidos vaginales. En la infección primaria por VIH, la replicación del virus en las células T CD4+ intensifica la preparación o inicio de la respuesta inmunitaria específica contra VIH (véase más adelante, fig. 182-17) con un brote de viremia como consecuencia de la rápida replicación del virus en células susceptibles de órganos linfoides (en particular GALT), con la subsiguiente diseminación del virus al encéfalo y otros tejidos. Estudios en animales han demostrado que un porcentaje significativo de células T CD4+ (en particular células de memoria) en GALT se encuentran disminuidas en etapas tempranas de la infección por SIV, ya sea a través de infección directa o de células citotóxicas inactivas. La repoblación de dichas células puede ser en extremo problemática, incluso después del inicio de tratamiento antirretrovírico. Los individuos que experimentan el "síndrome del VIH agudo", que aparece en grados variables en cerca de 50% de los individuos con infección primaria, presentan una viremia intensa con mediciones de millones de copias de RNA de VIH/ml que dura varias semanas (véase más adelante). Los síntomas se parecen a los de una mononucleosis aguda y guardan buena correlación con la existencia de la viremia. Es muy probable que la mayoría de los pacientes tengan cierto grado de viremia durante la infección primaria, que favorece la diseminación del virus por el tejido linfoide (véase antes), aunque estén asintomáticos o no recuerden haber sufrido síntomas. Parece que el grado inicial de la viremia en la infección primaria por el VIH no determina necesariamente la velocidad de progresión de la enfermedad; sin embargo, la consecución de un nivel estable de viremia pasado cerca de un año aparentemente guarda una correlación con la velocidad a la que progresa la enfermedad (véase más adelante).

ESTABLECIMIENTO DE LA INFECCIÓN CRÓNICA Y PERSISTENTE

Persistencia de replicación vírica. La infección por el VIH es relativamente única en el marco de las infecciones víricas humanas por el hecho de que, a pesar de las enérgicas respuestas de la inmunidad humoral y celular que se desencadenan tras la infección primaria (véase más adelante), el virus no es eliminado totalmente del organismo salvo raras excepciones. En cambio, se desarrolla una infección crónica que se mantiene con diversos grados de replicación del virus durante una mediana de aproximadamente 10 años antes de que el sujeto manifieste una enfermedad clínica (véase más adelante). Es este estado crónico de la infección lo que resulta característico de la enfermedad por el VIH. Durante toda la evolución, a menudo prolongada, de la infección crónica, se puede identificar casi invariablemente la replicación vírica en los pacientes no tratados, tanto mediante pruebas de gran sensibilidad de la viremia como al demostrar RNA del VIH en las células inmunosuficientes (de manera predominante células T CD4+ y macrófagos) en la circulación y el tejido linfoide. Estudios recientes utilizando técnicas moleculares de alta sensibilidad han demostrado que incluso en pacientes en los cuales se suprime la viremia plasmática por debajo de 50 copias de RNA de VIH/ml como consecuencia del tratamiento con antirretrovíricos, existe una replicación vírica baja, pero continua (véase más adelante). Con muy pocas excepciones, en otras infecciones víricas humanas, si el hospedador sobrevive, el virus se elimina por completo del cuerpo y se desarrolla un estado de inmunidad contra la infección subsiguiente. Es raro que el VIH mate al hospedador durante la infección primaria. Ciertos virus, como el HSV (cap. 172) no se eliminan por completo del cuerpo después de la infección, sino que más bien entran en un estado de latencia; en estos casos, dicho estado se acompaña de una latencia microbiológica. No es esto lo que sucede en el caso de la infección por el VIH como se describió antes. También puede observarse la cronicidad acompañada de una replicación persistente del virus en ciertos casos de infección por el HBV y HCV (cap. 300); sin embargo, en estas infecciones, el sistema inmunológico no es la diana del virus.

Evasión del control del sistema inmunológico. La capacidad del VIH para evadir la eliminación y el control por el sistema inmunológico es inherente al establecimiento de la cronicidad de la infección por el virus. Existen diversos mecanismos por medio de los cuales el virus logra evadirse. Un aspecto fundamental es el establecimiento de un nivel sostenido de replicación, asociado con la generación de diversidad vírica por medio de mutaciones y de combinaciones, lo que proporciona un mecanismo para evadir el control y eliminación por acción del sistema inmunitario. La selección de mutantes que escapan al control de los linfocitos T citolíticos CD8+ (*cytolytic T lymphocytes*, CTL) es un aspecto crítico para la propagación y progresión de la infección por VIH. La tasa elevada de replicación del virus y su mutación sostenida contribuyen a la incapacidad del anticuerpo neutralizante para frenar a la "cuasiespecie" del virus que se encuentra en un individuo en un momento determinado. El análisis molecular de los clonotipos ha demostrado que las clonas de CTL CD8+ que se expanden en grado importante durante la infección primaria por el VIH, y que representan probablemente a las clonas de alta afinidad que cabría esperar fueran las más eficientes para eliminar a las células infectadas por el virus, dejan de ser perceptibles después de su expansión explosiva inicial. Se cree que las clonas inicialmente expandidas pueden haberse eliminado a causa de la exposición abrumadora a los antígenos víricos durante la explosión inicial de la viremia, de manera semejante a lo que sucede con el agotamiento de las CTL CD8+ que se ha informado en el modelo murino de infección por el virus de la coriomeningitis linfocitaria (*lymphocytic choriomeningitis virus*, LCMV). Estudios recientes indican que el agotamiento de las células efectoras durante la activación inmunitaria prolongada se asocia con la expresión de la molécula 1 de muerte programada (*programmed death*, PD) (de la familia de moléculas B7-CD28) sobre células activadas y su interacción con los ligandos (L) PD-L1 y PD-L2 sobre las células presentadoras de antígenos. Esta interacción ocasiona una señal parcialmente reversible para la muerte celular, para su disfunción o para ambas. Otro mecanismo por medio del cual el VIH evade al control del sistema inmunológico es la disminución de las moléculas de antígeno leucocítico humano (HLA) de la clase I sobre la superficie de las células infectadas por el virus; esta disminución es provocada por la proteína Nef vírica y resulta en una incapacidad de las CTL CD8+ para reconocer y eliminar a la célula infectada. Aunque esta inhibición de las moléculas HLA de la clase I favorecería que los leucocitos citolíticos naturales (*natural killer*, NK) eliminaran a las células infectadas por el VIH, este último mecanismo no parece tener eficacia para lograr el objetivo señalado (véase más adelante). El principal objetivo de los anticuerpos neutralizantes de VIH son las proteínas de envoltura gp120 y gp41. El VIH emplea tres mecanismos para evitar las respuestas de neutraliza-

ción: hipervariabilidad en la secuencia primaria de la envoltura, glucosilación de la envoltura y ocultamiento conformacional de los epitopos de neutralización.

La ayuda de la célula T CD4+ es de importancia crítica para conservar la integridad de las reacciones inmunológicas específicas del antígeno, con mediación tanto humoral como celular. El VIH infecta sobre todo a las células T CD4+ que le son específicas, de modo que la pérdida de estas reacciones celulares particulares contra el virus tienen consecuencias negativas potencialmente profundas sobre el control inmunológico de la replicación vírica. Además, esta pérdida ocurre en etapas tempranas de la evolución de la infección, y estudios en animales indican que 40 a 70% de todas las células T CD4+ de memoria en GALT se eliminan durante la infección aguda. Otro método de las células infectadas con VIH para escapar de la eliminación por las CLT CD8+ es el secuestro de células infectadas en sitios con privilegios inmunitarios, como el sistema nervioso central (SNC).

Por ultimo, gracias a que el VIH evita ser depurado durante la infección primaria, se puede formar un gran fondo de reserva de células en estado de infección latente que no pueden ser eliminadas por los CTL específicos del virus (véase más adelante). Por ello, a pesar de la potente respuesta inmunitaria y de la intensa regulación negativa de la replicación vírica que sigue a la infección primaria, el VIH consigue crear un estado de infección crónica con un grado variable de replicación vírica persistente. En la mayor parte de los casos, el paciente evoluciona durante este periodo desde la fase de infección primaria aguda a un estado relativamente prolongado de latencia clínica o actividad latente de la afección (véase más adelante).

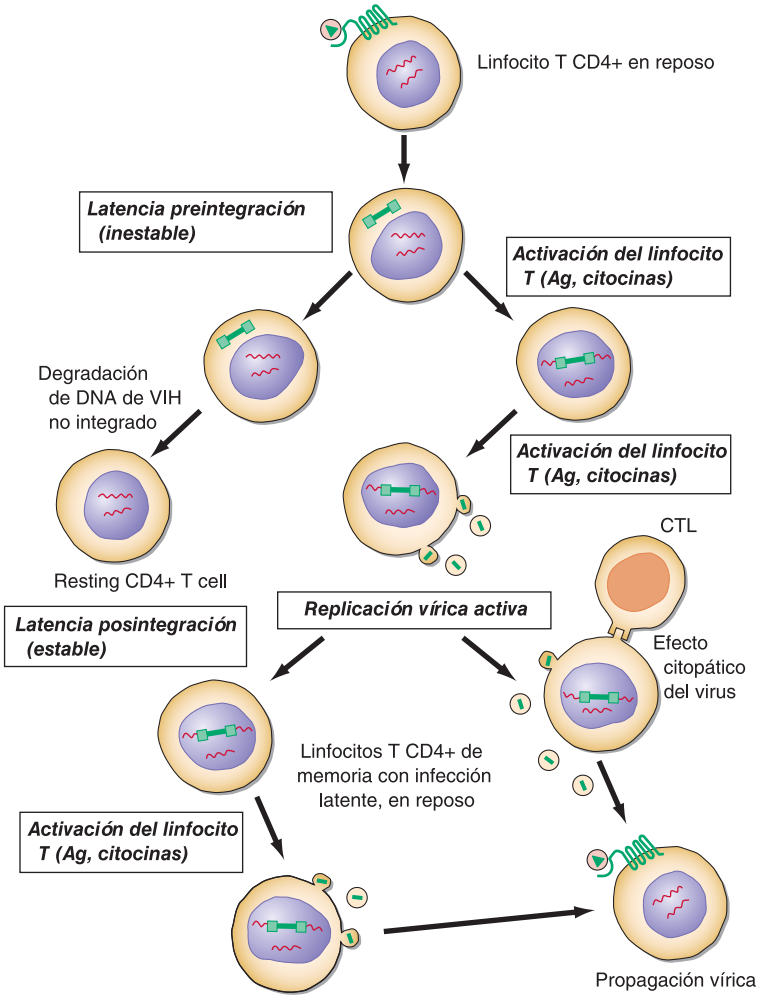

FIGURA 182-18. Generación de linfocitos T CD4+ en reposo, con infección latente, en pacientes infectados por el VIH. Véanse los detalles en el texto. Ag, antígeno; CTL, linfocitos T citolíticos. (*Cortesía de TW Chun.*)

Reservorios de células infectadas por el VIH: obstáculo para la erradicación del virus. Prácticamente todos los individuos infectados por el VIH poseen una reserva de células T CD4+ en reposo en un estado de infección latente y dicha reserva probablemente actúa como al menos un componente del reservorio vírico persistente. La latencia posintegración en estas células consiste en que el provirus VIH se integra en el genoma de la célula y puede permanecer en este estado hasta que la señal de activación impulse la expresión de los VIH transcritos y en último término los virus con poder de replicación. Esta forma de latencia debe distinguirse de la latencia que ocurre antes de la integración cuando el VIH penetra en el interior de una célula T CD4+ en reposo y, en ausencia de una señal de activación, la transcripción inversa del genoma del VIH es limitada. Este periodo de latencia preintegración puede durar horas o días y si no se envía una señal de activación a la célula, el DNA provírico pierde su capacidad para iniciar una infección productiva. Si estas células son activadas, la transcripción inversa sigue adelante hasta completarse y el virus continúa su ciclo de replicación (véase antes en este capítulo y en la fig. 182-18). La reserva de células que se encuentran en estado de latencia posintegración se establece en forma precoz durante el curso de la infección primaria. A pesar de la supresión de la viremia a <50 copias de RNA del VIH/ml hasta por cinco años mediante combinaciones potentes de diversos antirretrovíricos, la reserva de células con infección latente persiste y puede dar lugar a virus capaces de replicarse. Estudios con modelos de proyección (véase más adelante) han estimado que en situaciones de supresión prolongada, se necesitarían de siete a 70 años para que las células infectadas remanentes se eliminen por completo. Además, el reservorio de las células con infección latente se repone nuevamente durante rebotes detectables menores de replicación vírica que pueden ocurrir en forma intermitente, durante los niveles bajos de replicación vírica persistente que los hace indetectables (véase más adelante) (fig. 182-18), incluso en pacientes en quienes en su mayor parte se tratan de manera exitosa; y durante rebotes mayores de viremia en pacientes cuyo tratamiento se interrumpe por una semana o periodos más prolongados. En los últimos años se han realizado intentos para eliminar el VIH en los reservorios víricos latentes con el empleo de fármacos que estimulan a las células T CD4+ en reposo durante la evolución del tratamiento antirretrovírico; sin embargo, tales intentos no han tenido éxito. Se dispone de técnicas más refinadas para la medición de cifras extremadamente bajas de replicación vírica, y es claro que ocurre replicación vírica continua en niveles muy bajos en una proporción sustancial de individuos cuya carga vírica es "indetectable" mediante los análisis estándar de viremia en plasma (véase antes y más adelante en este capítulo). Así, aunque exista un pequeño grupo de células en reposo verdadero, existen células infectadas en etapa latente en cualquier momento dado, y este grupo puede activarse e incrementarse en número por las cifras bajas continuas de replicación vírica. Los reservorios de células infectadas con VIH, latentes o en otra etapa, pueden existir en diversos compartimientos lo que incluye tejido linfoide, sangre periférica y SNC (tal vez en las líneas celulares de monocitos/macrófagos) así como en otras ubicaciones no identificadas. Así, este reservorio persistente de células infectadas en varias etapas de latencia y con cifras bajas de replicación vírica persistente son los principales obstáculos para la erradicación del virus en individuos infectados, pese a los resultados clínicos favorables que se han obtenido con el tratamiento antirretrovírico (véase más adelante).

Dinámica vírica. La dinámica de la replicación y el recambio de los virus se han cuantificado en estudios clínicos usando modelos matemáticos sobre un fondo de inhibición de la transcriptasa inversa y la proteasa en individuos infectados por el VIH. El tratamiento con estos fármacos dio por resultado una declinación precipitada en el nivel de la concentración plasmática del virus, que de manera característica se redujo en bastante más de 90% en un plazo de dos semanas. La cantidad de células T CD4+ en la sangre se incrementó de manera concurrente, lo que sugirió que la muerte de estas células guardaba una relación directa con la magnitud de la replicación vírica. Sin embargo, generalmente se acepta que un componente importante del incremento temprano en la cantidad de células T CD4+ después de iniciado el tratamiento se debe a la redistribución celular hacia la sangre periférica desde otros compartimientos corporales como consecuencia de alteraciones en la activación del sistema inmunológico. Se concluyó, con base en el modelo de la cinética de la declinación vírica y la aparición de mutantes resistentes durante el tratamiento, que 93 a 99% de los virus circulantes se habían originado en células T CD4+ recién infectadas y de recambio rápido y que entre 1 y 7%, aproximadamente, de estos virus lo habían hecho en células que vivían más tiempo, como los monocitos macrófagos. Una cantidad insignificante de estos virus se había originado en el reservorio de células infectadas de forma latente (véase antes) (fig. 182-19). Se determinó, del mismo modo, que la semivida del virión circulante duraba entre 30 y 60 min y que la de las células infectadas

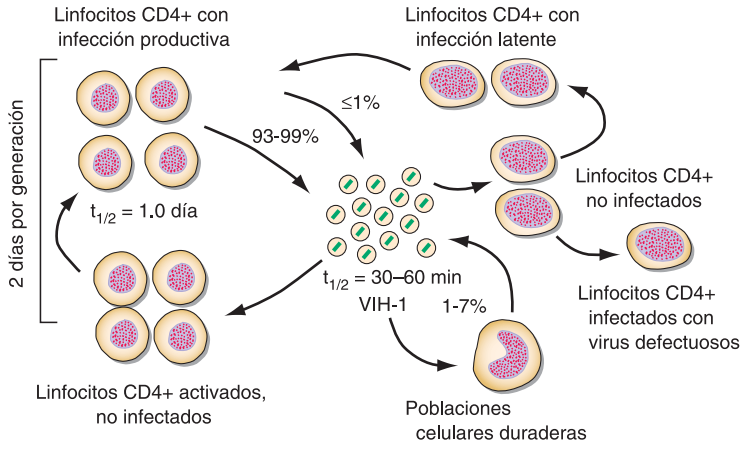

FIGURA 182-19. Dinámica de la infección por el VIH *in vivo*. Véanse los detalles en el texto. (*De AS Perelson et al: Science 271:1582, 1996.*)

de manera productiva era de un día. Dados los niveles relativamente sostenidos de las concentraciones plasmáticas de los virus y las células infectadas, se tiene la impresión de que cada día se producen y eliminan de la circulación cantidades extremadamente grandes del virus (casi 10^{10} y 10^{11} viriones). Por añadidura, los datos disponibles sugieren que la duración mínima del ciclo de replicación del VIH-1 *in vivo* es de unos dos días. Otros estudios han demostrado que la disminución de la viremia resultante del tratamiento antirretrovírico guarda una correlación estrecha con la reducción de la replicación vírica en los ganglios linfáticos, lo que confirma de manera más contundente que el tejido linfoide es el sitio principal de la replicación del VIH y también el origen principal de la viremia.

El nivel de la viremia estable, llamado *nivel basal* vírico, tiene al cabo de aproximadamente un año importantes consecuencias pronósticas sobre la progresión de la enfermedad por VIH. Se ha demostrado que las personas con infección por el VIH que tienen un nivel basal vírico bajo al cabo de seis meses a un año progresan al SIDA mucho más lentamente que quienes tienen un nivel basal vírico mucho mayor en ese momento **(fig. 182-20)**. La viremia aumenta, en general, conforme la enfermedad progresa. La determinación del grado de viremia está desempeñando un papel cada vez más importante como guía de las decisiones terapéuticas en los individuos con infección por el VIH (véase más adelante).

Latencia clínica en contraste con latencia microbiológica. Con la excepción de los pacientes que no progresan a largo plazo (véase más adelante), el contenido de células T CD4+ en la sangre va disminuyendo de manera sostenida en quienes se encuentran infectados por el VIH. La disminución de las células T CD4+ puede ser gradual o repentina y en este último caso suele reflejar una reducción importante en forma de aguja de la curva de la viremia. En su mayoría, los pacientes se encuentran totalmente asintomáticos mientras está ocurriendo esta declinación progresiva (véase más adelante) y suele decirse que se hallan en un estado de *latencia clínica*. Sin embargo, este término es engañoso; no se refiere a la latencia de la enfermedad, puesto que el progreso es por lo general inexorable durante este periodo. Más aún, la latencia clínica no debe confundirse con la latencia microbiológica, puesto que existe una replicación del virus manifestada por la viremia de bajo nivel en la gran mayoría de los enfermos durante el periodo de latencia clínica. Incluso en los raros individuos que tienen menos de 50 copias de RNA del VIH/ml sin recibir tratamiento, virtualmente siempre existe cierto grado de replicación vírica sostenida.

ENFERMEDAD AVANZADA POR VIH

En los pacientes no tratados o en los que el tratamiento no ha controlado en forma adecuada la replicación vírica (véase más adelante), tras un periodo variable que habitualmente se mide en años, el número de linfocitos T CD4+ desciende por debajo de un nivel crítico (menos de 200 células/μl) y la persona se vuelve muy vulnerable a las infecciones oportunistas (fig. 182-17). Por este motivo, la definición de los casos de SIDA fue modificada por los CDC para que incluyera también a los individuos con infección por el VIH que tienen un recuento de células T CD4+ por debajo de dicho nivel (cuadro 182-1). Los pacientes pueden tener síntomas y signos generales o pueden sufrir una enfermedad oportunista repentina sin ningún síntoma anterior, aunque esta última situación es excepcional. La disminución de las células T CD4+ continúa siendo progresiva e incesante en esta fase. No es raro que el recuento de los linfocitos T CD4+ descienda hasta cifras de tan sólo 10/μl o que llegue incluso a cero. En países donde el tratamiento antirretrovírico y la profilaxis y tratamiento de infecciones oportunistas se encuentran fácilmente disponibles para tales pacientes, la supervivencia se incrementa en forma espectacular incluso en etapas avanzadas de la enfermedad. Por el contrario, los pacientes no tratados que progresan a la forma más grave de inmunodeficiencia por lo general fallecen por infecciones oportunistas o por neoplasias (véase más adelante).

SOBREVIVIENTES A LARGO PLAZO Y PACIENTES QUE NO PROGRESAN A LARGO PLAZO

El pronóstico para los individuos infectados por el VIH que tienen acceso a la asistencia sanitaria y al tratamiento antirretrovírico ha mejorado de manera notable desde que se inició la epidemia. La mediana de tiempo entre la infección primaria por el virus y el desarrollo de SIDA en sujetos no tratados de países desarrollados es de unos 10 años. Este periodo se ha extendido de manera notable gracias a la amplia disponibilidad de combinaciones de fármacos antirretrovíricos en el mundo desarrollado; aún falta definir el alcance global de este beneficio (véase más adelante). Es importante distinguir entre los términos *sobrevivientes a largo plazo* y *pacientes que no progresan a largo plazo.* Los pertenecientes a este último grupo son, por definición, sobrevivientes a largo plazo; sin embargo, no siempre sucede lo contrario. Las definiciones de estas categorías son empíricas y siguen cambiando conforme se recopilan más datos a partir de estudios de cohortes prospectivos. Las predicciones de un estudio que se anticipó a la disponibilidad del tratamiento antirretrovírico eficaz permitieron calcular que cerca de 13% de los varones homosexuales y bisexuales que se infectaron a edad temprana se conservan libres del SIDA clínico durante más de 20 años. Originalmente, estos individuos se consideraban sobrevivientes a largo plazo si se conservaban vivos durante 10 a 15 años después de la infección inicial. En la actualidad se considera que lo son si se conservan vivos durante 20 años o más después de haberse infectado. En la mayoría de estos enfermos, la patología ha progresado, puesto que tienen inmunodeficiencia grave y muchos han experimentado infecciones por microorganismos oportunistas. En algunos de ellos, los recuentos de células T CD4+ han disminuido a 200/μl o menos, pero se han conservado estables a ese nivel durante años. No han podido dilucidarse del todo los mecanismos de esta estabilización, pero podrían relacionarse con los efectos beneficiosos del tratamiento antirretrovírico y la profilaxis contra las infecciones por agentes oportunistas. Por añadidura, probablemente también contribuyan a la supervivencia de estas personas diversos aspectos determinantes víricos o del hospedador. También pueden prolongarla ciertos aspectos cuantitativos y cualitativos de la reacción inmunológica al VIH, así como factores genéticos reconocidos y no reconocidos (véase más adelante).

Las definiciones de quienes no progresan a largo plazo han variado considerablemente con el paso de los años, por lo que estos individuos constituyen

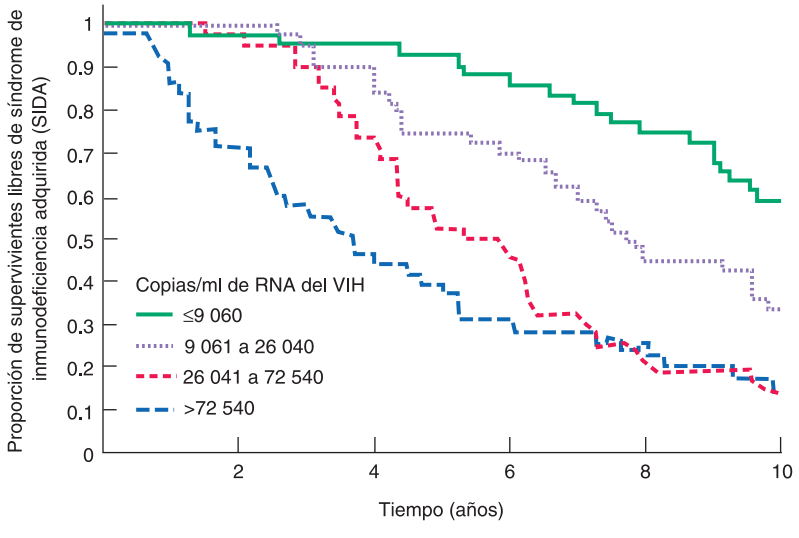

FIGURA 182-20. Relación entre los niveles de virus y la velocidad de progresión de la enfermedad. Curvas de Kaplan-Meier sobre la supervivencia libre de SIDA estratificadas según los grupos de RNA del VIH-1 (en copias/ml). (*De Mellors et al.*)

un grupo heterogéneo. Originalmente, los que se clasificaban en este grupo eran los que habían estado infectados por el VIH durante un largo periodo (10 años o más), que tenían recuentos estables de células T CD4+ dentro de límites normales durante varios años y que no habían recibido tratamiento retrovírico. Estos pacientes tenían niveles bajos, pero que solían ser perceptibles, de viremia, una función inmunitaria generalmente normal según los aspectos que se miden con frecuencia (pruebas cutáneas, reacciones linfocitarias *in vitro* a diversos mitógenos y antígenos) y una estructura del tejido linfoide aparentemente normal a juzgar por el estudio de la biopsia de los ganglios linfáticos. En general, quienes no progresaban a largo plazo manifestaban reacciones inmunológicas específicas del VIH robustas, tanto humorales (anticuerpos neutralizantes) como mediadas por células (CTL específicos para el VIH). Sin embargo, también puede suceder lo mismo en algunos sujetos al principio de la infección que acaban por progresar hasta la enfermedad avanzada. En la mayoría de estos pacientes no se identificaron anormalidades cualitativas del virus. Sin embargo, los enfermos de un pequeño subgrupo tenían virus defectuosos; en particular, en una cohorte de cinco pacientes de esta clase, el virus tenía un defecto del gen *nef*. En otro informe, un donador de sangre de Australia que había sido infectado por el VIH y siete individuos que lo habían sido mediante sangre o productos sanguíneos infectados se conservaron libres de enfermedad relacionada con el virus y conservaron recuentos normales y estables de células T CD4+ durante varios años después de contraer la infección. El análisis de las secuencias de los virus aislados del donador y los receptores mencionados reveló supresiones semejantes en el gen *nef* y en la región de superposición de éste y la región U3 de la secuencia de terminación repetida larga (LTR) del VIH (fig. 182-5). La gran mayoría de estos sujetos que no progresaron a largo plazo informados originalmente han experimentado en la actualidad la enfermedad progresiva. En fechas más recientes se han descrito cohortes en las que los individuos de esta última clase han estado infectados durante 20 años con recuentos normales de células T CD4+ y que típicamente conservan menos de 50 copias de RNA vírico/ml en el plasma sin tratamiento antirretrovírico. Cuando se han aplicado estas definiciones más rígidas basadas sobre todo en los niveles de la viremia se han encontrado relaciones muy firmes con los alelos HLA B*5701 o HLA B*2705. Además, la reacción de la célula T CD8+ específica del VIH en estos pacientes está altamente enfocada hacia los péptidos restringidos en la molécula B5701, lo que sugiere que esta molécula desempeña una función directa en la restricción de la replicación vírica en estos individuos, aunque aún no han podido aclararse los mecanismos precisos de este efecto.

Otros diversos factores genéticos del hospedador ejercen efectos más modestos sobre la restricción de la replicación del VIH, pero de todas maneras se pueden relacionar con un progreso más lento de la enfermedad (véase "Factores genéticos en la patogenia del VIH" más adelante). Sigue sin aclararse la función precisa que tienen los factores del hospedador en la inhibición del progreso de la enfermedad a largo plazo. No se ha identificado un determinante genético preciso y sostenido de la falta de progreso. Sin embargo, se han demostrado diversas mutaciones genéticas que resultan en un retraso del progreso de la enfermedad por el VIH. Entre ellas están la heterocigosidad para la supresión *CCR5*-Δ32, la heterocigosidad para la mutación *CCR2*-64I, la homocigosidad para la mutación *SDF1*-3′A y la heterocigosidad para la mutación *RANTES*-28G (véase "Factores genéticos en la patogenia del VIH" más adelante). Como CCR5 es un correceptor mayor de R5 o de las cepas trópicas de macrófagos del VIH y dado que los individuos que son homocigotos para la supresión *CCR5*-Δ32 están, con raras excepciones, protegidos contra la infección por el VIH, está claro el mecanismo potencial para el progreso lento en los sujetos heterocigotos. Por añadidura, se ha demostrado que ciertos polimorfismos de nucleótidos únicos en el promotor *CCR5* se relacionan con progreso más lento de la enfermedad por el VIH. Está menos claro el motivo por el que sucede lo anterior en las personas que son heterocigotas para la mutación *CCR2*-64I; sin embargo, se ha demostrado que CXCR4 puede dimerizarse con la mutante CCR2-64I pero no con el tipo salvaje CCR2. La dimerización puede reducir la cantidad de moléculas CXCR4 sobre la superficie celular y como resultado inhibir la infección por virus X4. La homocigosidad para la mutación *SDF1*-3′A puede estimular al gen *SDF1* y la producción de la molécula SDF-1, que es el ligando natural para CXCR4, para que compita con más eficacia con X4 o con el virus trópico de la célula T por el correceptor CXCR4. La mutación *RANTES*-28G incrementa la expresión del receptor RANTES (CCL5), que es el ligando natural para CCR5 y que puede, por este motivo, inhibir la infección por los virus R5. El gen *CCL3L1* codifica MIP1αP y tiene influencia sobre la susceptibilidad a la infección y progresión de la enfermedad con base en el número de copias del gen en el individuo. Por último, se ha demostrado que la heterocigosidad HLA máxima de los loci de la clase I (A, B y C) se relaciona también con un progreso retrasado de la infección por el VIH. Aunque los individuos que manifiestan una falta de progreso de la enfermedad a largo plazo tienen reacciones inmunitarias específicas y robustas contra el VIH, así como células T CD8+ supresoras competentes de la replicación del virus, no está claro que estos factores sean los causantes directos del estado de falta de progreso. Una proporción importante de las personas infectadas por el VIH manifiesta reacciones inmunológicas equivalentes al principio de la evolución de su enfermedad, pero de todas maneras siguen experimentando un progreso del trastorno. Como se señaló con anterioridad, los sujetos que no progresan a largo plazo representan, probablemente, a un grupo heterogéneo. En fechas recientes se han reportado en algunas cohortes en individuos coinfectados con VIH y *virus C GB* (*GB virus C*, GBV-C) tienen menor mortalidad que los infectados con VIH sin la infección por GBV-C. El mecanismo preciso de este aparente beneficio es poco claro a la fecha.

ÓRGANOS LINFOIDES Y PATOGÉNESIS DEL VIH

Independientemente de la vía de ingreso del VIH en la célula, los tejidos linfoides son los sitios anatómicos principales para el establecimiento de la infección por este virus y para su propagación (véase antes). A pesar del empleo de mediciones de la viremia para determinar la magnitud de la actividad patológica, la replicación del virus ocurre sobre todo en el tejido linfoide y no en la sangre; de hecho, la magnitud de la concentración plasmática (viremia) del virus refleja directamente su producción en el tejido linfoide.

Algunos pacientes presentan adenopatías linfáticas generalizadas cada vez más acusadas (véase más adelante) en las primeras etapas de la infección; otros muestran adenopatías transitorias de intensidad variable. Las adenopatías reflejan la activación celular y la respuesta inmunitaria del tejido linfoide frente al virus y en general se caracterizan por una hiperplasia folicular o de los centros germinales. La afección ganglionar es un denominador común de prácticamente todos los pacientes con infección por el VIH, incluso de aquéllos que no tienen adenopatías fácilmente detectables.

El examen simultáneo del tejido linfoide y la sangre periférica de pacientes y monos durante las diversas etapas de las infecciones por VIH y SIV, respectivamente, ha arrojado mucha luz sobre la patogénesis de la enfermedad por el VIH. En la mayor parte de los estudios originales en seres humanos, los ganglios linfáticos periféricos se utilizaron en forma predominante como la fuente de tejido linfoide. Estudios más recientes en simios y seres humanos se han dirigido a GALT, donde ocurre el brote inicial de replicación en asociación con una reducción notable en el número de células T CD4+ (véase más adelante). En estudios detallados en tejidos de ganglios linfáticos periféricos, con el empleo de la combinación de reacción en cadena de la polimerasa (*polymerase chain reaction*, PCR) para DNA de VIH y RNA de VIH en tejidos y plasma, hibridación *in situ* para RNA de VIH y la microscopia electrónica y de luz ha surgido la siguiente información. Durante la infección aguda por VIH hay cifras elevadas de viremia plasmática originada primeramente por la replicación vírica en GALT con diseminación del virus a tejido linfoide periférico, donde está demostrada la replicación vírica amplia en células individuales. Ocurre un grado profundo de activación celular (véase más adelante) que se refleja en la hiperplasia de los centros germinales y foliculares. En este momento se encuentran viriones extracelulares atrapados en cantidades copiosas en las ramas de las células dendríticas foliculares (*follicular dendritic cells*, FDC) en los centros germinales de los ganglios linfáticos. Los viriones que cuentan con componentes de complemento ligados en sus superficies se unen a la superficie de las FDC a través de las interacciones con los receptores del complemento y posiblemente a través de los receptores Fc que se unen a los anticuerpos que están unidos a los viriones. La hibridación *in situ* revela la expresión del virus en las células individuales del área paracortical y, en menor grado, del centro germinativo **(fig. 182-21)**. La persistencia de virus atrapados después de la transición entre la infección aguda y la crónica refleja, probablemente, un estado sostenido por medio del cual el virus atrapado cambia y queda reemplazado por nuevos viriones, que se producen de manera continua en mayor o menor grado en cada paciente de manera particular. Los virus atrapados, ya sea la totalidad del virión o la cubierta vacía, sirve como activador continuo de las células T CD4+, lo que favorece la replicación vírica.

Durante el estadio precoz de la enfermedad por el VIH, la estructura de los centros germinales está conservada en general y llega incluso a ofrecer un aspecto hiperplásico debido a la proliferación celular local (por linfocitos B en su mayor parte) y al reclutamiento en los ganglios de varias clases de células (linfocitos B, linfocitos T CD4+ y CD8+). Por microscopia electrónica se demuestra un fino entramado de FDC provistas de expansiones digitiformes muy largas que recubren prácticamente todos los linfocitos de los centros germinales. Puede verse a los viriones extracelulares adheridos a esas expansiones, aunque las FDC parecen estar bastante indemnes. La función normal

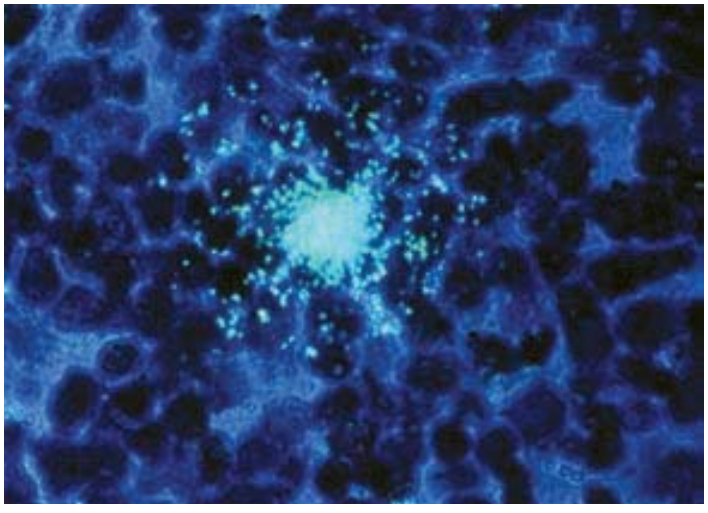

FIGURA 182-21. VIH en el ganglio linfático de un individuo infectado. Una célula infectada con VIH expresa RNA de VIH por hibridación *in situ* con el empleo de una sonda molecular radiomarcada. Original × 500. (*Adaptada de G Pantaleo et al: Nature 362:355, 1993.*)

de las FDC consiste en atrapar a los antígenos y presentarlos a las células B, además de contribuir a la aparición de las células B de memoria. Pero en el caso del VIH, los viriones atrapados sirven de estímulo persistente para la activación celular y dan lugar a la secreción de citocinas proinflamatorias como la interleucina (IL) 1β, el factor de necrosis tumoral (*tumor necrosis factor*, TNF) alfa y la IL-6, que pueden regular positivamente la replicación vírica en las células infectadas (véase más adelante). Además, aunque los virus atrapados están rodeados por una capa de anticuerpos neutralizantes, se ha comprobado que estos viriones siguen siendo infecciosos para las células T CD4+ mientras estén fijados a las expansiones de las FDC. Las células T CD4+ que emigran al interior del centro germinal para ayudar a las células B a desarrollar una respuesta inmunitaria específica contra el VIH son, por tanto, vulnerables a la infección por esos viriones atrapados. Así pues, en la infección por el VIH, el funcionamiento normal del sistema inmunitario, que contribuye a eliminar los virus y a crear una respuesta inmunitaria específica, también puede tener consecuencias nocivas.

A medida que la enfermedad progresa, la estructura de los centros germinales comienza a desmoronarse y con ello disminuye la eficacia del atrapamiento vírico por los ganglios linfáticos. Con el microscopio electrónico se descubren organelas hinchadas y se inicia la muerte celular de las FDC. Siguen sin estar claros los mecanismos de la muerte de las FDC; no hay indicios por microscopia electrónica de replicación vírica abundante ni de salida de viriones en gran cantidad. Este proceso de muerte de las FDC se acompaña del depósito de colágeno, lo que produce daño irreparable a los centros germinativos. Conforme la enfermedad progresa y alcanza un estadio avanzado, se produce una destrucción completa de la estructura de los centros germinales acompañada de la desaparición del entramado de las FDC y de un descenso masivo de las FDC. En este momento, los ganglios están "quemados". Esta destrucción del tejido linfoide complica la inmunodeficiencia de la enfermedad por el VIH y contribuye tanto a la incapacidad para controlar la replicación del VIH (que suele conducir a niveles elevados del virus en el plasma en el paciente que no ha recibido tratamiento o que ha recibido una terapéutica inadecuada) y a la incapacidad para desarrollar una respuesta inmunitaria suficiente para frenar el ataque de los patógenos oportunistas. En la **figura 182-22** se ilustran los acontecimientos que ocurren desde la infección primaria hasta la destrucción en última instancia del sistema inmunitario. En fechas recientes, estudios en primates no humanos y algunos estudios en seres humanos, examinaron el GALT en varias etapas de la enfermedad por VIH. Cabe notar que antes de la infección casi 50% de todas las células T CD4+ en el yeyuno expresaban el correceptor CCR5, lo que las hacía muy susceptibles a la infección. En el GALT, el nivel basal de activación combinado con la activación celular medido por el virus dio origen a la infección y eliminación de casi 50 a 90% de las células T CD4+ en el intestino. La extensión de este daño temprano al GALT, que incluye un componente mayor del tejido linfoide en el cuerpo, participa para establecer la potencial recuperación inmunitaria del subgrupo de células de memoria.

ACTIVACIÓN CELULAR Y PATOGÉNESIS DEL VIH

La activación del sistema inmunológico es un componente esencial de cualquier reacción inmunológica a un antígeno extraño. El sistema inmunológico normalmente se encuentra en un estado homeostático, en espera de las perturbaciones producidas por los estímulos antigénicos extraños. Una vez que la reacción inmunológica hace frente a un antígeno y lo ha eliminado, vuelve a su estado relativamente latente (cap. 308). En la infección por el VIH, sin embargo, el sistema inmunitario se encuentra activado de manera crónica a causa de la replicación persistente del virus durante todo el transcurso de la enfermedad que produce, en especial en el paciente no tratado (véase anteriormente) y en

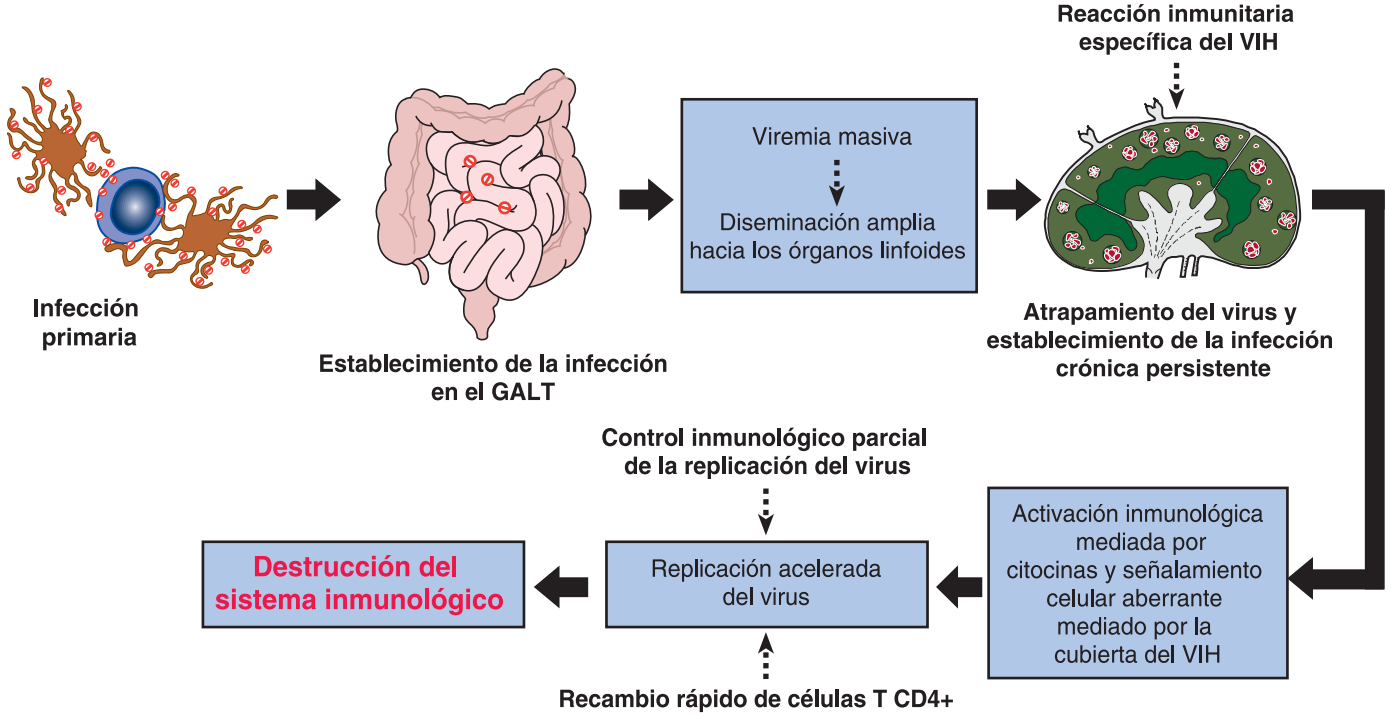

FIGURA 182-22. Fenómenos que se producen como consecuencia de la infección primaria por el VIH pasando por la aparición de la infección persistente crónica hasta la destrucción final del sistema inmunitario. Véanse los detalles en el texto. CTL, linfocitos T citolíticos; GALT, tejido linfoide intestinal.

grados variables incluso en ciertos enfermos que reciben tratamiento antirretrovírico en los que la viremia experimenta supresión por debajo del nivel en que suele percibirse mediante los estudios ordinarios (véase más adelante). La activación inmunológica aberrante es la piedra angular de la infección por el VIH y un componente de importancia crítica en la patogénesis de ésta. Dicho estado estimulado se ve reflejado por la hiperactivación de las células B que conduce a hipergammaglobulinemia; proliferación espontánea de los linfocitos; activación de los monocitos; expresión de los marcadores de la activación sobre las células T CD4+ y CD8+; hiperplasia de los ganglios linfáticos, de manera particular al principio de la evolución de la enfermedad (véase anteriormente); aumento de la secreción de citocinas proinflamatorias (véase más adelante); concentraciones elevadas de neopterina, β_2-microglobulina, interferón lábil a los ácidos y receptores solubles de IL-2; y fenómenos autoinmunitarios (véase más adelante). Incluso en ausencia de la infección directa de una célula diana, las proteínas de la cubierta del VIH pueden entrar en interacción con los receptores celulares (moléculas CD4 y quimiocinas) para descargar poderosas señales de activación que resultan en la movilización del calcio, la fosforilación de ciertas proteínas que participan en la transducción de señales, la colocalización de proteínas citoplásmicas entre las que se encuentran las participantes en el intercambio celular, la disfunción inmunológica y, bajo ciertas circunstancias, la apoptosis (véase más adelante). La secreción de ciertas citocinas proinflamatorias e inmunorreguladoras es tanto una consecuencia de la activación inmunológica aberrante relacionada con la infección por el VIH como un mecanismo de propagación del proceso de activación celular aberrante (véase más adelante).

Además de los factores endógenos, entre ellos las citocinas, otros factores exógenos, como diversos microorganismos relacionados con la activación celular incrementada, pueden fomentar la replicación del VIH y, por este motivo, tener efectos de importancia sobre la patogénesis de este virus. La coinfección o la cotransfección simultáneas de las células por el VIH y otros virus o genes víricos han demostrado que pueden incrementar la expresión del VIH a otros diversos virus, como HSV de los tipos 1 y 2, citomegalovirus (CMV), herpesvirus humano (*human herpesvirus*, HHV) 6, virus de Epstein-Barr (*Epstein Barr virus*, EBV), HBV, adenovirus y HTLV-I. Se ha informado, además, que otros microorganismos, como *Mycoplasma*, también contribuyen a la inducción de la expresión del VIH. Por añadidura, se ha demostrado que la infestación por ciertos nematodos se acompaña de un incremento del estado de activación inmunológica que facilita la replicación de este virus; la desparasitación del hospedador infestado reduce la magnitud de la viremia. Dos enfermedades de importancia global extraordinaria para la salud, el paludismo y la tuberculosis (TB) han mostrado incrementar la carga vírica de VIH en individuos con infección dual. A nivel global, *Mycobacterium tuberculosis* es un microorganismo infeccioso oportunista frecuente para las personas infectadas por el VIH (véase más adelante y cap. 158). Además de que los pacientes infectados por este virus tienen una mayor tendencia a desarrollar tuberculosis (TB), se ha demostrado que la TB activa puede acelerar la evolución del proceso infeccioso causado por el VIH. Se ha demostrado también que la magnitud de la viremia es muy elevada en los sujetos que experimentan TB activa, en comparación con los niveles previos a la tuberculosis y los observados después del tratamiento de ésta con buenos resultados. Los estudios *in vitro* han demostrado que la replicación del virus estaba notablemente incrementada en los linfocitos de los pacientes infectados que tendían a manifestar una reacción positiva al derivado proteínico purificado (*purified protein derivative*, PPD) cuando se añadió este antígeno al cultivo, con la activación celular subsiguiente. Los estudios en los que sujetos infectados por este virus se inmunizaron con antígenos de refuerzo ordinarios, como toxoide tetánico, vacuna de la influenza o polisacárido del neumococo, confirmaron que la activación inducida por el antígeno había sido un factor contribuyente de primera importancia de viremia acelerada en los individuos infectados por el VIH que tenían además TB activa. Bajo estas circunstancias, un aumento transitorio de la viremia acompañó a la activación celular inducida por la inmunización. Se observó un grado más elevado de inducción del virus en los enfermos con enfermedad incipiente por el VIH en comparación con los que sufrían la etapa avanzada del padecimiento y el grado de inducción vírica se correlacionó con la magnitud de la activación del sistema inmunológico. Esta situación es similar en la interacción entre VIH y parásitos del paludismo (cap. 203). La infección aguda por VIH en individuos infectados con *Plasmodium falciparum* incrementa la carga vírica de VIH, en tanto que el tratamiento eficaz contra el paludismo la reduce.

La activación persistente de la inmunidad puede tener algunas consecuencias nocivas. Desde el punto de vista virológico, las células T CD4+ quiescentes pueden infectarse por el VIH, pero la transcripción inversa, la integración y la propagación del virus son mucho más intensas y eficientes en las células activadas. Además, la activación celular estimula la expresión de los virus por las células infectadas por el VIH en forma latente (véase anteriormente). Desde el punto de vista inmunológico, la exposición crónica del sistema inmunitario a un determinado antígeno durante un largo periodo puede, en último término, causar incapacidad para mantener una respuesta inmunitaria suficiente frente a dicho antígeno. En muchas infecciones víricas crónicas, lo que incluye infección por VIH, la viremia persistente se asocia con "agotamiento funcional" y apoptosis de células T específicas para el virus. Se ha demostrado que este fenómeno puede estar mediado, al menos en parte, por el compromiso de PD-1, el cual se expresa en gran medida en la mayor parte de las células T específicas para VIH, con sus ligandos (PD-L1 y PD-L2) sobre las células presentadoras de antígeno y células epiteliales, lo que produce anergia o muerte de las células T (véase antes). Asimismo, la capacidad del sistema inmunitario para responder a una gran diversidad de antígenos puede quedar afectada si las células inmunocompetentes se mantienen en un estado de activación crónica. Además, la activación del sistema inmunitario puede favorecer la eliminación de las células a través de la muerte celular programada (apoptosis) (véase más adelante), como también la secreción de ciertas citocinas capaces de inducir la expresión del VIH (véase más adelante).

Estos efectos nocivos de la activación inmunitaria crónica sobre la progresión de la enfermedad por VIH están bien establecidos. Al igual que la mayor parte de trastornos con exposición persistente al antígeno, el hospedador debe mantener una activación suficiente de respuestas específicas contra antígenos (VIH) pero también puede prevalecer una activación excesiva y un posible daño inmunitario a los tejidos. Ciertos estudios sugieren que los mecanismos de inmunodepresión normal que actúan para mantener la activación hiperinmunitaria, en particular CD4+, FoxP3+, células T reguladoras CD25+ (T-regs) pueden ser disfuncionales o reducirse en número en el contexto de enfermedad avanzada por virus de inmunodeficiencia humana.

Apoptosis. La *apoptosis* es una forma de muerte celular programada que constituye un mecanismo normal para la eliminación de las células que han quedado exhaustas tras la organogénesis, así como tras la proliferación celular que ocurre durante una reacción inmunitaria normal (cap. 308). La apoptosis depende de manera estricta de la activación celular y la activación celular aberrante que ocurre como consecuencia de la enfermedad por el VIH (véase anteriormente) se correlaciona con un estado elevado de apoptosis. Se ha propuesto la hipótesis de que en la infección por el VIH, las señales de activación sucesivas dirigidas a las células T CD4+ inducen la apoptosis. Las uniones cruzadas entre la molécula CD4 y la gp120 o los complejos gp120/anti-gp120 proporcionan la primera de las dos señales que se necesitan para la apoptosis. La segunda señal que presuntamente conduce a la muerte celular se obtiene a través del receptor de la célula T mediante un antígeno. Según esta hipótesis, no se necesita una infección directa de las células T CD4+ para que se produzca la apoptosis, aunque se ha demostrado que las alteraciones de la actividad de la tirosincinasa en las células infectadas por el VIH pueden hacer que la célula sufra apoptosis. El VIH puede poner en marcha las vías de la apoptosis dependiente e independiente de Fas. Los mecanismos involucrados en este proceso abarcan la regulación positiva de Fas y del ligando Fas, la regulación al alza de la caspasa 1 y la caspasa 6, la regulación negativa de la proteína antiapoptósica Bcl-2 y la activación de las cinasas dependientes de la ciclina. Ciertos productos génicos víricos, como la Env, Tat y Vpr, han sido vinculados con una mayor vulnerabilidad a la apoptosis. En cambio, se ha demostrado que Nef posee propiedades antiapoptósicas. En diversos estudios, incluidos los que examinan el tejido linfoide, se ha demostrado que la infección por el VIH aumenta la tasa de la apoptosis y que este fenómeno se observa en las células "expectantes", como las células T CD8+ y las células B, además de en las células T CD4+. La intensidad de la apoptosis se correlaciona con el grado de activación general del sistema inmunitario y no con el estadio de la enfermedad ni con la carga vírica. Es probable que la apoptosis de las células inmunocompetentes contribuya a las alteraciones inmunitarias de la enfermedad por VIH; sin embargo, éste es probablemente un mecanismo inespecífico que sólo refleja el estado aberrante de la activación inmunitaria.

Fenómenos autoinmunitarios. Los fenómenos autoinmunitarios que habitualmente se producen en los individuos con infección por el VIH reflejan, al menos en parte, la activación crónica del sistema inmunitario, además del mimetismo molecular de los componentes víricos. Aunque estos fenómenos suelen ocurrir sin que haya una enfermedad autoinmunitaria, se han descrito numerosas manifestaciones clínicas que pueden acompañar al estado de autoinmunidad (véase más adelante). Los fenómenos autoinmunitarios consisten en los anticuerpos dirigidos contra los linfocitos y, con menos frecuencia, contra las plaquetas y los neutrófilos. Los anticuerpos antiplaquetarios tienen algún interés clínico, ya que pueden contribuir a la trombocitopenia de la enfermedad por VIH (véase más adelante). Se han descrito anticuerpos contra

los componentes citoplasmáticos y nucleares de las células, así como anticuerpos anticardiolipina contra las moléculas CD4, CD43 y C1q-A, contra las regiones variables de las cadenas alfa, beta y gamma del receptor de la célula T, Fas, colágeno desnaturalizado e IL-2. Además se ha publicado la existencia de autoanticuerpos frente a diversas proteínas séricas, como albúmina, inmunoglobulina y tiroglobulina. Existen reacciones antigénicas cruzadas entre las proteínas del VIH (gp120 y gp41) y los determinantes antigénicos de la clase II del MHC; en la infección por VIH se han descrito anticuerpos dirigidos contra la clase II del MHC. En potencia, estos anticuerpos podrían producir la eliminación de las células MHC clase II a través de citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (*antibody-dependent cellular cytotoxicity*, ADCC), aunque no se ha demostrado con claridad que esto ocurra (cap. 308). Además, existen regiones de homología entre las glucoproteínas de la envoltura de VIH e IL-2, así como con las moléculas del MHC de clase I. Con el uso amplio de tratamiento antirretrovírico eficaz, se ha vuelto más común un *síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria* (*immune reconstitution inflammatory syndrome*, IRIS). Es un fenómeno autoinmunitario que se caracteriza por deterioro paradójico del estado clínico, que suele limitarse a un órgano en particular, en individuos en quienes se ha iniciado en fecha reciente el tratamiento antirretrovírico. Se asocia con reducción en la carga vírica y recuperación al menos parcial de la respuesta inmunitaria, por lo común asociado con incremento en el recuento de células T CD4+. La inmunopatogenia parece estar relacionada con un incremento en la respuesta inmunitaria contra antígenos residuales que suelen ser microbianos y que se observan con frecuencia con infecciones subyacentes por *Mycobacterium tuberculosis* y criptococosis. Este síndrome se revisa con mayor detalle más adelante en este capítulo.

EL ENTRAMADO DE CITOCINAS EN LA PATOGENIA DEL VIH

El sistema inmunitario está regulado en su aspecto homeostático por un complejo entramado de citocinas inmunorreguladoras que son pleiotrópicas y redundantes y que actúan en forma autocrina y paracrina. Se expresan constantemente incluso en los periodos de aparente inactividad del sistema inmunitario. Cuando un estímulo antigénico altera el sistema inmunitario, la expresión de las citocinas aumenta en grado variable (cap. 308). Se ha demostrado que las citocinas de importancia en la estructura inmunorreguladora desempeñan un papel principal guiando la expresión del VIH *in vitro*. Se ha demostrado también una potente modulación de la expresión del VIH bien manipulando las citocinas endógenas o añadiendo citocinas exógenas a los cultivos. Con los métodos citados se ha observado que las citocinas inductoras de la expresión del VIH son: IL-1, IL-2, IL-3, IL-6, IL-12, el TNF-α y el TNF-β, el factor estimulador de colonias de macrófagos (*macrophage colony-stimulating factor*, M-CSF) y el factor estimulador de colonias de macrófagos-granulocitos (*granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*, GM-CSF). De todas ellas, las que inducen de forma más constante y enérgica la expresión del VIH son las *citocinas proinflamatorias* TNF-α, IL-1β e IL-6. Los interferones (IFN) alfa y beta inhiben la replicación del VIH, mientras que el factor transformador del crecimiento (*transforming growth factor*, TGF) beta, las IL-4, IL-10 y el IFN-γ pueden unas veces inducir y otras inhibir la expresión del VIH, según el sistema afectado. Las *CC-quimiocinas* RANTES (CCL5), la proteína inflamatoria de macrófagos (*macrophage inflammatory protein*, MIP)-1α (CCL3) y la MIP-1β (CCL4) (cap. 308) inhiben la infección y propagación de las cepas R5 del VIH-1, mientras que el *factor derivado de células del estroma* (*stromal cell-derived factor*, SDF) 1 inhibe la infección y propagación de las cepas X4 (véase más adelante). Se ha demostrado que la familia de citocinas de la defensina alfa inhibe a los virus tanto R5 como X4 y también se ha demostrado que la replicación del VIH es suprimida por otros factores que aún no se han caracterizado por completo.

Los mecanismos moleculares de la regulación del VIH que mejor se conocen son los del TNF-α, que activa a las proteínas del NF-κB que actúan como activadoras transcripcionales de la expresión del VIH. Se cree que el efecto inductor del VIH que posee la IL-1β ocurre a nivel de la transcripción vírica de un modo independiente del NF-κB. La IL-6, el GM-CSF y el IFN-γ regulan principalmente la expresión del VIH a través de mecanismos postranscripcionales. En las personas con infección por el VIH se han encontrado niveles elevados de TNF-α y de IL-6 en el plasma y el líquido cefalorraquídeo (LCR) y una mayor expresión del TNF-α, IL-1β, IFN-γ y de la IL-6 en los ganglios linfáticos. El mecanismo por el cual las quimiocinas CC RANTES (CCL5), MIP-1α (CCL3) y MIP-1β (CCL4) inhiben la infección de las cepas R5 del VIH o SDF-1 bloquea las cepas X4 del VIH, incluye el bloqueo de la unión del virus con sus correceptores, el receptor de la quimiocina CC (CCR5) y el receptor de la quimiocinas CXC (CXCR4), respectivamente (véase antes y más adelante en este capítulo). Sin embargo, varias quimiocinas CC, lo que incluye CCL3, CCL4 y CCL5 inducen señales intracelulares que en realidad incrementan la infección por cepas X4 del virus tanto en la entrada del virus como después de ésta. No se comprende por completo el mecanismo por el cual otros factores mal identificados inhiben la replicación (véase antes).

El bloqueo de las citocinas endógenas inducidas por VIH o la adición de inhibidores de las citocinas supresoras de VIH en cultivos de sangre periférica y de células mononucleares de ganglios linfáticos de individuos infectados con VIH ha demostrado que la replicación del virus tiene control estricto por las citocinas endógenas que actúan en forma sinérgica y de manera autocrina y paracrina, similar a su función fisiológica en la regulación del sistema inmunitario. El nivel neto de replicación vírica en un individuo infectado con VIH refleja, al menos en parte, un equilibrio entre los factores del hospedador de inducción y supresión, mediados en forma predominante por las citocinas.

RECAMBIO DE LINFOCITOS EN LA INFECCIÓN POR EL VIH

Los sistemas inmunitarios de los pacientes infectados por el VIH se caracterizan por un incremento profundo del recambio de linfocitos que se reduce de manera inmediata con el tratamiento antirretrovírico eficaz. Los estudios en que se ha empleado la marcación *in vivo* o *in vitro* de los linfocitos durante la fase S del ciclo celular han demostrado una correlación firme entre el grado de recambio de los linfocitos y las concentraciones plasmáticas de RNA del VIH. Este incremento del recambio se produce en los linfocitos T CD4+ y CD8+, al igual que en los linfocitos B, y puede observarse en la sangre periférica y el tejido linfoide. Los modelos matemáticos derivados de estos datos sugieren que puede considerarse a la reserva linfoide como constituida por subpoblaciones de células distintas desde el punto de vista dinámico que se ven afectadas de manera diferencial por esta infección específica. Una consecuencia mayor de la infección por el VIH parece ser un cambio de las células de una reserva al parecer en estado de reposo en otra con una tasa de recambio más elevada. Es probable que una consecuencia de esta tasa de recambio acelerada sea la mortalidad celular más aumentada. Sigue motivando controversias la función que desempeña el timo en la homeostasia celular y la patogénesis del VIH en las células T del ser humano adulto. Aunque algunos datos señalan una función muy importante del timo en la conservación de los números de células T y sugieren que el trastorno de la función de esta glándula puede ser la causa de las disminuciones de las células T CD4+ que se observan cuando hay infección por el VIH, en otros estudios se ha concluido que el timo tiene una función menor en la patogénesis de este virus. Entre los datos que se inclinan en favor de una función importante del timo están los que ponen de manifiesto un incremento en los niveles de los círculos de escisión de los receptores de célula T (*T cell receptor excision circles*, TREC) después de iniciado el tratamiento antirretrovírico. Los TREC son productos de desecho del desarrollo de las células T y representan fragmentos episomales del DNA que se escinden durante el reacomodo del gen de los receptores de la célula T (cap. 308). Las concentraciones de TREC serán el resultado neto de los cambios en la producción tímica de células T y del recambio de éstas. El aumento de la producción tímica, la disminución del recambio de células T o ambas cosas tendrán como consecuencia un aumento en las concentraciones de TREC. Aunque no hay duda de que las concentraciones de TREC aumentan después de iniciarse el tratamiento antirretrovírico, no ha podido aclararse si ésta es una consecuencia del aumento de la secreción de células por el timo o de la reducción del recambio de células T.

PARTICIPACIÓN DE LOS CORRECEPTORES EN LA PATOGENIA DE VIH

Como se mencionó antes, el VIH-1 utiliza dos correceptores principales junto con CD4 para unirse, fusionarse y penetrar a las células afectadas; estos correceptores son CCR5 y CXCR4, los cuales también son receptores para ciertas quimiocinas endógenas. Las cepas de VIH que usan CCR5 como correceptor se denominan *virus R5*. Las cepas del VIH que utilizan el CXCR4 son llamadas *virus X4*. Muchas cepas víricas muestran un *tropismo doble*, ya que utilizan tanto los correceptores CCR5 como los CXCR4 y se denominan *virus R5X4*.

Los ligandos naturales de las quimiocinas para los principales correceptores del VIH pueden bloquear con facilidad la entrada del virus. Por ejemplo, las CC-quimiocinas RANTES (CCL5), MIP-1α (CCL3) y MIP-1β (CCL4), que son los ligandos naturales para el CCR5, bloquean la entrada de los virus R5, mientras que SDF-1, el ligando natural para el CXCR4, bloquea la entrada de los virus X4. El mecanismo de inhibición de la entrada vírica consiste en una inhibición amplia de la unión que no depende de la transducción de la señal **(fig. 182-23)**.

El virus que se transmite es casi invariablemente un virus R5 que predomina en las primeras fases de la enfermedad por el VIH. En cerca de 40% de las personas infectadas por el VIH existe una transición hacia un predominio de los virus X4 que se asocia con una progresión relativamente rápida de la enfermedad. Sin embargo, la progresión de la enfermedad en al menos 60% de las personas infectadas mantiene un predominio de virus R5. Cabe

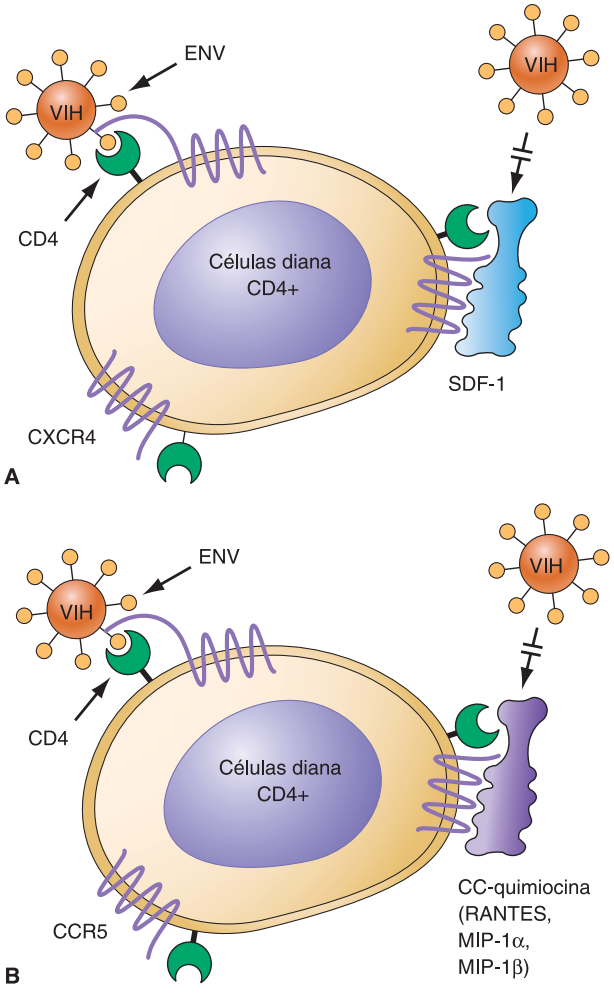

FIGURA 182-23. Modelo de la función de los correceptores CXCR4 y CCR5 en la unión y la entrada eficaz de las cepas X4 (***A***) y R5 (***B***), respectivamente, del VIH-1 en las células diana CD4+. Se puede bloquear este primer fenómeno del ciclo vital del virus al inhibir la unión al correceptor por el ligando normal del receptor en cuestión. El ligando de CXCR4 es un factor derivado de las células del estroma (SDF-1); los ligandos de CCR5 son RANTES, MIP-1α y MIP-1β.

señalar que estos virus de clase C, a diferencia de otros subgrupos, casi nunca cambian del tropismo CCR5 al tropismo CXCR4; no está clara la razón para esta diferencia. Otro miembro de la familia de receptores de quimiocinas puede funcionar como correceptores para la entrada de VIH y SIV, pero en mucho menor extensión en comparación con CCR5 y CXCR4; esto incluye CCR3, BOB/GPR15, CXCR6 (Bonzo/STRL33/TYMSTR), CCR2, CCR8, CX_3CR1(V28) y GPR1.

La base del tropismo de las diferentes glucoproteínas de la cubierta por el CCR5 o el CXCR4 guarda una relación con la capacidad de la cubierta del VIH, incluida la región variable (asa V3) de la gp120, de interaccionar con estos correceptores. A este respecto, la unión de la gp120 a la molécula CD4 induce un cambio de adaptación en la gp120 que aumenta su afinidad por el CCR5 (véase antes). Por último, los virus R5 tienen más capacidad de infectar a los monocitos/macrófagos y células de la microglia del cerebro (véase "Neuropatogenia" más adelante).

CÉLULAS DIANA DEL VIH

Aunque los linfocitos T CD4+ y las células CD4+ de la estirpe de los monocitos son las principales dianas del VIH, prácticamente todas las células que expresan la molécula CD4 y las moléculas del correceptor (véase antes y más adelante) tienen el potencial de infectarse con el VIH. Se ha señalado que las células dendríticas circulantes expresan bajos niveles de CD4 y hay informes contradictorios acerca de si estas células pueden ser infectadas por el VIH (véase más adelante). Las células de Langerhans de la epidermis expresan el CD4 y se han infectado *in vivo* por el VIH. Se ha reportado que el VIH *in vitro* también infecta una amplia variedad de células y líneas celulares que expresan bajas concentraciones de CD4, CD4 no detectable o sólo mRNA de CD4; entre éstos se encuentran las células dendríticas foliculares, megacariocitos, eosinófilos, astrocitos, oligodendrocitos, células de la microglia, células T CD8+, células B y células citotóxicas así como diversas células de órganos específicos. Como las únicas células en las que se ha demostrado inequívocamente la infección por el VIH y el mantenimiento de la replicación del virus son los linfocitos T CD4+ y las células de la estirpe de los monocitos/macrófagos, la importancia de la infección *in vitro* de esas otras clases de células es dudosa y cuestionable a la fecha.

Puede tener interés clínico la demostración de que las células precursoras del timo, que se suponía eran negativas para las moléculas CD3, CD4 y CD8, expresan en realidad niveles bajos de CD4 y pueden ser infectadas *in vitro* por el VIH. Además, las células epiteliales del timo humano que se trasplantan a un ratón inmunodeficiente pueden infectarse por el VIH inoculando directamente el virus en el timo. Como estas células pueden desempeñar un papel en la reposición normal de las células T CD4+ es posible que su infección y depleción ulterior contribuyan al menos en parte a la incapacidad de esa población celular para recuperarse en los individuos infectados, incluidos aquéllos en quienes el tratamiento antirretrovírico ha inhibido la replicación vírica a <50 copias de RNA del VIH/ml (véase más adelante). Además, se ha comprobado que las células precursoras de los monocitos CD34+ están infectadas *in vivo* en los pacientes con enfermedad por el VIH avanzada. Es probable que estas células expresen niveles bajos de CD4 y que, por tanto, no sea esencial invocar mecanismos independientes de las moléculas CD4 para explicar la infección.

ALTERACIONES DE LAS CÉLULAS MONONUCLEARES

Linfocitos T CD4+. Las alteraciones de las células T en la infección avanzada por el VIH son numerosas y abarcan defectos cuantitativos y cualitativos que afectan prácticamente a todos los elementos del sistema inmunitario (véase más adelante), lo que indica que la integridad de dicho sistema depende en esencia de la función inductora/colaboradora de las células T CD4+. En la enfermedad avanzada por el VIH, prácticamente todos los defectos inmunitarios pueden explicarse en última instancia por la disminución cuantitativa de las células T CD4+. Sin embargo, en el curso de la infección pueden demostrarse precozmente alteraciones funcionales de las células T (véase más adelante) incluso cuando el recuento de linfocitos T CD4+ se encuentra en los límites bajos de la normalidad. La intensidad y diversidad de esas alteraciones funcionales aumentan a medida que progresa la enfermedad. Una de las primeras alteraciones que se detectan es un defecto en la respuesta a los antígenos de recuerdo remotos, como el toxoide tetánico y los antígenos de la gripe, en un momento en el que las células mononucleares todavía son capaces de responder normalmente al estímulo de los mitógenos. Los defectos de las células centrales de memoria son un componente decisivo en la inmunopatogenia de la infección por VIH. La pérdida progresiva de células T CD4+ específicas para antígeno tiene implicaciones importantes para el control de la infección por VIH. En este sentido, hay una correlación entre el mantenimiento de las respuestas proliferativas de las células T CD4+ específicas para VIH y la mejoría en el control de la infección. Se ha informado que casi todas las funciones de las células T son anormales en algún estadio de la infección por el VIH. Estas alteraciones consisten en un rendimiento defectuoso de la clonación y la formación de colonias de linfocitos T; en menor expresión de los receptores de la IL-2; en la producción defectuosa de IL-2; una menor expresión del receptor de IL-7 (CD127) y en una menor producción de IFN-γ en respuesta a los antígenos. La proporción de células T CD4+ que expresa CD28, una importante molécula coestimuladora fundamental para la activación normal de las células T, está disminuida durante la infección por el VIH. Las células que carecen de expresión de la CD28 no responden a las señales de activación y pueden expresar marcadores de finalización de la activación, como HLA-DR, CD38 y CD45RO. Las células T CD4+ de los individuos infectados por el VIH expresan valores anormalmente bajos del ligando CD40, lo cual podría explicar la alteración de la regulación de la función de la célula B que se observa en la enfermedad por el virus de la inmunodeficiencia humana. Como se mencionó antes (véase "Activación celular y patogénesis del VIH"), un subgrupo de células T CD4+ conocido como *células T reguladoras*, o T-regs, pueden participar al evitar la activación inmunitaria aberrante que propaga la replicación del VIH. La presencia de estas células T reguladoras se correlaciona con cargas víricas bajas y razones elevadas de células T CD4+/CD8+. Una pérdida de la capacidad reguladora de las células T con la enfermedad avanzada puede ser nociva para el control de la replicación vírica.

Es difícil explicar por completo la profunda inmunodeficiencia que se observa en los individuos infectados por el VIH basándose sólo en la infección directa y en la disminución cuantitativa de las células T CD4+. Esto es bastante más obvio en las primeras etapas de la enfermedad por VIH, cuando el número de linfocitos T CD4+ puede estar sólo levemente disminuido. A este respecto, es probable que la disfunción de las células T CD4+ sea el resultado de una combinación del agotamiento de las mismas por la infección directa,

CUADRO 182-3 MECANISMOS DE LA DISFUNCIÓN Y EL AGOTAMIENTO DE LAS CÉLULAS T CD4+

Mecanismos directos	Mecanismos indirectos
Pérdida de la integridad de la membrana plasmática a causa de la gemación vírica	Sucesos de señalamiento intracelular aberrantes
Acumulación del DNA vírico no integrado	Autoinmunidad
Interferencia con el procesamiento del RNA celular	Muerte de espectador inocente de células cubiertas con antígeno vírico
Sucesos intracelulares de autofusión entre gp120 y CD4	Apoptosis
Formación de sincitios	Inhibición de la linfopoyesis
	Muerte celular inducida por activación
	Eliminación de las células infectadas por el VIH mediante reacciones inmunitarias inducidas por el virus

así como de cierto número de efectos relacionados con el virus pero indirectos sobre las células **(cuadro 182-3)**. De hecho, se ha demostrado que los pacientes que tienen viremias elevadas experimentan diversas anormalidades sutiles de la función de estas células, que consisten sobre todo en alteraciones de las vías de transducción de las señales. Estas anormalidades podrían deberse a la activación aberrante inducida por la cascada de citocinas que se están expresando en los pacientes virémicos o al efecto directo del virus sobre la célula. De este modo, es posible reproducir algunas de estas anormalidades mediante la exposición de las células T CD4+ de un individuo normal a las proteínas de cubierta oligoméricas del VIH *in vitro* (véase más adelante).

Se demostrado con claridad *in vitro* la destrucción de células aisladas y la formación de sincitios entre células infectadas y no infectadas, aunque existe poca evidencia de que este proceso ocurra *in vivo*. El efecto citopatógeno que una célula infectada sufre *in vitro* puede ocurrir por varios mecanismos, como son la salida copiosa de viriones de la superficie celular con la consiguiente pérdida de la integridad de la membrana celular; la interferencia en el procesamiento del RNA celular o la acumulación de una gran cantidad de moléculas de RNA heterodispersas; la alteración de la síntesis de las proteínas celulares debida a la gran cantidad de RNA vírico; la acumulación de una gran cantidad de DNA vírico sin integrar en el citoplasma celular; la inducción de formas aberrantes de fosforilación de la tirosina de las proteínas; y las interacciones intracelulares entre la gp120 del VIH y las moléculas CD4. Las diferencias que muestran las cepas para destruir a cada célula están determinadas, en gran medida, por las secuencias de la gp120, lo que apoya la importancia de la cubierta vírica en este proceso. Las respuestas de la inmunidad humoral y celular al VIH pueden ejercer un efecto protector al eliminar el virus y las células infectadas por él (véase más adelante). Sin embargo, como los objetivos principales del VIH son las células inmunocompetentes, esas respuestas pueden favorecer la disminución de las células inmunitarias y los trastornos de su función mediante la eliminación tanto de las células infectadas como de las que son simples "espectadores inocentes". Las proteínas solubles del virus, especialmente la gp120, se pueden unir con gran afinidad a las moléculas CD4 de la superficie de los monocitos y las células T no infectadas; además, el virus, sus proteínas, o ambos, pueden unirse con las células dendríticas o con las células dendríticas foliculares (FDC). El anticuerpo específico del VIH puede reconocer esas moléculas unidas y posiblemente cooperar a la destrucción de las células mediante la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos.

Los determinantes no polimorfos de los productos de la clase I del MHC poseen cierto grado de homología con las proteínas gp120 y gp41 del VIH. Tales semejanzas pueden dar lugar a la formación de autoanticuerpos contra los propios determinantes del MHC. En realidad se han demostrado anticuerpos anti-HLA-DR en el suero de los individuos con infección por el VIH (véase "Fenómenos autoinmunitarios" anteriormente). Estos anticuerpos podrían contribuir a eliminar las células que expresan el HLA-DR por medio de la ADCC; además, se ha señalado que esos anticuerpos pueden inhibir ciertas funciones de las células T en las que intervienen las moléculas del antígeno leucocítico humano DR.

Las glucoproteínas gp120 y gp160 de la cubierta del VIH manifiestan una gran afinidad por la CD4, así como por diferentes receptores de las quimiocinas (véase anteriormente). Las señales intracelulares que transduce la gp120 a través de CD4 y CCR5/CXCR4 han sido relacionadas con numerosos procesos inmunopatógenos como la anergia, la apoptosis y las anomalías en el tránsito celular. Los mecanismos moleculares encargados de estas anomalías abarcan los trastornos de la regulación de la vía fosfoinosítida del receptor de la célula T, la activación de p56lck, la fosforilación de la cinasa de adherencia local, la activación de la proteína activada por mitógenos (*mitogen-activated protein*, MAP) y de las vías de señalización ras y la regulación a la baja de las moléculas coestimuladoras del ligando CD40 y CD80.

Finalmente, el inexorable descenso del número de linfocitos T CD4+ que se produce en la mayoría de los individuos con infección por el VIH puede deberse en parte a la incapacidad del sistema inmunitario para regenerar la reserva de linfocitos T CD4+ en rápido recambio con la suficiente eficiencia para compensar tanto la destrucción de las células mediada por el VIH como la destrucción normal de las células. Hay al menos dos mecanismos que pueden contribuir a la incapacidad de la reserva de células T CD4+ para recuperarse a sí misma en el curso de la infección por el VIH. Uno es la destrucción de las células precursoras del sistema linfoide que comprende a los progenitores del timo y la médula ósea (véase anteriormente); el otro es la destrucción paulatina del microambiente del tejido linfoide, que es esencial para que se produzca una regeneración eficiente de las células inmunocompetentes (véase anteriormente).

Células T CD8+. En general, hay una linfocitosis relativa de células T CD8+ que acompaña a la concentración vírica elevada en plasma y puede reflejar en parte la expansión de las clonas de CTL CD8+ específicas del VIH. Durante las etapas tardías de la infección por el VIH puede ocurrir una reducción importante de los números de células T CD8+ a pesar de la presencia de niveles elevados de viremia. Se han demostrado CTL CD8+ específicas del VIH en individuos infectados por este virus muy al principio de su enfermedad (véase más adelante). La aparición de mutantes de escape del VIH puede permitir en última instancia que el virus evada a estas células T CD8+ específicas del virus. Conforme progresa la enfermedad, la capacidad funcional de estas células puede disminuir e incluso perderse por completo. No está clara la causa de esta pérdida de la capacidad citolítica. Sin embargo, se ha demostrado que, conforme progresa la enfermedad, las células T CD8+ asumen un fenotipo anormal caracterizado por la expresión de marcadores de activación como HLA-DR y CD38, con falta de expresión del receptor IL-2 (CD25), pérdida del potencial clonógeno y decremento en la expresión del receptor de IL-7 (CD127). A este respecto, se ha informado que los individuos que no progresan se pueden distinguir de quienes sí progresan por la conservación, en los primeros, de una capacidad proliferativa elevada de sus células T CD8+ específicas de VIH acoplada con un incremento en la expresión de perforina. Se ha informado que el fenotipo de las células T CD8+ puede ser importante para el pronóstico de los individuos infectados por el VIH. Quienes poseían células T CD8+ específicas que desarrollaron un fenotipo de HLA-DR+/CD38– después de la conversión experimentaron estabilización de los recuentos de células T CD4+, en tanto que en aquéllos en los que las células T CD8+ desarrollaron un fenotipo HLA-DR+/C38+ experimentaron una evolución más agresiva de la enfermedad y un peor pronóstico. Además de los defectos de las CTL específicas de VIH se han demostrado defectos funcionales de otras CTL restringidas en MHC, como las dirigidas contra el virus de la influenza y citomegalovirus (CMV). Las células T CD8+ secretan diversos factores solubles que inhiben la replicación del VIH, entre ellos las quimiocinas CC RANTES (CCL5), MIP-1α (CCL3) y MIP-1β (CCL4), así como uno o más factores aún mal identificados (véase anteriormente). Se ha demostrado que la presencia de niveles de viremia elevados *in vivo*, así como la exposición de las células CD8+ *in vitro* a la cubierta del VIH (ambos hechos vinculados con la activación inmunitaria aberrante) guardan relación con diversas anormalidades funcionales celulares. Como la integridad de la función de las células T CD8+ depende en parte de la inducción de señales adecuadas por las células T CD4+, es probable que el defecto en CTL CD8+ esté constituido por pérdida cuantitativa y disfunción cualitativa de las células T CD4+. Por último, como se mencionó antes, ciertas moléculas reguladoras negativas de superficie celular como CTLA-4 y PD-1 sufren regulación ascendente con las células T activadas y la unión de estas moléculas con su ligando puede participar en el agotamiento y muerte de las células CD8+, células T específicas contra el virus de inmunodeficiencia humana.

Células B. El defecto predominante de las células B de los sujetos infectados por el VIH consiste en una activación celular aberrante, que se refleja como la proliferación y la secreción de inmunoglobulina en forma espontánea, así como por un aumento también espontáneo de la secreción de TNF-α e IL-6. Además, las células B de los pacientes con viremia por VIH manifiestan disminución de la capacidad de montar una reacción proliferativa a la ligadura del receptor de antígeno de la célula B (IgM de superficie) al mismo tiempo que son capaces de efectuar la diferenciación precisa en la reacción a diversos estímulos. Las células B de los individuos infectados por el VIH manifiestan un incremento de la transformación espontánea *in vitro* con el EBV, proceso que se debe, probablemente, a una vigilancia inmunológica deficiente por la célula T. La contraparte *in vivo* de este fenómeno es el aumento de la incidencia de los linfomas de células B relacionado con el EBV en individuos infectados por VIH. Las células no transformadas son incapaces de infectarse con el VIH. Sin embargo, éste o sus productos pueden activar directamente a las células

B; se ha informado que porciones de la proteína de cubierta gp41 del VIH inducen la activación de la célula B policlonal. Por añadidura, se ha informado que los productos de los genes VH_3 situados sobre la superficie de la célula B pueden servir como receptores del virus. Las células B de los pacientes con una viremia elevada fijan a los viriones sobre su superficie por la vía del receptor CD21 de complemento. Es probable que la activación *in vivo* de las células B por los productos víricos durante el estado de viremia explique, al menos en parte, la activación espontánea de estas células que se observa *ex vivo*. Las subpoblaciones de células B de individuos infectados con VIH sufren varios cambios a lo largo de la enfermedad, lo que incluye agotamiento de las células B de memoria; la aparición de células B maduras activadas, definidas por la reducción en la expresión de CD21, aumento de la expresión de marcadores de activación, incremento de la secreción de inmunoglobulinas y aumento de la susceptibilidad a la apoptosis mediada por Fas; así como por la aparición de células B inmaduras asociadas con linfopenia de células T CD4+. Las interacciones celulares relacionadas entre las células T CD4+ y las células B son anormales en individuos infectados con VIH porque las células B responden mal a las células T CD4+ colaboradoras y las células T CD4+ reciben señales inadecuadas de coestimulación de las células B activadas. *In vivo*, el estado de activación aberrante de las células B se manifiesta por hipergammaglobulinemia y por la presencia de complejos inmunitarios circulantes y autoanticuerpos (véase antes). Los individuos infectados con VIH responden mal a las inmunizaciones primarias y secundarias con proteínas y antígenos de polisacáridos. Con el empleo de la vacunación contra la influenza se ha demostrado que hay un defecto en las células B de memoria en individuos infectados con VIH, en particular en aquellos con altos niveles de viremia por VIH. En conjunto, estos defectos de las células B tal vez sean los causantes del incremento en ciertas infecciones bacterianas que se observan en adultos con enfermedad avanzada por VIH así como por la participación importante de las infecciones bacterianas en la morbilidad y mortalidad de niños infectados con VIH, que no pueden desencadenar una respuesta humoral adecuada a patógenos bacterianos comunes. Puede haber reducción en el número absoluto de células B circulantes en pacientes con infección por VIH; tal vez este fenómeno refleje el incremento de la apoptosis inducida por la activación, así como la redistribución de células fuera de la circulación y hacia los tejidos linfoides, fenómeno que se asocia con replicación vírica continua.

Monocitos/macrófagos. Las personas con infección por el VIH generalmente tienen un número normal de monocitos circulantes. Los monocitos expresan en su superficie la molécula CD4 y varios correceptores del VIH como CCR5, CXCR4 y CCR3 y por tanto son elementos diana para la infección por el VIH. El efecto citopático del VIH sobre las células de la estirpe monocítica es poco intenso y el VIH puede replicarse ampliamente en las células de esta línea con escasos efectos citopáticos. Por tanto, las células de la estirpe monocítica funcionan como reservorios de la infección y representan un obstáculo en la erradicación del VIH por los fármacos antirretrovíricos. Es difícil demostrar *in vivo* la infección de los monocitos circulantes; en cambio, puede demostrarse fácilmente la infección de los macrófagos hísticos y de las células de estirpe macrofágica en el cerebro (infiltración por macrófagos o células de la microglia autóctonas) y en el pulmón (macrófagos de los alvéolos pulmonares). Los macrófagos hísticos son fuentes importantes de VIH durante las infecciones por microorganismos oportunistas. La infección de los precursores de los monocitos en la médula ósea puede ser la causa directa o indirecta de ciertas alteraciones hematológicas de las personas con infección por el VIH. En estos individuos se ha descrito una serie de defectos de los monocitos circulantes, como una disminución de la secreción de IL-1 e IL-12; un aumento de la secreción de la IL-10; defectos en la presentación de los antígenos e inducción de respuestas por las células T por un descenso en la expresión de la clase II de MHC; y anomalías de la función del receptor Fc, la depuración mediada por el receptor de C3, las respuestas oxidativas en estallido y ciertas funciones citotóxicas, como la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC), relacionadas posiblemente con niveles bajos de expresión del Fc y de los receptores del complemento. El contacto de los monocitos con proteínas víricas como gp120 y Tat, así como con ciertas citocinas, puede producir una activación anormal de los mismos y esto suele favorecer los trastornos funcionales de dichas células (véase anteriormente).

Células dendríticas y de Langerhans. Las células dendríticas desempeñan una función importante en el principio de la infección por el VIH en virtud de la capacidad de este virus para fijarse a los receptores del tipo C de la superficie celular, particularmente DC-SIGN (véase antes). Esto permite la presentación eficiente del virus a las células T CD4+ destinatarias que quedan infectadas; los complejos de células de esta clase y células dendríticas infectadas ofrecen un microambiente óptimo para la replicación del virus. Ha sido considerable el desacuerdo sobre la infectividad del VIH y, como consecuencia, de la pérdida al igual que la disfunción de las propias células dendríticas. Según su estado de maduración, las células dendríticas expresan grados variables de receptores CD4, así como de diversas quimiocinas receptoras. A este respecto, parece ser que la capacidad de la célula dendrítica para quedar infectada depende, en parte, de su estado de maduración. Se ha demostrado que las células dendríticas maduras pueden quedar infectadas por los aislamientos tanto R5 como X4 del VIH-1. Las células dendríticas inmaduras se han estudiado menos a fondo en su estado nativo. Incluso en aquéllas que quedan infectadas, la eficiencia del nivel de infección y el nivel de productividad de ésta es bastante bajo en comparación con lo que ocurre con las células T CD4+.

Linfocitos citolíticos naturales (NK). El papel de los linfocitos citolíticos naturales (NK) es mantener la vigilancia del sistema inmunitario sobre las células infectadas por los virus, las células de ciertos tumores y las células alogénicas (cap. 308). Se han observado alteraciones funcionales de los NK durante toda la evolución de la enfermedad por el VIH, alteraciones que se acentúan conforme la enfermedad avanza. La infección por VIH de las células diana produce regulación descendente en HLA-A y HLA-B, pero no en las moléculas HLA-C y HLA-D; esto puede explicarse en parte por la relativa incapacidad de las células citolíticas naturales para destruir células infectadas con VIH. La mayor parte de los estudios reportan que las células citolíticas naturales se encuentran en números normales; sin embargo los pacientes con altos niveles de replicación vírica manifiestan una representación anormal de un subgrupo de células citolíticas naturales CD56–/CD16+ con defectos funcionales. Este subgrupo anormal de células citolíticas naturales se manifiesta por incremento en la expresión de los receptores inhibidores de las células citolíticas naturales (*inhibitory NK cell receptors*, iNKR) y una disminución sustancial en la expresión de receptores de citotoxicidad natural (*natural cytotoxicity receptors*, NCR) y muestra una alteración notable en la actividad lítica. La representación excesiva de este subgrupo anormal de células citolíticas naturales puede explicar parte de los defectos observados en la función de las células citolíticas naturales en individuos infectados con VIH. Las células citolíticas naturales a menudo actúan como fuente importante de las quimiocinas CC inhibidoras de VIH. Las células citolíticas naturales aisladas de individuos infectados con VIH producen en forma constitutiva altas concentraciones de MIP-1α (CCL3), MIP-1β (CCL4) y RANTES (CCL5). Además, altas concentraciones de estas quimiocinas se observan cuando hay estimulación de las células citolíticas naturales con IL-2 o IL-15 o cuando CD16 presenta enlaces cruzados o durante el proceso de destrucción lítica de las células afectadas. Los pacientes infectados con VIH con altas concentraciones de viremia plasmática manifiestan menor capacidad, en comparación con los individuos infectados con VIH que no muestran cifras elevadas de viremia, de que sus células citolíticas naturales bloqueen la replicación del VIH en análisis *in vitro* tanto de las células de contacto como de la supresión del virus mediada por el sobrenadante. Por último, las interacciones entre las células citolíticas naturales y las células dendríticas son importantes para la función inmunitaria normal. Las células citotóxicas naturales y las células dendríticas modulan en forma recíproca la activación y maduración. Estas interacciones se afectan de manera notable en individuos infectados con VIH con altos niveles de viremia plasmática.

FACTORES GENÉTICOS EN LA PATOGENIA DEL VIH

Genes MHC. En varios artículos se han descrito alelos del MHC y otros factores del hospedador que pueden influir en la patogenia y la evolución de la enfermedad por el VIH. Entre ellos se encuentran las asociaciones con el tipo de evolución clínica, bien con una supervivencia prolongada o bien con una progresión rápida a SIDA **(cuadro 182-4)**. Por ejemplo, los investigadores emplearon en fechas recientes una estrategia de asociación genómica para identificar dos grupos independientes de polimorfismo asociado con HLA en los loci B y C, lo que explica 15% de la variación en la carga vírica en individuos durante un periodo de infección asintomática. Se han invocado varios mecanismos por los cuales las moléculas codificadas por el MHC podrían predisponer a que un individuo progresara rápidamente o no progresara hacia el SIDA. Entre esos mecanismos están la capacidad de presentar ciertos epítopos de los CTL o los linfocitos T colaboradores de VIH inmunodominantes, lo que iría seguido de una respuesta inmunitaria relativamente protectora frente al VIH y, por tanto, de una menor rapidez de avance de la enfermedad. En cambio, ciertos alelos del MHC de clase I o clase II podrían predisponer a un individuo a desarrollar una respuesta inmunopatógena contra los epítopos víricos en ciertos tejidos, como el sistema nervioso central (SNC) o los pulmones, o contra ciertas clases de células infectadas por el VIH, como los macrófagos o las células dendríticas/células de Langerhans. Además, algunos alelos poco frecuentes de la clase I o II del sistema de MHC podrían favorecer el reconocimiento rápido de las células infectadas por el VIH procedentes

de la pareja infecciosa en la infección primaria por el VIH y estimularían el rechazo de esas células por medio de respuestas alorreactivas. De igual modo, los alelos habituales del MHC podrían causar una eliminación menos eficaz de las células alogénicas infectadas por el VIH. En este sentido, se ha demostrado que los alelos que comparten el locus HLA-B se asocian con incremento en el riesgo de transmisión de infección por VIH entre parejas heterosexuales originarias de Zambia, discordantes en cuanto a su infección por VIH. Se ha demostrado claramente que el máximo estado heterocigótico para los loci de la clase I (A, B y C) del *HLA* guarda relación con un retraso en el comienzo del SIDA entre los individuos infectados por el VIH, mientras que el carácter homocigótico de estos loci se relacionaba con una progresión más rápida hacia el SIDA y la muerte. Esta observación probablemente se deba al hecho de que los individuos heterocigóticos para los loci del *HLA* son capaces de presentar una diversidad de péptidos antigénicos a los linfocitos T citotóxicos mayor que las personas homocigóticas, dando lugar a una respuesta inmunitaria más eficaz contra una serie de patógenos, como el VIH. Merece la pena destacar el hecho de que los alelos B*35 y Cw*04 de la clase I del HLA mostraban una relación constante con una evolución rápida hacia el SIDA. Otros datos han señalado que los genes del transportador asociado con el procesamiento de antígenos (*transporter associated with antigen-processing*, TAP) desempeñan un papel en el pronóstico de la infección por el VIH. Los perfiles de los HLA que indican la existencia de ciertas combinaciones de los TAP codificados por el MHC con los genes de las clases I y II se asocian llamativamente con distintas velocidades de progresión al SIDA. Una observación reciente de la relación genética con el progreso de la enfermedad causada por el VIH ha puesto de relieve la función de los linfocitos citolíticos naturales en esta enfermedad. Se demostró que un polimorfismo de un solo nucleótido (*single nucleotide polymorphism*, SNP) en el receptor del tipo de la inmunoglobulina citolítica (*killer immunoglobulin-like receptor*, KIR) estaba firmemente relacionado con el progreso rápido del proceso infeccioso hasta el SIDA. Sin embargo, cuando se encontró un SNP KIR3 DS1 con el HLA-B Bw4-80I, el fenotipo resultante consistió en un progreso retrasado del SIDA, incluso aunque este alelo HLA-B carece de efecto por sí solo sobre el progreso de esta enfermedad. Además, los individuos que portan KIR3 DS1/HLA-B Bw4-80I tienen una carga vírica notablemente reducida, iniciando en etapas tempranas de la evolución de la infección y protección contra infecciones oportunistas durante etapas avanzadas de la enfermedad. Esta observación apunta a la posible participación de las células citolíticas naturales para el

CUADRO 182-4 FACTORES GENÉTICOS DEL HOSPEDADOR QUE INFLUYEN EN EL RIESGO DE TRANSMISIÓN Y TASAS DE PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD A SIDA

	Genes MHC	
	HLA clase I[a]	**HLA clase II[a]**
Progresión de la enfermedad		
Rápida	**A23**, **A24**, *A26, A28, A29, A31, supertipo B7*, **B*08**, *B14, B21*, **B22**, *B25*, **B35**, *B37, B38*, **B53**, *B44, B49*, **C4**, **C7**, *C8, C16*, **homocigosidad para los alelos de clase I**	**DRB1*01, DRB1*03,** *DRB1*05, DRB1*11*
Lenta	*A10, A19, A*30*, **A32**, *B14, B16, B17, B18*, **B27**, *B*39, B51*, **B57**, *B58, C8*, **heterocigosidad para los alelos de clase I**	*DRB1*03, DRB1*13*
Transmisión		
Incremento en el riesgo	*A2, B21, B35, Cw4*, **alelos que se comparten entre el donador y el receptor de VIH**	*DRB1*05, DRB1*06, DRB1*13*
Reducción del riesgo	*Supertipo A2/A6802, A11, B18, B52, B57, B58, C2*	

Factor	**Asociación**
Quimiocinas y genes de receptores de quimiocinas	
CCR5	Defecto homocigoto que incluye una eliminación de 32 pares de bases que corresponde a la segunda asa extracelular de los receptores lo que produce pérdida de la expresión de superficie y, en consecuencia, resistencia a la infección; el defecto heterocigoto parece producir protección parcial contra la transmisión y progresión de la enfermedad. Se han identificado varios polimorfismos en nucleótidos únicos (SNP) en el promotor *CCR5* que junto con el polimorfismo CCR2-64I define nueve haplogrupos humanos (HHA a HHE, HHF*1, HHF*2, HHG*1 y HHG*2). La homocigosidad para el haplotipo HHE se asocia con incremento en el riesgo de la transmisión y tasa acelerada de progresión de la enfermedad.
CCR2	La heterocigosidad para el polimorfismo CCR2-64I se asocia con tasa de progresión más lenta de la enfermedad, y en un estudio este efecto fue más prominente en estadounidenses de raza negra.
CX3CR1	Las mutaciones 249I y 280M se asocian con rápida progresión de la enfermedad a SIDA en una cohorte de franceses caucásicos. En otras cohortes los efectos fueron inconsistentes.
CCL3L1 (MIP-1αP)	El número de copias de *CCL3L1* varía con la población (de cero a 10 copias por genoma diploide). Un número de copias inferior al promedio de la dosis de genes que se encuentra en la población se asocia con incremento en riesgo de adquirir VIH y una tasa más rápida de progresión de la enfermedad a SIDA.
CCL5 (RANTES)	SNP en el promotor, intrón y la región 3′ no traducida puede influir en la transcripción y producción de proteínas y, en consecuencia, afecta el riesgo de adquirir VIH y las tasas de progresión de la enfermedad. Por ejemplo, un haplotipo definido por dos SNP promotores (-471A/-96C) se asocia con tasas más rápidas de progresión de la enfermedad en estadounidenses de origen europeo. Sin embargo, el haplotipo -471A/-96C se encuentra sobre todo en poblaciones de Asia oriental y este haplotipo se asocia con tasa más lenta de progresión de la enfermedad en un grupo japonés.
CCL2 (MCP-1)	Los alelos *MCP-1-2578G* producen incremento en la transcripción, producción de proteínas y reclutamiento de monocitos. La homocigosidad para el alelo *MCP-1-2578G* se asocia con incremento en el riesgo de desarrollar demencia relacionada con VIH-1 y rápida evolución de la enfermedad.
CXCL12 (SDF-1)	Los *SDF-1* 3′A en la región 3′ no traducida se reportó inicialmente en asociación con tasas más lentas de progresión de la enfermedad en un grupo grande estadounidense, pero los resultados en otros grupos sugieren un efecto opuesto.
Genes de citocinas	
IL-10	Los individuos que portan el alelo promotor *IL-10*-592A tuvieron mayor riesgo de infección por VIH y, una vez infectados, progresaron con mayor rapidez que los homocigotos para el genotipo alternativo *IL-10*-5′-592 C/C.
IL-4	*IL-4*-589T produce concentraciones más altas de IL-4 *in vivo*, lo que produce regulación descendente de *CCR5*. Sin embargo, los efectos de este polimorfismo sobre la progresión de la enfermedad son inconsistentes.
IL-6	Un reporte mostró que poseer el promotor de polimorfismo IL-6 (-174G) se asocia con incremento en el riesgo de desarrollar sarcoma de Kaposi en individuos positivos para VIH-1.
TNF-α	Un reporte mostró que los SNP de *TNF*-α-238A se correlacionan con mayor frecuencia de lipodistrofia, pero no con los alelos -308A.
Otros genes	
APOBEC3G	El alelo 186R se asocia con reducción en el recuento de células T CD4 y aceleramiento en la tasa de progresión a SIDA en estadounidenses de raza negra.
VDR	La homocigosidad para polimorfismo B del gen del receptor de vitamina D (VDR-BB) se correlaciona con rápida progresión a SIDA.
MBL2	Se han reportado efectos contradictorios para las variantes de MBL.
Interacciones entre genes	
Gen *KIR* con *HLA-B*	En ausencia de *HLA-B* Bw4-80I, *KIR3DS1* tiene una fuerte asociación con progresión rápida a SIDA. Este efecto se corrige por la presencia de *HLA-B* Bw4-80I. Los individuos que portan ambos genes tienen retraso en la progresión a SIDA; en ausencia de *KIR3DS1*, *HLA-B* Bw4-80I no tiene efecto sobre la progresión de la enfermedad.
CCL3L1 y *CCR5*	Con base en la posesión de un número de copias bajo o alto de *CCL3L1* (*CCL3L1*^{bajo} o *CCL3L1*^{alto}) y la presencia o no de detrimento del genotipo *CCR5* (*CCR5*^{det} o *CCR5*$^{no\ det}$) variaciones en estos dos genes que dan origen a cuatro grupos de riesgo genético (GRG). En adultos estadounidenses infectados con VIH, vigilados se detectó una asociación en el riesgo bajo, moderado y alto de adquirir VIH o presentar progresión de la enfermedad con rapidez a SIDA y muerte en aquellos que poseen GRG *CCL3L1*^{alto}/*CCR5*$^{no\ det}$, *CCL3L1*^{alto}/*CCR5*^{det} o *CCL3L1*^{bajo}/*CCR5*$^{no\ det}$ y *CCL3L1*^{bajo}/*CCR5*^{det}, respectivamente.

[a] Para los genes MHC, los marcados en **negritas** indican que múltiples reportes han demostrado que existen efectos consistentes en diferentes grupos, en tanto que aquellos marcados en cursivas indica alelos que se han demostrado poseen efectos en sólo algunos grupos. HH, haplogrupos humanos.

Fuente: Sunil K. Ahuja, MD, y adaptado de HA Stephens: Trends Immunol 26(1):41, 2005; M Carrington, SJ O'Brien: Annu Rev Med 54:535; Epub 2001 Dec 3; RA Kaslow et al: J Infect Dis. 191 [Suppl 1]:S68, 2005; A Telenti, G Bleiber: Future Virol 1:55, 2006.

mantenimiento de las cifras de viremia, y sugiere fuertemente que HLA-B Bw4-80I actúa como el ligando activador de KIR, lo que da origen a la muerte de la célula afectada. Esta interacción entre genes que se observa entre KIR y MHC se ilustra en el cuadro 182-4.

Receptores de quimiocina. El efecto más impresionante de un factor genético que influye en la infección y la patogénesis del VIH se relaciona con el gen que codifica al correceptor celular de este virus, designado CCR5. Se han informado casos raros de individuos que habían experimentado exposición sexual repetitiva al VIH en situaciones de alto riesgo pero que se conservaron sin infectarse. Se encontró que las células mononucleares de la sangre periférica de dos de los sujetos mencionados eran altamente resistentes a la infección *in vitro* por cepas R5 del VIH-1, pero que se infectaban con facilidad con las cepas X4. El análisis genético reveló que estos dos individuos heredaron un defecto homocigoto del gen que codifica al correceptor celular CCR5 para las cepas R5 del VIH-1. El alelo *CCR5* defectuoso contenía una supresión de 32-bp correspondiente a la segunda asa extracelular del receptor (alelo Δ*32*). La proteína codificada estaba truncada de manera grave y el receptor no era funcional, lo que explica la dificultad para tratar la infección por las cepas R5 del virus. Los estudios de población revelaron que cerca de 1% de los individuos caucásicos con ascendencia europea occidental poseía el defecto homocigoto. Hasta 20% de los individuos descendientes de europeos son heterocigotos para los alelos *CCR5* Δ*32*. Cabe mencionar que en estudios de cohorte de cientos de muestras de DNA originarias de las regiones occidental y central de África y del Medio Oriente indican que el alelo *CCR5* Δ*32* estaba ausente o era extremadamente raro en estas poblaciones. Varios estudios encontraron que la frecuencia del alelo *CCR5* Δ*32* era más alta en individuos expuestos, no infectados. Además, en un grupo de 1 400 individuos caucásicos infectados con VIH-1 no se encontraron mutaciones homocigotas, lo que apoya el concepto de que los defectos homocigotos confieren protección contra la infección. Este resultado es en particular alentador a la luz del hecho de que la transmisión del virus tiene una tendencia fuerte hacia las cepas R5 de VIH-1 (véase antes). Se han identificado a varios individuos que eran homocigotos para el defecto de *CCR5* Δ*32* que de hecho se infectaron con VIH. Se encontró que estos individuos tenían la cepa X4 que se asocia en algunos casos con evolución acelerada de la enfermedad. En algunos estudios, los individuos infectados con VIH que eran homocigotos para el alelo *CCR5* Δ*32* tenían progresión más lenta de la enfermedad. La progresión lenta de la enfermedad por VIH también se observa en individuos heterocigotos para el polimorfismo *CCR2-64I*. El efecto asociado con el alelo *CCR2-64I* puede tener vinculación con el SNP en el promotor *CCR5* que se sabe incluye la progresión de la enfermedad por dimerismo de CXCR4 con *CCR2-64I* mutado lo que produce disminución de la expresión de CXCR4 en la superficie celular.

Varios SNP en el promotor *CCR5* se han asociado con tasas variables de progresión de la enfermedad. El promotor del SNP junto con los alelos *CCR5* Δ*32* y CCR2-V64I definen nueve de los haplogrupos humanos (HH) *CCR5*, que van desde HHA a HHE y HHG*1, HHG*2, HHF*1 y HHF*2 (cuadro 182-4). Los estudios han demostrado que la homocigosidad para el haplotipo HHE se asocia con incremento en el riesgo de adquirir VIH y progresar con rapidez a SIDA. El acoplamiento de HHC y *CCR5* Δ*32* que contiene el haplotipo HHG*2 se asocia con reducción en la tasa de progresión de la enfermedad y menor riesgo de adquirir infección por virus de inmunodeficiencia humana.

Quimiocinas. La variada distribución del número de copias de *CCL3L1* y el polimorfismo de *RANTES* proporciona algunos ejemplos simples del efecto de los genes de quimiocinas en la patogenia del VIH. El gen *CCL3L1* codifica MIP-1αP, el agonista más potente de CCR5 y la quimiocina supresora de VIH para la cepa R5 de VIH-1. Este gen se manifiesta en un amplio número de copias y en diferentes grupos étnicos. Los individuos con un menor número de copias para su grupo racial muestran incremento en la susceptibilidad a la infección con VIH y la tasa de progresión más rápida a SIDA. Cuando se examinó la interacción de este gen con los diferentes alelos *CCR5*, los individuos con una dosis baja del gen *CCL3L1* y ciertos alelos *CCR5*, que tuvieron efectos nocivos sobre la progresión de la enfermedad, mostraron un riesgo significativo de transmisión y de tasas de progresión más rápida. Se han identificado SNP en el gen que codifica CCL5 (*RANTES*), otro agonista potente de CCR5 y una quimiocina supresora de la cepa R5 del VIH. Algunos de estos SNP se correlacionan con incremento o disminución de la transcripción del gen *CCL5* y se cree que posee una asociación subyacente con la enfermedad. Por ejemplo, *CCL5*-96G produce regulación ascendente de la transcripción del gen *CCL5* y se asocia con retraso en la progresión a SIDA en una cohorte japonesa; la prevalencia de este alelo es muy baja en otras poblaciones. Se observa el efecto opuesto para el SNP intrónico de *CCL5*, que se designó como In1.1C. Este SNP se asocia con disminución de la transcripción del gen *CCL5* que se asocia con rápida progresión a SIDA. Otros SNP que disminuyen la transcripción génica de CCL5 están relacionados con tasa elevada de infección por VIH. Los resultados de estos estudios de genotipo-fenotipo con genes *CCL3L1* y *CCL5* refuerzan la participación de los virus R5 en el establecimiento de infección por virus de inmunodeficiencia humana.

No se han notado asociaciones adicionales para otras quimiocinas. La CCL2 es una de las quimiocinas más potentes que atrae y activa fagocitos mononucleares (*mononuclear phagocytes*, MP). En un estudio poblacional estadounidense, la homocigosidad para el alelo *CCL2* (*MCP-1*)-2578G se asocia con una reducción de 50% del riesgo de adquirir VIH-1. Sin embargo, una vez que se establece la infección por VIH-1, este mismo genotipo *CCL2* se asoció con progresión acelerada de la enfermedad y un riesgo elevado 4 a 5 tantos de demencia relacionada con VIH. La posesión del alelo *CCL2*-2578G se relaciona con concentraciones elevadas en suero de CCL2 e incorporación de MP a tejidos inflamados. Se cree que la inclusión de MP al SNC y la activación de los mismos es determinante en la demencia relacionada con VIH; estos estudios de asociación implican una participación central para CCL2 en la patogenia de la enfermedad del SNC relacionada con virus de la inmunodeficiencia humana.

Citocinas. Además de los receptores de quimiocinas y las quimiocinas, se ha encontrado que el polimorfismo en los genes de citocinas influyen en las diferencias entre sujetos en la susceptibilidad a VIH/SIDA. Los individuos que portan ciertos alelos (-592A) del promotor de IL-10 se encuentran en mayor riesgo de infección y, una vez infectados, a progresión más rápida en comparación con los individuos homocigotos con un genotipo alternativo. El mecanismo de este efecto a veces es consecuencia de regulación descendente de la citocina inhibidora IL-10, lo que produce facilitación para la replicación del VIH. El SNP, IL-4 -589T, incrementa la producción de IL-4. Este alelo se asocia con menor progresión a SIDA, tal vez por regulación descendente de CCR5 por la presencia de concentraciones más altas y más sostenidas de IL-4. Sin embargo, el efecto de este polimorfismo de IL-4 sobre la progresión de la enfermedad carece de consistencia en diferentes estudios.

Otros genes. Genes adicionales como aquellos que participan en la inmunidad innata, metabolismo de lípidos y ciclo celular parecen estar relacionados con la alteración en la susceptibilidad a VIH/SIDA. Por ejemplo, en individuos descendientes de africanos se ha encontrado con mayor frecuencia un cambio de histidina-arginina en la posición 186 en el gen que codifica APOBEC3G y se asocia con tasas más rápidas de progresión de la enfermedad. La homocigosidad para la forma B del receptor de la vitamina D se correlaciona con rápida progresión a SIDA. Se cree que el mecanismo tiene relación con los efectos conocidos de la vitamina D sobre la modulación inmunitaria.

Los efectos de algunos genes [p. ej., *CX3CR1, CXCL12* (*SDF-1*), *IL-4*, *IL-6*, *TNF*-α y *MBL2*] sobre la patogenia por VIH no son consistentes en diferentes cohortes. No obstante, cada vez se aprecia más a menudo que la evolución de las poblaciones de seres humanos tiene un impacto significativo sobre la distribución de algunos genes que parecen participar en la patogenia de infección por VIH-1/SIDA y que esto podría ser causante, en parte, de la naturaleza heterogénea de la epidemiología de la pandemia por virus de inmunodeficiencia humana tipo 1.

NEUROPATOGENIA

Ha existido una reducción notable en la incidencia de encefalopatía por VIH en individuos con acceso al tratamiento en la era de la terapéutica antirretrovírica eficaz, pero los individuos infectados con VIH aun pueden experimentar diversas anomalías neurológicas por infecciones oportunistas o neoplasias o bien, por efectos directos del VIH o de sus productos (véase más adelante). Con respecto a esto último, el VIH se ha aislado en el cerebro y el líquido cefalorraquídeo (LCR) de los individuos infectados, independientemente de que padecieran o no alteraciones neuropsiquiátricas. Los tipos principales de células del cerebro que están infectadas *in vivo* son los macrófagos perivasculares y las células de la microglia; los monocitos que se han infectado de antemano en la sangre pueden emigrar hacia el interior del cerebro, en el que a

continuación se quedan residiendo como macrófagos, o bien los macrófagos pueden infectarse de manera directa dentro del cerebro. No han podido aclararse con precisión los mecanismos por los que el VIH ingresa en el encéfalo; sin embargo, se cree que se relacionan al menos en parte con la capacidad de los macrófagos infectados por el virus y activados de manera inmunológica para inducir moléculas de adherencia, como la selectina E y la molécula de adhesión de células vasculares 1 (*vascular cell adhesion molecule-1*, VCAM-1) sobre el endotelio cerebral. En otros estudios se ha demostrado que la gp120 vírica aumenta la expresión de la molécula de adhesión intercelular 1 (*intercellular adhesion molecule-1*, ICAM-1) en las células gliales y esto puede favorecer el acceso de las células infectadas por el VIH al sistema nervioso central y estimular la formación de sincitios. Los virus que se aíslan del cerebro tienen un tropismo preferente por R5, en vez de un tropismo por X4 (véase anteriormente); a este respecto, las personas infectadas por el VIH y que son heterocigóticas para *CCR5*-Δ*32* parecen gozar de una protección relativa contra el desarrollo de encefalopatía por el VIH comparadas con los individuos de tipo salvaje. Además, ciertas secuencias de la cubierta del VIH se asocian con la expresión clínica del complejo de demencia del SIDA (véase más adelante). No hay evidencia convincente de que otras células cerebrales diferentes al linaje de monocitos/macrófagos puedan producir infección *in vivo*. Se ha reportado que los astrocitos son susceptibles a la infección por VIH *in vitro*, pese al hecho de que no expresan concentraciones detectables de CD4 en la superficie celular o en los principales correceptores para VIH. No obstante, esto no apoya la replicación activa de los virus. No hay evidencia convincente de que los oligodendrocitos o las neuronas pueden infectarse con VIH (véase más adelante).

Los individuos con infección por el VIH pueden sufrir lesiones de la sustancia blanca además de pérdida de neuronas. Dada la ausencia relativa de pruebas sobre la infección de las neuronas por el VIH tanto *in vitro* como *in vivo,* es poco probable que la infección directa de estas células explique su desaparición. Más bien parece que los efectos mediados por el VIH sobre las neuronas y los oligodendrocitos abarcan vías indirectas por medio de las cuales las proteínas víricas, en particular gp120 y Tat, desencadenan la descarga de neurotoxinas endógenas desde los macrófagos y, en menor extensión, desde los astrocitos. Además, se ha demostrado que tanto Nef como Tat del VIH-1 pueden inducir la quimiotaxis de los leucocitos, incluidos los monocitos, hacia el SNC. Los monocitos pueden liberar neurotoxinas como consecuencia de la infección o de la activación del sistema inmunitario. Se ha informado que los productos neurotóxicos liberados por los monocitos destruyen las neuronas a través del receptor del *N*-metil-D-aspartato (NMDA). Además, la gp120 diseminada por los monocitos infectados por el VIH podría provocar efectos neurotóxicos al antagonizar la función del péptido intestinal vasoactivo (*vasoactive intestinal peptide*, VIP), elevando el calcio intracelular y disminuyendo los niveles del factor del crecimiento nervioso en la corteza cerebral. Hay varias citocinas derivadas de los monocitos que pueden contribuir directa o indirectamente con la acción neurotóxica de la infección por el VIH, como el TNF-α, la IL-1, IL-6, el TGF-β, el IFN-γ, el factor activador de las plaquetas y la endotelina. Más aún, entre las quimiocinas CC se ha encontrado que las concentraciones elevadas de proteína quimiotáctica del monocito (*monocyte chemotactic protein*, MCP)-1 en el encéfalo y el LCR tienen una mejor correlación con la presencia y el grado de la encefalopatía por VIH. Además, la infección, la activación, o ambas, de las células de estirpe monocítica pueden hacer que aumente la formación de eicosanoides, de óxido nítrico y de ácido quinolínico que pueden contribuir a los efectos neurotóxicos. Los astrocitos pueden desempeñar varios papeles en la neuropatogenia del VIH. En el cerebro de las personas infectadas por el VIH se ha observado la existencia de gliosis o astrocitosis reactiva y se ha comprobado que el TNF-α y la IL-6 estimulan la proliferación de los astrocitos. Además, la IL-6 derivada de los astrocitos puede inducir la expresión del VIH en las células infectadas *in vitro.* También se ha sugerido que los astrocitos podrían regular negativamente las neurotoxinas elaboradas por los macrófagos. Se ha publicado que los individuos con el alelo E4 para la apolipoproteína E (apo E) infectados por el VIH están más expuestos a padecer la encefalopatía y la neuropatía periférica del SIDA. La probabilidad de que el VIH o sus productos participen en la neuropatogenia recibe apoyo de la observación de que las anormalidades neuropsiquiátricas pueden experimentar una mejoría notable y rápida con el inicio del tratamiento antirretrovírico.

También se ha sugerido que el SNC puede actuar como un sitio para el secuestro relativo de células con infección latente o como reservorio para la replicación lenta y continua de VIH, lo que podría dificultar la erradicación del virus mediante el tratamiento antirretrovírico (véase antes "Reservorios de células infectadas por el VIH: obstáculo para la erradicación del virus").

PATOGENIA DEL SARCOMA DE KAPOSI

Existen al menos cuatro variedades epidemiológicas del sarcoma de Kaposi (KS): 1) la forma clásica que aparece en los varones mayores predominantemente de ascendencia mediterránea y judía de Europa oriental sin factores contribuyentes reconocidos; 2) la forma africana ecuatorial que aparece a cualquier edad, también sin factores precipitantes reconocidos; 3) la forma ligada al trasplante de órganos y su estado de inmunodepresión yatrógena asociado, y 4) la forma vinculada con la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1. En las dos últimas formas, el KS constituye una enfermedad oportunista; en los sujetos infectados por el VIH, a diferencia de lo que sucede en las infecciones oportunistas típicas, su ocurrencia no se relaciona exclusivamente con el nivel de depresión de los recuentos de células T CD4+ (véase más adelante). La patogenia del KS es compleja; sobre todo, es una enfermedad angioproliferativa que no constituye un sarcoma neoplásico verdadero, por lo menos no en sus etapas iniciales. Es una manifestación de la proliferación excesiva de las células fusiformes que se cree son de origen vascular y que muestran rasgos comunes con las células endoteliales y las fibras musculares lisas. El desarrollo del KS en la enfermedad por el VIH depende de la interacción de diversos factores, como el propio VIH-1, el herpesvirus humano 8 (*human herpes virus 8*, HHV-8), la activación inmunitaria y la secreción de citocinas. Una serie de estudios epidemiológicos y ambientales ha relacionado claramente al HHV-8, denominado también *herpesvirus asociado con el sarcoma de Kaposi* (*Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus*, KSHV), con el KS, no sólo en los individuos infectados por el VIH sino también en los enfermos con otras variedades de sarcoma de Kaposi. El HHV-8 es un virus herpes gamma relacionado con el virus de Epstein-Barr y con los virus herpéticos saimiri. Codifica una interleucina homóloga de la IL-6 y, además de en el KS, se ha visto implicado en la patogenia del linfoma de la cavidad corporal, el mieloma múltiple y una gammapatía monoclonal de significado incierto. Las secuencias del HHV-8 se observan universalmente en las lesiones del sarcoma de Kaposi y casi todos estos pacientes son seropositivos para el HHV-8. En las células B de 30 a 50% de los pacientes con sarcoma de Kaposi y 7% de los pacientes con SIDA sin KS clínicamente manifiesto se pueden encontrar las secuencias del DNA del herpesvirus humano tipo 8.

Entre 1 y 2% de los posibles donantes de sangre muestran anticuerpos frente al HHV-8, mientras que la prevalencia de seropositividad para este virus en los varones infectados por el VIH se sitúa entre 30 y 35%. En las mujeres infectadas por el VIH, esta prevalencia se aproxima a 4%. Este dato refleja la menor incidencia del sarcoma de Kaposi en las mujeres. Todavía se sigue debatiendo si el HHV-8 es realmente el agente transformador en el sarcoma de Kaposi, ya que la mayor parte de las células de las lesiones del KS no son neoplásicas. Sin embargo, un estudio reciente ha demostrado que las células endoteliales pueden ser transformadas por el HHV-8 *in vitro*. A este respecto, el HHV-8 posee diversos genes, entre ellos homólogos del receptor de IL-8, el Bcl-2 y el de ciclina D, que pueden transformar a la célula hospedadora. A pesar de la complejidad de los acontecimientos patogénicos que se asocian con el desarrollo del KS en las personas infectadas por el VIH, la creencia generalizada es que el HHV-8 es, de hecho, el agente etiológico de este proceso. El comienzo y la propagación del sarcoma de Kaposi requieren un estado de activación y están mediados, al menos en parte, por las citocinas. Varios factores, como el TNF-α, la IL-1β, la IL-6, el GM-CSF, el factor de crecimiento básico de los fibroblastos y la oncostatina M, actúan de forma autocrina y paracrina para mantener el crecimiento y la quimiotaxis de las células fusiformes del sarcoma de Kaposi. A este respecto se ha demostrado que la IL-6 derivada del KSHV induce la proliferación de las células del linfoma e inhibe los efectos citostáticos del INF-γ sobre las células del linfoma infectadas por el herpesvirus asociado con el sarcoma de Kaposi.

RESPUESTA INMUNITARIA AL VIH

Como se comenta antes y más adelante en este capítulo, después de la viremia inicial durante la infección primaria, los individuos infectados con VIH desencadenan una respuesta inmunitaria potente, que en la mayor parte de los casos limita y probablemente contribuya al retraso en el desarrollo de enfermedad clínica aparente por casi 10 años en individuos sin tratamiento. Esta respuesta inmunitaria contiene elementos de inmunidad humoral y celular que incluyen respuestas inmunitarias innata y adaptativa **(cuadro 182-5; fig. 182-24)**. Esto se dirige contra múltiples determinantes antigénicos del virión de VIH, así como contra proteínas víricas expresadas en la superficie de células infectadas. Esta célula T CD4+ con receptores específicos de células T para VIH son en teoría aquellas células T CD4+ que con mayor probabilidad se activarán y por lo tanto actuarán como objetivo para la infección productiva por VIH y para la muerte o disfunción celular relacionada con la infección. Así, una consecuencia temprana de infección por VIH es la interferencia acompañada de disminución de la población de células colaboradoras necesarias para generar una respuesta inmunitaria eficaz.

Aunque muchas investigaciones han tratado de caracterizar y de conocer a fondo cada uno de los elementos que intervienen en esta respuesta inmu-

CUADRO 182-5 ELEMENTOS DE LA RESPUESTA INMUNITARIA AL VIH

- Inmunidad humoral
  - Anticuerpos de unión
  - Anticuerpos neutralizantes
    - Específicos de tipo
    - Específicos de grupo
  - Anticuerpos que participan en la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC)
    - Protectores
    - Patógenos (destrucción de espectadores)
  - Anticuerpos potenciadores
  - Complemento
- Inmunidad celular
  - Linfocitos T CD4+ colaboradores
  - Linfocitos T CD8+ citotóxicos restringidos por el MHC de clase I
  - Inhibición (no citolítica) mediada por las células T CD8+
  - ADCC
  - Linfocitos citolíticos naturales

nitaria, sigue sin saberse cuáles de estos fenómenos son los más importantes para retrasar la progresión de la infección y qué papel desempeñan, si tienen alguno, en la patogenia de la enfermedad por el VIH. Esta falta de conocimientos también ha obstaculizado la capacidad para desarrollar una vacuna eficaz contra la enfermedad producida por el virus de la inmunodeficiencia humana.

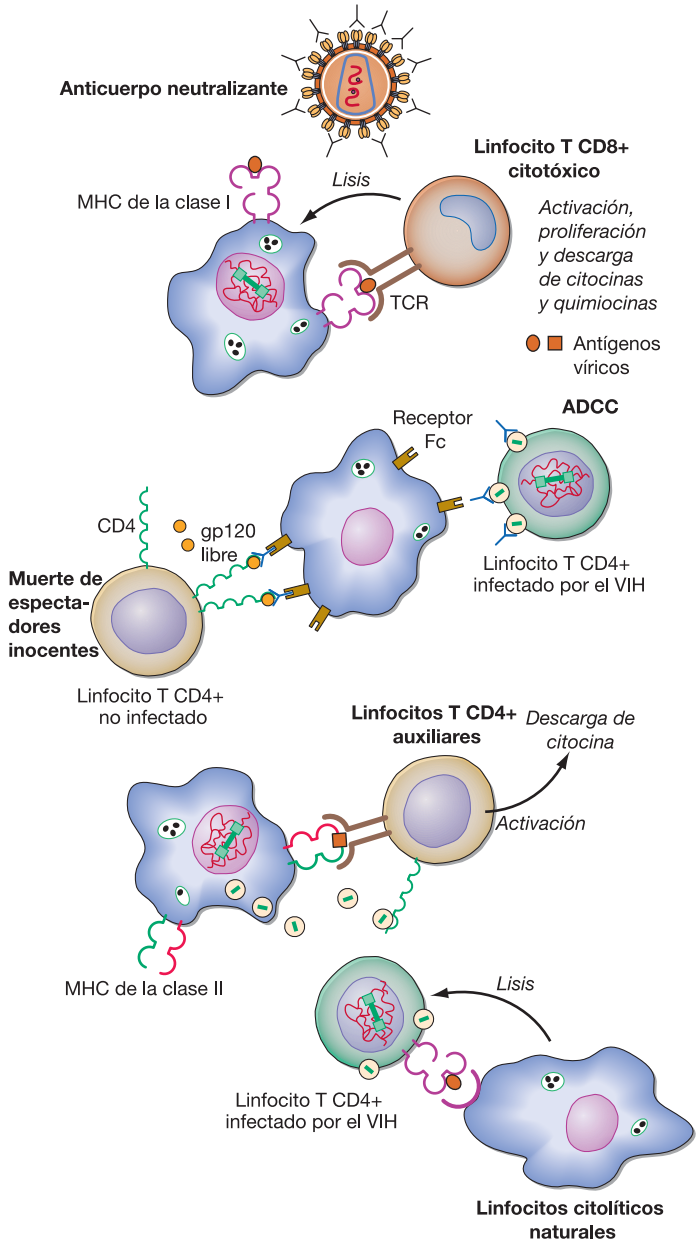

FIGURA 182-24. Representación esquemática de los diferentes mecanismos inmunológicos efectores que se consideran activos en caso de infección por el VIH. Se ofrecen descripciones detalladas en el texto. TCR, receptor de célula T (*T cell receptor*); ADCC, citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos; MHC, complejo de histocompatibilidad mayor.

RESPUESTA INMUNITARIA HUMORAL

Los anticuerpos contra el VIH suelen aparecer en las primeras seis semanas y casi invariablemente en las primeras 12 semanas de la infección primaria (fig. 182-25); algunas excepciones raras son aquellos enfermos con defectos en su capacidad para producir anticuerpos específicos contra el VIH. La mayor parte de las pruebas que se utilizan para diagnosticar la infección por el VIH se apoyan precisamente en la detección de esos anticuerpos. Es preciso tener en cuenta que los anticuerpos unidos al VIH que se detectan con las técnicas ELISA y de inmunotransferencia aparecen antes que los anticuerpos neutralizantes. Estos últimos suelen surgir después de que se produce la regulación negativa de la viremia, la cual está mucho más asociada con la aparición de los linfocitos T CD8+ específicos del VIH. Los primeros anticuerpos que se descubren son los que se dirigen contra las proteínas estructurales o gag del VIH: p24 y p17, y el precursor del gag p55. La aparición de anticuerpos frente a la p24 se asocia con el descenso de los niveles séricos del antígeno p24 libre. Estos anticuerpos contra las proteínas gag van seguidos de la formación de anticuerpos dirigidos contra las proteínas de la cubierta (gp160, gp120, p88 y gp41) y contra los productos del gen *pol* (p31, p51 y p66). Además, se pueden ver anticuerpos contra las proteínas reguladoras de bajo peso molecular producidas por los genes *vpr, vpu, vif, rev, tat* y *nef* del virus de la inmunodeficiencia humana. En raras ocasiones, las concentraciones de anticuerpos específicos contra VIH pueden disminuir durante el tratamiento de la infección aguda por virus de la inmunodeficiencia humana.

Se producen anticuerpos contra múltiples antígenos de VIH, pero la importancia funcional de estos diferentes anticuerpos es poco clara. Las únicas proteínas víricas que desencadenan la producción de anticuerpos neutralizantes son las proteínas de la envoltura gp120 y gp41. Como se señaló anteriormente, la cubierta del VIH está formada por una glucoproteína de cubierta externa y un peso molecular de 120 kDa y por una glucoproteína transmembranosa de 41 kDa. Ambas se sintetizan a partir de un precursor de 160 kDa que se divide por proteasas celulares. La mayor parte de los anticuerpos anticubierta se dirige contra el epitopo de la región gp41 compuesta por los aminoácidos 579 a 613, o contra una región hipervariable de la molécula de gp120 conocida como *región del bucle V3*, compuesta por los aminoácidos 303 a 338. Esta región V3 es el sitio principal donde ocurren las mutaciones encargadas de las variedades del VIH que son muy mal reconocidas por el sistema inmunitario.

A los anticuerpos dirigidos contra las proteínas de la cubierta del VIH se les atribuye tanto un papel protector como, posiblemente también, cooperador en la patogenia de la enfermedad por el VIH. Entre los anticuerpos protectores están los que neutralizan directamente al VIH e impiden que se infecten otras células y los que participan en la ADCC. En los primeros seis meses de la infección aparecen anticuerpos neutralizantes; no obstante, el virus escapa con rapidez a dichos anticuerpos. Uno de los principales mecanismos de escape inmunitario es la adición de sitios N de glucosilación. La adición de radicales de carbohidrato interfiere con la identificación de la envoltura por estos anticuerpos iniciales. La hiperglucosilación de las proteínas de la envoltura se conoce como *protección de glucanos*. Los anticuerpos neutralizantes parecen tener dos formas, *específicos de tipo* y *específicos de grupo*. Los primeros generalmente están dirigidos a la región de asa V3; neutralizan sólo virus de una cepa determinada y se encuentran en concentraciones bajas en la mayoría de individuos infectados. Los segundos son capaces de neutralizar una amplia variedad de aislados de VIH. Se han identificado al menos dos formas de anticuerpos específicos para el grupo; éstos se unen a los aminoácidos 423 a 437 de gp120, que se encuentran cercanos al sitio de fijación CD4, en tanto que aquellos que se unen a los aminoácidos 728 a 745 de gp41 se encuentran proximales a la membrana vírica. Las otras clases importantes de anticuerpos protectores son los que participan en la ADCC, que es en realidad una forma de la inmunidad celular (cap. 308) en la que los linfocitos citolíticos naturales con receptores Fc y armados con anticuerpos específicos anti-VIH (que se unen por su porción Fc a los receptores de Fc celulares) se unen y destruyen las células que expresan los antígenos del VIH. Se ha comprobado que los anticuerpos contra la gp120 y la gp41 participan en la destrucción mediada por la ADCC de las células infectadas por el VIH. Los niveles de anticuerpos anticubierta capaces de mediar la ADCC alcanzan su máximo en las primeras fases de la infección por el VIH. La destrucción mediada por la ADCC puede reforzarse *in vitro* utilizando interleucina 2.

Además de desempeñar un papel en la defensa del hospedador se ha relacionado también a los anticuerpos específicos anti-VIH con la patogenia de

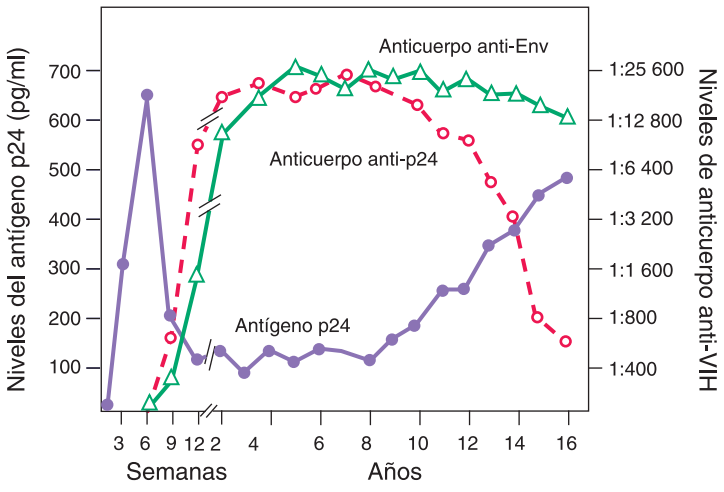

FIGURA 182-25. Relación entre la antigenemia y la formación de anticuerpos anti-VIH. Los anticuerpos contra las proteínas del VIH suelen aparecer seis a 12 semanas después de la infección y tres a seis meses después que se detectan virus en el plasma. En fases tardías de la enfermedad, los niveles de anticuerpos dirigidos contra la p24 descienden, al tiempo que suele elevarse el título de antígeno p24.

la enfermedad. Se ha comprobado que un título bajo de anticuerpos contra la gp41 es capaz de favorecer *in vitro* la infección de las células a través de un mecanismo mediado por el receptor Fc conocido como *potenciación de anticuerpos*. La misma región de las proteínas de la cubierta del VIH que da lugar a la formación de anticuerpos capaces de mediar la ADCC despierta también la producción de anticuerpos que pueden favorecer la infección de las células *in vitro*. Además, se ha propuesto que los anticuerpos anti-gp120 que intervienen en la destrucción mediante ADCC de las células infectadas por el VIH podrían también destruir las células T CD4+ no infectadas si éstas han fijado la gp120 que se encuentra libremente en la circulación, fenómeno denominado *destrucción del espectador*. Uno de los componentes más primitivos del sistema inmunitario humoral es el sistema del complemento (cap. 308). Este elemento de inmunidad innata consiste en cerca de 30 proteínas que se encuentren circulando en la sangre o que están relacionados con la membrana celular. El VIH es capaz de activar de manera directa la cascada del complemento, lo que produce lisis débil por la presencia de proteínas reguladoras de las células hospedadoras capturadas en la envoltura del virión durante el proceso de gemación. Es posible que los viriones de VIH unidos al complemento y que sufrieron opsonización tengan una mayor infectividad en una manera análoga al incremento de la actividad mediada por anticuerpos.

RESPUESTA INMUNITARIA CELULAR

Puesto que se sabe que la inmunidad mediada por linfocitos T desempeña un papel importante en la defensa del hospedador frente a la mayor parte de las infecciones víricas (cap. 308), en general se cree que la inmunidad celular es un elemento importante de la respuesta inmunitaria del hospedador ante el VIH. La inmunidad celular T puede dividirse en dos grandes grupos, mediados por las *células T CD4+ colaboradoras/inductoras* y por las *células T CD8+ citotóxicas/inmunorreguladoras*, respectivamente.

Las células T CD4+ específicas contra VIH pueden detectarse en la mayoría de los pacientes infectados con el virus por medio del uso de citometría de flujo para medir la producción intracelular de citocinas en respuesta a la estimulación por los tetrámeros MHC de clase II o a través de la proliferación de linfocitos utilizando antígenos de VIH, como p24. Las células T CD4+ específicas contra VIH pueden ser los objetivos preferenciales para la infección por VIH por las células presentadoras de antígeno infectadas con VIH durante la generación de la respuesta inmunitaria contra el virus (véase antes). Sin embargo, también existe la probabilidad de que ocurra expansión clonal en respuesta a los antígenos de VIH y que de esta manera sobreviva una población de células. No existe una correlación clara entre las concentraciones de linfocitos T CD4+ específicos contra VIH y las concentraciones plasmáticas de RNA de VIH; sin embargo, en situaciones con carga vírica elevada, las respuestas de las células de T CD4+ a los antígenos de VIH parecen desplazarse de la proliferación y producción de IL-2 a la producción de interferón gamma. Así, existe una correlación inversa entre el nivel de proliferación específica de p24 y la viremia plasmática, pero la naturaleza de esta relación causal entre estos parámetros es poco clara.

En la sangre periférica de los pacientes se encuentran linfocitos T CD8+ específicos del VIH restringidos por el MHC de clase I. Estas células incluyen a las citotóxicas (CTL) y a las células T inducibles por los antígenos del VIH para expresar citocinas como el IFN-γ. Los linfocitos T citolíticos han sido identificados en la sangre periférica de pacientes a semanas de haberse infectado por VIH. Estos linfocitos T CD8+, a través de sus receptores para los antígenos específicos del VIH, se unen a las células diana que llevan moléculas autólogas de la clase I del MHC asociadas con los antígenos del VIH y las destruyen por lisis. Utilizando células mononucleares de la sangre periférica y los ganglios linfáticos se han demostrado dos clases de funciones de los CTL en los individuos con infección por el VIH. La primera consiste en lisar directamente *in vitro*, y sin estímulos, a las células diana apropiadas de un cultivo (*actividad espontánea de los CTL*). La otra función de los CTL refleja *la frecuencia de los precursores de los CTL* (CTLp); esta clase de actividad puede demostrarse estimulando las células T CD8+ *in vitro* con un mitógeno como la fitohemaglutinina o los anticuerpos anti-CD3.

En la infección por el VIH-1, además de los CTL aparecen linfocitos T CD8+ capaces de ser inducidos por los antígenos del VIH para expresar citocinas como el IFN-γ. No está claro si son los mismos o diferentes efectores de reserva que las células que intervienen en la citotoxicidad; además, el papel relativo de cada una de ellas en la defensa del hospedador contra el VIH no se conoce del todo. Parece que el antígeno del VIH provoca una expansión de estos linfocitos T CD8+ *in vivo*. Existe una correlación directa entre los valores de las células T CD8+ capaces de producir IFN-γ en respuesta a los antígenos del VIH y los valores plasmáticos del RNA del VIH-1.

Así pues, mientras estas células son claramente inducidas por la infección del VIH-1, su capacidad global para controlar la infección permanece incierta. Numerosos antígenos del VIH, como Gag, Env, Pol, Tat, Rev y Nef pueden desencadenar las respuestas de las células T CD8+. Entre los pacientes que controlan la replicación vírica en ausencia de fármacos antirretrovíricos se encuentran los que forman un subgrupo cuya sangre periférica contiene una población de células T CD8+ que experimentan proliferación y expresión de perforinas importantes como reacción a los antígenos del VIH. Es posible que estas células desempeñen una función importante en las defensas específicas del hospedador contra este virus.

Se han descrito al menos otras tres formas de inmunidad celular frente al VIH, que son la supresión de la replicación del VIH mediada por las células T CD8+, la ADCC y la actividad de los NK. La *supresión de la replicación del VIH mediada por las células T CD8+* indica la capacidad de las células T CD8+ de un paciente infectado por el VIH para inhibir la replicación vírica en los cultivos de tejidos por un mecanismo distinto de la citólisis. No es preciso que exista compatibilidad HLA entre las células T CD8+ y las células infectadas por el VIH. Por este motivo, este mecanismo efector es inespecífico y, al parecer, mediado por uno o varios factores solubles, entre ellos las quimiocinas CC RANTES (CCL5), MIP-1α (CCL3) y MIP-1β (CCL4) (véase anteriormente). Estas quimiocinas CC son supresoras poderosas de la replicación del VIH, y operan, al menos en parte, mediante el bloqueo del correceptor (*CCR5*) sobre las células mononucleares de la sangre periférica para las cepas R5 o trópicas de los macrófagos del VIH (véase anteriormente). La *ADCC*, como antes se señaló a propósito de la inmunidad humoral, consiste en la destrucción de las células que expresan el VIH por los linfocitos citolíticos naturales equipados con los anticuerpos específicos que se dirigen contra los antígenos del VIH. Finalmente, se ha comprobado que los *linfocitos citolíticos naturales* (NK) solos son capaces de destruir las células diana infectadas por el VIH en los cultivos de tejidos. Este mecanismo primitivo de la citotoxicidad defensiva del hospedador se encamina hacia una vigilancia inespecífica de la transformación neoplásica y la infección vírica a través del reconocimiento de las moléculas alteradas de la clase I del complejo de histocompatibilidad mayor.

DIAGNÓSTICO Y VIGILANCIA ANALÍTICA DE LA INFECCIÓN POR EL VIH

A comienzos de 1984, la confirmación del VIH como agente causal del SIDA y de los síndromes relacionados con él fue seguida rápidamente por la obtención de pruebas sensibles para la detección sistemática de la infección por el VIH y, en marzo de 1985, se inició en Estados Unidos la búsqueda sistemática de anticuerpos anti-VIH en los donantes de sangre. En junio de 1996, los bancos de sangre de Estados Unidos añadieron a su repertorio de pruebas el análisis de captación del antígeno p24 para ayudar a identificar al escaso número de individuos infectados que donan sangre durante la ventana temporal (hasta tres meses) entre la infección y el desarrollo de anticuerpos. En 2002, la capacidad para identificar la infección temprana por el VIH mejoró gracias a la aprobación de la prueba de amplificación del ácido nucleico (*nucleic acid testing*, NAT) como parte sistemática de la investigación de los donadores de

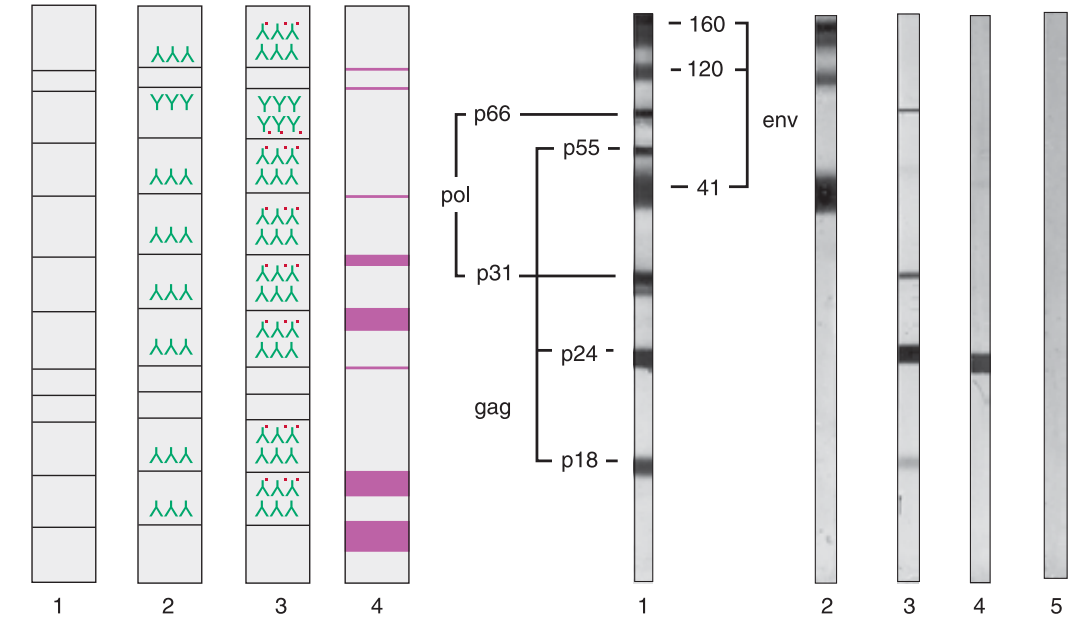

A
1. Virus digerido: separación de los componentes según su peso molecular
2. Proteínas trasladadas al papel de filtro: reacción con el suero de prueba
3. Se añade el anticuerpo anti-humano conjugado con enzimas
4. Se añade el sustrato y se registra el color

B
1. Resultado positivo: infección por VIH-1
2. Inmunización frente a gp160
3. Resultado indeterminado (infección por VIH-2)
4. Resultado indeterminado (reacción cruzada con el anticuerpo frente a p24)
5. Resultado negativo

FIGURA 182-26. Prueba de inmunotransferencia para la detección de anticuerpos contra VIH. ***A.*** Representación esquemática de la inmunotransferencia. ***B.*** Ejemplos de los patrones de respuesta que pueden obtenerse con este método. En todos los casos, la banda de la inmunotransferencia contiene antígenos del VIH-1. Los sueros del paciente inmunizado contra la cubierta del VIH-1 sólo contienen anticuerpos contra las proteínas de la cubierta del VIH-1. Los sueros del paciente infectado por el VIH-2 presentan una reacción cruzada con la *transcriptasa inversa* y con los productos del gen *gag* del virus de inmunodeficiencia humana tipo 1.

sangre. Estos refinamientos disminuyeron el intervalo entre la infección y la detección (periodo de ventana) desde 22 días para la prueba de anticuerpos hasta 16 días con la prueba del antígeno p24 y, de manera subsiguiente, a 12 días con la prueba del ácido nucleico. El desarrollo de pruebas sensibles para vigilar los valores de viremia ha conducido a una nueva era en la que se puede supervisar más estrechamente la progresión de la enfermedad por el VIH. La utilización de estas pruebas, junto con la determinación de los valores de linfocitos T CD4+ en sangre periférica, es esencial en el tratamiento de los pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana.

DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN POR VIH

Los CDC han recomendado que la detección de la infección por VIH se realice como una práctica sistemática en la atención a la salud. El diagnóstico de infección por el VIH se basa en la demostración de los anticuerpos anti-VIH, en la detección directa del VIH o de alguno de sus componentes, o en ambos. Como se señaló anteriormente, los anticuerpos anti-VIH suelen aparecer en la circulación entre dos y 12 semanas después de la infección.

La prueba convencional de detección sistemática del VIH es la prueba de inmunoadsorbente ligado a enzimas (ELISA), también conocida como *inmunoanálisis enzimático* (*enzyme immunoassay*, EIA). Este análisis de fase sólida es una prueba de detección sistemática sumamente buena, cuya sensibilidad supera 99.5%. En la mayor parte de los laboratorios se emplea un equipo comercial del EIA que contiene antígenos del VIH-1 y VIH-2 y que proporciona el resultado de ambos análisis. Estos equipos contienen antígenos naturales y recombinantes que se actualizan constantemente para que conserven su sensibilidad frente a las nuevas especies que se descubren, como los virus del grupo O (véase fig. 182-6). La cuarta generación de pruebas de inmunoanálisis enzimático combina la detección de anticuerpos contra VIH y la detección de antígeno p24 de VIH. Los resultados de las pruebas de EIA suelen expresarse como positivos (reacción intensa), negativos (reacción nula) o indeterminados (reacción parcial). Aunque la técnica del EIA tiene una extraordinaria sensibilidad, su especificidad no es óptima. De hecho, en los estudios sobre individuos de bajo riesgo, como los donantes de sangre voluntarios, sólo 10% de los individuos positivos según el EIA estaban realmente infectados por el VIH. Entre los factores o situaciones que se asocian con unos resultados falsos positivos de la prueba de EIA se encuentran los anticuerpos contra los antígenos de la clase II, los autoanticuerpos, las hepatopatías, la vacunación reciente contra la gripe y las infecciones víricas agudas. Por estas razones, en toda persona con una posible infección por el VIH que obtuvo un resultado no concluyente o positivo de la prueba de EIA, es necesario confirmar la infección con un análisis más específico como inmunotransferencia. Es posible determinar si un individuo experimenta una infección reciente por el VIH-1 al comparar los resultados de un estudio ordinario que arrojará un resultado positivo en todos los sujetos infectados con los obtenidos con otro que es menos sensible ("prueba discordante") que sólo arrojará un resultado positivo en los individuos con una infección por el VIH establecida. En casos poco comunes, un individuo infectado con VIH que recibe tratamiento en etapas iniciales de la infección puede convertirse en negativo en las pruebas de inmunoanálisis enzimático. Esto *no* indica la eliminación de la infección; sino más bien que las concentraciones de virus son insuficientes para mantener una respuesta mensurable de anticuerpos. Cuando estos individuos interrumpen el tratamiento, reaparecen los virus y los anticuerpos.

La prueba de confirmación más usada es la inmunotransferencia (fig. 182-26). Su ventaja estriba en que múltiples antígenos del VIH de peso molecular diferente y bien caracterizado despiertan la producción de anticuerpos específicos. Estos antígenos pueden separarse basándose en su peso molecular y los anticuerpos frente a cada uno de ellos se pueden detectar en forma de bandas separadas mediante inmunotransferencia. Una inmunotransferencia negativa es aquélla en la que no existen bandas a pesos moleculares correspondientes a los productos génicos del VIH. Cuando un paciente tiene un EIA positivo o indeterminado y una inmunotransferencia negativa, se puede llegar con seguridad a la conclusión de que el resultado del EIA es un falso positivo. Por otro lado, una inmunotransferencia que demuestra la existencia de anticuerpos contra los productos de los tres genes principales del VIH (*gag, pol* y *env*) es una prueba concluyente de infección por el VIH. Los criterios establecidos por la *Food and Drug Administration* (FDA), de Estados Unidos en 1993 consideran una inmunotransferencia positiva si contiene bandas correspondientes al menos a dos de las tres proteínas del VIH: p24, gp41 y gp120/160. Utilizando estos criterios, aproximadamente 10% de los donantes de sangre catalogados como positivos para infección por el VIH-1 carecía de una banda de anticuerpos para el producto p31 del gen *pol*. En casi 50% de estos donantes de sangre se comprobó posteriormente que eran falsos positivos. Así pues, la ausencia de la banda p31 debe despertar la sospecha de que se trata de un resultado falso positivo. En esta situación, lo más prudente es confirmar el caso con una prueba basada en el RNA, con una inmunotransferencia de seguimiento, o con ambas. Por definición, los patrones de actividad de la inmunotransferencia que no son positivos ni negativos se consideran "indeterminados". Existen dos posibles explicaciones de los resultados indeterminados. La más probable es que el paciente que se estudia tenga anticuerpos con reacciones cruzadas para una de las proteínas del VIH. Los anticuerpos que más a menudo dan una reacción cruzada son los que reaccionan con la p24, con la p55, o con ambos productos. La explicación menos probable de una inmunotransferencia indeterminada es que el individuo en estudio esté infectado por el VIH y esté poniendo en marcha la clásica respuesta por anticuerpos. En cualquiera de ambos casos debe repetirse la inmunotransferencia al mes para

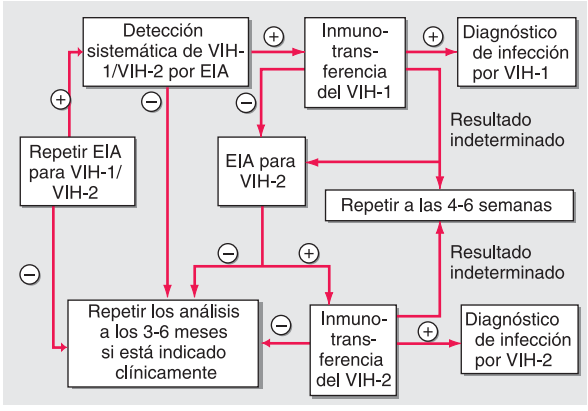

FIGURA 182-27. Algoritmo para el empleo de las pruebas serológicas en el diagnóstico de la infección por VIH-1 o VIH-2. *Si el resultado indeterminado de la prueba de inmunotransferencia se mantiene estable durante cuatro a seis semanas, es poco probable que exista una infección por el VIH. Sin embargo, la prueba debe repetirse dos veces con un intervalo de tres meses para excluir la infección por el VIH. Otra posibilidad es analizar el antígeno p24 del VIH-1 o el RNA del virus de la inmunodeficiencia humana.

confirmar si el resultado indeterminado es un modelo de respuesta que se encuentra en evolución. Además, el diagnóstico de infección por el VIH puede tratarse de confirmar con el análisis de captación del antígeno p24 o con alguna de las pruebas del RNA del VIH (descritas más adelante). La inmunotransferencia es una prueba de confirmación de la infección por el VIH de excelente calidad en los pacientes con EIA positivo o indeterminado, pero es una mala prueba de detección sistemática. En 20 a 30% de las personas con EIA y PCR para el VIH negativas pueden encontrarse una o más bandas en la inmunotransferencia. Aunque esas bandas suelen ser tenues y corresponden a una reactividad cruzada, su aparición crea una situación que obliga a emplear otras técnicas diagnósticas (como la PCR del DNA, la PCR del RNA, el análisis del bDNA o la captación del antígeno p24) para asegurarse que las bandas no indican una fase temprana de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana.

En la **figura 182-27** se exponen las directrices sobre el uso de las pruebas serológicas para diagnosticar la infección por el VIH. Cuando se sospecha esta infección en un paciente, la primera prueba que debe hacerse es el EIA. Si el resultado es negativo y salvo que haya serias razones para sospechar una infección por el VIH en fase precoz (como ante un caso de exposición en los tres meses anteriores), se descarta el diagnóstico y sólo es preciso repetir la prueba si hay indicación clínica para ello. Si el EIA es indeterminado o positivo, debe repetirse la prueba. Si la repetición de la prueba da un resultado negativo en dos ocasiones, se puede suponer que en la lectura positiva inicial hubo un error técnico al realizar el análisis y que el paciente es negativo. Si la prueba repetida es indeterminada o positiva, debe hacerse una inmunotransferencia del VIH-1. Si es positiva, el diagnóstico es de infección por el VIH-1. Si es negativa, se puede suponer que el resultado de la prueba de EIA es un falso positivo y queda excluida la infección por el VIH-1. En este punto, lo más prudente sería realizar una prueba serológica específica para el VIH-2 siguiendo el mismo tipo de algoritmo. Si la inmunotransferencia es indeterminada para el VIH-1 debe repetirse al cabo de cuatro a seis semanas; además, hay que efectuar un análisis de captación del antígeno p24, un análisis del RNA del VIH-1, una PCR del DNA del VIH-1 y pruebas serológicas específicas para el VIH-2. Si los análisis del p24 y del RNA del VIH son negativos y no hay progresión en la inmunotransferencia, se excluye el diagnóstico de infección por VIH-1. Si los análisis del p24 o del RNA del VIH-1 son positivos y la inmunotransferencia muestra progresión, o ambas cosas a la vez, se puede hacer el diagnóstico provisional de infección por el VIH-1 para confirmarlo más adelante con una nueva inmunotransferencia de seguimiento si se obtiene un resultado positivo del mismo. Además de estos análisis de laboratorio estándar para la detección de anticuerpos contra VIH, también se dispone de pruebas que pueden llevarse a cabo en el sitio de atención. Entre las pruebas más favorecidas se encuentra OraQuick Rapid-HIV-1, que puede realizarse en sangre, plasma o saliva. La sensibilidad y especificidad de esta prueba es cercana a 99%. Los resultados negativos en esta prueba son adecuados para descartar el diagnóstico de infección por VIH, pero un resultado positivo debe considerarse preliminar y se confirma con pruebas serológicas estándar, como las descritas antes.

Como se ha mencionado anteriormente, existen varias pruebas de laboratorio para realizar la detección directa del VIH o de sus componentes **(cuadro 182-6; fig. 182-28)**. Estas pruebas pueden ser de gran ayuda para diagnosticar la infección por el VIH cuando los resultados de la inmunotransferencia son indeterminados. Además, se pueden usar las pruebas que detectan los valores de RNA del VIH para determinar el pronóstico y evaluar la eficacia antivírica de las pautas terapéuticas utilizadas contra el VIH. La más sencilla de estas pruebas de detección es el *análisis de captación del antígeno p24.* Se trata de un análisis de tipo EIA en el que la fase sólida contiene los anticuerpos contra el antígeno p24 del VIH. Con ella se detecta la proteína vírica p24 en la sangre de los individuos con infección, la cual se encuentra bien en forma de antígeno libre o bien formando complejos con los anticuerpos anti-p24. En total, alrededor de 30% de los individuos con infección por el VIH tienen niveles detectables de antígeno p24 libre. Ese porcentaje se eleva a 50%, aproximadamente, cuando las muestras se tratan con un ácido débil para disociar los complejos antígeno-anticuerpo antes del análisis. Durante toda la evolución de la infección por el VIH parece existir un equilibrio entre el antígeno p24 y los anticuerpos anti-p24. En las primeras semanas de la infección, antes de que se desarrolle la respuesta inmunitaria, las concentraciones del antígeno p24 se elevan intensamente (fig. 182-25) para volver a descender tras la aparición de los anticuerpos anti-p24. En fases tardías de la infección, cuando hay niveles altos de virus libres circulantes, también aumentan las concentraciones del antígeno p24, sobre todo cuando se detectan con técnicas que permiten disociar los complejos antígeno-anticuerpo. Esta prueba tiene su mayor utilidad como prueba de detección sistemática para la infección por el VIH en los pacientes en los que se sospecha un síndrome agudo por el VIH, ya que existen cifras altas del antígeno p24 antes de que aparezcan los anticuerpos. Se utiliza para las pruebas de detección en sangre de donador en busca de infección por VIH, pero ha sido sustituida por el uso de pruebas de ácidos nucleicos. La capacidad de medir y vigilar las cifras de RNA del VIH en el plasma de los pacientes con infección por el VIH ha resultado de gran ayuda para el avance de los conocimientos actuales sobre la patogenia de la infección por este virus; además, constituye un medio diagnóstico en las situaciones donde las determinaciones de los anticuerpos contra el VIH pueden conducir a un error, como en la infección aguda y la infección neonatal. Para este propósito se emplean principalmente tres pruebas. Éstas son la PCR de transcriptasa inversa (*reverse transcriptase*, RT) (*RT-PCR*, Amplicor), la de DNA ramificada ([*branched DNA*, *bDNA*], VERSANT), y la amplificación basada en la secuencia del ácido nucleico ([*nucleic acid sequenced based assay*, NASBA], NucliSens). Estos estudios son de utilidad para establecer el diagnóstico de infección por el VIH, para establecer el pronóstico inicial y para determinar la necesidad de tratamiento, así como para vigilar los efectos de este último. Además de estas tres pruebas disponibles comercialmente, también se utiliza la *PCR del DNA* en los laboratorios de investigación para establecer el diagnóstico de infección por el VIH amplificando el DNA provírico a partir de células mononucleares de la sangre periférica. Las pruebas de detección de RNA disponibles en el comercio tienen sensibilidad de 40 a 80 copias de RNA de VIH/ml de plasma.

CUADRO 182-6 CARACTERÍSTICAS DE LAS PRUEBAS PARA LA DETECCIÓN DIRECTA DEL VIH

Prueba	Técnica	Sensibilidad[a]	Costo por prueba[b]
Prueba de captura de antígeno p24 disociado del complejo inmunitario	Medición de las concentraciones de la proteína central del VIH-1 en un formato basado en EIA después de la disociación de los complejos de antígeno y anticuerpo mediante el tratamiento con un ácido débil	Positiva en 50% de los pacientes; identifica hasta nada más 15 pg/ml de proteína p24	$1-2
RNA del VIH mediante PCR	Amplificación mediante PCR del cDNA generado por el RNA vírico (amplificación de la diana)	Digna de confianza hasta con 40 copias/ml del RNA del VIH	$75-150
RNA del VIH mediante bDNA	Medición de las concentraciones de RNA del VIH relacionado con partículas en una prueba de captura de ácido nucleico en la que se emplea la amplificación de la señal	Digna de confianza hasta con 50 copias/ml del RNA del VIH	$75-150
RNA del VIH mediante NucliSens	Amplificación isotérmica del ácido nucleico con controles internos	Digna de confianza hasta con 80 copias/ml del RNA del VIH	$75-150

[a] Las cifras de sensibilidad se refieren a las aprobadas por la FDA, de Estados Unidos.
[b] Los precios pueden ser más bajos en los casos de grandes volúmenes de pacientes.
Nota: EIA, inmunoanálisis enzimático; PCR, reacción en cadena de polimerasa.

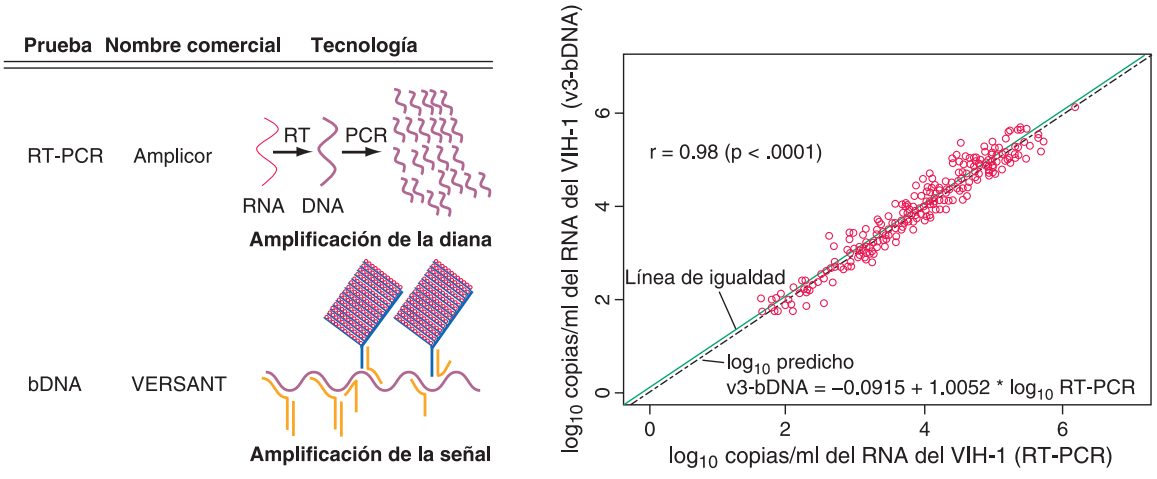

FIGURA 182-28. Comparación entre las pruebas de la RT-PCR y del bDNA. ***A.*** Representación esquemática de las técnicas de la reacción en cadena de polimerasa y transcriptasa inversa (RT-PCR) y del bDNA. Véanse los detalles en el texto. ***B.*** Gráfico de dispersión del $\log_{10}$ del v3-bDNA frente al $\log_{10}$ de la RT-PCR con las curvas de igualdad (*continua*) y de regresión ajustada (*discontinua*). La ecuación de la curva de regresión ajustada aparece en la esquina inferior derecha. La concordancia entre ambas técnicas es buena. v3, versión 3 de la prueba del bDNA. (*De HC Highbarger et al: J Clin Microbiol 37:3612, 1999.*)

Los análisis de laboratorio dirigidos al RNA pueden detectar hasta una copia de RNA de VIH/ml, en tanto que las pruebas de PCR de DNA pueden detectar DNA provírico con la frecuencia de una copia por 10 000 a 100 000 células. Así pues, estas pruebas son extremadamente sensibles. Una consecuencia habitual de esta sensibilidad tan elevada es una cierta falta de especificidad y ambas técnicas han obtenido resultados falsos positivos. Por esta razón, el método de referencia para diagnosticar una infección por el VIH sigue siendo un resultado positivo del EIA con una inmunotransferencia de confirmación; la interpretación de los resultados de otras pruebas debe tener esto en cuenta.

En la técnica de la RT-PCR se realiza una copia en cDNA de todas las especies de RNA presentes en el plasma después de un tratamiento con una DNAasa. Como el VIH es un virus RNA, esto da lugar a la producción de copias del DNA del genoma del VIH en cantidades proporcionales a la cuantía de RNA del VIH que existe en el plasma. A continuación, este cDNA se amplifica y se caracteriza con la técnica de la PCR, utilizando pares de cebadores capaces de distinguir el cDNA genómico del cDNA mensajero. La prueba de bDNA consiste en utilizar un sistema de captura de ácido nucleico en fase sólida y una amplificación de la señal mediante hibridaciones sucesivas del ácido nucleico para detectar pequeñas cantidades de RNA del VIH. Ambas pruebas pueden multiplicar por 10 la sensibilidad hasta 40 a 50 copias de RNA del VIH/ml mediante un paso previo de concentración en el que el plasma es ultracentrifugado para agrupar a las partículas víricas. La técnica NASBA consiste en efectuar una amplificación isotérmica de una secuencia dentro de la región gag del VIH en presencia de estándares internos y recurre a la producción de múltiples copias de RNA por la acción de la polimerasa del T7-RNA. Las especies resultantes de RNA pueden cuantificarse a través de hibridación con una sonda molecular de DNA que se aplica en ausencia de hibridación. El límite inferior de detección para el análisis NucliSens es de 80 copias/mililitro.

La RT-PCR, además de ser un instrumento diagnóstico y pronóstico, puede amplificar determinadas áreas del genoma vírico para analizar las secuencias y se ha convertido en una técnica importante para estudiar la diversidad de las secuencias y la resistencia microbiana a los fármacos antirretrovíricos. En los pacientes con una prueba de EIA positiva o indeterminada y una inmunotransferencia indeterminada, y cuando las pruebas serológicas no son fiables (como en los pacientes con hipogammaglobulinemia o enfermedad avanzada por el VIH), estas pruebas son un recurso valioso para cuantificar el RNA del VIH en plasma y para diagnosticar la infección por el VIH; sin embargo, debe recurrirse a ellas cuando las pruebas serológicas convencionales no han proporcionado un resultado definitivo.

VIGILANCIA ANALÍTICA DE LOS PACIENTES CON INFECCIÓN POR EL VIH

La epidemia de infección por el VIH y el SIDA ha planteado al médico nuevos problemas para integrar los datos clínicos y analíticos y conseguir un tratamiento óptimo del paciente. La estrecha relación que existe entre las manifestaciones clínicas de la infección por el VIH y el recuento de linfocitos T CD4+ ha hecho de la determinación de este último parámetro un elemento básico para evaluar a los individuos con infección por el VIH. Junto con los datos sobre los niveles del RNA del VIH en el suero o el plasma, las cifras de linfocitos T CD4+ se convierten en un valioso grupo de datos para determinar el pronóstico y vigilar la respuesta al tratamiento.

Recuentos de linfocitos T CD4+. El recuento de linfocitos T CD4+ es la prueba de laboratorio que generalmente se acepta como el mejor indicador de la competencia inmunitaria del paciente con infección por el VIH. Se ha comprobado que este parámetro, que es el porcentaje de linfocitos T CD4+ (determinado por citometría de flujo) multiplicado por la cifra total de linfocitos (determinada por el recuento de leucocitos y la fórmula leucocítica), guarda muy buena correlación con la competencia inmunitaria. Los pacientes que tienen recuentos de linfocitos T CD4+ menores de 200/µl se encuentran en una situación de alto riesgo de contraer una infección por *Pneumocystis jiroveci* y los que tienen recuentos de células T CD4+ inferiores a 50/µl se encuentran en una situación de alto riesgo de padecer una infección por citomegalovirus, micobacterias del complejo de *Mycobacterium avium* (M. avium *complex*, MAC) o *T. gondii* (fig. 182-29). Los pacientes en quienes se acaba de diagnosticar la infección por el VIH deben realizarse un recuento de células T CD4+ en el momento del diagnóstico y luego cada tres a seis meses, aproximadamente. Deben realizarse mediciones más frecuentes en caso de advertir una tendencia a la merma. El inicio del tratamiento antirretrovírico debe considerarse cuando el número de células T CD4+ desciende por debajo de 350/µl y un descenso del recuento de linfocitos T CD4+ mayor de 25% es una indicación para considerar un cambio en el tratamiento. En cuanto los pacientes tienen menos de 200 linfocitos T CD4+/µl, deben someterse a la pauta profiláctica de la neumonía por *P. jiroveci* y una vez que el recuento desciende a menos de 50/µl, está indicada la profilaxis para el MAC. Como sucede con otras determinaciones analíticas, lo más prudente es obtener dos valores antes de realizar algún cambio en el tratamiento del paciente basado sólo en el recuento de las células T CD4+. En pacientes con hiperesplenismo o que han sido sometidos a esplenectomía, el porcentaje de células T CD4+ puede ser un indicador más fiable de la función inmunitaria que el recuento de células T CD4+. Un porcentaje de células T CD4+ de 15 es comparable a un recuento de células T CD4+ de 200/microlitro.

Determinaciones del RNA del VIH. Gracias a las técnicas que permiten medir con exactitud pequeñas cantidades de los ácidos nucleicos, la determinación en el suero o en el plasma de los niveles del RNA del VIH se ha convertido en un componente esencial en la vigilancia de los pacientes con infección por el VIH. Como ya se ha descrito anteriormente en el diagnóstico de la infección por el VIH, las dos técnicas más utilizadas son el análisis de transcriptasa inversa de PCR (RT-PCR) y el análisis del DNA ramificado (bDNA). Ambos análisis generan datos en la forma de número de copias de RNA de VIH/ml de suero o plasma. Los análisis estándar pueden detectar desde 40 a 50 copias de RNA de VIH/ml de plasma, en tanto que los análisis de investigación detectan cifras inferiores a una copia por mililitro. Aunque las primeras versiones de la prueba del bDNA generaban valores cercanos a 50% de los de la prueba RT-PCR, las versiones más recientes (versión tres o superior) consiguen cifras prácticamente idénticas con ambas pruebas (fig.

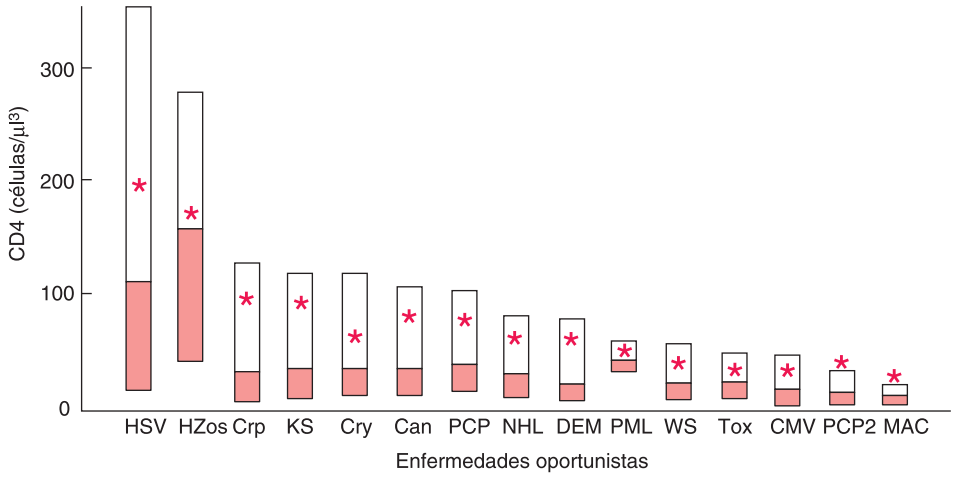

FIGURA 182-29. Relación entre la cantidad de células T CD4+ y la aparición de enfermedades oportunistas. Representación gráfica mediante casillas de la mediana (*línea situada dentro de cada casilla*), primer cuartil (*zona inferior de la casilla*), tercer cuartil (*parte superior de la casilla*) y media (*asterisco*) del recuento de linfocitos CD4+ en el momento de aparición de la enfermedad oportunista. Can, esofagitis por *Candida*; CMV, citomegalovirus; Crp, criptosporidiosis; Cry, meningitis por criptococos (*cryptococcal meningitis*); DEM, complejo de demencia-SIDA; HSV, infección por el virus del herpes simple; HZos, herpes zoster; KS, sarcoma de Kaposi; MAC, neumonía por el complejo *Mycobacterium avium*; NHL, linfoma no hogdkiniano (*non-Hodgkin's lymphoma*); PCP, neumonía primaria por *Pneumocystis jiroveci*; PCP2, neumonía secundaria por *Pneumocystis jiroveci*; PML, leucoencefalopatía multifocal progresiva; Tox, encefalitis por *Toxoplasma gondii*; WS, síndrome de emaciación (*wasting syndrome*). (*De RD Moore, RE Chaisson: Ann Intern Med 124:633, 1996.*)

182-28). Es una práctica habitual describir como "indetectables" los niveles de RNA del VIH por debajo de estos valores discriminatorios, pero hay que abandonar este término porque es impreciso y porque da la falsa impresión de que la cifra de virus es cero. Utilizando técnicas de PCR nidificadas más sensibles y estudiando los valores hísticos y plasmáticos del virus se puede detectar RNA del VIH en prácticamente cualquier paciente con infección por el VIH. La determinación de los niveles del RNA del VIH a lo largo del tiempo ha sido de gran valor para definir la relación existente entre los niveles del virus y la velocidad de progresión de la enfermedad (fig. 182-20), las tasas del recambio vírico, la relación entre la activación del sistema inmunitario y la replicación vírica y el momento de aparición de la resistencia a los fármacos antivíricos. Las determinaciones de RNA vírico están notablemente influidas por el estado de activación del sistema inmunitario y pueden fluctuar de forma marcada en caso de que se produzcan infecciones secundarias o vacunación. Por ello, las decisiones basadas en las cifras de RNA del VIH no se deben adoptar con una sola determinación. Las mediciones plasmáticas se deben llevar a cabo en el momento del diagnóstico del VIH y luego cada tres a seis meses en el paciente sin tratamiento. Por lo general, la mayor parte de las normas recomiendan iniciar el tratamiento en los pacientes con más de 100 000 copias de RNA del VIH/ml (véase más adelante). Una vez instaurado el tratamiento, o después de introducir cualquier cambio en el mismo, hay que vigilar las cifras plasmáticas de RNA del VIH aproximadamente cada cuatro semanas hasta determinar la eficacia del régimen terapéutico por la consecución de una nueva cifra estable de RNA. En la mayor parte de los casos de tratamiento eficaz, esta cifra será menor de 50 copias/ml y se suele alcanzar durante los seis primeros meses. Durante el tratamiento se deben vigilar las cifras de RNA vírico cada tres o cuatro meses para comprobar que su eficacia se mantiene.

Pruebas de la resistencia al VIH. La disponibilidad de múltiples fármacos antirretrovíricos como opciones terapéuticas ha multiplicado el interés por la posibilidad de medir la sensibilidad del (o de los) VIH de un paciente a los diferentes antirretrovíricos. Las pruebas de resistencia del VIH se pueden llevar a cabo mediante determinaciones del genotipo o del fenotipo. En las pruebas genotípicas se comparan los análisis de secuencias de los genomas de los VIH obtenidos de los pacientes con las secuencias de virus que tienen perfiles de resistencia conocidos. Las pruebas fenotípicas consisten en comparar el crecimiento *in vivo* de cepas procedentes del paciente con el crecimiento de las cepas de referencia de los virus en presencia o ausencia de diferentes fármacos antirretrovíricos. Una técnica fenotípica modificada se basa en la comparación entre las actividades enzimáticas de los genes de la transcriptasa inversa o la proteasa obtenidos por clonación molecular de las cepas de los pacientes y las actividades enzimáticas de los genes procedentes de las cepas de referencia del VIH en presencia o ausencia de diferentes fármacos dirigidos contra dichos genes. Estas pruebas son excelentes para identificar qué antirretrovíricos han sido utilizados anteriormente en un sujeto dado y sugerir cuáles podrán ser de utilidad en el futuro. Las pruebas de resistencia farmacológica en situaciones de fracaso terapéutico deben realizarse mientras el paciente aún se encuentra en tratamiento, por la propensión del grupo de cuasiespecies de VIH que presentan modificación hacia el tipo silvestre en ausencia de selección por el tratamiento antirretrovírico. En manos de expertos, las pruebas de resistencia favorecen la capacidad a corto plazo de disminuir la carga vírica en aproximadamente 0.5 log en comparación con los cambios farmacológicos basados solamente en los antecedentes de fármacos recibidos. Además del uso de pruebas de resistencia para ayudar en la selección de nuevos fármacos en pacientes con fracaso terapéutico desde el punto de vista virológico, también puede ser de utilidad para elegir un régimen inicial para individuos que no han recibido algún tratamiento. Esto es en particular cierto en áreas geográficas con altos niveles de resistencia.

Análisis de tropismo de correceptores. Dando continuidad a la aprobación de maraviroc como el primer antagonista de CCR5 para el tratamiento de la infección por VIH (véase más adelante), se hace necesario establecer si es probable que el virus que porta el paciente tal vez responda a este tratamiento. Los pacientes tienden a tener un virus con tropismo CCR5 (véase antes) en etapas tempranas de la evolución de la infección con la tendencia en etapas avanzadas de la enfermedad hacia los virus CXCR4. El maraviroc sólo es eficaz contra virus con tropismo CCR5. Por el hecho de que los determinantes genotípicos están mal definidos, es necesario contar con análisis fenotípicos para establecer esta propiedad del VIH. Dos análisis comerciales se encuentran disponibles para hacer estas pruebas: análisis Trofile (Monogram Biosciences) y Phenoscript (VIRalliance). Estos análisis clonan las regiones de la envoltura del virus del paciente en un virus indicador que más tarde se utiliza para infectar células diana que expresen CCR5 o CXCR4 como su correceptor. Se necesitan semanas para realizar estos análisis y son costosos.

Otras pruebas. Se han estudiado otras muchas pruebas de laboratorio que podrían servir como posibles marcadores de la actividad de la enfermedad por el VIH. Entre ellas se encuentran el cultivo cuantitativo del VIH competente para la replicación a partir del plasma, las células mononucleares de sangre periférica o las células T CD4+ en reposo; los valores circulantes de β_2-microglobulina, receptor de IL-2 soluble, IgA, interferón endógeno acidolábil o TNF-α; y la presencia o ausencia de marcadores de la activación, como CD38 o HLA-DR o PD-1, sobre las células T CD8+. Aunque estas determinaciones sirven como marcadores de la actividad de la enfermedad y ayudan a comprender la patogenia de la enfermedad por el VIH, actualmente no desempeñan un papel importante en la vigilancia del paciente con infección por el virus de inmunodeficiencia humana.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las consecuencias clínicas de la infección por el VIH se extienden desde un síndrome agudo que se presenta en asociación con la infección primaria pasando por un estado asintomático prolongado hasta la fase de enfermedad avanzada. Es preferible considerar que la enfermedad por el VIH comienza en el momento de la infección primaria y que va progresando a través de diversos estadios. Como se señaló anteriormente, la replicación activa del virus y el deterioro inmunitario progresivo son fenómenos que ocurren en la mayoría de los pacientes a lo largo de toda la evolución del proceso. A excepción de los individuos que no progresan a largo plazo (véase anteriormente), la enfermedad por VIH avanza de forma inexorable incluso durante el estado de latencia clínica. Sin embargo, el tratamiento antirretrovírico ha tenido un impacto de primera importancia en el bloqueo o en el progreso más lento de la enfermedad durante periodos extendidos en una proporción sustancial de pacientes tratados adecuadamente (véase más adelante).

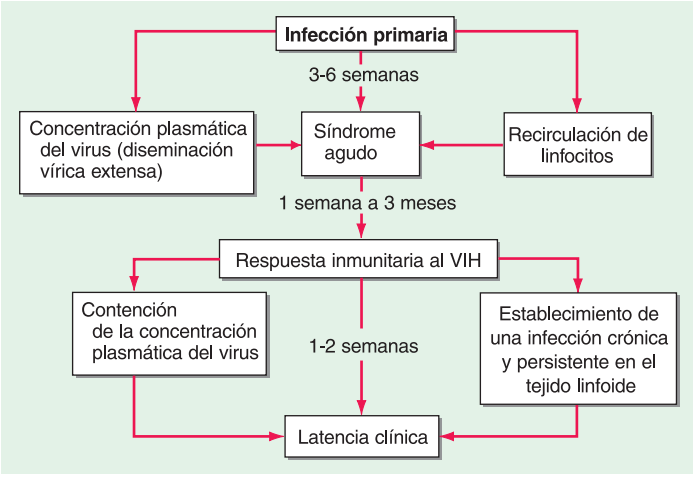

FIGURA 182-30. Síndrome agudo por el VIH. Véanse los detalles en el texto. (*De G Pantaleo et al: N Engl J Med 328:327, 1993. Copyright 1993 Massachusetts Medical Society. Derechos reservados.*)

SÍNDROME AGUDO POR EL VIH

Se calcula que 50 a 70% de los individuos con infección por el VIH padecen un síndrome clínico agudo tres a seis semanas aproximadamente después de la infección primaria (fig. 182-30). Se han reportado grados variables de gravedad clínica, aunque se ha sugerido que la seroconversión sintomática que lleva a la búsqueda de atención médica indica incremento en el riesgo para enfermedad de evolución acelerada, pero no parece existir una correlación entre el nivel de la viremia inicial en la infección aguda por VIH y la evolución subsiguiente de la enfermedad. Las manifestaciones clínicas típicas se citan en el cuadro 182-7; su aparición coincide con un brote de viremia. Se ha informado que diversos síntomas del síndrome agudo por VIH (fiebre, erupción cutánea, faringitis y mialgias) ocurren con menos frecuencia en quienes adquieren la infección al inyectarse sustancias ilícitas en comparación con lo que ocurre en las personas que la adquieren por contacto sexual. Las manifestaciones son características de un síndrome vírico agudo y se han comparado con las de la mononucleosis infecciosa aguda. Los síntomas suelen persistir durante una a varias semanas y ceden de manera gradual conforme se desarrolla una reacción inmunológica contra el VIH y disminuyen los niveles de la viremia. Se ha informado la ocurrencia de infecciones por microorganismos oportunistas durante esta etapa del proceso infeccioso, lo que refleja la inmunodeficiencia resultante de la reducción del número de células T CD4+ y, probablemente también, de la disfunción de estas células a causa de la acción de la proteína vírica y las perturbaciones de las células inducidas por las citocinas endógenas (véase cuadro 182-3) que acompañan a la viremia extremadamente elevada. El síndrome agudo por VIH se acompaña de varios trastornos inmunitarios, como son las alteraciones multifásicas del número de poblaciones linfocitarias circulantes. Al principio disminuyen el número total de linfocitos y todas las poblaciones de linfocitos T (CD4+ y CD8+). Más tarde aparece una inversión del cociente CD4+/CD8+ debido a la elevación de las células T CD8+. En realidad, puede haber una expansión selectiva y transitoria de las células CD8+, según se demuestra con el análisis de los receptores de células T (véase anteriormente). El número total de linfocitos T CD8+ circulantes puede mantenerse elevado o volver a la normalidad; sin embargo, los niveles de linfocitos T CD4+ suelen permanecer algo disminuidos, aunque puede haber un leve rebote que tiende a la normalidad. Aparecen adenopatías en cerca de 70% de los casos de infección primaria por el VIH. La mayoría de los pacientes se recuperan en forma espontánea de este síndrome y tienen un ligero descenso del número de células T CD4+ que se mantiene estable durante un periodo variable antes de que comience a disminuir progresivamente (véase más adelante); en algunos individuos, la cifra de linfocitos T CD4+ vuelve a sus límites normales. Alrededor de 10% de los pacientes presentan un cuadro de deterioro clínico e inmunitario que evoluciona de forma fulminante después de la infección primaria, incluso luego de haber desaparecido los síntomas iniciales. En la mayoría de los pacientes, la infección primaria, con o sin síndrome agudo, se continúa con un periodo prolongado de latencia clínica o de enfermedad con baja actividad. Un pequeño porcentaje de individuos infectados con VIH que reciben tratamiento con fármacos antirretrovíricos durante la infección aguda pueden presentar una reversión a prueba de inmunoanálisis enzimático negativa durante el tiempo que se encuentran bajo tratamiento, pero muestran seroconversión con rapidez al interrumpir el tratamiento.

CUADRO 182-7 MANIFESTACIONES CLÍNICAS DEL SÍNDROME AGUDO POR EL VIH

Generales	Neurológicas
Fiebre	Meningitis
Faringitis	Encefalitis
Linfadenopatías	Neuropatía periférica
Cefalea/dolor retroorbitario	Mielopatía
Artralgias/mialgias	Dermatológicas
Letargo/malestar	Exantema eritematoso maculopapuloso
Anorexia/pérdida de peso	Úlceras mucocutáneas
Náusea/vómito/diarrea	

Fuente: de B Tindall, DA Cooper: AIDS 5:1, 1991.

ESTADIO ASINTOMÁTICO: LATENCIA CLÍNICA

Aunque el tiempo que transcurre desde la infección inicial hasta las primeras manifestaciones clínicas de la enfermedad varía mucho, la mediana de ese periodo es aproximadamente de 10 años para los pacientes no tratados. Como se ha subrayado antes, la enfermedad por VIH con replicación activa del virus suele progresar durante este periodo asintomático. La rapidez de la progresión de la enfermedad guarda una relación directa con los niveles de RNA del VIH. Los pacientes que tienen niveles elevados del RNA vírico progresan a la enfermedad sintomática con mayor rapidez que aquéllos con niveles bajos de RNA del VIH (fig. 182-20). Algunas personas, las denominadas *sin progresión a largo plazo*, muestran un escaso o nulo descenso del número de linfocitos T CD4+ durante un periodo prolongado. Estos pacientes por lo general tienen concentraciones extremadamente bajas de RNA de VIH con un subgrupo que muestra concentraciones de RNA de VIH en menos de 50 copias/ml, lo que se conoce como *individuos de élite sin progresión*. En otros casos, los individuos permanecen totalmente asintomáticos a pesar de que sus células T CD4+ descienden a cifras extraordinariamente bajas. En ellos, la aparición de una infección oportunista puede ser la primera manifestación de la infección por el VIH. Las cifras de linfocitos T CD4+ descienden en forma progresiva durante este periodo asintomático a una velocidad aproximada de 50 células/μl al año. Cuando el número de células T CD4+ disminuye por debajo de 200/μl, el estado de inmunodeficiencia resultante es de la intensidad suficiente como para que la persona se encuentre en una situación de alto riesgo de contraer infecciones y neoplasias oportunistas y por tanto de presentar una enfermedad clínicamente evidente.

ENFERMEDAD SINTOMÁTICA

Los síntomas de la enfermedad por el VIH pueden aparecer en cualquier momento durante el curso de la infección. En términos generales, el espectro de la enfermedad varía a medida que desciende el recuento de linfocitos T CD4+. Las complicaciones más graves y potencialmente letales de la infección por el VIH aparecen en los pacientes con recuentos por debajo de 200/μl. El diagnóstico del SIDA se establece en todo aquel que presenta una infección por el VIH y un recuento de linfocitos T CD4+ menor de 200/μl y en cualquiera con infección por el VIH que adquiere una de las enfermedades asociadas con el VIH que se consideran como indicativas de un defecto grave de la inmunidad celular (categoría C, cuadro 182-2). Los agentes etiológicos de las infecciones secundarias son microorganismos característicamente oportunistas, como *P. jiroveci*, micobacterias atípicas, CMV y otros microorganismos que no suelen provocar enfermedad en ausencia de afección del sistema inmunitario, pero también abarcan bacterias comunes y micobacterias patógenas. Menos de 50% de las muertes en pacientes con SIDA son consecuencia directa de las enfermedades que definen al SIDA, y el promedio de células T CD4+ en pacientes infectados con VIH al momento de la muerte se encuentra justo por arriba de 300 células/μl. Después de la utilización extendida del tratamiento antirretrovírico combinado con las normas sobre la prevención de las infecciones oportunistas (cuadro 182-8) la incidencia de las infecciones secundarias ha disminuido espectacularmente de modo similar (fig. 182-31). En conjunto, el espectro clínico de la enfermedad por el VIH está en constante cambio porque los pacientes viven más tiempo y se están consiguiendo mejores técnicas terapéuticas y profilácticas. Además de las enfermedades clásicas que definen al SIDA, los pacientes con infección por VIH también tienen incremento en las enfermedades graves no relacionadas con el SIDA, lo que incluye enfermedades cardiovasculares, renales y hepáticas. El médico que atiende pacientes con infección por VIH debe ser un buen conocedor de la medicina interna así como de las enfermedades infecciosas relacionadas con el VIH y los nuevos síndromes clínicos relacionados con enfermedades crónicas y con tratamiento antirretrovírico por periodos prolongados. En general, hay que hacer hincapié en que uno de los elementos esenciales del tratamiento de las complicaciones sintomáticas de la enfermedad por el VIH, ya sean primarias o secundarias, consiste en conseguir un buen control de la replicación del VIH mediante el tratamiento antirretrovírico e instituir la profilaxis primaria y secundaria según esté indicado.

CUADRO 182-8 GUÍAS DE NIH/CDC/IDSA DE 2008 PARA LA PREVENCIÓN DE INFECCIONES OPORTUNISTAS EN PERSONAS INFECTADAS CON VIH

Patógeno	Indicaciones	Primera opción	Alternativas
Recomendada para la atención estándar para la profilaxis primaria y secundaria			
Pneumocystis jiroveci	Recuento de células T CD4+ inferior a 200 células/μl *o* candidosis orofaríngea *o* infección previa por PCP	Trimetoprim/sulfametoxazol (TMP-SMX), una tableta de 800 mg de sulfametoxazol una vez al día por vía oral	Dapsona, 50 mg por vía oral cada 12 h o 100 mg/día por vía oral Dapsona 50 mg/día por vía oral + Pirimetamina, 50 mg por semana por vía oral + Leucovorín, 25 mg por semana por vía oral
	Puede interrumpirse la profilaxis y el recuento de células T CD4+ se encuentra por arriba de 200 células/μl por 3 meses o más	TMP-SMX, una tableta con 400 mg de sulfametoxazol una vez al día por vía oral	Dapsona, 200 mg por vía oral + Pirimetamina, 75 mg por vía oral + Leucovorín, 25 mg por vía oral una vez por semana Pentamidina en aerosol, 300 mg qm por medio de un nebulizador Respirgard II Atovacuona, 1 500 mg/día por vía oral TMP-SMX, una tableta con 800 mg de sulfametoxazol por vía oral 3 veces por semana
Mycobacterium tuberculosis			
Sensible a isoniazida	Prueba cutánea >5 mm *o* Antecedente de prueba positiva sin tratamiento *o*	Isoniazida, 300 mg por vía oral + Piridoxina, 50 mg por vía oral una vez al día por 9 meses	Isoniazida, 900 mg por vía oral + piridoxina 50 mg por vía oral 2 veces por semana por 9 meses
	Contacto estrecho con un caso de tuberculosis pulmonar activa	Isoniazida, 900 mg por vía oral + Piridoxina, 100 mg por vía oral 2 veces por semana por 9 meses	Isoniazida, 300 mg + rifampicina 600 mg (o rifabutina, 300 mg) + piridoxina 50 mg/día por 4 meses
Resistentes a isoniazida	Los mismos, con probabilidad alta de exposición a tuberculosis resistente a isoniazida	Rifabutina, 300 mg o rifampicina, 600 mg por vía oral una vez al día por 4 meses	
Resiatentes a múltiples fármacos	Los mismos, con alta probabilidad de exposición a la tuberculosis resistente a múltiples fármacos	Consulta con las autoridades de salud pública locales	
Complejo de *Mycobacterium avium*	Recuento de células T CD4+ inferior a 50 células/μl	Azitromicina, 1 200 mg una vez por semana por vía oral *o* Claritromicina, 500 mg cada 12 h por vía oral	Rifabutina, 300 mg/día por vía oral Azitromicina, 1 200 mg una vez por semana por vía oral + Rifabutina, 300 mg/día por vía oral
	Antecedente documentado de enfermedad diseminada Puede interrumpirse la profilaxis si el recuento de células T CD4+ se encuentra por arriba de 100 células/μl por 3 meses o más	Claritromicina, 500 mg por vía oral cada 12 h + Etambutol, 15 mg/kg/día por vía oral +/– Rifabutina, 300 mg/día por vía oral	Azitromicina, 500 mg/día por vía oral + Etambutol, 15 (mg/kg)/día por vía oral +/– Rifabutina, 300 mg/día por vía oral
Toxoplasma gondii	Anticuerpos IgG contra toxoplasma y recuento de células T CD4+ inferiores a 100 células/μl	TMP-SMX, una tableta con 800 mg de sulfametoxazol por vía oral una vez al día	Trimetoprim/sulfametoxazol, una tableta con 800 mg de sulfametoxazol 3 veces por semana Dapsona, 50 mg/día por vía oral + Pirimetamina, 50 mg por semana por vía oral + leucovorín 25 mg por semana por vía oral Dapsona, 200 mg por vía oral + pirimetamina, 75 mg por vía oral + leucovorín, 25 mg por vía oral una vez por semana Atovacuona, 1 500 mg por vía oral +/– pirimetamina, 25 mg por vía oral + leucovorín, 10 mg por vía oral al día
	Antecedente de encefalitis toxoplásmica y recuentos de células T CD4+ <200	Sulfadiazina, 500–1 000 mg cada 6 h por vía oral + pirimetamina, 25–50 mg/día por vía oral + leucovorín 10–25 mg/día vía oral	Clindamicina, 600 mg cada 8 h por vía oral + pirimetamina 25–50 mg/día por vía oral + leucovorín 10–25 mg/día por vía oral
	Puede interrumpirse la profilaxis si el recuento de células T CD4+ se encuentra por arriba de 200 células/μl por 3 meses o más		Atovacuona, 750 mg por vía oral cada 6–12 h +/– pirimetamina, 25 mg/día + leucovorín, 10 mg/día por vía oral
Virus de varicela-zoster	Exposición significativa a varicela o herpes zoster en pacientes sin antecedente de vacunación o de exposición previa a ambas enfermedades	Inmunoglobulina contra varicela-zoster, 6.25 ml por vía intramuscular en las 96 h siguientes a la exposición	
Cryptococcus neoformans	Enfermedad previa documentada Puede interrumpirse la profilaxis si el recuento de células T CD4+ se encuentra por arriba de 200 células por 6 meses y no existe evidencia de infección activa	Fluconazol, 200 mg/día por vía oral	Itraconazol, 200 mg/día por vía oral
Histoplasma capsulatum	Antecedente de documentados de la enfermedad Puede interrumpirse la profilaxis después de un año si el recuento de células T CD4+ se encuentra por arriba de 150 células/μl y el paciente se encuentra con tratamiento antirretrovírico por 6 meses o más	Itraconazol, 200 mg cada 12 h por vía oral	Fluconazol, 800 mg/día por vía oral
Coccidioides immitis	Antecedente documentado de la enfermedad *o* Estudios serológicos positivos y recuento de células T CD4+ <250 (para esta indicación puede interrumpirse la profilaxis si el recuento de células T CD4+ es de 250 células o más por 6 meses)	Fluconazol, 400 mg/día por vía oral	Itraconazol, 200/mg cada 12 h por vía oral

(continúa)

CUADRO 182-8 GUÍAS DE NIH/CDC/IDSA DE 2008 PARA LA PREVENCIÓN DE INFECCIONES OPORTUNISTAS EN PERSONAS INFECTADAS CON VIH (CONTINUACIÓN)

Patógeno	Indicaciones	Primera opción	Alternativas
Penicillium marneffei	Antecedente documentado de la enfermedad Puede interrumpirse la profilaxis secundaria en pacientes con tratamiento antirretrovírico con recuento de células T CD4+ >100 por 6 meses o más	Itraconazol, 200 mg/día por vía oral	
Salmonella sp	Antecedente de bacteriemia	Ciprofloxacina, 500 mg cada 12 h por vía oral por 6 meses o más	
Bartonella	Antecedente de infección Puede interrumpirse si el recuento de células T CD4+ se encuentra por arriba de 200 células/μl por más de 3 meses	Doxiciclina, 200 mg/día Azitromicina, 1 200 mg una vez por semana por vía oral Claritromicina, 500 mg cada 12 h por vía oral	
Citomegalovirus	Antecedente de enfermedad de órganos Puede interrumpirse la profilaxis si el recuento de células T CD4+ se encuentra por arriba de 100 células/μl por 6 meses y no hay evidencia de enfermedad activa por CMV Reiniciarse y antecedente de retinitis si el recuento de células T CD4+ es inferior a 100 células/μl	Ganciclovir, 5-6 mg/kg por 5–7 días/semana por vía intravenosa Valganciclovir, 900 mg por vía oral cada 12 h Foscarnet, 90-120 (mg/kg)/día por vía intravenosa Ganciclovir, implante de liberación sostenida cada 6-9 meses + Valganciclovir 900 mg cada 12 h por vía oral	Cidofovir, 5 mg/kg cada 15 días por vía intravenosa + probenecid Formivirsen, 330 μg intravítreo cada 2-4 semanas Valganciclovir, 900 mg por vía oral una vez al día Formivirsen, un frasco inyectado en el vítreo cada 2-4 semanas
Vacunas que suelen recomendarse			
Virus de la hepatitis B	Todos los individuos susceptibles (con anticuerpos negativos contra HBc y contra HBs)	Vacuna de la hepatitis B: 3 dosis	
Virus de la hepatitis A	Todos los individuos susceptibles (negativos para anticuerpos de HAV)	Vacuna de la hepatitis A: 2 dosis	
Virus de la influenza	Todos los pacientes, una vez al año	Vacuna de virus de la influenza inactiva trivalente, una dosis al año	Oseltamivir, 75 mg por vía oral una vez al día Rimantadina o amantadina, 100 mg por vía oral cada 12 h (sólo para la influenza A)
Streptococcus pneumoniae	Todos los pacientes, de preferencia antes de que el recuento de células T CD4+ se encuentre en 200 células/μl o más	Vacuna contra neumococo, 0.5 ml por vía intramuscular en una dosis si el recuento de células T CD4+ se encuentra por arriba de 200 células/μl Revacunar a pacientes que recibieron la vacuna con recuento de células T CD4+ menor de 100 células/μl, cuando alcanza recuentos de células T CD4+ por arriba de 200 células/μl	
Virus del papiloma humano	Niñas y mujeres de nueve a 26 años de edad	Vacuna contra HPV; 3 dosis	
Recomendada para la prevención de las recurrencias graves o frecuentes			
Virus del herpes simple	Recurrencias frecuentes o graves	Aciclovir, 200 mg cada 8 h por vía oral Aciclovir, 400 mg cada 12 h por vía oral Famciclovir, 250 mg por vía oral cada 12 h	Valaciclovir, 500 mg por vía oral cada 12 h
Candida	Recurrencias frecuentes o graves	Fluconazol, 100 a 200 mg/día por vía oral	Itraconazol en solución, 200 mg/día VO

Nota: PCP, neumonía por *Pneumocystis carinii*; qm, cada mañana.

Enfermedad del aparato respiratorio. La bronquitis aguda y la sinusitis prevalecen durante todas las fases de la infección por el VIH. Los casos más graves suelen producirse en los pacientes con recuentos de linfocitos T CD4+ más bajos. La sinusitis se presenta en forma de fiebre, congestión nasal y cefalea. Para confirmar el diagnóstico se utilizan la tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) o la resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI). Los senos maxilares son los que se afectan con más frecuencia, aunque también se observa en los senos etmoidales, esfenoidales y frontales. Algunos pacientes pueden mejorar sin tratamiento antibiótico, pero la recuperación radiológica es más rápida y pronunciada en quienes han recibido tratamiento antimicrobiano. Se ha propuesto que esta elevada incidencia de sinusitis es consecuencia del aumento de las infecciones por microorganismos encapsulados del tipo *Haemophilus influenzae* y *Streptococcus pneumoniae*. En los individuos con recuentos bajos de células T CD4+ pueden observarse mucormicosis en los senos. A diferencia del curso que tiene esta afección en otro tipo de enfermos, la mucormicosis de los senos en los sujetos con infección por el VIH puede progresar más lentamente. En este caso, para que el tratamiento sea eficaz, es necesario realizar un desbridamiento local frecuente e intensivo combinado con la administración local y general de anfotericina B.

La enfermedad pulmonar es una de las complicaciones más habituales de la infección por el VIH. Su manifestación más frecuente es la neumonía. Las dos causas más comunes de la neumonía son las infecciones bacterianas y la infec-

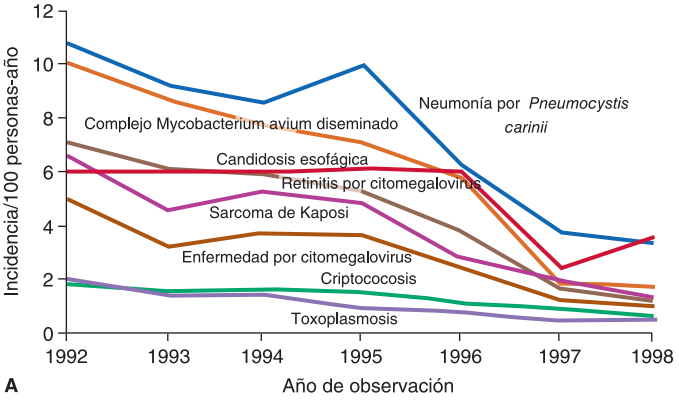

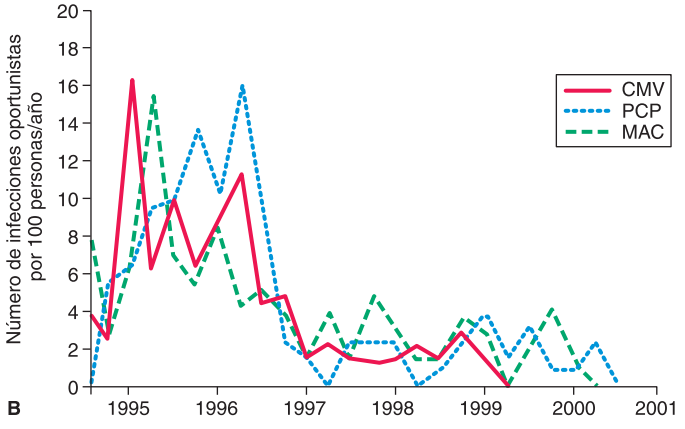

FIGURA 182-31. *A.* Disminución de la incidencia de infecciones oportunistas y de sarcoma de Kaposi en los pacientes con infección por el VIH y recuentos de linfocitos T CD4+ <100/μl desde 1992 hasta 1998. [*Adaptada y actualizada de FJ Palella et al: N Engl J Med 338:853, 1998, y JE Kaplan et al: Clin Infect Dis 30(S1):S5, 2000, con autorización.*] ***B.*** Tasas de incidencia trimestrales de infección por citomegalovirus (CMV), neumonía por *Pneumocystis jiroveci* (PCP) e infección por el complejo de *Mycobacterium avium* (MAC) entre 1995 y 2001. (*Con autorización de FJ Palella et al: AIDS 16:1617, 2002.*)

ción por el hongo unicelular *P. jiroveci.* Otras causas importantes de infiltrados pulmonares son las infecciones micobacterianas, las infecciones micóticas, la neumonitis intersticial inespecífica, el sarcoma de Kaposi y los linfomas.

La neumonía se observa cada vez con más asiduidad en los pacientes con infección por el VIH, los cuales parecen especialmente sensibles a las infecciones por microorganismos encapsulados. *S. pneumoniae* (cap. 128) y *H. influenzae* (cap. 139) son la causa de la mayor parte de los casos de neumonía bacteriana en los pacientes con SIDA. Esto puede ser una consecuencia de la alteración de la función de las células B, de los defectos en la función de los neutrófilos o de ambos, secundarios a la enfermedad por el VIH (véase anteriormente). La infección por *S. pneumoniae* (neumocócica) puede ser una de las infecciones graves más precoces en los pacientes con enfermedad por el VIH y presentarse en forma de neumonía, sinusitis, bacteriemia, o una combinación de las anteriores. Las personas infectadas por el VIH presentan una incidencia de neumonía neumocócica seis veces superior y una incidencia de bacteriemia por neumococos 100 veces superior que las personas por lo demás sanas. La enfermedad neumocócica puede observarse en pacientes con sistemas inmunitarios relativamente intactos. En un estudio, el recuento basal de células T CD4+ en el momento del primer episodio de neumonía neumocócica era aproximadamente de 300/μl. Merece la pena destacar que la respuesta inflamatoria a la infección por neumococos parece proporcional al recuento de linfocitos T CD4+. Por el alto riesgo de enfermedad neumocócica, la vacunación con polisacárido neumocócico es una de las medidas profilácticas recomendadas para pacientes con infección por VIH. Tal vez sea más eficaz cuando se administra a individuos con recuentos de células T CD4+ superiores a 200 células/μl. Es menos claro si esta intervención es eficaz cuando se administra a pacientes con enfermedad más avanzada y con recuentos víricos elevados.

La incidencia de la neumonía por *Pneumocystis* (Pneumocystis *pneumonia*, PCP), antiguamente el sello del SIDA, ha disminuido de modo espectacular gracias al desarrollo de regímenes profilácticos eficaces y a la extensa utilización de los tratamientos antirretrovíricos combinados. Sin embargo, es la causa única más frecuente de neumonía en sujetos con infección por el VIH en Estados Unidos y se puede identificar como el agente etiológico más probable en 25% de los casos de neumonía de sujetos infectados por el virus. También cerca de 25% de los casos de PCP relacionados con el VIH se producen en personas que no se han percatado de que contrajeron la infección por este virus. El riesgo de PCP es más frecuente entre aquéllos que han manifestado un brote previo de esta infección y en los que presentan recuentos de linfocitos T CD4+ por debajo de 200/μl. Globalmente, 79% de los pacientes con PCP tienen un recuento de linfocitos T CD4+ menor de 100/μl y 95% un recuento inferior a 200/μl. La fiebre recurrente, la sudación nocturna, la candidosis bucal y la pérdida inexplicable de peso también se asocian con una mayor incidencia de PCP. Por estas razones se recomienda con insistencia que todos los pacientes con recuentos de linfocitos T CD4+ inferiores a 200/μl (o un porcentaje de CD4 <15) reciban algún tipo de profilaxis contra la PCP. En la actualidad, la incidencia de PCP es casi nula en los pacientes con infección conocida por el VIH que reciben un tratamiento antirretrovírico y una profilaxis adecuados. En Estados Unidos, la PCP primaria está apareciendo hoy en día con una mediana de recuento de linfocitos T CD4+ de 36/μl, mientras que la PCP secundaria se está produciendo con una mediana de linfocitos T CD4+ de 10/μl. Los pacientes con PCP por lo general presentan fiebre y tos que suele ser improductiva o con una expectoración blanquecina escasa. También pueden quejarse de dolor retroesternal característico que empeora con la inspiración y que se describe como lacerante o urente. La PCP asociada con el VIH puede tener una evolución indolente caracterizada por síntomas vagos de semanas de duración y debe formar parte del diagnóstico diferencial de la fiebre, las molestias pulmonares o la pérdida de peso inexplicada en cualquier individuo con infección por el VIH y un recuento de linfocitos T CD4+ inferior a 200/μl. El hallazgo clásico en la radiografía de tórax es una placa normal, si la enfermedad se ha sospechado precozmente, o un infiltrado intersticial bilateral tenue. El signo clásico del infiltrado perihiliar denso es infrecuente en los pacientes con SIDA. En los casos de PCP que están recibiendo pentamidina profiláctica en aerosol, la radiografía de tórax puede mostrar una cavitación de los lóbulos superiores que recuerda a la tuberculosis. Otros hallazgos menos frecuentes son los infiltrados lobulares y el derrame pleural. Los datos de laboratorio suelen ser de poca ayuda en el diagnóstico diferencial de la PCP. Con frecuencia hay una ligera leucocitosis, aunque es posible que no sea obvia en los enfermos con una neutropenia previa. La gasometría arterial puede indicar una hipoxemia con un descenso de la Pa_{O_2} y un aumento del gradiente arterial-alveolar (a – A). Los valores de la gasometría no sólo ayudan a establecer el diagnóstico de PCP, sino que además proporcionan información importante para estratificar la gravedad del proceso y para dirigir el tratamiento (véase más adelante). El diagnóstico definitivo de PCP exige la demostración de los microorganismos en la forma de trofozoítos o de quistes en las muestras de esputo inducido, en el líquido de lavado broncoalveolar, en la biopsia transbronquial o en la biopsia pulmonar a cielo abierto. Se ha utilizado la PCR para detectar secuencias específicas de DNA de *P. jiroveci* en las muestras clínicas cuando los exámenes histológicos no han conseguido establecer el diagnóstico.

Además de la neumonía, en los pacientes infectados por el VIH se ha descrito otra serie de problemas clínicos consecutivos a la infección por *P. jiroveci*. La afección ótica se observa a veces como una infección primaria que se manifiesta por una masa polipoide que afecta al conducto auditivo externo. En los pacientes que están recibiendo pentamidina en aerosol como profilaxis frente a la PCP se pueden observar diferentes manifestaciones extrapulmonares de *P. jiroveci*, como lesiones oftálmicas de la coroides, vasculitis necrosante que recuerda a la enfermedad de Buerger, hipoplasia de la médula ósea y obstrucción intestinal. Otros órganos que se han visto afectados son los ganglios linfáticos, el bazo, el hígado, el riñón, el páncreas, el pericardio, el corazón, la glándula tiroides y las suprarrenales. Estas afecciones orgánicas pueden asociarse con lesiones quísticas de aspecto calcificado en la CT o la ecografía.

El tratamiento habitual para la PCP o la neumocistosis diseminada es el trimetoprim-sulfametoxazol (TMP/SMX). En los pacientes con infección por el VIH tratados con TMP/SMX se observa una incidencia elevada de efectos secundarios, sobre todo exantema cutáneo y supresión de la médula ósea. Los tratamientos alternativos de la PCP leve o moderada son las combinaciones de dapsona con trimetoprim y de clindamicina con primaquina. La pentamidina intravenosa es el tratamiento de elección en los casos graves si el paciente es incapaz de tolerar TMP/SMX. En los pacientes con una Pa_{O_2} inferior a 70 mmHg o un gradiente a – A >35 mmHg está indicado administrar corticoesteroides como coadyuvantes. En general, el tratamiento debe durar 21 días y seguirse de una profilaxis secundaria. La profilaxis de la PCP está indicada en todos los casos de infección por el VIH que han experimentado un brote previo de PCP, en cualquiera con un recuento de linfocitos T CD4+ inferior a 200/μl o un porcentaje de CD4 <15, en cualquiera con fiebre inexplicada de más de dos semanas de duración y en todos aquéllos con antecedentes de candidosis bucofaríngea. El régimen profiláctico de elección es el TMP/SMX administrado en un comprimido diario de doble potencia. Este régimen también proporciona protección contra la toxoplasmosis y contra ciertos patógenos bacterianos respiratorios. Las alternativas en los pacientes que no toleran el TMP/SMX son la dapsona más pirimetamina más ácido folínico, la pentamidina en aerosol administrada mediante un nebulizador Respirgard II y la atovacuona. La profilaxis primaria o secundaria de la PCP puede interrumpirse en aquellos pacientes que reciben un tratamiento antirretrovírico combinado que mantienen una buena supresión del VIH (<50 copias/ml) y recuentos de linfocitos T CD4+ superiores a 200/μl durante un mínimo de tres a seis meses.

Mycobacterium tuberculosis, que se consideraba prácticamente en vías de extinción en Estados Unidos, ha experimentado un resurgimiento asociado con la epidemia por VIH (cap. 158). En todo el mundo, casi un tercio de las muertes relacionadas con el SIDA se asocia con la tuberculosis (TB). Alrededor de 5% de los enfermos con SIDA en Estados Unidos sufren tuberculosis activa. La infección por VIH aumenta el riesgo de tuberculosis activa en un factor de 100. En los enfermos con infección por VIH no tratada y una prueba PPD positiva, la tasa de reactivación anual es de entre 7 y 10%. La tuberculosis no tratada puede acelerar la evolución de la infección por el VIH. Los valores plasmáticos de RNA del VIH aumentan en caso de que haya una TB y disminuyen cuando el tratamiento de la TB tiene éxito. La tuberculosis activa es más frecuente al parecer en los pacientes de 25 a 44 años, en los estadounidenses de origen africano o hispano, en quienes residen en la ciudad de Nueva York y Miami y en los enfermos de los países en vías de desarrollo. En estos grupos de población, 20 a 70% de los casos nuevos de tuberculosis activa ocurren en sujetos con infección por VIH. La epidemia de TB que forma parte de la epidemia de la infección por el VIH probablemente representa el mayor riesgo para la salud que enfrentan la población general y el personal sanitario en asociación con la epidemia por el VIH. A diferencia de la infección por micobacterias atípicas, como las del MAC, la tuberculosis activa a menudo se desarrolla en una fase relativamente precoz de la infección por el VIH y puede ser uno de los primeros signos clínicos de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. De acuerdo con un estudio, la mediana del recuento de las células T CD4+ en el momento de la presentación era de 326 células/μl. Las manifestaciones clínicas de la tuberculosis en los pacientes con infección por VIH son muy variadas y, en general, muestran un modelo diferente dependiendo del recuento de linfocitos T CD4+. En los enfermos con un recuento de linfocitos T CD4+ relativamente elevado se aprecia un modelo característico de reactivación pulmonar con fiebre, tos, disnea de esfuerzo, adelgazamiento, sudación nocturna y lesión apical cavitada en los lóbulos superiores en la radiografía de tórax. La enfermedad diseminada es más común entre los pacientes con un recuento reducido de células T CD4+. Asimismo, la radiografía de tórax en los enfermos con tuberculosis diseminada puede mostrar infiltrados reticulonodulares bila-

terales difusos o en los lóbulos inferiores compatibles con diseminación miliar, derrame pleural y adenopatías hiliares, mediastínicas, o ambas. La infección puede afectar los huesos, el cerebro, las meninges, el aparato digestivo, los ganglios linfáticos (en especial los cervicales) y las vísceras. Aproximadamente, 60 a 80% de los enfermos contraen tuberculosis pulmonar y 30 a 40% sufren tuberculosis extrapulmonar. En todos los pacientes en los que se contempla el diagnóstico de tuberculosis pulmonar está indicado el aislamiento respiratorio en una habitación a presión negativa. Esta medida es fundamental si se desea limitar la diseminación nosocomial y comunitaria de la infección. El diagnóstico definitivo se establece mediante el cultivo del microorganismo en el foco de infección. Los hemocultivos son positivos en 15% de los casos. Esta cifra es más alta en pacientes con recuentos bajos de células T CD4+. Cuando la enfermedad es fulminante no puede confiarse en la exactitud de una prueba cutánea negativa con PPD para descartar un diagnóstico de TB. La tuberculosis es uno de los procesos asociados con la infección por VIH en los que la curación es posible. El tratamiento suele ser el mismo en los pacientes infectados por el VIH que en los enfermos negativos a este virus (cap. 158). Por la posibilidad de tuberculosis resistente a múltiples fármacos o con resistencia extrema a los mismos, deben realizarse pruebas de susceptibilidad para guiar el tratamiento. A causa de las interacciones farmacocinéticas, la rifabutina debe ser sustituida por rifampicina en pacientes que reciben inhibidores de la proteasa o inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa. El tratamiento es más eficaz en programas que incluyen el tratamiento bajo observación directa. El inicio del tratamiento antirretrovírico, del tratamiento antituberculoso o de ambos puede asociarse con deterioro clínico por síndrome inflamatorio por reconstitución inmunitaria (IRIS). Éste es más común en pacientes que inician ambos tratamientos al mismo tiempo, y ocurre varias semanas después del inicio del tratamiento y se observa más a menudo en pacientes con enfermedad avanzada por VIH. La prevención eficaz de la tuberculosis activa puede ser una realidad si el personal sanitario busca de manera intensiva evidencia de tuberculosis latente, lo que asegura que todos los pacientes infectados con VIH sean sometidos a la prueba cutánea con PPD o a valoración con análisis de liberación de interferón gamma. Las pruebas de anergia carecen de valor en estos casos. Los individuos infectados por el VIH con una reacción cutánea de más de 5 mm, prueba positiva a la liberación de interferón gamma o aquéllos que conviven en contacto íntimo con personas con tuberculosis activa deben recibir tratamiento durante nueve meses con isoniazida.

La frecuencia de las infecciones por micobacterias atípicas también está en aumento en los pacientes infectados por el VIH. Se han descrito infecciones hasta por al menos 12 micobacterias diferentes, incluidos *M. bovis* y representantes de los cuatro grupos Runyon. Las micobacterias atípicas más frecuentes son *M. avium* o especies de *M. intracellulare*, el llamado complejo de *M. avium* (MAC). El MAC provoca enfermedades fundamentalmente en pacientes de Estados Unidos y es poco frecuente en África. Hay indicios de que la infección previa por *M. tuberculosis* disminuye el riesgo de sufrir la infección por el MAC. Las infecciones por el MAC probablemente proceden de microorganismos ubicuos en el ambiente, incluidos el agua y la tierra. Se sospecha que las puertas de entrada son los aparatos respiratorio y digestivo. La infección por el MAC es una complicación tardía de la enfermedad por el VIH y aparece en los pacientes cuyos recuentos de células T CD4+ son inferiores a 50/μl. Al momento del diagnóstico, el recuento promedio de linfocitos T CD4+ es de 10/μl. Lo más frecuente es que se presente como una enfermedad diseminada que se manifiesta por fiebre, pérdida de peso y sudación nocturna. Al menos 85% de los pacientes con infección por el MAC presentan micobacteriemia y a menudo se pueden encontrar grandes cantidades de microorganismos en la biopsia de la médula ósea. La radiografía de tórax es anormal en cerca de 25% de los pacientes y la alteración más frecuente es la infiltración de ambos lóbulos inferiores indicativa de una diseminación miliar. En ocasiones aparecen también infiltrados alveolares o nodulares y adenopatías hiliares, mediastínicas, o ambas. Otros hallazgos clínicos son las lesiones endobronquiales, el dolor abdominal, la diarrea y las linfadenopatías. El diagnóstico se basa en el hemocultivo o el cultivo de los tejidos involucrados. Dos muestras consecutivas de esputo positivas para el MAC son muy sugerentes de la existencia de una infección pulmonar. Los cultivos pueden tardar dos semanas en hacerse positivos. Para el tratamiento se administra un macrólido, habitualmente claritromicina, más etambutol. En los pacientes con una enfermedad diseminada, algunos médicos optan por añadir un tercer fármaco elegido entre rifabutina, ciprofloxacina y amikacina. En general, el tratamiento debe mantenerse de por vida; no obstante, éste se puede interrumpir en los pacientes que muestran una supresión sostenida de la replicación del VIH y unos recuentos de linfocitos T CD4+ por encima de 100/μl durante tres a seis meses gracias al tratamiento con antirretrovíricos muy activos (*highly active antiretroviral therapy*, HAART). En aquellos pacientes infectados por el VIH que presentan un recuento de células T CD4+ menor de 50/μl está indicado realizar una profilaxis primaria frente al MAC. Dicha profilaxis se puede suspender en los casos en que el HAART induce una supresión mantenida de la replicación vírica y aumenta los recuentos de linfocitos T CD4+ hasta más de 100/μl durante tres a seis meses.

Rhodococcus equi es un bacilo grampositivo, acidorresistente, polimorfo y no formador de esporas que puede causar infección pulmonar, diseminada, o ambas, en los pacientes infectados por el VIH. Los signos de presentación más frecuentes son fiebre y tos. En las radiografías se pueden observar lesiones cavitadas y consolidación. Es frecuente que los hemocultivos sean positivos. El tratamiento depende de las pruebas de sensibilidad a los antimicrobianos.

Los pacientes con SIDA pueden presentar *infecciones fúngicas* pulmonares además de PCP. La criptococosis pulmonar se manifiesta por fiebre, tos, disnea y, en algunos casos, hemoptisis. En más de 90% de los casos, la radiografía de tórax muestra infiltrados intersticiales focales o difusos. También se pueden observar afección de un lóbulo, cavitación, derrame pleural y adenopatías hiliares o mediastínicas. Cerca de la mitad de los pacientes presentan fungemia y 90% sufren una infección concomitante del SNC. *Coccidioides immitis* es una levadura endémica en el sudoeste de Estados Unidos; puede ser causante de un síndrome de reactivación pulmonar en los pacientes infectados por el VIH. En la mayor parte de los casos, el recuento de linfocitos T CD4+ será inferior a 250/μl. Los pacientes presentan fiebre, pérdida de peso, tos e infiltrados reticulonodulares difusos y extensos en la radiografía de tórax. También pueden verse nódulos, cavidades, derrame pleural y adenopatías hiliares. Aunque las pruebas serológicas son útiles en el hospedador inmunocompetente, 25% de los pacientes infectados por el VIH y que sufren una coccidioidomicosis concomitante son seronegativos para coccidioides. La aspergilosis invasora no es una enfermedad que define al SIDA y habitualmente no se observa en los pacientes con SIDA si éstos no presentan neutropenia o no están recibiendo glucocorticoides. La infección por *Aspergillus* en los pacientes con SIDA puede tener una presentación inusitada en las vías respiratorias, donde adquiere la apariencia de una traqueobronquitis seudomembranosa. La *histoplasmosis* puede presentarse como una infección pulmonar primaria. Sin embargo, la manifestación pulmonar más frecuente de la histoplasmosis se produce en la infección diseminada, probablemente debida a una reactivación. En tal situación, los síntomas respiratorios suelen ser mínimos y sólo se observan tos y disnea en 10 a 30% de los casos. En casi 50% de los pacientes aparecen alteraciones en la radiografía de tórax que pueden ser un infiltrado intersticial difuso o pequeños nódulos difusos.

Se han descrito dos tipos de *neumonía intersticial idiopática* en los enfermos con infección por el VIH: la neumonitis intersticial linfática (*lymphoid interstitial pneumonitis*, LIP) y la neumonitis intersticial inespecífica (*nonspecific interstitial pneumonitis*, NIP). La LIP, frecuente en los niños, es bastante rara en los adultos y ocurre aproximadamente en 1% de los enfermos con infección por el VIH. Este trastorno se manifiesta por un infiltrado linfocítico benigno en los pulmones y probablemente es consecuencia de la activación sistémica policlonal de los linfocitos que se advierte en las infecciones por VIH y EBV. La biopsia transbronquial resulta diagnóstica en la mitad de las ocasiones; en el resto se requiere una biopsia pulmonar a cielo abierto. Este trastorno generalmente cura por sí solo y no precisa de un tratamiento específico. Los casos más graves se tratan con un ciclo breve de glucocorticoides. La NIP se detecta hasta en la mitad de los pacientes con infección por el VIH no tratada, aunque rara vez supone un problema clínico desde la aparición del HAART. El examen histológico revela un infiltrado intersticial de linfocitos y células plasmáticas con una distribución perivascular y peribronquial. Los síntomas comprenden fiebre y tos no productiva, que se acompañan en ocasiones de ligeras molestias torácicas. La radiografía de tórax, que suele ser normal, puede mostrar un leve modelo intersticial. De manera semejante a lo que ocurre con la LIP o la NIP éste es un proceso que se corrige por sí solo y para el que no está indicado tratamiento alguno más que la asistencia apropiada para la infección subyacente por el virus de la inmunodeficiencia humana. La hipertensión arterial pulmonar relacionada con VIH (*VIH-related pulmonary arterial hypertension*, VIH-PAH) se observa en aproximadamente 0.5% de individuos infectados con VIH. Los pacientes pueden presentar diversos síntomas entre los que se encuentran disnea, fatiga, síncope, dolor torácico y signos de insuficiencia cardiaca derecha. La radiografía torácica revela dilatación de los vasos pulmonares y cardiomegalia de las cavidades derechas del corazón con hipertrofia ventricular derecha, demostrada en el trazo electrocardiográfico. El tratamiento antirretrovírico no parece producir beneficios claros y el pronóstico es bastante malo con una mediana de supervivencia cercana a dos años.

Las *enfermedades neoplásicas* del pulmón, como el sarcoma de Kaposi y el linfoma, se describen más adelante en la sección de procesos neoplásicos.

Enfermedades del aparato cardiovascular. La enfermedad cardiaca es un fenómeno patológico identificado con frecuencia durante la necropsia en los pacientes infectados por el VIH (25 a 75% de los casos en las series de necropsias). La enfermedad cardiovascular puede producirse directamente a causa de la infec-

ción por el VIH o ser una consecuencia del tratamiento antirretrovírico como parte del síndrome de lipodistrofia. Como consecuencia primaria de la infección por el VIH, el dato clínicamente significativo más frecuente es una miocardiopatía dilatada acompañada de insuficiencia cardiaca congestiva (*congestive heart failure*, CHF) que se ha designado *miocardiopatía relacionada con el VIH*. En general, se trata de una complicación tardía de la infección por el VIH y, desde el punto de vista histológico, se asemeja a la miocarditis. Por esta razón, algunos han recomendado su tratamiento con inmunoglobulinas intravenosas (IVIg). Se ha detectado la presencia de VIH en el tejido cardiaco y se debate su importancia en la patogenia. Los pacientes manifiestan los signos clásicos de insuficiencia cardiaca congestiva, es decir, edema y disnea. Los pacientes con infección por el VIH también pueden padecer una miocardiopatía como efecto adverso del tratamiento con IFN-α o los análogos de los nucleósidos, que se corrige al interrumpir el tratamiento. De modo similar, el sarcoma de Kaposi, la enfermedad de Chagas, la criptococosis y la toxoplasmosis pueden afectar al miocardio provocando una miocardiopatía. En una de las series, la mayoría de los pacientes con miocarditis tratable sufría una miocarditis asociada con toxoplasmosis. Gran parte de estos pacientes mostraban además signos de toxoplasmosis en el SNC. Por consiguiente, está indicado realizar una MRI o una CT del cerebro con doble dosis de contraste en todo paciente con infección avanzada por el VIH y miocardiopatía.

Se han descrito otros problemas vasculares en los pacientes con infección por el VIH. En los casos de infección avanzada se pueden encontrar derrames pericárdicos. Sus factores de predisposición son la tuberculosis, la insuficiencia cardiaca congestiva, la infección micobacteriana, la criptococosis, la infección pulmonar, el linfoma y el sarcoma de Kaposi. La pericarditis es bastante rara, pero en una serie, 5% de los pacientes con enfermedad por el VIH presentaban derrames pericárdicos de intensidad moderada o grave. El taponamiento cardiaco y la muerte son complicaciones del sarcoma de Kaposi, probablemente por hemorragia aguda. Se ha informado la ocurrencia de endocarditis trombótica no bacteriana y debe considerarse su existencia en los pacientes que experimentan fenómenos embólicos que no pueden explicarse. Cuando se administra con rapidez, la pentamidina intravenosa puede provocar hipotensión como consecuencia del colapso cardiovascular. Un gran porcentaje de enfermos muestra hipertrigliceridemia y elevaciones del colesterol sérico y en la autopsia se ha detectado la presencia de enfermedad coronaria con cierta frecuencia. Este problema parece ser más prevalente como efecto secundario de HAART en particular en pacientes con coinfección por HCV. Aunque no se ha definido aún la importancia clínica de estas observaciones, datos recientes sugieren una relación lineal entre el momento del HAART y el desarrollo de la enfermedad cardiaca isquémica. En una gran serie, la tasa global de infartos del miocardio (*myocardial infarction*, MI) fue de 3.5/1 000 años, 28% de estos sucesos resultó letal y el infarto del miocardio fue la causa de 7% de las defunciones en esa cohorte. El riesgo de este trastorno cardiaco aumentó en 26% por año de HAART. Es necesario equiparar el pequeño incremento en el riesgo de morir por un infarto miocárdico en los casos de HAART con el incremento notable de la supervivencia global logrado por el tratamiento de esta clase. Los esfuerzos para reducir el riesgo de enfermedades cardiovasculares mediante la reducción del tiempo con HAART se asocia con incremento paradójico en la tasa de enfermedades cardiovasculares, lo que sugiere que la fisiopatología de las enfermedades cardiovasculares en los casos de infección por VIH es multifactorial, en la cual la infección por VIH, la activación inmunitaria resultante y la coagulopatía tal vez tengan una participación fundamental.

Enfermedades de la bucofaringe y del aparato digestivo. La afección bucofaríngea y digestiva es una característica común de la infección por el VIH y suele obedecer a una infección secundaria. Asimismo, puede haber lesiones bucales y digestivas debidas al sarcoma de Kaposi y al linfoma.

Las lesiones de la boca, como la *candidosis,* la *leucoplasia vellosa* y las *úlceras aftosas* (fig. 182-32), son especialmente frecuentes en la infección por el VIH no tratada. La candidosis, debido a infección por *Candida*, y la leucoplasia vellosa bucal, presuntamente causada por el virus de Epstein-Barr, suelen indicar un deterioro moderadamente avanzado de la inmunidad y en general aparecen en los pacientes con menos de 300 linfocitos T CD4+/μl. En un estudio, 59% de los pacientes con candidosis bucal presentó SIDA un

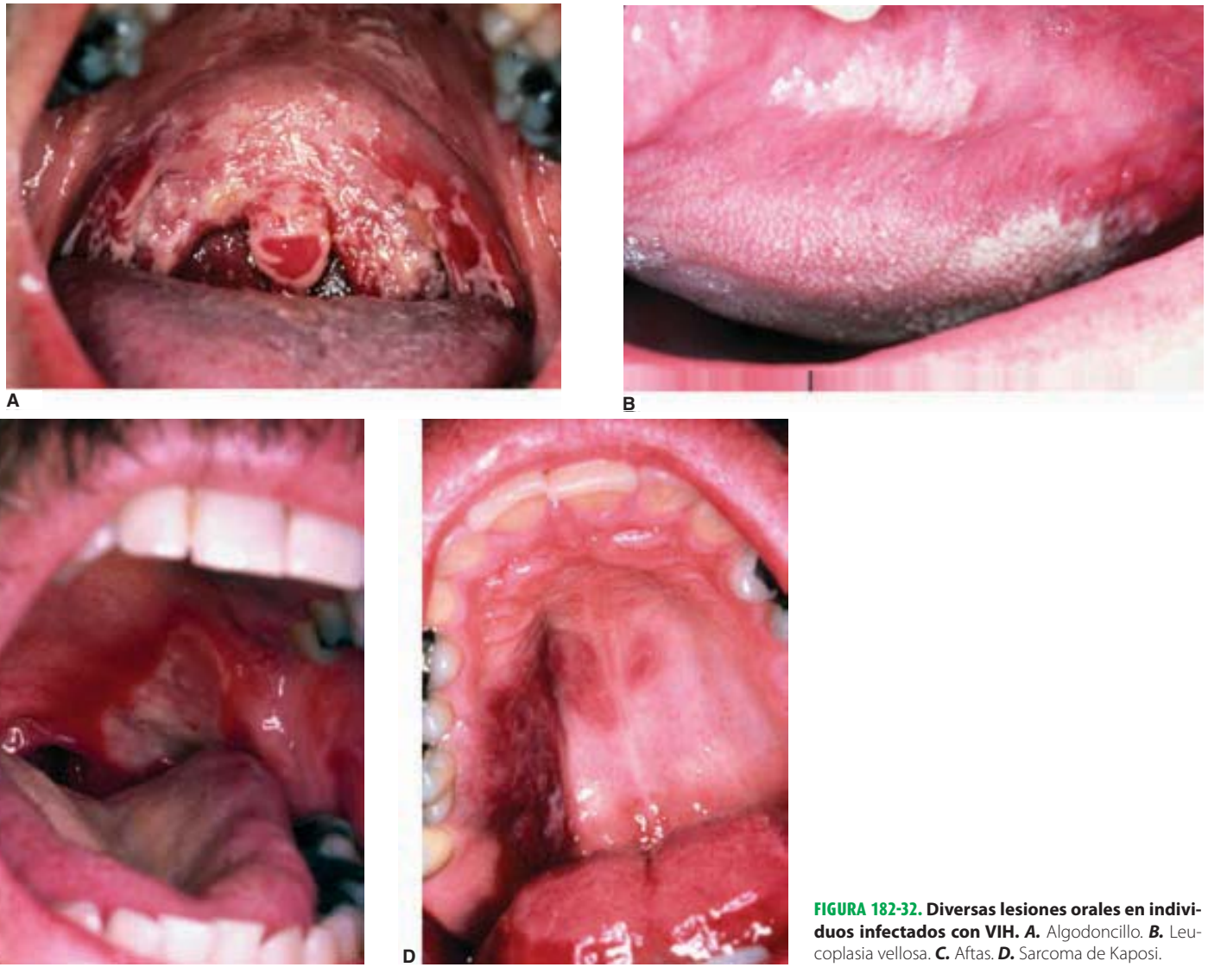

FIGURA 182-32. Diversas lesiones orales en individuos infectados con VIH. *A.* Algodoncillo. ***B.*** Leucoplasia vellosa. ***C.*** Aftas. ***D.*** Sarcoma de Kaposi.

FIGURA 182-33. Esofagograma con bario en un paciente con esofagitis por *Candida*. El flujo de bario a lo largo de la superficie mucosa es muy irregular.

año después. La candidosis aparece como un exudado blanco, caseoso, situado con frecuencia sobre una mucosa eritematosa en la porción posterior de la bucofaringe. Aunque la mayor parte de las veces se observa en el paladar blando, las lesiones precoces suelen encontrarse a lo largo del borde gingival. El diagnóstico se hace por examen directo, buscando las seudohifas en el material obtenido por raspado. El cultivo carece de valor, ya que la mayoría de los pacientes con infección por el VIH tiene cultivos faríngeos positivos para *Candida* incluso en ausencia de candidosis. La leucoplasia vellosa bucal se manifiesta por una lesión blanca filamentosa, generalmente situada en los bordes laterales de la lengua y a veces en la mucosa bucal adyacente (fig. 182-32). A pesar de su nombre, no suele considerarse una lesión premaligna. Las lesiones suelen asociarse con una replicación florida del EBV. Suele ser más bien un signo de inmunodeficiencia inducida por el VIH que un problema clínico, pero los casos graves han mejorado con podofilina tópica o con antiherpéticos por vía sistémica. En los pacientes con infección por el VIH también se observan con regularidad úlceras aftosas de la pared posterior de la bucofaringe (fig. 182-32). Estas lesiones son de etiología desconocida y pueden ser bastante dolorosas y dificultar la deglución. Los anestésicos locales alivian los síntomas en forma inmediata pero transitoria. El hecho de que la talidomida sea un fármaco eficaz para este proceso sugiere que en su patogenia puede participar la acción destructiva hística de las citocinas. Las úlceras gingivales, del paladar o de la lengua también pueden deberse a criptococosis o histoplasmosis.

La esofagitis **(fig. 182-33)** suele manifestarse por odinofagia y dolor retroesternal. Para establecer el diagnóstico suele ser necesaria una endoscopia. El trastorno tiene como agente causal a *Candida*, citomegalovirus (CMV) o HSV. El CMV se asocia con una úlcera única y de gran tamaño, mientras que la infección por el HSV suele provocar la aparición de úlceras pequeñas y numerosas. Además, el esófago puede estar afectado por el sarcoma de Kaposi y el linfoma. La mucosa esofágica, al igual que la bucal, en ocasiones muestra grandes úlceras dolorosas de etiología poco clara que responden a la talidomida. La aclorhidria es frecuente en los enfermos con infección por el VIH, pero los problemas gástricos son bastante raros. El sarcoma de Kaposi y el linfoma pueden afectar al estómago. Las infecciones del intestino delgado y grueso por bacterias, protozoos y virus se encuentran entre los problemas gastrointestinales más importantes de los pacientes con infección por el VIH. Habitualmente se manifiestan por diarrea, dolor abdominal y, en ocasiones, fiebre.

Las bacterias llegan a causar infecciones secundarias de las vías gastrointestinales. Las infecciones por enteropatógenos como *Salmonella, Shigella* y *Campylobacter* son más frecuentes en los varones homosexuales y a menudo más graves y con más posibilidades de recaída en los pacientes con infección por el VIH. Las personas con enfermedad por el VIH y no tratadas tienen 20 veces más riesgo de sufrir una infección por *S. typhimurium*. Aparecen con una gran variedad de síntomas inespecíficos, como fiebre, anorexia, fatiga y malestar de varias semanas de duración. La diarrea es habitual pero puede estar ausente. El diagnóstico se establece mediante hemocultivo y coprocultivo. La ciprofloxacina a largo plazo es el agente terapéutico de elección. Los pacientes infectados por el VIH también tienen una mayor incidencia de infección por *S. typhi* en áreas del mundo donde el tifus es un problema. Las especies de *Shigella*, especialmente *S. flexneri*, pueden causar una enfermedad digestiva en los individuos infectados por el VIH. Hasta 50% de los pacientes pueden presentar bacteriemia. Las infecciones por *Campylobacter* son frecuentes en los individuos con enfermedad por el VIH. *C. jejuni* es la cepa que más frecuentemente se aísla, si bien se han comunicado infecciones por otras cepas. Los pacientes suelen presentar dolores abdominales espasmódicos, fiebre y diarrea sanguinolenta. En ocasiones, la infección surge como una proctitis. El examen de las heces revela la presencia de leucocitos fecales. Se puede producir una infección sistémica y hasta 10% de los pacientes presentan bacteriemia. La mayor parte de las cepas son sensibles a la eritromicina. El dolor abdominal y la diarrea pueden ser consecuencia de una infección por el complejo de *Mycobacterium avium*.

Las infecciones micóticas también pueden dar lugar a diarrea en los pacientes con infección por el VIH, en los que la histoplasmosis, la coccidioidomicosis y la peniciliosis han sido identificadas como causas de fiebre y diarrea. También se ha observado peritonitis por *C. immitis*.

Los criptosporidios, microsporidios e *Isospora belli* (cap. 208) son los protozoos oportunistas que con más frecuencia infectan las vías gastrointestinales y producen diarrea en los pacientes con infección por el VIH. La infección por *Cryptosporidium* puede manifestarse de formas diversas, desde un proceso diarreico de curación espontánea o intermitente en las fases relativamente precoces de la infección hasta una diarrea grave, que pone en peligro la vida del enfermo, en los sujetos con inmunodeficiencia más intensa. En individuos con infección por el VIH no tratada y recuentos de linfocitos T CD4+ <300/µl, la incidencia aproximada de criptosporidiosis es de casi 1% anual. En 75% de los casos, el cuadro se acompaña de dolor abdominal espasmódico y en 25% de náusea, vómito, o ambos. Además de afectar las vías gastrointestinales, los criptosporidios también provocan enfermedad biliar en la población con infección por el VIH. La enfermedad biliar se manifiesta como colecistitis, con o sin colangitis asociada. El diagnóstico de la diarrea por criptosporidios se establece mediante estudio de las heces. La diarrea es de carácter no inflamatorio y el hallazgo característico es la presencia de ovoquistes que se tiñen con colorantes acidorresistentes. El tratamiento es predominantemente sintomático y se ha comunicado una notable mejoría con un tratamiento antirretrovírico eficaz. La administración de hasta 2 000 mg/día de nitazoxanida (NTZ) se asocia con un alivio de los síntomas o una reducción de la eliminación de microorganismos en casi la mitad de los pacientes. Todavía se desconoce cuál es su papel global en el tratamiento de esta afección. Los pacientes pueden reducir su riesgo de contraer criptosporidiosis evitando el contacto con heces humanas o animales y el consumo de agua de lagos o ríos.

Los microsporidios son microorganismos unicelulares, parásitos obligados de la célula, que residen dentro del citoplasma de las células entéricas (cap. 208). La principal especie patógena para el ser humano es *Enterocytozoon bieneusi*. Las manifestaciones clínicas son similares a las descritas para *Cryptosporidium* y comprenden dolor abdominal y diarrea. A veces, el microorganismo es difícil de detectar por su reducido tamaño; sin embargo, con el uso de las nuevas tinciones basadas en sustancias cromotrópicas, el microorganismo se puede identificar en las muestras fecales con el microscopio óptico. El diagnóstico definitivo suele depender del examen con el microscopio electrónico de las muestras fecales, el aspirado de líquido intestinal o la biopsia intestinal. A diferencia de los criptosporidios, los microsporidios pueden localizarse fuera del intestino, como en el ojo, los músculos y el hígado y asociarse con conjuntivitis y hepatitis. Se ha mencionado el posible beneficio de la administración de 400 mg de albendazol dos veces al día en algunos pacientes.

Isospora belli es un parásito coccidio (cap. 208) que suele producir diarrea en pacientes del área caribeña y de África. Los quistes aparecen en las heces en forma de grandes estructuras acidorresistentes que se diferencian de los criptosporidios por el tamaño, morfología y número de los esporocistos. Los síndromes clínicos producidos por este microorganismo parecen idénticos a los desencadenados por los criptosporidios; sin embargo, una diferencia muy importante es que la infección responde al tratamiento con trimetoprim-sulfametoxazol. Las recidivas son frecuentes, pero el tratamiento tres veces por semana parece suficiente para prevenirlas.

Durante algún tiempo se observó que la colitis por CMV es una consecuencia de la inmunodeficiencia avanzada en 5 a 10% de los pacientes con SIDA. Ha resultado mucho menos frecuente tras la aparición del HAART. Se manifiesta por diarrea, dolor abdominal, pérdida de peso y anorexia. La diarrea no suele ser sanguinolenta y el diagnóstico se establece mediante endoscopia y biopsia. En la endoscopia se encuentran numerosas ulceraciones mucosas y la biopsia pone de manifiesto los cuerpos de inclusión intranucleares característicos. La bacteriemia secundaria puede deberse al adelgazamiento de la pared intestinal. El tratamiento se basa en ganciclovir o foscarnet durante tres

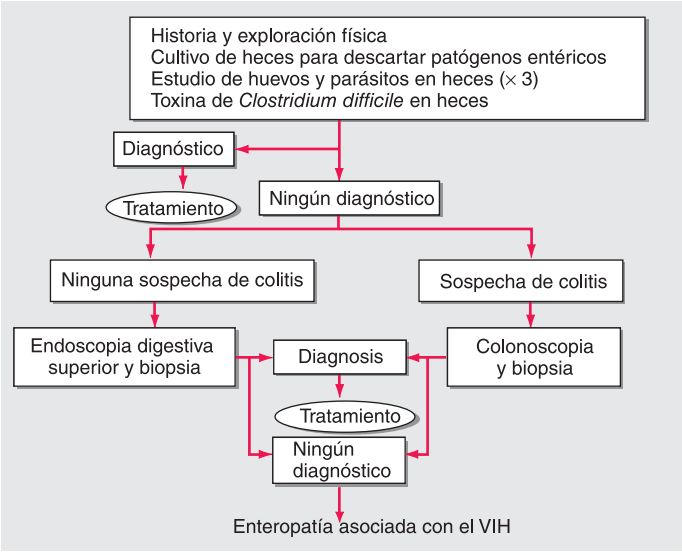

FIGURA 182-34. Algoritmo para la evaluación de la diarrea en un paciente con infección por VIH. La enteropatía asociada con el VIH es un diagnóstico de exclusión y sólo puede establecerse después de descartar otras formas de enfermedad diarreica que suelen responder al tratamiento.

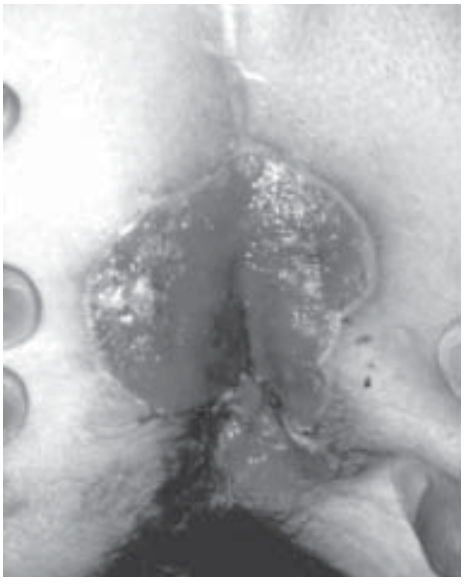

FIGURA 182-35. Herpes simple perirrectal erosivo y grave en un paciente con síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

a seis semanas. Las recaídas son frecuentes y por lo general es necesario un tratamiento de mantenimiento en los pacientes cuya infección por el VIH está mal controlada. En los individuos con enfermedad del aparato digestivo por CMV se debe vigilar estrechamente la aparición de retinitis.

Además de las infecciones secundarias específicas, los pacientes con infección por el VIH pueden sufrir un síndrome de diarrea crónica en el que no se ha identificado algún agente etiológico, aparte del VIH; este síndrome suele conocerse como *enteropatía del SIDA* o del *VIH*. Probablemente es el resultado directo de la infección del VIH en las vías gastrointestinales. El examen histológico del intestino delgado revela en estos enfermos una atrofia de bajo grado de la mucosa, con una disminución del número de mitosis, lo que sugiere un estado de hiporregeneración. A menudo, estos enfermos presentan un descenso o ausencia de la lactasa en el intestino delgado y malabsorción con la consiguiente pérdida de peso.

El estudio inicial de los enfermos con infección por el VIH y problemas gastrointestinales debe comprender un análisis de las heces con cultivo, examen de huevos y parásitos y examen de la toxina de *Clostridium difficile* como primera etapa. Este estudio revela en aproximadamente 50% de los casos la infección por bacterias patógenas, micobacterias o protozoos. Si el examen fecal es negativo, es necesario proseguir con una endoscopia de la porción superior, inferior o ambas, del tubo digestivo combinada con biopsia, con lo que se establece el diagnóstico de infección por microsporidios o micobacterias del intestino delgado casi en 30% de las ocasiones. En caso de que el estudio diagnóstico no revele dato alguno de interés y la diarrea persista durante más de un mes, se establecerá el diagnóstico de presunción de enteropatía por VIH. La **figura 182-34** muestra un algoritmo para la valoración de la diarrea en los pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana.

Las lesiones del recto son frecuentes en los enfermos con infección por VIH, sobre todo las úlceras y erosiones perirrectales secundarias a una reactivación del HSV **(fig. 182-35)**. Estas lesiones pueden ser totalmente atípicas, como una piel desnuda sin ninguna vesícula, pero responden perfectamente al tratamiento con aciclovir, famciclovir o foscarnet. Otras lesiones rectales que se observan con frecuencia en pacientes con infección por el VIH son el condiloma acuminado, el sarcoma de Kaposi y la neoplasia intraepitelial (véase más adelante).

Enfermedad hepatobiliar. Las enfermedades del sistema hepatobiliar constituyen un problema importante en los pacientes con infección por el VIH. Se ha calculado que aproximadamente un tercio de las muertes en estos enfermos se debe a algún tipo de hepatopatía. Esto es sobre todo un reflejo de los problemas que se observan en el ámbito de la coinfección con la hepatitis B o C, pero también es una consecuencia de la lesión hepática, en particular la esteatosis, que se puede observar en el contexto del tratamiento antirretrovírico con análogos de los nucleósidos.

La prevalencia de coinfección con VIH y virus de la hepatitis varía con base en las regiones geográficas. En Estados Unidos, casi 90% de los individuos infectados con VIH tienen evidencia de infección con HBV; 6 a 14% tienen infección crónica por HBV; 5 a 50% de los pacientes tienen coinfección con HCV y es común la coinfección con virus de la hepatitis D, E o G. Entre los consumidores de drogas intravenosas con infección por VIH, las tasas de infección por HCV varían de 70 a 95%. La infección por el VIH tiene un profundo impacto en el desarrollo de la infección por el virus de la hepatitis. Se asocia con un aumento al triple del desarrollo de antigenemia de superficie de la hepatitis B persistente. Los pacientes infectados con el HBV y el VIH tienen menos indicios de hepatopatía inflamatoria. La suposición de que esto se debe a los efectos inmunodepresores de la infección por el VIH se ve apoyada por las observaciones de que esta situación se puede invertir y verse el desarrollo de una hepatitis más grave después de iniciar un tratamiento antirretrovírico eficaz. En estudios sobre el impacto del VIH sobre la hepatitis B en los pacientes positivos al VIH y en los que tenían la infección activa por el HBV se observaron incrementos de cuatro a 10 veces en la mortalidad relacionada con el hígado en comparación con la de los individuos que tenían cualesquiera de estas infecciones de manera aislada. Existe un incremento ligero en la mortalidad global en individuos infectados con VIH que también son positivos para el antígeno de superficie de la hepatitis B (*hepatitis B surface antigen*, HBsAg). El IFN-α tiene menos éxito para el tratamiento de HBV en individuos con coinfección por VIH y la lamivudina, emtricitabina o adefovir/tenofovir y entacavir solos o en combinación son útiles en el tratamiento de la hepatitis B en pacientes con infección por VIH. Es importante recordar que todos los fármacos antes mencionados tienen actividad contra VIH y no deben utilizarse como único fármaco en pacientes con infección por VIH, con el fin de evitar el surgimiento rápido de cuasiespecies resistentes de VIH. La infección por HCV es más grave en pacientes con infección por VIH; parece no afectar la mortalidad general en individuos infectados con VIH cuando se consideran otras variables como la edad, recuento inicial de células T CD4+ y uso de HAART. En situaciones de coinfección de VIH y HCV, los niveles de HCV se encuentran casi 10 veces por arriba en comparación con pacientes negativos para VIH con infección por HCV y hay un incremento de 10 veces en el riesgo de muerte por hepatopatía en pacientes con coinfección. El tratamiento de la infección por el HCV consiste en IFN-α pegilado y ribavirina. Si no se observa una disminución de 2 log en las concentraciones de RNA del HCV en un plazo de 12 semanas, será poco probable que el tratamiento tenga utilidad. No se observa una infección vírica con frecuencia incrementada en pacientes infectados por el VIH. Se recomienda que todos los pacientes positivos a este último virus que no han experimentado la infección natural se inmunicen con las vacunas contra los virus de la hepatitis A, la hepatitis B o ambos. Ocurre infección por el virus de la hepatitis G, conocido también como virus GB C, con una frecuencia aproximada de 50% en los que sufren la infección por el VIH. Por motivos que no han podido aclararse, se cuenta con datos sugerentes de que los sujetos positivos al VIH coinfectados por el virus de la hepatitis G tienen una tasa disminuida de progreso hasta el síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

Otros procesos infecciosos también pueden afectar al hígado. La hepatitis granulomatosa puede ser una consecuencia de infecciones bacterianas o micóticas, especialmente en la infección por el MAC. En el contexto de la tuberculosis, la púrpura hepática o las infecciones micóticas pueden observarse masas hepáticas. Entre las infecciones micóticas oportunistas que más fre-

cuentemente afectan al hígado están *C. immitis* e *Histoplasma capsulatum*. La enfermedad del conducto biliar en la forma de estenosis papilar y la colangitis esclerosante se han descrito en el contexto de la criptosporidiosis, la infección por CMV y el sarcoma de Kaposi.

Muchos de los fármacos que se emplean para tratar la infección por el VIH se metabolizan en el hígado y pueden causar una lesión hepática. Se han informado reacciones hepáticas letales con una gran variedad de agentes antirretrovíricos, entre ellos análogos de los nucleósidos, análogos de los no nucleósidos e inhibidores de la proteasa. Los análogos de los nucleósidos actúan al inhibir la síntesis del DNA. Esto puede lesionar las mitocondrias y por tanto alterar el metabolismo oxidativo. La manifestación puede ser una esteatosis hepática y, en los casos más graves, acidosis láctica e insuficiencia hepática fulminante. Es importante conocer esta posibilidad y vigilar su aparición en los pacientes con infección por el VIH que reciben análogos de los nucleósidos. El problema es reversible si se diagnostica oportunamente y se retira el producto lesivo. La administración de nevirapina se ha acompañado de hepatitis colestática, necrosis hepática e insuficiencia hepática en ocasiones letales. El indinavir puede producir elevaciones leves a moderadas de la bilirrubina sérica en 10 a 15% de los pacientes con producción de un síndrome semejante al de Gilbert. Puede observarse un modelo semejante de necrosis hepática cuando se administra atazanavir. En el paciente que recibe HAART y experimenta un aumento inexplicable de las transaminasas hepáticas, se debe prestar una firme consideración a la toxicidad del hígado. La *enfermedad pancreática* suele ocurrir por toxicidad medicamentosa, especialmente con la pentamidina y los didesoxinucleósidos. Aunque hasta 50% de los enfermos con infección por el VIH muestran datos bioquímicos de lesión pancreática, menos de 5% de los pacientes muestran pancreatitis clínica no relacionada con toxicidad farmacológica.

Enfermedades del riñón y del aparato genitourinario. Las enfermedades del riñón y del aparato genitourinario pueden ser una consecuencia directa de la infección por el VIH, deberse a una infección oportunista o una neoplasia o estar relacionadas con la toxicidad farmacológica. La *nefropatía asociada con el VIH* se describió por primera vez en los usuarios de drogas por vía parenteral (IDU) e inicialmente se creyó que era una nefropatía por IDU en pacientes con infección por el VIH; en la actualidad se la reconoce como una verdadera complicación directa de la infección por el VIH. La mayoría de los pacientes tienen recuentos de células T CD4+ inferiores a 200 células/μl, pero la nefropatía asociada con VIH puede ser la manifestación inicial de la infección por VIH y también se observa en niños. Casi 90% de los casos reportados se han presentado en estadounidenses de raza negra o individuos de descendencia latinoamericana; esta enfermedad es más prevalente en esta población y también más grave; es la tercera causa de insuficiencia renal terminal en estadounidenses de raza negra con edades de 20 a 64 años de edad en Estados Unidos. La proteinuria es el dato más característico de este trastorno. Globalmente, la oligoalbuminuria se observa en cerca de 20% de los pacientes infectados por el VIH no tratados; cerca de 2% presentan una proteinuria significativa. El edema y la hipertensión son raros. La ecografía pone de manifiesto unos riñones agrandados e hiperecógenos. El diagnóstico definitivo se obtiene mediante una biopsia renal. Desde el punto de vista histológico existe una glomeruloesclerosis segmentaria focal en 80% de los casos y una proliferación mesangial en 10 a 15% de los casos. Antes de que se contara con tratamiento antirretrovírico eficaz, esta enfermedad se caracterizaba por progresión relativamente rápida a la nefropatía en etapa terminal; los pacientes con nefropatía relacionada con VIH deben recibir tratamiento para la infección por el virus sin importar el recuento de células T CD4+. Se ha reportado que en algunos casos es beneficioso el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (*angiotensin-converting enzyme*, ACE), con 60 mg/día de prednisona o con ambos. La incidencia de esta enfermedad en los pacientes que reciben un tratamiento antirretrovírico adecuado no se ha definido del todo; sin embargo, la impresión es que su frecuencia ha disminuido. Es la principal causa de nefropatía en estadio terminal en los individuos con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana.

Entre los medicamentos que más a menudo provocan lesión renal en los pacientes con VIH se encuentran la pentamidina, la anfotericina, el adefovir, el cidofovir, el tenofovir y el foscarnet. Además, el trimetoprim-sulfametoxazol (TMP/SMX) puede competir por la secreción tubular de la creatinina y provocar un aumento de los niveles séricos de ésta. La sulfadiazina puede cristalizarse en el riñón y provocar una forma fácilmente reversible de insuficiencia renal. Una de las complicaciones renales más frecuente secundaria a fármacos es la litiasis renal asociada con el indinavir. Esta afección se observa en cerca de 10% de los pacientes que reciben este inhibidor de la proteasa. Puede presentarse con una diversidad de manifestaciones, desde la hematuria asintomática hasta el cólico renal. La hidratación adecuada es el pilar básico de su tratamiento y de su profilaxis.

Las *infecciones del aparato genitourinario* se ven con mucha frecuencia en los pacientes con infección por VIH; se manifiestan por disuria, hematuria, piuria, o una combinación de todas y se tratan de la misma forma que en los pacientes sin infección por el VIH. Las infecciones por el HSV se consideran al abordar los trastornos dermatológicos. Las infecciones por *T. pallidum*, el agente etiológico de la *sífilis*, desempeñan un papel importante en la epidemia del VIH (cap. 181). Las úlceras sifilíticas genitales y las úlceras de los chancros blandos son importantes factores de predisposición para la transmisión heterosexual de la infección del VIH. La mayoría de los enfermos infectados por este virus que padecen sífilis tienen una presentación típica, pero se han descrito algunos problemas clínicos que anteriormente eran raros en los casos de infección doble. Entre ellos se encuentra la *lúes maligna*, una lesión ulcerada de la piel debida a una vasculitis necrosante; la fiebre de origen no explicado, el síndrome nefrótico y la neurosífilis. La forma más frecuente de presentación en los sujetos infectados por el VIH son los *condilomas planos*, una forma de sífilis secundaria. La neurosífilis puede ser asintomática o manifestarse como meningitis aguda, neurorretinitis, sordera o ictus. En pacientes con infección por VIH, la prevalencia de la neurosífilis asciende hasta 1%. Teniendo en cuenta las anomalías inmunitarias de los enfermos con VIH, el diagnóstico mediante las pruebas serológicas convencionales es muy complejo. Por una parte, un número significativo de pacientes muestra una prueba VDRL (*Venereal Disease Research Laboratory*) falsamente positiva por la activación policlonal de las células B. Por otro lado, los resultados positivos de la prueba VDRL pueden retrasarse en los pacientes con una infección reciente, mientras que la prueba de anticuerpos treponémicos fluorescentes (*fluorescent treponema antibody*, FTA) puede ser negativa por la inmunodeficiencia. Por ello, es necesario efectuar el estudio con campo oscuro de las muestras en todo paciente con una posible sífilis, aunque los resultados del VDRL sean negativos. De la misma manera, dado que puede ser difícil establecer el diagnóstico de neurosífilis, se debe considerar la existencia de una posible neurosífilis en todo sujeto con una prueba VDRL sérica positiva, alteraciones neurológicas o alteraciones del líquido cefalorraquídeo sin importar el resultado de la prueba del VDRL en el líquido cefalorraquídeo. En estos casos hay que vigilar estrechamente a los individuos tratados por sífilis para asegurar que siguen el tratamiento adecuado.

La *candidosis vulvovaginal* es un problema frecuente en las mujeres con infección por el VIH. Los síntomas consisten en prurito, molestias vaginales, dispareunia y disuria. La infección vulvar se manifiesta como un exantema morbiliforme que puede extenderse hacia los muslos. La infección vaginal suele asociarse con un exudado blanquecino y se observan placas en la pared vaginal eritematosa. El diagnóstico se establece mediante el examen microscópico del exudado en busca de elementos de seudohifas en una solución de hidróxido de potasio a 10%. Para la enfermedad leve se puede aplicar un tratamiento tópico, mientras que la enfermedad más grave se trata con fluconazol. Otras causas de vaginitis son *Trichomonas* y bacterias mixtas.

Enfermedades del sistema endocrino y trastornos metabólicos. En el contexto de la infección por el VIH se aprecia una gran variedad de trastornos endocrinos y metabólicos. Entre 33 y 75% de los pacientes con infección por el VIH que reciben un HAART padecen un síndrome que a menudo se denomina *lipodistrofia* y que consiste en elevaciones de los triglicéridos plasmáticos, el colesterol total, la apolipoproteína B y las lipoproteínas de alta densidad, más hiperinsulinemia e hiperglucemia. Se ha observado que muchos de estos enfermos presentan unos cambios característicos del hábito corporal derivados de la redistribución de la grasa y que consisten en obesidad del tronco y emaciación periférica **(fig. 182-36)**. La obesidad del tronco se manifiesta como un aumento del perímetro abdominal relacionado con un incremento de la grasa mesentérica, una almohadilla grasa cervicodorsal ("cuello de bisonte") que recuerda al síndrome de Cushing y un aumento de tamaño de las mamas. La emaciación periférica es especialmente apreciable en la cara y las nalgas, sobresaliendo las venas de las piernas. Estos cambios pueden aparecer en cualquier momento, entre casi seis semanas y varios años después de haber iniciado el HAART. Casi 20% de los pacientes con lipodistrofia relacionada con VIH satisfacen los criterios para el *síndrome metabólico* según lo define la *International Diabetes Federation* o el *U.S. National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III*. El síndrome ha sido vinculado con regímenes terapéuticos que constan de numerosos fármacos y aunque inicialmente se asoció con los inhibidores de la proteasa, parece que también puede ser inducido por los tratamientos ahorradores de la proteasa. Se ha señalado que los cambios lipoatróficos son particularmente graves en los individuos que reciben análogos de la timidina. Para tratar estas anomalías de los lípidos deben seguirse las normas del *National Cholesterol Education Program* (NCEP) (cap. 235). Las dudas que generan las interacciones medicamentosas determinan que los fármacos más utilizados en estas situaciones

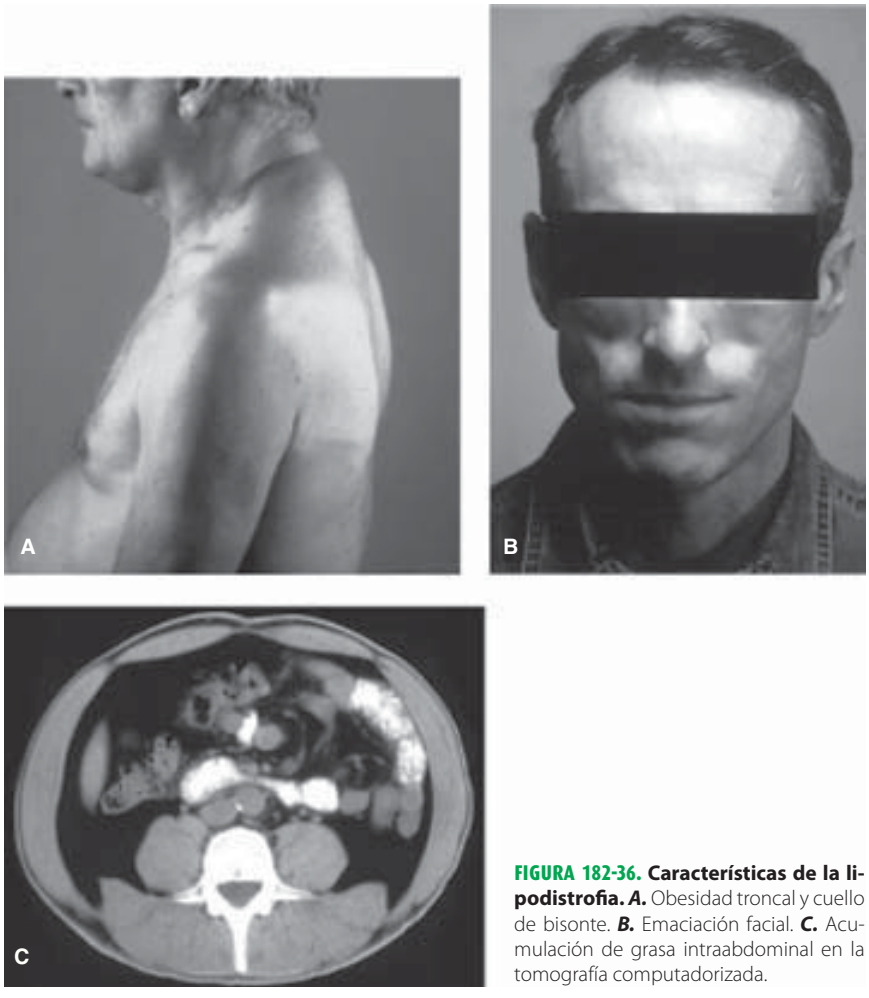

FIGURA 182-36. Características de la lipodistrofia. *A.* Obesidad troncal y cuello de bisonte. ***B.*** Emaciación facial. ***C.*** Acumulación de grasa intraabdominal en la tomografía computadorizada.

sean el gemfibrozil y la atorvastatina. Además de estas anormalidades, se ha observado que los pacientes con infección por el VIH tratados con HAART experimentan un aumento de la incidencia de osteonecrosis o necrosis avascular de la cadera y los hombros. En un estudio de pacientes asintomáticos se encontró que 4.4% de ellos tenían pruebas de osteonecrosis en la MRI. Esta complicación se asoció con el empleo de agentes que disminuyen los lípidos, de glucocorticoides o de testosterona por vía general; con el ejercicio para desarrollar la musculatura corporal; con el consumo de alcohol, y con la presencia de anticuerpos contra la cardiolipina. Se ha reportado osteoporosis en 7% de las mujeres con infección por VIH y 41% de las mujeres demuestran algún grado de osteopenia. El tratamiento antirretrovírico se acompaña también de acidosis láctica. Se observa más a menudo cuando se administran inhibidores de la transcriptasa inversa de los nucleósidos y puede ser letal (véase más adelante).

Los pacientes con enfermedad avanzada por el VIH pueden presentar hiponatriemia por un síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (*syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone,* SIADH) (vasopresina) como consecuencia de un aumento del consumo de agua libre y un descenso en la excreción de la misma. El SIADH generalmente aparece en el contexto de una enfermedad pulmonar o del SNC. Una segunda causa de hiponatriemia es la insuficiencia suprarrenal; la detección de una cifra reducida de sodio en presencia de un aumento de potasio indica esta posibilidad. La enfermedad suprarrenal puede deberse a infecciones por micobacterias, CMV, criptococosis o histoplasmosis y a la toxicidad del cetoconazol.

La *función tiroidea* puede alterarse en 10 a 15% de los pacientes con infección por VIH. Suele observarse hipotiroidismo o hipertiroidismo. La anomalía predominante es el hipotiroidismo subclínico. En los casos de HAART, hasta en 10% de los pacientes se ha notado elevación de las concentraciones de hormona estimulante de tiroides, lo que sugiere que ésta puede ser una manifestación de reconstitución inmunitaria. Puede ocurrir enfermedad de Graves por reconstitución inmunitaria como una complicación tardía de HAART (nueve a 48 meses). En la enfermedad avanzada, la tiroides puede verse infectada por patógenos oportunistas como *P. jiroveci*, CMV, micobacterias, *Toxoplasma gondii* y *Cryptococcus neoformans*. Estas infecciones suelen asociarse con un aumento de tamaño difuso e indoloro de la glándula. La función tiroidea suele ser normal y el diagnóstico se establece mediante la aspiración con aguja fina o la biopsia a cielo abierto.

La enfermedad avanzada por el VIH se asocia con *hipogonadismo* en cerca de 50% de los varones. Por lo general es una complicación de una enfermedad subyacente, pero la disfunción testicular puede ser inducida por el tratamiento con ganciclovir. En algunos estudios, hasta dos tercios de los pacientes referían una disminución de la libido y un tercio refería impotencia. En los pacientes con hipogonadismo sintomático debe considerarse el tratamiento sustitutivo con andrógenos. La infección por el VIH no parece ejercer un efecto importante sobre el ciclo menstrual salvo en las fases avanzadas de la enfermedad.

Enfermedades reumatológicas. Los trastornos inmunitarios y reumatológicos son frecuentes en los enfermos con infección por el VIH y van desde reacciones de hipersensibilidad inmediata exageradas (cap. 311), pasando por un aumento en la incidencia de artritis reactiva (cap. 318), hasta estados que se caracterizan por una linfocitosis difusa e infiltrativa. Estos fenómenos resultan paradójicos si se tienen en cuenta la inmunodeficiencia e inmunodepresión profundas que caracterizan a esta infección.

La alergia a los medicamentos representa la reacción alérgica más importante que ocurre en los pacientes con infección por el VIH y su frecuencia parece aumentar con la progresión de la enfermedad. Se observan reacciones alérgicas en 65% de los pacientes tratados con trimetoprim-sulfametoxazol por una neumonía por *P. jiroveci.* En general, dichas reacciones se manifiestan por una erupción morbiliforme y eritematosa asociada con prurito. Las lesiones tienden a confluir y a menudo se acompañan de fiebre. No obstante, cerca de 33% de los enfermos continúa tolerando el tratamiento causante y, por ello, este tipo de reacciones no representa una indicación para la interrupción inmediata del tratamiento. La anafilaxis es extraordinariamente rara en los enfermos con infección por el VIH y los pacientes que manifiestan una erupción cutánea durante un ciclo de tratamiento aislado todavía pueden seguir siendo candidatos a esta misma medicación como tratamiento o profilaxis en el futuro. La única excepción la constituye el abacavir, un análogo nucleosídico, con el que se han comunicado reacciones de hipersensibilidad letales al volver a administrarlo. Esta hipersensibilidad tiene una fuerte asociación con el haplotipo HLA-B57 y una reacción de hipersensibilidad al abacavir es una contraindicación absoluta para un tratamiento a futuro. Con otros fármacos, como el trimetoprim-sulfametoxazol, los regímenes de desensibilización consiguen un éxito moderado. Aunque aún se desconocen los mecanismos subyacentes de los fenómenos alérgicos, se ha observado que los individuos con infección por el VIH muestran una elevación de los niveles de IgE, que aumentan a medida que disminuye el recuento de linfocitos T CD4+; numerosos ejemplos de pacientes con reacciones a múltiples medicamentos indican que existe la participación de una vía común.

La infección por el VIH presenta muchas similitudes con algunas enfermedades autoinmunitarias, como son una activación policlonal considerable de las células B que se asocia con una elevada incidencia de anticuerpos antifosfolípidos, incluidos los anticuerpos anticardiolipina, los anticuerpos VDRL y los anticoagulantes lúpicos. Además, estos pacientes muestran una incidencia mayor de anticuerpos antinucleares. Sin embargo, y a pesar de estos hallazgos serológicos, no se ha demostrado que padezcan con mayor frecuencia dos de las enfermedades autoinmunitarias más frecuentes, el lupus eritematoso generalizado y la artritis reumatoide. De hecho, se ha comprobado que estas enfermedades mejoran ligeramente en presencia de la infección por el VIH, lo que sugiere que la integridad del componente T CD4+ de la respuesta inmunitaria podría contribuir a su patogenia. De modo similar, se han descrito casos aislados de individuos con inmunodeficiencia variable común (cap. 310) caracterizada por hipogammaglobulinemia, en los cuales se restablecieron los niveles de Ig tras desarrollar la infección por el VIH, lo que indica la posible intervención de la hiperactividad de las células T CD4+ en algunas formas del síndrome. La única enfermedad autoinmunitaria que aparece con mayor frecuencia en los pacientes con in-

fección por el VIH es una variante del síndrome primario de Sjögren (cap. 317). Los enfermos con infección por VIH pueden contraer un síndrome caracterizado por hipertrofia de las glándulas parótidas, sequedad ocular y de boca e infiltrados linfocitarios en las glándulas salivales y en el pulmón. A diferencia del síndrome de Sjögren, en el que estos infiltrados se componen fundamentalmente de linfocitos T CD4+, en la infección por el VIH se observan sobre todo linfocitos T CD8+. Además, si bien los enfermos con el síndrome de Sjögren son casi siempre mujeres con autoanticuerpos anti-Ro y anti-La que a menudo muestran HLA-DR3 o HLA-B8 y haplotipos MHC, los pacientes con infección por el VIH que padecen este síndrome suelen ser varones de origen africano sin anticuerpos anti-Ro ni anti-La y que a menudo expresan el antígeno HLA-DR5. El síndrome parece menos frecuente con la creciente utilización de tratamientos antirretrovíricos. Para describir esta entidad y poder diferenciarla del síndrome de Sjögren se ha propuesto el término *síndrome de linfocitosis infiltrante difuso* (*diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome*, DILS).

Aproximadamente 33% de los enfermos con infección por el VIH experimentan artralgias. Además, 5 a 10% de los pacientes con VIH son diagnosticados con alguna forma de artritis reactiva, como el síndrome de Reiter o la artritis psoriásica (cap. 318). La frecuencia de estos síndromes aumenta a medida que la función del sistema inmunitario disminuye. Esta asociación puede estar relacionada con un incremento en la cantidad de las infecciones por microorganismos que desencadenan una artritis reactiva con inmunodeficiencia progresiva o con una pérdida de células T reguladoras importantes. La artritis reactiva en los sujetos infectados con el VIH responde, en general, al tratamiento convencional; sin embargo, el tratamiento con metotrexato se ha acompañado de una mayor incidencia de infecciones oportunistas, por lo que debe administrarse con cautela y sólo en los casos graves.

Los enfermos con infección por el VIH también experimentan diversos problemas articulares sin una causa conocida, lo que se denomina genéricamente como *artropatía asociada con el VIH* o el *SIDA*. Este síndrome se caracteriza por una artritis subaguda oligoarticular que se desarrolla en el curso de una a seis semanas y dura entre seis semanas y seis meses. En general, afecta a las grandes articulaciones, especialmente rodillas y tobillos, y sigue un curso no erosivo con una respuesta inflamatoria leve. La radiografía articular no muestra dato revelador alguno. Los antiinflamatorios no esteroideos tienen una utilidad mínima; sin embargo, la inyección intraarticular de esteroides alivia los síntomas.

Una segunda variante de artritis, que se considera también secundaria a la infección por VIH, es el denominado "*síndrome doloroso articular*". Este trastorno, descrito hasta en 10% de una cohorte de pacientes con SIDA, se presenta como un dolor agudo, intenso y punzante en la articulación, que afecta fundamentalmente las rodillas, codos y hombros, dura entre 2 y 24 h y puede producir un dolor suficientemente intenso como para administrar analgésicos narcóticos. La causa de esta artropatía se desconoce; sin embargo, se cree que es una consecuencia directa del efecto del VIH sobre la articulación. Esta teoría es bastante razonable, si se tiene en cuenta que otros lentivirus, más concretamente el virus de la artritis-encefalitis caprina, también pueden ser la causa directa de artritis.

Se han descrito otras diversas enfermedades inmunitarias y reumatológicas en los pacientes con infección por el VIH, ya sean *de novo* o asociadas con infecciones oportunistas y con la medicación. Aplicando los criterios de dolor osteomuscular extenso con una duración mínima de tres meses y dolor con la palpación digital de 11 de los 18 puntos posibles, se diagnosticó *fibromialgia* (cap. 329) a 11% de una cohorte con infección por el VIH, formada por 55% de adictos a drogas por vía intravenosa. Aunque la incidencia de artritis manifiesta fue menor en esta población que en otros estudios en los que se investigó fundamentalmente a varones homosexuales, estos datos apoyan el concepto de que existen problemas osteomusculares que son consecuencia directa de la infección por VIH. Asimismo, se han descrito casos de vasculitis leucocitoclástica durante el tratamiento con zidovudina, así como angitis del SNC y polimiositis en sujetos con enfermedad por VIH. La artritis séptica es sorprendentemente rara, sobre todo teniendo en cuenta la mayor incidencia de bacteriemias estafilocócicas en esta población. Cuando se reporta artritis séptica, por lo general es ocasionada por *Staphylococcus aureus*, infecciones micóticas sistémicas por *C. neoformans, Sporothrix schenckii* o *H. capsulatum* o una infección micobacteriana sistémica con *M. tuberculosis*, *M. haemophilum*, *M. avium* o *M. kansasii*.

Como se mencionó antes, 4.4% de los pacientes con infección por VIH tienen evidencia de osteonecrosis en la MRI durante la detección sistemática de pacientes asintomáticos. El total de pacientes con osteonecrosis sintomática se ha calculado hasta en 1%. Este problema fue identificado por primera vez en pacientes que recibían HAART, pero ha sido difícil establecer una relación causal. El consumo de alcohol y el antecedente de uso de glucocorticoides se han asociado en forma particular con este trastorno en pacientes con infección por virus de la inmunodeficiencia humana.

CUADRO 182-9 CARACTERÍSTICAS DEL SÍNDROME INFLAMATORIO DE RECONSTITUCIÓN INMUNITARIA (IRIS)

- Deterioro paradójico del estado clínico después del inicio de tratamiento antirretrovírico
- Ocurre en semanas a meses después de haber iniciado del tratamiento antirretrovírico
- Más común en pacientes que inician el tratamiento con recuentos de células T CD4+ por debajo de 50 células/μl que experimentan una reducción súbita en la carga vírica
- Se observa con frecuencia en casos de tuberculosis
- Puede ser letal

Síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria. Después del inicio del tratamiento antirretrovírico eficaz puede notarse un empeoramiento paradójico de una infección oportunista preexistente, no tratada o que recibió tratamiento parcial **(cuadro 182-9)**. Estos IRIS son particularmente comunes en pacientes con infecciones micobacterianas no tratadas. También se observan en 10 a 50% de los pacientes, dependiendo de la situación clínica, y son más comunes en pacientes que inician el tratamiento con recuentos de células T CD4+ inferiores a 50 células/μl y que tienen una reducción rápida en las concentraciones de RNA del VIH después del inicio de HAART. Los síntomas y signos pueden aparecer en cualquier momento desde dos semanas hasta dos años después del inicio de HAART y pueden incluir linfadenitis localizada, fiebre prolongada, infiltrados pulmonares, hipertensión intracraneal, uveítis y enfermedad de Graves. La evolución clínica puede ser prolongada y en los casos graves puede ser letal. El mecanismo subyacente parece estar relacionado con un fenómeno similar a las reacciones de hipersensibilidad tipo IV y refleja la mejoría inmediata en la función inmunitaria que ocurre conforme se reducen las concentraciones de RNA del VIH y se controlan los efectos inmunodepresores de la infección por VIH. En los casos graves puede ser preciso utilizar fármacos inmunodepresores como los glucocorticoides para restar importancia al componente inflamatorio de estas reacciones mientras empieza a hacer efecto el tratamiento antimicrobiano específico.

Enfermedades del sistema hematopoyético. Los trastornos del sistema hematopoyético, como las linfadenopatías, la anemia, la leucopenia y la trombocitopenia, son frecuentes a lo largo de la evolución de la infección por el VIH y pueden ser una secuela directa del virus, una manifestación de las infecciones y neoplasias secundarias o efectos secundarios del tratamiento farmacológico **(cuadro 182-10)**. El estudio histológico directo y el cultivo de los ganglios linfáticos o de la médula ósea a menudo son diagnósticos. Se ha descrito un porcentaje elevado de aspirados medulares que contienen agregados linfoides, cuya naturaleza exacta se desconoce. El inicio del HAART resulta en la corrección de la mayor parte de las complicaciones hematológicas que son resultado directo de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana.

Algunos pacientes, por lo demás asintomáticos, pueden presentar una *linfadenopatía generalizada persistente* como una manifestación precoz de la infección por el VIH. Esta manifestación se define por la presencia de ganglios linfáticos aumentados de tamaño (>1 cm) en dos o más localizaciones extra-

CUADRO 182-10 CAUSAS DE SUPRESIÓN DE LA MÉDULA ÓSEA EN LOS PACIENTES CON INFECCIÓN POR VIH

Infección por VIH	Fármacos:
Infecciones micobacterianas	Zidovudina
Infecciones fúngicas	Dapsona
Infección por parvovirus B19	Trimetoprim-sulfametoxazol
Linfoma	Pirimetamina
	5-Flucitosina
	Ganciclovir
	Interferón alfa
	Trimetrexato
	Foscarnet

inguinales durante más de tres meses y sin causa evidente. Las adenopatías se deben a la intensa hiperplasia folicular que aparece en el ganglio en respuesta a la infección y suelen consistir en ganglios independientes y móviles. Este signo de la enfermedad por el VIH, que puede observarse en cualquier momento del trastorno funcional inmunitario, no se asocia con una mayor probabilidad de aparición del SIDA. Paradójicamente, la desaparición de las adenopatías o la disminución de su tamaño fuera del ámbito del tratamiento antirretrovírico pueden ser un marcador pronóstico de la progresión de la enfermedad. En los pacientes con recuentos de linfocitos T CD4+ superiores a 200/µl, los principales procesos que exigen un diagnóstico diferencial son sarcoma de Kaposi, tuberculosis, enfermedad de Castleman y linfoma. En los individuos con enfermedad más avanzada, el diagnóstico diferencial debe abarcar los linfomas, la infección por micobacterias atípicas, la toxoplasmosis, las infecciones micóticas generalizadas y la angiomatosis bacilar. La biopsia ganglionar está indicada en los sujetos con recuentos de linfocitos T CD4+ inferiores a 200/µl, pero no está indicada en las fases precoces de la enfermedad salvo que haya signos y síntomas de un proceso generalizado, como fiebre y pérdida de peso, o a menos que los ganglios comiencen a aumentar de tamaño, adherirse o fusionarse. La gammapatía monoclonal de significado incierto ([*monoclonal gammopathy of unknown significance*, MGUS]; cap. 106) se define como la presencia de IgG, IgA o IgM monoclonales en ausencia de una causa clara y se ha reportado en 3% de los pacientes con infección por VIH. La importancia clínica de este dato en pacientes con infección por VIH es poco clara, aunque se ha asociado con otras infecciones víricas, linfoma no Hodgkin y cánceres de células plasmáticas.

La *anemia* es la anomalía hematológica más común en pacientes infectados con VIH y en ausencia de una causa específica, susceptible de tratamiento, tiene una asociación independiente con un mal pronóstico. Suele ser leve, aunque a veces es muy intensa y requiere transfusiones de sangre crónicas. Entre las causas reversibles de anemia en la infección por el VIH se encuentran la toxicidad farmacológica, las infecciones fúngicas y micobacterianas sistémicas, las carencias nutricionales y las infecciones por el parvovirus B19. La zidovudina puede bloquear la maduración eritroide antes de ejercer sus efectos sobre otros elementos de la médula ósea. La elevación del volumen corpuscular medio (*mean corpuscular volume*, MCV) es característica del tratamiento con zidovudina. Otro fármaco que se emplea en los pacientes con infección por el VIH y que posee una acción selectiva sobre la serie eritroide es la dapsona. Este preparado provoca una anemia hemolítica grave en los pacientes con déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa y una anemia funcional en otros, induciendo un estado de metahemoglobinemia. Los niveles de folato suelen ser normales en los pacientes con infección por el VIH; sin embargo, los niveles de vitamina B_{12} pueden disminuir en los enfermos con SIDA, probablemente como consecuencia de la aclorhidria prolongada y la malabsorción. La anemia hemolítica autoinmunitaria verdadera es rara, aunque cerca de 20% de los enfermos con infección por el VIH presentan una prueba directa de antiglobulina positiva, tal vez por la activación policlonal de las células B. La infección por el parvovirus B19 también puede provocar anemia. Es importante tener presente esta causa de anemia, ya que responde al tratamiento con inmunoglobulina intravenosa. Los niveles de eritropoyetina en los sujetos con infección por el VIH y anemia suelen ser menores de lo que cabe esperar por el grado de anemia. El tratamiento con eritropoyetina en dosis de 100 µg/kg tres veces por semana puede conseguir aumentar los valores de hemoglobina. La única excepción es un subgrupo de pacientes con la anemia asociada a la zidovudina en la que puede haber niveles bastante elevados de eritropoyetina.

La neutropenia ocurre aproximadamente en la mitad de los pacientes con infección por el VIH y suele ser leve. Sin embargo, a veces adquiere gravedad y coloca al paciente en una situación de mayor riesgo para adquirir infecciones bacterianas espontáneas. Esto se observa con más frecuencia en las personas con enfermedad avanzada grave y en aquéllos que reciben cualesquiera de los numerosos fármacos potencialmente mielosupresores. En los casos con neutropenia se pueden observar enfermedades poco habituales en los enfermos infectados por el VIH, como la aspergilosis o la mucormicosis. La utilidad de los factores estimulantes de las colonias en el tratamiento de los sujetos con infección por VIH y neutropenia ha sido objeto de una intensa investigación. Tanto el factor estimulador de colonias de granulocitos (*granulocyte colony-stimulating factor*, G-CSF) como el factor estimulador de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF) aumentan el recuento de neutrófilos en los enfermos con infección por el VIH, sin importar la causa de la neutropenia. Las primeras dudas sobre la posibilidad de que estos fármacos también aumentaran los valores del VIH no se confirmaron en los ensayos clínicos controlados.

La trombocitopenia puede ser también una consecuencia temprana de la infección por el VIH. Cerca de 3% de los pacientes infectados y con cifras de linfocitos T CD4+ de 400/µl o más tienen recuentos de plaquetas inferiores a 150 000/µl. Cuando el número de linfocitos es menor de 400/µl, la incidencia aumenta a 10%. Es raro que la trombocitopenia sea un problema clínico serio en estos pacientes y por lo general responde bien al tratamiento antirretrovírico. Clínicamente se parece mucho a la trombocitopenia de los pacientes con púrpura trombocitopénica idiopática (cap. 109). En la circulación y en la superficie de las plaquetas de los individuos con infección por el VIH se han encontrado inmunocomplejos que contienen anticuerpos anti-gp120 y anti-anti-gp120. Se ha observado que estos pacientes tienen también anticuerpos antiplaquetarios dirigidos contra un componente de 25 kDa situado en la superficie de las plaquetas. Se ha sugerido que la trombocitopenia de los pacientes con infección por el VIH puede deberse a algún efecto directo del VIH sobre los megacariocitos. Cualquiera que sea la causa, está muy claro que el enfoque terapéutico más eficaz para este problema ha sido el empleo de HAART. En los enfermos con menos de 20 000 plaquetas/µl se debe empezar a administrar IVIg o Ig anti-Rh para obtener una mejoría inmediata asociada con un tratamiento antirretrovírico para prolongar esa mejoría. Se ha usado rituximab con algún éxito en casos hasta entonces rebeldes. La esplenectomía es una opción raramente necesaria y debe reservarse para los casos resistentes al tratamiento médico. Dado el riesgo de infecciones graves por microorganismos encapsulados, todos los pacientes con infección por el VIH, especialmente si van a ser esplenectomizados, deben ser inmunizados con el polisacárido del neumococo. Debe advertirse que la extirpación del bazo, además de producir una elevación de las plaquetas, va seguida de un aumento de los linfocitos en sangre periférica, haciendo que los recuentos de células T CD4+ sean poco fidedignos. Ante tal situación, las decisiones diagnósticas relativas a la probabilidad de infecciones oportunistas se debe basar en el porcentaje de linfocitos T CD4+. Un porcentaje de células T CD4+ de 15 equivale a un recuento de 200 linfocitos/µl. En los pacientes con infección reciente por el VIH se ha descrito trombocitopenia consecutiva a la púrpura trombótica trombocitopénica clásica (cap. 109). Este síndrome clínico, caracterizado por fiebre, trombocitopenia, anemia hemolítica y disfunción neurológica y renal, es una complicación rara de la infección reciente por el VIH. Al igual que en otros casos de este proceso, el tratamiento se basa en el empleo de salicilatos y en el intercambio de plasma. Otras causas de trombocitopenia son los linfomas y las infecciones por micobacterias y por hongos.

Casi 4% de los pacientes con infección por VIH experimentan sucesos trombóticos venosos como trombosis venosa profunda o embolia pulmonar. Entre los factores relacionados con trombosis clínica se encuentran la edad mayor a 45 años, antecedente de infecciones oportunistas y consumo de estrógenos.

Se han reportado anomalías de la cascada de coagulación en pacientes con VIH, lo que incluye disminución en la actividad de la proteína S, incremento en el factor VIII y la presencia de anticuerpos contra cardiolipina. Las elevaciones en el D-dímero indican un mal pronóstico.

Trastornos dermatológicos. Los problemas dermatológicos aparecen en más de 90% de los pacientes con infección por el VIH. Desde el exantema maculoso parecido a la roséola que se observa en el síndrome de seroconversión aguda hasta la fase terminal y extensa del sarcoma de Kaposi, las manifestaciones cutáneas se presentan durante toda la evolución de la infección por el VIH. Entre ellas se encuentran la dermatitis seborreica, la foliculitis pustulosa eosinófila y diversas infecciones cutáneas leves. La neumocistosis extrapulmonar puede dar lugar a una vasculitis necrosante. Las afecciones neoplásicas se abordan en la sección de los procesos neoplásicos malignos.

La *dermatitis seborreica* ocurre en 3% de la población general; sin embargo, aparece hasta en 50% de los pacientes con infección por VIH. La prevalencia y gravedad de la dermatitis seborreica aumentan a medida que disminuye el recuento de células T CD4+. La dermatitis seborreica de los pacientes con infección por el VIH se agrava por la infección concomitante por *Pityrosporum*, un hongo parecido a las levaduras; por ello se ha recomendado la aplicación tópica de antimicóticos en los casos resistentes al tratamiento tópico convencional.

La *foliculitis* se encuentra entre los trastornos dermatológicos más prevalentes en individuos con infección por VIH y se observa en casi 20% de los pacientes. Es más común en pacientes con recuentos de células T CD4+ inferiores a 200 células/µl. La *foliculitis pustulosa eosinofílica* es una forma de foliculitis, un trastorno hematológico poco común que se observa con mayor frecuencia en pacientes infectados con VIH. Se manifiesta como múltiples pápulas perifoliculares de aspecto urticariforme que pueden coalescer para formar lesiones similares a placas. La biopsia cutánea revela un infiltrado eosinófilo del folículo piloso, que en ciertos casos se asocia con la presencia de

un ácaro. Los pacientes por lo común tienen elevación de las concentraciones séricas de IgE y pueden responder al tratamiento con antihelmínticos tópicos. El prurito es un síntoma común en pacientes con infección por VIH y puede producir prúrigo nodular. Se conocen varios casos de pacientes con VIH asociados con una forma grave de la *sarna noruega* con lesiones cutáneas hiperqueratósicas psoriasiformes.

Aunque su frecuencia no está aumentada, la *psoriasis* y la *ictiosis* pueden ser muy graves en los enfermos con infección por el VIH. La psoriasis previa puede tener un aspecto "en gotas" y ser más resistente al tratamiento en estos pacientes.

La *reactivación del herpes zoster* (*zona*) se observa en 10 a 20% de los pacientes con infección por el VIH. La reactivación del virus de la varicela-zoster indica un deterioro moderado de la función inmunitaria y suele ser la primera manifestación clínica de la inmunodeficiencia. En una serie, la aparición del herpes zoster se produjo cinco años después de la infección por el VIH. En una cohorte de pacientes con infección por el VIH, cada mes se desarrolló el SIDA en 1% de esa cohorte después de haberse hecho el diagnóstico de zoster localizado. En dicho estudio, la probabilidad de desarrollar SIDA era mayor si el brote de zoster se asociaba con dolores intensos, afección cutánea extensa o afección de los dermatomas craneales o cervicales. Las manifestaciones clínicas de reactivación del zoster en los pacientes con infección por el SIDA indican la existencia de una afección inmunitaria, pero no son tan graves como las observadas en otros procesos de inmunodeficiencia. Por tanto, aunque las lesiones pueden abarcar varios dermatomas y a veces se observa una manifiesta diseminación cutánea, no se ha descrito que exista una participación visceral. A diferencia de los pacientes que no están diagnosticados con un estado de inmunodeficiencia subyacente, los pacientes con infección por el VIH tienen la tendencia a presentar recidivas del zoster con una tasa de recurrencia cercana a 20%. El aciclovir y el famciclovir constituyen el tratamiento de elección. El foscarnet es útil en los pacientes con virus resistentes al aciclovir.

La infección por el *virus del herpes simple* en los individuos infectados por el VIH se asocia con lesiones bucolabiales, genitales y perianales repetidas como parte de los síndromes de reactivación recurrentes (cap. 172). Estas infecciones aumentan de frecuencia y gravedad al progresar la enfermedad por el VIH y disminuir el recuento de células T CD4+. Las lesiones suelen tener un color rojo fuerte, son muy dolorosas y tienen la tendencia a aparecer en la zona alta del surco interglúteo (fig. 182-35). El HSV perirrectal puede asociarse con proctitis y fisuras anales. El HSV debe estar situado en un lugar prioritario en el diagnóstico diferencial de cualquier paciente infectado por el VIH que presente lesiones perirrectales dolorosas que cicatrizan mal. Además de las úlceras recurrentes de las mucosas, la infección repetida por el HSV en forma de *panadizo herpético* puede ser un problema en los individuos con infección por el VIH, presentando vesículas dolorosas o erosiones cutáneas extensas. El aciclovir y el famciclovir son los mejores agentes para el tratamiento en estos casos. Debe señalarse que incluso la reactivación subclínica del herpes simple se puede acompañar de un aumento de las concentraciones de RNA del VIH. En una cohorte de pacientes de Burkina Faso que eran seropositivos para VIH-1 y HSV-2 con recuentos de células T CD4+ >200 células/μl, el uso crónico de valaciclovir se asoció con una reducción de 0.5 log en la carga vírica de VIH. Así, debe tenerse en consideración el tratamiento de supresión crónica en pacientes con brotes recurrentes de herpesvirus.

Las erupciones cutáneas difusas debidas a *molusco contagioso* pueden observarse en los sujetos con infección avanzada por el VIH. Estas lesiones umbilicadas y de color carne son sensibles al tratamiento tópico. Suelen experimentar regresión con el tratamiento antirretrovírico eficaz. Del mismo modo, los *condilomas acuminados* pueden ser más graves y presentar una distribución más amplia en los pacientes con recuentos bajos de linfocitos T CD4+. Las infecciones por micobacterias atípicas pueden aparecer como nódulos cutáneos eritematosos, al igual que las infecciones fúngicas por *Bartonella* o por *Acanthamoeba* y el sarcoma de Kaposi.

La piel de los enfermos con infección por el VIH suele ser objeto de reacciones a medicamentos (cap. 56). Aunque la mayoría de las dermorreacciones son leves y no obligan a interrumpir el tratamiento, se han descrito erupciones cutáneas muy graves, entre otras la eritrodermia y el *síndrome de Stevens-Johnson*, en reacción a medicamentos, especialmente a las sulfamidas, los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos, abacavir, amprenavir, darunavir, fosamprenavir y tipranavir. Del mismo modo, los enfermos con infección por el VIH a menudo muestran una enorme fotosensibilidad y se queman con facilidad tras la exposición a la luz solar o como efecto secundario de la radioterapia (cap. 57).

CUADRO 182-11 ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS EN LOS PACIENTES CON INFECCIÓN POR EL VIH

- Infecciones oportunistas
  - Toxoplasmosis
  - Criptococosis
  - Leucoencefalopatía multifocal progresiva
  - Citomegalovirus
  - Sífilis
  - Tuberculosis micobacteriana
  - Infección por el HTLV-I
- Neoplasias
  - Linfoma primario del SNC
  - Sarcoma de Kaposi
- Resultado de la infección por VIH-1
  - Meningitis aséptica
  - Deterioro neurocognoscitivo vinculado con VIH, incluidos encefalopatía por VIH/complejo de la demencia de SIDA
- Mielopatía
  - Mielopatía vacuolar
  - Ataxia sensitiva pura
  - Parestesias/disestesias
- Neuropatía periférica
  - Polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda (síndrome de Guillain-Barré)
  - Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP)
  - Mononeuritis múltiple
  - Polineuropatía simétrica distal
- Miopatía

Algunas de las alteraciones estéticas que acompañan a la infección por el VIH o a su tratamiento tienen menos importancia clínica, pero pueden resultar molestas para los enfermos. La coloración amarilla de las uñas y el enderezamiento del pelo, sobre todo en los pacientes de origen africano, son algunas de las secuelas descritas de la infección. El tratamiento con zidovudina se ha asociado con un alargamiento de las pestañas y una coloración azulada de las uñas, que es también más frecuente en este grupo racial. El tratamiento con clofazimina puede provocar una coloración amarillo-anaranjada de la piel.

Enfermedades neurológicas. Las manifestaciones clínicas de carácter neurológico son la causa de un considerable grado de morbilidad en un elevado porcentaje de los pacientes con infección por el VIH **(cuadro 182-11)**. Los problemas neurológicos de estas personas pueden estar relacionados primariamente con la patogenia de la infección por el VIH o ser secundarios a las infecciones oportunistas y neoplasias (véase anteriormente). Entre las enfermedades oportunistas que afectan al SNC se encuentran la toxoplasmosis, la criptococosis, la leucoencefalopatía multifocal progresiva y los linfomas primarios del SNC. Otros problemas menos frecuentes son las infecciones micobacterianas, la sífilis y las infecciones por CMV, HTLV-I, *T. cruzi* o *Acanthamoeba*. En total, este grupo de enfermedades aparece en cerca de un tercio de los pacientes con SIDA. Estos datos son anteriores a la utilización generalizada del tratamiento antirretrovírico combinado y la frecuencia de los problemas neurológicos es considerablemente menor en los enfermos que reciben este tipo de tratamiento. Los procesos primarios relacionados con la infección por el VIH del SNC se parecen en cierta medida a los que producen otros virus lentos, como el virus de Visna-Maedi de las ovejas.

Se observan problemas neurológicos durante toda la evolución de la enfermedad, pudiendo ser de carácter inflamatorio, desmielinizante o degenerativo. El término *trastorno neurocognitivo relacionado con VIH* (*HIV-associated neurocognitive impairment*, HNCI) se utiliza para describir una gama de trastornos que van desde los asintomáticos que son aparentes sólo con la realización de pruebas neuropsiquiátricas amplias, hasta la enfermedad grave. La forma más grave, el *complejo de demencia relacionado con SIDA* o *encefalopatía por VIH*, se considera como una enfermedad que define al SIDA. La mayoría de pacientes infectados con VIH tienen algunos problemas neurológicos durante la evolución de la enfermedad. Como se ha señalado en la sección sobre patogenia, las lesiones del SNC pueden ser el resultado directo de la infección vírica de los macrófagos o de las células gliales del SNC, o pueden ser secundarias a la liberación de neurotoxinas y de citocinas potencialmente neurotóxicas, como la IL-1β, el TNF-α, la IL-6 y el TGF-β. Se ha informado que los individuos infectados por el VIH que poseen el alelo E4 para la apolipoproteína E (apo E) tienen un riesgo más elevado de experimentar encefalopatía y neuropatía periférica del SIDA. Prácticamente todos los sujetos con infección por el VIH tienen algún grado de afección del SNC por el VIH. Esto se demuestra por el hecho de que el líquido cefalorraquídeo (LCR) es anormal en aproximadamente 90% de los casos, incluso durante el estadio asintomático de la infección. Entre las alteraciones del LCR están la pleocitosis (50 a 65% de pacientes), la detección de RNA vírico (aproximadamente 75%), la elevación de las proteínas (35%) y los signos de síntesis intratecal de anticuerpos anti-VIH (90%).

Sin embargo, debe señalarse que los indicios de infección del SNC por el VIH no suponen un deterioro de las funciones cognitivas. Las funciones neurológicas de una persona con infección por el VIH deben considerarse normales, salvo que haya signos y síntomas clínicos que sugieran lo contrario.

La *meningitis aséptica* se puede observar en cualquier estadio, excepto en las fases muy avanzadas de la infección por el VIH. Durante la infección primaria, los pacientes pueden sufrir un cuadro de cefaleas, fotofobia y meningismo. Raramente se observa una encefalopatía aguda secundaria a la encefalitis. Puede haber afección de los pares craneales, especialmente del VII y, en ocasiones, del V, del VIII, o de ambos. Los hallazgos en el LCR consisten en pleocitosis linfocitaria, elevación de las proteínas y niveles normales de glucosa. Este síndrome, que no puede diferenciarse clínicamente de otras meningitis víricas (cap. 377), suele desaparecer de manera espontánea en dos a cuatro semanas, pero en algunos pacientes los signos y síntomas persisten en forma crónica. Estos episodios pueden aparecer en cualquier momento de la evolución de la enfermedad, aunque se vuelven cada vez más raros después del desarrollo del SIDA. Esto sugiere que la meningitis aséptica de la infección por el VIH es un proceso de mediación inmunitaria.

CUADRO 182-12 ESTADIFICACIÓN CLÍNICA DE LA ENCEFALOPATÍA POR VIH (COMPLEJO DE DEMENCIA DEL SIDA)

Estadio	Definición
Estadio 0 (normal)	Funciones mentales y motoras normales.
Estadio 0.5 (ambiguo/subclínico)	Síntomas mínimos, ambiguos o nulos, sin deterioro de la capacidad de trabajo ni para realizar las actividades de la vida diaria. Puede haber signos leves (respuestas de hociqueo, lentitud de movimientos oculares y de miembros). Conservación completa de la marcha y la fuerza muscular.
Estadio 1 (leve)	Capaz de realizar todas salvo las más exigentes tareas laborales o de la actividad diaria, pero con pruebas inequívocas (signos o síntomas que pueden incluir el rendimiento en las pruebas neuropsicológicas) de deterioro funcional, intelectual o motor. Pueden caminar sin ayuda.
Estadio 2 (moderado)	Capaz de realizar las tareas básicas de cuidados personales pero no pueden trabajar ni atender las demandas más exigentes de la vida diaria. Ambulatorio, aunque requiere apoyo.
Estadio 3 (grave)	Incapacidad intelectual importante (no pueden seguir las novedades ni las incidencias personales, ni mantener una conversación compleja; reducción notable en la velocidad de todas las respuestas) o incapacidad motora (no pueden andar sin ayuda, la marcha suele ser lenta con torpeza de los brazos).
Estadio 4 (terminal)	Estado casi vegetativo. Comprensión intelectual y social rudimentaria, como las respuestas. Mutismo casi total o absoluto. Paraparesia o paraplejía con incontinencia urinaria y fecal.

Fuente: modificado de JJ Sidtis, RW Price, Neurology 40:197, 1990.

C. neoformans es la etiología infecciosa más importante de meningitis en los pacientes con SIDA (cap. 195). Es la enfermedad definidora de SIDA inicial en aproximadamente 2% de los pacientes y suele aparecer en individuos con recuentos de linfocitos T CD4+ inferiores a 100/μl. La meningitis criptocócica es bastante común en los pacientes con SIDA en África, con una incidencia de casi 20%. Casi todos los enfermos muestran un cuadro de meningitis subaguda con fiebre, náusea, vómito, trastornos mentales, cefalea y signos meníngeos. La incidencia de convulsiones y defectos neurológicos focales es baja. El perfil del LCR puede ser normal o sólo mostrar elevaciones de los leucocitos o de las cifras de proteínas e hipoglucemia. Además de la meningitis, los pacientes pueden presentar criptococomas y afección de pares craneales. Cerca de 33% de los individuos padece también alguna neumopatía. Entre las manifestaciones raras de la infección criptocócica se encuentran las lesiones cutáneas que recuerdan al *molusco contagioso*, las linfadenopatías, las úlceras en el paladar y la lengua, la artritis, la gastroenteritis, la miocarditis y la prostatitis. La próstata puede servir de reservorio para la infección criptocócica latente. Para el diagnóstico de meningitis criptocócica es necesario identificar a los microorganismos en el LCR con tinta china o detectar el antígeno criptocócico; a veces hay que realizar una biopsia para establecer el diagnóstico de criptococoma del SNC. El tratamiento consiste en administrar anfotericina B IV a una dosis diaria de 0.7 mg/kg, con flucitosina a una dosis de 25 mg/kg cuatro veces al día durante dos semanas, a lo que sigue la administración de 400 mg/día de fluconazol por vía oral durante 10 semanas, para continuar con este mismo fármaco a una dosis de 200 mg/día hasta que el recuento de células T CD4+ se haya incrementado a más de 200/μl durante seis meses como reacción al HAART. Tal vez se requiera repetir la punción lumbar para tratar la hipertensión intracraneal. Los síntomas pueden reaparecer al iniciar el HAART en forma de síndrome de reconstitución de la inmunidad (véase anteriormente). Otros hongos que pueden causar meningitis en los pacientes con infección por el VIH son *C. immitis* e *H. capsulatum*. También se han comunicado casos de meningoencefalitis por *Acanthamoeba* o *Naegleria*.

La *encefalopatía por VIH*, llamada también demencia relacionada con el VIH o complejo de demencia relacionado con el SIDA, consiste en una constelación de signos y síntomas patológicos del SNC. Aunque ésta es, en general, una complicación tardía de la infección por VIH que progresa con lentitud durante meses, puede observarse en pacientes que tienen recuentos de células T CD4+ mayores de 350/μl. Una manifestación importante de esta entidad es el desarrollo de demencia, que se define como una disminución de la capacidad cognitiva con respecto a su nivel anterior. Puede manifestarse por deterioro de la capacidad para concentrarse, mayor tendencia al olvido, dificultades para la lectura o incapacidad creciente para realizar tareas complejas. Al principio, estos síntomas pueden ser indistinguibles de los causados por una depresión o fatiga de origen exógeno. A diferencia de la demencia "cortical" (como en la enfermedad de Alzheimer), la afasia, la apraxia y la agnosia son infrecuentes, lo cual determina que algunos investigadores hayan clasificado a la encefalopatía por el VIH como una "demencia subcortical" (véase más adelante). Junto con la demencia, los pacientes con encefalopatía por el VIH pueden tener también alteraciones motoras o conductuales. Entre los problemas motores están la marcha insegura, las dificultades para mantener el equilibrio, el temblor y la asincronía de los movimientos alternativos rápidos. Cuando hay una afección de la médula espinal pueden encontrarse hipertonía y exaltación de los reflejos tendinosos profundos. En estadios avanzados, esto puede complicarse con incontinencia fecal, urinaria, o ambas. Los problemas conductuales consisten en apatía y falta de iniciativa que progresan hasta llegar a un estado vegetativo en ciertos casos. Algunos pacientes presentan un estado de agitación o de manía leve. Estas alteraciones suelen aparecer sin que se modifique significativamente el nivel de conciencia, a diferencia de lo que ocurre en los sujetos con demencias debidas a encefalopatías toxicometabólicas.

La encefalopatía por el VIH es la primera enfermedad definidora de SIDA en casi 3% de los pacientes con infección por el VIH y, por tanto, es raro que preceda a las manifestaciones clínicas de la inmunodeficiencia. Con el tiempo, la encefalopatía del VIH clínicamente significativa se desarrolla hasta en 25% de los enfermos con SIDA. A medida que se atenúa la función inmunitaria, aumentan el riesgo y la gravedad de la encefalopatía por VIH. Las series de necropsia revelan que entre 80 y 90% de los pacientes con infección por el VIH tienen signos histológicos de afección del SNC. Se han ideado varios modelos para clasificar por grados la encefalopatía por el VIH. El sistema de estadificación clínica más utilizado es el que se ofrece en el **cuadro 182-12**.

La causa precisa de encefalopatía por VIH permanece poco clara, aunque se cree que la enfermedad es consecuencia de la combinación de los efectos directos de VIH sobre el SNC y la activación inmunitaria asociada. Se ha detectado al VIH en el cerebro de los sujetos con encefalopatía del VIH con las técnicas de inmunotransferencia (Southern), hibridación *in situ*, PCR y microscopia electrónica. Las principales clases de células que parecen albergar al VIH en el SNC son las células gigantes multinucleadas, los macrófagos y las células de la microglia. Histológicamente, las alteraciones más importantes se descubren en las áreas subcorticales del cerebro y consisten en palidez y gliosis, encefalitis de células gigantes multinucleadas y mielopatía vacuolar. Con menor frecuencia aparecen en la sustancia blanca cambios espongiformes difusos o focales. Las áreas del encéfalo que participan en actividades motoras, lenguaje y de juicio son las más afectadas.

No existen criterios específicos para el diagnóstico de la encefalopatía por el VIH y este síndrome debe distinguirse de otras enfermedades que afectan al SNC en los pacientes con infección por el VIH (cuadro 182-11). El diagnóstico de demencia depende de la demostración de una disminución de las funciones cognitivas. Esto puede evaluarse objetivamente utilizando el Miniexamen del Estado Mental (*Mini-Mental Status Examination*, MMSE) cuando se dispone de puntuaciones previas de los pacientes. Por ello se aconseja que a todos los individuos infectados por el VIH se les realice de entrada un MMSE. Sin embargo, en aquéllos con una encefalopatía por el VIH leve pueden no aparecer cambios en las puntuaciones del MMSE. Las técnicas de imagen del SNC, tanto la tomografía computadorizada (CT) como la resonancia magnética (MRI), muestran a menudo signos de atrofia cerebral **(fig. 182-37)**. La MRI también permite descubrir pequeñas áreas de hiperdensidad en las imágenes

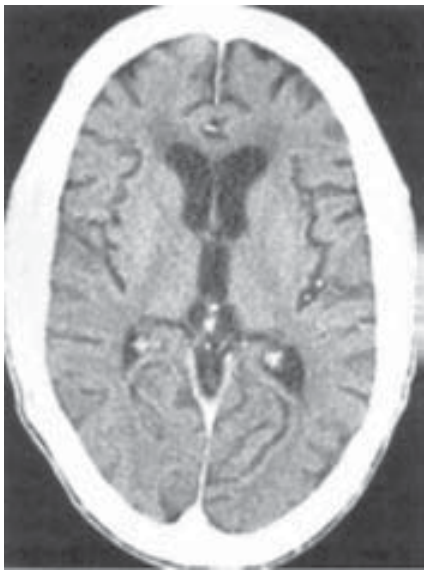

FIGURA 182-37. Complejo de demencia del SIDA. CT con contraste a través de los ventrículos laterales en un varón de 47 años con SIDA, alteración del estado mental y demencia. El tercer ventrículo, los ventrículos laterales y el surco cerebral muestran una dilatación anormal. Adyacente a las astas anteriores de los ventrículos laterales se observa también una hipodensidad leve de la sustancia blanca.

ponderadas en T2. Aunque la punción lumbar es un elemento importante en la evaluación de los pacientes con infección por el VIH que tienen alteraciones neurológicas, el LCR suele ser más útil para diagnosticar o descartar las infecciones oportunistas. En la encefalopatía por el VIH, los pacientes pueden tener datos inespecíficos de aumento de células y proteínas en el LCR. El RNA del VIH a veces se detecta en el LCR y es frecuente que el VIH pueda cultivarse a partir del LCR, pero este hallazgo no es específico de la encefalopatía del VIH y en realidad no parece que haya una correlación entre la presencia del VIH en el LCR y la existencia de encefalopatía por VIH. En el LCR de los pacientes con encefalopatía por VIH se han detectado niveles elevados de proteína quimiotáctica de macrófago (*macrophage chemoattractant protein*, MCP-1), β_2-microglobulina, neopterina y ácido quinolínico (un metabolito del triptófano que según se informa provoca lesiones en el SNC). Estos datos sugieren que dichos factores, además de las citocinas inflamatorias, también pueden estar involucrados en la patogenia de este síndrome.

El tratamiento antirretrovírico combinado es beneficioso en los pacientes con encefalopatía por el VIH. Por ejemplo, se ha observado que la puntuación de las pruebas neuropsiquiátricas mejora tanto en los adultos como en los niños tratados con antirretrovíricos. En realidad, la rápida mejoría sintomática de las funciones cognitivas que se observa al instaurar el tratamiento antirretrovírico indica que al menos algún elemento de este problema puede revertirse con rapidez, lo que viene de nuevo a apoyar la participación al menos parcial de los mediadores solubles en la patogenia de las lesiones del SNC. También se ha observado que estos enfermos son más sensibles a los efectos secundarios de los neurolépticos. El empleo de estos fármacos para el tratamiento sintomático se ha asociado con un mayor riesgo de efectos secundarios extrapiramidales, de modo que los pacientes con encefalopatía por el VIH que toman neurolépticos deben ser vigilados cuidadosamente.

Las *convulsiones* pueden ser consecuencia de las infecciones oportunistas, las neoplasias o la encefalopatía por el VIH **(cuadro 182-13)**. El umbral para las convulsiones suele ser menor de lo normal en estos individuos debido a la frecuencia con que ocurren alteraciones electrolíticas. Se han observado convulsiones en 15 a 40% de los pacientes con toxoplasmosis cerebral, en 15 a 35% de aquéllos con linfomas primarios del SNC, en 8% de los que presentan meningitis criptocócica y en 7 a 50% de los casos de encefalopatía por VIH. También se han observado meningitis aséptica y leucoencefalopatía multifocal progresiva en los pacientes con tuberculosis del SNC. Las convulsiones pueden ser la primera manifestación clínica de la enfermedad por el VIH. En un estudio de 100 pacientes con infección por el VIH que acudieron a consulta al sufrir la primera crisis convulsiva, la causa más frecuente (32%) de las convulsiones de reciente aparición fue una lesión cerebral ocupante de espacio. De esos 32 casos, 28 se debieron a toxoplasmosis y cuatro a linfomas. La encefalopatía por el VIH fue la causa de otros 24 casos de convulsiones de reciente aparición. La meningitis criptocócica fue la tercera causa por orden de frecuencia de esa manifestación, provocando 13% de las convulsiones. En 23 casos no se encontró alguna etiología discernible; es posible que esos casos correspondieran a un subgrupo de encefalopatía por el VIH. En 16 (70%) de esos 23 pacientes se produjeron dos o más crisis convulsivas, lo que indica que el tratamiento anticonvulsivo está indicado en todos los individuos con infección por el VIH que tienen convulsiones, salvo que se descubra una causa que pueda corregirse con rapidez. El fármaco de elección para iniciar el tratamiento sigue siendo la fenitoína, pero se han descrito reacciones de hipersensibilidad a este fármaco en más de 10% de los enfermos con SIDA. Las alternativas a la fenitoína son el fenobarbital o el ácido valproico.

CUADRO 182-13 CAUSAS DE LAS CONVULSIONES EN LOS PACIENTES INFECTADOS POR EL VIH

Enfermedad	Contribución general a la primera crisis convulsiva, %	Porcentaje de pacientes con convulsiones
Encefalopatía por VIH	24–47	7–50
Toxoplasmosis cerebral	28	15–40
Meningitis criptocócica	13	8
Linfoma primario del SNC	4	15–30
Leucoencefalopatía multifocal progresiva	1	

Fuente: de DM Holtzman et al: Am J Med 87:173, 1989.

Los pacientes con infección por el VIH pueden presentar *defectos neurológicos focales* de múltiples causas. Las más probables son la toxoplasmosis, la leucoencefalopatía multifocal progresiva y el linfoma del SNC. Otras causas pueden ser las infecciones criptocócicas (descritas anteriormente; también en el cap. 195), los accidentes cerebrovasculares y la reactivación de la enfermedad de Chagas.

La *toxoplasmosis* ha sido una de las causas más frecuentes de infecciones secundarias del SNC en los pacientes con SIDA, pero su incidencia está disminuyendo con la introducción del HAART. Es más frecuente en los pacientes que proceden del Caribe y de Francia. La toxoplasmosis suele ser una complicación tardía de la infección por el VIH y habitualmente aparece en aquellos pacientes que tienen recuentos de linfocitos T CD4+ inferiores a 200/μl. Se cree que la toxoplasmosis cerebral representa un síndrome de reactivación; es 10 veces más frecuente en los individuos que muestran anticuerpos contra el microorganismo que en los pacientes seronegativos. Durante el examen inicial de las personas diagnosticadas con infección por el VIH se debe realizar una detección de anticuerpos IgG contra *T. gondii*. Si el resultado es negativo, hay que informarles cómo prevenir la infección, por ejemplo evitando el consumo de carne poco cocida y lavándose concienzudamente las manos después de manipular la tierra o de cambiar el cajón de desechos de los gatos. La presentación clínica más frecuente en los pacientes con infección por el VIH consiste en fiebre, cefalea y defectos neurológicos focales. Los defectos focales se pueden manifestar por convulsiones, hemiparesia o afasia, pero la persona puede sufrir un cuadro más influido por el edema cerebral acompañante y que se caracteriza por confusión, demencia y letargo que puede progresar al coma. El diagnóstico suele sospecharse al encontrar en la MRI numerosas lesiones en localizaciones múltiples, aunque en algunos casos sólo se observa una lesión única. Desde el punto de vista anatomopatológico, estas lesiones suelen mostrar inflamación y necrosis central y, como consecuencia de ello, presentan un refuerzo en anillo en la MRI con contraste **(fig. 182-38)** o en la CT, si no se dispone de MRI. Suele haber signos de edema perilesional. Además de la toxoplasmosis, el diagnóstico diferencial de las lesiones ocupantes de espacio únicas o múltiples en el paciente infectado por el VIH debe abarcar el linfoma primario del SNC (véase más adelante) y, con menor frecuencia, los abscesos tuberculosos, micóticos o bacterianos. El procedimiento diagnóstico definitivo es la biopsia cerebral, aunque la morbilidad que conlleva determina que se suela reservar para los pacientes en los que ha fracasado un ciclo terapéutico de dos a cuatro semanas. Si el enfermo es seronegativo para *T. gondii*, la probabilidad de que una lesión ocupante de espacio se deba a toxoplasmosis es menor de 10%. En este caso, hay que elegir una actuación más radical y practicar una biopsia cerebral cuanto antes. El tratamiento convencional consiste en sulfadiazina y pirimetamina, con ácido folínico según las necesidades, durante un mínimo de cuatro a seis semanas. Los regímenes terapéuticos alternativos comprenden clindamicina más pirimetamina, atovacuona más pirimetamina, y azitromicina más pirimetamina y rifabutina. Son comunes las recaídas, y se recomienda que los pacientes con antecedente de encefalitis toxoplásmica reciban tratamiento de sostén con sulfadiazina, pirimetamina y leucovorín, en tanto sus recuentos de células T CD4+ se encuentran por debajo de 200 células/μl. Los enfermos con recuentos de linfocitos T CD4+ inferiores a 100/μl

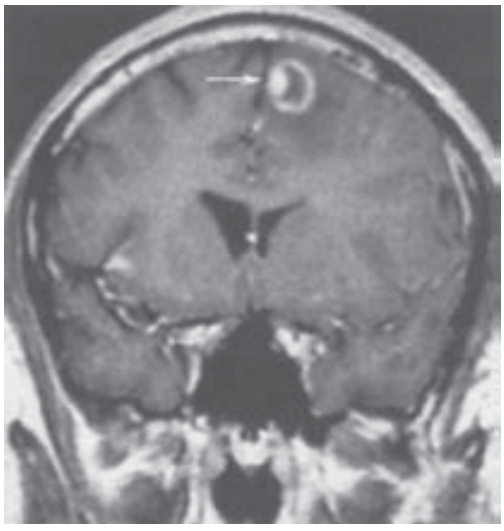

FIGURA 182-38. Toxoplasmosis del sistema nervioso central. La MRI coronal con contraste ponderada en T1 muestra una lesión con refuerzo periférico en el lóbulo frontal izquierdo, asociada con un área de refuerzo excéntrica (*flecha*); este "signo de la diana excéntrico" es típico de la toxoplasmosis.

y anticuerpos IgG contra *Toxoplasma* deben recibir una profilaxis primaria contra la toxoplasmosis. Afortunadamente, el mismo régimen de TMP/SMX con un comprimido diario de doble potencia que se utiliza para la profilaxis de *P. jiroveci* confiere una protección primaria adecuada contra la toxoplasmosis. La profilaxis secundaria de la toxoplasmosis puede interrumpirse cuando se administra un tratamiento antirretrovírico eficaz y se observan incrementos de las células T CD4+ que pasan de 200/μl durante seis meses.

El *virus JC*, un papilomavirus humano que es el agente etiológico de la *leucoencefalopatía multifocal progresiva* (*progressive multifocal leukoencephalopathy*, PML), representa un importante patógeno oportunista en los pacientes con SIDA (cap. 377). Cerca de 70% de los adultos de la población general presenta anticuerpos contra el virus JC, lo que indica que ha habido una infección previa; sin embargo, menos de 10% muestra signos de replicación vírica sostenida. La PML es la única manifestación clínica conocida de la infección por el virus JC; ocurre en 4% de los pacientes con infección por VIH y representa una manifestación tardía del SIDA. La PML es una enfermedad desmielinizante que comienza en forma de pequeños focos en la sustancia blanca subcortical, que acaban confluyendo. La lesión puede afectar los hemisferios cerebrales, el cerebelo y el tronco encefálico. La evolución clínica es prolongada y los enfermos suelen presentar déficit focales múltiples con o sin alteraciones de la conciencia. Alrededor de 20% de los pacientes experimentan convulsiones. Los enfermos con PML a veces presentan ataxia, hemiparesia, déficit campimétricos, afasia y déficit sensitivos. El diagnóstico suele establecerse por MRI; se observan múltiples lesiones de la sustancia blanca que pueden confluir y que muestran predilección por los lóbulos occipitales y parietales. Las lesiones muestran una señal muy intensa en las imágenes ponderadas en T2 pero disminuida en las imágenes ponderadas en T1. La medición de las concentraciones de DNA del virus JC en LCR tiene sensibilidad diagnóstica de 76% y especificidad cercana a 100%. Antes de la introducción del tratamiento antirretrovírico combinado, la mayoría de los pacientes fallecían entre tres y seis meses después de haber comenzado con los síntomas. Se ha observado un empeoramiento paradójico de la PML con el inicio del HAART en forma de un síndrome de reactivación inmunológica. No hay tratamiento específico para PML; sin embargo, se ha reportado una mediana de supervivencia de 18 meses y una supervivencia de más de siete años en pacientes con PML tratados con HAART para su enfermedad por VIH. Por desgracia, sólo 50% de los pacientes con infección por VIH y PML muestran mejoría neurológica con HAART. Los estudios con agentes antivíricos como cidofovir no han demostrado beneficios claros. Los factores que indican un pronóstico favorable son un recuento inicial de linfocitos T CD4+ superior a 100/μl y la capacidad para mantener una carga vírica por debajo de 500 copias/ml. La carga vírica basal de VIH-1 no tiene un valor independiente en la predicción de la supervivencia. Merece la pena señalar que la PML es de las pocas infecciones oportunistas que siguen apareciendo con cierta frecuencia a pesar de la utilización generalizada del tratamiento con antirretrovíricos muy activos.

La *reactivación de la tripanosomosis americana* puede presentarse como una meningoencefalitis aguda con signos neurológicos focales, fiebre, cefalea, vómito y convulsiones. En Sudamérica, la *enfermedad de Chagas* se considera un proceso definidor del SIDA y puede ser el primero en manifestarse. La apariencia radiológica de las lesiones consiste en áreas hipodensas únicas o múltiples, con un refuerzo en anillo y edema típicos. Suelen observarse en las áreas subcorticales, característica que las diferencia de las lesiones más profundas de la toxoplasmosis. Los amastigotos de *Trypanosoma cruzi*, o tripanosomas, pueden identificarse en las muestras de biopsia o en el LCR. Otros datos del LCR son una elevación de las proteínas y una pleocitosis linfocitaria leve (<100 células/μl). También se pueden reconocer los microorganismos mediante un examen directo de la sangre. El tratamiento consiste en benzimidazol (2.5 mg/kg dos veces al día) o nifurtimox (2 mg/kg cuatro veces al día) durante, al menos, 60 días, seguido de un tratamiento de mantenimiento durante toda la vida con cualquiera de los dos anteriores en una dosis de 5 mg/kg tres veces por semana. Como sucede con la toxoplasmosis cerebral, el tratamiento con agentes antirretrovíricos que tiene buenos resultados puede permitir la interrupción del que se administra para la enfermedad de Chagas.

Los pacientes con infección por el VIH pueden padecer *accidentes cerebrovasculares* o *ictus*. A diferencia de otras causas de los defectos neurológicos focales en los individuos con infección por el VIH, los síntomas del accidente cerebrovascular tienen un comienzo brusco. Las infecciones secundarias en los pacientes con infección por el VIH que pueden ser causa de ictus son la vasculitis por varicela zoster cerebral o por neurosífilis y la embolia séptica asociada con las infecciones fúngicas. Otros diagnósticos diferenciales del ictus en el paciente con SIDA son la vasculopatía cerebral ateroesclerótica, la púrpura trombótica trombocitopénica y el abuso de cocaína y anfetaminas.

El linfoma primario del SNC se describe más adelante en la sección de enfermedades neoplásicas.

La *afección de la médula espinal*, o mielopatía, se presenta aproximadamente en 20% de los enfermos con SIDA, a menudo como parte de la encefalopatía por el VIH. En realidad, 90% de los pacientes con mielopatía asociada con el VIH tienen algún signo de demencia, lo que indica que las lesiones anatomopatológicas causantes de ambos procesos pueden ser similares. En los pacientes con SIDA pueden encontrarse tres clases principales de afección de la médula espinal. La primera es una mielopatía vacuolar que ya se comentó en el epígrafe sobre encefalopatía por el VIH. Este proceso tiene un parecido anatomopatológico con la degeneración combinada subaguda de la médula espinal que aparece en la anemia perniciosa. Puede observarse deficiencia de vitamina B_{12} en pacientes con SIDA como una complicación primaria de la infección por VIH, pero no parece ser causante de la mielopatía que se observa en la mayoría. La mielopatía vacuolar se caracteriza por su comienzo subagudo y por manifestarse a menudo por trastornos de la marcha con predominio de la ataxia y la espasticidad; al agravarse pueden aparecer trastornos funcionales de la vejiga y el recto. En la exploración física se observan la exaltación de los reflejos tendinosos profundos y las respuestas plantares en extensión. La segunda variedad de lesión medular afecta a las columnas posteriores y se manifiesta por ataxia sensitiva pura. La tercera forma es también de naturaleza sensorial y se caracteriza por la aparición de parestesias y disestesias en los miembros inferiores. A diferencia de los problemas cognitivos observados en los enfermos con encefalopatía por el VIH, los síndromes de la médula espinal no suelen responder a los fármacos antirretrovíricos y el tratamiento es principalmente de mantenimiento.

Una enfermedad importante de la médula espinal que afecta también a los nervios periféricos es la *mielopatía* y *polirradiculopatía* asociadas con el citomegalovirus (CMV). Esta entidad suele observarse en las fases evolutivas tardías de la infección por el VIH y es de comienzo fulminante, con parestesias sacras y en los miembros inferiores, dificultades para la marcha, arreflexia, pérdida sensitiva ascendente y retención urinaria. El curso clínico es rápidamente progresivo, en cuestión de semanas. El examen del LCR revela una pleocitosis con predominio de los neutrófilos y el DNA del CMV puede detectarse mediante la PCR del líquido cefalorraquídeo. El tratamiento con ganciclovir o foscarnet puede lograr una mejoría rápida y hay que instaurarlo lo antes posible para reducir al mínimo el grado de lesión neurológica permanente. Se debe considerar el tratamiento combinado con ambos fármacos en aquellos pacientes que han sido tratados previamente por enfermedades secundarias al CMV. Otros procesos que afectan a la médula espinal en los sujetos con infección por el VIH son la mielopatía asociada con el HTLV-I (*HTLV-I-associated myelopathy*, HAM) (cap. 181), la neurosífilis (cap. 162), las infecciones por herpes simple (cap. 172) o varicela-zoster (cap. 173), la tuberculosis (cap. 158) y los linfomas (cap. 105).

Las *neuropatías periféricas* son frecuentes en los individuos con infección por el VIH; aparecen en todos los estadios de la enfermedad y adoptan formas variadas. En los estadios iniciales de la infección puede observarse una polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda parecida al síndrome de Gui-

llain-Barré (cap. 381). En otros casos se ha observado una neuropatía inflamatoria progresiva o con recaídas y remisiones que recuerda a la polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (*chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy*, CIDP). Los pacientes suelen presentar debilidad muscular progresiva, arreflexia y alteraciones sensitivas mínimas. El examen del LCR muestra pleocitosis de mononucleares y la biopsia de los nervios periféricos confirma la existencia de infiltrados perivasculares que hacen pensar en una etiología autoinmunitaria. El intercambio de plasma o la inmunoglobulina intravenosa (IVIg) se ha intentado con un éxito variable. Dado el efecto inmunodepresor de los glucocorticoides, estos agentes deben reservarse para los casos graves de CIDP resistentes a otras medidas. Otra neuropatía periférica autoinmunitaria que se observa en los pacientes con SIDA es la mononeuritis múltiple (caps. 381 y 319) debida a una arteritis necrosante de los nervios periféricos. La neuropatía periférica más frecuente en los sujetos con infección por el VIH es una *polineuropatía sensitiva distal* que puede ser una consecuencia directa de la infección por el VIH o un efecto adverso del tratamiento con didesoxinucleósido. Dos tercios de los individuos con SIDA pueden mostrar indicios de neuropatía periférica en los estudios electrofisiológicos. Esta polineuropatía casi siempre se manifiesta por sensaciones dolorosas urentes localizadas en los pies y los miembros inferiores. En la exploración física se observa una disminución en calcetín de la sensibilidad térmica, táctil y al pinchazo con alfiler y una pérdida de los reflejos del tobillo. Los trastornos motores son leves y suelen limitarse a la debilidad de la musculatura intrínseca del pie. La respuesta a los antirretrovíricos ha sido variable, debido quizás a que éstos son la fuente del problema en algunos casos. Cuando se debe al tratamiento con didesoxinucleósidos, los pacientes informan la sensación de que caminan sobre hielo. Otras entidades que figuran en el diagnóstico diferencial son la diabetes mellitus, el déficit de vitamina B_{12} y los efectos secundarios del metronidazol o la dapsona. En la polineuropatía sensitiva distal de causa desconocida que no se resuelve después de suspender los didesoxinucleósidos, el tratamiento de las disestesias es sintomático y consiste en el empleo de gabapentina, carbamazepina, tricíclicos y analgésicos. Los sujetos que no han sido tratados antes pueden responder al tratamiento antirretrovírico combinado.

La *miopatía* también puede complicar la evolución de la infección por el VIH. Entre las causas de miopatía en el contexto de la infección por el virus en cuestión están el propio VIH, la zidovudina y el síndrome de emaciación generalizada. La gravedad de la miopatía asociada con el VIH puede variar desde una elevación asintomática de la creatincinasa hasta un síndrome subagudo caracterizado por debilidad muscular y mialgias. Los pacientes asintomáticos pueden tener elevaciones bastante acusadas de la creatincinasa, sobre todo después de hacer ejercicio físico. La importancia clínica de este hallazgo no está clara. Se han observado diversas anomalías anatomopatológicas de carácter inflamatorio o no inflamatorio en los pacientes con miopatías más graves, como la necrosis de miofibrillas acompañada de células inflamatorias, los cuerpos bacilares nemalínicos, los cuerpos citoplásmicos y las alteraciones mitocondriales. Después de un tratamiento prolongado con zidovudina puede observarse emaciación muscular intensa, a menudo con mialgias. Este efecto secundario tóxico parece depender de la dosis y está relacionado con su capacidad para dificultar la función de las polimerasas mitocondriales; es reversible después de interrumpir la administración del fármaco. Desde el punto de vista histológico, el rasgo característico de la miopatía inducida por la zidovudina son las fibras rojas rotas.

Problemas oftalmológicos. Los problemas oftalmológicos ocurren aproximadamente en 50% de los individuos con infección por VIH avanzada. Las alteraciones más frecuentes en el estudio del fondo del ojo son los exudados algodonosos. Estos exudados blanquecinos y duros, que aparecen en la superficie de la retina y generalmente tienen bordes irregulares, representan áreas de isquemia retiniana secundaria a una enfermedad microvascular. En ocasiones se asocian con pequeñas áreas de hemorragia y son difíciles de diferenciar de la retinitis por CMV. Sin embargo, en contraposición con la retinitis por CMV, estos exudados no determinan una pérdida visual y tienden a permanecer estables o mejoran con el tiempo.

Una de las consecuencias más devastadoras de la infección por el VIH es la retinitis por CMV. Los pacientes en situación de alto riesgo de retinitis por CMV (recuento de linfocitos T CD4+ inferior a 100/μl) deben someterse a un examen oftalmológico cada tres a seis meses. La mayor parte de los casos de retinitis por CMV tiene lugar en los pacientes con recuentos de linfocitos T CD4+ menores de 50/μl. Antes de disponer del HAART, el síndrome de reactivación del CMV se observaba en 25 a 30% de los pacientes con SIDA. La retinitis por CMV suele manifestarse como una pérdida progresiva e indolora de la visión. Los pacientes también pueden quejarse de visión borrosa, fotopsias o "cuerpos flotantes". Suele tratarse de un trastorno bilateral pero asimétrico. El diagnóstico se establece por los datos clínicos observados por un oftalmólogo experimentado. Son característicos la hemorragia y el exudado perivasculares en la retina. En los casos de diagnóstico dudoso por una presentación atípica o por una ausencia inesperada de respuesta al tratamiento, puede ser valioso obtener muestras del humor acuoso o del vítreo para las técnicas diagnósticas moleculares. El CMV produce una retinitis necrosante progresiva con una pérdida permanente de la visión. En zonas de inflamación previa se puede producir un desprendimiento de retina regmatógeno como consecuencia de la atrofia retiniana. El tratamiento de la retinitis por CMV consiste en valganciclovir oral, ganciclovir intravenoso o foscarnet intravenoso, con cidofovir como alternativa. Se ha demostrado que el tratamiento combinado con ganciclovir y foscarnet es ligeramente más eficaz que el aplicado con únicamente uno de estos dos fármacos en el paciente que tiene retinitis por CMV recurrente. El ciclo de inducción de tres semanas va seguido por tratamiento de mantenimiento con valganciclovir. Si la enfermedad por el CMV se limita al ojo, cabrá considerar la conveniencia de instalar un implante intraocular que descargue ganciclovir, administrar inyecciones periódicas del preparado de ácido nucleico antisentido formivirsen o aplicar inyecciones intravítreas de ganciclovir o foscarnet; algunos investigadores prefieren combinar los implantes intraoculares con la administración oral de valganciclovir. Por lo general, se busca evitar las inyecciones intravítreas de cidofovir porque entrañan un riesgo incrementado de uveítis e hipotonía. Se continúa con el tratamiento de mantenimiento hasta que el recuento de células T CD4+ se conserve por arriba de 100 a 150/μl durante más de seis meses. En su mayoría, los pacientes que tienen infección por el VIH y enfermedad por el CMV desarrollan cierto grado de uveítis al inicio del tratamiento antirretrovírico. No se ha identificado la etiología de este problema; se ha sugerido que puede deberse a la generación de una reacción inmunitaria intensificada al CMV a manera del síndrome de reactivación inmunológica (véase antes). En algunos casos, esto ha requerido del empleo de glucocorticoides tópicos.

Tanto el HSV como el virus de la varicela zoster pueden producir retinitis necrosante bilateral de progreso rápido, denominada *síndrome de necrosis retiniana aguda* o *necrosis retiniana exterior progresiva* (*progressive outer retinal necrosis*, PORN). Este síndrome, a diferencia de la retinitis por el CMV, se asocia con dolor, queratitis e iritis y a menudo se acompaña de HSV bucolabial o de herpes zoster en el territorio del trigémino. El examen oftalmológico pone de manifiesto lesiones periféricas de color gris pálido y diseminadas que a menudo se complican con el desprendimiento de la retina. Es importante reconocer y tratar este proceso con aciclovir intravenoso lo antes posible para reducir al mínimo la pérdida de la visión.

Otras infecciones secundarias pueden dar lugar a problemas oculares en los pacientes infectados por el VIH. *P. jiroveci* puede causar una lesión coroidea que a veces se detecta como un hallazgo casual en el examen oftalmológico. Estas lesiones suelen ser bilaterales, su tamaño oscila entre la mitad y el doble del diámetro del disco y forman placas blanco amarillentas ligeramente elevadas. Suelen ser asintomáticas y se pueden confundir con los exudados algodonosos. La coriorretinitis de la toxoplasmosis puede verse como una entidad aislada o, con mayor frecuencia, asociada con toxoplasmosis del SNC. El sarcoma de Kaposi puede afectar al párpado o a la conjuntiva, en tanto que el linfoma puede hacerlo con la retina.

Otras infecciones diseminadas y síndrome de emaciación. En los pacientes con infección por el VIH se detectan cada vez con mayor frecuencia infecciones por *Bartonella* (cap. 153), un microorganismo gramnegativo pequeño similar a la rickettsia. Aunque no es considerada una enfermedad definidora de SIDA por los CDC, muchos expertos admiten que la infección por *Bartonella* indica la existencia de un defecto grave de la inmunidad celular. Suele verse en pacientes con recuentos de linfocitos T CD4+ inferiores a 100/μl. Entre las manifestaciones clínicas de la infección por *Bartonella* figuran la angiomatosis bacilar, la linforreticulosis benigna y la fiebre quintana. La *angiomatosis bacilar* suele ser causada por *Bartonella henselae* y se caracteriza por una proliferación vascular que se manifiesta por diversas lesiones cutáneas que pueden confundirse con el sarcoma de Kaposi. A diferencia del sarcoma de Kaposi, las lesiones de la angiomatosis bacilar en general se blanquean con la presión y son dolorosas y a menudo se acompañan de síntomas sistémicos. La infección puede extenderse también a los ganglios linfáticos, el hígado (púrpura hepática), el bazo, el hueso, el corazón, el sistema nervioso central, el aparato respiratorio y las vías gastrointestinales. La *linforreticulosis benigna* generalmente comienza en forma de una pápula en el lugar de inoculación. Varias semanas después se desarrollan adenopatías regionales y malestar. La infección por *Bartonella quintana* se transmite por piojos y se ha relacionado con casos de fiebre quintana, endocarditis, adenopatía y angiomatosis bacilar. El microorganismo es bastante difícil de cultivar y el diagnóstico suele basarse en la

identificación de *Bartonella* en las muestras de la biopsia utilizando la tinción de Warthin-Starry u otras similares. El tratamiento consiste en eritromicina o doxiciclina durante al menos tres meses.

La *histoplasmosis* es una infección oportunista que ocurre sobre todo en los valles del Mississippi y de Ohio, Puerto Rico, República Dominicana y Sudamérica; en todas estas áreas se observa una infección endémica por *Histoplasma capsulatum* (cap. 192). Como consecuencia de su limitada distribución geográfica, el porcentaje de casos de SIDA con histoplasmosis en Estados Unidos es de únicamente 0.5%. La histoplasmosis suele ser una manifestación tardía de la infección por el VIH; sin embargo, a veces representa la primera enfermedad definidora de SIDA. En un estudio, la mediana del recuento de células T CD4+ en los pacientes con histoplasmosis y SIDA fue de 33 células/µl. La enfermedad por *H. capsulatum* se puede manifestar como una infección pulmonar primaria, pero la infección diseminada, posiblemente por reactivación, es la presentación más frecuente en los enfermos con infección por VIH. Estos pacientes suelen relatar una historia de fiebre y adelgazamiento durante cuatro a ocho semanas. Se observa hepatoesplenomegalia y adenopatía en 25% de los casos. La enfermedad del SNC, en forma de meningitis o de masa ocupante de espacio, ocurre en 15% de los enfermos. La afección de la médula ósea es frecuente y se producen trombocitopenia, neutropenia y anemia en 33% de los enfermos. Cerca de 7% de los pacientes sufren lesiones mucocutáneas que se caracterizan por un exantema maculopapuloso y úlceras cutáneas o bucales. Aunque los síntomas respiratorios suelen ser leves, la radiografía de tórax muestra anomalías prácticamente en la mitad de los casos; éstas consisten en un infiltrado intersticial difuso o en micronódulos difusos. El diagnóstico se establece mediante el cultivo del microorganismo en la sangre, la médula ósea y los tejidos. El tratamiento consiste en administrar anfotericina B, al inicio en una dosis de 0.7 a 1 mg/kg/día, hasta una dosis total de 1 g, seguida de un tratamiento de mantenimiento con itraconazol. En el caso de una infección leve puede ser apropiado el tratamiento sólo con itraconazol.

Después de la propagación de la infección por el VIH al sudeste asiático, la infección diseminada por el hongo *Penicillium marneffei* ha formado parte de las complicaciones de la infección por el VIH y se considera una enfermedad definidora del SIDA en aquellas regiones del mundo donde aparece. *P. marneffei* es la tercera causa más frecuente de enfermedad definidora del SIDA en Tailandia, después de la tuberculosis y la criptococosis. Se diagnostica más a menudo en las estaciones lluviosas que en las estaciones secas. Clínicamente se caracteriza por fiebre, adenopatías generalizadas, hepatoesplenomegalia, anemia, trombocitopenia y lesiones cutáneas palpables umbilicadas en el centro. Se trata con anfotericina B seguida de itraconazol.

La *leishmanosis visceral* (cap. 205) se observa cada vez con más frecuencia en los pacientes con infección por el VIH que viven o viajan a zonas endémicas para esta infección protozoaria transmitida por las moscas de la arena. La presentación clínica consiste en hepatoesplenomegalia, fiebre y anomalías hematológicas y también puede haber adenopatías y otros síntomas generales. En dos tercios de los pacientes con coinfección se observa un curso crónico con recurrencias. Los microorganismos pueden aislarse en los cultivos de los aspirados de la médula ósea. Las tinciones histológicas en ocasiones son negativas y los títulos de anticuerpos son de poca ayuda. Al inicio, los sujetos con infección por el VIH suelen responder bien al tratamiento convencional con anfotericina B o compuestos pentavalentes de antimonio. Sin embargo, es difícil erradicar el microorganismo y las recaídas son frecuentes.

Los pacientes con infección por VIH se encuentran en alto riesgo de paludismo. Esto es particularmente cierto para pacientes provenientes de áreas no endémicas con supuesta infección primaria y en aquellos con recuentos bajos de células T CD4+. Los individuos positivos para VIH con recuentos de células T CD4+ inferiores a 300 células/µl tienen una respuesta más mala al tratamiento del paludismo en comparación con otros individuos. La coinfección con paludismo se asocia con un incremento leve en la carga vírica. El riesgo de paludismo disminuye con la profilaxis con trimetoprim-sulfametoxazol.

En ausencia de otras causas distintas a la infección por el VIH, la *emaciación generalizada*, definida como una pérdida involuntaria de peso superior a 10% asociada con la aparición intermitente o constante de fiebre y diarrea crónica o cansancio durante un periodo de más de 30 días es un trastorno definidor del SIDA. Es la enfermedad inicial definidora de SIDA en casi 10% de los casos en Estados Unidos y es una indicación para iniciar el HAART. Una característica constante es la atrofia muscular marcada, con degeneración dispersa de las miofibrillas y signos esporádicos de miositis. Los glucocorticoides pueden resultar beneficiosos, pero deben administrarse con cautela por el riesgo de inmunodepresión añadida. Se han seguido, con grados variables de éxito, cursos terapéuticos con andrógenos, hormona del crecimiento y nutrición parenteral total.

Enfermedades neoplásicas. Las enfermedades neoplásicas que están aumentando claramente su frecuencia en los pacientes con infección por VIH son el sarcoma de Kaposi y el linfoma no hodgkiniano. Asimismo, parece haber una mayor incidencia de enfermedad de Hodgkin, mieloma múltiple, leucemia, melanoma y cánceres cervical, cerebral, testicular, bucal, pulmonar y del ano. En años recientes se ha observado una reducción notable en la incidencia de sarcoma de Kaposi (fig. 182-31) y mejoría en los resultados de pacientes infectados con VIH sin cánceres que definen al SIDA. Estos cambios se deben sobre todo al uso de tratamiento antirretrovírico potente. Las tasas de linfoma no Hodking se han reducido también; sin embargo esta reducción no ha sido tan espectacular como la reducción en las tasas de sarcoma de Kaposi. Por el contrario, HAART tiene poco efecto sobre los cánceres relacionados con el virus del papiloma humano (*human papilloma virus*, HPV). Conforme los pacientes con infección con VIH viven más, se observa una amplia gama de cánceres en esta población de pacientes. En algunos sólo se reflejan factores de riesgo conocidos (p. ej., tabaquismo) que se incrementan en pacientes con infección por VIH, mientras que algunos pueden ser consecuencia directa de la infección por virus de la inmunodeficiencia humana.

El *sarcoma de Kaposi* es una neoplasia multicéntrica formada por varios nódulos vasculares que aparecen en la piel, las mucosas y las vísceras. La evolución varía desde un curso indolente con signos mínimos de afección cutánea o ganglionar hasta una afección cutánea y visceral extensa y fulminante. Durante el periodo inicial de la epidemia de SIDA, el sarcoma de Kaposi representó una de las manifestaciones clínicas más destacadas de los primeros casos; este sarcoma apareció en 79% de los enfermos diagnosticados en 1981. Sin embargo, en 1989 sólo se diagnosticó en 25% de los casos, en 1992 en 9% y en 1997 no llegaba a 1%. El HHV-8 o KSHV está profundamente implicado como cofactor vírico en la patogenia del sarcoma de Kaposi (véase anteriormente).

Clínicamente, el sarcoma de Kaposi se manifiesta de diferente forma y puede ocurrir en cualquier etapa de la infección por el VIH, incluso en presencia de un recuento de linfocitos T CD4+ normal. La lesión inicial puede ser un nódulo pequeño, elevado y de color rojo purpúreo en la piel **(fig. 182-39)**; un cambio de coloración de la mucosa bucal (fig. 182-32*D*); o el aumento de tamaño de un ganglio linfático. Estas lesiones aparecen con frecuencia en áreas expuestas al sol, sobre todo en la punta de la nariz, y tienden a ser más frecuentes en las regiones traumáticas (fenómeno de Koebner). Como consecuencia de la naturaleza vascular del tumor y la presencia de eritrocitos extravasados en las lesiones, el color varía desde rojo a púrpura y finalmente a pardo; con frecuencia adopta el aspecto de una equimosis, con una coloración amarillenta y de tatuaje. Las lesiones varían de tamaño desde escasos milímetros hasta varios centímetros y pueden ser aisladas o confluentes. Las lesiones del sarcoma de Kaposi suelen aparecer como máculas elevadas, pero otras veces son papulosas, sobre todo en los individuos con un recuento de linfocitos T CD4+ más elevado. Las lesiones confluentes dan origen a linfedema circundante y pueden producir una gran disfiguración si afectan la cara e incapacidad si afectan los miembros inferiores o a las superficies articulares. Aparte de la piel, los ganglios linfáticos, las vías gastrointestinales y los pulmones son los órganos más afectados por el sarcoma de Kaposi, pero las lesiones pueden aparecer en cualquier órgano, incluidos el corazón y el SNC. A diferencia de la mayor parte de las tumoraciones malignas, en las que la afección de los ganglios linfáticos implica una diseminación metastásica y un pronóstico desfavorable, la

FIGURA 182-39. Sarcoma de Kaposi en un paciente con SIDA en el que se observan las etapas de mancha, placa y tumor.

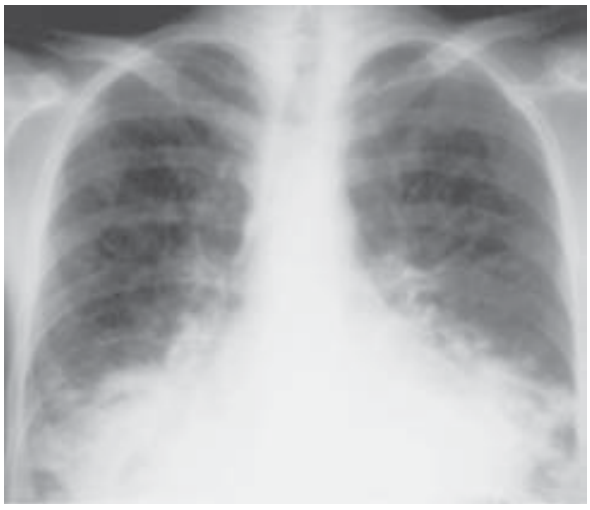

FIGURA 182-40. Radiografía de tórax de un paciente con SIDA y sarcoma de Kaposi pulmonar. Los hallazgos clínicos comprenden un infiltrado denso bilateral en los lóbulos inferiores que borra la silueta cardiaca y derrame pleural.

afección ganglionar puede verse en fases muy precoces del sarcoma de Kaposi y no tiene un significado clínico especial. De hecho, algunos individuos presentan una enfermedad que se limita a los ganglios linfáticos. Se trata por lo general de personas con una función inmunitaria relativamente intacta y, en consecuencia, con el pronóstico más favorable. Las lesiones pulmonares suelen manifestarse por disnea. El 80% de los pacientes con sarcoma de Kaposi pulmonar tienen lesiones cutáneas. La radiografía de tórax revela normalmente infiltrado bilateral en los lóbulos inferiores que borra el borde del mediastino y el diafragma (fig. 182-40). El derrame pleural se observa en 70% de los casos de sarcoma de Kaposi pulmonar, dato que resulta útil para el diagnóstico diferencial. Se encuentra afección gastrointestinal en 50% de los pacientes y ésta suele adoptar dos formas diferentes: 1) afección de la mucosa, lo que puede ocasionar sangrado grave; estos pacientes en ocasiones desarrollan síntomas de obstrucción de tubo digestivo si las lesiones aumentan mucho de tamaño y 2) afección de la vía biliar. Las lesiones del sarcoma de Kaposi pueden infiltrar la vesícula biliar y el árbol biliar, produciendo un cuadro clínico de ictericia obstructiva similar a la colangitis esclerosante. Se han propuesto diversos sistemas para la estadificación del sarcoma de Kaposi. El *National Institute of Allergy and Infectious Diseases AIDS Clinical Trials Group* ha desarrollado un sistema excelente de clasificación en el que los pacientes son agrupados de acuerdo con la extensión del tumor, la función inmunitaria y la presencia o ausencia de enfermedad sistémica (cuadro 182-14).

El diagnóstico del sarcoma de Kaposi se basa en la biopsia de la lesión sospechosa. El examen histológico muestra una proliferación de células fusiformes y endoteliales, así como extravasación de eritrocitos, macrófagos cargados de hemosiderina y, en las fases precoces, un infiltrado de células inflamatorias. El diagnóstico diferencial comprende el linfoma (lesiones bucales), la angiomatosis bacilar y las infecciones cutáneas por micobacterias.

El tratamiento del sarcoma de Kaposi (cuadro 182-15) se debe realizar tras consultar con un experto, ya que no existe alguna regla definitiva. En la mayor parte de los casos, el tratamiento antirretrovírico tarda bastante en controlarlo. De hecho, se han comunicado regresiones espontáneas con el HAART. Existen numerosas opciones en los pacientes en los que el tumor persiste o en los que no es posible controlar la replicación vírica. A veces, las lesiones permanecen relativamente asintomáticas, por lo que muchos enfermos no reciben algún tratamiento específico. Dado que menos de 10% de los sujetos con SIDA y sarcoma de Kaposi fallecen como consecuencia de esta enfermedad maligna, mientras que la muerte por las infecciones oportunistas es mucho más frecuente, conviene evitar, siempre que sea posible, los tratamientos que supriman aún más la función inmunitaria y aumenten el riesgo de infección oportunista en estos enfermos. El tratamiento está indicado en dos circunstancias fundamentales. La primera abarca los casos en los que la lesión solitaria o un número limitado de lesiones producen problemas estéticos o molestias considerables. Son ejemplos de ello las lesiones faciales llamativas, las lesiones situadas por encima de las articulaciones y las lesiones de la pared posterior de la bucofaringe que dificultan la deglución o la respiración. En estos casos puede ser útil el tratamiento con radioterapia local, vinblastina intralesional o crioterapia. Los pacientes con infección por el VIH son muy sensibles a los efectos secundarios de la radioterapia, sobre todo a la mucositis inducida por la radiación; de ahí la necesidad de ajustar en forma conveniente la dosis de radiación aplicada sobre las mucosas, en particular en la cabeza y el cuello. La administración de quimioterapia sistémica o IFN-α debe valorarse en los pacientes con un gran número de lesiones o en aquéllos con afección visceral. El determinante esencial de la respuesta es, aparentemente, el recuento de células T CD4+. Esta relación entre la tasa de respuesta y el recuento basal de células T CD4+ es especialmente cierta para el IFN-α, ya que la tasa de respuesta en los pacientes con más de 600 células T CD4+/μl se aproxima a 80%, mientras que en los enfermos con menos de 150 células T CD4+/μl es inferior a 10%. A diferencia de otras monoterapias sistémicas, el IFN-α ofrece la ventaja añadida de su actividad antirretrovírica y debe considerarse, por tanto, como monoterapia de primera elección en las fases precoces de la enfermedad diseminada. Numerosos fármacos quimioterapéuticos han mostrado actividad contra el sarcoma de Kaposi. La FDA ha aprobado para esta aplicación tres de ellos, la doxorrubicina encapsulada en liposomas, la daunorrubicina encapsulada en liposomas y el paclitaxel. La daunorrubicina liposómica está aprobada como fármaco de primera elección para tratar a los pacientes con sarcoma de Kaposi avanzado y tiene menos efectos adversos que la quimioterapia convencional. Por el contrario, la doxorrubicina liposómica y el paclitaxel sólo están aprobados en los individuos con sarcoma de Kaposi en quienes ha fracasado la quimioterapia convencional. Las tasas de respuesta oscilan entre 23 y 88%, son equiparables a las alcanzadas antes con los regímenes de quimioterapia combinada y están notablemente influidas por el recuento de linfocitos T CD4+.

Los *linfomas* ocurren con una incidencia mayor en los pacientes con inmunodeficiencias de células T de origen congénito o adquirido (cap. 310). El SIDA no representa excepción alguna a esta regla general y al menos 6% de los enfermos padecen un linfoma en algún momento de la enfermedad. Esta cifra constituye una incidencia 120 veces mayor que la de la población general. A diferencia de lo que sucede con el sarcoma de Kaposi, el linfoma primario del SNC y la mayor parte de las infecciones oportunistas, la incidencia de los linfomas asociados con el SIDA no ha experimentado

CUADRO 182-15 TRATAMIENTO DEL SARCOMA DE KAPOSI ASOCIADO CON EL SIDA

- Observación y mejoramiento del tratamiento antirretrovírico
- Número único o limitado de lesiones
  - Radiación
  - Vinblastina intralesional
  - Crioterapia
- Enfermedad extensa
  - Tratamiento inicial
    - Interferón alfa (si el recuento de células T CD4+ >150/μl)
    - Daunorrubicina liposómica
  - Tratamiento posterior
    - Doxorrubicina liposómica
    - Paclitaxel
  - Quimioterapia combinada con doxorrubicina en dosis bajas, bleomicina y vinblastina (ABV)
  - Radioterapia

CUADRO 182-14 SISTEMA DE ESTADIFICACIÓN DEL SARCOMA DE KAPOSI TIS DEL *NATIONAL INSTITUTE OF ALLERGY AND INFECTIOUS DISEASES AIDS CLINICAL TRIALS GROUP*

Parámetro	Riesgo reducido (estadio 0): todos los siguientes	Riesgo elevado (estadio 1): cualesquiera de los siguientes
Tumor (T)	Confinado a la piel o a los ganglios linfáticos o enfermedad bucal mínima	Edema o ulceración asociado con el tumor Lesiones bucales externas Lesiones gastrointestinales Lesiones viscerales extraganglionares
Sistema inmunitario (I)	Recuento de células T CD4+ ≥200 células/μl	Recuento de células T CD4+ <200/μl
Enfermedad sistémica (S)	Sin síntomas B[a] Índice de Karnofsky ≥70 Ningún antecedente de infección oportunista, enfermedad neurológica, linfoma o candidosis bucal	Síntomas B[a] Índice de Karnofsky <70 Antecedentes de infección oportunista, enfermedad neurológica, linfoma o candidosis bucal

[a] Definidos como fiebre inexplicada, sudores nocturnos, pérdida de peso involuntario >10% o diarrea durante más de dos semanas.

una reducción llamativa como consecuencia del empleo generalizado del tratamiento antirretrovírico eficaz. El linfoma aparece en todos los grupos de riesgo, pero sobre todo en los pacientes con hemofilia; los pacientes del Caribe y África que adquieren la infección por vía heterosexual tienen la menor incidencia. El linfoma representa una manifestación tardía de la infección por el VIH y, en general, ocurre en enfermos con menos de 200 linfocitos T CD4+/μl. A medida que avanza la enfermedad por VIH se eleva el riesgo de linfoma. A diferencia del sarcoma de Kaposi, cuya incidencia es relativamente constante en el curso de la enfermedad, la incidencia del linfoma aumenta en forma exponencial de acuerdo con la duración de la infección por el VIH y el descenso de la función inmunitaria. El riesgo de linfoma a los tres años de la infección es de 0.8% al año; estas cifras crecen hasta 2.6% al año a los ocho años de la infección por VIH. Con el aumento de la supervivencia de las personas infectadas por el VIH en relación con la mejora del tratamiento antirretrovírico y el tratamiento y la profilaxis más intensivos de las infecciones oportunistas, la incidencia de los linfomas puede elevarse.

Se reconocen tres grandes categorías de linfomas en los pacientes con infección por el VIH. Éstos son el linfoma inmunoblástico de grado III o IV, el linfoma de Burkitt y el linfoma primario del SNC. Aproximadamente 90% de estos linfomas son de fenotipo B y la mitad contiene el DNA del virus de Epstein-Barr. Estos linfomas tienen un origen monoclonal u oligoclonal y probablemente se relacionan, de alguna manera, con la marcada activación policlonal de linfocitos B que ocurre en los pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

Los *linfomas inmunoblásticos* representan cerca de 60% de los casos de linfoma en los pacientes con SIDA. En general, son de alto grado y según los anteriores sistemas de clasificación, se englobarían en los linfomas histiocíticos difusos. Este tumor es más común entre los pacientes de más edad y su incidencia aumenta desde 0% en los sujetos con infección por el VIH de menos de un año de edad hasta más de 3% en los que tienen una edad superior a 50 años. Una variante del linfoma inmunoblástico es el linfoma de la cavidad corporal. Este proceso maligno se manifiesta con derrames linfomatosos pleurales, pericárdicos o peritoneales en ausencia de masas ganglionares o extraganglionares discretas. Las células tumorales no expresan marcadores de superficie para los linfocitos B o T. Se han encontrado secuencias de DNA de HHV-8 en el genoma de células malignas de pacientes con linfomas de cavidades corporales (véase antes).

El *linfoma de Burkitt* o *de células pequeñas no hendidas* representa aproximadamente 20% de los casos de linfoma en los pacientes con SIDA. Este tumor es más frecuente en los enfermos de 10 a 19 años de edad y suele mostrar translocaciones características de c-*myc* del cromosoma 8 a los cromosomas 14 o 22. El linfoma de Burkitt no es frecuente en los pacientes con inmunodeficiencias por causas diferentes al VIH; la incidencia de este tumor en la infección por el VIH es más de 1 000 veces superior a la que se observa en la población general. A diferencia del linfoma de Burkitt africano, en el que 97% de los casos contiene el genoma del virus de Epstein-Barr, sólo 50% de los linfomas de Burkitt asociados con el VIH contienen dicho genoma.

El *linfoma primario del SNC* supone alrededor de 20% de los casos de linfoma en los individuos con infección por el VIH. En contraposición al linfoma de Burkitt asociado con el VIH, los linfomas primarios del SNC suelen contener el virus de Epstein-Barr; de acuerdo con un estudio, la tasa de positividad resultó de 100%. El linfoma no muestra predilección alguna por un grupo determinado de edad. La mediana del recuento de células T CD4+ al momento del diagnóstico se aproxima a 50/μl. El linfoma del SNC se presenta en fases más tardías de la infección por el VIH que el linfoma sistémico; esto puede explicar, por lo menos en parte, el pronóstico más desfavorable en este grupo de enfermos.

La presentación clínica del linfoma en el enfermo con infección por el VIH es muy variada, desde crisis convulsivas focales, pasando por masas de crecimiento rápido en la mucosa bucal **(fig. 182-41)**, hasta la fiebre persistente de origen no explicado. Cuando menos 80% de los enfermos muestra afección extraganglionar; un porcentaje similar presenta síntomas B de fiebre, sudación nocturna o adelgazamiento. El linfoma puede afectar prácticamente cualquier localización orgánica. La localización extraganglionar más frecuente es el SNC, que se afecta en un tercio de todos los pacientes con linfoma; alrededor de 60% de ellos padece un linfoma primario del SNC. El linfoma primario del SNC se suele manifestar por defectos neurológicos focales con alteración de los pares craneales, cefalea, convulsiones o una combinación de éstos. La MRI y la CT revelan, por lo general, un número limitado (uno a tres) de lesiones de 3 a 5 cm **(fig. 182-42)**. Con el contraste, las lesiones muestran un refuerzo en anillo y pueden aparecer en cualquier región cerebral. Las localizaciones más comúnmente relacionadas con linforma del SNC son profundas en la materia blanca. El creciente contraste es usualmente menos pronunciado que el observado con toxoplasmosis. Las principales enfermedades que se deben considerar en el diagnóstico diferencial son la toxoplasmosis cerebral y la enfermedad de Chagas. Además de 20% de los linfomas en las personas infectadas por el VIH que son linfomas primarios del SNC, los linfomas sistémicos también provocan manifestaciones cerebrales en estos pacientes; cerca de 20% de estos enfermos sufren una afección leptomeníngea del SNC, lo que subraya la importancia de la punción lumbar en la estadificación de los enfermos con linfoma sistémico.

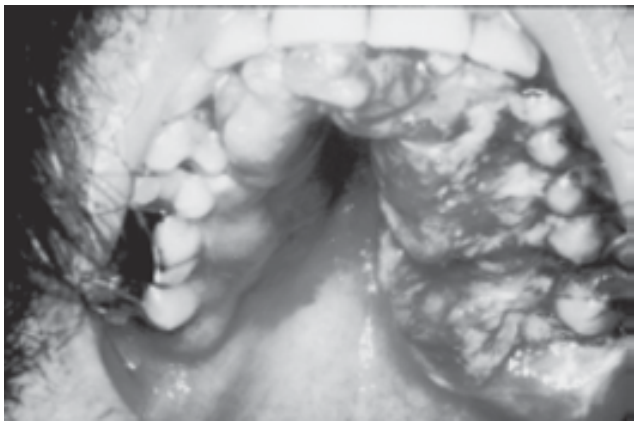

FIGURA 182-41. Linfoma histiocítico difuso en el paladar duro de un paciente con síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

El linfoma sistémico se observa en estadios más precoces de la infección por VIH que el linfoma primario del SNC. En una serie, la mediana del recuento de células T CD4+ fue de 189/μl. Además de la participación del ganglio linfático, el linfoma generalizado comúnmente abarca vías gastrointestinales, médula ósea, hígado y pulmón. En alrededor de 25% de los enfermos hay afección de vías gastrointestinales. El linfoma puede afectar cualquier zona de dichas vías y los enfermos pueden referir problemas para la deglución o dolor abdominal. El diagnóstico suele sospecharse en una CT o MRI del abdomen. La afección de la médula ósea ocurre en cerca de 20% de los enfermos y puede asociarse con pancitopenia. La afección hepática y pulmonar ocurren, cada una, en aproximadamente 10% de los casos. La enfermedad pulmonar se manifiesta por masas, nódulos múltiples o infiltrado intersticial.

El tratamiento del linfoma relacionado con el VIH se ha basado en métodos convencionales y no convencionales. El linfoma sistémico suele ser tratado por los oncólogos mediante una quimioterapia combinada. Los primeros resultados desalentadores del tratamiento del linfoma sistémico están siendo sustituidos por resultados más optimistas gracias a la aparición de fármacos antirretrovíricos más eficaces. Como sucede en gran parte de los casos, los pacientes con un recuento de células T CD4+ más elevado responden mejor a la quimioterapia intensiva. Se han informado tasas de respuesta de hasta 72% con mediana de supervivencia de 33 meses a intervalos sin

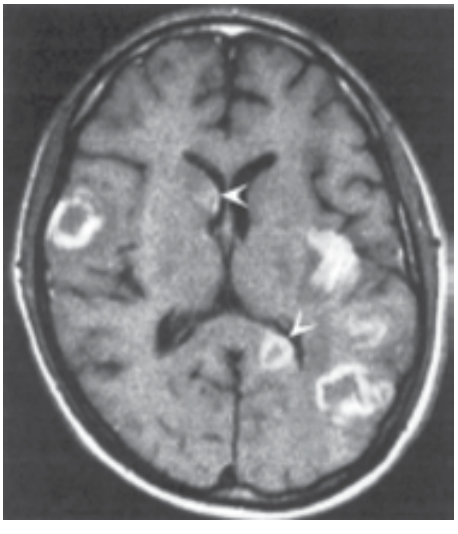

FIGURA 182-42. Linfoma del sistema nervioso central. MRI con contraste ponderada en T1 en un paciente con SIDA, alteración del estado mental y hemiparesia. Aparecen numerosas lesiones reforzadas, algunas en anillo. Las lesiones perisilvianas izquierdas muestran refuerzo cortical y subcortical, mientras que las del núcleo caudado y el rodete del cuerpo calloso (*puntas de flecha*) presentan un refuerzo de las superficies adyacentes al epéndimo.

enfermedad hasta por nueve años. El tratamiento de linfoma primario del SNC es un reto significativo. El tratamiento se complica por el hecho de que la enfermedad por lo común ocurre en pacientes con enfermedad avanzada por VIH. Las medidas paliativas, como la radioterapia, proporcionan cierto alivio. El pronóstico es malo en este grupo, con una supervivencia de 29% a dos años.

La *enfermedad multicéntrica de Castleman* es un trastorno linfoproliferativo relacionado con HHV-8 que se observa con mayor frecuencia en pacientes con infección por VIH. No es un verdadero cáncer, pero comparte muchas características con el linfoma, lo que incluye linfadenopatía generalizada, hepatoesplenomegalia y síntomas sistémicos como fiebre, fatiga y pérdida de peso. Se observan síntomas pulmonares en casi 50% de los pacientes. Se presenta sarcoma de Kaposi en 75 a 82% de los casos. La biopsia de ganglios linfáticos revela el predominio de células plasmáticas interfoliculares o de centros germinativos con vascularización y aspecto en "piel de cebolla" (hialinización vascular). Antes de que se dispusiera del HAART, los pacientes infectados con VIH con enfermedad multicéntrica de Castleman tienen un incremento de 15 veces en el riesgo de desarrollar linfoma no Hodgkin en comparación con los pacientes infectados con VIH. El tratamiento por lo común incluye quimioterapia. Reportes anecdóticos de éxito con rituximab sugieren que un tratamiento más específico puede ser exitoso, aunque en una serie de tratamiento con rituximab se encontró un deterioro en el sarcoma de Kaposi coexistente. La mediana de supervivencia de pacientes con enfermedad multicéntrica de Castleman, tratada antes de que se dispusiera del HAART, fue de 14 meses. Se ha incrementado a cuatro años en la era de antirretrovíricos altamente eficaces.

La infección por el *virus del papiloma humano* (HPV) asociada con la *displasia intraepitelial del cuello uterino* o el *ano*, es aproximadamente dos veces más frecuente en los pacientes infectados por el VIH que en la población general y puede dar lugar a una neoplasia intraepitelial y a la larga a un cáncer invasor. En estudios independientes, 20 a 80% de los varones con infección por el VIH sin síntomas anorrectales presentaba anomalías de displasia en la tinción de Papanicolaou (Pap). Estos cambios tienden a persistir y por lo general no afectan al HAART, lo que plantea la posibilidad de una transición posterior hacia un trastorno neoplásico mayor. La incidencia de un estudio anormal de Papanicolaou o en el cuello uterino es de casi 5% en mujeres por lo demás sanas, mientras que la incidencia de resultados anormales en el Papanicolaou cervicouterino en mujeres con infección por VIH es de 30 a 60%; el *cáncer cervicouterino invasor* se incluye en los trastornos que definen el SIDA. Hasta la fecha, sólo se ha observado un incremento reducido de la incidencia de cáncer del cuello uterino o del ano como consecuencia de la infección por el VIH. Sin embargo, dada la elevada tasa de displasia, está indicado realizar una exploración ginecológica y rectal con una tinción de Papanicolaou en la primera consulta y seis meses después en todos los pacientes con infección por el VIH. Si estos exámenes son negativos en las dos consultas, se mantendrá una revisión anual. Si el Papanicolaou inicial o de seguimiento muestra datos de inflamación intensa con cambios escamosos reactivos, la siguiente revisión se realizará a los tres meses. Si la tinción de Papanicolaou muestra datos de lesiones escamosas intraepiteliales en cualquier momento, se debe hacer una exploración colposcópica acompañada de una biopsia. La tasa de supervivencia a dos años para pacientes infectados con VIH con cáncer cervicouterino invasor es de 64% en comparación con 79% en individuos no infectados con VIH. Los genotipos más comunes de HPV en la población general y en los cuales se basan las vacunas para HPV son el 16 y 18. Éste no es el caso para población infectada con VIH, en los cuales predominan otros genotipos como el 56 y el 53. Esto hace surgir preocupaciones con respecto a la eficacia potencial de las vacunas actuales para HPV para pacientes infectados con virus de inmunodeficiencia humana.

LINFOCITOPENIA IDIOPÁTICA DE CÉLULAS T CD4+

En 1992 se describió un síndrome caracterizado por un recuento absoluto de linfocitos T CD4+ inferior a 300/μl o menor de 20% de las células T totales realizado en más de dos ocasiones por lo menos seis semanas aparte; ausencia de positividad para el VIH-1, VIH-2, HTLV-I y HTLV-II; y ausencia de cualesquiera de las inmunodeficiencias conocidas o tratamientos asociados con un descenso de los niveles de las células T CD4+. A mediados de 1993 se habían descrito aproximadamente 100 casos. Después de un amplio estudio multicéntrico se publicaron diversas series de investigaciones a comienzos de 1993 que permitieron llegar a ciertas conclusiones. La linfocitopenia idiopática de células CD4+ (*idiopathic CD4+ lymphocytopenia*, ICL) es un síndrome muy raro, a juzgar por los estudios realizados en donantes de sangre y cohortes de varones homosexuales seronegativos al VIH. Ya se identificaron con claridad en algunos casos en fecha tan temprana como 1983 y hace algunos decenios se describieron casos muy similares a la ICL. La definición de la ICL, basada en el recuento de linfocitos T CD4+, coincidía con la disponibilidad de esta prueba en los pacientes con una posible inmunodeficiencia. Aunque ciertos enfermos con ICL padecen enfermedades oportunistas (en especial criptococosis) como consecuencia de la inmunodepresión, las cuales también se observan en la infección por el VIH, el síndrome no se parece en sus manifestaciones demográficas, clínicas ni inmunitarias, a la infección por el VIH ni al SIDA. Menos de la mitad de los pacientes con ICL tenían factores de riesgo para la infección por el VIH y había una amplia distribución geográfica y por edades. El hecho de que una proporción significativa de los enfermos mostrara factores de riesgo posiblemente refleje un sesgo en la selección, ya que los médicos que atienden a los pacientes con infección por el VIH son los que más controlan el recuento de células T CD4+. Alrededor de un tercio de los enfermos descritos son mujeres, frente a sólo 16% de mujeres entre las personas con infección por el VIH en Estados Unidos. Muchos pacientes con ICL permanecieron clínicamente estables y no sufrieron un deterioro progresivo, como es frecuente que suceda en los enfermos con inmunodepresión grave por el VIH. De hecho, incluso algunos enfermos con ICL experimentaron una remisión espontánea de la linfocitopenia T CD4+. Las anomalías inmunitarias asociadas con la ICL también difieren de las de la infección por el VIH. En general, los pacientes con ICL muestran un descenso de células T CD8+ y de células B. Además, los niveles de inmunoglobulinas son normales o, con más frecuencia, se encuentran disminuidos, a diferencia de la hipergammaglobulinemia que suele observarse en la infección por el VIH. Por último, los estudios virológicos no han revelado la presencia de VIH-1, VIH-2, HTLV-I o HTLV-II ni cualquier otro virus con tropismo por las células mononucleares. Más aún, no existe algún dato epidemiológico que sugiera la intervención de un microorganismo como vía de contagio. Los casos de ICL se hallaban ampliamente dispersos, sin ninguna acumulación. Los contactos íntimos en las parejas sexuales investigadas se hallaban clínicamente bien y los estudios serológicos, inmunológicos y virológicos de VIH resultaron negativos. La ICL es un síndrome heterogéneo y es muy probable que su causa no sea la misma en todos los enfermos; sin embargo, es posible que existan algunas causas comunes actualmente desconocidas en los subgrupos de pacientes.

Si al estudiar los datos del enfermo facilitados por el laboratorio se considera la posibilidad de que se trate de un caso de ICL, se debe realizar un estudio para excluir otras enfermedades causantes de la inmunodepresión. Si no se detecta causa alguna, no debe iniciarse un tratamiento específico. Sin embargo, las enfermedades oportunistas deben recibir el tratamiento apropiado (véase anteriormente). La profilaxis frente a las infecciones oportunistas más frecuentes debe proporcionarse dependiendo del recuento de células T CD4+.

Rx SIDA Y TRASTORNOS RELACIONADOS

PRINCIPIOS GENERALES DE TRATAMIENTO. Las guías de los CDC recomiendan realizar la prueba para infección por VIH como parte de la atención médica habitual. Se recomienda que se informe al paciente con respecto a la intención de realizar la prueba al igual que en cualquier otro examen de laboratorio y éste debe tener la oportunidad de rechazar el estudio. Este método es decisivo para cumplir el objetivo de identificar a tantos individuos infectados como sea posible, porque casi 25% de más de un millón de individuos en Estados Unidos que están infectados con VIH desconocen su estado. Bajo estas circunstancias de realización sistemática de la prueba, aunque es deseable el asesoramiento antes de la realización de la prueba no siempre conducirá a la elaboración de la misma. No obstante, sin importar la medida en que el paciente esté preparado para la adversidad, el diagnóstico de infección por VIH es un evento devastador. Así, el médico debe ser sensible a este hecho y, en la medida de lo posible, realizar cierto grado de asesoramiento antes de las pruebas para preparar, al menos en parte, al paciente si los resultados demuestran la presencia de infección por VIH. Después del diagnóstico de la infección, el personal sanitario debe estar preparado para activar de inmediato los sistemas de apoyo para el paciente con nuevo diagnóstico a la brevedad posible. Esto incluye a un trabajador social o enfermera que pasen tiempo con el paciente y aseguren que está emocionalmente estable. En la mayor parte de las comunidades estadounidenses se cuenta con centros de apoyo para individuos con VIH que pueden ser de gran ayuda en estas situaciones difíciles.

El tratamiento de los individuos con infección por el VIH exige no sólo un conocimiento amplio de los posibles procesos patológicos y el conocimiento actualizado de la experiencia con la terapia antirretrovírica, sino también la capacidad para afrontar

los problemas de una enfermedad crónica que pone en peligro la vida de quien la padece. Es necesario un conocimiento amplio de la medicina interna para atender la amplia gama de enfermedades relacionadas con infección por VIH. Se han conseguido grandes avances en el tratamiento de los pacientes con infección por el VIH. El tratamiento antirretrovírico específico y el tratamiento antimicrobiano, así como la profilaxis, resultan esenciales para proporcionar a cada individuo la mejor oportunidad de vivir una vida larga y sana a pesar de la presencia de la infección. A diferencia de lo que sucedía al principio de la epidemia, el diagnóstico de infección por el VIH ya no equivale a una enfermedad inevitablemente letal. Además de las actuaciones médicas, los profesionales sanitarios tienen la responsabilidad de proporcionar a todos los pacientes el asesoramiento y la educación adecuados acerca de su enfermedad como parte de un plan sanitario global. Hay que informar al enfermo sobre el riesgo de contagio infeccioso de su enfermedad y de que aunque los profesionales sanitarios puedan referirse a la carga vírica como "indetectable", esto se refiere más a la sensibilidad del análisis que se utiliza para medir el virus que a la presencia o ausencia del mismo. Es importante que los pacientes estén alerta y que sepan que el virus está presente y puede ser transmitido en todos los estadios de la enfermedad por el VIH. Así pues, se deben discutir abiertamente los problemas derivados de las prácticas sexuales y del uso compartido de las agujas intravenosas. El médico terapeuta no debe conocer sólo los medicamentos más recientes para el tratamiento de la infección y de sus complicaciones, sino también instruir a los enfermos acerca de la evolución de la enfermedad y escuchar y ser sensible a sus temores y preocupaciones. Como ocurre con otras enfermedades, las decisiones terapéuticas se deben tomar tras consultar con el paciente, en la medida de lo posible, o con su representante si el primero es incapaz de adoptar las decisiones. En este sentido, se recomienda que todos los enfermos con infección por el VIH, y especialmente aquéllos con menos de 200 células T CD4+/μl, otorguen un poder de representación indefinido para la toma de decisiones médicas en caso necesario.

Después del diagnóstico inicial de infección por el VIH es necesario realizar diversas exploraciones y estudios de laboratorio para determinar la extensión de la enfermedad y poder disponer de unos valores de base que sirvan como referencia en el futuro **(cuadro 182-16)**. Además de los exámenes habituales de química sanguínea, perfil de lípidos en ayuno, glucemia en ayuno y exámenes de detección en sangre también deben solicitarse estudios de Papanicolaou y radiografía torácica, así como recuento de células T CD4+, dos mediciones separadas de RNA del VIH en plasma y pruebas de resistencia de VIH, prueba de reagina plasmática rápida (*rapid plasma reagin, RPR*) o VDRL, medición de títulos de anticuerpos contra toxoplasma y estudios serológicos para hepatitis A, B y C. Se debe realizar también la intradermorreacción con PPD y un MMSE, dejando constancia del mismo. Los pacientes deben ser inmunizados con polisacárido neumocócico y con vacunas contra las hepatitis A y B si son seronegativos. Debe determinarse si existe o no una infección por hepatitis C. Al mismo tiempo, todos los enfermos deben recibir asesoramiento con relación a las prácticas sexuales y al uso compartido de las agujas; este asesoramiento debe ofrecerse a las personas que el paciente sepa o sospeche que puedan estar infectadas. Una vez tomadas estas medidas iniciales, se desarrollarán las estrategias de tratamiento médico a corto y largo plazos, de acuerdo con la información más actual y modificándola a medida que se dispone de nuevos datos. El campo de la medicina relativa al VIH está cambiando muy rápido y es difícil estar completamente al día. Por fortuna, hay una serie de excelentes páginas en Internet, las cuales se actualizan a menudo y que proporcionan la información más reciente sobre diversos temas, como las publicaciones consensuadas sobre el tratamiento **(cuadro 182-17)**.

TRATAMIENTO ANTIRRETROVÍRICO. La terapéutica combinada (*antiretroviral therapy, ART*) o el tratamiento antirretrovírico de alta actividad (*highly active antiretroviral therapy*, HAART) es la base del tratamiento de pacientes con infección por VIH. Después de generalizarse la utilización del HAART en Estados Unidos entre 1995 y 1996, se ha observado una notable reducción en la mayor parte de los procesos definidores de SIDA (fig.182-31). La supresión de la replicación del VIH es un componente esencial en la prolongación de la vida y en la mejoría de la calidad de vida de los pacientes con infección por el VIH. La supresión adecuada requiere apego estricto a los regímenes prescritos de fármacos antirretrovíricos. Esto se ha visto facilitado por la preparación de medicamentos combinados y el desarrollo de regímenes terapéuticos de una administración al día. Por desgracia, en la actualidad no se puede responder definitivamente a numerosas interrogantes del tratamiento, como "¿cuál es el mejor momento para iniciar el tratamiento antirretrovírico?", "¿qué pauta de tratamiento inicial es la más adecuada?", "¿cuándo debe cambiarse el tratamiento?" y "¿qué tratamiento debe utilizarse como sustitución del previo?" De cualquier manera, el médico y el paciente deben ponerse de acuerdo en un plan, en función de la información de la que se disponga hasta ese momento. Para tratar de facilitar este proceso, el departamento de Salud y Servicios Sociales, de Estados Unidos ha publicado una serie de normas que se actualizan frecuentemente, como "Principles of Therapy of HIV Infection", "Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-Infected Adults and Adolescents" y "Guidelines for the Prevention of Opportunistic Infections in Persons Infected with Human Immunodeficiency Virus". En la actualidad se dispone de una amplia red de ensayos clínicos, en la que participan tanto investigadores clínicos como defensores de los enfermos, tratando de mejorar el enfoque terapéutico. Consorcios en los que participan representantes de la universidad, la industria y los gobiernos de Estados Unidos y otros países participan en el proceso de desarrollo de nuevos fármacos y de ensayos clínicos. Como consecuencia de ello están surgiendo nuevos tratamientos y estrategias terapéuticas y se están desarrollando nuevos programas de acceso ampliado previos a la aprobación oficial por las autoridades. Por estas razones, el tratamiento óptimo de los individuos con infección por VIH debe realizarse con la colaboración de expertos en la materia. Los medicamentos disponibles a la fecha para el tratamiento de la infección por VIH pertenecen a una de cuatro categorías: aquellos que inhiben la enzima transcriptasa inversa vírica, los que inhiben la proteasa vírica, los que inhiben la integrasa vírica y los que interfieren con la penetración del virus **(cuadro 182-18, figura 182-43)**.

Los inhibidores de la transcriptasa inversa aprobados por la FDA son los *análogos de los nucleósidos* zidovudina, didanosina, zalcitabina, estavudina, lamivudina, abacavir y emtricitabina; el *análogo de nucleótido* tenofovir; y los *inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídicos* nevirapina, delavirdina y efavirenz (fig. 182-43; cuadro 182-18). Este grupo de fármacos fue de los primeros autorizados para el tratamiento de la infección por el VIH y están indicados para formar parte de los regímenes combinados. Debe hacerse énfasis en que ninguno de estos fármacos debe utilizarse como monoterapia para la infección por VIH por la facilidad relativa con la cual se desarrolla resistencia farmacológica bajo tales circunstancias. Por tanto, cuando se emplea lamivudina para tratar la hepatitis B en un paciente con infección por el VIH, se debe asegurar que éste se encuentre recibiendo otra medicación antirretrovírica. Los inhibidores de la transcriptasa inversa bloquean el ciclo de replicación del VIH en el punto de la síntesis de DNA que depende del RNA, el paso de la transcripción inversa. Los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídicos tienen bastante selectividad por la transcriptasa inversa del VIH-1, pero los análogos de los nucleósidos inhiben una gran variedad de reacciones de polimerización del DNA además de la transcriptasa inversa del VIH-1. Por esta razón, los efectos adversos graves son más frecuentes con los análogos de los nucleósidos, como la lesión de las mitocondrias que puede desencadenar esteatosis hepática y acidosis láctica, así como neuropatía periférica y pancreatitis. Uno de los problemas reconocidos más recientemente en relación con el empleo generalizado del HAART ha sido un síndrome de hiperlipidemia, intolerancia a la glucosa-resistencia a la insulina y distribución de la grasa que suele denominarse *síndrome de lipodistrofia* (descrito anteriormente en la parte donde se tratan las anormalidades metabólicas).

CUADRO 182-16 VALORACIÓN INICIAL DEL PACIENTE CON INFECCIÓN POR VIH

Historia clínica y exploración física
Bioquímica y hematología sistemática
Perfil de lípidos y glucosa en ayunas
Recuento de linfocitos T CD4+
Dos determinaciones plasmáticas de RNA del VIH
Prueba de resistencia de VIH
Prueba RPR
Título de anticuerpos anti-*Toxoplasma*
Dermorreacción PPD
Miniexamen del Estado Mental
Serologías para las hepatitis A, B y C
Inmunización con polisacárido neumocócico; contra gripe si está indicado
Inmunización contra hepatitis A y B si son seronegativos
Asesoramiento respecto a la evolución y la transmisión
Ayudar a contactar a otros posibles infectados

Nota: RPR, *regina plasmática rápida;* PPD, derivado proteínico purificado.

CUADRO 182-17 RECURSOS DISPONIBLES EN LA INTERNET SOBRE LA ENFERMEDAD POR VIH

http://www.aidsinfo.nih.gov	Información sobre el SIDA, servicio prestado por el *U.S. Department of Health and Human Services*, exhibe guías de referencia aprobadas a nivel federal para el tratamiento de la infección por VIH y el SIDA; ofrece información sobre los estudios clínicos patrocinados a nivel federal y de manera privada y las publicaciones y los datos de los CDC
http://www.cdcnpin.org	Actualiza los datos epidemiológicos de los CDC

Nota: CDC, *Centers for Disease Control and Prevention.*

CUADRO 182-18 FÁRMACOS ANTIRRETROVÍRICOS UTILIZADOS EN EL TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR VIH

Fármaco	Estado	Indicación	Dosis en combinación	Datos de apoyo	Toxicidad
Inhibidores de la transcriptasa inversa					
Zidovudina (AZT, azidotimidina, 3'azido-3'-desoxitimidina)	Autorizado	Tratamiento de infección por VIH en combinación con otros fármacos antirretrovíricos Prevención de la transmisión materno-fetal del VIH	200 mg cada 8 h o 300 mg cada 12 h	Diecinueve defunciones en comparación con una en el estudio original, comparado con placebo realizado en 281 pacientes con SIDA o ARC. Disminución de la progresión a SIDA en pacientes con recuentos de células T CD4+ inferiores a 500 células/μl, *n* = 2 051 En mujeres embarazadas con recuento de células T CD4+ ≥200 células/μl, AZT por vía oral, que se inicia en las semanas 14 a 34 de embarazo más la administración de fármaco intravenoso durante el trabajo de parto y parto más AZT oral al recién nacido por seis semanas disminuye la prohibición del VIH en 67.5% (de 25.5-8.3%), *n* = 363	Anemia, granulocitopenia, miopatía, acidosis láctica, hepatomegalia con esteatosis, cefalea, náusea
Didanosina (Videx, Videx EC, ddI, didesoxinosina, 2',3'-didesoxinosina)	Autorizado	Para el tratamiento de infección por VIH en combinación con otros fármacos antirretrovíricos	Antiácidos: se requiere la administración de 2 tabletas de antiácidos para lograr amortiguar la acidez gástrica; debe administrarse con el estómago vacío ≥60 kg: 200 mg cada 12 h <60 kg: 125 mg cada 12 h Cubierta entérica: ≥60 kg: 400 mg una vez al día <60 kg: 250 mg una vez al día	Mejor que AZT como monoterapia en 913 pacientes con antecedente de tratamiento con AZT. Es clínicamente superior a AZT y comparable con AZT + ddI y AZT + ddC en 1 067 pacientes sin tratamiento previo con AZT, con recuento de células T CD4+ de 200-500 células/μl	Pancreatitis, neuropatía periférica, anomalías en las pruebas de función hepática, acidosis láctica, hepatomegalia con esteatosis
Zalcitabina (ddC, HIVID, 2'3'-dideso-xicitidina)	Autorizado y discontinuado en el año 2006	En combinación con otros fármacos antirretrovíricos para el tratamiento de la infección por VIH	0.75 mg cada 8 h	Clínicamente inferior a la monoterapia con AZT como tratamiento inicial. Desde el punto de vista clínico, tan bueno como ddI en pacientes con enfermedad avanzada y que no toleran AZT. En combinación con AZT, fue mejor que AZT sólo en pacientes con SIDA o con recuentos de células T CD4+ <350/μl	Neuropatía periférica, pancreatitis, acidosis láctica, hepatomegalia con esteatosis, úlceras bucales
Estavudina (d4T, Zerit, 2'3'-didehidro-3'-didesoxitimidina)	Autorizado	Tratamiento de pacientes infectados con VIH en combinación con otros fármacos antirretrovíricos	≥60 kg: 40 mg cada 12 h <60 kg: 30 mg cada 12 h	Mejor que AZT con respecto a los cambios en el recuento de células T CD4+ en 359 pacientes que recibieron AZT por 24 semanas o más. Después de un tratamiento de 12 semanas, por asignación al azar, el recuento de células T CD4+ disminuyó en los testigos tratados con AZT en un promedio de 22 células/μl, en tanto que los pacientes que recibieron zidovudina tuvieron un incremento promedio de 22 células/μl	Neuropatía periférica, pancreatitis, acidosis láctica, hepatomegalia con esteatosis, debilidad neuromuscular ascendente, lipodistrofia
Lamivudina (Epivir, 2'3'-didesoxi-3'-tiacitidina, 3TC)	Autorizado	En combinación con otros fármacos antirretrovíricos por el tratamiento de la infección por VIH	150 mg cada 12 h 300 mg una vez al día	Mejor que AZT sólo con respecto a los cambios en el recuento de células CD4 en 495 pacientes que no habían recibido zidovudina con anterioridad y 477 que habían recibido zidovudina. Los recuentos generales de células T CD4+ para zidovudina se midieron al inicio y durante 24 semanas, en tanto que en el grupo con tratamiento con zidovudina más lamivudina, se encontraron 10–50 células/μl por arriba de los recuentos iniciales, y en 54% hubo menor progresión a SIDA/muerte en comparación con los que recibieron AZT solo.	Hepatotoxicidad
Emtricitabina (FTC. Emtriva)	Autorizado	En combinación con otros fármacos antirretrovíricos por el tratamiento de la infección por VIH	200 mg una vez al día	Comparable con d4T en combinación con ddI y efavirenz en 571 pacientes sin tratamiento previo. Similar a la combinación de 3TC con AZT o d4T + NNRT1 o inhibidores de la proteasa en 440 pacientes que evolucionaron bien por al menos 12 semanas con el tratamiento con 3TC	Hepatotoxicidad
Abacavir (Ziagen)	Autorizado	Para el tratamiento de infección por VIH en combinación con otros fármacos antirretrovíricos	300 mg cada 12 h	Abacavir + AZT + 3TC son equivalentes a indinavir + AZT + 3TC con respecto a la supresión de la carga vírica (cercana a 60% en cada grupo con <400 copias de RNA de VIH/ml de plasma) con incremento en el recuento de células CD4 (aproximadamente 100 células/μl en cada grupo) a las 24 semanas	Reacciones de hipersensibilidad (pueden ser letales), fiebre, exantema, náusea, vómito, malestar general o fatiga y pérdida de apetito
Tenofovir (Viread)	Autorizado	Para su empleo en combinación con otros fármacos antirretrovíricos cuando esté indicado el tratamiento	300 mg una vez al día	Reducción de casi 0.6 log en las concentraciones de RNA de VIH-1 cuando se añade al régimen de base en pacientes con tratamiento previo	Posible toxicidad renal

(continúa)

CUADRO 182-18 FÁRMACOS ANTIRRETROVÍRICOS UTILIZADOS EN EL TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR VIH (CONTINUACIÓN)

Fármaco	Estado	Indicación	Dosis en combinación	Datos de apoyo	Toxicidad
Delavirdina (Rescriptor)	Autorizado	Para su uso en combinación con antirretrovíricos apropiados cuando está indicado el tratamiento	400 mg cada 8 h	Delavirdina + AZT es mejor que AZT solo en lo que respecta a la supresión de la carga vírica a las 52 semanas	Exantema cutáneo, anomalías en las pruebas de función hepática
Nevirapina (Viramune)	Autorizado	En combinación con otros fármacos antirretrovíricos para el tratamiento de la infección progresiva por VIH	200 mg/día por 14 días y después 200 mg cada 12 h	Incrementa el recuento de células T CD4+, disminuye las concentraciones de RNA de VIH cuando se utiliza en combinación con nucleósidos	Exantema, hepatotoxicidad
Efavirenz (Sustiva)	Autorizado	Para el tratamiento de la infección por VIH en combinación con otros fármacos antirretrovíricos	600 mg a la hora de acostarse por la noche	Efavirenz + AZT + 3TC son comparables con indinavir + AZT + 3TC con respecto a la supresión de la carga vírica (un mayor porcentaje en el grupo de efavirenz logró una carga vírica <50 copias/ml; sin embargo, la tasa de interrupción del tratamiento fue inesperadamente elevada, lo que explica la mayor parte de los "fracasos terapéuticos"); incremento en el recuento de células CD4 (de casi 140 células/μl en cada grupo) a las 24 semanas	Exantema, disforia, incremento en las concentraciones de las pruebas de función hepática, somnolencia, trastornos del sueño, depresión
Etravirina	Acceso ampliado 1-866-889-2074	Pendiente	Pendiente	Pendiente	Exantema, cefalea, mareo, náusea, diarrea
Inhibidores de la proteasa					
Saquinavir, mesilato (Invirase, cápsulas de gelatina dura)	Autorizado	En combinación con otros fármacos antirretrovíricos cuando esté indicado el tratamiento	1 000 mg + 100 mg de ritonavir cada 12 h	Incremento en el recuento de células T CD4+, reducción en las concentraciones de RNA de VIH más notable en el tratamiento combinado con ddC seguido de una reducción cercana a 50% en el primer evento que define al SIDA o a la muerte con el tratamiento combinado con ddC en comparación con cualquier fármaco solo	Diarrea, náusea, cefalea, hiperglucemia, redistribución de la grasa corporal, anomalías en los lípidos
(Fortovase, cápsulas de gelatina blandas)	Autorizado y discontinuado en el año 2006	Para su uso en combinación con otros fármacos antirretrovíricos cuando esté indicado el tratamiento	1 200 mg cada 8 h	Reducción en la tasa de mortalidad y eventos que definen al SIDA para pacientes que recibieron la formulación con cápsulas de gelatina dura en combinación con ddC	Diarrea, náusea, dolor abdominal, cefalea, hiperglucemia, redistribución de la grasa corporal y anomalías en los lípidos
Ritonavir (Norvir)	Autorizado	En combinación con otros fármacos antirretrovíricos para el tratamiento de la infección por VIH cuando esté indicado el tratamiento	600 mg cada 12 h	Reducción en la incidencia acumulada de progresión clínica o muerte de 34 a 17% en pacientes con recuentos de células T CD4+ inferiores a 100 células/μl tratados por periodos de 6 meses en promedio	Náusea, dolor abdominal, hiperglucemia, redistribución de la grasa corporal, anomalías en los lípidos; puede alterar las concentraciones de otros fármacos lo que incluye a saquinavir
Indinavir, sulfato (Crixivan)	Autorizado	Para tratamiento de la infección por VIH en combinación con otros fármacos antirretrovíricos cuando esté indicado el tratamiento antirretrovírico	800 mg cada 8 h *u* 800 mg + 100 mg de ritonavir cada 12 h *o* 1 000 mg cada 8 h cuando se utiliza con efavirenz o nevirapina	Aumentan el recuento de células T CD4+ en 100 células/μl y reducción en 2 log en las concentraciones de RNA de VIH cuando se administra en combinación con zidovudina y lamivudina. Disminución de 50% en el riesgo de progresión a SIDA o muerte cuando se administra con zidovudina y lamivudina en comparación con zidovudina y lamivudina solos	Nefrolitiasis, hiperbilirrubinemia indirecta, hiperglucemia, redistribución de la grasa corporal, anomalías en los lípidos
Nelfinavir, mesilato (Viracept)	Autorizado	Para el tratamiento de la infección por VIH en combinación con otros fármacos antirretrovíricos cuando esté indicado el tratamiento antirretrovírico	750 mg cada 8 h *o* 1 250 mg cada 12 h	Reducción en 2.0 log en las concentraciones de RNA de VIH cuando se administra en combinación con estavudina	Diarrea, evacuaciones disminuidas de consistencia, hiperglucemia, redistribución de la grasa corporal, anomalías en los lípidos Puede contener trazas de etilmetanosulfonato, un carcinógeno/teratógeno potencial
Amprenavir (Agenerase)	Autorizado	En combinación con otros fármacos antirretrovíricos para el tratamiento de la infección por VIH	1 200 mg cada 12 h *o* 600 mg + 100 mg de ritonavir cada 12 h *o* 1 200 mg más 200 mg de ritonavir una vez al día	En pacientes sin tratamiento previo, amprenavir + AZT + 3TC es mejor que AZT + 3TC con respecto a la supresión de la carga vírica (53 en comparación con 11% con menos de 400 copias de RNA de VIH/ml de plasma a las 24 semanas). Las células T CD4+ responden de la misma forma entre los grupos de tratamiento. En pacientes con tratamiento previo, amprenavir + NRTI fue similar a indinavir + NRTI con respecto a la supresión de la carga vírica (43 en comparación con 53% con menos de 400 copias de RNA de VIH/ml de plasma a las 24 semanas). La respuesta de las células T CD4+ fue mejor en el grupo que recibió indinavir + NRTI	Náusea, vómito, diarrea, exantema, parestesias bucales, alteración de las pruebas de función hepática, hiperglucemia, redistribución de la grasa corporal, anomalías en los lípidos
Fosamprenavir (Lexiva)	Autorizado		1 400 mg cada 12 h *o* 700 mg + 100 mg de ritonavir cada 12 h		

(continúa)

CUADRO 182-18 FÁRMACOS ANTIRRETROVÍRICOS UTILIZADOS EN EL TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR VIH (CONTINUACIÓN)

Fármaco	Estado	Indicación	Dosis en combinación	Datos de apoyo	Toxicidad
Lopinavir/ritonavir (Kaletra)	Autorizado	Para el tratamiento de la infección por VIH en combinación con otros fármacos antirretrovíricos	400 mg/100 mg cada 12 h	En pacientes sin tratamiento previo, lopinavir/ritonavir + d4T + 3TC fue mejor que nelfinavir + d4T + 3TC con respecto a la supresión de la carga vírica (79 en comparación con 64% con menos de 400 copias de RNA de VIH/ml a las 40 semanas). El recuento de células T CD4+ se incrementa de la misma forma en ambos grupos	Diarrea, hiperglucemia, redistribución de la grasa corporal, anomalías en los lípidos
Atazanavir (Reyataz)	Autorizado	Para el tratamiento de la infección por VIH en combinación con otros fármacos antirretrovíricos	400 mg cada 6 h *o* 300 mg cada 6 h +Ritonavir 100 mg cada 6 h cuando se utiliza con efevirenz	Comparable con efavirenz cuando se administró en combinación con AZT + 3TC en un estudio de 810 pacientes sin tratamiento previo. Comparable al nelfinavir cuando es inadecuado se administra en combinación con d4T + 3TC en un estudio de 467 pacientes sin tratamiento previo	Hiperbilirrubinemia, prolongación del intervalo PR, náusea, vómito, hiperglucemia, mala distribución de la grasa corporal
Tipranavir (Aptivus)	Autorizado	En combinación con 200 mg de ritonavir para el tratamiento combinado en adultos con tratamiento previo	500 mg + 200 mg de ritonavir cada 12 h	A las 24 semanas, los pacientes con exposición previa amplia a los antirretrovíricos mostraron un cambio –0.8 log en las concentraciones de RNA de VIH y un incremento de 34 en las células T CD4+ en combinación con –0.25 log y cuatro células en el grupo testigo. Inferior a lopinavir/ritonavir en un estudio clínico con asignación al azar y grupo testigo en pacientes sin tratamiento previo	Diarrea, náusea, fatiga, cefalea, exantema, hepatotoxicidad, hemorragia intracraneal
Darunavir (Prezista)	Autorizado	En combinación con 100 mg de ritonavir para el tratamiento combinado en adultos que han recibido tratamiento previo	600 mg + 100 mg de ritonavir cada 12 horas con los alimentos	A las 24 semanas, los pacientes con exposición previa amplia a antirretrovíricos tratados con una nueva combinación que incluyó darunavir mostraron un cambio –1.81 log en las concentraciones de RNA de VIH e incremento de 92 en el número de células T CD4+ en comparación con –0.48 log y 17 células en el grupo testigo	Diarrea, náusea, cefalea
Inhibidores de la entrada					
Enfuvirtida (Fuzeon)	Autorizado	En combinación con otros fármacos en pacientes que han recibido tratamiento previo, con evidencia de replicación de VIH-1 pese a la administración continua de tratamiento antirretrovírico	90 mg cada 12 h por vía SC	En pacientes con tratamiento previo, fue mejor que el placebo cuando se añadió a un nuevo régimen terapéutico optimizado (37 en comparación con 16% con menos de 400 copias de RNA de VIH/ml a las 24 semanas; + 71 en comparación con + 35 células T CD4+ a las 24 semanas)	Reacciones locales a la inyección, reacciones de hipersensibilidad, incremento en la tasa de neumonías bacterianas
Maraviroc (Selzentry)	Autorizado	En combinación con otros fármacos antirretrovíricos en el tratamiento de adultos que recibieron tratamiento previo y que están infectados sólo con VIH-1 con tropismo para CCR5, que es resistente a otros fármacos antirretrovíricos	150-600 mg cada 12 h en función del uso concomitante de medicamentos (véase texto)	A las 24 semanas, entre 635 pacientes con virus con tropismo CCR5 y RNA de VIH-1 superior a 5 000 copias/ml pese a tratamiento previo con al menos 6 meses de duración y al menos un fármaco de tres de las cuatro clases de antirretrovíricos, 61% de los pacientes con asignación al azar para recibir maraviroc lograron concentraciones de RNA de VIH inferiores a 400 copias/ml en comparación con 28% de pacientes con asignación al azar al grupo con placebo	Hepatotoxicidad, nasofaringitis, fiebre, tos, exantema, dolor abdominal, mareo, fiebre, síntomas musculoesqueléticos
Inhibidores de la integrasa					
Raltegravir (Isentress)	Autorizado	En combinación con otros fármacos antirretrovíricos por el tratamiento de pacientes que han recibido tratamiento previo y con evidencia de replicación continua de VIH-1	400 mg cada 12 h	A las 24 semanas, entre 436 pacientes con resistencia a fármacos de tres clases, 76% de los pacientes con asignación al azar, que recibieron raltegravir lograron concentraciones de RNA de VIH inferiores a 400 copias/ml en comparación con 41% de los pacientes que fueron asignados al azar al grupo que recibió placebo	Náusea, exantema

Nota: ARC, complejo relacionado con SIDA (*AIDS-related complex*); NNRTI, inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (*nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors*).

La *zidovudina* (AZT; 3′-azido-2′,3′-didesoxitimidina) fue el primer medicamento autorizado para el tratamiento de la infección por el VIH y es el prototipo de un grupo terapéutico general conocido como análogos de los nucleósidos. Estos compuestos, en los que el grupo hidroxilo de la posición 3′ de la ribosa es sustituido por un hidrógeno u otro grupo químico, terminan la síntesis de la cadena de DNA debido a su incapacidad para formar un enlace 3′-5′ fosfodiéster con otro nucleósido. Estos medicamentos se unen con mucha mayor afinidad al lugar de actuación de la polimerasa de DNA dependiente de RNA del VIH (transcriptasa inversa) que al lugar activo de las polimerasas de DNA de las células de los mamíferos. Ello explica, al menos en parte, su efecto selectivo sobre la replicación del VIH. La zidovudina también muestra una afinidad relativamente elevada por la polimerasa gamma del VIH de las mitocondrias humanas, lo que podría contribuir a la esteatosis hepática y a la miopatía que a veces se observa en los pacientes tratados con zidovudina. Al igual que sucede con todos los análogos de los nucleósidos, la forma activa de la zidovudina es el trifosfato y la tasa de fosforilación, vía que depende de la cinasa de timidina, es variable en las distintas células. Esto puede explicar que la zidovudina inhiba más la replicación del VIH en ciertos tipos de células que en otras. La eficacia clínica de la zidovudina quedó claramente establecida en 1986 en un estudio en fase II al azar y controlado con placebo en individuos con enfermedad por el VIH avanzada. Sin embargo, aunque el tratamiento de los pacientes en las etapas tempranas de la infección por el VIH se asociaba con elevaciones de los recuentos de linfocitos T CD4+, la evolución global no era mejor que con la intervención tardía. En ensayos posteriores se demostró la capacidad de reducir considerablemente la incidencia de la transmisión perinatal del VIH desde la madre infectada. Por último, numerosas series han demostrado la superioridad de los regímenes de antirretrovíricos combinados sobre la zidovudina sola, por lo que la norma actual es el tratamiento combinado (véase más adelante). Los efectos secundarios que aparecen al principio de la administración de zidovudina son fatiga, malestar general, náusea y cefalea. Estos efectos desaparecen con el tiempo. Los enfermos pueden padecer una anemia macrocítica, miopatía, miocardiopatía y acidosis láctica en relación con una esteatosis hepática. Como con cualquier fármaco antirretrovírico, el VIH puede adquirir resistencia a la zidovudina. Se ha descrito que la resistencia a este medicamento puede aparecer aproximadamente seis meses después de haber comenzado a utilizarse en un régimen de monoterapia. Hace poco se han identificado virus resistentes a la zidovudina en pacientes con una infección aguda previa al comienzo del tratamiento, lo que significa que estos virus resistentes se pueden transmitir de persona a persona. La resistencia aparece con mucho mayor rapidez en los pacientes con enfermedad avanzada, tal vez debido a que el grado de replicación vírica es mayor y por tanto hay más oportunidades de que se produzca una mutación del virus. Se han descrito numerosas alteraciones de aminoácidos, como sustituciones, inserciones y eliminaciones, que confieren la resistencia a la zidovudina **(fig. 182-44)**. El Combivir, un preparado combinado, consta de zidovudina y lamivudina. Otro medicamento combinado, el Trizivir, consta de zidovudina, lamivudina y abacavir.

La *didanosina* (ddI, 2′,3′-didesoxiinosina) fue el segundo medicamento aprobado para el tratamiento de la infección por el VIH, seguido poco tiempo después por la zalcitabina. La didanosina se metaboliza a didesoxiadenosina *in vivo*. Se absorbe mejor en ayunas con un pH gástrico básico. El perfil de toxicidad de la didanosina es muy diferente del de la zidovudina. El principal efecto tóxico de la didanosina es la neuropatía periférica sensitiva y dolorosa, que sobreviene en cerca de 30% de los enfermos tratados con dosis mayores de 400 mg/día. En general, la neuropatía desaparece al interrumpir la medicación y no recidiva en los pacientes que son nuevamente expuestos a dosis inferiores. Con dosis mayores que las utilizadas hoy en día aparece pancreatitis en casi 10% de los casos, complicación que puede llegar a ser letal. La didanosina debe suspenderse en todo individuo que experimente dolor abdominal sugerente de pancreatitis o cuando se encuentre un aumento de la amilasa, de la lipasa, o de ambas, así como edema del páncreas en la ecografía. La didanosina está contraindicada en caso de antecedentes de pancreatitis, independientemente de su etiología. Se ha observado una elevada incidencia de toxicidad relacionada con la didanosina, cuando se utiliza en combinación con estavudina, hidroxiurea, ribavirina o tenofovir.

Zalcitabina (ddC; 2′,3′–didesoxicitidina) rara vez se utiliza hoy en día para el tratamiento de pacientes con infección por VIH y se interrumpió su comercialización en Estados Unidos en 2006. Probablemente sea el más débil de los análogos de los nucleósidos aprobados para el tratamiento de esta infección. Su principal efecto tóxico es la pancreatitis.

Estavudina (d4T; 2′,3′-didehidro-3′–desoxitimidina) fue el cuarto fármaco autorizado para el tratamiento de la infección por VIH y se interrumpió su comercialización en Estados Unidos en el año 2006. Al igual que zidovudina, estavudina es un análogo de la timidina. Estos dos fármacos son antagonistas *in vitro* e *in vivo* y no deben utilizarse combinados. La estavudina se ha asociado con mayor incidencia de toxicidad mitocondrial que otros análogos nucleósidos autorizados. Los principales efectos tóxicos de la estavudina incluyen neuropatía periférica, lipoatrofia, acidosis láctica y esteatosis hepática.

Lamivudina (3TC; 2′,3′-didesoxi-3′–tiacitidina) es el quinto análogo nucleósido autorizado en Estados Unidos. En la práctica actual, lamivudina tiene relación estrecha

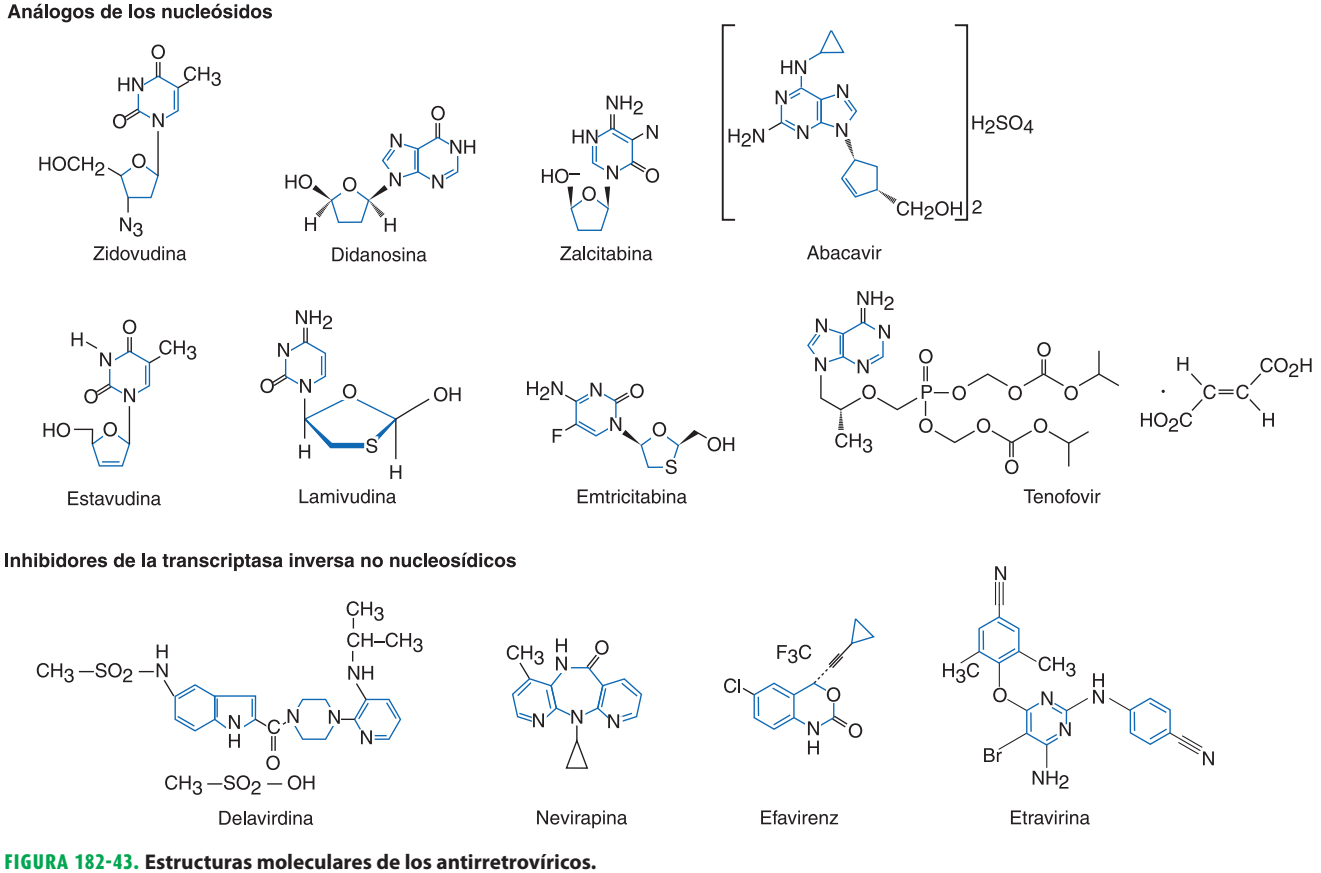

FIGURA 182-43. Estructuras moleculares de los antirretrovíricos.

Inhibidores de proteasa

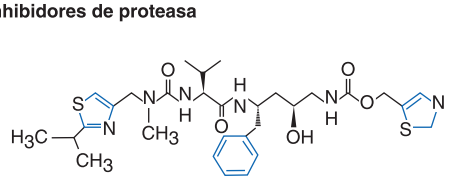

Ritonavir

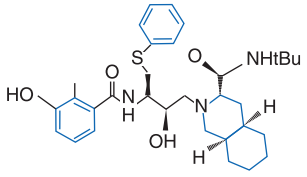

Mesilato de nelfinavir

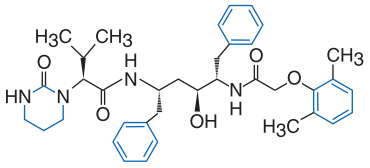

Lopinavir

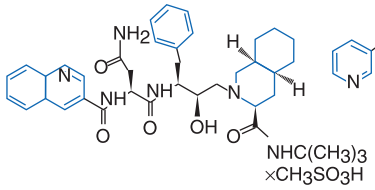

Mesilato de saquinavir

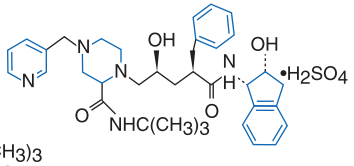

Sulfato de indinavir

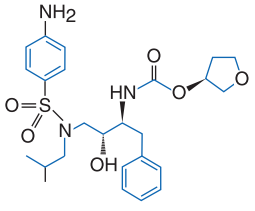

Amprenavir

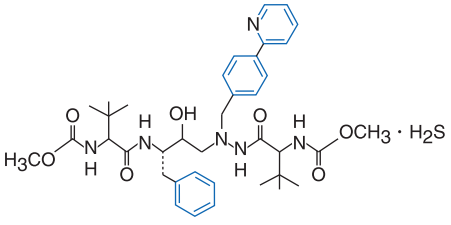

Atazanavir

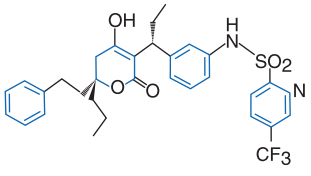

Tipranavir

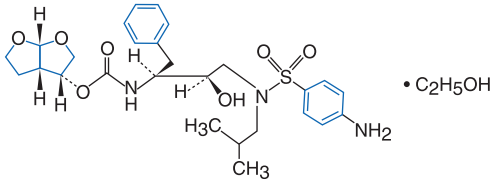

Darunavir

Inhibidores del ingreso

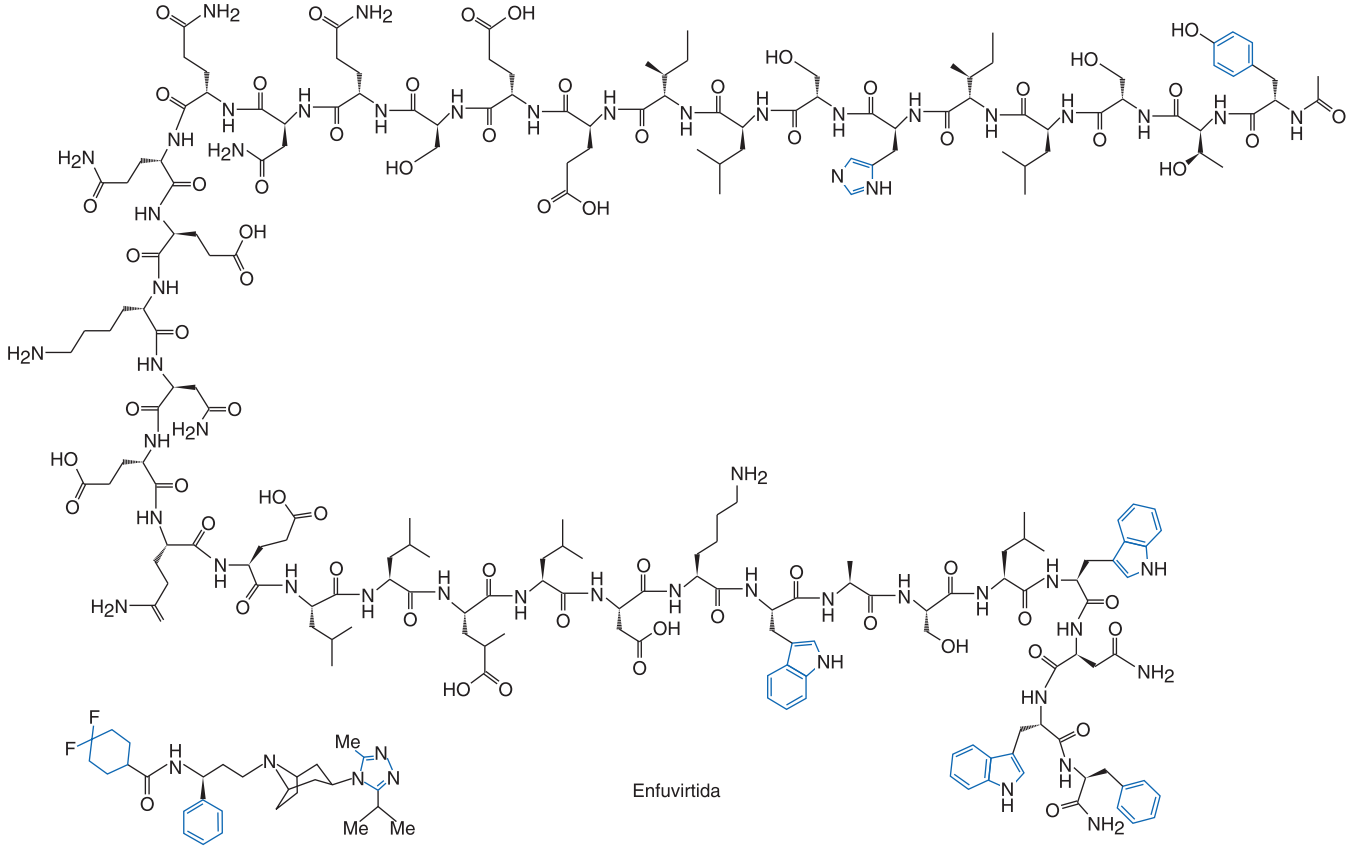

Enfuvirtida

Maraviroc

Inhibidor de intergrasa

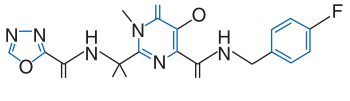

Raltegravir

FIGURA 182-43. (*Continuación*)

MUTACIONES EN EL GEN DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA RELACIONADAS CON RESISTENCIA A LOS INHIBIDORES DE DICHA ENZIMA

Nucleósidos y nucleótidos inhibidores de la transcriptasa inversa (nRTI)[1]

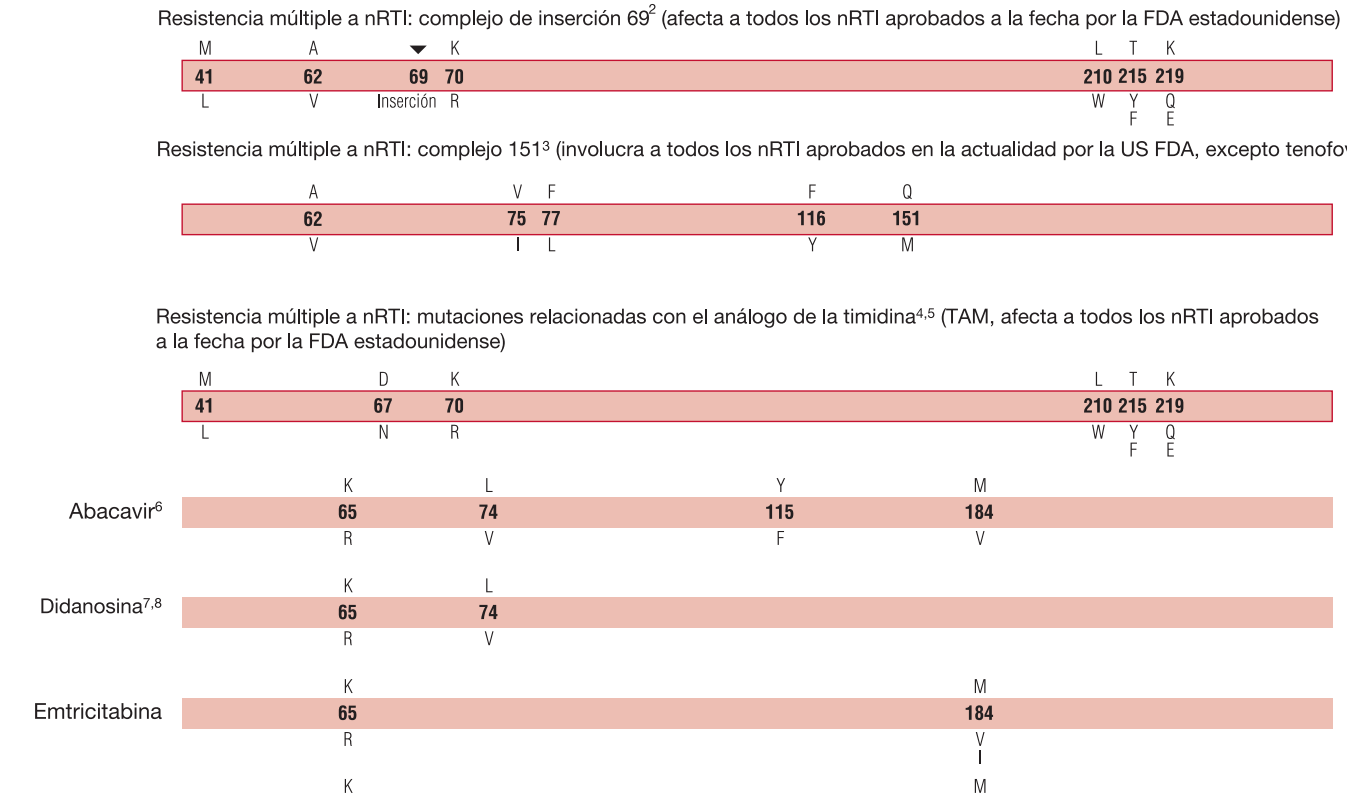

Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa[1,12]

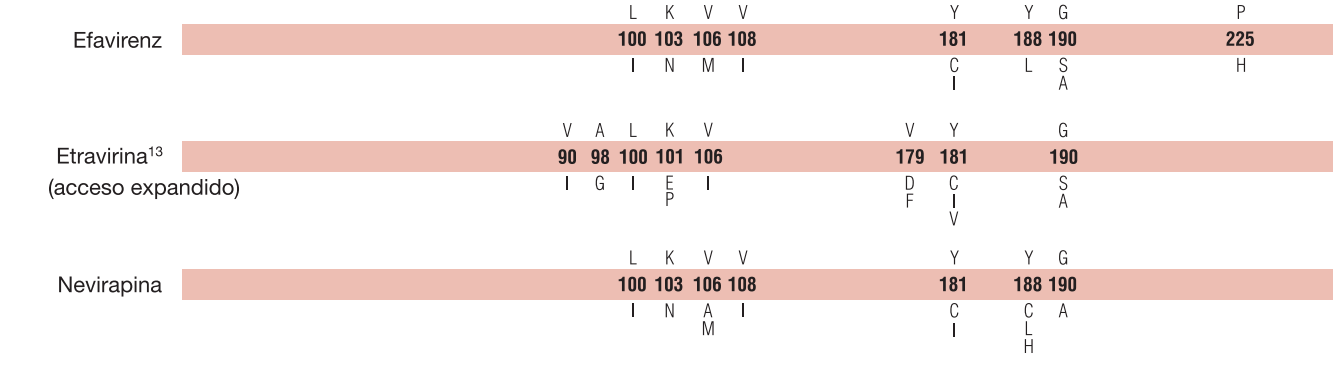

FIGURA 182-44. Sustituciones de aminoácidos que confieren resistencia a los fármacos antirretrovíricos. En el caso de cada residuo aminoácido, la letra situada por arriba de la barra indica el aminoácido relacionado con el virus de tipo salvaje y la letra o las letras por debajo indican la sustitución o las sustituciones que confieren resistencia vírica. El número indica la posición de la mutación en la proteína. No se señalan las mutaciones seleccionadas por los inhibidores de la proteasa en los sitios de segmentación Gag porque aún no se ha definido por completo su contribución a la resistencia. La sigla HR1 indica la primera héptada de repetición, NAM indica las mutaciones relacionadas con nRTI (*nRTI-associated mutations*), nRTI indica el inhibidor de la transcriptasa inversa nucleosídica, NNRTI indica el inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleosídica y PI indica los inhibidores de la proteasa. Abreviaturas de los aminoácidos: A, alanina; C, cisteína; D, aspartato; E, glutamina; F, fenilalanina; G, glicina; H, histidina; I, isoleucina; K, lisina; L, leucina; M, metionina, N, asparagina; P, prolina; Q, glutamina; R, arginina; S, serina; T, treonina; V, valina; W, triptófano; Y, tirosina. (*Reimpresa con autorización de International AIDS Society-USA. Johnson VA, Brun-Vézinet F, Clotet B, Günthard HF, Kuritzkes DR, Pillay D, Schapiro JM, and Richman DD: Update of the Drug Resistance Mutations in HIV-1, 2007. Topics in HIV Medicine. 2007;15(4):119-125. Notas para el usuario, e información adicional disponible en www.iasusa.org.*)

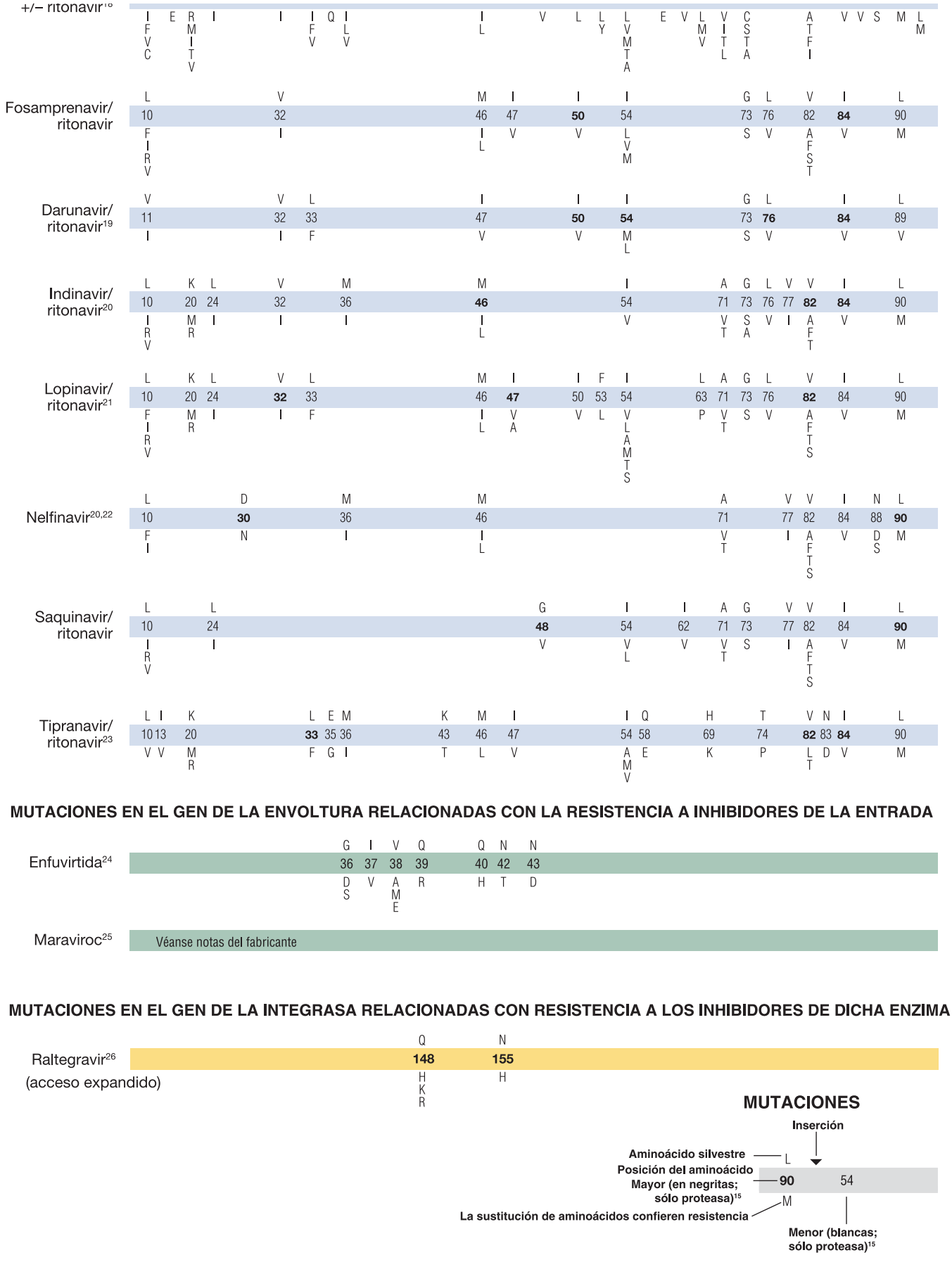

FIGURA 182-44. (*Continuación*)

con el fármaco emtricitabina y es un elemento frecuente de muchos regímenes combinados que se emplean a la fecha. Estos dos fármacos y el inhibidor nucleóstido de la transcriptasa inversa, tenofovir (véase más adelante) también tiene actividad contra el virus de la hepatitis B. Por esta razón pueden observarse cuadros de hepatitis en pacientes coinfectados que inician o interrumpen estos fármacos por aspectos de confusión de los efectos directos del tratamiento y por un posible cuadro de IRIS (véase antes). Para prevenir el desarrollo de cepas resistentes de VIH, estos fármacos nunca deben ser utilizados como monoterapia para el tratamiento de la hepatitis B en pacientes con infección por VIH. La lamivudina se encuentra disponible sola o en medicamentos combinados, lo que incluye a zidovudina, abacavir o ambos **(cuadro 182-19)**. Una de las razones para la excelente sinergia entre la lamivudina y otros análogos de los nucleósidos puede ser que las cepas del VIH resistentes a la lamivudina (sustitución M184V) parecen ser mas sensibles a otros nucleósidos, lo que dificulta el desarrollo de una resistencia doble. Además, existen indicios de que las cepas de VIH 3TC-resistentes a la lamivudina pueden ser menos virulentas y tener menos capacidad para generar nuevos mutantes que las cepas del VIH 3TC-sensibles a este fármaco. La lamivudina se encuentra entre los análogos de los nucleósidos mejor tolerados y con menos toxicidad.

La *emtricitabina* (FTC; 5-fluoro-1-(2R,5S)-[2-(hidroximetil)-1,3-oxatiolán-5-y]citosina) es el enantiómero negativo de un análogo tio de la citidina con un flúor en la posición cinco. Se ha otorgado autorización para emplearla en combinación con otros agentes antirretrovíricos para el tratamiento de la infección por el VIH-1 en adultos. Comparado con lamivudina es similar en actividad y tiene una semivida más prolongada. Se encuentra disponible ya sea sola o en combinación con tenofovir o con tenofovir y efavirenz (cuadro 182-19). La resistencia a emtricitabina se asocia con la mutación M184V en la transcriptasa inversa. Los virus que muestran mutación K65R en la transcriptasa inversa pueden tener menor susceptibilidad a emtricitabina.

El *abacavir* {(1S,cis)-4-[2-amino-6-(ciclopropilamino)-9H-purina-9-yl]-2-ciclopentano-1-metanol sulfato (sal)(2:1)} es un análogo carboxílico sintético de la guanosina. Está aprobado para ser utilizado con otros antirretrovíricos para el tratamiento de la infección por el VIH-1. Se han comunicado reacciones de hipersensibilidad en cerca de 4% de los pacientes tratados con este fármaco; los que presentan signos o síntomas de hipersensibilidad como fiebre, erupción cutánea, fatiga y síntomas digestivos deben interrumpir el tratamiento y no reiniciarlo. Se han descrito algunos casos letales de hipersensibilidad al volver a tomar el fármaco. Parece que la hipersensibilidad al abacavir ocurre con una frecuencia más elevada en los pacientes que tienen el HLA-B57. Se ha recomendado que antes del inicio del abacavir se realicen pruebas de detección de HLA-B57, y que abacavir sólo se use como último recurso en pacientes que obtienen resultados positivos en la prueba de HLA-B57. Las cepas de VIH resistentes a abacavir también son resistentes a lamivudina, didanosina y zalcitabina. Abacavir se encuentra disponible solo y combinado con lamivudina o con zidovudina y lamivudina.

El *fumarato de disoproxil tenofovir* (9-[(R)-2-[[bis[[(isopropoxicarbonil)oxi]metoxi]fosfinil]metoxi]propil]adenina fumarato (1:1)) es un diéster del fosfonato de nucleósido acíclico análogo del monofosfato de adenosina. Se somete a hidrólisis diestérica para formar tenofovir y es el primer nucleótido análogo autorizado para el tratamiento de la infección por el VIH. Está indicado en combinación con otros agentes antirretrovíricos para el tratamiento de la infección por el VIH-1. Los aislamientos del VIH que manifiestan una resistencia incrementada expresan de manera característica una mutación K65R en la transcriptasa inversa y una reducción de tres a cuatro veces en la sensibilidad al tenofovir. Este fármaco se elimina primariamente por el riñón y puede producir un trastorno renal incluyendo un síndrome similar a Fanconi con hipofosfatemia. El tenofovir está contraindicado en los pacientes que experimentan un trastorno renal. La administración conjunta con didanosina produce un incremento de 60% en las concentraciones de ésta y por este motivo es indispensable ajustar la dosis de didanosina con una vigilancia cuidadosa del individuo si se van a administrar los dos fármacos en combinación. Además, puede reducirse el incremento de células T CD4+ en pacientes que reciben esta combinación. La administración simultánea de tenofovir con atazanavir produce reducción en las concentraciones de atazanavir y por tanto es necesario añadir dosis bajas de ritonavir (véase más adelante) cuando estos fármacos se utilizan en combinación.

El tenofovir se encuentra disponible solo o combinado con emtricitabina o con emtricitabina y efavirenz.

Nevirapina, delavirdina, efavirenz y *etravirina* son inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa de VIH-1. Se autorizaron para su uso en combinación con análogos nucleósidos para el tratamiento de adultos infectados con VIH. Se encuentran disponibles preparaciones que incluyen efavirenz con nevirapina (cuadro 182-19). Estos fármacos inhiben la transcriptasa inversa al unirse a la región de la enzima fuera del sitio activo y causar cambios en la conformación de la enzima que la tornan inactiva. Estos fármacos son activos en concentraciones nanomolares, pero son muy selectivos para la transcriptasa inversa del VIH-1 y no tienen actividad contra VIH-2; cuando se utilizan como monoterapia se asocian con el surgimiento rápido de mutantes resistentes a fármacos (cuadro 182-18; fig. 182-44). El efavirenz se administra una vez al día,

CUADRO 182-19 PREPARACIONES COMBINADAS DE FÁRMACOS ANTIRRETROVÍRICOS

Nombre	Combinación
Combivir	Zidovudina + lamivudina
Epzicom	Zidovudina + abacavir
Trizivir	Zidovudina + lamivudina + abacavir
Truvada	Tenofovir + emtricitabina
Atripla	Tenofovir + emtricitabina + efavirenz
Triomune[a]	Estavudina + lamivudina + nevirapina

[a] No autorizado en Estados Unidos.

nevirapina y etravirina cada 12 h y delavirdina tres veces al día. Los cuatro fármacos se asocian con el desarrollo de exantema maculopapular, que suele observarse en las primeras semanas de tratamiento. Es posible mantener el tratamiento a pesar del exantema, pero es importante asegurarse de que no forma parte de una erupción más grave, como el síndrome de Stevens-Johnson, buscando cuidadosamente signos de afección de las mucosas, fiebre importante o lesiones dolorosas con descamación. En los pacientes tratados con nevirapina se ha informado hepatotoxicidad que pone en riesgo la vida e incluso en ocasiones resulta letal, lo que incluye a la hepatitis colestática y fulminante, a la necrosis hepática y a la insuficiencia hepática. Se ha sugerido que es más común en mujeres con recuentos elevados de células T CD4+. Muchos pacientes tratados con efavirenz notan sensación de ligero mareo o vértigo después del inicio del tratamiento. Algunos pueden referir sueños vívidos. Estos síntomas tienden a desaparecer después de varias semanas de tratamiento. Además de las dificultades con el sueño, el tomar efavirenz al ir a la cama por las noches puede reducir los efectos secundarios. El efavirenz puede causar daño fetal cuando se administra durante el primer trimestre del embarazo. En mujeres en edad fértil deben realizarse pruebas de embarazo antes de iniciar efavirenz. Este fármaco se utiliza con frecuencia en combinación con dos análogos nucleósidos como parte de los regímenes iniciales de tratamiento. La etravirina es un derivado de la diarilpirimidina que a la fecha se encuentra disponible para el tratamiento de infección por VIH en combinación con otros fármacos. A diferencia de otros inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa, que presentan resistencia cruzada, etravirina puede ser activa contra cepas de VIH que son resistentes a otros inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa. Entre sus efectos secundarios se encuentran exantema, cefalea, náusea y diarrea.

Los inhibidores de la proteasa de VIH-1 (saquinavir, indinavir, ritonavir, nelfinavir, amprenavir, fosamprenavir, lopinavir/ritonavir, atazanavir, tipranavir y darunavir) constituyen la mayor parte de los fármacos disponibles para el tratamiento antirretrovírico. Cuando se utilizan como parte de un régimen inicial en combinación con inhibidores de la transcriptasa inversa, estos fármacos han demostrado su capacidad para suprimir la replicación del VIH a menos de 50 copias/ml en la mayoría de los pacientes, por un mínimo de cinco años. Como sucede con los inhibidores de la transcriptasa inversa, la monoterapia puede generar una resistencia rápida a los inhibidores de la proteasa, por lo que estos fármacos se deben emplear como parte de los regímenes combinados. En la figura 182-44 se muestra un resumen de las mutaciones resistentes conocidas para los inhibidores de la transcriptasa inversa y la proteasa.

El *saquinavir* fue el primer inhibidor de la proteasa del VIH-1 autorizado. Por lo común se administra con dosis bajas de ritonavir para obtener concentraciones terapéuticas. El saquinavir es metabolizado por el sistema del citocromo P450, pero el tratamiento con ritonavir neutraliza la actuación de este sistema. Así pues, cuando ambos fármacos se administran juntos, hay más posibilidades de que los valores de saquinavir se eleven. La utilización de dosis bajas de ritonavir para impulsar la farmacodinamia de otros productos se ha convertido en una estrategia bastante frecuente en el tratamiento del VIH. El saquinavir está entre los inhibidores de proteasa mejor tolerados.

El *indinavir* fue el primer inhibidor de la proteasa que demostró su eficacia clínica. En un estudio, 1 090 pacientes con recuentos de células T CD4+ inferiores a 100/μl fueron distribuidos al azar para recibir placebo o ritonavir junto con cualesquiera de los otros medicamentos autorizados; los que recibieron ritonavir mostraron una reducción de la incidencia acumulada de progresión clínica o muerte de 34 a 17%. La mortalidad descendió de 10.1 a 5.8%. La tolerancia del ritonavir es escasa cuando se administra en dosis completas y entre sus principales efectos secundarios destacan las náusea, la diarrea, el dolor abdominal y las parestesias peribucales. Presenta gran afinidad por diversas isoformas del citocromo P450 y su utilización puede dar lugar a grandes incrementos en las concentraciones plasmáticas de los fármacos que se metabolizan por esta vía, como el saquinavir, el indinavir, los antibióticos macrólidos, la R-warfarina, el ondansetrón, la rifabutina, la mayor parte de los antagonistas del calcio, los glucocorticoides y algunos de los citostáticos utilizados para el tratamiento

del sarcoma de Kaposi y linfomas. Asimismo, el ritonavir puede aumentar la actividad de las glucuroniltransferasas, reduciendo por tanto los valores de los fármacos metabolizados por esta vía. Hay que actuar con cautela cuando se prescriben fármacos adicionales a los pacientes que están recibiendo inhibidores de proteasa en general y ritonavir en particular. Como ya se ha mencionado, la potenciación de la farmacodinamia que provoca el ritonavir con dosis tan bajas como 100 a 200 mg dos veces al día se utiliza a menudo en el caso de la infección por el VIH para obtener regímenes más convenientes. Por ejemplo, cuando se administra una dosis baja de ritonavir, el saquinavir y el indinavir se pueden administrar dos veces al día con el estómago lleno.

El *indinavir* fue el primero de estos inhibidores que se utilizó en asociación con dos nucleósidos. La combinación de zidovudina, lamivudina e indinavir fue la primera "combinación triple" que demostró un efecto llamativo sobre la replicación del VIH. Los principales efectos adversos del indinavir son la nefrolitiasis (en 4% de los pacientes) y la hiperbilirrubinemia indirecta asintomática (en 10%). Se metaboliza principalmente en el hígado, por lo que se debe reducir la dosis en caso de cirrosis. Las concentraciones de indinavir disminuyen durante el tratamiento concomitante con rifabutina, efavirenz o nevirapina y se incrementan con el tratamiento simultáneo con cetoconazol, delavirdina o ritonavir. Las dosis deben modificarse de manera apropiada en estas circunstancias (cuadro 182-18).

El *nelfinavir* se aprobó en 1997 y el *amprenavir* en 1999 para el tratamiento de la infección por VIH en los casos adultos o pediátricos justificados. Como sucedió con la mayor parte de los modernos antirretrovíricos, estas autorizaciones se basaron en ensayos controlados al azar que demostraban descensos en los valores plasmáticos del RNA del VIH y aumentos del recuento de células T CD4+. La presencia de etilmetanosulfonato (una sustancia con potencial carcinógeno y teratógeno) en las preparaciones de nelfinavir, hace que este fármaco deba evitarse en mujeres embarazadas. Ambos fármacos poseen un perfil de resistencia exclusivo. La resistencia al nelfinavir se ha asociado con la sustitución D30N en el gen de la proteasa. Los virus que albergan esta única mutación conservan la sensibilidad frente a otros inhibidores de la proteasa. Por esta razón, se ha sugerido que nelfinavir es un buen inhibidor de la proteasa para su uso inicial, pero el entusiasmo se ha disminuido porque los datos de estudios clínicos de 48 semanas de duración demuestran mejor eficacia antivírica de nelfinavir que con lopinavir/ritonavir, fosamprenavir o efavirenz. La resistencia a los inhibidores de la proteasa por lo común implica múltiples sustituciones de aminoácidos y reducción de la susceptibilidad entre la clase farmacológica. La resistencia a amprenavir se asocia con una sustitución en el aminoácido 50 (I50V). Nelfinavir y amprenavir se asocian con efectos secundarios gastrointestinales. Casi 1% de los pacientes que reciben amprenavir han experimentado reacciones cutáneas graves y que ponen en riesgo la vida. Una desventaja adicional del amprenavir es que la formulación original requiere que el paciente tome ocho cápsulas grandes dos veces al día. El amprenavir ha sido sustituido en gran medida por fosamprenavir (véase más adelante).

Fosamprenavir fue autorizado en el año 2003 para el tratamiento de infección por VIH en combinación con otros fármacos antirretrovíricos. Es un profármaco de amprenavir que se convierte con rapidez a amprenavir por acción de las fosfatasas celulares. Se administra en forma de tabletas de 700 mg. La dosis recomendada es de 1 400 mg cada 12 h o 700 mg cada 12 h en combinación con ritonavir, 100 mg cada 12 h o bien, 1 400 mg una vez al día con ritonavir, 200 mg una vez al día. Como se mencionó antes, se ha demostrado que el refuerzo de la actividad de ritonavir y fosamprenavir es comparable con lopinavir/ritonavir y efavirenz en regímenes combinados.

Lopinavir/ritonavir (Kaletra) es una combinación de dosis fija de inhibidores de la proteasa con lopinavir (200 mg) y ritonavir (50 mg). Se autorizó en el año 2000 para el tratamiento de la infección por VIH-1 en adultos y en niños en combinación con otros fármacos. Su principal ventaja es que combina el incremento del efecto farmacológico con dosis bajas de ritonavir con un segundo inhibidor de la proteasa en una sola cápsula. En un estudio clínico con asignación al azar y grupo testigo, se encontró que esta combinación era superior a nelfinavir. Su principal complicación son las molestias gastrointestinales y la hiperlipidemia.

Atazanavir es un azapéptido inhibidor de la proteasa de VIH-1 que fue autorizado para su uso en el año 2003. Una ventaja del fármaco es que no produce incremento en las concentraciones de colesterol total y triglicéridos en comparación con otros inhibidores de la proteasa. Esto se acompaña del hecho de que puede administrarse en un esquema de dosis única al día, lo que ha hecho que atazanavir sea un componente común de regímenes iniciales de tratamiento. Atazanavir se asocia con incremento en las concentraciones séricas de bilirrubina y la prolongación del intervalo PR en el trazo electrocardiográfico (ECG). Han surgido cepas resistentes a atazanavir en individuos sin exposición previa a tratamiento, los cuales con frecuencia portan la sustitución I50L. En algunas circunstancias esta mutación se asocia con incremento de la sensibilidad a otros inhibidores de la proteasa. Atazanavir requiere un pH gástrico ácido para su absorción y está contraindicado su uso en combinación con inhibidor de la bomba de protones por las preocupaciones relacionadas con la absorción. Atazanavir es un inhibidor del citocromo P3A y su uso puede asociarse con incremento en las concentraciones de antagonistas de los conductos de calcio, antibióticos macrólidos, inhibidores de la reductasa de hidroximetilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) y sildenafilo. Las concentraciones de atazanavir son más bajas en presencia de tenofovir o efavirenz. En estas situaciones, las concentraciones de atazanavir deben reforzarse con el uso de ritonavir en dosis bajas.

Tipranavir es un inhibidor de la proteasa de VIH no peptídico cuyo uso fue autorizado en el año 2005. Se autorizó para su uso en combinación con 200 mg de ritonavir, y está indicado para el tratamiento antirretrovírico combinado de la infección por VIH-1 en adultos con tratamiento previo o en aquellos con evidencia de cepas resistentes de VIH-1 a múltiples inhibidores de la proteasa. Tipranavir fue inferior a lopinavir/ritonavir en estudios clínicos con asignación al azar y grupo testigo en pacientes sin tratamiento previo. En dicho estudio, dosis más bajas fueron inferiores, mientras que dosis más elevadas mostraron un mayor grado de hepatotoxicidad. El principal efecto secundario de tipranavir fue la intolerancia gastrointestinal y el exantema cutáneo; este último se observa en casi 10% de los pacientes y puede estar relacionado con un radical de sulfonamida en la molécula. Se han reportado casos de hemorragia intracraneal y reportes de hepatitis clínica y descompensación hepática con la administración simultánea de tipranavir y ritonavir, lo que incluye algunas defunciones. El riesgo de hepatotoxicidad se incrementa en pacientes con coinfección con hepatitis B o C.

Darunavir es un inhibidor de la proteasa de VIH no peptídico que fue autorizado en 2006 para su administración simultánea con 100 mg de ritonavir y otros fármacos antirretrovíricos para el tratamiento de la infección por VIH en adultos que habían recibido tratamiento antirretrovírico. Esta indicación se basa en el hecho de que los estudios que permitieron su autorización se llevaron a cabo en pacientes con tratamiento previo. En estos estudios, 46% de los pacientes obtuvieron reducción en la carga vírica de RNA de VIH a menos de 50 copias/ml. Se están llevando a cabo estudios en pacientes sin tratamiento previo. El exantema puede ser un síntoma intenso y se observa en 7% de los pacientes; tal vez esté relacionado con el radical sulfonamídico que contiene la molécula. La intolerancia gastrointestinal y cefalea son los efectos secundarios más frecuentes.

Los *inhibidores de la entrada del virus* actúan al interferir con la unión de VIH con su receptor o correceptor al interferir con el proceso de fusión (véase antes). El primer fármaco en esta clase autorizado fue *enfuvirtida* (T-20), un inhibidor de la fusión, seguido de *maraviroc* un antagonista de CCR5. Se están llevando a cabo estudios clínicos para diversas moléculas pequeñas adicionales que se unen a los correceptores de virus de inmunodeficiencia humana tipo 1.

Enfuvirtida es un péptido sintético lineal de 36 aminoácidos con el extremo amino terminal acetilado y con un radical carboxamida en el extremo carboxilo terminal. Está compuesto de residuos de L-aminoácidos naturales que interfieren con la fusión del virus y las membranas celulares al unirse a la región HR1 en la subunidad gp41 de la envoltura de VIH-1. Esta unión interfiere con la interacción entre las espirales necesaria para aproximar las dos membranas. En las cepas resistentes de VIH muestran cambios en las posiciones de los aminoácidos 36 a 45 de la subunidad gp41. En dos estudios independientes, los pacientes con viremia persistente al tratamiento previo con fármacos de las tres clases disponibles fueron asignados al azar para recibir un régimen individualizado (basado en los tratamientos previos y el perfil de resistencia) con o sin enfuvirtida. El cambio en las concentraciones plasmáticas de RNA de VIH-1 fue cercano a 1 log (–1.53 en comparación con –0.68) en pacientes asignados al azar para recibir enfuvirtida. Entre los inconvenientes de este fármaco están la necesidad de inyección cada 12 h, la aparición de reacciones en el sitio de la inyección en casi 100% de los pacientes e incremento en la neumonía bacteriana en los pacientes que recibieron enfuvirtida en comparación con el grupo testigo (4.68 en comparación con 0.61 eventos por 100 años-paciente) en los estudios de fase III.

Maraviroc es un antagonista de CCR5 que interfiere en la unión de VIH con su correceptor. Fue autorizado en el año 2007 para el tratamiento de la infección por VIH en combinación con otros fármacos en pacientes con tratamiento previo infectados sólo con virus con tropismo para CCR5 con virus resistente a múltiples fármacos. Debe realizarse un análisis de tropismo de correceptores si se considera el uso de maraviroc, con el fin de asegurar que los pacientes potenciales portan el virus R5. En estudios de fase III de pacientes con tratamiento previo asignados al azar para recibir tratamiento óptimo más maraviroc o placebo, 61% de los enfermos asignados al azar al grupo de maraviroc lograron concentraciones de RNA de VIH por debajo de 400 copias/ml, en comparación con 28% de los asignados al grupo de placebo. Se ha reportado hepatotoxicidad relacionada con reacción alérgica con el uso de maraviroc. Entre los efectos secundarios más comunes se encuentran mareo por hipotensión postural, tos, fiebre, escalofríos, exantema, mialgias y artralgias y dolor abdominal. Maraviroc es el sustrato de CYP3A y de Pgp y las dosis recomendadas varían dependiendo de los medicamentos tomados en forma simultánea. En combinación con análogos nucleósidos, tipranavir/ritonavir, enfuvirtida, nevirapina o combinaciones de éstos la dosis es de 300 mg cada 12 h. En presencia de inhibidores de CYP3A como la mayor parte de los inhibidores de proteasa, la dosis es de 150 mg cada 12 h y con inductores de CYP3A, efavirenz, la dosis es de 600 mg cada 12 horas.

La clase más nueva de compuestos antirretrovíricos son los *inhibidores de la integrasa*. *Raltegravir* es un inhibidor de la integrasa y es el primero de esta clase en ser aprobado. Se aprobó en el año 2007 para el tratamiento de la infección con VIH y en combinación con otros fármacos para pacientes que habían recibido tratamiento previo. Raltegravir exhibe una amplia gama de actividad contra VIH-1 y VIH-2, lo que incluye virus con mutaciones de resistencias múltiples a fármacos de otras clases. Al igual que otros compuestos, la resistencia a raltegravir es consecuencia del acondicionamiento que aparece por la replicación. En dos estudios de fase III, en los cuales se asignaron al azar 436 pacientes con resistencia a tres fármacos antirretrovíricos para recibir tratamiento mejorado con raltegravir o para recibir placebo, 76% de los miembros del grupo que recibieron raltegravir lograron concentraciones de RNA de VIH menores a 400 copias/ml en comparación con 41% de los pacientes asignados al grupo que recibió placebo. A diferencia de muchos otros fármacos antirretrovíricos, el perfil de efectos secundarios de raltegravir es mínimo con efectos secundarios similares a los percibidos para raltegravir y el grupo testigo.

PRINCIPIOS DE TRATAMIENTO. Los principios de tratamiento para la infección por VIH han sido publicados por un panel de expertos del *US Department of Health and Human Services* como un grupo de trabajo de la *NIH Office of AIDS Research Advisory Council*. Estos principios se resumen en el **cuadro 182-20**. Como se hace evidente en estas guías, no ha sido posible la erradicación de la infección por VIH. Las decisiones terapéuticas deben tomar en consideración el hecho de que es necesario atender una infección crónica. El tratamiento temprano es la regla general en las enfermedades infecciosas, pero el tratamiento inmediato de cada individuo infectado con VIH al momento del diagnóstico podría no ser prudente, y las decisiones terapéuticas deben tomar en consideración el equilibrio entre los riesgos y los beneficios. Parece razonable asumir que las complicaciones relacionadas con el tratamiento antirretrovírico pueden reducirse con un régimen diseñado para llevar al mínimo la exposición a los fármacos en cuestión, pero todos los esfuerzos para llevar a cabo esto se han asociado, en forma paradójica, con incremento en los sucesos adversos graves en pacientes asignados al azar a grupos de tratamiento intermitente, lo que sugiere que algunos acontecimientos adversos graves "no relacionados con el SIDA" como infarto miocárdico y apoplejía pueden estar asociados con la replicación del VIH. Así, a menos que existan contraindicaciones por la toxicidad, los pacientes que inician con tratamiento antirretrovírico deben continuarlo.

A la fecha, una conducta razonable es iniciar el tratamiento antirretrovírico en todo individuo con síndrome agudo por VIH, en mujeres embarazadas, pacientes con enfermedad sintomática y con enfermedad asintomática con recuentos de células T CD4+ menores a 350 células/μl **(cuadro 182-21)**. Además, sería deseable administrar un ciclo de tratamiento de seis semanas a individuos no infectados inmediatamente después de una exposición de alto riesgo a virus de la inmunodeficiencia humana.

Una vez tomada la decisión de iniciar el tratamiento, el médico debe decidir qué tipo de fármacos utilizar como primer régimen. La elección de estos fármacos no sólo influirá sobre la respuesta inmediata al tratamiento, sino que tendrá implicaciones en las opciones de regímenes terapéuticos futuros. El primer régimen suele ser el más eficaz, ya que el virus no ha desarrollado todavía una resistencia importante. Las dos opciones para el tratamiento inicial más utilizadas en la actualidad son dos regímenes terapéuticos diferentes de tres fármacos. El primero utiliza dos análogos de nucleósidos (uno de los cuales suele ser lamivudina o emtricitabina) y un inhibidor de la proteasa. El segundo utiliza dos análogos de nucleósidos y un inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa inversa. Por desgracia, no existen en la actualidad datos claros sobre los cuales basar las distinciones entre estos dos enfoques. Después de instaurado el tratamiento se debe esperar una reducción de 1 log (10 veces) de los valores plasmáticos de RNA del VIH en los primeros uno a dos meses y finalmente una reducción de los valores plasmáticos del DNA del VIH hasta menos de 50 copias/ml. Durante este tiempo se debe elevar el recuento de células T CD4+ en 100 a 150 células/μl, en forma más marcada durante el primer mes de tratamiento. Muchos médicos creen que una indicación para modificar el tratamiento sería la falta de consecución de este objetivo, pero otras razones para cambiar el tratamiento son un descenso persistente del recuento de linfocitos T CD4+, un deterioro clínico o la toxicidad farmacológica **(cuadro 182-22)**. Al igual que sucede con la instauración del tratamiento, su modificación puede tener un impacto duradero sobre las opciones terapéuticas futuras. Cuando se modifica el tratamiento por un fracaso terapéutico (progresión clínica o empeoramiento de los parámetros analíticos), es importante tratar de suministrar un régimen con al menos dos fármacos nuevos. Esta decisión puede ser guiada por pruebas de resistencia (véase más adelante). Cuando la modificación obedece a una toxicidad farmacológica, lo más prudente sería cambiar un solo fármaco. Es posible que la solución a una toxicidad farmacológica sea interrumpir todo el tratamiento durante un tiempo para poder distinguirla de la progresión de la enfermedad. Esta toxicidad suele empezar a mostrar signos de inversión en una a dos semanas. Antes de modificar un régimen terapéutico por un fracaso farmacológico es muy importante verificar que el paciente ha cumplido el régimen prescrito. Como ocurre al instaurar el tratamiento, cuanto más simple sea éste más fácil le resultará al paciente cumplirlo. Los valores plasmáticos de RNA del VIH y el recuento de linfocitos T CD4+ se deben vigilar cada tres o cuatro meses durante el tratamiento y con mayor frecuencia si se está considerando una modificación del régimen o inmediatamente después de haberla realizado.

En un intento por encontrar un régimen terapéutico óptimo, puede tratarse de medir la susceptibilidad a los fármacos antirretrovíricos mediante la determinación del genotipo o el fenotipo de las cuasiespecies de VIH y el establecimiento de la dosificación adecuada mediante la medición de las concentraciones de los fármacos. El genotipo se puede obtener mediante la secuenciación de didesoxinucleótidos, la hibridación de pieza de DNA o los análisis de sondas. Los análisis de fenotipo por lo

CUADRO 182-20 PRINCIPIOS DE TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR VIH

1. La replicación continuada del VIH conduce a una lesión del sistema inmunitario y a la progresión al SIDA.
2. Los valores plasmáticos de RNA del VIH indican la magnitud de la replicación del VIH y la tasa de destrucción de células T CD4+. Los recuentos de linfocitos T CD4+ indican el grado de competencia del sistema inmunitario en ese momento.
3. La velocidad de progresión de la enfermedad es diferente en cada persona y las decisiones terapéuticas se deben individualizar según los niveles plasmáticos de RNA del VIH y los recuentos de células T CD4+.
4. El objetivo del tratamiento es la supresión máxima de la replicación vírica; entre mayor sea la supresión, menos probabilidad de que aparezcan cuasiespecies con resistencias farmacológicas.
5. Las estrategias terapéuticas más eficaces suponen el inicio simultáneo de combinaciones de antirretrovíricos eficaces con los que no hayan sido tratados previamente y que no presenten interacciones con los antirretrovíricos que ya ha recibido el paciente.
6. Los antirretrovíricos empleados en regímenes combinados deben administrarse según la dosis y el calendario más óptimo.
7. La cantidad de fármacos disponible es limitada. Cualquier decisión sobre el tratamiento antirretrovírico repercute en las opciones futuras para el paciente.
8. Las mujeres deben recibir el tratamiento antirretrovírico óptimo sin importar su estado de gestación.
9. Los mismos principios se aplican a niños y adultos. El tratamiento de los niños infectados por VIH supone una serie de consideraciones farmacológicas, virológicas e inmunológicas exclusivas.
10. El cumplimiento por parte del paciente constituye un aspecto importante para asegurar el efecto máximo de un régimen determinado. Los regímenes más simples son los más fáciles de cumplir por parte del enfermo.

Fuente: modificado a partir de *Principles of Therapy of HIV Infection*, USPHS y la Fundación Henry J. Kaiser Family.

CUADRO 182-21 INDICACIONES PARA EL INICIO DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVÍRICO EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR VIH

I. Síndrome de infección aguda
II. Infección crónica
  A. Enfermedad sintomática (lo que incluye nefropatía asociada con VIH)
  B. Enfermedades asintomáticas
    1. Recuento de células T CD4+ <350 células/μl[a]
    2. Embarazo
III. Profilaxis después de la exposición

[a] Se trata de un tema controvertido. Algunos expertos esperan hasta que el recuento de células CD4 se encuentra por debajo de 200 células/μl, en tanto que otros tratan a cualquier individuo con carga vírica superior a 100 000 copias/ml y algunos más iniciarán el tratamiento sin importar el recuento de células T CD4+.
Fuente: *Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-Infected Adults and Adolescents*, USPH.

CUADRO 182-22 INDICACIONES PARA CAMBIAR EL TRATAMIENTO ANTIRRETROVÍRICO EN LOS PACIENTES CON INFECCIÓN POR VIH[a]

Descenso inferior a 1 log del RNA del VIH en plasma a las 4 semanas de haber iniciado el tratamiento
Importante incremento (definido por un aumento al triple o más) reproducible desde el nadir del valor plasmático del RNA del VIH no atribuible a infecciones concomitantes, vacunas o metodología de la prueba
Cantidad de células T CD4+ disminuyendo persistentemente
Deterioro clínico
Efectos adversos

[a] En términos generales, un cambio debe suponer, al menos, la instauración de dos fármacos que puedan ser eficaces en un paciente determinado. Una excepción es el cambio realizado para tratar un efecto tóxico, en cuyo caso lo más razonable es realizar un solo cambio.
Fuente: *Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-Infected Adults and Adolescents*, USPHS.

común miden la actividad enzimática vírica en presencia o ausencia de diferentes concentraciones de distintos fármacos y también se ha utilizado para establecer el tropismo con los correceptores. Estos análisis por lo general detectan cuasiespecies que se presentan con una frecuencia ≥10%. La participación precisa de las pruebas de resistencia del tratamiento de pacientes con infección por VIH no está clara. En general se recomienda que las pruebas de resistencia se utilicen en la selección del tratamiento inicial en situaciones donde el riesgo en transmisión de virus resistente es alta (como en Estados Unidos y Europa) y para decidir la aplicación de los regímenes para pacientes con fracaso terapéutico. Las pruebas de resistencia pueden ser de particular utilidad para diferenciar virus resistentes a fármacos como consecuencia de la falta de apego terapéutico. Por la rápida velocidad a la cual los virus resistentes a fármacos se transforman al tipo silvestre, se recomienda que se realicen pruebas de resistencia en caso de fracaso terapéutico mientras el paciente aún continúa con el régimen terapéutico fallido. Puede emplearse también la medición de las concentraciones séricas del fármaco para ajustar el tratamiento individual. Se emplea el cociente inhibidor, que se define como la concentración sanguínea mínima/IC50 del virus del paciente a fin de determinar la idoneidad de la dosificación de un régimen terapéutico determinado.

Además de los fármacos autorizados descritos anteriormente, se han evaluado numerosos productos experimentales como posibles tratamientos para la infección por el VIH. Se están desarrollando estrategias terapéuticas que interfieren prácticamente en cualquier paso del ciclo de la replicación del virus (fig. 182-3). Asimismo, a medida que se va conociendo mejor el papel del sistema inmunitario en el control de la replicación vírica, se van desarrollando otras estrategias que suelen denominarse "tratamientos de base inmunitaria" que sirven de complemento al tratamiento antivírico. Entre los fármacos antirretrovíricos en estudios clínicos iniciales se encuentran otros análogos nucleósidos y nucleótidos, inhibidores de la proteasa, inhibidores de la fusión, antagonistas de receptores y correceptores e inhibidores de la integrasa así como nuevas estrategias antirretrovíricas lo que incluye inhibidores de la maduración y ácidos nucleicos de sentido inverso. Entre los tratamientos que se valoran en la actualidad y que tienen su base en la inmunidad se encuentran el IFN-α, el trasplante de médula ósea, la transferencia adoptiva de linfocitos modificados de manera genética para que resistan las infecciones o aumenten la inmunidad específica al VIH, la inmunoterapia activa mediante VIH inactivado o sus componentes y las interleucinas 2 y 7.

VIH Y EL PROFESIONAL SANITARIO

El personal sanitario, en especial aquellos que atienden a un gran número de pacientes infectados con VIH, tienen un riesgo pequeño, pero definido de sufrir la infección con VIH como consecuencia de sus actividades profesionales (véase "Contagio del VIH en el medio laboral: personal sanitario y de laboratorio y ambiente de atención de la salud", antes en este capítulo). El primer caso de transmisión por VIH de un paciente a un trabajador sanitario se reportó en 1984. Hacia finales del año 2002 se habían documentado 106 casos en todo el mundo de trabajadores sanitarios que habían presentado seroconversión para VIH después de exposición ocupacional al virus; se han reportado otras 238 posibles seroconversiones. Sólo tres de los casos se reportaron en África subsahariana, donde es más prevalente la infección por VIH. Por tanto, es probable que la prevalencia global de infección ocupacional por VIH sea mucho más alta que la reportada.

En Estados Unidos se han infectado 57 trabajadores sanitarios por exposición ocupacional a VIH; de éstos, 26 desarrollaron SIDA. Entre las personas que mostraron seroconversión había 19 profesionales de laboratorio (16 de los cuales trabajan en laboratorios clínicos), 24 enfermeras, seis médicos, dos técnicos quirúrgicos, un técnico de diálisis, un terapeuta respiratorio, un auxiliar sanitario, un técnico embalsamador de la morgue y dos empleadas de mantenimiento/limpieza. Cuarenta y ocho de estas infecciones fueron consecuencia de una exposición percutánea (pinchazos o cortes); cinco se debieron a una exposición de las mucosas (mucosas, piel, o ambas); dos a exposición percutánea y de mucosas y dos en que se desconocía la vía. En 49 de los accidentes, el material contaminante era sangre; tres casos se produjeron con un concentrado de virus en un laboratorio; otro con líquido visiblemente sanguinolento y cuatro con líquido no especificado. Asimismo, al primero de enero de 2003 se habían identificado 139 casos de infección por el VIH en profesionales sanitarios que carecían de factores de riesgo para la infección y que mencionaban un antecedente de exposición a sangre, líquidos corporales o material de laboratorio infectado por el VIH, pero en los que no se documentó seroconversión después de la exposición. Se desconoce el número de estos trabajadores que realmente adquirieron su infección a través de una exposición laboral. Considerados de manera conjunta, los datos disponibles de diversos grandes estudios sugieren que el riesgo de infección por el VIH después de la exposición percutánea a sangre contaminada por este virus es de cerca de 0.3% y que después de la exposición a una mucosa se aproxima a 0.09%. Aunque se han comprobado casos de transmisión del VIH después de la exposición de piel no intacta, no se ha cuantificado de manera precisa el riesgo promedio de transmisión por esta vía, si bien se estima que es menor que el existente en el caso de la exposición de las mucosas. Tampoco se ha cuantificado el riesgo de transmisión después de ocurrida la exposición a líquidos o tejidos distintos a la sangre infectada por el VIH, pero probablemente es mucho menor que el que se corre al exponerse a ésta. El estudio de seroprevalencia realizado sobre 3 420 cirujanos ortopédicos no reveló caso alguno de posible infección profesional, a pesar de que 75% de ellos trabajaban en un área con una prevalencia relativamente elevada de infección por el VIH y 39% se habían expuesto a sangre de los pacientes por vía percutánea, habitualmente mediante un pinchazo accidental con la aguja de sutura; por consiguiente, es muy probable que el riesgo de infección por las agujas de sutura sea bastante menor que el de las agujas de extracción de sangre.

La mayor parte de los casos de seroconversión en profesionales sanitarios obedecen a pinchazos con agujas contaminadas. Analizando las circunstancias en las que ocurren los pinchazos con aguja, es evidente que si se respetaran las normas recomendadas para manipular los objetos punzantes, se reduciría de una forma importante este tipo de accidentes. En este sentido, en uno de los estudios se comprobó que 27% de los pinchazos con agujas era la consecuencia de manipulaciones inadecuadas al desechar la aguja (en más de la mitad de las ocasiones, los pinchazos se produjeron al reintroducir la aguja en su capuchón); 23% ocurrió al tratar de canular una vía intravenosa; 22% durante la extracción de sangre; 16% se asoció con inyecciones intramusculares o subcutáneas y 12% con goteos intravenosos.

Los médicos deben considerar la posible exposición ocupacional a VIH en la atención de urgencias para asegurar el tratamiento oportuno después de la exposición y la posible administración de profilaxis antirretrovírica después de la exposición (*postexposure prophylaxis*, PEP). Las recomendaciones relativas a la profilaxis posterior a la exposición deben tener en cuenta que el riesgo de transmisión del VIH tras una exposición profesional está determinado por diversas circunstancias. En este sentido se han asociado varios factores que aumentan el riesgo de transmisión laboral de la infección por VIH: la profundidad de la lesión, la presencia de sangre visible en el instrumental que produjo la exposición, la lesión con un dispositivo que ha estado dentro de una vena o una arteria del paciente que actúa como foco, la enfermedad terminal en el paciente que actúa de foco y la falta de tratamiento antirretrovírico después de la exposición en el profesional sanitario. Otra consideración importante cuando se valora el empleo de PEP en trabajadores sanitarios incluye embarazo, sospechado o confirmado, o alimentación al seno materno, la posibilidad de exposición a virus resistentes a fármacos y los efectos tóxicos del régimen PEP. Independientemente de la decisión de usar PEP, la herida debe limpiarse de inmediato y tratarse con un antiséptico. Si se toma la decisión de ofrecer una profilaxis posterior a la exposición, las normas del Servicio de Salud Pública, de Estados Unidos recomiendan: 1) una combinación de dos análogos de nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa durante cuatro semanas para las exposiciones habituales o 2) una combinación de dos análogos de nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa más un inhibidor de la proteasa durante cuatro semanas para las exposiciones de alto riesgo o las exposiciones complicadas, aunque la mayoría de los médicos administran el último régimen en todos los casos en los que se decide aplicar un tratamiento. Se cuenta con guías detalladas del *Updated U.S. Public Health Services Guidelines for the Management of Occupational Exposures to HIV and Recommendations for Postexposure Prophylaxis* (CDC, 2005). El reporte hace énfasis en la importancia del apego terapéutico a PEP cuando esté indicado; la vigilancia de los trabajadores expuestos para mejorar el apego terapéutico a profilaxis después de exposición, vigilancia de efectos adversos (lo que incluye la seroconversión) y la consulta con un experto para el tratamiento de las exposiciones.

Para la consulta del tratamiento de exposiciones ocupacionales a VIH y a otros patógenos transmisibles por sangre, el médico que da tratamiento al individuo con exposición puede llamar a la *National Clinicians' Post-Exposure Prophylaxis Hotline* (Pepsine) al 888-HIV 4911 (888-448-4911). Este servicio se encuentra a disposición las 24 h del día, sin costo (en Internet se encuentra información disponible en *http://www.ucsf.edu/hivcntr*). El apoyo de Pepsine es de particular utilidad en situaciones difíciles, por ejemplo, cuando se sospechen cepas del virus de inmunodeficiencia humana resistente a múltiples fármacos o se sospeche que la persona está embarazada.

El profesional sanitario puede reducir al mínimo el riesgo de infección profesional por el VIH siguiendo las normas de los CDC de julio de 1991: observar las precauciones universales, evitar el tratamiento directo del paciente si el profesional sufre lesiones exudativas o una dermatitis supurante y desinfectar y esterilizar los aparatos reutilizables que se emplean en las técnicas cruentas. La premisa fundamental de las precauciones universales consiste en manipular

cualquier muestra como si procediera de un sujeto infectado por un patógeno transmitido por la sangre. En este sentido es necesario introducir todas las muestras en una doble bolsa, utilizar guantes para extraer la sangre y desinfectar inmediatamente con cloro de uso doméstico cualquier derrame que pudiera ocurrir.

Para ilustrar adecuadamente este riesgo pequeño, pero real, para el trabajador sanitario, conviene recordar que aproximadamente 200 profesionales sanitarios mueren todos los años como consecuencia de una hepatitis B adquirida durante el desarrollo de su profesión. En este caso, la tragedia es que gran parte de estas infecciones o muertes por hepatitis B podría haberse evitado con una aplicación más amplia de la vacuna contra la hepatitis B. El riesgo de sufrir esta enfermedad después del pinchazo con una aguja procedente de un paciente con positividad para el antígeno es muy superior al riesgo de infección por el VIH (véase "Transmisión" anteriormente). Existen numerosos ejemplos de lesiones por pinchazo con aguja en los que el paciente mostraba positividad tanto para la hepatitis B como para el VIH y el profesional sanitario sólo sufrió la infección por el virus de la hepatitis B. Por este motivo, considerando la elevada prevalencia de hepatitis B entre los enfermos con infección por el VIH, se recomienda a todos los profesionales sanitarios que atiendan a los pacientes con infección por VIH que se vacunen contra la hepatitis B.

La tuberculosis es otra infección frecuente en los individuos con infección por VIH que puede transmitirse al profesional sanitario. Por este motivo, todos los profesionales sanitarios deben conocer su reactividad al PPD, que debe revisarse anualmente, y recibir isoniazida durante seis meses si la prueba cutánea es positiva. Además, todos los pacientes en los que se sospeche una tuberculosis deben ser sometidos a aislamiento respiratorio en espera de los resultados del estudio diagnóstico. La tuberculosis se ha convertido en un problema de creciente importancia para los profesionales sanitarios como consecuencia de la aparición de microorganismos resistentes en África a la medicación, sobre todo en los profesionales sanitarios con infección previa por el virus de la inmunodeficiencia humana.

Otro de los problemas más temidos que puede ocurrir en la relación entre los profesionales sanitarios y los enfermos es la transmisión del VIH desde el profesional sanitario infectado a sus pacientes. Este aspecto se aborda bajo el epígrafe "Contagio del VIH en el medio laboral: personal sanitario y de laboratorio y ambiente de atención de la salud" antes en este capítulo. Teóricamente, las mismas medidas de precaución universales que se utilizan para proteger al profesional sanitario del paciente infectado por el VIH también lo harán a la inversa.

VACUNAS

Dado que es sumamente difícil cambiar la conducta humana, en especial la conducta sexual, una modalidad decisiva para la prevención de la diseminación de la infección por VIH es el desarrollo de vacunas seguras y eficaces. Desde el punto de vista histórico, las vacunas han proporcionado un método seguro, rentable y eficiente para prevenir la enfermedad, incapacidad y muerte por enfermedades infecciosas. Las vacunas exitosas se basan, en su mayor parte, en la suposición de que el cuerpo puede desencadenar una respuesta inmunitaria adecuada al microbio o virus en cuestión durante una infección natural y que la vacuna simula la respuesta natural a dicha infección. Incluso con enfermedades graves como viruela, poliomielitis, sarampión e influenza, entre otras, el cuerpo en la mayor parte de los casos eliminar el agente infeccioso y proporciona protección contra futuras exposiciones. Por desgracia, este no es el caso con las infecciones por VIH porque la respuesta inmunitaria natural a la infección por VIH es incapaz de eliminar el virus del cuerpo y se han reportado casos de sobreinfección. Algunos de los factores que contribuyen a la naturaleza problemática del desarrollo de la vacuna preventiva de VIH son la gran mutabilidad del virus, el hecho de que la infección puede transmitirse por células con o sin virus, la necesidad de desarrollar inmunidad eficaz en las mucosas y el hecho de que es difícil establecer la correlación precisa de la inmunidad protectora para la infección por VIH. Algunos de los individuos infectados con VIH no presentan progresión de la enfermedad a largo plazo (véase antes) y varios individuos han estado expuestos en múltiples ocasiones al virus pero permanecen sin infección; estos hechos sugieren que existen elementos de la respuesta inmunitaria específica contra VIH que tienen la posibilidad de ser protectores. Los intentos iniciales de desarrollar una vacuna con la proteína de la envoltura gp120 se dirigieron a inducir anticuerpos neutralizantes en seres humanos con base en la inducción de anticuerpos neutralizantes en primates no humanos. Se desconoce a la fecha la importancia de los análisis de laboratorio; los antisueros producidos no neutralizan las cepas de VIH cultivadas y sometidas a pruebas en células mononucleares de sangre periférica. En este sentido se están llevando a cabo dos estudios de fase 3 en Estados Unidos y Tailandia utilizando proteína gp120 soluble y la vacuna no protegió a voluntarios humanos en la infección por VIH. Debe señalarse que mientras el objetivo ideal de una vacuna contra VIH es prevenir la infección, una vacuna administrada a un individuo no afectado alterará significativamente el curso de la enfermedad o la infectividad de la persona, lo que significaría infección del individuo y representaría un impacto tanto para él como para la diseminación de la infección en la comunidad. En este sentido, varios estudios en simios utilizando vacunas que inducen en forma predominante en respuesta inmunitaria celular (células T) no ha protegido a los animales contra la infección pero ha reducido la viremia inicial después de la infección aguda y ha disminuido de manera transitoria la viremia.

La mayor parte de las infecciones de VIH de transmisión sexual ocurren cuando el individuo transmisor experimenta viremia alta durante la fase aguda de la infección por VIH o durante etapas avanzadas de la enfermedad, cuando existe una carga vírica elevada, por lo que una vacuna que limite la viremia inicial en la infección primaria y reduzca el punto de ajuste vírico podría producir beneficios para el individuo y para sus parejas sexuales. Es claro que podrían necesitarse varios años de estudios clínicos para establecer la eficacia o la falta de la misma de una posible vacuna para virus de la inmunodeficiencia humana.

PREVENCIÓN

La educación, asesoramiento y modificaciones conductuales son las bases de la estrategia para la prevención de la infección por VIH. Un problema importante en Estados Unidos y en cualquier otra parte es que muchas infecciones son transmitidas por individuos que no saben que están infectados. Se calcula que del millón de personas en Estados Unidos que están infectados con VIH, casi 25% desconocen su estado lo que podría ocasionar que pusieron en riesgo a otras personas a causa de su propia conducta. En este sentido, los CDC recomendaron en fechas recientes que la prueba de VIH sea parte habitual de la atención médica y que todos los individuos con edades entre 13 y 64 años de edad sean informados de la prueba y se sometan a la misma sin la necesidad de un consentimiento informado. El individuo podría rechazar la prueba, pero si no lo hace, la prueba debe realizarse en forma sistemática. Además de identificar individuos que podrían beneficiarse del tratamiento antirretrovírico, la información recolectada con este método podría servir como la base para los programas de modificación de la conducta, tanto para individuos infectados que desconocen su estado de VIH y que pueden infectar a otros, como para individuos no infectados que llevan a cabo conductas de alto riesgo. El "sexo más seguro" es el método más eficaz para evitar que las personas sexualmente activas no infectadas contraigan la infección y para que las infectadas eviten su diseminación. El único método definitivo para prevenir la transmisión sexual es la abstinencia de la relación sexual. Sin embargo, esto no es factible y, por ello, se recomiendan diversas prácticas relativamente seguras que reducen en forma considerable la posibilidad de contagio de la infección por VIH. Las parejas con una relación sexual monógama que quieran confirmar la seguridad de la misma deben efectuar la prueba de los anticuerpos anti-VIH. Si ambos son negativos debe comprenderse que cualquier desviación de la relación monógama, por cualquiera de los miembros de la pareja, aumenta el riesgo para ambos; por consiguiente, es necesario realizar una discusión abierta sobre la importancia de la sinceridad en este tipo de relación. Cuando se desconoce el estado VIH de uno de los miembros de la pareja o cuando uno de sus miembros es positivo, se puede recurrir a diversas opciones. La utilización de los preservativos reduce considerablemente el riesgo de transmisión del VIH. Hay que recordar que los preservativos no son eficaces en 100% de los casos para prevenir la transmisión de la infección del VIH y que cuando se utilizan con fines anticonceptivos muestran un porcentaje de fracaso de aproximadamente 10. La mayor parte de los fracasos de los preservativos obedece a la rotura o a su utilización inadecuada, como es el no emplearlos durante todo el acto sexual. Se prefieren los preservativos que son de látex ya que se ha demostrado que el virus se escapa de los preservativos de piel natural. Nunca se deben utilizar geles derivados de la vaselina para lubricar el preservativo, porque aumentan el riesgo de que éste se rompa. Algunos varones que tienen relaciones sexuales con varones práctican la felación como una "actividad de bajo riesgo" en comparación con el coito anal. Se debe recordar que la felación receptiva no constituye una práctica sexual segura y que existe documentación clara de transmisión del VIH en ocasio-

nes en las que el único acto sexual realizado era la felación receptiva (véase antes "Transmisión"). Se están buscando activamente microbicidas tópicos para uso vaginal y anal como métodos para evitar la infección cuando no se puede tener confianza en que la pareja masculina emplee el preservativo. Tres estudios clínicos en Sudáfrica, Uganda y Kenia han demostrado que la circuncisión de varones adultos produce una reducción cercana a 50% en la adquisición de VIH en el individuo circuncidado. Es claro que este método tiene potencial considerable como estrategia de prevención para la infección por VIH y a la fecha se está considerando, en particular en naciones pobres, como un componente para la prevención de la infección por VIH. Los besos se consideran seguros, aunque existe una posibilidad teórica de contagio a través del virus contenido en la saliva. La baja concentración del virus en la saliva de los individuos infectados, así como la presencia en la misma de proteínas inhibidoras del VIH (véase anteriormente), disminuye el riesgo de transmisión por el beso.

El método más eficaz para prevenir el contagio de la infección por el VIH en los adictos a drogas por vía parenteral consiste en abandonar el hábito. Por desgracia, es extraordinariamente difícil lograr este objetivo a menos que el drogadicto se incorpore a un programa de tratamiento. Para aquéllos que no puedan o no quieran participar en un programa de este tipo y continúen inyectándose droga, la siguiente opción para evitar el contagio de la infección consiste en no compartir las jeringas ni ningún tipo de utensilios. Sin embargo, los factores sociales y culturales que facilitan el uso compartido de los utensilios son complejos y difíciles de evitar. Además, el suministro de jeringas y agujas puede ser escaso. En estas circunstancias, todos los instrumentos deben limpiarse después de su utilización con una solución viricida como hipoclorito sódico no diluido (blanqueador de uso doméstico). Los datos procedentes de algunos estudios indican que los programas de intercambio gratuito de jeringas y agujas disminuyen la transmisión del VIH sin aumentar el consumo de drogas por vía parenteral. Es muy importante realizar la prueba del VIH entre todos los consumidores de drogas y asesorarles convenientemente para evitar la transmisión del virus a sus parejas sexuales. Este modo de transmisión secundaria y terciaria por la vía heterosexual en zonas de alto nivel de consumo de drogas por vía parenteral ha aumentado en forma considerable en Estados Unidos, en especial entre personas de raza negra (véase antes). Se están llevando a cabo estudios para establecer la seguridad y eficacia de la administración de fármacos antirretrovíricos antes y después de la exposición para prevenir la infección por virus de la inmunodeficiencia humana.

La prevención de la transmisión del VIH a través de la sangre o de hemoderivados ha disminuido en gran medida gracias al estudio sistemático de todos los donantes de sangre mediante el análisis tanto para los anticuerpos anti-VIH y ácidos nucleicos y gracias también a la autoexclusión de los sujetos con riesgo de infección por el VIH. Además, los concentrados de los factores de la coagulación se tratan con calor, lo que prácticamente elimina el riesgo para los hemofílicos que los necesitan. En principio se recomiendan las autotransfusiones en lugar de las transfusiones de sangre de otras personas. Sin embargo, las limitaciones logísticas y la imposibilidad de predecir la demanda de la mayor parte de las transfusiones reducen considerablemente la viabilidad de esta medida. Hoy en día, el riesgo de quedar infectado por el VIH a causa de una transfusión de sangre contaminada es, aproximadamente, de una en 1.5 millones de donaciones.

El tratamiento de una madre infectada por el VIH mediante regímenes con agentes antirretrovíricos durante el embarazo y del lactante durante las primeras semanas siguientes a su nacimiento ha resultado de gran eficacia para disminuir de manera impresionante la transmisión del VIH de la madre al hijo. En situaciones como las observadas en ciertos países en desarrollo, en los que las mujeres embarazadas suelen llegar al sistema de asistencia a la salud en trabajo de parto, la administración de un ciclo breve (como nada más una dosis del fármaco) del tratamiento antirretrovírico a la madre durante el periodo mencionado y al lactante dentro de las 48 h siguientes al nacimiento ha tenido también buenos resultados para disminuir la incidencia de transmisión maternofetal del virus de la inmunodeficiencia humana.

El VIH se puede transmitir a través de la leche materna y del calostro. Impedir la lactancia materna puede ser poco práctico en los países en vías de desarrollo, donde los problemas nutricionales superan claramente al riesgo de contagio del VIH. No obstante, se va reconociendo que la transmisión por la leche materna es la causa de 5 a 15% de las infecciones en lactantes de países en vías de desarrollo que nacieron de madres con infección por el VIH y que tuvieron la fortuna de no infectarse intraparto o periparto. Por tanto, si es posible, debe evitarse la lactancia de una madre infectada incluso en los países en desarrollo. Por desgracia, rara vez se puede evitar (véase anteriormente) y las autoridades sanitarias de la mayor parte de los países subdesarrollados siguen recomendando la lactancia materna a pesar de la posibilidad de transmisión del VIH. La administración de un tratamiento antirretrovírico a la madre infectada puede disminuir, además de la transmisión directa de ésta a su hijo, la que puede suceder durante la lactancia. En países como Estados Unidos, en donde se dispone con facilidad de leche maternizada embotellada, la lactancia natural está contraindicada en forma absoluta cuando la madre es VIH positiva.

LECTURAS ADICIONALES

Bailey RC et al: Male circumcision for HIV prevention in young men in Casuum, Kenya: A randomised controlled trial. Lancet 369:643, 2007

Benson CA et al: Treating opportunistic infections among HIV-infected adults and adolescents. Recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association/Infectious Diseases Society of America. MMWR 53(RR-15):1, 2004. Updates available at *http://www.aidsinfo.nih.gov*

Brenner BG et al: High rates of forward transmission events after acute/early HIV-1 infection. J Infect Dis 195:951, 2007

Centers for Disease Control and Prevention: Revised guidelines for HIV counseling, testing, and referral. MMWR Recomm Rep 50(RR-19):1, 2001

———: Updated U.S. Public Health Service guidelines for the management of occupational exposures to HIV and recommendations for postexposure prophylaxis. MMWR Recomm Rep 54(RR-9): 1, 2005

———: HIV/AIDS Surveillance Report, 2005;17 (Revised ed), 2007. Available at *http://www.cdc.gov/hiv/*

———: Revised recommendations for HIV testing of adults, adolescents, and pregnant women in health-care settings. MMWR Recomm Rep 55(RR-14):1, 2006

———: Essential Components of a Comprehensive Strategy to Prevent Domestic HIV, 2006. Available at *http://www.cdc.gov/Hiv/resources/reports/comp_hiv_prev/index.htm*

———; Health Resources and Services Administration; National Iinstitutes of Health; HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America: Incorporating HIV prevention into the medical care of persons living with HIV. MMWR Recomm Rep 52(RR-12):1, 2003

Centlivre M et al: In HIV-1 pathogenesis the die is cast during primary infection. AIDS 21:1, 2007

Cohen MS, Pillcher CD: Amplified HIV transmission and new approaches to HIV prevention. J Infect Dis 191:1391, 2005

Collins LS et al: Multicentric Castleman's disease in HIV infection. Int J STD AIDS 17:19, 2006

Corey L: Synergistic copathogens—HIV-1 and HSV-2. N Engl J Med 356:854, 2007

Deeks SG, Walker BD: Human immunodeficiency virus controllers: Mechanisms of durable virus control in the absence of antiretroviral therapy. Immunity 27:406, 2007

Department of Health and Human Services Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents: *Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents,* October 10, 2006. Updates available at *http://www.aidsinfo.nih.gov*

Dorak MT et al: Transmission of HIV-1 and HLA-B allele-sharing within serodiscordant heterosexual Zambian couples. Lancet 363:2137, 2004

Drumright L et al: Unprotected anal intercourse and substance use among men who have sex with men with recent HIV infection. J AIDS 43:344, 2006

Este JA, Telenti A: HIV entry inhibitors. Lancet 370:81, 2007

Fauci AS: Host factors and the pathogenesis of HIV-induced disease. Nature 384:529, 1996

———: The AIDS epidemic—considerations for the 21st century. N Engl J Med 341:1046, 1999

Fellay J et al: A whole-genome association study of major determinants for host control of HIV-1. Science 317:944, 2007

Freeman GJ et al: Reinvigorating exhausted HIV-specific T cells via PD-1–PD-1 ligand blockade. J Exp Med 203:2223, 2006

Freiberg M et al: The association between hepatitis C infection and prevalent cardiovascular disease among HIV-infected individuals. AIDS 21:193, 2007

Geretti AM: Epidemiology of antiretroviral drug resistance in drug-naive persons. Curr Opin Infect Dis 20:22, 2007

Gonzalez-Scarano F, Martin-Garcia J: The neuropathogenesis of AIDS. Nat Rev Immunol 5:69, 2005

Gray RH et al: Male circumcision for HIV prevention in men in Rakai, Uganda: A randomised trial. Lancet 369:657, 2007
Greene WC, Peterlin BM: Charting HIV's remarkable voyage through the cell: Basic science as a passport to future therapy. Nat Med 8:673, 2002
Gutierrez F et al: Osteonecrosis in patients infected with HIV: clinical epidemiology and natural history in a large case series from Spain. J AIDS 42(3):286, 2006
Hammer SM et al: Treatment for adult HIV infection: 2006 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. JAMA 296:827, 2006
Hann Y et al: Experimental approaches to the study of HIV-1 latency. Nat Rev Microbiol 5:95, 2007
Ho DD et al: Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV infection. Nature 373:123, 1995
Hoffman RM, Currier JS: Management of antiretroviral treatmen trelated complications. Infect Clin Dis North Am 21:103, 2007
Huang L et al: Current concepts: Intensive care of patients with HIV Infection. N Engl J Med 355:173, 2006
Izzedine H, Deray G: The nephrologist in the HAART era. AIDS 21:409, 2007
Johnston MI, Fauci AS: An HIV vaccine: Evolving concepts. N Engl J Med 356:2073, 2007
Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS): Report on the global AIDS epidemic, 2006
———: AIDS epidemic update, 2007
Kaplan JE et al: Guidelines for preventing opportunistic infections among HIV-infected persons—2002. Recommendations of the U.S. Public Health Service and the Infectious Diseases Society of America. MMWR Recomm Rep 51(RR-8):1, 2002. Updates available at *http://www.aidsinfo.nih.gov*
Keele BF et al: Chimpanzee reservoirs of pandemic and nonpandemic HIV-1. Science 313:523, 2006
Keruly JC, Moore RD: Immune status at presentation to care did not improve among antiretroviral-naive persons from 1990 to 2006. Clin Infect Dis 45:1369, 2007
Koziel MJ, Peters MG: Current concepts: Viral hepatitis in HIV infection. N Engl J Med 356:1445, 2007
Lipman M, Breen R: Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV. Curr Opin Infect Dis 19:20, 2006
Lyles CM et al: Best-evidence interventions: Findings from a systematic review of HIV behavioral interventions for US populations at high risk, 2000–2004. Am J Public Health 97:133, 2007
Mangili A et al: Risk of cardiovascular disease in a cohort of HIV-infected adults: A study using carotid intima-media thickness and coronary artery calcium score. Clin Infect Dis 43:1482, 2006
May MT et al: HIV treatment response and prognosis in Europe and North America in the first decade of highly active antiretroviral therapy: A collaborative analysis. Lancet 368:451, 2006
Mellors JW et al: Prognosis in HIV-1 infection predicted by the quantity of virus in plasma. Science 272:1167, 1996
Morse CG, Kovacs JA: Metabolic and skeletal complications of HIV infection: The price of success. JAMA 296:844, 2006
Pantaleo G, Fauci AS: HIV infection is active and progressive in lymphoid tissue during the clinically latent stage of disease. Nature 362:355, 1993
Palefsky JM et al: Anal intraepithelial neoplasia in the highly active antiretroviral therapy era among HIV-positive men who have sex with men. AIDS 19:1407, 2005
Palella FJ Jr et al: Mortality in the highly active antiretroviral therapy era: Changing causes of death and disease in the HIV Outpatient Study. J AIDS 43(1):27, 2006
Perinatal HIV Guidelines Working Group: U.S. Public Health Service Task Force recommendations for use of antiretroviral drugs in pregnant HIV-1-infected women for maternal health and interventions to reduce perinatal HIV-1 transmission in the United States, November 2, 2007. Updates available at *http://www.aidsinfo.nih.gov*
Shelburne SA et al: Incidence and risk factors for immune reconstitution inflammatory syndrome during highly active antiretroviral therapy. AIDS 19:399, 2005
Silvestri G et al: Understanding the benign nature of SIV infection in natural hosts. J Clin Invest 11:3148, 2007
Simon V et al: HIV/AIDS epidemiology, pathogenesis, prevention, and treatment. Lancet 368:489, 2006
Stephens HA: HIV-1 diversity versus HLA class I polymorphism. Trends Immunol 26:41, 2005
U.S. Public Health Service: Updated U.S. Public Health Service Guidelines for the Management of Occupational Exposures to HBV, HCV, and HIV and Recommendations for Postexposure Prophylaxis. MMWR Recomm Rep 50(RR-11):1, 2001. Updates available at *http://www.aidsinfo.nih.gov*
The Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group: CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. N Engl J Med 355(22):2283, 2006
Volmink J et al: Antiretrovirals for reducing the risk of mother-to-child transmission of HIV infection. Cochrane Database Syst Rev 1:CD003510, 2007
Walensky RP et al: The survival benefits of AIDS treatment in the United States. J Infect Dis 194:11, 2006
Wawer MJ et al: Rates of HIV-1 transmission per coital act, by stage of HIV-1 infection, in Rakai, Uganda. J Infect Dis 191:1403, 2005
Wei X et al: Viral dynamics in human immunodeficiency virus type 1 infection. Nature 373:117, 1995
Wells CD et al: HIV infection and multidrug-resistant tuberculosis: The perfect storm. J Infect Dis 196(Suppl 1):S86, 2007
Zancanaro PCQ et al: Cutaneous manifestations of HIV in the era of highly active antiretroviral therapy: An institutional urban clinic experience. J Am Acad Dermatol 54(4):581, 2006.

SECCIÓN 15 INFECCIONES OCASIONADAS POR VIRUS DE RNA

183 Gastroenteritis vírica

Umesh D. Parashar, Roger I. Glass

La gastroenteritis infecciosa aguda es una enfermedad frecuente que afecta a personas de cualquier edad en todo el mundo. Constituye la causa principal de muerte de los niños en los países pobres y origina dos millones de fallecimientos cada año, según los cálculos, y también de 10 a 12% de todas las hospitalizaciones infantiles en los países industrializados como Estados Unidos. Los ancianos, en particular los que tienen cuadros debilitantes, están en riesgo de sufrir complicaciones graves y morir por gastroenteritis aguda. El cuadro en cuestión rara vez causa la muerte en adultos jóvenes sanos, pero ocasiona importantísimos gastos médicos y costos sociales, incluido el tiempo de absentismo laboral.

Se han identificado algunos virus entéricos como agentes causales importantes en la gastroenteritis infecciosa aguda (**cuadro 183-1**, **fig. 183-1**). El cuadro clínico que originan se caracteriza por vómito, diarrea, o ambos, de comienzo agudo, que pueden acompañarse de fiebre, náusea, cólicos abdominales, anorexia y malestar general. Como se señala en el **cuadro 183-2**, algunas características de la gastroenteritis vírica permiten diferenciarla de la cau-

CUADRO 183-1 CAUSAS VÍRICAS DE GASTROENTERITIS EN SERES HUMANOS

Virus	Familia	Genoma	Principal grupo de edad en peligro	Intensidad clínica	Técnicas para detección[a]
Rotavirus del grupo A	Reoviridae	RNA segmentado de doble cadena	Niños menores de 5 años	+++	EM, EIA (comercial), PAGE, RT-PCR
Norovirus	Caliciviridae	RNA de cadena única, con transcripción positiva	Todas las edades	++	EM, EIA, RT-PCR
Sapovirus	Caliciviridae	RNA de cadena única, con transcripción positiva	Niños menores de 5 años	+	EM, EIA, RT-PCR
Astrovirus	Astroviridae	RNA de cadena única, con transcripción positiva	Niños menores de 5 años	+	EM, EIA, RT-PCR
Adenovirus (tipos 40 y 41)	Adenoviridae	DNA de doble cadena	Niños menores de 5 años	+/++	EM, EIA (comercial), PCR

[a] EIA, enzimoinmunoanálisis; EM, microscopia electrónica (*electron microscopy*); PAGE, electroforesis en gel de poliacrilamida (*polyacrylamide gel electrophoresis*); RT-PCR, reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (*reverse-transcriptase polymerase chain reaction*).

ritis en el mundo. En Estados Unidos, causan más de 90% de los brotes de gastroenteritis no bacteriana. Las epidemias se producen durante todo el año, surgen en todos los grupos de edad y en diversas situaciones.

La transmisión ocurre predominantemente por la vía fecal-oral, pero también en el material de vómito está el virus. Un inóculo con muy escasos virus puede causar infección, razón por la cual la transmisión puede producirse por aerosoles, por contacto con objetos contaminados y también por contacto directo de una persona con otra. La expulsión de virus y la infectividad alcanzan su nivel máximo en la fase aguda de la enfermedad, pero los estudios de voluntarios inoculados con virus de Norwalk indicaron que el antígeno vírico puede ser diseminado por personas infectadas pero asintomáticas y también por individuos sintomáticos antes de manifestar los síntomas, e incluso en un lapso de dos semanas después de la resolución de la enfermedad. En un estudio, 11 de 15 niños menores de dos años de edad infectados por norovirus expulsaron ("dispersaron") el virus durante más de dos semanas después del comienzo, y el grupo incluyó a tres lactantes con menos de seis meses de vida que también expulsaron el virus durante 42 a 47 días o lapsos mayores.

sada por bacterias. Sin embargo, la sola diferenciación basada en parámetros clínicos y epidemiológicos suele ser difícil y a menudo se necesitan métodos de laboratorio para confirmar el diagnóstico.

CALICIVIRUS HUMANOS

Agente causal. El virus de Norwalk es la cepa prototípica de un grupo de virus sin cubierta, pequeños (27 a 40 nm), redondos o icosaédricos con características relativamente amorfas en su superficie, al observarlos en el microscopio electrónico. Ha sido difícil clasificar dichos virus, porque no han sido adaptados a cultivos celulares, a menudo suelen ser dispersados en escasa cantidad en unos cuantos días, y no se dispone de modelos animales para su estudio. La clonación y la diferenciación moleculares han demostrado que los virus en cuestión tienen un genoma con una sola cadena positiva de RNA de aproximadamente 7.5 kb de longitud y que poseen una sola proteína propia del virión, con una masa molecular de 60 kDa. Dadas las características moleculares comentadas, en la actualidad se clasifica a los virus en dos géneros que pertenecen a la familia Caliciviridae: los *norovirus* y los *sapovirus* (que habían recibido los nombres de virus similares a los de Norwalk y de Sapporo, respectivamente).

Aspectos epidemiológicos. Las infecciones por los calicivirus de Norwalk humanos y otros similares son frecuentes y muchos adultos tienen anticuerpos contra ellos. Los anticuerpos surgen a edades más tempranas en los países en desarrollo (perfil compatible con el supuesto mecanismo de transmisión por vía fecal-oral de los virus). Las infecciones se producen durante todo el año, aunque en climas templados se ha observado un incremento neto en los meses de frío. Los norovirus podrían ser los agentes infecciosos más comunes de la gastroenteritis benigna en la comunidad y afectan a todos los grupos de edad, en tanto que los sapovirus predominantemente la originan en los niños. Los norovirus son también una de las causas de la diarrea de los viajeros y se han observado brotes en el personal militar destacado en diversas zonas del mundo. Está en estudio la participación etiológica de los norovirus en la gastroenteritis moderada y grave que obliga a la visita del médico o a la hospitalización. Sin embargo, los escasos datos disponibles indican que norovirus también pudiera ser el segundo agente causal más frecuente (después del rotavirus) en niños de corta edad y la causa más común entre los de mayor edad y adultos. Se ha identificado también a los norovirus como la causa principal de epidemias de gastroenteritis en el mundo. En Estados Unidos, causan más de 90% de los brotes de gastroenteritis no bacteriana. Las epidemias se producen durante todo el año, surgen en todos los grupos de edad y en diversas situaciones.

Patogenia. No se han identificado los sitios y los receptores celulares exactos en que se fijan las partículas víricas. Los datos sugieren que los carbohidratos semejantes a los antígenos de grupos histosanguíneos humanos y que aparecen en el epitelio gastroduodenal de personas con el fenotipo secretor pueden actuar como ligandos para que se fije el virus de Norwalk. Estudios adicionales deben dilucidar en mayor detalle las interacciones entre norovirus y carbohidratos, incluidas las posibles variaciones específicas de cada cepa. Después de la infección de los voluntarios, surgieron en la porción superior del yeyuno lesiones reversibles, con ensanchamiento y aplanamiento de las vellosidades, acortamiento de las microvellosidades, vacuolación del epitelio de superficie, hiperplasia de las criptas e infiltración de la lámina propia por polimorfonucleares y linfocitos. La lesión persiste, como mínimo, durante cuatro días después de la resolución de los síntomas y conlleva malabsorción de carbohidratos y grasas y una menor cantidad de las enzimas en el borde en cepillo. La actividad de ciclasa de adenilato no se altera. En el estómago o en el colon no se identifican cambios histopatológicos, pero hay retraso en la función motora del estómago, y según se piensa, tal alteración contribuye a la náusea y al vómito que son típicos de la enfermedad.

Manifestaciones clínicas. La gastroenteritis causada por los calicivirus de Norwalk humanos y especies afines comienza de forma repentina, después de un periodo de incubación promedio de 24 h (límites, 12 a 72 h). El cuadro clínico por lo común dura de 12 a 60 h y se caracteriza por uno o más de los síntomas siguientes: náusea, vómito, cólicos abdominales y diarrea. El vómito es más prevalente en niños, en tanto que una proporción mayor de los adultos

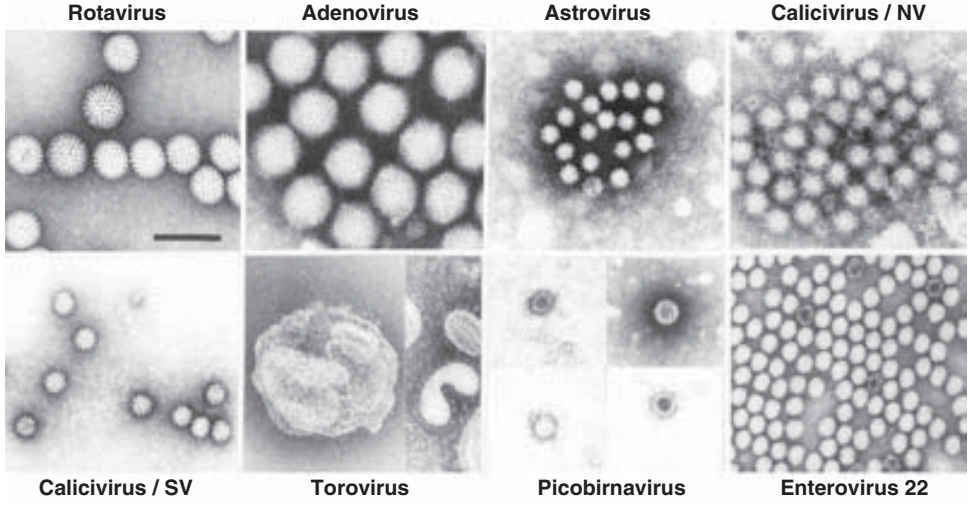

FIGURA 183-1. Agentes víricos de la gastroenteritis. NV, virus similar al de Norwalk (*Norwalk-like virus*); SV, virus similar al de Sapporo (*Sapporo-like virus*).

CUADRO 183-2 CARACTERÍSTICAS DE LA GASTROENTERITIS CAUSADA POR AGENTES VÍRICOS Y BACTERIANOS

Signo	Gastroenteritis vírica	Gastroenteritis bacteriana
Entorno	Su incidencia es similar en países en desarrollo y desarrollados	El cuadro es más frecuente en entornos con poca higiene y deficiente sanidad
Dosis infecciosa	Es pequeña la dosis (10–100 partículas víricas) en el caso de casi todos los agentes	La dosis infectante es grande (más de 10^5 bacterias) en el caso de *Escherichia coli, Salmonella, Vibrio*; es de mediano nivel (10^2 a 10^5 bacterias) en el caso de *Campylobacter jejuni*; y es pequeña (10 a 100 bacterias) en el caso de *Shigella*
Estación del año	En climas templados hay predominio de casi todos los agentes en el invierno; en regiones tropicales aparecen durante todo el año	Más frecuente en el verano o meses lluviosos, particularmente en países en desarrollo con una gran carga de enfermedad
Periodo de incubación	Uno a tres días, en el caso de casi todos los agentes y puede ser más breve en el caso de los norovirus	Uno a siete días respecto a los agentes comunes (como *Campylobacter, E. coli, Shigella, Salmonella*); unas cuantas horas en el caso de bacterias que producen toxinas preformadas (como *Staphylococcus aureus, Bacillus cereus*)
Reservorio	Predominantemente seres humanos	Según la especie, existen reservorios humanos (como en caso de *Shigella, Salmonella*) y animales (como *Campylobacter, Salmonella* y *E. coli*) y agua (como *Vibrio*)
Fiebre	Es común con los rotavirus y norovirus y poco frecuente con otros agentes	Es frecuente en el caso de agentes que originan diarrea por inflamación (como *Salmonella, Shigella*)
Vómito	Signo notable y pudiera ser el único que surge al principio, en particular en niños	Son comunes en el caso de bacterias que producen toxinas preformadas; menos notables en casos de diarrea por otros agentes
Diarrea	Signo común; en casi todos los casos no es sanguinolenta	Notable y a menudo sanguinolenta en el caso de agentes que originan diarrea de origen inflamatorio
Duración	Uno a tres días con los norovirus y sapovirus; dos a ocho días en el caso de otros virus	Uno a dos días en lo que toca a bacterias que producen toxinas preformadas; dos a ocho días en el caso de las demás bacterias
Diagnóstico	El diagnóstico suele ser de exclusión en la práctica clínica. Se cuenta con enzimoinmunoanálisis comerciales para detectar rotavirus y adenovirus, pero la identificación de otros agentes se efectúa más bien en laboratorios de investigación y de salud pública.	Es útil el estudio de los excrementos en busca de leucocitos y sangre para el diagnóstico diferencial. Por medio del cultivo de muestras de excrementos, a veces en medios especiales, se pueden identificar algunos patógenos. Las técnicas moleculares son útiles como instrumentos epidemiológicos, pero no son de uso común en la mayor parte de los laboratorios.
Tratamiento	Medidas de apoyo para conservar la hidratación y la nutrición adecuadas. Están contraindicados los antibióticos y los agentes antimotilidad.	La hidratación como terapéutica de apoyo es adecuada en casi todos los enfermos. Se recomienda usar antibióticos en pacientes de disentería causada por *Shigella* o *Vibrio cholerae* y en algunos pacientes con colitis por *Clostridium difficile*.

mostrará diarrea. Los síntomas de índole general son frecuentes e incluyen cefalalgia, fiebre, escalofríos y mialgia. Los norovirus, al parecer, originan un cuadro de enfermedad más grave que los sapovirus, aunque ambas enfermedades son menos agresivas que la causada por rotavirus. De forma característica, hay diarrea con excrementos blandos y acuosos, sin sangre, moco ni leucocitos. El recuento leucocítico por lo regular es normal; en raras ocasiones se observa leucocitosis con linfopenia relativa. La muerte es una culminación poco frecuente y suele ser consecuencia de una deshidratación intensa en personas vulnerables (como ancianos con trastornos clínicos debilitantes).

Inmunidad. Cerca de 50% de las personas que fueron inoculadas con virus de Norwalk enfermaron y desarrollaron inmunidad a breve plazo contra la cepa infectante. La inmunidad a dicho tipo de virus al parecer guarda una relación inversa con el nivel de anticuerpos, es decir, son más susceptibles a la enfermedad las personas con niveles más altos de anticuerpos preexistentes contra el virus de Norwalk. La observación en cuestión sugiere que algunas personas tienen una predisposición genética a mostrarla. Datos recientes indican que fenotipos específicos ABO, Lewis y grupo sanguíneo secretorio podrían influir en la predisposición a la infección por el virus de Norwalk.

Diagnóstico. Las técnicas de clonación y secuenciación del genoma de los calicivirus de Norwalk humanos y de otro tipo han permitido la creación de análisis basados en la reacción en cadena de la polimerasa (*polymerase chain reaction*, PCR) para detectar el virus en las heces y el material de vómito. Se han utilizado partículas viriformes producidas por expresión de las proteínas de la cápside en un vector baculovírico obtenido por bioingeniería para crear inmunoanálisis enzimáticos (*enzyme immunoassays*, EIA) para detectar el virus en los excrementos o la respuesta serológica al antígeno vírico específico. Estas técnicas diagnósticas nuevas son mucho más sensibles que los anteriores métodos de detección como la microscopia electrónica, la inmunoelectromicroscopia y los enzimoinmunoanálisis basados en reactivos derivados de seres humanos. Sin embargo, no hay una sola técnica que detecte a todos los calicivirus del ser humano, situación ocasionada por su gran diversidad genética y antigénica. Además, los procedimientos aún son lentos y difíciles y se efectúan más bien en laboratorios de investigación, aunque están siendo adoptados con frecuencia creciente en laboratorios de salud comunitaria para el cribado sistemático de muestras en excrementos de personas afectadas en brotes de gastroenteritis. Se han creado estuches comerciales en EIA pero están en fase de evaluación para saber su empleo óptimo en casos dentro de un brote y en los de gastroenteritis aguda esporádica.

Rx INFECCIONES CON VIRUS DE NORWALK Y CALICIVIRUS HUMANOS SIMILARES

El cuadro cede por sí solo y por lo común es adecuada la rehidratación oral. En caso de que la deshidratación sea profunda, está indicada la terapia con soluciones intravenosas (IV). No se dispone de antivíricos específicos.

Prevención. La prevención de epidemias depende de medidas específicas de situaciones, como sería evitar la contaminación de los alimentos y el agua, excluir a los manejadores enfermos y aminorar la propagación de una persona a otra, con medidas de higiene personal satisfactorias y desinfección de objetos contaminados. No se ha precisado la utilidad de la inmunoprofilaxis, ante el hecho de que la enfermedad natural no produce inmunidad permanente, y por la relación inversa paradójica que surge entre el nivel de respuesta inmunitaria y la protección contra el cuadro clínico.

ROTAVIRUS

Agente causal. Los rotavirus son miembros de la familia Reoviridae. Su genoma consiste en 11 segmentos de RNA de doble filamento incluidos dentro de una cápside de 75 nm de diámetro, icosaédrica, sin cubierta y con tres capas. La proteína 6 vírica (*viral protein 6*, VP6), que es la principal proteína estructural, es el elemento que se intenta definir por medio de inmunoanálisis comerciales y es la que rige la especificidad grupal de los rotavirus. Se conocen siete grupos importantes de rotavirus (A a G); la enfermedad de los seres humanos es causada más bien por miembros del grupo A y en menor extensión, por miembros de los grupos B y C. Dos proteínas de la porción exterior de la cápside, VP7 (proteína G) y VP4 (proteína P), son las que rigen la especificidad de serotipo, las que inducen la aparición de anticuerpos neutralizantes y las que sientan las bases de la clasificación binaria de los rotavirus (tipos G y P). El genoma segmentado de los rotavirus permite su redisposición genética (es decir, el intercambio de segmentos de genoma entre virus) durante la infección por otras entidades patológicas, propiedad que pudiera intervenir en la evolución de los virus y que se ha utilizado para la creación de vacunas "reordenadas" basadas en rotavirus animales/humanos.

Aspectos epidemiológicos. En todo el mundo, casi todos los niños sufren la infección por rotavirus entre los tres y los cinco años de edad. Las infecciones de los neonatos son frecuentes, pero a menudo asintomáticas o leves, tal vez porque persiste la protección generada por los anticuerpos provenientes de la madre o transmitidos en la leche materna. Cuando la primera infección ocurre después de los 90 días de vida, suele ser sintomática y la incidencia de la enfermedad alcanza su punto máximo en niños de cuatro a 23 meses de edad. Son frecuentes las reinfecciones, pero la intensidad del cuadro disminuye con cada repetición de éste. Por consiguiente, pocas veces se observan infecciones graves por rotavirus en niños de mayor edad y en adultos, aunque tales partículas pueden ocasionar un cuadro clínico en los padres y los cuidadores de niños con diarrea por rotavirus, en perso-

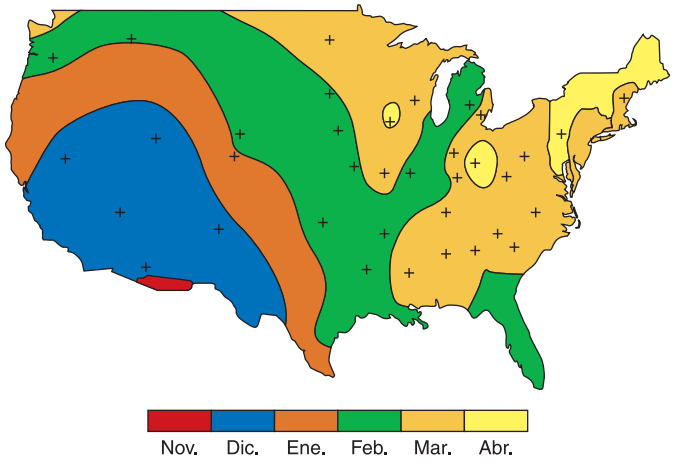

FIGURA 183-2. Fechas de actividad máxima de rotavirus en los 48 estados contiguos: Estados Unidos, julio de 1991 a junio de 1997. Los datos se obtuvieron, en promedio, de 90 laboratorios estadounidenses. (*Con autorización de TJ Torok et al: Visualizing geographic and temporal trends in rotavirus activity in the United States, 1991 to 1996. National Respiratory and Enteric Virus Surveillance System Collaborating Laboratories. Pediatr Infect Dis J 16:941, 1997.*)

nas inmunodeficientes, viajeros y ancianos, y habrá que incluir tal posibilidad en el diagnóstico diferencial de las gastroenteritis de los adultos. En climas templados el ataque por rotavirus surge predominantemente en el otoño y el invierno, meses más fríos. En Estados Unidos, las epidemias anuales por dicha partícula comienzan en el otoño en la zona suroccidental (octubre a diciembre) y migra por toda la zona continental hasta alcanzar su máximo en el noreste en la primavera (marzo a mayo) **(fig. 183-2)**; no son claras las razones de este modelo característico. En climas tropicales, se observa enfermedad por rotavirus todo el año, con máximos estacionales menos intensos.

La gastroenteritis por rotavirus suele acompañarse de deshidratación con mayor frecuencia que la gastroenteritis causada por otros patógenos. Por tal razón, la proporción de los casos de gastroenteritis atribuibles a rotavirus aumenta conforme lo hace la intensidad de la enfermedad y varía de una mediana de 8% de casos de origen comunitario a 18% de los casos en pacientes ambulatorios y 40% en sujetos hospitalizados. Se calcula que cada año los rotavirus causan alrededor de 500 000 fallecimientos de niños en todo el mundo.

Durante las crisis de diarrea vinculada con rotavirus, el virus es excretado en grandes cantidades (10^7 a 10^{12}/g) en los excrementos. La excreción del virus detectable por EIA por lo común cede en término de una semana, pero puede persistir por más de 30 días en personas inmunodeficientes y puede detectarse durante periodos más largos por medio de estudios moleculares sensibles como la PCR. El virus es transmitido más bien por la vía fecal-oral. También se ha planteado su propagación a través de secreciones de las vías respiratorias, contacto de una persona con otra o superficies contaminadas en el entorno, para explicar la aparición rápida de anticuerpos en los primeros tres años de edad, sean cuales sean las características de higiene y sanidad.

En los seres humanos se han identificado por lo menos 10 serotipos G diferentes del rotavirus del grupo A, pero sólo cinco tipos son comunes (G1 a G4 y G9). En los seres humanos se han identificado cepas de rotavirus que poseen un alto grado de homología genética con las cepas de animales, pero al parecer no es frecuente la transmisión entre animales y humanos.

Los rotavirus del grupo B se han vinculado con algunas grandes epidemias de gastroenteritis intensa en adultos ocurridas en China desde 1982 y se les halló en fecha reciente en la India, pero no en otras zonas del mundo. Los rotavirus del grupo C han originado una proporción pequeña de casos de gastroenteritis en niños de varios países de todo el mundo.

Patogenia. Los rotavirus infectan y al final destruyen los enterocitos maduros en el epitelio de las vellosidades de la porción proximal del intestino delgado. La pérdida del epitelio de las vellosidades causativa de la absorción, junto con la proliferación de las células secretorias de las criptas, origina una diarrea secretoria. Disminuyen las enzimas del borde en cepillo, que son características de las células diferenciadas, cambio que culmina en la acumulación de disacáridos no metabolizados y como consecuencia, diarrea osmótica. Los estudios en ratones indican que NSP4, una proteína no estructural del rotavirus, actúa como enterotoxina y contribuye a la aparición de la diarrea secretoria al alterar la función de las células epiteliales y su permeabilidad. Además, el rotavirus puede desencadenar secreción de líquidos, por activación del sistema nervioso autónomo de la pared intestinal. Datos recientes indican que la antigenemia y la viremia por rotavirus son frecuentes en niños con infección aguda por dicha partícula, aunque los niveles de antígeno y RNA en suero son mucho menores que los observados en excrementos.

Manifestaciones clínicas. El espectro clínico de la infección por la partícula varía desde un ataque subclínico hasta una gastroenteritis grave que culmina en deshidratación y que puede ser fatal. Después de un periodo de incubación de uno a tres días, el cuadro comienza en forma repentina, y antes de que aparezca la diarrea suele haber vómito. Incluso 33% de los pacientes pueden tener fiebre superior a 39°C. De forma característica, las heces son diarreicas y acuosas y sólo en pocas ocasiones contienen eritrocitos o leucocitos. Los síntomas gastrointestinales muestran resolución por lo regular al término de tres a siete días.

Han habido señalamientos de aparición de signos de vías respiratorias y sistema nervioso en niños con infección por rotavirus, pero no se han corroborado vínculos causales. La infección por dicha partícula se ha acompañado de otros síndromes clínicos (como el de muerte repentina del lactante, enterocolitis necrosante, invaginación, enfermedad de Kawasaki y diabetes mellitus tipo 1), pero no se ha confirmado relación causal alguna con cualesquiera de los síndromes en cuestión.

Los rotavirus al parecer no constituyen el principal patógeno oportunista en niños con infección por VIH. En menores con inmunodeficiencia grave, el rotavirus causa diarrea persistente con excreción duradera de los virus y en algunos casos raros, diseminación sistémica. Las personas con inmunodepresión por trasplante de médula ósea también están en riesgo de desarrollar una enfermedad grave o incluso fatal por rotavirus.

Inmunidad. La protección contra la enfermedad por rotavirus guarda relación con la presencia de los anticuerpos IgA secretorios y específicos del virus en los intestinos y, en cierta medida, en el suero. La producción de IgA específica de virus en la superficie intestinal dura poco tiempo, por lo cual la protección completa contra la enfermedad es sólo temporal. Sin embargo, cada infección y cada reinfección ulterior confieren una inmunidad cada vez más sólida, de modo que el cuadro grave es más frecuente en los niños de corta edad con su primera o segunda infección. Se piensa que la memoria inmunitaria es importante en el aplacamiento de la enfermedad con cada reinfección.

Diagnóstico. La enfermedad causada por rotavirus es difícil de diferenciar, sobre bases clínicas, de la originada por otros virus entéricos. Por las heces se excretan grandes cantidades del virus, por lo cual el diagnóstico suele confirmarse mediante el uso de muy diversos inmunoanálisis comerciales o por técnicas para detectar el RNA del virus como la electroforesis en gel, la hibridación de sondas o la reacción en cadena de la polimerasa.

℞ INFECCIÓN POR ROTAVIRUS

La gastroenteritis por rotavirus puede originar deshidratación profunda; por tal razón, habrá que emprender tempranamente el tratamiento apropiado. Se obtienen buenos resultados con la rehidratación oral habitual en casi todos los niños que ingieren líquidos y soluciones, pero a veces se necesita la reposición con soluciones intravenosas en niños muy deshidratados o que no toleran la vía oral por vómito frecuente. Se ha valorado en estudios clínicos la utilidad terapéutica de los probióticos, el salicilato de bismuto y los inhibidores de la encefalinasa y nitazoxanida, pero no se tiene una idea clara de su utilidad. Es mejor no usar antibióticos ni sustancias contra la motilidad. En los niños inmunodeprimidos con la forma crónica y sintomática de la enfermedad por rotavirus, los síntomas pueden ceder con la ingestión de inmunoglobulinas o calostro, pero no se ha estudiado en detalle la selección de agentes y su dosis, que suele ser empírica.

Prevención. Se hicieron esfuerzos por obtener vacunas basadas en rotavirus porque se advirtió (ante las cifras semejantes de frecuencia en naciones menos desarrolladas e industrializadas) que quizá no disminuirían la incidencia de la enfermedad las mejoras en la higiene y la sanidad. La primera vacuna de rotavirus aprobada en Estados Unidos en 1998 fue retirada del mercado antes de un año de su introducción porque se le vinculó con casos de invaginación intestinal grave.

En 2006, grandes estudios en humanos realizados en Estados Unidos, Europa y América Latina señalaron datos de inocuidad y eficacia promisorios con dos nuevas vacunas de rotavirus; una de

ellas, un preparado multivalente bovino-humano de recombinación a base de rotavirus, fue recomendada para vacunación sistemática de todos los lactantes estadounidenses en los comienzos del 2006. La segunda, basada en una sola cepa humana atenuada no ha sido aprobada en Estados Unidos, aunque se le ha comenzado a usar en programas de vacunación en algunos países de América Latina y Europa.

Consideraciones globales. El rotavirus es una partícula de distribución amplísima e infecta a casi todos los niños a nivel mundial, antes de los cinco años de vida. Sin embargo, en comparación con la enfermedad que causa en países industrializados, la que se observa en países en desarrollo surge en edad más temprana, tiene menores características estacionales, más a menudo culmina en hechos graves (incluida la muerte) y es causada más a menudo por cepas poco comunes de rotavirus. Las diferencias epidemiológicas de la enfermedad por rotavirus y la mayor prevalencia de infecciones coexistentes por otros patógenos entéricos, de cuadros coexistentes y de malnutrición de países en desarrollo, son factores que pueden menoscabar y disminuir la actividad de las vacunas de rotavirus. Por tal razón, antes de plantear recomendaciones globales para su uso es de máxima importancia evaluar la eficacia de las vacunas por rotavirus en grupos de escasos recursos como los que habitan en África y Asia. Están en marcha los estudios en tales zonas.

OTROS AGENTES VÍRICOS DE GASTROENTERITIS

Los *adenovirus* entéricos de los serotipos 40 y 41 que pertenecen al subgrupo F son virus de 70 a 80 nm con DNA de doble cadena y originan entre 2 y 12% de todos los episodios de diarrea en los niños de corta edad. A diferencia de los adenovirus que causan enfermedad de vías respiratorias, es difícil cultivar adenovirus entéricos en líneas celulares, pero pueden detectarse por EIA existentes en el mercado.

Los *astrovirus*, que son partículas de 28 a 30 nm con una estructura icosaédrica característica, contienen RNA de un solo filamento en sentido positivo. Se han identificado por lo menos siete serotipos y de ellos el más frecuente es el serotipo 1. Los astrovirus causan predominantemente trastornos en los niños y originan entre 2 y 10% de los casos de gastroenteritis leve o moderada en este grupo de edad. La posibilidad de contar con inmunoanálisis sencillos para detectar el virus en muestras de excrementos y de métodos moleculares para confirmar y diferenciar las cepas permitirá la evaluación más integral de la participación causal de tales agentes.

Los *torovirus* son partículas de RNA con positividad de cadena y cubierta, tienen un tamaño de 100 a 140 nm y se han reconocido como causas de gastroenteritis en caballos (virus Berne) y ganado vacuno (virus Breda). No se ha identificado su participación como causa de diarrea en humanos, aunque investigaciones hechas en Canadá han demostrado relaciones entre la excreción de torovirus y gastroenteritis nosocomial y enteritis necrosante en neonatos. Las relaciones en cuestión obligan a valoraciones más precisas.

Los *picobirnavirus* son partículas de RNA de doble cadena bisegmentadas y pequeñas que ocasionan gastroenteritis en diversos animales. No se ha precisado su participación como causa primaria de gastroenteritis en seres humanos, pero algunas investigaciones han detectado un vínculo entre ellos y la gastroenteritis de adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana.

Se han identificado otros virus (como enterovirus, reovirus, pestivirus y parvovirus B) en las heces de sujetos con diarrea, pero no se ha corroborado su participación causal en la gastroenteritis. También se ha observado diarrea como manifestación de la infección, en el caso de dos virus de identificación reciente que originan en forma predominante cuadros respiratorios graves: el coronavirus que origina el síndrome respiratorio agudo grave (*severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus*, SARS-CoV), y el virus de influenza A/H5N1.

LECTURAS ADICIONALES

Huang P et al: Norovirus and histo-blood group antigens: Demonstration of a wide spectrum of strain specificities and classification of two major binding groups among multiple binding patterns. J Virol 79:6714, 2005

Ko G et al: Noroviruses as a cause of traveler's diarrhea among students from the United States visiting Mexico. J Clin Microbiol 43:6126, 2005

Leung WK et al: Enteric involvement of severe acute respiratory syndrome–associated coronavirus infection. Gastroenterology 125:1011, 2003

Lodha A et al: Human torovirus: A new virus associated with neonatal necrotizing enterocolitis. Acta Paediatr 94:1085, 2005

Murata T et al: Prolonged norovirus shedding in infants ≤6 months of age with gastroenteritis. Pediatr Infect Dis J 26:46, 2007

Ray P et al: Quantitative evaluation of rotaviral antigenemia in children with acute rotaviral diarrhea. J Infect Dis 194:588, 2006

Rossignol JF et al: Effect of nitazoxanide for treatment of severe rotavirus diarrhoea: Randomised double-blind placebo-controlled trial. Lancet 368:124, 2006

Ruiz-Palacios G et al: Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. N Engl J Med 354:11, 2006

Tran TH et al: Avian influenza A (H5N1) in 10 patients in Vietnam. N Engl J Med 350:1179, 2004

Vesikari T et al: Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. N Engl J Med 354:23, 2006

184 Enterovirus y reovirus

Jeffrey I. Cohen

ENTEROVIRUS

CLASIFICACIÓN Y CARACTERIZACIÓN

Los enterovirus reciben este nombre por su capacidad para multiplicarse en el interior de las vías gastrointestinales. A pesar de su nombre, no constituyen una causa importante de gastroenteritis. Comprenden 65 serotipos que afectan al ser humano: tres de poliovirus, 23 de virus coxsackie A, seis de virus coxsackie B, 29 de echovirus y los enterovirus de los tipos 68 a 71. En fecha reciente se han identificado enterovirus 73 a 102 en seres humanos, gracias a técnicas moleculares, pero no se han descrito los signos clínicos que originan. La vigilancia realizada en Estados Unidos por los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) en 2002 a 2004 indicó que dos enterovirus (9 y 30) eran las partículas aisladas en 59% de los casos de afección por este género de patógenos.

Los enterovirus humanos contienen un genoma de RNA monocatenario rodeado de una cápside icosaédrica que comprende cuatro proteínas víricas. Los enterovirus no poseen una cubierta lipídica y son estables en medios ácidos, incluido el estómago. Estos virus son resistentes a la inactivación por desinfectantes habituales (p. ej., alcohol, detergentes) y pueden persistir durante días a temperatura ambiental.

PATOGENIA E INMUNIDAD

Gran parte de lo que se conoce respecto a la patogenia por enterovirus procede de estudios realizados sobre la infección por poliovirus. Se cree que, después de la ingestión, los poliovirus infectan a las células epiteliales de la mucosa de las vías gastrointestinales y desde allí se diseminan y replican en el tejido linfoide de la submucosa de las amígdalas y las placas de Peyer. Posteriormente, el virus se disemina a los ganglios linfáticos regionales, lo que va seguido de una fase virémica, y se replica en los órganos del sistema reticuloendotelial. En algunos casos tiene lugar una segunda viremia y los virus continúan replicándose en diversos tejidos, provocando en ocasiones una enfermedad sintomática.

No está claro si los poliovirus alcanzan el sistema nervioso central (SNC) durante la viremia o si también se diseminan a través de los nervios periféricos. Dado que en los seres humanos y los chimpancés infectados experimentalmente la viremia precede al inicio de la enfermedad neurológica, se ha supuesto que el virus penetra en el SNC a través de la circulación sanguínea. El receptor de poliovirus es un miembro de la superfamilia de las inmunoglobulinas. La infección por poliovirus se limita a los primates, en gran parte por la capacidad de sus células de expresar el receptor vírico. Los estudios que demuestran la existencia del receptor de poliovirus en la región de la placa motora del músculo en la unión neuromuscular sugieren que si el virus penetra en el músculo durante la viremia, podría desplazarse a través de la unión

neuromuscular, siguiendo el axón en sentido retrógrado hasta las neuronas del asta anterior de la médula. Los estudios realizados con monos y ratones transgénicos que expresan el receptor de poliovirus muestran que después de la inyección intramuscular, si se secciona el nervio ciático, los poliovirus no alcanzan la médula espinal. Considerados en conjunto, estos hallazgos sugieren que los poliovirus pueden diseminarse directamente desde el músculo al SNC por vías nerviosas. La molécula de adherencia intercelular 1 (*intercellular adhesion molecule-1*, ICAM-1) es un receptor para los virus coxsackie A13, A18 y A21; CAR lo es para el virus coxsackie B; la integrina VLA-2 lo es para los echovirus de los tipos 1 y 8; y CD55 es receptor de 70 enterovirus y algunos serotipos de virus coxsackie A y B, y echovirus.

Habitualmente, los poliovirus se pueden cultivar en la sangre entre tres y cinco días después de la infección, antes de que se desarrollen anticuerpos neutralizantes. Si bien la replicación del virus en las localizaciones secundarias comienza a frenarse al cabo de una semana tras la infección, ésta prosigue en las vías gastrointestinales. Los poliovirus se eliminan a partir de la bucofaringe hasta tres semanas después de la infección y de las vías gastrointestinales durante un periodo que alcanza las 12 semanas; los pacientes con inmunodeficiencias eliminan poliovirus hasta por 20 años. En el transcurso de la replicación en las vías gastrointestinales, los poliovirus orales atenuados pueden mutar, revirtiendo a un fenotipo más neurovirulento en el plazo de unos pocos días. Se desconoce la importancia clínica de este incremento de la neurovirulencia.

La inmunidad humoral y secretora de las vías gastrointestinales es importante para el control de la infección por enterovirus. Los enterovirus inducen IgM específica, que suele persistir durante menos de seis meses, e IgG específica, que perdura de por vida. La proteína VP1 de la cápside es el objetivo predominante del anticuerpo neutralizante, que en general confiere protección de por vida contra la enfermedad posterior por el mismo serotipo, pero no evita la infección ni la eliminación del virus. Los enterovirus también inducen inmunidad celular, pero no está clara la importancia de este mecanismo para limitar la infección. No se conocen datos de que los pacientes con trastornos de la inmunidad celular padezcan una enfermedad de mayor gravedad cuando se infectan por enterovirus. Por el contrario, la gravedad de las infecciones en los individuos con agammaglobulinemia realza la importancia de la inmunidad humoral en el control de las infecciones por enterovirus. En quienes han recibido trasplantes de citoblastos se han observado infecciones por enterovirus diseminadas. Los anticuerpos IgA son importantes para reducir la replicación del poliovirus en las vías gastrointestinales y su eliminación a partir de éstas. La leche materna contiene IgA específica para enterovirus y es capaz de proteger la infección a los seres humanos.

EPIDEMIOLOGÍA

Los enterovirus están distribuidos por todo el mundo. Más de 50% de las infecciones por enterovirus diferentes de la poliomielitis y más de 90% de las infecciones por poliovirus son subclínicas. En los casos en los que sí se desarrollan síntomas, éstos suelen ser inespecíficos, con fiebre y, en ocasiones, manifestaciones de la porción superior de las vías respiratorias; solamente una pequeña parte de las infecciones se acompaña de síndromes clínicos específicos. El periodo de incubación en la mayor parte de las infecciones por enterovirus oscila entre dos y 14 días, pero suele ser inferior a una semana.

La infección por enterovirus es más frecuente en zonas de bajo nivel socioeconómico, especialmente en condiciones de hacinamiento y en áreas tropicales en las que la higiene es deficiente. La infección es más frecuente en lactantes y niños pequeños; las infecciones graves ocurren más a menudo en los primeros días de vida y en niños mayores y adultos. En los países en vías de desarrollo, en los cuales los niños se infectan a edades tempranas, es menos frecuente que la infección por poliovirus se asocie con parálisis. En los países con mejor higiene es más probable que los niños mayores y los adultos sean seronegativos, se infecten y sufran parálisis. La adquisición de anticuerpos maternos disminuye el riesgo de infección sintomática en los recién nacidos. Los niños pequeños son los eliminadores más frecuentes de enterovirus y en los brotes familiares suelen ser el caso inicial. En las zonas templadas, las infecciones por enterovirus son más comunes en verano y en otoño; en los trópicos no existe un modelo estacional.

La mayor parte de los enterovirus se transmite principalmente por vía fecal-oral, por la contaminación fecal de los dedos o de los objetos. El momento de mayor infecciosidad es antes y después del inicio de la enfermedad sintomática, cuando el virus está presente en las heces y en la faringe. La ingestión de alimentos o de agua contaminados por el virus también puede provocar la enfermedad. Ciertos enterovirus (p. ej., el enterovirus 70, que causa conjuntivitis hemorrágica aguda) pueden transmitirse por inoculación directa de los dedos al ojo. La transmisión por el aire tiene importancia en algunos virus que provocan enfermedades respiratorias, como es el caso del virus coxsackie A21. Los enterovirus se pueden transmitir de la madre al feto por vía transplacentaria, provocando una enfermedad grave en el recién nacido. No se ha demostrado la transmisión de los enterovirus a través de las transfusiones sanguíneas o las picaduras de insectos. En las salas de recién nacidos de los hospitales se han producido brotes nosocomiales de virus coxsackie y echo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Infección por poliovirus. La mayor parte de las infecciones por poliovirus son asintomáticas. Transcurrido un periodo de incubación de tres a seis días, aproximadamente 5% de los pacientes presenta una enfermedad menor (poliomielitis abortiva), que se manifiesta por fiebre, malestar, faringitis, anorexia, mialgias y cefalea. Esta situación suele resolverse en tres días. En torno al 1% de los enfermos presenta meningitis aséptica (poliomielitis no paralítica). El estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR) revela una pleocitosis linfocítica, niveles normales de glucosa y concentraciones de proteínas normales o discretamente elevados; en las fases iniciales puede haber leucocitos polimorfonucleares en el LCR. En algunos pacientes, en especial en los niños, el inicio de la meningitis aséptica va precedido de malestar y fiebre.

POLIOMIELITIS PARALÍTICA. La presentación menos frecuente es la enfermedad paralítica. Transcurridos uno o varios días, los signos de meningitis aséptica van seguidos de un intenso dolor de espalda y de cuello, así como de mialgias, además de la instauración rápida o gradual de una debilidad motora. En algunos casos, la enfermedad parece ser bifásica y hay una recuperación aparente después de la meningitis aséptica para que posteriormente (uno o dos días más tarde) retorne la fiebre y aparezca la parálisis. Esta forma es más frecuente en los niños que en los adultos. La debilidad generalmente es asimétrica, de predominio proximal, y puede afectar las extremidades inferiores (lo más frecuente), los brazos o los músculos abdominales, torácicos o bulbares. La parálisis se desarrolla durante la fase febril de la enfermedad y no suele progresar después de la defervescencia. También puede haber retención urinaria. La exploración pone de manifiesto debilidad, fasciculaciones, disminución del tono muscular y una hiporreflexia o arreflexia en las zonas afectadas. En ocasiones, la arreflexia va precedida de una hiperreflexia transitoria. Es frecuente que los pacientes describan síntomas sensitivos, pero las pruebas sensitivas suelen ser normales. La parálisis bulbar provoca disfagia, problemas en la eliminación de las secreciones o disfonía. Puede haber insuficiencia respiratoria por aspiración, por afección del centro respiratorio bulbar o por parálisis de los nervios frénicos o intercostales; la afección bulbar grave puede provocar un colapso circulatorio. La mayoría de los individuos con parálisis recupera cierto grado de funcionalidad transcurridas unas semanas o meses de la infección. Aproximadamente dos tercios de los enfermos sufren secuelas neurológicas.

La forma paralítica de la enfermedad es más frecuente en las personas de más edad, en las mujeres gestantes y en quienes hacen ejercicio intenso o sufren traumatismos al momento de presentar los síntomas del SNC. La amigdalectomía predispone a la poliomielitis bulbar y las inyecciones intramusculares aumentan el riesgo de parálisis en la extremidad o las extremidades afectadas.

POLIOMIELITIS VACUNAL. Hasta hace poco, en Estados Unidos ocurría poliomielitis causada por la vacuna del poliovirus vivo. Se estima que el riesgo de desarrollar poliomielitis después de recibir la vacuna oral es de un caso por cada 2.5 millones de dosis. Este riesgo es de cerca de 2 000 veces mayor entre las personas con inmunodeficiencias, de manera particular las que experimentan hipogammaglobulinemia o agammaglobulinemia. Antes de 1997, en Estados Unidos se producían cada año un promedio de ocho casos de poliomielitis relacionados con la vacuna, tanto en vacunados como en sus contactos. La cantidad total de casos de infección por poliovirus relacionada con la vacuna disminuyó gracias al cambio de las recomendaciones, primero a un régimen secuencial de vacuna de poliovirus inactivado (*inactivated poliovirus vaccine*, IPV) y de vacuna de poliovirus oral (*oral poliovirus vaccine*, OPV) en 1997 y, acto seguido, a uno de IPV en todos los casos en 2000. Entre 1997 y 1999 se informaron seis de estos casos en Estados Unidos; no se ha informado caso alguno desde 1999.

SÍNDROME POSPOLIO. El *síndrome pospolio* consiste en la reaparición de la debilidad, la fatiga, las fasciculaciones y el dolor, con un aumento de la atrofia del grupo muscular que sufrió la enfermedad paralítica inicial 20 a 40 años antes. La frecuencia es mayor en las mujeres y con el paso del tiempo tras sufrir una enfermedad aguda. El comienzo es gradual y en ocasiones la debilidad se extiende a músculos que no sufrieron la afección inicial. En general, el pronóstico es bueno; la progresión hacia la debilidad suele ser lenta, con

CUADRO 184-1 MANIFESTACIONES COMÚNMENTE RELACIONADAS CON LOS SEROTIPOS DE ENTEROVIRUS

Manifestación	Serotipos de los virus indicados: Virus coxsackie	Serotipos de los virus indicados: Echovirus (E) y enterovirus (Ent)
Aguda, conjuntivitis hemorrágica	A24	E70
Aséptica, meningitis	A2, 4, 7, 9, 10; B1-5	E4, 6, 7, 9, 11, 13, 16, 18, 19, 30, 33; Ent70, 71
Encefalitis	A9; B1-5	E3, 4, 6, 9, 11, 25, 30; Ent71
Exantema	A4, 5, 9, 10, 16; B1, 3-5	E4-7, 9, 11, 16-19, 25, 30; Ent71
Generalizada del neonato, enfermedad	B1-5	E4-6, 7, 9, 11, 14, 16, 18, 19
Herpangina	A1-10, 16, 22; B1-5	E6, 9, 11, 16, 17, 25; Ent71
Mano, pie y boca, enfermedad de	A5, 7, 9, 10, 16; B1, 2, 5	Ent71
Miocarditis, pericarditis	A4, 9, 16; B1-5	E6, 9, 11, 22
Neumonía	A9, 16; B1-5	E6, 7, 9, 11, 12, 19, 20, 30; Ent68, 71
Parálisis	A4, 7, 9; B1-5	E2, 4, 6, 9, 11, 30; Ent70, 71
Pleurodinia	A1, 2, 4, 6, 9, 10, 16; B1-6	E1-3, 6, 7, 9, 11, 12, 14, 16, 19, 24, 25, 30

periodos de estabilización que duran uno a 10 años. Se cree que el síndrome se debe a una disfunción progresiva y a la pérdida de las motoneuronas que realizaron la compensación de las neuronas destruidas en el transcurso de la infección original y no a la persistencia o la reactivación de la infección por poliovirus.

Otros enterovirus. Se calcula que en Estados Unidos se producen al año entre cinco y 10 millones de casos de enfermedad sintomática por enterovirus. Los enterovirus son la principal causa de meningitis aséptica y de procesos febriles inespecíficos en los recién nacidos. Es más probable que determinados serotipos produzcan algunos síndromes clínicos (cuadro 184-1), pero existe una gran superposición. En el periodo de 2002 a 2004, 85% de las infecciones por enterovirus se debió a solamente nueve de los serotipos humanos reconocidos. Los echovirus 9 y 30 constituyeron 60% de las infecciones reconocidas por echovirus.

PROCESO FEBRIL INESPECÍFICO (GRIPE DE VERANO). La manifestación clínica más frecuente de la infección por enterovirus es un cuadro febril inespecífico. Transcurrido un periodo de incubación de tres a seis días, los pacientes sufren fiebre, malestar y cefalea de comienzo agudo. En ocasiones, los enfermos presentan síntomas de la porción superior de las vías respiratorias y algunos hasta náusea y vómito. Los síntomas suelen durar tres o cuatro días y la mayor parte de los casos se resuelve en una semana. Aunque las infecciones producidas por otros virus respiratorios son más frecuentes desde el final del otoño hasta el principio de la primavera, el cuadro febril por enterovirus se da con más frecuencia durante el verano y al comienzo del otoño.

ENFERMEDAD GENERALIZADA DEL RECIÉN NACIDO. Las infecciones más graves por enterovirus en los niños pequeños se desarrollan durante la primera semana de vida, aunque se puede producir enfermedad grave hasta la edad de tres meses. A menudo, los recién nacidos presentan un cuadro clínico similar a la sepsis bacteriana, con fiebre, irritabilidad y letargo. Las alteraciones analíticas comprenden leucocitosis con desviación a la izquierda, trombocitopenia, alteración de las pruebas de función hepática y pleocitosis del LCR. El proceso puede complicarse por miocarditis e hipotensión, hepatitis fulminante y coagulación intravascular diseminada, meningitis o meningoencefalitis, o neumonía. Puede ser difícil diferenciar la infección por enterovirus de la sepsis bacteriana, aunque el antecedente de un episodio reciente análogo a una virosis en la madre proporciona un indicio respecto al diagnóstico.

MENINGITIS ASÉPTICA Y ENCEFALITIS. Cuando es posible identificar un agente etiológico, los enterovirus son la causa de hasta 90% de los casos de meningitis aséptica en niños y adultos jóvenes. Los pacientes con meningitis aséptica generalmente se presentan con fiebre, escalofríos, cefalea, fotofobia y dolor con el movimiento ocular de comienzo agudo. También son frecuentes la náusea y el vómito. La exploración pone de manifiesto un meningismo sin signos neurológicos focales; también puede haber somnolencia o irritabilidad. En algunos casos puede encontrarse el antecedente de un cuadro febril que remite y reaparece varios días más tarde junto con signos de meningitis. Otras manifestaciones generales proporcionan indicios de una etiología enterovírica, como diarrea, mialgias, exantema, pleurodinia, miocarditis y herpangina. El estudio del LCR invariablemente muestra pleocitosis; al inicio de la evolución puede haber leucocitos polimorfonucleares, que incluso pueden llegar a predominar, lo cual suscita la posibilidad de meningitis bacteriana u otras causas no víricas. En algunos casos puede ser muy difícil excluir una meningitis bacteriana parcialmente tratada. Es útil la regla de que el recuento celular del LCR en la meningitis por enterovirus cambia a un predominio linfocítico en las primeras 24 h pospresentación y el que el recuento celular total en general no supera las 1 000 células/μl. Otras alteraciones del LCR son una glucosa normal y un nivel de proteínas normal o discretamente elevado (≤100 mg/100 ml). Los enterovirus y el virus de la parotiditis pueden producir un cuadro similar de meningitis; los niveles bajos de glucosa en el LCR sugieren un diagnóstico de parotiditis, mientras que un nivel normal de glucosa en el LCR y una pleocitosis transitoria por polimorfonucleares en el mismo apuntan a una infección por enterovirus. La meningitis enterovírica es más frecuente en verano y otoño en las regiones de clima templado, en tanto que la meningitis vírica de otras etiologías (p. ej., parotiditis) es más frecuente en invierno y primavera. Los síntomas suelen resolverse en el plazo de una semana, aunque las anormalidades del LCR pueden persistir por varias semanas más. La meningitis enterovírica suele ser más grave en los adultos que en los niños. Son raras las secuelas neurológicas y en su mayoría los pacientes tienen un pronóstico excelente.

La encefalitis por enterovirus es mucho menos frecuente que la meningitis aséptica por enterovirus. En ocasiones, los casos de meningitis por enterovirus con mucha inflamación pueden complicarse con una forma leve de encefalitis que se identifica por letargo progresivo, desorientación y, a veces, convulsiones. La encefalitis primaria grave es menos frecuente. Se calcula que 10 a 20% de los casos de encefalitis vírica se deben a enterovirus. En general, los pacientes inmunocompetentes tienen buen pronóstico.

Los pacientes con hipogammaglobulinemia, agammaglobulinemia o inmunodeficiencia combinada grave pueden contraer meningitis crónica o encefalitis; alrededor de la mitad de estos pacientes presenta un síndrome análogo a la dermatomiositis, con edema periférico, exantema y miositis. También pueden sufrir hepatitis crónica. Los enfermos pueden manifestar una enfermedad neurológica mientras reciben tratamiento de sustitución con gammaglobulina. Los patógenos más frecuentes en esta situación son los echovirus (en especial el echovirus 11).

La enfermedad paralítica por enterovirus diferentes a los poliovirus se produce esporádicamente y suele ser menos grave que la poliomielitis. La mayor parte de los casos se debe a enterovirus 70 o 71, o a virus coxsackie A7 o A9. La infección por enterovirus también se asocia con el síndrome de Guillain-Barré. Aunque algunos estudios sugieren la existencia de una relación entre los enterovirus y el síndrome de fatiga crónica, los trabajos más recientes no han demostrado este vínculo.

PLEURODINIA (ENFERMEDAD DE BORNHOLM). Los pacientes con pleurodinia presentan fiebre y espasmos de dolor torácico o de dolor abdominal superior de comienzo agudo. El dolor torácico es más frecuente en los adultos y el dolor abdominal en los niños. Los paroxismos de dolor intenso y punzante suelen durar de 15 a 30 min y se acompañan de diaforesis y taquipnea. La fiebre alcanza un máximo en la hora siguiente a los paroxismos y cede con la resolución del dolor. Los músculos afectados muestran hipersensibilidad con la palpación y es posible detectar un roce pleural. El recuento leucocítico y la radiografía de tórax suelen ser normales. La mayor parte de los casos se debe a virus coxsackie B y se presenta durante las epidemias. Los síntomas se resuelven en unos pocos días y las recidivas son raras. El tratamiento comprende la administración de antiinflamatorios no esteroideos o la aplicación de calor a los músculos afectados.

MIOCARDITIS Y PERICARDITIS. Se estima que los enterovirus son la causa de hasta un tercio de los casos de miocarditis aguda. En algunos casos de miocarditis aguda y pericarditis se han detectado el virus coxsackie B y su RNA en el líquido pericárdico y el tejido miocárdico. La mayor parte de los casos de miocarditis o pericarditis por enterovirus se produce en recién nacidos, adolescentes o adultos jóvenes. Más de dos tercios de los pacientes son varones. Los pacientes a menudo se presentan con una infección de la porción superior de las vías respiratorias seguida de fiebre, dolor torácico, disnea, arritmias y, en ocasiones, insuficiencia cardiaca. En la mitad de los casos se documenta un roce pericárdico y el electrocardiograma revela elevaciones del segmento ST o

alteraciones del ST y de la onda T. Los niveles de enzimas miocárdicas a menudo están elevados. En los recién nacidos, la enfermedad con frecuencia es grave, mientras que la mayoría de los niños mayores y los adultos se recupera por completo. Hasta el 10% de los casos progresa a miocardiopatía dilatada crónica. Otra secuela posible es una pericarditis constrictiva crónica.

EXANTEMAS. La infección por enterovirus es la primera causa de exantemas infantiles en verano y otoño. Aunque los exantemas acompañan a la infección por muchos enterovirus, ciertos tipos se han relacionado con síndromes específicos. Los echovirus 9 y 16 con frecuencia se asocian con exantema y fiebre. Los exantemas pueden ser aislados (rubeoliformes) o confluentes (morbiliformes), comenzando por la cara y diseminándose a tronco y extremidades. El echovirus 9 es la causa más frecuente de exantema rubeoliforme. A diferencia del exantema de la rubéola, el exantema por enterovirus se produce en verano y no se acompaña de adenopatía. Después de la defervescencia pueden desarrollarse exantemas similares a la roséola, con máculas y pápulas en la cara y el tronco. El exantema de Boston, causado por el echovirus 16, es un exantema análogo a la roséola que a menudo afecta a muchos miembros de una familia. Se han descrito otros exantemas diversos, como el eritema multiforme y las lesiones vesiculosas, urticarianas, petequiales o purpúricas. También puede haber enantemas, por ejemplo, las lesiones que se parecen a las manchas de Koplik que se observan en el sarampión.

ENFERMEDAD DE MANOS, PIES Y BOCA. Los pacientes con esta enfermedad presentan, después de un periodo de incubación de cuatro a seis días, fiebre, anorexia y malestar. Estas manifestaciones se siguen de dolor de garganta y de la aparición de vesículas **(fig. 184-1*A*)** en la mucosa de la mejilla y a menudo sobre la lengua; posteriormente aparecen lesiones vesiculosas sensibles a la palpación sobre el dorso de las manos, en ocasiones con afección de las palmas. Las vesículas pueden formar ampollas y ulcerarse con rapidez. Cerca de un tercio de los pacientes presentan también lesiones en el paladar, la úvula o los pilares amigdalinos y un tercio muestra exantema en los pies (con afección de las plantas) o en las nalgas. La enfermedad es muy contagiosa y las tasas de ataque en los niños pequeños se aproximan a 100%. Las lesiones suelen resolverse en una semana. La mayor parte de los casos se deben a virus coxsackie A16 o enterovirus 71.

En 1998, una epidemia de infección por enterovirus 71 provocó en Taiwán miles de casos de enfermedad de mano, pie y boca o herpangina. Entre sus complicaciones graves se produjeron enfermedad del SNC, miocarditis y hemorragia pulmonar. Aproximadamente el 90% de los que murieron eran niños de cinco años de edad o menos y los casos de muerte se relacionaron con edema o hemorragia pulmonar. Los trastornos del SNC comprendían meningitis aséptica, parálisis flácida (similar a la poliomielitis) o rombencefalitis con mioclonía y temblor o ataxia. La edad media de los pacientes con complicaciones del SNC era de 2.5 años y en los casos de encefalitis, las imágenes por resonancia (*magnetic resonance imaging*, MRI) mostraban lesiones del tronco encefálico. Los datos de vigilancia semestral de niños indicaron disfagia persistente, parálisis de pares craneales, hipoventilación, debilidad de extremidades y atrofia.

HERPANGINA. La causa más habitual de la herpangina es el virus coxsackie A y se presenta como fiebre de comienzo agudo, faringitis, disfagia y lesiones papulovesiculosas que se ulceran de color grisáceo a blanco sobre una base eritematosa **(fig. 184-1*B*)**. Las lesiones pueden persistir durante semanas; aparecen en la porción blanda del paladar, los pilares anteriores de las amígdalas y la úvula y se concentran en la parte posterior de la boca. A diferencia de la estomatitis herpética, la herpangina por enterovirus no se acompaña de gingivitis. La faringitis linfonodular aguda asociada con el virus coxsackie A10 se presenta como nódulos blancos o amarillos rodeados de eritema y situados en la parte posterior de la bucofaringe. Estas lesiones no se ulceran.

CONJUNTIVITIS AGUDA HEMORRÁGICA. Los pacientes con conjuntivitis aguda hemorrágica presentan dolor ocular intenso de comienzo agudo, visión borrosa, fotofobia y secreción ocular acuosa. La exploración revela edema, quemosis y hemorragia subconjuntival y a menudo pone de manifiesto queratitis punteada y también la presencia de folículos conjuntivales **(fig. 184-1*C*)**. Es frecuente la existencia de adenopatía preauricular. Se han relacionado epidemias y brotes de diseminación nosocomial con enterovirus 70 y virus coxsac-

A

B

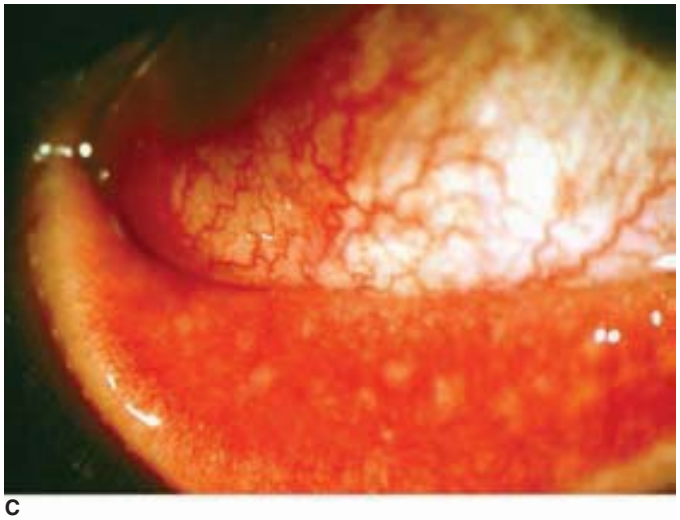

C

FIGURA 184-1. A, vesículas y erosiones hipersensibles en la boca de una persona con glosopeda. ***B***. Lesiones en el paladar blando de herpangina por virus coxsackie. ***C***. Conjuntivitis hemorrágica aguda por enterovirus 71. (*Las fotografías B y C se obtuvieron con la autorización de Redbook 2006: Committee on Infectious Diseases, 27th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics.*)

kie A24. El 20% de los pacientes manifiesta síntomas generales, con cefalea y fiebre y la recuperación suele ser completa en el plazo de 10 días. El comienzo repentino y la duración breve del proceso ayudan a distinguir la conjuntivitis hemorrágica aguda de otras infecciones oculares, como las debidas a adenovirus y *Chlamydia*. Algunos casos de conjuntivitis aguda hemorrágica epidémica por enterovirus 70 se han acompañado de parálisis.

OTRAS MANIFESTACIONES. Los enterovirus son una causa infrecuente de neumonía y resfriado común en la infancia. El virus coxsackie B se ha aislado durante la autopsia en el páncreas de unos pocos niños cuya presentación clínica fue una diabetes mellitus tipo 1; sin embargo, la mayor parte de los intentos de aislar el virus no ha tenido éxito. Otras enfermedades relacionadas con los enterovirus son bronquitis, bronquiolitis, crup, linfocitosis infecciosa, polimiositis, artritis aguda y nefritis aguda.

DIAGNÓSTICO

El procedimiento más frecuente para establecer el diagnóstico es el aislamiento de enterovirus en cultivo celular. Aunque los cultivos de heces, de la nasofaringe o de muestras faríngeas procedentes de individuos con enfermedad por enterovirus a menudo son positivos, el aislar el virus a partir de estas localizaciones no demuestra su asociación directa con el cuadro clínico debido a que estos lugares con frecuencia están colonizados durante semanas en los pacientes con infecciones subclínicas. Es más probable que el virus aislado a partir de la faringe esté relacionado con la enfermedad que el aislado de las heces, pues el tiempo de eliminación del fago por la faringe es más corto. Es menos común que los cultivos del líquido cefalorraquídeo (LCR), el suero, el líquido de las cavidades corporales o de los tejidos sean positivos, pero un resultado positivo indica con claridad una patología provocada por enterovirus. En algunos casos sólo es posible aislar de la sangre o del LCR el virus; por lo tanto, es importante cultivar múltiples zonas. Los cultivos tomados al principio de la infección tienen una mayor probabilidad de resultar positivos. La mayor parte de los enterovirus humanos puede detectarse en el plazo de una semana tras la inoculación de los cultivos celulares. Los cultivos pueden resultar negativos por la presencia de anticuerpo neutralizante, por la falta de sensibilidad de las células utilizadas o por una manipulación inadecuada de la muestra. En el caso del virus coxsackie A puede ser necesaria la inoculación en líneas de cultivo celular especiales o en ratones lactantes.

La identificación del serotipo de un enterovirus es útil principalmente en los estudios epidemiológicos; su utilidad en la práctica clínica, con pocas excepciones, es escasa. Es importante identificar las infecciones graves por enterovirus durante las epidemias y diferenciar la cepa de la vacuna de poliovirus de otros enterovirus presentes en la faringe o las heces. En todos los pacientes en los que se sospeche poliomielitis se deben obtener muestras de heces y de la faringe para cultivo, así como muestras de suero en la fase aguda y en la de convalecencia. Si no existe un cultivo positivo en el LCR, una muestra de cultivo de heces positiva obtenida en el transcurso de las dos primeras semanas desde el inicio de los síntomas es la técnica más empleada para confirmar el diagnóstico de poliomielitis. Si se sospecha infección por virus poliomielítico, habrá que obtener dos o más muestras de heces y de exudado faríngeo, cuando menos, con un día de diferencia, y hacer en ellas cultivos en busca de enterovirus, con la mayor rapidez posible. Si se aísla un virus de poliomielitis, habrá que enviarlo a CDC (o un organismo sanitario equivalente) para que se le identifique como virus natural o vacunal.

Se ha empleado la reacción en cadena de polimerasa (*polymerase chain reaction*, PCR) para amplificar los ácidos nucleicos del virus en muestras de LCR, suero, orina, frotis faríngeos y tejidos. Con un único par de cebadores de PCR se pueden detectar más de 92% de los serotipos que infectan a los seres humanos. Si se utilizan los controles adecuados, la PCR del LCR es muy sensible (≥95%) y específica (>80%), así como más rápida que el cultivo. Existe menor posibilidad de que la reacción en cadena de polimerasa de LCR sea positiva, si el paciente es llevado al médico tres días (o más) después de haber comenzado la meningitis, y no en una fecha más temprana. En tales casos hay que pensar en la práctica de PCR en muestras de heces, aunque es un estudio menos específico que PCR de líquido cefalorraquídeo. La PCR en suero también es muy sensible y específica para el diagnóstico de la enfermedad diseminada. La PCR puede resultar especialmente útil en el diagnóstico y el seguimiento de la enfermedad por enterovirus en sujetos con inmunodeficiencia que reciben tratamiento con inmunoglobulina cuyos cultivos de virus pueden resultar negativos. Otras opciones son la detección de antígeno y la hibridación de secuencias de enterovirus en los tejidos humanos con una sonda específica, pero en general estas técnicas son menos sensibles que la reacción en cadena de polimerasa.

El diagnóstico serológico de la infección por enterovirus resulta limitado por la extensa variedad de serotipos y la ausencia de un antígeno común. En casos excepcionales puede ser útil demostrar la seroconversión para confirmar los resultados de los cultivos, pero las pruebas serológicas se suelen limitar a los estudios epidemiológicos. Se debe recoger y congelar suero poco tiempo después del inicio de la enfermedad y de nuevo casi cuatro semanas más tarde. La forma más precisa de determinar los anticuerpos es la medición de los títulos de anticuerpos neutralizantes; habitualmente, la medición de los títulos de fijación del complemento es menos sensible. Tanto en la infección aguda como en la crónica, los títulos de IgM específica del virus están elevados.

INFECCIONES POR ENTEROVIRUS

La mayor parte de las infecciones por enterovirus son leves y se resuelven espontáneamente; sin embargo, en casos de enfermedad cardiaca, hepática o del SNC puede ser necesario un tratamiento intensivo de mantenimiento. En los pacientes con hipogammaglobulinemia o agammaglobulinemia se ha empleado con éxito aparente la inmunoglobulina intravenosa, intratecal o intraventricular para tratar la meningoencefalitis crónica por enterovirus y la dermatomiositis. La enfermedad puede estabilizarse o resolverse en el transcurso del tratamiento; sin embargo, algunos pacientes experimentan un deterioro inexorable a pesar de la terapéutica. Se han obtenido algunos éxitos en el tratamiento de los casos de infección neonatal de riesgo vital mediante la administración intravenosa de inmunoglobulina con elevadas concentraciones de anticuerpos contra el virus infeccioso. Los recién nacidos con este tipo de infección pueden no poseer anticuerpos adquiridos de la madre. En un ensayo clínico en el que se estudiaron recién nacidos con infecciones por enterovirus, la inmunoglobulina con elevados niveles de anticuerpos contra el virus infeccioso disminuyó las tasas de viremia; sin embargo, el pequeño número de pacientes incluidos en el estudio limitaba la capacidad de éste para detectar un beneficio clínico. La concentración de anticuerpos enterovíricos varía con el preparado de inmunoglobulina. Durante un tiempo se administró pleconarilo con fines humanitarios a personas con infecciones graves por enterovirus, pero no se distribuye tal producto. Están contraindicados los glucocorticoides.

Para limitar la transmisión nosocomial de los enterovirus durante las epidemias, son importantes un lavado de manos adecuado y la utilización de batas y guantes. Las precauciones de aislamiento entérico están indicadas durante siete días a partir del inicio de las infecciones por enterovirus.

PREVENCIÓN Y ERRADICACIÓN DE POLIOVIRUS

(Véase también el cap. 116.) En Estados Unidos se alcanzó un máximo de 57 879 casos de poliomielitis en 1952; la introducción de la vacuna inactivada en 1955 y de la vacuna oral en 1961 terminó por erradicar del hemisferio occidental la enfermedad por poliovirus natural. No se ha documentado ningún caso en Estados Unidos desde 1979, cuando se produjeron algunos entre grupos religiosos que rechazaban la vacunación. El último caso de parálisis por poliovirus natural documentado en el hemisferio occidental se produjo en 1991.

En 1988, la Organización Mundial de la Salud adoptó una resolución para erradicar la poliomielitis en el año 2000. Entre 1988 y 2001, el número de casos en el ámbito mundial disminuyó hasta un nivel que pasaba de 99%, con menos de 1 000 casos confirmados en 2001. En 2002, sin embargo, ocurrieron cerca de 1 900 casos de esta enfermedad, unos 1 500 de ellos en la India. No se ha identificado el poliovirus natural de tipo 2 en el mundo desde 1999. En 1994 se certificó al continente americano como región libre de transmisión del poliovirus natural autóctono, luego la región del Pacífico occidental en 2000 y Europa en 2002. El número total de casos a nivel mundial llegó a su punto más bajo (498) en 2001. Sin embargo, de 2002 a 2005, 21 países que supuestamente estaban libres de la poliomielitis, notificaron casos importados de otros seis países en que la enfermedad es endémica. A finales de 2005 en la mayor parte de los 21 países mencionados había disminuido o se había interrumpido la transmisión, pero la enfermedad era endémica sólo en cuatro naciones, con un total de 2 033 casos **(cuadro 184-2)**. Datos preliminares indican un total de 1 959 casos en 2006, y en promedio, 90% de los casos provienen de Nigeria y de India. La poliomielitis sigue siendo un motivo de preocupación en el caso de los viajeros no inmunizados o inmunizados de manera parcial que visitan estas regiones. Los brotes de poliomielitis detectados en Europa y Norteamérica tienen su origen en casos importados de la India. Está claro que para eliminar el riesgo de importación del virus natural es necesaria la erradicación global de la poliomielitis. Se cree que los brotes han sido facilitados por tasas de vacunación inferiores a las óptimas, por grupos aislados de niños no vacunados, por condiciones inadecuadas de saneamiento y hacinamiento, por el almacenamiento inadecuado de las vacunas y por un nivel disminuido de respuesta a uno de los serotipos presentes en la vacuna. La campaña de erradicación mundial ha disminuido sobremanera el número de casos de poliomielitis, pero se han planteado dudas en cuanto a si tal estrategia es un objetivo realista, ante el gran número de casos asintomáticos y la inestabilidad política de países en desarrollo.

En fecha reciente han surgido brotes de poliomielitis por virus derivados de la vacuna circulantes. En Egipto, entre 1988 y 1993 se identificaron 30 ca-

CUADRO 184-2 CASOS DE POLIOMIELITIS CONFIRMADOS POR ESTUDIOS DE LABORATORIO EN 2006

País	Tipo de transmisión	Número de casos
Nigeria	Endémica	1 123[a]
India	Endémica	676
Pakistán	Endémica	40
Afganistán	Endémica	31
Somalia	Importada	35
Otros[b]	Importada	93
Otros[c]	Derivada de vacunas	2
Total		2 000

[a] De los casos en cuestión, 1 provino del virus de la vacuna.
[b] Casos importados: Namibia, 19; Bangladeash, 18; Etiopía, 17; República Democrática del Congo, 13; Nigeria, 11; Nepal, 5; Angola, 2; Camerún, 2; Kenia, 2; Indonesia, 2; Chad, 1; Yemen, 1.
[c] Casos derivados de vacuna: Myanmar, 1; y Camboya, 1.
Fuente: Organización Mundial de la Salud.

CUADRO 184-3 RECOMENDACIONES PARA LA VACUNACIÓN DE ADULTOS CON VIRUS DE POLIOMIELITIS

1. Muchos adultos en Estados Unidos fueron vacunados durante su niñez y es pequeño su riesgo de exposición a virus naturales en Estados Unidos. Se recomienda la vacunación en aquellos con un mayor peligro de exposición, en comparación con la población general, e incluyen:
   a. viajeros que van a zonas en que puede ser o es epidémico o endémico el virus de poliomielitis;
   b. miembros de comunidades o grupos poblacionales con enfermedad causada por virus de tipo natural;
   c. trabajadores de laboratorios que manipulan muestras que pudieran contener virus poliomielíticos naturales, y
   d. personal asistencial en contacto íntimo con pacientes que quizá excreten virus poliomielíticos naturales.
2. En adultos que necesitan ser vacunados se recomiendan tres dosis de IPV. La segunda debe administrarse 1-2 meses después de la primera; la tercera debe administrarse 6-12 meses después de la segunda.
3. Los adultos expuestos a un mayor peligro de exposición al virus de tipo natural y que completaron en etapa anterior su ciclo de vacunación primaria deben recibir una sola dosis de IPV. Los adultos que no completaron la vacunación primaria deben recibir las dosis restantes con IPV.

Nota: IPV, vacuna de virus poliomielítico inactivado.
Fuente: con autorización de Pickering LK, ed. Redbook 2006; Committee on Infectious Diseases, 27th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics.

sos de poliomielitis proveniente de la vacuna; en la República Dominicana y Haití, hubo 21 casos de ese tipo entre 2000 y 2001 y menos de cinco casos también se identificaron en las Filipinas (2001), Madagascar (2002) y China (2004). Los virus provenientes de OPV mostraron reversión a un fenotipo más neurovirulento después de que no se les identificaba en la circulación (tal vez durante más de dos años). La epidemia en la isla de La Española fue erradicada rápidamente después de la vacunación intensiva con OPV. En 2005 se observó un caso de poliomielitis derivada de la vacuna en una estadounidense no vacunada que volvía de una visita a países de América Central y del Sur. En el mismo año, un lactante inmunodeficiente no vacunado en Minnesota, propagaba virus poliomielíticos provenientes de la vacuna; estudios más detallados identificaron a otros tres pequeños de la misma comunidad que excretaban el virus. Los cuatro lactantes estaban asintomáticos. Los brotes en cuestión destacan la necesidad de que la cobertura con la vacuna se mantenga en altos niveles y se haga vigilancia continua en busca de virus en la circulación.

La IPV se administra principalmente en los países industrializados y la OPV se utiliza más en los que se encuentran en desarrollo, entre ellos en los que persiste la poliomielitis o se volvió endémica en fechas recientes. Después de administrar varias dosis únicamente de OPV, la tasa de seropositividad de los serotipos individuales de poliovirus puede seguir siendo subóptima en los niños de los países en desarrollo; la aplicación de una o más dosis complementarias de IPV puede incrementar la tasa de seropositividad de estos serotipos. Aunque con la OPV se pueden administrar simultáneamente inyecciones intramusculares de otras vacunas (vivas o atenuadas), en los primeros meses tras la vacunación es necesario evitar las inyecciones intramusculares innecesarias por el riesgo de parálisis asociada con la vacuna. Desde 1988 se dispone en Estados Unidos de una vacuna de poliovirus inactivados potenciada.

La OPV y la IPV inducen anticuerpos que persisten al menos durante cinco años. Ambas vacunas inducen anticuerpos IgG e IgA. En comparación con los receptores de IPV, los receptores de OPV eliminan menos virus y se reinfectan menos veces con el virus natural tras la exposición a poliovirus. Aunque la IPV es inocua y eficaz, la OPV tiene las ventajas de administrarse con facilidad, costar menos e inducir a una inmunidad intestinal que provoca una disminución del riesgo de transmisión del virus natural en la comunidad. Como consecuencia de los progresos hacia la erradicación global de la poliomielitis (con la reducción del riesgo de casos importados) y la ocurrencia sostenida de nuevos casos de la enfermedad relacionada con la vacuna, en el año 2000 se recomendó la institución de un régimen de aplicación de IPV exclusivamente para la inmunización contra el poliovirus durante la infancia en Estados Unidos, con administración de la vacuna a los dos, cuatro y seis a 18 meses y a los cuatro y seis años de edad. El riesgo de polio asociada con la vacuna se debe comentar antes de administrar la OPV. En el **cuadro 184-3** se muestran las recomendaciones de vacunación para los adultos.

Han surgido dudas e inquietudes respecto a la interrupción de la vacunación en caso de que se elimine la propagación endémica del virus poliomielítico. Algunas de las razones de tal situación incluyen que los virus mencionados son expulsados por algunos sujetos inmunodeficientes, durante varios años; que el virus poliomielítico derivado de vacunas puede circular y originar la enfermedad y que el virus natural aparece en un gran número de laboratorios. Una encuesta nacional en Estados Unidos que comenzó en octubre de 2002, alentó a los laboratorios a eliminar todos los materiales de virus natural innecesarios e identificar a los laboratorios que tenían virus poliomielíticos naturales o muestras que pudieran contener el virus.

REOVIRUS

Los reovirus son partículas de RNA de doble hebra, y se han subdividido en tres serotipos. Los estudios serológicos indican que muchos seres humanos son infectados con reovirus durante su niñez. Muchas infecciones son asintomáticas o causan sólo un cuadro muy leve. Un brote de infección por reovirus en niños originó síntomas leves de vías respiratorias altas. Se considera que el reovirus es una causa rara de gastroenteritis benigna en lactantes y niños. Las especulaciones en cuanto al vínculo del reovirus del tipo 3 con la hepatitis neonatal idiopática y la atresia extrahepática de vías biliares se basa en una elevada prevalencia de anticuerpos contra el reovirus en algunos de los pacientes en cuestión, y la detección de RNA vírico por PCR en tejidos hepatobiliares en algunos estudios.

LECTURAS ADICIONALES

Alexander LN et al: Vaccine policy changes and epidemiology of poliomyelitis in the United States. JAMA 292:1696, 2004

Arita I et al: Is polio eradication realistic? Science 312:852, 2006

Centers for Disease Control and Prevention: Enterovirus surveillance—United States, 2002–2004. MMWR 55:153, 2006

———: Resurgence of wild poliovirus type 1 transmission and consequences of importation—21 countries, 2002–2005. MMWR 55:145, 2006

Chang L-Y et al: Transmission and clinical features of enterovirus 71 infections in household contacts in Taiwan. JAMA 291:222, 2004

Jubelt B, Aagre JC: Characteristics and management of postpolio syndrome. JAMA 284:412, 2000

Kew O et al: Vaccine-derived polioviruses and the endgame strategy for global polio eradication. Annu Rev Microbiol 59:587, 2005

Kupilia L et al: Diagnosis of enteroviral meningitis by use of polymerase chain reaction of cerebrospinal fluid, stool, and serum specimens. Clin Infect Dis 40:982, 2005

MacLennan C et al: Failure to clear persistent vaccine-derived neurovirulent poliovirus infection in an immunocompromised man. Lancet 363:1509, 2004

Perez-Velez CM et al: Outbreak of neurologic enterovirus type 71 disease: A diagnostic challenge. Clin Infect Dis 45:950, 2007

Thompson KM, Tebbens RJ: Eradication versus control for poliomyelitis: An economic analysis. Lancet 369:1363, 2007

185 Sarampión

Anne Gershon

DEFINICIÓN

El sarampión es una enfermedad respiratoria exantemática aguda, muy contagiosa, con un cuadro clínico característico y un enantema patognomónico: las manchas de Koplik (una erupción en las mucosas bucales) (fig. 185-1).

En 1963 se dispuso en Estados Unidos y otros países de una vacuna contra el sarampión con virus vivos atenuados que ha funcionado con éxito y en la actualidad el sarampión es una enfermedad infrecuente en la mayor parte de los países desarrollados, en los cuales esta vacuna se utiliza extensamente. Sin embargo, el sarampión continúa apareciendo en pequeñas epidemias esporádicas en Estados Unidos; en los países en vías de desarrollo, las epidemias importantes hacen que esta enfermedad continúe siendo una causa de morbilidad y mortalidad en los niños.

En el año 2000, el sarampión constituía la quinta causa de mortalidad en niños a nivel mundial, y se calculó que fallecieron 777 000 de ellos. La incidencia global del sarampión en 2004 se incluye en la figura 185-2.

FIGURA 185-1. Manchas de Koplik, que se manifiestan como lesiones blancas o azulosas con un halo eritematoso sobre la mucosa bucal; suelen aparecer durante los dos primeros días siguientes al inicio del sarampión y pueden sobreponerse brevemente al exantema de la enfermedad. La presencia del halo eritematoso permite distinguir entre las manchas de Koplik y las de Fordyce (glándulas sebáceas ectópicas) que se producen en la boca de sujetos sanos. *(Fuente: Centers for Disease Control and Prevention. Fotografía seleccionada por el Dr. Kenneth Kaye.)*

AGENTE ETIOLÓGICO

El virus del sarampión es el único miembro del género *Morbillivirus* que infecta al ser humano. Parte de la familia Paramyxoviridae está estrechamente relacionada con los virus que producen moquillo, peste bovina, morbilia y *peste de los pequeños rumiantes*. Existe solamente un tipo antigénico. Los viriones del sarampión son estructuras esféricas pleomórficas que miden 100 a 250 nm de diámetro y que están constituidas por seis proteínas. La cápside interna está compuesta de RNA y tres proteínas. La cubierta externa está compuesta de una proteína de matriz que envía prolongaciones cortas de glucoproteína superficial o peplómeros, una hemaglutinina (H), y la otra, una proteína de fusión (F). Por empleo de la secuencia del genoma monocatenario es posible diferenciar entre el virus de la vacuna (vaccinia) y el de tipo natural. La variabilidad genética del virus natural (se han identificado 23 genotipos) permite identificar las cepas endémicas dentro de un sitio particular en que han surgido casos de sarampión. Los receptores celulares del virus del sarampión son las moléculas CD46 y CD150 expresadas en muchas células de humanos.

EPIDEMIOLOGÍA

El sarampión está distribuido por todo el mundo; los únicos hospedadores naturales son los seres humanos, aunque es posible la infección experimental de otros primates. En Estados Unidos, en la era previa a la vacunación, se producían epidemias de sarampión cada dos a cinco años. En los años de epidemia se declaraban cerca de medio millón de casos. El 99% de los adultos presentaba pruebas serológicas de infección previa por el sarampión. Una vez que se dispuso de la vacuna con virus vivos atenuados, descendió el número de casos declarados a los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), alcanzando un mínimo de 1 497 casos en 1983. Posteriormente y tras una reaparición en 1990 que afectó a más de 27 000 personas (con 89 muertos), la enfermedad ha sido controlada de nuevo, principalmente debido a la administración sistemática de dos dosis de vacuna. Entre las explicaciones de la reaparición están el hecho de que no se vacunó a niños de corta edad, especialmente en zonas urbanas pobres; la ineficacia de la vacuna primaria (frecuencia 5%, en promedio), y en raras ocasiones la disminución de la inmunidad.

De 1993 a 1996 en Estados Unidos se notificaron menos de 1 000 casos por año; 309 casos se dieron en 1995; 116 en 2001 y sólo 37 en 2004. Los estudios moleculares señalaron interrupción de la transmisión del sarampión "autóctono", en 1993. Desde esa fecha muchos casos han sido consecuencia de la "importación" internacional del virus por migrantes o ciudadanos estadounidenses que vuelven de otros países. Los índices de mortalidad alcanzan su máximo en niños menores de dos años de vida y en adultos. Los individuos con deficiencia en la inmunidad de tipo celular están expuestos a un riesgo especialmente grande de sarampión grave e incluso letal. El índice de mortalidad propio del sarampión en Estados Unidos es de 0.3%, aproximadamente; en países en desarrollo suele ser mayor de 1% y a veces llega a 10%, por factores como malnutrición y la coexistencia de inmunodeficiencia e infección por virus de inmunodeficiencia humana.

El virus del sarampión se transmite por las secreciones respiratorias, predominantemente por la exposición a aerosoles, pero también por contacto directo con gotas grandes. El periodo en que los pacientes son contagiosos se extiende desde uno o dos días antes del inicio de los síntomas hasta cuatro días después de la aparición del exantema. El máximo de infecciosidad se produce durante los pródromos. Los intervalos medios desde la infección hasta la instauración de los síntomas y la aparición del exantema son de 10 y 14 días, respectivamente.

PATOGENIA, INMUNIDAD Y ANATOMÍA PATOLÓGICA

El virus del sarampión invade el epitelio respiratorio y se disemina por el torrente sanguíneo al sistema reticuloendotelial, a partir del cual infecta a todos

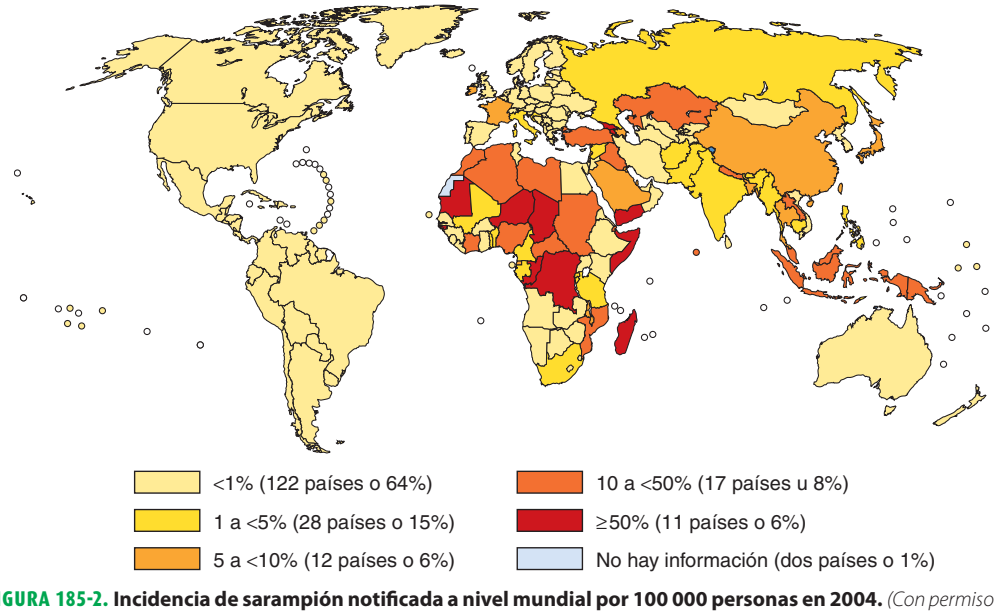

FIGURA 185-2. Incidencia de sarampión notificada a nivel mundial por 100 000 personas en 2004. *(Con permiso de WHO/IBV, 2005. El mapa no constituye expresión de alguna opinión por parte de la Organización Mundial de la Salud en relación con el estado legal de cualquier país, territorio, ciudad o zona de sus autoridades o la delimitación de sus fronteras o límites.)*

los tipos de leucocitos, provocando una infección de la piel, el aparato respiratorio y otros órganos. Se desarrollan viremia y viruria. En los tejidos respiratorio y linfoide se encuentran células gigantes multinucleadas con cuerpos de inclusión en el núcleo y el citoplasma (células de Warthin-Finkeldey), que son patognomónicas del sarampión. La invasión directa de los linfocitos T y el aumento de los niveles de citocinas supresoras, como la interleucina 4, pueden tener importancia en la depresión transitoria de la inmunidad celular que acompaña al sarampión y que persiste en forma temporal después del mismo. Las células que más se infectan en la sangre son los monocitos. La infección de la totalidad del aparato respiratorio explica la tos y la coriza características del sarampión, así como las manifestaciones menos frecuentes de crup, bronquiolitis y neumonía. La lesión generalizada del aparato respiratorio, con la consiguiente pérdida de cilios, predispone a las infecciones bacterianas secundarias, como la neumonía y la otitis media.

Antes de la instauración del exantema no se detectan anticuerpos específicos. La inmunidad celular (que consiste en células T citotóxicas y posiblemente células citolíticas) tiene una participación importante en la defensa del hospedador y los pacientes con trastornos de la inmunidad celular presentan un riesgo mayor de padecer sarampión grave. Los niños con agammaglobulinemia aislada no tienen más riesgo. Las reacciones inmunitarias contra el virus en las células endoteliales de los capilares de la dermis desempeñan una función importante en el desarrollo de las manchas de Koplik (el enantema patognomónico), así como en el exantema; en los sujetos con inmunodeficiencias puede darse un sarampión grave aunque no existan estas manifestaciones. En las fases tempranas de la enfermedad se han demostrado antígenos del sarampión en la piel afectada.

Las alteraciones anatomopatológicas de la encefalitis sarampionosa comprenden hemorragia focal, congestión y desmielinización perivascular. En los casos de encefalitis rara vez se aísla virus del sarampión en el líquido cefalorraquídeo (LCR); se piensa que ésta se debe a la interacción entre las células infectadas por el virus y los factores de la inmunidad celular local.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El sarampión comienza por un pródromo respiratorio de dos a cuatro días de duración consistente en malestar, tos, coriza, conjuntivitis con lagrimeo, secreción nasal y fiebre progresiva (con temperaturas de hasta 40.6°C, que probablemente son el reflejo de la viremia secundaria). En esta fase de la enfermedad, en la cual todavía no se ha desarrollado el exantema, puede sospecharse una gripe. Inmediatamente antes del desarrollo del exantema aparecen las manchas de Koplik, unas manchas de 1 o 2 mm de diámetro de color blanco azulado sobre un fondo rojo intenso (fig. 185-1). Si no se dispone de una iluminación adecuada para la exploración, es posible pasarlas por alto. A menudo, las manchas de Koplik están situadas sobre la mucosa de la mejilla, junto a los segundos molares, y pueden ser extensas; no se asocian con ninguna otra enfermedad infecciosa. Las manchas disminuyen tras la instauración del exantema y pronto desaparecen. Puede estar inflamada toda la mucosa bucal y la mucosa interna de los labios y éstos pueden estar enrojecidos.

El exantema maculopapuloso, no pruriginoso y eritematoso característico del sarampión, comienza en el nacimiento del pelo y por detrás de las orejas, se extiende hacia abajo, por el tronco y las extremidades, y afecta a las palmas de las manos y las plantas de los pies; a menudo se hace confluente **(fig. 185-3)**. En este momento, la afección clínica es máxima. Hacia el cuarto día, el exantema comienza a desvanecerse en el mismo orden en que apareció. Posteriormente, la piel puede adoptar un tono pardusco y descamarse. La fiebre suele resolverse hacia el cuarto o quinto día después de la instauración del exantema; la fiebre prolongada sugiere la existencia de una complicación del sarampión. La linfadenopatía, la diarrea, el vómito y la esplenomegalia son frecuentes. La radiografía de tórax puede ser anormal incluso en el sarampión no complicado por la propensión de este virus a invadir el aparato respiratorio. Todo el proceso dura alrededor de 10 días. La enfermedad tiende a ser más grave en los adultos que en los niños, con fiebre más alta, exantema más llamativo y una mayor incidencia de complicaciones.

En las personas con inmunidad parcial por vacunación activa o pasiva pueden darse formas más leves de la enfermedad, con síntomas menos intensos y un exantema más ligero, proceso denominado *sarampión modificado.* Entre estos pacientes figuran los lactantes de menos de un año de edad que pueden conservar parte de los anticuerpos adquiridos pasivamente de la madre. En ocasiones, las personas con un antecedente de vacunación pueden contraer un sarampión modificado.

COMPLICACIONES

Resulta conveniente dividir en tres grupos las complicaciones del sarampión **(cuadro 185-1)** según la localización afectada: el aparato respiratorio, el sistema nervioso central (SNC) y el aparato digestivo. La afección respiratoria, que se manifiesta en forma de laringitis, crup o bronquitis, se da en la mayor parte de los casos de sarampión no complicado. En los niños pequeños, la complicación más frecuente es la otitis media. La neumonía es un motivo común de hospitalización, especialmente en los adultos. La neumonía suele ser de origen vírico, pero también se produce con cierta frecuencia una infección bacteriana secundaria (la más de las veces debida a estreptococos, neumococos o estafilococos). La neumonía primaria de células gigantes (de Hecht) tiene mayor incidencia en los pacientes inmunodeprimidos, mal nutridos, o con los dos problemas simultáneos.

FIGURA 185-3. En el sarampión, las lesiones eritematosas definidas se vuelven confluentes conforme la erupción se extiende hacia abajo. *(Reimpresa con autorización de Fitzpatrick TB et al: Color Atlas & Synopsis of Clinical Dermatology, 4th ed. New York, McGraw-Hill, 2001, p 775.)*

En el sarampión son extremadamente frecuentes las anormalidades electroencefalográficas en ausencia de síntomas de enfermedad del SNC. Puede manifestarse una enfermedad sintomática de este sistema con fiebre, cefalea, somnolencia, coma, convulsiones o cualquier combinación de estos síntomas. Normalmente, los síntomas comienzan pocos días después de la aparición del exantema, pero a veces su presentación se produce varias semanas más tarde. Cerca del 10% de los pacientes no sobrevive a la encefalitis aguda sarampionosa; un porcentaje importante de los supervivientes sufre secuelas permanentes, como retraso mental o epilepsia. La mayor parte de los casos parece ser consecuencia de una respuesta inmunitaria a las proteínas de la mielina (encefalomielitis posinfecciosa) y no se deben directamente a la infección vírica del SNC (cap. 375). En raras ocasiones aparece mielitis transversal después del sarampión. Los pacientes inmunodeprimidos tienen riesgo de sufrir una encefalitis progresiva letal de uno a seis meses después del sarampión; en algunos casos, incluso aunque no se haya identificado el antecedente de sarampión, se identifica el virus en la autopsia. La panencefalitis esclerosante

CUADRO 185-1 COMPLICACIONES DEL SARAMPIÓN

Complicación	Comentarios
Otitis media	Muy frecuente en lactantes con sarampión
Neumonía	Puede ser neumonía vírica primaria o sobreinfección bacteriana; es un motivo frecuente de hospitalización de pacientes adultos; en ocasiones no hay la erupción característica de la enfermedad en individuos con trastornos de las defensas
Laringotraqueobronquitis (crup)	En ocasiones graves requiere intubación en los lactantes
Gastroenteritis	La diarrea puede poner en peligro la vida de los lactantes
Adenitis cervical	Se debe a hiperplasia linfoide como reacción del hospedador al virus; es frecuente
Encefalitis aguda	Puede ser leve a grave o incluso letal; ocurre en uno de cada 1 000 casos de sarampión; hay formas cerebral y cerebelosa; patogénesis mediada por la inmunidad
Panencefalitis esclerosante subaguda (SSPE)	En uno de cada 100 000 casos de sarampión, por lo general cuando la enfermedad se produjo durante la lactancia; se observa cinco a 10 años después. En Estados Unidos, la mayoría de los niños con SSPE nacieron en otro país en donde la vacuna contra el sarampión no se aplica de manera sistemática

subaguda (*subacute sclerosing panencephalitis*, SSPE) es una forma prolongada de encefalitis sarampionosa crónica de una rareza extrema, que en ocasiones se presenta después del sarampión y que es especialmente frecuente en los niños que han sufrido sarampión antes de los dos años de edad (véase cap. 376). Como consecuencia de la vacunación generalizada, la SSPE prácticamente ha desaparecido en Estados Unidos. En forma característica, el paciente muestra demencia a lo largo de varios meses. Se cree que la SSPE se debe a una interacción compleja del hospedador con el virus del sarampión defectuoso.

Las complicaciones digestivas del sarampión comprenden gastroenteritis, hepatitis, apendicitis, ileocolitis y adenitis mesentérica. No es infrecuente detectar niveles elevados de alanina y aminotransferasas de aspartato en ausencia de síntomas digestivos como la ictericia.

Otras complicaciones raras son la miocarditis, la glomerulonefritis y la púrpura trombocitopénica posinfecciosa. El sarampión puede agravar una tuberculosis preexistente, probablemente por depresión de la inmunidad celular inducida por el virus. El sarampión natural y la vacuna contra el sarampión pueden provocar anergia a la intradermorreacción con tuberculina, que se prolonga alrededor de un mes.

SARAMPIÓN ATÍPICO

En las personas que recibieron la vacuna contra el sarampión inactivada con formol (que se empleó en Estados Unidos entre 1963 y 1967 y en Canadá hasta 1970), y que más adelante quedaron expuestas al virus del sarampión, se describió una forma atípica de esta enfermedad. Después de un pródromo de varios días que incluye fiebre, mialgias y cefalalgias aparece la erupción **(fig. 185-4)**; comienza en zonas periféricas y puede consistir en un cuadro urticariano, maculopapuloso, hemorrágico, vesiculoso o de varios tipos juntos. La fiebre es alta y se acompaña de edema de las extremidades, infiltrados intersticiales en pulmones, hepatitis y a veces derrame pleural. Entre las entidades por incluir en el diagnóstico diferencial están la fiebre moteada de las Montañas Rocosas, la púrpura de Henoch-Schönlein, la meningococemia, la alergia a fármacos, el síndrome de choque tóxico y la varicela. El trastorno, a pesar de su gravedad, termina por ceder de modo espontáneo. En los pacientes en cuestión no se puede identificar el virus del sarampión por aislamiento; se piensa que la enfermedad es causada por la hipersensibilidad al virus inducida por una vacuna inactivada. Para evitar tal situación habrá que aplicar vacuna hecha con virus atenuados vivos del sarampión a los adultos que en un momento anterior recibieron la vacuna hecha con virus inactivados en formol. Desde hace más de 35 años no se cuenta con la vacuna hecha de virus inactivados en formol y por ello prácticamente ha desaparecido el sarampión atípico.

SARAMPIÓN EN INMUNODEPRIMIDOS

Los pacientes con defectos de la inmunidad celular presentan el riesgo de contraer un sarampión grave prolongado y letal. En este grupo se incluyen los individuos con defectos congénitos de la inmunidad celular o tumores malignos, los receptores de tratamiento inmunodepresor o las personas con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). En estos enfermos, el sarampión puede evolucionar sin exantema. Las complicaciones son la neumonía sarampionosa primaria (de células gigantes), la encefalitis progresiva que comienza semanas o meses después de la infección inicial y, en los pacientes con infección por VIH, la progresión al síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

FIGURA 185-4. Lesiones petequiales en un paciente con sarampión atípico. *(Fotografía cortesía de Stephen E. Gellis, MD.)*

SARAMPIÓN EN LOS ADULTOS

El sarampión es por naturaleza una enfermedad de la infancia y al igual que ocurre con muchas otras infecciones víricas, es más grave en los adultos que en los niños. Aproximadamente el 3% de los adultos jóvenes con sarampión padece neumonía vírica primaria y requieren hospitalización. En los adultos con sarampión son más frecuentes la hepatitis y el broncoespasmo y, en ellos, el exantema a menudo es más intenso y confluente. En los adultos son más comunes las sobreinfecciones bacterianas y más de un tercio experimenta complicaciones respiratorias como otitis media, sinusitis y neumonía. Los adultos pueden padecer sarampión porque nunca fueron vacunados o, lo que es más raro, porque se haya desvanecido en ellos la inmunidad inducida por la vacuna. Las concentraciones muy bajas de anticuerpos contra el sarampión se han relacionado con la falta de protección.

DATOS DE LABORATORIO

En el sarampión son frecuentes la linfopenia y la neutropenia, que pueden deberse a la invasión de los leucocitos por el virus, con muerte celular posterior. La leucocitosis puede indicar la existencia de una sobreinfección bacteriana. Los pacientes con encefalitis sarampionosa suelen tener niveles elevados de proteínas en LCR y pleocitosis linfocítica.

DIAGNÓSTICO

Se puede establecer rápidamente un diagnóstico específico del sarampión mediante la tinción con inmunofluorescencia de un frotis de secreciones respiratorias con antígeno del sarampión; con este fin se dispone comercialmente de anticuerpos monoclonales conjugados con fluoresceína. También se puede usar el microscopio para buscar células gigantes multinucleadas en las secreciones. El virus del sarampión se demuestra por cultivo o reacción en cadena de la polimerasa en secreciones de vías respiratorias o en orina. Se cuenta con diversos estudios serológicos. El diagnóstico serológico por inmunoanálisis enzimático (*enzyme immunoassay,* EIA) no obligadamente se hace con rapidez si se estudian muestras de suero en fases aguda y de convalecencia. Sin embargo, la medición de IgM específico por EIA permite hacer el diagnóstico basándolo en una muestra de suero de fase aguda. Los anticuerpos IgM específicos se detectan en término de 24 a 48 h de haber comenzado la erupción y el título de IgG aumenta significativamente después de 10 días. El sarampión y SSPE atípicos se acompañan de concentraciones grandísimas de anticuerpos antisarampionosos en sangre, LCR o ambos líquidos.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico clínico del sarampión clásico con manchas de Koplik, tos, coriza, conjuntivitis y un exantema que comienza en la cabeza es fácil de realizar. Más difícil resulta el diagnóstico clínico del sarampión modificado, ya que puede carecer de uno o más signos característicos. El diagnóstico diferencial del sarampión comprende el síndrome de Kawasaki, la escarlatina, la mononucleosis infecciosa, la toxoplasmosis, los exantemas por fármacos y la infección por *Mycoplasma pneumoniae*. En el diagnóstico diferencial del sarampión se debe prestar atención a la epidemiología actual de la enfermedad en la comunidad y a los antecedentes del paciente respecto a la vacuna contra el sarampión y los viajes al extranjero.

PREVENCIÓN

El desarrollo de una vacuna contra el sarampión con virus vivos atenuados realizada por Enders et al, fue un hito en la medicina estadounidense. Esta vacuna, empleada en Estados Unidos para la vacunación sistemática de los niños en 1963, induce a la seroconversión en cerca del 95% de los receptores y es muy probable que proteja durante toda la vida. Es rara la disminución de la inmunidad contra el sarampión. Durante los últimos 25 años se ha dispuesto de esta vacuna en forma de vacuna combinada contra el sarampión, la parotiditis y la rubéola (*measles-mumps-rubella*, MMR) (triple vírica). Esta vacuna MMR debe administrarse a niños de 12 a 15 meses de edad (se prefiere la vacunación a los 12 meses en hijos de madres vacunadas contra el sarampión en la infancia). En escolares se recomienda aplicar una segunda dosis de vacuna MMR; la norma con dos dosis fue aceptada después de 1985 en reacción a los brotes de sarampión en Estados Unidos. Es posible que la vacuna MMR sea sustituida por la MMRV, que también incluye la varicela y fue aprobada en 2005 por la *Food and Drug Administration* en Estados Unidos. La vacuna MMRV ha sido aprobada únicamente para niños de uno a 13 años de edad.

Deben ser vacunadas las personas predispuestas de más edad. Se debe considerar que los individuos son vulnerables al sarampión a menos que exista un diagnóstico documentado de la infección realizado por un médico

o que hayan recibido dos dosis de la vacuna, tengan información analítica de inmunidad contra el sarampión o hayan nacido antes de 1957. Es raro que las personas nacidas antes de 1957 contraigan el sarampión y en aquéllas con riesgo de exposición (p. ej., profesionales sanitarios, profesores y viajeros internacionales) se deben realizar pruebas de detección de anticuerpos contra la enfermedad y en caso necesario deben ser vacunadas. Aproximadamente el 10% de los vacunados sanos presenta fiebre, con temperaturas que se elevan hasta 39.4°C cinco a siete días después de la vacunación. Esta fiebre dura entre uno y cinco días y se acompaña de un exantema transitorio. Las personas anteriormente vacunadas sólo con vacuna de virus muertos se consideran predispuestas y deben recibir al menos una dosis (de preferencia dos) de la vacuna MMR. En estas personas, las reacciones adversas consisten en fiebre, malestar, enrojecimiento y tumefacción en el lugar de la inyección.

Los niños con infección asintomática por el VIH deben recibir la vacuna MMR debido a la gravedad del sarampión en este grupo y a que no se han descrito problemas con la vacunación; cuando la inmunodepresión es grave (<15% de linfocitos T CD4+) no se deben vacunar. En 1998 se informó un caso de sarampión letal por un virus del tipo de la vacuna en un estudiante universitario con SIDA. La vacuna contra el sarampión está contraindicada en las personas con trastornos de la inmunidad celular, en las mujeres embarazadas y en los individuos con antecedentes de anafilaxia a la proteína del huevo o la neomicina. Las enfermedades leves, con o sin fiebre, y los antecedentes de convulsiones no contraindican la vacunación. La vacuna debe diferirse hasta los seis a 11 meses después de recibir inmunoglobulina o hemoderivados que contengan anticuerpos y al menos durante tres meses una vez suspendido el tratamiento inmunodepresor. Se han descrito fracasos de la vacunación debidos a un almacenamiento deficiente del preparado empleado, a la inmunización de lactantes con anticuerpos preexistentes (de origen materno) y a la administración simultánea de vacuna contra el sarampión e inmunoglobulina.

Las únicas complicaciones causales relacionadas cronológicamente con la vacuna antisarampionosa son las convulsiones febriles que rara vez dejan secuelas a largo plazo; también hay trombocitopenia que cede por sí sola y en raros casos anafilaxia. En un análisis exhaustivo efectuado en el año 2000 por varios comités oficiales, entre ellos los de la *American Academy of Pediatrics* y el *Institute of Medicine*, no pudo encontrarse una relación causal entre la vacunación con MMR y el desarrollo de autismo.

Los niños y los adultos predispuestos al sarampión y expuestos a la enfermedad deben recibir profilaxis posexposición. La inmunoglobulina convencional, administrada por vía intramuscular en los seis días siguientes a la exposición, puede ser protectora o tener un efecto modificador. La dosis es de 0.25 ml/kg en personas sanas y de 0.5 ml/kg en personas inmunodeprimidas, con una dosis máxima de 15 ml. La inmunoglobulina está particularmente indicada en los contactos domésticos predispuestos, en especial si tienen menos de un año de edad, y en los inmunodeprimidos. Las personas con infección por el VIH, sobre todo aquéllas con inmunodeficiencia grave, deben recibir inmunoglobulina después de la exposición sin importar su estado inmunológico con respecto al sarampión o si están o no recibiendo inmunoglobulina intravenosa. La vacunación en las primeras 72 h tras la exposición puede proteger también contra el desarrollo del sarampión clínicamente manifiesto, pero esta estrategia está contraindicada como profilaxia posexposición en las personas inmunodeprimidas. No se deben administrar simultáneamente la vacuna y la inmunoglobulina.

℞ SARAMPIÓN

El tratamiento del sarampión es en gran medida de mantenimiento y sintomático. Los pacientes con otitis media y neumonía deben recibir los antibióticos habituales. Los sujetos con encefalitis precisan un tratamiento de mantenimiento, que incluye la vigilancia del aumento de presión intracraneal. Los estudios con testigos han sugerido un beneficio clínico de las dosis elevadas de vitamina A en los casos de sarampión grave o que lo es potencialmente, de manera particular en niños menores de dos años de edad que se encuentran o pueden estar malnutridos. Con base en la información limitada disponible se administra una dosis de 50 000 UI a los lactantes de uno a seis meses de edad, se recomienda una de 100 000 UI a los que tienen siete a 12 meses y una dosis de 200 000 a los que tienen más de un año de edad. Se administra una sola dosis en dos días consecutivos. En Estados Unidos se recomienda el tratamiento con vitamina A para los niños hospitalizados por sarampión y para los que lo sufren y tienen trastornos de las defensas, pruebas de deficiencia de esta vitamina, trastorno de la absorción intestinal, malnutrición moderada a grave o inmigración reciente desde una región en la que la tasa de mortalidad por el padecimiento es muy elevada. La administración de vitamina A se puede acompañar de vómito y cefalea transitorios. La ribavirina es eficaz contra el virus del sarampión *in vitro* y puede considerarse la conveniencia de administrarla en los individuos que experimentan trastornos de las defensas.

LECTURAS ADICIONALES

Centers for Disease Control and Prevention: Measles, mumps, and rubella—vaccine use and strategies for elimination of measles, rubella, and congenital rubella syndrome and control of mumps. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 47:1, 1998

———: Measles—United States, 2004. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 54:1229, 2005

D'Souza RM, D'Souza R: Vitamin A for preventing secondary infections in children with measles—a systematic review. J Trop Pediatr 48:72, 2002

Forni AL et al: Severe measles pneumonitis in adults: Evaluation of clinical characteristics and therapy with intravenous ribavirin. Clin Infect Dis 19:454, 1994

Immunization Safety Review Committee, Institute of Medicine: *Immunization Safety Review: Measles-Mumps-Rubella Vaccine and Autism,* K Stratton et al (eds). Washington, DC, National Academy of Sciences, 2001 (*www.nap.edu/catalog/10101.html)*

Kaplan LJ et al: Severe measles in immunocompromised patients. JAMA 267:1237, 1992

Stalkup JR: A review of measles virus. Dermatol Clin 20:209, 2002

Yeung LF et al: A limited measles outbreak in a highly vaccinated US boarding school. Pediatrics 116:1287, 2005

186 Rubéola

Anne Gershon

DEFINICIÓN

La rubéola es una infección vírica aguda de niños y adultos que se caracteriza por producir exantema, fiebre y adenopatías, pudiendo ocasionar otras manifestaciones muy variadas. Sin embargo, hay un gran porcentaje de casos de rubéola, tanto en niños como en adultos, que son subclínicos. Además, esta enfermedad puede asemejarse a un sarampión leve y a veces produce artritis, especialmente en los adultos. La rubéola se denominaba con anterioridad *sarampión alemán* porque fue descrita por primera vez desde el punto de vista clínico como una enfermedad distinta al sarampión en Alemania, país en el que generó gran interés médico a mediados del siglo XVIII y principios del XIX. La rubéola que ocurre en la mujer durante el embarazo puede producir una infección fetal y originar una gran constelación de malformaciones (*síndrome de rubéola congénita*) en una proporción elevada de los neonatos. El virus causante de la rubéola se aisló justamente antes de que se iniciara la pandemia de esta enfermedad en 1962. Desde que se aprobó el empleo de la vacuna de la rubéola en Estados Unidos en 1969 no han vuelto a ocurrir epidemias de la enfermedad en ese país.

AGENTE ETIOLÓGICO

El virus de la rubéola, un togavirus, es el único miembro del género *Rubivirus* y está íntimamente relacionado con los alfavirus, pero a diferencia de ellos no necesita vector alguno para su transmisión. Además, no hay homología entre las secuencias del RNA del virus de la rubéola y los alfavirus.

El virión de la rubéola está formado por una cápside interna icosaédrica de RNA y proteínas, rodeada por una cubierta lipídica con picos de glucoproteína y unos 60 nm de diámetro. Las proteínas asociadas con la estructura del virus de la rubéola son E1, E2 (glucoproteínas de cubierta transmembrana) y C (proteína de la cápside que rodea al RNA vírico). Sólo se ha identificado un serotipo.

EPIDEMIOLOGÍA

Antes de introducirse la vacunación en Estados Unidos, la rubéola era más frecuente en la primavera y afectaba sobre todo a niños en edad escolar; sólo un 80 a 90% de los adultos eran inmunes y las epidemias importantes aparecían cada seis a nueve años. La epidemia más reciente en Estados Unidos sucedió entre 1964 y 1965, en la que se produjeron más de 12 millones de casos de rubéola posnatal y más de 20 000 casos de síndrome de rubéola congénita. Aunque no han ocurrido epidemias graves desde que empezó a emplearse la vacuna de virus vivos atenuados de la rubéola en 1969, se han informado brotes en lugares en los que los individuos susceptibles entran en contacto estrecho entre sí (p. ej., escuelas y centros de trabajo). Desde el año 2001, las incidencias anuales de rubéola han sido las más bajas notificadas en Estados Unidos. En el lapso de 2001 a 2004 fueron notificados cada año un promedio de 14 casos de rubéola posnatal, sólo a los *Center for Disease Control and Prevention* (CDC). En ese lapso se señalaron únicamente cuatro casos confirmados del síndrome de rubéola congénita. Tres de los pequeños afectados fueron hijos de mujeres que habían migrado a Estados Unidos. En la actualidad se calcula que 91% de los residentes estadounidenses son inmunes a la rubéola y que se ha vacunado a 95% de los escolares, como mínimo. Cuando se notifica la aparición de rubéola en Estados Unidos, el genotipo del virus es compatible con un agente importado.

Se considera que la rubéola ya no es endémica en Estados Unidos, pero subsisten problemas globales. Según la Organización Mundial de la Salud, 57% de los países incluyeron a la vacuna contra la rubéola en sus programas nacionales en 2003, pero la enfermedad sigue siendo endémica en muchas zonas del mundo.

La rubéola, sea con síntomas o en su forma subclínica, es una enfermedad contagiosa, aunque menos que el sarampión. Su periodo de incubación es de 18 días en promedio, con unos límites de 12 a 23 días. El virus se propaga por las gotitas expelidas con las secreciones respiratorias, infecta al aparato respiratorio y luego pasa a la corriente sanguínea. En las infecciones adquiridas después del nacimiento, el virus de la rubéola se elimina durante la fase prodrómica y, a partir de la faringe, puede seguir extendiéndose aproximadamente durante una semana desde el comienzo de la enfermedad. Los lactantes con rubéola congénita, aunque tengan títulos elevados de anticuerpos neutralizantes, pueden estar eliminando el virus de la rubéola por el aparato respiratorio y la orina hasta la edad de dos años. Esta eliminación plantea serias dudas respecto al control de la infección en los hospitales y las guarderías. Las personas inmunizadas en fechas recientes con la vacuna de virus vivos atenuados no transmiten el agente causal a otras personas, aunque en la faringe pueden detectarse transitoriamente títulos bajos del virus de la rubéola.

Después de padecer la rubéola se forman anticuerpos específicos y aparece inmunidad celular, lo que probablemente tiene una importancia significativa en la protección futura contra la enfermedad. La reinfección asintomática del aparato respiratorio rara vez se asocia con viremia, si es que lo hace alguna vez, pero es frecuente cuando se repite la exposición al virus.

Durante estas reinfecciones se ha podido cultivar el virus que causa las secreciones respiratorias. Durante las reinfecciones maternas, el feto puede contagiarse, pero se sabe que esto es extraordinariamente raro, ya que en esas circunstancias no hay viremia materna. También es rara la viremia en las reinfecciones de los individuos inmunizados contra la rubéola.

El nivel actual de la frecuencia de rubéola congénita en Estados Unidos es pequeñísimo, pero se ha observado en migrantes jóvenes que llegan a dicho país provenientes de países de América Latina y el Caribe, y en los que no se aplica sistemáticamente la vacuna contra la rubéola a los niños, y que tienen un riesgo mayor de susceptibilidad a ella. Como han nacido lactantes con el síndrome de rubéola congénita de madres inmigrantes de origen hispano, se están efectuando esfuerzos cada vez más intensos para identificar y vacunar a estas mujeres antes que se embaracen.

PATOGENIA Y ANATOMÍA PATOLÓGICA

Poco se sabe sobre las lesiones microscópicas de la rubéola adquirida tras el nacimiento, ya que esta enfermedad se cura siempre en forma espontánea. Al igual que el del sarampión, el exantema de la rubéola es de mediación inmunitaria; su comienzo coincide con la aparición de los anticuerpos específicos. Puede demostrarse viremia desde una semana antes, aproximadamente, hasta unos días después de comenzar el exantema.

No se conoce bien la causa de la lesión que sufren las células y los órganos en la rubéola congénita. Los mecanismos que se han propuesto para explicar las lesiones del feto son la detención de la mitosis celular, la necrosis hística sin inflamación y la lesión cromosómica. El feto puede sufrir retraso del crecimiento. Otros posibles hallazgos son disminución del número de megacariocitos en la médula ósea, hematopoyesis extramedular y neumonía intersticial.

FIGURA 186-1. En la rubéola se extiende un exantema eritematoso desde la línea de inserción del cabello hacia abajo, y va desapareciendo de los sitios previos conforme se extiende. *(Fotografía cortesía de Stephen E. Gellis, MD.)*

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Rubéola adquirida después del nacimiento. La infección posnatal suele ser una enfermedad sumamente leve o subclínica. En los niños es poco frecuente que haya una fase prodrómica; los adultos pueden tener formas más graves y un pródromo breve de malestar, fiebre y anorexia. Los síntomas más destacados de la rubéola posnatal consisten en adenopatías retroauriculares, cervicales y suboccipitales, fiebre y exantema. Éste suele empezar por la cara (fig. 186-1) y se extiende descendiendo por el tronco; es de tipo maculopapuloso, pero sin confluencia de sus elementos y a veces se acompaña de coriza leve y conjuntivitis; en general dura de tres a cinco días. También puede aparecer un enantema petequial en la porción blanda del paladar, conocido como *manchas de Forschheimer*, pero no es específico de la rubéola. En la primera fase de la enfermedad, la fiebre puede faltar por completo o durar solamente unos días.

Las complicaciones de la rubéola posnatal son poco frecuentes; la sobreinfección bacteriana es rara. Una complicación muy molesta que se observa casi exclusivamente en las mujeres es la artritis, que con frecuencia afecta a los dedos de las manos, las muñecas o las rodillas; aparece al mismo tiempo que el exantema y puede tardar varias semanas en desaparecer. La artritis crónica causada por la rubéola es extraordinariamente rara. El virus rubeólico se ha podido aislar en el líquido articular durante la artritis rubeólica aguda y en la sangre periférica durante la artritis crónica.

Otra complicación de la rubéola posnatal es la hemorragia secundaria a la trombocitopenia y a la lesión vascular; este trastorno aparece en uno de cada 3 000 pacientes. La trombocitopenia puede durar de semanas a meses y si aparecen hemorragias en el seno de algunos órganos, como los ojos y el cerebro, puede tener consecuencias a largo plazo.

Tanto los niños como los adultos pueden sufrir encefalitis después de la rubéola; su incidencia es unas cinco veces menor que la de la encefalitis del sarampión. Esta complicación encefalítica es más frecuente en los adultos que en los niños; su mortalidad es del 20 al 50%. Una complicación poco frecuente es la hepatitis leve. Los pacientes con inmunodepresión no presentan mayor riesgo de padecer rubéola, a diferencia de lo que ocurre con el sarampión.

Rubéola congénita. La infección de la madre al comienzo del embarazo se puede transmitir al feto y provocar en él rubéola congénita. Los signos clásicos de la misma son cataratas, cardiopatía y sordera, pero se han descrito otros numerosos defectos (cuadro 186-1). El factor patógeno del virus de la rubéola

CUADRO 186-1 PROBLEMAS CLÍNICOS RELACIONADOS CON EL SÍNDROME DE RUBÉOLA CONGÉNITA

Signos y síntomas transitorios (sólo al nacer)	Signos y síntomas permanentes (del desarrollo)
Corneal, empañamiento	Autismo
Hemolítica, anemia	Conducta, trastornos de la
Hepatitis	Congénita, cardiopatía (conducto arterial persistente, estenosis pulmonar)
Hepatoesplenomegalia	Convulsiones
Ictericia	Criptorquidia
Linfadenopatía	Degenerativa, encefalopatía
Meningoencefalitis	Diabetes mellitus
Óseas, anormalidades	Espástica, diplejía
Peso bajo al nacer	Glaucoma
Rubéola, neumonía por virus	Inguinal, hernia
Trombocitopénica, púrpura	Mental, retraso
	Microcefalia
	Miopía
	Precoz, pubertad
	Retinopatía
	Sordera
	Tiroideos, trastornos

que tiene más importancia para el feto es la edad de gestación al momento de la infección. Aproximadamente en un 50% de los casos, la infección de la madre durante el primer trimestre del embarazo provoca la infección del feto; la infección materna al comienzo del segundo trimestre contagia al feto en un tercio de los casos. Cuando la infección materna se produce durante el primer trimestre, las malformaciones fetales no sólo son más frecuentes, sino que también tienen tendencia a ser más graves y a afectar más órganos y aparatos. Aunque un feto infectado en la cuarta semana de la gestación puede presentar muchos problemas, otro infectado más tarde (p. ej., en la semana 20) puede sufrir sordera aislada como único síntoma.

DIAGNÓSTICO

Dado que la rubéola posnatal es un proceso muy leve y que muchos casos son subclínicos, el diagnóstico basado en el cuadro clínico puede resultar difícil. Hay otras enfermedades que se parecen a la rubéola, como la toxoplasmosis, la escarlatina, el sarampión modificado, la roséola, la quinta enfermedad (eritema infeccioso por parvovirus B19) y las infecciones por enterovirus. Los análisis sistemáticos de laboratorio suelen revelar leucopenia y linfocitos atípicos.

El aislamiento del virus de la rubéola en los cultivos de células a partir de muestras de la faringe, la orina u otras secreciones es una técnica difícil y costosa, pero empleada en ocasiones. La reacción en cadena de la polimerasa (*polymerase chain reaction*, PCR) también es útil para el diagnóstico; las técnicas en cuestión son particularmente adecuadas cuando se sospecha rubéola congénita. Con frecuencia, el diagnóstico de laboratorio se efectúa mediante pruebas serológicas. La prueba más utilizada es la prueba de inmunoadsorbente ligado a enzimas (*enzyme-linked immunosorbent assay*, ELISA), que permite detectar los anticuerpos IgG e IgM. Se diagnostica rubéola aguda si se comprueba una elevación al cuádruplo o mayor en el título de anticuerpos IgG comparando el suero de la fase aguda con el suero de la fase de convalecencia o si se descubren anticuerpos IgM específicos de la rubéola en una muestra de suero. Sin embargo, a veces se obtienen respuestas de IgM falsas positivas y falsas negativas. También pueden verse reacciones de IgM positivas verdaderas tanto en la infección primaria como en las reinfecciones. La rubéola congénita se diagnostica aislando al virus, una prueba positiva de PCR, detectando anticuerpos IgM en una sola muestra de suero o comprobando la persistencia en el suero de los anticuerpos antirrubéola pasado un año de edad, o bien una elevación del título de anticuerpos durante la lactancia en un lactante no vacunado. También se han utilizado los tejidos sometidos a biopsia, el líquido cefalorraquídeo, o ambos, para demostrar los antígenos de la rubéola mediante utilización de anticuerpos monoclonales, así como para detectar el RNA de la rubéola por hibridación *in situ* y por la reacción en cadena de la polimerasa.

Todo caso en que se sospeche rubéola posnatal o congénita debe ser notificado al *Center for Disease Control and Prevention* de Estados Unidos.

PREVENCIÓN

En 1969 se autorizó el empleo de la vacuna de virus vivos atenuados de la rubéola, es decir, siete años después de que el virus fuera aislado por primera vez en medios de cultivo. Esta vacuna se desarrolló para prevenir la rubéola congénita, asegurándose de que muy pocas embarazadas fueran vulnerables y de que hubiera una circulación muy escasa de virus naturales. La vacuna de la rubéola induce la seroconversión en más del 95% de los vacunados. Desde que fue autorizada no ha habido epidemias importantes en Estados Unidos y el número de casos ha disminuido en un 98%. Actualmente, la vacuna autorizada en Estados Unidos, denominada RA 27/3, se propaga en células diploides humanas y es más inmunógena (especialmente con respecto a la estimulación de la inmunidad secretora) que las vacunas elaboradas con anterioridad. La estrategia de la vacunación actual, desarrollada en parte cuando el sarampión no estaba siendo suficientemente controlado, es inmunizar a todos los lactantes de 12 a 15 meses de edad utilizando la vacuna triple vírica (sarampión, parotiditis y rubéola [*measles-mumps-rubella*, MMR]) y administrar una segunda dosis en la infancia temprana. La vacuna de la rubéola también se puede administrar a cualquier persona que se suponga que es vulnerable a esta infección fuera del embarazo; es de especial importancia que el personal nosocomial de ambos sexos sea inmune a la rubéola con el fin de evitar los contagios en los centros de atención a la salud. A pesar de que la prevalencia de la inmunidad frente a la rubéola en las mujeres en edad fértil (alrededor del 80%) ha experimentado pocos cambios, la incidencia de la rubéola congénita es sumamente baja: unos 10 casos anuales. Los anticuerpos pueden ser indetectables años después de la inmunización, a pesar de lo cual es probable que la protección contra la infección sea la regla, aspecto que quizá se explique gracias a la inmunidad celular. Por ahora, son pocas las pruebas, si es que las hay, de que la inmunidad clínicamente importante contra la rubéola disminuya de manera considerable con el tiempo.

En algunos casos, la vacuna de la rubéola puede causar artralgias o artritis, sobre todo en las mujeres jóvenes. Es muy raro que la vacunación provoque una artritis crónica; con todo, incluso los casos de artritis manifiesta que aparecen en vacunados, desaparecen en forma espontánea y sólo duran alrededor de una semana.

Después de estudiar una serie de más de 400 mujeres que fueron vacunadas indebidamente durante el embarazo y que llevaron sus embarazos a término, los CDC han llegado a la conclusión de que el virus de la rubéola utilizado en la vacuna no causa el síndrome de la rubéola congénita en absoluto o lo hace con una incidencia demasiado baja como para ser detectado. No obstante, la vacuna de la rubéola está contraindicada en las embarazadas y se aconseja evitar el embarazo al menos durante los tres meses siguientes a la vacunación. Se acepta que se vacunen los niños predispuestos a la rubéola cuyas madres también lo son, ya que los sujetos vacunados no diseminan el virus ni lo transmiten a las personas predispuestas. Aunque se ha recomendado no administrar la vacuna de la rubéola a las personas inmunodeprimidas, los niños infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana la reciben. En los pacientes inmunodeprimidos no se han descrito efectos secundarios desfavorables debidos a la vacuna referida.

Rx RUBÉOLA

No se dispone de un tratamiento específico para la rubéola. Tiempo atrás se utilizó gammaglobulina con intención de prevenir la variante congénita cuando una embarazada se infectaba. Sin embargo, como la administración de gammaglobulina no evita la viremia materna, esta medida fue desechada. Se emplean medidas terapéuticas para aliviar los síntomas, como la fiebre, las artralgias y la artritis.

LECTURAS ADICIONALES

Andrade JQ et al: Rubella in pregnancy: Intrauterine transmission and perinatal outcome during a Brazilian epidemic. J Clin Virol 35:285, 2005

Banatvala JE, Brown DWG: Rubella. Lancet 363:1127, 2004

Centers for Disease Control and Prevention: Measles, mumps, and rubella—vaccine use and strategies for elimination of measles, rubella, and congenital rubella syndrome and control of mumps. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 47:1, 1998

———: Control and prevention of rubella: Evaluation and management of suspected outbreaks, rubella in pregnant women, and surveillance for congenital rubella syndrome. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 50:1, 2001

———: Elimination of rubella and congenital rubella syndrome—United States, 1969–2004. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 54:279, 2005

———: Imported case of congenital rubella syndrome—New Hampshire, 2005. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 54:1160, 2005

Danavaro-Holliday MC et al: A large rubella outbreak with spread from the workplace to the community. JAMA 284:2733, 2000
Plotkin SA, Reef S: Rubella vaccine, in *Vaccines*, SA Plotkin and WA Orenstein (eds). Philadelphia, Saunders, 2004, pp 389–440
Reef SE et al: The changing epidemiology of rubella in the 1990s: On the verge of elimination and new challenges for control and prevention. JAMA 287:464, 2002
Sheridan E: Congenital rubella syndrome: A risk in immigrant populations. Lancet 359:674, 2002

187 Parotiditis

Anne Gershon

DEFINICIÓN

La parotiditis es una infección vírica contagiosa, aguda y general cuya característica principal es la inflamación de una o ambas glándulas parótidas. También es frecuente que afecte a las otras glándulas salivales, las meninges, el páncreas y las gónadas.

AGENTE CAUSAL

El virus de la parotiditis es un paramixovirus polimorfo cuyo diámetro oscila entre 100 y 300 nm. El virión está formado por RNA y siete proteínas. El RNA está rodeado de una cubierta de glucoproteínas que se proyectan en su superficie. Hay dos glucoproteínas de cubierta: una hemaglutinina-neuraminidasa (HN) y el antígeno de fusión celular por hemólisis (F), así como una proteína de la matriz (M). Puede estar relacionada también con la membrana una cuarta proteína (SH). Son tres los componentes internos: una proteína de nucleocápside (*nucleocapsid protein*, NP), una fosfoproteína (*phosphoprotein*, P) y una gran proteína (*large protein*, L). Existe sólo un tipo antigénico del virus de la parotiditis. La reacción en cadena de la polimerasa (*polymerase chain reaction*, PCR) ha permitido identificar diferencias geográficas entre los virus de la parotiditis de las diversas localizaciones.

EPIDEMIOLOGÍA

Tras la introducción de la vacuna de la parotiditis en 1967, la incidencia de la parotiditis sintomática ha disminuido sobremanera en Estados Unidos. En 1968 (antes de que se extendiera la vacunación) se declararon 185 691 casos en dicho país. Los 231 a 277 casos notificados cada año entre 2001 y 2005 representan una disminución mayor de 99% en relación con los niveles previos a la vacuna. Antes de que las vacunaciones se extendieran, la incidencia de la parotiditis era máxima en invierno y primavera y había epidemias cada dos a cinco años. Por entonces, la parotiditis era principalmente una enfermedad de la infancia, pero en la actualidad más del 50% de los casos son adultos jóvenes. Las epidemias solían afectar a grupos de personas que permanecían en ambientes cerrados, como colegios y dependencias militares.

El periodo de incubación de la parotiditis por lo general oscila entre 14 y 18 días, con límites extremos de siete y 23 días. Sin embargo, como un portador puede estar sembrando el virus antes de sufrir los síntomas (como ocurre en un tercio de los casos) o tener una infección subclínica, es muy frecuente que el periodo de incubación sea dudoso en un caso concreto. El padecimiento de la parotiditis confiere inmunidad para toda la vida. La inmunización también se acompaña de inmunidad prolongada.

PATOGENIA

El virus de la parotiditis se transmite a través de aerosoles de gotitas, saliva y vectores pasivos; se replica en el epitelio de la porción superior de las vías respiratorias e induce una viremia que va seguida de infección de los tejidos glandulares y, a veces, del sistema nervioso central (SNC).

Poco se sabe sobre la anatomía patológica de la parotiditis, puesto que esta enfermedad rara vez es letal. En las glándulas afectadas se observan infiltrados intersticiales formados por células mononucleares, con edema intenso. Hay necrosis evidente de las células acinares y de los conductos epiteliales en las glándulas salivales y en el epitelio germinal de los túbulos seminíferos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pródromos de la parotiditis consisten en fiebre, malestar, mialgias y anorexia. La afección de las parótidas, si aparece, suele darse en las 24 h siguientes, pero a veces se retrasa hasta una semana; tiende a ser bilateral, aunque en ocasiones no comienza al mismo tiempo en ambos lados y puede afectar un solo lado. Las glándulas submaxilares y sublinguales se afectan con menos frecuencia que las parótidas y casi nunca son las únicas implicadas. La inflamación de las parótidas se acompaña de hipersensibilidad y de desaparición del espacio existente entre el lóbulo de la oreja y el ángulo de la mandíbula (fig. 187-1). Es frecuente que el paciente refiera dolor de oídos y que tenga dificultades para comer, deglutir o hablar. La inflamación glandular aumenta durante unos días y luego remite en forma gradual, desapareciendo al cabo de una semana. El orificio del conducto de Stensen suele estar enrojecido e inflamado. En cerca del 5% de los casos de parotiditis se ha descrito edema preesternal con fóvea, a menudo asociado con adenitis submandibular.

Además de afectar a las parótidas, la manifestación más frecuente de la parotiditis en los varones pospúberes es la orquitis, que se produce en alrededor del 20% de los casos. El testículo presenta dolor e hipersensibilidad y experimenta un aumento de tamaño de varias veces lo normal; es frecuente que se produzca fiebre al mismo tiempo. Más adelante, en la mitad de los varones afectados aparece atrofia testicular. Como la orquitis es bilateral en menos de 15% de los casos, la esterilidad consecutiva a la parotiditis es un hecho poco frecuente. En la mujer, la ovaritis (mucho menos frecuente que la orquitis del varón) puede producir dolores en la región inferior del abdomen, pero no ocasiona esterilidad.

Otra manifestación habitual de la parotiditis tanto en los niños como en los adultos es la meningitis aséptica, que puede aparecer antes, durante o después de la afección parotídea o en ausencia de ella. Los síntomas consisten en rigidez de la nuca, cefalea y somnolencia. En 50% de los casos de parotiditis clínica puede haber pleocitosis del líquido cefalorraquídeo (LCR) de hasta 1 000 células/μl, pero sólo se encuentran signos evidentes de irritación meníngea en 5 a 25% de los casos. En las primeras 24 h suelen predominar los polimorfonucleares en el LCR, pero hacia el segundo día casi todas las células son linfocitos. La glucosa del LCR puede estar anormalmente baja, lo que a veces despierta la sospecha de una meningitis bacteriana. La meningitis aséptica de la parotiditis sin afección parotídea es indistinguible clínicamente de la causada por otros virus. La meningitis parotídea casi siempre cura en forma espontánea, aunque en algunas ocasiones las parálisis de los pares craneales han provocado secuelas permanentes, en particular sordera. Más infrecuente es que el virus de la parotiditis sea capaz de causar encefalitis, que se manifiesta por fiebre alta y alteraciones intensas del nivel de conciencia; es frecuente que quienes sobreviven sufran secuelas permanentes. Otros problemas del sistema nervioso central (SNC) que en ocasiones pueden asociarse con la parotiditis son ataxia cerebelosa, parálisis facial, mielitis transversal, síndrome de Guillain-Barré y estenosis del acueducto de Silvio seguida de hidrocefalia.

La pancreatitis causada por el virus de la parotiditis puede manifestarse por dolor abdominal y es difícil de diagnosticar debido a que la elevación de la amilasa sérica se da también en la parotiditis no complicada con pancreatitis. Otras complicaciones poco frecuentes de la parotiditis son: miocarditis, mastitis, tiroiditis, nefritis, artritis y púrpura trombocitopénica. Cuando una embarazada padece parotiditis durante el primer trimestre de la gestación se observa también un número excesivo de abortos espontáneos. La parotiditis

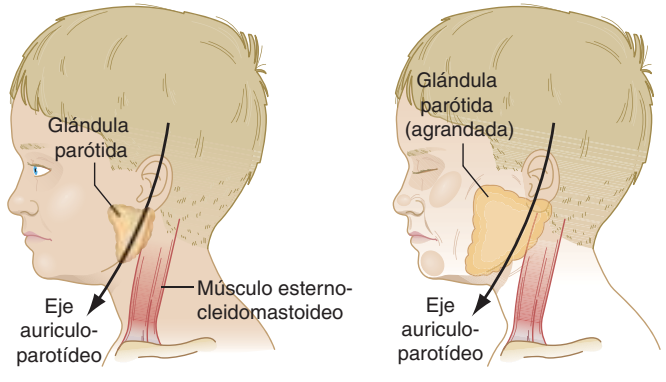

FIGURA 187-1. Esquema de la glándula parótida infectada con virus de parotiditis (*derecha*) en comparación con la glándula normal (*izquierda*). Por lo común surge agrandamiento de un ganglio linfático cervical por detrás de la línea del eje auriculoparotídeo (imaginaria). *(Con autorización de Gershon A et al: Mumps, in Krugman's Infectious Diseases of Children, 11th ed. Philadelphia, Elsevier, 2004, p 392.)*

CUADRO 187-1 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA PAROTIDITIS

Etiología	Comentarios
Infecciones sistémicas	
Parotiditis	Rara en los países que cuentan con programas de vacunación
Infección por virus Coxsackie	Particularmente probable en niños
Infección por VIH	En niños positivos al VIH que no reciben tratamiento antirretrovírico; son probables las manifestaciones adicionales de la enfermedad
Infección por virus de la parainfluenza del tipo 3	Particularmente probable en niños, relacionada con síntomas agudos de las vías respiratorias
Infección por virus de la influenza del tipo A	Estacional (invierno, primavera), relacionada con síntomas agudos de las vías respiratorias
Linfadenitis regional	Poco frecuente pero descrita
Infección por virus de Epstein-Barr	Poco frecuente pero descrita
Causas sistémicas no infecciosas	
Sarcoidosis	Son probables las manifestaciones adicionales de la enfermedad
Síndrome de Sjögren	Son probables las manifestaciones adicionales de la enfermedad
Uremia	Son probables las manifestaciones adicionales de la enfermedad
Diabetes mellitus	Son probables las manifestaciones adicionales de la enfermedad
Fármacos	Fenilbutazona, propiltiouracilo
Parotiditis unilateral	
Obstrucción ductal por cálculos o estenosis	Unilateral, inicio gradual, supurativa
Quiste parotídeo	Unilateral, inicio gradual
Tumor parotídeo	Unilateral, inicio gradual
Parotiditis supurativa aguda	
Staphylococcus aureus, especies de *Streptococcus* y rara vez bacterias gramnegativas, microorganismos anaerobios	

durante el embarazo no provoca un parto prematuro ni malformaciones fetales.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Gracias a la vacunación generalizada, en la actualidad la parotiditis es una enfermedad rara en Estados Unidos. El diagnóstico se hace fácilmente en caso de parotiditis bilateral aguda y con el antecedente de exposición reciente. Si la parotiditis es unilateral o no se manifiesta, o cuando hay ataque de sitios fuera de la parótida, se necesita a veces el diagnóstico con técnicas de laboratorio.

En el **cuadro 187-1** se presenta el diagnóstico diferencial de la parotiditis. Cuando las manifestaciones compatibles con parotiditis aparecen en órganos distintos de las parótidas hay que pensar en otras entidades. La torsión testicular puede producir una masa escrotal dolorosa parecida a la que se observa en la orquitis de la parotiditis. Otros virus (p. ej., enterovirus) pueden causar meningitis aséptica, que es indistinguible clínicamente de la ocasionada por el virus de la parotiditis.

Se ha descrito a la miocarditis como una complicación grave de la parotiditis, si bien suele resolverse de manera espontánea. Las pruebas moleculares diagnósticas han implicado al virus de la parotiditis en algunos casos de fibroelastosis endocárdica después de la miocarditis.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

El virus de parotiditis se aísla fácilmente después de inocular en cultivos celulares muestras clínicas adecuadas. La partícula se identifica rápidamente en cultivos hechos con el método de centrifugación y cultivo, por medio de inmunofluorescencia. El virus de la parotiditis puede recuperarse de la saliva, la faringe y la orina durante los primeros días de la enfermedad y del LCR de los pacientes que tienen meningitis de la parotiditis. La excreción del virus por la orina puede persistir hasta dos semanas. También se emplea la PCR para identificar al virus de esta enfermedad en muestras clínicas. El empleo de una prueba cutánea de antígeno ha sido remplazado por pruebas serológicas.

La prueba de inmunoadsorbente ligado a enzimas de gran sensibilidad es útil para diagnosticar la parotiditis y determinar la predisposición a la enfermedad. La parotiditis aguda se puede diagnosticar observando una elevación considerable del título de anticuerpos entre el suero de la fase aguda y el de la convalecencia por un aumento significativo de IgG o demostrando la IgM específica en una muestra de suero. La cutirreacción en busca de parotiditis ya no se utiliza.

PREVENCIÓN

La vacuna hecha con virus vivos atenuados de parotiditis (cepa Jeryl Lynn) induce la aparición de anticuerpos que protegen al receptor contra la infección en más de 95% de los casos. La vacuna contra la parotiditis suele ser parte de la vacuna triple (*measles-mumps-rubella,* MMR), es decir, contra sarampión-parotiditis-rubéola y debe aplicarse entre los 12 y 15 meses y repetir a los cuatro y 12 años de vida. Es probable que a la larga sea sustituida por la vacuna MMRV que incluye la de varicela. En Estados Unidos la *Food and Drug Administration* aprobó en 2005 el uso de MMRV solamente en niños de uno a 13 años. También se recomienda esta vacuna en los niños mayores, los adolescentes y los adultos predispuestos, especialmente en varones adolescentes que no han padecido la enfermedad. En esos casos se puede administrar ésta o una vacuna monovalente contra la parotiditis; es mejor administrar dos dosis. La vacunación incidental de personas que ya estaban inmunizadas no se ha asociado con reacciones secundarias importantes. No se recomienda administrar la vacuna de la parotiditis a las embarazadas, a las personas que están siendo tratadas con glucocorticoides, ni a hospedadores inmunodeprimidos. Sin embargo, los niños con infección por el VIH que no estén gravemente inmunodeprimidos, pueden ser vacunados contra la parotiditis sin peligro; en esos casos suele utilizarse la vacuna triple (MMR) (cap. 116). En ocasiones se han informado reacciones febriles y parotiditis poco después de la vacunación contra esta enfermedad. Las reacciones alérgicas después de aplicar la vacuna, como erupción y prurito, son raras, suelen ser leves y se resuelven de manera espontánea. En Estados Unidos, la incidencia de encefalitis durante el mes siguiente a la administración de la vacuna no es mayor que la incidencia de fondo de la encefalitis en la población.

℞ PAROTIDITIS

El tratamiento de la parotiditis y de otras manifestaciones de la enfermedad es sintomático. Puede ser beneficioso administrar analgésicos y aplicar compresas templadas o frías en la región parotídea. La inmunoglobulina antiparotiditis no tiene ningún valor en la profilaxis ni en el tratamiento de la enfermedad consolidada. El dolor testicular puede reducirse al mínimo con la aplicación local de compresas frías y un suspensorio cómodo para el escroto. También puede practicarse un bloqueo anestésico. No hay pruebas sobre la utilidad de los glucocorticoides ni de la incisión de la túnica albugínea en la orquitis grave. Hay informes anecdóticos basados en un pequeño número de pacientes que señalan que la administración de interferón alfa puede ser beneficiosa.

LECTURAS ADICIONALES

Briss PA et al: Sustained transmission of mumps in a highly vaccinated population: Assessment of primary vaccine failure and waning vaccine-induced immunity. J Infect Dis 169:77, 1994

Centers for Disease Control and Prevention: Mumps epidemic—United Kingdom, 2004–2005. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 55:173, 2006

———: Mumps outbreak at a summer camp—New York, 2005. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 55:175, 2006

———: Update: Multistate outbreak of mumps—United States, January 1–May 2, 2006. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 55:559, 2006

———: Measles, mumps, and rubella—vaccine use and strategies for elimination of measles, rubella, and congenital rubella syndrome and control of mumps. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 47:1, 1998

Chaudary S et al: Fulminant mumps myocarditis. Ann Intern Med 110:569, 1989

Davidkin I et al: Etiology of mumps-like illnesses in children and adolescents vaccinated for measles, mumps, and rubella. J Infect Dis 191:719, 2005

Gut JP et al: Symptomatic mumps reinfections. J Med Virol 45:17, 1995

McDonald JC et al: Clinical and epidemiologic features of mumps encephalitis and possible causes of vaccine-related disease. Pediatr Infect Dis J 8:751, 1989

Uchida K et al: Rapid and sensitive detection of mumps virus RNA directly from clinical samples by real-time PCR. J Med Virol 75:470, 2005

188 Rabia y otras infecciones por rabdovirus

Alan C. Jackson, Eric C. Johannsen

RABIA

La rabia es una enfermedad vírica aguda del sistema nervioso central (SNC) transmitida a los humanos por animales infectados. Después de una fase prodrómica, su manifestación más frecuente es la encefalitis (o con menor frecuencia una forma paralítica del trastorno), que evoluciona y llega al coma y la muerte.

AGENTE ETIOLÓGICO

El virus de la rabia es miembro del género *Lyssavirus* de la familia Rhabdoviridae, que incluye el virus de la estomatitis vesiculosa (*vesicular stomatitis virus*, VSV), patógeno para bovinos, de enorme trascendencia económica, y que infecta a veces a personas (consultar "Otros rabdovirus" más adelante en este capítulo). *Rhabdos*, significa "cilíndrico" y señala la característica forma alargada de los virus. Sus viriones "con cubierta" contienen RNA monocatenario, no segmentado, dispuesto en sentido negativo. El genoma del virus de la rabia consiste en 11 932 nucleótidos y codifica cinco proteínas: nucleocápside, matriz, fosfoproteína, glucoproteína y polimerasa de RNA. Cada reservorio animal posee una o más variantes características del virus, y se le puede diferenciar por la secuencia del gen de la nucleocápside.

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

La rabia es una zoonosis transmitida por lo común a los seres humanos por la mordedura de un animal rabioso. Es esencial conocer los caracteres de epizootia de la enfermedad para evaluar la necesidad de profilaxia después de exposición ([*postexposure prophylaxis*, PEP]; consultar "Prevención" más adelante en este capítulo). El virus infecta a muchos mamíferos y su distribución es mundial.

Desde el punto de vista histórico los perros constituyeron el reservorio y los vectores de la rabia y siguen siendo el medio principal de transmisión a los humanos en Asia y África (consúltese "Consideraciones globales", más adelante en este capítulo). Los programas coordinados de vacunación y vigilancia han eliminado prácticamente al reservorio de rabia en los perros de Estados Unidos y de Europa, y han puesto al descubierto reservorios no sospechados en especies silvestres. Los datos de vigilancia correspondientes al 2006 identificaron 6 940 casos confirmados de rabia en animales en Estados Unidos. Solamente 8% de ellos correspondieron a animales domésticos, que incluyeron 318 casos en gatos, 82 en ganado vacuno y 79 en perros. Prácticamente todas las infecciones de animales domésticos fueron consecuencia de la "propagación" a partir de reservorios silvestre y no de transmisión de un animal doméstico a otro. En Estados Unidos, los murciélagos, los mapaches, los zorrillos y los zorros muestran infección endémica por virus de rabia. La importancia de cada reservorio varía con las zonas geográficas: la rabia en los mapaches es endémica en la costa este de Estados Unidos; la que aparece en zorrillos afecta predominantemente zonas del Medio Oeste con otro foco en California, y la enfermedad en zorros se detecta en zonas de Texas, Arizona y Alaska. La rabia en murciélagos no muestra limitaciones geográficas.

Cada especie tiene una o más variantes específicas del virus (o subespecies o cepas) y por ello es posible identificar el origen de la infección en humanos incluso si no se detecta exposición alguna conocida. Desde 1990 los murciélagos han sido los causantes de muchos casos de rabia en personas en Estados Unidos, y la mayor parte de los casos restantes por exposición a mordidas de perros se produjeron en otros países. Casi todos los casos de rabia en humanos por contagio de murciélagos han sido causados con una sola variante (Ln/Ps), propia de los murciélagos de pelaje plateado y los llamados pipistrelos orientales (gen. *Pipistrelle*). El corolario de lo anterior es que la variante Ln/Ps puede tener atributos particulares que le permitan causar fácilmente infecciones en seres humanos, es decir, la afinidad por receptores celulares específicos o una réplica inicial más eficiente en tejidos extraneuronales. Un factor contribuyente pudiera ser que el virus de la rabia se transmite por mordeduras pequeñas o no identificadas de murciélago, al parecer poco importantes. A diferencia de ello, las mordeduras de mamíferos terrestres muy probablemente atraen la atención médica. Los casos fatales de rabia han sido producto de que no se le dio la debida importancia a la exposición sabida a murciélagos. En situaciones en que es imposible descartar la mordedura de un murciélago o el contacto con su saliva en zonas de la piel o mucosas con soluciones de continuidad (p. ej., cuando en una estancia un lactante o un adulto dormido entran en contacto con un murciélago), habrá que estudiar al animal en busca de virus o manifestaciones de rabia y también solicitar la consulta de un experto.

La exposición que no proviene de mordeduras solamente en raras ocasiones transmite la infección por el virus referido. Se han producido casos en seres humanos por la exposición a aerosoles en el laboratorio o en cuevas que contienen millones de murciélagos. El trasplante de córnea ha sido también el punto de origen de ocho casos de rabia en humanos y se han adoptado directrices estrictas para la identificación de donantes, en un intento por eliminar dicho riesgo. En el año 2004 tres personas fallecieron después de recibir en trasplante un órgano sólido, y otra más por trasplante de un conducto vascular de un donante que desde el comienzo se pensó había muerto por hemorragia intracraneal pero que, en retrospectiva, tuvo rabia como diagnóstico. Todos los donantes de órganos son sometidos a pruebas de detección y otras en busca de riesgos de infección, pero no se ha recomendado la investigación sistemática en busca de rabia en donantes en casos de que no haya un riesgo epidemiológico. No se ha sabido de casos en los cuales el personal asistencial adquirió la rabia de enfermos infectados. Sin embargo, los cuidadores deben cumplir con precauciones universales y respiratorias corrientes, porque el contacto con la saliva del paciente o tejido neuronal con las mucosas o piel lesionada podría culminar en la transmisión del virus.

PATOGENIA

El periodo de incubación de la rabia (definido como el intervalo que media entre la exposición al virus y el comienzo de la enfermedad clínica) va de uno a tres meses, pero en casos ocasionales puede ser de dos semanas o más de un año. Durante gran parte del periodo de incubación se piensa que el virus de la rabia está presente en el sitio en que fue inoculado o muy cerca del mismo **(fig. 188-1)** predominantemente en células musculares. Es de máxima importancia la administración de PEP antirrábica durante este periodo de incubación y es escaso el beneficio que tiene para evitar la evolución de la enfermedad una vez que el virus penetró en nervios periféricos. Algunos receptores quizá expliquen la capacidad del virus de la rabia para infectar neuronas sensitivas y motoras. Se sabe que el virus se liga a receptores acetilcolínicos-nicotínicos y el bloqueo del receptor acetilcolínico inhibe la adherencia vírica. Datos experimentales también confirman la importancia de una molécula de adherencia en neuronas y el receptor $p75^{NTR}$ de neurotrofina como sitios receptores del virus de la rabia. El virus, una vez dentro de las neuronas sensitivas y motoras, se propaga en forma centrípeta a razón de 100 a 400 mm/día por medio del transporte axónico rápido hasta la médula espinal o el tallo encefálico. Una vez dentro del SNC se disemina con gran rapidez por la sustancia gris, a través de conexiones neuroanatómicas establecidas. Surgen cambios inflamatorios, pero son pocos los cambios degenerativos que afectan neuronas y hay pocos signos de muerte de tales células. Las observaciones anteriores han permitido acuñar el concepto de que la disfunción neuronal (y no la muerte de las neuronas) es la causa de la enfermedad clínica en la rabia. No se conocen a detalle los elementos básicos de los cambios conductuales, incluida la agresión. Una vez establecida la infección en el SNC se advierte la propagación centrífuga por medio de nervios periféricos a otros tejidos como glándulas salivales, hígado, músculo, piel, suprarrenales y corazón. La réplica del virus en células acinares de glándulas salivares hacen que los animales rabiosos excreten la partícula por la saliva.

En los estudios histopatológicos se advierten mínimos cambios inflamatorios en el SNC en la rabia, y hay infiltración inflamatoria por mononucleares en leptomeninges, regiones perivasculares y parénquima que incluyen *nódulos* de microglia llamados *de Babes*. Los cambios neuronales degenerativos no son intensos y a veces hay neuronofagia. El signo patológico más característico es la aparición de los *cuerpos de Negri* **(fig. 188-2)**. Son inclusiones citoplásmicas eosinófilas en neuronas encefálicas y están compuestos de nucleocápsides del virus orientadas irregularmente dentro de una sustancia amorfa o matriz. Las inclusiones en cuestión aparecen en un corto número de células infectadas, más a menudo en células de Purkinje del cerebelo y en las piramidales del hipocampo, y se detectan con menor frecuencia en las neuronas corticales y en el tallo encefálico. Por razones no dilucidadas los cuerpos de Negri rara vez surgen en infecciones causadas por variantes del virus de rabia obtenidas en laboratorio, en tanto que la infección por el virus natural o "callejero", en 80% aproximadamente de los casos, genera los cuerpos mencionados. Por tal razón, el hecho de no detectar tales inclusiones no descarta el diagnóstico.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La rabia causa el máximo índice de letalidad entre todas las enfermedades infecciosas. En cualquier caso de encefalitis inexplicable o parálisis flácida acompañada de fiebre, se pensará en la rabia como entidad diagnóstica, pero los intentos de evitarla se orientarán adecuadamente a la identificación tem-

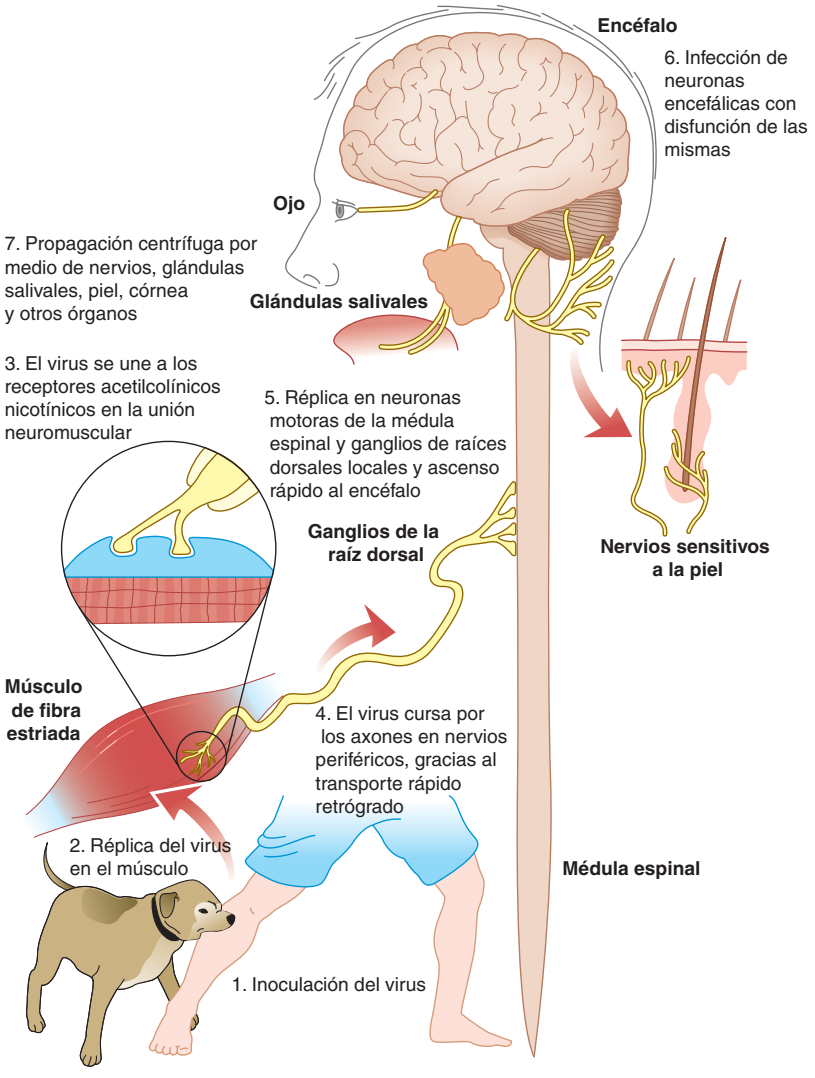

FIGURA 188-1. Esquema de las manifestaciones patógenas después de la inoculación periférica del virus de la rabia. *(Con autorización de Jackson AC: Human disease, in Rabies, edited by AC Jackson and WH Wunner, 2002, Academic Press, San Diego, pp 219-244.)*

prana de la exposición a la enfermedad y la aplicación de PEP. Después del periodo de incubación asintomática la enfermedad clínica evoluciona por tres fases generales que son: el pródromo, una fase neurológica aguda y el coma/muerte (cuadro 188-1).

Signos prodrómicos. La infección manifiesta clínicamente comienza con síntomas prodrómicos inespecíficos, como fiebre, malestar general, cefalea, náusea y vómito; también puede aparecer ansiedad o agitación. En 50 a 80% de los pacientes aparecen parestesias, dolor o prurito cerca del sitio de la exposición y ello sugiere rabia. Para la fecha en que aparece el cuadro mencionado la herida por lo común cicatrizó, y los síntomas pueden traducir la infección de la raíz dorsal local o de ganglios sensitivos de pares craneales.

Rabia encefalítica. En los seres humanos se observan las dos formas neurológicas agudas de la rabia: la encefalítica (furiosa) en 80% y la paralítica en 20%. Las manifestaciones de la enfermedad encefalítica pueden aparecer en otras encefalitis víricas; comprenden fiebre, confusión, alucinaciones, agresividad, espasmos musculares, hiperactividad y convulsiones. La disfunción autonómica es frecuente y puede originar hipersialorrea, hiperhidrosis, horrorización (carne de gallina), midriasis, priapismo o algunos signos en combinación. En la rabia encefalítica, de manera típica, después de episodios de hiperexcitabilidad hay otros de lucidez completa que se acortan a medida que el trastorno progresa. La encefalitis por rabia se diferencia principalmente por ataque temprano del tallo encefálico que origina los síntomas clásicos de hidrofobia y aerofobia (contracción dolorosa involuntaria del diafragma y músculos accesorios de la respiración, de laringe, y de faringe al deglutir líquidos), hidrofobia, o a una corriente de aire (aerofobia). Es probable que las manifestaciones mencionadas provengan de disfunción de las neuronas del tallo encefálico infectadas, que inhiben normalmente las neuronas que intervienen en la inspiración, cerca del núcleo ambiguo, con lo cual hay intensificación de los reflejos de defensa que protegen las vías respiratorias. La combinación de hipersialorrea y disfunción faríngea también es la que origina la imagen clásica de "espuma en la boca" (fig. 188-3). La disfunción del tallo encefálico evoluciona con rapidez y la norma es la aparición de coma, y en cuestión de días la muerte, salvo que el curso se prolongue gracias a medidas de sostén. Con estas últimas, las complicaciones tardías incluyen perturbaciones del equilibrio hídrico (síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética, o diabetes insípida); edema pulmonar no cardiógeno y arritmias cardiacas por disfunción del tallo encefálico, miocarditis o ambos trastornos.

Rabia paralítica. Por razones desconocidas, en esta variante predomina la debilidad muscular y en aproximadamente 20% de los casos de rabia no surgen las manifestaciones cardinales de la variante encefalítica (hidrofobia, aerofobia y fluctuación de la conciencia). La rabia paralítica se caracteriza por la aparición temprana y sobresaliente de debilidad muscular, que a menudo comienza en la extremidad que fue mordida y se propaga hasta originar cuadriparesia y debilidad facial. Es frecuente que haya afección de esfínteres, pero el ataque del sistema sensitivo suele ser leve. Un diagnóstico erróneo que a menudo se hace es el de síndrome de Guillain-Barré. El trasplante de tejido corneal de donantes en quienes se diagnosticó equivocadamente síndrome de Guillain-Barré en vez de rabia paralítica ha originado rabia clínica y muerte en quienes lo recibieron. Los individuos con rabia paralítica por lo común viven unos días más que en el caso de la rabia encefalítica, pero incluso con medidas intensivas de sostén surge insuficiencia de múltiples órganos.

ESTUDIOS DE LABORATORIO

En las etapas clínicas iniciales de la rabia, los datos de estudios de laboratorio son inespecíficos. La biometría hemática completa arroja resultados normales. El estudio de líquido cefalorraquídeo (LCR) por lo común indica leve pleocitosis a base de mononucleares, con un incremento mínimo en el nivel de proteínas. La pleocitosis intensa (más de 1 000 células/μl) es poco común y su presencia obligará a pensar en otra entidad patológica. Las tomografías computadorizadas (*computed tomography*, CT) de la cabeza por lo común son normales en la rabia. Los estudios de resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI) del encéfalo a veces indican anormalidades en las señales en el tallo encefálico u otras áreas, pero los datos son variables e inespecíficos. En los electroencefalogramas se advierten solamente anormalidades inespecíficas. Los estudios más importantes si se sospecha rabia son los que permiten identificar otra entidad que pueda ser tratable (consultar "Diagnóstico diferencial", más adelante en este capítulo).

DIAGNÓSTICO

En Estados Unidos el médico piensa en el diagnóstico de rabia sólo cuando se ha llegado a una etapa relativamente tardía en la evolución clínica, incluso si surgió un cuadro inicial típico. Hay que pensar en tal entidad en individuos quienes al comienzo hay encefalitis aguda, o parálisis ascendente no explicada, incluidos aquellos en quienes se sospecha síndrome de Guillain-Barré. En

CUADRO 188-1 PROGRESIÓN DE LA INFECCIÓN POR VIRUS DE LA RABIA

Fase	Duración	Signos/síntomas
Periodo de incubación	1-3 meses[a]	Ninguno
Pródromo	1-7 días	Fiebre, malestar general, cefalea, náusea, vómito, agitación, parestesias focales y dolor
Fase neurológica aguda		
Encefalítica (80%)	1-7 días	Fiebre, confusión, alucinaciones, hiperactividad, espasmos faríngeos (hidrofobia, aerofobia), convulsiones
Paralítica (20%)	2-10 días	Parálisis flácida ascendente
Coma/muerte	1-14 días	. . .

[a] Duración típica, con límites posibles de dos semanas a más de un año.

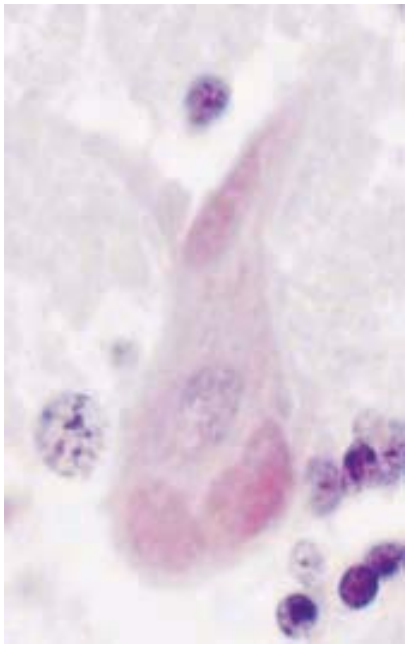

FIGURA 188-2. Tres grandes cuerpos de Negri en el citoplasma de una neurona de Purkinje del cerebelo en un niño de ocho años que falleció de rabia después de haber sido mordido por un perro rabioso en México. *(Con autorización de AC Jackson, E Lopez Corella, N Engl J Med 335:568, 1996 © Massachusetts Medical Society.)*

casos de rabia a veces no hay el antecedente de mordedura de un animal ni de hidrofobia. Una vez que se sospecha la presencia de la enfermedad habrá que utilizar métodos específicos para ella con el fin de confirmar el diagnóstico. Entre las muestras que pueden ser útiles en el diagnóstico están suero, LCR, saliva recién emitida, tejido encefálico (si se dispone) y fragmentos de piel del cuello para biopsia. La validez de la biopsia de piel depende de mostrar el virus de la rabia en los nervios cutáneos, en la base de folículos pilosos, razón por la cual las muestras obtenidas del cuello deben incluir como mínimo 10 folículos de ese tipo. Se necesitan múltiples modalidades de investigación para corroborar el valor predictivo negativo intenso. Por ejemplo, el virus de la rabia infecta tejidos neuronales inmunológicamente privilegiados, razón por la cual se generan anticuerpos séricos sólo en etapas muy tardías de la enfermedad.

FIGURA 188-3. Espasmo hidrofóbico de músculos de la inspiración que acompaña al terror en un individuo con rabia encefalítica (furiosa) en su intento por deglutir agua. *(Con autorización de DA Warrell, Oxford, UK.)*

Anticuerpos específicos contra el virus de la rabia. En un paciente no vacunado, la presencia de anticuerpos séricos neutralizantes contra el virus de la rabia orienta en el diagnóstico. Los anticuerpos a veces se detectan en cuestión de días de haber comenzado los síntomas, aunque algunos pacientes fallecen sin que surjan en forma detectable. La presencia de anticuerpos con especificidad contra el virus de la rabia en el LCR sugiere la enfermedad, sea cual sea el estado de inmunización o vacunación.

Reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR). La detección del RNA del virus de la rabia por reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (*reverse transcription-polymerase chain reaction*, RT-PCR) es un método muy sensible y específico. Por medio de esa técnica se detecta el virus en muestras de saliva recién obtenida, LCR y tejidos. Además, la técnica en cuestión permite diferenciar entre las variantes del virus de la rabia, lo cual permite al investigador deducir el origen probable de una infección.

Valoración de anticuerpos fluorescentes directos (DFA). Un método de anticuerpo fluorescente directo (*direct fluorescent antibody*, DFA) con anticuerpos contra rabia conjugados con un colorante fluorescente es muy sensible y específico y se puede aplicar al tejido encefálico o a biopsias de piel obtenidas de la nuca. En estas últimas muestras se detecta el virus de la rabia en nervios cutáneos en la base de los folículos pilosos.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En el comienzo de la enfermedad el cuadro de rabia es prácticamente idéntico al de encefalitis de otras causas. Los virus de herpes simple de tipo 1 y otros virus herpéticos originan casos esporádicos de encefalitis y son entidades importantes por considerar porque exigen la práctica de un tratamiento específico. En los meses cálidos, otras entidades diagnósticas importantes por considerar son la infección por enterovirus y por virus transmitidos por artrópodos. La práctica de reacción en cadena de la polimerasa (*polymerase chain reaction*, PCR) en LCR en busca de virus específicos debe ser orientada por las características epidemiológicas de la localidad. La encefalitis posvírica mediada por mecanismos inmunitarios puede aparecer después de la infección por virus de influenza, sarampión, parotiditis, varicela-zoster y otros más. Es importante reconocer que la encefalitis por mecanismos inmunitarios puede aparecer como secuela de vacuna antirrábica, con vacuna obtenida de tejidos nerviosos (como la de Semple). Las reacciones medicamentosas y la vasculitis son otras causas no infecciosas importantes de encefalitis que deben ser consideradas. Un trastorno de conversión por el miedo excesivo hacia la rabia ("histeria hacia la rabia") puede producir síntomas que se asemejan mucho a los de la enfermedad (p. ej., comportamiento agresivo, imposibilidad de deglutir o comunicarse); un dato importante que orienta hacia el diagnóstico preciso es un "periodo de incubación" anormalmente breve.

Como ya se mencionó, la rabia paralítica puede remedar al síndrome de Guillain-Barré. En estos casos, corroborar la presencia de fiebre o disfunción vesical sugiere a veces la existencia de la rabia. Por lo contrario, rara vez aparece el síndrome mencionado como complicación de la vacunación antirrábica y puede ser tomada erróneamente como rabia paralítica (p. ej., ineficacia de la vacuna).

℞ RABIA

No se cuenta con un tratamiento definido contra la rabia. En fecha reciente se ha sabido de ineficacia de modalidades como la terapia antivírica, la cetamina y el coma terapéutico, medidas que se utilizaron en un sobreviviente sano que mostró anticuerpos contra el virus de rabia al momento de ser atendido por primera vez. Hay que buscar la opinión de los expertos antes de iniciar cualquier ciclo de terapia experimental. En algunos enfermos quizá convenga el método paliativo.

PRONÓSTICO

La rabia es una enfermedad que casi siempre culmina en la muerte, pero también se le puede evitar con terapia adecuada después de la exposición, en el periodo de incubación (véase más adelante en este capítulo). Se conocen solamente seis casos corroborados de supervivencia después de la infección sintomática en esta enfermedad. Salvo uno, los demás pacientes habían recibido vacuna antirrábica antes de que comenzara la enfermedad. Ellos representan ineficacia de las medidas profilácticas contra la rabia en la etapa ulterior a la exposición. Muchos sujetos con rabia fallecen en término de días incluso con medidas extremas en la unidad de cuidado intensivo.

PREVENCIÓN

Profilaxia después de exposición. No se cuenta con terapia eficaz contra la rabia y por ello es de máxima importancia evitar la enfermedad después de exposición a un animal. La figura 188-4 indica las fases que intervienen en

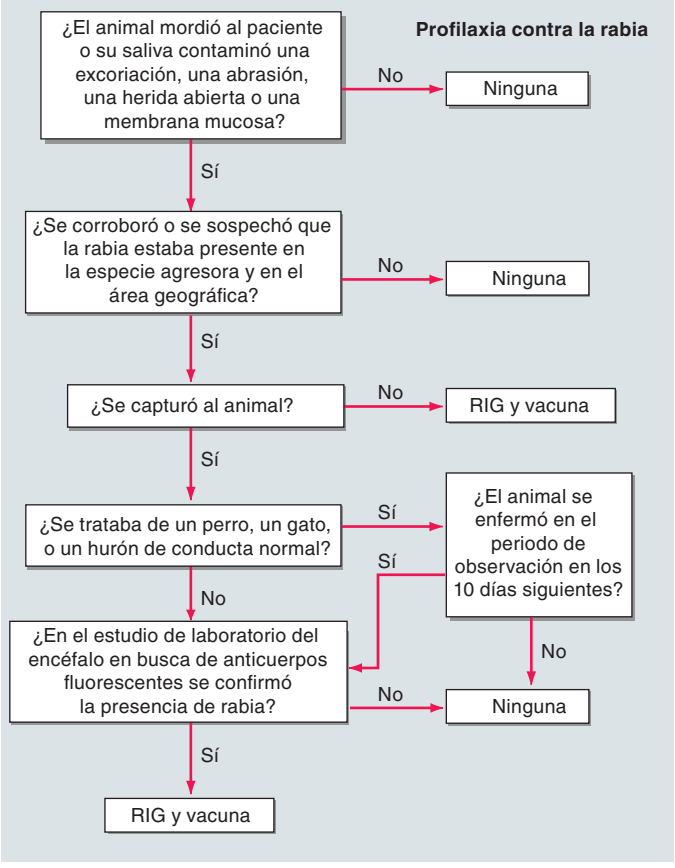

FIGURA 188-4. Algoritmo de la profilaxia posexposición (PEP) contra la rabia. RIG, inmunoglobulina antirrábica. *[Con autorización de L Corey, in Harrison´s Principles of Internal Medicine, 15th ed. E Braunwald et al (eds): New York, McGraw-Hill, 2001.]*

las decisiones en cuanto a PEP de rabia. Con base en el antecedente de exposición y la información epidemiológica local, el médico debe decidir si está justificado el comienzo de medidas PEP (profilaxia después de exposición a la rabia). Se pueden capturar y observar en jaulas durante 10 días a perros, gatos, o hurones sanos. No se necesita PEP si el animal continúa sano. En caso de que alguno muestre signos de rabia durante el periodo de observación, hay que sacrificarlo por eutanasia, inmediatamente, y lleva la cabeza refrigerada al laboratorio, para estudiarla en busca de virus de rabia por medio de métodos de DFA y aislamiento vírico, y para ello se utiliza cultivo celular o inoculación del ratón. Salvo el perro, el gato o el hurón, habrá que sacrificar por eutanasia inmediatamente a todos los animales y enviar su cabeza para estudio. En exposición de alto riesgo y en áreas en que la rabia de perros es endémica, hay que emprender la profilaxia antirrábica sin esperar los resultados de estudios de laboratorio. En caso de que resulten negativos se puede concluir en forma segura que la saliva del animal no tiene el virus, y se interrumpirá la inmunización. Si el animal escapa después de la exposición habrá que calificarlo como rabioso y se emprenderá la profilaxia posexposición salvo que los datos obtenidos de funcionarios sanitarios indiquen lo contrario (p. ej., que no hay rabia endémica en la zona). La profilaxia posexposición pudiera estar justificada si la persona que está en el mismo espacio que un murciélago (como sería un niño de corta edad o un adulto dormido) no puede descartar en forma fiable el contacto por una mordedura no identificada.

La profilaxia posexposición incluye cuidado local de la herida e inmunización activa y pasiva. La primera medida es esencial y puede aminorar el peligro de infección por el virus incluso en 90%. Los cuidados en la herida no deben diferirse incluso si se retrasa el comienzo de la inmunización mientras llegan los resultados del periodo de observación de 10 días. Es necesario lavar perfectamente con jabón y agua todas las mordeduras y rasguños. Se desbridarán los tejidos desvitalizados, se emprenderá la profilaxia antitetánica y se iniciará, siempre que convenga, el tratamiento con antibióticos.

Todas las personas que no estaban vacunadas deben ser inmunizadas en forma pasiva con inmunoglobulina antirrábica (*rabies immune globulin*, RIG). Si no se dispone inmediatamente de ella se les aplicará en un lapso que no exceda de siete días después de la primera dosis de la vacuna. Después del séptimo día se producen anticuerpos endógenos y la inmunización pasiva puede tornarse contraproducente. Si es anatómicamente factible se introducirá en goteo en el sitio de la mordedura toda la dosis de inmunoglobulina antirrábica (20 UI/kg); si no es posible, habrá que aplicar por vía intramuscular (IM) en un sitio distante la dosis de inmunoglobulina que sobró después de infiltración de la mordida. En el caso de heridas múltiples o de gran magnitud puede ser necesario diluir el preparado de RIG para obtener un volumen suficiente que sirva para la infiltración adecuada de todos los sitios de heridas. Si la exposición abarcó una membrana mucosa habrá que aplicar por vía IM la dosis completa. La vacuna y la inmunoglobulina antirrábicas nunca se administrarán en el mismo sitio o con la misma jeringa. En Estados Unidos la RIG que se expende en el comercio se obtiene por purificación del suero de personas donantes hiperinmunizadas. Dichos preparados de RIG de origen humano son tolerados mucho mejor que los preparados de origen equino aún en empleo en algunos países (consultar "Consideraciones globales" más adelante en este capítulo). Pocas veces surgen efectos adversos graves de RIG humana. A veces se observan dolor local y febrícula.

En Estados Unidos se cuenta para PEP antirrábica con dos vacunas purificadas hechas con virus inactivados; son altamente inmunógenas y muy inocuas en comparación con las primeras que se elaboraron. Se aplican por vía IM en el área deltoidea cinco dosis de 1 ml del preparado (también en niños es aceptable la cara anteroexterna del muslo). Es mejor no aplicar la inyección en los glúteos porque no siempre llega al plano muscular y en contadas ocasiones se ha acompañado de ineficacia de la inmunización. En circunstancias óptimas habrá que aplicar la primera dosis lo más pronto posible después de la exposición y en caso de que no sea así, se le administrará sin esperar más tiempo. Las cuatro dosis adicionales se aplicarán en los días tres, siete, 14 y 28. El embarazo no constituye contraindicación para la inmunización. Los glucocorticoides y otros fármacos inmunosupresores a veces interfieren en la aparición de inmunidad activa y es mejor no administrarlos durante PEP, salvo que su uso sea esencial. En algunos estudios, todas las personas vacunadas con el plan anterior terminaron por mostrar una respuesta serológica en término de dos a cuatro semanas. No se necesita la medición sistemática de los títulos de anticuerpos neutralizantes en suero, pero sí habrá que medirlos dos a cuatro semanas después de la vacunación en sujetos inmunodeficientes. Es frecuente que surjan reacciones locales (dolor, eritema, edema y prurito), y reacciones sistémicas leves (fiebre, mialgias, cefalea y náusea); cabe recurrir a los antiinflamatorios y a los antipiréticos, pero no se interrumpirá la vacunación. Pocas veces surgen reacciones alérgicas de orden sistémico, aunque a veces aparece anafilaxia y se puede combatir con adrenalina y antihistamínicos. Hay que considerar con enorme cuidado el riesgo de que aparezca rabia antes de que se decida interrumpir la vacunación a causa de alguna reacción adversa. En la estrategia contra reacciones adversas a la vacuna son útiles la orientación y el auxilio de personal sanitario de alguna institución autorizada (en Estados Unidos los *Centers for Disease Control and Prevention*).

Vacunación antes de la exposición a la rabia. Cabe pensar en esta forma de profilaxia contra la rabia en sujetos con riesgo ocupacional o durante lapsos de recreo, de exposición a la rabia, que incluye a individuos que viajan a zonas en que es endémica la enfermedad. Este plan primario consiste en tres dosis de vacuna antirrábica aplicadas en los días cero, siete y 21 o 28. La evaluación de los anticuerpos neutralizantes en suero es útil para conocer la necesidad de utilizar dosis de refuerzo en fechas ulteriores. Si una persona inmunizada previamente se expone a la rabia habrá que aplicarle los días cero y tres, dos dosis de refuerzo de la vacuna y es de máxima importancia el cuidado de la herida. No se aplicará RIG a individuos que han recibido la vacuna.

CONSIDERACIONES GLOBALES

Se ha estimado que a nivel mundial la rabia endémica de origen canino origina cada año 55 000 fallecimientos en seres humanos y gran parte de ellos se producen en Asia y África, y son afectadas más a menudo las poblaciones rurales y los niños. Dada la distribución comentada, gran parte de los costos de PEP antirrábica la tienen que sufragar poblaciones con mínimos recursos para ello. En América Latina en años recientes se han obtenido buenos resultados con las campañas de erradicación de la enfermedad en perros. En Europa y en Canadá se ha logrado control parcial de una epizootia de rabia en zorros rojos, por el empleo amplio de cebos que tenían la vacuna antirrábica.

Además de las vacunas antirrábicas comentadas, son satisfactorias las que se han obtenido de líneas celulares primarias (riñones de criceto o perro) o líneas continuas (células Vero) y se distribuyen en muchos países fuera de Estados Unidos. En países pobres se han utilizado otras presentaciones más baratas obtenidas de tejidos nerviosos; sin embargo, ellas han originado graves complicaciones neuroparalíticas y, en la medida de lo posible, será mejor no utilizarlas. A nivel mundial, cada año más de 10 millones de individuos reciben vacuna posexposición contra la rabia.

Si no se dispone de RIG humana, debe recurrirse a la inmunoglobulina equina purificada utilizándola en la misma forma, en una dosis de 40 UI/kg de peso. Antes de administrar la presentación equina hay que evaluar la hipersensibilidad a ella por métodos intradérmicos, con un preparado en dilución a 1:10. En el caso de productos RIG equinos recientes ha sido pequeña la incidencia de reacciones anafilácticas y enfermedad del suero.

OTROS RABDOVIRUS

OTROS LYSSAVIRUS

Se ha identificado un número cada vez mayor de lyssavirus diferentes del de la rabia que infectan poblaciones de murciélagos en todo el mundo. De los virus en cuestión cuatro de ellos han producido, como mínimo, un caso de enfermedad en personas prácticamente idéntica a la rabia: los lyssavirus 1 y 2 de murciélagos europeos, los de murciélago australiano y el virus de Duvenhage (en África). Se ha aislado el virus de Mokola que también es un lyssavirus de musarañas con una especie de reservorio desconocida y también han producido enfermedad en seres humanos en África.

VIRUS DE LA ESTOMATITIS VESICULOSA

La estomatitis vesiculosa es una enfermedad vírica que afecta ganado vacuno, caballar, porcino y algunos mamíferos silvestres. El VSV es miembro del género *Vesiculovirus* de la familia Rhabdoviridae. En el suroeste de Estados Unidos han surgido esporádicamente brotes de la enfermedad en animales. La infección se acompaña de la aparición intensa de vesículas y úlceras en tejidos de la boca, tetas y patas, que pueden ser idénticas en su cuadro clínico a la glosopeda, que es más peligrosa. Las epidemias por lo común son de tipo estacional y probablemente son causadas por artrópodos vectores. También se ha observado propagación directa de un animal a otro, aunque el virus no penetra por la piel intacta. La transmisión a los seres humanos suele ser consecuencia del contacto directo con animales infectados (en particular ganado vacuno), y a veces surge después de exposición en el laboratorio. En la enfermedad de seres humanos, después de la conjuntivitis temprana hay un cuadro agudo similar a la influenza que incluye fiebre, escalofríos, náusea, vómito, cefalea, dolor retrobulbar, mialgias, dolor retroesternal, malestar general, faringitis y linfadenitis. En la mucosa vestibular o en los dedos de las manos pueden aparecer pequeñas vesículas. La enfermedad dura tres a seis días y más adelante hay recuperación plena. Es frecuente que surjan infecciones subclínicas. Se puede corroborar el diagnóstico serológico y para ello utilizar el incremento del título de anticuerpos que fijan complemento o neutralizantes. El tratamiento se hace con arreglo a los síntomas.

LECTURAS ADICIONALES

Baer GM (ed): *The Natural History of Rabies,* 2d ed. Boca Raton, CRC Press, 1991

Centers for Disease Control and Prevention: Human rabies prevention—United States, 1999: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 48(RR-1):1, 1999

Jackson AC: Rabies: New insights into pathogenesis and treatment. Curr Opin Neurol 19:267, 2006

———, Wunner WH (eds): *Rabies,* 2d ed. London, Elsevier, 2007

Letchworth GJ et al: Vesicular stomatitis. Vet J 157:239, 1999

Warrell MJ, Warrell DA: Rabies and other lyssavirus diseases. Lancet 363:959, 2004

Willoughby RE Jr et al: Survival after treatment of rabies with induction of coma. N Engl J Med 352:2508, 2005

World Health Organization: *WHO Expert Consultation on Rabies: First Report.* First Report ed. Geneva, WHO, 2005

189 Infecciones causadas por virus transmitidos por artrópodos y roedores

Clarence J. Peters

Algunos virus zoonóticos se transmiten en la naturaleza sin relación con el ser humano y sólo fortuitamente infectan a éste y le hacen enfermar; además, algunos agentes se transmiten de modo regular de un ser humano a otro por medio de artrópodos. La mayor parte de estos virus se conservan en los artrópodos o infecta a los roedores de manera crónica. Evidentemente, la forma de transmisión no es un criterio lógico para la clasificación taxonómica. En realidad, existen virus zoonóticos de al menos siete familias de virus que son patógenos importantes para el ser humano **(cuadro 189-1)**. Las familias de virus se distinguen sobre todo por su forma, sus mecanismos de replicación y su genética. Los conocimientos sobre un virus perteneciente a una familia o un género se ilustran describiendo sus estrategias para conservarse en la naturaleza, su sensibilidad a los fármacos antivíricos, así como algunos aspectos de su patogenia, pero no necesariamente predicen los síndromes clínicos que causarán, si alguna vez lo hacen, en los seres humanos.

FAMILIAS DE VIRUS TRANSMITIDOS POR ARTRÓPODOS Y ROEDORES (CUADRO 189-1)

Arenaviridae. Los Arenaviridae son partículas esféricas de 110 a 130 nm que experimentan gemación en la membrana del citoplasma celular y utilizan para su replicación los genomas del RNA de doble sentido con dos segmentos. Existen dos ramas filogenéticas principales de Arenaviridae: los virus del Viejo Mundo, como el de la fiebre de Lassa y el de la coriomeningitis linfocítica (*lymphocytic choriomeningitis*, LCM), y los del Nuevo Mundo, que comprenden los que causan las fiebres hemorrágicas (*hemorrhagics fevers*, HF) en Sudamérica. Los arenavirus permanecen en la naturaleza infectando constantemente a los roedores gracias a una sorprendente relación formada por una especie de virus-una especie de roedor. Estas infecciones de los roedores inducen una eliminación prolongada del virus y quizá viremia durante toda la vida; la transmisión vertical es frecuente en algunos arenavirus. Los seres humanos se infectan al inhalar los aerosoles que contienen arenavirus, los cuales a continuación se depositan en la porción terminal de las vías respiratorias, y probablemente también al entrar en contacto estrecho con los roedores y sus productos de eliminación, los cuales contaminan las mucosas o las roturas de la piel.

Bunyaviridae. La familia Bunyaviridae comprende cuatro géneros de importancia clínica. Todos estos virus esféricos tienen tres segmentos de RNA de polaridad negativa que maduran en el complejo de Golgi, convirtiéndose en partículas de 90 a 120 nm, y salen de la célula por exocitosis. Gran parte de los virus del género *Bunyavirus* son transmitidos por mosquitos y tienen como hospedador intermediario para la viremia a un animal vertebrado; muchos se transmiten también por vía transovárica en el mosquito específico que les sirve de hospedador. Existe un grupo serológico que también utiliza dípteros picadores como vectores. Los flebótomos o los mosquitos son los vectores del género *Phlebovirus* (así llamados por la fiebre debida a flebótomos, la enfermedad asociada con este género que mejor se conoce), mientras que las garrapatas actúan como vectores del género *Nairovirus.* Los virus de estos dos géneros también muestran transmisión vertical en el artrópodo hospedador y transmisión horizontal a través de vertebrados hospedadores con viremia. El género *Hantavirus* tiene la particularidad entre los Bunyaviridae de que no se transmite a través de los artrópodos, sino que sobrevive en la naturaleza alojado en roedores, los cuales diseminan constantemente el virus. De igual manera que con los arenavirus, los hantavirus suelen tener una llamativa especificidad de especie virus-roedor. Sin embargo, por lo que se sabe hasta la fecha, los hantavirus no producen viremia prolongada en el roedor que les sirve de hospedador y sólo se transmiten horizontalmente de roedor a roedor.

Otras familias. Los Flaviviridae son virus RNA monocatenarios de polaridad positiva que forman partículas de 40 a 50 nm en el retículo endoplásmico. Los flavivirus que aquí se estudian son los del género *Flavivirus* y constituyen dos grupos con diferencias filogenéticas y antigénicas que se transmiten en los vertebrados por medio de mosquitos y garrapatas, respectivamente. Los virus transmitidos por los mosquitos corresponden a los grupos filogenéticos de los virus de la fiebre amarilla, los cuatro virus del dengue y los virus de la encefalitis, mientras que el grupo transmitido por las garrapatas abarca una amplia variedad geográfica de especies, algunas de las cuales provocan la encefalitis o la enfermedad hemorrágica con encefalitis. Los Reoviridae son virus RNA bicatenarios con genomas multisegmentados. Las partículas víricas, de 80 nm, son los únicos virus estudiados en este capítulo que carecen de una cubierta lipídica y que por tanto resisten la acción de los detergentes. Los Togaviridae tienen un genoma de RNA monocatenario positivo y forman partículas de

CUADRO 189-1 PRINCIPALES FAMILIAS DE VIRUS ZOONÓTICOS Y ALGUNAS CARACTERÍSTICAS DE SUS MIEMBROS TÍPICOS

Familia	Género o grupo	Síndrome(s): virus típicos	Estrategia de conservación
Arenaviridae	Complejo del Viejo Mundo	FM, E: virus de la coriomeningitis linfocítica HF: virus de la fiebre de Lassa	Infección crónica de los roedores, a menudo con viremia persistente; frecuente transmisión vertical
	Complejo del Nuevo Mundo o de Tacaribe	HF: virus de la HF de Sudamérica (Machupo, Junín, Guanarito, Sabia)	Infección crónica de los roedores, a veces con viremia persistente; puede haber transmisión vertical
Bunyaviridae	*Bunyavirus*	E: virus del serogrupo California (encefalitis de La Crosse, del Cañón de Jamestown, encefalitis de California) FM: virus de Bunyamwera, grupo C, y Tahyna	Ciclo mosquito-vertebrado; frecuente transmisión transovárica en el mosquito
		FM: virus de Oropouche	Transmitido por *Culicoides*
	Phlebovirus	FM: fiebre por flebótomos, virus de Toscana FM: virus de Punta Toro	Transmisión por flebótomos entre vertebrados, con un importante componente transovárico en el flebótomo
		HF, FM, E: virus de la fiebre del Gran Valle del Rift	Transmisión mosquito-vertebrado, con un componente transovárico en el mosquito
	Nairovirus	HF: virus de la HF Crimea-Congo	Garrapata-vertebrado, con transmisión transovárica en la garrapata
	Hantavirus	HF: virus Hantaan y Dobrava, de Puumala	Reservorio en roedores; eliminación crónica del virus; se desconoce si hay viremia crónica
		HF: virus Sin Nombre y otros hantavirus afines	Reservorio en roedores sigmodontinos
Filoviridae[a]	*Ebolavirus*, *Marburgvirus*	HF: virus de Marburgo, virus Ébola (4 subtipos)	Desconocida
Flaviviridae	*Flavivirus* (transmitidos por mosquitos)	HF: virus de la fiebre amarilla FM, HF: virus del dengue (4 subtipos) E: virus de la encefalitis de San Luis, japonesa, de la región occidental del Nilo y del valle Murray; virus de Rocío	Mosquito vertebrado, raro transovárico
	Flavivirus (transmitidos por garrapatas)	E: encefalitis centroeuropea transmitida por garrapatas, encefalitis rusa vernal-estival, virus de Powassan HF: HF de Omsk, virus de la enfermedad del bosque de Kyasanur	Garrapata-vertebrado
Reoviridae	*Coltivirus*	FM, E: virus de la fiebre por garrapatas de Colorado	Garrapata-vertebrado
	Orbivirus	FM, E: virus de Orungo y Kemerova	Artrópodo-vertebrado
Rhabdoviridae[b]	*Vesiculovirus*	FM: virus de la estomatitis vesiculosa (Indiana, Nueva Jersey); virus de Chandipura y Piry	Flebótomo-vertebrado, con importante componente transovárico en el flebótomo
Togaviridae	*Alfavirus*	AR: virus de Sindbis, chikunguña, Mayaro, río Ross y del bosque de Barmah E: virus de la encefalitis equina oriental, occidental y venezolana	Mosquito-vertebrado

[a] Los Filoviridae se estudian en el capítulo 190.
[b] Los Rhabdoviridae se estudian en el capítulo 188.

Nota: las abreviaturas indican el cuadro clínico más comúnmente asociado con el virus: FM, fiebre y mialgias; AR, artritis y exantema (*arthritis, rash*); E, encefalitis; HF, fiebre hemorrágica.

60 a 70 nm, aproximadamente, que experimentan gemación en la membrana citoplásmica. Todos los togavirus que aquí se estudian pertenecen al género *Alphavirus* y se transmiten a los vertebrados por medio de los mosquitos durante su ciclo natural. **Filoviridae y Rhabdoviridae se estudian en los capítulos 190 y 188, respectivamente.**

CARACTERES PRINCIPALES DE LOS VIRUS TRANSMITIDOS POR ARTRÓPODOS Y ROEDORES

Aunque en este capítulo se estudian las características principales de algunos virus concretos que son transmitidos por artrópodos y roedores, no se cita ninguno de los distintos virus zoonóticos restantes (más de 500) que se conocen, de los cuales aproximadamente 25% infecta a los seres humanos. Los virus zoonóticos están sufriendo una evolución genética, se están descubriendo "nuevas" especies y su epidemiología sigue evolucionando a través de cambios ambientales que afectan a los vectores, a los reservorios y a los seres humanos. Estos virus zoonóticos son más numerosos en las regiones tropicales, pero también existen en los climas templados y fríos. Su distribución y su actividad estacional pueden variar dependiendo en gran parte de las condiciones ecológicas, como son las lluvias y la temperatura, lo que a su vez afecta la concentración de los vectores y los reservorios y el desarrollo de la infección en esos sitios.

Conservación y transmisión. Los virus transmitidos por artrópodos infectan a sus vectores después de que éstos pican e ingieren la sangre de un vertebrado con viremia. El vector desarrolla entonces una infección generalizada crónica cuando los virus atraviesan el intestino y se diseminan por todo el cuerpo. Por último, los virus alcanzan las glándulas salivales durante un periodo que se conoce como *incubación extrínseca* y que generalmente dura entre una y tres semanas en los mosquitos. En este momento, un artrópodo es capaz de mantener la cadena de la transmisión infectando a otro vertebrado cuando vuelve a picarle para alimentarse con su sangre. En general, el artrópodo no sufre daños a consecuencia de la infección y su correspondiente vertebrado natural no suele tener más que una viremia transitoria, sin enfermedad manifiesta. Otro posible mecanismo para la persistencia del virus en el artrópodo hospedador es la transmisión transovárica, hecho que es más frecuente en los miembros de la familia Bunyaviridae.

Los virus transmitidos por roedores, como los hantavirus y los arenavirus, se conservan en la naturaleza mediante la infección crónica transmitida entre roedores. Al igual que en los ciclos de los virus transmitidos por artrópodos, suele haber una intensa especificidad roedor-virus y no se produce enfermedad manifiesta en el reservorio/vector.

Epidemiología. La distribución de los virus transmitidos por artrópodos y roedores se circunscribe a las zonas habitadas por sus reservorios/vectores y proporciona una pista importante para el diagnóstico diferencial. En el **cuadro 189-2** se ofrece la distribución geográfica aproximada de los virus más importantes de este grupo. Los miembros de cada familia, de cada género, y aun de cada grupo serológicamente afín suelen encontrarse en cada una de las zonas, pero pueden no ser patógenos en todas ellas o tal vez no sean una causa habitualmente conocida de enfermedad en todas, por lo cual es posible que no estén incluidos en el cuadro.

La mayor parte de estas enfermedades se adquiere en el medio rural; unas pocas tienen vectores urbanos. Los virus de Seúl, de la fiebre por flebótomos y el de Oropouche son ejemplos de virus del medio urbano, pero los más notables son los virus de la fiebre amarilla, el dengue y chikunguña. El antecedente de la picadura del mosquito tiene poca significación diagnóstica; tiene más valor una picadura de garrapata. A menudo, las personas infectadas por arenavirus o hantavirus refieren haber tenido contactos con roedores, pero tampoco este dato tiene mucha especificidad. En efecto, los aerosoles pueden infectar a personas que no recuerdan siquiera haber visto a un roedor.

Síndromes. La enfermedad que causan los virus transmitidos por artrópodos y roedores a los seres humanos a menudo es subclínica. Las posibles reacciones a la infección son muy variadas y los conocimientos existentes sobre las consecuencias de la mayor parte de ellas son limitados. Los síndromes que suelen asociarse con estos virus se dividen en cuatro grupos: fiebre y mialgias, artritis y exantema, encefalitis, y fiebres hemorrágicas. Aunque la mayor parte de los virus se han reunido en un solo grupo para el propósito que aquí nos ocupa es

CUADRO 189-2 DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA DE ALGUNAS ENFERMEDADES VÍRICAS ZOONÓTICAS HUMANAS QUE SE OBSERVAN HABITUALMENTE

Zona	Arenaviridae	Bunyaviridae	Flaviviridae	Rhabdoviridae	Togaviridae
Norteamérica	Coriomeningitis linfocítica	Encefalitis de La Crosse, del Cañón de Jamestown y California; hantavirus (síndrome pulmonar)	Encefalitis de San Luis, Powassan, región occidental del Nilo; dengue	Estomatitis vesiculosa	Encefalitis equina oriental, occidental
Sudamérica	HF boliviana, argentina, venezolana y brasileña; coriomeningitis linfocítica	Oropouche, grupo C, infección de Punta Toro; síndrome pulmonar por hantavirus	Fiebre amarilla, dengue, infección por el virus Rocío	Estomatitis vesiculosa, infección por virus Piry	Infección por el virus Mayaro, encefalitis equina venezolana
Europa	Coriomeningitis linfocítica	Tahyna, Toscana, fiebre por flebótomos; HF con síndrome renal	Encefalitis de la región occidental del Nilo, centroeuropea transmitida por garrapatas, rusa vernal-estival	—	Infección por el virus Sindbis
Oriente Medio	—	Fiebre por flebótomos; HF del Congo y Crimea	Encefalitis de la región occidental del Nilo, dengue	—	—
Este de Asia	—	Fiebre por flebótomos; infección por los virus de Hantaan y Seúl	Dengue; encefalitis japonesa, rusa vernal-estival; HF de Omsk	Infección por virus de Chandipura	—
Sudoeste asiático	—	Fiebre por flebótomos, HF del Congo y Crimea	Encefalitis japonesa, del Nilo occidental; dengue, enfermedad del bosque de Kyasanur	—	Infección por el virus chikunguña
Sudeste asiático	—	Infección por el virus de Seúl	Encefalitis japonesa, dengue	—	Infección por el virus chikunguña
África	Fiebre de Lassa	Infección por el virus de Bunyamwera, fiebre del Gran Valle del Rift	Fiebre amarilla, dengue	—	Infección por el virus de Sindbis, chikunguña
Australia	—	—	Encefalitis del valle Murray, dengue	—	Infección por el virus del río Ross y del bosque de Barmah

Nota: HF, fiebre hemorrágica.

frecuente que las categorías se superpongan. Por ejemplo, los virus de la encefalitis equina de la región occidental del Nilo y de Venezuela se estudian como virus causantes de encefalitis, a pesar de que estos virus son capaces, durante las epidemias, de producir numerosos síndromes más leves y casos bastante infrecuentes de encefalitis. Se sabe que el virus de la fiebre del Gran Valle de Fractura (falla geológica del este africano de 4 830 km en dirección norte-sur, conocida como Gran Valle del Rift [*rift* = fractura]) es la causa principal de fiebre hemorrágica (HF), pero las tasas de ataque para el proceso febril son mucho mayores y, en ocasiones, se observan también casos de encefalitis. Se considera que el virus de la coriomeningitis linfocítica (LCM) es causa de fiebre y mialgias e incluso cuando afecta al sistema nervioso central (SNC), suele ir precedido de fiebre y mialgias. Se considera que la infección por el virus del dengue produce fiebre y mialgias (fiebre del dengue) porque ésas son, con diferencia, sus manifestaciones más frecuentes en todo el mundo y es el síndrome que tiene más probabilidades de observarse en Estados Unidos; sin embargo, la HF del dengue también se estudia en la sección sobre fiebre hemorrágica por lo complicado de su patogenia y por su importancia en la práctica pediátrica en ciertas regiones del mundo.

Diagnóstico. En todos los casos se necesita el diagnóstico de laboratorio a pesar de que las epidemias proporcionan pistas clínicas y epidemiológicas que pueden servir de base para hacer conjeturas sobre la etiología. La mayor parte de los virus transmitidos por artrópodos y roedores ha sido aislada en las muestras de suero sanguíneo extraídas durante la fase aguda (a los tres o cuatro días de comenzar la enfermedad) y existen diversas pruebas en las que se han utilizado parejas de sueros para demostrar la elevación del título de anticuerpos. Los esfuerzos intensivos dirigidos a obtener unas pruebas de diagnóstico rápido en la HF han conseguido desarrollar una prueba de inmunosorbente ligado a enzimas (*enzyme-linked immunosorbent assay*, ELISA) para la detección de antígenos y un método de ELISA para la detección de la IgM que permiten diagnosticar el proceso en pocas horas con una sola muestra de suero y que son especialmente útiles en los casos graves. Las pruebas más sensibles basadas en el análisis de la reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (*reverse-transcription polymerase chain reaction*, RT-PCR) permiten establecer el diagnóstico utilizando muestras sin antígeno detectable y además pueden proporcionar información genética útil sobre el virus. Las infecciones por hantavirus se distinguen de otras estudiadas aquí, donde las formas graves y agudas de la enfermedad son de patogenia inmunopatológica; los pacientes tienen IgM en el suero, lo que sirve de base para realizar una prueba sensible y específica.

En general, los pacientes con encefalitis ya no tienen viremia o antigenemia al momento del diagnóstico, ni suelen presentar virus en el líquido cefalorraquídeo (LCR). Se está comprobando el valor de los métodos serológicos y de la RT-PCR en esos casos. Cada vez se emplea más la detección de la IgM en suero y LCR. La ELISA de la IgG o las pruebas serológicas clásicas sirven para evaluar la exposición anterior a los virus, muchos de los cuales circulan en zonas dotadas únicamente de infraestructuras médicas mínimas y a veces producen infecciones leves o subclínicas.

En el resto de este capítulo se ofrecen unas descripciones generales de los diversos síndromes causados por los virus transmitidos por artrópodos y roedores. La mayor parte de las enfermedades que aquí se tratan no se han estudiado detalladamente con las técnicas médicas modernas y de ahí que los datos disponibles puedan ser incompletos o parcialmente incompletos.

FIEBRE Y MIALGIAS

La fiebre y las mialgias constituyen el síndrome asociado más a menudo con las infecciones por virus zoonóticos. Es probable que muchos de los numerosos virus pertenecientes a las familias citadas en el cuadro 189-1 causen este síndrome, pero se han escogido algunos de ellos por su notable relación con el síndrome y por su importancia biomédica.

El síndrome comienza de forma característica con fiebre de aparición brusca, escalofríos, mialgias intensas y malestar. Los pacientes pueden referir también artralgias, pero sin verdadera artritis detectable. La anorexia es característica y puede haber náusea e incluso vómito. La cefalea es frecuente y en ocasiones intensa y va acompañada de fotofobia y dolor retroorbitario. Los signos físicos son mínimos y suelen reducirse a la inyección conjuntival y a los dolores con la palpación de los músculos o del epigastrio. La duración de los síntomas es bastante variable, pero en general es de dos a cinco días, con una evolución bifásica en algunos casos. El espectro de la enfermedad varía desde las formas subclínicas hasta las causantes de incapacidad transitoria.

Entre otros hallazgos menos constantes se encuentra un exantema maculopapuloso. Puede haber epistaxis, que no indica necesariamente una diátesis hemorrágica. Se sabe o se sospecha que algunos virus producen en unos pocos casos una meningitis aséptica, pero este diagnóstico es difícil de realizar en áreas alejadas, dadas la fotofobia y las mialgias del paciente, así como la imposibilidad de analizar el LCR. Aunque en algunos casos pueden existir faringitis o signos radiológicos de infiltrados pulmonares, estos virus no son patógenos respiratorios importantes. El diagnóstico diferencial comprende la leptospirosis anictérica, las rickettsiosis y los primeros estadios de otros síndromes que se estudian en este capítulo. Estas enfermedades se describen con frecuencia como "de tipo gripal", pero la ausencia habitual de tos y coriza hace que sea difícil confundir el proceso con una gripe, salvo en sus primeras fases.

En general, este síndrome acaba con una recuperación completa, aunque se han descrito algunos casos con astenia y otros síntomas inespecíficos persistentes, sobre todo después de la inyección por los virus de la LCM y del dengue. El tratamiento es de mantenimiento y debe evitarse el ácido acetilsalicílico por la posibilidad de exacerbar las hemorragias o causar un síndrome de Reye. Los

intentos de prevención deben centrarse en el control del vector, aunque esto puede ser costoso o imposible. Para combatir los mosquitos, el método más idóneo, tanto económica como ecológicamente, es destruir los lugares donde se crían. Las medidas individuales para evitar al vector pueden ser valiosas. Otros posibles recursos cuya eficacia depende de cada vector y de sus hábitos son eludir el hábitat del vector durante su fase de máxima actividad, impedir que el vector penetre en el interior de las viviendas utilizando mosquiteros u otras barreras (p. ej., impregnados de permetrina), aplicar prudentemente en la piel repelentes como la dietiltoluamida (DEET) y vestir trajes impregnados en permetrina.

CORIOMENINGITIS LINFOCÍTICA

La LCM se transmite del ratón (*Mus musculus*), donde reside habitualmente, a los seres humanos por medio de aerosoles procedentes de las excreciones y secreciones. El virus de la LCM es un arenavirus que persiste en el ratón por transmisión vertical desde las madres infectadas. El ratón infectado verticalmente permanece virémico durante toda la vida y contiene grandes concentraciones de virus en todos sus tejidos. La infección de hámsteres (cricetos) utilizados como mascotas también ha transmitido el virus a los seres humanos. El virus de la LCM se utiliza mucho en los laboratorios de inmunología como modelo de función de las células T y puede infectar silenciosamente los cultivos celulares y las líneas tumorales, provocando infecciones entre los científicos y los cuidadores de animales. Los pacientes con LCM tienen antecedentes de haber vivido en lugares infestados por roedores o de haber tenido otros contactos con ellos. Se ha citado una prevalencia de anticuerpos de casi 5 a 10% en Estados Unidos, Argentina y en las zonas endémicas de Alemania.

La LCM se distingue del síndrome general de fiebre y mialgias por su comienzo gradual. Entre los procesos que en algunas ocasiones se han asociado con la LCM se encuentran orquitis, alopecia transitoria, artritis, faringitis, tos y exantemas maculopapulosos. Se calcula que la cuarta parte de los pacientes, o menos, sufre una fase con fiebre que dura tres a seis días para, tras una breve remisión, reaparecer de nuevo y acompañarse de cefalea intensa, náusea y vómito, así como de signos meníngeos que duran aproximadamente una semana. Los enfermos casi siempre se recuperan del todo, al igual que los raros casos que padecen claros signos de encefalitis. Cuando existe hidrocefalia transitoria, la recuperación puede ser tardía.

En la fase inicial son comunes la leucopenia y la trombocitopenia y a menudo es posible aislar el virus de la sangre. En la fase de afección del SNC, el virus se encuentra en el LCR, pero los anticuerpos están en la sangre. Se cree que la patogenia de la LCM se asemeja a la que se produce con la inoculación intracraneal del virus a los ratones adultos; el comienzo de la respuesta inmunitaria da lugar a una meningitis inmunopatológica mediada por las células T. Durante la fase meníngea, el número de mononucleares en el LCR oscila entre centenares y millares por microlitro y en un tercio de los casos hay niveles bajos de glucosa en el LCR. La detección de IgM por ELISA en el suero y el LCR suele ser positiva; se han desarrollado análisis de RT-PCR para aplicarlos al líquido cefalorraquídeo. Infecciones recientes transmitidas por órganos en trasplante no incluyeron signos de una respuesta inmunitaria seguida de una evolución fulminante (similar a la observada en la fiebre de Lassa) y fueron necesarias la inmunohistoquímica o la RT-PCR para el diagnóstico.

La infección por el virus de la LCM debe sospecharse en las personas que presentan una infección febril aguda y que cursan con leucopenia y trombocitopenia intensas. En los casos de meningitis aséptica se debe sospechar esta infección por los pródromos febriles evidentes, la edad adulta, la incidencia otoñal, las cifras bajas de glucosa en el LCR o una cifra de mononucleares mayor de 1 000/microlitro.

En las embarazadas, la infección por el virus de la LCM puede causar la invasión del feto, con la consiguiente hidrocefalia y coriorretinitis congénitas. Como la infección materna puede ser leve y producir sólo un breve cuadro febril, en los casos sospechosos deben buscarse los anticuerpos contra el virus tanto en la madre como en el feto, en especial en la hidrocefalia del recién nacido negativa para TORCH [TORCH es una batería de pruebas que comprende t*oxoplasmosis*, o*tros* (sífilis congénita y virus), r*ubéola*, c*itomegalovirus* y h*erpes* simple].

INFECCIÓN POR VIRUS BUNYAMWERA

Los virus del grupo serológico Bunyamwera transmitidos por mosquitos aparecen en todos los continentes, excepto en Australia y la Antártida. El virus mencionado y otro muy similar a él, llamado Ilesha, originan cuadros febriles en África. En fecha reciente se ha identificado en ese continente un patógeno importante para seres humanos, el virus Nigari, que es una recombinación del Bunyamwera. Se ha dicho que participan otros virus afines en dicha enfermedad en el sudeste asiático (virus Batai), Europa (virus Calovo) y América del Sur (virus Wyeomyia). En Estados Unidos se ha dicho que el virus del Valle Cache interviene en cuadros febriles de humanos y en casos raros de enfermedades sistémicas más graves; la presencia de anticuerpos séricos contra el virus pudiera tener alguna relación con la aparición de malformaciones congénitas. En América Central, el muy similar virus de Fort Sherman causa un síndrome de fiebre y mialgia.

INFECCIÓN POR VIRUS DEL GRUPO C

Los grupos de dicho virus incluyen cuando menos 11 agentes transmitidos por mosquitos en selvas neotropicales. Constituyen algunas de las causas más frecuentes de infección por arbovirus en humanos que penetran en selvas americanas y que originan cuadros febriles agudos.

INFECCIÓN POR VIRUS TAHYNA

El virus California de este grupo serológico (consúltese el apartado de encefalitis por virus California, más adelante en este capítulo) aparece en el centro y occidente de Europa y en Rusia han comenzado a identificarse virus afines. Se ha estudiado en detalle únicamente en las repúblicas checa y la eslovaca la importancia del virus Tahyna en la salud de humanos; en esas zonas se advirtió que dicha partícula era una causa importante de enfermedad febril, y en algunos casos originaba faringitis, síndromes pulmonares y meningitis aséptica. Es importante no olvidar la posibilidad de que participen inesperadamente los arbovirus en casos en áreas con gran prevalencia de mosquitos.

FIEBRE OROPOUCHE

El virus oropouche es transmitido en América Central y del Sur por *Culicoides paraensis*, un insecto hematófago que suele multiplicarse en gran número en las cascarillas de cacao y otros detritos vegetales en pueblos y ciudades. En algunos poblados de Brasil y de Perú se han identificado epidemias explosivas, en que hubo miles de casos. En algunos pacientes se han detectado erupciones y meningitis aséptica.

FIEBRE POR FLEBÓTOMOS

El flebótomo o mosca de la arena *Phlebotomus papatasi* transmite la fiebre por flebótomos. Las hembras del insecto pueden infectarse por vía oral al picar para extraer la sangre que les sirve de alimento y pueden transmitir el virus a la descendencia cuando ponen sus huevos después de una segunda picadura. Este destacado modelo de transmisión transovárica se descubrió por primera vez en los dípteros y ha venido a complicar la lucha contra el virus. La primera denominación de la fiebre por flebótomos, la "fiebre de los tres días", describe con claridad la evolución breve y debilitante que se asocia con esta infección básicamente benigna. No hay exantema ni afección del SNC y la recuperación completa es la regla.

La fiebre por flebótomos se encuentra en el litoral mediterráneo, extendiéndose hacia el este desde los Balcanes hasta China, pasando por Oriente Medio y el sudoeste de Asia. El vector se encuentra en el medio urbano y rural y se caracteriza por su pequeño tamaño, que le permite atravesar la malla de los mosquiteros convencionales, así como por el limitado radio de acción de su vuelo. Se han descrito epidemias tras catástrofes naturales y guerras. La extensa fumigación de residuos realizada después de la Segunda Guerra Mundial para combatir el paludismo hizo que disminuyera considerablemente la población de flebótomos y de los virus transmitidos por ellos en algunas partes de Europa y su prevalencia sigue siendo baja. Una forma frecuente en que se manifiesta el proceso en las regiones endémicas es atacando a gran número de viajeros y personal militar, con escasa o nula afección de la población local, cuyos miembros están protegidos por haber padecido la enfermedad siendo niños. Hay más de 30 flebovirus afines que son transmitidos por flebótomos y mosquitos, aunque se desconoce la importancia de la mayor parte de ellos en lo que atañe a la salud del ser humano.

ENFERMEDAD POR VIRUS TOSCANA

El virus Toscana es un *Phlebovirus* (familia Bunyaviridae) transmitido principalmente por la mosca mediterránea *P. perniciosus*. Se desconoce si existe algún vertebrado que sirva de hospedador amplificador. La infección por el virus comentado es frecuente en el verano en personas que viven en zonas rurales y en vacacionistas, particularmente en Italia, España y Portugal; se han identificado diversos casos en individuos que viajaron y que regresan a Alemania y la Península Escandinava. La enfermedad se manifiesta por un cuadro febril no complicado y muy a menudo se acompaña de meningitis aséptica, por virus aislado del líquido cefalorraquídeo.

ENFERMEDAD POR VIRUS DE PUNTA TORO

El virus de Punta Toro es el mejor conocido entre los flebovirus transmitidos por flebótomos del Nuevo Mundo y que infectan seres humanos. La enfer-

medad causada por dicha partícula guarda semejanza clínica, aunque no epidemiológica, con la producida por los virus transmitidos por flebótomos de Nápoles o Sicilia. Las infecciones por el virus de Punta Toro son esporádicas y se adquieren en bosques tropicales, sitios en que los vectores reposan en tocones de árboles. No se han notificado epidemias, pero la prevalencia de anticuerpos en habitantes de villorrios en zonas endémicas denota una exposición permanente acumulativa mayor de 50 por ciento.

FIEBRE DEL DENGUE

Hay cuatro virus del dengue (del uno al cuatro) cuyo vector principal es *Aedes aegypti* y todos ellos producen un síndrome parecido. En casos excepcionales, una segunda infección debida a un virus distinto del que causó la primera infección produce una HF del dengue que se acompaña de choque grave (véase más adelante en este capítulo). En circunstancias endémicas y de transmisión endémica se observan casos esporádicos. Se ha confirmado que el virus se transmite durante todo el año entre las latitudes 25°N y 25°S y se cree que en Estados Unidos los virus han hecho incursiones estacionales a localidades del norte tan alejadas como Filadelfia. La fiebre del dengue ocurre en la región del Caribe, incluido Puerto Rico. Dada la creciente difusión del mosquito vector por las zonas tropicales y subtropicales, hay muchas zonas del mundo que se han vuelto vulnerables a la introducción de los virus del dengue, especialmente a través de personas infectadas que viajan en avión, y cada vez abundan más los casos de dengue y de HF relacionada con el dengue. En el sur de Estados Unidos existen condiciones favorables para la transmisión del dengue y es de esperar que aparezcan brotes de fiebre del dengue en esta región, sobre todo en la frontera con México, donde posiblemente se almacena agua en contenedores y, por tanto, puede haber un mayor número de *A. aegypti*; este mosquito, que también es un vector eficiente de los virus de la fiebre amarilla y del chikunguña, por lo general se reproduce cerca de los asentamientos humanos aprovechando el agua relativamente reciente que se deposita en los botes, jarras, envases desechados, cáscaras de coco y neumáticos viejos. *A. aegypti* suele habitar en las casas y pica durante el día.

Después de una incubación de dos a siete días, la persona suele experimentar fiebre de comienzo brusco, cefalea, dolor retroorbitario y dolores de espalda, además de mialgias intensas que explican la denominación popular de "fiebre quebrantahuesos". El primer día suele haber un exantema maculopapuloso, así como adenopatías, vesículas en el paladar e inyección conjuntival. La enfermedad puede durar una semana y suele acompañarse de otros síntomas, como anorexia, náusea o vómito, intensa hipersensibilidad cutánea y, cerca de la defervescencia, un exantema maculopapuloso que comienza en el tronco y se extiende a los miembros y a la cara. En el dengue no complicado a menudo se ven epistaxis y petequias dispersas y durante la fase aguda de la enfermedad, las lesiones gastrointestinales previas pueden sangrar.

Los hallazgos de laboratorio consisten en leucopenia, trombocitopenia y, en muchos casos, elevación de la aminotransferasa sérica. El diagnóstico puede establecerse mediante ELISA de IgM o serología de muestras emparejadas durante la recuperación, o bien a través de la detección de antígenos mediante ELISA o RT-PCR durante la fase aguda. En dicha fase, el virus se aísla fácilmente de la sangre si se utiliza inoculación del mosquito o cultivo de células de mosquito.

FIEBRE POR GARRAPATAS DE COLORADO

En Estados Unidos se declaran cada año varios cientos de casos de fiebre por garrapatas de Colorado. Esta infección se adquiere de marzo a noviembre por la picadura de la garrapata *Dermacentor andersoni* infectada en las regiones montañosas occidentales a altitudes de 1 200 a 3 000 m. Los pequeños mamíferos sirven para la multiplicación del virus. Las manifestaciones más frecuentes consisten en fiebre y mialgias; no es rara la meningoencefalitis y también se han descrito formas hemorrágicas de la enfermedad, pericarditis, miocarditis, orquitis y manifestaciones pulmonares. En una porción muy reducida de casos se produce erupción cutánea. La enfermedad generalmente dura siete a 10 días y con frecuencia es bifásica. Los aspectos más importantes del diagnóstico diferencial se plantean, desde los albores del siglo XX, con la fiebre moteada de las Montañas Rocosas y la tularemia. La fiebre de Colorado por mordedura de garrapata es mucho más frecuente en la entidad federativa de Estados Unidos que lleva este nombre, que la fiebre moteada de las Montañas Rocosas.

La infección de los eritroblastos y otras células de la médula ósea por el virus de la fiebre por garrapatas de Colorado motiva la aparición y persistencia (durante unas semanas) de eritrocitos que contienen el virus. Este hecho, descubierto en los frotis teñidos por inmunofluorescencia, puede tener valor diagnóstico. Entre los datos de laboratorio se observan leucopenia y trombocitopenia.

INFECCIÓN POR *ORBIVIRUS*

El género de orbivirus incluye muchos patógenos para seres humanos y animales. Por ejemplo, el virus de Orungo es transmitido ampliamente por mosquitos en zonas tropicales de África y origina cuadros febriles en personas. El complejo de Kemerovo incluye los virus de Kemerovo, de Lipovnik y de Tribec, de Rusia y centro de Europa, transmitidos por garrapatas que se han vinculado con cuadros febriles y neurológicos.

ENCEFALITIS

La encefalitis por arbovirus es una enfermedad de carácter estacional que suele aparecer en los meses cálidos. Su incidencia varía mucho según el momento y el lugar, dependiendo de factores ecológicos. Los virus causantes difieren considerablemente en cuanto a proporción de casos-infección (es decir, el cociente entre infecciones clínicas y subclínicas), mortalidad y secuelas **(cuadro 189-3)**. Los seres humanos no son importantes para la multiplicación de estos virus.

Todas las encefalitis víricas que se estudian en esta sección tienen, que se sepa, una patogenia parecida: un artrópodo infectado pica para chupar la sangre de un ser humano e infecta al hospedador. Se supone que el periodo de viremia inicial se origina sobre todo en el sistema linfoide. La viremia va seguida de infección del SNC, posiblemente tras infectar al neuroepitelio olfativo y atravesar la lámina cribosa, o bien infectando los capilares cerebrales para llegar al SNC por muchas puertas de entrada. Durante la fase virémica, las manifestaciones de la enfermedad son escasas o nulas, salvo en el caso de la encefalitis por flavivirus transmitidos por garrapatas, en la que puede haber una fase claramente delimitada de fiebre y enfermedad generalizada. El proceso patológico del SNC se debe, en parte, a la infección neuronal directa y las lesiones subsiguientes y, en parte, al edema, la inflamación y otros efectos indirectos. El cuadro histológico habitual consiste en necrosis local de las neuronas, nódulos de inflamación glial y formación de manguitos perivasculares de células linfoides; la intensidad y la distribución de estas lesiones varían según el virus infeccioso. Las áreas afectadas muestran el fenómeno de la "perfusión de lujo", caracterizada por un riego sanguíneo normal o intenso y una escasa extracción del oxígeno.

En los casos típicos, el enfermo presenta unos pródromos de síntomas generales inespecíficos, como fiebre, dolor abdominal, vértigo, dolor de garganta y síntomas respiratorios. Rápidamente aparecen cefalea, signos meníngeos, fotofobia y vómito. La afección de las estructuras más profundas está indicada por la aparición de letargo, somnolencia y déficit intelectual (como se pone de manifiesto explorando el estado mental o la imposibilidad de restar de siete en siete); los sujetos más graves están claramente desorientados y, a veces, se encuentran en coma. También son frecuentes los temblores, la abolición de los reflejos abdominales, la parálisis de pares craneales, la hemiparesia, las monoparesias, las dificultades para deglutir y los signos de afección del lóbulo frontal. Se han comprobado las enfermedades espinales y de las motoneuronas producidas por el virus de la región occidental del Nilo y de la encefalitis japonesa. Las convulsiones y los signos focales pueden aparecer precozmente o desarrollarse en el curso de la enfermedad. En algunos casos, el comienzo puede ser brusco, con fiebre, convulsiones y otros signos de afección del SNC. Las consecuencias de esta infección en el ser humano van desde síntomas mínimos pasando por cefaleas con fiebre hasta una meningitis aséptica y, finalmente, una encefalitis con todas sus manifestaciones; los porcentajes y la gravedad de estas manifestaciones varían según el virus infeccioso.

La encefalitis aguda suele durar entre unos días y dos a tres semanas, pero la recuperación puede ser lenta y se necesitan varias semanas o meses para que la función se recupere del todo. Las molestias habituales durante la recuperación son: dificultad para concentrarse, facilidad para fatigarse, temblores y cambios de la personalidad. Durante la fase aguda de la enfermedad es necesario aplicar los cuidados propios del paciente comatoso, el cual puede tener hipertensión intracraneal, secreción inadecuada de hormona antidiurética, insuficiencia respiratoria y convulsiones. No existe un tratamiento específico para estas encefalitis víricas. Para la profilaxis, las únicas medidas prácticas se basan en combatir al vector y proteger al personal contra el artrópodo transmisor del virus; en la encefalitis japonesa o la encefalitis transmitida por garrapatas debe indicarse la vacunación en determinadas circunstancias (véanse las secciones correspondientes más adelante en este capítulo).

El diagnóstico de la encefalitis por arbovirus depende del estudio cuidadoso del paciente con fiebre y afección del SNC, de identificar rápidamente los casos de encefalitis tratable del herpes simple, de excluir un absceso cerebral y una meningitis bacteriana analizando el LCR en forma repetida y de efectuar

CUADRO 189-3 CARACTERÍSTICAS DESTACADAS DE LAS ENCEFALITIS POR ARBOVIRUS

Virus	Ciclo natural	Periodo de incubación, días	Número de casos anuales	Cociente casos/ infecciones	Años de los casos	Mortalidad (%)	Secuelas
De La Crosse	*Aedes triseriatus:* ardilla listada (importante también el componente transovárico en el mosquito)	Casi 3-7	70 (Estados Unidos)	<1:1 000	<15 años	<0.5	Convulsiones recidivantes en alrededor de 10%; déficit graves en casos raros; sospecha de menor rendimiento escolar y cambios del comportamiento en algunos casos
De San Luis	*Culex tarsalis, Culex pipiens, Culex quinquefasciatus:* aves	4-21	85 (en Estados Unidos cientos a miles en años de epidemia)	<1:200	Casos más leves en jóvenes; formas más graves en adultos >40 años, sobre todo en ancianos	7	Frecuente en ancianos
Japonés	*Culex tritaeniorhynchus:* aves	5-15	>25 000	1:200-300	Todas las edades; niños en zonas muy endémicas	20-50	Frecuentes (en 50% de casos aproximadamente); pueden ser graves
Región occidental del Nilo	Mosquitos *Culex:* aves	3-6	?	Muy baja	En ancianos principalmente	5-10	Infrecuentes
Centroeuropeo	*Ixodes ricinus:* roedores, insectívoros	7-14	Miles	1:12	Todas las edades; más leve en los niños	1-5	20%
Ruso vernal-estival	*Ixodes persulcatus:* roedores, insectívoros	7-14	Cientos	—	Todas las edades; más leve en los niños	20	En el 50% de los casos aproximadamente; a menudo son graves; parálisis de cinturas
De Powassan	*Ixodes cookei:* mamíferos salvajes	Casi 10	Aproximadamente uno (Estados Unidos)	—	Todas las edades; predomina algo en niños	Casi 10	Frecuentes (en la mitad de los casos aproximadamente)
Equino oriental	*Culiseta melanura:* aves	Casi 5-10	5 (Estados Unidos)	1:40 adultos 1:17 niños	Todas las edades; predilección por niños	50-75	Frecuentes
Equino occidental	*Culex tarsalis:* aves	Casi 5-10	Aproximadamente 20 (Estados Unidos)	1:1 000 adultos 1:50 niños 1:1 lactantes	Todas las edades; predominio en niños menores de dos años (mayor mortalidad en ancianos)	3-7	Frecuentes sólo en los lactantes menores de un año
Equino venezolano (epidémico)	Desconocido (muchas especies de mosquitos y caballos en las epidemias)	1-5	?	1:250 adultos 1:25 niños (aproximadamente)	Todas las edades; predominio en niños	Casi 10	—

pruebas de laboratorio dirigidas a precisar la etiología vírica. También hay que tener en cuenta la leptospirosis y la sífilis, la enfermedad de Lyme, la linfadenitis regional y la nuevas encefalitis víricas, como la del virus Nipah, de Malasia. En el LCR suele encontrarse un aumento moderado de células, del orden de decenas a centenas o incluso unos pocos miles. Al principio, un porcentaje considerable de ellas corresponde a leucocitos polimorfonucleares, pero suelen predominar los mononucleares. Los niveles de glucosa en el LCR suelen ser normales. Hay excepciones a este conjunto de hallazgos. En la encefalitis equina oriental, por ejemplo, los leucocitos polimorfonucleares predominan en las primeras 72 h de la enfermedad y en ocasiones hay niveles bajos de glucosa en LCR. En la LCM puede haber miles de linfocitos y las concentraciones de glucosa a veces son bajas. Todavía hay que adquirir más experiencia con las técnicas de imagen; sin embargo, tanto la tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) como la resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI) pueden ser normales a excepción de los signos de posibles procesos anteriores; otras veces, estas imágenes pueden sugerir la existencia de edema difuso. Algunos enfermos con encefalitis equina oriental presentan alteraciones locales en tanto que aquellos con encefalitis japonesa grave muestran lesiones talámicas bilaterales que con frecuencia son hemorrágicas. La electroencefalografía suele mostrar alteraciones difusas, pero carece de utilidad.

Por lo común se detectan respuestas de inmunidad humoral al comenzar la enfermedad o cerca de ese momento. En el suero y el LCR deben buscarse anticuerpos IgM. En general, no se puede aislar el virus en la sangre ni en el LCR, aunque en los casos graves de encefalitis japonesa se ha aislado el virus causante en el LCR. Es posible que el análisis RT-PCR del LCR produzca resultados positivos. El virus y sus antígenos se encuentran en el tejido cerebral, aunque su distribución puede ser focal.

ENCEFALITIS VÍRICA DE CALIFORNIA, DE LA CROSSE Y DEL CAÑÓN DE JAMESTOWN

El aislamiento del virus de la encefalitis permitió establecer el serogrupo del virus de California como una causa de encefalitis y el empleo de sus antígenos para el diagnóstico permitió describir muchos casos de "encefalitis de California". Sin embargo, a este virus se le han atribuido en realidad sólo unos pocos casos de encefalitis y el virus serológicamente afín, el de La Crosse, es el principal causante de encefalitis dentro de los virus del serogrupo California. La "encefalitis de California" debida al virus de La Crosse se ha descrito con más frecuencia en la zona alta del Medio Oeste, de Estados Unidos, pero también se encuentra en otras zonas de la región central y en el este de dicho país, sobre todo en Virginia occidental, Tennessee, Carolina del Norte y Georgia. Este serogrupo comprende otros 13 virus, algunos de los cuales también intervienen en enfermedades humanas que han sido adscritas erróneamente debido a la complejidad serológica del grupo; son los virus del Cañón de Jamestown, de la liebre *Lepus americanus,* Inkoo y Trivittatus, todos los cuales tienen como vector a los mosquitos *Aedes,* además de un fuerte componente de transmisión transovárica en su ciclo natural.

El mosquito vector del virus de La Crosse es *A. triseriatus.* Además de transmitirse por vía transovárica, el mosquito se puede infectar picando y chupando la sangre de ardillas listadas (*Tamias striatus*) y otros mamíferos que tienen viremia, así como por contagio venéreo a partir de otro mosquito. Los mosquitos se crían en sitios como los agujeros de los árboles y los neumáticos abandonados y pican durante las horas del día. Estos hábitos guardan relación con los factores de riesgo de los pacientes: diversiones en áreas boscosas, residencia en los límites de los bosques y presencia de neumáticos abandonados alrededor de la propia casa. Al modificar intensivamente el ambiente basán-

dose en estos hechos se ha logrado disminuir la incidencia de la enfermedad en zonas muy endémicas del centro de Estados Unidos. La mayor parte de los casos surge de julio a septiembre. El mosquito atigrado asiático *A. albopictus* transmite eficazmente el virus a los ratones y también lo hace en forma transovárica en el laboratorio; las posibles consecuencias de este agresivo mosquito antropófilo son preocupantes, pues es capaz de invadir las áreas urbanas y de transmitir el virus al hombre.

Una prevalencia de anticuerpos ≥20% en las áreas endémicas indica que la infección es frecuente, pero la afección del SNC se ha identificado principalmente en los niños <15 años. La enfermedad varía desde un cuadro de meningitis aséptica acompañada de confusión mental hasta una encefalitis grave que en ocasiones es letal. Aunque puede haber síntomas prodrómicos, la afección del SNC se produce en forma brusca, con fiebre, cefalea y letargo a menudo acompañados de náusea y vómito, convulsiones (en la mitad de los pacientes) y coma (en un tercio de los casos). Con frecuencia hay convulsiones locales, hemiparesia, temblor, afasia, corea, signo de Babinski y otros datos de afección neurológica importantes, pero no suele haber secuelas. Puede haber 10% de individuos que presenten convulsiones recidivantes en los meses siguientes, pero otras secuelas graves son raras; de vez en cuando se ha descrito una disminución del rendimiento escolar y ligeros cambios de la personalidad. El tratamiento durante la fase aguda, que dura una a dos semanas, es de mantenimiento en esta fase. El estado epiléptico, el edema cerebral y la secreción inadecuada de hormona antidiurética son motivos de preocupación importante. En los casos más graves se ha empleado ribavirina y está en marcha un ensayo clínico de este fármaco.

El recuento leucocítico habitualmente está elevado, alcanzándose en ocasiones cifras de 20 000/μl, por lo general con desviación a la izquierda. En el LCR suele haber de 30 a 500 células/μl con predominio de mononucleares (aunque hay casos con 25 a 90% de polimorfonucleares). Las proteínas son normales o están algo altas y la concentración de glucosa es normal. El diagnóstico virológico específico basado en la detección de IgM en el suero y el LCR es de utilidad. El cerebro es el único sitio donde se ha aislado el virus.

El virus del Cañón de Jamestown ha intervenido en varios casos de encefalitis del adulto; en ellos, la enfermedad al inicio se asoció con síntomas respiratorios importantes. Se han registrado casos de infección humana por este virus en Nueva York, Wisconsin, Ohio, Michigan, Ontario y diversas zonas de Estados Unidos en las que el mosquito vector, *A. stimulans,* pica a su principal hospedador, el ciervo de cola blanca.

ENCEFALITIS DE SAN LUIS

El virus de la encefalitis de San Luis se transmite a las aves a través del mosquito *Culex.* Este virus produce una infección endémica poco intensa entre los habitantes del centro y oeste de Estados Unidos, donde *Culex tarsalis* es el vector (véase "Encefalitis equina occidental" más adelante en este capítulo), pero otras especies más urbanas del mosquito, como *Culex pipiens* y *Culex quinquefasciatus*, han causado epidemias que afectaron a cientos o incluso miles de personas en las ciudades del centro y el este de Estados Unidos. La mayor parte de ellas ocurre entre junio y octubre. Los mosquitos urbanos se crían en las aguas estancadas y los desechos de materia orgánica abundante y pican fácilmente a los seres humanos en las casas y sus alrededores. Eliminar las cloacas abiertas y los sistemas de drenaje llenos de basura es un objetivo caro y a veces imposible, pero las personas pueden defenderse eficazmente protegiendo las viviendas y adoptando medidas de protección personal contra los vectores. El vector rural prefiere picar por la noche y en el exterior de las casas; las picaduras pueden evitarse cambiando algunas costumbres y usando repelentes.

La gravedad de la enfermedad aumenta con la edad; las infecciones que producen meningitis aséptica o una encefalitis leve se dan más en los niños y los adultos jóvenes, mientras que los casos graves y letales afectan sobre todo a los ancianos. Las tasas de infección son parecidas en todos los grupos de edad; por lo tanto, el aumento de la predisposición de las personas mayores a la enfermedad es una consecuencia biológica del envejecimiento. La enfermedad comienza en forma brusca, a veces después de unos pródromos, y se inicia con fiebre, letargo, confusión mental y cefalea. Además, la rigidez de la nuca, la hipotonía, la hiperreflexia, la mioclonía y el temblor son frecuentes. En los casos graves se producen parálisis de los pares craneales, hemiparesia y convulsiones. Con frecuencia, los pacientes se quejan de disuria y pueden tener antígeno vírico en la orina, así como piuria. La mortalidad total ronda 7%, pero puede llegar a 20% en las personas mayores de 60 años de edad. La recuperación es lenta. En los ancianos es frecuente observar labilidad emocional, dificultades de memoria y de concentración, astenia y temblores, todos los cuales se prolongan en este grupo de enfermos.

El LCR de los pacientes con infección por el virus de la encefalitis de San Luis suele contener decenas a cientos de células, con predominio de linfocitos y una concentración de glucosa normal. Con frecuencia se registra leucocitosis con desviación a la izquierda.

ENCEFALITIS JAPONESA

El virus de la encefalitis japonesa se ha encontrado en toda Asia, incluidos el este de Rusia, Japón, China, India, Pakistán y el sudeste asiático, y de vez en cuando produce epidemias en las islas del Pacífico occidental. Recientemente se ha detectado el virus en las islas del Estrecho de Torres y se ha registrado un caso en la parte vecina del continente australiano. Este flavivirus es especialmente frecuente en las zonas donde los arrozales inundados atraen a las aves que son su hospedador natural y proporcionan abundantes sitios para la cría de ciertos mosquitos, como *C. tritaeniorhynchus,* que transmite el virus a los seres humanos. La multiplicación consecutiva en los cerdos, que sufren abortos, y en los caballos, que presentan una encefalitis, también puede ser importante. La vacunación de los hospedadores en los que se multiplica el agente vírico puede reducir la transmisión del virus. Utilizando el cerebro del ratón, en Japón se ha obtenido una vacuna purificada inactivada con formol que es eficaz y cuyo empleo en los seres humanos ha sido autorizado en Estados Unidos. Se administra los días cero, siete y 30 o bien, con cierta reducción del título de anticuerpos neutralizantes obtenidos en el suero, los días cero, siete y 14. La vacunación está indicada en las personas que viajan en verano al Asia rural, donde el riesgo de padecer la enfermedad puede ser de 0.05 a 2.1/10 000 por semana (cuadro 116-2). El riesgo de casos graves y frecuentemente letales que se han publicado en expatriados compensa 0.1 a 1% de posibilidades de una reacción cutánea o generalizada tardía causada por la vacuna. Estas reacciones rara vez son letales, pero pueden ser graves y se sabe que aparecen uno a nueve días después de la vacunación, acompañándose de prurito, urticaria y angioedema. En China se están utilizando vacunas vivas atenuadas, pero por ahora no se recomiendan en Estados Unidos.

INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA REGIÓN OCCIDENTAL DEL NILO

El virus de la región occidental del Nilo se transmite a las aves silvestres a través de los mosquitos *Culex* en África, Oriente Medio, sur de Europa y Asia. Es una causa frecuente de enfermedad febril que no afecta al SNC, pero que algunas veces produce meningitis aséptica y una encefalitis grave; estas formas graves son especialmente frecuentes en los niños y los ancianos. El síndrome de fiebre y mialgias causado por el virus de la región occidental del Nilo se distingue del debido a otros virus por la aparición frecuente de un exantema maculopapuloso localizado sobre todo en el tronco y por las adenopatías. Otras manifestaciones frecuentes son cefalea, dolor ocular, dolor de garganta, náusea y vómito y artralgias (sin artritis). Además, a este virus se le atribuyen los casos de necrosis hepática grave y letal observados en África.

El virus del Nilo occidental fue introducido en 1999 en la ciudad de Nueva York y se propagó a otras áreas del noreste de Estados Unidos; causó más de 60 casos de meningitis o encefalitis aséptica en humanos, así como algunas defunciones en cuervos, aves exóticas de zoológicos y otros pájaros. Ha continuado su propagación y ahora se le detecta en casi todos los estados de la Unión Americana, en Canadá y en México. *C. pipiens* sigue siendo el principal vector en el noreste de Estados Unidos, pero también participan otras especies de *Culex* y los grajos azules compiten con los cuervos como amplificadores y blancos letales en otras zonas del país. Cada año en Estados Unidos se han notificado entre 1 000 y 3 000 casos de encefalitis y de ellos ha habido casi 100 a 300 fallecimientos. Se piensa que la razón de afección del SNC es en promedio de 1:100 y el resto de los enfermos concurren con infección clínica o fiebre del Nilo occidental. La encefalitis, las secuelas y la muerte son más frecuentes en ancianos, diabéticos y personas que han tenido daño del sistema nervioso central. Además de las secuelas motoras y cognitivas más graves, entre los signos menos intensos pueden estar temblor, anormalidades leves de las capacidades motoras y pérdida de las funciones ejecutivas. El interés clínico intenso y la disponibilidad de métodos diagnósticos de laboratorio han permitido definir diversos signos clínicos poco usuales como coriorretinitis, parálisis flácida con lesiones histológicas que recuerdan las de poliomielitis y un cuadro inicial con fiebre y déficit neurológicos focales sin que exista encefalitis difusa. Los sujetos inmunodeprimidos pueden tener evolución fulminante o presentar infección persistente del SNC. La transmisión del virus por órganos en trasplante y sangre en transfusión ha obligado a la detección sistemática de sangre y órganos donados, por medio de estudios basados en ácido nucleico.

El virus de la región occidental del Nilo pertenece al mismo grupo filogenético flavivirus que los virus de la encefalitis japonesa y de San Luis, que también abarca a los virus del valle Murray y de Rocío. Estos dos últimos virus se mantienen en la naturaleza contaminando a mosquitos y aves y

producen un cuadro clínico parecido al de la encefalitis japonesa. En ocasiones, el virus del valle Murray ha ocasionado epidemias y casos esporádicos en Australia. El virus de Rocío causó epidemias repetidas en una zona localizada de Brasil desde 1975 hasta 1977 y después prácticamente desapareció.

ENCEFALITIS CENTROEUROPEA TRANSMITIDA POR GARRAPATAS Y ENCEFALITIS RUSA VERNAL-ESTIVAL

En gran número de países euroasiáticos se han aislado diversos flavivirus transmitidos por las garrapatas. Se sabe que muchos de ellos son agentes patógenos en el medio agrícola (p. ej., el virus de la encefalomielitis ovina del Reino Unido). La encefalitis centroeuropea transmitida por las garrapatas, que se extiende desde los países escandinavos hasta los Urales, tiene como vector a *Ixodes ricinus.* Los casos que afectan al hombre aparecen de abril a octubre, con una incidencia máxima en junio y julio. Otro virus afín y más virulento es el de la encefalitis rusa vernal-estival, que está asociado con *I. persulcatus* y que se extiende desde Europa y a través de los Urales hasta el océano Pacífico. Las garrapatas transmiten la enfermedad principalmente en primavera y a principios del verano, disminuyendo un poco al final de la época estival. Ambos virus se multiplican en pequeños mamíferos y vertebrados. El riesgo de enfermar varía según la zona geográfica y puede estar muy localizado en un área determinada; los casos de enfermedad humana suelen aparecer después de actividades realizadas en el exterior de las casas o al consumir leche sin hervir de cabra u otros animales infectados.

Después de un periodo de incubación de siete a 14 días, o más prolongado, los virus centroeuropeos generalmente producen una fase de fiebre y mialgias que dura de dos a cuatro días y que se supone que coincide con la viremia. Tras una remisión de varios días, la fiebre reaparece y comienzan los signos meníngeos. La afección del SNC oscila entre una meningitis aséptica leve, que predomina en los pacientes más jóvenes, y una encefalitis grave acompañada de coma, convulsiones, temblores y signos de déficit motor que duran de siete a 10 días antes que comience la mejoría. La afección medular y bulbar puede ir seguida de una típica parálisis de cintura y respiratoria. La mayoría de los pacientes se recuperan y una minoría queda con déficit importantes. Las infecciones por virus del extremo Oriente generalmente tienen una evolución más brusca. A veces, los cuadros de encefalitis causados por estos virus comienzan sin remisión intermedia de los síntomas y sus manifestaciones son más graves que las del síndrome centroeuropeo. La mortalidad es elevada y las secuelas importantes son frecuentes, destacando las parálisis de la motoneurona inferior de los músculos proximales de los miembros, del tronco y del cuello.

En las primeras fases de la enfermedad, el virus se puede aislar en la sangre. En la fase de afección del SNC se detectan anticuerpos IgM en el suero, el LCR, o en ambos sitios. Durante la fase inicial febril algunas veces existe trombocitopenia que se parece a la fase hemorrágica precoz de algunas otras infecciones por flavivirus transmitidas por garrapatas, como la enfermedad del bosque de Kyasanur. Otros flavivirus transmitidos por garrapatas que causan encefalitis con menos frecuencia son el virus de la encefalomielitis ovina de Gran Bretaña y el virus Powassan.

No existe un tratamiento específico para combatir la infección debida a estos virus, pero en Austria, Alemania y Rusia se preparan vacunas inactivadas con formol y con coadyuvante de alumbre, que son eficaces. Dos dosis de la vacuna austriaca separadas por un intervalo de uno a tres meses parecen ser eficaces en la práctica y se obtienen respuestas de anticuerpos parecidas cuando la vacuna se administra los días cero y 14. Hay otras vacunas que provocan unos títulos de anticuerpos neutralizantes similares. Como se han descrito casos infrecuentes de síndrome de Guillain-Barré después de la vacunación, ésta debe reservarse para las personas expuestas a contactos rurales de áreas endémicas durante la estación en que ocurren los contagios. Se ha comprobado la existencia de neutralización cruzada entre las cepas del virus centroeuropeo y el de extremo Oriente, pero no se han publicado estudios acerca de este tema relativos a la protección cruzada de las vacunas inactivadas por formol. Como en las zonas endémicas puede haber 0.2 a 4% de garrapatas infectadas, toda picadura de garrapatas plantea la cuestión de la profilaxis con inmunoglobulina. Probablemente deberían administrarse de inmediato preparados concentrados específicos, aunque no existen datos controlados que permitan asegurar la eficacia de esta medida. La inmunoglobulina no debería administrarse tardíamente, dado el riesgo de empeoramiento mediado por los anticuerpos.

ENCEFALITIS DE POWASSAN

El virus de Powassan es un miembro del complejo de virus de las encefalitis transmitidas por garrapatas y su vector es *Ixodes cookei*, que se encuentra entre los pequeños mamíferos del este de Canadá y en Estados Unidos, donde es la causa de 20 casos diagnosticados en el ser humano. Hay otras garrapatas que pueden transmitir el virus en un área geográfica más extensa y existe cierto temor de que *I. scapularis* (también denominada *I. dammini*), un eficaz vector de laboratorio, pueda intervenir cuando aumente su predominio en Estados Unidos. Los pacientes con encefalitis de Powassan, que suelen ser niños, enferman de mayo a diciembre después de una exposición al medio exterior y de un periodo de incubación que se cree dura cerca de una semana. La encefalitis de Powassan es grave y con frecuencia deja secuelas.

ENCEFALITIS EQUINA ORIENTAL

La encefalitis equina oriental apareció principalmente causando focos endémicos en los lugares pantanosos de la costa oriental de Estados Unidos y algunos focos tierra dentro tan distantes como Michigan. Los casos de enfermedad humana se dan de junio a octubre, cuando el ciclo del mosquito *Culiseta* de las aves invade otras especies de mosquitos, como *A. sollicitans* o *A. vexans,* que es más probable que piquen a los mamíferos. Existe preocupación sobre el posible papel de la nueva especie antropófila del mosquito *A. albopictus,* que está infectado de forma natural y es un vector eficaz en el laboratorio. Los caballos son el animal de actuación habitual del virus; si no se les vacuna, sirven de antesala a la enfermedad humana, pero probablemente no desempeñen un papel importante en la multiplicación del virus.

La encefalitis equina oriental es uno de los procesos más destructivos causados por arbovirus por su comienzo brusco, su empeoramiento rápido, su gran mortalidad y sus secuelas frecuentes. La gravedad se refleja en las extensas lesiones necróticas y los infiltrados por polimorfonucleares que se encuentran en el encéfalo de las necropsias y la intensa pleocitosis por polimorfonucleares del LCR, que suele aparecer durante los tres primeros días de la enfermedad. Es frecuente una leucocitosis con desviación a la izquierda. Se ha usado una vacuna inactivada con formol para proteger al personal de laboratorio, pero generalmente no se encuentra o no se puede aplicar.

ENCEFALITIS EQUINA OCCIDENTAL

El ciclo principal de mantenimiento de la encefalitis equina occidental en Estados Unidos se produce entre *C. tarsalis* y las aves, sobre todo gorriones y pinzones. Cuando se infectan el hombre o los caballos, éstos padecen una encefalitis que no amplifica el virus en la naturaleza. La encefalitis de San Luis se transmite a través de un ciclo parecido y en la misma región, pero las personas enferman un mes antes de que comience la actividad del virus de la encefalitis equina occidental (de julio a octubre). Las grandes epidemias de esta última entidad ocurrieron en los decenios de 1930 a 1950, afectando al centro y el oeste de Estados Unidos y Canadá, pero en los últimos años la enfermedad ha sido mucho más infrecuente. En 1987 se publicaron 41 casos en Estados Unidos, pero sólo se han descrito cinco casos desde 1988 hasta 2001. Esta menor incidencia puede ser en parte un reflejo del método combinado de lucha contra el mosquito que se ha utilizado en los proyectos de riegos agrícolas y del empleo creciente de plaguicidas en la agricultura; asimismo, indica la mayor tendencia de los seres humanos a permanecer en el interior de las viviendas con las ventanas cerradas al anochecer, que es el momento en que más pica el vector principal.

El virus de la encefalitis equina occidental produce una encefalitis vírica difusa típica, con una mayor tasa de ataque y una mayor morbilidad entre los jóvenes, sobre todo en los niños menores de dos años. Además, la mortalidad es elevada entre los jóvenes y los muy ancianos. Un tercio de los pacientes que sufren convulsiones en la fase aguda de la enfermedad tienen después crisis convulsivas. Los lactantes menores de un año, especialmente durante el primer mes de vida, se encuentran en situación de alto riesgo de padecer lesiones de tipo motor e intelectual. Los varones sufren la encefalitis pasados los cinco a nueve años de edad con una frecuencia dos veces superior que las mujeres; esta diferencia puede estar relacionada con la permanencia más prolongada de los jóvenes de sexo masculino en el exterior de las casas y las mayores posibilidades de exposición al vector, pero también es probable que se deba a diferencias biológicas. Se ha utilizado una vacuna inactivada con formol para proteger al personal de laboratorio, pero no suele estar disponible ni siempre es aplicable.

ENCEFALITIS EQUINA VENEZOLANA

Existen seis tipos de virus que forman el complejo de la encefalitis equina venezolana. Es importante distinguir entre los virus *epizoóticos* (subtipos IAB e IC) y los virus *enzoóticos* (subtipos ID a IF y los tipos II al VI). Se desconoce el ciclo natural de los virus epizoóticos, pero producen periódicamente extensas epidemias en los caballos y los seres humanos del continente ameri-

cano. Estas epidemias parten de la elevada viremia de los caballos y las mulas, que conduce a la infección de diversas especies de mosquitos, los cuales a su vez infectan a los seres humanos. En el hombre, la viremia también es intensa, pero tal vez no sea importante para la transmisión del virus. Los virus enzoóticos se encuentran sobre todo en los bosques tropicales húmedos y se mantienen en la naturaleza entre los mosquitos *Culex* y los roedores; estos virus son patógenos para el hombre, pero no para los caballos y no causan epizootias.

Han aparecido epizootias repetidas de encefalitis equina venezolana en Venezuela, Colombia, Ecuador, Perú y otros países de Sudamérica con intervalos de 10 años o menos desde el decenio de 1930 hasta 1969, en cuyo momento se produjo una epizootia masiva que se extendió por México y toda Centroamérica y alcanzó el sur de Texas en 1972. Al obtener la secuencia genética del virus de la epidemia de 1969 a 1972, se sugirió que se había originado a partir de un virus residual "no inactivado" existente en las vacunas destinadas a uso veterinario. La epidemia finalizó en Texas gracias al empleo de una vacuna de virus vivos atenuados (TC-83) que fue elaborada por primera vez para uso humano por el ejército de Estados Unidos; este mismo virus se utilizó después para obtener vacunas inactivadas destinadas al uso veterinario. No se diagnosticó claramente ninguna enfermedad epizoótica más hasta 1995, año en que aparecieron otras epizootias en Colombia, Venezuela y México. Se ha comprobado que los virus que participaron en esas epizootias, al igual que los virus epizoóticos anteriores del subtipo IC, están estrechamente relacionados, desde el punto de vista filogenético, con los virus enzoóticos conocidos del subtipo ID. Este hecho sugiere que en la zona septentrional de Sudamérica se encuentra en marcha un proceso de evolución y selección activa de los virus epizoóticos.

Durante las epizootias se producen en forma sistemática numerosos casos de infección humana que se manifiestan clínicamente en 10 a 60% de los individuos afectados. La mayor parte de las infecciones ocasionan un proceso febril, siendo bastante pocos los casos de encefalitis. La escasa invasión del SNC se manifiesta por la ausencia de encefalitis en muchos casos de infecciones consecutivas a la exposición a aerosoles del laboratorio o a un accidente con vacunas. La epizootia más reciente de encefalitis equina venezolana es la ocurrida en Colombia y Venezuela durante 1995; entre más de 85 000 casos con manifestaciones clínicas, 4% (con más frecuencia en niños que en adultos) mostró síntomas neurológicos y hubo 300 casos que acabaron en la muerte.

Las cepas enzoóticas del virus de la encefalitis equina venezolana suelen ser agentes causales de un proceso febril agudo que se observa en especial en la región de los Everglades en Florida y en el húmedo litoral atlántico de Centroamérica. Sólo se han registrado casos de encefalitis en las infecciones de Florida; hubo tres casos debidos al virus enzoótico de tipo II, llamado también *virus de los Everglades.* Los tres pacientes padecían una enfermedad cerebral previa. Extrapolando la tasa de cambios genéticos, se ha sugerido que el virus de los pantanos penetró en Florida hace menos de 200 años y que está relacionado íntimamente con los subtipos ID, que parecen haber dado origen evolutivo a las cepas epizoóticas activas en Sudamérica.

La prevención de la encefalitis equina venezolana de origen epizoótico depende de la vacunación de los caballos con la vacuna TC-83 atenuada o con una vacuna inactivada preparada con esa cepa. El hombre se puede proteger con vacunas parecidas, pero el empleo de esos productos se circunscribe al personal de laboratorio debido a su reactividad y a las existencias limitadas. Además, se cree que la vacuna de tipo salvaje, y quizá también la vacuna TC-83, tienen cierto grado de patogenicidad para el feto. Los virus enzoóticos son algo distintos, genética y antigénicamente, de los virus epizoóticos y las vacunas preparadas para protegerse contra los primeros son bastante ineficaces para los últimos.

ARTRITIS Y EXANTEMA

La verdadera artritis es uno de los elementos que acompaña a varias enfermedades víricas, como la rubéola (causada por un togavirus que no pertenece a los alfavirus), la infección por el parvovirus B19 y la hepatitis B. La artritis también acompaña en ocasiones a la infección por el virus de la parotiditis, por enterovirus, herpesvirus y adenovirus. Por lo general no se tiene en cuenta que los alfavirus son también causas habituales de artritis. De hecho, los alfavirus que se estudian a continuación causan enfermedades agudas con fiebre acompañadas de una verdadera artritis y de un exantema maculopapuloso. La afección reumática consiste sólo en artralgias, inflamación periarticular y, con menos frecuencia, derrames articulares. Muchas de estas enfermedades son menos graves y producen manifestaciones articulares menos intensas en los niños que en los adultos. En los climas templados, estos procesos aparecen durante el verano. No existe todavía tratamiento específico alguno, ni se dispone de vacunas autorizadas para estas enfermedades víricas.

INFECCIÓN POR EL VIRUS SINDBIS

El virus Sindbis se transmite entre las aves por medio de los mosquitos. Es muy probable que las infecciones provocadas por las cepas del norte de Europa (que causan, p. ej., la enfermedad de Pogosta en Finlandia, la fiebre de Karelia en los nuevos estados independientes de la antigua Unión Soviética y la enfermedad de Okelbo en Suecia) y las provocadas por las cepas genéticamente relacionadas de Sudáfrica ocasionen un síndrome de artritis-exantema. Esta infección suele asociarse con la exposición al medio rural y su periodo de incubación es inferior a una semana.

El proceso comienza con un exantema y artralgias. No hay síntomas generales acusados y la fiebre es moderada o falta por completo. El exantema dura alrededor de una semana, comienza por el tronco, se extiende a los miembros y produce máculas que se convierten en pápulas y con frecuencia en vesículas. La artritis de este proceso afecta a muchas articulaciones, es migratoria y provoca incapacidad y sus manifestaciones agudas desaparecen en unos días. Afecta a las muñecas, los tobillos, las articulaciones de las falanges, las rodillas, los codos y, con intensidad mucho menor, a las articulaciones proximales y axiales. La persistencia de dolores articulares y, en ocasiones, de artritis es un problema importante que puede durar meses e incluso años a pesar de la ausencia de deformidades.

INFECCIÓN POR EL VIRUS CHIKUNGUÑA

Es probable que el virus chikunguña ("lo que se tuerce") se originara en África y permaneciera entre los primates no humanos de ese continente gracias a los mosquitos *Aedes* del subgénero *Stegomyia* de forma parecida a lo que ocurre con el virus de la fiebre amarilla. Al igual que el virus de la fiebre amarilla, el virus chikunguña se transmite con facilidad a los seres humanos en las zonas urbanas a través de *A. aegypti.* El ciclo de transmisión del virus mediante *A. aegypti* ha llegado también a Asia, donde plantea un problema sanitario importante. La enfermedad es endémica en las zonas rurales de África y ha habido epidemias intermitentes en pueblos y ciudades de África y Asia. En 2004 comenzó una epidemia masiva en la región del océano Índico y al parecer ha sido propagada en forma total por viajeros. Se identificó a *A. albopictus* como principal vector y ha habido innumerables exportaciones a zonas templadas y otras en que está presente *A. aegypti.* La infección por virus chikunguña es otra razón más para erradicar *A. aegypti* (además del dengue y la fiebre amarilla).

La enfermedad plenamente desarrollada es más frecuente en los adultos, en quienes el cuadro clínico puede ser espectacular. Tras una incubación de dos a tres días, el proceso comienza en forma brusca. Hay fiebre y artralgias intensas que se acompañan de escalofríos y síntomas generales como cefalea, fotofobia, congestión conjuntival, anorexia, náusea y dolor abdominal. La poliartritis es migratoria y afecta sobre todo a las pequeñas articulaciones de las manos, las muñecas, los tobillos y los pies, con menor afección de las articulaciones más grandes. El exantema puede brotar después de varios días de enfermedad; su aparición a menudo coincide con la defervescencia, que más o menos tiene lugar dos o tres días después del comienzo. Este exantema es más intenso en el tronco y los miembros y puede mostrar descamación. En ocasiones se ven petequias y no es rara la epistaxis, pero este virus no es una causa frecuente del síndrome de HF, ni siquiera en los niños. Algunos pacientes presentan leucopenia. Se han descrito niveles elevados de aminotransferasa de aspartato (*aspartate aminotransferase*, AST) y de proteína C reactiva, al igual que un ligero descenso de las plaquetas. La recuperación puede llevar semanas. Algunos pacientes mayores siguen quejándose de rigidez, dolor articular y derrames recidivantes durante varios años; esta persistencia puede ser bastante frecuente en los pacientes positivos para el antígeno leucocítico humano HLA-B27. Se ha obtenido una vacuna de virus vivos atenuados que está en estudio y con la que es preciso realizar más pruebas. Al parecer ha sido precedida por refinamiento y elaboración comercial, estimulada por el brote en el océano Índico.

Otro virus relacionado, el de O'nyong-nyong, produjo una epidemia importante de artritis y exantema que afectó a dos millones de personas como mínimo y se desplazó por África oriental y central en el decenio de 1960. Después de este brote misterioso, el virus desapareció, dejando únicamente alguna prueba aislada de su persistencia en Kenia, hasta que volvió a aparecer transitoriamente en 1997.

FIEBRE MAYARO

El virus Mayaro es perpetuado en los bosques del continente americano por mosquitos *Haemagogus* y primates. Causa una infección endémica y a veces

epidémica y al parecer genera un síndrome similar al de la infección por virus chikunguña.

POLIARTRITIS EPIDÉMICA (INFECCIÓN POR EL VIRUS DEL RÍO ROSS)

El virus del río Ross ha motivado epidemias de un proceso clínicamente peculiar desde principios del siglo XX en Australia y sigue siendo la causa de miles de casos anuales en las zonas rurales y suburbanas. El virus es transmitido por *A. vigilax* y otros mosquitos y se cree que persiste mediante transmisión transovárica. No se conoce el vertebrado definitivo, aunque se sospecha de varios mamíferos, como los ualabíes. Se registró una transmisión endémica en Nueva Guinea y en 1979 el virus se propagó a las islas del Pacífico oriental, provocando cientos de miles de casos. El virus saltó de isla en isla a través de las personas infectadas y se cree que se transmitía de un individuo a otro mediante *A. polynesiensis* y *A. aegypti.*

El periodo de incubación es de siete a 11 días y los síntomas comienzan en forma brusca, con dolor articular como preludio de la enfermedad. En general, el exantema aparece al mismo tiempo o poco después, pero en algunos casos precede en unos días a los dolores articulares. Los síntomas generales, como fiebre ligera, astenia, mialgias, cefalea y náusea no son intensos e incluso en muchos casos pueden faltar. La mayoría de los enfermos están incapacitados durante bastante tiempo a causa de la afección articular, que dificulta el sueño, la marcha y la prensión. Las muñecas, los tobillos y las articulaciones metacarpofalángicas, interfalángicas y las rodillas son las más afectadas, aunque con alguna frecuencia también pueden afectarse los dedos de los pies, los hombros y los codos. Suele haber inflamación periarticular y tenosinovitis y un tercio de los casos padece artritis manifiesta. Sólo la mitad de todos los pacientes con artritis puede reanudar su actividad normal a las cuatro semanas y hay 10% de casos en los que la movilidad sigue restringida durante tres meses. Algunos pacientes todavía presentan síntomas pasados uno a tres años, pero la artropatía no es progresiva. El ácido acetilsalicílico y los antiinflamatorios no esteroideos son eficaces para combatir los síntomas.

Los datos de laboratorio son normales o variables en la infección por el virus del río Ross. El factor reumatoide y los anticuerpos antinucleares son negativos y la velocidad de sedimentación globular está muy elevada. El líquido sinovial contiene de 1 000 a 60 000 mononucleares/μl y el antígeno del virus del río Ross puede detectarse en los macrófagos. Los anticuerpos IgM son especialmente valiosos para diagnosticar la infección, aunque pueden ocasionalmente persistir por años. Al comienzo de la enfermedad, el virus se puede aislar en la sangre por inoculación del mosquito o mediante cultivos de células del mosquito. Dada la gran importancia económica de las epidemias anuales que sufre Australia se está desarrollando una vacuna inactivada cuyo papel protector ya se ha comprobado en los ratones.

Debido quizás al gran interés actual por los arbovirus en general y por el virus del río Ross en particular, se han aislado otros virus causantes de artritis en Australia, como el virus Gan Gan, perteneciente a la familia Bunyaviridae; el virus Kokobera, un flavivirus, y el virus del bosque de Barmah, un alfavirus. Este último es una causa habitual de infecciones y debe distinguirse del virus del río Ross utilizando pruebas específicas.

FIEBRES HEMORRÁGICAS

El síndrome de las fiebres hemorrágicas (HF) víricas comprende un conjunto de manifestaciones debidas a una inestabilidad circulatoria y a la pérdida de la integridad vascular. Una agresión directa o indirecta a la microcirculación provoca un aumento de la permeabilidad vascular y verdaderas roturas de la pared vascular con hemorragias localizadas (en especial cuando disminuye la función plaquetaria). La presión arterial desciende y, en los casos más graves, sobreviene el choque. La rubefacción cutánea y las sufusiones hemorrágicas conjuntivales son ejemplos de las alteraciones que suelen observarse en la regulación de la circulación a nivel local. Las hemorragias son inconstantes y en la mayor parte de los casos se cree que indican la existencia de lesiones vasculares diseminadas más que una pérdida de volumen sanguíneo que ponga en peligro la vida. En ocasiones se descubre coagulación intravascular diseminada (*disseminated intravascular coagulation*, DIC) en un paciente grave con HF, pero se cree que su aparición sólo se produce en forma regular en las primeras fases de las fiebres hemorrágicas que se acompañan de participación renal, en la HF de Crimea-Congo y, quizás, en algunos casos de HF por filovirus. En ciertos síndromes de HF víricas pueden resultar especialmente dañados algunos órganos: el riñón en la HF con síndrome renal, el pulmón en el síndrome pulmonar por hantavirus o el hígado en la fiebre amarilla, pero en todos estos procesos las alteraciones circulatorias generalizadas tienen una importancia decisiva.

La patogenia de las HF se conoce mal y varía según los virus implicados en forma regular en el síndrome, que son más de una docena. En algunos casos es importante la lesión directa del sistema vascular o de las células parenquimatosas de los órganos blanco, mientras que en otros se cree que hay mediadores solubles que desempeñan un papel destacado. La fase aguda de la mayor parte de los casos de HF se asocia con una replicación vírica activa y con viremia. Las excepciones son las enfermedades por hantavirus y el síndrome del choque por dengue/HF del dengue (*dengue HF/dengue shock syndrome*, DHF/DSS), en el cual las respuestas inmunitarias desempeñan un papel patogénico importante.

Todos los síndromes de HF comienzan con fiebre y mialgias, a menudo de forma brusca. A los pocos días, el paciente pide asistencia médica por su creciente postración, que suele acompañarse de cefalea intensa, mareos, fotofobia, hiperestesia, dolores torácicos o abdominales, anorexia, náusea o vómito y otras molestias digestivas. En la exploración inicial suele observarse sólo a un paciente grave con sufusiones conjuntivales, hipersensibilidad con la palpación de los músculos o el abdomen e hipotensión en el límite o hipotensión postural, a veces con taquicardia. A menudo hay petequias (que suelen verse mejor en las axilas), rubefacción de cabeza y tórax, edema periorbitario y proteinuria. Los valores de AST suelen estar elevados al principio o uno o dos días después. Hay hemoconcentración evidente por la pérdida de líquidos en los capilares y es más intensa en los procesos causados por hantavirus y en el DHF/DSS. Los pacientes graves empeoran y acaban presentando choque y otras manifestaciones típicas del virus causal. El choque, las hemorragias multifocales y la participación del SNC (encefalopatía, coma, convulsiones) son signos de mal pronóstico.

Una de las principales pistas diagnósticas es haber viajado por zonas endémicas durante el periodo de incubación de un determinado síndrome **(cuadro 189-4)**. Salvo en las infecciones por el virus de Seúl, el dengue y la fiebre amarilla, que tienen vectores urbanos, los viajes a ambientes rurales son especialmente indicativos del diagnóstico de fiebre hemorrágica.

El diagnóstico precoz es importante dada la necesidad de emplear un tratamiento específico contra el virus y de aplicar medidas de mantenimiento, como la hospitalización rápida y atraumática; la administración de líquidos, que debe hacerse con prudencia y teniendo en cuenta el aumento de la permeabilidad capilar; el uso de cardiotónicos; el empleo de vasopresores para mantener la presión arterial en niveles que aseguren el riego sanguíneo renal; el tratamiento de las infecciones bacterianas secundarias relativamente frecuentes; la reposición de los factores procoagulantes y de las plaquetas, si está indicada, y las medidas de precaución habituales que suelen emplearse en los pacientes con diátesis hemorrágica. La coagulación intravascular diseminada sólo debe tratarse si el laboratorio aporta pruebas evidentes de su existencia y si el tratamiento puede ser vigilado por el laboratorio; no se ha demostrado que este tratamiento sea beneficioso. Las pruebas disponibles sugieren que los pacientes con HF presentan una disminución del gasto cardiaco y que responderán mal a la sobrecarga de líquidos que suele administrarse a quienes presentan choque asociado con las sepsis bacterianas. Existe un tratamiento específico para varios síndromes de HF. Además, el diagnóstico diferencial debe hacerse con algunas enfermedades que son tratables y potencialmente letales, como el paludismo, la shigelosis, la fiebre tifoidea, la leptospirosis, fiebre recurrente y las rickettsiosis. En las HF están indicados un estricto aislamiento y la adopción de otras medidas de protección por parte del personal médico y los visitantes, salvo en las formas debidas a hantavirus, fiebre amarilla, fiebre del valle del Rift y dengue.

FIEBRE DE LASSA

Se sabe que el virus de Lassa provoca endemias y epidemias en el ser humano en Nigeria, Sierra Leona, Guinea y Liberia, aunque probablemente está más extendido en África occidental. Este virus y sus afines se encuentran en otras regiones de África, pero se ignora su importancia para la salud humana. Al igual que otros arenavirus, el virus de Lassa contagia a los seres humanos a través de los aerosoles de pequeñas partículas emitidos por los roedores con infección crónica y puede transmitirse al capturar o comer esos animales; también se contagia en forma directa de persona a persona. El virus a menudo se encuentra en la orina durante la convalecencia y se sospecha que también contamina el líquido seminal al comienzo de la recuperación. Han habido contagios nosocomiales, pero si se utilizan técnicas asépticas correctas de administración parenteral, son poco frecuentes. Afecta a personas de todas las edades y de ambos sexos; la incidencia de la enfermedad es máxima en la estación seca, pero hay contagios durante todo el año. En los países en los que el virus de Lassa es endémico, la fiebre de Lassa puede ser una de las principales causas de cualquier enfermedad febril. Por ejemplo, en un hospital de Sierra Leona, las pruebas de laboratorio han demostrado que la fiebre de Lassa es la causa de manera constante de 20% de los ingresos. Sólo en África occidental es probable que cada año se produzcan decenas de miles de casos de fiebre de Lassa.

CUADRO 189-4 FIEBRES HEMORRÁGICAS (HF) VÍRICAS Y SU DISTRIBUCIÓN

Enfermedad	Periodo de incubación, días	Cociente casos/infecciones	Mortalidad (%)	Límites geográficos	Población blanco
Fiebre de Lassa	5-16	Quiza son frecuentes las infecciones leves	15	África occidental	Todas las edades, ambos sexos
HF de Sudamérica	7-14	La mayor parte de las infecciones (más de 50%) provoca la enfermedad	15-30	Zonas rurales escogidas de Bolivia, Argentina, Venezuela y Brasil	Bolivia: campesinos varones; cualquier edad y ambos sexos en pueblos Argentina: todas las edades, ambos sexos, mayor exposición y número de enfermos entre los varones Venezuela: todas las edades y ambos sexos
Fiebre del Gran Valle del Rift	2-5	Alrededor de 1:100[a]	Casi 50	África subsahariana, Egipto, Madagascar	Todas las edades, ambos sexos; se diagnostica más a menudo en varones; las hepatopatías previas pueden ser un factor predisponente
HF de Crimea-Congo	3-12	≥1:5	15-30	África, Oriente Medio, Turquía, Balcanes, zona sur de la antigua Unión Soviética, China occidental	Todas las edades, ambos sexos; en algunos entornos los varones están más expuestos
HF con síndrome renal	9-35	>1:1.25, con Hantaan; 1:20, con Puumala	5-15 con Hantaan; <1 con Puumala	En todo el mundo, dependiendo del roedor reservorio	Predominio de varones afectados (debido en parte a su mayor exposición); principalmente adultos
Síndrome pulmonar por hantavirus	Casi 7-28	Muy alto	40-50	Continente americano	Predominio de pacientes varones debido a algunas exposiciones profesionales; adultos principalmente
HF por Marburgo y Ébola	3-16	Alto	25-90	África subsahariana	Todas las edades, ambos sexos; menos exposición de los niños
Fiebre amarilla	3-6	1:2-1:20	20	África, Sudamérica	Todas las edades, ambos sexos; mayor exposición de adultos en las junglas; la inmunidad previa a los flavivirus puede conferir protección cruzada
HF del dengue/síndrome de choque del dengue	2-7	1:10 000 sin inmunidad; 1:100 con inmunidad heteróloga	Menos de uno con medidas de mantenimiento	Zonas tropicales y subtropicales de todo el mundo	Predominio en niños; la infección previa por dengue heterólogo predispone a la HF
Bosque de Kyasanur/HF de Omsk	3-8	Variable	0.5-10	Estado de Mysore, India/Siberia occidental	Variable

[a] Este valor se refiere sólo a casos de HF. La mayor parte de las infecciones por fiebre del Gran Valle de Fractura (falla geológica del este africano de 4 830 km en dirección norte-sur, conocida como Gran Valle del Rift [rift = fractura]) causan fiebre y mialgia más que fiebre hemorrágica.

Entre los agentes de HF, únicamente los arenavirus guardan una relación típica con enfermedad de comienzo gradual. En general, el paciente comienza a presentar síntomas en forma paulatina, los cuales a continuación dan paso a síntomas generales más intensos y a postración. Sólo se observan hemorragias en 15 a 30% de los casos. En los pacientes con fiebre de Lassa de piel clara es común advertir un exantema maculopapuloso. Suele haber derrames serosos y puede aparecer tardíamente una pericarditis, que predomina en los varones. La tasa de muertes fetales es de 92% en el tercer trimestre, cuando la mortalidad materna también se eleva desde la tasa habitual de 15 hasta 30%; estas cifras sugieren que en las mujeres infectadas conviene plantearse la interrupción del embarazo. El recuento leucocítico es normal o ligeramente elevado y la cifra de plaquetas es normal o algo baja. En alrededor de 20% de los casos, la aparición de sordera coincide con la mejoría, siendo permanente y bilateral en algunos casos. Puede haber reinfecciones, pero no se han asociado con una gravedad especial de la enfermedad.

Una viremia intensa o una concentración sérica elevada de AST son signos que estadísticamente predicen un pronóstico letal. De ahí que los enfermos con cifras de AST >150 UI/ml deban ser tratados con ribavirina por vía intravenosa. Este antivírico, un análogo de los nucleósidos, parece reducir en forma eficaz las tasas de mortalidad respecto a las tasas de controles retrospectivos y su único efecto secundario importante es una anemia reversible que no suele exigir transfusión. Este fármaco debe administrarse en goteo intravenoso lento en dosis de 32 mg/kg, seguido de una dosis de 16 mg/kg cada 6 h durante cuatro días y luego de 8 mg/kg cada 8 h durante seis días.

SÍNDROMES DE HF SUDAMERICANA (ARGENTINA, BOLIVIANA, VENEZOLANA Y BRASILEÑA)

Estas enfermedades se parecen clínicamente entre sí, pero se distinguen epidemiológicamente por los hábitos de los roedores que les sirven de reservorio y por las relaciones mutuas que mantienen estos animales con el hombre. Los contagios persona a persona o en el medio nosocomial son raros, pero han ocurrido.

La enfermedad básica resultante se parece a la fiebre de Lassa, con dos notables diferencias. En primer lugar, la trombocitopenia, con frecuencia intensa, es la regla y las hemorragias son bastante comunes. En segundo lugar, los trastornos funcionales del SNC son bastante más habituales que en la fiebre de Lassa y suelen manifestarse por confusión mental intensa, temblores de los brazos y la lengua y signos cerebelosos. Algunos casos siguen una evolución predominantemente neurológica con mal pronóstico. Los datos de laboratorio son útiles para establecer el diagnóstico, ya que la trombocitopenia, la leucopenia y la proteinuria son hallazgos frecuentes.

La HF argentina se trata con facilidad mediante la administración de plasma de la fase de convalecencia administrado durante los primeros ocho días de la enfermedad. Si no se dispone de plasma con anticuerpos, es probable que la ribavirina por vía intravenosa en las dosis aconsejadas para la fiebre de Lassa sea eficaz en todos los síndromes de HF de Sudamérica. La transmisión de la HF argentina desde los varones convalecientes a sus esposas sugiere que es necesario asesorar a los pacientes con HF por arenavirus para que se abstengan de mantener contactos íntimos durante varias semanas después de la recuperación. Para la HF argentina existe una vacuna, inocua y eficaz, de virus vivos atenuados. En los animales de experimentación, esta vacuna confiere protección cruzada frente al virus de la HF boliviana.

FIEBRE DEL GRAN VALLE DE FRACTURA (*RIFT*)

Este virus transmitido por mosquitos también es patógeno para los animales domésticos, como ovejas, ganado vacuno y cabras. Persiste en la naturaleza por transmisión transovárica en los mosquitos *Aedes* de las aguas embalsadas y tal vez en algún vertebrado amplificador. Las epizootias y epidemias aparecen cuando las ovejas o las vacas se infectan durante las lluvias muy intensas; después de sufrir una gran viremia, estos animales infectan a numerosas especies de mosquitos. Gracias a las señales transmitidas por vía satélite se pueden detectar los cambios ecológicos que se asocian con las grandes lluvias y pronosticar los probables contagios de la fiebre del Gran Valle de Fractura (falla geológica del este africano de 4 830 km en dirección norte-sur, conocida como Gran Valle del Rift); también se pueden detectar las depresiones atmosféricas especiales que motivan la aparición de los mosquitos vectores *Aedes* en las zonas inundadas. Además, el virus se contagia a través de contactos con la sangre o los aerosoles de los animales domésticos o con los productos de sus abortos. Su carne no es contagiosa; la glucólisis anaerobia que se produce en

los tejidos después de la muerte crea un medio ácido que inactiva con rapidez a Bunyaviridae como el virus de la fiebre del Gran Valle del Rift y el de la HF de Crimea-Congo. La extensión natural del virus de la fiebre del valle del Rift se circunscribe al África subsahariana, donde su circulación se facilita de manera notable con el aumento de las lluvias, como las que tuvieron lugar durante el fenómeno del Niño en 1997; la ulterior propagación a la península arábiga causó una epidemia en 2000. El virus se ha encontrado también en Madagascar y ha penetrado en Egipto, provocando extensas epidemias de 1977 a 1979, 1993 y en años posteriores. No se han registrado contagios persona a persona ni en el medio nosocomial.

Es excepcional el hecho de que el virus de la fiebre del Gran Valle del Rift produzca al menos varios cuadros clínicos distintos. La mayor parte de las infecciones se manifiesta por un síndrome de fiebre-mialgias. Un pequeño porcentaje de casos cursa como HF con afección especialmente importante del hígado. También son manifestaciones comunes insuficiencia renal y DIC. Quizá 10% de las infecciones por lo demás leves produzca vasculitis retiniana; en este caso, la oftalmoscopia descubre edema, hemorragias e infartos; algunas personas sufren un deterioro permanente de la visión. Un pequeño número de casos (menos de uno por 200) evoluciona hacia una encefalitis vírica típica. No parece que estos síndromes predispongan al padecimiento de otros.

Ninguno de estos síndromes tiene un tratamiento de eficacia probada. Las manifestaciones retinianas y la encefalitis aparecen al concluir la fase febril aguda y cuando ya existen anticuerpos neutralizantes en el suero, hechos que sugieren que sólo se necesitan cuidados de mantenimiento. Lo mejor es prevenir las formas epidémicas del proceso vacunando al ganado. La capacidad de propagación que demostró este virus tras introducirse en Egipto sugiere que otras zonas posiblemente receptivas, como Estados Unidos, deberían tener preparados los mecanismos necesarios para responder a esa eventualidad. Parece probable que esta enfermedad pueda combatirse, al igual que la encefalitis equina venezolana, con cantidades suficientes de una vacuna eficaz de virus vivos atenuados, pero no existen tales reservas en el mundo. Hay una vacuna inactivada con formol que confiere inmunidad a los seres humanos, pero en cantidades limitadas, y es necesario aplicar tres inyecciones; esta vacuna se recomienda al personal de laboratorio expuesto y a los veterinarios que trabajan en el África subsahariana.

FIEBRE HEMORRÁGICA DE CRIMEA-CONGO

Este cuadro grave de HF tiene una amplia distribución geográfica y es posible encontrarla en cualquier sitio donde haya garrapatas del género *Hyalomma*. La tendencia de estas garrapatas a picar al ganado doméstico y a ciertos mamíferos salvajes indica que las vigilancias serológicas realizadas por los veterinarios son el mecanismo más eficaz para vigilar la circulación del virus en una región. El hombre adquiere la infección a través de la picadura de las garrapatas o al aplastar a las garrapatas infectadas. Los animales domésticos no enferman, pero presentan viremia; por este motivo existe el peligro de infección en el momento de sacrificarlos y durante un breve periodo posterior (a través del contacto con sus pieles o sus cuerpos). Se han descrito casos después de la esquila de ovejas. En Sudáfrica se produjo una epidemia asociada con la matanza de avestruces infestadas por garrapatas. Las epidemias nosocomiales son frecuentes y en general están relacionadas con la exposición amplia a sangre o a punciones con agujas.

La HF de Crimea-Congo en general se parece a otras HF, pero provoca una intensa lesión hepática que en algunos casos da lugar a ictericia. Los datos de laboratorio indican la existencia de coagulación intravascular diseminada junto con elevación de la AST, creatinfosfocinasa y bilirrubina. Los casos letales suelen tener lesiones más intensas incluso en los primeros días de la enfermedad y también presentan leucocitosis más que leucopenia. Además, la trombocitopenia es más intensa y aparece antes en los casos que acaban en la muerte.

No se han realizado ensayos controlados con ribavirina por vía intravenosa, pero la experiencia clínica y las comparaciones retrospectivas de los pacientes con datos de laboratorio de mal pronóstico sugieren que la ribavirina es eficaz y debe administrarse. No hay vacunas recomendadas para el hombre ni para los animales.

FIEBRE HEMORRÁGICA CON SÍNDROME RENAL

Esta enfermedad, la primera que se ha identificado como HF, está muy extendida por toda Europa y Asia; los principales virus causales y sus reservorios en los roedores de esos dos continentes son el virus de Puumala (topillo rojo, *Clethrionomys glareolus*) y el virus de Hantaan (ratón silvestre listado, *Apodemus agrarius*), respectivamente. Hay otros posibles virus causales, como el virus Dobrava (ratón silvestre de cuello amarillo, *A. flavicollis*), que produce una HF grave con síndrome renal en los Balcanes. El virus de Seúl se asocia con la rata común o de alcantarilla, *Rattus norvegicus*, extendida por todo el mundo gracias a las migraciones de este roedor; produce una HF leve o moderada con nefropatía en Asia, pero en muchas zonas del mundo ha sido difícil reconocer los casos de afección humana. La mayor parte de los casos se producen entre la población rural y en los turistas; la excepción es la enfermedad de Seúl, que puede adquirirse en el medio urbano o rural o a partir de colonias de ratas de laboratorio contaminadas. La clásica enfermedad de Hantaan propia de Corea (HF coreana) o de la China rural (HF epidémica) es más frecuente en primavera y otoño y está relacionada con la magnitud de la infestación por ratas y con las prácticas agrícolas. El hombre se contagia sobre todo a través de aerosoles de orina de los roedores, aunque el virus se encuentra también en la saliva y las heces. Los pacientes infectados por hantavirus no son contagiosos. En la actualidad, la HF con nefropatía es la forma más importante de HF y en Asia existen más de 100 000 casos anuales de formas graves de la enfermedad y miles de infecciones más leves debidas al virus de Puumala.

Los casos más graves de HF con nefropatía debidos al virus de Hantaan evolucionan en estadios identificables: la fase febril, con mialgias, que dura tres a cuatro días; una fase de hipotensión que suele asociarse con choque y que dura desde pocas horas hasta 48 h; la fase oligúrica, con insuficiencia renal que evoluciona en tres a 10 días; y la fase poliúrica, que se acompaña de diuresis abundante e hipostenuria.

La *fase febril* comienza con fiebre de aparición brusca, cefalea, mialgias intensas, sed, anorexia y, con frecuencia, náusea y vómito. A menudo hay fotofobia, dolor retroorbitario y con los movimientos oculares; cuando se inflaman los cuerpos ciliares puede haber visión borrosa. La rubefacción facial, del área del escote del cuello y de la espalda es característica, al igual que la congestión faríngea, el edema periorbitario y las sufusiones conjuntivales. Con frecuencia aparecen petequias en las zonas de presión, las conjuntivas y las axilas. La presencia de dolor de espalda e hipersensibilidad con la percusión del ángulo costovertebral reflejan un edema retroperitoneal masivo. Los datos de laboratorio muestran la presencia de coagulación intravascular diseminada leve o moderada. Otros hallazgos son proteinuria y un sedimento urinario propio de la nefropatía en actividad.

La *fase de hipotensión* va precedida de un descenso de la presión arterial y, a veces, de choque. La bradicardia relativa, típica de la fase febril, es sustituida por taquicardia. Hay una gran activación de las cininas. La elevación del hematócrito indica un escape capilar creciente. Aparece leucocitosis con desviación a la izquierda seguida de trombocitopenia. En la circulación se encuentran linfocitos atípicos que en realidad son células CD8+ activadas y en menor grado células T CD4+. Hay una intensa proteinuria y la densidad urinaria desciende hasta 1.010. El riñón muestra una circulación congestiva y afectada por alteraciones circulatorias locales y generales que causan necrosis de los túbulos, sobre todo en la unión corticomedular, seguida de oliguria.

Durante la *fase oligúrica* prosigue la tendencia hemorrágica, probablemente debida en gran parte a los defectos hemorrágicos de origen hiperazoémico. La fase oligúrica dura de tres a 10 días antes de que se recupere la función renal y comience la *fase poliúrica,* que lleva consigo un peligro de deshidratación y de alteraciones electrolíticas.

Los casos leves de HF con síndrome renal pueden ser mucho menos estereotipados. Sus manifestaciones pueden consistir únicamente en fiebre, trastornos digestivos y oliguria transitoria seguida de hipostenuria.

La HF con síndrome renal debe sospecharse en los pacientes expuestos a contactos rurales en un área endémica. El diagnóstico inmediato de la enfermedad permite la hospitalización rápida y el inicio de un tratamiento expectante del choque y de la insuficiencia renal. Los parámetros de laboratorio que tienen utilidad son la leucocitosis, que puede alcanzar magnitudes leucemoides y que se asocia con la desviación a la izquierda, la trombocitopenia y la proteinuria. Los pilares básicos del tratamiento son las medidas para combatir el choque, el empleo de vasopresores, el goteo moderado de soluciones cristaloides, el empleo de seroalbúmina humana por vía intravenosa y el tratamiento de la insuficiencia renal mediante diálisis rápida siguiendo las indicaciones habituales. La hidratación puede desencadenar edema pulmonar y es preciso evitar la hipertensión por la posibilidad de una hemorragia intracraneal. La morbilidad y mortalidad de los casos graves han disminuido gracias al empleo de ribavirina por vía intravenosa, siempre que el tratamiento comience en los cuatro primeros días de la enfermedad. La tasa de mortalidad puede ser de hasta 15% en los casos no diagnosticados, pero con un tratamiento correcto debería ser <5%. No se han establecido con claridad las posibles secuelas, pero en Estados Unidos existe una correlación entre la insuficiencia renal hipertensiva crónica y la presencia de anticuerpos contra el virus de Seúl.

La infección por el virus de Puumala, la causa más frecuente de HF con síndrome renal en Europa, produce un cuadro clínico mucho más atenuado, pero con las mismas manifestaciones generales. Se le puede designar con su primitivo nombre de *nefropatía epidémica.* Sólo en 10% de los casos existen manifestaciones hemorrágicas, se observa hipotensión arterial más que choque

y la oliguria sólo aparece en cerca de la mitad de los pacientes. Los signos dominantes suelen ser fiebre, dolor abdominal, proteinuria, oliguria ligera y, a veces, visión borrosa o glaucoma, seguidos de poliuria e hipostenuria durante la recuperación. La mortalidad es menor de uno por ciento.

El diagnóstico se establece con facilidad por detección de IgM con la técnica de ELISA, que debe ser positiva en el momento de la hospitalización o en las 24 a 48 h siguientes. Es difícil aislar el virus, pero el análisis de RT-PCR de un coágulo de sangre recogida al comienzo de la enfermedad o de los tejidos obtenidos en la necropsia es positivo. Esa prueba sólo se realiza si se necesita el diagnóstico definitivo de la especie vírica infecciosa y si se plantean dudas respecto a la epidemiología molecular.

SÍNDROME PULMONAR POR HANTAVIRUS

El síndrome pulmonar por hantavirus fue descubierto en 1993, pero su diagnóstico retrospectivo por métodos inmunohistoquímicos (1978) y por pruebas serológicas (1959) apoya la idea de que se trata de un descubrimiento reciente y no de una enfermedad nueva. Los virus causales son hantavirus de una línea filogenética especial que se asocian con la subfamilia de roedores Sigmodontinae. El virus Sin Nombre infecta crónicamente al ratón *Peromyscus maniculatus* y en Estados Unidos es el virus más importante que provoca el síndrome pulmonar por hantavirus. En los estados del sur, la enfermedad también está causada por una variedad del virus Sin Nombre aislado en el ratón de patas blancas (*Peromyscus leucopus*), por el virus del Black Creek Canal (*Sigmodon hispidus,* la rata del algodón) y por el virus Bayou (*Oryzomys palustris,* la rata del arroz). Ciertos virus, por ejemplo el de los Andes, provocan la enfermedad en Sudamérica, pero el virus de los Andes se diferencia de los demás hantavirus en que se le ha atribuido una infección directa de persona a persona. Esta enfermedad está ligada a la exposición a roedores y afecta en particular a los campesinos alojados en viviendas accesibles a los roedores o a quienes se ocupan de tareas expuestas al contacto con estos animales. Cada especie de roedor tiene sus propios hábitos; el ratón del género *Peromyscus* (en particular la especie *Leucopus*), por ejemplo, acostumbra vivir en las habitaciones ocupadas por el hombre o en sus inmediaciones.

La enfermedad comienza con unos pródromos que duran alrededor de tres o cuatro días (límites de uno a 11 días) consistentes en fiebre, mialgias, malestar y trastornos digestivos frecuentes como náusea, vómito y dolor abdominal. A menudo se producen mareos y en ocasiones aparece vértigo. Algunas veces, los síntomas prodrómicos intensos obligan a acudir al médico, pero es más frecuente que los pacientes acudan a consulta al comenzar la fase pulmonar. Por lo general hay un ligero descenso de la presión arterial, taquicardia, taquipnea, hipoxemia ligera y signos radiográficos precoces de edema pulmonar. La exploración física del tórax suele revelar una cantidad sorprendentemente escasa de hallazgos. Los signos cutáneos y conjuntivales de la afección vascular que se observan en otras formas de HF no aparecen en este proceso. En las horas siguientes, la descompensación puede agravarse con rapidez hasta producir una hipoxemia intensa acompañada de insuficiencia respiratoria. La mayoría de los individuos que siguen vivos a las 48 h de la hospitalización pueden ser desintubados y dados de alta al cabo de unos días sin ninguna secuela evidente.

Es esencial administrar el tratamiento en las primeras horas que siguen al comienzo de la enfermedad. El objetivo es impedir que la hipoxemia se acentúe mediante la oxigenoterapia y, si es preciso, con la intubación y otras maniobras de ayuda intensiva de la respiración. Durante esta fase, la hipotensión y el choque, acompañados de un hematócrito en ascenso, invitan a la administración generosa de líquidos, si bien esta medida debe aplicarse con mucha precaución. Debido al bajo gasto cardiaco y al aumento de la permeabilidad vascular en el pulmón, el choque debe tratarse de forma expectante con vasopresores y goteo discreto de líquidos controlados por la presión de enclavamiento capilar pulmonar. Los casos leves pueden tratarse con vigilancia frecuente y oxigenoterapia sin intubación, aunque muchos casos requieren la intubación para tratar la hipoxemia y además presentan choque. La mortalidad con un tratamiento correcto sigue situándose alrededor de 30 a 40%. El antivírico ribavirina inhibe el virus *in vitro* y se están realizando ensayos clínicos para comprobar su eficacia, pero no ha sido de mucha utilidad en los pacientes de un estudio abierto.

Durante la fase prodrómica, el diagnóstico diferencial de la infección pulmonar por hantavirus es difícil, pero cuando el paciente acude a consulta o en las 24 h siguientes, se ha hecho evidente una serie de manifestaciones clínicas que ayudan a establecer el diagnóstico. Al inicio no suele haber tos, pero puede aparecer después. En la radiografía de tórax es evidente el edema intersticial. Más adelante se observa edema alveolar bilateral junto con un corazón de tamaño normal; en ocasiones el edema al principio es unilateral. A menudo existen derrames pleurales visibles. Casi siempre hay trombocitopenia, linfocitos atípicos circulantes y desviación a la izquierda acompañados a menudo de leucocitosis. También debe buscarse la existencia de hemoconcentración, proteinuria e hipoalbuminemia. Casi siempre hay trombocitopenia y la prolongación del tiempo de tromboplastina parcial es la regla, pero sólo se encuentran manifestaciones clínicas de coagulopatía o datos de laboratorio de coagulación intravascular diseminada en una pequeña proporción de los casos, por lo general en los enfermos graves. Estos pacientes también tienen acidosis y valores séricos de lactato elevados. Las pruebas de función renal suelen dar valores ligeramente elevados, pero los sujetos graves con frecuencia tienen cifras muy altas de creatinina sérica; algunos virus distintos de los virus Sin Nombre se han asociado con una mayor afección renal, pero hay pocos casos estudiados. El diagnóstico diferencial debe establecerse con procesos abdominales quirúrgicos y con las pielonefritis, así como con las rickettsiosis, la sepsis, la meningococemia, la peste, la tularemia, la gripe y la fiebre recurrente.

Lo más adecuado es realizar el diagnóstico específico mediante la detección de IgM en el suero durante la fase aguda de la enfermedad, que ha dado resultados positivos incluso en la fase prodrómica. Las pruebas que utilizan un antígeno del virus Sin Nombre detectan los hantavirus afines causantes del síndrome pulmonar en el continente americano. En ocasiones, ciertos virus heterólogos reaccionan solamente en la ELISA de IgG, pero este hecho es muy sospechoso, dada la baja seroprevalencia de estos virus en la población normal. El análisis de RT-PCR suele ser positivo cuando se usa en las muestras de sangre tomadas en los siete a nueve primeros días de la enfermedad o las muestras de tejidos; esta prueba sirve para identificar al virus infectante en áreas situadas fuera de los límites de las viviendas donde habita el ratón del venado y en los casos atípicos.

FIEBRE AMARILLA

El virus de la fiebre amarilla ha causado epidemias importantes en el continente americano, África y Europa antes de que el descubrimiento de la transmisión del mosquito en 1900 permitiera luchar contra los ataques de su vector, *A. aegypti,* en el medio urbano. Sólo entonces se supo que también existía un ciclo selvático en África en el que participaban el mosquito *Aedes* y los monos y que la colonización del Nuevo Mundo por *A. aegypti,* originario de África, había hecho que la fiebre amarilla apareciera en las ciudades y que se consolidara un ciclo selvático independiente de fiebre amarilla en las junglas americanas en el que participan los mosquitos *Haemagogus* y los monos del Nuevo Mundo en las junglas americanas. En la actualidad, el contagio urbano de la fiebre amarilla sólo ocurre en algunas ciudades de África, pero también es una amenaza en las grandes ciudades de Sudamérica, donde se ha producido una nueva infestación de *A. aegypti* y es frecuente la transmisión del dengue por ese mismo mosquito. Todavía en 1905 hubo en Nueva Orleáns más de 3 000 casos de fiebre amarilla con 452 muertes. Pese a la existencia de una vacuna inocua y muy eficaz, cada año aparecen en Sudamérica varios cientos de casos de fiebre amarilla selvática y en África se cuentan por miles los casos anuales de fiebre amarilla urbana y selvática.

La fiebre amarilla es una HF típica que se acompaña de necrosis hepática importante. Tras una fase de viremia, que dura tres o cuatro días, aparece un periodo de "intoxicación" que, en los casos graves, se manifiesta por la característica ictericia con hemorragias, vómito negro, anuria y *delirium* final, posiblemente relacionados en parte con la intensa afección hepática. Los recuentos leucocíticos pueden ser normales o bajos y a menudo se elevan en las fases terminales. Suele observarse albuminuria, que a veces es intensa; conforme aparece la insuficiencia renal en los casos graves o terminales, se eleva proporcionalmente la concentración del nitrógeno ureico en sangre. Las alteraciones que se detectan en las pruebas de función hepática oscilan entre una moderada elevación de la AST en los casos leves y un intenso deterioro de la misma.

La fiebre amarilla del medio urbano puede evitarse combatiendo *A. aegypti.* La persistencia del ciclo selvático obliga a vacunar a todos los visitantes que viajan a zonas donde es posible la transmisión. Con pocas excepciones, que se dan sobre todo en los ancianos y en los niños, las reacciones a la vacuna son mínimas; la inmunidad aparece en un plazo de 10 días y dura al menos 10 años. La alergia al huevo exige precaución al administrar la vacuna. Aunque no se han registrado efectos peligrosos de la vacuna sobre el feto, las embarazadas sólo deben ser inmunizadas si se sabe con certeza que están en riesgo de adquirir la fiebre amarilla. Como la vacunación se ha asociado con varios casos de encefalitis en niños menores de seis meses, la vacunación debe demorarse hasta los 12 meses de edad, salvo que exista un riesgo de exposición muy alto. Se han notificado reacciones adversas raras, graves, que afectan múltiples órganos (a veces letales) y que muestran predilección particular por ancianos; sin embargo, el número de fallecimientos de viajeros no vacunados, por fiebre amarilla, rebasa al de acontecidos por la vacunación y hay que apli-

car normas liberales de vacunación en viajeros que acuden a zonas afectadas. Puede obtenerse información actualizada sobre los cambios de distribución de la fiebre amarilla y sobre los requisitos de la vacunación llamando a la *Health Information for Travelers, Centers for Disease Control and Prevention*, Atlanta, GA 30333; mediante fax (404-332-4565; número de documento 220022); por teléfono (404-332-4559); o por Internet *(www.cdc.gov)*.

FIEBRE HEMORRÁGICA DEL DENGUE/SÍNDROME DEL CHOQUE DEL DENGUE

En el decenio de 1950 se registró un síndrome de HF en los niños de Filipinas y del sudeste asiático que pronto se asoció con las infecciones por el virus del dengue, en particular las que se producían en el contexto de una exposición previa a otro serotipo. La protección transitoria heterotípica que sigue a la infección por el virus del dengue es sustituida al cabo de unas semanas por la posibilidad de desarrollar una infección heterotípica que da lugar a la fiebre del dengue típica (véase antes en este capítulo), o con escasa frecuencia, a una enfermedad más intensa (DHF/DSS secundaria). En casos poco frecuentes, las infecciones primarias por el virus del dengue producen un síndrome de HF, pero se sabe mucho menos sobre la patogenia de estos casos. En los últimos 20 años, *A. aegypti* ha vuelto a invadir Latinoamérica y otras regiones y los frecuentes viajes de los sujetos infectados han provocado que se introduzcan en Estados Unidos muchas cepas del virus del dengue procedentes de numerosas zonas geográficas. De ahí que el patrón de transmisión hiperendémica de muchos serotipos del dengue se haya establecido ya en el continente americano y en el Caribe y haya provocado también allí la reaparición de la DHF/DSS como un problema importante. Cada año aparecen millones de infecciones del dengue y muchos millares de casos de DHF/DSS. Es poco probable que entre los ciudadanos de Estados Unidos se observe el síndrome grave, dado que hay pocos niños con anticuerpos del dengue que puedan desencadenar una cascada patogénica cuando se adquiere una segunda infección.

La infección de los macrófagos/monocitos es esencial en la patogenia de la fiebre del dengue y en la génesis de la DHF/DSS. La infección previa por un serotipo heterólogo del virus del dengue puede inducir la formación de anticuerpos antivíricos desprovistos de un papel protector que, a pesar de todo, se unen a la superficie del virión y tras su interacción con el receptor Fc dirigen a los virus del dengue secundarios hacia las células blanco, originando una infección potenciada. El hospedador también está sensibilizado ante una respuesta secundaria de anticuerpos cuando se liberan los antígenos víricos y la formación de inmunocomplejos induce la activación de la vía clásica del complemento, con los consiguientes efectos inflamatorios. Las reacciones cruzadas en las células T inducen la liberación de citocinas con actividad fisiológica, como el interferón gamma y el factor de necrosis tumoral alfa. La inducción de la permeabilidad vascular y del choque depende de muchos factores, como los siguientes:

1. *Aparición de anticuerpos potenciadores no neutralizantes.* En los lactantes menores de nueve meses pueden encontrarse anticuerpos maternos que atravesaron la placenta o en los individuos mayores puede haber anticuerpos que se formaron al producirse con anterioridad una infección heteróloga del dengue. La reacción de las células T también está íntimamente involucrada.
2. *Edad.* La predisposición a la DHF/DSS desciende en forma considerable pasados los 12 años de edad.
3. *Sexo.* Las mujeres enferman con más frecuencia que los varones.
4. *Raza.* Los sujetos de raza caucásica se ven afectados más a menudo que los de raza negra.
5. *Estado de nutrición.* La malnutrición ejerce un papel protector.
6. *Secuencia de la infección.* Por ejemplo, el serotipo 1 seguido del serotipo 2 es más peligroso que el serotipo 4 seguido del serotipo 2.
7. *Serotipo infectante.* El serotipo 2 parece ser más peligroso que los demás serotipos.

Además, existe una variación considerable entre las cepas de un determinado serotipo, siendo las cepas del serotipo 2 del sudeste de Asia las que tienen más posibilidades de causar el síndrome del choque por dengue/HF del dengue.

La HF del dengue se diagnostica detectando la tendencia hemorrágica (prueba del torniquete, petequias) o la existencia de hemorragias manifiestas sin que haya procesos subyacentes, como lesiones gastrointestinales previas. El síndrome del choque del dengue, que suele asociarse con signos hemorrágicos, es mucho más grave y es el resultado del aumento de la permeabilidad vascular que provoca el choque. En la DHF/DSS aparecen agitación, letargo, trombocitopenia (<100 000/μl) y hemoconcentración dos a cinco días después del comienzo de la fiebre típica del dengue, a menudo en el momento de la defervescencia. El exantema maculopapuloso que muchas veces aparece en el dengue también puede verse en la DHF/DSS. En los casos más graves es evidente un choque manifiesto, con baja presión diferencial, cianosis, hepatomegalia, derrames pleurales, ascitis y, en algunos casos graves, equimosis y hemorragias digestivas. El periodo de choque dura sólo uno o dos días y la mayoría de los pacientes responden enseguida a una vigilancia estrecha con oxigenoterapia y administración de soluciones cristaloides o, en casos graves, de coloides. Se han publicado tasas de mortalidad muy variables según la verificación de los casos y la calidad del tratamiento; no obstante, la mayoría de los enfermos con DHF/DSS responden bien a las medidas de mantenimiento y la mortalidad total en un centro con experiencia en enfermedades tropicales es probablemente de tan sólo uno por ciento.

El diagnóstico virológico puede establecerse mediante los métodos habituales, aunque las infecciones repetidas por flavivirus despiertan una respuesta inmunitaria amplia frente a varios miembros del grupo y esta situación puede favorecer la ausencia de especificidad de la respuesta inmunitaria manifestada por la IgM y la IgG frente al virus. Se puede buscar una respuesta de anticuerpos secundaria con pruebas de detección de diversos antígenos de los flavivirus y demostrar así el amplio espectro característico de la reactividad.

La clave para combatir el dengue y la DHF/DSS es la lucha contra *A. aegypti*, lo que también disminuye el riesgo de circulación de los virus de la fiebre amarilla urbana y de chikunguña. Los esfuerzos realizados se han visto obstaculizados porque en los depósitos de basura abundan los neumáticos no degradables y los envases de plástico de larga duración, por la resistencia a los insecticidas, la pobreza urbana y la incapacidad de las organizaciones de salud pública para movilizar a la población y conseguir que eliminen los sitios donde se reproducen los mosquitos. Las vacunas con virus vivos atenuados del dengue se encuentran en sus últimas fases de elaboración y ya se han obtenido resultados esperanzadores en las primeras pruebas. Será preciso comprobar en las áreas endémicas si las vacunas son capaces de proporcionar una inmunidad inocua y duradera frente a un proceso inmunopatológico como la DHF/DSS, pero se confía en que la vacunación reducirá los contagios a niveles insignificantes.

FIEBRE HEMORRÁGICA POR FILOVIRUS

Véase el capítulo 190.

LECTURAS ADICIONALES

Bruno P et al: The protean manifestations of hemorrhagic fever with renal syndrome. A retrospective review of 26 cases from Korea. Ann Intern Med 113:385, 1990

Calisher CH: Medically important arboviruses of the United States and Canada. Clin Microbiol Rev 7:89, 1994

Centers for Disease Control and Prevention: Update: Management of patients with suspected viral hemorrhagic fever—United States. MMWR 44:475, 1995 *(http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00038033.htm)*

Deresiewicz RL et al: Clinical and neuroradiographic manifestations of eastern equine encephalitis. N Engl J Med 336:1867, 1997

Enria D et al: Arenaviruses, in *Tropical Infectious Diseases: Principles, Pathogens, & Practice,* RL Guerrant et al (eds). New York, Saunders, 1999, pp 1189–1212

Peters CJ, Khan AS: Hantavirus pulmonary syndrome: The new American hemorrhagic fever. Clin Infect Dis 34:1224, 2002

Rivas F et al: Epidemic Venezuelan equine encephalitis in La Guajira, Colombia, 1995. J Infect Dis 175:828, 1997

Solomon SR, Vaughn DW: Pathogenesis and clinical features of Japanese encephalitis and West Nile virus infections. Curr Top Microbiol Immunol 267:171, 2002

Solomon T et al: West Nile encephalitis. BMJ 326:865, 2003

Wurtz R, Paleologos N: La Crosse encephalitis presenting like herpes simplex encephalitis in an immunocompromised adult. Clin Infect Dis 31:1113, 2000

190 Virus de Marburgo y Ébola

Clarence J. Peters

DEFINICIÓN

Los virus de Marburgo y Ébola producen una enfermedad febril generalizada y aguda que causa una gran mortalidad. Esta entidad se caracteriza por un comienzo brusco con cefalea, mialgias, fiebre que evoluciona a postración, erupción cutánea y, con frecuencia manifestaciones hemorrágicas. Las epidemias suelen empezar en un único caso adquirido a partir de un reservorio desconocido en la naturaleza y se propagan fundamentalmente por contacto estrecho con los enfermos o sus líquidos corporales, en casa o en el hospital.

ETIOLOGÍA

La familia Filoviridae **(fig. 190-1)** comprende dos virus con diferencias antigénicas y genéticas: el virus de Marburgo (*marburgvirus*) y el virus de Ébola (*ebolavirus*). El virus de *Ébola* posee cuatro subtipos fáciles de distinguir, conocidos por el lugar donde fueron identificados por primera vez (Zaire, Sudán, Costa de Marfil y Reston). A excepción del virus Reston, todos los miembros de la familia Filoviridae son virus africanos capaces de provocar una enfermedad grave y a menudo letal en el ser humano. El virus de Reston, que ha sido exportado desde Filipinas en varias ocasiones, ha causado infecciones letales en monos, pero sólo ha producido infecciones subclínicas en el hombre. Los diferentes aislamientos de los cuatro subtipos de Ébola realizados a lo largo del tiempo y del espacio muestran una notable conservación de su secuencia, dato que indica una importante estabilidad genética en su nicho selectivo.

Las partículas típicas del filovirus contienen un único RNA monocatenario de polaridad negativa y lineal, dispuesto en una nucleocápside helicoidal. Los viriones tienen una longitud de 790 a 970 nm y también pueden presentarse en forma alargada y retorcida. La cubierta lipídica los hace sensibles a los disolventes de grasas y a los detergentes habituales. Los virus se destruyen en gran medida por el calor (30 min a 60°C) y por la acidez, pero pueden persistir durante semanas en la sangre a temperatura ambiental. La glucoproteína de superficie se autoensambla para formar las excrecencias superficiales del virión, a las que se atribuye ser las mediadoras de la unión a las células y la fusión. El gran contenido en azúcares de estas glucoproteínas puede contribuir a los niveles más bien escasos de anticuerpos neutralizantes que poseen los individuos afectados. Una forma menor de la glucoproteína, que porta muchos de sus determinantes antigénicos, es la producida por las células infectadas *in vitro* y se encuentra en la circulación de los enfermos humanos; se ha pensado que esta proteína soluble circulante puede suprimir la respuesta inmunitaria a la proteína de la superficie del virión o bloquear los mecanismos efectores antivíricos. Tanto el virus de Marburgo como el Ébola tienen un nivel de bioseguridad de 4 debido a su gran tasa de mortalidad y la infecciosidad de los aerosoles.

FIGURA 190-1. Viriones de Ébola: material diagnóstico obtenido del primer paso en células Vero, de una muestra de sangre de un enfermo. Algunos de los viriones filamentosos (no teñidos) se fusionaron extremo con extremo y así surgió una imagen de "espaguetis entrelazados". La imagen en cuestión se obtuvo del primer aislamiento y visualización del virus Ébola en 1970. (*Por cortesía de Fredrick A. Murphy, MD, University of Texas Medical Branch, Galveston, Texas.*)

EPIDEMIOLOGÍA

El virus de Marburgo fue identificado por primera vez en Alemania en 1967. Se aisló en el personal de laboratorio expuesto a los monos verdes de África (*Cercopithecus aethiops*) que habían sido importados de Uganda. De los 25 casos de infección primaria por el virus de Marburgo adquiridos de los monos, siete fallecieron. Los seis casos secundarios parece que estuvieron relacionados con un contacto estrecho o con una exposición parenteral. Se comprobó también un caso secundario de contagio a la esposa de un paciente. El virus de Marburgo se encontró en el semen del paciente original a pesar de tener anticuerpos circulantes. Desde este brote epidémico se han publicado casos aislados de infección de Marburgo que han afectado a personas del este y el sur de África.

En 1999 se demostró la transmisión repetida del virus de Marburgo a los trabajadores de una mina de oro del este de la República Democrática del Congo. La diseminación secundaria del virus en las familias de los pacientes fue más amplia de lo señalado con anterioridad, con similitud al virus de Ébola, lo que resalta la importancia de la higiene y de los cuidados de barrera en la epidemiología de estos virus africanos.

En 2004 y 2005 en Angola se produjo una epidemia alarmante y masiva por virus de Marburgo donde hubo más de 250 casos. Los signos epidemiológicos fueron similares a los de la epidemia por virus Ébola descritos más adelante, y el índice de letalidad fue de 90%. Esta cifra elevada quizá dependió en parte de la situación inadecuada que privaba en hospitales africanos; sin embargo, el virus aislado en la epidemia fue un poco diferente en su filogenética, de otras cepas conocidas, y tuvo una mayor virulencia en primates.

En 1976 se produjeron epidemias simultáneas de fiebre hemorrágica grave en Zaire y Sudán (550 casos en seres humanos). En ambos lugares se aisló el virus de Ébola. Más adelante se demostró que diferentes subtipos del virus se acompañaban de una mortalidad de 90 y 50%, respectivamente. Las dos epidemias se asociaron con la transmisión entre personas (en especial en hospitales) y al empleo de agujas y jeringas no esterilizadas, una práctica común en los hospitales de los países en vías de desarrollo. Ambas epidemias fueron extinguiéndose al cerrar las clínicas y cuando las poblaciones de la zona epidémica rehuyeron cada vez más a las personas afectadas y evitaron las prácticas tradicionales de enterramiento.

El virus Ébola de Zaire reapareció en una nueva epidemia importante (317 casos, 88% de mortalidad) en la República Democrática del Congo en 1995 y en epidemias más pequeñas en Gabón de 1994 a 1996. La mortalidad fue elevada, la transmisión a los cuidadores y a otras personas con un contacto directo con los líquidos corporales era frecuente y la mala higiene de los hospitales exacerbó la propagación. En la epidemia del Congo, un caso inicial fue infectado en Kikwit en enero de 1995. La epidemia permaneció latente hasta abril, cuando una intensa transmisión nosocomial obligó al cierre de los hospitales; finalmente se enviaron muestras al laboratorio para buscar el virus de Ébola y en pocas horas se obtuvieron resultados positivos. Se prestó ayuda internacional, que proporcionó instrucción sobre los métodos de aislamiento en enfermería y en los materiales; la transmisión nosocomial cesó, se reabrieron los hospitales y el último caso se declaró en junio de 1995.

En Gabón, entre los años de 1994 y 2003 se detectaron apariciones independientes del virus de Ébola (subtipo Zaire), todas ellas relacionadas con la exposición en la profundidad de la selva y la transmisión familiar y nosocomial posterior. En ocasiones se documentaron muertes entre los primates no humanos y la infección por el virus Ébola se confirmo cuando menos en algunos ejemplares. En un episodio de 1996, un médico expuesto a pacientes infectados por el virus Ébola viajó a Sudáfrica presentando fiebre; una enfermera que asistió a una venotomía realizada en el médico en cuestión contrajo fiebre hemorrágica por Ébola y murió a pesar de los cuidados intensivos. El paciente inicial fue identificado retrospectivamente por los anticuerpos séricos y el aislamiento del virus a partir del semen. No se identificaron más casos en la atención de "pacientes" primarios o secundarios, ni hubo casos secundarios después de la atención de un paciente afectado por virus Ébola de Costa de Marfil, que regresó a Suiza y que no parecía estar afectado. Por tanto, el transporte a distancia del virus de Ébola es un riesgo confirmado y la transmisión nosocomial es posible incluso en condiciones higiénicas.

En el periodo de 2000 a 2001, un brote indolente de enfermedad producida por el subtipo Sudán reclamó en Uganda las vidas de 224 (53%) de 425 pacientes que eran casos sospechosos.

El subtipo Reston del virus de Ébola se vio por primera vez en Estados Unidos en 1989, cuando provocó numerosos casos letales de fiebre hemorrágica en macacos cangrejeros importados de Filipinas y sometidos a cuarentena en una instalación de Reston, Virginia, a la espera de su distribución a investigadores biomédicos. Se ha rastreado el origen de ésta y otras apariciones del virus de Reston en una única instalación de exportación de Filipinas, pero no se ha confirmado una fuente en la naturaleza.

Los estudios epidemiológicos (incluida una búsqueda específica en la epidemia de Kikwit) no han suministrado pruebas de que las partículas transportadas por el aire tengan importancia en la enfermedad humana. Esta falta de pruebas epidemiológicas resulta sorprendente y está en contradicción con la clasificación de estos virus como patógenos de nivel 4 de seguridad biológica, basada en parte en su infecciosidad en aerosoles y en estudios formales de laboratorio que demuestran una gran infecciosidad de los aerosoles en los monos. Al parecer, los humanos enfermos no suelen generar cantidades suficientes de aerosoles infecciosos como para suponer una amenaza para quienes los rodean.

Se han notificado en chimpancés y gorilas innumerables fallecimientos (algunos incluso amenazaron la continuidad de tales especies), pero las dos especies de animales (a semejanza de los humanos) al parecer son "centinelas" de la actividad del virus. Las especulaciones en cuanto a los verdaderos reservorios se han centrado en los murciélagos, y las pruebas preliminares indican que ellos pudieran ser el reservorio de los filovirus. Las pruebas en cuestión incluyen la detección de anticuerpos y los productos de la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (*reverse-transcriptase polymerase chain reaction*, RT-PCR) en murciélagos; los datos epidemiológicos en minas subterráneas con extracción de oro en Durba (República Democrática del Congo) en que ha surgido la transmisión del virus Marburgo, y vínculos notificados de producción de anticuerpos en humanos, con el manejo de los murciélagos.

ANATOMÍA PATOLÓGICA Y PATOGENIA

En los seres humanos y en los modelos animales, los virus de Ébola y de Marburgo se replican bien en casi todos los tipos de células, incluidas células endoteliales, macrófagos y células parenquimatosas de numerosos órganos. La afección más inicial es la del sistema de los fagocitos mononucleares y ésta es la causa del inicio del proceso infeccioso. La replicación vírica se asocia con necrosis celular, tanto *in vivo* como *in vitro.* Entre los hallazgos importantes en la microscopia óptica se incluyen la necrosis hepática con cuerpos de Councilman (inclusiones intracelulares que guardan relación con amplias acumulaciones de nucleocápsides víricas), la neumonitis intersticial, los nódulos gliales en el cerebro y los pequeños infartos. En los casos de muerte, el antígeno y los viriones abundan en los fibroblastos, el intersticio y, en menor grado, en los anexos de los tejidos subcutáneos; pudiera producirse el escape a través de pequeñas roturas en la piel o posiblemente de las glándulas sudoríparas y en caso de que ello fuera así, explicaría la relación con el riesgo confirmado epidemiológicamente del contacto estrecho con los pacientes y el contacto con los cadáveres. Ni siquiera en las zonas de necrosis destacan las células inflamatorias.

Además de la lesión directa por la infección vírica, los pacientes infectados por el virus de Ébola (subtipo Zaire) tienen altos niveles circulantes de citocinas proinflamatorias, que se supone contribuyen a la gravedad de la enfermedad. De hecho, el virus interacciona íntimamente con el sistema de citocinas celulares. Es resistente a los efectos antivíricos del interferón alfa, aunque induce una producción abundante de este mediador. La infección vírica de las células endoteliales inhibe en forma selectiva la expresión de las moléculas de clase I del complejo de histocompatibilidad mayor y bloquea la inducción de ciertos genes por los interferones. Además, la expresión de glucoproteína inhibe la expresión de integrina αV, un efecto que *in vitro* provoca el desprendimiento y la posterior muerte de las células endoteliales.

La infección aguda se acompaña de altos niveles de virus y de antígenos víricos circulantes. La mejoría clínica se produce cuando los títulos víricos decrecen al mismo tiempo que se instaura una respuesta inmunitaria específica del virus, que se detecta mediante la prueba de inmunosorbencia ligada a enzimas (*enzyme-linked immunosorbent assay*, ELISA) o la prueba de anticuerpos fluorescentes. En los casos de muerte suele haber escasos indicios de respuesta de los anticuerpos, con un llamativo agotamiento del bazo y de los ganglios linfáticos. Parece ser que la recuperación está mediada por la respuesta de la inmunidad celular: el plasma de la fase de convalecencia posee escasa actividad neutralizante *in vitro* del virus y no protege en los experimentos de transferencia pasiva realizados en modelos de monos y cobayos o conejillos de Indias.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Después de un periodo de incubación de siete a 10 días aproximadamente (mediana, tres a 16 días), los pacientes manifiestan de forma repentina fiebre, cefalea intensa, malestar, mialgias, náusea y vómito. A la fiebre se suma una diarrea, a menudo grave; también hay dolor torácico, acompañado de tos; postración y trastornos mentales. En los sujetos de piel clara, y menos a menudo en las personas de raza negra, aparece alrededor del quinto al séptimo días un exantema maculopapuloso, seguido de descamación. Las hemorragias pueden aparecer alrededor de este momento y son evidentes en las mucosas y en la piel. En algunas epidemias, menos de la mitad de los pacientes sufrió hemorragia manifiesta y ésta faltaba incluso en algunos casos letales. Otros hallazgos son edema de la cara, el cuello, el escroto o todos ellos; hepatomegalia; rubefacción; congestión de las conjuntivas y faringitis. A los 10 o 12 días desde el comienzo de la enfermedad, la fiebre mantenida puede hacer crisis, con mejoría y finalmente la recuperación del paciente. El recrudecimiento de la fiebre puede relacionarse con sobreinfecciones bacterianas o con la posible persistencia localizada del virus. Se han descrito hepatitis, uveítis y orquitis tardías, con aislamiento del virus del semen o detección de sus productos mediante la reacción en cadena de la polimerasa (*polymerase chain reaction*, PCR) en las secreciones vaginales durante varias semanas.

DATOS DE LABORATORIO

La leucopenia es frecuente al comienzo; posteriormente aparece neutrofilia. Los recuentos de plaquetas descienden a menos de 50 000/μl y a veces muy por debajo de esta cifra. Puede haber datos analíticos de coagulación intravascular diseminada, pero se discute su importancia clínica y la necesidad de tratarla. Los niveles séricos de las aminotransferasas de alanina y aspartato (en especial de esta última) se elevan progresivamente y en algunos casos se desarrolla ictericia. La amilasa sérica suele estar elevada y esta elevación puede estar relacionada con un dolor abdominal que sugiere pancreatitis. La proteinuria es habitual; la disminución de la función renal es proporcional al choque.

DIAGNÓSTICO

La mayoría de los pacientes con enfermedad aguda por virus de Ébola o Marburgo tienen altas concentraciones de virus en la sangre. La detección del antígeno por ELISA es un método diagnóstico sensible y significativo. El aislamiento del virus y la RT-PCR son eficaces y en algunos casos proporcionan más sensibilidad. Los enfermos en recuperación desarrollan anticuerpos IgM e IgG que se detectan mejor por ELISA, pero que también reaccionan en la prueba, menos específica, del anticuerpo fluorescente. Las biopsias de piel son de gran utilidad para establecer el diagnóstico de necropsia de las infecciones por el virus de Ébola y, en menor medida, de Marburgo, por la presencia de grandes cantidades de antígeno vírico, por la relativa seguridad de obtención de la muestra y porque para los tejidos fijados con formol no es necesaria la cadena de frío.

℞ INFECCIONES POR LOS VIRUS DE MARBURGO Y DE ÉBOLA

No se dispone de un tratamiento específico contra el virus y, dada la amplia afección por el virus en los casos letales, las medidas de mantenimiento pueden no ser tan útiles como se esperaba. Sin embargo, estudios recientes efectuados con monos rhesus han demostrado una mejoría de la supervivencia entre los animales tratados con un inhibidor del factor VIIa y el factor hístico o con proteína C activada. El tratamiento enérgico del choque debe tener presente la gran probabilidad de que ocurra un escape vascular de la circulación pulmonar y general y de que la función miocárdica pueda estar afectada. El mecanismo de fusión de membrana del virus de Ébola es similar al de los retrovirus y la identificación de secuencias "fusogénicas" sugiere que se podrían desarrollar inhibidores de la penetración en las células. A pesar de la escasa capacidad neutralizante de los sueros policlonales de la fase de convalecencia, la presentación por fagos de mRNA de inmunoglobulina procedente de médula ósea de convalecientes ha producido anticuerpos monoclonales con capacidad neutralizante *in vitro* y que tienen capacidad protectora en modelos experimentales con cobayos (desafortunadamente no en modelos de monos).

PREVENCIÓN

No se dispone de una vacuna, pero las precauciones de aislamiento de barrera en hospitales de África han disminuido mucho la propagación del virus a partir del caso inicial y de este modo han contribuido a prevenir las infecciones por filovirus y otros agentes. Se ha probado que un gen de glucoproteína de Ébola con vector de adenovirus otorga protección a los primates no humanos y está siendo sometido a pruebas en fase 1 en el hombre.

LECTURAS ADICIONALES

Feldmann H et al: Proceedings of an international symposium on filoviruses. J Infect Dis Suppl, 2007

Geisbert TW et al: Treatment of Ebola virus infection with a recombinant inhibitor of factor VIIa/tissue factor: A study in rhesus monkeys. Lancet 362:1953, 2003

Peters CJ, Leduc JW: An introduction to Ebola: The virus and the disease. J Infect Dis 179(Suppl 1):ix, 1999 (Also available at *www.journals.uchicago.edu/JID/*)

Sanchez A et al: Analysis of human peripheral blood samples from fatal and nonfatal cases of Ebola (Sudan) hemorrhagic fever: Cellular responses, virus load, and nitric oxide levels. J Virol 78:10370, 2004

Sullivan NT: Accelerated vaccination for Ebola virus haemorrhagic fever in non-human primates. Nature 424:681, 2003

Towner JS et al: *Marburgvirus* genomics and association with a large hemorrhagic fever outbreak in Angola. J Virol 80:6497, 2006

SECCIÓN 16 MICOSIS E INFECCIONES POR ALGAS

191 Diagnóstico y tratamiento de las micosis

John E. Edwards, Jr.

TERMINOLOGÍA Y ASPECTOS MICROBIOLÓGICOS

Se acostumbra clasificar a las micosis en categorías específicas de acuerdo con el sitio anatómico en que surgen y con sus aspectos epidemiológicos. Las categorías anatómicas generales más comunes son las infecciones mucocutáneas y las de órganos profundos; las categorías epidemiológicas más frecuentes son las de tipo endémico y por oportunistas. Las *infecciones mucocutáneas* originan complicaciones graves, pero rara vez son letales. Las *infecciones de órganos profundos* también ocasionan un ataque grave en muchos casos pero, a diferencia de lo observado con las mucocutáneas, suelen ser letales. Las *micosis endémicas* (como la coccidioidomicosis) son infecciones causadas por hongos que no son parte de la flora microbiana normal del ser humano y que se adquieren del entorno. A diferencia de ello, las *micosis por oportunistas* son causadas por microorganismos (como *Candida* y *Aspergillus*) que suelen ser componentes de la flora normal del ser humano y cuya distribución amplísima en la naturaleza hace que con enorme facilidad se transmitan al hospedador inmunodeficiente. Los hongos oportunistas originan infecciones graves si es ineficaz la respuesta inmunológica del hospedador, lo que permite a los microorganismos transformarse de comensales inocuos a patógenos invasores. A menudo, la disminución de la eficacia del sistema inmunitario es consecuencia de terapias muy modernas que de manera coincidente desequilibran la microflora del hospedador o interfieren de modo directo en las respuestas inmunitarias. Las micosis endémicas originan un cuadro más grave en los individuos inmunodeficientes que en los inmunocompetentes.

Los pacientes se contagian de la infección por hongos endémicos casi de manera exclusiva por inhalación. La tierra es el reservorio natural de la mayor parte de los hongos que se afecta por mecanismos endémicos. Los dermatofitos pueden adquirirse por transmisión directa de una persona a otra, pero la mayor parte de las infecciones son producto del contacto ambiental. A diferencia de ello, *Candida*, un hongo oportunista, invade al huésped desde sitios normales de colonización, por lo común las membranas mucosas de las vías gastrointestinales. En términos generales, la inmunidad innata es el mecanismo primario de defensa contra los hongos. Durante muchas micosis se forman anticuerpos (incluso durante el comensalismo), pero por lo regular no constituyen el mecanismo primario de defensa. No obstante, en algunas infecciones particulares, como se analizará después, la medición de los títulos de anticuerpos puede constituir un estudio diagnóstico útil.

En los debates clínicos de las micosis, otros tres términos utilizados a menudo son *levadura, moho* y *hongo dimórfico.* Las *levaduras* son microorganismos monocelulares redondos o "en gemación". Por costumbre se clasifica como levaduras a *Candida* y *Cryptococcus.* Los mohos asumen formas filamentosas llamadas *hifas* a temperatura ambiente y cuando invaden los tejidos. Se clasifican como mohos a *Aspergillus*, *Rhizopus* [especie que causa mucormicosis (cigomicosis)] y los hongos que suelen infectar la piel para originar tiñas y dermatosis similares. Dentro de esta clasificación de levaduras y mohos se observan variaciones. Por ejemplo, cuando *Candida* infecta tejidos pueden aparecer las formas de levadura y filamentosa, excepto en el caso de *C. glabrata*, que sólo forma estructuras de levadura en los tejidos; por el contrario, *Cryptococcus* existe sólo en la forma de levadura. *Dimórfico* es el término utilizado para describir hongos que proliferan a manera de levaduras o grandes estructuras esféricas en los tejidos, pero que asumen formas filamentosas a temperatura ambiente en el entorno. Dentro de este grupo están los microorganismos que causan la blastomicosis, la paracoccidioidomicosis, la coccidioidomicosis, la histoplasmosis, la blastomicosis y la esporotricosis.

En los últimos decenios se ha observado un incremento sustancial de la incidencia de micosis. La frecuencia de las infecciones por oportunistas ha aumentado a consecuencia de la inmunosupresión intencional en órganos y el trasplante de citoblastos y de otras muchas enfermedades, la administración de quimioterapéuticos citotóxicos contra cánceres y el empleo liberal de antibacterianos. La incidencia de micosis endémica se ha incrementado en zonas geográficas en las que ha habido un crecimiento sustancial de la población.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico definitivo de cualquier micosis obliga a la identificación histopatológica del hongo que invade los tejidos, además de las manifestaciones de una respuesta inflamatoria. La identificación de esta última respuesta ha adquirido importancia especial en lo que se refiere a las infecciones por *Aspergillus*. Dicho microorganismo tiene distribución amplísima y en ocasiones flota desde el aire y llega al material de biopsia. Por consiguiente, en casos muy poco frecuentes pero importantes, dicho hongo es un contaminante *ex vivo* durante la preparación de una muestra para estudio microscópico y, en consecuencia, el diagnóstico es inexacto. Los colorantes más usados para identificar hongos son el ácido peryódico de Schiff y la metenamina argéntica de Gomori. *Candida*, a diferencia de otros hongos, se puede detectar en extensiones hísticas teñidas por el método de Gram. En las muestras hísticas no basta para identificar la tinción con hematoxilina y eosina. Si los resultados son positivos, la preparación con tinta china de líquido cefalorraquídeo (LCR) confirmará el diagnóstico de criptococosis. Muchos laboratorios utilizan ahora la tinción con blanco calcoflúor junto con la microscopia fluorescente para identificar hongos en muestras de líquidos.

Los estudios extensos del diagnóstico de micosis de órganos profundos han propiciado la creación de pruebas diversas con grados diferentes de especificidad y sensibilidad. Las más fiables han sido la detección de anticuerpos contra *Coccidioides immitis* e *Histoplasma capsulatum* en suero y LCR; la detección del antígeno polisacárido criptococócico en suero y LCR, y la identificación del antígeno de *Histoplasma* en orina o suero. En Europa se ha utilizado de manera generalizada el método para identificar galactomananos, y en Estados Unidos ha sido autorizado para el diagnóstico de aspergilosis; se necesita validar dicho método con pruebas complementarias para conocer su verdadera utilidad. Entre los aspectos preocupantes están la incidencia de resultados negativos falsos y la necesidad de practicar múltiples estudios seriados para disminuir tal problema. La prueba de glucano β para identificar *Candida* está también en fase de evaluación pero, a diferencia de la prueba de galactomananos, necesita validación adicional. En fases de perfeccionamiento están innumerables métodos de reacción en cadena de polimerasa para detectar antígenos, así como las técnicas de hibridación de ácido nucleico; sin embargo, los métodos en cuestión no se utilizan en forma general en los centros médicos principales.

De los hongos, *Candida* es el que con mayor frecuencia se identifica en la sangre. Es posible detectar especies de dicho microorganismo con cualquier sistema de cultivo automatizado de sangre que se utiliza hoy en día, pero la técnica de lisis-centrifugación incrementa la sensibilidad de los cultivos de sangre en lo que toca a los microorganismos menos comunes (como *H. capsulatum*) y debe utilizarse cuando se sospechan micosis diseminadas.

Excepto en los casos de la coccidioidomicosis, la criptococosis y la histoplasmosis, no se cuenta con pruebas totalmente validadas y usadas de manera general para el serodiagnóstico de una micosis diseminada. No se practican ya las cutirreacciones para identificar micosis endémicas.

Rx MICOSIS

Este apartado ofrece una revisión somera de las estrategias generales para el empleo de antimicóticos en el tratamiento de las micosis. Los detalles sobre los regímenes, la posología y la estrategia se exponen en los capítulos sobre micosis específicas, que están más adelante en esta obra.

En vista de que los hongos son células eucariotas que contienen gran parte de los mismos organelos (con muchas de las mismas funciones fisiológicas) que las células del ser humano, la identificación de fármacos que destruyan o inhiban de manera selectiva los hongos pero que no sean tóxicos para las células humanas ha constituido un problema de gran magnitud. En la medicina clínica se han incorporado un número mucho menor de antimicóticos que de agentes antibacterianos.

ANFOTERICINA B (AmB). La introducción de anfotericina B (*amphotericin B*, AmB) a finales del decenio de 1950 revolucionó el tratamiento de las micosis de órganos profundos. Antes de que se contara con dicho fármaco, la meningitis criptococócica y otras micosis diseminadas casi siempre culminaban en la muerte. Durante unos 10 años después de su introducción constituyó el único medicamento eficaz para tratar las micosis letales. El fármaco sigue siendo el antimicótico de espectro más amplio, aunque su uso conlleva algunas desventajas, como la nefrotoxicidad notable, el hecho de no contar con un preparado oral y los efectos adversos desagradables (fiebre, escalofríos y náusea) durante el tratamiento. Para evitar el problema de la nefrotoxicidad y los efectos adversos de la venoclisis se crearon presentaciones lipídicas de AmB que han sustituido casi por completo la fórmula de desoxicolato coloidal usada en un principio en los seres humanos (aunque aún se dispone de dicha presentación). Las presentaciones en lípidos incluyen AmB en liposomas (L-AB; 435 mg/kg al día) y el complejo lipídico de AmB ([*AmB lipid complex*, ABLC], 5 mg/kg al día). Rara vez se usa un tercer preparado que es la dispersión coloidal de AmB ([*AmB colloidal dispersion*, ABCD], 3 a 4 mg/kg al día), por la alta incidencia de efectos adversos que surgen con la venoclisis. (Las dosis señaladas son las habituales para adultos con infección invasora.)

Las presentaciones de AmB en lípidos tienen la desventaja de que son mucho más caras que la presentación en desoxicolato. Aún se acumula experiencia sobre la eficacia, toxicidad y ventajas comparativas de las diferentes presentaciones contra micosis clínicas específicas [como sería la infección del sistema nervioso central (SNC)]. No hay consenso en cuanto a si existen diferencias clínicamente significativas en dichos fármacos en lo referente a la penetración del SNC o sus efectos tóxicos en riñones. A pesar de estos problemas y del costo alto, las presentaciones en lípidos se utilizan ahora con mucha mayor frecuencia que la preparación de AmB en desoxicolato en Estados Unidos.

AZOLES. Esta clase de antimicóticos ofrece ventajas importantes respecto de AmB; los azoles no causan nefrotoxicidad, o si la causan es mínima, y se les distribuye en preparados orales. Los primeros productos de esta categoría incluyeron el cetoconazol y el miconazol que han sido sustituidos por otros más novedosos para tratar micosis de órganos profundos. Los azoles actúan al inhibir la síntesis de ergosterol en la pared del hongo. A diferencia de la AmB se considera que los azoles son fungistáticos y no fungicidas.

Fluconazol. Desde su introducción en el mercado el fluconazol ha adquirido enorme importancia en el tratamiento de diversas micosis graves. Sus principales ventajas son que se le prepara en fórmulas oral e intravenosa, su semivida es larga, penetra de manera satisfactoria en muchos líquidos corporales (incluidos los líquidos del ojo y el LCR) y sus efectos tóxicos son mínimos (en particular en comparación con AmB). Sus desventajas incluyen hepatotoxicidad (por lo general reversible) y, en altas dosis, alopecia, debilidad muscular y xerostomía con regusto metálico. El fluconazol no es eficaz para tratar la aspergilosis, la mucormicosis o infecciones por *Scedosporium apiospermum* y es menos eficaz que los nuevos azoles contra *C. glabrata* y *C. krusei*.

El fluconazol ha sido considerado como el fármaco más indicado para tratar la meningitis coccidioidea, aunque después de su uso ha habido recaídas. Además, es útil para la terapia de consolidación y sostén en la meningitis criptococócica. Tiene la misma eficacia de AmB en el tratamiento de la candidemia; esta característica y los efectos tóxicos relativamente mínimos del producto, junto con la deficiencia de los métodos diagnósticos en caso de la candidosis con diseminación hematógena generalizada, han propiciado un cambio de los modelos terapéuticos de la candidemia. La norma asistencial consiste en tratar a todos los individuos candidémicos con un antimicótico y cambiar sus catéteres intravasculares, si es factible, en vez de extraer simplemente un solo catéter sospechoso y después observar al paciente. El régimen habitual con fluconazol para tratar la candidemia es de 400 mg/día, que se continúa hasta dos semanas después de que se obtuvo el último cultivo positivo de sangre.

El fluconazol ha sido considerado eficaz para la profilaxia antimicótica en quienes reciben médula ósea en trasplante y en quienes reciben hígado en trasplante y que muestran grave riesgo. No hay consenso en cuanto a administrarlo también como profiláctico en individuos con leucemia, en sujetos con SIDA y con cifras bajas de linfocitos T CD4+, y en quienes son tratados en unidades quirúrgicas intensivas.

Voriconazol. A semejanza del fluconazol, en Estados Unidos se distribuye el voriconazol en presentaciones oral e intravenosa. El fármaco tiene un espectro más amplio que el fluconazol contra especies de *Candida* (incluidas *C. glabrata* y *C. krusei*), y es activo contra *Aspergillus*, *Scedosporium* y *Fusarium*. Por lo general se le considera como fármaco de primera línea para tratar la aspergilosis. Unos cuantos señalamientos de casos han indicado que el voriconazol es eficaz en enfermos individuales de coccidioidomicosis, blastomicosis e histoplasmosis, pero (en este sentido son escasos los datos) no es recomendable para tratar las micosis endémicas. Entre las desventajas del voriconazol (en comparación con el fluconazol) están las interacciones más numerosas con muchos de los fármacos administrados en sujetos predispuestos a micosis. Son relativamente frecuentes la hepatotoxicidad, las erupciones cutáneas (incluida la fotosensibilidad) y las perturbaciones visuales. El fármaco es mucho más caro que el fluconazol. Además, es recomendable cuantificar en forma seriada los niveles de dicho producto en algunos pacientes porque: 1) el medicamento es metabolizado por completo en el hígado por acción de CYP2C9, CYP3A4 y CYP2C19, y 2) existe variabilidad genética en la actividad de CYP2C19 en los seres humanos. Habrá que disminuir las dosis en forma correspondiente cuando hay insuficiencia hepática. No se necesita ajustar las dosis en casos de insuficiencia renal; sin embargo, dado que la presentación IV incluye ciclodextrina, tampoco se administrará a individuos con insuficiencia renal grave.

Itraconazol. El itraconazol se distribuye en presentaciones IV y oral (cápsulas y suspensión). Los niveles sanguíneos cambiantes del fármaco en los individuos que lo reciben por vía oral constituyen una desventaja en comparación con otros azoles. El itraconazol es el fármaco más indicado en la histoplasmosis y la blastomicosis leves o moderadas y se le ha utilizado a menudo en la candidosis mucocutánea crónica. En Estados Unidos ha recibido la autorización de la *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) para usarlo en pacientes neutropénicos febriles. También ha sido útil para tratar coccidioidomicosis, esporotricosis e infección por *S. apiospermum* crónicas. Las micosis mucocutáneas y cutáneas que han sido tratadas de manera satisfactoria con itraconazol comprenden la candidosis orofaríngea (en particular en sujetos con SIDA), las tiñas versicolor y capitis y la onicomicosis. Entre las desventajas del itraconazol están su poca penetración en el líquido cefalorraquídeo, la incorporación de la ciclodextrina tanto en la suspensión oral como en el preparado IV, la absorción variable de las cápsulas y la necesidad de medir en forma seriada los niveles del fármaco en sangre entre quienes ingieren cápsulas contra la micosis diseminada. En años recientes, han sido motivo de preocupación los casos notificados de insuficiencia cardiaca congestiva grave entre quienes reciben itraconazol. A semejanza de otros azoles, el itraconazol puede tener efectos tóxicos en el hígado.

Posaconazol. En Estados Unidos la FDA ha aprobado el posaconazol como profiláctico contra la aspergilosis y la candidosis en los individuos con alto riesgo y posibilidad de presentar tales infecciones por inmunodeficiencia profunda. También se le ha evaluado para tratar la cigomicosis, la fusariosis, la aspergilosis y la candidosis orofaríngea. Los estudios relacionados con este fármaco en las tres primeras entidades recién mencionadas se orientaron a su uso como método de rescate o último recurso. El estudio hecho en más de 90 pacientes con cigomicosis refractaria a otros fármacos generó resultados alentadores. No se han publicado datos de investigaciones del posaconazol para tratar la candidemia. Los señalamientos de casos han descrito su eficacia en coccidioidomicosis e histoplasmosis. Investigaciones comparativas han señalado su eficacia como fármaco profiláctico en individuos con leucemia aguda y entre quienes han recibido médula ósea en trasplante. Además, el posaconazol ha sido eficaz contra especies de *Candida* resistentes a fluconazol. Los resultados del estudio a gran escala con posaconazol como fármaco de rescate contra aspergilosis han sido promisorios, pero para la fecha en que se redactó este texto no han sido publicados después de la revisión por parte de expertos externos.

EQUINOCANDINAS. Las equinocandinas, que incluyen los fármacos aprobados caspofungina, anidulafungina y micafungina, se han sumado de manera considerable al arsenal de los antimicóticos. Los tres medicamentos inhiben la sintasa de β-1,3-glucano, indispensable para la síntesis de la pared celular de los hongos, y que no es un componente de las células humanas. La presentación de estos fármacos no es oral. Se ha considerado que las equinocandinas son fungicidas contra *Candida* y que son fungistáticas contra *Aspergillus*. En la actualidad se les administra en forma generalizada contra las infecciones por *Candida*. Ofrecen dos ventajas: actividad de amplio espectro contra todas las especies de *Candida* y sus efectos tóxicos relativamente pequeños. Las concentraciones inhibidoras mínimas (*minimum inhibitory concentrations*, MIC) de todas las equinocandinas son máximas contra *C. parapsilosis*; no se ha dilucidado si tales cifras máximas representan menor eficacia clínica contra dicha especie. Las equinocandinas constituyen algunos de los antimicóticos más inocuos.

En investigaciones comparativas, la *caspofungina* ha mostrado como mínimo la misma eficacia que la AmB para tratar la candidemia y la candidosis invasora, y tiene la misma eficacia que el fluconazol para combatir la esofagitis por *Candida*. Además, la caspofungina ha sido eficaz como fármaco de último recurso contra la aspergilosis. En la actualidad se le utiliza de manera más amplia para tratar pacientes candidémicos, en particular antes de que se identifique con exactitud la especie infectante.

En Estados Unidos la FDA ha aprobado el uso de *anidulafungina* como tratamiento de la candidemia en sujetos no neutropénicos y en la esofagitis por *Candida*, las infecciones intraabdominales y la peritonitis. En estudios comparativos el fármaco ha sido más eficaz que el fluconazol contra la candidemia y la candidosis invasora, y tiene la misma eficacia que el fluconazol contra la esofagitis por *Candida*. Cuando se combina la anidulafungina con ciclosporina, tacrolimús o voriconazol, no se necesita ajustar las dosis de ninguno de los fármacos de la combinación.

En Estados Unidos se ha aprobado la *micafungina* para tratar la candidosis esofágica y para la profilaxia en sujetos que reciben trasplante de citoblastos. Los estudios realizados hasta la fecha han señalado que la administración conjunta de micafungina y ciclosporina no necesita ajuste de dosis de ninguno de los dos productos. Cuando se administra micafungina con sirolimús aumenta el área bajo la curva (*area under the curve*, AUC) correspondiente a este último y ello obliga a disminuir su dosis. En investigaciones sin anonimato se obtuvieron resultados favorables con la micafungina para tratar infecciones profundas por *Aspergillus* y *Candida*.

FLUCITOSINA (5-FLUOROCITOSINA). El uso de la flucitosina ha disminuido en años recientes conforme han surgido nuevos antimicóticos. El fármaco tiene un mecanismo peculiar de acción basado en la conversión intramicótica hasta la forma de 5-fluorouracilo, que es tóxico para las células. La aparición de resistencia al fármaco ha frenado su empleo como medicamento único. La flucitosina casi siempre se utiliza en combinación con la AmB. La penetración satisfactoria que tiene en el LCR la torna atractiva para utilizarla con AmB en el tratamiento de la meningitis criptococócica. Se ha recomendado administrar flucitosina para combatir la meningitis por *Candida*, en combinación con AmB; no se han realizado investigaciones comparativas con AmB sola. Con la flucitosina, cuando se emplea junto con AmB, ha surgido depresión notable y frecuente de médula ósea.

GRISEOFULVINA Y TERBINAFINA. La griseofulvina se ha utilizado de manera primordial contra tiñas; suele administrarse por periodos relativamente largos. La terbinafina se utiliza sobre todo contra onicomicosis, pero también en tiñas. En estudios comparativos, tiene la misma eficacia que el itraconazol y es más eficaz que la griseofulvina en ambos trastornos.

ANTIMICÓTICOS TÓPICOS. Rebasa los límites de este capítulo hacer un comentario detallado de los fármacos utilizados para tratar las micosis cutáneas y de uñas (onicomicosis); convendría que el lector consultara textos de dermatología. Se han utilizado muchas clases de compuestos para tratar las micosis frecuentes de la piel. Entre los azoles utilizados están clotrimazol, econazol, miconazol, oxiconazol, sulconazol, cetoconazol, tioconazol, butaconazol y terconazol. En términos generales, el tratamiento tópico de la candidosis vaginal ha sido satisfactorio. Se ha considerado que existen pocas diferencias en la eficacia de los preparados vaginales, por lo que el médico o la paciente lo eligen con base en la preferencia y la disponibilidad. La ingestión de 150 mg de fluconazol tiene la ventaja de que no necesita de la aplicación intravaginal repetida. La nistatina es un polieno que se ha utilizado contra las candidosis orofaríngea y la vaginal. Los medicamentos útiles en otras clases incluyen ciclopiroxolamina, halprogina, terbinafina, naftilina, tolnaftato y ácido undecilénico.

LECTURAS ADICIONALES

Batti Z et al: Review of epidemiology, diagnosis, and treatment of invasive mould infections in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. Mycopathologia 162:1, 2006

Chu JH et al: Hospitalizations for endemic mycoses: A population based national study. Clin Infect Dis 42:822, 2006

DePauw BE: Increasing fungal infections in the intensive care unit. Surg Infect (Larchmt) 7(Suppl 2):S93, 2006

Dismukes WE: Antifungal therapy: Lessons learned over the past 27 years. Clin Infect Dis 42:1289, 2006

Enoch DA et al: Invasive fungal infections: A review of epidemiology and management options. J Med Microbiol 55:809, 2006

Kauffman CA: Clinical efficacy of new antifungal agents. Curr Opin Microbiol 9:1, 2006

Lipsett PA: Surgical critical care: Fungal infections in surgical patients. Crit Care Med 34(9 Suppl):S215, 2006

Mandell GL et al (eds): Mycoses, in *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 6th ed. Elsevier Churchill Livingstone, Philadelphia, 2005, pp 2935–3094

Wheat LJ: Antigen detection, serology, and molecular diagnosis of invasive mycoses in the immunocompromised host. Transpl Infect Dis 8:128, 2006

192 Histoplasmosis

Chadi A. Hage, L. Joseph Wheat

ASPECTOS ETIOLÓGICOS

Histoplasma capsulatum, un hongo dimórfico térmico, es el causante de la histoplasmosis. En casi todas las zonas endémicas la variedad *capsulatum* es el microorganismo causal; en África también se observa el ataque de *H. capsulatum* variedad *duboisii*. Los micelios, que son la forma infectante natural de *Histoplasma*, tienen un aspecto característico, es decir, son microconidios o macroconidios. Los primeros son ovales y lo suficientemente pequeños (2 a 5 μm) como para llegar a los bronquíolos terminales y los alvéolos. Poco después de infectar al hospedador, los micelios se transforman en levaduras que aparecen dentro de los macrófagos y otros fagocitos. Las formas de levaduras tienen un tamaño pequeño característico (2 a 5 μm) y a veces tienen yemas angostas. En el laboratorio, los micelios proliferan mejor a temperatura ambiente, en tanto que las levaduras lo hacen a 37°C en medios enriquecidos.

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

La histoplasmosis es la micosis endémica más prevalente en Estados Unidos. El trastorno ha sido notificado en todo el mundo, pero su carácter endémico es notable sobre todo en algunas zonas del continente americano; en África y en Asia. En Estados Unidos las áreas endémicas abarcan el estado de Ohio y los valles fluviales del Mississippi. Tal distribución se explica por la naturaleza húmeda y ácida de la tierra de dicha región. La tierra abonada con excremento de pájaros o murciélagos estimula la proliferación y esporulación de *Histoplasma*. Cuando la tierra que contiene al microorganismo se disgrega los microconidios se dispersan en aerosol y entran en contacto con los seres humanos que se encuentran cerca. Entre las actividades que entrañan un alto nivel de exposición están la exploración de cavernas, las excavaciones, la limpieza de gallineros, la demolición y la remodelación de edificios viejos y la tala de árboles muertos. Muchos de los casos que surgen fuera de zonas muy endémicas han sido "importados" de otras regiones; por ejemplo, los casos notificados en Europa después que la persona viajó al continente americano, África o Asia.

PATOGENIA Y ASPECTOS PATOLÓGICOS

La infección aparece después que el sujeto inhaló microconidios **(fig. 192-1)**. Una vez que llegan a los espacios alveolares son reconocidos y "engullidos" con rapidez por los macrófagos alveolares. En este momento se transforman en levaduras en gemación **(fig. 192-2)**, proceso que es parte intrínseca de la patogenia de la histoplasmosis y que depende de la disponibilidad de calcio y hierro dentro de los macrófagos. Las levaduras son capaces de crecer y multiplicarse en el interior de los macrófagos inactivos. Los neutrófilos y después los linfocitos son atraídos al sitio de la infección. Antes de que surja inmunidad de tipo celular, las levaduras utilizan los fagosomas como vehículo para llegar a los ganglios linfáticos locales (que drenan linfa), y a través de ellos se propagan por vía hematógena por todo el sistema reticuloendotelial. Unas dos semanas después de la infección aparece inmunidad adecuada de tipo celular. Los linfocitos T producen interferón γ para ayudar a los macrófagos a destruir al microorganismo y controlar la evolución de la enfermedad. En la inmunidad de tipo celular contra *H. capsulatum* desempeñan una función esencial la interleucina 12 y el factor de necrosis tumoral α (*tumor necrosis factor-alpha*, TNF-α). En el sujeto inmunocompetente, los macrófagos, los linfocitos y las células epiteliales terminan por organizarse y formar granulomas que

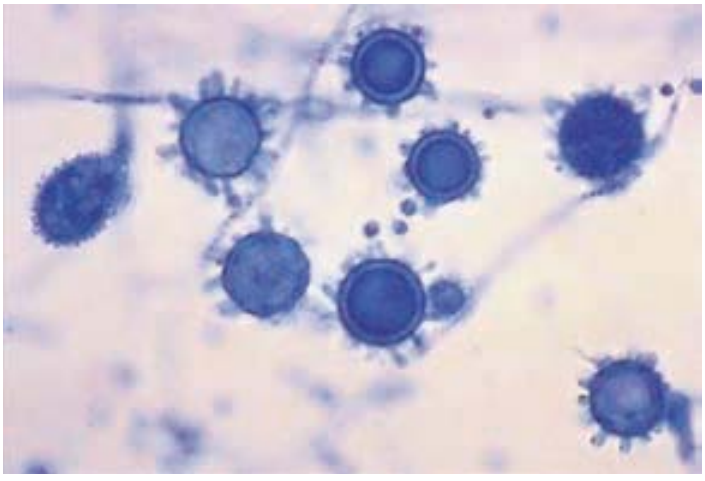

FIGURA 192-1. Conidios esféricos espiculados de *H. capsulatum* (tinción de azul lactolfenol).

contienen a los microorganismos; tales estructuras experimentan de manera típica fibrosis y calcificación; en sujetos sanos provenientes de áreas endémicas a menudo se detectan ganglios mediastínicos calcificados y calcificaciones hepatoesplénicas. En personas inmunocompetentes, la infección por *H. capsulatum* brinda alguna inmunidad contra la reinfección. Si hay deficiencia de la inmunidad de tipo celular, la infección no se detiene y se propaga. La histoplasmosis diseminada progresiva (*progressive disseminated histoplasmosis*, PDH) puede afectar múltiples órganos, más a menudo médula ósea, bazo, hígado **(fig. 192-3)**, suprarrenales y membranas mucocutáneas. A diferencia de la tuberculosis latente, la histoplasmosis latente rara vez se reactiva.

Las neumopatías estructurales, como el enfisema, dificultan la eliminación de la histoplasmosis pulmonar y puede surgir una neumopatía crónica; tal cuadro crónico se caracteriza por inflamación progresiva, necrosis hística y fibrosis que se asemeja a la tuberculosis cavitada.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El espectro clínico de la histoplasmosis varía desde la forma asintomática hasta la enfermedad que puede ser letal. El índice de ataque y la extensión y gravedad de la enfermedad dependen de la intensidad de la exposición, el estado inmunitario de la persona expuesta y la estructura pulmonar particular del hospedador.

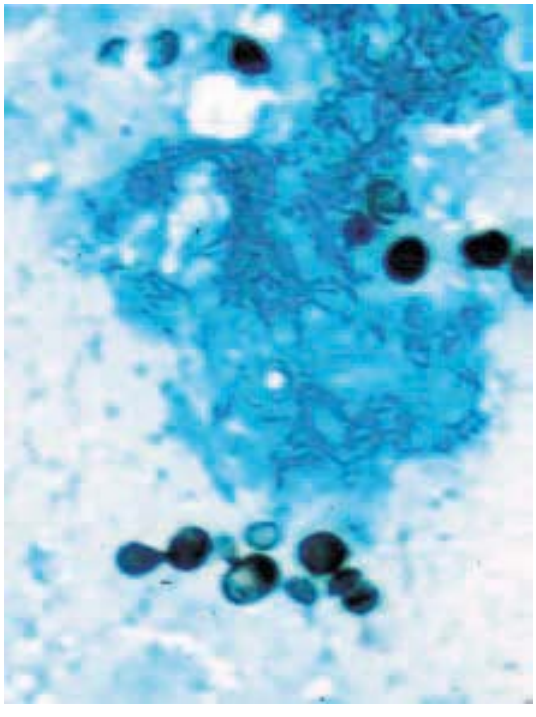

FIGURA 192-2. Pequeñas levaduras en gemación angosta (2 a 5 µm) de *H. capsulatum* obtenidas de líquido de lavado broncoalveolar (tinción de metenamina argéntica de Grocott).

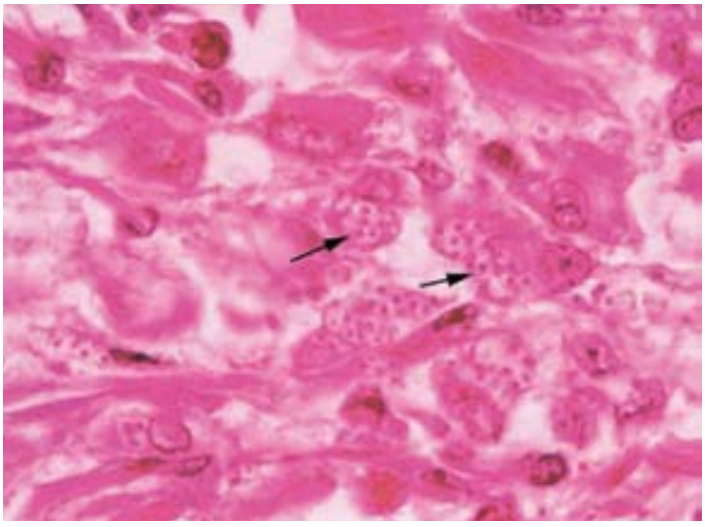

FIGURA 192-3. Levaduras intracelulares *(flechas)* de *H. capsulatum* en un fragmento de hígado para biopsia (tinción con hematoxilina y eosina).

En personas inmunocompetentes con una exposición pequeña, muchas infecciones por *Histoplasma* son asintomáticas, leves y ceden por sí solas. Entre los adultos que residen en áreas endémicas, 50 a 80% muestran signos en cutirreacciones, radiográficos o de ambos tipos, de infección previa sin manifestaciones clínicas. Si llegan a aparecer los síntomas, suelen hacerlo dos a cuatro semanas después de la exposición. La exposición intensa origina un cuadro similar a gripe con fiebre, escalofríos, sudación, cefaleas, mialgias, anorexia, tos, disnea y dolor torácico. Las radiografías del tórax por lo común indican signos de neumonitis con adenopatía hiliar o mediastínica. Los infiltrados en pulmones pueden ser focales, con la exposición pequeña, o difusos si ésta es intensa. En 5 a 10% de las personas con histoplasmosis aguda surgen síntomas de índole reumática como artralgias o artritis, a menudo acompañados de eritema nudoso. También puede aparecer pericarditis. Las manifestaciones mencionadas constituyen respuestas inflamatorias a la infección aguda y no son sus efectos directos. Los ganglios linfáticos del hilio o los mediastínicos pueden mostrar necrosis y coalescer hasta formar masas mediastínicas voluminosas que comprimen grandes vasos, vías respiratorias proximales y el esófago. Los ganglios necróticos también pueden romperse y ocasionar fístulas entre las estructuras mediastínicas (p. ej., fístulas broncoesofágicas).

La histoplasmosis diseminada progresiva se observa sobre todo en los sujetos inmunodeficientes, quienes componen 70%, en promedio, de los casos. Entre los factores comunes de riesgo están la presencia de SIDA (número de linfocitos T CD4+, menos de 200 µl), individuos en la primera infancia o en la ancianidad y el uso de inmunosupresores como la prednisona, el metotrexato y agentes contra TNF-α. La PDH varía desde una forma con evolución aguda y que conduce a la muerte en forma rápida, con infiltrados pulmonares intersticiales difusos o reticulonodulares que originan insuficiencia respiratoria, choque, coagulopatía e insuficiencia multiorgánica, hasta una evolución más subaguda con distribución focal en órganos. Entre las manifestaciones frecuentes están la fiebre y la pérdida de peso. También a menudo surge la hepatoesplenomegalia. Otras manifestaciones pueden comprender meningitis y lesiones encefálicas focales, úlceras de la mucosa de la boca y en vías gastrointestinales e insuficiencia suprarrenal. La identificación inmediata de esta enfermedad devastadora es de máxima importancia en personas con manifestaciones más graves o con inmunodeficiencia básica, en particular en casos de SIDA (cap. 182).

La histoplasmosis cavitada crónica se observa en fumadores que tienen neumopatías estructurales (como enfisema bulloso); dicha enfermedad crónica se caracteriza por tos productiva, disnea, febrícula, sudores nocturnos y pérdida de peso. Las radiografías de tórax casi siempre señalan la presencia de infiltrados en lóbulos superiores, cavitación y engrosamiento pleural, signos que recuerdan los de la tuberculosis. Sin tratamiento, la evolución es progresiva y lenta.

La mediastinitis fibrótica es una complicación muy poco frecuente aunque grave de la histoplasmosis. En algunos enfermos, por razones desconocidas, después de la infección aguda aparece fibrosis progresiva alrededor de los ganglios hiliares y mediastínicos. El ataque puede ser unilateral o bilateral y este último conlleva un pronóstico peor. Entre las manifestaciones principales están el síndrome de vena cava superior, la obstrucción de vasos pulmonares

CUADRO 192-1 RECOMENDACIONES PARA EL TRATAMIENTO DE LA HISTOPLASMOSIS

Tipo de histoplasmosis	Recomendaciones terapéuticas	Comentarios
Pulmonar aguda y enfermedad moderada a grave con infiltrados difusos, hipoxemia, o ambos signos	Anfotericina B en lípidos (3 a 5 mg/kg al día) ± glucocorticoides durante una a dos semanas; luego itraconazol (200 mg una o dos veces al día) durante seis a 12 semanas. Medir en forma seriada las funciones renal y hepática.	Los sujetos con la forma leve casi siempre se recuperan sin tratamiento, pero hay que pensar en la administración de itraconazol si el estado del paciente no mejoró después de 30 días.
Pulmonar crónica/cavitada	Itraconazol (200 mg una o dos veces al día) durante 12 a 24 meses. Medir en forma seriada la función hepática.	Continuar el tratamiento hasta que ya no haya mejoría en los signos radiográficos. Buscar recidivas después de interrumpir el tratamiento.
Diseminada progresiva	Anfotericina B en lípidos (3 a 5 mg/kg al día) durante una a dos semanas; luego itraconazol (200 mg dos veces al día) durante 12 meses, como mínimo. Medir en forma seriada las funciones renal y hepática.	Se prefiere la anfotericina B en liposomas, aunque el complejo lipídico de dicho fármaco puede ser conveniente por razones de costo. Se necesita la terapia de sostén durante largo tiempo si es imposible disminuir el grado de inmunosupresión.
Ataque del sistema nervioso central	Anfotericina B en lípidos (5 mg/kg de peso al día) durante cuatro a seis semanas; luego itraconazol (200 mg dos o tres veces al día) durante 12 a 24 meses, como mínimo. Medir en forma seriada las funciones renal y hepática.	Se recomienda administrar por un periodo más prolongado la anfotericina B en lípidos debido al alto riesgo de recidiva. Hay que continuar el uso de itraconazol hasta que no haya anomalías en el líquido cefalorraquídeo ni en la tomografía computadorizada.

y la obstrucción reciente de vías respiratorias. Las personas pueden mostrar neumonitis repetitiva, hemoptisis o insuficiencia respiratoria. La mediastinitis fibrótica es letal hasta en 33% de los casos.

En la histoplasmosis cicatrizada, los ganglios mediastínicos calcificados o el parénquima pulmonar pueden erosionar las paredes de las vías respiratorias y ocasionar hemoptisis; dicho cuadro se denomina *broncolitiasis*.

La histoplasmosis africana causada por *H. capsulatum* variedad *duboisii* es diferente en su cuadro clínico y se caracteriza por ataque frecuente de la piel y los huesos.

DIAGNÓSTICO

El cultivo del hongo sigue siendo el método diagnóstico de referencia en casos de histoplasmosis. Sin embargo, los resultados tardan incluso un mes en llegar al médico y en casos menos graves los cultivos suelen ser negativos. Dichos estudios son positivos en cerca de 75% de los casos de PDH e histoplasmosis pulmonar crónica. Los cultivos del material del lavado broncoalveolar (*bronchoalveolar lavage*, BAL) son positivos en 50% de los pacientes, en promedio, con histoplasmosis pulmonar aguda que origina infiltrados difusos con hipoxemia. En la PDH, los materiales como el líquido de lavado broncoalveolar, el aspirado de médula ósea y la sangre, son los que mayores resultados positivos generan en el cultivo. Los cultivos de esputo o de líquido de lavado bronquial por lo general arrojan resultados positivos en la histoplasmosis pulmonar crónica; sin embargo, suelen ser negativos en otras formas de histoplasmosis.

La tinción de materiales obtenidos para citopatología o biopsia en busca de hongos que indica estructuras similares a levaduras de *Histoplasma* ayuda al diagnóstico de PDH y genera resultados positivos en cerca de la mitad de los casos. Se pueden identificar levaduras en el líquido de BAL (fig. 192-2) obtenido de individuos con infiltrados pulmonares difusos, en muestras de biopsia de médula ósea y en piezas de biopsia de otros órganos afectados (como las suprarrenales). A veces se observan levaduras en las extensiones de sangre de individuos con PDH grave. A pesar de ello, a veces el operador identifica de manera errónea como levaduras de *Histoplasma* a artefactos de tinción y otros elementos micóticos.

La detección del antígeno de *Histoplasma* en líquidos corporales ayuda al diagnóstico de PDH y al de histoplasmosis pulmonar difusa aguda. La técnica en cuestión muestra una sensibilidad mayor de 90% en el caso de la orina y 80% en el del suero de individuos con PDH, y de casi 75% en la orina de personas con histoplasmosis pulmonar aguda. El antígeno se puede detectar en el líquido cefalorraquídeo de sujetos con meningitis y en el líquido de BAL de los que tienen neumonía. Surge reactividad cruzada con histoplasmosis africana, blastomicosis, coccidioidomicosis, paracoccidioidomicosis e infección por *Penicillium marneffei*.

Los métodos serológicos que incluyen la inmunodifusión y la fijación de complemento ayudan sobre todo a diagnosticar la histoplasmosis pulmonar aguda que cede por sí sola; sin embargo, se necesita como mínimo un mes para que aparezcan los anticuerpos después de la infección aguda. Los métodos comentados también permiten diagnosticar la histoplasmosis pulmonar crónica, en particular cuando se advierte un incremento cuádruple del título de anticuerpos, como mínimo. No obstante, las limitaciones de los estudios serológicos incluyen insensibilidad en los comienzos de la infección en personas inmunodeficientes y la persistencia de anticuerpos detectables incluso varios años después de la infección. Los resultados positivos causados por infecciones anteriores pueden hacer que se plantee el diagnóstico equivocado de histoplasmosis activa en una persona con otro proceso patológico.

Rx HISTOPLASMOSIS

Las recomendaciones para el tratamiento de la histoplasmosis se resumen en el **cuadro 192-1**. El tratamiento está indicado en todas las personas con PDH o histoplasmosis pulmonar crónica y también en individuos sintomáticos con histoplasmosis pulmonar aguda que origina infiltrados difusos, en particular si se acompaña de hipoxemia. Sin embargo, en la mayor parte de los casos la histoplasmosis pulmonar aguda muestra resolución sin tratamiento y por ello no se recomienda practicarlo.

Los tratamientos preferidos contra la histoplasmosis incluyen las presentaciones de anfotericina B en lípidos, en los casos más graves, y el itraconazol en otros. La anfotericina B en liposomas ha sido más eficaz que la presentación en desoxicolato para tratar PDH en individuos con SIDA. Otras posibilidades en enfermos que no pueden ingerir el itraconazol son posaconazol, voriconazol y fluconazol.

En casos graves en que es necesaria la hospitalización, después de usar la presentación de anfotericina B en lípidos se usa itraconazol. En individuos con meningitis se administrará la presentación de anfotericina B en lípidos durante cuatro a seis semanas antes de cambiar a itraconazol. En pacientes inmunodeficientes habrá que disminuir, en la medida de lo posible, el grado de inmunosupresión. La administración de antirretrovíricos mejora el pronóstico de PDH en sujetos con SIDA y es recomendable.

El médico debe medir en forma seriada los niveles de itraconazol en sangre para asegurar una "exposición" adecuada al fármaco e identificar con sumo cuidado las interacciones medicamentosas; el itraconazol, además de ser eliminado por el metabolismo del citocromo P450 también inhibe el citocromo de igual nombre. Dicho perfil origina interacciones con muchos otros fármacos.

El tratamiento de la histoplasmosis pulmonar aguda dura seis a 12 semanas, en tanto que el que se hace contra PDH y la histoplasmosis pulmonar crónica es de un año o más. Es importante medir en forma seriada los niveles de antígeno en orina y suero durante un año después de tratar la PDH y, como mínimo, ese lapso. Los niveles estables o más altos del antígeno permiten suponer que el tratamiento no está surtiendo efecto o hay una recidiva.

En épocas anteriores se recomendaba que la administración de itraconazol como fármaco de sostén durara toda la vida en los individuos con SIDA, una vez diagnosticada la histoplasmosis. Sin embargo, en la actualidad no se necesita la terapia de sostén en los pacientes que reaccionan de manera satisfactoria a los antirretrovíricos y que tienen número de linfocitos T CD4+ de 150 células/μl como mínimo (de preferencia más de 250 células/μl); en aquellos que han completado por lo menos un año de tratamiento con itraconazol, y en los que no muestran signos clínicos de histoplasmosis activa ni un nivel de antigenuria mayor de 4 ng/ml.

La mediastinitis fibrótica, que constituye una reacción fibrótica crónica a la histoplasmosis mediastínica anterior y no una infección activa, no mejora con los antimicóticos. Suele emprenderse el tratamiento en individuos con histoplasmosis pulmonar aguda que no se han recuperado en un plazo de 30 días y en aquellos con linfadenopatía mediastínica persistente, pero se desconoce la eficacia de los antimicóticos en dichas situaciones.

LECTURAS ADICIONALES

GOLDMAN M et al: Safety of discontinuation of maintenance therapy for disseminated histoplasmosis after immunologic response to antiretroviral therapy. Clin Infect Dis 38:1485, 2004

Goodwin R et al: Histoplasmosis in normal hosts. Medicine (Baltimore) 60:231, 1981
Johnson PC et al: Safety and efficacy of liposomal amphotericin B compared with conventional amphotericin B for induction therapy of histoplasmosis in patients with AIDS. Ann Intern Med 137:105, 2002
Kauffman CA: Histoplasmosis: A clinical and laboratory update. Clin Microb Rev 20:115, 2007
Newman SL: Cell-mediated immunity to *Histoplasma capsulatum*. Semin Respir Infect 16:102, 2001
Vail GM et al: Incidence of histoplasmosis following allogeneic bone marrow transplant or solid organ transplant in a hyperendemic area. Transpl Infect Dis 4:148, 2002
Wheat LJ: Current diagnosis of histoplasmosis. Trends Microbiol 11:488, 2003
———: Histoplasmosis. Experience during outbreaks in Indianapolis and review of the literature. Medicine (Baltimore) 76:339, 1997
———: Improvements in diagnosis of histoplasmosis. Expert Opin Biol Ther 6:1207, 2006
——— et al: Clinical practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis: 2007 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 45:807, 2007
——— et al: Pulmonary histoplasmosis syndromes: Recognition, diagnosis, and management. Semin Respir Crit Care Med 25:129, 2004

193 Coccidioidomicosis

Neil M. Ampel

DEFINICIÓN Y CAUSAS

La coccidioidomicosis, conocida de manera generalizada como fiebre del valle, es causada por el hongo *Coccidioides*, que es dimórfico y que vive en la tierra. El análisis genético ha identificado la existencia de dos especies, *C. immitis* y *C. posadasii*, que son casi idénticas en lo que respecta a la enfermedad clínica que originan, así como en lo que toca a los datos de las pruebas habituales de laboratorio. Por lo tanto, se le llamará a dicho microorganismo sencillamente *Coccidioides*, en este capítulo.

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

La coccidioidomicosis se circunscribe a áreas del continente americano entre 40°N y 40°S de latitud. En Estados Unidos, entre las zonas de más alta endemicidad están la porción meridional del Valle de San Joaquín en California; la región sur-centro de Arizona y la suroccidental en el Valle del Río Grande. Sin embargo, el sujeto puede adquirir la infección en otras zonas de la porción suroccidental de Estados Unidos, como los condados de la costa meridional de California, el sur de Nevada y el suroeste de Utah. Fuera de Estados Unidos la coccidioidomicosis es endémica en la zona septentrional de México y en regiones localizadas de América Central. En América del Sur se identifican focos endémicos en Colombia, Venezuela, noreste de Brasil, Paraguay, Bolivia y la zona norcentral de Argentina.

El peligro de infección aumenta con la exposición directa a tierra que contenga *Coccidioides*. Ante la dificultad de aislar dicho microorganismo de la tierra, se desconocen las características precisas que tiene el material terrestre que pueda ser infectante. Al parecer, la tierra que alberga *Coccidioides* es tierra del desierto que no ha sido cultivada, como la que se localiza en la zona inferior del desierto de Sonora. Sin embargo, algunos brotes han sido vinculados con la tierra de excavaciones arqueológicas en sitios amerindios dentro y fuera de una región endémica reconocida.

En las áreas endémicas surgen muchos casos de infección por *Coccidioides* sin exposición evidente a la tierra o al polvo. Los factores climáticos al parecer incrementan la frecuencia de infección en tales regiones. En particular, los periodos de sequía después de estaciones de lluvia se han acompañado de notables incrementos del número de casos.

En fecha reciente ha aumentado de manera impresionante el número de casos de coccidioidomicosis sintomática en la zona sur central de Arizona, donde reside gran parte de la población de dicho estado. No se han dilucidado del todo los factores que originan dicho incremento; sin embargo, al parecer interviene la llegada de ancianos susceptibles a la región y el mayor número de construcciones en áreas del desierto que antes no estaban pobladas.

PATOGENIA, ASPECTOS PATOLÓGICOS Y RESPUESTA INMUNITARIA

En los medios de agar y en la tierra, *Coccidioides* adopta la forma de moho filamentoso. Dentro de esta estructura de micelio, se alargan y ramifican filamentos individuales (*hifas*) y algunos crecen hacia arriba. Las células dentro de las hifas muestran degeneración y dejan células viables alternadas en forma de barril llamadas *artroconidios*. Estos últimos, que miden apenas cerca de 2 × 5 µm pueden pasar al aire y viajar en él por largo tiempo. La pequeñez de los artroconidios también les permite evadir las defensas mecánicas iniciales de las mucosas y llegar a los alvéolos, en los que comienza la infección del hospedador no inmune.

Una vez dentro del hospedador susceptible, los artroconidios se agrandan, redondean y terminan por mostrar septaciones internas. Las estructuras resultantes, llamadas *esférulas* (fig. 193-1), pueden llegar a tener 80 µm de diámetro y son peculiares de los *Coccidioides*. Las septaciones comprenden elementos uninucleares llamados *endosporas*. Las esférulas en ocasiones se rompen y liberan paquetes de endosporas que por sí mismas terminan por transformarse en esférulas y así propagan la infección localmente. Si se devuelve el hongo a medios artificiales o a la tierra, retorna a su fase de micelio.

Las observaciones en seres humanos y los datos de estudios en animales refuerzan de manera contundente la participación decisiva de una enérgica respuesta inmunitaria de tipo celular en el control de la coccidioidomicosis por parte del hospedador. En los individuos que han mostrado resolución de la infección pulmonar se identifican de manera típica granulomas necrosantes

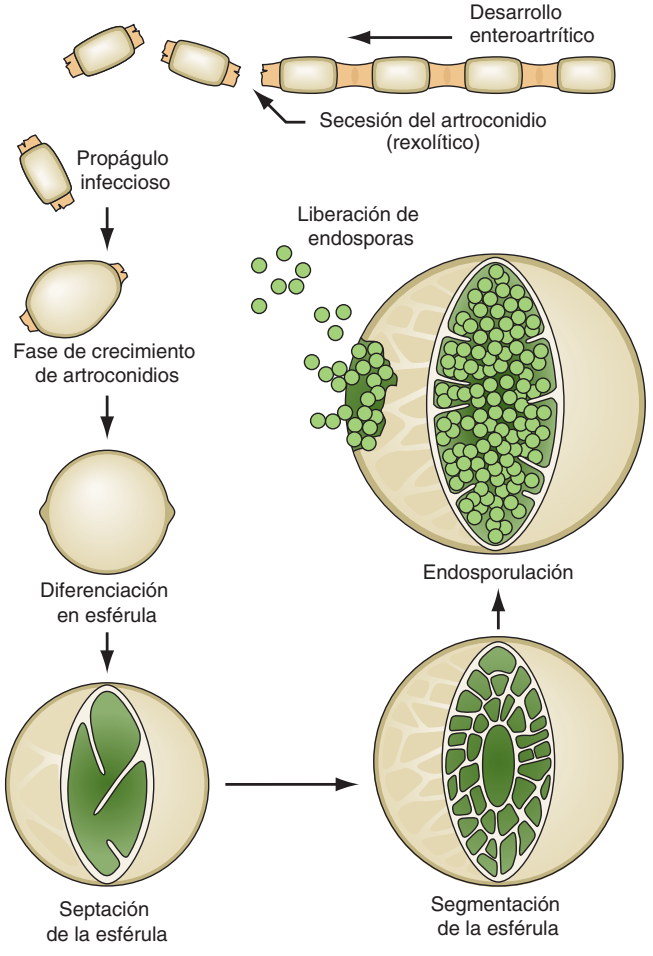

FIGURA 193-1. Ciclo vital de *Coccidioides*. *(Con autorización de Kirkland TN, Fierer J: Coccidioidomycosis: A reemerging infectious disease. Emerg Infect Dis 2:192, 1996.)*

que contienen esférulas. En la enfermedad diseminada por lo regular surgen granulomas con formas deficientes, o incluso no surgen, y a menudo aparece una respuesta de leucocitos polimorfonucleares. En pacientes asintomáticos o en aquellos en quienes ha mostrado resolución la infección pulmonar inicial, se corrobora de manera sistemática la hipersensibilidad tardía a los antígenos de *Coccidioides*.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DE LABORATORIO

La coccidioidomicosis genera manifestaciones proteicas. De los sujetos infectados, 60% están por completo asintomáticos y el restante 40% muestra síntomas provenientes sobre todo de la infección pulmonar, como fiebre, tos y dolor pleurítico en el tórax. El peligro de que surja un cuadro sintomático se agrava con la edad. Muy a menudo se hace el diagnóstico erróneo de neumonía bacteriana de origen extrahospitalario y no de coccidioidomicosis.

La coccidioidomicosis pulmonar primaria genera varias manifestaciones en la piel. En algunos casos se ha observado eritema tóxico que consiste en maculopápulas. A veces se identifica eritema nudoso (en forma característica en las extremidades inferiores) o eritema multiforme (por lo general con distribución en collar); estas manifestaciones se observan sobre todo en mujeres. También a veces aparecen artralgias y artritis. Se puede pensar en coccidioidomicosis pulmonar primaria cuando hay antecedentes de sudación nocturna o fatiga profunda, eosinofilia en sangre periférica o linfadenopatía hiliar o mediastínica detectada en las radiografías de tórax. El dolor pleurítico es frecuente, pero no lo es tanto el derrame pleural, y sólo aparece en menos de 10% de los casos. Los derrames de ese tipo siempre se acompañan de infiltrado pulmonar homolateral. El contenido celular de los derrames es de mononucleares; en el cultivo de líquido de derrame rara vez se identifica *Coccidioides*.

La coccidioidomicosis pulmonar primaria suele resolverse sin secuelas, pero pueden surgir algunas complicaciones. Los nódulos pulmonares son los restos de la neumonía primaria. Por lo general sólo hay uno, se sitúan en los lóbulos superiores, tienen 4 cm o menos de diámetro y se identifican en las radiografías habituales de tórax en un sujeto asintomático. Pocas veces están calcificados.

Las cavitaciones en pulmones aparecen cuando un nódulo deja escapar su contenido al bronquio y así queda un cascarón de pared delgada. Las cavidades en cuestión pueden generar tos persistente, hemoptisis y dolor pleurítico. En raras ocasiones la cavidad se rompe y vacía su contenido en el espacio pleural y así ocasiona pioneumotórax. En tales situaciones, el cuadro inicial incluye disnea aguda y en la radiografía de tórax se identifica colapso pulmonar con un nivel hidroaéreo en pleura. La coccidioidomicosis pulmonar crónica o persistente se manifiesta por síntomas prolongados de fiebre, tos y pérdida de peso, y en las radiografías hay datos de cicatrices, fibrosis y cavitaciones pulmonares. El cuadro anterior aparece en menos de 1% de los pacientes, de los cuales muchos ya han tenido neumopatía crónica de otras causas.

En algunos casos la neumonía primaria aparece como un cuadro pulmonar reticulonodular difuso (detectado en la radiografía simple de tórax), acompañado de disnea y fiebre. La neumonía difusa primaria por *Coccidioides* puede surgir en casos de intensa exposición ambiental o de supresión profunda de la inmunidad de tipo celular, en que no hay freno para la proliferación de los hongos, que a menudo es el signo de la fungemia.

La diseminación fuera de la cavidad torácica aparece en menos de 1% de los sujetos infectados. Hay mayor probabilidad de que el trastorno se disemine en los varones, sobre todo en los que tienen antepasados afroestadounidenses o filipinos y en personas con disminución de la inmunidad de tipo celular, como los pacientes con infección por VIH y con menos de 250 linfocitos T CD4+/μl en sangre periférica; en quienes están sometidos por largo tiempo a corticoterapia; en los que han recibido trasplantes alógenos de órganos sólidos y en los que han sido tratados con los antagonistas del factor de necrosis tumoral α. Las mujeres que se infectan durante el segundo o el tercer trimestre de la gestación también están en peligro de tener la enfermedad diseminada. Entre los sitios frecuentes de diseminación están la piel, los huesos, las articulaciones, las partes blandas y las meninges. La diseminación puede ocurrir después de la infección pulmonar sintomática o asintomática y afectar sólo un sitio o varios focos anatómicos. Cuando tiene lugar esta situación, la diseminación clínica suele manifestarse en los primeros meses que siguen a la infección pulmonar primaria.

La meningitis sin tratamiento siempre es letal. El cuadro inicial incluye cefalea persistente, que a veces se acompaña de letargia y confusión. La rigidez de la nuca, si aparece, no es intensa. En el estudio de líquido cefalorraquídeo (LCR) se identifica pleocitosis a base de linfocitos con hipoglucorraquia profunda, y mayores concentraciones de proteínas. A veces se corrobora la eosinofilia en el LCR. Con terapia apropiada o sin ella la persona termina por mostrar hidrocefalia, cuya manifestación clínica es el deterioro pronunciado del estado psíquico, a menudo con perturbaciones locomotoras.

DIAGNÓSTICO

Como se mencionó, a menudo la coccidioidomicosis se diagnostica de manera errónea como neumonía bacteriana de origen extrahospitalario. Los estudios serológicos son muy importantes para corroborar el diagnóstico de la enfermedad. Se cuenta con varias técnicas que incluyen la tradicional de precipitina en tubo (*tube-precipitin*, TP) y la de fijación de complemento (*complement fixation*, CF), inmunodifusión (IDTP e IDCF) y enzimoinmunoensayo (*enzyme immunoassay*, EIA) para detectar anticuerpos de tipo IgM e IgG. El anticuerpo detectado por precipitina en tubo aparece en el suero poco después de la infección y persiste semanas. Los títulos de la precipitina no ayudan a evaluar la evolución de la enfermedad, y el anticuerpo en cuestión no se detecta en líquido cefalorraquídeo. Los títulos de anticuerpo medidos por fijación de complemento por lo regular aumentan después de que lo hacen los anticuerpos medidos por TP, y los anticuerpos identificados por CF en general persisten más. El incremento de los títulos de estos últimos anticuerpos se acompaña de evolución clínica y la presencia de anticuerpos de LCR detectados por CF indica meningitis coccidioidea.

La técnica de EIA coccidioidea, por ser distribuida en el comercio, a menudo se utiliza como medio de detección inicial en los estudios serológicos en busca de *Coccidioides*. Sin embargo, el estudio no es fiable debido a que a menudo se observan resultados positivos falsos con EIA, de IgM. En vez de ello habrá que utilizar TP o IDTP tradicional. Además, a pesar de que la sensibilidad y la especificidad de EIA de IgG parecen ser altas si se las compara con las que son propias de CF e IDCF, la densidad óptica obtenida en EIA no guarda correlación con el título serológico de cualquiera de las dos pruebas mencionadas.

Coccidioides prolifera en un lapso de tres a siete días a 37°C en diversos medios artificiales, como el agar sangre. Por tal razón, siempre es conveniente obtener muestras de esputo y otros líquidos de vías respiratorias y tejidos para cultivo en casos sospechados de la enfermedad. Es importante que el médico alerte al personal de laboratorio sobre la posibilidad de que exista la entidad en cuestión porque *Coccidioides* puede constituir un peligro considerable para dicho grupo si es inhalado de manera inadvertida. *Coccidioides* también se identifica de manera directa. Rara vez es útil tratar con hidróxido de potasio las muestras para corroborar el diagnóstico, pero el estudio del esputo u otros líquidos de las vías respiratorias con la tinción de Papanicolaou o metenamina argéntica de Gomori indica la presencia de esférulas en una proporción importante de individuos con coccidioidomicosis pulmonar. En el caso de tejidos fijados (p. ej., los obtenidos de muestras para biopsia) es posible identificar con hematoxilina-eosina o tinción de metenamina argéntica de Gomori las esférulas y la inflamación que las rodea.

Rx COCCIDIOIDOMICOSIS

(Cuadro 193-1.) Se cuenta con dos clases principales de antimicóticos que son útiles para el tratamiento de la coccidioidomicosis. La anfotericina B en todas sus presentaciones, que alguna vez fue administrada de manera habitual, se reserva ahora para los casos más graves de la enfermedad diseminada y para la administración intrarraquídea o intraventricular en sujetos con meningitis coccidioidea en quienes han sido ineficaces los triazoles. La presentación original de la anfotericina B, dispersa en desoxicolato, suele administrarse por la vena en dosis de 0.7 a 1.0 mg/kg cada día o tres veces por semana. Las nuevas presentaciones en lípidos, como el complejo lipídico (*amphotericin B lipid complex*, ABLC), la dispersión coloidal (*amphotericin B colloidal dispersion*, ABCD) y el complejo con liposomas, al parecer no ofrecen ventaja terapéutica alguna respecto de la presentación con desoxicolato, pero se acompañan de menores efectos tóxicos en los riñones. Las dispersiones en lípidos se administran por vía intravenosa en dosis de 5 mg/kg al día o tres veces por semana.

En la actualidad, los antimicóticos triazólicos constituyen los principales fármacos administrados para el tratamiento de muchos casos de coccidioidomicosis. Las investigaciones clínicas han demostrado la utilidad del fluconazol y el itraconazol, y los datos indican que este último puede ser más eficaz contra el ataque de huesos y articulaciones. Se ha demostrado que el fluconazol penetra en el líquido cefalorraquídeo (LCR), por lo que es el compuesto azólico más indicado para tratar la meningitis coccidioidea. En el caso de ambos fármacos habrá que utilizar una dosis oral mínima de adulto, de 400 mg/día. La dosis máxima del itraconazol es de 200 mg tres veces al día, pero se pueden administrar dosis mayores de fluconazol. En la actualidad se distribuyen dos nuevos productos de esta categoría que son el posaconazol y el voriconazol. Sin embargo, ante los escasos datos clínicos, el costo alto y (sobre todo

CUADRO 193-1 CUADROS INICIALES DE LA COCCIDIOIDOMICOSIS, FRECUENCIA Y TERAPIA INICIAL RECOMENDADA EN EL HOSPEDADOR INMUNOCOMPETENTE

Cuadro inicial	Frecuencia, %	Tratamiento recomendado
Persona asintomática	60	Ninguno
Neumonía primaria (focal)	40	En muchos casos, ninguno[a]
Neumonía difusa	<1	Anfotericina B, seguida de triazoles orales por un periodo prolongado
Secuelas pulmonares	5	
Nódulo	—	Ninguna
Cavidad	—	En muchos casos, ninguno[b]
Neumonía crónica	—	Administración prolongada de triazoles
Enfermedad diseminada	≤1	
Piel, huesos, articulaciones, tejidos blandos	—	Administración prolongada de triazoles[c]
Meningitis	—	Administración permanente de triazoles[d]

[a] El tratamiento está indicado en hospedadores con disminución de la inmunidad de tipo celular y también en los que muestran síntomas y signos duraderos de intensidad cada vez mayor, como sudores nocturnos por más de tres semanas, pérdida que rebasa 10% del peso, un título de fijación de complemento mayor de 16 y afección pulmonar extensa identificada en las radiografías de tórax.
[b] Tratamiento (por lo regular los triazoles orales fluconazol e itraconazol); se recomienda en caso de síntomas persistentes.
[c] En casos graves, algunos clínicos recurren a la anfotericina B como primer fármaco.
[d] Se recomienda la administración intraventricular o intrarraquídea de anfotericina B en caso de ineficacia de los triazoles. Puede surgir hidrocefalia y obligar al uso de una derivación de líquido cefalorraquídeo.

en el caso del voriconazol) los posibles efectos tóxicos, los fármacos en cuestión se reservan para casos que permanecen recalcitrantes después del tratamiento con fluconazol o itraconazol. La administración de triazoles en dosis altas puede ser teratógena, por lo que cabe pensar en la anfotericina B para tratar la coccidioidomicosis en embarazadas.

La mayoría de los enfermos con la forma focal primaria de la coccidioidomicosis pulmonar no necesitan tratamiento. Entre quienes requerirán antimicóticos están los que muestran inmunodeficiencia de tipo celular primaria y los que tienen síntomas y signos prolongados de enfermedad extensa. Criterios específicos incluyen síntomas que persistan dos meses o más, sudores nocturnos por más de tres semanas, pérdida de más de 10% del peso, título de anticuerpos séricos en CF mayor de 1:16 y afección pulmonar extensa que se advierte en la radiografía de tórax.

La coccidioidomicosis pulmonar difusa constituye una situación especial; la mayoría de las personas que la padecen tienen hipoxemia profunda y están en muy grave estado, razón por la cual muchos clínicos se inclinan por comenzar el tratamiento con anfotericina B y cambiar a un triazol oral una vez que mejora la persona.

Los nódulos que aparecen después de la coccidioidomicosis pulmonar primaria no necesitan tratamiento. Sin embargo, no es fácil distinguir entre los nódulos y cánceres pulmonares por medio de estudios radiográficos (incluida la tomografía por emisión de positrones). Para diferenciar una entidad de la otra se necesita a veces la vigilancia clínica minuciosa y el estudio de biopsia. Muchas cavitaciones pulmonares no necesitan tratamiento. Hay que pensar en la administración de antimicóticos en personas con tos persistente, dolor pleurítico y hemoptisis. En ocasiones las cavitaciones pulmonares por *Coccidioides* se infectan en forma secundaria y esta situación se manifiesta por un nivel hidroaéreo dentro de tales cavidades. Por lo regular la flora bacteriana o especies de *Aspergillus* son las que colonizan, y hay que pensar en fármacos que son específicos contra tales microorganismos. Rara vez se necesita la cirugía, excepto en casos de hemoptisis o pioneumotórax persistente. En la coccidioidomicosis pulmonar crónica suele necesitarse la administración prolongada de antimicóticos (un año, como mínimo) con vigilancia de los síntomas, cambios radiográficos, cultivos de esputo y medición de títulos serológicos.

Muchos casos de coccidioidomicosis diseminada necesitan de antimicóticos por largo tiempo. La duración del tratamiento se basa en la resolución de los síntomas y los signos de la lesión, junto con una disminución notable del título de anticuerpos séricos medidos por CF. La terapia en cuestión se continúa de manera sistemática durante varios años. Si se interrumpe, la enfermedad reaparece en 15 a 30% de los pacientes.

La meningitis coccidioidea conlleva problemas especiales. Si bien muchos sujetos con esta forma del trastorno mejoran con los triazoles orales, 80% recaen cuando se interrumpe el tratamiento. Por tal razón se recomienda la administración permanente. En caso de ineficacia de dichos fármacos, cabe recurrir a la anfotericina B intrarraquídea o intraventricular. La instilación exige contar con vasta experiencia y sólo un experto profesional debe encargarse de tal técnica. En los casos de meningitis complicada por hidrocefalia se requiere alguna derivación del LCR además de la terapia antimicótica adecuada. Es prudente contar con el auxilio de un experto en los casos de meningitis coccidioidea.

PREVENCIÓN

No existen métodos probados para disminuir el peligro de contagio de coccidioidomicosis en residentes de una región endémica. Es probable que el riesgo disminuya si se evita el contacto directo con tierra no cultivada o con polvo visible que contenga dicha tierra. Los antimicóticos con fin profiláctico pueden ser útiles en personas que muestran signos de coccidioidomicosis activa o reciente o que están a punto de que se les trasplante un aloinjerto sólido. Son escasos los datos sobre el empleo de los antimicóticos para la profilaxia en otras situaciones y no permiten suponer que sean eficaces.

LECTURAS ADICIONALES

Bergstrom L et al: Increased risk of coccidioidomycosis in patients treated with tumor necrosis factor alpha antagonists. Arthritis Rheum 50:1959, 2004

Blair JE et al: The prevention of recrudescent coccidioidomycosis after solid organ transplantation. Transplantation 83:1182, 2007

DiCaudo DJ et al: The exanthem of acute pulmonary coccidioidomycosis: Clinical and histopathologic features of 3 cases and review of the literature. Arch Dermatol 142:744, 2006

Drutz DJ, Catanzaro A: Coccidioidomycosis (parts I and II). Am Rev Respir Dis 117:559 and 727, 1978

Fisher MC et al: Molecular and phenotypic description of *Coccidioides posadasii* sp. nov., previously recognized as the non-California population of *Coccidioides immitis*. Mycologia 94:73, 2002

Galgiani JN et al: Coccidioidomycosis. Clin Infect Dis 41:1217, 2005

——— et al: Comparison of oral fluconazole and itraconazole for progressive, nonmeningeal coccidioidomycosis. A randomized, double-blind trial. Mycoses Study Group. Ann Intern Med 133:676, 2000

Park BJ et al: An epidemic of coccidioidomycosis in Arizona associated with climatic changes, 1998–2001. J Infect Dis 191:1981, 2005

Valdivia L et al: Coccidioidomycosis as a common cause of community-acquired pneumonia. Emerg Infect Dis 12:958, 2006

194 Blastomicosis

Stanley W. Chapman, Donna C. Sullivan

La blastomicosis es una infección piogranulomatosa multiorgánica que afecta principalmente a los pulmones y que se origina por la inhalación de los conidios de *Blastomyces dermatitidis*. La blastomicosis pulmonar varía desde una infección asintomática hasta una neumonía aguda o crónica. Es frecuente la diseminación hematógena y es común la afección extrapulmonar de piel, huesos y sistema genitourinario, pero puede infectarse casi cualquier órgano.

AGENTE ETIOLÓGICO

B. dermatitidis es el estado asexual de *Ajellomyces dermatitidis*. Se han identificado dos serotipos con base en el antígeno A. *B. dermatitidis* manifiesta dimorfismo térmico, de manera que crece como la fase micelial a temperatura ambiental y como la fase fúngica a 37°C. El aislamiento primario depende en su mayor parte de la fase micelial incubada a 30°C. Para la identificación definitiva suele requerirse la conversión a la fase fúngica a 37°C o, lo que es más común, el empleo de técnicas de amplificación de ácido nucleico (p. ej., AccuProbe, Gen-Probe, San Diego, CA) que detectan el desarrollo en la fase micelial. Las células fúngicas por lo general tienen un diámetro de 8 a 15 µm, muestran paredes celulares refráctiles gruesas, son multinucleadas y se reproducen mediante un solo vástago de base amplia.

CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS

La mayor parte de los casos de blastomicosis se han comunicado en Norteamérica. Entre las zonas endémicas se encuentran los estados del sureste y surcentrales que bordean las orillas del río Mississippi y Ohio, los estados centrooccidentales y las provincias de Canadá que rodean los grandes lagos, así como una pequeña zona en Nueva York y Canadá a lo largo del río St. Lawrence. Fuera de Norteamérica se ha comunicado la blastomicosis con más frecuencia en África.

Los primeros estudios de casos endémicos indicaron que los hombres de edad mediana con ocupaciones en exteriores corrían un máximo riesgo. Sin embargo, los brotes epidémicos notificados no sugieren una preferencia por sexo, edad, raza, ocupación o estación. *B. dermatitidis* probablemente prolifera como microfocos en el suelo tibio y húmedo de zonas de maderas ricas en desecho orgánico. La exposición al polvo, sea durante el trabajo o las actividades recreativas, al parecer son el factor común relacionado con la infección por este microorganismo.

PATOGENIA

Después de inhalarse, las conidias de *B. dermatitidis* son susceptibles a la fagocitosis y destrucción en los pulmones por leucocitos polimorfonucleares, monocitos y macrófagos alveolares. Esta respuesta fagocítica representa inmunidad innata y probablemente explica la elevada frecuencia de infecciones asintomáticas en los brotes epidémicos. Las conidias que escapan a la fagocitosis se convierten con rapidez en la fase fúngica en los tejidos. La mayor resistencia del hongo de pared gruesa a la fagocitosis y la lisis probablemente contribuye a la infección. Esta conversión a la fase fúngica también indica la expresión de la glucoproteína BAD-1 de 120 kDa, la cual es una adhesina, un factor de virulencia esencial, y el principal epítopo de la inmunidad humoral y celular. La principal defensa adquirida del hospedador contra *B. dermatitidis* es mediada por la inmunidad celular por linfocitos T de antígeno específico y macrófagos activados por linfocina.

CUADRO 194-1 TRATAMIENTO DE LAS BLASTOMICOSIS

Enfermedad	Tratamiento primario	Tratamiento alternativo
Paciente inmunodeficiente/enfermedad potencialmente fatal		
Pulmonar	AmB,[a] 0.7-1.0 mg/kg cada día (dosis total: 1.5-2.5 g)	Itraconazol, 200-400 mg/día (una vez que se ha estabilizado el estado del paciente)
Diseminada		
En SNC	AmB, 0.7-1.0 mg/kg cada día (dosis total: por lo menos 2 g)	Fluconazol, 800 mg/día (si el paciente no tolera un esquema completo de AmB)
No SNC	AmB, 0.7-1.0 mg/kg cada día (dosis total: 1.5-2.5 g)	Itraconazol, 200-400 mg/día (una vez que el estado del paciente se ha estabilizado)
Paciente inmunocompetente/enfermedad no potencialmente fatal		
Pulmonar o diseminada (no SNC)	Itraconazol, 200-400 mg/día *o* AmB, 0.5-0.7 mg/kg cada día (en pacientes que no toleran itraconazol *o* cuya enfermedad evoluciona a pesar del tratamiento)	Fluconazol, 400-800 mg/día *o* Cetoconazol, 400-800 mg/día
Paciente inmunodeficiente[b]		
Todas las infecciones	AmB, 0.7-1.0 mg/kg cada día (dosis total: 1.5-2.5 g)	Itraconazol, 200-400 mg/día (sin afección del SNC, una vez que hay mejoría clínica)

[a] En todos los esquemas enunciados, una formulación lipídica de AmB (3.0 a 5.0 mg/kg cada día) puede sustituir al desoxicolato de anfotericina B.
[b] El tratamiento supresor con itraconazol puede considerarse en pacientes con persistencia del estado inmunodeficiente. El fluconazol (800 mg/día) es útil en sujetos que tienen afección del sistema nervioso central o que no toleran el itraconazol.
Nota: AmB, anfotericina B (*amphotericin B*); SNC, sistema nervioso central.

ESTUDIO DEL PACIENTE: Blastomicosis

Sea aguda o crónica, la blastomicosis se asemeja a muchos otros procesos patológicos. Por ejemplo, la blastomicosis pulmonar aguda puede manifestarse por signos y síntomas indistinguibles de los de neumonía bacteriana o influenza. La blastomicosis pulmonar crónica muy comúnmente semeja al cáncer o a la tuberculosis. Las lesiones cutáneas suelen diagnosticarse erróneamente como carcinoma de células basales o de células escamosas, piodermia gangrenosa o queratoacantoma. Las lesiones de la laringe a menudo se confunden con carcinoma de células escamosas. Por consiguiente, el clínico debe conservar un alto grado de suspicacia y llevar a cabo una valoración histológica cuidadosa de las secreciones o del material de biopsia de pacientes que viven en, o que han visitado, regiones con endemia de blastomicosis.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La infección pulmonar aguda suele diagnosticarse en relación con brotes epidémicos de origen puntual y se acompaña de la aparición brusca de fiebre, escalofríos, dolor torácico pleurítico, artralgias y mialgias. La tos al principio es seca pero a menudo se vuelve productiva y purulenta conforme avanza la enfermedad. Las radiografías torácicas por lo general revelan infiltrados alveolares con consolidación. Los derrames pleurales y la adenopatía hiliar son raros. La mayoría de los pacientes a quienes se les diagnostica blastomicosis pulmonar tienen neumonía indolente crónica con signos y síntomas de fiebre, adelgazamiento, tos productiva y hemoptisis. Los datos radiológicos más comunes son infiltrados alveolares con o sin formación de cavidades, lesiones en masa que semejan al carcinoma broncógeno e infiltrados fibronodulares. La insuficiencia respiratoria (síndrome de dificultad respiratoria del adulto) que acompaña a la enfermedad miliar o a los infiltrados pulmonares difusos, es más común en pacientes con inmunodeficiencia, sobre todo los que se encuentran en las etapas tardías del SIDA (cap. 182). Las tasas de mortalidad son ≥50% en estos pacientes y la mayor parte de las defunciones ocurren a los pocos días de iniciado el tratamiento.

Las enfermedades de la piel son la manifestación extrapulmonar más común de la blastomicosis. Se presentan dos tipos de lesiones cutáneas: verrugosas (más comunes) y ulcerosas. La osteomielitis se relaciona con hasta una cuarta parte de las infecciones por *B. dermatitidis.* Las vértebras, la pelvis, el sacro, el cráneo, las costillas o los huesos largos son los afectados con más frecuencia. Los pacientes con osteomielitis por *B. dermatitidis* a menudo presentan abscesos de tejidos blandos contiguos o fístulas crónicas. En los varones, la blastomicosis afecta la próstata y el epidídimo. La enfermedad del sistema nervioso central (SNC) ocurre en menos de 5% de los pacientes inmunodeficientes con blastomicosis. Sin embargo, en los pacientes con SIDA, la afección del sistema nervioso central se ha notificado hasta en casi 40% de los casos, y por lo general se presenta como un absceso cerebral. Formas menos comunes de afección del sistema nervioso central son el absceso epidural craneal o raquídeo y la meningitis.

DIAGNÓSTICO

Para el diagnóstico definitivo de la blastomicosis es necesario el desarrollo del microorganismo en esputo, pus o material de biopsia. Se establece un diagnóstico presuntivo mediante la visualización del hongo en gemación de base amplia característico en especímenes clínicos. El diagnóstico serológico de la blastomicosis es de utilidad limitada debido a la reactividad cruzada con otros antígenos micóticos.

Se dispone en el comercio de un análisis de antígeno de *Blastomyces* que detecta antígeno en orina y en suero (Mira Vista Diagnostics, Indianapolis, IN). La detección de antígeno en la orina al parecer es más sensible que la detección de antígeno en suero. Esta prueba de antígeno es útil para la vigilancia de los pacientes durante el tratamiento o para la detección inicial de las recaídas.

Rx BLASTOMICOSIS

La *Infectious Diseases Society of America* ha publicado directrices para el tratamiento de la blastomicosis. La selección de un esquema terapéutico apropiado debe basarse en la forma clínica y la gravedad de la enfermedad, el estado inmunitario del paciente y la toxicidad del agente antimicótico **(cuadro 194-1)**. Si bien se han documentado curaciones espontáneas de la infección pulmonar aguda, no existen criterios mediante los cuales distinguir a los pacientes cuya enfermedad avanzará o se diseminará. Por consiguiente, se tratará a todos los enfermos con blastomicosis.

El itraconazol es el agente de elección en los pacientes inmunocompetentes con enfermedad pulmonar leve a moderada o extrapulmonar que no afecta al sistema nervioso central. Se continúa el tratamiento durante seis a 12 meses. La anfotericina

B es el tratamiento inicial preferido en los enfermos con inmunodeficiencia grave que tienen una afección potencialmente fatal o del sistema nervioso central, o cuya enfermedad avanza durante el tratamiento con itraconazol. Aunque no se ha estudiado de manera rigurosa, las formulaciones lipídicas de la anfotericina B representan una alternativa para los pacientes que no pueden tolerar el desoxicolato de anfotericina B. La mayoría de los individuos sin afección del sistema nervioso central cuyo estado clínico mejora después de un esquema inicial a base de anfotericina B (por lo general de dos semanas de duración) pueden cambiarse a itraconazol para completar seis a 12 meses de tratamiento. El fluconazol, gracias a su excelente penetración del sistema nervioso central, es de utilidad en el tratamiento de los sujetos con absceso cerebral o meningitis después de un esquema inicial de anfotericina B.

Los triazoles más nuevos voriconazol y posaconazol no se han estudiado ampliamente en casos humanos de blastomicosis. Las equinocandinas tienen una actividad variable contra *B. dermatitidis* y no son útiles en el tratamiento de la blastomicosis.

PRONÓSTICO

Las tasas de respuesta clínica y micológica son de 90 a 95% en pacientes inmunodeficientes con enfermedad pulmonar y extrapulmonar leve a moderada sin afección del sistema nervioso central que cumplen con el tratamiento a base de itraconazol. En la afección ósea y articular por lo general se requieren 12 meses de tratamiento. En menos de 5% de las infecciones con recaída después de un esquema inicial de itraconazol por lo general es buena la respuesta a un segundo esquema de tratamiento.

LECTURAS ADICIONALES

Bradsher RW: Blastomycosis, in *Clinical Mycology,* WE Dismukes et al (eds). New York, Oxford University Press, 2003, pp 299–310

——— et al: Blastomycosis. Infect Dis Clin North Am 17:21, 2003

Chapman SW: *Blastomyces dermatitidis,* in *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 6th ed, GL Mandell et al (eds). New York, Churchill Livingstone, 2005, pp 3026–3040

———, Sullivan DC: Diagnosis and treatment of blastomycosis, in *Diagnosis and Treatment of Human Mycoses,* D Hospental, M Rinaldi (eds). Totowa, NJ, Humana Press, 2007

——— et al: Practice guidelines for the management of patients with blastomycosis. Clin Infect Dis 30:679, 2000 (updates: *www.idsociety.org*)

Deepe GS et al: Progress in vaccination for histoplasmosis and blastomycosis: Coping with cellular immunity. Med Mycol 43:381, 2005

195 Criptococosis

Arturo Casadevall

DEFINICIÓN Y CAUSAS

Cryptococcus neoformans, un hongo en forma de levadura, es el microorganismo causal de la criptococosis. Existe diversidad antigénica y genética entre las cepas de criptococos. *C. neoformans* y *C. gattii* son patógenas para seres humanos y pueden causar criptococosis. *C. neoformans* incluye los serotipos A y D, y *C. gattii* incluye los serotipos B y C. Actualmente, la mayoría de los autores los subdivide a *C. neoformans* en dos variedades más: *grubii* (serotipo A) y *neoformans* (serotipo D). La mayor parte de los laboratorios de microbiología no diferencian de manera sistemática entre las especies y variedades de criptococos e identifican todos los aislados simplemente como *C. neoformans*.

EPIDEMIOLOGÍA

La criptococosis se describió por primera vez en el decenio de 1980, pero fue una enfermedad poco común hasta mediados del siglo xx, cuando los avances en el diagnóstico y el aumento en el número de individuos con inmunodepresión incrementó en forma notable su prevalencia. El espectro de la enfermedad causada por *C. neoformans* incluye sobre todo a la meningoencefalitis y neumonía, pero también ocurren infecciones de piel y tejidos blandos. Los estudios serológicos han demostrado que, aunque la *infección* por criptococos es común en individuos con buena respuesta inmunitaria, la *enfermedad* criptocócica (criptococosis) es relativamente poco común en ausencia de trastornos inmunitarios. Los individuos con alto riesgo para criptococosis incluyen pacientes con cánceres hematológicos, receptores de trasplantes de órganos sólidos que requieren tratamiento inmunodepresor continuo y personas con enfermedades que precisan de tratamiento con glucocorticoides así como pacientes con infección avanzada por VIH y con recuentos de linfocitos T CD4+ <200/μl. Desde el inicio de la pandemia de VIH a inicios del decenio de 1980, la mayor parte de los casos de criptococosis grave han ocurrido en pacientes con SIDA (cap. 182). Para comprender el impacto de la infección por VIH en la epidemiología de criptococosis, es de utilidad notar que al inicio del decenio de 1990 hubo más de 1 000 casos de meningitis criptococócica por año en la ciudad de Nueva York, una cifra que excede con mucho todos los casos de meningitis bacteriana. Con el advenimiento de tratamiento antirretrovírico eficaz, la incidencia de criptococosis relacionada con SIDA se ha reducido en forma notable entre los individuos tratados; sin embargo, la enfermedad es aún preocupante en regiones donde no se encuentra fácilmente disponible el tratamiento antirretrovírico, como en África y Asia, donde hasta 33% de los pacientes con SIDA tienen criptococosis.

La infección criptococócica se adquiere a partir de *C. neoformans* y *C. gattii* ambientales, los cuales habitan en diferentes nichos ecológicos. *C. neoformans* se encuentra con frecuencia en suelos contaminados con excretas de aves y puede recuperarse con facilidad de tierras poco iluminadas y húmedas, contaminadas con excretas de palomas. Por el contrario, *C. gattii* no se encuentra en las heces de las aves. Habita en diversas especies arborícolas, lo que incluye varios tipos de eucaliptos. En todo el mundo se encuentran cepas de *C. neoformans*; sin embargo, la variedad *grubii* (serotipo A) es mucho más común que la variedad *neoformans* (serotipo D) tanto en los cultivos realizados en la clínica como los realizados en el medio ambiente. Se creía que la distribución geográfica de *C. gattii* estaba limitada en gran medida a las regiones tropicales, hasta la aparición de un brote epidémico de criptococosis en Vancouver en el año 1999 por una nueva cepa de serotipo B. Además de las diferentes distribuciones geográficas de las dos especies de criptococos, la epidemiología se ve afectada por la susceptibilidad individual. La criptococosis causada por variedades de *C. neoformans* ocurre sobre todo en individuos con SIDA (cap. 182) y con otras formas de alteración de la respuesta inmunitaria. En cambio, la enfermedad relacionada con *C. gattii* no se asocia con una deficiencia inmunitaria específica y a menudo ocurre en individuos con buena respuesta inmunitaria.

PATOGENIA

La infección criptococócica se adquiere por inhalación de partículas infecciosas en aerosoles. Se desconoce la naturaleza exacta de estas partículas; las dos formas principales son células de levadura pequeñas, deshidratadas y basidiosporas. Poco se sabe con respecto a la patogenia de la infección inicial. Los estudios serológicos han demostrado que la infección criptococócica se adquiere en la infancia, pero se desconoce si la infección inicial es sintomática. La documentación serológica de la infección criptococócica es común, pero la enfermedad es rara y por tanto se ha llegado al consenso de que los mecanismos de defensa pulmonares en los individuos con buena respuesta inmunitaria son muy eficaces para contener la infección por *C. neoformans*. No está claro si la infección inicial conduce a un estado de inmunidad o si la mayoría de los individuos sufren a lo largo de su vida infecciones frecuentes y recurrentes que se resuelven sin la aparición de enfermedad clínica. Sin embargo, la evidencia indica que algunas infecciones criptococócicas permanecen en un estado de latencia, en el cual se porta al microorganismo viable por periodos prolongados, tal vez en la forma de granulomas y puede seguirse de la eliminación del microorganismo o del establecimiento de una etapa de latencia. Se desconocen las consecuencias del estado de portador de *C. neoformans* por periodos prolongados en los pulmones, pero la evidencia obtenida de estudios en animales indica que la presencia prolongada del microorganismo puede alterar el entorno inmunitario en los pulmones y causar enfermedades alérgicas de las vías respiratorias.

La criptococosis por lo general se manifiesta clínicamente como meningoencefalitis crónica. No se comprende bien el mecanismo por el cual *C. neofor-*

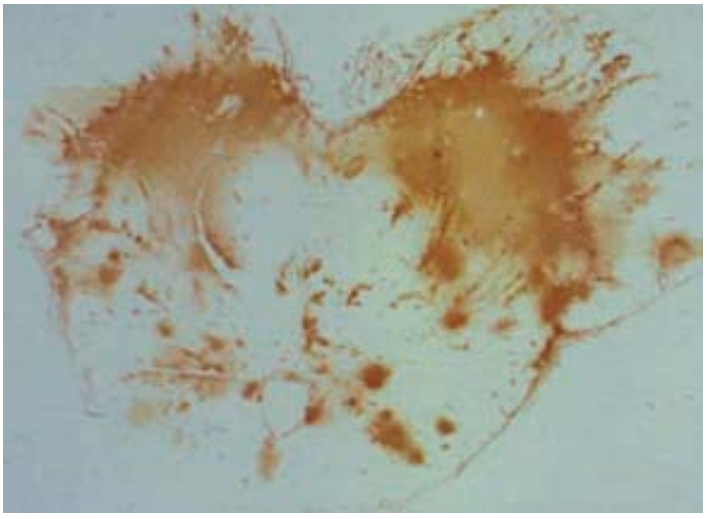

FIGURA 195-1. Antígeno criptocócico en tejido encefálico humano, como se observa en una tinción inmunohistoquímica. Las *áreas de color café* muestran depósitos de polisacáridos en el mesencéfalo de un paciente que falleció por meningitis criptococócica. *(Reproducida con autorización de SC Lee et al: Hum Pathol 27:839,1996.)*

mans alcanza sitios extrapulmonares ya que se disemina y penetra al sistema nervioso central (SNC). Hay evidencia de que las levaduras migran directamente a través del endotelio por un mecanismo relacionado con cambios en la estructura de los polisacáridos. *C. neoformans* tiene factores de virulencia bien definidos que incluyen la cápsula de polisacáridos, la capacidad de sintetizar melanina y la producción de enzimas (p. ej., fosfolipasa y ureasa) que mejora la supervivencia de las células micóticas en los tejidos. Entre estos factores de virulencia, la cápsula y la producción de melanina son los más estudiados. La cápsula de *C. neoformans* es antifagocítica y los polisacáridos capsulares se han asociado con varios efectos nocivos sobre la función inmunitaria del hospedador. La infección criptococócica desencadena poca o ninguna respuesta inflamatoria. La disfunción inmunitaria que se observa en la criptococosis se ha atribuido a la liberación de grandes cantidades de polisacáridos capsulares hacia los tejidos, donde probablemente interfieren con la respuesta inmunitaria local **(fig. 195-1)**. En la práctica clínica, el polisacárido criptocócico es un antígeno que se mide como marcador diagnóstico de infección por *C. neoformans*.

ESTUDIO DEL PACIENTE: Criptococosis

La criptococosis debe incluirse en el diagnóstico diferencial de todo paciente que presenta manifestaciones sugestivas de meningitis crónica. La preocupación por posible criptococosis se incrementa por el antecedente de cefalea y síntomas neurológicos en un paciente con un estado de inmunodepresión subyacente o con algún estado que se asocia con incremento en la incidencia de criptococosis, como infección por VIH o trasplante de órganos sólidos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de criptococosis reflejan el sitio de la infección micótica. La infección por *C. neoformans* puede afectar a cualquier tejido u órgano, pero la mayor parte de los casos la atención clínica se dirige al SNC, a los pulmones o a ambos. La afección del SNC por lo general se manifiesta en forma de síntomas y signos de meningitis crónica como cefalea, fiebre, letargo, déficit sensorial y de la memoria, paresia de los pares craneales, deficiencia visual y signos de irritación meníngea. La meningitis criptococócica difiere de la meningitis bacteriana en que los pacientes infectados con *Cryptococcus* manifiestan síntomas de varias semanas de duración. Además, las características clásicas de irritación meníngea pueden estar ausentes en la meningitis criptococócica. Los casos de evolución lenta pueden manifestarse en forma de demencia subaguda. La meningitis criptococócica puede causar pérdida súbita de la visión.

La criptococosis pulmonar suele manifestarse en forma de tos, aumento en la producción de esputo y dolor torácico. Los pacientes infectados con *C. gattii* pueden presentar tumoraciones pulmonares granulomatosas conocidas como *criptococomas*. En un pequeño número de casos se desarrolla fiebre. Al igual que la enfermedad del SNC, la criptococosis pulmonar puede seguir una evolución lenta y en la mayor parte de los casos probablemente no sea un motivo para búsqueda de atención médica. De hecho, muchos casos se han descubierto en forma incidental durante estudios diagnósticos por una radiografía torácica anormal obtenida con otros fines. La criptococosis pulmonar a menudo se asocia con antecedentes de enfermedades como cánceres, diabetes y tuberculosis.

Las lesiones cutáneas son comunes en pacientes con criptococosis diseminada y pueden ser muy variables, lo que incluye pápulas, placas, púrpura, vesículas, lesiones seudotumorales y exantemas. El espectro de la criptococosis en pacientes infectados con VIH es variada y ha cambiado desde el advenimiento del tratamiento antirretrovírico, por lo que la distinción entre criptococosis relacionada y no relacionada con VIH ya no es pertinente. En pacientes con SIDA y en receptores de trasplantes de órganos sólidos, las lesiones cutáneas de la criptococosis a menudo simulan las de molusco contagioso (**fig. 195-2**; cap. 182).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de criptococosis requiere de la demostración de *C. neoformans* en tejidos que suelen ser estériles. La visualización de la cápsula de células micóticas en el líquido cefalorraquídeo (LCR) teñida con tinta china es una técnica diagnóstica rápida y útil. Las células de *C. neoformans* en tinta china tienen un aspecto característico porque su cápsula excluye las partículas de tinta. Sin embargo, el examen con tinta china puede reportar resultados negativos en pacientes con baja carga micótica. Este examen debe realizarlo una persona capacitada, porque los leucocitos y glóbulos de grasa pueden confundirse en ocasiones con células micóticas. Los cultivos de LCR y sangre positivos para *C. neoformans* son diagnósticos de criptococosis. En la meningitis criptococócica, el examen del LCR por lo general muestra evidencia de meningitis crónica con pleocitosis a expensas de mononucleares e incremento de las concentraciones de proteínas. Una prueba particularmente útil es la detección de antígeno criptococócico (*cryptococcal antigen*, CRAg) en LCR y sangre. El análisis se basa en la detección serológica de polisacárido criptococócico y es sensible y específica. Una prueba positiva de antígeno criptococócico proporciona evidencia presuncional de criptococosis; no obstante, como los resultados a menudo son negativos en la criptococosis pulmonar, la prueba tiene menos utilidad para el diagnóstico de enfermedad pulmonar.

Rx CRIPTOCOCOSIS

Deben considerarse el sitio de la infección y el estado inmunitario del hospedador cuando se elige el tratamiento para la criptococosis. La enfermedad tiene dos patrones generales de manifestaciones: 1) criptococosis pulmonar sin evidencia de diseminación

FIGURA 195-2. Infección micótica diseminada. Un receptor de trasplante hepático desarrolló seis lesiones cutáneas similares a la mostrada en la figura. La biopsia y pruebas serológicas demostraron la presencia de *Cryptococcus*. Características importantes de la lesión incluyen una pápula carnosa de aspecto benigno con umbilicación central similar al molusco contagioso. *(Fotografía cortesía del Dr. Lindsey Baden; con autorización.)*

extrapulmonar y 2) criptococosis extrapulmonar (sistémica) con o sin meningoencefalitis. La criptococosis pulmonar en un hospedador con buena respuesta inmunitaria, en ocasiones se resuelve sin tratamiento. No obstante, dada la propensión de *C. neoformans* de diseminarse a los pulmones, la incapacidad de valorar con precisión el estado inmunitario del hospedador y la disponibilidad de un tratamiento de baja toxicidad como el fluconazol, las recomendaciones actuales para criptococosis pulmonar en un individuo con buena respuesta inmunitaria es el tratamiento con fluconazol (200 a 400 mg/día por tres a seis meses). La criptococosis extrapulmonar sin afección del SNC en un hospedador con buena respuesta inmunitaria puede tratarse con el mismo régimen, aunque puede ser necesario el tratamiento con anfotericina B en dosis de 0.5 a 1 mg/kg/día por cuatro a seis semanas para casos más graves. En términos generales, la criptococosis extrapulmonar sin afección del SNC requiere tratamiento menos intensivo, con el inconveniente de que la morbilidad y mortalidad en la criptococosis se asocia con afección meníngea. Así, la decisión de clasificar a una criptococosis como "extrapulmonar sin afección del SNC" debe establecerse sólo después de la valoración cuidadosa del LCR cuando no se encuentran evidencias de infección por *C. neoformans*. Para la afección del SNC en un hospedador sin SIDA o alteración inmunitaria obvia, la mayoría de los autores recomiendan un tratamiento inicial con anfotericina B (0.5 a 1 mg/kg/día) durante una fase de inducción, que se continúa por un tratamiento prolongado con fluconazol (400 mg/día) durante la fase de consolidación. Para la meningoencefalitis criptocócica sin inmunodepresión concomitante, el régimen terapéutico recomendado consiste en anfotericina B (0.5 a 1 mg/kg) más flucitosina (100 mg/kg) por día por seis a 10 semanas. Otro método consiste en tratar a los pacientes con anfotericina B (0.5 a 1 mg/kg) más flucitosina (100 mg/kg) al día por dos semanas y más tarde con fluconazol (400 mg/día) por al menos 10 semanas. Los pacientes con inmunodepresión se tratan con el mismo régimen inicial, excepto que la fase de consolidación con fluconazol se administra por un periodo prolongado para evitar las recaídas.

La criptococosis en pacientes con infección por VIH siempre necesita tratamiento intensivo y se considera incurable a menos que la función inmunitaria mejore. En consecuencia, el tratamiento para criptococosis en casos de SIDA tiene dos fases: tratamiento de inducción (dirigido a reducir la carga micótica y aliviar los síntomas) y tratamiento de mantenimiento de por vida (para prevenir la recaída sintomática). La criptococosis pulmonar y extrapulmonar sin evidencia de afección del SNC puede tratarse con fluconazol (200 a 400 mg/día). En pacientes con enfermedad más extensa, puede añadirse flucitosina (100 mg/día) al régimen terapéutico con fluconazol por 10 semanas, con tratamiento de por vida con fluconazol. Para pacientes infectados con VIH y manifestaciones de afección del SNC, la mayoría de los autores recomienda tratamiento de inducción con anfotericina B. Un régimen aceptable es anfotericina B (0.7 a 1 mg/kg) más flucitosina (100 mg) por día por dos semanas seguido por fluconazol (400 mg/día) por al menos 10 semanas y más tarde tratamiento de mantenimiento de por vida con fluconazol (200 mg/día). Una alternativa como tratamiento de mantenimiento consiste en la administración de fluconazol (400 a 800 mg/día) más flucitosina (150 a 100 mg/día) por seis a 10 semanas seguido de fluconazol (200 mg/día). Las preparaciones lipídicas de anfotericina B pueden sustituirse con desoxicolato de anfotericina B en pacientes con daño renal. La caspofungina y la micofungina no son eficaces contra *C. neoformans* y ningún otro fármaco es de utilidad en el tratamiento de la criptococosis. La meningoencefalitis criptocócica a menudo se asocia con hipertensión intracraneal, que se cree es la causante de la lesión encefálica y de los pares craneales. El tratamiento apropiado de la criptococosis del SNC requiere atención cuidadosa al tratamiento de la hipertensión intracraneal, lo que incluye la reducción de la presión por medio de punción lumbar terapéutica repetida y colocación de endoprótesis.

En pacientes infectados con VIH con criptococosis previamente tratada y que reciben tratamiento de mantenimiento con fluconazol, podría ser posible interrumpir el tratamiento antimicótico si el tratamiento antirretrovírico produce mejoría inmunitaria. No obstante, en ciertos pacientes que reciben tratamiento de mantenimiento con antecedente de criptococosis tratada con éxito puede desarrollarse un síndrome de reconstitución inmunitaria, cuando el tratamiento antirretrovírico produce un rebote en la función inmunitaria.

PRONÓSTICO Y COMPLICACIONES

Incluso con el tratamiento antimicótico, la criptococosis se asocia con altas tasas de morbilidad y mortalidad. Para la mayoría de los pacientes con criptococosis, el factor más importante para el pronóstico es la extensión y duración de la deficiencia inmunitaria subyacente que los predispone a desarrollar la enfermedad. Por tanto, la criptococosis a menudo es curable con el tratamiento antimicótico en individuos sin disfunción inmunitaria aparente, pero en pacientes con inmunodepresión grave (p. ej., aquellos con SIDA) lo mejor es esperar que el tratamiento antimicótico induzca una remisión, la cual puede mantenerse de por vida con el tratamiento supresor. Antes del advenimiento del tratamiento antirretrovírico, el periodo de supervivencia media en general para pacientes con SIDA y criptococosis era de menos de un año. La criptococosis en pacientes con enfermedad neoplásica subyacente tiene un pronóstico particularmente malo. Para la criptococosis del SNC, los marcadores de mal pronóstico son resultado positivo en el análisis del líquido cefalorraquídeo para levaduras con tinta china (evidencia de carga micótica elevada) y otros datos en el líquido cefalorraquídeo como incremento de la presión, baja concentración de glucosa, pleocitosis baja (<2 células/μl), así como recuperación de levaduras de sitios extraneurales, ausencia de anticuerpos contra *C. neoformans*, concentraciones de antígeno criptocócico sérico o en líquido cefalorraquídeo de ≥1:32 y tratamiento concomitante con glucocorticoides o cánceres hematológicos. La respuesta al tratamiento no garantiza la curación porque son comunes las recaídas de criptococosis, incluso en pacientes con sistemas inmunitarios relativamente intactos. Las complicaciones de la criptococosis del SNC incluyen deficiencia de los pares craneales, pérdida visual y trastornos cognitivos.

PREVENCIÓN

No se dispone de una vacuna para la criptococosis. En pacientes con alto riesgo (p. ej., aquellos con infección avanzada por VIH y recuentos de linfocitos T CD4+ <200 células/μl), la profilaxis primaria con fluconazol (200 mg/día) es eficaz para reducir la prevalencia de la enfermedad. El tratamiento antirretrovírico incrementa el recuento de linfocitos T CD4+ y constituye una forma de profilaxis inmunitaria. Sin embargo, se ha reportado criptococosis en casos de síndrome de reconstitución inmunitaria en pacientes con infección con VIH y en receptores de trasplantes de órganos sólidos.

LECTURAS ADICIONALES

Abert J et al: A pilot study of the discontinuation of antifungal therapy for disseminated cryptococcal disease in patients with acquired immunodeficiency syndrome, following immunologic response to antiretroviral therapy. J Infect Dis 185:1179, 2002

Chayakulkeeree M, Perfect JP: Cryptococcosis. Infect Dis Clin North Am 20:507, 2006

Liliang P et al: Use of ventriculoperitoneal shunts to treat uncontrollable intracranial hypertension in patients who have cryptococcal meningitis without hydrocephalus. Clin Infect Dis 34:E64, 2002

Lortholary O et al: Incidence and risk factors of immune reconstitution inflammatory syndrome complicating HIV-associated cryptococcosis in France. AIDS 19:1043, 2005

Masur H et al: Guidelines for preventing opportunistic infections among HIV-infected persons—2002. Ann Intern Med 137:435, 2002

Saag MS et al: Practice guidelines for the management of cryptococcal disease. Clin Infect Dis 30:710, 2000

196 Candidosis

John E. Edwards, Jr.

El género *Candida* incluye más de 150 especies, de las cuales sólo unas cuantas causan enfermedad en seres humanos. Con raras excepciones, los patógenos para seres humanos son *C. albicans*, *C. guilliermondii*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. kefyr*, *C. lusitaniae*, *C. dubliniensis* y *C. glabrata*. De naturaleza ubicua, estos microorganismos se encuentran en objetos inanimados, alimentos, animales y son comensales normales de los seres humanos. Habitan en el tubo digestivo (lo que incluye boca y orofaringe), en el aparato reproductor femenino y en la piel. Desde la antigüedad se han descrito casos de candidosis en pacientes debilitados, pero el advenimiento del género *Candida* como patógeno humano data de la introducción de los métodos terapéuticos modernos que suprimen los mecanismos normales de defensa del hospedador. De estos avances relativamente recientes, el más importante es el uso de fármacos antibacterianos que alteran la flora microbiana normal del ser humano y permiten que las especies no bacterianas se tornen más prevalentes en la flora normal. Con la introducción de fármacos antimicóticos, las causas de infecciones por *Candida* han variado desde el casi dominio completo de *C. albicans* hasta la afección común por *C. glabrata* y otras especies enumeradas más adelante. Las especies no *albicans* representan casi 50% de todos los casos de candidemia y de la candidosis de diseminación hematógena. La identificación de este cambio es de importancia clínica, porque varias especies difieren en susceptibilidad a los nuevos fármacos antimicóticos. En países desarrollados, donde con frecuencia se utilizan tratamientos médicos, el género *Candida* se encuentra entre los patógenos nosocomiales más comunes. En Estados Unidos, el género *Candida* es el cuarto microorganismo aislado con mayor frecuencia en la sangre de pacientes hospitalizados.

Candida es una levadura pequeña, ovoide, de pared delgada, que mide 4 a 6 μm de diámetro y se reproduce por gemación. Los microorganismos de este género se presentan en tres formas de los tejidos: blastosporas, seudohifas e hifas. *Candida* crece con rapidez en medios de cultivo simples; la lisis por centrifugación incrementa su recuperación de la sangre. Se han identificado especies por pruebas bioquímicas (que a la fecha se realizan con dispositivos automatizados) o con medios de cultivo especiales.

PATOGENIA

En las formas más graves de infección por *Candida*, el microorganismo se disemina por vía hematógena y forma microabscesos y macroabscesos pequeños en órganos importantes. Se desconoce el mecanismo exacto, pero tal vez *Candida* penetre al torrente sanguíneo a partir de superficies mucosas después de proliferar en grandes números como consecuencia de la supresión bacteriana por la administración de fármacos antibacterianos; en algunos casos, el microorganismo puede penetrar a través de la piel. Un cambio en la etapa de blastospora a las etapas de seudohifas e hifas por lo general se considera fundamental para la penetración del microorganismo en los tejidos. Sin embargo, *C. glabrata* puede causar infecciones extensas incluso si no se transforma en seudohifas o hifas. Numerosas revisiones de casos de candidosis diseminada por vía hematógena han identificado los siguientes factores de predisposición: antibacterianos, catéteres intravasculares a permanencia, soluciones de hiperalimentación, catéteres urinarios a permanencia, glucocorticoides parenterales, respiradores, neutropenia, cirugía abdominal y torácica, quimioterapia citotóxica y fármacos inmunodepresores por trasplantes de órganos. Los pacientes con quemaduras graves, recién nacidos con bajo peso al nacimiento y personas que usan drogas intravenosas ilegales también son susceptibles. Los individuos infectados con VIH y recuentos de células T CD4+ y pacientes con diabetes son susceptibles a infecciones mucocutáneas, que en ocasiones se desarrollan en formas diseminadas cuando se encuentran otros factores predisponentes. Las mujeres que reciben antibacterianos pueden desarrollar candidosis vaginal.

La inmunidad innata es el mecanismo de defensa más importante contra la candidosis diseminada por vía hematógena y los neutrófilos son el componente más importante en esta defensa. Muchos individuos con buena respuesta inmunitaria tienen anticuerpos contra *Candida*, pero no se conoce con precisión la participación de estos anticuerpos como defensa contra el microorganismo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Candidosis mucocutánea. El *algodoncillo* se caracteriza por placas blanquecinas, adherentes, indoloras, aisladas o confluentes que se encuentran en la boca, lengua o esófago y que en ocasiones producen fisuras en los ángulos de la boca. Esta forma de enfermedad por *Candida* también puede ocurrir en puntos de contacto con la dentadura. Se identifica el microorganismo en raspados de las lesiones, teñidos con tinción de Gram. Las lesiones del algodoncillo en jóvenes aparentemente sanos son indicación para investigar una infección subyacente por VIH. Con mayor frecuencia el algodoncillo se observa como manifestación inespecífica de una enfermedad grave, debilitante. La candidosis vulvovaginal se acompaña de prurito, dolor y secreción vaginal, poco viscosa y puede contener "grumos" en los casos graves.

Otras infecciones por Candida incluyen paroniquia, un edema doloroso del pliegue ungueal; la onicomicosis es la infección ungueal micótica que rara vez es causada por este género; el intertrigo consiste en la irritación eritematosa con pápulas y eritema en los pliegues cutáneos; la balanitis es una infección eritematosa postular del glande; la erosión interdigital blastomicética es una infección en el espacio interdigital de las manos o de los pies; las foliculitis con pústulas se desarrollen con mayor frecuencia en el área de la barba; la candidosis perianal es una infección pustulosa, eritematosa y pruriginosa alrededor del ano; el eritema del pañal es una infección perianal pustulosa, eritematosa común en lactantes. La candidosis cutánea diseminada generalizada es otra forma de infección que ocurre sobre todo en lactantes y que se caracteriza por erupción diseminada en el tronco, tórax y extremidades. Las lesiones macronodulares de la candidosis hematógena diseminada **(fig. 196-1)** indican una alta probabilidad de diseminación a múltiples órganos y a la piel. Las lesiones se observan en forma predominante en individuos con inmunodepresión tratados con fármacos citotóxicos, pero también pueden desarrollarse en pacientes sin neutropenia.

La *candidosis mucocutánea crónica* es una infección heterogénea de cabello, uñas, piel y mucosas que persiste pese al tratamiento intermitente. El inicio de la enfermedad suele ser en la lactancia o en las dos primeras décadas de la vida, pero en casos poco comunes puede aparecer en edad avanzada. El trastorno puede ser leve y limitado a un área específica de la piel o uñas o puede tomar una forma desfigurante grave (granuloma por *Candida*) que se caracteriza por crecimiento exofítico en la piel. El trastorno suele relacionarse con disfunción inmunitaria específica; con mayor frecuencia reportada como falla en la proliferación de los linfocitos T o en la estimulación de las citocinas en respuesta a la estimulación por antígenos de *Candida in vitro*. Casi 50% de los pacientes tienen anomalías endocrinas asociadas que en conjunto se denominan síndrome de distrofia ectodérmica-candidosis-poliendocrinopatías autoinmunitaria (*autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy*, APECED). Este síndrome es ocasionado por mutaciones en el regulador autoinmunitario (*autoimmune regulator*, AIRE) que es más prevalente en finlandeses, judíos iraníes, individuos provenientes de Cerdeña, del norte de Italia y de Suecia. Los trastornos que por lo general se continúan

FIGURA 196-1. Lesiones cutáneas macronodulares asociadas con candidosis de diseminación hematógena. Los microorganismos de *Candida* no suelen ser visibles en el estudio histopatológico. Los hongos crecen cuando se cultiva una porción de tejido de biopsia. Por tanto, la identificación óptima depende del estudio histopatológico y del cultivo. *(Imagen cortesía de los Dres. Noah Craft y Victor Newcomber collection at UCLA, archived by Logical Images, Inc.; con autorización.)*

con el inicio de la enfermedad incluyen hipoparatiroidismo, insuficiencia suprarrenal, tiroiditis autoinmunitaria, enfermedad de Graves, hepatitis crónica activa, alopecia, anemia perniciosa de inicio en la juventud, malabsorción e hipogonadismo primario. Además, pueden ocurrir displasia del esmalte dental, vitíligo, distrofia ungueal y calcificaciones de la membrana timpánica. Los pacientes con candidosis mucocutánea crónica rara vez desarrollan candidosis hematógena diseminada, tal vez porque permanece intacta a la función de sus neutrófilos.

Candidosis con invasión profunda. Estas infecciones pueden ser o no consecuencia de diseminación hematógena. Las infecciones esofágicas profundas puede ser consecuencia de la penetración del microorganismo a través de erosiones en la superficie esofágica; las infecciones profundas de las heridas o las infecciones articulares por medio de diseminación del microorganismo por contigüidad, infección renal por diseminación del microorganismo a través de las vías urinarias con inició en un catéter; infección de órganos intraabdominales y del peritoneo por perforación del tubo digestivo; infección de la vesícula biliar por migración retrógrada del microorganismo del tubo digestivo hacia el árbol biliar.

No obstante, la candidosis invasora profunda es consecuencia de la diseminación hematógena de varios órganos como complicación de la candidemia. Una vez que el microorganismo adquiere el acceso al compartimiento intravascular (ya sea a partir del tubo digestivo o menos a menudo, a partir de la piel a través del sitio de colocación de un catéter intravascular a permanencia), podría diseminarse por vía hematógena a varios órganos profundos. El encéfalo, retina **(fig. 196-2)**, corazón y los riñones son los infectados con mayor frecuencia, mientras que el hígado y bazo son menos comunes (más frecuentes en pacientes con neutropenia). De hecho, casi todos los órganos pueden verse afectados, lo que incluye las glándulas endocrinas, páncreas, válvulas cardiacas (originales o protésicas), músculo estriado, articulaciones (originales o protésicas), hueso y meninges. *Candida* también puede diseminarse por vía hematógena a la piel y producir las lesiones macronodulares clásicas (fig. 196-1). Con frecuencia, la afección muscular dolorosa también es evidente por debajo del área de piel afectada. La afección coriorretiniana y cutánea son muy significativas, porque ambos datos se asocian con elevada probabilidad de formación de absceso en múltiples órganos profundos como consecuencia de la diseminación hematógena generalizada. La enfermedad ocular (fig. 196-2) puede necesitar tratamiento específico, como vitrectomía parcial con el fin de prevenir la ceguera permanente. Está indicado el examen ocular para todo paciente con candidemia, tenga o no manifestaciones oculares.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de infección por *Candida* se establece por la visualización de seudohifas o hifas en la preparación en fresco (solución salina con KOH al 10%), tinción de Gram de los tejidos, tinción de ácido peryódico de Schiff o tinción argéntica de metenamina en presencia de inflamación. La ausencia de microorganismos en la tinción con hematoxilina-eosina no excluye con fiabilidad infección por *Candida*. El aspecto más difícil para el diagnóstico es establecer qué pacientes con aislamiento de *Candida* tienen candidosis con diseminación hematógena. Por ejemplo, la recuperación de *Candida* del esputo, orina o de catéteres peritoneales puede indicar la colonización más que un estado de infección profunda, en tanto que el aislamiento de *Candida* de la sangre de pacientes con catéteres intravasculares a permanencia puede reflejar la siembra en la sangre de microorganismos que crecen sobre el catéter. Pese a la amplia investigación tanto para la detección de antígenos como de anticuerpos, no se dispone a la fecha de una prueba diagnóstica validada para diferenciar a los pacientes con siembras hematógenas sin consecuencias, de aquellos con cultivos positivos en sangre que representan diseminación hematógena a múltiples órganos.

Se están llevando a cabo varios estudios para establecer la utilidad de la prueba con glucano beta. La presencia de lesiones oculares o cutáneas macronodulares es muy sugestiva de infección diseminada a múltiples órganos profundos.

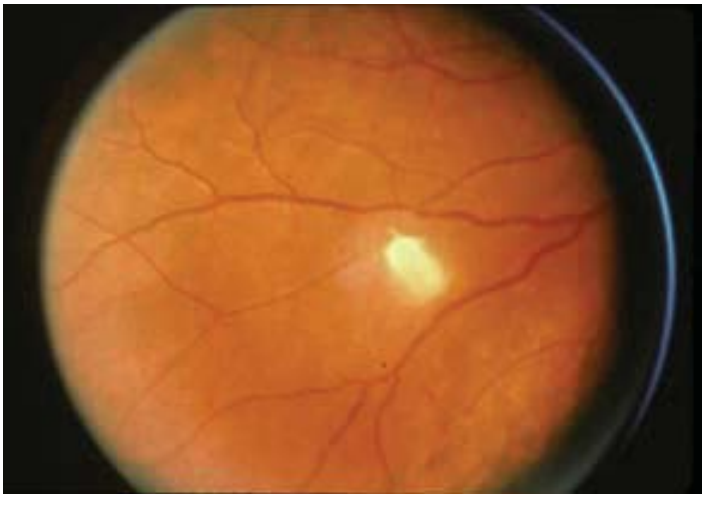

FIGURA 196-2. Endoftalmitis hematógena por *Candida*. Lesión blanquecina clásica que se proyecta de la coriorretina hacia el vítreo, lo que causa opacificación circundante. La lesión está compuesta principalmente de células inflamatorias, no de organismos. Las lesiones de este tipo pueden progresar hasta causar inflamación extensa del vítreo y, por último, pérdida del ojo. Puede ser de utilidad la vitrectomía parcial, combinada con tratamiento IV y tal vez tratamiento antimicótico intravítreo para controlar las lesiones. *(Imagen cortesía del Dr. Gary Holland; con autorización.)*

CUADRO 196-1 TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES MUCOCUTÁNEAS POR *CANDIDA*

Enfermedad	Tratamiento preferido	Alternativas
Cutánea	Compuesto azólico tópico	Nistatina tópica
Vulvovaginitis	Fluconazol oral (150 mg) o un compuesto azólico en crema o supositorio	Supositorios de nistatina
Algodoncillo	Trociscos de clotrimazol	Nistatina
Esofágica	Fluconazol en tabletas (100-200 mg/día) o solución de itraconazol (200 mg/día)	Caspofungina, micofungina o anfotericina B

INFECCIONES POR *CANDIDA*

INFECCIÓN MUCOCUTÁNEA POR CANDIDA. El tratamiento de la candidosis mucocutánea se resume en el **cuadro 196-1**.

CANDIDEMIA Y SOSPECHA DE CANDIDOSIS DE DISEMINACIÓN HEMATÓGENA. Todo paciente con candidemia se trata actualmente con antimicóticos sistémicos. Un porcentaje de pacientes, lo que incluye a muchos con candidemia asociada con catéteres intravasculares a permanencia, tal vez tengan candidemia "benigna" más que una siembra a órganos profundos. Sin embargo, no hay una forma fiable para diferenciar entre candidemia benigna e infección de órganos profundos y ya que los fármacos antimicóticos disponibles son menos tóxicos que la anfotericina B, se han vuelto el estándar para el tratamiento de pacientes con candidemia, haya o no evidencia clínica de afección de órganos profundos. Además, si hubiera un catéter intravascular es mejor retirarlo o sustituir el dispositivo siempre que sea posible.

El fármaco utilizado para el tratamiento de la candidemia y de la posible candidosis diseminada se presenta en el **cuadro 196-2**. Se utilizan varias formulaciones lipídicas de anfotericina B, tres equinocandinas y compuestos azólicos como fluconazol y voriconazol; ningún fármaco ha demostrado superioridad clara con los otros. En la mayor parte de los centros hospitalarios, se elige un fármaco de cada clase con base en su propia epidemiología microbiana específica, estrategias para reducir efectos tóxicos y consideraciones de costo. A menos que se sospeche resistencia a los compuestos azólicos, es probable que el fluconazol sea el fármaco preferido para el tratamiento de la candidemia y de la posible candidosis diseminada en individuos no neutropénicos con estabilidad hemodinámica. El tratamiento inicial en el contexto de probable resistencia a compuestos azólicos, depende, como se comentó antes, de la epidemiología individual del hospital. Por ejemplo, en ciertos hospitales hay tasas altas de recuperación de *C. glabrata*, en tanto que en otros no ocurre esto. Para pacientes inestables o neutropénicos, es deseable el tratamiento inicial con fármacos de amplio espectro; estos fármacos incluyen polienos, equinocandinas o compuestos azólicos de última generación como voriconazol. Una vez que se ha valorado la respuesta clínica y se ha identificado al patógeno específico, el régimen terapéutico puede alterarse. A la fecha, la mayor parte de aislados de *C. albicans* son sensibles a fluconazol. Los aislados de *C. glabrata* y *C. krusei* son menos sensibles al fluconazol y más sensibles a los polienos y equinocandinas. *C. parapsilosis* es menos sensible a las equinocandinas *in vitro*, aunque se desconoce el significado clínico de este dato.

CUADRO 196-2 FÁRMACOS DISPONIBLES PARA EL TRATAMIENTO DE LA CANDIDOSIS DISEMINADA

Fármaco	Vía de administración	Comentario
Anfotericina B, desoxicolato	Sólo IV	Ha sido sustituida por las preparaciones lipídicas
Anfotericina B, preparaciones lipídicas		La FDA no la ha aprobado como tratamiento primario, pero se utiliza con frecuencia porque tiene menos efectos tóxicos que el desoxicolato de anfotericina B; la preparación de dispersión coloidal se asocia con reacciones frecuentes durante la administración intravenosa
Liposómica (AmBisome, Abelcet)	Sólo IV	
Complejo lipídico (ABLC)	Sólo IV	
Dispersión coloidal (ABCD)	Sólo IV	
Compuestos azólicos		
Fluconazol	IV y oral	Utilizado con mayor frecuencia
Voriconazol	IV y oral	Múltiples interacciones medicamentosas
Equinocandinas		Medicamento de amplio espectro contra el género *Candida*
Caspofungina	Sólo IV	Aprobada para la candidosis diseminada
Anidulafungina	Sólo IV	Aprobada para la candidosis diseminada
Micofungina	Sólo IV	Bajo valoración para candidosis diseminada

Nota: aunque el cetoconazol (ketoconazol) se ha aprobado para el tratamiento de la candidosis diseminada ha sido sustituido por nuevos fármacos enumerados en este cuadro.
Abreviaturas: FDA, U.S. Food and Drug Administration.

Es posible realizar algunas generalizaciones con respecto al tratamiento de infecciones específicas por *Candida*. La recuperación de *Candida* del esputo casi nunca es indicación de candidosis pulmonar subyacente y no es indicación por sí misma para el tratamiento antimicótico. De la misma forma, la presencia de *Candida* en orina en un paciente con catéter a permanencia puede representar colonización más que infección vesical o renal; sin embargo, el umbral para el tratamiento generalizado es bajo en pacientes con enfermedad grave en esta categoría, porque no es posible diferenciar entre colonización e infección de vías urinarias altas o bajas. Si se aísla *C. albicans*, la mayor parte de los médicos utilizan fluconazol más que lavados vesicales con anfotericina, que se utilizaban con mayor frecuencia en el pasado. La importancia de recuperar *Candida* en secreción abdominal de pacientes posoperados es poco clara, pero una vez más, el umbral para el tratamiento suele ser bajo porque la mayor parte de los pacientes afectados tienen factores predisponentes para la candidosis diseminada.

El retiro de la válvula infectada y el tratamiento antimicótico a largo plazo constituyen el tratamiento apropiado para la endocarditis por *Candida*. No se dispone de estudios definitivos, pero los pacientes por lo general se tratan por semanas con un antimicótico sistémico y más tarde reciben tratamiento supresor crónico por meses o años (en ocasiones en forma indefinida) con un compuesto azólicos de administración oral.

La endoftalmitis hematógena por *Candida* es un problema especial que requiere la valoración oftalmológica. En lesiones que se expanden o que ponen en riesgo la mácula, la administración de un polieno combinado con flucitosina ha sido el régimen preferido. No obstante, conforme se disponga de más datos con respecto a los compuestos azólicos y equinocandinas, surgirán nuevas estrategias. Es de importancia fundamental la decisión de realizar vitrectomía parcial. Este procedimiento elimina la infección y puede preservar la visión, que de otra forma se perdería como consecuencia de la cicatrización del vítreo. Todos los pacientes con candidemia deben ser sometidos a valoración oftalmológica por la frecuencia relativamente elevada de complicaciones oculares. Este examen puede detectar la lesión oftálmica en evolución en etapas tempranas, además de que identificar la lesión significa una probabilidad cercana a 90% de abscesos en órganos profundos y puede prolongar el tratamiento para la candidemia por más de las dos semanas recomendadas después de un hemocultivo positivo.

Las bases para el consenso incluyen un pequeño número de datos, pero el tratamiento recomendado para la meningitis por *Candida* es un polieno más flucitosina. El tratamiento exitoso del material protésico infectado con *Candida* (p. ej., articulación artificial) casi siempre requiere el retiro del material infectado seguido de la administración a largo plazo de un fármaco antimicótico elegido con base en la sensibilidad del germen aislado y la logística de la administración.

PROFILAXIS

El uso de fármacos antimicóticos para prevenir la infección por *Candida* ha sido tema de controversia, pero han surgido ciertos principios generales. La mayor parte de los centros hospitalarios administra fluconazol profiláctico (400 mg/día) para receptores de alotrasplantes de células madre. Los receptores de trasplantes hepáticos de alto riesgo también reciben profilaxis con fluconazol en la mayor parte de los centros hospitalarios. El uso de profilaxis para pacientes neutropénicos ha variado en forma considerable de un centro hospitalario a otro; la mayor parte de los centros hospitalarios que eligen administrar tratamiento profiláctico a esta población, ya sea con fluconazol o con dosis comparativamente bajas de un polieno intravenoso, como desoxicolato de anfotericina B o preparación lipídica de este fármaco. Algunos centros hospitalarios utilizan itraconazol en suspensión.

La profilaxis en ocasiones se administra a pacientes quirúrgicos con muy alto riesgo. El uso amplio de profilaxis en las unidades de cuidados intensivos médicas o quirúrgicas no es una práctica común (y no debe serlo) por tres razones: 1) la incidencia de candidosis diseminada es relativamente baja; 2) la rentabilidad es subóptima, y 3) una preocupación válida es el incremento de la resistencia con la profilaxis generalizada.

No se recomienda la profilaxis para candidosis orofaríngea o esofágica en pacientes infectados con VIH, a menos que haya recurrencias frecuentes.

LECTURAS ADICIONALES

Edwards JE JR: Candidiasis, in *Principles and Practice of Infectious Diseases,* 6th ed, GL Mandell et al (eds). Philadelphia, Elsevier Churchill Livingstone, 2005, pp 2938–2973

Kauffman CA: Clinical efficacy of new antifungal agents. Curr Opin Microbiol 9:1, 2006

Maschmeyer G: The changing epidemiology of invasive fungal infections: New threats. Int J Antimicrob Agents 27(Suppl 1):3, 2006

Ostrosky-Zeichner L et al: Multicenter clinical evaluation of the (1→3) beta-D-glucan assay as an aid to diagnosis of fungal infections in humans. Clin Infect Dis 41:654, 2005

Pappas PG et al: Guidelines for treatment of candidiasis. Clin Infect Dis 38:161, 2004

Ruhnke M: Epidemiology of *Candida albicans* infections and role of non-*Candida-albicans* yeasts. Curr Drug Targets 7:495, 2006

Sobel JD: Current trends and challenges in candidiasis. Oncology (Williston Park) 18(Suppl 13):7, 2004

Spellberg BJ et al: Current treatment strategies for disseminated candidiasis. Clin Infect Dis 42:244, 2006

Tortorano AM et al: Candidaemia in Europe: Epidemiology and resistance. Int J Antimicrob Agents 27:359, 2006

197 Aspergilosis

David W. Denning

Aspergilosis es un término colectivo utilizado para describir todas las enfermedades causadas por una de las casi 35 especies patógenas y alergénicas de *Aspergillus*. Sólo las especies que crecen a 37°C pueden causar infección invasora, aunque algunas especies sin esta capacidad pueden producir síndromes alérgicos. *A. fumigatus* causa la mayor parte de los casos de aspergilosis invasora, casi todos los casos de aspergilosis crónica y la mayor parte de los síndromes alérgicos. *A. flavus* es más frecuente en algunos hospitales y puede causar un mayor número de casos de sinusitis, infecciones cutáneas y queratitis que *A. fumigatus*. *A. niger* provoca infecciones invasoras pero con mayor frecuencia coloniza las vías respiratorias y causa otitis externa. *A. terreus* causa sólo enfermedad invasora, por lo general con mal pronóstico. *A. nidulans* a veces ocasiona infección invasora, sobre todo en pacientes con enfermedad granulomatosa crónica.

EPIDEMIOLOGÍA Y ECOLOGÍA

Aspergillus tiene distribución mundial y crece más a menudo en vegetales en descomposición (es decir, composta) y en ropas de cama. Es un moho hialino (no pigmentado), tabicado y ramificado que produce un gran número de conidias (esporas) sobre tallos por arriba de la superficie de crecimiento de los micelios. Los hongos de *Aspergillus* se encuentran en el aire, superficies de interiores y exteriores y en el agua de reservorios superficiales. La exposición cotidiana varía desde unas cuantas conidias a millones de éstas; los grandes números de conidias se encuentran en sitios donde se almacena heno y en otros ambientes polvosos. Se desconoce el tamaño necesario del inóculo para que éste sea infectante; sin embargo sólo las exposiciones intensas (p. ej., durante el trabajo de construcción, manipulación de corteza o heno ricos en hongos o composta) son suficientes para causar la enfermedad en individuos sanos, con buena respuesta inmunitaria. Los síndromes alérgicos pueden exacerbarse por exposición antigénica continua que se origina por la colonización de las vías respiratorias, de los senos paranasales o a partir de infecciones ungueales. La filtración de partículas en el aire de alta eficiencia (*high-efficiency particulate air*, HEPA) a menudo protege contra la infección; estos filtros deben instalarse en salas de operaciones y entornos hospitalarios que albergan a pacientes de alto riesgo y se debe supervisar su eficiencia.

El periodo de incubación de la aspergilosis invasora después de la exposición es muy variable y hay casos documentados de dos a 90 días. La adquisición extrahospitalaria de una cepa infectante con frecuencia se manifiesta como infección invasora durante la hospitalización, aunque también son comunes las infecciones nosocomiales. Los brotes epidémicos por lo general tienen relación directa con aire contaminado proveniente de los hospitales.

CUADRO 197-1 PRINCIPALES MANIFESTACIONES DE ASPERGILOSIS

Órgano	Principales manifestaciones en la enfermedad indicada			
	Invasora (aguda y subaguda)	**Crónica**	**Saprofítica**	**Alérgica**
Pulmones	Angioinvasora en neutropenia, sin invasión vascular, granulomatosa	Crónica cavitaria, fibrosante crónica	Aspergiloma (único), colonización de las vías respiratorias	Broncopulmonar alérgica, asma grave con sensibilización micótica, alveolitis alérgica extrínseca
Senos paranasales	Invasora aguda	Invasora crónica, granulomatosa crónica	Conglomerado micótico maxilar	Sinusitis micótica alérgica, rinosinusitis micótica eosinofílica
Encéfalo	Abscesos, infarto hemorrágico, meningitis, aneurisma cerebral, micóticos	Granulomatosa, meningitis	Ninguna	Ninguna
Piel	Diseminada aguda, localmente invasora (traumatismos, quemaduras, acceso vascular)	Otitis externa, onicomicosis	Ninguna	Ninguna
Corazón	Endocarditis (válvulas naturales o protésicas), pericarditis	Ninguna	Ninguna	Ninguna
Ojos	Queratitis, endoftalmitis (posoperatoria y diseminada)	Ninguna	Ninguna	Ninguna descrita

FACTORES DE RIESGO Y PATOGENIA

Los factores de riesgo primario para aspergilosis invasora son neutropenia grave y uso de glucocorticoides; el riesgo se incrementa con la mayor duración de estos factores. Dosis más elevadas de glucocorticoides incrementan el riesgo de adquisición de aspergilosis invasora y muerte por la infección. La disfunción de neutrófilos, de fagocitos o de ambos también es un factor de riesgo importante, como se hace evidente en la aspergilosis de la enfermedad granulomatosa crónica, infección avanzada por VIH y recaídas de leucemia. El incremento en la incidencia de aspergilosis invasora en las unidades de cuidados intensivos sugiere que, en pacientes sin inmunodepresión, la interrupción transitoria de la respuesta protectora como consecuencia del uso de glucocorticoides o de un estado general antiinflamatorio es un factor de riesgo significativo. Muchos pacientes tienen evidencia de enfermedad pulmonar previa, por lo general antecedente de neumonía o enfermedad pulmonar obstructiva crónica. El uso de glucocorticoides no parece predisponer a sinusitis invasora por *Aspergillus* pero tal vez incremente el riesgo de diseminación después de la infección pulmonar.

Los pacientes con aspergilosis pulmonar crónica tienen un amplio espectro de enfermedades pulmonares subyacentes, a menudo tuberculosis o sarcoidosis. Los pacientes suelen tener buena respuesta inmunitaria, excepto que es común un defecto genético en la proteína transportadora de manosa, al igual que otros defectos de la regulación de citocinas, la mayor parte de los cuales son compatibles con su incapacidad para desencadenar una respuesta inmunitaria inflamatoria (similar a la de T_H1). Los glucocorticoides aceleran la progresión de la enfermedad.

La aspergilosis broncopulmonar alérgica (*allergic bronchopulmonary aspergillosis*, ABPA) se vincula con ciertas clases de antígeno leucocitario humano (*human leukocyte antigen*, HLA) tipo II; polimorfismos de la interleucina (IL) 4Ra, IL-10 y genes SPA2 y heterocigosidad del gen regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (*cystic fibrosis transmembrane regulator*, CFTR). Esta asociación sugiere una fuerte base genética para el desarrollo de respuesta similar a T_H2 y la respuesta "alérgica" a *A. fumigatus*; esta respuesta probablemente también sea protectora contra la enfermedad invasora, porque el tratamiento con dosis altas de glucocorticoides para la exacerbación de aspergilosis broncopulmonar casi nunca conduce a aspergilosis invasora.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y ESTUDIO DEL PACIENTE (Cuadro 197-1)

Aspergilosis pulmonar invasora. La frecuencia de la enfermedad invasora y la velocidad de su progresión se incrementan con mayores grados de inmunodepresión (fig. 197-1). La aspergilosis invasora se divide en forma arbitraria en aguda y subaguda que tiene evolución de un mes o menos y de uno a tres meses, respectivamente. Más de 80% de los casos de aspergilosis invasora afecta a los pulmones. Las características clínicas más comunes son la ausencia de síntomas, en ocasiones fiebre, tos (a veces con producción de esputo), molestias torácicas inespecíficas, hemoptisis trivial y disnea. La fiebre a menudo responde al tratamiento con glucocorticoides, pero la enfermedad progresa. Los aspectos fundamentales para el diagnóstico temprano en pacientes en riesgo son un alto índice de sospecha, de búsqueda de antígeno circulantes y tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) urgente de tórax.

Sinusitis invasora. Los senos paranasales se afectan en 5 a 10% de los casos de aspergilosis invasora, en especial en pacientes con leucemia y receptores de trasplantes de células madre. Además de la fiebre, la característica más común es la molestia nasal o facial, obstrucción nasal y secreción (en ocasiones sanguinolenta). La exploración directa del interior de la cavidad nasal revela tejido oscuro o necrótico en cualquier ubicación. La CT o imágenes por resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI) de los senos paranasales son esenciales pero no diferencian la sinusitis invasora por *Aspergillus* de la sinusitis alérgica preexistente, sinusitis bacteriana u otras sinusitis micóticas en etapas tempranas de la evolución de la enfermedad.

Aspergilosis diseminada. En pacientes con inmunodepresión más grave, *Aspergillus* se disemina de los pulmones a múltiples órganos, más a menudo al encéfalo pero también a la piel, tiroides, hueso, riñón, hígado, aparato digestivo, ojos y válvulas cardiacas. Además de las lesiones cutáneas, las características más comunes son deterioro clínico gradual a lo largo de uno a tres días, con febrícula y características de infección leve con múltiples anomalías inespecíficas en los exámenes de laboratorio. En la mayor parte de los casos, al menos una ubicación se hace aparente. Los hemocultivos no son útiles porque casi siempre son negativos.

Aspergilosis cerebral. La diseminación hematógena al encéfalo es una complicación devastadora de la aspergilosis invasora. Pueden desarrollarse lesiones únicas o múltiples. En la enfermedad aguda es más típico el infarto hemorrágico y es común el absceso cerebral. Manifestaciones menos comunes incluyen meningitis, aneurismas micóticos y granuloma cerebral. También ocurre diseminación local, lo que produce un absceso único. La infección posoperatoria de los senos paranasales en ocasiones se reporta y se exacerba por el uso de glucocorticoides después de neurocirugía. Las manifestaciones pueden ser agudas o subagudas con cambios en el estado de ánimo, signos focalizados, convulsiones y alteración del estado mental. Los granulomas cerebrales pueden simular un tumor primario o secundario. La MRI es un estudio útil y rápido; la CT de encéfalo sin medio de

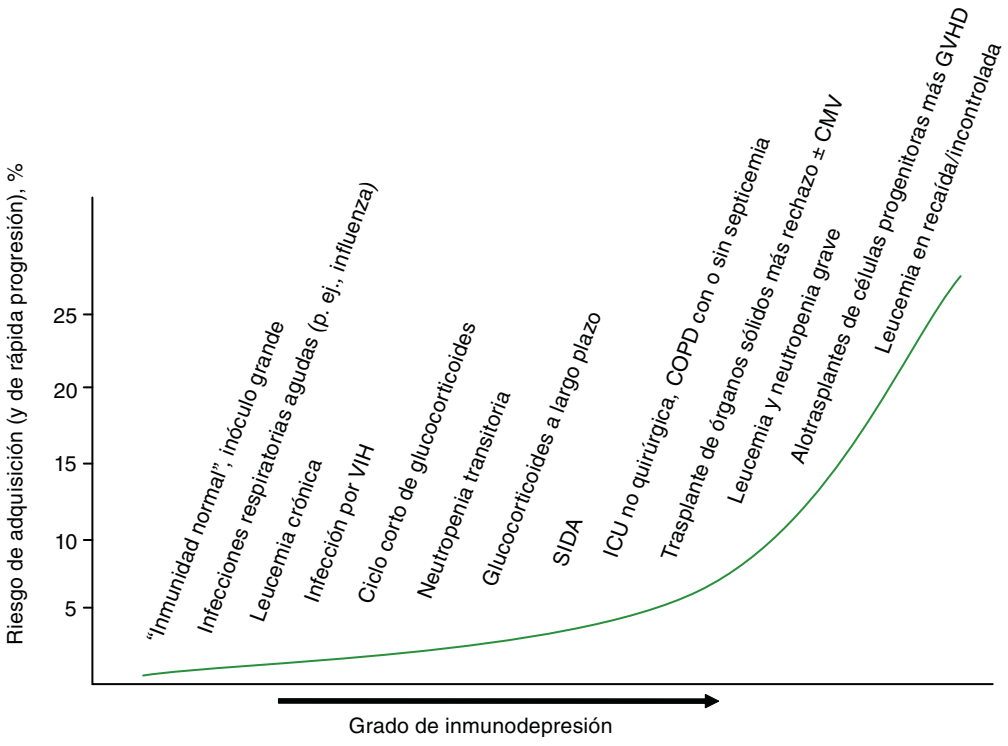

FIGURA 197-1. Aspergilosis invasora: enfermedades que ponen a los pacientes en alto riesgo para la adquisición y progresión relativamente rápida. ICU, unidad de cuidados intensivos (*intensive care unit*); COPD, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (*chronic obstructive pulmonary disease*); CMV, citomegalovirus; GVHD, enfermedad de injerto contra hospedador (*graft-versus-host disease*).

contraste por lo general es inespecífica y a menudo está contraindicado el uso de materiales de contraste en pacientes con mala función renal.

Endocarditis. La mayor parte de los casos de endocarditis por *Aspergillus* son infecciones de las válvulas protésicas por la contaminación durante la cirugía. Se ha reportado enfermedad de las válvulas originales, en especial como una característica de infección diseminada en personas que utilizan drogas intravenosas ilegales. La endocarditis con cultivos negativos y vegetaciones grandes es la presentación clínica más común, pero en unos cuantos casos la embolectomía hace el diagnóstico.

Aspergilosis cutánea. La diseminación de *Aspergillus* en ocasiones produce manifestaciones cutáneas, por lo general con un área eritematosa o purpúrica no dolorosa que progresa a una escara necrótica. La invasión directa de la piel ocurre en pacientes neutropénicos en el sitio de introducción del catéter intravenoso y en pacientes quemados. La aspergilosis local rápidamente progresiva de la piel y tejidos subyacentes puede presentarse después de traumatismos y las heridas pueden infectarse con *Aspergillus* después del tratamiento.

Aspergilosis pulmonar crónica. La característica distintiva de la aspergilosis pulmonar cavitaria crónica (también conocida como aspergilosis semi-invasora, aspergilosis necrosante crónica o aspergiloma complejo) **(fig. 197-2)** es la presencia de una o más cavidades pulmonares en expansión en un periodo de meses o años en asociación con síntomas pulmonares y manifestaciones sistémicas como fatiga y pérdida de peso. (La aspergilosis pulmonar que se desarrolla en menos de tres meses se clasifica mejor como aspergilosis invasora subaguda.) Con frecuencia se confunde al inicio con tuberculosis, pero la mayor parte de los casos ocurre en pacientes con antecedente de enfermedad pulmonar (p. ej., tuberculosis, infección por micobacterias atípicas, sarcoidosis, espondilitis anquilosante, enfermedad pulmonar reumatoide, neumotórax, bulas) o cirugía pulmonar previa. El inicio es insidioso y las manifestaciones sistémicas en ocasiones son más prominentes que los síntomas pulmonares. Las cavidades pueden tener un nivel hidroaéreo o un conglomerado micótico bien formado, pero son típicos los infiltrados pericavitarios y la presencia de múltiples cavidades (con o sin engrosamiento pleural). Casi siempre se detectan anticuerpos contra *Aspergillus* en sangre, por lo general en forma de anticuerpos precipitantes y en ocasiones con títulos elevados. Algunos pacientes tienen infecciones concomitantes (incluso sin un conglomerado micótico) por micobacterias atípicas u otros patógenos, como *Staphylococcus aureus* o *Pseudomonas aeruginosa*. Si no se trata, la aspergilosis pulmonar crónica por lo general progresa (en ocasiones con relativa rapidez) a una fibrosis unilateral o de los lóbulos superiores. La enfermedad en etapa terminal se conoce como *aspergilosis pulmonar crónica fibrosa.*

Aspergiloma. El aspergiloma (conglomerado de hongos) ocurre hasta en 20% de las cavidades torácicas residuales con diámetros ≥2 cm de diámetro. Algunos conglomerados micóticos permanecen estables en una cavidad por muchos años y 10% se resuelven en forma espontánea. Sin embargo, los aspergilomas a menudo son característicos de la aspergilosis pulmonar crónica con sus características asociadas. Los signos y síntomas relacionados con un aspergiloma único (simple) son menores, lo que incluye tos (en ocasiones productiva), hemoptisis, sibilancias y fatiga leve. Los signos y síntomas más significativos se asocian con aspergilosis pulmonar cavitaria crónica. La gran mayoría de los conglomerados micóticos son causados por *A. fumigatus*, pero también se ha implicado a *A. niger*, en particular en individuos diabéticos; los aspergilomas por *A. niger* pueden producir oxalosis con disfunción renal. La complicación más significativa del aspergiloma es la hemoptisis que pone en riesgo la vida, la cual puede ser la manifestación inicial.

Sinusitis crónica. Se incluyen tres trastornos en este grupo: aspergiloma de los senos paranasales, sinusitis invasora crónica y sinusitis granulomatosa crónica. El *aspergiloma de los senos paranasales* se limita al seno maxilar y consiste de una entidad saprofítica crónica en la cual la cavidad del seno paranasal se llena con un conglomerado micótico. Esta forma de la enfermedad se asocia con antecedente de endodoncia maxilar y con sinusitis crónica (bacteriana). Casi 90% de las CT muestran hiperatenuación focal relacionada con concreciones; en la MRI disminuye la señal con reforzamiento T2, en tanto que se incrementa en la sinusitis bacteriana. La eliminación del aspergiloma es curativa. No hay invasión hística demostrable por medios histopatológicos o radiográfico.

En cambio, en la *sinusitis invasora crónica* hay un proceso destructivo lento que afecta con mayor frecuencia los senos paranasales esfenoidal y etmoidal pero que pueden afectar cualquier seno paranasal. Los pacientes por lo gene-

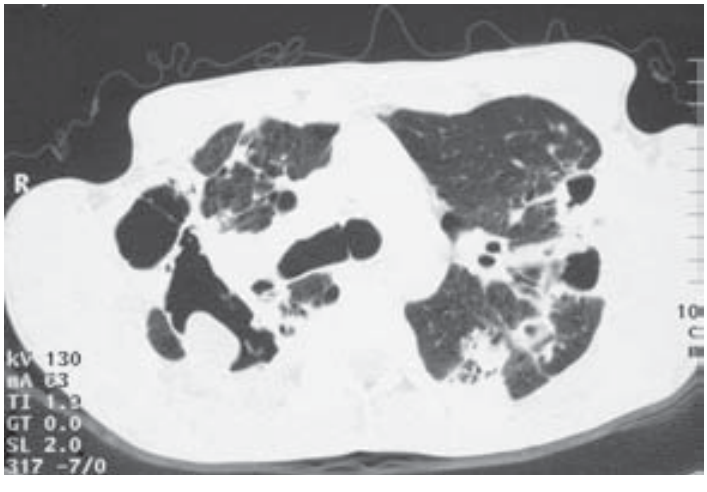

FIGURA 197-2. CT de tórax en un paciente con aspergilosis pulmonar cavitaria crónica bilateral de larga evolución. Tiene antecedente de varios neumotórax bilaterales, por lo que es necesaria la pleurodesis bilateral (1990). La CT muestra múltiples bulas y en el cultivo de esputo creció *A. fumigatus*. El paciente al inicio tenía respuesta débil y más tarde respuesta positiva fuerte para anticuerpos de *Aspergillus* (precipitinas). La CT (2003) muestra una mezcla de cavidades de paredes gruesas y delgadas en ambos pulmones, con grandes cavidades que contiene un probable conglomerado micótico que sobresale en una gran cavidad en el lado derecho. Existe engrosamiento pleural bilateral considerable.

ral, aunque no siempre, presentan inmunodepresión en cierto grado (como consecuencia de diabetes o infección por VIH). Los estudios de imagen de los senos paranasales muestran opacificación de uno o más senos, destrucción ósea local e invasión de estructuras locales. El diagnóstico diferencial es amplio, porque muchos trastornos por hongos pueden ocasionar enfermedad similar y la sinusitis esfenoidal a menudo es causada por bacterias. Además de los antecedentes de secreción nasal crónica y obstrucción nasal, se observan disminución de la agudeza olfativa, cefalea persistente y síntomas relacionados con la afección local de estructuras críticas. Es característico el síndrome del vértice de la órbita (ceguera y proptosis). Se han descrito edema facial, trombosis del seno cavernoso, oclusión de la arteria carótida e invasión de la fosa hipofisaria, del cerebro y de la base del cráneo.

La *sinusitis granulomatosa crónica* por *Aspergillus* se observa más común en el oriente medio y en la India y a menudo es causado por *A. flavus*. Por lo general se presenta en etapas avanzadas con edema facial y proptosis unilateral. La reacción granulomatosa evidente en el estudio histopatológico diferencia la enfermedad de la sinusitis invasora crónica, en la cual es típica la necrosis hística leve con infiltrado celular mixto.

Aspergilosis broncopulmonar alérgica. En casi todo los casos, la aspergilosis broncopulmonar alérgica constituye una reacción de hipersensibilidad a *A. fumigatus*; hay casos raros por otros hongos del género *Aspergillus* y por otras variantes de hongos. La aspergilosis broncopulmonar alérgica ocurre en casi 1% de los pacientes con asma y hasta en 15% de los adultos con fibrosis quística. Existen reportes ocasionales de pacientes sin estas enfermedades. Son típicos los episodios de obstrucción bronquial con tapones de moco que ocasionan crisis de tos, consolidación "neumónica" y disnea. Muchos pacientes reportan tos con cilindros de esputo, por lo general de color pardo o claro. Con frecuencia se desarrolla eosinofilia antes de la administración de glucocorticoides parenterales. Las pruebas diagnósticas fundamentales incluyen aumento en las concentraciones séricas de IgE total (por lo general >1 000 UI/ml), una reacción positiva después de la administración de extractos de *A. fumigatus* o la detección de IgE e IgG específicos para *Aspergillus* (por precipitación). Son características las bronquiectasias centrales, pero los pacientes pueden solicitar atención médica antes de que se hagan aparentes.

Asma severa con sensibilización micótica (*severe asthma with fungal sensitization*, SAFS). Muchos adultos con asma grave no satisfacen los criterios para aspergilosis broncopulmonar alérgica aunque sean alérgicos a los hongos. *A. fumigatus* es una lesión común y otros hongos (p. ej., *Cladosporium* y especies de *Alternaria*) están implicados en las pruebas cutáneas para alergia y en las pruebas de radioalergosorbencia específicas para IgE (*radioallergosorbent tests*, RAST).

Sinusitis alérgica. Al igual que los pulmones, los senos paranasales manifiestan respuestas alérgicas a *Aspergillus* y otros hongos. Los pacientes afectados que presentan sinusitis crónica (perenne) por lo general requieren de múltiples tratamientos con antibióticos, que tienen beneficios limitados. Muchos de estos pacientes tienen pólipos nasales y congestión de la mucosa nasal y los senos paranasales se encuentran llenos de material mucoso. La característica histopatológica distintiva de la sinusitis micótica alérgica es la eosinofilia local con productos de la degradación de eosinófilos, los cristales de Charcot-Leyden. La eliminación del moco anormal y de los pólipos, con la administración local y en ocasiones sistémica de glucocorticoides, por lo general lleva a la resolución. Los signos o síntomas persistentes y recurrentes pueden necesitar cirugía más extensa (etmoidectomía) y tal vez tratamiento antimicótico local.

Aspergilosis superficial. *Aspergillus* puede causar queratitis y otitis externa. La primera puede ser de difícil diagnóstico lo que a menudo ocasiona pérdida de la visión del paciente. El tratamiento incluye desbridamiento quirúrgico local y tratamiento antimicótico parenteral y local. La otitis externa es un problema común y el tratamiento más apropiado consiste en el desbridamiento local con aplicación local de fármacos antimicóticos.

DIAGNÓSTICO

Se necesitan distintas técnicas para establecer el diagnóstico de las diferentes formas de aspergilosis con confianza. Los pacientes con aspergilosis aguda invasora tienen una carga relativamente alta de hongos en el órgano afectado; de esta forma, el cultivo, diagnóstico molecular, detección de antígenos y el estudio histopatológico por lo general confirman el diagnóstico. No obstante, la evolución de la enfermedad deja un breve periodo de tiempo para establecer el diagnóstico antes de la muerte del paciente y no es posible realizar algunos procedimientos con penetración corporal por la coagulopatía, compromiso respiratorio y por otros factores. Actualmente, casi 40% de los casos de aspergilosis invasora son pasados por alto en la práctica clínica y se diagnostican sólo durante la autopsia. El examen histopatológico del tejido afectado revela infarto con invasión a los vasos sanguíneos por muchas hifas o bien, reporta necrosis aguda con inflamación limitada y presencia de hifas. Las hifas de *Aspergillus* son hialinas, estrechas y tabicadas con ramas a 45°; no se forman levaduras en el tejido infectado. Las hifas pueden observarse en el estudio citológico o en preparaciones microscópicas, por lo que proporcionan un medio para el diagnóstico presuncional rápido.

El cultivo es importante para confirmar el diagnóstico, dado que varios hongos pueden simular el aspecto de especies de *Aspergillus* (poco común). Los medios de cultivos para bacterias son menos sensibles que los propios para hongos. Así, si los médicos no solicitan cultivo de hongos el diagnóstico podría pasarse por alto. Puede haber cultivos positivos falsos (p. ej., en pacientes con colonización de las vías respiratorias por *Aspergillus*) o resultados negativos falsos. Sólo 10 a 30% de los pacientes con aspergilosis invasora tienen cultivos positivos en cualquier momento. Las técnicas de diagnóstico molecular prometen ser más rápidas y más sensibles que los cultivos.

Las pruebas antigénicas para *Aspergillus* se basan en la detección de galactomanano el cual es liberado por especies de *Aspergillus* durante su crecimiento. Las pruebas antigénicas en pacientes con alto riesgo se realizan mejor en forma prospectiva, donde por lo general un resultado positivo precede a las características clínicas o radiográficas por varios días. Las pruebas antigénicas pueden ser positivas falsas en pacientes que reciben ciertas combinaciones de antibióticos con lactámicos beta e inhibidores de la lactamasa beta, como tazocilina/sulbactam y amoxicilina/ácido clavulánico; en estos casos es necesaria una segunda prueba con fines de confirmación. Las pruebas antigénicas y moleculares en el lavado broncoalveolar y en el líquido cefalorraquídeo son útiles y se realizan antes de administrar tratamiento antimicótico por unos días. La sensibilidad de detección de antígenos se reduce con la profilaxis micótica.

La confirmación definitiva del diagnóstico requiere de: 1) un cultivo positivo de una muestra tomada directamente de un sitio habitualmente estéril (p. ej., un absceso cerebral) o 2) resultados positivos en las pruebas histopatológicas y de cultivo tomadas de un órgano afectado (p. ej., senos paranasales o piel). La mayor parte de los diagnósticos de aspergilosis invasora se infieren a partir de nuevos datos, lo que incluye la presencia del *signo del halo* en la CT torácica de alta resolución en el cual una imagen localizada en vidrio despulido representa un infarto hemorrágico que rodea a un nódulo. El signo del halo puede ser producido por otros hongos, pero algunas especies de *Aspergillus* es con mucho la causa más común. El signo del halo se manifiesta casi siete días antes en la evolución de la infección en pacientes con neutropenia y es una buena característica pronostica. Una CT con cortes gruesos puede proporcionar un aspecto falso de signo del halo, de la misma forma que el signo puede aparecer por otros factores técnicos. Otras características radiográficas comunes de la aspergilosis pulmonar invasora incluyen infartos pleurales o cavitación.

Para la aspergilosis invasora crónica, los anticuerpos de *Aspergillus* son invaluables, aunque muy imprecisos. Los títulos se reducen con el tratamiento exitoso. Con poca frecuencia los cultivos son positivos. Algunos pacientes con aspergilosis pulmonar crónica tienen elevación de los títulos de IgE sérica total y anticuerpos IgE específicos para *Aspergillus*.

La aspergilosis broncopulmonar alérgica y SAFS se diagnostican con estudios serológicos o con pruebas cutáneas. La sinusitis alérgica por *Aspergillus* por lo general se diagnostica con el estudio histopatológico, aunque también pueden ser de utilidad las pruebas con precipitación de anticuerpos.

℞ ASPERGILOSIS

Los fármacos antimicóticos activos contra *Aspergillus* incluyen voriconazol, itraconazol, posaconazol, caspofungina, micafungina y anfotericina B. Se prefiere la administración intravenosa inicial para la aspergilosis invasora aguda y la administración oral para otras enfermedades que requieren tratamiento antimicótico. Las recomendaciones actuales se muestran en el **cuadro 197-2**. El voriconazol es el fármaco preferido para la aspergilosis invasora; la caspofungina, el posaconazol y la anfotericina B lipídica son fármacos de segunda línea. La anfotericina B no tiene actividad contra *A. terreus* o *A. nidulans*. Se recomienda una valoración por un especialista en enfermedades infecciosas para pacientes con enfermedad invasora, dada la complejidad del tratamiento. No se ha aclarado si el tratamiento combinado para la aspergilosis invasora aguda es beneficioso pero se utiliza ampliamente para pacientes con enfermedades graves y para aquellos con mal pronóstico. Las combinaciones utilizadas con mayor frecuencia incluyen un compuesto azólico con caspofungina o micafungina. Deben considerarse las interacciones de voriconazol e itraconazol con muchos fármacos antes de prescribirlos. Además, los efectos de los fármacos varían de forma sustancial de un paciente a otro y muchos autores recomiendan la vigilancia estrecha para asegurar que las concentraciones farmacológicas son adecuadas pero no excesivas. La duración

CUADRO 197-2 TRATAMIENTO DE LA ASPERGILOSIS

Indicación	Tratamiento primario	Nivel de evidencia[a]	Precauciones	Tratamiento secundario	Comentarios
Invasora[a]	Voriconazol	AI	Interacciones medicamentosas (en especial con rifampicina), insuficiencia renal (sólo intravenoso)	Anfotericina B, caspofungina, posaconazol, micafungina	Como tratamiento primario, el voriconazol tiene 20% más respuesta que la anfotericina B. Si falla la profilaxis con compuestos azólicos, no está claro cuál es la clase de cambio necesario para el tratamiento
Profilaxis	Itraconazol de solución, posaconazol	AI	Diarrea y vómito con itraconazol, interacción con vincristina	Micafungina, anfotericina B en aerosol	Algunos centros hospitalarios vigilan las concentraciones plasmáticas de itraconazol
Aspergilosis broncopulmonar alérgica	Itraconazol	AI	Algunas interacciones con glucocorticoides, lo que incluye preparaciones inhaladas	Voriconazol	El tratamiento a largo plazo es útil en la mayoría de los pacientes. Otros pueden interrumpir el tratamiento. No hay evidencia que indique si el tratamiento modifica o no la progresión a bronquiectasias/fibrosis
Aspergiloma único	Cirugía	BII	Enfermedad multicavitaria: mal pronóstico con la cirugía; se prefiere el tratamiento médico	Itraconazol, voriconazol, anfotericina B intracavitaria	Es más fácil la resección de cavidades únicas grandes con aspergiloma
Pulmonar crónica[b]	Itraconazol	BII	Malabsorción de las cápsulas con la administración con inhibidores de la bomba de protones o bloqueadores H_2	Voriconazol, anfotericina B intravenosa	Puede surgir resistencia durante el tratamiento, en especial si las concentraciones farmacológicas son subterapéuticas

Nota: la dosis oral habitual es de 200 mg cada 12 h para voriconazol e itraconazol y de 400 mg cada 12 h para posaconazol. La dosis IV de voriconazol es de 6 mg/kg cada 12 h (dosis de carga) seguida de 4 mg/kg cada 12 h. La vigilancia de las concentraciones plasmáticas es útil para optimar la dosificación. La caspofungina se administra en dosis única de carga de 70 mg, seguida por 50 mg/día; algunos autores utilizan 70 mg/día para pacientes con pesos superiores a 80 kg con dosis más bajas en casos de disfunción hepática. La micafungina se administra en forma de 50 mg/día para profilaxis y de al menos 150 mg/día con fines terapéuticos; este fármaco no ha sido aprobado por la *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) para esta indicación. El desoxicolato de anfotericina B se administra en una dosis diaria de 1 mg/kg, si se tolera. Se disponen de varias estrategias terapéuticas para reducir la disfunción renal. La anfotericina B lipídica se administra en dosis de 3 mg/kg (AmBisome) o 5 mg/kg (Abelcet). Se dispone de diferentes regímenes para la anfotericina B en aerosol, pero ninguno ha sido aprobado por la FDA. Otras consideraciones pueden alterar la selección de la dosis o la vía de administración, lo que incluye la edad, medicamentos concomitantes, disfunción renal, hepática o intestinal y tolerabilidad de los fármacos.

[a] Los niveles de evidencias son los utilizados en las dosis terapéuticas (Stevens DA et al: Practice guidelines for diseases caused by *Aspergillus*. Clin Infect Dis 30:696,2000).

[b] Es apropiada la valoración por el especialista en enfermedades infecciosas para estos pacientes.

del tratamiento para aspergilosis invasora varía de cerca de tres meses a varios años, lo que depende del estado inmunitario del paciente y de la respuesta al tratamiento. Ocurren recaídas si la respuesta es subóptima y la reconstitución inmunitaria no es completa.

El itraconazol es el fármaco oral preferido para las formas alérgica y crónica del aspergilosis. El voriconazol y el posaconazol pueden sustituirse cuando hay falla terapéutica, surgen resistencias o hay eventos secundarios. Se recomienda 200 mg dos veces al día de itraconazol cuando se vigilan las concentraciones farmacológicas en sangre. La aspergilosis pulmonar cavitaria crónica probablemente requiera tratamientos de por vida, en tanto que la duración del tratamiento para otras formas de aspergilosis crónica y alérgica requieren valoración individual.

La resistencia a uno o más compuestos azólicos, aunque poco común, puede desarrollarse durante el tratamiento a largo plazo y un cultivo positivo durante el tratamiento antimicótico es una indicación para la realización de pruebas de susceptibilidad. Los glucocorticoides deben utilizarse con precaución en la aspergilosis pulmonar cavitaria crónica.

El tratamiento quirúrgico es importante en varias formas de aspergilosis, lo que incluye conglomerado micótico maxilar y aspergilomas únicos, en cuyo caso la intervención quirúrgica es curativa; la aspergilosis invasora que afecta a hueso, válvulas cardiacas, senos paranasales, áreas proximales del pulmón y áreas de lesión sobre grandes vasos; abscesos cerebrales, queratitis y endoftalmitis. En la sinusitis micótica alérgica, la eliminación del moco anormal y de los pólipos con administración local y en ocasiones sistémica de glucocorticoides por lo general conduce a la resolución. Los signos o síntomas persistentes o recurrentes pueden necesitar cirugía más amplia (etmoidectomía) y tal vez tratamiento antimicótico local. La cirugía es problemática en la aspergilosis pulmonar crónica, porque por lo general produce complicaciones graves. Se prefiere la embolización de la arteria bronquial para la hemoptisis problemática.

PROFILAXIS

En situaciones en las cuales el riesgo es moderado o alto (p. ej., después de tratamiento de inducción para leucemia mieloide aguda), suele aceptarse la necesidad de profilaxis micótica para candidosis sistémica y superficial así como para aspergilosis invasora y por lo general se utiliza fluconazol, pero no tiene actividad contra especies de *Aspergillus*. Las cápsulas de itraconazol son ineficaces y las soluciones de itraconazol ofrecen eficacia moderada. Tal vez la solución de posaconazol sea más eficaz. Algunos datos apoyan el uso de micafungina en dosis intravenosas bajas. Ningún régimen profiláctico tiene éxito completo.

RESULTADOS

La aspergilosis invasora es curable si ocurre reconstitución inmunitaria, en tanto que no lo son las formas alérgica y crónica. La tasa de mortalidad para la aspergilosis invasora es cercana a 50% si se diagnostica y trata la infección, pero es de 100% si no se hace el diagnóstico. La aspergilosis cerebral, endocarditis por *Aspergillus* y la aspergilosis pulmonar invasora extensa bilateral tienen muy mal pronóstico, al igual que las infecciones invasoras en pacientes con SIDA de larga evolución, pacientes con recaída de leucemia no controlada y receptores de alotrasplantes de células progenitoras hematopoyéticas.

LECTURAS ADICIONALES

Clancy CJ et al: Bronchoalveolar lavage galactomannan in diagnosis of invasive aspergillosis among solid-organ transplant recipients. J Clin Microbiol 45:1759, 2007

Camuset J et al: Treatment of chronic pulmonary aspergillosis by voriconazole in nonimmunocompromised patients. Chest 131:1435, 2007

Denning DW et al: The link between fungi and asthma—a summary of the evidence. Eur Respir J 27:615, 2006

Herbrecht R et al: Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. N Engl J Med 347:408, 2002

Hope WW et al: Laboratory diagnosis of invasive aspergillosis. Lancet Infect Dis 9:609, 2005

——— et al: The invasive and saprophytic syndromes due to *Aspergillus* spp. Med Mycol 43(Suppl 1):S207, 2005

Meersseman W et al: Invasive aspergillosis in the intensive care unit. Clin Infect Dis 45:205, 2007

Moss RB: Pathophysiology and immunology of allergic bronchopulmonary aspergillosis. Med Mycol 43(Suppl1):S203, 2005

Pasqualotto AC, Denning DW: Post-operative aspergillosis. Clin Microbiol Rev 12:1060, 2006

Tekaia F, Latge JP: *Aspergillus fumigatus:* Saprophyte or pathogen? Curr Opin Microbiol 8:385, 2005

198 Mucormicosis

Alan M. Sugar

La mucormicosis (también conocida como *cigomicosis*) es una infección micótica invasora poco común y de las más agresivas y letales. Los médicos que atienden a pacientes con diabetes mellitus, inmunodepresión (lo que incluye la que se observa después de trasplantes de órganos) o síndromes de sobrecarga de hierro (en particular los asociados con hemodiálisis) deben estar conscientes del incremento notable en la susceptibilidad de estos individuos a la infección por hongos del género Mucorales. El diagnóstico oportuno es fundamental para la supervivencia y para reducir la morbilidad. El inicio de tratamiento médico y quirúrgico enérgicos es fundamental para incrementar la posibilidad de buenos resultados. El retraso en el diagnóstico y en el inicio de un tratamiento apropiado incrementa la posibilidad de desfiguración grave en el mejor de los casos y de la muerte en el peor de los casos.

CAUSAS

Los hongos del género Mucorales son los microorganismos causales de la mucormicosis. Pese al nombre de esta infección, *Mucor* no es el género aislado con mayor frecuencia de los pacientes. Con mayor frecuencia se cultivan *Rhizopus* y *Rhizomucor* de las muestras de tejido. Otros hongos menos comunes, que incluye *Absidia, Cunninghamella*, *Apophysomyces* y *Saksenaea* se aíslan cada vez con mayor frecuencia y en la mayor parte de los casos causan síndromes clínicos similares. Así, no hay una característica clínica específica que permita la identificación del hongo involucrado. Es obligado el envío de material de biopsia apropiado al laboratorio de microbiología para asegurar la identificación del patógeno.

PATOGENIA

Mucorales se encuentra con frecuencia en el medio ambiente y es probable que las esporas de estos hongos, por lo común no patógenos, se inhalen en forma cotidiana. En el pulmón humano normal, los macrófagos alveolares inhiben la germinación de las esporas para formar hifas. No obstante, en pacientes diabéticos, en especial aquellos con aumento de las concentraciones de glucosa y acidemia, las esporas germinan y se desarrollan hifas **(fig. 198-1)** y los hongos avanzan a través del tejido pulmonar, invaden los vasos sanguíneos y los tejidos circundantes. Conforme hay afección de los vasos sanguíneos, ocurre trombosis, necrosis hística y el hongo continúa creciendo en este tejido desvitalizado. El uso de deferoxamina para tratar la sobrecarga de hierro es un factor de riesgo para mucormicosis; los sideróforos aportan el hierro necesario para favorecer el crecimiento del hongo.

Las esporas presentes en las vías respiratorias superiores e inferiores o en el aparato digestivo pueden diseminarse más allá del sitio de infección original, lo que da origen a mucormicosis diseminada. Cada vez se observan más pacientes con afección cutánea extensa después de la implantación directa de esporas en la piel como consecuencia de traumatismos (p. ej., un accidente en vehículo motorizado). El aspecto histopatológico en estos sitios es el mismo, con invasión a vasos sanguíneos y necrosis hística como características distintivas; la disfunción orgánica específica depende de la ubicación de la infección.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones de mucormicosis dependen del sitio de la infección. Los pacientes con *mucormicosis rinocerebral* pueden presentar síntomas de sinusitis típica. Sin embargo, la progresión de los síntomas a lo largo de varios días indica una enfermedad más grave que las sinusitis bacteriana o vírica comunes. Conforme se disemina la infección, pueden aparecer hipoestesia o parestesias faciales durante la infección. Los síntomas concomitantes incluyen cefalea, secreción nasal sanguinolenta y cambios en el estado mental. La escara negruzca en el paladar se ha descrito ampliamente como la característica distintiva de la mucormicosis rinocerebral, pero el médico acucioso identificará las manifestaciones tempranas de esta lesión que refleja la invasión del paladar. Estas manifestaciones sutiles pueden consistir en cambios de coloración, a menudo con hiperemia en áreas del paladar que, si no se tratan, progresan con rapidez a la escara negruzca que se identifica con frecuencia, que indica invasión vascular y necrosis hística. La afección de la órbita **(fig. 198-2)** afecta la función apropiada de los músculos oculares y los movimientos normales del ojo en el cráneo con diplopía. Si la irrigación arterial se ve afectada por la invasión de la arteria retiniana, se desarrolla ceguera a menudo con bastante rapidez. La proptosis y ptosis palpebral son manifestaciones tardías que reflejan una lesión tumoral en la órbita y lesión de los pares craneales, respectivamente. La progresión de la infección hacia el encéfalo produce absceso cerebral y flemón; los signos y síntomas dependen de la ubicación de la lesión. La trombosis del seno cavernoso es un signo ominoso. La tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) y las imágenes por resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI) revelan opacificación de los senos paranasales y destrucción del hueso contiguo y puede apreciarse con facilidad la afección cerebral.

La *mucormicosis pulmonar* se manifiesta como neumonía destructiva, progresiva y grave. La neutropenia es un factor predisponente común. Es frecuente la fiebre elevada y un estado de salud grave. La cavitación del pulmón afectado se desarrolla con rapidez y puede ocurrir diseminación hematógena a los pulmones, cerebro y a otros órganos.

La *mucormicosis gastrointestinal* se desarrolla sobre todo en pacientes con desnutrición proteínico-calórica y por lo común se manifiesta como perforación visceral. Es poco frecuente que se establezca el diagnóstico antes de la defunción y la mayor parte de los pacientes con esta forma de mucormicosis no sobreviven.

La *mucormicosis cutánea* es más frecuente que en otras partes del cuerpo y se desarrolla después de lesiones traumáticas en las cuales la herida se contamina con tierra. Las áreas de necrosis hística aumentan de tamaño con rapidez, afectan todas las capas de la piel y las estructuras subyacentes.

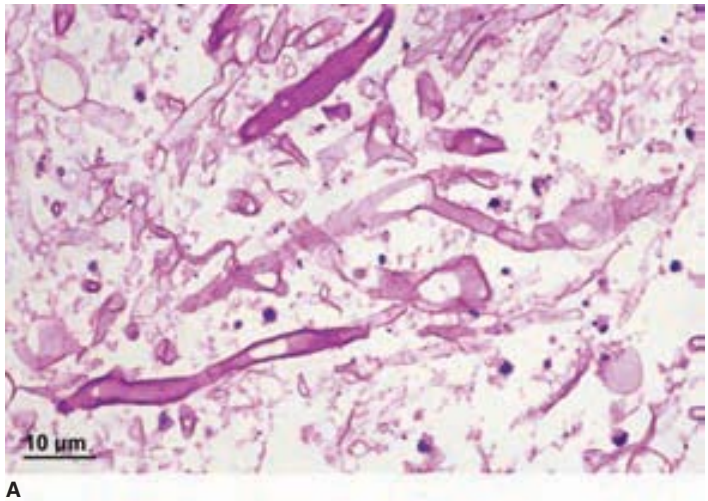

A

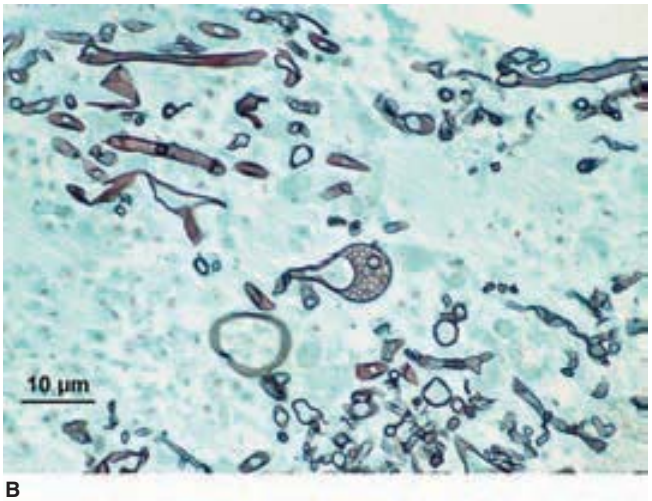

B

FIGURA 198-1. *A.* Corte de tejido pulmonar teñido con hematoxilina y eosina que muestra hifas anchas, poco tabicadas y de pared delgada de *Absidia corymbifera*. ***B.*** Corte de tejido pulmonar teñido con tinción de metenamina argéntica de Grocott en la que se muestran hifas típicas de cigomicetos de *A. corymbifera*. *(Cortesía de David Ellis, PhD, Mycology Unit, Women's and Children's Hospital, Adelaide, Australia; con autorización.)*

A

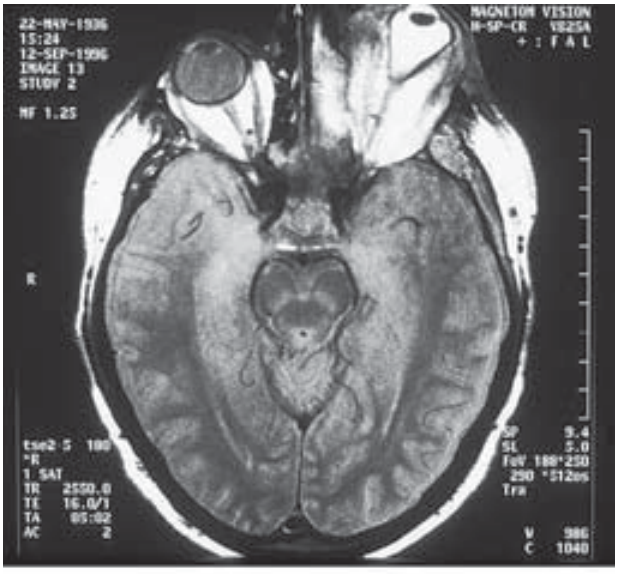

B

FIGURA 198-2. *A.* Cigomicosis rinocerebral causada por *Rhizopus oryzae* con afección amplia de la órbita. ***B.*** Se muestra la MRI. *(Cortesía de David Ellis, PhD, Mycology Unit, Women's and Children's Hospital, Adelaide, Australia; con autorización.)*

DIAGNÓSTICO

Exámenes de laboratorio. No hay datos hematológicos patognomónicos. Las anomalías encontradas reflejan los trastornos predisponentes subyacentes (p. ej., cetoacidosis diabética) y los indicadores generales de infección, como leucocitosis y aumento de las concentraciones de proteínas de fase aguda suelen encontrarse normales. Los hemocultivos casi siempre son negativos.

El examen microscópico y los cultivos del material de biopsia del área afectada son fundamentales para hacer el diagnóstico preciso. Debe enviarse tanto tejido como sea posible para estudio microbiológico e histopatológico. Las muestras obtenidas con hisopo son insuficientes. Estos hongos crecen con rapidez y por lo general son visibles en las placas de cultivo en uno o dos días. Su identificación se basa en las características morfológicas tradicionales. Las muestras de tejido fijadas se tratan con tinciones especiales para hongos; por ejemplo, la tinción de metenamina argéntica de Gomori tiñe los hongos de negro contra un fondo verdoso y la tinción de ácido peryódico de Schiff, que tiñen las hifas de rojo. Mucorales aparece como hifas anchas (con diámetro de 6 a 50 µm) por lo general no tabicadas con ramificaciones en ángulos rectos; los microorganismos a menudo se describen con aspecto de listón. Las hifas cortadas y revisadas al microscopio pueden tener el aspecto de levaduras. El aspecto microscópico de los Mucorales es diferente del de *Aspergillus*, *Fusarium* y otras levaduras patógenas (con aspecto característico de hifas tabicadas, estrechas, con ramificaciones en ángulos agudos) que un patólogo puede identificar con facilidad como mucormicosis. La identificación del microorganismo específico requiere cultivo. En el laboratorio, cada especie de Mucorales muestra características morfológicas típicas que permiten su identificación. Los métodos moleculares se utilizan sólo como herramientas de investigación.

Diagnóstico diferencial. Deben descartarse otras infecciones micóticas, lo que incluye aspergilosis, fusariosis y scedosporiosis, por medio de cultivo y estudio histopatológico. La exploración microscópica diferencia con facilidad los microorganismos causales de estas infecciones de los Mucorales. Las infecciones bacterianas piógenas agresivas, por ejemplo las causadas por *Pseudomonas*, *Aeromonas* y *Vibrio*, *Staphylococcus aureus* y diversos anaerobios, en ocasiones producen manifestaciones clínicas similares pero pueden descartarse por medio de la tinción de Gram y por análisis microscópicos de muestras de tejidos.

Rx MUCORMICOSIS

Tres factores son fundamentales para el éxito del tratamiento para mucormicosis: 1) corrección del trastorno predisponente subyacente; 2) desbridamiento quirúrgico agresivo y 3) tratamiento antimicótico intensivo, con el inicio temprano de fármacos en dosis altas. La incapacidad para llevar a cabo esas tres intervenciones en forma simultánea tiene impactos negativos y significativos en el pronóstico.

La corrección del trastorno subyacente es relativamente fácil en pacientes con cetoacidosis diabética, pero es más difícil en pacientes que requieren inmunodepresión continua para el control de la enfermedad subyacente o después de trasplantes de órganos. En todos los casos, la administración de medicamentos inmunodepresores en dosis bajas mejora el control de la infección micótica.

El tratamiento quirúrgico o enérgico requiere de la eliminación de todo el tejido necrótico y del tejido con compromiso grave, cuya viabilidad es cuestionable. Puede ser necesaria la cirugía reconstructiva amplia una vez que se ha curado la infección.

Tradicionalmente se han utilizado dosis convencionales altas de anfotericina B para el tratamiento de la mucormicosis, pero la dosis se ha limitado a <1.5 mg/kg/día por el desarrollo casi constante de nefrotoxicidad. El uso de preparaciones lipídicas en dosis de 15 a 20 mg/kg/día (AmBisome) o de 15 mg/kg/día (Abelcet) incrementa la cantidad de anfotericina B suministrada a los tejidos y la velocidad de su suministro. Con estas dosis, la nefrotoxicidad ocurre en menos de 50% de los pacientes.

En un estudio clínico experimental, el posaconazol, un fármaco antimicótico triazólico, demostró su actividad contra mucormicosis en modelos murinos de infección y en pacientes que no pueden tolerar o no responden a los fármacos antimicóticos. No está clara la utilidad clínica precisa del posaconazol en el tratamiento de la mucormicosis, pero este fármaco ha demostrado ser una alternativa útil de la anfotericina B en casos selectos. Dada la relativa rareza de la mucormicosis, no es probable que un estudio clínico con asignación al azar compare en forma rigurosa la utilidad de varios fármacos antimicóticos.

La duración óptima del tratamiento para la mucormicosis no se conoce con precisión. Si es posible debe continuarse la administración de antimicóticos por al menos tres meses después que 1) se hayan resuelto o estabilizado todas las anomalías clínicas y no exista evidencia clínica de infección en los sitios afectados y 2) los estudios de imagen, radiografías y exámenes de laboratorio sean normales o estables. Debe continuarse la vigilancia cuidadosa por al menos un año para confirmar que no hay evidencia de infección recurrente. Con este método las recurrencias son poco comunes.

LECTURAS ADICIONALES

Chayakulkeeree M et al: Zygomycosis: The re-emerging fungal infection. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 25:215, 2006

Davari HR et al: Outcome of mucormycosis in liver transplantation: Four cases and a review of literature. Exp Clin Transplant 1:147, 2003

Gonzalez CE et al: Zygomycosis. Infect Dis Clin North Am 16:895, 2002

Greenberg RN et al: Posaconazole as salvage therapy for zygomycosis. Antimicrob Agents Chemother 50:126, 2006

Greenberg RN et al: Zygomycosis (mucormycosis): Emerging clinical importance and new treatments. Curr Opin Infect Dis 17:517,2004

Liang KP et al: Rhino-orbitocerebral mucormycosis caused by *Apophysomyces elegans*. J Clin Microbiol 44:892, 2006

O'Neill BM et al: Disseminated rhinocerebral mucormycosis: A case report and review of the literature. J Oral Maxillofac Surg 64:326, 2006

Prabhu RM et al: Mucormycosis and entomophthoramycosis: A review of the clinical manifestations, diagnosis and treatment. Clin Microbiol Infect 10(Suppl 1):31, 2004
Roden MM et al: Epidemiology and outcome of zygomycosis: A review of 929 reported cases. Clin Infect Dis 41:634, 2005
Spellberg B et al: Novel perspectives on mucormycosis: Pathophysiology, presentation, and management. Clin Microbiol Rev 18:556, 2005

199 Diversas micosis e infecciones por algas

Stanley W. Chapman, Donna C. Sullivan

MICOSIS

La gama clínica de enfermedades micóticas varía desde infecciones superficiales de la piel, pelo y uñas hasta infecciones generalizadas que ponen en riesgo la vida. Las infecciones superficiales afectan las capas más superficiales de la piel y cabello y se asocian con poca o ninguna respuesta inflamatoria. Las infecciones cutáneas afectan capas profundas de la piel, folículos pilosos y uñas y se acompañan de inflamación. Las infecciones subcutáneas afectan la dermis y el tejido subcutáneo. Las enfermedades sistémicas implican la invasión de tejidos profundos de uno o más órganos internos, y por lo general aparece después de la inhalación de hongos. En pacientes con inmunodepresión puede sobrevenir enfermedad diseminada por infecciones micóticas superficiales, cutáneas o subcutáneas.

INFECCIONES SUPERFICIALES

Malassezosis. La tiña (pitiriosis) versicolor es causada por levaduras lipofílicas del género *Malassezia* y es la infección cutánea superficial más común. Las manifestaciones clínicas consisten de lesiones maculares con hipopigmentación o hiperpigmentación y descamación en tórax, espalda, cuello y brazos.

AGENTES CAUSALES. Los hongos del género *Malassezia* son componentes de la flora cutánea humana, son dimorfos pues se presentan en forma de levadura y con micelios. Cada fase se clasificó originalmente como un género separado: *Pityrosporum* para las formas en levadura y *Malassezia* para las formas con micelios. En 1986 ambos géneros se reclasificaron en un solo género, *Malassezia.* Al inicio, se identificó sólo una especie de *M. furfur*, pero se identificaron siete tipos diferentes de especies: *M. furfur*, *M. sympodialis*, *M. obtusa*, *M. globosa*, *M. restricta*, *M. slooffiae* y *M. pachydermatis*.

EPIDEMIOLOGÍA. El género *Malassezia* puede aislarse de las áreas productoras de sebo de la piel, con mayor frecuencia en tórax y en la línea media de la espalda. La prevalencia de tiña versicolor en grupos de edad susceptible (sobre todo adolescentes y adultos jóvenes) es baja en climas templados, pero alcanza 40 a 60% en climas tropicales.

PATOGENIA. La patogenia de la tiña versicolor es poco clara, pero puede incluir la conversión de las levaduras colonizadoras en formas de micelios, las cuales invaden el estrato córneo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS. Las lesiones de la tiña versicolor por lo general son asintomáticas. La mayoría de los pacientes buscan atención médica por razones estéticas. Las lesiones por lo común aparecen en forma de placas cutáneas de color rosado o pardusco, pero pueden ser más pálidas que la piel circundante, en especial en individuos de piel oscura. Algunos pacientes reportan prurito leve, pero las lesiones por lo común no desencadenan una respuesta inmunitaria. Otras manifestaciones cutáneas asociadas con *Malassezia* incluyen dermatitis seborreica, foliculitis, dermatitis atópica y caspa.

DIAGNÓSTICO. Se diagnostica tiña versicolor con bases clínicas, por la distribución y aspecto característicos de las lesiones cutáneas. Las lesiones pueden adquirir un color amarillento-verdoso fluorescente bajo la longitud de onda de la luz ultravioleta (UVA) (luz de Wood). El añadir solución de hidróxido de potasio (KOH) a la descamación cutánea revela levaduras o hifas con un aspecto de "espagueti y albóndigas".

Rx MALASSEZOSIS

Malassezia es susceptible a diversos antimicóticos tópicos, lo que incluye el champú de disulfuro de selenio a 2.5% (una aplicación de 10 a 15 min, seguida de enjuague); compuestos azólicos tópicos como clotrimazol, miconazol, econazol y cetoconazol (ketoconazol); terbinafina en gel y crema/solución de ciclopirox. La duración típica del tratamiento es de dos semanas. En pacientes con lesiones extensas o persistentes se ha demostrado la eficacia de ciclos cortos de tratamiento con cetoconazol oral (dosis única de 400 mg), fluconazol (dosis única de 400 a 150 mg cada semana por cuatro semanas), o itraconazol (200 mg cada tercer día por siete días).

COMPLICACIONES. *M. furfur* es lipofílico y causa fungemia relacionada con el catéter en recién nacidos prematuros y en adultos con inmunodepresión que reciben lípidos por vía intravenosa a través de un catéter central. La infección de los pulmones es prolongada y a menudo ocasiona insuficiencia respiratoria. *M. pachydermatis*, aunque no es lipofílico, es un patógeno cada vez más importante en las unidades de cuidados intensivos neonatales. Cuando se sospecha su presencia, el laboratorio de microbiología debe ser notificado porque el aislamiento requiere condiciones especiales de cultivo. Las infecciones por *Malassezia* relacionadas con catéter deben tratarse con la eliminación rápida del catéter y con tratamiento antimicótico generalizado con anfotericina B o un compuesto azólico **(cuadro 199-1)**. Se ha documentado la transmisión de *M. furfur* y *M. pachydermatis* en las manos de los trabajadores sanitarios y por tanto es necesario seguir un protocolo estricto de lavado de manos cuando se identifica un brote epidémico.

PRONÓSTICO. En general, el pronóstico de la tiña versicolor es excelente, pero la enfermedad presenta recurrencias hasta en 80% de los pacientes, en los dos primeros años después de la interrupción del tratamiento. El diagnóstico y tratamiento tempranos en pacientes con infección diseminada mejora el pronóstico.

Otras micosis superficiales. La tiña negra es una infección poco común de las palmas de las manos causada por un hongo del género *Hortaea* (antes conocido como *Exophiala*) *werneckii*. Se han identificado dos tipos de piedra caracterizada por nódulos de elementos micóticos en la raíz del pelo: piedra negra causada por *Piedraia hortae* y piedra blanca causada por hongos del género *Trichosporon* (que también pueden asociarse con otras infecciones superficiales y con tricosporonosis invasora). *T. beigelii* ha sido un patógeno significativo del género *Trichosporon*. Las revisiones propuestas en fechas recientes sobre clasificación y nomenclatura se basan en el análisis de las secuencias de rRNA de la fracción 26S y el uso de técnicas no moleculares para diferenciar 17 especies (de las cuales sólo seis causan enfermedad en seres humanos) y cinco variedades de *Trichosporon*. Bajo este sistema, *T. beigelii* se ha designado como *T. cutaneum*. Los otros cinco patógenos en seres humanos que se incluyen en la revisión de la clasificación son *T. asteroides*, *T. ovoides*, *T. inkin*, *T. asahii* y *T. mucoides*. Además, se han identificado cuatro serotipos de *Trichosporon* (serotipos I, II, III y I-III), de los cuales sólo el serotipo I (*T. cutaneum* y *T. mucoides*) y el serotipo II *(T. asahii, T. asteroides, T. inkin, T. ovoides*) son patógenos. Dado que esta nomenclatura revisada no se ha adoptado en forma universal, aún persiste el sistema de clasificación previo y puede ser origen de confusiones.

Trichosporum ovoides por lo común se asocia con piedra blanca del cuero cabelludo, mientras que *T. inkin* se relaciona sobre todo con piedra blanca de la ingle. *T. ovoides* también se ha implicado en la neumonitis de hipersensibilidad del verano. El tratamiento de la piedra blanca requiere el afeitado de todo el pelo en las áreas afectadas y la aplicación de un compuesto azólico tópico por uno a cuatro meses.

INFECCIONES CUTÁNEAS

Las micosis cutáneas son causadas por *dermatofitos*, los cuales infectan tejidos queratinizados, lo que incluye piel, folículos pilosos y uñas. Estos hongos

CUADRO 199-1 TRATAMIENTO SISTÉMICO PARA DIVERSAS MICOSIS INVASORAS Y PROTEOTECOSIS (INFECCIÓN POR ALGAS)

Tipo de infección	Tratamiento de primera línea	Tratamiento alternativo
Malassezosis		
Infecciones relacionadas con catéteres venosos centrales	Retiro del catéter venoso central Anfotericina B[a]	Los estudios de susceptibilidad *in vitro* indican que los compuestos azólicos ofrecen una alternativa terapéutica
Tricosporonosis	Anfotericina B en combinación con voriconazol[b] (300 mg cada 12 h)	GM-CSF o IFN-γ puede ser de utilidad como tratamiento auxiliar
Esporotricosis		
Cutánea/linfopenia	Itraconazol[c] (100–200 mg/día por 3–6 meses)	Terbinafina, 500-1 000 mg/día
Enfermedad osteoarticular, diseminada o pulmonar que no pone en riesgo la vida	Itraconazol (200 mg cada 12 h por 12 meses)	Anfotericina B (preparación lipídica) o fluconazol (800 mg/día por 12 meses) en pacientes que no toleran anfotericina B o itraconazol
Enfermedad pulmonar que pone en riesgo la vida o enfermedad diseminada	Anfotericina B	Pacientes selectos pueden ser cambiados a itraconazol oral (200 mg cada 12 h por 12 meses)
Eumicetoma	Intervención quirúrgica en combinación con: Cetoconazol (200–400 mg/día) *o* Voriconazol (600 mg/día) *o* Terbinafina (500 mg/día)	Posaconazol se encuentra en valoración a la fecha
Infecciones cutáneas dérmicas	Resección quirúrgica o criocirugía combinada con:	. . .
Cromoblastomicosis	Itraconazol (200–600 mg/día), sola o con 5-fluorocitosina (50–100 mg/kg por día en 3–4 tomas)	
Faeohifomicosis		
Enfermedad cutánea subcutánea	Itraconazol (200 mg una o dos veces al día antes de la intervención quirúrgica y para prevenir las recaídas)	
Sistémica/SNC	Anfotericina B en combinación con itraconazol (200 mg cada 12 h) o voriconazol (200 mg cada 12 h)	
Paracoccidioidomicosis		
Enfermedad leve a moderada	Itraconazol (200 a 400 mg/día)	. . .
Enfermedad grave	Anfotericina B	Pacientes selectos pueden cambiarse a itraconazol después de un ciclo inicial de anfotericina B
Peniciliosis		
Enfermedad leve a moderada	Itraconazol (200 mg cada 12 h por 2 meses)	. . .
Enfermedad grave	Anfotericina B	Pacientes selectos pueden cambiarse a itraconazol (200 mg cada 12 h) después de un ciclo inicial de anfotericina B. La duración del tratamiento primario es de 2 meses.
Tratamiento supresor para pacientes con VIH o SIDA	Itraconazol (200 mg/día)	
Fusariosis y pseudallescherosis/ scedosporiosis	Voriconazol IV (6 mg/kg cada 12 h durante las primeras 24 h, y más tarde 4 mg/kg cada 12 h hasta que se resuelva la neutropenia y se documente la respuesta clínica)	Pacientes selectos pueden ser cambiados a voriconazol oral (200 mg cada 12 h) después de la respuesta clínica y de la corrección de la neutropenia
Prototecosis	Itraconazol (200 mg/día por 2 meses o hasta que las lesiones se resuelvan)	Las infecciones diseminadas deben tratarse con anfotericina B IV

[a]A menos que se mencione otra cosa, las dosis de anfotericina B son de 0.6–1 mg/kg/día de la preparación de desoxicolato o 3-5 mg/kg/día de la formulación lipídica.
[b]Se recomienda la administración de una dosis inicial de carga en el día 1 de tratamiento intravenoso (6 mg/kg cada 12 h) y tratamiento oral (400 mg cada 12 h).
[c]Se recomienda una dosis inicial de carga de itraconazol para tratamiento IV (200 mg cada 12 h por dos días) y tratamiento oral (200 mg cada 12 h por 2 días).
Nota: SNC, sistema nervioso central; GM-CSF, factor estimulador de las colonias de granulocitos y macrófagos (*granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*); IFN-γ, interferón gamma.

dermatofitos invaden la epidermis y desencadenan una reacción inflamatoria, con eritema y prurito. La infección por dermatofitos se designa con base en la ubicación anatómica de las lesiones, por ejemplo, *tiña del cuerpo* (tronco, hombros, extremidades), *tiña inguinal* (áreas calientes y húmedas de la ingle, región perianal y perineal), *tiña facial* (áreas lampiñas de la cara), *tiña de los pies* (pies), *tiña de las uñas* (uñas) y *tiña de la cabeza* (cuero cabelludo).

AGENTES CAUSALES. Los tres géneros de dermatofitos (*Microsporum, Trichophyton* y *Epidermophyton*) se asocian con infecciones en seres humanos. Los miembros de este género pueden dividirse en tres grupos con base en sus reservorios naturales y potencial de infección: microorganismos antropofílicos, zoofílicos y geofílicos.

EPIDEMIOLOGÍA. La tiña es común en todo el mundo. Se calcula que cada año se realizan más de ocho millones de consultas al médico familiar por síntomas relacionados con tiña.

PATOGENIA. Los hongos dermatofitos liberan enzimas proteolíticas y queratinasas a la piel. Estas enzimas exocelulares liberan nutrientes y facilitan la diseminación a través del estrato córneo. Se dirige una respuesta inmunitaria específica contra el microorganismo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS. Cualquier dermatofito puede causar tiña corporal, la cual se caracteriza por placas anulares de descamación con bordes vesiculares eritematosos y un área central pálida. La tiña de la cara, al igual que la tiña del cuerpo, puede ser causada por cualquier dermatofito. *T. rubrum* y *E. floccosum* son causas comunes de tiña inguinal, y las infecciones por *Candida* pueden causar lesiones similares.

La tiña de los pies, la infección más común por dermatofitos, por lo general se manifiesta con aparición de grietas en los espacios digitales, descamación y maceración. Son comunes la hiperqueratosis y la descamación de los pies, y en casos crónicos hay descamación rojiza con un modelo similar al de "mocasines". La causa más común de tiña de los pies es *T. rubrum*. Lesiones similares a las de la tiña de los pies pueden ser causadas por hongos no dermatofitos, levaduras y bacterias.

La tiña ungueal puede ser causada por *T. rubrum*, *T. mentagrophytes* y *E. floccosum*. El término *onicomicosis* incluye las infecciones ungueales por dermatofitos o por hongos no dermatofitos. Los dermatofitos causan 80 a 90% de los casos de onicomicosis. La prevalencia de estas infecciones es cercana a 2% en adultos jóvenes y se incrementa a 20% en individuos de 40 a 60 años de edad. La onicomicosis ocurre en pacientes diabéticos a la misma tasa que en la población general pero conllevan mayor riesgo de sobreinfecciones bacterianas en la diabetes.

La tiña de la cabeza es una enfermedad dermatofítica común en niños, pero es relativamente rara en adultos. Las manifestaciones clínicas varían de descamación difusa del cuero cabelludo a zonas dispersas de descamación con o sin alopecia. Puede presentarse rotura del cabello en el cráneo. El prurito no es un síntoma constante. La respuesta inflamatoria puede ser mínima o grave con la formación de un querión que se caracteriza por alopecia, aumento de tamaño del cuero cabelludo con dolor espontáneo o a la palpación, secreción purulenta y linfadenopatía localizada. *T. tonsurans* es el dermatofito más común asociado con tiña de la cabeza.

DIAGNÓSTICO. Algunas lesiones cutáneas tienen características distintivas que permiten establecer el diagnóstico presuncional, y a menudo el tratamiento se inicia únicamente con base en el aspecto de las

lesiones. Sin embargo, la facilidad para obtener muestras para examen microscópico y cultivo debe favorecer el diagnóstico definitivo. El material obtenido por raspado de las lesiones cutáneas debe examinarse en preparaciones en fresco con la adición de solución de KOH a 10% para disolver restos celulares y detritos. Las muestras para cultivos de hongos deben obtenerse de pacientes cuya anamnesis y exploración física, así como revisión de muestras tratadas con KOH, no son concluyentes de diagnóstico de infección por dermatofitos. Se recomienda establecer el diagnóstico definitivo en pacientes antes de que se administren antimicóticos sistémicos generalizados.

℞ INFECCIONES CUTÁNEAS

La mayor parte de infecciones de tiña pueden tratarse con fármacos tópicos solos. Muchos de estos antimicóticos se encuentran ampliamente disponibles tanto en productos de prescripción como de venta libre. Los imidazoles tópicos (p. ej., clotrimazol, miconazol, econazol y cetoconazol) en general son bien tolerados y son eficaces cuando se administran cada 12 h por al menos dos semanas. Todas las alilaminas, lo que incluye terbinafina y naftifina (disponible en cremas a 1% o soluciones a 1%) proporcionan tasas de curación a 75% o más y requieren sólo una aplicación al día por periodos cortos. El tolnaftato en polvo es más apropiado para la prevención de la tiña de los pies.

El tratamiento sistémico está indicado para pacientes que no responden al tratamiento tópico; para los que tienen infecciones que afectan el cuero cabelludo o el área de la barba, aquellos con áreas de hiperqueratosis en las palmas o plantas o que tienen enfermedad diseminada y para individuos con inmunodepresión. Se ha demostrado la eficacia de la administración una vez al día de itraconazol (200 mg), terbinafina (250 mg) y griseofulvina (500 mg de la preparación microcristalina a 375 mg de la formulación ultramicrocristalina). El tratamiento debe administrarse hasta que se resuelvan las lesiones. Para pacientes con enfermedad ungueal se prefiere el itraconazol (200 mg/día) o terbinafina (250 mg/día). La duración del tratamiento es de dos a tres meses para las uñas de los dedos de las manos y de cuatro a seis meses para las uñas de los pies. Una opción es el tratamiento en pulsos con itraconazol y terbinafina. Es como la recaída de la enfermedad ungueal.

COMPLICACIONES. Los sitios de tiña de los pies con frecuencia sufren sobreinfecciones por bacterias. En ocasiones estas infecciones son graves, en especial en individuos diabéticos, pacientes que son sometidos a obtención de vena safena para injertos de derivación arterial coronaria y en pacientes con insuficiencia venosa significativa.

INFECCIONES SUBCUTÁNEAS

Las infecciones micóticas que afectan principalmente la dermis y el tejido subcutáneo ocasionan reimplantación del microorganismo en la piel a través de traumatismos. Las principales micosis subcutáneas son la esporotricosis, micetoma, cromoblastomicosis y faeohifomicosis.

Esporotricosis. Se manifiesta con frecuencia como enfermedad cutánea, linfocutánea o subcutánea crónicas. Esta infección también puede ser extracutánea y afecta pulmones y espacios osteoarticulares o causa infección diseminada.

AGENTES CAUSALES. La esporotricosis es causada por un hongo dimorfo térmico, *Sporothrix schenckii*, que se encuentra en la tierra, plantas y musgo y en animales, este hongo se presenta en la mayor parte de regiones tropicales y templadas como México, Centroamérica y Sudamérica.

EPIDEMIOLOGÍA. La esporotricosis suele ser una enfermedad ocupacional de jardineros, granjeros, silvicultores, floristas y horticultores. Se han documentado epidemias (p. ej., en trabajadores de minas de oro en Sudáfrica) y brotes dispersos (p. ej., en trabajadores del musgo, heno y madera). Informes recientes indican que la infección está relacionada con diseminación zoonótica a partir de gatos y armadillos.

PATOGENIA. La esporotricosis más a menudo se presenta después de la inoculación del microorganismo a través de la piel.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS. La mayor parte de las infecciones por *S. schenckii* se manifiestan como esporotricosis cutánea fija o como enfermedad linfangítica o linfocutánea. La enfermedad cutánea fija (placa de esporotricosis) se limita al sitio de la inoculación. La lesión primaria aumenta de volumen y puede sufrir ulceración y tornarse verrugosa. En la enfermedad linfocutánea, que explica casi 80% de los casos, las lesiones secundarias ascienden a lo largo del drenaje linfático, producen brotes de pequeños nódulos indoloros que drenan y se ulceran. Otros microorganismos (p. ej., micobacterias no tuberculosas, *Nocardia*, *Leishmania* y agentes de cromoblastomicosis) pueden causar lesiones similares. La esporotricosis osteoarticular es una complicación poco común pero puede causar tenosinovitis granulomatosa, en particular en individuos alcohólicos. La esporotricosis pulmonar después de la inhalación de conidias de *S. schenckii* se ha reportado en alcohólicos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. La enfermedad diseminada, que incluye la afectación del sistema nervioso central, ocurre con mayor frecuencia en pacientes con SIDA y en otros estados de inmunodepresión.

DIAGNÓSTICO. El diagnóstico definitivo se establece por cultivo de *S. schenckii* en diversos medios de cultivo. El examen histopatológico de material de biopsia también puede contribuir al diagnóstico, con la detección de las levaduras características de una forma ovoide o en forma de cigarro.

℞ ESPOROTRICOSIS

La esporotricosis requiere tratamiento sistémico (cuadro 199-1). Desde el punto de vista histórico, se ha tenido éxito con el tratamiento oral con solución saturada de yoduro de potasio, ([*saturated solution of potassium iodide,* SSKI]; cinco gotas tres veces al día, con incrementos graduales hasta 40 a 50 gotas tres veces al día, según se tolere), pero este tratamiento a menudo se ve limitado por sus efectos tóxicos. Por su bajo perfil de efectos secundarios y mejor tolerancia, el itraconazol oral ha sustituido a la solución saturada de yoduro de potasio para el tratamiento de la esporotricosis cutánea y linfocutánea. La terbinafina también ha demostrado su eficacia contra la enfermedad linfocutánea, aunque la *US Food and Drug Administration* no ha aprobado la administración de ese medicamento para esta enfermedad. Los pacientes con enfermedad pulmonar que no pone en riesgo la vida y para aquellos con enfermedad osteoarticular deben recibir tratamiento con itraconazol por al menos 12 meses. La anfotericina B es el fármaco preferido para pacientes con enfermedad pulmonar que pone en riesgo la vida o para la infección diseminada, para pacientes que no toleran el itraconazol y para pacientes en los cuales ha fracasado el tratamiento con itraconazol.

COMPLICACIONES. La diseminación hematógena de *S. schenckii* es más común en pacientes con inmunodepresión, lo que incluye aquellos con infección por VIH o SIDA. Estos pacientes pueden desarrollar úlceras cutáneas diseminadas, granulomas y enfermedad sistémica con infección pulmonar, meníngea, articular o generalizada.

PRONÓSTICO. Se han reportado tasas de éxito de 90 a 100% con el tratamiento con itraconazol para la esporotricosis linfocutánea. La respuesta clínica por lo general se observa cuatro a seis semanas después de iniciar el tratamiento. Los pacientes que presentan recaídas por lo general responden a un segundo ciclo de itraconazol.

Micetoma. Es una infección supurativa crónica que inicia en el tejido subcutáneo y se disemina a la aponeurosis y hueso. El micetoma causado por hongos se denomina *eumicetoma*, en tanto que el causado por actinomicetos se conoce como *actinomicetoma*. Ambas enfermedades se caracterizan por abscesos que contienen gránulos compuestos por grandes agregados de filamentos (micóticos o de actinomicetos). La inoculación traumática es la causante de la infección inicial.

CAUSAS Y EPIDEMIOLOGÍA. Los micetomas son comunes en México, Centroamérica, Venezuela, Brasil, África, Medio Oriente, India, Pakistán y Bangladesh. La causa más común de *eumicetoma* en todo el mundo es *Madurella mycetomatis*, mientras que los casos pocos comunes que ocurren en Estados Unidos se asocian con *Pseudallescheria boydii*. El actinomicetoma es la forma habitual de micetoma en México y Centroamérica y se asocia con *Nocardia brasiliensis*, *Streptomyces somaliensis*, *Actinomadura madurae* y *Actinomadura pelletieri*.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS. Desde el punto de vista clínico, el eumicetoma y actinomicetoma son similares, y consiste de placas o nódulos benignos,

pequeños, firmes e indoloros ubicados en el tejido celular subcutáneo en pies o piernas y con menos frecuencia en brazos, tronco y cuero cabelludo. Los pacientes por lo general refieren secreción a través de fístulas, abscesos subcutáneos, fibrosis con induración leñosa y extensión hacia aponeurosis y hueso.

DIAGNÓSTICO. El diagnóstico se basa en la visualización de granos en pus, exudado a través de los senos paranasales o del tejido de biopsia. Las hifas de los hongos deben diferenciarse de los filamentos observados en casos de actinomicetoma. Los microorganismos asociados con micetoma, ya sean hongos o actinomicetos, pueden crecer en diversos medios de cultivo.

Rx MICETOMA

El tratamiento del micetoma es difícil. Una opción es el tratamiento médico y quirúrgico combinado (cuadro 199-1). El actinomicetoma no responde a los fármacos antimicóticos, por lo tanto la diferenciación entre un eumicetoma y un actinomicetoma es fundamental. (Para el tratamiento del actinomicetoma, véanse los caps. 155 y 156.) En términos generales, la anfotericina B no ha sido eficaz para el tratamiento del eumicetoma. Un número limitado de pacientes ha respondido al tratamiento a largo plazo con compuestos azólicos. El posaconazol es un fármaco de investigación que será de utilidad en el tratamiento del eumicetoma.

Infecciones cutáneas dérmicas. De los diversos nombres aplicados a las infecciones causadas por hongos pardos o negros, *faeohifomicosis* y *cromoblastomicosis* son los más aceptados. La *faeohifomicosis* se refiere a la infección en la cual el microorganismo en los tejidos se presenta en forma de levadura pigmentada, como hifa, o ambos. La cromoblastomicosis se diferencia por la presencia de cuerpos escleróticos cimentados en los tejidos.

La cromoblastomicosis se caracteriza por nódulos o placas verrugosas de crecimiento lento, por lo general en las extremidades inferiores. El agente causal más común es *Fonsecaea pedrosoi*, *F. compacta*, *Phialophora verrucosa*, *Rhinocladiella aquaspersa* y *Cladosporium (Cladophialophora) carrionii*. La mayor parte de los casos afectan a trabajadores rurales que viven en regiones tropicales y subtropicales y la infección se adquiere por inoculación traumática. Las pápulas verrugosas pequeñas crecen con lentitud pero permanecen indoloras. Las lesiones en etapas avanzadas pueden ser placas superficiales o elevadas, irregulares de color purpúrico; con menos frecuencia pueden ser nodulares, tumorales, verrugosas o cicatrizales. En casos avanzados puede desarrollarse linfedema secundario, infecciones bacterianas y necrosis de queratina. El estudio histopatológico del material de raspado de las lesiones o el material de biopsia muestra los cuerpos escleróticos característicos que pueden conducir al diagnóstico de cromoblastomicosis, pero es necesario el cultivo para la identificación del agente causal. El tratamiento es difícil, aunque se han descrito muchas intervenciones terapéuticas (cuadro 199-1). Los resultados son mejores cuando se utiliza la ablación quirúrgica a la criocirugía en combinación con el tratamiento antimicótico. Ha tenido cierto éxito el tratamiento con itraconazol, ya sea solo o combinado con 5-fluorocitosina.

La faeohifomicosis se manifiesta en cuatro formas clínicas: superficial, cutánea-corneal, subcutánea y sistémica. *Exophiala jeanselmei*, *Wangiella dermatitidis* y especies de *Bipolaris* se encuentran entre los agentes causales más comunes. La vía de infección más probable es la implantación con la formación subsiguiente de quistes inflamatorios. Un quiste inflamatorio único, que no drena, ubicado en la porción proximal de la extremidad es la presentación más típica. El diagnóstico por lo general se establece por estudio histopatológico (en material de biopsia) de la cápsula fibrosa con una reacción granulomatosa y centro necrótico. Es necesario el cultivo para identificar el microorganismo específico. La ablación quirúrgica de la lesión es esencial. El tratamiento con itraconazol reduce el tamaño de lesiones grandes antes de la ablación y previene las recaídas sucesivas (cuadro 199-1). La faeohifomicosis cerebral se debe a extensión directa por senos paranasales adyacentes o por traumatismo penetrante a la cabeza. La mayor parte de los casos se manifiesta como absceso cerebral con déficit neurológico focal, convulsiones generalizadas o ambas cosas. Una revisión de 101 casos reveló que 50% de los pacientes no tenían inmunodepresión aparente. Las infecciones en pacientes con inmunodepresión con mayor probabilidad presentan diseminación; las infecciones diseminadas se han reportado en pacientes con infección por VIH, receptores de trasplantes de órganos sólidos, pacientes con cánceres y una mujer embarazada. La enfermedad rinocerebral requiere drenaje quirúrgico junto con tratamiento antimicótico. Se recomienda la combinación de anfotericina B e itraconazol o voriconazol.

MICOSIS SISTÉMICAS

Paracoccidioidomicosis. La paracoccidioidomicosis a menudo se conoce como blastomicosis sudamericana y es una enfermedad sistémica causada por un hongo dimorfo *Paracoccidioides brasiliensis*. La infección pulmonar después de la inhalación de conidias puede diseminarse a otros órganos, lo que produce lesiones secundarias a la piel, ganglios linfáticos y glándulas suprarrenales. Se han documentado infecciones subclínicas en residentes sanos de regiones endémicas. La paracoccidioidomicosis es más común en Venezuela, Colombia, Ecuador, Argentina y Brasil. El examen histopatológico de las muestras clínicas puede revelar levaduras globosas con múltiples gemaciones. El diagnóstico definitivo depende del cultivo del microorganismo. Ha sido eficaz el tratamiento con itraconazol (cuadro 199-1). Puede ser necesario un ciclo inicial con anfotericina B en pacientes con enfermedad grave.

Peniciliosis. Es causada por un hongo dimorfo térmico, *Penicillium marneffei* y es una enfermedad de individuos con inmunodepresión que viven o viajan al sureste asiático. La vía principal de entrada son los pulmones seguida de la diseminación hematógena. Las manifestaciones clínicas son similares a las de histoplasmosis diseminada e incluyen fiebre, escalofríos, pérdida de peso, anemia, linfadenopatía generalizada y hepatomegalia. En pacientes con infección por VIH o SIDA son comunes las lesiones papulares difusas similares a las del molusco contagioso. En el examen histopatológico del tejido pueden observarse levaduras pequeñas, pero el diagnóstico definitivo depende del cultivo. La anfotericina B es el tratamiento preferido para estos pacientes con enfermedad grave (cuadro 199-1). Los pacientes con enfermedad menos grave o que responden a ciclos iniciales de anfotericina B pueden recibir tratamiento con itraconazol. El tratamiento primario por lo general se administra por dos meses; en pacientes con infección por VIH o SIDA el tratamiento de supresión con itraconazol puede ser de utilidad para evitar las recaídas.

Fusariosis. Es una infección por un moho invasor asociado con especies de *Fusarium*, con mayor frecuencia *F. solani*. La piel y el aparato respiratorio son las vías principales de entrada. Las infecciones cutáneas localizadas pueden ocurrir en sitios de traumatismo en hospedadores con inmunodepresión. La enfermedad puede diseminarse de la piel o en el aparato respiratorio en pacientes con inmunodepresión; 90% de tales casos se reportan en pacientes con neutropenia y leucemia o en receptores de alotrasplante de médula ósea. Las manifestaciones clínicas suelen ser inespecíficas, con fiebre y lesiones cutáneas que por último se tornan necróticas similares al ectima gangrenoso. Desde los puntos de vista clínico, radiográfico o histopatológico, los datos son similares a los de aspergilosis invasora o cigomicosis. Los hemocultivos son positivos hasta en 50% de los casos y la presencia de un moho en un hemocultivo en un paciente con neutropenia sugiere fusariosis. Especie de *Fusarium* a menudo es resistente al tratamiento antimicótico. Las dosis altas de anfotericina B han tenido éxito limitado. El tratamiento con voriconazol (cuadro 199-1) ha tenido éxito en unos cuantos pacientes. El tratamiento se continúa hasta que se resuelve la neutropenia y se demuestra respuesta clínica. El pronóstico de la infección diseminada está relacionado con la corrección de la neutropenia y con otras inmunodeficiencias.

Pseudalesqueriosis y scedosporiosis. Los patógenos emergentes *P. boydii*, *Scedosporium apiospermum* (la forma asexuada de *P. boydii*) y *S. prolificans* son mohos que causan infecciones sinopulmonares raras en hospedadores con buena respuesta inmunitaria y que se pueden manifestar como bolas micóticas en pulmones o en los senos paranasales. La neumonía grave, sinusitis invasora y diseminación hematógena (lo que incluye absceso cerebral) ocurren en hospedadores con inmunodepresión, en especial aquellos que recibieron trasplante de médula ósea. Se observan hifas en tejidos de pacientes con *Pseudallescheria* y *Scedosporium* y las infecciones son similares a las que se observan en la invasión intravascular por *Aspergillus*. El resultado del tratamiento es malo, y la mayoría de los pacientes con enfermedad diseminada fallecen. La anfotericina B no es eficaz en el tratamiento de seudalesqueriosis

y scedosporiosis. Un pequeño número de pacientes se han curado con voriconazol en las demás dosis mencionadas para la fusariosis (cuadro 199-1). Puede ser necesario el desbridamiento quirúrgico y el drenaje de abscesos.

Tricosporonosis. Especies de *Trichosporon*, sobre todo *T. asahii* y en menor grado *T. mucoides*, causan tricosporonosis diseminada en pacientes con inmunodepresión, en especial en aquellos con neutropenia profunda. Estudios no publicados describen el aislamiento de *Trichosporon* piedra blanca en el pubis, esputo, lesiones cutáneas y sangre. *T. pullulans* (antes conocida como *Monilia pullulans*) es una causa poco común de infecciones sistémicas. Las vías de entrada incluyen piel, tubo digestivo y pulmones. Las manifestaciones clínicas son similares a las de candidosis. Los cultivos de sangre, lesiones cutáneas o muestras de biopsia confirman el diagnóstico. *Trichosporon* comparte antígenos con *Cryptococcus neoformans* y produce resultados positivos en la prueba de aglutinación en látex. El tratamiento de la infección por *Trichosporon* se complica por la resistencia a la anfotericina B. Se han reportado tasas de mortalidad superiores a 80%. Los compuestos azólicos, en especial voriconazol, han mostrado ser eficaces solos o combinados con anfotericina B (cuadro 199-1). El tratamiento auxiliar con factor estimulador de las colonias de granulocitos y macrófagos o interferón gamma puede ser beneficioso. No obstante, el pronóstico está relacionado con la resolución de la neutropenia.

INFECCIONES POR ALGAS

Prototheca es un alga aclorofílica común en la naturaleza, que se ha asociado con infecciones poco comunes en seres humanos en Europa, Asia, Oceanía y Estados Unidos (en particular en estados del sureste). El microorganismo se ha aislado del cieno de los árboles, estantes industriales, agua corriente, sistemas de aguas residuales, albercas y tierra. Las infecciones por *P. wickerhamii* y *P. zopfii* ocurren sobre todo en pacientes con inmunodepresión. La proteotecosis puede manifestarse como enfermedad cutánea con nódulos, placas o úlceras superficiales eritematosas en la piel expuesta; como bursitis del olécranon o como infección sistémica. El examen histopatológico de material de biopsia puede revelar células gigantes multinucleadas y microorganismos intracelulares y extracelulares basófilos o anfófilos que contienen endosporas. *Prototheca* puede cultivarse en agar de Sabouraud. El tratamiento utilizado con mayor frecuencia es la anfotericina B, que ha demostrado ser eficaz incluso en pacientes con proteotecosis generalizada. Los antimicóticos azólicos como itraconazol, cetoconazol y fluconazol han sido exitosos. La ablación quirúrgica puede ser de utilidad en el tratamiento de las lesiones cutáneas localizadas.

LECTURAS ADICIONALES

Aly R: Skin, hair, and nail fungal infections. Infect Dis Clin Pract 10:117, 1998

Chapman SW, Daniel CR III: Cutaneous manifestations of fungal infection. Infect Dis Clin North Am 4:879, 1994

Dignani MC et al: Immunomodulation with interferon-gamma and colony-stimulating factors for refractory fungal infections in patients with leukemia. Cancer 104:199, 2005

Fleming RV, Anaissie EJ: Emerging fungal infections, in *Fungal Infections in the Immunocompromised Patient,* JR Wingard, EJ Anaissie (eds). Boca Raton, Taylor & Francis Group, 2005, pp 311–340

——— et al: Emerging and less common fungal pathogens. Infect Dis Clin North Am 16:915, 2002

Queiroz-Telles F et al: Subcutaneous mycoses. Infect Dis Clin North Am 17:59, 2003

Segal BH et al: Fungal infections in nontransplant patients with hematologic malignancies. Infect Dis Clin North Am 16:935, 2002

Silveira F, Nucci M: Emergence of black moulds in fungal disease: Epidemiology and therapy. Curr Opin Infect Dis 14:679, 2001 *www.doctorfungus.org*

200 Infección por *Pneumocystis*

A. George Smulian, Peter D. Walzer

DEFINICIÓN Y DESCRIPCIÓN

Pneumocystis, un patógeno micótico pulmonar oportunista, es causa importante de neumonía en el hospedador con trastornos inmunitarios. Si bien los microorganismos del género *Pneumocystis* son muy similares desde el punto de vista morfológico, son genéticamente diversos y específicos del hospedador. *P. jirovecii* infecta a seres humanos, en tanto que *P. carinii* (la especie original descrita en 1909) infecta ratas. En aras de la claridad, sólo se utilizará en este capítulo la designación del género *Pneumocystis.*

Las etapas del desarrollo del microorganismo incluyen la forma trófica, el quiste y el prequiste (una etapa intermedia). El ciclo vital de *Pneumocystis* probablemente implica la reproducción sexual y asexual, aunque todavía no se tienen pruebas definitivas hasta que se desarrolle un sistema de cultivo fiable. *Pneumocystis* contiene diversos grupos antigénicos diferentes, de los cuales el más notorio es la glucoproteína principal de superficie (*major surface glycoprotein,* MSG) de 95 a 140 kDa. La MSG tiene una participación central en la interacción de *Pneumocystis* con su hospedador.

CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS

Encuestas serológicas han demostrado que *Pneumocystis* tiene una distribución mundial y que la mayoría de los niños sanos han estado expuestos al microorganismo hacia los tres a cuatro años de edad. Se ha documentado la transmisión de *Pneumocystis* a través del aire en estudios animales; se ha sugerido la transmisión interpersonal en el caso de los brotes epidémicos intrahospitalarios de neumonía por *Pneumocystis* (Pneumocystis *pneumonia*, PcP) y por los análisis epidemiológicos moleculares de las cepas. Se ha detectado la colonización de individuos inmunocompetentes con *Pneumocystis* mediante las técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (*polymerase chain reaction*, PCR).

PATOGENIA Y PATOLOGÍA

Los factores del hospedador que predisponen al desarrollo de PcP abarcan defectos de la inmunidad celular y humoral. El riesgo de desarrollar neumonía por *Pneumocystis* entre los pacientes positivos al VIH se incrementa de manera notable cuando las cuentas de células T CD4+ disminuyen por debajo de 200/μl. Otras personas con riesgo de PcP son pacientes que reciben inmunosupresores (en particular glucocorticoides) por cáncer y trasplante de órganos; los que reciben agentes biológicos como infliximab y etanercept por artritis reumatoide o enteropatía inflamatoria; niños con enfermedades inmunodeficientes primarias, y lactantes prematuros desnutridos.

Las principales células efectoras del hospedador contra *Pneumocystis* son los macrófagos alveolares, los cuales ingieren y destruyen el microorganismo, liberando diversos mediadores inflamatorios. Los microorganismos en proliferación se mantienen en el medio extracelular dentro del alvéolo, adhiriéndose con firmeza a los neumocitos tipo I. La lesión alveolar origina un incremento en la permeabilidad alveolar-capilar y anormalidades en la sustancia tensioactiva, lo que incluye un descenso en los fosfolípidos y un incremento en las proteínas tensioactivas A y D. La respuesta inflamatoria del hospedador a la lesión pulmonar desencadena incrementos en las concentraciones de interleucina 8 y en los recuentos de neutrófilo en el líquido del lavado broncoalveolar (*bronchoalveolar lavage*, BAL). Estos cambios se correlacionan con la gravedad de la enfermedad.

En los cortes del tejido pulmonar teñidos con hematoxilina y eosina, los alvéolos están llenos de un típico exudado algodonoso, vacuolado. En las formas graves del proceso hay edema intersticial, fibrosis y formación de membranas hialinas. Las alteraciones inflamatorias que produce el hospedador consisten por lo común en hipertrofia de las células de tipo II, que es una reacción reparadora típica, y un ligero infiltrado intersticial por células mononucleares. Los lactantes desnutridos muestran un denso infiltrado por células plasmáticas que dan a la enfermedad su primitivo nombre: neumonía intersticial de células plasmáticas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes con PcP presentan disnea, fiebre y tos no productiva. Los enfermos infectados con VIH por lo general se sienten enfermos durante varias

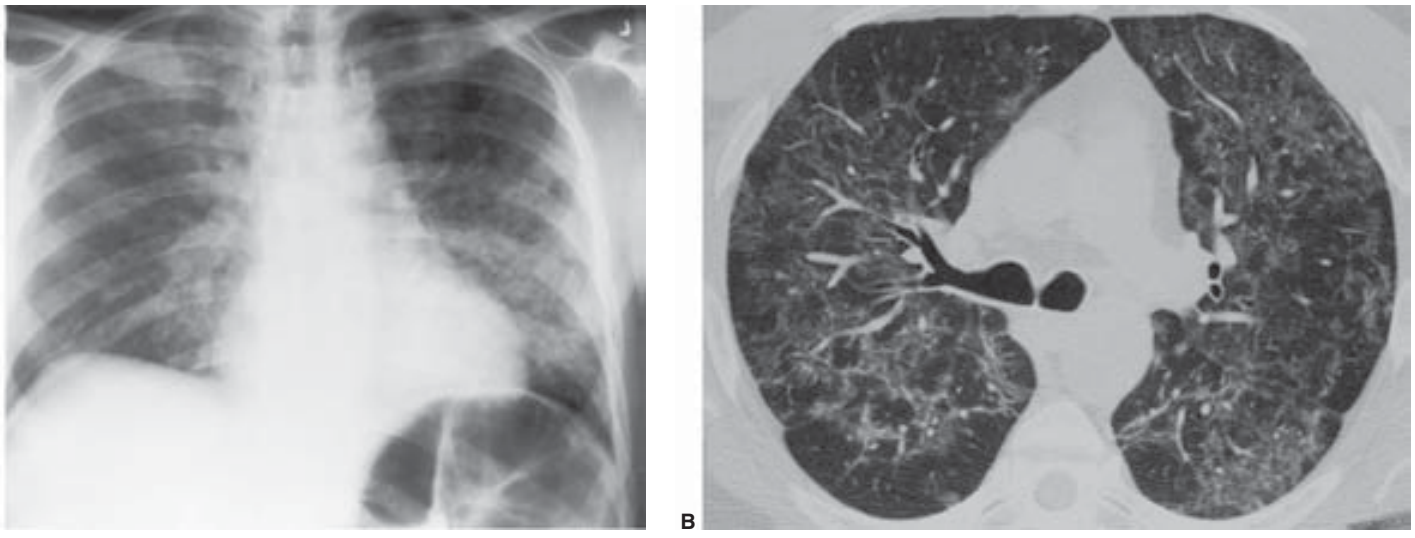

FIGURA 200-1. *A.* Radiografía torácica que ilustra infiltrados difusos en un paciente infectado con VIH y con PcP. ***B.*** CT de gran resolución pulmonar que muestra opacificación en vidrio esmerilado en un paciente infectado por VIH que tiene neumonía por *Pneumocystis*. (*Cortesía del Dr. Christopher Meyer, con autorización.*)

semanas y tienen manifestaciones relativamente sutiles. Los síntomas en los pacientes no infectados con VIH son de duración más breve y a menudo comienzan después que se ha reducido gradualmente la dosis del glucocorticoide. Un alto grado de sospecha y un interrogatorio minucioso constituyen los factores fundamentales para la detección oportuna.

Los datos físicos incluyen taquipnea, taquicardia y cianosis, pero la auscultación pulmonar revela escasas anormalidades. Hay indicios de la reducción en la presión de oxígeno en sangre arterial (Pa_{O_2}), el aumento del gradiente de oxígeno alveolar-arterial ($PA_{O_2} - Pa_{O_2}$) y la alcalosis respiratoria. La capacidad de difusión se reduce, y puede observarse una mayor captación con las técnicas de imágenes gammagráficas no específicas (gammagrafía con galio). Se ha comunicado la elevación en las concentraciones séricas de deshidrogenasa láctica, lo que refleja lesión del parénquima pulmonar; sin embargo, el aumento no es específico de neumonía por *Pneumocystis*.

Los datos típicos en la radiografía torácica consisten en infiltrados difusos bilaterales que comienzan en las regiones perihiliares **(fig. 200-1*A*)**, pero también se han comunicado diversas manifestaciones atípicas (densidades nodulares, lesiones cavitarias). Se presenta neumotórax y suele ser difícil su tratamiento. En las primeras etapas de la PcP, la radiografía torácica tiene aspecto normal, si bien la tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) pulmonar de gran resolución revela opacidades en forma de vidrio esmerilado en esta etapa (fig. 200-1*B*).

Si bien *Pneumocystis* suele mantenerse circunscrito a los pulmones han ocurrido casos de infección diseminada en pacientes infectados y no infectados con VIH. Los sitios comunes de afección incluyen ganglios linfáticos, bazo, hígado y médula ósea.

DIAGNÓSTICO

Debido al carácter no específico del cuadro clínico, el diagnóstico debe basarse en la identificación específica del microorganismo. Se establece un diagnóstico definitivo mediante la división histopatológica. Las tinciones tradicionales de la pared celular como la metenamina argéntica tiñen en forma selectiva la pared de los quistes de *Pneumocystis*, en tanto que los reactivos como el de Wright-Giemsa tiñen los núcleos en todas las etapas de desarrollo. La inmunofluorescencia con anticuerpos monoclonales es más sensible y específica que la tinción histológica. La amplificación del DNA mediante PCR se está convirtiendo en parte del diagnóstico sistemático pero puede no distinguir la colonización de la infección.

El diagnóstico satisfactorio de la PcP depende de que se tengan los especímenes apropiados. En general, los resultados positivos para los diferentes procedimientos diagnósticos son mayores en pacientes infectados que en los no infectados con VIH, debido a la mayor carga de microorganismos en el primer grupo. La inducción de esputo y los lavados orales se han difundido como técnicas simples incruentas. Sin embargo, estos procedimientos requieren personal capacitado y dedicado. La proctoscopia de fibra óptica con BAL, que brinda información sobre la carga de microorganismos, la respuesta inflamatoria del hospedador y la presencia de otras infecciones oportunistas, sigue siendo la parte fundamental del diagnóstico de *Pneumocystis*. La biopsia transbronquial y la biopsia pulmonar abierta, que son los procedimientos más cruentos, se utilizan sólo cuando no se puede establecer un diagnóstico mediante lavado broncoalveolar.

EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO

En los casos típicos de neumonía por *Pneumocystis* no tratada, la afección respiratoria progresiva origina la muerte. El tratamiento es más eficaz cuando se instaura en las fases iniciales de la enfermedad, antes de que haya lesiones alveolares extensas. Si el examen del esputo provocado no es diagnóstico y no se puede realizar el BAL en tiempo oportuno, es razonable el tratamiento empírico de la PcP. Sin embargo, esta práctica no elimina la necesidad de un diagnóstico etiológico específico. Gracias a las mejoras en el tratamiento de la infección por el VIH y sus complicaciones, la mortalidad a causa de PcP es de 15 a 20% a un mes y de 50 a 55% a un año. Las tasas de muerte temprana se conservan elevadas entre las personas que requieren ventilación mecánica (60%) y entre los pacientes no infectados por el VIH (40%).

℞ INFECCIÓN POR *PNEUMOCYSTIS*

Trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX), que inhibe la síntesis de ácido fólico, se considera el medicamento de elección en todas las formas de PcP **(cuadro 200-1)**. El tratamiento se continúa durante 14 días en pacientes no infectados con VIH y durante 21 días en personas infectadas con VIH. Puesto que los pacientes infectados con VIH responden más lentamente que los no infectados, es prudente esperar por lo menos siete días después de iniciar el tratamiento antes de concluir que ha fracasado. El TMP-SMX es bien tolerado por los individuos no infectados con VIH, en tanto que más de la mitad de los infectados con VIH experimentan reacciones adversas graves.

Se dispone de esquemas alternativos para el tratamiento de los casos leves a moderados de neumonía por *Pneumocystis* (una Pa_{O_2} >70 mmHg o una $PA_{O_2} - Pa_{O_2}$ <35 mmHg al respirar aire ambiental). El trimetoprim más la dapsona y la clindamicina más la primaquina tienen más o menos la misma eficacia que la combinación trimetoprim-sulfametoxazol. La dapsona y la primaquina no se administrarán a pacientes con deficiencia de deshidrogenasa de glucosa-6-fosfato (*glucose-6-phosphate dehydrogenase*, G6PD). La atovacuona es menos eficaz que TMP-SMX pero es mejor tolerada. Puesto que *Pneumocystis* carece de ergosterol, no es susceptible a agentes antimicóticos que inhiben la síntesis de ergosterol.

Los esquemas alternativos que se recomiendan para el tratamiento de la PcP moderada a grave (una Pa_{O_2} ≤70 mmHg o una $PA_{O_2} - Pa_{O_2}$ ≥35 mmHg) son pentamidina parenteral, clindamicina parenteral más primaquina, o trimetrexato y ácido folínico. La clindamicina y primaquina por vía parenteral son más eficaces que la pentamidina.

Se han encontrado datos moleculares de resistencia a las sulfonamidas y a la atovacuona en cepas de *Pneumocystis* humanas. Aunque la exposición previa a la sulfonamida es un factor de riesgo, esta resistencia también ha ocurrido en pacientes infectados con VIH que nunca han recibido sulfonamidas. El desenlace del tratamiento al parecer está más relacionado con las medidas estándar, por ejemplo, las calificaciones de la *Acute Physiology, Age and Chronic Health Evaluation* III (APACHE III), la necesidad de ventilación mediante presión positiva, la intubación tardía y el desarrollo de neumotórax, que con la presencia de marcadores moleculares de la resistencia a las sulfonamidas. Los pacientes infectados con VIH a menudo experimentan deterioro del funcionamiento respiratorio poco después de recibir medicamentos anti-*Pneumocystis*. La administración complementaria de dosis gradualmente más reducidas de glucocorticoides a pacientes infectados con VIH que tienen PcP moderada a grave puede prevenir este problema y mejorar las tasas de sobrevida (cuadro 200-1). Para obtener un beneficio máximo, este tratamiento complementario habrá de iniciarse en

CUADRO 200-1 TRATAMIENTO DE LA NEUMOCISTOSIS

Fármaco(s), dosis y vía	Efectos adversos
De primera elección[a]	
TMP-SMX (5 mg/kg de TMP, 25 mg/kg de SMX[b]) cada 6-8 h PO o IV	Fiebre, erupción, citopenias, hepatitis, hiperpotasiemia, trastornos gastrointestinales
Otros agentes[a]	
TMP, 5 mg/kg cada 6-8 h, más dapsona, 100 mg/día PO	Hemólisis (deficiencia de G6PD), metahemoglobinemia, fiebre, erupción, trastornos gastrointestinales
Atovacuona, 750 mg dos veces al día PO	Erupción, fiebre, trastornos gastrointestinales y hepáticos
Clindamicina, 300-450 mg cada 6 h PO, o bien 600 mg cada 6-8 h IV, más primaquina, 15-30 mg/día PO	Hemólisis (deficiencia de G6PD), metahemoglobinemia, erupción, colitis, neutropenia
Pentamidina, 3-4 mg/kg/día IV	Hipotensión, hiperazoemia, arritmias cardiacas, pancreatitis, disglucemias, hipocalciemia, neutropenia, hepatitis
Trimetrexato, 45 mg/m^2/día IV, más ácido folínico,[c] 20 mg/kg cada 6 h PO o IV	Citopenias, neuropatía periférica, trastornos hepáticos
Agente adjunto	
Prednisona, 40 mg dos veces al día por 5 días, 40 mg/día por 5 días y 20 mg/día por 11 días; PO o IV	Inmunodepresión, úlcera péptica, hiperglucemia, cambios del humor, hipertensión

[a] El tratamiento se administra durante 14 días a los pacientes no infectados por el VIH y durante 21 días a los que sí lo están.
[b] Equivalentes a dos comprimidos de doble potencia (*double-strength*, DS). (Un comprimido DS contiene 160 mg de TMP y 800 mg de SMX.)
[c] El ácido folínico previene la toxicidad de la médula ósea causada por el trimetrexato.
Nota: TMP-SMX, trimetoprim-sulfametoxazol; IV, vía intravenosa; PO, vía oral; G6PD, deshidrogenasa de glucosa-6-fosfato.

CUADRO 200-2 PROFILAXIS DE LA NEUMOCISTOSIS[a]

Fármaco(s), dosis, vía	Comentarios
Primera elección	
TMP-SMX, 1 comp. DS o 1 comp. SS/día PO[b]	Se puede repetir la administración de TMP-SMX con buen margen de seguridad en algunos pacientes que han experimentado efectos adversos leves a moderados
Otros agentes	
Dapsona, 50 mg dos veces al día o 100 mg/día PO	—
Dapsona, 50 mg/día PO más pirimetamina, 50 mg/semana PO, más ácido folínico 25 mg/semana PO	El ácido folínico previene la toxicidad de la pirimetamina para la médula ósea
Dapsona, 200 mg/semana PO más pirimetamina, 75 mg/semana PO, más ácido folínico 25 mg/semana PO	El ácido folínico previene la toxicidad de la pirimetamina para la médula ósea
Pentamidina, 300 mg/mes por nebulizador Respirgard II	Entre los efectos adversos están tos y broncoespasmo
Atovacuona, 1 500 mg/día PO	—
TMP-SMX, 1 comp. DS tres veces a la semana PO	Se puede repetir la administración de TMP-SMX con buenos límites de seguridad en algunos pacientes que han experimentado efectos adversos leves a moderados

[a] En el cuadro 200-1 se enumeran los efectos adversos.
[b] Un comprimido de doble potencia (DS) contiene 160 mg de trimetoprim (TMP) y 800 mg de sulfametoxazol (SMX).
Nota: DS, doble potencia; SS, potencia sencilla (*single-strength*); TMP-SMX, trimetoprim-sulfametoxazol.

las primeras etapas de la enfermedad. Aún no se ha valorado el empleo de esteroides como tratamiento complementario en los pacientes infectados con VIH con PcP leve o en los no infectados con virus de inmunodeficiencia humana.

PREVENCIÓN

La profilaxis está indicada en pacientes infectados con VIH que tienen recuentos de linfocitos T CD4+ <200/µl o un antecedente de candidosis orofaríngea y también en pacientes infectados y no infectados con VIH que se han recuperado de una neumonía por *Pneumocystis carinii*. La profilaxis puede suspenderse en individuos infectados con VIH una vez que los recuentos de linfocitos T CD4+ han aumentado a más de 200 µl y han permanecido en ese nivel durante tres meses o más. Son menos claras las directrices para la profilaxis primaria en hospedadores inmunodeficientes no infectados con virus de inmunodeficiencia humana.

El TMP-SMX es el medicamento de elección en la profilaxis primaria y secundaria (cuadro 200-2). Este agente también confiere protección contra las toxoplasmosis y algunas infecciones bacterianas. Se dispone de esquemas alternativos para individuos que no toleran TMP-SMX (cuadro 200-2). Si bien no hay recomendaciones específicas para prevenir la propagación de *Pneumocystis* en unidades de atención a la salud, al parecer es prudente prevenir el contacto directo en pacientes con PcP y otros hospedadores susceptibles.

LECTURAS ADICIONALES

Centers for Disease Control and Prevention: Treating opportunistic infections among HIV-infected adults and adolescents: Recommendations from the CDC, the National Institutes of Health and the HIV Medicine Association/Infectious Diseases Society of America. MMWR 53(RR-15):1, 2004

Daly KR et al: Antibody responses to the *Pneumocystis jirovecii* major surface glycoprotein. Emerg Infect Dis 12:1231, 2006

Festic E et al: Acute respiratory failure due to *Pneumocystis* pneumonia in patients without human immunodeficiency virus infection: Outcome and associated features. Chest 128:573, 2005

Medrano FJ et al: *Pneumocystis jirovecii* in general population. Emerg Infect Dis 11:245, 2005

Miller RF et al: Improved survival for HIV infected patients with severe *Pneumocystis jirovecii* pneumonia is independent of highly active antiretroviral therapy. Thorax 61:716, 2006

Redhead SA et al: *Pneumocystis* and *Trypanosoma cruzi:* Nomenclature and typifications. J Eukaryot Microbiol 53:1, 2006

Thomas CF Jr, Limper AH: *Pneumocystis* pneumonia. N Engl J Med 350:2487, 2004

Zar HJ: Pneumonia in HIV-infected and HIV-uninfected children in developing countries: Epidemiology, clinical features, and management. Curr Opin Pulm Med 10:176, 2004

SECCIÓN 17 INFECCIONES POR PROTOZOARIOS Y HELMINTOS: CONSIDERACIONES GENERALES

201 Medicamentos usados para tratar parasitosis

Thomas A. Moore

Las parasitosis afectan a más de la mitad de la población mundial y merman de manera sustancial la salud, en particular en las naciones en desarrollo, en las cuales constituyen uno de los azotes más frecuentes. Los extraordinarios resultados de las campañas mundiales dirigidas a controlar o eliminar antiguas plagas como la dracunculosis y la oncocercosis han sido contrarrestados por la propagación de otras enfermedades como la tripanosomosis, debido al derrumbe de infraestructuras en contextos de proliferación de la infección por VIH, guerras civiles e inestabilidad gubernamental. El radio de acción de algunas parasitosis, como el paludismo, se ha ampliado en las últimas décadas como consecuencia de factores como deforestación, desplazamientos de poblaciones, calentamiento global y otros problemas climáticos. A pesar de los intentos sostenidos para elaborar vacunas, la farmacoterapia sigue siendo el método más eficaz para controlar las parasitosis. Sin embargo, los esfuerzos para combatir la diseminación de algunas enfermedades se ven obstaculizados por el surgimiento y la propagación de la resistencia a los fármacos, los pocos antiparasitarios nuevos y la proliferación de falsos medicamentos. Sin embargo, se ha logrado reducir de manera significativa la carga que representan las parasitosis; asimismo, el incremento significativo de los recursos económicos asignados a iniciativas globales de salud constituye una promesa para el futuro.

En este capítulo se revisan de manera exclusiva los fármacos utilizados para el tratamiento de las parasitosis. Las recomendaciones terapéuticas específicas para las enfermedades parasitarias en seres humanos se mencionan en capítulos posteriores. **La farmacología de los antiparasitarios se analiza con mayor detalle en el capítulo e17.**

El **cuadro 201-1** hace una revisión somera de cada fármaco (incluidos algunos que no aparecen en el texto de este capítulo, pero que se exponen en otros), junto con sus principales efectos tóxicos, espectro de actividad e inocuidad para usar en embarazadas y mujeres que amamantan. Muchos de los medicamentos han sido aprobados por la *U.S. Food and Drug Administration* (FDA), pero aún están en fase de investigación para tratar algunas infecciones; así se señala en el cuadro. Además, en el pie del cuadro se indican los fármacos que pueden conseguirse sólo por medio de los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) (teléfono: 404-639-3670 o 404-639-2888; *www.cdc.gov/ncidod/dpd/professional/drug_service.htm*) o de los fabricantes (cuyos datos pueden obtenerse en los CDC).

CUADRO 201-1 DESCRIPCIÓN DE LOS MEDICAMENTOS USADOS PARA TRATAR PARASITOSIS

Fármacos por clase	Parasitosis	Efectos adversos	Interacciones medicamentosas de importancia	Clasificación con relación al embarazo[a]	Excreción en leche materna
4-Aminoquinolinas					
Amodiaquina	Paludismo[b]	Agranulocitosis, hepatotoxicidad	Sin información	No asignada	Sin información
Cloroquina	Paludismo[b]	*Ocasionales:* prurito, náusea, vómito, cefalea, despigmentación de cabello, dermatitis exfoliativa, opacidad corneal reversible. *Poco frecuentes:* lesión irreversible de la retina, cambio de coloración de las uñas, discrasias sanguíneas	Antiácidos y caolín: disminución en la absorción de cloroquina Ampicilina: reducción de la biodisponibilidad con la cloroquina Cimetidina: incremento de las concentraciones séricas de cloroquina Ciclosporina: concentraciones séricas incrementadas por acción de la cloroquina	No asignada[c]	Sí
8-Aminoquinolinas					
Primaquina	Paludismo[b]	*Frecuentes:* hemólisis en pacientes con deficiencia de G6PD. *Ocasionales*: metahemoglobinemia, trastornos gastrointestinales. *Poco comunes*: síntomas del SNC	Quinacrina: incremento de la toxicidad de primaquina	Contraindicada	Sin información
Tafenoquina	Paludismo[b]	*Frecuentes:* hemólisis en individuos con deficiencia de G6PD, molestias gastrointestinales leves. *Ocasionales:* metahemoglobinemia, cefalea	Sin información	No asignada	Sin información
Aminoalcoholes					
Halofantrina	Paludismo[b]	*Frecuentes:* dolor abdominal, diarrea. Ocasionales: trastornos ECG (prolongación del intervalo QTc y del intervalo PR relacionado con la dosis), náusea, prurito. Contraindicado en personas con enfermedad cardiaca o aquellas que han recibido mefloquina en las tres semanas anteriores	Uso simultáneo de fármacos que prolongan el intervalo QTc	C	Sin información
Lumefantrina	Paludismo	*Ocasionales:* náusea, vómito, diarrea, dolor abdominal, anorexia, cefalea, mareo	Sin interacciones de importancia	No asignada	Sin información
Aminoglucósidos					
Paromomicina	Amebosis[b], infección con *Dientamoeba fragilis*, giardiosis, criptosporidiosis, leishmaniosis	*Frecuentes:* trastornos gastrointestinales (sólo con la dosificación oral). *Ocasionales*: nefrotoxicidad, ototoxicidad, toxicidad vestibular (sólo con la dosificación parenteral)	Sin interacciones de importancia	No asignada[c]	Sin información

(continúa)

CUADRO 201-1 DESCRIPCIÓN DE LOS MEDICAMENTOS USADOS PARA TRATAR PARASITOSIS (CONTINUACIÓN)

Fármacos por clase	Parasitosis	Efectos adversos	Interacciones medicamentosas de importancia	Clasificación con relación al embarazo[a]	Excreción en leche materna
Anfotericina B Anfotericina B, desoxicolato Anfotericina B, complejo lipídico ABLC Anfotericina B liposómica	Leishmaniosis,[d] meningoencefalitis amebiana	*Frecuentes:* fiebre, escalofríos, hipopotasiemia, hipomagnesiemia, nefrotoxicidad. *Ocasionales*: vómito, disnea, hipotensión	Fármacos antineoplásicos: toxicidad renal, broncoespasmo, hipotensión Glucocorticoides, ACTH, digitálicos: hipopotasiemia Zidovudina: incremento de la mielotoxicidad y la nefrotoxicidad	B	Sin información
Antimonio, derivados	Leishmaniosis				
Antimonio pentavalente[e]		*Frecuentes:* artralgias/mialgias, pancreatitis, cambios ECG (prolongación del intervalo QT, aplanamiento o inversión de la onda T)	Sin interacciones importantes	No asignada	Sí
Antimonato de meglutamina		*Frecuentes:* artralgias/mialgias, pancreatitis, cambios ECG (prolongación del intervalo QT, aplanamiento o inversión de la onda T)	Antiarrítmicos y antidepresivos tricíclicos: incremento del riesgo de cardiotoxicidad	No asignada	Sin información
Artemisinina y derivados	Paludismo	*Ocasionales:* neurotoxicidad (ataxia, convulsiones), náusea, vómito, anorexia, dermatitis de contacto		No asignada	Sin información
Arteether			Sin información		
Artemeter			Sin interacciones de importancia clínica		
Artesunato			Mefloquina: disminución de las concentraciones y aceleramiento de la eliminación por la presencia de artesunato		
Dihidroartemisinina			Mefloquina: incremento de la absorción		
Atovacuona	Paludismo,[a] babesiosis	*Frecuentes:* náusea, vómito. *Ocasionales*: dolor abdominal, cefalea	Disminución de sus concentraciones plasmáticas por la presencia de rifampicina, tetraciclinas; disminución de la biodisponibilidad con metoclopramida	C	Sin información
Azólicos, compuestos Fluconazol Intraconazol Cetoconazol	Leishmaniosis	*Graves*: hepatotoxicidad. *Poco frecuentes*: trastornos de exfoliación cutánea, anafilaxis	Warfarina, hipoglucemiantes orales, difenilhidantoína, ciclosporina, teofilina, digoxina, dofetilida, quinidina, carbamazepina, rifabutina, busulfán, docetaxel, alcaloides de la vinca, pimozida, alprazolam, diazepam, midazolam, triazolam, verapamilo, atorvastatina, cerivastatina, lovastatina, simvastatina, tacrolimús, sirolimús, indinavir, ritonavir, saquinavir, alfentanilo, buspirona, metilprednisolona, trimetrexato: los compuestos azólicos incrementan sus concentraciones plasmáticas Carbamazepina, fenobarbital, difenilhidantoína, isoniazida, rifabutina, rifampicina, antiácidos, antagonistas de los receptores H_2, inhibidores de la bomba de protones, nevirapina: disminuyen las concentraciones plasmáticas de los compuestos azólicos Claritromicina, eritromicina, indinavir, ritonavir: incrementa las concentraciones plasmáticas de los compuestos azólicos	C	Sí
Benzimidazoles Albendazol	Ascariosis, capilariosis, clonorquiosis, larva migratoria cutánea, cisticercosis,[b] equinococosis,[b] enterobiosis, enterocolitis eosinofílica, natostomosis, anquilostomosis, filariosis linfática, microsporidiosis, estrongiloidosis, triquinosis, tricostrongilosis, tricuriosis, larva migratoria visceral	*Ocasionales:* náusea, vómito, dolor abdominal, cefalea, alopecia reversible, aumento de las concentraciones de aminotransferasas. Poco frecuentes: leucopenia, lesiones cutáneas	Dexametasona, prazicuantel: incremento de las concentraciones plasmáticas de sulfóxido de albendazol en casi 50%	C	Sí[f] (no parece ser nocivo)

(continúa)

CUADRO 201-1 DESCRIPCIÓN DE LOS MEDICAMENTOS USADOS PARA TRATAR PARASITOSIS (CONTINUACIÓN)

Fármacos por clase	Parasitosis	Efectos adversos	Interacciones medicamentosas de importancia	Clasificación con relación al embarazo[a]	Excreción en leche materna
Mebendazol	Ascariosis,[b] capilariosis, eterocolitis eosinofílica, enterobiosis,[b] anquilostomiosis,[b] triquinosis, tricostrongilosis, tricurosis,[b] larva migratoria visceral	*Ocasionales:* diarrea, dolor abdominal, aumento de las concentraciones de aminotransferasas. *Poco frecuentes:* agranulocitosis, trombocitopenia, alopecia	Cimetidina: inhibe el metabolismo del mebendazol	C	Sin información
Tiabendazol	Estrongiloidosis,[b] larva migratoria cutánea,[b] larva migratoria visceral[b]	*Frecuentes:* anorexia, náusea, vómito, diarrea, cefalea, mareo, orina con olor a espárragos. *Ocasionales:* somnolencia, vértigo, cristaluria, aumento de las concentraciones de aminotransferasas, psicosis. *Poco frecuentes:* hepatitis, convulsiones, edema angioneurótico, síndrome de Stevens-Johnson, acúfenos	El tiabendazol incrementa las concentraciones séricas de teofilina	C	Sin información
Triclabendazol	Fasciolosis, paragonimiosis	*Ocasionales:* dolor abdominal cólico, diarrea, cólico biliar, cefalea transitoria	Sin información	No asignada	Sí
Benznidazol	Enfermedad de Chagas	*Frecuentes:* exantema, prurito, náusea, leucopenia, parestesias	Sin interacciones de importancia	No asignada	Sin información
Bitionol[e]	Fasciolosis, paragonimiosis	Diarrea, dolor abdominal cólico (por lo general leve y transitoria)			
Clindamicina	Babesiosis, paludismo, toxoplasmosis	*Ocasionales:* colitis seudomembranosa, dolor abdominal, diarrea, náusea, vómito. *Poco frecuentes:* prurito, exantema	Sin interacciones de importancia	B	Sí (no parece ser nocivo)
Diloxanida, furoato	Amebosis	*Frecuentes:* flatulencia. *Ocasionales:* náusea, vómito, diarrea. *Poco frecuentes:* prurito	Ninguna reportada	Contraindicada	Sin información
Eflornitina[r] (difluorometilornitina, DFMO)	Tripanosomosis	*Frecuentes:* pancitopenia. Ocasionales: diarrea, convulsiones. *Poco frecuentes:* hipoacusia transitoria	Sin interacciones de importancia	Contraindicada	Sin información
Emetina y dehidroemetina[e]	Amebosis, fasciolosis	*Graves:* cardiotoxicidad. Frecuentes: dolor en el sitio de inyección. *Ocasionales:* mareo, cefalea, síntomas gastrointestinales	Ninguna notificada	X	Sin información
Folato, antagonistas					
Inhibidores de la reductasa de dihidrofolato					
Pirimetamina	Paludismo,[b] isosporiosis, toxoplasmosis[b]	*Ocasionales:* deficiencia de folato. *Poco frecuentes:* exantema, convulsiones, reacciones cutáneas graves (necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson)	Sulfonamidas, proguanilo, zidovudina: incremento del riesgo de supresión de la médula ósea cuando se utilizan en forma simultánea	C	Sí
Proguanilo y clorproguanilo	Paludismo	*Ocasionales:* urticaria. *Poco frecuentes:* hematuria, trastornos gastrointestinales	Sin interacciones de importancia	C	Sí
Trimetoprim	Ciclosporiosis, isosporiosis	Hiperpotasiemia, molestias gastrointestinales, estomatitis leve	Metotrexato: disminución de la eliminación Warfarina: efectos prolongados Difenilhidantoína: incremento del metabolismo hepático	C	Sí
Inhibidores de la sintetasa de dihidropteroato: sulfonamidas Sulfadiazina Sulfametoxazol Sulfadoxina	Paludismo,[b] toxoplasmosis[b]	*Frecuentes:* trastornos gastrointestinales, reacciones cutáneas alérgicas, cristaloide. *Poco frecuentes:* reacciones cutáneas graves (necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson), agranulocitosis, anemia aplásica, hipersensibilidad del aparato respiratorio, hepatitis, nefritis intersticial, hipoglucemia, meningitis aséptica	Diuréticos tiazídicos: aumento del riesgo de trombocitopenia en ancianos Warfarina: prolongación de los efectos por acción de las sulfonamidas Metotrexato: incremento de sus concentraciones por acción de las sulfonamidas Difenilhidantoína: trastornos del metabolismo por acción de las sulfonamidas Sulfonilureas: prolongación de sus efectos por acción de las sulfonamidas	B	Sí
Inhibidores de la sintetasa de dihidropteroato: sulfonas Dapsona	Leishmaniosis, paludismo, toxoplasmosis	*Frecuentes:* exantema, anorexia. *Ocasionales:* hemólisis, metahemoglobinemia, neuropatía, dermatitis alérgica, anorexia, náusea, vómito, taquicardia, cefalea, insomnio, psicosis, hepatitis. *Poco frecuentes*: agranulocitosis	Rifampicina: disminución de las concentraciones plasmáticas de dapsona	C	Sí
Fumagilina	Microsporidiosis	*Poco frecuentes:* neutropenia, trombocitopenia	Ninguna notificada	Sin información	Sin información

(continúa)

CUADRO 201-1 DESCRIPCIÓN DE LOS MEDICAMENTOS USADOS PARA TRATAR PARASITOSIS (CONTINUACIÓN)

Fármacos por clase	Parasitosis	Efectos adversos	Interacciones medicamentosas de importancia		Excreción en leche materna
Furazolidona	Giardiosis	*Frecuentes:* náusea, vómito, orina oscura. *Ocasionales:* prurito rectal, cefalea. *Poco frecuentes:* anemia hemolítica, reacción similar al disulfiram, interacciones con inhibidores de la MAO	Riesgo de crisis hipertensiva cuando se administra por más de cinco días con inhibidores de la MAO	C	Sin información
Ivermectina	Ascariosis, larva migratoria cutánea, natostomosis, loosis, filariosis linfática, oncocercosis,[b] escabiosis, estrongiloidosis,[b] tricurosis	*Ocasionales:* fiebre, prurito, cefalea, mialgias. *Poco frecuentes:* hipotensión	Sin interacciones de importancia	C	Sí (no parece ser nocivo)
Levamisol	Ascariosis, anquilostomosis	*Frecuentes:* trastornos gastrointestinales, mareo, cefalea. *Poco frecuentes:* agranulocitosis, neuropatía periférica	Alcohol: efecto similar al disulfiram Warfarina: prolongación del tiempo de protrombina	C	Sin información
Macrólidos					
Azitromicina	Babesiosis	*Ocasionales:* náusea, vómito, diarrea, dolor abdominal. *Poco frecuentes:* linfedema, ictericia colestásica	Ciclosporina y digoxina: incremento de sus concentraciones por acción de la azitromicina Nelfinavir: aumento de las concentraciones de azitromicina	B	Sí
Espiramicina[f]	Toxoplasmosis	*Ocasionales:* trastornos gastrointestinales, erupciones cutáneas transitorias. *Poco frecuentes:* trombocitopenia, prolongación del intervalo QT en lactantes, hepatitis colestásica	Sin interacciones de importancia	No asignada[c]	Sí (no parece ser nocivo)
Mefloquina	Paludismo[b]	*Frecuentes:* mareo, náusea, cefalea. *Ocasionales:* confusión, pesadillas, insomnio, trastornos visuales, anomalías ECG transitorias y asintomáticas como bradicardia sinusal, arritmia sinusal, bloqueo AV de primer grado, prolongación del intervalo QTc y anomalías de la onda T. *Poco frecuentes:* psicosis, convulsiones, hipotensión	La administración de halofantrina menos de tres semanas después de la administración de mefloquina puede producir prolongación letal del intervalo QTc. La mefloquina puede reducir las concentraciones plasmáticas de anticonvulsivos. El artesunato disminuye las concentraciones y acelera la eliminación de mefloquina.	C	Sí
Melarsoprol[e]	Tripanosomosis	*Frecuentes:* lesión miocárdica, encefalopatía, neuropatía periférica, hipotensión. *Ocasionales:* hemólisis inducidas por deficiencia de G6PD, eritema nudoso. *Poco frecuentes:* hipotensión	Sin interacciones de importancia	No asignada	Sin información
Metrifonato	Esquistosomosis	*Frecuentes:* dolor abdominal, náusea, vómito, diarrea, cefalea, vértigo, broncoespasmo. *Poco frecuentes:* síntomas colinérgicos	Sin interacciones de importancia	B	No
Miltefosina	Leishmaniosis	*Frecuentes:* trastornos gastrointestinales leves y transitorios (uno o dos días) en las primeras dos semanas de tratamiento (se resuelven después de haber completado el tratamiento); cinetosis. *Ocasionales:* aumentos reversibles de las concentraciones de creatinina y aminotransferasas	Sin interacciones de importancia	No asignada	Sin información
Niclosamida	Cestodos intestinales[b]	*Ocasionales:* náusea, vómito, mareo, prurito	Sin interacciones de importancia	B	Sin información
Nifurtimox[e]	Enfermedad de Chagas	*Frecuentes:* náusea, vómito, dolor abdominal, insomnio, parestesias, debilidad, temblor. *Poco frecuentes:* convulsiones (todas reversibles y relacionadas con la dosis)	Sin interacciones de importancia	No asignada	Sin información
Nitazoxanida	Criptosporidiosis,[b] giardiosis[b]	*Ocasionales:* dolor abdominal, diarrea. *Poco comunes:* vómito, cefalea	Sin interacciones de importancia	B	Sin información

(continúa)

CUADRO 201-1 DESCRIPCIÓN DE LOS MEDICAMENTOS USADOS PARA TRATAR PARASITOSIS (CONTINUACIÓN)

Fármacos por clase	Parasitosis	Efectos adversos	Interacciones medicamentosas de importancia	Clasificación con relación al embarazo[a]	Excreción en leche materna
Nitroimidazoles					
Metronidazol	Amebiosis,[b] balantidiosis, dracunculiosis, giardiosis, tricomonosis,[b] infección por *D. fragilis*	*Frecuentes:* náusea, cefalea, anorexia, sabor metálico. *Ocasionales:* vómito, insomnio, vértigo, parestesias, efecto similar al disulfiram. *Poco frecuentes:* convulsiones, neuropatía periférica	Warfarina: el metronidazol incrementa su acción anticoagulante Disulfiram: reacción psicótica Fenobarbital, difenilhidantoína: incremento de la eliminación de metronidazol Litio: incremento de las concentraciones séricas por acción del metronidazol Cimetidina: prolongación de la semivida del metronidazol	B	Sí
Tinidazol	Amebiosis,[b] giardiosis, tricomonosis	*Ocasionales:* náusea, vómito, sabor metálico	Véase metronidazol	C	Sí
Oxamniquina	Esquistosomosis	*Ocasionales:* mareo, somnolencia, cefalea, orina de color anaranjado, aumento de las concentraciones de aminotransferasas. *Poco frecuentes:* convulsiones	Sin interacciones de importancia	C	Sin información
Paromomicina	Amebiosis,[b] infección por *D. fragilis*, giardiosis, criptosporidiosis, leishmaniosis	*Frecuentes:* trastornos gastrointestinales (sólo con la dosificación oral). *Ocasionales:* nefrotoxicidad, ototoxicidad, toxicidad vestibular (sólo con la administración parenteral)	Sin interacciones de importancia	Oral: B Parenteral: no asignada[c]	Sin información
Pentamidina, isetionato	Leishmaniosis, tripanosomosis	*Frecuentes:* hipotensión, hipoglucemia, pancreatitis, absceso estéril en el sitio de inyección IM, trastornos gastrointestinales, insuficiencia renal reversible. *Ocasionales:* hepatotoxicidad, cardiotoxicidad, delirio. *Poco frecuentes:* anafilaxis	Sin interacciones de importancia	C	Sin información
Piperacina y sus derivados					
Piperacina	Ascariosis, enterobiosis	*Ocasionales:* náusea, vómito, diarrea, dolor abdominal, cefalea. *Poco frecuentes:* neurotoxicidad, convulsiones	Ninguna notificada	C	Sin información
Dietilcarbamacina[e]	Filariosis linfática, loosis, eosinofilia pulmonar tropical	*Frecuentes:* náusea relacionada con la dosis, vómito. *Poco frecuentes:* fiebre, escalofríos, artralgias, cefaleas	Ninguna notificada	No asignada[c]	Sin información
Pirantel, pamoato	Ascariosis, enterocolitis eosinofílica, enterobiosis,[b] anquilostomosis, tricostrongiliosis	*Ocasionales:* trastornos gastrointestinales, cefalea, mareo, aumento de las concentraciones de aminotransferasas	Sin interacciones de importancia	C	Sin información
Prazicuantel	Clonorchiosis,[b] cisticercosis, diflobotriosis, himenolpiosis, tenosis, opistorchiosis, trematodos intestinales, paragonimiosis, esquistosomosis[b]	*Frecuentes:* dolor abdominal, diarrea, mareo, cefalea, malestar. *Ocasionales:* fiebre, náusea. *Poco frecuentes:* prurito, singulto	Sin interacciones de importancia	B	Sí
Quinacrina[f]	Giardiosis[b]	*Frecuentes:* cefalea, náusea, vómito, sabor amargo. *Ocasionales:* coloración cutánea, de escleróticas y orina amarillento-anaranjada, que inicia una semana después del tratamiento y dura hasta cuatro meses después de interrumpir el medicamento. *Poco frecuentes:* psicosis, dermatitis exudativa, retinopatía, hemólisis inducida por deficiencia de G6PD, exacerbación de psoriasis, efectos similares al disulfiram	Primaquina: potencia la toxicidad de quinacrina	C	Sin información

(continúa)

CUADRO 201-1 DESCRIPCIÓN DE LOS MEDICAMENTOS USADOS PARA TRATAR PARASITOSIS (CONTINUACIÓN)

Fármacos por clase	Parasitosis	Efectos adversos	Interacciones medicamentosas de importancia	Clasificación con relación al embarazo[a]	Excreción en leche materna
Quinina y quinidina	Paludismo, babesiosis	*Frecuentes:* quininismo (acúfenos, sordera para los tonos altos, cefalea, disforia, náusea, vómito, dolor abdominal, trastornos visuales, hipotensión postural), hiperinsulinismo que da origen a hipoglucemia que pone en riesgo la vida. *Ocasionales:* sordera, anemia hemolítica, arritmias, hipotensión por goteo intravenoso rápido	Inhibidores de la anhidrasa carbónica, diuréticos tiazídicos: reducción de la eliminación renal de quinidina Amiodarona, cimetidina: las concentraciones de quinidina↑ Nifedipina: disminución de las concentraciones de quinidina; la quinidina reduce el metabolismo de la nifedipina Fenobarbital, difenilhidantoína, rifampicina: aumento de la eliminación hepática de quinidina Verapamilo: reduce la eliminación hepática de quinidina Diltiazem: eliminación de quinidina	X	Sí (no parece ser necivo)
Quinolonas Ciprofloxacina	Ciclosporiosis, isosporiosis	*Ocasionales:* náusea, diarrea, vómito, dolor/malestar abdominal, cefalea, inquietud, exantema. *Poco frecuentes:* mialgias, artralgias, rotura del tendón, síntomas del SNC (nerviosismo, agitación, insomnio, ansiedad, pesadillas o paranoia); convulsiones	Probenecid: incrementa las concentraciones séricas de ciprofloxacina Teofilina, warfarina: incremento de las concentraciones séricas por acción de la ciprofloxacina	C	Sí
Suramina[e]	Tripanosomosis	*Frecuentes:* inmediatos fiebre, urticaria, náusea, vómito, hipotensión; frecuentes tardíos (hasta 24 h): dermatitis exfoliativa, estomatitis, parestesias, fotofobia, disfunción renal. *Ocasionales:* nefrotoxicidad, toxicidad suprarenal, atrofia óptica, anafilaxis	Sin interacciones de importancia	No asignada	Sin información
Tetraciclinas	Balantidiosis, infección por *D. fragilis*, paludismo; filariosis linfática (doxiciclina)	*Frecuentes:* trastornos gastrointestinales. *Ocasionales:* dermatitis por fotosensibilidad. *Poco frecuentes:* dermatitis exfoliativa, esofagitis, hepatotoxicidad	Warfarina: efecto prolongado por tetraciclinas	D	Sí
Yodoquinol	Amebosis,[b] balantidiosis, enfermedad por *D. fragilis*	*Ocasionales:* cefalea, exantema, prurito, tirotoxicosis, náusea, vómito, dolor abdominal, diarrea. *Poco frecuentes:* neuritis óptica, neuropatía periférica, convulsiones, encefalopatía	Sin interacciones de importancia	C	Sin información

[a] Con base en las categorías para el embarazo de la *U.S. Food and Drug Administration* (FDA), que van de la A a la D, X.
[b] Aprobado por la FDA para esta indicación.
[c] Organizaciones internacionales fuera de Estados Unidos recomiendan su uso durante el embarazo.
[d] Sólo la anfotericina B liposómica se ha autorizado para esta indicación.
[e] Disponible en los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC).
[f] Disponible con el fabricante.
Nota: ACTH, hormona adrenocorticotrópica (*adrenocorticotropic hormone*); AV, auriculoventricular; SNC, sistema nervioso central; ECG, electrocardiograma; G6PD, deshidrogenasa de glucosa-6-fosfato (*glucose 6-phosphate dehydrogenase*); MAO, monoaminooxidasa.

LECTURAS ADICIONALES

Abramowicz M (ed): Drugs for parasitic infections. Med Lett Drugs Ther 46:1, 2004

Moore TA, McCarthy JS: Benzimidazoles (albendazole, mebendazole, thiabendazole, triclabendazole), in *Antimicrobial Therapy and Vaccines*, 2d ed, VL Yu et al (eds). Pittsburgh, ESun Technologies, 2005, pp 1021–1036

Shapiro TA, Goldberg DE: Drugs used in the chemotherapy of protozoal infections: Malaria, in *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics,* 11th ed, L Brunton et al (eds). New York, McGraw-Hill, 2005, pp 1021–1048

Winstanley P, Ward S: Malaria chemotherapy. Adv Parasitol 61:47, 2006

World Health Organization:*Model Prescribing Information: Drugs Used in Parasitic Diseases,* 2d ed. Geneva, WHO, 1995

SECCIÓN 18 INFECCIONES POR PROTOZOARIOS

202 Amebosis e infecciones con amebas de vida libre

Sharon L. Reed

AMEBOSIS

DEFINICIÓN

La amebosis es una infección producida por el protozoo intestinal *Entamoeba histolytica.* Alrededor de 90% de las infecciones son asintomáticas y el restante 10% presenta una variedad de síndromes clínicos que oscila desde la disentería hasta la formación de abscesos en el hígado y otros órganos.

CICLO DE VIDA Y TRANSMISIÓN

Entamoeba histolytica se adquiere por la ingestión de quistes viables a partir de agua, alimentos o manos contaminados con heces. Predomina la exposición a alimentos, sobre todo cuando los manipuladores de éstos diseminan los quistes, o cuando los alimentos se cultivan con agua, fertilizantes o terrenos contaminados con heces. Además del consumo de agua contaminada, métodos menos frecuentes de transmisión incluyen el contacto sexual oral y anal y, en muy pocos casos, la inoculación rectal directa por medio de dispositivos para irrigación de colon. Los trofozoítos móviles se liberan a partir de los quistes en el intestino delgado, y permanecen como comensales inofensivos en el intestino grueso de la mayor parte de los pacientes. Tras enquistarse, los quistes infecciosos se eliminan en las heces y pueden sobrevivir durante varias semanas en un ambiente húmedo. En algunos enfermos, los trofozoítos

invaden bien la mucosa intestinal, produciendo una colitis sintomática, o bien el torrente sanguíneo, dando lugar a la aparición de abscesos distantes en el hígado, los pulmones o el cerebro. Los trofozoítos pueden no enquistarse en los pacientes con disentería activa, y a menudo aparecen trofozoítos hematófagos móviles en las heces frescas. Sin embargo, los trofozoítos se destruyen con rapidez por exposición al aire o al ácido del estómago y, por tanto, no pueden causar infección.

EPIDEMIOLOGÍA

Cerca de 10% de la población mundial está infectada con *Entamoeba*, y la mayor parte por *Entamoeba dispar* no invasora. La amebosis se produce como consecuencia de la infección por *E. histolytica* y es la tercera causa de muerte por enfermedades parasitarias después de la esquistosomosis y el paludismo. La amplia variedad de enfermedades clínicas causadas por *Entamoeba* se debe en parte a las diferencias entre estos dos géneros. Los quistes de *E. histolytica* y *E. dispar* son idénticos en su morfología, pero *E. histolytica* tiene isoenzimas, antígenos de superficie, marcadores de DNA y propiedades de virulencia de características singulares **(cuadro 202-1)**. La mayor parte de los portadores asintomáticos, entre ellos los varones homosexuales y los individuos con SIDA, tienen cepas de *E. dispar* y sufren infecciones que se resuelven en forma espontánea. Estos hallazgos indican que *E. dispar* es incapaz de producir enfermedad invasora, ya que *Cryptosporidium* e *Isospora belli*, que también producen sólo enfermedades que se resuelven de manera espontánea en los pacientes inmunocompetentes, ocasionan una diarrea devastadora en los enfermos con SIDA. El hospedador también influye. En un estudio, 10% de los pacientes asintomáticos colonizados con *E. histolytica* presentaron colitis amebiana, mientras que el resto permaneció asintomático y eliminó la infección en un año.

Las regiones con mayor incidencia (debido a malas condiciones higiénicas y hacinamiento) comprenden la mayor parte de los países en vías de desarrollo ubicados en los trópicos, en particular México, la India y países de Centroamérica y Sudamérica, Asia tropical y África. En un estudio de vigilancia de cuatro años de duración llevado a cabo en niños en edad preescolar en una región de Bangladesh endémica para la infestación, 80% de los niños tuvieron al menos un episodio de enfermedad por *E. histolytica* y 53% tuvo más de un episodio. Sí surgía inmunidad adquirida natural, pero era de corta duración y se correlacionó con la presencia en heces de anticuerpos IgA secretores contra galactosa *N*-acetilgalactosamina (Gal/GalNAc), una proteína con adherencia importante. Los principales grupos en riesgo de sufrir amebosis en los países desarrollados son los viajeros que regresan a su país, los individuos que inmigraron en fechas recientes, los varones homosexuales y los residentes de instituciones de salud.

PATOGENIA Y ANATOMÍA PATOLÓGICA

Tanto los trofozoítos **(fig. 202-1)** como los quistes **(fig. 202-2)** se encuentran en la luz intestinal, pero sólo los trofozoítos de *E. histolytica* invaden los tejidos. El trofozoíto tiene un diámetro de 20 a 60 µm y contiene vacuolas y núcleos con un nucléolo central característico. En los animales, la reducción de moco intestinal, la inflamación difusa y la rotura de la barrera epitelial tienen lugar antes de que los trofozoítos entren en contacto con la mucosa del colon. Los trofozoítos se fijan al moco colónico y a las células epiteliales mediante Gal/GalNAc. Las primeras lesiones intestinales son microulceraciones de la mucosa del ciego, el colon sigmoide o el recto, que liberan eritrocitos, células inflamatorias y células epiteliales. La proctoscopia muestra la existencia de pequeñas úlceras con márgenes apilados y una mucosa intermedia normal. La extensión submucosa de las ulceraciones bajo una mucosa superficial de aspecto viable da lugar a la úlcera clásica "con forma de matraz" que contiene trofozoítos en los márgenes de los tejidos muertos y viables. Los infiltrados neutrófilos pueden acompañar a las lesiones precoces en los animales, pero la infección intestinal en el ser humano se caracteriza por una escasez de células

CUADRO 202-1 SEMEJANZAS Y DIFERENCIAS DE *E. HISTOLYTICA* Y *E. DISPAR*

Semejanzas
1. Ambas especies se diseminan por ingestión de quistes infecciosos
2. Los quistes de las dos especies tienen morfología idéntica
3. Las dos especies colonizan el colon
Diferencias
1. Sólo *E. histolytica* origina enfermedad invasora
2. Sólo las infecciones por *E. histolytica* desencadenan positividad en los estudios serológicos para amebas
3. Las dos especies muestran secuencias de rRNA diferentes
4. Las dos especies tienen antígenos de superficie y marcadores de isoenzimas diferentes
5. La lectina Gal/GalNAc permite diferenciar las dos especies en ELISA de heces

Nota: ELISA, prueba de inmunosorbencia ligada a enzimas; Gal/GalNAc, galactosa *N*-acetilgalactosamina. Consúltese el texto.

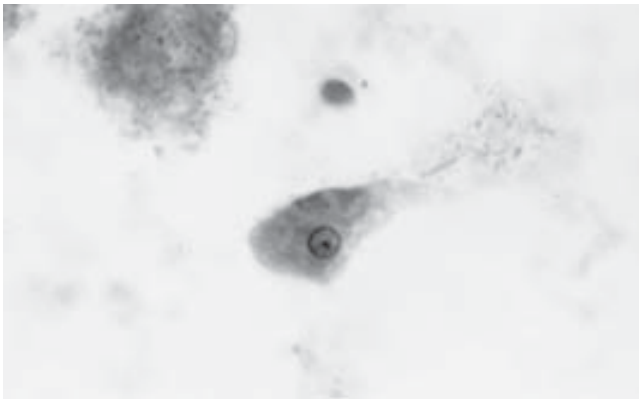

FIGURA 202-1. Trofozoíto de *E. histolytica* que muestra un solo núcleo con un nucléolo central, como un punto (tinción tricrómica).

inflamatorias, tal vez debido en parte a la destrucción de los neutrófilos por los trofozoítos **(fig. 202-3)**. Las úlceras tratadas curan, de forma característica, con escasa o ninguna cicatrización. A veces, no obstante, se produce una necrosis y perforación de todo el espesor.

Rara vez la infección intestinal da lugar a la formación de una lesión de masa o *ameboma* en la luz intestinal. La mucosa subyacente suele ser delgada y estar ulcerada, mientras que otras capas de la pared están engrosadas, edematosas, y hemorrágicas, lo que da lugar a una formación exuberante de tejido de granulación con escasa respuesta de tejido fibroso.

Son varios los factores de virulencia que se han unido a la capacidad de las amebas para invadir el epitelio interglandular. Uno de ellos es una proteinasa de cisteína extracelular que degrada el colágeno, la elastina, IgA e IgG y las anafilotoxinas C3a y C5a. Otras enzimas rompen los enlaces glucoproteínicos entre las células epiteliales de la mucosa en el intestino. Las amebas pueden lisar los neutrófilos, los monocitos, los linfocitos y las líneas celulares del colon y hepáticas. El efecto citolítico de las amebas parece requerir el contacto directo con células diana y puede estar unido a la liberación de fosfolipasa A y péptidos formadores de poros. Los trofozoítos de *E. histolytica* también causan apoptosis en células humanas.

Los abscesos hepáticos siempre están precedidos por la colonización intestinal, que puede ser asintomática. Los vasos sanguíneos pueden afectarse al inicio por la lisis de la pared y la formación de trombos. Los trofozoítos invaden las venas para alcanzar el hígado a través del sistema venoso portal. *E. histolytica* es resistente a la lisis mediada por el complemento, una propiedad crucial para sobrevivir en el torrente sanguíneo. Por el contrario, *E. dispar* es lisada con rapidez por el complemento y queda, por tanto, limitada a la luz intestinal. La inoculación de amebas en el sistema portal de hámsteres da lugar a un infiltrado celular agudo, formado de manera fundamental por neutrófilos. Más tarde, los neutrófilos son destruidos por contacto con las amebas, y la liberación de toxinas neutrófilas puede contribuir a la necrosis de los hepatocitos. El parénquima hepático se sustituye por material necrótico, que se rodea de un delgado anillo de tejido hepático congestionado. El contenido necrótico de un absceso hepático se describe clásicamente como "pasta de anchoas", si bien el líquido tiene un color variable y está compuesto por desechos granulares estériles en términos bacteriológicos con escasas o ninguna célula. Las amebas, si existen, tienden a encontrarse sólo cerca de la cápsula del absceso.

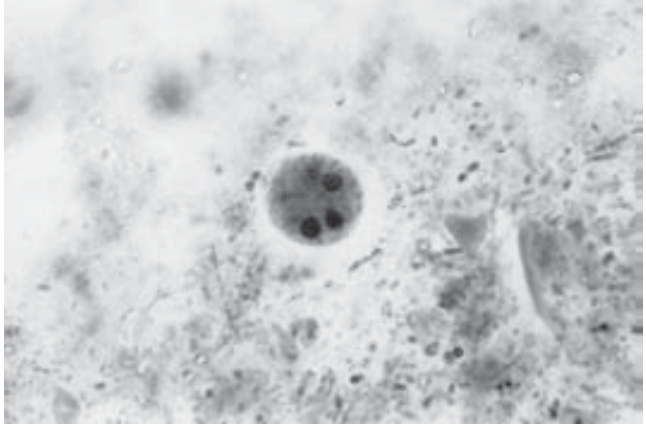

FIGURA 202-2. Quiste de *E. histolytica* que muestra tres de los cuatro núcleos (tinción tricrómica).

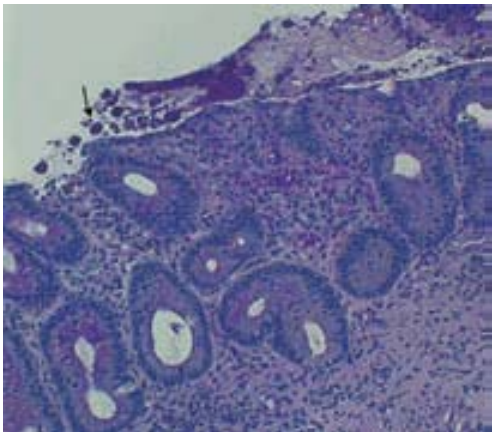

FIGURA 202-3. Aspecto histopatológico de una úlcera amebiana con invasión colónica. La *flecha* señala trofozoítos (hematoxilina y eosina, 400 aumentos).

Un estudio en escolares de Bangladesh indicó que la respuesta de IgA intestinal a Gal/GalNAc disminuía 64% el peligro de una nueva infección por *E. histolytica*. El nivel del anticuerpo IgG en suero no es protector; los títulos se relacionan con la duración de la enfermedad y no con su gravedad. Por tal razón, los niños de Bangladesh con respuesta de IgG en suero tuvieron mayor posibilidad, que quienes no mostraron tal respuesta, de presentar una nueva infección por *E. histolytica*. Los estudios en animales sugieren que la inmunidad mediada por células pudiera ser importante en la protección, aunque los sujetos con SIDA al parecer no están predispuestos a tener la forma más grave de la enfermedad.

SÍNDROMES CLÍNICOS

Amebosis intestinal. El tipo más frecuente de infección amebiana es el quiste asintomático. Incluso en áreas de gran endemia, la mayor parte de los pacientes alberga *E. dispar*.

Dos a seis semanas después de la ingestión de quistes infecciosos se presenta una colitis amebiana sintomática. De manera gradual aparece un dolor hipogástrico y una ligera diarrea, seguidos por malestar, pérdida de peso y dolor de espalda e hipogástrico difuso. La afección cecal puede simular una apendiciti aguda. Los pacientes con disentería bien establecida pueden presentar 10 a 12 deposiciones al día. Las heces contienen escaso material fecal y están formadas sobre todo por sangre y moco. A diferencia de los pacientes con diarrea bacteriana, menos de 40% de los individuos con disentería amebiana presentan fiebre. Casi todos los enfermos tienen heces positivas para el hemo.

La infección intestinal más fulminante, con dolor abdominal intenso, fiebre alta y diarrea profusa es muy poco frecuente y se produce de manera predominante en los niños. Los pacientes pueden presentar megacolon tóxico, que es una dilatación intestinal grave con aire intramural. Los enfermos que reciben glucocorticoides tienen riesgo de sufrir una amebosis más grave. Con escasa frecuencia, los pacientes sufren una forma crónica de colitis amebiana, que puede confundirse con una enfermedad inflamatoria intestinal. La asociación entre complicaciones graves de amebosis y tratamiento con glucocorticoides resalta la importancia de descartar la amebosis en cualquier individuo en el que se sospeche una enfermedad inflamatoria intestinal. Algunos pacientes sólo tienen una masa asintomática o blanda producida por un ameboma, que con facilidad se confunde con un cáncer en los estudios con bario. Una prueba serológica o una biopsia positiva puede evitar la realización de una intervención quirúrgica innecesaria con este cuadro. El síndrome de colitis posamebiana, diarrea persistente que sigue a la curación de una colitis amebiana, es polémico; no puede encontrarse ninguna prueba de infección amebiana recurrente, y la repetición del tratamiento no surte casi nunca efecto.

Absceso hepático amebiano. La infección extraintestinal por *E. histolytica* suele afectar con mayor frecuencia al hígado. Entre los viajeros que presentan un absceso hepático amebiano tras dejar un área endémica, 95% lo hace en los primeros cinco meses. Los pacientes jóvenes con un absceso hepático amebiano tienen una mayor probabilidad de acudir con síntomas importantes de menos de 10 días de duración. La mayor parte de los enfermos tienen fiebre y dolor en el hipocondrio derecho, que puede ser sordo o de naturaleza pleurítica e irradiarse al hombro. Es frecuente el dolor puntual con la palpación del hígado, así como el derrame pleural derecho. La ictericia es rara. Si bien el lugar inicial de infección es el colon, menos de un tercio de los pacientes con un absceso amebiano padece diarrea activa. Los ancianos de las áreas endémicas tienen una probabilidad mayor de sufrir un curso subagudo de unos seis meses de duración, con pérdida de peso y hepatomegalia. Cerca de un tercio de los pacientes con presentaciones crónicas tiene fiebre. Así, el diagnóstico clínico de un absceso hepático amebiano puede resultar difícil de establecerse, debido a que los síntomas y los signos con frecuencia son inespecíficos. En vista de que 10 a 15% de los enfermos sólo acuden con fiebre, el absceso hepático amebiano debe tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial de la fiebre de origen desconocido (cap. 19).

Complicaciones del absceso hepático amebiano. La afección pleuropulmonar, que tiene lugar en 20 a 30% de los pacientes, es la complicación más frecuente del absceso hepático amebiano. Entre las manifestaciones se encuentran los derrames estériles, la diseminación contigua desde el hígado y la rotura al espacio pleural. Los derrames estériles y la diseminación contigua suelen resolverse con tratamiento médico, pero una rotura franca en el espacio pleural requiere la realización de un drenaje. Una fístula hepatobronquial puede dar lugar a tos productiva de grandes cantidades de material necrótico, que puede contener amebas. Esta importante complicación conlleva un buen pronóstico. Los abscesos que se rompen en el peritoneo pueden presentarse como una filtración indolora o un abdomen agudo y requieren tanto el drenaje mediante un catéter percutáneo como un tratamiento médico. La rotura en el pericardio, por lo general a partir de abscesos del lóbulo izquierdo del hígado, conlleva el peor pronóstico, puede ocurrir durante el tratamiento médico y requiere drenaje quirúrgico.

Otras localizaciones extraintestinales. Puede afectarse el aparato genitourinario por extensión directa de la amebosis desde el colon o por diseminación hematógena de la infección. Las úlceras genitales dolorosas, caracterizadas por un aspecto de perforación y por una secreción profusa, pueden aparecer como consecuencia de la diseminación desde el intestino o el hígado. Ambas situaciones responden bien al tratamiento médico. En menos de 0.1% de los pacientes de grandes series clínicas hay una afección cerebral. Los síntomas y el pronóstico dependen del tamaño y la localización de la lesión.

ESTUDIOS DIAGNÓSTICOS

Diagnóstico por métodos de laboratorio. Los métodos más importantes para diagnosticar amebosis son el estudio de las heces, los métodos serológicos y los estudios de imagen no cruentos del hígado. Entre los datos en las heces que sugieren colitis amebiana están la presencia de hemo, es decir, positividad en cuanto a ese pigmento, escasez de neutrófilos y presencia de quistes o trofozoítos amebianos. Sin embargo, la clave para el diagnóstico de la colitis amebiana es la demostración de los trofozoítos hematófagos de *E. histolytica* (fig. 202-1). Dado que los trofozoítos se destruyen rápidamente con el agua, la sequedad o el bario, es importante examinar al menos tres muestras de heces frescas. El examen de una combinación de cantidades frescas, concentrados teñidos con yodo y tinciones tricrómicas de heces frescas y de concentrados para la demostración de quistes (fig. 202-2) y trofozoítos (fig. 202-1) confirma el diagnóstico en 75 a 95% de los casos. Los cultivos de las amebas son más sensibles pero no se dispone de ellos de manera general. Si los exámenes de las heces son negativos, la sigmoidoscopia con biopsia del borde de las úlceras puede aumentar el rendimiento, pero es arriesgado realizarla durante la colitis fulminante debido a la posibilidad de perforación. La presencia de trofozoítos en una muestra de biopsia obtenida de una masa en colon confirma el diagnóstico de ameboma, pero los trofozoítos rara vez se detectan en el material de aspiración en hígado porque se localizan en la cápsula del absceso y no están en el centro necrótico del cual se aspira con facilidad la muestra. El diagnóstico fiable requiere experiencia, ya que los trofozoítos pueden confundirse con neutrófilos y los quistes deben diferenciarse morfológicamente de *Entamoeba hartmanni, Entamoeba coli* y *Endolimax nana*, que no producen enfermedad clínica y que no justifican el tratamiento. Por desgracia, los quistes de *E. histolytica* no pueden distinguirse mediante el microscopio de los de *E. dispar*. Por lo tanto, el diagnóstico microscópico de *E. histolytica* sólo se puede establecer cuando se detectan los trofozoítos hematófagos de *Entamoeba*. En términos de sensibilidad, los resultados de estudios diagnósticos en heces basados en la detección de lectina de Gal/GalNAc de *E. histolytica* no desmerecen ante los obtenidos con la reacción en cadena de polimerasa y con el aislamiento en cultivo, seguido por análisis de isoenzimas.

Los estudios serológicos constituyen una adición importante a los métodos usados para el diagnóstico parasitológico de la amebosis invasora. La prueba de inmunosorbencia ligada a enzimas (*enzyme-linked immunosorbent assay*, ELISA) y los métodos de difusión en agar/gel son positivos en más de 90% de los sujetos con colitis, amebomas o absceso hepático. Los resultados positivos, junto al síndrome clínico adecuado, sugieren enfermedad activa, ya que las serologías suelen volverse negativas en seis a 12 meses. Incluso en áreas de gran endemia, como Sudáfrica, menos de 10% de la población asintomática presenta una serología amebiana positiva. La interpretación de la prueba de hemaglutinación indirecta es más difícil, ya que los títulos pueden permanecer positivos durante un periodo de hasta 10 años.

Hasta 10% de los pacientes con absceso hepático amebiano agudo pueden tener una serología negativa; en los casos en los que se sospeche debe repetirse

la prueba en una semana. A diferencia de los portadores de *E. dispar*, la mayor parte de los portadores asintomáticos de *E. histolytica* presentan anticuerpos. Así, las pruebas serológicas permiten valorar el riesgo de amebosis invasora en un enfermo asintomático que elimina quistes y que reside en zonas no endémicas. Las pruebas serológicas deben también valorarse en los individuos con colitis ulcerosa, antes de la instauración de tratamiento con glucocorticoides, para impedir una colitis grave o un megacolon tóxico durante una amebosis no sospechada.

Las pruebas de hematología y bioquímica de rutina no suelen ser muy útiles en el diagnóstico de las amebosis invasoras. Cerca de tres cuartas partes de los pacientes con un absceso hepático amebiano presentan leucocitosis (más de 10 000 células/μl); esta situación es probable sobre todo si los síntomas son agudos o han aparecido complicaciones. La amebosis invasora no desencadena eosinofilia. La anemia, si es que existe, suele ser multifactorial. Incluso con grandes abscesos hepáticos, las enzimas hepáticas son normales o están muy poco altas. Muy a menudo el nivel de fosfatasa alcalina se incrementa y puede permanecer así durante meses. La elevación de las aminotransferasas indica una enfermedad aguda o una complicación.

Estudios radiológicos. Los estudios radiológicos con bario pueden llegar a ser peligrosos en la colitis amebiana aguda. Los amebomas suelen identificarse primero mediante una enema baritada, pero la biopsia es indispensable para diferenciarlo del carcinoma.

Las técnicas radiológicas como la ecografía, la tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) y la resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI) hepática ayudan a la detección del quiste hipoecogénico redondo u oval. Más de 80% de los enfermos que han presentado síntomas durante más de 10 días tienen un único absceso en el lóbulo derecho del hígado (fig. 202-4). Cerca de 50% de los individuos que han presentado síntomas durante menos de 10 días tienen múltiples abscesos. Entre los hallazgos asociados a complicaciones se encuentran grandes abscesos (de más de 10 cm) en la porción superior del lóbulo derecho, que pueden romperse al espacio pleural; múltiples lesiones, que deben diferenciarse de los abscesos piógenos, y lesiones del lóbulo izquierdo, que pueden romperse en el pericardio. Debido a que los abscesos se resuelven con lentitud y pueden aumentar de tamaño en los pacientes que responden clínicamente al tratamiento, la realización de ecografías frecuentes de seguimiento puede demostrar la confusión. La resolución completa de un absceso hepático en seis meses puede anticiparse en dos tercios de los casos, pero 10% puede tener alteraciones persistentes durante un año.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial de la amebosis intestinal incluye diarreas bacterianas (cap. 122) causadas por *Campylobacter* (cap. 148); *Escherichia coli* enteroinvasora (cap. 143); *Shigella* (cap. 147), *Salmonella* (cap. 146) y *Vibrio* (cap. 149). Si bien el paciente típico con colitis amebiana presenta fiebre menos intensa y heces positivas al hemo con pocos neutrófilos, son cruciales los cultivos bacterianos, el examen microscópico de las heces y la serología amebiana para llegar al diagnóstico correcto. Como ya se mencionó, debe descartarse la amebosis en cualquier individuo con una enfermedad inflamatoria intestinal.

Debido a la gran variedad de signos y síntomas de presentación, el absceso hepático amebiano puede confundirse fácilmente con una enfermedad pulmonar o de la vesícula biliar, o con algún proceso febril con escasos signos de localización, por ejemplo, el paludismo (cap. 203) o la fiebre tifoidea (cap. 146). Debe considerarse el diagnóstico en grupos de alto riesgo con antecedentes de viaje reciente fuera de Estados Unidos (cap. 117) y en personas ingresadas en instituciones. Una vez identificado el absceso hepático en los estudios radiológicos, el diagnóstico diferencial se plantea sobre todo entre el absceso amebiano y el piógeno. Los pacientes con absceso piógeno por lo general tienen mayor edad y antecedentes de una enfermedad intestinal subyacente o cirugía reciente. La serología amebiana es útil, pero en ocasiones es necesaria la aspiración del absceso, con tinciones de Gram y cultivos del material para diferenciar las dos enfermedades.

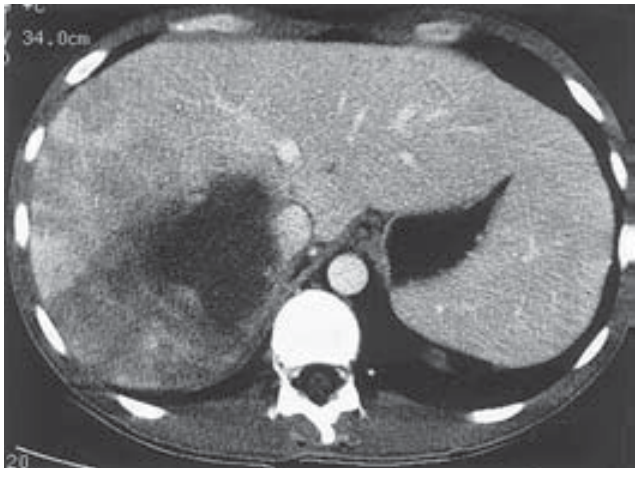

FIGURA 202-4. Tomografía computadorizada abdominal en la que se observa un gran absceso amebiano en el lóbulo izquierdo hepático. (*Cortesía del Department of Radiology, UCSD Medical Center, San Diego; con autorización.*)

AMEBOSIS

ENFERMEDAD INTESTINAL. (Cuadro 202-2.) Los fármacos para tratar la amebosis se pueden clasificar según su lugar de acción principal. Los amebicidas luminales se absorben poco y alcanzan concentraciones altas en el interior del intestino, pero su actividad se limita a los quistes y a los trofozoítos que están junto a la mucosa. En Estados Unidos sólo se dispone de dos fármacos luminales: el yodoquinol y la paromomicina. Las indicaciones para la utilización de los medicamentos luminales son la erradicación de los quistes en los pacientes con colitis o un absceso hepático, y el tratamiento de portadores asintomáticos. La mayoría de los portadores asintomáticos que eliminan quistes está colonizado por *E. dispar*, lo que no justifica un tratamiento específico. Sin embargo, es prudente tratar a las personas asintomáticas que expulsan quistes, salvo que se pueda demostrar de manera definitiva la colonización por *E. dispar* con métodos específicos de detección de antígeno.

Los amebicidas hísticos alcanzan concentraciones altas en la sangre y los tejidos tras su administración por vía oral o parenteral. La aparición de compuestos de nitroimidazol, en especial el metronidazol, fue un avance importante en el tratamiento de la amebosis invasora. Los individuos con colitis amebiana deben tratarse con metronidazol por vía intravenosa u oral. Entre los efectos secundarios se encuentran náusea, vómito, malestar abdominal y un efecto tipo disulfiram. Otro imidazol de acción prolongada, el tinidazol, también es eficaz y en fechas recientes se aprobó en Estados Unidos. Todos los pacientes deben recibir un ciclo completo de tratamiento con un fármaco de acción luminal, porque el metronidazol no erradica los quistes. Se ha logrado resistencia al metronidazol por selección en laboratorio, pero no se ha observado en cepas en la clínica. Las recaídas no son infrecuentes y es probable que representen una reinfección o un fracaso en la erradicación de las amebas del intestino debido a una dosis o a una duración inadecuada del tratamiento.

ABSCESO HEPÁTICO AMEBIANO. El metronidazol es el fármaco más indicado contra el absceso hepático amebiano. También se ha demostrado la eficacia de nitroimidazoles de acción más larga (tinidazol y ornidazol) en dosis únicas, en países en desarrollo. Con un tratamiento y un diagnóstico oportunos, la mortalidad por absceso hepático amebiano no complicado es de menos de 1%. Deben evitarse, si es posible, fármacos de segunda línea, como la emetina y la cloroquina, por los posibles efectos secundarios cardiovasculares y digestivos del primero, y el mayor índice de recidivas del segundo. No existen pruebas de que el tratamiento combinado con dos fármacos sea más eficaz que con un solo fármaco. Los estudios realizados en pacientes sudafricanos con abscesos hepáticos demostraron que 72% de los enfermos sin síntomas intestinales estaban colonizados con *E. histolytica*; así pues, todas las pautas de tratamiento deben contener un fármaco luminal para erradicar los quistes e impedir la posterior transmisión. El absceso hepático amebiano rara vez vuelve a aparecer.

ASPIRACIÓN DE LOS ABSCESOS HEPÁTICOS. Más de 90% de los pacientes responden de manera espectacular al tratamiento con metronidazol, que disminuye tanto el dolor como la fiebre en 72 h. Las indicaciones para la aspiración de los abscesos hepáticos son: 1) la necesidad de descartar un absceso piógeno, sobre todo

CUADRO 202-2 FARMACOTERAPIA PARA LA AMEBOSIS

Indicación	Tratamiento
Portador asintomático	Fármacos de acción luminal: yodoquinol (tabletas de 650 mg), 650 mg cada 8 h por 20 días; *o* paromomicina (tabletas de 250 mg) 500 mg cada 8 h por 10 días
Colitis aguda	Metronidazol (tabletas de 250 o 500 mg), 750 mg por vía oral o intravenosa cada 8 h por cinco a 10 días, *más* Fármaco luminar como en el caso anterior
Absceso hepático amebiano	Metronizadol (750 mg por vía oral o intravenosa durante cinco a 10 días, *o* Tinidazol, 2 g por vía oral en dosis única, *u* Ornidazol,[a] 2 g por vía oral en dosis única, *más* Un fármaco de acción luminal, como se comentó antes

[a] No disponible en Estados Unidos.

en los enfermos con lesiones múltiples; 2) la falta de respuesta clínica en tres a cinco días; 3) la amenaza de una rotura inminente; 4) la prevención de la rotura del absceso del lóbulo izquierdo al pericardio. No existen pruebas de que la aspiración, incluso de abscesos grandes (hasta 10 cm), lleve a una curación más rápida. El drenaje percutáneo puede tener éxito incluso cuando el absceso hepático ya se rompió. Debe reservarse la cirugía para los casos de perforación intestinal y rotura en el pericardio.

PREVENCIÓN

La infección amebiana se propaga por ingestión de agua o de alimentos contaminados con quistes. Ya que un portador asintomático puede excretar hasta 15 millones de quistes al día, la prevención de la infección requiere una higiene adecuada y la erradicación del transporte de los quistes. En las áreas de alto riesgo, la infección puede reducirse al mínimo si se evita comer frutas y verduras sin pelar y se bebe agua embotellada. Como los quistes muestran resistencia a niveles de cloro fácilmente alcanzables, se recomienda la desinfección mediante yodación (hidroperyoduro de tetraglicina). No existe ninguna profilaxis eficaz.

INFECCIÓN POR AMEBAS DE VIDA LIBRE

EPIDEMIOLOGÍA

Las amebas de vida libre de los géneros *Acanthamoeba* y *Naegleria* están distribuidas por todo el mundo y se han aislado en agua dulce y salobre, entre ellas lagos, grifos, manantiales, piscinas y unidades de calefacción y de aire acondicionado e incluso en vías nasales en los niños sanos. El enquistamiento puede proteger a los protozoos de la desecación y de la falta de alimento. La persistencia de *Legionella pneumophila* en la red de suministro de agua puede atribuirse en parte a la infección crónica de las amebas de vida libre, en particular *Naegleria*. Las amebas de vida libre del género *Balamuthia* se han aislado en fechas recientes de muestras de tierra, como una muestra de tierra de una maceta que se relacionó con infección letal en un niño.

INFECCIONES POR *NAEGLERIA*

La meningoencefalitis amebiana primaria producida por *Naegleria fowleri* aparece tras la aspiración de agua contaminada con trofozoítos o quistes, o la inhalación de polvo contaminado, que llevan a la invasión del neuroepitelio olfatorio. Después de un periodo de incubación de dos a 15 días, aparece cefalea intensa, fiebre alta, náusea, vómito y meningismo. Es frecuente la fotofobia y la parálisis del tercer, cuarto y sexto pares craneales. Puede ocurrir rápida progresión hacia la aparición de convulsiones y coma. El pronóstico es siempre adverso: la mayor parte de los pacientes muere en una semana. Se han notificado sólo unos cuantos supervivientes tratados con dosis altas de anfotericina B y rifampicina. La infección es más frecuente en los niños o en los adultos jóvenes por lo demás sanos, que a menudo informan haber nadado en fecha reciente en lagos o en piscinas climatizadas.

El diagnóstico de infección por *Naegleria* debe considerarse en todo paciente con meningitis purulenta sin datos de bacterias en la tinción de Gram, en los análisis de detección de antígenos y en cultivos. Otros resultados de laboratorio son similares a los de meningitis bacteriana, con hipertensión intracraneal, incremento del número de leucocitos (hasta 20 000/μl) y aumento de las concentraciones de proteínas con cifras bajas de glucosa en el líquido cefalorraquídeo (LCR). El diagnóstico depende de la detección de trofozoítos móviles en las preparaciones en fresco de líquido cefalorraquídeo. Se han detectado anticuerpos contra especies de *Naegleria* en adultos sanos, y la serología no es útil en el diagnóstico de la infección aguda.

INFECCIONES POR *ACANTHAMOEBA*

Encefalitis amebiana granulomatosa. La infección por especies de *Acanthamoeba* sigue un curso más lento, y se produce de forma característica en pacientes con enfermedades crónicas o en los individuos debilitados. Entre los factores de riesgo se encuentran las afecciones linfoproliferativas, la quimioterapia, el tratamiento con glucocorticoides, el lupus eritematoso y el SIDA. La infección suele alcanzar el sistema nervioso central (SNC) por vía hematógena desde un foco primario en los senos, en la piel, o en los pulmones. En el sistema nervioso central el inicio es lento y con frecuencia asemeja una masa. El estado mental alterado, la cefalea y la rigidez de nuca pueden acompañarse de signos focales como parálisis de los nervios craneales, ataxia y hemiparesia. En pacientes con SIDA e infección por *Acanthamoeba* diseminada a menudo se detectan úlceras o nódulos duros en la piel, que contienen amebas.

El examen del líquido cefalorraquídeo en busca de trofozoítos puede resultar útil, pero en ocasiones está indicada la punción lumbar debido al aumento de la presión intracraneal. La tomografía computadorizada demuestra con frecuencia la presencia de lesiones corticales y subcorticales de densidad disminuida, compatibles con infartos embólicos. En otros casos, la presencia en la tomografía computadorizada de múltiples lesiones que captan contraste

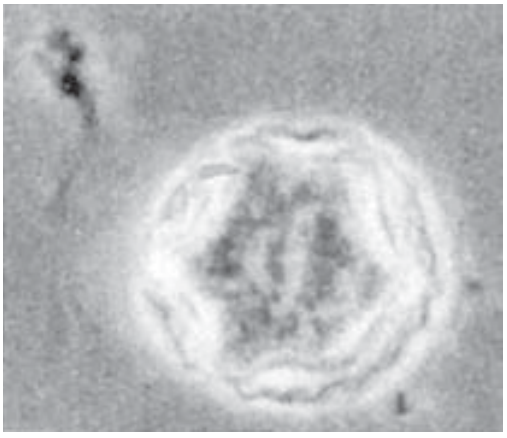

FIGURA 202-5. Quiste de pared doble correspondiente a *Acanthamoeba castellani*, tal y como se observa con microscopio de contraste de fases. [*Tomada de DJ Krogstad et al, en A. Balows et al (eds): Manual of Clinical Microbiology, 5th ed. Washington DC, American Society for Microbiology, 1991.*]

y que se acompañan de edema puede simular una toxoplasmosis (cap. 207). El diagnóstico se establece por la presencia de trofozoítos y quistes de *Acanthamoeba* en preparaciones frescas o muestras de biopsia. También puede ser útil el cultivo en placas de agar no nutritivas sembradas con *Escherichia coli*. Se dispone de un antisuero marcado con fluoresceína en los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) para utilizarlo en la detección de protozoos en la muestra de biopsia. La encefalitis amebiana granulomatosa en personas con SIDA puede seguir una evolución acelerada (sobreviven sólo tres a 40 días), dado el problema que tienen esos pacientes para formar granulomas. Se han administrado varios antimicrobianos para el tratamiento de la infección por *Acanthamoeba*, como pentamidina, trimetoprim-sulfametoxazol y fluconazol, pero la infección es letal.

Queratitis. La incidencia de queratitis causada por *Acanthamoeba* se ha incrementado en los últimos 20 años, en parte como consecuencia de las mejorías en el diagnóstico. Las manifestaciones iniciales se asociaban a traumatismo ocular y exposición a agua contaminada. A la fecha, la mayor parte de las infecciones se relaciona con el uso prolongado de lentes de contacto y, en casos poco frecuentes, se ha asociado a queratomileusis *in situ* (*laser-assisted* in situ *keratomileusis*, LASIK). Entre los factores de riesgo se encuentran la utilización de sueros salinos de fabricación casera, la utilización de lentes de contacto mientras se nada y una desinfección inadecuada. Ya que al parecer las lentes de contacto producen traumatismos microscópicos, los hallazgos corneales precoces pueden ser inespecíficos. Los primeros síntomas suelen ser lagrimeo y una sensación dolorosa de cuerpo extraño. Una vez establecida la infección, la progresión es rápida y el signo clínico característico es un anillo corneal anular paracentral, que representa un absceso corneal. A continuación puede producirse una invasión corneal más profunda y la pérdida de visión.

En el diagnóstico diferencial se incluye la infección bacteriana, por micobacterias y herpética. Los quistes irregulares y poligonales de *Acanthamoeba* (fig. 202-5) pueden identificarse en raspados corneales o en material de biopsia, y los trofozoítos pueden crecer en medios especiales. Los quistes son resistentes a los fármacos disponibles en la actualidad, y los resultados del tratamiento médico son desalentadores. Algunos informes han señalado respuestas parciales a los colirios de isetionato de propamidina. Las infecciones graves suelen requerir queratoplastia.

INFECCIONES POR *BALAMUTHIA*

Balamuthia mandrillaris, una ameba de vida libre antes descrita como una ameba leptomixoide, es un importante microorganismo causal de la meningoencefalitis amebiana en los hospedadores inmunocompetentes. La evolución por lo general es subaguda, con signos neurológicos focales, fiebre, convulsiones y cefalea que conducen a la muerte entre una semana y varios meses después de su comienzo. El examen del líquido cefalorraquídeo pone de manifiesto una pleocitosis mononuclear, cifras altas de proteínas y concentraciones normales o bajas de glucosa. Con las técnicas de imagen suelen verse lesiones hipodensas múltiples. Las manifestaciones clínicas mixtas de masas en combinación con pleocitosis del LCR hacen pensar en una infección por *Balamuthia*. La detección de anticuerpos fluorescentes indirectos puede ayudar al diagnóstico sin penetración corporal, pero el diagnóstico suele establecerse en la necropsia. Los anticuerpos fluorescentes están disponibles en los CDC. Se han empleado diversos fármacos para el tratamiento

de los pocos pacientes que sobreviven (cifras inferiores a cinco en Estados Unidos) entre los que se encuentran pentamidina, flucitosina, sulfadiazina y macrólidos. El diagnóstico diferencial incluye tuberculomas (cap. 158) y neurocisticercosis (cap. 213).

LECTURAS ADICIONALES

Deetz TR et al: Successful treatment of *Balamuthia* amoebic encephalitis: Presentation of two cases. Clin Infect Dis 37:1304, 2003

Haque R et al: *Entamoeba histolytica* infection in children and protection from subsequent amebiasis. Infect Immun 37:1304, 2003

Huston CD et al: Caspase-3-dependent killing of host cells by the parasite *Entamoeba histolytica.* Cell Microbiol 2:617, 2000

Kumar R, Lloyd D: Recent advances in the treatment of *Acanthamoeba* keratitis. Clin Infect Dis 35:434, 2002

Petri WA et al: The bittersweet interface of parasite and host lectin-carbohydrate interactions during human invasion by the parasite *Entamoeba histolytica.* Annu Rev Microbiol 56:39, 2002

Que X, Reed SL: Cysteine proteinases and the pathogenesis of amebiasis. Clin Microbiol Rev 13:196, 2002

Schuster FL, Visvesvara GS: Free-living amoebae as opportunistic and non-opportunistic pathogens of humans and animals. Int J Parasitol 345:1001, 2004

Solaymani-Mohammadi S et al: Comparison of a stool antigen detection kit and PCR for diagnosis of *Entamoeba histolytica* and *Entamoeba dispar* infections in asymptomatic cyst passers in Iran. J Clin Microbiol 44:2258, 2006

Stanley SL: Amoebiasis. Lancet 361:1025, 2006

———, Reed SL: Microbes and microbial toxins: Paradigms for microbial-mucosal interactions. VI. *Entamoeba histolytica:* Parasite-host interactions. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 280:G1049, 2001

203 Paludismo

Nicholas J. White, Joel G. Breman

"La humanidad tiene tres grandes enemigos: la fiebre, el hambre y la guerra; de ellos, el mayor y más terrible, con mucho, es la fiebre."

William Osler

El paludismo es una enfermedad producida por protozoos que se transmite por la picadura del mosquito *Anopheles* infectado. Es la enfermedad parasitaria más importante del ser humano, con transmisiones en 107 países que afectan a más de 3 000 millones de personas y causan entre uno y tres millones de muertes cada año. El paludismo ha sido erradicado de Estados Unidos, Canadá, Europa y Rusia, pero, a pesar de los enormes esfuerzos realizados para controlarlo, ha reaparecido en muchas zonas tropicales. Además, hay cada vez más problemas de resistencia farmacológica del parásito y de resistencia de los vectores a los insecticidas. En fecha reciente ha habido transmisiones locales ocasionales de paludismo importado en varias regiones del sur y el este de Estados Unidos y en Europa, lo cual indica el continuo peligro que existe en los países sin paludismo. Aunque hay nuevas iniciativas promisorias para el control y la investigación, el paludismo sigue siendo hoy en día, como lo ha sido por siglos, una gran carga para las regiones tropicales, una amenaza para los países en los cuales la infección no es endémica y un peligro para los viajeros.

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

Casi todas las infecciones de paludismo que sufre el ser humano las producen cuatro especies del género *Plasmodium* (aunque algunos casos de infección se deben a especies que por lo general afectan a otros primates). Estas cuatro especies son *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium malariae* y *Plasmodium falciparum* **(cuadro 203-1)**. Casi todos los casos letales se deben a *P. falciparum.* La infección en el ser humano se inicia cuando un mosquito *Anopheles* hembra, al picar para alimentarse de sangre, inocula *esporozoítos* de los plasmodios que permanecen en su glándula salival **(fig. 203-1)**. Estas formas microscópicas móviles del parásito palúdico son transportadas con rapidez por el torrente sanguíneo hasta el hígado, donde invaden las células parenquimatosas hepáticas e inician un periodo de reproducción asexuada. Mediante este proceso de amplificación (denominado *esquizogonia* o *merogonia intrahepática* o *preeritrocitaria*), un único esporozoíto puede llegar a producir de 10 000 a más de 30 000 merozoítos hijos. El hepatocito turgente al final se rompe, y de él salen *merozoítos* móviles que pasan a la corriente sanguínea; luego invaden los eritrocitos (*red blood cells*, RBC) y cada 48 a 72 h se multiplican entre seis y 20 veces. Cuando el número de parásitos es alrededor de 50/μl de sangre, comienza la etapa sintomática de la infección. En infecciones por *P. vivax* y *P. ovale* una fracción de las formas intrahepáticas no se divide de inmediato, sino que permanece inactiva por un periodo que va de tres semanas a un año o más, antes de que comience su reproducción. Estas formas inactivas o "durmientes" llamadas *hipnozoítos*, son la causa de las recaídas que caracterizan a la infección con las dos especies mencionadas.

Tras introducirse en el torrente sanguíneo, los merozoítos invaden con rapidez los eritrocitos y se convierten en *trofozoítos*. Su fijación está mediada a través de un receptor específico localizado en la superficie del eritrocito. En el caso de *P. vivax*, este receptor está relacionado con los antígenos Fy^a o Fy^b del grupo sanguíneo Duffy. La mayoría de las personas que proceden de África occidental presentan el fenotipo FyFy Duffy negativo y, por tanto, son resistentes al paludismo por *P. vivax.* Durante la fase inicial del desarrollo intraeritrocitario, las pequeñas "formas en anillo" de las cuatro especies parasitarias presentan características similares cuando se observan con el microscopio óptico. A medida que los trofozoítos aumentan de tamaño se ponen de relieve las características específicas de cada especie, se hace visible el pigmento y el parásito adopta una configuración irregular o ameboide. Al final del ciclo de vida intraeritrocitario de 48 h (72 h para *P. malariae*), el parásito ha consumido casi toda la hemoglobina y ha crecido hasta ocupar la mayor parte del eritrocito. En este punto recibe el nombre de *esquizonte*, ya han ocurrido múltiples divisiones nucleares (*esquizogonia* o *merogonia*) y el eritrocito se rompe para que de él salgan seis a 30 merozoítos hijos, cada uno capaz de invadir un nuevo eritrocito y repetir el ciclo. La enfermedad en los seres humanos es causada por los efectos directos de la invasión y la destrucción de los eritrocitos por la forma asexual del parásito y también por la reacción del hospedador. Después de una serie de ciclos asexuales (*P. falciparum*) o en cuanto son liberados desde el hígado (*P. vivax, P. ovale, P. malariae*), algunos de los parásitos se desarrollan hasta alcanzar formas sexuales de vida más

CUADRO 203-1 CARACTERÍSTICAS DE LAS ESPECIES DE *PLASMODIUM* QUE INFECTAN AL SER HUMANO

	Datos para la especie indicada			
Característica	***P. falciparum***	***P. vivax***	***P. ovale***	***P. malariae***
Duración de la fase intrahepática (días)	5.5	8	9	15
Número de merozoítos liberados por cada hepatocito infectado	30 000	10 000	15 000	15 000
Duración del ciclo eritrocitario (horas)	48	48	50	72
Eritrocitos preferidos	Células jóvenes (pero puede invadir células de cualquier edad)	Reticulocitos y células de hasta 14 días	Reticulocitos	Células envejecidas
Morfología	Por lo general sólo formas en anillo;[a] gametocitos con forma de plátano	Formas irregulares, anillos grandes y trofozoítos; eritrocitos agrandados, puntos de Schüffner	Eritrocitos infectados agrandados y ovales, puntos de Schüffner	Frecuentes formas en banda o rectangulares de los trofozoítos
Color del pigmento	Negro	Amarillo-marrón	Marrón oscuro	Marrón-negro
Capacidad para ocasionar recaídas	No	Sí	Sí	No

[a] Las parasitemias >2% deben hacer pensar en infección por *P. falciparum.*

larga, con morfologías distintas (*gametocitos*) que pueden transmitir el paludismo.

Tras ser ingeridos con la sangre durante la picadura por un mosquito *Anopheles* hembra, los gametocitos masculino y femenino forman un cigoto en el intestino medio del insecto. Este cigoto madura hasta formar un ovocineto que penetra y se enquista en la pared del intestino del mosquito. El ovoquiste resultante se expande mediante división asexual hasta que se rompe y libera miríadas de esporozoítos móviles que migran en la hemolinfa hasta la glándula salival del mosquito desde donde serán inoculados a otro ser humano la próxima vez que se alimente el insecto.

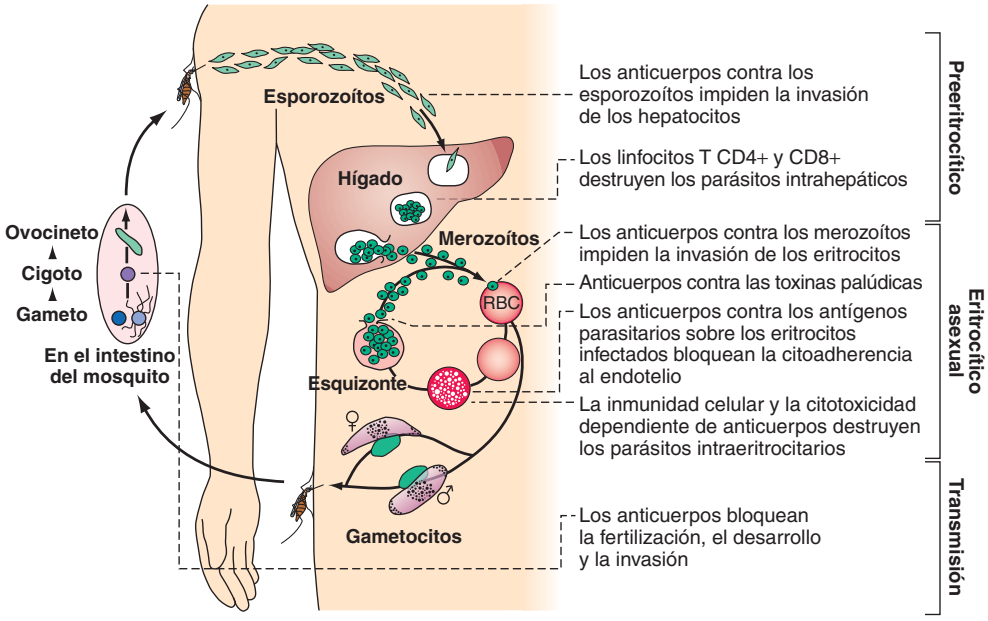

FIGURA 203-1. Ciclo de transmisión del paludismo del mosquito hacia el ser humano.

EPIDEMIOLOGÍA

El paludismo existe en la mayor parte de las regiones tropicales del mundo (fig. 203-2). *P. falciparum* predomina en África, Nueva Guinea y Haití; *P. vivax* es más frecuente en América Central. La prevalencia de estas dos especies es más o menos similar en América del Sur, el subcontinente indio, Asia oriental y Oceanía. *P. malariae* se encuentra en la mayor parte de las áreas endémicas, sobre todo en África subsahariana, aunque su frecuencia es mucho menor que la de las otras especies mencionadas. *P. ovale* es relativamente infrecuente fuera de África, y donde se observa, representa menos de 1% de los casos.

La epidemiología del paludismo es compleja y puede presentar variaciones considerables incluso en zonas geográficas relativamente pequeñas. Por tradición, su naturaleza endémica se define en términos de índices de parasitemia o esplenomegalia palpable en niños de dos a nueve años de edad. Según este concepto, el paludismo puede ser hipoendémico (<10%), mesoendémico (11 a 50%), hiperendémico (51 a 75%) y holoendémico (>75%); sin embargo, es raro que se empleen estos índices para planear programas de control. En las zonas holoendémicas e hiperendémicas como, por ejemplo, ciertas regiones de África tropical o de la costa de Nueva Guinea, en las que existe una intensa transmisión de *P. falciparum*, las personas pueden recibir más de una picadura de un mosquito infectado por día e infectarse de manera repetida durante toda su vida. En las zonas mencionadas la morbilidad y mortalidad por paludismo son frecuentes en los niños, la inmunidad se alcanza a un alto costo y el impacto de la enfermedad en jóvenes y niños es enorme; no obstante, en los adultos casi todas las infecciones palúdicas son asintomáticas. La infección constante, frecuente y durante todo el año se denomina *transmisión estable*. En áreas donde la transmisión es baja, irregular o focal no se adquiere inmunidad protectora plena y puede ocurrir enfermedad sintomática en todas las edades. Esta situación es frecuente en las regiones hipoendémicas y se denomina *transmisión inestable*. Incluso en las regiones en las que existe transmisión estable se observa a menudo un incremento de la incidencia que coincide con el aumento de la cantidad de mosquitos durante la estación de lluvias. El paludismo se manifiesta como una enfermedad epidémica en algunas zonas geográficas como el norte de India, Sri Lanka, sureste de Asia, Etiopía, Eritrea, Ruanda, Burundi, sur de África y Madagascar. Las epidemias aparecen cuando se modifican las condiciones ambientales, económicas o sociales, como ocurre durante las intensas lluvias que siguen a los periodos de sequía o durante las migraciones (por lo general de refugiados o trabajadores) desde regiones sin paludismo hasta zonas de transmisión alta; una irregularidad en los servicios de control y prevención del paludismo puede intensificar las condiciones epidémicas. Esta situación suele dar lugar a una mortalidad considerable en todos los grupos de edad.

Los principales determinantes de la epidemiología del paludismo son el número de vectores (densidad), sus hábitos de picadura al ser humano y la longevidad de los mosquitos transmisores. No todas las >400 especies de *Anopheles* pueden transmitir el paludismo, y entre las que lo hacen varía de manera considerable su eficacia como vectores de la enfermedad. De manera más específica, la transmisión del paludismo es directamente proporcional a la densidad del vector, al cuadrado del número de picaduras por día y por mosquito, y a la décima potencia de la probabilidad de que un mosquito sobreviva durante un día. La longevidad del mosquito es muy importante debido a que la parte del ciclo vital del parásito que tiene lugar en el interior del mosquito, desde la ingestión del gametocito hasta su posterior inoculación (*esporogonia*), dura de ocho a 30 días según la temperatura ambiente; por tanto, para transmitir el paludismo el mosquito debe sobrevivir más de siete días. En general, con temperaturas de menos de 16 a 18°C, la esporogonia no se completa y no ocurre transmisión, aunque ha habido brotes y transmisión de paludismo en fecha reciente en regiones de grandes altitudes (>1 500 m) en la región oriental de África que con anterioridad estaban exentas de vectores. Los vectores mosquito más eficaces son aquellos, como ocurre con *Anopheles gambiae* en África, que aparecen en densidades elevadas en climas tropicales, pican con frecuencia al ser humano, viven mucho más tiempo, y muestran preferencia por picar al ser humano más que a los animales. El índice de inoculación entomológica (el número de picaduras anuales con transmisión de esporozoítos por persona) representa la medición más común de la transmisión del paludismo y oscila entre menos de uno en algunas partes de Latinoamérica y sureste asiático hasta >300 en diversas zonas de África tropical.

ALTERACIONES DE LOS ERITROCITOS EN EL PALUDISMO

Tras invadir un eritrocito, el parásito en crecimiento consume y degrada de manera progresiva las proteínas intracelulares, sobre todo la hemoglobina. El grupo hemo, potencialmente tóxico, se polimeriza a hemozoína, pigmento palúdico biológicamente inerte. Además, el parásito altera la membrana del eritrocito al modificar sus propiedades de transporte, exponer antígenos de superficie esenciales e insertar nuevas proteínas procedentes del propio parásito. Así, el eritrocito adopta una configuración más irregular, muestra una mayor antigenicidad y tiene menos capacidad de deformación.

En las infecciones por *P. falciparum* aparecen protuberancias de la membrana en la superficie del eritrocito 12 a 15 h después de la invasión celular. Estas protuberancias provocan la exposición de una proteína adhesiva de la membrana del eritrocito específica para la cepa (PfEMP1), que es una variante antigénica de alto peso molecular que media la unión a los receptores sobre el endotelio venular y capilar, un episodio que se conoce como *citoadherencia*. Se han identificado varios receptores vasculares, de los cuales la molécula 1 de adhesión intercelular (*intercellular adhesion molecule 1*, ICAM-1) tal vez sea más importante en el encéfalo, el condroitín sulfato B en la placenta y CD36 en la mayor parte de otros órganos. Así, los eritrocitos infectados se tornan firmes y producen obstrucción de capilares y vénulas. Durante esta misma fase, los eritrocitos infectados por *P. falciparum* también se pueden adherir a los eritrocitos no infectados (para formar rosetas) y a otros eritrocitos parasitados (aglutinación). Los procesos de citoadherencia y formación de rosetas son fundamentales en la patogenia del paludismo por *P. falciparum*. Provocan el secuestro de eritrocitos que contienen formas maduras del parásito en órganos vitales (en especial el cerebro), donde interfieren con el flujo en la microcirculación y con el metabolismo. Los parásitos secuestrados siguen desarrollándose fuera del alcance de los principales mecanismos de defensa del hospedador: procesamiento y filtración en el bazo. En consecuencia, en el paludismo por *P. falciparum* sólo se observan en sangre periférica las formas en anillo más jóvenes de los parásitos asexuados, y el nivel de parasitemia periférica no representa el número real de parásitos que hay en el organismo. El paludismo grave se ha relacionado con menor capacidad de deformación de los eritrocitos no infectados, lo cual compromete su paso por los capilares y vénulas parcialmente obstruidos y acorta la supervivencia de los eritrocitos.

FIGURA 203-2. Países en donde el paludimo es endémico en el continente americano (*mapa inferior*) y en África, Cercano Oriente, Asia y el Pacífico sur (*mapa superior*), 2007. CAR, República Centroafricana (*Central African Republic*); DCOR, República Democrática del Congo (*Democratic Republic of the Congo*); UAE, Emiratos Árabes Unidos (*United Arab Emirates*).

En los otros tres paludismos "benignos" no se produce secuestro y en los frotis de sangre periférica son evidentes todas las fases del desarrollo del parásito. Así como *P. vivax, P. ovale* y *P. malariae* muestran una fuerte predilección por los eritrocitos envejecidos o por los reticulocitos y causan un nivel de parasitemia que pocas veces supera 2%, *P. falciparum* puede invadir los eritrocitos de cualquier edad y se puede acompañar de niveles muy altos de parasitemia.

RESPUESTA DEL HOSPEDADOR

En un inicio, el hospedador responde a la infección palúdica mediante la activación de mecanismos de defensa inespecíficos. En el paludismo se intensifican las funciones de eliminación inmunitaria y de filtración en el bazo, y también se acelera la eliminación de los eritrocitos infectados y no infectados. Los eritrocitos infectados que escapan a la eliminación en el bazo son destruidos cuando se rompe el esquizonte. El material liberado induce la activación de los macrófagos y la liberación de citocinas proinflamatorias a partir de células mononucleares, que producen fiebre y causan otros efectos patológicos. Las temperaturas ≥40°C dañan a los parásitos maduros; en las infecciones no tratadas, el efecto de estas temperaturas consiste en sincronizar aún más el ciclo parasitario con la producción final de picos febriles regulares y escalofríos que en un principio servían para describir las diferentes formas del paludismo. Estos patrones periódicos de fiebre (terciana, cada dos días; cuartana, cada tres días) pocas veces se observan en los pacientes que reciben tratamiento antipalúdico eficaz sin dilación.

Las distribuciones geográficas de drepanocitosis, ovalocitosis, talasemia y deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (*glucose-6-phosphate dehydrogenase,* G6PD) son muy similares a las que tenía el paludismo antes de la introducción de las medidas de control. Esta semejanza permite suponer que

estos trastornos genéticos que afectan a los eritrocitos confieren protección contra el paludismo por *P. falciparum.*Por ejemplo, los heterocigotos HbA/S (rasgo drepanocítico) tienen seis veces menos riesgo de morir por paludismo grave ocasionado por *P. falciparum*. Esta reducción del riesgo parece estar relacionada con la alteración del crecimiento del parásito a tensiones bajas de oxígeno. La multiplicación del parásito en heterocigotos HbA/E disminuye cuando es muy grande su número. En Melanesia, los niños con talasemia α parecen tener más propensión a padecer paludismo (tanto por *P. vivax* como por *P. falciparum*) en los primeros años de vida, y al parecer este patrón de infección protege contra una enfermedad más grave. En la ovalocitosis melanésica, los eritrocitos rígidos resisten la invasión de los merozoítos y el medio intraeritrocitario es hostil.

Los mecanismos de defensa inespecíficos del hospedador detienen la expansión de la infección, y la respuesta inmunitaria específica posterior controla la infección. A la larga, la exposición a cepas suficientes confiere protección contra la parasitemia en cifras altas y manifestaciones de la enfermedad, pero no impide la infección. Como resultado de este estado de infección sin enfermedad (*premunición*), la parasitemia asintomática es frecuente en los adultos y niños mayores que viven en zonas de transmisión estable e intensa (es decir, holoendémicas e hiperendémicas). La inmunidad es específica para la especie y la cepa del parásito palúdico infeccioso. Se sabe que las respuestas de inmunidad humoral y celular son necesarias para la protección, pero no se conocen con precisión los mecanismos de ambos tipos de respuesta (fig. 203-1). Las personas inmunes muestran un incremento policlonal de las concentraciones séricas de IgM, IgG e IgA, aunque la mayor parte de estos anticuerpos no están relacionados con la protección. Al parecer, los anticuerpos actúan en conjunto frente a diversos antígenos parasitarios para limitar la replicación *in vivo* del parásito. En el caso del paludismo por *P. falciparum*, el antígeno más importante es la proteína antigénicamente variante PfEMP1 mencionada antes. Se ha demostrado que la transferencia pasiva de IgG proveniente de adultos inmunes reduce los niveles de parasitemia en los niños, y que la transferencia pasiva de anticuerpos maternos contribuye a la protección relativa (e incompleta) de los lactantes frente al paludismo grave durante los primeros meses de vida. Esta forma compleja de inmunidad contra la enfermedad desaparece cuando el paciente reside fuera de una zona endémica durante varios meses o años.

Hay varios factores que retrasan la aparición de la inmunidad celular al paludismo. Entre ellos se incluye la ausencia de antígenos importantes de histocompatibilidad en la superficie de los eritrocitos infectados, lo que impide el reconocimiento directo de las células T; la ausencia de respuesta inmunitaria con especificidad antigénica en el paludismo, y la enorme diversidad de cepas de parásitos palúdicos junto con la capacidad de estos parásitos para expresar variantes antigénicas inmunodominantes en la superficie eritrocitaria que se modifican durante el periodo de infección. Los parásitos pueden persistir en la sangre durante meses (o bien, en el caso de *P. malariae*, durante muchos años) en las personas que no reciben tratamiento. La complejidad de la respuesta inmunitaria en el paludismo, los complicados mecanismos de evasión del parásito y la ausencia de una buena correlación *in vitro* con la inmunidad clínica han entorpecido en gran medida los esfuerzos para obtener una vacuna eficaz.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El paludismo es una causa muy frecuente de fiebre en países tropicales. Los síntomas iniciales del paludismo son inespecíficos y los síntomas son muy similares a los de cualquier enfermedad vírica leve: sensación de malestar, cefalea, fatiga, molestias abdominales y mialgias seguidas de fiebre. En algunos casos, la intensidad de los síntomas como cefalea, dolor torácico, dolor abdominal, artralgias, mialgias o diarrea, puede hacer pensar en algún otro diagnóstico. Aunque la cefalea llega a ser intensa en el paludismo, no se acompaña de rigidez de nuca ni de fotofobia como en la meningitis. Las mialgias, que pueden ser importantes, no suelen ser tan intensas como en el dengue, y los músculos no presentan la sensibilidad dolorosa que se observa en la leptospirosis o en el tifus. Son frecuentes la náusea, el vómito y la hipotensión ortostática. Los clásicos paroxismos palúdicos, en los que aparecen con intervalos regulares picos febriles y escalofríos, no son tan frecuentes y hacen pensar en una infección por *P. vivax* o *P. ovale.* La fiebre es irregular en las fases iniciales (la del paludismo por *P. falciparum* a veces no se regulariza nunca); la temperatura de las personas no inmunes y los niños suele superar los 40°C y se acompaña de taquicardia y, en ocasiones, delirio. Aunque en cualesquiera de las formas de paludismo pueden aparecer convulsiones febriles en los niños, las crisis generalizadas se relacionan de manera específica con el paludismo por *P. falciparum* y pueden anunciar el inicio de la afección cerebral. En el paludismo agudo se han descrito muchas alteraciones clínicas, pero la mayoría de los pacientes con infección no complicada presentan escasas alteraciones físicas aparte de fiebre, malestar, anemia leve y, en algunos casos, bazo palpable. Es común la anemia en niños pequeños que viven en áreas con transmisión estable, en particular cuando la resistencia ha minado la eficacia de los fármacos antipalúdicos. En individuos no inmunizados con paludismo agudo, pasan varias semanas antes de que se pueda palpar el bazo, pero se observa esplenomegalia en una alta proporción de individuos sanos en áreas donde el paludismo es endémico y refleja infecciones repetidas. También es frecuente la hepatomegalia leve, sobre todo en los niños pequeños. En los adultos es frecuente la ictericia leve; puede aparecer en los pacientes con paludismo por *P. falciparum* no complicado, y por lo general desaparece al cabo de una a tres semanas. El paludismo no se acompaña de algún tipo de erupción cutánea similar a la que se puede observar en la septicemia meningocócica, el tifus, la fiebre entérica, los exantemas víricos y las reacciones a fármacos. Las hemorragias petequiales en la piel y las mucosas, características de las fiebres víricas de tipo hemorrágico y de la leptospirosis, son infrecuentes en el paludismo grave por *P. falciparum*.

PALUDISMO GRAVE POR *P. FALCIPARUM*

Con tratamiento oportuno y apropiado, la infección no complicada por *P. falciparum* (es decir, el paciente puede deglutir sus medicinas y consumir alimentos) conlleva una tasa de mortalidad cercana a 0.1%. No obstante, una vez que ocurre disfunción de órganos vitales o bien, cuando la proporción total de eritrocitos infectados se incrementa a más de 2% (cifra que corresponde a más de 10^{12} parásitos en adultos), el riesgo de morir aumenta en forma gradual. Las principales manifestaciones de paludismo grave por *P. falciparum* se muestran en el **cuadro 203-2** en tanto que las características que indican un mal pronóstico se enumeran en el **cuadro 203-3**.

Paludismo cerebral. El coma es una manifestación típica y de mal pronóstico del paludismo por *P. falciparum*, que se acompaña de una tasa de mortalidad cercana a 20% en los adultos y a 15% en los niños, a pesar del tratamiento. Las manifestaciones como obnubilación, delirio o conductas anómalas deben tomarse con seriedad. El inicio puede ser gradual o súbito después de una convulsión.

El paludismo cerebral se manifiesta como una encefalopatía simétrica difusa; son infrecuentes los signos neurológicos focales. Aunque se puede detectar una cierta resistencia pasiva en la flexión de la cabeza, no se observan signos de la irritación meníngea. La mirada puede ser divergente y es frecuente un reflejo de fruncido de labios, pero los demás reflejos primitivos suelen faltar. Excepto en los casos de coma profundo, se conservan los reflejos corneales. El tono muscular puede aparecer aumentado o disminuido. Los reflejos tendinosos son variables y la respuesta plantar puede ser flexora o extensora; los reflejos abdominal y cremastérico están abolidos. Puede observarse una posición de flexión o extensión. Cerca de 15% de los pacientes sufren hemorragias retinianas; esta cifra aumenta hasta 30 o 40% cuando se realiza dilatación pupilar y oftalmoscopia indirecta. Otras anomalías en el fondo de ojo **(fig. 203-3)** son manchas discretas de opacidad retiniana (30 a 60%), edema de papila (en 8% de los niños, rara en los adultos), manchas de algodón en rama (<5%) y cambios de coloración de un vaso o un segmento de un vaso retiniano (ocasionales). Hasta 50% de los niños con paludismo cerebral sufren convulsiones, casi siempre generalizadas y repetidas. Son frecuentes las convulsiones encubiertas, sobre todo en los niños, que se manifiestan como movimientos oculares repetitivos tónico-clónicos o incluso hipersalivación. Mientras que los adultos no suelen presentar secuelas neurológicas (<3% de los casos), alrededor de 15% de los niños que sobreviven al paludismo cerebral (en especial los que presentan hipoglucemia, anemia intensa, convulsiones repetidas y coma profundo) sufren alguna deficiencia neurológica residual cuando recuperan la conciencia: se ha comunicado la aparición de episodios de duración variable de hemiplejía, parálisis cerebral, ceguera cortical, sordera y trastornos del conocimiento y del aprendizaje (todos de duración variable). Casi 10% de los niños que sobreviven al paludismo cerebral tienen un déficit persistente del lenguaje. La incidencia de epilepsia se incrementa y la esperanza de vida disminuye en estos niños.

Hipoglucemia. Una complicación importante y frecuente del paludismo grave es la hipoglucemia, que se acompaña de un pronóstico desfavorable y que es particularmente problemática en los niños y en las embarazadas. En el paludismo, la hipoglucemia se debe a la insuficiencia de la gluconeogénesis hepática y al incremento del consumo de glucosa por el hospedador y, en mucho menor medida, el parásito. Para complicar todavía más la situación, la

CUADRO 203-2 MANIFESTACIONES DEL PALUDISMO GRAVE POR *P. FALCIPARUM*

Signos	Manifestaciones
Importantes	
Coma profundo/paludismo cerebral	Incapacidad para localizar o responder de manera apropiada a estímulos nocivos; coma que persiste por más de 30 min después de una convulsión generalizada
Acidemia/acidosis	pH arterial <7.25 o concentración plasmática de bicarbonato <15 mmol/L; concentraciones de lactato en sangre venosa >5 mmol/L; se manifiesta por respiración profunda y difícil, que a menudo se le describe como "dificultad para respirar"
Anemia normocítica, normocrómica grave	Hematócrito <15% o concentración de hemoglobina <50 g/L (<5 g/100 ml) con parasitemia superior a 100 000/μl
Insuficiencia renal	Diuresis (en 24 h) <400 ml en adultos o <12 ml/kg en niños; sin mejoría con la rehidratación; concentración sérica de creatinina >265 μmol/L (>3.0 mg/100 ml)
Edema pulmonar/síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto	Edema pulmonar no cardiógeno, que a menudo empeora con la hidratación excesiva
Hipoglucemia	Concentración sérica de glucosa <2.2 mmol/L (<40 mg/100 ml)
Hipotensión/estado de choque	Presión arterial sistólica <50 mmHg en niños de uno a cinco años o <80 mmHg en adultos; diferencias entre las temperaturas central y cutánea >10°C; tiempo de llenado capilar >2 s
Hemorragia/coagulación intravascular diseminada	Hemorragia significativa y sangrado proveniente de encías, nariz y tubo digestivo o bien, datos de coagulación intravascular diseminada
Convulsiones	Más de dos convulsiones generalizadas en 24 h; signos de actividad convulsiva continuada, en ocasiones con manifestaciones sutiles (p. ej., movimientos oculares tónico-clónicos sin movimientos de la cara o de las extremidades)
Hemoglobinuria[a]	Orina de color oscuro, o pardo o rojizo; no asociada al efecto de fármacos oxidantes y defectos enzimáticos de los eritrocitos (como deficiencia de G6PD)
Otras	
Alteración del estado de conciencia, responde a los estímulos	Incapaz de sentarse o ponerse de pie sin apoyo
Debilidad extrema	Postración; incapacidad para permanecer sentado sin ayuda[b]
Hiperparasitemia	Parasitemia >5% en individuos no inmunes (más de 20% en cualquier paciente)
Ictericia	Concentración sérica de bilirrubina >50 mmol/L (>3 mg/100 ml) si se combina con otros datos de disfunción de órganos vitales

[a] La hemoglobinuria puede ocurrir en el paludismo no complicado.
[b] En los niños que en condiciones normales pueden sentarse.
Nota: G6PD, deshidrogenasa de glucosa-6-fosfato.

CUADRO 203-3 MANIFESTACIONES DE MAL PRONÓSTICO EN EL PALUDISMO GRAVE POR *P. FALCIPARUM*

Signos clínicos
- Agitación acentuada
- Hiperventilación (cuadro disneico)
- Hipotermia (<36.5 °C)
- Hemorragia
- Coma profundo
- Convulsiones repetidas
- Anuria
- Choque

Datos de estudios de laboratorio
- Estudios bioquímicos
  - Hipoglucemia (<2.2 mmol/L)
  - Hiperlactacidemia (>5 mmol/L)
  - Acidosis (pH arterial <7.3; HCO_3 sérico <15 mmol/L)
  - Incremento de la creatinina sérica (>265 μmol/L)
  - Incremento de la bilirrubina total (>50 μmol/L)
  - Aumento de las enzimas hepáticas (AST/ALT tres veces mayor del límite superior de lo normal; incremento de 5-nucleotidasa)
  - Aumento de enzimas de músculos (incrementos de CPK y mioglobina)
  - Incremento del ácido úrico (>600 μmol/L)
- Estudios hematológicos
  - Leucocitosis (>12 000 células/μl)
  - Anemia intensa (PCV <15%)
  - Coagulopatía
    - Disminución del recuento plaquetario (<50 000 plaquetas/μl)
    - Prolongación del tiempo de protrombina (>3 s)
    - Prolongación del tiempo parcial de tromboplastina
    - Disminución del nivel de fibrinógeno (<200 mg/100 ml)
- Aspectos parasitológicos
  - Hiperparasitemia
    - Incremento de la mortalidad si hay más de 100 000 plasmodios/μl
    - Mortalidad alta si hay más de 500 000 plasmodios/μl
    - Más de 20% de los parásitos identificados como trofozoítos y esquizontes contienen pigmento
    - Más de 5% de los neutrófilos tienen pigmento visible

Nota: ALT, aminotransferasa de alanina (*alanine aminotransferase*); AST, aminotransferasa de aspartato (*aspartate aminotransferase*); CPK, creatinfosfocinasa (*creatine phosphokinase*); PCV, volumen hematócrito (*packed cell volume*).

quinina y la quinidina, los fármacos que se administran para el tratamiento del paludismo grave resistente a la cloroquina, son potentes estimuladores de la secreción de insulina pancreática. La hipoglucemia hiperinsulinémica plantea dificultades especiales en las embarazadas que reciben tratamiento con quinina. En los casos graves es difícil el diagnóstico clínico de hipoglucemia debido a que no suelen aparecer los signos físicos habituales (sudación, piel de gallina, taquicardia) y a que los trastornos neurológicos debidos a la hipoglucemia no se pueden diferenciar de los causados por el paludismo.

Acidosis. La acidosis es una causa importante de muerte por paludismo grave y es consecuencia de la acumulación de ácidos orgánicos. Por lo general, coexiste aumento de las concentraciones de ácido láctico con hipoglucemia. En los adultos, el daño renal simultáneo a menudo se combina con la acidosis; en los niños, la cetoacidosis también puede ser un factor que la ocasione. Otros ácidos orgánicos todavía no identificados también contribuyen en gran medida a causar la acidosis. La respiración acidótica, a veces denominada síndrome disneico, es un signo de mal pronóstico que a menudo va seguido de insuficiencia circulatoria refractaria a la expansión del volumen o a los fármacos inotrópicos, y por último, de paro respiratorio. Las concentraciones plasmáticas de bicarbonato o lactato son los mejores indicadores bioquímicos de la gravedad del paludismo. La acidosis láctica se debe a una combinación de glucólisis anaerobia en los tejidos donde los parásitos secuestrados interfieren con el flujo de la microcirculación, hipovolemia, producción de lactato por parte de los parásitos y deficiencia de la depuración hepática y renal del lactato. El pronóstico de la acidosis grave es malo.

Edema pulmonar no cardiógeno. Los adultos con paludismo grave por *P. falciparum* pueden sufrir edema pulmonar no cardiógeno aun después de varios días de tratamiento antipalúdico. La patogenia de esta variante del síndrome

FIGURA 203-3. El ojo en el paludismo cerebral: lesión blanquecina perimacular y hemorragias pálidas en el centro de la retina. (*Cortesía de N. Beare, T. Taylor, S. Harding, S. Lewallen, y M. Molyneux, con autorización.*)

disneico del adulto no se ha aclarado. La tasa de mortalidad es mayor de 80%. Este proceso se puede agravar con la administración enérgica de líquidos por vía intravenosa. También puede surgir edema pulmonar no cardiógeno en casos de paludismo por *P. vivax* por lo demás no complicado, en donde la norma es la recuperación clínica.

Insuficiencia renal. Las alteraciones renales son frecuentes en los adultos con paludismo grave por *P. falciparum*, pero casi nunca se observan en los niños. Su patogenia no se ha explicado, aunque puede relacionarse con el secuestro de eritrocitos parasitados que interfieren en el flujo microcirculatorio renal y en el metabolismo regional. En términos clínicos y anatomopatológicos, este síndrome es similar a la necrosis tubular aguda, aunque los pacientes nunca sufren necrosis cortical renal. La insuficiencia renal aguda puede aparecer de manera simultánea con otras disfunciones de órganos vitales (en cuyo caso la mortalidad es grande) o evolucionar conforme se resuelven las otras manifestaciones de la enfermedad. En los supervivientes, la diuresis reaparece en promedio a los cuatro días y los niveles de creatinina sérica se normalizan en una media de 17 días (cap. 273). La diálisis o la hemofiltración temprana mejora de manera considerable la posibilidad de supervivencia, sobre todo en la insuficiencia renal hipercatabólica aguda.

Alteraciones hematológicas. La anemia se debe a la destrucción acelerada de los eritrocitos y a su eliminación en el bazo, junto con la eritropoyesis ineficaz. En el paludismo grave, tanto los eritrocitos infectados como los sanos muestran una menor capacidad de deformación que se correlaciona con el pronóstico y la aparición de anemia. La depuración esplénica de todas las células también se incrementa. En las personas no inmunes y en las regiones con transmisión inestable, la anemia puede aparecer con rapidez y a menudo es necesaria la transfusión. Como consecuencia de infecciones palúdicas repetidas, los niños en muchas áreas de África desarrollan anemia intensa que es consecuencia del acortamiento de la vida de los eritrocitos y de diseritropoyesis pronunciada. La anemia es una consecuencia frecuente de la resistencia a los antipalúdicos, lo que ocasiona repetición o persistencia de la infección.

En el paludismo por *P. falciparum* son frecuentes las alteraciones leves de la coagulación y la trombocitopenia de poca intensidad. Las hemorragias graves con signos de coagulación intravascular diseminada ocurren en menos de 5% de los pacientes con paludismo grave. Algunos individuos pueden presentar hematemesis por úlceras de estrés o por erosiones gástricas agudas.

Disfunción hepática. La ictericia hemolítica leve es habitual en el paludismo; la intensa se relaciona con infecciones por *P. falciparum*, es más frecuente en los adultos y se debe a hemólisis, lesión de los hepatocitos y colestasis. Cuando se acompaña de disfunción de otro órgano vital (a menudo trastornos renales), conlleva un mal pronóstico. La insuficiencia hepática contribuye a la hipoglucemia, la acidosis láctica y la alteración del metabolismo de los fármacos. Unos cuantos pacientes con paludismo por *P. falciparum* pueden sufrir ictericia intensa (con componente hemolítico, hepatítico y colestásico), sin manifestaciones de disfunción de otros órganos vitales.

Otras complicaciones. La septicemia puede complicar el paludismo grave, sobre todo en los niños. En áreas endémicas, la bacteriemia por *Salmonella* se ha asociado de manera específica a infecciones por *P. falciparum*. Las infecciones torácicas y las infecciones de vías urinarias causadas por catéteres son frecuentes en pacientes que permanecen inconscientes por más de tres días. La neumonía por broncoaspiración puede aparecer después de convulsiones generalizadas. La frecuencia de las complicaciones por paludismo grave por *P. falciparum* se resume en el cuadro 203-4.

CUADRO 203-4 INCIDENCIA RELATIVA DE COMPLICACIONES GRAVES DEL PALUDISMO POR *P. FALCIPARUM*

Complicación	Adultos y mujeres no embarazadas	Embarazadas	Niños
Anemia	+	++	+++
Convulsiones	+	+	+++
Hipoglucemia	+	+++	+++
Ictericia	+++	+++	+
Insuficiencia renal	+++	+++	–
Edema pulmonar	++	+++	+

Clave: –, rara; +, poco frecuente; ++, frecuente; +++, muy frecuente.

PALUDISMO Y EMBARAZO

En regiones endémicas (hiperendémicas y holoendémicas), el paludismo por *P. falciparum* en mujeres en su primero o segundo embarazo se asocia a bajo peso al nacer (reducción promedio cercana a 170 g) y en consecuencia a incremento de la mortalidad en lactantes y niños. En términos generales, las madres que sufren infección en áreas de transmisión estable permanecen asintomáticas pese a la intensa acumulación de eritrocitos parasitados en la microcirculación placentaria. La infección materna por VIH predispone tanto a la embarazada a padecer paludismo como al recién nacido a sufrir paludismo congénito, lo que exacerba la reducción de peso relacionada con el paludismo.

En las zonas con transmisión inestable del paludismo, las embarazadas tienden a presentar infecciones graves y son particularmente vulnerables a padecer edema agudo. Las complicaciones más frecuentes son sufrimiento fetal, parto prematuro y aborto o peso bajo al nacer. En casos de paludismo grave es común la muerte fetal. El paludismo congénito se observa en menos de 5% de los recién nacidos de madres infectadas; su frecuencia y el grado de parasitemia guardan relación directa con la densidad parasitaria en la sangre materna y la placenta. El paludismo por *P. vivax* durante el embarazo también se relaciona con una reducción del peso al nacer (de 110 g, en promedio), pero a diferencia del paludismo por *P. falciparum*, este efecto es mayor en las mujeres multigrávidas que en las primigrávidas.

PALUDISMO EN LOS NIÑOS

La mayoría de las personas que fallecen anualmente debido a paludismo por *P. falciparum* (uno a tres millones) son niños africanos. En los niños con paludismo grave son relativamente frecuentes las convulsiones, el coma, la hipoglucemia, la acidosis metabólica y la anemia grave, mientras que son raros la ictericia intensa, la insuficiencia renal aguda y el edema pulmonar agudo. Los niños con anemia intensa pueden presentar una respiración profunda forzada, que antes se atribuía de manera incorrecta a una "insuficiencia cardiaca congestiva anémica", pero que en realidad suele deberse a acidosis metabólica, complicada a menudo con hipovolemia. Cada vez se cuenta con más datos de que el paludismo grave puede ocasionar deficiencias neurocognitivas y del desarrollo a largo plazo. En términos generales, los niños toleran los fármacos antipalúdicos y responden con rapidez al tratamiento.

PALUDISMO POR TRANSFUSIÓN

El paludismo se puede transmitir por transfusión sanguínea, pinchazos con aguja, uso compartido de agujas infectadas por drogadictos y trasplante de órganos. El periodo de incubación en estas situaciones suele ser breve debido a que no se produce una fase preeritrocitaria de desarrollo. Las manifestaciones clínicas y el tratamiento de estos casos son similares a los de la infección adquirida de forma natural. En las infecciones por *P. vivax* y *P. ovale* es innecesaria la quimioterapia radical con primaquina.

COMPLICACIONES CRÓNICAS DEL PALUDISMO

ESPLENOMEGALIA TROPICAL (ESPLENOMEGALIA PALÚDICA HIPERREACTIVA)

Las infecciones palúdicas crónicas o repetidas producen hipergammaglobulinemia; anemias normocítica y normocrómica y, en algunas ocasiones, esplenomegalia. Algunas personas que residen en zonas con paludismo endémico en África tropical y Asia presentan una respuesta inmunitaria alterada a las infecciones repetidas, que se caracteriza por esplenomegalia de gran magnitud, hepatomegalia, aumento considerable de las concentraciones séricas de IgM y presencia de anticuerpos palúdicos, linfocitosis sinusal hepática y (en África) linfocitosis periférica de células B. Este síndrome se ha relacionado con la producción de anticuerpos IgM citotóxicos contra los linfocitos T CD8+, anticuerpos contra los linfocitos T CD5+ y aumento de la proporción de linfocitos T CD4+/CD8+. Parece que estos acontecimientos determinan una producción no contrarrestada de IgM por parte de las células B, con formación de crioglobulinas (agregados de IgM e inmunocomplejos). Este proceso inmunológico ocasiona una hiperplasia reticuloendotelial y estimula la actividad de depuración, lo que termina por causar esplenomegalia. Los pacientes con esplenomegalia palúdica hiperreactiva (*hyperreactive malarial splenomegaly*, HMS) tienen una masa abdominal o una sensación de pesadez en el abdomen con dolor agudo ocasional que denota periesplenitis. Suelen observarse datos de anemia y un cierto grado de pancitopenia, aunque en muchos casos no se pueden demostrar los parásitos en los frotis de sangre periférica. Los pacientes son más vulnerables a las

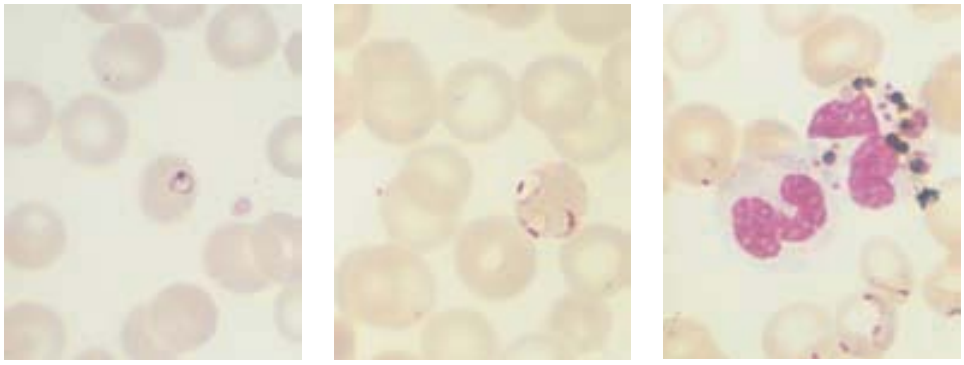

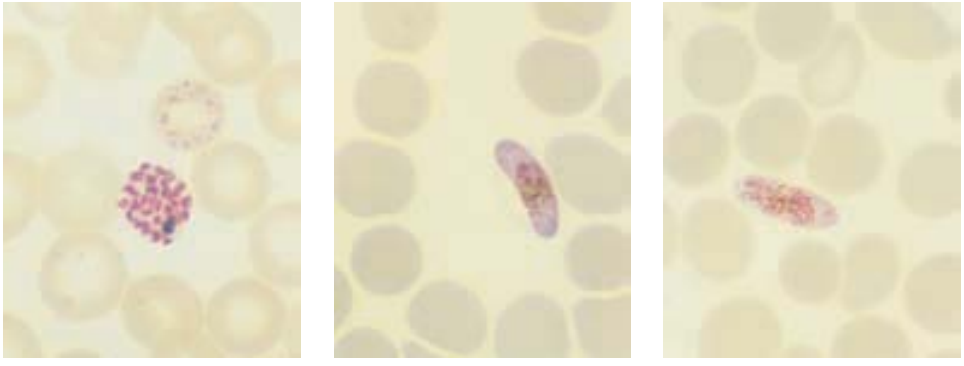

FIGURA 203-4. Frotis de gota fina donde se identifica *Plasmodium falciparum*. *A.* Trofozoítos jóvenes. ***B.*** Trofozoítos viejos. ***C.*** Pigmento en los polimorfonucleares y trofozoítos. ***D.*** Esquizontes maduros. ***E.*** Gametocitos hembras. ***F.*** Gametocitos machos. (*Con autorización de Bench Aids for the Diagnosis of Malaria Infections, 2d ed, y permiso de la Organización Mundial de la Salud.*)

infecciones respiratorias y cutáneas; muchos enfermos fallecen de sepsis generalizada. Los individuos con HMS que viven en las zonas endémicas deben recibir quimioprofilaxis antipalúdica; los resultados casi siempre son buenos. En las zonas no endémicas se aconseja el tratamiento. En algunos casos refractarios a la terapéutica puede aparecer una proliferación linfoide clonal que más tarde evolucione hacia un trastorno linfoproliferativo maligno.

NEFROPATÍA PALÚDICA CUARTANA

Las infecciones crónicas o repetidas por *P. malariae*, y tal vez por otras especies palúdicas, pueden originar una lesión del glomérulo renal por inmunocomplejos solubles que es la causa del síndrome nefrótico. Otros factores todavía no identificados deben contribuir a este proceso ya que sólo una proporción muy pequeña de los individuos infectados experimenta afección renal. El aspecto histológico es el de una glomerulonefritis focal o segmentaria con la escisión de la membrana basal capilar. Con el microscopio electrónico se observan depósitos subendoteliales densos, y la inmunofluorescencia revela la presencia de depósitos de complemento e inmunoglobulinas; en muestras de tejido renal en los niños es posible ver los antígenos de *P. malariae*. Cuando hay un patrón granular tosco de depósitos inmunofluorescentes en la membrana basal (predominantemente de IgG3) y proteinuria selectiva el pronóstico es mejor que cuando hay un patrón granular fino predominantemente de IgG2 y proteinuria no selectiva. La nefropatía cuartana apenas responde al tratamiento con antipalúdicos o con glucocorticoides y fármacos citotóxicos.

LINFOMA DE BURKITT E INFECCIÓN POR EL VIRUS DE EPSTEIN-BARR

Es posible que la inmunodepresión que acompaña al paludismo provoque una infección por virus linfomatosos. El linfoma de Burkitt se relaciona con el virus de Epstein-Barr. La prevalencia de este tumor de la infancia es muy alta en las zonas palúdicas de África.

DIAGNÓSTICO

DEMOSTRACIÓN DEL PARÁSITO

El diagnóstico del paludismo se basa en la demostración de las formas asexuales del parásito en frotis de sangre periférica teñidos. Si el primer frotis fue negativo y el clínico tiene gran sospecha de que exista la parasitosis, se harán nuevos frotis. Entre las tinciones de Romanowsky se prefiere Giemsa a pH de 7.2; también cabe utilizar las tinciones de Wright, Field o Leishman. Deben examinarse frotis finos (**figs. 203-4** y **203-5**; véanse también las **figs. e18-1** y **e18-2**) y gruesos (**figs. 203-6, 203-7, 203-8** y **203-9**). El frotis de gota fina de sangre debe secarse con rapidez en aire, fijarse con metanol anhidro y teñirse. Los eritrocitos en el extremo del frotis se examinarán con el objetivo de inmersión en aceite (amplificación × 1 000). El nivel de la parasitemia se expresa al señalar el número de eritrocitos parasitados por cada 1 000 de ellos. Los frotis de gota gruesa de sangre deben tener un grosor

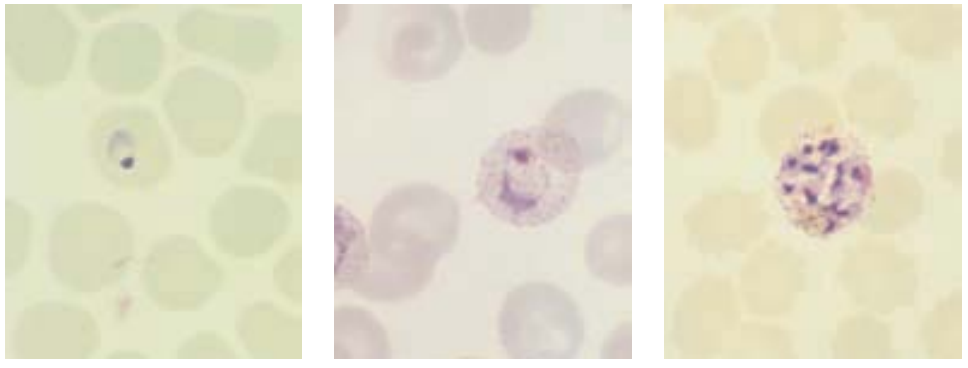

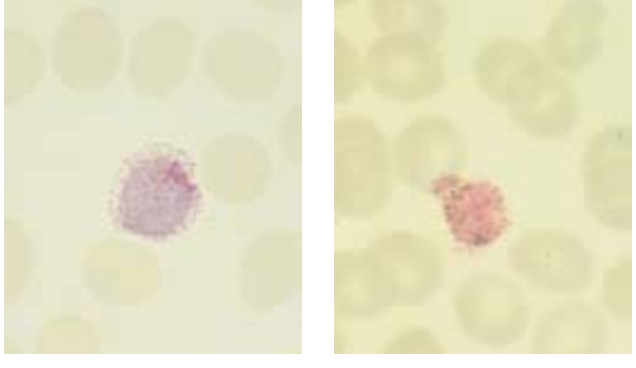

FIGURA 203-5. Frotis de gota fina para identificar *Plasmodium vivax*. *A.* Trofozoítos jóvenes. ***B.*** Trofozoítos viejos. ***C.*** Esquizontes maduros. ***D.*** Gametocitos hembras. ***E.*** Gametocitos machos. (*Con autorización de Bench Aids for the Diagnosis of Malaria Infections, 2d ed, y permiso de la Organización Mundial de la Salud.*)

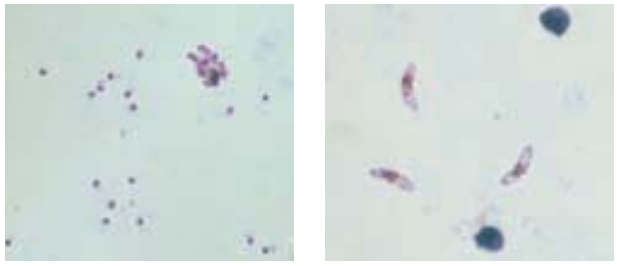

A B

FIGURA 203-6. Frotis de gota gruesa de *Plasmodium falciparum*. *A.* Trofozoítos. ***B.*** Gametocitos. (*Con autorización de Bench Aids for the Diagnosis of Malaria Infections, 2d ed, y permiso de la Organización Mundial de la Salud.*)

irregular. El frotis se debe secar por completo y teñir sin fijar. Debido a que existen muchas capas de eritrocitos superpuestas que sufren lisis durante el procedimiento de tinción, el frotis de gota gruesa tiene la ventaja de concentrar los parásitos (40 a 100 veces, en comparación con el frotis de gota fina) y, por tanto, de incrementar la sensibilidad diagnóstica. Se efectúa el recuento de los parásitos y los leucocitos, y se calcula el número de parásitos por unidad de volumen a partir del recuento leucocitario total. Otra opción consiste en suponer un recuento de leucocitos de 8 000/µl. Esta cifra se convierte en el número de eritrocitos parasitados por microlitro. Es necesario contar un mínimo de 200 leucocitos en inmersión en aceite. La interpretación de los frotis de gota gruesa requiere una cierta experiencia debido a que son frecuentes los artefactos. Antes de considerar negativo un frotis de gota gruesa se deben examinar 100 a 200 campos con un objetivo de inmersión en aceite. En zonas con transmisión alta, la presencia de hasta 10 000 parásitos/µl de sangre puede tolerarse sin síntomas o signos en individuos con respuesta inmunitaria parcial. Por lo tanto, la detección de parásitos de paludismo es sensible pero poco específica para identificar al paludismo como causa de la enfermedad.

Se han introducido pruebas rápidas, sencillas, sensibles y específicas con tiras reactivas para anticuerpos que detectan la proteína 2 rica en histidina y específica para *P. falciparum* (P. falciparum-*specific, histidine-rich protein 2*, PfHRP2) o antígenos de deshidrogenasa de lactato en muestras de sangre obtenidas por punción **(cuadro 203-5)**. Algunas de estas pruebas poseen un segundo anticuerpo, que permite que *P. falciparum* se distinga de otros plasmodios menos peligrosos. Las pruebas basadas en PfHRP2 pueden ser positivas por varias semanas después de la infección aguda. Esta característica es una desventaja en regiones de transmisión alta, donde las infecciones son frecuentes, pero ayudan al diagnóstico de paludismo grave en pacientes que han recibido fármacos antipalúdicos y han eliminado la parasitemia periférica (pero en quienes la prueba PfHRP2 permanece como fuertemente positiva).

La relación entre parasitemia y pronóstico es compleja; en términos generales, los pacientes con $>10^5$ parásitos/µl corren mayor riesgo de morir, pero los individuos no inmunizados pueden fallecer con recuentos mucho más bajos, mientras que personas con respuesta inmunitaria parcial llegan a tolerar niveles de parasitemia muchas veces más altos con apenas síntomas menores. En casos de paludismo grave se piensa en un mal pronóstico cuando predominan formas más maduras de *P. falciparum* (es decir, más de 20% de los parásitos con pigmento visible) en análisis de sangre periférica o por la presencia de pigmento palúdico fagocitado en más de 5% de los neutrófilos. En las infecciones por *P. falciparum*, la gametocitemia alcanza su nivel máximo una semana después de que los parásitos asexuales alcanzan su cifra máxima. En vista de que los gametocitos maduros de *P. falciparum* no son afectados por la mayor parte de los antipalúdicos, su persistencia no constituye una prueba de resistencia farmacológica. El pigmento palúdico fagocitado se observa en ocasiones en el interior de monocitos de sangre periférica o en leucocitos polimorfonucleares y puede constituir un indicio de infección reciente si no se detectan parásitos de paludismo. Después de la eliminación de los parásitos, la presencia de este pigmento palúdico en el interior de células fagocíticas a menudo es evidente varios días en sangre periférica o durante periodos más prolongados en los aspirados de médula ósea o en frotis de líquido obtenidos después de punción intradérmica y aplicación de presión a la piel. La tinción de los parásitos con colorantes fluorescentes permite un diagnóstico más rápido de paludismo (pero no la determinación de la especie del parásito) en individuos con parasitemia baja.

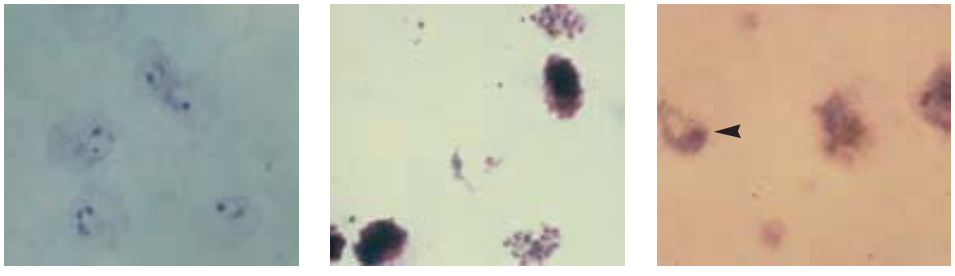

A B C

FIGURA 203-7. Frotis de gota gruesa de *Plasmodium vivax*. *A.* Trofozoítos. ***B.*** Esquizontes. ***C.*** Gametocitos. (*Con autorización de Bench Aids for the Diagnosis of Malaria Infections, 2d ed, y permiso de la Organización Mundial de la Salud.*)

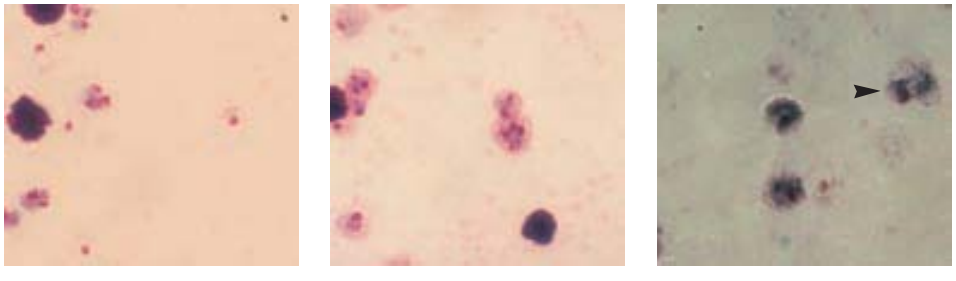

A B C

FIGURA 203-8. Frotis de gota gruesa de *Plasmodium ovale*. *A.* Trofozoítos. ***B.*** Esquizontes. ***C.*** Gametocitos. (*Con autorización de Bench Aids for the Diagnosis of Malaria Infections, 2d ed, y permiso de la Organización Mundial de la Salud.*)

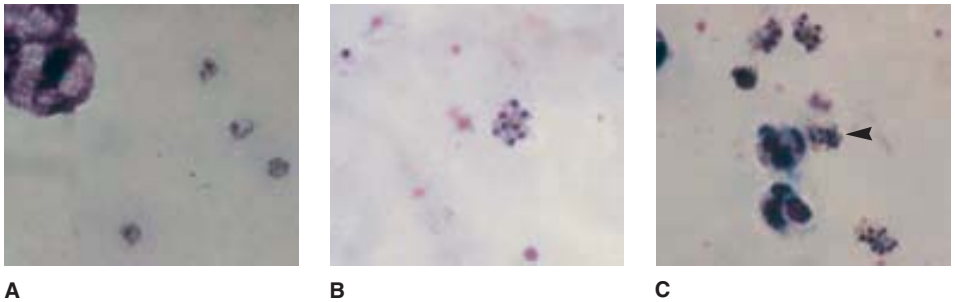

A B C

FIGURA 203-9. Frotis de gota gruesa de *Plasmodium malariae*. *A.* Trofozoítos. ***B.*** Esquizontes. ***C.*** Gametocitos. (*Con autorización de Bench Aids for the Diagnosis of Malaria Infections, 2d ed, y permiso de la Organización Mundial de la Salud.*)

DATOS DE LABORATORIO

De manera habitual se detecta anemia normocrómica y normocítica. El recuento leucocitario suele ser bajo o normal, aunque en las infecciones muy graves puede estar aumentado. Hay monocitosis, linfopenia y eosinopenia leves, con linfocitosis y eosinofilia reactivas en las semanas siguientes a la infección aguda. Se observa incremento de la velocidad de sedimentación eritrocitaria, del grado de viscosidad plasmática y del nivel de proteína C reactiva. El recuento plaquetario suele estar disminuido hasta cerca de 10^5/

CUADRO 203-5 MÉTODOS PARA EL DIAGNÓSTICO DEL PALUDISMO[a]

Método	Técnica	Ventajas	Desventajas
Método de gota gruesa[b]	El espesor de la capa de sangre debe ser desigual, pero lo suficientemente fino para que a través de dicha capa se puedan "mirar las manecillas del reloj". Se utilizarán coloraciones de Giemsa, Field, u otro tipo de tinción de Romanowsky, para teñir la sangre ya seca, sin fijar. Se hará un recuento del número de parásitos asexuales por 200 leucocitos (o por 500 si su número no es muy grande). Los gametocitos se cuentan por separado.[c]	Método sensible (0.001% de parasitemia); muestra especificidad de especie y no es caro	Los operadores necesitan tener experiencia (los artefactos pueden ser interpretados en forma errónea como parasitemia de bajo nivel); "subestima" el número real de parásitos
Método de gota fina[d]	Se utilizarán colorantes de Giemsa, Field, u otro tipo de tinción de Romanowsky, en un frotis fijo. Se contará el número de eritrocitos que contengan parásitos asexuales, por 1 000 eritrocitos. En el paludismo grave se identificará la etapa de desarrollo del parásito y se hará un recuento de los neutrófilos que contienen pigmento palúdico.[e] Se hará un recuento por separado de los gametocitos.[c]	Método rápido; muestra especificidad de especie; no es caro; en el paludismo grave aporta información pronóstica[e]	Método no sensible (parasitemia menor de 0.05%); distribución desigual de *P. vivax*, porque los eritrocitos agrandados infectados se concentran en el borde principal
Método PfHRP2 con tira colorimétrica o tarjeta	El operador coloca una gota de sangre en la tira o la tarjeta para después sumergirla en soluciones de lavado. El anticuerpo monoclonal "capta" el antígeno del parásito y deja una banda de color que puede interpretarse de manera adecuada.	Método muy completo y más o menos económico; rápido; sensibilidad similar o un poco menor que la de los frotis gruesos (alrededor de 0.001% de parasitemia)	Método que detecta sólo *Plasmodium falciparum*; sigue siendo positivo semanas después de la infección,[f] no cuantifica la parasitemia por *P. falciparum*
Método para medir LDH de *Plasmodium* por tarjeta o tira colorimétrica	El operador coloca una gota de sangre en la tira o la tarjeta, para después sumergirla en soluciones de lavado. Los anticuerpos monoclonales captan el antígeno de los parásitos y así surgen bandas de color que pueden interpretarse. Una banda muestra especificidad de género (todos los paludismos), en tanto que la otra es específica de *P. falciparum*.	Método rápido; su sensibilidad es semejante a la de los frotis de gota gruesa o un poco menor (parasitemia alrededor de 0.001%)	Preparación un poco más difícil que los métodos PfHRP2; a veces no detecta parasitemia poco intensa por *P. vivax, P. ovale* y *P. malariae*; tampoco cuantifica la parasitemia por *P. falciparum*
Métodos de concentración en microtubo con tinción a base de naranja de acridina	El operador reúne la sangre en un tubo especializado que contiene naranja de acridina, anticoagulante y un flotador. Después de la centrifugación, que concentra los parásitos alrededor del flotador, se observan con microscopio por fluorescencia.	Sensibilidad semejante o mayor que la de la gota gruesa (parasitemia alrededor de 0.001%), es ideal para el estudio y la lectura rápida de gran número de muestras	Método que no diferencia la especie del plasmodio ni la cuantifica; requiere el uso de microscopio por fluorescencia

[a] El paludismo no se puede diagnosticar con exactitud sobre bases clínicas, pero el tratamiento se emprenderá sobre dichas bases cuando la confirmación del laboratorio va a tardar en llegar. En áreas en las que el paludismo es endémico y su transmisión alta, es frecuente la parasitemia de bajo nivel sin aparición de síntomas en personas por lo demás sanas. Por tal razón, el paludismo quizá no sea la causa de la fiebre, aunque en este contexto la presencia de más de 10 000 parásitos/μl (alrededor de 0.2%) indica que el paludismo es la causa. La medición de anticuerpos y la reacción de cadena de polimerasa no ayudan al diagnóstico del paludismo.

[b] Parásitos asexuales/200 leucocitos × 40 = número de parásitos/μl (se supone que el número de leucocitos es de 8 000/μl). Consúltense las figuras 203-6 a 203-9.

[c] La gametocitemia puede persistir días o semanas después de que han desaparecido los parásitos asexuales. La gametocitemia sin parasitemia asexual no denota infección activa.

[d] Eritrocitos parasitados (%) × valor hematócrito × 1 256 = número de parásitos/μl. Consúltense las figuras 203-3 a 203-4.

[e] La presencia de más de 100 000 parásitos/μl (alrededor de 2%) conlleva un mayor peligro de que exista paludismo grave, pero algunos pacientes con dicha forma intensa tienen recuentos menores de parásitos. Con cualquier nivel de parasitemia, la detección de más de 50% de parásitos con forma de pequeños anillos (anchura del citoplasma menor de la mitad de la anchura del núcleo) conlleva un pronóstico relativamente satisfactorio. La presencia de pigmento visible en más de 20% de los parásitos o en más de 5% de los polimorfonucleares (que denota esquizogonia reciente masiva) conlleva el peor pronóstico.

[f] La persistencia de PfHRP2 constituye una desventaja en regiones en las que la transmisión es alta, pues muchas personas asintomáticas tienen positividad en las pruebas; sin embargo, puede utilizarse con ventaja en el diagnóstico en zonas de poca transmisión cuando el enfermo recibió tratamiento desconocido (el cual en áreas endémicas suele consistir en antipalúdicos). La positividad de la prueba PfHRP2 denota que la enfermedad es paludismo por *P. falciparum*, incluso si no se detectan parásitos en el frotis de sangre.

Nota: LDH, deshidrogenasa láctica (*lactate dehydrogenase*); PfHPRP2, proteína 2 rica en histidina de *P. falciparum*.

μl. Las infecciones graves se pueden acompañar de prolongación de los tiempos de protrombina y parcial de tromboplastina, así como de una trombocitopenia muy intensa. Las concentraciones de antitrombina III están reducidas incluso en los casos de infección leve. En el paludismo no complicado, suelen ser normales las concentraciones plasmáticas de electrólitos, nitrógeno ureico sanguíneo (*blood urea nitrogen*, BUN) y creatinina. En el paludismo grave puede ocurrir acidosis metabólica con disminución de las concentraciones plasmáticas de glucosa, sodio, bicarbonato, calcio, fosfato y albúmina, junto con aumentos de las concentraciones de lactato, nitrógeno ureico sanguíneo, creatinina, urato, enzimas musculares y hepáticas, y bilirrubina conjugada y no conjugada. La hipergammaglobulinemia es habitual en las personas inmunes y con inmunidad parcial, y el análisis de orina suele ser normal. En los adultos y los niños con paludismo cerebral, la presión de abertura media en la punción lumbar es de unos 160 mm de líquido cefalorraquídeo (LCR); casi siempre el LCR es normal o presenta una concentración de proteínas totales un poco alta [<1 g/L (<100 mg/100 ml)] y del recuento celular (<20/μl).

Rx PALUDISMO

(Cuadro 203-6.) Cuando un paciente que reside o procede de una zona palúdica tiene fiebre, es indispensable preparar y estudiar un frotis de sangre de gota gruesa y fina para confirmar el diagnóstico e identificar la especie del parásito (figs. 203-4 a 203-9). Los frotis sanguíneos deben repetirse al menos cada 12 a 24 h durante dos días si los primeros resultan negativos y hay una fuerte sospecha de paludismo. Otra posibilidad consiste en practicar una prueba de detección rápida de antígeno con tarjeta o tira colorimétrica. Los individuos con paludismo grave o los que no pueden ingerir fármacos deben recibir antipalúdicos por vía parenteral. Si existe alguna duda en cuanto al estado de resistencia del microorganismo infectante, habrá que calificarlo como resistente. Es posible realizar pruebas de sensibilidad a los antipalúdicos, pero no siempre se dispone del estudio y sus resultados tardan mucho como para influir en la selección del tratamiento. Hay varios fármacos que se pueden administrar por vía oral y la elección del más adecuado depende de la supuesta sensibilidad del parásito infeccioso. Pese a los datos recientes de *P. vivax* resistente a cloroquina (en partes de Indonesia, Oceanía, las regiones oriental y sur de Asia, Centroamérica y Sudamérica), este fármaco es el tratamiento preferido para los paludismos "benignos" en los seres humanos (*P. vivax, P. ovale, P. malariae*), excepto en Indonesia y en Nueva Guinea, donde hay altos niveles de resistencia.

El tratamiento del paludismo por *P. falciparum* ha cambiado en forma notable en años recientes. En áreas endémicas, la Organización Mundial de la Salud recomienda las combinaciones con artemisinina como tratamiento de primera línea para el paludismo no complicado por *P. falciparum*. Éstos son fármacos fiables, de acción rápida que pocas veces están a la venta en países de clima templado (incluido Estados Unidos), en donde los medicamentos recomendados son sólo los registrados. En algunos países con bajos ingresos se comercializan medicamentos falsos o de mala calidad, incluidos los antipalúdicos; por lo tanto, es indispensable poner atención especial al fármaco adquirido, en particular cuando el paciente no responde en la forma esperada. En el **cuadro 203-7** se muestran las características de los medicamentos antipalúdicos.

PALUDISMO GRAVE. En estudios grandes realizados en Asia se ha demostrado que un derivado hidrosoluble de la artemisinina, el artesunato, reduce las tasas de mortalidad en casos graves de paludismo por *P. falciparum:* 35% en comparación con

CUADRO 203-6 REGÍMENES PARA EL TRATAMIENTO DEL PALUDISMO

Tipo de enfermedad o tratamiento	Régimen
Paludismo no complicado	
Cepas conocidas de *Plasmodium vivax, P. malariae, P. ovale, P. falciparum*[a] sensibles a la cloroquina	Cloroquina (10 mg de base/kg seguido de 5 mg/kg a las 12, 24 y 36 h o por 10 mg/kg a las 24 h y 5 mg/kg a las 48 h) *o* Amodiaquina (10-12 mg de base/kg una vez al día tres días)
Tratamiento radical para la infección por *P. vivax* o *P. ovale*	Además de la cloroquina o la amodiaquina como se menciona antes, primaquina (0.25 mg de base/kg una vez al día; 0.375-0.5 mg de base/kg cada día en el sureste asiático y Oceanía) la cual debe administrarse durante 14 días para prevenir las recaídas. En casos de deficiencia leve de G6PD, 0.75 mg de base/kg una vez por semana durante seis semanas. No debe administrarse primaquina en casos de deficiencia grave de G6PD
Paludismo por *P. falciparum* sensible[b]	Artesunato[c] (4 mg/kg una vez al día por tres días) más sulfadoxina (25 mg/kg) más pirimetamina (1.25 mg/kg) en dosis única, *o* Artesunato[c] (4 mg/kg una vez al día por tres días) más amodiaquina (10 mg de base/kg una vez al día por tres días)[d]
Paludismo por *P. falciparum* resistente a múltiples fármacos	Artemeter-lumefantrina[c] (1.5/9 mg/kg cada 12 h por tres días con los alimentos) o artesunato[c] (4 mg/kg una vez al día por tres días), *más* Mefloquina (25 mg de base/kg, ya sean 8 mg/kg una vez al día por tres días o 15 mg/kg en el segundo día y después 10 mg/kg en el tercer día)[d]
Tratamiento de segunda línea/ tratamiento de paludismo importado	Artesunato[c] (2 mg/kg una vez al día por siete días) o quinina (10 mg de sal/kg cada 8 h por siete días) *más uno de los siguientes tres fármacos*: 1. Tetraciclina[e] (4 mg/kg cada 6 h por siete días) 2. Doxiciclina[e] (3 mg/kg una vez al día por siete días) 3. Clindamicina (10 mg/kg cada 12 h por siete días), *o* Atovacuona-proguanilo (20/8 mg/kg una vez al día por tres días con los alimentos)
Paludismo grave por *P. falciparum*[f]	
	Artesunato[c] (2.4 mg/kg IV seguido de 2.4 mg/kg a las 12 y 24 h y después una vez al día si es necesario),[g] *o* Artemeter[c] (3.2 mg/kg por vía intramuscular seguido de 1.6 mg/kg una vez al día), *o* Diclorhidrato de quinina (20 mg de sal/kg[h] administrados en el transcurso de 4 h, seguidos de 10 mg de sal/kg administrados en goteo durante 2-8 h cada 8 h[i]), *o* Quinidina (10 mg/kg[h] administrados en 1-2 h, seguidos de 1.2 mg de base/kg/h[i] con vigilancia electrocardiográfica)

[a] Muy pocas regiones tienen hoy en día paludismo sensible a cloroquina (fig. 203-2).
[b] En zonas donde se sabe que el fármaco que acompaña al artesunato es eficaz.
[c] Los derivados de la artemisinina no están registrados en Estados Unidos ni en algunos otros países de clima templado.
[d] Se dispone de preparaciones con fármacos combinados en dosis fijas.
[e] La tetraciclina y la doxiciclina no deben administrarse a embarazadas o a niños menores de ocho años de edad.
[f] El tratamiento oral debe sustituirse lo antes posible conforme el paciente se recupera lo suficiente para consumir líquidos por vía oral.
[g] El artesunato es el fármaco preferido cuando está disponible. Datos de estudios grandes en el sureste asiático mostraron reducción de 35% de la tasa de mortalidad en comparación con la quinina. El paludismo grave en niños en entornos de transmisión alta tiene características diferentes; por tanto, se están realizando estudios en África en los que se compara el artesunato con la quinina para establecer si hay beneficios en la supervivencia para los niños africanos.
[h] No debe administrarse una dosis de carga si se administraron dosis terapéuticas de quinina o quinidina en las 24 h anteriores. Algunos autores recomiendan dosis más bajas de quinidina.
[i] La administración en goteo continuo puede realizarse en solución salina a 0.9% y en soluciones glucosadas a 5 o 10%. La velocidad de administración para la quinina y la quinidina debe controlarse con precisión.
Nota: G6PD, deshidrogenasa de glucosa-6-fosfato.

las tasas obtenidas con quinina. El artesunato es ahora el fármaco preferido; se administra por vía intravenosa, pero también puede administrarse en forma de inyección intramuscular. Artemeter y el fármaco muy cercano artemotil (arteether) son preparaciones oleosas que se administran por vía intramuscular, se absorben en forma irregular y no proporcionan los mismos beneficios que el artesunato. Se ha elaborado una preparación rectal para el tratamiento extrahospitalario de individuos de las regiones rurales de los trópicos que no pueden tomar medicamentos orales. La artemisinina es más segura que la quinina y mucho más segura que la quinidina, pero sólo se dispone de una preparación en Estados Unidos. La FDA aprobó en fechas recientes el artesunato IV para urgencias en casos de paludismo grave, a través del departamento de servicios farmacológicos de los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC); véase al final del capítulo la información para establecer contacto. El gluconato de quinidina es un antiarrítmico tan eficaz como la quinina y como es más fácil adquirirlo ha sustituido a la quinina para el tratamiento del paludismo en Estados Unidos. La administración de quinidina debe vigilarse de manera estricta para evitar arritmias e hipotensión. Las concentraciones plasmáticas totales >8 μg/ml, un intervalo QT_c >0.6 s o el ensanchamiento del complejo QRS de más de 25% de las cifras iniciales son indicación para reducir la velocidad de administración. Si aparece arritmia o hipotensión que no responde a la administración de solución salina, debe interrumpirse el tratamiento con este fármaco. La quinina es más segura que la quinidina; no es necesario llevar a cabo vigilancia cardiovascular, excepto en individuos con cardiopatías.

El paludismo grave con *P. falciparum* es una urgencia médica que requiere atención de enfermería intensiva y un tratamiento muy cuidadoso. Hay que pesar al enfermo y, si permanece en coma, se debe colocar de costado o boca abajo. Es esencial la evaluación frecuente del estado del paciente. Estudios clínicos han demostrado que los fármacos complementarios como glucocorticoides en dosis altas, urea, heparina, dextrán, desferoxamina, anticuerpos contra el factor de necrosis tumoral α o fenobarbital en dosis altas (20 mg/kg), no han sido eficaces o incluso han sido dañinos, por lo que no deben administrarse. En la insuficiencia renal aguda o la acidosis metabólica intensa habrá que comenzar el uso de la hemofiltración o la hemodiálisis, lo más pronto posible.

El tratamiento antipalúdico parenteral debe iniciarse lo antes posible. Si se utilizan artemeter, quinina o quinidina, debe administrarse una dosis inicial de carga de manera que se alcancen concentraciones terapéuticas tan pronto como sea posible. La quinina y la quinidina causan hipotensión nociva si se inyectan con rapidez; cuando se administran por vía intravenosa es indispensable hacerlo con mucho cuidado mediante el control de la velocidad de administración. Si no es posible aplicar este método, la quinina debe administrarse en forma de inyecciones intramusculares profundas en la cara anterior del muslo. No se sabe con certeza cuál es el intervalo terapéutico óptimo para la quinina y la quinidina en el paludismo grave, pero las concentraciones plasmáticas totales de 8 a 15 mg/L para la quinina y de 3.5 a 8 mg/L para la quinidina son eficaces y no provocan toxicidad grave. La depuración sistémica y el volumen de distribución evidente de estos alcaloides están muy reducidos y la unión a las proteínas plasmáticas está aumentada en el paludismo grave, por lo que las concentraciones sanguíneas que se alcanzan con una dosis son mayores de las esperadas. Si el paciente presenta una afección grave o insuficiencia renal aguda durante más de dos días, las dosis de mantenimiento se deben reducir en 30 a 50% con objeto de prevenir la acumulación tóxica del fármaco. Las dosis iniciales nunca se deben disminuir. Cuando se administra uno de los derivados de la artemisinina o cloroquina no es necesaria la reducción de la dosis, incluso en individuos con insuficiencia renal. La transfusión se debe considerar en los pacientes con afección grave, aunque todavía no se ha llegado a un acuerdo general sobre sus indicaciones precisas. Se ha recomendado que, si es seguro y factible, se valore la exsanguinotransfusión en enfermos con paludismo grave, pero no existen pruebas claras de que sea una medida beneficiosa. El papel de la profilaxis con anticonvulsivos en el paludismo cerebral sigue siendo incierto. Si no se cuenta con medidas para apoyo respiratorio, no se administrará la dosis inicial completa de fenobarbital (20 mg/kg) para evitar las convulsiones, porque puede originar paro respiratorio.

Si el paciente permanece inconsciente es necesario medir la glucemia cada 4 a 6 h. Los valores menores de 2.2 mmol/L (40 mg/100 ml) indican el tratamiento con glucosa por vía intravenosa. Todos los enfermos tratados con quinina o quinidina intravenosa deben recibir un goteo continuo de glucosa a 5 o 10%. Es indispensable determinar el recuento de parásitos y el hematócrito cada 6 a 12 h. La anemia aparece con rapidez; si el hematócrito disminuye por debajo de 20%, es necesario efectuar una transfusión lenta de sangre completa (de preferencia fresca) o bien concentrado de eritrocitos, prestando gran atención al estado circulatorio. La función renal se debe comprobar a diario. Los niños que tienen anemia intensa y una respiración acidótica suelen estar hipovolémicos; en esta situación está indicada la reanimación con cristaloides o con sangre. Es esencial llevar a cabo una valoración exacta. El control del equilibrio hídrico es difícil en el paludismo grave, sobre todo en los adultos, debido a la fina línea que separa la hidratación excesiva (con edema pulmonar) de la hidratación insuficiente (que contribuye a la insuficiencia renal). Cuando es necesario, se debe medir la presión

CUADRO 203-7 PROPIEDADES DE LOS ANTIPALÚDICOS

Fármacos	Propiedades farmacocinéticas	Actividad antipalúdica	Efectos tóxicos menores	Efectos tóxicos importantes
Quinina, quinidina	Absorción satisfactoria después de ingerida y de aplicada por vía IM (quinina); disminución de *Cl* y V_d, pero en el paludismo se incrementa la unión a proteínas plasmáticas (90%) (sobre todo a la glucoproteína ácida ∝1); $t_{1/2}$ de quinina: 16 h en palúdicos; 11 h en personas sanas; $t_{1/2}$ de quinidina: 13 h en palúdicos y 8 h en personas sanas	Actúa de manera predominante en la etapa de trofozoíto en sangre; destruye gametocitos de *P. vivax, P. ovale* y *P. malariae* (pero no de *P. falciparum*); no actúa sobre el parásito en sus etapas hepáticas	*Frecuentes:* "Quinismo": acúfenos, pérdida de la audición de sonidos altos, náusea, vómito, disforia, hipotensión postural; prolongación del intervalo QT_c en el ECG (en el caso de la quinina por lo general es menor de 10%, pero en el de la quinidina puede llegar a 25%) *Poco frecuentes:* Diarrea, alteraciones visuales, erupciones *Nota:* Producto muy amargo	*Frecuentes:* Hipoglucemia *Poco frecuentes:* Hipotensión, ceguera, sordera, arritmias cardiacas, trombocitopenia, hemólisis, síndrome hemolítico-urémico, vasculitis, hepatitis colestásica, parálisis neuromuscular *Nota:* La quinidina es más cardiotóxica
Cloroquina	Absorción satisfactoria después de ingestión; absorción muy rápida por vías IM y SC; farmacocinética compleja; *Cl* y V_d enormes (no modificada por paludismo); perfil de concentración en sangre regido por proceso de distribución en el paludismo; $t_{1/2}$: uno a dos meses	Igual que la quinina, pero actúa un poco más temprano en el ciclo asexual	*Frecuentes:* Náusea, disforia, prurito en personas de piel oscura, hipotensión postural *Poco frecuentes:* Dificultades en la acomodación visual, queratopatía, erupciones *Nota:* Sabor amargo, y producto bien tolerado	*Agudos:* Choque por hipotensión (después de uso de vía parenteral); arritmias, reacciones neuropsiquiátricas *Crónicos:* Retinopatía (dosis acumulativa, >100 g); miopatía de sistema locomotor y corazón
Amodiaquina	Absorción satisfactoria después de ingerida; la mayor parte se convierte en desetilamodiaquina, el metabolito activo	Igual que la cloroquina	Náusea (tiene un sabor menos amargo que la cloroquina)	Agranulocitosis: hepatitis, sobre todo con empleo profiláctico
Mefloquina	Absorción adecuada después de ingerida; no existe presentación parenteral; $t_{1/2}$: 14-20 días (lapso menor en palúdicos)	Igual que la quinina	Náusea, inquietud, disforia, confusión, insomnio, pesadillas, sensación de disociación	Reacciones neuropsiquiátricas, convulsiones, encefalopatía
Tetraciclina, doxiciclina[a]	Absorción excelente: $t_{1/2}$: 8 h para tetraciclina y 18 h para doxiciclina	Actividad antipalúdica débil; no deben usarse solas en el tratamiento	Intolerancia gastrointestinal, depósito en huesos y dientes en crecimiento; fotosensibilidad, moniliasis, hipertensión intracraneal benigna	Insuficiencia renal en pacientes con función deficiente de los riñones (tetraciclina)
Halofantrina[b]	Absorción muy variable que depende de la ingestión de grasas; $t_{1/2}$: uno a tres días (metabolito desbutilo activo, $t_{1/2}$: tres a siete días)	Igual que la quinina	Diarrea	Alteraciones en la conducción cardiaca; bloqueo auriculoventricular; prolongación del intervalo QT_c en el ECG; taquiarritmias ventriculares potencialmente letales
Artemisinina y derivados (artemeter, artesunato)	Absorción satisfactoria después de ingeridos; absorción lenta y variable del artemeter por vía IM; el artesunato y el artemeter son biotransformados en dihidroartemisinina, el metabolito activo; todos los fármacos son eliminados con mucha rapidez; $t_{1/2}$: <1 h	Especificidad más amplia respecto de las etapas, y acción más rápida que otros fármacos; no actúa en los plasmodios en su etapa hepática; destruye todos los gametocitos de *P. falciparum*, salvo los totalmente maduros	Disminución del recuento de reticulocitos (pero no anemia)	Anafilaxis, urticaria, fiebre
Pirimetamina	Absorción satisfactoria después de ingerida; absorción variable después de usar vía IM; $t_{1/2}$: 4 días	Actúa en los plasmodios en sus etapas hemáticas, sobre todo en las formas maduras; es un profiláctico causal	Producto bien tolerado	Anemia megaloblástica, pancitopenia, infiltración pulmonar
Proguanilo (cloroguanida)	Absorción satisfactoria después de ingerido; se biotransforma en el metabolito activo cicloguanilo; $t_{1/2}$: 16 h; el uso de anticonceptivos orales y el embarazo disminuyen su biotransformación	Profiláctico causal; no se le utiliza como fármaco único en el tratamiento	Producto bien tolerado: úlceras bucales y, en raras ocasiones, alopecia	Anemia megaloblástica en la insuficiencia renal
Primaquina	Absorción completa después de ingerida; se desconoce el compuesto activo; $t_{1/2}$: 7 h	Cura radical; erradica las formas hepáticas de *P. vivax* y *P. ovale*; destruye los gametocitos de *P. falciparum* en todas las etapas del desarrollo	Náusea, vómito, diarrea, dolor abdominal, hemólisis, metahemoglobinemia	Hemólisis masiva en sujetos con deficiencia grave de G6PD
Atovacuona	Absorción muy variable que depende de la ingestión de grasas; $t_{1/2}$: 30-70 h	Actúa sobre todo en la etapa hemática de trofozoítos	No se ha identificado efecto alguno	No se ha identificado efecto alguno
Lumefantrina	Absorción muy variable que depende de la ingestión de grasas; $t_{1/2}$: tres a cuatro días	Igual que la quinina	No se ha identificado efecto alguno	No se ha identificado efecto alguno

[a] La tetraciclina y la doxiciclina no deben administrarse a embarazadas o niños menores de ocho años de edad.

[b] La halofantrina no deben tomarla los enfermos que tienen intervalos QT_c largos en el ECG o alteraciones conocidas en la conducción cardiaca o que están tomando fármacos que pueden afectar la repolarización ventricular, como la quinidina, la quinina, la mefloquina, la cloroquina, los neurolépticos, los antiarrítmicos, los antidepresivos tricíclicos, la terfenadina o el astemizol.

Abreviaturas: *Cl*, eliminación sistémica (*systemic clearance*); V_d volumen evidente total de distribución (*total apparent volume of distribution*); IM, intramuscular; SC, subcutánea; ECG, electrocardiograma; G6PD, deshidrogenasa de glucosa-6-fosfato

de oclusión en la arteria pulmonar y mantenerla en el límite bajo de la normalidad. Tan pronto como el paciente pueda tomar líquidos por la boca se debe sustituir el tratamiento parenteral por el tratamiento oral.

PALUDISMO NO COMPLICADO. Las infecciones producidas por *P. vivax*, *P. malariae* y *P. ovale*, deben tratarse con cloroquina por vía oral (dosis total, 25 mg de base/kg). En gran parte de los trópicos se ha incrementado la distribución, frecuencia e intensidad de la infección por *P. falciparum* resistente a fármacos. *P. falciparum* resistente a cloroquina se encuentra en todas las regiones tropicales del mundo y se ha incrementado la resistencia a sulfadoxina/pirimetamina. Hoy en día se acepta que, para prevenir la resistencia, el paludismo por *P. falciparum* debe tratarse en áreas endémicas con combinaciones farmacológicas y no con un solo medicamento; este mismo principio se ha aplicado con buenos resultados para el tratamiento de la tuberculosis y de la infección por VIH/SIDA. La estrategia de combinación se basa en la administración simultánea de dos o más fármacos con diferentes mecanismos de acción; uno de ellos suele ser un derivado de la artemisinina (artesunato, artemeter o dihidroartemisinina) el cual se administra tres días y el segundo fármaco suele ser un antipalúdico de acción lenta al cual sea sensible *P. falciparum*. Los regímenes combinados que incluyen artemisinina constituyen hoy en día el tratamiento recomendado de primera línea para el paludismo por *P. falciparum*. En áreas con *P. falciparum* resistente a múltiples fármacos (partes de Asia y Sudamérica) deben utilizarse artemeter-lumefantrina o artesunato-mefloquina. Aunque se ha documentado resistencia significativa a la mefloquina en Tailandia, Myanmar, Vietnam, Laos y Camboya **(fig. 203-10)**, la mefloquina suele ser eficaz contra cepas de *P. falciparum* resistentes a múltiples fármacos fuera de estas áreas y, en combinación con artesunato, logra tasas de curación superiores a 90% en casi cualquier región. La combinación de atovacuona-proguanilo también es muy eficaz. En las regiones con más cepas sensibles a fármacos pueden emplearse combinaciones de atovacuona-proguanilo, mefloquina, artesunato-amodiaquina o artesunato-sulfadoxina/pirimetamina. Estos regímenes de tres días de duración son bien tolerados, aunque la mefloquina se vincula con el incremento de la frecuencia de vómito y mareo. Como tratamiento de segunda línea para recaídas después de la terapia de primera línea, es eficaz un ciclo de siete días de artesunato o quinina más tetraciclina, doxiciclina o clindamicina. La tetraciclina y la doxiciclina no pueden administrarse a embarazadas o niños menores de ocho años de edad. La quinina oral es muy amarga y por lo general produce quininismo, que se manifiesta por acúfenos, sordera a tonos altos, náusea, vómito y disforia. El paciente no cumple con los siete días indispensables de tratamiento con quinina.

Es necesario controlar la posible aparición de vómito durante 1 h después de la administración de cualquier fármaco antipalúdico. En caso de vómito, la dosis debe repetirse. El tratamiento sintomático con esponjas tibias y paracetamol reduce la fiebre y, por tanto, también disminuye la propensión del enfermo a vomitar los fármacos. Son frecuentes las reacciones menores del sistema nervioso central (náusea, mareos, trastornos del sueño). La incidencia de reacciones neuropsiquiátricas graves a la mefloquina es cercana a uno por 1 000 en Asia, pero puede llegar a uno por 200 entre los africanos y los blancos. Todas las quinolinas antipalúdicas (cloroquina, mefloquina y quinina) exacerban la hipotensión ortostática que acompaña al paludismo, y son mejor toleradas por los niños que por los adultos. Es necesaria la hospitalización y la evaluación cuidadosa de las embarazadas, los niños pequeños, los pacientes que no puedan tomar tratamiento por vía oral y las personas no inmunes (p. ej., los viajeros) en los que se sospecha paludismo. Cuando existen dudas acerca de la identidad de la especie palúdica infecciosa se debe administrar el tratamiento del paludismo por *P. falciparum*. Un solo frotis sanguíneo negativo no excluye el paludismo; es indispensable examinar frotis de gota gruesa de sangre cada uno o dos días para excluir el diagnóstico. En las personas no inmunes al paludismo se deben efectuar recuentos diarios de parásitos hasta que la negatividad de los frotis de gota gruesa señale la eliminación de los mismos. Si el nivel de parasitemia no disminuye por debajo de 25% del valor inicial a las 48 h, o si la parasitemia no ha desaparecido al cabo de siete días (y se supone que el paciente ha tomado de manera adecuada el tratamiento), es probable que haya resistencia farmacológica, por lo que se debe modificar el régimen terapéutico. Si surgen casos de ineficacia de los antipalúdicos más usados se recurre a otros medicamentos.

Para erradicar las etapas hepáticas persistentes y prevenir recaídas (tratamiento radical), se debe administrar primaquina (0.25 a 0.5 mg de base/kg, dosis del adulto) todos los días durante 14 días a los individuos con infecciones por *P. vivax* o *P. ovale* después de comprobar que las pruebas de laboratorio para la deficiencia de G6PD son negativas. En las infecciones adquiridas en el sureste asiático y en Oceanía se recomienda una dosis de 22.5 a 30 mg. Si el paciente presenta una variante leve de deficiencia de G6PD se puede administrar la primaquina en una dosis de 0.75 mg de base/kg (45 mg, dosis máxima) cada semana durante seis semanas.

COMPLICACIONES. Insuficiencia renal aguda. Si a pesar de la rehidratación adecuada aumentan los niveles de BUN o de creatinina, habrá que reducir la administración de soluciones para evitar sobrecarga volumétrica. Al igual que con otras variantes de la insuficiencia renal hipercatabólica es mejor iniciar el tratamiento de reemplazo renal en la fase inicial (cap. 273). La hemofiltración y la hemodiálisis son más eficaces que la diálisis peritoneal y se acompañan de menor mortalidad. Algunos

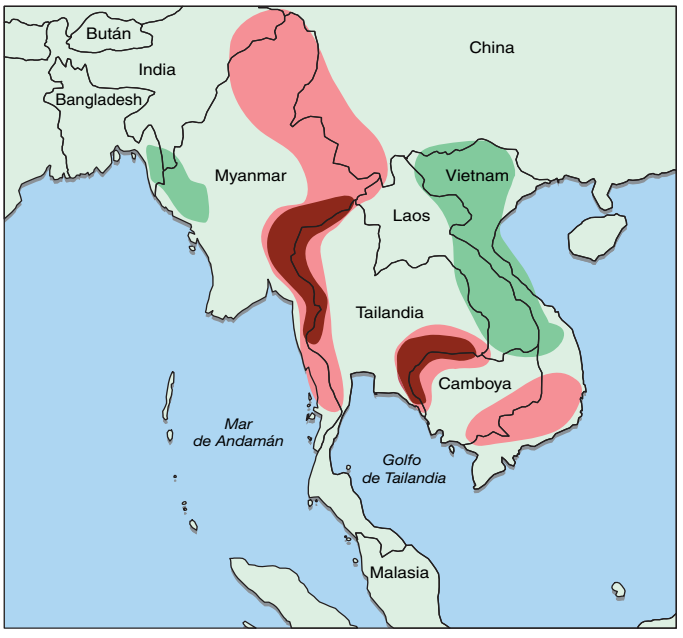

FIGURA 203-10. Resistencia a la mefloquina por parte de *Plasmodium falciparum* en el sureste asiático: resistencia de alto nivel (*zona parda*); resistencia de bajo nivel (*zona roja*) y sensibilidad a la mefloquina (índice de ineficacia, <20%, *zona verde*). Respecto a las demás áreas no hay información suficiente.

enfermos con disfunción renal tienen pequeños volúmenes de diuresis, suficientes para que se pueda controlar el equilibrio hídrico; dichos casos pueden ser tratados en forma conservadora, si no hay otras indicaciones para emprender diálisis. El funcionamiento renal suele mejorar en un lapso de días, pero se necesita el transcurso de semanas para que se produzca la recuperación completa.

Edema pulmonar agudo. Los pacientes deben ser colocados con la cabecera de la cama a 45° de elevación y recibir diuréticos intravenosos y oxígeno. La presión de oclusión de la arteria pulmonar puede estar normal, lo que indica un aumento de la permeabilidad capilar pulmonar. Si las medidas inmediatas fracasan hay que instaurar en forma rápida la ventilación con presión positiva (cap. 228).

Hipoglucemia. Se administra una inyección inicial lenta de glucosa a 50% (0.5 g/kg), seguida de un goteo de glucosa a 10% (0.10 g/kg/h). A continuación se debe controlar la glucemia a intervalos regulares, ya que la hipoglucemia recurrente es frecuente, en especial en los individuos que reciben quinina o quinidina. En los pacientes graves, la hipoglucemia a menudo se acompaña de acidosis metabólica (láctica) y plantea un mal pronóstico.

Otras complicaciones. Los enfermos con hemorragia espontánea deben recibir sangre fresca, vitamina K, o ambas, por vía intravenosa. Las convulsiones se deben tratar con benzodiazepinas por vía intravenosa o rectal, y con soporte respiratorio en caso necesario. En todos los pacientes inconscientes y con convulsiones se debe descartar neumonía por aspiración, sobre todo en los casos con hiperventilación persistente. Es necesario administrar antimicrobianos por vía intravenosa y oxígeno; también son importantes las medidas de limpieza pulmonar. Es indispensable descartar hipoglucemia o septicemia por gramnegativos en cualquier paciente que esté recibiendo tratamiento antipalúdico y que sufra un deterioro súbito sin razón aparente. Las infecciones generalizadas por *Salmonella* constituyen complicaciones frecuentes en niños africanos con paludismo por *P. falciparum*. Debe valorarse la administración de antibióticos en pacientes muy graves que no responden al tratamiento antipalúdico.

PREVENCIÓN

Son días felices para la prevención y el control del paludismo. Se han descubierto y creado nuevos fármacos; instituciones internacionales como el *Global Fund to Fight HIV/AIDS, tuberculosis and malaria* y la *President's Malaria Initiative* han adquirido medicamentos muy eficaces, redes tratadas con insecticidas, así como insecticidas para rociar el hábitat del vector; se ha obtenido incluso más apoyo gracias al *Roll Back Malaria Partnership*, el *Global Health Council* y otras fuentes de apoyo para el control y la investigación del paludismo. Aún no es factible la erradicación del paludismo por la reproducción y distribución generalizada del mosquito *Anopheles*, por el gran número de personas infectadas, el uso continuo de antipalúdicos ineficaces y la falta de recursos materiales, infraestructura y programas de control. El paludismo puede

CUADRO 203-8 FÁRMACOS ADMINISTRADOS EN LA PROFILAXIS DEL PALUDISMO

Fármaco	Modo de empleo	Dosificación en adultos	Dosis pediátrica	Comentarios
Atovacuona/ proguanilo	Profilaxis en regiones con *Plasmodium falciparum* resistente a cloroquina o mefloquina	Una tableta para adulto por vía oral[a]	5-8 kg: media tableta pediátrica[b] una vez al día ≥8-10 kg: 3/4 tableta pediátrica por día ≥10-20 kg: una tableta pediátrica una vez al día ≥20-30 kg: 2 tabletas pediátricas una vez al día ≥30-40 kg: 3 tabletas pediátricas una vez al día ≥40 kg: una tableta para adulto al día	Se inicia uno a dos días antes del viaje a las regiones con paludismo. Se toma una vez al día a la misma hora mientras se permanece en las zonas con paludismo y hasta siete días después de abandonar dichas áreas. La combinación atovacuona-proguanilo está contraindicada en personas con daño renal grave (tasa de depuración de creatinina <30 ml/min). No se recomienda para niños con pesos menores de 5 kg, embarazadas o que amamantan a niños con pesos inferiores a 5 kg. La combinación atovacuona/proguanilo debe tomarse con los alimentos o con lácteos.
Cloroquina, fosfato	Profilaxis sólo en regiones con *P. falciparum* sensible a cloroquina[c]	300 mg del compuesto base (500 mg de la sal) una vez por semana por vía oral	5 mg/kg de compuesto base (8.3 mg de sal/kg) por vía oral una vez a la semana hasta la dosis máxima para adulto de 300 mg de compuesto base	Se inicia una a dos semanas antes del viaje a las regiones con paludismo. Se toma una vez por semana en el mismo día de la semana mientras se permanece en la zona con paludismo y por cuatro semanas después de abandonar dichas regiones. El fosfato de cloroquina puede exacerbar la psoriasis.
Doxiciclina	Profilaxis en regiones con *P. falciparum* resistente a cloroquina o mefloquina[c]	100 mg por vía oral una vez al día	≥8 años de edad: 2 mg/kg hasta la dosis de adulto	Se inicia uno a dos días antes de viajar a las zonas con paludismo. Se toma a la misma hora del día mientras se permanece en las áreas con paludismo y durante cuatro semanas después de abandonar dichas regiones. La doxiciclina está contraindicada en niños menores de ocho años de edad y en embarazadas.
Hidroxicloroquina, sulfato	Opción distinta de la cloroquina para la profilaxis primaria sólo en zonas con *P. falciparum* sensible a la cloroquina[c]	310 mg del compuesto base (400 mg de la sal) por vía oral una vez por semana	5 mg de compuesto base/kg (6.5 mg de sal/kg) por vía oral una vez por semana hasta la dosis máxima para adulto de 310 mg de compuesto base	Se inicia una a dos semanas antes del viaje a las regiones con paludismo. Se toma una vez por semana en el mismo día de la semana mientras se permanece en la región con paludismo y durante cuatro semanas después de abandonar dicha zona. La hidroxicloroquina puede exacerbar la psoriasis.
Mefloquina	Profilaxis en zonas con *P. falciparum* resistente a cloroquina	228 mg del compuesto base (250 mg de la sal) una vez por semana por vía oral	≤9 kg: 4.6 mg de compuesto base/kg (5 mg de la sal/kg) por vía oral una vez por semana 10-19 kg: 1/4 tableta una vez por semana 20-30 kg: 1/2 tableta una vez por semana 31-45 kg: 3/4 tableta una vez por semana ≥46 kg: una tableta una vez por semana	Se inicia una a dos semanas antes del viaje a regiones con paludismo. Se toma una vez por semana en el mismo día de la semana mientras se permanece en la región con paludismo y durante cuatro semanas después de abandonar dicha zona. La mefloquina está contraindicada en personas alérgicas al fármaco o a compuestos relacionados (p. ej., quinina y quinidina) y en personas con depresión activa o reciente, trastorno de ansiedad generalizado, psicosis, esquizofrenia y otros trastornos psiquiátricos importantes o convulsiones. Utilícese con precaución en individuos con trastornos psiquiátricos o antecedentes de depresión. No se recomienda la mefloquina para personas con anomalías en la conducción cardiaca.
Primaquina \	Una opción para la profilaxis en circunstancias especiales	30 mg del compuesto base (52.6 mg de la sal) por vía oral una vez al día	0.5 mg de compuesto base/kg (0.8 mg de sal/kg) por vía oral una vez al día hasta la dosis de adulto; debe administrarse con los alimentos	Se inicia uno a dos días antes de viajar a las regiones con paludismo. Se toma todos los días a la misma hora mientras se permanece en la región con paludismo y durante siete días después de dejar dicha zona. La primaquina está contraindicada en personas con deficiencia de G6PD1. También está contraindicada durante el embarazo y la lactancia a menos que se haya demostrado que el lactante tiene concentraciones normales de G6PD. Utilícese con el apoyo de un experto en el tratamiento del paludismo.
Primaquina	Utilizada para el tratamiento de supuestas recaídas (profilaxis terminal) para disminuir el riesgo de recaídas por *P. vivax* y *P. ovale*	30 mg del compuesto base (52. 6 mg de la sal) por vía oral una vez al día durante 14 días después de abandonar el área con paludismo	0.5 mg de compuesto base/kg (0.8 mg de sal/kg) hasta la dosis de adulto, por vía oral una vez al día por 14 días después de abandonar la región con paludismo	Este tratamiento está indicado para personas que tienen exposición prolongada a *P. vivax*, *P. ovale*, o ambos, y está contraindicado en individuos con deficiencia de G6PD1 y durante el embarazo y lactancia a menos que se demuestre que el lactante tiene concentraciones normales de G6PD.

[a] Una tableta para adulto contiene 250 mg de atovacuona y 100 mg de clorhidrato de proguanilo.
[b] Una tableta pediátrica contiene 62.5 mg de atovacuona y 25 mg de clorhidrato de proguanilo.
[c] Muy pocas regiones tienen paludismo sensible a cloroquina (fig. 203-2).
Fuente: tomado de CDC *http://wwwn.cdc.gov/travel/contentMalariaDrugsHC.aspx*, sitio consultado el 13 de septiembre, 2007.

ser abatido con el empleo juicioso de insecticidas que destruyan los mosquitos vectores; el diagnóstico rápido y el tratamiento apropiado de los pacientes y, en casos en que sea eficaz y factible, por medio de la administración de quimioprofilácticos a grupos de alto riesgo. Los investigadores del paludismo están centrando sus esfuerzos en comprender mejor las interacciones entre el parásito, el mosquito y el ambiente, así como en obtener métodos de control y prevención más eficaces. A pesar de las enormes inversiones y los esfuerzos para obtener una vacuna contra el paludismo, en la actualidad no existe alguna vacuna inocua, eficaz y de larga duración que pueda aplicarse a la población general, y no es probable que se vaya a obtener a corto plazo (cap. 116). Mientras la promesa de una o varias vacunas frente al paludismo permanezca en un horizonte lejano, las medidas de prevención y control seguirán basándose en las estrategias contra el vector y en el empleo de fármacos.

PROTECCIÓN PERSONAL CONTRA EL PALUDISMO

Las medidas sencillas para reducir la frecuencia de las picaduras del mosquito en regiones donde el paludismo es endémico son muy importantes. Estas medidas consisten en evitar la exposición al mosquito en sus horarios de máxima alimentación (por lo general en el crepúsculo y al alba) y durante la noche, así como en usar repelentes que contengan DEET (10 a 35%) o picaridina (7%; si no es posible el empleo de DEET), usar ropa apropiada, redes de cama impregnadas con insecticida u otros materiales. El empleo extenso de mosquiteros

tratados con piretroides de acción residual disminuye la incidencia de paludismo en zonas donde los vectores atacan a los seres humanos en estancias bajo techo durante la noche; en las zonas occidental y oriental de África se ha demostrado que tal medida disminuye la mortalidad.

QUIMIOPROFILAXIS

(**Cuadro 203-8**; *http://wwwn.cdc.gov/travel/contentMalariaDrugsHC.aspx*; sitio consultado el 13 de septiembre de 2007.) Las recomendaciones para ese fin dependen del conocimiento de la sensibilidad de los plasmodios locales a los fármacos y de la posibilidad de adquirir la infección palúdica. Si no hay certeza se deberán administrar fármacos que sean eficaces contra *P. falciparum* resistente (atovacuona con proguanilo, doxiciclina, mefloquina o primaquina). La quimioprofilaxis nunca es del todo segura, y siempre se debe considerar el paludismo en el diagnóstico diferencial de la fiebre en los individuos que han viajado a zonas endémicas, incluso si han estado tomando fármacos para la profilaxis antipalúdica.

Las embarazadas que viajan a regiones donde el paludismo es endémico deben ser advertidas de los posibles riesgos. Es indispensable aconsejar a todas las embarazadas en riesgo que viven en zonas endémicas que acudan a clínicas de atención prenatal en forma periódica. La mefloquina es el único fármaco recomendado para las embarazadas que viajarán a regiones con paludismo resistente a fármacos; este medicamento por lo general se considera seguro en el segundo o tercer trimestre del embarazo y los pocos datos sobre la exposición durante el primer trimestre son tranquilizadores. No se ha establecido la seguridad de otros fármacos como profilácticos del paludismo durante el embarazo. Se ha demostrado que la profilaxis antipalúdica reduce las tasas de mortalidad en niños con edades entre tres meses y cuatro años en regiones donde el paludismo es endémico; no obstante, no es una opción factible desde el punto de vista logístico o económico. La alternativa, administrar dosis intermitentes (tratamiento preventivo intermitente [*intermittent preventive treatment*, IPT]), es promisoria para usarse de manera más generalizada en lactantes, niños pequeños y embarazadas. Los hijos de madres no inmunes que nacen en zonas endémicas (por lo general exiliados que se trasladan a regiones donde el paludismo es endémico) deben recibir profilaxis desde el nacimiento.

Los viajeros deben comenzar a ingerir antipalúdicos como mínimo dos días a una o dos semanas antes de su partida, de tal forma que se detecten reacciones adversas y se alcancen concentraciones terapéuticas de los antipalúdicos en la sangre antes de la exposición (cuadro 203-8). La profilaxis antipalúdica debe continuarse cuatro semanas después de que la persona ha salido de la zona endémica, excepto si ha recibido atovacuona con proguanilo o primaquina; estos fármacos muestran actividad notable contra la fase hepática de la infección (profilaxis causal), y es posible interrumpir su uso una semana después de haber salido del área endémica. Puede pensarse en el tratamiento preventivo administrado por el propio paciente contra el paludismo con atovacuona-proguanilo (tres días consecutivos) u otro fármaco en circunstancias especiales; debe buscarse asesoría médica sobre dicho tratamiento antes de salir hacia regiones endémicas e iniciarlo lo antes posible después de que se presenta la enfermedad.

La combinación de atovacuona-proguanilo (3.75/1.5 mg/kg o 250/100 mg/día en dosis para adultos) es una preparación de dosis fijas de administración una vez al día y que se utiliza como profiláctico en niños y adultos, con menos efectos secundarios de tipo gastrointestinal en comparación con la combinación de cloroquina-proguanilo y menos efectos adversos sobre el sistema nervioso central en comparación con mefloquina. Es el propio proguanilo, más que el cicloguanilo (un metabolito con acción antifolato) el que actúa en forma sinérgica con la atovacuona. Esta combinación es eficaz contra todos los tipos de paludismo, como el producido por *P. falciparum* resistente a múltiples fármacos. La combinación de atovacuona-proguanilo se tolera mejor si se toma con alimentos o con leche para mejorar su absorción. Hay datos insuficientes respecto a la seguridad de este régimen terapéutico durante el embarazo.

La mefloquina (250 mg de la sal una vez por semana, dosis para adultos) se ha utilizado de manera generalizada para la profilaxis del paludismo porque suele ser eficaz contra el paludismo por *P. falciparum* resistente a múltiples fármacos y se tolera bastante bien. Se acompaña con relativa frecuencia de náusea leve, mareo, confusión, alteraciones del patrón del sueño y malestar. Alrededor de una de cada 10 000 personas que reciben este fármaco experimenta un cuadro neuropsiquiátrico agudo y reversible que se manifiesta con confusión, psicosis, convulsiones o encefalopatía. El papel de la profilaxis con mefloquina en el embarazo sigue siendo incierto; en estudios efectuados en fecha reciente en África se ha observado que la profilaxis con mefloquina es eficaz e inocua durante el embarazo. Sin embargo, en un estudio realizado en Tailandia, el tratamiento del paludismo con mefloquina se asociaba a un mayor riesgo de nacimientos de niños muertos.

Una alternativa eficaz, en vez de atovacuona-proguanilo o mefloquina, es la administración de doxiciclina todos los días (100 mg/día, dosis del adulto). El fármaco suele ser bien tolerado, pero puede originar candidosis vulvovaginal, diarrea y fotosensibilidad, y no debe utilizarse en niños menores de ocho años ni en embarazadas.

La cloroquina sigue siendo el medicamento preferido para prevenir la infección por *P. falciparum* sensible al fármaco (que ahora se encuentra en muy pocas zonas del mundo) y por las demás especies de plasmodios (aunque se ha informado de *P. vivax* resistente a cloroquina en la región oriental de Asia, en Oceanía, Centroamérica y Sudamérica). En términos generales, la cloroquina suele ser bien tolerada, aunque algunos enfermos no pueden ingerirla porque les causa malestar general, cefalea, síntomas visuales (por queratopatía reversible), intolerancia gastrointestinal o prurito (en personas de piel oscura). El prurito inducido por cloroquina puede ser desencadenado o agravado si de manera simultánea hay una filariosis. Se considera que la cloroquina es inocua en embarazadas. Después de administrar dicho fármaco por más de cinco años puede surgir una retinopatía característica vinculada con las dosis, pero tal cuadro es raro con las cantidades usadas para profilaxis antipalúdica. También son excepcionales las reacciones idiosincrásicas o alérgicas. La miopatía del aparato locomotor y del corazón constituyen problemas potenciales con el uso profiláctico durante largo tiempo, pero hay mayor posibilidad de que surjan con las dosis altas utilizadas en el tratamiento de la artritis reumatoide. Son poco frecuentes las reacciones neuropsiquiátricas y las erupciones de la piel. Si la amodiaquina, que es una aminoquinolina similar, se administra de manera continua surge un riesgo alto de agranulocitosis (alrededor de una persona en 2 000) y de hepatotoxicidad (alrededor de una persona en 16 000) y no debe utilizarse con fines profilácticos.

La primaquina (0.5 mg de base/kg o 30 mg/día en adultos administrada con los alimentos) ha demostrado su seguridad y eficacia en la prevención de paludismo por *P. falciparum* y *P. vivax* resistentes a fármacos en adultos. Puede pensarse en administrar este medicamento en personas que viajan a regiones con o sin *P. falciparum* resistente a fármacos y que no toleran otros medicamentos recomendados. El dolor abdominal y la hemólisis por oxidación (los principales efectos adversos) no son frecuentes siempre y cuando el fármaco se tome con los alimentos y no se administre a personas con deficiencia de G6PD. La primaquina no debe administrarse en embarazadas o recién nacidos. Los viajeros deben ser sometidos a pruebas en busca de deficiencia de G6PD y deben tener concentraciones normales antes de recibir primaquina. En casos de deficiencia de G6PD, la primaquina puede causar hemólisis que en ocasiones es letal.

En épocas pasadas se administraban de manera generalizada los inhibidores de la reductasa de dihidrofolato, la pirimetamina y el proguanilo (cloroguanida), pero la aparición rápida de resistencia por parte de *P. falciparum* y *P. vivax* ha limitado su uso. En tanto que las quinolinas antipalúdicas como la cloroquina, actúan en la etapa eritrocitaria del desarrollo del parásito, los inhibidores de la reductasa del dihidrofolato también inhiben la proliferación preeritrocitaria en el hígado (profilaxis causal) y el desarrollo dentro del mosquito (actividad esporontocida). El proguanilo es un producto seguro y bien tolerado, aunque en alrededor de 8% de las personas que lo consumen surgen úlceras en la boca; se le ha considerado seguro como profiláctico antipalúdico en el embarazo. No se recomienda el uso profiláctico de la combinación de pirimetamina y sulfadoxina porque ocasiona una incidencia inaceptable de efectos tóxicos graves, sobre todo dermatitis exfoliativa y otras erupciones, agranulocitosis, hepatitis y eosinofilia pulmonar (incidencia, 1:7 000; reacciones letales, 1:18 000). En algunos países se dispone, como alternativa de tercera línea, de la combinación de pirimetamina con dapsona (0.2/1.5 mg/kg semanalmente; 12.5/100 mg, dosis del adulto). La dapsona puede causar metahemoglobinemia y reacciones alérgicas, y en dosis más altas conlleva riesgo significativo de agranulocitosis. En Estados Unidos no se dispone del proguanilo ni de la combinación de pirimetamina con dapsona.

Ante la creciente extensión e intensidad de la resistencia a los antipalúdicos (figs. 203-2 a 203-10) en Estados Unidos, los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC; *http://www.cdc.gov/malaria/index.htm*) recomiendan una dosis semanal de mefloquina para todos los viajeros, y ponen a la disposición de éstos una versión actualizada de una cinta de audio asequible las 24 h con información sobre viajes y paludismo, a la que se puede tener acceso por medio del teléfono (877-FYI-TRIP). Es posible solicitar al CDC Fax Information Service (888-232-3299) documentos regionales y específicos sobre la enfermedad. En los departamentos de salud estatales o locales y en la línea telefónica directa sobre paludismo de los CDC (770-488-7788) o el *Emergency Operations Center* de los CDC (770-488-7100).

LECTURAS ADICIONALES

Baird JK et al: Prevention and treatment of vivax malaria. Curr Infect Dis Rep 9:39, 2007

Centers for Disease Control and Prevention: Treatment of malaria (guidelines for clinicians). Atlanta, Department of Health and Human Services, 2000; available online at *http://www.cdc.gov/ malaria/diagnosis_treatment/tx_clinicians.htm*

Dondorp A et al: Artesunate versus quinine for treatment of severe falciparum malaria: A randomised trial. Lancet 366:717, 2005

Phu NH et al: Hemofiltration and peritoneal dialysis in infection-associated acute renal failure in Vietnam. N Engl J Med 347:895, 2002

White NJ: The assessment of antimalarial drug efficacy. Trends Parasitol 18:865, 2002
World Health Organization: Severe falciparum malaria. Trans R Soc Trop Med Hyg 94(Suppl 1):51, 2000
———: Guidelines for the treatment of malaria. WHO. Geneva, 2006
———: Assessment and monitoring of antimalarial drug efficacy for the treatment of uncomplicated falciparum malaria. WHO/HTM/ RBM/ 2003.50; available online at http://*www.who.int/malaria/docs/ProtocolWHO.pdf*

204 Babesiosis

Jeffrey A. Gelfand, Edouard Vannier

La babesiosis es una infección de aparición reciente transmitida por garrapatas y causada por protozoos intraeritrocíticos, del género *Babesia*. Los reservorios naturales de dichos protozoos son los animales silvestres y domésticos. Sólo en los últimos 50 años se identificó a *Babesia* como patógeno para los seres humanos. La babesiosis, que por lo general es un cuadro leve similar a gripe en personas jóvenes y sanas, puede transformarse en un síndrome letal similar al paludismo en individuos sin bazo, inmunodeficientes o en ancianos.

CAUSAS Y CICLO NATURAL

En la zona noreste de Estados Unidos, *Babesia microti* es transmitida a los seres humanos por la garrapata dura *Ixodes scapularis* (*I. dammini*). En el otoño, los insectos adultos se alimentan sobre todo de sangre del venado cola blanca; el animal en cuestión constituye un reservorio incompetente para *B. microti*, pero es esencial para la supervivencia de *I. scapularis*. Las garrapatas adultas resisten el invierno y depositan huevos en la primavera; a finales de julio de ellos emergen larvas. En agosto y septiembre las larvas se infectan al extraer sangre del ratón patas blancas infectado por *B. microti*. En la primavera del año siguiente, las larvas se transforman en ninfas infectadas por *B. microti* (transmisión transestadial). En los comienzos del verano las ninfas se alimentan de sangre de los ratones patas blancas que se han vuelto reservorios de *B. microti*. La transmisión del microorganismo a los seres humanos es accidental y tiene lugar más bien cuando el vector está en la etapa de ninfa.

En Europa se considera que *I. ricinus* es el vector principal de la infección de los seres humanos por *B. divergens*, que es un patógeno del ganado vacuno. Dicho microorganismo se conserva en el ciclo vital de la garrapata, por transmisión transestadial y transovárica. Se piensa que las ninfas y las formas adultas son los vectores primarios en la babesiosis de bovinos y de seres humanos.

Cuando las garrapatas succionan sangre, los eritrocitos infectados por *Babesia* se acumulan en su intestino. Los gametos se fusionan en cigotos que cambian su sitio a través del epitelio, llegan a la hemolinfa y se transforman en cinetos. Algunos de estos últimos llegan a los ácinos salivales y experimentan hipertrofia hasta convertirse en esporoblastos inactivos. Una vez que la garrapata se fija al hospedador, comienza la esporogonia. En las últimas horas de la succión de sangre se depositan los esporozoítos en la dermis del hospedador. Una vez en la sangre dichos esporozoítos invaden los eritrocitos hasta transformarse en trofozoítos, mismos que pasan por una fase de esquizogonia asincrónica y con ello generan dos a cuatro merozoítos. La presencia de tétradas ("cruz de Malta") es un signo patognomónico de *B. microti* y otras pequeñas especies de *Babesia* (como *B. duncani*), pero sólo en escasas ocasiones se identifican en las extensiones de sangre durante la infección.

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

Estados Unidos. La babesiosis causada por *B. microti* es una infección de aparición reciente en Estados Unidos. La mayor parte de los más de 300 casos corroborados ha tenido lugar en la zona costera meridional de Nueva Inglaterra (desde la porción oriental de Connecticut hasta el Cabo Cod, MA) y la cadena de islas a lo largo de la costa, en particular Nantucket y Martha's Vineyard (MA); Block Island (RI) y la porción oriental de Long Island, Shelter Island y Fire Island (NY). Se han notificado algunos casos de la zona rural de Nueva York, Nueva Jersey y Pennsylvania y de la zona superior del Medio Oeste (Wisconsin, Minnesota). Debido a que la babesiosis no es una enfermedad de notificación obligatoria en todos los estados de la Unión Americana y a que es frecuente la infección asintomática, la incidencia de la infección por *B. microti* no se conoce en su cifra real y está muy subestimada. Tan sólo en el estado de Nueva York en los últimos 10 años se notificaron más de 800 casos. En el estado de Washington y el norte de California se atribuyeron nueve casos a *B. duncani* (subvariedades WA1 y CA5), a parásitos del tipo *B. duncani* (WA2 y CA6) y a otras babesias muy similares (CA1-4). Desde el punto de vista antigénico tales microorganismos son diferentes de *B. microti* y pertenecen al clado de piroplasmas que se observan en perros (*B. conradae*) y animales silvestres en el occidente de Estados Unidos. La infección asintomática puede persistir meses sin que exista parasitemia detectable, y por ello la babesiosis se puede transmitir por sangre en transfusión, en especial en áreas endémicas. Se han atribuido más de 50 casos con tal mecanismo de transmisión a *B. microti* y otros dos a *B. duncani* (WA1 y WA2). La babesiosis neonatal es muy poco frecuente y se ha contagiado por transmisión vertical, sangre en transfusión o picadura de garrapata. Por último, los parásitos similares a *B. divergens*, según expertos, han sido la causa de tres casos de babesiosis aguda (uno en Missouri, otro en Kentucky y otro en el estado de Washington).

Otros países. La babesiosis es rara en Europa y la mitad de los más de 35 casos corroborados se localizaron en Francia y las Islas Británicas. Además del caso original proveniente de Croacia se han notificado algunos casos en la región alpina central (Austria, Italia, Suiza) y del sur de Europa (España, Portugal). La enfermedad apareció sobre todo en sujetos asplénicos y se atribuyó a *B. divergens*. Se ha dicho que participó *B. microti* sólo en unos cuantos de los casos, aunque en Suiza y la parte mesooccidental de Alemania se obtuvieron pruebas serológicas de la infección por *B. microti*. Un estudio de dos pacientes de Austria e Italia identificó *Babesia* EU1 como nuevo patógeno que pertenece al clado de *B. divergens* y que guarda estrecha relación con *B. odocoilei*, parásito del venado de cola blanca.

Se han descrito casos esporádicos de babesiosis en seres humanos en México, Colombia, Islas Canarias, Costa de Marfil, Egipto, Mozambique, Sudáfrica e India. De Taiwán y Japón se han notificado casos por piroplasmas similares a *B. microti*.

CUADRO INICIAL

Las infecciones por *B. microti* tienen intensidad variable. En cerca de 25% de los adultos y 50% de los niños se observa una infección asintomática o un cuadro similar a la gripe que se resuelve de manera espontánea. El periodo de incubación dura una a seis semanas y su comienzo es gradual. Las manifestaciones más frecuentes son fiebre (intermitente o sostenida, y la temperatura a veces llega a 40°C) como fatiga, malestar, escalofríos, sudores, mialgias y artralgias. Síntomas menos frecuentes son la falta de aire, la cefalea, la anorexia y la náusea. La presencia de malestar general, mialgias, artralgias y falta de aire permiten diferenciar a la babesiosis, de otros cuadros febriles. En la exploración física el signo más notable es la fiebre. También se advierten esplenomegalia y hepatomegalia de poca intensidad. Es rara la ictericia.

Datos compatibles con anemia hemolítica son la disminución del valor hematócrito y del nivel de hemoglobina, así como la hemoglobinuria. El nivel de parasitemia está entre 1 y 10% en hospedadores inmunocompetentes, pero puede llegar a 85% en personas sin bazo. Rara vez aumenta el número de reticulocitos; el de leucocitos (*white blood cell*, WBC) es normal o un poco menor y es frecuente la trombocitopenia. Se incrementan los niveles de enzimas del hígado (como la fosfatasa alcalina, la deshidrogenasa de lactato, las aminotransferasas de aspartato y alanina, además de la bilirrubina). Con la hemólisis, la concentración de haptoglobina sérica es pequeña y en el análisis de orina se identifican a veces hemoglobinuria y proteinuria.

Las complicaciones de la babesiosis incluyen insuficiencia respiratoria aguda, coagulación intravascular diseminada, insuficiencia cardiaca congestiva e insuficiencia renal. La infección por *B. microti* puede ser letal en 5 a 10% de los casos en pacientes hospitalizados. Entre los factores de peligro de que surjan complicaciones están la anemia profunda (concentración de hemoglobina menor de 10 g/100 ml) y la parasitemia profusa (>10%). Entre los elementos que anticipan con fuerza la aparición de enfermedad grave están los niveles de fosfatasa alcalina mayores de 125 U/L, recuentos leucocíticos mayores de 5×10^9/L y pertenecer al sexo masculino; dicho cuadro grave se define por muerte, hospitalización por más de dos semanas o admisión a una unidad de cuidados intensivos por más de dos días. La babesiosis grave es frecuente en sujetos sin bazo, en pacientes que también tienen infección por *Borrelia burgdorferi* (como los que tienen enfermedad de Lyme), en individuos mayores de 50 años y en personas que muestran también otros cuadros patológicos como infección por VIH, cáncer y otras enfermedades propias de la inmunosupresión. La infección puede recrudecerse después de esplenectomía o terapia inmunosupresora.

La babesiosis por *B. divergens* ataca más a menudo a sujetos sin bazo. Después de un periodo de incubación de una a tres semanas, surge la enfermedad de manera súbita. Después de la hemoglobinuria, que es un síntoma inicial,

hay ictericia, fiebre alta persistente (40 a 41°C), mialgias, escalofríos e hiperhidrosis. La babesiosis puede evolucionar y transformarse en un síndrome similar al choque, con insuficiencia renal y edema pulmonar. El nivel de parasitemia puede llegar a 80%. Los niveles de hemoglobina pueden disminuir de 4 a 8 g/100 ml. El índice de mortalidad sigue siendo grande (42%).

Las infecciones por *B. duncani* y parásitos similares varían de asintomáticas a graves y a veces letales.

DIAGNÓSTICO

Hay que pensar en la existencia de babesiosis en todo sujeto sintomático que reside en un área endémica o que ha viajado a ella. La picadura de la garrapata a menudo pasa inadvertida. Los síntomas son inespecíficos y para ello se necesitan estudios de laboratorio que confirmen el diagnóstico. La enfermedad se diagnostica por el estudio microscópico de extensiones finas de sangre teñidas con Giemsa. Los miembros de las especies de *Babesia* tienen forma anular, oval o piriforme. Las primeras son más frecuentes y no contienen los depósitos parduscos centrales (hemozoína) que son típicos de *Plasmodium falciparum*. La presencia de tétradas denota que las babesias son pequeñas como *B. microti* y *B. duncani*. En Estados Unidos, los *Centers for Disease Control and Prevention* practican un método de anticuerpos inmunofluorescentes indirectos (*indirect immunofluorescent antibody test*, IFAT) para detectar *B. microti*. El título de IgG sérico de 1:64 o mayor confirma el diagnóstico. Este último estudio tiene un valor predictivo satisfactorio respecto de la infección, pero debe interpretarse dentro del contexto clínico; los anticuerpos sólo surgen después de una semana (como mínimo) de evolución de la enfermedad, y los métodos serológicos no distinguen entre infecciones anteriores y la infección activa. Por tales razones, el IFAT es ideal para detectar infección pasada o persistente, pero no el cuadro agudo fulminante. Los anticuerpos contra *B. microti* no reaccionan contra *B. divergens* ni *B. duncani*. La persistencia de infección leve se diagnostica mejor con la amplificación basada en la reacción en cadena de polimerasa (*polymerase chain reaction*, PCR) del gen de rRNA de babesia 18S en muestras de sangre. Los cebadores muestran especificidad de especie, por lo que dicha cuantificación es un complemento útil en el diagnóstico de la babesiosis.

CUADRO 204-1 REGÍMENES ANTIBIÓTICOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA BABESIOSIS

Microorganismo	Intensidad	Adultos	Niños
B. microti	Leve[a]	Atovacuona (750 mg cada 12 h, por vía oral) *y además* Azitromicina (500 a 1 000 mg/día, por vía oral, en el día 1 y después 250 mg/día, por vía oral)	Atovacuona (20 mg/kg cada 12 h, por vía oral; máximo, 750 mg/dosis) *y además* Azitromicina [10 mg/kg día, por VO, en el día 1 (máximo, 500 mg/dosis), y seguir con 5 mg/kg día, por VO (máximo, 250 mg/dosis)]
	Grave[a]	Clindamicina (300 a 600 mg/6 h IV o 600 mg/8 h por vía oral) *y además* Quinina (650 mg/6 a 8 h, por vía oral) *y además* Pensar en la exsanguinotransfusión eritrocítica	Clindamicina (7 a 10 mg/kg cada 6 a 8 h IV o 7 a 10 mg/kg cada 6 a 8 h, por vía oral; máximo, 600 mg/dosis) *y además* Quinina (8 mg/kg cada 8 h, por vía oral; máximo 650 mg/dosis) *y además* Pensar en la exsanguinotransfusión eritrocítica
B. divergens	Leve o grave[b]	Exsanguinotransfusión eritrocítica completa e inmediata *y además* Clindamicina (600 mg/6 a 8 h IV) *y además* Quinina (650 mg/8 h, por vía oral)	Exsanguinotransfusión eritrocítica completa e inmediata *y además* Clindamicina (7 a 10 mg/kg cada 6 a 8 h IV; máximo 600 mg/dosis) *y además* Quinina (8 mg/kg cada 8 h, por vía oral; máximo, 650 mg/dosis)

[a] Duración del tratamiento: siete a 10 días.
[b] Duración del tratamiento: por lo general siete a 10 días, pero puede variar.

Rx BABESIOSIS

(Consúltese el **cuadro 204-1**.) El tratamiento de la infección por *B. microti* suele depender del contexto clínico. Es importante no emprender terapia contra infecciones asintomáticas, pero si se sigue identificando *Babesia* en la extensión de sangre o mediante la PCR durante más de tres meses, habrá que pensar en el tratamiento. Las infecciones sintomáticas no deben ser tratadas si en la extensión de sangre y en la PCR no hay signos de infección por *Babesia*. Si se detecta tal microorganismo en las muestras de sangre obtenidas de pacientes sintomáticos, habrá que emprender el tratamiento.

El tratamiento inicial para la babesiosis leve no letal causada por *B. microti* consiste en una combinación de atovacuona y azitromicina durante siete a 10 días. En el caso de personas inmunodeficientes se administran dosis de azitromicina más altas (600 a 1 000 mg/día) que las incluidas en el cuadro de esta sección. Durante siete a 10 días se administra una combinación de clindamicina y quinina en individuos con babesiosis grave por *B. microti*; siempre que sea posible se administrará por vía intravenosa (IV) la clindamicina y no por vía oral. Es conveniente la exsanguinotransfusión eritrocítica parcial o completa en la babesiosis grave, la cual se define por un nivel de parasitemia mayor de 10%; hemólisis significativa y deterioro de las funciones de riñones, hígado o pulmones. Con los regímenes médicos recomendados se han descrito casos de ineficacia. Pueden usarse otras combinaciones medicamentosas. La combinación de azitromicina y quinina fue eficaz en dos pacientes con infección refractaria a la combinación de clindamicina y quinina. Un individuo con SIDA y babesiosis crónica fue tratado de manera satisfactoria con una combinación de clindamicina, doxiciclina y azitromicina después de tornarse alérgico a la quinina.

En individuos con la babesiosis leve por *B. microti*, los síntomas deben mejorar en las primeras 48 h de la terapia y mostrar resolución en un plazo de 90 días. En personas con babesiosis grave, todos los días o cada 48 h se medirán el hematócrito y el nivel de parasitemia hasta que cedan los síntomas y el nivel de parasitemia sea menor de 5%. A veces se necesita repetir el tratamiento si el parásito o su DNA amplificable se detecta por más de 90 días después de la terapia inicial, pero no es necesario practicar en forma sistemática tales métodos en personas inmunocompetentes asintomáticas. Debe considerarse la posibilidad de inmunodeficiencia primaria (como en casos de cáncer o infección por VIH) en individuos con episodios graves o duraderos de babesiosis. Hay un número cada vez mayor de pruebas de que los sujetos inmunodeprimidos pueden necesitar tratamiento durante periodos muy largos.

En sujetos con babesiosis es importante buscar enfermedad de Lyme (cap. 166) o anaplasmosis granulocitotrópica humana (cap. 167) porque las tres infecciones pueden provenir de la misma garrapata vectora. En regiones endémicas de los tres trastornos habrá que pensar en la terapia con antimicrobianos eficaces si se sospecha de manera firme alguna infección intercurrente.

La infección por *B. divergens* suele ser grave y evoluciona con rapidez. El tratamiento recomendado es la exsanguinotransfusión inmediata y completa y medidas médicas como clindamicina IV y quinina oral. La exsanguinotransfusión permite la eliminación completa y rápida de los eritrocitos parasitados, los restos de tales células y los mediadores inflamatorios. Por la exsanguinotransfusión se introducen eritrocitos sanos, pero la anemia puede persistir por más de un mes y en estos casos se necesitan más transfusiones.

PREVENCIÓN

Es necesario recomendar a las personas que viven en áreas endémicas o que viajan a ellas, en particular las que están expuestas a un mayor riesgo de babesiosis grave, evitar la exposición a garrapatas, y para ello usar ropas protectoras (vestidos de manga larga o pantalones largos con los extremos dentro de los calcetines), aplicar repelentes de garrapatas (como DEET) a las ropas y limitar las actividades al aire libre, en particular entre mayo y septiembre en que el riesgo de infección alcanza su extremo máximo. La exploración minuciosa de la piel después de la exposición al aire libre permite eliminar las garrapatas en término de 24 h de haberse adherido a la piel, es decir antes de que ocurra la transmisión.

LECTURAS ADICIONALES

Aguilar-Delfin I et al: Resistance to acute babesiosis is associated with interleukin-12 and gamma interferon-mediated responses and requires macrophages and natural killer cells. Infect Immun 71:2002, 2003

Holman PJ: Phylogenetic and biologic evidence that *Babesia divergens* is not endemic in the United States. Ann NY Acad Sci 1081:518, 2006

Thompson C et al: Coinfecting deer-associated zoonoses: Lyme disease, babesiosis, and ehrlichiosis. Clin Infect Dis 33:676, 2001

Yokoyama N et al: Erythrocyte invasion by *Babesia* parasites: Current advances in the elucidation of the molecular interactions between the protozoan ligands and host receptors in the invasion stage. Vet Parasitol 138:22, 2006

205 Leishmaniosis

Barbara L. Herwaldt

El término *leishmaniosis* abarca múltiples síndromes clínicos. Los más notables son la leishmaniosis visceral, cutánea y de las mucosas, que es consecuencia de la infección de macrófagos en el sistema reticuloendotelial, dermis y en la mucosa naso-orofaríngea, respectivamente.

La leishmaniosis es una enfermedad transmitida por vectores y causada por un protozoario intracelular obligado que se caracteriza por una amplia gama de manifestaciones clínicas y por una alta especificidad en la diversidad. La enfermedad es endémica en áreas de casi 90 países en las regiones tropicales, subtropicales y sur del continente europeo, en regiones que van desde desiertos hasta bosques húmedos y de áreas urbanas a rurales. La infección en seres humanos es causada por casi 20 géneros de *Leishmania* (subgéneros *Leishmania* y *Viannia*) **(cuadro 205-1)**, que se transmite por casi 30 géneros de mosquitos flebótomos [*Phlebotomus* (el Viejo Mundo) y *Lutzomyia* (continente americano)]. Entre la diversidad, el parásito, el vector y el hospedador mantienen el ciclo de transmisión en una situación estable.

La diversidad y especificidad de la enfermedad confunden los intentos de hacer generalizaciones con respecto a la leishmaniosis, lo que incluye medidas de control y tratamiento clínico. Las múltiples combinaciones de géneros y cepas de *Leishmania*, síndromes y áreas geográficas (modificadas por factores del hospedador y por la respuesta inmunitaria e inflamatoria) se pueden asociar con diferencias clínicas significativas, con diversas manifestaciones de la infección y diferentes respuestas a tratamientos. Es esencial que el médico comprenda los riesgos relacionados con la extrapolación de datos de una situación a otra y la importancia de individualizar la atención del paciente con el apoyo de expertos.

CUADRO 205-1 ESPECIES DE LEISHMANIA QUE CAUSAN ENFERMEDAD EN SERES HUMANOS

Género[a]	Síndrome clínico[b]	Distribución geográfica[c]
Subgénero *Leishmania*		
Complejo de *L. donovani*		
L. donovani en el sentido estricto	VL (PKDL, OWCL)	China, subcontinente de la India (sur de Asia), Asia sudoccidental, Etiopía,[d] Kenia, Somalia, Sudán, Uganda; esporádico en otras partes de África subsahariana
L. infantum en el sentido estricto[e]	VL (OWCL)	China, Asia central y sudoccidental, Oriente Medio, sureste de Europa, noreste de África, Etiopía,[d] Sudán; esporádico en otras partes de África subsahariana
L. chagasi[e]	VL (NWCL)	Centroamérica y Sudamérica
Complejo de *L. mexicana*		
L. mexicana	NWCL (DCL)	México, Centroamérica y Sudamérica; esporádica en Texas y Oklahoma
L. amazonensis	NWCL (ML, DCL, VL)	Panamá y Sudamérica
L. tropica	*OWCL (VL)*[f]	Asia central, India, Pakistán, Asia sudoccidental, Medio Oriente, Turquía, Grecia, norte de África, Etiopía,[d] Kenia, Namibia
L. major	OWCL	Región central de Asia, India, Pakistán, Asia sudoccidental, Medio Oriente, Turquía, norte de África, región Sahel del norte de África central, Etiopía,[d] Sudán, Kenia
L. aethiopica	OWCL (DCL)	Etiopía,[d] Kenia, Uganda
Subgénero *Viannia*		
L. (V.) braziliensis	NWCL (ML)	Centroamérica y Sudamérica
L. (V.) guyanensis	NWCL (ML)	Sudamérica
L. (V.) panamensis	NWCL (ML)	Centroamérica, Venezuela, Colombia, Ecuador, Perú
L. (V.) peruviana	NWCL[g]	Perú (pendiente occidental de los Andes)

[a] Se ha reportado que especies diferentes a las enumeradas infectan a los seres humanos.
[b] DCL, leishmaniosis cutánea difusa; ML, leishmaniosis de las mucosas (*mucosal leishmaniasis*); NWCL, leishmaniosis cutánea de América (*New World [American] cutaneous leishmaniasis*); OWCL, leishmaniosis cutánea del viejo mundo (*Old World cutaneous leishmaniasis*); PKDL, leishmaniosis dérmica después de kala-azar; VL leishmaniosis visceral (*visceral leishmaniasis*). Los síndromes clínicos se asocian con menos frecuencia con las diversas especies que se muestran en paréntesis.
[c] La distribución geográfica está muy focalizada en regiones/países y el orden en el cual se enumeran las áreas no refleja el nivel de endemia. (Véase el texto para más información.) La distribución geográfica de los casos valorados en países como Estados Unidos refleja los patrones de viajes y migración.
[d] La leishmaniosis cutánea y visceral también son endémicas en algunas regiones de Eritrea, pero no están bien establecidas las especies causales.
[e] *L. infantum* y *L. chagasi* se consideran sinónimos.
[f] *L. tropica* causa leishmaniosis recidivante y leishmaniosis viscerotrópica.
[g] El síndrome de leishmaniosis cutánea causado por este género se denomina *uta*.

CICLO VITAL Y REGULACIÓN INMUNITARIA

Los parásitos *Leishmania* afectan y persisten en los macrófagos hísticos y se transmiten por la picadura de las hembras de los mosquitos flebótomos. Mientras busca sangre para alimentarse, el mosquito flebótomo regurgita el parásito flagelado en la etapa de promastigote en la piel del hospedador; el componente salival del mosquito flebótomo, que posee efectos inmunomoduladores, ha demostrado favorecer la infección experimental. Los promastigotes se unen a los receptores en los macrófagos, sufren fagocitosis y se transforman en los fagolisosomas en amastigotes no flagelados **(fig. 205-1)**, que presentan replicación e infectan otros macrófagos. Los amastigotes ingeridos por los mosquitos flebótomos se transforman en promastigotes infecciosos. Otras formas de transmisión incluyen la congénita y parenteral (p. ej., por transfusiones de hemoderivados o al compartir agujas).

La leishmaniosis se percibe como un sistema modelo para la exploración de la respuesta inmunorreguladora a los patógenos intracelulares. Los modelos murinos de infección por la *L. major* la ejemplifican el modelo T_H1/T_H2, en el cual las respuestas polarizadas T_H1 y T_H2 median la resistencia y la susceptibilidad, respectivamente. La producción de interferón gamma (IFN-γ) por T_H1 y las células citolíticas naturales confieren resistencia; la interleucina (IL) 12 induce a las células T no comprometidas a diferenciarse a células T_H1 e induce a las células T y células citotóxicas naturales a producir IFN-γ. Por el contrario, la expansión de las células T_H2 productoras de IL-4 e IL-10 median la susceptibilidad.

Si bien las respuestas inmunorreguladoras son más complejas y menos polarizadas en seres humanos que en los ratones endogámicos, los principios fundamentales son evidentes. La respuesta inmunoinflamatoria es una parte central de la patogenia y la curación se asocia con la activación de macrófagos para la destrucción de amastigotes intracelulares y es característica la infección persistente. Aunque la correlación de la respuesta inmunitaria no se ha definido por completo y puede diferir entre personas con y sin tratamiento, la curación no estéril es una bendición mixta: los parásitos inactivos pueden ayudar al hospedador a mantener una respuesta inmunitaria protectora regulada por células T, pero pueden servir como fuente para la activación de la infección latente o con curación clínica si fallan los mecanismos protectores.

EPIDEMIOLOGÍA, PREVENCIÓN Y CONTROL

La leishmaniosis es endémica en áreas focales de casi 90 países en Asia, Medio Oriente, sur de Europa y África (viejo mundo) y en el continente americano (cuadro 205-1). Cada año ocurren varios cientos de miles de casos de leishmaniosis visceral y alrededor de uno a 1.5 millones de casos de leishmaniosis cutánea. La leishmaniosis se asocia con la pérdida de casi 2.4 millones de años de vida ajustados para la incapacidad.

Más de 90% de los casos mundiales de leishmaniosis visceral ocurren en tres regiones: 1) sur de Asia o en el subcontinente de la India, en particular en el estado de Bihar en el noreste de la India así como en Bangladesh y Nepal; 2) región oriental de África (Sudán y países vecinos), y 3) el continente americano, en particular en regiones periurbanas del noreste de Brasil. El microorganismo causal predominante es *L. donovani* en el sur de Asia y región oriental de África y *L. infantum*/*L. chagasi* en cualquier parte del viejo mundo y del continente americano. Estos microorganismos pueden causar leishmaniosis cutánea.

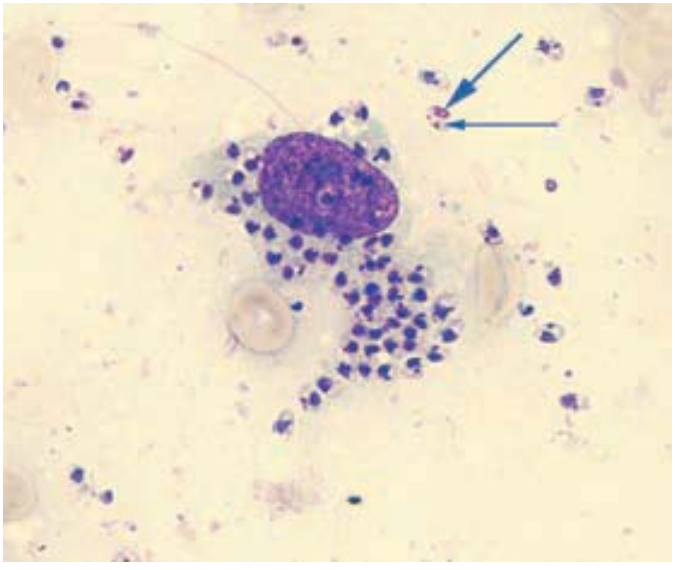

FIGURA 205-1. Amastigotes (etapa hística de los parásitos *Leishmania*) en improntas con tinción de Giemsa del tejido de pacientes con leishmaniosis cutánea. Los amastigotes tienen forma oval u ovoide con longitud de 2 a 4 µm de longitud. Los órganos internos incluyen un núcleo (*flecha grande*) y un cinetoplasto en forma de bastón (*flecha pequeña*). Se debe visualizar el cinetoplasto, una estructura mitocondrial especializada que contiene DNA extranuclear. Los amastigotes extracelulares probablemente se liberaron de macrófagos durante la manipulación de la muestra. Magnificación con 1 000 aumentos, obtenidas con objetivo de inmersión en aceite × 100. (*Fotografía cortesía de H. Bishop; con autorización.*)

Más de 90% de los casos de leishmaniosis cutánea ocurren en Afganistán (fig. 205-2), Argelia, Irán, Irak, Pakistán, Arabia Saudita y Siria (Viejo Mundo) y en Brasil y Perú (continente americano). Los microorganismos causales predominantes son *L. tropica*, *L. major* y *L. aethiopica* (viejo mundo) y el complejo de *L. mexicana* y el subgénero *Viannia* (continente americano).

En general, las medidas de prevención y control son difíciles de sostener y se deben ajustar a cada situación. Se han intentado estrategias de vacunación. Las características del vector contribuyen a la transmisión focal en tiempo y lugar y tienen implicaciones para la aplicación de medidas preventivas. Los mosquitos flebótomos son nocturnos (es decir, se encuentran más activos al ocaso y al amanecer), tienen un limitado rango de vuelo (por lo general permanecen a unos cuantos metros del sitio donde nacieron) y son pequeños (casi un tercio del tamaño de los mosquitos). Las medidas de protección personal incluyen reducir las actividades nocturnas en exteriores, utilizar ropa protectora y aplicar repelente de insectos en la piel expuesta. En situaciones de transmisión domiciliaria se pueden obtener efectos protectores con la aplicación de insecticidas con acción residual en los hogares y por medio de la utilización de redes para cama tratadas con insecticidas de larga duración.

La mayor parte de los ciclos de transmisión se suelen clasificar como zoonosis, con excepción de los ciclos antroponóticos de *L. donovani* (en el sur de Asia y en potencia en la región oriental de África) y *L. tropica*. Sin embargo, algunos de los ciclos zoonóticos pueden ser en parte antroponóticos (y viceversa) y los patrones de transmisión pueden evolucionar (p. ej., de una forma de predominio selvático a la transmisión domiciliaria) en el contexto de cambios ambientales y epidemiológicos.

Si la transmisión es exclusivamente o en forma parcial antroponótica, el tratamiento de las personas infectadas puede servir como una medida de control, mientras que el tratamiento subóptimo suele producir resistencia a fármacos. En el sur de Asia, donde supuestamente se presenta casi 70% de la carga global de leishmaniosis visceral, la transmisión de *L. donovani* es antroponótica y en gran medida intradomiciliaria o peridomiciliaria. En el año 2005, la India, Nepal y Bangladesh decidieron colaborar para reducir la incidencia anual de leishmaniosis visceral a menos de un caso por 100 000 habitantes para el año 2015. Para regiones donde los cánidos son hospedadores reservorio (regiones endémicas para *L. infantum*/*L. chagasi*) se han intentado varias estrategias de control (p. ej., collares para perros impregnados con insecticidas y posibles vacunas).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

LEISHMANIOSIS VISCERAL

El término *leishmaniosis visceral* abarca una amplia gama de lesiones y de manifestaciones con inicio crónico, subagudo o agudo y un periodo de incubación de semanas, meses y en ocasiones años. Por el contrario, el término *kala-azar* significa fiebre negra en hindi, porque es común el oscurecimiento de la piel. Las manifestaciones clásicas de la enfermedad avanzada incluyen fiebre prolongada, caquexia (la desnutrición es un factor de riesgo y una secuela de la leishmaniosis visceral), hepatoesplenomegalia (por lo general con predominio de la esplenomegalia, que en ocasiones es masiva), anemia, leucopenia (neutropenia, eosinopenia marcada y linfocitosis relativa con monocitosis), trombocitopenia que en ocasiones se relaciona con hemorragia, hipergammaglobulinemia (con predominio de IgG por la activación policlonal de células B) e hipoalbuminemia. El diagnóstico diferencial incluye enfermedades tropicales e infecciosas que causan fiebre u organomegalia (p. ej., fiebre tifoidea, endocarditis bacteriana subaguda, tuberculosis miliar, brucelosis, histoplasmosis, síndrome de esplenomegalia tropical y esquistosomosis) y enfermedades mieloproliferativas (p. ej., leucemia y linfoma).

La leishmaniosis dérmica después de kala-azar (*post-kala-azar dermal leishmaniasis*, PKDL) es un síndrome que se caracteriza por lesiones cutáneas (maculares, pápulas, nódulos y placas) que suelen ser más prominentes en la cara y que se desarrollan durante o después del tratamiento para la leishmaniosis vírica. En Sudán, la PKDL se observa en casi 50% de los pacientes de cero a seis meses después del tratamiento y suele curar en forma espontánea. Por el contrario, en la India se observa PKDL en casi 5 a 10% de los pacientes, lo que ocurre varios años después del tratamiento y por lo general es necesario tratamiento adicional. La PKDL se puede confundir con miliaria, sífilis, frambesía y lepra.

El diagnóstico de leishmaniosis visceral se debe considerar en pacientes infectados con VIH que en algún momento hayan permanecido en regiones donde es endémica la leishmaniosis y tengan manifestaciones compatibles con la infección visceral. La infección por *Leishmania* se pudo adquir en fechas recientes (p. ej., a través de una jeringa contaminada) o puede representar una reactivación de la infección latente adquirida en el pasado lejano; la mayoria de los pacientes coinfectados con infección visceral

FIGURA 205-2. Personas en Kabul, Afganistán, que se encuentran formados, en espera, durante un día frío de febrero de 1997 en un centro para atención de la leishmaniosis cutánea. Kabul ha experimentado una epidemia prolongada por leishmaniosis cutánea antroponótica causada por *Leishmania tropica*. [*Fotografía cortesía del Dr. R. Ashford y reimpresa con autorización de Elsevier Science (Lancet 354; 1193,1999).*]

FIGURA 205-3. Lesiones cutáneas ulcerosas con elevación de los bordes en el brazo de un paciente con leishmaniosis cutánea americana adquirida en Costa Rica. (*Fotografía cortesía del Dr. A. Wright, con autorización.*)

clínicamente evidente tienen recuentos de linfocitos T CD4+ menores de 200/microlitro.

La mayor parte de las coinfecciones con *Leishmania*-VIH se han reportado en la región sur de Europa (en particular en España, Francia, Italia y Portugal). El tratamiento antirretrovírico ha disminuido la incidencia de leishmaniosis manifiesta en Europa, pero cada vez se incrementa más la cifra de casos de coinfección en países con escasos recursos económicos.

LEISHMANIOSIS CUTÁNEA

Por lo general, el periodo de incubación de la leishmaniosis cutánea varía de semanas a meses. Las lesiones progresan de pápulas a placas (que pueden ser lisas o presentar descamación y desarrollar ulceración central; **fig. 205-3**) hasta la forma de cicatrices atróficas. El espectro incluye lesiones papulonodulares, nodulares y noduloulcerosas. Se presentan en forma variable múltiples lesiones primarias, lesiones satélites, adenopatía regional, linfangitis nodular, infección bacteriana secundaria y costras hemorrágicas gruesas o de aspecto verrugoso con descamación. Las lesiones activas y cicatrizadas causan morbilidad considerable. La resolución espontánea no evita su reactivación, la diseminación a mucosas (véase más adelante en este capítulo) o la reinfección.

La leishmaniosis cutánea se puede confundir con úlceras tropicales, traumáticas o venosas; reacciones a cuerpo extraño, miasis, picaduras de insectos infectadas, impétigo, ectima, piodermia gangrenosa, infecciones micóticas superficiales y profundas, infecciones por espiroquetas y por micobacterias, sarcoidosis cutánea y neoplasias.

El extremo poliparasitario y oligoparasitario de la enfermedad está representado por la leishmaniosis cutánea difusa (*diffuse cutaneous leishmaniasis*, DCL) y leishmaniosis recidivante, respectivamente. La DCL suele ser causada por *L. aethiopica* (viejo mundo) y *L. mexicana* (continente americano) y se desarrolla en el contexto de anergia específica para *Leishmania* que se manifiesta por lesiones no ulcerosas crónicas y diseminadas, con abundantes parásitos pero pocos linfocitos. La DCL se debe diferenciar de la leishmaniosis cutánea diseminada benigna, lepra lepromatosa y PKDL. La leishmaniosis recidivante suele ser causada por *L. tropica* y consiste en una variante hiperérgica con escasos parásitos. Es similar a lupus vulgar y se caracteriza por una placa solitaria, crónica (por lo general en los carrillos) que cicatriza en el centro pero que se expande con lentitud en la periferia.

LEISHMANIOSIS MUCOSA

En forma tradicional, el término *leishmaniosis mucosa* se refiere a una secuela potencialmente desfigurante de la leishmaniosis cutánea del continente americano que es consecuencia de la diseminación de los parásitos de la piel a la mucosa naso-orofaríngea. La leishmaniosis mucosa es causada por el subgénero *Viannia* [en especial *L. (V.) braziliensis* y *L. (V.) panamensis*, pero también *L. (V.) guyanensis*] y por *L. amazonensis* (cuadro 205-1).

La magnitud y los determinantes del riesgo (relacionados con el parásito y con el hospedador) para la diseminación a través de las mucosas y para la enfermedad de las mismas están mal definidos. Se estima que el riesgo general para la enfermedad de las mucosas por lo general es ≤5% (alrededor de 1 a 10%). El riesgo parece ser más elevado en Sudamérica y en la región sur de Centroamérica que en las regiones donde es endémica *L. viannia* que se encuentran más al norte (p. ej., en Guatemala y México). Las lesiones cutáneas y de las mucosas se pueden notar en forma simultánea o aparecer con decenios de intervalo. La enfermedad de las mucosas por lo general se observa varios años después de la resolución de las lesiones cutáneas originales, las cuales no fueron tratadas o recibieron tratamiento subóptimo.

Las manifestaciones iniciales de enfermedad de la mucosa, por lo general son síntomas nasales persistentes, poco comunes (p. ej., epistaxis y obstrucción nasal) con eritema y edema de la mucosa nasal, que se puede continuar con destrucción ulcerosa progresiva de la mucosa naso-orofaríngea y de los tejidos circundantes en el contexto de una respuesta inmunitaria. El diagnóstico diferencial incluye otras enfermedades infecciosas (p. ej., rinoescleroma, paracoccidioidomicosis, histoplasmosis, lepra, sífilis y frambesía terciaria), sarcoidosis, neoplasias y ulceraciones de la mucosa por el consumo de cocaína.

DIAGNÓSTICO

PRINCIPIOS Y PERSPECTIVAS

A menudo se establece el diagnóstico presuncional de leishmaniosis con base en criterios clínicos y epidemiológicos. El diagnóstico definitivo requiere la demostración del parásito en muestras de sitios infectados, lo cual por lo general depende de métodos microbiológicos clásicos, es decir, la detección de amastigotes por medio de microscopia de luz en laminillas teñidas o bien, la detección de promastigotes por medio de cultivo *in vitro*. En general, los amastigotes se identifican con facilidad, lo que incluye sus organelos internos característicos (fig. 205-1) por medio de la tinción de Giemsa (p. ej., extendidos delgados de raspado dérmico o de aspirado de médula ósea o por impronta de muestras de tejido de biopsia) o en cortes de tejidos, en particular si los microorganismos son escasos.

Leishmania se puede diferenciar por análisis isoenzimático de los promastigotes cultivados o por medio de la especificidad para anticuerpos monoclonales. Las técnicas moleculares con diversos marcadores genéticos se encuentran en diversas etapas del desarrollo, al igual que la validación para el diagnóstico de leishmaniosis e identificación del género. Los análisis del genoma y el perfil del proteoma de *Leishmania* pueden conducir a métodos diagnósticos novedosos.

Los métodos diagnósticos inmunológicos incluyen análisis serológicos y pruebas para la inmunidad celular específica contra *Leishmania* (p. ej., pruebas cutáneas para reacciones de hipersensibilidad tardías). La utilidad en estos métodos depende en parte del síndrome. La mayor parte de los análisis serológicos no diferencian con fiabilidad entre infección activa e inactiva. En Estados Unidos no se ha aprobado el uso de pruebas cutáneas con leishmanina.

LEISHMANIOSIS VISCERAL

Los pacientes con leishmaniosis visceral avanzada por lo general tienen una elevada carga parasitaria y alta respuesta de anticuerpos que no son protectores, pero que son de utilidad para el diagnóstico; después de la recuperación se desarrolla reactividad en las pruebas cutáneas. Las muestras de aspirado y biopsia (p. ej., del bazo, médula ósea, hígado o ganglios linfáticos) son de utilidad para la confirmación parasitológica por los métodos tradicionales y moleculares. La certeza diagnóstica es muy alta para los aspirados esplénicos (>95%), pero la aspiración de médula ósea es más segura.

En la situación apropiada, los resultados positivos en las pruebas serológicas a menudo son el estándar diagnóstico. La aplicación de la prueba puede variar con cada región, pero los métodos que ofrecen el potencial de mejorar la aplicabilidad en el campo incluyen las pruebas de aglutinación directa con antígenos secados en frío e inmunocromatografía con tiras reactivas en busca de anticuerpos contra antígenos recombinantes o péptidos sintéticos (p. ej., rK39). Además, se encuentran en estudio análisis para detección de antígenos de *Leishmania* en orina.

La sensibilidad de los métodos serológicos es menor en pacientes infectados con VIH que en personas sin esta infección (casi 50 contra más de 90%). Por el contrario, los parásitos pueden ser abundantes en sitios típicos (p. ej., médula ósea), sitios atípicos (p. ej., tejido graso intestinal) y en monocitos circulantes, una circunstancia que facilita el diagnóstico parasitológico. La sensibilidad de los frotis de sangre periférica y de los cultivos es de casi 50 y 70%, respectivamente. Las pruebas de reacción en cadena de polimerasa (*polymerase chain reaction*, PCR) pueden ser más sensibles.

LEISHMANIOSIS CUTÁNEA Y DE LAS MUCOSAS

Las muestras obtenidas por aspiración y biopsia de lesiones cutáneas y ganglios linfáticos son útiles para la confirmación parasitológica de leish-

maniosis cutánea y de las mucosas por los métodos tradicionales y por métodos moleculares. La confirmación parasitológica de leishmaniosis mucosa (un síndrome pauciparasitario) puede ser difícil con los métodos tradicionales.

Las pruebas serológicas por lo general no son de utilidad para pacientes con leishmaniosis cutánea; con excepción de pacientes con DCL y en algunos pacientes con leishmaniosis de las mucosas, los anticuerpos son indetectables o se encuentran en muy bajas concentraciones. Por el contrario, las pruebas cutáneas por lo general desarrollan reactividad durante la infección activa, con excepción de los pacientes con leishmaniosis cutánea difusa.

Rx LEISHMANIOSIS

PRINCIPIOS Y PERSPECTIVAS. (Cuadro 205-2.) Las decisiones con respecto a cuándo y cómo tratar la leishmaniosis deben individualizarse. Para los casos en los cuales está indicado el tratamiento sistémico, la administración parenteral de compuestos pentavalentes de antimonio (Sb^V) como el estibogluconato de sodio y antimonato de meglutamina ha sido la base del tratamiento por más de 50 años. Las manifestaciones de toxicidad (p. ej., dolor corporal, malestar, aumento de las concentraciones de aminotransferasa, pancreatitis química y anomalías electrocardiográficas) se notan con frecuencia pero por lo general no limitan el tratamiento y suelen ser reversibles.

El tratamiento convencional con desoxicolato de anfotericina B e isetionato de pentamidina, las alternativas parenterales tradicionales a Sb^V fueron relegadas inicialmente como tratamiento de segunda línea, sobre todo por la poca experiencia con su uso para el tratamiento de leishmaniosis y por la preocupación con respecto a la posibilidad de inducir efectos tóxicos potencialmente graves o irreversibles (p. ej., daño renal). La anfotericina B, que tiene amplio espectro y gran actividad contra *Leishmania*, se ha establecido como tratamiento de primera línea en los casos en que los beneficios sobrepasan a sus riesgos (p. ej., leishmaniosis visceral resistente a Sb^V).

Las formulaciones lipídicas de anfotericina B se dirigen en forma pasiva a órganos con abundantes macrófagos, lo que produce menos toxicidad renal y de otros tipos y permite el uso en dosis diarias más elevadas y periodos más cortos de tratamiento. Lo ideal es dirigir el fármaco al sistema reticuloendotelial para el tratamiento de la leishmaniosis visceral, pero podría no ser ventajoso para otros síndromes. Para la anfotericina B y otros fármacos contra *Leishmania* se han explorado varios mecanismos y distintos modos de administración en diversas preparaciones farmacológicas.

Algunas alternativas de tratamiento pueden ser de utilidad en casos particulares, incluso los datos de estudios clínicos bien dirigidos no necesariamente se pueden generalizar a otros contextos. Se debe hacer notar que los datos de múltiples estudios clínicos de tratamiento para leishmaniosis vírica llevados a cabo en la región nororiental de la India no necesariamente son aplicables a la leishmaniosis visceral causada por *L. donovani* en otras regiones del sur de Asia o en otras partes del mundo (p. ej., región oriental de África) o a una infección visceral causada por *L. infantum*/*L. chagasi* sin tomar en consideración otros síndromes por *Leishmania*.

Con la excepción del desarrollo de resistencia a Sb^V y pentamidina, el kala-azar de la India por lo general se trata con mayor facilidad que la leishmaniosis visceral en otras regiones geográficas: es decir, responde mejor al tratamiento, incluso con dosis totales más bajas. De la misma forma, la leishmaniosis visceral a menudo es más fácil de tratar que la leishmaniosis cutánea o de las mucosas. Puede ser difícil lograr concentraciones adecuadas de fármacos en los fagolisosomas de los macrófagos dérmicos y mucosos y la dificultad se puede complicar por el hecho de que algunos géneros dermotrópicos tienen menor sensibilidad que *L. donovani* a un fármaco en particular.

Algunos de estos problemas se ejemplifican con la miltefosina, el primer fármaco oral con actividad contra la leishmaniosis visceral. Datos clínicos y experimentales (*in vitro*) indican que *L. donovani* (el microorganismo causal de leishmaniosis visceral en la India) es muy sensible a miltefosina, mientras que otros géneros muestran respuesta variable. Además, la semivida prolongada del fármaco y el tratamiento subóptimo predisponen al desarrollo de resistencia. El efecto secundario más común del tratamiento incluye síntomas gastrointestinales y alteraciones reversibles en las concentraciones de creatinina y aminotransferasa. La teratogenicidad de miltefosina en animales tiene implicaciones para su uso en mujeres en edad fértil (cuadro 205-2).

LEISHMANIOSIS VISCERAL. El objetivo primario del tratamiento para la leishmaniosis visceral es prevenir la muerte. Es esencial la atención terapéutica de gran eficacia contra *Leishmania* al igual que el tratamiento de apoyo (p. ej., tratamiento de la desnutrición, anemia, hemorragia e infecciones recurrentes). En la mayor parte de las regiones, el tratamiento con Sb^V es muy eficaz. Sin embargo, se debe contemplar la posibilidad de utilizar otro medicamento cuando predomina una gran resistencia al Sb^V

CUADRO 205-2 REGÍMENES FARMACOLÓGICOS PARENTERALES Y ORALES PARA EL TRATAMIENTO DE LA LEISHMANIOSIS[a]

Síndrome clínico, fármacos	Vía de administración	Régimen
Leishmaniosis visceral		
Tratamiento parenteral		
Antimonio pentavalente[b]	IV, IM	Sb^V, 20 mg/kg una vez al día por 28 días
Anfotericina B, preparaciones lipídicas[c]	IV	2–5 mg/kg una vez al día (total: casi 15–21 mg/kg)
Anfotericina B (desoxicolato)	IV	0.5–1 mg/kg cada tercer día o una vez al día (dosis total habitual de casi 15–20 mg/kg)
Paromomicina, sulfato[d]	IV, IM	15–20 mg/kg una vez al día, ~ 21 días
Pentamidina, isetionato	IV, IM	4 mg/kg cada tercer día o tres veces por semana por casi 15–30 dosis
Tratamiento oral		
Miltefosina[d,e]	PO	2.5 mg/kg una vez al día por 28 días
Leishmaniosis cutánea		
Tratamiento parenteral		
Antimonio pentavalente[b]	IV, IM	Sb^V, 20 mg/kg una vez al día por 10–20 días (recomendación estándar: 20 días)
Pentamidina, isetionato	IV, IM	2 mg/kg cada tercer día por 7 dosis
Anfotericina B (desoxicolato)	IV	0.5–1 mg/kg cada tercer día o una vez al día (dosis total hasta casi 20 mg/kg)
Tratamiento oral		
Fluconazol	PO	200 mg una vez al día por 6 semanas[f]
Ketoconazol	PO	600 mg una vez al día por 28 días[f]
Itraconazol	PO	200 mg cada 12 h por 28 días[f]
Miltefosina[d,e]	PO	2.5 mg/kg una vez al día por 28 días
Leishmaniosis de las mucosas		
Antimonio pentavalente[b]	IV, IM	Sb^V, 20 mg/kg una vez al día por 28 días
Anfotericina B (desoxicolato)	IV	1 mg/kg cada tercer día o una vez al día (dosis total: casi 20–40 mg/kg)
Pentamidina, isetionato	IV, IM	2–4 mg/kg cada tercer día o tres veces por semana por ≥15 dosis

[a] Véase texto para detalles adicionales y perspectivas con respecto a los fármacos y regímenes en este cuadro y con relación al tratamiento de la leishmaniosis en general. Algunos de los medicamentos enumerados son eficaces sólo contra ciertos géneros o cepas de *Leishmania* y en ciertas áreas del mundo. La clasificación de los fármacos/regímenes en estas categorías como tratamiento de primera línea, alternativo, eficaz, ineficaz, en investigación, disponible o no disponible y altos costos dependen en gran medida de la situación. Se muestran intervalos para la dosificación y duración del tratamiento lo que refleja la variabilidad tanto en los regímenes de dosificación entre los distintos estudios clínicos como en la respuesta en los diferentes grupos. Para llevar al máximo la eficacia y reducir la toxicidad, los regímenes enumerados se deben individualizar con base en las particularidades del caso y en combinación con un experto. Los niños podrían necesitar diferentes esquemas de dosificación. Con excepción de la anfotericina B liposómica (véase nota al pie *c*) ninguno de estos fármacos ha sido autorizado por la *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) para el tratamiento de la leishmaniosis por sí misma.

[b] Los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) proporcionan el compuesto pentavalente de antimonio (Sb^V), el estibogluconato de sodio Pentostam; Glaxo Operations UK Limited Barnard Castle, Reino Unido (100 mg/ml de Sb^V) a médicos autorizados en Estados Unidos a través de los servicios de los CDC (404-639-3670) bajo el mecanismo IND de la FDA. El otro compuesto derivado de Sb^V, antimonato de meglumina (Glucantime, por lo general casi 85 mg de Sb^V/ml) se encuentra disponible sobre todo en países donde se habla en forma predominante español y francés. Las preparaciones locales (genéricas) de Sb^V tienen diferentes concentraciones y pueden variar en calidad y seguridad.

[c] Las preparaciones lipídicas de anfotericina B incluyen anfotericina B liposómica y anfotericina B lipídica. En 1997, la FDA aprobó el siguiente régimen terapéutico para la anfotericina B liposómica para pacientes con buena respuesta inmunitaria con leishmaniosis visceral: 3 mg/kg una vez al día en los días 1–5, 14 y 21 para un total de 21 mg/kg. En pacientes con inmunodepresión, el régimen aprobado consiste en 4 mg/kg una vez al día en los días 1–5, 10, 17, 24, 31 y 38 para un total de 40 mg/kg. Se han propuesto varios regímenes alternativos para pacientes con buena respuesta inmunitaria en varias regiones del mundo; el régimen varía con respecto a la dosis total y diaria, número de dosis e intervalo entre las dosis. Véase el texto para las perspectivas de uso de las preparaciones lipídicas de anfotericina B para el tratamiento de leishmaniosis cutánea y de las mucosas.

[d] No se encuentra disponible para su venta en Estados Unidos al momento de elaborar esta publicación.

[e] Miltefosina es teratógena en animales y no se debe utilizar para el tratamiento de mujeres embarazadas. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y por dos meses después de concluido el mismo. Véase el texto con respecto al tratamiento de la leishmaniosis mucosa.

[f] Dosificación en adultos.

o cuando la otra opción terapéutica ofrece alguna otra ventaja (p. ej., duración, costo o efectos adversos). En general, la mayoría de los pacientes mejora y la fiebre desaparece durante la primera semana de tratamiento; la esplenomegalia y las anormalidades hematológicas tardan varias semanas o meses en desaparecer.

En el noreste de la India, los distritos del norte del estado de Bihar y el río Ganges constituyen el epicentro de resistencia epidémica al Sb^V, que se está diseminando —en diversos grados— hacia las regiones contiguas de la India y el sur de Nepal. En las áreas donde ya no son efectivos el Sb^V y la pentamidina, el tratamiento de primera línea es la anfotericina B tradicional. Sin embargo, en el sur de Europa cada vez se utilizan más las preparaciones oleosas de anfotericina B, que son excesivamente caras.

La transmisión antroponótica de *L. donovani* en el sur de Asia es una bendición y una maldición: una bendición porque el tratamiento puede servir como una medida de control y una maldición porque el tratamiento subóptimo puede ocasionar el desarrollo y diseminación de enfermedad resistente a fármacos, lo que produciría la eliminación de los fármacos del limitado arsenal terapéutico y podría producir la muerte de pacientes que no tienen acceso a las escasas alternativas de tratamiento. En este contexto, la miltefosina oral, que se registró para uso comercial en la India y en algunos otros países, tiene gran potencial pero también es muy vulnerable. El advenimiento del tratamiento oral significa la atención ambulatoria sin supervisión de los pacientes, los cuales pueden adquirir una cantidad del medicamento e interrumpir el tratamiento en forma prematura cuando se agotan sus reservas o desaparecen los síntomas. A menos que se implementen medidas de protección (p. ej., el tratamiento con observación directa o con múltiples fármacos), es casi seguro que se desarrollará resistencia farmacológica y diseminación de la misma. La sitamaquina es un fármaco oral del grupo de las 8-amino-quinolinas que se está probando en varias regiones pero parece tener un espectro terapéutico estrecho y puede causar nefrotoxicidad.

La paromomicina es un aminoglucósido (equivalente químico de la aminosidina) y es elegible como fármaco parenteral para su uso sólo o en combinación con otros fármacos. Actualmente, las tasas de respuesta en pruebas de campo han sido variables; las respuestas pueden ser más elevadas en la India que en la región oriental de África.

Los pacientes con coinfección por VIH pueden responder bien al inicio del tratamiento estándar, pero por lo general experimentan más efectos tóxicos. El tratamiento antirretrovírico retrasa, pero no previene las recaídas. No se ha establecido consenso para los métodos de tratamiento y para la profilaxis secundaria.

LEISHMANIOSIS CUTÁNEA. Las decisiones con respecto al tratamiento clínico de la leishmaniosis cutánea se deben basar en consideraciones de objetivos terapéuticos (p. ej., acelerar la cicatrización de las lesiones cutáneas, disminuir la morbilidad, disminuir los riesgos para la diseminación local y de las mucosas y para la recaída), factores del parásito (p. ej., tropismo hístico y sensibilidad a los fármacos) y la extensión por la cual las lesiones son motivo de preocupación por su ubicación (p. ej., en cara o cerca de las articulaciones), número, tamaño, persistencia u otras características (p. ej., linfangitis nodular). Cuando es importante la eficacia óptima, por lo general se recomienda el tratamiento parenteral con Sb^V. El primer signo de respuesta clínica suele ser la disminución de la induración y las recaídas por lo general se perciben primero en los bordes de lesiones cicatrizadas.

No se han llevado a cabo estudios clínicos de tratamiento convencional de la leishmaniosis cutánea con anfotericina B y los regímenes estándar de dosificación no se han establecido, pero este fármaco es muy eficaz, aunque potencialmente tóxico. Se dispone de datos limitados para las preparaciones lipídicas. La pentamidina fue eficaz en Colombia [sobre todo contra *L. (V.) panamensis*] pero no en Perú (contra *L. (V.) braziliensis*].

La eficacia de la miltefosina oral depende del género y de la cepa. Por ejemplo, este fármaco ha demostrado su eficacia contra *L. (V.) panamensis* en Colombia, pero es ineficaz contra *L. (V.) braziliensis* en Guatemala. Los compuestos azólicos han mostrado actividad leve contra géneros particulares en estudios aislados, por ejemplo, cetoconazol e itraconazol contra *L. mexicana* en Guatemala, cetoconazol contra *L. (V.) panamensis* en Panamá y fluconazol contra *L. major* en Arabia Saudita. El itraconazol ha sido ineficaz contra *L. (V.) panamensis* en Colombia.

Se puede considerar el tratamiento local en algunos casos con diseminación local demostrable o riesgo de diseminación mucosa (p. ej., para lesiones relativamente benignas causadas por *L. mexicana* o *L. major*). Algunos ejemplos de los métodos que se han utilizado o están en valoración en algunas situaciones incluyen la inyección en la lesión de Sb^V, varias preparaciones de ungüentos de paromomicina, inmunomoduladores tópicos, termoterapia y crioterapia.

LEISHMANIOSIS MUCOSA. Las opciones terapéuticas tradicionales para la leishmaniosis mucosa incluyen Sb^V y anfotericina B convencional; se dispone de datos limitados para las preparaciones lipídicas de este fármaco. Las tasas de respuesta son similares a las obtenidas en leishmaniosis cutánea si la enfermedad de las mucosas se detecta y trata en etapas tempranas, en tanto que la enfermedad avanzada podría no responder al tratamiento o presentar múltiples recaídas. El tratamiento con miltefosina oral es promisorio, con base en los resultados de un estudio clínico realizado en Bolivia. Se está valorando la inmunoterapia coadyuvante. Está indicado el tratamiento simultáneo con glucocorticoides si se desarrolla un trastorno respiratorio después de iniciado el tratamiento.

LECTURAS ADICIONALES

Alvar J et al: Chemotherapy in the treatment and control of leishmaniasis. Adv Parasitol 61:223, 2006

Coler RN, Reed SG: Second-generation vaccines against leishmaniasis. Trends Parasitol 21:244, 2005

Croft SL et al: Drug resistance in leishmaniasis. Clin Microbiol Rev 19:111, 2006

Cruz I et al: *Leishmania*/HIV co-infections in the second decade. Indian J Med Res 123:357, 2006

Herwaldt BL: Leishmaniasis. Lancet 354:1191, 1999

Murray HW et al: Advances in leishmaniasis. Lancet 366:1561, 2005

Smith DF et al: Comparative genomics: From genotype to disease phenotype in the leishmaniases. Int J Parasitol 37:1173, 2007

206 Tripanosomosis

Louis V. Kirchhoff

El género *Trypanosoma* incluye muchas especies de protozoos. Sólo causan enfermedad en los humanos: *Trypanosoma cruzi*, que origina la enfermedad de Chagas en el continente americano y las dos subespecies de tripanosomas que causan la tripanosomosis africana, *Trypanosoma brucei gambiense* y *T. brucei rhodesiense*.

ENFERMEDAD DE CHAGAS

DEFINICIÓN

La enfermedad de Chagas o tripanosomosis americana es una zoonosis causada por el parásito protozoario *Trypanosoma cruzi*. La enfermedad de Chagas aguda es, en general, una enfermedad febril leve debida a la infección reciente por el microorganismo. Tras la resolución espontánea de la forma aguda del proceso, la mayoría de los infectados permanecen durante el resto de sus vidas en una fase indeterminada de la enfermedad de Chagas crónica, caracterizada por parasitemia subclínica, anticuerpos contra *T. cruzi* fácilmente detectables y ausencia de síntomas. Una minoría de personas con infección crónica desarrolla lesiones cardiacas y gastrointestinales que pueden provocar manifestaciones graves y fatales.

CICLO VITAL Y TRANSMISIÓN

T. cruzi se transmite a sus mamíferos hospedadores a través de insectos hematófagos del género Triatoma o *chinches redúvidos*. Los insectos se infectan al chupar la sangre de animales o seres humanos que contienen parásitos circulantes. Los microorganismos ingeridos se multiplican en el intestino de los redúvidos y las formas infecciosas se eliminan con las heces cuando vuelven a picar. La transmisión a un segundo vertebrado hospedador se produce cuando soluciones de continuidad de la piel, mucosas o conjuntivas se contaminan con heces de redúvidos que contienen los parásitos infecciosos. *Trypanosoma cruzi* también se puede transmitir por la transfusión de sangre proveniente de personas infectadas, de la madre al feto y en accidentes de laboratorio.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Con frecuencia, aparece una lesión inflamatoria indurada, llamada *chagoma*, en el lugar de entrada del parásito. Los cambios histológicos locales consisten en la presencia de parásitos intracelulares en los leucocitos y las células del tejido subcutáneo, edema intersticial, infiltración linfocitaria e hiperplasia reactiva de los ganglios linfáticos adyacentes. Con la diseminación del parásito a través de los linfocitos y de la sangre, los músculos, incluido el miocardio, pueden resultar intensamente parasitados **(fig. 206-1)**. Los seudoquistes característicos presentes en los cortes de los tejidos infectados son acumulaciones intracelulares de parásitos en fase de multiplicación.

Los pacientes con infecciones crónicas por *T. cruzi* que desarrollan sintomatología clínica son minoría y en ellos el corazón es el órgano más afectado. Las alteraciones más frecuentes son adelgazamiento de las paredes ventriculares, crecimiento de ambos ventrículos, aneurismas de la punta y trombos murales. Se suele encontrar infiltración linfocitaria extensa, fibrosis intersticial difusa y atrofia de las células del miocardio, pero es difícil detectar parásitos en el tejido miocárdico. La afección del sistema de conducción a menudo abarca las ramas derecha e izquierda anterior del haz de His. En la chagasis crónica que afecta el aparato gastrointestinal (megaenfermedad), el esófago y el colon pueden presentar grados variables de dilatación. En el estudio microscópico se identifican lesiones inflamatorias focales con infiltración linfocitaria y marcada disminución en el número de neuronas del plexo mientérico. Los datos de experimentación indican que el fundamento del cuadro patológico en sujetos con infección crónica por *T. cruzi* es la persistencia de los parásitos y la inflamación crónica acompañante (más que los mecanismos inmunitarios).

EPIDEMIOLOGÍA

T. cruzi se encuentra sólo en América. Los mamíferos portadores, tanto domésticos como salvajes y los redúvidos infectados se hallan irregularmente distribuidos, desde el sur de Estados Unidos hasta el sur de Argentina. El ser humano se ve involucrado en el ciclo de transmisión cuando los vectores infectados se alojan en las humildes viviendas de adobe y madera, tan comunes en Latinoamérica. La infección humana por *T. cruzi* es, principalmente, un problema de salubridad de las zonas rurales pobres de México, América Central y América del Sur. La mayor parte de las infecciones recientes por *T. cruzi* del medio rural aparecen en los niños pero su incidencia real se desconoce, pues muchas no se diagnostican. Desde el punto de vista histórico, la transmisión de *T. cruzi* por transfusiones ha constituido un grave problema de salud pública en muchos países endémicos. Sin embargo, con algunas excepciones notables, ha habido una marcada disminución en la frecuencia por esta vía de transmisión, conforme se han puesto en práctica programas eficaces para examinar la sangre donada. Se han descrito docenas de casos de pacientes con VIH e infecciones crónicas por *T. cruzi* en quienes estas últimas mostraron recrudecimiento agudo; por lo general el cuadro inicial fue de abscesos encefálicos por *T. cruzi*, manifestación de la enfermedad que no se observa en personas inmunocompetentes. En la actualidad se estima que 12 millones de personas tienen infección crónica por *T. cruzi* y que cada año mueren unas 25 000 víctimas del padecimiento. De las personas con infección crónica, entre 10 y 30% desarrollan síntomas por lesiones cardiacas o gastrointestinales. Debido a las complicaciones y muertes que ocasiona, la enfermedad de Chagas es la parasitosis más importante que aqueja a los países de América Latina.

En años recientes ha disminuido de manera importante el índice de transmisión de *T. cruzi* en varios países endémicos como resultado de la puesta en práctica de programas que incluyen erradicación de vectores, cribado de sangre en bancos y enseñanza de poblaciones vulnerables. El gran programa que se puso en marcha en 1991 en naciones de América del Sur (Uruguay, Paraguay, Bolivia, Brasil, Chile y Argentina) ha servido de cimiento de este avance. Uruguay y Chile certificaron la eliminación de la transmisión a finales del decenio de 1990 y en Brasil se declaró la eliminación de la transmisión en el año 2006. La transmisión se redujo en forma notable en Argentina. En países de la zona septentrional de América del Sur y en algunos de América Central se han iniciado programas de erradicación similares.

La enfermedad de Chagas aguda es rara en Estados Unidos. Se han notificado cinco casos de transmisión autóctona y cinco de transmisión por transfusión. Además, *T. cruzi* se transmitió a cinco receptores de órganos por un donador infectado con *T. cruzi*. Dos de estos receptores se infectaron durante un trasplante cardiaco. No se ha reportado enfermedad de Chagas en turistas que regresan de América Latina a Estados Unidos, aunque en Europa se han reportado dos casos. Sin embargo, la prevalencia de infecciones crónicas en Estados Unidos ha aumentado considerablemente en años recientes. Los datos del censo del año 2000 indicaron que en Estados Unidos viven más de 12 millones de migrantes provenientes de países donde la enfermedad de Chagas es endémica; alrededor de ocho millones son mexicanos y la prevalencia de la infección por *T. cruzi* en México es de 0.5 a 1.0%. Su frecuencia en los países en donde la enfermedad es endémica y de donde provienen el resto de los más de los cuatro millones de inmigrantes, es mayor que la que existe en México. Se calcula que el número total de personas infectadas por *T. cruzi* que viven en Estados Unidos es de 80 000 a 120 000. El número de casos de transmisión por transfusión en ese país quizá sea mucho mayor que la cifra notificada. En fechas recientes se inició la detección de infección por *T. cruzi* en sangre de donación (véase "Diagnóstico", más adelante en este capítulo).

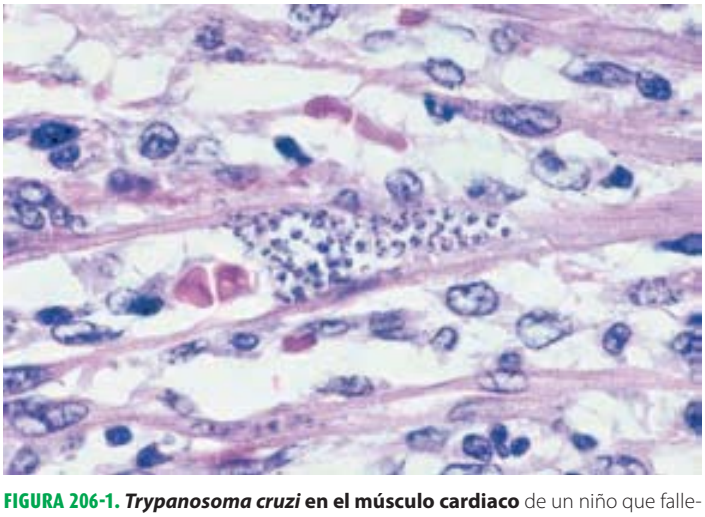

FIGURA 206-1. *Trypanosoma cruzi* en el músculo cardiaco de un niño que falleció por miocarditis aguda de Chagas. En el centro de las laminillas se observa un miocito infectado que contiene varias docenas de amastigotes de *T. cruzi* (hematoxilina y eosina, 900 aumentos).

EVOLUCIÓN CLÍNICA

Los primeros signos de la enfermedad de Chagas aguda aparecen al menos una semana después de la invasión por los parásitos. Cuando los microorganismos penetran a través de una laceración de la piel puede aparecer una zona indurada de eritema y edema, el chagoma, acompañada de linfadenopatía local. El *signo de Romaña*, que es la manifestación clásica de la enfermedad de Chagas aguda, consiste en edema indoloro unilateral del párpado y los tejidos periorbitales e indica que la vía de entrada fue conjuntival **(fig. 206-2)**. Estos primeros signos locales van seguidos de malestar, fiebre, anorexia y edema facial y en las extremidades inferiores. También puede aparecer una erupción morbiliforme. Puede haber linfadenopatías generalizadas y hepatoesplenomegalia. Es raro que aparezca miocarditis grave y la mayor parte de las muertes por enfermedad de Chagas aguda se debe a insuficiencia cardiaca. Son poco frecuentes los signos neurológicos, pero se han comunicado casos de meningoencefalitis. Las manifestaciones agudas de la infección por *T. cruzi* desaparecen en forma espontánea en casi la totalidad de los enfermos, dando paso a la fase indeterminada o asintomática crónica.

La enfermedad de Chagas crónica sintomática aparece años o incluso decenios después de la infección inicial. Suele afectar al corazón y los síntomas se deben a trastornos del ritmo, miocardiopatía y tromboembolias. La alteración observada con mayor frecuencia en la electrocardiografía es el bloqueo de rama derecha, pero también son comunes otras formas de bloqueo auriculoventricular, extrasístoles ventriculares, taquiarritmias y bradiarritmias. La miocardiopatía suele producir insuficiencia cardiaca derecha o biventricular y pueden ocurrir embolias por trombos murales en el cerebro u otras zonas. Los enfermos con megaesófago refieren disfagia, odinofagia, dolor torácico y regurgitación. Puede haber aspiración, especialmente durante el sueño y son frecuentes los episodios repetidos de neumonitis por esta causa. La pérdida de peso con caquexia e infección pulmonar puede llevar a la muerte. Los enfermos con megacolon manifiestan dolor abdominal y estreñimiento crónico. El megacolon avanzado puede provocar obstrucción, vólvulo, septicemia y muerte.

FIGURA 206-2. Signo de Romaña en un niño argentino con infección aguda con *T. cruzi*. (*Cortesía del Dr. Humberto Lugones, Centro de Chagas, Santiago del Estero, Argentina; con autorización.*)

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la enfermedad de Chagas aguda requiere la detección de los parásitos. El examen microscópico de la sangre fresca con anticoagulante o de la capa leucocítica es la forma más sencilla de descubrir los microorganismos móviles. Los parásitos se observan también en frotis sanguíneos finos o gruesos teñidos con Giemsa. Los tubos de microhematócrito que contiene colorante naranja de acridina se pueden usar para el mismo fin. Si son infructuosos los intentos de visualizar los microorganismos se puede recurrir a la reacción en cadena de la polimerasa (*polymerase chain reaction*, PCR) o al hemocultivo en medios especializados. En manos de personal experto todos los métodos mencionados generan resultados positivos en una elevada proporción de pacientes con enfermedad de Chagas aguda. El hemocultivo tiene la desventaja de que se necesita que transcurran semanas para obtener resultados positivos. Los métodos serológicos no son útiles en el diagnóstico de la enfermedad aguda.

La enfermedad crónica se diagnostica al detectar anticuerpos específicos que se fijan a antígenos de *T. cruzi*. No es indispensable demostrar la presencia del parásito. En países de América Latina se pueden obtener en el comercio alrededor de 20 métodos diagnósticos que incluyen algunos basados en antígenos obtenidos por bioingeniería. Por desgracia, la sensibilidad y especificidad de estas pruebas son variables y son frecuentes las reacciones positivas falsas, principalmente en enfermos que tienen otras infecciones, infestaciones o enfermedades autoinmunitarias. Además, un problema grave y persistente ha sido la necesidad de estudios confirmatorios. Por estas razones se recomienda practicar por lo menos dos pruebas en las muestras e incluir en cada análisis muestras comparativas positiva y negativa perfectamente definidas. Los análisis de precipitación radioinmunitaria ([*radioimmune precipitation assay*] RIPA de Chagas) son un método muy sensible y específico para la confirmación de anticuerpos contra *T. cruzi* [aprobados bajo la *Clinical Laboratory Improvement Amendment* (CLIA) y se encuentran disponibles en el laboratorio del autor]. En diciembre de 2006, la *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) aprobó la realización de pruebas de detección en sangre y órganos de donación para la infección por *T. cruzi* (Ortho *T. cruzi* ELISA Test System, Ortho-Clinical Diagnostics, Raritan, NJ). A finales de enero de 2007, la Cruz Roja estadounidense y *Blood Systems*, *Inc*. (agencias de recolección de sangre de donación que en conjunto abarcan casi 65% de la sangre de donación en Estados Unidos) iniciaron la detección de *T. cruzi* a todos los donadores. Se ha empleado el RIPA de Chagas, como método de confirmación. Los datos generados durante los primeros dos meses de detección sugieren que si se continúan realizando las pruebas en 65% de la sangre de donador, se identificarán cada año a casi 1 500 donadores con respuesta positiva, de los cuales casi 350 serán positivos para RIPA, lo que refleja una prevalencia general de casi uno en 30 000 donadores. Se ha estudiado ampliamente el uso de los métodos de PCR para detectar DNA de *T. cruzi* en personas con infección crónica. La sensibilidad de este procedimiento no es mucho mayor que la de los estudios serológicos y no se obtienen en el comercio los medios de PCR para practicarlo.

℞ ENFERMEDAD DE CHAGAS

El tratamiento de la enfermedad de Chagas no es satisfactorio. Durante muchos años sólo se ha podido contar con dos medicamentos, el nifurtimox y el benznidazol. Por desgracia, ambos no son eficaces y a menudo causan efectos adversos graves.

En la enfermedad aguda de Chagas el nifurtimox acorta notablemente la duración de los síntomas y de la parasitemia y disminuye el índice de mortalidad. Sin embargo, los pocos estudios realizados indican que sólo alrededor de 70% de las infecciones agudas se curan parasitológicamente con un ciclo completo de tratamiento. Pese a sus limitaciones, el tratamiento con nifurtimox se debe iniciar cuanto antes en la fase aguda. Los efectos secundarios habituales del nifurtimox son dolor abdominal, anorexia, náusea, vómito y pérdida de peso. Las posibles reacciones neurológicas son inquietud, desorientación, insomnio, espasmos, parestesias, polineuritis y convulsiones, que desaparecen al reducir la dosis o suspender el tratamiento. La dosis diaria aconsejada en el adulto es de 8 a 10 mg/kg, para los adolescentes 12.5 a 15 mg/kg y para los niños de uno a 10 años, 15 a 20 mg/kg. El fármaco se administra por vía oral, dividido en cuatro tomas diarias y el tratamiento se debe mantener entre 90 y 120 días. El medicamento se puede obtener del *Drug Service* de los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), en Atlanta (teléfono 770-639-3670).

La eficacia del benznidazol es similar a la del nifurtimox; se ha notificado un índice de curación de 90% en lactantes con infección congénita tratados antes de cumplir los 12 meses de edad. Algunos efectos adversos son neuropatía periférica, erupciones y granulocitopenia. La dosis oral recomendada es de 5 mg/kg/día, por 60 días. En los países de América Latina se considera al benznidazol como el fármaco más indicado.

Durante años se ha debatido si los pacientes que están en la fase indeterminada o sintomática crónica de la enfermedad de Chagas deben recibir tratamiento. El punto fundamental de la controversia es que los índices de curación parasitológica en personas con infección crónica son menores de 10%. No hay evidencia convincente en los estudios clínicos con grupos testigo apropiados realizados en adultos que las infecciones de larga duración por *T. cruzi* obtengan beneficios del tratamiento farmacológico. El consenso actual de los autores latinoamericanos es que toda las personas infectadas con *T. cruzi* de hasta 18 años de edad deben recibir benznidazol o nifurtimox.

La utilidad del alopurinol, fluconazol e itraconazol para tratar la enfermedad de Chagas aguda ha sido estudiada en animales de laboratorio, y en menor extensión en humanos. Ninguno de los tres medicamentos posee actividad contra los tripanosomas que justifique su empleo en los humanos. Algunos azoles antimicóticos nuevos han producido resultados promisorios en estudios en animales, pero no se les ha probado en humanos.

Es importante enviar con el especialista a todo enfermo que manifiesta afección cardiaca o de las vías gastrointestinales por infección por *T. cruzi*. El trasplante de corazón constituye una opción para personas con cardiopatía chagásica terminal. En Brasil y Estados Unidos se han hecho más de 100 trasplantes de ese tipo. El índice de supervivencia de los pacientes es mayor que el de personas en quienes se realiza el trasplante por otras razones. El mejor pronóstico quizá se deba al hecho de que las lesiones están circunscritas al corazón en casi todos los pacientes con enfermedad de Chagas crónica y sintomática.

PREVENCIÓN

La farmacoterapia es insatisfactoria y no se cuenta con vacunas, razón por la cual el control de la transmisión por *T. cruzi* en países endémicos depende necesariamente de la disminución de la población domiciliaria del vector, a través de los programas de fumigación con insecticidas, mejoras a las condiciones de la vivienda y sensibilización de las personas vulnerables. Como destacamos en párrafos anteriores, estas medidas y el cribado serológico de donantes de sangre, han disminuido de manera notable la transmisión del parásito en muchos países endémicos. Sería prudente que los turistas en las zonas rurales en países endémicos no durmieran en casas con condiciones de riesgo. Los mosquiteros y los repelentes de insectos brindan protección adicional.

Ante las consecuencias potencialmente graves de la infección crónica por *T. cruzi*, es prudente que todos los inmigrantes que vienen de regiones endémicas y viven en Estados Unidos fueran sometidos a exámenes para descartar la infección. La identificación de las personas infectadas permitiría la vi-

gilancia electrocardiográfica periódica, que es importante porque a algunos pacientes con perturbaciones de mal pronóstico del ritmo cardiaco los marcapasos les pueden ayudar. Otra justificación del cribado es la posibilidad de transmisión congénita. Personal de los CDC está desarrollando guías para la valoración y vigilancia a largo plazo de las personas infectadas con *T. cruzi*.

El personal de laboratorio que trabaja con *T. cruzi* y con vectores infectados debe usar guantes y protección ocular.

ENFERMEDAD DEL SUEÑO

DEFINICIÓN

La enfermedad del sueño o tripanosomosis africana humana (*human African trypanosomiasis*, HAT) se debe a parásitos protozoarios flagelados pertenecientes al complejo de *Trypanosoma brucei*, transmitidos al hombre por la mosca tsetsé. En los enfermos no tratados, los tripanosomas causan primero un proceso febril que va seguido, meses o años después, por un deterioro neurológico progresivo y muerte.

LOS PARÁSITOS Y SU TRANSMISIÓN

Las formas oriental (*rhodesiense*) y occidental (*gambiense*) de la enfermedad del sueño africana se deben, respectivamente, a dos subespecies de tripanosomas: *T. brucei rhodesiense* y *T. brucei gambiense.* Ambas son indistinguibles desde el punto de vista morfológico, pero producen enfermedades que son clínica y epidemiológicamente diferentes **(cuadro 206-1)**. Los parásitos se transmiten por moscas tsetsé del género *Glossina*, que son hematófagas. Los insectos adquieren la infección al ingerir la sangre de mamíferos hospedadores infectados. Después de muchos ciclos de multiplicación en el intestino medio del vector, los parásitos emigran a las glándulas salivales y la transmisión se efectúa al ser inoculados en la siguiente picadura. Los tripanosomas inyectados se multiplican en la sangre **(fig. 206-3)** y otros espacios extracelulares y escapan durante mucho tiempo a su destrucción por las defensas del mamífero hospedador gracias a las variaciones antigénicas que experimenta. Este proceso consiste en cambios periódicos de la estructura antigénica de las glucoproteínas de la cubierta superficial.

PATOGENIA Y ANATOMÍA PATOLÓGICA

Aproximadamente una semana después de la picadura por una mosca tsetsé infectada, aparece una lesión inflamatoria (chancro tripanosómico) que tiende a curar espontáneamente. Luego, cuando los parásitos se diseminan por los linfáticos y la sangre, aparece una enfermedad generalizada febril. La tripanosomosis africana generalizada sin afección del sistema nervioso central (SNC) se conoce generalmente como *enfermedad en fase I*. En ella hay linfadenopatía diseminada y esplenomegalia, que expresan una intensa proliferación histiocitaria y linfocitaria e invasión de células morulares, que

CUADRO 206-1 COMPARACIÓN DE LAS TRIPANOSOMOSIS DE ÁFRICA OCCIDENTAL Y ÁFRICA ORIENTAL

Punto de comparación	Forma africana occidental *(gambiense)*	Forma africana oriental *(rhodesiense)*
Microorganismo	*T. b. gambiense*	*T. b. rhodesiense*
Vectores	Mosca tsetsé (del grupo de *Glosina palpalis*)	Moscas tsetsé (grupo de *Glosina morsitans*)
Reservorio primario	Humanos	Antílopes y ganado vacuno
Enfermedad de humanos	Crónica (enfermedad tardía del SNC)	Aguda (ataque temprano del SNC)
Duración de la enfermedad	Meses o años	Menos de 9 meses
Linfadenopatía	Notable	Mínima
Parasitemia	Pequeña	Intensa
Diagnóstico por inoculación de roedores	No se logra	Sí
Aspectos epidemiológicos	Poblaciones rurales	Trabajadores en áreas silvestres, poblaciones rurales y turistas en cotos de caza

Abreviatura: SNC, sistema nervioso central.
Fuente: con autorización de LV Kirchhoff en GL Mandel et al (eds): *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 6th ed. Philadelphia, Elsevier Churchill Livingstone, 2005.

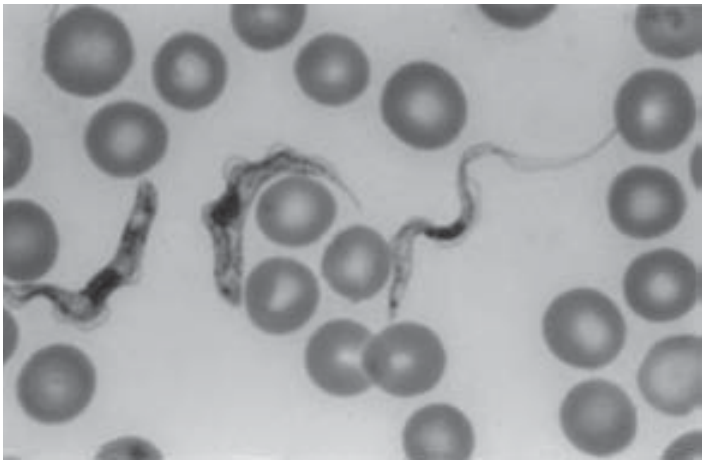

FIGURA 206-3. *Trypanosoma brucei rhodesiense* en sangre de rata. Se cree que en hospedadores mamíferos el parásito delgado es la forma en que se multiplican, en tanto que las formas cortas no se encuentran en división y son capaces de infectar a los insectos vectores (tinción de Giemsa, × 1 200). (*Cortesía del Dr. G. A. Cook, Madison, WI; con autorización.*)

son células plasmáticas que pueden participar en la formación de IgM. En los ganglios linfáticos y en el bazo puede aparecer una endoarteritis con infiltración perivascular tanto por parásitos como por linfocitos. Durante la fase I, muchos pacientes presentan miocarditis, sobre todo en la infección causada por *T. b. rhodesiense.*

Las manifestaciones hematológicas de la tripanosomosis fase I son leucocitosis moderada, trombocitopenia y anemia. Un hallazgo constante son las cifras altas de inmunoglobulinas, principalmente de IgM policlonal; es frecuente detectar anticuerpos heterófilos, anticuerpos contra el DNA y factor reumatoide. La concentración elevada de complejos antígeno-anticuerpo puede participar en la lesión héstica y en el aumento de la permeabilidad vascular que facilita la diseminación de los parásitos.

La *tripanosomosis en fase II* supone la invasión del SNC. La presencia de tripanosomas en las zonas perivasculares se acompaña de infiltración intensa por células mononucleares. Las alteraciones del líquido cefalorraquídeo (LCR) consisten en presión elevada, aumento de la concentración total de proteínas y pleocitosis. También es frecuente encontrar tripanosomas en el líquido cefalorraquídeo.

EPIDEMIOLOGÍA

Los tripanosomas que producen la enfermedad del sueño se encuentran únicamente en África. Alrededor de 50 millones de personas están en situación de riesgo de sufrir HAT y cada año se producen unos 10 000 casos nuevos. Como a menudo las estadísticas sanitarias de los países en vías de desarrollo donde la HAT es endémica son incompletas, no se dispone de datos precisos sobre su incidencia. En los últimos años, la HAT experimentó un resurgimiento, con epidemias importantes en Sudán, Costa de Marfil, Chad y República Centroafricana, así como en otros países endémicos.

Los seres humanos son el único reservorio de *T. b. gambiense* y las infecciones aparecen en focos ampliamente distribuidos por los bosques de las regiones lluviosas tropicales de África central y occidental. La tripanosomosis gambiense es, sobre todo, un problema de las poblaciones rurales; los turistas rara vez se infectan. El principal reservorio de *T. b. rhodesiense* son los antílopes (tolerantes al tripanosoma) de las sabanas y regiones arboladas de África central y oriental. También se infecta el ganado bovino que, en general, sucumbe ante el parásito. El ser humano adquiere la infección por *T. b. rhodesiense* sólo accidentalmente, mientras trabaja en zonas donde se encuentran presentes los mamíferos infectados y los vectores, ya que el riesgo suele ser el resultado del contacto con moscas tsetsé que se alimentaron en animales salvajes. Anualmente se notifican a los CDC uno o dos casos de pacientes con HAT (causada por *T. b. rhodesiense*) adquirida en cotos de caza de África oriental.

EVOLUCIÓN CLÍNICA

Algunos enfermos presentan un chancro tripanosómico doloroso en el lugar de inoculación de los parásitos. La diseminación linfática y hematógena (enfermedad en fase I) se caracteriza por la aparición de fiebre, siendo típicos los

accesos febriles de varios días de duración separados por intervalos apiréticos. En la tripanosomosis por *T. b. gambiense* aparecen adenopatías llamativas. Los ganglios son de tamaño medio, móviles, de consistencia gomosa e indoloros. Con frecuencia se pueden ver los ganglios cervicales y es clásica la hipertrofia ganglionar del triángulo cervical posterior, o *signo de Winterbottom*. A menudo hay prurito y con frecuencia existe una erupción maculopapulosa. Los síntomas como malestar, cefalea, artralgias, pérdida de peso, edema, hepatoesplenomegalia y taquicardia no son constantes. En el diagnóstico diferencial de la HAT en etapa I se incluyen innumerables enfermedades comunes en los trópicos y que se acompañan de fiebre. En poblaciones vulnerables a la HAT son frecuentes las infecciones por VIH, paludismo y fiebre tifoidea y es necesario sospechar su presencia.

La invasión del SNC (enfermedad en fase II) se caracteriza por la aparición insidiosa de manifestaciones neurológicas polimorfas, acompañadas de alteraciones progresivas del LCR. Aparece un cuadro de indiferencia progresiva y somnolencia diurna (la "enfermedad del sueño") que a veces alterna con episodios de desasosiego e insomnio nocturnos. La falta de espontaneidad va acompañada de mirada indiferente y, a menudo, de un lenguaje titubeante y confuso. Los signos extrapiramidales pueden consistir en movimientos coreiformes, temblores y fasciculaciones. Es común la ataxia, hipertonía, temblores y el arrastre de los pies durante la marcha se parecen a los de los enfermos con Parkinson. En la fase final, el deterioro neurológico progresivo desemboca en coma y muerte.

La diferencia más notable entre las tripanosomosis africanas occidental y oriental es que esta última suele tener una evolución más aguda. En los turistas, es típico que los síntomas generales de infección, como fiebre, malestar y cefalea, aparezcan antes de acabar el viaje o poco después del regreso. Con frecuencia, el comienzo de la tripanosomosis por *T. b. rhodesiense* se acompaña de taquicardia persistente no relacionada con la temperatura; puede ocurrir la muerte por arritmias e insuficiencia cardiaca congestiva antes de que se manifieste la afección del SNC. En general, la tripanosomosis por *T. b. rhodesiense* no tratada conduce a la muerte en semanas a meses, a menudo sin una clara distinción entre las fases linfáticas y nerviosa central. En cambio, la enfermedad por *T. b. gambiense* puede permanecer inactiva meses o incluso años.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico definitivo de tripanosomosis africana requiere el hallazgo del parásito. Si hay chancro se debe obtener exudado para examinarlo directamente con el microscopio de luz, en busca de tripanosomas muy móviles. El líquido también se debe fijar y teñir con Giemsa. De igual modo, hay que examinar el material obtenido por punción-aspiración con aguja fina de los ganglios linfáticos lo antes posible en el curso de la enfermedad. También es útil el examen de muestras sucesivas de preparaciones en fresco y de frotis finos y gruesos teñidos con Giemsa. Si no se detectan inicialmente los parásitos en la sangre se intenta concentrarlos; el método más sencillo consiste en el uso de tubos de microhematócrito que contienen naranja de acridina. Los parásitos se separan de los eritrocitos por centrifugación y son fáciles de detectar con el microscopio de luz, gracias al colorante. Otra posibilidad es examinar directamente con microscopio la capa leucocítica de 10 a 15 ml de sangre con anticoagulantes. La posibilidad de detectar parásitos en la sangre es mayor en la etapa I de la enfermedad que en la etapa II y en pacientes infectados con *T. b. rhodesiense* que con *T. b. gambiense*. También se identifican los tripanosomas en material aspirado de la médula ósea; este material se puede inocular en un medio líquido de cultivo; también se pueden cultivar sangre, capa leucocítica, material de aspiración de ganglios linfáticos y líquido cefalorraquídeo. Por último, es posible detectar la infección por *T. b. rhodesiense* al inocular las muestras en ratones o ratas; si los resultados son positivos se advertirá parasitemia intensa en término de una o dos semanas. El método anterior es muy sensible para detectar *T. b. rhodesiense*, pero no identifica *T. b. gambiense* debido a la especificidad por el hospedador.

Es esencial examinar el líquido cefalorraquídeo de todos los individuos en quienes se sospecha HAT. Las anormalidades en él pueden acompañar a la enfermedad en etapa II e incluyen incremento en el número de mononucleares, mayor presión y elevación de las proteínas totales y de IgM. Los tripanosomas se pueden observar en el sedimento del LCR centrifugado. Habrá que considerar a toda anormalidad del LCR en un individuo en el cual se han detectado tripanosomas en otros sitios como signo patognomónico de afección del sistema nervioso central; ello obliga al tratamiento específico y rápido de la enfermedad. En individuos con pleocitosis del LCR en quienes no se detectan parásitos, habrá que incluir dentro del diagnóstico diferencial a la meningitis tuberculosa y a las infecciones del SNC vinculadas con el VIH, como la criptococosis.

CUADRO 206-2 TRATAMIENTO DE LA TRIPANOSOMIASIS AFRICANA EN SERES HUMANOS[a]

Microorganismo causal	Etapa clínica	
	I (LCR normal)	II (LCR anormal)
T. brucei gambiense (africana occidental)	Pentamidina Alternativa: suramina	Eflornitina Alternativo: melarsoprol
T. brucei rhodesiense (africana oriental)	Suramina	Melarsoprol

[a] Para las dosis y duración de tratamiento, véase el texto.
Nota: LCR, líquido cefalorraquídeo.

Se cuenta con diversos métodos serológicos para facilitar el diagnóstico de HAT, pero su sensibilidad y especificidad variables obligan a basar las decisiones terapéuticas en la demostración del parásito. Estos métodos son útiles en los estudios epidemiológicos. Se han creado procedimientos a base de PCR para detectar tripanosomas africanos en humanos, pero ninguno de ellos se vende en el comercio.

℞ ENFERMEDAD DEL SUEÑO

Los fármacos utilizados para el tratamiento de HAT incluyen suramina, pentamidina, eflornitina y un compuesto orgánico derivado del arsénico, melarsoprol. En Estados Unidos, estos fármacos se pueden obtener a través de los CDC. El tratamiento de la tripanosomosis africana se debe individualizar según el microorganismo infeccioso, la presencia o ausencia de enfermedad en el SNC, las reacciones adversas y ocasionalmente, la resistencia al fármaco. La elección de fármacos para el tratamiento de la tripanosomosis africana se resume en el **cuadro 206-2**.

La suramina es muy eficaz contra la enfermedad en fase I, pero puede producir graves efectos adversos y se debe utilizar bajo supervisión médica. Hay que administrar una dosis de prueba por vía intravenosa de 100 a 200 mg para detectar la existencia de hipersensibilidad. La posología del adulto es de 20 mg/kg en los días 1, 5, 12, 18 y 26. El fármaco se administra mediante infusión intravenosa lenta en una solución acuosa a 10% recién preparada. Aproximadamente uno de cada 20 000 pacientes sufre una reacción inmediata, grave y potencialmente fatal al fármaco, consistente en náusea, vómito, choque y convulsiones. Entre las reacciones menos graves se encuentran fiebre, fotofobia, prurito, artralgias y erupciones. La lesión renal es el efecto adverso importante más frecuente de la suramina. Durante el tratamiento suele aparecer proteinuria transitoria. Se debe hacer un análisis de orina antes de administrar cada dosis y hay que retirar el fármaco si la proteinuria aumenta o aparecen cilindros y eritrocitos en el sedimento. La suramina no se debe utilizar en pacientes con insuficiencia renal.

La eflornitina resulta muy eficaz en el tratamiento de ambas fases de la tripanosomosis africana occidental. En los ensayos sobre los que la FDA basó su aprobación, hubo curación en más de 90% de 600 pacientes en fase II. La pauta recomendada de tratamiento es de 400 mg/kg/día por vía intravenosa, dividida en cuatro dosis y durante dos semanas. Entre sus efectos adversos se encuentran diarrea, anemia, trombocitopenia, convulsiones y pérdida de audición. Las dosis altas y la larga duración del tratamiento son desventajas que dificultan la utilización generalizada de este medicamento.

La pentamidina es el fármaco de primera línea para pacientes con etapa I de HAT en el occidente africano. La dosis, tanto para adultos como para niños, es de 4 mg/kg/día, vía intravenosa o intramuscular, durante 10 días. Las reacciones adversas más frecuentes e inmediatas son náusea, vómito, taquicardia e hipotensión; estas reacciones suelen ser transitorias y no obligan a interrumpir el tratamiento. Otras reacciones desfavorables son nefrotoxicidad, alteración de las pruebas de función hepática, neutropenia, erupciones, hipoglucemia y abscesos estériles.

El melarsoprol es un fármaco derivado del arsénico y es el preferido para el tratamiento de la tripanosomiasis del oriente africano con afección del SNC. Es un medicamento alternativo para la etapa II de la enfermedad de África occidental. Este fármaco cura ambas etapas de la enfermedad y por lo tanto también está indicado para el tratamiento de la etapa I de la enfermedad que no responde a la suramina o pentamidina o en quienes no toleran estos fármacos. No obstante, por su toxicidad relativamente elevada, el melarsoprol nunca es el fármaco de primera elección para el tratamiento de la enfermedad en etapa I. Para la enfermedad del oriente africano, el fármaco se debe administrar a los adultos en tres ciclos de tres días cada uno. La dosificación es de 2 a 3.6 mg/kg/día administrados por vía intravenosa en tres dosis divididas durante tres días, que se continúa una semana más tarde con 3.6 mg/kg/día, también en tres dosis divididas por tres días. El último ciclo se repite siete días después. En pacientes debilitados, la suramina se administra durante dos a cuatro días antes de iniciar el tratamiento con melarsoprol; se comienza con una dosis

inicial de 18 mg seguido por incrementos progresivos hasta la dosis estándar. En niños se debe administrar un total de 18 a 25 mg/kg durante un mes. La dosis intravenosa inicial de 0.36 mg/kg se debe incrementar de manera gradual hasta un máximo de 3.6 mg/kg con intervalos de uno a cinco días para un total de nueve o 10 dosis. El régimen para la enfermedad de África oriental es de 2.2 mg/kg/día administrados por vía intravenosa por 10 días.

El melarsoprol es muy tóxico y se debe administrar con gran cuidado. Para reducir la probabilidad de encefalopatía inducida por fármacos, todos los pacientes que reciben este medicamento deben recibir prednisolona en dosis de 1 mg/kg (hasta 40 mg) por día, iniciando uno o dos días después de la primera dosis de melarsoprol y continuando hasta la última dosis. Sin profilaxis con prednisolona, la incidencia de encefalopatía reactiva ha sido de hasta 18% en algunas series. Las manifestaciones clínicas de esta complicación son fiebre alta, cefalea, temblores, alteraciones del lenguaje, convulsiones e incluso, coma y muerte. El tratamiento con melarsoprol se debe interrumpir al primer signo de encefalopatía y se debe reanudar en pequeñas dosis, prudentemente, pocos días después de que los signos hayan desaparecido. La extravasación del fármaco provoca reacciones locales intensas y puede dar lugar a vómito, dolor abdominal, nefrotoxicidad y lesión miocárdica.

PREVENCIÓN

Las tripanosomosis constituyen un complejo problema epizoótico y de salud pública en África. Se han logrado avances considerables en algunas regiones con programas de control dirigidos a la erradicación de vectores y al tratamiento farmacológico de las personas infectadas, pero no hay consenso en cuanto a la mejor forma de solucionar globalmente el problema, que sigue siendo causa de epidemias importantes. Se puede reducir el riesgo de adquirir tripanosomosis evitando las zonas con presencia conocida de insectos infectados, usando ropa protectora y repelentes de insectos. No se aconseja la quimioprofilaxis y tampoco hay vacunas que impidan la transmisión de los parásitos.

LECTURAS ADICIONALES

Chang CD et al: Evaluation of a prototype *Trypanosoma cruzi* antibody assay with recombinant antigens on a fully automated chemiluminescence analyzer for blood donor screening. Transfusion 46:1737, 2006

Fiorelli AI et al: Later evolution after cardiac transplantation in Chagas' disease. Transplant Proc 37:2793, 2005

Kirchhoff LV et al: Transfusion-associated Chagas' disease (American trypanosomiasis) in Mexico: Implications for transfusion medicine in the United States. Transfusion 46:298, 2006

Lambert N et al: Chagasic encephalitis as the initial manifestation of AIDS. Ann Intern Med 144:941, 2006

Mascola L et al: Chagas disease after organ transplantation—Los Angeles, California, 2006. MMWR 55:798, 2006

Rassi A Jr et al: Development and validation of a risk score for predicting death in Chagas' heart disease. N Engl J Med 355:799, 2006

Sartori AM et al: Exacerbation of HIV viral load simultaneous with asymptomatic reactivation of chronic Chagas' disease. Am J Trop Med Hyg 67:521, 2002

Schmunis GA, Cruz Jr: Safety of the blood supply in Latin America. Clin Microbiol Rev 18:12, 2005

Welburn SC et al: Crisis, what crisis ? Control of Rhodesian sleeping sickness Trends Parasitol 22:123, 2006

207 Infección por *Toxoplasma*

Lloyd H. Kasper

DEFINICIÓN

La toxoplasmosis es una infección producida por el parásito intracelular estricto *Toxoplasma gondii*. La infección aguda adquirida después del nacimiento puede ser asintomática, pero a menudo provoca la persistencia crónica de quistes en los tejidos del hospedador. Tanto la toxoplasmosis aguda como la crónica son procesos en los que el parásito es la causa de una enfermedad clínicamente manifiesta, con linfadenopatía, encefalitis, miocarditis y neumonitis. La toxoplasmosis congénita es una infección del recién nacido debida al paso transplacentario de parásitos desde la madre infectada al feto. Estos lactantes suelen permanecer asintomáticos en el momento del nacimiento, pero posteriormente presentan una amplia gama de signos y síntomas como coriorretinitis, estrabismo, epilepsia y retraso psicomotor.

ETIOLOGÍA

Toxoplasma gondii es un microorganismo intracelular que infecta tanto a las aves como a los mamíferos. En su ciclo vital existen dos fases diferenciadas (fig. 207-1). En la fase *no felina*, los quistes hísticos que contienen bradizoítos u ovoquistes esporulados son ingeridos por un hospedador intermediario (p. ej., ser humano, ratón, oveja, cerdo o pájaro). Los quistes son digeridos rápidamente por las secreciones gástricas, que poseen pH ácido. Los bradizoítos o esporozoítos se liberan y atraviesan el epitelio del intestino delgado, para transformarse en taquizoítos, que se multiplican rápidamente y que son capaces de infectar y de replicarse en todas las células de los mamíferos, salvo en los eritrocitos. Una vez unido a la célula del hospedador, el parásito penetra en ella y forma una vacuola parasitófora, dentro de la cual se divide. La replicación del parásito continúa hasta que el número de parásitos en el interior de la célula se aproxima a la masa crítica y la célula se rompe, liberando los parásitos que infectan a las células adyacentes.

Como consecuencia de este proceso, el órgano infectado pronto muestra signos de un proceso citopático. La mayor parte de los taquizoítos se eliminan gracias a las respuestas inmunitarias humoral y celular del hospedador. Los quistes hísticos, que contienen abundantes bradizoítos, aparecen de siete a 10 días después de la infección diseminada por los taquizoítos. Estos quistes afectan a diversos órganos del hospedador pero persisten sobre todo en el sistema nervioso central (SNC) y el músculo. La aparición de esta fase crónica completa la parte del ciclo vital que no tiene lugar en los felinos. La infección activa del hospedador inmunodeficiente se debe, en la mayoría de los casos, a la liberación espontánea de parásitos enquistados que en el SNC sufren una rápida transformación a taquizoítos.

La fase principal (*felina*) del ciclo vital del parásito tiene lugar en el gato (el hospedador definitivo) y en sus presas. La fase sexual del parásito se define por la formación de ovoquistes dentro del felino hospedador. Este ciclo enteroepitelial se inicia con la ingestión de quistes hísticos de bradizoítos y culmina, después de varias fases intermedias, con la producción de gametos. La fusión de los gametos produce un zigoto, que se envuelve a sí mismo en una pared rígida y se excreta en las heces como un ovoquiste no esporulado. Después de dos o tres días al aire libre y a temperatura ambiente, el ovoquiste no infeccioso esporula para producir una progenie de ocho esporozoítos. El ovoquiste esporulado puede ser ingerido por un hospedador intermediario, como una persona que está limpiando el cajón de su gato, un cerdo que está rebuscando en el corral. Es en este hospedador intermediario en el que el parásito completa su ciclo vital.

EPIDEMIOLOGÍA

T. gondii es capaz de infectar a una amplia gama de mamíferos y aves. La seroprevalencia depende de la localización y de la edad de la población. En general, las condiciones climáticas áridas y cálidas se asocian a una baja prevalencia de la infección. En Estados Unidos y en la mayor parte de los países europeos, la prevalencia de la seroconversión aumenta con la edad y la exposición. En Estados Unidos, por ejemplo, muestran signos serológicos de exposición de 5 a 30% de las personas de 10 a 19 años de edad y entre 10 y 67% de los mayores de 50 años; la seroprevalencia aumenta a un ritmo aproximado de 1% anual. En Centroamérica, Francia, Turquía y Brasil la seroprevalencia es mucho mayor. Aproximadamente ocurren cada año 2 100 casos de encefalitis por *Toxoplasma* (*toxoplasmic encephalitis*, TE) en Estados Unidos.

TRANSMISIÓN

Transmisión oral. La fuente principal de transmisión de la infección por *Toxoplasma* en el ser humano sigue siendo incierta. La transmisión suele tener lugar por vía oral y es atribuible a la ingestión de ovoquistes esporulados procedentes del suelo contaminado o bien a los bradizoítos procedentes de carne poco cocinada. Durante la infección felina aguda, el gato puede excretar hasta 100 millones de parásitos al día. Estos ovoquistes, que contienen esporozoítos

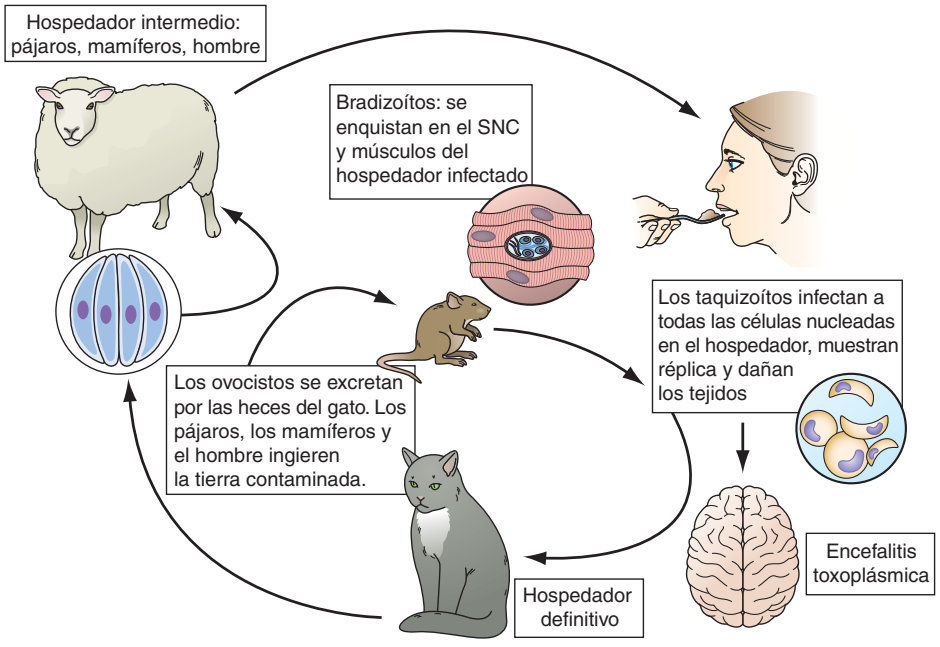

FIGURA 207-1. Ciclo vital de *Toxoplasma gondii*. El gato es el hospedador definitivo en el cual se completa la fase sexual del ciclo. Los ovocistos expulsados por las heces del gato pueden infectar animales de muy diversa especie que incluyen pájaros, roedores, animales domésticos herbívoros y humanos. Los bradizoítos que están en el músculo de animales comestibles pueden infectar a los humanos si consumen productos de carne insuficientemente cocidos, en particular cordero y cerdo. La enfermedad de humanos puede asumir muchas formas, pero las más importantes son la infección congénita y la encefalitis por reactivación de una infección latente en el encéfalo de personas inmunosuprimidas. SNC, sistema nervioso central. (*Por cortesía de Dominique Buzoni-Gatel, Institut Pasteur, Paris; con autorización.*)

y son muy estables, resultan muy infecciosos y se pueden mantener viables en el suelo durante muchos años. Los seres humanos infectados durante un brote bien documentado de infección transmitida por ovoquistes presentan anticuerpos específicos de fase frente al ovoquiste/esporozoíto.

Los niños y los adultos también pueden adquirir la infección a partir de quistes hísticos que contengan bradizoítos. La ingestión de un solo quiste es todo lo que se necesita para producir la infección en el ser humano. La carne poco cocinada o insuficientemente congelada constituye una fuente importante de infección en los países desarrollados. En Estados Unidos, entre 10 y 20% de los productos ovinos y de 25 a 35% de los porcinos presentan quistes que contienen bradizoítos. La incidencia en el ganado vacuno es mucho menor, quizá de sólo 1%. La ingestión directa de quistes con bradizoítos a través de estos diversos productos cárnicos provoca una infección aguda.

Transmisión a través de la sangre y las vísceras. Además de la transmisión oral, existe una baja incidencia de transmisión directa del parásito a través de transfusiones u órganos trasplantados. Se pueden cultivar parásitos viables en la sangre anticoagulada refrigerada, que constituye una fuente de infección en las personas tratadas con transfusiones sanguíneas. También se ha descrito la infección por *T. gondii* en los receptores de trasplantes de riñón y corazón que antes de la intervención no estaban infectados.

Transmisión transplacentaria. Aproximadamente 33% de las mujeres infectadas por *T. gondii* durante el embarazo transmite el parásito al feto; el resto da a luz niños normales, no infectados. De los factores que influyen en la afección fetal, el más importante es la edad gestacional al momento de la infección (véase más adelante en este capítulo). No se dispone de datos para afirmar que la reactivación de una infección materna pueda producir la enfermedad congénita. Las mujeres seropositivas antes del embarazo suelen estar protegidas frente a la infección aguda, por lo que estos recién nacidos nunca presentan infecciones congénitas.

Para evaluar la infección congénita se utilizan las siguientes directrices generales: cuando la madre se infecta seis meses o más antes de la concepción, el riesgo es prácticamente nulo. Si la infección se adquiere menos de seis meses antes de la concepción, la probabilidad de infección transplacentaria aumentará a medida que disminuya el intervalo entre la infección y la concepción. Durante el embarazo, cuando la madre se infecta durante el primer trimestre, la incidencia de infección transplacentaria es mínima (alrededor de 15%), pero la enfermedad del recién nacido es más grave. Si la infección materna se produce durante el tercer trimestre, la incidencia de infección transplacentaria será máxima (65%), pero casi todos los lactantes nacerán asintomáticos. No obstante, los niños infectados que son normales al momento del nacimiento pueden presentar una mayor incidencia de problemas de aprendizaje y de secuelas neurológicas crónicas que los niños no infectados. Sólo una pequeña proporción (20%) de las mujeres infectadas por *T. gondii* desarrollan signos clínicos de infección. A menudo el diagnóstico se sospecha por primera vez cuando las pruebas serológicas de rutina realizadas después de la concepción revelan la presencia de anticuerpos específicos.

PATOGENIA

Después de la ingestión de los quistes hísticos que contienen bradizoítos o de ovoquistes que contienen esporozoítos, los parásitos se liberan del quiste por medio de un proceso digestivo. Los bradizoítos son resistentes al efecto de la pepsina e invaden con rapidez el aparato digestivo del hospedador, donde se multiplican. Dentro de los enterocitos, experimentan una transformación morfológica que da lugar a taquizoítos invasores. Estos taquizoítos son capaces de inducir la inmunidad secretora del hospedador, como lo demuestra el aumento de las concentraciones de IgA secretora específica frente al parásito. Los parásitos se diseminan por diversos órganos, sobre todo al tejido linfático, músculo esquelético, miocardio, retina, placenta y SNC. En estos órganos, el parásito infecta a las células del hospedador, se replica e invade las células adyacentes. De esta manera aparecen los signos característicos de la infección: muerte celular y necrosis focal con una respuesta inflamatoria aguda.

En el hospedador con inmunidad normal, las respuestas inmunitarias humoral y celular son importantes para controlar la infección; la virulencia de los parásitos y el tropismo celular podrían ser específicos de cada cepa. Los taquizoítos son secuestrados por diversos mecanismos inmunitarios, como la inducción de anticuerpos parasitocidas, la activación de los macrófagos con radicales intermediarios, la producción de interferón gamma (IFN-γ) y la estimulación de los linfocitos T citotóxicos de fenotipo CD8+. Estos linfocitos específicos del antígeno son capaces de destruir tanto a los parásitos extracelulares como a las células blanco infectadas. Una vez eliminados los taquizoítos del hospedador con infección aguda, aparecen los quistes hísticos que contienen bradizoítos, por lo general en el SNC y la retina. En el hospedador inmunodeprimido y en el feto faltan los factores inmunitarios necesarios para controlar la diseminación de la infección por taquizoítos. Este estado inmunitario alterado permite la persistencia de los taquizoítos y favorece la progresión de la destrucción focal, que provoca disfunción del órgano (es decir, encefalitis necrotizante, neumonía y miocarditis).

En el hospedador normal es habitual la persistencia de la infección con quistes que contienen bradizoítos. Esta infección, que dura toda la vida, suele permanecer subclínica. Aunque los bradizoítos se mantienen en una fase metabólica lenta, los quistes se degeneran y rompen hacia el SNC. La degeneración de los quistes, con la aparición de otros nuevos, es la causa más probable de reactivación de la infección en las personas inmunodeprimidas y el estímulo más probable para la persistencia de los títulos de anticuerpos en el hospedador inmunocompetente.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

La muerte celular y la necrosis focal causadas por los taquizoítos en replicación inducen una intensa respuesta inflamatoria mononuclear en todos los tejidos o tipos celulares infectados. Los taquizoítos rara vez se pueden observar por medio de las tinciones histopatológicas habituales en estas lesiones inflamatorias. Sin embargo, la tinción de inmunofluorescencia con anticuerpos específicos frente a los antígenos parasitarios puede ser positiva para el propio microorganismo o revelar la presencia del antígeno. En contraste con este proceso inflamatorio causado por los taquizoítos, los quistes que contienen bradizoítos sólo producen inflamación en las primeras fases de su desarrollo e

incluso esta inflamación quizá sea una respuesta a los antígenos de los taquizoítos. Una vez que los quistes alcanzan la madurez ya no es posible detectar el proceso inflamatorio y los quistes permanecen inmunológicamente quiescentes dentro de la matriz cerebral hasta que se rompen.

Ganglios linfáticos. Durante la infección aguda, la biopsia de los ganglios linfáticos muestra hallazgos característicos, como hiperplasia folicular y conglomerados irregulares de macrófagos hísticos con citoplasma eosinófilo. En estas muestras rara vez se observan granulomas. Aunque los taquizoítos no suelen ser visibles, es posible identificarlos por medio de subinoculación del tejido infectado al ratón, con la consiguiente enfermedad de éste o por medio de la reacción en cadena de polimerasa (*polymerase chain reaction*, PCR). La ampliación por medio de la PCR de los fragmentos de DNA que representan los antígenos de superficie p30 ([*surface antigen*, SAG]-l) o p22 (SAG-2) o el antígeno B1, es un análisis eficaz y sensible para demostrar la infección del tejido ganglionar por los taquizoítos.

Ojos. En el ojo, los infiltrados de monocitos, linfocitos y células plasmáticas producen lesiones unifocales o multifocales. Después de una retinitis aguda necrotizante se pueden observar lesiones granulomatosas y retinocoroiditis en la cámara posterior. Otras complicaciones oculares son la iridociclitis, las cataratas y el glaucoma.

Sistema nervioso central. Durante la afección del SNC se pueden comprobar meningoencefalitis, tanto focal como difusa, con signos de necrosis y nódulos microgliales. La encefalitis necrotizante del paciente sin SIDA se caracteriza por pequeñas lesiones difusas con formación de manguitos perivasculares en las áreas vecinas. En los pacientes con SIDA se encuentran leucocitos polimorfonucleares, además de monocitos, linfocitos y células plasmáticas. En las zonas contiguas al borde del tejido necrótico con frecuencia se identifican quistes que contienen bradizoítos. Como ya se dijo, se estima que cada año ocurren 2 100 casos de encefalitis por *Toxoplasma* (TE) en Estados Unidos.

Pulmones y corazón. De los pacientes con SIDA que fallecen de toxoplasmosis, entre 40 y 70% presentan afección cardiaca y pulmonar. El recién nacido y el enfermo inmunodeprimido pueden desarrollar una neumonitis intersticial. Se observan tabiques alveolares engrosados y edematosos, con infiltrados mononucleares y células plasmáticas. Esta inflamación se puede extender a las paredes endoteliales. Dentro de la membrana alveolar se han observado taquizoítos y quistes con bradizoítos. No es rara la bronconeumonía sobreañadida, causada por otros microorganismos. En los pacientes con SIDA que fallecen de toxoplasmosis se pueden ver quistes y agregados de parásitos en el tejido cardiaco. La necrosis focal rodeada por células inflamatorias va acompañada de necrosis hialina y rotura de miocitos. En algunos pacientes, la toxoplasmosis produce pericarditis.

Aparato gastrointestinal. La infección aguda de algunas subespecies de ratones endogámicos (B6) origina ileítis letal en siete a nueve días. Esta enteropatía inflamatoria ha sido identificada en algunas especies de mamíferos, incluidos cerdos y primates no humanos. No se ha encontrado relación entre la enteropatía inflamatoria del humano y la infección aguda o recurrente por *Toxoplasma*.

Otras localizaciones. Las alteraciones anatomopatológicas que aparecen durante la infección diseminada son similares a las descritas para ganglios linfáticos, ojos y SNC. En los pacientes con SIDA pueden estar afectados músculo esquelético, páncreas, estómago y riñones, con necrosis, invasión por células inflamatorias y, rara vez, presencia de taquizoítos detectables con tinciones habituales. Las grandes lesiones necróticas pueden causar destrucción hística directa. Además, se han descrito efectos secundarios de la infección aguda en estos órganos, como pancreatitis, miositis y glomerulonefritis.

RESPUESTA INMUNITARIA DEL HOSPEDADOR

En el hospedador normal, la infección aguda por *Toxoplasma* desencadena una sucesión de respuestas inmunitarias protectoras. El microorganismo penetra en el hospedador a través de la mucosa intestinal e induce la producción de IgA secretora específica para el antígeno. Se ha demostrado que la concentración sérica de anticuerpos IgA dirigidos contra el p30 (SAG-1) constituyen un marcador útil de la toxoplasmosis congénita y aguda. La IgA del suero de la leche de las madres con infección aguda contiene concentración elevada de anticuerpos frente a *T. gondii* y es capaz de bloquear *in vitro* la infección de los enterocitos. En los ratones, son abundantes las secreciones intestinales de IgA dirigidas contra el parásito y se relacionan con la inducción de células T en la mucosa.

Una vez en el interior del hospedador, el parásito induce con rapidez la formación de concentraciones detectables de anticuerpos IgM e IgG en el suero. Los lactantes con infección congénita pueden presentar una gammapatía monoclonal de clase IgG. En el recién nacido con infección congénita están aumentadas las cifras de IgM. Los anticuerpos IgG policlonales inducidos por la infección son parasitocidas *in vitro* en presencia de complemento sérico y constituyen la base de la prueba de la tinción de Sabin-Feldman. Sin embargo, la principal respuesta protectora provocada por el parásito durante la infección del hospedador es la inmunidad celular. Los macrófagos se activan con la fagocitosis de los parásitos opsonizados por los anticuerpos. Esta activación puede causar la muerte del parásito por medio de un proceso dependiente o independiente del oxígeno. Si el parásito no es fagocitado y se introduce en el macrófago por penetración activa, continúa replicándose y esta replicación podría ser su mecanismo de transporte y diseminación hacia órganos distantes. *Toxoplasma* estimula una fuerte respuesta de la interleucina (IL) 12 en las células dendríticas humanas. Se ha demostrado que se requiere coestimulación vía CD40/154. Las respuestas de las células T CD4+ y CD8+ son específicas del antígeno y a su vez estimulan la producción de diversas e importantes linfocinas, que incrementan el repertorio de células T y de células citolíticas naturales. Este parásito ejerce una potente inducción de un fenotipo T_H1. La IL-12 y el IFN-γ desempeñan un papel importante en el control del crecimiento de *T. gondii* en el interior del hospedador. En los pacientes seropositivos, la regulación de la respuesta inflamatoria está controlada, al menos en parte, por una respuesta T_H2 que implica la producción de IL-4 e IL-10. Tanto los pacientes asintomáticos como los que tienen infección activa pueden mostrar una disminución del cociente entre los linfocitos CD4+ y CD8+. Es posible encontrar una correlación entre esta desviación y el síndrome clínico, pero no necesariamente con la evolución de la enfermedad. Los clones de células T humanas de los fenotipos CD4+ y CD8+ tienen acción citolítica contra los macrófagos infectados por el parásito. Estos clones de células T producen citocinas "microbistáticas". La IL-18, la IL-7 y la IL-15 parecen desempeñar un papel importante durante la infección crónica, en la que regularían al alza la producción de IFN-γ. Asimismo, este último podría tener un efecto paradójico y estimular a la baja una respuesta reguladora del hospedador.

Aunque se cree que la infección de los pacientes con SIDA es recurrente, la determinación de los anticuerpos no sirve para demostrar la reactivación. Debido a la intensa disminución de células T CD4+, muchas veces durante la exacerbación de la infección no se observa aumento del título de anticuerpos. Las células T de los pacientes con SIDA y la reactivación de la toxoplasmosis no secretan IFN-γ, ni IL-2. La alteración de la producción de estas citocinas inmunitarias fundamentales contribuye a la persistencia de la infección. La infección producida por *Toxoplasma* es frecuente en las últimas fases de la evolución del SIDA, cuando se hace más pronunciada la pérdida de los mecanismos protectores dependientes de las células T, en particular de las células T CD8+.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En las personas con un sistema inmunitario íntegro, la toxoplasmosis aguda suele ser asintomática y cura espontáneamente. Pasa inadvertida en 80 a 90% de los adultos y los niños con infección adquirida. La naturaleza asintomática de esta infección dificulta el diagnóstico de las madres infectadas durante el embarazo. Por el contrario, la amplia gama de manifestaciones clínicas presente en los niños con infección congénita comprende complicaciones neurológicas graves como hidrocefalia, microcefalia, retraso mental y coriorretinitis. Cuando la infección prenatal es grave, puede haber falla multiorgánica, con la consiguiente muerte fetal intrauterina. En niños y adultos, la infección crónica puede persistir durante toda la vida, con pocas consecuencias para el hospedador inmunocompetente.

Toxoplasmosis en las personas inmunocompetentes. La manifestación más frecuente de la toxoplasmosis aguda es la linfadenopatía cervical. Las adenopatías pueden ser únicas o múltiples, por lo general son indoloras, de tamaño medio y muestran una consistencia variable. También se puede encontrar linfadenopatía en las regiones suboccipital, supraclavicular, inguinal y mediastínica. En 20 a 30% de los pacientes sintomáticos se produce linfadenopatía generalizada. Entre 20 y 40% de los pacientes con linfadenopatía presentan también cefalea, malestar, fatiga y fiebre (por lo general,

inferior a 40°C). Un número menor de pacientes sintomáticos presenta mialgias, dolor de garganta, dolor abdominal, exantema maculopapuloso, meningoencefalitis y confusión. Algunas complicaciones poco frecuentes relacionadas con la infección del hospedador con inmunidad normal son neumonía, miocarditis, encefalopatía, pericarditis y polimiositis. Los síntomas que acompañan a la infección aguda se resuelven al cabo de varias semanas, aunque la linfadenopatía puede persistir durante algunos meses. En una epidemia, sólo se diagnosticó correctamente la toxoplasmosis en tres de los 25 pacientes que solicitaron asistencia médica. Si en el diagnóstico diferencial se sospecha la posibilidad de toxoplasmosis, antes de llevar a cabo una biopsia ganglionar se deben realizar las pruebas habituales de laboratorio y la detección serológica sistemática.

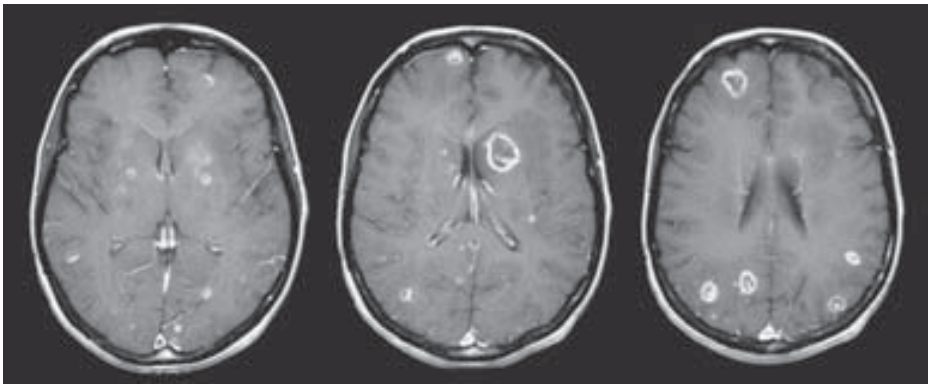

FIGURA 207-2. Encefalitis por *Toxoplasma* en una persona de 36 años con SIDA. Las lesiones múltiples se identifican por resonancia magnética (tiempo de relajación T1 con gadolinio como material de contraste). (*Por cortesía de Clifford Eskey, Dartmouth Hitchcock Medical Center, Hanover, NH; con autorización.*)

Los resultados de las pruebas habituales de laboratorio suelen ser casi normales, excepto por la presencia de una linfocitosis mínima, elevación de la velocidad de sedimentación y aumento nominal de las aminotransferasas hepáticas. El estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR) de los enfermos con signos de encefalopatía o meningoencefalitis revela una elevación de la presión intracraneal, pleocitosis mononuclear (10 a 50 células/ml), ligero aumento de la concentración de proteínas y en ocasiones, incremento de las cifras de gammaglobulinas. La amplificación por medio de la PCR de la secuencia del DNA de *Toxoplasma* en el LCR puede resultar útil. El LCR de las personas con infección crónica es normal.

Infección en personas inmunodeprimidas. Los pacientes con SIDA y aquellos que reciben tratamientos inmunodepresores por trastornos linfoproliferativos son los que tienen mayor riesgo de sufrir toxoplasmosis aguda. Esta predilección podría obedecer a la reactivación de una infección latente o a la adquisición de los parásitos a partir de fuentes exógenas, como sangre u órganos trasplantados. En las personas con SIDA, se cree que más de 95% de los casos de encefalitis por *Toxoplasma* se deben a infecciones reactivadas. En la mayor parte de estos casos la encefalitis aparece cuando el recuento de células T CD4+ desciende por debajo de 100 células/μl. En el paciente inmunodeprimido, la enfermedad puede ser rápidamente fatal si no se trata. Por tanto, para evitar una infección fulminante es necesario realizar un diagnóstico exacto e iniciar el tratamiento adecuado.

En las personas con SIDA la toxoplasmosis es la principal infección oportunista del SNC. Aunque el origen geográfico puede estar relacionado con la frecuencia de la infección, no tiene relación con la gravedad de la enfermedad del paciente inmunodeprimido. Las personas con SIDA que presentan seropositividad para *T. gondii* tienen un riesgo muy alto de padecer encefalitis. En Estados Unidos, alrededor de la tercera parte de 15 a 40% de adultos con SIDA que padecen una infección latente por el parásito presentan encefalitis por *Toxoplasma*.

Los signos y los síntomas de la toxoplasmosis aguda del paciente inmunodeprimido corresponden sobre todo al SNC (fig. 207-2). Más de 50% de los pacientes con manifestaciones clínicas presentan afección intracerebral. Los hallazgos clínicos en el momento de la presentación oscilan desde una disfunción no focal hasta disfunciones focales. Estos hallazgos consisten en encefalopatía, meningoencefalitis y lesiones ocupativas. Los pacientes pueden presentar alteración del estado mental (75%), fiebre (10 a 72%), convulsiones (33%), cefalea (56%) y signos neurológicos focales (60%) como deficiencia motora, parálisis de los pares craneales, trastornos del movimiento, dismetría, pérdida del campo visual y afasia. Los pacientes cuya primera manifestación es disfunción cortical difusa presentan signos de enfermedad neurológica focal cuando la infección avanza. Esta alteración no sólo se debe a la encefalitis necrotizante debida a la invasión directa por el parásito, sino también a efectos secundarios, como vasculitis, edema o hemorragia. La infección puede comenzar como un proceso insidioso de varias semanas de duración o como un estado de confusión agudo con deficiencias focales fulminantes del tipo de hemiparesia, hemiplejía, defectos del campo visual, cefalea localizada y convulsiones focales.

Aunque las lesiones pueden aparecer en cualquier localización del SNC, las zonas más afectadas son el tronco encefálico, los ganglios basales, la hipófisis y la unión corticomedular. La afección del tronco encefálico provoca diversas disfunciones neurológicas como parálisis de los pares craneales, dismetría y ataxia. En caso de infección de los ganglios basales, los pacientes pueden presentar hidrocefalia, movimientos coreiformes y coreoatetosis. Debido a que *Toxoplasma* habitualmente causa encefalitis, la afección meníngea es rara y por tanto, los hallazgos en el LCR pueden ser poco llamativos o consistir en un aumento moderado del recuento de células y de la concentración de proteínas, pero no de la glucosa.

En los pacientes con SIDA, la toxoplasmosis cerebral se debe diferenciar de otras infecciones oportunistas o tumores del SNC. El diagnóstico diferencial se hará con encefalitis por herpes simple, meningitis criptococócica, leucoencefalopatía multifocal progresiva y linfoma primario del SNC. La afección de la hipófisis puede ocasionar panhipopituitarismo e hiponatriemia por secreción inadecuada de vasopresina (hormona antidiurética). El complejo SIDA-demencia se puede presentar como deterioro cognoscitivo, pérdida de atención y alteración de la memoria. A menudo, la biopsia cerebral de los pacientes tratados por encefalitis por *Toxoplasma* pero que continúan presentando disfunción neurológica no permite identificar a los microorganismos.

Las necropsias de los pacientes infectados por *Toxoplasma* revelan la afección de muchos órganos, entre ellos pulmones, aparato digestivo, páncreas, piel, ojos, corazón e hígado. Se puede producir neumonía por *Toxoplasma*, que a veces se confunde con la infección causada por *Pneumocystis* (Pneumocystis carinii *pneumonia*, PcP). La afección respiratoria se manifiesta con disnea, fiebre y tos no productiva, que rápidamente avanza a insuficiencia respiratoria aguda con hemoptisis, acidosis metabólica, hipotensión y en ocasiones, coagulación intravascular diseminada. Los estudios histopatológicos demuestran la existencia de necrosis y de un infiltrado celular mixto. La presencia de microorganismos es un indicador diagnóstico útil, aunque también se puede encontrar en el tejido sano. La infección miocárdica es casi siempre asintomática, aunque se puede asociar a taponamiento cardiaco o insuficiencia biventricular. Se han descrito casos de infección del aparato digestivo y del hígado.

Toxoplasmosis congénita. Cada año nacen en Estados Unidos entre 400 y 4 000 niños afectados de toxoplasmosis congénita. La infección de la placenta produce infección hematógena del feto. Como ya se indicó, conforme avanza la gestación, aumenta la proporción de fetos infectados pero disminuye la gravedad clínica de la infección. Si persiste el parásito, la enfermedad se puede reactivar decenios más tarde con la aparición de lesiones. El retraso en el diagnóstico y en la iniciación del tratamiento, la hipoxia y la hipoglucemia neonatales, las alteraciones visuales profundas (véase "Infección ocular" más adelante), la hidrocefalia no corregida y la elevación de la presión intracraneal son factores relacionados con incapacidades graves. Con un tratamiento correcto, hasta 70% de los niños se desarrollarán normalmente, sin secuelas neurológicas ni oftalmológicas. El tratamiento durante un año con pirimetamina y sulfamida es bien tolerado y la toxicidad es mínima (véase más adelante el tratamiento en este capítulo).

Infección ocular. Se calcula que la infección por *T. gondii* es la causante de 35% de todos los casos de coriorretinitis en Estados Unidos y Europa. Se cree que la afección ocular se debe en su mayor parte a la infección congénita, con una incidencia muy baja vinculada a la infección adquirida. Entre 1 y 3% de los pacientes con SIDA presentan coriorretinitis debilitante por *T. gondii*. Se pueden presentar diversas manifestaciones oculares, como visión borrosa, escotomas, fotofobia, dolor ocular, afección macular con pérdida de

la visión central y nistagmo secundario a la mala fijación. La afección de los músculos extrínsecos del ojo puede ocasionar trastornos de la convergencia y estrabismo. En los recién nacidos en los que se sospeche una infección congénita, se debe llevar a cabo un examen oftalmológico. La visión mejora cuando la inflamación cede, aunque los brotes episódicos de coriorretinitis son frecuentes, con destrucción progresiva del tejido retiniano y desarrollo de glaucoma.

La exploración oftalmológica revela lesiones en forma de manchas blanco-amarillentas, de aspecto algodonoso, con márgenes hiperémicos borrosos. Al envejecer las lesiones, dentro del pigmento retiniano se hacen más evidentes unas placas de color blanco, de bordes bien definidos y manchas negras. Las lesiones se localizan cerca del polo posterior de la retina y pueden ser únicas, pero frecuentemente son múltiples. Las lesiones congénitas pueden ser unilaterales o bilaterales y muestran signos de degeneración coriorretiniana masiva con fibrosis extensa. Estas zonas se encuentran rodeadas de retina y vasos sanguíneos normales. En los pacientes con SIDA, las lesiones retinianas suelen ser grandes, con necrosis difusa de la retina y en ellas se encuentran tanto taquizoítos libres como quistes que contienen bradizoítos. La coriorretinitis por *Toxoplasma* puede preceder a la aparición de una encefalitis.

DIAGNÓSTICO

Líquidos hísticos y corporales. El diagnóstico diferencial de la toxoplasmosis aguda se hace por medio de cultivos apropiados, métodos serológicos y PCR (cuadro 207-1). El aislamiento de *T. gondii* en sangre u otros líquidos corporales es difícil, pero se puede lograr después de subinocular una muestra en la cavidad peritoneal de ratones. Se debe comprobar la presencia de microorganismos en el líquido peritoneal de los ratones transcurridos seis a 10 días desde la inoculación. Cuando no se encuentran parásitos en el líquido peritoneal del ratón, se puede hacer una titulación sérica anti-*Toxoplasma* cuatro a seis semanas después de la inoculación. El aislamiento de *T. gondii* a partir de los líquidos corporales del paciente refleja una infección aguda, mientras que el aislamiento en la biopsia de tejido sólo es indicativo de la presencia de quistes hísticos y no se debe interpretar erróneamente como equivalente a una toxoplasmosis aguda. La parasitemia persistente en los pacientes con infección latente y asintomática es rara. El examen histológico de los ganglios linfáticos puede revelar los cambios característicos ya descritos. La demostración de los taquizoítos en el tejido ganglionar permite establecer el diagnóstico de toxoplasmosis aguda. Al igual que con la subinoculación al ratón, la demostración de quistes que contienen bradizoítos en las muestras histológicas confirma la existencia de una infección previa por *T. gondii*, pero no es diagnóstica de infección aguda.

CUADRO 207-1 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE TOXOPLASMOSIS BASADO EN ESTUDIOS DE LABORATORIO

Cuadro clínico	Diagnóstico alternativo	Características definitorias
Síndrome de mononucleosis	Virus de Epstein-Barr	Estudio serológico
	Citomegalovirus	Estudio serológico
	VIH	Estudio serológico
Infección congénita	Citomegalovirus	Cultivo en busca de virus
	Virus de herpes simple	Cultivo en busca de virus
	Virus de rubéola	Cultivo en busca de virus y estudio serológico
	Sífilis	Estudio serológico
	Listeriosis	Cultivo en busca de bacterias
Retinocoroiditis en una persona inmunocompetente	Tuberculosis	Cultivo en busca de bacterias
	Sífilis	Estudio serológico
	Histoplasmosis	Estudio serológico y cultivo
Retinocoroiditis en un paciente con SIDA	Citomegalovirus	Cultivo en busca de virus y PCR
	Sífilis	Estudio serológico
	Virus de herpes simple	Cultivo en busca de virus y PCR
	Virus de varicela-zoster	Cultivo en busca de virus y PCR
	Micosis	Cultivo
Lesiones del SNC en enfermos de SIDA	Linfoma o metástasis tumorales	Biopsia de tejido
	Absceso encefálico	Cultivo bacteriano
	Leucoencefalopatía multifocal progresiva	PCR
	Infecciones por hongos/micobacterias	Biopsia y cultivo

Abreviaturas: PCR, reacción en cadena de polimerasa; SNC, sistema nervioso central.
Fuente: adaptado de Schwartzman JD: Toxoplasmosis, en *Principles and Practice of Clinical Parasitology.* Hoboken, Wiley, 2001.

Serología. Los procedimientos anteriores poseen gran valor diagnóstico, pero están limitados por las dificultades que entrañan tanto el crecimiento de los parásitos *in vivo* como la identificación de los taquizoítos con métodos histoquímicos. Por ello, el diagnóstico serológico es hoy el método de identificación habitual. El mercado dispone de una amplia gama de pruebas serológicas para cuantificar los anticuerpos contra *T. gondii*.

El diagnóstico de infección aguda por *T. gondii* se puede establecer por medio de la detección de la presencia simultánea de anticuerpos IgG e IgM contra *Toxoplasma* en el suero del paciente. La presencia de IgA circulante apoya el diagnóstico de infección aguda. Las pruebas con tinción de Sabin-Feldman, anticuerpos fluorescentes indirectos y la prueba de inmunosorbente ligado a enzimas (*enzyme-linked immunosorbent assay*, ELISA) miden de forma satisfactoria los anticuerpos IgG circulantes frente a *Toxoplasma*. Se pueden detectar títulos positivos de IgG (>1:10) desde las dos o tres semanas de la infección, con valores máximos a las seis u ocho semanas y una caída lenta posterior, hasta una nueva basal que persiste durante toda la vida. Para establecer mejor el momento de la infección es necesario medir el título sérico de IgM a la vez que el título de IgG. Los métodos de los que se dispone actualmente para esta determinación son ELISA-IgM "sándwich doble" e inmunosorbencia de IgM (IgM-ISAGA). Ambos son específicos, sensibles y evitan los falsos positivos vinculados al factor reumatoide y a los anticuerpos antinucleares. Para la detección de la infección congénita del feto y el recién nacido el IgA-ELISA es más sensible que el IgM prueba de inmunosorbente ligado a enzimas.

En fecha reciente, los resultados obtenidos con PCR han sugerido que en el diagnóstico de TE en zonas con escasos recursos, esta técnica posee sensibilidad y especificidad altas así como utilidad clínica.

Diagnóstico molecular. Los métodos moleculares detectan *T. gondii* en muestras biológicas con independencia de la respuesta serológica. El análisis molecular específico para los genes B1 o la secuencia de 529 pares de bases es de utilidad. La PCR es una técnica promisoria que proporciona resultados cuantitativos. Los microorganismos aislados pueden ser sometidos a pruebas de genotipo y de secuencias polimorfas con la identificación subsiguiente de la cepa precisa. El conocimiento de la secuencia correcta es importante al estudiar las correlaciones de los signos clínicos y síntomas de la enfermedad con el genotipo de *T. gondii*.

El adulto o niño inmunocompetentes. En el paciente que sólo presenta linfadenopatía, la titulación positiva de IgM indica infección aguda y si está clínicamente justificado, de tratamiento (véase el tratamiento, más adelante). El título sérico de IgM se debe determinar de nuevo a las tres semanas. Una elevación de IgG sin aumento de IgM sugiere que existe infección, pero que no es aguda. Si se aprecia un aumento límite de la IgG o de la IgM se deben valorar de nuevo las titulaciones a las tres o cuatro semanas.

El hospedador inmunodeficiente. El diagnóstico clínico provisional de TE en personas con SIDA se basa en la sintomatología inicial, el antecedente de exposición corroborado por estudios serológicos positivos y la evaluación radiográfica. Para detectar una infección latente por *T. gondii* es necesario buscar anticuerpos de tipo IgG contra *Toxoplasma* en las personas infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), poco después de que se diagnostica esta última infección. Cuando se utilizan estos criterios, el valor pronóstico puede llegar a 80%. Más de 97% de los individuos con SIDA y toxoplasmosis tienen anticuerpos IgG contra el parásito. Por lo general no se encuentran anticuerpos séricos IgM. Los intentos de evaluar la elevación de los títulos de IgG o de determinar la presencia de IgM no son eficaces. La aparición de encefalitis por *Toxoplasma* casi siempre va precedida de signos serológicos de infección. Por lo tanto, es importante determinar el estado de los anticuerpos frente a *Toxoplasma* en todos los pacientes infectados por el VIH. En los pacientes con SIDA y encefalitis por *Toxoplasma* los títulos de anticuerpos pueden oscilar desde negativos hasta positivos a 1:1 024. Menos del 3% de los pacientes carecen de anticuerpos demostrables frente a *Toxoplasma* en el momento del diagnóstico. Puede haber anticuerpos intrarraquídeos contra *T. gondii*: la evaluación de su concentración puede ser útil para identificar una infección previa.

Los pacientes con TE muestran anormalidades focales o multifocales demostrables por tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) o por resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI). La evaluación neurorradiológica debe incluir CT de cabeza con doble dosis de material de contraste. Por medio de este método, se pueden identificar lesiones aisladas y a menudo múltiples, que se destacan con el medio de contraste (<2 cm). La MRI usualmente demuestra la presencia de múltiples lesiones situadas en los dos hemisferios y suele haber ataque de ganglios basales en la unión corticobulbar;

la MRI es más sensible para evaluar la eficacia del tratamiento que la CT (fig. 207-2). Estos datos no son patognomónicos de la infección por *Toxoplasma*, ya que 40% de los linfomas del SNC son multifocales y 50% muestran intensificación anular de su imagen. Con la MRI y la CT, el índice de resultados negativos falsos es alrededor de 10%. Detectar una sola lesión en un estudio de MRI aumenta la sospecha de que se trata de un linfoma primario en SNC (la posibilidad de que existan lesiones solitarias es cuatro veces mayor que en la TE) y refuerza los argumentos para realizar biopsia encefálica. A menudo se utiliza un lapso terapéutico de prueba con fármacos contra *Toxoplasma* con fines diagnósticos. En más de 50% de los enfermos con probable TE, el tratamiento con pirimetamina y clindamicina logra mejoría clínica notoria al tercer día. Para el día siete, más de 90% de los pacientes tratados muestran signos de mejoría. Por el contrario, si la persona no responde o tiene linfoma, los signos y los síntomas clínicos empeorarán para el séptimo día. En estos casos se necesita tomar una biopsia de encéfalo, independientemente de que se modifique o no el tratamiento. El procedimiento se puede realizar con la guía de la CT estereotáctica, que disminuye la posibilidad de complicaciones. El estudio de biopsia de encéfalo en busca de *T. gondii* identifica los microorganismos en 50 a 75% de los casos. La amplificación por el método PCR del material genético del parásito detectado en el LCR, puede brindar beneficios diagnósticos en el futuro.

En algunos centros actualmente se utiliza la tomografía computadorizada por emisión monofotónica (*single-photon emission computed tomography*, SPECT) cuando se sospecha una lesión del SNC para confirmar o descartar de manera definitiva la infección por *Toxoplasma*. En el futuro, es muy posible que se generalice el uso de la SPECT en estos casos.

Al igual que en otros procesos, la respuesta radiográfica suele ser más lenta que la respuesta clínica. La resolución de las lesiones puede tardar entre tres semanas y seis meses. Algunos pacientes muestran mejoría clínica pese al empeoramiento de los hallazgos radiográficos.

Infección congénita. El aspecto más preocupante de la aparición de signos de infección reciente por *T. gondii* en una mujer embarazada es, evidentemente, la posibilidad de que el feto se infecte. La obtención de muestras de sangre fetal ha sido sustituida por la PCR del líquido amniótico para detectar el gen B1 del parásito. El diagnóstico serológico se basa en la persistencia de los anticuerpos IgG o de una concentración positiva de IgM después de la primera semana de vida (periodo que excluye la posibilidad de una fuga placentaria). La determinación de la IgG se debe repetir cada dos meses. Una elevación de la IgM después de la primera semana de vida será indicativa de infección aguda. Sin embargo, hasta 25% de los recién nacidos infectados pueden ser seronegativos, con hallazgos normales en la exploración física de rutina. Por tanto, para establecer el diagnóstico es importante la evaluación ocular y cerebral, con pruebas oftalmológicas, investigación del LCR y estudios radiográficos.

Toxoplasmosis ocular. Debido a la naturaleza congénita de esta infección, la concentración sérica de anticuerpos puede no tener relación con la presencia de lesiones activas en el fondo de ojo. En general, el hallazgo de una concentración positiva de IgG (medida en el suero sin diluir, si es necesario) así como las lesiones típicas permiten establecer el diagnóstico. La producción de anticuerpos se expresa en términos del coeficiente de Goldmann-Witmer (C), en el cual *C* = [IgG contra *Toxoplasma* (humor acuoso/suero)]/[IgG total (sérica/humor acuoso)]. El punto de referencia es de tres, el cual en términos generales se acepta como punto de discriminación. La sensibilidad de este índice como herramienta diagnóstica se encuentra entre 60 y 85%, con una especificidad cercana a 90% en personas de origen europeo o estadounidense. La confirmación de la producción de anticuerpos locales específicos en el ojo indica que el sitio de actividad inflamatoria se ubicará en este órgano. No obstante, casi 66% de los pacientes sin evidencia de producción de anticuerpos específicos en las manifestaciones clínicas iniciales más tarde desarrollan concentraciones detectables. Si las lesiones son atípicas y la concentración se encuentra en el intervalo positivo bajo, el diagnóstico es presuncional. El análisis de IgG policlonal específico para el antígeno parasitario y la PCR específica para este antígeno pueden facilitar el diagnóstico. En consecuencia, el diagnóstico clínico de toxoplasmosis ocular se puede apoyar en 60 a 90% de los casos en exámenes de laboratorio, lo que depende del momento de punción de la cámara anterior y del tipo de análisis de anticuerpos utilizados. En el resto de los casos, podría no ser posible clarificar si el diagnóstico de laboratorio fue un falso negativo o si se estableció un diagnóstico clínico incorrecto.

Rx TOXOPLASMOSIS

INFECCIÓN CONGÉNITA. Los recién nacidos con infección congénita se tratan con pirimetamina oral diaria (0.5 a 1 mg/kg) o con sulfadiazina (100 mg/kg) durante un año. También se ha demostrado que la espiramicina (100 mg/kg/día) más prednisona (1 mg/kg/día) son eficaces en estos casos.

INFECCIÓN EN SUJETOS INMUNOCOMPETENTES. Los adultos y los niños mayores inmunológicamente normales que sólo tienen linfadenopatía no necesitan tratamiento específico, salvo que sus síntomas sean graves y persistentes. Los pacientes con toxoplasmosis ocular deben recibir tratamiento durante un mes con pirimetamina más sulfadiazina o clindamicina. El tratamiento antibiótico prenatal puede reducir el número de lactantes con infecciones graves por *Toxoplasma*.

INFECCIÓN EN PACIENTES INMUNODEFICIENTES. Profilaxis primaria. En los pacientes con SIDA, la toxoplasmosis aguda se debe tratar pues en el enfermo inmunodeficiente esta enfermedad puede causar la muerte a corto plazo. Antes de la introducción del tratamiento antirretrovírico (*antiretroviral therapy*, ART), el tiempo de supervivencia en promedio era más de un año para pacientes que pueden tolerar el tratamiento para TE. Pese a su toxicidad, los fármacos utilizados para el tratamiento de TE eran necesarios para la supervivencia antes del ART. La incidencia de TE ha disminuido conforme se ha incrementado la supervivencia de los pacientes con infección por VIH como consecuencia de tratamiento antirretrovírico.

En África, muchos pacientes fueron diagnosticados con infección por VIH sólo después de desarrollar infecciones oportunistas como TE. Por tanto, el tratamiento óptimo de estas infecciones oportunistas es importante si el beneficio ART subsiguiente se puede percibir. Los pacientes con SIDA que son seropositivos para *T. gondii* y que tienen recuento de linfocitos T CD4+ inferiores a 100/μl deben recibir profilaxis contra TE. Un análisis reciente del grupo Cochrane de análisis clínicos de tratamiento de TE no demostró la superioridad de ninguno de estos regímenes. De los fármacos disponibles a la fecha, el trimetoprim con sulfametoxazol (TMP-SMX) parece ser una alternativa eficaz para TE en situaciones de bajos recursos donde la combinación preferida de pirimetamina con sulfadiazina no se encuentra disponible. La dosis diaria de trimetoprim con sulfametoxazol (TMP-SMX) recomendada para la profilaxis contra la neumonía por *P. carinii* (PcP) (una tableta de doble dosis) también es eficaz contra la TE. Si el enfermo no tolera esta combinación (TMP-SMX), se utiliza dapsona más pirimetamina, que también es eficaz contra PcP. También se puede considerar la combinación de atovacuona con pirimetamina o sin ella. Quizá no baste la monoterapia profiláctica a base de dapsona, pirimetamina, azitromicina, claritromicina o pentamidina en aerosol. Los enfermos de SIDA que muestran seronegatividad en cuanto a *Toxoplasma* y que no reciben fármacos profilácticos contra PcP, deben ser sometidos a una nueva cuantificación de anticuerpo IgG contra *Toxoplasma* si el número de sus linfocitos T CD4+ disminuye a menos de 100 células/μl. Si se ha producido la seroconversión, habrá que administrar fármacos profilácticos contra la TE, como se describió en párrafos anteriores.

Interrupción de la profilaxis primaria. Algunos estudios recientes indican que es posible interrumpir la profilaxis contra TE en los pacientes que han reaccionado bien al tratamiento con antirretrovíricos (ART) y cuyo recuento de linfocitos T CD4+ ha sido mayor de 200 células/μl durante tres meses. Los pacientes con recuentos de linfocitos T CD4+ menores de 100 células/μl están gravemente expuestos al riesgo de la TE; sin embargo, no se ha definido el riesgo de esta complicación cuando el número de los linfocitos ha aumentado entre 100 y 200 células/μl. Por lo tanto, se suspende la profilaxis solamente si el número de los linfocitos ha aumentado a más de 200 células/μl. Continuar la terapia profiláctica cuando el número de linfocitos T CD4+ es mayor de 200 células/μl tiene poco efecto preventivo contra TE. Suspenderla tiene las siguientes ventajas: reducción en el número de comprimidos que recibe el paciente, disminución de efectos tóxicos e interacciones medicamentosas, decremento del riesgo de que surjan patógenos resistentes y menores costos. Habrá que reiniciar la profilaxis cuando el número de linfocitos T CD4+ disminuye a <100 a 200 células/microlitro.

Las personas que completaron la terapia inicial contra TE deben continuarla indefinidamente, salvo que como consecuencia del uso de ART mejore su estado inmunitario y el número de linfocitos T CD4+ sea mayor de 200 células/μl. Para esta finalidad es eficaz la combinación de pirimetamina con sulfadiazina y leucovorín. La clindamicina puede sustituir a la sulfadiazina en este régimen. Desafortunadamente, sólo la combinación de pirimetamina con sulfadiazina protege también contra la neumonía por *Pneumocystis carinii*.

Interrupción de la profilaxis secundaria (terapia de mantenimiento a largo plazo). Los pacientes sometidos a profilaxis secundaria contra TE están expuestos a un bajo riesgo de recidiva cuando han completado la terapia inicial contra esta enfermedad, permanecen asintomáticos y su recuento de linfocitos T CD4+ es mayor de 200 células/μl durante seis meses, como mínimo, después de recibir ART. Lo anterior se basa en la evaluación de una cohorte grande (381 pacientes) y es congruente con lo que señalan datos recientes sobre la inocuidad de interrumpir la profilaxis secundaria contra otras infecciones por oportunistas durante la enfermedad avanzada por VIH. Parece razonable interrumpir la terapia de mantenimiento a largo plazo en estos pacientes. Se recomienda repetir la resonancia magnética del encéfalo. Se reiniciará la profilaxis secundaria si el número de linfocitos T CD4+ disminuye a menos de 200 células/microlitro.

PREVENCIÓN

Es necesario orientar a toda persona infectada por VIH, incluidas las que no tienen anticuerpos IgG contra *Toxoplasma* en cuanto a los orígenes de la infección por este último microorganismo. Las posibilidades de toxoplasmosis primaria disminuyen si la persona no consume carne mal cocida y evita materiales contaminados por ovocistos (como serían las cajas donde defecan los gatos). Hay que cocinar la carne hasta que alcance una temperatura interna de 73.0 a 76°C; en la práctica, esto ocurre cuando el centro de la carne cocida ha perdido su color rosa. La persona se debe lavar perfectamente las manos después de trabajar en el jardín y también lavar todas las frutas y verduras. Si el individuo es dueño de un gato, todos los días se debe limpiar o cambiar la arena en que el animal orina y defeca, tarea que recaerá de preferencia en una persona no embarazada y VIH-negativa; si esto no es posible, después de cambiar la arena del gato, la persona se debe lavar perfectamente las manos. Se alentará al paciente a que conserve a sus gatos dentro de la casa y a que no adopte ni manipule gatos callejeros. Los gatos recibirán solamente alimento comercial enlatado o seco o alimento común perfectamente cocido y no carnes crudas o semicocidas. No es necesario recomendar al paciente que renuncie a sus gatos o que se les someta a pruebas en busca de toxoplasmosis. Hay que realizar la detección selectiva de anticuerpos contra *T. gondii* en toda sangre que se vaya a transfundir a personas inmunodeprimidas y seronegativas para *Toxoplasma*. Aunque la detección serológica selectiva para *Toxoplasma* no se realiza de forma sistemática, cuando una embarazada seronegativa está expuesta a condiciones ambientales que conlleven riesgo de infección por *T. gondii,* se deben buscar signos de infección en diferentes ocasiones a lo largo de la gestación. Las personas positivas para el VIH deben seguir fielmente estas medidas preventivas.

LECTURAS ADICIONALES

Dedicoat M: Management of toxoplasmic encephalitis in HIV-infected adults (with an emphasis on resource-poor settings). Cochrane Database Syst Rev 3:CD005420, 2006

Garweg JG: Determinants of immunodiagnostic success in human ocular toxoplasmosis. Parasite Immunol 27:61, 2005

Lehmann T et al: Globalization and the population structure of *Toxoplasma gondii*. Proc Natl Acad Sci USA 103:11423, 2006

Masur H et al: Guidelines for preventing opportunistic infections among HIV-infected persons—2002. Ann Intern Med 137:435, 2002

McLeod R et al: Outcome of treatment for congenital toxoplasmosis, 1981–2004: The National Collaborative Chicago-Based, Congenital Toxoplasmosis Study. Clin Infect Dis 42:1383, 2006

Miro JM et al: Discontinuation of primary and secondary T*oxoplasma gondii* prophylaxis is safe in HIV-infected patients after immunological restoration with highly active antiretroviral therapy: Results of an open, randomized, multicenter clinical trial. Clin Infect Dis 43:79, 2006

Mocroft A et al: Decline in the AIDS and death rates in the Euro-SIDA study: An observational study. Lancet 362:22, 2003

Schmidt DR et al: The national neonatal screening programme for congenital toxoplasmosis in Denmark: Results from the initial four years, 1999–2002. Arch Dis Child 91:661, 2006

Switaj K et al: Recent trends in molecular diagnostics for *Toxoplasma gondii* infections. Clin Microbiol Infect 11:170, 2005

208 Infecciones intestinales por protozoos y tricomonosis

Peter F. Weller

INFECCIONES POR PROTOZOOS

GIARDIOSIS

Giardia lamblia (también llamada *G. intestinalis*) es un protozoo cosmopolita que habita en el intestino delgado del ser humano y de otros mamíferos.

La giardiosis es una de las enfermedades parasitarias más frecuentes en todo el mundo, tanto en los países desarrollados como en los que están en desarrollo, y ocasiona enfermedad intestinal y diarrea de carácter endémico o epidémico.

Ciclo vital y epidemiología. (Fig. 208-1.) La infección sobreviene cuando se ingieren los quistes resistentes al medio, los cuales se abren en el intestino delgado para liberar los trofozoítos flagelados (fig. 208-2), que se multiplican por fisión binaria. *Giardia* es un patógeno de la porción proximal del intestino delgado y no se disemina por vía hematógena. Los trofozoítos permanecen libres en la luz o se unen al epitelio mucoso por medio de una ventosa o disco ventral. Cuando un trofozoíto encuentra condiciones desfavorables o alteradas, forma un quiste de morfología diferente, que es la fase en que suele encontrarse al parásito en las heces. Los trofozoítos pueden estar presentes e incluso predominar en las heces blandas o acuosas, pero es el quiste resistente el que sobrevive fuera del organismo y es el causante de la transmisión. Los quistes no toleran el calor, la desecación o la exposición continuada a las heces, pero se mantienen viables durante meses en agua fría. El número de quistes excretados varía de manera considerable, pero puede llegar hasta 10^7/g de heces.

Basta con la ingestión de un número muy pequeño de quistes, a veces tan sólo 10, para que tenga lugar la infección en el ser humano. Dado que los quistes son infecciosos en el momento en que se excretan o poco después, la transmisión de persona a persona se produce cuando la higiene fecal es deficiente. La giardiosis, ya sea como infección sintomática o asintomática, es muy frecuente en las guarderías; la transmisión de persona a persona también tiene lugar en otros ámbitos institucionales con mala higiene fecal y durante los contactos homosexuales. Cuando los alimentos se contaminan con quistes de *Giardia* después de cocinarlos o prepararlos, puede haber transmisión alimentaria. La transmisión por medio del agua ocasiona las infecciones episódicas (p. ej., en las personas que van de campamento y otros viajeros) y las epidemias masivas en zonas metropolitanas. El agua de la superficie, desde los arroyos de montaña hasta los grandes depósitos municipales, puede contaminarse con quistes de *Giardia* procedentes de las heces: los sistemas anticuados de conducción de agua están sujetos a contaminación cruzada por fugas de las alcantarillas. A la eficacia del agua como medio de transmisión se suma el pequeño inóculo infeccioso de *Giardia*, la prolongada supervivencia de los quistes en el agua fría y la resistencia de éstos a la destrucción con los métodos habituales de cloración usados para controlar las bacterias. Los quistes viables se pueden erradicar del agua mediante ebullición o filtración. En Estados Unidos, *Giardia* (al igual que *Cryptosporidium*; véase más adelante en este capítulo) es una causa frecuente de gastroenteritis epidémica de transmisión hídrica. *Giardia* es común en los países en vías de desarrollo, y los viajeros pueden adquirir la infección.

Se desconoce la importancia de los reservorios animales como fuentes de infección humana. Un gran número de mamíferos, entre ellos los castores de los depósitos de agua implicados en las epidemias, los perros y los gatos, contienen parásitos de *Giardia* con morfología similar a la de los de la especie humana.

La giardiosis, al igual que la criptosporidiosis, impone una importante carga económica debido a los costos de instalación de los sistemas de filtración de agua requeridos para prevenir estas epidemias, los costos del tratamiento de las epidemias que afectan a las grandes comunidades, y los debidos a la evaluación y el tratamiento de las infecciones endémicas.

Fisiopatología. No se conocen bien los motivos por los que algunos individuos infectados, pero no todos, tienen manifestaciones clínicas, ni los mecanismos por los cuales el parásito altera la función del intestino delgado. Aunque los trofozoítos se adhieren al epitelio, no invaden ni producen destrucción local. La intolerancia a la lactosa y la malabsorción importante que aparecen en una minoría de los adultos y los niños infectados son la consecuencia clínica de la pérdida de las actividades enzimáticas del borde en cepillo. En la mayoría de los casos, la morfología intestinal no se altera, aunque algunas veces, por lo general en los individuos con síntomas de infección crónica, los hallazgos histopatológicos (como el aplanamiento de las vellosidades intestinales) y las manifestaciones clínicas recuerdan a las del esprue tropical y a las de la enteropatía sensible al gluten. Se desconoce la patogenia de la diarrea en la giardiosis.

La evolución natural de la infección por *Giardia* es muy variable. La infección puede abortar, o ser transitoria, recurrente o crónica. En el curso de la infección y de la enfermedad influyen factores tanto del parásito como del hospedador. En las infecciones del ser humano surgen respuestas celulares y humorales, pero se desconoce su importancia en el control de la infección y de la enfermedad. Los pacientes con hipogammaglobulinemia suelen padecer

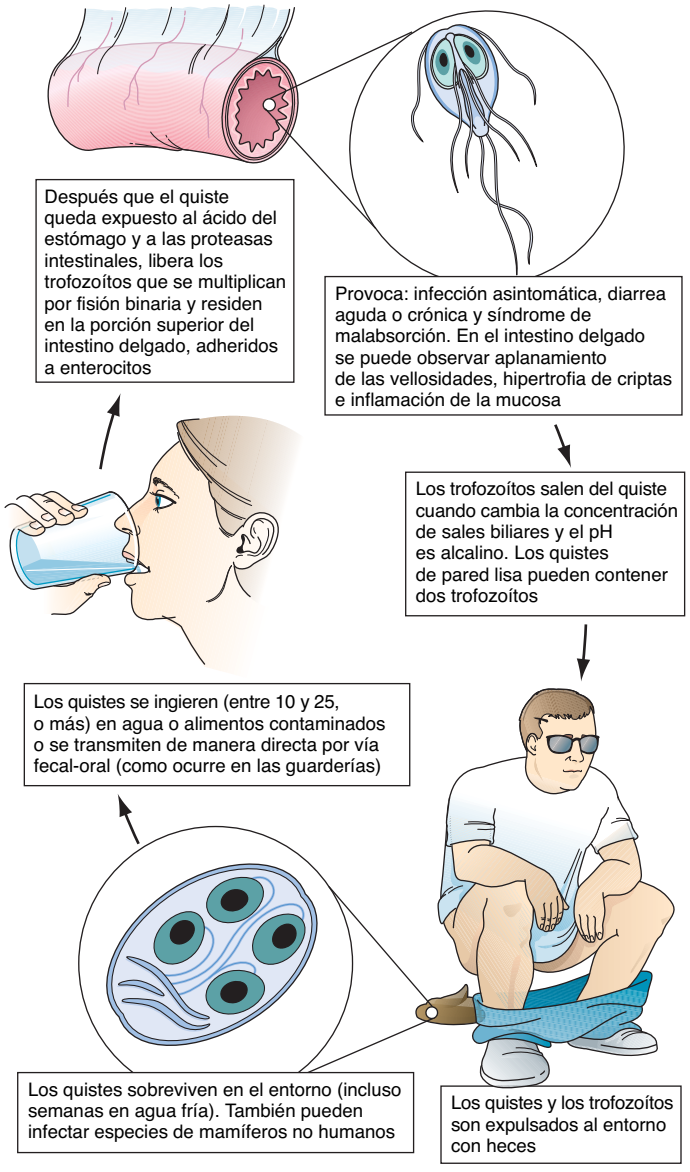

FIGURA 208-1. Ciclo vital de *Giardia*. *(Reimpresa de RL Guerrant et al: Tropical Infectious Disease: Principles, Pathogens and Practice, 2d ed, 2006, p 987, con autorización de Elsevier Science.)*

infecciones graves y prolongadas que responden mal al tratamiento, lo que hace suponer que la respuesta inmunitaria humoral es importante. La mayor susceptibilidad de los jóvenes y de las personas recién expuestas con respecto a las poblaciones sometidas a exposición crónica también hace pensar en el desarrollo de una inmunidad protectora, al menos parcial. Las cepas de *Giardia* varían en términos del genotipo, la bioquímica y las características biológicas, y es probable que las variaciones entre las cepas contribuyan a los diferentes tipos de evolución de la infección.

Manifestaciones clínicas. Las manifestaciones clínicas de la giardiosis varían desde el estado de portador asintomático hasta diarrea fulminante con malabsorción. La mayoría de las personas infectadas permanece asintomática, aunque en las epidemias la proporción de casos sintomáticos suele ser mayor. Los síntomas pueden aparecer de forma aguda o gradual. En los individuos con giardiosis aguda, los síntomas aparecen después de un periodo de incubación mínimo de cinco a seis días, aunque por lo general es de una a tres semanas. Los síntomas iniciales más importantes consisten en diarrea, dolor abdominal, flatulencia, eructos, borborigmos, náusea y vómito. Aunque la diarrea es frecuente pueden predominar las manifestaciones del intestino delgado del tipo de náusea, vómito, flatulencia y dolor abdominal. La giardiosis aguda suele durar más de una semana, aunque la diarrea por lo general desaparece. Las personas con giardiosis crónica no siempre refieren antecedentes de giardiosis aguda sintomática. La diarrea no es necesariamente abundante, pero la flatulencia, las heces blandas y los eructos con olor fétido son comunes y, en algunos casos, se acompañan de pérdida de peso. La sintomatología puede ser continua o intermitente y persistir durante varios años. Algunas personas experimentan síntomas relativamente leves durante periodos prolongados y sólo reconocen las molestias de manera retrospectiva. La fiebre, la presencia de sangre, moco, o ambos, en las heces, y otros signos y síntomas de colitis son raros y hacen pensar en un diagnóstico diferente o una enfermedad concomitante. Los síntomas tienden a ser intermitentes, aunque recurrentes, y provocan una debilidad gradual, a diferencia de los síntomas incapacitantes agudos que acompañan a muchas infecciones intestinales bacterianas. Dadas la menor gravedad de la enfermedad y la propensión a la cronicidad, los enfermos suelen solicitar atención médica en fases tardías del proceso; sin embargo, la enfermedad puede ser grave y causar malabsorción, pérdida de peso, retraso del crecimiento y deshidratación. Se han descrito diversas manifestaciones extraintestinales como urticaria, uveítis anterior y artritis, pero no está claro si se deben a la giardiosis o a procesos asociados.

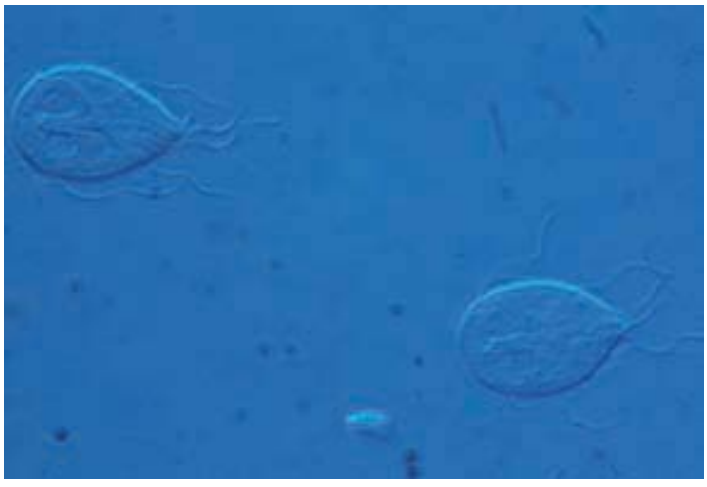

FIGURA 208-2. Trofozoíto de *Giardia* con flagelos y dos núcleos.

En los individuos con hipogammaglobulinemia, la giardiosis puede ser grave y complicar otras enfermedades intestinales preexistentes, como la que ocurre en casos de fibrosis quística. En pacientes con SIDA, *Giardia* puede causar enfermedad entérica resistente al tratamiento.

Diagnóstico (Cuadro 208-1.) El diagnóstico se establece mediante la identificación de los quistes o de los trofozoítos en las heces o el intestino delgado. Los quistes son ovalados, miden 8 a 12 × 7 a 10 μm y contienen cuatro núcleos característicos. Los trofozoítos son parásitos aplanados, de aspecto piriforme, con convexidad dorsal, dos núcleos y cuatro pares de flagelos (fig. 208-2). El diagnóstico a veces es difícil de establecer. Es necesario realizar un examen directo de las heces en fresco o en muestras conservadas de manera adecuada. Dado que la excreción de quistes es variable y no siempre se detectan, para establecer el diagnóstico en ocasiones es indispensable repetir el estudio de las heces, tomar muestras de líquido duodenal y hacer una biopsia del intestino delgado. Las pruebas de detección de antígeno del parásito en las heces, comercializadas actualmente, son tan sensibles y específicas como los mejores exámenes microscópicos, y más fáciles de realizar. Todos estos métodos pueden dar lugar, en casos poco frecuentes, a falsos negativos.

CUADRO 208-1 DIAGNÓSTICO DE INFECCIONES INTESTINALES POR PROTOZOOS

Parásito	Huevecillos y parásitos en heces	Tinción acido-resistente en heces	Inmunoanálisis de antígenos en heces	Otros
Giardia	+		+	
Cryptosporidium	−	+	+	
Isospora	−	+		
Cyclospora	−	+		
Microsporidia	−			Tinciones especiales en heces, biopsias de tejidos

Rx GIARDIOSIS

Las tasas de curación con metronidazol (250 mg cada 8 h por cinco días) suelen ser superiores a 90%. El imidazol (2 g en dosis única por vía oral) parece ser más eficaz que el metronidazol. La nitazoxanida (500 mg cada 12 h por tres días) es otro tratamiento para la giardiosis. La paromomicina, aminoglucósido ingerible que no se absorbe del todo, puede administrarse a embarazadas sintomáticas, aunque no se cuenta con suficiente información en cuanto a su eficacia para erradicar la infección.

Casi todos los pacientes responden al tratamiento y presentan curación, aunque en algunos individuos con giardiosis crónica se demora la resolución de los síntomas después de la erradicación de *Giardia*. En muchos de estos casos, los síntomas residuales tal vez reflejen el retraso en la regeneración de las enzimas del borde en cepillo del epitelio intestinal. La infección continua debe confirmarse con el examen de heces antes de repetir el tratamiento. Los pacientes que continúan infectados después de la repetición del tratamiento deben ser valorados en busca de reinfección por parte de familiares, personas con quienes tienen un contacto cercano y fuentes ambientales, así como en busca de hipogammaglobulinemia. En casos de resistencia a múltiples ciclos de tratamiento, el régimen terapéutico prolongado con metronidazol (750 mg cada 8 h por 21 días) ha dado buenos resultados.

Prevención. *Giardia* es en extremo infeccioso, pero la enfermedad puede prevenirse con el consumo de agua y alimentos no contaminados y con la higiene personal cuando se atiende a niños infectados. Hervir o filtrar el agua que pudiera estar contaminada previene la infección.

CRIPTOSPORIDIOSIS

El coccidio parásito *Cryptosporidium* origina un cuadro diarreico que cede por sí solo en personas inmunocompetentes, pero puede ser grave en personas con SIDA u otras formas de inmunodeficiencia. Dos géneros de *Cryptosporidium*, *C. hominis* y *C. parvum*, causan la mayor parte de las infecciones en los seres humanos.

Ciclo vital y epidemiología. El género *Cryptosporidium* se encuentra distribuido en todo el mundo. La criptosporidiosis se adquiere por consumo de ovoquistes (50% de la dosis infecciosa: alrededor de 132 ovoquistes en personas no inmunizadas), que se rompen y liberan esporozoítos que, a su vez, penetran en las células del epitelio intestinal y las infectan. El desarrollo posterior del parásito comprende ciclos asexuados y sexuados, productores de formas capaces de infectar a otras células epiteliales y de ovoquistes que se eliminan por las heces. Las especies de *Cryptosporidium* infectan a diversos animales, y *C. parvum* puede transmitirse de éstos al ser humano. Los ovoquistes son infecciosos cuando se eliminan por las heces, lo que da lugar a transmisión interpersonal en las guarderías, los contactos familiares y entre los profesionales dedicados a la atención de la salud. La transmisión hídrica (en especial de *C. hominis*) ocasiona las infecciones de los viajeros y de las epidemias con un foco común. Los ovoquistes son bastante duros y resisten la destrucción por los métodos de cloración habituales. Tanto el agua potable como la utilizada para la recreación (p. ej., piscinas, toboganes) se identifican cada vez con mayor frecuencia como focos de infección.

Fisiopatología. Las células del epitelio intestinal albergan el parásito en una vacuola intracelular, pero no se conoce el mecanismo por el que se produce la diarrea secretora. En la biopsia no se encuentran alteraciones anatomopatológicas características. La distribución de la infección puede ser irregular dentro del lugar principal de infección, el intestino delgado. En algunos casos se observan criptosporidios en la faringe, el estómago y el intestino grueso, e incluso se han recuperado del aparato respiratorio. La afección del sistema biliar puede ocasionar estenosis de la papila, colangitis esclerosante o colecistitis, sobre todo en los individuos con síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

Manifestaciones clínicas. Tanto en el hospedador normal como en el inmunodeprimido pueden surgir infecciones asintomáticas. En los primeros, los síntomas aparecen después de un periodo de incubación cercano a una semana y consisten sobre todo en diarrea acuosa, no sanguinolenta, en ocasiones acompañada de dolor abdominal, náusea, anorexia, fiebre o pérdida de peso. En estas personas, la enfermedad suele remitir al cabo de una a dos semanas, mientras que en los hospedadores inmunodeprimidos, sobre todo en los pacientes con SIDA y con recuentos de células T CD4+ inferiores a 100/µl, la diarrea puede hacerse crónica, persistente y muy profusa, y causar una pérdida importante de líquidos y electrólitos. El volumen fecal oscila entre 1 y 25 L/día. La pérdida de peso, la caquexia y el dolor abdominal a veces adquieren gran intensidad. La afección de las vías biliares se traduce en dolor mesoepigástrico o en el hipocondrio derecho.

Diagnóstico. (Cuadro 208-1.) La evaluación suele comenzar con el examen fecal para buscar los pequeños ovoquistes, de 4 a 5 µm de diámetro, más pequeños que las formas fecales de casi todos los demás parásitos. Se deben solicitar métodos específicos porque el estudio coproparasitoscópico habitual no detecta a *Cryptosporidium*. La detección mejora cuando la evaluación de las heces (obtenidas en múltiples días) se realiza con varias técnicas, como las tinciones modificadas para microorganismos acidorresistentes, inmunofluorescencia directa y enzimoinmunoanálisis. Los criptosporidios también pueden identificarse mediante microscopia óptica y electrónica de las superficies apicales del epitelio intestinal en los especímenes de biopsia del intestino delgado y, con menos frecuencia, del intestino grueso.

Rx CRIPTOSPORIDIOSIS

La *U.S. Food and Drug Administration* aprobó el uso de nitazoxanida para el tratamiento de criptosporidiosis; dicho fármaco se encuentra a la venta en forma de tabletas para adulto (500 mg cada 12 h por tres días) y como elíxir para niños. No obstante, a la fecha este fármaco no ha sido eficaz para el tratamiento de pacientes infectados con VIH, en los cuales la mejoría del estado inmunitario con el tratamiento antirretrovírico puede conducir a la mejoría de la criptosporidiosis. Por lo demás, el tratamiento consiste en medidas de sostén con reposición de líquidos y electrólitos y la administración de antidiarreicos. La obstrucción de las vías biliares puede precisar papilotomía o la colocación de un tubo en T. La prevención consiste en reducir, en la medida de lo posible, la exposición a los ovoquistes infecciosos de las heces humanas o animales. El uso de filtros para el agua menores de una micra podría reducir el contagio de la infección.

ISOSPOROSIS

El parásito *Isospora belli*, un coccidio, ocasiona una enfermedad intestinal en el ser humano. La infección se adquiere mediante el consumo de ovoquistes; después, los parásitos invaden las células epiteliales del intestino y se desarrollan en ciclos sexuados y asexuados. Los ovoquistes excretados por las heces no son infecciosos de inmediato, sino que deben experimentar una maduración posterior.

Aunque *I. belli* infecta a numerosos animales, se sabe poco acerca de su epidemiología o su prevalencia en el ser humano. Parece ser más frecuente en los países tropicales y subtropicales. Las infecciones agudas comienzan en forma brusca con fiebre, dolor abdominal y diarrea acuosa no sanguinolenta, que persisten durante semanas o meses. En los individuos con SIDA o inmunodeprimidos por otras razones, las infecciones casi nunca curan de manera espontánea y se asemejan más a la criptosporidiosis, con diarrea acuosa profusa y crónica. Puede detectarse eosinofilia, que no se observa en otras infecciones intestinales por protozoos. El diagnóstico (cuadro 208-1) se establece gracias a la detección de grandes ovoquistes (alrededor de 25 µm) en las heces mediante la tinción acidorresistente modificada. La excreción de ovoquistes puede ser escasa e intermitente; cuando los exámenes fecales repetidos no son reveladores, puede ser necesaria la toma de muestras del contenido duodenal mediante aspiración, o bien, la toma de biopsia del intestino delgado (que a menudo requiere estudio con microscopio electrónico).

Rx ISOSPOROSIS

El trimetoprim-sulfametoxazol (160/800 mg cada 6 h por 10 días y para pacientes infectados con VIH, cada 8 h durante tres semanas) es eficaz. Para enfermos que no toleran las sulfonamidas puede recurrirse a la pirimetamina (50 a 75 mg/día). En ocasiones hay recaídas en personas con SIDA y es indispensable el tratamiento de mantenimiento con TMP-SMX (160/800 mg tres veces por semana).

CICLOSPORIOSIS

Cyclospora cayetanensis es una causa de enfermedad diarreica en todo el mundo: se ha notificado enfermedad por *C. cayetanensis* en Estados Unidos, Asia, África, Latinoamérica y Europa. Todavía no se ha definido con precisión la epidemiología de este patógeno, aunque se ha demostrado su transmisión por medio del agua y, sobre todo, de las frambuesas importadas. No se ha delimitado el espectro completo de la enfermedad

atribuible a *Cyclospora*. Algunos individuos pueden albergar la infección sin síntomas, pero muchos otros desarrollan diarrea, síntomas seudogripales, flatulencia y eructos. La enfermedad cura de manera espontánea, aparece y desaparece o, en muchos casos, produce diarrea prolongada, anorexia, síntomas de la porción superior del tubo digestivo, fatiga duradera y, en ocasiones, pérdida de peso. La diarrea puede persistir durante más de un mes. En los pacientes infectados por el VIH, el parásito puede producir enfermedad intestinal.

El parásito se detecta en las células epiteliales de las biopsias de intestino delgado y desencadena diarrea por un mecanismo desconocido. La ausencia de sangre y leucocitos en las heces indica que la enfermedad debida a *Cyclospora* no se debe a la destrucción de la mucosa del intestino delgado. El diagnóstico (cuadro 208-1) se establece mediante la detección en las heces de los ovoquistes esféricos, de 8 a 10 µm de diámetro, aunque los estudios coproparasitoscópicos habituales pueden no ser suficientes y obligan a recurrir a pruebas específicas para detectar los ovoquistes, que tienen una resistencia variable al ácido y son fluorescentes cuando se observan con un microscopio de luz ultravioleta. En el diagnóstico diferencial de una diarrea refractaria es preciso descartar la ciclosporosis, haya o no antecedentes de viajes a otros países.

℞ CICLOSPORIOSIS

La ciclosporiosis se trata con TMP-SMX (160/800 mg cada 12 h por siete días). Los pacientes infectados con VIH pueden experimentar recaídas después de tales tratamientos y necesitar una terapia supresora más prolongada.

MICROSPORIDIOSIS

Los microsporidios son protozoos formadores de esporas, parásitos intracelulares obligados, que infectan a numerosos animales y producen enfermedad en el ser humano, sobre todo como patógenos oportunistas en el SIDA. Los microsporidios son miembros de una familia específica, Microspora, formada por docenas de géneros y cientos de especies. Los diversos microsporidios se diferencian por sus ciclos de desarrollo vital, sus características ultraestructurales y su taxonomía molecular, basada en el RNA ribosómico. Los complejos ciclos vitales de estos microorganismos dan lugar a la formación de esporas infecciosas **(fig. 208-3)**. En la actualidad se reconocen como causa de enfermedad en el ser humano ocho géneros de microsporidios: *Encephalitozoon*, *Pleistophora*, *Nosema*, *Vittaforma*, *Trachipleistophora*, *Brachiola*, *Microsporidium* y *Enteroncytozoon*. Es probable que algunos microsporidios sean causa prevalente de infecciones de evolución limitada o asintomáticas en pacientes inmunocompetentes, pero se sabe poco acerca del modo de adquisición de la enfermedad.

La frecuencia de la microsporidiosis es máxima en los individuos con SIDA y menor en otros tipos de inmunodeficiencias; la enfermedad es rara en el hospedador inmunocompetente. En los pacientes con SIDA, la contribución a la diarrea crónica y a la caquexia de las infecciones por *Enterocytozoon bieneusi* y *Encephalitozoon* (antes denominado *Septata*) *intestinalis* se conoce cada vez mejor; estas infecciones se encuentran en 10 a 40% de los pacientes con diarrea crónica. Se han hallado ambos microorganismos en las vías biliares de pacientes con colecistitis. *E. intestinalis* puede diseminarse y causar fiebre, diarrea, sinusitis, colangitis y bronquiolitis. En los pacientes con SIDA, se ha descrito *E. hellem* como causa de queratoconjuntivitis superficial, sinusitis, infecciones respiratorias e infección diseminada. Se conocen casos de miositis debida a *Pleistophora*. En los individuos inmunocompetentes, *Nosema*, *Vittaforma* y *Microsporidium* han producido queratitis del estroma relacionada con traumatismos.

Los microsporidios son pequeños microorganismos grampositivos, con esporas maduras que miden 0.5 a 2 × 1 a 4 µm. El diagnóstico de infección hística por microsporidios suele requerir microscopia electrónica, aunque las esporas intracelulares pueden verse con el microscopio óptico mediante tinciones como hematoxilina-eosina, Giemsa o Gram. Para establecer el diagnóstico de microsporidiosis intestinal son útiles el tricromo modificado o la tinción cromotrópica 2R y la tinción fluorescente Uvitex 2B o calcoflúor, que revelan la presencia de esporas en los frotis de heces o aspirados duodenales. Todavía no se ha establecido el tratamiento de las infecciones por microsporidios. En las queratoconjuntivitis superficiales debidas a *E. hellem*, el tratamiento tópico con suspensión de fumagilina parece prometedor (cap. 201). En las infecciones intestinales causadas por *E. bieneusi* y *E. intestinalis* en pacientes infectados por el VIH, el tratamiento con albendazol puede resultar eficaz (cap. 201).

OTROS PROTOZOOS INTESTINALES

Balantidiosis. *Balantidium coli* es un gran protozoo ciliado que ocasiona diversas enfermedades del intestino grueso similares a la amebosis.

El parásito se encuentra en todo el mundo. Dado que infecta a los cerdos, los casos de infección en el ser humano son más frecuentes en los lugares donde se crían estos animales. Los quistes infecciosos pueden transmitirse de persona a persona y a través del agua, aunque muchos casos se deben a la ingestión de quistes procedentes de las heces porcinas pre-

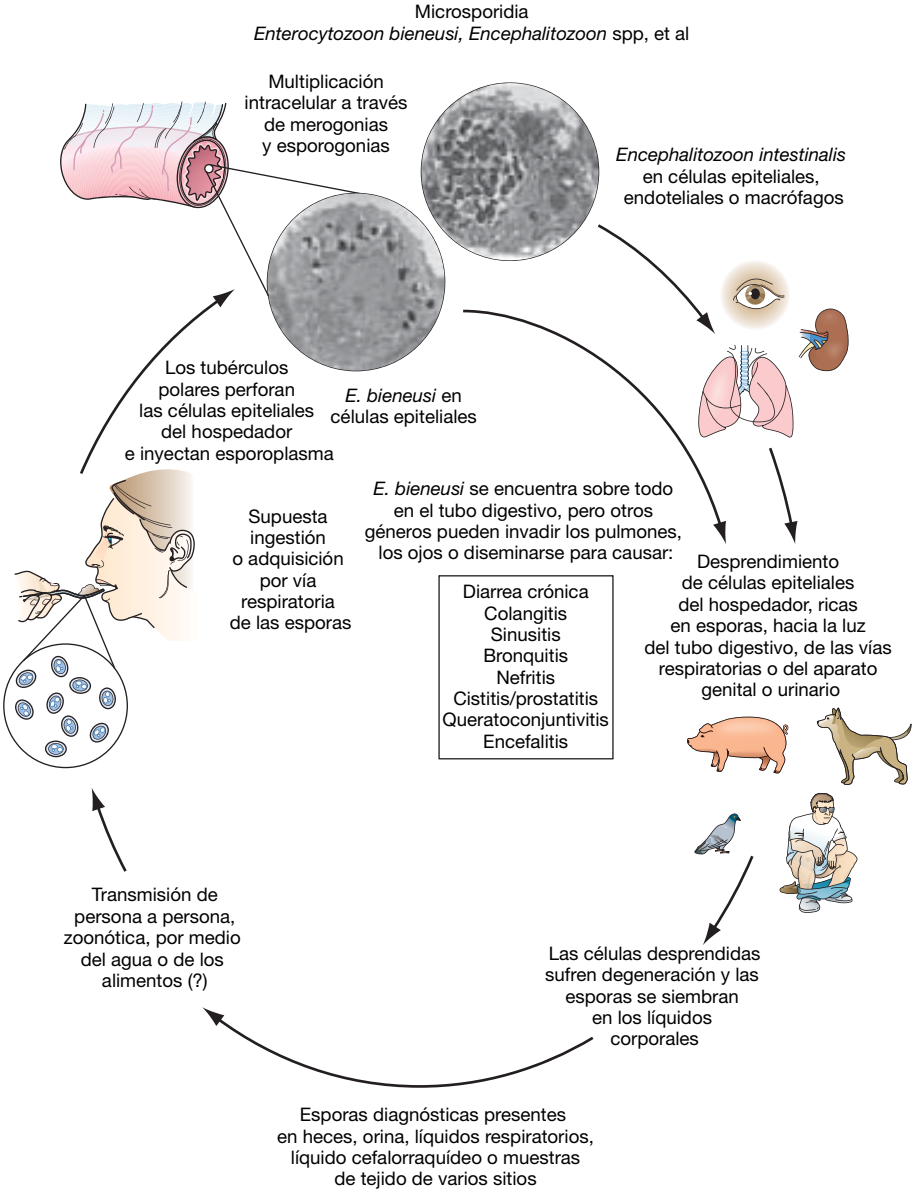

FIGURA 208-3. Ciclo vital de los microsporidios. (*Reimpresa de RL Guerrant et al: Tropical Infectious Disease: Principles, Pathogens and Practice, 2d ed, 2006, p 1 128, con autorización de Elsevier Science.*)

sentes en los mataderos, utilizadas como fertilizantes o que contaminan los abastecimientos de agua.

Los quistes ingeridos liberan trofozoítos, que residen y se multiplican en el intestino grueso. Muchos individuos se mantienen asintomáticos, pero otros presentan diarrea intermitente y algunos padecen una disentería fulminante. En las personas sintomáticas, la anatomía patológica del intestino, tanto macroscópica como microscópica, es similar a la observada en la amebosis, con diversos grados de invasión de la mucosa, necrosis focal y ulceración. A diferencia de la amebosis, la balantidiosis no se disemina a otros órganos por vía hematógena. El diagnóstico se realiza casi siempre por detección de la fase de trofozoíto en las heces o en muestras de tejido de colon. La tetraciclina (500 mg cuatro veces al día durante 10 días) es eficaz.

Infección por *Blastocystis hominis*. Aunque se cree que *B. hominis* es un protozoo capaz de causar enfermedad intestinal, aún hay dudas con respecto a la patogenicidad del microorganismo. Algunos pacientes que eliminan este parásito por las heces se encuentran asintomáticos, mientras que otros presentan diarrea y otros síntomas intestinales. En algunos de los enfermos sintomáticos, aunque no en todos, una evaluación minuciosa revela otras posibles causas bacterianas, víricas o protozoarias de la diarrea. Dada la incertidumbre existente acerca del efecto patógeno de *B. hominis*, y que el tratamiento de la infección por *Blastocystis* no es específico ni eficaz en todos los casos, en los pacientes con síntomas intestinales importantes es indispensable descartar otras causas de diarrea infecciosa. Si surgen síntomas diarreicos prominentes relacionados con *Blastocystis* puede administrarse metronidazol (750 mg cada 8 h por 10 días) o TMP-SMX (160/800 mg cada 12 h por siete días).

Infección por *Dientamoeba fragilis*. *D. fragilis* es un protozoo intestinal singular en el sentido de que tiene una fase de trofozoíto, pero no de quiste. No se conoce el mecanismo por el que los trofozoítos sobreviven y logran transmitir la infección. Los síntomas producidos por este microorganismo, cuando aparecen, son en general leves y consisten en diarrea intermitente, dolor abdominal y anorexia. El diagnóstico se realiza mediante la detección de trofozoítos en las heces, aunque la labilidad de estas formas explica que el diagnóstico aumente cuando las muestras fecales se estudian en cuanto se obtienen. Como la excreción fecal es variable, el estudio de varias muestras obtenidas en días alternos aumenta las probabilidades de detectar al parásito. El yodoquinol (650 mg tres veces al día durante 20 días), la paromomicina (25 a 35 mg/kg/día, divididos en tres tomas, durante siete días), metronidazol (500 a 750 mg tres veces al día durante 10 días) o la tetraciclina (500 mg cuatro veces al día durante 10 días) constituyen el tratamiento adecuado.

TRICOMONOSIS

Diversas especies de tricomonas se encuentran en la boca (se vinculan con periodontitis) y, en ocasiones, en el aparato digestivo. *Trichomonas vaginalis*, uno de los parásitos protozoicos con mayor prevalencia en Estados Unidos, es un patógeno del aparato genitourinario y una causa importante de vaginitis sintomática.

CICLO VITAL Y EPIDEMIOLOGÍA

Triclomonas vaginalis es un microorganismo móvil, piriforme, que mide cerca de 10×7 µm, se replica por fisión binaria y habita en el aparato genital inferior de la mujer y en la uretra y la próstata masculinas. En Estados Unidos, ocasiona casi tres millones de infecciones anuales en mujeres. Aunque el microorganismo puede sobrevivir durante varias horas en ambientes húmedos y es posible adquirirlo por contacto directo, casi todos los casos de tricomonosis se deben a transmisión venérea interpersonal. Su prevalencia es mayor entre las personas con múltiples parejas sexuales o que padecen otras enfermedades de transmisión sexual (cap. 124).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Muchos varones infectados por *T. vaginalis* se mantienen asintomáticos, aunque algunos presentan uretritis y, rara vez, epididimitis o prostatitis. Por el contrario, la infección de la mujer, que tiene un periodo de incubación de cinco a 28 días, suele ser sintomática y se manifiesta por secreción vaginal maloliente (a menudo de color amarillo), eritema y prurito vulvar, disuria o polaquiuria (en 30 a 50% de los casos) y dispareunia. Sin embargo, estas manifestaciones no permiten diferenciar a la tricomonosis de otros tipos de vaginitis infecciosa.

DIAGNÓSTICO

La detección de tricomonas móviles en el examen microscópico de las preparaciones húmedas de la secrecion vaginal o prostática constituye el método convencional de identificación; aunque proporciona un diagnóstico inmediato, su sensibilidad para la detección de *T. vaginalis* en las evaluaciones sistemáticas de las secreciones vaginales es de alrededor de 50 a 60%. La tinción directa con anticuerpos inmunofluorescentes es más sensible (70 a 90%). *T. vaginalis* puede aislarse en la uretra, tanto masculina como femenina, y es detectable en los varones después del masaje prostático. El cultivo del parásito es el método de detección más sensible; sin embargo, no en todos los lugares se dispone de los medios necesarios, y la detección del microorganismo tarda entre tres a siete días.

℞ TRICOMONOSIS

Se administra metronidazol, ya sea en dosis única de 2 g o en dosis de 500 mg cada 12 h durante siete días, lo cual suele ser eficaz. También lo es el tinidazol en dosis única de 2 g. Es indispensable tratar a todos los compañeros sexuales en forma conjunta, para evitar la reinfección, en particular la transmitida por varones asintomáticos. En varones con uretritis sintomática persistente después de tratamiento de uretritis no gonocócica hay que pensar en la administración de metronidazol para combatir la posible tricomonosis. No se dispone de otros fármacos que suplan al metronidazol para tratar a embarazadas, aunque algunas infecciones pueden curar con óvulos vaginales con 100 mg de clotrimazol, aplicados todas las noches durante dos semanas. La reinfección suele explicar los casos de aparente ineficacia terapéutica, pero se han detectado cepas de *T. vaginalis* con elevada resistencia al metronidazol. Se han obtenido buenos resultados tratando las infecciones resistentes con dosis orales mayores, la administración por vía parenteral o el uso concomitante de dosis de metronidazol oral y óvulos vaginales del mismo producto.

LECTURAS ADICIONALES

Chex XM et al: Cryptosporidiosis. N Engl J Med 346:1723, 2002

CDC Division of Parasitic Diseases. *http://www.cdc.gov/ncidod/ dpd/default.htm*

Didier ES: Microsporidiosis: An emerging and opportunistic infection in humans and animals. Acta Trop 94:61, 2005

Leder K et al: No correlation between clinical symptoms and *Blastocystis hominis* in immunocompetent individuals. J Gastroenterol Hepatol 20:1390, 2005

Roxstrom-Lindquist K et al: Giardia immunity—an update. Trends Parasitol 22:26, 2006

Vandenberg O et al: Clinical and microbiological features of dientamoebiasis in patients suspected of suffering from a parasitic gastrointestinal illness: A comparison of *Dientamoeba fragilis* and *Giardia lamblia* infections. Int J Infect Dis 10:255, 2006

Van Der Pol B et al: Prevalence, incidence, natural history, and response to treatment of *Trichomonas vaginalis* infection among adolescent women. J Infect Dis 192:2039, 2005

Weiss LM, Schwartz DA: Microsporidiosis, in *Tropical Infectious Diseases: Principles, Pathogens and Practice,* 2d ed, RL Guerrant et al (eds). Elsevier, Philadelphia, 2006, pp 1126–1140

Weitzel T et al: Epidemiological and clinical features of travel-associated cryptosporidiosis. Clin Microbiol Infect 12:921, 2006

Yoder JS, Beach MJ: Cryptosporidiosis surveillance—United States, 2003–2005. MMWR Surveill Summ 56:1, 2007

——— et al: Giardiasis surveillance—United States, 2003–2005. MMWR Surveill Summ 56:11, 2007

209 *Trichinella* y otros nematodos hísticos

Peter F. Weller

Los nematodos son vermes redondos simétricos y alargados. En forma general, los parásitos de importancia médica pueden clasificarse en los que afectan de manera predominante los intestinos o los tejidos. En este capítulo se exponen la triquinosis, la larva migratoria visceral y ocular, la larva migratoria cutánea, la angiostrongilosis cerebral y la gnatostomosis. Se trata en todos los casos de infecciones zoonóticas ocasionadas por la exposición incidental a nematodos infecciosos. Los síntomas clínicos de estas infecciones se deben en gran medida a la fase invasora de larva, que (con excepción de *Trichinella*) no alcanza su madurez en el ser humano.

TRIQUINOSIS

La triquinosis se desarrolla después de la ingestión de carne de cerdo o de un carnívoro infectada por quistes de *Trichinella*. La mayor parte de las infecciones es leve y asintomática, pero las formas graves pueden producir enteritis intensa, edema periorbitario, miositis y, muy pocas veces, la muerte.

Ciclo vital y epidemiología. En la actualidad se reconocen ocho especies de *Trichinella* como causa de infección en el ser humano, dos de ellas distribuidas por todo el mundo: *Trichinella spiralis,* presente en una gran variedad de animales carnívoros y omnívoros, y *Trichinella pseudospiralis*, que se encuentra en los mamíferos y las aves.

Trichinella nativa habita en las regiones árticas e infecta a los osos; *Trichinella nelsoni* se encuentra en África ecuatorial, donde es frecuente entre los felinos depredadores y carroñeros como las hienas y los cerdos salvajes; *Trichinella britovi* se encuentra en zonas templadas de Europa y del oeste de Asia en carnívoros pero no en los cerdos domésticos. *T. murrelli* aparece en animales de caza de Estados Unidos.

Cuando una persona consume carne contaminada con triquinas, las larvas enquistadas son liberadas por el ácido y la pepsina del jugo digestivo (fig. 209-1). Las larvas invaden la mucosa del intestino delgado y maduran con rapidez para convertirse en gusanos adultos. Alrededor de una semana después, las hembras liberan larvas recién nacidas que emigran por la circulación hasta el músculo estriado. Después, las larvas de todas las especies, a excepción de *T. pseudospiralis*, *T. papuae* y *T. zimbabwensis* se enquistan, lo que induce una transformación radical de la estructura de la célula muscular. Aunque en ocasiones las respuestas inmunitarias del hospedador ayudan a expulsar los gusanos adultos, apenas actúan contra las larvas enquistadas en el músculo.

La triquinosis humana casi siempre se debe a la ingestión de productos porcinos infectados y, por tanto, puede aparecer en cualquier lugar donde se ingiera carne de cerdo doméstico o salvaje. La triquinosis humana también puede adquirirse a partir de la carne de otros animales, como perros (en zonas de Asia y África), caballos (en Italia y Francia), osos y morsas (en las regiones septentrionales). Aunque el ganado bovino (por ser herbívoro) no es un hospedador natural para *Trichinella*, la carne de ternera se ha visto implicada en epidemias en casos de contaminación o adulteración con derivados infectados del cerdo. Las leyes que prohíben la alimentación de los cerdos con residuos no cocidos han reducido de manera considerable la transmisión de la enfermedad en Estados Unidos. Cada año se diagnostican en este país unos 12 casos de triquinosis, aunque es posible que la mayor parte de los casos leves quede sin diagnosticar. Brotes epidémicos recientes en Estados Unidos y Canadá se han atribuido al consumo de animales silvestres de caza (en especial carne de oso) y, con menos frecuencia, de cerdo.

Patogenia y manifestaciones clínicas. Los síntomas clínicos de la triquinosis corresponden a las fases sucesivas de la invasión intestinal del parásito, la emigración de las larvas y el enquistamiento en el músculo (fig. 209-1). La mayor parte de las infecciones leves (con menos de 10 larvas/g de músculo) es asintomática, mientras que las infecciones masivas (que pueden llegar a más de 50 larvas/g de músculo) pueden poner en peligro la vida. La invasión del intestino por un gran número de parásitos en ocasiones provoca diarrea en la primera semana de infección. Otros síntomas destacados son dolor abdominal, estreñimiento, náusea o vómito.

Los síntomas debidos a la emigración de las larvas y a la invasión muscular comienzan a aparecer en la segunda semana de la infección. Las larvas migratorias de *Trichinella* provocan una marcada reacción de hipersensibilidad local y sistémica, con fiebre e hipereosinofilia. Es frecuente el edema periorbitario y facial, al igual que las hemorragias de la región subconjuntival, la retina y los lechos ungueales (hemorragias en "astilla"). En ocasiones se aprecian un exantema maculopapuloso, cefalea, tos, disnea o disfagia. Puede aparecer miocarditis con taquiarritmias o insuficiencia cardiaca (y con menos frecuencia, encefalitis o neumonitis), causas de la mayor parte de los casos de muerte por triquinosis.

Cuando se inicia el enquistamiento de las larvas en el músculo, dos a tres semanas después de la infección, aparecen síntomas de miositis con mialgias,

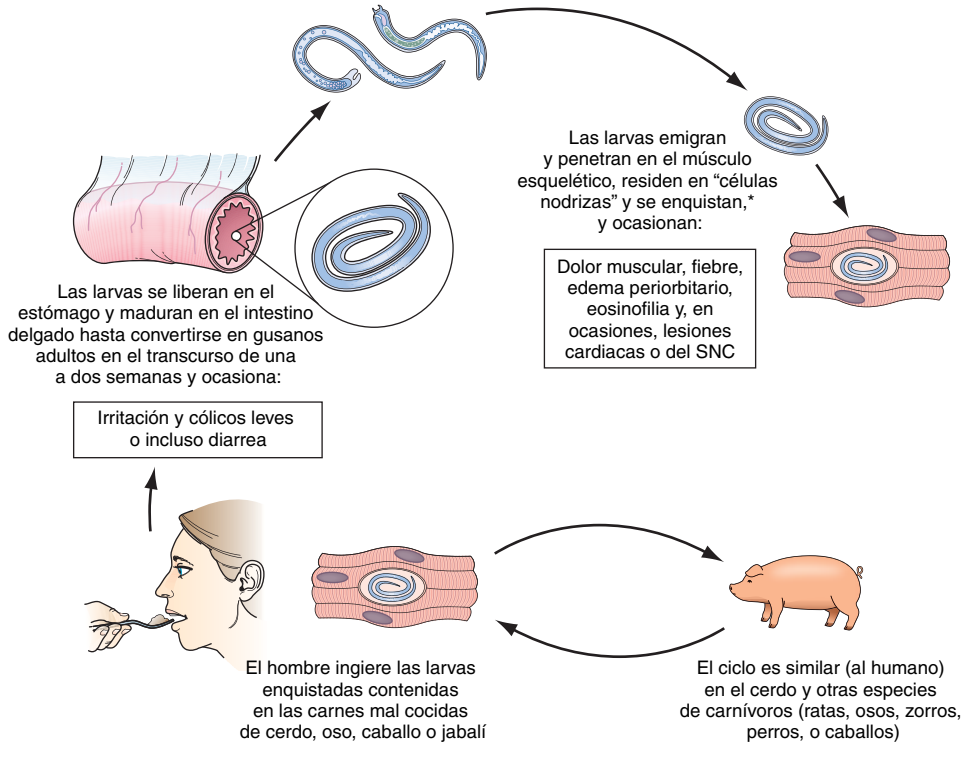

FIGURA 209-1. Ciclo vital de *Trichinella spiralis* (cosmopolita); *nelsoni* (África ecuatorial); *britovi* (Europa, occidente africano, occidente asiático); *nativa* (regiones del ártico); *murrelli* (Estados Unidos); *papuae* (Papúa, Nueva Guinea); *zimbabwensis* (Tanzania) y *pseudospiralis* (cosmopolita). [*Reimpresa de Guerrant RL et al (eds): Tropical Infectious Diseases: Principles, Pathogens and Practice, 2d ed p 1 218. © 2006, con autorización de Elsevier Science.*]

edema y debilidad muscular, que por lo general se superponen a las reacciones inflamatorias causadas por la emigración de las larvas. Los grupos musculares más afectados suelen ser los músculos extrínsecos del ojo, el bíceps y los músculos de la mandíbula, el cuello, la región lumbar y el diafragma. Los síntomas alcanzan su máxima intensidad cerca de tres semanas después de la infección y remiten de manera gradual durante una fase de convalecencia prolongada. Infecciones poco comunes por *T. pseudospiralis*, cuyas larvas no se encapsulan en los músculos, desencadenan enfermedad prolongada similar a polimiositis.

Datos de laboratorio y diagnóstico. Se encuentra eosinofilia en la sangre de más de 90% de los pacientes con triquinosis sintomática, con valores máximos superiores a 50% entre la segunda y cuarta semanas de infección. Las concentraciones séricas de enzimas musculares como la creatinfosfocinasa se incrementan en la mayoría de los pacientes sintomáticos. Es preciso interrogar de manera exhaustiva a los pacientes acerca del consumo de carne de cerdo o de caza, así como sobre la presencia de la enfermedad en otras personas que hayan comido la misma carne. El diagnóstico clínico de presunción se establece por la presencia de fiebre, eosinofilia, edema periorbitario y mialgias después de una comida sospechosa. El aumento del título de anticuerpos específicos para el parásito, que no suele producirse hasta transcurrida la tercera semana de infección, confirma el diagnóstico. Otro método para establecer el diagnóstico definitivo consiste en la biopsia quirúrgica de al menos 1 g de músculo afectado; es más fácil encontrar a los parásitos en las zonas próximas a las inserciones tendinosas. El tejido muscular fresco se comprime entre dos portaobjetos de vidrio y se examina con el microscopio (fig. 209-2), ya que las larvas a veces pasan inadvertidas en los cortes histopatológicos habituales.

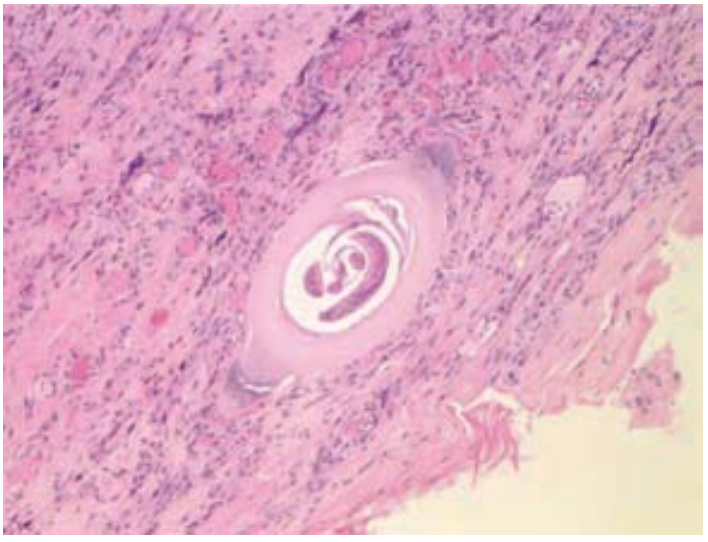

FIGURA 209-2. Larva de *Trichinella* enquistada en una cápsula característica hialinizada en el músculo estriado. (*Photo/Wadsworth Center, New York State Department of Health. Reprinted from CDC MMWR 53:606, 2004; dominio público.*)

Rx TRIQUINOSIS

La mayoría de los pacientes con infección leve se recupera sin problemas con reposo en cama, antipiréticos y analgésicos. Los glucocorticoides, como la prednisona (cuadro 209-1), son útiles en los casos de miositis grave y miocarditis. El mebendazol y el albendazol tienen actividad contra las fases intestinales del parásito, pero no se ha demostrado de forma concluyente su utilidad frente a las larvas enquistadas.

Prevención. Las larvas se destruyen al cocer la carne de cerdo hasta que desaparezca el color rosado o congelándola a −15°C durante tres semanas. Sin embargo, las larvas de *T. nativa* ártica presentes en la carne de morsa o de oso son relativamente resistentes y pueden permanecer viables a pesar de la congelación.

LARVA MIGRATORIA VISCERAL Y OCULAR

La larva migratoria visceral es un síndrome producido por nematodos que por lo general parasitan especies no humanas. En el hombre, las larvas de los nematodos no maduran hasta alcanzar la fase adulta, sino que emigran a través de los tejidos y provocan una inflamación eosinófila. La forma más común de larva migratoria es la toxocariosis por larvas del ascáride canino *Toxocara canis*, con menos frecuencia el ascáride de los felinos, *T. cati* y con todavía menor frecuencia el ascáride del cerdo, *Ascaris suum*. Se han descrito casos raros de meningoencefalitis eosinófila causada por el ascáride *Baylisascaris procyonis* del mapache.

Ciclo vital y epidemiología. El gusano canino *T. canis* se encuentra en los perros de todo el mundo. La ingestión por el perro de los huevos infectados va seguida de la liberación de las larvas de *Toxocara*, que atraviesan la pared intestinal y emigran por vía intravascular hasta alcanzar el hígado, el músculo y otros tejidos del animal, donde permanecen en su mayor parte en un estado de detención de la maduración. Durante la gestación, algunas larvas reanudan la emigración en las hembras e infectan a los cachorros antes de nacer (por transmisión transplacentaria) o después del nacimiento (en la lactancia). Por tanto, en las perras y cachorros lactantes, las larvas regresan al aparato digestivo y maduran hasta convertirse en gusanos adultos, los cuales producen huevos que se liberan con las heces. El ser humano contrae la toxocarosis sobre todo por la ingestión de tierra contaminada con heces de cachorros que contienen huevos de *T. canis*. La larva migratoria visceral es muy frecuente en los niños que tienen el hábito de comer tierra.

Patogenia y manifestaciones clínicas. La enfermedad clínica casi siempre afecta a los niños en edad preescolar. Cuando el niño ingiere los huevos de *Toxocara*, las larvas salen de ellos y atraviesan la mucosa intestinal y desde allí son transportadas por la circulación hasta diversos órganos y tejidos. De este modo invaden el hígado, los pulmones, el sistema nervioso central (SNC) y otros lugares, y provocan intensas respuestas granulomatosas eosinófilas. El grado de enfermedad clínica depende del número de larvas y de su distribución hística, de la presencia de reinfección y de las respuestas inmunitarias del hospedador. Casi todas las infecciones leves son asintomáticas y sólo se manifiestan por eosinofilia en la sangre periférica. Los síntomas característicos de la larva migratoria visceral consisten en fiebre, malestar, anorexia y pérdida de peso, tos, sibilancias y exantema. Es frecuente la hepatoesplenomegalia. Estas manifestaciones a menudo van acompañadas de eosinofilia periférica muy alta, que puede alcanzar proporciones de hasta 90%. En casos poco frecuentes aparecen convulsiones o trastornos de la conducta. Los casos esporádicos de fallecimiento por esta enfermedad se deben a afección neurológica, pulmonar o miocárdica graves

La forma ocular del síndrome de larva migratoria se produce cuando las larvas de *Toxocara* invaden el ojo. Alrededor de las larvas atrapadas se desarrolla una masa granulomatosa eosinófila, casi siempre en el polo posterior de la retina. La lesión retiniana puede simular un retinoblastoma, por lo que el diagnóstico erróneo de este tumor puede conducir a una enucleación innecesaria. El espectro de afección ocular comprende, además, endoftalmitis, uveí-

CUADRO 209-1 TRATAMIENTO PARA LAS INFECCIONES HÍSTICAS POR NEMATODOS

Infestación	Gravedad	Tratamiento
Triquinosis	Leve Moderada	De sostén Albendazol (400 mg cada 12 h durante 8-14 días) *o* Mebendazol (200-400 mg cada 8 h durante 3 días, continuar con 400 mg cada 8 h durante ocho a 14 días)
	Grave	Añadir glucocorticoides (p. ej., prednisona, 1 mg/kg una vez al día durante cinco días)
Larva migratoria visceral	Leve a moderada Grave Ocular	De sostén Glucocorticoides (como antes) No definido por completo; albendazol (800 mg cada 12 h para adultos, 400 mg cada 12 h para niños) con glucocorticoides durante cinco a 20 días
Larva migratoria cutánea		Ivermectina (dosis única, 200 µg/kg) *o* Albendazol (200 mg cada 12 h durante tres días)
Angiostrongiloidosis	Leve a moderada Grave	De sostén Glucocorticoides (como se mencionó antes)
Natostomiosis		Ivermectina (200 µg/kg/día durante dos días) *o* Albendazol (400 mg cada 12 h durante 21 días)

tis y coriorretinitis. Los síntomas de presentación más frecuentes consisten en alteraciones visuales unilaterales, estrabismo y dolor ocular. En contraste con la larva migratoria visceral, la toxocarosis ocular suele aparecer en niños mayores o adultos jóvenes sin antecedentes de pica; estos pacientes rara vez presentan eosinofilia o manifestaciones viscerales.

Diagnóstico. Además de la eosinofilia marcada, también suele haber leucocitosis e hipergammaglobulinemia. Cerca de la mitad de los pacientes con síntomas de neumonitis en la radiografía de tórax presentan infiltrados pulmonares transitorios. El diagnóstico clínico se confirma mediante la prueba de inmunosorbencia ligada a enzimas de los anticuerpos contra *Toxocara*. El examen de las heces, aunque importante para evaluar una eosinofilia inexplicable, carece de valor en la toxocarosis, ya que las larvas no maduran en el ser humano para convertirse en gusanos adultos productores de huevos.

Rx LARVA MIGRATORIA VISCERAL Y OCULAR

La inmensa mayoría de las infecciones por *Toxocara* cura de manera espontánea sin tratamiento específico. En los pacientes con afección miocárdica, del sistema nervioso central o pulmonar graves pueden utilizarse los glucocorticoides para reducir las complicaciones inflamatorias. No se ha demostrado de forma concluyente que los antihelmínticos existentes, como mebendazol y albendazol, modifiquen la evolución de la larva migratoria. Las medidas de control consisten en prohibir las excretas de perros en los parques y lugares públicos, la desparasitación de perros y la prevención de la pica en los niños. El tratamiento de la afección ocular no está bien definido, pero ha sido eficaz administrar albendazol junto con glucocorticoides (cuadro 209-1).

LARVA MIGRATORIA CUTÁNEA

La larva migratoria cutánea es una erupción cutánea serpiginosa causada por las larvas de uncinarias de animales, por lo general la uncinaria *Ancylostoma braziliense* del perro y del gato. Las larvas rompen los huevos, que se eliminan con las heces de los perros y los gatos, y maduran en el suelo. El ser humano se infecta por contacto cutáneo con el suelo de zonas frecuentadas por perros y gatos, como el espacio bajo el pórtico de las casas. La larva migratoria cutánea es más frecuente en los niños y en las regiones de clima húmedo y cálido, como el sureste de Estados Unidos.

Una vez introducida en la piel, la larva produce lesiones eritematosas a lo largo de los trayectos tortuosos que deja al desplazarse a través de la unión dermoepidérmica; la larva avanza a razón de varios centímetros por día. Estas lesiones, en extremo pruriginosas, pueden aparecer en cualquier parte del cuerpo y ser numerosas si el paciente se ha tendido en el suelo. Después se forman vesículas y ampollas. Las larvas del anquilostoma animal no maduran en el ser humano y, sin tratamiento, morirán transcurridas varias semanas, con resolución de las lesiones cutáneas. El diagnóstico se establece con bases clínicas. Las biopsias cutáneas sólo en muy pocas ocasiones permiten detectar las larvas que son diagnósticas. Los síntomas pueden aliviarse con la administración de ivermectina o albendazol (cuadro 209-1).

ANGIOSTRONGILIOSIS

Angiostrongylus cantonensis, gusano que habita en los pulmones de la rata, es la causa más frecuente de meningitis eosinófila en la especie humana (fig. 209-3).

Ciclo vital y epidemiología. Esta infección se da sobre todo en el sureste asiático y en la cuenca del Pacífico, pero se ha propagado a otras regiones del planeta. Las larvas de *A. cantonensis* producidas por los gusanos adultos en el pulmón de la rata emigran hasta el aparato digestivo y son eliminadas por las heces. Se transforman en larvas infecciosas dentro de los caracoles de tierra y las babosas. El ser humano contrae la infección al ingerir moluscos crudos infectados, verduras contaminadas por las secreciones de los moluscos o cangrejos, camarones de agua dulce y ciertos peces marinos que, a su vez, han deglutido moluscos infectados. Las larvas emigran después hasta el cerebro.

Patogenia y manifestaciones clínicas. Los parásitos mueren finalmente en el sistema nervioso central, no sin antes producir una reacción anatomopatológica que, en caso de infección grave, provoca secuelas neurológicas permanentes o muerte. Las larvas migratorias producen lesiones proteolíticas con inflamación eosinófila local y hemorragia considerables, con la subsiguiente necrosis y formación de granulomas alrededor de los gusanos muertos. Los síntomas clínicos aparecen entre dos y 35 días después de la ingestión de las larvas. Los pacientes suelen presentar cefalea frontal, occipital o bitemporal, de comienzo gradual o agudo e intolerable. También son frecuentes rigidez de nuca, náusea, vómito y parestesias. En raras ocasiones, a estos síntomas se les añade fiebre, parálisis de los pares craneales y de los músculos extrínsecos del ojo, convulsiones, parálisis y letargo.

Datos de laboratorio. El examen del líquido cefalorraquídeo (LCR) es obligatorio en los casos de sospecha y suele mostrar aumento de la presión de apertura, recuento leucocitario de 150 a 2 000 células/μl y pleocitosis eosinófila >20%. La concentración de proteínas suele incrementarse, mientras que la concentración de glucosa es normal. Es raro encontrar larvas de *A. cantonensis* en el líquido cefalorraquídeo. La eosinofilia en sangre periférica puede ser leve. El diagnóstico se basa por lo general en la presentación clínica de meningitis eosinófila junto con antecedentes epidemiológicos compatibles.

Rx ANGIOSTRONGILOSIS

No se ha demostrado que la quimioterapia específica resulte beneficiosa en la angiostrongilosis; de hecho, los fármacos larvicidas pueden exacerbar las lesiones inflamatorias cerebrales. El tratamiento consiste en medidas de soporte como analgésicos, sedantes y, en los casos graves, glucocorticoides (cuadro 209-1). Es posible que los síntomas se alivien con punciones lumbares repetidas con extracción de LCR. En la mayoría de los pacientes, la angiostrongilosis cerebral cura de manera espontánea y hay una recuperación completa. La infección puede evitarse cociendo muy bien los caracoles, los cangrejos y los camarones, e inspeccionando las verduras en busca de infestación por moluscos. Otras causas parasitarias de meningitis eosinófila en las regiones endémicas son gnatostomosis (véase más adelante), paragonimosis (cap. 212), esquistosomosis (cap. 212), neurocisticercosis (cap. 213) y coccidioidomicosis (cap. 193).

NATOSTOMOSIS

La infección de los tejidos humanos por larvas de *Gnathostoma spinigerum* puede ocasionar meningoencefalitis eosinófila, tumefacciones cutáneas migratorias o masas invasoras oculares y viscerales.

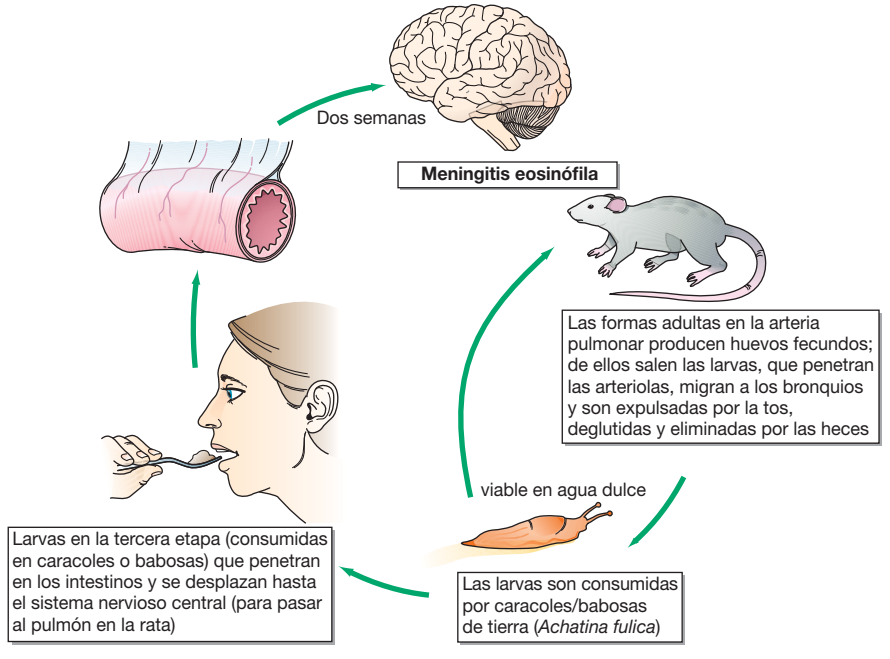

FIGURA 209-3. Ciclo vital de *Angiostrongylus cantonensis* (gusano que habita en los pulmones de la rata doméstica). También se encuentra en el sureste asiático, las islas del Pacífico, Cuba, Australia, Japón, China, Mauritania y puertos de Estados Unidos. [*Reimpresa de Guerrant RL et al (eds): Tropical Infectious Diseases: Principles, Pathogens and Practice, 2d ed p 1 225. © 2006, con autorización de Elsevier Science.*]

Ciclo vital y epidemiología. La natostomosis humana se produce en muchos países y de forma notablemente endémica en el sureste de Asia y en zonas de China y Japón. En la naturaleza, los gusanos adultos maduros parasitan el aparato digestivo de perros y gatos. Las larvas de la primera fase salen de los huevos que llegan al agua y son ingeridas por especies de *Cyclops* (pulga acuática). Las larvas infecciosas de la tercera fase maduran en los músculos de muchas especies animales (entre otros, peces, ranas, anguilas, serpientes, pollos y patos) que ingieren *Cyclops* infectados o cualquier otro hospedador intermediario infectado. Es característico que el ser humano contraiga la infección al comer pescado o carne de pollo crudos o poco cocinados. Los platos de pescado crudo de *somfak* en Tailandia y *sashimi* en Japón son los causantes de la mayor parte de los casos de natostomosis humana. En Tailandia, algunos casos son consecuencia de la práctica local de aplicar carne de rana o de serpiente como cataplasma.

Patogenia y manifestaciones clínicas. Los síntomas clínicos se deben a la migración anómala de una única larva a los tejidos cutáneo, visceral, nervioso u ocular. Después de la invasión, la migración de la larva puede ocasionar inflamación local, con dolor, tos o hematuria, acompañada de fiebre y eosinofilia. En la piel pueden aparecer tumefacciones migratorias dolorosas y pruriginosas, sobre todo en la porción distal de las extremidades y en la zona periorbitaria. Las tumefacciones cutáneas suelen persistir durante una semana, aunque a menudo presentan recurrencias intermitentes durante muchos años. La invasión ocular por la larva provoca una respuesta inflamatoria que puede poner en peligro la visión. La invasión del sistema nervioso central desencadena una meningitis eosinófila con mieloencefalitis, complicación grave debida a la migración ascendente de la larva a lo largo de un gran fascículo nervioso. Es característico que el paciente tenga un dolor radicular terrible con parestesias en el tronco o en una extremidad, seguido poco después de paraplejía. La afección cerebral, con hemorragias focales y destrucción hística, a menudo es letal.

Diagnóstico y tratamiento. Las tumefacciones migratorias cutáneas con eosinofilia periférica intensa en un individuo con antecedentes geográficos y alimentarios compatibles suelen constituir la base del diagnóstico clínico de natostomosis. Sin embargo, algunos pacientes sufren afección ocular o cefalorraquídea sin manifestaciones cutáneas anteriores. En este último caso se observa una pleocitosis eosinófila (por lo general acompañada de hemorragia o xantocromía del líquido cefalorraquídeo), aunque en el líquido cefalorraquídeo casi nunca se aíslan los gusanos. La extracción quirúrgica del parásito del tejido subcutáneo u ocular rara vez es factible, pero resulta tanto diagnóstica como terapéutica. Pueden ser útiles fármacos como albendazol o ivermectina (cuadro 209-1). En la actualidad, el ataque cefalorraquídeo es tratado con medidas de sostén y, casi siempre, con un ciclo de glucocorticoides. La natostomosis se evita con la cocción adecuada de peces y aves de corral en áreas endémicas.

LECTURAS ADICIONALES

Barisani-Asenbauer T et al: Treatment of ocular toxocariasis with albendazole. J Ocul Pharmacol Ther 17:287, 2001

Bouchard O et al: Cutaneous larva migrans in travelers: A prospective study, with assessment of therapy with ivermectin. Clin Infect Dis 31:493, 2000

CDC Division of Parasitic Diseases. *www.cdc.gov/ncidod/dpd/ default.htm*

Cianferoni A et al: Visceral larva migrans associated with earthworm ingestion: Clinical evolution in an adolescent patient. Pediatrics 117:e336, 2006

Ligon BL: Gnathostomiasis: A review of a previously localized zoonosis now crossing numerous geographical boundaries. Semin Pediatr Infect Dis 16:137, 2005

Magana M et al: Gnathostomiasis: Clinicopathologic study. Am J Dermatopathol 26:91, 2004

Menard A et al: Imported cutaneous gnathostomiasis: Report of five cases. Trans R Soc Trop Med Hyg 97:200, 2003

Puljiz I et al: Electrocardiographic changes in trichinellosis: A retrospective study of 154 patients. Ann Trop Med Parasitol 99:403, 2005

Sakai S et al: Pulmonary lesions associated with visceral larva migrans due to *Ascaris suum* or *Toxocara canis:* Imaging of six cases. AJR Am J Roentgenol 186:1697, 2006

Slom TJ et al: An outbreak of eosinophilic meningitis caused by *Angiostrongylus cantonensis* in travelers returning from the Caribbean. N Engl J Med 346:668, 2002

Tsai HC et al: Outbreak of eosinophilic meningitis associated with drinking raw vegetable juice in southern Taiwan. Am J Trop Med Hyg 71:222, 2004

210 Nematodos intestinales

Peter F. Weller, Thomas B. Nutman

Más de 1 000 millones de personas de todo el mundo están infectadas por una o varias especies de nematodos intestinales. En el **cuadro 210-1** se resumen las características biológicas y clínicas de las infecciones causadas por los más importantes de estos nematodos. Estos parásitos son mucho más comunes en regiones con instalaciones sanitarias deficientes para el manejo de heces, en particular en países con bajos recursos, en regiones tropicales y subtropicales, pero también se observan cada vez con mayor frecuencia en inmigrantes y refugiados que acuden a países ricos. Aunque las infecciones por nematodos no suelen ser letales, contribuyen a la desnutrición y reducen la capacidad laboral. Un aspecto interesante es que estas mismas infecciones protegen a algunos individuos contra la enfermedad alérgica. A veces, el ser humano se infecta por nematodos que más bien afectan a los animales: estas infecciones zoonóticas comprenden la tricostrongilosis, la anisaquiosis, la capilariosis y la angiostrongilosis abdominal.

Los nematodos intestinales son gusanos redondos que, cuando maduran, miden desde 1 mm hasta muchos centímetros (cuadro 210-1). Sus ciclos vitales son complejos y muy variados: algunas especies, entre ellas *Strongyloides stercoralis* y *Enterobius vermicularis*, se transmiten de manera directa de persona a persona, mientras que otras, como *Ascaris lumbricoides, Necator americanus* y *Ancylostoma duodenale*, precisan de una fase de desarrollo en el suelo. Dado que la mayor parte de los parásitos helmínticos no se autoreplica, para que el grado de contaminación por gusanos adultos adquiera importancia es necesaria la exposición repetida al parásito en su fase infecciosa, ya sea de larva o de huevo. Por consiguiente, la enfermedad clínica, a diferencia de la infección asintomática, por regla general sólo aparece después de la residencia prolongada en una región endémica. La eosinofilia y el incremento de la concentración sérica de IgE son características de muchas helmintosis y cuando se encuentran sin una causa justificada, obligan a investigar la presencia de una helmintosis oculta. No parece que el ser humano adquiera una inmunidad protectora importante frente a los nematodos intestinales, aunque no se han dilucidado con detalle los mecanismos de la evasión inmunitaria del parásito y de la respuesta inmunitaria del hospedador ante el mismo.

ASCARIOSIS

Ascaris lumbricoides es el mayor nematodo intestinal parásito de la especie humana y llega a alcanzar 40 cm de longitud. Casi todas las personas infectadas presentan cantidades reducidas del gusano y se encuentran asintomáticas. La enfermedad clínica surge cuando las larvas emigran hacia el pulmón o como consecuencia de los efectos de los gusanos adultos en el intestino.

Ciclo vital. Los gusanos adultos viven en la luz del intestino delgado. Las hembras maduras de *Ascaris* son en extremo fecundas y cada una produce al día hasta 240 000 huevos, que se eliminan con las heces. Los huevos, muy resistentes a las agresiones del medio, se hacen infecciosos después de varias semanas de maduración en el suelo y pueden permanecer en este estado durante años. Cuando se ingieren los huevos infecciosos, las larvas incubadas en el intestino invaden la mucosa, emigran por la circulación hasta los pulmones, perforan los alvéolos, ascienden por el árbol bronquial y vuelven a ser deglutidas hasta el intestino delgado, donde maduran a gusanos adultos. Entre la infección inicial y la producción de huevos transcurren entre dos y tres meses. Los gusanos adultos viven durante uno a dos años.

CUADRO 210-1 PRINCIPALES NEMATODOS PARASITARIOS DEL INTESTINO DEL SER HUMANO

	Nematodo parasitario				
Característica	***Ascaris lumbricoides***	***Necator americanus, Ancylostoma duodenale***	***Strongyloides stercoralis***	***Trichuris trichiura***	***Enterobius vermicularis***
Prevalencia mundial de la infección en el ser humano (millones de personas)	1 221	740	50	795	300
Áreas endémicas	Todo el mundo	Regiones cálidas y húmedas	Regiones cálidas y húmedas	Todo el mundo	Todo el mundo
Estadio infeccioso	Huevo	Larva filariforme	Larva filariforme	Huevo	Huevo
Vía de infección	Oral	Percutánea	Percutánea o autoinfección	Oral	Oral
Localización GI del gusano	Luz yeyunal	Mucosa yeyunal	Mucosa del intestino delgado	Ciego, mucosa cólica	Ciego, apéndice
Tamaño del gusano adulto	15-40 cm	7-12 mm	2 mm	30-50 mm	8-13 mm (hembra)
Paso pulmonar de las larvas	Sí	Sí	Sí	No	No
Periodo de incubación[a] (días)	60-75	40-100	17-28	70-90	35-45
Longevidad	Un año	*N. americanus:* 2-5 años *A. duodenale:* 6-8 años	Decenios (por la autoinfección)	5 años	2 meses
Fecundidad (huevos/día/gusano)	240 000	*N. americanus:* 4 000-10 000 *A. duodenale:* 10 000-25 000	5 000-10 000	3 000-7 000	2 000
Síntomas principales	En raras ocasiones, obstrucción gastrointestinal o biliar	Anemia ferropénica cuando la infección es intensa	Síntomas gastrointestinales: malabsorción o sepsis en la hiperinfección	Síntomas gastrointestinales, anemia	Prurito perianal
Estadio diagnóstico	Huevos en heces	Huevos en heces frescas, larvas en heces antiguas	Larvas en heces o aspirado duodenal; esputo en la hiperinfección	Huevos en heces	Huevos en la piel perianal sobre cinta adhesiva de acetato de celulosa
Tratamiento	Mebendazol Albendazol Pamoato de pirantel Ivermectina	Mebendazol Pamoato de pirantel Albendazol	1. Ivermectina 2. Albendazol	Mebendazol Albendazol Ivermectina	Mebendazol Pamoato de pirantel Albendazol

[a]Intervalo entre la infección y la producción de huevos por la hembra madura.

Epidemiología. *Ascaris* se encuentra muy extendido por las regiones tropicales y subtropicales, así como en otras zonas húmedas como el sureste rural de Estados Unidos. Es característico que la transmisión se produzca a través de los suelos contaminados por las heces, como consecuencia de la falta de instalaciones sanitarias o del uso de estiércol humano como fertilizante.

Los más afectados son los niños pequeños de las zonas más pobres, con su propensión a llevarse las manos sucias de heces a la boca. La infección fuera de las zonas endémicas, aunque infrecuente, puede surgir cuando se ingieren huevecillos que están en las hortalizas transportadas a esa región.

Manifestaciones clínicas. Durante la fase pulmonar de migración de la larva, casi nueve a 12 días después de la ingestión del huevo, los pacientes presentan tos irritativa, no productiva, y sensación de ardor retroesternal, que se agrava con la tos o la inspiración profunda. La disnea y el esputo teñido de sangre son menos comunes. La fiebre es frecuente. Durante esta fase sintomática aparece eosinofilia, que suele remitir en forma lenta en el curso de varias semanas. La radiografía de tórax puede mostrar signos de neumonía eosinófila (síndrome de Löffler), con infiltrados redondos u ovalados de unos milímetros hasta varios centímetros de diámetro. Estos infiltrados son transitorios e intermitentes y desaparecen después de varias semanas. Cuando existe una transmisión estacional del parásito, los hospedadores infectados y sensibilizados con anterioridad presentan una neumonitis estacional con eosinofilia.

En las infecciones establecidas, los gusanos adultos que están en el intestino delgado no suelen producir síntomas. En las infecciones masivas, sobre todo de los niños, un gran pelotón de gusanos enredados puede ocasionar dolor y obstrucción del intestino delgado, que en ocasiones se complica con perforación, invaginación o vólvulo. Los gusanos solitarios pueden ocasionar enfermedad cuando emigran hacia lugares atípicos. Un gusano grande puede entrar en el árbol biliar y ocluirlo, causando un cólico biliar, colecistitis, colangitis, pancreatitis y (rara vez) abscesos intrahepáticos. La emigración de un gusano adulto al esófago puede provocar tos y la expulsión del mismo por la boca. En las zonas de mayor endemia, la ascariosis intestinal y biliar rivaliza en frecuencia con la apendicitis aguda y la colelitiasis como causa de abdomen agudo quirúrgico.

Datos de laboratorio. Casi todos los casos de ascariosis se diagnostican mediante la detección con el microscopio de los huevos característicos de *Ascaris* (65 por 45 μm) en las muestras de heces. A veces, los pacientes acuden después de eliminar un gusano adulto (identificable por su gran tamaño y por su superficie lisa de color crema) por las heces o a través de la boca o la nariz. Durante la primera fase de migración transpulmonar, cuando se produce la neumonitis eosinófila y antes de que se observen los huevos característicos en las heces, pueden encontrarse larvas en el esputo o en el aspirado gástrico. La eosinofilia, que es importante durante esta primera fase, suele disminuir hasta valores mínimos una vez establecida la infección. Los gusanos adultos se observan, a veces de forma casual, en los estudios con contraste del aparato digestivo. La radiografía simple de abdomen suele mostrar masas de gusanos en las asas intestinales llenas de gas de los pacientes con obstrucción intestinal. Los gusanos pancreatobiliares se detectan mediante ecografía y colangiopancreatografía retrógrada endoscópica; este último método también se ha utilizado para extraer *Ascaris* biliares.

℞ ASCARIOSIS

La ascariosis debe tratarse para prevenir complicaciones que pueden llegar a ser graves. Es eficaz el tratamiento con albendazol (400 mg en dosis única), mebendazol (500 mg en dosis única) o ivermectina (150 a 200 μg/kg en dosis única). Sin embargo, dichos fármacos están contraindicados en el embarazo. Para las gestantes es más inocuo el pamoato de pirantel (11 mg/kg, dosis única, 1 g máximo). La diarrea leve y el dolor abdominal constituyen efectos secundarios poco frecuentes de estos preparados. La obstrucción intestinal parcial se tratará mediante aspiración nasogástrica, administración de líquidos intravenosos e instilación de piperazina a través de la sonda nasogástrica. La obstrucción completa y sus graves complicaciones requieren intervención quirúrgica inmediata.

ANQUILOSTOMOSIS

Los dos géneros de anquilostoma (*A. duodenale* y *N. americanus*) causan infecciones en seres humanos. Casi todas las personas infectadas se encuentran asintomáticas. La enfermedad aparece cuando se combinan los siguientes factores: inóculo masivo de gusanos, duración prolongada de la infestación e

ingestión insuficiente de hierro; cuando esto ocurre, surge anemia ferropénica y, en ocasiones, hipoproteinemia.

Ciclo vital. El anquilostoma adulto, que mide cerca de 1 cm de longitud, utiliza sus dientes bucales (*Ancylostoma*) o sus placas cortantes (*Necator*) para fijarse a la mucosa del intestino delgado y aspirar la sangre (0.2 ml/día en el caso de *Ancylostoma* adulto) y el líquido intersticial. Los anquilostomas adultos producen miles de huevos cada día. Estos huevos se depositan con las heces en el suelo, donde las larvas rabditiformes son liberadas y se transforman, al cabo de una semana, en larvas filariformes infecciosas. Las larvas infecciosas atraviesan la piel y alcanzan los pulmones a través de la circulación. Allí invaden los alvéolos y ascienden por las vías respiratorias, antes de ser deglutidas y alcanzar el intestino delgado. El periodo presintomático desde la invasión cutánea hasta la aparición de huevos en las heces es de casi seis a ocho semanas, aunque podría ser mayor en el caso de *A. duodenale*. Las larvas de *A. duodenale*, una vez deglutidas, pueden sobrevivir y desarrollarse de manera directa en la mucosa intestinal. El anquilostoma adulto puede sobrevivir durante más de un decenio, pero por lo general *A. duodenale* vive alrededor de seis a ocho años y *N. americanus* de dos a cinco años.

Epidemiología. *A. duodenale* prevalece en el sur de Europa, norte de África y norte de Asia, mientras que *N. americanus* es la especie predominante en el hemisferio occidental y África ecuatorial. Las dos especies se superponen en muchas regiones tropicales, sobre todo en el sureste asiático. En casi todas estas regiones, la infección incide de forma especial en los niños mayores. En las zonas rurales en las que los excrementos humanos se utilizan como fertilizantes, también se infectan con frecuencia los trabajadores adultos de más edad.

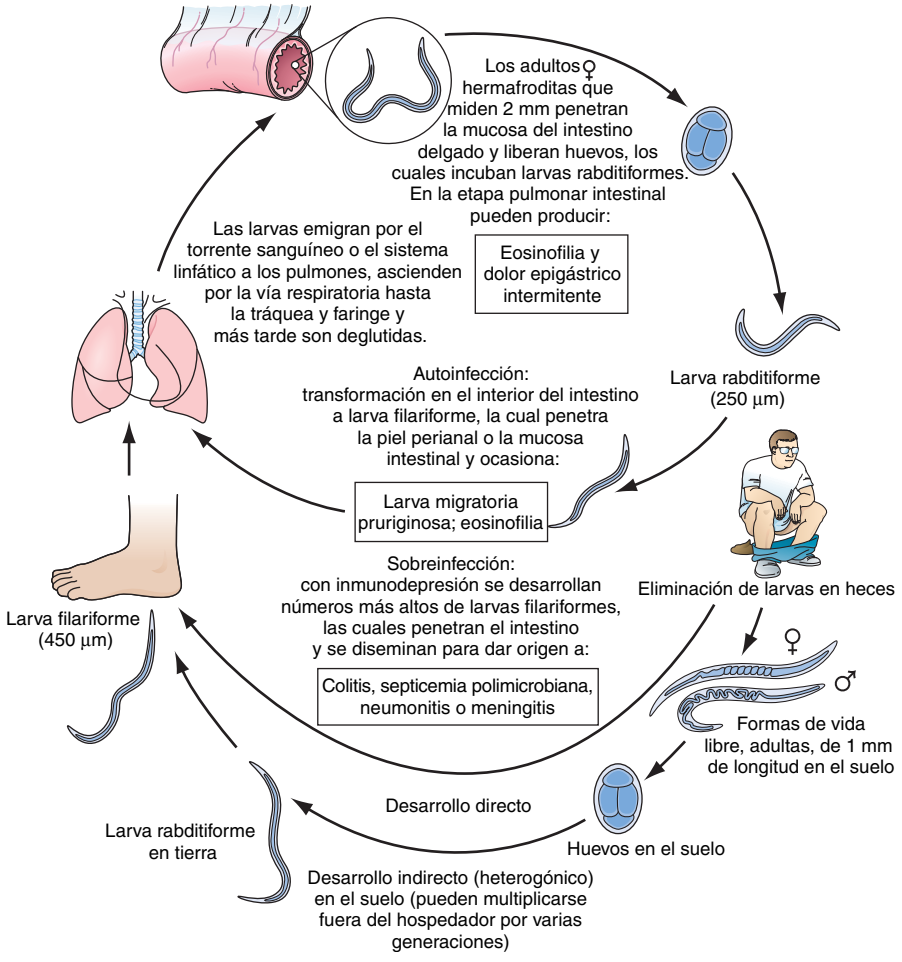

FIGURA 210-1. Ciclo vital de *Strongyloides stercoralis*. [*Adaptada de Guerrant RL et al (eds): Tropical Infectious Diseases: Principles, Pathogens and Practice, 2d ed, p 1276. © 2006, con autorización de Elsevier Science.*]

Manifestaciones clínicas. Casi todas las infecciones por anquilostomas son asintomáticas. Las larvas infecciosas pueden producir una dermatitis maculopapulosa pruriginosa ("picor de la tierra") en el punto de penetración cutánea, así como tractos serpiginosos de emigración subcutánea (similares a los de la larva migratoria cutánea; cap. 209) en los hospedadores sensibilizados con anterioridad. La larva, al emigrar a través de los pulmones, suele producir una neumonía transitoria leve, aunque con menos frecuencia que la ascariosis. En la fase intestinal precoz, las personas infectadas experimentan a veces epigastralgia (a menudo con acentuación posprandial), diarrea inflamatoria u otros síntomas abdominales acompañados de eosinofilia. La consecuencia principal de la infestación crónica por anquilostomas es la deficiencia de hierro. Los síntomas son mínimos cuando la ingestión de hierro es adecuada, pero las personas hiponutridas presentan síntomas de anemia ferropénica e hipoproteinemia progresivas, con debilidad y dificultad respiratoria.

Datos de laboratorio. El diagnóstico se establece por el hallazgo de los característicos huevos ovalados, de 40 por 60 µm, de anquilostomas en las heces. Para detectar las infecciones más leves a veces se requieren métodos de concentración fecal. Los huevos de las dos especies son imposibles de distinguir entre sí al microscopio óptico. Cuando la muestra fecal no es fresca, los huevos se rompen y liberan larvas rabditiformes que deben distinguirse de las de *S. stercoralis*. La anemia microcítica hipocrómica es característica de la enfermedad por uncinaria, que en ocasiones se acompaña de eosinofilia o hipoalbuminemia.

℞ ANQUILOSTOMOSIS

La anquilostomosis se erradica con antihelmínticos muy eficaces e inocuos, que incluyen albendazol (400 mg, dosis única), mebendazol (500 mg, dosis única) y pamoato de pirantel (11 mg/kg de peso durante tres días). La anemia ferropénica leve casi siempre responde al tratamiento con hierro por vía oral. La enfermedad grave, con pérdida de proteínas y malabsorción, requiere apoyo nutricional y aporte oral de hierro, además de la eliminación del parásito.

***Ancylostoma caninum* y *Ancylostoma braziliense*.** *A. caninum*, el anquilostoma del perro, ha sido identificado como causa de enteritis eosinófila en seres humanos en el noreste de Australia. Los anquilostomas adultos se adhieren al intestino delgado (en donde se les puede visualizar por endoscopia) y causan dolor abdominal y eosinofilia local intensa. El tratamiento con mebendazol (100 mg dos veces al día durante tres días), o albendazol (400 mg, dosis única) es eficaz. Las dos especies de anquilostomas de animales pueden causar larva migratoria cutánea (cap. 209).

ESTRONGILOIDOSIS

Strongyloides stercoralis se diferencia por su capacidad de replicación dentro del ser humano hospedador, característica poco habitual entre los helmintos. La producción de larvas infecciosas dentro del organismo facilita la perpetuación de los ciclos de autoinfección. De este modo, la estrongiloidosis puede persistir durante decenios sin necesidad de una nueva exposición del hospedador a larvas infecciosas del exterior. En el hospedador inmunodeprimido en ocasiones se produce una amplia diseminación de un gran número de larvas invasoras de *Strongyloides*, que puede ser letal.

Ciclo vital. Además de su ciclo parasitario de desarrollo, *Strongyloides* puede experimentar un ciclo libre de desarrollo en el suelo (fig. 210-1). Esta adaptabilidad facilita su supervivencia en ausencia de mamíferos hospedadores. Las larvas rabditiformes eliminadas por las heces se transforman en larvas filariformes infecciosas de manera directa o después de una fase de desarrollo libre. El ser humano contrae la estrongiloidosis cuando las larvas fecales pro-

cedentes del suelo contaminado penetran en la piel o las mucosas. Después, las larvas viajan por el torrente sanguíneo hasta los pulmones, donde perforan los espacios alveolares, ascienden por el árbol bronquial, son deglutidas y, así, alcanzan el intestino delgado. Allí maduran hasta convertirse en gusanos adultos que atraviesan la mucosa del intestino delgado. Las diminutas hembras adultas (2 mm de longitud) se reproducen por partenogénesis, pues no existen machos adultos. Los huevos se rompen en el interior de la mucosa intestinal y liberan larvas rabditiformes que emigran hacia la luz y se eliminan con las heces. Otra posibilidad es que las larvas rabditiformes del intestino se transformen de manera directa en larvas filariformes y atraviesen la pared del colon o la piel perianal, penetrando en el torrente circulatorio para repetir la emigración y perpetuar la infección interna. Este ciclo de autoinfección hace que la estrongiloidosis persista durante decenios.

Epidemiología. *S. stercoralis* se distribuye en forma irregular por las regiones tropicales y otras zonas cálidas y húmedas, sobre todo en el sureste asiático, África subsahariana y Brasil. En Estados Unidos, el parásito es endémico en las zonas del sur y se encuentra en los residentes de centros psiquiátricos con escasa higiene y en inmigrantes y veteranos de guerra que vivieron en regiones endémicas del extranjero.

Manifestaciones clínicas. Muchos pacientes con estrongiloidosis no complicada se encuentran asintomáticos o presentan síntomas abdominales y cutáneos leves. La manifestación cutánea más frecuente es una urticaria recidivante que a menudo afecta las nalgas y las muñecas. La larva migratoria puede desencadenar una erupción serpiginosa patognomónica conocida como *larva currens*. Esta lesión eritematosa, pruriginosa y elevada avanza hasta 10 cm/h a lo largo del trayecto de migración de la larva. Los gusanos adultos se introducen en la mucosa duodenoyeyunal y producen un dolor abdominal (por lo general mesoepigástrico) que recuerda al dolor de la úlcera péptica, pero que se agrava con la ingestión de alimentos. También puede haber náusea, diarrea, hemorragia digestiva, colitis crónica leve y pérdida de peso. En el inicio de una infección muy intensa puede haber obstrucción del intestino delgado. Los síntomas pulmonares son raros en la estrongiloidosis no complicada. Es frecuente la eosinofilia, con niveles fluctuantes a lo largo del tiempo.

El ciclo continuo de autoinfección de la estrongiloidosis se frena por lo general con la acción de factores desconocidos del sistema inmunitario del hospedador. La supresión de la inmunidad del hospedador como consecuencia del tratamiento con glucocorticoides y, con mucha menos frecuencia, con otros inmunodepresores, predispone a la sobreinfección, con generación de un gran número de larvas filariformes. Pueden aparecer colitis, enteritis o malabsorción. En la estrongiloidosis diseminada, las larvas no sólo invaden los tejidos del aparato digestivo y los pulmones, sino también el sistema nervioso central, el peritoneo, el hígado y el riñón. Además, puede haber bacteriemia por penetración de la flora intestinal a través de las barreras mucosas alteradas. Las complicaciones, como la sepsis por gramnegativos, la neumonía o la meningitis, pueden agravar o dominar la evolución clínica. En los pacientes con infección grave a veces falta la eosinofilia. La estrongiloidosis diseminada, sobre todo en los individuos con infección no diagnosticada que reciben inmunodepresores, puede ser letal. La estrongiloidosis es una complicación frecuente de la infección por el virus linfotrópico humano de tipo I de las células T, aunque la enfermedad diseminada no es frecuente entre los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana.

Diagnóstico. En la estrongiloidosis no complicada, el hallazgo de larvas rabditiformes en las heces establece el diagnóstico. Dichas larvas tienen una longitud de casi 250 µm con una cavidad bucal corta que las distingue de las larvas de anquilostoma. En infecciones no complicadas, se eliminan pocas larvas y un examen de heces detecta sólo 33% de los casos. Los exámenes seriados y el uso de métodos de detección en placa de agar mejoran la sensibilidad de los estudios diagnósticos. En la estrongiloidosis no complicada (pero no en la sobreinfección) los exámenes de heces pueden ser negativos en repetidas ocasiones. Las larvas de *Strongyloides* pueden encontrarse en muestras de contenido duodenoyeyunal por aspiración o biopsia. Una prueba de inmunosorbencia ligada a enzimas en busca de anticuerpos contra antígenos de *Strongyloides* es un método sensible para el diagnóstico de infecciones no complicadas. Tales pruebas serológicas deben realizarse en individuos con antecedentes geográficos que indican posible exposición, en especial aquellos que muestran eosinofilia y que son elegibles para el tratamiento con glucocorticoides por otros trastornos. En la estrongiloidosis diseminada deben buscarse larvas filariformes en heces y en muestras obtenidas de sitios de posible migración de larvas, como esputo, líquido de lavado broncoalveolar o líquido de drenaje quirúrgico.

℞ ESTRONGILOIDOSIS

Incluso en estado asintomático debe darse tratamiento para estrongiloidosis por la posibilidad de sobreinfección subsiguiente letal. La ivermectina (200 µg/kg/día durante dos días) es más eficaz que el albendazol (400 mg/día durante tres días). Para la estrongiloidosis diseminada, el tratamiento con ivermectina debe continuarse por al menos cinco a siete días o hasta que se erradiquen los parásitos.

TRICUROSIS

La mayor parte de las infestaciones con *Trichuris trichiura* son asintomáticas, pero las infestaciones intensas pueden causar síntomas gastrointestinales. Al igual que otros elementos transmitidos por tierra, la tricurosis tiene distribución global en regiones tropicales y subtropicales y es más frecuente en niños pobres provenientes de regiones de bajos recursos en el mundo.

Ciclo vital. El gusano *Trichuris* adulto reside en el colon y ciego y se abre paso en la mucosa superficial de las porciones anteriores. Cada día las hembras adultas depositan miles de huevos que se eliminan por las heces y maduran en el suelo. Una vez ingeridos, los huevos infecciosos se rompen en el duodeno y liberan larvas que maduran antes de emigrar hacia el intestino grueso. El ciclo vital completo dura alrededor de tres meses y los gusanos adultos pueden vivir varios años.

Manifestaciones clínicas. Las reacciones hísticas al tricocéfalo son leves. La mayor parte de los infectados se encuentra asintomático o sólo presenta eosinofilia. Las infecciones masivas causan dolor abdominal, anorexia y diarrea sanguinolenta o mucosa que se asemeja a la de la enfermedad inflamatoria intestinal. Las infecciones masivas de los niños, que a menudo padecen malnutrición y otras enfermedades diarreicas, pueden provocar prolapso rectal. Las infecciones moderadas contribuyen también a producir retrasos del crecimiento.

Diagnóstico y tratamiento. Los huevos de *Trichuris* tienen una forma característica de limón, de 50 × 20 µm; se detectan con facilidad en el examen de heces. Los gusanos adultos tienen una longitud de 3 a 5 cm y en ocasiones se observan en la proctoscopia. El mebendazol (500 mg en dosis única) o albendazol (400 mg al día durante tres dosis) son tratamientos seguros y eficaces. La ivermectina (200 µg/kg/día por tres dosis) también es segura pero no tiene la misma eficacia que los benzimidazoles.

ENTEROBIOSIS

E. vermicularis es más común en países templados que en los trópicos. En Estados Unidos, casi 40 millones de personas están infectadas con enterobiosis, con un número desproporcionado de casos de niños.

Ciclo vital y epidemiología. *Enterobius* adultos tienen alrededor de 1 cm de longitud y habitan en el ciego. La hembra grávida migra por las noches a la región perianal y libera hasta 10 000 huevos inmaduros en cada ocasión. Los huevecillos se infectan en el lapso de horas y se trasmiten al llevarse la mano a la boca. Los huevecillos ingeridos incuban a larvas y maduran a la forma adulta. Este ciclo vital tarda casi un mes y los gusanos adultos sobreviven durante casi dos meses. Las autoinoculaciones son consecuencia del rascado perianal y transporte de huevecillos infecciosos por las manos o por debajo de las uñas a la boca. Por la facilidad de transmisión de persona a persona, la enterobiosis es común entre miembros de la familia.

Manifestaciones clínicas. La mayor parte de las infecciones por oxiuros es asintomática. El prurito perianal constituye el síntoma cardinal. Suele empeorar por la noche debido a la migración nocturna de las hembras, y a veces provoca excoriaciones con sobreinfección bacteriana. Se ha dicho que las infecciones masivas producen dolor abdominal y pérdida de peso. En muy pocas ocasiones, los oxiuros invaden el aparato genital femenino y ocasionan

vulvovaginitis y granulomas pélvicos o peritoneales. La eosinofilia es poco frecuente.

Diagnóstico. Los huevos de *Enterobius* no se eliminan en las heces, y por tanto el diagnóstico no puede establecerse con los análisis convencionales para huevos y parásitos. Por el contrario, los huevos depositados en la región perianal pueden detectarse al aplicar sobre ella una lámina transparente de acetato de celulosa por la mañana. Después de pasar la lámina a un portaobjetos de microscopio, el estudio con bajos aumentos revelará los huevos característicos de oxiuro, que son ovalados, miden 55 × 25 µm y están aplanados por un lado.

Rx ENTEROBIOSIS

Los niños y adultos infectados deben tratarse con mebendazol (100 mg una vez al día), albendazol (400 mg una vez al día) o pamoato de pirantel (11 mg/kg en dosis única; dosis máxima de 1 g), con repetición del tratamiento después de dos semanas. Se recomienda tratar a los miembros de la familia con el fin de eliminar reservorios asintomáticos para una posible reinfección.

TRICOSTRONGILOSIS

Las especies de *Trichostrongylus*, que por lo general parasitan a los animales herbívoros, en ocasiones infectan a los seres humanos, sobre todo en Asia y África. El ser humano contrae la infección tras la ingestión accidental de larvas de *Trichostrongylus* presentes en las verduras contaminadas. Las larvas no emigran en el ser humano, sino que maduran de manera directa hasta convertirse en gusanos adultos en el intestino delgado. Estos gusanos ingieren mucha menos sangre que los anquilostomas; casi todas las personas infectadas se encuentran asintomáticas, aunque las infecciones masivas pueden producir anemia leve y eosinofilia. Los huevos de *Trichostrongylus* que se encuentran en el examen fecal se asemejan a los de anquilostoma, pero son más grandes (85 × 115 µm). El tratamiento consiste en mebendazol o albendazol (cap. 201).

ANISAQUIOSIS

La anisaquiosis es una infección gastrointestinal producida por la ingestión accidental de larvas de nematodos pertenecientes a la familia Anisakidae, presentes en los pescados crudos de agua salada. La incidencia de anisaquiosis en Estados Unidos está aumentando a causa de la creciente popularidad de los platos de pescado crudo. La mayor parte de los casos tiene lugar en Japón, Holanda y Chile, donde el pescado crudo, en forma de sushi, arenque verde en escabeche o cebiche, respectivamente, forma parte de la gastronomía nacional. Los nematodos Anisaki parasitan a los grandes mamíferos marinos como las ballenas, los delfines y las focas. Las larvas infecciosas emigran a los tejidos musculares de diferentes peces como parte de un complejo ciclo vital parasitario que implica a las cadenas de alimentación marinas. En la anisaquiosis humana se han identificado tanto *Anisakis simplex* como *Pseudoterranova decipiens*, aunque existe un síndrome gástrico idéntico provocado por las larvas rojas de los parásitos eustrongiloides de las aves que se alimentan de peces.

Cuando el ser humano consume pescado crudo infectado, las larvas vivas son expectoradas en un plazo de 48 h. Otra posibilidad es que la larva penetre de inmediato en la mucosa del estómago. A las pocas horas aparece un dolor intensísimo en la parte alta del abdomen, acompañado de náusea y, en ocasiones, de vómito, que semeja abdomen agudo. El diagnóstico se establece mediante la observación directa durante la endoscopia digestiva alta, la delimitación del contorno de los gusanos en los estudios con contraste radiológico o el examen histopatológico del tejido de biopsia. La extracción durante la endoscopia de las larvas introducidas en la mucosa logra resolver el proceso. Además, las larvas pueden llegar hasta el intestino delgado, donde atraviesan la mucosa y provocan una enérgica respuesta granulomatosa eosinófila. Los síntomas aparecen entre una y dos semanas después de ingerir la comida contaminada y consisten en dolor abdominal intermitente, diarrea, náusea y fiebre, que recuerdan a las manifestaciones de la enfermedad de Crohn. El estudio con bario sugiere el diagnóstico, que se confirma mediante la resección quirúrgica curativa del granuloma en el que está incluido el gusano. Los huevos de Anisaki no se encuentran en las heces, ya que las larvas no maduran en el ser humano. Las larvas de Anisaki presentes en los peces de agua salada se destruyen mediante cocción a 60°C, congelación a –20°C durante tres días o congelación comercial instantánea, pero, en general, no mediante la adición de sal, el marinado o el ahumado en frío del pescado. No existe tratamiento médico; deberá intentarse la extracción quirúrgica o endoscópica.

CAPILARIOSIS

La capilariosis intestinal se debe a la ingestión de pescado crudo infectado por *Capillaria philippinensis*. La autoinfección posterior puede dar lugar a un síndrome caquéctico grave. La enfermedad se produce en Filipinas y Tailandia y, en ocasiones, en otras partes de Asia. El ciclo natural de *C. philippinensis* implica a los peces de agua dulce y salobre. Cuando el ser humano come pescado crudo infectado, las larvas maduran en el intestino y se transforman en gusanos adultos, que producen larvas invasoras causantes de inflamación intestinal y desaparición de las vellosidades. La capilariosis se inicia en forma gradual, con dolor abdominal inespecífico y diarrea acuosa. Si no se trata, la autoinfección progresiva terminará por provocar una enteropatía con pérdida de proteínas y malabsorción grave y, por último, la muerte por caquexia, insuficiencia cardiaca o sobreinfección. El diagnóstico se establece mediante la identificación de los huevos característicos con forma de cacahuete (maní) (20 × 40 µm) en el examen de las heces. Los pacientes graves precisan hospitalización y tratamiento de soporte, además del tratamiento antihelmíntico prolongado con mebendazol o albendazol (cap. 201).

ANGIOSTRONGILOSIS ABDOMINAL

La angiostrongilosis abdominal se produce en Latinoamérica y África. El parásito zoonótico es *Angiostrongylus costaricensis*, el cual después de la ingestión de verduras contaminadas produce una ileocolitis eosinófila. *A. costaricensis* normalmente parasita a la rata del algodón y a otros roedores; las babosas y los caracoles actúan como hospedadores intermediarios. El ser humano se infecta como consecuencia de la ingestión accidental de larvas infecciosas presentes en la baba de los moluscos depositada sobre frutas y verduras; los niños corren un riesgo mayor que los adultos. Las larvas atraviesan la pared del intestino y emigran hacia la arteria mesentérica, donde se transforman en gusanos adultos. Los huevos depositados en la pared del intestino provocan una intensa reacción granulomatosa eosinófila y los gusanos adultos pueden producir arteritis mesentérica, trombosis o un infarto intestinal manifiesto. Los síntomas pueden simular apendicitis, con dolor e hiperestesia abdominal, fiebre, vómito y masa palpable en la fosa iliaca derecha. La leucocitosis y la eosinofilia son importantes. La enema opaca puede revelar defectos de llenado ileocecal, pero el diagnóstico definitivo suele establecerse durante la intervención quirúrgica, tras la resección parcial del intestino. El estudio anatomopatológico revela una pared intestinal engrosada con granulomas eosinófilos que rodean a los huevos de *Angiostrongylus*. En los casos no quirúrgicos, el diagnóstico se establece sólo sobre bases clínicas, ya que no se detectan larvas ni huevos en las heces. La eficacia del tratamiento médico de la angiostrongilosis abdominal es dudosa (mebendazol, tiabendazol; cap. 201). Las claves del tratamiento son la observación cuidadosa y, en los pacientes con síntomas graves, la extirpación quirúrgica.

LECTURAS ADICIONALES

Bethony J et al: Soil-transmitted helminth infections: Ascariasis, trichuriasis, and hookworm. Lancet 367:1521, 2006

Hotez PJ et al: Hookworm infection. N Engl J Med 351:799, 2004

Keiser PB et al: *Strongyloides stercoralis* in the immunocompromised population. Clin Microbiol Rev 17:208, 2004

Lam CS et al: Disseminated strongyloidiasis: A retrospective study of clinical course and outcome. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 25:14, 2006

Lim S et al: Complicated and fatal *Strongyloides* infection in Canadians: Risk factors, diagnosis and management. CMAJ 171:479, 2004

Lu LH et al: Human intestinal capillariasis *(Capillaria philippinensis)* in Taiwan. Am J Trop Med Hyg 74:810, 2006

Shah OJ et al: Biliary ascariasis: A review. World J Surg 30:1500, 2006

211 Filariosis e infecciones relacionadas

Thomas B. Nutman, Peter F. Weller

Las filarias son gusanos nematodos que crecen en el tejido subcutáneo y los vasos linfáticos. Existen ocho especies de filarias que infectan al ser humano **(cuadro 211-1)**; cuatro de ellas (*Wuchereria bancrofti, Brugia malayi, Onchocerca volvulus* y *Loa loa*) causan las infecciones más graves. Las filarias, parásitos que infectan a 170 millones de personas en todo el mundo, se transmiten por especies concretas de mosquitos u otros artrópodos y poseen un complejo ciclo vital que comprende la fase de larva infecciosa, transportada por los insectos y la de gusano adulto, residente en el tejido linfático o subcutáneo del ser humano. La descendencia de los adultos son las microfilarias que, dependiendo de las especies, miden de 200 a 250 µm de longitud y de 5 a 7 µm de ancho, pueden estar o no rodeadas de una vaina laxa y circulan por la sangre o emigran a través de la piel (cuadro 211-1). Para completar su ciclo vital, las microfilarias son ingeridas por el artrópodo vector y se desarrollan en el curso de una a dos semanas hacia nuevas larvas infecciosas. Los gusanos adultos viven muchos años, mientras que las microfilarias sobreviven entre tres y 36 meses. El endosimbionte *Wolbachia* es similar a la rickettsia y se le ha encontrado intracelular en todas las etapas en *Brugia, Wuchereria, Mansonella* y *Onchocerca* y se percibe como un objetivo para el tratamiento contra la filariosis.

Por lo general, la infección sólo se produce después de la exposición repetida y prolongada a las larvas infecciosas. Debido a que las manifestaciones clínicas de las enfermedades producidas por filarias se presentan de una manera relativamente lenta, estas infecciones se deben considerar crónicas, con posibles efectos debilitantes a largo plazo. La naturaleza, gravedad y cronología de las manifestaciones clínicas en los pacientes con filariosis nativos de las áreas endémicas y que experimentan una exposición permanente al parásito difieren de la sintomatología que presentan aquellos que viajan o se trasladan a estas regiones, pues es frecuente que la enfermedad sea más aguda e intensa en estos últimos.

FILARIOSIS LINFÁTICA

La filariosis linfática es causada por *W. bancrofti, B. malayi* o *B. timori*. El parásito adulto, con forma de filamento, reside en los conductos o en los ganglios linfáticos, donde puede permanecer viable durante más de dos decenios.

EPIDEMIOLOGÍA

Se calcula que *W. bancrofti*, la filaria humana más extendida, afecta a unos 115 millones de personas en las regiones tropicales y subtropicales de Asia y las islas del Pacífico, África, zonas de Sudamérica y la cuenca del Caribe. El ser humano es el único hospedador definitivo del parásito. En general, la forma subperiódica sólo se encuentra en las islas del Pacífico; en los demás lugares, *W. bancrofti* aparece de forma periódica nocturna. (Las formas periódicas nocturnas de microfilaria son escasas en la sangre periférica durante el día y aumentan en número por la noche, mientras que las formas subperiódicas están presentes en la sangre periférica en todo momento y alcanzan sus valores máximos por la tarde.) Los vectores naturales de *W. bancrofti* son los mosquitos *Culex fatigans* en los entornos urbanos y los mosquitos anófeles o aedes en las zonas rurales.

La filariosis producida por *B. malayi* se observa principalmente en China, India, Indonesia, Corea, Japón, Malasia y Filipinas. *B. malayi* también posee dos formas, que se diferencian por la periodicidad de la microfilaremia. La forma nocturna, más frecuente, se transmite en las zonas de la costa con abundantes arrozales, mientras que la forma subperiódica se encuentra en los bosques. *B. malayi* infecta de manera natural al gato y al ser humano. *B. timori* sólo se encuentra en las islas del archipiélago indonesio.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Los principales cambios anatomopatológicos son consecuencia de la lesión inflamatoria de los linfáticos, producida por los gusanos adultos y no por las microfilarias. Los gusanos adultos viven en los vasos linfáticos aferentes o en los sinusoides de los ganglios linfáticos y producen dilatación linfática y engrosamiento de las paredes vasculares. La infiltración por células plasmáticas, eosinófilos y macrófagos de los vasos infectados y las áreas vecinas, así como la proliferación del tejido conjuntivo y del endotelio, producen tortuosidad de los vasos linfáticos y lesión o incompetencia de las válvulas linfáticas. La piel que cubre la zona lesionada presenta linfedema y cambios crónicos debidos a estasis, con edema duro o escleroso. Estas consecuencias de la filariosis se deben tanto a los efectos directos de los gusanos como a la respuesta inmunitaria del hospedador ante el parásito. Se cree que la respuesta inmunitaria es la causante de los procesos granulomatosos y proliferativos que preceden a la obstrucción linfática total. Parece que el vaso permanece permeable mientras el gusano es viable y que la muerte de éste induce una reacción granulomatosa y fibrosis más intensas. Como consecuencia se produce la obstrucción linfática que, a pesar del desarrollo de linfáticos colaterales, compromete la función linfática.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones habituales de la filariosis linfática consisten en microfilaremia asintomática (o subclínica), hidrocele **(fig. 211-1)**, linfangiadenitis aguda (*acute adenolymphangitis*, ADL) y enfermedad linfática crónica. En las áreas donde *W. bancrofti* o *B. malayi* son endémicos, la inmensa mayoría de las personas infectadas presentan pocas manifestaciones clínicas, a pesar del gran número de microfilarias circulantes presentes en su sangre periférica. Aunque pueden permanecer clínicamente asintomáticas prácticamente la totalidad de las personas con microfilaremia por *W. bancrofti* o *B. malayi* sufren cierto grado de enfermedad subclínica, consistente en microhematuria, proteinuria o ambas, dilatación (y tortuosidad) de los vasos linfáticos

CUADRO 211-1 CARACTERÍSTICAS DE LAS FILARIAS

Microorganismo	Periodicidad	Distribución	Vector	Localización del adulto	Localización de las microfilarias	Vaina
Wuchereria bancrofti	Nocturna	Áreas cosmopolitas de todo el mundo, incluyendo Sudamérica y África	*Culex* (mosquitos)	Tejido linfático	Sangre	+
		Sobre todo en India China e Indonesia	*Anopheles* (mosquitos) *Aedes* (mosquitos)			
	Subperiódica	Pacífico oriental	*Aedes* (mosquitos)	Tejido linfático	Sangre	+
Brugia malayi	Nocturna	Sudeste asiático, Indonesia, India	*Mansonia, Anopheles* (mosquitos)	Tejido linfático	Sangre	+
	Subperiódica	Indonesia, sudeste asiático	*Coquillettidia, Mansonia* (mosquitos)	Tejido linfático	Sangre	+
B. timori	Nocturna	Indonesia	*Anopheles* (mosquitos)	Tejido linfático	Sangre	+
Loa loa	Diurna	África central y occidental	*Chrysops* (moscas)	Tejido subcutáneo	Sangre	+
Onchocerca volvulus	No tiene	América Central y Sudamérica, África	*Simulium* (mosca negra)	Tejido subcutáneo	Piel, ojos	–
Mansonella ozzardi	No tiene	América Central y Sudamérica Caribe	*Culicoides* (mosca enana) *Simulium* (mosca negra)	Localización no especificada	Sangre	–
M. perstans	No tiene	América Central y Sudamérica, África	*Culicoides* (mosca enana)	Cavidades corporales, mesenterio, tejido perirrenal	Sangre	–
M. streptocerca	No tiene	África occidental y central	*Culicoides* (mosca enana)	Tejido subcutáneo	Piel	–

FIGURA 211-1. Hidrocele ocasionado por infección por *Wuchereria bancrofti*.

(visibles en los estudios de imagen) y en los varones, linfangiectasia escrotal (detectable con ecografía). A pesar de estos hallazgos, la mayoría de los pacientes permanecen asintomáticos durante años; son relativamente pocos los casos en los que la enfermedad avanza hacia las formas agudas o crónicas de la infección.

La linfangiadenitis aguda se caracteriza por fiebre alta, inflamación linfática (linfangitis y linfadenitis) y edema local transitorio. La linfangitis es retrógrada y se extiende hacia la periferia desde los ganglios linfáticos que drenan el área de residencia del parásito adulto. Los ganglios linfáticos regionales suelen estar aumentados de tamaño y todo el conducto linfático está indurado e inflamado. Puede aparecer tromboflebitis local concomitante. En la filariosis por *Brugia* se forma un absceso local sobre el trayecto linfático, con rotura. En la filariosis bancrofti y brugia la linfadenitis y la linfangitis afectan tanto las extremidades superiores como las inferiores, pero la afección linfática de los genitales sólo se observa en la infección por *W. bancrofti*. La afección genital se puede manifestar por funiculitis, epididimitis y dolor e hiperestesia escrotal. En las zonas endémicas se describe otro tipo de enfermedad aguda, la dermatolinfangioadenitis (DLA), síndrome que se acompaña de fiebre elevada, escalofríos, mialgias y cefalea. Se pueden observar placas inflamatorias edematosas que se delimitan claramente de la piel normal; también se pueden encontrar vesículas, úlceras e hiperpigmentación. A menudo existen antecedentes de traumatismos, quemaduras, radiación, picaduras de insectos, lesiones puntiformes o lesiones químicas. En la DLA son frecuentes las lesiones en el punto de entrada, que aparecen sobre todo en las áreas interdigitales. Con frecuencia el trastorno se diagnostica como celulitis.

Cuando la lesión linfática avanza, el linfedema transitorio puede provocar obstrucción linfática y los cambios permanentes que acompañan a la elefantiasis **(fig. 211-2)**. Después del edema inicial con fóvea, se produce un edema indurado. Con el engrosamiento del tejido subcutáneo aparecen hiperqueratosis, fisuras cutáneas y cambios hiperplásicos. Es frecuente la sobreinfección bacteriana de los tejidos mal vascularizados. En la filariosis bancrofti, en la que la afección genital es frecuente, es posible que ocurran hidroceles (fig. 211-1); en casos avanzados puede haber linfedema y elefantiasis escrotal. Además, si se obstruyen los linfáticos retroperitoneales, el aumento de la presión provocará la rotura de los linfáticos renales y la aparición de quiluria, que suele ser intermitente y más acentuada por las mañanas.

Las manifestaciones clínicas de las filariosis en las personas que llegaron recientemente de una región endémica son características. Si los vectores de la infección producen un número suficiente de picaduras, por lo general en un periodo de tres a seis meses, los pacientes con exposición reciente experimentarán una inflamación linfática o escrotal aguda, con o sin urticaria y angioedema local. La linfadenitis de los ganglios epitrocleares, axilares, femorales o inguinales suele ir seguida de linfangitis retrógrada. Los ataques agudos son de corta duración y a diferencia de la fiebre filariásica, los pacientes nativos de zonas endémicas no suelen presentar fiebre. Después de la exposición prolongada a los mosquitos infectados, si no se tratan estos episodios aumentan de intensidad y producen inflamación y obstrucción linfática permanente.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico definitivo sólo se establece por medio de la detección de los parásitos, que tal vez sea difícil. Los gusanos adultos que se encuentran en los vasos o los ganglios linfáticos son casi inaccesibles. Las microfilarias se encuentran en la sangre, en el líquido del hidrocele o a veces, en otros líquidos corporales. Estos líquidos se examinan con el microscopio, ya sea directamente o para mejorar la sensibilidad, después de concentrar los parásitos haciendo pasar el líquido a través de un filtro de policarbonato con poros cilíndricos (tamaño del poro, 3 μm) o centrifugando el líquido fijado en formaldehído a 2% (técnica de concentración de Knott). El momento de la extracción de sangre es crucial y se basa en la periodicidad de las microfilarias de la región endémica implicada. Muchas de las personas infectadas no presentan microfilaremia y en estos casos el diagnóstico definitivo puede ser difícil. Los análisis de los antígenos circulantes de *W. bancrofti* permiten establecer el diagnóstico de la microfilaremia y de las infecciones crípticas (amicrofilarémicas). Se han comercializado dos pruebas: una es la prueba de inmunosorbente ligado a enzimas (*enzyme-linked immunosorbent assay*, ELISA) y la otra, una prueba de formato rápido de inmunocromatografía en tarjeta. En ambos casos la sensibilidad oscila entre 96 y 100% y la especificidad es de casi 100%. Hasta el momento no se dispone de métodos para detectar los antígenos circulantes de la filariosis brugiana.

Se han diseñado análisis para detectar en la sangre el DNA de *W. bancrofti* y *B. malayi*, basados en la reacción en cadena de polimerasa (*polymerase chain reaction*, PCR). Algunos estudios indican que la sensibilidad de este método es igual o superior a la de los métodos parasitológicos y que permiten detectar la infección en casi todos los pacientes afectados.

Cuando se sospecha una filariosis linfática, el estudio del escroto y de la mama femenina con ecografía de alta frecuencia y técnicas Doppler permite identificar a los gusanos adultos móviles en el interior de los linfáticos dilatados. Los parásitos suelen aparecer en los linfáticos del cordón espermático hasta en 80% de los varones afectados. Los gusanos adultos vivos se mueven en el interior de los linfáticos de una forma característica (dando lugar al llamado *signo de la danza de la filaria*). La linfogammagrafía con isótopos de las extremidades permite demostrar de manera fiable amplias alteraciones linfáticas, tanto en las personas con microfilaremia asintomática, como en las que tienen manifestaciones clínicas de patología linfática. La linfogammagrafía, a pesar de su utilidad para definir los cambios anatómicos relacionados con esta infección, quizá no adquiera prioridad en la evaluación diagnóstica de personas en quienes se sospecha este problema; es principalmente un medio

FIGURA 211-2. Elefantiasis de las piernas, que acompaña a la infección por *Wuchereria bancrofti.*

de investigación, aunque se ha usado para valorar el linfedema de cualquier causa. La eosinofilia, la elevación de las concentraciones séricas de IgE y los anticuerpos contra la filaria apoyan el diagnóstico de filariosis linfática. No obstante, existe una gran reacción cruzada entre los antígenos de la filaria y los antígenos de otros helmintos, entre ellos los áscaris intestinales comunes; de esta forma, puede ser difícil la interpretación de los hallazgos serológicos. Además, los residentes de las áreas endémicas se pueden sensibilizar a los antígenos de la filaria por la exposición a los mosquitos infectados, sin pruebas de infección por filaria.

La ADL vinculada con filariosis linfática se debe distinguir de las tromboflebitis, las infecciones y los traumatismos. La linfangitis que evoluciona en sentido retrógrado es una manifestación característica que ayuda a diferenciar la linfangitis filariásica de la linfangitis bacteriana, típicamente ascendente. El linfedema filariásico crónico se debe diferenciar del linfedema de las neoplasias malignas, las cicatrizaciones posoperatorias, los traumatismos, los estados edematosos crónicos y las alteraciones congénitas del sistema linfático.

Rx FILARIOSIS LINFÁTICA

Con las nuevas definiciones de los síndromes clínicos de la filariosis linfática y los nuevos métodos para valorar el estado clínico (p. ej., ecografía, linfogammagrafía, análisis de los antígenos filariásicos circulantes, PCR), es necesario considerar enfoques del tratamiento basados en el estado de la infección. La dietilcarbamazina (DEC, 6 mg/kg al día durante 12 días), que posee propiedades tanto macro como microfilaricidas, sigue siendo el tratamiento más adecuado para los pacientes con filariosis linfática aguda (microfilaremia, antígeno positivo o gusanos adultos demostrados por ecografía). Un tratamiento alternativo es el albendazol (400 mg cada 12 h por 21 días), aunque la eficacia macrofilaricida de este fármaco puede ser menor que la de DEC. Un ciclo de ocho semanas de doxiciclina diaria (dirigida al endosimbionte *Wolbachia*) tiene actividad macrofilaricida significativa al igual que un ciclo de siete días de DEC/albendazol.

Como ya se señaló, se están acumulando datos según los cuales casi todas las personas con microfilaremia por *W. bancrofti* o *B. malayi* sufren cierto grado de enfermedad subclínica (hematuria, proteinuria, alteraciones en la linfogammagrafía) aunque se encuentren asintomáticas. Por tanto, para evitar la progresión de la lesión linfática se recomienda el tratamiento temprano de las personas asintomáticas. En el caso de la ADL, se recomienda un tratamiento de soporte (que incluye la administración de antipiréticos y analgésicos), al que habrá que añadir antibióticos si existe la posibilidad de una infección bacteriana secundaria. De igual forma, como la enfermedad de los linfáticos se asocia a la presencia de gusanos adultos, se recomienda el tratamiento con DEC para los portadores de gusanos adultos, aunque no presenten microfilarias.

En las personas con manifestaciones crónicas de filariosis linfática se está generalizando el tratamiento basado en la insistencia de la higiene, la prevención de las infecciones bacterianas secundarias y la fisioterapia, con lo que se pretende controlar la morbilidad. Estas pautas son similares a las recomendadas en el linfedema secundario debido a la mayor parte de las causas no relacionadas con la filariosis y se conocen por diversos nombres, como *fisioterapia descongestiva compleja* o *terapia compleja del linfedema*. Los hidroceles (fig. 211-1) se pueden drenar repetidas veces o tratarse quirúrgicamente. Para las manifestaciones crónicas de la filariosis linfática, la farmacoterapia se reserva para las personas con signos de infección activa; el tratamiento produce mejoría clínica y en algunos casos, corrección del linfedema.

El ciclo de la DEC recomendado (12 días, dosis total de 72 mg/kg) es el tratamiento más adecuado desde hace muchos años; sin embargo, datos recientes indican que un tratamiento con una sola dosis de DEC de 6 mg/kg podría tener una eficacia similar. El ciclo de 12 días suprime la microfilaremia a corto plazo en menos tiempo. Los esquemas que utilizan las combinaciones de dosis única de albendazol y DEC o ivermectina tienen efecto microfilaricida. Como se mencionó antes, un ciclo de ocho semanas con doxiciclina diaria (200 mg/día) o un ciclo de siete días con DEC/albendazol tiene actividad macrofilaricida significativa y actividad microfilaricida sostenida.

Los efectos secundarios del tratamiento con DEC incluyen fiebre, escalofríos, artralgias, cefalea, náusea y vómito. El desarrollo y la gravedad de estas reacciones tienen relación directa con el número de microfilarias circulantes en el torrente sanguíneo. Las reacciones adversas constituyen una reacción de hipersensibilidad aguda a los antígenos liberados por el parásito mismo o por la reacción inflamatoria inducida por los lipopolisacáridos de los endosimbiontes *Wolbachia* liberados del nicho intracelular. La ivermectina tiene un perfil de efectos secundarios similar a DEC cuando se utiliza en filariosis de los vasos linfáticos. En pacientes infectados con *L. loa*, con cifras elevadas de microfilaremia *Loa*, la DEC (al igual que ivermectina; véase "Loasis", más adelante en este capítulo) puede desencadenar encefalopatía grave. Cuando se utiliza en esquemas de dosis única para el tratamiento de las filarias y de los vasos linfáticos, el albendazol se asocia con relativamente pocos efectos secundarios.

PREVENCIÓN Y CONTROL

Por lo general, los residentes de las zonas endémicas no pueden evitar las picaduras de los mosquitos, pero los visitantes deben utilizar repelentes de insectos y mosquiteros. Se ha demostrado que impregnar los mosquiteros con insecticidas tiene un efecto beneficioso. La DEC destruye las filarias en desarrollo y es útil como profiláctico en los humanos.

La estrategia actual para eliminar la filariosis linfática como problema de salud pública es la intervención de tipo comunitario. El planteamiento básico es que con la distribución anual masiva de medicamentos contra las microfilarias, como albendazol con dietilcarbamazina (en todas las zonas excepto las que tienen también ataque de oncocercosis), o con ivermectina, se suprimiría de manera importante la microfilaremia. Si esta supresión se mantuviera, sería posible interrumpir la transmisión. Como beneficio adicional, estas combinaciones tienen efectos beneficiosos contra los helmintos intestinales. Un método alternativo de control de la filariosis linfática consiste en el uso de sal reforzada con DEC. El uso de este tipo de sal por la comunidad reduce de forma espectacular la densidad de microfilarias sin provocar, aparentemente, reacciones adversas. La educación comunitaria y la asistencia clínica a las personas que ya sufren las secuelas crónicas de las filariosis linfáticas son también componentes importantes de los programas de control y eliminación de la filariosis.

EOSINOFILIA PULMONAR TROPICAL

La eosinofilia pulmonar tropical (*tropical pulmonary eosinophilia*, TPE) es un síndrome diferenciado que aparece en algunas personas infectadas por ciertas especies de filaria linfática. Este síndrome afecta preferentemente a los varones (4:1), a menudo durante el tercer decenio de la vida. La mayor parte de los casos notificados proceden de India, Pakistán, Sri Lanka, Brasil, Guyana y sudeste asiático.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las principales características consisten en el antecedente de residencia en regiones endémicas para filaria, tos paroxística y sibilancias que suelen ser nocturnas (probablemente relacionadas con la periodicidad nocturna de las microfilarias), pérdida de peso, febrícula, adenopatías y eosinofilia importante en sangre (>3 000 eosinófilos/μl). La radiografía o tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) de tórax pueden ser normales, aunque por lo general muestran un aumento de la trama broncovascular; en las regiones pulmonares medias e inferiores se pueden identificar lesiones miliares difusas u opacidades diseminadas. Las pruebas de función pulmonar muestran anomalías restrictivas en casi todos los casos y defectos obstructivos en la mitad de ellos. De manera característica, las concentraciones séricas totales de IgE (10 000 a 100 000 ng/ml) y de anticuerpos antifilaria presentan elevaciones considerables.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

En la TPE se observa una depuración rápida de las microfilarias y de los antígenos parasitarios de la sangre hacia los pulmones; los síntomas clínicos son consecuencia de las reacciones alérgicas e inflamatorias desencadenadas por los parásitos eliminados. En algunas personas, el atrapamiento de las microfilarias en otros órganos reticuloendoteliales produce hepatomegalia, esplenomegalia o linfadenopatía. Suele aparecer un infiltrado intraalveolar notorio con abundantes eosinófilos que provoca la liberación de proteínas granulares proinflamatorias citotóxicas que pueden regular algunos de los efectos patológicos de la TPE. En ausencia de tratamiento satisfactorio, la fibrosis intersticial provoca daño pulmonar progresivo.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial de la TPE comprende asma, síndrome de Löffler, aspergilosis broncopulmonar alérgica, granulomatosis alérgica con vasculitis (síndrome de Churg-Strauss), vasculitis generalizada (sobre todo periarteritis nudosa y granulomatosis de Wegener), neumonía eosinófila crónica y síndrome hipereosinófilo idiopático. Además del antecedente geográfico de exposición a las filarias, las características más útiles para el diagnóstico de la TPE son las sibilancias, siempre nocturnas, las concentraciones muy elevadas de

anticuerpos contra la filaria y una respuesta inicial rápida al tratamiento con dietilcarbamazina.

Rx EOSINOFILIA PULMONAR TROPICAL

Se utiliza DEC en dosis de 4 a 6 mg/kg de peso corporal al día durante 14 días. Los síntomas suelen desaparecer entre tres y siete días de instaurado el tratamiento. Las recidivas, que ocurren aproximadamente en 12 a 25% de los casos (a veces con un intervalo de varios años), requieren nuevo tratamiento.

ONCOCERCOSIS

La oncocercosis ("ceguera de los ríos") es causada por la filaria *O. volvulus*, nematodo que, según se calcula, infecta a unos 13 millones de personas, principalmente en la región ecuatorial de África que se extiende desde la costa atlántica hasta el Mar Rojo. En Guatemala y México están infectadas unas 70 000 personas y existen focos más pequeños en Venezuela, Colombia, Brasil, Ecuador, Yemen y Arabia Saudita. La oncocercosis es la segunda causa de ceguera infecciosa en todo el mundo.

ETIOLOGÍA Y EPIDEMIOLOGÍA

La infección del ser humano comienza con el depósito de larvas infecciosas en la piel, tras la picadura de un jején infectado. Las larvas se transforman en adultos, que se localizan de forma característica en nódulos subcutáneos. Entre siete meses y tres años después de la infección, la hembra grávida libera microfilarias que emigran fuera del nódulo a través de los tejidos y se concentran en la dermis. Cuando una mosca hembra ingiere las microfilarias de la piel del hospedador, la infección se transmite a otras personas y éstas se desarrollan hasta convertirse en larvas infecciosas. Las hembras y los machos adultos de *O. volvulus* miden casi 40 a 60 cm y alrededor de 3 a 6 cm de longitud, respectivamente. La vida de los adultos puede durar hasta 18 años, con una media de aproximadamente nueve años. Debido a que la mosca vector (jején) se reproduce en los ríos y los torrentes no estancados (sobre todo en los rápidos) y en general, limita su vuelo a varios kilómetros en torno a estos lugares, tanto las picaduras como la transmisión de la enfermedad son más frecuentes en estas localizaciones.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

La oncocercosis afecta principalmente la piel, los ojos y los ganglios linfáticos. A diferencia de la filariosis linfática, la lesión de la oncocercosis se debe a las microfilarias y no a los parásitos adultos. En la piel se producen cambios inflamatorios leves, pero crónicos, que se traducen en pérdida de fibras elásticas, atrofia y fibrosis. Los nódulos subcutáneos u oncocercomas están constituidos principalmente por un tejido fibroso que rodea al gusano adulto, a menudo con un anillo periférico de células inflamatorias. En el ojo, la neovascularización y la cicatrización corneal producen opacidades y ceguera. La inflamación de las cámaras anterior y posterior suele causar uveítis anterior, coriorretinitis y atrofia óptica. Aunque las opacidades puntiformes son secundarias a la reacción inflamatoria que rodea a las microfilarias muertas o moribundas, la patogenia de la mayor parte de los síntomas de oncocercosis no se conoce bien todavía.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Piel. Las manifestaciones más frecuentes de la oncocercosis son prurito y exantema. El prurito puede llegar a ser invalidante; el exantema normalmente consiste en una erupción papulosa (fig. 211-3) generalizada, más que localizada a una determinada región corporal. La infección prolongada ocasiona un aumento prematuro y excesivo de las arrugas cutáneas, pérdida de fibras elásticas y una atrofia epidérmica que puede dar lugar a piel laxa y redundante, con hipo o hiperpigmentación. La dermatitis eccematoide localizada es causa de hiperqueratosis, descamación y alteraciones pigmentarias. En una forma de hiperactividad inmunitaria de oncodermatitis (por lo general conocida como *sowdah*, una palabra yemení que significa "negro"), la piel afectada se oscurece como consecuencia de la inflamación profunda que ocurre conforme las microfilarias se eliminan de la piel.

Oncocercomas. Estos nódulos subcutáneos, que pueden ser palpables o visibles, contienen al gusano adulto. En los pacientes africanos se suelen observar sobre el cóccix y el sacro, el trocánter del fémur, la cresta lateral anterior y otras prominencias óseas; en los pacientes latinoamericanos se desarrollan preferentemente en la parte superior del cuerpo, sobre todo en la cabeza, el cuello y los hombros.

FIGURA 211-3. Erupción papulosa como consecuencia de la oncocercosis.

Los nódulos son de tamaño variable, tienen consistencia firme y son indoloros. Se ha calculado que por cada nódulo palpable existen cuatro nódulos más profundos, no palpables.

Tejido ocular. La afección visual es la complicación más grave de la oncocercosis y suele afectar únicamente a las personas con infección moderada o masiva. Las lesiones pueden aparecer en todas las regiones del ojo. El hallazgo inicial más frecuente es la conjuntivitis con fotofobia. La queratitis puntiforme, que consiste en reacciones inflamatorias agudas alrededor de las microfilarias moribundas y que se manifiesta como opacidades "en copos de nieve", es frecuente en los pacientes más jóvenes y cura sin complicaciones aparentes.

Aproximadamente entre 1 y 5% de las personas infectadas presentan una queratitis esclerosante, que es la primera causa de ceguera por oncocercos en África. En este continente, alrededor de 5% de los sujetos infectados sufre uveítis anterior e iridociclitis. En Latinoamérica, las complicaciones del tracto uveal anterior (deformidad pupilar) pueden causar glaucoma secundario. Las lesiones coriorretinianas características aparecen como consecuencia de atrofia e hiperpigmentación del epitelio pigmentado de la retina. A veces se observan constricción del campo visual y atrofia óptica manifiesta.

Ganglios linfáticos. Es frecuente la linfadenopatía leve o moderada, sobre todo en las regiones inguinal y femoral, donde los ganglios linfáticos aumentados de tamaño pueden descender por efecto de la gravedad ("ingles colgantes"), predisponiendo a la aparición de hernias inguinales y femorales.

Manifestaciones generales. Algunas personas con infección masiva desarrollan caquexia con pérdida de tejido adiposo y de masa muscular. La mortalidad aumenta tres o cuatro veces en los adultos que sufren ceguera.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico definitivo depende de la detección del gusano adulto en un nódulo extirpado o, con más frecuencia, de las microfilarias en una biopsia de piel. Las muestras de piel se obtienen con un sacabocados esclerocorneal, que permite tomar una biopsia cutánea sin sangre y que se extiende hasta la parte situada inmediatamente por debajo de la epidermis. Otra opción es levantar la piel con la punta de una aguja y extirpar una pequeña porción (1 a 3 mm) por medio de una hoja de bisturí estéril. La muestra de biopsia se incuba en medio de cultivo hístico o en solución salina sobre un portaobjetos o una placa de microtitulación de fondo plano. Después de incubar el fragmento durante 2 a 4 h (a veces, durante toda la noche en las infecciones leves), es posible ver las filarias que emergen de la piel con un microscopio de bajo aumento.

Son frecuentes la eosinofilia y el aumento en la concentración sérica de IgE pero, como ambos trastornos son comunes a otras muchas enfermedades pa-

rasitarias, por sí solos no son diagnósticos. En la actualidad se están utilizando análisis para detectar anticuerpos específicos frente a *Onchocerca* y PCR para demostrar su DNA en las muestras de piel; estas pruebas, de gran sensibilidad y especificidad, se realizan en laboratorios especializados.

La *prueba de Mazzotti* es una técnica de estimulación que se puede utilizar cuando el diagnóstico de oncocercosis sigue siendo dudoso (es decir, cuando las muestras de piel y la exploración ocular no revelan microfilarias). Se administra una pequeña dosis de DEC (0.5 a 1 mg/kg) por vía oral; la aparición o la exacerbación del prurito o la erupción a las pocas horas indican que se trata de oncocercosis.

℞ ONCOCERCOSIS

Los objetivos fundamentales del tratamiento son evitar la aparición de lesiones irreversibles y aliviar los síntomas. Se recomienda la extirpación quirúrgica de los nódulos localizados en la cabeza, debido a la proximidad al ojo de los gusanos adultos productores de microfilarias, aunque la base fundamental del tratamiento es la quimioterapia. La ivermectina, una lactona macrocíclica semisintética activa frente a las microfilarias, es el fármaco de primera línea para el tratamiento de la oncocercosis. Se administra por vía oral en una sola dosis de 150 µg/kg, ya sea anual o semestral. Recientemente se ha recomendado la administración más frecuente de ivermectina (cada tres meses) para mejorar el prurito y la afección de la piel; también se ha demostrado que la administración cuatrimestral de ivermectina tiene moderada actividad macrofilaricida.

El tratamiento en la mayoría de las personas apenas produce reacciones, pero en alrededor de 1 a 10% de ellas, aparece prurito, edema cutáneo, exantema maculopapuloso o combinaciones de estas molestias.

Sin embargo, en las regiones de África donde coexisten *O. volvulus* y *Loa loa*, el tratamiento con ivermectina está contraindicado (y lo mismo sucede en las mujeres embarazadas y los lactantes), debido a la encefalopatía grave postratamiento que afecta a los pacientes, sobre todo a los niños, con microfilaremia masiva por *Loa loa* (2 000 a 5 000 microfilarias/ml). Aunque el tratamiento con ivermectina induce un marcado descenso de la densidad de microfilarias, su efecto puede ser breve (menos de tres meses en algunos casos). Por tanto, si los síntomas persisten, es necesario administrar la ivermectina con mayor frecuencia. Se ha demostrado que un ciclo de doxiciclina por seis semanas posee actividad microfilaristática (hace que la hembra adulta quede estéril por periodos largos). Este régimen actúa sobre el endosimbionte de *Wolbachia*, razón por la cual quizá pronto se cuente con nuevas opciones para el tratamiento definitivo (es decir, la curación).

PREVENCIÓN

Cuando es posible, el control de los vectores resulta muy beneficioso en las regiones endémicas, en las que los lugares de cría son vulnerables a la pulverización con insecticidas, aunque la mayoría de las áreas endémicas de oncocercosis no son adecuadas para este tipo de control. En la actualidad se administra ivermectina a la comunidad cada seis a 12 meses con objeto de interrumpir la transmisión en estas zonas. Esta medida y el control del vector, ha logrado ya disminuir la prevalencia de la enfermedad en focos endémicos de África y Latinoamérica. No hay ningún fármaco útil para la profilaxis de la infección por *O. volvulus*.

LOASIS

ETIOLOGÍA Y EPIDEMIOLOGÍA

La loasis es causada por *L. loa* (gusano ocular de África), que se encuentra en las selvas tropicales de África occidental y central. Los parásitos adultos (las hembras miden de 50 a 70 mm de longitud y 0.5 mm de diámetro; los machos, de 25 a 35 mm de longitud y 0.25 mm de diámetro) viven en el tejido subcutáneo; las microfilarias circulan en la sangre con una periodicidad diurna que alcanza su máximo entre las 12:00 y las 14:00 horas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones de la loasis en los nativos de las áreas endémicas difieren de las que aparecen en los residentes temporales o los visitantes. Entre la población indígena, la loasis es casi siempre una infección asintomática con microfilaremia. La infección sólo se reconoce cuando el gusano adulto emigra al tejido subconjuntival (**fig. 211-4**) o produce los edemas episódicos de Calabar, áreas evanescentes de angioedema y eritema localizadas en las extremidades y con menos frecuencia, en otros lugares. La nefropatía, encefalopatía y miocardiopatía son complicaciones raras. En los pacientes no residentes en áreas endémicas predominan los síntomas alérgicos, los episodios de edema de Calabar tienden a ser más frecuentes y debilitantes, la microfilaremia es rara y son característicos la eosinofilia y el aumento de las concentraciones de anticuerpos contra la filaria.

FIGURA 211-4. *Loa loa* adulto al momento de su extracción quirúrgica después de haber migrado al plano subconjuntival.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

La patogenia de las manifestaciones de la loasis no se conoce bien. Se cree que el edema de Calabar se debe a una reacción de hipersensibilidad a antígenos del gusano adulto.

DIAGNÓSTICO

Para establecer el diagnóstico definitivo de loasis se requiere la detección de las microfilarias en la sangre periférica o el aislamiento del gusano adulto en el ojo (fig. 211-4) o en una muestra de biopsia subcutánea tomada de un área de edema aparecida después del tratamiento. En la actualidad, para la detección del DNA de *L. loa* en la sangre se dispone del análisis de PCR; estas pruebas, muy sensibles y específicas, se realizan en laboratorios especializados. En la práctica, el diagnóstico se basa en los antecedentes y en la presentación clínica característica, la eosinofilia en sangre y las concentraciones elevadas de anticuerpos contra la filaria, sobre todo en las personas que viajan a regiones endémicas, que no suelen tener microfilaremia. En estas personas, otros hallazgos clínicos frecuentes son hipergammaglobulinemia, concentraciones elevadas de IgE sérica y aumento del recuento de leucocitos y eosinófilos.

℞ LOASIS

La DEC (8 a 10 mg/kg/día durante 21 días) es eficaz contra las formas adulta y de microfilaria de *L. loa*, aunque con frecuencia se necesitan múltiples ciclos para que desaparezca por completo la enfermedad. En caso de microfilaremia masiva, el tratamiento puede desencadenar reacciones alérgicas o inflamatorias de otro tipo, con afección del SNC, coma y encefalitis. Las infecciones masivas se tratan inicialmente con aféresis para eliminar a las microfilarias y con glucocorticoides (40 a 60 mg de prednisona al día), tras lo que se administra DEC (0.5 mg/kg/día). Si el tratamiento antifilariásico no provoca efectos adversos, se reducirá rápidamente la dosis de prednisona y se elevará poco a poco la de la DEC hasta 8 a 10 mg/kg/día.

En Estados Unidos la *Food and Drug Administration* no ha aprobado el uso del albendazol ni la ivermectina, aunque se ha demostrado que son eficaces para disminuir el número de microfilarias. La dietilcarbamazina (300 mg a la semana) se puede usar como un régimen profiláctico eficaz contra la loasis.

ESTREPTOCERCOSIS

Mansonella streptocerca habita sobre todo en el cinturón selvático tropical de África, desde Ghana hasta Zaire. Se transmite por la picadura de mosquitos. Sus principales manifestaciones clínicas afectan a la piel y consisten en prurito, exantema papuloso y alteraciones de la pigmentación. Muchos de los infectados presentan adenopatías inguinales, aunque en su mayoría se encuentran asintomáticos. El diagnóstico se realiza

por medio de la detección de las microfilarias características en muestras de piel. La DEC (6 mg/kg/día en dosis fraccionadas durante 14 a 21 días) elimina eficazmente tanto las microfilarias como los gusanos adultos. Al igual que en la oncocercosis, el tratamiento en ocasiones puede ir acompañado de urticaria, artralgias, mialgias, cefalea y malestar abdominal. La ivermectina, en una sola dosis de 150 μg/kg, causa una supresión mantenida de las microfilarias en la piel y es probable que llegue a ser el tratamiento más adecuado de la estreptocercosis.

INFECCIÓN POR *MANSONELLA PERSTANS*

Mansonella perstans, distribuida por las regiones centrales de África y la zona noreste de Sudamérica, se transmite por mosquitos. Los gusanos adultos residen en las cavidades serosas (pericardio, pleura y peritoneo), así como en el mesenterio y los tejidos perirrenales y retroperitoneales. Las microfilarias circulan por la sangre sin periodicidad. Las características clínicas y anatomopatológicas de la infección están mal definidas. La mayoría de los pacientes se encuentran asintomáticos, aunque pueden presentar angioedema y prurito transitorios de brazos, cara u otras zonas del cuerpo (análogos al edema de Calabar de la loasis), fiebre, cefalea, artralgias y dolor en hipocondrio derecho. En ocasiones se producen pericarditis y hepatitis. El diagnóstico se basa en la demostración de las microfilarias en la sangre o en los derrames serosos. La filariosis perstans a menudo se asocia a eosinofilia en sangre periférica y a elevación de los anticuerpos antifilaria. Aunque la DEC (8 a 10 mg/kg/día durante 21 días) es el tratamiento habitual, existen muy pocos datos sobre su eficacia. La curación se comprueba por la desaparición de los síntomas y de la eosinofilia; por lo general, son necesarios múltiples ciclos de tratamiento. La ivermectina, en dosis repetidas con frecuencia, disminuye el número de microfilarias en la sangre. Hay algunos informes sobre la eficacia del mebendazol (100 mg dos veces al día por 30 días) y el albendazol (400 mg dos veces al día por 10 días).

INFECCIÓN POR *MANSONELLA OZZARDI*

La distribución de *Mansonella ozzardi* se limita a América Central, Sudamérica y ciertas islas del Caribe. Los gusanos adultos rara vez se aíslan en el ser humano. Las microfilarias circulan por la sangre sin periodicidad. Aunque a menudo se ha considerado que este microorganismo no es patógeno, se le atribuyen cefalea, dolor articular, fiebre, síntomas pulmonares, adenopatía, hepatomegalia, prurito y eosinofilia. El diagnóstico se establece por la detección de microfilarias en la sangre periférica. Se ha demostrado que la ivermectina (una dosis única de 6 mg) constituye un tratamiento eficaz para esta infección.

DRACUNCULIASIS (INFECCIÓN POR EL GUSANO DE GUINEA)

ETIOLOGÍA Y EPIDEMIOLOGÍA

La dracunculiasis, causada por *Dracunculus medinensis*, es una infección parasitaria cuya incidencia ha disminuido espectacularmente gracias a los esfuerzos mundiales encaminados a su erradicación. Actualmente se calcula que existen 10 000 casos en todo el mundo, la mayor parte en Sudán, Ghana y Mali. Se ha declarado a Asia libre de dracunculiasis.

El ser humano adquiere la infección al ingerir agua en la que se encuentran las larvas infecciosas procedentes de *Cyclops*, un crustáceo que actúa como hospedador intermediario. Las larvas atraviesan el estómago o la pared del intestino, se aparean y maduran. Se cree que el macho adulto muere; la hembra *Dracunculus* se desarrolla a lo largo de un año y emigra hasta el tejido subcutáneo, habitualmente en la extremidad inferior. A medida que la hembra *Dracunculus*, fina y cuya longitud oscila entre 30 cm y 1 m, se acerca a la piel, aparece una vesícula que, en unos días, se rompe y forma una úlcera. Cuando la vesícula se abre, se liberan grandes cantidades de larvas rabditiformes móviles en las aguas estancadas; la ingestión por *Cyclops* completa el ciclo vital.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas antes de que se forme la vesícula son escasas o nulas. Cuando se forma, aparecen fiebre y síntomas alérgicos generalizados, con edema periorbitario, sibilancias y urticaria. La aparición del gusano va acompañada de dolor y tumefacción local. Cuando la vesícula se rompe (habitualmente como consecuencia de la inmersión en agua), el gusano adulto libera un líquido rico en larvas. La liberación se acompaña de mejoría sintomática. La úlcera, poco profunda, que rodea al gusano adulto en su salida cura en un plazo de semanas o meses. No obstante, estas úlceras se pueden infectar secundariamente, dando lugar a celulitis, inflamación local, formación de abscesos o (en casos poco frecuentes) tétanos. A veces el gusano adulto no emerge sino que permanece encapsulado y se calcifica.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basa en los signos que se producen al emerger el gusano adulto, como se expuso anteriormente.

℞ DRACUNCULIASIS

La extracción gradual del gusano, enrollándolo sobre un palo unos cuantos centímetros cada día, sigue siendo una práctica habitual y eficaz, aunque también se puede extirpar con cirugía. La administración de metronidazol (250 mg tres veces al día durante 10 días) puede aliviar los síntomas, pero no resulta eficaz contra el parásito.

PREVENCIÓN

La prevención, que continúa siendo la única medida de control real, depende del consumo de agua potable y segura.

INFECCIONES POR FILARIAS ZOONÓTICAS

Las dirofilarias, que atacan predominantemente a perros, gatos y mapaches, en ocasiones infectan de manera accidental a humanos; lo mismo sucede con los parásitos *Brugia* y *Onchocerca*, que afectan a mamíferos pequeños. Los humanos constituyen hospedadores anormales y en ellos los parásitos nunca se desarrollan completamente. La dirofilariosis pulmonar causada por *Dirofilaria immitis*, verme que afecta el corazón del perro, en los humanos asume la forma de un nódulo pulmonar solitario. Pocas veces hay dolor retroesternal, hemoptisis y tos. Las infecciones por *D. repens* (de perros) o *D. tenuis* (de mapaches) pueden ocasionar nódulos subcutáneos locales en humanos. La infección zoonótica por *Brugia* también origina linfadenomegalia aislada, en tanto que *Onchocerca* zoonótica puede ocasionar tumoraciones subconjuntivales. Por lo general no hay eosinofilia ni aumento de anticuerpos contra filarias. La biopsia por extirpación es una técnica diagnóstica y curativa; las infecciones de ese tipo por lo general no mejoran con los quimioterápicos.

LECTURAS ADICIONALES

Bockarie MJ et al: Mass treatment to eliminate filariasis in Papua New Guinea. N Engl J Med 347:1841, 2002

Boussinesq M et al: Clinical picture, epidemiology and outcome of *Loa*-associated serious adverse events related to mass ivermectin treatment of onchocerciasis in Cameroon. Filaria J 2(Suppl 1):S4, 2003

Dreyer G et al: Acute attacks in the extremities of persons living in an area endemic for bancroftian filariasis: Differentiation of two syndromes. Trans R Soc Trop Med Hyg 93:413, 1999

Gardon J et al: Serious reactions after mass treatment of onchocerciasis with ivermectin in an area endemic for *Loa loa* infection. Lancet 350:18, 1997

Hoerauf A et al: Onchocerciasis. BMJ 326:207, 2003

——— et al: Depletion of *Wolbachia* endobacteria in *Onchocerca volvulus* by doxycycline and microfilaridermia after ivermectin treatment. Lancet 357:1415, 2001

McPherson T et al: Interdigital lesions and frequency of acute dermatolymphangioadenitis in lymphoedema in a filariasis-endemic area. Br J Dermatol 154:933, 2006

Ottesen EA: Lymphatic filariasis: Treatment, control and elimination. Adv Parasitol 61:395, 2006

Walther M, Muller R: Diagnosis of human filariases (except onchocerciasis). Adv Parasitol 53:149, 2003

WHO Expert Committee on Onchocerciasis: Onchocerciasis and its control: Fourth report. Tech Rep Ser No 852. Geneva, World Health Organization, 1995

212 Esquistosomosis y otras enfermedades causadas por trematodos

Adel A.F. Mahmoud

Los trematodos o gusanos planos son un grupo de helmintos parásitos de características morfológicas y biológicas heterogéneas que pertenecen al filum (*tipo*) Platelmintos. La infección en seres humanos por trematodos se extiende por muchas áreas geográficas y provoca morbilidad y mortalidad considerables. Desde el punto de vista clínico, las infecciones más importantes en humanos causadas por trematodos se pueden dividir según los tejidos afectados por el parásito adulto: sangre, árbol biliar, intestinos y pulmones **(cuadro 212-1)**.

Los trematodos comparten algunas características morfológicas comunes, como su tamaño macroscópico (de 1 cm o más), sus cuerpos bilateralmente simétricos, aplanados y dorsoventrales (gusanos adultos), y la prominencia de dos ventosas. Salvo los esquistosomas, todos los trematodos que parasitan al ser humano son hermafroditas. Su ciclo vital tiene un hospedador definitivo (mamíferos o humanos) en el que los gusanos adultos inician la reproducción sexual y un hospedador intermediario (caracoles) en el que las larvas se multiplican forma asexuada. Algunas especies de trematodos necesitan más de una especie de hospedador intermediario. La infección en el ser humano se inicia con la penetración directa a través de la piel intacta o por ingestión. Después de madurar en el hospedador humano, los gusanos adultos inician la reproducción sexual, con la consiguiente producción de huevos. Los huevos de los helmintos abandonan al hospedador definitivo con las excretas o el esputo y tras alcanzar condiciones ambientales idóneas, incuban y liberan miracidios de vida libre que deben encontrar el caracol que actúa como hospedador intermediario. Después de la reproducción asexuada, los caracoles infectados liberan cercarias. En ciertos géneros, estos microorganismos infectan a los seres humanos; en otros existe un segundo intermediario, lo que permite el enquistamiento a metacercaria, la etapa infectante.

En las infecciones por trematodos, la relación entre el hospedador y el parásito es el resultado de las características biológicas de estos organismos: son multicelulares, sufren varios cambios durante su desarrollo y suelen producir infecciones crónicas. En general, la distribución de las infestaciones por gusanos en el ser humano se *sobredispersa*, es decir, sigue una relación matemática binomial negativa en la que la mayoría de las personas afectadas tiene una carga baja de gusanos mientras que un pequeño porcentaje sufre infestación importante. Esta minoría fuertemente infestada es la que tiende a sufrir las secuelas de la enfermedad y la que constituye un reservorio importante desde el punto de vista epidemiológico en las zonas endémicas. También es importante saber que los gusanos no se multiplican en el hospedador definitivo y que su esperanza de vida es relativamente larga, ya que oscila entre pocos meses a algunos años. La morbilidad y la mortalidad secundarias a las infestaciones por trematodos reflejan un proceso multifactorial debido al desplazamiento de un delicado equilibrio entre la intensidad de la infestación y las reacciones del hospedador que inician y modulan el resultado patológico final. Además, la genética del parásito y del hospedador humano contribuye al resultado final de la infección y de la enfermedad. Las infecciones por trematodos que emigran por los tejidos del hospedador o que residen en ellos se acompañan de eosinofilia periférica moderada o intensa; esta relación es importante para la protección y las secuelas inmunopatológicas y constituye un indicador clínico útil de la infección.

CUADRO 212-1 PRINCIPALES INFECCIONES POR TREMATODOS EN EL SER HUMANO

Trematodo	Transmisión	Áreas endémicas
Trematodos sanguíneos		
Schistosoma mansoni	Paso de las cercarias a través de la piel	África, Sudamérica, Medio Oriente
S. japonicum	Paso de las cercarias a través de la piel	China, Filipinas, Indonesia
S. intercalatum	Paso de las cercarias a través de la piel	África occidental
S. mekongi	Paso de las cercarias a través de la piel	Sudeste asiático
S. haematobium	Paso de las cercarias a través de la piel	África, Medio Oriente
Trematodos biliares (hepáticos)		
Clonorchis sinensis	Ingestión de metacercarias con peces de agua dulce	Lejano Oriente
Opisthorchis viverrini	Ingestión de metacercarias con peces de agua dulce	Lejano Oriente, Tailandia
O. felineus	Ingestión de metacercarias con peces de agua dulce	Lejano Oriente, Europa
Fasciola hepatica	Ingestión de metacercarias con plantas acuáticas de agua dulce	Todo el mundo
F. gigantica	Ingestión de metacercarias con plantas acuáticas de agua dulce	Esporádica, África
Trematodos intestinales		
Fasciolopsis buski	Ingestión de metacercarias con plantas acuáticas	Sudeste asiático
Heterophyes heterophyes	Ingestión de metacercarias con peces de agua dulce o salobre	Lejano Oriente, norte de África
Trematodos pulmonares		
Paragonimus westermani	Ingestión de metacercarias con crustáceos	Todo el mundo, excepto Norteamérica y Europa

ESTUDIO DEL PACIENTE: Infección por trematodos

El estudio de las personas en las que se sospecha una infestación por trematodos comienza con la siguiente pregunta: ¿Dónde ha estado usted? Los detalles sobre los antecedentes geográficos, la exposición al agua dulce y la laxitud de los hábitos alimentarios sin garantía sanitaria de la comida y la bebida son elementos esenciales de la anamnesis. El plan de estudio debe incluir una exploración física detallada y las pruebas complementarias adecuadas según la infección que se sospeche. El diagnóstico se basa en la detección de la fase pertinente del parásito en las excretas, el esputo o (rara vez) en muestras de tejido o análisis serológicos sensibles y específicos. La consulta con médicos familiarizados con estas infecciones o con los *U.S. Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) ayuda a dirigir el diagnóstico y a establecer el tratamiento.

TREMATODOS SANGUÍNEOS: ESQUISTOSOMOSIS

La esquistosomosis en el ser humano es causada por cinco especies de este trematodo: las especies intestinales *Schistosoma mansoni, S. japonicum, S. mekongi* y *S. intercalatum* y la especie urinaria *S. haematobium*. La infección puede causar una morbilidad considerable en el intestino, el hígado y el aparato urinario y una parte de las personas afectadas muere. Otras especies de esquistosomas (p. ej., las especies que infectan a las aves) pueden invadir la piel del ser humano, pero mueren en el tejido subcutáneo y sólo provocan manifestaciones cutáneas autolimitadas.

ETIOLOGÍA

La infección en el ser humano suele iniciarse con la penetración de las cercarias infectantes por la piel intacta. Estos microorganismos proceden de los caracoles infectados residentes en el agua dulce; miden alrededor de 2 mm de longitud y poseen una ventosa anterior y otra ventral con las que se fijan a la superficie cutánea y facilitan su penetración. Una vez en el tejido subcutáneo, las cercarias se transforman en esquistosomas, con una membrana morfológica y cambios inmunitarios. La membrana externa de la cercaria cambia de una estructura trilaminar a una heptalaminar que se conserva a lo largo de toda la vida del microorganismo en el ser humano. Se cree que esta transformación puede ser un mecanismo adaptativo del esquistosoma para su supervivencia en seres humanos. El esquistosómula comienza su migración a través de los vasos venosos o linfáticos al cabo de dos a cuatro días, llega a los pulmones y, por último, al parénquima hepático. Los gusanos sexualmente maduros descienden por parejas al sistema venoso de localizaciones anatómicas específicas: las venas intestinales (*S. mansoni, S. japonicum, S. mekongi* y *S. intercalatum*) y las venas vesicales (*S. haematobium*). Después del aparea-

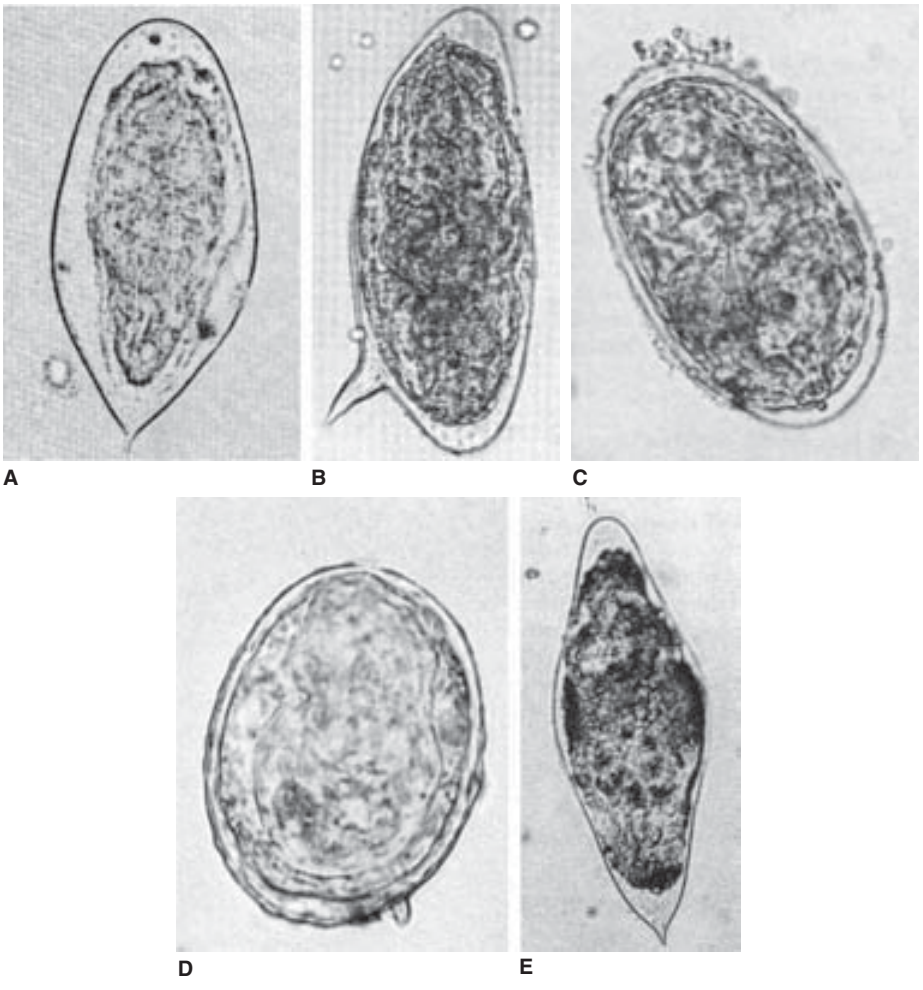

FIGURA 212-1. Aspecto morfológico de huevecillos de esquistosoma. Es en esta fase del ciclo vital del parásito cuando se le diagnostica. ***A.*** Huevecillo de *S. haematobium* identificado en una muestra de orina. Es grande (mide alrededor de 140 μm de largo) y tiene una espina terminal. ***B.*** Huevecillo de *S. mansoni* en las heces. Es grande (mide alrededor de 150 μm de largo) y tiene una cubierta delgada y una espina lateral. ***C.*** Huevecillo de *S. japonicum*, identificado en las heces. Es menor que el de *S. mansoni* (mide alrededor de 90 μm de largo) y tiene una pequeña espina o estructura ganchosa. ***D.*** Huevecillo de *S. mekongi* detectado en las heces. Es semejante al de *S. japonicum*, pero de menor tamaño (alrededor de 65 μm de largo). ***E.*** Huevecillo de *S. intercalatum* observado en las heces. Es mayor que el de *S. haematobium* (alrededor de 190 μm de largo) y tiene una espina más larga fuertemente acuiforme. (*Con autorización de LR Ash, TC Orihel: Atlas of Human Parasitology, 3d ed. Chicago, ASCP Press, 1990.*)

miento, las hembras adultas grávidas viajan en contra del flujo de sangre venosa hasta las tributarias pequeñas, para depositar sus huevos en la luz vascular. Los huevecillos de los esquistosomas (fig. 212-1) tienen características morfológicas especiales que facilitan la identificación de las especies. Los huevos, ayudados por secreciones enzimáticas emitidas por microporos en la cubierta, atraviesan la pared venosa, viajan por los tejidos del hospedador hasta alcanzar la luz del aparato intestinal o urinario y son expulsados con las heces o la orina. Sin embargo, alrededor de 50% de los huevos no alcanza su objetivo de ser transportados al exterior y quedan retenidos en los tejidos del hospedador (intestino o vía urinaria) o son transportados por la sangre venosa al hígado o a otros órganos. Cuando los huevos de los esquistosomas llegan al agua dulce, se incuban y liberan miracidios de vida libre; éstos buscan al caracol, que actúa como hospedador intermediario y en él experimentan ciclos de multiplicación asexual. Por último, los caracoles expulsan a las cercarias infecciosas.

Los esquistosomas adultos miden alrededor de 1 a 2 cm de longitud. El macho es algo más corto y tiene un cuerpo aplanado; sus bordes hacen una curvatura anterior para formar el canal ginecofórico, en el que suele colocarse la hembra adulta madura. Éstas son mayores, más delgadas y redondeadas en sentido transversal. Se desconocen tanto la naturaleza precisa de los intercambios bioquímicos y reproductivos entre ambos sexos como los mecanismos que regulan el apareamiento. Los esquistosomas adultos parasitan lugares específicos en el sistema venoso del hospedador. Se ignora qué es lo que guía a los esquistosomas intestinales adultos hasta las ramas de las venas mesentéricas superior o inferior o al gusano *S. haematobium* adulto a los plexos vesicales. Además, el gusano adulto inhibe la vía de la coagulación y evade la respuesta efectora inmunitaria por mecanismos aún desconocidos. El genoma del esquistosoma es relativamente grande (casi 270 Mb) y se dispone en siete pares de autosomas y un par de cromosomas sexuales. Para *S. mansoni* se han calculado un total de casi 14 000 genes; algunas son conservadas por la especie. La secuencia genómica completa del esquistosoma estará disponible en breve.

EPIDEMIOLOGÍA

La distribución global de la infección por esquistosoma en población de seres humanos (fig. 212-2) depende de factores del parásito y del hospedador. La información con respecto a la prevalencia y distribución global es inexacta. Se calcula que cinco géneros de *Schistosoma* infectan entre 200 y 300 millones de individuos en Sudamérica, el Caribe, África, Medio Oriente y sur de Asia. La población total que vive bajo condiciones que favorecen la transmisión se aproxima al doble o triple de esta cifra, lo que refleja la importancia de salud pública de la esquistosomosis.

En las áreas endémicas, la tasa anual de aparición de nuevas infecciones (incidencia) es baja. Por otra parte, la prevalencia comienza a ser apreciable a partir de los tres o cuatro años de edad y alcanza su valor máximo, que varía según las regiones endémicas pero que puede llegar a 100%, en el grupo de edad de 15 a 20 años. A continuación la prevalencia se estabiliza o desciende ligeramente en los grupos de edad más avanzada (>40 años). La intensidad de la infección (determinada por el recuento de huevos en las heces o la orina es proporcional, en la mayoría de los casos, al número de gusanos adultos) es paralela al aumento de la prevalencia hasta los 15 o 20 años, para disminuir después de manera notable en los grupos de edad más avanzada. Esta reducción se puede deber a la adquisición de resistencia o a los cambios de los patrones de contacto con el agua, ya que la exposición a ésta es menor en las personas de mayor edad. Además, la distribución peculiar de los esquistosomas en poblaciones de humanos (es decir, distribución sobredispersa) pudiera depender de la heterogeneidad de las poblaciones de vermes, unas más invasoras que otras; recientemente se ha demostrado otra posibilidad: diferencias en la susceptibilidad genética de poblaciones de hospedadores.

La enfermedad secundaria a la esquistosomosis es el resultado final de factores que tienen que ver con el parásito, el hospedador, la infección, la nutrición y el medio ambiente. Casi todos los síndromes dependen de la presencia de una o varias fases del parásito en el ser humano hospedador. Las manifestaciones de la enfermedad en poblaciones de regiones endémicas se correlacionan, en términos generales, con la intensidad y duración de la infección así como la edad y la susceptibilidad genética del hospedador. En conjunto, las manifestaciones de la enfermedad sólo son clínicamente importantes en una pequeña proporción de las personas infectadas por cualesquiera de los esquistosomas intestinales. Por el contrario, la esquistosomosis urinaria produce manifestaciones clínicas en la mayoría de las personas infectadas. Estimaciones recientes de la morbilidad total por esquistosomosis crónica indican una carga significativamente más elevada de la que se había calculado con anterioridad.

Los pacientes con infección por VIH y esquistosomosis excretan menos huevecillos en heces que aquellos infectados sólo con *S. mansoni*; se desconoce el mecanismo subyacente de esta diferencia. El tratamiento con prazicuantel puede producir una menor replicación del VIH e incrementa el recuento de linfocitos T CD4+.

PATOGENIA E INMUNIDAD

La invasión por cercarias se asocia con dermatitis que tienen su origen en respuestas inflamatorias dérmicas y subdérmicas, reguladas por respuestas inmunitarias humorales y celulares. Cuando el parásito se acerca a la

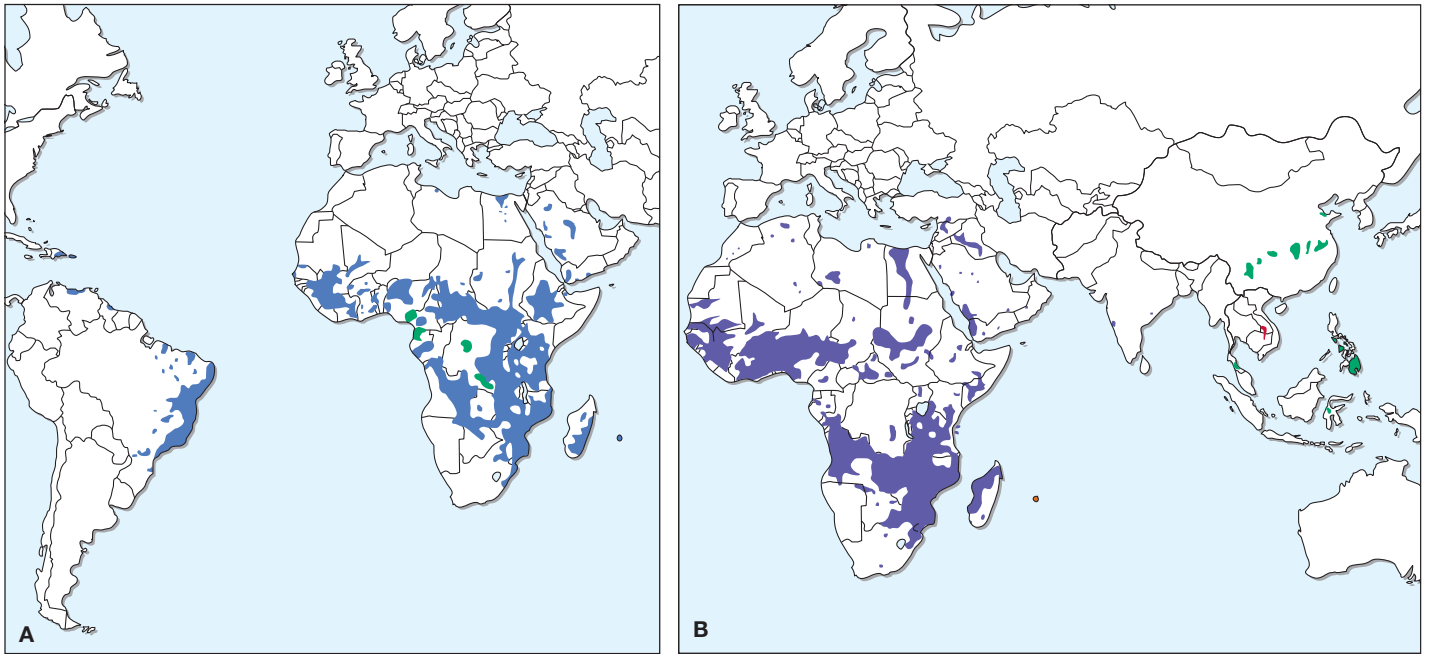

FIGURA 212-2. Distribución mundial de la esquistosomosis. *A.* Infección por *S. mansoni* (*azul oscuro*), endémica en África, Cercano Oriente, América del Sur y algunos países caribeños. Infección por *S. intercalatum* (*verde*); es endémica en focos aislados de zonas occidentales y centrales de África. ***B.*** Infección por *S. haematobium* (*violeta*); es endémica en África y el Cercano Oriente. Los principales países endémicos de la infección por *S. japonicum* (*verde*) son China, las Filipinas e Indonesia. La infección por *S. mekongi* (*rojo*) es endémica en focos aislados del sudeste asiático.

madurez sexual y al inicio de la colocación de huevos, puede ocurrir esquistosomosis aguda o fiebre de Katayama (una enfermedad del tipo de la del suero; véase "Manifestaciones clínicas", más adelante en este capítulo). El exceso de antígenos induce la formación de complejos inmunitarios solubles que se depositan en varios tejidos, iniciando la secuencia de acontecimientos patológicos. En la esquistosomosis crónica, la mayor parte de las manifestaciones de la enfermedad se deben a los huevos retenidos en los tejidos del hospedador. La respuesta granulomatosa alrededor de estos huevos es de tipo celular y su regulación, tanto positiva como negativa, depende de la respuesta de citocinas celulares y humorales. La formación de granulomas comienza con la llegada de células inflamatorias del hospedador en respuesta a los antígenos secretados por el organismo vivo que habita el interior de los huevecillos. En un principio, las células que acuden son fagocitos, células T específicas para antígeno y eosinófilos. Más tarde predominan los fibroblastos, las células gigantes y los linfocitos B. Estas lesiones alcanzan un tamaño muchas veces superior al del huevecillo, provocando organomegalia y obstrucción. La inmunomodulación o regulación que reduce las respuestas del hospedador a los huevos de los esquistosomas desempeña un papel importante, ya que limita la extensión de las lesiones granulomatosas (y la consiguiente enfermedad) en los animales de experimentación y en los seres humanos con infestación crónica. Los mecanismos subyacentes consisten en otra secuencia de citocinas reguladoras y anticuerpos idiotípicos. Después de la respuesta granulomatosa se desarrolla una fibrosis que origina secuelas permanentes. Como la esquistosomosis es una infección crónica, la acumulación de complejos antígeno-anticuerpo se traduce en depósitos en los glomérulos que pueden causar nefropatía importante.

Las secuelas anatomopatológicas mejor estudiadas de la esquistosomosis son las hepáticas. Los huevos son transportados por la sangre portal y producen embolias en el hígado. Debido a su tamaño (alrededor de 150 × 60 µm en el caso de *S. mansoni*) se alojan en localizaciones perisinusoidales, donde se forman los granulomas. Estos granulomas contribuyen a la hepatomegalia que se observa en las personas infectadas. La hepatomegalia de la esquistosomosis se relaciona también con algunos marcadores del antígeno leucocitario humano (*human leukocyte antigen*, HLA) clases I y II, base genética que parece multigénica. El bloqueo portal presinusoidal produce diversas alteraciones hemodinámicas, entre ellas hipertensión portal y desarrollo de colaterales portosistémicas en la unión gastroesofágica y en otras localizaciones. Las várices esofágicas son las que tienen mayor tendencia a romperse, provocando episodios repetidos de hematemesis. Debido a que las alteraciones hemodinámicas hepáticas de la esquistosomosis son lentas se produce una arterialización compensadora del flujo sanguíneo a través del hígado. Aunque este mecanismo de compensación se puede vincular con efectos metabólicos secundarios, la conservación de la perfusión hepatocitaria permite que la función hepática permanezca normal durante varios años.

La segunda alteración anatomopatológica más importante del hígado depende de la aparición de fibrosis. Ésta suele ser periportal (fibrosis en tallo de pipa de arcilla de Symmer) pero también puede ser difusa. En este último caso, se reconoce en las áreas donde se depositaron los huevos y se formaron los granulomas, aunque también se puede ver en localizaciones distantes, como los espacios porta. La esquistosomosis sólo produce lesiones fibrosas puras en el hígado; la cirrosis aparece cuando existen otros factores nutricionales o infecciosos implicados (p. ej., hepatitis por los virus B o C). En los últimos años se ha encontrado que el depósito de tejido fibroso en la matriz extracelular se debe a la interacción de los linfocitos T con células de la serie fibroblástica; se sabe que diversas citocinas, como IL-2, IL-4, IL-1 y el factor transformador del crecimiento beta (*transforming growth factor*, TGF-β)-estimulan la fibrogénesis. El proceso podría depender de la constitución genética del hospedador. Además, las citocinas reguladoras capaces de inhibir la fibrogénesis, como el interferón gamma (IFN-γ) o la IL-12, podrían desempeñar un papel importante en la modulación de la respuesta.

Aunque la descripción anterior se centra en la formación de granulomas y fibrosis en el hígado, el proceso es similar en la esquistosomosis urinaria. La formación de granulomas en el extremo inferior de los uréteres obstruye el flujo de la orina, con la consiguiente aparición de hidrouréter e hidronefrosis. Las lesiones similares de la vejiga urinaria provocan la protrusión hacia la cavidad de estructuras papilomatosas que se pueden ulcerar o sangrar. La fase crónica de la infección se acompaña de cicatrización y depósito de calcio en la pared de la vejiga.

Los estudios sobre la inmunidad a la esquistosomosis, tanto innata como adquirida, han ampliado nuestros conocimientos sobre los componentes de estas respuestas y los antígenos destinatarios. Sin embargo, lo esencial es si el ser humano adquiere inmunidad a los esquistosomas. Las pruebas epidemiológicas indican la aparición de inmunidad adquirida durante la evolución de la infección en los adultos jóvenes. El tratamiento curativo de la infección divide a las poblaciones de las zonas endémicas en los que se reinfectan rápidamente (susceptibles) y los que siguen una evolución crónica (resistentes). Esta distinción se puede explicar por diferencias en la transmisión, la respuesta inmunológica o la susceptibilidad genética. En el mecanismo de la inmunidad adquirida intervienen los anticuerpos, el complemento y varias células efectoras, en especial los eosinófilos. Además, se ha demostrado una correlación entre la intensidad de la infección por esquistosomas y una región del cromosoma 5. Estudios recientes han identificado unos cuantos antígenos de esquistosoma

protectores que podrían servir para elaborar una vacuna, pero hasta la fecha ninguno ha sido evaluado en humanos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En general, las manifestaciones clínicas de la esquistosomosis se producen en tres fases que pueden variar dependiendo de la especie, la intensidad de la infección y otros factores del hospedador, como la edad y la constitución genética. Durante la fase de invasión por las cercarias se puede observar una forma de dermatitis a la que se denomina picor de los nadadores y que es más frecuente en las infestaciones por *S. mansoni* y *S. japonicum*. Se manifiesta dos o tres días después de la invasión en forma de erupción maculopapulosa sobre la piel afectada. El cuadro es especialmente grave cuando la exposición es a esquistosomas de aves. Esta forma de dermatitis por cercarias se produce alrededor de los lagos de agua dulce del norte de Estados Unidos, sobre todo en primavera. La dermatitis por cercarias es una entidad clínica que se resuelve de manera espontánea. Durante la maduración del gusano y al principio del desove (es decir, cuatro a ocho semanas después de la invasión de la piel), se puede producir una esquistosomosis aguda o fiebre de Katayama (síndrome similar a la enfermedad del suero, con fiebre, adenopatías generalizadas y hepatoesplenomegalia). En las personas con esquistosomosis aguda se encuentra una eosinofilia elevada en la sangre periférica. Antes de que los huevos de los esquistosomas puedan identificarse en las excretas, se detectan ya anticuerpos específicos frente al parásito. La esquistosomosis aguda es hoy una entidad clínica importante en todo el mundo, dada la frecuencia de viajes a las zonas endémicas. Los viajeros resultan expuestos a los parásitos al bañarse o nadar en depósitos de agua dulce y a su regreso aparecen las manifestaciones agudas de la enfermedad. La evolución de la esquistosomosis aguda suele ser benigna, pero se han descrito muertes ocasionales en casos de exposición intensa.

Las manifestaciones clínicas más importantes de la esquistosomosis crónica dependen de cada especie. Las especies intestinales (*S. mansoni, S. japonicum, S. mekongi* y *S. intercalatum*) producen alteraciones intestinales y hepatoesplénicas, además de sintomatología relacionada con hipertensión portal. Durante la fase intestinal, que puede comenzar pocos meses después de la infección y persistir durante años, son característicos los cólicos, la diarrea sanguinolenta y la anemia. También aparece fatiga e incapacidad para llevar a cabo las tareas habituales de la vida diaria; además, los niños pueden mostrar signos de retraso del crecimiento. Se ha demostrado que la morbilidad por esquistosomosis se subestima en términos generales. La gravedad de la esquistosomosis intestinal a menudo se relaciona con la carga de parásitos. La enfermedad sigue una evolución crónica y puede producir poliposis colónica, la cual se ha reportado en algunas regiones endémicas, por ejemplo en Egipto.

La fase hepatoesplénica de la enfermedad se manifiesta precozmente (durante el primer año de la infección, sobre todo en los niños), con aumento del tamaño del hígado debido a las lesiones granulomatosas inducidas por el parásito. Cuando se estudia a la totalidad de las comunidades de las zonas endémicas, se encuentra hepatomegalia en casi 15 a 20% de las personas infectadas. Existe una correlación aproximada entre el tamaño del órgano y la intensidad de la infección. El crecimiento del hígado es más frecuente en los niños que en los adultos y podría estar relacionado con determinados haplotipos HLA. En las fases posteriores de la infección, el bloqueo presinusoidal del flujo sanguíneo causa hipertensión portal y esplenomegalia. La hipertensión portal puede provocar, a su vez, el desarrollo de várices en el extremo inferior del esófago y en otras localizaciones. Los pacientes con afección hepática por esquistosomas pueden tener dolor con sensación de "pesadez" en el hipocondrio derecho durante la fase de hepatomegalia, dolor que se puede irradiar al hipocondrio izquierdo cuando aumenta la esplenomegalia. En ocasiones, la primera manifestación clínica de esta fase es hemorragia por várices esofágicas. Los pacientes pueden sufrir hemorragias repetidas, pero parecen tolerarlas bien pues el flujo sanguíneo hepático total es adecuado, lo cual permite mantener la función hepática normal durante un periodo considerable. A la larga, la enfermedad provoca alteraciones fibrosas que se combinan con el deterioro de la función hepática y la aparición de ascitis, hipoalbuminemia y defectos de la coagulación. Es posible que las infecciones víricas intercurrentes del hígado (en especial hepatitis B o C) o las deficiencias nutricionales aceleren o exacerben el deterioro de la función hepática.

Se conocen bien la extensión y gravedad de la enfermedad intestinal y hepática secundarias a la esquistosomosis mansoni y japónica. En un principio se creyó que las manifestaciones de *S. japonicum* podrían ser más graves ya que la producción de huevos por el gusano adulto es 10 veces mayor que la de *S. mansoni.* Sin embargo, estudios de campo posteriores no pudieron confirmar esta hipótesis. Las observaciones clínicas de las personas infectadas por *S. mekongi* o *S. intercalatum* son menos detalladas, en parte porque la distribución geográfica de estos microorganismos es mucho más limitada.

Las manifestaciones clínicas de la infección por *S. haematobium* son relativamente precoces y afectan a porcentajes más o menos altos de la población. Hasta 80% de los niños infectados por *S. haematobium* tienen disuria, polaquiuria y hematuria terminal. El estudio de la orina revela la presencia de sangre y albúmina, además de una frecuencia inusualmente elevada de infecciones urinarias bacterianas y metaplasia celular en el sedimento urinario. Estas manifestaciones son proporcionales a la intensidad de la infección, a la presencia de granulomas en la vejiga urinaria y a la ulceración posterior. Los efectos locales secundarios a la formación de granulomas en la vejiga urinaria y la obstrucción del extremo inferior de los uréteres provoca la aparición de hidrouréter e hidronefrosis en 25 a 50% de los niños infectados. Cuando la infección avanza, los granulomas vesicales se fibrosan, con la consiguiente aparición de los típicos parches arenosos visibles en la cistoscopia. En muchas áreas endémicas se describe una vinculación entre el carcinoma escamoso de vejiga y la infección por *S. haematobium*. Estas neoplasias malignas se detectan en edades más jóvenes que los carcinomas de células transicionales. De hecho, en la actualidad *S. haematobium* está clasificado como cancerígeno humano.

La esquistosomosis crónica también puede causar alteraciones importantes en otros órganos. La afección más importante corresponde a los pulmones y al sistema nervioso central (SNC); la piel y los órganos genitales son afectados con menor frecuencia. En la esquistosomosis pulmonar, los huevos embolizados se alojan en pequeñas arteriolas, produciendo una arteriolitis necrotizante aguda y granulomas. En las infecciones por *S. mansoni* y *S. japonicum*, después del desarrollo de la circulación colateral portosistémica, los huevos de los esquistosomas alcanzan los pulmones; en la infección por *S. haematobium*, los huevos pueden llegar directamente al pulmón a través de las conexiones existentes entre la circulación vesical y la general. La fibrosis hística subsiguiente a la deposición, produce endarteritis obliterante, hipertensión pulmonar y cor pulmonale. Los síntomas más frecuentes incluyen tos, fiebre y disnea. Los datos radiográficos de la cardiopatia pulmonar son aumento de tamaño del hemicardio derecho con dilatación de la arteria pulmonar. En los casos avanzados hay signos evidentes de insuficiencia cardiaca derecha.

La esquistosomosis del sistema nervioso central es grave, pero menos frecuente que la pulmonar y ocurre sobre todo en la infección por *S. japonicum*. Los gusanos migratorios depositan los huevos en el cerebro, donde provocan una respuesta granulomatosa. Se calcula que la frecuencia de esta manifestación en los pobladores afectados de algunas zonas endémicas (p. ej., las Filipinas) oscila entre 2 y 4%. En estas zonas, la epilepsia jacksoniana secundaria a la infección por *S. japonicum* ocupa el segundo lugar en orden de frecuencia como causa de convulsiones. Se han descrito casos de mielitis transversa relacionada con infecciones por *S. mansoni* y *S. haematobium*. Parece que este síndrome se debe a que los huevecillos viajan por los plexos venosos situados en torno a la médula espinal. En la esquistosomosis *mansoni*, la mielitis transversa suele ocurrir en la fase crónica, después de la aparición de la hipertensión portal y la formación de cortocircuitos portosistémicos que permiten que los huevos lleguen a las venas de la médula espinal. Sin embargo, se ha puesto en duda que los acontecimientos se produzcan según esta secuencia, pues se conocen algunos casos de mielitis transversa que aparecieron en las primeras fases de la infección por *S. mansoni*. Para confirmar estas observaciones se necesita mayor información. En la esquistosomosis hematobia, los huevos pueden viajar por las comunicaciones existentes entre las venas vesicales y sistémicas, provocando una afección de la médula espinal que se puede detectar en cualquier estadio de la enfermedad. En el estudio anatomopatológico de las lesiones de la mielitis transversa esquistosomiásica se pueden encontrar huevos en las lesiones necróticas o granulomatosas. Los pacientes suelen presentar una debilidad aguda o rápidamente progresiva de la parte inferior de las piernas, acompañada de alteraciones funcionales de los esfínteres.

DIAGNÓSTICO

Los médicos que residen en áreas no endémicas se enfrentan a considerables dificultades para diagnosticar la esquistosomosis. En su presentación clínica más frecuente, un viajero que regresa de una zona endémica presenta síntomas y signos de cualesquiera de los síndromes agudos de la enfermedad, en especial de la dermatitis por cercarias o de la fiebre de Katayama. Para hacer el diagnóstico correcto es esencial hacer una anamnesis completa del viaje y de exposiciones a agua dulce, tanto de curso lento como rápido. El diagnóstico diferencial de la fiebre en una persona que regresa de un viaje abarca un amplio espectro de infecciones, cuyas causas pueden ser víricas (p. ej., dengue),

bacterianas (p. ej., fiebre entérica, leptospirosis), por rickettsias o por protozoos (p. ej., paludismo). En los casos de fiebre de Katayama es esencial realizar un diagnóstico rápido basado en la presentación clínica, eosinofilia periférica intensa y pruebas positivas para los anticuerpos contra los esquistosomas. Los CDC disponen de dos pruebas: el análisis Falcon de detección sistemática/prueba de inmunoadsorbente ligado a enzimas (*Falcon assay screening test/enzyme-linked immunosorbent assay*, FAST/ELISA) y su confirmación por inmunotransferencia ligada a enzimas (*enzyme-linked immunoelectrotransfer blot*, EITB). Las dos pruebas son muy sensibles y su especificidad es cercana a 96%. En la mayoría de los casos, la búsqueda de huevos en heces u orina resulta positiva.

El diagnóstico se hace por la combinación de los antecedentes geográficos, la presentación clínica característica y la presencia de esquistosomas en las excretas. También se puede establecer por medio de los análisis serológicos antes mencionados o con los que detectan los antígenos de los esquistosomas circulantes. Estos análisis se pueden hacer tanto en la sangre como en otros líquidos orgánicos (p. ej., líquido cefalorraquídeo). Cuando se sospecha esquistosomosis, el examen de heces con frotis grueso de Kato u otro método de concentración por lo general permite la identificación de los individuos afectados, con excepción de aquellos con enfermedad leve. Para *S. haematobium* se debe examinar el sedimento urinario o por medio de la filtración de un volumen conocido a través de filtros finos. Estas técnicas proporcionan datos cuantitativos de la intensidad de la enfermedad, lo que puede ser de utilidad al valorar el grado de daño hístico y para vigilar los efectos de la quimioterapia. La esquistosomosis se puede diagnosticar por examen de muestras de tejidos, por lo general biopsia rectal; otros procedimientos de biopsia (p. ej., biopsia hepática) no son necesarios, excepto en circunstancias poco habituales.

El diagnóstico diferencial de la hepatomegalia esquistosomiásica abarca todas las hepatitis víricas, tuberculosis miliar, paludismo, leishmaniosis visceral, abuso del etanol y las causas de obstrucción de las venas hepáticas y porta. El diagnóstico diferencial de la hematuria vinculada con *S. haematobium* comprende cistitis bacteriana, tuberculosis, cálculos urinarios y neoplasias malignas.

℞ ESQUISTOSOMOSIS

El tratamiento de la esquistosomosis depende de la fase de la infección y de su presentación clínica. En la dermatitis por cercarias debida a esquistosomas de las aves no hay algún tratamiento específico, salvo las aplicaciones dermatológicas tópicas para aliviar el prurito. El tratamiento de la esquistosomosis aguda o fiebre de Katayama se debe individualizar. Se puede utilizar quimioterapia contra esquistosomas, pero no tiene un impacto significativo sobre las formas maduras del gusano. En los casos agudos graves, el tratamiento se debe administrar en un servicio de cuidados agudos, con medidas de soporte; hay que considerar la conveniencia de administrar glucocorticoides. Una vez pasada la fase aguda crítica, está indicada la quimioterapia específica para la eliminación de los parásitos. Todas las personas con infestación confirmada por medio de la demostración de los huevos de esquistosomas o serología positiva deben recibir tratamiento para erradicar al parásito. El fármaco más adecuado es el prazicuantel que, dependiendo de la especie concreta **(cuadro 212-2)**, se administrará por vía oral en dosis de 40 o 60 mg/kg en dos o tres tomas en un solo día. Este tratamiento es curativo en alrededor de 85% de los casos y reduce el recuento de huevos >90%. Se han descrito pocos efectos secundarios y su aparición no suele impedir la terminación del tratamiento. Depender de un solo medicamento plantea la posibilidad de que los esquistosomas desarrollen resistencia; hasta la fecha este fenómeno no ha tenido importancia clínica. El efecto del tratamiento en las manifestaciones de la enfermedad varía según la fase de ésta. La hepatomegalia precoz y las lesiones vesicales ceden con la quimioterapia, pero las manifestaciones tardías, como la fibrosis, no se reduce. En las personas con otras manifestaciones, como insuficiencia hepatocelular o hematemesis de repetición, son necesarias medidas terapéuticas que sigan los fundamentos médicos y quirúrgicos generales.

PREVENCIÓN Y CONTROL

La transmisión de la esquistosomosis depende de la conducta del ser humano. No está bien delimitada la distribución geográfica de la enfermedad en regiones endémicas del mundo y por lo tanto es prudente que los viajeros eviten el contacto con fuentes de agua fresca, sin importar la velocidad de flujo de agua ni los alegatos que indican que el agua es segura. Algunos medicamentos tópicos aplicados a la piel podrían, en teoría, inhibir la penetración de las cercarias, pero por el momento no hay ninguno disponible. En caso de exposición se recomienda acudir a consulta de seguimiento. La prevención de las infecciones en los habitantes de las zonas endémicas supone un desafío importante. Las poblaciones de estas regiones utilizan las distintas formaciones de agua dulce con fines recreativos, sanitarios, domésticos y agrícolas. Se han aplicado diversas medidas de control como el uso de moluscocidas, suministro de agua potable y sistemas para la eliminación de residuos, quimioterapia y educación sanitaria. Las recomendaciones actuales a los países con esquistosomosis endémica insisten en el uso de enfoques diversos. La aparición de un antiesquistosomiásico efectivo, seguro y que se administra por vía oral ha resultado muy eficaz para reducir la intensidad de la infestación y combatir la enfermedad. La duración de este impacto positivo dependerá de la dinámica de la transmisión en cada región endémica concreta. El objetivo último de la investigación para la prevención y el control reside en el desarrollo de una vacuna. Aunque existen algunos indicios prometedores, no es probable que esta meta pueda alcanzarse en el próximo decenio.

CUADRO 212-2 TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LAS INFECCIONES HUMANAS CAUSADAS POR TREMATODOS

Infección	Fármaco más adecuado	Posología en el adulto
Trematodos sanguíneos		
S. mansoni, S. intercalatum, S. haematobium	Prazicuantel	20 mg/kg, 2 dosis en un solo día
S. japonicum, S. mekongi	Prazicuantel	20 mg/kg, 3 dosis en un solo día
Trematodos biliares		
C. sinensis, O. viverrini, O. felineus	Prazicuantel	25 mg/kg, 3 dosis en un solo día
F. hepatica, F. gigantica	Triclabendazol	10 mg/kg en una sola toma
Trematodos intestinales		
F. buski, H. heterophyes	Prazicuantel	25 mg/kg, 3 dosis en un solo día
Trematodos pulmonares		
P. westermani	Prazicuantel	25 mg/kg, 3 dosis al día durante 2 días

TREMATODOS HEPÁTICOS (BILIARES)

Varias especies de trematodos biliares que infectan al ser humano son especialmente frecuentes en el sudeste asiático y Rusia. Otras especies se transmiten en Europa, África y América. Según su patrón de emigración en el hombre, sus infecciones se pueden dividir en los grupos de *Clonorchis* y de *Fasciola* (cuadro 212-1).

CLONORQUIASIS Y OPISTORQUIASIS

La infección por *C. sinensis*, la duela china u oriental, es endémica en los mamíferos del sudeste asiático que se alimentan de pescado. El hombre es un hospedador casual; la prevalencia de la infección humana alcanza su grado máximo en China, Vietnam y Corea. La infección por *Opisthorchis viverrini* y *O. felineus* es zoonótica en perros y gatos. La ocasional transmisión al ser humano se produce sobre todo en Tailandia (*O. viverrini*), el sudeste asiático y en Europa del este (*O. felineus*). Los datos sobre la distribución geográfica exacta de estos microorganismos infecciosos en las poblaciones humanas son escasos.

La infección por cualesquiera de las tres especies se contrae por medio de la ingestión de peces de agua dulce portadores de metacercarias crudos o mal cocinados. Los quistes se rompen en el duodeno, liberando larvas que viajan por la ampolla de Vater y alcanzan la madurez como gusanos adultos en los canalículos biliares. Las duelas maduras son planas y alargadas y alcanzan una longitud de 1 a 2 cm. El gusano es hermafrodita y para reproducirse libera pequeños huevos operculados que pasan al intestino con la bilis y se expulsan con las heces. El ciclo vital se completa en caracoles específicos de agua dulce (que constituyen el primer hospedador intermediario) y formando quistes de metacercarias en los peces de agua dulce.

Salvo por sus secuelas tardías, no se conocen con exactitud los síndromes clínicos específicos causados por la clonorquiasis y la opistorquiasis. Como la carga de parásitos en la mayoría de las personas infectadas es baja, muchas de ellas se encuentran asintomáticas. La infección moderada o intensa puede producir un dolor vago en el hipocondrio derecho. Por el contrario, la

infección crónica o repetida provoca manifestaciones del tipo de colangitis, colangiohepatitis y obstrucción biliar. En China existe una relación epidemiológica entre el colangiocarcinoma y la infección por *C. sinensis*, mientras que en el noreste de Tailandia esta vinculación se establece con *O. viverrini*. Por ello, estos microorganismos infecciosos se clasifican como cancerígenos humanos.

FASCIOLOSIS

La infección por *F. hepatica* y *F. gigantica* son zoonosis que tienen una amplia distribución en todo el mundo, aunque son especialmente endémicas en países donde abunda el ganado ovino. Se han descrito casos humanos en Sudamérica, Europa, África, Australia y el Lejano Oriente. Los últimos cálculos señalan que la prevalencia mundial alcanza los 17 millones de casos. La endemia es alta en algunas regiones de Perú y Bolivia. En la mayoría de las zonas endémicas, la especie predominante es *F. hepatica*, pero en Asia y África se encuentran grados diversos de superposición con *F. gigantica*.

El ser humano contrae la fasciolosis ingiriendo metacercarias fijadas a determinadas plantas acuáticas, como los berros. La infección también se puede adquirir consumiendo agua contaminada o ingiriendo productos alimenticios lavados con ella. Se han descrito casos de contagio de la infección humana a través del consumo de hígado crudo recién preparado que contiene duelas inmaduras. La infección comienza cuando las metacercarias salen del quiste, penetran en la pared intestinal, viajan por la cavidad peritoneal e invaden la cápsula hepática. Los gusanos adultos terminan por llegar a los conductos biliares, donde liberan grandes huevos operculados, que salen con la bilis y llegan al medio ambiente a través del aparato digestivo. El ciclo vital de estos gusanos se completa en caracoles específicos (primer hospedador intermediario) y con el enquistamiento sobre plantas acuáticas.

Las manifestaciones clínicas de la fasciolosis dependen de la intensidad de la infestación y aún más, de la fase en que ésta se encuentra. Durante la emigración de los parásitos se produce una enfermedad aguda (una a dos semanas después de la infección) con fiebre, dolor en el hipocondrio derecho, hepatomegalia y eosinofilia. La tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) del hígado puede mostrar los trayectos por donde emigran los gusanos. Los signos y los síntomas suelen ceder cuando los parásitos llegan a su hábitat final. En casos excepcionales, las personas con infección crónica sufren obstrucción de los conductos biliares y cirrosis biliar. No se ha descrito relación entre la fasciolosis y el desarrollo de tumores hepáticos malignos.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de infección por cualesquiera de las duelas biliares depende de un elevado grado de sospecha, una historia geográfica adecuada y el estudio de las heces para identificar los huevos de los parásitos, de aspecto característico. La eosinofilia en la sangre periférica o los estudios de imagen del hígado pueden aportar pruebas adicionales. Los estudios serológicos son útiles, sobre todo en las personas con infestaciones leves.

Rx TREMATODOS HEPÁTICOS

El tratamiento farmacológico (prazicuantel y triclabendazol) se resume en el cuadro 212-2. Los pacientes con lesiones anatómicas o neoplasias malignas de las vías biliares se tratan según las normas médicas generales adecuadas.

TREMATODOS INTESTINALES

Existen dos especies de trematodos intestinales que causan infecciones en humanos en áreas geográficas definidas de todo el mundo (cuadro 212-1). El gran *Fasciolopsis buski* (los adultos miden 2 × 7 cm) es endémico del sudeste asiático, mientras que el más pequeño, *Heterophyes heterophyes,* se encuentra en Egipto, en el delta del Nilo y en el Lejano Oriente. La infección comienza con la ingestión de metacercarias fijadas a plantas acuáticas (*F. buski*) o enquistadas en peces de agua dulce o salobre (*H. heterophyes*). Los gusanos maduran en el intestino humano y los huevos son expulsados con las heces. Casi todas las personas infectadas por trematodos intestinales se encuentran asintomáticas. Las infestaciones intensas por *F. buski* pueden producir diarrea, dolor abdominal y malabsorción. En las infecciones graves por *H. heterophyes* también puede haber dolor intestinal y diarrea mucosa. La detección de los huevos de forma característica en las muestras de heces permite establecer el diagnóstico. El fármaco más adecuado para el tratamiento de los trematodos intestinales es el prazicuantel (cuadro 212-2).

TREMATODOS PULMONARES

La infección por el trematodo pulmonar *Paragonimus westermani* (cuadro 212-1) y otras especies parecidas (p. ej., *P. africanus*) es endémica de muchas partes del mundo, salvo América del Norte y Europa. Esta endemia es especialmente notable en Asia, África occidental y América Central y del Sur. En la naturaleza, los hospedadores que actúan como reservorio de *P. westermani* son los felinos salvajes y domésticos. En África se ha encontrado *P. africanus* en otras especies como el perro. Las duelas pulmonares adultas, con una longitud de 7 a 12 mm, permanecen encapsuladas en los pulmones de las personas infectadas. En raras circunstancias, los gusanos se enquistan en el sistema nervioso central (paragonimosis cerebral) o en la cavidad abdominal. El ser humano contrae la infección pulmonar ingiriendo metacercarias infectivas enquistadas en los músculos o vísceras de cigalas y cangrejos de agua dulce. En las zonas endémicas, estos crustáceos se consumen crudos o escabechados. Cuando el parásito llega al duodeno, sale del quiste, penetra en la pared intestinal y viaja por la cavidad peritoneal, el diafragma y el espacio pleural hasta llegar al pulmón. Los gusanos maduros residen en los bronquíolos, rodeados de lesiones quísticas. Los huevos del parásito son expectorados con el esputo o deglutidos y salen al exterior con las heces. El ciclo vital se completa en los caracoles y crustáceos de agua dulce.

Cuando los gusanos maduros se alojan en el pulmón, producen hemorragia y necrosis con posterior formación de quistes. El parénquima pulmonar adyacente muestra una reacción inflamatoria en la que predominan los eosinófilos. Los quistes miden de 1 a 2 cm de diámetro y pueden contener uno o dos gusanos cada uno. Al comenzar la colocación de huevos, los quistes se rompen hacia los bronquíolos adyacentes, lo que permite que los huevos abandonen al ser humano hospedador. Los quistes más viejos presentan paredes gruesas que se pueden calcificar. Durante la fase activa de la paragonimosis, los tejidos pulmonares que rodean a los quistes del parásito pueden mostrar signos de neumonía, bronquitis, bronquiectasias y fibrosis.

Los síntomas de la paragonimosis pulmonar aparecen sobre todo en las infecciones moderadas o intensas. Las primeras manifestaciones son una tos productiva con esputo pardo o hemoptisis acompañada de eosinofilia periférica. La exploración del tórax puede revelar signos de pleuritis. En los casos crónicos suelen predominar la bronquitis o las bronquiectasias, que rara vez dan lugar a abscesos pulmonares. Los estudios de imagen de los pulmones revelan alteraciones características: densidades en forma de parches, cavidades, derrame pleural y sombras en anillo. La paragonimosis cerebral se manifiesta como una lesión que ocupa espacio o por epilepsia.

DIAGNÓSTICO

La detección de los huevos del parásito en el esputo, en las heces o en ambos, permite diagnosticar la enfermedad pulmonar. La serología resulta muy útil cuando no se encuentran huevos y en la paragonimosis cerebral.

Rx TREMATODOS PULMONARES

El fármaco más adecuado es el prazicuantel (cuadro 212-2). Las lesiones pulmonares o cerebrales pueden requerir otros tratamientos médicos o quirúrgicos.

CONTROL Y PREVENCIÓN DE LOS TREMATODOS DE LOS TEJIDOS

Para las personas que visitan una región endémica, la única medida preventiva eficaz consiste en evitar la ingestión de plantas, pescados o crustáceos locales. Si esto no es posible, habrá que lavar y cocinar con cuidado los alimentos. Los consejos médicos para los viajeros incluyen instrucciones acerca de la preparación y consumo de agua y alimentos (cap. 117). La interrupción de la transmisión en los residentes de las áreas endémicas depende de que eviten la ingestión de la fase infectiva de los helmintos y de que dispongan de sistemas adecuados para la eliminación de heces y esputos, con el fin de evitar la incubación de los huevos en el medio ambiente. Estas dos medidas dependen en gran parte del desarrollo socioeconómico y de la educación sanitaria. En los países en los que el progreso económico permitió avances de este tipo y sociales, la transmisión disminuyó. El tercer método para controlar al parásito en las comunidades endémicas consiste en el uso selectivo de medicamentos en las personas que suponen un mayor riesgo de transmisión, por ejemplo, aquellos que padecen infecciones graves. La disponibilidad de prazicuantel (un fármaco antihelmíntico eficaz, seguro y de amplio espectro) permite reducir los reservorios de las poblaciones humanas infestadas. Sin embargo, la persis-

 tencia de la mayoría de estos helmintos como zoonosis en varias especies animales complica estos esfuerzos de control.

LECTURAS ADICIONALES

Alves Oliveira LF et al: Cytokine production associated with peripheral fibrosis during chronic schistosomiasis mansoni in humans. Infect Immun 74:1215, 2006

Caffrey CR: Chemotherapy of schistosomiasis: Present and future. Curr Opin Chem Biol 11:433, 2007

Centers for Disease Control and Prevention: *http://www.cdc.gov/ncidod/dpd*

Drugs for Parasitic Infections. Med Lett Drugs Ther, August 1, 2004

Jia TW et al: Assessment of the age-specific disability weight of chronic schistosomiasis japonica. Bull World Health Organ 85:458, 2007

Kallestrup P et al: Schistosomiasis and HIV-1 infection in rural Zimbabwe: Effect of treatment of schistosomiasis on CD4 cell count and plasma HIV-1 RNA load. J Infect Dis 192:1956, 2005

King CH: Lifting the burden of schistosomiasis—defining elements of infection-associated disease and the benefits of antiparasite treatment. J Infect Dis 196:653, 2007

Lim JH et al: Parasitic diseases of the biliary tract. AJR Am J Roentgenol 188:1596, 2007

Lun ZR et al: Clonorchiasis: A key foodborne zoonosis in China. Lancet Infect Dis 5:31, 2005

Mahmoud AAFM (ed): Schistosomiasis, in *Tropical Medicine: Science and Practice,* G Pasvol, S Hoffman (eds). London, Imperial College Press, 2001, pp 1–510

Stauffer WM et al: Biliary liver flukes (opisthorchiasis and clonorchiasis) in immigrants in the United States: Often subtle and diagnosed years after arrival. J Travel Med 11:157, 2004

213 Cestodos

A. Clinton White, Jr., Peter F. Weller

Los cestodos o tenias, son gusanos segmentados. La forma adulta reside en el aparato digestivo, pero las larvas se pueden encontrar prácticamente en cualquier órgano. Las infestaciones humanas por tenias se dividen en dos grandes grupos clínicos. En el primero, el ser humano es el hospedador definitivo y las tenias adultas viven en el aparato digestivo (*Taenia saginata*, *Diphyllobothrium*, *Hymenolepis* y *Dipylidium caninum*). En el segundo, el ser humano es un hospedador intermediario y los parásitos, en fase de larva, habitan en los tejidos. Algunas enfermedades que pertenecen a esta categoría son la equinococosis, la esparganosis y la cenurosis. En el caso de *Taenia solium*, la especie humana puede actuar como hospedador definitivo o intermediario.

El gusano acintado se adhiere a la mucosa intestinal por medio de unas ventosas o surcos de succión situados en la cabeza (escólex). Detrás de los escólex se encuentra un cuello corto y estrecho, a partir del cual se forman las proglótides (segmentos). Al madurar, cada proglótide se va alejando del cuello por formación de nuevos segmentos menos maduros. La cadena de proglótides unidas, que se va alargando progresivamente, se denomina *estróbilo* y constituye el grueso del gusano, que puede estar formado por más de 1 000 proglótides y alcanzar varios metros de longitud. Las proglótides maduras son hermafroditas y producen huevos, los cuales son liberados de manera intermitente. Dado que los huevos de las diferentes especies de *Taenia* son morfológicamente idénticos, la única base para la identificación diagnóstica de la especie son las diferencias de la morfología del escólex o de las proglótides.

Casi todas las tenias del ser humano requieren al menos un hospedador intermediario para completar su desarrollo larvario. Después de su ingestión por un hospedador intermediario, un huevo libera la oncosfera larvaria capaz de atravesar la mucosa del intestino. Las oncosferas emigran hacia los tejidos y se transforman en una forma enquistada conocida como *cisticerco* (escólex único), *cenuro* (escólex múltiples) o *hidátide* (quiste con quistes hijos, cada uno con varios protoescólex). Cuando el hospedador definitivo ingiere el tejido que contiene el quiste, el escólex se transforma en tenia.

TENIOSIS SAGINATA

La tenia bovina, *Taenia saginata*, se encuentra en todos los países donde se consume carne de res cruda o mal cocinada. Su prevalencia es mayor en África subsahariana y en los países de Oriente Medio. *Taenia saginata* asiática es una variante de *Taenia saginata* que se encuentra en Asia. El hospedador intermediario es el cerdo.

Etiología y patogenia. El ser humano es el único hospedador definitivo de la fase adulta de *T. saginata*. Esta tenia, que puede alcanzar 8 m de longitud, habita en la porción superior del yeyuno y posee un escólex con cuatro ventosas prominentes y entre 1 000 y 2 000 proglótides. Cada segmento grávido contiene 15 a 30 ramas uterinas (a diferencia de las ocho a 12 ramas de *T. solium*). Los huevecillos son imposibles de distinguir de los de *T. solium*, cada uno mide 30 a 40 µm, contienen oncosfera y poseen una cáscara gruesa, estriada, de color pardo. Los huevecillos depositados en la vegetación pueden vivir durante meses o años hasta ser ingeridos por el ganado bovino u otros herbívoros. El embrión, liberado después de la ingestión, invade la pared intestinal y es transportado hasta el músculo estriado, donde se transforma en un cisticerco; éste, cuando se ingiere carne de res cruda o poco cocinada, infecta al ser humano. Una vez ingerido el cisticerco, tarda alrededor de dos meses en madurar para transformarse en gusano adulto.

Manifestaciones clínicas. Los pacientes casi siempre se dan cuenta de la infestación al notar la eliminación de proglótides en las heces. A menudo, las proglótides son móviles y su expulsión puede provocar molestias perianales. La infección por *T. saginata* puede producir dolor abdominal leve, náusea, alteraciones del apetito, debilidad y pérdida de peso.

Diagnóstico. El diagnóstico se realiza por medio de la detección de huevecillos o proglótides en las heces. Los huevos se pueden encontrar también en la zona perianal, por lo que, si no se encuentran huevos o proglótides en las heces, se debe examinar la región perianal por medio de una cinta adhesiva de celofán (igual que en la infección por oxiuros, cap. 210). La diferenciación entre *T. saginata* y *T. solium* requiere el examen de las proglótides maduras o del escólex. Las pruebas serológicas carecen de utilidad diagnóstica. Puede haber eosinofilia y valores séricos elevados de inmunoglobulina E.

℞ TENIOSIS SAGINATA

Una sola dosis de prazicuantel (10 mg/kg) constituye un tratamiento sumamente eficaz.

Prevención. El principal medio de prevención consiste en la cocción adecuada de la carne; la exposición a temperaturas de 56°C durante 5 min destruirá los cisticercos. También la refrigeración o la salazón durante periodos prolongados, así como la congelación a –10°C durante nueve días, destruyen los cisticercos de la carne. Las medidas preventivas generales comprenden la inspección del ganado vacuno y la correcta eliminación de las heces humanas.

TENIOSIS SOLIUM Y CISTICERCOSIS

La tenia del cerdo, *T. solium*, puede causar dos formas distintas de infección en seres humanos: teniosis adulta del intestino o formas larvarias en los tejidos (cisticercos). El ser humano es el único hospedador definitivo de *T. solium*; los cerdos son los hospedadores intermediarios habituales, aunque los perros, los gatos y los corderos también pueden albergar larvas.

T. solium se encuentra en todo el mundo, pero su prevalencia es máxima en Latinoamérica, África subsahariana, China, sudeste asiático y este de Europa. La cisticercosis registrada en los países industrializados se debe fundamentalmente a la inmigración de personas infestadas procedentes de zonas endémicas.

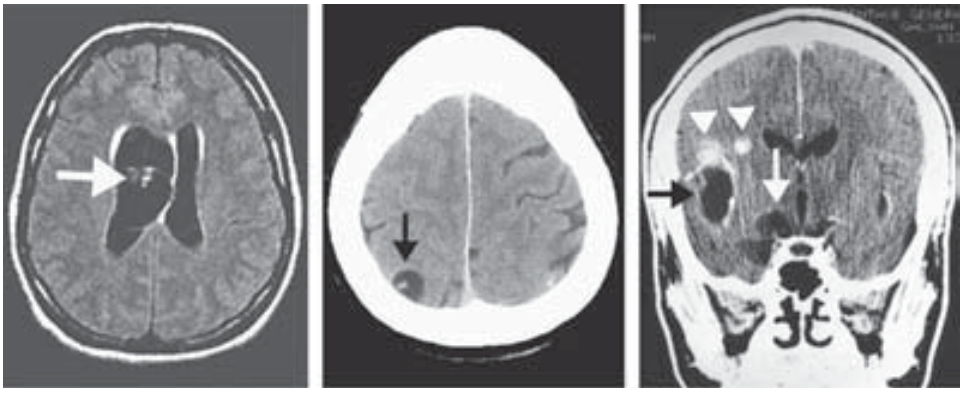

FIGURA 213-1. La neurocisticercosis es causada por *Taenia solium*. La infección del sistema nervioso se clasifica de acuerdo con el sitio y la viabilidad de los parásitos. Cuando se localizan en los ventrículos cerebrales suelen causar hidrocefalia obstructiva. ***Izquierda:*** resonancia magnética en la que se identifica un cisticerco en el ventrículo lateral que está provocando hidrocefalia. La *flecha* señala el escólex dentro del quiste del parásito. ***Centro:*** CT donde se observa un cisticerco en el parénquima, con mayor contraste de la pared quística y un escólex interno (*flecha*). ***Derecha:*** cisticercos múltiples, con lesiones calcificadas de una infección anterior (*puntas de flechas*), cisticercos viables en las cisternas basales (*flecha blanca*) y un gran cisticerco en degeneración en la cisura de Silvio (*flecha negra*). (*Modificada con autorización de JC Bandres et al: Clin Infec Dis 15:799, 1992. © The University of Chicago Press.*)

Etiología y patogenia. La tenia adulta suele residir en la parte superior del yeyuno. Su escólex se adhiere por medio de dos ventosas y dos hileras de ganchos. En general, sólo se observa un gusano adulto, que puede vivir años. La tenia, que habitualmente mide casi 3 m de longitud, posee hasta 1 000 proglótides, cada una de las cuales produce hasta 50 000 huevos. En general, se liberan grupos de tres a cinco proglótides, que se eliminan con las heces; los huevecillos de estas proglótides infectan tanto a la especie humana como a los animales. Los huevecillos sobreviven en el ambiente durante varios meses. Después de ser ingeridos por el hospedador intermediario, las larvas salen de los huevos, atraviesan la pared intestinal y son transportados a numerosos tejidos; tienen predilección por el músculo estriado del cuello, la lengua y el tronco. La fase de larva enquistada se desarrolla en un plazo de 60 a 90 días. Estos cisticercos sobreviven durante meses o años. El ser humano contrae las infecciones que dan origen a los gusanos intestinales por la ingestión de carne de cerdo poco cocinada portadora de cisticercos. Las infecciones causantes de la cisticercosis humana son secundarias a la ingestión de huevos de *T. solium,* por lo general durante el contacto estrecho con un portador de la tenia. Puede haber autoinfección cuando una persona infectada por un gusano productor de huevos ingiere huevos contenidos en sus propias heces.

Manifestaciones clínicas. Las infecciones intestinales por *T. solium* pueden ser asintomáticas. Los pacientes advierten a veces la eliminación de las proglótides con las heces. Son raros otros síntomas.

Las manifestaciones clínicas de la cisticercosis son variables. Los cisticercos se pueden encontrar en cualquier parte del cuerpo, pero se alojan con mayor frecuencia en el cerebro, líquido cefalorraquídeo (LCR), músculo esquelético, tejido subcutáneo y ojo. La sintomatología depende del número y localización de los cisticercos, así como del grado de respuesta inflamatoria y cicatrización que generan. Las manifestaciones más frecuentes son las neurológicas (fig. 213-1). Las convulsiones se relacionan con la inflamación que rodea a los cisticercos en el parénquima cerebral. Éstas pueden ser generalizadas, focales o jacksonianas. La hidrocefalia se debe a la obstrucción del paso de líquido cefalorraquídeo por los cisticercos y a la inflamación que provocan o a la obstrucción del flujo del líquido secundaria a aracnoiditis. Con frecuencia aparecen signos de aumento de la presión intracraneal: cefalea, náusea, vómito, alteraciones de la visión, inestabilidad, ataxia y confusión. Los pacientes con hidrocefalia pueden presentar edema de papila y experimentar alteraciones del estado mental. Cuando los cisticercos se desarrollan en la base del cerebro o en el espacio subaracnoideo, producen meningitis o aracnoiditis crónica, hidrocefalia comunicante o accidentes cerebrovasculares.

Diagnóstico. El diagnóstico de la infección intestinal por *T. solium* se establece a través de la detección de huevos o proglótides, al igual que se describió para *T. saginata*, aunque en la cisticercosis puede ser más difícil. Una conferencia de consenso propuso criterios absolutos, principales, secundarios y epidemiológicos para establecer el diagnóstico (cuadro 213-1). El diagnóstico de certeza sólo será posible si se demuestra en forma definitiva la presencia del parásito (criterio absoluto), lo que se puede hacer por medio de observación histológica en el tejido extirpado, visualizándolo en el ojo por medio de exploración del fondo de ojo (el parásito se puede encontrar en la cámara anterior, el vítreo o los espacios subretinianos) o en estudios de neuroimagen que revelen lesiones quísticas que contengan algún escólex. El diagnóstico de certeza no es posible en la mayor parte de los casos, en los cuales se establece un diagnóstico clínico basado en la combinación de la sintomatología, los estudios radiográficos, las pruebas serológicas y los antecedentes de exposición.

Los signos neurorradiológicos compatibles con cisticercosis constituyen el primer criterio diagnóstico principal. Consisten en lesiones quísticas, con o sin potenciación (p. ej., potenciación en anillo); una o varias calcificaciones (que pueden también mostrar potenciación); o lesiones focales con potenciación. Los cisticercos del parénquima cerebral miden de 5 a 20 mm de diámetro y tienen forma redondeada. Las lesiones quísticas del espacio subaracnoideo o de las fisuras alcanzan hasta 6 cm de diámetro y pueden ser lobuladas. Las paredes de los cisticercos del espacio subaracnoideo o de los ventrículos pueden ser muy finas y a menudo la densidad de su contenido líquido es igual a la del LCR. Por tanto, los únicos hallazgos identificables en la tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) en la neurocisticercosis es hidrocefalia obstructiva o mayor contraste de las meninges basales. Un neurorradiólogo experto distingue los cisticercos en los ventrículos o en el espacio subaracnoideo en la resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI) o en la tomografía computadorizada con contraste intraventricular. La tomografía es más sensible que la MRI para la identificación de las lesiones calcificadas, mientras que la resonancia es más sensible para identificar lesiones quísticas con potenciación.

El segundo criterio diagnóstico principal es la detección de anticuerpos específicos contra los cisticercos. Aunque las tasas de resultados positivos y negativos falsos de la mayoría de los análisis que utilizan antígenos no frac-

CUADRO 213-1 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS PROPUESTOS PARA LA CISTICERCOSIS EN HUMANOS[a]

1. Criterios absolutos
   a. Demostración de los cisticercos por estudio histológico o microscópico del material de biopsia
   b. Visualización del parásito en el fondo de ojo
   c. Demostración neurorradiográfica de las lesiones quísticas que contienen un escólex característico
2. Criterios mayores
   a. Lesiones neurorradiográficas que sugieren neurocisticercosis
   b. Demostración de anticuerpos contra cisticercos en el suero por el método de enzimoinmunotransferencia
   c. Resolución de las lesiones quísticas intracraneales espontáneamente o después de terapia con albendazol o prazicuantel solo
3. Criterios menores
   a. Lesiones compatibles con neurocisticercosis detectada por estudios neuroimagenológicos
   b. Manifestaciones clínicas sugerentes de neurocisticercosis
   c. Demostración de anticuerpos contra cisticercos o antígeno de los parásitos por medio de ELISA en líquido cefalorraquídeo
   d. Signos de cisticercosis fuera del sistema nervioso central (como las calcificaciones en forma de habano en partes blandas)
4. Criterios epidemiológicos
   a. Residir en un área en la cual la cisticercosis es endémica
   b. Viajes frecuentes a zonas en las cuales es endémica la cisticercosis
   c. Contacto en el núcleo familiar con un individuo infectado de *Taenia solium*

[a] El diagnóstico se confirma ya sea con un criterio absoluto o por la combinación de dos criterios mayores, un criterio menor y un criterio epidemiológico. El diagnóstico probable se apoya en satisfacer 1) un criterio mayor más dos criterios menores; 2) un criterio mayor más un criterio menor y un criterio epidemiológico, o 3) tres criterios menores más un criterio epidemiológico.

Nota: ELISA, prueba de inmunoadsorbente ligado a enzimas.

Fuente: modificado de Del Brutto y colaboradores.

cionados son elevadas, el problema se puede solucionar utilizando la inmunotransferencia, que es más específica. La especificidad de un análisis de inmunotransferencia que emplee glucoproteínas purificadas con lectina de lenteja es superior a 99% y su sensibilidad es alta. Sin embargo, los pacientes con una lesión intracraneal única o con calcificaciones pueden ser seronegativos. Con esta prueba, la sensibilidad diagnóstica es mayor en las muestras de suero que en las de LCR. Todos los antígenos diagnósticos han sido clonados y se está desarrollando una prueba de inmunoadsorbente ligado a enzimas (*enzyme-linked immunosorbent assay*, ELISA) con antígenos recombinantes. Los análisis de detección de antígenos que utilizan anticuerpos monoclonales para detectar antígenos del parásito en sangre o líquido cefalorraquídeo pueden facilitar el diagnóstico. Sin embargo, estos análisis no se encuentran ampliamente disponibles.

Diversos estudios han demostrado que los criterios clínicos ayudan al diagnóstico en casos seleccionados. En los pacientes de áreas endémicas con lesión potenciada única y convulsiones, examen físico normal y ausencia de síntomas generales (es decir, sin fiebre, adenopatías, ni alteraciones en la radiografía de tórax), se encontró que las lesiones redondeadas de 5 a 20 mm de diámetro sin desviación de la línea media que aparecían en la CT casi siempre estaban causadas por neurocisticercosis. Por último, la resolución de las lesiones, ya sea de manera espontánea o después de tratamiento con albendazol como fármaco único, apoya el diagnóstico de neurocisticercosis.

Los criterios diagnósticos menores incluyen signos neuroimagenológicos sugerentes de cisticercosis (aunque menos característicos), manifestaciones clínicas compatibles con neurocisticercosis (p. ej., convulsiones, hidrocefalia o alteraciones del estado mental), pruebas de cisticercosis fuera del sistema nervioso central (SNC) (como calcificaciones en forma de puro en los tejidos blandos) o anticuerpos en el LCR detectados por ELISA. Los criterios epidemiológicos incluyen exposición a un portador de tenia o miembros de la familia infectados con *T. solium*, residencia actual o anterior en áreas endémicas y viajes frecuentes a estas regiones.

El diagnóstico se confirma cuando el paciente tiene un solo criterio absoluto o una combinación de dos criterios principales, uno menor y uno epidemiológico (cuadro 213-1). El diagnóstico de probabilidad se apoya en la presencia de: 1) un criterio mayor y dos menores; 2) un criterio mayor más uno menor y un criterio epidemiológico, o 3) tres criterios menores más uno epidemiológico. En la neurocisticercosis el LCR suele estar alterado, pero las anormalidades no son patognomónicas. Se puede encontrar pleocitosis con predominio de linfocitos, neutrófilos o eosinófilos; elevación de la concentración de proteínas y glucosa dentro de límites normales o, con menor frecuencia, reducida.

Rx TENIOSIS SOLIUM Y CISTICERCOSIS

La infección intestinal por *T. solium* se trata con una sola dosis de prazicuantel (10 mg/kg). Conviene señalar, sin embargo, que en los pacientes que sufren cisticercosis concomitante no diagnosticada, este fármaco puede provocar una respuesta inflamatoria del sistema nervioso central. La niclosamida (2 g) también es eficaz, pero no se dispone de ella ampliamente.

El tratamiento inicial de la neurocisticercosis se debe dirigir al tratamiento de los síntomas como convulsiones o hidrocefalia. Las convulsiones por lo general se pueden controlar con tratamiento antiepiléptico. Si hay lesiones parenquimatosas, éstas se resuelven sin el desarrollo de calcificaciones y si el paciente permanece sin convulsiones, el tratamiento antiepiléptico se puede interrumpir después de uno o dos años. Los estudios clínicos con grupo testigo con placebo clarificarán las ventajas clínicas de los fármacos antiparasitarios para la neurocisticercosis del parénquima cerebral. En la mayor parte de los estudios se han observado tendencias más rápidas a la resolución de las anomalías neurológicas. Los beneficios clínicos son menos espectaculares y pueden consistir sobre todo en acortamiento del periodo durante el cual ocurren convulsiones recurrentes y disminuye el número de pacientes que tienen muchas convulsiones recurrentes. Para el tratamiento de pacientes con cisticercos en el parénquima cerebral, la mayoría de los autores recomiendan el uso de fármacos antiparasitarios, lo que incluye prazicuantel (50 a 60 mg/kg/día en tres dosis divididas por 15 a 30 días) o albendazol (15 mg/kg/día por ocho a 28 días). Ambos fármacos pueden incrementar la respuesta inflamatoria alrededor del parásito muerto, lo que incrementaría las convulsiones o la hidrocefalia. Así, los pacientes que reciben estos fármacos deben ser sometidos a vigilancia cuidadosa con el empleo de glucocorticoides en dosis altas durante el tratamiento. Como estos fármacos inducen el metabolismo de primer paso del prazicuantel y pueden amortiguar su efecto antiparasitario, se debe administrar cimetidina al mismo tiempo para inhibir el metabolismo del prazicuantel.

Para pacientes con hidrocefalia, la piedra angular del tratamiento es la reducción urgente de la presión endocraneal. En la hidrocefalia obstructiva es preferible extraer todos los cisticercos por cirugía endoscópica. Sin embargo, esta cirugía no siempre es posible. Otra alternativa es realizar primero una derivación ventriculoperitoneal. Las derivaciones por lo general fallan, pero se han obtenido índices más bajos de falla con administración de fármacos antiparasitarios y glucocorticoides. Es poco frecuente que en la actualidad se requiera de la craneotomía abierta para extraer los cisticercos. Los pacientes con quistes subaracnoideos o cisticercos gigantes deben recibir glucocorticoides para reducir la aracnoiditis y la vasculitis que los acompañan. Cuando existe hidrocefalia, la mayoría de los especialistas recomiendan tratamientos largos con antiparasitarios y cirugía. En pacientes con edema cerebral e hipertensión endocraneal por lesiones inflamatorias múltiples, la base del tratamiento son los glucocorticoides; los antiparasitarios están contraindicados. En pacientes con lesiones oculares y de la médula espinal, la inflamación inducida por los fármacos puede causar daño irreversible. La mayoría de los pacientes deben ser tratados quirúrgicamente, aunque se han publicado algunos casos que curaron con tratamiento farmacológico.

Prevención. Las medidas para la prevención de la infección intestinal por *T. solium* consisten en aplicar al consumo de la carne de cerdo las mismas precauciones descritas anteriormente para la carne de res a fin de evitar la infección por *T. saginata*. La prevención de la cisticercosis implica reducir la posibilidad de ingerir huevos procedentes de las heces por medio de una buena higiene personal, la eliminación eficaz de las excretas y el tratamiento y prevención de las infecciones intestinales humanas. Se ha administrado tratamiento masivo a poblaciones humanas y porcinas en un esfuerzo para erradicar la enfermedad.

EQUINOCOCOSIS

La equinococosis es una infección del ser humano causada por las larvas de *Echinococcus granulosus, Echinococcus multilocularis* o *Echinococcus vogeli. E. granulosus* produce lesiones quísticas uniloculares y prevalece en áreas donde el ganado se cría con los perros.

Estos parásitos se encuentran en todos los continentes, con áreas de gran prevalencia en China, Asia central, Medio Oriente y región del Mediterráneo, África oriental y partes de Sudamérica. Los estudios moleculares indican que las cepas de *E. granulosus* podrían pertenecer a más de una especie; específicamente, es probable que las cepas de ovejas, ganado vacuno, puercos, caballos y camellos pertenezcan a especies distintas. *E. multilocularis* produce lesiones alveolares multiloculares localmente invasoras y reside en las regiones alpinas, subárticas o árticas, incluidos Canadá, Estados Unidos y norte y centro de Europa; China y Asia central. *E. vogeli* produce una enfermedad hidatídica poliquística y sólo se encuentra en América Central y del Sur.

Al igual que otros cestodos, las especies de equinococos poseen hospedadores intermediarios y definitivos. Los hospedadores definitivos son los perros, que expulsan los huevos con las heces. Después de la ingestión de huevecillos se desarrollan los quistes en el hospedador intermedio, como ovejas, ganado, seres humanos, cabras, camellos y caballos para el complejo de *E. granulosus* y de ratones y otros roedores para *E. multilocularis*. Cuando un perro (*E. granulosus*) o zorro (*E. multilocularis*) ingieren carne de res o de cordero que contiene quistes, se completa el ciclo vital.

Etiología. El gusano *E. granulosus* adulto es pequeño (5 mm de longitud), habita durante cinco a 20 meses en el yeyuno de los perros y sólo posee tres proglótides, una inmadura, una madura y otra grávida. El segmento grávido se escinde para liberar huevos que morfológicamente son imposibles de distinguir de los huevos de *Taenia* y tienen una consistencia extremadamente dura. Cuando el humano ingiere los huevos, los embriones salen de ellos, atraviesan la mucosa intestinal, pasan a la circulación portal y son transportados a diversos órganos, casi siempre el hígado y los pulmones. Las larvas se desarrollan formando quistes hidatídicos uniloculares llenos de líquido, constituidos por una membrana externa y una capa germinativa interna. Los quistes hijos se forman a partir de la superficie interna de la capa germinativa, al igual que las estructuras quísticas germinativas denominadas *cápsulas anidadas*. Dentro de estas cápsulas anidadas se encuentra un gran número de nuevas larvas, denominadas *protoescólices*. Los quistes se expanden lentamente a lo largo de los años.

El ciclo vital de *E. multilocularis* es similar con excepción de los caninos silvestres, como los zorros, los cuales actúan como hospedadores definitivos y los roedores pequeños actúan como hospedadores intermedios. Sin embargo, su forma larvaria es muy diferente porque permanece en la fase proliferativa, el parásito siempre es multilocular y las vesículas sin cápsula anidada o protoescólices invaden progresivamente los tejidos del hospedador por extensión periférica de procesos de la capa germinal.

Manifestaciones clínicas. Los quistes de equinococos, de crecimiento lento, suelen permanecer asintomáticos hasta que su tamaño o el efecto de masa ocupativa en el órgano afectado originan síntomas. Las localizaciones más frecuentes de estos quistes son el hígado y los pulmones. En 66% de las infecciones por *E. granulosus* y en casi todas las causadas por *E. multilocularis* hay afección hepática. Puesto que pasan años antes de que los quistes crezcan lo suficiente como para provocar síntomas, es posible que se descubran de manera accidental en radiografías o ecografías.

Los pacientes con equinococosis hepática sintomática presentan casi siempre dolor abdominal o una masa palpable en el hipocondrio derecho. La compresión de un conducto biliar o la fuga de líquido del quiste al árbol biliar puede simular una colelitiasis recidivante y la obstrucción biliar causa ictericia. La rotura o la fuga episódica de un quiste hidatídico puede producir fiebre, prurito, urticaria, eosinofilia o anafilaxis. Los quistes hidatídicos pulmonares se pueden romper hacia el árbol bronquial o hacia la cavidad peritoneal y causar tos, dolor torácico o hemoptisis. La rotura de un quiste hidatídico, ya sea espontánea o en la cirugía, puede dar lugar a la diseminación multifocal de las protoescólices, las cuales suelen formar más quistes. Otras manifestaciones se deben a la afección ósea (invasión de la cavidad medular con lenta erosión ósea que produce fracturas patológicas), del sistema nervioso central (lesiones de masa ocupativa), del corazón (defectos de conducción, pericarditis) y de la pelvis (masa pélvica).

La manifestación característica de las formas larvarias de *E. multilocularis* es un tumor hepático de lento crecimiento, con destrucción progresiva del hígado y extensión a estructuras vitales. Los pacientes por lo general reportan dolor en ambos hipocondrios y en el epigastrio. Puede haber hepatomegalia e ictericia obstructiva. Las lesiones pueden infiltrar órganos adyacentes (diafragma, riñones o pulmones) o dar metástasis al bazo, los pulmones o el cerebro.

Diagnóstico. Los estudios radiográficos y con técnicas de imagen son importantes para identificar y evaluar los quistes equinocócicos. Las radiografías simples permitirán definir los quistes pulmonares de *E. granulosus*, habitualmente como tumoraciones irregulares redondeadas de densidad uniforme, pero se pueden pasar por alto en otros órganos, a menos que exista calcificación de la pared (como ocurre en el hígado). La MRI, la CT y la ecografía revelan quistes bien definidos con paredes gruesas o finas. Cuando los quistes más antiguos contienen una capa de arena hidatídica que tiene abundantes escólices acumulados, estos métodos de imagen permiten detectar esta capa de líquido con una densidad diferente. Sin embargo, el hallazgo más específico, cuando se encuentra, es la presencia de los quistes hijos dentro del quiste mayor. Este hallazgo, al igual que la cáscara de huevo o calcificación mural en la CT, sugiere una infección por *E. granulosus* y ayuda a diferenciar el quiste de los carcinomas, los abscesos hepáticos bacterianos o amebianos y los hemangiomas. En contraste, la ecografía y la CT de los quistes hidatídicos alveolares revelan tumoraciones sólidas indiferenciadas con necrosis central y calcificaciones en forma de placas.

El diagnóstico específico de *E. granulosus* se realiza por medio del examen de los líquidos aspirados en busca de protoescólices o ganchos; sin embargo, la aspiración diagnóstica no se recomienda como método convencional, debido al riesgo de extravasación de líquido con la consiguiente diseminación de la infección o la aparición de reacciones anafilácticas. Los análisis serológicos pueden ser útiles, aunque un resultado negativo no excluye el diagnóstico de equinococosis. Los quistes hepáticos provocan respuestas de anticuerpos en alrededor de 90% de los casos, mientras que 50% de los pacientes con quistes pulmonares son seronegativos. El método con mayor grado de especificidad es la detección con inmunotransferencia del anticuerpo específico frente a los antígenos equinocócicos.

Rx EQUINOCOCOSIS

El tratamiento de la equinococosis quística depende del tamaño y localización de los quistes, así como de sus manifestaciones y de la salud general del paciente. La cirugía ha sido el principal método para el tratamiento definitivo. En la actualidad, se recomienda estadificar por ecografía la infestación por *E. granulosus* **(fig. 213-2)**. Para las lesiones en estadio CE1, las no complicadas en estadio CE1 y algunas en estadio CE2, ahora se recomienda un procedimiento llamado aspiración percutánea con infusión de escolicidas y reaspiración (*percutaneous aspiration, infusion of scolicidal agents, and reaspiration*, PAIR), en lugar de la cirugía. La PAIR está contraindicada en quistes de localización superficial (por el riesgo de rotura), quistes con múltiples subdivisiones internas tabicadas (estructura en panal de abeja) y quistes que se comunican con el árbol biliar. Por lo menos cuatro días antes del procedimiento se debe iniciar un tratamiento profiláctico de peritonitis secundaria por derrame inadvertido del líquido, con albendazol (15 mg/kg/día dividido en dos dosis). La profilaxis se continúa por un tiempo mínimo de cuatro semanas. La aspiración guiada por ecografía o CT permite confirmar el diagnóstico al demostrar la presencia de protoescólices en el líquido de aspiración. Después de la aspiración se inyecta medio de contraste para descartar comunicaciones ocultas dentro de las vías biliares. Otra alternativa consiste en buscar bilis en el líquido aspirado por medio de tira reactiva. Si no se encuentra bilis y no hay comunicación, se procede a aspirar el medio de contraste y a inyectar el escolicida (por lo general, alcohol o solución salina hipertónica). Es posible que sea necesario puncionar por separado los quistes hijos dentro del quiste primario. En manos de médicos con mucha experiencia, los índices de curación y de recaídas se aproximan a los que se obtienen con cirugía,

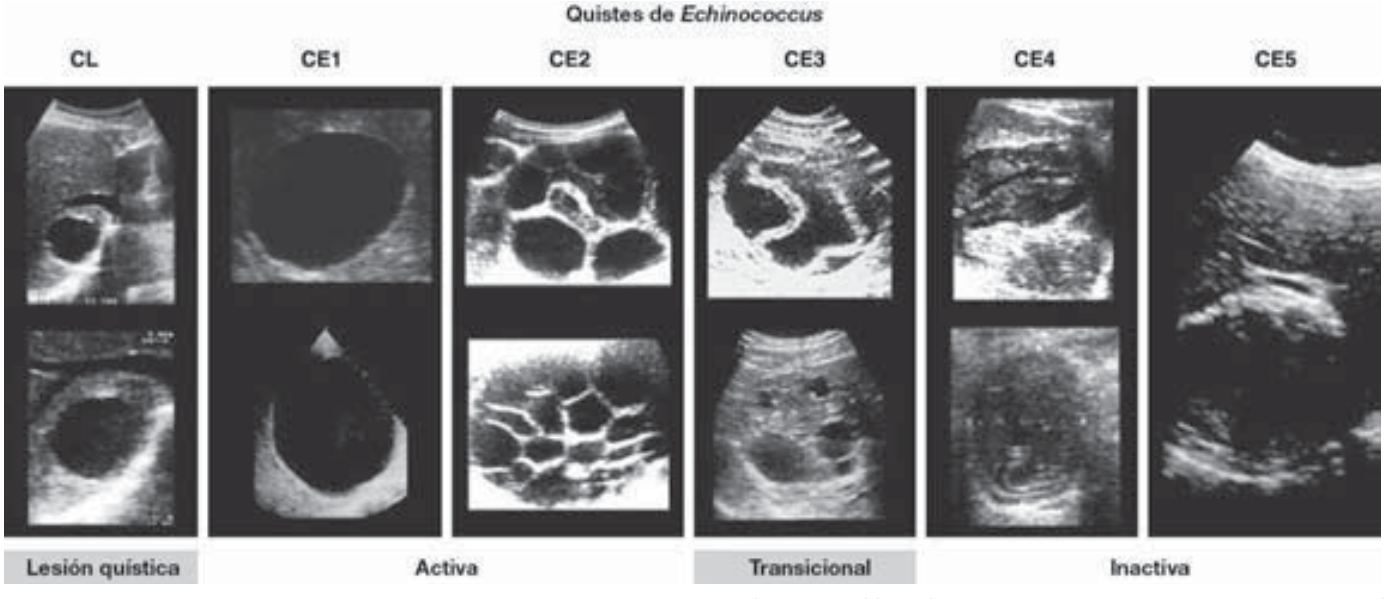

FIGURA 213-2. El tratamiento de la enfermedad hidatídica quística causada por *Echinococcus granulosus* se basa en la viabilidad del parásito, la cual se valora por su apariencia en las imágenes radiográficas. Por su aspecto en la ecografía las lesiones se clasifican como activas, en transición o inactivas. Los *quistes activos* incluyen los tipos CL (lesión quística [*cystic lesion*] y sin pared quística visible); CE1 (con pared quística visible y ecos internos [signo de copos de nieve]) y CE2 (con pared quística visible y tabiques internos). Los *quistes en transición* (CE3) pueden tener membranas laminares desprendidas o presentar colapso parcial. Los *quistes inactivos* incluyen los tipos CE4 (masa no homogénea) y CE5 (quiste con pared calcificada gruesa). [*Adaptada de RL Guerrant et al (eds): Tropical Infectious Diseases: Principles, Pathogens and Practice, 2d ed, p 1312. © 2005, con autorización de Elsevier Science.*]

con la ventaja de que la morbilidad perioperatoria es menor y la hospitalización es más corta.

La cirugía sigue siendo el tratamiento de elección en los casos complicados (p. ej., cuando los quistes se comunican con las vías biliares) o cuando las lesiones se localizan en zonas inaccesibles a la PAIR. Para *E. granulosus* se prefiere utilizar pericistectomía, con extirpación del quiste entero y del tejido fibroso que lo rodea. Los riesgos del derrame de líquido durante la cirugía o la PAIR consisten en choque anafiláctico y diseminación de protoescólices infecciosas. Esta última complicación se puede reducir al mínimo teniendo mucho cuidado en evitar el derrame del quiste y empapando los campos en solución salina hipertónica. La infusión de fármacos escolicidas ya no se recomienda debido a problemas de hipernatriemia, intoxicación o colangitis esclerosante. En las infecciones por *E. granulosus*, también se debe administrar albendazol, que tiene actividad contra el equinococo; es necesario iniciarlo días antes de la cirugía y continuarlo durante varias semanas. El prazicuantel (50 mg/kg/día durante dos semanas) puede acelerar la muerte de los protoescólices. El tratamiento farmacológico con albendazol, sin cirugía o aspiración, durante 12 semanas a seis meses cura cerca de 30% de los casos y logra la mejoría de otro 50% de los enfermos. En muchos casos de fracaso terapéutico, las infecciones por *E. granulosus* se tratan después con éxito con PAIR o con un régimen farmacológico adicional. La mejor manera de valorar la respuesta al tratamiento es por medio de estudios de imagen seriados, poniendo atención al tamaño y la consistencia del quiste. Algunos quistes podrían no mostrar resolución radiográfica completa aunque no haya protoescólices viables. Algunos de estos quistes con resolución radiográfica parcial (p. ej., CE4) se pueden tratar con observación como única medida.

La resección quirúrgica sigue siendo el tratamiento de elección de las infestaciones por *E. multilocularis*. La extirpación completa del parásito ofrece la mejor oportunidad de curación. Se recomienda tomar albendazol de manera continua por lo menos durante dos años después de la cirugía curativa. La mayor parte de los casos se detectan en un estadio en el cual no es posible la resección completa; en estos casos, el albendazol se debe tomar por tiempo indefinido, bajo vigilancia cuidadosa. En algunos casos se han realizado trasplantes de hígado debido al tamaño de la resección requerida. Sin embargo, la inmunodepresión continua favorece la proliferación de las larvas de *E. multilocularis* y la reinfección del trasplante. Por lo tanto, es necesario el tratamiento con albendazol por tiempo indefinido.

Prevención. En las zonas endémicas, la equinococosis se puede prevenir administrando prazicuantel a los perros infectados e impidiendo el acceso de éstos a los mataderos y a despojos de animales infectados o vacunando a las ovejas. La reducción del número de perros vagabundos ayuda a disminuir la prevalencia de infección en humanos.

HIMENOLEPIASIS NANA

La infección por *Hymenolepis nana*, la tenia enana, es la más frecuente de todas las infecciones por cestodos. *H. nana* es endémica en los climas templados y tropicales de todo el mundo. La infección se disemina por contaminación fecal u oral y es frecuente en los niños que viven en instituciones cerradas.

Etiología y patogenia. *H. nana* es el único cestodo del ser humano que no requiere un hospedador intermediario. Tanto la fase de larva como la de gusano adulto tienen lugar en el mismo hospedador. El parásito adulto de la tenia más pequeña que parasita al hombre mide alrededor de 2 cm de longitud y se aloja en la porción proximal del íleon. Las proglótides, bastante pequeñas y que rara vez se observan en las heces, liberan huevecillos esféricos de 30 a 44 µm de diámetro, cada uno de ellos con una oncosfera provista de seis ganchos. Los huevos son infecciosos desde el primer momento, pero son incapaces de sobrevivir en el ambiente externo durante más de 10 días. La infección por *H. nana* se puede adquirir también por medio de la ingestión de insectos infectados (especialmente larvas de *Tenebrio monitor* y de pulgas). Cuando un nuevo hospedador ingiere el huevo, la oncosfera se libera y penetra en las vellosidades intestinales, convirtiéndose en larva cisticercoide. Las larvas emigran de regreso hasta la luz intestinal, se fijan a la mucosa y maduran durante 10 a 12 días hasta transformarse en gusanos adultos. Los huevos también se pueden fijar antes de pasar a las heces, originando una autoinfección interna con aumento del número de gusanos intestinales. Aunque la vida de *H. nana* adulta dura aproximadamente de cuatro a 10 semanas, el ciclo de autoinfección perpetúa la parasitación.

Manifestaciones clínicas. La infección por *H. nana* suele ser asintomática, incluso aunque el número de gusanos intestinales sea muy abundante. Cuando la infección es intensa, aparecen anorexia, dolor abdominal y diarrea.

Diagnóstico. La infección se diagnostica por el hallazgo de huevecillos en las heces.

Rx HIMENOLEPIASIS NANA

El tratamiento más adecuado es el prazicuantel (25 mg/kg una sola vez), que actúa tanto contra los gusanos adultos como contra los cisticercoides de las vellosidades intestinales. Como alternativa se puede emplear nitazoxanida (500 mg dos veces al día por tres días).

Prevención. Una buena higiene personal y la mejoría de las instalaciones sanitarias permiten erradicar la enfermedad. Las epidemias se han controlado por medio de la quimioterapia indiscriminada y mejorando las medidas de higiene.

HIMENOLEPIASIS DIMINUTA

Hymenolepis diminuta, un cestodo de los roedores, ocasionalmente puede infectar a los niños pequeños, quienes ingieren el gusano adulto al tomar cereales no cocinados contaminados por pulgas u otros insectos en los que se encuentran las larvas. La infección suele ser asintomática y se diagnostica por medio de la detección de huevecillos en las heces. En la mayoría de los casos el tratamiento con prazicuantel logra la curación.

DIFILOBOTRIASIS

Diphyllobothrium latum y otras especies de *Diphyllobothrium* se encuentran en lagos, ríos y deltas del hemisferio norte, África central y Chile.

Etiología y patogenia. El gusano adulto, la tenia más larga existente (hasta 25 m), se adhiere a la mucosa del íleon y, ocasionalmente, del yeyuno por medio de sus ventosas localizadas en su escólex alargado. El gusano adulto posee de 3 000 a 4 000 proglótides, que liberan alrededor de un millón de huevecillos al día por las heces; éstos alcanzan el agua, se abren y liberan un embrión que nada libremente y que puede ser ingerido por pequeños crustáceos de agua dulce (especies *Cyclops* o *Diaptomus*). Cuando un crustáceo infectado que contiene un procercoide desarrollado es ingerido por un pez, la larva emigra hasta el tejido muscular de éste y crece hasta convertirse en plerocercoide o larva espargano. El ser humano contrae la infección cuando ingiere pescado crudo infectado. Después de tres a cinco semanas, la tenia madura y se transforma en gusano adulto en el intestino humano.

Manifestaciones clínicas. La mayor parte de las infecciones por *D. latum* son asintomáticas, aunque pueden provocar molestias abdominales transitorias, diarrea, vómito, debilidad y pérdida de peso. En ocasiones, la infección produce dolor abdominal agudo y obstrucción intestinal; en casos poco frecuentes, las proglótides migratorias pueden ocasionar colangitis o colecistitis. Debido a que las tenias absorben grandes cantidades de vitamina B_{12} e interfieren con su absorción ileal, puede haber deficiencia de la misma. Hasta 2% de los pacientes infectados, sobre todo de edad avanzada, presentan anemia megaloblástica que simula una anemia perniciosa y pueden tener secuelas neurológicas debidas a la deficiencia de vitamina B_{12}.

Diagnóstico. El diagnóstico se establece fácilmente por el hallazgo de los huevecillos característicos en las heces. Los huevos poseen una cáscara única con un opérculo en un extremo y una protuberancia en el otro. A veces se detecta eosinofilia leve o moderada.

Rx DIFILOBOTRIASIS

El prazicuantel (5 a 10 mg/kg, dosis única) es muy eficaz. Si existe deficiencia de vitamina B_{12} se administrará esta vitamina por vía parenteral.

Prevención. La infección se previene calentando pescado a 54°C por 5 min o congelándolo a –18°C por 24 h. La preparación del pescado en salmuera con una elevada concentración de sal durante largos periodos destruye los huevecillos.

DIPILIDIOSIS

Dipylidium caninum, una tenia frecuente en perros y gatos, puede infectar accidentalmente al ser humano. Los animales, y ocasionalmente el humano, se infectan al ingerir pulgas que albergan los cisticercoides. Los niños tienen más probabilidad de infectarse que los adultos. Casi todas las infecciones son asintomáticas, aunque pueden causar dolor abdominal, diarrea, prurito anal, urticaria y eosinofilia. El diagnóstico se establece por medio del hallazgo de

proglótides en las heces. Al igual que en la infección por *D. latum,* el tratamiento consiste en la administración de prazicuantel. La prevención requiere el tratamiento antihelmíntico y el control de las pulgas de los perros y los gatos domésticos.

ESPARGANOSIS

El ser humano se puede infectar por la larva espargano o plerocercoide, de una tenia difilobotroide del género *Spirometra.* La infección se adquiere por el consumo de agua que contenga *Cyclops* infectados, por la ingestión de serpientes, pájaros o mamíferos infectados o por la aplicación de carne infectada como cataplasmas. El gusano emigra lentamente por los tejidos y la enfermedad se suele presentar como una tumefacción subcutánea. En ocasiones se afectan los tejidos periorbitarios y la esparganosis ocular puede destruir el ojo. El tratamiento de la esparganosis localizada se realiza por medio de la extirpación quirúrgica.

CENUROSIS

Esta rara infección del ser humano debida a la larva (cenuro) de la tenia canina *Taenia multiceps* o *Taenia serialis* origina una lesión quística ocupativa. Al igual que en la cisticercosis, las localizaciones más frecuentes son el sistema nervioso central y el tejido subcutáneo. Para establecer el diagnóstico y el tratamiento definitivos se requiere la extirpación quirúrgica de la lesión. Los medicamentos suelen ser ineficaces.

PÁGINA ELECTRÓNICA DE INTERÉS: ***CDC Division of Parasitic Diseases. www.cdc.gov/ncidod/dpd/default.htm***

LECTURAS ADICIONALES

Del Brutto OH et al: Proposed diagnostic criteria for neurocysticercosis. Neurology 57:177, 2001

Eckert J, Deplazes P: Biological, epidemiological, and clinical aspects of echinococcosis, a zoonosis of increasing concern. Clin Microbiol Rev 17:107, 2004

Garcia HH et al: A trial of antiparasitic treatment to reduce the rate of seizures due to cerebral cysticercosis. N Engl J Med 350:249, 2004

——— et al: Current consensus guidelines for treatment of neurocysticercosis. Clin Microbiol Rev 15:747, 2002

Nash TE et al: Treatment of neurocysticercosis: Current status and future research needs. Neurology 67:1120, 2006

Pawlowski ZS et al: Echinococcosis in humans: Clinical aspects, diagnosis, and treatment, in *WHO/OIE Manual on Echinococcosis in Humans and Animals: A Public Health Problem of Global Concern,* J Eckert et al (eds). Paris, World Organization for Animal Health, 2001

Schantz PM et al: Echinococcosis, in *Tropical Infectious Diseases: Principles, Pathogens and Practice,* 2d ed, RL Guerrant et al (eds). Philadelphia, Churchill Livingstone, 2005, p 1304

Singh G, Prabhakar S: *Taenia solium Cysticercosis: From Basic Science to Clinical Science*. Wallingford, UK, CABI Publishing, 2002

World Health Organization Informal Working Group on Echinococcosis: International classification of ultrasound images in cystic echinococcosis for application in clinical and field epidemiological settings. Acta Tropica 85:253, 2003

———: PAIR puncture, aspiration, injection, re-aspiration: An option for the treatment of cystic echinococcosis. WHO/CDS/CSR/ APH/2001.6. Geneva, WHO, 2001

214 Bioterrorismo microbiano

H. Clifford Lane, Anthony S. Fauci

Las descripciones del empleo de patógenos microbianos como posibles armas de guerra o terrorismo datan de épocas antiguas. Entre las más citadas están la contaminación del suministro de agua 600 años a.C. con el hongo *Claviceps purpurea* (el cornezuelo del centeno) por parte de los asirios, el lanzamiento de cadáveres de víctimas de la peste en los muros de la ciudad de Kaffa por los soldados tártaros en 1346 y la propagación de la viruela a la población estadounidense nativa leal a Francia mediante sábanas contaminadas por los ingleses en 1767. A pesar de que en épocas de guerra se utilizaron armas químicas en fechas no muy lejanas (cap. 215), los hechos trágicos del 11 de septiembre de 2001, seguidos poco después por los envíos de esporas de carbunco a través del sistema postal de Estados Unidos, cambiaron radicalmente la opinión del público estadounidense respecto a la vulnerabilidad de la población a ataques bioterroristas con microorganismos, así como la seriedad y los intentos del gobierno federal para proteger a la ciudadanía contra nuevos ataques. La ciencia moderna ha elaborado métodos para la propagación deliberada o el agravamiento de enfermedades en formas que desconocían nuestros antepasados. La combinación de investigación de ciencias básicas, práctica médica adecuada y vigilancia constante es un factor necesario de defensa contra tales ataques.

Los efectos posibles de un ataque bioterrorista pueden ser enormes y originar no sólo la muerte sino complicaciones graves a miles de personas, aunque lo normal es que los actos de bioterrorismo tengan su impacto máximo en el miedo y el terror que generan. A diferencia de la guerra biológica, en que el objetivo fundamental es la destrucción del enemigo al infligirle el máximo número de bajas, una meta importante del bioterrorismo es destruir el espíritu de la sociedad, al infundirle miedo e incertidumbre. El impacto biológico real de una sola acción podría ser pequeño, pero el grado de perturbación generado por la simple idea de que el ataque sea factible es enorme; ello se pudo advertir fácilmente por el impacto que tuvieron los envíos del material de carbunco a través del sistema postal estadounidense y la interrupción funcional de las actividades de la rama legislativa del gobierno después de ellos. Por tanto, el punto decisivo en la defensa contra estos ataques consiste en contar con un sistema de vigilancia sanitaria y de enseñanza de gran funcionalidad, para que se puedan identificar pronto estas situaciones y frenarlas eficazmente. Ello se complementa con la posibilidad de contar desde mucho antes con medidas adecuadas (p. ej., formas de diagnóstico, terapéutica y vacunas) como contrapartida al ataque bioterrorista.

En Estados Unidos, el *Working Group for Civilian Biodefense* ha elaborado una lista de las características que hacen que los agentes biológicos sean particularmente eficaces como armas destructivas **(cuadro 214-1)**; entre estas características están su facilidad de propagación y transmisión y también la presencia de bases de datos adecuadas para que los recién llegados a este campo apliquen inmediatamente los buenos principios científicos contra las intenciones perversas de otros. Las sustancias bioterroristas pueden utilizarse en su forma natural o modificarse deliberadamente para ejercer un impacto máximo. Entre las estrategias para maximizar los efectos nocivos de estas sustancias, están las modificaciones genéticas de los microorganismos para generar resistencias a los antimicrobianos o su "evasión" del sistema inmunitario, la creación de aerosoles de partículas finas, el tratamiento químico para estabilizar y prolongar la infectividad y la alteración del alcance en el hospedador por medio de cambios en las proteínas de superficie. Algunas de las estrategias pertenecen a la categoría de la *adecuación bélica destructiva* ("*armamentización*"), término usado a menudo para describir las modificaciones de los microbios o toxinas de forma que se garantice su efecto devastador una vez liberados. Por ejemplo, la adecuación destructiva del carbunco por los soviéticos incluyó la producción de enormes cantidades de esporas en una presentación que conservaba el estado de aerosol por largo tiempo; éstas tenían el diámetro suficiente para penetrar fácilmente en la porción baja de las vías respiratorias y así ser objeto de liberación masiva mediante bombas pequeñas ampliamente dispersas.

En Estados Unidos, los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) han clasificado las posibles amenazas biológicas en tres categorías: A, B y C **(cuadro 214-2)**. Los microorganismos de la categoría A son patógenos de prioridad máxima, porque imponen el mayor peligro a la seguridad nacional, ya que: 1) pueden ser diseminados o transmitidos fácilmente de una persona a otra; 2) originan tasas altas de mortalidad y son capaces de ejercer un enorme impacto en la salud pública; 3) pueden generar pánico y perturbaciones sociales en grandes masas, y 4) necesitan acciones especiales para preparar las medidas de salud pública. Los de la categoría B son patógenos que ocupan el segundo lugar de prioridad e incluyen los que pueden diseminarse con alguna facilidad, originan moderadas complicaciones con escasa mortalidad y necesitan una capacidad diagnóstica mucho más amplia y específica. Los agentes de la categoría C son los terceros en cuanto a prioridad; incluyen patógenos que originan situaciones de urgencia, es decir, aquellos contra los cuales la población general no tiene inmunidad y que pueden ser "modificados" por ingeniería genética para su diseminación masiva en fecha futura, por su disponibilidad, fácil producción y diseminación, capacidad de originar altas cifras de morbilidad y mortalidad y enorme trascendencia para la salud pública. Un ejemplo de esa índole sería la posible cepa pandémica de influenza, como la aviar. Sin embargo, hay que destacar que estas designaciones son empíricas y con base en las circunstancias evolutivas como evaluaciones del peligro fundado en datos, es posible modificar la cuantificación de prioridades de cualquier microbio o toxina particular. La clasificación de los CDC también refleja en gran medida la gravedad de la enfermedad producida por un microorganismo particular y no su acceso por parte de terroristas potenciales.

CUADRO 214-1 CARACTERÍSTICAS BÁSICAS DE LOS AGENTES BIOLÓGICOS UTILIZADOS COMO ARMAS

1. Morbilidad y mortalidad altas
2. Posibilidad de propagación de una persona a otra
3. Pequeña dosis infectante y capacidad infectante alta por aerosol
4. No poseer medios para un diagnóstico rápido
5. No contar en forma universal con una vacuna eficaz
6. Posibilidad de originar ansiedad
7. Capacidad de obtener el patógeno y facilidad de producción
8. Estabilidad en el ambiente
9. Base de datos de investigación y desarrollo previos
10. Posibilidad de servir como arma biológica

Fuente: con autorización de L. Borio et al: JAMA 287:2391, 2002.

CUADRO 214-2 CATEGORÍAS DE LOS AGENTES A, B Y C SEGÚN LOS CDC

Categoría A
- Carbunco (*Bacillus anthracis*)
- Botulismo (toxina de *Clostridium botulinum*)
- Peste (*Yersinia pestis*)
- Viruela (*Variola major*)
- Tularemia (*Francisella tularensis*)
- Víricas, fiebres hemorrágicas
  - Arenavirus: Lassa, Nuevo Mundo (Machupo, Junín, Guanarito y Sabia)
  - Bunyaviridae: Crimea-Congo, valle del Rift
  - Filoviridae: Ébola, Marburgo

Categoría B
- Brucelosis (especies de *Brucella*)
- *Clostridium perfringens*, toxina épsilon de
- Alimentos, amenazas para la inocuidad de los (como serían especies de *Salmonella, Escherichia coli* O157:H7, *Shigella*)
- Muermo (*Burkholderia mallei*)
- Melioidosis (*B. pseudomallei*)
- Psitacosis (*Chlamydophila psittaci*)
- Q, fiebre (*Coxiella burnetii*)
- Ricino, toxina del, de *Ricinus communis* (semillas del ricino)
- Estafilocócica, enterotoxina B
- Tifus (*Rickettsia prowazekii*)
- Vírica, encefalitis [alfavirus (como las encefalitis equinas venezolana, del oriente y occidente de Estados Unidos)]
- Agua, amenazas para la pureza del (como sería *Vibrio cholerae, Cryptosporidium parvum*)

Categoría C
- Nuevas amenazas en el renglón de enfermedades infecciosas como los virus Nipah, hanta, SARS, corona y de la influenza pandémica

Centers for Disease Control and Prevention (CDC) y *National Institute of Allergy and Infectious Diseases.*

CARBUNCO

Véase también el capítulo 131.

***Bacillus anthracis* como arma biológica.** El carbunco puede ser la enfermedad prototípica del bioterrorismo. Rara vez se propaga de una persona a otra, pero posee otras de las características del arma biológica ideal que se señalan en el cuadro 214-1. Los científicos de los gobiernos de Estados Unidos y el Reino Unido han estudiado el bacilo del carbunco como arma biológica desde la Segunda Guerra Mundial (*World War II*, WWII). En 1969 se interrumpieron las actividades relativas a armas biológicas ofensivas, que incluían la investigación de microbios y toxinas con fines bélicos en Estados Unidos, a consecuencia de dos órdenes del entonces presidente Richard M. Nixon. En 1972, el *Biological and Toxin Weapons Convention Treaty* proscribió las investigaciones de este tipo en todo el mundo. La Unión Soviética violó directamente el tratado, por lo menos hasta que se desintegró políticamente como entidad federal a finales del decenio de 1980. Se ha corroborado con exactitud que, en el periodo ulterior al tratado, los soviéticos produjeron y almacenaron cientos de toneladas de esporas de carbunco para utilizarlas como arma biológica, posiblemente. En la actualidad se sospecha que varias naciones y grupos extremistas prosiguen investigando sobre el bacilo mencionado como agente de bioterrorismo. Ejemplo de ello sería la liberación de esporas del bacilo por el culto Aum Shrinrikyo en Tokio, en 1993. Afortunadamente no hubo víctimas después de este episodio, por el uso inadvertido de una cepa no patógena de carbunco por parte de los terroristas.

La posible trascendencia que tienen las esporas de carbunco como arma biológica se demostró claramente en 1979, después de la dispersión accidental de esporas en la atmósfera desde una instalación para elaborar armas biológicas en Sverdlosk, Rusia. Se desconocen las cifras reales, pero se diagnosticaron con certeza un mínimo de 77 casos de carbunco, y de ellos 66 fueron letales. Al parecer, las víctimas estuvieron expuestas en un área de 4 km a sotavento del edificio. También hubo casos de muerte por carbunco entre el ganado, a unos 50 km de la instalación. Con base en los patrones de viento registrados, el intervalo entre la exposición probable y la aparición de enfermedad clínica varió de dos a 43 días. La mayor parte de los casos se localizaron en las primeras dos semanas. En condiciones normales, la muerte se produjo en el plazo de uno a cuatro días desde el comienzo de los síntomas. Es probable que la aplicación amplia de penicilina con fines profilácticos limitara el número total de casos. El periodo amplio que medió entre la exposición y la aparición de enfermedad en algunas personas reforzó los datos de los estudios realizados en primates, que sugieren que las esporas del carbunco pueden permanecer inactivas en las vías respiratorias durante cuatro a seis semanas, como mínimo, sin inducir una inmunorreacción. Este amplio periodo de latencia microbiológica después de la exposición constituye un enorme obstáculo para el tratamiento de las víctimas en ese lapso.

En septiembre de 2001, el público estadounidense estuvo expuesto a esporas de carbunco, como arma biológica, distribuidas a través del sistema postal estadounidense. Los CDC identificaron 22 casos confirmados y sospechosos de carbunco a causa del ataque; hubo 11 pacientes con carbunco por inhalación, de los cuales cinco fallecieron, y 11 individuos con carbuncosis cutánea (siete confirmados), todos los cuales sobrevivieron (fig. 214-1). El cuadro infeccioso surgió en personas que abrieron cartas contaminadas y también en trabajadores postales que intervenían en la selección del correo. Un mínimo de cinco cartas enviadas desde Trenton, NJ, fueron los vehículos de los ataques. Se supo que una de las cartas contenía 2 g de material equivalente a 100 billones a un trillón de esporas calificadas como armas ofensivas. Los estudios realizados en el decenio de 1950 con monos expuestos a bacilos de carbunco en aerosol sugirieron que se necesitaban unas 10 000 esporas para producir enfermedad letal en la mitad de los animales expuestos a dicha dosis (*lethal disease*, LD_{50}) y por ello el contenido de una carta tendría la capacidad teórica, en situaciones óptimas, de producir enfermedad o la muerte, incluso en 50 millones de personas si se considera la LD_{50} de 10 000 esporas. En el ataque en cuestión se utilizó la cepa Ames. A pesar de que se observó que tenía una lactamasa beta inducible y que expresaba constitutivamente una cefalosporinasa, fue sensible a todos los antibióticos que suelen emplearse contra *B. anthracis*.

Aspectos microbiológicos y clínicos. El carbunco es causado por *B. anthracis*, un bacilo esporógeno no móvil y grampositivo que está en la tierra y que causa predominantemente enfermedad en herbívoros como las vacas, las cabras y las ovejas. Las esporas del carbunco (*Bacillus anthracis*) permanecen viables durante decenios. La estabilidad extraordinaria de ellas las vuelve el arma biológica ideal y es un enorme problema su destrucción en actividades de descontaminación. Por lo común la infección de humanos es resultado del contacto con animales o productos de ellos, infectados con bacilos del carbunco como el caso del pelo de cabra. Un número aceptado generalmente es la LD_{50} de 10 000 esporas, pero también se ha sugerido que bastan unas tres esporas para causar enfermedad en algunas situaciones. Muy probablemente se necesiten adelantos tecnológicos para generar esporas de tamaño óptimo (1 a 5 μm) que puedan viajar como arma ofensiva hasta los espacios alveolares.

Las tres formas clínicas principales del carbunco son las de tipo gastrointestinal, cutáneo y por inhalación. El *carbunco de tipo gastrointestinal* es resultado típico de la ingestión de carne contaminada; el trastorno rara vez surge y pocas veces es consecuencia de un acto de bioterrorismo. La lesión del *carbunco cutáneo* comienza típicamente en forma de pápula poco después

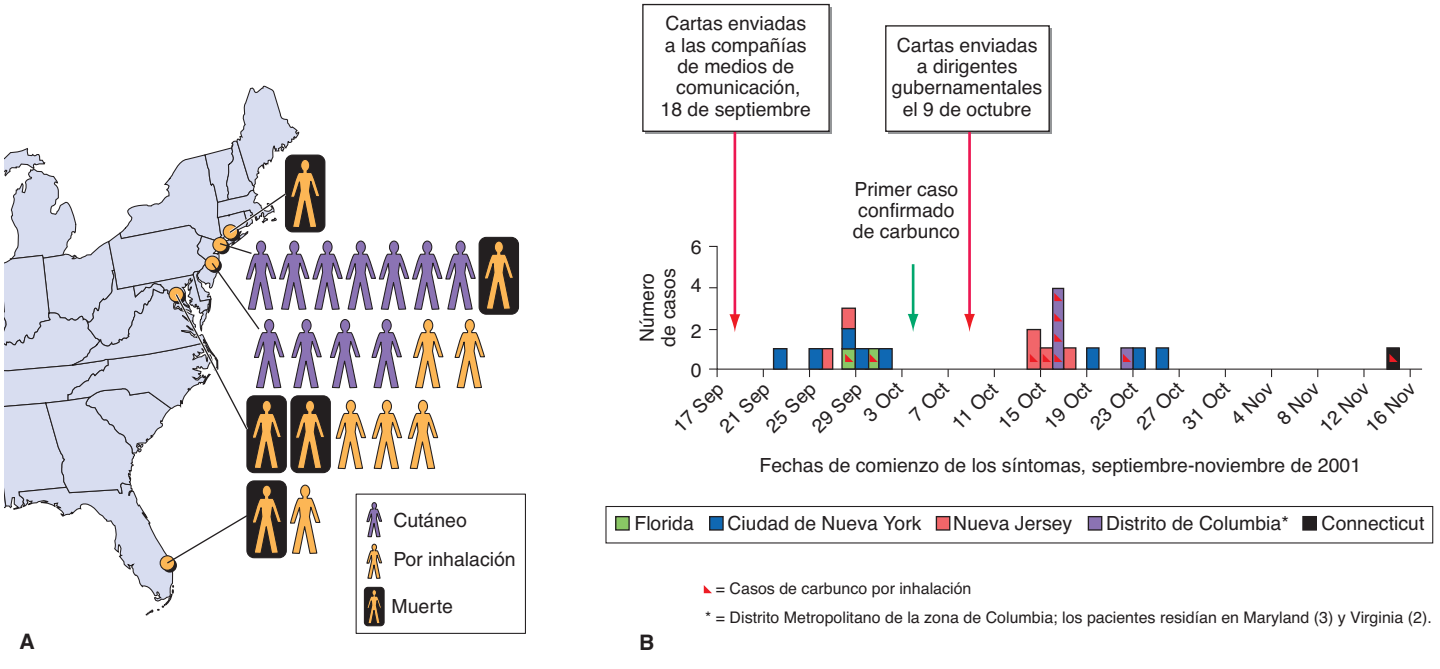

FIGURA 214-1. Casos confirmados de carbunco provenientes de bioterrorismo: Estados Unidos, 2001. *A.* Sitio geográfico, manifestación clínica y resultados de los 11 casos de carbunco por inhalación confirmados, y de los 11 casos de carbunco cutáneo confirmados. ***B.*** Curva epidémica de los 18 casos confirmados de carbunco por inhalación y cutáneo, y de los cuatro casos adicionales en que se sospechó un carbunco de la piel. (*Con autorización de DB Jernigan et al: Investigation of bioterrorism-related anthrax, US 2001: Epidemiologic findings. Emerg Infect Dis 8:1019, 2002.*)

FIGURA 214-2. Manifestaciones clínicas en un niño con carbunco cutáneo resultante del ataque de bioterrorismo del 2001. En el día quinto la lesión evolucionó de vesículas ***(A)*** a una zona necrótica y para el día 12 surgió la clásica escara negra ***(B)*** y cicatrizó dos meses después ***(C)***. (*Por cortesía de la Dr. Mary Wu Chang y [A] de the New England Journal of Medicine.*)

de la introducción de las esporas por alguna abertura en la piel; la pápula evoluciona hasta la etapa de vesícula indolora, seguida de la aparición de una escara necrótica negra (fig. 214-2). El nombre del microorganismo y de la enfermedad proviene del término griego para designar el carbón (*ántrax* o *carbunco*). El carbunco cutáneo tenía una mortalidad de alrededor de 20% antes de que se contara con antibióticos. El *carbunco por inhalación* es la forma que a menudo origina la muerte en los ataques bioterroristas. Surge después de inhalar esporas, que se depositan en los espacios alveolares. Las esporas son fagocitadas por los macrófagos y transportadas hasta los ganglios linfáticos del mediastino y peribronquiales, en los que germinan; ello permite la proliferación bacteriana activa y la elaboración de productos como la toxina edematosa y la mortal. La diseminación hematógena ulterior de las bacterias conlleva colapso cardiovascular y muerte. Típicamente, los primeros síntomas incluyen un pródromo similar a un cuadro vírico, que comprende fiebre, malestar general y molestias en el abdomen, el tórax o en ambos sitios, que evoluciona a muy corto plazo hasta llevar a la persona a un estado agónico. Un signo característico en las radiografías de tórax es la presencia de ensanchamiento del mediastino y derrames pleurales (fig. 214-3). Al principio se pensó que su mortalidad era total, es decir, de 100%, pero los hechos observados en Sverdlosk en 1979 y en Estados Unidos en 2001 (véase más adelante en el presente capítulo) indican que, si se inicia inmediatamente la antibioticoterapia, es posible la supervivencia. Las características de los 11 casos de carbunco por inhalación diagnosticados en 2001 en Estados Unidos después del contacto con cartas contaminadas, que fueron fechadas el 18 de septiembre o el nueve de octubre de ese año, estos casos cumplían el perfil clásico de la enfermedad, y el cuadro inicial tuvo una evolución muy rápida y caracterizada por fiebre, fatiga o malestar general, náusea o vómito, tos y falta de aire. En el comienzo, los recuentos de leucocitos totales fueron, aproximadamente, de 10 000 células/μl; hubo tendencia a que aumentara el nivel de transaminasas, y los 11 pacientes mostraron signos anormales en la radiografía de tórax y la tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT). Los signos radiológicos incluyeron infiltrados, ensanchamiento mediastínico y derrames pleurales hemorrágicos. En enfermos en que se identificaron las fechas de exposición, los síntomas surgieron en un plazo de cuatro a seis días. En los cinco casos fatales, el sujeto falleció en un plazo de siete días desde el diagnóstico (tasa de mortalidad global, 55%). Elementos fundamentales para la supervivencia fueron el diagnóstico inmediato y el comienzo rápido de la antibioticoterapia.

CARBUNCO

El carbunco se puede combatir satisfactoriamente si se identifica la enfermedad en forma inmediata y se emprende de manera oportuna el tratamiento apropiado. Los antibióticos aprobados para tal indicación son la penicilina, la ciprofloxacina y la doxiciclina, pero también la clindamicina y la rifampicina poseen actividad *in vitro* contra el microorganismo, y se han utilizado como parte de regímenes terapéuticos. Mientras llegan los resultados de los antibioticogramas, se trata mejor a los individuos sospechosos por medio de una combinación de agentes muy activos (cuadro 214-3). Las personas con carbunco por inhalación no son contagiosas y no necesitan métodos especiales de aislamiento.

Vacunación y prevención. La primera vacuna útil contra el carbunco fue creada para animales en 1881 por Louis Pasteur. En la actualidad, la única vacuna aprobada para su uso en seres humanos es un producto que se obtiene del sobrenadante de los cultivos de células libres de una cepa no encapsulada y atenuada de *B. anthracis* (cepa Stern); se denomina *vacuna adsorbida* de *B. anthracis* (*anthrax vaccine adsorbed*, AVA). Están en marcha estudios en seres humanos para precisar su inocuidad, y otros para establecer su eficacia en animales, para conocer la utilidad del antígeno protector obtenido por bioingeniería (uno de los principales componentes junto con el factor letal y el factor edematoso de las toxinas de *B. anthracis*) y usarlo como otro recurso en vez de la AVA. En una situación después de exposición en primates, se observó que un ciclo de dos semanas de AVA más ciprofloxacina era mejor que el solo antibiótico para evitar la aparición de la enfermedad clínica y la muerte. La recomendación actual para la profilaxia después de exposición es la administración de antibióticos durante 60 días, pero parecería prudente incluir la vacunación con la vacuna contra el carbunco, si se dispone de ella. Ante la posibilidad de modificar genéticamente *B. anthracis* para que exprese resistencia a la penicilina, el régimen empírico más indicado en esa situación es el compuesto de ciprofloxacina o doxiciclina.

PESTE

Véase también el capítulo 152.

***Yersinia pestis* como arma biológica.** La naturaleza muy contagiosa de la peste y su enorme mortalidad, a pesar de no poseer la estabilidad ambiental del carbunco, la convierten en un agente de bioterrorismo casi ideal, en particular si el contagio se hace por medio de bombas. La peste, que tiene un sitio peculiar en la historia, se piensa que se ha utilizado desde hace mucho como arma biológica. En 1346, en el asedio de la ciudad de Kaffa por los tártaros, se arrojaron en catapultas los cadáveres de personas muertas de peste sobre la ciudad sitiada. Es poco posible que haya originado transmisión de la enfermedad, pero algunos autores piensan que tal situación quizá intervino en el comienzo de las pandemias de la Muerte Negra en los siglos XIV y XV en Europa. Ante el hecho de que la peste se desplazaba por toda Asia hacia Europa por esas fechas, no se sabe si tal planteamiento es exacto. En la Segunda Guerra Mundial, según algunos informes, la tristemente famosa Unidad 731 del ejército japonés dejó caer pulgas infectadas de peste en zonas de China, incluida Manchuria. Esto se asoció a brotes ulteriores de la enfermedad en las zonas objetivo. Después de la Segunda Guerra Mundial, Estados Unidos y la Unión Soviética realizaron programas de investigación sobre la forma de elaborar aerosoles directos que contuvieran *Y. pestis* y que pudieran utilizarse como arma biológica directa con el fin de ocasionar peste neumónica primaria. Como mencionamos, se pensó que la peste constituía un arma biológica excelente por el hecho de que, además de originar infección en quienes inhalaban el aerosol, podían surgir cifras importantes de casos secundarios de peste neumónica primaria, por la naturaleza contagiosa de la enfermedad y la transmisión directa de una persona a otra mediante el aerosol que entraba por las vías respiratorias. Informes secundarios de investigaciones hechas durante esa época sugieren que los microorganismos son viables incluso 1 h y que pueden dispersarse a distancias incluso de 10 km. En Estados Unidos, el programa de armas biológicas ofensivas se dio por terminado antes de que se generaran cantidades suficientes de microorganismos de peste como para poder utilizarlos como armas, pero se piensa que los científicos soviéticos elaboraron cantidades suficientes como para alcanzar dicha finalidad. Se ha señalado que más de 10 institutos soviéticos y más de 1 000 científicos trabajaron con el bacilo de la peste como arma

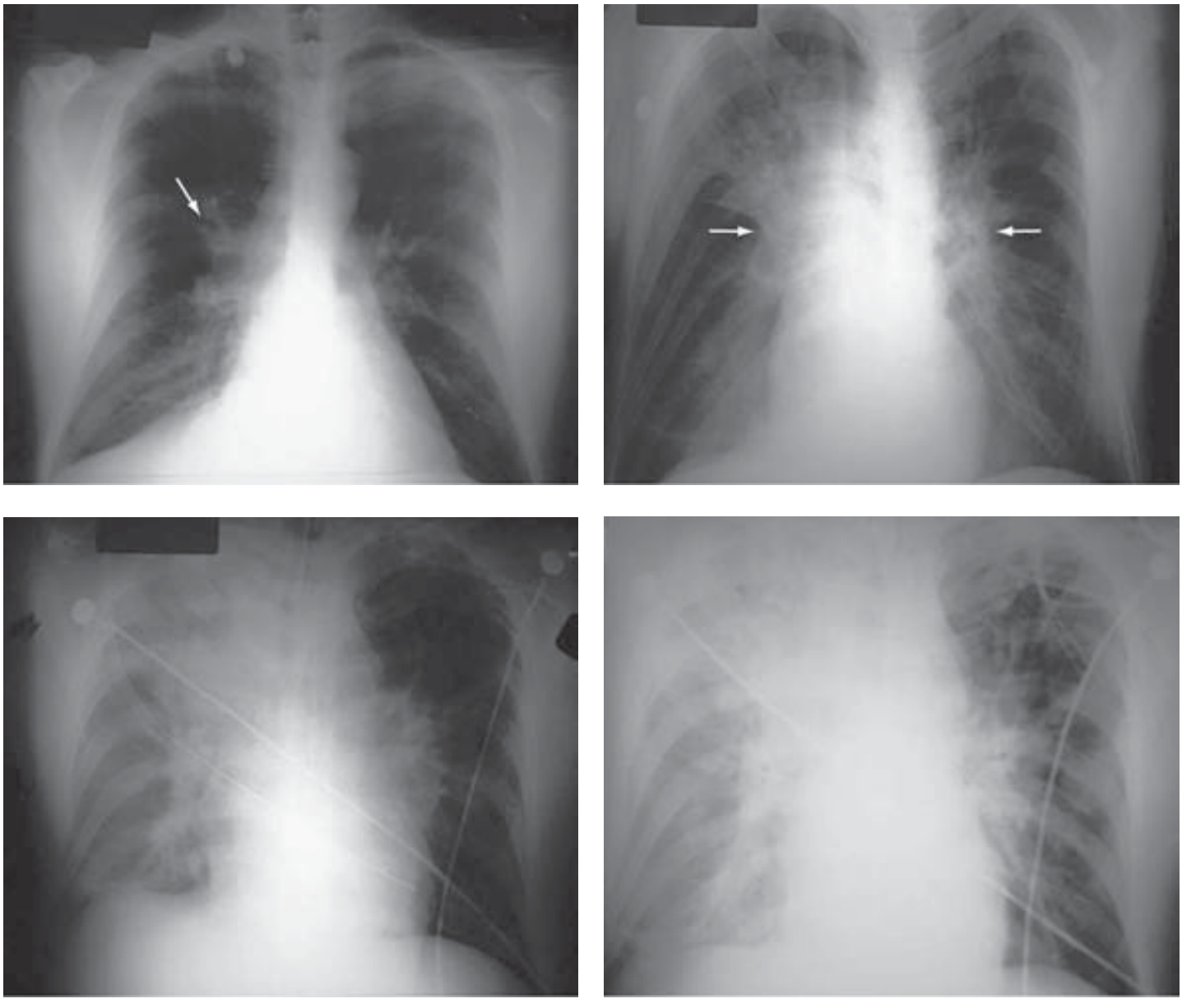

FIGURA 214-3. Evolución de los signos en las radiografías de tórax en un paciente con carbunco por inhalación. Los signos evolucionaron desde un sutil refuerzo hiliar y un infiltrado perihiliar en el lado derecho hasta un creciente ensanchamiento del mediastino, infiltración perihiliar notable, "manguitos" peribronquiales y broncogramas aéreos. (*Con autorización de L Borio et al: Death due to bioterrorism-related inhalational anthrax. JAMA 286:2554, 2001.*)

biológica. Un dato preocupante fue que en 1995 se arrestó a un microbiólogo en Ohio por haber obtenido *Y. pestis* de la *American Type Culture Collection* por correo, para lo cual utilizó una tarjeta de crédito y un membrete falso. Poco después del incidente, el Congreso estadounidense aprobó una ley en 1997 que obligaba a registrar en los CDC a cualquier persona que intentara enviar o recibir cualesquiera de los 42 agentes que podían ser utilizados como armas biológicas.

Signos microbiológicos y clínicos. La peste es causada por *Y. pestis*, un bacilo gramnegativo inmóvil que muestra una configuración bipolar o de "alfiler de seguridad" al ser teñido con los métodos de Wright, Giemsa o Wayson. Ha tenido enorme trascendencia en el curso de la historia, ya que ha despertado miedo con sólo mencionarla. La primera epidemia notificada de la enfermedad se produjo 224 años a.C. en China. La pandemia más devastadora comenzó en Europa en el siglo XIV, periodo en el que murió de 33 a 50% de la población de ese continente. Durante un brote en la India en 1994, se calculó que medio millón de personas abandonaron su hogar por temor a contraer la enfermedad.

Los síndromes clínicos de la peste reflejan normalmente el mecanismo de infección. La *peste bubónica* es consecuencia de la picadura de insectos, en tanto que la *peste neumónica* surge de la inhalación de las bacterias. Casi todos los casos que surgen hoy en día en el planeta son de peste bubónica y se deben a la picadura de una pulga infectada. En parte como consecuencia de pandemias previas, la infección de roedores se observa ampliamente en la naturaleza y cada año, en todo el mundo, incluyendo la parte suroeste de Estados Unidos, surgen miles de casos de peste por contacto con animales o pulgas infectados. Tras la inoculación de las bacterias regurgitadas que han quedado en la piel después de la picadura de la pulga, los microorganismos viajan por los linfáticos hasta los ganglios regionales, en los que son ingeridos por macrófagos, pero no destruidos. Dentro de los leucocitos, se multiplican pronto hasta originar inflamación, linfadenopatía dolorosa con necrosis, fiebre, bacteriemia, septicemia y muerte. Los ganglios agrandados y característicos, llamados *bubas*, dan su nombre a esta forma de peste. En algunos casos puede surgir bacteriemia sin linfadenopatía después de la infección, cuadro denominado *peste septicémica primaria*. Pueden aparecer equimosis extensas, causadas por coagulación intravascular diseminada, y también gangrena en los dedos de las manos, la nariz o ambos sitios en las personas con peste septicémica avanzada. Se piensa que esta imagen en algunos pacientes dio origen al término de *muerte negra*, con el que se calificó la epidemia de peste en los siglos XIV y XV. En algunos pacientes puede aparecer neumonía (peste neumónica secundaria) como complicación de la peste bubónica o la septicémica. En estos casos, los pacientes pueden transmitir el agente a otras personas por la vía respiratoria y así originar casos de peste neumónica primaria. Esta última es la manifestación que más probablemente se vería en caso de ataque bioterrorista, con un

CUADRO 214-3 SÍNDROMES CLÍNICOS, ESTRATEGIAS DE PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES CAUSADAS POR AGENTES DE LA CATEGORÍA A

Agente	Síndrome clínico	Periodo de incubación	Métodos para el diagnóstico	Tratamiento	Medidas profilácticas
Bacillus anthracis (carbunco)	Lesión cutánea: pápula que evoluciona a escara Cuadro por inhalación: Fiebre, malestar general, molestias en tórax y abdomen Derrame pleural, ensanchamiento del mediastino, observado en las radiografías de tórax	1-12 días 1-60 días	Cultivo, tinción de Gram, PCR, tinción de Wright de un frotis de sangre periférica	Después de la exposición: 500 mg de ciprofloxacina PO bid × 60 d *o* 100 mg de doxiciclina PO bid × 60 d también (500 mg de amoxicilina PO q8h, que posiblemente sea eficaz si la cepa es sensible a penicilina) *Enfermedad activa:* 400 mg de ciprofloxacina IV q12h o 100 mg de doxiciclina IV q12h *y además* 900 mg de clindamicina IV q8h, 300 mg de rifampicina IV q12h, o ambos fármacos; cambiar a la forma oral una vez que se estabilice el enfermo por 60 días en total *Estrategias con antitoxina:* Está en estudio la utilidad de los anticuerpos monoclonales y policlonales neutralizantes	Vacuna anticarbunco adsorbida Están en estudio vacunas de antígeno protector recombinante
Yersinia pestis (peste neumónica)	Fiebre, tos, disnea, hemoptisis En las radiografías de tórax se observan infiltrados y consolidación	1-6 días	Cultivo, tinción de Gram, anticuerpos fluorescentes directos, PCR	2.0 mg de gentamicina/kg de peso IV como dosis inicial, para seguir con 1.7 mg/kg q8h IV *o* 1.0 g de estreptomicina q12h IM o IV Fármacos alternativos son: doxiciclina, 100 mg bid PO o IV; cloranfenicol, 500 mg qid PO o IV	100 mg de doxiciclina PO bid (también puede resultar útil la ciprofloxacina) Vacuna fijada en formol (aprobada por la FDA, pero no se distribuye)
Variola major (viruela)	Fiebre, malestar general, cefalalgia, dorsalgia, emesis Lesiones maculopapulares que evolucionan a vesículas o pústulas	7-17 días	Cultivo, PCR, microscopia electrónica	Medidas de apoyo; pensar en el uso de cidofovir, concentrado inmunoglobulínico antivaccinia	Aplicación de vacuna a base de virus de la vaccinia
Francisella tularensis (tularemia)	Fiebre, escalofríos, malestar general, mialgias, molestias retroesternales, disnea, cefalalgia, erupciones cutáneas, faringitis, conjuntivitis En las radiografías de tórax se observa adenopatía hiliar	1-14 días	Tinción de Gram, cultivo, inmunohistoquímica, PCR	1 g de estreptomicina IM bid *o* 5 mg de gentamicina/kg de peso al día, en fracciones q8h IV durante 14 días *o* 100 mg de doxiciclina IV bid, *o* 15 mg de cloranfenicol/kg de peso IV qid *o* 400 mg de ciprofloxacina IV bid	100 mg de doxiciclina PO bid × 14 días *o* 500 mg de ciprofloxacina PO bid × 14 días
Fiebres hemorrágicas víricas	Fiebre, mialgias, erupciones, encefalitis, postración	2-21 días	RT-PCR, métodos serológicos para identificar antígenos o anticuerpos El aislamiento de virus se efectúa en los CDC o el *U.S. Army Medical Institute of Infectious Diseases* (USAMRIID)	Medidas de apoyo 30 mg de ribavirina/kg de peso hasta alcanzar 2 g × 1, seguido de 16 mg/kg IV hasta llegar a 1 g q6h durante 4 días, seguido de 8 mg/kg IV hasta llegar a 0.5 g q8h × 6 días	No se cuenta con quimioprofilaxis Pensar en ribavirina en situaciones de alto riesgo Existe una vacuna contra la fiebre amarilla
Toxina botulínica *(Clostridium botulinum)*	Xerostomía, visión borrosa, ptosis, debilidad, disartria, disfagia, mareos, insuficiencia respiratoria, parálisis progresiva, midriasis	12-72 h	Biocuantificación en ratones, inmunoanálisis de toxinas	Medidas de apoyo, incluida la ventilación mecánica 5 000 a 9 000 UI de antitoxina equina	Administración de antitoxina

Nota: CDC, *U.S. Centers for Disease Control and Prevention*; FDA, *U.S. Food and Drug Administration*; PCR, reacción en cadena de polimerasa (*polymerase chain reaction*); RT-PCR, PCR de transcriptasa inversa; PO, vía oral; IV, vía intravenosa; IM, vía intramuscular; q, cada; h, hora; UI, unidades internacionales; bid, dos veces al día; qid, cuatro veces al día.

aerosol de bacterias disperso en una zona amplia o en un entorno particular muy poblado. En tal situación cabe esperar que los enfermos comenzaran a mostrar fiebre, tos con hemoptisis, disnea y síntomas gastrointestinales de uno a seis días después de la exposición. Los signos clínicos de neumonía se acompañarían de infiltrados en los campos pulmonares y consolidaciones visibles en las radiografías de tórax. Si no se utilizan antibióticos, la mortalidad por esta forma de la enfermedad es del orden de 85%, y el sujeto suele morir en el plazo de dos a seis días.

Rx PESTE

En Estados Unidos, la *Food and Drug Administration* (FDA) ha aprobado el empleo de estreptomicina, tetraciclina y doxiciclina para tratar la peste. Se utilizan a menudo, y quizá sean eficaces otros antibióticos aprobados contra otras infecciones; entre ellos están los aminoglucósidos, como la gentamicina, las cefalosporinas, el trimetoprim-sulfametoxazol, el cloranfenicol y la ciprofloxacina (cuadro 214-3). En 1995 se identificó una cepa de *Y. pestis* con resistencia a múltiples fármacos en una persona con peste bubónica en Madagascar. Dicho microorganismo era resistente a estreptomicina, ampicilina, cloranfenicol, sulfonamidas y tetraciclina, pero no había perdido la sensibilidad a otros aminoglucósidos y las cefalosporinas. Ante la identificación ulterior de otro microorganismo similar en 1997, junto con el hecho de que esta resistencia está mediada por un plásmido, es posible que se esté produciendo una modificación genética de *Y. pestis* hacia una forma resistente a varios fármacos. A diferencia de los individuos con carbunco por inhalación (véase antes en el presente capítulo), a las personas con peste pulmonar hay que atenderlas en un medio con estricto aislamiento respiratorio, similar al que se utiliza en la tuberculosis resistente a múltiples fármacos.

Vacunación y prevención. En Estados Unidos, la FDA aprobó el empleo de una vacuna con el microorganismo completo, fijado en formol para evitar la peste, aunque ya no se le elabora; sin embargo, su posible utilidad como medio para oponer al bioterrorismo quizá sea pequeña en el mejor de los casos, ya que no fue eficaz contra la peste neumónica primaria. Se están realizando intentos de obtener una segunda generación de vacunas que protejan contra la propagación del microorganismo en aerosol. Entre las que se encuentran en fase de investigación están las formas de los antígenos F1 y V de *Y. pestis*, obtenidos por bioingeniería. Es posible que como quimioprofilaxis resulte útil la doxiciclina o la ciprofloxacina. A diferencia de lo que ocurre con el carbunco, en el que hay que conceder gran importancia a la presencia de esporas, la profilaxis de la peste sólo debe durar siete días después de la exposición.

VIRUELA

Véase también el capítulo 176.

Virus de la variola (viruela) como arma biológica. Contra la viruela existe una vacuna eficaz, razón por la que hace unos 30 años no se pensó que *Variola* fuese un arma biológica satisfactoria. Sin embargo, como los programas de vacunación se abandonaron en 1972 en Estados Unidos y en 1980 en todo el mundo, al haberse erradicado globalmente la enfermedad, hoy en día cerca de 50% de la población estadounidense sería totalmente susceptible de padecer la enfermedad. Ante su carácter infeccioso y su cifra de mortalidad de 10 a 30% en las personas no vacunadas, la propagación deliberada del virus podría tener un efecto devastador en la sociedad y abrir de nuevo la "caja de Pandora" de esta enfermedad que ya se había erradicado. Se ha calculado que, en la primera generación de casos, la infección inicial de 50 a 100 personas podría multiplicarse por un factor de 10 a 20 con cada generación siguiente, si no se contara con medios y medidas eficaces para impedirla. La posible práctica de una respuesta eficaz de salud pública vuelve poco probable tal situación, pero ilustra el daño y las perturbaciones posibles que pueden ser consecuencia de un brote de viruela.

En 1980, la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomendó terminar con todos los programas de vacunación antivariolosa; que se transfirieran a dos sitios muestras representativas del virus de viruela: en los CDC en Atlanta, GA, en Estados Unidos y otro en el Instituto de Preparaciones Víricas en la Unión Soviética; había que destruir todas las demás reservas del virusde la viruela. Años más tarde se recomendó destruir también las dos reservas restantes. No obstante, hubo que dar marcha atrás ante la creciente preocupación de que *Variola* pudiera emplearse como arma biológica y la consiguiente necesidad de mantener un programa activo de investigaciones defensivas. Muchas de las preocupaciones se basaron en declaraciones de funcionarios de la antigua Unión Soviética, quienes informaron de que en ese país se habían emprendido programas extensos para producir y elaborar planes de transformación de grandes cantidades del virus de la viruela en armas biológicas. Con la desaparición de la Unión Soviética y el desmembramiento de tales programas surgió el miedo de que hubieran pasado a otros países o a organizaciones terroristas las existencias de *V. major*. Además, los datos de que se habían intentado obtener cepas de *Variola* por bioingeniería que fueran más virulentas y contagiosas que el virus natural intensificaron las medidas de vigilancia, para evitar la reaparición de esta enfermedad infecciosa que ha sido letal.

Aspectos microbiológicos y clínicos. La viruela es causada por dos virus muy similares, *V. major* y *V. minor*. El virus de la variola tiene DNA de doble cordón y es miembro del género Orthopoxvirus, de la familia Poxviridae. Las infecciones por *V. minor* suelen ser menos graves e incluyen síntomas generales más leves y tasas de mortalidad menores; por todo ello, el único microorganismo que se ha considerado viable para servir como arma biológica ha sido *V. major*. En condiciones normales, la infección por este virus surge después del contacto con una persona infectada, desde la fecha en que aparecen maculopápulas hasta que las lesiones pustulosas tienen costras. Se considera que la infección aparece por la inhalación de gotitas de saliva con el virus provenientes del exantema bucofaríngeo. La infección también puede propagarse a través de material aerosolizado de ropas contaminadas, personales o de cama. Varios días después de la exposición, se piensa que aparece la viremia primaria y que ocasiona la diseminación del virus hacia los tejidos linfoides. Surge una viremia secundaria unos cuatro días más tarde, que origina la localización de la infección en la dermis. Unos 12 a 14 días después de la exposición inicial surgen fiebre elevada, malestar general, vómito, cefalea, dorsalgia y maculopápulas que comienzan en la cara y las extremidades y se propagan al tronco (centrípetas), con lesiones en la misma fase de desarrollo en cualquier sitio en particular; lo anterior es diferente de la erupción de la varicela que comienza en el tronco y la cara y se propaga a las extremidades (centrífugas), y las lesiones están en todas las fases del desarrollo. En el comienzo, las lesiones son maculopapulosas y evolucionan hasta formar vesículas, que al final se transformarán en pústulas y después en costras. En la mucosa de la cavidad bucal también surgen lesiones maculopapulosas que evolucionan hasta formar úlceras. Las lesiones aparecen en el lapso de uno a dos días y evolucionan simultáneamente. Es posible aislar el virus de las costras de la piel, pero la opinión comunitaria es que, una vez que se han formado, el paciente deja de ser contagioso. La viruela tiene una mortalidad de 10 a 30%, y las personas mueren predominantemente de un cuadro clínico muy grave en la segunda semana sintomática. Desde el punto de vista histórico, aproximadamente 5 a 10% de los casos naturales de la enfermedad correspondieron a dos formas atípicas fuertemente virulentas, clasificadas de *hemorrágica* y *maligna*. Es difícil diferenciarlas por su cuadro inicial atípico. La forma hemorrágica siempre es letal y comienza en forma relativamente repentina, con un cuadro de postración muy grave que se caracteriza por fiebre alta, cefalalgia, dorsalgia y dolor abdominal intenso. Dicha forma de la enfermedad se asemeja a un síndrome inflamatorio sistémico grave en el que los pacientes tienen una enorme viremia, pero fallecen sin presentar la erupción característica. Surge eritema cutáneo acompañado de petequias y hemorragias en piel y mucosas. La persona suele fallecer en un plazo de cinco a seis días. La forma maligna suele ser fatal y su comienzo es semejante al de la hemorrágica, pero las lesiones confluyentes surgen con mayor lentitud y nunca evolucionan hasta llegar a la etapa de pústula.

℞ VIRUELA

Ante la naturaleza fuertemente infecciosa de la viruela y la enorme vulnerabilidad de la sociedad actual, es importante someter a todo individuo sospechoso de tenerla a métodos de aislamiento estricto. Resulta esencial confirmar las sospechas mediante cultivos y estudios de microscopia electrónica, pero, mientras se obtienen los resultados, es igualmente importante utilizar precauciones apropiadas para uno y otro procedimientos (estudios de laboratorio). Es importante que todo el personal asistencial y de laboratorio que atienda a los enfermos haya sido vacunado en fecha reciente con el virus de la vaccinia (enfermedad vacuna) y que todas las muestras se transporten en recipientes con doble sello. Es importante atender a los enfermos en estancias con presión negativa y con todas las precauciones estrictas de aislamiento.

No existe ningún tratamiento específico aprobado contra la viruela y los tratamientos "históricos" se limitaron más bien a medidas de apoyo. Algunos antivíricos, incluido el cidofovir, aprobados para usarse en otras enfermedades poseen actividad *in vitro* contra *V. major*, pero nunca han sido probados en la enfermedad del ser humano; por tal razón, es difícil pronosticar si tendrán o no eficacia en los casos de viruela y, si la tuvieran, si serían útiles o no en los sujetos en etapas avanzadas de la enfermedad. Están en marcha programas de investigación que estudian la eficacia de nuevos antivíricos contra *V. major*.

Vacunación y prevención. En 1796, Edward Jenner demostró que la infección planificada de vaccinia (enfermedad vacuna) evitaría la infección ulterior por la viruela. Hoy en día todavía constituye una enfermedad evitable si la persona ha sido inmunizada con el virus de la vaccinia. El dilema que afronta la sociedad hoy en día en cuanto a la evaluación del riesgo, los beneficios de la vacunación antivariólica o ambos factores, es que se desconoce el grado de riesgo a que expondrá a la sociedad la propagación deliberada y eficaz que alguna persona hiciera del virus de la viruela. Una primera medida prudente sería estar preparado para afrontar un ataque de ese tipo; por ello, todos los miembros de las fuerzas armadas de Estados Unidos han sido vacunados primariamente o recibido dosis de refuerzo con la vacuna del virus de la vaccinia. Además, también han recibido la vacuna miles de civiles sanitarios que forman parte de los grupos de "reacción" a la viruela a niveles estatales y locales.

El temor inicial respecto a vacunar a un sector de la población estadounidense con la vacuna hecha del virus de la vaccinia, en una época en que un número creciente de personas reciben fármacos inmunosupresores y existen otros enfermos inmunodeficientes, se ha disipado en gran medida gracias a los datos generados por las campañas de vacunación en el ejército y en grupos civiles. Las cifras de acontecimientos adversos en las primeras 450 000 vacunaciones han sido similares a las de los datos históricos, y en el caso de algunas subcategorías, han sido incluso menores **(cuadro 214-4)**. Además, no tuvieron problemas 11 individuos que tenían la infección inicial por el

CUADRO 214-4 COMPLICACIONES DE 438 134 APLICACIONES DE VACUNA DE VIRUS DE LA VACCINIA DURANTE LA CAMPAÑA DE VACUNACIÓN CONTRA LA VIRUELA LLEVADA A CABO EN DICIEMBRE DE 2002 POR EL *UNITED STATES DEPARTMENT OF DEFENSE* (DOD)

Complicación	Número de casos	Cifra del DOD por millón de vacunados (intervalo de confianza de 95%)	Cifra histórica por millón de vacunados
Leve o temporal:			
Enfermedad leve y generalizada por vaccinia	35	67 (52, 85)	45-212[a]
Autoinoculación inadvertida	62	119 (98, 142)	606[a]
Transferencia de vaccinia por contacto	28	53 (40, 69)	8-27[a]
Moderada o grave:			
Encefalitis	1	2.2 (0.6, 7.2)	2.6-8.7[a]
Miopericarditis aguda	69	131 (110, 155)	100[b]
Eczema vaccinatum	0	0 (0, 3.7)	2-35[a]
Enfermedad progresiva por vaccinia	0	0 (0, 3.7)	1-7[a]
Muerte[c]	1	1.9 (0.2, 5.6)	1-2[a]

[a] Datos basados en vacunaciones antivariólicas de adolescentes y adultos, obtenidas a partir de estudios realizados en 1968, con aplicación primaria y revacunación.
[b] Datos basados en series de casos de reclutas finlandeses, a quienes se aplicó la cepa finlandesa de la vacuna de la viruela.
[c] Podría atribuirse a la vacunación; después de enfermedad tipo lupus.
Fuente: con autorización de JD Grabenstein y W Winkenwerder: *http://www.smallpox.mil/event/SPSafetySum.asp*

VIH y que fueron vacunados inadvertidamente. Sin embargo, un problema grave en la campaña reciente de vacunación, que despertó interés, ha sido la descripción de un síndrome de miopericarditis que no se había identificado en las campañas anteriores con el virus de la vaccinia.

TULAREMIA

Véase también el capítulo 151.

***Francisella tularensis* como arma bioterrorista.** Desde mediados del siglo pasado se estudió la tularemia como enfermedad que podía usarse en ataques bioterroristas, y se ha sugerido que el brote de tularemia que afectó a soldados alemanes y soviéticos que luchaban en el frente oriental durante la Segunda Guerra Mundial quizá fue producto de una "propagación" planeada. La Unidad 731 del ejército japonés también estudió la tularemia como arma biológica en la Segunda Guerra Mundial. Se han hecho grandes preparativos para la producción en masa de *F. tularensis* en Estados Unidos, pero no se ha depositado en algún sitio el agente. Según señalamientos, hubo lotes de *F. tularensis* generados en la Unión Soviética a mediados del decenio de 1950. Se ha sugerido también que el programa de la Rusia soviética llegó a la etapa de la biología molecular y que se hicieron modificaciones de bioingeniería en algunas cepas para que fueran resistentes a los antibióticos comunes. *F. tularensis* es un microorganismo altamente infectante y se han producido infecciones en personas con la simple inspección de una placa de Petri abierta y con colonias. Ante tal situación, es razonable concluir que cabe la posibilidad de utilizar el microorganismo como medio biológico de agresión, mediante aerosoles o contaminando alimentos o el agua potable.

Aspectos microbiológicos y clínicos. La tularemia (conocida también como fiebre de los conejos o de la mosca del venado), a pesar de que en algunos aspectos es semejante al carbunco y la peste, no es tan letal y fulminante como estas infecciones bacterianas de la categoría A. Sin embargo, es extraordinariamente infecciosa y puede surgir la infección con un inóculo de tan sólo 10 microorganismos. A pesar ello, no se propaga de una persona a otra. La enfermedad es causada por *F. tularensis*, un cocobacilo gramnegativo inmóvil de pequeño tamaño. No es un microorganismo esporógeno, pero sí es una bacteria resistente que vive durante semanas en el entorno. La infección surge normalmente después de picaduras de insectos o del contacto con los microorganismos en el ambiente. Se han notificado grandes brotes de origen hídrico. Es muy probable que el brote en soldados alemanes y rusos y civiles rusos señalados durante la Segunda Guerra Mundial constituyeran un brote de tularemia grande de origen hídrico en zonas enzoóticas de *Tularensis* devastadas por la guerra.

Los seres humanos se infectan desde muy diversas fuentes del entorno. La infección es más frecuente en las zonas rurales, en las que diversos mamíferos pequeños pueden actuar como reservorios. En el verano, las infecciones de las personas suelen ser consecuencia de las picaduras de garrapatas, mosquitos o moscas que han picado a animales enfermos. En los meses más fríos es más la probabilidad de que se deban al contacto directo con mamíferos infectados, siendo más frecuentes entre los cazadores. En dicha situación, el cuadro típico inicial es el de un trastorno generalizado con una zona de inflamación y necrosis en el sitio en que penetró el microorganismo en el cuerpo. La ingestión de agua contaminada puede ocasionar la forma bucofaríngea de la tularemia, caracterizada por faringitis con linfadenopatía cervical, retrofaríngea o en ambas zonas (cap. 151). El mecanismo más probable de diseminación de la tularemia como arma biológica sería el aerosol, como se ha observado en diversos brotes naturales en áreas rurales como las de Martha's Vineyard en Estados Unidos. Entre uno y 14 días después de la exposición de la persona al aerosol aparecería inflamación de las vías respiratorias, con faringitis, pleuritis y bronconeumonía. Los síntomas típicos comprenderían fiebre, fatiga, escalofríos, cefalalgia y malestar general, todos de comienzo repentino (cuadro 214-3). En algunos casos podría surgir conjuntivitis con úlceras, faringitis, exantemas cutáneos o todas estas manifestaciones. Suele observarse una disociación entre el pulso y la temperatura. Alrededor de 50% de los enfermos mostrarían infiltrados en los pulmones, observables en las radiografías de tórax. También aparecerían adenopatías hiliares y un pequeño porcentaje de pacientes mostraría adenopatía sin los infiltrados. El cuadro inicial muy variable dificulta en grado sumo la identificación inmediata de la tularemia diseminada por aerosol. Es probable confirmar el diagnóstico por inmunohistoquímica o el cultivo de tejidos o sangre infectados. Las tasas de mortalidad en las poblaciones no tratadas varían de 5 a 15% cuando la infección se produce por vía cutánea y de 30 a 60% si se produce por inhalación del microorganismo. Desde el advenimiento de la antibioticoterapia, las cifras han disminuido a menos de 2 por ciento.

Rx TULAREMIA

En Estados Unidos se ha aprobado el empleo de la estreptomicina y de la doxiciclina para tratar la tularemia. Otros agentes que probablemente sean eficaces son: gentamicina, cloranfenicol y ciprofloxacina (cuadro 214-3). Ante la posibilidad de que se haya hecho alguna modificación genética del microorganismo para tornarlo resistente a los antibióticos, la norma debe ser el uso de fármacos de amplio espectro hasta conocer la sensibilidad particular de cada cepa. Como mencionamos, no se necesitan técnicas especiales de aislamiento.

Vacunación y prevención. En la actualidad no se cuenta con vacunas aprobadas para evitar la infección por *F. tularensis*. En el pasado se utilizó una cepa viva y atenuada del microorganismo, con resultados ocasionalmente satisfactorios, pero no hay datos apropiados que sustenten su empleo amplio. La obtención de una vacuna contra dicho agente constituye una parte importante de las medidas actuales de investigación en defensas biológicas. Al no haber una vacuna eficaz, una estrategia razonable en las personas que han sido expuestas al microorganismo sería la quimioprofilaxis con doxiciclina o ciprofloxacina (cuadro 214-3).

FIEBRES HEMORRÁGICAS VÍRICAS

Véanse también los capítulos 189 y 190.

Los virus de fiebres hemorrágicas como armas biológicas. Según se sabe, la Unión Soviética y Estados Unidos han intentado usar virus de fiebres hemorrágicas como armas biológicas. Los estudios en primates han indicado que es posible iniciar la infección con unos cuantos viriones y que pueden producirse aerosoles infectantes. Bajo el pretexto de auxiliar a las víctimas del último brote en Ébola, miembros de la secta Aum Shrinrikyo, de Japón viajaron a África central en 1992 para conseguir virus Ébola que pudieran utilizar en ataques bioterroristas. Así, aunque no han habido pruebas de que los agentes en cuestión se hayan utilizado en un ataque biológico, se advierte el interés que despiertan por su capacidad de producir cuadros graves.

Aspectos microbiológicos y clínicos. Las fiebres hemorrágicas víricas son un grupo de trastornos causados por diversos virus similares (cuadro 214-2). Son partículas de RNA de una sola hebra con cubierta y que, según los expertos, para vivir por largo tiempo dependen de un roedor o de un insecto que actúen como hospedadores y reservorio. Están geográficamente circunscritos a los perfiles de migración de sus hospedadores. Los grandes monos no constituyen el reservorio natural del virus del Ébola, pero en los últimos 10 años han muerto grandes números de tales animales por la infección por Ébola en países del África subsahariana. Los humanos pueden infectarse por virus de fiebres hemorrágicas que se ponen en contacto con un hospedador infectado u otros animales infectados. Se ha corroborado en el caso de los virus Ébola, Marburgo y Lassa y rara vez en los virus Arena del Nuevo Mundo la transmisión de una persona a otra, en gran medida por contacto directo por líquidos corporales que contienen la partícula patológica. Aunque en gran medida no se han identificado los mecanismos de transmisión de las infecciones naturales, se ha demostrado que tales virus, en modelos animales, son enormemente infectantes por inhalación de aerosoles. Lo anterior, junto con cifras de mortalidad de incluso 90%, los convierten en posibles agentes muy idóneos para actos de bioterrorismo.

El cuadro clínico de las fiebres hemorrágicas víricas varía según el agente causal particular (cuadro 214-3). Entre los signos y síntomas iniciales aparecen normalmente fiebre, mialgias, postración y coagulación intravascular difusa con trombocitopenia y hemorragia capilar. Los datos en cuestión son compatibles con un síndrome inflamatorio sistémico mediado por citocinas. Surgen diferentes erupciones maculopapulares o eritematosas. También pueden formar parte del cuadro inicial la leucopenia, la disociación entre temperatura y pulso, la insuficiencia renal y las convulsiones. Los brotes de muchas de estas enfermedades son esporádicos e impredecibles. Como consecuencia, muchos estudios de la patogenia se han realizado en animales de laboratorio. Hay que pensar en su presencia en toda persona con temperatura mayor de 38.3°C durante menos de tres semanas y que también muestre por lo menos dos de los signos siguientes: erupción hemorrágica o purpúrica, epistaxia, hematemesis, hemoptisis o hematoquezia, sin que exista alguna otra causa identificable. En esta situación, en Estados Unidos habría que enviar muestras de sangre a los CDC o al *U.S. Army Medical Research Institute of Infectious Diseases* (USAMRIID) para hacer estudios serológicos de identificación de antígenos y anticuerpos, y también para realizar una reacción en cadena de la polimerasa mediante transcriptasa inversa (*reverse transcriptase polymerase chain reaction*, RT-PCR), con el fin de detectar los virus de estas enfermedades. Todas las muestras deberán ser enviadas en bolsas dobles. Son pocos los conocimientos respecto a la transmisión directa (de una persona a otra) de los virus, por lo que las medidas de aislamiento adecuadas incluirán precauciones completas de barrera, estancias de presión negativa y el empleo de mascarillas N95 o respiradores-purificadores de aire (*powered air-purifying respirators*, PAPR). Se ha dicho que en la transmisión de algunos virus de fiebres hemorrágicas, como el Ébola, interviene el contacto de la piel desnuda con cadáveres; así, se recomienda practicar las necropsias con las máximas medidas de protección y enterrar o incinerar inmediatamente el cuerpo, sin embalsamarlo.

℞ FIEBRES HEMORRÁGICAS VÍRICAS

No existen tratamientos antivíricos aprobados ni eficaces contra esta clase de virus (cuadro 214-3). Han habido informes esporádicos sobre la eficacia de la ribavirina, el interferón alfa y el concentrado inmunoglobulínico hiperinmune, pero no existen datos definitivos. La mejor información sobre la ribavirina se ha obtenido en infecciones por arenavirus (Lassa y Nuevo Mundo). En algunos modelos animales se ha informado que el concentrado inmunoglobulínico específico *in vitro* intensifica la evolución de la enfermedad, por lo que habría que tener gran cautela si se usaran tales preparados.

Vacunación y prevención. Se cuenta con una vacuna hecha de virus vivos atenuados en cantidades pequeñas frente a la fiebre amarilla. No existen otras vacunas aprobadas y eficaces contra estos agentes. Están en marcha investigaciones que exploran la posible utilidad de los virus DNA, modificados con técnicas de bioingeniería y atenuados, como vacunas en algunas de las infecciones de este grupo. Entre las más promisorias están las que se utilizarían contra los virus Argentina, Ébola, valle del Rift y bosque de Kayasanur.

TOXINA BOTULÍNICA (*CLOSTRIDIUM BOTULINUM*)

Véase también el capítulo 135.

Toxina botulínica como arma de bioterrorismo. En un ataque de este tipo, la toxina botulínica se dispersaría en forma de aerosol o serviría para contaminar los suministros de alimentos. Es posible contaminar los abastos de agua, pero también sería factible la inactivación rápida de la toxina por el cloro utilizado para purificar el agua potable. Asimismo, podría inactivarse la toxina al calentar cualquier alimento a más de 85°C durante más de 5 min. Sin facilitación externa, se ha calculado que la velocidad de "descomposición" ambiental es de 1%/min, por lo que es bastante breve el intervalo entre el depósito y la ingestión o la inhalación. Se ha publicado que la Unidad 731, la agrupación japonesa de guerra biológica, experimentó la toxina botulínica con prisioneros en el decenio de 1930. Estados Unidos y la Unión Soviética han reconocido que produjeron toxina botulínica, y existen algunas pruebas de que las autoridades soviéticas intentaron producir bacterias recombinantes con el gen de la toxina botulínica. En registros enviados a las Naciones Unidas, Irak admitió haber producido 19 000 L de toxina concentrada, cantidad suficiente para matar a una población de más del triple de la mundial. Según muchos informes, la toxina botulínica fue el centro principal del programa iraquí de armas biológicas anterior a 1991. Además de estos ejemplos de investigaciones apoyadas a nivel estatal para utilizar la toxina botulínica como arma biológica, los miembros de la secta Aum Shrinrikyo han intentado infructuosamente, por lo menos en tres ocasiones, dispersar la toxina entre la población civil de Tokio.

Aspectos microbiológicos y clínicos. La toxina botulínica, que tiene la particularidad entre los agentes de la categoría A de no ser un microorganismo vivo, constituye una de las sustancias más potentes que se han descrito y, en opinión de algunos expertos, el agente más venenoso que se conoce. Se ha calculado que bastaría 1 g de toxina para matar a un millón de personas si se dispersara adecuadamente. La toxina la produce *C. botulinum*, un anaerobio esporógeno grampositivo (cap. 135). Su hábitat natural es la tierra. Se conocen siete formas de la toxina que son diferentes en cuanto a sus propiedades antigénicas y que se han designado con las letras A a G. La mayor parte de los casos clínicos naturales son producidos por los tipos A, B y E. La antitoxina contra uno de estos tipos posee escasa o nula actividad contra los demás. La toxina es una proteasa con cinc que tiene 150 kDa y que impide la fusión intracelular de las vesículas de acetilcolina con la membrana de la neurona motora, de modo que impide la liberación de acetilcolina. Al no contar las fibras musculares con acetilcolina para su activación, surge parálisis flácida. No se ha observado propagación directa de una persona a otra, pero la facilidad de producción de la toxina, aunada a su elevadísima capacidad de ocasionar complicaciones (morbilidad) y una mortalidad de 60 a 100%, la hacen un elemento casi ideal para las agresiones biológicas.

El botulismo puede surgir por la presencia de infección por *C. botulinum* en una herida o el intestino, la ingestión de alimentos contaminados o la inhalación de la toxina en aerosol; estas dos últimas formas son las que más servirían para la transmisión en un ataque bioterrorista. Una vez que llega la toxina a la corriente sanguínea, se une a la membrana de la neurona, la atraviesa y segmenta una de las proteínas necesarias para la unión intracelular de la vesícula sináptica a la membrana neuronal, de forma que resulta imposible la liberación del neurotransmisor (acetilcolina) hacia la membrana del miocito vecino. En el comienzo aparece parálisis de múltiples pares craneales, que se sigue de una parálisis flácida. La magnitud del deterioro neuromuscular depende del nivel de toxemia. La mayor parte de las víctimas muestran diplopía, disfagia, disartria, xerostomía, ptosis, midriasis, fatiga y debilidad extrema. Son mínimos los efectos en el sistema nervioso central y las personas rara vez presentan alteraciones notables de su estado psíquico. Algunos casos graves han incluido colapso muscular completo, pérdida del reflejo nauseoso e insuficiencia respiratoria que obligó a usar apoyo ventilatorio durante semanas o meses. Para que el enfermo se recupere, se necesita que se regeneren las nuevas sinapsis de la neurona motora con el miocito, fase que duraría semanas o meses. De no haber infecciones secundarias, que a veces son comunes cuando la recuperación es muy lenta, los pacientes no tienen fiebre. La existencia del trastorno se sospecha sobre bases clínicas y se confirma por el inmunoanálisis de la toxina o su bioensayo en el ratón.

℞ BOTULISMO

Las medidas contra el botulismo son más bien de apoyo o de sostén y pueden incluir: intubación traqueal, ventilación mecánica y nutrición parenteral (cuadro 214-3). Si se hace el diagnóstico en el momento oportuno, la administración de antitoxina equina puede aplacar la magnitud del daño causado a los nervios y la intensidad de la enfermedad. En la actualidad se pueden obtener antitoxinas de manera restringida, en forma

de producto comercializado bivalente activo contra las toxinas de los tipos A y B, y en forma de producto de experimentación activo contra la toxina de tipo E. En caso de ataque por otro tipo de toxina, también se puede obtener del ejército estadounidense una antitoxina experimental que es activa contra los siete tipos de toxina. Bastaría una sola dosis para neutralizar cualquier toxina circulante. Los preparados mencionados se obtienen del suero equino, razón por la que el médico debe emprender una vigilancia estricta en busca de reacciones de hipersensibilidad, incluidas la enfermedad del suero y la anafilaxis, después de su administración. Sin embargo, una vez lesionado el axón del nervio, existen pocas posibilidades de recurrir a una terapia específica. En este punto asume máxima importancia la identificación de complicaciones secundarias como las infecciones, en la fase de recuperación tardía. Los aminoglucósidos y la clindamicina no deben utilizarse en el tratamiento de las infecciones secundarias, ya que podrían agravar el bloqueo neuromuscular.

Vacunación y prevención. Se ha utilizado un preparado de toxoide botulínico como vacuna en los trabajadores de laboratorio que están expuestos a un gran riesgo de exposición al microorganismo y en algunas situaciones bélicas; sin embargo, no se le puede obtener en cantidades que pudieran utilizarse para la población general.

En la actualidad, los elementos básicos para evitar la enfermedad florida en sujetos expuestos es la identificación precoz del síndrome clínico y el empleo de la antitoxina equina apropiada. Hoy en día se está investigando la obtención de anticuerpos monoclonales humanos para sustituir a los anticuerpos de la antitoxina equina.

AGENTES DE LAS CATEGORÍAS B Y C

Los agentes de la categoría B comprenden aquellos cuya diseminación es moderadamente fácil y que ocasionan cifras de morbilidad moderadas y de mortalidad bajas. En el cuadro 214-2 se enumeran los agentes hoy en día incluidos en esta categoría. Como cabe advertir, se incluye una amplia variedad de microorganismos y de sus productos. Algunos de ellos se han utilizado en ataques bioterroristas, aunque nunca con la intensidad y el impacto de los agentes descritos. Entre los más conocidos estuvo la contaminación de ensaladas en establecimientos de Oregon con *Salmonella typhimurium* que llevaron a cabo en 1984 miembros de la secta religiosa india Rajneeshee. En este brote, que muchos consideraron como el primer ataque bioterrorista contra ciudadanos estadounidenses, resultaron intoxicadas más de 750 personas, de las que 40 fueron hospitalizadas, con el objetivo de influir en unas elecciones locales. Hace más de 10 años no se identificaba la naturaleza intencional de dicho brote.

Los agentes de la categoría C ocupan el tercer lugar en la prioridad de agentes en la agenda de biodefensa; incluyen patógenos nuevos "en fase de emerger", contra los cuales no existe inmunidad o es mínima en la población general, como el síndrome respiratorio agudo grave (*severe acute respiratory syndrome*, SARS) y las cepas de coronavirus, o de pandemias posibles de la influenza, que se pueden obtener de la naturaleza y diseminar deliberadamente. Estos agentes tienen como característica que se pueden producir y diseminar fácilmente, ocasionan cifras altas de morbilidad y mortalidad, y tienen una enorme trascendencia en la salud pública. No existe ninguna lista actualizada de los agentes de la clase C en la actualidad.

MEDIDAS PREVENTIVAS Y PREPARATIVOS

Como señalamos, son múltiples y diversos los agentes que pueden utilizarse en un ataque bioterrorista. A diferencia de la situación militar en caso de guerra biológica, donde el objetivo fundamental sería producir bajas masivas en una milicia sana y preparada, el objetivo del bioterrorismo consiste en dañar a los civiles y en crear miedo y caos entre la población civil. Mientras que los militares sólo necesitan preparar sus tropas para hacer frente a un escaso número de agentes que constituyen una amenaza legítima en la guerra biológica, el sistema de salud pública necesitaría preparar a toda la población civil para afrontar los muy diversos agentes y situaciones que podrían intervenir en un ataque bioterrorista; ello comprende prever aspectos específicos que incluirían a niños de muy corta edad y personas muy ancianas, embarazadas y personas inmunodeficientes. Las dificultades a superar en esta situación son enormes e inmediatas. Los preparativos militares incluyen el uso necesario de vacunas contra un corto número de agentes; en cambio, los preparativos para la población civil tendrían que depender de un diagnóstico y un tratamiento rápidos contra enfermedades y trastornos de muy diversa índole.

Todos los médicos, en las circunstancias comentadas, deben mostrar enorme cautela y desconfianza ante cuadros iniciales poco comunes o acumulaciones de enfermedades raras, y pensar que no constituyen una situación aleatoria, sino más bien el primer signo de un ataque bioterrorista. La situación comentada se confirma cuando los padecimientos en cuestión aparecen en poblaciones que siempre habían sido sanas; cuando, como algo sorprendente, surge un gran número de enfermedades poco comunes o aparecen en poblaciones urbanas cuadros patológicos que prevalecen más bien en las zonas rurales. Dada la importancia del diagnóstico rápido y el tratamiento temprano contra muchos de estos trastornos, es importante que el grupo de atención médica notifique inmediatamente todo caso sospechoso de provenir de un ataque bioterrorista a las autoridades sanitarias locales y estatales, y a los CDC de Estados Unidos (888-246-2675).

En fecha reciente se ha mejorado la red de vigilancia de la salud pública para facilitar la transmisión y la comunicación de datos entre microorganismos de este tipo.

En la actualidad se está realizando un conjunto de esfuerzos para garantizar la seguridad biomédica de la población civil estadounidense. En ese país, el *Public Health Service* se está transformando en una fuerza de mayor magnitud, mejor entrenada y totalmente desplegable. En Estados Unidos los CDC han creado la *Strategic National Stockpile* (SNS) para tener acceso rápido a grandes cantidades de productos farmacéuticos, antídotos, vacunas y otros abastos médicos que pudieran ser útiles en el caso de un acto de terrorismo biológico o químico. El SNS tiene dos componentes básicos. El primero comprende "paquetes de urgencia" que pueden distribuirse en cualquier punto de Estados Unidos en el plazo de 12 h. Estos paquetes de urgencia contienen un conjunto preseleccionado de abastos, fármacos y equipo médico listo para su distribución inmediata. Con ellos se pueden tratar cuadros muy diversos, ya que en el momento de distribuirlos quizá no se haya identificado con exactitud la amenaza real. El contenido de estas unidades de auxilio se actualiza siempre, para garantizar su adaptación a las necesidades actuales de acuerdo con las evaluaciones de seguridad nacional; incluyen antibióticos para tratar el carbunco, la peste y la tularemia, y también una dotación de vacunas para afrontar el peligro de una epidemia de viruela. El segundo componente del SNS comprende inventarios controlados por proveedores específicos que abarcan fármacos, materiales adicionales o productos específicos frente a cada tipo de ataque.

En la actualidad es pequeño el número de fármacos y vacunas aprobados y distribuidos por la FDA contra los agentes de las categorías A y B, y ello no refleja los adelantos farmacéuticos actuales. La FDA, en un intento de apremiar la aprobación de más fármacos y vacunas, ha planteado una nueva norma para la tramitación de contramedidas contra agentes bioterroristas cuando no sea posible realizar, por cuestiones éticas, estudios de eficacia clínica suficientes y bien controlados en seres humanos. Así, para las indicaciones en que no sea factible realizar ensayos de campo sobre enfermedades naturales, la FDA propone depender de las pruebas obtenidas en estudios con animales únicamente.

Para aplicar esta norma habría que demostrar que: 1) existen mecanismos fisiopatológicos razonablemente conocidos para dicha enfermedad y su tratamiento; 2) el efecto de la intervención terapéutica se ha confirmado de manera independiente en múltiples especies animales, incluidas aquéllas que se espera que reaccionen de manera que permita pronosticar la respuesta humana; 3) el criterio de valoración del estudio animal está claramente relacionado con el efecto beneficioso buscado en el ser humano, y 4) los datos en animales permiten escoger una dosis eficaz para el ser humano.

Por último, en Estados Unidos se ha puesto en vigor una iniciativa denominada *Project BioShield* para facilitar la investigación en defensa biológica dentro del gobierno federal, crear una fuente estable de fondos para la elaboración de medidas contra agentes de bioterrorismo y establecer una categoría de "autorización para usar en emergencias" que permita a la FDA aprobar el empleo de tratamientos aún no autorizados en los momentos de necesidad extraordinaria que podrían surgir en el marco de un ataque bioterrorista.

Aunque la perspectiva de un ataque deliberado con agentes productores de enfermedades sobre la población civil pueda parecer un acto de maldad incomprensible, la historia nos muestra que es algo que ya ha ocurrido en el pasado y que probablemente vuelva a ocurrir en el futuro. Es responsabilidad de los profesionales de la salud el mantenerse atentos ante esta posibilidad, el ser capaces de reconocer los primeros signos de un posible ataque bioterrorista y alertar al sistema de salud pública, y el reaccionar pronto para atender a todos y cada uno de los pacientes. Entre los sitios de Internet que contienen información actual sobre el bioterrorismo microbiológico están: *www.bt.cdc.gov, www.niaid.nih.gov, www.hopkinsbiodefense.org* y *www.cns.miis.edu/research/cbw/ index.htm*

Alibek K, Handelman S: *Biohazard: The Chilling True Story of the Largest Covert Biological Weapons in the World, Told from the Inside by the Man Who Ran It.* New York, Random House, 1999

Beigel JH et al: Avian influenza A (H5N1) infection in humans. N Engl J Med 353:1375, 2005

Croddy E (With C Perey-Armendariz and J Hart): *Chemical and Biological Warfare: A Comprehensive Survey for the Concerned Citizen.* New York, Copernicus Books, 2001

Henderson DA et al (eds): *Bioterrorism: Guidelines for Medical and Public Health Management.* JAMA and Archives Journals, AMA Press, 2002

Jernigan JA et al: Bioterrorism-related inhalational anthrax: The first 10 cases reported in the United States. Emerg Infect Dis 7:933, 2001

Wilkening DA: Sverdlovsk revisited: Modeling human inhalation anthrax. Proc Natl Acad Sci USA 103:20, 2006

215 Bioterrorismo con productos químicos

Charles G. Hurst, Jonathan Newmark, James A. Romano, Jr.

El empleo de sustancias químicas con fin bélico (*chemical warfare agents*, CWA) en los conflictos modernos se remonta a la Primera Guerra Mundial. En fecha reciente se utilizaron en Iraq iperita y sustancias neurotóxicas contra los militares iraníes y civiles kurdos. Desde los atentados en Tokio con gas sarín en 1994 y 1995 y los ataques terroristas del 11 de septiembre de 2001, la posibilidad demasiado real de actos de terrorismo de tipo químico o biológico contra poblaciones de civiles en cualquier parte del mundo ha recibido atención creciente.

Los estrategas militares consideran que los organofosforados neutoróxicos y el sulfuro de diclorodietilo o gas mostaza, sustancia vesicante de la Primera Guerra Mundial, son los que tienen mayores probabilidades de utilizarse en un campo de batalla. Sin embargo, en la vida civil o en una situación de terrorismo aumenta enormemente la posibilidad de usar otros tóxicos. El cianuro, producto de uso común, origina síntomas en cuestión de segundos y el sujeto muere en 5 a 10 min si no se le trata inmediatamente. El cloro y el fosgeno tienen antídotos específicos y la víctima necesita cuidados intensivos durante semanas o meses. Las sustancias mencionadas o algunos materiales industriales peligrosos (*hazardous materials*, HAZMAT) seguramente serán los preferidos por los terroristas. El cuadro 215-1 plantea recomendaciones sobre los antídotos después del contacto con cianuros.

Muchos creen erróneamente que los ataques químicos serán siempre tan intensos que poco podrá hacerse, excepto enterrar a los muertos. La historia demuestra lo contrario. Incluso en la Primera Guerra Mundial, cuando no había soluciones intravenosas, sondas endotraqueales, ni antibióticos, la tasa de mortalidad entre las fuerzas estadounidenses en el campo de batalla a causa de sustancias de guerra química, principalmente gas mostaza y tóxicos pulmonares, fue sólo de 1.9%; esta cifra es mucho menor que la tasa de mortalidad por heridas convencionales (7%). En el incidente ocurrido en 1995 en el metro de Tokio con gas sarín, sólo fallecieron 12 de las 5 500 personas atendidas en hospitales, de las que 80% ni siquiera tenían síntomas. Los hechos recientes no deben generar una actitud fatalista, sino el deseo objetivo de conocer la fisiopatología de los síndromes que originan estas sustancias para tratar de inmediato a todo individuo que acuda a los servicios médicos en busca de atención, con la esperanza de salvar a la gran mayoría. Conforme nos preparamos para defender a la población civil de los efectos del terrorismo químico, también se debe considerar que el propio concepto de terrorismo puede originar secuelas en algunas personas: efectos fisiológicos y psicológicos que podrían asemejarse a los de las exposiciones no letales a sustancias de guerra química. Estos efectos se deben al temor general a las sustancias químicas, al miedo a la descontaminación y a los dispositivos protectores, y a otras reacciones fóbicas.

Innumerables autores han destacado la dificultad creciente para diferenciar entre reacciones de estrés y síndromes encefálicos orgánicos inducidos por sustancias neurotóxicas. Es indispensable conocer los efectos que tienen las CWA sobre la conducta y los antídotos médicos para asegurar que las organizaciones dedicadas a la salud mental y general en el ejército y los grupos civiles puedan atender de manera satisfactoria los posibles incidentes con armas de destrucción masiva.

En el cuadro 215-2 se mencionan las sustancias químicas bélicas, sus códigos en la OTAN y sus efectos iniciales.

SUSTANCIAS VESICANTES

Iperita. La iperita (gas mostaza) ha constituido un elemento nocivo para las tropas desde que se utilizó por primera vez en el campo de batalla en Bélgica durante la Primera Guerra Mundial. En la época actual sigue siendo un elemento muy tóxico que puede ser utilizado para bioterrorismo puesto que es de fácil elaboración y es muy eficaz. La iperita fue la causa de 70% de las lesiones por sustancias químicas en 1.3 millones de víctimas en la Primera Guerra Mundial.

MECANISMO. La iperita (gas mostaza) supone, tanto en su forma gaseosa como en su forma líquida, una amenaza para todas las superficies epiteliales expuestas. Sus efectos son tardíos y surgen horas después del contacto. Los órganos afectados con mayor frecuencia son la piel (eritema y vesículas), los ojos (desde conjuntivitis leve hasta daños graves del globo ocular) y las vías respiratorias (desde irritación leve de las vías superiores hasta daño bronquiolar intenso). Después de la exposición de la persona a grandes cantidades de gas mostaza se dañan los hemoblastos de la médula ósea, con lo que aparecen pancitopenia e infecciones secundarias. También puede dañarse la mucosa del aparato digestivo y en ocasiones se advierten signos del sistema nervioso

CUADRO 215-1 RECOMENDACIONES DE ANTÍDOTOS DESPUÉS DE LA EXPOSICIÓN A CIANURO

Paciente	Leve (persona consciente)	Intensa (persona inconsciente)	Otro tratamiento
Niño	Si la víctima está consciente y no tiene otros signos ni síntomas, tal vez no se necesiten antídotos	Nitrato de sodio:[a] 0.12-0.33 ml/kg y no exceder de 10 ml de solución al 3%[b] en administración IV lenta durante un lapso no menor de 5 min, o más lenta en caso de surgir hipotensión *y* Tiosulfato sódico: 1.65 ml/kg de solución al 25% por vía IV durante un lapso de 10-20 min	Para corregir la hipotensión ortostática inducida por el nitrito de sodio se recomienda la venoclisis con solución salina normal y la posición de decúbito Si la persona aún muestra apnea después de administrar el antídoto, pensar en la administración de bicarbonato de sodio contra la acidosis intensa
Adulto	Si la víctima está consciente y no tiene otros signos o síntomas, tal vez no se necesiten antídotos	Nitrito sódico:[a] 10-20 ml de solución al 3%[b] en administración IV lenta durante un lapso no menor de 5 min, o más lenta si surge hipotensión *y* Tiosulfato sódico: 50 ml de una solución al 25% IV durante un lapso de 10-20 min	

[a] Si no se cuenta con nitrito de sodio, se administrará nitrito de amilo mediante inhalación de ampolletas triturables.
[b] Disponible en el llamado Pasadena Cyanide Antidote Kit, llamado anteriormente Lilly Cyanide Kit.
Nota: la víctima cuyas ropas o piel estén contaminadas por cianuro de hidrógeno líquido o en solución (ácido cianhídrico), como efecto secundario puede contaminar al personal asistencial por contacto directo o por los vapores que se desprenden de ambos sitios. Se evitará el contacto con la piel con las víctimas contaminadas con cianuro o con el contenido gástrico de los enfermos que puedan haber ingerido materiales que contuviesen el tóxico. Las víctimas expuestas sólo al cianuro de hidrógeno gaseoso no conllevan riesgo de contaminar a sus auxiliadores. *Si el paciente es una víctima que en fecha reciente inhaló humos (puede tener niveles altos de carboxihemoglobina), se administrará sólo tiosulfato de sodio.*
Con autorización de: State of New York, Department of Health.

CUADRO 215-2 IDENTIFICACIÓN Y DIAGNÓSTICO DE LOS EFECTOS DEL TERRORISMO QUÍMICO SOBRE LA SALUD

Sustancia	Nombre de la sustancia	Características peculiares que ocasiona	Efectos iniciales
Neurotóxico	Ciclohexil sarín (GF) Sarín (GB) Somán (GD) Tabún (GA) VX	Miosis (pupilas puntiformes) Secreciones abundantes Contracciones o fasciculaciones de músculos	Miosis (pupilas puntiformes) Visión borrosa u oscura Cefalalgia Náusea, vómito, diarrea Secreciones o sudación profusa Contracciones o fasciculaciones musculares Respiración difícil Convulsiones
Asfixiante o hemopático	Arsina Cloruro de cianógeno Cianuro de hidrógeno	Posible piel cereza Posible cianosis Posible congelamiento[a]	Confusión Náusea El individuo puede "boquear", como en una crisis de asfixia pero con un comienzo más repentino Convulsiones antes de morir
Sofocante o neumopático	Cloro Cloruro de hidrógeno Óxido de nitrógeno Fosgeno	El cloro es un gas amarillo verdoso de olor penetrante El olor del fosgeno gaseoso es similar al del pasto o el heno recién cortado Posible congelamiento[a]	Irritaciones de ojos y piel Irritación de vías respiratorias Disnea, tos Faringitis Sensación de opresión retroesternal
Ampollante o vesicante	Mostaza o mostaza de azufre (HD, H) Gas mostaza (H) Mostaza de nitrógeno (HN-1, HN-2, HN-3) Lewisita (L) Oxima de fosgeno (CX)	La mostaza (HD) tiene un olor semejante al ajo asado o el rábano picante La lewisita (L) tiene un olor similar al del geranio, pero intenso La oxima de fosgeno (CX) tiene olor a pimiento o punzante	Irritación intensa Enrojecimiento y aparición de vesículas en la piel Epífora, conjuntivitis y daño de la córnea Cuadro disneico leve que puede llegar a daño intenso de vías respiratorias Puede ocasionar la muerte
Incapacitante o modificador de la conducta	Sustancia 15/BZ	Puede surgir como una intoxicación masiva por fármacos, que incluiría comportamientos erráticos, alucinaciones reales y peculiares compartidas, desvestirse y confusión Hipertermia Midriasis (dilatación pupilar)	Xerostomía y sequedad de la piel Taquicardia inicial Alteración de la conciencia, delirios organizados, negación de padecer enfermedad, beligerancia Hipertermia Ataxia (incoordinación) Alucinaciones Midriasis (dilatación de las pupilas)

[a] Puede haber congelamiento al entrar la piel en contacto con arsina, cloruro de cianógeno o fosgeno líquidos.

Con autorización de: *State of New York, Department of Health.*

CUADRO 215-3 DESCONTAMINACIÓN Y TRATAMIENTO DE LAS VÍCTIMAS DEL TERRORISMO QUÍMICO

Sustancia	Descontaminación	Primeros auxilios	Otras consideraciones para el paciente
Neurotóxica	Eliminar las ropas personales inmediatamente Lavar con suavidad la piel con agua y jabón No frotar la piel En el caso de los ojos, lavar con agua o solución salina en abundancia	Atropina antes de cualquier otra medida de auxilio Cloruro de pralidoxima (2-PAM)	Si se usaron formas líquidas, tal vez no comiencen inmediatamente los signos por contacto de la piel Se necesita a veces repetir la administración del antídoto
Asfixiante o hemopática	Eliminar inmediatamente las ropas personales si no hay congelamiento[a] Lavar suavemente la piel con agua y jabón No frotar la piel En el caso de los ojos, lavar con agua o solución salina normal en abundancia	Administración rápida de oxígeno En el caso del cianuro, usar sus antídotos (nitrato de sodio y después tiosulfato de sodio)	La arsina y el cloruro de cianógeno pueden ocasionar edema pulmonar tardíamente
Sofocante o neumopática	Eliminar inmediatamente las ropas personales si no hay congelamiento[a] Lavar suavemente la piel con agua y jabón No frotar la piel En el caso de los ojos, lavar con agua o solución salina en abundancia	Aire fresco, reposo forzoso Posición semierecta En caso de surgir signos de insuficiencia respiratoria, oxígeno con presión positiva de vías respiratorias o sin ella Otras medidas de apoyo, según se necesiten	El tóxico puede originar tardíamente edema pulmonar, incluso después de un periodo asintomático cuya duración varía según la cantidad inhalada
Ampollante o vesicante	La descontaminación inmediata resulta esencial para reducir los daños Eliminar las ropas personales inmediatamente Con suavidad, lavar la piel con agua y jabón No frotar la piel En el caso de los ojos, lavar con agua o solución salina en abundancia	Descontaminar inmediatamente la piel Lavar los ojos con agua o solución salina normal durante 10-15 min Si hay dificultad para la respiración, administrar oxígeno Medidas de apoyo	La mostaza tiene un periodo asintomático de latencia No se cuenta con antídoto ni tratamiento contra el gas mostaza La lewisita inmediatamente ocasiona dolor ardoroso y aparecen las vesículas más tarde El antídoto específico (antilewisita británica) puede aplacar los efectos generales de la lewisita La oxima de fosgeno causa inmediatamente dolor Posible edema pulmonar
Incapacitante o modificadora de la conducta	Eliminar las ropas personales inmediatamente Lavar con suavidad la piel con agua o agua y jabón No frotar la piel	Eliminar ropas personales pesadas Evaluar el estado psíquico Usar medios físicos de sujeción según se necesiten Medir en forma cuidadosa y seriada la temperatura central Medidas de apoyo	Los peligros mayores son la hipertermia y las lesiones autoinfligidas Difícil de detectar porque es una sustancia inodora y no irritante Posibles arritmias graves Se puede contar con un antídoto específico (fisostigmina)

[a] En zonas congeladas, NO eliminar la ropa adherida. Se lavará la zona con agua tibia abundante para desprender la ropa adherida.

Con autorización de: *State of New York, Department of Health.*

central (SNC) por algún mecanismo desconocido. No se cuenta con antídotos específicos y el tratamiento incluye sólo medidas de apoyo. La única forma de disminuir el daño es la descontaminación inmediata y la eliminación de la forma líquida. La descontaminación completa en término de 2 minutos interrumpe la lesión clínica; la descontaminación que se hace a los 5 minutos aplacará 50% la lesión a la piel. El **cuadro 215-3** señala las medidas para descontaminar la iperita y otras sustancias químicas con fin bélico.

El producto químico que señalamos se disuelve lentamente en los medios acuosos, como el sudor, pero, una vez en disolución, forma a brevísimo plazo iones de etilensulfonio cíclico que reaccionan muy activamente con las proteínas y las membranas celulares, en particular con el DNA en las células en fase de división rápida. La capacidad del diclorodietilo para reaccionar con el DNA y para alquilarlo origina los efectos por los que se le ha tachado de "radiomimético", es decir, de producir efectos semejantes a los causados por las radiaciones ionizantes. El sulfuro de diclorodietilo posee innumerables acciones biológicas, pero se desconoce en gran medida el mecanismo real por el que las causa. Gran parte del daño biológico que origina es consecuencia de la alquilación y la formación de enlaces cruzados en el DNA de las células en división rápida: epitelio de la córnea, queratinocitos basales, epitelio de la mucosa bronquial y del aparato digestivo y hemoblastos de médula ósea. Todo lo anterior puede culminar en la muerte de la célula y en reacciones inflamatorias. En la piel, la digestión proteolítica de los filamentos de fijación de la unión dermoepidérmica podría ser el mecanismo de acción principal que origina la formación de vesículas. El sulfuro de diclorodietilo también posee actividad colinérgica de poca intensidad, que quizá explique ciertos efectos como los síntomas tempranos del aparato digestivo y el sistema nervioso central.

El gas mostaza reacciona con los tejidos a los pocos minutos de entrar en el organismo; su semivida circulante en su forma original es brevísima.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS. El sulfuro de diclorodietilo origina efectos locales en la piel, las vías respiratorias y los ojos; estos últimos son los órganos más sensibles, a los que siguen en importancia las vías mencionadas. Una vez absorbido, el producto tóxico puede originar efectos en médula ósea, aparato digestivo y SNC. Después de la ingestión del compuesto a través de agua o alimentos contaminados se produce una lesión directa del aparato digestivo.

El eritema es la manifestación más leve y temprana del daño que el gas mostaza ocasiona en la piel. Se asemeja al eritema actínico y conlleva prurito, ardor o dolor superficial punzante. El eritema comienza en el plazo de 2 h a dos días desde la exposición al gas; el momento en que surge depende de la intensidad de la exposición, de la temperatura y la humedad ambientes, y del tipo de piel. Los sitios más sensibles son los húmedos y calientes, y también la piel fina y delicada, como la que cubre el perineo, los genitales externos, las axilas, el pliegue del codo y el cuello.

Dentro de las zonas eritematosas surgen vesículas pequeñas que se fusionan más adelante hasta formar bulas (ampollas) **(fig. 215-1)**. La ampolla típica es grande, semiesférica, flácida, de pared fina y translúcida y está rodeada de eritema. El líquido en su interior, que es un trasudado, es de color transparente o ambarino, que se transforma en amarillo, y tiende a la coagulación. Dicho líquido no contiene la sustancia química y por sí mismo carece de acción vesicante. En las lesiones por exposición a grandes volúmenes de líquido, puede haber una zona central de necrosis coagulativa con formación de vesículas en la periferia. La cicatrización de dichas lesiones es muy lenta, y fácilmente muestran infección secundaria en comparación con las no complicadas cuando los niveles de exposición no son tan intensos. En las lesiones graves podría necesitarse la colocación de injertos de piel.

FIGURA 215-1. Formación de grandes ampollas por quemadura por iperita en un paciente iraní. Las ampollas en la mano del paciente abarcan sólo 7% de la superficie corporal, pero en este caso fue necesario hospitalizarlo en una unidad de cuidados intensivos para quemados.

FIGURA 215-2. Esquema de la formación de seudomembranas como se observa después de inhalar vapores de iperita en grandes dosis. En la Primera Guerra Mundial, la inhalación profunda provocó la muerte por obstrucción de las vías respiratorias.

La lesión primaria de las vías respiratorias es la necrosis de la submucosa, con posible daño de la capa subyacente de músculo de fibra lisa. El daño comienza en la porción alta de dichas vías y desciende hasta llegar a las inferiores; su intensidad depende de la dosis del producto lesivo. Por último, la porción terminal de las vías respiratorias y los alvéolos se afectan sólo en fase terminal. Por lo común no surge edema pulmonar, salvo que el daño sea muy grave, en cuyo caso posee características hemorrágicas.

Los efectos iniciales del gas mostaza, quizá los únicos que aparecen si se usa una concentración pequeña, se manifiestan en las vías nasales, los senos paranasales y la faringe. Puede haber irritación o ardor de las fosas nasales, epistaxis, dolor y dolor sinusal y faríngeo. Al ser mayor la concentración del tóxico aparece laringitis, cambios en la voz y tos no productiva. El daño de la tráquea y la porción superior de los bronquios culmina en tos productiva. La lesión de la porción baja de las vías respiratorias ocasiona disnea, tos intensa y producción creciente de esputo. En la fase terminal puede haber necrosis de las vías respiratorias terminales con edema hemorrágico en el interior de los alvéolos. Rara vez se acompaña de edema pulmonar hemorrágico.

La necrosis de la mucosa respiratoria provoca la formación de "seudomembranas" que terminan por obstruir los bronquios. En la Primera Guerra Mundial, la exposición a grandes cantidades de gas mostaza originó la muerte inmediata por dicho mecanismo en un número pequeño de víctimas **(fig. 215-2)**.

Los ojos son los órganos más sensibles al gas mostaza. El periodo de latencia es más breve para el daño ocular que para el cutáneo y también depende de la concentración y la exposición. Después de la exposición a cantidades pequeñas de gas, quizá el único efecto es la irritación, que se manifiesta por enrojecimiento ocular (conjuntivitis). Conforme aumenta la dosis, la lesión se convierte en conjuntivitis intensa, fotofobia, blefaroespasmo, dolor y lesión corneal **(fig. 215-3)**.

FIGURA 215-3. Fotografía de soldados expuestos al gas mostaza (iperita) en la Primera Guerra Mundial. Casi todas estas tropas sobrevivieron sin daños oculares a largo plazo. Sin embargo, durante días o semanas estuvieron prácticamente ciegos.

Alrededor de 90% de las víctimas con lesión ocular por gas mostaza se cura en un plazo de dos semanas a dos meses, sin quedar secuelas. En los casos graves aparece tejido cicatrizal entre el iris y el cristalino, que limita los movimientos de la pupila y predispone a la aparición de glaucoma. El daño más intenso es el causado por la presentación líquida del sulfuro de diclorodietilo. Después de la exposición extensa de los ojos, se observan daño grave de la córnea con posible perforación y pérdida del ojo. En algunas personas se ha descrito, entre ocho meses y 20 años después de la exposición, una irritación crónica de los globos oculares que a veces conlleva úlceras en la córnea.

La mucosa del aparato digestivo es sensible a la acción del gas mostaza, ya sea por su absorción a nivel generalizado o por la ingestión de la sustancia. La exposición a cantidades pequeñas del tóxico originará náusea y quizá vómito durante 24 h. No se conoce en detalle el mecanismo de la náusea y el vómito, pero el producto químico parece producir un efecto similar al de tipo colinérgico. Asimismo, tampoco se conocen exactamente los efectos que el gas mostaza produce en el sistema nervioso central. La exposición de gran magnitud puede originar convulsiones en los animales. Informes procedentes de la Primera Guerra Mundial y de la guerra Irán-Irak describen el comportamiento de los sujetos expuestos a cantidades pequeñas de gas mostaza como lento, apático y letárgico. Estos datos sugieren que durante un año o más podrían quedar problemas psíquicos de poca importancia.

Las causas de fallecimiento en la mayor parte de los casos de intoxicación por sulfuro de diclorodietilo son la septicemia y la insuficiencia respiratoria. En las primeras 24 h es importante la obstrucción mecánica a través de la formación de seudomembranas y el laringoespasmo inducido por el gas, pero sólo en casos de exposición muy intensa. Entre tres y cinco días después de la exposición, cabe esperar una neumonía bacteriana secundaria cuando los microorganismos invaden la mucosa necrótica al descubierto. La tercera oleada de muertes es causada por la supresión medular que induce la sustancia, que alcanza su punto máximo de siete a 21 días después de la exposición y origina la muerte por crisis septicémica.

Rx MOSTAZA AZUFRADA

Los enfermos graves a causa de una intoxicación por gas mostaza necesitan las medidas generales de apoyo que se dispensan a cualquier paciente en grave estado y los cuidados específicos propios del paciente quemado. Se necesitan analgésicos generalizados a discreción, la conservación del equilibrio hidroelectrolítico y nutritivo, antibióticos apropiados y otras medidas de sostén (cuadro 215-3).

El tratamiento del paciente expuesto a gas mostaza puede ser desde sencillo, como serían los cuidados sintomáticos de un eritema parecido al causado por la luz solar, hasta complejo, como sería la asistencia total de una persona en grave estado con quemaduras, inmunodepresión y lesiones en aparatos y sistemas múltiples. Antes de llegar a la fase en que se desprenden las capas de la piel y queda el plano profundo al descubierto, en particular en la exposición menos intensa, puede ser beneficiosa la aplicación de cremas o lociones de corticoesteroides. Algunos datos procedentes de investigaciones muy básicas indican que se pueden usar tempranamente antiinflamatorios. Es importante no tocar las vesículas pequeñas (menos de 1 a 2 cm). Como las ampollas de mayor tamaño terminarán por romperse, habrá que quitarles la capa superior con gran cuidado. Las zonas al descubierto deben lavarse tres o cuatro veces al día con solución salina, otras soluciones estériles o agua con jabón neutro y se las cubre con el antibiótico tópico más indicado, como sulfadiazina argéntica o acetato de mafenida, en una capa de 1 a 2 mm de espesor. Algunos especialistas recomiendan el drenaje de las grandes vesículas con una aguja estéril para que, al colapsarse, el techo forme una cubierta biológica estéril. El líquido de la vesícula no contiene el producto químico y es sólo una solución hística estéril. El personal asistencial no debe temer la posibilidad de contaminación. Si no se cuenta con una crema con antibiótico, se utilizará vaselina estéril. En las víctimas habidas en la Primera Guerra Mundial y en Irán (1984 a 1987) se utilizó solución modificada de Dakin (hipoclorito sódico a 0.5%) para el lavado inicial y como antiséptico. Las grandes zonas con vesículas requieren hospitalización, tratamiento intravenoso y lavado en tina de hidromasaje.

Los analgésicos de acción general se utilizan sin restricciones, en particular antes de cualquier manipulación que se haga al enfermo. En toda persona grave se harán determinaciones seriadas de los líquidos y electrólitos, pero hay que advertir que la pérdida hídrica no suele ser tan grande como la observada en las quemaduras de origen térmico. La hidratación excesiva parece que desencadenó edema pulmonar en algunas de las víctimas iraníes que fueron enviadas a hospitales europeos.

La irritación conjuntival por la exposición a volúmenes pequeños de gas mejora con cualquier solución oftálmica después de hacer un lavado minucioso y cabal de los ojos. La aplicación de un antibiótico varias veces al día reduce la frecuencia y la intensidad de la infección. Los datos obtenidos de animales de laboratorio exhiben resultados notables con las pomadas oftalmológicas comerciales que incluyen antibióticos o glucocorticoides, siempre que se apliquen en fase temprana. Debe consultarse a un oftalmólogo. Los glucocorticoides tópicos solos no tienen utilidad probada, pero su aplicación en las primeras horas o días aplaca en grado considerable la inflamación y reduce los daños ulteriores. Su uso posterior debe dejarse en manos de un oftalmólogo.

También es importante aplicar regularmente vaselina o alguna sustancia similar a los bordes palpebrales para evitar que se adhieran. Los analgésicos tópicos pueden resultar útiles al principio si el blefaroespasmo es demasiado intenso como para permitir al médico una exploración oftalmológica adecuada, pero tienen escasa utilidad.

La aparición de tos productiva y disnea acompañadas de fiebre y leucocitosis en las primeras 12 a 24 h denota una neumonitis química. El médico debe resistir la tentación de utilizar antibióticos con fines profilácticos ante dicho cuadro. La infección casi siempre aparece entre tres y cinco días después y se manifiesta inicialmente por hipertermia, infiltrados pulmonares y mayor producción de esputo que cambia de color. La antibioticoterapia apropiada depende de los resultados de la tinción de Gram del esputo, el cultivo positivo y el antibiograma.

Cuando la respiración se dificulta a causa del espasmo o el edema laríngeo o si estos cuadros se tornan letales es necesario intubar. Esta maniobra permite respirar mejor y facilita la aspiración de los restos necróticos inflamatorios. En algunos casos es útil aplicar presión positiva al final de la espiración (*positive end-expiratory pressure*, PEEP) o presión positiva continua de las vías respiratorias (*continuous positive airway pressure*, CPAP). La formación de seudomembranas obliga a realizar una fibrobroncoscopia para aspirar los restos necróticos.

Los broncodilatadores son útiles contra el broncoespasmo. Si se necesita un alivio mayor de este problema, cabe recurrir a los glucocorticoides. Hay pocas pruebas de que sea beneficioso su uso sistemático, excepto para el alivio adicional del broncoespasmo.

En caso de absorción profusa por vía general la leucopenia comienza hacia el tercer día. La supresión de la médula ósea alcanza su punto máximo entre siete y 14 días después. En la guerra de Irán-Irak, los recuentos leucocitarios de 200/μl o menos solían culminar en la muerte del paciente. Hay que pensar que la esterilización del intestino por medio de antibióticos no absorbibles quizá disminuya la posibilidad de septicemia por microorganismos entéricos. La restitución celular (trasplantes de médula ósea o transfusiones) puede producir buenos resultados. El factor estimulante de colonias de granulocitos (*granulocyte colony-stimulating factor*, G-CSF) logró reducir 50% el lapso de recuperación medular en primates no humanos expuestos a la iperita. Algunas veces Se necesitan productos contra la náusea y el vómito para combatir los efectos adversos en el aparato digestivo.

En los últimos 15 a 20 años se han efectuado evaluaciones excelentes de las contribuciones que han hecho factores como la alquilación del DNA, la inflamación, la activación de enzimas proteolíticas y la peroxidación de lípidos en la lesión por gas mostaza. Entre los ejemplos están: 1) la demostración de menor inflamación y menor lesión hística de hasta 75% en la prueba del edema de la oreja de ratón, por intervención de compuestos vaniloides, y 2) la demostración de una protección de 50 a 60% por parte de la *N*-acetilcisteína frente a la generación de radicales libres dentro del pulmón del cobayo expuesto a gas mostaza. En muchos casos, la demostración de la protección dependió de poder contar con cantidades suficientes de fármaco con una semivida adecuada. Entre las estrategias para mejorar la biodisponibilidad están la unión del polietilenglicol al fármaco antioxidante o enzima y la inclusión de dicha combinación dentro de un liposoma para llegar al lugar de acción.

SUSTANCIAS NEUROTÓXICAS

Las sustancias organofosforadas que actúan sobre el sistema nervioso son las más mortíferas de los componentes utilizados en la guerra química. Actúan inhibiendo la acción de la acetilcolinesterasa sobre la sinapsis hística, con lo que surge una crisis colinérgica aguda. El sujeto muere por depresión respiratoria en cuestión de segundos o minutos.

Las sustancias neurotóxicas tabún y sarín fueron utilizadas por primera vez por Irak contra Irán en la primera guerra del Golfo Pérsico, de 1984 a 1987. Se calcula que las víctimas por estas sustancias fueron de 20 000 a 100 000. En 1994 y 1995, la secta japonesa Aum Shinrikyo utilizó el sarín en dos ataques terroristas, en Matsumoto y Tokio.

Las sustancias neurotóxicas clásicas son tabún (GA), sarín (GB), somán (GD), ciclosarín (GF) y VX. El VR, parecido al VX, se fabricó en la antigua Unión Soviética (cuadro 215-2). Los códigos de dos letras son producto de una convención internacional de la Organización del Tratado del Atlántico Norte (OTAN) y carecen de trascendencia clínica. Todas estas sustancias son compuestos organofosforados que a la temperatura y presión habituales están en forma líquida. Las sustancias "G" se evaporan con la misma velocidad que el agua, excepto el GF, que es oleoso y probablemente se evaporará en las 24 h posteriores a su caída a tierra. Su enorme volatilidad hace que cualquier derrame constituya un grave peligro al difundirse los vapores. En el ataque del metro de Tokio en que se utilizó gas sarín, todos los sujetos sintomáticos inhalaron vapores que se dispersaron desde el líquido regado en el piso de los vagones. La excepción sería el VX, un líquido oleoso. Su presión de vapor

reducida disminuye su peligro, aunque puede entrañar un riesgo ambiental todavía mayor puesto que persiste mucho tiempo en el entorno.

MECANISMO. La inhibición de la acetilcolinesterasa explica los efectos letales de la sustancia neurotóxica. La aplicación de un antídoto para revertir la inhibición resulta eficaz, siempre que ésta constituya la principal acción tóxica de estas sustancias. En las sinapsis colinérgicas, la acetilcolinesterasa fijada a la membrana postsináptica actúa como un interruptor que regula la transmisión colinérgica. La inhibición de estas enzimas hace que el neurotransmisor liberado, la acetilcolina, se acumule anormalmente. En consecuencia, se produce una hiperestimulación de los órganos terminales que los clínicos han calificado de crisis colinérgica (fig. 215-4).

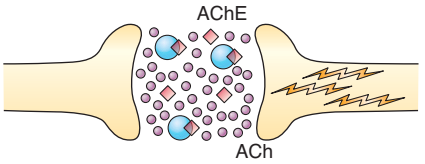

FIGURA 215-4. Esquema del mecanismo fisiopatológico de la exposición a uns sustancia neurotóxica. La sustancia (◆) se fija en el sitio activo de la acetilcolinesterasa (*acetylcholinesterase*, AChE), que "flota" en el espacio, aunque en realidad es una enzima fijada a la membrana postsináptica. Como consecuencia, se acumula la acetilcolina (*acetylcholine*, ACh) (●) que normalmente es liberada de la membrana presináptica (pero que por lo común no es degradada), lo que origina (↯) hiperestimulación de los órganos y crisis colinérgicas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS. Los efectos de la sustancias neurotóxicas en los seres humanos son idénticos, ya sea gas o líquido, si la dosis es suficiente. Se observarán diferencias en la velocidad y el orden con que surgen los síntomas (cuadro 215-2).

La exposición de una persona a una sustancia neurotóxica gaseosa, que con mucho es la vía más frecuente de exposición en los campos de batalla y los escenarios de terrorismo, originará síntomas colinérgicos en el orden en que la toxina se topa con las distintas sinapsis colinérgicas. Las sinapsis más expuestas de los tegumentos humanos se localizan en los músculos de la pupila. La sustancia gaseosa atraviesa fácilmente la córnea, interactúa con la sinapsis y produce miosis, que según las víctimas del metro de Tokio era como si "todo se oscureciera". En raras ocasiones, este trastorno puede originar dolor ocular y náusea. Las glándulas exocrinas situadas en la nariz, la boca y la faringe quedan expuestas al gas por este orden de frecuencia, y su sobrecarga colinérgica hace que aumenten sus secreciones y que surja rinorrea, sialorrea y babeo. Después, la toxina interactúa con las glándulas exocrinas de la porción superior de las vías respiratorias y origina broncorrea, y con el músculo de fibra lisa de los bronquios y origina broncoespasmo, cuya combinación ocasionará hipoxia.

Una vez que la víctima inhaló el gas, éste puede cruzar pasivamente la membrana alveolocapilar, penetrar en la corriente sanguínea y, como un acto accidental y en forma sintomática, inhibir las colinesterasas circulantes, en particular la butirilcolinesterasa libre y la acetilcolinesterasa de los eritrocitos, sustancias que pueden ser cuantificadas. Por desgracia, resulta imposible interpretar los datos de tal cuantificación si no se tiene una cifra inicial, porque los niveles de colinesterasa variarán enormemente de una persona a otra y con el paso del tiempo en el sujeto sano.

Por lo común, el primer órgano o sistema que muestra síntomas por la presencia de la sustancia neurotóxica transportada en la sangre es el aparato digestivo, donde la sobrecarga colinérgica ocasiona cólicos y dolor abdominales, náusea, vómito y diarrea. Después del ataque de estas vías, las sustancias neurotóxicas afectan al corazón, las glándulas exocrinas distantes, los músculos y el encéfalo. Se sabe de la existencia de sinapsis colinérgicas en los lados vagal (parasimpático) y simpático de las fibras del sistema autónomo que transportan impulsos al corazón, razón por la que resulta imposible prever si cambiarán la frecuencia cardiaca y la presión arterial una vez que ocurre la intoxicación. La actividad exocrina remota abarcará la secreción excesiva de las glándulas salivales, nasales, respiratorias y sudoríparas (el sujeto estará "inundado de líquidos"). Las sustancias neurotóxicas transportadas por la sangre estimulan excesivamente las uniones neuromusculares de los músculos de fibra estriada y ocasionarán fasciculaciones, seguidas de espasmos y contracciones fasciculares francas. Si el trastorno persiste tiempo suficiente, al final se agotará el trifosfato de adenosina (*adenosine triphosphate*, ATP) en el músculo y aparecerá una parálisis flácida.

En el encéfalo, como el sistema colinérgico tiene una distribución amplísima, las sustancias neurotóxicas en sangre, en dosis suficientes, originarán en muy breve plazo inconsciencia, convulsiones y apnea de origen central, que culminará en la muerte en cuestión de minutos. Si se emprenden medidas de apoyo de la respiración, a veces surge un estado epiléptico que no mejora con los anticonvulsivos usuales (cap. 363). En caso de persistir esta anomalía, puede haber apoptosis de las neuronas y disfunción encefálica permanente. Aun cuando la intoxicación por la sustancia neurotóxica es leve, los sujetos podrán recuperarse, pero seguirán sintiendo irritabilidad, perturbaciones del sueño y síntomas neuroconductuales inespecíficos durante periodos largos que duran semanas.

Pueden ser minutos o segundos el lapso que media entre la exposición y la aparición de una crisis colinérgica totalmente manifiesta por inhalación de gas neurotóxico; sin embargo, no existen efectos retardados (de depósito). Como las sustancias neurotóxicas tienen una semivida circulante corta, la mejoría debe ser rápida, sin deterioro ulterior, si se emplean medidas de sostén y (como sería lo ideal) si se utilizan antídotos.

La exposición a sustancias neurotóxicas líquidas difiere en cuanto a velocidad y orden de aparición de los síntomas. La sustancia de este tipo aplicada a la piel íntegra se evapora parcialmente y comienza a extenderse por la piel, de modo que ocasiona diaforesis local y posteriormente fasciculaciones al ir encontrando uniones neuromusculares. La sustancia, una vez en el músculo, pasa a la circulación y ocasiona molestias digestivas, dificultad respiratoria, cambios en la frecuencia cardiaca, fasciculaciones y contracciones generalizadas, inconsciencia, convulsiones y apnea de tipo central. La evolución cronológica será mucho más larga que con la inhalación de vapores; incluso una gota grande y letal necesitará 30 min para ejercer su efecto, y una dosis pequeña no letal sigue actuando durante más de 18 h. Es más probable que el paciente empeore varias horas después de iniciado el tratamiento con la forma líquida que con la exposición a vapores. Además, no siempre surge con la exposición al líquido la miosis que es prácticamente inevitable después de la exposición al gas, y éste podría ser el último síntoma que apareciera en esa situación. Ello se explica por el aislamiento relativo del músculo pupilar respecto a la circulación general.

Salvo que se elimine la sustancia neurotóxica por medio de tratamientos específicos (como el uso de oximas), esencialmente es irreversible su unión a la colinesterasa. La actividad de la acetilcolinesterasa de los eritrocitos se restablece a un ritmo aproximado de 1% al día. La butirilcolinesterasa plasmática muestra una recuperación más rápida y es un mejor marcador de la recuperación de la actividad enzimática de los tejidos.

℞ SUSTANCIAS NEUROTÓXICAS

La intoxicación aguda por sustancias neurotóxicas se trata por medio de descontaminación, medidas de apoyo respiratorio y tres antídotos: un anticolinérgico, una oxima y un anticonvulsivo (cuadros 215-3 y **215-4**). En los casos más graves se pueden practicar simultáneamente las formas mencionadas de tratamiento.

DESCONTAMINACIÓN. En teoría no es necesario descontaminar un gas pero, en el ataque al metro de Tokio, el sarín atrapado en las ropas de las víctimas ocasionó miositis en 10% del personal del servicio de urgencias. Este problema se habría evitado si se hubiesen eliminado los vestidos. La descontaminación de líquidos se logra en las instalaciones militares por medio del estuche M291 para descontaminación de la piel, que contiene carbono activo impregnado con resinas de intercambio catiónico (Ambergard), que absorben el líquido y lo alejan de la piel. Las organizaciones civiles han creado depósitos de este producto, aprobados en Estados Unidos por la *Food and Drug Administration* (FDA). En los hospitales, por lo común bastan el jabón y grandes volúmenes de agua. La eliminación física de la sustancia es mucho más eficaz que todas las soluciones y lociones de descontaminación. En todas las situaciones habrá que emprenderla antes de que la persona sea hospitalizada, para que no contamine la instalación ni al personal asistencial. En los individuos con heridas contaminadas, habrá que extraer de ellos las ropas que pudieran estar impregnadas del gas o líquido y cualquier otro material extraño que pudiera retener y conservar el líquido nocivo.

MEDIDAS DE APOYO RESPIRATORIO. En la intoxicación por una sustancia neurotóxica, la víctima casi siempre muere por problemas respiratorios. La respiración se complica por una mayor resistencia y por la abundancia de secreciones. La atropina debe administrarse antes de la respiración artificial o al comenzar ésta, ya que la facilita en gran medida.

ADMINISTRACIÓN DE ANTÍDOTOS. Atropina. En teoría, cabe utilizar cualquier anticolinérgico para combatir la intoxicación por una sustancia neurotóxica, pero en todo el mundo, invariablemente, el mejor es la atropina, por su amplia estabilidad térmica y eficacia rápida, ya sea por vía intramuscular o intravenosa, y porque la administración inadvertida del fármaco normalmente origina poca disfunción del SNC (cuadro 215-4). La atropina revierte pronto la sobrecarga colinérgica en las sinapsis muscarínicas, pero tiene escaso efecto en las nicotínicas. En la práctica, ello equivaldría a que la atropina puede combatir en muy breve plazo los efectos letales de las sustancias neurotóxicas sobre la respiración, aunque probablemente no tenga efecto alguno sobre las acciones neuromusculares y, quizá, sobre las simpáticas. En campaña,

CUADRO 215-4 RECOMENDACIONES DE ANTÍDOTOS DESPUÉS DE LA EXPOSICIÓN A SUSTANCIAS NEUROTÓXICAS

Edad del paciente	Antídotos: Efectos leves o moderados[a]	Antídotos: Efectos intensos[b]	Otros tratamientos
Lactantes (0-2 años)	Atropina: 0.05 mg/kg IM *o* 0.02 mg/kg IV; *y* Cloruro de 2-PAM: 15 mg/kg IM *o* IV lentamente	Atropina: 0.1 mg/kg IM *o* 0.02 mg/kg IV *y* Cloruro de 2-PAM: 25 mg/kg IM *o* 15 mg/kg IV lentamente	Ventilación asistida después de los antídotos si la exposición fue intensa
Niños (2-10 años)	Atropina: 1 mg IM *o* 0.02 mg/kg IV; *y* Cloruro de 2-PAM:[c] 15 mg/kg IM *o* IV lentamente	Atropina: 2 mg IM o 0.02 mg/kg IV; *y* Cloruro de 2-PAM:[c] 25 mg/kg IM *o* 15 mg/kg IV lentamente	Repetir la administración de atropina (2 mg/IM o 1 mg IM en lactantes) a intervalos de 5 a 10 min hasta que haya disminuido el flujo de secreciones y el paciente pueda respirar cómodamente o se haya casi normalizado la resistencia de las vías respiratorias
Adolescentes (más de 10 años)	Atropina: 2 mg IM *o* 0.02 mg/kg IV; *y* Cloruro de 2-PAM:[c] 15 mg/kg IM *o* IV lentamente	Atropina: 4 mg IM *o* 0.02 mg/kg IV; *y* Cloruro de 2-PAM:[c] 25 mg/kg IM *o* 15 mg/kg IV lentamente	
Adultos	Atropina: 2 a 4 mg IM *o* IV; *y* Cloruro de 2-PAM: 600 mg IM; *o* 15 mg/kg IV lentamente	Atropina: 6 mg IM; *y* Cloruro de 2-PAM: 1 800 mg IM; *o* 15 mg/kg IV lentamente	Fentolamina contra la hipertensión inducida por 2-PAM: (5 mg IV para adultos; 1 mg IV para niños) Diazepam contra las convulsiones: (0.2 a 0.5 mg IV para niños menores de cinco años; 1 mg IV para niños mayores de cinco años; 5 mg IV para adultos)
Ancianos débiles	Atropina: 1 mg IM; *y* Cloruro de 2-PAM: 10 mg/kg IM *o* 5 a 10 mg/kg IV lentamente	Atropina: 2 a 4 mg IM *y* Cloruro de 2-PAM: 25 mg/kg IM *o* 5 a 10 mg/kg IV lentamente	

[a] Entre los efectos leves o moderados están la sudación circunscrita, las fasciculaciones musculares, náusea y vómito, la debilidad y la disnea.
[b] Los efectos graves son: inconsciencia, convulsiones, apnea y parálisis flácida.
[c] Si la dosis calculada rebasa la que correspondería a la del adulto, por vía intramuscular (IM) hacer los ajustes correspondientes.

Nota: el cloruro de 2-PAM es el cloruro de pralidoxima o de protopam.
Con autorización de: *State of New York, Department of Health*.

se suministra al personal militar estuches MARK I **(fig. 215-5*A*)** que contienen 2 mg de atropina en un autoinyector de uso intramuscular. En la actualidad, las organizaciones civiles han creado depósitos de este producto aprobado por la FDA. Sólo se pueden administrar las dosis completas contenidas en el autoinyector y no se las puede dividir. La dosis inicial en el frente de guerra es de 2, 4 y 6 mg, con repetición del tratamiento cada 5 a 10 min hasta que mejoren la respiración y las secreciones. Los iraníes utilizaron dosis mayores al principio en la guerra contra Irak, en la que hubo escasez de oximas. Si la víctima llega a un nivel de atención médica en el que se puedan administrar fármacos por vía intravenosa, ésta será la preferente; en los niños de corta edad podría ser la vía inicial para administrar atropina. Sin embargo, en la actualidad se manufacturan autoinyectores pediátricos de 0.5 y 1.0 mg. No existen límites superiores para las dosis de atropina, ni por la vía intramuscular ni por la intravenosa; sin embargo, la dosis media total para un adulto en estado muy grave sería de 20 a 30 miligramos.

En el individuo con lesiones leves y miosis pero no otros signos generalizados, quizá basten como tratamiento unas gotas oftálmicas de atropina u homatropina; su aplicación producirá una media de 24 h de midriasis. La miosis franca o la acomodación imperfecta persistirán durante semanas o incluso meses después de que hayan cedido los demás signos y síntomas.

Tratamiento con oximas. Las oximas son productos nucleófilos que reactivan la colinesterasa, después de que hayan sido ocupados sus sitios activos por la sustancia neurotóxica y se hayan fijado a él (cuadro 215-4). Por tal razón, la administración de oximas restaura la función enzimática normal. El tratamiento con oximas se ve limitado por una segunda reacción adversa, el llamado "envejecimiento", en la que se desprende del complejo, a velocidad característica, una cadena lateral de la sustancia neurotóxica. Los complejos "envejecidos" tienen carga negativa y las oximas no pueden reactivar los complejos con esta carga. El efecto práctico de lo anterior difiere de una sustancia neurotóxica a otra, porque cada una "envejece" con un ritmo característico. A efectos prácticos, el VX nunca envejece; lo hacen el sarín en 3 a 5 h y el tabún durante mucho tiempo. Todos ellos duran mucho más que la esperanza de vida del enfermo no tratado después de experimentar los efectos tóxicos agudos de la sustancia neurotóxica, por lo que pueden ignorarse. Por otra parte, el somán envejece en 2 min, razón por la que, después de pasados unos minutos de la exposición, las oximas no son útiles para tratar la intoxicación por dicho neurotóxico. La oxima utilizada varía en cada país; en Estados Unidos se ha aprobado y distribuido el cloruro de 2-pralidoxima (*2-pralidoxime chloride*, 2-PAM Cl). Los estuches MARK I (fig. 215-5*A*) contienen autoinyectores con 600 mg de 2-PAM Cl. Las dosis iniciales en campaña son de 600, 1 200 y 1 800 mg. Después de administrar 45 mg/kg de oxima en adultos, puede aumentar la presión arterial, razón por la que el empleo del 2-PAM Cl en campaña se restringe a 1 800 mg por vía intramuscular cada hora. En el lapso en que no es posible administrar más oxima, solamente se recomienda aplicar atropina. En el entorno hospitalario se ha observado que 2.5 a 25 mg/kg de 2-PAM Cl intravenoso reactivan 50% de la colinesterasa inhibida. La recomendación actual incluye aplicar 1 000 mg en goteo intravenoso lento durante 20 a 30 min, pero no se rebasará el límite de 2 500 mg en el lapso de 1 a 1.5 horas.

Anticonvulsivos. Las convulsiones inducidas por las sustancias neurotóxicas no responden a los anticonvulsivos habituales que se emplean en el estado epiléptico, como fenilhidantoína, fenobarbital, carbamazepina, ácido valproico y lamotrigina (cap. 363). Los únicos anticonvulsivos que detienen esta forma de estado epiléptico son las benzodiazepinas. El diazepam es la única benzodiazepina aprobada para combatir las convulsiones en el ser humano, aunque otras benzodiazepinas aprobadas por la FDA funcionan bien frente a las convulsiones inducidas por sustancias neurotóxicas en los modelos animales. Por consiguiente, el diazepam se fabrica en inyectores de 10 mg de uso intramuscular que se suministran a las fuerzas de Estados Unidos a tal efecto **(fig. 215-5*B*)**. Las agencias civiles están almacenando este producto de campaña (antídoto anticonvulsivo para sustancias neurotóxicas [*convulsive antidote for nerve agent*, CANA]), que normalmente no se utiliza en la práctica hospitalaria. Las extrapolaciones a partir de estudios animales indican que los adultos necesitarán probablemente de 30 a 40 mg de diazepam por vía intramuscular para eliminar los estados epilépticos inducidos por sustancias neurotóxicas. En el hospital, o en un niño de corta edad incapaz de utilizar el autoinyector, puede emplearse diazepam intravenoso en dosis similares. Los clínicos podrían confundir las convulsiones con los signos neuromusculares de la intoxicación por la sustancia neurotóxica. En el hospital se recomienda realizar un electroencefalograma lo antes posible, para poder distinguir los estados epilépticos no convulsivos de las convulsiones reales y de la parálisis posictal. Estudios recientes han mostrado que la benzodiazepina más eficaz en esta situación es el midazolam, que no está aprobado por la FDA para tratar convulsiones.

A
B

FIGURA 215-5. Antídotos contra sustancias neurotóxicas. *A.* Autoinyector (MARK I) que contiene una dosis de 600 mg de cloruro de 2-pralidoxima y una dosis de 2 mg de atropina. Dichos dispositivos los portan todos los militares estadounidenses en las posibles situaciones de guerra química, y en la actualidad, en Estados Unidos, han sido concentrados en depósitos por los ciudadanos dedicados a los primeros auxilios. ***B.*** Autoinyector con 10 mg de diazepam. Son válidos los mismos comentarios anteriores respecto al MARK I.

Entre los sobrevivientes a sustancias neurotóxicas no se han descrito neuropatías periféricas, ni el llamado síndrome intermedio, prominentes efectos a largo plazo de las intoxicaciones por insecticidas.

En investigaciones recientes se han explorado formas de lograr una "inmunidad" transitoria o fármacos capaces de proteger frente a las sustancias neurotóxicas letales sin producir efectos secundarios. Un nuevo planteamiento es el empleo de enzimas para cazar a estas sustancias nerviosas extremadamente tóxicas antes de que puedan atacar sus objetivos. Todos estos estudios han mostrado una rápida reducción de los niveles tóxicos cuando está presente una de estas enzimas "carroñeras" en el momento de la exposición a la sustancia nerviosa. Esta reducción es tan rápida y profunda que elimina, en teoría, la necesidad de administrar un arsenal de fármacos activos como antídotos.

PRODUCTOS INDUSTRIALES USADOS EN EL TERRORISMO

Muchas de las sustancias químicas de uso bélico utilizadas en la Primera Guerra Mundial como cloro, fosgeno y cianuro se utilizan profusamente en la industria. Se les produce en plantas químicas, se les almacena en grandes tanques y son transportadas en depósitos enormes por carretera y vías de ferrocarril a diversos sitios. Las averías accidentales o intencionales de dichos depósitos pueden ocasionar lesiones y muerte. Los materiales peligrosos (HAZMAT) que no se utilizan en acciones bélicas, pueden ser usados como armas por terroristas. Algunos de ellos, como los insecticidas y el amoniaco, pueden causar lesiones y daños de la misma magnitud que los usados como armas.

En fecha reciente los insurgentes iraquíes utilizaron el cloro en estado gaseoso que fue liberado de los tanques después de las explosiones, como una forma burda de arma de tipo químico. Con este gas asesinaron a 12 personas e intoxicaron a más de 140 en tres ataques en febrero de 2007. En el capítulo 262 se describen la evolución clínica y los aspectos fisiopatológicos del edema pulmonar no cardiógeno inducido por la inhalación de cloro (o fosgeno). El cuadro 215-2 describe el aspecto físico y los primeros efectos funcionales del contacto con el cloro.

LECTURAS ADICIONALES

Broomfield CA et al: Progress on the road to new nerve agent treatments. J Appl Toxicol 21:S43, 2001

Gunderson CH et al: Nerve agents: A review. Neurology 42:946, 1992

Karalliedde L et al: Possible immediate and long-term health effects following exposure to chemical warfare agents. Public Health 114:238, 2000

McDonough JH et al: Anticonvulsant treatment of nerve agent seizures: Anticholinergics versus diazepam in soman-intoxicated guinea pigs. Epilepsy Res 38:1, 2000

Okumura T et al: Report on 640 victims of the Tokyo subway sarin attack. Ann Emerg Med 28:129, 1996

Sidell FR: Clinical considerations in nerve agent intoxication, in *Chemical Warfare Agents,* SM Somani (ed). San Diego, California, Academic Press, 1992, pp 156–194

——— et al (eds.): *Medical Aspects of Chemical and Biological Warfare, Volume I of Textbook of Military Medicine,* Walter Reed Army Medical Center, Washington, DC, Borden Institute, 1997. [Available on the website: *http://ccc.apgea.army.mil]*

Smith WJ: Vesicant agents and antivesicant medical countermeasures: Clinical toxicology and psychological implications. Mil Psychol 14:145, 2002

US Army Medical Research Institute of Chemical Defense, Chemical Casualty Care Division: *Medical Management of Chemical Casualties Handbook,* 3d ed. Aberdeen Proving Ground, Maryland, 1999. [Available on the website: *http://ccc.apgea.army.mil*]

Willems JL: Clinical management of mustard gas casualties. Ann Med Milit Belg 3S:1, 1989

216 Bioterrorismo con radiaciones

Zelig A. Tochner, Eli Glatstein

Los ataques terroristas con dispositivos nucleares o productores de radiación constituyen una amenaza indiscutible desde el siglo pasado y han originado efectos tanto médicos como psicológicos peculiares. En este capítulo se señalarán las situaciones más comunes de los posibles ataques y los principios médicos contra ellas.

Se conocen dos grandes categorías de posibles incidentes terroristas con consecuencias radiológicas muy amplias. La primera de ellas es el uso de dispositivos de dispersión radiológica, lo que provoca la diseminación intencional de material radiactivo sin detonación nuclear por medio del empleo de explosivos convencionales con radioisótopos, el ataque a instalaciones nucleares fijas o el ataque a buques de superficie o submarinos impulsados por energía nuclear. Otras formas posibles de generar un ataque terrorista son las armas nucleares inservibles que ya han sido detonadas sin carga nuclear y la siembra de radioisótopos en los alimentos o el agua. La segunda situación, que es la menos probable, es el uso real de armas nucleares. Cada situación tiene sus propios aspectos médicos, incluidas las lesiones "convencionales" por ondas expansivas o de origen térmico, la penetración en un campo de radiación y la exposición a contaminación externa o interna después de una explosión radiactiva.

TIPOS DE RADIACIÓN POR RADIOISÓTOPOS

Los isótopos de los átomos con números desiguales de protones o neutrones son normalmente inestables; descargan partículas o energía a la materia, fenómeno que se denomina *radiación*. Los rayos principales son alfa, beta, gamma y los neutrones.

La *radiación alfa* (α) es generada por partículas pesadas con carga positiva que contienen dos protones y dos neutrones. Por lo general, las partículas alfa son emitidas por isótopos con un número atómico de 82 o mayor, el uranio o el plutonio. Por su gran tamaño, estas partículas tienen una capacidad de penetración muy limitada. Cualquier obstáculo delgado, como las ropas o la misma piel humana, les impiden penetrar en el cuerpo y el riesgo de exposición externa es muy reducido. Si de alguna forma penetran, causan un notable daño celular en su entorno más inmediato.

La *radiación beta* (β) es generada por electrones, que son partículas pequeñas, ligeras y de carga negativa (tienen una masa de aproximadamente 1/2 000 de la del neutrón o la del protón). Avanzan sólo una pequeña distancia finita en los tejidos, según la energía que posean. La exposición a partículas beta es frecuente en muchos accidentes por radiación. El miembro mejor conocido de este grupo es el yodo radiactivo, liberado en los accidentes de plantas nucleares. Las hojas de plástico y las ropas impiden la penetración de casi todas las partículas de este tipo, que se miden en milímetros. Un gran cuanto de energía aplicada al estrato basal de la piel puede ocasionar una quemadura semejante a la que produce el calor, y se la trata de igual forma.

Los *rayos gamma* (γ) y los *rayos X* (ambos fotones) son semejantes. Los primeros constituyen una radiación electromagnética sin carga, emitida desde el núcleo en forma de onda de fotones de energía. Los segundos son consecuencia de la deceleración mecánica repentina de los electrones que chocan contra un "blanco" pesado, como el tungsteno. Ambos tipos de radiación poseen propiedades similares, es decir, carecen de carga y de masa: tan sólo energía. Ambos atraviesan fácilmente la materia, propiedad llamada en ocasiones *radiación penetrante* y constituyen el tipo principal de radiación que origina la exposición corporal total. Si la energía de los rayos gamma y los rayos X es la misma, entonces sus efectos biológicos también serán los mismos.

Los *neutrones* (η) son partículas pesadas y sin carga emitidas a menudo en las detonaciones nucleares. Su energía es muy variable y también lo es su potencial para penetrar en los tejidos, que depende de esa característica. En la mayor parte de las situaciones de bioterrorismo por radiación es menos probable encontrarlos.

La ionización que resulta de la acción de protones, electrones y rayos gamma es un efecto directo o indirecto (p. ej., regulada por el agua) de los fotones o partículas sobre el DNA. La ionización del DNA por neutrones es consecuencia del choque de estos neutrones con electrones, a los que desplazan de su órbita atómica, y a la formación de radicales libres, que también pueden lesionar de manera directa al ácido desoxirribonucleico.

Las unidades de radiación más utilizadas son el rad y el gray (Gy). El primero, dosis absorbida de radiación (*radiation absorbed dose*, rad) es la energía depositada en el interior de la materia viva que equivale a 100 ergs/g de tejido.

El rad tradicional ha sido sustituido por el gray, unidad del Sistema Internacional (SI); 100 rad = 1 gray (Gy).

TIPOS DE EXPOSICIÓN

La *exposición corporal total* entraña el depósito de energía de radiación en todo el cuerpo. Las partículas alfa y beta tienen una penetración limitada y

no originan grandes lesiones extracutáneas, salvo que la emisión provenga de una fuente internalizada. La exposición de todo el cuerpo a rayos gamma, rayos X o neutrones, que pueden penetrarlo (según su nivel de energía), origina lesiones en tejidos y órganos diversos. La lesión hística es proporcional a la exposición o a la radiación de dicho órgano o tejido.

La *contaminación externa* se debe a la lluvia de partículas radiactivas que llegan a la superficie corporal, las ropas, la piel y el cabello; es el elemento prioritario a considerar en las situaciones donde las víctimas a causa de un ataque terrorista con radioisótopos son innumerables. Los contaminantes comunes emiten principalmente rayos alfa y beta. Las partículas alfa no penetran en la piel, por lo cual ejercen efectos sistémicos mínimos. Las beta originan intensas quemaduras cutáneas y cicatrices. Las partículas gamma no sólo originan una lesión local, sino que también pueden ocasionar exposición y lesiones de todo el cuerpo a ellas. El tratamiento médico consiste predominantemente en descontaminar el cuerpo, incluidas las quemaduras y heridas, para evitar la penetración de los isótopos nocivos y sus emisiones. La eliminación de las ropas personales contaminadas disminuye notablemente la contaminación y es la primera medida en el proceso comentado. En general, los pacientes no entrañan ningún riesgo radiactivo para sus cuidadores y el tratamiento que les salvará la vida no se debe retrasar por miedo a que el equipo médico se contamine de manera secundaria. Cualquier daño que sufra el personal asistencial dependerá directamente de la duración de la exposición y será inversamente proporcional al cuadrado de la distancia desde cualquier fuente radiactiva. Una protección indispensable para el personal asistencial es el empleo de batas desechables.

La *contaminación interna* tiene lugar cuando se inhala o ingiere material radiactivo, cuando éste penetra en el cuerpo a través de heridas abiertas o quemaduras, o cuando se absorbe por la piel. En primer lugar se evalúa si existe contaminación interna en cualquier víctima que presente contaminación externa. Además de producir lesiones radiológicas, algunos isótopos ejercen efectos tóxicos en órganos específicos por sus propiedades químicas. Las vías respiratorias son la puerta principal de entrada de los contaminantes internos y el pulmón es el órgano expuesto a mayor riesgo. Las partículas en aerosol menores de 5 µm llegan a los alvéolos, en tanto que las de mayor tamaño se detienen en la zona proximal de las vías respiratorias. Las partículas muy pequeñas pueden ser incorporadas por el sistema linfático o el torrente circulatorio, donde seguirán emitiendo radiación (según su semivida biológicamente activa) hasta que sean exhaladas. El lavado bronquial suele resultar útil en esta situación. El material radiactivo que penetra en las vías gastrointestinales (GI) se absorberá con arreglo a su estructura química y su solubilidad. Los radioisótopos insolubles pueden afectar a la porción inferior del aparato digestivo. En circunstancias normales, la piel íntegra es una barrera satisfactoria contra casi todos los radioisótopos; pueden penetrarla cuando existen soluciones de continuidad como heridas o quemaduras. Por tal razón, hay que limpiar cualquier erosión de la piel y descontaminarla inmediatamente.

Los materiales radiactivos absorbidos viajan por todo el cuerpo. Tienden a fijar y retener dicho material, en mayor grado que otros tejidos, órganos como el hígado, los riñones, el tejido adiposo y el hueso. El tratamiento médico incluye medidas para evitar la absorción, disminuir su incorporación y estimular y facilitar su eliminación (véase más adelante en el presente capítulo).

El término *exposición circunscrita* denota el contacto muy estrecho entre una fuente altamente radiactiva y una parte del organismo, lo que origina una lesión circunscrita de la piel y los tejidos profundos semejante a la causada por una quemadura. Posteriormente aparecen depilación, eritema, descamación húmeda, úlceras, ampollas o necrosis, en proporción a la exposición. La alopecia, transitoria o permanente, depende de la dosis y aparece cuando las dosis cutáneas son mayores de 3 Gy. Se necesita el paso de semanas o incluso meses para que surja la lesión hística manifiesta; el fenómeno de cicatrización y curación es muy lento, en ocasiones de varios meses. Años después de la exposición algunas veces aparecen modificaciones cutáneas de largo plazo, como queratosis, fibrosis y telangiectasias. El tratamiento comprende básicamente analgésicos y profilaxis contra las infecciones. A pesar de todo, en las quemaduras graves a menudo es necesario colocar un injerto o incluso realizar una amputación. Los efectos a largo plazo de la radiación se caracterizan por pérdida y muerte celulares.

FENÓMENOS DE DISPERSIÓN DE PARTÍCULAS RADIACTIVAS

Los incidentes de dispersión radiológica por lo general son de dos tipos y provienen de: 1) pequeños focos locales o 2) dispersión amplia en grandes zonas. Los materiales radiactivos pueden asumir la forma de sólidos, aerosoles, gases o líquidos. Se introducen en los alimentos o el agua, son arrojados desde vehículos o propagados por una explosión. La vía principal de exposición suele ser el contacto directo entre la piel de la víctima y las partículas radiactivas, pero si el material se inhala o ingiere se produce una contaminación interna. El campo de radiación también es un origen posible de exposición de todo el cuerpo. Los efectos psicosociales que acompañan a las situaciones mencionadas son graves y rebasan los límites del presente capítulo. En el **cuadro 216-1** se enumera una lista de materiales radiactivos, con datos sobre sus principales propiedades y su tratamiento médico.

En los casos circunscritos, por lo general la cantidad y la propagación de los materiales radiactivos son limitadas, y las medidas a emprender son similares a las de la fuga de un material peligroso. Las ropas de protección evitan o cuando menos reducen la contaminación de los encargados de realizar primeros auxilios.

El uso de explosivos combinados con una gran cantidad de materiales radiactivos provoca la dispersión amplia de la radiación, lo que constituye un punto de mayor interés y preocupación. Otras fuentes posibles de radiación son los reactores nucleares, los residuos nucleares y los vehículos que los transportan. Menos probable, aunque factible, es el empleo de una gran fuente de radiación penetrante sin explosión. Cabe esperar que casi todas las exposiciones sean limitadas, que sus efectos principales sobre la salud y de tipo psicosocial sean similares a los de la primera situación, aunque a escala mayor.

Ante cualquier explosión, la prioridad son las medidas habituales para salvar la vida, y sólo después se emprenderán la descontaminación y el tratamiento específico de la exposición a radiaciones.

La *exposición silenciosa* u *oculta* se refiere a una situación en la que una fuente radiactiva potente se encuentra oculta en un sitio muy concurrido, o a la propagación de materiales radiactivos sin que se percaten las personas o sin previo aviso. Se necesita tiempo para identificar el problema y la fuente de exposición. Uno de los datos que mejor orientan al respecto es la aparición de manifestaciones clínicas poco comunes en muchas personas: por lo regular son inespecíficas e incluyen síntomas de enfermedad aguda por radiación (véase más adelante en el presente capítulo) como cefalalgia, fatiga, malestar e infecciones oportunistas. También se observan molestias digestivas como diarrea, náusea, vómito y anorexia. Algunas veces aparecen síntomas cutáneos (quemaduras, úlceras y depilación) y manifestaciones hematopoyéticas como tendencia hemorrágica, trombocitopenia, púrpura, linfopenia o neutropenia. Se necesitan estudios epidemiológicos cuidadosos para identificar el punto de origen de este tipo de exposición.

ARMAS NUCLEARES

La situación más probable de terrorismo nuclear es la detonación de un solo dispositivo de escasa potencia. La potencia estimada de este dispositivo se sitúa entre 0.01 y 10 kilotoneladas de trinitrotolueno (TNT), aunque las probabilidades se inclinan más hacia las potencias menores. Sin duda, es posible afrontar una situación como la mencionada. Los efectos de una explosión así serían una combinación de varios componentes: onda de choque, onda expansiva, radiación térmica, radiación nuclear inicial y residual, formación de cráteres y lluvia radiactiva.

La detonación nuclear, como cualquier explosión convencional, origina una onda de choque que puede dañar las estructuras y originar muchas víctimas. Además, la detonación produce en ocasiones una bola de fuego con temperaturas altísimas que incendian materiales y ocasionan quemaduras graves. La detonación también liberará un "pulso" intenso de radiación ionizante, principalmente rayos gamma y neutrones. La que se produce en el primer minuto recibe el nombre de *radiación inicial*, en tanto que la restante proviene de la lluvia radiactiva y recibe el nombre de *residual*. Los dos tipos de radiación originan enfermedad aguda por radiación ([*acute radiation sickness*, ARS]; véase más adelante en el presente capítulo). La dosis letal, $LD_{50/30}$ (dosis que origina 50% de muertes a los 30 días) se aproxima a 4 Gy de exposición para todo el cuerpo, sin medidas médicas de apoyo; con estas últimas, la $LD_{50/30}$ varía entre 8 y 10 Gy. Los vientos llevan la lluvia radiactiva a grandes zonas contaminándolas.

Además de otros efectos, una explosión masiva produce un cráter y una onda de choque en el terreno que multiplicará los daños y el número de víctimas. La inhalación de grandes cantidades de polvo radiactivo origina neumonitis, que a veces culmina en fibrosis pulmonar. La aplicación de una mascarilla que cubra la boca y los orificios nasales es de gran utilidad. El destello intenso de luz infrarroja y visible puede originar ceguera temporal o permanente. Meses o años después, en los sobrevivientes a veces aparecen cataratas.

ENFERMEDAD AGUDA POR RADIACIÓN

Las interacciones entre la radiación y los átomos originan ionización y formación de radicales libres, que dañan los tejidos al romper los enlaces químicos y las estructuras moleculares intracelulares, incluido el DNA. Este daño culmina en la muerte de la célula; las células que se recuperan sufren mutaciones y predisposición a padecer cáncer. La sensibilidad de la célula aumenta conforme lo hace la velocidad de multiplicación y disminuye la diferenciación celular. La

CUADRO 216-1 RADIOISÓTOPOS COMO CONTAMINANTES INTERNOS: PROPIEDADES Y TRATAMIENTO

Nombre del isótopo	Símbolo	Uso común	Tipo de radiación Semivida radiológica Semivida biológica, en días	Tipo de exposición	Ruta de contaminación	Acumulación focal en el cuerpo	Tratamiento
Manganeso	Mn-56	Reactores; laboratorios de investigación	β, γ 2.6 h 5.7	Externa, interna	N/A	Hígado	N/A
Cobalto	Co-60	Aparatos de radioterapéutica médica; aparatos comerciales para radiar alimentos	β, γ 5.26 años 9.5	Externa, interna	Pulmones	Hígado	Lavado gástrico, purgantes; penicilamina en casos graves
Estroncio	Sr-90	Producción de fisión del uranio	β 28 años 18 000	Interna	Grado moderado por vías GI	Huesos, semejante al calcio	Estroncio, calcio, cloruro de amonio
Molibdeno	Mo-99	Hospitales –gammágrafos	β, γ 66.7 h 3	Externa, interna	N/A	Riñones	N/A
Tecnecio	Tc-99m	Hospitales –gammágrafos	β, γ 6.049 h 1	Externa, interna	Administración IV	Riñones, todo el cuerpo	Perclorato de potasio para disminuir la dosis que llega al tiroides
Cesio	Cs-137	Aparatos de radioterapia médicos	β, γ 30 años 70	Externa, interna	Pulmones, vías GI, heridas, después de potasio	Excreción renal	Resinas de intercambio iónico, azul de Prusia
Gadolinio	Gd-153	Hospitales	β, γ 242 días 1 000	Externa, interna	N/A	N/A	N/A
Iridio	Ir-192	Radiografía comercial	β, γ 74 días 50	Externa, interna	N/A	Bazo	N/A
Radio	Ra-226	Iluminación de instrumentos, aplicaciones industriales, antiguos equipos médicos, equipo militar de la antigua Unión Soviética	α, β, γ 1 602 años 16 400	Externa, interna	Vías GI	Huesos	Lavado con $MgSO_4$, cloruro de amonio, alginatos cálcicos
Tritio	H-3	Miras luminiscentes de armas de fuego; detectores de velocidad de artillería, armas nucleares	β 12.5 años 12	Interna	Inhalación, vías GI, heridas	Todo el cuerpo	Dilución con la ingesta controlada de agua, diuréticos
Yodo	I-131	Accidentes en reactores, fármacos para ablación química del tiroides	β, γ 8.1 días 138	Interna	Inhalación, vías GI, heridas	Tiroides	Yoduros de potasio/sodio, propiltiouracilo, metimazol
Uranio	U-235	Uranio empobrecido o natural; varillas de combustible, material de grado armamentístico	α (α, β, γ) 7.1×10^8 años 15	Interna	Vías GI	Riñones, huesos	$NaHCO_3$, quelación con EDTA
Plutonio	Pu-239	Producido a partir del uranio en reactores; armas nucleares	α 2.2×10^4 años 73 000	Interna	Escasa absorción en pulmones; gran retención	Pulmones, huesos, médula ósea, hígado, gónadas	Quelación con DTPA o EDTA
Americio	Am-241	Detectores de humos; armas nucleares, lluvia radiactiva tras la detonación	α 458 años 73 000	Interna	Inhalación, heridas en la piel	Pulmones, hígado, huesos, médula ósea	Quelación con DTPA o EDTA
Polonio	Po-210	Material para calibración	α 138.4 días 60	Interna	Inhalación, heridas	Bazo, riñones	Lavado, dimercaprol
Talio	Th-232	Material para calibración	α 1.41×10^{10} años 73 000	Interna	N/A	N/A	N/A
Fósforo	P-32	Laboratorios de investigación, investigaciones médicas	β 14.3 días 1 155	Interna	Inhalación, vías GI, heridas	Huesos, médula ósea, células con réplica rápida	Lavado, hidróxido de aluminio, fosfato

Nota: N/A, no asequible; h, horas; GI, gastrointestinales.

médula ósea y la mucosa del aparato digestivo, cuya actividad mitótica es considerable, son mucho más sensibles a las radiaciones que los tejidos que se dividen lentamente como el hueso y el músculo. La ARS aparece después de la exposición de todo el cuerpo o gran parte del mismo a la radiación ionizante. Sus manifestaciones clínicas reflejan la dosis y el tipo de radiación, así como la parte del cuerpo expuesta.

Manifestaciones clínicas. La enfermedad aguda por radiación se manifiesta a través de tres grupos importantes de signos y síntomas: digestivos, hemáticos y de tipo neurovascular. Se han identificado cuatro etapas importantes de la ARS: pródromos, fase latente, enfermedad y recuperación o muerte. Cuanto mayores sean las dosis de radiación, más breve e intensa será cada etapa. El pródromo surge entre unas cuantas horas a cuatro días después de la exposición y también dura horas o días; comprende náusea, vómito, anorexia y diarrea. Al final del pródromo, la ARS entra en fase de latencia. En esta última los síntomas son mínimos o no se manifiestan y suelen durar hasta 2.5 semanas, aunque a veces alcanzan las seis semanas. Su duración depende de la dosis de radiación, de la salud de la persona y de la presencia concomitante de otras enfermedades o lesiones. Después de la fase de latencia, el individuo expuesto manifiesta un cuadro que puede culminar en recuperación o en muerte.

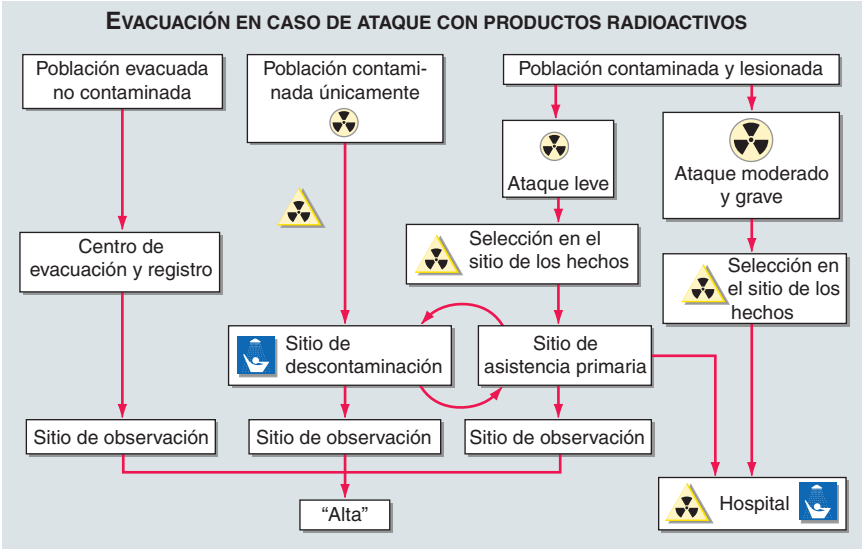

FIGURA 216-1. Algoritmo para la evacuación en caso de un ataque con productos radiactivos que dejó múltiples víctimas.

Con la exposición a dosis menores de 1 Gy, la ARS suele ser bastante leve. Con estas dosis, los síntomas son mínimos o nulos, aun cuando todo el cuerpo quedó expuesto a una radiación penetrante. El cuadro clínico comprende depresión transitoria de la médula ósea con duración de dos a tres semanas, seguido de la recuperación.

La ARS es mucho más intensa y aguda en las exposiciones a dosis mayores de 30 Gy. Con estas dosis los pródromos aparecen en cuestión de minutos, seguidos de un periodo de latencia de 5 a 6 h antes del colapso cardiovascular, que es consecuencia del daño irreversible de la microcirculación.

Ciertos factores como el tipo y la dosis de radiación y el área del cuerpo expuesta son los que determinan no sólo el momento de aparición de las diversas etapas de la ARS, sino también el cuadro clínico predominante. Con dosis bajas de 0.7 a 4 Gy se advierte depresión hematopoyética por supresión medular, lo que constituye el principal elemento patológico. En algunos casos aparecen infecciones y hemorragias por el menor número de leucocitos y plaquetas, respectivamente. Al final la médula ósea se recupera en casi todos los casos que reciben medidas de apoyo, como transfusiones y fluidoterapia; además, se necesitan a menudo antibióticos. Con exposiciones de entre 6 y 8 Gy, el cuadro clínico es mucho más complejo. La médula ósea no siempre se recupera y la persona puede morir. El estado de la víctima empeora por un síndrome digestivo que a veces acompaña a las manifestaciones hematopoyéticas. El deterioro de la capa de absorción del intestino altera la captación de líquidos, electrólitos y nutrimentos. La lesión del aparato digestivo ocasiona diarrea, hemorragia, sepsis y desequilibrio hidroelectrolítico en una víctima cuyo número de células sanguíneas ha ido disminuyendo durante varias semanas, lo que a veces culmina con la muerte. La exposición de todo el cuerpo a dosis mayores de 9 a 10 Gy casi siempre es letal. Los elementos cruciales de la médula ósea no se recuperan. Además del síndrome digestivo que surge en las exposiciones de gran magnitud, por lo regular aparece un síndrome neurovascular, que predomina cuando las dosis de todo el cuerpo exceden los 20 Gy. Se acompaña de colapso vascular, convulsiones y muerte en un lapso de días. En tal variante, los pródromos y la fase de latencia duran sólo unas horas.

℞ ENFERMEDAD AGUDA POR RADIACIÓN

El tratamiento de la enfermedad aguda por radiación (ARS) se orienta a conservar la hemostasia, dándole así a los órganos lesionados la posibilidad de recuperarse. Todo órgano o sistema dañado debe ser objeto de medidas de apoyo intensivas. El tratamiento del sistema hematopoyético consiste fundamentalmente en corregir la neutropenia y la infección, y también en la administración de transfusiones de sangre entera y hemoderivados en los casos necesarios, así como de factores de crecimiento hematopoyéticos. En esta situación es cuestionable la utilidad del trasplante de médula ósea. En las víctimas del accidente del reactor nuclear en Chernobyl no se obtuvieron resultados positivos con los trasplantes realizados. Otro componente importante del tratamiento de la ARS es la nutrición parenteral parcial o total para evadir el aparato digestivo dañado. En las lesiones por estallido y térmicas, se recurre a las medidas habituales para tratar traumatismos. En muchos casos resulta esencial el apoyo psicológico.

TRATAMIENTO MÉDICO DE LAS VÍCTIMAS DEL BIOTERRORISMO POR RADIACIÓN

Las personas que han sido víctimas del bioterrorismo por radiación manifiestan lesiones convencionales térmicas o por onda expansiva, exposición a la radiación y contaminación por materiales radiactivos. Con frecuencia se observan combinaciones de estos problemas, que algunas veces muestran sinergismo y ocasionan morbilidad y mortalidad mayores que cuando actúan solos. El número de víctimas es el principal factor que determina la respuesta del sistema médico ante un acto de bioterrorismo radiactivo. Cuando abarca a unas cuantas personas no será necesario realizar cambios importantes y adaptaciones del sistema para su tratamiento. Sin embargo, si el ataque originó cientos de víctimas o más, habrá que recurrir a un plan organizado contra desastres a nivel local y estatal para afrontar de manera adecuada la crisis. El personal médico debe estar preasignado y preparado para actuar en una situación que les resultase familiar. También deben planificarse los depósitos de equipos y medicamentos específicos (consultar el sitio de Internet de los *Centers for Disease Control and Prevention*: *http://www.bt.cdc.gov*). Es preciso reconocer que uno de los objetivos principales de los terroristas es el de saturar las instalaciones médicas y reducir el salvamento de las víctimas.

La estrategia inicial radica en realizar una primera *selección* de los heridos y en *transportarlos* a salas de urgencias para su tratamiento. Esta selección se lleva a cabo para clasificar a los pacientes según la gravedad de las lesiones, con el fin de agilizar los cuidados clínicos y maximizar el uso de los servicios clínicos e instalaciones disponibles. Para realizar esta selección hay que establecer cuál es el nivel de atención urgente necesario. Cuanto mayor sea el número de víctimas y su heterogeneidad, más compleja y difícil será la selección. Las personas con heridas leves y quienes sólo hayan sufrido contaminación pueden evacuarse o enviarse a los equipos de urgencia para su registro o a centros de descontaminación y tratamiento. En la figura 216-1 se ilustra la evacuación en un suceso radiactivo con múltiples víctimas. De esta manera, los propios hospitales evitan el colapso, con lo que las personas con heridas graves reciben mejor tratamiento. Al principio, los tratamientos de urgencia se aplican con arreglo a la presencia de lesiones convencionales como heridas, traumatismos o quemaduras térmicas o químicas. Es necesario estabilizar a las víctimas con tales lesiones en la medida de lo posible, y transportarlas inmediatamente a una instalación médica. Eliminar las ropas personales de la víctima y cubrirla con mantas limpias o sábanas de nailon disminuye la exposición del individuo y el peligro de contaminación al personal auxiliador. Sin embargo, hay que valorar la posibilidad de contaminación. Los individuos con lesiones menos graves deben someterse a una descontaminación preliminar antes de su evacuación al hospital o durante la misma.

No hay que olvidar que la contaminación de la piel por radioisótopos no constituye una situación aguda y letal para la víctima, ni para el personal que la atiende. Es posible que sólo los emisores potentes de rayos gamma originen daño real por contaminación. Es importante destacar que la sola exposición al campo de radiación no ocasiona necesariamente contaminación. La persona expuesta, si no está contaminada, no es radiactiva y no emite directamente radiación alguna.

Para proteger al personal asistencial es necesario usar medios de protección (batas, guantes, mascarillas y gorros). Las mascarillas protectoras con filtros y

los uniformes ("sobretodos") que cubren las ropas del operario protegen de la contaminación. También son importantes las "botas" herméticas que se usan sobre el calzado. Permanecer en la zona contaminada y utilizar métodos que puedan salvar la vida son medidas que se realizarán según el principio "ALARA": lo menos que sea razonable alcanzar (*as low as reasonably achievable*). Es mejor enviar a muchas personas durante intervalos muy breves de exposición laboral que enviar a pocos auxiliadores durante periodos más largos.

La *descontaminación de las víctimas* se realiza en el lugar del suceso antes de llegar a las instalaciones médicas, pero la de tipo radiológico nunca interferirá con las medidas de auxilio. La eliminación de las ropas externas y el calzado reduce entre 80 y 90% la contaminación del enfermo. Las ropas contaminadas se eliminan enrollándolas sobre sí mismas, introduciéndolas en bolsas de plástico marcadas y desechándolas en una zona especialmente elegida para ropas y equipo contaminado. En este momento también se utiliza un detector de radiación para evaluar la presencia de cualquier contaminación radiológica residual en el cuerpo del paciente. Para evitar la penetración de los materiales radiactivos, habrá que cubrir las heridas abiertas antes de la descontaminación. También es importante dejar correr bastante agua o lavar toda la piel y el cabello. Después, la piel se seca y se evalúa de nuevo en busca de contaminación residual hasta que no se detecte ninguna radiación. Las sustancias químicas que contrarrestan la contaminación bastan sobradamente para eliminar la contaminación radiológica.

La descontaminación de heridas debe ser lo más conservadora posible. El objetivo principal es evitar el daño local extenso y la contaminación interna a través de la piel lacerada. Habrá que quitar las vendas y lavar las heridas con alguna solución. Posteriormente se secan y se busca radiación. El método se repite varias veces hasta que ya no se detecte contaminación. La ablación de heridas contaminadas se intenta sólo si resulta indispensable desde el punto de vista quirúrgico.

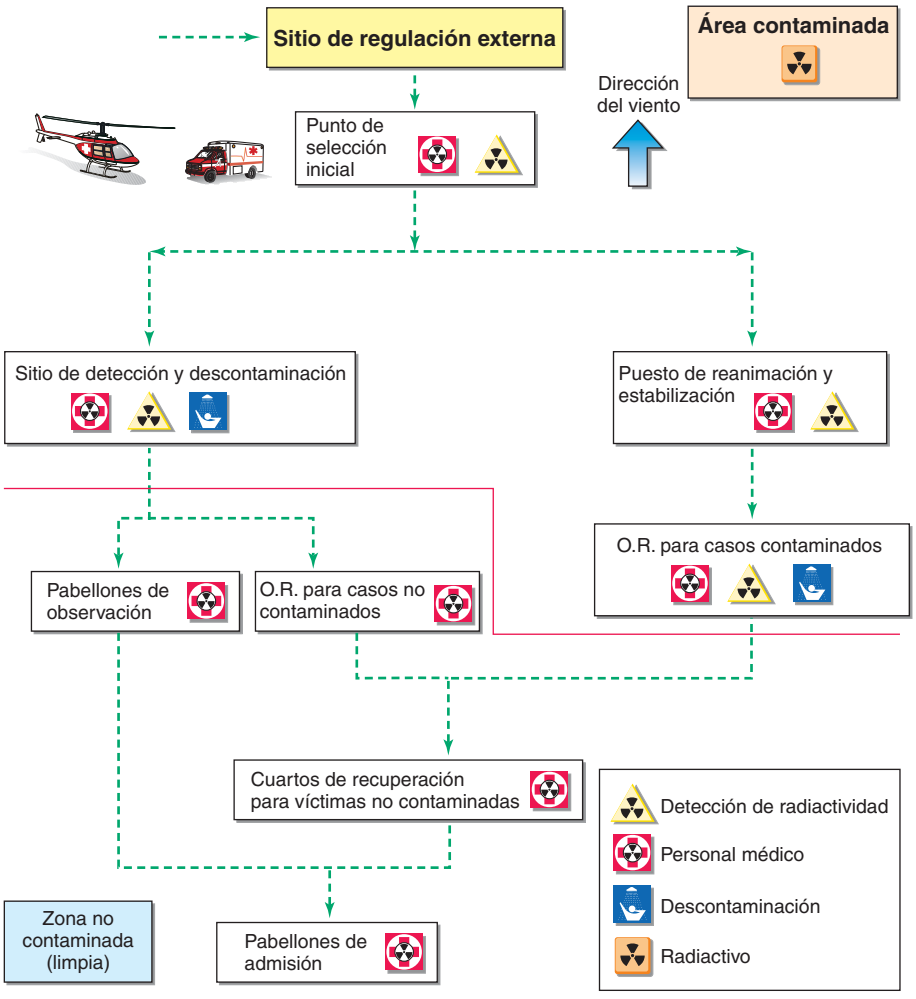

FIGURA 216-2. Ruta crítica para la "selección" interna de las víctimas. O.R., quirófano (*operating room*).

En el hospital, el personal utilizará ropas protectoras regulares, que comprenden dos pares de guantes, una bata, botas para proteger calzado, gorro y mascarilla. Se recomienda proteger los ojos. Después del tratamiento de urgencia y la descontaminación de la víctima es obligatorio descontaminar al personal médico. Las ropas protectoras usadas se depositan en un recipiente especial para este tipo de material contaminado.

La intensidad de la radiación disminuye rápidamente con arreglo al cuadrado de la distancia desde su punto de origen, y entre los principios básicos de seguridad en este terreno están: aumentar la distancia desde dicha fuente y disminuir el tiempo que la persona permanece cerca de ella. En el caso de fuentes pequeñas que emitan rayos gamma, se podrá utilizar el plomo como forma de protección. Los rayos gamma y beta se detectan con contadores Geiger. Hay tres tipos de dosímetros, es decir, de bolsillo (en forma de lápiz), de placa y por termoluminiscencia, para medir la exposición acumulada a rayos gamma. Todos los detectores mencionados se utilizan comúnmente en las instalaciones médicas y conviene recurrir a ellos para definir el nivel de contaminación. Es más difícil detectar la radiación alfa, por su penetración limitada. El contador de centelleo alfa permite detectar este tipo de radiación, pero no es de uso frecuente en las instituciones clínicas.

DIRECTRICES PARA EL TRATAMIENTO EN HOSPITALES

La figura 216-2 señala un modelo para la selección de pacientes dentro del hospital. El procedimiento en las personas contaminadas de modo externo o interno debe ser: identificación, descontaminación interna y, si es necesario, tratamiento inmediato y específico de la contaminación interna. En todos los demás casos, las lesiones por radiación no constituyen una urgencia médica. Cuando se confirma una ARS o se sospecha de exposición hay que emprender inmediatamente ciertas medidas como la obtención de muestras de sangre para evaluar la magnitud de la exposición e identificar el tipo sanguíneo y para practicar pruebas cruzadas ante la posibilidad de una transfusión.

En la entrada del hospital se debe organizar en seguida una zona de descontaminación. Es indispensable separar las zonas limpias de las contaminadas. El personal médico que trabaja en esta zona debe utilizar ropas protectoras, como comentamos. También se debe rotar cada 1 o 2 h una exposición mínima a la radiación. Si las víctimas tienen heridas graves o necesitan cirugía o fluidoterapia, habrá que dirigirlas directamente a los quirófanos o zonas de reanimación para "contaminados", donde se les practicarán las intervenciones necesarias para salvar la vida. Una vez estabilizadas, se las podrá descontaminar. Es importante obtener detalles de la exposición, buscar signos prodrómicos de la enfermedad por radiación y emprender la exploración física. Uno de los métodos mejores para estimar clínicamente la exposición es medir el tiempo que han tardado en aparecer los prodromos. Cuanto antes aparezcan los signos y síntomas prodrómicos, mayor será la dosis de radiación a la que estuvo expuesta la víctima. No se necesitan muchos análisis, como la biometría hemática y análisis de orina. Si se sospecha de contaminación interna, habrá que iniciar un tratamiento específico, como señalaremos en los párrafos siguientes.

CONTAMINACIÓN POR RADIOISÓTOPOS

El tratamiento de la contaminación interna por radioisótopos debe comenzar en las horas posteriores a la exposición. El objetivo es dejar dentro del cuerpo la menor cantidad de isótopos posible reduciendo la absorción y mejorando la eliminación y excreción.

La eliminación de las sustancias tóxicas del aparato digestivo se lleva a cabo por medio de un lavado gástrico, administración de eméticos (5 a 10 mg de apomorfina, cápsula de 1 o 2 g de ipecacuana, o 15 ml en jarabe) de purgantes, laxantes, intercambiadores iónicos y antiácidos a base de aluminio. Un intercambiador iónico utilizado para tratar la contaminación interna por cesio-137 es el azul de Prusia, a razón de 1 g tres veces al día durante tres semanas o más. Los antiácidos a base de aluminio (como el fosfato de aluminio en gel, a razón de 100 ml) reducen la captación de estroncio en el intestino, siempre y cuando se administren inmediatamente después de la exposición. El hidróxido de aluminio en dosis de 60 a 100 ml es menos eficaz.

Los métodos para evitar o revertir la interacción de los radioisótopos con los tejidos son: bloqueo, dilución, movilización y uso de quelantes. Los *bloqueadores* impiden la penetración de los materiales radiactivos. Un ejemplo satisfactorio es el yoduro de potasio (KI), que bloquea la captación tiroidea de yodo radiactivo (^{131}I). El yoduro de potasio tiene mayor utilidad si se le ingiere durante la primera hora después de la

exposición y su eficacia persiste durante 6 h. Más adelante, esta eficacia disminuye hasta 24 h después de ocurrida la exposición; sin embargo, se recomienda administrar KI hasta 48 h después del problema inicial. La dosis de KI depende de la edad, la exposición tiroidea calculada, la posibilidad de embarazo o lactancia. Los adultos de 18 a 40 años deben recibir 130 mg/día durante siete a 14 días si se expusieron a 10 o más cGy de yodo radiactivo. Otros bloqueadores son el propiltiouracilo en dosis de 100 mg tres veces al día durante ocho días y el metimazol a razón de 10 mg tres veces al día durante dos días, seguidos de 5 mg tres veces al día durante seis días, aunque son un poco menos eficaces.

Las *sustancias de dilución* disminuyen la absorción del radioisótopo; por ejemplo, se puede utilizar el agua como agente diluyente en el tratamiento de la contaminación por tritio (^{3}H). El volumen recomendado es de 3 a 4 L/día durante tres semanas, como mínimo.

Las *sustancias de movilización* son más eficaces si se usan inmediatamente; sin embargo, pueden serlo todavía dos semanas después de la exposición. Incluyen fármacos antitiroideos, extractos de paratiroides, glucocorticoides, cloruro de amonio, diuréticos, expectorantes e inhalantes. Todos ellos deben inducir la liberación de los radioisótopos desde los tejidos.

Los *quelantes* se fijan a muchos materiales radiactivos, después de lo cual el cuerpo humano excreta los complejos. En este sentido, el ácido dietilentriaminopentaacético (DTPA) en sus complejos Ca-DTPA o Zn-DTPA son mejores que el ácido etilendiaminotetraacético (EDTA). En Estados Unidos ha sido aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) para tratar la contaminación interna con plutonio, americio y curio, pero también forma productos de quelación (quelados) con berkelio, californio o cualquier material que tenga un número atómico mayor de 92. El aducto de Ca-DTPA es más eficaz que Zn-DTPA durante las primeras 24 h después de la contaminación interna y los dos fármacos son igualmente eficaces una vez transcurrido ese lapso. Si se cuenta con uno y otro productos, para la primera dosis es preferible utilizar Ca-DTPA. Si se necesita tratamiento adicional habrá que cambiar a Zn-DTPA. La dosis es de 1 g de Ca-DTPA o Zn-DTPA disuelto en 250 ml de solución salina normal o glucosada al 5% por vía IV durante 1 h cada día. La duración de la quelación depende del grado de contaminación interna y la respuesta del paciente a la terapia. El DTPA se administra por nebulización (inhalación) en dosis de 1 g diluido a partes iguales con agua o solución salina en un lapso de 15 a 20 min. Se recomienda Zn-DTPA nebulizado si la contaminación interna se produjo sólo por inhalación. También es recomendable la vía intravenosa (IV), que se prefiere cuando se desconoce el mecanismo de la contaminación interna o existe la posibilidad de que se haya producido por múltiples rutas. Está contraindicado tratar con DTPA la contaminación por uranio por el daño sinérgico a los riñones.

El lavado pulmonar reduce la neumonitis inducida por radiación y está indicado sólo cuando una gran cantidad de radioisótopo penetró en los pulmones, pudiendo ocasionar una lesión aguda por radiación. Para ese método se necesita anestesia. El **cuadro 216-2** resume los regímenes terapéuticos más usados contra la contaminación interna por radioisótopos.

CUADRO 216-2 FÁRMACOS DE USO COMÚN[a] PARA TRATAR LA CONTAMINACIÓN INTERNA

Fármaco	Radionúclidos contra	Vía de administración	Dosis	Duración	Mecanismo de acción
Yoduro de potasio (KI)	Yodo-131	PO	130 mg/día para adultos mayores de 40 años con exposición del tiroides a más de 500 cGy 130 mg/día para adultos de 18 a 40 años, con exposición tiroidea a más de 10 cGy 130 mg/día para embarazadas o mujeres lactando, con exposición tiroidea a más de 5 cGy 65 mg/día en niños y adolescentes de 3 a 18 años con exposición tiroidea a más de 5 cGy 32.5 mg/día en lactantes de un mes a tres años, con exposición tiroidea a más de 5 cGy 16 mg/día para neonatos, al mes de nacidos, con exposición tiroidea a más de 5 cGy	7-14 días	Sustancia bloqueadora
Zn-DTPA	Plutonio, transplutonio, itrio, americio, curio	IV	1 g en 250 ml de solución salina normal o glucosada al 5%, administrados en 1 a 2 h *o* en aplicación rápida en un lapso de 3 a 4 min	Hasta 5 días	Quelante
		Inhalación	1 g diluido a partes iguales con agua o solución salina normal en un lapso de 15 a 20 min		
		IM	1 g; no se recomienda, porque causa dolor		
Ca-DTPA	Plutonio, *trans*plutonio, itrio, americio, curio	IV	1 g en 250 ml de solución salina normal o glucosada al 5%, administrados en 1 a 2 h *o* administrado en forma rápida en 3 a 4 min	Hasta 5 días	Quelante
		Inhalación	1 g en dilución a partes iguales con agua o solución salina normal aplicados en 15 a 20 min		
		IM	1 g; no se recomienda porque causa dolor		
Bicarbonato de sodio	Uranio	IV	2 ampolletas de bicarbonato de sodio (44.3 meq cada uno, a 7.5%) en 1 L de solución salina normal, a razón de 125 ml/L *o* una ampolleta de bicarbonato de sodio (44.3 meq, a 7.5%) en 500 ml de solución salina normal a razón de 500 ml/h	Por lo general, se usa la vía IV en las primeras 24 h y la vía oral para los dos días siguientes; rara vez es necesario prolongar el tratamiento durante más de tres días, lo que depende de la cantidad de uranio en el cuerpo	Mayor excreción renal
		PO	2 comprimidos cada 4 h hasta que el pH de la orina esté entre 7 y 8, *o* 4 g (8 comprimidos) tres veces al día		
Azul de Prusia	Cesio-137	PO	1 g tres veces al día en 100 a 200 ml de agua hasta llegar a 10 g/día	Tres semanas o más y se mide por medio de métodos biológicos en orina y heces y por conteo de radiación de todo el cuerpo	Intercambiador iónico
Agua	Tritio (H-3)	PO	Más de 3 a 4 L/día	3 semanas	Excreción de agua
Gel de fosfato de aluminio	Estroncio	PO	100 ml inmediatamente después de la exposición	Una vez	Disminución de la absorción intestinal
Hidróxido de aluminio		PO	60 a 100 ml	Una vez	Disminución de la absorción intestinal

[a] Si se excluye al yoduro de potasio, la *Food and Drug Administration* en Estados Unidos aún no aprobaba los fármacos mencionados para este fin al momento de publicarse esta obra.

Nota: IV, vía intravenosa; PO, vía oral.

Una de las principales dificultades que supone el tratamiento de las víctimas expuestas a radiación es medir el grado de exposición. La mejor estrategia es la evaluación clínica del paciente. La aparición precoz de pródromos indica una gran exposición a la radiación. Lo más probable es que las víctimas que lleguen al hospital quejándose de debilidad extrema, náusea, vómito, diarrea o convulsiones no sobrevivan a pesar de que se les apliquen medidas de apoyo. Son muy importantes la descontaminación y el empleo de equipos de detección de radiaciones. Son pocas las pruebas que pueden solicitarse para evaluar la exposición a la radiación y la contaminación. Los análisis básicos comprenden una biometría hemática completa con recuento diferencial y de plaquetas, una evaluación renal y una medición de electrólitos. Ante la sospecha de contaminación interna también se obtienen muestras de orina y heces. Asimismo se obtendrán muestras de ambas fosas nasales con hisopos para definir si hubo inhalación de radioisótopos. Después de la espiración, cada hisopo se etiqueta y se sella en una bolsa de plástico para enviarlos a los laboratorios correspondientes. Los pacientes expuestos a 0.7 a 4 Gy muestran pancitopenia después de la exposición, unos en los 10 primeros días y otros hasta ocho semanas después. Los linfocitos son los que disminuyen más de prisa, mientras que los demás leucocitos y las plaquetas descienden más lentamente. Los eritrocitos son los elementos hemáticos menos vulnerables.

Deben obtenerse recuentos linfocíticos absolutos cada 4 a 6 h durante cinco o seis días; estos recuentos constituyen el mejor indicador precoz, ya que se sabe que son marcadores sensibles de los daños por radiación y se correlacionan tanto con la exposición como con el pronóstico. Una reducción de 50% en el recuento absoluto de linfocitos durante las primeras 24 h indica que la lesión es importante. Ante la sospecha de daño medular irreversible habrá que tipificar el antígeno leucocítico humano (*human leukocyte antigen*, HLA). El análisis cromosómico de los linfocitos permite detectar exposiciones radiactivas de tan sólo 0.03 a 0.06 Gy, para lo cual se deben extraer lo antes posible 15 ml de sangre en un tubo heparinizado que se conservará en frío. Entre las aberraciones cromosómicas inducidas por radiación en los linfocitos de sangre periférica están los cromosomas dicéntricos, que duran unas cuantas semanas. La dosis de radiación puede estimarse por medio de la calibración de una curva de dosis-respuesta.

Otro método para estimar la exposición es la comprobación de los micronúcleos (MN/Mni) que, aunque sencilla y rápida, sigue siendo empírica. En la **figura 216-3** se muestra un algoritmo para el tratamiento de las víctimas de radiación.

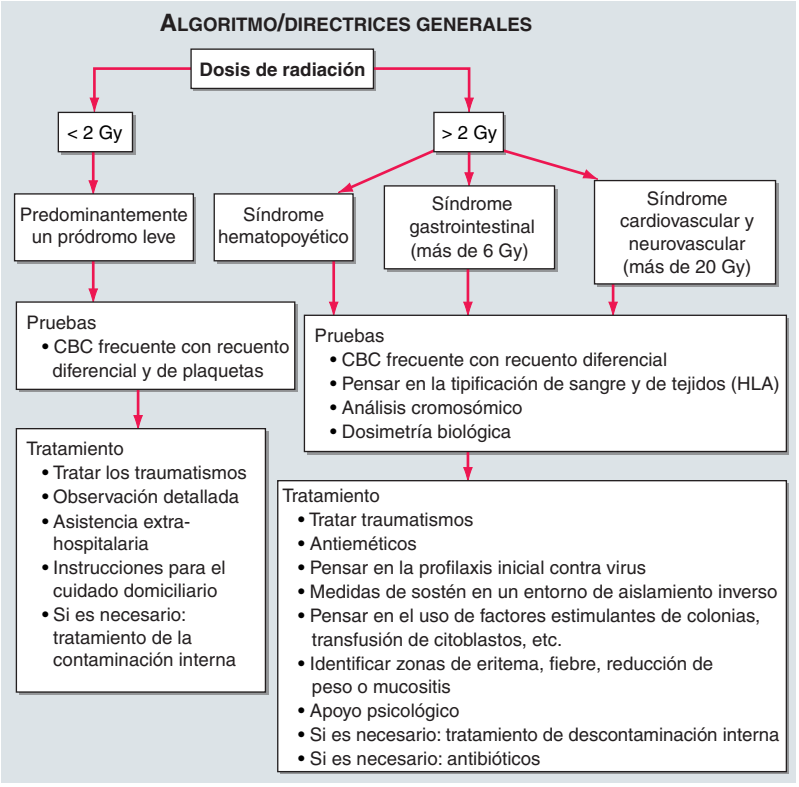

FIGURA 216-3. Directrices generales para tratar a las víctimas de radiación. CBC, biometría hemática completa (*complete blood count*).

SEGUIMIENTO

En determinadas circunstancias es conveniente proseguir con seguimiento. En términos generales, solamente las personas que estuvieron expuestas a menos de 8 a 10 Gy de radiación de todo el cuerpo tienen posibilidades de sobrevivir largo tiempo y tienen mayor predisposición a padecer cataratas, esterilidad y problemas de pulmones, riñones y médula ósea. Con base en la edad, el género y la magnitud y el tipo de la exposición habrá que vigilarlas durante muchos años. Un grave problema de salud pública es el peligro de un cáncer secundario en individuos y poblaciones expuestas a dosis pequeñas de radiación. Entre las neoplasias más comunes están la leucemia y los cánceres de mama, encéfalo, tiroides y pulmón, pero también la población expuesta tiene mayor predisposición a padecer otros cánceres. Es necesario elaborar protocolos adecuados de seguimiento con base en el tipo de exposición y la población expuesta. En caso de contaminación interna, el seguimiento a largo plazo se centra en el órgano en peligro. Esto es lo que ocurre con la contaminación por uranio por sus propiedades nefrotóxicas.

LECTURAS ADICIONALES

Dainiak N: Hematologic consequences of exposure to ionizing radiation. Exp Hematol 30:513, 2002

Guidance for Radiation Accident Management, Oak Ridge–associated universities: *http://www.orau.gov/reacts/guidance.htm,* updated 03/22/2002

Jarrett D et al (eds): *Medical Management of Radiation Casualties: Handbook.* AFRRI special publication 99-2. Bethesda, MD, Armed Forces Radiobiology Research Institute, 1999 (also available at *http://www.afrri.usuhs.*mil.)

Management of Terrorist Events Involving Radioactive Material. NCRP report no. 138. Bethesda, MD, National Council on Radiation Protection, 2001

Mettler FA Jr, Voelz GL: Major radiation exposure—what to expect and how to respond. N Engl J Med 346:1554, 2002

Moulder JE: Report on an interagency workshop on the radiobiology of nuclear terrorism. Molecular and Cellular Biology of Moderate Dose (1–10 Sv) Radiation and Potential Mechanisms of Radiation Protection (Bethesda, MD, December 17–18, 2001). Radiat Res 158: 118, 2002

SECCIÓN 1 INTRODUCCIÓN A LAS ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

217 Biología básica del aparato cardiovascular

Joseph Loscalzo, Peter Libby, Eugene Braunwald

EL VASO SANGUÍNEO

ULTRAESTRUCTURA VASCULAR

Los vasos sanguíneos participan continuamente en la homeostasis y contribuyen a la fisiopatología de las enfermedades de casi todos los órganos y sistemas. Por consiguiente, comprender los fundamentos de la biología vascular representa una base sólida para comprender la función normal de todos los órganos y sistemas y muchas enfermedades. Los vasos sanguíneos más pequeños, es decir, los capilares, constan de una sola capa de células endoteliales que se encuentran en yuxtaposición íntima con células interpuestas similares a las de músculo liso y que se conocen como *pericitos* (**fig. 217-1*A***). A diferencia de los vasos de mayor tamaño, los pericitos no recubren todo el microvaso para formar una vaina continua. Típicamente las venas y las arterias tienen una estructura trilaminar (**fig. 217-1*B-E***). La *íntima* consta de una sola capa de células endoteliales que se continúa con las de los lechos capilares. La capa media o *túnica media*, consta de capas de células de músculo liso; en las venas, esta capa puede contener algunas láminas de células de músculo liso (fig. 217-1*B*). La capa externa o *adventicia* está formada por una matriz extracelular más laxa que tiene interpuestos fibroblastos, mastocitos y terminaciones nerviosas. Las arterias de mayor calibre tienen su propia vasculatura, los *vasa vasorum*, que nutren las superficies externas de la túnica media. La adventicia de muchas venas supera el espesor de la íntima.

El tono de las arteriolas musculares regula la presión arterial y el flujo a través de diversos lechos arteriales. Estas arterias más pequeñas tienen una túnica media relativamente gruesa con relación a la adventicia (fig. 217-1*C*). Asimismo, las arterias musculares de tamaño mediano contienen una túnica media prominente (fig. 217-1*D*). La ateroesclerosis suele afectar este tipo de arteria muscular. Las arterias elásticas de mayor tamaño tienen una túnica media mucho más estructurada que consta de bandas concéntricas de células de músculo liso interpuestas con extractos de matriz extracelular rica en elastina formando una doble pared entre las capas continuas de células de músculo liso (fig. 217-1*E*). Las arterias de mayor tamaño tienen una lámina elástica interna claramente delimitada que forma la barrera entre la íntima y la media. Una lámina elástica externa delimita la media de las arterias y la separa de la adventicia circundante.

ORIGEN DE LAS CÉLULAS VASCULARES

La capa íntima de las arterias humanas a menudo contiene algunas células de músculo liso que residen bajo la monocapa de células endoteliales de los vasos. Es diferente el origen embrionario de las células de músculo liso en los diversos tipos de arteria. Algunas células de músculo liso de arterias de la parte superior del cuerpo se derivan de la cresta neural, en tanto que las arterias de la parte inferior del cuerpo por lo general contienen células de músculo liso derivadas del desarrollo de estructuras mesodérmicas contiguas, como los somitas. Pruebas recientes sugieren que la médula ósea origina tanto células endoteliales vasculares como de músculo liso, sobre todo en condiciones de reparación de lesiones o formación de lesiones vasculares. De hecho, la capacidad de la médula ósea para reparar una monocapa endotelial lesionada contribuye al mantenimiento de la salud vascular y favorece la enfermedad arterial cuando este mecanismo de reparación falla a consecuencia de estímulos nocivos o del envejecimiento. Los orígenes precisos de las células progenitoras endoteliales y mesenquimatosas o sus precursores de citoblastos (células madre) siguen siendo tema de investigación activa (caps. 66 a 68).

BIOLOGÍA DE LA CÉLULA VASCULAR

Célula endotelial. La célula decisiva de la íntima vascular, es decir, la célula endotelial, desempeña múltiples funciones tanto en condiciones de salud como durante las enfermedades. Una de las más evidentes es que el endotelio forma la interfaz entre los tejidos y el compartimiento sanguíneo. Por tanto, debe regular la entrada de moléculas y células en los tejidos de una manera selectiva. La capacidad de las células endoteliales para hacer las veces de una barrera permeable selectiva fracasa en muchos trastornos vasculares, incluidas la arteroesclerosis y la hipertensión. Esta deficiencia en la regulación de la permeabilidad selectiva también ocurre en el edema pulmonar y en otros estados que cursan con extravasación capilar.

El endotelio también participa en la regulación local del flujo sanguíneo y del calibre de los vasos. Las sustancias endógenas producidas por las células endoteliales, como la prostaciclina, el factor hiperpolarizante derivado del endotelio y el óxido nítrico (NO), proporcionan estímulos vasodilatadores tónicos bajo condiciones fisiológicas *in vivo* (**cuadro 217-1**). Las alteraciones en la producción o un catabolismo excesivo de óxido nítrico afectan a la función vasodilatadora dependiente del endotelio y contribuye a una vasoconstricción excesiva en diferentes estados patológicos. En cambio, las células endoteliales también producen en una forma regulada potentes sustancias vasoconstrictoras como la endotelina. La producción excesiva de especies de oxígeno reactivo, como el anión superóxido (O_2^-), por las células endoteliales o de músculo liso en condiciones patológicas (p. ej., exposición excesiva a angiotensina II) favorece la tensión oxidativa local e inactiva el óxido nítrico.

La monocapa endotelial contribuye de manera crítica a los procesos inflamatorios que intervienen en las defensas del hospedador normal y en los estados patológicos. El endotelio normal resiste al contacto prolongado con leucocitos sanguíneos; sin embargo, cuando es activado por productos bacterianos, como la endotoxina, o por las citocinas proinflamatorias liberadas durante la infección o la lesión, las células endoteliales expresan una serie de moléculas de adhesión leucocítica que fijan diversas clases de leucocitos. Las células endoteliales al parecer reclutan selectivamente diferentes clases de leucocitos bajo condiciones patológicas diferentes. La variedad de moléculas de adhesión y quimiocinas que se generan durante los procesos bacterianos agudos tiende a reclutar granulocitos. En las enfermedades inflamatorias crónicas, como en la tuberculosis o en la ateroesclerosis, las células endoteliales expresan moléculas de adhesión que favorecen el suministro de leucocitos mononucleares que de manera característica se acumulan en estas circunstancias.

La monocapa endotelial también regula de manera dinámica la trombosis y la hemostasia. El óxido nítrico, además de sus propiedades vasodilatadoras, limita la activación y la agregación de las plaquetas. Al igual que el óxido nítrico, la prostaciclina producida por las células endoteliales en condiciones normales no sólo brinda un estímulo vasodilatador sino también antagoniza la activación y la agregación de plaquetas. La trombomodulina expresada en la superficie de las células endoteliales fija trombina a concentraciones bajas e inhibe la coagulación mediante la activación de la vía de la proteína C, lo cual lleva a un mayor catabolismo de los factores de la coagulación Va y VIIIa, impidiendo así la formación de trombos. La superficie de las células endoteliales contiene glucosaminoglucanos de sulfato de heparán que aportan una capa de antitrombina endógena a la vasculatura. Las células endoteliales también participan de manera activa en la fibrinólisis y su regulación. Expresan receptores para la activación de plasminógeno y producen activador de plasminógeno hístico. A través de la generación local de plasmina, la monocapa endotelial normal favorece la lisis de los trombos recién formados.

Cuando son activadas por ejemplo, por citocinas inflamatorias, endotoxina bacteriana o angiotensina II, las células endoteliales producen cantidades sustantivas del principal inhibidor de la fibrinólisis, el inhibidor del activador del plasminógeno de tipo 1 (*plasminogen activator inhibitor 1*, PAI-1). Por consiguiente, en circunstancias patológicas, la célula endotelial favorece la acumulación de un trombo local en vez de combatirla. Los estímulos inflamatorios también inducen a la expresión del potente factor hístico procoagulante, que contribuye a la coagulación intravascular diseminada en los pacientes con sepsis.

Las células endoteliales también participan en la fisiopatología de diversas enfermedades mediadas por factores inmunitarios. La lisis de células endoteliales mediada por complemento representa un ejemplo de lesión de los tejidos mediada por factores inmunitarios. En aloinjertos de órganos sólidos,

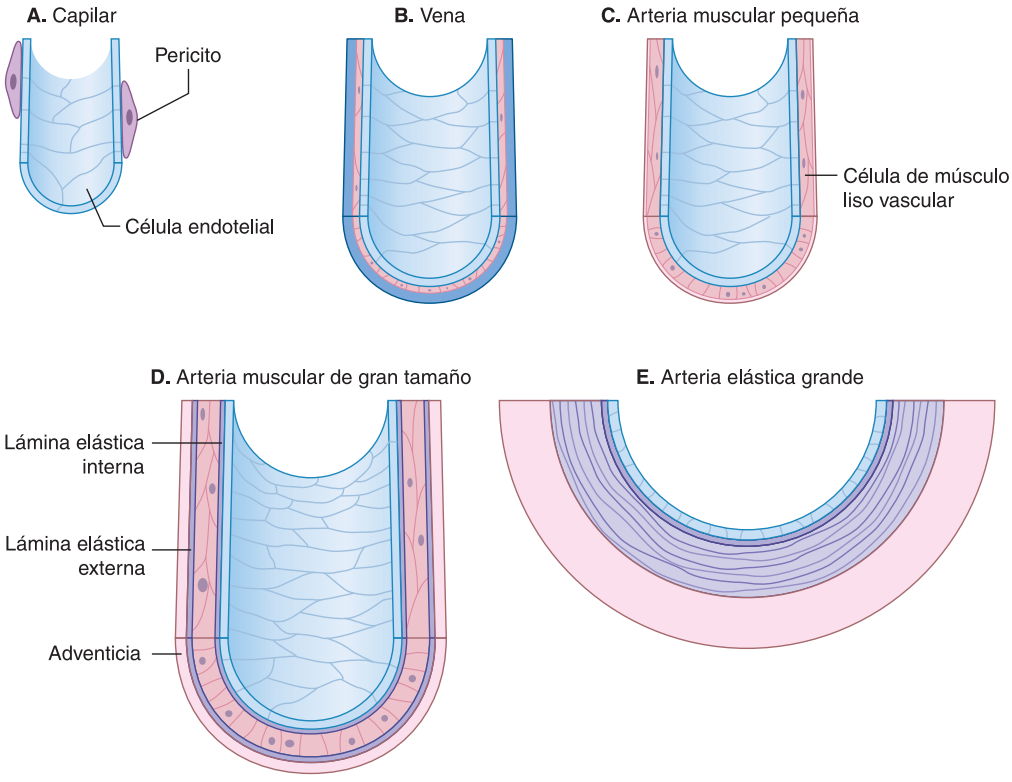

FIGURA 217-1. Esquemas de las estructuras de diversos tipos de vasos sanguíneos. *A.* Los capilares constan de un tubo endotelial en contacto con una población discontinua de pericitos. ***B.*** Es típico que las venas tengan capas medias delgadas y adventicias más gruesas. ***C.*** Una arteria muscular pequeña consta de una túnica media prominente. ***D.*** Las arterias musculares de mayor tamaño tienen una capa media prominente con células de músculo liso embebidas en una matriz extracelular compleja. ***E.*** Las arterias elásticas más grandes cuentan con capas circulares de tejido elástico que alternan con anillos concéntricos de células de músculo liso.

la presentación de antígenos del complejo de histocompatibilidad extraños a las células endoteliales desencadena el rechazo inmunitario. Además, la lesión endotelial mediada por factores inmunitarios contribuye en algunos pacientes a la púrpura trombocitopénica trombótica al igual que en los pacientes con síndrome urémico hemolítico. Por consiguiente, además de contribuir a las respuestas inmunitarias innatas, las células endoteliales participan de manera activa en las vertientes humoral y celular de la respuesta inmunitaria.

Las células endoteliales también regulan el crecimiento de las células de músculo liso subyacentes. Los glucosaminoglucanos de sulfato de heparán elaborados por las células endoteliales pueden mantener vigilada la proliferación de músculo liso. En cambio, cuando se exponen a diversos estímulos nocivos, las células endoteliales elaboran factores de crecimiento y quimiotácticos, como el factor de crecimiento derivado de plaquetas, que favorece la migración y la proliferación de células de músculo liso de los vasos. La falta de regulación de la síntesis de estas moléculas que estimulan el crecimiento fomenta la acumulación de músculo liso en las enfermedades que cursan con hiperplasia arterial, incluidas la ateroesclerosis y la estenosis en endoprótesis vasculares.

Valoración clínica de la función endotelial. La función endotelial puede valorarse en forma incruenta o cruenta y típicamente entraña valorar una medida del comportamiento endotelial *in vivo*, es decir, la vasodilatación dependiente del endotelio. Mediante agonistas farmacológicos o mecánicos, el endotelio es estimulado para liberar efectores moleculares en las etapas agudas, los cuales alteran el tono subyacente del músculo liso. Se puede valorar la función endotelial por medios cruentos con el empleo de agonistas que estimulan la liberación de óxido nítrico endotelial, como los agonistas colinérgicos acetilcolina y metacolina. El método típico implica determinar cuantitativamente el cambio ocurrido en el diámetro de las coronarias en respuesta a una perfusión intracoronaria de estos fármacos de acción rápida y de duración breve. Se puede valorar de manera no cruenta la función endotelial en la circulación del antebrazo llevando a cabo la oclusión del flujo sanguíneo de la arteria humeral con un esfigmomanómetro, después de lo cual se desinfla el manguito y se mide mediante ecografía la modificación en el flujo sanguíneo y el diámetro de la arteria humeral (fig. 217-2). Esta técnica depende de los cambios en la liberación endotelial de óxido nítrico, dependiente de la fuerza de cizallamiento, tras el restablecimiento del flujo sanguíneo y también del efecto de la adenosina liberada (transitoriamente) por el tejido isquémico en el antebrazo.

Típicamente, el cambio en el diámetro vascular detectado con estos métodos cruentos e incruentos es aproximadamente de 10%. En los individuos con ateroesclerosis declarada o factores de riesgo para la ateroesclerosis (sobre todo hipertensión, hipercolesterolemia, diabetes mellitus y tabaquismo), estos estudios permiten detectar disfunción endotelial, la cual se define por un cambio más leve en el diámetro y en el caso extremo, una respuesta vasoconstrictora paradójica consecutiva al efecto directo de los agonistas colinérgicos sobre el tono vascular de la célula de músculo liso.

CUADRO 217-1 FUNCIONES ENDOTELIALES EN LOS ESTADOS DE SALUD Y ENFERMEDAD

Fenotipo homeostático	Fenotipo disfuncional
Vasodilatación	Alteraciones en la dilatación, vasoconstricción
Antitrombótico, profibrinolítico	Protrombótico, antifibrinolítico
Antiinflamatorio	Proinflamatorio
Antiproliferativo	Proproliferativo
Antioxidante	Prooxidante

CÉLULA DE MÚSCULO LISO VASCULAR

La célula de músculo liso vascular, el principal tipo de célula que se encuentra en la capa media de los vasos sanguíneos, también contribuye de manera activa a la fisiopatología vascular. La contracción y la relajación de las células de músculo liso a nivel de las arterias musculares controla la presión arterial y por consiguiente, el flujo sanguíneo regional y la poscarga que experimenta el ventrículo izquierdo (véase más adelante en este capítulo). El tono vasomotor de las venas, controlado por el tono de las células de músculo liso, regula la capacitancia del árbol venoso e influyen en la precarga que experimentan ambos ventrículos. Las células de músculo liso en el vaso del adulto raras veces se reproducen. Esta latencia homeostática de las células de músculo liso se modifica en condiciones de lesión o activación inflamatoria de las arterias. La proliferación y la migración de células de músculo liso de las arterias contribuyen a la aparición de estenosis arteriales en la ateroesclerosis, a la remodelación arterial que puede mantener y propagar la hipertensión y a la respuesta hiperplásica de las arterias lesionadas por angioplastia o el despliegue de endoprótesis. En la circulación pulmonar, la migración y la proliferación de músculo liso contribuyen de manera decisiva a las enfermedades vasculares pulmonares que gradualmente ocurren en respuesta a estados de alto flujo persistente, como los cortocircuitos de izquierda a derecha. Esta vasculopatía pulmonar representa un obstáculo importante para el tratamiento de muchos pacientes con cardiopatía congénita que son adultos.

Las células de músculo liso también secretan gran parte de la matriz extracelular de los vasos. La producción excesiva de colágeno y glucosaminoglucanos contribuye a la remodelación y a las alteraciones en las características biológicas y biomecánicas de las arterias afectadas por la hipertensión o la ateroesclerosis. En las arterias elásticas de mayor calibre, la elastina sintetizada por las células de músculo liso mantiene no sólo la estructura arterial normal sino también la función hemodinámica. La capacidad de las arterias de mayor calibre, como la aorta, para almacenar la energía cinética de la sístole favorece la perfusión de los tejidos durante la diástole. La rigidez arterial que conlleva el envejecimiento o las enfermedades y que se manifiesta por una mayor presión diferencial, incrementa la poscarga del ventrículo izquierdo y es señal de un pronóstico desfavorable.

Al igual que las células endoteliales, las células de músculo liso vascular no sólo responden a estímulos vasomotores o inflamatorios elaborados por otros tipos de células sino que ellas mismas generan estos estímulos. Por ejemplo,

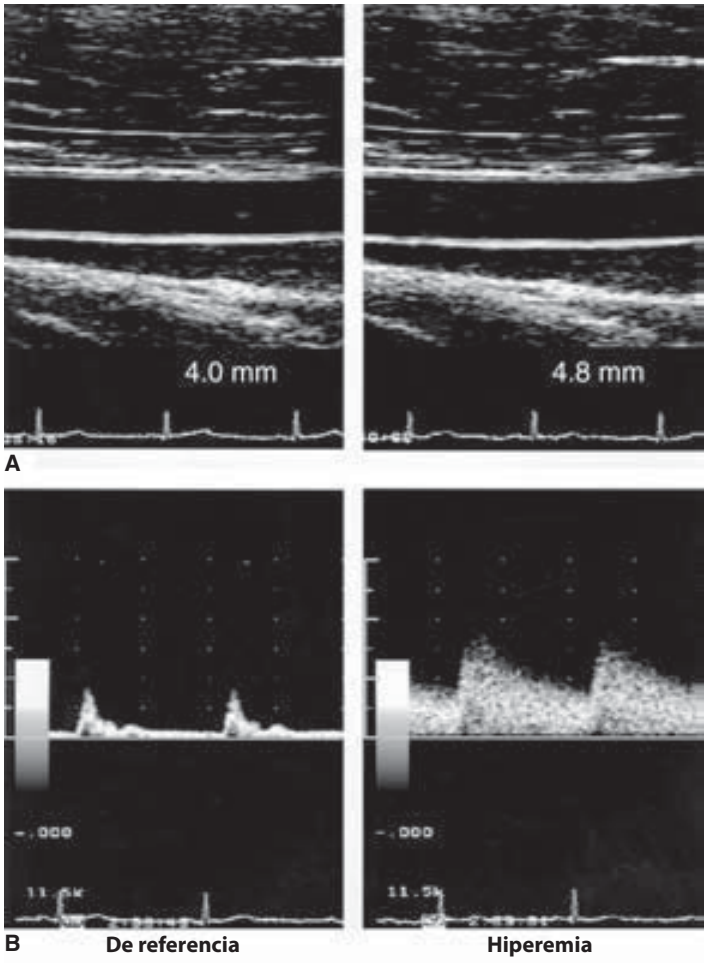

FIGURA 217-2. Valoración de la función endotelial *in vivo* utilizando la oclusión y liberación del esfigmomanómetro. Al desinflarse el manguito, se vigilan los cambios en el diámetro (***A***) y el flujo sanguíneo (***B***) de la arteria humeral con una sonda de ultrasonido (***C***). *(Reproducida con autorización de J. Vita, MD.)*

cuando son estimulados por las endotoxinas bacterianas, las células de músculo liso pueden elaborar gran cantidad de citocinas proinflamatorias, como la interleucina 6, al igual que menores cantidades de muchos otros mediadores proinflamatorios. Del mismo modo que las células endoteliales, con la activación inflamatoria, las células de músculo liso de las arterias producen mediadores protrombóticos, como el factor hístico, la proteína antifibrinolítica PAI-1 y otras moléculas que modulan la trombosis y la fibrinólisis. Las células de músculo liso también elaboran factores de crecimiento autocrino que amplifican las respuestas hiperplásicas a la lesión arterial.

Funciones de la célula de músculo liso vascular. La función principal de las células de músculo liso vascular es mantener el tono de los vasos. Estas células se contraen cuando son estimuladas por un aumento en la concentración intracelular de calcio por la entrada de éste a través de la membrana plasmática y por la liberación de calcio de las reservas intracelulares (fig. 217-3). En las células vasculares de músculo liso, los canales de calcio tipo L dependiente de voltaje se abren con la despolarización de la membrana, lo cual es regulado por bombas de iones dependientes de energía como la Na^+,K^+-trifosfatasa de adenosina (*adenosine triphosphatase*, ATPasa) y por los canales iónicos como el canal del K^+ sensible a Ca^{2+}. Los cambios locales en la concentración intracelular de calcio, denominados *destellos de calcio,* son resultado de la entrada de calcio a través del canal de calcio dependiente de voltaje y son causados por la activación coordinada de un conglomerado de canales de liberación de calcio sensibles a la rianodina que se encuentran en el retículo sarcoplásmico (véase más adelante en este capítulo). Los destellos de calcio originan un incremento directo adicional en la concentración intracelular de calcio y de manera indirecta aumentan la concentración intracelular de calcio al activar los canales de cloruro. Además, los destellos de calcio reducen la contractilidad al activar canales de potasio sensibles al calcio y de gran conductancia, hiperpolarizando la membrana celular y con ello limitando los incrementos adicionales en el calcio intracelular dependientes del voltaje.

Los agonistas bioquímicos también incrementan la concentración intracelular de calcio mediante la activación de la fosfolipasa C dependiente de receptor con hidrólisis de fosfatidilinositol 4,5-difosfato y generación de diacilglicerol (DAG) e inositol 1,4,5-trifosfato (*inositol 1,4,5-triphosphate*, IP_3). Estos derivados de lípido de membrana, a su vez, activan la proteincinasa C e incrementan la concentración intracelular de calcio. Además, el IP_3 se une a su receptor específico que se encuentra en la membrana del retículo sarcoplásmico e incrementa la salida de calcio de esta reserva de calcio hacia el citoplasma.

La contracción de la célula de músculo liso vascular es controlada principalmente por la fosforilación de la cadena ligera de miosina, la cual, en el estado de equilibrio, depende del equilibrio entre las acciones de la cinasa de cadena ligera de miosina y la fosfatasa de la cadena ligera de miosina. La cinasa de la cadena ligera de miosina es activada por el calcio mediante la formación del complejo calcio-calmodulina; con la fosforilación de la cadena ligera de miosina por esta cinasa, se incrementa la actividad de la ATPasa de la miosina y se mantiene la contracción. La fosfatasa de la cadena ligera de miosina desfosforila la cadena ligera de miosina, disminuyendo la actividad de la ATPasa de miosina y la fuerza contráctil. La fosforilación de la subunidad fijadora de miosina (thr695) de la fosfatasa de la cadena ligera de miosina por la cinasa de Rho inhibe la actividad de la fosfatasa y desencadena la sensibilización al calcio del aparato contráctil. La cinasa de Rho en sí es activada por la trifosfatasa de guanosina (*guanosine triphosphatase*, GTPasa) pequeña RhoA, que es estimulada por factores de intercambio de guanosina e inhibida por las proteínas que activan a la trifosfatasa de guanosina.

Tanto el monofosfato de adenosina (*adenosine monophosphate*, AMP) cíclico como el monofosfato de guanosina (*guanosine monophosphate*, GMP) cíclico relajan las células de músculo liso vascular mediante mecanismos complejos. Los agonistas beta que actúan a través de sus receptores acoplados a la proteína G activan la adenililciclasa para convertir trifosfato de adenosina (*adenosine triphosphate*, ATP) en AMP cíclico; el óxido nítrico y el péptido natriurético auricular mediante una acción directa y a través de un receptor acoplado a la proteína G, respectivamente, activan la guanililciclasa para convertir trifosfato de guanosina (*guanosine triphosphate*, GTP) en GMP cíclico. Estos medicamentos, a su vez, activan la proteincinasa A y la proteincinasa G, respectivamente, lo cual inactiva la cinasa de cadena ligera de la miosina y disminuye el tono de la célula de músculo liso vascular. Además, la proteincinasa G interacciona de manera directa con el sustrato fijador de miosina, la subunidad de fosfatasa de cadena ligera de la miosina, aumentando la actividad de la fosfatasa y disminuyendo el tono vascular. Por último, diversos mecanismos estimulan las reducciones en la concentración de calcio de la célula de músculo liso vascular dependiente de óxido nítrico y mediada por proteincinasa G, incluyendo la inactivación de RhoA dependiente de la fosforilación; disminuye la formación de IP_3; la fosforilación del sustrato de cinasa de GMP cíclico relacionado con el receptor IP_3, con la inhibición subsiguiente de las funciones del receptor IP_3; la fosforilación de fosfolambán, que incrementa la actividad de la ATPasa de calcio y el secuestro de calcio en el retículo sarcoplásmico; y la estimulación de la actividad de la ATPasa de calcio de la membrana plasmática dependiente de la proteincinasa G, tal vez mediante la activación de la Na^+,K^+-ATPasa o la hiperpolarización de la membrana celular mediante la activación de los canales de potasio dependientes de calcio.

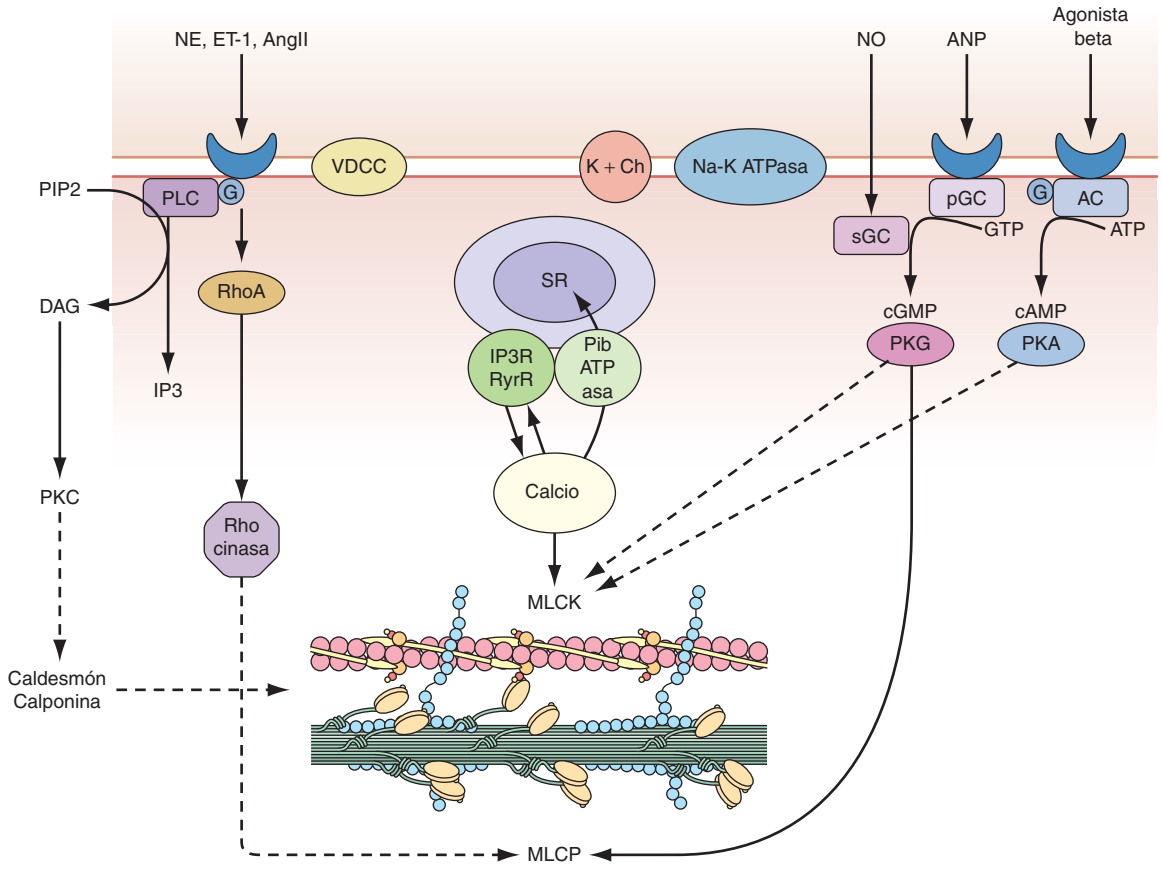

FIGURA 217-3. Regulación de la concentración de calcio en la célula de músculo liso vascular y contracción dependiente de la ATPasa de la actomiosina. NE, noradrenalina (*norepinephrine*); ET-1, endotelina 1; AngII, angiotensina II; PIP_2, fosfatidilinositol 4,5-difosfato (*phosphatidylinositol 4,5-biphosphate*); PLC, fosfolipasa C (*phospholipase C*); DAG, diacilglicerol; G, proteína G; VDCC, canal del calcio dependiente de voltaje (*voltage-dependent calcium channel*); IP_3, inositol, 1,4,5-trifosfato; PKC, proteincinasa C; SR, retículo sarcoplásmico; NO, óxido nítrico; ANP, péptido natriurético auricular (*atrial natriuretic peptide*); pGC, guanililciclasa particular (*particular guanylyl cyclase*); AC, adenililciclasa; sGC, guanilil ciclasa soluble (*soluble guanylyl cyclase*); PKG, proteincinasa G (*protein kinase G*); PKA, proteincinasa A (*protein kinase A*); MLCK, cinasa de la cadena ligera de la miosina (*myosin light chain kinase*); MLCP, fosfatasa de la cadena ligera de la miosina (*myosin light chain phosphatase*). *(Con modificaciones, de B Berk, en Vascular Medicine, 3d ed, p 23. Philadelphia, Saunders, Elsevier, 2006; reproducida con autorización.)*

Control del tono de la célula de músculo liso vascular. El tono de la célula de músculo liso vascular está controlado por el sistema nervioso autónomo y por el endotelio en mecanismos de control íntimamente regulados. Las neuronas autónomas entran en la capa media de los vasos sanguíneos desde la adventicia y modulan el tono de la célula de músculo liso vascular en respuesta a barorreceptores y quimiorreceptores dentro del arco aórtico y los cuerpos carotídeos y en respuesta a los termorreceptores presentes en la piel. Estos componentes reguladores comprenden los arcos reflejos de acción rápida modulados por los impulsos centrales que responden a los impulsos sensoriales (olfativos, visuales, auditivos y táctiles) lo mismo que a estímulos emocionales. La regulación autónoma del tono vascular está mediada por tres clases de nervios: *simpáticos,* cuyos principales neurotransmisores son adrenalina y noradrenalina; *parasimpáticos,* cuyo principal neurotransmisor es la acetilcolina; y *no adrenérgicos/no colinérgicos,* que incluyen dos subgrupos, nitrérgicos, cuyo principal neurotransmisor es el óxido nítrico; y peptidérgicos, cuyos principales neurotransmisores son la sustancia P, el péptido intestinal vasoactivo, el péptido relacionado con el gen de la calcitonina y trifosfato de adenosina.

Cada uno de estos neurotransmisores se considera que son receptores específicos en la célula de músculo liso vascular para modular el calcio intracelular y, en consecuencia, el tono contráctil. La noradrenalina activa los receptores alfa y la adrenalina activa los receptores alfa y beta (receptores adrenérgicos); en la mayoría de los vasos sanguíneos, la noradrenalina activa los receptores α_1 que están distales a la unión en las arterias grandes y los receptores α_2 en las arterias pequeñas y las arteriolas, lo que desencadena vasoconstricción. La mayoría de los vasos sanguíneos expresan receptores adrenérgicos β_2 en sus células de músculo liso vascular y responden a los agonistas beta mediante la relajación dependiente de AMP cíclico. La acetilcolina liberada por las neuronas parasimpáticas se une a los receptores muscarínicos (de los cuales hay cinco subtipos, $M_{1\text{-}5}$) en las células de músculo liso vascular para producir relajación de los vasos. Además, el óxido nítrico estimula las neuronas presinápticas para liberar acetilcolina, la cual puede estimular la liberación de óxido nítrico por el endotelio. Las neuronas nitrérgicas liberan óxido nítrico producido por la sintasa de óxido nítrico neuronal, lo cual ocasiona relajación de la célula de músculo liso vascular a través de los mecanismos dependientes e independientes del GMP cíclico antes descritos. Todos los neurotransmisores peptidérgicos producen vasodilatación potente, actuando en forma directa o mediante la liberación de óxido nítrico dependiente de endotelio para reducir el tono de la célula de músculo liso vascular. **En el capítulo 370 se describe la fisiología molecular del sistema nervioso autónomo.**

El endotelio modula el tono del músculo liso vascular por la liberación directa de varios efectos, entre los que se incluyen óxido nítrico, prostaciclina y factor hiperpolarizante derivado del endotelio, todos los cuales producen vasorrelajación y la endotelina, que ocasiona vasoconstricción. La liberación de estos efectores endoteliales del tono de la célula de músculo liso vascular es estimulada por mediadores mecánicos (cizallamiento, tensión cíclica, etc.) y bioquímicos (agonistas purinérgicos, agonistas muscarínicos y agonistas peptidérgicos), de manera que los mediadores bioquímicos actúan a través de receptores endoteliales específicos para cada clase.

Además de estos moduladores paracrinos locales del tono de la célula de músculo liso vascular, existen mediadores de la circulación sanguínea que también afectan el tono y entre ellos se incluyen noradrenalina y adrenalina, vasopresina, angiotensina II, bradicinina y los péptidos natriuréticos (ANP, BNP, CNP y DNP) según se describió con anterioridad.

REGENERACIÓN VASCULAR

El crecimiento de nuevos vasos sanguíneos puede ocurrir en respuesta a trastornos como hipoxia crónica o isquemia de los tejidos. Los factores del crecimiento, entre los que se incluyen el factor de crecimiento endotelial vascular, activan una cascada de señales que estimula la proliferación endotelial y la formación de estructura tubular, definida como *angiogénesis.* El desarrollo de redes vasculares colaterales en el miocardio isquémico refleja este proceso y puede deberse a la activación selectiva de células progenitoras endoteliales, las cuales residen en la pared del vaso sanguíneo o se albergan en el tejido isquémico irrigado por un vaso ocluido o muy estenótico de la médula ósea.

CUADRO 217-2 POLIMORFISMOS GENÉTICOS EN LA FUNCIÓN VASCULAR Y EN EL RIESGO DE ENFERMEDAD

Gen	Alelo polimórfico	Implicaciones clínicas
Receptores adrenérgicos alfa		
α-1A	Arg492Cys	Ninguna
α-2B	Glu9/G1712	Mayores episodios de CHD
α-2C	A2cDcl3232-325	Diferencias étnicas en el riesgo de hipertensión o de insuficiencia cardiaca
Enzima convertidora de angiotensina (ACE)	Polimorfismo por inserción/deleción en intrón 16	Alelo D o genotipo DD-mayor respuesta a inhibidores de la ACE; datos inconstantes para un mayor riesgo de cardiopatía ateroesclerótica, e hipertensión
Receptor a la angiotensina II tipo 1	1166A → C Ala-Cys	Mayor respuesta a Ang II y mayor riesgo de hipertensión relacionada con embarazo
Receptores adrenérgicos beta		
β-1	Ser49Gly	Aumento en la HR y riesgo de DCM
	Arg389Gly	Aumento en la insuficiencia cardiaca en la raza negra
β-2	Arg16Gly	Hipertensión familiar, aumento en el riesgo de obesidad
	Glu27Gln	Hipertensión en diabetes tipo II en blancos
	Thr164Ile	Menor afinidad de agonistas y peor pronóstico para HF
Receptor de la bradicinina B2	Cys58Thr, Cys412Gly, Thr21Met	Mayor riesgo de hipertensión en algunos grupos étnicos
Sintasa de óxido nítrico endotelial (eNOS)	Nucleótido se repite en los intrones 4 y 13, Glu298Asp	Más episodios de MI y trombosis venosa
	Thr785Cys	Arteriopatía coronaria incipiente

Nota: CHD, cardiopatía coronaria (*coronary heart disease*); HR, frecuencia cardiaca (*heart rate*); DCM, miocardiopatía dilatada (*dilated cardiomyopathy*); HF, insuficiencia cardiaca (*heart failure*); MI, infarto miocárdico (*myocardial infarction*); ECA, enzima convertidora de angiotensina (*angiotensin-converting enzyme*); eNOS, sintasa de óxido nítrico endotelial (*endothelial nitric oxide synthase*).
Fuente: derivado de B Shaefer et al: Heart Dis 5:129, 2003.

La arteriogénesis verdadera o el desarrollo de un nuevo vaso sanguíneo que contiene las tres capas de células, normalmente no ocurre en el aparato cardiovascular de los mamíferos. Los conocimientos recientes sobre los factores moleculares determinantes y las células progenitoras que pueden recapitular el desarrollo *de novo* de un vaso sanguíneo es objeto de un estudio constante y de avance rápido (caps. 66 a 68).

FARMACOGENÓMICA VASCULAR

En el último decenio se han observado considerables avances en los esfuerzos por definir diferencias genéticas subyacentes a diferencias individuales en las respuestas farmacológicas vasculares. Muchos investigadores se han enfocado a los receptores y las enzimas relacionadas con la modulación neurohumoral de la función vascular, así como enzimas hepáticas que metabolizan medicamentos que afectan el tono vascular. Los polimorfismos genéticos, hasta ahora relacionados a menudo con diferencias en la respuesta vascular (pero no siempre), se relacionan con diferencias funcionales en la actividad o la expresión del receptor o la enzima de interés. Algunos de estos polimorfismos parecen expresarse de manera diferente en grupos étnicos específicos o según el sexo del individuo. En el **cuadro 217-2** se proporciona un resumen de los polimorfismos recién identificados que definen estas diferencias farmacogenómicas.

FUNDAMENTOS CELULARES DE LA CONTRACCIÓN CARDIACA

LA ULTRAESTRUCTURA CARDIACA

Alrededor de tres cuartas partes del ventrículo constan de células de músculo estriado individuales (miocitos), que normalmente tienen una longitud de 60 a 140 µm y un diámetro de 17 a 25 µm **(fig. 217-4*A*)**. Cada célula contiene múltiples filamentos de bandas cruzadas en forma de bastón (miofibrillas) que transcurren por toda la longitud de la célula y, a su vez, constan de estructuras que se repiten en serie: las sarcómeras. El citoplasma entre las miofibrillas contiene otros componentes celulares entre los que se incluyen el núcleo individual de ubicación central, múltiples mitocondrias y el sistema de membrana intracelular: el retículo sarcoplásmico.

La *sarcómera*, unidad estructural y funcional de la contracción, se encuentra entre dos líneas oscuras adyacentes, las líneas Z. La distancia entre las líneas Z varía según el grado de contracción o estiramiento del músculo y fluctúa entre 1.6 y 2.2 µm. Dentro de los confines de la sarcómera se encuentran bandas claras y oscuras alternantes, que confieren a las fibras miocárdicas su aspecto estriado en el examen con microscopio óptico. En el centro de la sarcómera se encuentra una banda oscura de longitud constante (1.5 µm), la banda A, que es flanqueada por dos bandas claras, las bandas I, las cuales tienen una longitud variable. La sarcómera del músculo cardiaco, al igual que la del músculo esquelético, consta de dos series de miofilamentos entrelazados. Los filamentos más gruesos, que constan principalmente de la proteína miosina, atraviesan la banda A. Tienen un diámetro de casi 10 nm (100 Å), con extremos convergentes. Los filamentos más delgados, que constan principalmente de actina, transcurren desde la línea Z a través de la banda I hacia la banda A. Tienen un diámetro aproximado de 5 nm (50 Å) y una longitud de 1.0 µm. Por consiguiente, los filamentos gruesos y los delgados se superponen sólo dentro de la banda A (oscura), en tanto que la banda I (clara) sólo contiene filamentos delgados. En el examen con microscopio electrónico pueden verse puentes que se extienden entre los filamentos gruesos y delgados dentro de la banda A; éstos constan de cabezas de miosina (véase más adelante en este capítulo) unidas a filamentos de actina.

EL PROCESO CONTRÁCTIL

El modelo de filamentos de deslizamiento de la contracción muscular se basa en la observación fundamental que tanto los filamentos gruesos como los delgados tienen una longitud global constante durante la contracción y la relajación. Con la activación, los filamentos de actina son impulsados más hacia la banda A. En el proceso, la banda A permanece con una longitud constante, en tanto que la banda I se acorta y las líneas Z se desplazan entre sí.

La molécula de *miosina* es una proteína fibrosa compleja y asimétrica con una masa molecular de casi 500 000 Da; tiene una porción en forma de bastón con una longitud de unos 150 nm (1 500 Å) y una porción globular (cabeza) en su extremo. Estas porciones globulares de la miosina forman los puentes entre las moléculas de miosina y actina y son el sitio de la actividad de la ATPasa. Al formar el miofilamento grueso, que consta de aproximadamente 300 moléculas de miosina dispuestas en forma longitudinal, los segmentos de forma de bastón de la molécula de miosina se depositan en una forma ordenada, de manera polarizada, dejando las porciones globulares proyectadas hacia fuera de modo que pueden interaccionar con la actina para generar fuerza y acortamiento **(fig. 217-4*B*)**.

La *actina* tiene una masa molecular de casi 47 000 Da. El filamento delgado consta de una hélice doble de dos cadenas de moléculas de actina envueltas entre sí en una molécula más grande, la tropomiosina. Un grupo de proteínas reguladoras (troponinas C, I y T) están espaciadas a intervalos regulares en este filamento **(fig. 217-5)**. En contraste con la miosina, la actina carece de actividad enzimática intrínseca pero se combina en forma reversible con la miosina en la presencia de ATP y Ca^{2+}. El ion de calcio activa la ATPasa de la miosina, que a su vez desdobla ATP, la fuente de energía para la contracción (fig. 217-5). La actividad de la ATPasa de miosina determina la rapidez de formación y desdoblamiento de los puentes cruzados de actomiosina y, finalmente, la velocidad de la contracción muscular. En el músculo relajado, la tropomiosina inhibe esta interacción. La *titina* **(fig. 217-4*D*)** es una proteína miofibrilar flexible de gran tamaño que conecta a la miosina con la línea Z. Su disfunción contribuye a la elasticidad del corazón.

Durante la activación del miocito cardiaco, el Ca^{2+} se adhiere a la troponina C y esto origina un cambio en la configuración de la proteína reguladora tropomiosina; esta última, a su vez, expone los sitios de interacción de puentes cruzados de la actina (fig. 217-5). La interacción iterativa entre las cabezas de miosina y los filamentos de actina se denomina *ciclo de formación de puentes*, lo cual origina deslizamiento de la actina a lo largo de los filamentos de miosina, ocasionando finalmente un acortamiento muscular o generación de tensión o ambos fenómenos a la vez. La separación del ATP disocia luego el puente de miosina de la actina. En la presencia de ATP (fig. 217-5), los enlaces entre los filamentos de actina y miosina se forman y se rompen cíclicamente mientras haya suficiente calcio; estos enlaces cesan cuando desciende el calcio

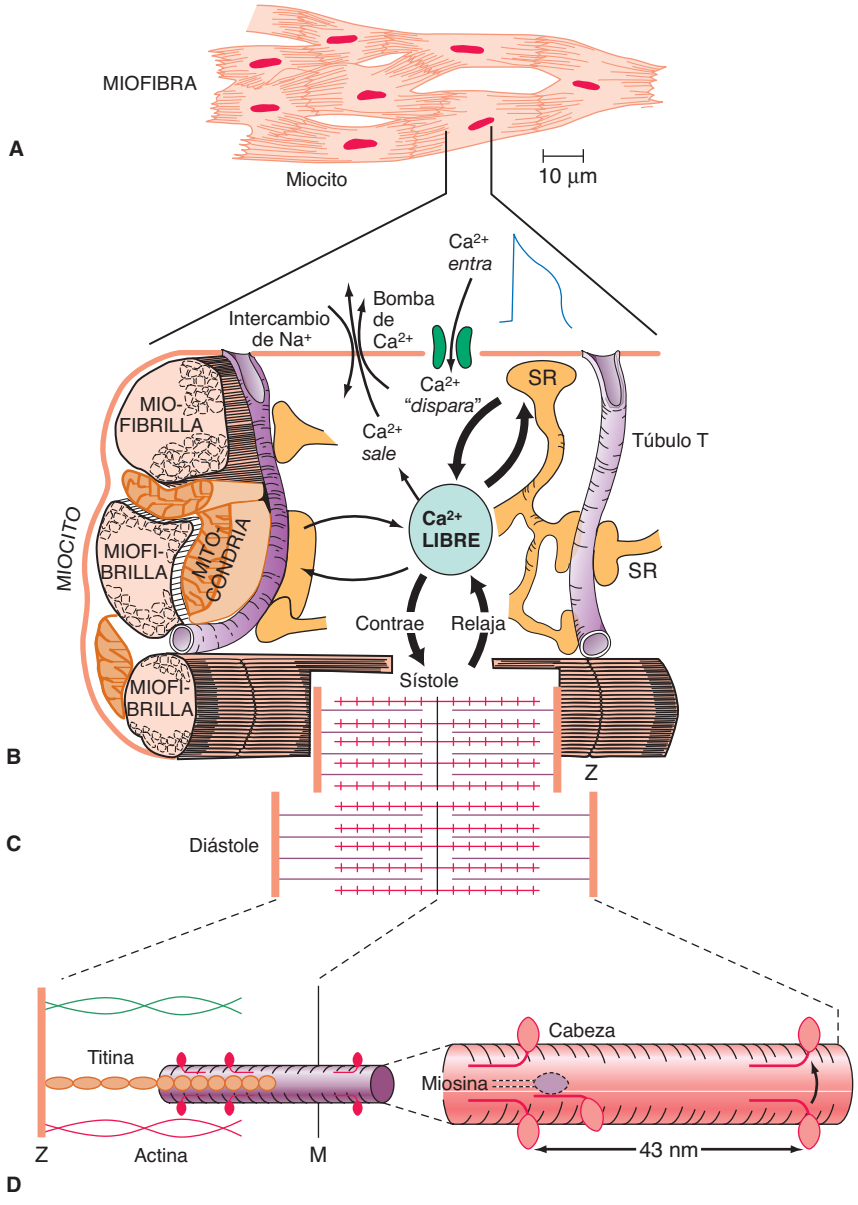

FIGURA 217-4. ***A.*** Muestra los miocitos ramificantes que constituyen las miofibrillas cardiacas. ***B.*** Ilustra la participación decisiva de la concentración de [Ca^{2+}] cambiante en el citosol miocárdico. Se muestran esquemáticamente los iones de Ca^{2+} mientras entran a través del canal del calcio que se abre en respuesta a la onda de despolarización que viaja por el sarcolema. Estos iones de calcio "detonan" la liberación de mayor cantidad de calcio por el retículo sarcoplásmico (SR) y de esta manera inician un ciclo de contracción y relajación. Tarde o temprano, la pequeña cantidad de Ca^{2+} que entra en la célula la abandona sobre todo a través de un intercambiador de Na^+/Ca^{2+}, participando en menor grado la bomba sarcolémica de Ca^{2+}. Se muestra la superposición variable de actina-miosina durante la (***B***) sístole, cuando la concentración de [Ca^{2+}] es máxima y (***C***) en la diástole, cuando la concentración de [Ca^{2+}] es mínima. ***D.*** Las cabezas de miosina, adheridas a los filamentos gruesos, interaccionan con los filamentos de actina delgados. *(Reproducida de: LH Opie, Heart Physiology, reimpresa con autorización. Copyright LH Opie, 2004.)*

por abajo de una concentración crítica y el complejo troponina-tropomiosina una vez más impide las interacciones entre los puentes cruzados de miosina y los filamentos de actina (fig. 217-6).

El calcio intracitoplásmico es el mediador principal del estado inotrópico del corazón. La acción fundamental de la mayoría de los fármacos que estimulan la contractilidad miocárdica (estímulos inotrópicos positivos), que incluyen los glucósidos digitálicos y los agonistas adrenérgicos beta, radica en aumentar la concentración de calcio en las cercanías de los miofilamentos, lo cual, a su vez, desencadena el ciclo de formación de puentes. El aumento en el tráfico de impulsos en los nervios adrenérgicos cardiacos estimula la contractilidad miocárdica como consecuencia de la liberación de noradrenalina por las terminaciones nerviosas adrenérgicas del corazón. La noradrenalina activa los receptores beta miocárdicos y a través de la proteína fijadora de nucléotido de guanina estimulado por G_s, activa la enzima adenililciclasa, lo cual lleva a la formación del segundo mensajero intracelular AMP cíclico a partir de ATP (fig. 217-6). El AMP cíclico, a su vez, activa la proteincinasa A (*protein kinase A*, PKA), la cual fosforila el canal de Ca^{2+} en el sarcolema miocárdico, intensificando de esta manera la afluencia de calcio hacia el miocito. Más adelante se analizan otras funciones de la proteincinasa A.

El *retículo sarcoplásmico* (*sarcoplasmic reticulum*, SR) (fig. 217-7) es una red compleja de canales intracelulares que se anastomosan y que revisten las miofibrillas. Sus túbulos revestidos de membrana y dispuestos en sentido longitudinal recubren íntimamente las superficies de sarcómeras individuales que no tienen continuidad directa con el exterior de la célula. Sin embargo, muy relacionados con el SR, tanto desde el punto de vista estructural como funcional, se encuentran los túbulos transversales o el sistema T, formado por invaginaciones tubulares del sarcolema que se extienden hacia la fibra miocárdica a lo largo de las líneas Z, es decir, los extremos de los sarcómeros.

ACTIVACIÓN CARDIACA

En el estado inactivo, la célula cardiaca se encuentra eléctricamente polarizada, es decir, el interior tiene una carga negativa con relación al exterior de la célula, con un potencial transmembrana de –80 a –100 mV (cap. 224). El sarcolema, que en estado de reposo en gran parte es impermeable al Na^+, cuenta con una bomba estimuladora de Na^+ y K^+ activada por ATP que saca Na^+ de la célula; esta bomba desempeña una función decisiva para establecer el potencial de reposo. Por consiguiente, la [K^+] intracelular está relativamente elevada y la [Na^+] está mucho más baja, en tanto que, a la inversa, la [Na^+] extracelular se encuentra elevada y la [K^+] baja. Al mismo tiempo, en el estado de reposo, la [Ca^{2+}] extracelular excede con mucho a la [Ca^{2+}] intracelular libre.

Las cuatro fases del potencial de acción se ilustran en la figura 224-1*B*. Durante la meseta del potencial de acción (fase 2), hay una lenta corriente hacia dentro a través de los canales de Ca^{2+} tipo L en el sarcolema (fig. 217-7). La corriente de despolarización no sólo se extiende a través de la superficie de la célula sino que penetra en la parte profunda a través del sistema tubular T ramificado. La cantidad absoluta de Ca^{2+} que atraviesa el sarcolema y el sistema T es relativamente pequeña y por sí misma al parecer es insuficiente para desencadenar la activación completa del aparato contráctil. Sin embargo, esta corriente de Ca^{2+} desencadena la liberación de cantidades mucho más grandes de Ca^{2+} por el retículo sarcoplásmico, un proceso denominado *liberación de Ca^{2+} desencadenada por el calcio*. Este último es un factor importante que determina el [Ca^{2+}] intracitoplásmico y por tanto la contractilidad miocárdica.

El calcio es liberado del retículo sarcoplásmico a través de un canal de liberación de calcio, una isoforma cardiaca del receptor a la rianodina (*ryanodine receptor*, RyR2), que controla el calcio intracitoplásmico y al igual que en las células de músculo liso vascular, lleva a cambios locales en la [Ca^{2+}] intracelular que se denominan destellos de calcio. Una serie de proteínas reguladoras, entre las que se incluyen la *calstabina 2*, inhiben al receptor RyR2 y, de esta manera, la liberación de Ca^{2+} por el retículo sarcoplásmico. La PKA disocia calstabina de RyR2, intensificando la liberación de Ca^{2+} y con ello, la contractilidad miocárdica. Las concentraciones plasmáticas excesivas de catecolaminas y la liberación de noradrenalina por las neuronas simpáticas cardiacas producen hiperfosforilación de la PKA, lo cual lleva al agotamiento de RyR2 por la calstabina 2. Esto último agota las reservas de Ca^{2+} en el retículo sarcoplásmico y por consiguiente altera la contracción cardiaca y desencadena insuficiencia cardiaca y también arritmias ventriculares.

El Ca^{2+} liberado por el retículo endoplásmico se difunde luego hacia las miofibrillas donde, según ya se describió, se combina con troponina C (fig. 217-6). Al reprimir el inhibidor de la contracción, el Ca^{2+} activa el acortamiento de los miofilamentos. Durante la repolarización, la actividad de la bomba de Ca^{2+} en el retículo sarcoplásmico, la ATPasa de Ca^{2+} del retículo sarcoplásmico ($SERCA_{2A}$), reacumula Ca^{2+} en contra de un gradiente de concentración y el Ca^{2+} es almacenado en el retículo sarcoplásmico por su adherencia a una proteína, la *calsecuestrina*. Esta reacumulación de Ca^{2+} es

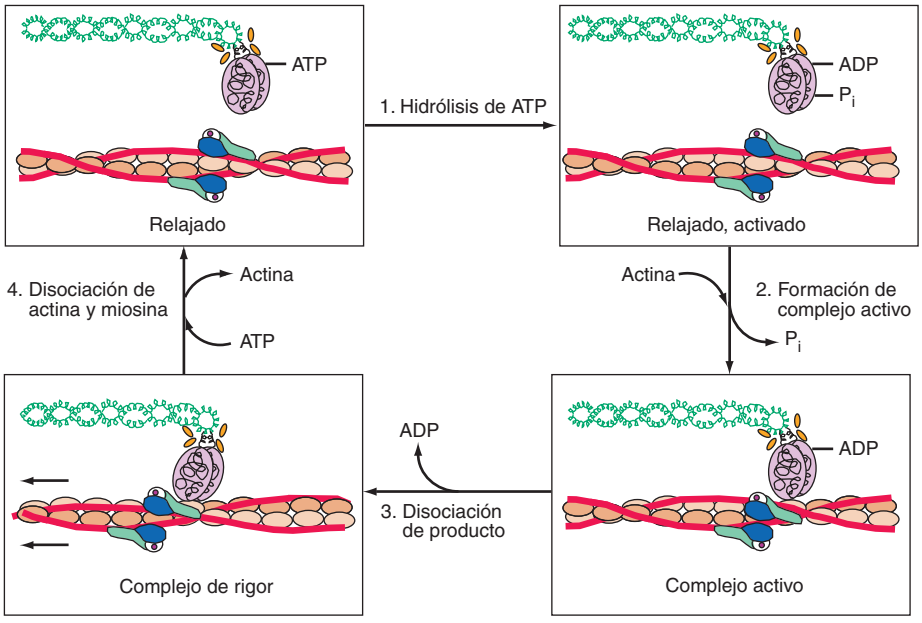

FIGURA 217-5. Cuatro pasos en la contracción y relajación del músculo cardiaco. En el músculo relajado (***arriba a la izquierda***), el ATP unido al enlace cruzado de miosina disocia los filamentos gruesos y delgados. **Paso 1:** la hidrólisis del ATP unido a la miosina por el sitio de ATPasa en la cabeza de la miosina transfiere la energía química del nucleótido al enlace cruzado activado **(*arriba a la derecha*)**. Cuando es baja la concentración citosólica de Ca^{2+}, como en el músculo relajado, la reacción no puede proceder debido a que la tropomiosina y el complejo de troponina en el filamento delgado no permiten que los sitios activos en la actina interaccionen con los enlaces cruzados. Por tanto, aun cuando estén energizados los enlaces cruzados, no pueden interaccionar con la actina. **Paso 2:** cuando la unión de Ca^{2+} a la troponina C ha expuesto los sitios activos en el filamento delgado, la actina interacciona con los enlaces cruzados de miosina para formar un complejo activo **(*abajo a la derecha*)** en el cual la energía derivada del ATP es retenida en el enlace cruzado unido a la actina, cuya orientación aún no se ha desviado. **Paso 3:** el músculo se contrae cuando el ADP se disocia del enlace cruzado. Este paso lleva a la formación de un complejo de rigor de baja energía **(*abajo a la izquierda*)** en el cual la energía química derivada de la hidrólisis del ATP se ha consumido para realizar el trabajo mecánico (el movimiento de "remado" del enlace cruzado). **Paso 4:** el músculo vuelve a su estado de reposo y el ciclo termina cuando una nueva molécula de ATP se une al complejo de rigor y disocia el enlace cruzado del filamento delgado. Este ciclo continúa hasta que el calcio se disocia de la troponina C en el filamento delgado, lo cual hace que las proteínas contráctiles regresen al estado de reposo con el enlace cruzado en el estado energizado. ATP, trifosfato de adenosina, ATPasa, trifosfatasa de adenosina; ADP, difosfato de adenosina. *(De AM Katz: Heart failure: Cardiac function and dysfunction, en Atlas of Heart Diseases, 3d ed, WS Colucci (ed). Philadelphia, Current Medicine, 2002. Reproducida con autorización.)*

un proceso que requiere energía (ATP) y que reduce la $[Ca^{2+}]$ citoplásmica a un nivel que inhibe las interacciones de actomiosina que intervienen en la contracción y con ello desencadenan relajación miocárdica. Asimismo, hay un intercambio de Ca^{2+} por Na^+ en el sarcolema (fig. 217-7), que reduce la $[Ca^{2+}]$ citoplásmica. La PKA dependiente de AMP cíclico fosforila la proteína del retículo sarcoplásmico *fosfolambano*; esta última, a su vez, permite la activación de la bomba de Ca^{2+} e incrementa así la captación de Ca^{2+} por el retículo sarcoplásmico, acelerando la tasa de relajación y proporcionando mayores cantidades de calcio en el retículo sarcoplásmico para la liberación mediante la despolarización subsiguiente, estimulando así la contracción.

Así pues, la combinación de la membrana celular, los túbulos transversales y el retículo sarcoplásmico, con su capacidad para transmitir el potencial de acción y para liberar y luego reacumular Ca^{2+}, desempeñan una función importante en la contracción y relajación rítmica del músculo cardiaco. Las alteraciones genéticas o farmacológicas de cualquier componente, cualquiera que sea su causa, alteran estas funciones.

CONTROL DEL FUNCIONAMIENTO Y EL GASTO CARDIACOS

La magnitud del acortamiento del músculo cardiaco y, por tanto, el volumen sistólico del ventrículo del corazón ileso depende de tres influencias importantes: 1) la longitud del músculo al inicio de la contracción, es decir, la precarga; 2) la tensión que debe generar el músculo durante la contracción, es decir, la poscarga, y 3) la contractilidad del músculo, es decir, la magnitud y la velocidad de acortamiento a una determinada precarga y poscarga. Los principales factores que determinan la precarga, la poscarga y la contractilidad se muestran en el cuadro 217-3.

Importancia de la longitud muscular (precarga). La precarga determina la longitud de las sarcómeras al inicio de la contracción. La longitud de las sarcómeras durante la contracción más intensa es de aproximadamente 2.2 µm. A esta longitud, las dos series de miofilamentos se configuran de manera que proporcionan la máxima área para su interacción. La longitud de la sarcómera también regula la magnitud de la activación del sistema contráctil, es decir, su sensibilidad al Ca^{2+}. De acuerdo con este concepto, denominado *activación dependiente de la longitud*, la sensibilidad del miofilamento al Ca^{2+} también es máxima a una longitud óptima de la sarcómera.

La relación entre la longitud inicial de las fibras musculares y la fuerza desarrollada tiene una importancia primordial para el funcionamiento del músculo cardiaco. Esta relación constituye la base de la ley de Starling del corazón, la cual señala que, dentro de ciertos límites, la fuerza de la contracción ventricular depende de la longitud telediastólica del músculo cardiaco en el corazón ileso que más tarde se relaciona íntimamente con el volumen telediastólico ventricular.

Funcionamiento cardiaco. La presión telediastólica o "de llenado" ventricular a veces se utiliza como un sustitutivo del volumen telediastólico. En los preparados de corazón y cardiopulmonares, el volumen sistólico varía directamente de acuerdo con la longitud telediastólica de la fibra (precarga) e inversamente con la resistencia arterial (poscarga) y a medida que se torna insuficiente el corazón, es decir, conforme declina su contractilidad, descarga un volumen sistólico progresivamente más pequeño a partir de un volumen telediastólico normal o incluso elevado. La relación entre la presión telediastólica ventricular y el trabajo sistólico del ventrículo (la curva de función ventricular) proporciona una definición útil del nivel de contractilidad del corazón en el organismo ileso. El incremento en la contractilidad se acompaña de un desplazamiento en la curva de la función ventricular hacia arriba y a la izquierda (mayor trabajo sistólico a cualquier nivel de presión telediastólica ventricular o menor volumen telediastólico a cualquier nivel de trabajo sistólico), en tanto que un desplazamiento hacia abajo y a la derecha caracteriza a la depresión de la contractilidad (fig. 217-8).

Poscarga ventricular. En el corazón ileso, al igual que en el músculo cardiaco aislado, la magnitud (y velocidad) de acortamiento de las fibras del músculo ventricular a cualquier nivel de precarga y de contractilidad miocárdica guardan una relación inversa con la poscarga, es decir, la carga que se opone al acortamiento. En el corazón ileso, la poscarga se define como la tensión desarrollada en la pared ventricular durante la expulsión. La poscarga es determinada por la presión aórtica y también por el volumen y el espesor de la cavidad ventricular. La ley de Laplace indica que la tensión de la fibra miocárdica es una función del producto de la presión ventricular intracavitaria y el radio ventricular divididos entre el espesor de la pared. Por tanto, a un determinado nivel de presión aórtica, la poscarga ejercida sobre un ventrículo izquierdo dilatado es más alta que en un ventrículo de tamaño normal. A la inversa, a la misma presión aórtica y el mismo volumen diastólico ventricular, la poscarga en un ventrículo hipertrófico es menor que la de una cavidad normal. La presión aórtica, a su vez, depende de la resistencia vascular periférica, de las características físicas del árbol arterial y del volumen de sangre que contiene al inicio de la expulsión.

La poscarga ventricular regula de manera crítica el rendimiento cardiovascular (fig. 217-9). Como ya se mencionó, las elevaciones tanto en la precarga como en la contractilidad aumentan el acortamiento de la fibra miocárdica, en

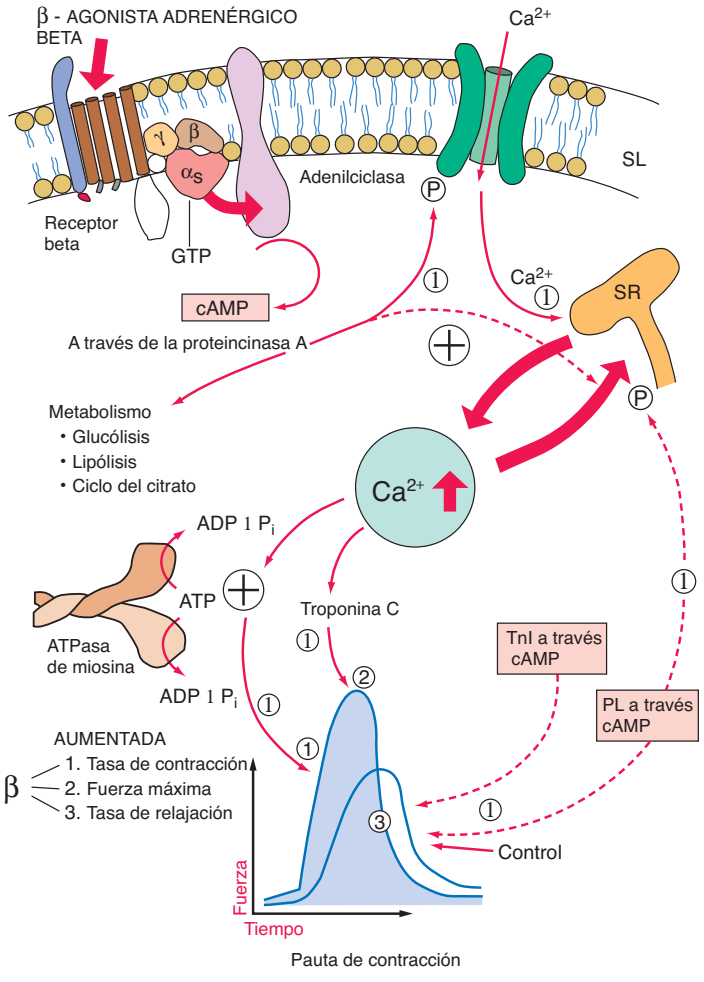

FIGURA 217-6. Sistemas de señales que intervienen en los efectos positivos inotrópicos y lusítropos (de relajación acentuada) de la estimulación adrenérgica beta. Cuando el agonista adrenérgico beta interacciona con el receptor beta, una serie de cambios mediados por la proteína G lleva a la activación de la adenililciclasa y la formación de monofosfato de adenosina cíclico (cAMP). Este último actúa a través de la proteincinasa A para estimular el metabolismo ***(izquierda)*** y para fosforilar la proteína del canal del calcio ***(derecha)***. El resultado es una mayor probabilidad de abertura del canal del calcio, incrementando de esta manera el desplazamiento de iones de calcio hacia el interior a través del túbulo T del sarcolema (SL). Estos iones de calcio liberan más calcio del retículo sarcoplásmico (SR) e incrementan el Ca^{2+} citosólico y activan a la troponina C. Los iones de calcio también aumentan la tasa de degradación de trifosfato de adenosina (ATP) en difosfato de adenosina (ADP) y fosfato inorgánico (*inorganic phosphate*, Pi). La mayor actividad de la ATPasa de miosina explica la mayor frecuencia de contracción, con un incremento en la activación de troponina C que explica el aumento en el desarrollo de la fuerza máxima. Una mayor tasa de relajación es explicable porque el cAMP también activa la proteína fosfolambano, situada en la membrana del SR, que controla la rapidez de captación de calcio en el SR. Este último efecto explica la relajación acentuada (efecto lusítropo). P, fosforilación (*phosphorylation*); PL, fosfolambano (*phospholamban*); TnI, troponina I. *(Con modificaciones de LH Opie, Heart Physiology, reimpresa con autorización. Copyright LH Opie, 2004.)*

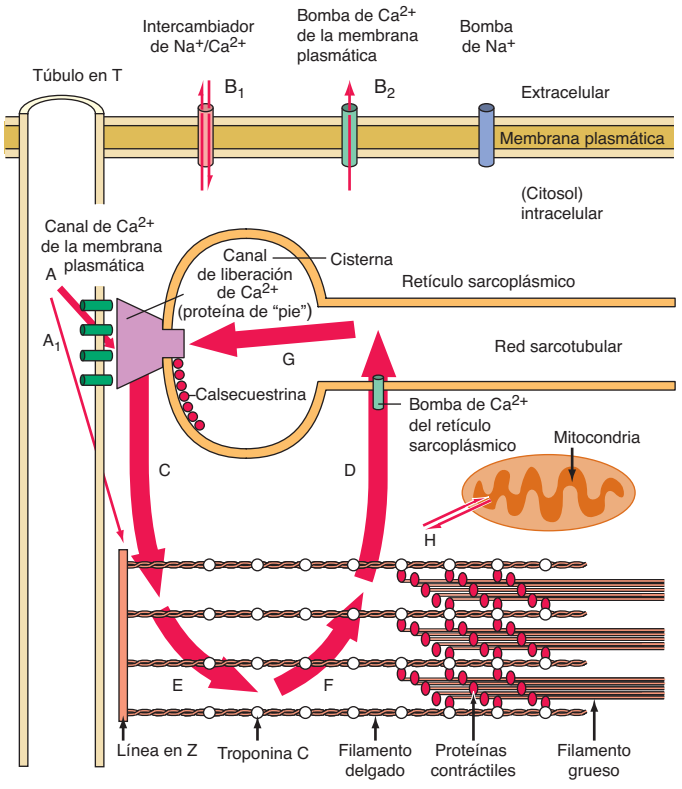

FIGURA 217-7. Los flujos de Ca^{2+} y las estructuras fundamentales que intervienen en el acoplamiento de la excitación y la contracción cardiaca. Las *flechas* denotan la dirección de los flujos de Ca^{2+}. El grosor de cada flecha indica la magnitud del flujo de calcio. Dos ciclos de calcio regulan el acoplamiento de la excitación y la contracción al igual que la relajación. El ciclo más grande ocurre completamente dentro de la célula e implica la entrada y salida de iones de calcio del retículo sarcoplásmico, al igual que la fijación de calcio a la troponina C y su liberación. El ciclo de calcio extracelular más pequeño ocurre cuando este catión se desplaza hacia dentro y hacia fuera de la célula. El potencial de acción abre los canales de calcio de la membrana plasmática y permite la entrada pasiva del calcio hacia la célula desde el líquido extracelular ***(flecha A)***. Sólo una pequeña porción del calcio que entra en la célula activa directamente las proteínas contráctiles ***(flecha A1)***. El ciclo extracelular se concluye cuando el calcio es transportado en forma activa de nuevo al líquido extracelular a través de dos flujos en la membrana plasmática mediados por el intercambiador de sodio y calcio ***(flecha B1)*** y la bomba de calcio de la membrana plasmática ***(flecha B2)***. En el ciclo del calcio intracelular, la liberación pasiva de calcio ocurre a través de los conductos en las cisternas ***(flecha C)*** e inicia la contracción; la captación activa de calcio por la bomba de calcio de la red sarcotubular (***flecha D***) relaja al corazón. La difusión de Ca^{2+} en el retículo sarcoplásmico ***(flecha G)*** regresa este catión activador a las cisternas, donde es almacenado en un complejo con calsecuestrina y otras proteínas fijadoras de calcio. El Ca^{2+} liberado del retículo sarcoplásmico inicia la sístole cuando se une a la troponina C ***(flecha E)***. La disminución de la concentración citosólica de calcio por el retículo sarcoplásmico (SR) hace que este ion se disocie de la troponina ***(flecha F)*** y relaje al corazón. El Ca^{2+} también puede desplazarse entre las mitocondrias y el citoplasma (H). *(Con adaptaciones, de Katz, reproducida con autorización.)*

tanto que los incrementos en la poscarga lo reducen. La magnitud del acortamiento de la fibra miocárdica y el tamaño del ventrículo izquierdo son los factores que determinan el volumen sistólico. Un incremento en la presión arterial desencadenado por la vasoconstricción, por ejemplo, aumenta la poscarga, lo cual se opone al acortamiento de la fibra miocárdica y reduce el volumen sistólico.

Cuando se altera la contractilidad miocárdica y se dilata el ventrículo, aumenta la poscarga (ley de Laplace) y limita el gasto cardiaco. El incremento en la poscarga también se debe a estímulos neurales y humorales que ocurren en respuesta a un descenso en el gasto cardiaco. Este aumento en la poscarga reduce más el gasto cardiaco e incrementa así el volumen sistólico e inicia un ciclo vicioso, sobre todo en pacientes con cardiopatía isquémica y un limitado aporte de oxígeno al miocardio. El tratamiento con vasodilatadores ejerce el efecto opuesto; al reducir la poscarga, aumenta el gasto cardiaco (cap. 227).

En circunstancias normales, las diversas influencias que actúan sobre el funcionamiento cardiaco antes enunciadas, interaccionan de una manera compleja para mantener el gasto cardiaco a un nivel apropiado a las necesidades de los tejidos metabolizantes (fig. 217-9); la interferencia en un solo mecanismo puede no influir en el gasto cardiaco. Por ejemplo, una reducción moderada del volumen sanguíneo o la pérdida de la contribución de las aurículas a la contracción ventricular ordinariamente puede mantenerse sin una disminución en el gasto cardiaco en reposo. En estas circunstancias, otros factores, como los incrementos en la frecuencia de los impulsos de los nervios adrenérgicos al corazón, en la frecuencia cardiaca y en el tono venoso, servirán de mecanismos de compensación y mantendrán el gasto cardiaco en un individuo normal.

CUADRO 217-3 FACTORES QUE DETERMINAN EL VOLUMEN SISTÓLICO

I. Precarga ventricular
- A. Volumen sanguíneo
- B. Distribución del volumen sanguíneo
  - 1. Posición del cuerpo
  - 2. Presión intratorácica
  - 3. Presión intrapericárdica
  - 4. Tono venoso
  - 5. Acción de bombeo de músculos esqueléticos
- C. Contracción auricular

II. Poscarga ventricular
- A. Resistencia vascular periférica
- B. Elasticidad del árbol arterial
- C. Volumen sanguíneo arterial
- D. Tensión de la pared ventricular
  - 1. Radio ventricular
  - 2. Espesor de la pared ventricular

III. Contractilidad miocárdica[a]
- A. $[Ca^{2+}]$ intramiocárdica ↑↓
- B. Actividad de nervio adrenérgico cardiaco ↑↓[b]
- C. Catecolaminas en la circulación ↑↓[b]
- D. Frecuencia cardiaca ↑↓[b]
- E. Fármacos inotrópicos exógenos ↑
- F. Isquemia miocárdica ↓
- G. Muerte celular miocárdica (necrosis, apoptosis, autofagia) ↓
- H. Alteraciones en las proteínas sarcoméricas y citoesqueléticas ↓
  - 1. Genéticas
  - 2. Sobrecarga hemodinámica
- I. Fibrosis miocárdica ↓
- J. Sobrexpresión crónica de neurohormonas ↓
- K. Remodelación ventricular ↓
- L. Hipertrofia miocárdica crónica y/o excesiva ↓

[a] Las flechas indican efectos direccionales de los factores que determinan la contractilidad.
[b] La contractilidad aumenta al principio pero más tarde disminuye.

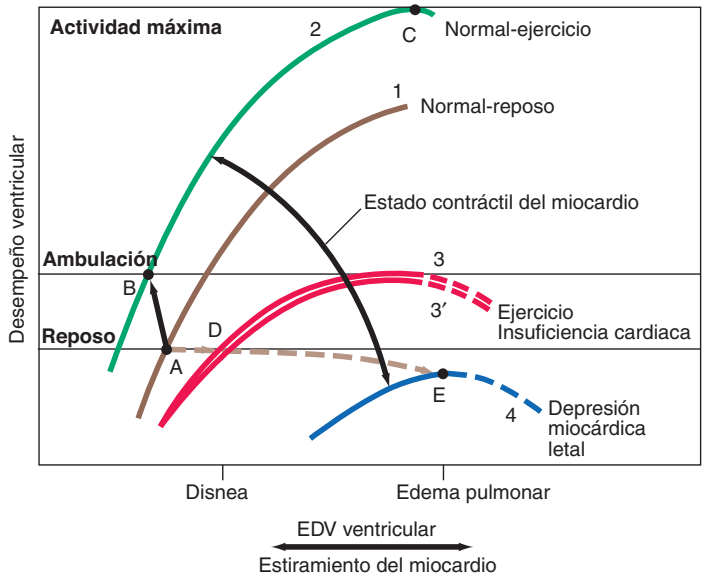

FIGURA 217-8. Las interrelaciones entre las influencias sobre el volumen telediastólico ventricular (EDV) a través de la distensión del miocardio y el estado contráctil del miocardio. Los niveles del volumen telediastólico ventricular (*end-diastolic volume*, EDV) asociados a las presiones diastólicas que originan disnea y edema pulmonar se muestran en la abscisa. En las ordenadas se muestran los niveles de rendimiento ventricular que se requieren cuando el sujeto está en reposo, mientras camina y durante una actividad máxima. Las *líneas discontinuas* son las ramas descendentes de las curvas de desempeño ventricular, que raras veces se observan durante la vida pero muestran el nivel de desempeño ventricular si se pudiera elevar el volumen telediastólico a niveles muy altos. Véase en el texto una explicación más detallada. [*Con modificaciones, de WS Colucci y E Braunwald: Pathophysiology of Heart Failure, en Braunwald´s Heart Disease, 7th, ed, DP Zipes et al (eds). Philadelphia: Elsevier, 2005, pp 509-538.*]

Ejercicio. La respuesta integrada al ejercicio ilustra las interacciones entre los tres factores que determinan el volumen sistólico, es decir, la precarga, la poscarga y la contractilidad (fig. 217-8). La hiperventilación, la acción de bombeo de los músculos durante el ejercicio y la venoconstricción durante el ejercicio aumentan el retorno venoso y por consiguiente el llenado ventricular y la precarga (cuadro 217-3). En forma simultánea, el incremento en el tránsito de impulsos nerviosos adrenérgicos al miocardio, la mayor concentración de catecolaminas en la circulación sanguínea y la taquicardia que se presentan durante el ejercicio, se combinan para aumentar la contractilidad del miocardio (fig. 217-8, *curvas 1* y *2*) y en conjunto elevan el volumen sistólico y el trabajo sistólico, sin cambio o incluso con una reducción en la presión y en el volumen telediastólico (fig. 217-8, *puntos A* y *B*). La vasodilatación ocurre en los músculos durante el ejercicio, lo cual por tanto tiende a limitar el incremento en la presión arterial que de otra manera ocurriría a medida que el gasto cardiaco se elevase a niveles hasta de cinco veces mayor que los niveles basales durante el ejercicio máximo. Esta vasodilatación finalmente permite alcanzar un gasto cardiaco muy elevado durante el ejercicio, a una presión arterial sólo moderadamente más elevada que en el estado en reposo.

VALORACIÓN DEL FUNCIONAMIENTO CARDIACO

Diversas técnicas pueden definir las alteraciones del funcionamiento cardiaco en la práctica. El gasto cardiaco y el volumen sistólico pueden estar deprimidos en pacientes con insuficiencia cardiaca, pero no raras veces estas variables se encuentran dentro de límites normales en este trastorno. Un índice un poco más sensible del funcionamiento cardiaco es la fracción de expulsión, es decir, el cociente de volumen sistólico a volumen telediastólico (valor normal = 67 ± 8%), el cual a menudo está reducido en la insuficiencia cardiaca sistólica, aun cuando el volumen sistólico en sí sea normal. Como alternativa, la elevación anormal en el volumen telediastólico ventricular (valor normal = 75 ± 20 ml/m^2) o el volumen telesistólico (valor normal = 25 ± 7 ml/m^2) significan alteración en la función sistólica del ventrículo izquierdo.

Las técnicas incruentas, en particular la ecocardiografía lo mismo que la gammagrafía y la resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI) cardiaca (cap. 222), son de gran utilidad en la valoración clínica de la función miocárdica. Permiten determinar los volúmenes telesistólico y telediastólico, la fracción de expulsión y la tasa de acortamiento sistólico y también valorar el llenado ventricular (véase más adelante en este capítulo) al igual que la contracción y relajación regional. Estas últimas determinaciones son muy

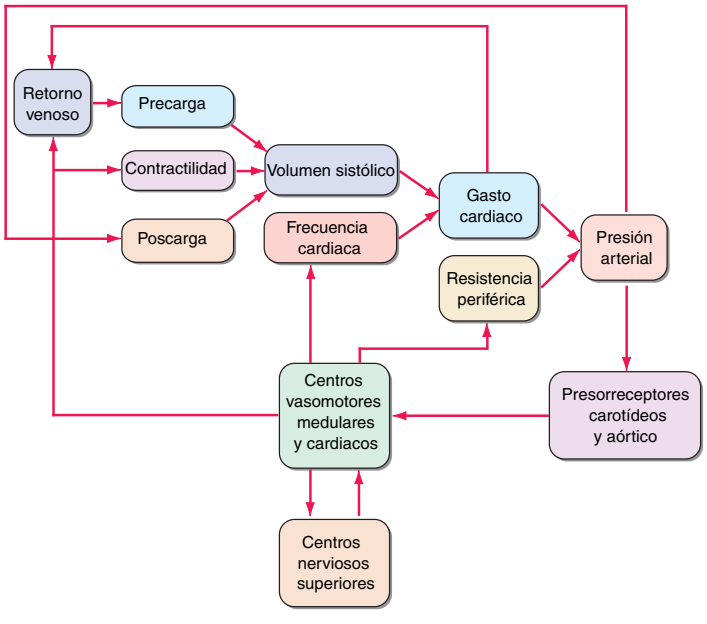

FIGURA 217-9. Interacciones en la circulación intacta de la precarga, la contractilidad y la poscarga para generar el volumen sistólico. El volumen sistólico en combinación con la frecuencia cardiaca determinan el gasto cardiaco, el cual, cuando se aúna a la resistencia vascular periférica, determina la presión arterial para la irrigación de los tejidos. Las características del sistema arterial también contribuyen a la poscarga, un incremento de la cual reduce el volumen sistólico. La interacción de estos componentes con los barorreceptores carotídeo y del arco aórtico representa un mecanismo de realimentación a los centros cardiacos medulares altos y vasomotores y a los niveles más superiores en el sistema nervioso central para ejercer una influencia moduladora en la frecuencia cardiaca, la resistencia vascular periférica, el retorno venoso y la contractilidad. [*Reproducida de MR Starling: Physiology of myocardial contraction, en Atlas of Heart Failure: Cardiac Function and Dysfunction, 3d ed, WS Colucci y E Braunwald (eds). Philadelphia: Current Medicine, 2002, pp 19-35.*]

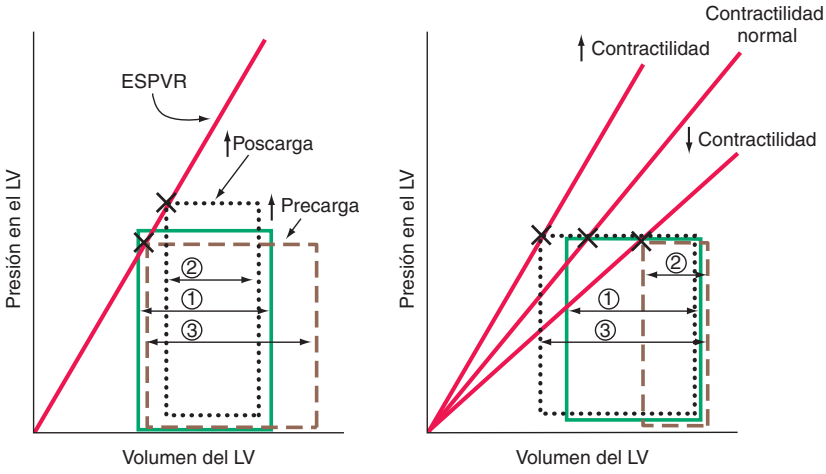

FIGURA 217-10. Las respuestas del ventrículo izquierdo al aumento en la poscarga, la precarga y el incremento y la reducción en la contractilidad según se muestran en el plano de la presión-volumen. ***Izquierda.*** Efectos de los incrementos en la precarga y la poscarga sobre el asa de presión-volumen. Puesto que no ha habido cambio en la contractilidad, no se modifica la ESPVR (relación telesistólica de presión-volumen [*end-systolic pressure volume relation*]). Con un incremento en la poscarga, el volumen sistólico desciende (1 → 2); con un incremento en la precarga, el volumen sistólico aumenta (1 → 3). ***Derecha.*** Con un incremento en la contractilidad miocárdica y un volumen telediastólico del ventrículo izquierdo (*left ventricle*, LV) constante, la ESPVR se desplaza a la izquierda de la línea normal (volumen telediastólico inferior a cualquier presión telesistólica) y el volumen sistólico aumenta (1 → 3). Con la reducción en la contractilidad miocárdica, la ESPVR se desplaza a la derecha; el volumen telesistólico aumenta y el volumen sistólico desciende (1 → 2).

importantes en la cardiopatía isquémica, ya que el infarto miocárdico produce lesión miocárdica regional.

Una limitación en la determinación del gasto cardiaco, la fracción de expulsión y los volúmenes ventriculares para valorar el funcionamiento cardiaco es que las condiciones de carga ventricular influyen en alto grado en estas variables. Por consiguiente, se observa una disminución en la fracción de expulsión y en el gasto cardiaco en pacientes con funcionamiento ventricular normal pero con una precarga reducida, como ocurre en la hipovolemia o con un aumento en la poscarga, como sucede en pacientes con elevación aguda de la presión arterial.

La relación de la presión y el volumen telesistólicos del ventrículo izquierdo es un índice de gran utilidad para valorar el rendimiento ventricular ya que no depende de la precarga ni la poscarga (**fig. 217-10**). A cualquier nivel de contractilidad miocárdica, el volumen telesistólico del ventrículo izquierdo varía inversamente con la presión telesistólica; a medida que disminuye la contractilidad, aumenta el volumen telesistólico (a cualquier nivel de presión telesistólica).

FUNCIÓN DIASTÓLICA

El llenado ventricular está sujeto a la influencia de la magnitud y la velocidad de la relajación miocárdica, lo cual a su vez está determinado por la tasa de captación de calcio por el retículo sarcoplásmico; esto último es intensificado por la activación adrenérgica y se reduce con la isquemia, lo cual disminuye el ATP disponible para el bombeo de calcio hacia el retículo sarcoplásmico (véase antes en este capítulo). La rigidez de la pared ventricular también impide el llenado. La rigidez ventricular aumenta con la hipertrofia y con trastornos que infiltran el ventrículo, como la sustancia amiloide o por una limitación extrínseca (p. ej., compresión pericárdica) **(fig. 217-11)**.

El llenado ventricular se puede valorar mediante la determinación continua de la velocidad del flujo a través de la válvula mitral utilizando ecografía Doppler. En condiciones normales, la velocidad de la afluencia es más rápida en la protodiástole que durante la sístole auricular; en caso de alteraciones leves a moderadas en la relajación, disminuye la tasa de llenado protodiastólico, en tanto que aumenta la tasa de llenado presistólico. Conforme se altera más el llenado, sobreviene una pauta de "seudonormalidad" y el llenado ventricular incipiente se vuelve más rápido a medida que aumenta la presión de la aurícula izquierda corriente arriba hacia el ventrículo izquierdo rígido.

METABOLISMO CARDIACO

El corazón requiere un aporte constante de energía (a través del ATP) para llevar a cabo no sólo sus funciones de bombeo mecánico sino también regular los desplazamientos de iones intracelulares y transarcolémicos y los gradientes de concentración. Entre sus funciones de bombeo, el desarrollo de tensión, la frecuencia de contracción y el nivel de contractilidad miocárdica son los principales factores que determinan las necesidades energéticas sustanciales del corazón y hacen que sus requerimientos de oxígeno asciendan a aproximadamente 15% de los de todo el organismo.

La mayor parte de la producción de ATP depende de la oxidación de sustrato [glucosa y ácidos grasos libres (*free fatty acids*, FFA)]. Los ácidos grasos libres del miocardio se derivan de los que se encuentran en la circulación sanguínea, los cuales se generan principalmente por la lipólisis del tejido adiposo, en tanto que la glucosa del miocito se obtiene del plasma y también de la degradación de las reservas de glucógeno de la célula (glucogenólisis). Existe una relación recíproca entre la utilización de estas dos fuentes principales de acetil coenzima A en el músculo cardiaco. La glucosa es desdoblada en el citoplasma para formar un producto de tres carbonos, el piruvato, que pasa hacia la mitocondria, donde es metabolizado al fragmento de dos carbonos, la acetil coenzima A y experimenta oxidación. Los ácidos grasos libres son convertidos en acil-coenzima A en el citoplasma y acetil coenzima A (Co-A) en la mitocondria. La acetil coenzima A entre en el ciclo del ácido cítrico (de Krebs) para producir ATP mediante fosforilación oxidativa dentro de la mitocondria; el ATP entra luego en el citoplasma desde el compartimiento mitocondrial. El difosfato de adenosina (*adenosine diphosphate*, ADP) intracelular, que se produce por la degradación de ATP, intensifica la producción mitocondrial de trifosfato de adenosina.

En el estado de reposo, en ayuno, las concentraciones de ácidos grasos libres en la circulación sanguínea y su captación por el miocardio son elevadas y constituyen la princ pal fuente de acetil coenzima A (aproximadamente 70%). En el estado de alimentación, con elevaciones de la glucemia y la insulina, aumenta la oxidación de la glucosa y disminuye la oxidación de ácidos grasos libres. El aumento del trabajo cardiaco, la administración de medicamentos inotrópicos, la hipoxia y la isquemia leve son factores que intensifican la captación de glucosa por el miocardio, la producción de glucosa como resultado de la glucogenólisis y el metabolismo de glucosa en piruvato (glucólisis). En cambio, la estimulación adrenérgica beta, como ocurre durante el estrés, aumenta las concentraciones circulantes y el metabolismo de los ácidos grasos libres a favor de la glucosa. La isquemia grave inhibe la enzima citoplásmica piruvato deshidrogenasa y pese tanto al desdoblamiento de glucógeno como al de glucosa, esta última es metabolizada únicamente a ácido láctico (glucólisis anaeróbica), el cual no entra en el ciclo del ácido cítrico. La glucólisis anaeróbica produce mucho menos ATP que el metabolismo aeróbico de la glucosa, en el cual ésta es metabolizada a piruvato y ulteriormente oxidada a dióxido de carbono. Las elevadas concen-

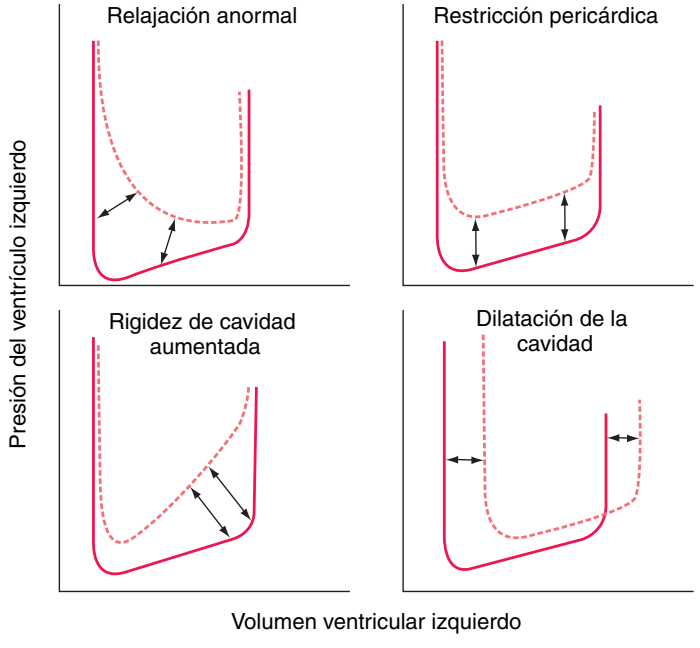

FIGURA 217-11. Mecanismos que hacen que la disfunción diastólica se refleje en la relación presión-volumen. Se muestra la mitad inferior del asa de presión-volumen. Las *líneas sólidas* representan sujetos normales; las *líneas discontinuas* representan pacientes con disfunción diastólica. *(From JD Carroll et al: The differential effects of positive inotropic and vasodilator therapy on diastolic properties in patients with congestive cardiomyopathy. Circulation 74:815, 1986 with permission.)*

traciones de ácidos grasos libres en la circulación sanguínea, que pueden presentarse cuando la estimulación adrenérgica se superpone a la isquemia grave, disminuye la fosforilación oxidativa y también produce merma de ATP; disminuye el contenido miocárdico de ATP y se altera la contracción miocárdica. Además, los productos de degradación de los ácidos grasos libres ejercen efectos tóxicos en las membranas celulares cardiacas y pueden ser arritmógenos.

La energía miocárdica se almacena en forma de fosfato de creatina (*creatine phosphate*, CP), la cual se encuentra en equilibrio con ATP, la fuente inmediata de energía. En estados de disminución de disponibilidad de la energía, disminuyen primero las reservas de fosfato de creatina. La hipertrofia cardiaca, la fibrosis, la taquicardia, el aumento en la tensión de la pared como resultado de la dilatación ventricular y el incremento en los iones de calcio intracitoplásmicos contribuyen al aumento en las necesidades energéticas del miocardio. Cuando se aúnan a una disminución en la reserva del flujo coronario, como en el caso de una obstrucción de las arterias coronarias o anormalidades de la microcirculación coronaria, ocurre un desequilibrio en la producción de ATP por el miocardio en relación con la demanda y la isquemia consecutiva agrava o produce insuficiencia cardiaca.

TEJIDO CARDIACO EN REGENERACIÓN

Hasta hace poco tiempo, se consideraba que el miocardio de los mamíferos era un órgano terminal diferenciado sin potencial de regeneración. Ahora se han identificado células pluripotenciales residentes y derivadas de la médula ósea, que se están evaluando actualmente como fuentes de potencial regenerativo del corazón y ofrecen la posibilidad excitante de reconstruir un ventrículo infartado o insuficiente (caps. 66 y 67).

LECTURAS ADICIONALES

Colucci WS, Braunwald E (eds): *Atlas of Heart Failure: Cardiac Function and Dysfunction,* 4th ed. Philadelphia, Current Medicine, 2004

Deanfield JE et al: Endothelial function and dysfunction: Testing and clinical relevance. Circulation 115:1285, 2007

Katz AM: *Physiology of the Heart*, 4th ed. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2005

Libby P et al: The vascular endothelium and atherosclerosis, in *The Handbook of Experimental Pharmacology,* S Moncada and EA Higgs (eds). Berlin-Heidelberg, Springer-Verlag, 2006

Mahoney WM, Schwartz SM: Defining smooth muscle cells and smooth muscle cell injury. J Clin Invest 15:221, 2005

Opie LH: *Heart Physiology: From Cell to Circulation,* 4th ed. Philadelphia, Lippincott, Williams and Wilkins, 2004

———: Mechanisms of cardiac contraction and relaxation, in *Braunwald's Heart Disease,* 8th ed, P Libby et al (eds). Philadelphia, Elsevier, 2008

Wehrens XH et al: Intracellular calcium release and cardiac disease. Annu Rev Physiol 67:69, 2005

218 Epidemiología de las enfermedades cardiovasculares

Thomas A. Gaziano, J. Michael Gaziano

Las enfermedades cardiovasculares (*cardiovascular disease*, CVD) representan hoy día la causa más común de defunciones en todo el mundo. Antes de 1900, las infecciones y la desnutrición eran las causas más frecuentes de decesos y a las enfermedades cardiovasculares se les atribuía menos de 10% de las defunciones. Al presente, las enfermedades cardiovasculares contribuyen aproximadamente a 30% de los decesos en el mundo, pero esta cifra es cercana a 40% en los países con ingresos altos y alrededor de 28% en aquéllos con ingresos bajos y medianos.

LA TRANSICIÓN EPIDEMIOLÓGICA

El aumento mundial en la frecuencia de enfermedades cardiovasculares es resultado de una transformación sin precedentes en las causas de morbilidad y mortalidad durante el siglo XX. Conocido como *transición epidemiológica*, este cambio es impulsado por la industrialización, urbanización y cambios correspondientes en el estilo de vida; este fenómeno ocurre en todo el orbe y en todas las razas, grupos étnicos y culturas. La transición se divide en cuatro etapas básicas: enfermedades infectocontagiosas y hambruna, pandemias en retroceso, enfermedades degenerativas y provocadas por el ser humano y enfermedades degenerativas tardías. En algunos países ha surgido una quinta etapa, que se caracteriza por una epidemia de inactividad y obesidad **(cuadro 218-1)**.

La *era de las enfermedades infectocontagiosas y hambruna* se caracteriza por desnutrición, infecciones y mortalidad elevada durante la lactancia e infancia y que son compensadas por los elevados índices de natalidad. La tuberculosis, disentería, cólera e influenza a menudo resultan fatales y generan una esperanza de vida media de unos 30 años. Las enfermedades cardiovasculares, que contribuyen a menos de 10% de los decesos, adoptan la forma de cardiopatía reumática y miocardiopatía secundaria a infecciones y desnutrición. Aproximadamente 10% de la población mundial permanece en la era de las enfermedades infectocontagiosas y hambruna.

Tanto el ingreso *per capita* como la esperanza de vida aumentan durante la *era de las pandemias en retroceso* a medida que se combinan el nacimiento de sistemas de salud pública, el suministro de agua más limpia y la mejor nutrición, medidas encaminadas a reducir las defunciones por enfermedades infec-

CUADRO 218-1 CINCO ETAPAS DE LA TRANSICIÓN EPIDEMIOLÓGICA

Etapa	Descripción	Defunciones relacionadas con CVD	Tipo de CVD predominante
Enfermedades infecto-contagiosas y hambruna	Predominio de desnutrición y enfermedades infecciosas como causas de defunción; tasas elevadas de mortalidad en la lactancia y en la infancia; promedio de esperanza de vida bajo	<10%	Cardiopatía reumática, miocardiopatía causada por infección y desnutrición
Pandemias en recesión	Mejoras en nutrición y salud pública, que originan una disminución en las tasas de defunciones relacionadas con desnutrición e infección; declinación rápida en las tasas de mortalidad durante la lactancia y la infancia	10-35%	Valvulopatía reumática, hipertensión, cardiopatía coronaria y apoplejía (de predominio hemorrágico)
Enfermedades degenerativas y provocadas por el ser humano	Aumento en el consumo de grasas y de calorías y disminución en la actividad física, lo que lleva al surgimiento de hipertensión arterial y ateroesclerosis; al aumentar la esperanza de vida, la mortalidad por enfermedades crónicas no transmisibles sobrepasa a la mortalidad por desnutrición y enfermedades infecciosas	35-65%	Cardiopatía coronaria y apoplejía (isquémica y hemorrágica)
Enfermedades degenerativas tardías	Las enfermedades cardiovasculares y el cáncer representan las principales causas de morbilidad y mortalidad; menos defunciones en pacientes con enfermedades y episodios primarios tardíos debido a mejor tratamiento y esfuerzos de prevención; declinación en la mortalidad por CVD ajustada para la edad; CVD que afecta a individuos de edad más avanzada	40-50%	Cardiopatía coronaria, apoplejía e insuficiencia cardiaca congestiva
Inactividad y obesidad	Aumento del sobrepeso y obesidad a una tasa alarmante; incremento de diabetes e hipertensión arterial; nivelación de la declinación en la tasa de tabaquismo; recomendaciones de actividad física seguida por una minoría de la población	Posible reversión de las declinaciones en la mortalidad ajustadas a la edad	Cardiopatía coronaria, apoplejía e insuficiencia cardiaca congestiva, vasculopatía periférica

Nota: CVD, enfermedades cardiovasculares.
Fuente: con adaptaciones de AR Omran: Milbank Mem Fund Q 49:509, 1971; y SJ Olshansky, AB Ault: Militank Q 64:355,1986.

ciosas y desnutrición. La mortalidad durante la lactancia y la infancia también disminuyen, pero los decesos secundarios a enfermedades cardiovasculares se elevan hasta alcanzar cifras de 10 a 35% de todos los decesos. Las principales variedades de trastornos cardiovasculares son la valvulopatía reumática, hipertensión arterial, cardiopatía coronaria y accidente vascular cerebral. Hoy, cerca de 40% de la población mundial se encuentra en esta etapa.

La *era de las enfermedades degenerativas y provocadas por el ser humano* se distingue por la mortalidad secundaria a enfermedades no transmisibles (principalmente enfermedades cardiovasculares) que superan la mortalidad por desnutrición y enfermedades infecciosas. Aumenta el consumo de calorías, en particular de grasa animal. Las cardiopatías coronarias y accidentes vasculares cerebrales son más frecuentes, y entre 35 y 65% de las defunciones son causadas por enfermedades cardiovasculares. Habitualmente, la tasa de mortalidad por cardiopatía coronaria (*coronary heart disease*, CHD) supera a la que es provocada por accidentes vasculares cerebrales en una relación de 2:1 a 3:1. Durante este periodo, la esperanza de vida promedio es mayor de 50 años. Aproximadamente 35% de la población mundial se coloca en esta categoría.

En la *era de las enfermedades degenerativas tardías*, las enfermedades cardiovasculares y el cáncer siguen siendo las causas principales de morbilidad y mortalidad, y causan entre 40 y 50% de las defunciones. Sin embargo, la mortalidad por enfermedad cardiovascular ajustada para la edad disminuye gracias a las medidas preventivas, como los programas diseñados para suspender el tabaquismo y regular la presión arterial, el tratamiento hospitalario inmediato y los avances tecnológicos, como la revascularización coronaria. La cardiopatía coronaria, el accidente vascular cerebral y la insuficiencia cardiaca congestiva son las principales variedades de enfermedad cardiovascular. Alrededor de 15% de la población mundial se encuentra hoy en la era de las enfermedades degenerativas tardías o están saliendo de esta etapa y se desplazan hacia la quinta etapa de la transición epidemiológica.

En el mundo industrializado, la actividad física ha disminuido conforme aumenta el consumo total de calorías. La epidemia resultante de sobrepeso y obesidad denota el inicio de la *era de la inactividad y la obesidad.* Las tasas de diabetes mellitus tipo 2, hipertensión y anormalidades de los lípidos han aumentado, principalmente en los niños. Si estas tendencias persisten, las tasas de mortalidad por enfermedad cardiovascular ajustadas a la edad podrían aumentar en los años venideros.

LA TRANSICIÓN EPIDEMIOLÓGICA EN ESTADOS UNIDOS

Estados Unidos, al igual que otros países de ingresos elevados, ha pasado por las cuatro etapas de la transición epidemiológica. Sin embargo, las tendencias recientes indican que las tasas de descenso de algunas enfermedades crónicas y degenerativas son ahora más lentas. Dada la gran cantidad de datos disponibles, este país sirve de punto de referencia útil para comparaciones.

Era de las enfermedades infectocontagiosas y hambruna (antes de 1900). Las colonias estadounidenses nacieron entre epidemias infectocontagiosas y hambruna y la mitad de los inmigrantes originales que llegaron en 1620 falleció por infecciones y desnutrición antes de la siguiente primavera. A principios del decenio de 1800, la economía de Estados Unidos todavía era de carácter agrario en gran parte y más de 60% de la población vivía en el medio rural. Hacia 1900, la longevidad promedio había aumentado a cerca de 50 años. Sin embargo, la tuberculosis, neumonía y otras infecciones todavía contribuían a un mayor número de defunciones que cualquier otra causa. Las enfermedades cardiovasculares causaban menos de 10% de las defunciones.

Era de las pandemias en retroceso (1900 a 1930). Hacia 1900 ya se tenía una infraestructura de salud pública: 40 estados contaban con divisiones de salud, muchas ciudades grandes realizaban esfuerzos de trabajo público importantes para mejorar el suministro de agua y la eliminación de los desechos, el empleo municipal de cloro para desinfectar el agua era generalizado, se introdujo la pasteurización y otras mejoras en el manejo de los alimentos y mejoró la calidad educativa del personal encargado de la atención sanitaria. Estos cambios redujeron considerablemente las tasas de mortalidad por enfermedades infecciosas. Sin embargo, el cambio de una economía rural basada en la agricultura a una economía urbana industrial trajo consigo una serie de consecuencias en cuanto a conductas y factores de riesgo para las enfermedades cardiovasculares. En particular, disminuyó el consumo de frutas y legumbres y aumentó la ingestión de carne y granos, lo cual originó una dieta con mayor contenido de grasa animal y carbohidratos refinados. Además, la elaboración de cigarrillos en fábricas facilitó su venta masiva. Las tasas de mortalidad por enfermedades cardiovasculares ajustadas a la edad se elevaron de 300 por 100 000 personas en 1900 a cerca de 390 por 100 000 personas durante este periodo, impulsadas por el rápido aumento en las tasas de cardiopatía coronaria.

Era de las enfermedades degenerativas y provocadas por el ser hombre (1930-1965). Durante este periodo, las defunciones por enfermedades infecciosas descendieron a menos de 50 por 100 000 personas por año, y la expectativa de vida aumentó a casi 70 años. Al mismo tiempo, el país cada vez se urbanizó e industrializó más, desencadenando una serie de cambios importantes en el estilo de vida. Hacia 1955, 55% de los varones adultos fumaban, y el consumo de grasas representaba alrededor de 40% del total de calorías. El sedentarismo, las dietas ricas en grasa y el incremento en el tabaquismo incrementaron al máximo las tasas de mortalidad por enfermedades cardiovasculares.

Era de las enfermedades degenerativas tardías (1965-). La reducción considerable en la tasa de mortalidad por enfermedades cardiovasculares ajustadas para la edad comenzó a mediados del decenio de 1960. En los decenios de 1970 y 1980 las tasas de mortalidad por cardiopatía coronaria ajustadas para la edad descendieron alrededor de 2% anual, y las tasas de accidente vascular cerebral disminuyeron 3% anual. Una característica importante de esta fase es el aumento constante de la edad a la que ocurre el primer episodio de enfermedad cardiovascular. Dos avances importantes se han atribuido al descenso de las tasas de mortalidad por enfermedades cardiovasculares: los nuevos métodos terapéuticos y la implementación de medidas preventivas. Tratamientos que en un tiempo se consideraban avanzados como la angioplastia, revascularización coronaria e implantación de desfibriladores, hoy día se consideran la norma asistencial. El tratamiento de la hipertensión y la hipercolesterolemia junto con el empleo generalizado de ácido acetilsalicílico, también han contribuido a reducir las defunciones por enfermedades cardiovasculares. Además, los estadounidenses han recibido numerosas campañas de salud pública que promovieron las modificaciones en el estilo de vida, eficaces para reducir la prevalencia del tabaquismo, hipertensión y dislipidemia.

¿Está entrando Estados Unidos en una quinta etapa? Al inicio del decenio de 1990, la tasa de mortalidad estandarizada para la edad de la cardiopatía coronaria ha disminuido aproximadamente 2% anual y la del accidente vascular cerebral se ha reducido 1% anual. En 2003, la tasa de mortalidad por enfermedades cardiovasculares estandarizada para la edad fue de 306 por 100 000. La velocidad de este descenso ha disminuido en parte por la desaceleración en la tasa de reducción de algunos factores de riesgo como el tabaquismo, y a los incrementos alarmantes de otros como la obesidad y el sedentarismo.

VARIACIONES ACTUALES EN EL MUNDO

En el resto de mundo está ocurriendo una transición epidemiológica parecida a la que ocurrió en Estados Unidos, pero una serie de características regionales singulares ha modificado ciertos aspectos de la transición en diversas regiones. En términos de desarrollo económico, el mundo se divide en dos amplias categorías: 1) países con ingresos elevados, y 2) países con ingresos medianos y reducidos, que se subdividen también en seis regiones económicas/geográficas. Hoy día, 85% de la población mundial reside áreas con ingresos bajos y medianos y son estas naciones las que rigen los índices de cambio en la carga global de las enfermedades cardiovasculares **(fig. 218-1)**. En los países con ingresos elevados, en 2001 ocurrieron tres millones de defunciones por enfermedades cardiovasculares, frente a 13 millones en el resto del mundo.

Países con ingresos elevados. Aproximadamente 940 millones de personas residen en naciones con ingresos elevados, donde la cardiopatía coronaria constituye la principal enfermedad cardiovascular, con tasas que tienden a duplicarse y quintuplicarse frente a las tasas de accidente vascular cerebral. Las tasas de enfermedades cardiovasculares en Canadá, Nueva Zelanda, Australia y Europa occidental tienden a ser similares a las observadas en Estados Unidos; sin embargo, entre los países de Europa occidental las tasas absolutas varían tres tantos, con un gradiente claro de norte a sur. Las tasas de mortalidad por enfermedades cardiovasculares más elevadas se observan en poblaciones del norte como Finlandia, Irlanda y Escocia, en tanto que las tasas más bajas se registran en regiones mediterráneas como las de Francia, España e Italia. Japón es singular entre los países con ingresos elevados: las tasas de accidente vascular cerebral aumentaron considerablemente durante el último siglo, pero las de cardiopatía coronaria no se incrementaron con la misma intensidad. Quizá esta diferencia tiene un fondo genético, pero lo más probable es que la alimentación a base de pescado y vegetales con un contenido reducido de grasas y colesterol haya desempeñado un papel más importante. Los hábitos alimentarios de los japoneses han experimentando cambios sustanciales, lo que se traduce en un incremento en los índices de colesterolemia.

Países con ingresos bajos y medianos. El Banco Mundial agrupa a los países con ingresos bajos y medianos (ingreso nacional bruto *per capita* menor de 9 200 dólares estadounidenses) en seis regiones geográficas: Asia oriental y el Pacífico, Europa oriental y Asia central, Latinoamérica y el Caribe, Medio Oriente y África del norte, sur de Asia y África subsahariana. Si bien las enfermedades transmisibles siguen siendo una causa importante de defunciones, las enfermedades cardiovasculares han surgido como un problema de salud

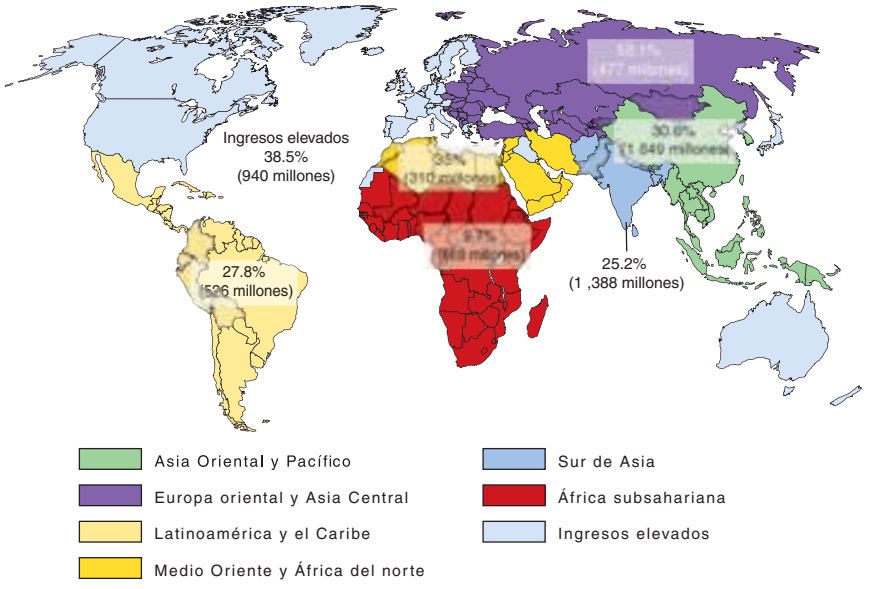

FIGURA 218-1. Defunciones por enfermedades cardiovasculares como porcentaje de las defunciones totales, y población total, en siete regiones económicas del mundo definidas por el Banco Mundial. *(Basada en datos de CD Mathers et al.: Deaths and Disease Burden by Cause: Global Burden of Disease Estimates for 2001 by World Bank Country Groups. Disease Control Priorities Working Paper 18. April 2004, modificada en enero de 2005.)*

significativo en los países con ingresos bajos y medianos (fig. 218-2). En la mayor parte de estos países se observa un gradiente urbano/rural para la cardiopatía coronaria, el accidente vascular cerebral y la hipertensión, observándose tasas más elevadas en centros urbanos.

Si bien las tasas de enfermedades cardiovasculares se han elevado con rapidez, existen diferencias enormes entre las regiones, incluso en los países mismos. Muchos factores contribuyen a la heterogeneidad. En primer lugar, cada región atraviesa por una etapa distinta de la transición epidemiológica. En segundo lugar, existen vastas diferencias en cuanto a los factores de riesgo relacionados con el estilo de vida y el comportamiento. En tercer lugar, las diferencias raciales y étnicas generan una predisposición tergiversada a padecer diversas formas de enfermedades cardiovasculares. Además, cabe hacer notar que en la mayor parte de los países en estas regiones los datos nacionales sobre mortalidad por causas específicas no son precisos, ya que no en todos se elabora el certificado de defunción y la mayoría de los países no cuentan con un registro de defunciones centralizado.

Las regiones de *Asia oriental y el Pacífico* al parecer se encuentran entre la segunda y tercera fases de la transición epidemiológica; la población extensa combinada de China, Indonesia y Sri Lanka impulsa la mayoría de las tendencias. En general, las enfermedades cardiovasculares representan una causa importante de defunciones en China pero, al igual que Japón, el accidente vascular cerebral (sobre todo hemorrágico) genera más defunciones que la cardiopatía coronaria. Al parecer, China también tiene un gradiente geográfico como el de Europa occidental, y las tasas de enfermedades cardiovasculares son más elevadas en el norte que en el sur de China. Otros países, como Vietnam y Camboya, apenas están saliendo de la era de las enfermedades infectocontagiosas y la hambruna.

Las regiones de *Europa oriental y Asia central* se encuentran en la tercera fase y poseen la mayor tasa de mortalidad (58%) del mundo por enfermedades cardiovasculares, lo que casi duplica la tasa de los países con ingresos elevados. Sin embargo, también existen variaciones regionales. En Rusia, el incremento en la tasa de enfermedades cardiovasculares ha contribuido a un descenso en la esperanza de vida, en especial entre varones, cuya esperanza de vida ha descendido desde 71.6 en 1986 hasta 59 en nuestros días. En cambio, en Polonia la tasa de mortalidad ajustada para la edad disminuyó casi 30% para los varones durante el decenio de 1990 y un poco más entre las mujeres.

En términos generales, las regiones de *Latinoamérica y el Caribe* se encuentran en la tercera fase de la transición epidemiológica, aunque al igual que otras regiones de ingresos bajos y medianos, existe una amplia heterogeneidad regional, por lo que algunas regiones se encuentran en la segunda fase de la transición y otras en la cuarta. Hoy día, alrededor de 28% de las defunciones en esta región son atribuibles a enfermedades cardiovasculares y las tasas de cardiopatía coronaria son más elevadas que las de accidente vascular cerebral. Aproximadamente una cuarta parte de los ciudadanos vive en pobreza y muchos todavía padecen enfermedades infecciosas y desnutrición como principales problemas.

Las regiones de *Medio Oriente* y *África del norte* al parecer han entrado en la tercera fase de la transición epidemiológica, con tasas justo por debajo de las naciones con ingresos elevados. En esta región, la prosperidad económica creciente se ha acompañado de urbanización y tasas de fertilidad cada vez mayores a medida que descienden las tasas de mortalidad durante la lactancia e infancia. La dieta tradicional con alto contenido de fibra, poca grasa y colesterol se ha modificado con rapidez. En los últimos decenios, el consumo diario de grasas ha aumentado en la mayoría de estos países entre 13.6% en Sudán y 143.3% en Arabia Saudita.

La mayoría de las personas en el *sur de Asia* reside en la India rural, un país que ha experimentado un incremento alarmante en el número de cardiopatías. Las enfermedades cardiovasculares contribuyeron 32% en las defunciones del 2000 y la Organización Mundial para la Salud (OMS) calcula que hacia 2010, 60% de los cardiópatas del mundo corresponderá a indios. Al parecer la transición es de estilo occidental y la cardiopatía coronaria es la enfermedad cardiovascular predominante. En 1960 la cardiopatía coronaria provocó 4% de las defunciones por enfermedades cardiovasculares en la India, en tanto que en 1990 esta cifra fue mayor de 50%. Esto es algo inesperado dado que la apoplejía tiende a ser un factor más dominante en las primeras etapas de la transición epidemiológica. Esta observación refleja errores en los cálculos de mortalidad por causas específicas o posiblemente un componente genético de fondo. Se ha sugerido que los indios tienen una resistencia excesiva a la insulina en respuesta al estilo de vida occidental, lo cual tal vez incrementa las tasas de cardiopatía coronaria frente a la del accidente vascular cerebral. Sin embargo, algunas regiones lejanas, aún están saliendo de la era de las enfermedades infectocontagiosas y hambruna, de manera que los padecimientos cardiovasculares contribuyen a menos de 10% de las defunciones. La cardiopatía reumática sigue siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad.

Gran parte de *África subsahariana* se encuentra en la primera fase de la transición epidemiológica y las tasas de enfermedad cardiovascular son de la mitad de las de los países con ingresos elevados. La esperanza de vida ha disminuido un promedio de cinco años desde principios del decenio de 1990, lo cual en gran parte se debe a la infección por VIH, SIDA y otras enfermedades crónicas, según el Banco Mundial; la longevidad es la más reducida del mundo. Si bien la infección por VIH y el SIDA constituyen la principal causa global de decesos en esta región, las enfermedades cardiovasculares representan la tercera causa de muerte y la primera en personas mayores de 30 años de edad. La hipertensión es en la actualidad un problema de salud pública importante y ha provocado que el accidente vascular cerebral constituya la enfermedad cardiovascular predominante. La cardiopatía reumática sigue siendo una causa importante de mortalidad y morbilidad por enfermedades cardiovasculares.

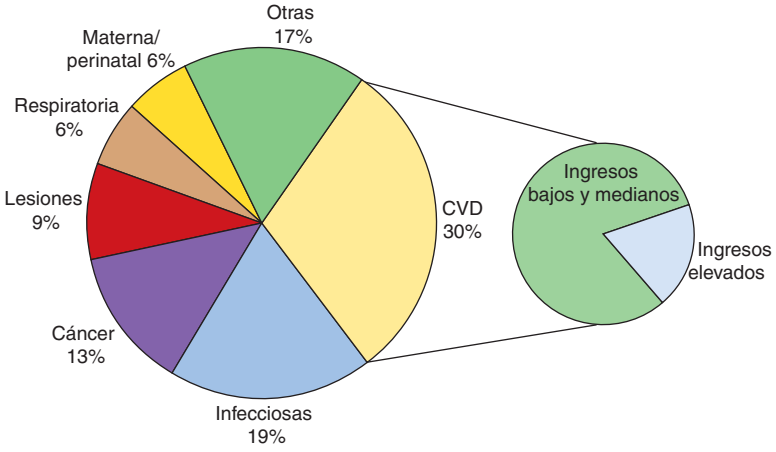

FIGURA 218-2. Enfermedades cardiovasculares comparadas con otras causas de defunción. CVD, enfermedades cardiovasculares. *(Basada en datos de CD Mathers et al.: Deaths and Disease Burden by Cause: Global Burden of Disease Estimates for 2001 by World Bank Country Groups. Disease Control Priorities Working Paper 18. April 2004, modificada en enero de 2005.)*

TENDENCIAS GLOBALES EN LAS ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

En 1990 las enfermedades cardiovasculares contribuyeron a 28% de los 50.4 millones de defunciones en el mundo y 9.7% de los 1 400 mi-

CUADRO 218-2 MORBILIDAD ESTIMADA RELACIONADA CON CARDIOPATÍAS: 2010 A 2030

Defunciones	Para 2010	Para 2030
Defunciones por CVD; número anual de las defunciones	18.1 millones	24.2 millones
Defunciones por CVD; porcentaje de las defunciones	30.8%	32.5%
Defunciones por CHD: porcentaje de las defunciones en varones	13.1%	14.9%
Defunciones por CHD: porcentaje de defunciones en mujeres	13.6%	13.1%
Defunciones por apoplejía: porcentaje de defunciones en varones	9.2%	10.4%
Defunciones por apoplejía: porcentaje de defunciones en mujeres	11.5%	11.8%

Nota: CVD, enfermedades cardiovasculares; CHD, cardiopatía coronaria.
Fuente: con adaptaciones de MacKay y Mensah.

llones de años de vida "ajustados en función de la discapacidad" (*disability-adjusted life years*, DALY). Hacia 2001, estas enfermedades causaron 29% de las defunciones y 14% de los 1 500 millones de DALY perdidos. Para 2030, cuando la población alcance unos 8 200 millones, 32.5% de los decesos serán causados por enfermedades cardiovasculares **(cuadro 218-2)**. De éstos, 14.9% de las defunciones en los varones y 13.1% de las defunciones en mujeres serán provocados por cardiopatía coronaria. El accidente vascular cerebral causará 10.4% de las defunciones en varones y 11.8% de las defunciones en mujeres.

En los *países con ingresos elevados*, el crecimiento de la población será impulsado por la migración desde países con ingresos bajos y medianos, pero la población de los países con ingresos elevados se reducirá como una proporción de la población mundial. En los países con ingresos elevados continuará el descenso modesto de las tasas de mortalidad por enfermedades cardiovasculares que comenzó en el último tercio del siglo XX, pero la tasa de descenso al parecer está disminuyendo. Sin embargo, es de esperar que en estos países se observe un incremento en la prevalencia de las enfermedades cardiovasculares y en el número absoluto de defunciones a medida que envejezca la población.

Segmentos importantes de la población que vive en *países con ingresos bajos y medianos* han entrado en la tercera fase de la transición epidemiológica y algunos están entrando en la cuarta etapa. Las características demográficas cambiantes desempeñan un papel importante en las predicciones futuras para las enfermedades cardiovasculares en el mundo. Por ejemplo, entre 1990 y 2001 la población de Europa oriental y Asia central creció a razón de un millón de personas por año, en tanto que en el sur de Asia el crecimiento fue de 25 millones de personas por año.

Las mayores tasas de enfermedades cardiovasculares también tendrán una repercusión económica. Aun asumiendo que no habrá un incremento en los factores de riesgo para las enfermedades cardiovasculares en la mayoría de los países, pero en especial en India y Sudáfrica, se verá un gran número de personas de 35 a 64 años de edad morir por enfermedades cardiovasculares en los próximos 30 años, al igual que un aumento de la morbilidad en adultos a causa de cardiopatías y accidente vascular cerebral. En China se estima que habrá nueve millones de defunciones por enfermedades cardiovasculares en 2030, empezando con 2.4 millones en 2002, y la mitad será en individuos de 35 a 64 años de edad.

TENDENCIAS REGIONALES DE LOS FACTORES DE RIESGO

Según se indicó con anterioridad, la variación mundial en las tasas de enfermedades cardiovasculares es directamente proporcional a las variaciones temporales y regionales de las conductas y factores de riesgo conocidos. Los análisis ecológicos de los principales factores de riesgo para enfermedades cardiovasculares y mortalidad demuestran una gran correlación entre las tasas de mortalidad esperadas y observadas para los tres principales factores de riesgo (tabaquismo, colesterolemia e hipertensión) y sugieren que muchas de las variaciones regionales están basadas en diferencias de los factores de riesgo tradicionales.

FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS CON LA CONDUCTA

Tabaquismo. Cada año se producen más de 5.5 billones de cigarrillos, suficientes para suministrar a cada persona del planeta 1 000 cigarrillos durante este lapso. En el mundo, 1 200 millones de personas fumaron en 2000, cifra que aumentará a 1 600 millones hacia el 2030. Hoy, el tabaquismo es causal de casi cinco millones de defunciones cada año (9% de las defunciones). De continuar estas tendencias hacia 2030, la mortalidad mundial por enfermedades atribuibles al tabaco alcanzará 10 millones de decesos cada año. Una característica singular de los países con ingresos bajos y medianos es el fácil acceso al tabaquismo durante las primeras etapas de la transición epidemiológica debido a la disponibilidad de productos derivados del tabaco relativamente económicos.

Dieta. El aporte calórico total *per capita* aumenta conforme se desarrollan los países. En lo referente a las enfermedades cardiovasculares, un elemento decisivo del cambio en la alimentación es un incremento en el consumo de grasas animales saturadas y grasas vegetales hidrogenadas, con un alto contenido de ácidos grasos *trans* aterógenos, así como una disminución en el consumo de vegetales y aumento en los carbohidratos simples. Las grasas contribuyen a menos de 20% de las calorías en regiones rurales de China e India, menos de 30% en Japón y muy por arriba de 30% en Estados Unidos. Las contribuciones de calorías a expensas de grasas al parecer han disminuido en países con ingresos elevados. En Estados Unidos, entre 1971 y 2000, el porcentaje de calorías derivadas de grasas saturadas disminuyó de 13 a 11 por ciento.

Inactividad física. El desarrollo de la mecanización que acompaña a la transición económica provoca un cambio de trabajos que requieren de esfuerzo físico y que están basados en la agricultura por el de trabajos en gran parte sedentarios basados en la industria y las oficinas. En Estados Unidos, alrededor de 25% de la población no participa en actividad física alguna durante las horas de ocio y sólo 22% refiere practicar alguna actividad física de manera constante cuando menos durante 30 min cinco o más días por semana (la recomendación actual). En cambio, en países como China la actividad física todavía forma parte integral de la vida cotidiana. Aproximadamente 90% de la población urbana camina todos los días o se traslada en bicicleta al trabajo, a realizar sus compras o a la escuela.

FACTORES DE RIESGO METABÓLICOS

Concentración de lípidos. Se calcula que en el mundo la concentración elevada de colesterol genera 56% de las cardiopatías isquémicas y 18% de los accidentes vasculares cerebrales, lo cual provoca 4.4 millones de decesos cada año. A medida que los países pasan por la transición epidemiológica, tienden a aumentar la colesterolemia promedio en la población. No hay duda de que los factores sociales e individuales que acompañan a la urbanización son importantes, ya que la colesterolemia es más elevada en la población urbana que en la rural. Este cambio en gran parte es impulsado por el mayor consumo de grasas en los alimentos, principalmente de productos animales y aceites vegetales procesados, y a la disminución de la actividad física. En los países con ingresos elevados la colesterolemia ha descendido, pero en los países con ingresos bajos y medianos las cifras son muy variables.

Hipertensión. La elevación de la presión arterial es un indicador incipiente de la transición epidemiológica. En el mundo, aproximadamente 62% de los accidentes vasculares cerebrales y 49% de los casos de cardiopatía isquémica se atribuyen a una presión arterial elevada (>115 mmHg la sistólica), lo que contribuye a más de siete millones de defunciones cada año. La elevación de la presión arterial media se manifiesta a medida que se industrializan las poblaciones y se desplazan de medios rurales a urbanos. Entre los varones y mujeres que residen en medios urbanos en la India, la prevalencia de hipertensión es de 25.5 y 29.0%, en tanto que en las comunidades rurales es de 14.0 y 10.8%, respectivamente. Un problema importante en los países con ingresos bajos y medianos es la elevada tasa de hipertensión no detectada y por tanto no tratada. Esto explica, al menos en parte, las tasas más elevadas de accidente vascular cerebral en estos países en relación con las tasas de cardiopatía coronaria durante las primeras etapas de la transición. Las tasas elevadas de hipertensión en Asia, sobre todo hipertensión no diagnosticada probablemente contribuyen a la prevalencia tan elevada de accidente vascular cerebral hemorrágico que se observa en esta región.

Obesidad. Si bien claramente conlleva un mayor riesgo de cardiopatía coronaria, gran parte del riesgo que plantea la obesidad se debe a otros factores de riesgo para enfermedades cardiovasculares como hipertensión, diabetes mellitus y anormalidades de los lípidos. A mediados del decenio de 1980, el proyecto MONICA (Vigilancia Multinacional de las Tendencias y Factores Determinantes de las Enfermedades Cardiovasculares) de la OMS obtuvo muestras de 48 poblaciones para identificar factores de riesgo cardiovasculares. En todas excepto una población de varones (China) y en la mayoría de los grupos femeninos, entre 50 y 75% de los adultos de 35 a 64 años tenían sobrepeso o eran obesos. Además, la prevalencia de la obesidad extrema (índice de masa corporal [*body mass index*, BMI] $\geq$40 kg/m^2) se triplicó en el transcurso de un decenio, aumentando desde 1.3 hasta 4.9%. En muchos países con ingresos bajos y medianos, la obesidad coexiste con desnutrición. Si bien la prevalencia de obesidad en los países con ingresos bajos y medianos ciertamente es menor que la observada en países de elevados ingresos, también ha aumentado en los primeros. Por ejemplo, en una encuesta que se realizó en 1998 se encontró que hasta 58% de las mujeres africanas que vivían en Sudáfrica tenían sobrepeso o eran obesas.

Diabetes mellitus. Como consecuencia o adjunto del índice de masa corporal creciente y la mayor inactividad física, las tasas de diabetes, especialmente tipo 2, han aumentado en el mundo. En 2003, 194 millones de adultos, o 5% de la población mundial, tenía diabetes, y casi tres cuartas partes vivían en países con ingresos elevados. Para 2025 se prevé que esta cifra aumente a 72%, es decir 333 millones. Para 2025, el número de personas con diabetes tipo 2 se proyecta que se duplicará en tres de las seis regiones con ingresos bajos y medianos: Medio Oriente y África del norte, sur de Asia y África subsahariana. Al parecer en diversos grupos raciales y étnicos existe una predisposición genética clara a la diabetes mellitus. Por ejemplo, los estudios de migración sugieren que los surasiáticos y los indios tienen mayor riesgo que los individuos de origen europeo.

RESUMEN

Si bien las tasas de enfermedades cardiovasculares han disminuido en los países con ingresos elevados, prácticamente en todas las demás regiones del mundo están aumentando. Las consecuencias de esta epidemia que se puede prevenir serán importantes a distintos niveles: mortalidad y morbilidad individual, sufrimiento familiar y costos económicos elevadísimos.

Se pueden utilizar tres estrategias complementarias para atenuar el impacto. En primer lugar, es posible reducir la carga global de los factores de riesgo relacionados con las enfermedades cardiovasculares por medio de medidas de salud pública dirigidas a toda la población, como campañas nacionales contra el tabaquismo, dietas no sanas e inactividad física. En segundo lugar, es importante identificar a los subgrupos de la población con mayor riesgo que se beneficiarían más de las intervenciones específicas para la prevención de bajo costo, como la detección sistemática y el tratamiento de la hipertensión y la hipercolesterolemia. Asimismo, es necesario investigar otras acciones sencillas de bajo costo, como un esquema de "muchas pastillas" a base de ácido acetilsalicílico, una estatina y un antihipertensivo. En tercer lugar, se deben asignar recursos a las acciones de prevención inmediata y secundaria. En los países con recursos limitados, un primer paso decisivo para la instauración de un plan integral es una mejor valoración de la mortalidad y morbilidad por causas específicas, así como la prevalencia de los principales factores de riesgo que se pueden prevenir.

Entre tanto, los países con ingresos elevados deben continuar sosteniendo la carga de la investigación y el desarrollo dirigidos a la prevención y el tratamiento, teniendo presentes las limitaciones económicas de muchos países. El concepto de la transición epidemiológica permite esclarecer sobre la forma de alterar el curso de la epidemia de enfermedades cardiovasculares. La transferencia eficaz de estrategias preventivas y terapéuticas asequibles podría modificar la evolución natural de esta epidemia, reduciendo así la carga global que representan las enfermedades cardiovasculares que se pueden prevenir.

LECTURAS ADICIONALES

Gaziano JM: Global burden of cardiovascular disease, in *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine,* 8th ed. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2008

Lopez AD et al (eds): *Global Burden of Disease and Risk Factors.* Washington, D.C.: Oxford University Press, 2006

Jamison DT et al (eds): *Disease Control Priorities in Developing Countries*, 2nd ed. Washington, D.C., Oxford University Press, 2006

Leeder S et al: A *Race against Time: The Challenge of Cardiovascular Disease in Developing Economies.* New York: Columbia University, 2004

Mackay J, Mensah G: *Atlas of Heart Disease and Stroke.* Geneva: World Health Organization, 2004

219 Estudio del paciente con posible cardiopatía

Eugene Braunwald

MAGNITUD DEL PROBLEMA

Las enfermedades cardiovasculares constituyen los trastornos graves de mayor prevalencia en los países industrializados y representan un problema de crecimiento rápido en los países en vías de desarrollo (cap. 218). Si bien las tasas de mortalidad por cardiopatía coronaria ajustadas para la edad han disminuido en dos tercios en los últimos cuatro decenios en Estados Unidos, las enfermedades cardiovasculares siguen siendo las causas más frecuentes de muerte e intervienen en 40% de todos los decesos, es decir, casi un millón cada año. Aproximadamente una cuarta parte de estas defunciones son súbitas. La prevalencia creciente de trastornos como obesidad (cap. 74), diabetes mellitus tipo 2 (cap. 338) y síndrome metabólico (cap. 236), que son factores de riesgo importantes para la ateroesclerosis, en la actualidad amenazan con revertir los avances que se han logrado en la reducción de la mortalidad por cardiopatía coronaria ajustada para la edad.

Durante muchos años se consideró que las enfermedades cardiovasculares eran más frecuentes en varones que en mujeres. De hecho, los decesos por enfermedades cardiovasculares son más elevados en mujeres (43%) que en varones (37%). Además, si bien el número absoluto de decesos secundarios a enfermedades cardiovasculares ha disminuido en los últimos decenios en los hombres, esta cifra ha aumentado en las mujeres. La inflamación y los factores de riesgo antes mencionados, como la obesidad, diabetes mellitus tipo 2 y el síndrome metabólico al parecer son más importantes en la patogenia de la ateroesclerosis coronaria en mujeres que en varones. La arteriopatía coronaria (*coronary artery disease*, CAD) se acompaña más a menudo de disfunción de la microcirculación coronaria en las mujeres que en los varones. La electrocardiografía durante el ejercicio tiene una menor precisión diagnóstica para predecir la obstrucción epicárdica en las mujeres.

SÍNTOMAS CARDIACOS

Los síntomas causados por las cardiopatías generalmente obedecen a isquemia del miocardio, alteraciones de la contracción o relajación del miocardio, obstrucción del flujo sanguíneo o alteraciones del ritmo o de la frecuencia.

La isquemia, que es causada por un desequilibrio entre el suministro y la demanda de oxígeno del corazón, se manifiesta más a menudo como malestar torácico (cap. 13), en tanto que la reducción en la capacidad de bombeo del corazón suele desencadenar fatiga y aumento en la presión intravascular por detrás del ventrículo insuficiente. Esto último produce una acumulación anormal de líquido que se manifiesta por edema periférico (cap. 36) o congestión pulmonar y disnea (cap. 33). La obstrucción al flujo sanguíneo, como la que ocurre en la estenosis valvular, ocasiona síntomas similares a los que produce la insuficiencia miocárdica (cap. 227). Las arritmias cardiacas a menudo aparecen de manera súbita y los síntomas y signos resultantes: palpitaciones (cap. 37), disnea, hipotensión y síncope (cap. 21), por lo general se presentan de manera brusca y desaparecen con la rapidez con que se desarrollan.

Si bien la disnea, el malestar torácico, el edema y el síncope son manifestaciones fundamentales de las enfermedades cardiacas, también se presentan en otros trastornos. Así, se observa disnea en trastornos tan diversos como enfermedades pulmonares, obesidad acentuada y ansiedad (cap. 33). Asimismo, el malestar torácico puede deberse a diversas causas no cardiacas y cardiacas diferentes a la isquemia miocárdica (cap. 13). El edema, dato importante en la insuficiencia cardiaca no tratada o tratada en forma inadecuada, también se presenta en casos de nefropatía primaria y de cirrosis hepática (cap. 36). El síncope ocurre no sólo con las arritmias cardiacas importantes sino también en diversos trastornos neurológicos (cap. 21). A menudo es posible determinar si la cardiopatía es o no la causa de estos síntomas simplemente llevando a cabo una exploración clínica cuidadosa (cap. 220), complementada con estudios incruentos como electrocardiografía en reposo y durante el ejercicio (cap. 221), ecocardiografía, radiografías y otros estudios de imágenes del miocardio (cap. 222).

Aunque la función miocárdica o coronaria sea adecuada en reposo, puede resultar insuficiente durante el esfuerzo. Por eso, una historia de dolor torácico o disnea que aparece únicamente durante la actividad es característica de las cardiopatías, mientras que lo contrario, es decir, la aparición de síntomas en reposo y su remisión con el esfuerzo, raramente ocurren en los enfermos con cardiopatía orgánica. Por lo tanto, es importante interrogar cuidadosamente al paciente respecto a la relación de los síntomas con el esfuerzo.

Muchos enfermos con enfermedad cardiovascular también pueden estar asintomáticos, tanto en reposo como durante el ejercicio, pero suelen manifestar algún signo patológico en la exploración física, como un soplo cardiaco, aumento de la presión arterial sistémica o una anomalía del elec-

CUADRO 219-1 CLASIFICACIÓN FUNCIONAL DE LA *NEW YORK HEART ASSOCIATION*

Clase I	Clase III
No existe limitación de la actividad física	Notable limitación de la actividad física
Ausencia de síntomas con la actividad habitual	Una actividad inferior a la habitual provoca síntomas
Clase II	Ausencia de síntomas en reposo
Ligera limitación de la actividad física	Clase IV
La actividad habitual provoca síntomas	Imposibilidad de realizar cualquier actividad física sin sufrir molestias
	Presencia de síntomas en reposo

Fuente: modificado de *The Criteria Committee of the New York Heart Association.*

trocardiograma (ECG) o de la silueta del corazón en la radiografía de tórax u otro examen imagenológico. Es importante valorar el riesgo global de arteriopatía coronaria en individuos asintomáticos, utilizando una combinación de valoración clínica y determinación de las concentraciones de colesterol y sus fracciones, al igual que otros biomarcadores como la proteína C reactiva en algunos pacientes (cap. 235). Puesto que la primera manifestación clínica de la arteriopatía coronaria puede ser letal (muerte vascular súbita, infarto miocárdico agudo o accidente cerebrovascular en personas previamente asintomáticas) es indispensable identificar a los pacientes con riesgo elevado de tales complicaciones y llevar a cabo otros estudios adicionales y medidas preventivas.

DIAGNÓSTICO

Como lo ha señalado la *New York Heart Association*, los elementos para efectuar un diagnóstico cardiaco completo comprenden:

1. *La causa subyacente.* La enfermedad, ¿tiene un origen congénito, hipertensivo o isquémico?
2. *Las anomalías anatómicas.* ¿Cuáles son las cámaras afectadas? ¿Se encuentran hipertróficas o dilatadas? ¿Cuáles son las válvulas afectadas? ¿Son insuficientes o presentan estenosis? ¿Existe afección del pericardio? ¿Se ha producido un infarto de miocardio?
3. *Las alteraciones fisiológicas.* ¿Se observa alguna arritmia? ¿Existen signos de insuficiencia cardiaca congestiva o de isquemia miocárdica?
4. *Discapacidad funcional.* ¿Qué intensidad tiene la actividad física necesaria para que surjan los síntomas? La clasificación propuesta por la *New York Heart Association* es útil para describir la discapacidad funcional **(cuadro 219-1)**.

Un ejemplo puede ilustrar la importancia de hacer un diagnóstico completo. En el caso de una persona que acude al médico por dolor precordial desencadenado por el ejercicio, tiene enorme importancia clínica identificar que la causa es isquemia del miocardio. Sin embargo, la simple identificación de la isquemia no basta para plantear la estrategia terapéutica ni el pronóstico. Es necesario identificar las anormalidades anatómicas primarias que la originan (p. ej., ateroesclerosis coronaria o estenosis aórtica) y evaluar si están contribuyendo otros factores, como alguna perturbación funcional que origine desequilibrio entre el aporte y la demanda de oxígeno por el miocardio (anemia acentuada, tirotoxicosis o taquicardia supraventricular). Por último, la intensidad de la discapacidad indicará la extensión y el momento de los estudios diagnósticos e influirá decididamente en la estrategia terapéutica que se escoja.

El establecimiento del diagnóstico cardiaco correcto y completo a menudo comienza con la obtención de la anamnesis y la exploración física (cap. 220) que, sin duda, aún constituyen la base del diagnóstico de una amplia gama de trastornos. La exploración clínica puede entonces complementarse con cinco tipos de estudios de laboratorio: 1) electrocardiograma (cap. 221); 2) estudios por imágenes incruentos (radiografías torácicas, ecocardiografía, gammagrafía, tomografía axial computadorizada y resonancia magnética nuclear; cap. 222); 3) análisis sanguíneos para valorar riesgo [p. ej., determinaciones de lípidos, proteína C reactiva (cap. 235)]; o la función cardiaca [p. ej., péptido natriurético cerebral (*brain natriuretic peptide*, BNP); cap. 227]; 4) en ocasiones estudios cruentos especializados, como cateterismo cardiaco y arteriografía coronaria (cap. 223), y 5) pruebas genéticas para identificar enfermedades cardiacas monogénicas [p. ej., miocardiopatía hipertrófica (cap. 231), síndrome de Marfan (cap. 357) y anormalidades de los canales de iones cardiacos que dan lugar a la prolongación del intervalo QT y a un incremento en el riesgo de muerte súbita (cap. 226)]. Estos estudios cada vez se encuentran disponibles en más lugares.

ANTECEDENTES FAMILIARES

Cuando se documenta la historia clínica de un paciente con enfermedad cardiovascular conocida o presunta, se debe prestar especial atención a los antecedentes familiares. La presentación familiar es frecuente en muchas enfermedades cardiacas. Se ha descrito la transmisión mendeliana de algunos defectos monogénicos, como sucede en la miocardiopatía hipertrófica (cap. 231), el síndrome de Marfan (cap. 357) y la muerte súbita relacionada con el síndrome de QT prolongado (cap. 226). La arteriopatía coronaria prematura, hipertensión esencial, diabetes mellitus tipo 2 e hiperlipidemias (los factores de riesgo más importantes para la aparición de arteriopatía coronaria) suelen ser trastornos poligénicos. Si bien la transmisión familiar resulta menos evidente en los trastornos monogénicos, también resulta útil valorar el riesgo y el pronóstico en los trastornos poligénicos. Las enfermedades cardiovasculares familiares no sólo obedecen a una base genética, sino también a hábitos dietéticos o de comportamiento de la familia, como la ingesta excesiva de sal o de calorías, o el tabaquismo.

VALORACIÓN DE LA ALTERACIÓN FUNCIONAL

Para valorar la gravedad del trastorno funcional en un enfermo con cardiopatía se debe conocer con la mayor precisión posible su actividad y el grado de esfuerzo antes que aparezcan los síntomas. Por eso, no basta con establecer que el paciente se queja de disnea. Si la disnea aparece después de subir dos tramos largos de escaleras, la alteración funcional es bastante menor que cuando estos mismos síntomas sobrevienen tras dar unos cuantos pasos sobre el suelo plano. Por otro lado, hay que valorar el grado de actividad física habitual en el trabajo o durante el tiempo libre. La aparición de disnea al subir dos pisos en un corredor de maratón posee una importancia mucho mayor que una disnea al subir un piso en una persona sedentaria. Es necesario incluir en la anamnesis el tratamiento que sigue el enfermo. Por ejemplo, la persistencia o aparición de edema, disnea y otras manifestaciones de insuficiencia cardiaca en un paciente cuya dieta está rígidamente restringida en contenido de sodio y que está recibiendo dosis óptimas de diuréticos y otros medicamentos para la insuficiencia cardiaca (cap. 227) son mucho más graves que manifestaciones similares cuando no se han aplicado estas medidas. Asimismo, la presentación de angina de pecho pese al tratamiento con dosis óptimas de múltiples agentes antianginosos (cap. 237) es más importante que en un paciente que no está recibiendo tratamiento. Para tratar de determinar el avance de los síntomas y de esta manera la gravedad de la enfermedad subyacente, es útil verificar qué tareas específicas, si existiera alguna, podía realizar el paciente seis meses o un año antes y que en el presente no puede llevar a cabo.

ELECTROCARDIOGRAMA

(Véase también el cap. 221.) Aunque se recomienda practicar un ECG a todos los pacientes con cardiopatía posible o confirmada, esta prueba rara vez permite establecer un diagnóstico específico, salvo la identificación de arritmias e infarto agudo del miocardio. La variedad de hallazgos electrocardiográficos normales es muy amplia y el trazo se modifica de forma significativa por factores no cardiacos, como la edad, la constitución corporal y las concentraciones séricas de electrólitos. No debe concederse una importancia excesiva a los cambios electrocardiográficos, cuando no se observan otros datos anormales.

VALORACIÓN DEL PACIENTE CON UN SOPLO CARDIACO

(Fig. 219-1.) A menudo se puede dilucidar la causa de un soplo cardiaco mediante una valoración sistemática de sus principales características: momento de aparición durante el ciclo cardiaco, duración, intensidad, calidad, frecuencia, configuración, ubicación e irradiación, tomando en cuenta los antecedentes, la exploración física general y otras características del examen cardiaco, según se describe en el capítulo 220.

Casi todos los soplos cardiacos son mesosistólicos y suaves (grados I a II/VI). Cuando estos soplos se presentan en un niño o adulto joven asintomáticos *sin* otros datos de cardiopatía en el examen clínico, por lo general son benignos y casi nunca se requiere la ecocardiografía. Por otra parte, la ecocardiografía bidimensional Doppler (cap. 222) está indicada en pacientes con soplos sistólicos intensos (grados ≥III/VI), sobre todo en los holosistóli-

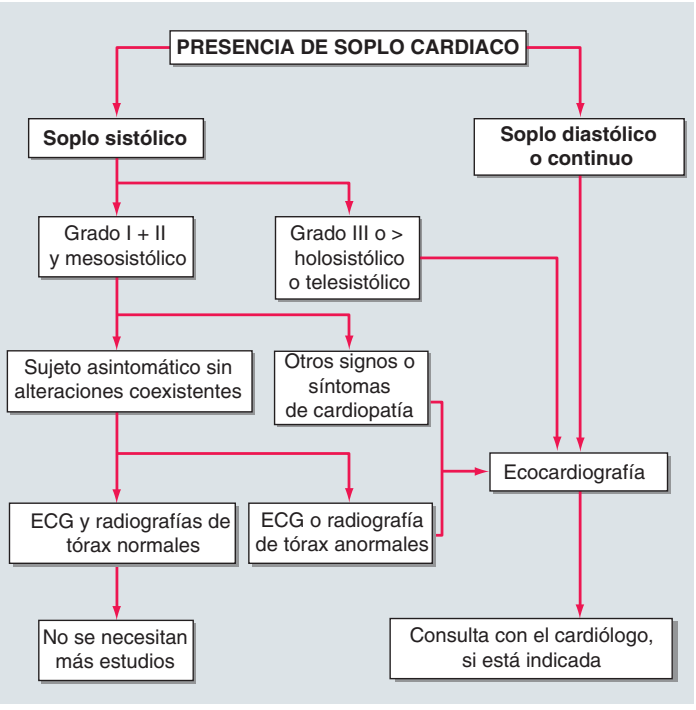

FIGURA 219-1. Estrategia para evaluar soplos cardiacos que no privilegia de antemano la ecocardiografía, sino que utiliza los resultados del electrocardiograma (ECG) y la radiografía de tórax en sujetos asintomáticos con soplos mesosistólicos suaves y sin otros signos físicos. El algoritmo es útil en pacientes mayores de 40 años en quienes aumenta la prevalencia de arteriopatía coronaria y estenosis aórtica como causa del soplo sistólico. *[Con autorización de RA O'Rourke, en Primary Cardiology, 2d ed, E Braunwald, L Goldman (eds). Philadelphia, Saunders, 2003.]*

cos o telesistólicos, y en la mayoría de los enfermos con soplos diastólicos o continuos.

EVOLUCIÓN NATURAL

Los trastornos cardiovasculares a menudo se presentan en forma aguda, como en el caso de una persona previamente asintomática con un infarto agudo de miocardio (cap. 239) o el paciente previamente asintomático que sufre de miocardiopatía hipertrófica (cap. 231) o un intervalo QT prolongado (cap. 226) cuya primera manifestación clínica es síncope o incluso muerte súbita. Sin embargo, el médico reconocerá al paciente con riesgo de estas complicaciones mucho antes que se presenten y a menudo tomará las medidas para evitar su presentación. Por ejemplo, el enfermo con infarto agudo del miocardio a menudo tiene factores de riesgo para ateroesclerosis durante muchos años. Si éstos se hubiesen reconocido, su eliminación o reducción podría haber retardado o incluso evitado el infarto. Asimismo, el individuo con miocardiopatía hipertrófica puede haber tenido un soplo cardiaco por años o un antecedente familiar de este trastorno. Estos datos podrían haber sido motivo para llevar a cabo un estudio ecocardiográfico para el reconocimiento del trastorno y para su tratamiento apropiado mucho antes que se presentase una manifestación aguda importante.

Los pacientes con valvulopatía cardiaca o miocardiopatía dilatada idiopática, por otra parte, tienen una evolución prolongada caracterizada por disnea de aumento gradual y otras manifestaciones de insuficiencia cardiaca crónica que culminan en episodios de deterioro agudo sólo en las etapas avanzadas de la enfermedad. Reviste gran importancia comprender la evolución natural de diversos trastornos cardiacos de manera que se puedan aplicar medidas diagnósticas y terapéuticas que sean apropiadas a cada etapa del padecimiento y brindar al paciente y a su familia un mejor pronóstico.

DIFICULTADES LATENTES EN MEDICINA CARDIOVASCULAR

La subespecialización creciente de la medicina interna y el perfeccionamiento de las avanzadas técnicas diagnósticas en cardiología pueden traer consigo diversas consecuencias adversas o desfavorables. Algunos ejemplos son:

1. La imposibilidad del *médico no cardiólogo* de reconocer manifestaciones cardiacas importantes de enfermedades multiorgánicas, por ejemplo, la presentación de estenosis mitral, foramen oval permeable o arritmia auricular transitoria, o los tres problemas a la vez, en un paciente con accidente cerebrovascular, o la presentación de hipertensión pulmonar y cardiopatía pulmonar en un enfermo con esclerodermia o síndrome de Raynaud. Se debe realizar un examen cardiovascular para identificar y estimar la gravedad del compromiso cardiovascular que acompaña a muchos trastornos no cardiacos.
2. La imposibilidad del *cardiólogo* de reconocer trastornos multiorgánicos subyacentes en cardiópatas. Por ejemplo, en un paciente de edad avanzada con fibrilación auricular e insuficiencia cardiaca inexplicable habrán de realizarse estudios para detectar hipertiroidismo. Asimismo, la enfermedad de Lyme (borreliosis) se considerará en un paciente con bloqueo auriculoventricular fluctuante sin causa identificable. Una anormalidad cardiovascular proporciona el dato clave decisivo para el reconocimiento de algunos trastornos generales. Por ejemplo, un derrame pericárdico inexplicable puede ser un dato inicial clave para el diagnóstico de tuberculosis o neoplasia.
3. El depender en exceso de los estudios de laboratorio o el utilizarlos en demasía, sobre todo de técnicas cruentas para el examen del aparato cardiovascular. El cateterismo cardiaco y la arteriografía coronaria (cap. 223) brindan información diagnóstica precisa que es decisiva para la valoración clínica y que es crucial para formular un plan terapéutico en pacientes con arteriopatía coronaria documentada o sospechada. Si bien se ha prestado mucha atención a estos exámenes, es importante reconocer que sirven para *complementar*, no para *suplantar*, un examen cuidadoso realizado mediante técnicas clínicas no cruentas. No se debe realizar una arteriografía coronaria en vez de un interrogatorio clínico cuidadoso en pacientes con dolor torácico en quienes se sospeche cardiopatía isquémica. Si bien la arteriografía coronaria permite establecer si hay obstrucción de las arterias coronarias y la gravedad de la obstrucción, los resultados del procedimiento en sí, a menudo no proporcionan una respuesta definida de si una manifestación de malestar torácico de un paciente se debe a arterioesclerosis coronaria y si está o no indicada una revascularización.

A pesar de la enorme utilidad de las pruebas cruentas en determinadas circunstancias, no hay que olvidar que también entrañan un pequeño riesgo para el enfermo, producen molestias, se acompañan de un considerable gasto económico y provocan una sobrecarga a las instalaciones médicas. Por consiguiente, deben realizarse únicamente cuando después de efectuar una exploración clínica detallada y un estudio con las pruebas no cruentas, los resultados de dichas técnicas invasoras puedan modificar el tratamiento del enfermo.

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LAS ENFERMEDADES

La prevención de las cardiopatías, sobre todo la arteriopatía coronaria, es una de las tareas más importantes de quienes brindan atención primaria a los pacientes y también de los cardiólogos. La prevención comienza con la valoración del riesgo seguida de la intervención para modificar el estilo de vida, como lograr un peso óptimo y suspender el tabaquismo y el tratamiento intensivo de todos los factores de riesgo anormales, como son hipertensión, hiperlipidemia y diabetes mellitus (cap. 338).

Una vez establecido el diagnóstico completo, generalmente se dispone de diversos tratamientos. Para ilustrar los principios del tratamiento cardiovascular moderno se citarán a continuación algunos ejemplos:

1. Cuando no se encuentra cardiopatía se comunicará al paciente de forma clara y definitiva y *no* se le citará para revisión en el futuro. Si no existe enfermedad, una atención continuada puede causar ansiedad y fijación del enfermo hacia su corazón.
2. Si no se detecta enfermedad cardiovascular, pero el enfermo tiene uno o varios factores de riesgo que favorecen la cardiopatía isquémica (cap. 237), conviene diseñar un plan para reducirlos y valorar periódicamente al enfermo con objeto de comprobar si cumple el tratamiento y si se han reducido los factores de riesgo.
3. En los pacientes con valvulopatía que se encuentran asintomáticos o tienen síntomas leves, es necesaria una revisión periódica cada seis o 12 meses, mediante exploración clínica no cruenta. De esta manera se pueden reconocer los primeros signos de deterioro de la función ventricular y efectuar, en los casos indicados, una intervención quirúrgica antes de que aparezcan los síntomas invalidantes, una lesión irreversible del miocardio o se eleve el riesgo de la intervención quirúrgica (cap. 230).
4. En pacientes con arteriopatía coronaria (cap. 237) se considerarán las directrices de ejercicio clínico al tomar la decisión sobre el tipo de tratamiento (farmacológico, intervención coronaria percutánea o revascularización quirúrgica). La revascularización mecánica, es decir, las últimas dos modalidades, tal vez

se emplean con demasiada frecuencia en Estados Unidos y quizá con demasiada poca frecuencia en Europa oriental y en los países en vías de desarrollo. La simple presencia de angina de pecho o la demostración de una estenosis crítica de la arteria coronaria, o ambas a la vez, no debe ser motivo automático para tomar la decisión de tratar al paciente mediante revascularización. Más bien, estos procedimientos habrán de limitarse a los enfermos con arteriopatía coronaria cuya angina de pecho no ha respondido en forma adecuada al tratamiento farmacológico o en quienes se ha demostrado que la revascularización mejora la evolución natural (p. ej., síndrome coronario agudo o arteriopatía coronaria de múltiples vasos con disfunción del ventrículo izquierdo).

LECTURAS ADICIONALES

ABRAMS J: *Synopsis of Cardiac Physical Diagnosis,* 2d ed. Oxford, Butterworth Heinemann, 2001

AMERICAN HEART ASSOCIATION: *Heart Disease and Stroke Statistics, 2006 Update.* Dallas, TX, American Heart Association, *www.americanheart.org*

MORROW DA et al: Chronic coronary artery disease, in *Braunwald's Heart Disease*, 8th ed, P Libby et al (eds). Philadelphia, Saunders, 2008

NATIONAL HEART, LUNG AND BLOOD INSTITUTE: *FY 2005 Fact Book*. Bethesda, MD, National Heart, Lung and Blood Institute, 2006

THE CRITERIA COMMITTEE OF THE NEW YORK HEART ASSOCIATION: *Nomenclature and Criteria for Diagnosis,* 9th ed. Boston, Little, Brown, 1994

THE NHLBI-SPONSORED WOMEN'S ISCHEMIA SYNDROME EVALUATION (WISE): Challenging existing paradigms in ischemic heart disease. J Am Coll Cardiol 47(Suppl S):1, 2006

VANDEN BELT J: The history, in *Classic Teachings in Clinical Cardiology: A Tribute to W. Proctor Harvey,* M Chizner (ed). Cedar Grove, NJ, Laennec, 1996, pp 41–54

SECCIÓN 2 DIAGNÓSTICO DE TRASTORNOS CARDIOVASCULARES

220 Exploración física del aparato cardiovascular

Robert A. O'Rourke, Eugene Braunwald

La exploración física metódica y detallada es un método de bajo costo que no se utiliza lo suficiente para estudiar el aparato cardiovascular. A menudo brinda información importante que permite seleccionar adecuadamente los estudios cruentos o incruentos adicionales. En primer lugar, se evalúa el aspecto físico general. El paciente puede parecer cansado a consecuencia de un gasto cardiaco bajo de carácter crónico; en la congestión venosa pulmonar la frecuencia respiratoria es rápida. La cianosis central, con frecuencia acompañada de dedos en palillo de tambor, indica la presencia de cortocircuitos cardiacos de derecha a izquierda, o extracardiacos, u oxigenación insuficiente de la sangre en el pulmón. En los pacientes con insuficiencia cardiaca grave, la vasoconstricción provoca cianosis distal de las extremidades, piel fría y diaforesis (cap. 35). Los signos que no son de carácter cardiovascular resultan igualmente importantes. Por ejemplo, el diagnóstico de endocarditis infecciosa es muy probable cuando el enfermo presenta petequias, nódulos de Osler y lesiones de Janeway (cap. 118).

La presión arterial se debe tomar en ambos brazos y con el paciente en decúbito supino y de pie; la frecuencia cardiaca se cronometra durante 30 s. La hipotensión ortostática y la taquicardia a veces indican reducción del volumen sanguíneo, en tanto que la taquicardia en reposo puede deberse a insuficiencia cardiaca o hipovolemia.

EXAMEN DE LA RETINA

Es posible visualizar los vasos finos del cuerpo en la retina. El explorador debe revisar en primer término el disco óptico, buscando signos de edema, borramiento de los bordes y mayor excavación con contornos netos. También procurará descartar la neovascularización o la palidez propia de la atrofia del nervio óptico. Acto seguido, el examinador debe revisar la arcada temporal superior inspeccionando las arterias en busca de placas embólicas en cada bifurcación y observando los cruzamientos arteriovenosos para buscar intercepción de las venas y estenosis, y muescas notables de los vasos, como ocurre en los pacientes hipertensos (cap. 241).

Los microaneurismas de origen diabético, manifestación temprana del daño microvascular que ocasiona esta enfermedad, se identifican en dirección temporal alejándose de la fóvea siguiendo el rafe horizontal; los infartos "algodonosos" se ubican alrededor del disco (véase fig. 338-9). Así, la revisión cuidadosa de la retina proporciona signos de enfermedad cardiovascular.

Las variaciones en el calibre de un solo vaso son más importantes que las relaciones arteriovenosas. Se presentan como estenosis focal, o dilataciones locales y se observan en caso de hipercolesterolemia o espasmo. En la hipertensión grave resulta evidente la retinopatía hipertensiva con hemorragias en llamas dispersas, arteriolas muy estrechas y exudados algodonosos (véase fig. 29-7).

Los émbolos en la retina tienen un significado cardiovascular particularmente importante. Los más comunes y que desaparecen con mayor rapidez son los constituidos por plaquetas. Las placas de Hollenhorst de colesterol se identifican en las mismas bifurcaciones, meses o años después de la lluvia de émbolos. Los émbolos plaquetarios, las placas de Hollenhorst y los émbolos de calcio se observan generalmente a lo largo del trayecto de una arteria retiniana y su presencia indica que provienen de lesiones del corazón, la aorta, los grandes vasos o las carótidas (véase fig. 29-5).

EXPLORACIÓN DEL ABDOMEN

Se calculará el diámetro de la aorta *abdominal.* Una masa pulsátil y expansible indica un aneurisma de la aorta abdominal (cap. 242). Se puede pasar por alto un aneurisma de la aorta abdominal si el examinador no valora la región supraumbilical.

Algunas anormalidades específicas del abdomen son consecuencia de cardiopatías. En los sujetos con insuficiencia cardiaca o pericarditis constrictiva es frecuente encontrar hepatomegalia con dolor a la palpación. Los latidos hepáticos sistólicos son frecuentes en los individuos con insuficiencia tricuspídea. El bazo palpable es un signo tardío de insuficiencia cardiaca grave y también aparece en los sujetos con endocarditis infecciosa. La insuficiencia cardiaca es causa de ascitis, aunque ahora es menos frecuente debido al uso de diuréticos. Cuando la ascitis no guarda proporción con el edema periférico, hay que pensar en pericarditis constrictivas. En caso de una fístula arteriovenosa se ausculta un soplo continuo en el abdomen. En personas con hipertensión arterial, la presencia de un soplo sistólico en el área de los riñones sugiere estenosis de la arteria renal.

EXPLORACIÓN DE LAS EXTREMIDADES

La exploración de las extremidades superiores e inferiores aporta información diagnóstica relevante. Es necesario palpar los pulsos de las arterias periféricas en las extremidades para valorar el estado de la circulación general y para detectar la presencia de lesiones oclusivas arteriales. La ateroesclerosis periférica origina claudicación intermitente en glúteos, muslos, pantorrilla o pies; si la enfermedad es avanzada, el tejido de los dedos del pie se lesiona. La ateroesclerosis periférica es un factor de riesgo importante para la cardiopatía isquémica.

El índice tobillo-brazo (*ankle-brachial index*, ABI) es de utilidad para valorar el riesgo cardiovascular. El índice tobillo-brazo es el cociente de la presión sistólica a nivel del tobillo dividida entre la cifra más alta de las presiones arteriales sistólicas obtenidas en ambos brazos. Refleja el grado de arteriopatía obstructiva de las extremidades inferiores, lo que se manifiesta por descenso de la presión arterial distal a las lesiones estenóticas. La presión se puede medir

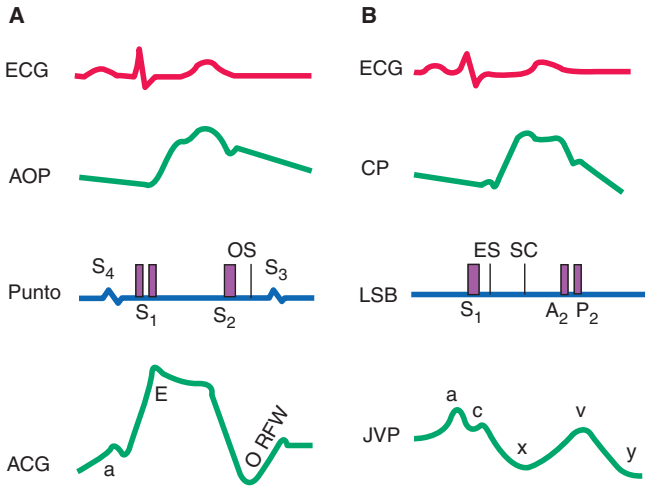

FIGURA 220-1. *A.* Esquema del electrocardiograma, presión del pulso aórtico (*aortic pressure pulse*, AOP), fonocardiograma registrado en la punta y apexcardiograma (ACG). En el fonocardiograma, S_1, S_2, S_3 y S_4 representan los ruidos cardiacos, desde el primero al cuarto; OS es el chasquido de abertura de la válvula mitral, que coincide con el punto O del apexcardiograma. S_3 coincide con la terminación de la onda de llenado rápido (*rapid filling wave*, RFW) del ACG, en tanto que S_4 coincide con la onda *a* del ACG. ***B.*** Registro simultáneo del electrocardiograma, pulso carotídeo (*carotid pulse*, CP) indirecto, ecocardiograma en el borde esternal izquierdo (*left sternal border*, LSB) y pulso venoso yugular indirecto (JVP). ES, ruido de expulsión (*ejection sound*); SC, chasquido sistólico (*systolic click*).

en la arteria tibial posterior o dorsal del pie. Es importante señalar que cada una refleja por igual el estado de los segmentos aortoiliaco y femoropoplíteo pero diferentes arterias tibiales; por tanto, es posible que los índices tobillo-brazo difieran. Una presión sistólica del brazo de 120 mmHg y una presión sistólica del tobillo de 60 mmHg origina un ABI de 0.5 (60/120). El ABI es inversamente proporcional a la gravedad de la enfermedad. Un ABI en reposo <0.9 se considera anormal. Los valores más bajos corresponden a arteriopatía periférica (*peripheral arterial disease*, PAD) obstructiva gradualmente más grave y claudicación incapacitante. Un ABI <0.3 suele coincidir con isquemia crítica, dolor en reposo y necrosis de tejidos.

La tromboflebitis suele ocasionar dolor (en la pantorrilla o en el muslo) o edema, que también sugieren la posibilidad de embolias pulmonares. El edema de las extremidades inferiores es un signo de insuficiencia cardiaca pero también es consecutivo a factores locales, como várices o tromboflebitis, o a la resección de venas para puentes aortocoronarios. En estas circunstancias el edema suele ser unilateral.

PULSO DE PRESIÓN ARTERIAL

La onda normal de pulso aórtico central se caracteriza por una elevación bastante rápida que forma un pico algo redondeado (fig. 220-1). La muesca anacrótica, presente en la rama ascendente, se produce en el momento del flujo aórtico máximo, justo antes de alcanzarse la presión máxima. La parte descendente, menos empinada, está interrumpida por una aguda deflexión hacia abajo, sincrónica con el cierre de la válvula aórtica, denominada *incisura*. Conforme la onda del pulso se transmite periféricamente, el ascenso inicial se vuelve más empinado, la muesca anacrótica se torna menos marcada y la incisura se sustituye por una escotadura dicrótica más suave. En consecuencia, la palpación del pulso arterial periférico (p. ej., radial) suele proporcionar menos información sobre las alteraciones de la expulsión del ventrículo izquierdo o sobre la función de la válvula aórtica que el examen de un pulso más central (p. ej., el carotídeo). Sin embargo, ciertos hallazgos, como el pulso bisferiens (en mitra) de la insuficiencia aórtica o el pulso alternante, son más evidentes en las arterias periféricas (fig. 220-2).

El pulso carotídeo se examina más fácilmente con el músculo esternocleidomastoideo relajado y la cabeza ligeramente rotada hacia el médico. Para explorar el pulso de la arteria humeral, el médico sostiene el codo relajado del paciente con el brazo derecho, mientras presiona el pulso braquial con el pulgar. Habitualmente se comprime la arteria con el pulgar o dedo índice hasta detectar el pulso más fuerte. El médico debe ejercer varios grados de presión mientras se concentra en las fases de la onda del pulso. Este método, conocido como *trisección*, es útil para valorar la agudeza del ascenso inicial, el máximo sistólico y la pendiente diastólica del pulso arterial. En casi ninguna persona sana se palpa la onda dicrótica.

El pulso pequeño y débil, denominado *pulso parvo*, es frecuente en procesos con disminución del volumen sistólico del ventrículo izquierdo, baja presión del pulso e incremento de la resistencia vascular periférica. El pulso *hipocinético* es producido por hipovolemia, insuficiencia ventricular izquierda, pericarditis constrictiva o estenosis de la válvula mitral. En la estenosis valvular aórtica el pico sistólico retrasado, *pulso tardío*, es consecuencia de la obstrucción a la expulsión del ventrículo izquierdo (fig. 220-2*B*). Por el contrario, el pulso fuerte y saltón (hipercinético) suele relacionarse con incremento del volumen sistólico del ventrículo izquierdo, amplia presión del pulso y disminución de la resistencia vascular periférica. Esto se produce en forma característica en los pacientes con un volumen sistólico anormalmente elevado (como sucede en el bloqueo completo y en la circulación hipercinética debida a ansiedad, anemia, esfuerzo o fiebre) o en pacientes con un escape rápido de la sangre del sistema arterial (persistencia del conducto arterioso, fístula arteriovenosa periférica). Algunos enfermos con insuficiencia mitral o comunicación interventricular también presentan un pulso saltón, ya que la expulsión enérgica del ventrículo izquierdo produce un rápido ascenso del pulso, aunque la duración de la sístole y el volumen sistólico disminuyen. En la insuficiencia aórtica el pulso saltón con ascenso rápido obedece a aumento del volumen sistólico del ventrículo izquierdo y mayor velocidad de expulsión ventricular.

El *pulso bisferiens*, que consta de dos elevaciones sistólicas (fig. 220-2*C*), es típico de insuficiencia aórtica (con o sin estenosis) y de miocardiopatía hipertrófica (cap. 231). En esta última, el ascenso inicial de la onda del pulso es rápido y fuerte, produciendo el primer pico sistólico ("onda de percusión")

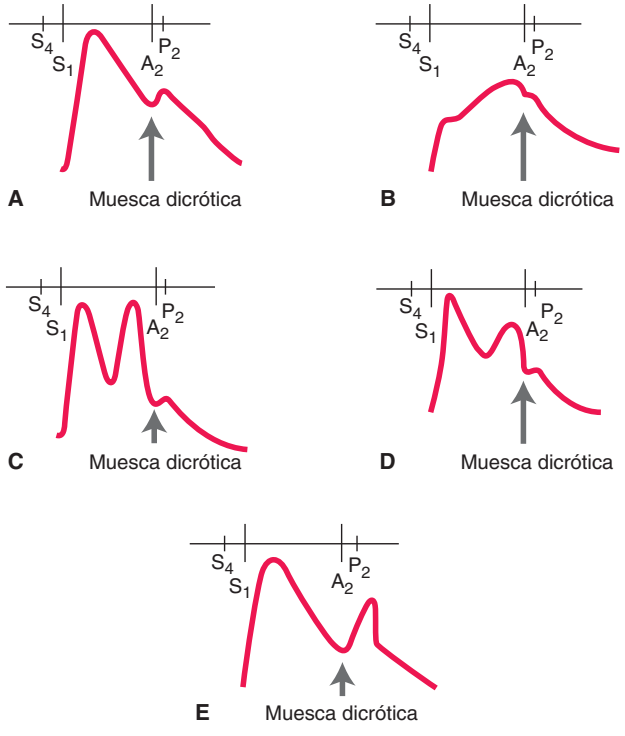

FIGURA 220-2. Esquemas de los cambios en la configuración del pulso carotídeo y su diagnóstico diferencial. También se ilustran los ruidos cardiacos. ***A.*** Normal. A_2, componente aórtico del segundo ruido cardiaco; S_1, primer ruido cardiaco; S_4, ruido auricular. ***B.*** Pulso anacrótico con un impulso inicial lento. El impulso máximo se observa próximo a S_2. Estas características sugieren una obstrucción fija del tracto de salida ventricular izquierdo, como ocurre en la estenosis de la válvula aórtica. ***C.*** Pulso bisferiens en el que las ondas de percusión y corriente ocurren durante la sístole. Este tipo de contorno del pulso carotídeo se observa más a menudo en pacientes con insuficiencia aórtica hemodinámicamente significativa o una combinación de estenosis e insuficiencia aórtica con insuficiencia dominante. Raras veces se percibe a la cabecera del enfermo por medio de palpación. ***D.*** En la miocardiopatía obstructiva hipertrófica, la onda del pulso aumenta con rapidez y el nivel mínimo va sucedido de un pulso más leve de elevación positiva lenta. ***E.*** Un pulso dicrótico se debe a una onda dicrótica acentuada y tiende a presentarse en pacientes con sepsis, insuficiencia cardiaca grave, choque hipovolémico, taponamiento cardiaco o reemplazo de la válvula aórtica. *[De K Chatterjee: Bedside evaluation of the heart: The physical examination, en Cardiology: An Illustrated Text/Reference, K Chatterjee, W Parmley (eds). Philadelphia, JB Lippincott, 1991.]*

(fig. 220-2*D*). A continuación tiene lugar una breve disminución de la presión, debida a la brusca reducción mesosistólica de la velocidad de expulsión ventricular izquierda, momento en el que aparece una obstrucción grave. Esta disminución de la presión va seguida de una onda pulsátil positiva más pequeña y más lenta ("onda de arrastre"), producida por la expulsión ventricular continuada y por las ondas reflejadas desde la periferia. El pulso dicrótico tiene dos ondas palpables, una en la sístole y otra en la diástole (fig. 220-2*E*). A menudo denota un volumen sistólico muy reducido, particularmente en los enfermos que padecen miocardiopatía dilatada.

El *pulso alternante* se refiere a un patrón caracterizado por una alteración regular de la amplitud de la presión del pulso, pese a que existe un ritmo regular. Se debe a la fuerza contráctil alternante del ventrículo izquierdo; por lo general, denota una grave descompensación ventricular izquierda y suele ocurrir en pacientes que también tienen un tercer ruido cardiaco. El pulso alternante también aparece durante una taquicardia paroxística, después de la misma o, en las personas sin cardiopatía, durante varios latidos posterior a una extrasístole. En el *pulso bigémino* existe también una alteración regular de la amplitud de la presión del pulso, pero se debe a una extrasístole ventricular que sigue a cada latido regular. En el *pulso paradójico* se acentúa la disminución de la presión arterial sistólica y la disminución de la amplitud del pulso arterial que normalmente ocurre durante la inspiración. En los pacientes con taponamiento pericárdico (cap. 232), obstrucción respiratoria u obstrucción de la vena cava superior, la reducción de la presión sistólica suele ser mayor de 10 mmHg y el pulso periférico desaparece por completo durante la inspiración.

La palpación simultánea de los pulsos radial y femoral, que suelen ser casi coincidentes, es importante para descartar coartación aórtica, en la cual el pulso femoral es más débil y retrasado (cap. 229).

PULSO VENOSO YUGULAR (JVP)

Los dos objetivos principales de la exploración de las venas del cuello son la inspección de la forma de sus ondas y el cálculo de la presión venosa central (*central venous pressure*, CVP). En la mayoría de los pacientes la yugular interna es la vena idónea para ambos propósitos. Por lo general, la pulsación máxima de la yugular interna se observa cuando el tronco está inclinado menos de 30°. En los pacientes con presión venosa alta resulta necesario elevar más el tronco, a veces hasta 90°. Cuando los músculos del cuello están relajados, la iluminación tangencial de la piel sobre la vena muestra las pulsaciones de la yugular interna. La palpación simultánea de la carótida izquierda ayuda al médico a precisar cuáles son las pulsaciones venosas y a relacionarlas con las fases del ciclo cardiaco.

El pulso venoso yugular (*jugular venous pulse*, JVP) normal refleja los cambios fásicos de presión en la aurícula derecha y consta de dos, o a veces tres, ondas positivas y dos depresiones negativas (figs. 220-1*B* y 220-3). La onda presistólica positiva *a* se debe a la distensión venosa producida por la contracción de la aurícula derecha y es la onda dominante del JVP, especialmente durante la inspiración. Las ondas *a* grandes indican que la aurícula derecha se contrae contra una resistencia aumentada, como ocurre en la estenosis tricuspídea (fig. 220-3) o, más a menudo, cuando existe un aumento de la resistencia al llenado del ventrículo derecho (hipertensión pulmonar o estenosis pulmonar). También se producen ondas *a* grandes durante las arritmias, siempre que la aurícula derecha se contrae mientras la válvula tricúspide permanece cerrada por la sístole ventricular derecha. Estas ondas *a* "en cañón" pueden ser regulares (durante el ritmo de la unión) o irregulares (como en el caso de la disociación auriculoventricular con taquicardia ventricular o en el bloqueo cardiaco completo). La onda *a* desaparece en los pacientes con fibrilación auricular, mientras que en los enfermos con bloqueo auriculoventricular de primer grado aumenta el tiempo transcurrido entre la onda *a* y el pulso carotídeo.

La onda *c*, que se observa con frecuencia en el JVP (fig. 220-1), es una onda positiva producida por la entrada de la válvula tricúspide en la aurícula derecha durante la sístole isovolumétrica del ventrículo derecho y por el impacto de la arteria carótida adyacente a la vena yugular. La onda descendente *x* deriva de la combinación de la relajación auricular con el desplazamiento hacia abajo de la válvula tricúspide durante la sístole ventricular. En los pacientes con pericarditis constrictiva la descendente *x* a menudo se acentúa durante la sístole (fig. 220-3), pero el nadir de esta onda se reduce en la dilatación del ventrículo derecho y con frecuencia se invierte en la insuficiencia tricuspídea. La onda *v* positiva, sistólica tardía, resulta del aumento del volumen de sangre en la aurícula derecha durante la sístole ventricular, cuando la válvula tricúspide está cerrada. Si existe insuficiencia tricuspídea, la onda *v* se torna más prominente, y cuando la insuficiencia se agrava, la combinación de una onda *v* prominente y la desaparición de la onda *x* descendente produce una gran onda sistólica positiva única. Cuando se alcanza el máximo de la onda *v*, la presión en la aurícula derecha disminuye por la menor prominencia de la válvula tricúspide en la aurícula derecha a medida que decrece la presión ventricular y se abre la válvula tricúspide (fig. 220-3).

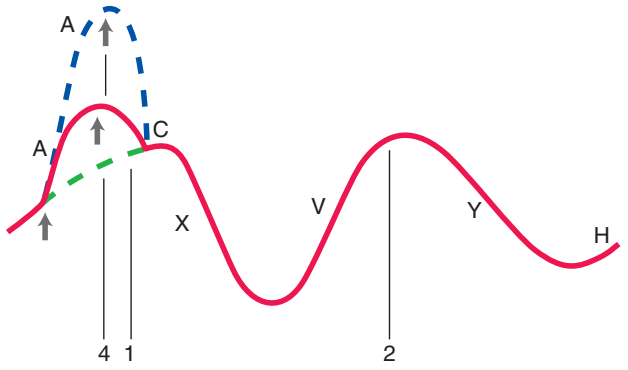

FIGURA 220-3. Pulso venoso yugular. Se muestra el contorno normal con la *línea roja continua*. No se observa la onda A *(a)* en la fibrilación auricular (*línea verde discontinua*). La onda A adopta un gran tamaño cuando se contrae la aurícula derecha contra un volumen sanguíneo mayor que el normal, un ventrículo derecho no distensible o hipertrófico, o una válvula tricúspide en fase de cierre o cerrada (*línea azul discontinua*). Las flechas indican el inicio y el pico de la onda A. Los números representan los ruidos cardiacos. El cuarto ruido cardiaco coincide con el pico de la onda A grande o gigante. *[De TC Evans, et al: Physical examination, en Cardiology: Fundamentals and Practice, 2d ed, ER Giuliani (ed). St. Louis, Mosby-Year Book, 1991, reproducida con autorización de la Fundación Mayo.]*

Esta rama descendente negativa (onda *y* descendente del JVP) obedece fundamentalmente a la abertura de la válvula tricúspide, seguida por la entrada rápida de sangre en el ventrículo derecho. En la insuficiencia tricuspídea grave existe, al principio de la diástole, una onda *y* descendente rápida y profunda. Los pacientes con pericarditis constrictiva o con insuficiencia cardiaca derecha grave y presión venosa elevada presentan un pulso venoso caracterizado por un descenso rápido y profundo de la onda *y* y un ascenso rápido hacia la línea basal. Un descenso lento de la onda *y* en el JVP sugiere una obstrucción en el llenado del ventrículo derecho, como ocurre en la estenosis tricuspídea o en el mixoma de la aurícula derecha.

Para calcular con exactitud la presión venosa central lo mejor es utilizar la vena yugular interna, con el ángulo esternal como punto de referencia, ya que en la mayoría de los pacientes el centro de la aurícula derecha se sitúa unos 5 cm por debajo de este ángulo, con independencia de la posición del cuerpo. Se examina al paciente en el grado óptimo de elevación del tronco para observar las pulsaciones venosas. Se determina la distancia vertical entre la parte superior de la columna venosa oscilante y el nivel del ángulo esternal, que generalmente es inferior a 3 cm (3 + 5 = 8 cm de sangre). La causa más frecuente de elevación de la presión venosa consiste en un aumento de la presión diastólica del ventrículo derecho.

En los pacientes con posible insuficiencia alterada ventricular derecha y CVP normal en reposo resulta útil la *prueba del reflujo abdominoyugular*. Se coloca la palma de la mano sobre el abdomen del enfermo y se ejerce una presión firme durante 10 s o más. En una persona normal, esta maniobra no altera la presión venosa yugular de forma significativa, pero cuando la función del lado derecho del corazón se encuentra alterada, suele incrementarse el nivel superior de la pulsación venosa. Una prueba abdominoyugular positiva se define como un incremento del JVP durante 10 s de compresión centroabdominal firme, seguido de un descenso brusco de la presión, de 4 cm, al retirar la compresión. La causa más frecuente de pruebas positivas es la insuficiencia cardiaca derecha secundaria a elevación de las presiones de llenado del hemicardio izquierdo. La compresión abdominal también puede provocar el JVP típico de la insuficiencia tricuspídea cuando la onda del pulso en reposo es normal. El *signo de Kussmaul*, un aumento en lugar de la disminución normal de la CVP durante la inspiración, casi siempre obedece a insuficiencia ventricular derecha de carácter grave; se trata de un signo frecuente en los pacientes con pericarditis constrictiva o infarto del ventrículo derecho.

PALPACIÓN PRECORDIAL

La ubicación, amplitud, duración y dirección del impulso cardiaco generalmente se palpan con las yemas de los dedos. El impulso normal de la punta del

ventrículo izquierdo está situado en la línea mesoclavicular o a la izquierda de la misma a nivel del cuarto o quinto espacio intercostal. La hipertrofia del ventrículo izquierdo aumenta la amplitud, duración y a menudo la magnitud del impulso normal del ventrículo izquierdo. El impulso se puede desplazar hacia afuera y hacia abajo al sexto o al séptimo espacio intercostal, sobre todo en pacientes con sobrecarga del ventrículo izquierdo como la que ocurre en caso de insuficiencia aórtica o miocardiopatía dilatada. La hipertrofia del ventrículo derecho a menudo origina un levantamiento sistólico prolongado en la zona paraesternal izquierda inferior, que comienza durante la protosístole y que es sincrónico con el impulso apical del ventrículo izquierdo.

En los pacientes con disinergia ventricular izquierda por una cardiopatía isquémica o de miocardiopatía difusa por alguna otra causa aparecen pulsaciones precordiales anormales durante la sístole. Se palpan principalmente en el mesoprecordio izquierdo, a uno o dos espacios intercostales por arriba del ápice del ventrículo izquierdo.

Los pacientes con insuficiencia mitral grave a menudo muestran un levantamiento paraesternal izquierdo producido por el desplazamiento anterior del ventrículo derecho a causa del crecimiento de la aurícula izquierda. La pulsación de la arteria pulmonar suele ser visible y palpable en el segundo espacio intercostal izquierdo. Esta pulsación suele denotar hipertensión pulmonar o un aumento en el flujo sanguíneo pulmonar.

Los *frémitos* son vibraciones palpables de baja frecuencia que se relacionan con soplos cardiacos. El soplo sistólico de la insuficiencia mitral a veces se palpa en el ápice cardiaco. Cuando se coloca la palma de la mano sobre la región precordial, el frémito de la estenosis aórtica cruza la palma hacia el lado derecho del cuello, en tanto que el de la estenosis pulmonar irradia con más frecuencia al lado izquierdo. El frémito producido por una comunicación interventricular suele localizarse en el tercero o el cuarto espacio intercostal, cerca del borde esternal izquierdo.

En todos los pacientes debe practicarse la *percusión* para identificar la posición normal o anormal del corazón, el estómago y el hígado.

AUSCULTACIÓN CARDIACA

Para obtener la mayor información posible de la auscultación cardiaca el médico debe tener en cuenta varios hechos: 1) la auscultación se debe llevar a cabo en una habitación silenciosa para evitar distracciones causadas por el ruido de la actividad normal. 2) Para una auscultación óptima la atención se debe centrar en la fase del ciclo en la que cabe esperar la aparición del hallazgo auscultatorio. 3) Con el fin de determinar con precisión el momento en que aparece un ruido o soplo habrá que considerar su relación con otros fenómenos del ciclo cardiaco (pulso carotídeo, JVP o impulso apical).

RUIDOS CARDIACOS

Los componentes principales de los ruidos cardiacos son las vibraciones que acompañan a la aceleración o desaceleración brusca de la sangre en el aparato cardiovascular. Los estudios que realizan simultáneamente registros ecocardiográficos y fonográficos indican que el primer y segundo ruidos cardiacos se deben principalmente al cierre de las válvulas auriculoventricular (AV) y semilunares, y a los acontecimientos que acompañan al mismo. La intensidad del *primer ruido cardiaco* (*first heart sound*, S_1) depende de: 1) la posición de las valvas mitrales al comienzo de la sístole ventricular; 2) la velocidad con que aumenta la presión en el ventrículo izquierdo; 3) la presencia o ausencia de anormalidades estructurales de la válvula mitral, y 4) la cantidad de tejidos, aire o líquido entre el corazón y el estetoscopio.

El S_1 es más intenso cuando la diástole se acorta por taquicardia, si aumenta el flujo auriculoventricular a consecuencia de un gasto cardiaco elevado o se prolonga por una estenosis mitral, o cuando la contracción auricular precede a la contracción ventricular en un intervalo excepcionalmente corto, lo que se traduce en un intervalo PR corto. El S_1 acentuado de la estenosis mitral significa que la válvula es flexible y permanece abierta al comienzo de la contracción isovolumétrica, como resultado de la elevación de la presión en la aurícula izquierda. Un S_1 suave se debe a una conducción defectuosa del ruido a través de la pared torácica, una elevación lenta de la presión en el ventrículo izquierdo, un intervalo PR largo o un cierre valvular imperfecto, como ocurre en la insuficiencia mitral. El S_1 también es más suave cuando la valva anterior de la válvula mitral es inmóvil por rigidez o calcificación, incluso en presencia de estenosis mitral.

El desdoblamiento de los dos componentes de tono alto del S_1 en 10 a 30 ms es un fenómeno normal (fig. 220-1*A*). El primer componente del S_1 se atribuye al cierre de la válvula mitral y el segundo al cierre de la tricúspide. Un desdoblamiento mayor de este ruido generalmente es resultado de un bloqueo completo de rama derecha, con el consiguiente retraso en el inicio del ascenso de la presión en el ventrículo derecho.

Desdoblamiento del segundo ruido cardiaco. Este ruido (*second heart sound*, S_2) por lo común se desdobla en sus componentes aórtico (A_2) y pulmonar (P_2) perfectamente audibles y separados durante la inspiración, momento en que el aumento del flujo que llega al ventrículo derecho incrementa su volumen sistólico y el periodo de expulsión y con ello retrasa el cierre de la válvula pulmonar. El P_2 coincide con la incisura de la curva de presión de la arteria pulmonar, que está separada del trazo de la presión del ventrículo derecho por un intervalo denominado *tiempo de espera*. El valor absoluto de este lapso refleja la resistencia al flujo del lecho pulmonar y la impedancia característica del lecho vascular pulmonar. Cuando existe una sobrecarga de volumen del ventrículo derecho y una red vascular pulmonar elástica, el intervalo se prolonga y el desdoblamiento fisiológico del S_2 se acentúa. Sin embargo, en los pacientes con incremento de la resistencia vascular pulmonar el tiempo de espera es muy reducido y existe un pequeño desdoblamiento del S_2. El desdoblamiento que persiste durante la espiración (se escucha mejor en el foco pulmonar o el borde esternal izquierdo) suele ser anormal cuando el paciente se encuentra erguido. Este desdoblamiento es producido por numerosas causas: retraso en la activación del ventrículo derecho (bloqueo de rama derecha); extrasístoles del ventrículo izquierdo; marcapasos en el ventrículo izquierdo; prolongación de la contracción ventricular derecha con aumento de la sobrecarga de presión del ventrículo derecho (embolia o estenosis pulmonar), o retraso del cierre de la válvula pulmonar por sobrecarga de volumen del ventrículo derecho a causa de insuficiencia ventricular o disminución de la impedancia del lecho vascular pulmonar y un tiempo de permanencia prolongado (comunicación interauricular).

Cuando existe hipertensión pulmonar, el P_2 es intenso y el desdoblamiento del segundo ruido puede ser normal o bien estar disminuido o acentuado, dependiendo de la causa de la hipertensión pulmonar, de la resistencia vascular pulmonar y de la presencia o ausencia de descompensación del ventrículo derecho. El cierre precoz de la válvula aórtica, que acompaña a la insuficiencia mitral y la comunicación interventricular, a veces provoca también un desdoblamiento que persiste durante la espiración. En los pacientes con comunicación interauricular, la proporción del llenado de la aurícula derecha, que depende de la aurícula izquierda y de las venas cavas, varía de forma recíproca durante el ciclo respiratorio, de tal manera que el llenado de la aurícula derecha permanece relativamente constante. En consecuencia, el volumen y la duración de la expulsión del ventrículo derecho no aumentan significativamente durante la inspiración y, por consiguiente, existe un incremento muy exiguo del desdoblamiento del S_2 durante la inspiración. Este fenómeno, denominado *desdoblamiento fijo* del segundo ruido, tiene gran importancia diagnóstica.

Un retraso en el cierre de la válvula aórtica que determina que el P_2 preceda al A_2 origina lo que se conoce como desdoblamiento invertido (paradójico) del S_2. En tales circunstancias, el desdoblamiento es máximo durante la espiración y disminuye en la inspiración, con el retraso normal del cierre de la válvula pulmonar. Las causas más frecuentes de desdoblamiento invertido del S_2 son el bloqueo de rama izquierda y el retraso en la excitación del ventrículo izquierdo causado por una extrasístole del ventrículo derecho. La prolongación mecánica de la sístole ventricular izquierda, que determina una inversión del desdoblamiento del S_2, se debe a los siguientes factores: obstrucción grave del flujo aórtico, gran cortocircuito aorta-arteria pulmonar, hipertensión sistólica, cardiopatía isquémica o miocardiopatía con insuficiencia ventricular izquierda. Normalmente, en el segundo espacio intercostal izquierdo P_2 es más suave que A_2; si en este foco P_2 es más intenso que A_2, esto sugiere una hipertensión pulmonar, excepto en los pacientes con comunicación interauricular.

Eventos sistólicos. El *solplo de expulsión* es un tono neto, de frecuencia elevada que se produce al comienzo de la sístole, muy próximo al primer ruido cardiaco (fig. 220-1*B*, ES). Aparecen ruidos de expulsión cuando existe estenosis de las válvulas semilunares y en los trastornos que acompañan a la dilatación de la aorta o la arteria pulmonar. Los *chasquidos mesosistólicos* o *no expulsivos*, con o sin soplo telesistólico, a menudo denotan prolapso de una o de ambas valvas de la válvula mitral (cap. 230). Probablemente son consecuencia de la longitud desigual de las cuerdas tendinosas y se escuchan mejor en la parte inferior del borde esternal izquierdo y en la punta del ventrículo izquierdo. Los chasquidos sistólicos generalmente aparecen después del solplo sistólico de expulsión.

Ruidos diastólicos. El *chasquido de abertura* (*opening snap*, OS) (fig. 220-1*A*) es un ruido protodiastólico, breve y de alta frecuencia, que por lo general es producido por estenosis de una válvula auriculoventricular, casi siempre mitral. En general, se escucha mejor en la parte inferior del borde esternal izquierdo y se irradia hacia la base del corazón. El intervalo entre el A_2 y el chasquido de abertura es inversamente proporcional a la presión media de la aurícula izquierda y oscila entre 0.04 y 0.12 s. El chasquido de abertura por estenosis tricuspídea es telediastólico y a menudo se pasa por alto. En los pacientes con un mixoma de la aurícula izquierda aparece un ruido apagado que coincide con un chasquido de abertura, pero por lo general tiene un tono más grave.

El *tercer ruido cardiaco* (*third heart sound*, S_3) (fig. 220-1*A*) es un ruido de baja frecuencia producido en el ventrículo 0.14 a 0.16 s después del A_2, cuando termina el llenado rápido. Este ruido es frecuente en los niños sanos y los pacientes con un gasto cardiaco elevado. Sin embargo, en las personas mayores de 40 años, el S_3 suele indicar descompensación ventricular, insuficiencia de la válvula auriculoventricular u otros trastornos en los que aumenta la velocidad o el volumen de llenado ventricular. El S_3 izquierdo se escucha mejor colocando la campana del estetoscopio en la punta del ventrículo izquierdo durante la espiración y con el paciente en decúbito lateral izquierdo. El S_3 derecho se aprecia sobre todo en el borde esternal izquierdo o justo por debajo del apéndice xifoides, y habitualmente aumenta durante la inspiración. El tercer ruido cardiaco suele desaparecer con el tratamiento de la insuficiencia cardiaca. En los pacientes con pericarditis constrictiva es frecuente auscultar un tercer ruido de tono más alto y prematuro (0.10 a 0.12 s después del A_2) que se conoce como golpe pericárdico (cap. 232); su presencia obedece al efecto restrictivo del pericardio adherente, que detiene bruscamente el llenado diastólico.

El *cuarto ruido cardiaco* (*fourth heart sound*, S_4) es un ruido presistólico de baja frecuencia producido en el ventrículo durante el llenado que indica contracción auricular eficaz y se escucha mejor con la campana del estetoscopio. Este ruido falta en los pacientes con fibrilación auricular. El S_4 surge cuando la hipoelasticidad ventricular aumenta la resistencia al llenado del ventrículo y a menudo aparece en los pacientes con hipertensión arterial, estenosis aórtica, miocardiopatía hipertrófica, cardiopatía isquémica e insuficiencia mitral aguda. La mayoría de los pacientes con un infarto agudo del miocardio y ritmo sinusal tienen un S_4 audible. Su intensidad es mayor en la punta del ventrículo izquierdo, con el paciente en decúbito lateral izquierdo, y se acentúa con el ejercicio isotónico o isométrico ligero en posición supina. El S_4 derecho aparece en algunos pacientes con hipertrofia ventricular derecha secundaria a estenosis o hipertensión pulmonar y con frecuencia se acompaña de una onda *a* presistólica prominente en el pulso venoso yugular. El S_4 suele acompañar al retraso en la conducción auriculoventricular, incluso en ausencia de una cardiopatía clínica. La frecuencia del S_4 audible aumenta con la edad. La importancia de un S_4 audible en los adultos sin otros datos de cardiopatía sigue siendo controversial.

SOPLOS CARDIACOS

(Véase también **cap. e8.**) La valoración del paciente con un soplo cardiaco es muy variable y depende de su intensidad, momento de aparición durante el ciclo cardiaco, ubicación e irradiación, así como de la respuesta a diversas maniobras fisiológicas. La intensidad de los soplos se clasifica en grados desde el I hasta el VI. Un soplo grado I es tan débil que sólo se escucha realizando un esfuerzo especial; un soplo grado IV suele acompañarse de un frémito; un soplo grado VI es audible cuando se retira el estetoscopio del tórax. La configuración de un soplo puede ser creciente, decreciente, creciente-decreciente (en forma de diamante) o en meseta **(fig. 220-4)**. El momento preciso en que empieza y en que cesa depende del instante en el ciclo cardiaco en el cual aparece y desaparece una diferencia de presión adecuada entre dos cavidades.

La ubicación en el tórax donde se ausculta mejor el soplo y de las áreas hacia las que se irradia ayuda a identificar la estructura cardiaca en la que se origina. Por ejemplo, el soplo de la estenosis valvular aórtica suele ser más intenso en el segundo espacio intercostal derecho y se irradia a las arterias carótidas. Por lo contrario, el soplo de la insuficiencia mitral casi siempre es más intenso en la punta, pero puede irradiarse al borde esternal izquierdo y a la base del corazón (cuando está afectada predominantemente la valva posterior) o a la axila y la espalda, cuando es la valva anterior la más afectada.

Efectos de las intervenciones fisiológicas. Al observar los cambios en las características del soplo durante las maniobras que modifican la hemodinamia cardiaca por lo general es posible identificar su origen y significado **(cuadro 220-1)**.

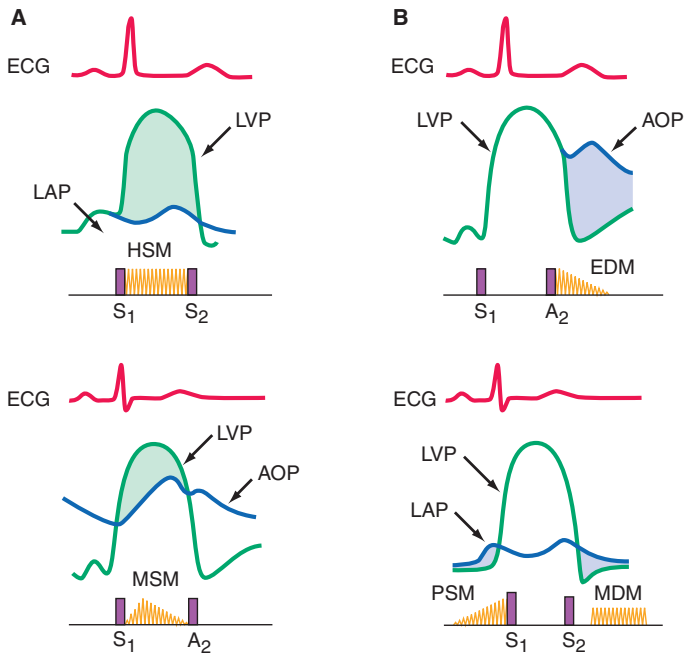

FIGURA 220-4. *A.* Esquema del electrocardiograma (ECG), presión aórtica (*aortic pressure*, AOP), presión del ventrículo izquierdo (*left ventricular pressure*, LVP) y presión de la aurícula izquierda (*left atrial pressure*, LAP). Las áreas sombreadas indican la diferencia de presión transvalvular durante la sístole. HSM, soplo holosistólico (*holosystolic murmur*); MSM, soplo mesosistólico (*midsystolic murmur*). ***B.*** Representación gráfica del ECG, presión aórtica (AOP), presión ventricular izquierda (LVP) y presión en la aurícula izquierda (LAP); las áreas sombreadas indican la diferencia transvalvular de la presión diastólica. EDM, soplo protodiastólico (*early diastolic murmur*); PSM, soplo presistólico (*presystolic murmur*); MDM, soplo mesodiastólico (*middiastolic murmur*).

Soplos sistólicos • ***SOPLOS HOLOSISTÓLICOS (PANSISTÓLICOS).*** Éstos se generan cuando fluye sangre entre dos cavidades que tienen presiones muy diferentes durante la sístole, como sucede entre el ventrículo izquierdo y la aurícula izquierda o el ventrículo derecho. El gradiente de presión comienza al principio de la contracción y persiste hasta que casi se ha completado la relajación. Por tanto, los soplos holosistólicos comienzan antes de la expulsión aórtica y, en el foco de intensidad máxima, se inician con S_1 y terminan después de S_2. Los soplos holosistólicos acompañan a la insuficiencia mitral o tricuspídea y a veces a la comunicación interventricular.

El soplo de insuficiencia tricuspídea por hipertensión pulmonar es holosistólico y suele aumentar durante la inspiración. No todos los pacientes con insuficiencia mitral o tricuspídea o comunicación interventricular presentan soplos holosistólicos. La regurgitación de la insuficiencia valvular leve que se identifica por medio de Doppler a color (cap. 222) casi nunca se acompaña de un soplo audible.

SOPLOS MESOSISTÓLICOS. Han sido llamados también *soplos sistólicos de expulsión* y su forma característica es creciente/decreciente; aparecen cuando el corazón expulsa la sangre a través de los tractos de salida aórtico o pulmonar (fig. 220-4). El soplo comienza poco después del S_1, cuando la presión ventricular es suficiente para abrir la válvula semilunar. Conforme aumenta la velocidad de expulsión se acentúa el soplo y a medida que aquélla declina el soplo disminuye. El soplo termina antes de que la presión ventricular descienda lo suficiente como para permitir el cierre de las valvas aórticas o pulmonares. Cuando las válvulas semilunares son normales, el origen del soplo es el aumento de la velocidad del flujo (como ocurre en los trastornos con gasto cardiaco elevado), la expulsión a un vaso dilatado por detrás de la válvula o la transmisión acentuada del sonido a través de una pared torácica delgada. La mayor parte de los soplos funcionales benignos es de tipo mesosistólico y se origina en la vía de expulsión pulmonar. La obstrucción valvular o subvalvular de alguno de los ventrículos también genera este tipo de soplo mesosistólico, cuya intensidad es directamente proporcional al flujo.

El soplo de la estenosis aórtica es el prototipo de soplo mesosistólico del lado izquierdo. La ubicación e irradiación de este soplo tienen que ver con la dirección del chorro de sangre que entra a gran velocidad en la raíz aórtica.

CUADRO 220-1 EFECTOS DE LAS INTERVENCIONES FISIOLÓGICAS Y FARMACOLÓGICAS SOBRE LA INTENSIDAD DE LOS SOPLOS Y LOS RUIDOS CARDIACOS

Respiración.	Los soplos sistólicos por TR o flujo pulmonar a través de una válvula normal o estenótica y los soplos diastólicos de TS o PR suelen aumentar con la inspiración, como lo hacen los S_3 y S_4 del lado derecho. Los soplos y ruidos del lado izquierdo suelen ser más intensos durante la espiración, como en el ruido de la expulsión pulmonar.
Maniobra de Valsalva.	La mayoría de los soplos disminuyen en duración y en intensidad. Dos excepciones son el soplo sistólico de la HCM, que suele aumentar mucho, y el del MVP, que se hace más largo y a menudo más intenso. Tras la maniobra de Valsalva, los soplos del lado derecho tienden a volver a la intensidad previa antes que los soplos del lado izquierdo.
Después de VPB o AF.	Los soplos que se originan en las valvas semilunares normales o estenóticas aumentan durante el ciclo que sigue a una VPB o tras un ciclo largo en la AF. Por el contrario, los soplos sistólicos de la insuficiencia AV no cambian, disminuyen (disfunción de los músculos papilares) ni se hacen más cortos (MVP).
Cambios posturales.	En la posición *erguida,* la mayor parte de los soplos disminuye de intensidad; dos excepciones son el soplo de la HCM, que se hace más intenso, y el del MVP, que se prolonga y a menudo aumenta en intensidad. En *cuclillas,* aumenta la fuerza de la mayoría de los soplos, pero los de la HCM y el MVP suelen suavizarse y pueden desaparecer. La elevación pasiva de los miembros inferiores provoca el mismo efecto.
Ejercicio.	Los soplos producidos por el flujo a través de válvulas normales y obstruidas (p. ej., PS, MS) aumentan con el ejercicio isotónico e isométrico moderado (barras). Los soplos de la MR, VSD y AR también aumentan con el ejercicio de barras. Sin embargo, el soplo de la HCM con frecuencia disminuye durante el ejercicio de barras submáximo. Los S_4 y S_3 izquierdos con frecuencia se acentúan con el ejercicio, especialmente cuando se deben a cardiopatía isquémica.

Nota: TR, insuficiencia tricuspídea (*tricuspid regurgitation*); TS, estenosis tricuspídea (*tricuspid stenosis*); PR, insuficiencia pulmonar (*pulmonic regurgitation*); HCM, miocardiopatía hipertrófica (*hypertrophic cardiomyopathy*); MVP, prolapso de la válvula mitral (*mitral valve prolapse*); PS, estenosis pulmonar (*pulmonic stenosis*); MS, estenosis mitral (*mitral stenosis*); MR, insuficiencia mitral (*mitral regurgitation*); VSD, comunicación interventricular (*ventricular septal defect*); AR, insuficiencia aórtica (*aortic regurgitation*); VPB, extrasístole ventricular (*ventricular premature beat*); AF, fibrilación auricular (*atrial fibrillation*).

En la *estenosis valvular aórtica* el soplo es más intenso en el segundo espacio intercostal derecho y se irradia hacia el cuello. El soplo puede desaparecer sobre el esternón y aparecer de nuevo a nivel del ápice, dando la falsa impresión de una insuficiencia mitral (fenómeno de Gallavardin). En la miocardiopatía hipertrófica el soplo mesosistólico se origina en la cavidad ventricular izquierda y es más intenso en la parte baja del borde esternal izquierdo y el ápice, con una irradiación relativamente insignificante hacia las carótidas. Cuando la válvula aórtica se encuentra inmóvil (calcificada), el ruido de cierre aórtico (A_2) es suave e inaudible, de manera que es difícil establecer la duración y la configuración del soplo.

La edad del paciente y el foco de mayor intensidad ayudan a establecer el significado de los soplos mesosistólicos. Así pues, en un adulto joven con una pared costal delgada y una circulación sanguínea veloz la presencia de un soplo mesosistólico débil o moderado que sólo se ausculta en el foco pulmonar no tiene importancia clínica, en tanto que un soplo algo más intenso en el foco aórtico indica quizá una estenosis aórtica congénita. En los pacientes de edad avanzada los soplos del flujo pulmonar son raros, en tanto que los soplos sistólicos aórticos son frecuentes y son producidos por dilatación aórtica, estenosis aórtica o engrosamiento no estenótico de las valvas aórticas. Los soplos mesosistólicos aórticos y pulmonares son más intensos durante el ciclo cardiaco que sigue a una extrasístole ventricular, en tanto que los provocados por insuficiencia mitral no cambian o se tornan más suaves. A veces es necesario realizar una ecocardiografía o un cateterismo cardiaco para diferenciar un soplo funcional llamativo y exagerado de un soplo por estenosis congénita o adquirida de una válvula semilunar.

SOPLOS PROTOSISTÓLICOS. Estos soplos comienzan con el primer ruido cardiaco y terminan en la mesosístole. En las *grandes comunicaciones interventriculares con hipertensión pulmonar* el cortocircuito al final de la sístole es leve o nulo y se traduce en un soplo protosistólico. Las *comunicaciones interventriculares muy pequeñas* se acompañan de un soplo similar. Un soplo protosistólico indica *insuficiencia tricuspídea en ausencia de hipertensión pulmonar.* Esta lesión es frecuente en las personas que abusan de los narcóticos y padecen endocarditis infecciosa. En los pacientes con insuficiencia mitral aguda y una gran onda *v* en la aurícula izquierda no elástica, frecuentemente se ausculta un soplo protosistólico intenso, que pierde intensidad a medida que disminuye el gradiente de presión entre el ventrículo y la aurícula izquierda al final de la sístole (cap. 230).

SOPLOS TELESISTÓLICOS. Estos soplos apicales son débiles o de intensidad moderada, de frecuencia elevada, comienzan tras la expulsión y no enmascaran ninguno de los ruidos cardiacos. Probablemente son producidos por la disfunción de los músculos papilares a causa de un infarto o isquemia, o por su distorsión a consecuencia de la dilatación del ventrículo izquierdo. En ocasiones aparecen sólo durante la angina, pero son frecuentes en los pacientes con infarto de miocardio o miocardiopatía difusa. Los soplos telesistólicos que aparecen después de chasquidos mesosistólicos se deben a insuficiencia sistólica mitral tardía secundaria a prolapso de la válvula mitral en la aurícula izquierda (cap. 230).

Soplos diastólicos • ***SOPLOS PROTODIASTÓLICOS.*** Estos soplos comienzan con el S_2 o poco después, tan pronto como la presión del ventrículo correspondiente desciende por debajo de la presión aórtica o pulmonar. Los soplos de alta frecuencia de la insuficiencia aórtica o pulmonar por hipertensión pulmonar generalmente son decrecientes, ya que durante la diástole disminuyen de modo progresivo el volumen o la velocidad de la regurgitación. Los soplos débiles y de alta frecuencia de la insuficiencia aórtica son difíciles de auscultar salvo que se busquen intencionalmente, aplicando presión firme con el diafragma del estetoscopio sobre el borde medioesternal izquierdo, con el paciente sentado e inclinado hacia delante y en espiración completa. El soplo diastólico de la insuficiencia aórtica aumenta cuando se eleva bruscamente la presión arterial, como ocurre con el ejercicio de barras.

SOPLOS MESODIASTÓLICOS. Estos soplos por lo general provienen de la válvula mitral o tricúspide, aparecen al principio del llenado ventricular y son producidos por la desproporción entre el diámetro del orificio valvular y la velocidad del flujo. Si el flujo es normal o excesivo, estos soplos llegan a ser bastante intensos (grado III/VI) aunque la estenosis auriculoventricular sea leve. Por el contrario, cuando el gasto cardiaco se encuentra notablemente reducido, el soplo puede ser suave o incluso ausente, aun cuando exista obstrucción grave. Cuando la estenosis es pronunciada, el soplo diastólico se prolonga y la duración del mismo resulta más fiable que su intensidad para valorar la gravedad de la obstrucción.

El soplo mesodiastólico de tono bajo de la estenosis mitral aparece después del chasquido de abertura. Se debe buscar de forma intencional, colocando la campana del estetoscopio sobre el choque de la punta del ventrículo izquierdo, que se localiza mejor con el paciente inclinado hacia la izquierda. A menudo el soplo de la estenosis mitral sólo se escucha a la izquierda de la punta ventricular y su intensidad aumenta con ejercicio ligero en decúbito supino. En la estenosis tricuspídea, el soplo mesodiastólico se ubica en un área relativamente limitada del borde esternal izquierdo y su intensidad aumenta durante la inspiración.

En los enfermos con comunicación interventricular, persistencia del conducto arterioso o insuficiencia mitral aparecen soplos mesodiastólicos que se generan en la válvula mitral, mientras que en los pacientes con insuficiencia tricuspídea o comunicación interauricular los soplos se generan en la válvula tricúspide. Estos soplos son producidos por el flujo torrencial a través de la válvula auriculoventricular, por lo general aparecen después de un tercer ruido cardiaco y tienden a aparecer en los grandes cortocircuitos de izquierda a derecha o en las regurgitaciones auriculoventriculares graves.

En la insuficiencia aórtica aguda grave, la presión diastólica del ventrículo izquierdo excede a la de la aurícula izquierda, lo que origina un soplo mesodiastólico por "insuficiencia mitral diastólica". En la insuficiencia aórtica crónica grave con frecuencia existe un soplo que puede ser mesodiastólico o presistólico (soplo de Austin-Flint). Este soplo se origina en la valva anterior de la mitral cuando la sangre entra en el ventrículo izquierdo desde la raíz aórtica y la aurícula izquierda simultáneamente.

SOPLOS PRESISTÓLICOS. Éstos comienzan durante el llenado ventricular que sigue a la contracción de las aurículas y, por tanto, aparecen en ritmo sinusal. Por lo general obedecen a estenosis auriculoventriculares y tienen la misma calidad que el retumbo mesodiastólico de llenado, pero suelen ser crecientes y son más intensos en el momento de un S_1 intenso. El soplo presistólico corresponde al gradiente de la válvula auriculoventricular, que puede ser mínimo hasta el momento de la contracción de la aurícula derecha o izquierda. En la estenosis tricuspídea con ritmo sinusal es más característico encontrar un soplo presistólico que uno mesodiastólico. Un *mixoma auricular*, derecho

o izquierdo, en ocasiones produce soplos mesodiastólicos o presistólicos que simulan los soplos de la estenosis mitral o tricuspídea.

SOPLOS CONTINUOS. Comienzan en la sístole, alcanzan su punto máximo cerca del S_2 y continúan durante parte de la diástole o a lo largo de la diástole completa. Estos soplos indican la presencia de un flujo continuo por una comunicación entre áreas de presiones altas y bajas, que persiste entre el final de la sístole y el comienzo de la diástole. La *persistencia del conducto arterioso* produce un soplo continuo siempre que la presión en la arteria pulmonar sea menor que la de la aorta. Cuando existe hipertensión pulmonar desaparece la porción diastólica y el soplo queda confinado a la sístole. Las conexiones quirúrgicas y la anastomosis entre las arterias subclavia y pulmonar originan soplos semejantes a los de la persistencia del conducto arterioso.

Los soplos continuos son consecuencia de *fístulas arteriovenosas de la circulación general o coronaria*, nacimiento anómalo de la arteria coronaria izquierda, de la arteria pulmonar y de *comunicaciones entre el seno de Valsalva y el hemicardio derecho*. Los soplos por *fístulas arteriovenosas pulmonares* pueden ser continuos, pero por lo general sólo son sistólicos. También cabe la posibilidad de que existan soplos continuos en los trastornos del flujo por estenosis arterial, tanto de la circulación general (p. ej., las arterias renales) como de la circulación pulmonar, cuando se produce una marcada diferencia de la presión a ambos lados del segmento estenótico; la *coartación de la aorta* se acompaña de un soplo continuo en la espalda; la *embolia pulmonar* a veces produce soplos continuos en los vasos parcialmente ocluidos.

El "soplo mamario" es un soplo no patológico que se escucha en las mamas al final del embarazo y al principio del puerperio y que puede ser sistólico o continuo. El inocente zumbido venoso cervical es un soplo continuo, que generalmente se escucha en la superficie medial de la fosa supraclavicular derecha, con el paciente de pie. Este zumbido suele ser más intenso durante la diástole y se elimina instantáneamente al comprimir con los dedos la vena yugular interna homolateral. La transmisión de un zumbido venoso intenso al área infraclavicular sugiere el diagnóstico erróneo de persistencia del conducto arterioso.

Frote pericárdico. (Véase también cap. 232.) Este ruido extraño puede tener componentes de crujido presistólico, sistólico o protodiastólico; cuando sólo se escucha en la sístole puede confundirse con un soplo o ruido extracardiaco. Se aprecian mejor con el paciente de pie e inclinado hacia delante y se acentúa durante la espiración.

LECTURAS ADICIONALES

Braunwald E, Perloff JK: Physical examination of the heart and circulation, in *Braunwald's Heart Disease,* 7th ed, D Zipes et al (eds). Philadelphia, Saunders, 2005

Goswami MJ et al: The history, physical examination and cardiac auscultation, in *Hurst's The Heart Manual of Cardiology,* 11th ed, RA O'Rourke et al (eds). New York, McGraw Hill Medical Publishers, 2006

Javhar S: The demise of the physical exam. N Engl J Med 354:548, 2006

Markel H: The stethoscope and the art of listening. N Engl J Med 354:551, 2006

O'Rourke RA: Approach to a patient with a heart murmur, in *Primary Cardiology,* 2d ed, E Braunwald, L Goldman (eds). Philadelphia, Saunders, 2003

Perloff JK (ed): *Physical Examination of the Heart and Circulation,* 3d ed. Philadelphia, Saunders, 2000

Vlachopoulous C, O'Rourke MF: Genesis of the normal and abnormal arterial pulse. Curr Probl Cardiol 25:297, 2000

221 Electrocardiografía

Ary L. Goldberger

El electrocardiograma (ECG o EKG) es el registro gráfico de los potenciales eléctricos generados por el corazón. Las señales se reciben a través de electrodos metálicos que se adhieren a las extremidades y la pared torácica y posteriormente se amplifican y registran con el electrocardiógrafo. Las *derivaciones* del ECG reciben, en realidad, las *diferencias* instantáneas de potencial entre estos electrodos.

La utilidad clínica del ECG se deriva de su disponibilidad inmediata como técnica incruenta, económica y sumamente versátil. Además de identificar arritmias, alteraciones de la conducción e isquemia miocárdica, la electrocardiografía revela datos relacionados con alteraciones metabólicas que ponen en peligro la vida del enfermo (p. ej., hiperpotasiemia) o aumentan la predisposición a la muerte cardiaca súbita (p. ej., síndromes de prolongación de QT). El empleo generalizado del método de la fibrinólisis coronaria y las técnicas percutáneas en el tratamiento inicial del infarto agudo del miocardio (cap. 239) ha encausado de nuevo el interés por la sensibilidad y especificidad de los signos electrocardiográficos de isquemia miocárdica.

ELECTROFISIOLOGÍA

(Véanse también los caps. 225 y 226.) La despolarización cardiaca es el paso que inicia la contracción. Las corrientes eléctricas que viajan por el corazón se originan en tres elementos diferentes: las células cardiacas con función de marcapasos, el tejido especializado de la conducción y el propio miocardio. Sin embargo, el ECG sólo registra los potenciales de despolarización (estimulación) y repolarización (recuperación) generados por el miocardio auricular y ventricular.

El estímulo para la despolarización que induce el latido cardiaco normal se origina en el *nódulo sinoauricular* (SA) **(fig. 221-1)** o *sinusal*, que está formado por un conjunto de *células marcapasos*. Éstas descargan espontáneamente, es decir, poseen *automatismo.* La primera fase de la activación eléctrica del corazón consiste en la expansión de la onda de despolarización a través de las aurículas derecha e izquierda y seguida de la contracción auricular. A continuación, el impulso estimula a las células del nódulo sinusal y los tejidos especializados de la conducción del nódulo auriculoventricular (AV) y en el haz de His; juntas, estas dos regiones conforman la unión AV. El haz de His se bifurca formando dos ramas principales, derecha e izquierda, que transmiten rápidamente la onda de despolarización hacia el miocardio de los ventrículo derecho e izquierdo a través de las fibras de Purkinje. La rama izquierda se divide, a su vez, en dos: un fascículo anterior y otro posterior. Por último, los frentes de despolarización se extienden a través de la pared ventricular, desde el endocardio hacia el epicardio, lo que desencadena la contracción ventricular.

Puesto que las ondas de despolarización y repolarización cardiaca tienen una dirección y una magnitud determinadas, es posible representarlas por medio de vectores. Los *vectocardiogramas* que miden y muestran estos potenciales instantáneos ya no se usan en la práctica clínica. Sin embargo, los principios generales del análisis vectorial son esenciales para comprender la génesis del ECG normal y patológico. El análisis vectorial ilustra un concepto básico

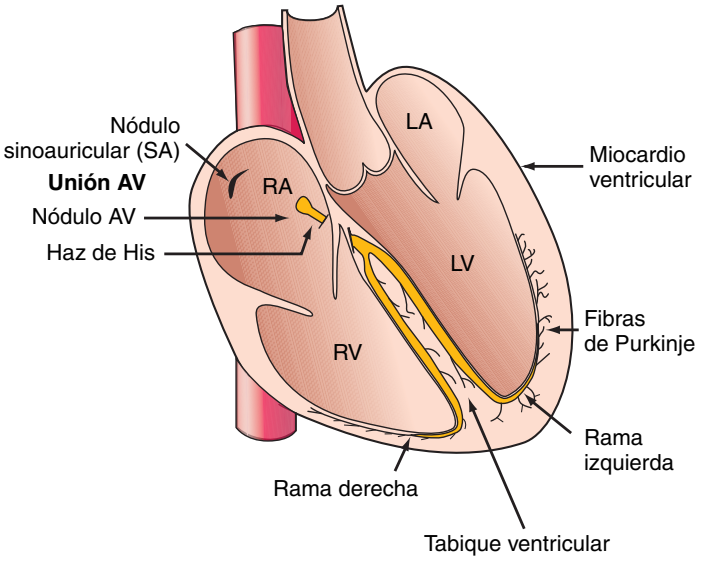

FIGURA 221-1. Esquema del sistema de conducción cardiaco. LA, aurícula izquierda (*left atrium*); LV, ventrículo izquierdo (*left ventricle*); RA, aurícula derecha (*right atrium*); RV, ventrículo derecho (*right ventricle*).

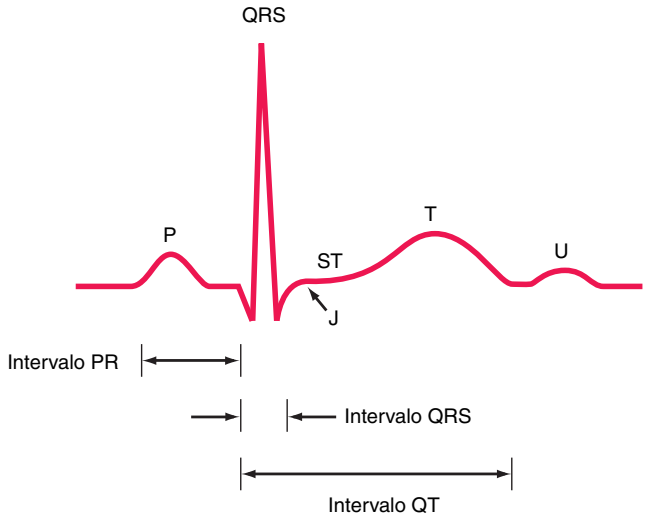

FIGURA 221-2. Ondas e intervalos básicos del ECG. No se muestra el intervalo R-R, o tiempo transcurrido entre dos complejos QRS consecutivos.

de la electrocardiografía: el ECG registra en la superficie cutánea la compleja suma espacial y temporal de los potenciales eléctricos de múltiples fibras del miocardio. Este principio explica las limitaciones inherentes a la *sensibilidad* (la actividad de ciertas regiones cardiacas puede quedar enmascarada o ser demasiado débil como para ser registrada) y *especificidad* del ECG (la misma suma vectorial puede ser consecuencia de un aumento o una pérdida selectiva de fuerzas en direcciones opuestas).

FORMAS DE LAS ONDAS E INTERVALOS DEL ECG

Las ondas del ECG se designan con las letras del alfabeto, comenzando por la letra P, que representa la despolarización auricular (fig. 221-2). El complejo QRS representa la despolarización ventricular y el complejo ST-T-U (segmento ST, onda T y onda U), la repolarización ventricular. El punto J es la unión entre el extremo final del complejo QRS y el inicio del segmento ST. La repolarización auricular tiene una amplitud muy reducida como para registrarse, pero se manifiesta en algunas circunstancias como la pericarditis aguda o el infarto auricular.

La morfología de QRS-T en el ECG de superficie se corresponde, en general, con las diferentes fases de los *potenciales de acción* ventriculares registrados simultáneamente en fibras miocárdicas aisladas (registro intracelular) (cap. 225). El ascenso brusco (fase 0) del potencial de acción corresponde al comienzo de QRS. La meseta (fase 2) representa al segmento ST isoeléctrico y la repolarización activa (fase 3) ocurre con la inscripción de la onda T. Los factores que disminuyen la pendiente de la fase 0 al alterar la corriente de entrada de Na^+ (p. ej., hiperpotasiemia o fármacos como quinidina o procainamida) tienden a prolongar la duración del complejo QRS. Los factores que prolongan la fase 2 (amiodarona, hipocalciemia) prolongan el intervalo QT. En cambio, el acortamiento de la repolarización ventricular (fase 2) por acción de la digital o la hiperemia reduce la duración del segmento ST.

El electrocardiograma suele registrarse en un papel milimétrico especial que se divide en cuadros de 1 mm^2. Puesto que la velocidad de registro del ECG sobre el papel suele ser de 25 mm/s, la división horizontal más pequeña (1 mm) corresponde a 0.04 s (40 ms), mientras que las líneas más gruesas equivalen a 0.20 s (200 ms). En la vertical, la gráfica del ECG mide la amplitud de determinada onda o deflexión (1 mV = 10 mm con la calibración normalizada; los criterios de voltaje que se aplican a la hipertrofia se indican en milímetros). Existen cuatro intervalos ECG básicos: R-R, PR, QRS y QT (fig. 221-2). La frecuencia cardiaca (latidos por minuto [lpm]) se calcula fácilmente midiendo el intervalo entre latidos (R-R) y dividiendo el número de las unidades de tiempo mayores (0.20 s) comprendidas entre las ondas R consecutivas entre 300 o bien el número de unidades pequeñas (0.04 s) entre 1 500. El intervalo PR (normal: 120 a 200 ms) indica el tiempo transcurrido entre las despolarizaciones auricular y ventricular, lo que incluye el retraso fisiológico derivado del estímulo de las células de la unión AV. El intervalo QRS (normal: 100 a 110 ms o menos) refleja la duración de la despolarización ventricular. El intervalo QT comprende tanto a la despolarización como a la repolarización ventriculares y varía de manera inversamente proporcional a la frecuencia cardiaca. El intervalo QT ajustado a la frecuencia ("corregido") (o QT_c) se calcula con la fórmula $QT\sqrt{SRR}$ que mide normalmente ≤0.44 s. Algunas fichas bibliográficas hablan de un límite superior normal para QT_c del orden de 0.43 s en los varones y de 0.45 s en las mujeres.

El complejo QRS se subdivide en deflexiones u ondas concretas. Si la deflexión inicial en determinada derivación es negativa, se denomina *onda Q*; si es positiva, se designa como *onda R*. La deflexión negativa que sigue a la onda R se denomina *onda S*. Las ondas positivas o negativas posteriores reciben el nombre de R′ y S′, respectivamente. Las letras minúsculas (qrs) se utilizan para indicar que la amplitud de las ondas es reducida. Un complejo QRS totalmente negativo se denomina *onda QS*.

DERIVACIONES DEL ECG

Las 12 derivaciones convencionales del ECG registran la diferencia de potencial entre los electrodos colocados en la superficie de la piel. Estas derivaciones se dividen en dos grupos: seis derivaciones de las extremidades y seis precordiales o torácicas. Las derivaciones de las extremidades registran los potenciales que se transmiten al *plano frontal* (fig. 221-3*A*), mientras que las precordiales recogen los potenciales del *plano horizontal* (fig. 221-3*B*). Las seis derivaciones de las extremidades se subdividen, a su vez, en tres *derivaciones bipolares* (I, II y III) y tres *unipolares* (aVR, aVL y aVF). Cada derivación estándar mide la diferencia de potencial entre los electrodos de dos extremidades: derivación I = voltaje de la extremidad superior izquierdo − derecho, derivación II = extremidad inferior izquierda − extremidad superior derecha y derivación III = extremidad inferior izquierda − extremidad superior izquierda. Las derivaciones unipolares miden el voltaje (V) en un determinado lugar con respecto a un electrodo (denominado *electrodo central* o *indiferente*) que tiene un potencial de aproximadamente cero. De ahí, aVR = extremidad superior derecha (*right arm*), aVL = extremidad superior izquierda (*left arm*) y aVF = extremidad inferior izquierda (pie) (*left foot*). La letra minúscula *a* indica que estos potenciales unipolares tienen un incremento eléctrico de 50%. El electrodo del pie derecho actúa como tierra. La orientación espacial y la polaridad de las seis derivaciones del plano frontal se representan en el diagrama hexaxial (fig. 221-4).

Las seis derivaciones precordiales unipolares (fig. 221-5) recogen el registro de los electrodos que se colocan en los siguientes lugares: V_1, cuarto espacio intercostal y paraesternal derecho; V_2, cuarto espacio intercostal y paraesternal izquierdo; V_3, entre V_2 y V_4; V_4, línea media clavicular, a la altura del quinto espacio intercostal izquierdo; V_5, línea axilar anterior, al mismo nivel que V_4, y V_6, línea media axilar, al mismo nivel que V_4 y V_5.

En conjunto, los electrodos de los planos frontal y horizontal ofrecen una representación tridimensional de la actividad eléctrica del corazón. Cada derivación se puede comparar con un ángulo diferente de la cámara que "explora" los mismos fenómenos (despolarización y repolarización de las aurículas y ventrículos) desde distintas orientaciones espaciales. El ECG convencional de 12 derivaciones se puede complementar con derivaciones adicionales en circunstancias especiales. Por ejemplo, las derivaciones precordiales derechas V_3R, V_4R, etcétera, resultan útiles para reconocer la isquemia aguda del ventrículo derecho. Los monitores portátiles y los registros ambulatorios del ECG (Holter) suelen utilizar como base una o dos derivaciones modificadas. La

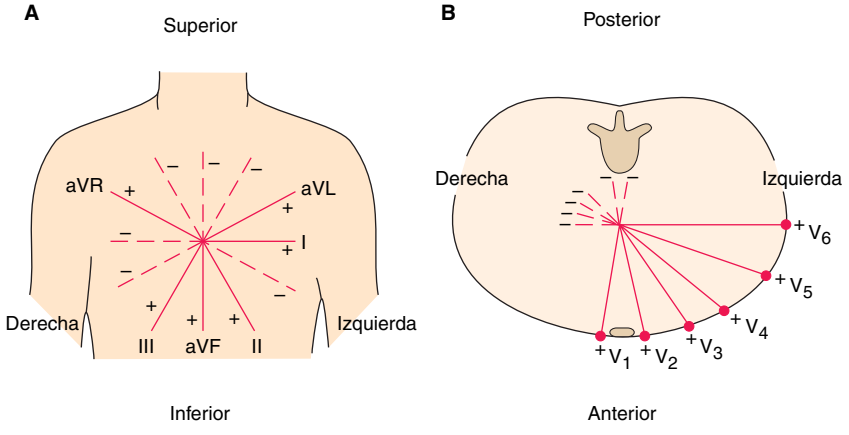

FIGURA 221-3. Las seis derivaciones del plano frontal (*A*) y las seis del plano horizontal (*B*) proporcionan una representación tridimensional de la actividad eléctrica del corazón.

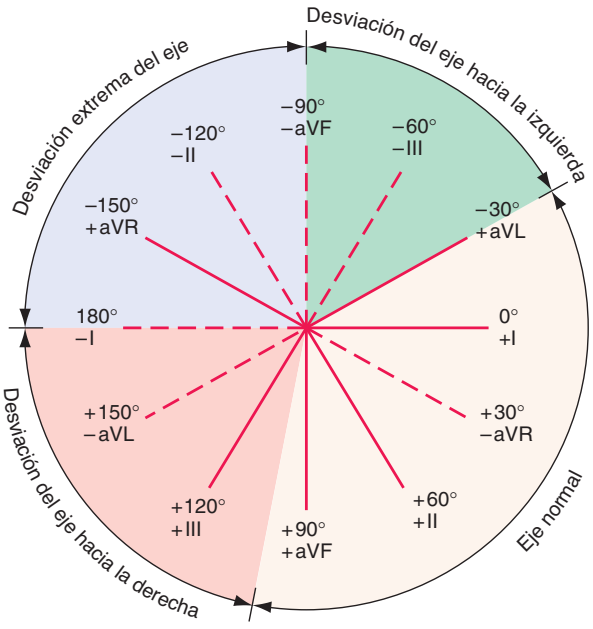

FIGURA 221-4. Las derivaciones del plano frontal (de las extremidades) se representan en un diagrama hexaxial. Cada derivación del ECG tiene una orientación espacial y una polaridad específicas. El polo positivo de cada eje de la derivación (*línea continua*) y el polo negativo (*línea de trazos*) se designan según su posición angular con relación al polo positivo de la derivación I (0°). El eje eléctrico medio del complejo QRS se mide con respecto a este esquema.

electrocardiografía intracardiaca y las pruebas electrofisiológicas se describen en los capítulos 225 y 226.

La configuración de las derivaciones electrocardiográficas es tal que las deflexiones positivas (hacia arriba) aparecen cuando la onda de despolarización se dirige hacia el polo positivo de dicha derivación, mientras que las negativas lo hacen cuando la onda se propaga hacia el polo negativo. Si la orientación media del vector de despolarización es perpendicular al eje de la derivación, se registra una deflexión bifásica (negativa y positiva).

ORIGEN DEL ECG NORMAL

ONDA P

El vector normal de despolarización de la aurícula se orienta hacia abajo y hacia la izquierda de la persona, lo que indica que la despolarización se dirige desde el nódulo sinusal hacia la aurícula derecha y luego al miocardio de la aurícula izquierda. Puesto que el vector apunta hacia el polo positivo de la derivación II y hacia el negativo de aVR, la onda P normal es positiva en la derivación II y negativa en aVR. En cambio, la activación de la aurícula desde un marcapasos ectópico situado en la porción inferior de una de las aurículas o en la unión AV produce ondas P retrógradas (negativas en D-II y positivas en aVR). La onda P normal en la V_1 puede ser bifásica con un componente positivo, lo que refleja la despolarización de la aurícula derecha seguida de un componente negativo pequeño (<1 mm^2) que refleja la despolarización de la aurícula izquierda.

COMPLEJO QRS

La despolarización normal del ventrículo equivale a una propagación rápida y continua de los frentes de activación. Este proceso complejo se divide en dos grandes fases secuenciales, cada una representada por un vector medio **(fig. 221-6)**. La primera fase consiste en la despolarización del tabique interventricular de izquierda a derecha (vector 1). La segunda obedece a la despolarización simultánea de la masa principal de los ventrículos derecho e izquierdo; normalmente está dominada por el ventrículo de mayor masa, por lo que el vector 2 se dirige hacia la izquierda y atrás. Por eso, la derivación precordial derecha (V_1) registra esta despolarización bifásica en forma de una pequeña deflexión positiva (onda r del tabique) seguida de una gran deflexión negativa (onda S). En cambio, la derivación precordial izquierda V_6 registra la misma secuencia con una pequeña deflexión negativa (onda q del tabique) seguida de una deflexión positiva relativamente alta (onda R). Las derivaciones intermedias muestran un aumento relativo de la amplitud de la onda R (propagación normal de la onda R) y una reducción progresiva de la amplitud de la onda S al desplazarse en el tórax de derecha a izquierda. La derivación precordial en la que las ondas S y R tienen aproximadamente la misma amplitud se conoce como *zona de transición* (por lo regular V_3 o V_4) **(fig. 221-7)**.

El patrón de QRS de las derivaciones de las extremidades varía considerablemente de una persona a otra, dependiendo del *eje eléctrico* de QRS, que

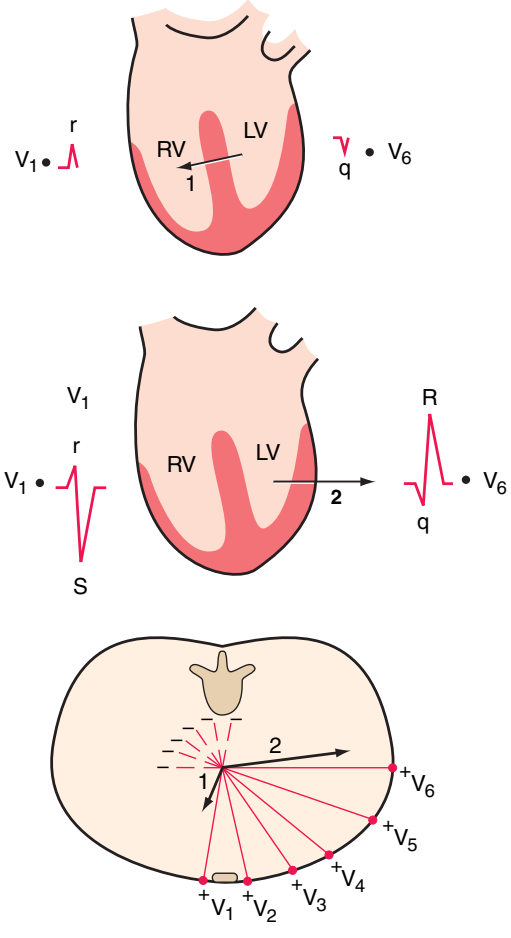

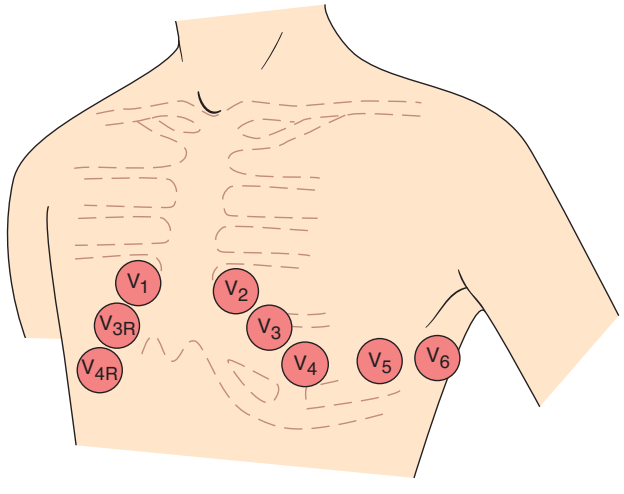

FIGURA 221-5. Las derivaciones del plano horizontal (torácicas o precordiales) se obtienen colocando los electrodos en la posición indicada.

FIGURA 221-6. La despolarización ventricular se divide en dos fases fundamentales, que se representan por el vector correspondiente. *A.* La primera fase (*flecha 1*) indica la despolarización del tabique ventricular, que comienza por la izquierda y se extiende hacia la derecha. Este proceso se representa por la pequeña onda r "del tabique" de la derivación V_1 y la pequeña onda q del tabique de V_6. ***B.*** La despolarización simultánea de los ventrículos izquierdo (LV) y derecho (RV) constituye la segunda fase. El segundo vector se orienta hacia la izquierda y hacia atrás, lo que refleja el predominio eléctrico del LV. ***C.*** Los vectores (*flechas*) que representan estas dos fases se ilustran en relación con las derivaciones precordiales. *(De Goldberger, 2006.)*

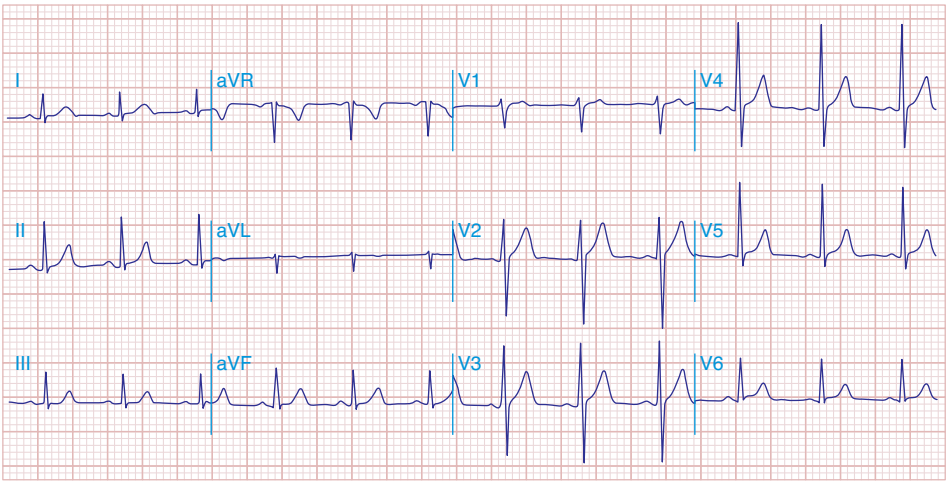

FIGURA 221-7. Electrocardiograma normal de una persona sana. Se aprecia un ritmo sinusal con frecuencia cardiaca de 75 latidos por minuto (lpm). El intervalo PR mide 0.16 s; el intervalo QRS (duración), 0.08 s; el intervalo QT, 0.36 s; QT_c es de 0.40 s; el eje medio QRS es aproximadamente +70°. Las derivaciones precordiales muestran una propagación normal de la onda R con la zona de transición (onda R = onda S) en la derivación V_3.

describe la orientación media del vector QRS frente a las seis derivaciones del plano frontal. Normalmente el eje de QRS oscila entre –30 y +100° (fig. 221-4). Si el eje es más negativo que –30° se habla de *desviación hacia la izquierda* y si es más positivo que +100° se denomina de *desviación hacia la derecha.* La desviación del eje hacia la izquierda puede ser una variación normal, pero suele reflejar hipertrofia del ventrículo izquierdo, bloqueo del fascículo anterior de la rama izquierda (bloqueo o hemibloqueo fascicular anterior izquierdo) o infarto de miocardio de la cara inferior. La desviación del eje hacia la derecha también puede suponer una variación normal (sobre todo en los niños y adultos jóvenes) o un hallazgo falso por la colocación invertida de los electrodos en las extremidades superiores. También suele observarse en estados de sobrecarga ventricular derecha (aguda o crónica), infarto de la pared lateral del ventrículo izquierdo, dextrocardia, neumotórax izquierdo o bloqueo fascicular posterior izquierdo.

ONDAS T Y U

En condiciones normales, el vector medio de la onda T se orienta más o menos de manera análoga al vector medio de QRS (dentro de un ángulo de 45° en el plano frontal). Puesto que la despolarización y la repolarización son procesos eléctricos opuestos, esta concordancia entre los vectores de las ondas QRS-T indica que la repolarización debe ocurrir en dirección inversa a la despolarización (es decir, del epicardio al endocardio ventricular). La onda U normal es una pequeña deflexión redondeada (≤1 mm) que sigue a la onda T y muestra en general su misma polaridad. El aumento patológico de la amplitud de la onda U suele deberse a determinados fármacos (p. ej., dofetilida, amiodarona, sotalol, quinidina, procainamida, disopiramida) o a hipopotasiemia. Las ondas U más prominentes se vinculan con mayor propensión a la taquicardia ventricular polimorfa o taquiarritmia helicoidal (*torsades de pointes*) (cap. 226). La inversión de la onda U en las derivaciones precordiales es patológica y constituye un signo sutil de isquemia.

PRINCIPALES ANOMALÍAS ECG

DILATACIÓN E HIPERTROFIA CARDIACAS

La sobrecarga de la aurícula derecha (aguda o crónica) aumenta la amplitud de la onda P (≥2.5 mm) (fig. 221-8). La sobrecarga de la aurícula izquierda normalmente se acompaña de una onda P bifásica en V_1 con un componente negativo ancho o bien una onda P mellada y ancha (≥120 ms) en una o más derivaciones de las extremidades (fig. 221-8). Este patrón también se observa en los retrasos de la conducción de la aurícula izquierda si no hay una verdadera dilatación, por lo que se habla más bien de *anomalía auricular izquierda.*

La hipertrofia ventricular derecha por sobrecarga de presión (p. ej., estenosis de la válvula pulmonar o hipertensión arterial pulmonar) se caracteriza por una onda R más o menos alta en V_1 (R ≥ S) generalmente por desviación del eje hacia la derecha (fig. 221-9); otra posibilidad es un patrón qR en V_1 o V_3R. También es frecuente observar depresión del segmento ST e inversión de la onda T en las derivaciones derechas o precordiales medias. Este patrón, antiguamente llamado "carga" del ventrículo derecho, se atribuye a anormalidades en la repolarización muscular por sobrecarga aguda o crónica. En las derivaciones precordiales del lado izquierdo aparecen ondas S prominentes. La hipertrofia ventricular derecha secundaria a una comunicación interauricular tipo *ostium secundum*, que se acompaña de sobrecarga de volumen, suele acompañarse de un bloqueo completo o incompleto de rama derecha con desviación del eje QRS hacia la derecha.

El *cor pulmonale agudo* secundario a embolia pulmonar (cap. 256) se acompaña de un ECG normal o con diversas anomalías. La taquicardia sinusal es la arritmia más frecuente en estos casos, si bien pueden sobrevenir otras taquiarritmias como fibrilación o aleteo auricular. El eje de QRS se desvía hacia la derecha, dando lugar al denominado patrón $S_1Q_3T_3$ (prominencia de la onda S en D-I y de la onda Q en D-III acompañadas de inversión de la onda T en D-III). La dilatación aguda del ventrículo derecho también se acompaña de una propagación deficiente de la onda R y de inversión de la onda T en V_1 a V_4 (sobrecarga ventricular derecha), que simula un infarto agudo de la cara anterior. A veces se observa un defecto de la conducción por el ventrículo derecho.

El *cor pulmonale crónico* secundario a una neumopatía obstructiva (cap. 227) no suele acompañarse de los patrones ECG clásicos de la hipertrofia ventricular derecha expuestos anteriormente. En lugar de ondas R altas en las derivaciones precordiales derechas, la neumopatía crónica suele producir ondas R pequeñas en las derivaciones precordiales derechas o intermedias (propagación lenta de la onda R), en parte por el desplazamiento del diafragma y el corazón hacia abajo. Los complejos de bajo voltaje son frecuentes a causa de la hiperinsuflación pulmonar.

Se han propuesto diferentes criterios de voltaje para la *hipertrofia ventricular izquierda* (fig. 221-9) que se basan en la presencia de ondas R altas en las derivaciones precordiales izquierdas y ondas S profundas en las derechas [p. ej., SV_1 + (RV_5 o RV_6) >35 mm]. Asimismo, en las derivaciones con ondas R prominentes se observan alteraciones de la repolarización (depresión de ST e inversión de la onda T) (patrón de sobrecarga del ventrículo izquierdo). Sin

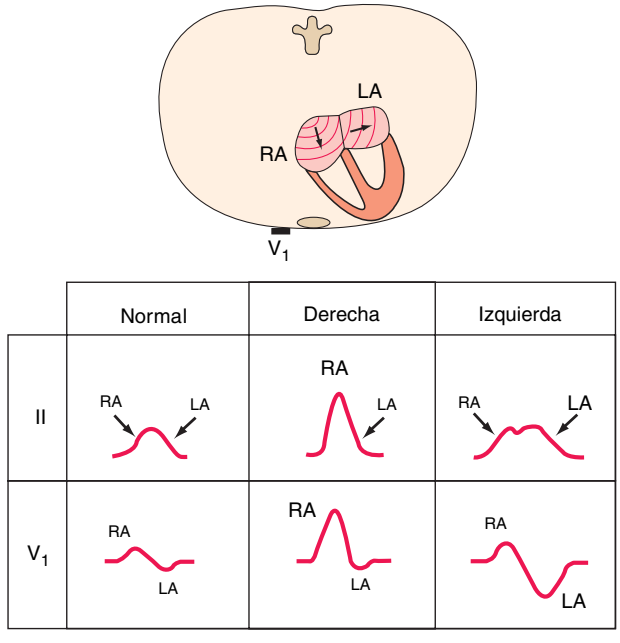

FIGURA 221-8. La sobrecarga de la aurícula derecha (RA) produce ondas P altas y acuminadas en las derivaciones de las extremidades o en las precordiales. La anomalía auricular izquierda (LA) produce ondas P anchas y, a menudo, con muescas en las derivaciones de las extremidades, y una onda P bifásica en V_1 con un componente negativo importante que indica despolarización tardía de la LA. *(De MK Park, WG Guntheroth: How to Read Pediatric ECGs. 4th ed. St. Louis, Mosby/Elsevier, 2006.)*

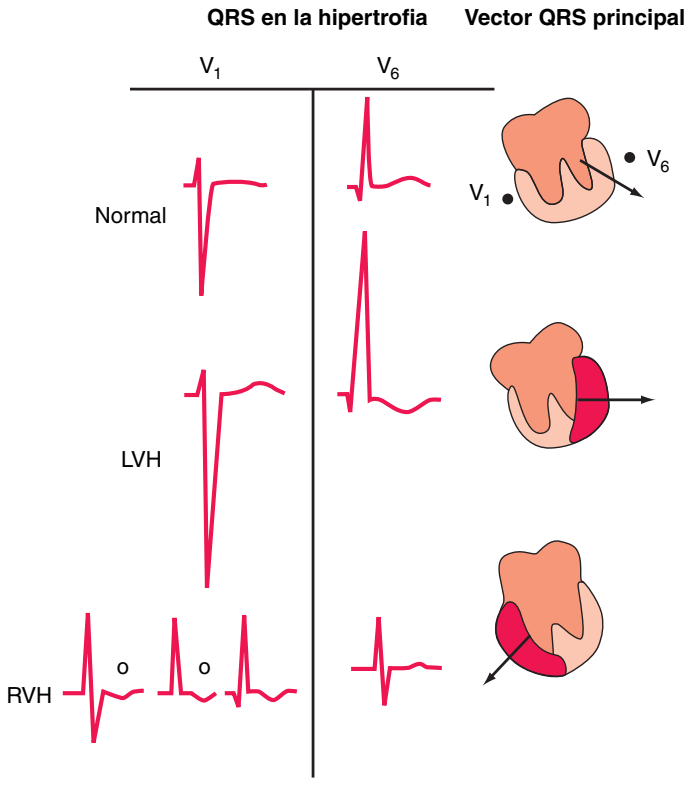

FIGURA 221-9. La hipertrofia ventricular izquierda (*left ventricular hypertrophy*, LVH) aumenta la amplitud de las fuerzas eléctricas que se dirigen hacia el plano izquierdo y posterior. Además, las anomalías de la repolarización producen una depresión del segmento ST y una inversión de la onda T en las derivaciones con una onda R prominente. La hipertrofia ventricular derecha (*right ventricular hypertrophy*, RVH) desplaza el vector QRS hacia la derecha, efecto que suele relacionarse con un complejo R, RS o qR en la derivación V_1. Las derivaciones precordiales derechas muestran, a veces, una inversión de la onda T.

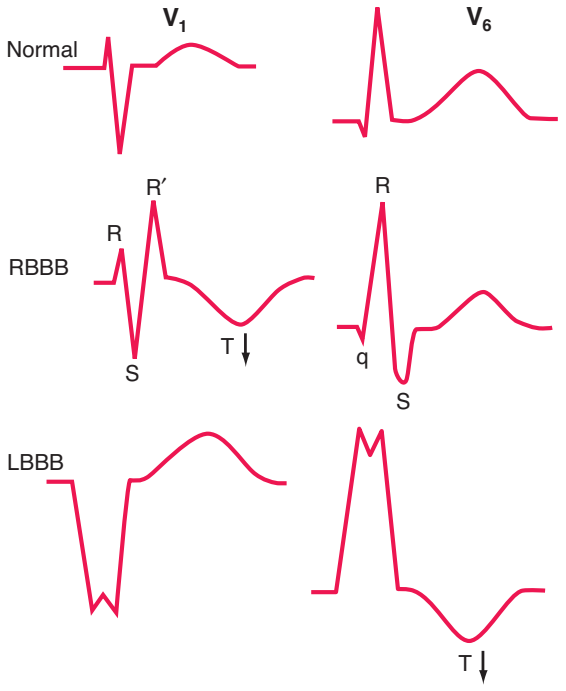

FIGURA 221-10. Comparación del patrón QRS-T característico del bloqueo de la rama derecha del haz de His (*right bundle branch block*, RBBB) y bloqueo de la rama izquierda del haz de His (*left bundle branch block*, LBBB) en comparación con un trazado normal en las derivaciones V_1 y V_6. Obsérvese la inversión secundaria de la onda T (*flechas*) en las derivaciones con complejo rSR′ con RBBB y en las derivaciones con una onda R ancha con bloqueo de la rama izquierda del haz de His.

embargo, algunas veces los voltajes precordiales potentes representan una variación normal, especialmente en los deportistas o jóvenes. La hipertrofia ventricular izquierda aumenta el voltaje de las derivaciones de las extremidades con o sin un incremento en el voltaje precordial (p. ej., RaVL + SV_3 >20 mm en las mujeres y >28 mm en los varones). La presencia de una anormalidad en la aurícula izquierda aumenta la probabilidad de hipertrofia ventricular izquierda de fondo en los pacientes con voltaje limítrofe. La hipertrofia ventricular izquierda suele degenerar en bloqueo completo o incompleto de la rama izquierda. La sensibilidad de los criterios convencionales de voltaje en la hipertrofia ventricular izquierda disminuye en los sujetos obesos y en los fumadores. Los datos ECG de hipertrofia ventricular izquierda constituyen un marcador incruento de aumento en el riesgo de morbimortalidad cardiaca, incluso la muerte súbita. Sin embargo, a causa de los resultados falsos positivos o negativos del ECG, la utilidad de esta técnica para el diagnóstico de la dilatación auricular o ventricular es limitada y se requiere de información de carácter más definitivo, como la que aporta la ecocardiografía (cap. 222).

BLOQUEOS DE RAMA

La deficiencia intrínseca de la conducción por las ramas izquierda o derecha (anomalías de la conducción intraventricular) provoca una prolongación del intervalo QRS. Cuando existe un bloqueo completo de rama, el intervalo QRS mide ≥120 ms; si el bloqueo es incompleto, varía entre 100 y 120 ms. El vector QRS suele orientarse en la dirección de la región miocárdica donde se retrasa la despolarización (fig. 221-10). Por consiguiente, cuando se produce un bloqueo de rama derecha, el vector terminal QRS se orienta hacia la derecha y adelante (rSR′ en V_1 y qRS en V_6, en un caso típico). El bloqueo de rama izquierda altera tanto la fase precoz como la tardía de la despolarización ventricular. El vector QRS principal se dirige hacia la izquierda y atrás. Además, en estos pacientes se altera el patrón de activación precoz del tabique de izquierda a derecha, de manera que la despolarización del tabique se lleva a cabo de derecha a izquierda. En consecuencia, el bloqueo de rama izquierda origina complejos anchos y predominantemente negativos (QS) en V_1 y positivos (R) en V_6. En casi todos los pacientes que portan un marcapasos electrónico en el ventrículo derecho se observa un patrón idéntico al del bloqueo de rama derecha precedido de una espiga marcada por el retraso relativo de la activación del ventrículo izquierdo.

En diversas situaciones puede ocurrir un bloqueo de rama. En las personas sin una lesión cardiaca estructural resulta más frecuente el bloqueo de rama derecha que el de rama izquierda. El bloqueo de rama derecha aparece también en ciertas enfermedades cardiacas congénitas (p. ej., comunicación interauricular) y adquiridas (p. ej., vasculares, isquémicas). El bloqueo de rama izquierda es, a menudo, indicador de una de cuatro enfermedades de fondo que aumentan el riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular: coronariopatía (frecuentemente con alteraciones de la función ventricular izquierda), hipertensión prolongada, valvulopatía aórtica grave o miocardiopatía. Los bloqueos de rama pueden ser crónicos o intermitentes y algunas veces guardan relación con la frecuencia cardiaca: por ejemplo, a menudo aparecen cuando la frecuencia cardiaca supera cierto valor crítico.

Los bloqueos de rama y las alteraciones de la despolarización secundarias a marcapasos artificiales no sólo afectan a la despolarización ventricular (QRS), sino que también se acompañan, de manera característica, de alteraciones *secundarias de la repolarización* (ST-T). En el bloqueo de rama, la polaridad de la onda T es normalmente opuesta a la última desviación del QRS (fig. 221-10). Esta discordancia de los vectores de la onda QRS-T es causada por la alteración de la secuencia de repolarización secundaria a la modificación de la despolarización. Por el contrario, las anomalías *primarias de la repolarización* son independientes de las variaciones del QRS y se deben a alteraciones reales en las propiedades eléctricas de las propias fibras miocárdicas (p. ej., el potencial de membrana de reposo o la duración del potencial de acción) no sólo a los cambios en la secuencia de repolarización. La isquemia, el desequilibrio electrolítico y los fármacos como la digital provocan cambios primarios de la onda ST-T. En algunas ocasiones coexisten cambios primarios y secundarios de la onda T. Por ejemplo, la inversión de la onda T en las derivaciones precordiales derechas con bloqueo de rama izquierda o en las derivaciones precordiales izquierdas con bloqueo de rama derecha constituye un indicador importante de isquemia de fondo o de otras alteraciones. En el patrón de Brugada se observa una anormalidad distintiva que simula un bloqueo de rama derecha con elevación del segmento ST en las derivaciones torácicas del lado derecho (cap. 226).

Los bloqueos parciales (fasciculares o "hemibloqueos") de la rama izquierda (bloqueo fascicular izquierdo anterior o posterior) no suelen prolongar demasiado el intervalo QRS, pero se acompañan de desviación del eje en el plano

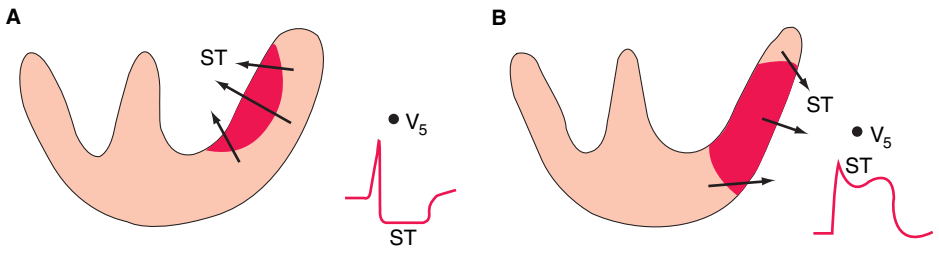

FIGURA 221-11. La isquemia aguda produce una corriente de lesión. Cuando predomina la isquemia subendocárdica (***A***) el vector ST resultante se dirige hacia la cara interna del ventrículo afectado y la cavidad ventricular. Por eso, las derivaciones situadas por encima registran una depresión de ST. Cuando la isquemia afecta a la capa ventricular externa (***B***) (lesión transmural o epicárdica), el vector ST se dirige hacia fuera. Las derivaciones situadas por encima registran una elevación de ST.

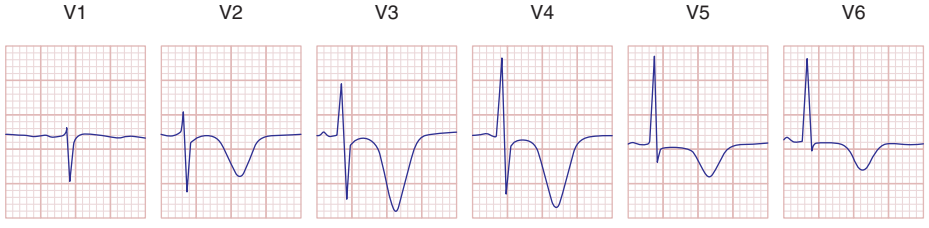

FIGURA 221-12. La isquemia grave de la pared anterior (con o sin infarto) puede causar una inversión importante de la onda T en las derivaciones precordiales. Este patrón en ocasiones se relaciona con una estenosis grave de la rama descendente anterior de la arteria coronaria izquierda.

frontal (hacia la izquierda o derecha, respectivamente). Algunas veces se observa una combinación más compleja de bloqueos fasciculares y de rama que se extienden hasta ambas ramas, derecha e izquierda. Algunos ejemplos de *bloqueo bifascicular* son bloqueo de rama derecha por hemibloqueo posterior, bloqueo de rama derecha por hemibloqueo anterior y bloqueo completo de la rama izquierda. El bloqueo bifascicular crónico en una persona asintomática tiene pocas posibilidades de desencadenar un bloqueo AV pronunciado. En cambio, un bloqueo bifascicular reciente en un paciente con un infarto agudo de la cara anterior del miocardio tiene muchas posibilidades de evolucionar hasta bloqueo cardiaco completo. La alternancia de bloqueo de rama izquierda y derecha constituye un signo de *enfermedad trifascicular.* Sin embargo, la presencia de un intervalo PR prolongado y de bloqueo bifascicular no indica necesariamente un problema trifascicular, puesto que esta combinación también se observa en las enfermedades del nódulo AV con bloqueo bifascicular. Los retrasos en la conducción intraventricular también se deben a factores extrínsecos (efectos adversos) que demoran la conducción ventricular, especialmente la hiperpotasiemia o ciertos fármacos (antiarrítmicos tipo 1, antidepresivos tricíclicos, fenotiazinas).

La prolongación del complejo QRS no implica siempre un retraso de la conducción, sino que algunas veces obedece a la *preexcitación* de los ventrículos por una vía anómala, como sucede con el síndrome de Wolff-Parkinson-White (WPW) (cap. 226) y sus variaciones. La tríada diagnóstica del síndrome WPW consta de complejo QRS ancho acompañado de intervalo PR relativamente corto y a desvanecimiento de la porción inicial del QRS (onda delta): esta última es consecuencia de la activación aberrante del miocardio ventricular. La presencia de la vía anómala predispone a las taquiarritmias supraventriculares por reentrada.

ISQUEMIA E INFARTO DE MIOCARDIO

(Véase también el cap. 239.) El ECG representa la base para el diagnóstico de la cardiopatía isquémica aguda y crónica. Los hallazgos dependen de varios factores fundamentales: la naturaleza del proceso [reversible (es decir, isquemia) o irreversible (es decir, infarto)], la duración (aguda o crónica), la extensión (transmural o subendocárdica) y la localización (anterior o inferoposterior), así como de la presencia de otras anomalías agregadas (hipertrofia ventricular, defectos de conducción).

La isquemia ejerce un efecto complejo y supeditado al tiempo sobre las propiedades eléctricas de las células miocárdicas. La isquemia aguda y grave reduce el potencial de reposo de la membrana y acorta la duración del potencial de acción. Estos cambios establecen un gradiente de voltaje entre las zonas normal e isquémica. En consecuencia, la corriente fluye entre estas regiones. Las corrientes denominadas de lesión aparecen en el ECG superficial como una desviación del segmento ST (fig. 221-11). Si la isquemia aguda es *transmural*, el vector ST suele desviarse en la dirección de las capas externas (epicárdicas), provocando elevación del segmento ST y, a veces en las primeras fases de la isquemia, ondas T agudas y positivas sobre la zona isquémica. Si la isquemia queda confinada fundamentalmente al *subendocardio*, el vector ST se desvía de forma característica hacia el tejido subendocárdico y la cavidad ventricular, de modo que las derivaciones situadas por encima (p. ej., precordiales anteriores) muestran depresión del segmento ST (con elevación de ST en aVR). Existen múltiples factores que modifican la amplitud de las desviaciones isquémicas agudas del segmento ST. La elevación o depresión profunda del ST en varias derivaciones suele indicar una isquemia muy grave. Desde el punto de vista clínico, la división del infarto agudo de miocardio en dos tipos (con o sin elevación del segmento ST) resulta de gran utilidad, ya que el tratamiento basado en la reperfusión inmediata sólo resulta eficaz en el primer caso.

Las derivaciones electrocardiográficas son de mayor utilidad para ubicar las regiones de isquemia con elevación de ST que sin elevación de ST. Así, por ejemplo, la isquemia transmural aguda de la pared anterior (incluso la apical y lateral) se refleja en elevación del segmento ST o aumento de la positividad de las ondas T en una o varias derivaciones precordiales (V_1 a V_6) y en las derivaciones I y aVL. La isquemia de la cara inferior induce cambios en las derivaciones II, III y aVF. La isquemia de la pared posterior se reconoce indirectamente por una depresión *recíproca* del segmento ST en las derivaciones V_1 a V_3. En algunos infartos de la cara inferior se registra también depresión prominente y recíproca del segmento ST en estas derivaciones, sobre todo cuando existe extensión a la pared posterior o lateral. La isquemia del ventrículo derecho suele producir elevación del segmento ST en las derivaciones precordiales derechas (fig. 221–5). Cuando el primer signo de infarto agudo es la elevación isquémica del segmento ST, al cabo de unas horas o días esta anomalía se acompaña de inversión de la onda T y a menudo de ondas Q en las mismas derivaciones. (La inversión de la onda T secundaria a la isquemia en evolución o crónica se corresponde con la prolongación de la repolarización y suele acompañarse de QT largo.) La isquemia transmural reversible por vasoespasmo coronario (angina variante de Prinzmetal) provoca elevación transitoria del segmento ST sin ondas Q. Otras veces las elevaciones del segmento ST desaparecen por completo en cuestión de minutos o bien son seguidas por inversión de la onda T que persiste durante horas o incluso días, dependiendo de la gravedad y duración de la isquemia. Los enfermos con dolor precordial de origen isquémico que se acompaña de inversión profunda de la onda T en varias derivaciones precordiales (p. ej., V_1 a V_4), con o sin elevación de las enzimas cardiacas, normalmente presentan una obstrucción del territorio coronario de la rama descendente anterior (fig. 221-12). En cambio, aquéllos con una inversión anómala basal de la onda T a veces exhiben normalización (seudonormalización) de la onda T durante los episodios de isquemia transmural aguda.

En el infarto, a menudo aparecen cambios de despolarización (QRS) con anormalidades de la repolarización (ST-T). La necrosis de suficiente tejido miocárdico reduce la amplitud de la onda R o bien produce ondas Q francamente anormales en las derivaciones anteriores o inferiores (fig. 221-13). Antiguamente las ondas Q anormales se consideraban signos de infarto transmural y se creía que los infartos subendocárdicos no producían ondas Q. Sin embargo, varios estudios de correlación electrocardiográfica detallada indican que los infartos transmurales pueden cursar sin onda Q y que los subendocárdicos (no transmurales) algunas veces se acompañan de ondas Q. Por consiguiente, es preferible clasificar a los infartos como lesiones "con onda Q" o "sin onda Q". Los principales cambios agudos del ECG en los síndromes de cardiopatía isquémica se resumen de forma esquemática en la figura 221-14. La pérdida de las fuerzas de despolarización por un infarto posterior o lateral ocasiona un aumento recíproco en la amplitud de la onda R en las derivaciones V_1 y V_2, sin ondas Q diagnósticas en ninguna de las derivaciones convencionales. El infarto auricular se acompaña de desviaciones del segmento PR

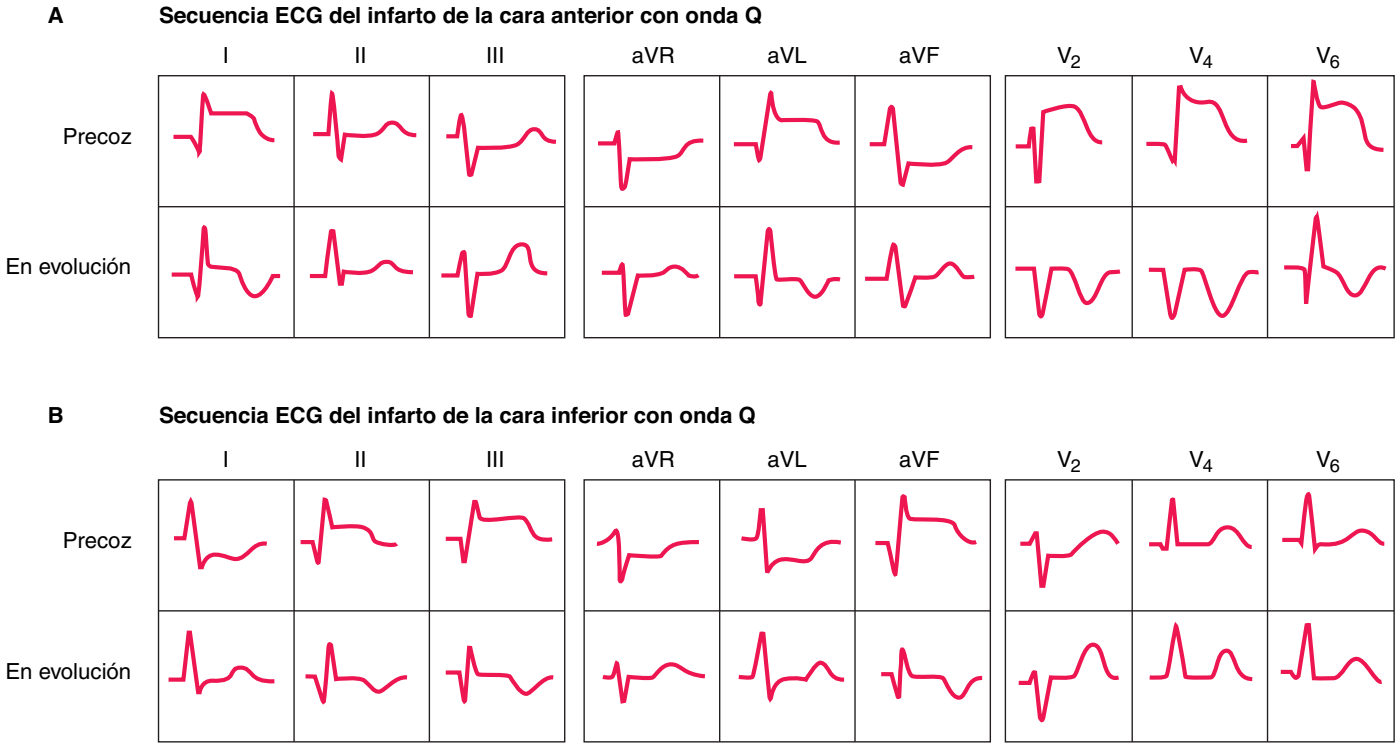

FIGURA 221-13. Secuencia de los cambios de despolarización y repolarización en (***A***) el infarto agudo de la cara anterior con onda Q y (***B***) de la cara inferior con onda Q. En los infartos de la pared anterior, la elevación de ST en las derivaciones I, aVL y precordiales se acompaña de una depresión recíproca en las derivaciones II, III y aVF. Por el contrario, el infarto agudo de la cara inferior (o posterior) se vincula con depresión recíproca del ST en las derivaciones V_1 a V_3. *(De Goldberger, 2006.)*

(producidas por una corriente de lesión auricular), cambios de la morfología de la onda P o arritmias auriculares.

Durante las semanas o meses que siguen al infarto estos cambios ECG persisten o empiezan a resolverse. La normalización completa del ECG después de un infarto con onda Q es infrecuente, pero puede ocurrir, sobre todo con los infartos más pequeños. En cambio, la elevación del segmento ST que persiste durante varias semanas o meses después del infarto con onda Q suelen corresponderse con una alteración grave de la movilidad parietal (zona aci-

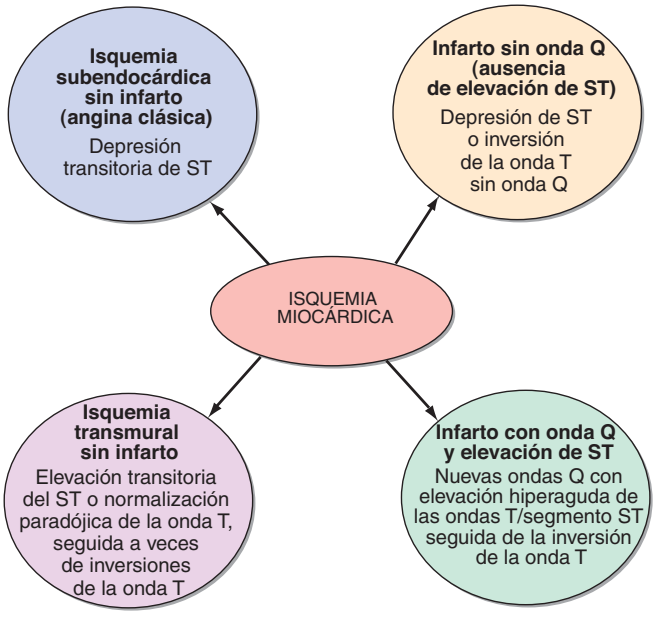

FIGURA 221-14. Variabilidad de los patrones ECG con isquemia miocárdica. El ECG puede ser normal o mostrar anomalías inespecíficas. Además, estas categorías no se excluyen mutuamente. Así, un infarto sin elevación de ST puede evolucionar hacia un infarto con onda Q, una elevación del ST puede seguirse de un infarto sin onda Q o bien las depresiones del ST con inversión de la onda T pueden acabar evolucionando a un infarto con onda Q. *(De Goldberger, 2006.)*

nética o discinética), aunque no siempre se trata de un aneurisma ventricular manifiesto.

Los cambios ECG producidos por la isquemia aparecen espontáneamente o bien son provocados por el ejercicio (prueba ECG de esfuerzo) (cap. 237). En los enfermos con cardiopatía isquémica grave, la prueba de esfuerzo suele revelar signos de isquemia subendocárdica (depresión horizontal o en declive del ST en varias derivaciones). La elevación del segmento ST durante el ejercicio es más común en los infartos con onda Q. Este cambio de la repolarización no indica necesariamente isquemia activa, sino que en general se debe a una anomalía del movimiento de la pared ventricular. De todas maneras, en los enfermos *sin* infarto previo la elevación transitoria del segmento ST con el ejercicio constituye un signo fidedigno de isquemia transmural.

El ECG tiene una serie de limitaciones importantes, tanto de sensibilidad como de especificidad, para establecer el diagnóstico de cardiopatía isquémica. Aunque un ECG normal aislado no descarta la posibilidad de isquemia ni de infarto agudo, un ECG normal *durante* un infarto agudo es un acontecimiento muy poco frecuente. El dolor precordial prolongado sin alteraciones ECG diagnósticas obliga a considerar otras causas de dolor de origen no coronario (cap. 13). Además, los cambios diagnósticos de la isquemia aguda o en evolución suelen enmascararse por la presencia de bloqueo de rama izquierda, patrones de marcapasos electrónicos ventriculares o preexcitación WPW. Por otro lado, los médicos tienden a diagnosticar un número excesivo de isquemias o infartos por la presencia de elevación o depresión del segmento ST, inversión de la onda T, ondas T muy positivas u ondas Q que *no* se deben a una cardiopatía isquémica (patrones de seudoinfarto). Así, por ejemplo, se observan elevaciones del segmento ST que simulan una isquemia en la pericarditis aguda o la miocarditis aguda y como variación normal (patrón de "repolarización precoz") o en otras afecciones diversas **(cuadro 221-1)**. De forma similar, las ondas T altas y positivas no siempre indican una alteración isquémica hiperaguda, sino que a veces representan una variación normal, hiperpotasiemia, accidente vascular cerebral o sobrecarga de volumen del ventrículo izquierdo por insuficiencia mitral o aórtica, entre otras causas.

Los pacientes con bloqueo de rama izquierda o hipertrofia ventricular izquierda a menudo exhiben elevación del segmento ST y ondas T acuminadas y positivas en las derivaciones V_1 y V_2 en ausencia de isquemia. El diagnóstico diferencial de las ondas Q **(cuadro 221-2)** comprende variaciones fisiológicas o posturales, hipertrofia ventricular, lesión miocárdica aguda o crónica de origen no coronario, miocardiopatía hipertrófica y trastornos de la conducción ventricular. La digoxina, hipertrofia ventricular, hipopotasiemia y otros factores

CUADRO 221-1 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST

- Isquemia/infarto del miocardio
  - Isquemia transmural sin infarto (angina de Prinzmetal y posiblemente síndrome de tako-tsubo)
  - Infarto agudo del miocardio
  - Estado posterior al infarto miocárdico (perfil de aneurisma ventricular)
- Pericarditis aguda
- Variante normal (patrón de "repolarización temprana")
- Hipertrofia ventricular izquierda/bloqueo de la rama izquierda del haz de His[a]
- Otras (raras)
  - Patrón de Brugada (perfil similar a bloqueo de la rama derecha del haz de His con elevaciones ST en las derivaciones precordiales derechas)[a]
  - Antiarrítmicos de clase 1C[a]
  - Cardioversión con DC
  - Hipercalciemia[a]
  - Hiperpotasiemia[a]
  - Hipotermia (onda J/onda de Osborn)
  - Lesión del miocardio
    - Miocarditis
    - Tumor que invade el ventrículo izquierdo
    - Traumatismo ventricular

[a] Por lo común se localiza en V_1-V_2 o V_3.
Fuente: modificado de Goldberger, 2006.

CUADRO 221-2 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LAS ONDAS Q (CON EJEMPLOS SELECCIONADOS)

- Factores fisiológicos o posturales
  - Ondas q "del tabique" como variación normal
  - Ondas Q en V_1 a V_2, aVL, III y aVF como variación normal
  - Neumotórax izquierdo o dextrocardia: pérdida de la propagación lateral de la onda R
- Lesión o infiltración del miocardio
  - Procesos agudos: isquemia o infarto de miocardio, miocarditis, hiperpotasiemia
  - Procesos crónicos: infarto de miocardio, miocardiopatía idiopática, miocarditis, amiloidosis, tumores, sarcoidosis, esclerodermia, enfermedad de Chagas, quiste equinocócico
- Hipertrofia/dilatación ventricular
  - Ventrículo izquierdo (escasa propagación de la onda R[a])
  - Ventrículo derecho (propagación inversa de la onda R[b] o escasa propagación[a] de la onda R, sobre todo en la neuropatía obstructiva crónica)
  - Miocardiopatía hipertrófica (puede simular un infarto anterior, inferior, posterior o lateral)
- Anomalías de la conducción
  - Bloqueo de rama izquierda (escasa propagación de la onda R[a])
  - Patrón de Wolff-Parkinson-White

[a] Onda R pequeña o ausente en las derivaciones precordiales derechas o intermedias.
[b] Reducción progresiva de la amplitud de la onda R desde V_1 hasta las derivaciones precordiales medias o laterales.
Fuente: tomado de Goldberger, 2006.

originan en ocasiones una depresión del segmento ST que simula una isquemia subendocárdica. La inversión llamativa de la onda T acompaña también a la hipertrofia ventricular, miocardiopatía, miocarditis y accidentes vasculares cerebrales (especialmente hemorragia intracraneal), entre otros trastornos.

FACTORES METABÓLICOS Y EFECTOS FARMACOLÓGICOS

Diversas alteraciones metabólicas y ciertos fármacos modifican el ECG y producen cambios particularmente en la repolarización (ST-T-U) y, en ocasiones, prolongación de QRS. Algunas alteraciones electrolíticas muy graves se diagnostican y vigilan a través del ECG. La *hiperpotasiemia* desencadena una secuencia de cambios (fig. 221-15) que comienza con ondas T anchas y acuminadas (en tienda de campaña). Si la concentración extracelular de K^+ aumenta, aparecen alteraciones de la conducción AV, disminución de la amplitud de la onda P y aumento del intervalo QRS. La hiperpotasiemia grave provoca paro cardiaco con un mecanismo sinusoidal lento (patrón de "onda sinusal"), seguido de asistolia. La *hipopotasiemia* (fig. 221-16) prolonga la repolarización ventricular y se acompañan a menudo de ondas U prominentes. El intervalo QT se prolonga también con los fármacos que aumentan la duración del potencial de acción ventricular: antiarrítmicos tipo 1A y similares (p. ej., quinidina, disopiramida, procainamida, antidepresivos tricíclicos, fenotiazinas) y tipo III [amiodarona (fig. 221-16), sotalol, ibutilida]. Asimismo, en los pacientes con hemorragia craneal, principalmente subaracnoidea, se observa un intervalo QT muy prolongado acompañado en ocasiones de inversión profunda de la onda T (patrón de "onda T del accidente vascular cerebral") (fig. 221-16). La *hipotermia* sistémica también prolonga la repolarización, generalmente con elevación convexa del punto J que es distintiva (onda de Osborn). La *hipocalciemia* prolonga el intervalo QT (porción ST), mientras que la *hipercalciemia* lo acorta (fig. 221-17). Los glucósidos de la digital también acortan el intervalo QT y suelen producir una deformación característica en cucharón del complejo ST-T (*efecto digitálico*).

Existen muchos otros factores que provocan cambios ECG, especialmente alteraciones de la repolarización ventricular. El aplanamiento de la onda T, la inversión mínima de la onda T o la depresión discreta del segmento ST ("cambios inespecíficos de la onda ST-T") se observan en diversas alteraciones electrolíticas y del equilibrio acidobásico, enfermedades infecciosas, enfermedades del sistema nervioso central, alteraciones endocrinas, tratamiento con gran cantidad de fármacos, isquemia, hipoxia y prácticamente cualquier anomalía cardiopulmonar. Los cambios sutiles del segmento ST-T pueden indicar isquemia, pero las variaciones inespecíficas y transitorias de la repolarización también aparecen después de una comida o con cambios posturales (ortostáticos), hiperventilación o ejercicio en personas sanas.

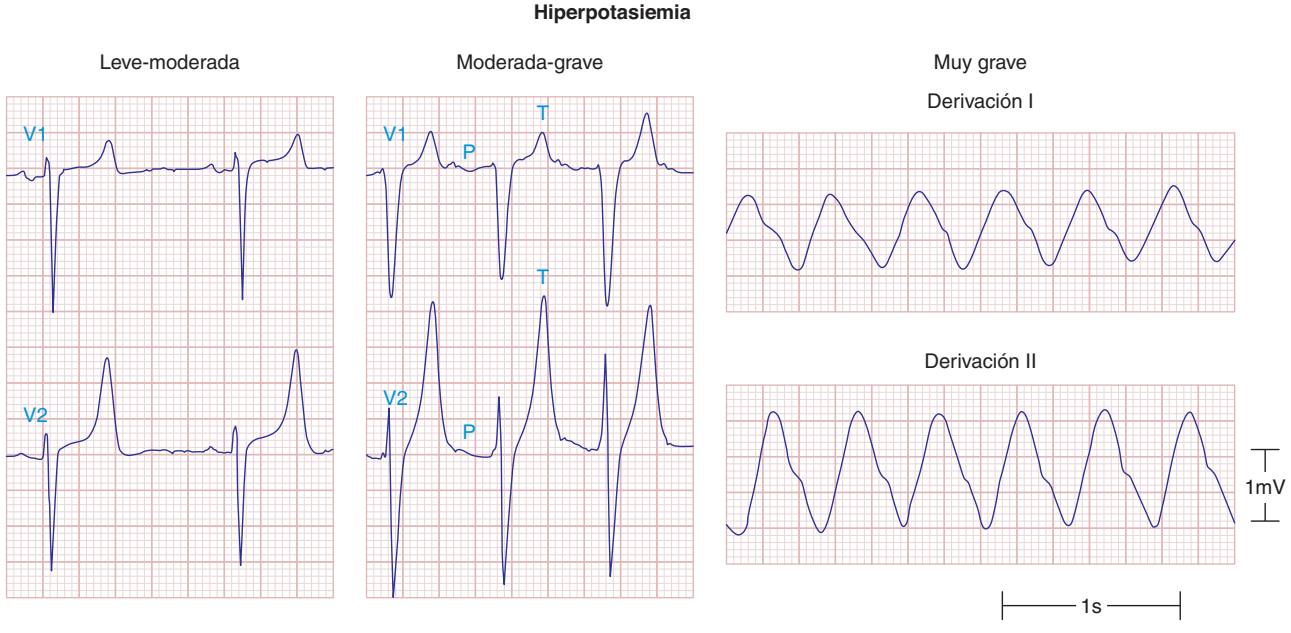

FIGURA 221-15. El cambio electrocardiográfico inicial en la hiperpotasiemia suele ser la presencia de ondas T acuminadas. A medida que aumenta la concentración sérica de potasio, los complejos QRS se ensanchan, la amplitud de las ondas P disminuye e incluso pueden desaparecer y por último aparece un patrón sin ondas que desencadena asistolia a menos que se administre tratamiento de urgencia. *(De Goldberger, 2006.)*

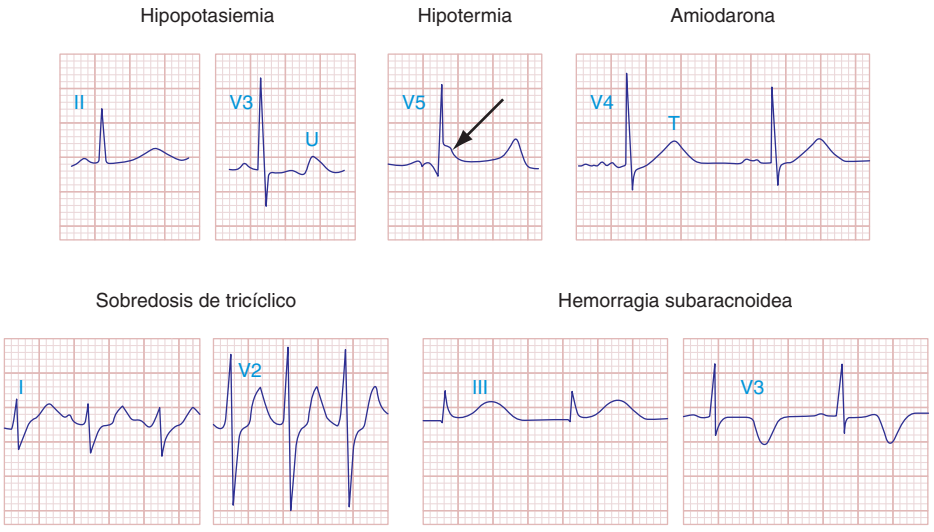

FIGURA 221-16. Diversos trastornos metabólicos, efectos de medicamentos y otros factores retardan la repolarización ventricular con prolongación de QT y ondas U prominentes. La prolongación excesiva de la repolarización, en particular por hipopotasiemia, canalopatía hereditaria o determinados fármacos, indica una mayor susceptibilidad a la taquicardia helicoidal (cap. 226). La hipotermia general pronunciada se acompaña de una giba distintiva en el punto J (onda de Osborn, *flecha*) por alteraciones en el potencial de acción ventricular. Adviértase la prolongación de QRS y QT junto con la taquicardia sinusal en caso de sobredosis de un antidepresivo tricíclico.

ALTERNANCIA ELÉCTRICA

La alternancia eléctrica, es decir, la alternancia de uno o más de los componentes de la señal ECG de un latido a otro, es una respuesta cardiovascular frecuente y no lineal ante diferentes estímulos nocivos. Por ejemplo, la alternancia eléctrica completa (P-QRS-T) con taquicardia sinusal es un signo más o menos específico de derrame pericárdico generalmente acompañado de taponamiento cardiaco. El mecanismo se basa en el movimiento basculante periódico del corazón dentro del derrame con una frecuencia que se corresponde exactamente con la mitad de la frecuencia cardiaca. La alternancia de repolarización (ST-T u onda U) constituye un signo de inestabilidad eléctrica y a veces precede a la fibrilación ventricular.

INTERPRETACIÓN CLÍNICA DEL ECG

El análisis exacto del ECG requiere meticulosidad y cuidado, y siempre se debe tener en cuenta la edad del paciente, el sexo y la situación clínica. Por ejemplo, es más probable que una inversión de la onda T en las derivaciones V_1 a V_3 constituya una variación normal en una mujer adulta, joven y sana ("patrón persistente de la onda T juvenil") que un hallazgo similar en un varón anciano con dolor torácico. Del mismo modo, la probabilidad de que la depresión del segmento ST, que se produce durante la prueba de esfuerzo, represente una isquemia depende, en parte, de los antecedentes de enfermedad coronaria del enfermo.

Muchos de los errores en la interpretación del ECG son errores de omisión, por lo que es esencial una interpretación sistematizada, analizando cuidadosamente los siguientes 14 apartados en cada ECG: 1) estandarización (calibración) y aspectos técnicos, lo que comprende la colocación de los electrodos y los artefactos; 2) ritmo; 3) frecuencia cardiaca; 4) intervalo PR/conducción AV; 5) intervalo QRS; 6) intervalo QT/QT_c; 7) media del eje eléctrico de QRS; 8) ondas P; 9) voltajes QRS; 10) recorrido de la onda R precordial; 11) ondas Q anormales; 12) segmentos ST; 13) ondas T, y 14) ondas U.

Únicamente cuando se han analizado todos estos puntos se puede formular la interpretación. Cuando procede, se mencionan las correlaciones o inferencias clínicas de mayor importancia clínica. Por ejemplo, la combinación de una anomalía auricular izquierda (dilatación) con signos de hipertrofia ventricular derecha indica estenosis mitral. La taquicardia sinusal con bajos voltajes obliga a considerar un taponamiento pericárdico o neuropatía obstructiva crónica. La taquicardia sinusal con QRS y QT-(U) prolongados apunta a una intoxicación por antidepresivos tricíclicos (fig. 221-16). La tríada compuesta por ondas T acuminadas (hiperpotasiemia), QT prolongado por alargamiento del segmento ST (hipocalciemia) e hipertrofia ventricular izquierda (hipertensión sistémica) sugiere insuficiencia renal crónica. Es indispensable la comparación con electrocardiogramas previos. **El diagnóstico y el tratamiento de las arritmias cardiacas y las alteraciones de la conducción se describen en los capítulos 225 y 226.**

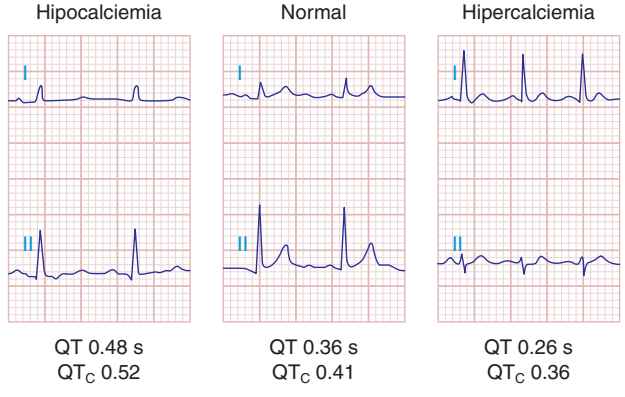

FIGURA 221-17. Prolongación del intervalo Q-T (porción del segmento ST), característica de la hipocalciemia. La hipercalciemia acorta el segmento ST y el intervalo QT.

ELECTROCARDIOGRAFÍA COMPUTADORIZADA

El empleo de los sistemas electrocardiográficos computadorizados se está extendiendo cada vez más. Los sistemas digitales permiten almacenar y recuperar cómoda e inmediatamente miles de registros ECG. A pesar de los avances, la interpretación informatizada del ECG adolece de graves limitaciones. La lectura incompleta o imprecisa es más frecuente en casos de arritmias o anomalías complejas. Por eso, no se debe aceptar la interpretación computadorizada (que comprende el cálculo de los intervalos elementales) sin que el médico revise cuidadosamente el electrocardiograma.

LECTURAS ADICIONALES

Ashley EA et al: An evidence-based review of the resting electrocardiogram as a screening technique for heart disease. Prog Cardiovasc Dis 44:55, 2001

Goldberger AL: *Clinical Electrocardiography: A Simplified Approach,* 7th ed. St. Louis, Mosby/Elsevier, 2006

Guglin MF, Thatai D: Common errors in computer electrocardiogram interpretation. Int J Cardiol 106:232, 2006

Mirvis DM, Goldberger AL: Electrocardiography, in *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine,* 8th ed, P Libby et al (eds). Philadelphia, Saunders, 2008

Surawicz B, Knilans TK: *Chou's Electrocardiography in Clinical Practice,* 5th ed. Philadelphia, Saunders, 2001

222 Técnicas incruentas de imagen cardiaca: ecocardiografía, cardiología nuclear, tomografía y resonancia magnética

Rick A. Nishimura, Raymond J. Gibbons, James F. Glockner, A. Jamil Tajik

Las técnicas imagenológicas cardiovasculares han facilitado notablemente la práctica de la cardiología en los últimos decenios. Por medio de la ecocardiografía bidimensional (2D) se visualiza el corazón directamente con aparatos de ecografía de tiempo real y se obtiene una evaluación instantánea del miocardio, las cavidades cardiacas, las válvulas, el pericardio y los grandes vasos. La ecocardiografía Doppler mide la velocidad de los eritrocitos en movimiento y se ha convertido en una opción incruenta del cateterismo cardiaco para la evaluación hemodinámica. La ecocardiografía transesofágica (*transesophageal echocardiography*, TEE) supone un nuevo método de imagen de alta resolución para observar las estructuras posteriores del corazón, en especial la aurícula izquierda, la válvula mitral y la aorta. La cardiología nuclear utiliza isótopos para determinar la perfusión y la función del miocardio y ha contribuido enormemente a la evaluación de los pacientes con cardiopatía isquémica. Por medio de las imágenes por resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI) y de la tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) se puede definir con gran resolución la estructura y la función del corazón. Son de gran utilidad para el examen de masas cardiacas, el pericardio y los grandes vasos. En la actualidad es posible por medio de pruebas de esfuerzo con resonancia magnética examinar tanto la función como la irrigación de los ventrículos. La detección de calcificación coronaria por medio de TAC así como la visualización directa de las arterias coronarias por medio de angiografía por tomografía computadorizada (*computed tomography angiography*, CTA) son cada vez de mayor utilidad en pacientes en quienes se sospecha arteriopatía coronaria (*coronary artery disease*, CAD). En este capítulo se presenta un panorama de los conceptos básicos de estas modalidades de estudios por imágenes cardiacas, así como las indicaciones clínicas para cada procedimiento. **Las ilustraciones en este capítulo se complementan con imágenes en "tiempo real" y otras estáticas en el capítulo e20.**

ECOCARDIOGRAFÍA

ECOCARDIOGRAFÍA BIDIMENSIONAL

Principios fundamentales. La ecocardiografía bidimensional se basa en la reflexión del ultrasonido sobre las estructuras cardiacas (cuadro 222-1). El ecocardiograma transtorácico (*transthoracic echocardiogram*, TTE) se efectúa colocando un transductor manual directamente sobre la pared torácica. En determinados pacientes se lleva a cabo una ecocardiografía transesofágica, en la que se monta un transductor ecográfico en el extremo de un endoscopio colocado en el esófago y dirigido a las estructuras cardiacas.

CUADRO 222-1 USOS CLÍNICOS DE LA ECOCARDIOGRAFÍA

Ecocardiografía bidimensional
- Cavidades cardiacas
  - Tamaño de las cavidades
  - Ventrículo izquierdo
  - Hipertrofia
  - Anomalías regionales del movimiento parietal
- Válvulas
  - Morfología y movilidad
- Pericardio
  - Derrame
  - Taponamiento
- Tumoraciones
- Grandes vasos

Ecocardiografía de esfuerzo
- Bidimensional
  - Isquemia miocárdica
  - Miocardio viable
- Doppler
  - Valvulopatía

Ecocardiografía Doppler
- Estenosis valvular
  - Gradiente
  - Región valvular
- Insuficiencia valvular
  - Semicuantificación
- Presiones intracardiacas
- Flujo volumétrico
- Llenado diastólico
- Cortocircuitos intracardiacos

Ecocardiografía transesofágica
- Imágenes transtorácicas insuficientes
- Enfermedad aórtica
- Endocarditis infecciosa
- Origen de la embolia
- Prótesis valvular
- Intraoperatoria

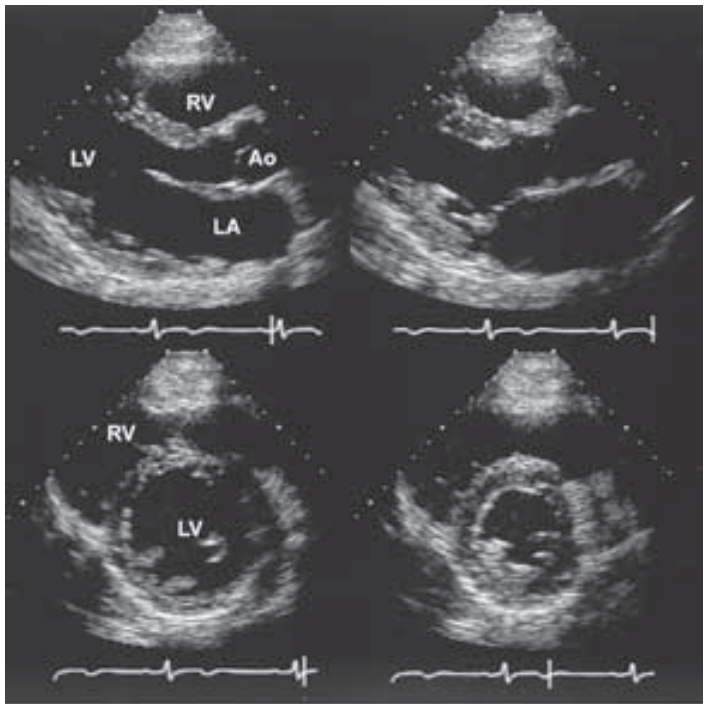

FIGURA 222-1. Imagen fija de una ecocardiografía bidimensional practicada a una persona sana. ***Arriba:*** proyección paraesternal longitudinal durante la sístole y la diástole (*izquierda*) y la sístole (*derecha*). En la sístole se observa engrosamiento del miocardio y menor tamaño del ventrículo izquierdo (LV). Las valvas son finas y están muy abiertas. ***Abajo:*** proyección paraesternal del eje corto durante la diástole (*izquierda*) y la sístole (*derecha*), en la que se aprecia un descenso del tamaño del ventrículo izquierdo durante la sístole y un aumento del grosor parietal. LA, aurícula izquierda (*left atrium*); RV, ventrículo derecho (*right ventricle*); Ao, aorta.

Los equipos ecocardiográficos actuales son portátiles, con lo que pueden transportarse cómodamente y colocarse junto a la cabecera del paciente. Así pues, una de las principales ventajas de la ecocardiografía sobre otras técnicas de imagen consiste en la posibilidad de obtener imágenes instantáneas de las estructuras cardiacas para su interpretación inmediata. Hoy en día se cuenta con unidades ecocardiográficas portátiles que pesan menos de 2.7 kg, lo que permite realizar el estudio con facilidad y mayor movilidad. Se están convirtiendo en una modalidad esencial para el diagnóstico inicial en pacientes en estado crítico en el servicio de urgencias y en las unidades de cuidados intensivos.

Una limitación del TTE es la incapacidad para obtener imágenes de gran calidad en todos los pacientes, sobre todo en aquellos con una pared torácica de espesor grueso o con neumopatía grave, ya que las ondas de ultrasonido no se transmiten bien a través del parénquima pulmonar. Actualmente se pueden utilizar nuevas técnicas como las imágenes armónicas y los medios de contraste intravenoso (que atraviesan la circulación pulmonar) para intensificar los bordes endocárdicos en enfermos con ventanas acústicas deficientes.

Tamaño y función de las cámaras cardiacas. La ecocardiografía bidimensional constituye la técnica de imagen ideal para valorar el tamaño y la función del ventrículo izquierdo (*left ventricle*, LV) (fig. 222-1). Los especialistas experimentados pueden evaluar de forma cualitativa el tamaño del ventrículo y la función sistólica directamente sobre la imagen bidimensional. La ecocardiografía bidimensional es de utilidad para el diagnóstico de la hipertrofia del ventrículo izquierdo y es el estudio por imágenes indicado para el diagnóstico de la miocardiopatía hipertrófica. Se valoran los tamaños de otras cavidades por medio del análisis visual, lo que incluye la aurícula izquierda y las cavidades del lado derecho.

Anormalidades valvulares. (Véase el cap. 230.) La ecocardiografía 2D es el mejor método disponible para el estudio imagenológico de la morfología y los movimientos de las válvulas cardiacas. Permite analizar el grosor y la movilidad de las valvas, la calcificación valvular y el aspecto de las estructuras subvalvulares y supravalvulares. El engrosamiento y la pérdida de movilidad de la válvula indican estenosis. Este estudio también es el mejor para establecer el diagnóstico de estenosis mitral, que produce la típica deformación en cuerda trabada y durante la diástole, en cúpula. La magnitud de la estenosis se

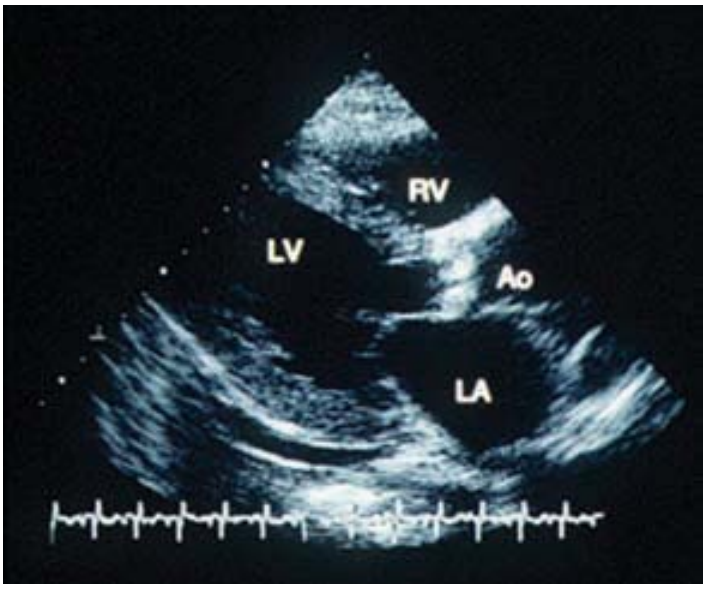

FIGURA 222-2. Imagen ecocardiográfica bidimensional de marco inmóvil de una proyección del eje longitudinal paraesternal en un paciente con estenosis aórtica. La válvula aórtica está calcificada y su abertura está restringida durante la sístole. Ao, aorta; RV, ventrículo derecho; LA, aurícula izquierda; LV, ventrículo izquierdo.

determina midiendo directamente con un planímetro el orificio de la válvula mitral. Con la ecocardiografía bidimensional se puede determinar la presencia y a menudo la causa de la estenosis de las válvulas semilunares (fig. 222-2), pero para la evaluación de la gravedad de la estenosis es necesaria la ecocardiografía Doppler (véase más adelante en este capítulo). El diagnóstico de insuficiencia valvular debe establecerse por medio de ecocardiografía Doppler, pero la ecocardiografía bidimensional es valiosa para determinar la causa de la insuficiencia, así como sus efectos en las dimensiones, la forma y la función de los ventrículos.

Enfermedades pericárdicas. (Véase cap. 232.) La ecocardiografía bidimensional es la modalidad de imágenes preferible para la detección de derrame pericárdico, que fácilmente se visualiza como una estructura ovoide ecolúcida negra que rodea al corazón (fig. 232-4). En el paciente hemodinámicamente inestable, con taponamiento pericárdico, los datos ecocardiográficos típicos incluyen una vena cava inferior dilatada, colapso de la aurícula derecha y luego colapso del ventrículo derecho, por lo general en la base del ventrículo. La pericardiocentesis con control ecocardiográfico se ha convertido en la actualidad en una norma asistencial. Un ecocardiograma bidimensional puede visualizar directamente la ubicación del líquido pericárdico y servir de guía para la punta de entrada de la aguja.

Tumoraciones intracardiacas. (Véase también el cap. 233.) Las tumoraciones intracardiacas pueden visualizarse con la ecocardiografía bidimensional siempre que se disponga de una calidad de imagen adecuada. Las tumoraciones sólidas aparecen como una estructura ecodensa localizada en el interior de las cámaras cardiacas o una infiltrada en el miocardio o el pericardio. Los trombos del ventrículo izquierdo adoptan la forma de una estructura ecodensa, por lo general en la región apical y se acompañan de anomalías regionales de la movilidad parietal. El aspecto y la movilidad del trombo pronostican fenómenos embólicos. Las vegetaciones aparecen como ecodensidades lineales móviles adheridas a las valvas de la válvula. El mixoma auricular puede diagnosticarse por la aparición de una tumoración móvil bien circunscrita con adherencias al tabique interauricular (fig. 233-1). Pueden requerirse las imágenes de gran resolución que se obtienen con la ecocardiografía transesofágica para delimitar mejor las tumoraciones miocárdicas, sobre todo las que tienen un diámetro de menos de 1 centímetro.

Enfermedad aórtica. (Véase también el cap. 242.) La ecocardiografía bidimensional proporciona información sobre las enfermedades de la aorta. Con el método transtorácico se visualizan la parte proximal de la aorta ascendente, el cayado aórtico y la aorta descendente distal. El diagnóstico definitivo de una disección aórtica sospechada, por lo general requiere ecocardiografía transesofágica, la cual rápidamente proporciona imágenes muy nítidas de la parte proximal de la aorta torácica ascendente y descendente (fig. 222-3).

ECOCARDIOGRAFÍA DOPPLER

Principios fundamentales. La ecocardiografía Doppler se basa en la reflexión del ultrasonido sobre eritrocitos en movimiento para medir la velocidad del flujo transvalvular dentro de las cámaras cardiacas y a través de los grandes vasos. Los patrones normales y anormales del flujo sanguíneo se pueden evaluar de forma incruenta. Las imágenes del *Doppler de flujo en color* muestran la velocidad sanguínea en tiempo real superpuesta sobre una imagen ecocardiográfica bidimensional. Los distintos colores indican la dirección del flujo sanguíneo (el azul hacia el transductor y el rojo en dirección opuesta); además, aparece un color verde cuando el flujo es turbulento. La *ecografía Doppler de onda pulsada* mide la velocidad del flujo sanguíneo en un sitio específico en la imagen ecocardiográfica bidimensional. La *ecocardiografía Doppler de onda continua* permite determinar velocidades elevadas del flujo sanguíneo dirigido a lo largo del haz del Doppler, como sucede en presencia de estenosis valvular, insuficiencia valvular o cortocircuitos intracardiacos. Estas velocidades elevadas se utilizan para determinar los gradientes de presión intracardiaca con ayuda de una modificación de la ecuación de Bernoulli:

$$\text{Cambio de presión} = 4 \times (\text{velocidad})^2$$

El gradiente de presión derivado se emplea para determinar la presión intracardiaca y la gravedad de la estenosis.

La *ecocardiografía Doppler de tejidos* mide la velocidad del movimiento del miocardio, cuya magnitud es algunas veces menor que la de los eritrocitos en movimiento. Se pueden utilizar velocidades miocárdicas para determinar la intensidad de la carga miocárdica, que es una medida cuantitativa de la contracción y la relajación del miocardio regional.

Gradientes valvulares. Cuando hay una estenosis valvular se incrementa la velocidad del flujo sanguíneo a través de la válvula estenótica. Se utiliza un haz Doppler de onda continua para determinar un gradiente instantáneo a través de la válvula.

Insuficiencia valvular. Se diagnostica insuficiencia valvular por medio de ecocardiografía Doppler cuando existe un flujo retrógrado anómalo a través de la válvula. La imagen en color del flujo representa el método Doppler empleado con mayor frecuencia para detectar la insuficiencia valvular y se basa en la visualización de un chorro turbulento de gran velocidad en la cámara proximal a la válvula afectada (fig. 222-3). El tamaño y la magnitud del flujo en color que entra en la cavidad cardiaca proporcionan un índice cualitativo de la gravedad de la insuficiencia.

Presiones intracardiacas. Se calculan a partir de la señal máxima de una lesión por insuficiencia emitida por un Doppler de onda continua. Se aplica

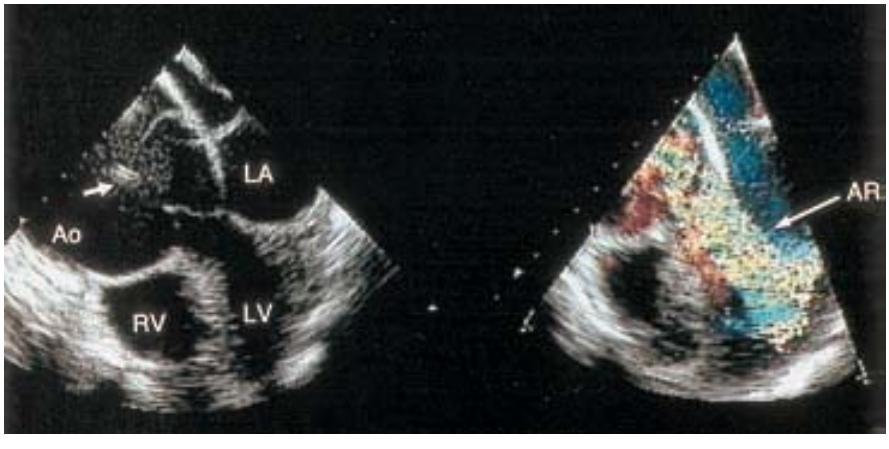

FIGURA 222-3. Imagen ecocardiográfica transesofágica de un sujeto con dilatación y disección de la aorta e intensa regurgitación por ese gran vaso. ***Izquierda*:** vista del eje largo/punta y la imagen bidimensional en blanco y negro en la diástole. La *flecha* indica el colgajo de íntima que se observa en la aorta ascendente dilatada. ***Derecha*:** imagen de color donde se observa un gran chorro en mosaico, de regurgitación aórtica. Ao, aorta; RV, ventrículo derecho; AR, insuficiencia aórtica (*aortic regurgitation*).

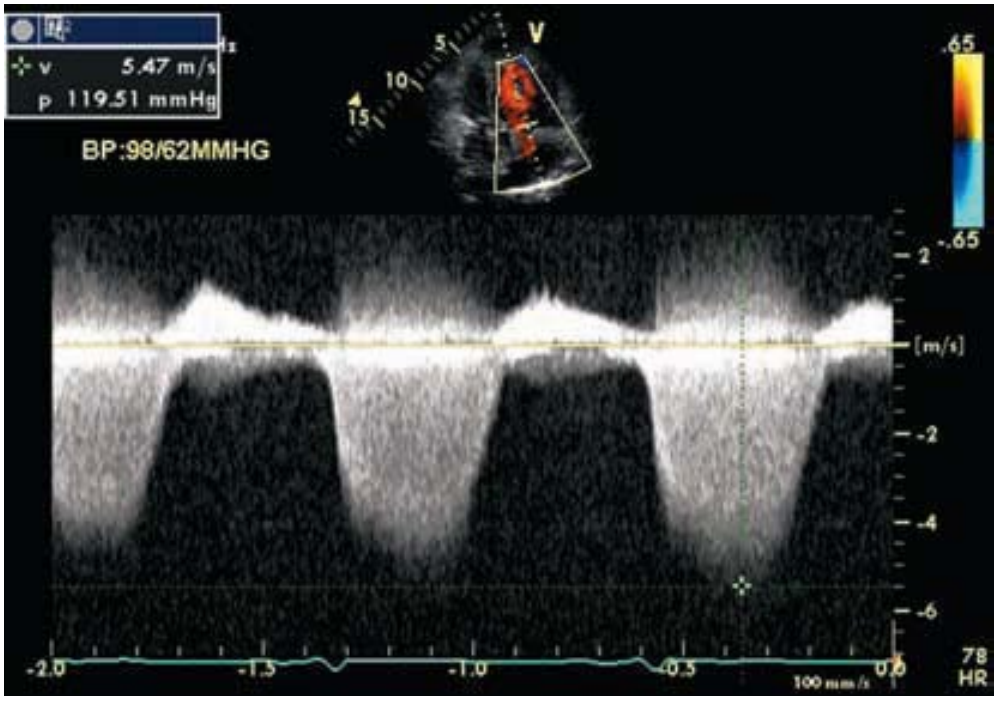

FIGURA 222-4. Imagen Doppler de onda constante de una insuficiencia tricuspídea en un paciente con hipertensión pulmonar. Hay un aumento en la velocidad de flujo desde el ventrículo derecho hasta la aurícula derecha a 5.4 m/s. Utilizando la ecuación de Bernoulli modificada, el gradiente de presión máxima entre el ventrículo derecho y la aurícula derecha durante la sístole es de 120 mmHg. Asumiendo una presión en la aurícula derecha de 10 mmHg, la presión sistólica del ventrículo derecho es de 130 mmHg sin que exista obstrucción del infundíbulo ventricular derecho; esto indica que hay una hipertensión pulmonar grave con una presión sistólica de la arteria pulmonar de 130 mmHg.

la ecuación de Bernoulli a la velocidad máxima para obtener el gradiente de presión entre dos cavidades cardiacas. Se trata normalmente de un chorro de regurgitación tricuspídea a partir del cual se puede calcular el gradiente de presión sistólica entre la aurícula derecha y el ventrículo derecho. El añadir una presión auricular derecha asumida a este gradiente permitirá obtener una tensión sistólica derivada del ventrículo derecho. Cuando no hay obstrucción del infundíbulo ventricular derecho, esta última proporciona la tensión sistólica de la arteria pulmonar (fig. 222-4).

Gasto cardiaco. Las tasas de flujo de volumen (o volumen sistólico y gasto cardiaco) pueden medirse de manera fiable e incruenta por medio de ecocardiografía Doppler. El flujo se calcula como el producto de la zona de sección transversal del vaso o cavidad a través de la cual se desplaza la sangre y la velocidad del flujo sanguíneo se valora por medio de la determinación Doppler de onda continua. Se puede utilizar la integral de tiempo-velocidad para calcular el flujo pulsátil y la integral multiplicada por el área de sección transversal de la raíz aórtica, por ejemplo, proporciona el volumen sistólico que al multiplicarse por la frecuencia cardiaca brinda un estimado del gasto cardiaco.

Llenado diastólico. La ecocardiografía Doppler permite evaluar de forma incruenta el llenado diastólico ventricular. Las curvas de velocidad transmitral reflejan los gradientes relativos de presión entre la aurícula izquierda y el ventrículo izquierdo durante la diástole. Dependen de la relajación ventricular, la fuerza impelente que atraviesa la válvula y la distensibilidad del ventrículo izquierdo. En los estados patológicos, el empeoramiento de la disfunción diastólica puede evaluarse con ayuda de curvas Doppler de velocidad del flujo. En la fase precoz de la disfunción diastólica se detecta sobre todo una anomalía de la relajación del LV y una reducción del flujo transmitral precoz, unida a un incremento compensador del flujo durante la contracción auricular (fig. 222-5). A medida que evoluciona la enfermedad y declina la distensibilidad ventricular, aumenta la tensión auricular izquierda lo cual produce una velocidad transmural e incipiente más elevada y acortamiento de la desaceleración del flujo en la protodiástole, de manera que el patrón de llenado se normaliza, a lo que se denomina *seudonormalización*. En los pacientes con disfunción sistólica más grave y elevación adicional de la presión auricular izquierda, la velocidad de flujo protodiastólico aumenta más, a lo que se llama *trazado de llenado restrictivo.* La adición de análisis de velocidades de tejido del movimiento anular en el estudio Doppler proporciona información adicional respecto a las propiedades diastólicas.

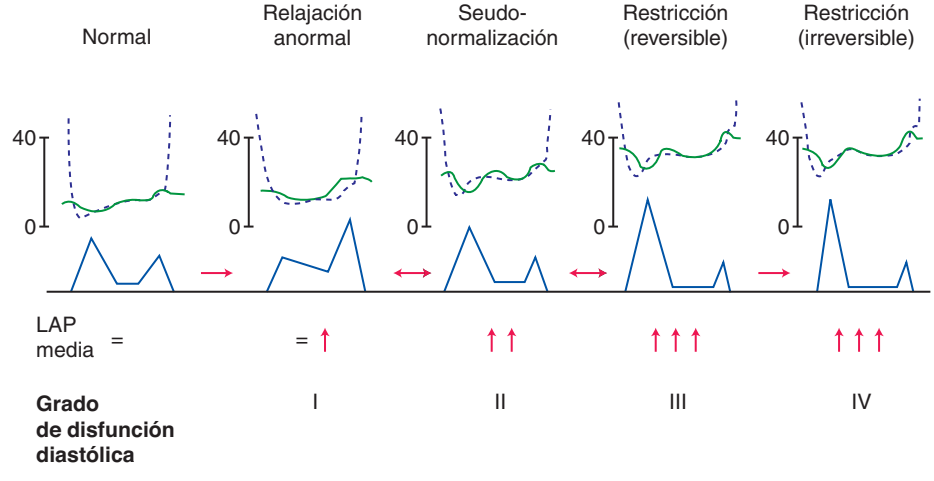

FIGURA 222-5. Ilustración esquemática que indica la evolución de la disfunción diastólica. *Arriba,* presiones de la aurícula izquierda y el ventrículo. ***Enmedio,*** velocidad de flujo transmural según se determina por medio de ecocardiografía Doppler. ***Abajo,*** grado de disfunción diastólica. LAP, presión en la aurícula izquierda (*left atrial pressure*).

Cardiopatía congénita. (Véase cap. 229.) Las ecocardiografías bidimensional y la Doppler han sido de utilidad para valorar a los pacientes con cardiopatía congénita. Se pueden valorar las lesiones estenóticas congénitas o la insuficiencia valvular. Es posible la detección de cortocircuitos por medio de las ecocardiografías bidimensional y la Doppler (fig. 229-1). Se pueden determinar la permeabilidad de derivaciones y los conductos quirúrgicos.

ECOCARDIOGRAFÍA DE ESFUERZO

Las ecocardiografías Doppler y bidimensional generalmente se practican con el paciente en reposo, aunque se puede recabar información adicional obteniendo nuevas imágenes durante el ejercicio o bajo una situación de estrés farmacológico. La ecocardiografía de esfuerzo está indicada sobre todo para confirmar una posible enfermedad coronaria y calcular su gravedad (véase más adelante en este capítulo).

Una disminución en la contracción sistólica de una zona isquémica del miocardio, denominada *anormalidad regional en el movimiento de la pared*, ocurre antes de los cambios electrocardiográficos. Las nuevas anormalidades en el movimiento regional de la pared, una declinación en la fracción de expulsión y un incremento en el volumen telesistólico que acompaña al estrés, son signos de isquemia miocárdica. Las pruebas de estrés con ejercicio suelen realizarse con protocolos de ejercicio en los que se utiliza la banda sin fin inclinada o el ejercicio en bicicleta. Las imágenes ecocardiográficas se obtienen al inicio como referencia y luego inmediatamente después del ejercicio. En los pacientes que no pueden ejercitarse se puede realizar examen farmacológico por medio de la infusión de dobutamina para incrementar la demanda de oxígeno por el miocardio. La ecocardiografía con

dobutamina también se ha utilizado para valorar la viabilidad miocárdica en pacientes con deficiencia en la función sistólica y arteriopatía coronaria concomitante.

La ecocardiografía Doppler se utiliza en reposo y durante el ejercicio en pacientes con cardiopatía valvular para determinar la respuesta hemodinámica al estrés. En el caso de una estenosis aórtica de bajo gasto y bajo gradiente, la respuesta del gradiente a la estimulación con dobutamina es de utilidad diagnóstica y terapéutica.

ECOCARDIOGRAFÍA TRANSESOFÁGICA

Cuando se obtiene información limitada de una ecocardiografía transtorácica a causa de ventanas de imágenes deficientes, se puede utilizar la ecocardiografía transesofágica. Las enfermedades de la aorta, como la disección aórtica, se diagnostican y cuantifican fácilmente con esta técnica (fig. 222-3). La ecocardiografía transesofágica se practica a menudo para definir la fuente de una embolia, ya que permite detectar trombos auriculares, un agujero oval permeable y detritos aórticos. También resulta posible visualizar otras tumoraciones, en especial las de las aurículas, así como la presencia de vegetaciones en caso de endocarditis infecciosa y sus complicaciones. Esta técnica se ha usado antes de la cardioversión, para buscar trombos en la aurícula o la orejuela auricular izquierda. Si no se detecta trombo se podrá realizar cardioversión de urgencia, siempre que se administre una dosis completa de anticoagulantes antes, durante y después del procedimiento terapéutico.

ECOCARDIOGRAFÍA DE URGENCIA

Una ventaja importante de la ecocardiografía es su capacidad de generar imágenes instantáneas de estructuras cardiacas para la interpretación inmediata y directa. De ese modo se ha convertido en una modalidad de imágenes ideal para urgencias cardiovasculares.

Inestabilidad hemodinámica. En el sujeto con inestabilidad hemodinámica, por medio de la ecocardiografía se pueden valorar el tamaño y la función de los ventrículos izquierdo y derecho, la presencia de insuficiencia valvular aguda y de taponamiento pericárdico. La ecocardiografía es muy útil en el paciente hemodinámicamente inestable que ha sufrido un infarto miocárdico (caps. 239 y 266), en quien se pueden diagnosticar complicaciones mecánicas agudas (p. ej., desgarro de músculo papilar, defecto en el tabique interventricular, perforación de miocardio con taponamiento e infarto ventricular derecho) que deben diferenciarse de la disfunción sistólica grave del ventrículo izquierdo.

Síndrome de dolor precordial. (Véase cap. 13.) La ecocardiografía se puede utilizar en algunos pacientes con dolor precordial; si los trazos electrocardiográficos son dudosos, la presencia de anormalidades cinéticas regionales en la pared indica que la causa del dolor es isquemia del miocardio. La ecocardiografía también puede establecer el diagnóstico de disección aguda o de pericarditis con derrame.

CARDIOLOGÍA NUCLEAR

PRINCIPIOS FUNDAMENTALES DE LA CARDIOLOGÍA NUCLEAR

Todos los estudios de cardiología nuclear se basan en la inyección de un radionúclido que emite fotones, por lo general rayos gamma generados durante la desintegración radiactiva, cuando el núcleo del isótopo pasa de un nivel energético a otro inferior. Para la gammagrafía se utiliza una cámara especial para reproducir estos fotones.

ESTUDIO DE LA FUNCIÓN VENTRICULAR

La angiogammagrafía en equilibrio, denominada también *estudio en equilibrio sincrónico con el ciclo cardiaco* (*multiple-gated blood pool imaging*), constituye un método incruento de gran utilidad para evaluar la función ventricular. Consiste en la visualización de albúmina o eritrocitos marcados con ^{99m}Tc distribuidos de forma uniforme en todo el volumen sanguíneo. El estudio isotópico en equilibrio del interior de las cavidades cardiacas se basa en la exploración sincrónica electrocardiográfica a través de múltiples ciclos, con lo que se detecta una cantidad suficiente de cuentas para obtener una imagen. Para ello es preciso que la frecuencia cardiaca permanezca razonablemente constante. Supone un método exacto y reproducible para evaluar la función ventricular izquierda. Se utiliza por lo regular cuando la ecocardiografía es técnicamente difícil o cuando la función deficiente del ventrículo izquierdo requiere cuantificación exacta.

La *tomografía computadorizada por emisión de fotón simple de compuerta* (*single-photon emission computed tomography*, SPECT) es la técnica de cardiología nuclear que con más frecuencia se utiliza para valorar la fracción de expulsión y el movimiento regional de la pared. Ésta suele realizarse después del estrés, coordinando la adquisición de las imágenes de perfusión miocárdica utilizando compuestos marcados con ^{99m}Tc (véase más adelante en este capítulo). Una técnica automática determina los bordes endocárdicos de la cavidad del ventrículo izquierdo y se utiliza un modelo geométrico para calcular la fracción de expulsión.

ESTUDIO DE LA PERFUSIÓN MIOCÁRDICA POR SPECT

(Véase el cap. 237.) Las imágenes de la perfusión miocárdica obtenidas con técnicas nucleares se utilizan con frecuencia para evaluar la cardiopatía isquémica. Se inyectan isótopos en reposo y durante el esfuerzo para obtener imágenes de la captación regional del miocardio, proporcionales al flujo sanguíneo regional. Cuando el esfuerzo es máximo, el flujo sanguíneo miocárdico aumenta hasta cinco veces por encima del detectado en reposo. Cuando existe una estenosis coronaria fija, no resulta posible aumentar la perfusión miocárdica en la región irrigada por la estenosis, con lo que se crea un gradiente de flujo y una distribución poco homogénea del núclido. Si el paciente no puede hacer ejercicio físico se emplean fármacos para incrementar el flujo sanguíneo y crear una situación similar de ausencia de homogeneidad. Los fármacos preferidos son la adenosina y el dipiridamol, que elevan el flujo sanguíneo de forma similar al esfuerzo. En las personas con neumopatía broncospástica, en quienes están contraindicados la adenosina y el dipiridamol, se recurre a la dobutamina, aunque el aumento del flujo no alcanza la misma magnitud.

El ^{201}Tl (talio) fue el primer isótopo utilizado para este fin. En gran parte ha sido reemplazado por el ^{99m}Tc, que tiene una mayor energía de fotón y una semivida más breve, pues permite la inyección de dosis más altas, lo que produce gammagrafías de mayor calidad **(fig. 222-6)**. Dos medios para la perfusión miocárdica marcados con tecnecio se utilizan comúnmente: la tetrofosmina y el sestamibi. Al igual que el talio, tanto la tetrofosmina como el sestamibi se distribuyen en el miocardio en relación con el flujo sanguíneo y su captación requiere de una membrana celular intacta y una célula miocárdica viable. Las dos sustancias se unen dentro de la célula en una forma casi irreversible. Como resultado, estas sustancias por lo general deben inyectarse dos veces: una vez en reposo y otra durante el esfuerzo.

TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE UN POSITRÓN

La física subyacente a la tomografía por emisión de un positrón (*positron emission tomography*, PET) difiere de la que interviene en las técnicas de radionúclido estándar antes descritas. La emisión de un positrón es un tipo de degradación beta de un isótopo inestable. En este isótopo inestable, un protón experimenta degradación espontánea hacia un neutrón, un neutrino y una partícula β^+ (positrón). La liberación espontánea de positrones por estos núcleos inestables conduce a su interacción con los electrones, lo que produce la liberación de radiación gamma (fotones) tras la colisión con el tejido. Es esta emisión gamma la que se detecta por medio de la cámara gamma en el tomógrafo de la PET. La energía tan alta de los fotones produce una menor dispersión que con las técnicas de cardiología nuclear estándar. Las cámaras de PET son considerablemente más costosas que las cámaras de cardiología nuclear estándar. El rubidio-82 es el emisor de positrones que más comúnmente se utiliza, ya que está disponible en un generador y no requiere un ciclotrón cercano. El estrés farmacológico con dipiridamol, adenosina o dobutamina es preferible para la tomografía por emisión de un positrón.

Las emisiones de positrones se utilizan para estudiar el flujo y el metabolismo miocárdico. El amoniaco con nitrógeno-13, el agua con oxígeno-15 y el rubidio-82 se emplean para estudiar el flujo miocárdico. A diferencia de lo que sucede con los compuestos marcados con ^{201}Tl o ^{99m}Tc, que sólo miden el flujo relativo, permiten medir el flujo sanguíneo regional absoluto. Esta ventaja se ha utilizado en la investigación, aunque no se ha aprovechado en clínica. El metabolismo miocárdico se estudia casi siempre con desoxiglucosa marcada con flúor-18. Con este fármaco es posible detectar y cuantificar la utilización exógena de glucosa en las regiones hipoperfundidas del miocardio.

La aplicación clínica de la PET que mejor se conoce es la evaluación de la viabilidad miocárdica. El patrón de aumento de la captación de fluorodesoxiglucosa en las regiones de menor perfusión (denominado *"desacoplamiento" glucosa/flujo sanguíneo*) indica la presencia de un miocardio isquémico que utiliza como sustrato metabólico la glucosa en lugar de los ácidos grasos o el lactato. Este patrón identifica regiones de miocardio isquémico o hibernante cuya función puede mejorar con la revascularización **(fig. 222-7)**.

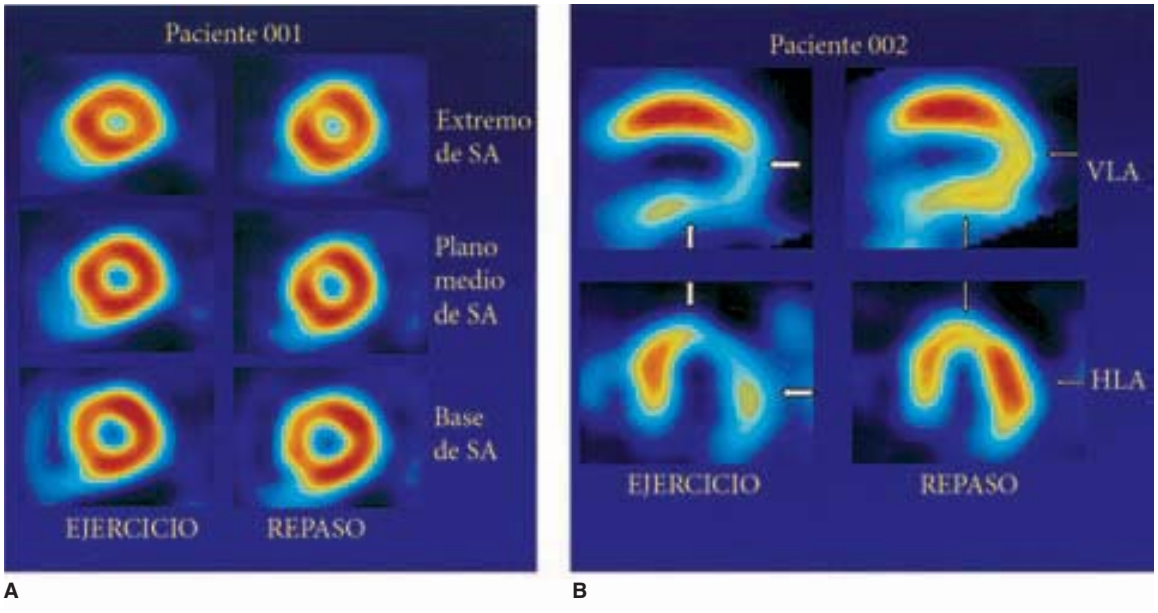

FIGURA 222-6. Estudios de esfuerzo en casos atípico y típico de angina. ***A.*** Estudio ergométrico con sestamibi ^{99m}Tc en una mujer de raza blanca de 71 años con angina atípica. ***Izquierda*:** imágenes durante el ejercicio; ***derecha*:** imágenes durante el reposo. Ambos tipos de imágenes son normales. Se observa una captación uniforme con sestamibi en todo el miocardio en el reposo y en el ejercicio. ***B.*** Estudio ergométrico con sestamibi en un varón de 75 años con el antecedente de angina típica. ***Izquierda*:** imágenes durante el ejercicio; ***derecha*:** imágenes en reposo. Las imágenes en el primer caso muestran un gran defecto de captación que abarca el vértice, la pared lateral y la inferior (*flechas gruesas*) y mejora con el reposo (*flechas finas*). La angiografía coronaria ulterior demostró ataque grave de tres arterias coronarias. SA, eje corto (*short axis*); VLA, eje largo vertical (*vertical long axis*); HLA, eje largo horizontal (*horizontal long axis*).

En estudios comparativos se ha demostrado de manera consistente que con la PET resulta posible identificar isquemia o hibernación en 10 a 20% de las regiones que se considerarían fibróticas (infartadas) en las pruebas con compuestos marcados con ^{201}Tl o ^{99m}Tc. Por esta razón, esta técnica se considera el "método de elección" para el estudio de la viabilidad miocárdica. Cuando se detectan grandes defectos fijos (infartos) por medio de compuestos marcados con ^{201}Tl o ^{99m}Tc en pacientes que son candidatos para revascularización coronaria, la PET puede sugerir si el riesgo de la revascularización está justificado por los posibles beneficios que se obtendrán.

Las limitaciones técnicas de los compuestos marcados con ^{201}Tl y ^{99m}Tc en pacientes obesos y la prevalencia creciente de la obesidad en los pacientes, son factores que contribuyen al empleo cada vez más frecuente de la tomografía por emisión de positrones para valorar el riego sanguíneo miocárdico.

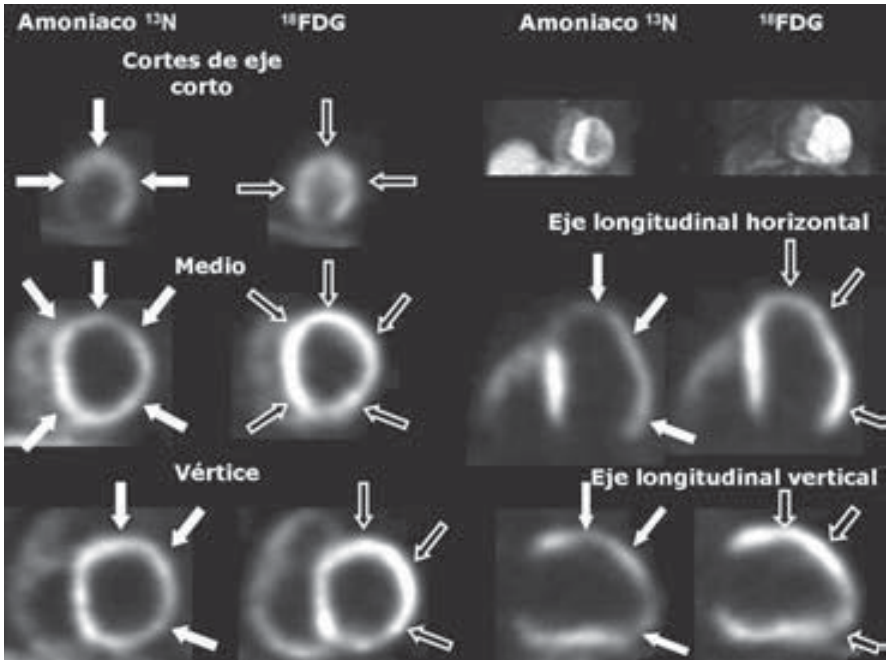

FIGURA 222-7. Tomografía por emisión de positrón (PET). Imagen con amoniaco en reposo de PET de eje corto (***izquierda***) e imagen con FDG (***derecha***) de una mujer diabética de 63 años de edad con disnea de esfuerzo, un defecto constante en la SPECT, disfunción grave del ventrículo izquierdo y arteriopatía coronaria grave. Las imágenes con amoniaco muestran un defecto de perfusión muy grande, apical, septal, anterior y lateral, que mejora en las imágenes con FDG. Esto es compatible con un miocardio en hibernación. El paciente fue sometido a CABG y se obtuvo una mejoría espectacular subsiguiente en el funcionamiento del ventrículo izquierdo. FDG, fluorodesoxiglucosa; SPECT, CT por emisión de fotón simple; CABG, injerto de derivación de la arteria coronaria (*coronary artery bypass grafting*); LV, ventricular izquierdo.

RESONANCIA MAGNÉTICA Y TOMOGRAFÍA COMPUTADORIZADA

RESONANCIA MAGNÉTICA (MRI)

Principios básicos. La MRI es una técnica basada en las propiedades magnéticas de los núcleos de hidrógeno. En presencia de un gran campo magnético se pueden inducir transiciones del espín nuclear, del estado basal al de excitación; conforme los núcleos se relajan y vuelven al estado basal liberan energía en forma de radiación electromagnética que se detecta y transforma en imágenes. A menudo se utilizan medios de contraste en la MRI para hacer angiogramas por resonancia magnética (*magnetic resonance angiograms*, MRA); con ello se logra un mayor contraste de partes blandas y también la oportunidad de obtener imágenes angiográficas rápidas en el primer paso del material de contraste por el árbol vascular. La MRI del corazón es un método particularmente difícil, por el movimiento fisiológico rápido de esta víscera y de las arterias coronarias. Por medio de "estimulación electrocardiográfica" se pueden obtener imágenes estáticas y dinámicas (cinematográficas), a menudo con una breve apnea de 10 a 15 s. Las imágenes cinematográficas se pueden obtener en cualquier plano con excelente contraste sangre/miocardio y pueden usarse para cuantificar con gran exactitud, fiabilidad y reproducibilidad la fracción de expulsión, los volúmenes telesistólico y telediastólico y la masa cardiaca, sin necesidad de exponer al paciente a radiación ionizante.

Utilidad clínica. Las posibilidades multiplanares de la MRI, junto con el contraste y la resolución espacial excelentes que logra, suelen ser útiles para definir las relacio-

nes anatómicas en individuos con cardiopatías congénitas y miocardiopatías complejas (fig. 231-2). Se pueden definir las tumoraciones en el corazón y también sus relaciones con las estructuras anatómicas normales. La MRI suele ser el estudio más conveniente para determinar si una tumoración mediastínica o pulmonar ha invadido el pericardio o el corazón. También es posible visualizar en múltiples planos todo el pericardio para definir derrames y engrosamiento de pericardio, así como pericarditis constrictiva en pacientes en los cuales los resultados de la ecocardiografía no son concluyentes. Se han diseñado secuencias de pulso especializadas para medir la velocidad de la sangre en cada pixel de la imagen, de manera que puede determinarse con precisión el flujo sanguíneo a través de válvulas y en el interior de los vasos sanguíneos. Estas técnicas permiten caracterizar la gravedad de la valvulopatía y cuantificar los volúmenes de cortocircuitos.

La MRA es una técnica estándar para obtener imágenes de la aorta y los grandes vasos del tórax y el abdomen, con resultados prácticamente idénticos a los obtenidos con la angiografía por cateterismo **(fig. 222-8)**. La MRA de las arterias coronarias es una técnica mucho más difícil, por el pequeño calibre de esos vasos y por el movimiento rápido y complejo que se produce en todo el ciclo cardiaco. Se han logrado resultados promisorios, pero la MRA coronaria todavía no constituye una técnica clínica precisa y fiable.

La resonancia magnética nuclear es una técnica promisoria para valorar a los pacientes cuando se sospecha o se documenta cardiopatía coronaria. Es posible evaluar la función ventricular y el movimiento de la pared en reposo y durante la infusión de fármacos inotrópicos. Se puede llevar a cabo la valoración de la perfusión miocárdica inyectando un bolo de gadolinio como medio de contraste y obteniendo luego en forma continua imágenes del corazón conforme el gadolinio pasa a través de las cavidades cardiacas hacia el miocardio. Las deficiencias relativas en la perfusión se reflejan en regiones de baja intensidad de señal dentro del miocardio. El estrés farmacológico (que típicamente se logra con los vasodilatadores) se puede aplicar durante las imágenes de perfusión para detectar lesiones de la arteria coronaria de importancia funcional. Las imágenes de perfusión del miocardio con cardiorresonancia son más sensibles que las imágenes de SPECT para detectar isquemia subendocárdica debido a su mejor resolución espacial. La viabilidad del miocardio puede determinarse por medio de la obtención de imágenes del corazón 10 a 20 min después de la inyección de gadolinio, ya que el tejido infartado retiene el medio de contraste en virtud de su mayor volumen extracelular.

Limitaciones de la resonancia magnética nuclear. Las contraindicaciones relativas incluyen la presencia de marcapasos, desfibriladores internos o grapas en aneurismas cerebrales. Un pequeño porcentaje de los pacientes son claustrofóbicos y no pueden tolerar el examen dentro de los espacios relativamente confinados de la bóveda del aparato de resonancia. Sin embargo, en la actualidad se dispone de imanes de bóveda abierta para solucionar este problema. El examen de pacientes clínicamente inestables es problemático ya que resulta difícil la vigilancia estrecha. A menudo es limitada la calidad de la imagen en pacientes con arritmias importantes.

FIGURA 222-8. Marco inmóvil de una angiografía por resonancia magnética que muestra una coartación grave de la aorta descendente con arterias colaterales abundantes.

FIGURA 222-9. CT que demuestra calcio en un pericardio engrosado en un paciente con pericarditis constrictiva. El calcio se muestra como densidades de color blanco.

IMÁGENES DE TOMOGRAFÍA COMPUTADORIZADA

Principios básicos. La CT es rápida, simple, incruenta y proporciona imágenes con excelente resolución espacial y un contraste de tejidos blandos satisfactorio. La CT cardiaca por mucho tiempo ha representado un desafío técnico en virtud de que los tiempos de adquisición de la imagen para la CT estándar eran demasiado prolongados para congelar el movimiento cardiaco. El advenimiento de los tomógrafos de haz electrónico y del helicoidal multisectorial ha llevado a un mejoramiento en la resolución temporal y en las imágenes sistemáticas del corazón durante su pulsación.

Aplicaciones clínicas. La CT del corazón tiene algunas aplicaciones clínicas. La calcificación pericárdica, signo importante de pericarditis constrictiva, se detecta fácilmente con este método **(fig. 222-9)**. También es útil para definir tumoraciones en el corazón, en particular las que contienen grasa o calcio. La posibilidad de detectar cantidades pequeñas de grasa con gran resolución espacial hace de la tomografía computadorizada una técnica atractiva para el estudio por imágenes en personas en quienes se sospecha displasia arritmógena de ventrículo derecho (cap. 231). Las imágenes cinematográficas pueden utilizarse para evaluar el movimiento de la pared y cuantificar la fracción de expulsión, los volúmenes telediastólico y telesistólico y la masa cardiaca.

La precisión de la angiografía por tomografía computadorizada (CTA) es similar a la de la MRA para el estudio imagenológico de la aorta y grandes vasos y rápidamente se ha convertido en el estudio más indicado para evaluar pacientes bajo sospecha de embolia pulmonar. La CTA es una excelente modalidad de estudio por imágenes para el diagnóstico de la disección aórtica o úlceras penetrantes. Por medio de este estudio se puede visualizar toda la aorta, de manera que es posible el diagnóstico inicial lo mismo que el seguimiento de los pacientes con aneurismas de esta arteria.

Calcificación de coronarias. El depósito de calcio en las arterias coronarias ocurre en la ateroesclerosis y no se observa en arterias normales. La CT es muy sensible para detectar la calcificación en estos vasos y se está promoviendo como modalidad no cruenta para el cribado y el diagnóstico de coronariopatía. El grado de calcificación (puntuación de calcio en coronarias) depende de la intensidad de la coronariopatía. Sin embargo, a pesar de que la CT es un método extraordinariamente sensible para detectar CAD, tiene poca especificidad. La exactitud pronóstica global en cuanto a coronariopatía obstructiva de tipo angiográfico en una población típica de pacientes de CAD es similar a la de otras modalidades de imagen, como la SPECT. Dada su escasa especificidad, la CT no debe utilizarse para el diagnóstico de coronariopatía obstructiva.

Angiografía por tomografía computadorizada intensificada con medio de contraste. Gracias a la excelente resolución temporal y espacial de la tomografía computadorizada helicoidal de múltiples cortes, se puede valorar con

FIGURA 222-10. Reconstrucción tridimensional de una angiografía por tomografía computadorizada que muestra una arteria coronaria izquierda principal normal que se origina en la aorta y sus dos ramas, la arteria descendente anterior izquierda (***izquierda***) y la arteria circunfleja izquierda (***derecha***).

precisión la estenosis luminal en las ramas principales de las arterias coronarias en algunos pacientes. Los estudios realizados en centros experimentados han demostrado gran sensibilidad (>85%) y especificidad (>90%) de la CTA en comparación con el cateterismo cardiaco. Se ha observado la máxima precisión en las porciones principal izquierda y proximal de las arterias circunflejas descendente anterior izquierda y circunfleja izquierda (fig. 222-10), probablemente debido al rápido movimiento de las arterias derecha y circunfleja. Las frecuencias cardiacas rápidas e irregulares y el movimiento del cuerpo limitan la precisión de la angiografía por tomografía computadorizada.

El concepto de la "angiografía coronaria incruenta" ha generado sumo interés en la utilidad generalizada de la CTA. Sin embargo, por el momento, la principal indicación aceptada para la CTA coronaria es la evaluación de anomalías coronarias sospechadas. La CTA también es de utilidad en los pacientes con síndrome de dolor torácico que tienen una probabilidad intermedia de arteriopatía coronaria preliminar a la prueba y que no pueden hacer ejercicio o tienen una prueba de esfuerzo no interpretable o equívoca.

Limitaciones de la CT. Las limitaciones del método incluyen radiación ionizante y la necesidad de usar medio de contraste yodado (en contraste con la MRI), situación que genera problemas en individuos con insuficiencia renal o con alergia al medio de contraste. Si bien las dosis de radiación para algunas aplicaciones (como la valoración de la calcificación coronaria) son relativamente bajas, tienden a aumentar conforme mejora la resolución espacial y las dosis para la CTA coronaria por lo general sobrepasa a las que se aplican durante el cateterismo cardiaco diagnóstico estándar.

SELECCIÓN DE ESTUDIOS DE IMÁGENES

PREMISA BÁSICA

La opción de la modalidad de imagen óptima en un determinado paciente se basará en el principal problema que se esté estudiando, otras interrogantes clínicas concomitantes y la experiencia y el equipo disponible en una institución local. Debe considerarse la urgencia clínica lo mismo que el costo, debido a los altos costos de algunas de estas modalidades (cuadro 222-2).

Tamaño y función del ventrículo izquierdo. La ecocardiografía bidimensional es la principal modalidad de imágenes que se obtiene para valorar el tamaño de la cavidad del ventrículo izquierdo, la función sistólica y el espesor de la pared. Se encuentra disponible en muchas partes, es portátil y proporciona una imagen instantánea del corazón. La ecocardiografía también proporciona información simultánea sobre el funcionamiento valvular, las presiones de la arteria pulmonar y el llenado diastólico, que son de utilidad en el paciente con una posible insuficiencia cardiaca. La desventaja es la resolución endocárdica deficiente en algunos casos y la falta de determinaciones cuantitativas reproducibles.

La angiografía de equilibrio de radionúclido brinda una medición cuantitativa exacta del funcionamiento del ventrículo izquierdo pero no está disponible en todas partes y no se puede emplear en pacientes con arritmias. La SPECT de compuerta o coordinada permite medir la fracción de expulsión como parte de las imágenes durante el esfuerzo. Tanto la resonancia magnética nuclear como la CT proporcionan resolución de máxima calidad del borde endocárdico y por tanto son las más exactas de todas las modalidades. Sin embargo, tienen un costo más elevado, no son portátiles ni proporcionan información hemodinámica simultánea como la ecocardiografía.

Valvulopatía cardiaca. Las ecocardiografías bidimensional y Doppler proporcionan información anatómica y hemodinámica respecto a la valvulopatía y por consiguiente la ecocardiografía es el primer estudio de elección. La resonancia magnética también permite visualizar el movimiento valvular y determinar velocidades de flujo anormales a través de las válvulas, pero están menos validadas las determinaciones hemodinámicas cuantitativas en comparación con la ecocardiografía.

Enfermedades pericárdicas. La ecocardiografía es la primera modalidad de imágenes preferible cuando se sospecha derrame pericárdico y taponamiento, debido a su rápida representación de imagen y portabilidad. Cuando se sospecha pericarditis constrictiva, la resonancia magnética nuclear o la tomografía axial computadorizada es la modalidad por imágenes que mejor delimita el espesor del pericardio. La ecocardiografía Doppler permite un análisis hemodinámico de la intensificación de la interacción ventricular que ocurre en la constricción pericárdica.

Enfermedades de la aorta. Tanto la CT como la resonancia magnética son los estudios por imágenes indicados para valorar al paciente estable en quien se sospecha aneurisma de la aorta o disección de la aorta. En el enfermo agudo con una posible disección de la aorta, la ecocardiografía transesofágica o la CT representan estudios por imágenes fiables.

CUADRO 222-2 SELECCIÓN DE ESTUDIOS POR IMÁGENES

	Ecocardiografía	Gammagrafía	CT[a]	MRI[b]
Tamaño/función del ventrículo izquierdo	Modalidad inicial de elección Bajo costo, portátil Proporciona información estructural y hemodinámica complementaria	Disponible a través de imágenes de SPECT coordinada durante el esfuerzo	Mejor resolución Mayor costo	Mejor resolución Mayor costo
Valvulopatía	Modalidad inicial preferible Movimiento valvular Hemodinámica Doppler			Se visualiza el movimiento valvular Se delimita el flujo anormal
Enfermedad pericárdica	Derrame pericárdico Hemodinámica Doppler		Engrosamiento pericárdico	Engrosamiento pericárdico
Enfermedad aórtica	Diagnóstico rápido por medio de TEE[c] Disección aguda		Imagen de toda la aorta Aneurisma agudo Disección de la aorta	Se obtiene imagen de toda la aorta Aneurisma aórtico Disección crónica
Tumoraciones cardiacas	TTE: tumoraciones intracardiacas de gran tamaño TEE: tumoraciones intracardiacas más pequeñas[c]		Tumoraciones extracardiacas Tumoraciones miocárdicas	Tumoraciones extracardiacas Tumoraciones miocárdicas

[a] Se requiere medio de contraste.
[b] Contraindicación relativa; marcapasos, objetos metálicos, claustrofóbico.
[c] Cuando no se observa en la ecocardiografía transtorácica.
Nota: SPECT, CT por emisión de fotón simple; TEE, ecocardiografía transesofágica; TTE, ecocardiografía transtorácica.

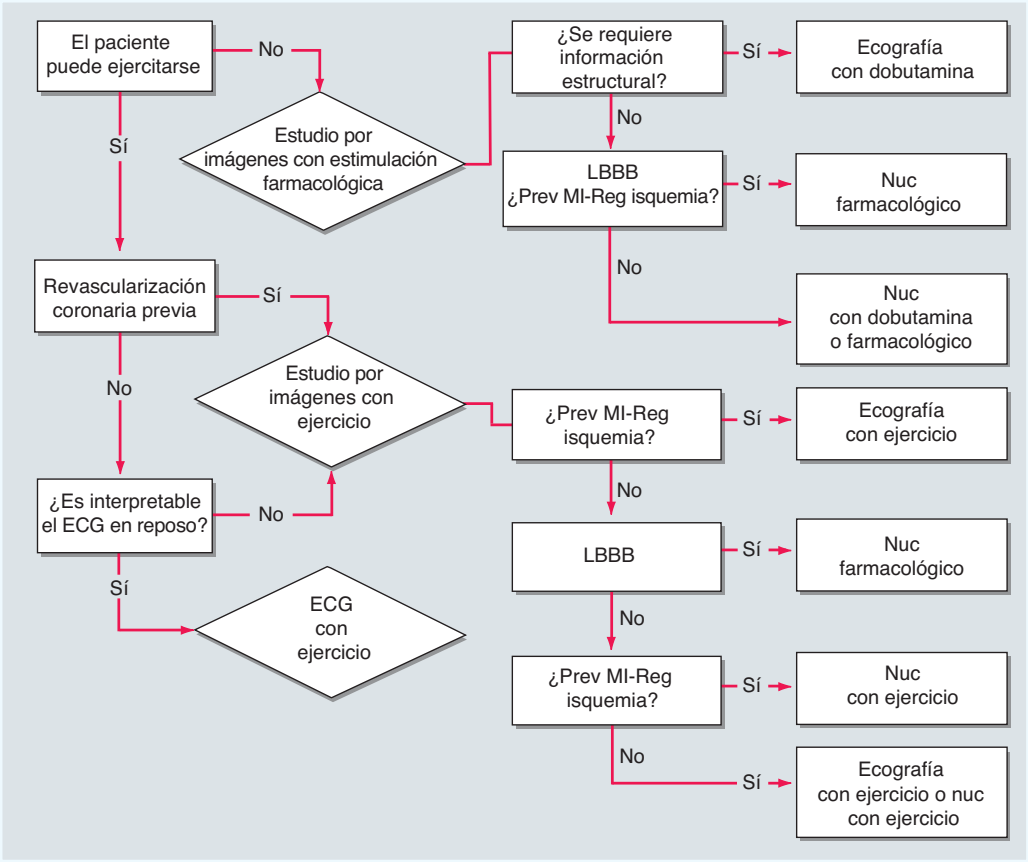

FIGURA 222-11. Flujograma que muestra selección de un estudio inicial con esfuerzo en un paciente con dolor torácico. Los pacientes que pueden realizar ejercicio, sin revascularización previa y con un ECG en reposo interpretable pueden someterse a pruebas con un ECG durante el ejercicio. El estudio por imágenes apropiado en otros pacientes depende de múltiples factores (véase texto). LBBB, bloqueo de rama izquierda (*left bundle branch block*); Prev MI-Reg isquemia, infarto miocárdico (*myocardial infarction*) previo con la necesidad de detectar isquemia regional; Nuc, estudio por imágenes nucleares de SPECT.

Tumoraciones cardiacas. La ecocardiografía transtorácica bidimensional es el primer estudio que se realiza para descartar una tumoración intracardiaca; por lo general se visualizan bien tumoraciones >1.0 cm de diámetro. La ecocardiografía transesofágica permite visualizar tumoraciones intracardiacas de tamaño más pequeño. La CT y la resonancia magnética son óptimas para valorar tumoraciones extracardiacas o que afectan al miocardio.

SELECCIÓN DE LA PRUEBA DE ESFUERZO APROPIADA

La selección de un estudio de esfuerzo inicial deberá basarse en la evaluación del electrocardiograma del paciente en reposo, la capacidad para realizar ejercicio y la experiencia y los recursos tecnológicos de que se dispone en cada lugar (fig. 222-11). En la evaluación estándar de riesgos de CAD, el electrocardiograma de esfuerzo debe ser la primera modalidad de estudio de esfuerzo en individuos con trazos electrocardiográficos normales. Si en reposo se advierten anormalidades electrocardiográficas (depresión de ST >1 mm, hipertrofia del LV, bloqueo de ramas del haz de His, ritmo "reactivo", preexcitación) o la persona toma digoxina o ha sido sometida a revascularización coronaria, se utilizará para la evaluación inicial una modalidad imagenológica (estudio con radionúclidos o ecocardiografía). En personas que no son capaces de hacer ejercicio se utilizará un método "farmacológico" de esfuerzo con modalidad imagenológica.

La decisión de utilizar un método ecocardiográfico o con radionúclidos dependerá no sólo de la situación del enfermo sino de la experiencia local y la tecnología. Las técnicas ecocardiográfica y de núclidos requieren experiencia en su realización y en la interpretación de los datos y la mejor información se obtiene de la modalidad de imagen con la que se tiene mayor experiencia teórica y práctica. Sin embargo, existen algunas situaciones en que una modalidad posee ventaja respecto a las demás.

La ecocardiografía genera información estructural adicional, de manera que cuando hay alguna duda sobre la coexistencia de alguna valvulopatía, pericardiopatía o enfermedad de aorta, este método aportará más información. Su principal limitación es que no aporta imágenes diagnósticas en todos los enfermos, en particular en quienes sufren neumopatía obstructiva crónica u obesidad grave. Si hay una definición inadecuada del movimiento endocárdico en el electrocardiograma en reposo, no debe realizarse la ecocardiografía de esfuerzo a menos que se pueda utilizar la intensificación con medio de contraste. Si el individuo ha tenido ya un infarto y el médico necesita saber si muestra isquemia un área específica del miocardio, la imagenología con radionúclidos es la modalidad preferida. En sujetos obesos o con neumopatía grave se utiliza ^{99m}Tc. La imagenología con radionúclidos es más sensible y menos específica que la ecocardiografía para detectar isquemia del miocardio.

Los estudios por imágenes añaden información de importancia para el pronóstico, sobre todo cuando los resultados de un electrocardiograma durante el ejercicio caen en una categoría de riesgo intermedio. En el caso de la gammagrafía, un gammagrama de la irrigación miocárdica con esfuerzo normal (ejercicio o farmacológico) predice en alto grado la ausencia de enfermedad importante de la arteria y conlleva un bajo riesgo de muerte cardiaca subsiguiente. Asimismo, en el caso de la ecocardiografía durante el esfuerzo (ejercicio o dobutamina), un incremento en la fracción de expulsión y una disminución en el volumen telesistólico a una carga de trabajo elevada predicen la ausencia de arteriopatía coronaria importante y un bajo riesgo de muerte cardiaca subsiguiente. Por otra parte, en lo que respecta a la gammagrafía, los defectos grandes o múltiples provocados por el esfuerzo, un defecto grande constante con dilatación del ventrículo izquierdo o un incremento en la captación pulmonar de ^{201}Tl son datos de riesgo elevado. En la ecocardiografía durante el esfuerzo, los pacientes con una disminución en la fracción de expulsión, múltiples anormalidades nuevas en el movimiento regional de la pared y un incremento en el volumen telesistólico a una carga de trabajo baja representan un riesgo elevado. Se están llevando a cabo investigaciones para determinar la utilidad crítica de la resonancia magnética durante el esfuerzo.

LECTURAS ADICIONALES

Achenbach S, Daniel WG: Computed tomography of the heart, in P Libby et al (eds): *Braunwald's Heart Disease*, 8th ed, Philadelphia: Elsevier, 2008

Cheitlin MD et al: ACC/AHA/ASE 2003 Guideline Update for the Clinical Application of Echocardiography: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). Circulation 108:1146, 2003

Constantine G et al: Role of MRI in clinical cardiology. Lancet 363:2162, 2004

Gibbons RJ et al: ACC/AHA 2002 Guideline Update for Exercise Testing: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Exercise Testing). J Am Coll Cardiol 40:1531, 2002

Hendel RC et al: ACCF Appropriateness criteria for cardiac computed tomography and cardiac magnetic resonance imaging: A report of the American College of Cardiology Foundation. J Am Coll Cardiol 48:1475, 2006

Klocke FJ et al: ACC/AHA/ASNC Guidelines for the Clinical Use of Cardiac Radionuclide Imaging-Executive Summary: A Report of the American

College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASNC Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Clinical Use of Cardiac Radionuclide Imaging). J Am Coll Cardiol 42:1318, 2003.

Marwick TH: Measurement of strain and strain rate by echocardiography: Ready for prime time? J Am Coll Cardiol 47:1313, 2006

Pennell D: Cardiovascular magnetic resonance, in P Libby et al (eds): *Braunwald's Heart Disease,* 8th ed, Philadelphia: Elsevier, 2008

223 Cateterismo cardiaco y angiografía con fines de diagnóstico

Donald S. Baim*

No obstante los adelantos constantes en las técnicas incruentas, el cateterismo cardiaco sigue siendo una herramienta clínica fundamental para evaluar la anatomía y fisiología del corazón y sus vasos sanguíneos. Implica la inserción de catéteres (tubos de plástico huecos de 2 mm de diámetro) en una arteria o vena periférica bajo anestesia local y su inserción en las cavidades cardiacas con el propósito de medir las presiones intracardiacas o inyectar un medio de contraste radiográfico líquido. Los resultados que se obtienen durante el cateterismo cardiaco de tipo diagnóstico determinan la magnitud y la gravedad de las enfermedades cardiacas y de esta manera permiten establecer el plan más apropiado para el tratamiento médico, quirúrgico o por medio de catéteres. Si bien la mayoría de los pacientes con arteriopatía coronaria (*coronary artery disease*, CAD) o valvulopatía pueden someterse a su tratamiento médico correspondiente con base en los datos clínicos y los resultados de los estudios incruentos (p. ej., pruebas de esfuerzo, ecocardiografía y resonancia magnética [*magnetic resonance imaging*, MRI]), más de dos millones de pacientes se someten cada año a cateterismo cardiaco y procedimientos angiográficos con fines intervencionistas, de diagnóstico o ambos a la vez. En este capítulo se aborda el empleo del cateterismo cardiaco como herramienta diagnóstica. **Véase en el capítulo 240 un análisis más detallado de las intervenciones por medio de catéteres**.

PRINCIPIOS BÁSICOS

Dado el costo y los riesgos reducidos pero reales que implica el cateterismo cardiaco, este procedimiento no siempre está indicado cuando se diagnostica o sospecha una enfermedad cardiaca. Más bien, es un estudio que se reserva para las situaciones en las que es necesario confirmar un trastorno que se sospecha con bases clínicas, definir su gravedad anatómica y fisiológica y determinar si hay o no trastornos concomitantes de importancia. Esta situación surge más a menudo cuando un paciente experimenta síntomas limitantes o progresivos de disfunción cardiaca (cap. 227) que comprenden síndrome coronario agudo, como angina de pecho inestable o infarto miocárdico agudo (cap. 238), o cuando las medidas objetivas (como las pruebas de ejercicio o la ecocardiografía) sugieren que el paciente tiene datos (p. ej., una prueba de ejercicio incipiente positiva o agravamiento de la función ventricular) que señalan un riesgo elevado de evolución a un deterioro funcional rápido, infarto de miocardio u otras complicaciones. En estas circunstancias, el cateterismo diagnóstico no sólo identifica las lesiones coronarias causales, sino que en casi 40% de los procedimientos puede convertirse sin obstáculos en un procedimiento percutáneo [intervención coronaria percutánea (*percutaneous coronary intervention,* PCI); cap. 240] que permite la corrección definitiva. Como alternativa, el cateterismo diagnóstico únicamente muestra lesiones menos críticas que pueden resolverse por medio de tratamiento médico o lesiones graves que no son aptas para una PCI pero que se pueden operar (p. ej., revascularización coronaria, reemplazo valvular o valvuloplastia).

Si bien el cateterismo cardiaco en un tiempo se consideró indispensable en *todos* los pacientes en quienes se consideraba alguna operación del corazón, en la actualidad muchos individuos con cardiopatía congénita o valvular se someten a corrección quirúrgica con base sólo en los datos clínicos y derivados de pruebas incruentas [p. ej., ecocardiografía e MRI (cap. 222)], y se realiza la coronariografía diagnóstica antes del procedimiento quirúrgico en pacientes de edad más avanzada o en aquellos con factores de riesgo para pruebas incruentas que sugieran cardiopatía coronaria.

Cuando hay la "necesidad clínica de saber", existen muy pocas contraindicaciones absolutas para el cateterismo cardiaco diagnóstico en un paciente que comprende y acepta los riesgos asociados. El riesgo de defunción por procedimientos de cateterismo cardiaco electivo se aproxima a uno en 10 000 (0.01%), pero el procedimiento conlleva un riesgo escaso (aproximadamente uno en 1 000) de apoplejía o de infarto de miocardio, taquiarritmia o bradiarritmia transitoria, o equimosis o hemorragia en el sitio de inserción del catéter. Estas complicaciones responden a farmacoterapia, contrachoque o reparación quirúrgica vascular, sin que queden secuelas a largo plazo. Aproximadamente 1% de los pacientes solían experimentar *reacciones alérgicas* a los medios de contraste yodados, las cuales fluctuaban entre urticaria y anafilaxia declarada en pacientes sensibles, pero estas reacciones se han vuelto raras con los actuales medios de contraste no iónicos de baja osmolaridad.

Otros pacientes (en particular aquellos con disfunción renal inicial o proteinuria) presentan un deterioro transitorio en funcionamiento renal, cuya posibilidad se reduce más por medio de la prehidratación adecuada (solución salina normal al 50%, o dextrosa al 5% en agua [*5% dextrose in water,* D_5W] con 154 meq/L de bicarbonato sódico añadido, administrada a una dosificación de 3 ml/kg durante 1 h antes y 1 ml/kg durante 6 h después del procedimiento, cuando no hay insuficiencia cardiaca congestiva), la administración de *N*-acetilcisteína (Mucomist, 600 mg por vía oral antes y dos veces al día después del procedimiento) previa al procedimiento, o el empleo de un medio de contraste isotónico (yodixanol). Los medios de contraste hipoosmolares o isoosmolares más nuevos también reducen la posibilidad de depresión miocárdica y otros efectos secundarios (hipotensión, náusea, bradicardia o una sensación de calor intenso tras la inyección) que en un tiempo fueron comunes cuando se utilizaban los medios de contraste hiperosmolares previos.

En general, el cateterismo cardiaco se lleva a cabo con el paciente en ayuno previo de 6 h de duración y despierto pero con sedación leve. El nivel conveniente de sedación se logra con sedantes preliminares al procedimiento, como diazepam oral (Valium, 5 a 10 mg), o con sedación intravenosa sin pérdida de la conciencia utilizando midazolam (Versed, 1 mg) o fentanil (25 a 50 μg) en observancia de las directrices para la sedación sin pérdida del conocimiento. La mayor parte de los procedimientos electivos se realizan en forma *ambulatoria,* y al paciente se le da de alta con instrucciones para el mantenimiento de una ingesta abundante de líquidos, evitación de actividades extenuantes y autovigilancia para detectar complicaciones en el sitio del acceso, seguida de 2 a 4 h de reposo en cama después del procedimiento. Si los trastornos médicos concomitantes o las complicaciones relacionadas lo obligan, o si se ha realizado una intervención coronaria percutánea, se recomienda la hospitalización por una noche.

Para reducir al mínimo los riesgos de hemorragia en el sitio de inserción del catéter local, a los pacientes que han recibido tratamiento anticoagulante crónico con warfarina se les suspenderá este fármaco mínimo 48 h antes del procedimiento, de manera que el índice internacional normalizado (*international normalized ratio,* INR) descienda a menos de 2. Se administra en forma sistemática ácido acetilsalicílico (325 mg/día) por vía oral a quienes se someten a un cateterismo diagnóstico por sospecha de cardiopatía coronaria, ya que es conveniente el tratamiento preliminar con ácido acetilsalicílico si se va a llevar a cabo una intervención coronaria. Puesto que el cateterismo cardiaco es un procedimiento estéril, no se requieren antibióticos profilácticos.

La mayor parte de los cateterismos cardiacos (>95%) se lleva a cabo con la técnica femoral percutánea que comienza con la punción de la arteria femoral común o (para el cateterismo de hemicardio derecho) la vena femoral. Se inserta un alambre guía flexible a través de esta aguja y se brinda soporte a la inserción de una camisa para acceso vascular, a través de la cual se pueden introducir los catéteres convenientes. Esta técnica percutánea puede adaptarse a otros sitios arteriales como: 1) la arteria humeral y radial en pacientes con vasculopatía periférica que afecta la aorta abdominal y las arterias iliacas o femorales o en quienes se desea la ambulación inmediata después del procedimiento, o 2) la vena yugular interna para el cateterismo del hemicardio derecho en pacientes que requieren vigilancia hemodinámica prolongada.

El cateterismo cardiaco comprende una serie de diferentes determinaciones de la presión y el flujo (hemodinamia), así como diversas inyecciones de medio de contraste que se registran como películas radiográficas (angiografía);

*Al momento en que el Dr. Baim preparó este capítulo era profesor de medicina en la *Harvard Medical School* y Senior Physician en el *Brigham and Women's Hospital*. Desde entonces, ha asumido el puesto de Senior Vice-President en Boston Scientific Co. y se le ha asignado como Profesor Adjunto de Medicina en la *Harvard Medical School*.

CUADRO 223-1 VALORES NORMALES DE LAS VARIABLES HEMODINÁMICAS

Presiones (mmHg)	
Arterial general	
Sistólica máxima/telediastólica	100-140/60-90
Media	70-105
Ventrículo izquierdo	
Sistólica máxima/telediastólica	100-140/3-12
Aurícula izquierda (o en cuña de los capilares pulmonares)	
Media	2-10
Onda *a*	3-15
Onda *v*	3-15
Arteria pulmonar	
Sistólica máxima/telediastólica	15-30/4-12
Media	9-18
Ventrículo derecho	
Sistólica máxima/telediastólica	15-30/2-8
Aurícula derecha	
Media	2-8
Onda *a*	2-10
Onda *v*	2-10
Resistencias [(din · s)/cm^5]	
Resistencia vascular periférica	700-1 600
Resistencia vascular pulmonar	20-130
Índice cardiaco [(L/min)/m^2]	2.6-4.2
Índice de consumo de oxígeno [(L/min)/m^2]	110-150
Diferencia arteriovenosa de oxígeno (ml/L)	30-50

esto depende de las características del problema clínico que se está evaluando y la magnitud de la información disponible con la evaluación incruenta previa de la función del ventrículo izquierdo y la válvula. Los estudios hemodinámicos completos de los hemicardios izquierdo y derecho en general se reservan para los pacientes en quienes no son claros los resultados de los estudios incruentos, o en los que es conveniente la vigilancia hemodinámica del estado circulatorio inestable durante el procedimiento o después del mismo.

Cateterismo del hemicardio derecho. En este procedimiento se miden las presiones en el hemicardio derecho. En un tiempo se consideró un componente sistemático del cateterismo cardiaco, pero en la actualidad se utiliza en <25% de los procedimientos, sobre todo cuando se sospecha de disfunción significativa de los ventrículos izquierdo, derecho o ambos, valvulopatía, enfermedades miopericárdicas o cortocircuitos intracardiacos. El cateterismo del hemicardio derecho es similar a la inserción de un catéter de Swan-Ganz a la cabecera del enfermo (excepto que se lleva a cabo bajo control fluoroscópico). Se inserta por vía percutánea un catéter con globito de flotación hasta una vena apropiada (femoral, humeral, subclavia o yugular interna) y se avanza sucesivamente hacia la aurícula derecha, el ventrículo derecho, la arteria pulmonar y la posición en cuña de la arteria pulmonar. La presión que registra en cada uno de estos sitios y después de registrar la presión en cuña pulmonar (que es aproximadamente equivalente a la presión de la aurícula izquierda), se desinfla el globito de manera que se pueden obtener muestras de sangre para la medición de la saturación de oxígeno a fin de detectar cortocircuitos intracardiacos y calcular el gasto cardiaco por medio del principio de Fick (cuadro 223-1). Como alternativa, el gasto cardiaco se puede medir utilizando el método de termodilución, con un resistor térmico adaptado al catéter para analizar las desviaciones de la temperatura en la arteria pulmonar que ocurren tras la inyección de un bolo intravenoso de 10 ml de solución a temperatura ambiente en la aurícula derecha.

Cateterismo del hemicardio izquierdo. Este procedimiento se puede realizar por vía percutánea hasta las arterias femoral, humeral o radial. El catéter para el hemicardio izquierdo se avanza bajo control fluoroscópico hacia la aorta central y luego en dirección retrógrada para cruzar por la válvula aórtica hacia el ventrículo izquierdo. Si el paciente tiene colocado un catéter en el hemicardio derecho, la medición simultánea y el registro del hemicardio izquierdo, el hemicardio derecho y las presiones de arterias periféricas, junto con una determinación del gasto cardiaco por medio del método de termodilución o el de Fick, permiten obtener un registro hemodinámico completo. Cuando hay una estenosis valvular, las mediciones de las presiones en las cámaras corriente arriba y corriente abajo (p. ej., en el ventrículo izquierdo y en la aorta ascendente para la estenosis aórtica, o la presión en cuña de los capilares pulmonares del ventrículo izquierdo en la estenosis mitral) pueden combinarse con la medición del flujo derivada de la determinación del gasto cardiaco para permitir el cálculo del área del orificio valvular estenótico.

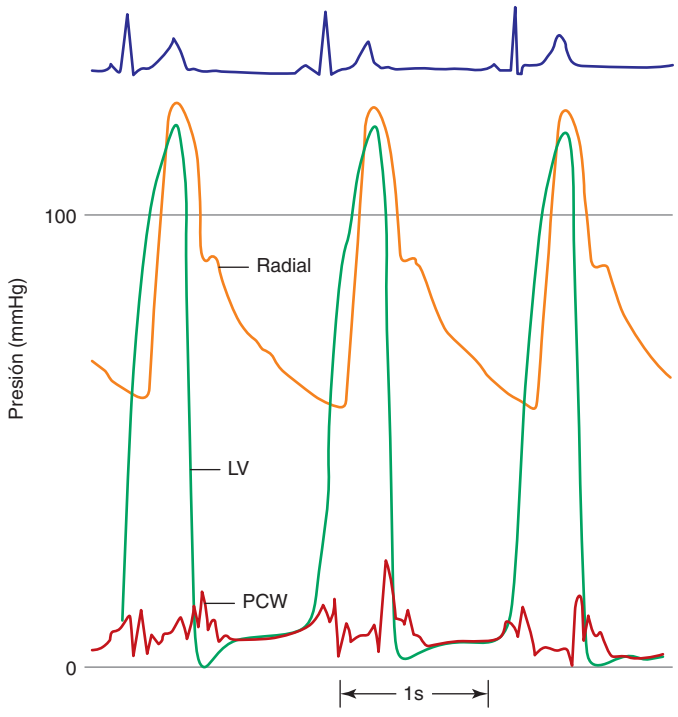

FIGURA 223-1. Presiones ventricular izquierda (LV), de la arteria radial y los capilares pulmonares en cuña (PCW) en un paciente con función cardiovascular normal. Adviértase la falta de gradiente de presión entre el ventrículo izquierdo (*left ventricular*, LV) y la arteria radial durante la sístole y entre el ventrículo izquierdo y los capilares pulmonares en cuña (*pulmonary capillary wedge*, PCW) durante la diástole.

En la figura 223-1 se muestra un ejemplo de los trazos de presión normales. En contraste, en la figura 223-2 se pueden ver los trazos hemodinámicos característicos de la estenosis mitral, con un gradiente de presión diastólica entre la aurícula izquierda (o la presión en cuña de los capilares pulmonares) y el ventrículo izquierdo, y en la figura 223-3 se muestran los datos de una insuficiencia mitral importante con una onda *v* prominente en la presión en

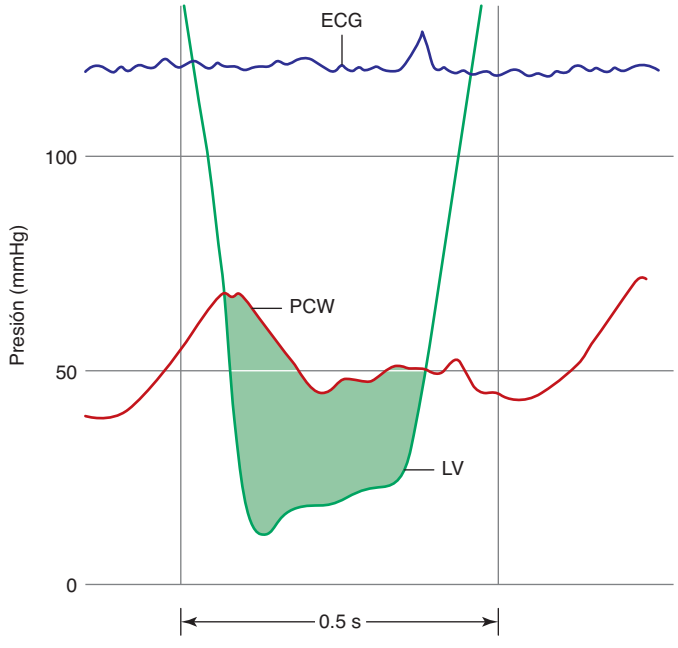

FIGURA 223-2. Trazos de presión de los capilares pulmonares en cuña (PCW) y del ventrículo izquierdo (LV) en una mujer de 40 años de edad con estenosis mitral. Esta paciente también tenía hipertensión general y elevación importante de su presión diastólica en el ventrículo izquierdo. *[Reproducida de BA Carabello, W Grossman, en Grossman's Cardiac Catheterization, Angiography, and Intervention, 7th ed, DS Baim (ed). Baltimore, Lippincott Williams & Wilkins, 2006.]*

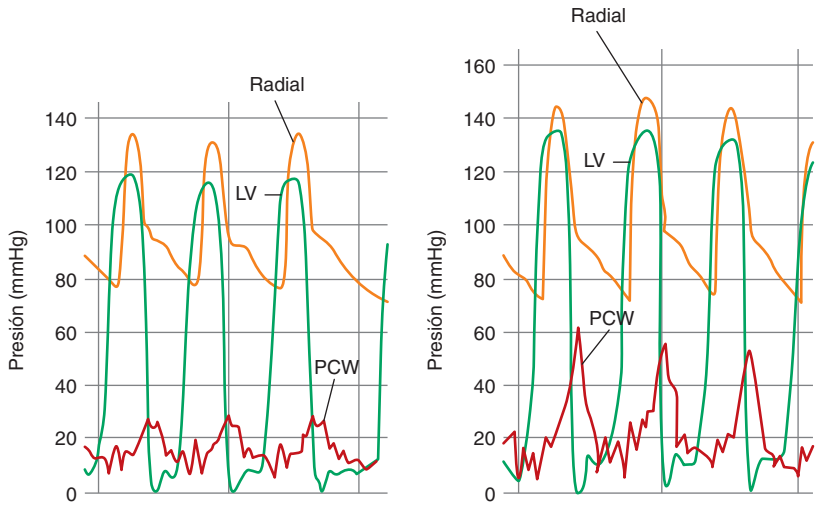

FIGURA 223-3. Datos hemodinámicos en reposo y durante el ejercicio en un paciente con insuficiencia mitral. Se muestran los trazos de las presiones del ventrículo izquierdo (LV), de los capilares pulmonares en cuña (PCW) y de la arteria radial antes (*izquierda*) y durante (*derecha*) el sexto minuto del ejercicio en bicicleta en posición supina. La presión media de los PCW y la onda *v* aumentan sustancialmente con el ejercicio. [*De W Grossman, en Grossman's Cardiac Catheterization, Angiography, and Intervention, 7th ed, DS Baim (ed). Baltimore, Lippincott Williams & Wilkins, 2006.*]

cuña de los capilares pulmonares que aumenta sustancialmente durante el ejercicio modesto. La *estenosis aórtica* grave produce un gradiente sistólico entre la cavidad del ventrículo izquierdo y la aorta ascendente, según se muestra en la figura 223-4, en tanto que la *insuficiencia aórtica* grave produce un ensanchamiento de la presión diferencial aórtica, con equilibrio de las presiones de la aorta y del ventrículo izquierdo durante la diástole según se observa en la figura 223-5. La cardiopatía valvular que afecta la válvula tricúspide o pulmonar produce deformidades similares de las presiones del lado derecho, es decir, en pacientes con *insuficiencia tricuspídea* grave, la presión de la aurícula derecha es parecida a la presión del ventrículo izquierdo, en tanto que en la *estenosis tricuspídea* se produce un gradiente de presión entre la aurícula derecha y el ventrículo correspondiente durante la diástole.

ANGIOGRAFÍA DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO Y DE LA AORTA

Si no se ha valorado con anterioridad el tamaño y la función del ventrículo izquierdo por medios incruentos, se puede llevar a cabo una ventriculografía izquierda inyectando con fuerza a través de un catéter adecuado (por lo general uno en cola de cerdo) de 30 a 45 ml de medio de contraste radiográfico en la cámara ventricular izquierda a una velocidad de 10 a 12 ml/s. Las imágenes radiográficas resultantes definen la silueta de la cavidad ventricular izquierda durante todo el ciclo cardiaco, y el trazo de la silueta en la telediástole y en la telesístole permite calcular los volúmenes absolutos del ventrículo izquierdo así como la fracción de expulsión (la fracción del volumen telediastólico expulsado durante la sístole; en condiciones normales 50 a 80%), así como la valoración cualitativa de las anormalidades regionales en el movimiento de la pared. Éstas incluyen disminución del movimiento de un segmento miocárdico hacia adentro (*hipocinesia*), falta de movimiento del miocardio hacia adentro de un segmento (*acinesia*) y expansión sistólica paradójica de un segmento regional del miocardio (*discinesia*) (fig. 223-6).

La insuficiencia mitral también se visualiza fácilmente durante la ventriculografía izquierda como el reflujo de material de contraste radiográfico hacia la aurícula izquierda durante la sístole del ventrículo izquierdo (fig. 223-7). Su

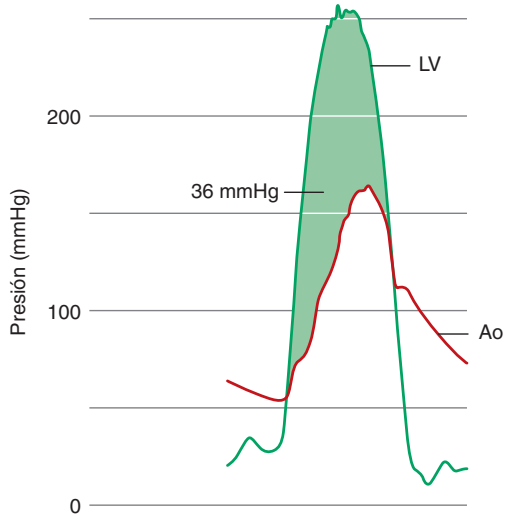

FIGURA 223-4. Estenosis aórtica grave. Datos hemodinámicos que muestran la presión del ventrículo izquierdo (LV) y de la aorta (Ao) con una elevación sistólica lenta y un gradiente sistólico de gran tamaño (96 mmHg) (*zona sombreada*) que corresponde a una estenosis crítica de la aorta (área de la válvula aórtica de 0.5 cm^2). [*De BA Carabello, W Grossman, en Grossman's Cardiac Catheterization, Angiography, and Intervention, 7th ed, DS Baim (ed). Baltimore, Lippincott Williams & Wilkins, 2006.*]

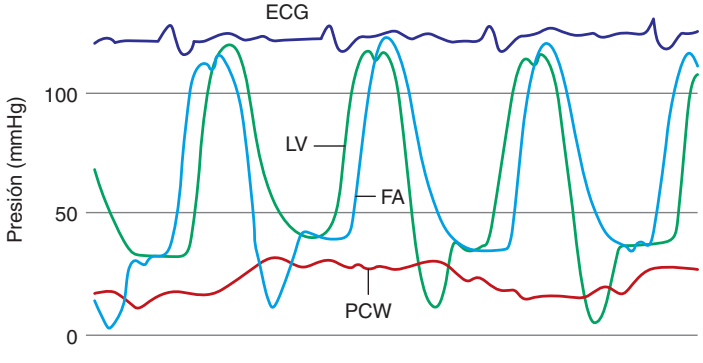

FIGURA 223-5. Insuficiencia aórtica grave. Hay un equilibrio entre las presiones del ventrículo izquierdo (LV) y la arteria aórtica o femoral (*femoral artery*, FA) durante la diástole. Asimismo, la presión diastólica del ventrículo izquierdo sobrepasa la presión de los capilares pulmonares en cuña (PCW) en las primeras etapas de la diástole, lo que indica cierre prematuro de la válvula mitral (una manifestación característica de la insuficiencia aórtica grave). [*De W Grossman, en Grossman's Cardiac Catheterization, Angiography, and Intervention, 7th ed, DS Baim, W Grossman (ed). Baltimore, Lippincott Williams & Wilkins, 2006.*]

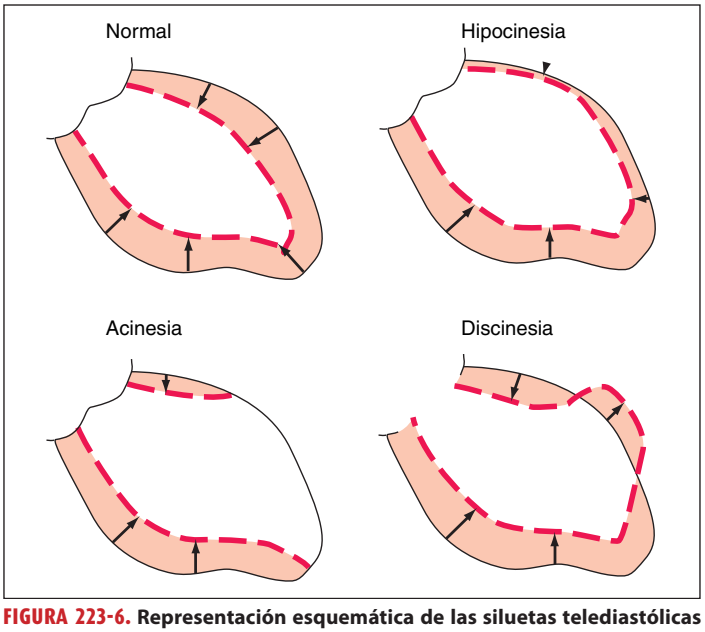

FIGURA 223-6. Representación esquemática de las siluetas telediastólicas (*línea continua*) y telesistólica (*línea discontinua*) de cineangiogramas del ventrículo izquierdo. Éstos representan diferentes formas de trastorno circunscrito del movimiento de la pared en pacientes con cardiopatía coronaria. El movimiento normal de la pared es simétrico; un paciente con *hipocinesia* muestra una disminución en la contracción, que aquí se observa sobre las superficies anterior y apical; un paciente con *acinesia* muestra falta del movimiento de la pared, que aquí se observa en la superficie anteroapical; un individuo con *discinesia* muestra prominencia paradójica de una pequeña porción de la pared anterior durante la sístole.

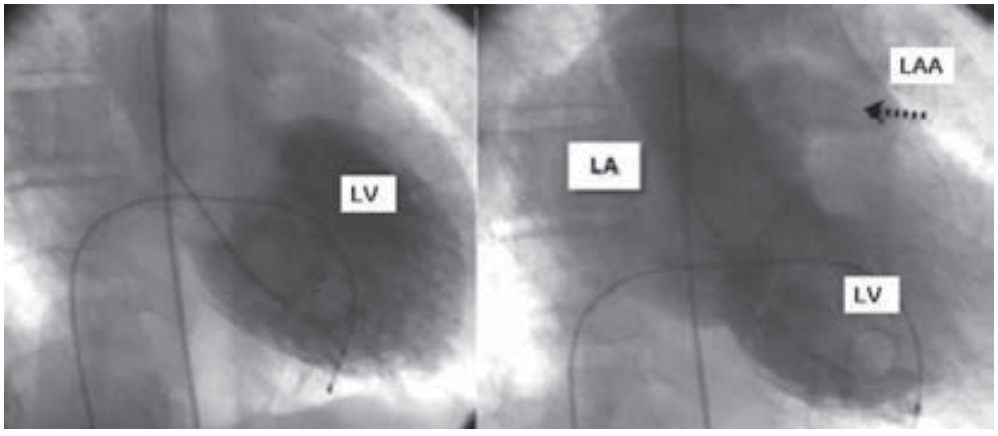

FIGURA 223-7. Angiografía del ventrículo izquierdo que muestra la telediástole (*izquierda*) y la telesístole (*derecha*). La fracción de expulsión del ventrículo izquierdo sigue siendo normal, pero están aumentados los volúmenes ventriculares calculados, debido a insuficiencia mitral crónica grave [adviértase la opacificación densa de la aurícula izquierda (*left atrium*, LA) y el apéndice auricular izquierdo (*left atrial appendage*, LAA) (*flecha*) en el marco sistólico]. [*De D Baim, en Grossman's Cardiac Catheterization, Angiography, and Intervention, 7th ed, DS Baim (ed). Baltimore, Lippincott Williams & Wilkins, 2006.*]

gravedad se calcula en forma cualitativa utilizando un sistema de 1+ (leve; el medio de contraste radiográfico se despeja con cada latido y nunca opacifica toda la aurícula izquierda) hasta 4+ (grave; ocurre opacificación de toda la aurícula izquierda en un mismo latido, y se puede ver el reflujo del medio de contraste hacia las venas pulmonares).

La *aortografía* implica la inyección rápida de medio de contraste radiográfico en la aorta ascendente, para detectar anormalidades de este segmento así como de la válvula aórtica. Permite la valoración cualitativa de anormalidades como insuficiencia aórtica, la cual se gradúa en una escala de 1+ a 4+, de un modo similar al que se emplea para la insuficiencia mitral (véase antes en este capítulo). La aortografía permite identificar el aneurisma aórtico o la disección de la aorta, o ambos a la vez, en los cuales la compresión externa de la luz aórtica verdadera es causada por desplazamiento de un colgajo de la íntima que separa la luz aórtica verdadera de la falsa (cap. 242). También se puede recurrir a la aortografía para identificar el origen de los injertos permeables de la vena safena que no se pueden cateterizar en forma selectiva y el cirujano cardiovascular no ha logrado identificar inyectando medio de contraste radiopaco en el origen del injerto.

CORONARIOGRAFÍA

Si bien los aspectos del cateterismo cardiaco antes descritos pueden realizarse en situaciones clínicas específicas, la esencia del cateterismo moderno es la coronariografía de gran calidad. Las puntas de catéteres de forma especial se colocan en la arteria coronaria izquierda y luego en la derecha, lo mismo que cualquier injerto para la revascularización quirúrgica, bajo control fluoroscópico. La inyección manual de un medio de contraste radiográfico permite la opacificación de sus luces, y se registran las imágenes a 15 cuadros por segundo en una imagen radiográfica (*cineangiografía*). Cada arteria coronaria suele visualizarse en varias proyecciones para permitir la valoración del sitio y la gravedad de cualquier estenosis con relación a segmentos de datos "normales" adyacentes (fig. 223-8). Además de la detección de estenosis de la arteria coronaria, la coronariografía ayuda a valorar la rapidez del flujo coronario, el chorro del llenado capilar en el miocardio, las vías colaterales que irrigan territorios miocárdicos abastecidos por un vaso ocluido, la presencia de anormalidades congénitas de la circulación coronaria (p. ej., fístulas coronarias) y la permeabilidad del injerto utilizado para la revascularización coronaria que se haya aplicado antes.

El grado de estenosis se evalúa de manera típica calculando visualmente el porcentaje de estenosis del diámetro de cada lesión con relación al segmento "no afectado" adyacente que sirve de referencia, de manera tal que una estenosis de 50% del diámetro representa el mínimo que interfiere con la perfusión del territorio miocárdico relacionado durante el estrés (fig. 223-9). Las lesiones limítrofes (es decir, las estenosis de diámetro de entre 40 y 70%) que no están claramente relacionadas con el síndrome isquémico clínico se pueden valorar además por medio de las siguientes medidas: 1) cálculo del gradiente de presión entre los segmentos proximal y distal a la estenosis; 2) cálculo del incremento en el flujo sanguíneo coronario distal durante la vasodilatación coronaria máxima utilizando adenosina, y 3) el uso de ecografía intravascular (*intravascular ultrasound*, IVUS), que tiene la ventaja de que permite obtener imágenes de la placa subyacente y de medir con precisión el área de corte transversal de la luz hasta el punto de una lesión limítrofe. No obstante los avances recientes en la tomografía computadorizada de multidetección (*multidetector computed tomography*, MDCT) que sugiere que esta técnica en evolución (cap. 222) acabará por reemplazar la coronariografía en la detección prequirúrgica (fig. 223-10), la arteriografía coronaria sigue siendo la herramienta diagnóstica

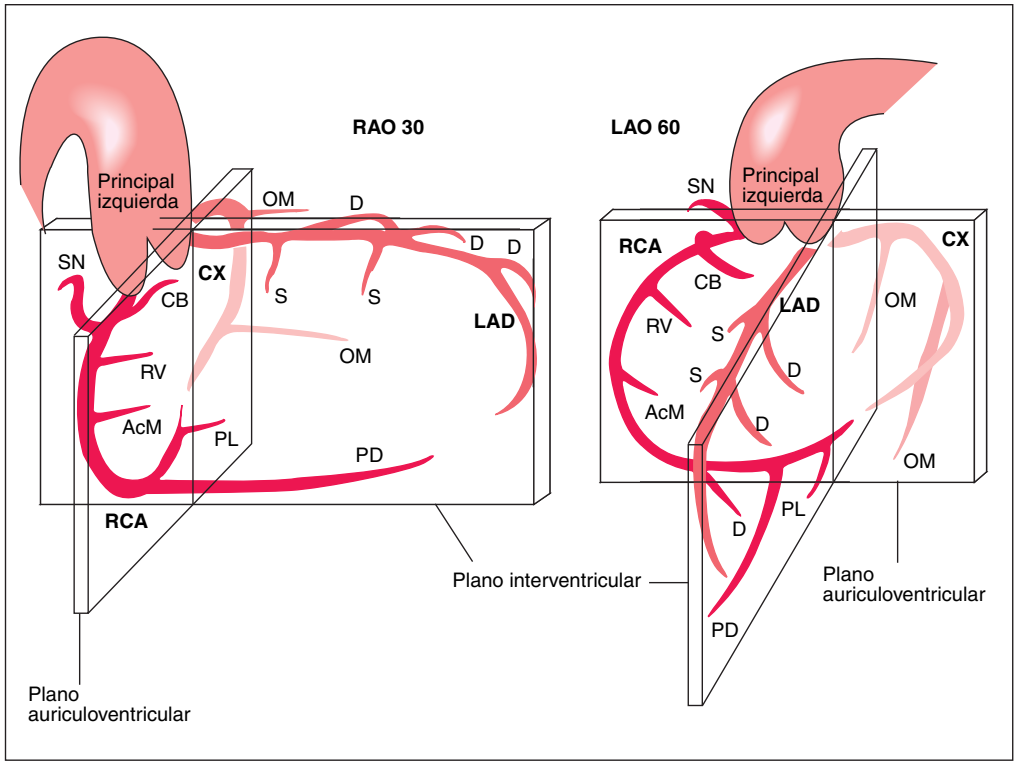

FIGURA 223-8. Representación de la anatomía coronaria con relación a los planos de las válvulas interventriculares y auriculoventriculares. Las ramas coronarias están indicadas como "principal izquierda", LAD (anterior izquierda descendente [*left anterior descending*]), D (diagonal), S (del tabique), CX (circunfleja), OM (marginal obtusa [*obtuse marginal*]), RCA (arteria coronaria derecha [*right coronary artery*]), CB (rama del cono [*conus branch*]), SN (nodo sinusal [*sinus node*]), AcM (marginal aguda [*acute marginal*]), PD (descendente posterior [*posterior descending*]), PL (ventricular izquierda posterolateral). RAO, oblicua anterior derecha (*right anterior oblique*); LAO, oblicua anterior izquierda (*left anterior oblique*). [*De DS Baim en Grossman's Cardiac Catheterization, Angiography, and Intervention, 7th ed, DS Baim (ed). Baltimore, Lippincott Williams & Wilkins, 2006.*]

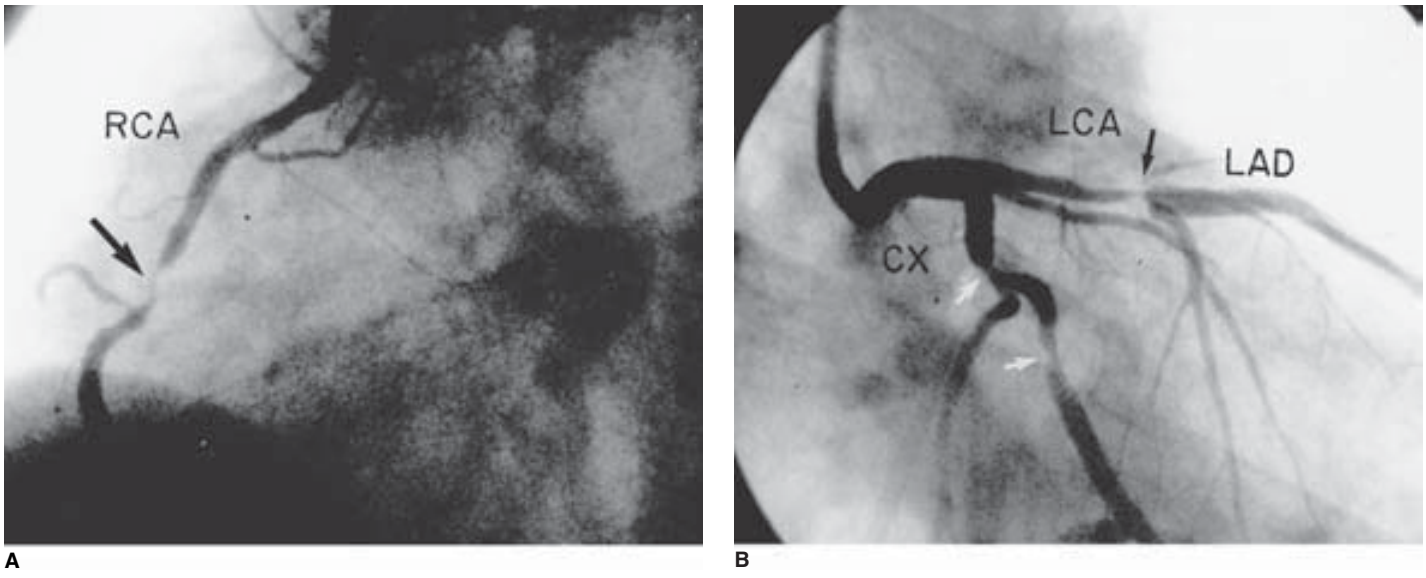

FIGURA 223-9. *A.* Coronariografía que muestra una arteria coronaria derecha (RCA) con estenosis grave (95%) en su punto medio (*flecha*). ***B.*** Coronariografía de una arteria coronaria izquierda (*left coronary artery*, LCA) con una estenosis justa en la parte proximal de la arteria descendente anterior izquierda (LAD) (*flecha negra*) inmediatamente previa al origen de una gran rama del tabique. La arteria circunfleja (CX) tiene dos estenosis moderadamente graves (*flechas blancas*).

más definitiva para valorar la *anatomía coronaria* con una precisión suficiente que sirve de base para tomar decisiones entre la intervención quirúrgica o las intervenciones por medio de catéter en pacientes con arteriopatía coronaria.

CUIDADOS DESPUÉS DEL PROCEDIMIENTO

El cateterismo cardiaco diagnóstico promedio dilata aproximadamente 30 min y se requieren alrededor de 60 ml de medio de contrate que se incrementan a casi 90 ml para la ventriculografía izquierda con medio de contraste. No suelen administrarse anticoagulantes para un procedimiento puramente diagnóstico, y se retiran las camisas vasculares al final del procedimiento. La hemostasia se logra aplicando presión local en el sitio de punción durante 10 a 15 min, seguido de un periodo de 2 a 4 h de reposo en cama antes de la ambulación y el alta. Como alternativa, en la actualidad se dispone de diversos dispositivos de cierre vascular (suturas o grapas externas o tapones de colágeno) para sellar el sitio de la punción arterial, lo que permite un periodo más breve de reposo en cama y ambulación más rápida. No obstante, la mayoría de los pacientes con características anatómicas apropiadas se someterán sin obstáculos a una intervención coronaria percutánea luego del cateterismo diagnóstico, antes de retirar las camisas y permanecerán hospitalizados por una noche (cap. 240).

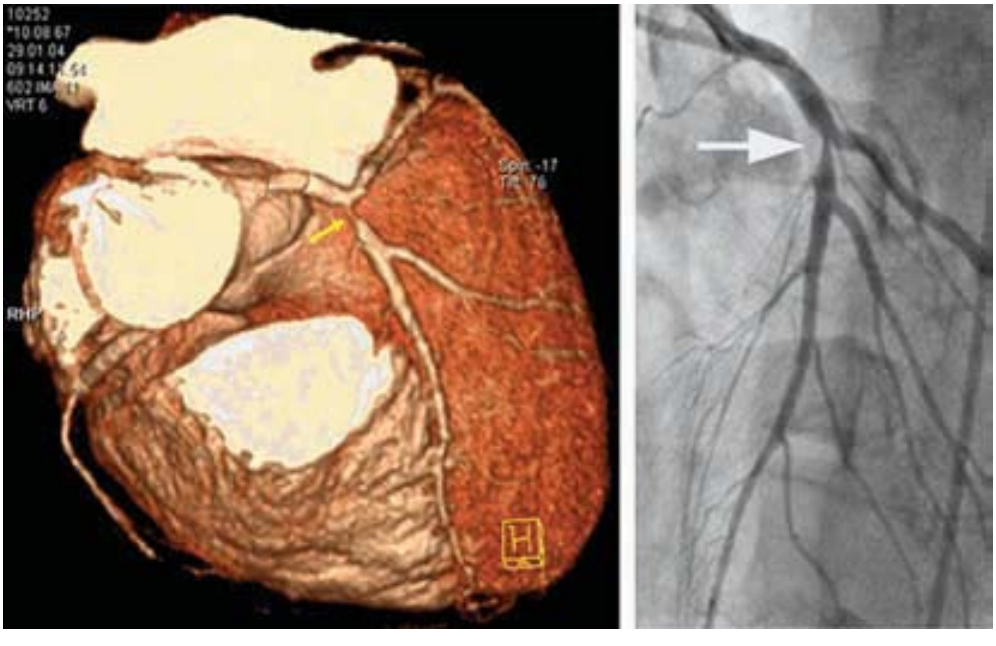

FIGURA 223-10. Comparación de imágenes de CT de multidetección de 64 cortes con la coronariografía de contraste en un paciente con estenosis grave de la parte proximal de la descendente anterior izquierda (*flecha*). Esta técnica quizá reemplace a la coronariografía de detección en pacientes que no tienen indicaciones clínicas para la intervención coronaria percutánea. *(Imágenes proporcionadas por Thomas J. Brady, M.D.)*

LECTURAS ADICIONALES

Baim DS (ed): *Grossman's Cardiac Catheterization, Angiography, and Intervention,* 7th ed. Baltimore, Lippincott Williams & Wilkins, 2006

Budoff MJ. Clinical utility of computed tomography and magnetic resonance techniques for noninvasive coronary angiography. *J Am Coll Cardiol* 42:1867, 2003

Davidson CJ et al: Cardiac catheterization, in *Braunwald's Heart Disease,* 7th ed, D Zipes et al (eds). Philadelphia, Saunders, 2005

Nicholls SJ et al: Exploring the natural history of atherosclerosis with intravascular ultrasound. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 5:295, 2007

Ryan TJ: The coronary angiogram and its seminal contributions to cardiovascular medicine over five decades. *Circulation* 106:752, 2002

224 Principios de electrofisiología

Gordon F. Tomaselli

HISTORIA E INTRODUCCIÓN

La primera incursión en el campo de la electrofisiología cardiaca correspondió al desarrollo del electrocardiograma (ECG) por Einthoven a finales del siglo XX. El registro de las corrientes de la membrana celular reveló que el ECG de la superficie corporal es la suma cronometrada de los potenciales de acción celular en las aurículas y en los ventrículos. A finales del decenio de 1960, el desarrollo del registro intracavitario y en particular la posibilidad de registrar electrogramas del haz de His con la estimulación programada del corazón, marcó el principio de la electrofisiología clínica contemporánea. La adopción de las técnicas de radiofrecuencia para producir ablación del tejido cardiaco a principios del decenio de 1990 fue el preludio del surgimiento de la electrofisiología cardiaca intervencionista.

El problema clínico de la muerte súbita causada por arritmias ventriculares, más comúnmente en el contexto de una obstrucción coronaria, fue reconocido ya desde finales del siglo XIX. El problema era complejo y dio lugar al desarrollo de tratamientos farmacológicos y no farmacológicos, como los desfibriladores transtorácicos, el masaje cardiaco y en tiempos más recientes, desfibriladores implantables. Con el tiempo, las limitaciones de la farmacoterapia antiarrítmica una y otra vez se han resaltado en los ensayos clínicos, de manera que la ablación y los dispositivos constituyen el tratamiento de primera opción en diversas arritmias cardiacas.

En el decenio pasado se ha dilucidado el fundamento genético de diversas arritmias hereditarias, revelando importantes conceptos sobre los mecanismos no sólo de estas arritmias raras, sino también de trastornos del ritmo que son similares y que se observan en formas de cardiopatías más comunes.

FISIOLOGÍA DESCRIPTIVA

El impulso cardiaco normal es generado por las células de marcapasos en el nodo sinoauricular situado en la unión de la aurícula derecha y la vena cava superior (véase fig. 221-1). Este impulso se transmite con lentitud a través del tejido nodal hacia las aurículas anatómicamente complejas, donde se conduce con más rapidez al nodo auriculoventricular (*atrioventricular node*, AVN) que inscribe la onda P del ECG (véase fig. 221-2). Hay un retardo perceptible en la conducción a través del AVN anatómica y funcionalmente heterogéneo. El tiempo necesario para la activación de las aurículas y el AVN se retarda y se representa como el intervalo PR del ECG. El AVN es la única conexión eléctrica entre las aurículas y los ventrículos en el corazón normal. El impulso eléctrico surge del AVN y es transmitido al sistema de His-Purkinje, específicamente el haz de His común, luego a las ramas izquierda y derecha y de ahí a la red de Purkinje, facilitando la activación del músculo ventricular. En circunstancias normales, los ventrículos son activados con rapidez en una forma bien definida que está determinada por el trayecto de la red de Purkinje e inscribe el complejo QRS (véase fig. 221-2). La recuperación de la excitabilidad eléctrica ocurre con más lentitud y está regida por el tiempo de activación y la duración de los potenciales de acción regionales. La brevedad relativa de los potenciales de acción epicárdicos en el ventrículo origina una repolarización que se presenta al principio en la superficie epicárdica y que luego prosigue al endocardio, lo que inscribe una onda T normalmente de la misma polaridad que el complejo QRS. La duración de la activación y la recuperación están determinadas por la duración del potencial de acción representado en el electrocardiograma obtenido en la superficie del cuerpo por el intervalo QT (véase fig. 221-2).

Las características anatómicas macroscópicas del corazón (la matriz extracelular y la vasculatura intramural) crean barreras tanto macroanatómicas como microanatómicas que son centrales tanto para la electrofisiología normal del corazón como para las arritmias de importancia clínica. Los miocitos cardiacos muestran un potencial de acción característicamente prolongado (200 a 400 ms) en comparación con las neuronas o las células del músculo esquelético (1 a 5 ms). El perfil del potencial de acción es esculpido por la actividad coordinada de múltiples corrientes de iones dependientes de tiempo y voltaje distintivas **(fig. 224-1*A*)**. Las corrientes, a su vez, son conducidas por las proteínas transmembrana complejas que de manera pasiva conducen iones a lo largo de sus gradientes electroquímicos a través de poros selectivos (canales iónicos), transportan de manera activa iones contra su gradiente electroquímico (bomba, transportadora) o intercambian por acción electrógena especies iónicas (intercambiadores).

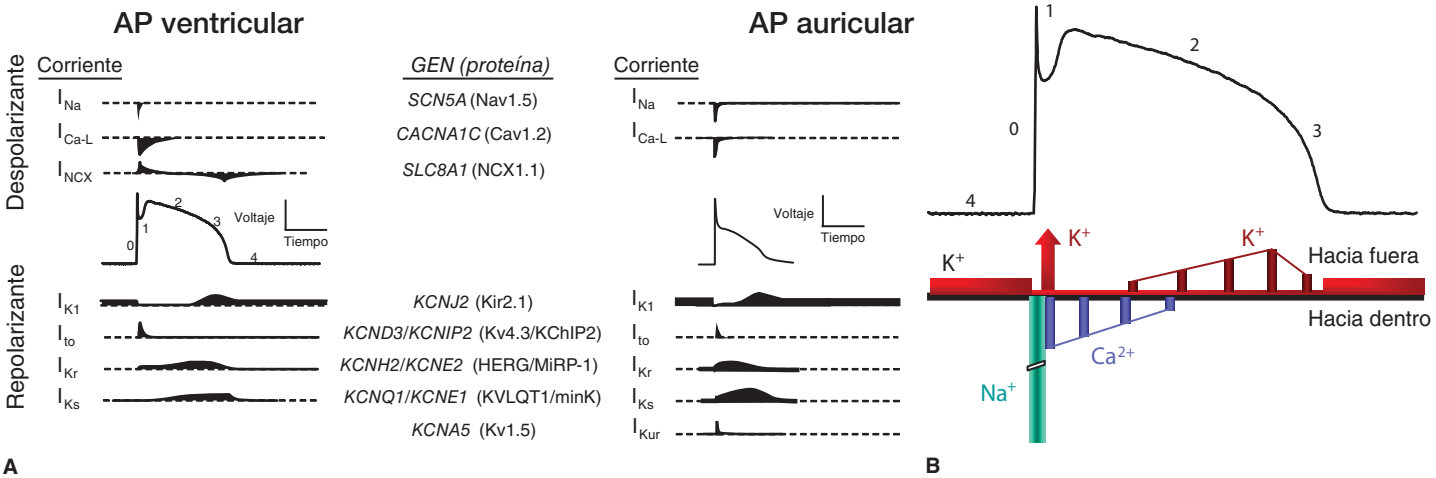

FIGURA 224-1. *A.* Potenciales de acción celulares de aurículas y ventrículos. Los potenciales de acción auriculares y ventriculares esquemáticos con las fases se muestran en la parte superior de la figura. Las fases 0 a 4 son inscripción rápida ascendente, repolarización incipiente, meseta, repolarización tardía y diástole, respectivamente. Las corrientes iónicas y los genes que generan las corrientes con esquemas de las trayectorias actuales se muestran en la parte superior y por debajo de los potenciales de acción. Las corrientes activas y sus densidades varían en los miocitos auriculares y ventriculares. ***B.*** Un potencial de acción ventricular con un esquema de las corrientes iónicas que fluyen durante las fases del potencial de acción. La corriente del potasio (I_{K1}) es la principal corriente durante la fase 4 y determina el potencial de membrana en reposo del miocito. La corriente de sodio genera la inscripción ascendente del potencial de acción (fase 0), la activación de I_{to} con inactivación de la corriente de Na^+ inscribe la repolarización incipiente (fase 1). La fase de meseta (2) es generada por un equilibrio de las corrientes de potasio repolarizantes y la corriente de calcio despolarizante. La inactivación de la corriente de calcio con la activación persistente de las corrientes de potasio (predominantemente I_{Kr} e I_{Ks}) produce la repolarización de la fase 3. AP, potencial de acción.

Los potenciales de acción en el corazón son distintivos en cada región. La variabilidad regional en los potenciales de acción cardiacos es resultado de diferencias en el número y los tipos de proteínas de los canales de iones expresados por diferentes tipos de células en el corazón. Asimismo, series singulares de corrientes iónicas son activas en las células marcapasos y musculares y las contribuciones relativas de estas corrientes varían en el mismo tipo de célula en diferentes regiones del corazón (fig. 224-1*A*).

Los canales iónicos son glucoproteínas transmembrana de múltiples subunidades, complejas, que se abren y cierran en respuesta a diversos estímulos biológicos, como un cambio en el voltaje de membrana, la unión a ligando (directamente a las proteínas del canal o a un receptor acoplado a proteína G) y la deformación mecánica **(fig. 224-2)**. Otras proteínas transmembrana con motivos iónicos como los intercambiadores y los transportadores, contribuyen en grado importante a la excitabilidad celular en el corazón. Las bombas de iones establecen y mantienen los gradientes iónicos a través de la membrana celular que sirven de fuerza impulsora para el flujo de la corriente a través de los canales iónicos. Los transportadores o intercambiadores que no desplazan iones de una manera eléctricamente neutral (p. ej., el intercambiador de sodio y calcio transporta tres iones Na^+ por un ion Ca^{2+}) se denominan *electrógenos* y contribuyen directamente al perfil del potencial de acción.

La superfamilia más abundante de canales de iones que se expresa en el corazón depende del voltaje. Diversos temas estructurales son comunes a todos los canales iónicos dependientes de voltaje. En primer lugar la estructura es modular y consiste en cuatro subunidades homólogas (p. ej., canales del K^+) o de cuatro dominios internamente homólogos (p. ej., canales del Na^+ y del Ca^{2+}). En segundo lugar, las proteínas se pliegan alrededor de un poro central revestido por aminoácidos que muestran una conservación delicada en una determinada familia de canales de selectividad similar (p. ej., los canales iónicos de aguamalas, anguilas, mosca de la fruta y del ser humano tienen segmentos P muy similares). En tercer lugar, la estrategia general para coordinar la activación (abertura y cierre en respuestas a cambios en el voltaje de membrana) está conservada en alto grado: el cuarto segmento transmembrana (S4), salpicado de residuos de carga positiva, yace dentro del campo de membrana y se mueve en respuesta a la despolarización, abriendo el canal. En cuarto lugar, la mayor parte de los complejos de canales iónicos incluye no sólo las proteínas formadoras de poro (subunidades alfa) sino también subunidades auxiliares (p. ej., subunidades beta) que modifican la función de canal (fig. 224-2).

Los canales del Na^+ y del Ca^{2+} son los principales portadores de corriente despolarizante tanto en la aurícula como en los ventrículos; la inactivación de estas corrientes y la activación de las corrientes repolarizantes de K^+ hiperpolarizan la célula cardiaca, restableciendo el potencial de membrana en reposo negativo **(fig. 224-1*B*)**. La *fase de meseta* es un periodo en el que fluye escasa corriente y cambios relativamente menores en las corrientes de despolarización o repolarización pueden tener notables efectos en la forma y la duración del potencial de acción. Las mutaciones en las subunidades de estas proteínas del canal producen alteraciones arritmógenas en los potenciales de acción que ocasionan un síndrome de QT largo y corto, fibrilación ventricular idiopática, fibrilación auricular familiar y algunas formas de enfermedad del sistema de conducción.

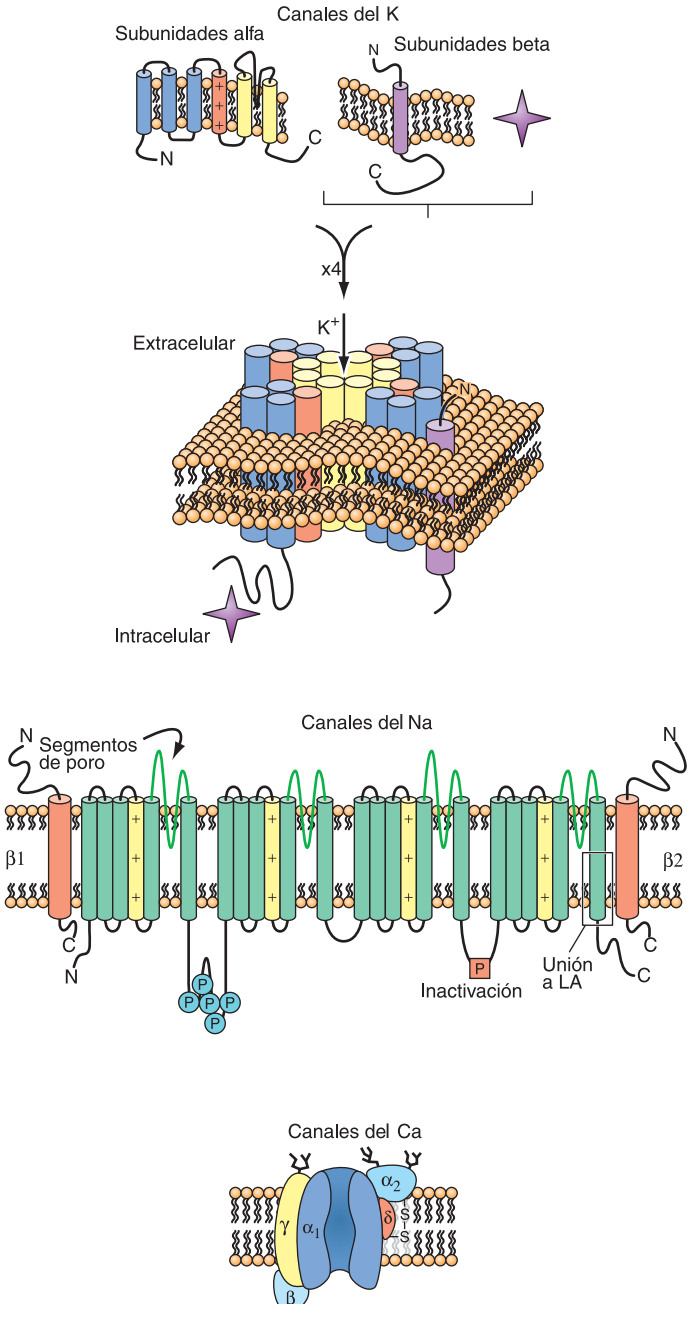

FIGURA 224-2. Topología y composición de las subunidades de los canales iónicos dependientes de voltaje. (***Grupo de la izquierda.***) Los canales del potasio se forman por la tetramerización de subunidades alfa o formadoras de poro y en una o más subunidades beta por claridad sólo se muestran subunidades beta simples. (***Cuadro de la derecha.***) Los canales del sodio y del calcio constan de subunidades alfa con cuatro dominios homólogos y una o más subunidades auxiliares. En todos los tipos de canales el asa de proteína entre la quinta y la sexta repetición de la extensión de la membrana en cada subunidad o dominio forma el poro selectivo de ion. En el caso del canal del calcio, el canal es un objetivo para la fosforilación, el vinculador entre el tercero y el cuarto dominio homólogo es decisivo para la inactivación, y la sexta repetición en la extensión de la membrana en el cuarto dominio es importante para la fijación de fármacos antiarrítmicos anestésicos locales. LA, anestésico local (*local anesthetic*).

MECANISMOS DE LAS ARRITMIAS CARDIACAS

Las arritmias cardiacas se deben a anormalidades en la generación de impulsos, la conducción, o ambas a la vez. Sin embargo, es difícil establecer con certeza un mecanismo subyacente en muchas arritmias clínicas. La respuesta de una taquicardia a la marcación (inicio, terminación, arrastre) se utiliza en el laboratorio de electrofisiología clínica para establecer el diagnóstico de reentrada. Hay incluso menos herramientas específicas disponibles para diagnosticar arritmias que no son por reentrada. Es claro que los cambios moleculares en el corazón predisponen a la aparición de anormalidades del ritmo cardiaco. Sin embargo, un método exclusivamente molecular para comprender los mecanismos de la arritmia es limitado por la imposibilidad de incluir las propiedades celulares y de red del corazón. En el **cuadro 224-1** se muestra un resumen de los cambios celulares y moleculares subyacentes a las arritmias prototípicas y sus mecanismos putativos.

Alteraciones en el inicio del impulso: automatismo. La despolarización diastólica espontánea (fase 4) subyace a la propiedad de automatismo (marcación del paso) que caracteriza a las células en los nodos sinoauricular (SA) y auriculoventricular (AV), el sistema de His-Purkinje, el seno coronario y las venas pulmonares. La despolarización de la fase 4 es resultado de la acción concertada de una serie de corrientes iónicas que incluyen las corrientes de K^+ rectificadoras hacia el interior (I_{Kl}) y rectificadoras tardías (componentes I_{Kr} rápido e I_{Ks} lento [*slow*]), las corrientes de Ca^{2+}, la Na^+,K^+-trifosfatasa de adenosina (*adenosine triphosphatase*, ATPasa) electrógena, el intercambiador de Na^+-Ca^{2+}, y la corriente llamada curiosa (*funny*), o marcapaso (I_f); sin embargo, la importancia relativa de estas corrientes sigue siendo controversial.

La frecuencia de despolarización de la fase 4, y por tanto, la frecuencia de descarga de las células marcapasos son reguladas dinámicamente. En la modulación de la fase 4 destaca el tono del sistema nervioso autónomo. El efecto cronótropo negativo de la activación del sistema nervioso parasim-

CUADRO 224-1 MECANISMOS DE LAS ARRITMIAS

Propiedades electrofisiológicas	Componentes moleculares	Mecanismo	Arritmias prototípicas
Celulares			
Inicio del impulso			
Automatismo	I_f, $I_{Ca\text{-}L}$, $I_{Ca\text{-}T}$, I_K, I_{K1}	Supresión/aceleración de fase 4	Bradicardia sinusal, taquicardia sinusal
Automatismo denotado	Sobrecarga de calcio, I_{T1}	DAD	Toxicidad digitálica, VT por reperfusión
	$I_{Ca\text{-}L}$, I_K, I_{Na}	EAD	Taquicardia ventricular en entorchado (torsades des pointes), congénita y adquirida
Excitación	I_{Na}	Supresión de fase 0	VF isquémica
	$I_{K\text{-}ATP}$	Acortamiento de AP, inexcitabilidad	
	$I_{Ca\text{-}L}$	Supresión	Bloqueo AV
Repolarización	I_{Na}, $I_{Ca\text{-}L}$, I_K, I_{K1}, homeostasis del Ca^{2+}	Prolongación de AP, EAD, DAD	VT polimorfa (HF, LVH)
	$I_{Ca\text{-}L}$, canales del K, homeostasis del Ca^{2+}	Acortamiento de AP	Fibrilación auricular
Multicelular			
Acoplamiento celular	Conexinas (Cx43), I_{Na}, $I_{K\text{-}ATP}$	Disminución del acoplamiento	VT/VF isquémicas
Estructura de tejidos	Matriz extracelular, colágeno	Brecha excitable y reentrada funcional	VT monomorfa, fibrilación auricular

Nota: DAD, posdespolarización tardía; VT, taquiarritmia ventricular (*ventricular tachyarrhythmia*); IVR, ritmo idioventricular (*idioventricular rhythm*); EAD, posdespolarización precoz; VF, fibrilación ventricular (*ventricular fibrillation*); AV, auriculoventricular; HF, insuficiencia cardiaca (*heart failure*); AP, potencial de acción (*action potential*).

pático es el resultado de la liberación de acetilcolina que se une a los receptores muscarínicos, liberando subunidades βγ de la proteína G que activan corrientes de potasio (I_{KACh}) en las células nodales y auriculares. El incremento resultante en la conductancia de K^+ se opone a la despolarización de membrana, ralentizando la rapidez de elevación en la fase 4 del potencial de acción. A la inversa, el aumento del tono del sistema nervioso simpático incrementa las concentraciones de catecolaminas en el miocardio, lo cual activa los receptores tanto alfa como beta. El efecto de la estimulación adrenérgica β_1 predomina en las células marcapasos, aumentando la corriente de Ca tipo L ($I_{Ca\text{-}L}$) e I_f e incrementando de esta manera el declive de la fase 4. La intensificación en la actividad del sistema nervioso simpático aumenta drásticamente la velocidad de descarga de las células del nodo sinoauricular, produciendo taquicardia sinusal con frecuencia de más de 200 latidos por minuto (lpm). En cambio, la mayor frecuencia de descarga de las células de Purkinje es más limitada, y raras veces produce taquiarritmias ventriculares >120 latidos por minuto.

El automatismo normal es afectado por otra serie de factores relacionados con cardiopatía. La hipopotasiemia y la isquemia reducen la actividad de la Na^+,K^+-ATPasa, reduciendo así la corriente de repolarización de fondo e intensificando la despolarización diastólica de la fase 4. El resultado final sería un incremento en la tasa de descarga espontánea de las células marcapasos. Los incrementos moderados en el potasio extracelular vuelven más positivo el potencial diastólico máximo y de esta manera también incrementan la velocidad de descarga de las células marcapasos. Sin embargo, un incremento más significativo en $[K^+]_o$ vuelve al corazón inexcitable al despolarizar el potencial de membrana.

El automatismo normal o intensificado de los marcapasos latentes auxiliares produce ritmos de escape en caso de deficiencia de marcapasos más dominantes. La supresión de una célula marcapasos por un ritmo más rápido lleva a un incremento intracelular en la carga de Na^+ ($[Na^+]_i$), y la extrusión de Na^+ de la célula por la Na^+,K^+-ATPasa produce un aumento en la corriente de repolarización de fondo que ralentiza la despolarización diastólica de la fase 4. A velocidades más lentas, disminuye el $[Na^+]_i$, lo mismo que la actividad de la Na^+,K^+-APTasa, lo cual produce una despolarización diastólica progresivamente más rápida y calentamiento de la frecuencia de taquicardia. La supresión superpuesta y el calentamiento son característicos, pero no se observan en todas las taquicardias automáticas. La conducción anormal hacia el tejido con un mayor automatismo (*bloqueo de entrada*) retarda o elimina los fenómenos de supresión superpuesta y calentamiento del tejido automático.

El automatismo anormal subyace a problemas como taquicardia auricular, ritmos idioventriculares acelerados y taquicardia ventricular, en particular la relacionada con isquemia y restablecimiento de la perfusión. Asimismo, se ha sugerido que las corrientes de lesión en los bordes del miocardio isquémico despolarizan tejido adyacente no isquémico y predisponen a la taquicardia ventricular automática.

Posdespolarizaciones y automatismo detonado. El automatismo o actividad detonados aluden al inicio del impulso que depende de posdespolarizaciones (fig. 224-3). Las posdespolarizaciones son oscilaciones de voltaje de membrana que ocurren durante (posdespolarizaciones precoces [*early afterdepolarizations*, EAD]) o después (posdespolarizaciones tardías [*delayed afterdepolarizations*, DAD]) de un potencial de acción.

La característica celular común a la inducción de la DAD es la presencia de un aumento en la carga de Ca^{2+} en el citosol y el retículo sarcoplásmico. La inhibición de la Na^+,K^+-ATPasa por los glucósidos digitálicos facilita pero no es necesaria para crear la sobrecarga de Ca^{2+} que predispone a las DAD. Las catecolaminas y la isquemia intensifican en grado suficiente la carga de Ca^{2+} para producir DAD. Se ha sugerido la acumulación de lisofosfolípidos en el miocardio isquémico con la sobrecarga consecutiva en Na^+ y Ca^{2+} como un mecanismo para las DAD y el automatismo detonado. Las células de zonas lesionadas o que sobreviven a un infarto miocárdico despliegan la liberación espontánea de calcio del retículo sarcoplásmico y esto genera "ondas" de elevación del calcio intracelular y arritmias.

Las EAD se presentan durante el potencial de acción e interrumpen la repolarización ordenada del miocito. Tradicionalmente se ha sostenido que, a diferencia de las DAD, las EAD no dependen de una elevación en el Ca^{2+} intracelular y que, en cambio, la prolongación del potencial de acción y la reactivación de las corrientes de despolarización son fundamentales para su producción. Pruebas experimentales más recientes sugieren una interrelación previamente no apreciada entre la carga de calcio intracelular y las EAD. El calcio citosólico puede aumentar cuando los potenciales de acción están prolongados. Esto, a su vez, parece intensificar la corriente de Ca tipo L, prolongando más la duración del potencial de acción y proporcionando la corriente hacia dentro de la célula que impulsa las EAD. La carga de calcio

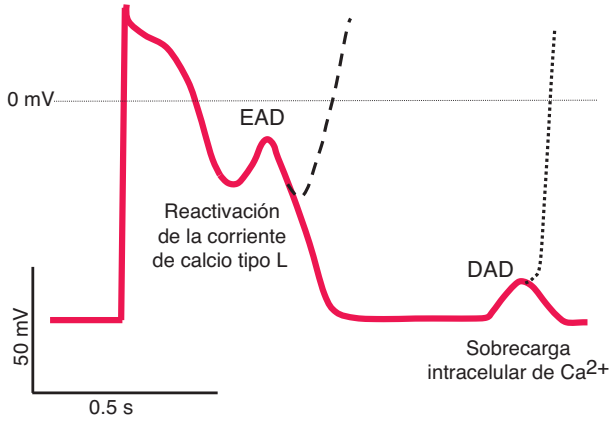

FIGURA 224-3. Potenciales de acción esquemáticos con posdespolarizaciones precoces (EAD) y tardías (DAD). Las posdespolarizaciones son despolarizaciones espontáneas en los miocitos cardiacos. Las EAD se presentan antes del término del potencial de acción (fases 2 y 3) interrumpiendo la repolarización. Las DAD ocurren durante la fase 4 del potencial de acción después que concluye la repolarización. Son diferentes los mecanismos celulares de las EAD y las DAD (véase texto).

intracelular por la prolongación del potencial de acción también intensifica la probabilidad de DAD. La interrelación entre el calcio intracelular, las EAD y las DAD es una explicación de la susceptibilidad de los corazones que tienen carga de calcio (p. ej., en la isquemia o en la insuficiencia cardiaca congestiva) para presentar arritmias, sobre todo tras la administración de fármacos que prolongan el potencial de acción.

Las arritmias detonadas por las EAD muestran una dependencia de la frecuencia, en general, la amplitud de una EAD aumenta a frecuencias lentas cuando los potenciales de acción son más prolongados. La marcación rápida abreviará la duración del potencial de acción y reducirá la amplitud de las EAD, probablemente debido al aumento de las corrientes de K^+ rectificadoras tardías y tal vez, acelerando la inactivación de las corrientes de Ca tipo L desencadenadas por Ca^{2+}. Asimismo, las catecolaminas aumentan la frecuencia cardiaca y disminuyen la duración del potencial de acción y la amplitud de las EAD, pese al efecto bien descrito de la estimulación adrenérgica beta en el incremento de la corriente de Ca tipo L. Un trastorno fundamental que subyace a la aparición de las EAD es el potencial de acción y la prolongación de QT. La hipopotasiemia, la hipomagnesiemia, la bradicardia y lo que es más común, los fármacos predisponen a la generación de EAD, invariablemente en el contexto de prolongación del potencial de acción. Los antiarrítmicos con acción clases IA y III (véase más adelante en este capítulo) producen prolongación del potencial de acción y de QT que pretende ser terapéutica, pero que a menudo genera arritmias. Fármacos no cardiacos, como las fenotiazinas, los antihistamínicos no sedantes y algunos antibióticos también prolongan la duración del potencial de acción y predisponen a las arritmias detonadas mediadas por EAD. La disminución en el $[K^+]_o$ paradójicamente reduce las corrientes de potasio en la membrana (sobre todo I_{Kr}) en el miocito ventricular, lo cual explica por qué la hipopotasiemia produce prolongación del potencial de acción y EAD. De hecho, las infusiones de potasio en pacientes con el síndrome de QT prolongado congénito (*long QT syndrome*, LQTS) y en aquellos con prolongación de QT adquirida provocada por fármacos abrevian el intervalo QT.

La actividad detonada mediada por EAD probablemente subyace al inicio de la taquicardia ventricular polimorfa característica, taquicardia ventricular en entorchado (*torsades des pointes*), que se observa en pacientes con formas congénitas y adquiridas de LQTS. La cardiopatía estructural, como la hipertrofia y la insuficiencia cardiacas, también retardan la repolarización ventricular (la llamada remodelación eléctrica) y predisponen a arritmias relacionadas con anormalidades de la repolarización. Las anormalidades de la repolarización en la hipertrofia y la insuficiencia a menudo se magnifican por la farmacoterapia o los trastornos electrolíticos concomitantes.

Anormalidades en la conducción de impulso: reentrada. El mecanismo de arritmia más común es la reentrada. Ésta es una propiedad de las redes de miocitos. Fundamentalmente, la reentrada se define como la circulación de una onda de activación alrededor de un obstáculo no excitable. Por consiguiente, los requerimientos para la reentrada son dos vías electrofisiológicamente distintas para la propagación del impulso alrededor de una región no excitable de modo que ocurre bloqueo unidireccional en una de las vías y una región de tejido excitable sale en el frente de la onda frontal de propagación (fig. 224-4). Las propiedades estructurales y electrofisiológicas del corazón contribuyen al desarrollo del obstáculo no excitable y del bloqueo unidireccional. La geometría compleja de los fascículos musculares en el corazón y la heterogeneidad espacial del acoplamiento celular u otras propiedades de membrana activa (es decir, corrientes iónicas) al parecer son decisivas.

Una características fundamental para clasificar las arritmias por reentrada, en particular para tratamiento, es la presencia y el tamaño de una brecha excitable. Existe una brecha excitable cuando el circuito de taquicardia es más prolongado que la longitud de onda de la taquicardia (λ = velocidad de conducción × periodo refractario, que representa el tamaño del circuito que puede sostener la reentrada), lo que permite que estímulos en tiempo apropiado restablezcan la propagación en el circuito. Las arritmias por reentrada existen en el corazón cuando no hay una brecha excitable y con una longitud de onda de la taquicardia de casi el mismo tamaño que la longitud de la vía. En este caso, el frente de onda se propaga a través de tejido parcialmente refractario sin obstáculo anatómico y sin una brecha completamente excitable; a esto se le conoce como *reentrada de círculo directriz*, una forma de reentrada funcional (reentrada que depende de las propiedades funcionales del tejido). A diferencia de la reentrada de brecha excitable, no hay un circuito anatómico constante en la reentrada de círculo directriz y por tanto no es posible disolver la taquicardia con marcación o destrucción de una parte del circuito. Asimismo, el circuito en la reentrada de círculo directriz tiende a ser menos estable que en las arritmias por reentrada de brecha excitable, con grandes variaciones en la longitud del ciclo y predilección a la terminación.

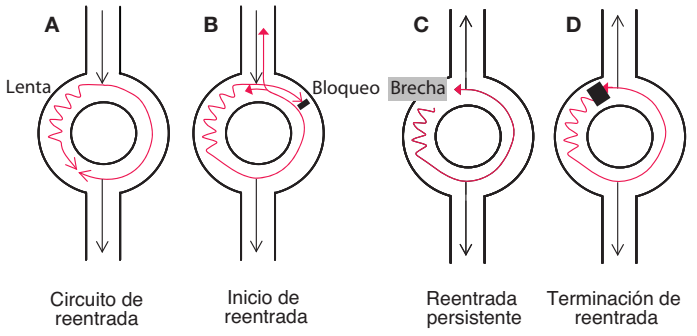

FIGURA 224-4. Diagrama esquemático de la reentrada. *A.* El circuito comprende dos extremidades, una con conducción lenta. ***B.*** Un impulso prematuro bloquea la vía rápida y se conduce sobre la vía lenta, permitiendo la recuperación de la vía rápida de manera que la onda de activación pueda reentrar en la vía rápida desde la dirección retrógrada. ***C.*** Durante la reentrada persistente utilizando este circuito existe una brecha (brecha excitable) entre el frente activador de la onda y la cola de recuperación. ***D.*** Un mecanismo de terminación de la reentrada ocurre cuando se modifican las características de conducción y recuperación del circuito, y el frente de activación de la onda choca con la cola, extinguiéndose la taquicardia.

La reentrada de brecha excitable, determinada por factores anatómicos, explica varias taquicardias clínicamente importantes, como la reentrada auriculoventricular, el aleteo (*flúter*) auricular, la taquicardia ventricular por reentrada de rama y la taquicardia ventricular en el miocardio fibrótico. El aleteo auricular representa un ejemplo de una taquicardia por reentrada con una brecha excitable grande no siempre debida a una constricción anatómica sino a un bloqueo funcional (lo que refleja las propiedades especiales de la cresta terminal antes descrita). Hay pruebas contundentes que indican que las arritmias, como la fibrilación auricular y la ventricular, se relacionan con una activación más compleja del corazón y se deben a la reentrada funcional.

La cardiopatía estructural se asocia a cambios en la conducción y refractariedad que incrementan el riesgo de arritmias por reentrada. El miocardio con isquemia crónica muestra una regulación por descenso de la proteína del canal de la unión de la brecha (conexina 43) que transporta la corriente de iones intercelulares. Las zonas límite de miocardio ventricular infartado e insuficiente muestran no sólo alteraciones funcionales de las corrientes iónicas sino también remodelación de tejidos y alteraciones en la distribución de las uniones de brecha. Los cambios en la expresión y en la distribución de los canales de la unión de brecha, en combinación con las alteraciones macroscópicas en el tejido, respaldan la intervención en una conducción lenta en las arritmias por reentrada que complican a la arteriopatía coronaria crónica. El miocardio auricular humano envejecido muestra alteraciones en la conducción, que se manifiestan como electrogramas auriculares muy fraccionados, las cuales representan un sustrato ideal para la reentrada que puede subyacer al desarrollo muy común de fibrilación auricular en los ancianos.

ESTUDIO DEL PACIENTE: Arritmias cardiacas

La valoración de los pacientes cuando se sospechan arritmias cardiacas es muy individualizada; sin embargo, dos aspectos fundamentales, los antecedentes y el ECG, son primordiales como guía para el estudio diagnóstico y el tratamiento. Los pacientes con arritmias cardiacas muestran una amplia gama de cuadros clínicos que van desde las anormalidades electrocardiográficas asintomáticas hasta la supervivencia tras un paro cardiaco. En general, cuanto más graves sean los síntomas que se presentan, tanto más intensiva será la valoración y el tratamiento. La pérdida de conocimiento que se considera de origen cardiaco típicamente obliga a una búsqueda exhaustiva de las causas y a menudo requiere tratamiento cruento basado en el empleo de dispositivos. La presentación de cardiopatía estructural y de infarto miocárdico previo obligan a cambiar el enfoque terapéutico del síncope o de las arritmias ventriculares. Un antecedente familiar de arritmias ventriculares importantes o de muerte súbita prematura influirá en la valoración de supuestas arritmias hereditarias.

La exploración física se enfoca a determinar si existe una enfermedad cardiopulmonar relacionada con arritmias cardiacas específicas. La ausencia de enfermedades cardiopulmonares importantes a menudo, pero no siempre, sugiere benignidad en el trastorno del ritmo. En contraste, las palpitaciones, el síncope o el síncope inminente en el contexto de cardiopatías o neumopatías importantes tienen implicaciones más perjudiciales. Además, la exploración física puede evidenciar la existencia de una arritmia persistente como fibrilación auricular.

El uso razonable de estudios diagnósticos incruentos es un elemento de importancia para valorar a los pacientes con arritmia y no hay alguno más importante que el ECG, sobre todo si se obtiene al momento de los síntomas. Los signos raros pero diagnósticamente importantes de trastornos electrofisiológicos pueden detectarse en el ECG en reposo, por ejemplo, ondas delta en el síndrome de Wolff-Parkinson-White (WPW), prolongación o acortamiento del intervalo QT, anormalidades en el segmento ST en las derivaciones precordiales derechas en el síndrome de Brugada y ondas épsilon en la displasia ventricular derecha arritmógena. Las variantes en el registro electrocardiográfico en la superficie del cuerpo brindan información importante sobre sustratos y factores detonantes de arritmias. El registro Holter y el de episodios, de manera constante o intermitente, registra el ECG en la superficie corporal por periodos más prolongados, aumentando la posibilidad de observar el ritmo cardiaco durante la presentación de los síntomas. Los monitores implantables a largo plazo y la vigilancia electrocardiográfica ambulatoria comercial permiten la vigilancia telemétrica prolongada tanto para el diagnóstico como para valorar la eficacia del tratamiento.

Los registros a largo plazo permiten valorar el comportamiento del ritmo cardiaca y su variación en el tiempo. La variabilidad del latido cardiaco (*heart rate variability*, HRV) y la variabilidad en el intervalo QT (*QT interval variability*, QTV) representan métodos incruentos para valorar la influencia del sistema nervioso autónomo sobre el corazón. La HRV surge a causa de cambios sutiles en la frecuencia sinusal debido a modificaciones en los estímulos simpático-vagales que llegan al nodo sinusal. Se ha establecido para la HRV dominio de tiempo normal, dominio de frecuencia y métrica de métodos geométricos; una disminución en la HRV y un aumento en la potencia de baja frecuencia se han relacionado con un incremento en el tono del sistema nervioso simpático y un incremento en la mortalidad en pacientes que han sufrido infarto miocárdico. La electrocardiografía de señal promediada (*signal-averaged electrocardiography*, SAECG) utiliza técnicas de premediación de señal para amplificar pequeños potenciales en el ECG de la superficie del cuerpo que se asocian a una conducción lenta en el miocardio. La presencia de estos potenciales pequeños, referidos como *potenciales tardíos* debido al momento en que se presentan con respecto al complejo QRS y la prolongación de la duración del QRS filtrado (o promediado) son indicativos de una conducción más lenta en el ventrículo y se han relacionado con un mayor riesgo de arritmias ventriculares después de infarto del miocardio. La electrocardiografía de ejercicio es importante para determinar si existe una isquemia por demanda miocárdica; en tiempos más recientes, se ha utilizado el análisis de la morfología del intervalo QT con ejercicio para valorar el riesgo de arritmias ventriculares graves. Las alteraciones microscópicas en la onda T (alternancias de onda T [*T wave alternans*, TWA]) a frecuencias cardiacas lentas identifican a pacientes con riesgo de arritmias ventriculares. Se ha empleado otra serie de pruebas de la variabilidad en la morfología de la onda T o la duración del intervalo QT para evaluar la inestabilidad en la repolarización del ventrículo y un mayor riesgo de arritmias.

La prueba de la mesa oscilante (*head-up tilt*, HUT) es de utilidad para valorar a algunos pacientes con síncope. La respuesta fisiológica a la HUT no se ha dilucidado bien; sin embargo, siempre ocurre una redistribución del volumen sanguíneo y un aumento en la contractilidad vascular. La activación acentuada de un reflejo central en respuesta a la HUT produce una respuesta estereotípica que consiste en un incremento inicial en la frecuencia cardiaca, luego un descenso en la presión arterial que se acompaña de una disminución de la frecuencia cardiaca característica de la hipertensión mediada por factores neurales. Otras respuestas a la HUT se observan en pacientes con hipotensión ortostática e insuficiencia autónoma. La HUT a menudo se utiliza en pacientes con síncope recidivante, aunque es útil en enfermos con episodios sincopales únicos con lesiones concomitantes, sobre todo cuando no hay una cardiopatía estructural. En los pacientes con cardiopatía estructural, la HUT está indicada en caso de síncope, cuando se han descartado otras causas (p. ej., asistolia, taquiarritmias ventriculares). Se ha sugerido la HUT como una herramienta de utilidad para el diagnóstico y el tratamiento de vértigo idiopático recidivante, síndrome de fatiga crónica, ataques recidivantes de isquemia transitoria y caídas repetidas de causas desconocidas en los ancianos. Es importante señalar que la HUT está relativamente contraindicada cuando existe una arteriopatía coronaria grave con estenosis coronarias proximales, trastorno vascular cerebral grave documentado, estenosis mitral grave y obstrucción del infundíbulo ventricular izquierdo (p. ej., estenosis aórtica). El método de la HUT es variable, pero el ángulo de inclinación y la duración de la postura vertical son fundamentales para la utilidad diagnóstica del estudio. El empleo de la provocación farmacológica del estrés ortostático con isoproterenol, nitratos, adenosina y edrofonio se han utilizado para abreviar la prueba y aumentar la especificidad.

Los estudios electrofisiológicos son fundamentales para comprender y tratar muchas arritmias cardiacas. De hecho, es muy frecuente que los estudios electrofisiológicos sean intervencionistas y permitan tanto el diagnóstico como el tratamiento. Los componentes de la prueba electrofisiológica son cuantificaciones iniciales de la conducción en reposo y en condiciones de estrés (frecuencia farmacológica) así como diversas maniobras, tanto marcapasos como farmacológicas, para desencadenar arritmias. Se ha ideado una serie de técnicas refinadas de cartografía eléctrica y de control con catéter para facilitar la terapéutica a base de catéter que se aplica en el laboratorio de electrofisiología.

℞ ARRITMIAS CARDIACAS

FARMACOTERAPIA ANTIARRÍTMICA. La interacción de fármacos antiarrítmicos con los tejidos cardiacos y los cambios electrofisiológicos resultantes son complejos. Una comprensión incompleta de los efectos de estos fármacos ha producido serios errores que han tenido efectos adversos en los desenlaces para los pacientes y la aparición de fármacos más nuevos. En la actualidad, los antiarrítmicos se han relegado a un papel auxiliar en el tratamiento de la mayor parte de las arritmias cardiacas.

Hay varias explicaciones a la complejidad de la acción de los fármacos antiarrítmicos: la similitud estructural de los canales iónicos diana; diferencias regionales en los grados de expresión de los canales y los transportadores, que se modifican con la enfermedad; la dependencia de la acción del fármaco en el tiempo de voltaje; el efecto de estos fármacos en otros objetivos además de los canales iónicos. Reconociendo las limitaciones de todo esquema para clasificar los antiarrítmicos, es de utilidad un método práctico que ayude a describir los principales mecanismos de acción. Este esquema de clasificación fue propuesto en 1970 por Vaughan-Williams y modificado más tarde por Singh y Harrison. Las clases de acción antiarrítmica son: clase I, efecto anestésico local debido a bloqueo de la corriente de Na^+; clase II, interferencia en la acción de catecolaminas en el receptor adrenérgico beta; clase III, retardo de la repolarización debido a inhibición de la corriente de K^+ o activación de la corriente de despolarización; clase IV, interferencia en la conductancia del calcio **(cuadro 224-2)**. Las limitaciones del esquema de clasificación de Vaughan-Williams incluyen múltiples acciones de la mayor parte de los fármacos, la consideración contundente del antagonismo como un mecanismo de acción y el hecho de que diversos fármacos no tienen alguna de las cuatro clases de acción descritas en el esquema.

CUADRO 224-2 ACCIONES DE FÁRMACOS ANTIARRÍTMICOS

	Clase de acciones				
Fármacos	**I**	**II**	**III**	**IV**	**Acción diversa**
Quinidina	++		++		Bloqueo adrenérgico alfa
Procainamida	++		++		Bloqueo ganglionar
Flecainida	+++		+		
Propafenona	++	+			
Sotalol		++	+++		
Dofetilida			+++		
Amiodarona	++	++	+++	+	Bloqueo adrenérgico alfa
Ibutilida			+++		Activador de los canales del Na^+

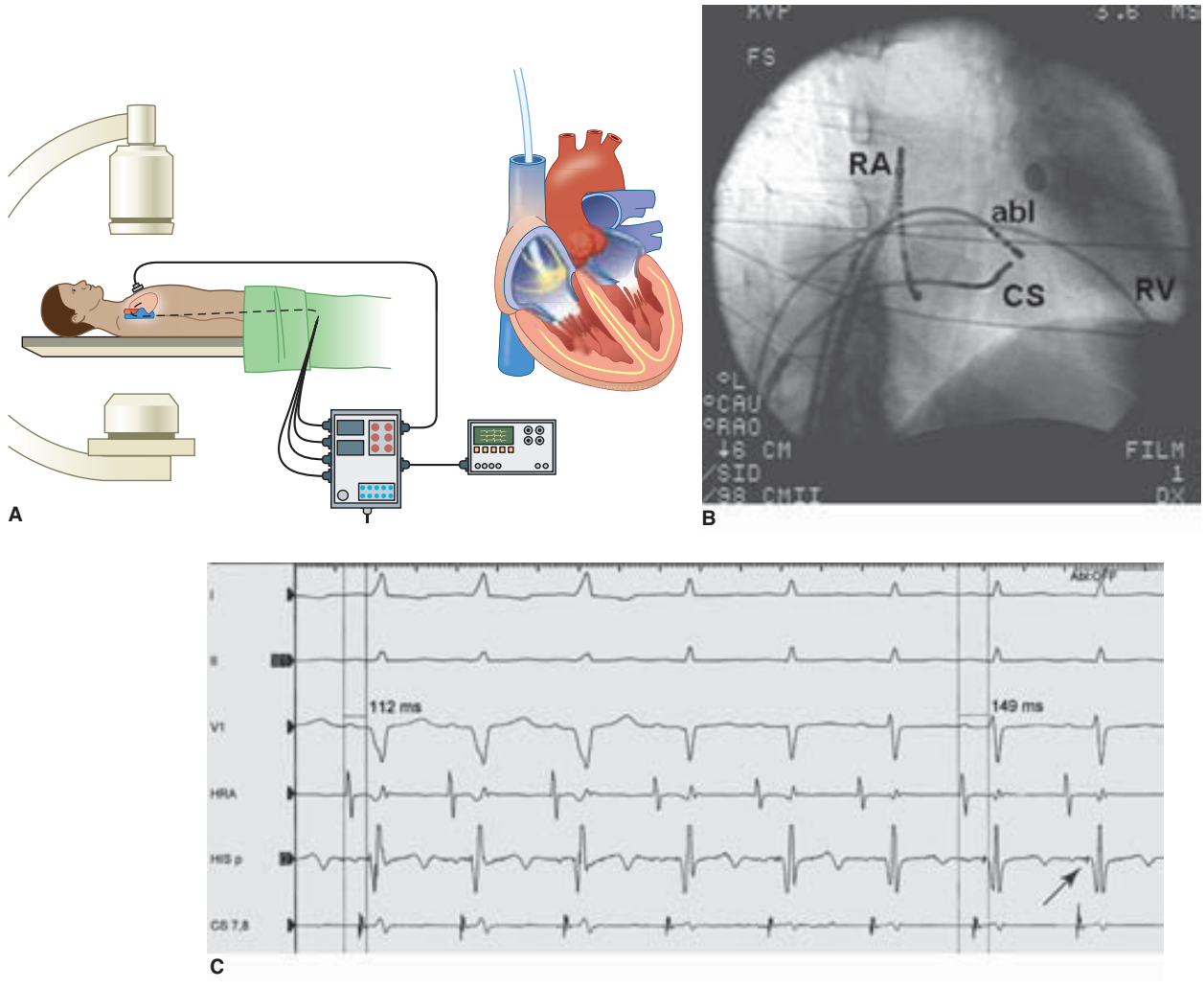

FIGURA 224-5. Ablación de arritmias cardiacas con catéter. *A.* Un esquema del sistema directriz y generador en un paciente sometido a ablación mediante catéter de radiofrecuencia (*radiofrequency catheter ablation*, RFA); el circuito incluye el electrodo en el corazón y una placa dispersiva colocada en la superficie del cuerpo (por lo general el dorso). El recuadro muestra un esquema del corazón con un catéter situado en el anillo de la válvula AV para la ablación de una vía accesoria. ***B.*** Una imagen fluoroscópica en posición oblicua anterior derecha de la posición del catéter para la ablación de una vía accesoria en el lado izquierdo. Se coloca un catéter en el lado auricular del anillo de la válvula mitral (abl) a través de una punción transeptal, se colocan otros catéteres en el seno coronario para registrar electrogramas intracardiacos alrededor del anillo mitral: un catéter circunferencial en la aurícula derecha (*right atrium*, RA) y un catéter en la punta del ventrículo derecho (*right ventricular*, RV). ***C.*** Registros electrocardiográficos en la superficie del cuerpo (I, II, V1) y electrogramas endocárdicos (HRA, aurícula derecha alta [*high right atrium*]; HISp, electrograma proximal del haz de His; CS 7,8 registros de los polos 7 y 8 de un catéter decapolar colocado en el seno coronario [*coronary sinus*]) durante la RFA de una vía accesoria en el lado izquierdo en un paciente con el síndrome de Wolff-Parkinson-White. El QRS se estrecha en el cuarto complejo, la flecha muestra el electrograma del haz de His, que se vuelve evidente con la eliminación de la preexcitación ventricular sobre la vía accesoria.

ABLACIÓN CON CATÉTER. El empleo de la ablación con catéter se basa en el principio de que hay una región anatómica crítica de generación o propagación del impulso que se requiere para iniciar y mantener las arritmias cardiacas. La destrucción de esta región crítica da por resultado la eliminación de la arritmia. El empleo de energía de radiofrecuencia (RF) en medicina clínica, tiene casi un siglo de antigüedad. La primera ablación con catéter en la que se utilizó una fuente de energía de corriente directa fue realizada a principios del decenio de 1980 por Scheinman *et al.* Hacia principios del decenio de 1990, la radiofrecuencia se había adaptado para utilizarse a la ablación basada en catéter en el corazón **(fig. 224-5)**.

La banda de frecuencia de RF (300 a 30 000 kHz) se utiliza para generar energía para varias aplicaciones biomédicas, como la coagulación y cauterización de los tejidos. La energía de esta frecuencia no estimulará el músculo esquelético o el corazón y calienta el tejido mediante un mecanismo de resistencia, en el que la intensidad del calentamiento es proporcional a la energía que se descarga. La densidad de la energía en el tejido cede con rapidez (con la cuarta potencia del radio o la distancia), lo mismo que la temperatura, permitiendo la producción de lesiones de pequeño volumen. La potencia, energía o corriente aplicada no permite predecir satisfactoriamente el tamaño de la lesión; la temperatura en la interfaz del electrodo y el tejido es el mejor elemento para la predicción, de manera que las temperaturas mayores de 55°C siempre producen necrosis de tejido. La elevación de la temperatura en la interfaz de tejido y electrodo es rápida, pero el calentamiento es más lento en el tejido y puede no alcanzarse el tamaño de la lesión en estado de equilibrio durante ≥40 s de aplicación de energía de radiofrecuencia. Notablemente, la temperatura en los tejidos permanece elevada por muchos segundos pese a que se suspende la aplicación de la energía, ocasionando una ablación inconveniente de las estructuras cardiacas. Algunas fuentes de energía alternativas que se utilizan con menos frecuencia para la ablación de las arritmias cardiacas con catéter, son las microondas (915 o 2 450 MHz), los láseres, la ecografía o el congelamiento (crioablación). Además de la energía de RF, se está utilizando la crioablación clínicamente y es una alternativa segura y eficaz a la RF sobre todo por la ablación en la región del nodo auriculoventricular. A temperaturas por debajo de 32°C se altera el transporte de iones a través de la membrana, produciendo la despolarización de las células, disminución en la amplitud y la duración del potencial de acción y una ralentización en la velocidad de conducción (lo que produce un bloqueo en la conducción local), todo lo cual es reversible, si se recalienta el tejido en forma oportuna. El enfriamiento del tejido puede utilizarse para cartografía y ablación. La criocartografía se puede utilizar para confirmar la ubicación de un objetivo de ablación conveniente, como una vía accesoria en el síndrome de WPW, o se puede utilizar para determinar la seguridad de la ablación alrededor del nodo AV mediante la vigilancia de la conducción AV utilizando el enfriamiento. Otra ventaja de la crioablación es que una vez que se enfría la punta del catéter por debajo del punto de congelamiento se adhiere al tejido, aumentando la estabilidad del catéter independientemente del ritmo o de la marcación.

LECTURAS ADICIONALES

Akar FG, Tomaselli GF: Genetic basis of cardiac arrhythmias, in *Hurst's The Heart*, 11th ed, V Fuster et al (eds). New York, McGraw-Hill, 2004

HILLE B: *Ion Channels of Excitable Membranes,* 3d ed. Sunderland, MA, Sinauer Associates, Inc, 2001, Chaps 1, 3, 4, 21, 22
JOSEPHSON ME: *Clinical Cardiac Electrophysiology: Techniques and Interpretations,* 3d ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2002
SAKSENA S, CAMM AJ (eds): *Electrophysiological Disorders of the Heart.* Philadelphia, Elsevier Churchill Livingstone, 2005
ZIPES DP, JALIFE J (eds): *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside,* 4th ed. Philadelphia, Elsevier, 2004

225 Las bradiarritmias

Gordon F. Tomaselli

La activación eléctrica del corazón normalmente se origina en el nodo sinusal o seno (SA), que es el marcapasos predominante. Otros marcapasos auxiliares en el nodo auriculoventricular (AV), el sistema especializado de la conducción y el músculo inician la activación eléctrica en caso de disfunción o supresión del nodo sinusal. Los marcapasos auxiliares típicamente descargan a una velocidad más lenta y, cuando no existe un incremento apropiado del volumen sistólico, pueden ocasionar hipoperfusión de los tejidos.

La activación y la contracción espontáneas del corazón son generadas por el tejido especializado que se encuentra en estos sitios anatómicos. Según se describe en el capítulo 224, los potenciales de acción del corazón son heterogéneos en las distintas regiones. En las células aisladas de tejido del nodo son diferentes a los que se registran en los miocitos auriculares y ventriculares **(fig. 225-1)**. El complemento de las corrientes iónicas de las células del nodo origina un potencial de membrana en reposo menos negativo que el de los miocitos auriculares o ventriculares. La diástole eléctrica en las células del nodo se caracteriza por una despolarización diastólica lenta (fase 4), que genera un potencial de acción a medida que el voltaje de membrana llega al umbral. Los trazos ascendentes del potencial de acción (fase 0) son lentos frente a los de los miocitos auriculares o ventriculares y son controlados por la corriente de calcio y no por la de sodio. Las células con propiedades de nodo sinusal y auriculoventricular tienen conexiones eléctricas con la parte restante del miocardio por medio de células de un fenotipo electrofisiológico que es una combinación del de células del nodo y el de miocitos de las aurículas o los ventrículos. Las células en el nodo sinusal tienen una despolarización más rápida en la fase 4 y por tanto son los marcapasos dominantes en el corazón sano.

La bradicardia es resultado de una falla en la generación o la conducción del impulso. La falla en la generación del impulso puede ser consecuencia de un automatismo atenuado por la demora o deficiencia de la despolarización diastólica de la fase 4 **(fig. 225-2)**, lo cual es causado por una enfermedad o por medicamentos. Destaca el hecho de que el sistema nervioso autónomo modula la velocidad de la despolarización diastólica de la fase 4 y, por consiguiente, la frecuencia de descarga de los marcapasos primarios (nodo sinusal) y auxiliares. La falla en la conducción de un impulso desde el tejido del nodo hasta el miocardio auricular o ventricular ocasiona bradicardia por un bloqueo en la salida. Los trastornos que alteran la activación y la conectividad de las células cardiacas (p. ej., fibrosis) obedecen en ocasiones a una deficiencia en la conducción del impulso.

Las causas más comunes de bradicardia patológica son la disfunción del nodo sinusal y el bloqueo de la conducción auriculoventricular. La disfunción del nodo sinusal es difícil de distinguir de la bradicardia sinusal funcional, sobre todo en los jóvenes. La disfunción del nodo sinusal es más frecuente entre el quinto y sexto decenios de edad y se debe tener en mente en pacientes con fatiga, intolerancia al ejercicio o síncope y bradicardia sinusal. El bloqueo auriculoventricular transitorio es común en los niños y quizá es consecuencia del tono vagal acentuado presente hasta en 10% de los adultos jóvenes. La deficiencia adquirida y persistente de la conducción auriculoventricular sin duda es rara en los adultos sanos y su frecuencia es de aproximadamente 200/millón de personas por año.

El marcapasos permanente es el único tratamiento fiable de las bradicardias sintomáticas ante la ausencia de causas extrínsecas y reversibles, como aumento del tono vagal, hipoxemia, hipotermia y administración de medicamentos **(cuadro 225-1)**. Alrededor de 50% de los 150 000 marcapasos permanentes implantados en Estados Unidos y de 20 a 30% de los 150 000 en Europa se han insertado por disfunción del nodo sinusal.

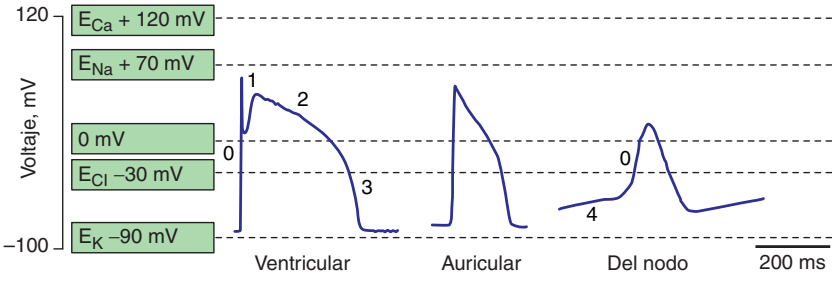

FIGURA 225-1. Características del potencial de acción registradas en las células aisladas del tejido del nodo sinusal o auriculoventricular en comparación con las de las células del miocardio auricular o ventricular. Los potenciales de acción de la célula del nodo muestran potenciales de membrana en reposo más despolarizados, disminución de la velocidad de infusión de la fase 0 y despolarización diastólica de fase 4.

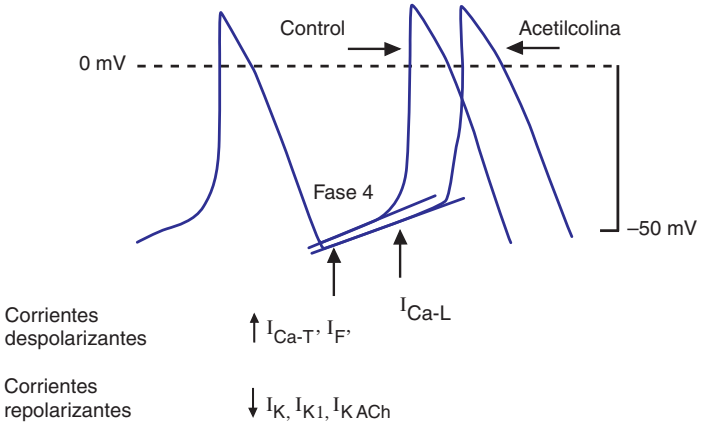

FIGURA 225-2. Esquemas de los potenciales de acción del nodo y las corrientes que contribuyen a la despolarización de la fase 4. Los incrementos relativos en las corrientes de despolarización L- (I_{Ca-L}) y T- (I_{Ca-T}) tipo calcio y de marcapasos (I_f) junto con una reducción en las corrientes de repolarización rectificadora entrante de potasio (I_{K1}) y rectificadora entrante de potasio tardía (I_K) producen despolarización. La activación de la corriente de potasio activada por acetilcolina (I_{KACh}) y el bloqueo adrenérgico beta ralentiza la velocidad de la fase 4 y disminuye la frecuencia de marcapasos. *(Con modificaciones de J Jalife et al: Basic Cardiac Electrophysiology for the Clinician, Blackwell Publishing, 1999.)*

DISFUNCIÓN DEL NODO SINUSAL

Estructura y fisiología del nodo sinusal. El nodo sinusal consta de un conjunto de células fusiformes pequeñas ubicadas en el surco terminal en la superficie epicárdica del corazón y en la unión de la aurícula derecha con la vena cava superior, donde envuelven a la arteria del nodo sinusal. El nodo sinusal es heterogéneo desde el punto de vista estructural, pero las células centrales y prototípicas del nodo tienen menos miofibrillas distintivas que el miocardio auricular circundante, ningún disco intercalado visible bajo el microscopio de luz, un retículo sarcoplásmico mal desarrollado y ningún túbulo en T. Las células de las regiones periféricas del nodo sinusal son de transición tanto en su estructura como en su función. La arteria del nodo se origina a partir de la coronaria derecha en 55 a 60% de los casos y a partir de la circunfleja izquierda en 40 a 45% de las personas. El nodo sinusal posee una inervación abundante tanto simpática como parasimpática.

La propagación irregular y lenta de los impulsos desde el nodo sinusal suele explicarse por la electrofisiología de las células del nodo y la estructura del nodo mismo. Los potenciales de acción de las células nodales se caracterizan por un potencial de membrana relativamente despolarizado (fig. 225-1) de –40 a –60 mV, un trazo ascendente de fase 0 lento y despolarización diastólica de fase 4 relativamente rápida si se compara con los potenciales de acción registrados en los miocitos cardiacos. La ausencia relativa de corriente rectificadora entrante de los canales de potasio (I_{K1}) contribuye al potencial de membrana despolarizado; el trazo ascendente lento de la fase 0 es resultado de la falta de

CUADRO 225-1 CAUSAS DE DISFUNCIÓN DEL NODO SINUSAL

Extrínsecas	Intrínsecas
Autonómicas	Síndrome de disfunción sinusal (SSS)
Hipersensibilidad del seno carotídeo	Arteriopatía coronaria (MI crónico y agudo)
Estimulación vasovagal (cardioinhibitoria)	Inflamatorias
Medicamentos	Pericarditis
Bloqueadores adrenérgicos beta	Miocarditis (incluida la vírica)
Bloqueadores de los canales del calcio	Cardiopatía reumática
Digoxina	Colagenopatías vasculares
Antiarrítmicos (clases I y III)	Enfermedad de Lyme
Adenosina	Amiloidosis senil
Clonidina (otros simpaticolíticos)	Cardiopatía congénita
Carbonato de litio	TGA/reparaciones de Mustard y Fontan
Cimetidina	Yatrógenas
Amitriptilina	Radioterapia
Fenotiazinas	Posoperatoria
Narcóticos (metadona)	Traumatismo torácico
Pentamidina	Familiar
Hipotiroidismo	AD SSS, OMIM #163800 (15q24-25)
Apnea del sueño	AR SSS, OMIM #608567 (3p21)
Hipoxia	Disfunción del nodo SA con miopía, OMIM 182190
Succión endotraqueal (maniobras vagales)	Síndrome de Kearns-Sayre, OMIM #530000
Hipotermia	Distrofia miotónica
Hipertensión intracraneal	Tipo 1, OMIM #160900 (19q13.2-13.3)
	Tipo 2, OMIM #602668 (3q13.3-q24)
	Ataxia de Friedreich, OMIM #229300 (9q13, 9p23-p11)

Nota: MI, infarto de miocardio; TGA, transposición de grandes arterias; AD, autosómico dominante; AR, autosómica recesiva; OMIM, *Online Mendelian Inheritance in Man* (base de datos).

corriente rápida de sodio (I_{Na}) y es dominada por la corriente de calcio tipo L ($I_{Ca\text{-}L}$); y la despolarización de la fase 4 es resultado de la actividad agregada de diversas corriente iónicas. Es notorio que las corrientes de calcio tanto tipo L como T ($I_{Ca\text{-}T}$), la corriente del marcapasos (llamada corriente graciosa o I_f) formada por la tetramerización de los canales regulados por nucleótido cíclico y activados por hiperpolarización, y el intercambiador electrógeno de sodio y calcio, proporcionan la corriente de despolarización que es opuesta por las corrientes de potasio rectificadoras tardías (I_{Kr}) y activada por acetilcolina (*acetylcholine*) (I_{KACh}). Las corrientes $I_{Ca\text{-}L}$, $I_{Ca\text{-}T}$ e I_f son reguladas por el estímulo adrenérgica beta y la I_{KACh} por el estímulo vagal, lo que explica la finísima sensibilidad de la despolarización diastólica a la actividad del sistema nervioso autónomo. La conducción lenta en el nodo sinusal se explica por la ausencia de I_{Na} y por un acoplamiento eléctrico deficiente de las células en el nodo, lo que resulta de la gran cantidad de tejido intersticial y de la escasez de uniones intercelulares comunicantes. El acoplamiento deficiente permite propiedades electrofisiológicas escalonadas en el nodo y las células periféricas de transición son silenciadas por el acoplamiento electrónico al miocardio auricular.

Causas de la disfunción del nodo sinusal. La disfunción del nodo sinusal se clasifica como intrínseca o extrínseca. Es importante distinguir entre ambas pues la disfunción extrínseca suele ser reversible y por lo general se corrige antes de considerar el tratamiento con marcapasos (cuadro 225-1). La causa más común de disfunción extrínseca del nodo sinusal es la administración de medicamentos y la acción del sistema nervioso autónomo que suprime el automatismo, altera la conducción, o ambos fenómenos a la vez. Otras causas extrínsecas comprenden hipotiroidismo, apnea del sueño y trastornos que quizá se manifiestan en pacientes en estado crítico como hipotermia, hipoxemia, hipertensión intracraneal (respuesta de Cushing) y succión endotraqueal por la activación del nervio vago.

La disfunción intrínseca del nodo sinusal es degenerativa y a menudo se caracteriza desde el punto de vista patológico por la formación de fibrosis en el nodo mismo o en sus conexiones con la aurícula. La arteriopatía coronaria (*coronary artery disease*, CAD) aguda y crónica se acompaña de disfunción del nodo sinusal, aunque en el caso del infarto agudo del miocardio ([*myocardial infarction*, MI] típicamente de cara inferior) las anormalidades son transitorias. Los procesos inflamatorios alteran la función del nodo sinusal provocando finalmente fibrosis de reemplazo. La pericarditis, miocarditis y cardiopatía reumática se acompañan en ocasiones de disfunción del nodo sinusal con bradicardia sinusal, paro sinusal y bloqueo de la salida. La carditis del lupus eritematoso generalizado (*systemic lupus erythematosus*, SLE), artritis reumatoide (*rheumatoid arthritis*, RA) y enfermedad mixta del tejido conectivo (*mixed connective tissue disorders,* MCTD) también lesiona la estructura y función del nodo sinusal. La amiloidosis senil es un trastorno infiltrante en ancianos mayores de 90 años; el depósito de proteína amiloide en el miocardio auricular altera la función del nodo sinusal. Algunas enfermedades del nodo sinusal son yatrógenas y una consecuencia de la corrección quirúrgica de una cardiopatía congénita, sobre todo la reparación paliativa de la transposición corregida de las grandes arterias por medio de la técnica de Mustard.

Se han descrito algunas variedades hereditarias raras de disfunción del nodo sinusal y en muchas de ellas se ha encontrado un origen genético. La disfunción autosómica dominante del nodo sinusal acompañada de taquicardia supraventricular (es decir, la variedad taquibradicárdica del síndrome de disfunción sinusal [*sick-sinus syndrome*, SSS]), se ha vinculado con mutaciones del gen *HCN4* de la subunidad de corriente de marcapasos (I_f) situado en el cromosoma 15. Una forma autosómica recesiva del SSS con la característica peculiar de excitación auricular nula y ausencia de ondas P en el electrocardiograma (ECG) es causada por mutaciones en el gen de los canales del sodio del corazón, *SCN5A*, ubicado en el cromosoma 3. Se ha descrito SSS acompañado de miopía, pero no se ha caracterizado desde el punto de vista genético. Existen varias enfermedades neuromusculares, como síndrome de Kearns-Sayre (oftalmoplejía, degeneración pigmentaria de la retina y miocardiopatía) y distrofia miotónica que tienen predilección por el sistema de la conducción y el nodo sinusal.

El SSS tanto en niños como en ancianos se acompaña de una mayor cantidad de tejido fibroso en el nodo sinusal. El inicio de este síndrome se acelera por la presencia de ciertas enfermedades concomitantes, como CAD, diabetes mellitus, hipertensión, valvulopatías y miocardiopatías.

Manifestaciones clínicas de la disfunción del nodo sinusal. La disfunción del nodo sinusal es asintomática y se manifiesta por medio de alguna anormalidad electrocardiográfica, como bradicardia sinusal; paro sinusal y bloqueo de la salida; taquicardia supraventricular alternante, por lo general fibrilación auricular, y bradicardia. Los síntomas de la disfunción del nodo sinusal, y en particular el síndrome taquibradicárdico, son directamente proporcionales a la bradicardia y la taquicardia. Por ejemplo, la taquicardia se acompaña de palpitaciones, angina de pecho e insuficiencia cardiaca; la bradicardia puede acompañarse de síncope por hipotensión, presíncope, fatiga y debilidad. En el caso del SSS, la supresión superpuesta del nodo sinusal origina pausas prolongadas y síncope al terminar la taquicardia. En muchos casos, los síntomas que acompañan a la disfunción del nodo sinusal son resultado de enfermedades cardiovasculares concomitantes. Una minoría significativa de pacientes con SSS desarrolla signos y síntomas de insuficiencia cardiaca que dependen de la bradicardia o taquicardia.

Entre un tercio y la mitad de los individuos con disfunción del nodo sinusal desarrolla taquicardia supraventricular, por lo general fibrilación o aleteo auricular. La frecuencia de fibrilación auricular crónica en pacientes con disfunción del nodo sinusal aumenta conforme avanza la edad y en las personas con hipertensión, diabetes mellitus, dilatación del ventrículo izquierdo, valvulopatía cardiaca y marcapasos ventricular. Notablemente, algunos enfermos sintomáticos experimentan cierta mejoría sintomática cuando aparece la fibrilación auricular, probablemente por la aceleración de la frecuencia cardiaca promedio. En el caso de la variante taquibradicárdica del SSS, de modo similar a lo que sucede en la fibrilación auricular, el paciente tiene riesgo de padecer tromboembolias, de manera que los *pacientes con más riesgo* como aquellos mayores de 65 años de edad o con antecedente de accidente vascular cerebral, cardiopatía valvular, disfunción del ventrículo izquierdo o crecimiento auricular, deben recibir anticoagulantes. Hasta 25% de los individuos con disfunción del nodo sinusal padecen algún trastorno concomitante de la conducción auriculoventricular, pero muy pocos necesitan tratamiento específico de un bloqueo auriculoventricular de grado avanzado.

La evolución natural de la disfunción del nodo sinusal se caracteriza por la intensidad variable de los síntomas aun en los enfermos que presentan síncope. Las manifestaciones que acompañan a la disfunción del nodo sinusal son considerables, pero la mortalidad global no suele alterarse en ausencia de otros trastornos concomitantes graves. Estas características de la evolución natural habrán de tomarse en cuenta al considerar el tratamiento en estos casos.

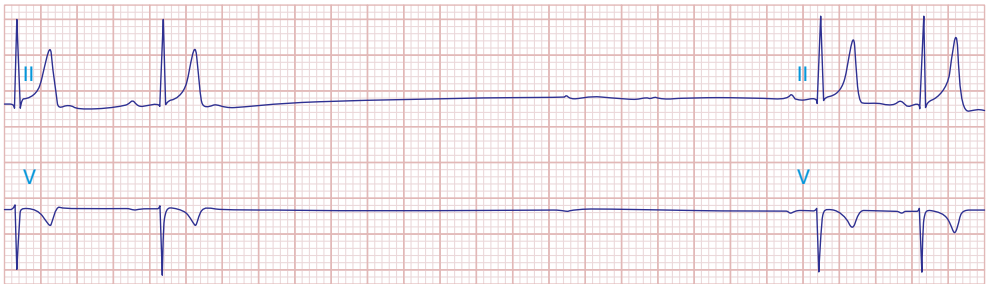

FIGURA 225-3. Reducción de la velocidad sinusal y pausas en el ECG. El ECG se registra durante el sueño en un paciente joven sin cardiopatía. La frecuencia cardiaca antes de la pausa es lenta, y el intervalo PR es prolongado lo cual es compatible con una respuesta fisiológica a un incremento en el tono vagal. Las ondas P tienen una morfología compatible con el ritmo sinusal.

Electrocardiografía de la disfunción del nodo sinusal. Las manifestaciones electrocardiográficas de la disfunción del nodo sinusal comprenden bradicardia sinusal, pausas sinusales, paro sinusal, bloqueo de la salida sinusal, taquicardia (en el SSS) e insuficiencia cronótropa. A menudo es difícil distinguir la bradicardia sinusal patológica de la fisiológica. Por definición la bradicardia sinusal es un ritmo generado por el nodo sinusal con una frecuencia menor de 60 latidos por minuto (lpm); la bradicardia sinusal es muy común y suele ser benigna. Se observa a menudo en jóvenes sanos y en sujetos con acondicionamiento físico. La frecuencia sinusal menor de 40 lpm en estado de vigilia y sin acondicionamiento físico se considera anormal. Las pausas sinusales y el paro sinusal son producidos por la ausencia de descarga en el nodo sinusal, lo que origina una pausa sin ondas P visibles en el electrocardiograma (fig. 225-3). Las pausas sinusales hasta de 3 s son comunes en los atletas en estado de vigilia y en ancianos asintomáticos. Las fallas intermitentes de la conducción desde el nodo sinusal generan bloqueos de la salida sinusal. La gravedad de este bloqueo varía de una manera similar a la de un bloqueo auriculoventricular (véase más adelante en este capítulo). La conducción prolongada del nodo sinusal no se manifiesta en el electrocardiograma; el bloqueo sinusal de segundo grado origina una conducción intermitente del nodo sinusal y un ritmo auricular regularmente irregular.

El bloqueo sinusal de segundo grado tipo I es resultado de la prolongación progresiva de la conducción del nodo sinusal y aparece en el electrocardiograma como alargamiento progresivo del intervalo P-R y acortamiento gradual del intervalo R-R seguido de una pausa (fig. 225-4). En el bloqueo sinusal de segundo grado tipo II, el intervalo P-R no se modifica antes de la pausa. El bloqueo sinusal completo o de tercer grado no produce ondas P en el electrocardiograma. El síndrome taquibradicárdico se manifiesta por sucesiones de bradicardia sinusal y taquiarritmias auriculares. Aunque puede acompañarse de taquicardia auricular, aleteo auricular y fibrilación auricular, esta última es la taquicardia más común. La insuficiencia cronótropa es la incapacidad para aumentar en forma apropiada la frecuencia cardiaca en respuesta al ejercicio u otro esfuerzo y se define adelante con más detalle.

Estudios para el diagnóstico. La disfunción del nodo sinusal es a menudo un diagnóstico clínico o electrocardiográfico. La bradicardia sinusal y las pausas en el electrocardiograma de reposo rara vez bastan para diagnosticar disfunción del nodo sinusal, y es necesario recurrir a un estudio más prolongado y a la correlación con los síntomas. Los síntomas sin bradiarritmia sinusal bastan para descartar un diagnóstico de disfunción del nodo sinusal.

El electrocardiograma desempeña un papel medular en el diagnóstico y el tratamiento de la disfunción del nodo sinusal. Pese a las limitaciones del electrocardiograma de reposo, el registro más prolongado por medio de la técnica Holter o los monitores de eventos cardiacos permite correlacionar los síntomas con el ritmo cardiaco. Muchos monitores modernos de eventos cardiacos se disparan en forma automática para registrar el ECG cuando se cumplen los criterios programados para la frecuencia cardiaca. Los dispositivos implantables permiten registrar el trazo a largo plazo (12 a 18 meses) en pacientes con problemas especiales.

Cuando la frecuencia cardiaca no se acelera con el ejercicio se dice que se trata de una *insuficiencia cronótropa*, la cual se define también como la incapacidad para alcanzar 85% de la frecuencia cardiaca máxima prevista durante el ejercicio máximo, o la imposibilidad para lograr una frecuencia cardiaca >100 lpm durante el ejercicio o la frecuencia cardiaca máxima con el ejercicio menos dos desviaciones estándar por debajo de la del grupo testigo de edad equiparable. Las pruebas de esfuerzo son de utilidad para distinguir a la insuficiencia cronótropa de la bradicardia de reposo y ayuda a identificar el mecanismo de la intolerancia al esfuerzo.

Las pruebas del sistema nervioso autónomo son de utilidad para diagnosticar hipersensibilidad del seno carotídeo; las pausas >3 s son compatibles con el diagnóstico, pero también aparecen en ancianos asintomáticos. La frecuencia cardiaca intrínseca (*intrinsic heart rate*, IHR) permite distinguir a la disfunción del nodo sinusal de las bradicardias por un tono vagal exagerado. La IHR normal tras la administración de 0.2 mg/kg de propranolol y 0.04 mg/kg de atropina es de 117.2 − (0.53 × edad) en latidos por minuto (lpm); una frecuencia cardiaca intrínseca reducida indica disfunción del nodo sinusal.

Los estudios electrofisiológicos son de utilidad para valorar a los pacientes con supuesta disfunción del nodo sinusal y para evaluar al síncope, especialmente en caso de una cardiopatía estructural. En estas circunstancias, las pruebas electrofisiológicas se utilizan a fin de descartar causas más malignas de síncope como taquiarritmias ventriculares y bloqueo de la conducción auriculoventricular. Existen diversas formas para estudiar con estudios cruentos la función del nodo sinusal como el tiempo de recuperación del nodo sinusal (*sinus node recovery time*, SNRT), que se define como la pausa más prolongada después de suspender el marcapasos superpuesto de la aurícula derecha cerca del nodo sinusal (normal: <1 500 ms o, corregida para la longitud del ciclo sinusal, <550 ms); y el tiempo de conducción sinoauricular (*sinoatrial conduction time*, SACT), que se define como la mitad de la diferencia entre la duración intrínseca del ciclo sinusal y una pausa no compensadora tras un estímulo auricular extrasistólico (normal <125 ms). La combinación de SNRT anormal, SACT anormal y la IHR reducida es un indicador sensible y específico de disfunción intrínseca del nodo sinusal.

Rx DISFUNCIÓN DEL NODO SINUSAL

Puesto que la disfunción del nodo sinusal no aumenta la mortalidad, el objetivo del tratamiento es aliviar los síntomas. Una parte fundamental del tratamiento es excluir las causas extrínsecas de la disfunción del nodo sinusal y correlacionar el ritmo cardiaco con los síntomas. La inserción de un marcapasos es la acción terapéutica primaria en los pacientes con disfunción sintomática del nodo sinusal. En la valoración y el tratamiento de los pacientes con disfunción del nodo sinusal también son importantes las consideraciones farmacológicas. Diversos medicamentos modulan la función del nodo sinusal y constituyen causas extrínsecas de disfunción (cuadro 225-1). Los bloqueadores adrenérgicos beta y los bloqueadores de los canales del calcio aumentan el SNRT en los pacientes con disfunción del nodo sinusal, en tanto que los antiarrítmicos con acción de las clases I y III favorecen el bloqueo de salida del nodo sinusal. En general, estos compuestos deberán suspenderse antes de tomar decisiones sobre la necesidad de instalar un marcapasos permanente en estos pacientes. La farmacoterapia crónica de las bradiarritmias sinusales es limitada. Algunos medicamentos mejoran la función del nodo sinusal; por ejemplo, se ha demostrado que la digital acorta el SNRT en estos casos. El isoproterenol o la atropina administrados por vía intravenosa aceleran de inmediato la frecuencia sinusal. Asimismo, se ha utilizado teofilina tanto en forma aguda como crónica

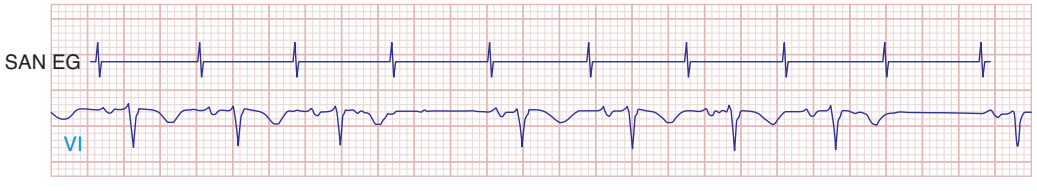

FIGURA 225-4. Bloqueo de salida del nodo SA Mobitz tipo I. Se muestra un electrocardiograma teórico del nodo SA (*SA node electrogram*, SAN EG). Adviértase que hay una pulsación agrupada que produce un ritmo cardiaco regularmente irregular. La frecuencia del EG del nodo SA es constante y hay un retraso progresivo en la salida desde el nodo, y la activación de las aurículas, que inscriben la onda P. Esto produce disminución sutil en los intervalos P-P antes de la pausa, y ésta tiene una duración de menos del doble de la del ciclo del último intervalo sinusal.

para incrementar la frecuencia cardiaca pero conlleva riesgos cuando se utiliza en pacientes con el síndrome taquibradicárdico, por cuanto incrementa la frecuencia de taquiarritmias supraventriculares; y en los pacientes con cardiopatía estructural, porque aumenta el riesgo de arritmias ventriculares potencialmente graves. En la actualidad, sólo se dispone de un estudio aleatorizado sobre el tratamiento de la disfunción del nodo sinusal. En una serie de pacientes aleatorizados con frecuencias cardiacas en reposo <50 y >30 lpm en un monitor Holter, la implantación de un marcapasos de doble cámara se acompañó de un número significativamente menor de episodios de síncope y de una mejoría sintomática por contraposición a la administración de teofilina o ningún tratamiento.

En determinadas circunstancias, la bradicardia sinusal no requiere tratamiento específico o bien sólo apoyo temporal a la frecuencia. La bradicardia sinusal es común en pacientes con infarto del miocardio agudo inferior o posterior y puede exacerbarse a causa de la activación vagal desencadenada por el dolor o el empleo de medicamentos como la morfina. La isquemia de la arteria del nodo sinusal probablemente ocurre en el síndrome coronario agudo, de manera más típica con la afección de la coronaria derecha, e incluso en caso de infarto, el efecto sobre la función del nodo sinusal muy a menudo es transitorio.

La bradicardia sinusal es una característica destacada de la hipersensibilidad del seno carotídeo y la hipotensión controlada por factores neurales y acompañada de síncope vasovagal que responde al tratamiento con marcapasos. La hipersensibilidad carotídea con síncope o presíncope recidivante por un componente cardioinhibidor predominante también responde a la colocación de un marcapasos. Diversos estudios aleatorizados han demostrado que los pacientes con síncope vasovagal resistente a los medicamentos tienen menos recidivas y un intervalo más prolongado hasta el nuevo episodio de síntomas con los marcapasos permanentes.

Más adelante se describen los detalles de los modos de los marcapasos y las indicaciones para los marcapasos en la disfunción del nodo sinusal.

TRASTORNOS DE LA CONDUCCIÓN AURICULOVENTRICULAR

Estructura y fisiología del nodo auriculoventricular. El eje de la conducción auriculoventricular (AV) es complejo desde el punto de vista estructural y comprende a las aurículas y los ventrículos, lo mismo que al nodo auriculoventricular. A diferencia del nodo sinusal, el nodo AV es una estructura subendocárdica que se origina en la zona de transición y consta de conglomerados de células en la parte posterior e inferior de la aurícula derecha. En el nodo AV compacto convergen los fascículos superior, medial y posterior del tejido de transición AV. El nodo auriculoventricular compacto (aproximadamente $1 \times 3 \times 5$ mm) se ubica en el vértice del triángulo de Koch, limitado por el *ostium* del seno coronario en la cara posterior, el anillo de la válvula tricúspide septal y en la cara anterior y el tendón de Todaro en la superior. El nodo AV compacto se continúa con el fascículo auriculoventricular penetrante en el sitio donde atraviesa el cuerpo fibroso central y se ubica muy cerca de los anillos aórtico, mitral y tricuspídeo; por consiguiente, puede lesionarse cuando existe una valvulopatía o cuando ésta se corrige por medio de cirugía. El fascículo AV penetrante continúa a través del anillo fibroso y emerge a lo largo del tabique interventricular adyacente al tabique membranoso como el haz de His. La rama derecha (*right bundle branch*, RBB) emerge de la parte distal del fascículo AV por medio de una banda que atraviesa el ventrículo derecho (banda moderadora). En cambio, la rama izquierda (*left bundle branch*, LBB) es una lámina subendocárdica ancha de tejido en el tabique del ventrículo izquierdo. La red de fibras de Purkinje emerge de la RBB y la LBB y se ramifica ampliamente en las superficies endocárdicas de los ventrículos derecho e izquierdo, respectivamente.

La irrigación del fascículo auriculoventricular penetrante proviene de la arteria del nodo AV y la primera perforante septal de la coronaria descendente anterior izquierda. La irrigación de las ramas del fascículo también es doble y proviene de las perforantes septales de la coronaria descendente anterior izquierda y ramas de la coronaria descendente posterior. La inervación del nodo AV proviene de nervios simpáticos y parasimpáticos posganglionares. El haz de His y el sistema distal de la conducción reciben muy poca influencia del tono autónomo.

Las células que comprenden el complejo del nodo auriculoventricular son heterogéneas y generan una gran variedad de potenciales de acción. En las zonas de transición, las células tienen un fenotipo eléctrico entre los miocitos auriculares y las células del nodo compacto (fig. 225-1). Las conexiones auriculonodales de transición muestran una *conducción decreciente*, que se define como la velocidad de la conducción más lenta con una frecuencia de estímulo creciente. Se han descrito vías rápidas y lentas en el nodo AV, pero no se sabe si estos dos tipos de vías son distintos desde el punto de vista anatómico o bien representan diferencias funcionales en diversas regiones del complejo del nodo AV. Los miocitos que comprenden al nodo compacto son despolarizados (potencial de membrana de reposo cercano a –60 mV); muestran potenciales de acción con baja amplitud, trazos ascendentes lentos de fase 0 (<10 V/s) y despolarización diastólica de fase 4; resistencia a una entrada considerable; e insensibilidad relativa al potasio externo. El fenotipo del potencial de acción se explica por el complemento de las corrientes iónicas expresadas. Las células del nodo auriculoventricular carecen de I_{K1} e I_{Na}; $I_{Ca\text{-}L}$ interviene en la fase 0 y la despolarización de la fase 4 refleja la actividad compuesta de las corrientes de despolarización I_f, $I_{Ca\text{-}L}$, $I_{Ca\text{-}T}$ e I_{NCX} y las corrientes de repolarización I_{Kr} e I_{KACh}. El acoplamiento eléctrico entre las células en el nodo auriculoventricular es tenue a causa de la expresión relativamente reducida de canales de la unión intercelular comunicante (principalmente conexina 40) y el incremento del volumen extracelular.

El haz de His y sus ramas se encuentran aislados del miocardio ventricular. En estos tejidos se observa la conducción más rápida del corazón. Los potenciales de acción exhiben impulsos muy rápidos (fase 0), mesetas prolongadas (fase 2) y automatismo moderado (despolarización de fase 4). Las uniones intercelulares comunicantes, que constan en gran parte de conexina 40, abundan pero los fascículos tienen conexiones transversas deficientes con el miocardio ventricular.

Causas de las alteraciones de la conducción auriculoventricular. El bloqueo de la conducción desde la aurícula hasta el ventrículo puede tener causas diversas dependiendo de la situación clínica y clasificarse de varias maneras. Las causas pueden ser funcionales o estructurales, en parte análogas a las causas extrínsecas e intrínsecas de la disfunción del nodo sinusal. El bloqueo se clasifica, según su gravedad, en grados del I al III o bloqueo AV completo o bien según el sitio donde se ubica el bloqueo dentro del sistema de la conducción AV. En el **cuadro 225-2** se resumen las causas del bloqueo AV, donde las funcionales (autonómicas, metabólicas/endocrinas y medicamentosas) tienden a ser reversibles. Casi todas las demás originan cambios estructurales, casi siempre fibrosis, en segmentos del eje de conducción auriculoventricular que

CUADRO 225-2 CAUSAS DE BLOQUEO AV

Autonómicas	
Hipersensibilidad del seno carotídeo	Vasovagal
Metabólicas/endocrinas	
Hiperpotasiemia	Hipotiroidismo
Hipermagnesiemia	Insuficiencia suprarrenal
Relacionadas con medicamentos	
Bloqueadores adrenérgicos beta	Adenosina
Bloqueadores de los canales del calcio	Antiarrítmicos (clases I y III)
Digital	Litio
Infecciosas	
Endocarditis	Tuberculosis
Enfermedad de Lyme	Difteria
Enfermedad de Chagas	Toxoplasmosis
Sífilis	
Hereditarias/congénitas	
Cardiopatía congénita	MD facioescapulohumeral, OMIM #158900 (4q35)
SLE materno	MD de Emery-Dreifuss, OMIM #310300 (Xq28)
Síndrome de Kearns-Sayre, OMIM #530000	Bloqueo cardiaco familiar progresivo, OMIM #113900 (19q13.2-q13.3, 3p21)
Distrofia miotónica	
Tipo 1, OMIM #160900 (19q13.2-13.3)	
Tipo 2, OMIM #602668 (3q13.3-q24)	
Inflamatorias	
SLE	MCTD
Artritis reumatoide	Esclerodermia
Infiltrativas	
Amiloidosis	Hemocromatosis
Sarcoidosis	
Neoplásicas/traumáticas	
Linfoma	Radioterapia
Mesotelioma	Ablación con catéter
Melanoma	
Degenerativas	
Enfermedad de Lev	Enfermedad de Lenègre
Arteriopatía coronaria	
MI agudo	

Nota: SLE, lupus eritematoso generalizado; OMIM, Online Mendelian Inheritance in Man (base de datos); MCTD, enfermedad mixta del tejido conectivo; MI, infarto miocárdico.

por lo general son permanentes. El tono vagal pronunciado durante el sueño o en los individuos con buena condición física puede acompañarse de cualquier grado de bloqueo AV. La hipersensibilidad del seno carotídeo, el síncope vasovagal y el síndrome de tos y micción en ocasiones se acompañan de nodo sinusal lento y bloqueo AV. Las alteraciones metabólicas y endocrinas transitorias, lo mismo que diversos fármacos, también producen bloqueo de la conducción AV.

Varias enfermedades infecciosas muestran cierta predilección por el sistema de la conducción. La enfermedad de Lyme afecta al corazón hasta en 50% de los casos; 10% de los pacientes con carditis de Lyme desarrollan bloqueo AV, que por lo general es reversible pero puede requerir de apoyo con un marcapasos temporal. La enfermedad de Chagas, que es más frecuente en Latinoamérica, y la sífilis producen trastornos más persistentes de la conducción AV. Algunas enfermedades autoinmunitarias e infiltrantes ocasionan bloqueo AV como SLE, RA, MCTD, esclerodermia, amiloidosis (primaria y secundaria), sarcoidosis y hemocromatosis; varias neoplasias malignas raras también alteran la conducción AV.

La fibrosis progresiva idiopática del sistema de la conducción es una de las causas más comunes y degenerativas del bloqueo en la conducción AV. La edad avanzada se relaciona con cambios degenerativos en la parte superior del tabique interventricular, un cuerpo fibroso central y anillos aórtico y mitral, y se ha descrito como "esclerosis del esqueleto cardiaco izquierdo". Es típico que el proceso comience durante el cuarto decenio de la vida y que sea acelerado por la ateroesclerosis, la hipertensión con arterioesclerosis y la diabetes mellitus. Se han identificado formas aceleradas de bloqueo cardiaco familiar progresivo en familias con mutaciones en el gen de los canales del sodio cardiacos (*SCN5A*) y se ha cartografiado un segundo locus en el cromosoma 19.

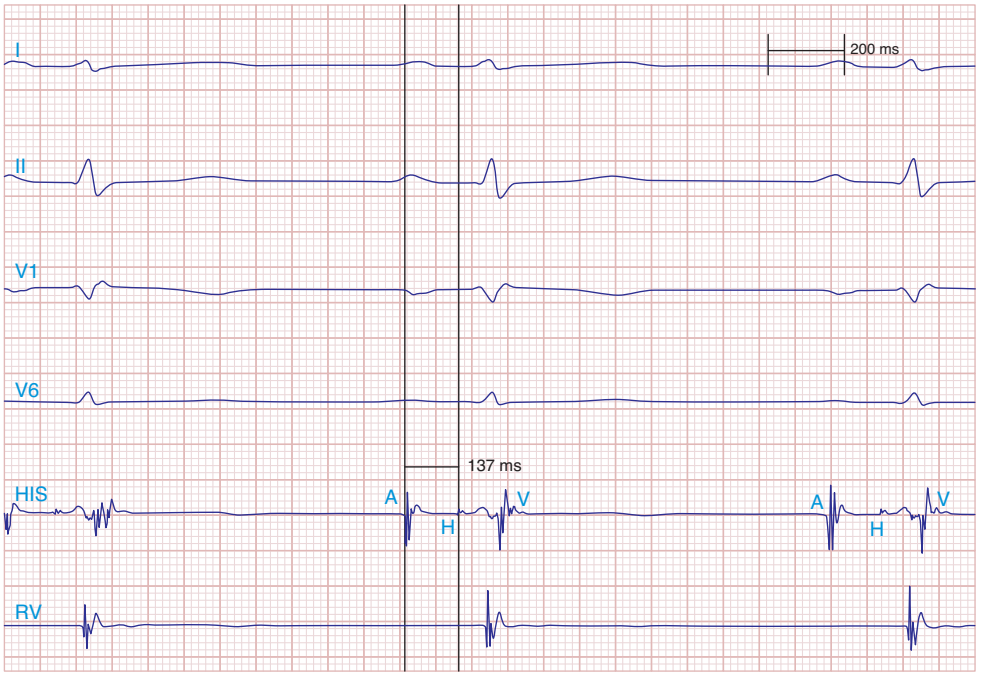

FIGURA 225-5. Bloqueo auriculoventricular de primer grado con reducción de la velocidad de la conducción en el nodo AV. Según lo indica el intervalo del electrocardiograma auricular al haz de His (AH) prolongado, en este caso 137 ms. La activación desde el haz de His hasta la primera porción ventricular en el intervalo del ECG de superficie (HV) es normal. El intervalo HV normal sugiere una conducción normal por debajo del nodo auriculoventricular hasta el ventrículo. I y V1 son las derivaciones electrocardiográficas de superficie, HIS es el registro del electrocardiograma endocavitario en la posición del haz de His. A, H y V son designaciones de los electrocardiogramas auricular, del haz del His y del ventrículo derecho, respectivamente.

El bloqueo de la conducción auriculoventricular se ha relacionado con enfermedades neuromusculares hereditarias, que incluyen la distrofia miotónica por repetición anómala de nucleótido, el síndrome de miopatía mitocondrial de Kearns-Sayre (cap. 382) y diversas distrofias musculares monógenas. El bloqueo auriculoventricular congénito se observa en anomalías cardiacas congénitas complejas (cap. 229), como transposición de las grandes arterias, comunicación interauricular tipo *ostium primum* (*atrial septal defects*, ASD), comunicación interventricular (*ventricular septal defects,* VSD), defectos en el colchoncillo endocárdico y algunos defectos de ventrículo unitario. El bloqueo auriculoventricular congénito en pacientes con un corazón estructuralmente normal se ha observado en niños que nacen de madres con lupus eritematoso generalizado. El bloqueo auriculoventricular yatrógeno ocurre durante los procedimientos quirúrgicos en la válvula mitral o en la aórtica, raras veces en caso de radioterapia torácica, y como consecuencia de ablación con catéter. El bloqueo auriculoventricular es sin duda una complicación rara de la reparación quirúrgica de los defectos en el tabique interventricular o en el tabique interauricular pero pueden complicar a la reparación de la transposición de las grandes arterias con la técnica de Fontan o de Mustard.

La arteriopatía coronaria puede ocasionar bloqueo auriculoventricular transitorio o persistente. En pacientes con espasmo coronario, la isquemia, sobre todo en la distribución de la coronaria derecha, puede ocasionar bloqueo auriculoventricular transitorio. En 10 a 25% de los pacientes con infarto agudo del miocardio sobreviene bloqueo auriculoventricular transitorio; es muy común que este bloqueo auriculoventricular sea de primero o de segundo grado pero también puede presentarse bloqueo cardiaco completo (*complete heart block*, CHB). El bloqueo auriculoventricular de segundo grado y más avanzado tiende a presentarse con más frecuencia en el infarto agudo del miocardio inferior más que anterior; sin embargo, el nivel del bloqueo en el infarto miocárdico inferior tiende a ser en el nodo auriculoventricular con los ritmos de escape estrechos, más estables. En cambio, el infarto miocárdico anterior agudo guarda relación con bloqueo en el complejo del nodo auriculoventricular distal, el haz de His o las ramas de haz y produce ritmos de escape inestables con complejos amplios y un peor pronóstico con una mortalidad elevada.

Características electrocardiográficas y electrofisiológicas del bloqueo en la conducción AV

Por lo general el bloqueo AV se diagnostica por medio del electrocardiograma, el cual describe la gravedad del trastorno en la conducción y permite deducir dónde se ubica. El bloqueo AV leve se manifiesta en forma de conducción lenta y como conducción deficiente, ya sea intermitente o persistente, en las variantes más graves. El bloqueo auriculoventricular de primer grado (intervalo PR >200 ms) es una reducción de la velocidad de la conducción a través de la unión auriculoventricular (fig. 225-5). El sitio del retraso es por lo general el nodo AV, si bien también se produce en las aurículas, el nodo AV, el haz de His o el sistema de His-Purkinje; la presencia de un complejo QRS amplio habla a favor de un retraso distal de la conducción, mientras que un complejo QRS estrecho indica retraso en el nodo mismo o, con menos frecuencia, en el haz de His. El bloqueo AV de segundo grado se acompaña de una deficiencia intermitente en la conducción del impulso eléctrico desde la aurícula hasta el ventrículo. El bloqueo AV de segundo grado se clasifica en Mobitz tipo 1 o Wenckebach y Mobitz tipo 2. La ausencia periódica de conducción en el bloqueo Mobitz tipo 1 se caracteriza por una prolongación progresiva del intervalo PR, acortamiento del intervalo RR y una pausa que mide menos del doble del intervalo RR inmediatamente precedente en el ECG. El complejo electrocardiográfico después de la pausa muestra un intervalo PR más breve que el que precede inmediatamente a la pausa (fig. 225-6). Este trazo electrocardiográfico suele originarse por una conducción deficiente de los eléctricos en el nodo AV.

Es importante distinguir al bloqueo AV de segundo grado tipo 1 del tipo 2, ya que este último tiene efectos más importantes para el pronóstico. El bloqueo AV de segundo grado tipo 2 se caracteriza por una falla intermitente en la conducción de la onda P sin cambios en los intervalos PR o RR precedentes. Cuando el bloqueo AV es de 2:1 es difícil distinguir al bloqueo tipo 1 del tipo 2. Por lo general el bloqueo AV de segundo grado tipo 2 se ubica en la parte distal del haz de His o incluso más adelante; a menudo se acompaña de retrasos en la conducción intraventricular (p. ej., bloqueo de rama), y tiene más probabilidades de degenerar en un bloqueo AV más grave que el bloqueo de segundo grado tipo 1. El bloqueo de segundo grado (sobre todo el tipo 2) se acompaña de una serie de ondas P no conducidas, conocidas como *bloqueo AV paroxístico* (fig. 225-7), implica disfunción importante del sistema de la conducción

FIGURA 225-6. Bloqueo auriculoventricular de segundo grado Mobitz tipo I. El intervalo PR se prolonga antes de la pausa, según se muestra en el diagrama en escalera. El trazo electrocardiográfico se debe a reducción de la velocidad de la conducción en el nodo AV.

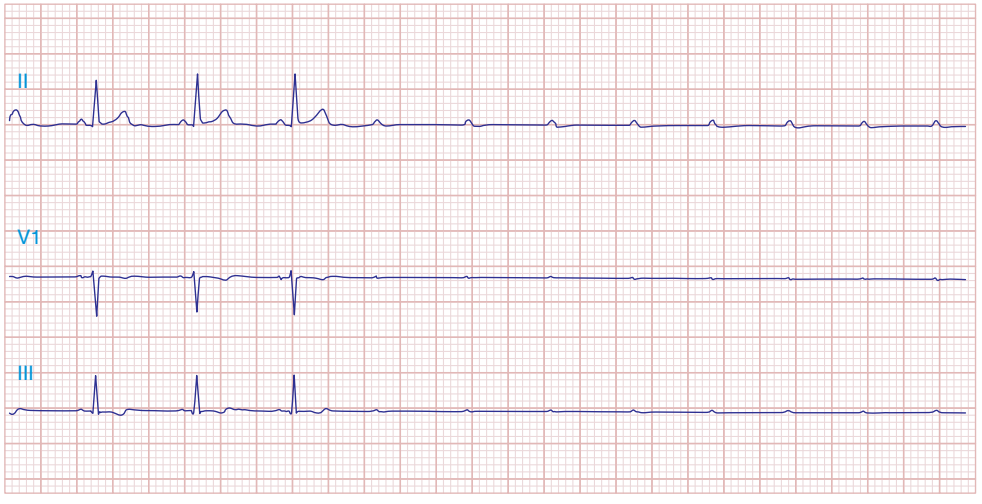

FIGURA 225-7. Bloqueo auriculoventricular paroxístico. Múltiples ondas P no conducidas tras un periodo de bradicardia sinusal con un intervalo PR normal. Esto implica un trastorno importante en el sistema de la conducción, que requiere implantación de un marcapasos permanente.

y constituye una indicación para colocar un marcapasos permanente. La ausencia de conducción desde la aurícula hasta el ventrículo se conoce como bloqueo AV completo o de tercer grado. El bloqueo AV intermedio entre el de segundo y tercer grados se conoce como bloqueo AV de grado avanzado y, al igual que con el CHB, implica un daño grave del sistema de la conducción AV. En ambos casos, el bloqueo suele ubicarse distal al nodo AV y la duración del complejo QRS es de utilidad para establecer el nivel del bloqueo. En caso de un bloqueo previo de rama anterior, un ritmo de escape con QRS amplio (**fig. 225-8*B***) significa que existe bloqueo en la parte distal del haz de His o de sus ramas; en cambio, un QRS estrecho implica bloqueo en el nodo auriculoventricular o en la parte proximal del haz de His y un ritmo de escape que se origina en la unión auriculoventricular (fig. 225-8*A*). Los ritmos de escape con QRS estrecho suelen ser más rápidos y estables que los ritmos de escape con QRS amplio y se originan en una parte más proximal del sistema de la conducción AV.

Estudios para el diagnóstico. Los estudios realizados para valorar un bloqueo auriculoventricular tienen por objeto establecer el sitio del bloqueo de la conducción, principalmente en pacientes asintomáticos, puesto que el pronóstico y el tratamiento varían si el bloqueo se ubica en el nodo auriculoventricular o más adelante. Las maniobras vagales, el masaje de seno carotídeo, el ejercicio y la administración de medicamentos como atropina o isoproterenol proporcionan información para el diagnóstico. Gracias a las diferencias en la inervación del nodo AV y del sistema de la conducción por debajo del mismo, el estímulo vagal y el masaje del seno carotídeo reducen la velocidad de la conducción en el nodo AV, pero su efecto es menor sobre el tejido restante e incluso mejoran la conducción al reducir la velocidad de activación de los tejidos distales. Por el contrario, la atropina, el isoproterenol y el ejercicio mejoran la conducción a través del nodo AV y reducen la del resto de tejido de la conducción. En los pacientes con bloqueo cardiaco completo congénito (CHB) y un complejo QRS estrecho el ejercicio acelera la frecuencia cardiaca; en cambio, en los que padecen de un CHB adquirido, en especial con complejos QRS amplios, no ocurre este fenómeno.

En los pacientes con síncope y sospecha de bloqueo AV de grado avanzado está indicado realizar otros estudios para el diagnóstico, incluso estudios electrofisiológicos. Esto es conveniente cuando las pruebas incruentas no revelan la causa del síncope o si los síntomas obedecen a una cardiopatía estructural con taquiarritmias ventriculares. Los estudios electrofisiológicos proporcionan información más precisa en torno a la ubicación del bloqueo AV y permiten realizar estudios de la conducción auriculoventricular en condiciones de estrés farmacológico durante el esfuerzo. El registro del electrocardiograma del haz de His colocando un catéter en el borde superior del anillo de la válvula tricúspide brinda información sobre la conducción en todos los niveles del eje AV. Un electrocardiograma del haz de His que se realiza correctamente revela actividad auricular local, el registro del haz de His y la activación ventricular local; cuando se registra al mismo tiempo que el ECG de superficie permite evaluar los tiempos de conducción intraauricular, del nodo auriculoventricular e infranodal (fig. 225-5).

El *intervalo PA*, que es aquél que transcurre desde el inicio de la onda P en el electrocardiograma de superficie hasta el inicio de la deflexión auricular en el catéter del haz de His, es un índice del tiempo de conducción intraauricular y debe ser ≤50 ms. El tiempo transcurrido desde la deflexión más rápida del electrocardiograma auricular en el registro del haz de His hasta el electrocardiograma de His (*intervalo AH*) representa la conducción a través del nodo auriculoventricular y normalmente dura <130 ms. Por último, el tiempo transcurrido desde el electrocardiograma de His hasta el inicio del complejo QRS en el electrocardiograma de superficie (*intervalo HV*) representa el tiempo de conducción a través del sistema de His-Purkinje y normalmente dura ≤55 ms. El esfuerzo al que somete el marcapasos a la frecuencia pone de manifiesto ciertas anormalidades en la conducción AV. El bloqueo auriculoventricular de segundo grado Mobitz I con un ciclo breve del marcapasos auricular breve es una respuesta normal; sin embargo, cuando ocurre con un ciclo auricular >500 ms (<120 lpm) sin que se eleve el tono vagal, es anormal. El bloqueo AV de segundo grado tipo I se acompaña de prolongación del intervalo AH, lo que representa

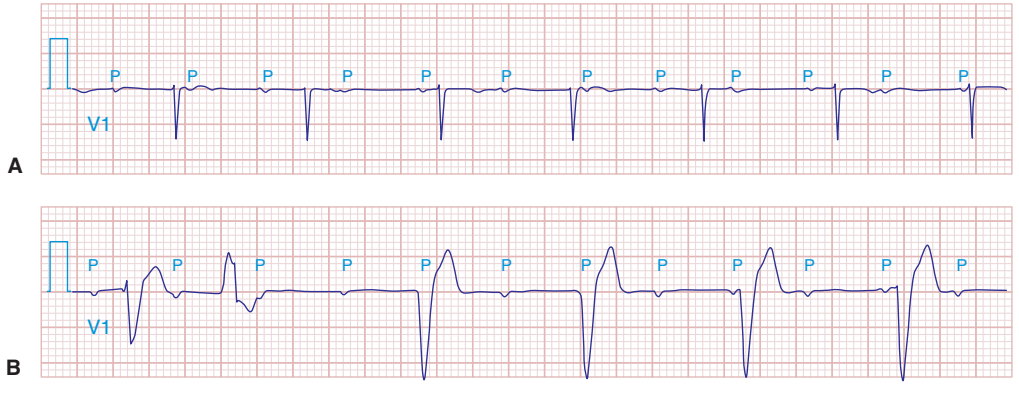

FIGURA 225-8. Bloqueo auriculoventricular de grado avanzado. *A.* Múltiples ondas P no conducidas con un ritmo de escape regular de complejo QRS estrecho que probablemente emana de la unión AV. ***B.*** Un escape de complejo QRS amplio y una sola extrasístole ventricular. En los dos casos no hay una relación temporal uniforme entre las ondas P y los complejos QRS.

una reducción de la velocidad de la conducción y bloqueo en el nodo AV. El bloqueo por debajo del nodo con prolongación del intervalo HV o un electrocardiograma del haz de His sin activación ventricular (fig. 225-9) es anormal a menos que se desencadene con una frecuencia rápida del marcapasos o por medio de intervalos de acoplamiento breves con estímulo adicional.

El bloqueo AV de primer grado suele ubicarse en el nodo y se acompaña de un intervalo AH prolongado. A menudo, la prolongación de AH se debe al efecto de ciertos medicamentos (bloqueadores adrenérgicos beta, bloqueadores de la entrada del calcio, digital) o al aumento del tono vagal. La atropina se puede utilizar para invertir el tono vagal pronunciado; sin embargo, cuando persisten la prolongación del AH y el bloqueo AV con una longitud extensa del ciclo del marcapasos, es posible que se trate de una disfunción intrínseca del nodo AV. El bloqueo AV de segundo grado Mobitz tipo 1 suele ser intranodal y el bloqueo de segundo grado tipo 2 es infranodal, a menudo en el sistema de His-Purkinje. Por lo general es difícil establecer el tipo de bloqueo AV de segundo grado cuando la conducción es de 2:1; sin embargo, al encontrar un electrograma de haz de His después de cada electrograma auricular significa que existe un bloqueo en el sistema distal de la conducción.

Cuando el registro intracardiaco del estudio electrofisiológico revela un bloqueo de la conducción del sistema His-Purkinje, el riesgo de que el bloqueo avance es mayor y en general es indicación para colocar un marcapasos. En caso de un bloqueo de rama izquierda, el intervalo HV revela el estado del fascículo no bloqueado y la posibilidad de que aparezca un bloqueo AV más avanzado. La prolongación del intervalo HV en pacientes con bloqueo de rama asintomático conlleva mayor riesgo de bloqueo auriculoventricular de grado más avanzado. El riesgo aumenta de manera directamente proporcional a la prolongación del intervalo HV, así que en los pacientes con un intervalo HV >100 ms, la frecuencia anual del bloqueo auriculoventricular completo se acerca a 10%, dato indicativo de la necesidad de colocar un marcapasos. En pacientes con CHB adquirido, aun cuando sea intermitente, el estudio electrofisiológico tiene una utilidad muy limitada y casi siempre es necesario colocar un marcapasos.

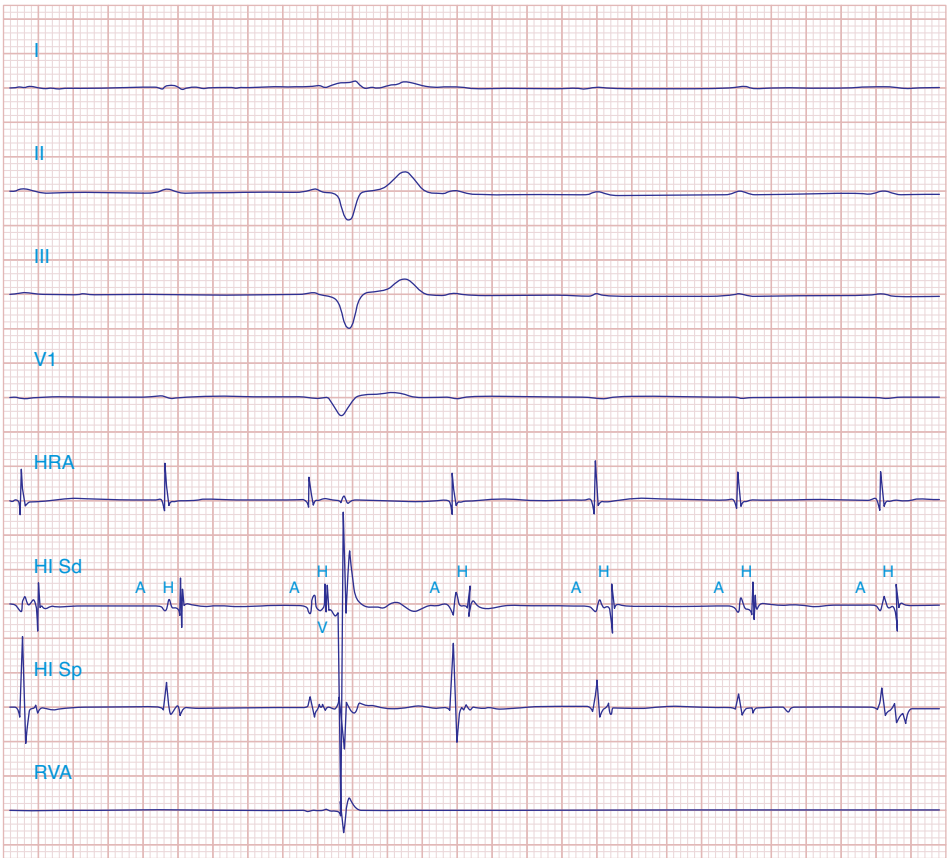

FIGURA 225-9. Bloqueo auriculoventricular de grado avanzado por debajo del haz de His. El intervalo AH es normal y no está cambiando antes del bloqueo. Se registran electrocardiogramas de la aurícula y del haz de His compatibles con el bloqueo por debajo de la unión auriculoventricular distal. I, II, III y V1 son derivaciones del electrocardiograma de superficie. HISp, HISd, RVA son los registros eléctricos de HIS proximal, HIS distal y del ápice el ventrículo derecho (*right ventricular apical*). A, H y V representan los electrocardiogramas auricular, de His y ventricular en el registro del haz de His. *(Trazo cortesía del Dr. Joseph Marine.)*

Rx BLOQUEO DE LA CONDUCCIÓN AV

Los marcapasos artificiales temporales o permanentes constituyen el tratamiento más fiable en los pacientes con disfunción sintomática del sistema de la conducción AV. Sin embargo, en todos los casos es necesario excluir ciertas causas reversibles de bloqueo AV y valorar la necesidad de apoyo temporal de la frecuencia cardiaca con base en el estado hemodinámico del paciente. Algunas medidas que aceleran la frecuencia cardiaca son corregir los trastornos electrolíticos y la isquemia, inhibir el tono vagal excesivo y suspender los medicamentos que bloquean al nodo auriculoventricular. La farmacoterapia complementaria con atropina o isoproterenol es de utilidad cuando el bloqueo se extiende al nodo AV. Puesto que la mayor parte de los medicamentos tardan cierto tiempo en surtir efecto y ser eficaces, en algunos casos es necesario recurrir al marcapasos temporal. La técnica más rápida es la colocación transcutánea del marcapasos, donde los parches de marcapasos se colocan en la cara anterior sobre el vértice cardiaco (cátodo) y en la cara posterior entre la columna y la escápula o arriba del pezón derecho (ánodo). En las etapas agudas, el marcapasos transcutáneo es muy eficaz, pero su duración es limitada por el malestar que ocasiona al paciente y por la imposibilidad de capturar al ventrículo durante un tiempo prolongado a causa de los cambios en la impedancia de los electrodos. Cuando un paciente requiere algunos minutos más de apoyo con el marcapasos se utiliza uno temporal transvenoso. Los electrodos del marcapasos temporal se introducen desde la vena yugular o subclavia y se insertan hasta el ventrículo derecho para permanecer en este sitio durante varios días, si es necesario. En la mayor parte de los casos, cuando la resolución no es rápida, el bloqueo en la conducción distal al nodo auriculoventricular requiere de un marcapasos permanente.

MARCAPASOS PERMANENTES

Nomenclatura y complicaciones. La principal acción terapéutica ante la disfunción del nodo sinusal y el bloqueo AV es la colocación de un marcapasos permanente. Desde que ésta se puso en práctica por primera vez en el decenio de 1950, los avances tecnológicos han logrado elaborar miniaturas, aumentar en la longevidad de los generadores eléctricos, mejorar los electrodos y conseguir una mayor funcionalidad. Para comprender mejor el tratamiento de las bradicardias con marcapasos es importante familiarizarse con los fundamentos de este aparato. Los módulos y las funciones del marcapasos se designan por medio de un código de cinco letras. La primera letra indica la(s) cavidad(es) que se marca o estimula (O, ninguna; A, aurícula; V, ventrículo; D, doble; S, simple), la segunda señala la(s) cavidad(es) donde ocurre la detección (O, ninguna; A, aurícula; V, ventrículo; D, doble; S, simple), la tercera es la respuesta a un evento detectado (O, ninguno; I, inhibición; T, desencadenado [*triggered*]; D, inhibición y desencadenado), la cuarta letra alude a la programación o respuesta de la frecuencia (R, respuesta de la frecuencia) y la quinta se refiere a la presencia de funciones contra la taquicardia cuando existen (O, ninguna; P, marcapasos contra taquicardia; S, choque [*shock*]; D, marcapasos y choque). Casi todos los marcapasos modernos son multiprogramados y tienen el potencial de responder a la frecuencia cardiaca utilizando uno de varios sensores de frecuencia: actividad o movimiento, ventilación por minuto o intervalo QT. Los modos programados más utilizados para los marcapasos implantados de una sola cavidad y de cavidad doble son VVIR y DDDR, respectivamente, si bien pueden programarse múltiples módulos en los marcapasos modernos.

Aunque los marcapasos son muy fiables están sujetos a diversas complicaciones relacionadas con la implantación y la función electrónica. En los adultos, los marcapasos permanentes se introducen hasta el corazón a tra-

vés del sistema venoso subclavio-vena cava superior. Algunas de las posibles complicaciones inmediatas de la implantación transvenosa de un marcapasos son infección, hematoma, neumotórax, perforación cardiaca, estimulación diafragmática/nervio frénico y desalojamiento del electrodo. Las limitaciones del tratamiento crónico con marcapasos son infección, erosión, falla del electrodo y anormalidades por una programación incorrecta o la interacción con la función cardiaca eléctrica natural del paciente. La rotación del generador eléctrico del marcapasos en su bolsa subcutánea, ya sea intencional o accidental, a menudo referida como "síndrome del jugueteo", puede enredar los electrodos en el generador provocando desalojamiento y error en la detección del estímulo o en el impulso del corazón. En la actualidad esta complicación es rara gracias al tamaño minúsculo y peso mínimo de los marcapasos modernos.

Un problema común es el síndrome de marcapasos, que comprende un espectro de signos y síntomas relacionados con cualquier modo de marcapasos que no mantiene o restablece la sincronía AV. Algunos síntomas son pulsación cervical, fatiga, palpitaciones, tos, confusión, disnea de esfuerzo, mareo y síncope y se acompañan de elevación de la presión venosa yugular, ondas A de cañón y estigmas de insuficiencia cardiaca congestiva como edema, estertores y un tercer ruido cardiaco. Con los marcapasos ventriculares a menudo desciende considerablemente la presión arterial. El tratamiento del síndrome de marcapasos comprende la modificación del modo del marcapasos para restablecer la sincronía AV.

Tratamiento con marcapasos en la disfunción del nodo sinusal. El marcapasos en la disfunción del nodo sinusal está indicado para aliviar los síntomas de la bradicardia. Las normas acordadas y publicadas por la AHA/ACC/HRS definen las indicaciones para el empleo de los marcapasos y las clasifican en clases con base en los grados de datos científicos. Los trastornos de clase I son aquellos en los cuales hay indicios o un consenso de opinión respecto a que el tratamiento es útil y eficaz. En los trastornos clase II las pruebas son contradictorias o existen opiniones divergentes sobre la eficacia de un procedimiento o tratamiento; en los trastornos IIa las pruebas o la opinión favorecen al tratamiento y en los trastornos clase IIb la eficacia se encuentra menos corroborada por los datos científicos o la opinión de expertos. En los trastornos clase III, las pruebas científicas o los criterios indican que el tratamiento no es eficaz ni útil y puede resultar nocivo.

Las indicaciones de la clase I para la colocación de un marcapasos en la disfunción del nodo sinusal comprenden bradicardia sintomática documentada, farmacoterapia prolongada por disfunción del nodo sinusal y para la cual no hay alternativa o insuficiencia cronótropa sintomática. Las indicaciones de la clase IIa comprenden las esbozadas previamente en las cuales se sospecha pero no se documenta la disfunción del nodo sinusal y para el síncope de origen inexplicable cuando hay anormalidades importantes en la disfunción del nodo sinusal. Los individuos con síntomas leves y frecuencia cardiaca constante <40 lpm constituyen una indicación de clase IIb para colocar un marcapasos. Éste no se requiere en pacientes con disfunción del nodo sinusal que no tienen síntomas ni en aquellos en quienes la bradicardia es secundaria al uso de medicamentos no indispensables **(cuadro 225-3)**.

Existen varias controversias respecto al modo de marcapasos que se debe utilizar en la disfunción del nodo sinusal. Se han realizado diversos estudios clínicos aleatorizados y doblemente ciegos sobre el modo de marcapasos. No existen estudios demostrando una mejoría en la mortalidad con la sincronía auriculoventricular en comparación con el marcapasos de doble cámara en la disfunción del nodo sinusal. En algunos de estos estudios, la frecuencia de la fibrilación auricular y de complicaciones tromboembólicas se redujo con un marcapasos AV sincrónico. En los estudios de pacientes con marcapasos de doble cámara planeados para comparar al marcapasos de cámara simple con el de cámara doble por medio un diseño cruzado, fue común la necesidad del marcapasos sincrónico auriculoventricular debido al síndrome de marcapasos. Al parecer, los modos de marcapasos que conservan la sincronía auriculoventricular reducen la frecuencia de fibrilación auricular y tienen como resultado una mejor calidad de vida. A causa de la frecuencia reducida pero definitiva de trastornos en la conducción AV, los pacientes con disfunción del nodo sinusal por lo general reciben un marcapasos de doble cámara.

Tratamiento con marcapasos en la hipersensibilidad del seno carotídeo y el síncope vasovagal. La hipersensibilidad del seno carotídeo, si se acompaña de un componente cardioinhibidor importante, responde bien al marcapasos. En esta circunstancia, el marcapasos sólo se requiere en forma intermitente y a menudo basta con uno ventricular de cámara simple. No se ha esclarecido bien el mecanismo del síncope vasovagal pero al parecer implica la activación de mecanorreceptores cardiacos con la activación consecutiva de centros neurales que dominan la activación vagal y la suspensión del tono del sistema nervioso simpático. Se han llevado a cabo diversos estudios clínicos aleatorizados en pacientes con síncope vasovagal resistente a los medicamentos encontrando una reducción en la frecuencia y el tiempo transcurrido hasta la recidiva del síncope en los enfermos que recibieron marcapasos en comparación con los que no lo recibieron.

CUADRO 225-3 RESUMEN DE LAS DIRECTRICES PARA LA IMPLANTACIÓN DE MARCAPASOS EN LA DISFUNCIÓN DEL NODO SINUSAL

Clase I
1. Disfunción del nodo sinusal con bradicardia sintomática o pausas sinusales
2. Disfunción sintomática del nodo sinusal como resultado de farmacoterapia esencial a largo plazo sin alternativas aceptables
3. Insuficiencia cronótropa sintomática

Clase IIa
1. Disfunción del nodo sinusal con frecuencias cardiacas <40 lpm sin una relación clara y constante entre la bradicardia y los síntomas
2. Disfunción del nodo sinusal con frecuencias cardiacas de <40 lpm con una farmacoterapia a largo plazo esencial sin alternativas aceptables, sin una relación clara y constante entre la bradicardia y los síntomas
3. Síncope de origen desconocido cuando se descubren anormalidades de disfunción del nodo sinusal o se desencadena con las pruebas electrofisiológicas

Clase IIb
1. Pacientes levemente sintomáticos con frecuencias cardiacas crónicas en estado de vigilia <40 lpm

Clase III
1. Disfunción del nodo sinusal en pacientes asintomáticos incluso en aquellos con frecuencias cardiacas <40 lpm
2. Disfunción del nodo sinusal en la cual los síntomas sugestivos de bradicardia no guardan relación con una frecuencia cardiaca lenta
3. Disfunción del nodo sinusal con bradicardia sintomática consecutiva a farmacoterapia no esencial

Fuente: con modificaciones, de Gregoratos et al, 1997, y Gregoratos et al, 2002.

Marcapasos en el trastorno de la conducción AV. No se dispone de estudios aleatorizados en los que se valore la eficacia del marcapasos en pacientes con bloqueo auriculoventricular, puesto que no existen otras alternativas terapéuticas fiables y, si no se trata, el bloqueo AV de grado avanzado es potencialmente fatal. Las normas acordadas para utilizar marcapasos en el bloqueo AV adquirido en adultos proporcionan un esbozo general que se puede aplicar a otras situaciones en las que está indicado un marcapasos **(cuadro 225-4)**. En todo paciente con bradicardia sintomática y bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado irreversible, sea cual sea la causa o el nivel de bloqueo, se debe colocar un marcapasos. Los síntomas comprenden a los que son causados directamente por la bradicardia y el gasto cardiaco reducido o por la insuficiencia cardiaca acentuada, la angina de pecho pronunciada o la intolerancia a un medicamento indispensable. El marcapasos en los pacientes con bloqueo auriculoventricular asintomático se debe individualizar; las situaciones en las cuales se considera la posibilidad de colocar un marcapasos son los pacientes con bloqueo cardiaco completo adquirido, sobre todo en caso de cardiomegalia; disfunción del ventrículo izquierdo, y frecuencia cardiaca en estado de vigilia ≤40 lpm. Los pacientes con bloqueo auriculoventricular de segundo grado asintomático de cualquier tipo son candidatos para recibir un marcapasos si se demuestra que el bloqueo se encuentra dentro o por debajo del haz de His o se acompaña de complejos QRS amplios. El marcapasos está indicado en los pacientes asintomáticos en circunstancias especiales; en aquellos con bloqueo auriculoventricular de primer grado intenso y disfunción del ventrículo izquierdo en quienes un intervalo auriculoventricular más breve logra la mejoría hemodinámica, y en el caso de retraso de la conducción auriculoventricular leve (bloqueo auriculoventricular de primer grado, retraso en la conducción infraventricular) en pacientes con enfermedades neuromusculares que tienden a dañar al sistema de la conducción, como distrofia miotónica y otras distrofias musculares y síndrome de Kearns-Sayre.

Tratamiento del infarto del miocardio con marcapasos. El bloqueo auriculoventricular en el infarto agudo del miocardio suele ser transitorio, principalmente el de cara inferior. Las circunstancias en las que está indicado un marcapasos en pacientes con infarto agudo del miocardio son bloqueo AV de segundo o de tercer grado persistente, principalmente si es sintomático y el bloqueo AV transitorio de segundo o de tercer grado con bloqueo de rama **(cuadro 225-5)**. No está indicado en caso de bloqueo AV transitorio

CUADRO 225-4 RESUMEN DE DIRECTRICES PARA LA IMPLANTACIÓN DE MARCAPASOS EN EL BLOQUEO AURICULOVENTRICULAR ADQUIRIDO

Clase I
1. Bloqueo auriculoventricular de tercer grado o grado avanzado a cualquier nivel anatómico que se acompaña de:
   a. Bradicardia sintomática
   b. Farmacoterapia esencial que produce bradicardia sintomática
   c. Periodos de asistolia >3 s o cualquier frecuencia de escape de <40 lpm en estado de vigilia
   d. Bloqueo auriculoventricular posoperatorio que cabe esperar no se resuelva
   e. Ablación con catéter de la unión AV
   f. Enfermedades neuromusculares como distrofia miotónica, síndrome de Kearns-Sayre, distrofia de Erb y atrofia muscular peronea, independientemente de la presentación de síntomas
2. Bloqueo auriculoventricular de segundo grado con bradicardia sintomática
3. Bloqueo auriculoventricular de segundo grado tipo II con un complejo QRS amplio con o sin síntomas

Clase IIa
1. Bloqueo auriculoventricular de tercer grado asintomático sea cual sea el nivel
2. Bloqueo auriculoventricular asintomático de segundo grado tipo II con un complejo QRS estrecho
3. Bloqueo auriculoventricular asintomático de segundo grado tipo II con bloqueo en el haz de His o por debajo del mismo en el estudio electrofisiológico
4. Bloqueo auriculoventricular de primero o de segundo grado con síntomas similares al síndrome de marcapaso

Clase IIb
1. Bloqueo auriculoventricular de primer grado intenso (intervalo PR >300 ms) en pacientes con disfunción del ventrículo izquierdo en quienes el acortamiento del retraso auriculoventricular mejoraría la hemodinamia
2. Enfermedades neuromusculares, como distrofia miotónica, síndrome de Kearns-Sayre, distrofia de Erb y atrofia muscular peronea, con algún grado de bloqueo auriculoventricular independientemente de la presentación de síntomas

Clase III
1. Bloqueo auriculoventricular de primer grado asintomático
2. Bloqueo auriculoventricular de segundo grado tipo I asintomático a nivel del nodo AV
3. Bloqueo auriculoventricular que cabe esperar se resuelva o que es poco probable que recidive (enfermedad de Lyme, toxicidad medicamentos)

Fuente: con modificaciones, de Gregoratos et al, 1997 y Gregoratos et al, 2002.

cuando existen demoras en la conducción intraventricular, o en individuos con bloqueo fascicular o bloqueo AV de primer grado que sobreviene en un paciente con un bloqueo de rama preexistente. Los bloqueos fasciculares que acompañan al infarto agudo del miocardio sin otras formas de bloqueo auriculoventricular tampoco requieren de marcapasos **(cuadros 225-5** y **225-6).**

El bloqueo AV distal requiere de marcapasos en determinadas circunstancias clínicas. En pacientes con bloqueo bifascicular o trifascicular y

CUADRO 225-5 RESUMEN DE LAS NORMAS PARA COLOCAR MARCAPASOS EN EL BLOQUEO AV EN UN INFARTO AGUDO DEL MIOCARDIO (AMI)

Clase I
1. Bloqueo AV de segundo grado persistente en el sistema de His-Purkinje con bloqueo de rama bilateral o bloqueo de tercer grado en el haz de His o más allá del mismo después de un AMI
2. Bloqueo AV infranodal avanzado (segundo o tercer grado) transitorio y asociado a bloqueo de rama izquierda. Si es dudoso el sitio del bloqueo se requiere un estudio electrofisiológico
3. Bloqueo AV de segundo o de tercer grado persistente y sintomático

Clase IIb
1. Blqueo AV persistente de segundo o tercer grado a nivel del nodo AV

Clase III
1. Bloqueo AV transitorio cuando no hay defectos en la conducción intraventricular
2. Bloqueo AV transitorio cuando hay bloqueo fascicular anterior izquierdo solamente
3. Bloqueo fascicular anterior izquierdo adquirido sin bloqueo AV
4. Bloqueo AV de primer grado persistente con bloqueo de rama antiguo o de antigüedad indeterminada

Nota: AMI, infarto agudo de miocardio (*acute myocardial infarction*).
Fuente: con modificaciones, de Gregoratos et al, 1997

CUADRO 225-6 INDICACIONES PARA COLOCAR MARCAPASOS EN LOS BLOQUEOS BIFASCICULAR Y TRIFASCICULAR CRÓNICOS

Clase I
1. Bloqueo AV de tercer grado intermitente
2. Bloqueo AV de segundo grado tipo II
3. Bloqueo de rama alternante

Clase IIa
1. Síncope cuya causa no se demuestra que sea bloqueo AV cuando se han descartado otras causas probables (p. ej., taquicardia ventricular)
2. Hallazgo incidental en el estudio electrofisiológico de un intervalo HV muy prolongado (>100 ms) en pacientes asintomáticos
3. Hallazgo incidental en el estudio electrofisiológico del bloqueo ubicado por debajo del haz de His no fisiológico provocado por el marcapasos

Clase IIb
1. Enfermedades neuromusculares, como distrofia miotónica, síndrome de Kearns-Sayre, distrofia de Erb y atrofia muscular peronea, con algún grado de bloqueo fascicular independientemente de la presentación de síntomas, ya que puede haber un avance imprevisible del trastorno en la conducción AV

Clase III
1. Bloqueo fascicular con bloqueo AV o síntomas
2. Bloqueo fascicular con bloqueo AV de primer grado sin síntomas

Fuente: con modificaciones, de Gregoratos et al, 1997, y Gregoratos et al, 2002.

síntomas, específicamente síncope que no es atribuible a otras causas, es necesario colocar un marcapasos. También está indicado en pacientes asintomáticos con bloqueo bifascicular o trifascicular que experimentan bloqueo AV de segundo grado tipo II o de tercer grado intermitente o bloqueo de rama alternante. En los enfermos con bloqueo fascicular que se someterán a un estudio electrofisiológico o que exhiben una prolongación notable del intervalo HV o bloqueo por debajo del haz de His con ciclos largos también son candidatos para recibir un marcapasos permanente. En los pacientes con bloqueo fascicular o con alguna de las enfermedades neuromusculares antes descritas también es necesario colocar un marcapasos (cuadro 225-6).

Selección del modo del marcapasos. En general, un modo de marcapasos que mantiene la sincronía auriculoventricular reduce las complicaciones del marcapasos como el síndrome del marcapasos y la taquicardia gobernada por marcapasos. Esto es aplicable sobre todo en pacientes más jóvenes, pero no se ha documentado la importancia del marcapasos de doble cámara, sobre todo en los ancianos. Diversos estudios no han logrado demostrar una diferencia en la mortalidad en pacientes de edad más avanzada con bloqueo AV tratado con un solo modo de marcapasos de cámara individual (VVI) en comparación con uno de cámara doble (DDD). En algunos de estos estudios que asignan al azar el modo de marcapasos, el riesgo de fibrilación auricular crónica y el riesgo de accidente vascular cerebral disminuyeron con el marcapasos fisiológico. En los sujetos con ritmo sinusal y bloqueo AV, el aumento tan modesto en el riesgo que conlleva la implantación de un marcapasos de cámara doble al parecer está justificado para evitar las posibles complicaciones del marcapasos de cámara individual.

LECTURAS ADICIONALES

Bharati S et al: Sinus node dysfunction, in *Electrophysiological Disorders of the Heart,* S Saksena, AJ Camm (eds). Philadelphia, Elsevier Churchill Livingstone, 2005, Chap. 12

Goldschlager N et al: Atrioventricular block, in *Electrophysiological Disorders of the Heart,* S Saksena, AJ Camm (eds). Philadelphia, Elsevier Churchill Livingstone, 2005, Chap. 13

Gregoratos G et al: ACC/AHA Guidelines for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices: Executive summary. Circulation 97:1325, 1997

——— et al: ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices: Summary article. Circulation 106:2145, 2002

Josephson ME: *Clinical Cardiac Electrophysiology: Techniques and Interpretations,* 3d ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2002

Vijayaraman P, Ellenbogen KA: Bradyarrhythmias and pacemakers, in *Hurst's The Heart,* 12th ed, V Fuster et al (eds). New York, McGraw-Hill, 2008, Chap. 40

226 Taquiarritmias

Francis Marchlinski

Las taquiarritmias por lo general se refieren a extrasístoles aisladas (despolarizaciones) o a estilos de taquicardia sostenida o no sostenida que se originan en focos miocárdicos o circuitos de reentrada. La definición tradicional de la taquicardia es el ritmo que origina una frecuencia ventricular mayor de 100 latidos por minuto (lpm). Esta definición tiene ciertas limitaciones en el sentido de que la frecuencia auricular en ocasiones es mayor de 100 lpm pese a una frecuencia ventricular lenta. Además, a veces la frecuencia ventricular es mayor que la frecuencia sinusal basal por debajo de 100 lpm pero aún representa una "taquicardia" importante como la que se observa con los ritmos ventriculares acelerados.

SÍNTOMAS OCASIONADOS POR LAS TAQUIARRITMIAS

Las taquiarritmias originan palpitaciones o aceleración del pulso. En el caso de las extrasístoles, el paciente percibe una pausa o la falta de un latido y en ocasiones incluso siente desaceleración de la frecuencia cardiaca. Cuando el ritmo rápido es irregular o la taquiarritmia se origina en las aurículas y se conduce en forma variable hacia los ventrículos el paciente experimenta un pulso más irregular. Las taquicardias muy rápidas se acompañan de deterioro hemodinámico con mareo o síncope por disminución del gasto cardiaco o bien disnea por elevación de la presión de llenado de las cavidades cardiacas. Otros pacientes refieren dolor torácico que simula una isquemia miocárdica. La cardiopatía de fondo establece la gravedad de los síntomas con determinada frecuencia cardiaca. Incluso los pacientes con una función sistólica normal del ventrículo izquierdo (*left ventricular*, LV) experimentan síntomas pronunciados cuando se altera la elasticidad diastólica por hipertrofia u obstrucción valvular. El colapso hemodinámico con fibrilación ventricular (*ventricular fibrillation*, VF) provoca muerte cardiaca súbita (*sudden cardiac death*, SCD) (cap. 267) y sigue siendo una de las principales causas de muerte en la población de adultos, lo que resalta la importancia de la prevención y el tratamiento de las taquiarritmias.

PRUEBAS DE DIAGNÓSTICO EN LA EVALUACIÓN DE LAS TAQUIARRITMIAS

En los pacientes con síntomas que no ponen en peligro la vida, como palpitaciones o mareo, es esencial confirmar la arritmia realizando un electrocardiograma (ECG) cuando los síntomas recurren. El estudio Holter de 24 h se reserva para los pacientes con síntomas diarios. En el caso de síntomas intermitentes de duración prolongada se puede utilizar un monitor de eventos activado por el propio paciente con el fin de obtener información electrocardiográfica sin la necesidad de usar continuamente un electrocardiógrafo. También se puede utilizar un monitor con registro continuo activado por el paciente para documentar episodios de corta duración y el inicio de las taquiarritmias. Esta es la técnica de seguimiento que se prefiere para los pacientes sintomáticos con arrtimias menos frecuentes cuando se necesita un registro electrocardiográfico continuo. En los pacientes con síntomas graves y poco frecuentes que no se pueden identificar por medio de seguimiento o electrocardiografía intermitente, es necesario instalar un monitor electrocardiográfico implantable que proporciona periodos de seguimiento más prolongados y detección automática de arritmias **(fig. 226-1)**.

En los pacientes con síntomas más graves como síncope la vigilancia ambulatoria suele ser insuficiente. En el caso de una cardiopatía estructural y síncope donde se sospecha de taquicardia ventricular (*ventricular tachycardia*, VT) está indicado hospitalizar al paciente y realizar pruebas electrofisiológicas, valorando el uso de un dispositivo implantable para cardioversión/desfibrilación (*implantable cardioverter/defibrillator*, ICD). En los pacientes sin una cardiopatía estructural y con ritmo sinusal el trazo electrocardiográfico de 12 derivaciones se examina detalladamente en busca de elevación del segmento de ST en las derivaciones V_1 y V_2 que sean compatibles con el síndrome de Brugada, cambios en el intervalo QT compatibles con los síndromes de QT largo o corto, intervalo PR corto y presencia de onda delta, que son compatibles con el síndrome de Wolf-Parkinson-White (WPW). Estos patrones electrocardiográficos identifican a un sustrato arritmógeno que origina síntomas intermitentes que ponen en peligro la vida y que constituyen una indicación para llevar a cabo una evaluación adicional y administrar tratamiento. Más adelante en este capítulo se describe cada síntoma.

Las taquiarritmias asintomáticas se deben monitorear en varias situaciones específicas. En los pacientes con probable miocardiopatía inducida por taquicardia con dilatación de las cavidades y función sistólica reducida es fundamental demostrar que la arritmia se ha estabilizado. Las extrasístoles ventriculares (*ventricular premature complexes*, VPC) asintomáticas y la taquicardia ventricular no sostenida se deben monitorear para clasificar el peligro de muerte cardiaca súbita en los pacientes con una función deficiente del ventrículo izquierdo o después de un infarto del miocardio. Por último, en los pacientes con fibrilación auricular (*atrial fibrillation*, AF) el tipo de tratamiento anticoagulante depende de la comprobación de esta arritmia. La duración del monitoreo de las arritmias asintomáticas es variable. La transición del monitoreo Holter de 24 h a periodos más prolongados de monitoreo con tecnología que permite detectar arritmias en forma automática mejora la fiabilidad de la información obtenida que se utiliza en la toma de decisiones.

Durante la taquicardia, una herramienta importante para el diagnóstico es el registro electrocardiográfico de 12 derivaciones para identificar los mecanismos y el origen de la taquicardia que no se puede realizar con los registros de una o dos derivaciones. El electrocardiograma de 12 derivaciones de la taquiarritmia se debe incorporar en forma permanente al expediente médico siempre que esto sea posible. En los pacientes cuya arritmia es provocada por el esfuerzo, la prueba de esfuerzo ofrece la oportunidad de obtener registros electrocardiográficos de 12 derivaciones de la arritmia evitando la necesidad de prolongar el monitoreo.

Muchas taquiarritmias paroxísticas supraventriculares no se acompañan de una cardiopatía estructural y por lo tanto no suele ser necesario buscar una cardiopatía isquémica ni evaluar la función cardiaca a menos que la gravedad o características de los síntomas lo indiquen. Sin embargo, en los pacientes con taquicardias auricular (*atrial tachycardias*, AT) focal o con macrorreentrada, aleteo auricular (*atrial flutter*, AFL), o AF, se debe evaluar el tamaño y la función de las cavidades cardiacas y las válvulas. En los pacientes con taquicardia ventricular se realiza una evaluación ecocardiográfica del tamaño de los ventrículos derecho (*right ventricular*, RV) e izquierdo y su función. La taquicardia ventricular que acompaña a una hipofunción del ventrículo izquierdo despierta la sospecha de arteriopatía coronaria avanzada. La taquicardia ventricular polimorfa en ausencia de segmento QT prolongado sugiere la posibilidad de una isquemia potencialmente inestable que se debe corregir para estabilizar la taquicardia ventricular.

MECANISMOS DE LAS TAQUIARRITMIAS

Las taquicardias son causadas por anormalidades en la formación o propagación de los impulsos **(fig. 226-2)**.

Anormalidades en la formación de los impulsos. La automaticidad intensificada por lo general acelera la frecuencia del nodo sinusal provocando taquicardia sinusal (fig. 226-2*A*). La automaticidad anormal es consecuencia de una pendiente más pronunciada de la fase 4 de la despolarización o de un umbral reducido para el potencial de acción de despolarización en el miocardio fuera del nodo sinusal. Al parecer, la mayor parte de las extrasístoles auriculares (*atrial premature complexes*, APC) y ventriculares y algunas taquicardias auriculares son consecuencia de una automaticidad anormal. El marcapasos no origina ritmos automáticos. Con menos frecuencia se forman impulsos anormalmente como consecuencia de una actividad desencadenada. La actividad desencadenada es producida por la posdespolarización que ocurre al final del potencial de acción durante la fase 3 y se denomina *posdespolarización temprana*, o bien ocurre después del potencial de acción durante la fase 4 y se conoce como *posdespolarización tardía*. Las posdespo-

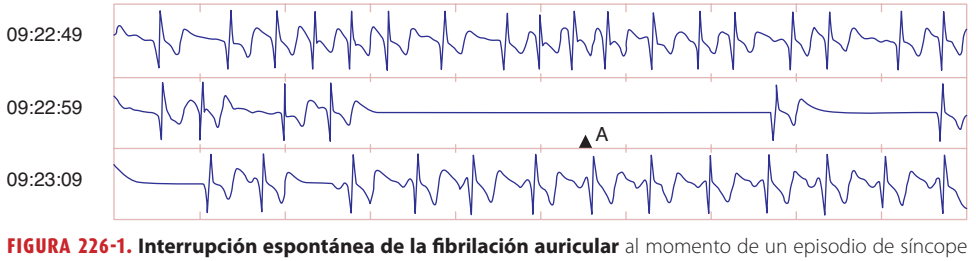

FIGURA 226-1. Interrupción espontánea de la fibrilación auricular al momento de un episodio de síncope identificado con un registro electrocardiográfico implantable de asa.

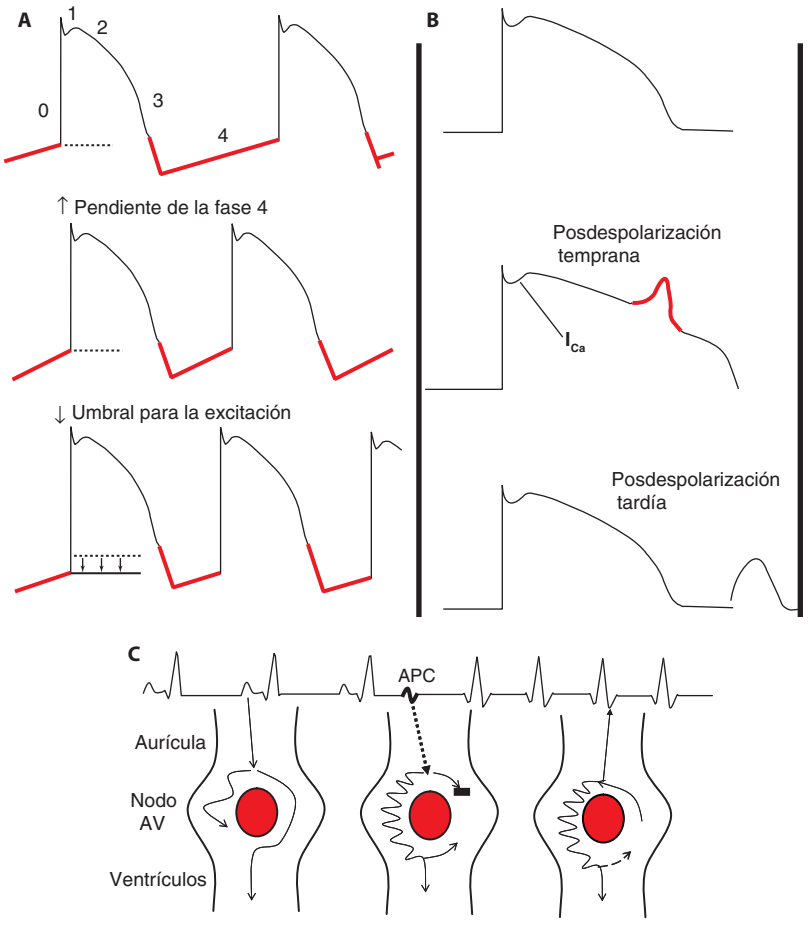

FIGURA 226-2. Representación esquemática de los diferentes mecanismos de las arritmias. *A.* Automaticidad anormal por aumento de la pendiente de la fase 4 del potencial de acción o disminución en el umbral para la fase 0. ***B.*** Actividad desencadenada por posdespolarizaciones tempranas (*early afterdepolarizations*, EAD) durante la fase 3 del potencial de acción por alteración en las corrientes de meseta o retraso en las posdespolarizaciones (*delayed afterdepolarizations*, DAD) durante la fase 4 del potencial de acción por acumulación intracelular de calcio. ***C.*** Reentrada que requiere de dos vías con propiedades electrofisiológicas heterogéneas, lo que permite la conducción del bloqueo en una vía y la propagación lenta en la otra; de esta manera se produce un retraso suficiente como para que el sitio bloqueado se recupere y permita la reentrada o taquicardia con movimiento circular. Se muestra un esquema típico para la reentrada en el nodo AV. (AV, auriculoventricular; APC, extrasístole auricular.)

larizaciones se atribuyen a una acumulación excesiva de calcio intracelular. Si se logra una amplitud suficiente de la posdespolarización puede ocurrir una despolarización repetida del miocardio y una respuesta taquicárdica. Quizá las posdespolarizaciones tempranas originan extrasístoles ventriculares que desencadenan en la arritmia ventricular polimorfa conocida como taquicardia ventricular helicoidal (*torsade de pointes*, TDP) (véase más adelante en este capítulo). Se cree que las posdespolarizaciones tardías causan taquiarritmias auriculares, taquicardias de la unión y taquicardias fasciculares por intoxicación digitálica y aparentemente también son la base de las taquicardias ventriculares sensibles a las catecolaminas que se originan en el infundíbulo ventricular. A diferencia de las taquicardias automáticas, las taquicardias por actividad desencadenada (fig. 226-2*B*) a menudo son generadas por las maniobras de los marcapasos.

Anormalidades en la propagación del impulso. Los mecanismos de reentrada son consecuencia de la falta de uniformidad en la conducción miocárdica, las propiedades de recuperación o ambas. La presencia de un bloqueo unidireccional con una conducción lenta que permite la recuperación retrógrada del miocardio bloqueado permite la creación de un circuito que, si se perpetúa, origina una taquicardia sostenida (fig. 226-2*C*). Esta falta de uniformidad es inherente pero mínima en la activación/recuperación normales del miocardio. La falta de uniformidad se exagera en presencia de vías adicionales, como las que ocurren en el síndrome de WPW; las anomalías genéticas generalizadas de los conductos iónicos como las que se observan en el síndrome del QT largo (*long QT syndrome*, LQTS) o por la interrupción de los patrones miocárdicos normales de activación por fibrosis.

Al parecer, el mecanismo de reentrada es la base de la mayor parte de las taquicardias supraventriculares (*supraventricular tachycardias*, SVT) sostenidas y la taquicardia ventricular. En términos generales, los mecanismos de reentrada tienen un origen anatómico (fijo) por la presencia de vías "accesorias", barreras anatómicas naturales a la conducción como la cresta terminal, que es la cresta vertical ubicada en la cara interna de la aurícula derecha y separa al seno de la vena cava y la cara posterior de la aurícula derecha sin trabéculas del resto de la aurícula derecha con trabéculas y que se ubica por fuera de la estructura, así como por la fibrosis extensa creada por una lesión miocárdica de fondo. Este mecanismo de reentrada es al parecer más estable y origina una taquicardia uniforme (a menudo monomorfa) y de aspecto repetitivo. Otras variedades de reentrada son más funcionales y dependen más de cambios dinámicos en las propiedades electrofisiológicas del miocardio. Estas taquicardias tienden a ser más inestables y originan taquicardias de aspecto polimorfo. Dos ejemplos clásicos de reentrada de predominio funcional son la fibrilación ventricular por isquemia miocárdica aguda y la taquicardia ventricular polimorfa en pacientes con anomalías genéticas determinadas por los conductos iónicos, como el síndrome de Brugada, el LQTS o la taquicardia ventricular polimorfa catecolaminérgica (véase más adelante en este capítulo).

TAQUIARRITMIAS SUPRAVENTRICULARES

EXTRASÍSTOLES AURICULARES

Las extrasístoles auriculares (APC) son las arritmias más frecuentes durante el monitoreo electrocardiográfico prolongado. La frecuencia de las extrasístoles auriculares aumenta con la edad y con la presencia de una cardiopatía estructural. Por lo general son asintomáticas, aunque algunos pacientes experimentan palpitaciones o irregularidad del pulso.

Diagnóstico electrocardiográfico de las extrasístoles auriculares. El diagnóstico electrocardiográfico de las extrasístoles auriculares se basa en la identificación de la onda P antes del latido sinusal (figs. 226-3*A* y 226-3*B*). Al parecer, las extrasístoles auriculares se originan en los mismos sitios que las taquicardias auriculares. Las ubicaciones más frecuentes son los orificios de la vena cava superior y las venas pulmonares, los senos coronarios, la cresta terminal, los anillos de las válvulas mitral y tricúspide y las orejuelas auriculares derecha a izquierda. El contorno de la onda P difiere del que se observa durante el ritmo sinusal, aunque las extrasístoles auriculares provenientes de la orejuela derecha, vena cava superior (*superior vena cava*, SVC) y borde superior de la cresta terminal en la región del nodo sinusal simulan en ocasiones la morfología de la onda P sinusal. Como respuesta a la extrasístole auricular, el intervalo PR se prolonga pero las extrasístoles auriculares que se originan cerca del nodo auriculoventricular (AV) generan un intervalo PR más corto puesto que se acorta la conducción en el sitio de la unión. Algunas extrasístoles auriculares muy tempranas no se propagan hacia el ventrículo y originan irregularidades del pulso que se percibirse como pausas o "latidos faltantes". Cuando la extrasístole auricular se conduce con rapidez a través del nodo auriculoventricular se topa con un sistema de His-Purkinje parcialmente recuperado generando una onda QRS similar a que la que se observa en el bloqueo de la rama izquierda del haz de His. Este patrón de QRS ancho y la incapacidad para identificar a la onda P precedente sugiere el diagnóstico equivocado de extrasístoles ventriculares. Las extrasístoles auriculares por lo general reinician la actividad del nodo sinusal. La suma resultante del intervalo RR antes y después de la extrasístole auricular es menor a dos intervalos PP.

Rx EXTRASÍSTOLES AURICULARES

Las extrasístoles auriculares rara vez requieren de tratamiento. Para los pacientes con síntomas pronunciados que no responden al asesoramiento y la consolación se puede intentar suprimir las extrasístoles con fármacos. Incluso es posible eliminar el foco iterativo por medio de ablación con catéter. Por lo general el tratamiento de primera línea consta de bloqueadores beta, pero exacerban los síntomas en caso de bloqueo AV con la extrasístole auricular, con lo que se acentúa el pulso irregular. El uso de antiarrítmicos de la clase IC permite eliminar las extrasístoles auriculares pero se deben evitar si existe una cardiopatía estructural.

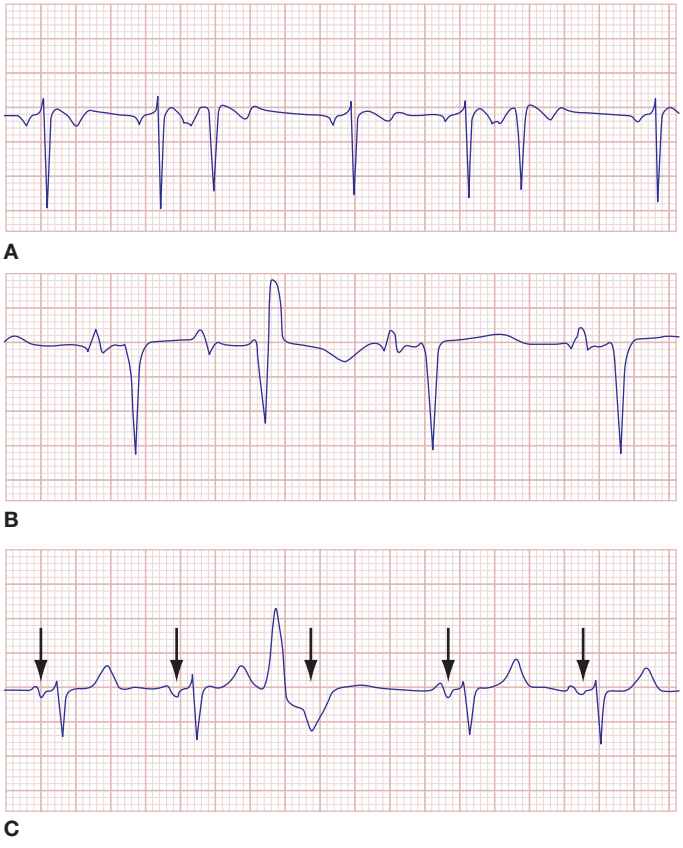

FIGURA 226-3. Extrasístoles auriculares y ventriculares (APC y VPC). Las APC reinician el nodo sinusal y no producen pausa compensadora (***A***), incluso cuando se conducen de manera aberrante en los ventrículos con un patrón similar de complejo QRS al de bloqueo de la rama (***B***). Las extrasístoles ventriculares no reinician la actividad del nodo sinusal (*flechas*) y exhiben una pausa compensadora (***C***).

EXTRASÍSTOLES DE LA UNIÓN

Las extrasístoles de la unión son muy raras. Los complejos se originan del nodo AV y la región del haz de His activando a las aurículas en forma retrógrada donde la onda P distorsiona la porción inicial o terminal del complejo QRS, lo que origina falsas ondas Q o S en las derivaciones II, III y aVF. Las extrasístoles que se originan en el haz de His no se conducen al ventrículo y también provocan bloqueo auricular que prolonga de manera inexplicable el intervalo PR son la periodicidad típica de Wenckebach, es decir, con prolongación gradual del intervalo PR que culmina en ausencia de la conducción a los ventrículos. Los registros intracardiacos permiten identificar a esta despolarización del haz de His y de esta forma se identifica el origen del complejo en la unión AV. Los pacientes sintomáticos reciben bloqueadores beta o, en ausencia de cardiopatía estructural, con antiarrítmicos de la clase IC.

TAQUICARDIA SINUSAL

La *taquicardia sinusal fisiológica* es una respuesta normal o apropiada a la tensión fisiológica, como la que acompaña al ejercicio, la ansiedad o la fiebre. Algunas enfermedades como tirotoxicosis, anemia o hipotensión también producen taquicardia sinusal. Es importante distinguir a la taquicardia sinusal de otras taquicardias supraventriculares. La taquicardia sinusal produce una onda P compatible con su origen en el nodo sinusal ubicado en la cara superoexterna y posterior de la aurícula derecha. La onda P es positiva en las derivaciones II, III y aVF y negativa en aVR. La morfología de la onda P en la derivación V_1 es bifásica con un contorno positivo/negativo. El inicio de la taquicardia es gradual y el masaje del seno carotídeo la reduce transitoriamente pero no la elimina. El diagnóstico no se debe basar en el intervalo PR o en la presencia de una onda P antes de cada complejo QRS. El intervalo PR y la presencia de conducción AV 1:1 dependen por completo de la conducción en el nodo AV y el haz de His-Purkinje y, por tanto, el intervalo PR se puede prolongar notablemente mientras que la taquicardia sinusal permanece como el mecanismo de actividad auricular.

℞ TAQUICARDIA SINUSAL FISIOLÓGICA

El tratamiento de la taquicardia sinusal fisiológica se enfoca hacia la enfermedad de fondo que causa la taquicardia. Los bloqueadores beta para reducir la taquicardia se utilizan únicamente cuando se establece que es potencialmente peligrosa, como ocurre en los pacientes con cardiopatía isquémica y angina.

La *taquicardia sinusal inapropiada* es una enfermedad importante pero poco común en la cual la frecuencia cardiaca se acelera de manera espontánea o exagerada en relación con el grado de tensión fisiológica o de esfuerzo. La taquicardia sinusal a menudo se acompaña de mareo e incluso síncope y palpitaciones. Este síndrome es en ocasiones incapacitante. También se acompaña de otros síntomas como dolor torácico, cefalea y molestias digestivas. En muchos pacientes el síndrome ocurre después de una virosis y desaparece espontáneamente en tres a 12 meses, lo que sugiere un trastorno autónomo después de una infección vírica.

La taquicardia auricular automática que se origina en la región del nodo sinusal es difícil de excluir y en algunos casos es necesario realizar un estudio electrofisiológico cruento. En estos pacientes a menudo se confunde con ansiedad y taquicardia sinusal fisiológica.

℞ TAQUICARDIA SINUSAL INAPROPIADA

En los pacientes sintomáticos casi siempre los síntomas disminuyen manteniendo una buena hidratación, administrando suficiente sal y ajustando la dosis de bloqueadores beta hasta alcanzar la dosis máxima tolerada dividida en varias dosis. Para los pacientes con síntomas graves que no toleran o no responden a los bloqueadores beta, la ablación con catéter para modificar el nodo sinusal suele ser eficaz. Puesto que el índice de recurrencias después de la ablación es muy elevado y la necesidad de instalar un marcapasos auricular es bastante frecuente, por lo que esta técnica constituye un tratamiento de segunda línea.

FIBRILACIÓN AURICULAR

(Fig. 226-4.) La fibrilación auricular (AF) es la arritmia sostenida más común. Se caracteriza por una activación auricular desorganizada, rápida e irregular. La respuesta ventricular a la activación auricular rápida también es irregular. En los pacientes que no reciben tratamiento, la frecuencia ventricular tiende a ser más rápida y depende por completo de las propiedades de conducción de la unión AV. Por lo general la frecuencia varía entre 120 y 160 lpm, pero en algunos pacientes puede ser hasta >200 lpm. En otras personas la respuesta ventricular es menor de 100 lpm e incluso más lenta por un aumento del tono vagal o por las propiedades intrínsecas de la conducción del nodo AV. Los mecanismos de inicio y perpetuación de la fibrilación auricular son aún tema de debate, pero al parecer se trata de una interacción compleja entre el estímulo de inicio y el complejo auricular anatómico que favorece la perpetuación de la (micro)reentrada múltiple. Al parecer el estímulo se origina principalmente a partir de la musculatura auricularizada que penetra en las venas pulmonares y representa una automaticidad focal anormal o bien una actividad desencadenada que está regulada en cierta medida por influencias autónomas. Se han encontrado otras variedades de microrreentrada sostenida como estímulo alrededor del orificio de las venas pulmonares y en otras venas fuera de las pulmonares. La participación de estos estímulos en la perpetuación de la taquicardia también es significativa y explica el éxito de las técnicas de aislamiento de las venas pulmonares para eliminar la variedades más crónicas o persistentes de fibrilación auricular.

La fibrilación auricular es más común en los adultos y es poco frecuente en los niños en ausencia de una cardiopatía estructural o de otra arritmia que precipite la fibrilación auricular, como taquicardia paroxística supraventricular en pacientes con síndrome de WPW. La frecuencia de fibrilación auricular aumenta con la edad, de manera que más de 5% de la población mayor de 70 años de edad padece de esta arritmia. Muchos pacientes con fibrilación auricular permanecen asintomáticos y seguramente la frecuencia general, especialmente entre los ancianos, es más del doble de la que se publica. En ocasiones la fibrilación auricular tiene una causa bien definida como hipertiroidismo agudo, un episodio vagotónico agudo o intoxicación alcohólica. La fibrilación auricular aguda es especialmente común durante la recuperación inmediata de una cirugía mayor vascular, abdominal o torácica, donde el estímulo autónomo, la irritación mecánica directa o ambas desencadenan la arritmia. La fibrilación auricular también puede ser desencadenada por otras taquicardias supraventriculares (véase más adelante en este capítulo) como taquicardia por reentrada del nodo auriculoventricular (*AV nodal reentrant tachycardia*,

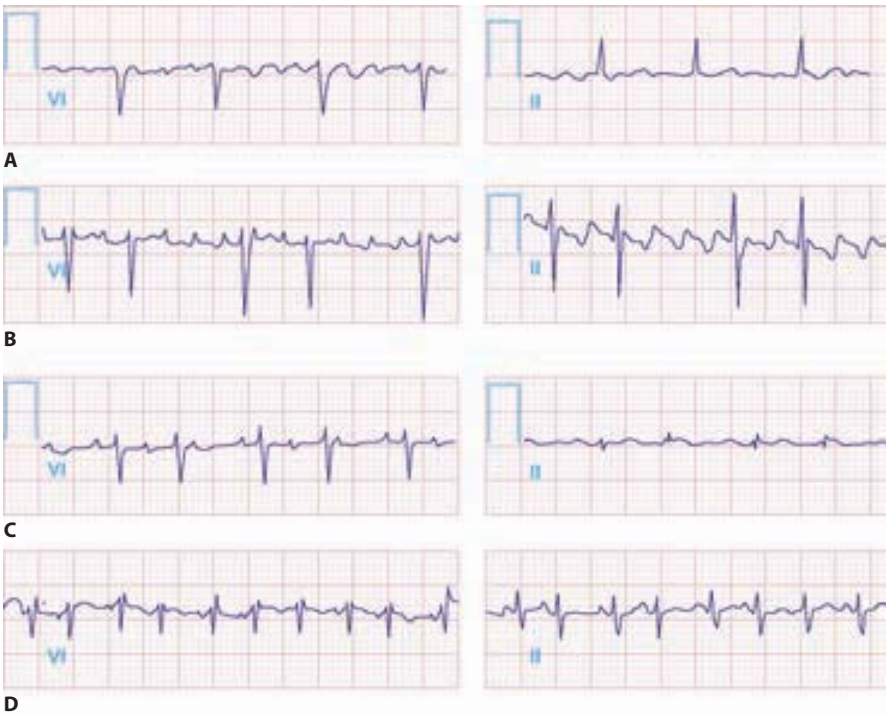

FIGURA 226-4. Taquicardia supraventricular con frecuencias ventriculares irregulares. Se muestran la fibrilación auricular (***A***), aleteo auricular (***B***), taquicardia auricular (***C***) y taquicardia auricular multifocal (MAT; ***D***). Las características de la actividad auricular en relación con la morfología y frecuencia proporcionan los indicios para el diagnóstico.

AVNRT) y la eliminación de estas arritmias evita que la fibrilación auricular recurra.

La importancia clínica de la fibrilación auricular estriba en: 1) la pérdida de la contractilidad auricular, 2) la respuesta ventricular excesivamente rápida y 3) la pérdida de la contractilidad y vaciamiento de las orejuelas auriculares, lo que aumenta el riesgo de que se formen coágulos y eventos tromboembólicos subsiguientes.

Los síntomas de la fibrilación auricular varían considerablemente. Muchos pacientes permanecen asintomáticos y no tienen consecuencias hemodinámicas aparentes por la arritmia. Otros experimentan sólo palpitaciones menores o perciben un pulso irregular. No obstante, muchos pacientes padecen palpitaciones intensas. El efecto hemodinámico en algunos casos es espectacular, dependiendo de la necesidad de una contractilidad auricular normal y de la respuesta ventricular. En algunos pacientes se acompaña de hipotensión, congestión pulmonar y angina que pueden ser graves. En los pacientes con disfunción diastólica del ventrículo izquierdo por hipertensión, miocardiopatía hipertrófica o valvulopatía aórtica obstructiva, los síntomas son más pronunciados, en especial si la frecuencia ventricular no permite el llenado adecuado de los ventrículos. La intolerancia al ejercicio y la fatiga fácil son características distintivas de la regulación insuficiente de la frecuencia cardiaca durante el esfuerzo. Otras veces la única manifestación de fibrilación auricular es el mareo o el síncope a causa de la pausa que se produce al término de la fibrilación auricular, antes de que se restablezca el ritmo sinusal (fig. 226-1).

El trazo electrocardiográfico en la fibrilación auricular se caracteriza por la ausencia de actividad auricular organizada y de una respuesta ventricular irregularmente irregular. En ocasiones es necesario registrar el trazo en varias derivaciones simultáneamente para identificar la activación auricular continua desorganizada. La derivación V_1 con frecuencia muestra el aspecto de actividad auricular organizada similar al aleteo auricular. Esto ocurre porque la cresta terminal actúa como barrera anatómica eficaz a la conducción eléctrica y a la activación de la cara externa de la aurícula derecha, lo que origina una activación más uniforme a partir del techo de la aurícula derecha. La valoración electrocardiográfica del intervalo PP (<200 ms) y la morfología variable de la onda P en el resto del trazo electrocardiográfico confirman la presencia de fibrilación auricular.

La valoración del paciente con fibrilación auricular debe incluir la búsqueda de causas reversibles para la arritmia, como hipertiroidismo o anemia. Se debe realizar una ecocardiografía para establecer la presencia de una cardiopatía estructural. También es importante identificar y tratar la hipertensión lábil o persistente y optimizar el tratamiento de la insuficiencia cardiaca.

Rx FIBRILACIÓN AURICULAR

El tratamiento de la fibrilación auricular debe tomar en consideración la situación clínica en la cual se encuentra la arritmia, la cronicidad de la fibrilación auricular, la cantidad de anticoagulantes que recibe el paciente, la presencia de factores de riesgo de apoplejía, los síntomas del paciente, el impacto hemodinámico de la fibrilación auricular y la frecuencia ventricular.

REGULACIÓN INMEDIATA DE LA FRECUENCIA CARDIACA. En ausencia de deficiencia hemodinámica, que sería indicación para realizar una cardioversión con el fin de interrumpir la fibrilación auricular, los objetivos iniciales del tratamiento son: 1) regular la frecuencia ventricular y 2) evaluar la anticoagulación e iniciar la administración intravenosa de heparina si la fibrilación auricular dura más de 12 h y existen factores de riesgo de apoplejía en presencia de fibrilación auricular **(cuadro 226-1)**. El método ideal para regular la frecuencia ventricular por fibrilación auricular aguda es la administración de bloqueadores beta, antagonistas de los conductos del calcio (verapamilo o diltiazem) o ambos. La vía de administración y la posología dependen de la frecuencia ventricular y el estado clínico. En caso necesario se añade digoxina para facilitar la regulación de la frecuencia cardiaca, pero se utiliza con poca frecuencia como monoterapia, especialmente en la fibrilación aguda.

Los *anticoagulantes* son particularmente importantes en los pacientes con factores de riesgo conocidos de apoplejía por fibrilación auricular. Los principales factores que aumentan el riesgo de sufrir una apoplejía son el antecedente de apoplejía, isquemia cerebral transitoria o embolia sistémica o bien la presencia de estenosis mitral reumática. Otros factores de riesgo son la edad >65 años, el antecedente de insuficiencia cardiaca congestiva, diabetes mellitus, hipertensión, disfunción del ventrículo izquierdo y evidencia de hipertrofia auricular izquierda (>5.0 cm). Se recomienda administrar warfarina durante un tiempo prolongado con un índice internacional normalizado (*International Normalized Ratio*, INR) ideal de 2.0 a 3.0 en los pacientes con fibrilación auricular persistente o frecuente y paroxística de larga duración, así como con factores de riesgo. En el paciente que no recibe una anticoagulación adecuada y la fibrilación auricular dura más de 24 a 48 h se puede realizar una ecocardiografía transesofágica (*transesophageal echocardiography*, TEE) para excluir la posibilidad de un trombo en la aurícula izquierda que pudiera soltarse al intentar restablecer el ritmo sinusal con tratamiento farmacológico o no farmacológico. La anticoagulación se debe iniciar simultáneamente con la TEE y mantenerse cuando menos durante un mes después de restablecer el ritmo sinusal cuando la fibrilación auricular fue prolongada o se desconoce su tiempo de evolución. La heparina se prolonga hasta que el INR es de 1.8 administrando warfarina después de la TEE. En los pacientes que no necesitan cardioversión para la fibrilación auricular, los anticoagulantes se prolongan cuando menos durante tres semanas siempre y cuando el INR sea >1.8 por lo menos en dos ocasiones antes de intentar la cardioversión.

Los parámetros clínicos, el estado hemodinámico o ambos indican la necesidad de *interrumpir de inmediato la fibrilación auricular*. Es importante confirmar que la anticoagulación es satisfactoria, como se describió antes, a menos que los síntomas y el estado clínico demanden un tratamiento de urgencia. La cardioversión transtorácica con corriente directa bajo anestesia de corta duración es una forma fiable para interrumpir la fibrilación auricular. La cardioversión con 200 J de corriente bifásica suministrados en forma sincrónica con el complejo QRS tienen éxito en >90% de los casos. El tratamiento farmacológico para interrumpir la fibrilación auricular es menos fiable. La administración oral o intravenosa de amiodarona o procainamida tiene éxito limitado. La administración intravenosa de ibutilida parece ser un poco más eficaz en la fase aguda y se puede utilizar en ciertos casos para facilitar la interrupción por medio de cardioversión con corriente directa (*direct current*, DC) **(cuadros 226-2** y **226-3)**.

El *tratamiento farmacológico para prolongar el ritmo sinusal* se instituye una vez que se ha establecido este ritmo o anticipando una cardioversión (cuadro 226-3). Un

CUADRO 226-1 FACTORES DE RIESGO DE APOPLEJÍA EN FIBRILACIÓN AURICULAR

Antecedente de apoplejía o isquemia cerebral transitoria	Edad >75 años
Estenosis mitral	Insuficiencia cardiaca congestiva
Hipertensión	Disfunción del ventrículo izquierdo
Diabetes mellitus	Hipertrofia de la aurícula izquierda (>5 cm)
	Ecocardiografía con contraste espontáneo

CUADRO 226-2 ANTIARRÍTMICOS UTILIZADOS CON FRECUENCIA: POSOLOGÍA INTRAVENOSA/INDICACIÓN PRIMARIA

Fármaco	Dosis de carga	Dosis de mantenimiento	Indicación primaria	Clase[a]
Adenosina	6-18 mg (administración rápida)	N/A	Interrupción de la SVT con reentrada en el nodo AV	–
Amiodarona	15 mg/min por 10 min, 1 mg/min por 6 h	0.5-1 mg/min	AF, AFL, SVT, VT/VF	III
Digoxina	0.25 mg cada 2 h hasta un total de 1 mg	0.125-0.25 mg/día	Regulación de la frecuencia en AF/AFL	–
Diltiazem	0.25 mg/kg administrados en 3-5 min (máximo, 20 mg)	5-15 mg/h	Regulación de la frecuencia en SVT, AF/AFL	IV
Esmolol	500 μg/kg administrados en 1 min	50 μg/kg/min	Regulación de la frecuencia en AF/AFL	II
Ibutilida	1 mg administrado en 10 min si el paciente pesa más de 60 kg	N/A	Interrupción de la AF/AFL	III
Lidocaína	1-3 mg/kg administrados en 20-50 mg/min	1-4 mg/min	VT	IB
Metoprolol	5 mg en 3-5 min en 3 dosis	1.25-5 mg cada 6 h	Regulación de la frecuencia en SVT, AF; VT inducida por el ejercicio; QT largo	II
Procainamida	15 mg/kg en 60 min	1-4 mg/min	Conversión/prevención de AF/VT	IA
Quinidina	6-10 mg/kg a una velocidad de 0.3-0.5 mg/kg/min	N/A	Conversión/prevención de AF/VT	IA
Verapamilo	5-10 mg en 3-5 min	2.5-10 mg/h	Regulación de la frecuencia en SVT, AF	IV

[a] Clasificación de los fármacos antiarrítmicos: clase I: fármacos que bloquean principalmente la entrada de sodio; los fármacos de clase IA también prolongan la duración del potencial de acción; clase II: fármacos antagonistas del sistema simpático; clase III: fármacos que prolongan la duración del potencial de acción; clase IV: antagonistas de los conductos del calcio.

Nota: SVT, taquicardia supraventricular; AV, auriculoventricular; AF, fibrilación auricular; AFL, aleteo auricular; VT, taquicardia ventricular; VF, fibrilación ventricular.

episodio aislado de fibrilación auricular no siempre es indicación para administrar tratamiento y en ocasiones sólo se necesita un ciclo de tratamiento corto con bloqueadores beta. Para prevenir la fibrilación auricular recurrente que no responde a los bloqueadores beta está indicado un ciclo de tratamiento con antiarrítmicos, en particular si la fibrilación auricular se acompaña de frecuencias rápidas, síntomas pronunciados o ambos. La selección de antiarrítmicos depende sobre todo de la presencia o ausencia de arteriopatía coronaria, función ventricular izquierda deficiente no atribuible a miocardiopatía inducida por taquicardia, hipertensión grave con evidencia de hipertrofia notable del ventrículo izquierdo o una combinación de éstos. La presencia de cualquier cardiopatía estructural por lo general reduce las opciones terapéuticas al uso de sotalol, amiodarona o dofetilida. La hipofunción pronunciada del ventrículo izquierdo impide el tratamiento con sotalol o requiere únicamente una dosis reducida del mismo. A causa del riesgo de prolongar el intervalo QT y de taquicardia ventricular polimorfa, en la mayor parte de los casos es necesario iniciar el sotalol y dofetilida durante la hospitalización.

En pacientes sin evidencia de cardiopatía estructural o con cardiopatía hipertensiva sin evidencia de hipertrofia grave, los antiarrítmicos de la clase IC como flecainida o propafenona son bastante bien tolerados y no conllevan un riesgo significativo de proarritmia. Es importante reconocer que dichos fármacos carecen de eficacia uniforme y se debe anticipar la recurrencia de la arritmia en más de 50% de los pacientes durante el seguimiento prolongado, no obstante el tipo y número de fármacos utilizados con fines terapéuticos. También es importante recordar que aunque la prolongación del ritmo sinusal aumenta la supervivencia a largo plazo, los resultados de los estudios AFFIRM y RACE indican que la supervivencia de los pacientes que recibieron al azar tratamiento farmacológico para prolongar el ritmo sinusal no fue superior a la de aquellos que recibieron únicamente regulación de la frecuencia cardiaca y anticoagulantes. Dichos estudios compararon la supervivencia y la presencia de fenómenos embólicos en pacientes con fibrilación auricular y factores de riesgo para apoplejía con el empleo de dos estrategias terapéuticas. Se cree que los malos resultados obtenidos con el tratamiento farmacológico para mantener el ritmo sinusal fueron consecuencia sobre todo de la ineficacia frecuente de dicho tratamiento y de la mayor frecuencia de fibrilación auricular asintomática. Muchos de los fármacos utilizados para regular el ritmo como sotalol, amiodarona, propafenona y flecainida reducen aún más la conducción a nivel del nodo AV. La ausencia de síntomas a menudo provoca que el paciente interrumpa el tratamiento anticoagulante y la fibrilación auricular asintomática sin anticoagulantes aumenta el riesgo de apoplejía. Por tanto, cuando se contempla la posibilidad de interrumpir los anticoagulantes se debe realizar un seguimiento electrocardiográfico prolongado para documentar una fibrilación auricular asintomática. También se recomienda que los pacientes participen en este seguimiento aprendiendo a tomar su pulso dos veces al día para identificar cualquier irregularidad del pulso, si se planea formalmente interrumpir el tratamiento anticoagulante.

Es claro que para reducir el riesgo de las complicaciones farmacológicas del tratamiento de la fibrilación auricular es fundamental conocer el fármaco que se desea utilizar, como su posología, metabolismo, efectos secundarios comunes e interacciones medicamentosas importantes. Esta información se resume en los cua-

CUADRO 226-3 ANTIARRÍTMICOS UTILIZADOS CON FRECUENCIA: POSOLOGÍA PROLONGADA POR VÍA ORAL/INDICACIONES PRIMARIAS

Fármaco	Dosis oral de mantenimiento en mg	Semivida, en horas	Vía principal de metabolismo/eliminación	Indicación más común	Clase [a]
Acebutolol	200-400 mg cada 12 h	6-7	Renal/hepática	Regulación de la frecuencia cardiaca en AF/SVT QT largo/VT del RVOT	II
Amiodarona	100-400 una vez al día	40-55 días	Hepática	Prevención de AF/VT	III
Atenolol	25-100 mg/día	6-9	Renal	Regulación de la frecuencia cardiaca en AF/SVT QT largo/VT del RVOT	II
Digoxina	0.125-0.5 una vez al día	38-48	Renal	Regulación de la frecuencia cardiaca en AF	–
Diltiazem	30-60 cada 6 h	3-4.5	Hepática	Regulación de la frecuencia cardiaca en AF/SVT	IV
Disopiramida	100-300 cada 6-8 h	4-10	50% renal/hepática	Prevención de AF/SVT	Ia
Dofetilida	125-500 cada 12 h	10	Renal	Prevención de AF	III
Flecainida	50-200 cada 12 h	7-22	75% hepática/renal	Prevención de AF/SVT/VT	Ic
Metoprolol	25-100 cada 6 h	3-8	Hepática	Regulación de la frecuencia cardiaca en AF/SVT QT largo/VT del RVOT	II
Mexiletina	150-300 cada 8-12 h	10-14	Hepática	Prevención de VT	Ib
Moricizina	100-400 cada 8 h	3-13	60% hepática/renal	Prevención de AF	Ic
Nadolol	40-240 mg/día	10-24	Renal	Igual al metoprolol	II
Procainamida	250-500 cada 3-6 h	3-5	Hepática/renal	Prevención de AF/SVT/VT	Ia
Propafenona	150-300 cada 8 h	2-8	Hepática	Prevención de AF/SVT/VT	Ic
Quinidina	300-600 cada 6 h	6-8	75% hepática/renal	Prevención de AF/SVT/VT	Ia
Sotalol	80-160 cada 12 h	12	Renal	Prevención de AF/VT	III
Verapamilo	80-120 cada 6-8 h	4.5-12	Hepática/renal	Regulación de la frecuencia cardiaca en AF/VT del RVOT VT idiopática del LV	IV

[a] Clasificación de los antiarrítmicos: clase I: fármacos que bloquean principalmente la entrada de sodio; clase II: fármacos antagonistas del sistema simpático; clase III: fármacos que prolongan la duración del potencial de acción; clase IV: antagonistas de los conductos del calcio.

Nota: AF, fibrilación auricular; SVT, taquicardia supraventricular; RVOT, infundíbulo ventricular derecho (*right ventricular outflow tract*); VT, taquicardia ventricular; LV, ventrículo izquierdo.

CUADRO 226-4 EFECTOS ADVERSOS NO ARRÍTMICOS COMUNES DE LOS ANTIARRÍTMICOS MÁS UTILIZADOS

Fármaco	Efectos adversos comunes independientes de las arritmias
Amiodarona	Temblor, neuropatía periférica, inflamación pulmonar, hipotiroidismo, hipertiroidismo, fotosensibilidad
Adenosina	Tos, rubor
Digoxina	Anorexia, náusea, vómito, trastornos visuales
Disopiramida	Efectos anticolinérgicos, disminución de la contractilidad miocárdica
Dofetilida	Náusea
Flecainida	Mareo, náusea, cefalea, disminución de la contractilidad miocárdica
Ibutilida	Náusea
Lidocaína	Mareo, confusión, delirio, convulsiones, coma
Mexiletina	Ataxia, temblor, trastornos de la marcha, exantema, náusea
Moricizina	Cambios en el estado de ánimo, temblor, pérdida de la claridad mental, náusea
Procainamida	Síndrome similar al lupus eritematoso (más común en acetiladores lentos), anorexia, náusea, neutropenia
Propafenona	Disgeusia, dispepsia, náusea, vómito
Quinidina	Diarrea, náusea, vómito, quininismo, trombocitopenia
Sotalol	Hipotensión, broncoespasmo

CUADRO 226-5 MANIFESTACIONES PROARRÍTMICAS DE LOS ANTIARRÍTMICOS MÁS UTILIZADOS

Fármaco	Toxicidad proarrítmica común
Amiodarona	Bradicardia sinusal, bloqueo AV, incremento del umbral de desfibrilación Poco común: QT largo y taquicardia ventricular helicoidal (*torsade de pointes*), conducción ventricular 1:1 con aleteo auricular
Adenosina	Todas las arritmias que se refuerzan con pausas prolongadas, fibrilación auricular
Digoxina	Bloqueo AV grave, taquicardia fascicular, ritmo de la unión acelerado, taquicardia auricular
Disopiramida	QT largo y taquicardia ventricular helicoidal; conducción ventricular 1:1 con aleteo auricular; mayor riesgo de algunas taquicardias ventriculares en pacientes con cardiopatía estructural
Dofetilida	QT largo y taquicardia ventricular helicoidal
Flecainida	Conducción ventricular 1:1 con aleteo auricular; mayor riesgo de padecer algunas taquicardias ventriculares en pacientes con cardiopatía estructural; bradicardia sinusal
Ibutilida	QT largo y taquicardia ventricular helicoidal
Procainamida	QT largo y taquicardia ventricular helicoidal; conducción ventricular 1:1 con aleteo auricular; mayor riesgo de padecer algunas taquicardias ventriculares en pacientes con cardiopatía estructural
Propafenona	Conducción ventricular 1:1 con aleteo auricular; mayor riesgo de padecer algunas taquicardias ventriculares en pacientes con cardiopatía estructural; bradicardia sinusal
Quinidina	QT largo y taquicardia ventricular helicoidal, conducción ventricular 1:1 con aleteo auricular; mayor riesgo de padecer algunas taquicardias ventriculares en pacientes con una cardiopatía estructural
Sotalol	QT largo y taquicardia ventricular helicoidal, bradicardia sinusal

Nota: AV, auriculoventricular.

dros 226-2, 226-3, **226-4** y **226-5** y sirve como punto de partida para una revisión más amplia. Cuando se utilizan antiarrítmicos que reducen la conducción auricular, se debe valorar de manera escrupulosa la posibilidad de añadir un bloqueador beta o un antagonista de los conductos del calcio (verapamilo o a diltiazem) al esquema terapéutico. Esto ayuda a evitar la respuesta ventricular rápida si la fibrilación auricular se convierte en fibrilación auricular "lenta" con el tratamiento farmacológico **(fig. 226-5)**.

REGULACIÓN PROLONGADA DE LA FRECUENCIA CARDIACA. Ésta es una opción en los pacientes asintomáticos o con síntomas ocasionados por la taquicardia. En pacientes con fibrilación paroxística auricular a menudo es difícil regular la frecuencia cardiaca. En los pacientes con variedades de fibrilación auricular más persistente, la frecuencia cardiaca se regula administrando bloqueadores beta, antagonistas de los conductos del calcio (diltiazem o verapamilo), digoxina o combinaciones de éstos. Al combinar medicamentos se evitan algunos de los efectos secundarios que con frecuencia se observan con la monoterapia en dosis elevadas. Se debe hacer lo posible por regular la frecuencia cardiaca con el fin de reducir el riesgo de miocardiopatía inducida por taquicardia. En caso de fibrilación auricular persistente, una frecuencia cardiaca por arriba de 80 lpm en reposo o de 100 lpm con actividad física indican que la regulación de la frecuencia cardiaca es insatisfactoria. Se debe contemplar la posibilidad de someter al paciente a periodos de seguimiento más prolongados o a un seguimiento electrocardiográfico con valoración de la frecuencia cardiaca durante el esfuerzo.

En los pacientes sintomáticos por una regulación deficiente de la frecuencia cardiaca con tratamiento farmacológico o deterioro de la función del ventrículo izquierdo por taquicardia persistente, se puede recurrir a la ablación del haz de His/unión auriculoventricular. Dicha ablación se acompaña de la implantación de un marcapasos con sensor de actividad para mantener la frecuencia cardiaca en rangos fisiológicos. También se debe tomar en consideración la evidencia reciente de que un marcapasos en el ventrículo derecho en ocasiones puede reducir la función del ventrículo izquierdo en los posibles candidatos de una "ablación y marcapasos". También se pueden utilizar marcapasos biventriculares para reducir el riesgo de perder sincronización que ocurre con la aplicación de un marcapasos asilado en el vértice del ventrículo derecho. Las opciones terapéuticas para regular la frecuencia cardiaca se deben acompañar de anticoagulantes en todos los casos. Se están realizando estudios evaluando la supresión del riesgo embólico por medio de la eliminación quirúrgica o el aislamiento de la orejuela izquierda insertando un dispositivo endovascular que obstruye a la orejuela izquierda, lo que ofrece otra opción terapéutica y evita la necesidad de administrar anticoagulantes por tiempo indefinido.

ABLACIÓN QUIRÚRGICA Y CON CATÉTER PARA PREVENIR LA FIBRILACIÓN AURICULAR RECURRENTE. No se ha definido la estrategia óptima para la ablación, pero la mayor parte de las maniobras incorpora técnicas que aíslan bandas del músculo auricular que rodea a las venas pulmonares; estas bandas se han identificado como el origen de la mayor parte de los estímulos que incitan la fibrilación auricular. Actualmente la ablación se recomienda como alternativa del tratamiento farmacológico en los pacientes con fibrilación auricular sintomática recurrente. La fibrilación auricular se elimina en 50 a 80% de los pacientes sometidos a una ablación con catéter, dependiendo de la cronicidad de la fibrilación, y más pacientes responden a los fármacos que previamente eran ineficaces.

La ablación con catéter también es promisoria en los pacientes con variedades más persistentes de fibrilación auricular, incluso en aquellos con dilatación auricular grave. Su eficacia se ha confirmado en otros estudios y constituye una alternativa importante de la ablación del haz de His con colocación de marcapasos. Los riesgos de la ablación de la aurícula izquierda, si bien son reducidos (a menudo 2 a 4%) comprenden estenosis de la vena pulmonar, fístula auricular esofágica, fenómenos embólicos generalizados y perforación/taponamiento cardiaco.

La ablación quirúrgica de la fibrilación auricular por lo general se realiza al momento de otra cirugía de las coronarias o las válvulas y, con menos frecuencia, como procedimiento aislado. La técnica quirúrgica de Cox Maze (laberinto) fue diseñada para

FIGURA 226-5. Transición de fibrilación auricular (***A***) a aleteo auricular "lento" durante el tratamiento farmacológico de la arritmia. ***B.*** Con el ejercicio aparece una respuesta ventricular rápida con conducción auriculoventricular 1:1, lo que genera mareo (***C***).

interrumpir los circuitos de macrorreentrada que pudieran formarse en las aurículas, con lo que se evita la fibrilación auricular. Con el fin de simplificar la cirugía, las incisiones múltiples del procedimiento tradicional de Cox-Maze han sido sustituidas por una ablación lineal y aislamiento de las venas pulmonares utilizando diversas fuentes de energía.

La gravedad de los síntomas de la fibrilación auricular y las dificultades para regular el ritmo, la frecuencia o ambos con tratamiento farmacológico a menudo dictan la estrategia terapéutica óptima para la fibrilación auricular. De manera similar al método farmacológico para regular el ritmo se recomienda eliminar el tratamiento anticoagulante después de la ablación quirúrgica o con catéter. Se debe contemplar la posibilidad de realizar un seguimiento electrocardiográfico escrupuloso en busca de fibrilación auricular asintomática, especialmente en los pacientes con factores múltiples de riesgo para apoplejía, hasta que se establezcan guías sólidas. Si se ha retirado la orejuela izquierda por medio de cirugía, entonces se debe reducir el umbral para interrumpir el tratamiento anticoagulante. Después de la ablación quirúrgica o con catéter de la fibrilación auricular se deben suspender los antiarrítmicos. Sin embargo, en algunos pacientes es necesario administrar el tratamiento farmacológico que previamente era ineficaz para regular de manera satisfactoria la fibrilación auricular.

ALETEO AURICULAR Y TAQUICARDIAS AURICULARES POR MACRORREENTRADA

Las arritmias por macrorreentrada que se extienden en el miocardio auricular se conocen en conjunto como aleteo auricular (AFL). Los términos *AFL* y *taquicardia auricular por macrorreentrada* a menudo se utilizan indistintamente, pues ambas denotan una arritmia auricular de origen focalizado. El circuito típico del AFL rota en el sentido de las manecillas del reloj o en sentido contrario en la aurícula derecha alrededor del anillo de la válvula tricúspide. El límite posterior del circuito del AFL derecho se encuentra limitado por la cresta terminal, el borde de la válvula de Eustaquio y los límites superior e inferior de la vena cava superior. El aleteo auricular derecho en el sentido contrario al de las manecillas del reloj constituye casi 80% de todos los AFL con activación superior directa del tabique interauricular, lo que provoca el aspecto aserrado de las ondas P en las derivaciones electrocardiográficas II, III y aVF. La rotación en el sentido de las manecillas del reloj en el mismo circuito auricular derecho produce ondas P predominantemente positivas en las derivaciones II, III y aVF (fig. 226-4). También existe AFL con macrorreentrada del lado izquierdo, pero es mucho menos común. Este tipo de arritmia puede ser secuela de la ablación quirúrgica o con catéter para crear grandes barreras anatómicas o fomentar una conducción más lenta en la aurícula izquierda, en especial alrededor del anillo de la válvula mitral. Los AFL atípicos o las taquicardias auriculares con macrorreentrada también aparecen alrededor de las incisiones creadas durante la cirugía para corregir una cardiopatía o valvulopatía congénita, alrededor de las grandes áreas de fibrosis auricular o ambas.

El AFL clásico o del lado derecho tiene una frecuencia auricular de 260 a 300 lpm con una respuesta ventricular de 2:1, o por lo general de 130 a 150 lpm. Cuando existe un trastorno grave de la conducción auricular o cuando el paciente recibe antiarrítmicos, la frecuencia auricular puede disminuir hasta menos de 200 lpm. En este caso aparece una respuesta ventricular rápida de 1:1, especialmente durante el esfuerzo, lo que tiene efectos hemodinámicos adversos (fig. 226-5). Los AFL atípicos o las taquicardias auriculares con macrorreentrada por una incisión quirúrgica previa y fibrosis auricular son menos predecibles en términos de la frecuencia auricular y es más probable encontrar una frecuencia menor que se superpone con la que se identifica en la taquicardia auricular focal (véase más adelante en este capítulo).

En los pacientes hospitalizados a menudo se vigila la derivación V_1, por lo que existe la posibilidad de confundir una fibrilación auricular con aleteo auricular. Esto ocurre porque en el AFL típico del lado derecho y en la fibrilación auricular evidente la cresta terminal en la aurícula derecha actúa como barrera anatómica eficaz. La pared libre de la aurícula derecha, cuya despolarización eléctrica se refleja mejor en la derivación V_1, exhibe una onda uniforme de actividad auricular en ambos trastornos. La activación auricular es mucho más rápida en la fibrilación auricular y casi siempre se acompaña de intervalos auriculares variables con algunos intervalos entre las ondas P menores de 200 ms (fig. 226-6). Las demás derivaciones electrocardiográficas demuestran una despolarización auricular desorganizada característica de fibrilación auricular. Con frecuencia se observa alternancia entre aleteo y fibrilación auriculares o, con menos frecuencia, fibrilación auricular en una aurícula y aleteo en la otra, lo que dificulta la diferenciación.

℞ ALETEO AURICULAR

Estos pacientes con frecuencia reciben cardioversión con corriente directa puesto que es de esperarse una respuesta ventricular rápida por la fibrilación auricular, además de que el fracaso terapéutico medicamentoso es elevado. La actividad auricular organizada a menudo se detiene con una cardioversión externa de baja intensidad con 50 a 100 J. El riesgo de fenómenos tromboembólicos en la AFL típica es elevado y se deben administrar anticoagulantes como se describe para los pacientes con fibrilación auricular (véase antes en este capítulo).

Los pacientes asintomáticos con AFL padecen en ocasiones síntomas de insuficiencia cardiaca con disfunción grave del ventrículo izquierdo por la taquicardia. En todos los casos es importante regular la frecuencia ventricular con medicamentos o bien restablecer el ritmo sinusal. Algunas veces es difícil regular la frecuencia cardiaca administrando antagonistas de los conductos del calcio (diltiazem o verapamilo), bloqueadores beta, digoxina o una combinación de éstos. Incluso reduciendo sustancialmente la respuesta AV, por ejemplo de 4:1, la regulación de la frecuencia cardiaca puede ser transitoria y desaparece fácilmente con la actividad física o el estrés emocional. A causa de la frecuencia ventricular que por lo general es rápida, el AFL tiende a ser mal tolerado en comparación con la fibrilación auricular.

En algunos pacientes con alto riesgo anestésico conviene intentar la cardioversión farmacológica con procainamida, amiodarona o ibutilida. El tratamiento farmacológico con antiarrítmicos también mejora la eficacia de la cardioversión con corriente directa y la conservación del ritmo sinusal después de la cardioversión. Los índices de recurrencia del AFL utilizando medios farmacológicos para regular el ritmo se encuentran por arriba de 80% a un año.

En los pacientes con AFL recurrente la ablación con catéter al parecer tiene buenos resultados. Para el AFL típico del lado derecho, la línea de ablación del istmo desde el anillo tricuspídeo hasta el orificio de la vena cava inferior permite eliminar permanentemente el aleteo, con un índice de éxito superior a 90% en los centros médicos con mayor experiencia. En los individuos con taquicardia auricular por macrorreentrada o AFL por incisiones quirúrgicas previas o en áreas de fibrosis auricular, es necesario realizar un mapeo detallado del circuito de la arritmia para diseñar la mejor estrategia de ablación con el fin de interrumpir el circuito. En ciertos pacientes con fibrilación auricular y AFL típico del lado derecho, el tratamiento farmacológico ayuda a prevenir la fibrilación auricular pero no el AFL. En ese tipo de pacientes, el tratamiento combinado con antiarrítmicos y ablación del istmo de la aurícula derecha origina muchas veces fibrilación auricular y regula el aleteo auricular.

TAQUICARDIA AURICULAR MULTIFOCAL

La taquicardia auricular multifocal (*multifocal atrial tachycardia*, MAT) es la taquicardia característica de los pacientes con una neumopatía significativa. El ritmo auricular se caracteriza por al menos tres morfologías distintas de la onda P y a menudo al menos tres diferentes intervalos PR y las frecuencias auricular y ventricular suelen encontrarse entre 100 y 150 lpm. La presencia de

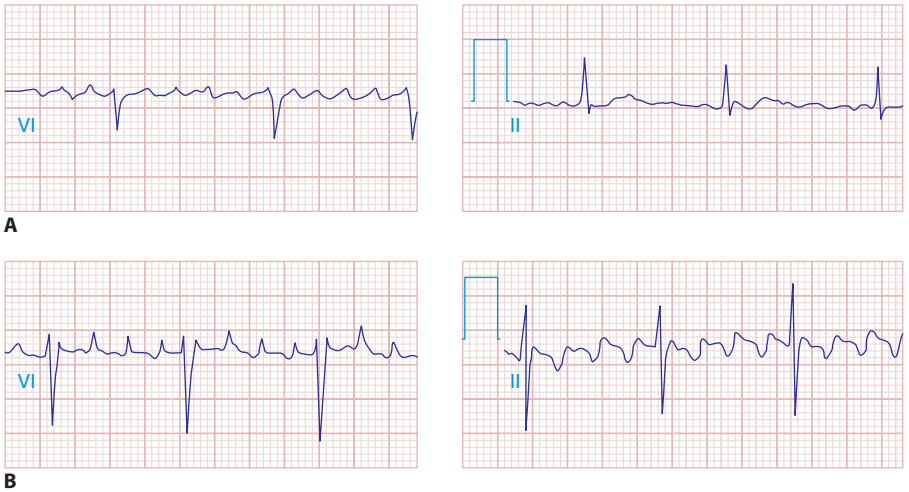

FIGURA 226-6. Aleteo y fibrilación auriculares. La fibrilación auricular desorganizada (***A***) contrasta con el aleteo auricular organizado (***B***).

una línea basal isoeléctrica distingue a esta arritmia de la fibrilación auricular (fig. 226-4). La ausencia de un ritmo sinusal interpuesto distingue a la MAT del ritmo sinusal normal con extrasístoles auriculares multifocales frecuentes, aunque esta diferenciación es tema de controversia puesto que estas vías definen a un espectro electrofisiológico.

Rx TAQUICARDIA AURICULAR MULTIFOCAL

El tratamiento de la MAT está encaminado a mejorar la enfermedad de fondo, que suele ser (aunque no invariablemente) neumopatía obstructiva o restrictiva crónica. El tratamiento con verapamilo, antagonista de los conductos del calcio, también ofrece algunos beneficios. El uso sensato de flecainida o propafenona también reduce las arritmias auriculares. Los pacientes deben ser estudiados en busca de disfunción ventricular significativa o arteriopatía coronaria antes de iniciar estos fármacos. El tratamiento con amiodarona en dosis reducidas permite regular la arritmia y los efectos adversos pulmonares de este medicamento.

TAQUICARDIAS AURICULARES FOCALES

Los dos mecanismos generales de las taquicardias auriculares (AT) focales se distinguen por las observaciones realizadas al comienzo de la taquicardia auricular y en respuesta a la administración de adenosina. Las *AT automáticas* comienzan con un periodo de "calentamiento" en los primeros 3 a 10 complejos y exhiben un patrón similar antes del término de la taquicardia. Responden a la adenosina con datos de bloqueo AV, pero también con reducción gradual e interrupción del ritmo auricular. Con frecuencia el goteo intravenoso de isoproterenol desencadena una AT. La primera onda P de la taquicardia tiene la misma morfología que el resto de las ondas. Algunas de las AT pueden son desencadenadas por una descarga del marcapasos auricular, pero no se reproduce de manera fiable con un estímulo auricular programado.

Por el contrario, la evidencia que apoya una AT por reentrada focal comprende el comienzo de la taquicardia con un estímulo auricular programado o con extrasístoles espontáneas. La onda P que encabeza la taquicardia por lo general tiene una morfología diferente a la de las ondas P que aparecen durante la AT sostenida. En respuesta a la adenosina, las AT por reentrada exhiben bloqueo AV, pero la frecuencia no suele disminuir o bien se interrumpen. En ausencia de una cardiopatía estructural, la mayor parte de las AT focales se origina en puntos anatómicos específicos. Estas ubicaciones al parecer constituyen límites anatómicos como la cresta terminal, el anillo valvular o el limbo de la fosa oval. Aparentemente las AT se originan también en las capas musculares de las venas torácicas cardiacas, es decir, la vena cava superior, el seno coronario y las venas pulmonares. La descarga repetida de estos focos actúa como mecanismo desencadenante de fibrilación auricular en la mayoría de los pacientes.

Es importante distinguir entre AT focales y taquicardias con reentrada que incorporan al nodo AV al circuito (fig. 226-7). La diferencia principal es la persistencia de la AT en presencia de bloqueo AV espontáneo, por masaje del seno carotídeo o por la administración de adenosina (fig. 226-4). La actividad auricular estimula a los ventrículos en las AT y todos los cambios en el intervalo PP que se acompañan de los cambios correspondientes en los intervalos RR; además, la relación V-A se modifica con los cambios en la frecuencia auricular. Las ondas P en la taquicardia auricular se caracterizan por retraso significativo en la conducción en el nodo AV, acortamiento del intervalo PR comparado con el intervalo RP cuando la relación entre las aurículas y los ventrículos es de 1:1 (fig. 226-7).

La onda P en la taquicardia auricular depende del sitio anatómico de origen. Además de intentar crear un bloqueo AV para establecer el diagnóstico de AT, el análisis de la morfología de las ondas P en un trazo electrocardiográfico de 12 derivaciones ayuda a excluir una reentrada al nivel del nodo AV, una taquicardia por reentrada mediada por un cortocircuito AV y una taquicardia sinusal fisiológica o inapropiada (fig. 226-7).

No siempre es posible distinguir entre taquicardia auricular automática, taquicardia por microrreentrada, taquicardia por macrorreentrada o AFL por medio de la electrocardiografía. Las taquicardias focales sostenidas tienden a ser más lentas, pero a menudo se superponen las frecuencias auriculares. Las taquicardias auriculares focales son más comunes en ausencia de cardiopatía estructural y tienden a mostrar líneas basales isoeléctricas entre las ondas P, en tanto que las AT por macrorreentrada representan una activación auricular continua y no se suele observar una línea basal isoeléctrica entre las ondas P. En los pacientes con antecedente de cirugía auricular se debe sospechar de un mecanismo de macrorreentrada. Esta distinción es menos importante durante el tratamiento inmediato, pero se debe tener en

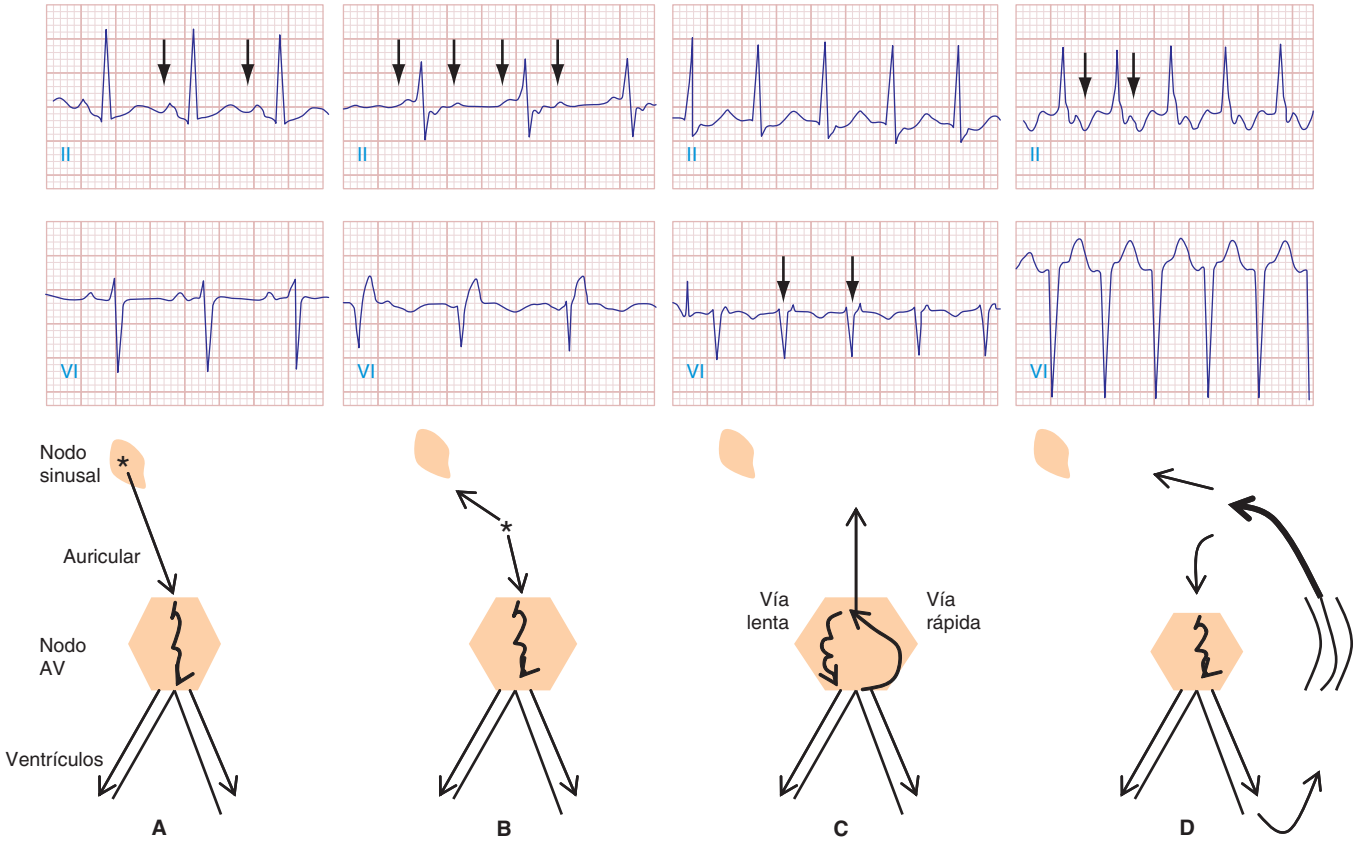

FIGURA 226-7. Patrones de activación auricular y ventricular y relaciones características de la onda P y del complejo QRS como se registra en las derivaciones II y V_1 durante la taquicardia supraventricular regular. ***A.*** Taquicardia sinusal. ***B.*** Taquicardia auricular desde la porción superior de la aurícula. ***C.*** Reentrada a nivel del nodo auriculoventricular. ***D.*** Taquicardia supraventricular ortodrómica mediada por una vía accesoria.

cuenta para las estrategias de ablación y los resultados esperados (véase antes en este capítulo).

TAQUICARDIA AURICULAR

El tratamiento farmacológico de las AT suele ser similar al que se emplea para la fibrilación y aleteo auriculares. Los fármacos bloqueadores del nodo AV se administran cuando la respuesta ventricular es rápida. La administración intravenosa de procainamida o amiodarona permite interrumpir la taquicardia. Las taquicardias que no responden al tratamiento farmacológico pueden interrumpirse con cardioversión eléctrica. No suele ser necesario administrar anticoagulantes antes del tratamiento a menos que exista evidencia de dilatación auricular, con un diámetro de la aurícula izquierda mayor de 5 cm y con un riesgo elevado de fibrilación auricular o el antecedente de fibrilación auricular paroxística concomitante. La mayor parte de las AT focales responde a la ablación con catéter. En los pacientes que no responden al tratamiento médico o que se encuentran renuentes a recibir medicamentos durante un tiempo prolongado se debe considerar esta opción, con la que se obtiene un índice de curación cercano a 90%. Cuando la AT se origina cerca del haz de His o en un foco situado en la aurícula izquierda el peligro del procedimiento aumenta, por lo que se debe hacer lo posible para establecer el probable origen de la AT analizando la morfología de la onda P en un trazo electrocardiográfico de 12 derivaciones antes del procedimiento.

TAQUICARDIAS DEL NODO AV

Taquicardia por reentrada en el nodo AV. La AVNRT es la taquicardia supraventricular uniforme y paroxística más común. Es más frecuente en mujeres que en varones y por lo general se manifiesta entre la segunda y cuarta décadas de la vida. En términos generales, las AVNRT tienden a ocurrir en ausencia de cardiopatía estructural y por tanto son bien toleradas. En presencia de hipertensión u otras cardiopatías estructurales que limitan el llenado ventricular se pueden acompañar de hipotensión o síncope.

Las AVNRT son consecuencia de dos vías electrofisiológicas diferentes para la conducción en el complejo sincitial de fibras musculares que forman parte del nodo AV. La vía más rápida ubicada en la porción más superior del nodo tiene un periodo refractario más prolongado, en tanto que la vía inferior en la región del nodo AV conduce con mayor lentitud pero tiene un periodo refractario más breve. La falta de homogeneidad de la conducción y el periodo refractario breve en ocasiones tienen como resultado un circuito de reentrada como respuesta a un estímulo prematuro. Si bien la conducción se realiza a lo largo de ambas vías durante el ritmo sinusal, sólo se manifiesta la conducción sobre la vía más rápida y, por lo tanto, el intervalo PR es normal. Las extrasístoles auriculares que aparecen en un intervalo de acoplamiento crítico se bloquean en la vía más rápida puesto que su periodo refractario es más prolongado y se conducen con mayor lentitud sobre la vía lenta. Cuando la conducción es lo suficientemente lenta, la vía rápida bloqueada recupera su excitabilidad y las aurículas se activan sobre la vía rápida para completar el circuito. La activación repetitiva en sentido distal y lenta en sentido proximal produce la taquicardia típica por reentrada en el nodo AV (fig. 226-7).

DATOS ELECTROCARDIOGRÁFICOS DE LA AVNRT. Las extrasístoles auriculares que desencadenan la AVNRT por lo general persisten durante un intervalo PR que es compatible con una conducción a través de la vía lenta. Las AVNRT se manifiestan típicamente como taquicardia de complejos QRS estrechos con frecuencias que varían de 120 a 250 lpm. El patrón de onda QRS-P que acompaña a la AVNRT típica es bastante característico, con activación simultánea de las aurículas y ventrículos por un circuito de reentrada a nivel del nodo AV. La onda P con frecuencia queda oculta dentro del complejo QRS y es invisible o bien distorsiona la porción inicial o terminal del complejo QRS (fig. 226-7). La activación auricular originada en la región del nodo AV crea una deflexión negativa que es generada por la despolarización auricular retrógrada.

Algunas AVNRT aparecen durante la activación en dirección inversa, y se conducen por la vía rápida y regresan a través de la vía lenta. Esta forma de AVNRT ocurre con menos frecuencia y produce un intervalo RP prolongado durante la taquicardia con onda P negativa en las derivaciones V_2, V_3 y aVF. Esta variedad atípica de AVNRT es precipitada con mayor facilidad por el estímulo ventricular.

TAQUICARDIA POR REENTRADA EN EL NODO AURICULOVENTRICULAR

TRATAMIENTO INMEDIATO. El tratamiento está encaminado a modificar la conducción en el nodo AV. El estímulo vagal, como ocurre con la maniobra de Valsalva o el masaje del seno carotídeo, reduce la velocidad de la conducción en el nodo AV lo suficiente como para suspender la AVNRT. En los pacientes en quienes las maniobras físicas no interrumpen la taquiarritmia por lo general responden a la administración intravenosa de 6 a 12 mg de adenosina. La administración intravenosa de bloqueadores beta o antagonistas de los conductos del calcio se considera tratamiento de segunda línea. En caso de deterioro hemodinámico, la cardioversión sincrónica con la onda R con corriente directa utilizando de 100 a 200 J permite interrumpir la taquiarritmia.

PREVENCIÓN. La prevención se realiza administrando fármacos que reducen la conducción en la vía anterógrada lenta, por ejemplo, los digitálicos, bloqueadores beta o antagonistas de los conductos del calcio. Cuando existe antecedente de AVNRT desencadenada por el ejercicio, el uso de bloqueadores beta con frecuencia elimina los síntomas en los pacientes que no responden al tratamiento farmacológico dirigido hacia la vía anterógrada lenta, pero también se puede contemplar la posibilidad de administrar fármacos clase IA o IC encaminados a modificar la conducción en la vía rápida.

La ablación con catéter para eliminar o modificar la conducción en la vía lenta elimina eficaz y permanentemente las AVNRT. En los pacientes con AVNRT recurrente que genera síntomas significativos o frecuencias cardiacas por arriba de 200 lpm y los casos de incumplimiento terapéutico se debe considerar la posibilidad de utilizar la ablación. La ablación con catéter es curativa en más de 95% de los pacientes con reentrada en el nodo AV. El riesgo de bloqueo AV por ablación, que es indicación para colocar un marcapasos a permanencia, es cercano a 1%. Este peligro se puede reducir aún más utilizando técnicas de crioablación cuando la vía lenta se encuentra en estrecha proximidad a un nodo AV compacto.

Taquicardias de la unión AV. Estas taquicardias también aparecen en caso de una mayor automaticidad normal, automaticidad anormal o actividad desencadenada. Estas taquicardias se acompañan o no de conducción retrógrada hacia las aurículas y las ondas P son disociadas o bien generan una conducción intermitente y activación precoz de la unión. Estas arritmias ocurren como manifestación del incremento del tono adrenérgico o como efecto farmacológico en los pacientes con disfunción del nodo sinusal o después de una ablación quirúrgica o con catéter. También puede ser manifestación de intoxicación digitálica. La manifestación más común de intoxicación digitálica es la regularización súbita de la respuesta a la fibrilación auricular. La taquicardia de la unión por intoxicación digitálica no suele acompañarse de conducción retrógrada. La actividad sinusal aparece disociada o bien origina latidos de captura intermitentes con intervalo PR largo. Si la frecuencia cardiaca es mayor de 50 y menor de 100 lpm se denomina *ritmo acelerado de la unión*. Algunos ritmos automáticos tienen aspecto de AVNRT que no conduce a las aurículas. Los eventos desencadenantes de la taquicardia ofrecen indicios para establecer el diagnóstico correcto. El inicio de la taquicardia sin extrasístoles auriculares con aceleración gradual de la frecuencia sugiere un foco automático.

TAQUICARDIAS DE LA UNIÓN AURICULOVENTRICULAR

El objetivo del tratamiento de las taquicardias automáticas/desencadenadas de la unión es reducir el estímulo adrenérgico y antagonizar la intoxicación digitálica, si ésta está presente. Ante la sospecha de intoxicación digitálica el tratamiento con digoxina se interrumpe y la administración de fragmentos de anticuerpos específicos contra digoxina antagoniza con rapidez la intoxicación si la taquicardia produce síntomas significativos y está indicado suspenderla de inmediato. La taquicardia de la unión por automatismo anormal se corrige con bloqueadores beta. También se puede intentar el tratamiento con antiarrítmicos de la clase IA o IC. Para la taquicardia de la unión automática e incesante se puede realizar una ablación focal con catéter, pero el riesgo de bloqueo auriculoventricular aumenta.

TAQUICARDIA GENERADA POR VÍAS ACCESORIAS

Las taquicardias generadas en vías accesorias (*accessory pathways*, AP) entre las aurículas y ventrículos por lo general se manifiestan con complejos QRS normales con intervalo RP largo o corto. Se deben considerar como parte del diagnóstico diferencial de otras taquicardias con complejos estrechos. La mayor parte de las taquicardias generadas en vías accesorias comprende circuitos grandes de macrorreentrada que abarcan a los ventrículos (fig. 226-7). Por lo tanto, el hecho de llamar a estas arritmias "supraventriculares" es en realidad un error y merecen describirse por separado.

Las vías accesorias por lo general conducen con rapidez tanto en dirección anterógrada como retrógrada. En ausencia de vías accesorias, el im-

pulso sinusal activa a los ventrículos a través del nodo AV y el sistema de His-Purkinje, lo que da origen a un intervalo PR de 120 a 200 ms. Cuando existe una vía de la conducción en sentido anterógrado, el impulso sinusal no pasa a través del nodo AV y activa con rapidez a los ventrículos, lo que da origen a una preexcitación ventricular. El resultado es un intervalo PR más corto de lo esperado. Además, puesto que la activación ventricular inicial es generada por la conducción de músculo a músculo, a diferencia de la propagación rápida de la activación por el sistema His-Purkinje, la porción inicial del complejo QRS es mal definido, originando la "onda delta" característica. La porción restante del complejo QRS en el ritmo sinusal es creado por la fusión de la activación ventricular por el frente de la onda a través de la red de Purkinje y la propagación continua de la activación desde el sitio de inserción de la vía accesoria **(fig. 226-8)**. Algunos datos de preexcitación ventricular son evidencia de ritmo sinusal, intervalo PR corto y presencia de onda delta.

Las vías accesorias más comunes conectan a la aurícula izquierda con el ventrículo ipsolateral, seguidas de las vías accesorias de la cara posterior del tabique, la pared libre del lado derecho y la cara anterior del tabique. Las vías accesorias por lo general se insertan en la aurícula hacia el miocardio ventricular adyacente. Sin embargo algunas vías, en particular aquellas que se originan en la aurícula derecha, tienen una inserción ventricular lejos del surco auriculoventricular en los fascículos. Estas vías tienden a ser más largas, conducen con mayor lentitud y se conocen como *vías accesorias auriculofasciculares*. Las vías accesorias auriculofasciculares son únicas en el sentido de que tienden a poseer una conducción anterógrada descendente gradual.

Entre el nodo AV y los fascículos pueden existir otras vías accesorias. Estas vías se conocen como *fibras de Mahaim* y por lo general se manifiestan por un intervalo PR normal con onda delta.

Los pacientes con manifestaciones de preexcitación y síndrome de WPW por lo general sufren taquicardias por macrorreentrada y respuesta rápida a la fibrilación auricular (fig. 226-8). La taquicardia por macrorreentrada más común que acompaña al síndrome de WPW se conoce como *reentrada AV ortodrómica*. La activación ventricular ocurre a través del nodo AV y el sistema de His-Purkinje. La conducción que regresa exhibe reentrada a las aurículas a través de la conducción retrógrada sobre las vías accesorias. El circuito de reentrada se forma por la falta de homogeneidad en la conducción y por el periodo refractario de las vías de reentrada y el nodo AV normal.

En forma característica, las vías accesorias poseen una conducción más rápida y un periodo refractario más prolongado que el nodo AV. Por lo general las vías accesorias no muestran evidencia de conducción anterógrada descendente. Algunas extrasístoles auriculares bloquean una vía accesoria y conducen de manera descendente a través del nodo AV o con lentitud suficiente como para permitir la recuperación retrógrada de la activación de la vía accesoria y, a su vez, de la aurícula (fig. 226-7). Esta activación auricular retrógrada a través de la vía accesoria se conoce como *eco del latido*. Si el patrón se repite aparece una taquicardia. Rara vez los circuitos de reentrada se invierten de manera que los impulsos alcanzan los ventrículos a través de las vías accesorias y conducen en sentido retrógrado a través de las aurículas por medio del sistema His-Purkinje y del nodo AV; esto se conoce como *reentrada AV antidrómica* y/o *macrorreentrada por preexcitación*, con activación de la totalidad del ventrículo en la cual el estímulo se origina en el sitio de inserción de la vía accesoria. Aunque es poco común, es importante identificar a la taquicardia supraventricular antidrómica. El patrón electrocardiográfico durante la taquicardia simula una taquicardia ventricular que se origina del sitio de inserción ventricular de la vía accesoria. La presencia de una preexcitación similar o menor durante el ritmo sinusal proporciona un indicio útil para el diagnóstico.

La segunda causa más común, y en potencia la arritmia más grave que acompaña al síndrome de WPW, es la fibrilación auricular de conducción rápida. Casi 50% de los pacientes con evidencia de vías accesorias tiene predisposición a padecer episodios de fibrilación auricular. En los pacientes con conducción anterógrada rápida desde las aurículas hasta los ventrículos sobre la vía accesoria, ésta puede conducir con rapidez en respuesta a la fibrilación auricular. La respuesta ventricular rápida provoca deterioro hemodinámico e incluso precipita una fibrilación ventricular. El patrón del QRS durante la fibrilación auricular en los pacientes con preexcitación manifiesta adquiere un aspecto bastante anómalo y cambia de un latido a otro con base en la variabilidad y el grado de función de la activación sobre el nodo AV (fig. 226-8).

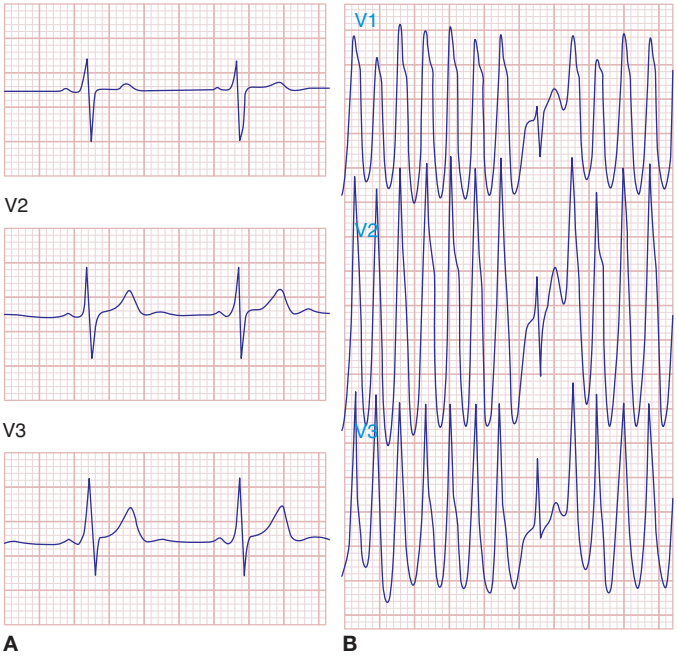

FIGURA 226-8. *A.* Trazos de ritmo sinusal en las derivaciones V_1 a V_3 con evidencia de síndrome de Wolf-Parkinson-White, intervalo PR corto y onda delta. ***B.*** Durante la fibrilación auricular se observa conducción rápida a los ventrículos, lo que genera taquicardia con complejos QRS anchos, irregularidad notable de la respuesta ventricular y de la morfología del complejo QRS.

Vías accesorias ocultas. En casi 50% de los pacientes con vías accesorias no hay conducción anterógrada sobre dichas vías; sin embargo la conducción retrógrada persiste. Como consecuencia, la vía accesoria no se manifiesta en el ritmo sinusal y sólo se registra durante las taquicardias sostenidas. La presencia de una vía accesoria oculta se sospecha por el tiempo y patrón de activación auricular durante la taquicardia: la onda P por lo general se continúa con activación ventricular y un intervalo RP corto (fig. 226-7). Muchas vías accesorias conectan al ventrículo izquierdo con la aurícula izquierda, y el patrón de activación auricular durante la taquicardia a menudo genera ondas P negativas en las derivaciones I y aVL. El circuito de la taquicardia y, por tanto, sus manifestaciones electrocardiográficas durante la taquicardia ortodrómica, son idénticos en ambos pacientes con preexcitación evidente durante el ritmo sinusal y en aquellos con vías accesorias ocultas. Los pacientes con vías accesorias ocultas, aunque son propensos a padecer episodios de fibrilación auricular, no se encuentran en peligro de desarrollar una respuesta ventricular rápida a la fibrilación auricular.

Algunas vías accesorias conducen con extremada lentitud en sentido retrógrado, lo que da origen a una conducción retrógrada más larga y a un intervalo RP más prolongado durante la taquicardia (*taquicardia con intervalo RP prolongado*). Gracias a esta conducción notablemente reducida no es necesaria una reducción adicional de la conducción creada por extrasístoles auriculares para que sobrevenga la taquicardia. Estos pacientes tienen una mayor predisposición a padecer episodios frecuentes de taquicardia que muchas veces constituyen taquicardias "incesantes" y miocardiopatía del ventrículo izquierdo inducida por la taquicardia. El diagnóstico correcto de la taquicardia con intervalo RP largo se sospecha por el patrón de inicio y por la morfología de la onda P. No obstante, a menudo es necesario realizar una evaluación electrofisiológica para establecer el diagnóstico.

Rx TAQUICARDIAS MEDIADAS POR VÍAS ACCESORIAS

El tratamiento inmediato de las taquicardias ortodrómicas con macrorreentrada mediadas por vías accesorias es similar al de la reentrada del nodo AV y su finalidad es modificar la conducción en el nodo AV. El estímulo vagal con la maniobra de Valsalva y la presión sobre el seno carotídeo reducen la conducción lo suficiente en el nodo AV como para interrumpir una AVRT. La administración intravenosa de 6 a 12 mg de adenosina es el tratamiento farmacológico de primera línea; también son efectivos los antagonistas de los conductos del calcio, verapamilo o diltiazem, y los bloqueadores beta por vía intravenosa. En los pacientes que muestran manifestaciones de preexcitación y fibrilación auricular el objetivo del tratamiento es prevenir la respuesta ventricular rápida. En las situaciones que ponen en peligro la vida se aplica cardioversión con corriente directa para suspender la fibrilación auricular. En las situaciones que no ponen en peligro la vida, la administración de 15 mg/kg de procainamida intravenosa a lo largo de 20 a 30 min reduce la respuesta ventricular y permite organizar y suspender la fibrilación auricular. También se puede emplear ibutilida para facilitar la

suspensión de la fibrilación auricular. Algunos casos de fibrilación auricular se acompañan de conducción rápida sobre el nodo AV y las vías accesorias. Se debe tener precaución al intentar reducir la velocidad de la conducción del nodo AV con digoxina o verapamilo; cuando se administran por vía intravenosa estos fármacos aumentan la frecuencia cardiaca en la vía accesoria, poniendo al paciente en peligro de padecer fibrilación ventricular. La digoxina acorta directamente el periodo refractario de las vías accesorias y por lo tanto acelera la frecuencia ventricular. El verapamilo acorta el periodo refractario en forma indirecta al causar vasodilatación e incremento reflejo en el tono simpático.

La administración prolongada de bloqueadores beta, verapamilo o diltiazem por vía oral previene las taquicardias supraventriculares recurrentes por reentrada generadas por vías accesorias. En los pacientes con evidencia de fibrilación auricular y respuesta ventricular rápida y en aquellos con taquicardia supraventricular recurrente a pesar de la administración de fármacos que bloquean el nodo AV, se debe valorar con cuidado la administración de antiarrítmicos de la clase IA o IC, como quinidina, flecainida o propafenona, que reducen la velocidad de la conducción y prolongan el periodo refractario en las vías accesorias.

Los pacientes con antecedente de taquicardia supraventricular (SVT) sintomática recurrente, SVT incesante y SVT con frecuencia cardiaca mayor de 200 lpm son candidatos posibles para una ablación con catéter. Los pacientes con conducción anterógrada rápida demostrada sobre una vía accesoria o con posible conducción rápida también son candidatos para una ablación con catéter. La ablación con catéter ha demostrado éxito en más de 95% de los pacientes con síndrome documentado de WPW y al parecer es eficaz independientemente de la edad. El peligro de la ablación con catéter es mínimo y depende sobre todo de la ubicación de la vía accesoria. La ablación de una vía accesoria cercana al haz de His puede generar un bloqueo cardiaco, en tanto que la ablación en la aurícula izquierda tiene un riesgo mínimo pero definitivo de provocar fenómenos tromboembólicos. Estos peligros se deben sopesar contra la posibilidad de complicaciones graves por deterioro hemodinámico, la posibilidad de fibrilación ventricular y la gravedad de los síntomas del paciente con taquicardia mediada por alguna vía accesoria.

Los pacientes con datos de preexcitación ventricular sin antecedente de arritmia merecen consideración especial. En algunos la primera manifestación de arritmia es una SVT rápida o, aunque de riesgo reducido (<1%), una fibrilación auricular con respuesta rápida que pone en peligro la vida. Los pacientes con preexcitación intermitente durante la vigilancia electrocardiográfica o pérdida repentina de la conducción a través de una vía accesoria durante una prueba de esfuerzo, tienen un riesgo reducido de padecer fibrilación auricular con respuesta ventricular rápida que ponga en peligro la vida. Los demás pacientes deben recibir información sobre los riesgos y opciones terapéuticas antes de que padezcan una arritmia documentada.

TAQUIARRITMIAS VENTRICULARES

EXTRASÍSTOLES VENTRICULARES (VPC)

El origen de las extrasístoles ventriculares fuera de la red de Purkinje genera una activación ventricular lenta y complejos QRS amplios que por lo general tienen duración mayor de 140 ms. Las extrasístoles ventriculares son comunes y su frecuencia aumenta con la edad y en presencia de una cardiopatía estructural. Algunas poseen cierto grado de periodicidad que se ha incorporado al léxico electrocardiográfico. Por ejemplo, existe el patrón de *bigeminismo*, en el cual después de cada latido sinusal aparece una extrasístole ventricular o el *trigeminismo*, en el que aparece una extrasístole ventricular, después de dos latidos sinusales. Otras veces la morfología de las extrasístoles ventriculares difiere, por lo que se conocen como *multiformes*. Dos extrasístoles ventriculares consecutivas se denominan *pares* o *dobletes*. Tres a cuatro extrasístoles consecutivas constituyen una *taquicardia ventricular* cuando la frecuencia se encuentra por arriba de 100 lpm. Si las extrasístoles ventriculares repetitivas se interrumpen de manera espontánea y tienen una duración mayor a tres latidos, la arritmia se conoce como *taquicardia ventricular no sostenida*.

Las extrasístoles auriculares con conducción ventricular aberrante también pueden crear complejos QRS anchos y prematuros. En ocasiones es difícil distinguir cuándo una onda P prematura cae sobre la onda T precedente y es necesario recurrir a otros criterios para establecer el diagnóstico. El patrón del complejo QRS de las extrasístoles ventriculares no adquiere el patrón típico de bloqueo de la rama derecha o izquierda del haz de His puesto que la morfología del complejo se acompaña de una conducción auricular aberrante y anormal. En ocasiones, las extrasístoles ventriculares se originan en la red de Purkinje de los ventrículos, en cuyo caso el patrón del complejo QRS es aberrante. Otras veces es necesario obtener un trazo electrocardiográfico de 12 derivaciones de las extrasístoles ventriculares para identificar datos morfológicos útiles del complejo QRS para confirmar su origen ventricular. Por lo general las extrasístoles ventriculares se acompañan de una "pausa compensadora completa", es decir, la duración entre el último complejo QRS antes de la extrasístole y el siguiente es igual al doble de la frecuencia sinusal (fig. 226-3). Las extrasístoles ventriculares no suelen conducirse hacia las aurículas. Si una extrasístole ventricular se conduce hasta la aurícula no lo hace con tiempo suficiente como para reiniciar la actividad del nodo sinusal. Como consecuencia, la actividad sinusal consta de una onda anterógrada desde el nodo sinusal encontrando cierto retraso en el nodo AV o el sistema His-Purkinje por el bloqueo inducido por la extrasístole ventricular, o bien choca con la onda auricular retrógrada. La actividad sinusal continúa sin alteraciones, lo que da origen a un retraso en el siguiente complejo QRS (fig. 226-3). En ocasiones la extrasístole ventricular aparece en una etapa muy temprana, generando una conducción retrógrada hacia la aurícula con restablecimiento del nodo sinusal; la pausa que se origina es menor que la pausa compensadora. Las extrasístoles ventriculares que no repercuten sobre el impulso sinusal se denominan *extrasístoles ventriculares interpoladas*. Un foco ventricular que descarga en forma repetitiva a un intervalo fijo produce diversos grupos de extrasístoles ventriculares, lo que depende de la frecuencia sinusal. Este tipo de foco se conoce como *foco parasistólico* puesto que la descarga no es mediada por la actividad sinusal ni por los complejos QRS conducidos. La extrasístole ventricular aparece a intervalos fijos de números enteros o múltiplos. Los grupos variables de extrasístoles en relación con el complejo QRS de fondo y el intervalo fijo entre los complejos de origen ventricular proporcionan la información diagnóstica necesaria para identificar el foco parasistólico.

Rx EXTRASÍSTOLES VENTRICULARES

El umbral para iniciar el tratamiento de las extrasístoles ventriculares es elevado y está encaminado principalmente a eliminar los síntomas más pronunciados de las palpitaciones. Las extrasístoles ventriculares con una frecuencia suficiente pueden causar una miocardiopatía reversible. La hipofunción del ventrículo izquierdo en caso de bigeminismo ventricular o taquicardia ventricular frecuente no sostenida despierta la posibilidad de miocardiopatía que es reversible al regular la arritmia ventricular. En ausencia de una cardiopatía estructural, las extrasístoles ventriculares no parecen tener importancia para el pronóstico. En los pacientes con una cardiopatía estructural las extrasístoles frecuentes y salvas de taquicardia ventricular no sostenida tienen importancia para el pronóstico y permiten anticipar el mayor riesgo de muerte cardiaca súbita. Sin embargo, no existe algún estudio que haya documentado que la eliminación de las extrasístoles ventriculares con antiarrítmicos reduzca el riesgo de muerte por arritmia en los pacientes con cardiopatía estructural grave. De hecho, los tratamientos medicamentosos que reducen la conducción miocárdica o que favorecen la dispersión del periodo refractario en realidad aumentan el riesgo de arritmias que ponen en peligro la vida (alargamiento medicamentoso del intervalo QT y taquicardia ventricular helicoidal) pese a la eliminación eficaz de las extrasístoles ventriculares.

RITMO IDIOVENTRICULAR ACELERADO (AIVR)

El término ritmo idioventricular acelerado (*accelerated idioventricular rhythm*, AIVR) se refiere al ritmo ventricular que se caracteriza por la presencia de tres o más complejos con una frecuencia >40 y <120 lpm. El mecanismo de la arritmia que causa la AIVR es al parecer una automaticidad anormal. Por definición, existe superposición entre la AIVR y la taquicardia ventricular "lenta"; ambos ritmos tienen una frecuencia de 90 a 120 latidos por minuto. Puesto que la AIVR tiende a ser benigna con diversas consecuencias terapéuticas, vale la pena intentar distinguirla de la VT "lenta". La AIVR tiene en forma característica un inicio y término graduales y mayor variabilidad en ciclos largos. Por lo general es una arritmia breve que cesa en forma espontánea y en ocasiones se observa en ausencia de una cardiopatía estructural, pero con frecuencia aparece después de un infarto del miocardio, intoxicación por cocaína, miocarditis aguda, intoxicación digitálica y en el posoperatorio de una cirugía cardiaca. Existen variedades sostenidas de AIVR, especialmente en caso de un infarto agudo del miocardio y en el posoperatorio. La AIVR sostenida se acompaña de deterioro hemodinámico puesto que se pierde la sincronía AV. Los pacientes con infarto del ventrículo derecho por oclusión de la porción proximal de la coronaria derecha son más propensos a padecer bradiarritmia y las consecuencias hemodinámicas de la AIVR. En estos pacientes, la aceleración de la frecuencia auricular, ya sea con la administración cautelosa de atropina o con marcapasos auricular, pueden ser una consideración terapéutica de importancia.

TAQUICARDIA VENTRICULAR

Las taquicardias ventriculares (VT) se originan por debajo del haz de His con frecuencias >100 lpm; la mayor parte tiene una frecuencia >120 lpm. Es po-

sible observar VT sostenidas con frecuencias <120 lpm e incluso <100 lpm, en particular cuando se administran antiarrítmicos que reducen la frecuencia cardiaca. A causa de la superposición en las frecuencias en la AIVR, algunas veces se pueden utilizar las características electrocardiográficas de la arritmia y las circunstancias clínicas para distinguir ambos tipos de taquicardia. La taquicardia ventricular sostenida lenta tiene menos probabilidades de exhibir un periodo de calentamiento en la frecuencia y las oscilaciones marcadas en la duración del ciclo con la AIVR, y es más probable que ocurra en el caso de un infarto crónico o una miocardiopatía con menor probabilidad en infarto agudo o miocarditis. Es obvio que puede existir superposición significativa. Por lo general la taquicardia ventricular lenta comienza con un estímulo programado y se ha encontrado que representa un circuito de macrorreentrada grande en las enfermedades crónicas del miocardio que fomentan una conducción notablemente lenta.

Los complejos QRS durante la taquicardia ventricular pueden ser uniformes (monomorfos) o bien varíar de un latido a otro (polimorfos). La taquicardia ventricular polimorfa en los pacientes con intervalos QT largos durante el ritmo basal por lo general se denomina *taquicardia ventricular helicoidal*. La taquicardia ventricular helicoidal acompañada de intervalo QT largo y que oscila en forma notable alrededor de la línea basal en la mayor parte de las derivaciones electrocardiográficas revisadas simula el "punto atrás" de la costura **(fig. 226-9)**.

La taquicardia ventricular monomorfa sugiere un foco estable de taquicardia en ausencia de una cardiopatía estructural o de un sustrato anatómico fijo que pueda crear el sustrato para un circuito estable de taquicardia ventricular por reentrada en presencia de un problema estructural. La taquicardia ventricular monomorfa tiende a ser reproducible y recurrente y puede iniciarse con marcapasos y con un estímulo ventricular programado. Por el contrario, la taquicardia ventricular polimorfa sugiere un proceso dinámico o inestable y es menos reproducible. La taquicardia ventricular polimorfa es desencadenada por isquemia aguda, miocarditis o cambios dinámicos en el intervalo QT, con incremento en la dispersión del periodo refractario ventricular. Las taquicardias ventriculares polimorfas no se desencadenan con fiabilidad con marcapasos o con estímulos programados.

Para distinguir a las VT sostenidas de las no sostenidas se utilizan 30 segundos. La VT con inestabilidad hemodinámica que requiere de su terminación antes de 30 s, o aquella que se interrumpe con un desfibrilador implantable también suelen clasificarse como sostenidas. El aleteo ventricular tiene el aspecto de una onda sinusoidal en el trazo electrocardiográfico y tiene una frecuencia >250 lpm. Una frecuencia rápida acoplada con una arritmia con onda sinusoidal hace imposible identificar la morfología de complejos QRS aislados. Cuando se inicia la administración de fármacos antiarrítmicos puede observarse la aparición de un complejo QRS en forma sinusoidal incluso con frecuencias de 200 lpm. La fibrilación ventricular se caracteriza por activación ventricular por completo desorganizada en el trazo electrocardiográfico de superficie. Las arritmias ventriculares polimorfas, el aleteo ventricular y la fibrilación ventricular siempre producen trastorno hemodinámico si se permite su continuación. La estabilidad hemodinámica de las taquicardias ventriculares monomorfas depende de la presencia y gravedad de la cardiopatía estructural de fondo, la ubicación del sitio de origen de la arritmia y la frecuencia cardiaca.

Es importante distinguir la taquicardia ventricular monomorfa de las SVT con conducción ventricular aberrante por bloqueo de la rama derecha o izquierda del haz de His.

El trazo electrocardiográfico basal de 12 derivaciones o en ritmo sinusal proporciona indicios importantes para establecer el diagnóstico correcto de taquicardia de complejos anchos. La presencia de complejos QRS aberrantes que corresponden con exactitud al ritmo de complejo ancho sugiere el diagnóstico de taquicardia supraventricular. Los patrones del complejo QRS en los bloqueos de la rama derecha o izquierda que no corresponden a la forma del complejo QRS, que son más anchos que el QRS durante la taquicardia de complejos anchos, apoya el diagnóstico de taquicardia ventricular. La mayoría de los pacientes con VT tienen una cardiopatía estructural y exhiben una onda Q de infarto del miocardio previo durante el ritmo sinusal. Se describen excepciones importantes a esta regla (véase más adelante en este capítulo). Por último, la presencia de un patrón de QRS de preexcitación en el electrocardiograma de 12 derivaciones en ritmo sinusal sugiere que el ritmo de complejo ancho representa una arritmia auricular, como aleteo auricular o taquicardia auricular focal con conducción rápida sobre una vía accesoria o taquicardia antidrómica con macrorreentrada (fig. 226-8). Si la arritmia es irregular con complejos QRS cambiantes se debe contemplar la posibilidad de fibrilación auricular con preexcitación ventricular.

Con la excepción de algunas taquicardias idiopáticas del infundíbulo ventricular, la mayor parte de las VT no responde al estímulo vagal del masaje del seno carotídeo, la maniobra de Valsalva o la administración de adenosina. La administración intravenosa de verapamilo, adenosina o ambos no se recomienda como prueba diagnóstica. El verapamilo se ha vinculado con colapso hemodinámico cuando se administra en pacientes con cardiopatía estructural y taquicardia ventricular.

Los pacientes con VT a menudo exhiben disociación AV. La presencia en la exploración física de ondas *a* intermitentes y primer ruido cardiaco variable son compatibles con disociación AV. Esta disociación se caracteriza por captura sinusal o latidos de fusión. La presencia de una conducción ventriculoauricular de 1:1 no descarta el diagnóstico de taquicardia ventricular.

Otras características en el trazo electrocardiográfico de 12 derivaciones durante la taquicardia que sugieren VT son: 1) un complejo QRS con duración >140 ms en ausencia de tratamiento farmacológico, 2) plano frontal del eje QRS hacia arriba y el lado derecho, 3) complejos QRS anormales que carecen de las características típicas de bloqueo de las ramas derecha o izquierda del haz de His y 4) porción inicial del complejo QRS mal definida **(fig. 226-10)**. En el **cuadro 226-6** figura un resumen útil de los criterios electrocardiográficos que han evolucionado con base en las características descritas de las taquicardias ventriculares.

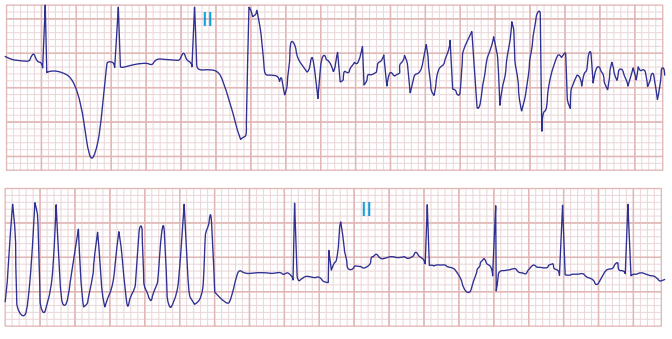

FIGURA 226-9. Ritmo sinusal con intervalo QT largo y arritmia ventricular polimorfa (*torsade de pointes*). En ritmo sinusal se observan ondas T alternantes muy evidentes.

Rx TAQUICARDIA/FIBRILACIÓN VENTRICULARES

Las taquicardias ventriculares polimorfas sostenidas, el aleteo y fibrilación ventriculares causan colapso hemodinámico inmediato. Es necesario aplicar una desfibrilación asincrónica de urgencia con al menos 200 J de energía monofásica o 100 J de energía bifásica. La energía se suministra en forma sincronizada para evitar los retrasos relacionados con la percepción del complejo QRS. Si la arritmia persiste se aplican varias descargas utilizando la energía máxima del desfibrilador para aumentar la posibilidad de una reanimación exitosa. Además se administran lidocaína, amiodarona o ambas por vía intravenosa, pero esto no debe retrasar la desfibrilación.

Para cualquier ritmo monomorfo de complejos anchos que altera la hemodinamia es necesario aplicar de inmediato descargas eléctricas sincrónicas con la onda R. El paciente recibirá sedación consciente si lo permite el estado hemodinámico. Para los pacientes con una taquicardia de complejos anchos bien tolerada, se debe establecer el diagnóstico apropiado con base en criterios electrocardiográficos estrictos (cuadro 226-6). Por lo general el tratamiento farmacológico para interrumpir una VT monomorfa es poco satisfactorio (<30%). Se puede recurrir a la administración intravenosa de procainamida, lidocaína o amiodarona. Si persiste la arritmia, una medida apropiada es la cardioversión sincrónica con la onda R después de aplicar la sedación consciente. Algunos pacientes con taquicardias focales del infundíbulo ventricular (véase más adelante en este capítulo) que exhiben taquicardia ventricular automática o desencadenada responden a la administración intravenosa de bloqueadores beta. La taquicardia ventricular septal idiopática del ventrículo izquierdo (véase más adelante en este capítulo) responde únicamente a la administración intravenosa de verapamilo.

La taquicardia ventricular en los pacientes con una cardiopatía estructural casi siempre se corrige con la implantación de un ICD para evitar las recurrencias esperadas de taquicardia ventricular. Estos dispositivos ofrecen un marcapasos rápido y descargas eléctricas para el tratamiento más eficaz de la mayor parte de taquicardias ventriculares **(fig. 226-11)**.

Es importante prevenir la taquicardia ventricular, y más de 50% de los pacientes con antecedente de VT e ICD necesita tratamiento con antiarrítmicos para prevenir las recurrencias de la VT o para el tratamiento de las arritmias auriculares. Gracias a la presencia de un ICD, la selección del tratamiento antiarrítmico es más flexible. El uso de sotalol o amiodarona constituye el tratamiento de primera línea para los pacientes con antecedente de cardiopatía estructural y VT monomorfa o polimorfa que pone en peligro la vida, pero no para el síndrome del intervalo QT largo. El

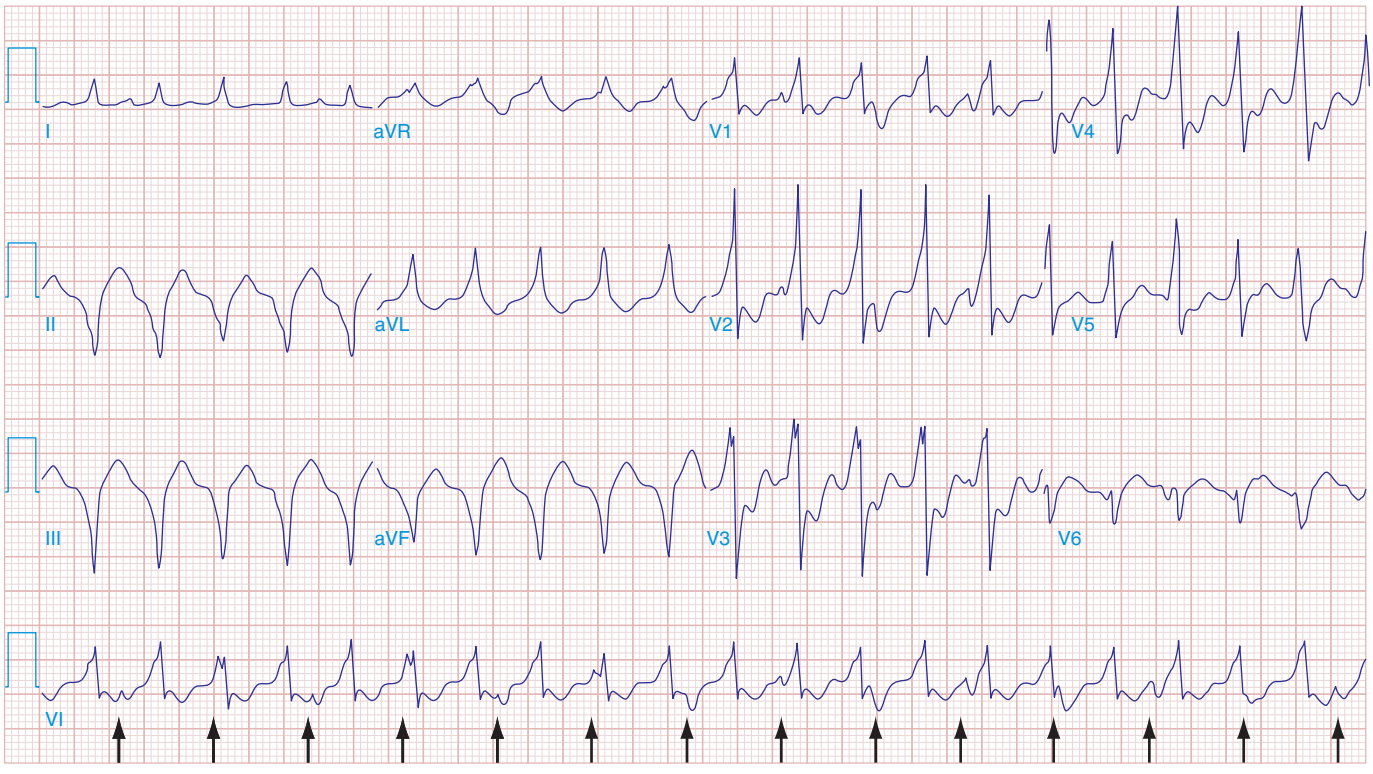

FIGURA 226-10. Taquicardia ventricular. El trazo electrocardiográfico muestra disociación AV (las *flechas* señalan a las ondas P), complejos QRS anchos >200 ms, eje eléctrico del corazón hacia arriba y hacia delante, mala definición de la porción inicial del complejo QRS y ondas S grandes en V_6; todos éstos son indicios para el diagnóstico de taquicardia ventricular.

sotalol se ha vinculado con un umbral de desfibrilación más bajo, lo que refleja la cantidad de energía necesaria para interrumpir la fibrilación ventricular. Los pacientes con hemodinamia marginal y presión arterial sistólica limítrofe toleran bastante bien la amiodarona. Sin embargo, es importante comparar el riesgo de obtener efectos adversos en el órgano terminal con su facilidad de administración y eficacia general. El tratamiento con antiarrítmicos como quinidina, procainamida o propafenona, que no se utilizan en los pacientes con una cardiopatía estructural por el peligro de provocar una proarritmia, constituye una posibilidad en los pacientes con un ICD y taquicardia ventricular recurrente.

La ablación con catéter para la taquicardia ventricular en los pacientes sin cardiopatía estructural genera tasas de curación superiores a 90%. En los pacientes con una cardiopatía estructural se debe utilizar una ablación con catéter que comprenda una estrategia para eliminar la taquicardia ventricular rápida que no se puede someter a mapeo y una estrategia que incorpora el mapeo endocárdico y pericárdico. En la mayor parte de los casos, la ablación con catéter reduce o elimina la necesidad de administrar fármacos tóxicos y se debe considerar como posibilidad en todo paciente con VT recurrente. Se está estudiando el uso de la ablación para reducir la frecuencia de las descargas del ICD por VT en los pacientes a quienes se les colocó este tipo de dispositivo como parte de la prevención primaria de una VT.

CUADRO 226-6 DATOS ELECTROCARDIOGRÁFICOS QUE APOYAN EL DIAGNÓSTICO DE TAQUICARDIA VENTRICULAR

- Disociación AV (captura auricular, latidos de fusión)
- Duración del QRS >140 ms con imagen de bloqueo de la rama derecha del haz de His en la derivación V_1. Morfología de bloqueo de la rama izquierda del haz de His tipo VI, V_1 >160 ms
- Eje eléctrico del corazón en el plano frontal de –90 a 180°
- Retraso de la activación durante la fase inicial del complejo QRS
  - Patrón de bloqueo de la rama derecha del haz de His: onda R en derivaciones V_1, V_2 >40 ms
  - Patrón de bloqueo de la rama izquierda del haz de His: inicio de la onda R hasta el nadir de S >100 ms
- Patrón anormal de los complejos QRS sin el aspecto típico de bloqueo de la rama derecha o izquierda del haz de His
  - Concordancia del complejo QRS en todas las derivaciones precordiales
  - RS o S dominante en V_6 para VT con bloqueo de la rama derecha del haz de His
  - Onda Q en V_6 con patrón QRS de bloqueo de la rama izquierda del haz de His
  - Onda R monofásica o qS bifásica o R/S en V_1 con patrón de bloqueo de la rama derecha del haz de His

TRATAMIENTO DE LA TORMENTA DE TAQUICARDIA VENTRICULAR. Los episodios repetidos de VT que requieren de cardioversión/desfibrilación externas o varias descargas del ICD se conocen como *tormenta de VT*. Pese a que la definición contempla la presencia de más de dos episodios en 24 h, la mayoría de los pacientes con tormenta de VT experimenta muchos episodios más. En la variedad más extrema de tormenta de VT, la taquicardia es incesante y el ritmo basal no puede ser restablecido por periodos prolongados. En los pacientes con una VT polimorfa recurrente en ausencia de intervalo QT prolongado se debe sospechar de una isquemia activa o de miocarditis fulminante. Durante la administración intravenosa de lidocaína o amiodarona es importante valorar la anatomía de las coronarias. Si está indicada por las circunstancias clínicas, la biopsia endomiocárdica permite confirmar el diagnóstico de miocarditis, aunque los resultados diagnósticos son limitados. En los pacientes que exhiben intervalo QT prolongado y VT polimorfa recurrente supeditada a las pausas (TDP) es necesario suspender los medicamentos que prolongan el intervalo QT y corregir las deficiencias de potasio o de magnesio, pero también se debe contemplar la posibilidad de colocar un marcapasos de urgencia para prevenir las pausas. En el tratamiento de la tormenta de VT polimorfa se debe considerar el empleo de bloqueadores beta intravenosos. La estrategia terapéutica será dirigida si se establece el diagnóstico de síndrome de VT polimorfa. Por ejemplo, se puede aplicar quinidina o isoproterenol para el tratamiento del síndrome de Brugada (véase más adelante en este capítulo). Otras veces es necesario colocar un globo de contrapulsación intraaórtica o realizar una angioplastia coronaria para detener la VT polimorfa recurrente desencadenada por isquemia aguda. En pacientes selectos con extrasístoles ventriculares de repetición desencadenadas por una VT polimorfa, las extrasístoles ventriculares se corrigen con ablación para prevenir la VT recurrente.

En los pacientes con VT monomorfa recurrente aguda, la administración intravenosa de lidocaína, procainamida o amiodarona previene las recurrencias. Este tratamiento es empírico y no existe certeza sobre la respuesta clínica. Probablemente la procainamida y la amiodarona reducen la velocidad de la taquicardia, con lo que es más tolerable desde el punto de vista hemodinámico. Por desgracia, los fármacos antiarrítmicos, en especial aquellos que reducen la conducción cardiaca (p. ej., amiodarona, procainamida), también facilitan la VT recurrente o incluso causan una VT incesante. La ablación con catéter de la VT elimina la VT recurrente frecuente o incesante y las descargas frecuentes del ICD. Este tratamiento se utiliza en las primeras etapas de la arritmia para prevenir las consecuencias adversas de los episodios de VT recurrente y los efectos adversos de los fármacos antiarrítmicos.

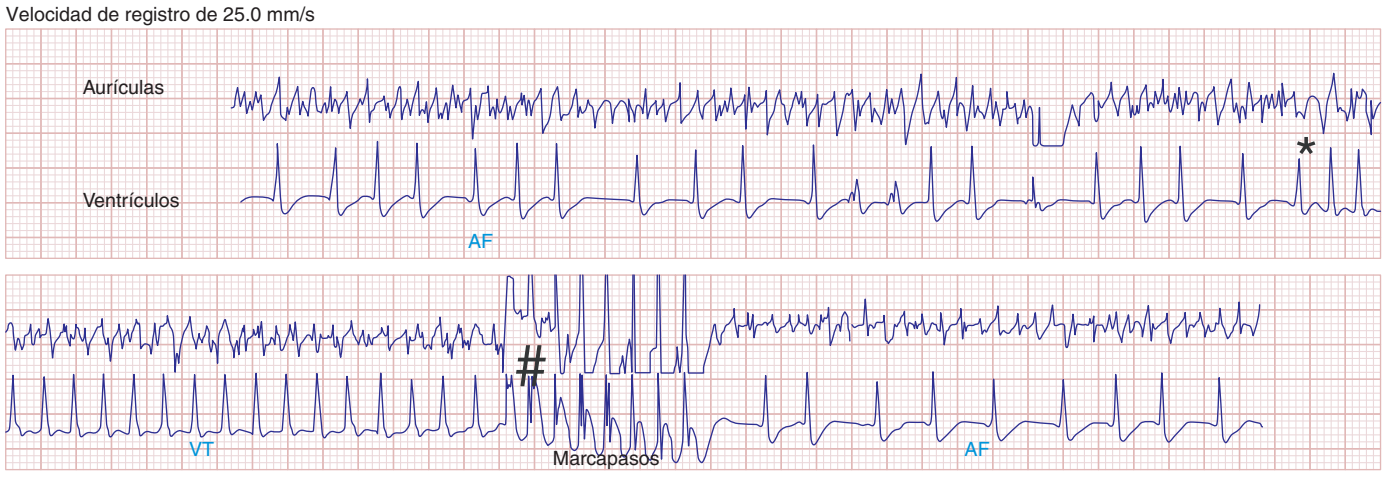

FIGURA 226-11. Taquicardia ventricular (VT) (*) durante la fibrilación auricular interrumpida por el marcapasos (#) de un dispositivo implantable de desfibrilación/cardioversión (ICD) de los registros almacenados en el ICD. El electrograma auricular muestra ondas características de fibrilación a lo largo de todo el trazo. El electrograma ventricular exhibe una respuesta irregularmente irregular compatible con fibrilación auricular al principio del trazo. La morfología del electrograma ventricular cambió súbitamente (*) y se regularizó, lo que es compatible con el diagnóstico de VT. El marcapasos aceleró en forma transitoria la frecuencia e interrumpió la VT rápida. El paciente no advirtió que sufrió un fenómeno que puso en peligro su vida.

SÍNDROMES SINGULARES DE VT

La mayor parte de las arritmias ventriculares ocurre en casos de arteriopatía coronaria con antecedente de infarto del miocardio, pero un número significativo de pacientes desarrolla VT en otras circunstancias. Por esta razón es necesario describir brevemente los síndromes singulares de VT. Se resalta la información que ilustra su fisiopatología singular que facilita el diagnóstico correcto y el inicio del tratamiento apropiado.

VT idiopática del infundíbulo ventricular. La VT en ausencia de una cardiopatía estructural se conoce como *VT idiopática*. Existen dos variedades principales de estas VT. Las taquicardias del infundíbulo ventricular se originan en las regiones del infundíbulo ventricular derecho e izquierdo. Casi 80% de las VT del infundíbulo ventricular se originan en el ventrículo derecho y alrededor de 20% en el infundíbulo ventricular izquierdo. Al parecer, las VT del infundíbulo ventricular se originan en sitios anatómicos que forman un arco que comienza justo por arriba de la válvula tricúspide y se extienden a lo largo del techo del infundíbulo ventricular abarcando la pared libre y la cara septal del ventrículo derecho, justo por debajo de la vena pulmonar, la región de la válvula aórtica y el borde anterosuperior del anillo mitral. Estas arritmias son más comunes en mujeres. Es importante señalar que estas arritmias ventriculares *no* provocan muerte súbita de origen cardiaco. Los pacientes se quejan de palpitaciones con el esfuerzo, el estrés emocional y el consumo de cafeína. En las mujeres, esta arritmia suele acompañarse de efectos hormonales desencadenantes y con frecuencia se manifiesta durante el periodo premenstrual, el embarazo y la menopausia. En raras ocasiones aparecen extrasístoles ventriculares y VT con la frecuencia y duración suficientes como para causar una miocardiopatía por taquicardia.

La fisiopatología de las VT del infundíbulo ventricular se desconoce y por tanto no se ha definido una anomalía anatómica en dichas VT. Las maniobras vagales, la adenosina y los bloqueadores beta tienden a interrumpir las VT, en tanto que la administración intravenosa de catecolaminas, el esfuerzo y la tensión emocional tienden a potenciar las VT del infundíbulo ventricular. Con base en estas observaciones, el mecanismo de la arritmia probablemente depende de la actividad desencadenada por el calcio. Algunos resultados preliminares sugieren que al menos en algunos pacientes, una mutación somática de la proteína inhibidora G (Gα I2) actúa como base genética para la VT. A diferencia de la VT que se observa en los pacientes con arteriopatía coronaria, las del infundíbulo ventricular se desencadenan con un estímulo programado, pero también se pueden iniciar con una salva de actividad rápida del marcapasos auricular o ventricular, especialmente cuando se combina con la administración intravenosa de isoproterenol.

Las VT del infundíbulo ventricular por lo general producen ondas R monofásicas grandes en el plano frontal en las derivaciones II, III y aVF y por lo general forman salvas no sostenidas de VT o con extrasístoles frecuentes. A menudo la duración del ciclo oscila. La mayor parte de las VT se origina en el infundíbulo ventricular derecho y por lo tanto las VT adquieren un patrón de bloqueo de la rama izquierda del haz de His en la derivación V_1 (vector negativo del complejo QRS) (fig. 226-12). La VT del infundíbulo ventricular que se origina en el ventrículo izquierdo, en particular la que se origina en el anillo mitral, tiene un patrón de bloqueo de la rama derecha del haz de His en la derivación V_1 (vector positivo del complejo QRS).

Rx TAQUICARDIA VENTRICULAR IDIOPÁTICA DEL INFUNDÍBULO VENTRICULAR

Rara vez es necesario administrar tratamiento médico de urgencia en la VT idiopática del infundíbulo ventricular puesto que esta taquicardia es tolerable desde el punto de vista hemodinámico y no suele durar mucho tiempo. Los bloqueadores beta intravenosos con frecuencia interrumpen la taquicardia. El tratamiento prolongado con bloqueadores beta o antagonistas de los conductos del calcio previenen las recurrencias. La arritmia también responde al tratamiento con fármacos de la clase IA o IC y al sotalol. En los pacientes renuentes a recibir tratamiento farmacológico por periodos prolongados o con síntomas persistentes pese al tratamiento farmacológico, se ha empleado la ablación con catéter para eliminar la taquicardia, con tasas de éxito superiores a 90%. Por la ausencia de cardiopatía estructural y la naturaleza focal de estas arritmias, el patrón electrocardiográfico de 12 derivaciones durante la VT ayuda a localizar el sitio de origen de la arritmia y facilita la ablación con catéter. La eficacia del tratamiento se valora con una prueba de esfuerzo en banda sin fin, con vigilancia electrocardiográfica o ambas y se realiza un estudio electrofisiológico sólo cuando el diagnóstico está en duda o se realizará una ablación con catéter.

VT idiopática septal/fascicular del ventrículo izquierdo. La segunda VT idiopática más común nace en el sistema de Purkinje del ventrículo izquierdo. El mecanismo de la arritmia es aparentemente una macrorreentrada que se extiende hasta las fibras de respuesta lenta supeditadas al calcio que forman parte de la red de Purkinje, aunque también se han observado taquicardias automáticas. La morfología en el trazo electrocardiográfico de 12 derivaciones consta de complejos estrechos con patrón de bloqueo de la rama derecha del haz de His y desviación del eje eléctrico del corazón hacia arriba y a la izquierda o hacia abajo y a la derecha, dependiendo del sitio donde se origina la VT en los fascículos anteriores o posteriores (fig. 226-12). La VT idiopática del tabique ventricular izquierdo es única puesto que se suprime con la administración de verapamilo. También se han utilizado bloqueadores beta con cierto éxito como tratamiento primario o auxiliar. La ablación con catéter es muy eficaz para la VT resistente al tratamiento farmacológico o para los pacientes que se muestran renuentes a tomar medicamentos diariamente y corrige la taquicardia en más de 90% de los pacientes.

VT y miocardiopatía dilatada del ventrículo izquierdo. En algunos pacientes con miocardiopatía dilatada no isquémica aparecen VT monomorfas y polimorfas (cap. 231). El proceso miopático es difuso, pero al parecer tiende a formarse fibrosis alrededor de las regiones valvulares mitral y aórtica. Las

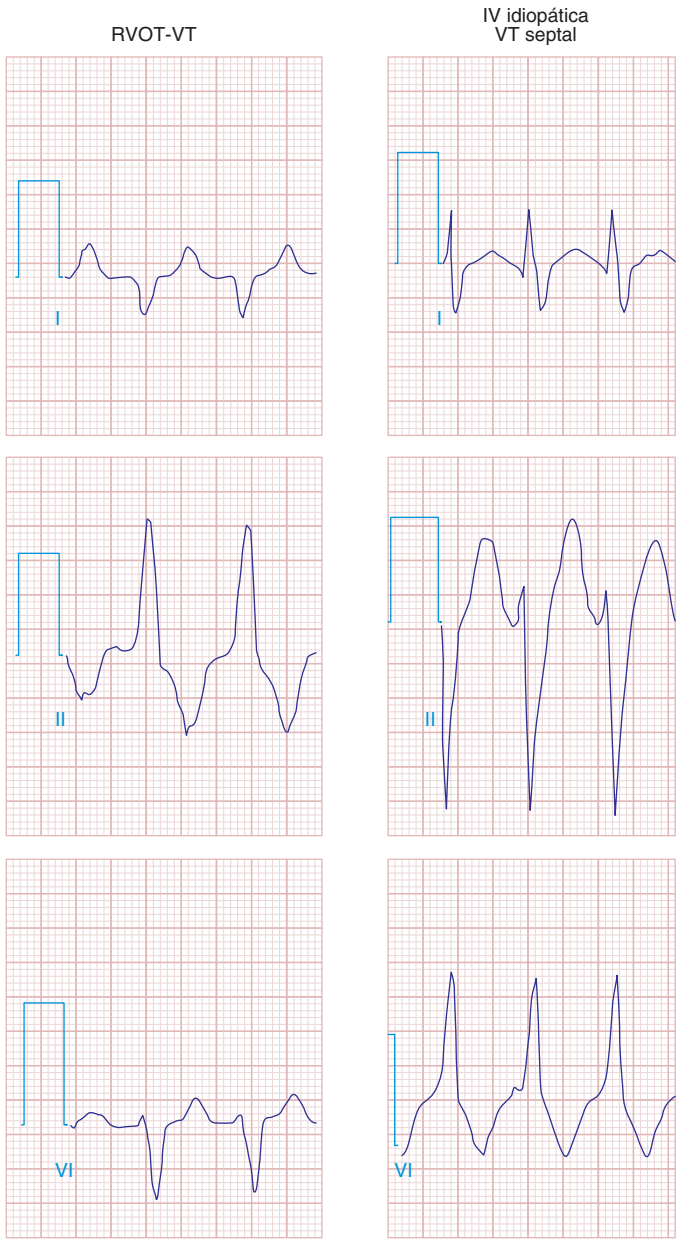

FIGURA 226-12. Patrones electrocardiográficos comunes en la taquicardia ventricular (VT) idiopática. VT del infundíbulo ventricular derecho (RVOT) con patrón típico de bloqueo de rama en el complejo QRS en V_1, eje eléctrico del corazón dirigido hacia abajo y adelante y VT del tabique ventricular izquierdo, que empieza desde la porción inferior del tabique con complejos QRS estrechos y patrón de bloqueo de la rama derecha en V_1 y con eje eléctrico del corazón hacia arriba y hacia la izquierda.

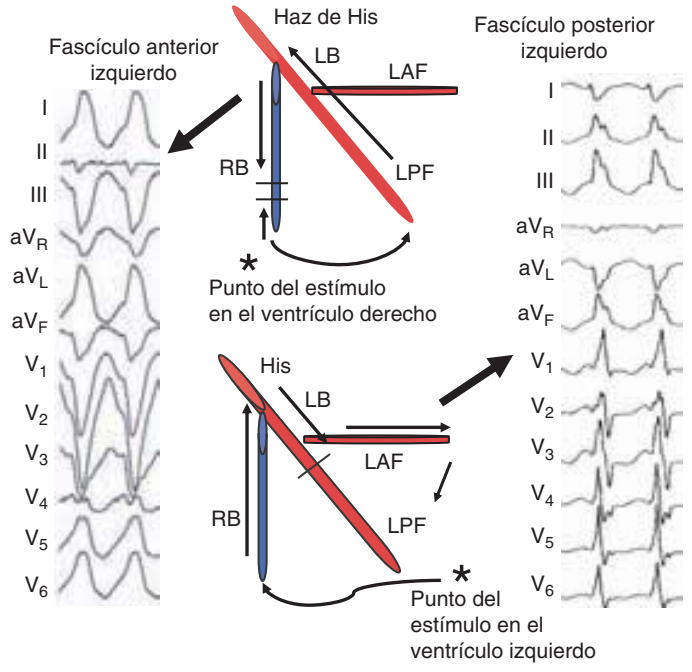

FIGURA 226-13. Taquicardia ventricular (VT) con reentrada en las ramas del haz de His que muestran el aspecto morfológico típico del complejo QRS cuando la taquicardia ventricular se desencadena con el estímulo proveniente del ventrículo derecho [VT con patrón de bloqueo de la rama izquierda del haz de His (*left bundle branch block*, LBBB)] o del ventrículo izquierdo [VT con patrón de bloqueo de la rama derecha del haz de His (*right bundle branch block*, RBBB)] y un bosquejo de circuito que abarca a la red de His-Purkinje.

VT sostenidas más uniformes se pueden mapear en estas regiones de fibrosis. El tratamiento farmacológico suele ser ineficaz para prevenir la VT y los tratamientos empíricos con sotalol o amiodarona se utilizan únicamente en los episodios recurrentes de VT después de la implantación de ICD. La VT con miocardiopatía dilatada no isquémica es menos sensible a la ablación con catéter en el endocardio; frecuentemente la VT se origina en las áreas epicárdicas de fibrosis y el catéter se introduce en el epicardio a través de una punción pericárdica percutánea para mejorar los resultados de la ablación. En los pacientes con antecedente de disfunción miocárdica por miocardiopatía no isquémica y fracción de expulsión del ventrículo izquierdo menor de 30%, los datos apoyan la implantación de un dispositivo ICD profiláctico para reducir el riesgo de muerte súbita de origen cardiaco por el primer episodio de fibrilación o taquicardia ventricular.

VT con reentrada en el haz de His. Las VT monomorfas en los pacientes con miocardiopatía idiopática no isquémica o miocardiopatía valvular a menudo son generadas por circuitos grandes de macrorreentrada que abarcan varios elementos de la red de His-Purkinje. La arritmia por lo general ocurre en presencia de alguna enfermedad de fondo del sistema de His-Purkinje. Durante el ritmo sinusal, por lo general se observa bloqueo incompleto de la rama izquierda del haz de His y retraso en el tiempo necesario para atravesar la totalidad de la red de Purkinje; esta conducción lenta actúa como sustrato para la reentrada. En forma característica, el circuito de la VT exhibe rotación en dirección anterógrada y distal a la rama derecha del haz de His y en dirección retrógrada y proximal hacia los fascículos posterior izquierdo o anterior y hacia la rama izquierda del haz de His. Como consecuencia, en la VT con reentrada en el haz de His la morfología de complejo QRS suele ser similar a la del marcapasos apical del ventrículo derecho, con un patrón de bloqueo de la rama izquierda del haz de His y desviación del eje eléctrico del corazón hacia arriba y a la izquierda (fig. 226-13). El circuito de la VT con reentrada en el haz de His en ocasiones rota en dirección opuesta, en sentido anterógrado a través de la rama izquierda del haz de His y en dirección retrógrada a través de la rama derecha, en cuyo caso se manifestará con VT y bloqueo de la rama derecha del haz de His.

Es importante reconocer a la VT con reentrada en las ramas del haz de His puesto que responde a la ablación de los componentes del sistema de His-Purkinje, por lo general a la rama derecha, con el fin de bloquear el circuito de la VT. En la mayoría de los pacientes, por la presencia de depresión grave de la función del ventrículo izquierdo y el riesgo elevado de muerte súbita de origen cardiaco, la ablación se acompaña de la colocación de un ICD. Con menos frecuencia puede ocurrir reentrada del haz de His en ausencia de una cardiopatía estructural o en caso de arteriopatía coronaria. El tratamiento auxiliar con un ICD depende de su potencial para eliminar con éxito las VT y de la gravedad de la disfunción del ventrículo izquierdo.

VT y miocardiopatía hipertrófica. (Véase también el cap. 231.) También se han observado las VT y fibrilación ventricular con miocardiopatía hipertrófica. En los pacientes con antecedente de miocardiopatía hipertrófica y taquicardia ventricular/fibrilación ventricular (VT/VF) sostenida, síncope inexplicable, antecedentes familiares de muerte súbita de origen cardiaco, grosor del tabique del ventrículo izquierdo >30 mm o VT espontánea no sostenida, el riesgo de muerte súbita de origen cardiaco es mayor y por lo general está indicada la implantación de un ICD. Se han utilizado amiodarona, sotalol y bloqueadores beta para regular la VT recurrente. La experiencia a la ablación es limitada por la frecuencia tan reducida con la que se tolera la VT desde el punto de vista hemodinámico. La ablación dirigida hacia el origen de la VT/VF y la ablación de áreas de bajo voltaje compatibles con fibrosis son bastante prometedoras

CUADRO 226-7 TRASTORNOS INFILTRANTES/INFLAMATORIOS Y NEUROMUSCULARES QUE AUMENTAN EL RIESGO DE PADECER ARRITMIAS VENTRICULARES

Sarcoidosis[a]	Distrofia muscular de Emery-Dreyfuss[a]
Enfermedad de Chagas[a]	Distrofia muscular de la cintura escapular[a]
Amiloidosis[a]	Distrofia muscular de Duchenne
Enfermedad de Fabry	Distrofia muscular de Becker
Hemocromatosis	Síndrome de Kearn-Sayre[a]
Distrofia muscular miotónica[a]	Ataxia de Friedreich

[a] Frecuencia elevada de arritmias ventriculares.

en estas situaciones. Se ha observado síndrome de WPW en los pacientes con miocardiopatía hipertrófica asociada y mutación *PRKAG2*.

VT en otras miocardiopatías y trastornos neuromusculares. Se ha identificado un mayor riesgo de padecer arritmias cuando existen alteraciones cardiacas en diversas enfermedades infiltrantes y neuromusculares (cuadro 226-7). Muchos pacientes manifiestan trastornos de la conducción AV e incluso algunos necesitan un marcapasos permanente. La decisión de implantar un ICD debe seguir las guías actualizadas para los pacientes con miocardiopatía no isquémica, lo que incluye antecedente de síncope con disfunción del ventrículo izquierdo, disfunción acentuada del ventrículo izquierdo y fracción de expulsión del ventrículo izquierdo menor de 35% con síntomas de insuficiencia cardiaca de las clases 2 o 3. Se necesitan estudios adicionales para establecer si los pacientes con disfunción ventricular izquierda menos grave también tienen alguna indicación para la implantación de un ICD. Es importante conocer el posible riesgo proarrítmico del tratamiento medicamentoso, el cual se reserva para las arritmias sintomáticas y se limita a amiodarona o sotalol si no se ha colocado un dispositivo implantable para cardioversión/desfibrilación.

Miocardiopatía/displasia arritmógena del ventrículo derecho (ARVCM/D). (Véase también el cap. 231.) Las miocardiopatías/displasias arritmógenas del ventrículo derecho (*arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia*, ARVCM/D) por una displasia de origen genético o por una miocarditis vírica también se acompañan de VT/VF. La variedad esporádica no familiar/no displásica de miocardiopatía del ventrículo derecho es la más común, pero existen variaciones según el grupo étnico. En los pacientes predispuestos a padecer una VT predomina la fibrosis perivascular principalmente de la pared libre del ventrículo derecho muy cerca de las válvulas pulmonar y tricúspide. Las derivaciones del ECG de superficie que reflejan la activación del ventrículo derecho, como V_1 a V_3, exhiben una muesca terminal del complejo QRS y ondas T invertidas durante el ritmo sinusal. Cuando se identifica la muesca terminal y parece estar separada del complejo QRS, se conoce como *onda épsilon* (fig. 226-14). Las ondas épsilon son compatibles con retraso notable de la activación ventricular en la región de la pared libre del ventrículo derecho, cerca de la base de las válvulas pulmonar y tricúspide en áreas de fibrosis extensa.

En los pacientes con ARVCM/D, la ecocardiografía exhibe hipertrofia ventricular derecha con anomalías en la motilidad de su pared y formación de un aneurisma apical. La resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI) muestra sustitución adiposa del ventrículo, adelgazamiento de la pared libre del ventrículo derecho con aumento de la fibrosis y anomalías en la motilidad de la pared. La gran cantidad de grasa que normalmente cubre el epicardio en la región del ventrículo derecho se puede confundir en la MRI al intentar establecer el diagnóstico apropiado. Los pacientes suelen tener VT con múltiples morfologías. El patrón de QRS en la VT es similar al que se observa en el bloqueo de la rama izquierda del haz de His en V_1 y se acompaña de falta de elevación de la onda R en V_1 a V_6, compatible con su origen en la pared libre del ventrículo derecho. Las áreas de bajo voltaje en el electrocardiograma, identificadas durante el cateterismo endocárdico del ventrículo derecho con mapeo del voltaje del ritmo, es de utilidad para confirmar el diagnóstico. La biopsia miocárdica no siempre permite identificar sustitución adiposa o fibrosis a menos que se dirija hacia la base de la pared libre del ventrículo derecho. Las formas familiares de este síndrome se han vinculado con diversas mutaciones proteínicas desmosómicas. Una forma genética distinta de este síndrome, la enfermedad de Naxos, consta de displasia arritmógena del ventrículo derecho con queratosis palmar y plantar, pelo lanoso y un riesgo elevado de sufrir muerte súbita de origen cardiaco en adolescentes y adultos jóvenes.

Rx MIOCARDIOPATÍA/DISPLASIA ARRITMÓGENA DEL VENTRÍCULO DERECHO

El umbral para la implantación de un ICD en los pacientes con diagnóstico establecido de ARVCM/D es bajo. Un ICD por lo general se implanta en los pacientes con riesgo persistente de padecer VT, aquellos con VT espontánea o de fácil inducción y en pacientes con miocardiopatía concomitante del ventrículo izquierdo. Las opciones terapéuticas para la VT recurrente con ARVCM/D comprenden antiarrítmicos o sotalol. Los bloqueadores beta sirven como tratamiento auxiliar útil cuando se combinan con otros antiarrítmicos. La ablación con catéter de las arritmias ventriculares sostenidas susceptibles de mapeo también tienen altas tasas de éxito para regular la VT recurrente. En algunos pacientes con múltiples morfologías de VT y VT inestable, la ablación con catéter dirigida hacia la arritmia ventricular sostenida, la lesión endocárdica con ablación y, si es necesario, la cicatrización epicárdica definida por medio de mapeo con voltaje bipolar con catéter, reduce considerablemente los episodios recurrentes de taquicardia ventricular.

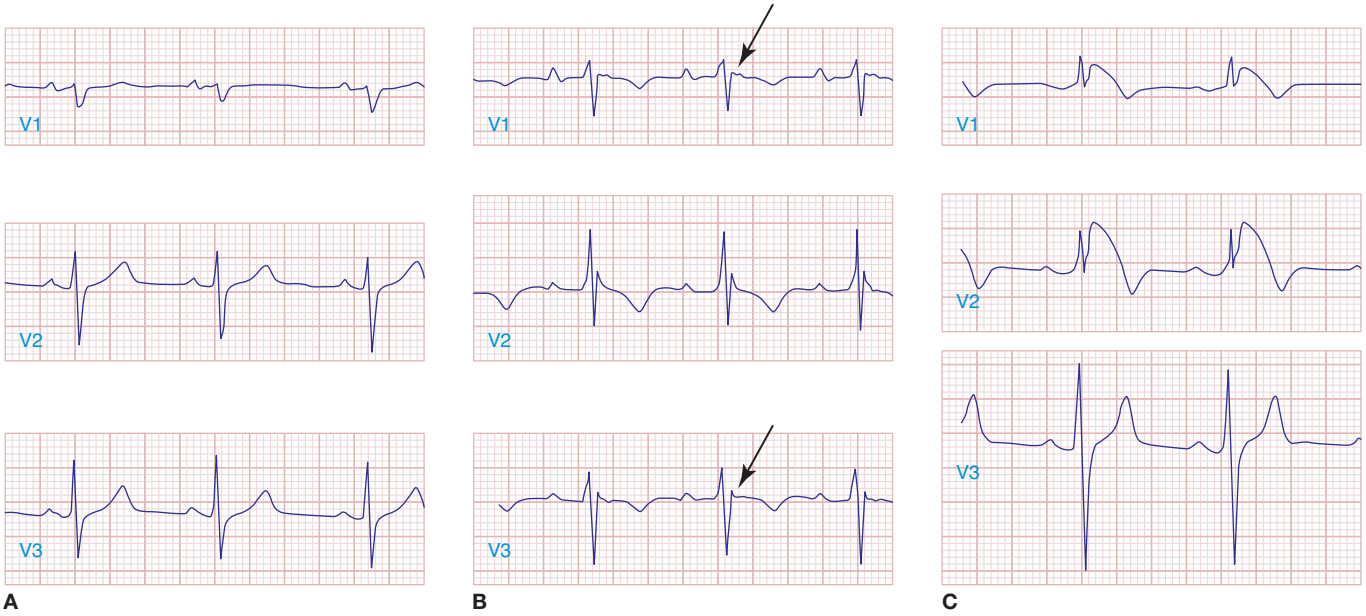

FIGURA 226-14. Derivaciones V_1 a V_3 en ritmo sinusal de un sujeto sano (***A***); paciente con miocardiopatía ventricular derecha arritmógena que muestra ondas épsilon (*flecha*) e inversión de la onda T (***B***); y paciente con síndrome de Brugada con elevación del segmento ST en V_1 y V_2 (***C***).

VT después de la reparación quirúrgica de la tetralogía de Fallot. Después de la reparación quirúrgica de la tetralogía de Fallot algunas veces aparecen las VT, por lo general varios años después de la cirugía y principalmente en los pacientes con disfunción sistólica del ventrículo derecho. El mecanismo y ubicación de la VT por lo general corresponde al de un circuito de macroreentrada alrededor de la cicatriz de ventriculotomía derecha hasta el anillo valvular. La ablación con catéter para crear lesiones lineales que se extienden desde el anillo de las válvulas pulmonar o tricúspide hasta la cicatriz de la ventriculotomía permite prevenir las recurrencias de las arritmias. En los pacientes con una VT rápida, VT persistente después de la ablación o disfunción concomitante del ventrículo izquierdo se implanta un ICD.

Taquicardia fascicular por intoxicación digitálica. La intoxicación digitálica aumenta la ectopia ventricular y, si se combina con una bradiarritmia por intoxicación digitálica, predispone a la formación de arritmias ventriculares polimorfas y fibrilación ventricular. La característica de la VT por intoxicación digitálica es la VT bidireccional (fig. 226-15). Esta VT singular es ocasionada por la actividad desencadenada por la sobrecarga de calcio como consecuencia de la inhibición de la trifosfatasa de adenosina (*adenosine triphosphatase*, ATPasa) de sodio/potasio por acción de la digoxina. La VT bidireccional que se origina de los fascículos izquierdos, anterior y posterior, crean un complejo QRS relativamente estrecho con configuración de bloqueo de la rama derecha, alternancia de un latido a otro y variaciones en el eje eléctrico del corazón a la derecha e izquierda. La frecuencia de esta VT es mínima en ausencia de intoxicación digitálica. El tratamiento de las VT bidireccionales y otras arritmias con importancia hemodinámica por exceso de digoxina incluyen la corrección de los trastornos electrolíticos y la administración intravenosa de fragmentos Fab específicos contra digoxina. Los fragmentos de anticuerpos se unirán a la digoxina en el transcurso de 1 h eliminando sus efectos tóxicos. Cuando la función renal es normal el complejo unido se excreta.

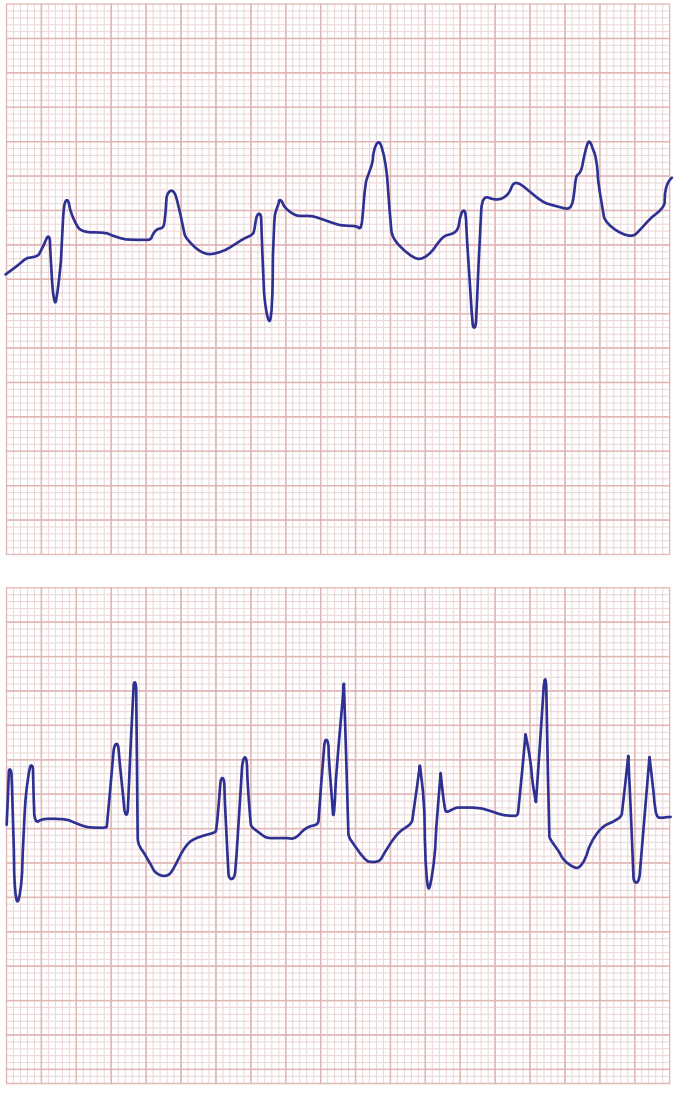

FIGURA 226-15. Taquicardia fascicular bidireccional por intoxicación digitálica.

CUADRO 226-8 ARRITMIAS HEREDITARIAS: ALTERACIONES DE LOS CONDUCTOS QUE ELEVAN EL RIESGO DE PADECER ARRITMIAS VENTRICULARES

Trastorno	Gen	Proteína/conducto afectado
LQT1	*KCNQ1*	Subunidad alfa del conducto I_{Ks}
LQT2	*KCNH2 (HERG)*	Subunidad alfa del conducto I_{Kr}
LQT3	*SCN5A*	Subunidad alfa del conducto I_{Na}
LQT4	*ANK2*	Ankirina-B
LQT5	*KCNE1*	Subunidad beta del conducto I_{Ks}
LQT6	*KCNE2*	Subunidad beta del conducto I_{Kr}
LQT7	*KCNJ2*	Subunidad alfa del conducto I_{K1}
LQT8	*CACNA1C*	Subunidad alfa del conducto I_{Ca}
Jervell LN1	*KCNQ1*	Subunidad beta del conducto I_{Ks}
Jervell LN2	*KCNE1*	Subunidad beta del conducto I_{Kr}
Síndrome de Brugada	*SCN5A*	Conducto I_{Na}
VT catecolaminérgica	*RyR2*	Receptor de rianodina, receptor calcequestron
SQTS1	*KCNH2 (HERG)*	Subunidad alfa del conducto I_{Kr}
SQTS2	*KCNQ1 (KvLQT1)*	Subunidad alfa del conducto I_{Ks}
SQTS3	*KCNJ2*	Conducto I_{K1}

Nota: LQT, intervalo QT largo (*long QT*); SQT, intervalo QT corto (*short QT*).

ANOMALÍAS GENÉTICAS QUE PREDISPONEN A LAS ARRITMIAS VENTRICULARES POLIMORFAS

Los defectos de los conductos iónicos que afectan la despolarización y repolarización cardiacas pueden predisponer a VT polimorfas que ponen en peligro la vida y a muerte súbita de origen cardiaco. Estos defectos con frecuencia producen manifestaciones electrocardiográficas singulares durante el ritmo sinusal que facilitan el diagnóstico.

Síndrome de QT largo (LQTS). Las formas congénitas de LQTS consisten en defectos en los conductos iónicos cardiacos que participan en la repolarización cardiaca. Los defectos que incrementan la entrada de sodio o calcio o inhiben la salida de potasio durante la fase de meseta del potencial de acción prolongan la duración de dicho potencial y, por tanto, el intervalo QT. De las ocho mutaciones genéticas identificadas hasta la fecha, cinco afectan a las subunidades alfa o beta de los tres diferentes conductos del potasio que participan en la repolarización (cuadro 226-8). Muchos pacientes con intervalo QT prolongado carecen de una mutación definida, por lo que es probable que se identifiquen otras anomalías genéticas que alteran la función de los conductos de la repolarización.

Se cree que los factores que desencadenan las arritmias ventriculares se deben a posdespolarizaciones tardías reforzadas por la acumulación intracelular de calcio durante una fase de meseta prolongada del potencial de acción. La heterogeneidad de la repolarización miocárdica que depende del intervalo QT prolongado predispone a las arritmias ventriculares polimorfas en respuesta a los factores desencadenantes (fig. 226-9).

En la mayoría de los pacientes con LQTS, el intervalo QT corregido para la frecuencia cardiaca utilizando la fórmula de Bazette es de 4 a 460 ms en varones y de 4 a 480 ms en mujeres. El alargamiento notable del intervalo QT a más de 500 ms aumenta claramente el riesgo de padecer arritmias en los pacientes con LQTS. Muchos enfermos tienen intervalos QT con medidas intermitentes que incluso son normales o bien no se acortan lo suficiente con el esfuerzo. Algunos individuos sólo manifiestan el síndrome cuando reciben ciertos fármacos como sotalol, el cual altera la función de los conductos iónicos.

El genotipo ligado al LQTS repercute en el pronóstico; la identificación del genotipo ayuda a optimizar el tratamiento médico. Las tres primeras designaciones genotípicas de las mutaciones identificadas, LQT1, LQT2 y LQT3 causan más de 99% de los casos de LQTS importante desde el punto de vista clínico. Las características electrocardiográficas en el trazo de superficie son útiles para distinguir a los tres genotipos más comunes, con la realización de pruebas genéticas para el diagnóstico definitivo.

El *LQT1* representa la anomalía genotípica más común. En los pacientes con LQT1 el QT no se acorta e incluso se alarga con el ejercicio. La onda T en los pacientes con LQT1 tiende a ser más ancha y comprende la mayor parte

del intervalo QT prolongado. El factor desencadenante más común de arritmias cardiacas en los pacientes con LQT1 es el ejercicio, seguido de la tensión emocional.

Más de 80% de los pacientes varones sufre su primer evento cardiaco alrededor de los 20 años de edad, de manera que deben limitar las actividades de competencia y evitar la natación. Los pacientes tienden a responder al tratamiento con bloqueadores beta. Los pacientes con dos alelos LQT1 padecen el síndrome de Jervell y Lange-Neilsen, con un intervalo QT más prolongado, sordera y una arritmia de peor pronóstico.

El *LQT2* es la segunda anomalía fenotípica más común. Las ondas T tienen una muesca y su aspecto es bífido. En los pacientes con LQT2 el factor desencadenante más frecuente es la tensión emocional, seguida de estímulos oníricos o auditivos. Pese a que aparecen durante el sueño, por lo general los pacientes responden al tratamiento con bloqueadores beta.

El *LQT3* es ocasionado por mutaciones en el gen que codifica los conductos cardiacos de sodio ubicados en el cromosoma 3. La prolongación del potencial de acción es consecuencia de la incapacidad para activar este conducto. Los pacientes con LQT3 poseen ondas T difásicas acuminadas de inicio tardío u ondas T acuminadas asimétricas. Las arritmias son más peligrosas y por lo tanto el pronóstico para LQT3 es el más sombrío. Los varones con LQT3 tienen un pronóstico peor. La mayor parte de las arritmias en los pacientes con LQT3 ocurren durante el sueño, lo que sugiere que predominan cuando la frecuencia cardiaca es lenta. No se recomienda administrar bloqueadores beta y no existe restricción para realizar ejercicio en casos de LQT3.

Rx SÍNDROME DEL QT LARGO

En todo paciente con LQTS que ha padecido cualquier arritmia peligrosa se debe considerar la posibilidad de instalar un ICD. Lo mismo sucede con los pacientes con síncope y diagnóstico electrocardiográfico o genético confirmado. En los varones con LQT3 y en todo paciente con alargamiento considerable del intervalo QT (>500 ms) se debe contemplar la posibilidad de implantar un ICD profiláctico con fines de prevención primaria, en particular cuando existe algún antecedente heredofamiliar inmediato de muerte súbita de origen cardiaco. Probablemente la investigación epidemiológica futura proporcionará guías más firmes para elegir a los pacientes con base en factores de riesgo como la edad, género, antecedentes de arritmia y características genéticas. En todo paciente con LQTS documentado o sospechado se deben evitar los fármacos que prolongan el intervalo QT. Para obtener una lista actualizada de estos fármacos véase *www.qtdrug.org*

LQTS adquirido. Algunos pacientes con predisposición genética por mutaciones esporádicas o polimorfismos de un solo nucleótido desarrollan prolongación notable del intervalo QT en respuesta a los fármacos que alteran las corrientes de repolarización. El alargamiento del intervalo QT y la taquicardia ventricular polimorfa (TDP) concomitante son más frecuentes en mujeres y en ocasiones constituyen una manifestación subclínica de LQTS. Tanto la hipopotasiemia como la bradicardia favorecen el alargamiento del intervalo QT y las TDP inducidas por fármacos. Estos fármacos por lo general bloquean el conducto I_{Kr} del potasio (cuadro 226-5). La mayor parte de los efectos farmacológicos depende de la dosis y existen interacciones medicamentosas importantes que alteran el metabolismo y la cinética de la eliminación por disfunción hepática o renal, que con frecuencia contribuyen a la generación de arritmias.

Rx SÍNDROME DEL QT LARGO ADQUIRIDO

El tratamiento inmediato del LQTS adquirido está encaminado a eliminar el fármaco agresor, corregir las anomalías metabólicas administrando magnesio, potasio o ambos por goteo continuo y evitar las arritmias supeditadas a las pausas colocando un marcapasos temporal o administrando isoproterenol con cautela. También se puede recurrir a los antiarrítmicos de la clase IB (p. ej., lidocaína) que no alargan el intervalo QT, aunque no suelen ser eficaces. Otras medidas importantes son el tratamiento complementario para evitar la ansiedad y el dolor cuando se aplican descargas con corriente directa para las arritmias sostenidas y finalmente las tentativas para facilitar la eliminación de los fármacos.

Síndrome del QT corto. La hiperfunción de las corrientes de repolarización provoca acortamiento del periodo refractario tanto auricular como ventricular generando acortamiento considerable del intervalo QT en el trazo electrocardiográfico de superficie (cuadro 226-8). Las ondas T tienden a ser altas y acuminadas. Se necesita un intervalo QT <320 ms para establecer el diagnóstico de este síndrome poco común. Se han identificado mutaciones en los genes *HERG*, *KvLQT1* y *KCNJ2*. Los pacientes con este síndrome tienden a padecer fibrilación auricular y ventricular. Se recomienda colocar un ICD. El conteo doble de los complejos QRS y ondas T provoca descargas ICD inadecuadas. El tratamiento farmacológico con quinidina se utiliza para prolongar el intervalo QT y reducir la amplitud de la onda T. Este tratamiento a la fecha está siendo evaluado para establecer su eficacia a largo plazo en la prevención de las arritmias en este síndrome.

Síndrome de Brugada. La causa del síndrome de Brugada aparentemente son mutaciones en los genes *SCN5A* que reducen el ingreso de la corriente de sodio en el epicardio del infundíbulo del ventrículo derecho (cuadro 226-8). La pérdida del potencial de acción máximo en el epicardio del ventrículo derecho por la salida sin oposición de potasio a través de los conductos I_{To} acorta considerablemente el potencial de acción. Las grandes diferencias del potencial entre el endocardio sano y el epicardio del infundíbulo del ventrículo derecho con despolarización rápida provoca elevación del segmento ST en las derivaciones V_1 a V_3 en ritmo sinusal y predispone a la reentrada local y a arritmias ventriculares peligrosas en ausencia de una cardiopatía estructural (fig. 226-14). Aunque se ha identificado en ambos géneros y en todos los grupos étnicos, la arritmia es más común en varones asiáticos jóvenes y se cree que provoca el síndrome de muerte cardiaca súbita nocturna inesperada, que antiguamente se describía en varones del sureste asiático.

Rx SÍNDROME DE BRUGADA

Estos pacientes no mejoran con bloqueadores beta. Los fármacos que bloquean los conductos de sodio, como procainamida y flecainida, exacerban el síndrome y se utilizan como prueba de provocación para identificar la presencia de la anomalía en diversos miembros de la familia con una expresión más limitada del trastorno genético. Esta prueba de estimulación con fármacos también es importante para establecer el diagnóstico con mayor certeza y en algunos casos provoca síncope inexplicable cuando el trazo electrocardiográfico de superficie es dudoso. Se ha publicado que el tratamiento inmediato de las VT recurrentes responde a la administración de isoproterenol o quinidina, aunque su eficacia aún se debe establecer por medio de estudios más extensos. Se recomienda colocar un ICD cuando el paciente con episodios arrítmicos documentados padece recurrencias. Es importante realizar pruebas de detección en los miembros de la familia buscando la anomalía. El antecedente de síncope, elevación espontánea del segmento ST e inducción de una VT con un estímulo programado permite identificar a los miembros de la familia que se encuentran en peligro de sufrir muerte súbita de origen cardiaco y en los cuales existe una indicación para realizar el tratamiento profiláctico con un dispositivo implantable para cardioversión/desfibrilación.

VT polimorfa catecolaminérgica. En los pacientes con una VT catecolaminérgica se ha identificado una mutación en el conducto de liberación de la rianodina, que efectivamente crea una "fuga" de calcio del retículo sarcoplásmico (cuadro 226-8). La acumulación de calcio intracelular favorece las posdespolarizaciones tardías y la actividad desencadenada. Los pacientes manifiestan VT bidireccional, VT polimorfa no sostenida o fibrilación ventricular recurrente. Se ha descrito una variedad autosómica dominante familiar y otra esporádica. En fechas más recientes también se ha identificado una variedad autosómica recesiva ligada con una mutación de una proteína amortiguadora de calcio

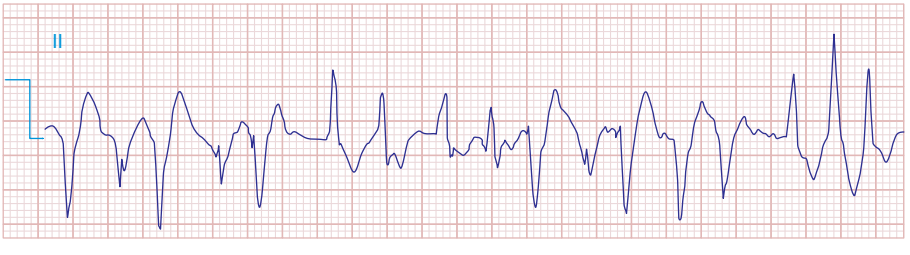

FIGURA 226-16. Taquicardia ventricular polimorfa catecolaminérgica detectada durante una prueba de esfuerzo.

del retículo sarcoplásmico. Las arritmias son precipitadas por el ejercicio y la tensión emocional (fig. 226-16). En estos pacientes está indicado limitar el ejercicio; se recomienda el tratamiento con bloqueadores beta y colocación de un ICD. Es indispensable evitar las descargas del ICD que se disparan fácilmente por medio de la programación correcta del dispositivo con el fin de evitar tormentas de VT por liberación endógena de catecolaminas.

LECTURAS ADICIONALES

Cappato R et al: Worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. Circulation 111(9):1100, 2005

Delacretaz E: Clinical practice. Supraventricular tachycardia. N Engl J Med 354(10):1039, 2006

Fuster V et al: ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. Circulation 114:e257, 2006

Haissaguerre M et al: Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. N Engl J Med 339(10):659, 1998

Josephson ME: *Clinical Cardiac Electrophysiology: Techniques and Interpretations*, 3d ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2002

Keating MJ, Sanguinetti MC: Molecular and cellular mechanisms of cardiac arrhythmia. Cell 104:569, 2001

Marchlinski FE et al: Electroanatomic substrate and outcome of catheter ablative therapy for ventricular tachycardia in setting of right ventricular cardiomyopathy. Circulation 110(16):2293, 2004

——— et al: Ventricular tachycardia/ventricular fibrillation ablation in the setting of ischemic heart disease. J Cardiovasc Electrophysiol 16(1):59, 2005

Miller JM, Zipes DP: Therapy for cardiac arrhythmias, in *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*, 7th ed. DP Zipes et al (eds). Philadelphia, Saunders, 2005, pp 712–756

Page RL: Medical management of atrial fibrillation: Future directions. Heart Rhythm 4:580, 2007

Priori SG et al: Clinical and molecular characterization of patients with the catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. Circulation 106:69, 2002

——— et al: Risk stratification in the long QT syndrome. N Engl J Med 348; 1866, 2003

Roden DM: Drug-induced prolongation of the QT interval. N Engl J Med 350:1013, 2004

Taylor FC et al: Systematic review of long term anticoagulation or antiplatelet treatment in patients with non-rheumatic atrial fibrillation. BMJ 322:321, 2001

Van Gelder IC et al: Rate Control versus Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation Study Group. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. N Engl J Med 347(23):1834, 2002

Wellens HJ: Contemporary management of atrial flutter. Circulation 106:649, 2002

Wyse DG et al: AFFIRM: A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 347:1825, 2002

Zipes DP et al: ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. Circulation 114:e385, 2006

SECCIÓN 4 ENFERMEDADES DEL CORAZÓN

227 Insuficiencia cardiaca y cor pulmonale

Douglas L. Mann

INSUFICIENCIA CARDIACA

DEFINICIÓN

La insuficiencia cardiaca (*heart failure*, HF) es un síndrome clínico que ocurre en pacientes que, a causa de una anomalía hereditaria o adquirida del corazón, ya sea estructural, funcional o ambas, desarrolla síntomas (disnea y fatiga) y signos (edema y estertores) que conducen con frecuencia a hospitalización y mala calidad de vida, así como menor esperanza de vida.

EPIDEMIOLOGÍA

La insuficiencia cardiaca es un problema mundial, con más de 20 millones de personas afectadas. La prevalencia general de HF en la población adulta en países industrializados es de 2%. Su prevalencia sigue un modelo exponencial, se incrementa con la edad y afecta a 6 a 10% de la población mayor de 65 años de edad. La incidencia relativa de HF es más baja en mujeres que en varones, pero las mujeres representan casi 50% de los casos de HF por su mayor esperanza de vida. En Estados Unidos y Europa el riesgo de por vida para desarrollar HF es de casi uno en cinco a los 40 años de edad. La prevalencia general de HF parece incrementarse, en parte por los tratamientos disponibles a la fecha para las cardiopatías, como infarto miocárdico (*myocardial infarction*, MI), valvulopatías cardiacas y arritmias, lo que permite que los pacientes sobrevivan por periodos más prolongados. Muy poco se sabe con respecto a la prevalencia o al riesgo de desarrollar HF en las naciones pobres, por la falta de estudios poblacionales en dichos países. Durante algún tiempo se creyó que la HF se originaba sobre todo por disminución de la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (*left ventricular*, LV), pero estudios epidemiológicos han demostrado que casi 50% de los pacientes que desarrollan HF tienen fracción de expulsión (*ejection fraction*, EF) normal o conservada (≥40 a 50%). En consecuencia, los pacientes con HF se clasifican en términos generales en dos grupos: 1) HF con disminución de la EF (que se denomina *insuficiencia sistólica*) o 2) HF con conservación de la EF (denominada *insuficiencia diastólica*).

CAUSAS

Como se muestra en el cuadro 227-1, todo trastorno que conduce a alteración en la estructura del ventrículo izquierdo o de su función puede predisponer al paciente a desarrollar HF. Aunque la causa de HF en pacientes con conservación de la EF difiere de la que se observa en casos de disminución de la EF, existe una superposición considerable entre las causas de estos dos trastornos. En países industrializados, la arteriopatía coronaria (*coronary artery disease*, CAD) se ha tornado la causa predominante en mujeres y varones y explica casi 60 a 75% de los casos de HF. La hipertensión también contribuye al desarrollo de insuficiencia cardiaca en 75% de los pacientes, lo que incluye a la mayoría de los pacientes con CAD. Tanto la CAD como la hipertensión interactúan para incrementar el riesgo de HF, al igual que la diabetes mellitus.

En 20 a 30% de los casos de HF con disminución de la EF se desconoce la causa exacta. En estos pacientes se establece que tienen miocardiopatía no isquémica, dilatada o idiopática si se desconoce la causa (cap. 231). El antecedente de infecciones víricas o de exposición a toxinas (p. ej., alcohólicos o individuos que recibieron quimioterapia) también puede ocasionar miocardiopatía dilatada. Además, cada vez se hace más claro que hay un mayor número de casos de miocardiopatía dilatada secundaria a defectos genéticos específicos, en forma más notable en el citoesqueleto. La mayor parte de las formas de miocardiopatía dilatada familiar es hereditaria con patrón autosómico dominante. También se han identificado mutaciones en los genes que codifican las proteínas del citoesqueleto (desmina, miosina cardiaca, vinculina) y proteínas de membrana nuclear (lámina). La miocardiopatía dilatada también se asocia con distrofias musculares de Duchenne, Becker y del cinturón escapular. Los trastornos que ocasionan gasto cardiaco elevado (p. ej., fístula arteriovenosa, anemia) rara vez causan el desarrollo de insuficiencia cardiaca en un corazón sano. No obstante, en presencia de cardiopatía estructural subyacente, estos trastornos pueden ocasionar insuficiencia cardiaca evidente.

CUADRO 227-1 CAUSAS DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA

Disminución de la fracción de expulsión (<40%)

- Arteriopatía coronaria
  - Infarto miocárdico[a]
  - Isquemia miocárdica[a]
- Sobrecarga crónica de presión
  - Hipertensión[a]
  - Valvulopatía obstructiva[a]
- Sobrecarga crónica de volumen
  - Valvulopatía con insuficiencia
  - Cortocircuito intracardiaco (de izquierda a derecha)
  - Cortocircuito extracardiaco
- Miocardiopatía dilatada no isquémica
  - Trastornos familiares/genéticos
  - Trastornos infiltrativos[a]
  - Daño inducido por tóxicos/fármacos
  - Trastornos metabólicos[a]
  - Vírica
  - Enfermedad de Chagas
- Trastornos del ritmo y la frecuencia
  - Bradiarritmias crónicas
  - Taquiarritmias crónicas

Conservación de la fracción de expulsión (>40-50%)

- Hipertrofia patológica
  - Primaria (miocardiopatía hipertrófica)
  - Secundaria (hipertensión)
- Envejecimiento
- Miocardiopatía restrictiva
  - Trastornos infiltrativos (amiloidosis, sarcoidosis)
  - Enfermedades por almacenamiento (hemocromatosis)
- Fibrosis
- Trastornos endomiocárdicos

Cardiopatía pulmonar

- Corazón pulmonar (cardiopatía pulmonar)
- Trastornos vasculares pulmonares

Estados de alto gasto cardiaco

- Trastornos metabólicos
  - Tirotoxicosis
  - Trastornos nutricionales (beriberi)
- Requerimientos excesivos de flujo sanguíneo
  - Cortocircuito arteriovenoso sistémico
  - Anemia crónica

[a] ***Nota:*** indica trastornos que pueden producir insuficiencia cardiaca con conservación de la fracción de expulsión.

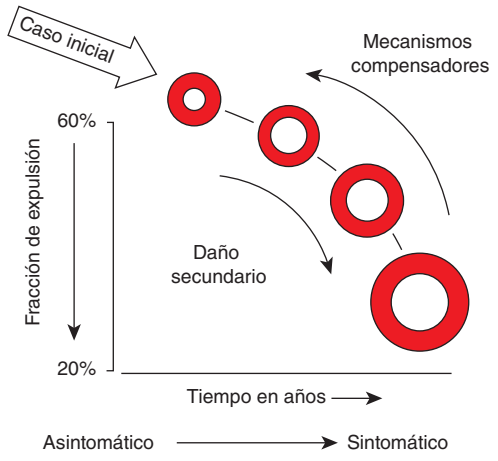

FIGURA 227-1. Fisiopatología de la insuficiencia cardiaca con disminución de la fracción de expulsión. La insuficiencia cardiaca inicia después de un caso inicial que produce una primera reducción en la capacidad de bombeo del corazón. Después de esta disminución inicial en la capacidad de bombeo se activan diversos mecanismos compensadores, lo que incluye al sistema nervioso adrenérgico, sistema renina-angiotensina-aldosterona y el sistema de citocinas. A corto plazo, estos sistemas son capaces de restablecer la función cardiovascular a un nivel de homeostasis normal, lo que ocasiona que el paciente permanezca asintomático. Sin embargo, con la activación sostenida de estos sistemas se produce daño de órgano terminal en el ventrículo, con empeoramiento de la remodelación del ventrículo izquierdo y descompensación cardiaca subsiguiente. (*Tomado de D Mann: Circulation 100:999, 1999.*)

CONSIDERACIONES GENERALES

La cardiopatía reumática es la principal causa de HF en África y Asia, en especial en individuos jóvenes. La hipertensión es una causa importante de HF en la población africana y en estadounidenses de raza negra. La enfermedad de Chagas es la principal causa de HF en Sudamérica. No es de sorprender que la anemia sea un factor concomitante frecuente en la insuficiencia cardiaca en muchos países en vías de desarrollo. Conforme las naciones subdesarrolladas presenten desarrollo socioeconómico, la epidemiología de la HF será similar a la de Europa occidental y Estados Unidos, con la CAD como la causa más común de HF. No se comprende bien la participación de la diabetes mellitus en la HF, pero acelera la ateroesclerosis y a menudo se acompaña de hipertensión.

PRONÓSTICO

Pese a los avances recientes en la valoración y tratamiento de HF, el desarrollo de HF sintomática se acompaña de mal pronóstico. Estudios poblacionales indican que 30 a 40% de los pacientes fallecen en menos de un año a partir del diagnóstico, en tanto que 60 a 70% fallece en los primeros cinco años, sobre todo por empeoramiento de la HF o por un suceso súbito (tal vez por arritmia ventricular). Es difícil predecir el pronóstico de pacientes individuales, pero la presencia de síntomas en reposo [clase IV de la *New York Heart Association* (NYHA)] se acompaña de tasas de mortalidad anual de 30 a 70%, en tanto que pacientes con síntomas con la actividad moderada (clase II de la NYHA) tienen tasas de mortalidad anual de 5 a 10%. Así, el estado funcional es un factor pronóstico importante para el resultado del paciente (cuadro 272-2).

FISIOPATOLOGÍA

En la figura 227-1 se muestra un marco conceptual general del desarrollo y progresión de HF con disminución de la EF. Como se muestra, la HF puede percibirse como un trastorno progresivo que se inicia después de un *caso inicial* con daño al músculo cardiaco, y pérdida resultante de los miocitos cardiacos funcionales, o también podría existir alteración de la capacidad del miocardio para generar fuerza, lo que evitaría que el corazón se contrajera en forma normal. El caso inicial puede tener aparición súbita, como un infarto miocárdico o bien ser de inicio gradual o insidioso, como una sobrecarga hemodinámica de presión o volumen; o bien, podría ser un trastorno hereditario, como en el caso de muchas miocardiopatías genéticas. Sin importar la naturaleza del suceso desencadenante, la característica común a cada uno de estos casos iniciales es que todos, de alguna manera, producen reducción en la capacidad de bombeo del corazón. En la mayor parte de los casos los pacientes permanecen asintomáticos o con pocos síntomas después de una reducción inicial en la capacidad de bombeo del corazón o desarrollan síntomas sólo después de que se ha presentado disfunción por algún tiempo. Así, cuando se valora desde un marco conceptual, es necesaria la disfunción del ventrículo izquierdo, pero no es suficiente, para el desarrollo del síndrome de insuficiencia cardiaca.

Se desconocen las razones precisas por las cuales los pacientes con disfunción ventricular izquierda pueden permanecer asintomáticos, pero una posible explicación son los diversos mecanismos de compensación que se activan en presencia de lesión cardiaca, de disfunción ventricular izquierda o de ambas y puede ser capaz de sostener y modular la función ventricular izquierda por un periodo de meses o años. La lista de mecanismos compensadores se ha descrito desde hace mucho tiempo e incluye: 1) la activación de los sistemas de renina-angiotensina-aldosterona (RAA) y del sistema nervioso adrenérgico, que participan en el mantenimiento del gasto cardiaco a través del incremento en la retención de sal y agua (fig. 227-2) y 2) incremento de la contractilidad miocárdica. Además, hay activación de la familia de vasodilatadores, lo que incluye a los péptidos auricular y encefálico natriuréticos ([*atrial natriuretic peptide*, ANP] y [*brain natriuretic peptide*, BNP], respectivamente), prostaglandinas (PGE_2 y PGI_2) y óxido nítrico (*nitric oxide*, NO), que evitan la vasoconstricción periférica excesiva. Los antecedentes genéticos, el sexo, edad o el entorno pueden influir en estos mecanismos compensadores, los cuales son capaces de modular la función del ventrículo izquierdo dentro de un intervalo fisiológico/homeostásico, de forma tal que la capacidad funcional del paciente se conserve o disminuya sólo en pequeña medida. Así, un paciente puede permanecer asintomático o con síntomas leves por periodos de años. No obstante, en algún momento los pacientes manifiestan síntomas evidentes con un incremento notable en la morbilidad y mortalidad. Se desconocen los mecanismos exactos que causan la transición, como se comenta más adelante, pero la transición a HF sintomática se acompaña de incremento en la activación de los sistemas neurohormonales, adrenérgicos y de citocinas que conducen a una serie de cambios adaptativos en el miocardio, que en conjunto se conocen como *remodelación del ventrículo izquierdo.*

A diferencia de la comprensión con respecto a la fisiopatología de HF con disminución de la EF, la comprensión de los mecanismos que contribuyen al desarrollo de HF con conservación de la EF aún está evolucionando. Si bien

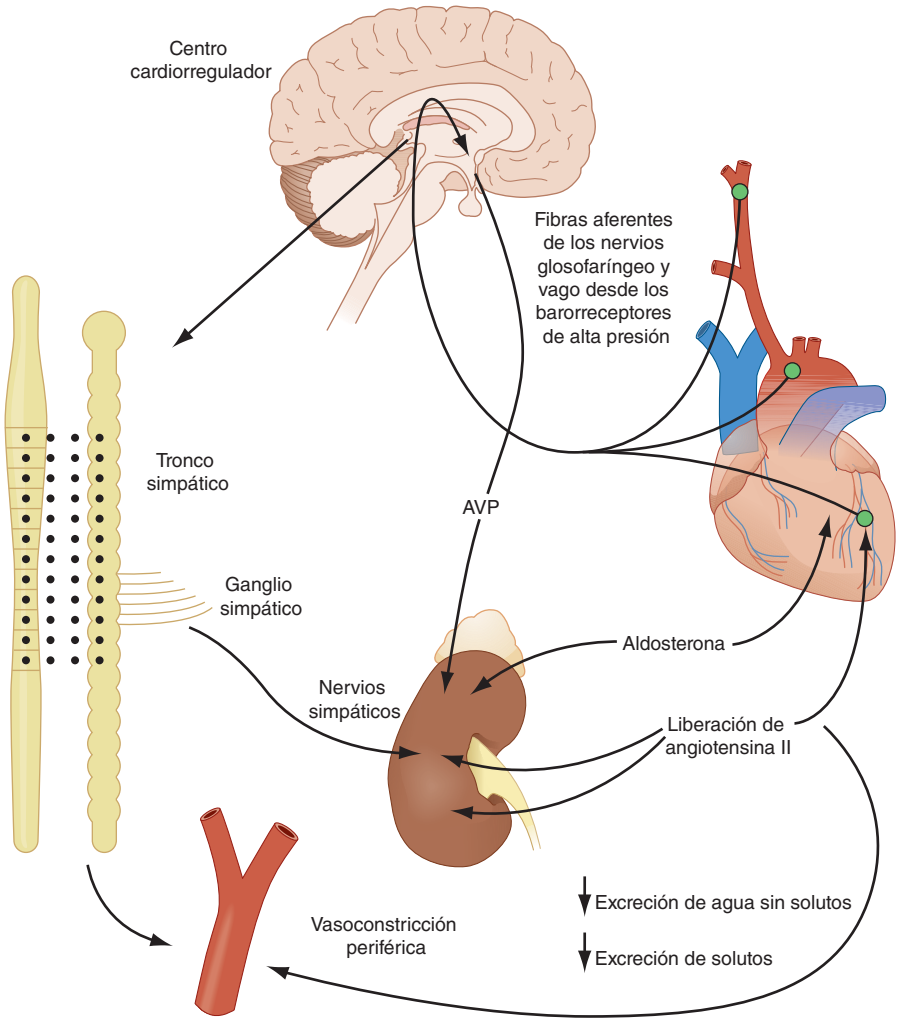

FIGURA 227-2. Activación de los sistemas neurohormonales en la insuficiencia cardiaca. La disminución del gasto cardiaco en pacientes con insuficiencia cardiaca produce "disminución de la carga" de los barorreceptores de alta presión (*círculos*) en el ventrículo izquierdo, seno carotídeo y arco aórtico. Esta disminución de la carga genera señales aferentes al sistema nervioso central (SNC) que estimulan los centros cardiorreguladores en el encéfalo, y que estimulan la liberación de arginina-vasopresina (AVP) en la neurohipófisis. La AVP [u hormona antidiurética (*antidiuretic hormone*, ADH)] es un vasoconstrictor potente que incrementa la permeabilidad de los túbulos colectores renales, lo que favorece la reabsorción de agua libre. Estas señales aferentes al SNC también activan las vías eferentes del sistema nervioso simpático que inerva en el corazón, riñones, vasos periféricos y músculo estriado.

La estimulación simpática de los riñones produce la liberación de renina, con incremento resultante en las concentraciones circulantes de angiotensina II y aldosterona. La activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona favorece la retención de sal y agua y produce vasoconstricción de la vasculatura periférica, hipertrofia de los miocitos, muerte celular de los mismos y fibrosis miocárdica. Estos mecanismos neurohormonales facilitan la adaptación a corto plazo al mantener la presión arterial y por tanto la irrigación a órganos vitales, pero se cree que estos mecanismos neurohormonales contribuyen a los cambios en órganos terminales en el corazón y la circulación y a la retención excesiva de sal y agua en la insuficiencia cardiaca avanzada. [*Tomada de E Braunwald: Pathophysiology of heart failure, en Braunwald's Heart Disease, 7th ed, D Zipes et al (eds). Philadelphia, Elsevier Saunders, pp 509-538; y adaptada de Schrier RW, Abraham WT: N Engl J Med 341:577, 1999.*]

con anterioridad se creía que la disfunción diastólica (véase más adelante en este capítulo) era el único mecanismo causante del desarrollo de HF con conservación de EF, estudios poblacionales sugieren que también pueden ser de importancia otros mecanismos, como el incremento en la rigidez vascular y ventricular (*ventricular-vascular*).

MECANISMOS BÁSICOS DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA

La remodelación del ventrículo izquierdo se desarrolla en respuesta a una serie de sucesos complejos que ocurren a los niveles celular y molecular. Estos cambios incluyen: 1) hipertrofia de los miocitos; 2) alteraciones en las propiedades contráctiles del miocito; 3) pérdida progresiva de los miocitos a través de necrosis, apoptosis y muerte celular autofágica; 4) desensibilización adrenérgica beta; 5) anomalías en la producción de energía y en el metabolismo del miocardio, y 6) reorganización de la matriz extracelular con disolución del colágeno estructural organizado que rodea a los miocitos con sustitución subsiguiente por una matriz de colágeno intersticial que no proporciona apoyo estructural a los miocitos. El estímulo biológico para estos cambios profundos incluye tensión mecánica del miocito, neurohormonas circulantes (p. ej., noradrenalina, angiotensina II), citocinas inflamatorias [p. ej., factor de necrosis tumoral (*tumor necrosis factor*, TNF)], otros péptidos y factores de crecimiento (p. ej., endotelina), y variedades reactivas de oxígeno (p. ej., superóxido, NO). Estas moléculas en conjunto se conocen como *neurohormonas*, un término antiguo que en ocasiones produce confusión con las neurohormonas clásicas, como la noradrenalina y angiotensina II, que también pueden ser sintetizadas en forma directa en el miocardio y de este modo actúan de manera autocrina y paracrina. Sin embargo, el concepto prevaleciente es que la expresión excesiva y sostenida de estas moléculas con actividad biológica contribuye a la progresión de HF en virtud de sus efectos nocivos sobre el corazón y la circulación. Además, esto constituye la base racional para el uso farmacológico de sustancias que antagonizan estos sistemas [p. ej., inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (*angiotensin-converting enzyme*, ACE) y bloqueadores beta] en el tratamiento de pacientes con insuficiencia cardiaca.

Disfunción sistólica. A fin de comprender la forma en que ocurren los cambios en el miocito del corazón insuficiente y que contribuyen a la disminución de la función sistólica del ventrículo izquierdo en la insuficiencia cardiaca, vale la pena revisar en primer lugar la biología de la célula muscular cardiaca (cap. 217). La activación neurohormonal sostenida produce cambios de transcripción y de postranscripción en los genes y proteínas que regulan el acoplamiento de excitación-contracción y la interacción de puentes cruzados (véase fig. 217-7). En conjunto, estos cambios alteran la capacidad del miocito para contraerse y por tanto contribuyen a la disminución de la función sistólica del ventrículo izquierdo que se observa en pacientes con insuficiencia cardiaca.

Disfunción diastólica. La relajación miocárdica es un proceso dependiente del trifosfato de adenosina (*adenosine triphosphate*, ATP) que está regulado por la captación de calcio citoplásmico o en el retículo sarcoplásmico (*sarcoplasmic reticulum*, SR) por acción de la trifosfatasa de adenosina cálcica del retículo sarcoplásmico (SERCA2A) y salida de calcio intracelular por acción de las bombas del sarcolema (véase fig. 217-7). En consecuencia, la reducción en las concentraciones de ATP, como ocurre en casos de isquemia, puede interferir con este proceso, lo que conduce a disminución de la relajación miocárdica. También puede ocurrir retraso en el llenado del ventrículo izquierdo por disminución de la distensibilidad de dicho ventrículo (p. ej., por hipertrofia o fibrosis), con un incremento similar en las presiones de llenado o al final de la diástole (véase fig. 217-11). Un incremento en la frecuencia cardiaca acorta en forma desproporcionada el tiempo para el llenado diastólico, lo que puede ocasionar incremento en las presiones de llenado del ventrículo izquierdo, en particular en ventrículos no distensibles. La elevación de las presiones telediastólicas de llenado ocasiona incremento en las presiones capilares pulmonares, que puede contribuir a la disnea que experimentan los pacientes con disfunción diastólica. Es de importancia que puede ocurrir disfunción diastólica sola o en combinación con disfunción sistólica en pacientes con insuficiencia cardiaca.

Remodelación del ventrículo izquierdo. El término *remodelación ventricular* se refiere a los cambios en la masa, forma y composición del ventrículo

izquierdo que ocurren después de lesión cardiaca o de enfermedades que ocasionan cargas hemodinámicas anormales. La remodelación del ventrículo izquierdo puede contribuir en forma independiente a la progresión de la insuficiencia cardiaca en virtud de la carga mecánica que se origina de los cambios en la geometría del ventrículo izquierdo remodelado. Por ejemplo, los cambios en la forma del ventrículo izquierdo de una elipse estirada a través de los polos o una forma más esférica durante la remodelación del ventrículo izquierdo da origen a incremento en la tensión parietal meridional del ventrículo izquierdo, lo que crea una nueva carga mecánica para el corazón insuficiente. Además de incrementar el volumen telediastólico del LV, también ocurre adelgazamiento de la pared ventricular izquierda conforme inicia la dilatación del LV. El incremento en el adelgazamiento parietal junto con el incremento en la poscarga creada por la dilatación del ventrículo izquierdo conduce a un *desequilibrio funcional de la poscarga* que puede contribuir aún más a la disminución en el volumen sistólico. Además, es de esperarse que el incremento de la tensión parietal telediastólica ocasione: 1) hipoperfusión del subendocardio con el deterioro resultante en la función ventricular izquierda; 2) incremento de la tensión oxidativa con la activación resultante de la familia de genes que son sensibles a la producción de radicales libres de oxígeno (p. ej., TNF e interleucina 1β), y 3) expresión sostenida de genes activados por la distensión (angiotensina II, endotelina y TNF) con o sin la activación de las vías de señalización de la hipertrofia por distensión.

Un segundo problema de importancia surge del incremento en la forma esférica del ventrículo, y consiste en el desplazamiento de los músculos papilares, lo que da origen a insuficiencia de la válvula mitral y desarrollo de insuficiencia mitral funcional. Además de la pérdida del flujo sanguíneo anterógrado, la insuficiencia mitral también da origen a sobrecarga hemodinámica adicional del ventrículo. En conjunto, es de esperarse que la carga mecánica generada por la remodelación del ventrículo izquierdo produzca disminución del gasto cardiaco anterógrado, incremento de la dilatación del ventrículo izquierdo (distensión) y aumento de la sobrecarga hemodinámica, que en conjunto son suficientes para contribuir a la progresión de la insuficiencia cardiaca.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Síntomas. Los síntomas cardinales de HF son fatiga y disnea. La fatiga por lo común se atribuye a la disminución del gasto cardiaco en los casos de insuficiencia cardiaca, pero es probable que otras anomalías del músculo estriado y otras enfermedades no cardiacas (p. ej., anemia) también contribuyan a este síntoma. En etapas iniciales de HF, la disnea se observa sólo durante el esfuerzo; no obstante, conforme progresa la enfermedad la disnea ocurre con actividades menos extenuantes y por último ocurre incluso en reposo. El origen de la disnea en la HF probablemente sea de tipo multifactorial (cap. 33). El mecanismo más importante es la congestión pulmonar con acumulación de líquido intersticial o en el espacio alveolar, lo que activa a los receptores J yuxtacapilares, que a su vez estimulan la respiración rápida y superficial que caracteriza a la disnea cardiaca. Otros factores que contribuyen a la disnea de esfuerzo incluyen la reducción en la distensibilidad pulmonar, incremento de la resistencia de la vía respiratoria, fatiga de los músculos respiratorios, del diafragma o de ambos, así como anemia. La disnea se hace menos frecuente con el inicio de la insuficiencia ventricular derecha (*right ventricular*, RV) y la insuficiencia de la válvula tricúspide.

ORTOPNEA. Puede definirse como la disnea que ocurre en decúbito, y suele ser una manifestación más tardía de HF en comparación con la disnea de esfuerzo. Resulta de la redistribución de líquido de la circulación esplácnica y de las extremidades inferiores hacia la circulación central durante el decúbito, con el incremento resultante en la presión capilar pulmonar. La tos nocturna es una manifestación frecuente de este proceso y es un síntoma de HF que con frecuencia se pasa por alto. La ortopnea suele aliviarse con la posición sentada o al dormir con almohadas adicionales. La ortopnea es un síntoma relativamente específico de HF, pero puede ocurrir en pacientes con obesidad abdominal o ascitis y en pacientes con enfermedades pulmonares cuya mecánica pulmonar favorece una postura erecta.

DISNEA PAROXÍSTICA NOCTURNA (PND). El término se refiere a los episodios agudos de disnea grave y tos que suelen ocurrir por la noche y que despiertan al paciente, por lo general 1 a 3 h después de acostarse. La disnea paroxística nocturna (*paroxysmal nocturnal dyspnea*, PND) puede manifestarse por tos o sibilancias, tal vez por incremento de la presión en las arterias bronquiales que ocasiona compresión de la vía respiratoria, junto con el edema pulmonar intersticial, lo que ocasiona incremento en la resistencia de las vías respiratorias. La ortopnea puede aliviarse con la posición sentada al lado de la cama, con las piernas en posición declive, pero los pacientes con PND a menudo tienen tos persistente con sibilancias incluso después de haber asumido la posición erecta. El *asma cardiaca* tiene relación estrecha con PND, y se caracteriza por sibilancias secundarias a broncoespasmo y debe diferenciarse del asma primaria y de las causas pulmonares de sibilancias.

RESPIRACIÓN DE CHEYNE-STOKES. También conocida como respiración periódica o respiración cíclica, la respiración de Cheyne-Stokes es común en HF avanzada y a menudo se asocia con gasto cardiaco bajo. La respiración de Cheyne-Stokes es causada por disminución de la sensibilidad de los centros respiratorios a la P_{CO_2} arterial. Hay una fase apneica, durante la cual la P_{O_2} arterial disminuye y la P_{CO_2} arterial se incrementa. Estos cambios en el contenido de gases de la sangre arterial estimulan el centro respiratorio que se encuentra deprimido, lo que da origen a hiperventilación e hipocapnia, seguida a su vez de recurrencia de la apnea. La respiración de Cheyne-Stokes puede percibirse por el paciente o por su familia como disnea grave o como interrupción transitoria de la respiración.

EDEMA PULMONAR AGUDO. Véase capítulo 266.

Otros síntomas. Los pacientes con HF pueden presentar síntomas gastrointestinales. Síntomas frecuentes incluyen anorexia, náusea y saciedad precoz relacionada con dolor abdominal y sensación de plenitud abdominal y tal vez están relacionadas con edema de la pared intestinal, con congestión hepática o con ambas. La congestión hepática y la distensión de su cápsula pueden conducir a dolor en el cuadrante superior derecho del abdomen. En pacientes con HF grave se han observado síntomas cerebrales como confusión, desorientación y trastornos del sueño y del estado de ánimo, en particular en individuos de edad avanzada con arterioesclerosis cerebral y disminución de la perfusión cerebral. La nicturia es común en individuos con HF y puede contribuir al insomnio.

EXPLORACIÓN FÍSICA

La exploración física cuidadosa siempre está indicada al valorar pacientes con HF. Su objetivo es ayudar a establecer la causa de HF y a valorar la gravedad del síndrome. Objetivos adicionales importantes de la exploración física incluyen obtener información adicional con respecto al perfil hemodinámico y la respuesta al tratamiento para establecer el pronóstico.

Apariencia y signos vitales. En la HF moderada el paciente no presenta angustia en reposo, excepto por una sensación de incomodidad cuando permanece en decúbito por más de unos cuantos minutos. En la HF grave, el paciente debe permanecer sentado y la respiración podría ser difícil, y tal vez no sea capaz de finalizar una oración a causa de la disnea. La presión arterial sistólica puede estar normal o encontrarse elevada en etapas iniciales de la HF, pero en general se encuentra reducida en HF avanzada por la disfunción grave del ventrículo izquierdo. Puede haber reducción de la presión del pulso, lo que refleja disminución del volumen sistólico. La taquicardia sinusal es un signo inespecífico causado por incremento de la actividad adrenérgica. La vasoconstricción periférica ocasiona frialdad de las extremidades y cianosis en los labios y lechos ungueales, como consecuencia de la excesiva actividad adrenérgica.

Venas yugulares. (Véase también el cap. 220.) La exploración de las venas yugulares permite estimar la presión auricular derecha. La presión venosa yugular se aprecia mejor con el paciente en decúbito, con inclinación de la cabeza a 45°. La presión venosa yugular debe cuantificarse en centímetros de agua (normal ≤8 cm) al estimar la altura de la columna venosa de sangre por arriba del ángulo del esternón en centímetros y después añadirle 5 cm. En etapas tempranas de HF, la presión venosa puede encontrarse anormal en reposo, pero elevarse en forma normal con el incremento sostenido de la presión abdominal (cerca de 1 min) (reflujo abdominoyugular positivo). Las ondas *v* gigantes indican la presencia de insuficiencia tricuspídea.

Exploración de los campos pulmonares. La presencia de estertores (crepitantes o subcrepitantes) son consecuencia de la trasudación de líquido del espacio intravascular hacia los alvéolos. En pacientes con edema pulmonar pueden auscultarse estertores en ambos campos pulmonares y acompañarse de sibilancias respiratorias (asma cardiaca). Cuando se presenta en pacientes sin neumopatía concomitante, los estertores son específicos de HF. Los

estertores con frecuencia no se detectan en pacientes con HF crónica, incluso con presiones de llenado del ventrículo izquierdo elevadas, por el incremento de la eliminación del líquido alveolar a través del drenaje linfático. El derrame pleural sobreviene por la elevación de la presión capilar pleural y la trasudación resultante de líquido hacia la cavidad pleural. Las venas pleurales drenan hacia las venas pulmonares y sistémicas, y por tanto los derrames pleurales ocurren más a menudo con la insuficiencia biventricular. Los derrames pleurales a menudo son bilaterales en HF, pero cuando son unilaterales ocurren con mayor frecuencia en la cavidad pleural derecha.

Exploración del área cardiaca. La exploración del corazón, aunque esencial, con frecuencia no proporciona información útil con respecto a la gravedad de HF. Si hay cardiomegalia, el punto de impulso máximo (*point maximal impulse*, PMI) por lo general se desplaza por debajo del quinto espacio intercostal y por fuera de la línea mesoclavicular y el impulso se palpa en más de dos espacios intercostales. La hipertrofia grave del ventrículo izquierdo ocasiona PMI sostenida. En algunos pacientes se ausculta un tercer ruido cardiaco (S_3) el cual también se palpa en el vértice del corazón. Los pacientes con aumento de tamaño o hipertrofia del ventrículo derecho pueden tener un impulso paraesternal izquierdo prolongado durante toda la sístole. Un ruido S_3 (o *galope protodiastólico*) con frecuencia se detecta en pacientes con sobrecarga de volumen con taquicardia y taquipnea y a menudo indica compromiso hemodinámico grave. Un cuarto ruido cardiaco (S_4) no es un indicador específico de HF, pero sólo está presente en pacientes con disfunción diastólica. En pacientes con HF avanzada a menudo se auscultan soplos de insuficiencia mitral y triscupídea.

Abdomen y extremidades. La hepatomegalia es un signo importante en pacientes con HF. Cuando está presente, la hepatomegalia con frecuencia es dolorosa y puede pulsar durante la sístole en casos de insuficiencia tricuspídea. La ascitis es un signo tardío que ocurre como consecuencia de incremento de la presión en las venas hepáticas y en las venas que drenan el peritoneo. La ictericia es una manifestación tardía en individuos con HF, y es consecuencia de la alteración de la función hepática por la congestión de la glándula e hipoxia hepatocelular; se asocia con elevación de las bilirrubinas directa e indirecta.

El edema periférico es una manifestación cardinal de HF, pero suele ser inespecífico y a menudo está ausente en pacientes que han recibido tratamiento adecuado con diuréticos. El edema periférico suele ser simétrico, se observa en regiones declive y en la HF ocurre sobre todo en tobillos y zonas pretibiales en pacientes ambulatorios. En enfermos encamados puede encontrarse edema en el área del sacro (*edema presacro*) y en el escroto. El edema de larga evolución puede asociarse con induración y pigmentación de la piel.

Caquexia cardiaca. En casos de HF crónica grave puede haber pérdida notable de peso y caquexia. El mecanismo de la caquexia no se comprende por completo, pero tal vez sea multifactorial, lo que incluye elevación de la tasa metabólica en reposo, presencia de anorexia, náusea y vómito por hepatomegalia por congestión y sensación de plenitud abdominal, incremento de las concentraciones circulantes de citocinas como TNF y alteración de la absorción intestinal por congestión de las venas intestinales. Cuando está presente, la caquexia indica un mal pronóstico.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de HF es relativamente sencillo cuando el paciente presenta los signos y síntomas clásicos; sin embargo los signos y síntomas de HF no son específicos ni sensibles. En consecuencia, la base para hacer el diagnóstico es tener un alto índice de sospecha, en particular para pacientes con alto riesgo. Cuando estos pacientes presentan signos o síntomas de HF deben realizarse pruebas de laboratorio adicionales.

Exámenes de laboratorio habituales. Los pacientes con HF de inicio reciente y aquellos con HF crónica y descompensación aguda deben ser sometidos a estudios de biometría hemática completa, electrólitos en sangre, nitrógeno único sanguíneo, creatinina sérica, enzimas hepáticas y análisis de orina. En pacientes selectos se realiza la valoración de diabetes mellitus (glucosa sérica en ayuno o prueba de tolerancia a la glucosa oral), dislipidemia (perfil de lípidos en ayuno) y anomalías tiroideas (concentración de hormona estimulante de la tiroides).

Electrocardiograma (ECG). Se recomienda la realización sistemática de un ECG de 12 derivaciones. La mayor importancia de este estudio es valorar el ritmo cardiaco, establecer la presencia de hipertrofia de ventrículo izquierdo o el antecedente de infarto miocárdico (presencia o ausencia de ondas Q) así como medir la duración del complejo QRS para establecer si el paciente podría beneficiarse del tratamiento de resincronización (véase más adelante en este capítulo). Un ECG normal prácticamente excluye disfunción sistólica del ventrículo izquierdo.

Radiografía torácica. Proporciona información útil con respecto al tamaño y forma del corazón, y permite valorar el estado de la vasculatura pulmonar, además de identificar causas no cardiacas de los síntomas del paciente. Los pacientes con HF aguda tienen evidencia de hipertensión pulmonar, edema intersticial, edema pulmonar o combinación de éstos, pero la mayoría de los pacientes con HF crónica no presentan estas manifestaciones. La ausencia de estos datos en pacientes con HF crónica refleja el incremento de la capacidad de los linfáticos para eliminar líquido pulmonar e intersticial.

Valoración de la función del ventrículo izquierdo. Los estudios de imagen cardiaca sin penetración corporal (cap. 222) son esenciales para el diagnóstico, valoración y tratamiento de HF. La prueba más útil es el Doppler/ecocardiograma bidimensional, el cual proporciona una valoración semicuantitativa del tamaño del ventrículo izquierdo y de su función, así como de la presencia o ausencia de anomalías valvulares o del movimiento parietal regional (lo que sugiere infarto miocárdico previo). La presencia de dilatación auricular izquierda e hipertrofia ventricular izquierda, en conjunto con anomalías del llenado diastólico del ventrículo izquierdo detectados por pulso de ondas y Doppler hístico son útiles para valorar HF con conservación de la fracción de expulsión. El Doppler/ecocardiograma bidimensional también es de gran utilidad para valorar el tamaño del ventrículo derecho y las presiones pulmonares, las cuales son fundamentales en la valoración y tratamiento del cor pulmonale (véase más adelante en este capítulo). La resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI) también proporciona un análisis amplio de la anatomía y función cardiacas y hoy en día es el método ideal para valorar la masa y volumen del ventrículo izquierdo.

El índice más útil de la función del ventrículo izquierdo es la fracción de expulsión (volumen sistólico dividido entre el volumen telediastólico). La fracción de expulsión (EF) es fácil de medir con pruebas sin penetración corporal y es fácil de comprender, por lo que ha ganado amplia aceptación entre los médicos. Por desgracia, la fracción de expulsión tiene diversas limitaciones como una verdadera medición de la contractilidad, porque se ve influida por alteraciones en la precarga y en la poscarga. Por ejemplo, la EF del ventrículo izquierdo se incrementa en la insuficiencia mitral como consecuencia de la expulsión de sangre hacia la aurícula izquierda, la cual posee baja presión. No obstante, con las excepciones que se indican antes, cuando la EF es normal (≥50%), la función sistólica suele ser adecuada, y cuando la EF presenta disminución significativa (<30 a 40%), suele haber disminución de la contractilidad.

Marcadores biológicos. Las concentraciones circulantes de péptidos natriuréticos son auxiliares útiles en el diagnóstico de pacientes con HF. El péptido natriurético tipo B (BNP) y pro-BNP N-terminal se liberan en el corazón insuficiente y son marcadores relativamente sensibles para la presencia de HF con disminución de EF; también se encuentran elevados en pacientes con HF leve, aunque en menor grado. Sin embargo, es importante reconocer que las concentraciones de péptido natriurético se incrementan con la edad y con el deterioro de la función renal, que se encuentran más elevadas en mujeres y pueden elevarse en la insuficiencia cardiaca derecha de cualquier causa. Las concentraciones pueden ser falsas bajas en pacientes obesos y puede normalizarse en algunos pacientes después del tratamiento apropiado. Una concentración normal de péptidos natriuréticos en un paciente no tratado es de extrema utilidad para excluir el diagnóstico de HF. Otros marcadores biológicos, como la troponina T e I, proteína C reactiva, receptores de TNF y ácido úrico también pueden estar elevados en pacientes con HF y proporcionan información importante para el pronóstico. Las mediciones seriadas de uno o más marcadores biológicos pueden ayudar a guiar el tratamiento en casos de HF, pero a la fecha no se recomiendan para tal fin.

Prueba de esfuerzo. Las pruebas de esfuerzo en banda o cinta sin fin o en bicicleta fija no se recomiendan de manera habitual para pacientes con HF, pero pueden ser útiles para valorar la necesidad de trasplante cardiaco en pacientes con HF avanzada (cap. 228). Una captación máxima de oxígeno (V_{O_2}) <14 ml/kg/min se asocia con un pronóstico relativamente malo. Los pacientes con V_{O_2} <14 ml/kg/min han mostrado, en términos generales, mejor supervivencia cuando son sometidos a trasplante que cuando reciben tratamiento médico.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial de la HF incluye 1) trastornos con congestión circulatoria por retención anormal de sal y agua pero en los cuales no hay alteración de la estructura o función cardiaca (p. ej., insuficiencia renal) y 2) causas no cardiacas de edema pulmonar (p. ej., síndrome de insuficiencia respiratoria aguda). En la mayoría de los pacientes con signos y síntomas clásicos de HF, el diagnóstico es relativamente sencillo. No obstante, incluso los médicos expertos pueden tener dificultades para diferenciar la disnea que se origina de causas cardiacas y pulmonares (cap. 33). En ese sentido, los estudios de imagen cardiaca sin penetración corporal, marcadores biológicos, pruebas de función pulmonar y radiografía torácica pueden ser de utilidad. Concentraciones muy bajas de BNP o de pro-BNP N-terminal pueden ser útiles para excluir una causa cardiaca de disnea. El edema de tobillos puede ser consecuencia de venas varicosas, obesidad, enfermedades renales o por efecto de la gravedad. Cuando se desarrolla HF en pacientes con conservación de la EF puede ser difícil establecer la contribución relativa de HF a la disnea que ocurre en la neumopatía crónica u obesidad.

Rx INSUFICIENCIA CARDIACA

La insuficiencia cardiaca debe percibirse como un continuo que abarca cuatro etapas interrelacionadas. La *etapa A* incluye a pacientes con alto riesgo para desarrollar HF pero sin cardiopatía estructural o síntomas de HF (p. ej., pacientes con diabetes mellitus o hipertensión). La *etapa B* incluye pacientes con cardiopatía estructural pero sin síntomas de HF (p. ej., pacientes con infarto miocárdico previo y disfunción sintomática del ventrículo izquierdo). La *etapa C* incluye pacientes con cardiopatía estructural y que han desarrollado síntomas de HF (p. ej., pacientes con antecedente de infarto miocárdico con disnea y fatiga). La *etapa D* incluye pacientes con HF resistente al tratamiento y que requieren intervenciones especiales (p. ej., pacientes con HF resistente al tratamiento que están en espera de trasplante cardiaco). En este proceso continuo, deben realizarse todos los esfuerzos necesarios para prevenir la HF, no sólo mediante la corrección de las causas prevenibles de HF (p. ej., hipertensión), sino por el tratamiento de pacientes en etapas B y C con fármacos que evitan la progresión de la enfermedad (p. ej., inhibidores de la ACE y bloqueadores beta) y mediante el tratamiento sintomático de pacientes en etapa D.

DEFINICIÓN DE UNA ESTRATEGIA TERAPÉUTICA APROPIADA PARA HF CRÓNICA. Una vez que el paciente ha desarrollado cardiopatía estructural, su tratamiento depende de la clasificación funcional de la NYHA **(cuadro 227-2)**. Este sistema de clasificación es notoriamente subjetivo, y tiene una gran variabilidad entre diferentes observadores, pero ha superado la prueba del tiempo y continúa su aplicación amplia a pacientes con HF. Para pacientes que desarrollan disfunción sistólica del ventrículo izquierdo pero permanecen asintomáticos (clase I), el objetivo debe ser disminuir la progresión de la enfermedad al bloquear los sistemas neurohormonales que favorecen la remodelación cardiaca (véase más adelante en este capítulo). Para pacientes que han desarrollado síntomas (clases II a IV), el objetivo primario debe ser aliviar la retención de líquidos, disminuir la incapacidad y reducir el riesgo de progresión adicional de la enfermedad y de muerte. Estos objetivos en general requieren una estrategia que combine la administración de diuréticos (para controlar la retención de sal y agua) con intervenciones neurohormonales (para reducir al mínimo la remodelación cardiaca).

CUADRO 227-2 CLASIFICACIÓN DE LA *NEW YORK HEART ASSOCIATION*

Capacidad funcional	Valoración objetiva
Clase I	Pacientes con enfermedad cardiaca pero sin limitación de la actividad física. La actividad física ordinaria no causa en forma indebida fatiga, palpitaciones, disnea o dolor anginoso.
Clase II	Pacientes con enfermedad cardiaca que produce ligera limitación de la actividad física. Se encuentran cómodos en reposo pero la actividad física ordinaria produce fatiga, palpitaciones, disnea o dolor anginoso.
Clase III	Pacientes con enfermedad cardiaca que produce limitación notable de la actividad física. Se encuentran cómodos en reposo. Actividades inferiores a las ordinarias causan fatiga, palpitaciones, disnea o dolor anginoso.
Clase IV	Pacientes con enfermedad cardiaca que produce incapacidad para realizar cualquier actividad física sin molestias. Los síntomas de insuficiencia cardiaca o de síndrome anginoso pueden estar presentes incluso en reposo. Si se realiza cualquier actividad física se incrementa la molestia.

Fuente: adaptado de New York Heart Association, Inc. *Diseases of the Heart and Blood Vessels: Nomenclature and Criteria for Diagnosis*, 6th ed. Boston Little Brown, 1964, p. 114.

TRATAMIENTO DE HF CON DISMINUCIÓN DE LA FRACCIÓN DE EXPULSIÓN (<40%). Medidas generales. Los médicos deben buscar y tratar enfermedades concomitantes como hipertensión, arteriopatía coronaria, diabetes mellitus, anemia y trastornos de la respiración durante el sueño, porque estos trastornos tienden a exacerbar la HF. Se debe recomendar que estos pacientes interrumpan el tabaquismo y limiten su consumo de alcohol a dos bebidas estándar por día en varones y una por día en mujeres. En pacientes con sospecha de probable miocardiopatía inducida por alcohol debe indicarse la abstinencia de consumo de alcohol en forma indefinida. Deben evitarse las temperaturas extremosas y el esfuerzo físico intenso. Se sabe que ciertos fármacos empeoran la HF y también deben evitarse **(cuadro 227-3)**. Por ejemplo, los fármacos antiinflamatorios no esteroideos, que incluyen los inhibidores de la ciclooxigenasa 2, no se recomiendan para pacientes con HF crónica por el riesgo de insuficiencia renal y por el incremento notable en la retención de líquidos en presencia de alteración de la función renal o tratamiento con inhibidores de la ACE. Los pacientes deben ser vacunados contra la influenza y neumococo a fin de prevenir infecciones respiratorias. Es de gran importancia educar al paciente y a su familia con respecto a la HF, la importancia de un régimen alimentario apropiado y la importancia del apego al régimen terapéutico. La supervisión del paciente ambulatorio por una enfermera con capacitación especial o un médico asistente o bien, por médicos especialistas en HF ha mostrado ser de utilidad, en particular en individuos con enfermedad avanzada.

Actividad. No se recomienda la actividad física intensa en individuos con HF, pero se ha demostrado que el ejercicio habitual moderado puede ser beneficioso en pacientes con insuficiencia cardiaca de clases funcionales I a III de la NYHA. Para pacientes euvolémicos, debe fomentarse el ejercicio regular isotónico, por ejemplo caminar o utilizar una bicicleta estacionaria, según se tolere. En algunos estudios clínicos el ejercicio ha producido resultados alentadores con reducción de los síntomas, incremento de la capacidad de esfuerzo y mejoría de la calidad y duración de vida. No se han establecido con claridad los beneficios de la pérdida de peso y de la restricción del consumo calórico.

Régimen alimentario. La restricción alimentaria de sodio (2 a 3 g/día) se recomienda en todo paciente con HF, ya sea con conservación o disminución de la EF. Puede considerarse una restricción más enérgica (<2 g/día) en pacientes con HF moderada a grave. Suele ser innecesaria la restricción de líquidos a menos que el paciente desarrolle hiponatriemia (<130 meq/L), la cual puede surgir por la activación del sistema renina-angiotensina, secreción excesiva de hormona antidiurética o por pérdida de sal en mayor proporción que el agua por el uso de diuréticos. Puede considerarse la restricción de líquidos (<2 L/día) en pacientes con hiponatriemia o en aquellos con retención de líquidos de difícil control pese a la administración de dosis altas de diurético y de la restricción de sodio. Se recomienda la administración de complementos calóricos para pacientes con HF avanzada y pérdida de peso no intencional o desgaste muscular (caquexia cardiaca); sin embargo, no se recomienda el uso de esteroides anabólicos por sus problemas potenciales con la retención de volumen. El uso de complementos alimentarios ("nutricéuticos") debe evitarse en el tratamiento de HF sintomática por la falta de beneficios demostrados y por las interacciones potenciales significativas (adversas) con los tratamientos con utilidad demostrada para insuficiencia cardiaca.

Diuréticos. Muchas de las manifestaciones clínicas de HF moderada a grave son consecuencia de la retención excesiva de sal y agua que conducen a expansión de volumen y síntomas de congestión. Los diuréticos **(cuadro 227-4)** son los únicos fármacos que pueden controlar en forma adecuada la retención de líquidos en la HF avanzada, y

CUADRO 227-3 FACTORES QUE PUEDEN PRECIPITAR LA DESCOMPENSACIÓN AGUDA EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA CRÓNICA

- Transgresión alimentaria
- Isquemia/infarto miocárdicos
- Arritmias (taquicardia o bradicardia)
- Interrupción del tratamiento para insuficiencia cardiaca
- Infección
- Anemia
- Inicio de medicamentos que empeoran la insuficiencia cardiaca
  - Antagonistas del calcio (verapamilo, diltiazem)
  - Bloqueadores beta
  - Fármacos antiinflamatorios no esteroideos
  - Fármacos antiarrítmicos [todos los fármacos de clase I, sotalol (clase III)]
  - Anticuerpos contra TNF
- Consumo de alcohol
- Embarazo
- Empeoramiento de hipertensión
- Insuficiencia valvular aguda

Nota: TNF, factor de necrosis tumoral.

CUADRO 227-4 FÁRMACOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA CRÓNICA (EF <40%)

	Dosis de inicio	Dosis máxima
Diuréticos		
Furosemida	20-40 mg una o dos veces al día	400 mg/día[a]
Torsemida	10-20 mg una o dos veces al día	200 mg/día[a]
Bumetanida	0.5-1.0 mg una o dos veces al día	10 mg/día[a]
Hidroclorotiazida	25 mg una vez al día	100 mg/día[a]
Metolazona	2.5-5.0 mg una o dos veces al día	20 mg/día[a]
Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina		
Captoprilo	6.25 mg cada 8 h	50 mg cada 8 h
Enalaprilo	2.5 mg cada 12 h	10 mg cada 12 h
Lisinoprilo	2.5-5.0 mg una vez al día	20-35 mg una vez al día
Ramiprilo	1.25-2.5 mg cada 12 h	2.5-5 mg cada 12 h
Trandolaprilo	0.5 mg una vez al día	4 mg una vez al día
Antagonistas de los receptores de angiotensina		
Valsartán	40 mg cada 12 h	160 mg cada 12 h
Candesartán	4 mg una vez al día	32 mg una vez al día
Irbesartán	75 mg una vez al día	300 mg una vez al día[b]
Losartán	12.5 mg una vez al día	50 mg una vez al día
Antagonistas de los receptores beta		
Carvedilol	3.125 mg cada 12 h	25-50 mg cada 12 h
Bisoprolol	1.25 mg una vez al día	10 mg una vez al día
Metoprolol, succinato, CR	12.5-25 mg una vez al día	Dosis ideal, dosis 200 mg una vez al día
Tratamientos adicionales		
Espironolactona	12.5-25 mg una vez al día	25-50 mg una vez al día
Eplerenona	25 mg una vez al día	50 mg una vez al día
Combinación de hidralazina/dinitrato de isosorbida	10-25 mg/10 mg cada 8 h	75 mg/40 mg cada 8 h
Dosis fijas de hidralazina/dinitrato de isosorbida	37.5 mg/20 mg (una tableta) cada 8 h	75 mg/40 mg (dos tabletas) cada 8 h
Digoxina	0.125 mg una vez al día	≤0.375 mg/día[b]

[a] La dosis debe ajustarse para reducir los síntomas de congestión del paciente.
[b] No se ha establecido la dosis ideal.

deben utilizarse para restablecer y mantener el estado volumétrico normal en pacientes con síntomas de congestión (disnea, ortopnea, edema) o signos de incremento de las presiones de llenado (estertores, distensión venosa yugular o edema periférico). Furosemida, torsemida y bumetanida actúan al nivel del asa de Henle (*diuréticos de asa*) por la inhibición reversible de la reabsorción de Na^+, K^+ y Cl^- en la rama ascendente gruesa del asa de Henle; los diuréticos tiazídicos y la metolazona reducen la reabsorción de Na^+ y Cl^- en la primera mitad del túbulo contorneado distal; en tanto que los diuréticos ahorradores de potasio, por ejemplo espironolactona, actúan al nivel del túbulo colector.

Todos los diuréticos incrementan la excreción de sodio y el volumen urinario, pero difieren en su potencia y propiedades farmacológicas. Los diuréticos de asa incrementan la excreción fraccional de sodio en 20 a 25%, mientras que los diuréticos tiazídicos la incrementan en sólo 5 a 10% y tienden a perder su eficacia en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (creatinina >2.5 mg/100 ml). Por tanto, los diuréticos de asa suelen ser necesarios para restablecer el estado normal de volumen en pacientes con HF. Los diuréticos deben iniciarse en dosis bajas (cuadro 227-4) y más tarde ajustarse la dosis con cuidado para aliviar los signos y síntomas de sobrecarga de volumen en un intento para obtener el "peso seco" del paciente. Esto suele necesitar múltiples ajustes de la dosis a lo largo de varios días y en ocasiones semanas, en pacientes con sobrecarga grave de líquidos. La administración intravenosa de diuréticos puede ser necesaria para aliviar la congestión aguda y puede realizarse con seguridad en pacientes ambulatorios. Una vez que la congestión se ha aliviado, el tratamiento con diuréticos debe continuarse para prevenir la recurrencia de la retención de sal y agua.

La resistencia al tratamiento con diuréticos puede indicar falta de apego terapéutico del paciente, un efecto directo del uso crónico de diuréticos sobre el riñón o bien, la progresión de la insuficiencia cardiaca. Puede considerarse la adición de diuréticos tiazídicos o metolazona una o dos veces al día, al tratamiento con diuréticos de asa en pacientes con retención persistente de líquidos pese al tratamiento con diuréticos de asa en dosis altas. La metolazona en términos generales es más potente y tiene una actividad mucho más prolongada que las tiazidas en estas situaciones, así como en pacientes con insuficiencia renal crónica. Sin embargo, el uso crónico diario, en especial de metolazona, debe evitarse si es posible por los trastornos potenciales en los electrólitos y pérdida de volumen. Pueden utilizarse la ultrafiltración y diálisis en casos de retención de líquidos resistente al tratamiento y que no responde a la administración de dosis altas de diuréticos, que han demostrado su utilidad a corto plazo.

Efectos adversos. Los diuréticos tienen el potencial de producir pérdida de volumen y electrólitos, así como de empeorar la hiperazoemia. Además, pueden conducir a deterioro de la activación neurohormonal y progresión de la enfermedad. Una de las consecuencias adversas más importantes del uso de diuréticos es la alteración en la homeostasis de potasio (hipopotasiemia o hiperpotasiemia), lo que incrementa el riesgo de arritmias que ponen en riesgo la vida. En términos generales, los diuréticos tiazídicos y de asa causan hipopotasiemia, en tanto que la espironolactona, eplerenona y triamtereno causan hiperpotasiemia.

PREVENCIÓN DE LA PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD (CUADRO 227-4). Los fármacos que interfieren con la activación excesiva del sistema RAA y el sistema nervioso adrenérgico pueden aliviar los síntomas de HF con disminución de la fracción de expulsión al estabilizar o revertir la remodelación cardiaca. En este sentido, los inhibidores de la ACE y los bloqueadores beta han surgido como la base del tratamiento moderno para HF con disminución de la fracción de expulsión.

Inhibidores de la ACE. Existe evidencia abrumadora de que los inhibidores de la ACE deben utilizarse en pacientes con o sin síntomas (figs. 227-3 y 227-4) con reducción de la fracción de expulsión (<40%). Los inhibidores de la ACE interfieren con el sistema renina-angiotensina al inhibir la enzima que participa en la conversión de angiotensina I o angiotensina II. Sin embargo, como los inhibidores de la ACE también

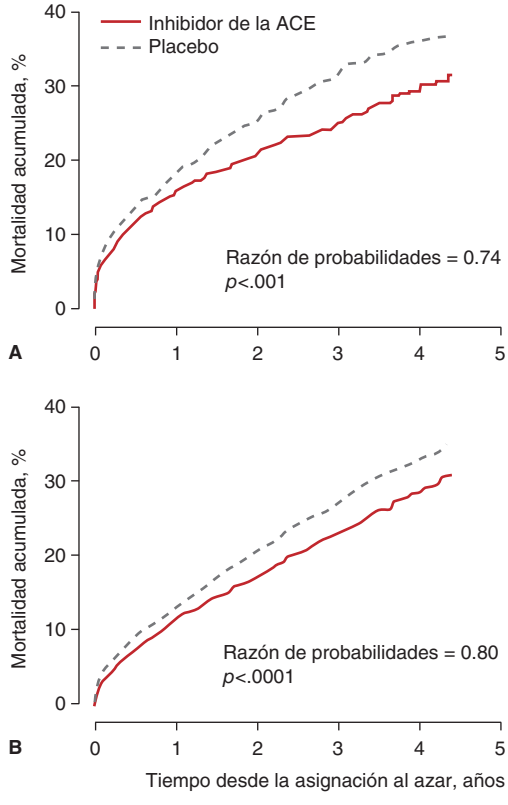

FIGURA 227-3. Metaanálisis de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) en pacientes con insuficiencia cardiaca con disminución de la fracción de expulsión. *A.* Las curvas de Kaplan-Meier para la mortalidad de 5 966 pacientes con insuficiencia cardiaca con disminución de la fracción de expulsión tratados con inhibidores de la ACE después de infarto miocárdico agudo (tres estudios). ***B.*** Curvas de Kaplan-Meier para la mortalidad de 12 763 pacientes con insuficiencia cardiaca con disminución de la fracción de expulsión tratados con inhibidores de la ACE en cinco estudios clínicos, lo que incluye estudios después de infarto miocárdico. Los beneficios de los inhibidores de la ACE se observaron en etapas tempranas y persistieron por periodos prolongados. (*Modificado de Flather et al: Lancet 355:1575, 2000.*)

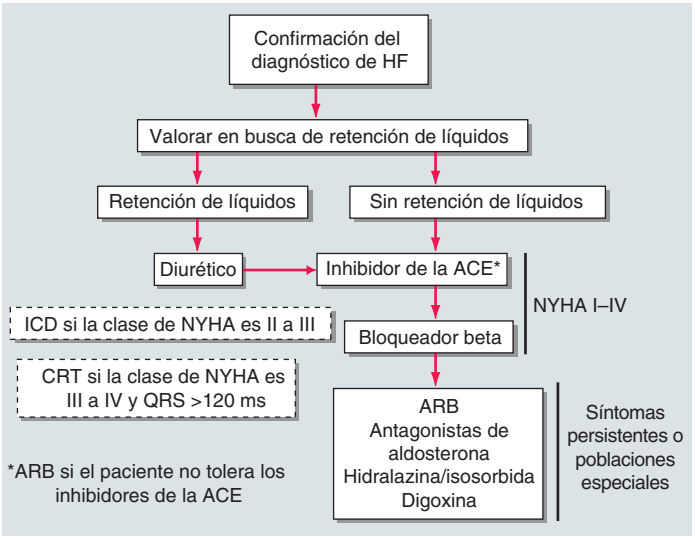

FIGURA 227-4. Algoritmo terapéutico para pacientes con insuficiencia cardiaca crónica con disminución de la fracción de expulsión. Una vez que se ha establecido el diagnóstico clínico de insuficiencia cardiaca, es importante tratar la retención de líquidos antes de iniciar los inhibidores de la ACE a un ARB en pacientes que no toleran los inhibidores de la ACE. Los bloqueadores beta deben iniciarse después de haber tratado la retención de líquidos o de haber ajustado al alza la dosis de inhibidores de la ACE. Si el paciente permanece con síntomas puede añadirse un ARB, antagonistas de la aldosterona o digoxina para un "triple tratamiento". Debe añadirse la combinación de hidralazina/dinitrato de isosorbida en dosis fijas o un inhibidor de la ACE y bloqueadores beta en estadounidenses de raza negra con insuficiencia cardiaca de clases funcionales de la NYHA II a IV. Debe considerarse el tratamiento con dispositivos además del tratamiento farmacológico en los pacientes apropiados. HF, insuficiencia cardiaca; ACE, enzima convertidora de angiotensina; ARB, antagonista de los receptores de angiotensina; NYHA, *New York Heart Association*; CRT, tratamiento de resincronización cardiaca; ICD, desfibrilador cardiaco implantable.

inhiben la cininasa II, pueden conducir a regulación ascendente de bradicinina, lo que puede incrementar aún más los efectos beneficiosos de la supresión de angiotensina. Los inhibidores de la ACE estabilizan la remodelación del ventrículo izquierdo, mejoran los síntomas, reducen la hospitalización y prolongan la supervivencia. La retención de líquidos puede atenuar los efectos de los inhibidores de la ACE, y por tanto es preferible utilizar la dosis óptima de diuréticos antes de iniciar los inhibidores de la ACE. Sin embargo, podría ser necesario reducir la dosis de diuréticos durante el inicio de los inhibidores de la ACE a fin de evitar la hipotensión sintomática. Los inhibidores de la ACE deben iniciarse en dosis bajas, seguidas de incremento gradual si no se toleran dosis más bajas. Las dosis de los inhibidores de la ACE deben incrementarse hasta que sean similares a las que han demostrado eficacia en los estudios clínicos (cuadro 227-4). Dosis altas son más eficaces que las dosis bajas para la prevención de hospitalización.

Efectos adversos. La mayor parte de los efectos adversos se relaciona con la supresión del sistema renina-angiotensina. Durante el inicio del tratamiento puede ocurrir disminución de la presión arterial e hiperazoemia leve, que suelen ser bien tolerados y no necesitan la disminución en la dosis de inhibidores de la ACE. No obstante, si la hipotensión se acompaña de mareo o si hay disfunción renal grave, podría ser necesario reducir la dosis del inhibidor. La retención de potasio también puede ser problemática si el paciente recibe complementos de potasio o un diurético ahorrador de potasio. La retención de potasio que no responde a estas medidas podría necesitar reducción en la dosis del inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina.

Los efectos secundarios de los inhibidores de la ACE relacionados con la potenciación de cininas incluyen tos no productiva (10 a 15% de los pacientes) y angioedema (1% de los pacientes). En pacientes que no pueden tolerar los inhibidores de la ACE por la tos o angioedema, los antagonistas de los receptores de angiotensina (*angiotensin receptor blockers*, ARB) son el tratamiento de primera línea (véase más adelante en este capítulo). Los pacientes que no toleran los inhibidores de la ACE por la hiperpotasiemia o insuficiencia renal tal vez experimenten los mismos efectos secundarios con ARB. En estos casos debe valorarse la combinación de hidralazina con un nitrato oral (cuadro 227-4).

Antagonistas de los receptores de angiotensina. Estos fármacos son bien tolerados en pacientes que no aceptan inhibidores de la ACE a causa de la tos, manifestaciones cutáneas y angioedema. Deben utilizarse en pacientes con o sin síntomas con EF <40% que no toleran los inhibidores de la ACE por razones diferentes a hiperpotasiemia o insuficiencia renal (cuadro 227-4). Los inhibidores de la ACE y los ARB inhiben el sistema renina-angiotensina, pero lo hacen por diferentes mecanismos. Mientras que los primeros bloquean la enzima que participa en la conversión de angiotensina I a angiotensina II, los ARB bloquean los efectos de la angiotensina II sobre los receptores tipo 1 de angiotensina. Algunos estudios clínicos han demostrado beneficios terapéuticos por la adición de un ARB a un inhibidor de la ACE en pacientes con HF crónica. Cuando se administran en combinación con bloqueadores beta, los ARB revierten el proceso de remodelación del ventrículo izquierdo, mejoran los síntomas del paciente, previenen la hospitalización y prolongan la vida.

Efectos adversos. Los inhibidores de la ACE y los ARB tienen efectos similares sobre la presión arterial, función renal y potasio. Por tanto, los problemas de hipotensión sintomática, hiperazoemia o hiperpotasiemia son similares con ambos tipos de fármacos.

Bloqueadores de los receptores adrenérgicos beta. El tratamiento con bloqueadores beta constituye el principal avance del tratamiento de pacientes con disminución de la fracción de expulsión **(fig. 227-5)**. Estos fármacos interfieren con los efectos nocivos de la activación sostenida del sistema nervioso adrenérgico por antagonismo competitivo en uno o más receptores adrenérgicos (α_1, β_1 y β_2). Aunque hay diversos beneficios potenciales al bloquear los tres receptores, la mayor parte de los efectos nocivos de la activación adrenérgica son mediados por receptores β_1. Cuando se administra en combinación con inhibidores de la ACE, los bloqueadores beta revierten el proceso de remodelación del ventrículo izquierdo, mejoran los síntomas del paciente, previenen la hospitalización y prolongan la vida. Por tanto, los bloqueadores beta están indicados para pacientes con HF sintomática o asintomática con disminución de la fracción de expulsión por debajo de 40 por ciento.

Al igual que el uso de los inhibidores de la ACE, los bloqueadores beta deben iniciarse en dosis bajas (cuadro 227-4), seguido por incrementos graduales en la dosis si se toleran bien dosis más bajas. La dosis de bloqueadores beta debe incrementarse hasta que se utilicen dosis similares a las que se han reportado como eficaces en los estudios clínicos (cuadro 227-4). No obstante, a diferencia de los inhibidores de la

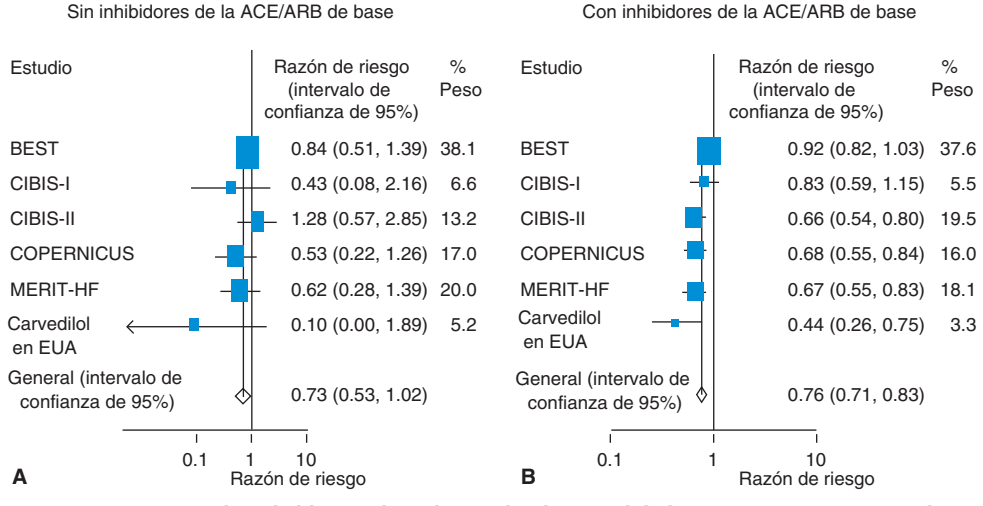

FIGURA 227-5. Metaanálisis de bloqueadores beta sobre la mortalidad en pacientes con HF con disminución de la fracción de expulsión (EF). Efecto de los bloqueadores beta en comparación con el placebo en pacientes que no recibieron inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) o antagonistas de los receptores de angiotensina (ARB) (***A***) y que no recibieron dichos fármacos (***B***) al inicio en seis estudios clínicos. Hubo un impacto similar en el tratamiento con bloqueadores beta sobre los puntos de valoración de mortalidad por todas las causas, tanto para muerte como para hospitalización por insuficiencia cardiaca, tanto en presencia como en ausencia de un inhibidor de la ACE o de un ARB. BEST, Beta-blocker Evaluation of Survival Trial (bucindolol); CIBIS, Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (bisoprolol); COPERNICUS, Carvedilol prOsPEctive RaNdomIzed Cumulative Survival (carvedilol); MERIT-HF, Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Heart Failure (metoprolol CR/XL). (*Modificado de Krum et al: Eur Heart J 26:2154, 2005.*)

ACE, los cuales deben ajustarse al alza con relativa rapidez, el ajuste de los bloqueadores beta no debe llevarse a cabo en intervalos menores a dos semanas, porque el inicio o incremento de la dosis de estos fármacos puede conducir a deterioro en la retención de líquidos como consecuencia de la supresión del apoyo adrenérgico al corazón y a la circulación. Así, es importante optimizar la dosis de diuréticos antes de iniciar el tratamiento con bloqueadores beta. Si hay empeoramiento de la retención de líquidos, probablemente se dé dentro de los tres a cinco días de iniciado el tratamiento, lo cual se manifestará como aumento ponderal, síntomas de empeoramiento del HF, o ambos. El aumento de la retención de líquido usualmente se contrarresta con mayores dosis de diuréticos. En algunos pacientes es posible reducir la dosis de bloqueadores beta.

Contrario a los reportes iniciales, los resultados de varios estudios clínicos sugieren que el tratamiento con bloqueadores beta es bien tolerado por la mayoría de los pacientes (≥85%), lo que incluye aquellos con enfermedades concomitantes como diabetes mellitus, neumopatía obstructiva crónica y enfermedad vascular periférica. No obstante, hay un subgrupo de pacientes (10 a 15%) que continúan con intolerancia a los bloqueadores beta por la retención de líquidos o bien, por hipotensión o bradicardia sintomática.

Efectos adversos. Los efectos adversos del uso de bloqueadores beta por lo general se relacionan con complicaciones predecibles que surgen de la interferencia con el sistema nervioso adrenérgico. Estas reacciones por lo general ocurren en el lapso de varios días de iniciado el tratamiento y casi siempre responden al ajuste de los medicamentos consumidos en forma simultánea, como se describió antes. El tratamiento con bloqueadores beta puede producir bradicardia o incrementar el bloqueo cardiaco. En consecuencia, la dosis de bloqueador beta debe reducirse si la frecuencia cardiaca disminuye por debajo de 50 latidos por minuto (lpm) o si se desarrollan bloqueos cardiacos de segundo o tercer grado o hipotensión sintomática. Los bloqueadores beta no se recomiendan para pacientes con asma con el broncoespasmo activo. Los bloqueadores beta que también antagonizan los receptores α_1 pueden producir efectos vasodilatadores.

Antagonistas de la aldosterona. Aunque se clasifican como diuréticos ahorradores de potasio, los fármacos que bloquean los efectos de la aldosterona (espironolactona o eplerenona) tienen efectos beneficiosos que son independientes de los efectos de estos fármacos sobre el equilibrio de sodio. Aunque la inhibición de la ACE puede reducir de manera transitoria la secreción de aldosterona, con el tratamiento crónico hay un rápido restablecimiento de las concentraciones de aldosterona a niveles similares de los encontrados antes de la administración de inhibidores de la ACE. En consecuencia, la administración de un antagonista de la aldosterona se recomienda para pacientes con clase funcional IV de la NYHA o clase III (antes clase IV) de insuficiencia cardiaca con disminución de la fracción de expulsión (<35%) y quienes reciben tratamiento estándar, lo que incluye diuréticos, inhibidores de la ACE y bloqueadores beta. La dosis de los antagonistas de la aldosterona debe incrementarse hasta que las dosis empleadas sean similares a las que han demostrado ser eficaces en estudios clínicos (cuadro 227-4).

Efectos adversos. El mayor problema por uso de antagonistas de aldosterona es el desarrollo de hiperpotasiemia que pone en riesgo la vida, la cual es más probable que ocurra en pacientes que reciben complementos de potasio o que padecen insuficiencia renal. Los antagonistas de la aldosterona no se recomiendan cuando las concentraciones séricas de creatinina son >2.5 mg/100 ml (o con depuración de creatinina <30 ml/min) o con concentraciones séricas de potasio >5.0 mmol/L. Puede desarrollarse ginecomastia dolorosa en 10 a 15% de los pacientes que usan espironolactona, en cuyo caso puede sustituirse con eplerenona.

POBLACIONES ESPECIALES. La combinación de hidralazina y dinitrato de isosorbida (cuadro 227-4) se recomienda como parte del tratamiento estándar en adición a los bloqueadores beta e inhibidores de la ACE para estadounidenses de raza negra con insuficiencia cardiaca con clases funcionales de la NYHA II a IV. El mecanismo exacto para el efecto de esta combinación se desconoce, pero se cree que es secundario a los efectos beneficiosos de NO sobre la circulación periférica. Estudios recientes sugieren que la combinación de hidralazina y dinitrato de isosorbida puede ser más eficaz para pacientes con marcadores fenotípicos variantes (polimorfismos) para genes que codifican la sintasa de óxido nítrico endotelial (*nitric oxide synthase*, NOS3) y la sintasa de aldosterona.

TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES QUE PERMANECEN SINTOMÁTICOS. Como se mencionó antes, los inhibidores de la ACE (o los ARB) con la adición de un bloqueador beta son el tratamiento estándar de base para pacientes con HF y disminución de la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo. Debe valorarse el tratamiento farmacológico adicional en pacientes con síntomas persistentes o deterioro progresivo pese al tratamiento óptimo con inhibidores de la ACE y bloqueadores beta. Los fármacos que deben considerarse como parte del tratamiento adicional incluyen un ARB, espironolactona, la combinación de hidralazina y dinitrato de isosorbida o compuestos digitálicos. La elección óptima del tratamiento farmacológico adicional para mejorar aún más los resultados no se ha establecido con certeza. Así, la elección de un fármaco específico debe verse influida por consideraciones clínicas, lo que incluye la función renal, concentración sérica de potasio, presión arterial y grupo étnico. La combinación triple de un inhibidor de la ACE, un ARB y un antagonista de la aldosterona no debe emplearse por el alto riesgo de hiperpotasiemia.

La *digoxina* se recomienda para pacientes con disfunción sistólica sintomática del ventrículo izquierdo con fibrilación auricular concomitante, y debe valorarse para pacientes que tienen signos o síntomas de HF mientras reciben el tratamiento estándar, lo que incluye inhibidores de la ACE y bloqueadores beta. El tratamiento con digoxina por lo común se inicia y se mantiene con dosis de 0.125 a 0.25 mg/día. Para la gran mayoría de los pacientes, la dosis será de 0.125 mg/día, y la concentración sérica de digoxina debe encontrarse <1.0 ng/ml, en especial en pacientes de edad avanzada, aquellos con alteración de la función renal y pacientes con poca masa corporal. Dosis más elevadas (y concentraciones séricas) parecen tener menos efectos beneficiosos. No hay indicación para el uso de dosis de carga de digoxina al iniciar el tratamiento de pacientes con insuficiencia cardiaca.

ANTICOAGULACIÓN Y TRATAMIENTO ANTIPLAQUETARIO. Los pacientes con HF tienen incremento del riesgo de sucesos tromboembólicos arteriales o venosos. En estudios clínicos de HF, la tasa de apoplejía varía de 1.3 a 2.4% por año. Se cree que la disminución de la función del ventrículo izquierdo favorece la estasis relativa de sangre en las cavidades cardiacas dilatadas, con incremento del riesgo de formación de trombos. El tratamiento con warfarina [razón internacional normalizada (*International Normalized Ratio*, INR) ideal de 2.0 a 3.0] se recomienda para pacientes con insuficiencia cardiaca y fibrilación auricular crónica o paroxística, o bien, con antecedente de embolia sistémica o pulmonar, lo que incluye apoplejía o isquemia cerebral transitoria. Los pacientes con miocardiopatía isquémica, sintomática o asintomática, e infarto miocárdico reciente extenso anterior o infarto miocárdico reciente con trombo documentado en ventrículo izquierdo, deben recibir tratamiento con warfarina (INR ideal de 2.0 a 3.0) para los primeros tres meses después del infarto miocárdico, a menos que existan contraindicaciones para su uso.

El ácido acetilsalicílico se recomienda para pacientes con HF, con cardiopatía isquémica para prevenir infarto miocárdico y muerte. Sin embargo, dosis bajas de ácido acetilsalicílico (75 u 81 mg) pueden ser preferibles por la preocupación de deterioro de la insuficiencia cardiaca con dosis más altas.

TRATAMIENTO DE LAS ARRITMIAS CARDIACAS. (Véase también cap. 226.) Ocurre fibrilación auricular en 15 a 30% de los pacientes con HF y es una causa frecuente de descompensación cardiaca. La mayor parte de antiarrítmicos, con excepción de amiodarona y dofetilida, tienen efectos inotrópicos negativos y son proarrítmicos. La amiodarona es un antiarrítmico de clase III que tiene poco o ningún efecto inotrópico negativo o efectos proarrítmicos y es eficaz contra la mayor parte de las arritmias supraventriculares. La amiodarona es el fármaco preferido para el restablecimiento y mantenimiento del ritmo sinusal, y puede mejorar el éxito de la cardioversión eléctrica en pacientes con HF. La amiodarona incrementa las concentraciones de difenilhidantoinato y digoxina y prolonga el INR en pacientes que toman warfarina. Por tanto, a menudo es necesario reducir la dosis de estos fármacos hasta en 50% cuando se inicia el tratamiento con amiodarona. El riesgo de sucesos adversos como hipertiroidismo, hipotiroidismo, fibrosis pulmonar y hepatitis son relativamente bajos, en particular cuando se utilizan dosis bajas de amiodarona (100 a 200 mg/día).

Los desfibriladores cardiacos implantables ([*implantable cardiac defibrillators*, ICD]; véase más adelante en este capítulo) son muy eficaces en el tratamiento de recurrencias de taquicardia ventricular sostenida o fibrilación ventricular en pacientes con HF con arritmias recurrentes y síncope cardiaco, y pueden utilizarse como único tratamiento o en combinación con amiodarona, con bloqueadores beta o con ambos (cap. 226). No es de utilidad el tratamiento de arritmias ventriculares con un antiarrítmico sin un desfibrilador cardiaco implantable.

DISPOSITIVOS TERAPÉUTICOS. Resincronización cardiaca. Casi 33% de pacientes con disminución de la fracción de expulsión y HF sintomática (clases funcionales III a IV de la NYHA) tienen duración del complejo QRS >120 ms. Este dato electrocardiográfico de conducción interventricular o intraventricular anormal se ha utilizado para identificar a pacientes con contracción ventricular asincrónica. Las consecuencias mecánicas de esta asincronía ventricular incluyen llenado ventricular subóptimo, reducción en la contractilidad del ventrículo izquierdo, duración prolongada de la insuficiencia mitral (y por tanto, mayor gravedad) y movimiento paradójico de la pared del tabique ventricular. La *colocación de marcapasos biventriculares*, también conocido como *tratamiento de resincronización cardiaca* (*cardiac resynchronization therapy*, CRT), estimula ambos ventrículos en forma casi simultánea, lo que mejora la coordinación de la contracción ventricular y reduce la gravedad de la insuficiencia mitral. Cuando se añade CRT al tratamiento médico óptimo en pacientes con ritmo sinusal hay una disminución significativa en la mortalidad y hospitalización de pacientes, reversión de la remodelación y mejor calidad de vida y de la capacidad de esfuerzo. En consecuencia, se recomienda la CRT para pacientes con ritmo sinusal y fracción de expulsión <35%

y QRS >120 ms y en aquellos que permanecen sintomáticos (NYHA III a IV) pese al tratamiento médico óptimo. No se han establecido los beneficios de CRT en pacientes con fibrilación auricular.

Desfibriladores cardiacos implantables. (Véase también el cap. 226.) La implantación profiláctica de un ICD en paciente con HF leve a moderada (clases funcionales de la NYHA II a III) ha mostrado reducción en la incidencia de muerte cardiaca súbita en individuos con miocardiopatía isquémica o no isquémica. En consecuencia, la implantación de un ICD debe considerarse en pacientes con insuficiencia cardiaca de clase funcional II o III con disminución de la fracción de expulsión <30 a 35% y que ya están recibiendo tratamiento óptimo de base, lo que incluye un inhibidor de la ACE (o un ARB), un bloqueador beta y un antagonista de la aldosterona. Un ICD puede combinarse con marcapasos biventricular en los pacientes apropiados.

TRATAMIENTO DE HF CON CONSERVACIÓN DE LA FRACCIÓN DE EXPULSIÓN (>40 A 50%). Pese a la abundante información con respecto a la valoración y tratamiento de HF con disminución de la fracción de expulsión, no hay tratamientos demostrados o aprobados, ya sea farmacológicos o con dispositivos para el tratamiento de pacientes con HF con conservación de la fracción de expulsión. Por tanto, se recomienda que el tratamiento inicial se dirija, en la medida de lo posible, al proceso patológico subyacente (p. ej., isquemia miocárdica, hipertensión) asociado con la insuficiencia cardiaca con conservación de la fracción de expulsión. Los factores precipitantes, como taquicardia o fibrilación auricular, deben ser tratados tan pronto como sea posible mediante el control de la frecuencia cardiaca y el restablecimiento del ritmo sinusal cuando sea apropiado. La disnea puede tratarse al reducir el volumen sanguíneo total (restricción de sodio en la dieta y diuréticos), disminución del volumen sanguíneo central (nitratos) o al reducir la activación neurohormonal con inhibidores de la ACE, ARB, bloqueadores beta o combinación de los mismos. El tratamiento con diuréticos y nitratos debe iniciarse a dosis bajas para evitar la hipotensión y la fatiga.

HF AGUDA. Definición de una estrategia terapéutica apropiada. Los objetivos terapéuticos para la HF aguda son: 1) estabilizar el daño hemodinámico que provocan los síntomas que llevaron a la hospitalización, 2) identificar y tratar los factores reversibles que precipitaron la descompensación y 3) restablecer un régimen ambulatorio eficaz que evite la progresión de la enfermedad y las recaídas. La mayor parte de los casos necesita hospitalización, a menudo en la unidad de cuidados intensivos (*intensive care unit*, ICU). Deben realizarse esfuerzos para identificar las causas precipitantes como infecciones, arritmias, modificación del régimen alimentario, embolia pulmonar, endocarditis infecciosa, isquemia miocárdica oculta/infarto, tensión ambiental o emocional (cuadro 227-3), porque la eliminación de estos factores precipitantes es fundamental para lograr el éxito con el tratamiento.

Los dos determinantes hemodinámicos primarios de la HF aguda son la elevación de las presiones de llenado del ventrículo izquierdo y la disminución del gasto cardiaco. Con frecuencia, la disminución del gasto cardiaco se acompaña de incremento en la resistencia vascular sistémica (*systemic vascular resistance*, SVR) como consecuencia de la activación neurohormonal excesiva. Estos trastornos hemodinámicos pueden ocurrir aislados o en combinación, y por tanto los pacientes con HF aguda por lo común presentan uno de cuatro perfiles hemodinámicos básicos **(fig. 227-6)**: presión de llenado normal del ventrículo izquierdo con perfusión normal (perfil A), elevación de las presiones de llenado del ventrículo izquierdo con perfusión normal (perfil B), elevación de las presiones de llenado del ventrículo izquierdo con disminución de la perfusión (perfil C) y presiones de llenado normales o bajas del ventrículo izquierdo con hipoperfusión histica (perfil L).

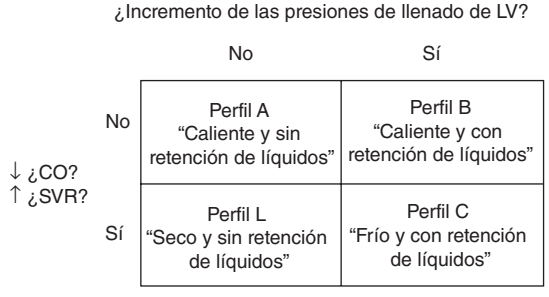

FIGURA 227-6. Perfiles hemodinámicos en pacientes con insuficiencia cardiaca aguda. La mayoría de los pacientes pueden clasificarse en uno de cuatro perfiles hemodinámicos al realizar exploraciones breves al lado de la cama, lo que incluye exploración de las venas del cuello, campos pulmonares y porción distal de las extremidades. Puede obtenerse una información hemodinámica más definitiva al realizar vigilancia hemodinámica con penetración corporal, en particular si el paciente tiene enfermedad grave o si las manifestaciones clínicas son poco claras. Esta clasificación hemodinámica proporciona una guía útil para elegir el tratamiento óptimo inicial de la insuficiencia cardiaca aguda. LV, ventrículo izquierdo; CO, gasto cardiaco (*cardiac output*); SVR, resistencia vascular sistémica. (*Modificado de Grady et al: Circulation 102:2443, 2000.*)

En consecuencia, el método terapéutico para pacientes con HF aguda debe ajustarse para reflejar el estado hemodinámico del paciente. El objetivo debe ser, en la medida de lo posible, restablecer al paciente a un estado hemodinámico normal (perfil A). En muchos casos, el perfil hemodinámico del paciente puede establecerse con la exploración clínica. Por ejemplo, los pacientes con incremento de las presiones de llenado del ventrículo izquierdo pueden tener signos de retención de líquidos (estertores, distensión de las venas del cuello, edema periférico) y referirse como "con retención de líquidos", en tanto que los pacientes con disminución del gasto cardiaco y elevación de las SVR por lo general tienen hipoperfusión histica manifestada por extremidades frías en su porción distal, por lo que se les conoce como "fríos". Sin embargo, cabe hacer énfasis en que los pacientes con insuficiencia cardiaca crónica podrían no tener estertores o evidencia de edema periférico al momento de la presentación inicial con descompensación aguda, lo cual puede conducir a la falta de identificación del incremento de las presiones de llenado del ventrículo izquierdo. En estos pacientes, tal vez sea apropiado realizar vigilancia hemodinámica con penetración corporal.

Los pacientes sin congestión y con perfusión histica normal se conocen como "sin retención de líquidos (secos)" y "tibios", respectivamente. Cuando pacientes con HF aguda se presentan al hospital con un perfil A, sus síntomas a menudo son ocasionados por trastornos diferentes a HF (p. ej., enfermedad hepática o pulmonar o isquemia miocárdica transitoria). No obstante, con frecuencia, los pacientes con HF aguda presentan síntomas de congestión ["calientes y con retención de líquidos" (perfil B)], en cuyo caso está indicado el tratamiento del incremento de las presiones de llenado con diuréticos y vasodilatadores para disminuir las presiones de llenado del ventrículo izquierdo. El perfil B incluye a la mayoría de pacientes con edema pulmonar agudo. **El tratamiento de este trastorno que pone en riesgo la vida se revisa en el capítulo 266.**

Los pacientes también pueden presentar congestión y elevación significativa de las SVR con reducción del gasto cardiaco ["fríos y con retención de líquidos" (perfil C)]. En estos pacientes puede incrementarse el gasto cardiaco y reducirse las presiones de llenado del ventrículo izquierdo con el uso de vasodilatadores intravenosos. Los fármacos inotrópicos intravenosos con acción vasodilatadora [dobutamina, dopamina en dosis bajas, milrinona **(cuadro 227-5)**] incrementan el gasto cardiaco al estimular la contractilidad miocárdica al tiempo que reducen la carga funcional al corazón.

Los pacientes con perfil L ("fríos y sin retención de líquidos") deben ser valorados con cuidado mediante cateterismo de cavidades derechas del corazón en busca de elevación oculta de las presiones de llenado del ventrículo izquierdo. Si dichas presiones se encuentran bajas [presión de enclavamiento en la arteria pulmonar (*pulmonary capillary wedge pressure*, PCWP) <12 mmHg], puede considerarse la administración cuidadosa de líquidos. Los objetivos terapéuticos adicionales dependen de la situación clínica. El tratamiento para lograr los objetivos antes mencionados podría no ser posible en algunos pacientes, en particular si tienen disfunción desproporcionada del ventrículo derecho o si desarrollan síndrome cardiorrenal, en el cual la función renal se deteriora con la diuresis enérgica. Ocurre disfunción renal progresiva en casi 25% de los pacientes hospitalizados con HF y se asocia con estancia hospitalaria prolongada y tiene altas tasas de mortalidad después del alta.

Tratamiento farmacológico de HF aguda. (Cuadro 227-5.)

CUADRO 227-5 FÁRMACOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA AGUDA

	Dosis de inicio	Dosis máxima
Vasodilatadores		
Nitroglicerina	20 μg/min	40-400 μg/min
Nitroprusiato	10 μg/min	30-350 μg/min
Nesiritida	Dosis rápida de 2 μg/kg	0.01-0.03 μg/kg/min[a]
Inotrópicos		
Dobutamina	1-2 μg/kg/min	2-10 μg/kg/min[b]
Milrinona	Dosis rápida de 50 μg/kg	0.1-0.75 μg/kg/min[b]
Dopamina	1-2 μg/kg/min	2-4 μg/kg/min[b]
Levosimendan	Dosis rápida de 12 μg/kg	0.1-0.2 μg/kg/min[c]
Vasoconstrictores		
Dopamina para la hipotensión	5 μg/kg/min	5-15 μg/kg/min
Adrenalina	0.5 μg/kg/min	50 μg/kg/min
Fenilefrina	0.3 μg/kg/min	3 μg/kg/min
Vasopresina	0.05 U/min	0.1-0.4 U/min

[a] Por lo general <4 μg/kg/minuto.
[b] Los fármacos inotrópicos también podrían tener propiedades vasodilatadoras.
[c] Aprobado fuera de Estados Unidos para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda.

Vasodilatadores. Después de los diuréticos, los vasodilatadores intravenosos son los medicamentos más útiles para el tratamiento de HF aguda. Mediante la estimulación de la ciclasa de guanililo en las células de músculo liso, la nitroglicerina, nitroprusiato y nesiritida ejercen efectos vasodilatadores sobre la resistencia arterial y los vasos de capacitancia venosa, lo que ocasiona reducción de las presiones de llenado del ventrículo izquierdo, reducción de la insuficiencia mitral y mejoría del gasto cardiaco anterógrado, sin incremento en la frecuencia cardiaca o en la producción de arritmias.

La *nitroglicerina* intravenosa por lo general inicia en dosis de 20 μg/min y se incrementa en 20 μg hasta que mejoran los síntomas del paciente o disminuye la PCWP a 16 mmHg sin reducción de la presión sistólica por debajo de 80 mmHg. El efecto secundario más común de los nitratos intravenosos u orales es la cefalea, que cuando es leve, puede tratarse con analgésicos y a menudo se resuelve con la continuación del tratamiento.

El *nitroprusiato* por lo general se inicia en dosis de 10 μg/min y se incrementa en 10 a 20 μg cada 10 a 20 min, según se tolere, con los mismos objetivos hemodinámicos descritos antes. La rapidez de inicio y término de su acción, con una semivida cercana a 2 min, facilita el establecimiento del nivel de vasodilatación óptimo del paciente en la ICU. La principal limitación del nitroprusiato es la producción de cianuro, que se presenta sobre todo con manifestaciones gastrointestinales y del sistema nervioso central. Es más probable que se acumule cianuro en pacientes con disminución de la perfusión hepática y disminución de la función hepática por bajo gasto cardiaco, y es más probable que se desarrolle en pacientes que reciben más de 250 μg/min por más de 48 h. Una probable intoxicación por cianuro se trata con la disminución o interrupción del goteo de nitroprusiato. La administración de nitroprusiato y nitroglicerina por periodos prolongados (>48 h) se asocia con tolerancia hemodinámica.

La *nesiritida* es el vasodilatador más novedoso, y es una forma recombinante de péptido natriurético encefálico (BNP); es un péptido endógeno secretado sobre todo en el ventrículo izquierdo en respuesta al incremento de la tensión parietal. La nesiritida se administra en dosis rápida (2 μg/kg) seguida por un goteo en dosis fija (0.01 a 0.03 μg/kg/min). La nesiritida reduce de manera eficaz las presiones de llenado del ventrículo izquierdo y mejora los síntomas durante el tratamiento de HF aguda. La cefalea es menos común con nesiritida que con nitroglicerina. Aunque se conoce como *péptido natriurético*, la nesiritida no se ha asociado con mayor diuresis cuando se utiliza sola en estudios clínicos. Sin embargo, parece potenciar los efectos de diuréticos administrados en forma simultánea, de manera tal que la dosis de diuréticos necesarios puede ser un poco menor.

La hipotensión es el efecto secundario más común de los tres fármacos vasodilatadores, aunque es menor con nesiritida. La hipotensión con frecuencia se asocia con bradicardia, en particular cuando se utiliza nitroglicerina. Los tres fármacos pueden causar vasodilatación arterial pulmonar, que conduce a mayor hipoxia en pacientes con anomalías de la ventilación/perfusión.

Fármacos inotrópicos. Los inotrópicos positivos producen beneficios hemodinámicos directos al estimular la contractilidad cardiaca, así como al producir vasodilatación periférica. En conjunto, estos efectos hemodinámicos producen mejoría en el gasto cardiaco y reducción en las presiones de llenado del ventrículo izquierdo.

La *dobutamina* es el fármaco inotrópico utilizado con mayor frecuencia para el tratamiento de HF aguda; ejerce sus efectos mediante la estimulación de los receptores β_1 y β_2, con poco efecto sobre los receptores α_1. La dobutamina se administra en goteo continuo, con una velocidad inicial de goteo de 1 a 2 μg/kg/min. Dosis más altas (>5 μg/kg/min) con frecuencia son necesarias para hipoperfusión grave; sin embargo se añade poco beneficio al incrementar la dosis por arriba de 10 μg/kg/min. Los pacientes mantenidos con goteo por más de 72 h por lo general desarrollan taquifilaxia y necesitan incremento de la dosis.

La *milrinona* es un inhibidor de la fosfodiesterasa III que incrementa las concentraciones de monofosfato de adenosina cíclico (*cyclic adenosine monophosphate*, cAMP) al inhibir su degradación. Actúa en forma sinérgica con agonistas adrenérgicos beta para lograr un incremento adicional en el gasto cardiaco en comparación con un fármaco solo, y puede ser más eficaz que la dobutamina para incrementar el gasto cardiaco en presencia de bloqueadores beta. La milrinona también puede administrarse en dosis rápida de 0.5 μg/kg/min, seguida por goteo continuo a una velocidad de 0.1 a 0.75 μg/kg/min. La milrinona es un vasodilatador más eficaz que la dobutamina, y por tanto produce mayor reducción en las presiones de llenado del ventrículo izquierdo, aunque tiene un mayor riesgo de hipotensión.

El uso a corto plazo de fármacos inotrópicos produce beneficios hemodinámicos, pero estos fármacos tienen mayor propensión a causar taquiarritmias y sucesos isquémicos que los vasodilatadores. Por tanto, los fármacos inotrópicos se utilizan en forma más apropiada en situaciones clínicas en las cuales los vasodilatadores y diuréticos no son de utilidad, por ejemplo en pacientes con hipoperfusión sistémica o choque cardiógeno, en pacientes que necesitan apoyo hemodinámico de corta duración después de infarto miocárdico o intervención quirúrgica, en pacientes que esperan trasplante cardiaco o bien, como tratamiento paliativo en pacientes con HF avanzada. Si los pacientes necesitan el uso sostenido de fármacos inotrópicos intravenosos, debe ponerse especial atención al uso de un ICD para atender los posibles efectos proarrítmicos de estos fármacos.

Vasoconstrictores. Estos fármacos se utilizan para apoyar la presión arterial sistémica en pacientes con HF. De los tres fármacos utilizados con mayor frecuencia (cuadro 227-5), la dopamina suele ser el tratamiento de primera elección en situaciones donde se necesitan apoyos inotrópico y presor leves. La dopamina es una catecolamina endógena que estimula los receptores β_1, α_1 y dopaminérgicos (DA_1 y DA_2) en el corazón y circulación. Los efectos de la dopamina dependen de las dosis; dosis bajas (<2 μg/kg/min) estimulan los receptores DA_1 y DA_2 y causan vasodilatación de la vasculatura esplácnica y renal. Dosis moderadas (2 a 4 μg/kg/min) estimulan los receptores β_1 e incrementan el gasto cardiaco con poco o ningún cambio en la frecuencia cardiaca o SVR. Con dosis más altas (≥5 μg/kg/min) los efectos de la dopamina sobre los receptores α_1 sobrepasan a los receptores dopaminérgicos y sobreviene vasoconstricción, lo que incrementa las SVR, la presión de llenado del ventrículo izquierdo y la frecuencia cardiaca.

La dopamina también causa liberación de noradrenalina en las terminales nerviosas, lo que por sí mismo causa estimulación de los receptores α_1 y β_1, con incremento de la presión arterial. La dopamina es más útil en el tratamiento de pacientes con HF con disminución del gasto cardiaco e hipoperfusión hística (perfil C). Puede proporcionarse apoyo significativo adicional inotrópico y sobre la presión arterial con la administración de adrenalina, fenilefrina y vasopresina (cuadro 227-5); sin embargo, el uso prolongado de estos fármacos puede ocasionar insuficiencia hepática y renal y causar gangrena de las extremidades. Por tanto, estos fármacos no deben administrarse con excepción de situaciones de verdadera urgencia.

Intervenciones mecánicas y quirúrgicas. Si las intervenciones farmacológicas no estabilizan una HF resistente al tratamiento, las intervenciones mecánicas y quirúrgicas pueden proporcionar apoyo circulatorio eficaz. Éstas incluyen globo de contrapulsación intraaórtica, dispositivos de asistencia del ventrículo izquierdo y trasplante cardiaco (cap. 228).

Planificación del alta hospitalaria. La educación del paciente tiene lugar durante toda la hospitalización, con énfasis específico en el estado hídrico y salino mediante la medición diaria de peso, además de establecer horarios para los medicamentos. La mayoría de pacientes hospitalizados con HF pueden estabilizarse y obtener un buen nivel funcional con un régimen farmacológico oral diseñado para mantener la estabilidad, pero 30 a 50% de los pacientes dados de alta con diagnóstico de HF presentan una nueva hospitalización en tres a seis meses. Existen múltiples razones para una nueva hospitalización, pero quizá la más frecuente incluya la incapacidad para satisfacer los criterios de alta. Los criterios de alta deben incluir al menos 24 h de estabilidad en el estado hídrico, presión arterial y función renal con un régimen farmacológico oral planificado para su aplicación en el hogar. Los pacientes no deben tener disnea o hipotensión sintomática en reposo, durante el aseo y al caminar en las áreas hospitalarias.

COR PULMONALE

DEFINICIÓN

El cor pulmonale, a menudo conocido como *corazón pulmonar* o *cardiopatía pulmonar,* se define como la dilatación e hipertrofia del ventrículo derecho (*right ventricle*, RV) en respuesta a enfermedades de la vasculatura pulmonar o del parénquima pulmonar. En la antigüedad, esta definición excluía a las cardiopatías congénitas y aquellas enfermedades en las cuales hay insuficiencia de las cavidades derechas del corazón como consecuencia de la disfunción de las cavidades cardiacas izquierdas.

CAUSAS Y EPIDEMIOLOGÍA

La cardiopatía pulmonar se desarrolla en respuesta a cambios agudos o crónicos en la vasculatura pulmonar, en el parénquima pulmonar o en ambos y que son suficientes para causar hipertensión pulmonar. Es difícil conocer la verdadera prevalencia de cardiopatía pulmonar por dos razones. En primer lugar, no todos los casos de neumopatía crónica desarrollan cardiopatía pulmonar y, en segundo lugar, existe una relativa insensibilidad de la exploración física y de los exámenes de laboratorio para diagnosticar hipertensión pulmonar y cardiopatía pulmonar. No obstante, avances recientes en el Doppler/ecocardiografía bidimensional y en los marcadores biológicos (BNP) han facilitado la detección de la cardiopatía pulmonar.

Una vez que el paciente con enfermedad pulmonar crónica o enfermedad vascular pulmonar desarrolla cardiopatía pulmonar, su pronóstico empeora. La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (*chronic obstructive pulmonary disease*, COPD) y la bronquitis crónica causan casi 50% de los casos de cardiopatía pulmonar en Estados Unidos (cap. 254), pero cualquier enfermedad que afecta la vasculatura pulmonar (cap. 244) o el parénquima pueden ocasionar la referida cardiopatía. En el **cuadro 227-6** se proporciona una lista de enfermedades comunes que la producen. A diferencia de COPD, la elevación en la

CUADRO 227-6 CAUSAS DE LA CARDIOPATÍA PULMONAR CRÓNICA

Enfermedades que producen vasoconstricción por hipoxia
Bronquitis crónica
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
Fibrosis quística
Hipoventilación crónica
Obesidad
Enfermedad neuromuscular
Disfunción de la pared torácica
Vivir en grandes altitudes
Enfermedades que causan obstrucción del lecho vascular pulmonar
Tromboembolia pulmonar recurrente
Hipertensión pulmonar primaria
Enfermedad venooclusiva
Colagenopatías
Neumopatía inducida por fármacos
Enfermedades que causan trastornos parenquimatosos
Bronquitis crónica
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
Bronquiectasias
Fibrosis quística
Neumoconiosis
Sarcoidosis
Fibrosis pulmonar idiopática

presión de la arteria pulmonar parece ser sustancialmente más elevada en la neumopatía intersticial (cap. 255), en la cual hay una correlación inversa entre la presión de la arteria pulmonar y la capacidad de difusión para el monóxido de carbono, así como para la supervivencia del paciente. Los trastornos de la respiración relacionados con el sueño, que durante algún tiempo se consideraron uno de los principales mecanismos para cardiopatía pulmonar, rara vez causan por sí mismos hipertensión pulmonar e insuficiencia del ventrículo derecho (RV). La combinación de COPD e hipoxemia diurna asociada son necesarios para causar la hipertensión pulmonar sostenida en la apnea obstructiva del sueño (cap. 259).

FISIOPATOLOGÍA Y MECANISMOS BÁSICOS

Muchos trastornos pueden producir cardiopatía pulmonar, pero el mecanismo fisiopatológico más común en cada caso es la hipertensión pulmonar suficiente para producir dilatación del RV, con o sin el desarrollo de hipertrofia concomitante de dicho ventrículo. Las consecuencias sistémicas de la cardiopatía pulmonar se relacionan con la alteración en el gasto cardiaco y con la homeostasis de sal y agua. Desde el punto de vista anatómico, el ventrículo derecho es una cavidad distensible, de pared delgada, que es más apropiada para manejar sobrecarga de volumen que sobrecarga de presión. Así, la sobrecarga sostenida de presión impuesta por la hipertensión pulmonar y por el incremento en la resistencia vascular pulmonar finalmente produce insuficiencia del ventrículo derecho.

La respuesta del RV a la hipertensión pulmonar depende de la rapidez de instalación y gravedad de la sobrecarga de presión. La cardiopatía pulmonar aguda a menudo ocurre después de un estímulo súbito y grave (p. ej., embolia pulmonar masiva), con dilatación e insuficiencia del ventrículo derecho pero sin hipertrofia (cap. 256). Sin embargo, la cardiopatía pulmonar crónica se asocia con evolución más lenta y con hipertensión pulmonar progresiva que produce dilatación e hipertrofia del ventrículo derecho. La gravedad de la hipertensión arterial pulmonar y el inicio de la insuficiencia del RV se ve influida por múltiples factores que ocurren en forma intermitente, lo que incluye hipoxia secundaria a la alteración en el intercambio gaseoso, hipercapnia y acidosis, así como alteraciones en la sobrecarga de volumen del ventrículo derecho que se ven afectadas por el esfuerzo, frecuencia cardiaca, policitemia o incremento en la retención de sal por una reducción en el gasto cardiaco (fig. 227-2). **En el capítulo 244 se revisan los mecanismos más comunes que producen hipertensión pulmonar, lo que incluye vasoconstricción, activación de la cascada de coagulación y obstrucción de los vasos arteriales pulmonares.**

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Síntomas. Los síntomas de cardiopatía pulmonar crónica por lo general se relacionan con neumopatía subyacente. La disnea es el síntoma más común, que suele ser consecuencia del incremento del trabajo respiratorio por los cambios en el rebote elástico de los pulmones (neumopatías fibrosantes) o alteración de la mecánica respiratoria (p. ej., distensión pulmonar excesiva en casos de COPD); ambos pueden ser agravados por el incremento del estímulo respiratorio por la hipoxia. La hipoxia que ocurre en las enfermedades pulmonares es consecuencia de la reducción en la permeabilidad capilar, pérdida de la relación entre la ventilación y perfusión y en ocasiones por cortocircuitos intracardiacos o intrapulmonares.

La ortopnea y la disnea paroxística nocturna rara vez son síntomas de HF derecha aislada. Sin embargo, cuando se presentan, estos síntomas por lo general reflejan el incremento del trabajo respiratorio en decúbito dorsal como consecuencia de la limitación en el movimiento diafragmático. Los esfuerzos relacionados con el síncope o la tos pueden ocurrir en pacientes de cardiopatía pulmonar con hipertensión pulmonar grave, por la incapacidad del RV para suministrar cantidades adecuadas de sangre a las cavidades cardiacas izquierdas. El dolor abdominal y la ascitis que ocurren con la cardiopatía pulmonar son similares a la insuficiencia cardiaca derecha que sobreviene en HF crónica. El edema de las extremidades inferiores puede ser consecuencia de la activación neurohormonal, la elevación de las presiones del ventrículo derecho, incremento en las concentraciones de dióxido de carbono e hipoxia, las cuales pueden producir vasodilatación periférica y edema. **Los síntomas de cardiopatía pulmonar aguda con embolia pulmonar se revisan en el capítulo 256.**

Signos. Muchos de los signos que se encuentran en la cardiopatía pulmonar también están presentes en pacientes de HF con disminución de la fracción de expulsión, lo que incluye taquipnea, aumento de las presiones venosas yugulares, hepatomegalia y edema de las extremidades inferiores. Los pacientes pueden tener ondas *v* prominentes en el pulso venoso yugular como consecuencia de la insuficiencia tricuspídea. Otros signos cardiovasculares incluyen choque de punta intenso del RV sobre el borde esternal izquierdo o en el epigastrio. Puede auscultarse un chasquido de expulsión sistólica pulmonar sobre el lado izquierdo y superior del esternón. El incremento en la intensidad del soplo holosistólico de la insuficiencia tricuspídea con la inspiración ("signo de Carvallo") puede desaparecer conforme empeora la insuficiencia del ventrículo derecho. La cianosis es una manifestación tardía en la cardiopatía pulmonar y es consecuencia de la reducción del gasto cardiaco junto con vasoconstricción sistémica y pérdida de la relación ventilación/perfusión en los pulmones.

DIAGNÓSTICO

La causa más común de insuficiencia cardiaca derecha no son las enfermedades parenquimatosas o vasculares pulmonares, sino la insuficiencia cardiaca izquierda. Por tanto, es importante valorar al paciente en busca de disfunción sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo. El ECG en la hipertensión pulmonar grave muestra una P pulmonar, desviación del eje eléctrico del corazón a la derecha e hipertrofia del ventrículo derecho. La exploración radiográfica del tórax puede mostrar aumento de tamaño de la arteria pulmonar principal, de los vasos hiliares y de la porción descendente de la arteria pulmonar derecha. La tomografía helicoidal de tórax es útil en el diagnóstico de enfermedad tromboembólica aguda; sin embargo, la gammagrafía de ventilación-perfusión pulmonar es el método más fiable para establecer el diagnóstico de *enfermedad tromboembólica crónica* (cap. 256). La tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) de tórax de alta resolución es el método más preciso para el diagnóstico de enfisema y neumopatía intersticial.

La ecocardiografía bidimensional es útil para la medición del grosor del ventrículo derecho y de las dimensiones de las cavidades cardiacas, así como de la anatomía de las válvulas pulmonar y tricúspide. El tabique interventricular puede presentar movimiento paradójico durante la sístole en presencia de hipertensión pulmonar. Como se mencionó, la ecocardiografía Doppler puede utilizarse para valorar las presiones arteriales pulmonares. La resonancia magnética nuclear (MRI) también es útil para valorar la estructura y función del ventrículo derecho, en particular en pacientes con dificultades para obtener imágenes con la ecocardiografía bidimensional a causa de la neumopatía grave. El cateterismo de las cavidades derechas del corazón es útil para confirmar el diagnóstico de hipertensión pulmonar y para excluir la elevación de las presiones de las cavidades izquierdas (medidas con PCWP) como una causa de la insuficiencia cardiaca. Las concentraciones de BNP y de BNP N-terminal se elevan en pacientes de cardiopatía pulmonar secundaria a distensión del ventrículo derecho y pueden elevarse en forma espectacular en la embolia pulmonar aguda.

Rx COR PULMONALE

El objetivo terapéutico primario de la cardiopatía pulmonar se dirige a la enfermedad pulmonar subyacente, porque esto produce disminución en la resistencia vascular

pulmonar y alivia la sobrecarga de presión sobre el ventrículo derecho. La mayor parte de las enfermedades pulmonares que producen cardiopatía pulmonar crónica suelen estar muy avanzadas y, por tanto, son menos susceptibles de tratamiento. Los principios terapéuticos generales incluyen la reducción del trabajo respiratorio por medio de ventilación mecánica sin penetración corporal, broncodilatación y administración de esteroides, así como el tratamiento de las infecciones subyacentes (caps. 254 y 255). La oxigenación adecuada (saturación de oxígeno ≥90 a 92%) también reducirá la resistencia vascular pulmonar, así como las demandas sobre el ventrículo derecho. Los pacientes deben recibir transfusión si están anémicos, y debe realizarse flebotomía para reducir la presión arterial pulmonar si el hematócrito rebasa 65 por ciento.

Los diuréticos son eficaces en el tratamiento de la insuficiencia ventricular derecha, y las indicaciones para su uso son similares a las de HF crónica. Un inconveniente del uso crónico de diuréticos es que pueden ocasionar reducción del volumen circulante, alcalosis y deterioro de la hipercapnia. La digoxina tiene beneficios inciertos en el tratamiento del cor pulmonale y puede producir arritmias en situaciones con hipoxia hística y acidosis. Por tanto, si se administra digoxina, debe administrarse en dosis bajas y vigilarse en forma cuidadosa. **El tratamiento de la cardiopatía pulmonar aguda que ocurre con embolia pulmonar se describe en el capítulo 256. El tratamiento de la hipertensión pulmonar se revisa en el capítulo 244.**

LECTURAS ADICIONALES

Ashrafian H et al: Metabolic mechanisms in heart failure. Circulation 116:434, 2007

Bardy GH et al: Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. N Engl J Med 352:225, 2005

Chapman HA: Disorders of lung matrix remodeling. J Clin Invest 113:148, 2004

Cleland JG et al: The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. N Engl J Med 352:1539, 2005

Friedrich EB, Bohm M: Management of end stage heart failure. Heart 93:626, 2007

Kessler R et al: "Natural history" of pulmonary hypertension in a series of 131 patients with chronic obstructive lung disease. Am J Respir Crit Care Med 164:219, 2001

Mann DL, Bristow MR: Mechanisms and models in heart failure: The biomechanical model and beyond. Circulation 111:2837, 2005

Mazhari R, Hare JM: Advances in cell-based therapy for structural heart disease. Prog Cardiovasc Dis 49:387, 2007

Mosterd A, Hoes AW: Clinical epidemiology of heart failure. Heart 93:1137, 2007

Pengo V et al: Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. N Engl J Med 350:2257, 2004

228 Trasplante de corazón y circulación asistida a mediano y largo plazos

Sharon A. Hunt

La insuficiencia cardiaca avanzada o terminal constituye una secuela cada vez más frecuente de la identificación y utilización amplia de medidas de eficacia creciente aplicadas tanto para atenuar las etapas iniciales de las cardiopatías como a evitar la muerte repentina que pueden causar (cap. 227). Al identificar a una persona con insuficiencia cardiaca terminal o rebelde, el médico debe escoger entre proponer medidas humanitarias para mejorar la calidad de vida hasta la muerte o recomendar medidas heroicas para prolongar la existencia. En el caso de la persona relativamente joven y sin más enfermedades graves, la segunda pudiera ser una opción razonable. Las opciones terapéuticas actuales están limitadas al trasplante cardiaco (con la opción de asistencia cardiaca mecánica como un "puente" para el trasplante) o (por lo menos en teoría) la opción de la asistencia mecánica permanente a la circulación.

TRASPLANTE DE CORAZÓN

En el decenio de 1960 se crearon técnicas operatorias para el trasplante ortotópico del corazón, que comenzaron a aplicarse a la práctica clínica en 1967. Tal metodología no tuvo aceptación clínica muy amplia hasta que se introdujo la inmunodepresión "moderna", más eficaz, a principios del decenio de 1980. Hacia el decenio de 1990 la demanda de corazones trasplantables fue satisfecha, y luego superó el abastecimiento disponible de donadores y se niveló más o menos en 4 000 trasplantes cardiacos cada año en todo el mundo, de acuerdo con los datos de la *International Society for Heart and Lung Transplantation* (ISHLT). Ulteriormente, la actividad de trasplante cardiaco en Estados Unidos se ha mantenido estable en alrededor de 2 200 por año, pero ha disminuido algo la actividad mundial notificada a este registro. Esta declinación aparente en las cifras obedece al hecho de que en Estados Unidos la notificación es obligatoria desde el punto de vista legal, pero no en otras partes, y diversos países han iniciado sus propias bases de datos.

TÉCNICA OPERATORIA

Se extraen el corazón del donante y el del receptor en operaciones casi idénticas, en que se efectúan incisiones en las aurículas y el tabique interauricular al nivel mesoauricular (se deja en su sitio la porción posterior de la aurícula) y el corte abarca los grandes vasos exactamente por arriba de las válvulas semilunares. El corazón donado por lo común se obtiene por métodos anatómicos, idénticos, tarea que realiza un segundo grupo quirúrgico, y la pieza es transportada desde el hospital en que se extrajo, dentro de un recipiente con solución salina helada, hasta unirla mediante anastomosis al receptor, en una posición anatómica ortotópica normal. La única modificación de la técnica operatoria en años recientes, desde que se describió originalmente, ha sido cambiar la anastomosis auricular derecha, hasta el nivel de las venas cavas superior e inferior, a fin de conservar mejor la geometría de dicha cavidad (aurícula derecha) y evitar arritmias auriculares. Ambos métodos de implante dejan al receptor con el corazón quirúrgicamente desnervado que no reacciona a los estímulos simpáticos o parasimpáticos directos, pero sí lo hace a las catecolaminas de la sangre circulante. Las respuestas fisiológicas del corazón desnervado a las exigencias que impone el ejercicio son atípicas, pero aun así, adecuadas para lograr una actividad física normal.

SISTEMA DE ASIGNACIÓN DE ÓRGANOS DONADOS

En Estados Unidos, la asignación de órganos donados se hace bajo la supervisión de la *United Network for Organ Sharing* (UNOS), organización privada que labora bajo contrato con el gobierno federal. Para la asignación de corazones donados, el país se ha dividido en 11 regiones geográficas. La asignación del órgano donado dentro de una región se decide con arreglo a un sistema de prioridades que toma en consideración: 1) la gravedad de la enfermedad; 2) la distancia geográfica desde el sujeto donante, y 3) el tiempo que ha estado el enfermo en la lista de espera. El límite fisiológico de unas 3 h de "isquemia" (lapso en que el corazón está fuera del cuerpo) impide la cobertura nacional de la demanda de corazones para aloinjerto. El diseño del sistema mencionado se renueva cada año, teniendo en cuenta los aportes de diversos elementos que lo constituyen, como las familias de los donantes y los trasplantólogos profesionales.

En la actualidad, la mayor prioridad considerando la gravedad de la enfermedad se asigna a los pacientes que requieren hospitalización en el centro de trasplante para apoyo inótropo intravenoso con un catéter en la arteria pulmonar colocado para la vigilancia hemodinámica o a pacientes que requieren apoyo circulatorio mecánico [es decir, bomba con globo intraaórtico (*intraaortic balloon pump,* IABP), y dispositivo de asistencia ventricular derecha o izquierda (*right ventricular assist device,* RVAD; *left ventricular assist device,* LVAD), oxigenación mediante membrana extracorporal (*extracorporeal membrane oxygenation,* ECMO) o ventilación mecánica]. La segunda prioridad máxima se otorga a los pacientes que requieren apoyo isótropo constante, pero que no tienen colocado un catéter en la arteria pulmonar. Todos los demás pacientes tienen prioridad de acuerdo con su programación en la lista de espera, y la compatibilidad que se considera es la de grupo sanguíneo ABO y la compatibilidad general en la talla corporal, aunque algunos pacientes que son "presensibilizados" y tienen anticuerpos anti-HLA persistentes (por lo general mujeres multíparas o pacientes que han recibido múltiples transfusiones previas) se someten a pruebas de compatibilidad cruzada prospectivas con el donador.

INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES

La insuficiencia cardiaca es una causa cada vez más frecuente de muerte, particularmente en los ancianos. Casi todos los enfermos que han alcanzado la

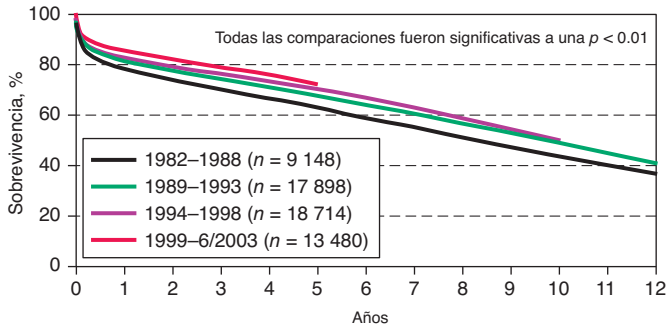

FIGURA 228-1. Trasplante cardiaco en el adulto. Análisis de Kaplan-Meier. Sobrevivencia actuarial para trasplantes cardiacos realizados entre 1982 y 2003 según época de trasplante. *(J Heart Lung Transplant 24:945, 2005. Datos publicados con autorización de la International Society for Heart and Lung Transplantation.)*

llamada categoría de la etapa D, es decir insuficiencia terminal rebelde, son tratados de manera adecuada con medidas humanitarias hasta que mueren (cuidados paliativos). Un subgrupo de esos pacientes, más jóvenes y que no tienen otras enfermedades notables coexistentes, pudiera considerarse elegible para el trasplante de corazón. Los criterios exactos varían con el centro, pero por lo común toman en consideración la edad fisiológica de la persona y la existencia de otras enfermedades como las de tipo periférico o cerebrovasculares, obesidad, diabetes, cáncer o infección crónica.

RESULTADOS

El registro organizado por la ISHLT ha recopilado desde 1982 a nivel mundial y en Estados Unidos las tasas de supervivencia después de trasplante de corazón. La actualización más reciente indica una supervivencia de 83 y 76%, uno y tres años después del trasplante, o un promedio de vida después del injerto de 9.3 años (fig. 228-1). La calidad de vida de los operados por lo común ha sido excelente y más de 90% de los enfermos incluidos en el registro han recuperado sus funciones normales y sin limitaciones después del trasplante.

INMUNODEPRESIÓN

Los regímenes médicos utilizados para suprimir la reacción inmunitaria normal a un órgano sólido implantado como aloinjerto varían con el centro y están en evolución constante, conforme se introducen agentes más eficaces con mejores perfiles de reacciones adversas y menores efectos tóxicos. Todos los regímenes utilizados son inespecíficos y logran una hiporreactividad general a los antígenos heterólogos y no una hiporreactividad con especificidad de donante y todos causan la predisposición concomitante, e indeseable, a infecciones y cánceres. Casi todos los programas de trasplante de corazón utilizan un régimen con tres fármacos que comprende un inhibidor de calcineurina (ciclosporina o tacrolimús), un inhibidor de la proliferación o la diferenciación de linfocitos T (azatioprina, mofetilo de micofenolato o sirolimús) y por lo menos un ciclo inicial breve de glucocorticoides. Muchos programas también incluyen un ciclo de inducción inicial con anticuerpos monoclonales o policlonales contra los linfocitos T en el perioperatorio, a fin de disminuir la frecuencia o la intensidad de rechazo temprano después del injerto. Entre los anticuerpos monoclonales de introducción más reciente están daclizumab y basiliximab, que bloquean al receptor de interleucina 2 y pueden evitar el rechazo del aloinjerto, sin originar una inmunodepresión global adicional.

El diagnóstico de rechazo del aloinjerto de corazón por lo común se hace por medio de la biopsia endomiocárdica, en general como parte de un sistema de vigilancia, o en respuesta al deterioro clínico. Se lleva a cabo vigilancia mediante biopsia con regularidad en la mayor parte de los programas durante el primer año después de la operación y durante los primeros cinco años en muchos programas. El tratamiento consiste en intensificar la inmunodepresión, cuya duración y gradación dependen de la intensidad del rechazo.

PROBLEMAS DE TRATAMIENTO DE LA FASE TARDÍA DESPUÉS DEL TRASPLANTE

Un número creciente de personas con corazones injertados viven años después de la operación y así constituyen una población con problemas de tratamiento a largo plazo.

Arteriopatía coronaria en el aloinjerto. A pesar de que el corazón donado proviene de personas jóvenes, quienes reciben un aloinjerto tienden a desarrollar enfermedad de arterias coronarias (*coronary artery disease*, CAD); por lo regular, se trata de un trastorno difuso, concéntrico y longitudinal, muy distinto al de CAD ateroesclerótica "convencional", que es más focal y a menudo excéntrica. Es muy probable que la causa fundamental sea la lesión principalmente inmunitaria del endotelio vascular, pero diversos factores de riesgo influyen en su presentación y evolución e incluyen factores no inmunitarios como dislipidemia, diabetes e infección por citomegalovirus (CMV). Cabe esperar que modalidades inmunosupresoras más nuevas y mejores reduzcan la frecuencia y la repercusión de estas complicaciones devastadoras, las cuales en la actualidad contribuyen a la mayor parte de las defunciones tardías después del trasplante. Hasta el momento los nuevos agentes inmunosupresores micofenolato de mofetilo y la diana molecular de mamífero de los inhibidores de la rapamicina (*mammalian target of rapamycin*, mTOR) sirolimús y everolimús, se han relacionado con una menor frecuencia a corto plazo y un menor grado de engrosamiento de la íntima de las coronarias. En informes anecdóticos, la instauración de sirolimús se acompañó de cierta resolución de la enfermedad. También se ha demostrado que el empleo de estatinas conlleva una menor frecuencia de esta vasculopatía y en la actualidad estos medicamentos casi siempre se utilizan en receptores de trasplantes, a menos que estén contraindicados. La paliación de la enfermedad con intervenciones percutáneas probablemente es segura y eficaz a corto plazo, aunque la enfermedad a menudo avanza inexorablemente. A causa de la desnervación del corazón injertado, las personas rara vez sufren angina de pecho, ni siquiera en etapas avanzadas de la enfermedad.

En el caso de CAD avanzada del aloinjerto, un nuevo trasplante sería la única forma definitiva de tratamiento, pero las cifras de menor supervivencia después del nuevo injerto y la escasez de corazones para injertar dificultan en grado sumo ese segundo intento en el paciente individual y también surgen problemas éticos.

Cánceres. La mayor incidencia de cánceres constituye una secuela identificada de cualquier programa de inmunodepresión a largo plazo y el trasplante de órganos no es la excepción. Entre las complicaciones más frecuentes después del injerto están las enfermedades linfoproliferativas, que en muchos casos parecen haber sido desencadenadas por el virus de Epstein-Barr. El tratamiento eficaz consiste en disminuir la inmunodepresión (sin duda una "espada de doble filo", en el marco de un órgano del que depende la vida), agentes antivíricos y la quimioterapia y radioterapia tradicionales. En fecha reciente han sido muy promisorios los intentos hechos con fármacos antilinfocíticos específicos (CD20). En personas que han recibido trasplantes también se observa una mayor frecuencia de cánceres de la piel (carcinomas de células basales y pavimentosas) y su evolución puede ser muy agresiva. No se ha precisado la utilidad que tendría disminuir la intensidad de la inmunodepresión para tratar dichos cánceres.

Infecciones. El empleo de las modalidades inmunodepresoras inespecíficas con que se cuenta para evitar el rechazo del aloinjerto origina naturalmente una mayor predisposición a las complicaciones infecciosas en la persona que las recibe. La incidencia de tal complicación ha disminuido desde que se introdujo la ciclosporina, pero las infecciones por microorganismos poco comunes y oportunistas siguen siendo la causa principal de muerte en el primer año después de la operación y subsisten como una amenaza para el individuo que necesita inmunodepresión permanentemente durante toda su vida. El tratamiento eficaz depende de la vigilancia cuidadosa en busca de signos y síntomas tempranos de infecciones por oportunistas y una estrategia extraordinariamente intensiva para llegar a un diagnóstico específico y también el concurso de expertos que identifiquen los cuadros iniciales más frecuentes de infecciones por citomegalovirus, *Aspergillus* y otros oportunistas infecciosos.

CIRCULACIÓN ASISTIDA DE LARGO PLAZO

La época actual del apoyo circulatorio mecánico se inició en 1953, cuando se utilizó por primera vez la derivación cardiopulmonar (circulación extracorporal) en seres humanos y ello abrió la puerta para contar con posibles periodos breves de apoyo circulatorio que permitieran intervenciones con corazón abierto. Más adelante se crearon muy diversas bombas extracorporales para apoyo circulatorio por lapsos breves. El uso de un dispositivo mecánico que conservara la circulación por varias horas tuvo un inicio lento en el decenio de 1980, en que se introdujo por primera vez el corazón artificial, con publicidad amplia, pero que no cumplió con las expectativas de contar con un tratamiento de la cardiopatía terminal. Más adelante, la tecnología mejoró hasta proporcionar asistencia mecánica al ventrículo insuficiente (en vez de sustitución), aunque están otra vez en fases preliminares en seres humanos las pruebas de versiones nuevas del corazón totalmente artificial.

Los dispositivos de apoyo de ventrículo izquierdo (*left ventricular assist devices*, LVAD), a pesar de que al principio fueron concebidos como aparatos para uso en vez del reemplazo biológico del corazón, se comenzaron a utilizar (y aún se les usa predominantemente) como dispositivos provisionales o temporales hasta que se efectuaba el trasplante de corazón en sujetos elegibles, en quienes comenzaba a ser ineficaz la terapéutica médica, antes de contar con un corazón donado. En Estados Unidos, la *Food and Drug Administration* (FDA) aprobó algunos aparatos de ese tipo que aún se utilizan ampliamente. Los que se implantan dentro del cuerpo son compatibles con la vida extrahospitalaria y con ellos el paciente tiene la posibilidad de vivir en su hogar en tanto está en la lista de espera de un corazón donado. Cualesquiera que sean los buenos resultados de tal "lapso de espera" para el paciente individual, no se mitiga la escasez de corazones donados y el objetivo último en estas situaciones sigue siendo contar con una alternativa razonable a la reposición biológica del corazón, es decir, una que pudiera practicarse en forma amplia y fácil y cuya eficacia fuera proporcional a su costo.

APARATOS DISPONIBLES

En Estados Unidos se usan tres aparatos aprobados por la FDA como sustitutivos temporales, mientras se espera un órgano para injerto. Hay otra serie de dispositivos que están aprobados únicamente para el apoyo a corto plazo en el choque consecutivo a operaciones cardiacas y no se considerarán aquí. Ninguno de los dispositivos para uso a largo plazo ha sido totalmente implantable y ante la necesidad de poseer conexiones transcutáneas, el problema común a todos ellos es el de las complicaciones infecciosas. En forma similar, todos tienen y comparten alguna tendencia a ocasionar complicaciones tromboembólicas, y también la posibilidad prevista de fallas en el dispositivo, lo cual es frecuente con cualquier aparato artificial.

El Thoratec LVAD (Thoratec Corp., Pleasanton, CA) es una bomba extracorporal que recibe la sangre de una gran cánula colocada en el vértice del ventrículo izquierdo y la impulsa a través de otra cánula de salida, insertada en la aorta ascendente. La propia bomba está situada en una posición paracorporal en el abdomen y fijada a un transportador con ruedas, que es una consola y que consiente una ambulación restringida. La naturaleza extracorporal de la bomba permite su uso en adultos de talla pequeña, en quienes las bombas intracorporales serían demasiado grandes.

El aparato Novacor LVAD (WorldHeart Inc., Oakland, CA) también impulsa sangre desde el vértice del ventrículo izquierdo, a través de una cánula, y la vacía en la aorta ascendente a través de una segunda cánula. Con el aparato en cuestión, la propia bomba se coloca en una depresión hecha quirúrgicamente en la aponeurosis preperitoneal del abdomen. A través de un túnel subcutáneo, discurre un cable que conecta el dispositivo con la fuente de energía y por lo común sale en el cuadrante superior derecho del abdomen.

El aparato HeartMate LVAD (Thoratec Corp., Pleasanton, CA) posee una configuración idéntica a la del aparato Novacor (fig. 228-2). Las diferencias entre los dos incluyen los materiales usados y la tendencia a ocasionar complicaciones tromboembólicas. Con ambos, el sujeto puede vivir fuera del hospital y como paciente ambulatorio estar en la lista de espera de un corazón para injerto.

Nuevos dispositivos, en la actualidad sujetos a ensayos clínicos, incluyen varias bombas de flujo axial que básicamente tienen las mismas conexiones con el sistema circulatorio pero son considerablemente más pequeñas, tienen menos partes móviles que los dispositivos previos, y proporcionan un flujo sanguíneo no pulsátil. Todas las bombas de flujo axial actuales siguen requiriendo conexiones transcutáneas.

RESULTADOS

El empleo de estos dispositivos en Estados Unidos está limitado principalmente a pacientes con choque consecutivo a operaciones cardiacas y como una medida temporal en los pacientes que están a la espera de someterse a trasplante. Los resultados de la aplicación temporal mientras se realiza el trasplante en el caso de los dispositivos disponibles son muy satisfactorios, y casi 75% de los pacientes más jóvenes reciben un trasplante en término de un año y tienen excelentes tasas de sobrevida después del mismo.

La publicación del ensayo REMATCH (*Randomized Evaluation of Mechanical Assistance in the Treatment of Heart Failure*) en el año 2001 documentó tasas de sobrevida algo mejores en pacientes con cardiopatía en etapa terminal que no eran apropiados para trasplantes y que fueron aleatorizados a un dispositivo Heartmate LVAD (aunque con una elevada tasa de complicaciones, sobre todo neurológicas) por contraposición a la farmacoterapia persistente; lo anterior llevó a un renovado interés en utilizar también los dispositivos como

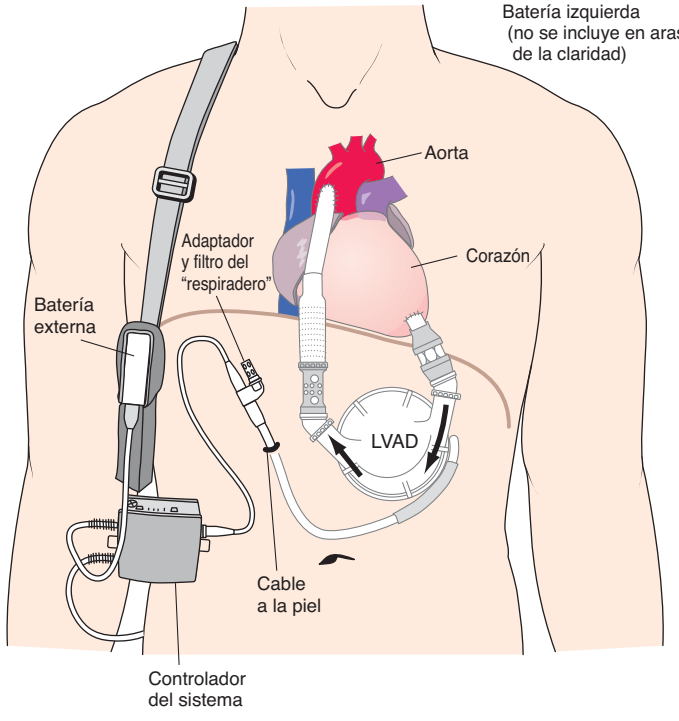

FIGURA 228-2. Esquema del aparato HeartMate de apoyo del ventrículo izquierdo. *(Con autorización de Thoratec Corp., Pleasanton, CA.)*

reemplazo permanente no biológico de la función cardiaca y a la aprobación de un dispositivo para esta indicación por parte de la FDA. Esto, a su vez, fue motivo de que la ISHLT iniciara la elaboración de una base de datos sobre Apoyo Circulatorio Mecánico en 2002. Tal base de datos reúne pruebas en voluntarios de 60 centros internacionales y contenía datos de 655 pacientes en sus publicaciones más recientes. Sólo en 12% de éstos se había colocado el dispositivo con la intención de uso permanente o de "destino", con tasas de sobrevivencia a seis meses de sólo 65% y a un año de 34 por ciento.

OBJETIVOS

Es posible que las innovaciones futuras en este campo se hagan en dos direcciones. En primer lugar, las bombas de nueva generación muy probablemente serán más pequeñas y sencillas en sus funciones mecánicas, y como aspecto de máxima importancia, totalmente implantables. En segundo lugar, no sería raro que en un futuro cercano se utilizaran las bombas como un recurso permanente (destinación) en los pacientes con insuficiencia cardiaca terminal que no son sujetos idóneos para el trasplante. Se espera que, con el tiempo, estos dispositivos asistenciales mejorados sean aceptados como alternativas válidas de la sustitución de un corazón biológico, incluso en individuos considerados elegibles para el trasplante y permitan modificar la diferencia enorme entre la oferta y la demanda en el caso de los corazones de la cirugía de trasplante.

LECTURAS ADICIONALES

Deng MC et al: Mechanical circulatory support device database of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Third annual report—2005. J Heart Lung Transplant 24:1182, 2005

Garnier JL et al: Treatment of post-transplant lymphomas with anti-B-cell monoclonal antibodies. Recent Results Cancer Res 159:113, 2002

Gray NA Jr, Selzman CH: Current status of the total artificial heart. Am Heart J 152:4, 2006

Hunt SA et al: ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing committee to update the 2001 guidelines for the evaluation and management of heart failure). Available at *http://www.acc.org/clinical/guidelines/failure//index.pdf*

Mancini D et al: Use of rapamycin slows progression of cardiac transplantation vasculopathy. Circulation 108:48, 2003

Taylor DO et al: Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-second official adult heart transplant report—2005. J Heart Lung Transplant 224:945, 2005

229 Cardiopatías congénitas del adulto

John S. Child

Las cardiopatías congénitas (*congenital heart disease*, CHD) son complicaciones que afectan a casi 1% de los niños nacidos vivos en la población general pero se presentan en 4% de la progenie de mujeres con cardiopatía congénita. Un buen número de lactantes y niños afectados, en la actualidad estimados en más de 85%, llegan a la adultez gracias al tratamiento médico y quirúrgico satisfactorio o porque se han adaptado bien a su fisiología cardiovascular específica. En Estados Unidos hoy en día existen más de 800 000 adultos con cardiopatías coronarias operadas o no; en sí, los adultos en la actualidad sobrepasan a los niños con cardiopatías congénitas.

ETIOLOGÍA

La CHD suele ser el resultado de un desarrollo embrionario atípico de una estructura normal, o del fallo de dicha estructura a la hora de progresar más allá del estadio embrionario o fetal. Las malformaciones se deben a causas genéticas complejas multifactoriales y ambientales. Las aberraciones cromosómicas y las mutaciones de un solo gen causan menos de 10% de todas las cardiopatías congénitas.

La presencia de una malformación cardiaca que forme parte de un trastorno multisistémico en el síndrome de Down, en el síndrome de Turner y en las trisomías 13-15(D1) y 17-18(E) se puede prever en algunos embarazos mediante la detección de los cromosomas anormales en las células fetales obtenidas del líquido amniótico o con biopsia de las vellosidades coriónicas. La identificación en dichas células de alteraciones enzimáticas características del síndrome de Hurler, de la homocistinuria o de la glucogenosis tipo II, permite también la predicción de la enfermedad cardiaca.

FISIOPATOLOGÍA

Los cambios anatómicos y fisiológicos del corazón y de la circulación por lesiones cardiocirculatorias congénitas no son estáticos, sino que progresan desde la vida prenatal hasta la edad adulta. Por tanto, las malformaciones benignas o que escapan a su detección en la infancia pueden llegar a ser importantes desde el punto de vista clínico en la edad adulta. Por ejemplo, una válvula aórtica bicúspide congénita, funcionalmente normal, puede engrosarse y calcificarse con el tiempo, causando una estenosis aórtica grave; o un cortocircuito de izquierda a derecha bien tolerado por comunicación interauricular a veces no ocasiona descompensación cardiaca, con o sin hipertensión pulmonar, sólo después del cuarto o quinto decenio de la vida.

Hipertensión pulmonar. El estado del lecho vascular pulmonar suele ser un factor principal que determina las manifestaciones clínicas y la evolución de una determinada lesión y la posibilidad de la reparación quirúrgica. El incremento en la presión arterial pulmonar se debe a un aumento en el flujo sanguíneo o la resistencia pulmonar, o en ambos a la vez, y la última suele deberse a cambios estructurales obstructivos, obliterativos, en el lecho vascular pulmonar. Es importante cuantificar y comparar el flujo pulmonar con el periférico, lo mismo que las resistencias, en pacientes con hipertensión pulmonar grave. Se desconocen las causas de la enfermedad vascular obstructiva pulmonar, pero se ha implicado al incremento de flujo pulmonar, aumento de la presión arterial pulmonar, aumento de la presión venosa pulmonar, eritrocitosis, hipoxemia grave, acidosis y a la circulación bronquial. La denominación *síndrome de Eisenmenger* se aplica a los pacientes con grandes comunicaciones entre las dos circulaciones a nivel aortopulmonar, ventricular o auricular, y cortocircuito bidireccional o predominante de derecha a izquierda a consecuencia de una gran resistencia e hipertensión pulmonar obstructiva. Los vasodilatadores arteriales pulmonares y el trasplante de un pulmón con reparación del defecto intracardiaco y el trasplante cardiopulmonar total muestran perspectivas favorables para mejorar los síntomas (caps. 228 y 260).

Eritrocitosis. La hipoxemia crónica de la cardiopatía congénita cianótica ocasiona *eritrocitosis* por aumento de la producción de eritropoyetina (cap. 35). El término habitual de *policitemia* es erróneo, porque el número de leucocitos es normal y el de las plaquetas normal o disminuido. Los enfermos cianóticos con eritrocitosis pueden tener un valor hematócrito compensado o descompensado. La eritrocitosis compensada con un hematócrito elevado (reposición de hierro) rara vez produce síntomas de hiperviscosidad si el hematócrito es inferior a 65%; con valores hematócritos de 70% o más se observan ocasionalmente síntomas. La flebotomía terapéutica casi nunca se requiere en la eritrocitosis compensada. En cambio, los enfermos con eritrocitosis descompensada no logran establecer el equilibrio necesario y presentan hematócritos inestables y crecientes, así como síntomas recidivantes de hiperviscosidad. La flebotomía terapéutica, un arma de doble filo, alivia temporalmente los síntomas, pero aumenta la inestabilidad del hematócrito y complica aún más el problema de la ferropenia. Los síntomas ferropénicos no suelen diferenciarse bien de los de la hiperviscosidad; en general, los síntomas progresivos que aparecen tras las flebotomías reiteradas son por disminución de hierro y microcitosis hipocrómica. La ferropenia explica el mayor número de hematíes hipocrómicos y microcíticos (de menor tamaño), con una capacidad menor de transporte de oxígeno. Como estos microcitos no son tan elásticos y su número aumenta en relación con el volumen plasmático, la viscosidad de la sangre es mayor que para un hematócrito equivalente con un número más reducido de hematíes, de mayor tamaño, llenos de hierro. Por este motivo, la eritrocitosis ferropénica aumenta los síntomas derivados de la oxigenación inadecuada de los tejidos.

La hemostasia es patológica en las cardiopatías congénitas cianóticas, en parte por aumento del volumen sanguíneo e ingurgitación capilar, anomalías de la función plaquetaria e hipersensibilidad al ácido acetilsalicílico o a los antiinflamatorios no esteroideos, así como por las anomalías del sistema extrínseco o intrínseco de la coagulación. Los anticonceptivos orales están contraindicados en las mujeres cianóticas, por el mayor riesgo de trombosis vascular.

El riesgo de ictus es más acentuado para los niños de menos de cuatro años con cardiopatía congénita y ferropenia, pues la causa desencadenante suele ser la deshidratación. En cambio, los adultos con cardiopatía congénita cianótica no corren mayor riesgo de ictus, a menos que se aplique un número excesivo e importante de flebotomías, se utilicen de forma incorrecta el ácido acetilsalicílico o los anticoagulantes o existan arritmias auriculares o una endocarditis infecciosa.

Los síntomas de hiperviscosidad pueden afectar a cualquier enfermo cianótico con eritrocitosis, si la deshidratación reduce el volumen plasmático. La flebotomía, que se requiere cuando los síntomas de hiperviscosidad no se deben a deshidratación ni a ferropenia, es un procedimiento ambulatorio sencillo en el que se extraen 500 ml de sangre durante 45 min y se procede a la sustitución isovolumétrica con solución salina isotónica. La flebotomía aguda sin reposición de volumen está contraindicada. La reposición de hierro en la eritrocitosis ferropénica mejora los síntomas de la deficiencia, pero debe efectuarse gradualmente para evitar aumento brusco y excesivo del hematócrito con la hiperviscosidad consiguiente.

Embarazo. Las alteraciones fisiológicas de la gestación normal (cap. 7) pueden ocasionar signos y síntomas que se atribuyan equivocadamente a una enfermedad del corazón. El riesgo materno alcanza el máximo en toda lesión cardiovascular asociada a enfermedad vascular pulmonar e hipertensión pulmonar (p. ej., fisiología de Eisenmenger o estenosis mitral) u obstrucción del infundíbulo del ventrículo izquierdo (*left ventricle*, LV) (p. ej., estenosis aórtica), pero la muerte también amenaza a las mujeres con una malformación causante de insuficiencia cardiaca o de una arritmia con repercusión hemodinámica. El riesgo fetal es máximo en caso de cianosis, insuficiencia cardiaca o hipertensión pulmonar maternas. Las mujeres con coartación de aorta o síndrome de Marfan pueden sufrir una disección de aorta. Las enfermas con cardiopatía cianótica, hipertensión pulmonar o síndrome de Marfan no deben embarazarse; aquéllas con lesiones que puedan corregirse habrán de recibir asesoramiento sobre los riesgos de la gestación con una malformación no corregida frente a la reparación y posterior embarazo. La repercusión del embarazo para una enferma operada depende del resultado de la reparación, es decir, de la presencia y gravedad de las lesiones residuales, secuelas o complicaciones. Para estas mujeres la anticoncepción representa un tema muy importante. Debe considerarse la ligadura de trompas cuando el embarazo esté estrictamente contraindicado.

ENDOCARDITIS INFECCIOSA

(Véase también cap. 118.) Se recomienda la profilaxis antibiótica sistemática a la mayoría de los pacientes con cardiopatía congénita, operada o no, en todos los procedimientos dentales, en cirugía digestiva y genitourinaria, y en procedimientos diagnósticos como la proctosigmoidoscopia y la cistoscopia. El perfil clínico y bacteriológico de la endocarditis infecciosa de los enfermos

CUADRO 229-1 CARDIOPATÍA CONGÉNITA COMPLEJA DEL ADULTO

- Cardiopatías congénitas cianóticas (todas las formas)
- Síndrome de Eisenmenger
- Anomalía de Ebstein
- Tetralogía de Fallot o atresia pulmonar (todas las formas)
- Transposición de las grandes arterias
- Ventrículo unitario, atresia tricuspídea o mitral
- Ventrículo de doble infundíbulo
- Tronco arterial persistente
- Procedimiento de Fontan o Rastelli

con cardiopatía congénita se ha modificado desde la introducción de la cirugía intracardiaca y las prótesis. Las dos causas principales que predisponen a la endocarditis infecciosa comprenden un sustrato cardiovascular vulnerable y un foco de bacteriemia. La profilaxis se efectúa con medidas quimioterapéuticas (antimicrobianos) y no quimioterapéuticas (de higiene). Se requiere un cuidado meticuloso de los dientes y de la piel.

EJERCICIO

La recomendación sobre el ejercicio depende de la naturaleza del mismo y del tipo y gravedad de la lesión cardiovascular congénita. Los enfermos con lesiones que se caracterizan por obstrucción del infundíbulo del ventrículo izquierdo de carácter más que leve o moderado, o con enfermedades vasculares pulmonares muestran riesgo de síncope o incluso de muerte súbita. En la tetralogía de Fallot no reparada, la disminución de las resistencias vasculares generales en relación con la obstrucción del infundíbulo del ventrículo derecho (*right ventricle*, RV) inducida por el ejercicio isotónico aumenta el cortocircuito de derecha a izquierda y la hipoxemia, y produce mayor disnea subjetiva como consecuencia de la respuesta del centro respiratorio a los cambios gasométricos y del pH.

MALFORMACIONES CARDIACAS CONCRETAS

En los **cuadros 229-1**, **229-2** y **229-3** se enumeran las malformaciones de las cardiopatías congénitas como complejas, intermedias o simples. El objetivo de estos cuadros es sugerir cuándo se requiere una interconsulta cardiológica o atención especializada avanzada de la cardiopatía coronaria. Los pacientes con cardiopatías congénitas complejas (que incluyen la mayor parte de las operaciones "denominadas" que suelen implicar cardiopatía congénita compleja) prácticamente siempre deben tratarse con el apoyo de un centro especializado y experimentado en cardiopatía congénita del adulto. Las lesiones intermedias serán valoradas inicialmente y en ocasiones sujetas a seguimiento intermitente subsiguiente por un cardiólogo. Las lesiones simples puede tratarlas un internista bien informado, aunque a veces es recomendable la interconsulta con un cardiólogo.

CARDIOPATÍA CONGÉNITA ACIANÓTICA CON CORTOCIRCUITO DE IZQUIERDA A DERECHA

Comunicación interauricular. Se trata de una anomalía cardiaca común que puede encontrarse primero en el adulto y que ocurre con más frecuencia en las mujeres. Los defectos de tipo *seno venoso* se localizan en la parte alta del tabique, cerca de la entrada de la vena cava superior, y suelen asociarse con una desembocadura anómala de las venas pulmonares del pulmón derecho en la unión entre la vena cava superior y la aurícula derecha. Las anomalías de tipo *ostium primum* representan una forma de comunicación auriculoventricular, precisamente adyacente a las válvulas auriculoventriculares; estas válvulas

CUADRO 229-2 CARDIOPATÍA CONGÉNITA DE COMPLEJIDAD INTERMEDIA

- Comunicación interauricular tipo *ostium primum* o de seno venoso
- Drenaje venoso pulmonar anómalo, parcial o completo
- Defectos en el canal auriculoventricular (parciales o completos)
- Comunicación interventricular, complicada (p. ej., válvulas atrésicas o anormales o con lesiones obstructivas concomitantes, insuficiencia aórtica)
- Coartación de la aorta
- Estenosis de la válvula pulmonar (moderada a grave)
- Obstrucción importante del infundíbulo ventricular derecho
- Insuficiencia de la válvula pulmonar (moderada a grave)
- Conducto arterial persistente (no cerrado), moderado a grande
- Fístula de seno de Valsalva/aneurisma
- Estenosis subvalvular o supravalvular de la aorta

CUADRO 229-3 CARDIOPATÍA CONGÉNITA SIMPLE DEL ADULTO

- Enfermedades naturales
  - Valvulopatía aórtica congénita no complicada
  - Valvulopatía mitral congénita leve (p. ej., las excepcionales válvulas en paracaídas, valva hendida)
  - Comunicación interauricular pequeña no complicada
  - Comunicación interventricular pequeña no complicada
  - Estenosis pulmonar leve
- Trastornos reparados
  - Conducto arterial previamente ligado u ocluido
  - Comunicación interauricular tipo *ostium secundum* o de seno venoso reparado sin residuos
  - Comunicación interventricular reparada sin residuos

pueden estar deformadas y ser insuficientes. Los defectos del *ostium primum* suelen aparecer en el síndrome de Down, aunque en esta anomalía cromosómica predominan las comunicaciones auriculoventriculares más complejas, con una válvula auriculoventricular común y una comunicación posterior de la porción basal del tabique interventricular. Más a menudo, la comunicación afecta a la fosa oval, de localización mesoseptal y es del tipo *ostium secundum*. Este tipo de defecto no debe confundirse con el *agujero oval permeable*. La obliteración anatómica del agujero oval se produce después de su cierre funcional, poco después del nacimiento, si bien la permeabilidad residual, "que deja pasar una sonda", supone una variante normal; la comunicación interauricular es una auténtica deficiencia del tabique interauricular e implica permeabilidad funcional y anatómica.

La magnitud del cortocircuito de izquierda a derecha a través de una comunicación interauricular depende del tamaño del defecto, propiedades diastólicas de ambos ventrículos, y de la resistencia relativa de las circulaciones general y pulmonar. El cortocircuito de izquierda a derecha produce una sobrecarga diastólica del ventrículo derecho y aumento del flujo pulmonar.

Los pacientes con comunicación interauricular suelen encontrarse asintomáticos al principio de su vida, aunque pueden presentar cierto retraso del desarrollo y mayor tendencia a las infecciones respiratorias; los pacientes de más edad pueden sufrir síntomas cardiorrespiratorios. Después de los 30 años, un número significativo de pacientes presenta arritmias auriculares, hipertensión pulmonar, cortocircuito bidireccional, y luego de derecha a izquierda, e insuficiencia cardiaca. Los pacientes expuestos a hipoxia ambiental crónica de las grandes altitudes tienden a padecer hipertensión pulmonar a edades más tempranas. El cortocircuito de izquierda a derecha de algunos pacientes de mayor edad aumenta, al igual que la hipertensión arterial y la cardiopatía coronaria, a consecuencia de disminución de la elasticidad del ventrículo izquierdo.

EXPLORACIÓN FÍSICA. Suele revelar un impulso prominente del ventrículo derecho y pulsaciones palpables de la arteria pulmonar. El primer ruido cardiaco parece normal o desdoblado, con acentuación del ruido de cierre de la válvula tricúspide. El aumento del flujo a través de la válvula pulmonar causa un soplo mesosistólico pulmonar de expulsión. El segundo ruido presenta un desdoblamiento amplio y se mantiene relativamente fijo en relación con la respiración. Un retumbo mesodiastólico más intenso en el cuarto espacio intercostal y borde esternal izquierdo refleja el incremento del flujo a través de la tricúspide. La presencia de frémito y soplo holosistólico en la punta del corazón de pacientes con defectos del *ostium primum* indican insuficiencia mitral o tricuspídea o comunicación interventricular.

Los signos físicos se alteran cuando el aumento de la resistencia pulmonar disminuye el cortocircuito de izquierda a derecha. Los soplos pulmonar y tricuspídeo disminuyen de intensidad, se acentúan el componente pulmonar del segundo tono y el soplo sistólico de expulsión, pueden fusionarse los dos componentes del segundo ruido y aparecer un soplo diastólico de insuficiencia pulmonar. El desarrollo de un cortocircuito de derecha a izquierda puede acompañarse de cianosis y acropaquias.

Entre los adultos con comunicación interauricular y fibrilación auricular, los signos físicos pueden confundirse con los de una estenosis mitral con hipertensión pulmonar, ya que el soplo del flujo a través de la tricúspide y el desdoblamiento amplio del segundo ruido se pueden confundir con el soplo diastólico de la estenosis mitral y con el "chasquido de abertura" de esta válvula, respectivamente.

ELECTROCARDIOGRAMA (ECG). En pacientes con defectos del tipo *ostium secundum*, el electrocardiograma (ECG) suele mostrar desviación del eje a la derecha y un modelo rSr′ en las derivaciones precordiales derechas, que representan la activación posterobasal retrasada del tabique ventricular y ensan-

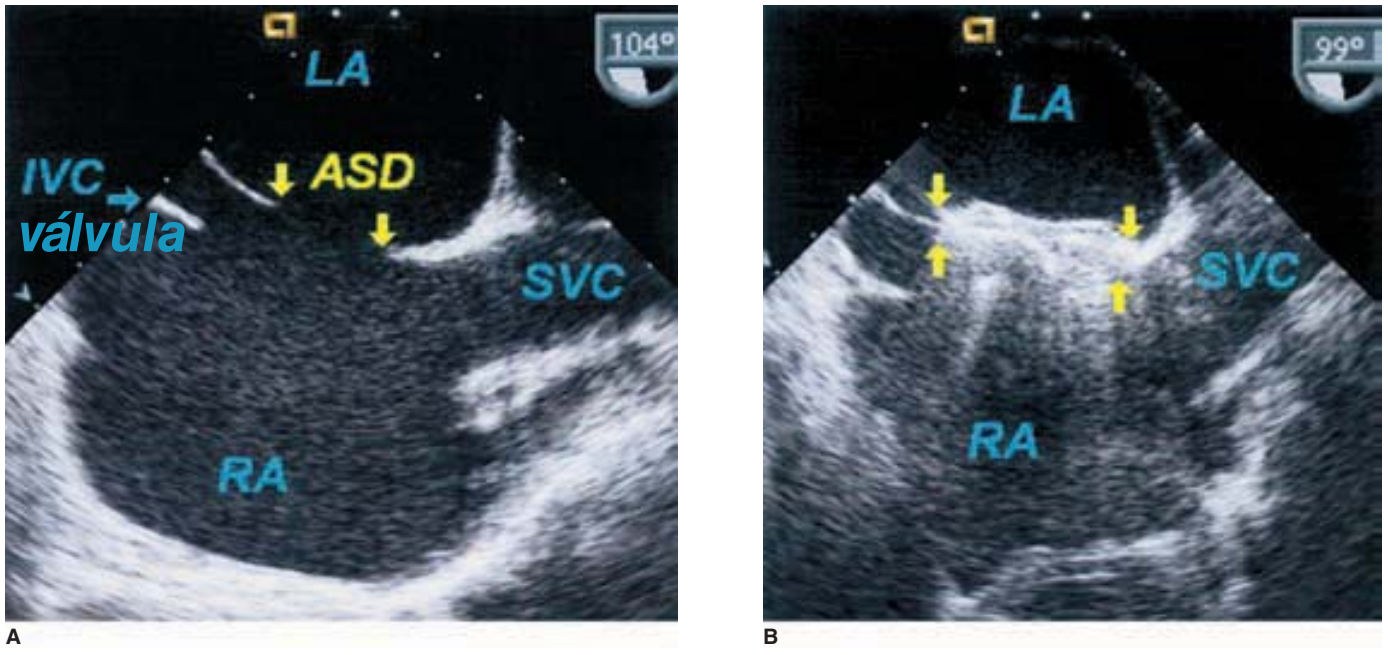

FIGURA 229-1. Comunicación interauricular tipo *ostium secundum*. Ecocardiograma transesofágico de la comunicación interauricular tipo *ostium secundum* y cierre mediante dispositivo. ***A.*** Se muestra la comunicación interauricular (*atrial septal defect*, ASD) entre la aurícula izquierda (*left atrium*, LA) y la aurícula derecha (*right atrium*, RA). ***B.*** Un dispositivo aplicado mediante un catéter percutáneo ha obstruido el defecto. IVC, Vena cava inferior (*inferior vena cava*); SVC, vena cava superior (*superior vena cava*).

chamiento del infundíbulo del ventrículo derecho. Los pacientes con defectos del tipo seno venoso muestran en ocasiones un marcapasos auricular ectópico o un bloqueo de primer grado. En los defectos del tipo *ostium primum*, el defecto de la conducción en el ventrículo derecho se acompaña casi siempre de desviación del eje a la izquierda y de una orientación superior, y rotación antihoraria del QRS en el plano frontal. En cada tipo de defecto puede haber grados variables de hipertrofia del ventrículo derecho y de la aurícula derecha (*right atrial*, RA), dependiendo del nivel de la presión arterial pulmonar. La *radiografía de tórax* muestra agrandamiento de la aurícula y el ventrículo derechos, dilatación de la arteria pulmonar y de sus ramas, y aumento de la trama vascular pulmonar.

ECOCARDIOGRAFÍA. La ecocardiografía revela dilatación arterial pulmonar y del ventrículo derecho y la aurícula derecha con movimiento anormal (paradójico) del tabique interventricular aunado a una sobrecarga de volumen importante en el hemicardio derecho. La comunicación interauricular puede visualizarse directamente mediante imágenes bidimensionales, imágenes de flujo a color o ecocontraste. En la mayor parte de las instituciones, la ecocardiografía bidimensional más el examen Doppler de flujo a color han reemplazado al cateterismo cardiaco. La ecocardiografía transesofágica está indicada cuando la ecocardiografía transtorácica es ambigua, lo cual suele ocurrir en caso de defectos del seno venoso o durante el cierre del dispositivo del catéter (fig. 229-1). El cateterismo se emplea si existen discrepancias con los datos clínicos, si se sospecha una hipertensión pulmonar significativa o malformaciones asociadas, o si existe la posibilidad de una enfermedad coronaria.

Rx COMUNICACIÓN INTERAURICULAR

La reparación quirúrgica, por lo general con un parche de pericardio o de material protésico, o el cierre con dispositivo a través de un catéter percutáneo, si el defecto es de tamaño y forma apropiados, es recomendable en todos los pacientes con defectos tipo *ostium secundum* en el tabique interauricular que no están complicados y que cursan con un cortocircuito de izquierda a derecha importante, es decir, índices de flujo pulmonar a sistémico ≥2.0:1.0. Son de esperar resultados excelentes con bajo riesgo, incluso en pacientes mayores de 40 años de edad, cuando no hay hipertensión pulmonar grave. En los defectos tipo *ostium primum*, las válvulas mitrales hendidas requieren reparación además del cierre de la comunicación interauricular con parche. En pacientes con un defecto pequeño y una derivación mínima de izquierda a derecha el orificio no se debe cerrar, al igual que en individuos con una neumopatía vascular pronunciada sin mayor derivación de izquierda a derecha.

Los pacientes con comunicación interauricular del tipo seno venoso u *ostium secundum* raras veces mueren antes del quinto decenio de la vida. Durante los decenios quinto y sexto aumenta considerablemente la incidencia de síntomas progresivos que a menudo producen una incapacidad grave. El tratamiento médico debe comprender el tratamiento inmediato de las infecciones respiratorias, antiarrítmicos para la fibrilación auricular o taquicardia supraventricular y medidas habituales para hipertensión, enfermedad coronaria o insuficiencia cardiaca (cap. 227) cuando se produzcan estas complicaciones. El riesgo de endocarditis infecciosa es bajo, a menos que la lesión se complique con insuficiencia valvular o haya sido reparada recientemente con un parche o dispositivo (cap. 118).

Comunicación interventricular. Los defectos del tabique interventricular son frecuentes, ya sea aislados o como componentes de combinaciones de anomalías. El defecto suele ser único y situado en la porción membranosa del tabique. La alteración funcional depende principalmente de su tamaño y del estado de la circulación pulmonar. Entre los adultos sólo se suelen observar los defectos de tamaño pequeño o moderado, ya que la mayoría de los pacientes con grandes defectos aislados solicitan atención médica, y a menudo quirúrgica, a edades muy tempranas.

La evolución natural de la comunicación interventricular es muy variada y oscila entre el cierre espontáneo, la insuficiencia cardiaca congestiva y la muerte en las primeras fases de la lactancia. Dentro de estas variedades se encuentran el desarrollo de obstrucción vascular pulmonar, obstrucción del infundíbulo del ventrículo derecho, insuficiencia aórtica y endocarditis infecciosa. El cierre espontáneo es más frecuente entre pacientes con defectos de pequeño tamaño y suele producirse al principio de la infancia en la mayor parte de los casos.

Los pacientes con grandes comunicaciones interventriculares e hipertensión pulmonar son los que corren mayor riesgo de lesiones obstructivas en la circulación pulmonar. Por tanto, los defectos de gran tamaño se deben corregir quirúrgicamente a edades muy tempranas de la vida, cuando la enfermedad vascular pulmonar es aún reversible o no se ha desarrollado. Los síntomas de los pacientes adultos con obstrucción pulmonar grave (síndrome de Eisenmenger) consisten en disnea de esfuerzo, dolor precordial, síncope y hemoptisis. El cortocircuito de derecha a izquierda produce cianosis, acropaquias y eritrocitosis. El nivel del aumento de la resistencia pulmonar antes de la intervención es un factor crucial en cuanto al pronóstico en todos los pacientes. Si la resistencia pulmonar representa un tercio o menos del valor sistémico, es raro que la enfermedad vascular pulmonar progrese tras la intervención. Sin embargo, si existe un incremento moderado a intenso de la resistencia pulmonar antes de la intervención quirúrgica, es frecuente que ésta no cambie o que progrese después de la misma.

La obstrucción del infundíbulo del ventrículo derecho se desarrolla aproximadamente en 5 a 10% de los pacientes que se presentan en la lactancia con un

gran cortocircuito de izquierda a derecha. Con el tiempo, a medida que progresa la obstrucción subvalvular del infundíbulo del ventrículo derecho, los signos de estos pacientes, para quienes sigue siendo importante la comunicación interventricular (*ventricular septal defect,* VSD), comienzan a ser más parecidos a los de la tetralogía de Fallot cianótica.

Aproximadamente, 5% de los pacientes manifiestan insuficiencia de la válvula aórtica por insuficiencia del tejido valvular o por prolapso de una valva a través de la comunicación interventricular; en este caso, la insuficiencia aórtica constituye una complicación que a veces domina la evolución clínica.

La *ecocardiografía* bidimensional con examen espectral y Doppler a color define el número y la ubicación de defectos en el tabique interventricular y las anormalidades relacionadas así como la fisiología hemodinámica del o los defectos. El estudio hemodinámico y angiográfico a veces es necesario para valorar el estado del lecho vascular pulmonar y esclarecer los detalles de la anatomía alterada.

Rx COMUNICACIÓN INTERVENTRICULAR

No se recomienda la cirugía para los pacientes con presiones arteriales pulmonares normales y cortocircuitos de pequeño tamaño (relación flujo pulmonar:flujo sistémico inferior a 1.5 a 2:1). La corrección quirúrgica está indicada cuando existe un cortocircuito de izquierda a derecha moderado a grande, con una relación entre el flujo pulmonar y el sistémico superior a 1.5:1 o 2:1, en ausencia de niveles prohibitivamente elevados de resistencia vascular pulmonar.

Conducto arterioso permeable. El conducto arterioso es un vaso que se extiende desde la bifurcación de la arteria pulmonar hasta la aorta, inmediatamente distal a la arteria subclavia izquierda. Este conducto vascular está normalmente abierto en el feto, pero se cierra después del nacimiento. El flujo a través del conducto depende de las relaciones de presión y resistencia entre la circulación general y pulmonar, y del área transversal y longitud del conducto. Las presiones pulmonares de la mayoría de los adultos con esta anomalía son normales, y persisten un gradiente y un cortocircuito aortopulmonar a lo largo del ciclo cardiaco, produciendo un frémito característico y un soplo en "maquinaria" continuo con acentuación sistólica tardía en el borde esternal superior izquierdo. Entre los adultos que nacen con gran cortocircuito de izquierda a derecha a través del conducto arterioso, suele desarrollarse obstrucción vascular pulmonar (síndrome de Eisenmenger) con hipertensión pulmonar, cortocircuito de derecha a izquierda y cianosis. La enfermedad vascular pulmonar grave causa una inversión del flujo a través del conducto, fluyendo la sangre no oxigenada por la aorta descendente y produciendo cianosis en los dedos de los pies, pero no de las manos; este signo se conoce como *cianosis diferencial*. Las causas principales de muerte entre los adultos con conducto arterioso permeable son insuficiencia cardiaca y endocarditis infecciosa; en ocasiones, la obstrucción pulmonar grave produce dilatación aneurismática, calcificación y rotura del conducto.

Rx CONDUCTO ARTERIOSO PERMEABLE

En ausencia de vasculopatía pulmonar acentuada y derivación predominante de izquierda a derecha, la persistencia del conducto arterioso se somete a ligadura o sección quirúrgica. Los defectos que tienen la forma propicia se cierran a través de un catéter por medio de espirales, botones, tapones y sombrillas. Los métodos quirúrgicos toracoscópicos se consideran experimentales. Conviene aplazar la intervención algunos meses si el paciente responde eficazmente al tratamiento de la endocarditis infecciosa, porque el conducto puede hallarse algo edematoso y friable.

Cortocircuito desde la raíz aórtica hasta el hemicardio derecho. Las tres causas más comunes de cortocircuito entre la raíz aórtica y el hemicardio derecho son aneurisma congénito de un seno de Valsalva con fístula, fístula arteriovenosa coronaria y origen anómalo de la arteria coronaria izquierda en el tronco pulmonar. El *aneurisma de un seno aórtico de Valsalva* consiste en la separación o falta de fusión entre la capa media de la aorta y el anillo fibroso de la válvula aórtica. La rotura suele producirse en el tercer o cuarto decenio de la vida; la mayor parte de las veces, la fístula aortocardiaca se produce entre la valva coronaria derecha y el ventrículo derecho, aunque a veces afecta a la valva no coronaria, en cuyo caso la fístula drena a la aurícula derecha. La rotura brusca causa dolor precordial, pulso saltón y soplo continuo con refuerzo diastólico, y produce sobrecarga de volumen en el corazón. El diagnóstico se confirma mediante ecocardiografía bidimensional y con Doppler, el cateterismo cardiaco cuantifica el cortocircuito de izquierda a derecha y la aortografía torácica permite la visualización de la fístula. El tratamiento médico se dirige a la insuficiencia cardiaca, arritmias o endocarditis. En la intervención quirúrgica se cierra y amputa el aneurisma, y se vuelve a unir la pared aórtica al corazón mediante sutura directa o con una prótesis.

La *fístula arteriovenosa coronaria*, una anomalía poco frecuente, consiste en la comunicación entre una arteria coronaria y otra cavidad cardiaca, habitualmente el seno coronario o la aurícula o ventrículo derecho. El cortocircuito suele ser de magnitud pequeña y por lo general no está afectado el flujo sanguíneo miocárdico; si el cortocircuito es de gran tamaño, puede haber un síndrome de "hurto" coronario con isquemia miocárdica y posible angina de pecho o arritmias ventriculares. Las posibles complicaciones comprenden endocarditis infecciosa, formación de trombos con oclusión o embolia distal, rotura de una fístula aneurismática y raras veces hipertensión pulmonar e insuficiencia cardiaca congestiva. Un soplo continuo fuerte y superficial en la parte inferior o media del reborde esternal suele conducir a la rápida valoración de los pacientes asintomáticos. La ecocardiografía con Doppler demuestra el lugar de drenaje; si el origen es proximal puede detectarse mediante ecocardiografía bidimensional. La angiografía (cateterismo clásico, tomografía computadorizada o resonancia magnética angiográfica) permite identificar el tamaño y las características anatómicas del proyecto fistuloso, el cual puede cerrarse mediante sutura u obliteración a través del catéter.

La tercera anomalía que produce cortocircuito desde la raíz aórtica al hemicardio derecho es el *origen anómalo de la arteria coronaria izquierda en la arteria pulmonar*. A menudo, el infarto y la fibrosis del miocardio causan la muerte en el primer año, si bien hasta 20% de los pacientes alcanzan la adolescencia o edades más tardías sin corrección quirúrgica. El diagnóstico de origen anómalo de la arteria coronaria se basa en los datos electrocardiográficos correspondientes a un infarto anterolateral de miocardio e hipertrofia ventricular izquierda (*left ventricular hypertrophy,* LVH). El tratamiento quirúrgico del adulto consiste en la revascularización coronaria con injertos de arteria mamaria interna o de vena safena.

CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS ACIANÓTICAS SIN CORTOCIRCUITO

Estenosis aórtica congénita. Las malformaciones que producen obstrucción del infundíbulo del ventrículo izquierdo comprenden estenosis aórtica, subaórtica, aórtica supravalvular y miocardiopatía hipertrófica obstructiva (cap. 231).

ESTENOSIS DE LA VÁLVULA AÓRTICA. Las válvulas aórticas bicúspides son más comunes en varones que en mujeres. La válvula aórtica bicúspide congénita, que al principio puede ser normal desde el punto de vista funcional, es una de las malformaciones congénitas más frecuentes del corazón y puede pasar inadvertida a una edad temprana. Dado que las válvulas bicúspides con el tiempo desarrollan estenosis o insuficiencia o pueden ser el sitio de endocarditis infecciosa, en adultos de edad más avanzada la lesión es difícil de distinguir de valvulopatía aórtica calcificada de origen reumático o degenerativo adquirido. La dinámica del flujo sanguíneo en un paciente con una válvula aórtica rígida congénitamente deforme, lleva por lo común a engrosamiento de las valvas y, a una edad ulterior, a la calcificación. La oclusión hemodinámicamente significativa produce hipertrofia concéntrica de la pared del ventrículo izquierdo. La aorta ascendente suele estar dilatada, a lo que se denomina erróneamente dilatación "posestenótica"; esto se debe a anormalidades histológicas de la media de la aorta que son similares a las observadas en el síndrome de Marfan, y puede ocasionar disección aórtica. El mejor medio para establecer el diagnóstico es la ecocardiografía, la cual revela las características morfológicas de la válvula aórtica y la raíz de la aorta y permite cuantificar el grado de estenosis o de insuficiencia. **En el capítulo 230 se describen las manifestaciones clínicas y las anormalidades hemodinámicas.**

Rx ESTENOSIS DE LA VÁLVULA AÓRTICA

El tratamiento médico de la estenosis aórtica congénita comprende profilaxis contra endocarditis infecciosa y, en pacientes con una reserva cardiaca reducida, la administración de digitálicos y diuréticos además de restricción de sodio, mientras esperan la cirugía. Cuando existe dilatación de la raíz aórtica algunas veces es necesario administrar bloqueadores beta. Si la estenosis es grave, hay que evitar los ejercicios agotadores, incluso aunque el paciente se encuentre asintomático, y se restringirá la

participación en competiciones deportivas a pacientes con grados leves de obstrucción. La sustitución valvular está indicada para adultos con una obstrucción grave, un área valvular aórtica <0.45 cm^2/m^2 o síntomas secundarios a disfunción del ventrículo izquierdo o isquemia de miocardio, o bien pruebas hemodinámicas de disfunción ventricular izquierda. La valvuloplastia con globo aórtico suele dar resultado en los niños o adolescentes o adultos jóvenes y asintomáticos con una estenosis aórtica crítica sin calcificación valvular ni las características mencionadas anteriormente (cap. 240). Cuando la cirugía está contraindicada para enfermos de mayor edad, por enfermedad maligna o insuficiencia renal o hepática, la valvuloplastia con globo puede ofrecer una mejoría pasajera y servir de puente hasta la sustitución de la válvula aórtica en los casos de insuficiencia cardiaca grave.

ESTENOSIS SUBAÓRTICA. La forma más frecuente de estenosis subaórtica es la variedad *hipertrófica idiopática*, también denominada *miocardiopatía hipertrófica*, que aparece desde el nacimiento en aproximadamente un tercio de los casos y se expone en el capítulo 231. La variante *circunscrita* de la estenosis subaórtica consiste en un diafragma membranoso de anillo fibromuscular que envuelve el infundíbulo del ventrículo izquierdo precisamente debajo de la base de la válvula aórtica. El impacto del chorro del flujo estenótico subaórtico en el lado inferior de la válvula aórtica a menudo predispone a la fibrosis progresiva de la válvula aórtica y la insuficiencia aórtica. La ecocardiografía demuestra la anatomía de la obstrucción subaórtica; los estudios Doppler muestran turbulencia proximal a la válvula aórtica y permiten cuantificar el gradiente de presión y la gravedad de la insuficiencia aórtica. El tratamiento consiste en resección completa de la membrana o del anillo fibromuscular.

ESTENOSIS AÓRTICA SUPRAVALVULAR. Esta anomalía consiste en un estrechamiento difuso o localizado de la aorta ascendente, inmediatamente por encima del nivel de las arterias coronarias, en el borde superior de los senos de Valsalva. A diferencia de otras formas de estenosis aórtica, las arterias coronarias están sometidas a presiones sistólicas elevadas del ventrículo izquierdo, suelen dilatarse y volverse tortuosas y pueden sufrir ateroesclerosis prematura. En la mayoría de los pacientes hay un defecto genético localizado en la misma subunidad cromosómica de la elastina en el cromosoma 7.

Coartación de la aorta. El estrechamiento o constricción de la luz de la aorta puede localizarse a cualquier nivel de su longitud, pero con más frecuencia se produce distalmente al origen de la arteria subclavia izquierda, cerca de la inserción del ligamento arterioso. La coartación aflige aproximadamente a 7% de los pacientes con una cardiopatía congénita y es dos veces más frecuente en los varones que en las mujeres; la lesión también aparece a menudo en la disgenesia gonadal (p. ej., síndrome de Turner). Las manifestaciones clínicas dependen de la localización y grado de estenosis, así como de la presencia de anomalías cardiacas asociadas, en general, válvula aórtica bicúspide. Los aneurismas en el círculo de Willis pueden ocurrir hasta en 10% de los casos y plantean un riesgo elevado de desgarro súbito y muerte.

La mayoría de los niños y adultos jóvenes con coartación aislada son asintomáticos. Puede haber cefalea, epistaxis, frialdad de las extremidades y claudicación con el ejercicio, y se debe sospechar una alteración del aparato cardiovascular cuando se detecta en la exploración física un soplo o hipertensión en las extremidades superiores y ausencia o disminución notable de los pulsos femorales. Los vasos colaterales dilatados y pulsátiles se pueden palpar en los espacios intercostales anteriores, en la axila o, posteriormente, en el área interescapular. Las extremidades superiores y el tórax pueden estar más desarrollados que las extremidades inferiores. Un soplo mesosistólico en la parte anterior del tórax, la espalda y las apófisis espinosas puede transformarse en continuo si la luz está lo bastante estenosada como para producir un chorro a gran velocidad durante todo el ciclo cardiaco. Otros soplos sistólicos y continuos en la pared lateral del tórax pueden reflejar el aumento del flujo en los vasos colaterales dilatados y tortuosos. El electrocardiograma suele revelar una hipertrofia ventricular izquierda. Las radiografías de tórax tal vez muestren dilatación de la arteria subclavia izquierda en la parte alta del borde mediastínico izquierdo y dilatación de la aorta ascendente. La escotadura de la aorta en el lugar de la coartación y la dilatación preestenótica y posestenótica (el signo del "3") en el borde paramediastínico izquierdo son casi patognomónicas. Las muescas en las costillas tercera y novena, un importante signo radiológico, se deben a la erosión causada por los vasos colaterales tortuosos (figs. 229-2 y 229-3). Las proyecciones paraesternal y supraesternal de la ecocardiografía bidimensional identifican la localización y tamaño de la coartación, en tanto que los estudios con Doppler registran y cuantifican el gradiente de presión. La ecocardiografía transesofágica y las imágenes por resonancia magnética

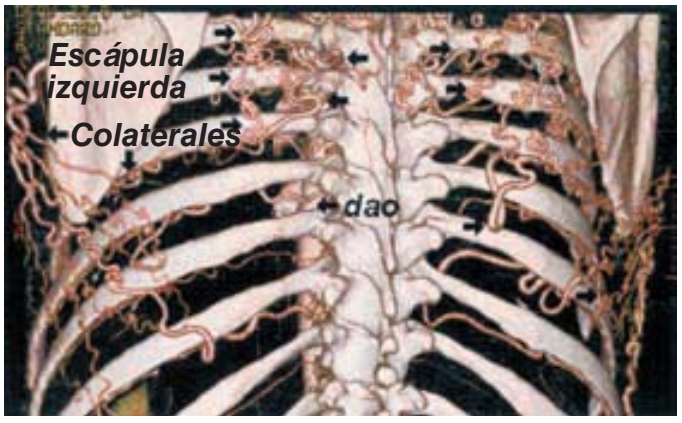

FIGURA 229-2. Coartación de la aorta. Se muestran las colaterales extensas (*izquierda*) por debajo de los arcos costales y en la región periescapular en una proyección posterior de una tomografía computadorizada angiográfica tridimensional, la cual es la causa de la muesca costal en la radiografía torácica. dao, Aorta descendente (*descending aorta*).

(*magnetic resonance imaging*, MRI), o tomografía tridimensional, visualizan el tamaño y gravedad de la obstrucción y arterias colaterales asociadas (figs. 229-2 y 229-3). En los adultos, está indicado el cateterismo cardiaco, principalmente para valorar las arterias coronarias o llevar a cabo una intervención con catéter (angioplastia y endoprótesis de la coartación).

Los principales riesgos de la hipertensión grave de la parte proximal de la aorta incluyen aneurisma cerebral y hemorragia, disección de la aorta y desgarro, arterioesclerosis coronaria prematura e insuficiencia del ventrículo izquierdo; la endarteritis infecciosa puede presentarse en el sitio de la coartación o puede ocurrir endocarditis en una válvula aórtica bicúspide concomitante.

Rx COARTACIÓN DE LA AORTA

El tratamiento suele ser quirúrgico, aunque en la actualidad la dilatación percutánea mediante catéter con globo y endoprótesis es una opción viable en muchos pacientes.

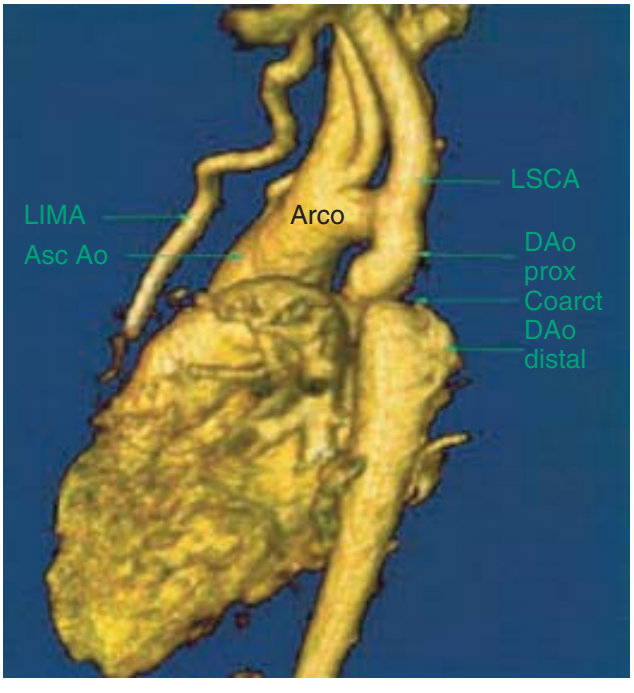

FIGURA 229-3. Coartación de la aorta. La coartación (*coarctation*, Coarct) de la aorta se muestra en la ubicación del "adulto" típica en la aorta descendente (DAo) precisamente distal a la arteria subclavia izquierda (*left subclavian artery*, LSCA) dilatada en esta reconstrucción tridimensional de una resonancia magnética angiográfica. Hay un aneurisma poscoartación que en parte se debe a la debilidad del tejido intrínseco de la media aórtica. La arteria mamaria interna izquierda (*left internal mammary artery*, LIMA) está dilatada. Asc Ao, aorta ascendente (*ascending aorta*); prox, proximal.

La hipertensión periférica posoperatoria tardía, ante la falta de coartación residual, al parecer guarda relación con la duración de la hipertensión preoperatoria. El seguimiento de las tensiones arteriales en reposo y durante el ejercicio es importante; en muchos casos sólo se observa hipertensión sistólica excesiva durante el ejercicio, en parte debido a una vasculopatía difusa. Todos los pacientes con coartación operados o que reciben endoprótesis, requieren durante su seguimiento un estudio de MRI o de CT de gran calidad.

Estenosis pulmonar con tabique interventricular intacto. La obstrucción del infundíbulo del ventrículo derecho puede localizarse a nivel supravalvular, valvular o subvalvular, o en una combinación de estos lugares. Las estenosis múltiples de las arterias pulmonares periféricas son un rasgo de la *embriopatía rubeólica* y pueden sobrevenir en las formas esporádica y familiar de la estenosis aórtica supravalvular. La forma más frecuente de obstrucción aislada del ventrículo derecho es la estenosis valvular pulmonar.

La gravedad de la lesión obstructiva, más que su localización, es el factor más importante de la evolución clínica. En presencia de un gasto cardiaco normal, se considera que un gradiente transvalvular máximo de la presión sistólica entre 50 y 80 mmHg corresponde a una estenosis moderada; los valores superiores e inferiores se clasifican como graves y leves, respectivamente. Los pacientes con estenosis pulmonar leve suelen estar asintomáticos y muestran una escasa o nula progresión de la obstrucción con la edad. En los casos de estenosis más importantes, la gravedad de la obstrucción puede progresar con el tiempo. Los síntomas varían con el grado de obstrucción. La fatiga, disnea, insuficiencia ventricular derecha y síncope pueden limitar la actividad de los pacientes de más edad, cuya obstrucción moderada o grave puede impedir el incremento del gasto cardiaco con el ejercicio. La presión sistólica en el ventrículo derecho de los pacientes con una obstrucción grave puede ser superior a la del ventrículo izquierdo, ya que el tabique está intacto. En la estenosis moderada o grave, la expulsión del ventrículo derecho es prolongada y el ruido de cierre de la válvula pulmonar está retrasado y atenuado. La hipertrofia ventricular derecha reduce la elasticidad de dicha cámara, por lo que se necesita una poderosa contracción auricular para aumentar el llenado ventricular derecho.

Un cuarto ruido cardiaco, ondas *a* prominentes en el pulso venoso yugular y, en ocasiones, pulsaciones presistólicas en el hígado, reflejan una contracción auricular enérgica. El diagnóstico clínico es apoyado por un levantamiento paraesternal izquierdo y un soplo sistólico áspero creciente-decreciente así como frémito en el borde esternal superior izquierdo, típicamente precedido de un soplo de expulsión sistólica cuando la obstrucción se debe a una válvula pulmonar no displásica móvil. El soplo holosistólico de la insuficiencia tricuspídea puede acompañar a la estenosis pulmonar grave, sobre todo cuando hay insuficiencia cardiaca congestiva. La cianosis suele reflejar la presencia de un cortocircuito de derecha a izquierda a través de un agujero oval permeable, o una comunicación interauricular. Entre los pacientes con estenosis supravalvular o periférica, el soplo es sistólico o continuo y se oye mejor sobre la zona del estrechamiento, irradiándose a los campos pulmonares periféricos.

En los casos leves, el ECG es normal, en tanto que en las estenosis moderadas y graves se presenta también hipertrofia del ventrículo derecho. La radiografía torácica con estenosis pulmonar leve o moderada muestra un corazón de tamaño normal con una vascularidad pulmonar normal. En la estenosis valvular pulmonar, la dilatación de las arterias pulmonares principal e izquierda ocurre en parte a causa de la dirección del flujo por la estenosis pulmonar (*pulmonic stenosis,* PS) y en parte a consecuencia de la debilidad intrínseca del tejido. Con la oclusión grave, la hipertrofia del ventrículo derecho por lo general resulta manifiesta. La vascularidad pulmonar puede reducirse con la estenosis grave, la insuficiencia del ventrículo derecho o el cortocircuito de derecha a izquierda, o los tres problemas a la vez, a nivel auricular. La ecocardiografía bidimensional permite visualizar las características estructurales de la válvula pulmonar. El gradiente de presión del infundíbulo se cuantifica mediante ecocardiografía Doppler.

℞ ESTENOSIS PULMONAR

Por lo general se utiliza la técnica llamada valvuloplastia con globo (cap. 223). El riesgo de la corrección quirúrgica directa de una obstrucción moderada o extensa suele ser reducido. Las estenosis múltiples de las arterias pulmonares periféricas son casi siempre inoperables, pero la de una sola rama o de la bifurcación del tronco pulmonar principal se puede corregir por medio de cirugía o dilatación con globo y endoprótesis vascular.

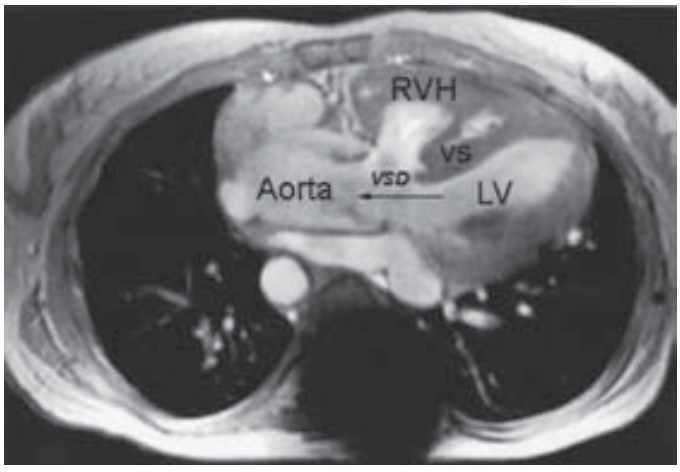

FIGURA 229-4. Tetralogía de Fallot. Resonancia magnética angiográfica. Un cuadro mesosistólico que muestra la alineación anormal de la comunicación interventricular (VSD), con cabalgamiento de la aorta en la comunicación interventricular. LV, ventrículo izquierdo (*left ventricle*); RVH, hipertrofia del ventrículo derecho (*right ventricular hypertrophy*); VS, tabique interventricular (*ventricular septum*).

LESIONES CARDIACAS CONGÉNITAS COMPLEJAS

Tetralogía de Fallot. Los cuatro componentes de la tetralogía de Fallot son la alineación anormal de la comunicación interventricular, la obstrucción infundibular del ventrículo derecho, el cabalgamiento aórtico de la comunicación interventricular y la hipertrofia del ventrículo derecho debido a que el ventrículo derecho "mira" la presión aórtica a través de la comunicación importante interventricular **(fig. 229-4)**.

La gravedad de la obstrucción del infundíbulo ventricular derecho determina la presentación clínica. La gravedad de la hipoplasia infundibular del ventrículo derecho varía de leve a completa (atresia pulmonar). Pueden coexistir la estenosis pulmonar valvular y supravalvular, así como la estenosis de las arterias pulmonares periféricas; en raras ocasiones existe ausencia unilateral de una arteria pulmonar (habitualmente la izquierda). En casi 25% de los pacientes con tetralogía de Fallot el cayado aórtico y la aorta descendente se localizan a la derecha.

La relación entre la resistencia al flujo desde los ventrículos a la aorta y a los vasos pulmonares desempeña una función esencial en la hemodinámica y en el cuadro clínico. Cuando la obstrucción es grave, el flujo pulmonar está muy reducido y un gran volumen de sangre no saturada de la circulación general es desviado desde el lado derecho al izquierdo, a través de la comunicación interventricular. Hay intensa cianosis y policitemia, y son llamativos los síntomas y secuelas de la hipoxemia. En muchos lactantes y niños, la obstrucción es leve pero progresiva.

El electrocardiograma muestra hipertrofia del ventrículo derecho. La radiografía torácica muestra un corazón de forma de bota y tamaño normal (*corazón en bota*) con un ventrículo derecho prominente y una concavidad en la región del cono pulmonar. Es típico que esté reducida la trama vascular pulmonar, y el arco y el botón aórticos se visualizarán en el lado derecho. La ecocardiografía bidimensional demuestra la comunicación interventricular mal alineada, con la aorta cabalgante y el sitio y la gravedad de la estenosis pulmonar, que puede ser subpulmonar (fija o dinámica), en la válvula pulmonar o en las arterias pulmonares principales o secundarias. La angiografía típica con medio de contraste proporciona detalles sobre el infundíbulo del ventrículo derecho, la válvula y el anillo de la pulmonar y el calibre de las ramas principales de la arteria pulmonar, lo mismo que las posibles colaterales aortopulmonares concomitantes. La arteriografía coronaria permite identificar la anatomía y el trayecto de las arterias coronarias. En centros experimentados, estos aspectos suelen demostrarse bien en adultos mediante resonancia magnética nuclear (fig. 229-4) o tomografía computadorizada angiográfica con reconstrucción tridimensional.

℞ TETRALOGÍA DE FALLOT

Por diversas razones, sólo algunos adultos con tetralogía de Fallot no se han sometido a algún tipo de intervención quirúrgica con anterioridad. La reintervención en adultos con mucha frecuencia se realiza por la insuficiencia pulmonar grave. Los problemas a largo plazo relacionados con la función ventricular persisten. Las arritmias ventriculares y auriculares pueden requerir tratamiento médico o estudio electrofisiológico y ablación. Puede ser necesario el cateterismo intervencionista en algunos pacientes (es decir,

angioplastia y endoprótesis en la estenosis de la rama pulmonar). La raíz de la aorta tiene un defecto en el tejido de la media; comúnmente está aumentado de tamaño y se acompaña de insuficiencia aórtica. La endocarditis sigue siendo un riesgo pese a la reparación quirúrgica.

Transposición completa de las grandes arterias. Este trastorno suele denominarse de *dextrotransposición* o *D-transposición de las grandes arterias*. La aorta se origina directamente en la parte anterior al ventrículo derecho, y la arteria pulmonar sale hacia la izquierda de la parte posterior desde el ventrículo izquierdo, lo cual da por resultado dos circulaciones paralelas diferentes; debe existir cierta comunicación entre ellas después del nacimiento para que el paciente afectado pueda subsistir. La mayoría de los pacientes tienen una comunicación interauricular, dos tercios un conducto arterioso permeable y aproximadamente un tercio una comunicación interventricular. La transposición es más frecuente en varones y representa aproximadamente 10% de las cardiopatías congénitas cianóticas.

La evolución depende del grado de hipoxia hística, de la capacidad de cada ventrículo para soportar la sobrecarga en presencia de una reducción de la oxigenación coronaria, de la naturaleza de las malformaciones asociadas y del estado del lecho vascular pulmonar. Hacia el tercer decenio de edad, aproximadamente 30% de los pacientes habrán presentado una disminución del funcionamiento del ventrículo derecho e insuficiencia tricuspídea progresiva, lo cual puede llevar a insuficiencia cardiaca congestiva. La obstrucción del lecho vascular pulmonar a la edad de uno a dos años sucede en los casos con una gran comunicación interventricular o un amplio conducto arterioso permeable en ausencia de obstrucción del infundíbulo del ventrículo izquierdo.

Rx TRANSPOSICIÓN DE LAS GRANDES ARTERIAS

La creación o ampliación de una comunicación interauricular con un catéter de globo o de cuchilla, o mediante cirugía, es el procedimiento más sencillo para proporcionar una mayor mezcla de la sangre general y pulmonar. La anastomosis sistémico-pulmonar puede estar indicada en pacientes con obstrucción grave del infundíbulo del ventrículo izquierdo y disminución del flujo pulmonar. La corrección intracardiaca puede ejecutarse reordenando el retorno venoso (con intercambio interauricular, es decir, operación de Mustard o Senning), de tal forma que el flujo venoso de la circulación general se dirija a la válvula mitral y de ahí al ventrículo izquierdo y a la arteria pulmonar, en tanto que el flujo venoso pulmonar pase, a través de la válvula tricúspide, al ventrículo derecho y a la aorta. La sobrevida tardía después de estas reparaciones es favorable, pero ocurren arritmias (p. ej., aleteo auricular) o defectos en la conducción (síndrome de disfunción sinusal) en aproximadamente 50% de tales pacientes hacia los 30 años después de la cirugía de transposición intraauricular. Algunas manifestaciones clínicas problemáticas son la disfunción gradual del ventrículo derecho subaórtico sistémico, la insuficiencia tricuspídea, las arritmias ventriculares o el paro cardiaco y la muerte súbita tardía. Es preferible corregir esta malformación en la lactancia, llevando las dos coronarias a la arteria posterior y mediante la sección, intercambio y anastomosis de la aorta y las arterias pulmonares (operación de intercambio arterial). Para los pacientes con una comunicación interventricular, que necesitan derivar la obstrucción grave del infundíbulo del ventrículo izquierdo, la intervención reparadora consiste en colocar un regulador ventricular intracardiaco y un conducto protésico extracardiaco para sustituir a la arteria pulmonar (procedimiento de Rastelli).

Ventrículo único. Esta designación alude a un conjunto de lesiones complejas en el que ambas válvulas auriculoventriculares o una válvula auriculoventricular común se abren a una única cavidad ventricular. Las anomalías asociadas son frecuentes y comprenden posiciones anormales de las grandes arterias, estenosis valvular o subvalvular de la arteria pulmonar y estenosis subaórtica.

La supervivencia hasta la edad adulta depende de la existencia de un flujo pulmonar relativamente normal, aunque con resistencia pulmonar también normal y de una buena función ventricular. Para estos enfermos se usa casi siempre la técnica de Fontan modificada, que consiste en crear una o varias vías de paso desde las venas sistémicas a las arterias pulmonares.

Atresia de la válvula tricúspide. En esta malformación hay atresia de la válvula tricúspide, comunicación interauricular y, con frecuencia, hipoplasia del ventrículo derecho y de la arteria pulmonar. En clínica suele predominar una cianosis intensa, a consecuencia de la mezcla obligada de sangre de la circulación general y pulmonar en el ventrículo izquierdo. El electrocardiograma muestra de forma característica aumento de tamaño de la aurícula derecha, desviación del eje a la izquierda e hipertrofia del ventrículo izquierdo.

La septostomía auricular y las intervenciones paliativas para aumentar el flujo pulmonar, en general por anastomosis de una arteria o vena sistémica con una arteria pulmonar, permiten la supervivencia hasta el segundo o tercer decenio de la vida. Entonces se puede llevar a cabo una conexión auriculopulmonar de Fontan o una conexión cavopulmonar total que permiten la corrección funcional para pacientes con resistencia arterial pulmonar escasa o normal y buena función del ventrículo izquierdo.

Anomalía de Ebstein. Esta malformación se caracteriza por un descenso de la válvula tricúspide en el ventrículo derecho, por inserción anómala de las valvas. El tejido de la válvula tricúspide es displásico y propicia insuficiencia de tal válvula. El orificio tricuspídeo mal situado hace que una porción "auriculizada" del ventrículo derecho quede entre el anillo auriculoventricular y el origen de la válvula, que se continúa con la cavidad auricular derecha. Con frecuencia, el ventrículo derecho presenta hipoplasia. Si bien son variables las manifestaciones clínicas, algunos pacientes acuden a atención médica inicialmente debido a: 1) cianosis progresiva por cortocircuitos auriculares de derecha a izquierda, 2) síntomas debidos a insuficiencia tricuspídea y disfunción del ventrículo derecho o 3) taquiarritmias auriculares paroxísticas con o sin tractos de derivación auriculoventricular (síndrome de Wolff-Parkinson-White [WPW]). Los datos diagnósticos de la ecocardiografía bidimensional comprenden la relación anormal entre las válvulas tricúspide y mitral, con desplazamiento apical de la valva del tabique de la tricúspide. La insuficiencia tricuspídea se cuantifica mediante el estudio con Doppler. El tratamiento quirúrgico consiste en la sustitución protésica de la tricúspide cuando las valvas están trabadas o en la reparación de la válvula natural.

Transposición corregida congénitamente. Las dos anomalías anatómicas fundamentales de esta malformación son la transposición de la aorta ascendente y el tronco pulmonar, y la inversión de los ventrículos. Esta distribución provoca que la sangre venosa sistémica no saturada pase desde la aurícula derecha, y a través de la válvula mitral, al ventrículo izquierdo y el tronco pulmonar, en tanto que la sangre venosa pulmonar arterializada de la aurícula izquierda lo hace a través de la válvula tricúspide al ventrículo derecho y a la aorta. Por tanto, la transposición está corregida desde el punto de vista funcional. El cuadro clínico, evolución y pronóstico de los pacientes con transposición congénita corregida varía con la naturaleza y gravedad de otras anomalías intracardiacas y el desarrollo de disfunción del ventrículo derecho sistémico subaórtico. La disfunción gradual del ventrículo derecho y la insuficiencia tricuspídea también sobrevienen en un tercio de los pacientes hasta los 30 años de edad; las anomalías tipo Ebstein de la válvula auriculoventricular tricuspídea del lado izquierdo son comunes. La comunicación interventricular o la "estenosis pulmonar" debida a obstrucción del infundíbulo por el ventrículo subpulmonar del lado derecho (izquierdo anatómico) puede presentarse simultáneamente. El bloqueo cardiaco completo se presenta en una proporción de 2 a 10% por cada decenio. El diagnóstico de la malformación y de las lesiones asociadas suele ser posible mediante ecocardiografía bidimensional y examen con Doppler.

Anomalías de la posición del corazón. Las anomalías de la posición comprenden las alteraciones en las que la punta cardiaca está en el lado derecho del tórax (*dextrocardia*) o en la línea media (*mesocardia*) o los casos en los que el corazón está normalmente situado en el lado izquierdo pero las demás vísceras están en posición anormal (*levocardia aislada*). Para clasificar estas malposiciones es importante conocer la posición de los órganos abdominales y el modelo de ramificación de los bronquios principales. Cuando existe una dextrocardia sin transposición visceral, la ubicación de la víscera es indeterminada o hay una levocardia aislada, suelen concurrir múltiples malformaciones cardiacas. Por el contrario, la dextrocardia en espejo suele verse con transposición visceral completa, situación más frecuente entre aquellas personas con corazones por lo demás normales.

CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS MODIFICADAS QUIRÚRGICAMENTE

Debido a los grandes avances en las técnicas de cirugía cardiovascular de los últimos 50 años, un gran número de lactantes y niños operados ha so-

brevivido tras dichas técnicas correctoras y ha alcanzado la edad adulta. Estos pacientes plantean frecuentes problemas por la diversidad de lesiones residuales y secuelas anatómicas, hemodinámicas y electrofisiológicas que presentan.

El cuidado correcto de los supervivientes de una operación de cardiopatía congénita requiere que el médico conozca los detalles de la malformación antes de la intervención, preste una meticulosa atención a los detalles del procedimiento quirúrgico y conozca las lesiones residuales posoperatorias (lesiones no corregidas o sólo de modo parcial), las secuelas (lesiones causadas por la cirugía) y las complicaciones potenciales de la intervención. Con excepción de la ligadura y división del conducto arterioso no complicado, casi todos los demás procedimientos quirúrgicos de una malformación dejan o causan alguna anomalía cardiaca y circulatoria, que puede ser trivial o importante. La ecocardiografía transesofágica intraoperatoria ayuda al diagnóstico de las lesiones no sospechadas, control de la reparación, verificación de los resultados satisfactorios u orientación de las reparaciones futuras. Por tanto, incluso cuando los resultados se consideren clínicamente buenos o excelentes, es recomendable la vigilancia posoperatoria a largo plazo.

Las intervenciones que afectan de forma importante a las aurículas, como el cierre de una comunicación interauricular o la reparación de un drenaje venoso pulmonar anómalo total o parcial, o la corrección de una transposición completa de las grandes arterias (operaciones de Mustard o Senning), pueden causar años después disfunción del nódulo sinusal o auriculoventricular, o arritmias auriculares (en especial el aleteo auricular). La cirugía intraventricular también puede originar consecuencias electrofisiológicas, incluso un bloqueo completo que precise la inserción de un marcapasos para evitar la muerte súbita. Además, pueden aparecer problemas valvulares al cabo de un cierto tiempo después de la intervención. Un ejemplo es la estenosis progresiva de una válvula aórtica bicúspide inicialmente no obstructiva en un paciente sometido a corrección de una coartación. Estas válvulas aórticas también pueden ser asiento de una endocarditis infecciosa. Tras la reparación de un defecto del tabique del *ostium primum*, la válvula mitral hendida puede hacerse progresivamente insuficiente. La insuficiencia tricuspídea de los pacientes intervenidos de tetralogía de Fallot también puede progresar cuando no se ha liberado adecuadamente la obstrucción infundibular del ventrículo derecho en la cirugía inicial. En muchos casos de modificación quirúrgica de la cardiopatía congénita, liberación inadecuada de una lesión obstructiva, una lesión con flujo retrógrado residual o un cortocircuito residual, provocan o aceleran los signos y síntomas clínicos de disfunción miocárdica. A pesar de una buena reparación hemodinámica, muchos pacientes con un ventrículo derecho subaórtico sufren una descompensación ventricular derecha con signos de "insuficiencia cardiaca izquierda". Muchos pacientes, sobre todo los que han padecido cianosis durante muchos años antes de la intervención, presentan una alteración previa de la función ventricular por la malformación original.

Una categoría final de problemas posoperatorios son los planteados por las prótesis valvulares, parches o conductos. Los riesgos particulares de estos pacientes son la endocarditis infecciosa, formación de trombos, degeneración prematura y calcificación de los materiales protésicos. Hay muchos pacientes que necesitan conductos extracardiacos para corregir funcionalmente la circulación y a menudo para transportar la sangre desde la aurícula o ventrículo derecho a los pulmones. Estos conductos pueden obstruirse, y si contienen una prótesis valvular, ésta puede sufrir calcificación y engrosamiento progresivos.

LECTURAS ADICIONALES

Attie F et al: Surgical treatment for secundum atrial septal defects in patients >40 years old. A randomized clinical trial. J Am Coll Cardiol 38:2035, 2001

Bashore T: Adult congenital heart disease: Right venticular outflow tract lesions. Circulation 115:1933, 2007

Child JS: Transthoracic and transesophageal echocardiographic imaging: Anatomic and hemodynamic assessment, in *Congenital Heart Disease in Adults*, 2d ed, JK Perloff, JS Child (eds), Philadelphia, Saunders, 1998

Fedak PWM et al: Clinical and pathophysiological implications of a bicuspid aortic valve. Circulation 106:900, 2002

Lewin MB, Otto CM: The bicuspid aortic valve: Adverse outcomes from infancy to old age. Circulation 111:832, 2005

Marshall AC, Lock JE: Leaving neverland: A randomized trial for coarctation shows pediatric interventional cardiology is growing up. Circulation 111:3347, 2005

Salehian O et al: Improvements in cardiac form and function after transcatheter closure of secundum atrial septal defects. J Am Coll Cardiol 45:499, 2005

Warnes CA: The adult with congenital heart disease: born to be bad? J Am Coll Cardiol 46:1, 2005

———: Bicuspid aortic valve and coarctation: Two villains part of a diffuse problem. Heart 89:965, 2003

Webb G et al: Congenital heart disease, in: *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*, 7th ed, Zipes D et al (eds), Philadelphia, Elsevier Saunders, 2005

Wu JC, Child JS: Common congenital heart disorders in adults. Curr Probl Cardiol 29:641, 2004

230 Cardiopatías valvulares

Patrick O'Gara, Eugene Braunwald

La utilidad de la exploración física en la valoración de pacientes con valvulopatía cardiaca también se revisa en los capítulos e8 y 220; la electrocardiográfica (ECG) en el capítulo 221, la ecocardiografía y otras técnicas de imagen sin penetración corporal en el capítulo 222 y el cateterismo y ecografía cardiacos en el capítulo 223.

ESTENOSIS MITRAL

CAUSAS Y ANATOMÍA PATOLÓGICA

La fiebre reumática es la principal causa de estenosis mitral (*mitral stenosis*, MS) (cuadro 230-1). Otras causas menos comunes de obstrucción de la salida de la aurícula izquierda incluyen estenosis valvular mitral congénita, corazón triauricular, calcificación del anillo mitral con extensión a las valvas, lupus eritematoso generalizado, artritis reumatoide, mixoma de la aurícula izquierda y endocarditis infecciosa con vegetaciones grandes. La estenosis mitral pura o predominante ocurre en casi 40% de los pacientes con cardiopatía reumática y antecedente de fiebre reumática (cap. 315). En otros pacientes con cardiopatía reumática, grados menores de estenosis mitral pueden acompañarse de insuficiencia mitral (*mitral regurgitation*, MR) y valvulopatía aórtica. Con las reducciones en la incidencia de fiebre reumática aguda, en particular en climas templados y en países desarrollados, la incidencia de MS ha disminuido en forma considerable en los últimos decenios. No obstante, permanece como un problema importante en países pobres, en especial en los ubicados en climas tropicales y semitropicales (véase más adelante en este capítulo).

En la MS reumática, las valvas están engrosadas de forma difusa por tejido fibroso o depósitos calcificados. Las comisuras mitrales se fusionan, las cuerdas tendinosas se fusionan y acortan, y las valvas se tornan rígidas; todos estos cambios, provocan a su vez un estrechamiento del vértice valvular en forma de embudo (boca de pez). Aunque la lesión inicial es reumática, los cambios posteriores se deben a un proceso inespecífico a consecuencia del traumatismo al que está sometida la válvula al alterarse el flujo sanguíneo por la deformidad inicial. La calcificación de la válvula mitral estenótica inmoviliza las valvas y estrecha el orificio aún más. La formación de trombos y la embolia arterial pueden originarse de la calcificación valvular en sí misma, pero en pacientes con fibrilación auricular (*atrial fibrillation*, AF) los trombos se originan con mayor frecuencia en la aurícula izquierda (*left atrium*, LA) dilatada, en particular en la orejuela auricular izquierda.

FISIOPATOLOGÍA

En los adultos normales, el orificio de la válvula mitral mide de 4 a 6 cm^2. Cuando existe una obstrucción importante, es decir, cuando el orificio mide menos de 2 cm^2, el flujo sólo puede pasar de la aurícula al ventrículo izquierdo si es impulsado por un gradiente de presión auriculoventricular anormalmente elevado (véase fig. 223-2), lo que constituye el dato hemodinámico esencial de la estenosis mitral. Cuando el orificio mitral está reducido a <1 cm^2, lo que a veces se denomina MS "grave", se necesita una presión en la aurícula izquierda de aproximadamente 25 mmHg para mantener el gasto cardiaco (*cardiac*

CUADRO 230-1 PRINCIPALES CAUSAS DE VALVULOPATÍA CARDIACA

Lesión valvular	Causas
Estenosis mitral	Fiebre reumática
	Congénitas
	Calcificación grave del anillo mitral
	SLE, RA
Insuficiencia mitral	Agudas
	Endocarditis
	Rotura de los músculos papilares (después de infarto miocárdico)
	Traumatismo
	Rotura de las cuerdas/valva flácida (MVP, IE)
	Crónicas
	Mixomatosa (MVP)
	Fiebre reumática
	Endocarditis
	Calcificación anular mitral
	Congénita (hendidura, conducto AV)
	HOCM con SAM
	Isquémica (remodelamiento del LV)
	Miocardiopatía dilatada
Estenosis aórtica	Congénita (bicuspídea, unicuspídea)
	Calcificación degenerativa
	Fiebre reumática
Insuficiencia aórtica	Valvular
	Congénita (bucuspídea)
	Endocarditis
	Fiebre reumática
	Mixomatosa (prolapso)
	Traumática
	Sífilis
	Espondilitis anquilosante
	Enfermedad de la raíz aórtica
	Disección aórtica
	Degeneración quística de la capa media
	Síndrome de Marfan
	Válvula aórtica bicúspide
	Aneurisma familiar no sindrómico
	Aortitis
	Hipertensión
Estenosis tricuspídea	Reumática
	Congénita
Insuficiencia tricuspídea	Primaria
	Reumática
	Endocarditis
	Mixomatosa (TVP)
	Carcinoide
	Congénita (anomalía de Ebstein)
	Traumática
	Lesión de los músculos papilares (después de infarto miocárdico)
	Secundaria
	Dilatación de ventrículo derecho y del anillo tricúspide
	Múltiples causas de aumento de tamaño del ventrículo derecho (p. ej., hipertensión pulmonar de larga evolución)
	Marcapasos crónico en el vértice del ventrículo derecho
Estenosis pulmonar	Congénita
	Carcinoide
Insuficiencia pulmonar	Valvulopatía
	Congénita
	Después de vagotomía
	Endocarditis
	Aumento de tamaño del anillo valvular
	Hipertensión pulmonar
	Dilatación idiopática
	Síndrome de Marfan

Nota: AV, auriculoventricular; HOCM, miocardiopatía hipertrófica obstructiva; IE, endocarditis infecciosa (*infective endocarditis*); LV, ventrículo izquierdo (*left ventricular*); MVP, prolapso de la válvula mitral; RA, artritis reumatoide; SAM, movimiento anterior sistólico de la valva anterior de la válvula mitral (*systolic anterior motion*); SLE, lupus eritematoso generalizado (*systemic lupus erythematosus*); TVP, prolapso de la válvula tricúspide (*tricuspid valve prolapse*).

output, CO) normal. El incremento de la presión venosa pulmonar y de la presión de enclavamiento de la arteria pulmonar (*pulmonary arterial*, PA) reduce la elasticidad pulmonar y produce disnea de esfuerzo. Los episodios iniciales de disnea suelen desencadenarse por situaciones clínicas que aumentan el flujo a través del orificio mitral y elevan aún más la presión en la aurícula izquierda (véase más adelante en este capítulo).

Para valorar la gravedad de la obstrucción es esencial medir el gradiente de presión transvalvular y la velocidad del flujo (cap. 223). Esta última no sólo depende del gasto cardiaco, sino también de la frecuencia cardiaca. Un incremento de esta última acorta la duración de la diástole, en proporción, más que la de la sístole y disminuye el tiempo disponible para el flujo a través de la válvula mitral. Por tanto, para un determinado nivel de gasto cardiaco, la taquicardia aumenta el gradiente transvalvular y eleva más la presión en la aurícula izquierda. Estas mismas consideraciones rigen para la estenosis tricuspídea.

En la estenosis mitral aislada la presión diastólica del ventrículo izquierdo y la fracción de expulsión (*ejection fraction*, EF) son normales. En la estenosis mitral con ritmo sinusal, el trazo de la presión de enclavamiento (en cuña) elevada de la aurícula izquierda y la arteria pulmonar exhibe una contracción auricular prominente (onda *a*) y un descenso gradual de la presión después de la abertura mitral (descenso *y*) (véase la fig. 223-2). En la estenosis mitral apretada y cuando aumenta considerablemente la resistencia vascular pulmonar, la presión de la arteria pulmonar (*pulmonary arterial pressure*, PAP) se eleva durante el reposo y aún más durante el ejercicio, originando elevación secundaria de la presión y volumen del ventrículo derecho (*right ventricle*, RV) al final de la diástole.

Gasto cardiaco. En pacientes con estenosis mitral moderadamente apretada (orificio mitral de 1.0 a 1.5 cm^2), el gasto cardiaco es normal o casi durante el reposo pero se eleva de manera subnormal durante el ejercicio. En pacientes con MS grave (área de la válvula <1.0 cm^2), especialmente aquellos con resistencia vascular pulmonar exagerada, el gasto cardiaco es subnormal en el reposo y no se eleva o incluso desciende durante la actividad.

Hipertensión pulmonar. Las manifestaciones clínicas y hemodinámicas de la estenosis mitral dependen en gran medida del nivel de la presión arterial pulmonar. La hipertensión pulmonar es consecuencia de: 1) transmisión retrógrada pasiva de la elevada presión en la aurícula izquierda; 2) constricción arteriolar pulmonar, posiblemente desencadenada por hipertensión en la aurícula izquierda e hipertensión pulmonar venosa (hipertensión pulmonar reactiva); 3) edema intersticial de las paredes de los pequeños vasos pulmonares, y 4) presencia de cambios obliterativos orgánicos en el lecho vascular pulmonar. La hipertensión pulmonar grave causa insuficiencia tricuspídea (*tricuspid regurgitation*, TR) y pulmonar (*pulmonic regurgitation*, PR), así como insuficiencia cardiaca derecha.

SÍNTOMAS

En los climas templados, el periodo de latencia entre el episodio inicial de carditis reumática (en los casos, cada vez más raros, en que se puede obtener una historia de tal episodio) y la aparición de los síntomas de estenosis mitral, suele ser del orden de dos decenios; la mayoría de los pacientes comienzan a notar la incapacidad en el cuarto decenio de la vida. Los estudios realizados antes del desarrollo de la valvulotomía mitral revelaron que una vez que el paciente presenta síntomas importantes de estenosis mitral, tiene lugar una progresión continua de la enfermedad, y la muerte sobreviene en dos a cinco años.

En pacientes cuyos orificios mitrales o lo suficientemente grandes para dar cabida a un flujo sanguíneo normal, con elevaciones leves de la presión auricular izquierda, las elevaciones notables de esta presión conducen a disnea y tos que pueden tener su origen en cambios súbitos en la frecuencia cardiaca, estado de volumen circulante o gasto cardiaco, así como por ejercicio intenso, excitación, fiebre, anemia grave, AF paroxística y otras taquicardias, relaciones sexuales, embarazo y tirotoxicosis. Conforme progresa la MS, grados menores de tensión precipitan disnea, lo que limita las actividades cotidianas del paciente y se desarrollan ortopnea y disnea paroxística nocturna. El desarrollo de AF permanente a menudo señala el punto en el cual la evolución del paciente por lo general se asocia con aumento en la tasa de progreso de los síntomas.

La *hemoptisis* (cap. 34) obedece a la rotura de las conexiones venosas entre el sistema pulmonar y bronquial, secundarias a hipertensión pulmonar venosa. Es más frecuente en los pacientes con incremento de la presión auricular izquierda sin elevación marcada de la resistencia vascular pulmonar, y casi nunca es letal. Una causa importante de morbilidad y mortalidad tardías en el curso de la estenosis mitral son las *embolias pulmonares recurrentes* (cap. 256), a veces con infarto. Las *infecciones pulmonares*, es decir, bronquitis, bronconeumonía y neumonía lobular, suelen complicar la estenosis mitral no tratada, en especial durante los meses de invierno. La *endocarditis infecciosa* (cap. 118) es rara en la estenosis mitral pura.

Cambios pulmonares. Además de los cambios del lecho vascular pulmonar ya mencionados, en la estenosis mitral es frecuente el engrosamiento fibroso de las paredes de los alvéolos y de los capilares pulmonares. Se reducen la capacidad vital, la capacidad pulmonar total, la capacidad inspiratoria máxima y

la captación de oxígeno por unidad ventilatoria (cap. 246). La distensibilidad pulmonar disminuye conforme aumenta la presión capilar pulmonar durante el ejercicio.

Trombos y émbolos. Los *trombos* pueden formarse en la aurícula izquierda, en particular en las orejuelas auriculares aumentadas de tamaño en pacientes con estenosis mitral. La embolia sistémica, cuya incidencia se encuentra entre 10 y 20%, ocurre con mayor frecuencia en pacientes con fibrilación auricular, pacientes de edad avanzada y en individuos con reducción del gasto cardiaco. No obstante, la embolia sistémica puede ser una característica presente en otros pacientes asintomáticos con estenosis mitral leve.

SIGNOS FÍSICOS

(Véanse también los **caps. e8** y 220.)

Inspección y palpación. Algunos pacientes con estenosis mitral grave presentan rubor malar y cara congestionada y cianótica. El pulso venoso yugular muestra ondas *a* prominentes debidas a una enérgica sístole auricular derecha en los pacientes con ritmo sinusal e hipertensión pulmonar importante o estenosis tricuspídea (*tricuspid stenosis*, TS) asociada. La presión arterial sistémica suele ser normal o ligeramente baja. En el reborde esternal izquierdo se palpa un choque de punta del ventrículo derecho que indica agrandamiento del mismo. A menudo se detecta en la punta un frémito diastólico, cuando el paciente está en decúbito lateral izquierdo.

Auscultación. El primer ruido cardiaco (S_1) por lo general se acentúa y se retrasa un poco. El componente pulmonar del segundo ruido cardiaco (P_2) a menudo se acentúa y los dos componentes del segundo ruido cardiaco (S_2) presentan desdoblamiento estrecho. El chasquido de abertura (*opening snap*, OS) de la válvula mitral se ausculta mejor durante la espiración o justo por dentro del vértice cardiaco. Este ruido por lo general se continúa con el que se genera del cierre de la válvula aórtica (A_2) en 0.05 a 0.12 s. El intervalo entre A_2 y OS tiene una relación inversamente proporcional con la gravedad de la estenosis mitral. El OS se continúa con un soplo de tono alto, con retumbo diastólico, que se ausculta mejor en el vértice del corazón con el paciente en decúbito lateral izquierdo (fig. 220-4*B*). Se acentúa con el ejercicio leve (p. ej., unas cuantas sentadillas) realizadas precisamente antes de la auscultación. En términos generales, la duración del soplo se correlaciona con la gravedad de la estenosis en pacientes con conservación del gasto cardiaco. En pacientes con ritmo sinusal, el soplo a menudo reaparece o se torna más intenso durante la sístole auricular (acentuación presistólica). En pacientes con estenosis mitral pura habitualmente se oyen soplos sistólicos suaves (grado I o II/VI) en la punta o a lo largo del reborde esternal izquierdo, que no significan necesariamente la presencia de insuficiencia mitral. Algunas personas con estenosis mitral e insuficiencia ventricular derecha sufren hepatomegalia, edemas maleolares, ascitis, así como derrame pleural, especialmente en la cavidad derecha.

Lesiones asociadas. Con hipertensión pulmonar grave, puede auscultarse un soplo pansistólico producido por insuficiencia tricuspídea funcional a lo largo del borde izquierdo del esternón. Este soplo suele ser más intenso durante la inspiración y disminuye durante la espiración forzada (signo de Carvallo). Cuando hay una reducción notable en el gasto cardiaco en casos de estenosis mitral, los datos típicos en la auscultación incluyen retumbo diastólico que podría no ser detectable (estenosis mitral silenciosa), pero puede reaparecer conforme se restablece la compensación. El *soplo de Graham Steell* consiste en un soplo que se ausculta sobre el borde izquierdo del esternón, en forma de un soplo de insuficiencia pulmonar de tono alto, diastólico y con reducción gradual de tipo soplante que es consecuencia de la dilatación del anillo de la válvula pulmonar y ocurre en pacientes con valvulopatía mitral e hipertensión pulmonar grave. El soplo puede ser indistinguible del que se produce con mayor frecuencia por insuficiencia aórtica (*aortic regurgitation*, AR) aunque puede incrementarse en intensidad con la inspiración y se acompaña de un ruido P2 intenso.

ESTUDIO DE LABORATORIO

Electrocardiograma. En la estenosis mitral con ritmo sinusal, la onda P suele sugerir agrandamiento de la aurícula izquierda (véase la fig. 221-8). Cuando existe hipertensión pulmonar grave o la estenosis tricuspídea complica la estenosis mitral y se detecta agrandamiento de la aurícula derecha (*right atrial*, RA), esta onda puede ser alta y picuda en la derivación II y positiva en V_1. El complejo QRS a menudo resulta normal. Sin embargo, cuando existe hipertensión pulmonar grave, se suele encontrar desviación del eje a la derecha e hipertrofia del ventrículo derecho.

Ecocardiografía. (Véase también el cap. 222.) La ecocardiografía bidimensional transtorácica (*transthoracic two-dimensional echocardiography*, TTE) con imágenes de flujo Doppler en color y la ecocardiografía Doppler proporcionan información muy importante, como el cálculo del gradiente transvalvular y del tamaño del orificio mitral, la presencia y gravedad de la insuficiencia acompañante, grosor y grado de restricción de las valvas, distorsión del aparato subvalvular e idoneidad anatómica para proceder a una valvulotomía mitral con globo ([*percutaneous mitral balloon valvotomy*, PMBV]; véase más adelante). Además, la ecocardiografía permite valorar el tamaño de las cavidades cardiacas, calcular la función del ventrículo izquierdo, calcular la presión de la arteria pulmonar (*pulmonary artery pressure*, PAP) y buscar la presencia y valorar la gravedad de otras lesiones valvulares. La ecocardiografía transesofágica (*transesophageal echocardiography*, TEE) ofrece mejores imágenes y se debe utilizar cuando la imagen transtorácica no es de utilidad para guiar el tratamiento. La TEE está especialmente indicada para descartar la presencia de trombo en la aurícula izquierda antes de valvulotomía mitral con globo.

Radiología. Los cambios más precoces consisten en el enderezamiento del borde izquierdo de la silueta cardiaca, prominencia de las arterias pulmonares principales, dilatación de las venas pulmonares del lóbulo superior y desplazamiento del esófago hacia atrás por el agrandamiento de la aurícula izquierda. Las líneas B de Kerley son líneas finas, densas, opacas y horizontales, más llamativas en los campos pulmonares inferiores y medios, causadas por distensión de los tabiques interlobulillares y linfáticos y por edema cuando la presión media de la aurícula izquierda en reposo es superior a 20 mmHg, aproximadamente.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Al igual que la estenosis mitral, la insuficiencia mitral también puede acompañarse de un soplo diastólico prominente en la punta, pero en ésta el soplo comienza un poco después que en la estenosis mitral y casi siempre existen datos de hipertrofia del ventrículo izquierdo. La presencia de un soplo pansistólico apical con intensidad cuando menos de grado III/VI además de S_3 sugiere la posibilidad de insuficiencia mitral concomitante. De la misma forma, el soplo sistólico apical leve se asocia con AR grave (*soplo de Austin Flint*) que puede confundirse con estenosis mitral, pero puede diferenciarse porque no se intensifica antes de la sístole. La TS ocurre rara vez en ausencia de estenosis mitral, y puede ocultar muchas de las características clínicas de la MS o cursar asintomático.

La *comunicación interauricular* (cap. 229) se confunde en ocasiones con estenosis mitral; en ambas aparecen datos clínicos, electrocardiográficos y radiográficos de agrandamiento ventricular derecho y acentuación de la trama vascular pulmonar. No obstante, la ausencia de agrandamiento auricular izquierdo y de líneas B de Kerley, así como el desdoblamiento fijo de S_2 hablan a favor de comunicación interauricular.

Algunas veces un *mixoma de la aurícula izquierda* (cap. 233) obstruye el vaciamiento de la aurícula izquierda, originando disnea, un soplo diastólico y cambios hemodinámicos similares a los de la estenosis mitral. Sin embargo, los pacientes con un mixoma suelen mostrar datos sugestivos de alguna enfermedad generalizada, como pérdida de peso, fiebre, anemia, embolias sistémicas y elevación de IgG e interleucina 6 (IL-6) séricas. Los datos en la auscultación varían con la posición del cuerpo y el diagnóstico se establece al demostrar la presencia de una tumoración característica en la aurícula izquierda por ecocardiografía bidimensional transtorácica.

CATETERISMO CARDIACO

El cateterismo de las cavidades derechas e izquierdas del corazón puede ser de utilidad cuando existe discrepancia entre los datos clínicos y los de TTE que no pueden resolverse con TEE o con resonancia magnética cardiaca (*cardiac magnetic resonance*, CMR). La experiencia creciente con CMR para la valoración de pacientes con valvulopatía cardiaca puede disminuir la necesidad de cateterismo con penetración corporal. El cateterismo es útil para valorar las lesiones asociadas como estenosis aórtica (*aortic stenosis*, AS) y AR. El cateterismo y arteriografía coronaria no suelen ser necesarios para facilitar la decisión con respecto a la intervención quirúrgica en pacientes jóvenes con datos típicos de obstrucción grave en la exploración física y en la TTE. En varones mayores de 45 años de edad, mujeres de más de 55 años de edad y en pacientes jóvenes con factores de riesgo coronario, en especial aquellos con resultados positivos en las pruebas de esfuerzo o sin penetración corporal en busca de isquemia miocárdica, se recomienda la angiografía coronaria en el preoperatorio para detectar a enfermos con obstrucciones coronarias críticas que deberían ser sometidos a procedimientos de derivación al momento de la operación. La angiografía por tomografía computadorizada (*computed tomography angiography*, CTA) (cap. 222) se utiliza hoy en día en algunos centros para la detección

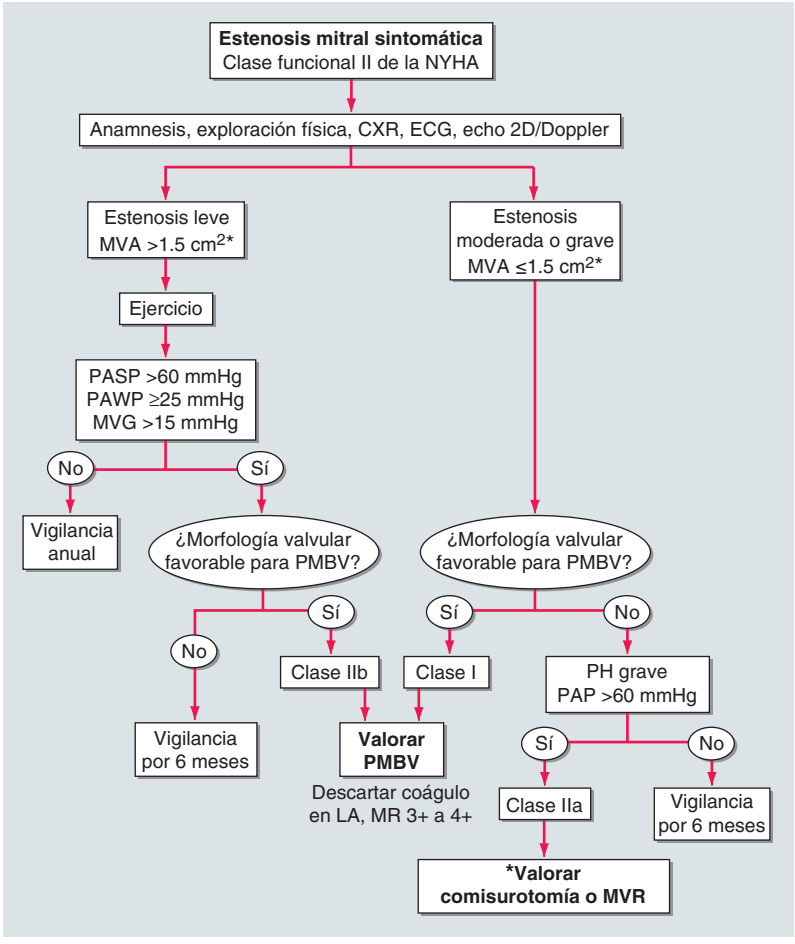

FIGURA 230-1. Estrategias terapéuticas para pacientes con estenosis mitral y síntomas leves. *Existe controversia si los pacientes con estenosis mitral grave (MVA <1.0 cm^2) e hipertensión pulmonar (*pulmonary hypertension*, PH) grave (PASP >60 mmHg) deben ser sometidos a valvulotomía percutánea con globo de la válvula mitral (PMBV) o a sustitución de la válvula mitral (MVR) para prevenir la insuficiencia ventricular derecha. CXR, radiografía torácica (*chest x-ray*); ECG, electrocardiograma; Echo, ecocardiografía (*echocardiography*); LA, aurícula izquierda; MR, insuficiencia mitral; MVA, área de la válvula mitral (*mitral valve area*); MVG gradiente, en promedio de presión de la válvula mitral (*mitral valve pressure gradient*); NYHA, *New York Heart Association*; PASP, presión sistólica en la arteria pulmonar (*pulmonary artery systolic pressure*); PAWP, presión de enclavamiento en la arteria pulmonar (*pulmonary artery wedge pressure*); 2D, bidimensional. *(Tomado de Bonow et al.)*

preoperatoria de arteriopatía coronaria (*coronary artery disease*, CAD) en pacientes con valvulopatía cardiaca. El cateterismo con ventriculografía de las cavidades izquierdas del corazón también está indicado en la mayoría de pacientes que serán sometidos a PMBV o que tienen antecedente de cirugía de la válvula mitral y aquellos que desarrollan síntomas graves, si persisten las dudas después de haber realizado TTE y ecocardiografía bidimensional transtorácica.

℞ ESTENOSIS MITRAL

(Fig. 230-1.)

Es importante que los pacientes con alto riesgo para estenosis mitral reciban profilaxis con penicilina para infecciones por estreptococo hemolítico beta del grupo A (cap. 315) a fin de prevenir la fiebre reumática **(cuadro 230-2)**. Las recomendaciones para la profilaxis de endocarditis infecciosa se cambiaron en fechas recientes. En pacientes sintomáticos por lo general ocurre cierta mejoría con la restricción del consumo de sodio y con dosis de mantenimiento de diuréticos por vía oral. Los digitálicos por lo general no son beneficiosos en pacientes con estenosis mitral y ritmo sinusal, pero son de utilidad para reducir la frecuencia ventricular en pacientes con AF. Los bloqueadores beta y los antagonistas de los canales del calcio que no pertenecen al grupo de dihidropiridinas (p. ej., verapamilo o diltiazem) también son de utilidad en esta situación. Debe administrarse warfarina por tiempos indefinidos para obtener cifras de razón internacional normalizada (*international normalized ratio*, INR) de 2 a 3 a pacientes con estenosis mitral que tienen AF o antecedente de tromboembolia. El uso habitual de warfarina en pacientes con ritmo sinusal y aumento de tamaño de aurícula izquierda (dimensión máxima >5.5 cm) con o sin contraste sónico es un tema de mayor controversia.

Si la AF es de reciente inicio en pacientes cuya MS no es lo suficientemente grave para indicar PMBV o comisurotomía quirúrgica, está indicada la reversión a ritmo sinusal por medios farmacológicos o por el electrochoque. Por lo general la cardioversión debe llevarse a cabo después de que el paciente ha recibido tratamiento anticoagulante por al menos tres semanas consecutivas hasta una INR terapéutica. Si la cardioversión está indicada con mayor urgencia, entonces se administra heparina intravenosa y se realiza TEE para descartar la presencia de trombo en la aurícula izquierda antes del procedimiento. Las conversiones a ritmo sinusal rara vez tienen éxito o se mantienen por periodos prolongados en pacientes con MS grave, en particular para aquellos en los cuales la aurícula izquierda está muy aumentada de volumen o en aquellos en quienes la AF ha estado presente por más de un año.

VALVULOTOMÍA MITRAL. A menos que existan contraindicaciones, está indicada la valvulotomía mitral en pacientes sintomáticos [clases funcionales II a IV de la *New York Heart Association* (NYHA)] con MS aislada cuyo orificio valvular efectivo (área valvular) sea casi <1.0 cm^2/m^2 de superficie corporal o <1.5 cm^2 en adultos de tamaño normal. Puede llevarse a cabo la valvulotomía mitral por medio de dos técnicas: PMBV y valvulotomía quirúrgica. En la PMBV **(figs. 230-2** y **230-3)** se dirige un catéter a la aurícula izquierda por medio de punción a través del tabique y se dirige un globo a través de la válvula, el cual se infla en el orificio valvular. Los pacientes ideales tienen valvas relativamente flexibles con poco o ningún depósito de calcio en las comisuras. Además, no debe existir cicatrización significativa de las estructuras subvalvulares ni engrosamiento, además de que no deben existir trombos en la aurícula izquierda. Los resultados a corto y largo plazos con este procedimiento en pacientes apropiados son similares a los que se obtienen con valvulotomía quirúrgica, pero con menor morbilidad y una tasa más baja de mortalidad en el periodo cercano al procedimiento. La supervivencia sin complicaciones en pacientes jóvenes (menores de 45 años de edad) con valvas flexibles es excelente, con tasas de hasta 80 a 90% en tres a siete años. Por tanto, la PMBV se ha convertido en el procedimiento preferido para tales pacientes cuando puede realizarse por un operador experto en centros que realizan el procedimiento con gran frecuencia.

La ecocardiografía transtorácica es de utilidad para identificar a pacientes adecuados para el procedimiento percutáneo, y se realiza TEE en forma sistemática para excluir la presencia de trombos en aurícula izquierda. Se ha desarrollado una "calificación ecocardiográfica" para guiar la toma de decisiones. La calificación toma en consideración el grado de engrosamiento de las valvas, calcificación y movilidad así como la extensión del engrosamiento subvalvular. Una calificación baja predice una mayor probabilidad de éxito en la valvulotomía mitral con globo.

CUADRO 230-2 TRATAMIENTO MÉDICO DE LA CARDIOPATÍA VALVULAR

Lesión	Control de los síntomas	Evolución
Estenosis mitral	Bloqueadores beta, antagonistas de los canales del calcio que no pertenecen al grupo de las dihidropiridinas o digoxina para controlar la frecuencia cardiaca en casos de AF; cardioversión para AF de inicio reciente y HF; diuréticos para HF	Warfarina para AF o para tromboembolia; penicilina para profilaxis de RF
Insuficiencia mitral	Diuréticos para HF	Warfarina para AF o tromboembolia
	Vasodilatadores para MR aguda	Vasodilatadores para HTN
Estenosis aórtica	Diuréticos para HF	Sin tratamiento demostrado
Insuficiencia aórtica	Diuréticos y vasodilatadores para HF	Vasodilatadores para HTN

Nota: se recomienda la profilaxis con antibióticos con base en las guías actuales de la *American Heart Association*. Para pacientes con estas formas de valvulopatía cardiaca, está indicada la profilaxis cuando existe el antecedente de endocarditis. La insuficiencia cardiaca es indicación para el tratamiento quirúrgico percutáneo; y las recomendaciones aquí mostradas corresponden al tratamiento a corto plazo antes de la corrección definitiva de las lesiones valvulares. Para pacientes cuyas enfermedades simultáneas impiden la operación, el tratamiento médico mostrado puede continuarse con base en las guías disponibles para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca. Véase texto.

Abreviaturas: AF, fibrilación auricular; HF, insuficiencia cardiaca (*heart failure*); HTN, hipertensión sistémica; RF, fiebre reumática.

Fuente: adaptado de NA Boon, P Bloomfield: The medical management of valvular heart disease. Heart 87:395, 2002, con autorización.

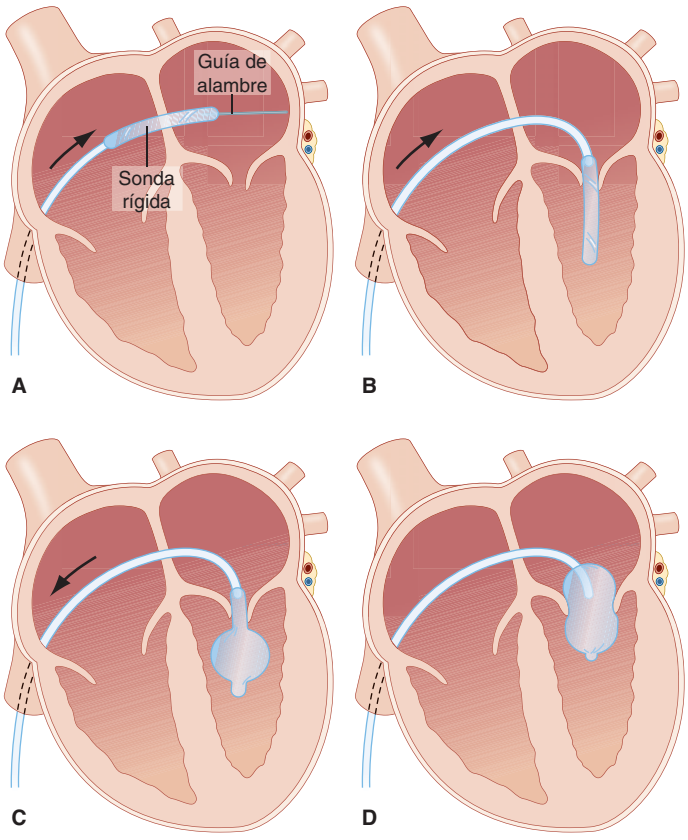

FIGURA 230-2. Técnica Inoue con globo para la valvulotomía mitral. *A.* Después de la punción transeptal, el catéter con el globo desinflado se hace avanzar a través del tabique interauricular, más tarde a través de la válvula mitral y hacia el ventrículo izquierdo. ***B.*** El globo se infla en forma gradual en el interior del orificio mitral.

En individuos en los cuales no es posible la PMBV o ésta no tuvo éxito, o en muchos pacientes con una nueva estenosis después de una valvulotomía "abierta", por lo general es necesario realizar derivación cardiopulmonar. Además de abrir las comisuras de las valvas, es importante romper cualquier fusión subvalvular de los músculos papilares y las cuerdas tendinosas y eliminar grandes depósitos de calcio, lo que mejora la función valvular, así como la eliminación de los trombos auriculares. La tasa de mortalidad perioperatoria es cercana a 2 por ciento.

La valvulotomía exitosa se define por una reducción de 50% en el gradiente promedio de la válvula mitral y la duplicación en el área de la válvula mitral. La valvulotomía exitosa, ya sea con globo o con cirugía, por lo común produce mejoría notable en los síntomas y en los parámetros hemodinámicos y prolonga la supervivencia. No obstante, no hay evidencia de que el procedimiento mejore el pronóstico de pacientes con trastorno ligero o no funcional. Por tanto, a menos que haya ocurrido embolia sistémica recurrente o hipertensión pulmonar grave (presión sistólica arterial pulmonar >50 mmHg en reposo o >60 mmHg durante el esfuerzo), *no* se recomienda la valvulotomía para pacientes asintomáticos o que tienen estenosis leve (área de válvula mitral >1.5 cm^2). Cuando hay poca mejoría de los síntomas después de la valvulotomía, es probable que el procedimiento sea ineficaz, induzca insuficiencia mitral, o se asocie con enfermedad valvular o miocárdica. Casi 50% de los pacientes sometidos a valvulotomía mitral quirúrgica necesitan de intervención en 10 años. En mujeres embarazadas con estenosis mitral la valvulotomía debe llevarse a cabo si ocurre congestión pulmonar pese al tratamiento médico intensivo. La PMBV es la estrategia preferida en este sentido y se realiza con TEE con poca o ninguna exposición a las radiaciones.

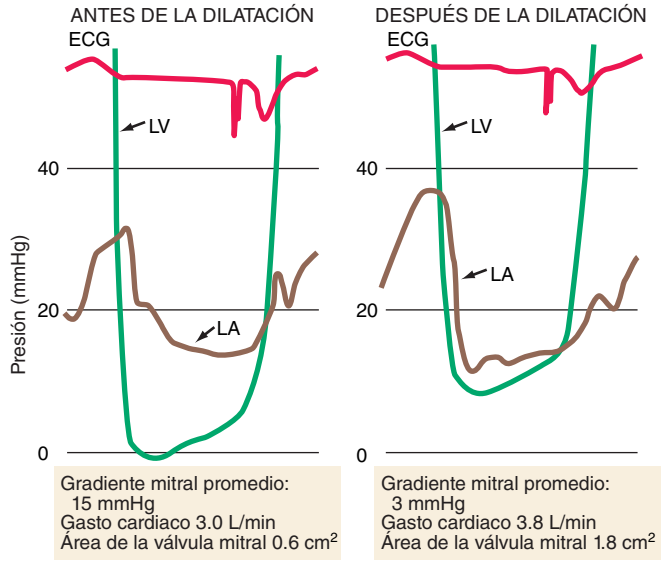

FIGURA 230-3. Presión simultánea de la aurícula izquierda (LA) y del ventrículo izquierdo (LV) tras la valvuloplastia mitral con globo (PMBV) practicada a un paciente con estenosis mitral grave. *(Cortesía de Raymond G. McKay, MD; con autorización.)*

CUADRO 230-3 TASAS DE MORTALIDAD DESPUÉS DE CIRUGÍA VALVULAR[a]

Operación	Cifras	Mortalidad quirúrgica (%)
AVR (aislada)	12 501	2.8
MVR (aislada)	3 788	5.3
AVR + CAB	12 748	5.2
MVR + CAB	2 683	10.3
AVR + MVR	1 018	8.8
MVP	3 982	1.0
MVP + CAB	4 293	7.0
Cirugía TV	4 358	9.6
Cirugía PV	432	5.2

[a] Los datos corresponden al año 2004, en el cual 594 sitios reportaron un total de 232 050 procedimientos. Los datos se encuentran disponibles en la *Society of Thoracic Surgeons* en *http://www.sts.org/sections/stsnationaldatabase/publications/executive/article.html.*
Abreviaturas: AVR, reemplazo valvular aórtico; CAB, derivación arterial coronaria (*coronary artery bypass*); MVR, sustitución de válvula mitral; MVP, reparación de válvula mitral (*mitral valve repair*); cirugía TV (*tricuspid valve*) reparación y sustitución de válvula tricúspide; cirugía PV (*pulmonic valve*), reparación y sustitución de válvula pulmonar.

La sustitución de la válvula mitral (*mitral valve replacement,* MVR) es necesaria en pacientes con estenosis mitral e insuficiencia mitral significativa asociada, en quienes hay notable distorsión valvular, dada la manipulación previa por medios quirúrgicos o a través de catéter, o en quienes el cirujano no encuentra factible mejorar la función valvular de manera significativa. La MVR se realiza de manera sistemática con la conservación de las uniones de las cuerdas para mejorar la recuperación funcional del ventrículo izquierdo. Las tasas de mortalidad perioperatoria con MVR varían con la edad, función del ventrículo izquierdo, presencia de CAD y enfermedades asociadas. Son en promedio cercanas a 5%, pero son más bajas en pacientes jóvenes y pueden duplicarse en pacientes de edad avanzada con enfermedades asociadas **(cuadro 230-3)**. Existen complicaciones a largo plazo de la sustitución valvular (véase más adelante en este capítulo), pero los pacientes en quienes la valoración preoperatoria sugiere la posibilidad de que sea necesaria una MVR deben ser operados sólo si tienen estenosis mitral grave (área del orificio ≤1 cm^2) y se encuentran en la clase III de la NYHA, es decir, con síntomas con la actividad ordinaria pese al tratamiento médico óptimo. La tasa general de supervivencia a 10 años para los individuos que sobreviven a la intervención quirúrgica es cercana a 70%. El pronóstico a largo plazo empeora en pacientes con edad avanzada y en aquellos con incapacidad notable, así como depresión notable del gasto cardiaco en el preoperatorio. La hipertensión pulmonar y la disfunción del ventrículo derecho son factores de riesgo adicionales para un pronóstico adverso.

INSUFICIENCIA MITRAL

CAUSAS

La insuficiencia mitral (MR) es consecuencia de anomalías o enfermedades que afectan uno o más de los cinco componentes funcionales de la válvula mitral (valvas, anillos, cuerdas tendinosas, músculos papilares y miocardio subyacente) (cuadro 230-1). La MR aguda puede ocurrir en casos de infarto miocárdico (*myocardial infarction*, MI) con rotura de los músculos papilares (cap. 239), después de traumatismos torácicos cerrados o durante la evolución de una endocarditis infecciosa. Con el infarto miocárdico agudo, el músculo papilar posterointerno se afecta con mayor frecuencia que el músculo papilar anteroexterno, por su irrigación sanguínea característica. Puede ocurrir MR aguda transitoria durante periodos de isquemia activa y episodios de angina de pecho. La rotura de las cuerdas tendinosas puede ocasionar "MR crónica agudizada" en pacientes con degeneración mixomatosa del aparato valvular.

La MR crónica puede ser consecuencia de enfermedades reumáticas, prolapso de la válvula mitral (*mitral valve prolapse*, MVP) (véase más adelante en este capítulo), calcificación extensa del anillo mitral, defectos valvulares congénitos, miocardiopatía obstructiva hipertrófica (*hypertrophic obstructive cardiomiopathy*, HOCM) y miocardiopatía dilatada (cap. 231). La cardiopatía

reumática es causa de MR crónica en sólo 33% de los casos y ocurre con mayor frecuencia en varones. El trastorno reumático produce rigidez, deformidad y retracción de las valvas, así como fusión de las comisuras, con acortamiento, contracción y fusión de las cuerdas tendinosas. La MR relacionada con MVP y HOCM por lo general es de naturaleza dinámica. La insuficiencia mitral en HOCM ocurre como consecuencia del desplazamiento del músculo papilar anterior y movimiento anterior sistólico de la valva mitral anterior hacia el infundíbulo ventricular izquierdo estrechado. La calcificación anular es especialmente frecuente en pacientes con nefropatía avanzada y se observa con frecuencia en mujeres de edad avanzada con hipertensión y diabetes. La insuficiencia mitral ocurre como anomalía congénita (cap. 229), más a menudo como un defecto de los cojinetes endocárdicos (defectos en los cojinetes auriculoventriculares). Una hendidura en la valva mitral anterior se acompaña de defectos en el tabique auricular. La insuficiencia mitral crónica con frecuencia es ocasionada por isquemia y puede ocurrir como consecuencia de remodelamiento ventricular, desplazamiento de los músculos papilares y tensión en las valvas o con fibrosis de los músculos papilares en pacientes con infarto miocárdico cicatrizado y miocardiopatía isquémica. Mecanismos similares de dilatación anular y remodelamiento ventricular contribuyen a la insuficiencia mitral que ocurre en casi todos los pacientes con formas no isquémicas de miocardiopatía dilatada una vez que las dimensiones telediastólicas del ventrículo izquierdo alcanzan 6 centímetros.

Sin importar la causa, la insuficiencia mitral grave tiende a ser progresiva, ya que el agrandamiento de la aurícula izquierda produce tensión en la valva posterior, separándola del orificio y agravando así la disfunción valvular. De la misma forma, la dilatación del ventrículo izquierdo aumenta la insuficiencia, que a su vez agranda aún más la aurícula y ventrículo izquierdos, causando rotura de las cuerdas tendinosas y originando un círculo vicioso; de ahí el aforismo de que "la insuficiencia mitral engendra insuficiencia mitral".

FISIOPATOLOGÍA

La resistencia al vaciamiento del ventrículo izquierdo (poscarga del LV) está disminuida en la insuficiencia mitral. En consecuencia, hay reflujo de este ventrículo a la aurícula izquierda durante la expulsión y al reducirse el tamaño del ventrículo izquierdo durante la sístole, disminuye rápidamente su tensión. La compensación inicial de la insuficiencia mitral aguda consiste en vaciamiento más completo del ventrículo izquierdo; el volumen de éste, sin embargo, aumenta progresivamente a medida que se eleva la gravedad de la insuficiencia y se deteriora la función del ventrículo. El incremento en el volumen ventricular izquierdo a menudo se acompaña de reducción del gasto cardiaco anterógrado; sin embargo, a menudo hay incremento en la distensibilidad ventricular izquierda; de esta forma, la presión diastólica del LV no se eleva hasta etapas avanzadas de la evolución. El volumen de reflujo varía directamente con la presión sistólica del ventrículo izquierdo y con el tamaño del orificio insuficiente; este último, a su vez, está profundamente influido por el grado de dilatación ventricular izquierda. En la insuficiencia mitral grave el aumento en la fracción de expulsión refleja disfunción considerable, incluso con función normal del ventrículo izquierdo o con reducciones moderadas en este parámetro (menor de 60%).

Durante el inicio de la diástole, conforme se vacía la aurícula izquierda distendida, existe un descenso de la onda *y* particularmente rápido en ausencia de estenosis mitral acompañante. En pacientes con MR pura puede ocurrir un gradiente de presión breve entre la aurícula y ventrículo izquierdos al inicio de la diástole [que a menudo produce un ruido de llenado rápido (S_3) y un soplo mesodiastólico que queda oculto por la estenosis mitral] como consecuencia del llenado muy rápido de sangre a través del orificio mitral de tamaño normal.

Las estimaciones cuantitativas de la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (*left ventricular ejection fraction*, LVEF), gasto cardiaco, presión en la arteria pulmonar, volumen de reflujo, fracción de reflujo (*regurgitation fraction*, RF) y el área efectiva del orificio de reflujo pueden obtenerse durante una valoración ecocardiográfica Doppler realizada con cuidado. Estas mediciones también pueden obtenerse con CMR. El cateterismo de las cavidades derechas e izquierdas del corazón con la realización de ventriculografía con medio de contraste se utiliza con menos frecuencia. La insuficiencia mitral grave se define como un volumen de reflujo ≥60 ml/latido, una fracción de reflujo ≥50% y un área eficaz del orificio ≥0.40 centímetros cuadrados.

Distensibilidad de la aurícula izquierda. En la insuficiencia mitral grave, el volumen de reflujo que se suministra en una aurícula izquierda de tamaño normal tiene una distensibilidad normal o reducida. Como consecuencia, las presiones en la aurícula izquierda se elevan de manera notable con cualquier aumento en el volumen auricular izquierdo. La onda *v* en el pulso de presión de la aurícula izquierda suele ser prominente (fig. 223-3), las presiones en aurícula izquierda y en la vena pulmonar se incrementan de manera notable y es común el edema pulmonar. Por el incremento rápido las presiones auriculares izquierdas durante la sístole ventricular, el soplo de insuficiencia mitral aguda tiene una configuración temporal y decreciente, como un reflejo de la disminución progresiva del gradiente de presión entre el ventrículo y la aurícula izquierdos. La disfunción sistólica del ventrículo izquierdo en la MR aguda puede ser normal, hiperdinámica o encontrarse reducida, lo que depende de la situación clínica.

Por otra parte, los pacientes con MR crónica grave desarrollan aumento de tamaño de la aurícula izquierda con *incremento* de su distensibilidad con poco o ningún aumento en las presiones en la aurícula izquierda y en la vena pulmonar para cualquier incremento en el volumen auricular izquierdo. La onda *v* es relativamente menos prominente. El soplo de insuficiencia mitral crónica suele ser holosistólico y con configuración de meseta, como un reflejo del gradiente de presión casi constante entre ventrículo y aurícula izquierdos. Estos pacientes por lo común refieren fatiga intensa y agotamiento secundario a reducción del gasto cardiaco, en tanto que los síntomas ocasionados por congestión pulmonar son menos prominentes al inicio; casi siempre se presenta fibrilación auricular una vez que hay dilatación significativa de la aurícula izquierda.

Más comunes son los pacientes con características clínicas y hemodinámicas intermedias entre los dos grupos antes mencionados.

SÍNTOMAS

Los pacientes con MR aislada, leve a moderada, por lo general cursan asintomáticos. Esta forma de sobrecarga de volumen del ventrículo izquierdo es bien tolerada. La fatiga, disnea de esfuerzo y ortopnea son los síntomas más prominentes en pacientes con MR crónica grave. Las palpitaciones son comunes y pueden significar el inicio de AF. La insuficiencia cardiaca de cavidades derechas con congestión hepática dolorosa, edema de tobillos, distensión de las venas del cuello, ascitis y TR secundaria ocurren en pacientes con MR con enfermedad vascular pulmonar e hipertensión pulmonar notables asociadas. Por otra parte, el edema pulmonar agudo es más común en pacientes con MR aguda grave.

DATOS EN LA EXPLORACIÓN FÍSICA

En pacientes con MR crónica grave la presión arterial suele ser normal, aunque el pulso arterial puede mostrar una elevación súbita. A menudo se palpa frémito sistólico en el vértice del corazón, el ventrículo izquierdo muestra hiperdinamia con un impulso sistólico intenso y un ruido S_3 palpable por llenado rápido y con frecuencia el choque de punta del vértice del corazón se desplaza en dirección externa.

En pacientes con MR aguda grave, la presión arterial puede reducirse con una presión del pulso estrecha, la presión venosa yugular y las formas de onda pueden ser normales o están incrementadas, no hay desplazamiento del choque de punta del vértice del corazón y los signos de congestión pulmonar son prominentes.

Auscultación. El ruido S_1 por lo general está ausente, es suave o queda oculto en el soplo holosistólico de la MR crónica. En pacientes con MR grave, la válvula aórtica puede cerrarse en forma prematura, lo que da origen a un desdoblamiento amplio y fisiológico del ruido S_2. Un ruido S_3 de tono alto, que ocurre 0.12 a 0.17 s después del ruido de cierre de la válvula aórtica, es decir, al completarse la fase de llenado rápido del ventrículo izquierdo, parece ser causado por la tensión súbita de los músculos papilares, cuerdas tendinosas y valvas. Puede continuarse con un soplo mesodiastólico de corta duración y con retumbo, incluso en ausencia de estenosis mitral. A menudo se ausculta un cuarto ruido cardiaco en pacientes con MR *aguda* grave con ritmo sinusal. Por lo común no se ausculta un soplo presistólico en casos de MR aislada.

El dato más característico en la auscultación es un soplo sistólico de grado al menos III/VI de intensidad en casos de MR crónica grave. Por lo común es holosistólico (véase fig. 220-4), pero como se mencionó antes, disminuye de manera gradual y se interrumpe a la mitad o al final de la sístole en pacientes con MR aguda grave. El soplo sistólico de MR crónica por lo común es más prominente en el vértice del corazón y se irradia hacia la axila. No obstante, en pacientes con rotura de cuerdas tendinosas o afección primaria de la valva mitral posterior con prolapso o flacidez de la misma, el chorro de reflujo es excéntrico, con dirección anterior y golpea la pared auricular izquierda adyacente a la raíz aórtica. En esta situación, el soplo sistólico se transmite a la base del corazón y por tanto puede confundirse con el soplo de la estenosis aórtica. En pacientes con rotura de las cuerdas tendinosas, el soplo sistólico puede ser similar al graznido de una gaviota, en tanto que la flacidez de las valvas puede causar un soplo de tono musical. El soplo sistólico de la MR crónica no ocasionado por MVP se intensifica por los ejercicios isométricos (ejercicios de prevención con la mano) pero se reduce durante la fase de esfuerzo de la maniobra de Valsalva.

ESTUDIO DE LABORATORIO

Electrocardiograma. Se ha descrito agrandamiento de la aurícula izquierda de pacientes en ritmo sinusal, pero también puede existir agrandamiento de la aurícula derecha cuando la hipertensión pulmonar es extrema. La insuficiencia mitral crónica grave se suele asociar a fibrilación auricular. Muchos enfermos no presentan datos electrocardiográficos evidentes de aumento de tamaño ventricular. En otros casos, son frecuentes los signos de hipertrofia ventricular.

Ecocardiograma. Los estudios de imagen de TTE con Doppler están indicados para valorar el mecanismo de la MR y su gravedad hemodinámica. La función del ventrículo izquierdo puede valorarse por medio de los volúmenes telesistólico y telediastólico del ventrículo izquierdo y por la fracción de expulsión. Pueden llevarse a cabo observaciones con respecto a la estructura de las valvas y su función, integridad de las cuerdas tendinosas, tamaño de aurícula y ventrículo izquierdos, calcificaciones anulares y función sistólica regional y global del ventrículo izquierdo. Los estudios de imagen Doppler podrían demostrar un área de flujo de color del chorro de insuficiencia mitral en la aurícula izquierda, la intensidad de las señales continuas de onda Doppler, el contorno de flujo de la vena pulmonar, la velocidad de flujo máximo a través de la válvula mitral, mediciones cuantitativas del volumen de reflujo, fracción de reflujo y área efectiva del orificio de reflujo. Además, las presiones en la arteria pulmonar pueden calcularse con base en la velocidad del chorro TR. También está indicada la TTE para vigilar la evolución de pacientes con MR crónica y para proporcionar un método de valoración rápida para cualquier cambio clínico. El ecocardiograma en pacientes con MVP se describe en la siguiente sección. La TEE proporciona información más detallada que la TTE (véase fig. 222-3).

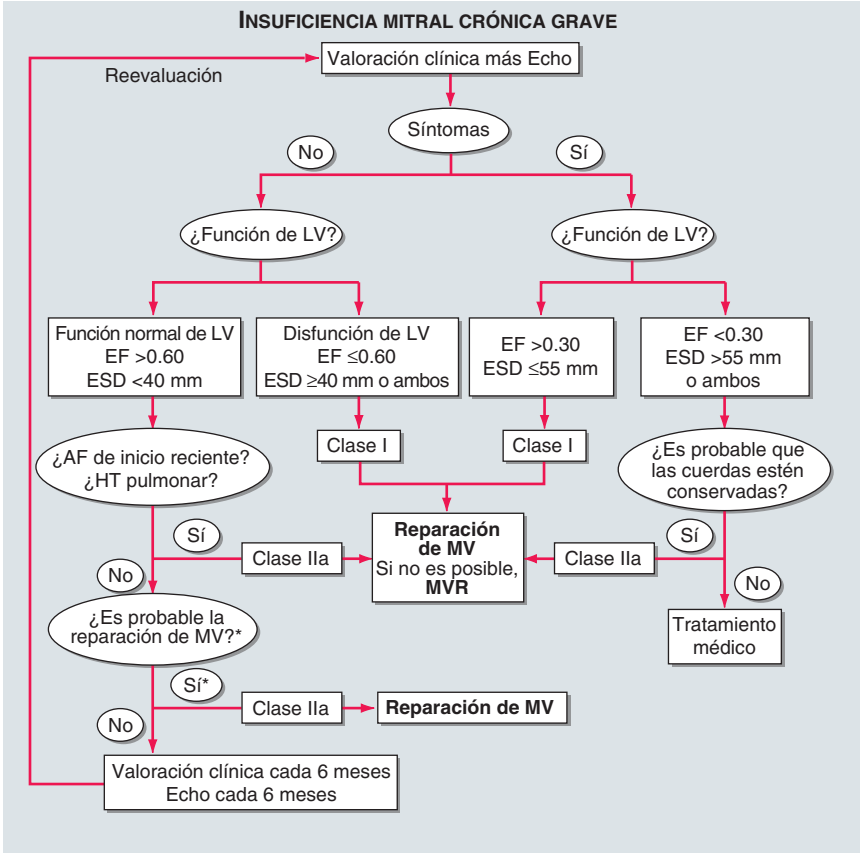

FIGURA 230-4. Estrategias terapéuticas para pacientes con insuficiencia mitral crónica grave. *La reparación de la válvula mitral (*mitral valve*, MV) puede realizarse en pacientes asintomáticos con función ventricular izquierda (LV) normal si la realiza un equipo quirúrgico experto y si la probabilidad de éxito de la reparación de la MV es >90%. AF, fibrilación auricular; Echo, ecocardiografía; EF, fracción de expulsión; ESD, dimensión telediastólica (*end-systolic dimension*); HT, hipertensión; MVR, sustitución de la válvula mitral. *(Tomada de Bonow et al.)*

Radiología. La aurícula y el ventrículo izquierdos son las cavidades dominantes; en los casos crónicos, la aurícula izquierda se encuentra masivamente dilatada y forma el borde derecho de la silueta cardiaca. A veces se observan congestión venosa pulmonar, edema intersticial y líneas B de Kerley. Los pacientes con insuficiencia mitral y estenosis mitral combinadas y crónicas suelen presentar una notable calcificación de las valvas mitrales. Pueden visualizarse las calcificaciones del anillo mitral, en particular en proyecciones laterales del tórax. Los pacientes con MR aguda grave pueden tener edema pulmonar asimétrico si el chorro de reflujo se dirige sobre todo al orificio de la vena pulmonar superior.

INSUFICIENCIA MITRAL

(Fig. 230-4.)

TRATAMIENTO MÉDICO. (Cuadro 230-2.) El tratamiento de la MR crónica grave depende en cierto grado de su causa. Puede proporcionarse warfarina una vez que la fibrilación auricular se ha establecido por cierto tiempo, con una INR ideal de 2 a 3. Debe valorarse el empleo de cardioversión dependiendo de la situación clínica y del tamaño de la aurícula izquierda. A diferencia de las situaciones agudas, no hay estudios prospectivos, grandes, a largo plazo, para documentar el uso de vasodilatadores por el tratamiento de MR crónica aislada grave *en ausencia de hipertensión sistémica*. La gravedad de la MR en casos de miocardiopatía dilatada, isquémica o no isquémica, puede disminuir con el tratamiento intensivo de la insuficiencia cardiaca, lo que incluye el uso de diuréticos, bloqueadores beta, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (*angiotensin-converting enzyme*, ACE) y digitálicos. Los pacientes asintomáticos con MR grave con ritmo sinusal, tamaño y función normales del ventrículo izquierdo, deben evitar los ejercicios isométricos.

Los pacientes con MR aguda grave necesitan estabilización urgente y preparación para intervención quirúrgica. Los diuréticos, vasodilatadores intravenosos (en particular nitroprusiato de sodio) e incluso globo de contrapulsación aórtica pueden ser necesarios para pacientes con rotura de músculos papilares después de infarto miocárdico o con otras formas graves de MR aguda grave.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO. En la selección de pacientes con MR crónica grave para tratamiento quirúrgico, la naturaleza a menudo lentamente progresiva del trastorno debe compararse contra los riesgos inmediatos y a largo plazo relacionados con la operación. Estos riesgos son significativamente menores para la reparación valvular primaria que para la sustitución valvular (cuadro 230-3). La reparación por lo general consiste en reconstrucción valvular utilizando diversas técnicas de valvulopatía e inserción de un anillo de anuloplastia. La reparación evita al paciente las consecuencias adversas a largo plazo de la sustitución valvular, como complicaciones tromboembólicas y hemorrágicas en casos de prótesis mecánicas y falla tardía de la válvula, la cual es una indicación para nueva sustitución valvular en el caso de bioprótesis (véase más adelante en este capítulo). Además, al conservar la integridad de los músculos papilares, aparato subvalvular y cuerdas tendinosas, la reparación mitral y la valvuloplastia mantienen la función del ventrículo izquierdo en un grado relativamente mayor.

La intervención quirúrgica para MR crónica grave está indicada una vez que se presentan los síntomas, en especial si es factible la reparación valvular (fig. 230-4). Otras indicaciones para valorar en etapas tempranas la reparación de la válvula mitral incluyen fibrilación auricular de inicio reciente e hipertensión pulmonar, definida esta última como una presión en arteria pulmonar ≥50 mmHg en reposo o ≥60 mmHg con el esfuerzo. El tratamiento quirúrgico de la MR crónica grave está indicado para pacientes asintomáticos cuando la disfunción del ventrículo izquierdo es progresiva, con LVEF por debajo de 60% y dimensiones telesistólicas de la cavidad en el estudio ecocardiográfico por arriba de 40 mm. Estas recomendaciones intensivas para la intervención quirúrgica se dan con base en los excelentes resultados obtenidos con la reparación de la válvula mitral, en particular cuando se aplica a individuos con enfermedad mixomatosa. Además, la valvuloplastia primaria en pacientes menores de 75 años de edad con función sistólica del ventrículo izquierdo normal y sin arteriopatía coronaria puede ser realizada por cirujanos expertos con riesgo de mortalidad perioperatoria inferior a 1%. La reparación es factible hasta en 35% de los pacientes con enfermedad mixomatosa. La durabilidad a largo plazo es excelente; la incidencia de reintervención quirúrgica por reparación primaria fallida es cercana a 1% por año por los 10 años siguientes a la intervención quirúrgica. Para pacientes con fibrilación auricular, a menudo se realiza un procedimiento de laberinto en la aurícula izquierda o la ablación con radiofrecuencia de los orificios de la vena pulmonar, a fin de reducir el riesgo de fibrilación auricular recurrente.

En pacientes con alteración significativa de la función del ventrículo izquierdo (EF <30%), se incrementa el riesgo de la cirugía, la recuperación del desempeño del ventrículo izquierdo es incompleta y la supervivencia a largo plazo se reduce. No obstante, el tratamiento conservador a menudo ofrece poco para estos pacientes, de forma que está indicado el tratamiento quirúrgico; la mejoría clínica y hemodinámica después del tratamiento quirúrgico de pacientes con enfermedad avanzada en ocasiones es dramática, en especial cuando hay arteriopatía coronaria grave y puede realizarse cirugía de derivación arterial coronaria. La mayor parte de estos pacientes que sobreviven a la intervención quirúrgica parecen mejorar en forma notable, pero a menudo persiste cierto grado de disfunción miocárdica, como se hace evidente en la reducción de la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo.

Los pacientes con MR aguda grave a menudo pueden estabilizarse en forma transitoria con tratamiento médico apropiado, pero podría ser necesaria la corrección quirúrgica en forma urgente cuando hay rotura de los músculos papilares y en el lapso de unos cuantos días o semanas en la mayor parte de las situaciones restantes.

Cuando se valora el tratamiento quirúrgico, el cateterismo de las cavidades izquierda y derecha del corazón y la ventriculografía izquierda *pueden ser* de utilidad para confirmar la presencia de MR grave en pacientes en los cuales existe discrepancia entre las manifestaciones clínicas y de TTE que no pueden resolverse con TEE o CMR. La arteriografía coronaria identifica pacientes que necesitan revascularización coronaria concomitante.

PROLAPSO DE LA VÁLVULA MITRAL

El prolapso de la válvula mitral (MVP), denominado también *síndrome del chasquido y soplo sistólicos*, *síndrome de Barlow*, *síndrome de la válvula flotante* y *síndrome de la valva mitral ondulante*, es un síndrome clínico tan frecuente como variable, que se produce por múltiples mecanismos patogénicos del aparato mitral. Entre estos mecanismos se encuentran el exceso y redundancia del tejido de la valva, a menudo afectado por un proceso degenerativo mixomatoso con una gran concentración de mucopolisacáridos ácidos.

En la mayoría de los pacientes se desconoce la causa del prolapso de la válvula mitral, pero en algunos parece ser un trastorno del tejido colágeno determinado genéticamente. Se ha atribuido a una disminución de la producción de colágeno de tipo III, y la microscopia electrónica revela fragmentación de las fibrillas colágenas.

El MVP es un hallazgo frecuente en pacientes con colagenopatías hereditarias, lo que incluye síndrome de Marfan (cap. 357), osteogénesis imperfecta y síndrome de Ehlers-Danlos.

El prolapso de la válvula mitral puede asociarse a deformidades esqueléticas similares a las del síndrome de Marfan (aunque menos pronunciadas), como el paladar ojival y las alteraciones del tórax y de la columna vertebral dorsal, incluido el denominado síndrome de la espalda recta.

En la mayoría de los pacientes con MVP, la degeneración mixomatosa se confina a la válvula mitral (o con menor frecuencia a las válvulas tricúspide o aórtica) sin otras manifestaciones clínicas de la enfermedad. La valva posterior por lo general se ve más afectada que la anterior y el anillo de la válvula mitral a menudo está muy dilatado. En muchos pacientes, las cuerdas tendinosas con alargamiento, redundancia o rotura pueden causar la insuficiencia o contribuir a la misma.

El prolapso de la válvula mitral también constituye una secuela rara de la fiebre reumática aguda y aparece en la cardiopatía isquémica y en las miocardiopatías, así como en 20% de los pacientes con comunicación interauricular de tipo *ostium secundum*.

El prolapso de la válvula mitral puede originar una tensión excesiva de los músculos papilares, que a su vez provoca disfunción e isquemia de los músculos papilares y del miocardio ventricular subyacente; la rotura de las cuerdas tendinosas y la dilatación y calcificación progresivas del anillo también contribuyen a la insuficiencia valvular, que a su vez aumenta la tensión sobre el aparato valvular mitral enfermo, creando de este modo un círculo vicioso. Los cambios electrocardiográficos (véase más adelante en este capítulo) y las arritmias ventriculares parecen obedecer a la disfunción ventricular regional relacionada con el incremento de sobrecarga impuesta a los músculos papilares.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El MVP es más común en mujeres y ocurre más a menudo entre los 15 y 30 años de edad; la evolución clínica a menudo es benigna. El prolapso de la válvula mitral se observa también entre pacientes mayores (>50 años), de ordinario varones, cuya insuficiencia mitral a menudo tiene carácter grave y precisa tratamiento quirúrgico. Existe una mayor incidencia familiar en algunos pacientes, lo que sugiere una forma autosómica dominante de herencia. El prolapso de la válvula mitral varía mucho en cuanto a la gravedad, que oscila entre un chasquido y soplo sistólicos, y prolapso leve de la valva mitral posterior a insuficiencia mitral grave debida a rotura de las cuerdas y prolapso masivo de ambas valvas. En muchos casos, la afección progresa a lo largo de los años o decenios. En otros, empeora con rapidez como consecuencia de la rotura de las cuerdas tendinosas o de endocarditis.

La mayor parte de los pacientes se encuentran asintomáticos y permanecen así por el resto de sus vidas. No obstante, en Estados Unidos el MVP es una de las principales causas de MR aislada grave que necesita tratamiento quirúrgico. Se han reportado arritmias, con mayor frecuencia extrasístoles ventriculares y taquicardia paroxística supraventricular y ventricular, así como fibrilación auricular y pueden causar palpitaciones, mareo y síncope. La muerte súbita es una complicación muy poco frecuente y ocurre más a menudo en pacientes con MR grave y disminución de la función sistólica del ventrículo izquierdo. Puede existir un riesgo excesivo de muerte súbita en pacientes con flacidez de las valvas. Muchos pacientes tienen dolor torácico que es difícil de valorar. A menudo es subesternal, prolongado y tiene una mala relación con el esfuerzo; rara vez tiene características similares al de angina de pecho. Se han reportado cuadros de isquemia cerebral transitoria como consecuencia de la formación de émbolos en la válvula mitral por rotura del endotelio, aunque no se ha establecido una relación causal. Puede ocurrir endocarditis infecciosa en pacientes con MR, engrosamiento de las valvas o con ambos.

Auscultación. El hallazgo más frecuente es el chasquido en la mitad o al final de la sístole (no expulsivo), que aparece 0.14 s o más, después del primer ruido; se piensa que está generado por la tensión brusca de las cuerdas tendinosas alargadas y flácidas, o por el prolapso de la valva mitral cuando alcanza su máximo desplazamiento; los chasquidos sistólicos pueden ser múltiples y a veces se siguen de un soplo telesistólico de alta frecuencia creciente-decreciente, en ocasiones "chirriante" o "de bocina", que se oye mejor en la punta. El chasquido y el soplo son más precoces cuando el paciente está en bipedestación, durante la fase de tensión de Valsalva y con las intervenciones que disminuyen el volumen del ventrículo izquierdo y aumentan la propensión de las valvas mitrales a prolapsarse. Por el contrario, la posición en cuclillas y el ejercicio isométrico, que aumentan el volumen del ventrículo izquierdo, disminuyen el prolapso y el complejo chasquido-soplo se retrasa o incluso desaparece. Algunos pacientes presentan un chasquido mesosistólico sin soplo, otros tienen el soplo sin el chasquido, y los hay con ambos ruidos en distintos momentos.

DATOS DE LABORATORIO

El electrocardiograma suele ser normal, pero a veces muestra ondas T bifásicas o invertidas en las derivaciones II, III y aVF, así como extrasístoles supraventriculares o ventriculares. La *ecocardiografía bidimensional* es especialmente eficaz para identificar la posición anormal y el prolapso de las valvas mitrales; una definición ecocardiográfica útil de prolapso de la válvula mitral es el desplazamiento sistólico (en la proyección paraesternal) de las valvas mitrales de al menos 2 mm en la aurícula izquierda por encima del plano del anillo mitral. Las imágenes Doppler de flujo de color y de onda continua son de utilidad para revelar y valorar MR asociada. La TEE está indicada cuando es necesaria información más precisa y se realiza de manera sistemática para la guía transoperatoria para la reparación valvular. La ventriculografía izquierda con penetración corporal rara vez es necesaria, pero puede mostrar prolapso de la valva posterior y en ocasiones de ambas valvas mitrales.

Rx PROLAPSO DE LA VÁLVULA MITRAL

Está indicada la profilaxis de la endocarditis infecciosa para pacientes con antecedente de endocarditis. Los bloqueadores beta en ocasiones alivian el dolor torácico y controlan las palpitaciones. Si el paciente tiene síntomas por MR grave, está indicada la reparación de la válvula mitral (o rara vez la sustitución) (fig. 230-4). Debe administrarse tratamiento antiplaquetario, por ejemplo con ácido acetilsalicílico a pacientes con cuadros de isquemia cerebral transitoria y, si éste no es eficaz, debe valorarse el empleo de anticoagulantes como warfarina.

ESTENOSIS AÓRTICA

La estenosis aórtica (AS) afecta aproximadamente a la cuarta parte de todos los pacientes con cardiopatía valvular crónica; cerca de 80% de los adultos con estenosis aórtica sintomática son varones.

CAUSA

(Cuadro 230-1.) La estenosis aórtica en el adulto es causada por calcificación degenerativa de las cúspides aórticas. Algunas veces es de origen congénito y

otras es secundaria a inflamación reumática. *La estenosis aórtica calcificada degenerativa por la edad* (también conocida como estenosis aórtica senil o esclerocalcificada) en la actualidad constituye la causa más común de estenosis aórtica en los adultos estadounidenses y de Europa occidental. Cerca de 30% de los individuos mayores de 65 años de edad exhiben esclerosis valvular aórtica, muchos de los cuales tienen un soplo sistólico de estenosis aórtica pero sin obstrucción y otro 2% padecen estenosis franca. La esclerosis aórtica se define por ecocardiografía, engrosamiento focal o calcificaciones de las valvas con una velocidad transaórtica máxima ≤2.5 m/s. La esclerosis aórtica parece ser un indicio para incrementar el riesgo de eventos de arteriopatía coronaria. En el estudio histopatológico, las valvas con frecuencia muestran cambios similares a los observados en la ateroesclerosis e inflamación vascular. Es interesante señalar que los factores de riesgo de ateroesclerosis como la edad, sexo masculino, tabaquismo, diabetes mellitus, hipertensión, lipoproteínas de baja densidad (*low-density lipoproteins*, LDL) elevadas, lipoproteínas de alta densidad (*high-density lipoproteins*, HDL) reducidas y proteína C reactiva elevada también constituyen factores de riesgo de calcificación aórtica.

La *válvula afectada de forma congénita* puede estar ya estenótica en el nacimiento (cap. 229) y hacerse progresivamente más fibrosa, calcificada y estenótica. En otros casos, la válvula presenta una deformación congénita, habitualmente bicuspídea [válvula aórtica bicúspide (*bicuspid aortic valve*, BAV)], y no existe estrechamiento importante del orificio durante la infancia; su anatomía anormal hace que las valvas sean más vulnerables a la sobrecarga hemodinámica normal, lo que finalmente causa engrosamiento, calcificación y aumento de la rigidez y estrechamiento del orificio aórtico.

La *endocarditis reumática de las valvas aórticas* produce fusión de las comisuras, que a veces origina una válvula de aspecto bicuspídeo. Este trastorno, a su vez, hace a las valvas más vulnerables a los traumatismos y, por último, origina fibrosis, calcificación y estrechamiento adicional. Cuando la obstrucción del infundíbulo del ventrículo izquierdo produce una incapacidad clínica grave, la válvula suele ser una masa calcificada rígida e incluso con un examen cuidadoso de la misma puede ser difícil o imposible establecer la causa del proceso subyacente. La estenosis aórtica reumática casi siempre se asocia a afección reumática de la válvula mitral.

OTRAS FORMAS DE OBSTRUCCIÓN DEL INFUNDÍBULO VENTRICULAR IZQUIERDO

Además de la AS valvular, otras lesiones pueden causar obstrucción del infundíbulo ventricular izquierdo: *miocardiopatía hipertrófica obstructiva* (cap. 231), *AS subvalvular congénita aislada* y *AS supravalvular* (cap. 229). Las causas de obstrucción del infundíbulo ventricular izquierdo pueden diferenciarse con base en la exploración cardiaca y los datos en la ecocardiografía Doppler.

FISIOPATOLOGÍA

La obstrucción del infundíbulo del ventrículo izquierdo produce un gradiente de presión sistólica entre el ventrículo izquierdo y la aorta. Cuando experimentalmente se produce de forma brusca una obstrucción, el ventrículo izquierdo responde con dilatación y reducción del volumen sistólico. Sin embargo, en los pacientes, la obstrucción puede estar presente desde el nacimiento o aumentar gradualmente a lo largo de muchos años, con lo que el gasto ventricular se mantiene por la presencia de hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo. Al inicio, esto actúa como un mecanismo de adaptación porque reduce la tensión sistólica normal desarrollada por el miocardio, calculada con base en la ecuación de Laplace ($S = Pr/h$, donde S, tensión parietal sistólica; P, presión; r, radio, y h, grosor de la pared). Puede existir un gradiente de presión valvular transaórtico grande por muchos años sin reducción en el gasto cardiaco o dilatación del ventrículo izquierdo; no obstante, al final sobrevendrá hipertrofia por mala adaptación con disminución de la función ventricular izquierda.

Un gradiente de presión sistólica promedio >40 mmHg con gasto cardiaco normal o un área de orificio aórtico efectiva casi <1 cm^2 (o alrededor de <0.6 cm^2/m^2 de superficie corporal en un adulto de talla normal), es decir, casi la tercera parte de un orificio normal, por lo general se considera como obstrucción grave del infundíbulo ventricular izquierdo (véase fig. 223-4). La elevación de la presión telediastólica del ventrículo izquierdo que se observa en muchos pacientes con AS grave significa la presencia de dilatación ventricular izquierda y disminución de la distensibilidad por hipertrofia de la pared de dicho ventrículo o ambas. A pesar de que el gasto cardiaco durante el reposo es normal en la mayoría de los pacientes con estenosis aórtica acentuada, no suele elevarse normalmente durante el ejercicio. La pérdida de una contracción auricular vigorosa y programada, como sucede en la fibrilación auricular o la disociación auriculoventricular, provoca el avance rápido de los síntomas. En etapas terminales el gasto cardiaco y el gradiente de presión entre el ventrículo izquierdo y la aorta desciende y las presiones media de la aurícula izquierda, la arteria pulmonar y el ventrículo derecho se elevan.

El LV hipertrofiado aumenta las necesidades de oxígeno del miocardio. Además, incluso en ausencia de enfermedad coronaria obstructiva, se detectan interferencias en el flujo coronario, porque la presión que comprime las arterias coronarias es superior a la presión de perfusión de las mismas, lo que a menudo provoca isquemia, en especial en el subendocardio y durante la taquicardia en presencia o ausencia de estrechamiento coronario.

SÍNTOMAS

En el adulto, la estenosis aórtica no suele revestir importancia clínica ni hemodinámica, excepto a partir de que el orificio valvular se estrecha hasta alrededor de 1.0 cm^2. Incluso puede existir durante muchos años una estenosis aórtica crítica sin producir ningún síntoma, debido a la capacidad del ventrículo izquierdo hipertrófico de generar las elevadas presiones intraventriculares necesarias para mantener un volumen sistólico normal.

La mayoría de los pacientes con estenosis aórtica pura o predominante sufre una obstrucción gradualmente progresiva durante años, aunque no presentan síntomas hasta el sexto u octavo decenio de la vida. Los tres síntomas cardinales son disnea de esfuerzo, angina de pecho y síncope. Con frecuencia existe una historia progresiva e insidiosa de fatiga y disnea ante esfuerzos cada vez menores. La *disnea* es consecuencia principalmente de la elevación de la presión capilar pulmonar secundaria a las elevaciones de la presión diastólica del ventrículo izquierdo por la distensibilidad reducida. La *angina de pecho* suele aparecer poco después y refleja un desequilibrio entre el incremento de las necesidades de oxígeno y la disminución de su disponibilidad; lo primero es consecuencia del aumento de la masa miocárdica y de la presión intraventricular, y lo último obedece a la enfermedad coronaria concomitante, que no es rara en estos pacientes, así como a la compresión de los vasos coronarios por el miocardio hipertrofiado. Por tanto, en la estenosis aórtica grave a veces existe angina de pecho incluso en ausencia de enfermedad obstructiva de las arterias coronarias epicárdicas. El *síncope de esfuerzo* puede ser consecuencia de disminución de la presión arterial por vasodilatación de los músculos durante el ejercicio y por vasoconstricción inadecuada de los músculos que no se ejercitan en presencia de un gasto cardiaco fijo o de disminución brusca del gasto cardiaco secundaria a una arritmia.

Como el gasto cardiaco en reposo se suele mantener hasta las fases tardías de la enfermedad, hasta ese momento no resultan notables los síntomas, que consisten en fatigabilidad importante, debilidad, cianosis periférica y otras manifestaciones clínicas de gasto cardiaco bajo. La ortopnea, la disnea paroxística nocturna y el edema pulmonar, es decir, los síntomas de insuficiencia ventricular izquierda, tampoco aparecen hasta los estadios avanzados de la enfermedad. La hipertensión pulmonar grave que da lugar a insuficiencia ventricular derecha e hipertensión venosa general, hepatomegalia y fibrilación auricular, así como la insuficiencia tricuspídea, son de ordinario signos tardíos de los enfermos con estenosis aórtica grave aislada.

Cuando coexisten estenosis aórtica y estenosis mitral, la reducción del gasto cardiaco inducida por la estenosis mitral disminuye el gradiente de presión a través de la válvula aórtica y enmascara muchas de las manifestaciones clínicas de la estenosis aórtica.

SIGNOS FÍSICOS

Por lo general, el ritmo se mantiene regular hasta los últimos estadios; en otras ocasiones, existe fibrilación auricular que indica la posibilidad de valvulopatía mitral asociada. La presión arterial sistémica suele estar dentro de los límites normales. Sin embargo, en los estadios avanzados, cuando disminuye el volumen sistólico, se reducen la presión sistólica y la presión del pulso. El pulso periférico se eleva muy lentamente hasta un máximo sostenido retrasado (pulso débil y lento) (véase la fig. 220-2). La rigidez de la pared arterial a veces enmascara este signo tan importante en los ancianos. En muchos pacientes está acentuada la onda *a* del pulso venoso yugular, por la menor distensibilidad de la cavidad del ventrículo derecho causada por el prominente tabique interventricular hipertrófico.

Por lo general, el impulso del ventrículo izquierdo se encuentra desplazado lateralmente. En ocasiones se detecta un doble impulso apical, sobre todo cuando el paciente está en decúbito lateral izquierdo. A menudo aparece un frémito sistólico en la base del corazón, en la escotadura yugular y a lo largo de las arterias carótidas.

Auscultación. En niños y adolescentes con estenosis aórtica valvular congénita no calcificada se suele oír un ruido protosistólico de expulsión. Este ruido habitualmente desaparece cuando la válvula se calcifica y se torna rígida. A medida que aumenta la gravedad de la estenosis aórtica, se prolonga la sístole ventricular izquierda, de tal forma que el ruido de cierre de la válvula aórtica ya no precede al ruido de cierre de la válvula pulmonar, pudiendo llegar a

ser sincrónicos ambos componentes; incluso el cierre de la válvula aórtica puede aparecer después del de la pulmonar, lo que ocasiona desdoblamiento paradójico de S_2 (cap. 220). El ruido del cierre de la válvula aórtica de los pacientes con estenosis aórtica y válvulas flexibles se percibe casi siempre; la calcificación disminuye la intensidad de ese ruido. Frecuentemente se oye un cuarto ruido cardiaco en la punta, que refleja la presencia de hipertrofia del ventrículo izquierdo y elevación de la presión telediastólica ventricular izquierda; por lo general, cuando el ventrículo izquierdo se dilata aparece un tercer ruido (S_3).

El soplo de la estenosis aórtica es típicamente un soplo (meso) sistólico de expulsión que comienza poco después de S_1, aumenta de intensidad hasta alcanzar un máximo hacia la mitad del periodo expulsivo y finaliza justamente antes del cierre de la válvula aórtica (véase fig. 220-4). Suele ser de baja frecuencia, rudo y áspero, y es más intenso en la base del corazón, habitualmente en el segundo espacio intercostal derecho. Se transmite en dirección ascendente a lo largo de las arterias carótidas. En ocasiones, se transmite hacia abajo y hacia la punta, donde se confunde con el soplo sistólico de la insuficiencia mitral (efecto de Gallavardin). En casi todos los pacientes con obstrucción grave el soplo es al menos de grado III/VI. En cuanto a los enfermos con grados ligeros de obstrucción o con estenosis grave e insuficiencia cardiaca en los que el volumen sistólico y, por tanto, el flujo transvalvular están disminuidos, el soplo puede ser relativamente suave y corto.

LABORATORIO

Electrocardiograma. En la mayoría de los pacientes con estenosis aórtica grave el ventrículo izquierdo se encuentra hipertrófico (véase la fig. 221-9). En casos avanzados se observa depresión del segmento ST e inversión de la onda T ("sobrecarga al ventrículo izquierdo") en derivación I y aVL y en las derivaciones precordiales izquierdas. No obstante, no existe correlación entre el ECG y la gravedad hemodinámica de la obstrucción y la ausencia electrocardiográfica de hipertrofia ventricular izquierda no excluye una obstrucción acentuada.

Ecocardiograma. El dato fundamental es la hipertrofia de ventrículo izquierdo y, en pacientes con calcificación valvular (es decir, la mayoría de los adultos con AS sintomática), es la presencia de múltiples ecos brillantes, gruesos, producidos en la válvula (véase fig. 222-2). La excentricidad de las valvas aórticas es característica de las válvulas bicúspides congénitas. La TEE por lo común muestra obstrucción del orificio con imágenes de alta calidad, pero no suele utilizarse de manera sistemática para la identificación adecuada. El gradiente valvular y el área de la válvula aórtica pueden calcularse con mediciones Doppler de la velocidad transaórtica. La AS grave se define por un área valvular <1.0 cm^2, la moderada por una de 1.0 a 1.5 cm^2 y la media por una de 1.5 a 2.0 cm^2. La dilatación del ventrículo izquierdo y la reducción del acortamiento sistólico reflejan la alteración de la función ventricular izquierda.

La ecocardiografía es útil para identificar anomalías valvulares concomitantes, como MS y AR, que en ocasiones acompañan a la AS, para diferenciar la AS valvular de otras formas de obstrucción del infundíbulo ventricular y para la medición de la raíz aórtica. El aumento de tamaño aneurismático de la raíz o de la aorta ascendente (dimensión máxima >4.5 cm) puede ocurrir hasta en 20% de los pacientes con válvulas aórticas bicúspides, sin importar la gravedad de la lesión valvular. La ecocardiografía de esfuerzo con dobutamina es útil para valorar pacientes con AS grave y disfunción sistólica grave del ventrículo izquierdo (EF <0.35).

Radiografía torácica. La radiografía torácica puede mostrar poca o ninguna cardiomegalia por varios años. La hipertrofia sin dilatación puede producir cierto redondeo del vértice cardiaco en la proyección anteroposterior y ligero desplazamiento posterior en la proyección lateral; la AS grave a menudo se asocia con dilatación posestenótica de la aorta ascendente. Como se mencionó antes, el crecimiento aórtico puede ser un proceso independiente y estar mediado por los mismos cambios estructurales que ocurren en pacientes con síndrome de Marfan. La calcificación aórtica a menudo resulta fácilmente visible en el examen fluoroscópico o mediante ecocardiografía; la ausencia de calcificaciones valvulares en un adulto sugiere que *no existe* estenosis aórtica valvular grave. En estadios posteriores de la enfermedad, a medida que se dilata el ventrículo izquierdo aumentan los signos radiológicos de agrandamiento del ventrículo izquierdo, congestión pulmonar y agrandamiento de la aurícula izquierda, arteria pulmonar y mitad derecha del corazón.

Cateterismo. El cateterismo de las cavidades derechas e izquierdas del corazón para la valoración con penetración corporal de AS se realiza con poca frecuencia, pero puede ser de utilidad cuando existe discrepancia entre los datos clínicos y ecocardiográficos. Han surgido preocupaciones de que los intentos de cruzar la válvula aórtica para medición de las presiones ventriculares izquierdas se asocian con el riesgo de embolia cerebral. El cateterismo también es útil en tres categorías de pacientes: 1) *pacientes con enfermedad de múltiples válvulas* en los cuales la participación de cada deformidad valvular debe definirse como una ayuda para la planificación del tratamiento quirúrgico definitivo; 2) *pacientes jóvenes, asintomáticos, sin calcificación congénita de AS*, para definir con precisión la gravedad de la obstrucción del infundíbulo ventricular izquierdo, porque podría estar indicada la operación [que no suele necesitar la sustitución de válvula aórtica (*aortic valve replacement*, AVR)] o PABV si hay AS grave, incluso en ausencia de síntomas; la valvotomía con globo puede continuarse de cateterismo inmediato de las cavidades izquierdas del corazón, y 3) *pacientes en los cuales se sospecha que la obstrucción del infundíbulo ventricular izquierdo podría no ocurrir al nivel de la válvula aórtica*, sino en regiones subvalvulares o supravalvulares.

La angiografía coronaria está indicada para detectar o excluir arteriopatía coronaria en pacientes mayores de 45 años de edad con AS grave, en los cuales se ha considerado el tratamiento quirúrgico. La incidencia de CAD significativa para la cual está indicada la colocación de injertos de derivación al momento de la AVR supera 50% en pacientes adultos.

EVOLUCIÓN NATURAL

Los pacientes con estenosis aórtica grave por lo general fallecen en el séptimo u octavo decenio de la vida. Según los datos obtenidos en estudios de necropsia de pacientes antes de que hubiera disponibilidad del tratamiento quirúrgico, el intervalo medio hasta la muerte desde el comienzo de los diversos síntomas fue el siguiente: angina de pecho, tres años; síncope, tres años; disnea, dos años; e insuficiencia cardiaca congestiva, 1.5 a 2 años. Por otra parte, más de 80% de las personas que murieron de estenosis aórtica habían padecido síntomas durante menos de cuatro años. Entre los adultos que fallecen por AS valvular, en 10 a 20% de los casos ocurre muerte súbita, tal vez como consecuencia de una probable arritmia. Sin embargo, la mayor parte de las muertes súbitas ocurren en pacientes que estaban sintomáticos con anterioridad; de esta forma, la muerte súbita es muy poco común (<1%/año) en adultos asintomáticos con AS grave. La AS obstructiva calcificada es una enfermedad progresiva, con reducción anual en el área valvular en promedio de 0.1 cm^2/año con incremento anual en el gradiente de presión de 7 mmHg/año.

℞ ESTENOSIS AÓRTICA

(Cuadro 230-2; **fig. 230-5**.)

TRATAMIENTO MÉDICO. En pacientes con AS grave (<1.0 cm^2), la actividad física extenuante debe evitarse, incluso en la etapa asintomática. Debe tenerse gran cuidado de evitar la deshidratación e hipovolemia con el fin de evitar la reducción significativa en el gasto cardiaco. Los medicamentos utilizados para el tratamiento de la hipertensión o arteriopatía coronaria, lo que incluye bloqueadores beta e inhibidores de la ACE, por lo general son seguros para pacientes asintomáticos con conservación de la función sistólica del ventrículo izquierdo. La nitroglicerina es de utilidad para aliviar la angina de pecho. Estudios retrospectivos han demostrado que los pacientes con AS degenerativa con calcificación que reciben inhibidores de la reductasa de hidroximetilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) ("estatinas") muestran menor progresión a la calcificación de las valvas y reducción en el área valvular aórtica en comparación con aquellos que no los reciben. Un estudio clínico prospectivo, con asignación al azar que utilizó dosis altas de atorvastatina no demostró la existencia de beneficios mensurables, aunque estudios clínicos más recientes utilizando rosuvastatina mostraron efectos beneficiosos. La utilidad de las estatinas puede definirse con mayor claridad con estudios adicionales.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO. Los pacientes asintomáticos con AS calcificada y obstrucción grave deben vigilarse cuidadosamente en busca de desarrollo de síntomas y mediante ecocardiografía seriada en busca de deterioro de la función del ventrículo izquierdo. La operación está indicada en los pacientes con AS grave (área valvular <1.0 cm^2 o 0.6 cm^2/m^2 de área de superficie corporal) que se encuentran sintomáticos, que tienen manifestaciones de disfunción del ventrículo izquierdo (fracción de expulsión menor a 50%) y en aquellos con una raíz aórtica en expansión o con aneurisma (dimensión máxima >4.5 cm de incremento del anillo en un tamaño superior a 0.5 cm/año) aun si se encuentran asintomáticos. En pacientes sin insuficiencia cardiaca, el riesgo quirúrgico de la AVR es de casi 3% (cuadro 230-3). Es prudente posponer la operación en pacientes con AS calcificada grave que se encuentran en verdad asintomáticos y que muestran función normal del ventrículo izquierdo, es decir, fracción de expulsión superior a 50%, porque el tratamiento puede permitir que presenten buena evolución por años. Sin embargo, algunos autores recomiendan la AVR

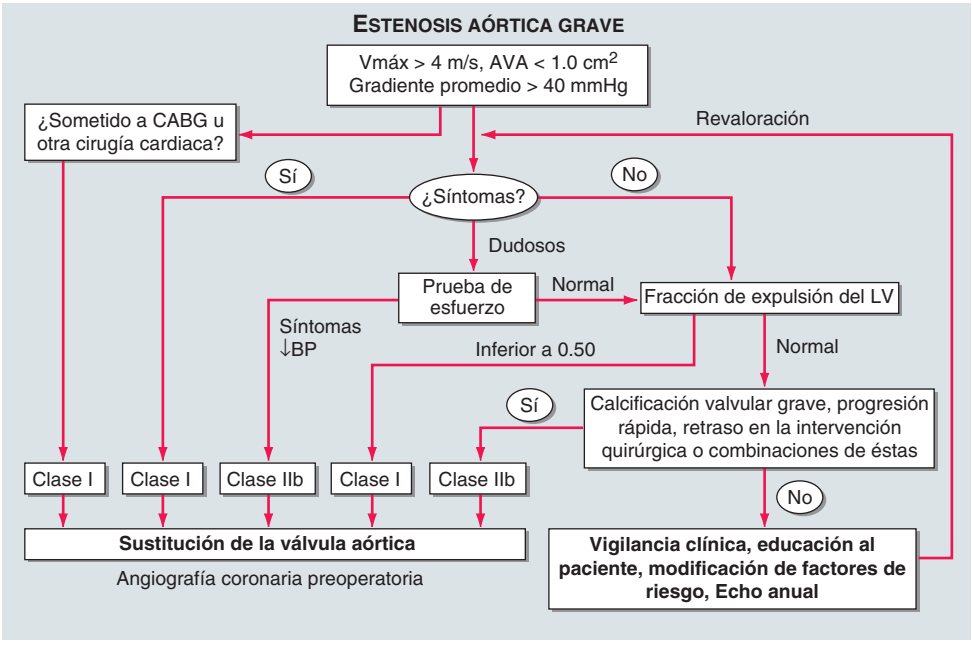

FIGURA 230-5. Estrategia terapéutica para pacientes con estenosis aórtica grave. La angiografía coronaria preoperatoria debe realizarse de manera sistemática con base en la edad, síntomas y factores de riesgo coronario. El cateterismo cardiaco y la angiografía también pueden ser de utilidad cuando hay discordancia entre los datos clínicos y ecocardiográficos. AVA, área de válvula aórtica (*aortic valve area*); BP, presión arterial (*blood pressure*); CABG, cirugía de derivación arterial coronaria (*coronary artery bypass graft*); Echo, ecocardiografía; LV, ventrículo izquierdo; Vmáx, velocidad máxima a través de la válvula aórtica medida con ecocardiografía Doppler. *(Tomada de Bonow et al. Modificado de CM Otto: J Am Coll Cardiol 47:2141, 2006.)*

en pacientes con calcificación valvular grave y progresión rápida de la obstrucción. El riesgo de mortalidad quirúrgica excede al de muerte súbita en pacientes asintomáticos. En muchos centros hospitalarios se han utilizado pruebas de esfuerzo para valorar de manera objetiva la capacidad funcional de pacientes asintomáticos para los cuales los datos de la anamnesis son dudosos. Alrededor de 33% de los pacientes muestran signos de deterioro funcional durante el esfuerzo y en estos casos debe considerarse la AVR. Este procedimiento también se lleva cabo en individuos asintomáticos con estenosis moderada o grave que son sometidos a injerto de derivación arterial coronaria. El procedimiento también se realiza de manera sistemática en pacientes con AS moderada que son sometidos a injerto de derivación arterial coronaria o a reconstrucción de la raíz aórtica.

Si es posible, la operación debe llevarse a cabo antes de que se desarrolle insuficiencia franca del ventrículo izquierdo; en esta etapa, el gradiente de presión de la válvula aórtica disminuye en forma paralela con la reducción en el gasto cardiaco, volumen sistólico y fracción de expulsión (bajo gradiente, AS de bajo gasto). En tales pacientes el riesgo perioperatorio es elevado (15 a 20%) y puede persistir la evidencia de enfermedad miocárdica, incluso cuando la operación sea exitosa desde el punto de vista técnico. Además, también existe una relación inversamente proporcional entre la supervivencia posoperatoria a largo plazo con la disfunción preoperatoria del ventrículo izquierdo. No obstante, en vista del mal pronóstico de tales pacientes cuando reciben tratamiento médico, por lo general suele recomendarse el tratamiento quirúrgico, en especial en pacientes cuya reserva contráctil puede demostrarse mediante ecocardiografía con dobutamina (definida como ≥20% de volumen sistólico después de la administración de dobutamina). En pacientes en los cuales coexisten AS grave y arteriopatía coronaria, el alivio de la primera y la revascularización del miocardio por medio de derivación aortocoronaria puede producir una mejoría clínica y hemodinámica notables (cuadro 230-3).

Muchos pacientes con AS calcificada son ancianos, y por tanto debe ponerse particular atención a lo adecuado de las funciones hepática, renal y pulmonar antes de recomendar un procedimiento de AVR. La edad por sí misma no es una contraindicación para AVR en casos de AS. La tasa de mortalidad depende en gran medida del estado clínico y hemodinámico preoperatorio. La supervivencia a los 10 años después de la sustitución valvular es aproximadamente de 60%. Casi 30% de las válvulas bioprotésicas muestran un fracaso valvular primario a los 10 años, siendo necesaria una nueva sustitución; un porcentaje similar de pacientes con prótesis mecánicas presenta complicaciones hemorrágicas notables a consecuencia del tratamiento anticoagulante (véase más adelante en este capítulo).

VALVULOPLASTIA AÓRTICA PERCUTÁNEA CON GLOBO. Esta técnica es superior a la cirugía en niños y adultos jóvenes con estenosis aórtica congénita no calcificada (cap. 229). No se utiliza en adultos con estenosis aórtica calcificada grave por el índice tan elevado de recaídas, pero se ha realizado ocasionalmente en algunos pacientes con disfunción considerable del ventrículo izquierdo que no toleran la cirugía.

INSUFICIENCIA AÓRTICA

ETIOLOGÍA

(Cuadro 230-1.) La insuficiencia aórtica puede obedecer a una valvulopatía primaria o a una enfermedad primaria de la raíz aórtica.

Valvulopatía primaria. En casi 66% de los pacientes con AR valvular, la enfermedad es de origen reumático con engrosamiento, deformidad y acortamiento de las valvas aórticas individuales, cambios que eviten su abertura adecuada durante la sístole y su cierre durante la diástole. El origen reumático es mucho menos común en pacientes con AR aislada que no está asociada con valvulopatía mitral. Los pacientes con BAV congénita pueden desarrollar AR dominante. Las fenestraciones congénitas de la válvula aórtica en ocasiones producen AR leve. La estenosis subaórtica membranosa a menudo produce engrosamiento y cicatrización de las valvas aórticas con AR secundaria. El prolapso de la válvula aórtica produce AR crónica progresiva, lo cual ocurre en casi 15% de los pacientes con comunicaciones interventriculares (cap. 229) pero puede ocurrir como un fenómeno aislado o como consecuencia de degeneración mixomatosa, en ocasiones asociada con afección de las válvulas mitral (véase antes en este capítulo), tricúspide o ambas.

La AR puede ser consecuencia de endocarditis infecciosa, la cual suele desarrollarse en una válvula con afección previa por enfermedad reumática, deformación congénita o, rara vez, con válvula aórtica normal y puede producir perforación o erosión de una o más valvas. Las valvas aórticas suelen cicatrizar y sufrir retracción durante la evolución de sífilis o espondilitis anquilosante y pueden contribuir a AR que se relaciona sobre todo con la enfermedad asociada de la raíz aórtica. Aunque la rotura o avulsión traumática de la válvula es una causa poco frecuente de insuficiencia aórtica aguda, representa la lesión más grave y común de los supervivientes de traumatismos cardiacos no penetrantes. La coexistencia de estenosis aórtica con repercusión hemodinámica e insuficiencia aórtica a menudo descarta todas las formas más raras de tal insuficiencia, ya que se da casi exclusivamente en personas en que dicho padecimiento es de origen reumático o congénito. Algunos enfermos con insuficiencia aórtica por enfermedad valvular primaria sufren dilatación secundaria del anillo que intensifica la insuficiencia.

Enfermedad primaria de la raíz aórtica. La insuficiencia aórtica puede deberse también en su totalidad a una gran dilatación de la aorta, es decir, a enfermedad de la raíz aórtica, sin afección primaria de las valvas; el ensanchamiento del anillo aórtico y la separación de las valvas causan insuficiencia aórtica (cap. 242). La necrosis quística de la media de la aorta ascendente, que puede asociarse o no a otras manifestaciones del síndrome de Marfan, dilatación idiopática de la aorta, osteogénesis imperfecta e hipertensión grave también amplían el anillo aórtico y originan insuficiencia aórtica progresiva. En algunos casos, la causa de la insuficiencia aórtica es la disección retrógrada de la aorta que afecta al anillo aórtico. La sífilis y la espondilitis reumatoide anquilosante pueden producir infiltración celular y cicatrización de la media de la aorta torácica, lo que causa dilatación aórtica, formación de aneurismas e insuficiencia grave. En la sífilis aórtica, muy rara en la actualidad (cap. 162), la afección de la íntima puede estrechar los orificios coronarios, lo que, a su vez, causa isquemia miocárdica.

FISIOPATOLOGÍA

Los pacientes con insuficiencia aórtica presentan un aumento del volumen sistólico total del ventrículo izquierdo (es decir, la suma del volumen sistólico anterógrado efectivo y del volumen que refluye al ventrículo). Cuando la insuficiencia aórtica es muy intensa (libre), el volumen que refluye equivale al volumen sistólico anterógrado efectivo. A diferencia de la insuficiencia

mitral, en la que parte del volumen sistólico del ventrículo izquierdo pasa a la aurícula (sometida a una presión más baja), en la insuficiencia aórtica el volumen sistólico del ventrículo izquierdo es expulsado a una cavidad de alta presión, la aorta. El aumento de la presión telediastólica del ventrículo izquierdo (aumento de la precarga) constituye la principal compensación hemodinámica de la insuficiencia aórtica. La dilatación del ventrículo izquierdo permite que esta cavidad expulse un mayor volumen sistólico sin aumentar el acortamiento relativo de cada miofibrilla. Por tanto, puede existir una grave insuficiencia aórtica con un volumen sistólico anterógrado efectivo normal y una fracción de expulsión ventricular izquierda normal [volumen sistólico total (el anterógrado más el de reflujo)/volumen telediastólico], junto con una elevación de la presión y el volumen telediastólicos en el ventrículo izquierdo. Sin embargo, debido a la operación de la ley de Laplace (que afirma que la tensión de la pared miocárdica es el producto de la presión intracavitaria y el radio del ventrículo izquierdo), la dilatación ventricular incrementa la tensión ventricular sistólica requerida para desarrollar un determinado nivel de presión sistólica. La AR crónica es un estado en el cual hay incremento de la precarga y la poscarga del ventrículo izquierdo. Al final, estas medidas adaptativas fallan. A medida que se deteriora la función del ventrículo izquierdo aumenta el volumen telediastólico y disminuyen la fracción de expulsión y el volumen sistólico anterógrado. Con frecuencia el deterioro de la función ventricular precede a la aparición de los síntomas. La insuficiencia aórtica crónica también se acompaña de un considerable engrosamiento de la pared del ventrículo izquierdo; estos corazones están entre los de mayor tamaño encontrados en las autopsias, llegando a pesar algunos más de 1 000 gramos.

El gradiente inverso de presión entre la aorta y el ventrículo izquierdo, que origina el reflujo aórtico, disminuye progresivamente durante la diástole (véase la fig. 223-5) y justifica la naturaleza decreciente del soplo diastólico. Algunos pacientes con insuficiencia aórtica grave experimentan un equilibrio al final de la diástole entre las presiones aórtica y ventricular izquierda (sobre todo cuando existe una baja frecuencia cardiaca). En pacientes con AR aguda grave, el ventrículo izquierdo no está preparado para la sobrecarga de volumen que representa el reflujo. La distensibilidad del ventrículo izquierdo es normal o se encuentra reducida, y la presión diastólica del ventrículo izquierdo se eleva con rapidez, en ocasiones hasta cifras superiores a 40 mmHg. La presión del ventrículo izquierdo puede rebasar a la presión de la aurícula izquierda al final de la diástole, lo que invierte los gradientes de presión y causa cierre prematuro de la válvula mitral.

En pacientes con insuficiencia aórtica grave, el gasto cardiaco anterógrado efectivo en reposo suele ser normal o estar sólo ligeramente reducido, pero casi nunca aumenta con el ejercicio. Los signos precoces de disfunción del ventrículo izquierdo comprenden reducción de la fracción de expulsión. En los estadios avanzados existe una considerable elevación de la presión de la aurícula izquierda, de la presión de enclavamiento pulmonar, de la presión arterial pulmonar y de la presión del ventrículo derecho, así como disminución del gasto cardiaco en reposo.

Las personas con insuficiencia aórtica a veces presentan *isquemia miocárdica* porque las necesidades de oxígeno están aumentadas tanto por la dilatación del ventrículo izquierdo como por la elevación de la tensión sistólica del ventrículo izquierdo. Sin embargo, la mayor proporción de flujo coronario durante la diástole, cuando la presión arterial es inferior a la normal, hace que se reduzca la presión de perfusión coronaria. Al combinar una demanda excesiva de oxígeno con un aporte reducido aparece isquemia miocárdica, en especial del subendocardio, incluso en ausencia de coronariopatía concomitante.

ANTECEDENTES

Casi 75% de los pacientes con AR valvular pura o predominante son varones; las mujeres predominan en pacientes con AR valvular primaria asociada con valvulopatía mitral. Un antecedente compatible con endocarditis infecciosa en ocasiones puede encontrarse en pacientes con afección reumática o congénita de la válvula aórtica, y las infecciones a menudo precipitan los síntomas o agravan los preexistentes.

En pacientes con *insuficiencia aórtica aguda grave*, como ocurre en los traumatismos o en la endocarditis infecciosa, el ventrículo izquierdo no puede dilatarse lo suficiente como para mantener el volumen sistólico, y la presión ventricular izquierda diastólica se eleva rápidamente y se asocia a incrementos de la presión en la aurícula izquierda y de la presión de enclavamiento pulmonar. El edema pulmonar, choque cardiógeno, o ambos, pueden aparecer de forma brusca.

La *insuficiencia aórtica crónica grave* se caracteriza por un periodo prolongado de latencia; los pacientes pueden permanecer relativamente asintomáticos hasta 10 a 15 años. No obstante, algunas personas refieren de forma precoz una molesta percepción de los latidos cardiacos, en especial en decúbito. La taquicardia sinusal durante el ejercicio o con las emociones o las extrasístoles ventriculares pueden producir palpitaciones desagradables y pulsaciones en la cabeza. Estos síntomas pueden estar presentes durante muchos años antes de que aparezca la disnea de esfuerzo, que suele ser el primer síntoma de disminución de la reserva cardiaca. La disnea se sigue de ortopnea, disnea paroxística nocturna y diaforesis excesiva. Los pacientes con insuficiencia aórtica pronunciada, incluso los jóvenes, a menudo manifiestan dolor anginoso y en ellos no es necesario demostrar la presencia de coronariopatía para explicar este síntoma. El dolor anginoso puede aparecer en reposo o durante los esfuerzos. Un síntoma particularmente desagradable es la angina nocturna, que puede acompañarse de diaforesis intensa. Los episodios anginosos a veces son prolongados y con frecuencia no responden bien a la nitroglicerina por vía sublingual. En las fases tardías de la enfermedad aparecen signos de acumulación generalizada de líquido, como hepatomegalia congestiva y edemas maleolares.

SIGNOS FÍSICOS

En la insuficiencia aórtica crónica grave es posible apreciar la oscilación de todo el cuerpo y las sacudidas de la cabeza con cada sístole, y se ven con claridad la distensión y colapso bruscos de las grandes arterias. La exploración se dirigirá a la detección de procesos que predisponen a la insuficiencia aórtica, como el síndrome de Marfan, espondilitis reumatoide y comunicación interventricular.

Pulso arterial. Son característicos de la insuficiencia aórtica libre la presencia de una rápida elevación del pulso en "martillo hidráulico", que se colapsa bruscamente conforme disminuye con rapidez la presión arterial al final de la sístole y en la diástole (pulso de Corrigan), así como las pulsaciones capilares, y un rubor y palidez alternativos de la piel de los lechos ungueales cuando se presiona la punta de las uñas (pulso de Quincke). En las arterias femorales se ausculta un ruido explosivo en "pistoletazo" (signo de Traube) y un soplo de vaivén (signo de Duroziez) si se comprime ligeramente la arteria femoral con el estetoscopio.

La presión del pulso arterial está ampliada y se observa una elevación de la presión sistólica, a veces hasta 300 mmHg, y una depresión de la diastólica. La medición de la presión arterial diastólica con un esfigmomanómetro puede resultar difícil debido a que los ruidos sistólicos se suelen oír con el manguito completamente desinflado. Sin embargo, el nivel de la presión del manguito cuando se desvanecen los ruidos de Korotkoff (fase IV) se corresponde en gran medida con la presión diastólica intraarterial verdadera. A medida que progresa la enfermedad, aumenta considerablemente la presión telediastólica en el ventrículo izquierdo y se eleva también la presión diastólica arterial, ya que la presión diastólica aórtica no puede ser inferior a la presión telediastólica en el ventrículo izquierdo. Por esta misma razón, la insuficiencia aórtica aguda y grave también puede acompañarse de un ligero ensanchamiento de la presión del pulso. Tales pacientes tienen taquicardia de manera invariable, porque la frecuencia cardiaca se incrementa en un intento para conservar el gasto cardiaco.

Palpación. En pacientes con AR crónica grave, el choque de punta del ventrículo izquierdo es intenso y se desplaza hacia afuera y hacia abajo. La expansión sistólica y retracción sistólica del vértice son prominentes. A menudo se palpa frémito diastólico sobre el borde esternal izquierdo y puede palparse un frémito sistólico prominente en la escotadura supraesternal que se transmite hacia arriba sobre las arterias carótidas. El frémito sistólico y el soplo que lo acompaña no necesariamente indican la coexistencia de estenosis aórtica. En muchos pacientes con AR pura o combinada con AS y con AR se observa pulso en mitra (*bisferiens*), es decir, dos ondas sistólicas separadas por una muesca (véase fig. 220-2*D*).

Auscultación. La mayoría de los pacientes con insuficiencia aórtica grave no presentan ruido del cierre de la válvula (A_2). Es frecuente la presencia de un tercer ruido y de un ruido de expulsión sistólica, y en ocasiones se ausculta además un cuarto ruido. El soplo de la insuficiencia aórtica generalmente es un soplo diastólico de alta frecuencia, silbante y decreciente, que se oye mejor en el tercer espacio intercostal a lo largo del borde esternal izquierdo (véase fig. 220-4*B*). Cuando la insuficiencia aórtica es leve este soplo es breve, pero a medida que aumenta la gravedad se hace más fuerte y largo, sin duda, holodiastólico. Cuando el soplo es suave, se oye mejor con el diafragma del estetoscopio, mientras el paciente permanece sentado e inclinado hacia adelante y mantiene la respiración en espiración forzada. Cuando la insuficiencia obedece a una enfermedad valvular primaria, el soplo diastólico se oye mejor en el borde esternal izquierdo que en el derecho. Sin embargo, cuando el soplo diastólico se ausculta mejor en el borde esternal derecho sugiere que la insu-

ficiencia aórtica se debe a dilatación aneurismática de la raíz de la aorta. Los soplos diastólicos "de arrullo" o musicales indican la eversión de una valva que vibra en el interior del chorro de reflujo.

En la insuficiencia aórtica se suele auscultar un soplo mesosistólico de expulsión. Por lo general se oye mejor en la base del corazón y se irradia a los vasos carotídeos. Este soplo puede ser bastante intenso, sin que por ello exista una obstrucción aórtica. Un tercer soplo que se encuentra a menudo en pacientes con insuficiencia aórtica grave es el *soplo de Austin Flint*, que es un ruido mesodiastólico suave, de baja frecuencia y con carácter de retumbo. Probablemente se produce por el desplazamiento diastólico de la valva anterior de la válvula mitral por el chorro de reflujo de la AR, pero no parece estar relacionado con obstrucción significativa de la válvula mitral desde el punto de vista hemodinámico. Las características a la auscultación de la AR se intensificaron con la presión extenuante con la mano, lo que incrementa las resistencias sistémicas.

En la insuficiencia aórtica aguda grave, la elevación de la presión telediastólica en el ventrículo izquierdo puede ocasionar el cierre precoz de la válvula mitral asociado a un ruido mesodiastólico, un S_1 suave o ausente, una presión del pulso no muy amplia y un corto soplo diastólico suave.

ESTUDIO DE LABORATORIO

Electrocardiograma. En la insuficiencia aórtica crónica de carácter grave hay signos de hipertrofia del ventrículo izquierdo (cap. 221). Además, estos enfermos con frecuencia muestran depresiones del segmento ST e inversiones de la onda T en las derivaciones I, aVL, V_5 y V_6 ("sobrecarga del ventrículo izquierdo"). La desviación del eje hacia la izquierda, el alargamiento del QRS, o ambos, indican enfermedad difusa del miocardio, generalmente asociada a fibrosis segmentaria, y habitualmente auguran un mal pronóstico.

Ecocardiografía. El grado y velocidad del movimiento de la pared son normales, o incluso superiores a lo normal, hasta que disminuye la contractilidad miocárdica. Un signo característico es un aleteo rápido de alta frecuencia de la valva mitral anterior, producido por el impacto del chorro de reflujo. La ecocardiografía también es útil para determinar la causa de la insuficiencia aórtica y detectar dilatación del anillo aórtico o disección de la raíz o la aorta (véase fig. 222-3). Se pueden observar el engrosamiento y falta de coaptación de las valvas. Las imágenes Doppler de flujo en color son muy sensibles para la detección de la insuficiencia aórtica, y la ecocardiografía Doppler es útil para valorar su gravedad. En casos de AR grave, el chorro central excede la amplitud en 65% del infundíbulo ventricular izquierdo, el volumen de reflujo es ≥60 ml/latido, la fracción de reflujo es ≥50% y hay inversión en el flujo diastólico en la aorta torácica descendente proximal. El perfil Doppler de onda continua muestra un periodo de desaceleración rápida en pacientes con AR grave, por el incremento rápido en las presiones diastólicas del ventrículo izquierdo. Las ecocardiografías bidimensionales repetidas ayudan a valorar la función del ventrículo izquierdo y a detectar la disfunción miocárdica progresiva.

Radiografía torácica. En la AR grave crónica, el vértice se desplaza hacia abajo y hacia la izquierda en la proyección frontal. En las proyecciones oblicua anterior y lateral, el ventrículo izquierdo se desplaza en sentido posterior y se acerca a la columna vertebral. Cuando la AR es causada por enfermedad primaria de la raíz aórtica, puede percibirse dilatación aneurismática de la aorta y llenar el espacio retroesternal en la proyección lateral. La ecocardiografía y la angiografía por tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) son más sensibles que la radiografía torácica para la detección de aumento de tamaño de la raíz aórtica.

Cateterismo cardiaco y angiografía. Cuando es necesario, el cateterismo de las cavidades derechas e izquierdas del corazón con aortografía con medio de contraste pueden proporcionar una confirmación precisa de la magnitud del reflujo y del estado de la función ventricular izquierda. La angiografía coronaria se realiza de manera sistemática en pacientes apropiados antes de la operación.

℞ INSUFICIENCIA AÓRTICA

(Fig. 230-6.)

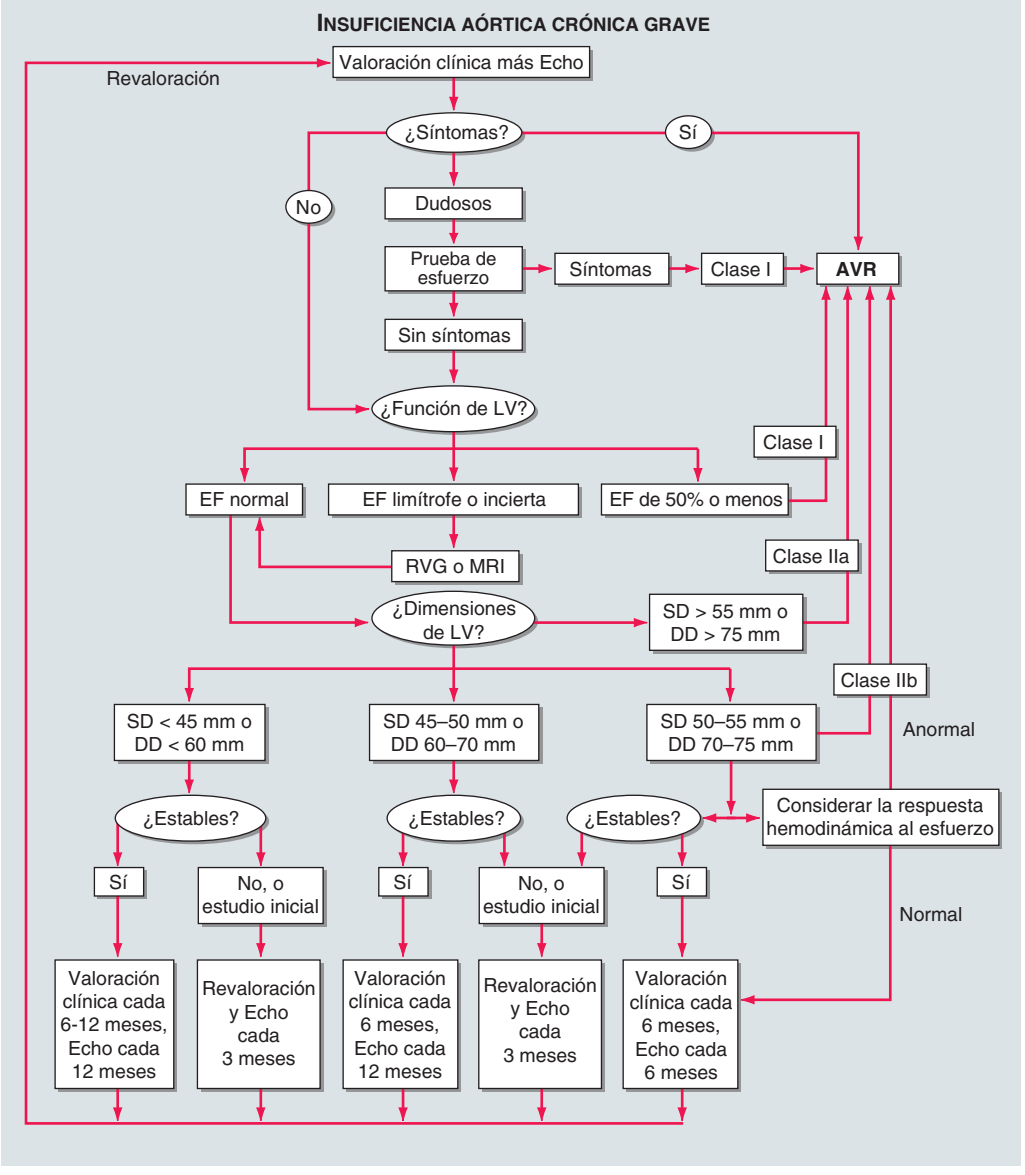

FIGURA 230-6. Estrategia terapéutica para pacientes con insuficiencia aórtica crónica grave. Debe realizarse en forma sistemática en angiografía coronaria preoperatoria, según esté indicado con base en la edad, síntomas y factores de riesgo coronario. El cateterismo cardiaco y la angiografía también pueden ser de utilidad cuando hay discordancia entre las manifestaciones clínicas y los datos ecocardiográficos. El término "estable" se refiere a mediciones ecocardiográficas estables. En algunos centros hospitalarios, la vigilancia seriada puede realizarse con ventriculografía con radionúclidos (*radionuclide ventriculography*, RVG) o resonancia magnética nuclear (*magnetic resonance imaging*, MRI) más que ecocardiografía (Echo) para valorar el volumen y función sistólica del ventrículo izquierdo (LV). AVR, sustitución de válvula aórtica; DD dimensión telediastólica (*end-diastolic dimension*); EF, fracción de expulsión; SD, dimensión telesistólica (*end-systolic dimension*). *(Modificada de Bonow et al.)*

INSUFICIENCIA AÓRTICA AGUDA. Los pacientes con AR aguda grave pueden responder a los diuréticos intravenosos y vasodilatadores (p. ej., nitroprusiato de sodio), pero la estabilización suele ser de corta duración y está indicada la operación urgente. Está contraindicado el globo de contrapulsación intraaórtica. Es mejor evitar los bloqueadores beta a fin de no reducir más el gasto cardiaco o reducir la frecuencia cardiaca, lo cual permitiría más tiempo en diástole para que ocurriera el reflujo. El tratamiento preferido es la intervención quirúrgica.

INSUFICIENCIA AÓRTICA CRÓNICA. Los síntomas iniciales de disnea e intolerancia a los esfuerzos responden al tratamiento con diuréticos y vasodilatadores (inhibidores de la ACE, antagonistas de los canales del calcio del grupo de dihidropiridinas o hidralazina). La intervención quirúrgica puede realizarse en circunstancias más controladas. El uso de vasodilatadores para prolongar la fase de compensación de la AR crónica grave antes del inicio de los síntomas o del desarrollo de insuficiencia ventricular izquierda es más controversial. Los consensos de expertos recomiendan controlar la presión arterial sistólica (ideal <140 mmHg) en pacientes con AR crónica y los vasodilatadores son una opción excelente como antihipertensivos. A menudo es difícil lograr un control adecuado en tales pacientes por el incremento del volumen sistólico. Las arritmias cardiacas y las infecciones sistémicas se toleran mal en pacientes con AR grave y deben tratarse con rapidez y en forma enérgica. Aunque la nitroglicerina y los nitratos de acción prolongada no son tan útiles para el alivio del dolor anginoso como lo son en pacientes con cardiopatía isquémica, vale la pena intentar el tratamiento. Los pacientes con aortitis sifilítica deben recibir un ciclo completo de tratamiento con penicilina (cap. 162). Los bloqueadores beta pueden ser de utilidad para retrasar el aumento de volumen de la raíz aórtica en pacientes jóvenes con síndrome de Marfan y la dilatación aórtica con AR leve o sin ésta. Los pacientes con AR grave deben evitar los ejercicios isométricos.

CIRUGÍA. Para decidir acerca de la conveniencia y del momento apropiado del tratamiento quirúrgico, hay que tener en cuenta dos aspectos: 1) los pacientes con insuficiencia aórtica crónica no suelen presentar síntomas *hasta que aparece* la disfunción miocárdica y 2) cuando se retrasa (definido como más de un año del comienzo de los síntomas de disfunción del ventrículo izquierdo), el tratamiento quirúrgico a menudo no restablece la función normal del ventrículo izquierdo. Por tanto, si se desea efectuar la intervención en el momento idóneo, es decir, una vez instaurada la disfunción ventricular y *antes de que aparezcan* los síntomas graves, es necesario establecer un estrecho seguimiento clínico y practicar pruebas no invasoras con ecocardiografía cada seis meses a los enfermos con insuficiencia aórtica grave. La intervención puede aplazarse siempre que el paciente se encuentre asintomático y conserve una función ventricular normal.

La AVR está indicada para el tratamiento de AR grave en pacientes sintomáticos sin importar la función ventricular izquierda. En términos generales, la operación debe ser llevada a cabo en pacientes asintomáticos con AR grave y disfunción ventricular izquierda grave, definida por una fracción de expulsión del ventrículo izquierdo <50%, dimensión telesistólica del ventrículo izquierdo >55 mm o volumen telesistólico >55 ml/m^2 o dimensión diastólica del ventrículo izquierdo >75 mm. Dimensiones más pequeñas pueden ser apropiadas en individuos de menor talla. Los pacientes con AR grave sin indicación para operación deben ser vigilados por medio de estudios clínicos y ecocardiográficos cada tres a 12 meses.

Las opciones quirúrgicas para el tratamiento de la enfermedad valvular aórtica y de la raíz aórtica se han expandido en forma considerable en las últimas décadas. En pacientes con AR de origen reumático y en muchos con otras formas de insuficiencia valvular, suele ser necesaria AVR con prótesis hísticas o mecánicas adecuadas. Rara vez, cuando se ha perforado una valva durante la endocarditis infecciosa o se ha desgarrado de sus inserciones al anillo aórtico por traumatismo torácico, podría ser posible la reparación primaria. Cuando la AR es ocasionada por dilatación aneurismática del anillo y de la aorta ascendente más que por afección valvular primaria, podría ser posible reducir la insuficiencia al estrechar el anillo o al extirpar una porción de la raíz aórtica sin la sustitución valvular. Es posible una nueva suspensión de las valvas aórticas originales en casi 50% de los pacientes con AR aguda en casos de disección aórtica tipo A. Sin embargo, en otros trastornos la insuficiencia puede ser eliminada sólo mediante la sustitución de la válvula aórtica, extirpación de la aorta ascendente con aneurisma, o dilatación que causa el reflujo y al sustituirla con un injerto. Este procedimiento formidable se acompaña de un riesgo más elevado que la AVR aislada.

Como sucede con otras anomalías valvulares, tanto el riesgo quirúrgico como la mortalidad a largo plazo dependen en gran medida de la fase de la enfermedad y del estado de la función miocárdica durante la intervención. La mortalidad operatoria total de la sustitución de la válvula aórtica es de casi 3% (cuadro 230-3). Pero los pacientes con aumento notable del tamaño del corazón y disfunción ventricular izquierda prolongada sufren mortalidad operatoria de casi 10%, y una mortalidad tardía de casi 5% anual por insuficiencia del ventrículo izquierdo a pesar de que la intervención resulte técnicamente satisfactoria. Sin embargo, debido al mal pronóstico del tratamiento médico la intervención debe valorarse aun en pacientes con insuficiencia ventricular izquierda.

La insuficiencia aguda grave requiere tratamiento quirúrgico inmediato, que puede salvar la vida del enfermo.

ESTENOSIS TRICUSPÍDEA

La estenosis tricuspídea (TS) es, con mucho, menos prevalente que la estenosis mitral en Estados Unidos y en Europa occidental; por lo general es de origen reumático y es más frecuente en mujeres que en varones. No ocurre como lesión aislada y suele asociarse con MS. La estenosis tricuspídea de importancia hemodinámica ocurre en 5 a 10% de los pacientes con MS grave; la TS reumática suele asociarse con cierto grado de TR. Son poco comunes los casos no reumáticos de estenosis tricuspídea.

FISIOPATOLOGÍA

Un gradiente de presión sistólica entre la aurícula y ventrículo derechos define a la estenosis tricuspídea. Se incrementa cuando el flujo de sangre transvalvular aumenta durante la inspiración y se reduce durante la espiración. Un gradiente de presión diastólica media de 4 mmHg suele ser suficiente para elevar la presión media en la aurícula derecha hasta cifras que producen congestión venosa sistémica. A menos que se restrinja el consumo de sodio y se administren diuréticos, esta congestión venosa se asocia con hepatomegalia, ascitis y edema, que en ocasiones son graves. En pacientes con ritmo sinusal, la onda *a* en la aurícula derecha puede ser muy alta y en ocasiones alcanzar el nivel de la presión sistólica del ventrículo derecho. El descenso *y* es prolongado. El gasto cardiaco en reposo suele ser muy bajo y no aumenta durante el ejercicio. El gasto cardiaco reducido ocasiona presión sistólica normal o ligeramente elevada en la aurícula izquierda, arteria pulmonar y ventrículo derecho, a pesar de la presencia de estenosis mitral. Por lo tanto, la presencia de estenosis tricuspídea disimula las características hemodinámicas y clínicas de la estenosis mitral que suele acompañarla.

SÍNTOMAS

En general, el desarrollo de la estenosis mitral precede al de la estenosis tricuspídea y por tanto muchos pacientes presentan inicialmente síntomas de congestión pulmonar. La mejoría espontánea de estos síntomas debe plantear la posibilidad de que haya aparecido una estenosis tricuspídea. De forma característica, los pacientes se quejan de disnea relativamente leve en comparación con la hepatomegalia, ascitis y edema. Cuando existe estenosis o insuficiencia tricuspídea son frecuentes la fatiga secundaria al bajo gasto cardiaco y las molestias por edema resistente al tratamiento, ascitis y hepatomegalia marcada. Se sospechará estenosis tricuspídea cuando los síntomas de insuficiencia ventricular derecha persistan tras una valvulotomía mitral adecuada.

SIGNOS FÍSICOS

Como la estenosis tricuspídea suele producirse en presencia de otras valvulopatías evidentes, a menudo no se establece el diagnóstico si no se considera e investiga específicamente esta posibilidad. La estenosis tricuspídea grave se asocia a congestión hepática importante, que suele causar cirrosis, ictericia, desnutrición grave, anasarca y ascitis. Se observan hepatomegalia congestiva y, en algunos casos de valvulopatía tricuspídea grave, esplenomegalia. Las venas yugulares están distendidas y en los pacientes en ritmo sinusal puede haber ondas *a* gigantes. Las ondas *v* son menos marcadas y, como la obstrucción tricuspídea impide el vaciamiento de la aurícula derecha durante la diástole, existe una lenta onda *y* descendente. Algunos enfermos en ritmo sinusal presentan también pulsaciones presistólicas llamativas del hígado agrandado.

En la auscultación, el ruido de cierre de la válvula pulmonar no está acentuado y, a veces, se oye aproximadamente 0.06 s después del cierre de la válvula pulmonar un chasquido de abertura de la válvula tricúspide. El soplo diastólico de la estenosis tricuspídea tiene muchas de las características del soplo diastólico de la estenosis mitral y, como la estenosis tricuspídea casi siempre se produce en presencia de estenosis mitral, la lesión valvular menos frecuente puede pasar desapercibida. Sin embargo, el soplo tricuspídeo suele oírse mejor en la parte inferior del borde esternal izquierdo y sobre el apéndice xifoides, y en pacientes en ritmo sinusal es más intenso durante la presístole. El soplo de la estenosis tricuspídea aumenta durante la inspiración y se reduce durante la espiración, en especial durante la maniobra de Valsalva, cuando disminuye el flujo tricuspídeo.

ESTUDIO DE LABORATORIO

Los signos electrocardiográficos de agrandamiento de la aurícula derecha (véase fig. 221-8) consisten en ondas P altas y picudas en la derivación II y ondas P prominentes y positivas en la derivación V_1. La *ausencia* de signos electrocardiográficos de hipertrofia ventricular derecha (*right ventricular*

hypertrophy, RVH) en un paciente con insuficiencia cardiaca derecha con posible estenosis mitral debe sugerir una enfermedad asociada de la válvula tricúspide. La radiografía de tórax de los pacientes con estenosis tricuspídea y estenosis mitral combinadas muestra una prominencia particular de la aurícula derecha y de la vena cava superior, ausencia de agrandamiento importante de la arteria pulmonar y menos signos de congestión vascular pulmonar que en la estenosis mitral aislada. En el estudio ecocardiográfico, la válvula tricúspide suele estar engrosada y forma una convexidad en diástole; el gradiente transvalvular puede calcularse por medio de ecocardiografía Doppler. La TTE proporciona información adicional con respecto a la estructura y función de la válvula mitral, tamaño y función de aurícula y ventrículo derechos y presión en la arteria pulmonar.

℞ ESTENOSIS TRICUSPÍDEA

Los pacientes con estenosis tricuspídea suelen mostrar una notable congestión venosa sistémica: durante el periodo preoperatorio es necesaria una estricta restricción de la sal y tratamiento diurético. En dicho periodo puede disminuir la congestión hepática y, por tanto, la función hepática puede mejorar lo suficiente como para disminuir los riesgos de la intervención. Se efectuará una intervención quirúrgica de la estenosis tricuspídea, preferentemente cuando se practique la valvulotomía mitral o sustitución de la válvula mitral, a los pacientes con estenosis tricuspídea moderada o grave que tengan un gradiente medio de presión diastólica superior a casi 4 mmHg y orificios tricuspídeos inferiores a 1.5 a 2.0 cm^2. La estenosis tricuspídea casi siempre se acompaña de insuficiencia tricuspídea significativa. La reparación quirúrgica puede permitir una mejoría sustancial en la función de la válvula tricúspide. Si no puede llevarse a cabo la reparación, puede sustituirse dicha válvula con una prótesis, de preferencia una válvula bioprotésica grande. Las válvulas mecánicas en posición tricuspídea tienen más propensión a complicaciones tromboembólicas que en otras posiciones.

INSUFICIENCIA TRICUSPÍDEA

Lo más frecuente es que la insuficiencia tricuspídea sea funcional y secundaria a una dilatación notable del ventrículo derecho y del anillo tricúspide. La insuficiencia tricuspídea funcional puede complicar el agrandamiento del ventrículo derecho producido por cualquier causa, como el infarto de la pared inferior que afecta al ventrículo derecho. Se observa con frecuencia en etapas avanzadas de insuficiencia cardiaca por cardiopatía reumática o congénita con hipertensión pulmonar grave (presión sistólica en la arteria pulmonar >55 mmHg), así como en cardiopatía isquémica y miocardiopatía dilatada. Es reversible en parte si se alivia la hipertensión pulmonar. La fiebre reumática puede producir TR orgánica (primaria), a menudo asociada con TS. El infarto de los músculos papilares del ventrículo derecho, el prolapso de la válvula tricúspide, carcinoide cardiaco, fibrosis endomiocárdica, endocarditis infecciosa y traumatismo producen TR. Con menos frecuencia la TR es ocasionada por deformaciones congénitas de la válvula tricúspide, y ocurre con defectos en el conducto auriculoventricular, así como con malformación de Ebstein en la válvula tricúspide (cap. 229). También se desarrolla TR en pacientes con marcapasos apical crónico en el ventrículo derecho.

Al igual que en la estenosis tricuspídea, los datos clínicos de la insuficiencia tricuspídea derivan principalmente de la congestión venosa general y de la reducción del gasto cardiaco. Cuando los pacientes con hipertensión pulmonar sufren insuficiencia tricuspídea, disminuyen los síntomas de congestión pulmonar, pero se intensifican las manifestaciones clínicas de insuficiencia cardiaca derecha. Hay dilatación de las venas del cuello o con ondas *v* prominentes y descensos *y* rápidos, hepatomegalia notable, ascitis, derrame pleural, edema, pulso hepático sistólico y reflujo hepatoyugular. Una pulsación prominente del ventrículo derecho a lo largo de la región paraesternal izquierda y un soplo holosistólico soplante sobre el borde izquierdo del esternón que se intensifica durante la inspiración se reduce con espiración o el esfuerzo de la maniobra de Valsalva (signo de Carvallo) son datos característicos; suele haber fibrilación auricular.

El ECG exhibe los cambios característicos de la lesión que causó hipertrofia ventricular derecha y, por tanto, insuficiencia tricuspídea, esto es, infarto miocárdico de la pared inferior o hipertrofia acentuada del ventrículo derecho. La ecocardiografía puede ser de utilidad para demostrar dilatación del ventrículo derecho y valvas tricuspídeas con prolapso, flacidez, cicatrizadas o con desplazamiento; el diagnóstico de TR puede establecerse con ecocardiografía Doppler con flujo de color, y su gravedad con estudio Doppler (véase fig. 222-4). La TR grave se acompaña de inversión del flujo sistólico en la vena hepática. El Doppler de onda continua también es útil para calcular la presión en la arteria pulmonar. Los estudios radiográficos por lo común muestran aumento de tamaño de la aurícula y ventrículo derechos.

En pacientes con insuficiencia tricuspídea grave, el gasto cardiaco suele estar muy reducido y la presión del pulso en la aurícula derecha puede mostrar ausencia de la descendente *x* durante la protosístole, una onda *c-v* prominente y una descendente *y* rápida. Con frecuencia está elevada la presión telediastólica media en la aurícula y el ventrículo derechos.

℞ INSUFICIENCIA TRICUSPÍDEA

La insuficiencia tricuspídea aislada, sin hipertensión pulmonar, como la que se produce a consecuencia de endocarditis infecciosa o traumatismo, se suele tolerar bien y no requiere intervención quirúrgica. De hecho, incluso la escisión total de una válvula tricúspide infectada se tolera bien si la presión en la arteria pulmonar es normal. El tratamiento de la causa subyacente a la insuficiencia cardiaca suele reducir la gravedad de la insuficiencia tricuspídea funcional al reducir el tamaño del anillo tricúspide. En pacientes con cardiopatía mitral e insuficiencia tricuspídea por hipertensión pulmonar y agrandamiento masivo del ventrículo derecho, la corrección quirúrgica de la lesión mitral disminuye la presión arterial pulmonar y reduce gradualmente o elimina la insuficiencia tricuspídea sin un tratamiento directo de esta válvula. No obstante, la recuperación puede ser mucho más rápida en pacientes con TR secundaria grave si se realiza la operación de la válvula mitral (en especial cuando hay aumento mensurable del anillo valvular tricúspide), anuloplastia tricuspídea (por lo general con inserción de un anillo de plástico), si se realiza reparación abierta de la válvula tricúspide o, en casos de enfermedad grave orgánica de la válvula referida, si se sustituye (cuadro 230-3). La anuloplastia o sustitución de la válvula tricúspide puede ser necesaria para TR grave con afección primaria valvular.

VALVULOPATÍA PULMONAR

La válvula pulmonar se afecta por la fiebre reumática con mucha menos frecuencia que las demás válvulas, y pocas veces es asiento de endocarditis infecciosa. La anomalía *adquirida* de la válvula pulmonar más frecuente es la insuficiencia secundaria a dilatación del anillo valvular pulmonar a consecuencia de una importante hipertensión pulmonar. Esta insuficiencia produce el *soplo de Graham Steell*, un soplo diastólico de alta frecuencia, decreciente y silbante en el borde esternal izquierdo, que es difícil de diferenciar del soplo, mucho más frecuente, de la insuficiencia aórtica. La insuficiencia pulmonar suele tener poco impacto hemodinámico; la eliminación quirúrgica o la destrucción de la válvula pulmonar por endocarditis infecciosa no produce insuficiencia cardiaca, a menos que también se presente hipertensión pulmonar grave.

El *síndrome carcinoide* puede causar estenosis o insuficiencia de la válvula pulmonar. En insuficiencia pulmonar ocurre casi de manera universal en pacientes que han sido sometidos a cirugía de reparación de tétrada de Fallot con reconstrucción del infundíbulo ventricular derecho. **La estenosis pulmonar congénita se revisa en el capítulo 229.**

SUSTITUCIÓN VALVULAR

Los resultados de la sustitución de cualquier válvula dependen básicamente de: 1) función miocárdica y estado clínico general del paciente en el momento de la intervención, 2) capacidad técnica del equipo quirúrgico y calidad de la asistencia posoperatoria y 3) durabilidad, características hemodinámicas y propiedades trombogénicas de la prótesis. La mortalidad operatoria aumenta conforme lo hace la edad, con la presencia de enfermedades concomitantes (p. ej., neumopatías o nefropatías, necesidad de cirugía cardiovascular no valvular, diabetes mellitus), y con el grado de disfunción preoperatoria e hipertensión pulmonar. Las complicaciones tardías de la sustitución de cualquier válvula comprenden la fuga paravalvular, tromboembolias, hemorragia por anticoagulantes, disfunción mecánica de la prótesis y endocarditis infecciosa.

Las consideraciones para elegir una válvula biológica (bioprótesis) o artificial (mecánica) son semejantes en el caso de las posiciones mitral y aórtica, así como en el tratamiento de las lesiones de tipo estenosis, insuficiencia o mixtas. Todo paciente que reciba una prótesis valvular mecánica requiere anticoagulación permanente, aunque este tratamiento conlleva cierto riesgo de hemorragia. La ventaja principal de las bioprótesis sobre las prótesis mecánicas es la ausencia casi absoluta de complicaciones tromboembólicas tres meses después de su implante y, a excepción de los pacientes con fibrilación auricular crónica, se han producido muy pocos casos. Su principal desventaja es su deterioro mecánico, la frecuencia del cual es inversamente proporcional a la edad del paciente. El resultado es la necesidad de sustituir la prótesis en 30% de los pacientes luego de 10 años y en 50% 15 años después. Las tasas de deterioro estructural valvular son más altas para las bioprótesis mitrales que

para las aórticas. Este fenómeno es ocasionado en parte por la mayor presión de cierre a la que se ven expuestas las válvulas mitrales.

En forma tradicional, se consideran preferibles a las prótesis mecánicas para pacientes menores de 65 años de edad, quienes tomarán sus anticoagulantes con mayor fiabilidad. Se recomiendan las bioprótesis para pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años de edad) que no tienen otra indicación para anticoagulación (p. ej., fibrilación auricular). No obstante, encuestas más recientes de cirugía cardiaca en Estados Unidos, como se hace evidente en las bases de datos de la *Society of Thoracic Surgeons*, muestran una tendencia clara y progresiva que favorece la implantación de válvulas bioprotésicas en pacientes más jóvenes (menores de 65 años de edad). Las razones para esto incluyen mayor durabilidad de las bioprótesis de nueva generación, disminución de los riesgos al momento de la operación, los riesgos agregados de la anticoagulación a largo plazo y la preferencia del paciente para evitar la anticoagulación. La preferencia del paciente debe ser un factor en toda decisión con respecto al tipo de sustitución valvular. Es razonable una prótesis mecánica para sustitución aórtica o mitral en pacientes menores de 65 años de edad sin contraindicaciones para la anticoagulación. Una bioprótesis es igual de razonable para sustitución mitral o aórtica en pacientes menores de 65 años de edad que eligen esta estrategia por razones de estilo de vida, con pleno conocimiento de la posible necesidad de una nueva intervención quirúrgica con el paso del tiempo.

Las bioprótesis permanecen como la opción preferida en válvulas para pacientes mayores de 65 años de edad, en las posiciones mitral y aórtica. Las bioprótesis también están indicadas para mujeres que desean embarazarse, así como para otros que rechazan el uso de anticoagulantes o para quienes tienen contraindicación a la anticoagulación. Los tipos de bioprótesis incluyen xenoinjertos (p. ej., válvulas aórticas porcinas; pericardio bovino preparado y criopreservado), homoinjertos (aloinjertos) de válvulas aórticas obtenidas de cadáveres y autoinjertos pulmonares trasplantados a la posición aórtica. La colocación de un homoinjerto puede preferirse por el tratamiento de la endocarditis infecciosa complicada de la válvula aórtica.

En pacientes sin contraindicación para el empleo de anticoagulantes, en particular en individuos menores de 65 años de edad, es razonable colocar una prótesis mecánica. Muchos cirujanos eligen la prótesis de St. Jude, una prótesis de disco oscilante para la sustitución de las válvulas aórtica y mitral, por sus características hemodinámicas favorables y por su posible asociación con menor trombogenicidad.

COSTOS GLOBALES DE LAS VALVULOPATÍAS CARDIACAS

Las valvulopatías cardiacas primarias se encuentran por debajo de arteriopatía coronaria, apoplejía, hipertensión, obesidad y diabetes como una de las principales amenazas para la salud pública. No obstante, son una causa significativa de morbilidad y mortalidad. La fiebre reumática (cap. 315) es la causa dominante de valvulopatía cardiaca en los países en desarrollo. Se calcula que su prevalencia varía entre 1.0 por 100 000 niños en edad escolar en Costa Rica, hasta 150/100 000 en China. La cardiopatía reumática explica 12 a 65% de las hospitalizaciones relacionadas con enfermedades cardiovasculares y 2 a 10% de las altas hospitalarias en algunos países pobres. Las tasas de prevalencia y mortalidad varían entre las diferentes comunidades, incluso en el mismo país, como una función del hacinamiento y de la disponibilidad de recursos médicos y programas poblacionales amplios para la detección y tratamiento de faringitis por estreptococo del grupo A. En áreas pobres, en climas tropicales y subtropicales (en particular el subcontinente de la India), Centroamérica y Medio Oriente, la valvulopatía reumática progresa con mayor rapidez que en los países desarrollados y con frecuencia causa síntomas graves en pacientes menores de 20 años de edad. La evolución acelerada puede ser consecuencia de infecciones repetidas con cepas más virulentas de estreptococo reumatógeno.

La estenosis tricuspídea es una lesión valvular relativamente poco común en Estados Unidos y en Europa occidental y es más común en climas tropicales y subtropicales, sobre todo en Asia y en Latinoamérica.

Para el año 2000, las tasas de defunción en todo el mundo por cardiopatía reumática se acercaron a 5.5 por 100 000 habitantes (n = 332 000) con las tasas más altas reportadas en el sureste asiático. Se han reportado brotes epidémicos aislados de infección estreptocócica en Estados Unidos en fechas recientes, pero la enfermedad valvular en países desarrollados es dominada por enfermedades degenerativas inflamatorias que producen engrosamiento, calcificación y disfunción de las valvas. La prevalencia de valvulopatía cardiaca se incrementa con la edad. Hasta 12 a 13% de los adultos mayores de 75 años de edad pueden verse afectados por valvulopatías en las cavidades izquierdas del corazón.

La incidencia de endocarditis infecciosa (cap. 118) se ha incrementado con el envejecimiento de la población, la amplia disponibilidad de injertos vasculares y dispositivos intracardiacos y el surgimiento de microorganismos resistentes a múltiples fármacos y con mayor virulencia, así como al incremento epidémico en la diabetes. La endocarditis infecciosa se ha vuelto una causa más frecuente de insuficiencia valvular aguda.

La valvulopatía aórtica bicúspide afecta hasta 1 a 2% de la población, y se está incrementando el número de niños que sobreviven a la cardiopatía congénita que se presenta en etapas avanzadas de la vida con disfunción valvular. En los últimos años se ha observado una mejoría significativa en los resultados quirúrgicos con el refinamiento progresivo de técnicas con menor penetración corporal. La sustitución de válvulas cardiacas o la reparación de las mismas por vía percutánea se encuentran bajo investigación activa.

LECTURAS ADICIONALES

Bonow RO et al: ACC/AHA 2006 Guidelines for the management of patients with valvular heart disease: Executive summary. Circulation 114:450, 2006

Coats L, Bonhoeffer P: New percutaneous treatments for valve disease. Heart 93:639, 2007

Enriquez-Sarano M, Tajik AJ: Aortic regurgitation. N Engl J Med 351:1539, 2004

Hara H et al: Percutaneous balloon aortic valvuloplasty revisited: Time for a renaissance? Circulation 115:e334, 2007

Nkomo VT et al: Burden of valvular heart diseases: A population-based study. Lancet 368:1005, 2006

Otto CM (ed): *Valvular Heart Disease*, 2d ed. Philadelphia, Saunders, 2003

———, Bonow RO: Valvular heart disease, in P Libby et al (eds): *Braunwald's Heart Disease*, 8th ed. Philadelphia, Saunders, 2008

Pellikka PA et al: Outcome of 622 adults with asymptomatic, hemodynamically significant aortic stenosis during prolonged follow-up. Circulation 111:3290, 2005

Quere JP et al: Influence of left ventricular preoperative contractile reserve on postoperative ejection fraction in low-gradient aortic stenosis. Circulation 113:1738, 2006

Rosenhek R et al: Outcome of watchful waiting in asymptomatic severe mitral regurgitation. Circulation 113:2238, 2006

Society of Thoracic Surgeons: STS Adult Cardiovascular National Surgery Database—Fall 2005 executive summary. Available online at *http://www.sts.org/documents/pdf/STS-ExecutiveSummaryFall2005.pdf*

———: STS national database risk calculator. Available online at *http://www.sts.org/sections/stsnationaldatabase/riskcalculator/*

Wilson W et al: Prevention of infective endocarditis. Guidelines from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. Published April 2007, online at *http://circ.ahajournals.org*

World Health Organization: WHO expert consultation on rheumatic fever and rheumatic heart disease. Geneva, Switzerland, WHO technical report series: 923, 2001

231 Miocardiopatías y miocarditis

Joshua Wynne, Eugene Braunwald

Las miocardiopatías son enfermedades que afectan primordialmente al miocardio y *no* son consecuencia de hipertensión, valvulopatías congénitas o adquiridas, enfermedad coronaria o anomalías pericárdicas. La fibrosis miocárdica difusa que acompaña a las cicatrices miocárdicas múltiples a causa de una coronariopatía extensa perjudica la función del ventrículo izquierdo (*left ventricular*, LV) y a menudo se denomina *miocardiopatía isquémica*. Sin embargo, se evitará el uso coloquial de esta definición; el término *miocardiopatía* se reserva para trastornos que afectan *principalmente* al miocardio.

Se reconocen dos formas fundamentales de miocardiopatías: 1) una forma primaria, que consiste en una enfermedad del músculo cardiaco de causa desconocida, y 2) una forma secundaria, que es la enfermedad miocárdica de causa conocida o asociada a una enfermedad sistémica como amiloidosis o consumo crónico de alcohol **(cuadro 231-1)**. En muchos casos no es posible llegar a un diagnóstico causal específico y por lo tanto las miocardiopatías sólo se clasifican en alguno de los tres tipos (dilatada, restrictiva, hipertrófica) basados en las diferencias de su fisiopatología y cuadro clínico **(fig. 231-1; cuadros 231-2 y 231-3)**. En algunos pacientes pueden presentarse los dos tipos en forma simultánea o en forma secuencial. Una consideración importante es si la miocardiopatía en cuestión (ya sea primaria o secundaria) tiene una base genética.

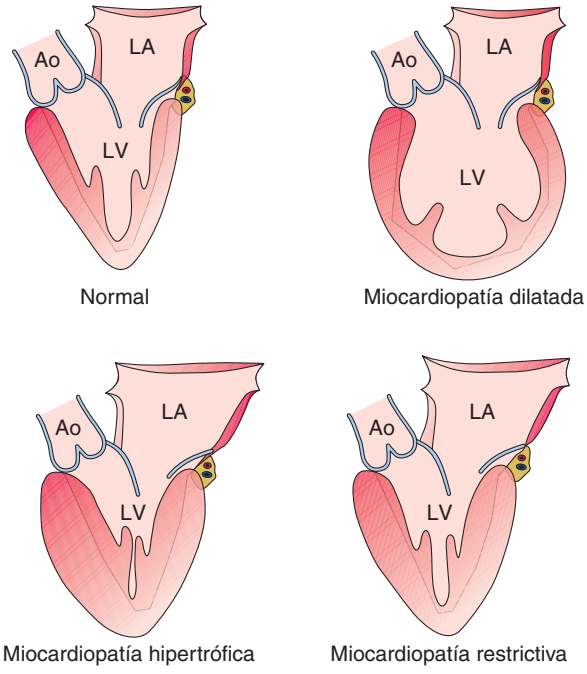

FIGURA 231-1. Ilustración que compara los tres principales tipos de miocardiopatías. Ao, aorta; LA, aurícula izquierda (*left atrium*); LV, ventrículo izquierdo. (*Tomada de BF Waller: J Am Soc Echocardiogr 1:4, 1988.*)

MIOCARDIOPATÍA DILATADA

Casi 33% de los casos de insuficiencia cardiaca congestiva ([*congestive heart failure*, CHF]; cap. 227) son ocasionados por miocardiopatía dilatada (*dilated cardiomyopathy*, DCM). Hay alteración de la función de bomba sistólica de los ventrículos izquierdo, derecho (*right ventricular*, RV) o ambos, lo que produce dilatación cardiaca progresiva (remodelación). Los síntomas de insuficiencia cardiaca (*heart failure*, HF) por lo común aparecen sólo después de que la remodelación ha ocurrido por cierto tiempo (meses o años). Aunque en muchos casos no existe una causa evidente, la miocardiopatía dilatada probablemente es el resultado final de la lesión miocárdica producida por diversos agentes tóxicos, metabólicos o infecciosos. La miocardiopatía dilatada puede ser una secuela tardía de una miocarditis vírica aguda (véase más adelante en este capítulo), posiblemente mediada por un mecanismo inmunitario. Aunque la DCM puede ocurrir a cualquier edad, con frecuencia da manifestaciones clínicas en el tercero o cuarto decenio de la vida. Puede encontrarse una forma reversible de DCM con el abuso de alcohol (véase más adelante), embarazo (véase más adelante), enfermedades tiroideas, consumo de cocaína (véase más adelante) y taquicardia crónica no controlada.

CUADRO 231-1 CLASIFICACIÓN DE LAS MIOCARDIOPATÍAS

Afección miocárdica primaria

Idiopática (D, R, H)
Familiar (D, R, H)
Enfermedad endomiocárdica eosinófila (R)
Fibrosis endomiocárdica (R)

Afección miocárdica secundaria

Infecciosas (D):
- Miocarditis vírica
- Miocarditis bacteriana
- Miocarditis micóticas
- Miocarditis por protozoos
- Miocarditis por metazoos
- Por espiroquetas
- Por rickettsias

Metabólicas (D)
Enfermedades familiares por depósito (D, R)
- Glucogenosis
- Mucopolisacaridosis
- Hemocromatosis
- Enfermedad de Fabry

Deficiencias (D)
- Electrólitos
- Nutricional

Enfermedades del tejido conjuntivo (D)
- Lupus eritematoso generalizado
- Poliarteritis nudosa
- Artritis reumatoide
- Esclerodermia progresiva
- Dermatomiositis

Infiltraciones y granulomas (R, D)
- Amiloidosis
- Sarcoidosis
- Tumores malignos

Enfermedades neuromusculares (D)
- Distrofia muscular
- Distrofia miotónica
- Ataxia de Friedreich (H, D)

Hipersensibilidad y reacciones tóxicas (D)
- Alcohol
- Radiaciones
- Fármacos

Cardiopatía del periparto (D)

Nota: la principal manifestación clínica de cada grupo etiológico se indica mediante D (dilatada), R (restrictiva) o H (hipertrófica).
Fuente: adaptado del *WHO/ISFC task force report* sobre definición y clasificación de las miocardiopatías, 1980 y 1995.

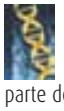

CONSIDERACIONES GENÉTICAS. Alrededor de 20 a 33% los pacientes tienen formas familiares de DCM. Se han descrito mutaciones en más de 20 genes, las cuales se transmiten en forma autosómica dominante. La mayor parte de las mutaciones codifican proteínas de la sarcómera, como actina cardiaca alfa; miosina beta y alfa; topomiosina alfa de cadena pesada y troponinas T, I y C. Se cree que estas proteínas anormales causan disfunción contráctil al alterar la producción o la transmisión de la fuerza.

Los pacientes con DCM genética también muestran miopatías en el músculo estriado, en particular distrofia muscular de Duchenne y de Emery-Dreyfuss (véase más adelante). Las mutaciones en la codificación genética de la proteína de cubierta nuclear de la lámina A/C también se heredan en forma autosómica dominante y participan en el desarrollo de DCM asociada con trastornos de la conducción auriculoventricular (AV) y en otros trastornos electrofisiológicos que pueden causar muerte súbita de origen cardiaco (*sudden cardiac death*, SCD). En varones jóvenes ocurre un trastorno debido a un gen de distrofina, causado por un trastorno autosómico recesivo ligado al cromosoma X y este trastorno se asocia con una evolución rápida de la enfermedad; en la DCM también se han reportado mutaciones en los genes mitocondriales.

CUADRO CLÍNICO

La mayoría de los pacientes padecen síntomas de insuficiencia cardiaca izquierda o derecha que aparecen en forma gradual (cap. 227). En algunos existe di-

CUADRO 231-2 CLASIFICACIÓN CLÍNICA DE LAS MIOCARDIOPATÍAS

1. Dilatada: agrandamiento del ventrículo izquierdo o del derecho, o de ambos, alteración de la función sistólica, insuficiencia cardiaca congestiva, arritmias, embolias.
2. Restrictiva: cicatrización endomiocárdica o infiltración miocárdica que produce restricción del llenado ventricular izquierdo, del derecho, o de ambos.
3. Hipertrófica: hipertrofia ventricular izquierda desproporcionada que generalmente afecta más al tabique que a la pared libre, con o sin gradiente de presión sistólica intraventricular; habitualmente la cavidad del ventrículo izquierdo no está dilatada.

CUADRO 231-3 VALORACIÓN DE LABORATORIO DE LAS MIOCARDIOPATÍAS

	Dilatada	Restrictiva	Hipertrófica
Radiografía de tórax	Cardiomegalia moderada o intensa Hipertensión venosa pulmonar	Ligera cardiomegalia	Cardiomegalia ligera o moderada
Electrocardiograma	Alteraciones del segmento ST y la onda T	Bajo voltaje, defectos de conducción	Alteración del segmento ST y la onda T Hipertrofia del ventrículo izquierdo Ondas Q anormales
Ecocardiografía	Dilatación y disfunción del ventrículo izquierdo	Aumento del grosor de la pared del ventrículo izquierdo Función sistólica normal o ligeramente disminuida	Hipertrofia del tabique asimétrica Movimiento sistólico anterior de la válvula mitral
Estudios isotópicos	Dilatación y disfunción del ventrículo izquierdo (RVG)	Función sistólica normal o ligeramente disminuida (RVG)	Función sistólica enérgica (RVG) Defecto de perfusión (^{201}Tl o tecnecio sestamibi)
Cateterismo cardiaco	Dilatación y disfunción del ventrículo izquierdo Aumento de las presiones de llenado izquierdas y con frecuencia derechas Disminución del gasto cardiaco	Función sistólica normal o ligeramente disminuida Aumento de las presiones de llenado izquierdas y derechas	Función sistólica enérgica Obstrucción dinámica del flujo del ventrículo izquierdo Elevación de las presiones de llenado izquierdas y derechas

Nota: RVG, ventriculografía isotópica (*radionuclide ventriculogram*); ^{201}Tl, talio-201.

latación del ventrículo izquierdo durante varios meses o incluso años antes de que comiencen los síntomas. En ocasiones se acompaña de dolor torácico vago pero la angina de pecho típica es poco común y casi siempre indica la presencia de cardiopatía isquémica concomitante. También puede haber síncope por arritmias y embolias generalizadas (que a menudo provienen de un trombo ventricular).

EXPLORACIÓN FÍSICA

Se encuentran grados variables de cardiomegalia e insuficiencia cardiaca congestiva (cap. 227). La presión del pulso de los pacientes con enfermedad avanzada es pequeña y está aumentada la presión venosa yugular. Son frecuentes el tercer y cuarto ruidos cardiacos y puede haber insuficiencia mitral o tricuspídea.

PRUEBAS DE LABORATORIO

La radiografía de tórax muestra cardiomegalia por dilatación del ventrículo izquierdo, aunque con frecuencia existe una cardiomegalia generalizada. Los campos pulmonares pueden revelar signos de redistribución venosa pulmonar y edema intersticial y (en casos avanzados) alveolar. El electrocardiograma (ECG) a menudo muestra taquicardia sinusal o fibrilación auricular, arritmias ventriculares, anomalías auriculares izquierdas, bajo voltaje, anomalías inespecíficas y difusas en el segmento ST-T y en ocasiones defectos de conducción intraventricular o AV. La ecocardiografía, imágenes por tomografía computadorizada (*computed tomography imaging*, CTI) y la resonancia magnética cardiaca (*cardiac magnetic resonance imaging*, CMRI) muestran dilatación de ventrículo izquierdo con paredes normales, engrosadas en forma mínima o delgadas y disfunción sistólica. Las concentraciones circulantes de péptido natriurético encefálico suelen estar elevadas.

Por lo general se realiza un cateterismo cardiaco y coronariografía para excluir la posibilidad de cardiopatía isquémica y el monitoreo hemodinámico portátil ayuda al tratamiento del paciente con descompensación aguda. La angiografía revela un ventrículo izquierdo con dilatación e hipocinesia difusa, a menudo con cierto grado de insuficiencia mitral. La CTI cardiaca puede diferenciar entre DCM y arteriopatía coronaria proximal y, por tanto, reduce la necesidad de procedimientos con penetración corporal. En la miocardiopatía dilatada idiopática o familiar no es necesario realizar una biopsia endomiocárdica transvenosa, pero resulta útil para reconocer una miocardiopatía secundaria, como amiloidosis y miocarditis aguda (véase más adelante).

Rx MIOCARDIOPATÍA DILATADA

La gran mayoría de los pacientes siguen una evolución inexorable al deterioro y en su mayor parte, en particular los individuos mayores de 55 años, fallecen en los cuatro años siguientes al inicio de los síntomas. Los pacientes descendientes de africanos tienen más propensión a sufrir CHF de rápida progresión y muerte que los caucásicos. En casi 25% de los pacientes ocurre mejoría espontánea o estabilización. La muerte es ocasionada por insuficiencia cardiaca progresiva, taquicardia o bradiarritmia ventricular. La muerte súbita de origen cardiaco es una amenaza constante. La embolización sistémica es motivo de preocupación y debe valorarse la anticoagulación crónica para estos pacientes. Está indicado el tratamiento habitual para la insuficiencia cardiaca, como se describe en el capítulo 227. Debe evitarse el consumo de alcohol por sus efectos cardiotóxicos (véase más adelante) al igual que los antagonistas de los canales del calcio y los fármacos antiinflamatorios no esteroideos. Es mejor evitar los antiarrítmicos por el riesgo de proarritmia. El tratamiento de resincronización cardiaca y la inserción de un desfibrilador cardioversor implantable (*implantable cardioverter defibrillator*, ICD) debe emplearse en casos de DCM al igual que en insuficiencia cardiaca de otras causas. En pacientes con enfermedad avanzada resistente a otros tratamientos debe considerarse el trasplante cardiaco (cap. 228).

MIOCARDIOPATÍA POR ALCOHOL

Los individuos que consumen grandes cantidades de alcohol (>90 g/día) durante varios años pueden desarrollar manifestaciones clínicas similares a la DCM idiopática o familiar. El riesgo de desarrollar miocardiopatía tiene determinantes genéticos. Un polimorfismo en el gen que codifica la enzima que metaboliza el alcohol, la deshidrogenasa de alcohol *(ALDH2*2)* y el gen de la forma DD de la enzima convertidora de angiotensina (*angiotensin-converting enzyme*, ACE) incrementa la predilección por el desarrollo de miocardiopatía por alcohol. Los pacientes con miocardiopatía avanzada por alcohol y CHF grave tienen mal pronóstico, en particular si continúan bebiendo; menos de 25% de tales pacientes sobreviven tres años. El tratamiento consiste en abstenerse del consumo de alcohol, lo cual puede tener la progresión o incluso revertir la evolución de la enfermedad.

Una segunda forma de presentación de la cardiotoxicidad alcohólica aparece entre sujetos sin insuficiencia cardiaca manifiesta y consiste en taquiarritmias supraventriculares o ventriculares recurrentes. Denominada *corazón de los días de fiesta* se desarrolla normalmente los días posteriores a las juergas; lo más frecuente es la aparición de fibrilación auricular, seguida de aleteo auricular y extrasístoles ventriculares.

A diferencia de los efectos cardiacos adversos del consumo excesivo de alcohol, el consumo moderado (20 a 30 g/día) parece tener efectos cardioprotectores; incrementa las lipoproteínas de alta densidad (*high-density lipoprotein*, HDL) y se asocia con disminución en la incidencia de telepatía isquémica, apoplejía isquémica y síndrome metabólico.

MIOCARDIOPATÍA PUERPERAL

(Véase también el cap. 7.) La dilatación cardiaca y la CHF pueden desarrollarse durante el último trimestre del embarazo o en los seis meses siguientes al parto. Se desconoce la causa, aunque se cree que puede ser miocarditis inflamatoria, activación inmunitaria e hipertensión del embarazo. Las pacientes que desarrollan miocardiopatía puerperal por lo común son multíparas, con ancestros originarios de África y mayores de 30 años de edad, aunque la enfermedad puede encontrarse en una amplia gama de pacientes. Los síntomas, signos y tratamiento son similares a los de pacientes con DCM idiopática, lo que incluye la implantación de ICD o trasplante cardiaco si los criterios para estos tratamientos se satisfacen. La tasa de mortalidad por este trastorno es cercana a 10 por ciento.

El pronóstico se relaciona con el restablecimiento del tamaño cardiaco a cifras normales después del primer episodio de CHF. Si esto ocurre, en ocasiones pueden tolerarse embarazos subsiguientes, aunque con incremento en el riesgo de CHF recurrente; si persiste la cardiomegalia o si la fracción de expulsión (*ejection fraction*, EF) del ventrículo izquierdo permanece disminuida después de seis meses, el pronóstico es malo y los embarazos adicionales con frecuencia producen daño miocárdico adicional que al final llevará a CHF crónica resistente al tratamiento. A las pacientes que se recuperan de la miocardiopatía puerperal debe recomendárseles evitar embarazos adicionales, en particular si persiste la disfunción del ventrículo izquierdo.

ENFERMEDADES NEUROMUSCULARES

(Véase también el cap. 382.) La afección cardiaca es frecuente en muchas distrofias musculares. En la *distrofia muscular progresiva de Duchenne*, las mutaciones de un gen que codifica una proteína cardiaca estructural llamada *distrofina* ocasionan la muerte de los miocitos. La afección miocárdica suele manifestarse por un modelo electrocardiográfico propio y característico, que consiste en la aparición de ondas R altas en las derivaciones precordiales derechas, con una relación R/S superior a 1.0, a menudo asociada a ondas Q profundas en las derivaciones de los miembros y precordiales laterales. Con frecuencia se encuentran diversas formas de arritmias ventriculares y supraventriculares. Puede desarrollarse insuficiencia cardiaca congestiva rápidamente progresiva a pesar de que existan largos periodos de estabilidad circulatoria aparente.

La *distrofia miotónica* se caracteriza por diversas alteraciones electrocardiográficas, sobre todo en la formación del impulso, y particularmente en la conducción AV, pero son poco frecuentes las manifestaciones clínicas de cardiopatía. Debido a las alteraciones de la formación y conducción del impulso, los riesgos principales son el síncope y la muerte súbita; para determinados pacientes puede ser eficaz la inserción de un ICD, un marcapasos permanente o ambos.

FÁRMACOS

Diversos fármacos pueden lesionar en forma aguda el miocardio, produciendo un patrón inflamatorio (miocarditis, véase más adelante en este capítulo) o causando lesiones crónicas del tipo de la que se observa en la miocardiopatía dilatada. Ciertos fármacos sólo producen alteraciones electrocardiográficas, en tanto que otros desencadenan insuficiencia cardiaca congestiva fulminante y muerte.

Los derivados de las antraciclinas, en particular la doxorrubicina (Adriamicina) son fármacos antineoplásicos potentes. Ocurren disfunción sistólica y arritmias ventriculares dependientes de la dosis con dosificaciones superiores a 450 mg/m^2 y con frecuencia con dosis superiores a 550 mg/m^2. El desarrollo de estas complicaciones parece estar relacionado con el daño a la membrana mitocondrial interna y con la interferencia con la síntesis de trifosfato de adenosina. Estas manifestaciones están relacionadas con la dosis del fármaco y la presencia o ausencia de varios factores de riesgos lo que incluye radiación cardiaca, cardiopatía subyacente, hipertensión y tratamiento concomitante con ciclofosfamida. Con cualquier dosis de doxorrubicina, los pacientes con estos factores de riesgo tienen una mayor frecuencia de insuficiencia cardiaca en comparación con los pacientes que no tienen tales factores de riesgo. La cardiotoxicidad por doxorrubicina puede ocurrir en forma aguda, pero con mayor frecuencia se desarrolla en promedio tres meses después de la última dosis. En otros, puede desarrollarse disfunción contráctil años después de su administración.

Al medir la troponina cardiaca específica y vigilar la función del ventrículo izquierdo con ventriculografía con radionúclidos o ecocardiografía, por lo común combinado con pruebas de esfuerzo, es posible documentar el deterioro de la función del ventrículo izquierdo antes de la aparición de manifestaciones clínicas y permitir un ajuste apropiado de la dosis. También, la vigilancia puede hacer posible continuar el tratamiento con doxorrubicina incluso en pacientes con alto riesgo de desarrollar insuficiencia cardiaca. Los esfuerzos para modificar el esquema de dosificación al administrar el fármaco con mayor lentitud, además del uso selectivo de fármacos cardioprotectores potenciales como la dexrazoxona, un quelante de hierro, tienden a reducir el riesgo de cardiotoxicidad. Algunos pacientes han demostrado recuperación de la función cardiaca con el tratamiento intensivo a través de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

Trastuzumab se utiliza en el tratamiento de cáncer mamario y causa miocardiopatía en 7% de las pacientes cuando se utiliza como monoterapia y la incidencia se incrementa en cuatro veces cuando se combina con doxorrubicina. La *ciclofosfamida* en dosis altas puede producir CHF aguda o en las dos semanas siguientes a la administración; una característica histopatológica es el edema miocárdico y la necrosis hemorrágica. También se ha reportado disfunción del ventrículo izquierdo con la administración de *mesilato de imatinib*, un inhibidor de la tirosincinasa que se utiliza para el tratamiento de leucemia mieloide crónica.

Los cambios electrocardiográficos y las arritmias pueden ser consecuencia del tratamiento con antidepresivos tricíclicos, fenotiazinas, emetina, litio y varios gases propulsores. El *abuso de cocaína* (cap. 389) se asocia con diversas complicaciones cardiacas que ponen en riesgo la vida, lo que incluye muerte súbita de origen cardiaco, miocarditis, DCM e infarto miocárdico agudo (como consecuencia de espasmo coronario o trombosis con o sin arteriopatía coronaria subyacente). Para el tratamiento de la cardiotoxicidad inducida por cocaína se han utilizado nitratos, antagonistas de los canales del calcio, fármacos antiplaquetarios y benzodiazepinas.

MIOCARDIOPATÍA VENTRICULAR DERECHA ARRITMÓGENA/DISPLASIA VENTRICULAR DERECHA (ARVC/D)

La miocardiopatía ventricular derecha arritmógena/displasia ventricular derecha (*arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia*, ARVC/D) es una miocardiopatía familiar caracterizada por sustitución fibroadiposa progresiva del ventrículo derecho y, en mucho menor grado, del miocardio ventricular izquierdo. Con mayor frecuencia es un trastorno hereditario en forma autosómica dominante y es causado por diversas mutaciones de varios genes que codifican proteínas que forman los desmosomas, estructuras que mantienen el contacto normal entre las células. Se ha sugerido que las anomalías en los desmosomas causan desprendimiento de los miocitos con la consecuente apoptosis de los miocitos y sustitución fibroadiposa. Entre los genes de proteínas desmosómicas, la mutación genética más común ocurre en la placofilina 2 (*plakophilin-2*, PKP-2). Se han descrito mutaciones en el gen del receptor de rianodina cardiaca (*RyR2*) y en otros genes.

En la valoración clínica, los pacientes pueden manifestar insuficiencia ventricular derecha con distensión de venas yugulares, hepatomegalia y edema. Las manifestaciones clínicas por lo general se desarrollan durante el segundo decenio de la vida e incluyen taquiarritmias ventriculares, así como grados variables de insuficiencia ventricular derecha; ambas complicaciones pueden ser letales.

El ECG por lo común muestra prolongación del complejo QRS en las derivaciones precordiales derechas y taquicardia ventricular con patrón de bloqueo de rama izquierda del haz de His. La CTI y CMRI por lo común muestran dilatación de ventrículo derecho, aneurisma de dicho ventrículo y sustitución adiposa **(fig. 231-2)**.

Puede ser de utilidad restringir la participación en deportes de competencia y el tratamiento térmico con bloqueadores beta o amiodarona. Podría ser necesario implantar un ICD (cap. 226). Si la insuficiencia ventricular derecha se torna intratable, podría ser necesario el trasplante cardiaco (cap. 228).

MIOCARDIOPATÍA DE ESFUERZO (TAKO-TSUBO)

También conocido como *síndrome de disfunción ventricular transitoria*, este síndrome cardiaco poco común se caracteriza por cuadro de inicio súbito con dolor torácico intenso precedido por un evento físico o emocional que implica gran tensión. Ocurre más a menudo en mujeres mayores de 50 años de edad y se acompaña de elevaciones del segmento ST, inversiones de la onda T en las derivaciones precordiales o ambas. En la angiografía no se observa obstrucción de las arterias coronarias epicárdicas. Existe acinesia grave de la porción distal del ventrículo izquierdo con reducción de la EF. Las troponinas

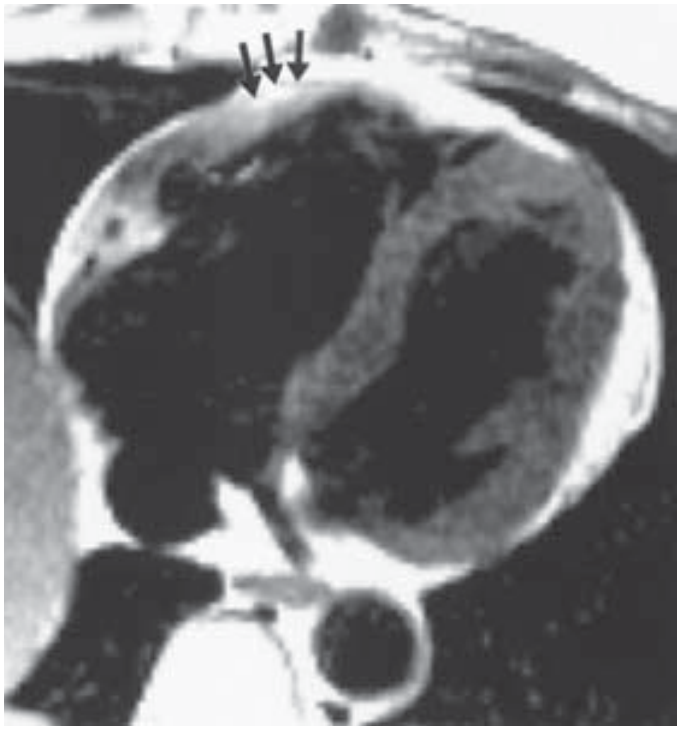

FIGURA 231-2. CMRI que muestra aumento de tamaño del ventrículo derecho (RV) (*izquierda*) y sustitución adiposa del miocardio del RV (*flechas*) en un paciente con displasia arritmógena del RV. (*De S Sen-Chowdhry et al: Am J Med 117:685, 2004; con autorización.*)

por lo común presentan elevación leve. Los estudios de imagen cardiaca por lo común muestran deformación en el ventrículo izquierdo al final de la sístole, en especial en el vértice del ventrículo izquierdo. Todos estos cambios, que a menudo son bastante espectaculares, se corrigen en tres a siete días y no causan disfunción cardiaca o incapacidad a largo plazo.

Los mecanismos causantes de la miocardiopatía de esfuerzo no están claros, aunque parece haber cierta participación de la respuesta adrenérgica, lo que incluye a las catecolaminas circulantes que actúan sobre los vasos coronarios epicárdicos o sobre la microcirculación coronaria. Se han empleado bloqueadores beta para el tratamiento, pero no hay evidencia definitiva de que sean beneficiosos.

AUSENCIA DE COMPACTACIÓN VENTRICULAR IZQUIERDA

La ausencia de compactación ventricular izquierda (*left ventricular noncompaction*, LVNC) es una miocardiopatía congénita poco común, identificada en fechas recientes que puede manifestarse a cualquier edad con síntomas de CHF, tromboembolia o arritmias ventriculares. Es ocasionada por la interrupción de la embriogénesis normal, con persistencia de senos profundos y sinusoides en el miocardio que caracterizan al corazón embrionario. Estos sinusoides y la red esponjosa asociada de fibras miocárdicas por lo común sufren organización y "compactación" en etapas tempranas de la vida embrionaria, y cuando esto no ocurre sobreviene LVNC. Este trastorno se diagnostica por ecocardiografía al demostrar múltiples trabéculas profundas en el miocardio, las cuales comunican con la cavidad ventricular y esto se asocia con disfunción contráctil del ventrículo izquierdo. Suele emplearse el tratamiento estándar para CHF, por lo común con anticoagulación crónica.

MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA

La miocardiopatía hipertrófica (*hyperthrophic cardiomyopathy*, HCM) se caracteriza por hipertrofia del ventrículo izquierdo, que habitualmente no se dilata sin ningún antecedente obvio, como hipertensión o estenosis aórtica. Afecta a uno de cada 500 habitantes. Los dos rasgos habituales de esta enfermedad que más atención han atraído son: 1) hipertrofia ventricular izquierda asimétrica, a menudo con hipertrofia preferencial del tabique interventricular, y 2) un gradiente dinámico de presión del infundíbulo del ventrículo izquierdo relacionado con estenosis de la región subaórtica. Casi 33% de los pacientes con HCM presentan un gradiente de presión en el infundíbulo ventricular en reposo y una fracción similar desarrolla el gradiente de presión con la estimulación. La anomalía fisiopatológica ubicua es la disfunción *diastólica*, la cual puede detectarse con estudio Doppler y ocasionar incremento de las presiones telediastólicas del ventrículo izquierdo; esto último puede estar presente pese a que el ventrículo izquierdo esté hiperdinámico y no dilatado.

El patrón de hipertrofia es distintivo en la HCM y por lo general difiere del que se observa en la hipertrofia secundaria (como en la hipertensión o la estenosis aórtica). La mayoría de los pacientes tienen variaciones regionales sorprendentes en la extensión de la hipertrofia en diferentes porciones del ventrículo izquierdo y la mayor parte de los casos demuestran un incremento desproporcionado en el grosor del tabique ventricular cuando se compara con la pared libre. Ciertos pacientes pueden demostrar hipertrofia simétrica, en tanto que otros tienen obstrucción de la porción media de la cavidad ventricular o afección desproporcionada del vértice o de la pared libre del ventrículo izquierdo. En aquellas porciones con hipertrofia desproporcionada del ventrículo izquierdo hay una disposición anómala y desorganizada de los miocitos con desorganización de la estructura miofibrilar, junto con un grado variable de fibrosis miocárdica y engrosamiento de las pequeñas arterias coronarias intramurales.

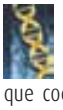

CONSIDERACIONES GENÉTICAS. Casi 50% de los pacientes con HCM tienen antecedentes familiares compatibles con transmisión autosómica dominante. Se han identificado más de 400 mutaciones en 11 genes diferentes que codifican las proteínas de la sarcómera; éstas explican casi 60% de los casos. Las mutaciones más comunes son las del gen de la cadena pesada de miosina beta cardiaca en el cromosoma 14. Otras incluyen a las cadenas pesadas de la miosina alfa, troponinas cardiacas C, I y T; proteína C fijadora de miosina cardiaca; actina; cadenas ligeras de miosina y titina. Ciertas mutaciones se asocian con pronósticos más desfavorables. Muchos casos esporádicos de HCM probablemente constituyan mutaciones espontáneas. Los estudios ecocardiográficos han confirmado que hacia los 20 años de edad, cuando suele ocurrir la expresión plena, casi 50% de los familiares en primer grado de pacientes con HCM familiar tienen evidencia de la enfermedad. Sin embargo, en muchos de sus familiares la extensión de la hipertrofia es leve, no hay gradiente de presión en el infundíbulo ventricular y los síntomas son leves. Como la hipertrofia característica podría no ser aparente en la infancia, un ecocardiograma normal en un niño no excluye la presencia de la enfermedad. La detección por ecocardiografía en familiares de primer grado con edades entre 12 y 20 años debe llevarse a cabo cada 12 a 24 meses, a menos que se establezca el diagnóstico o se excluya por pruebas genéticas.

Pruebas genéticas. Aunque no se encuentran disponibles de manera sistemática, las pruebas genéticas pueden permitir un diagnóstico definitivo de HCM con la causa genética establecida al identificar mutaciones en un gen que codifica una proteína sarcomérica. Las pruebas genéticas pueden identificar miembros de la familia que se encuentran en riesgo de desarrollar HCM y en quienes, por lo tanto, necesitan detección ecocardiográfica y vigilancia. También puede excluirse la enfermedad en miembros de la familia.

CUADRO CLÍNICO

La evolución clínica de la miocardiopatía hipertrófica varía bastante. Muchos pacientes con miocardiopatía hipertrófica se encuentran asintomáticos o muestran afección leve y son, a veces, familiares de pacientes con enfermedad conocida. Por desgracia, la primera manifestación clínica de la enfermedad puede ser la muerte súbita, que suele afectar a niños y adultos jóvenes, a menudo durante o después de un esfuerzo físico. La HCM es la causa más común de muerte súbita de origen cardiaco en deportistas jóvenes. En pacientes sintomáticos, el síntoma más común es la disnea, sobre todo por disfunción ventricular diastólica, lo que afecta el llenado ventricular y conduce a incremento de las presiones diastólicas del ventrículo izquierdo, en aurícula izquierda y en los capilares pulmonares. Otros síntomas incluyen síncope, angina de pecho y fatiga. Los síntomas no tienen relación estrecha con la presencia o gravedad de un gradiente de presión en el infundíbulo ventricular.

EXPLORACIÓN FÍSICA

Muchos pacientes presentan un choque de punta precordial apical doble o triple y un cuarto ruido cardiaco. Aquellos con gradiente de presión intraventricular pueden tener un incremento rápido en la presión del pulso arterial. La característica distintiva de la HCM obstructiva es un soplo sistólico, que suele ser áspero, en forma de diamante y por lo general inicia después del primer ruido cardiaco. El soplo se oye mejor en la parte inferior del reborde esternal izquierdo y también en la punta, donde con más frecuencia es holosistólico y de carácter silbante, sin duda por la insuficiencia mitral que suele acompañar a la miocardiopatía hipertrófica.

HEMODINÁMICA

A diferencia de la obstrucción producida por un orificio estrechado fijo, como ocurre en la estenosis valvular aórtica, el gradiente de presión en la miocardiopatía hipertrófica, cuando existe, es dinámico y puede cambiar de una exploración a otra e incluso entre latidos. La obstrucción parece ser consecuencia del estrechamiento adicional de un infundíbulo izquierdo ya pequeño, por el movimiento sistólico anterior (*systolic anterior movement*, SAM) de la válvula mitral contra el tabique hipertrófico.

En la producción e intensificación de la obstrucción intraventricular dinámica participan tres mecanismos básicos: 1) aumento de la contractilidad del ventrículo izquierdo, 2) disminución de la precarga ventricular y 3) disminución de la impedancia y presión aórtica (poscarga). Las intervenciones que aumentan la contractilidad miocárdica, como el ejercicio, aminas simpaticomiméticas y digitálicos, y las que reducen el volumen ventricular, como la maniobra de Valsalva, bipedestación rápida, nitroglicerina, nitrito de amilo o taquicardia, producen incremento del gradiente y del soplo. Por el contrario, la elevación de la presión arterial por posición en cuclillas, prensión sostenida, aumento del retorno venoso mediante la elevación pasiva de las piernas y expansión del volumen sanguíneo (durante el embarazo), incrementan el volumen ventricular y atenúan el gradiente y el soplo.

PRUEBAS DE LABORATORIO

El ECG por lo común muestra hipertrofia ventricular izquierda y ondas Q profundas y anchas. Esto último sugiere infarto miocárdico antiguo, pero en realidad refleja hipertrofia grave del tabique ventricular. Durante el monitoreo ambulatorio (Holter) muchos pacientes presentan arritmias auriculares (taquicardia supraventricular o fibrilación auricular) y ventriculares (taquicardia ventricular). La *radiografía de tórax* puede ser normal, aunque a menudo existe un ligero o moderado incremento de la silueta cardiaca.

La base para el diagnóstico de la miocardiopatía hipertrófica es la *ecocardiografía*, que demuestra hipertrofia del ventrículo izquierdo, a menudo con un espesor del tabique 1.3 o más veces superior al de la porción posterior de la pared libre del ventrículo izquierdo. El tabique puede mostrar un aspecto esmerilado y extraño, probablemente relacionado con la estructura celular anormal y fibrosis miocárdica. Los pacientes con gradiente de presión manifiestan un movimiento sistólico anterior de la válvula mitral. La cavidad ventricular izquierda habitualmente es pequeña, con un movimiento enérgico de la pared posterior y disminución del desplazamiento del tabique. Existe una forma poco frecuente de miocardiopatía hipertrófica que se caracteriza por hipertrofia apical con frecuencia asociada a ondas T gigantes negativas en el electrocardiograma y cavidad ventricular izquierda en forma de "pala" en la angiografía, y que habitualmente sigue un curso clínico benigno. La CMRI es superior a la ecocardiografía para proporcionar mediciones precisas de la hipertrofia regional y para identificar sitios de fibrosis regional.

Pese a que no se precisa el cateterismo cardiaco para diagnosticar la miocardiopatía hipertrófica, las dos características *hemodinámicas* típicas son una presión diastólica ventricular izquierda elevada, por disminución de la distensibilidad miocárdica y, cuando existe obstrucción, un gradiente de presión entre el cuerpo del ventrículo izquierdo y la región subaórtica. Cuando no existe gradiente a menudo se puede inducir mediante maniobras de estimulación como infusión de isoproterenol, inhalación de nitrito de amilo, maniobra de Valsalva o una contracción ventricular prematura.

Rx MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA

Como la muerte súbita suele ocurrir durante o poco después del ejercicio físico, posiblemente convenga prohibir los deportes de competición y la actividad física agotadora. Tampoco se recomienda la deshidratación, y los diuréticos deben aplicarse con cautela. Los bloqueadores adrenérgicos beta suelen ser útiles y atenúan los síntomas de angina y síncope de la tercera parte o la mitad de los pacientes. Los gradientes de presión intraventricular en reposo no suelen estar alterados, aunque estos fármacos pueden limitar el incremento que se produce durante el ejercicio. No se sabe si los bloqueadores adrenérgicos beta protegen contra la muerte súbita. La amiodarona parece reducir eficazmente la frecuencia de las arritmias supraventriculares y también de las ventriculares más graves; algunos datos anecdóticos sugieren que disminuye el riesgo de muerte súbita. Los bloqueadores de los canales del calcio no hidropiridínicos (verapamilo y diltiazem) reducen la rigidez del ventrículo y las altas presiones diastólicas, aumentan la tolerancia al esfuerzo y, en algunos casos, disminuyen la magnitud de los gradientes de presión del infundíbulo. La disopiramida se ha utilizado en algunos pacientes para disminuir la contractilidad ventricular y el gradiente del infundíbulo; a veces también reduce los síntomas.

Es mejor evitar diuréticos, digitálicos, nitratos, antagonistas de calcio del grupo de las dihidropiridinas, vasodilatadores y agonistas adrenérgicos beta, en particular en pacientes que se sabe tienen gradientes de presión en el infundíbulo ventricular izquierdo. El consumo de alcohol puede producir suficiente vasodilatación para incrementar el gradiente de presión en el infundíbulo ventricular.

La fibrilación auricular es mal tolerada, y deben realizarse todos los esfuerzos para restablecer y mantener el ritmo sinusal. La reducción de la frecuencia cardiaca con bloqueadores adrenérgicos beta o la ablación del nódulo AV y la inserción del marcapasos puede estar indicado cuando no puede mantenerse el ritmo sinusal.

La miotomía/miomectomía quirúrgica del tabique hipertrofiado por lo general evita la obstrucción intraventricular y proporciona mejoría sintomática de larga duración en casi 75% de los pacientes sintomáticos con gradientes de presión elevados y que no responden al tratamiento médico. El infarto del tabique ventricular inducido por la inyección de etanol en la arteria del tabique (ablación del tabique con alcohol) también puede reducir la obstrucción y mejorar los síntomas. Sin embargo deben llevarla a cabo sólo expertos.

Debe valorarse la colocación de un ICD en pacientes con alto riesgo de muerte súbita de origen cardiaco (véase más adelante).

PRONÓSTICO

La evolución natural de la HCM es variable, aunque muchos pacientes nunca muestran manifestaciones clínicas. La fibrilación auricular es común en etapas avanzadas de la enfermedad; su inicio a menudo conduce al desarrollo o incremento de los síntomas. Ocurre endocarditis infecciosa en menos de 10% de los pacientes. No obstante, se recomienda la profilaxis de la endocarditis sólo en pacientes con HCM y antecedente de un episodio de endocarditis infecciosa. La progresión de la HCM a dilatación ventricular izquierda y disfunción (DCM) con adelgazamiento de la pared y desaparición de los gradientes de presión preexistentes en el infundíbulo ventricular (también conocido como HCM por agotamiento) ocurre en 5 a 10% de los pacientes y puede relacionarse con CHF que no responde al tratamiento y que es indicación para trasplante cardiaco.

La principal causa de mortalidad en la HCM es la muerte súbita de origen cardiaco, la cual puede ocurrir en pacientes asintomáticos o modificar una evolución estable en individuos sintomáticos. Los sujetos con incremento en el riesgo de muerte súbita de origen cardiaco incluyen aquellos con antecedentes de maniobras de reanimación, síncope recurrente, taquicardia ventricular en la vigilancia ambulatoria o en pruebas electrofisiológicas, hipertrofia ventricular notable (engrosamiento del tabique ventricular >30 mm), falta de incremento de la presión arterial con el esfuerzo, antecedente familiar de muerte súbita de origen cardiaco y ciertas mutaciones genéticas.

MIOCARDIOPATÍAS METABÓLICAS HEREDITARIAS CON HIPERTROFIA VENTRICULAR IZQUIERDA

Cardiopatía de Danon. Este trastorno es causado por mutaciones en una proteína de membrana relacionada con los lisosomas y vinculado con el cromosoma X (*lysosome-associated membrane protein*, LAMP2). Se caracteriza por aumento de volumen de los miocitos ventriculares con inclusiones positivas en la tinción con ácido peryódico de Schiff (*periodic acid Schiff*, PAS). Los pacientes manifiestan en la infancia CHF y arritmias graves. El ECG muestra hipertrofia grave de ventrículo izquierdo con preexcitación ventricular.

Miocardiopatía por glucogenosis. (Véase también cap. 356.) Este trastorno, identificado en fechas recientes, es causado por una mutación en la subunidad reguladora γ_2 (*PRKAG2*) de la cinasa de proteínas activada por monofosfato de adenosina (*adenosine monophosphate-activated protein kinase*, AMPK). Se caracteriza por hipertrofia ventricular similar a la observada en las miocardiopatías hipertróficas y aumento de tamaño de los miocitos con formación de vacuolas en dichas células, las cuales se tiñen por la presencia de glucógeno.

Enfermedad de Fabry. (Véase también cap. 355.) Este trastorno por almacenamiento lisosómico es una enfermedad autosómica recesiva ligada al cromosoma X y es causada por la deficiencia del galactósido A lisosómico alfa y puede producir la acumulación de glucoesfingolípidos en el corazón, con hipertrofia ventricular similar a HCM. Hay una alteración notable en el llenado ventricular, y por lo tanto a menudo se le clasifica como miocardiopatía restrictiva (véase más adelante). Puede asociarse con anomalías en la conducción AV y taquiarritmias ventriculares. La CMRI es útil para establecer el diagnóstico. El tratamiento consiste de sustitución enzimática con agalsidasa beta.

Ataxia de Friedreich. (Véase cap. 382.) Es un trastorno autosómico recesivo con degeneración espinocerebelosa causada por concentraciones inadecuadas de frataxina, una proteína que participa en el metabolismo mitocondrial del hierro. Casi 50% de los pacientes desarrollan síntomas cardiacos. El ECG más a menudo muestra anomalías del segmento ST y de la onda T. La ecocardiografía y otros estudios de imagen (CTI, CMRI) por lo general muestran hipertrofia ventricular izquierda simétrica o hipertrofia asimétrica del tabique interventricular en comparación con la pared libre. Aunque el aspecto macroscópico del corazón en la ataxia de Friedreich puede ser similar al de la HCM (véase antes en este capítulo) no se observan los trastornos de disposición celular.

MIOCARDIOPATÍA RESTRICTIVA

La característica distintiva de las miocardiopatías restrictivas (*restrictive cardiomyopathies*, RCM) es la función diastólica anormal (cap. 217); las paredes ventriculares tienen una rigidez excesiva lo que impide el llenado ventricular. En etapas avanzadas la función sistólica también se ve afectada. También hay fibrosis miocárdica, hipertrofia o infiltración por diversas causas. La afección miocárdica con *amiloide* es una causa común de miocardiopatía restrictiva secundaria, aunque la restricción también se observa en el corazón trasplantado, en hemocromatosis, glucogenosis, fibrosis endomiocárdica, sarcoidosis, enfermedad por hipereosinofilia y esclerodermia; después de radiación del mediastino y en infiltración neoplásica y fibrosis miocárdica de diversas causas. En muchos de sus trastornos, en particular en aquellos con afección endocárdica concomitante sustancial, la obstrucción parcial de la cavidad ventricular por tejido fibroso y por trombos contribuye al incremento anormal en la resistencia al llenado ventricular. Las complicaciones tromboembólicas son frecuentes en dichos pacientes.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

La incapacidad de los ventrículos para su llenado limita el gasto cardiaco y aumenta las presiones de llenado; así, la intolerancia al ejercicio y la disnea

son síntomas prominentes. Como consecuencia de la elevación persistente de la presión venosa sistémica, estos pacientes por lo común tienen edema en regiones declive, ascitis y hepatomegalia dolorosa y a menudo pulsátil. La presión venosa yugular se eleva y no disminuye de manera normal (o bien, podría elevarse) con la inspiración (signo de Kussmaul). Los ruidos cardiacos pueden estar amortiguados y es común la presencia de tercero y cuarto ruidos cardiacos. A diferencia de la pericarditis constrictiva (cap. 232) en la cual hay similitud con RCM en varios aspectos, el choque de punta suele ser fácilmente palpable y es común la insuficiencia mitral.

EXÁMENES DE LABORATORIO

En pacientes con miocardiopatías infiltrativas, el ECG a menudo muestra bajo voltaje y anomalías inespecíficas en los segmentos ST y onda T y varias arritmias. La calcificación pericárdica en las radiografías, que se observa en la pericarditis constrictiva, está ausente. La ecocardiografía, CTI y CMRI por lo común muestran engrosamiento simétrico de las paredes ventriculares izquierdas con volúmenes y función sistólica ventriculares normales o ligeramente reducidos; suele haber dilatación de las aurículas. La ecocardiografía Doppler por lo común muestra disfunción diastólica. El cateterismo cardiaco muestra reducción del gasto cardiaco, elevación de las presiones telediastólicas de los ventrículos derecho e izquierdo y una configuración de depresión y estabilización o "en W" (*dip-and-plateau*) de la porción diastólica del pulso de presión ventricular que es similar al de pericarditis constrictiva.

La diferenciación de la RCM y pericarditis constrictiva (cap. 232) es de importancia porque esta última a menudo es curable con intervención quirúrgica. Para la diferenciación entre estos dos trastornos es de utilidad la biopsia endomiocárdica transvenosa de ventrículo derecho (que revela infiltración miocárdica o fibrosis en casos de RCM) o CTI o CMRI (que demuestra engrosamiento del pericardio en la pericarditis constrictiva pero no en la RCM).

Rx MIOCARDIOPATÍA RESTRICTIVA

El tratamiento suele ser desalentador, excepto por la hemocromatosis (véase más adelante) y la enfermedad de Fabry (véase antes). A menudo se recomienda la anticoagulación crónica para reducir el riesgo de embolización a partir del corazón.

ENFERMEDAD ENDOMIOCÁRDICA EOSINOFÍLICA

También conocida como *endocarditis de Loeffler* y *endocarditis fibroplásica*, este trastorno ocurre en climas templados. Parece ser una subcategoría del síndrome hipereosinofílico (cap. 249), en el cual hay afección predominante del corazón, con daño cardiaco que en apariencia resulta de los efectos tóxicos de proteínas eosinofílicas. Por lo común el endocardio de uno o ambos ventrículos presenta engrosamiento notable, con afección del miocardio subyacente. Los estudios de imagen cardiaca por lo común revelan engrosamiento ventricular, en especial en la pared posterobasal del ventrículo izquierdo. Con frecuencia hay insuficiencia mitral en la ecocardiografía Doppler. Pueden desarrollarse grandes trombos murales en cualquiera de los ventrículos, lo que compromete el tamaño de la cavidad ventricular y actúa como fuente de émbolos pulmonares y sistémicos. Suele haber hepatoesplenomegalia con infiltrado eosinofílico localizado en otros órganos. El tratamiento suele incluir diuréticos, fármacos reductores de la poscarga y anticoagulación. El uso de glucocorticoides e hidroxiurea parece mejorar la supervivencia. El tratamiento quirúrgico con resección del tejido fibroso y la sustitución o reparación de la válvula mitral puede ser de utilidad en pacientes selectos.

AMILOIDOSIS CARDIACA

(Véase también el cap. 324.) La afección del corazón es la causa más frecuente de muerte en la *amiloidosis primaria* (AL) y en la *amiloidosis hereditaria* (ATTR), con depósito de amiloide en el intersticio cardiaco. En el examen histopatológico macroscópico, el corazón tiene consistencia firme, gomosa, no es distensible y tiene aspecto céreo. Es poco común la afección cardiaca de importancia en la clínica en las formas secundarias. Los depósitos focales de amiloide en el corazón de personas de edad avanzada (*amiloidosis cardiaca senil*), aunque poco común, suele ser de importancia clínica.

Se han observado cuatro presentaciones clínicas (solas combinadas): 1) disfunción diastólica, 2) disfunción sistólica, 3) arritmias y trastornos de la conducción y 4) hipotensión ortostática. La ecocardiografía bidimensional puede ser de utilidad para establecer el diagnóstico de amiloidosis y tal vez mostrar engrosamiento de la pared miocárdica con un aspecto difuso, con gran refracción, "moteado". La CMRI por lo común muestra contraste tardío con gadolinio en el subendocardio. La aspiración de grasa abdominal o de tejido de biopsia del miocardio u otros órganos permite establecer el diagnóstico en casi 75% de los casos antes de que sobrevenga la muerte.

La quimioterapia, a menudo con fármacos alquilantes como melfalán, en combinación con glucocorticoides, parece haber mejorado la supervivencia en casos individuales. El trasplante cardiaco (a menudo combinado con trasplante de médula ósea, trasplante renal o hepático por amiloidosis hereditaria) puede ser de utilidad en pacientes selectos. Sin embargo, el pronóstico general es malo, en especial para la forma primaria con afección cardiaca avanzada.

OTRAS MIOCARDIOPATÍAS RESTRICTIVAS

La *miocardiopatía por sobrecarga de hierro* (hemocromatosis) (cap. 351) a menudo es consecuencia de múltiples transfusiones o hemoglobinopatías, con mayor frecuencia talasemia beta; debe sospecharse la forma familiar (autosómica recesiva) si ocurre miocardiopatía en presencia de diabetes mellitus, cirrosis hepática y aumento de la pigmentación cutánea. El diagnóstico puede confirmarse con biopsia endomiocárdica. La CMRI muestra una reducción en la señal T2* conforme se incrementan las concentraciones de hierro. En las fases iniciales de la enfermedad, la flebotomía puede resultar beneficiosa. La administración subcutánea continua de deferoxamina manifiesta una probable disminución de los depósitos de hierro del organismo e induce mejoría clínica.

La *sarcoidosis* miocárdica (cap. 322) por lo común se asocia con otras manifestaciones de enfermedad sistémica. Puede causar manifestaciones restrictivas y congestivas, porque la infiltración cardiaca por granulomas de sarcoidosis incrementa la rigidez del miocardio además de disminuir la función contráctil durante la sístole. Se han descrito diversas arritmias, entre ellas bloqueos auriculoventriculares de alto grado. La sobrecarga cardiaca derecha por hipertensión pulmonar secundaria a lesión parenquimatosa pulmonar representa una manifestación cardiaca frecuente de la sarcoidosis sistémica. Muchos pacientes reciben glucocorticoides en forma empírica.

El *síndrome carcinoide* (cap. 230) origina fibrosis endocárdica y estenosis o insuficiencia de las válvulas tricúspide o pulmonar; se han observado lesiones similares desde el punto de vista morfológico al utilizar los anorexígenos flenfuramina y fentermina.

MIOCARDITIS

La miocarditis, es decir la inflamación cardiaca, más a menudo es consecuencia de procesos infecciosos, con frecuencia complicada por trastornos autoinmunitarios. La miocarditis también puede ser consecuencia de hipersensibilidad a fármacos (más a menudo antidepresivos tricíclicos, antibióticos y antipsicóticos) o puede ser causado por radiación, compuestos químicos o agentes físicos. Casi todos los agentes infecciosos pueden causar miocarditis (cuadro 231-1), pero las miocarditis agudas son de importancia clínica en Estados Unidos, son causadas en su mayor parte por virus, en especial virus coxsackie B, adenovirus, virus de la hepatitis C y VIH. La miocarditis vírica sintomática puede ser consecuencia de la replicación vírica continua o de la activación inmunitaria después de una infección vírica.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Los pacientes con miocarditis vírica pueden tener antecedente de enfermedad febril previa de las vías respiratorias altas o síndrome seudogripal y puede ser evidente una nasofaringitis o amigdalitis víricas. El espectro clínico varía desde el estado asintomático, con la presencia de miocarditis que se infiere sólo por anomalías transitorias en el trazo electrocardiográfico del segmento ST-T hasta trastornos fulminantes con arritmias, insuficiencia cardiaca congestiva aguda y muerte temprana. En algunos pacientes, la miocarditis simula un síndrome coronario agudo (cap. 238), con dolor torácico, cambios electrocardiográficos y aumento de las concentraciones séricas de troponina, pero por lo común ocurre en pacientes más jóvenes que aquellos que presentan ateroesclerosis coronaria.

La *exploración física* suele ser normal, aunque en los casos más graves puede haber un primer ruido apagado junto a la presencia de un tercer ruido y un soplo de insuficiencia mitral. Entre los pacientes con pericarditis asociada se puede auscultar un roce pericárdico. Para el reconocimiento clínico se recomiendan el aislamiento del virus en las heces, lavados faríngeos u otros líquidos corporales, y medir los cambios de los títulos de anticuerpos específicos.

La biopsia endomiocárdica en las primeras fases muestra infiltración de células redondas y necrosis de los miocitos adyacentes. La CMRI con frecuencia muestra reforzamiento del contraste (cap. 222) y es de utilidad para identificar sitios que probablemente muestren cambios histopatológicos típicos en la biopsia, así como la vigilancia de la actividad de la enfermedad.

La miocarditis vírica a menudo cede en forma espontánea y sin secuelas, pero puede recurrir la afección grave. La variante aguda, en especial cuando se acompaña de disfunción grave del ventrículo izquierdo (fracción de expulsión del ventrículo izquierdo [*left ventricular ejection fraction*, LVEF] <35%), puede progresar a una forma crónica de miocardiopatía dilatada.

Rx MIOCARDITIS

El ejercicio puede ser nocivo en pacientes con miocarditis aguda y está proscrita la actividad extenuante hasta que se hayan restablecido a lo normal el trazo electrocardiográfico y la función ventricular izquierda. Los pacientes que desarrollan CHF deben ser tratados con las medidas iniciales (cap. 227). Son comunes las arritmias y en ocasiones son de difícil tratamiento. Se han reportado casos cuyas muertes se atribuyen a CHF, taquiarritmias y bloqueo AV; debe realizarse vigilancia electrocardiográfica durante la enfermedad aguda y en pacientes que presentan arritmias.

Algunos pacientes con miocarditis fulminante deberán conectarse al aparato cardiopulmonar o someterse a trasplante cardiaco, pero la mayoría sobreviven y recuperan considerablemente la función ventricular.

MIOCARDITIS EN PACIENTES CON EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH)

(Véase también el cap. 182.) Muchos de los pacientes con infección por el VIH tienen afección cardiaca subclínica, con derrame pericárdico, aumento de tamaño de las cavidades derechas y afección neoplásica. El 10% de los enfermos muestra claras manifestaciones clínicas y el dato más frecuente es la disfunción del ventrículo izquierdo, que en algunos casos parece causada por infiltración del miocardio por el propio virus. En otros pacientes, el corazón se afecta por una o varias infecciones oportunistas, que son comunes en pacientes con VIH-SIDA, como toxoplasmosis, afección cardiaca por trastornos neoplásicos o por toxicidad de los fármacos para el tratamiento de VIH. La CHF en miocarditis por VIH puede responder (al menos en forma transitoria) al tratamiento estándar para virus de inmunodeficiencia humana.

MIOCARDITIS BACTERIANA

La afección bacteriana del corazón es poco común, pero cuando ocurre, por lo común es complicación de endocarditis infecciosa (cap. 118), en la cual la formación del absceso afecta a los anillos valvulares y el tabique interventricular.

En 25% de los pacientes con difteria (cap. 131) se desarrolla *miocarditis diftérica*; ésta es una de las complicaciones más graves y la causa más común de muerte por esta infección. La lesión cardiaca se debe a la liberación de una toxina que inhibe la síntesis de proteínas y origina un corazón dilatado, blando e hipocontráctil; también se suele afectar el sistema de conducción. La cardiomegalia e insuficiencia cardiaca congestiva habitualmente aparecen tras la primera semana de la enfermedad. Es crucial el tratamiento precoz con antitoxina; también está indicado el tratamiento antibiótico, aunque con menos urgencia.

MIOCARDITIS DE CÉLULAS GIGANTES

Es una miocarditis poco común de causa desconocida que se caracteriza por CHF y taquiarritmia ventricular y ocurre más a menudo en la tercera o cuarta década de la vida; casi 66% de los pacientes fallecen en un año. En la necropsia, las características distintivas incluyen cardiomegalia, trombos ventriculares, áreas de necrosis serpiginosas visibles a simple vista y evidencia microscópica de células gigantes con infiltrado inflamatorio extenso. La causa de la miocarditis de células gigantes no se ha identificado, aunque es probable que tenga un componente autoinmunitario. El tratamiento inmunodepresor puede ser de utilidad en algunos pacientes, pero a menudo es necesario el trasplante cardiaco.

CARDITIS DE LYME

(Véase también el cap. 166.) La enfermedad de Lyme se produce por una espiroqueta transmitida por una garrapata y es más frecuente en el noreste, el Medio Oeste superior y las regiones de la costa del Pacífico de Estados Unidos durante los meses de verano. Alrededor de 10% de los pacientes experimentan síntomas de afección cardiaca en la fase aguda. Las alteraciones de la conducción AV representan la manifestación más común y pueden causar un síncope. No es rara la miopericarditis concomitante y puede haber disfunción ventricular izquierda leve asintomática.

En todas las formas de carditis de Lyme, excepto las más leves, se emplea la ceftriaxona o la penicilina por vía intravenosa; en las más benignas se utilizan amoxicilina y doxiciclina por vía oral. Para los enfermos con bloqueo auriculoventricular de segundo y tercer grados están indicados la hospitalización y el monitoreo electrocardiográfico. En el bloqueo cardiaco sintomático en ocasiones es necesario colocar un marcapasos temporal, pero rara vez es necesario recurrir al marcapasos permanente. La utilidad de los glucocorticoides en el bloqueo cardiaco es incierta, pero por lo general se utilizan. Es raro encontrar manifestaciones cardiacas prolongadas de enfermedad de Lyme.

CONSIDERACIONES GLOBALES

ENFERMEDAD DE CHAGAS

(Véanse también los caps. 206 y **e37.**) La enfermedad de Chagas, producida por un protozoo, *Trypanosoma cruzi*, y transmitida por un insecto vector (la chinche redúvida), causa miocarditis extensa que normalmente se manifiesta años después de la infección inicial. Ésta es una de las causas más frecuentes de cardiopatía en América Central y del Sur; en las zonas endémicas rurales puede estar afectado hasta 20 a 75% de la población. Se estima que casi 18 millones de personas están afectadas, y que cada año ocurren 200 000 nuevos casos. En Estados Unidos se encuentra un número creciente de casos, al inmigrar pacientes de zonas geográficas endémicas; en casos raros, se ha transmitido por transfusión y donación de órganos.

Casi 1% de los individuos afectados tienen enfermedad aguda, lo cual puede incluir miocarditis aguda que por lo común se resuelve en dos a tres meses. Después de un periodo de inactividad, asintomático, que se conoce como *fase indeterminada*, casi 33% de las personas infectadas desarrollan daño miocárdico crónico. Una combinación de infección por el parásito y las reacciones autoinmunitarias son las causantes de las manifestaciones cardiacas. La afección cardiaca en la cardiopatía crónica de Chagas varía ampliamente, desde ausencia de síntomas hasta insuficiencia cardiaca grave que suele afectar el ventrículo izquierdo y en ocasiones el derecho con o sin bloqueo AV. Este trastorno es más frecuente en varones y se caracteriza por la dilatación de varias cavidades cardiacas, fibrosis y adelgazamiento de la pared ventricular, formación de aneurismas en el ventrículo izquierdo **(fig. 231-3)** y trombos murales. La supervivencia es mala para pacientes que desarrollan CHF evidente. La causa de muerte es CHF intratable o muerte súbita de origen cardiaco como consecuencia de una arritmia, en tanto que una pequeña proporción de pacientes fallece por fenómenos embólicos.

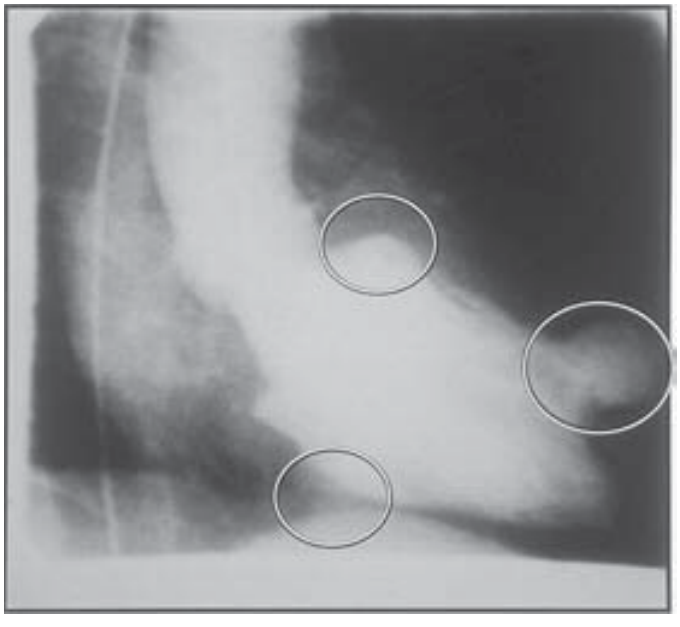

FIGURA 231-3. Ventriculograma izquierdo de una mujer de 55 años de edad con enfermedad de Chagas crónica. Se observan múltiples aneurismas ventriculares izquierdos en las regiones inferobasal, anterior e inferior del ventrículo izquierdo (*círculos*). (*Tomada de P Venegoni, HS Bhatia: Circulation 96: 1363, 1997.*)

El ECG es anormal en la mayoria de los pacientes y por lo común muestra bajo voltaje junto con bloqueo de rama derecha del haz de His y hemibloqueo anterior izquierdo que puede progresar a bloqueo AV completo. La radiografía de tórax muestra aumento de tamaño del ventrículo izquierdo. La ecocardiografía puede revelar hipocinesia de la pared posterior del ventrículo izquierdo con movimiento ventricular relativamente conservado. Las arritmias ventriculares son comunes y se observan en la vigilancia Holter, en especial durante y después del esfuerzo.

Rx CARDIOPATÍA DE CHAGAS

El tratamiento se dirige a aminorar la CHF y las taquiarritmias ventriculares; la amiodarona oral parece ser de particular eficacia en el tratamiento de estas últimas. La enfermedad progresiva del sistema de conducción y el bloqueo cardiaco pueden justificar la implantación de un marcapasos. La anticoagulación (cuando es factible) reduce el peligro de tromboembolias. Sin embargo, con frecuencia el tratamiento médico es insatisfactorio o no se puede llevar a cabo (sobre todo en las zonas rurales más pobres), por lo que una estrategia más prometedora ha sido la instauración de medidas profilácticas de salud pública, especialmente el empleo de insecticidas para eliminar el vector.

MIOCARDIOPATÍA EN ÁFRICA

Fibrosis endomiocárdica. Esta enfermedad progresiva se manifiesta como RCM y ocurre más a menudo en niños y adultos jóvenes que residen en regiones tropicales y subtropicales de África, en particular Uganda y Nigeria así como en regiones tropicales de Asia y Sudamérica. Es relativamente similar a la enfermedad endomiocárdica hipereosinofílica (véase antes en este capítulo), aunque la eosinofilia es menos grave y la evolución es más crónica en la fibrosis endomiocárdica. Esta última es una causa frecuente de CHF en África, y explica hasta 25% de las muertes por cardiopatía. El trastorno se caracteriza por fibrosis grave del endocardio, con afección de la región de entrada de los ventrículos derecho, izquierdo o ambos. La fibrosis endomiocárdica a menudo afecta las válvulas AV y produce insuficiencia valvular. El vértice de los ventrículos puede sufrir obstrucción por una masa de trombos y por tejido fibroso.

Las manifestaciones clínicas dependen de cuál sea la región con afección predominante, ya sean los ventrículos o las válvulas AV; la afección de las cavidades izquierdas produce síntomas de congestión pulmonar, en tanto que la enfermedad de predominio derecho da manifestaciones de congestión venosa sistémica. El tratamiento médico a menudo es desalentador y la ablación quirúrgica del endocardio fibroso y la sustitución de la válvula AV afectada puede conducir a mejoría sintomática sustancial en algunos pacientes.

Miocardiopatía dilatada. Es una causa común de insuficiencia cardiaca en África y se ha reportado hasta en 50% de los pacientes hospitalizados con CHF. La causa de miocardiopatía dilatada (DCM) en África es multifactorial. Se ha reportado que son comunes infecciones con *Toxoplasma gondii* y virus *coxsackie B* en pacientes de Nigeria con DCM, en tanto que la *tripanosomosis africana* parece ser frecuente en Camerún. Se cree que la ingestión excesiva de alcohol es causa o factor contribuyente de importancia en casi 50% de los casos de DCM; en algunos de estos pacientes también puede haber deficiencia grave de tiamina.

La *miocardiopatía puerperal* es mucho más común en África que en Estados Unidos o Europa; la incidencia se ha reportado en especial alta en Nigeria. Los factores patógenos que podrían participar incluyen estado socioeconómico bajo, multiparidad, lactancia prolongada, consumo excesivo de sal en la dieta y deficiencia de selenio.

MIOCARDIOPATÍA EN ASIA

En países asiáticos, en especial en China, ocurre deficiencia de tiamina (vitamina B_1) (cap. 71), donde el arroz refinado, deficiente en tiamina, es un componente importante de la dieta y la harina no se enriquece con tiamina, como ocurre en los países occidentales. Sin embargo, la deficiencia de tiamina en los países occidentales puede ocurrir en pacientes con alcoholismo grave.

La *cardiopatía por beriberi* es una manifestación clínica importante de la deficiencia grave de tiamina. Se caracteriza por insuficiencia cardiaca secundaria a gasto cardiaco alto causado por vasodilatación arteriolar; se asocia con taquicardia, presión del pulso amplia, tercer ruido cardiaco y extremidades calientes. Los datos electrocardiográficos incluyen bajo voltaje, anomalías difusas en la onda T y prolongación del intervalo QT. En la radiografía torácica hay cardiomegalia difusa con congestión pulmonar. La respuesta a la tiamina suele ser espectacular y debe acompañarse de diuréticos.

La deficiencia de selenio (cap. 71) es también más común en China. Puede causar la *enfermedad de Keshan* una miocardiopatía dilatada con cardiomegalia, arritmias ventriculares e insuficiencia cardiaca.

LECTURAS ADICIONALES

Corrado D, Thiene G: Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: Clinical impact of molecular genetic studies. Circulation 113:1634, 2006

Dutra WO et al: The clinical immunology of human Chagas disease. Trends Parasitol 21:581, 2005

Falk RH: Diagnosis and management of the cardiac amyloidoses. Circulation 112:2047, 2005

Ho CY, Seidman CE: A contemporary approach to hypertrophic cardiomyopathy. Circulation 113:e858, 2006

Lucas DL et al: Alcohol and the cardiovascular system. J Am Coll Cardiol 45:1916, 2005

Magnani JW, Dec GW: Myocarditis: Current trends in diagnosis and treatment. Circulation 113:876, 2006

Maron BJ et al: Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: An American Heart Association Scientific Statement. Circulation 113:1807, 2006

McCrohon JA et al: Differentiation of heart failure related to dilated cardiomyopathy and coronary artery disease using gadolinium-enhanced cardiovascular magnetic resonance. Circulation 108:54, 2003

Rassi A Jr et al: Development and validation of a risk score for predicting death in Chagas' heart disease. N Engl J Med 355:799, 2006

Seidman CE et al: Genetic factors in myocardial disease, in *Braunwald's Heart Disease*, 8th ed, P Libby et al (eds). Philadelphia, Saunders, 2008

Sliwa K et al: Epidemiology and etiology of cardiomyopathy in Africa. Circulation 112:3577, 2005

——— et al: Peripartum cardiomyopathy. Lancet 368:687, 2006

Sudano I et al: Cardiovascular disease in HIV infection. Am Heart J 151:1147, 2006

Weiford BC et al: Noncompaction of the ventricular myocardium. Circulation 109:2965, 2004

232 Enfermedades del pericardio

Eugene Braunwald

FUNCIONES NORMALES DEL PERICARDIO

El pericardio normal es un saco de dos capas; el pericardio visceral es una membrana serosa que está separada del pericardio parietal (fibroso) por una escasa cantidad (15 a 50 ml) de líquido, que es un ultrafiltrado del plasma. El pericardio normal, al ejercer una fuerza de restricción, evita la dilatación súbita de las cavidades cardiacas, en especial de la aurícula y ventrículo derechos durante el esfuerzo y en la hipervolemia. El pericardio también restringe la posición anatómica del corazón, reduce al mínimo la fricción entre el corazón y las estructuras adyacentes, impide el desplazamiento del corazón y el retorcimiento de los grandes vasos y probablemente retrasa la diseminación de las infecciones desde los pulmones y cavidades pleurales al corazón. Pese a todo ello, la ausencia total del pericardio no produce enfermedades clínicamente evidentes. En el defecto parcial del pericardio izquierdo, el tronco arterial pulmonar y la aurícula izquierda pueden sobresalir a través del defecto; en muy

raros casos, la herniación y la posterior estrangulación de la aurícula izquierda producen muerte súbita.

PERICARDITIS AGUDA

Es útil clasificar las pericarditis desde el punto de vista clínico y etiológico **(cuadro 232-1)**, ya que este trastorno es, con mucho, el principal proceso patológico del pericardio. Las manifestaciones clínicas cardinales de muchas formas de pericarditis aguda son dolor, roce pericárdico, alteraciones electrocardiográficas y derrame pericárdico con taponamiento cardiaco y pulso paradójico.

El *dolor torácico* es un síntoma importante, aunque no constante, de diversas formas de pericarditis aguda (cap. 13); suele estar presente en los tipos infecciosos agudos y en muchas de las formas atribuidas a hipersensibilidad o autoinmunidad. Con frecuencia, no hay dolor en la pericarditis tuberculosa de desarrollo lento, neoplásica o urémica ni la que se presenta después de radioterapia. El dolor de la pericarditis suele ser intenso. Característicamente es retroesternal y precordial izquierdo, y se extiende a cuello, brazos y hombro izquierdo. A menudo es de tipo pleurítico a consecuencia de la inflamación pleural acompañante, es decir, tiene carácter agudo y se agrava durante la inspiración, tos y cambios de postura corporal, pero a veces es un dolor constante, constrictivo, que se irradia a uno o ambos brazos y recuerda al de la isquemia miocárdica; por tanto, es frecuente la confusión con el infarto de miocardio agudo (*acute myocardial infarction*, AMI). Sin embargo, es frecuente que el dolor pericárdico se alivie al sentarse con el cuerpo hacia delante y que se intensifique en decúbito dorsal. La diferenciación de infarto miocárdico agudo de pericarditis aguda se torna difícil cuando, con la pericarditis aguda se observa incremento de los biomarcadores de daño miocárdico como cinasa de creatina y troponina, tal vez por afección concomitante del epicardio en el proceso inflamatorio (epimiocarditis) con la consecuente necrosis de miocitos. No obstante, si ocurren estas elevaciones, suelen ser bastante leves, dada la notable elevación electrocardiográfica del segmento ST en casos de pericarditis. Esta disociación es útil para diferenciar entre ambos trastornos.

El *roce pericárdico* es el signo físico más importante de la pericarditis aguda, es audible en 85% de los pacientes, puede tener hasta tres componentes por ciclo cardiaco y es de ruido alto, rasposo y áspero (cap. 220); algunas veces se ausculta sólo cuando se aplica una firme presión en la pared costal con el diafragma del estetoscopio en el borde esternal izquierdo. Se suele oír durante la espiración, con el paciente sentado. Con frecuencia, el roce es inconstante y el fuerte ruido correoso de vaivén desaparece en pocas horas, posiblemente para reaparecer al día siguiente. Se ausculta un frote pericárdico a lo largo de todo el ciclo respiratorio, en tanto que el frote pleural desaparece cuando se interrumpe la respiración.

El *trazo electrocardiográfico* (ECG) en la pericarditis aguda sin derrame masivo por lo general muestra cambios secundarios a inflamación subepicárdica aguda (véase **fig. 232-1**). Por lo común pasa a través de cuatro etapas. En la etapa 1 hay elevación amplia de los segmentos ST, a menudo con concavidad superior que afecta a dos o tres derivaciones estándar en las extremidades y de V_2 a V_6, con depresión recíproca sólo en aVR y en ocasiones en V_1, así como depresión del segmento PR. Por lo general no hay cambios significativos en los complejos QRS. En la etapa 2, después de varios días, el segmento ST regresa a lo normal y sólo entonces, o incluso más tarde, hay inversión de las ondas T (etapa 3). Por último, semanas o meses después del inicio de la pericarditis aguda, el ECG regresa a lo normal en la etapa 4. En contraste, en el infarto agudo del miocardio (AMI), las elevaciones del segmento ST son convexas y la depresión recíproca del segmento ST por lo general es más prominente; existen cambios del QRS, sobre todo del desarrollo de las ondas Q, y muescas y disminución de la amplitud de las ondas R; las inversiones de la onda T suelen aparecer horas *antes* de que los segmentos ST se hagan isoeléctricos. Los electrocardiogramas repetidos son útiles para distinguir la pericarditis aguda del infarto agudo de miocardio. En este último, las elevaciones de los segmentos ST se normalizan en horas.

La repolarización precoz es una variante normal y también puede producir extensas elevaciones de ST, más llamativas en las derivaciones precordiales izquierdas. Sin embargo, en estos casos las ondas T suelen ser altas y la relación ST/T es inferior a 0.25, mientras que esta cifra es superior en la pericarditis aguda. También es frecuente la depresión del segmento PR (por debajo del segmento TP), lo que refleja afección auricular.

DERRAME PERICÁRDICO

En la pericarditis aguda el derrame pericárdico habitualmente se asocia a dolor, a algunas de las alteraciones electrocardiográficas características de las pericarditis mencionadas anteriormente y a un aumento de la silueta cardiaca; tiene una importancia clínica especial cuando se desarrolla en un tiempo relativamente corto, porque puede producir taponamiento cardiaco (véase más adelante en este capítulo). A veces, en la exploración física resulta complicado diferenciarlo de un aumento del tamaño cardiaco aunque los ruidos cardiacos suelen debilitarse en el derrame pericárdico; en ocasiones desaparece el roce y se desvanece el impulso de la punta, aunque en otros casos sigue siendo palpable, aunque medial al borde izquierdo de matidez cardiaca. La base del pulmón izquierdo puede resultar comprimida por el líquido pericárdico, produciendo el *signo de Ewart*, una zona de matidez y aumento del frémito (y egofonía) por debajo del ángulo de la escápula izquierda. La radiografía de tórax puede mostrar una configuración "en cantimplora" de la silueta cardiaca **(fig. 232-2)**, pero también ser normal.

Diagnóstico. La *ecocardiografía* (cap. 222) es el método diagnóstico más eficaz, ya que es sensible, específico, sencillo, inocuo e incruento, puede realizarse a la cabecera del paciente e identifica un posible taponamiento cardiaco

CUADRO 232-1 CLASIFICACIÓN DE LAS PERICARDITIS

Clasificación clínica

I. Pericarditis agudas (<6 semanas)
  A. Fibrinosa
  B. Con derrame (seroso o sanguinolento)
II. Pericarditis subagudas (6 semanas a 6 meses)
  A. Con derrame-constrictiva
  B. Constrictiva
III. Pericarditis crónicas (>6 meses)
  A. Constrictiva
  B. Con derrame
  C. Adhesiva (no constrictiva)

Clasificación etiológica

I. Pericarditis infecciosas
  A. Vírica (coxsackie A y B, virus echo, parotiditis, adenovirus, hepatitis, VIH)
  B. Piógena (neumococo, estreptococo, estafilococo, *Neisseria, Legionella*)
  C. Tuberculosa
  D. Micótica (histoplasmosis, coccidioidomicosis, *Candida*, blastomicosis)
  E. Otras infecciones (sifilítica, protozoica, parasitaria)
II. Pericarditis no infecciosas
  A. Infarto agudo del miocardio
  B. Uremia
  C. Neoplasias
    1. Tumores primarios (benignos o malignos, mesotelioma)
    2. Tumores metastásicos en el pericardio (cáncer de pulmón o mama, linfoma, leucemia)
  D. Mixedema
  E. Colesterol
  F. Quilopericardio
  G. Traumatismos
    1. Penetrantes en la pared torácica
    2. No penetrantes
  H. Disección aórtica (con derrame en el saco pericárdico)
  I. Posradiación
  J. Fiebre mediterránea familiar
  K. Pericarditis familiar
    1. Enanismo de Mulibrey[a]
  L. Idiopática aguda
  M. Enfermedad de Whipple
  N. Sarcoidosis
III. Pericarditis posiblemente relacionadas con hipersensibilidad o autoinmunidad
  A. Fiebre reumática
  B. Colagenopatías (lupus eritematoso generalizado, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, esclerodermia, fiebre reumática aguda, granulomatosis de Wegener)
  C. Por fármacos (p. ej., procainamida, hidralazina, fenitoína, isoniazida, minoxidilo, anticoagulantes, metisergida)
  D. Secundaria a lesión cardiaca
    1. Después de infarto de miocardio (síndrome de Dressler)
    2. Pospericardiotomía
    3. Postraumática

[a] Síndrome autosómico recesivo, caracterizado por retraso del crecimiento, hipotonía muscular, hepatomegalia, alteraciones oculares, agrandamiento de los ventrículos cerebrales, retraso mental, hipertrofia ventricular y pericarditis crónica constrictiva.

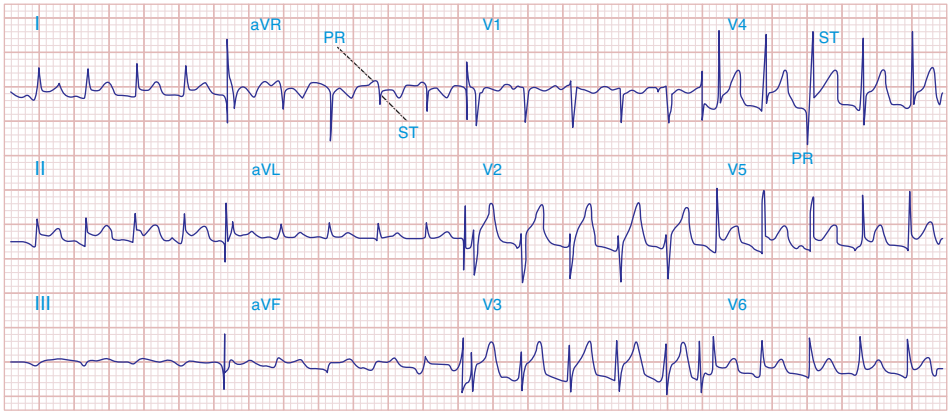

FIGURA 232-1. La pericarditis aguda a menudo produce elevaciones difusas del segmento ST (en este caso, en las derivaciones I, II, aVF y V_2 a V_6) por presión ventricular. Obsérvese la desviación característica del segmento PR (polaridad opuesta al segmento ST) debida a lesión auricular concomitante actual.

asociado (véase más adelante en este capítulo) **(fig. 232-3)**. La presencia de líquido pericárdico se registra en la ecografía bidimensional transtorácica como un espacio relativamente libre de ecos entre el pericardio posterior y el epicardio del ventrículo izquierdo en pacientes con derrames pequeños, y como un espacio entre la porción anterior del ventrículo derecho y el pericardio parietal, inmediatamente por debajo de la pared torácica anterior, en los derrames más grandes. En este último caso, el corazón puede oscilar libremente dentro del saco pericárdico: cuando el derrame es muy intenso la magnitud de este movimiento oscila y puede asociarse a alternancia eléctrica. La ecocardiografía permite localizar y calcular la cuantía del derrame.

El diagnóstico de derrame o engrosamiento pericárdico se puede confirmar mediante tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) o imágenes por resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI) **(fig. 232-4)**. Estas técnicas resultan superiores a la ecografía para detectar derrames pericárdicos tabicados, engrosamiento pericárdico y presencia de tumoraciones pericárdicas.

TAPONAMIENTO CARDIACO

La acumulación de líquido en el pericardio en cantidad suficiente como para producir obstrucción grave de la entrada de la sangre en ambos ventrículos origina taponamiento cardiaco. Esta complicación puede ser letal si no se reconoce y trata con rapidez. Las tres causas más frecuentes de taponamiento son la neoplasia, la pericarditis idiopática y el derrame pericárdico por insuficiencia renal, pero también se produce por hemorragia en el espacio pericárdico tras la cirugía cardiaca, traumatismos (como la perforación cardiaca durante las maniobras diagnósticas), tuberculosis y hemopericardio; este último puede producirse cuando un paciente con cualquier forma de pericarditis aguda es tratado con anticoagulantes.

Las tres características del taponamiento (*tríada de Beck*) son hipotensión, ruidos cardiacos amortiguados o ausentes y distensión de las venas yugulares con descenso prominente de la onda *x* sin descenso de la onda *y*. Hay limitación del llenado ventricular y reducción del gasto cardiaco. La cantidad de líquido necesaria para producir este estado crítico puede ser de tan sólo 200 ml, cuando el líquido se acumula rápidamente, o superior a 2 000 ml, en los derrames de acumulación lenta, en los que el pericardio tiene la oportunidad de distenderse y dar cabida al volumen creciente. El volumen de líquido necesario para provocar el taponamiento está relacionado directamente con el espesor del miocardio ventricular e inversamente con el grosor del pericardio parietal.

El taponamiento también puede desarrollarse con mayor lentitud y, bajo estas circunstancias, las manifestaciones clínicas pueden simular a las de insuficiencia cardiaca, lo que incluye disnea, ortopnea e ingurgitación hepática. Es necesario un alto índice de sospecha para taponamiento cardiaco porque en muchas situaciones no hay una causa obvia para la enfermedad pericárdica; el diagnóstico debe considerarse en todo paciente con hipotensión y elevación de la presión venosa yugular. Un aumento inexplicado de

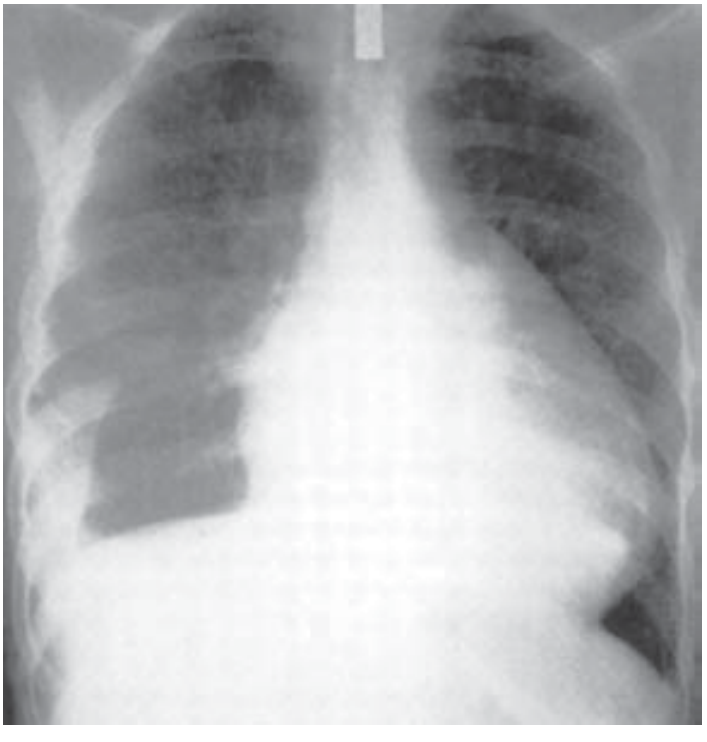

FIGURA 232-2. Radiografía de tórax de un paciente con derrame pericárdico que muestra el corazón típico con forma de "cantimplora". Se acompaña de derrame pleural derecho. [*Tomada de SS Kabbani, M LeWinter, en MH Crawford et al (eds): Cardiology, London, Mosby, 2001.*]

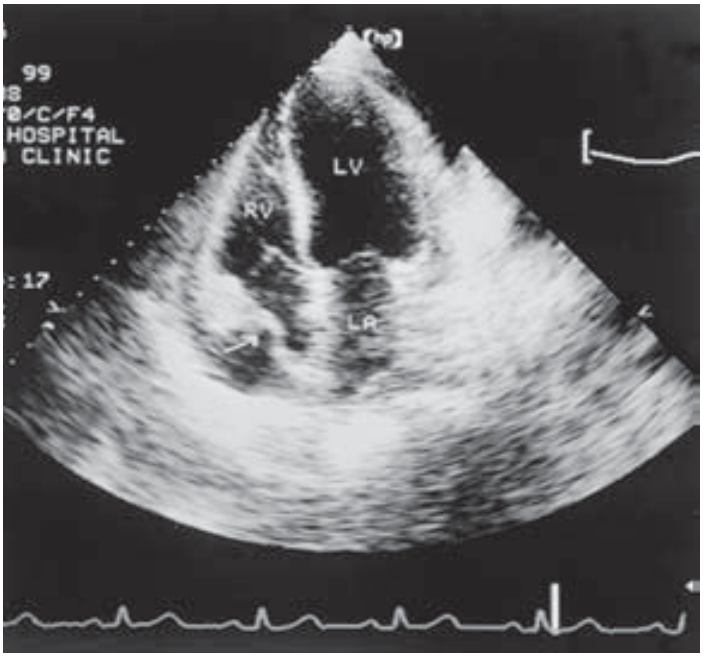

FIGURA 232-3. Ecocardiograma apical de cuatro cavidades registrado en un paciente con derrame pericárdico moderado y evidencia de compromiso hemodinámico. La imagen se obtuvo al inicio de la sístole ventricular, inmediatamente después de la contracción auricular. Obsérvese la indentación de la pared auricular derecha con clara inversión de su curvatura (*flecha*), lo que implica incremento de la presión intrapericárdica por arriba de la presión auricular derecha. LA, aurícula izquierda (*left atrium*); LV, ventrículo izquierdo (*left ventricle*); RV, ventrículo derecho. [*Tomada de WF Armstrong. Echocardiography, en DP Zipes et al (eds): Braunwald´s Heart Disease, 7th ed. Philadelphia, Elsevier, 2005.*]

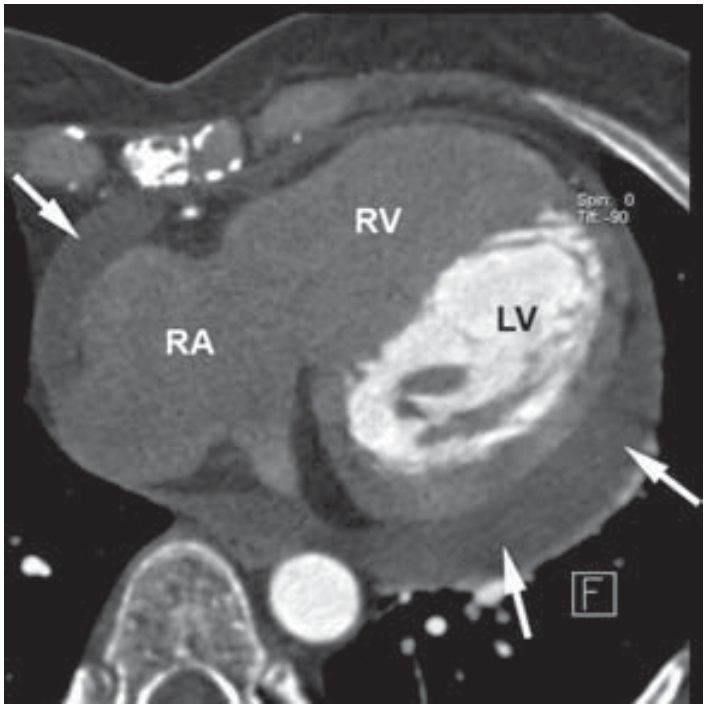

FIGURA 232-4. Derrame pericárdico crónico en una mujer de 54 años de edad con enfermedad de Hodgkin en una CT con medio de contraste. La *flecha* apunta al derrame pericárdico (LV, ventrículo izquierdo; RV, ventrículo derecho; RA, aurícula derecha [*right atrium*]). Por el tiempo de la obtención de la imagen con respecto a la inyección del medio de contraste, sólo se observa material de contraste en el ventrículo izquierdo, por lo tanto hay baja atenuación en las cavidades derechas. (*Cortesía de Stephan Achenbach, MD; con autorización.*)

la silueta cardiaca (en especial en taponamiento subagudo o crónico), la reducción en la amplitud de los complejos QRS y *alternancia eléctrica* de las ondas P, complejo QRS u onda T hacen surgir la sospecha de taponamiento cardiaco.

En el cuadro 232-2 se enumeran las características que diferencian el taponamiento cardiaco agudo de la pericarditis constrictiva.

Pulso paradójico. Este dato importante de la presencia de taponamiento cardiaco consiste en una disminución inspiratoria de la presión arterial sistólica superior a la normal (10 mmHg). Cuando es muy marcado se detecta palpando la debilidad o desaparición del pulso arterial durante la inspiración, pero generalmente se necesita medir la presión sistólica con el esfigmomanómetro durante la respiración lenta.

Ambos ventrículos comparten un revestimiento firme no comprimible (saco pericárdico); por tanto, en el taponamiento cardiaco el agrandamiento inspiratorio del ventrículo derecho comprime y reduce el volumen del ventrículo izquierdo; a medida que aumenta el volumen del ventrículo derecho durante la inspiración, el desplazamiento a la izquierda del tabique interventricular reduce aún más la cavidad del ventrículo izquierdo. Así pues, en el taponamiento cardiaco el incremento normal de volumen del ventrículo derecho con la inspiración reduce de una forma excesiva y recíproca el volumen ventricular izquierdo. Además, la dificultad respiratoria aumenta las fluctuaciones de la presión intratorácica, lo que exagera el mecanismo descrito. El infarto del ventrículo derecho (cap. 239) puede parecerse al taponamiento cardiaco con hipotensión, elevación de la presión venosa yugular, ausencia de la onda descendente *y* en el pulso venoso yugular y, en algunos casos, pulso paradójico. Las diferencias entre estos dos trastornos se muestran en el cuadro 232-2.

El pulso paradójico no sólo aparece en el taponamiento cardiaco, sino también en un tercio de los pacientes con pericarditis constrictiva (véase más adelante). El pulso paradójico no es patognomónico de la enfermedad pericárdica debido a que puede observarse en algunos casos de choque hipovolémico, en la enfermedad obstructiva crónica y aguda de las vías respiratorias, y en la embolia pulmonar.

El *taponamiento de baja presión* alude al taponamiento leve en el que la presión intrapericárdica aumenta desde su nivel ligeramente subatmosférico a cifras de +5 a +10 mmHg; en algunos casos coexiste hipovolemia. Como consecuencia, la presión venosa central es normal o está sólo ligeramente elevada, mientras que no se afecta la presión arterial y no existe pulso paradójico. Los pacientes se encuentran asintomáticos o presentan una ligera debilidad y disnea. La ecocardiografía ayuda a establecer el diagnóstico, y tanto las manifestaciones hemodinámicas como las clínicas mejoran tras la pericardiocentesis.

Diagnóstico. Como el tratamiento inmediato del taponamiento cardiaco puede salvar la vida del paciente hay que establecer con prontitud el diagnóstico mediante ecocardiografía (fig. 232-2). Cuando el derrame pericárdico origina taponamiento, la ecografía Doppler exhibe una aceleración

CUADRO 232-2 RASGOS QUE DIFERENCIAN EL TAPONAMIENTO CARDIACO DE LA PERICARDITIS CONSTRICTIVA Y OTROS TRASTORNOS CLÍNICOS SIMILARES

Característica	Taponamiento	Pericarditis constrictiva	Miocardiopatía restrictiva	RVMI
Clínica				
Pulso paradójico	Común	Habitualmente ausente	Rara	Raro
Venas yugulares				
Descendente *y* prominente	Ausente	Habitualmente presente	Rara	Raro
Descendente *x* prominente	Presente	Habitualmente presente	Presente	Raro
Signo de Kussmaul	Ausente	Presente	Ausente	Ausente
Tercer ruido cardiaco	Ausente	Ausente	Rara	Posible
Golpe pericárdico	Ausente	Frecuente	Ausente	Ausente
Electrocardiograma				
Bajo voltaje ECG	Posible	Posible	Posible	Ausente
Alternancia eléctrica	Posible	Ausente	Ausente	Ausente
Ecocardiografía				
Engrosamiento pericárdico	Ausente	Presente	Ausente	Ausente
Calcificación pericárdica	Ausente	Frecuente	Ausente	Ausente
Derrame pericárdico	Presente	Ausente	Ausente	Ausente
Tamaño del RV	Habitualmente pequeño	Habitualmente normal	Habitualmente normal	Aumentado
Espesor miocárdico	Normal	Normal	Habitualmente aumentado	Normal
Colapso de aurícula derecha y RVDC	Presente	Ausente	Ausente	Ausente
Aumento del llenado precoz, ↑ velocidad del flujo mitral	Ausente	Presente	Presente	Posible
Exageración de la variación respiratoria de la velocidad de flujo	Presente	Presente	Ausente	Ausente
CT/MRI				
Pericardio engrosado, calcificado	Ausente	Presente	Ausente	Ausente
Cateterismo cardiaco				
Igualación de las presiones diastólicas	Habitualmente presente	Habitualmente presente	Habitualmente ausente	Ausente o presente
¿Utilidad de la biopsia cardiaca?	No	No	En ocasiones	No

Abreviaturas: RV, ventrículo derecho (*right ventricle*); RVMI, infarto de miocardio del ventrículo derecho (*right ventricular myocardial infarction*); RVDC, colapso diastólico del ventrículo derecho (*right ventricular diastolic collapse*); ECG, electrocardiograma.

Fuente: tomado de GM Brockington et al, Cardiol Clin 8:645, 1990, con autorización.

considerable de la circulación a través de las válvulas tricúspide y pulmonar durante la inspiración, mientras que la velocidad de la circulación a través de la vena pulmonar y las válvulas mitral y aórtica disminuye. Con frecuencia el diámetro de la cavidad ventricular derecha se reduce y aparece un movimiento telediastólico hacia el interior (colapso) de la pared libre del ventrículo derecho y de la aurícula derecha. Algunas veces es necesario realizar una ecocardiografía transesofágica para diagnosticar el derrame en compartimientos o una hemorragia como causa del taponamiento cardiaco.

Rx TAPONAMIENTO CARDIACO

Se debe observar con frecuencia al paciente con pericarditis aguda para detectar un posible derrame; si existe uno grande se ingresará al enfermo y se buscarán cuidadosamente los signos de taponamiento. Hay que vigilar con atención las presiones arterial y venosa, así como también la frecuencia cardiaca y realizar electrocardiogramas seriados.

PERICARDIOCENTESIS. Si se observan manifestaciones de taponamiento, la pericardiocentesis guiada por ecocardiografía con un acceso apical, paraesternal o, con mayor frecuencia, subxifoideo, debe llevarse a cabo en las situaciones en que la reducción de la presión intrapericárdica puede salvar la vida. Suele administrarse solución salina intravenosa para que el paciente esté preparado para el procedimiento. La presión de líquido intrapericárdico debe medirse antes de extraer el líquido y la cavidad pericárdica debe drenarse tanto como sea posible. Se hace avanzar un catéter perforado sobre la aguja insertada en la cavidad pericárdica el cual se deja colocado para permitir el drenaje de la cavidad si hay una nueva acumulación de líquido. En el taponamiento recurrente algunas veces se deberá realizar un drenaje quirúrgico a través de una toracotomía limitada (subxifoidea) o para eliminar un derrame en compartimientos o cuando es necesario tomar tejido para el diagnóstico.

El líquido pericárdico obtenido del derrame a menudo tiene características físicas de exudado. El líquido sanguinolento más a menudo sugiere neoplasia en Estados Unidos y tuberculosis en los países en vías de desarrollo, pero puede encontrarse en fiebre reumática, después de lesión cardiaca o de infarto miocárdico, así como en la pericarditis asociada con insuficiencia renal o diálisis. El derrame pericárdico por traslado puede observarse en casos de insuficiencia cardiaca.

El líquido pericárdico debe ser analizado en busca de leucocitos y eritrocitos, y se realizan estudios citológicos para cáncer, análisis microscópico y cultivos. La presencia de DNA de *Mycobacterium tuberculosis* por medio de reacción en cadena de la polimerasa o incremento en la actividad de desaminasa de adenosina (>30 U/L) apoya el diagnóstico de pericarditis tuberculosa (cap. 158).

FORMA VÍRICA O IDIOPÁTICA DE PERICARDITIS AGUDA

En algunos casos de este trastorno común se han aislado virus coxsackie A o B o bien virus de la influenza, echovirus, virus de la parotiditis, del herpes simple, de la varicela, adenovirus, citomegalovirus, virus de Epstein-Barr o VIH en el líquido pericárdico o elevaciones apropiadas de anticuerpos contra virus. En muchos casos, la pericarditis aguda ocurre en asociación con enfermedades de causa vírica conocida y, tal vez, causadas por el mismo agente. Con frecuencia existe el antecedente de infección de vías respiratorias altas, pero en muchos pacientes dicha asociación no es evidente y los estudios de aislamiento vírico y pruebas serológicas son negativos. El derrame pericárdico es una manifestación cardiaca común de la infección por VIH; por lo común es secundario a infección a menudo micobacteriana, o neoplásica, con mayor frecuencia linfoma. En el SIDA bien declarado, el derrame pericárdico se asocia con acortamiento de la supervivencia (cap. 182).

Con mayor frecuencia no puede establecerse una causa vírica; en tales casos es apropiado el término *pericarditis aguda idiopática*. La pericarditis aguda vírica o idiopática ocurre en todas las edades, pero es más frecuente en adultos jóvenes y a menudo se asocia con derrame pleural y neumonitis. El desarrollo casi simultáneo de fiebre y dolor precordial, por lo regular 10 a 12 días después de una supuesta enfermedad vírica, constituye una característica importante en la diferenciación de pericarditis aguda e infarto agudo del miocardio, en los cuales el dolor precede a la fiebre. Los síntomas generales suelen ser leves o moderados, y a menudo se ausculta un frote pericárdico. La enfermedad por lo común sigue una evolución de unos cuantos días a cuatro semanas. Las alteraciones del segmento ST en el trazo electrocardiográfico por lo común desaparecen después de una o más semanas, pero las ondas T anormales pueden persistir por varios años o ser origen de confusión en personas sin antecedentes claros de pericarditis.

La pleuritis y la neumonitis con frecuencia acompañan a la pericarditis. Es común la acumulación de líquido pericárdico y complicaciones posibles incluyen taponamiento y pericarditis constrictiva. La pericarditis recurrente ocurre en casi 25% de los pacientes con pericarditis idiopática aguda. En muy pocos casos hay múltiples recurrencias.

Rx PERICARDITIS AGUDA IDIOPÁTICA

Se ha reportado que la gammaglobulina hiperinmunitaria es beneficiosa en pericarditis por citomegalovirus, adenovirus y parvovirus, en tanto que el interferón alfa ha sido de utilidad en pericarditis por virus coxsackie B. En la pericarditis idiopática aguda no existe tratamiento específico, pero puede indicarse reposo en cama y ácido acetilsalicílico (2 a 4 mg/día). Si esto es ineficaz, a menudo son de utilidad fármacos antiinflamatorios no esteroideos (*nonsteroidal anti-inflammatory drugs*, NSAID) como ibuprofén (400 a 800 mg cada 6 h) o colquicina (0.6 mg cada 12 h). Los glucocorticoides (p. ej., prednisona, 40 a 80 mg/día) por lo general suprimen las manifestaciones clínicas de enfermedad aguda y pueden ser de utilidad en pacientes con pericarditis secundaria a colagenopatías e insuficiencia renal (véase más adelante). Deben evitarse los anticoagulantes porque su uso puede causar hemorragia en la cavidad pericárdica y taponamiento.

Una vez que el paciente ha permanecido asintomático y afebril durante una semana, las dosis de NSAID pueden reducirse de manera gradual. La colquicina suele evitar las recurrencias, pero cuando éstas son repetidas, frecuentes e incapacitantes se continúa por más de dos años y si no se controlan mediante pulsos de dosis altas de glucocorticoides, puede llevarse a cabo la pericardiectomía en un intento para terminar con la enfermedad.

Síndrome de lesión cardiaca. La pericarditis aguda puede aparecer bajo diversas circunstancias que tienen una característica en común: lesión previa del miocardio con sangre en la cavidad pericárdica. El síndrome puede desarrollarse después de cirugía cardiaca (síndrome posterior a pericardiotomía); después de traumatismo cardiaco cerrado o penetrante (cap. 233) o luego de perforación cardiaca con catéter. Rara vez se observa después de infarto miocárdico agudo.

El cuadro clínico simula una pericarditis vírica o idiopática. El síntoma principal es el dolor de la pericarditis aguda, que suele aparecer entre una y cuatro semanas después de la lesión cardiaca (uno a tres días posterior a AMI) pero en ocasiones se manifiesta después de varios meses. Las recidivas de la pericarditis son frecuentes y pueden ocurrir hasta dos años o más luego de la lesión. Los rasgos más llamativos son fiebre de hasta 40°C, pericarditis, pleuritis y neumonitis; el episodio suele remitir en una a dos semanas. La pericarditis puede ser de tipo fibrinoso o consistir en un derrame pericárdico, que suele ser serosanguinolento y se acompaña de artralgias, aunque rara vez causa taponamiento. También puede haber leucocitosis, aumento en la tasa de eritrosedimentación y alteraciones electrocardiográficas típicas de la pericarditis aguda.

Los mecanismos causales del síndrome no se han identificado, pero es muy probable que sean consecuencia de una reacción de hipersensibilidad en la que el antígeno se origina en el tejido miocárdico o pericárdico lesionado. Con frecuencia existen autoanticuerpos antimiocárdicos circulantes, aunque su función específica en este síndrome no está definida. Las infecciones víricas también desempeñan un papel etiológico, ya que los pacientes que presentan este síndrome después de la cirugía cardiaca suelen presentar una elevación de los anticuerpos antivíricos.

A menudo no es necesario algún tratamiento aparte de ácido acetilsalicílico y analgésicos. El tratamiento del derrame y del taponamiento pericárdicos se ha expuesto anteriormente. Cuando la enfermedad se complica con recidivas incapacitantes, suele resultar eficaz la administración de antiinflamatorios no esteroideos, colquicina o glucocorticoides.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Ya que no existe prueba específica alguna de la *pericarditis aguda idiopática*, el diagnóstico es de exclusión. En consecuencia, se deben considerar todas las afecciones que pueden asociarse a pericarditis fibrinosa aguda. Un error diagnóstico frecuente consiste en la confusión de una pericarditis aguda, vírica o idiopática, con un infarto agudo de miocardio, y viceversa. Cuando se asocia a infarto agudo de miocardio (cap. 239), la pericarditis fibrinosa aguda se caracteriza por la aparición de fiebre, dolor y roce pericárdico en los cuatro primeros días después del infarto. Las alteraciones electrocardiográficas (como la aparición de ondas Q, elevaciones breves del segmento ST con cam-

bios recíprocos y precoces de la onda T en el infarto) y el grado de elevación de las enzimas miocárdicas son útiles para distinguir la pericarditis del infarto agudo de miocardio.

La pericarditis que sigue a las lesiones cardiacas se diferencia de la pericarditis aguda idiopática principalmente en el factor tiempo. Si aparece unas semanas después del infarto de miocardio o de un traumatismo torácico, puede estar justificado pensar que ambos están relacionados. Si el infarto ha sido asintomático o se ha olvidado el traumatismo, no siempre se reconoce su relación con la pericarditis.

Es importante distinguir la *pericarditis por colagenopatías* de la pericarditis aguda idiopática. Dentro del diagnóstico diferencial son esenciales la pericarditis por lupus eritematoso generalizado ([*systemic lupus erythematosus*, SLE]; cap. 313) o por lupus inducido por fármacos (procainamida o hidralazina). En estas enfermedades es común el dolor; a veces en el lupus eritematoso generalizado la pericarditis aparece como un derrame asintomático y rara vez se desarrolla taponamiento. Cuando la pericarditis se produce en ausencia de signos de un proceso subyacente, el diagnóstico se establece por el hallazgo de células del lupus eritematoso o de una elevación del título de anticuerpos antinucleares. La pericarditis aguda es una complicación ocasional de la *artritis reumatoide*, *esclerodermia* y *poliarteritis nudosa*, pero suele haber otros signos de estas enfermedades. El derrame pericárdico asintomático también es frecuente en estos procesos. Es importante preguntar a todos los pacientes con pericarditis aguda si han ingerido procainamida, hidralazina, isoniazida, cromoglicato y minoxidilo, ya que estos fármacos pueden producir este síndrome. La pericarditis de la *fiebre reumática aguda* por lo general se asocia con evidencia de pancreatitis grave y soplos cardiacos (cap. 315).

La *pericarditis piógena* (*purulenta*) por lo común es consecuencia de operaciones cardiotorácicas, por extensión de la infección de los pulmones o de la cavidad pleural, por perforación esofágica hacia la cavidad pericárdica o por rotura de un absceso anular en un paciente con endocarditis infecciosa o puede ocurrir si la septicemia es complicación de pericarditis aséptica. Se acompaña de fiebre, escalofríos, septicemia y evidencia de infección y por lo general tienen mal pronóstico. El diagnóstico se establece por el análisis de líquido pericárdico. La pericarditis aguda también puede complicar a las infecciones víricas, piógenas, micobacterianas y micóticas que ocurren en la infección por el virus de inmunodeficiencia humana.

La *pericarditis de la insuficiencia renal* (cap. 274) ocurre hasta en 33% de los pacientes con uremia crónica (*pericarditis urémica*) y también se observa en pacientes sometidos a diálisis crónica con concentraciones normales de urea y creatinina en sangre, lo que se conoce como *pericarditis relacionada con la diálisis.* Estas dos formas de pericarditis pueden ser fibrinosas y en general se asocian con derrame que puede ser sanguinolento. Es común el frote pericárdico, pero no suele haber dolor o éste es leve. El tratamiento con fármacos antiinflamatorios no esteroideos y la intensificación de la diálisis suelen ser adecuados. En ocasiones ocurre taponamiento y es necesaria la pericardiocentesis. Cuando la pericarditis de la insuficiencia renal es recurrente o persistente, debe crearse una ventana pericárdica o podría ser necesaria la pericardiectomía.

La pericarditis por *enfermedad neoplásica* es consecuencia de la extensión con invasión de tumores metastásicos (con mayor frecuencia carcinoma de pulmón y de mama, melanoma maligno, linfoma y leucemia) al pericardio; complicaciones adicionales son el dolor, arritmias auriculares y taponamiento. El diagnóstico se establece con citología del líquido pericárdico o biopsia de pericardio. La *radiación del mediastino* por una neoplasia puede ocasionar pericarditis aguda, crónica constrictiva, o ambas, después de la erradicación del tumor. Son causas poco frecuentes de pericarditis la sífilis, infecciones micóticas (histoplasmosis, blastomicosis, aspergilosis y candidosis) e infestaciones parasitarias (amebosis, toxoplasmosis, equinococosis, triquinosis).

DERRAMES PERICÁRDICOS CRÓNICOS

No es raro encontrar derrames pericárdicos crónicos en pacientes sin antecedentes de pericarditis aguda. Causan pocos síntomas por sí mismos y se detectan ante el hallazgo de una imagen de agrandamiento de la silueta cardiaca en una radiografía de tórax. La tuberculosis es una causa común (cap. 158).

Otras causas de derrame pericárdico crónico. El *mixedema* puede causar derrame pericárdico que en ocasiones es masivo, pero raras veces o nunca produce taponamiento. La silueta cardiaca está notablemente agrandada y puede ser necesaria la ecocardiografía para distinguir la cardiomegalia del derrame pericárdico. El diagnóstico de mixedema puede confirmarse por pruebas de función tiroidea (cap. 335). El derrame pericárdico mixedematoso responde al tratamiento de sustitución con hormona tiroidea.

Las neoplasias, lupus eritematoso generalizado, artritis reumatoide, infecciones micóticas, radioterapia, infecciones piógenas, anemia crónica grave y quilopericardio pueden producir también derrame pericárdico y se deben tener en cuenta y excluirse de forma específica en estos pacientes.

La aspiración y análisis de líquido pericárdico a menudo es de utilidad en el diagnóstico. El líquido pericárdico debe realizarse como se describe antes en este capítulo. El líquido pericárdico hemático por lo general es consecuencia de una neoplasia, tuberculosis, uremia o fuga de un aneurisma aórtico. La pericardiocentesis permite solucionar los derrames grandes, pero cuando son recurrentes se necesita una pericardiectomía. Para prevenir la acumulación repetitiva de líquido se puede administrar algún fármaco esclerosante o antineoplásico (p. ej., bleomicina) dentro del pericardio.

PERICARDITIS CRÓNICA CONSTRICTIVA

Esta enfermedad se produce cuando la curación de una pericarditis fibrinosa o serofibrinosa aguda o de un derrame pericárdico crónico se sigue de la obliteración de la cavidad pericárdica y de formación de tejido de granulación. Este último se contrae gradualmente y forma una cicatriz firme que aprisiona al corazón y altera el llenado de los ventrículos. En países pobres, donde es frecuente el trastorno, un alto porcentaje de los casos de origen tuberculoso, pero en Estados Unidos, ésta es una causa infrecuente. La pericarditis constrictiva crónica puede ocurrir después de pericarditis aguda, vírica recurrente o idiopática, traumatismos, coágulos organizados, cirugía cardiaca de cualquier tipo, radiación al mediastino, infecciones purulentas, histoplasmosis, enfermedades neoplásicas (en especial cáncer mamario, cáncer pulmonar y linfoma), artritis reumatoide, lupus eritematoso generalizado e insuficiencia renal crónica con uremia que se trata con diálisis crónica. En muchos pacientes se desconoce la causa de la enfermedad pericárdica, y en ellos, el evento desencadenante pudo haber sido una pericarditis asintomática o vírica pasada por alto, pericarditis aguda o idiopática.

La anomalía fisiológica básica en pacientes con pericarditis constrictiva crónica es la incapacidad de los ventrículos para llenarse por las limitaciones impuestas por el pericardio rígido y engrosado o por la presencia de líquido pericárdico a tensión. En la pericarditis constrictiva, el llenado ventricular no se ve impedido durante la fase de llenado ventricular al inicio de la diástole, pero se reduce en forma súbita cuando se alcanza el límite elástico del pericardio, mientras que en el taponamiento cardiaco hay obstrucción para llenado ventricular a lo largo de toda la diástole. En ambos trastornos, los volúmenes de expulsión y telediastólico ventriculares se encuentran reducidos y las presiones telediastólicas de ambos ventrículos y las presiones medias en las aurículas, venas pulmonares y vena sistémica se encuentran elevadas en cifras similares, es decir, con diferencias de 5 mmHg entre éstas. Pese a estos cambios hemodinámicos, la función miocárdica puede ser normal o verse ligeramente afectada en la pericarditis constrictiva crónica. Sin embargo, el proceso fibrótico puede extenderse hacia el miocardio y causar cicatrización miocárdica y atrofia con congestión venosa por los efectos combinados de las lesiones pericárdica y miocárdica.

En la pericarditis constrictiva, las presiones auriculares izquierda y derecha muestran un contorno en forma de M, con onda *x* prominente y onda *y* en descenso; el descenso *y* suele estar ausente o disminuido en el taponamiento cardiaco y consiste en una deflexión prominente en la pericarditis constrictiva; refleja el llenado rápido de los ventrículos. El descenso *y* se interrumpe con una elevación rápida en la presión auricular durante el inicio de la diástole, cuando el llenado ventricular se ve impedido por la constricción pericárdica. Estas alteraciones características se transmiten a las venas yugulares, donde pueden ser reconocidas por inspección. En la pericarditis constrictiva, ambos pulsos de presión ventricular muestran signos característicos de "raíz cuadrada" durante la diástole. Estas alteraciones hemodinámicas, aunque características, no son patognomónicas de pericarditis constrictiva, sino que pueden observarse también en las miocardiopatías caracterizadas por restricción del llenado ventricular (cap. 231) (cuadro 232-2).

DATOS CLÍNICOS Y DE LABORATORIO

Con frecuencia aparecen debilidad, fatiga, aumento ponderal, incremento del perímetro abdominal, molestias abdominales y edema. El paciente a menudo tiene aspecto de enfermo crónico, y en casos avanzados hay anasarca, emaciación del músculo estriado y caquexia. Es común la disnea de esfuerzo y puede ocurrir ortopnea, aunque no suele ser grave. Casi nunca se producen

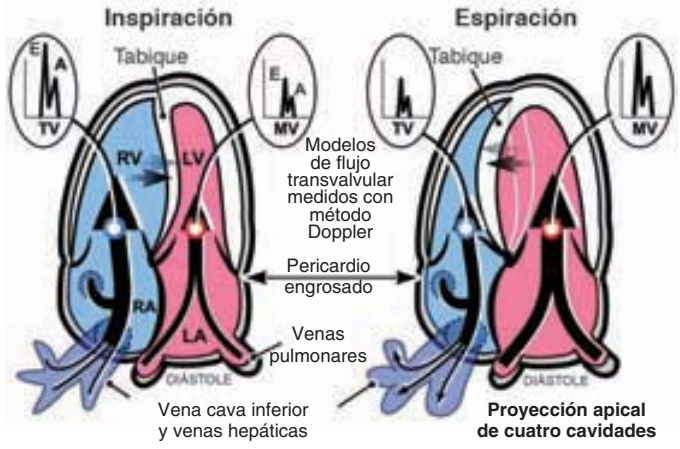

FIGURA 232-5. Pericarditis constrictiva. Esquema Doppler de los cambios fásicos con la respiración en el flujo a través de las válvulas mitral y tricúspide. Los modelos recíprocos de llenado ventricular se valoran con el examen Doppler del flujo a través de las válvulas mitral (MV) y tricúspide (TV). (*Cortesía de Bernard E. Bulwer, MD; con autorización.*)

episodios de insuficiencia ventricular izquierda aguda (edema pulmonar agudo). Las venas del cuello están distendidas y pueden permanecer así incluso después del tratamiento diurético intensivo; la presión venosa no disminuye durante la inspiración (*signo de Kussmaul*). Este último aspecto es frecuente en la pericarditis crónica, aunque también se detecta en la estenosis tricuspídea, infarto ventricular derecho y miocardiopatía restrictiva.

La presión del pulso es normal o débil. Aproximadamente en la tercera parte de los pacientes existe pulso paradójico (véase antes en este capítulo). Hay una notable hepatomegalia congestiva que puede alterar la función hepática; la ascitis es frecuente y habitualmente más llamativa que el edema de las zonas declives. El pulso apical se reduce y puede mostrar retracción durante la sístole (*signo de Broadbent*). Los ruidos cardiacos pueden estar amortiguados; a menudo es evidente un tercer ruido cardiaco, que ocurre 0.09 a 0.12 s después del cierre de la válvula aórtica en el vértice cardiaco; se suscita con la interrupción súbita de llenado ventricular. Puede haber un soplo sistólico de insuficiencia tricuspídea.

El *ECG* exhibe un complejo QRS de voltaje reducido y aplanamiento difuso o inversión de las ondas T. En 33% de los casos se acompaña de fibrilación auricular. La *radiografía de tórax* muestra silueta cardiaca de tamaño normal o ligera cardiomegalia; es más común la calcificación pericárdica en la pericarditis tuberculosa.

Como los signos físicos habituales de enfermedad cardiaca (soplos, cardiomegalia) no siempre son evidentes y a veces no aparecen en la pericarditis constrictiva crónica, la hepatomegalia y la disfunción hepática, asociadas a ascitis resistente al tratamiento, pueden inducir al diagnóstico erróneo de cirrosis hepática. Este error se evita si se inspeccionan cuidadosamente las venas del cuello de los pacientes con ascitis y hepatomegalia. Ante un cuadro clínico semejante a una cirrosis hepática, en el que además están distendidas las venas del cuello, hay que investigar cuidadosamente la presencia de calcificaciones en el pericardio mediante radiografía de tórax y CT (fig. 222-8) o MRI, que a veces revelan una forma de enfermedad cardiaca curable o tratable.

El *ecocardiograma* bidimensional transtorácico por lo común muestra engrosamiento pericárdico, dilatación de la vena cava inferior y de las venas hepáticas y una interrupción súbita en el llenado ventricular al inicio de la diástole con una función sistólica ventricular normal y aplanamiento de la pared posterior del ventrículo izquierdo. Puede observarse aumento de tamaño de las aurículas, en especial en pacientes con constricción de larga evolución. Existe un modelo distintivo de velocidad de flujo transvalvular en la ecocardiografía para medición de flujo con método Doppler. Durante la inspiración hay una reducción notable en la velocidad de flujo sanguíneo en la vena pulmonar y a través de la válvula mitral y el desplazamiento hacia la izquierda del tabique ventricular; ocurre lo opuesto durante la espiración. La velocidad de flujo diastólico en la vena cava hacia la aurícula derecha y a través de la válvula tricúspide se incrementa en forma exagerada durante la inspiración y se reduce durante la espiración **(fig. 232-5)**. Sin embargo, la ecocardiografía no puede excluir de manera definitiva el diagnóstico de pericarditis constrictiva. La MRI y la CT **(fig. 232-6)** son más precisas que la ecocardiografía para establecer o excluir la presencia de engrosamiento pericárdico. No obstante, tanto el engrosamiento pericárdico como las calcificaciones pericárdicas no son sinónimos de pericarditis constrictiva, ya que pueden ocurrir sin deteriorar en forma excesiva el llenado ventricular.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Al igual que la pericarditis constrictiva crónica, el cor pulmonale (cardiopatía pulmonar) (cap. 227) puede asociarse a una grave hipertensión venosa sistémica con escasa congestión pulmonar; el corazón no suele agrandarse y a veces se detecta pulso paradójico. Sin embargo, en la cardiopatía pulmonar casi siempre se aprecia una enfermedad pulmonar parenquimatosa avanzada, y la presión venosa *disminuye* durante la inspiración, es decir, el signo de Kussmaul es negativo. La *estenosis tricuspídea* (cap. 230) también puede simular pericarditis constrictiva crónica; la hepatomegalia congestiva, esplenomegalia, ascitis y distensión venosa pueden ser igualmente importantes. No obstante, en la estenosis tricuspídea casi siempre se ausculta un soplo característico además de observarse estenosis mitral. Este proceso se distingue de la pericarditis constrictiva crónica por la *ausencia* de pulso paradójico y de una onda *y* descendente profunda y pronunciada.

Como la pericarditis constrictiva puede corregirse quirúrgicamente, es importante, aunque a menudo difícil, diferenciarla de la miocardiopatía restrictiva (cap. 231), que tiene una anomalía fisiológica parecida: la restricción del llenado ventricular. La pared ventricular de muchos de estos pacientes en la ecocardiografía (cuadro 232-2) aparece engrosada. Los rasgos que apoyan el diagnóstico de la miocardiopatía restrictiva y descartan la pericarditis constrictiva crónica son un latido bien definido de la punta, agrandamiento cardiaco y ortopnea pronunciada con episodios de insuficiencia cardiaca izquierda, hipertrofia ventricular izquierda, ruidos de galope (en lugar de golpe pericárdico), bloqueo de rama y, en algunos casos, ondas Q anormales en el electrocardiograma. Las características ecocardiográficas típicas de la pericarditis constrictiva (véase antes) son útiles para el diagnóstico diferencial en la pericarditis constrictiva crónica (fig. 232-5). La CT (por lo común con medio de contraste) y la MRI son fundamentales para diferenciar entre miocardiopatía restrictiva y pericarditis constrictiva crónica. En la primera, las paredes ventriculares presentan hipertrofia, en tanto que en la última el pericardio muestra engrosamiento y en ocasiones está calcificado. Cuando el paciente tiene una insuficiencia cardiaca congestiva progresiva, incapacitante y que no responde al tratamiento y muestra cualesquiera de las características de cardiopatía constrictiva, la ecocardiografía Doppler puede registrar los efectos de la respiración sobre el flujo transvalvular, y debe obtenerse MRI o CT para detectar o excluir pericarditis constrictiva, porque esta última suele ser curable.

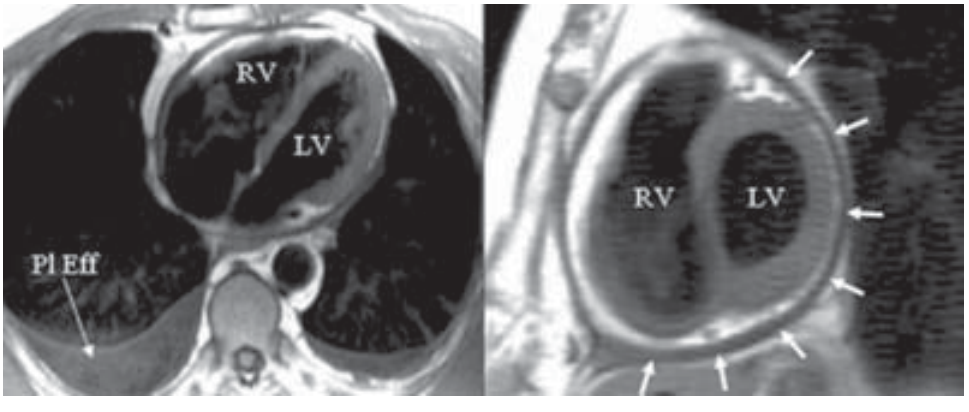

FIGURA 232-6. Resonancia magnética cardiovascular en un paciente con pericarditis constrictiva. A la derecha se muestra una proyección axial basal de los ventrículos que muestra engrosamiento del pericardio que rodea al corazón (*flechas*). En la izquierda se muestra una proyección transaxial que una vez más muestra engrosamiento del pericardio, en particular sobre las cavidades derechas del corazón, pero también se observa un derrame pleural (*pleural effusion*, Pl Eff). LV, ventrículo izquierdo; RV, ventrículo derecho. [*Tomada de D Pennell: Cardiovascular magnetic resonance, en DP Zipes et al (eds): Braunwald's Heart Disease, 7th ed. Philadelphia, Elsevier, 2005.*]

PERICARDITIS CONSTRICTIVA

La resección pericárdica es el único tratamiento definitivo de la pericarditis constrictiva, pero la restricción de sodio de la dieta y los diuréticos son útiles durante la fase preoperatoria. Debe llevarse a cabo arteriografía coronaria en el preoperatorio de pacientes mayores de 50 años de edad para excluir enfermedad coronaria no sospechada. Los beneficios derivados de la descorticación cardiaca completa suelen ser llamativos y, aunque sean leves al principio, progresan a lo largo de muchos meses. El riesgo de la intervención depende del grado de penetración del proceso calcificante en el miocardio, gravedad de la atrofia miocárdica, grado de alteración secundaria de las funciones hepática y renal, y estado general del paciente. La mortalidad operatoria oscila entre 5 y 10%, y las personas con enfermedad más grave o avanzada corren el mayor riesgo. Por tanto, el tratamiento quirúrgico debe llevarse a cabo en estadios relativamente tempranos de la enfermedad.

Pericarditis subaguda constrictiva con derrame. Esta forma de enfermedad pericárdica se caracteriza por una combinación de derrame a tensión en el espacio pericárdico y constricción del corazón por el pericardio engrosado. Comparte algunas características del derrame pericárdico crónico, que produce compresión, y de la constricción pericárdica. Puede ser causada por tuberculosis (véase más adelante), múltiples ataques de pericarditis idiopática aguda, radiación, pericarditis traumática, insuficiencia renal, esclerodermia y neoplasias. El corazón suele estar aumentado de tamaño y hay pulso paradójico con un descenso prominente de la onda *x* (sin descenso prominente en la onda *y*) en la presión de los pulsos en la vena yugular y aurícula. Después de la pericardiocentesis, los datos fisiológicos pueden ser diferentes entre el taponamiento cardiaco y la constricción pericárdica, con un signo de "raíz cuadrada" en el pulso de presión ventricular con descenso prominente de la onda *y* en las presiones de los pulsos auricular y de la vena yugular. Además, la presión intrapericárdica y la presión venosa central pueden disminuir, pero no son normales. El diagnóstico suele establecerse por pericardiocentesis seguido de biopsia pericárdica. En muchos pacientes, el trastorno progresa a la forma constrictiva crónica de la enfermedad. La ablación amplia del pericardio parietal y visceral suele ser un tratamiento eficaz.

Enfermedad pericárdica tuberculosa. Una infección crónica es una causa común de derrame pericárdico crónico, aunque menos común en Estados Unidos que en África, Asia, Medio Oriente y otras naciones pobres, donde la tuberculosis activa es endémica (cap. 158). Las manifestaciones clínicas son de enfermedad crónica, sistémica, en un paciente con derrame pericárdico. Es importante considerar este diagnóstico en pacientes con tuberculosis conocida, con VIH, fiebre, dolor torácico, pérdida de peso y aumento de tamaño de la silueta cardiaca de origen desconocido. El tratamiento es bastante eficaz, pero pasar por alto una tuberculosis pericárdica puede tener consecuencias graves. Si se desconoce la causa del derrame pericárdico crónico, pese al análisis detallado de líquido pericárdico (véase antes en este capítulo), debe realizarse una biopsia pericárdica, de preferencia a través de una toracotomía limitada. Si aún se carece de evidencia definitiva, pero la muestra presenta granulomas con caseificación, está indicada la quimioterapia antituberculosa (cap. 158).

Si el tejido de biopsia muestra engrosamiento del pericardio, debe llevarse a cabo pericardiectomía, a fin de evitar el desarrollo de constricción, una complicación grave de la tuberculosis que ocurre en casi 50% de los pacientes con derrame pericárdico tuberculoso, pese a la quimioterapia antituberculosa y uso de glucocorticoides. La constricción cardiaca tubercular debe tratarse por medios quirúrgicos, mientras el paciente recibe quimioterapia antituberculosa. En muchos pacientes se desarrolla derrame pericárdico subagudo con pericarditis constrictiva.

OTRAS ENFERMEDADES DEL PERICARDIO

Los *quistes pericárdicos* se presentan como deformaciones redondeadas o lobulares de la silueta cardiaca, con mayor frecuencia en el seno cardiofrénico derecho. No producen síntomas y su importancia radica en la posibilidad de confundirlos con tumores, aneurismas ventriculares o cardiomegalia masiva. Los *tumores* que afectan al pericardio suelen ser secundarios a neoplasias malignas que se originan en el mediastino o lo invaden, entre ellas el carcinoma broncógeno y de mama, linfomas y melanomas. El tumor maligno *primario* más frecuente es el mesotelioma. El cuadro clínico habitual de los tumores malignos del pericardio es el de un derrame insidioso, con frecuencia hemorrágico. Para establecer el diagnóstico definitivo y realizar el tratamiento definitivo o, más a menudo paliativo, es necesaria la exploración quirúrgica.

LECTURAS ADICIONALES

Axel L: Assessment of pericardial disease by magnetic resonance and computed tomography. J Magn Reson Imaging 19:816, 2004

Hoit BD: Management of effusive and constrictive pericardial heart disease. Circulation 105:2939, 2002

Lange RA, Hillis LD: Acute pericarditis. N Engl J Med 351:2195, 2004

LeWinter M, Kabbani S: Pericardial diseases, in *Braunwald's Heart Disease*, 8th ed, D Zipes et al (eds). Philadelphia, Saunders, 2008

Maisch B et al: Guidelines on the diagnosis and management of pericardial diseases executive summary: the Task Force on the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 25:587, 2004

Mayosi BM et al: Tuberculous pericarditis. Circulation 112:3608, 2005

Rajagopalan N et al: Comparison of new Doppler echocardiographic methods to differentiate constrictive pericardial heart disease and restrictive cardiomyopathy. Am J Cardiol 87:86, 2001

233 Tumores y traumatismos del corazón

Eric H. Awtry, Wilson S. Colucci

TUMORES DEL CORAZÓN

TUMORES PRIMARIOS

Los tumores primarios del corazón son raros. Aproximadamente tres cuartas partes de ellos son benignos, y más de la mitad de éstos son mixomas. Los tumores malignos, casi todos los cuales son sarcomas, constituyen 25% de los tumores cardiacos primarios **(cuadro 233-1)**. Todos los tumores cardiacos, sea cual sea su tipo patológico, tienen el potencial de producir complicaciones fatales. Muchos tumores en la actualidad son curables mediante tratamiento quirúrgico; por consiguiente, es indispensable el diagnóstico oportuno.

Presentación clínica. Los tumores cardiacos producen una amplia gama de manifestaciones cardiacas y no cardiacas, lo cual depende en gran parte del sitio y el tamaño del tumor. Muchas de las manifestaciones son signos y síntomas inespecíficos de las formas más comunes de cardiopatía, por ejemplo, dolor torácico, síncope, insuficiencia cardiaca, soplos, arritmias, trastornos en la conducción y derrame pericárdico con o sin taponamiento. Además, pueden presentarse fenómenos embólicos y síntomas generales.

Mixoma. Los mixomas son el tipo de tumor cardiaco primario más frecuente en todos los grupos de edad y constituyen 33 a 50% de todos los casos *post mortem* y casi tres cuartas partes de los tumores que se tratan por medios quirúrgicos. Ocurren a todas las edades, más comúnmente del tercer al sexto decenios, y tienden a afectar a las mujeres. Aproximadamente 90% de los mixomas son esporádicos; los restantes son familiares con una transmisión autosómica dominante. La variante familiar suele presentarse como parte de un complejo sindromático (complejo de Carney) y comprende: 1) mixomas (cardiacos, cutáneos, mamarios o de los tres tejidos a la vez), 2) lentiginosis o nevos pigmentados, o ambos a la vez y 3) hiperactividad endocrina (enfermedad adrenocortical nodular primaria con o sin síndrome de Cushing, tumores testiculares o adenomas hipofisarios con gigantismo o acromegalia). A diversas gamas de manifestaciones se les ha referido como el síndrome *NAME* (*n*evos, mixoma *a*uricular, neurofibroma *m*ixoide y *e*félides [***n**evi, **a**trial myxoma, **m**yxoid neurofibroma, and **e**phelides*]) o el síndrome *LAMB* (*l*entigos,

CUADRO 233-1 INCIDENCIA RELATIVA DE TUMORES PRIMARIOS DEL CORAZÓN

Tipo	Número	Porcentaje
Benignos	199	58.0
Mixoma	114	33.2
Rabdomioma	20	5.8
Fibroma	20	5.8
Hemangioma	17	5.0
Del nódulo auriculoventricular	10	2.9
Célula granulosa	4	1.2
Lipoma	2	0.6
Paraganglioma	2	0.6
Hamartoma miocítico	2	0.6
Miocardiopatía histiocitoide	2	0.6
Seudotumor inflamatorio	2	0.6
Otros tumores benignos	4	1.2
Malignos	144	42.0
Sarcoma	137	39.9
Linfoma	7	2.1

Fuente: con modificaciones, de A Burke, R Virmani: *Atlas of Tumor Pathology. Tumors of the Heart and Great Vessels. Washington,* DC, Armed Forces Institute of Pathology 1996, p 231; reproducido con autorización.

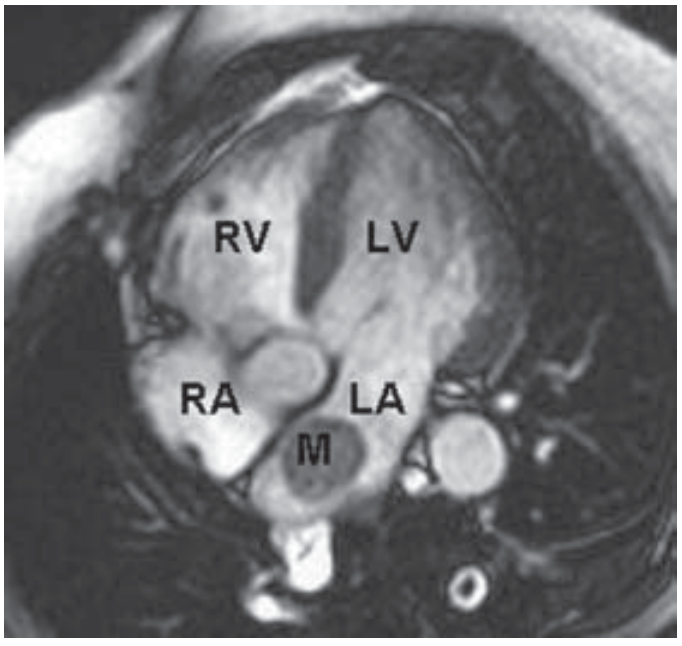

FIGURA 233-2. MRI cardiaca que demuestra una masa redondeada (M) dentro de la aurícula izquierda (*left atrium*, LA). El examen patológico durante la intervención quirúrgica reveló que se trataba de un mixoma auricular. LV, ventrículo izquierdo; RA, aurícula derecha; RV, ventrículo derecho.

mixomas *a*uriculares, mixomas *m*ucocutáneos y nevos azules [*blue nevi*]), aunque éstos probablemente representan subgrupos del complejo de Carney. No se ha dilucidado bien la base genética de este complejo; sin embargo, los pacientes a menudo tienen mutaciones en el gen supresor de tumor *PRKAR1A*, que codifica la síntesis de la subunidad reguladora de la proteincinasa A tipo I-α.

Desde el punto de vista anatomopatológico, los mixomas son estructuras gelatinosas que constan de células de mixoma embebidas en un estroma rico en glucosaminoglucanos. La mayor parte de ellos es pedunculado y está adherida por un tallo fibrovascular, con un promedio de 4 a 8 cm de tamaño. Casi todos son solitarios y están situados en la aurícula, sobre todo en la aurícula izquierda, donde por lo general se originan en el tabique interauricular cerca de la fosa oval. En contraste con los tumores esporádicos, los tumores del síndrome familiar o mixoma tienden a presentarse en individuos más jóvenes, a menudo son múltiples, pueden ubicarse en un ventrículo y tienen más posibilidades de presentar recidivas tras la resección inicial.

Los mixomas comúnmente se presentan con signos y síntomas obstructivos. El cuadro clínico más frecuente es similar al de la valvulopatía mitral, sea estenosis debida a prolapso del tumor hacia el orificio mitral o insuficiencia como resultado de traumatismo valvular provocado por tumor. Los mixomas ventriculares producen obstrucción infundibular similar a la causada por la estenosis subaórtica o subpulmonar. Los síntomas y signos de mixoma son de aparición súbita o de carácter postural, debido a los efectos de la gravedad sobre la posición del tumor. En la auscultación durante la protodiástole y la mesodiástole puede advertirse un ruido grave característico, conocido como "chasquido tumoral", y se considera que se debe al impacto del tumor contra la válvula mitral o la pared ventricular. Los mixomas también se manifiestan por émbolos periféricos o pulmonares o con signos y síntomas generales, que incluyen fiebre, adelgazamiento, caquexia, malestar, artralgias, exantemas, hipocratismo digital, fenómeno de Raynaud, hipergammaglobulinemia, anemia, policitemia, leucocitosis, tasa de eritrosedimentación elevada, trombocitopenia o trombocitosis. No es sorprendente que los pacientes con mixoma a menudo se diagnostiquen erróneamente como portadores de endocarditis, colagenopatía vascular o de un síndrome paraneoplásico.

La ecocardiografía transtorácica bidimensional o transesofágica omniplano es de utilidad para el diagnóstico de mixoma cardiaco y permite valorar el tamaño del tumor y determinar el sitio donde se adhiere, ambos aspectos importantes para la planeación de la resección quirúrgica (fig. 233-1). La tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) y la resonancia magnética nuclear (*magnetic resonance imaging*, MRI) brindan información importante respecto a tamaño, forma, composición y características superficiales del tumor (fig. 233-2).

Si bien el cateterismo cardiaco y la angiografía se llevaban a cabo con anterioridad en forma sistemática antes de la resección del tumor, ya no se toman como indispensables cuando se dispone de información adecuada derivada de estudios incruentos y cuando no se consideran probables otros trastornos cardiacos (p. ej., arteriopatía coronaria). Asimismo, el cateterismo de la cavidad en la cual se origina el tumor conlleva el riesgo de embolización del tumor. Dado que los mixomas son familiares, es apropiada la detección ecocardiográfica sistemática de los parientes de primer grado, sobre todo si el paciente es joven y tiene múltiples tumores o datos de síndrome de mixoma.

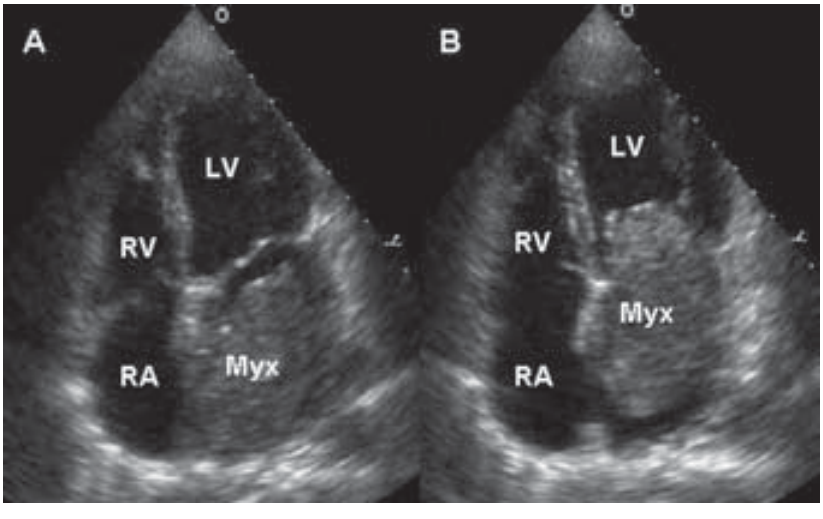

FIGURA 233-1. Ecocardiograma transtorácico que demuestra un mixoma auricular de gran tamaño. El mixoma (*myxoma*, Myx) llena toda la aurícula izquierda durante la sístole (*cuadro A*) y experimenta prolapso a través de la válvula mitral y hacia el ventrículo izquierdo (*left ventricle*, LV) durante la diástole (*cuadro B*). RA, aurícula derecha (*right atrium*); RV, ventrículo derecho (*right ventricle*). *(Cortesía del Dr. Michael Tsang.)*

TUMOR PRIMARIO

La escisión quirúrgica mediante derivación cardiopulmonar está indicada sea cual sea el tamaño del tumor, y en general es curativa. Los mixomas experimentan recidiva en aproximadamente 12 a 22% de los casos familiares pero sólo en 1 a 2% de los casos esporádicos. La recidiva del tumor muy probablemente se debe a lesiones multifocales en los primeros y a resección inadecuada en los últimos.

Otros tumores benignos. Los *lipomas* cardiacos, aunque relativamente comunes, por lo general representan hallazgos incidentales en el examen *post mortem*; sin embargo, pueden crecer y alcanzar un tamaño de 15 cm y producir síntomas a

causa de la interferencia mecánica en el funcionamiento cardiaco, arritmias o trastornos en la conducción, o como una anormalidad de la silueta cardiaca en la radiografía torácica. Los *fibroelastomas papilares* son los tumores más comunes de las válvulas cardiacas. Aunque por lo general no producen síntomas, ocasionan disfunción valvular y pueden ocasionar émbolos en las partes distales, originando ataques de isquemia transitoria, accidente cerebrovascular o infarto del miocardio. Por tanto, estos tumores habrán de resecarse aun cuando sean asintomáticos. Los *rabdomiomas* y los *fibromas* son los tumores cardiacos más comunes en lactantes y en niños y por lo general se presentan en los ventrículos donde producen obstrucción mecánica del flujo sanguíneo, semejando con ello una estenosis valvular, insuficiencia cardiaca congestiva (*congestive heart failure*, CHF), miocardiopatía restrictiva o hipertrófica o bien constricción pericárdica. Los rabdomiomas probablemente son tumores hamartomatosos, son múltiples en 90% de los casos y guardan una importante relación con la esclerosis tuberosa. Estos tumores tienden a la regresión completa o parcial; sólo los tumores que producen obstrucción requieren resección quirúrgica. Los fibromas suelen ser únicos, a menudo están calcificados, tienden a crecer y ocasionar síntomas obstructivos y deben resecarse. Los *hemangiomas* y los *mesoteliomas* en general son tumores pequeños, muy a menudo de ubicación intramiocárdica, y pueden ocasionar trastornos en la conducción auriculoventricular (AV) e incluso muerte súbita a consecuencia de su propensión a desarrollarse en la región del nódulo auriculoventricular. Otros tumores benignos que se originan en el corazón incluyen *teratoma, quimiodectoma, neurilemoma, mioblastoma de células granulosas* y *quistes broncógenos.*

Sarcoma. Casi todos los tumores cardiacos primarios malignos son sarcomas y pueden ser de diversos tipos histológicos. En general, estos tumores se caracterizan por una evolución rápida que culmina en la defunción del paciente en las semanas a meses subsiguientes a su presentación, a consecuencia de la descompensación hemodinámica, la invasión local o las metástasis a distancia. Los sarcomas a menudo afectan al hemicardio derecho, se caracterizan por un crecimiento rápido, suelen invadir el espacio pericárdico y pueden obstruir las cavidades cardiacas o la vena cava. Los sarcomas también se presentan en el lado izquierdo del corazón y pueden confundirse con mixomas.

Rx SARCOMA

Al manifestarse estos tumores a menudo ya se han diseminado demasiado y no es posible su resección quirúrgica. Si bien se han comunicado informes esporádicos sobre paliación con tratamiento quirúrgico, radioterapia o quimioterapia, o las tres modalidades a la vez, la respuesta de los sarcomas cardiacos a estos métodos de tratamiento en general es deficiente. La excepción al parecer son los linfosarcomas cardiacos, que pueden responder a una combinación de quimioterapia y radioterapia.

TUMORES CARDIACOS METASTÁSICOS

Los tumores que producen metástasis en el corazón son mucho más comunes que los tumores primarios y es probable que su incidencia aumente conforme la esperanza de vida de los pacientes con diversas formas de neoplasias malignas se prolonga gracias a las modalidades de tratamiento más eficaces. Si bien las metástasis cardiacas ocurren en 1 a 20% de todos los tipos de tumores, la incidencia relativa es muy alta en el melanoma maligno y, en cierto menor grado, en la leucemia y el linfoma. En términos absolutos, los sitios de origen primario de metástasis cardiacas más comunes son carcinoma de mama y pulmón, lo que refleja la alta frecuencia de estas neoplasias malignas. Las metástasis cardiacas casi siempre ocurren en pacientes con tumores primarios difusos y muy a menudo existe enfermedad primaria o metástasis en otros sitios de la cavidad torácica. No obstante, las metástasis cardiacas en ocasiones representan la manifestación inicial de un tumor extratorácico.

Las metástasis cardiacas pueden presentarse por vía hematógena o diseminación linfangítica o bien mediante invasión directa del tumor. Por lo general se manifiestan como pequeños nódulos firmes; puede ocurrir infiltración difusa, sobre todo en el caso de los sarcomas o de las neoplasias hematológicas. El pericardio resulta afectado con mucha frecuencia, y le sigue la afección miocárdica de cualquier cavidad y, raras veces, la afección del endocardio o de las válvulas cardiacas.

Las metástasis cardiacas se ponen clínicamente de manifiesto sólo en cerca de 10% de los casos, por lo general no son la causa del cuadro clínico del paciente y raras veces ocasionan la defunción. La gran mayoría se presentan en enfermos con una neoplasia maligna previamente reconocida. Cuando son sintomáticas, las metástasis cardiacas originan diversas manifestaciones clínicas entre las que se incluyen disnea, pericarditis aguda, taponamiento cardiaco, taquiarritmias ectópicas, bloqueo cardiaco, insuficiencia cardiaca congestiva y crecimiento rápido de la silueta cardiaca en la radiografía torácica. Al igual que con los tumores cardiacos primarios, el cuadro clínico refleja más la ubicación y el tamaño del tumor que su tipo histológico. Muchos de estos signos y síntomas también se deben a miocarditis, pericarditis o miocardiopatía provocada por radioterapia o quimioterapia.

Los datos electrocardiográficos (ECG) no son específicos. En la radiografía torácica, la silueta cardiaca muy a menudo es anormal pero puede estar aumentada de tamaño o mostrar un contorno aberrante. La ecocardiografía es útil para identificar derrames pericárdicos y visualizar metástasis de mayor tamaño, si bien la tomografía computadorizada y las imágenes gammagráficas con galio o talio definen con más claridad la carga tumoral. La cardiorresonancia magnética ofrece una calidad de imagen excelente y es fundamental en la valoración diagnóstica de las metástasis cardiacas y los tumores cardiacos en general. La pericardiocentesis permite establecer un diagnóstico citológico específico en pacientes con derrames pericárdicos malignos. La angiografía raras veces es necesaria pero permite delimitar lesiones circunscritas.

Rx TUMORES METASTÁSICOS CARDIACOS

La mayoría de los pacientes con metástasis cardiacas tienen un cáncer avanzado; por tanto, el tratamiento en general es paliativo y consiste en tratar el tumor primario. Los derrames pericárdicos malignos sintomáticos habrán de drenarse mediante pericardiocentesis. La inspiración concomitante de un agente esclerosante (p. ej., tetraciclina) retarda o previene la reacumulación del derrame, en tanto que la creación de una ventana pericárdica permite drenar el derrame hasta el espacio pleural.

LESIONES CARDIACAS TRAUMÁTICAS

Las lesiones cardiacas traumáticas son causadas por traumatismo penetrante o no penetrante. Las *lesiones penetrantes* muy a menudo se deben a heridas por bala o cuchillo, y el sitio de entrada suele ser evidente. Las *lesiones no penetrantes* muy a menudo se presentan durante accidentes en vehículos motorizados, sea a consecuencia de una lesión por desaceleración rápida o por el impacto del tórax contra el volante, y conllevan una lesión cardiaca importante aun cuando no haya signos externos de traumatismo torácico.

Las *contusiones miocárdicas* son el tipo más común de lesión cardiaca no penetrante y al principio pueden pasarse por alto en pacientes traumatizados ya que se enfoca la atención a otras lesiones más evidentes. La necrosis miocárdica puede ocurrir como resultado directo de la lesión contusa o bien como resultado de una laceración o trombosis coronaria traumática. El miocardio con contusión es, desde el punto de vista patológico, similar al miocardio infartado y puede acompañarse de arritmias auriculares o ventriculares, trastornos en la conducción que incluyen bloqueo de rama, o anormalidades electrocardiográficas que semejan a las de la infección o la pericarditis. Por consiguiente, es importante considerar la contusión como una causa de cambios electrocardiográficos por lo demás inexplicables en un paciente traumatizado. Las concentraciones séricas de la isoenzima de creatincinasa (*creatine kinase*, CK-MB) aumentan en casi 20% de los pacientes que sufren traumatismo torácico contuso, pero pueden tener elevaciones positivas falsas en caso de lesión masiva del músculo esquelético. Las concentraciones de troponina cardiaca son más específicas para identificar lesiones cardiacas en estas circunstancias. La ecocardiografía es útil para detectar las secuelas estructurales y funcionales de la contusión, entre las que se incluyen anormalidades en el movimiento, derrame pericárdico, disfunción valvular y desgarro ventricular. Si bien la gammagrafía nuclear permite detectar contusión miocárdica, su utilidad es limitada, dada la facilidad y la disponibilidad de la ecocardiografía.

El desgarro de las válvulas cardiacas o sus estructuras de soporte, más comúnmente la válvula tricúspide o la mitral, desencadena insuficiencia valvular aguda. Esta complicación suele ir precedida de la aparición de un soplo intenso, puede acompañarse de una insuficiencia cardiaca de evolución rápida y puede diagnosticarse mediante ecocardiografía transtorácica o transesofágica.

La consecuencia más importante de la lesión no penetrante es el desgarro del miocardio, que puede ocasionar hemopericardio y taponamiento (desgarro de la pared libre) o cortocircuitos intracardiacos (perforación del tabique interventricular). Aunque generalmente es fatal, hasta 40% de los pacientes

con desgarro cardiaco han sobrevivido el tiempo suficiente para llegar a un centro traumatológico especializado. El hemopericardio puede deberse al desgarro traumático de un vaso pericárdico o una arteria coronaria. Asimismo, puede sobrevenir un derrame pericárdico semanas o incluso meses después del traumatismo torácico contuso como una manifestación del síndrome consecutivo a lesión cardiaca, que semeja al síndrome consecutivo a pericardiotomía (cap. 232).

Las lesiones contusas, no penetrantes, a menudo de aspecto inocuo en el tórax, pueden desencadenar fibrilación ventricular aun cuando no haya signos manifiestos de lesión. Este síndrome, que se conoce como *contusión cardiaca,* ocurre muy a menudo en adolescentes durante justas deportivas (p. ej., béisbol, hockey, fútbol y vilorta) y posiblemente se debe a un impacto en la pared torácica superpuesta al corazón durante la fase susceptible de repolarización precisamente antes del pico de la onda T. La sobrevida depende de la desfibrilación inmediata.

El trauma emocional o fisiológico brusco puede desencadenar una miocardiopatía transitoria que se caracteriza por disfunción de la porción media y el ápice del ventrículo izquierdo con función hiperdinámica en la base ventricular. Este síndrome, referido como *síndrome de Tako-Tsubo* o *síndrome de peloteo apical*, es más común en las mujeres y por lo general se manifiesta por dolor torácico, elevación anterior en el segmento ST y elevación leve de las enzimas cardiacas pese a que no hay una arteriopatía coronaria epicárdica importante. La fisiopatología de este síndrome posiblemente se relaciona con un exceso de catecolaminas, y acaso con vasoespasmo coronario. El pronóstico es favorable y la resolución completa y espontánea de la disfunción ventricular suele presentarse a las pocas semanas.

El desgarro de la aorta, por lo general justo arriba de la válvula aórtica o en el sitio del ligamento arterioso, es una consecuencia común del traumatismo torácico no penetrante y es la lesión vascular por desaceleración más común. El cuadro clínico es similar al de la disección aórtica (cap. 242). La presión arterial y la amplitud del pulso están aumentadas en las extremidades superiores y reducidas en las extremidades inferiores, y la radiografía torácica revela ensanchamiento del mediastino. En ocasiones, el desgarro de la aorta es contenido por la adventicia aórtica, lo que origina un *seudoaneurisma* que se descubre meses o años después de la lesión inicial.

Las *lesiones penetrantes* del corazón producidas por arma blanca o heridas de bala por lo general ocasionan deterioro clínico rápido y a menudo deceso como resultado de hemopericardio y taponamiento pericárdico o hemorragia masiva. No obstante, hasta la mitad de estos pacientes sobreviven el tiempo suficiente para llegar a un centro traumatológico especializado si se lleva a cabo la reanimación inmediata. El pronóstico en estos casos está relacionado con el mecanismo de la lesión, el estado clínico al comenzar a recibir atención médica y las cavidades cardiacas específicas que resulten afectadas. La perforación cardiaca o de arterias coronarias yatrógenas puede presentarse como complicación durante la colocación de catéteres venosos centrales o intracardiacos, electrodos de marcapaso o endoprótesis intracoronarias, y conlleva un mejor pronóstico que otras formas de traumatismo cardiaco penetrante.

El desgarro traumático de un vaso importante por lesión penetrante suele acompañarse de hemotórax y, con menos frecuencia, de hemopericardio. La formación de hematoma local comprime vasos importantes y produce síntomas isquémicos; sobrevienen fístulas arteriovenosas, que en ocasiones originan insuficiencia cardiaca congestiva de gasto elevado.

En ocasiones, los pacientes que sobreviven a las lesiones cardiacas penetrantes ulteriormente presentan un nuevo soplo cardiaco o insuficiencia cardiaca congestiva como resultado de la insuficiencia mitral o de un cortocircuito intracardiaco (es decir, defecto del tabique interventricular o interauricular, fístula aortopulmonar o fístula arteriovenosa coronaria) que no se detectó al momento de su lesión inicial o que se presentó después. Por tanto, a las víctimas de traumatismo habrá de examinárseles cuidadosamente varias semanas después de su lesión. Si se sospecha una complicación mecánica, se puede confirmar mediante ecocardiografía o cateterismo cardiaco.

Rx LESIONES POR TRAUMATISMO CARDIACO

El tratamiento de una contusión miocárdica no complicada es similar al de un infarto del miocardio, excepto que está contraindicado el tratamiento anticoagulante, y debe incluir la vigilancia de la aparición de arritmias y complicaciones mecánicas como desgarro cardiaco (cap. 239). La insuficiencia miocárdica aguda como resultado de desgarro traumático de la válvula por lo general requiere corrección quirúrgica urgente. La toracotomía inmediata se llevará a cabo en la mayor parte de los casos de lesión penetrante o cuando hay datos de taponamiento cardiaco o choque, o ambos a la vez, sea cual sea el tipo de traumatismo. La pericardiocentesis puede salvar la vida a los pacientes con taponamiento pero por lo general es sólo una maniobra transitoria mientras se aplica el tratamiento quirúrgico definitivo. La hemorragia pericárdica a menudo origina constricción (cap. 232), la cual debe tratarse mediante descorticación.

LECTURAS ADICIONALES

Mattox KL: Traumatic heart disease, in *Braunwald's Heart Disease*, 7th ed, DP Zipes et al (eds). Philadelphia, Saunders, 2005

Pretre R, Chilcott M: Blunt trauma to the heart and great vessels. N Engl J Med 336:626, 1997

Reyman K: Cardiac myxomas. N Engl J Med 333:1610, 1995

Rhee PM et al: Penetrating cardiac injuries: A population-based study. J Trauma 45:366, 1998

Sabatine M, Schoen F: Primary tumors of the heart, in *Braunwald's Heart Disease*, 7th ed, DP Zipes et al (eds). Philadelphia, Saunders, 2005

Simmers TA et al: Traumatic papillary muscle rupture. Ann Thorac Surg 72:257, 2001

Sybrandy KC et al: Diagnosing cardiac contusion: Old wisdom and new insights. Heart 89:485, 2003

Tyburski JG et al: Factors affecting prognosis with penetrating wounds of the heart. J Trauma 48:587, 2000

Vaughan CJ et al: Tumors and the heart: Molecular genetic advances. Curr Opin Cardiol 16:195, 2001

234 Manifestaciones cardiacas de enfermedades generalizadas

Eric H. Awtry, Wilson S. Colucci

En el **cuadro 234-1** se resumen los trastornos generales comunes que se han acompañado de manifestaciones cardiacas.

DIABETES MELLITUS

(Véase también cap. 338.) La diabetes mellitus, sea o no insulinodependiente, representa un factor de riesgo no relacionado con arteriopatía coronaria ([*coronary artery disease*, CAD]; cap. 235) y contribuye con 14 a 50% de los nuevos casos de enfermedades cardiovasculares. Asimismo, la arteriopatía coronaria es la causa más frecuente de defunción en adultos con diabetes mellitus. En los pacientes diabéticos, la frecuencia de arteriopatía coronaria guarda relación con la duración de la diabetes y el grado de control de la glucemia, y su patogénesis implica disfunción endotelial, aumento en la peroxidación de lipoproteína, inflamación acentuada, un estado protrombótico y anormalidades metabólicas relacionadas.

En comparación con los no diabéticos, los enfermos de diabetes tienen más posibilidades de sufrir un infarto miocárdico, una mayor prevalencia de arteriopatía coronaria, un mayor tamaño de infartos y padecen más complicaciones consecutivas a infarto, entre las que se incluyen insuficiencia cardiaca, choque y decesos. Reviste importancia que los diabéticos tengan más posibilidades de presentar síntomas atípicos; las manifestaciones como náusea, disnea, edema pulmonar, arritmias, bloqueo cardiaco o síncope suelen ser equivalentes a las de la angina de pecho. Asimismo, la "isquemia asintomática", que se debe a disfunción del sistema nervioso autónomo, es más común en diabéticos, y contribuye a 90% de sus episodios de isquemia. Por consiguiente, es necesario tener un bajo umbral para sospechar CAD en diabéticos. El tratamiento de los diabéticos con CAD debe incluir un control intensivo de los factores de riesgo (cap. 338). La farmacoterapia y la revascularización son similares en diabéticos y no diabéticos, con excepción de aquellos que tienen mayor morbilidad y mortalidad relacionadas con la revascularización, un mayor riesgo de recidiva de la estenosis después de una intervención coronaria percutánea (*percutaneous coronary intervention,* PCI), y posiblemente tengan una mejor sobrevida cuando se tratan con derivación quirúrgica por

CUADRO 234-1 TRASTORNOS GENERALES COMUNES Y SUS MANIFESTACIONES CARDIACAS RELACIONADAS

Trastorno general	Manifestaciones cardiacas comunes	Capítulo
Diabetes mellitus	CAD, angina de pecho atípica, CMP, CHF sistólica o diastólica	338
Desnutrición proteinicocalórica	CMP dilatada, CHF	72
Deficiencia de tiamina	Insuficiencia de gasto cardiaco elevado, CMP dilatada	71
Hiperhomocisteinemia	Ateroesclerosis prematura	71
Obesidad	CMP, CHF sistólica o diastólica	74
Hipertiroidismo	Palpitaciones, SVT, fibrilación auricular, hipertensión	335
Hipotiroidismo	Hipotensión, bradicardia, CMP dilatada, CHF, derrame pericárdico	335
Carcinoide maligno	Valvulopatía tricuspídea y pulmonar, insuficiencia cardiaca derecha	344
Feocromocitoma	Hipertensión, palpitaciones, CHF	337
Acromegalia	Insuficiencia cardiaca sistólica o diastólica	333
Artritis reumatoide	Pericarditis, derrames pericárdicos, arteritis coronaria, miocarditis, valvulitis	314
Artropatía seronegativa	Aortitis, insuficiencias aórtica y mitral, anormalidades en la conducción	318
Lupus eritematoso generalizado	Pericarditis, endocarditis de Libman–Sacks, miocarditis, trombosis arterial y venosa	313
VIH	Miocarditis, CMP dilatada, derrame pericárdico	182
Amiloidosis	CHF, CMP restrictiva, insuficiencia valvular, derrame pericárdico	324
Sarcoidosis	CHF, CMP dilatada o restrictiva, arritmias ventriculares, bloqueo cardiaco	322
Hemocromatosis	CHF, arritmias, bloqueo cardiaco	351
Síndrome de Marfan	Aneurisma y disección de la aorta, insuficiencia aórtica, prolapso de la válvula mitral	357
Síndrome de Ehlers-Danlos	Aneurismas aórticos y coronarios, prolapso de las válvulas mitral y tricúspide	357

Nota: CAD, arteriopatía coronaria; CHF, insuficiencia cardiaca congestiva; CMP, miocardiopatía (*cardiomyopathy*); SVT, taquicardia supraventricular (*supraventricular tachycardia*).

contraposición a intervención coronaria percutánea por arteriopatía coronaria de múltiples vasos.

Los pacientes con diabetes mellitus también tienen anormalidades en la función sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo, lo que refleja arteriopatía coronaria e hipertensión concomitantes, enfermedad microvascular coronaria, disfunción endotelial, hipertrofia ventricular y disfunción autonómica. Puede haber una miocardiopatía restrictiva con anormalidades en la relajación miocárdica y elevación de las presiones diastólicas ventriculares. Desde el punto de vista histológico, se observa fibrosis intersticial, y las arterias intramurales demuestran engrosamiento de la íntima, depósito de sustancia hialina y cambios inflamatorios. Los diabéticos corren más riesgo de desarrollar insuficiencia cardiaca clínica, lo cual probablemente contribuye a su excesiva morbilidad y mortalidad cardiovasculares. Hay ciertos indicios de que la insulinoterapia mitiga la disfunción miocárdica relacionada con la diabetes.

DESNUTRICIÓN Y DÉFICIT DE VITAMINAS

Desnutrición. (Véase también el cap. 72.) El corazón de los pacientes cuya ingestión de proteínas, calorías, o ambas, sea muy deficitaria, puede adelgazar, palidecer y ablandarse, presentando atrofia miofibrilar y edema intersticial. La presión sistólica y gasto cardiaco disminuyen y se estrecha la presión diferencial. Es frecuente la aparición de edema generalizado, que se debe a una combinación de factores, entre ellos la disminución de la presión oncótica y disfunción miocárdica. Estos estados graves de desnutrición, denominados *marasmo* cuando se trata de déficit calóricos, y *kwashiorkor* en casos de déficit relativo de proteínas, son más frecuentes en países en vías de desarrollo. No obstante, en países desarrollados pueden aparecer enfermedades cardiacas nutricionales graves, especialmente entre pacientes con enfermedades crónicas como el SIDA, anorexia nerviosa o insuficiencia cardiaca grave, ya que la hipoperfusión gastrointestinal y congestión venosa pueden causar anorexia y malabsorción. La cirugía a corazón abierto supone un gran riesgo para pacientes desnutridos, que pueden mejorar con la hiperalimentación intensiva preoperatoria.

Deficiencia de tiamina (beriberi). (Véase también cap. 71.) La desnutrición generalizada suele acompañarse de deficiencia de tiamina, si bien esta hipovitaminosis también se presenta en caso de un aporte proteínico y calórico adecuado, en particular en el Lejano Oriente, donde el principal componente de la alimentación es el arroz procesado deficiente en tiamina. En los países occidentales, donde es generalizado el empleo de harina enriquecida con tiamina, la deficiencia clínica de la vitamina está limitada principalmente a la población de alcohólicos, personas con extravagancias alimentarias y pacientes que reciben quimioterapia. No obstante, cuando se determinan sus reservas utilizando el efecto del pirofosfato de tiamina (*thiamine-pyrophosphate effect*, TPPE), se ha observado deficiencia en 20 a 90% de los pacientes con insuficiencia cardiaca crónica. La causa del déficit tiamínico de estos enfermos se relaciona, al parecer, con menor ingestión dietética de tiamina y mayor eliminación urinaria por los diuréticos. La administración inmediata de tiamina eleva la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo y la eliminación de sal y agua.

Desde el punto de vista clínico, los pacientes con deficiencia de tiamina por lo general manifiestan datos de desnutrición generalizada, neuropatía periférica, glositis y anemia. El síndrome cardiovascular típico se caracteriza por insuficiencia cardiaca de gasto elevado, taquicardia y a menudo elevación de las presiones diastólicas de los ventrículos izquierdo y derecho. La principal causa de un estado de gasto cardiaco elevado es la depresión vasomotora que desencadena reducción en la resistencia vascular periférica, cuyo mecanismo preciso no se ha dilucidado. La exploración cardiaca revela una presión diferencial amplia, taquicardia, un tercer ruido cardiaco y, con frecuencia, un soplo sistólico en la punta. El electrocardiograma (ECG) puede mostrar disminución del voltaje, prolongación del intervalo QT y alteraciones de la onda T. La radiografía de tórax suele mostrar cardiomegalia con signos de insuficiencia cardiaca congestiva (*congestive heart failure*, CHF). La respuesta a la tiamina es a menudo espectacular, con aumento de las resistencias vasculares, disminución del gasto cardiaco, desaparición de la congestión pulmonar y reducción del tamaño cardiaco en 12 a 48 h. Aunque la respuesta a los digitálicos y a los diuréticos puede ser insatisfactoria antes del tratamiento con tiamina, estos fármacos pueden ser importantes *después* de dicho tratamiento, ya que el ventrículo izquierdo no siempre es capaz de tolerar la sobrecarga de trabajo que significa la recuperación del tono vascular.

Deficiencia de vitamina B_6, B_{12} y folato. (Véase también cap. 71.) Las vitaminas B_6, B_{12} y el folato son cofactores que intervienen en el metabolismo de la homocisteína. Su deficiencia probablemente contribuye a la mayor parte de los casos de hiperhomocisteinemia, un trastorno que se acompaña de un mayor riesgo ateroesclerótico. En Estados Unidos la administración complementaria de estas vitaminas ha reducido la frecuencia de hiperhomocisteinemia; sin embargo, aún no se ha demostrado el beneficio cardiovascular clínico que conlleva la normalización de las concentraciones elevadas de homocisteína.

OBESIDAD

(Véase también cap. 74.) La obesidad grave, sobre todo la obesidad abdominal, conlleva un incremento en la morbilidad y la mortalidad cardiovasculares. Si bien la obesidad en sí no se considera como una enfermedad, está relacionada con un aumento en la prevalencia de hipertensión, intolerancia a la glucosa y arteriopatía coronaria ateroesclerótica. Además, los pacientes obesos tienen una anormalidad cardiovascular distintiva caracterizada por un incremento en los volúmenes sanguíneos, total y central, el gasto cardiaco y la presión diastólica del ventrículo izquierdo. La elevación del gasto cardiaco al parecer es necesaria para apoyar las necesidades metabólicas que representa el exceso de tejido adiposo. La presión diastólica del ventrículo izquierdo suele encontrarse en los límites superiores de lo normal en reposo y aumenta excesivamente con el ejercicio. Como resultado de la sobrecarga crónica de volumen, sobreviene hipertrofia cardiaca excéntrica con dilatación cardiaca y disfunción ventricular. Desde el punto de vista patológico, ocurre hipertrofia ventricular izquierda y, en algunos casos, derecha, así como dilatación cardiaca generalizada. Sobreviene congestión pulmonar, edema periférico e intolerancia al ejercicio. Sin embargo, el reconocimiento de estos datos es difícil en pacientes con obesidad masiva.

El tratamiento más eficaz consiste en la reducción de peso, que disminuye el volumen de sangre y normaliza el gasto cardiaco. Sin embargo, la reducción rápida de peso puede resultar peligrosa y causar arritmias cardiacas y muerte repentina por desequilibrio electrolítico. El tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, restricción de sodio y diuréticos, es útil para controlar los síntomas de insuficiencia cardiaca. Esta forma de enfermedad cardiaca no debe confundirse con el síndrome de Pickwick (cap. 258), que comparte varias de las características cardiovasculares de cardiopatía secundaria a la obesidad patológica, pero que además se suele presentar con apnea central, hipoxemia, hipertensión pulmonar y *cor pulmonale*.

ENFERMEDADES TIROIDEAS

(Véase también el cap. 335.) Las hormonas tiroideas ejercen una gran influencia sobre el aparato cardiovascular, mediante diversos mecanismos directos e indirectos, por lo que no es sorprendente que se produzcan notables efectos cardiovasculares en el hipotiroidismo e hipertiroidismo. Las hormonas tiroideas aumentan el metabolismo y el consumo de oxígeno de todo el organismo, lo que de manera indirecta representa una sobrecarga para el corazón. Además, la hormona tiroidea ejerce efectos inótropos, cronótropos y dromótropos directos que son similares a los observados con la estimulación adrenérgica (p. ej., taquicardia, aumento del gasto cardiaco); son mediados al menos parcialmente por los efectos transcripcionales y no transcripcionales de la hormona tiroidea sobre la miosina, la trifosfatasa de adenosina (*adenosine triphosphatase*, ATPasa) activada por calcio, la ATPasa de Na^+,K^+ y los receptores adrenérgicos beta del miocardio.

Hipertiroidismo. Las manifestaciones cardiovasculares comunes del hipertiroidismo incluyen palpitaciones, hipertensión sistólica y fatiga. La taquicardia sinusal se presenta en aproximadamente 40% de los pacientes y la fibrilación auricular en casi 15%. La exploración física revela un precordio hiperdinámico, una presión diferencial elevada, aumentos en la intensidad del primero y el componente pulmonar del segundo ruidos cardiacos, y un tercer ruido cardiaco. En pacientes hipertiroideos se ha descrito una mayor frecuencia de colapso de la válvula mitral, en cuyo caso se ausculta un soplo mesosistólico en el borde esternal izquierdo con o sin un chasquido de expulsión sistólica. Puede escucharse un roce pleuropericárdico durante la sístole (*raspadura de Means-Lerman*) en el segundo espacio intercostal izquierdo en la exhalación y se considera que se debe al movimiento hiperdinámico del corazón.

Los pacientes de edad avanzada con hipertiroidismo (hipertiroidismo apático) pueden presentar únicamente manifestaciones cardiovasculares de la tirotoxicosis como, por ejemplo, taquicardia sinusal, fibrilación auricular e hipertensión que será resistente al tratamiento hasta que se controle el hipertiroidismo. Son poco frecuentes la angina de pecho e insuficiencia cardiaca congestiva, a no ser que coexista una cardiopatía, y, en tales casos, los síntomas remiten con el tratamiento del hipertiroidismo.

Hipotiroidismo. Las manifestaciones cardiacas del hipotiroidismo incluyen una reducción en el gasto cardiaco, el volumen sistólico, la frecuencia cardiaca, la presión arterial y la presión diferencial. Se encuentran derrames pericárdicos en casi un tercio de los pacientes, los cuales raras veces avanzan al taponamiento, y posiblemente son resultado de un aumento en la permeabilidad capilar. Otros signos clínicos incluyen cardiomegalia, bradicardia, debilidad de pulsos arteriales, ruidos cardiacos apagados y derrames pleurales. Aunque los signos y síntomas del mixedema pueden sugerir el diagnóstico de insuficiencia cardiaca congestiva, en ausencia de otras enfermedades cardiacas la insuficiencia miocárdica es poco frecuente. El electrocardiograma suele mostrar bradicardia sinusal y bajo voltaje, y puede haber prolongación del intervalo QT, disminución del voltaje de la onda P, prolongación del tiempo de conducción auriculoventricular (AV), alteraciones de la conducción intraventricular e inespecíficas del segmento ST y la onda T. La radiografía de tórax puede revelar cardiomegalia, a menudo con una configuración en "cantimplora", derrames pleurales y, en algunos casos, signos de insuficiencia cardiaca congestiva. Desde el punto de vista anatomopatológico, el corazón se encuentra pálido, dilatado y blando, a menudo con edema miofibrilar, pérdida de las estriaciones y fibrosis intersticial.

Los pacientes con hipotiroidismo suelen presentar aumento del colesterol y los triglicéridos, y ateroesclerosis coronaria grave. Antes del tratamiento hormonal tiroideo, los pacientes no suelen padecer angina, posiblemente por las bajas demandas metabólicas a causa de su enfermedad. Sin embargo, al inicio del tratamiento de reposición con hormonas tiroideas, se pueden precipitar la angina y el infarto de miocardio, sobre todo entre los pacientes mayores con cardiopatía. Por eso, la reposición se efectúa con cautela, empezando con dosis bajas que se van incrementando de manera lenta.

CARCINOIDE MALIGNO

(Véase también cap. 344.) Los tumores carcinoides muy a menudo se originan en el intestino delgado y sintetizan diversas aminas vasoactivas (p. ej., serotonina), cininas, indoles y prostaglandinas, causantes de la diarrea, la rubefacción y la presión arterial lábil que caracterizan al síndrome carcinoide. Alrededor de 50% de los pacientes con síndrome carcinoide tienen afección cardiaca, que por lo general se manifiesta como anormalidades de las estructuras cardiacas del lado derecho. Estos pacientes invariablemente tienen metástasis hepáticas que permiten a las sustancias vasoactivas evadir el metabolismo hepático. La afección cardiaca del lado izquierdo es rara e indica carcinoide intrapulmonar o bien un cortocircuito intracardiaco. Desde el punto de vista anatomopatológico, las lesiones carcinoides son placas fibrosas que constan de células de músculo liso embebidas en un estroma de glucosaminoglucanos y colágeno. Se presentan en las válvulas cardiacas donde producen disfunción valvular, así como en el endotelio de las cavidades cardiacas y los grandes vasos.

La cardiopatía carcinoide muy a menudo se presenta como insuficiencia tricuspídea, estenosis pulmonar o ambas a la vez. En algunos casos, ocurre un estado de gasto cardiaco elevado, posiblemente como resultado de una disminución de la resistencia vascular periférica debida a las sustancias vasoactivas liberadas por el tumor. El tratamiento con análogos de la somatostatina (p. ej., octreótido) o con interferón alfa mejora los síntomas y la sobrevida en pacientes con cardiopatía carcinoide, pero al parecer no mejora las anormalidades en las válvulas. En algunos pacientes con síntomas graves, es conveniente el reemplazo valvular. En enfermos con síndrome carcinoide ocurre espasmo de la arteria coronaria, posiblemente a consecuencia de una sustancia vasoactiva que se encuentra en la circulación sanguínea.

FEOCROMOCITOMA

(Véase también el cap. 337.) Además de producir hipertensión, que puede ser lábil o mantenida, los niveles elevados de catecolaminas también causan lesiones directas del miocardio. Alrededor de 50% de los pacientes que mueren con feocromocitoma presentan lesiones miocárdicas locales e infiltración inflamatoria, lo que puede contribuir a insuficiencia ventricular izquierda significativa y a edema pulmonar. Además, la hipertensión ocasiona hipertrofia ventricular izquierda. La función del ventrículo izquierdo y la insuficiencia cardiaca congestiva se corrigen tras la extirpación del tumor.

ACROMEGALIA

(Véase también cap. 333.) La exposición del corazón a cantidades excesivas de hormona del crecimiento puede ocasionar insuficiencia cardiaca congestiva a consecuencia del gasto cardiaco elevado, la disfunción diastólica consecutiva a hipertrofia ventricular (con aumento del tamaño de la cavidad ventricular izquierda, o el espesor de su pared), o de la disfunción sistólica global. La hipertensión ocurre hasta en un tercio de los enfermos acromegálicos y se caracteriza por supresión del eje renina-angiotensina-aldosterona e incrementa el sodio y el volumen plasmático de todo el organismo. Algún tipo de cardiopatía se presenta en casi un tercio de los pacientes con acromegalia y se acompaña de una duplicación en el riesgo de defunción de origen cardiaco.

ARTRITIS REUMATOIDE Y OTRAS COLAGENOPATÍAS VASCULARES

Artritis reumatoide. (Véase también cap. 314.) La artritis reumatoide se relaciona con cambios inflamatorios en alguna de las estructuras cardiacas, o en todas, aunque la pericarditis es la entidad clínica más frecuente. Se encuentran derrames pericárdicos en el estudio ecocardiográfico de 10 a 50% de los pacientes con artritis reumatoide, en particular los que presentan nódulos subcutáneos. Sin embargo, sólo una pequeña fracción de estos pacientes manifiesta los signos clínicos de pericarditis; habitualmente ésta tiene un curso benigno, pero puede progresar hasta el taponamiento cardiaco o pericarditis constrictiva. En general, el líquido pericárdico es un exudado con bajas concentraciones de complemento y glucosa y altas concentraciones de colesterol. La arteritis coronaria con inflamación y edema de la íntima afecta aproximadamente a 20% de los casos, pero sólo raras veces produce angina o infarto de miocardio. La inflamación y la formación de granuloma afecta las válvulas cardiacas, muy a menudo la mitral y la aórtica, y ocasionan insuficiencia clínicamente importante debido a deformidad valvular. La miocarditis es rara y muy pocas veces produce disfunción cardiaca.

El tratamiento tiene como propósito controlar la artritis reumatoide subyacente y puede incluir glucocorticoides. Se lleva a cabo una pericardiocentesis de urgencia en pacientes con taponamiento, en tanto que suele requerirse pericardiectomía en caso de constricción pericárdica.

Artropatías seronegativas. (Véase también cap. 318.) Las artropatías seronegativas, que incluyen espondilitis anquilosante, artritis reactiva, artritis psoriásica y las artritis inherentes a la colitis ulcerosa y la enteritis regional, se relacionan en alto grado con el antígeno de histocompatibilidad HLA-B27 y pueden acompañarse de pancarditis y aortitis proximal. La inflamación aórtica suele limitarse a la raíz de la aorta, pero puede extenderse para afectar la válvula aórtica, la válvula mitral y el miocardio ventricular, dando por resultado insuficiencia aórtica y mitral, anormalidades en la conducción y disfunción ventricular. Una décima parte de los pacientes tienen insuficiencia aórtica importante y un tercio presentan alteraciones en la conducción; ambos son más comunes en pacientes con afección articular periférica y enfermedad crónica. Puede requerirse el tratamiento con reemplazo de la válvula aórtica y colocación de marcapasos permanente. En ocasiones, la insuficiencia aórtica antecede al inicio de la artritis y, por tanto, debe considerarse el diagnóstico de artritis seronegativa en varones jóvenes con insuficiencia aórtica aislada.

Lupus eritematoso generalizado (SLE). (Véase también cap. 313.) Un porcentaje importante de pacientes con lupus eritematoso generalizado (*systemic lupus erythematosus*, SLE) tienen afección cardiaca. La pericarditis es común y se presenta en casi dos tercios de los pacientes, y por lo general sigue una evolución benigna, aunque raras veces ocasiona taponamiento o constricción. Las lesiones endocárdicas características del lupus eritematoso generalizado son anormalidades valvulares verrugosas, conocidas como *endocarditis de Libman Sacks*. Se sitúan muy a menudo en las válvulas cardiacas del lado izquierdo, en particular en la superficie ventricular de valva mitral posterior, y están constituidas casi concretamente por fibrina. Estas lesiones embolizan o se infectan pero raras veces producen insuficiencia valvular hemodinámicamente importante. La miocarditis por lo general es paralela a la actividad de la enfermedad y, aunque es común desde el punto de vista histológico, raras veces ocasiona insuficiencia cardiaca clínica, a menos que se acompañe de hipertensión. Aunque puede ocurrir arteritis de las arterias coronarias epicárdicas, en casos aislados produce isquemia miocárdica. Sin embargo, hay una mayor frecuencia de ateroesclerosis coronaria que probablemente guarda relación más con factores de riesgo relacionados y con el empleo de glucocorticoides que con el lupus eritematoso generalizado en sí. Los pacientes con síndrome de anticuerpo antifosfolípido tienen una mayor frecuencia de anormalidades cardiovasculares, entre las que se incluyen insuficiencia valvular, trombosis venosa y arterial, accidente vascular cerebral prematuro, infarto miocárdico, hipertensión pulmonar y miocardiopatía.

LECTURAS ADICIONALES

Bruce IN: "Not only…but also": Factors that contribute to accelerated atherosclerosis and premature coronary artery disease in systemic lupus erythematosus. Rheumatology 44:1492, 2005

Fox DJ, Khattar RS: Carcinoid heart disease: Presentation, diagnosis, and management. Heart 90:1224, 2004

Grundy SM et al: Prevention Conference VI: Diabetes and cardiovascular disease, executive summary. Circulation 105:2231, 2002

Hoffman GS: Rheumatic diseases and the heart, in *Braunwald's Heart Disease*, 7th ed, DP Zipes et al (eds). Philadelphia, Saunders, 2005

Kenchaiah S et al: Obesity and the risk of heart failure. N Engl J Med 347:305, 2002

Klein I, Ojamaa K: Thyroid hormone and the cardiovascular system. N Engl J Med 344:501, 2001

SECCIÓN 5 ENFERMEDADES VASCULARES

235 Patogenia, prevención y tratamiento de la ateroesclerosis

Peter Libby

PATOGENIA

La ateroesclerosis sigue siendo la causa principal de muerte y discapacidad prematura en sociedades desarrolladas. Además, según las predicciones, se calcula que para el año 2020 las enfermedades cardiovasculares, en particular la ateroesclerosis, constituirán la principal causa global del ataque total por enfermedades. Son muchos los factores de riesgo de tipo general o sistémico que favorecen su desarrollo, pero la enfermedad afecta preferentemente a determinadas regiones de la circulación y produce manifestaciones clínicas singulares que dependen del lecho vascular afectado. La ateroesclerosis coronaria suele causar infarto de miocardio (cap. 239) y angina de pecho (cap. 237); la del sistema nervioso central se asocia sobre todo a isquemia cerebral transitoria e ictus (cap. 364); en la circulación periférica puede desencadenar claudicación intermitente y gangrena, y poner en peligro la viabilidad del miembro afectado. La afección del territorio esplácnico es causa de isquemia mesentérica. La ateroesclerosis puede dañar directamente el riñón (p. ej., por estenosis de la arteria renal) y, además, el riñón constituye un asiento frecuente de enfermedad ateroembólica (cap. 242).

Incluso dentro de un lecho arterial dado, la ateroesclerosis suele producir una lesión focal, característica de ciertas regiones predispuestas. Así, en la circulación coronaria, la enfermedad oclusiva ateroesclerótica muestra una especial predilección por la parte proximal de la arteria descendente anterior izquierda. De igual manera, la ateroesclerosis afecta preferentemente a las porciones proximales de las arterias renales y, en el territorio vascular cerebral, a la bifurcación carotídea. Las lesiones ateroescleróticas tienden a aparecer en los puntos de ramificación arteriales, que son las zonas de flujo sanguíneo turbulento. No todas las manifestaciones de la ateroesclerosis son consecuencia de la enfermedad estenótica oclusiva y así, por ejemplo, en la aorta son frecuentes la ectasia y desarrollo de aneurismas (cap. 242). Además de las estenosis focales que limitan el flujo, la ateroesclerosis no ocluyente de la íntima también aparece de manera difusa en arterias afectadas, como lo demuestran los estudios intravasculares por ultrasonido o de necropsia.

En el hombre, la aterogénesis es un proceso que generalmente se extiende a lo largo de muchos años, en general varios decenios. Sin embargo, es probable que el crecimiento de las placas ateroescleróticas sea discontinuo en lugar de lineal, con periodos de inactividad relativa interrumpidos por episodios de rápida evolución. Después de una fase "asintomática" habitualmente prolongada, la ateroesclerosis puede hacerse manifiesta. Sus expresiones clínicas pueden ser de naturaleza *crónica*, como sucede en la angina de pecho estable asociada al esfuerzo o en la claudicación intermitente, previsible y reproducible; otras veces, en cambio, provoca episodios clínicos *agudos* mucho más graves, como infarto de miocardio, accidente vascular cerebral o muerte súbita de origen cardiaco, que constituyen la primera manifestación de la enfermedad. Algunas personas jamás sufren expresiones clínicas de la arteriopatía, aunque su estudio necroscópico revele una ateroesclerosis difusa y generalizada.

INICIO DE LA ATEROESCLEROSIS

El criterio integrado hecho con resultados de experimentación en animales y estudios de ateroesclerosis en humanos sugiere que la "estría grasa" constituye la lesión inicial de la ateroesclerosis. Tal alteración temprana surge más a menudo por incrementos focales en el contenido de lipoproteínas dentro de regiones de la íntima. La acumulación de las partículas lipoproteínicas en la capa íntima arterial durante la primera fase de la aterogénesis no se debe tan sólo a una mayor permeabilidad o "goteras" del endotelio suprayacente (fig. 235-1). Más bien sería su unión a los componentes de la matriz extra-

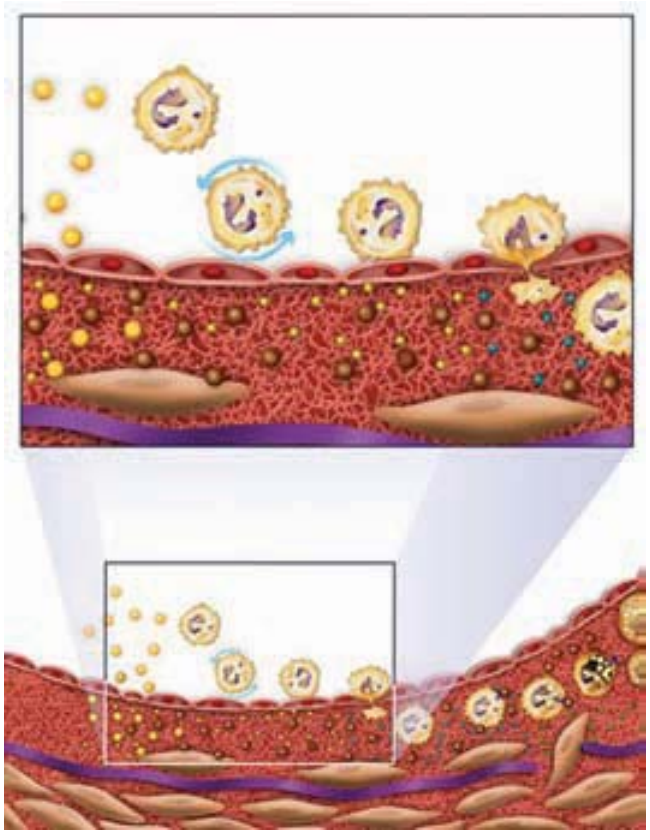

FIGURA 235-1. Corte transversal de una arteria que muestra los pasos en la formación del ateroma, de izquierda a derecha. El *cuadro superior* exhibe un detalle del área marcada en la parte inferior. La capa endotelial que cubre a la íntima tiene contacto con la sangre. La hipercolesterolemia facilita la acumulación de partículas de LDL (esferas claras) en la capa íntima. Las partículas de lipoproteína se acompañan de componentes de la matriz extracelular, principalmente proteoglucanos. El secuestro dentro de la capa íntima separa a las lipoproteínas de algunos antioxidantes plasmáticos y favorece la modificación oxidativa. Estas lipoproteínas modificadas (esferas oscuras) desencadenan la respuesta inflamatoria local que provoca una serie de señales para que prosigan los pasos en la formación de lesiones. La expresión acentuada de varias moléculas de adherencia para leucocitos recluta monocitos hasta el sitio donde se origina la lesión arterial.

Una vez que son adherentes, algunos leucocitos emigran hasta la capa íntima. Este desplazamiento dirigido de los leucocitos quizá depende de una serie de factores quimiotácticos que incluyen a las lipoproteínas modificadas y citocinas quimiotácticas ilustradas por las esferas más pequeñas, como la proteína 1 quimiotáctica de macrófago producida por las células de la pared vascular en respuesta a las lipoproteínas modificadas. Los leucocitos en la estría grasa en evolución se dividen y muestran una expresión acentuada de receptores para lipoproteínas modificadas (receptores fagocíticos). Estos mononucleares fagocitan lípidos y se convierten en células espumosas, representadas por un citoplasma lleno de gotas de lípido. Conforme la estría grasa evoluciona hasta formar una lesión ateroesclerótica más complicada, las células del músculo liso viajan desde la capa media (*fondo del cuadro inferior*) a través de la membrana elástica interna (*línea ondulada continua*) y se acumulan dentro de la capa íntima en expansión, donde forman una matriz extracelular que constituye la base de la lesión avanzada (*cuadro inferior, lado derecho*).

celular, que facilitarían su permanencia en la pared arterial, la que favorecería el depósito de las lipoproteínas en la íntima arterial. Las lipoproteínas que se acumulan en el espacio extracelular de la capa íntima arterial a menudo se acompañan de moléculas de proteoglucanos de la matriz extracelular arterial, acción recíproca que facilita la retención de partículas de lipoproteínas al captarlas y obstaculizar su salida de la capa íntima. Las partículas lipoproteínicas del espacio extracelular de la íntima, sobre todo aquéllas que se unen a las macromoléculas de la matriz, podrían experimentar también modificaciones químicas. Pruebas sólidas apoyan la importancia patogénica de los productos de las lipoproteínas oxidadas en la aterogénesis. Las lipoproteínas secuestradas provenientes de los antioxidantes plasmáticos, en el espacio extracelular de la íntima, se tornan particularmente susceptibles a modificaciones oxidativas, y generan hidroperóxidos, lisofosfolípidos, oxiesteroles y productos aldehídicos de degradación de ácidos grasos y fosfolípidos. Las modificaciones de las fracciones apolipoproteínicas pueden incluir "roturas" con el esqueleto péptido, así como derivación de algunos residuos aminoácidos. La producción local de ácido hipocloroso por mieloperoxidasa, que se genera en células inflamatorias dentro de la placa, hace que se formen especies cloradas como las fracciones de clorotirosilo. Abundantes pruebas refuerzan la presencia de dichos productos de oxidación en las lesiones ateroescleróticas.

Reclutamiento de leucocitos. La acumulación de leucocitos caracteriza a la formación de las lesiones ateroescleróticas incipientes (fig. 235-1). Por consiguiente, desde el comienzo real, la aterogénesis comprende elementos de inflamación, fenómeno que ha constituido un tema "unificador" en la patogenia de la enfermedad. Los tipos de células de inflamación que aparecen en forma característica en el ateroma en evolución incluyen macrófagos derivados de monocitos, y linfocitos. Es posible que participen en el reclutamiento de leucocitos al ateroma incipiente diversas moléculas de adherencia o receptores para leucocitos expresados en la superficie de la célula del endotelio arterial. Los componentes de las lipoproteínas de baja densidad (*low-density lipoprotein,* LDL) modificadas por medio de oxidación, aumentan la expresión de las moléculas de adherencia leucocítica. Este ejemplo ilustra la manera como la acumulación de lipoproteínas en la capa íntima vincula al reclutamiento leucocítico y los episodios subsecuentes con la formación de lesiones.

Las fuerzas de cizallamiento laminares, que existen en la mayor parte de las regiones arteriales normales, suprimen la expresión de las moléculas de adherencia. Los lugares donde suelen aparecer las lesiones ateroescleróticas (p. ej., puntos de ramificación) suelen presentar alteraciones del flujo laminar. Por otro lado, el cizallamiento laminar del flujo sanguíneo normal incrementa la producción de óxido nítrico en las células endoteliales. Esta molécula, además de poseer propiedades vasodilatadoras, puede actuar a los bajos niveles producidos constitutivamente por el endotelio vascular, como un autacoide antiinflamatorio local limitando, por ejemplo, la expresión local de la molécula de adhesión. La exposición de las células del endotelio a las fuerzas laminares de cizallamiento intensifica la transcripción del factor 2 similar al de Kruppel (*Kruppel-like factor 2*, KLF2) y aminora la expresión de una proteína que interactúa con la tiorredoxina (Txnip) que inhibe la actividad tiorredoxínica. El KLF2 intensifica la actividad de la sintasa endotelial de óxido nítrico y los menores niveles de Txnip refuerzan la función de la tiorredoxina, antioxidante endógeno. Las fuerzas laminares también estimulan a las células endoteliales a producir superoxidodismutasa, enzima antioxidante. Los ejemplos mencionados señalan la manera en que las fuerzas hemodinámicas pueden influir en los fenómenos celulares que dan origen a una lesión ateroesclerótica, y podrían ser la explicación de la localización "preferente" de las lesiones de ese tipo en sitios en que hay perturbaciones de las fuerzas laminares de cizallamiento.

Una vez adheridos a la superficie de la célula endotelial arterial por su interacción con receptores de adhesión, los monocitos y linfocitos penetran en la capa endotelial y establecen su residencia en la íntima. Además de los componentes de las lipoproteínas modificadas, las citocinas (un grupo de mediadores proteínicos de la inflamación) también regulan la expresión de las moléculas de adherencia que intervienen en el reclutamiento de los leucocitos. Por ejemplo, las citocinas interleucina (IL) 1 o factor de necrosis tumoral (*tumor necrosis factor-alpha*, TNF-α) inducen o incrementan la expresión de moléculas de adhesión leucocítica en las células del endotelio. Como las lipoproteínas modificadas pueden inducir la liberación de citocinas a partir de las células de la pared vascular, esta vía supone otro vínculo entre la acumulación y modificación de las lipoproteínas y el reclutamiento leucocítico. Al parecer, las citocinas con función de factores quimotáticos como la proteína 1 quimiotaxina de monocitos dirigen la migración de leucocitos al interior de la pared arterial.

Formación de las células de espuma (lipidóforas). Una vez dentro de la íntima, los fagocitos mononucleares maduran y se transforman en macrófagos y en células "de espuma" lipidóforas, transformación que requiere de la captación de partículas lipoproteínicas por endocitosis mediada por un receptor. Se podría suponer que el receptor "clásico" reconocido de LDL es el que media dicha captación de lípido; sin embargo, los individuos o los animales que no tienen receptores eficaces de LDL, por alteraciones genéticas (como la hipercolesterolemia familiar), muestran abundantes lesiones arteriales y xantomas intraarteriales, con un número extraordinario de células de espuma provenientes de macrófagos. Además, el colesterol exógeno suprime la expresión del receptor de LDL; por consiguiente, disminuye el nivel de dicho receptor superficial celular respecto a LDL en caso de exceso de colesterol. Entre los otros receptores que posiblemente medien la "carga de lípidos" de células de espuma, se localiza un número cada vez mayor de receptores "captadores" en macrófagos que muestran endocitosis preferente de lipoproteínas modificadas y otros receptores respecto a LDL oxidado o lipoproteína de muy baja

densidad beta (*beta very low density lipoprotein*, β-VLDL). De esta manera, la adherencia de monocitos al endotelio, su migración al interior de la íntima y su maduración hasta formar macrófagos lipidóforos representan fases fundamentales en la génesis de una estría grasa como la precursora de la placa ateroesclerótica totalmente formada.

EVOLUCIÓN DEL ATEROMA Y COMPLICACIONES

La estría grasa suele anteceder a la placa ateroesclerótica más avanzada, pero ninguna estría evoluciona hasta formar ateromas complejos. Por la ingestión de lípidos provenientes del espacio extracelular, los fagocitos mononucleares que poseen los receptores captadores pueden eliminar lipoproteínas de la lesión en desarrollo. Algunos macrófagos lipidóforos pueden abandonar la pared arterial y en tal proceso exportar lípidos. Surge la acumulación de lípidos, y con ello propensión a la formación de ateroma, si la cantidad de lípido que penetra en la pared arterial excede de la eliminada por fagocitos mononucleares o por otros mecanismos o vías.

La exportación por parte de fagocitos pudiera constituir una respuesta a la sobrecarga local de lípidos en la lesión en evolución. Otro mecanismo, el transporte inverso de colesterol mediado por lipoproteínas de alta densidad (*high-density lipoproteins,* HDL), quizá constituya una vía independiente para la eliminación de lípidos desde el ateroma. Dicha transferencia de colesterol desde la célula a la partícula de HDL entraña la participación de moléculas de superficie celular especializadas como los transportadores de secuencias de unión a trifosfato de adenosina (*adenosine triphosphate*, ATP) (*ATP binding cassette*, ABC). *ABCA1*, que es el gen mutado en la enfermedad de Tangier, se caracteriza por niveles muy bajos de HDL, transfiere colesterol de las células a las partículas de HDL incipientes y ABCG1 a las partículas maduras. Dicho "transporte inverso de colesterol" mediado por los transportadores ABC, permite que la HDL cargada con colesterol lo expulse a los hepatocitos al unirse al receptor B1 captador u otros receptores. El hepatocito metaboliza el esterol hasta la forma de ácidos biliares que pueden ser excretados. Esta vía de exportación desde los macrófagos de espuma hasta las células periféricas como los hepatocitos explica parte de la acción antiaterógena de las HDL (propiedades antiinflamatorias y antioxidantes también pueden contribuir a los efectos ateroprotectores de la HDL). Por lo expuesto, los macrófagos pueden intervenir de manera decisiva en la economía dinámica de la acumulación de lípidos en la pared arterial durante la aterogénesis.

Algunas células de espuma lipidóforas dentro de la lesión expansiva de la íntima mueren. Algunas células de espuma pueden morir como consecuencia de la *apoptosis,* es decir, la muerte celular programada; esta desaparición de los fagocitos mononucleares hace que se forme un centro con abundante lípido que a menudo ha sido llamado *centro necrótico*, como en las placas de ateroesclerosis establecidas. Los macrófagos cargados con lipoproteínas modificadas pueden elaborar citocinas y factores de crecimiento que más adelante enviarán señales de algunos de los fenómenos celulares en complicaciones de la lesión. La acumulación de los macrófagos lipidóforos caracteriza a la estría grasa, en tanto que la acumulación de tejido fibroso formado por la matriz extracelular es el signo característico de la lesión ateroesclerótica más avanzada. Las células de músculo de fibra lisa sintetizan la mayor parte de la matriz extracelular de la lesión ateroesclerótica compleja. Diversos factores de crecimiento o citocinas elaborados por fagocitos mononucleares estimulan la proliferación de células de músculo de fibra lisa y la producción de matriz extracelular. Las citocinas identificadas en la placa, que incluyen IL-1 o TNF-α, inducen la producción local de factores de crecimiento que comprenden formas del factor de crecimiento derivado de plaquetas (*platelet-derived growth factor*, PDGF), los factores de crecimiento fibroblásticos y otros más que a veces contribuyen a la evolución de la placa y a complicaciones. Otras citocinas, en particular el interferón gamma (IFN-γ) derivados de células T activadas intralesionales, limitan la síntesis de formas intersticiales de colágeno por parte de células del músculo de fibra lisa. Los ejemplos mencionados ilustran la manera en que la aterogénesis comprende una mezcla compleja de mediadores que en el balance final constituyen los que rigen las características de lesiones particulares.

La llegada de células de músculo de fibra lisa y la elaboración de la matriz extracelular por parte de ellas quizá constituya una transición crítica con la cual surge una lesión fibrograsa en vez de la simple acumulación de células de espuma provenientes de macrófagos. Por ejemplo, PDGF elaborada por plaquetas, macrófagos y células endoteliales activadas, estimula la migración de células de músculo de fibra lisa que normalmente viven en la túnica media, y de ahí a la íntima. Los factores de crecimiento y citocinas mencionados, producidos en forma local, pueden estimular la proliferación de células de músculo liso residentes en la íntima y también los que han migrado desde la media. Entre otros mediadores, el factor transformador del crecimiento beta (*transforming growth factor-beta*, TGF-β), puede estimular la producción de colágeno intersticial por parte de las células musculares lisas. Estos mediadores no sólo se originan en las células vasculares o leucocitos vecinos (vía "paracrina"), sino también, en algunos casos, en la propia célula que responde al factor (vía "autocrina"). En conjunto, estas alteraciones en las células del músculo liso, inducidas por los mediadores locales, aceleran la transformación de la estría grasa en una lesión fibrosa que contiene una mayor cantidad de células del músculo liso y matriz extracelular.

Además de los mediadores producidos localmente, es posible que los productos de la coagulación sanguínea y la trombosis contribuyan a la evolución del ateroma y las complicaciones; tal participación justifica el empleo del término *aterotrombosis* para señalar los vínculos complejísimos entre la ateroesclerosis y la trombosis. La formación de la estría grasa comienza por debajo del endotelio morfológicamente intacto. Sin embargo, en las estrías avanzadas, se observan a veces grietas microscópicas en la integridad del endotelio. En los sitios en cuestión en que hay desnudez del endotelio limitada, se pueden formar microtrombos con abundantes plaquetas por la exposición de la matriz extracelular trombógena, que está en la membrana basal subyacente. Las plaquetas activadas liberan innumerables factores que estimulan la respuesta fibrótica, entre ellos PDGF y TGF-β. La propia trombina genera fibrina no sólo durante la coagulación, sino que también lo hace a través de receptores activados por proteasa que pueden enviar señales para la migración y proliferación de células de músculo liso y la producción de matriz extracelular. Muchos microtrombos de la pared de arterias muestran resolución sin dejar signos clínicos, por un proceso de fibrinólisis, resorción y reparación endotelial locales, pero aun así pueden permitir que la lesión evolucione al estimular tales funciones profibróticas de las células de músculos de fibra lisa **(fig. 235-2*D*)**.

Microvasculatura. A medida que avanzan las lesiones ateroescleróticas se forman abundantes plexos microvasculares en relación con los *vasa vasorum* de las arterias. Estas nuevas redes microvasculares pueden favorecer la complicación de la lesión por diversos mecanismos. Los vasos de estas redes ofrecen una generosa superficie para el tránsito de los leucocitos y pueden servir de puerta para la entrada y salida de éstos hacia y desde los ateromas ya establecidos. Estos pequeños vasos también pueden constituir focos de hemorragia dentro de la placa. Al igual que los vasos neoformados en la retina de individuos diabéticos, los vasos sanguíneos microscópicos de la placa son friables y tienden a romperse y a producir hemorragia local. Estas extravasaciones provocan trombosis *in situ* y formación de trombina a partir de la protrombina. Como ya fue descrito, además de participar en la coagulación sanguínea, la trombina modula algunos aspectos de la función de células vasculares. Las placas ateroescleróticas suelen contener fibrina y hemosiderina, signo de que los episodios de hemorragia en el interior de la placa contribuyen a las complicaciones de tal estructura.

CALCIFICACIÓN. Las placas ateroescleróticas, en su evolución también acumulan *calcio*. Las proteínas que por lo común están en los huesos también se localizan en las lesiones ateroescleróticas, como la osteocalcina, la osteopontina y proteínas morfógenas óseas. La mineralización de la placa ateroesclerótica recapitula muchos aspectos de la formación del hueso.

Evolución de la placa. Las investigaciones sobre ateroesclerosis se han orientado más bien a la proliferación de las células de músculos de fibra lisa, como ocurre en el caso de los macrófagos, pero las células recién mencionadas también pueden experimentar apoptosis dentro de la placa ateroesclerótica. Por consiguiente, los ateromas complejos suelen tener un carácter predominantemente fibroso y no tienen la hipercelularidad de las lesiones menos avanzada. Esta escasez relativa de células de fibra lisa en ateromas avanzados puede ser consecuencia del predominio de mediadores citostáticos como TGF-β o IFN-γ (que inhibe la proliferación de las células de músculo de fibra lisa) y también la apoptosis de dichas células. Algunas de las mismas citocinas proinflamatorias que activan las funciones aterógenas de células de la pared vascular también las sensibilizan para que muestren apoptosis.

Por consiguiente, durante la evolución de la placa ateroesclerótica se establece un complejo equilibrio entre la entrada y salida de lipoproteínas y leucocitos, la proliferación y muerte de las células, producción y remodelación de la matriz extracelular, mientras que la calcificación y neovascularización propician la lesión. Estos episodios celulares son iniciados por múltiples señales, a menudo contradictorias. Cada vez es más evidente la asociación entre los factores de riesgo aterógeno y el comportamiento alterado de las células intrínsecas de la pared vascular y los leucocitos infiltrantes que subyacen a la patogenia tan compleja de estas lesiones.

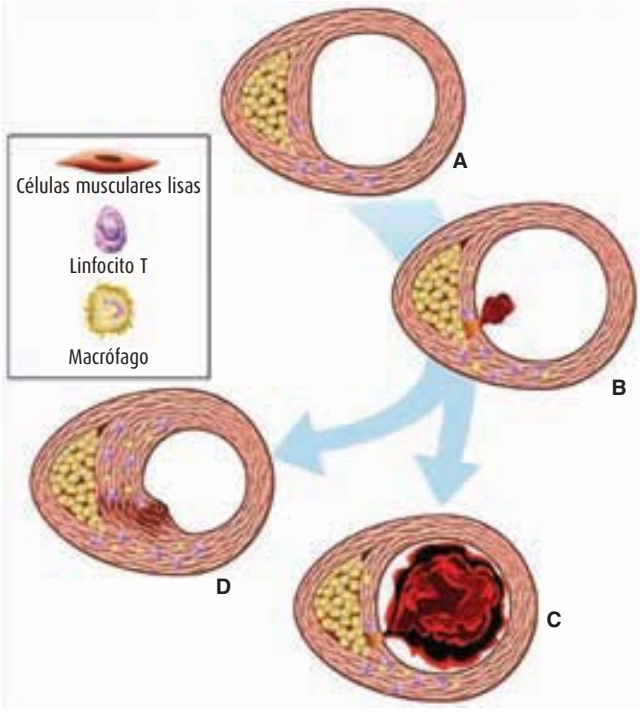

FIGURA 235-2. Rotura de la placa, trombosis y cicatrización. *A.* Remodelación arterial durante la aterogénesis. Al principio de la formación de un ateroma, el crecimiento es hacia el exterior, conservando el calibre de la luz. Este fenómeno de "crecimiento compensador" explica en parte la tendencia de la coronariografía a subestimar el grado de ateroesclerosis. ***B.*** La rotura del extremo fibroso de la placa provoca trombosis. Esta rotura física de la placa ateroesclerótica origina trombosis arterial al permitir que una serie de factores coagulantes sanguíneos tengan contacto con el colágeno trombógeno encontrado en la matriz extracelular arterial y el factor hístico producido por las células espumosas derivadas de los macrófagos en el centro lipídico de las lesiones. De esta forma, los sitios donde se rompe la placa forman el nido de los trombos. La pared arterial normal posee una serie de mecanismos fibrinolíticos o antitrombóticos que tienden a resistir la trombosis y lisar los coágulos que empiezan a formarse. Algunas de estas moléculas antitrombóticas o trombolíticas son la trombomodulina, activadores del plasminógeno hístico y similar a urocinasa, proteoglucanos de sulfato de heparano, prostaciclina y óxido nítrico. ***C.*** Cuando el coágulo supera a los mecanismos fibrinolíticos endógenos, se propaga originando oclusión arterial. Las consecuencias de esta oclusión están sujetas a la presencia de vasos colaterales. En el paciente con coronariopatía obstructiva crónica de varios vasos casi siempre ya se ha formado circulación colateral y en estos casos la obstrucción arterial incluso completa no produce un infarto del miocardio o bien origina un infarto moderado sin elevación del segmento ST gracias a la circulación colateral. Por el contrario, en el paciente con coronariopatía menos avanzada y sin lesiones estenóticas suficientes como para estimular la formación de vasos colaterales, la rotura repentina de la placa con obstrucción arterial origina un infarto con elevación del segmento ST. Estos son los tipos de pacientes que padecen un infarto del miocardio o muerte súbita como primera manifestación de ateroesclerosis coronaria. En algunos casos, el trombo sufre lisis o se organiza formando un trombo mural sin obstruir el vaso. Estos casos a menudo son asintomáticos desde el punto de vista clínico. ***D.*** La fibrosis subsecuente inducida por trombina y cicatrización origina una respuesta fibroproliferativa que causa una lesión más fibrosa, una que puede producir una placa excéntrica que provoca estenosis importante desde el punto de vista hemodinámico. De esta manera, un trombo mural no obstructivo, a pesar de ser asintomático desde el punto de vista clínico o de producir angina inestable en lugar de un infarto, puede provocar una respuesta cicatrizal que fomenta la fibrosis de la lesión y reducción de la luz. Esta secuencia de episodios facilita la rotura de un ateroma "vulnerable" con una punta fibrosa delgada y se convierte en una placa fibrosa más "estable" con punta reforzada. La angioplastia de las lesiones coronarias inestables permite "estabilizar" las lesiones a través de un mecanismo similar, produciendo una herida seguida de cicatrización.

SÍNDROMES CLÍNICOS DE ATEROESCLEROSIS

Las lesiones ateroescleróticas afectan a todas las sociedades del mundo occidental. La mayor parte de los ateromas no producen síntomas y jamás llegan a causar manifestaciones clínicas. Muchos enfermos con ateroesclerosis difusa fallecen a consecuencia de procesos no relacionados sin haber experimentado nunca una manifestación clínicamente importante de ateroesclerosis. ¿Cuál es la causa de esta variabilidad de la expresión clínica de la enfermedad ateroesclerótica?

La remodelación arterial durante la formación del ateroma (fig. 235-2*A*) constituye un aspecto clínicamente importante pero a menudo despreciado en la evolución de la placa. En las fases iniciales de desarrollo del ateroma, la placa suele crecer alejándose de la luz (crecimiento abluminal). Los vasos afectados por la aterogénesis tienden a aumentar de diámetro, una especie de remodelación vascular conocida como *agrandamiento compensador*. Hasta que la placa no cubre casi 40% de la circunferencia de la lámina elástica interna, no comienza a estrecharse la luz arterial. Por ello, durante gran parte de su evolución el ateroma no produce estenosis capaz de limitar el riego hístico.

En las fases más avanzadas de la placa suelen aparecer estenosis que dificultan el flujo. Muchas de estas placas se manifiestan a través de síndromes estables como la angina de pecho inducida por el esfuerzo o la claudicación intermitente de los miembros. En la circulación coronaria y en otros territorios, la oclusión producida por un ateroma no siempre provoca infarto. El estímulo hipóxico de las crisis repetidas de isquemia induce de manera característica la formación de vasos colaterales en el miocardio que mitigan las consecuencias de la obstrucción aguda de una arteria coronaria epicárdica. Por otro lado, hoy se sabe que muchas lesiones causantes de síndromes ateroescleróticos agudos o inestables, sobre todo en el lecho coronario, se deben a placas de ateroma que no producen una estenosis limitadora del flujo. Estas lesiones sólo ocasionan mínimas irregularidades de la luz en los angiogramas tradicionales y no cumplen los criterios tradicionales de "significación" arteriográfica. La inestabilidad de estas estenosis no oclusivas explicaría por qué el infarto de miocardio constituye la primera manifestación de enfermedad coronaria en cerca de la tercera parte de todos los casos y por qué estos enfermos no refieren antecedentes de angina de pecho, un síndrome causado habitualmente por las estenosis que limitan el flujo sanguíneo.

Inestabilidad y rotura de la placa. Los estudios de necropsia han aportado importantes conocimientos sobre el sustrato microanatómico en que se basa la "inestabilidad" de las placas que no originan estenosis críticas. En general, una erosión superficial del endotelio o de una rotura manifiesta o fisura de la placa genera un trombo. Este trombo puede ocasionar una angina de pecho inestable o, si causa una obstrucción lo bastante prolongada, un infarto agudo de miocardio (fig. 235-2*B*). En el caso del ateroma carotídeo, los síndromes inestables causantes de los accidentes isquémicos transitorios obedecen a ulceraciones más profundas que sirven de nicho para la formación de trombos plaquetarios.

La rotura de la cubierta fibrosa de la placa (fig. 235-2*C*) permite que los factores de coagulación de la sangre entren en contacto con un factor hístico extraordinariamente trombógeno, una proteína procoagulante expresada por las células espumosas macrófagas en el núcleo lipídico de la placa. Si el trombo así formado no genera oclusión o sólo produce una obstrucción transitoria, el episodio de rotura de la placa puede no causar ningún síntoma o tan sólo síntomas de isquemia como la angina de reposo. Los trombos oclusivos permanentes suelen provocar un infarto agudo de miocardio, sobre todo en ausencia de una circulación colateral bien desarrollada que irrigue el territorio dañado. Los episodios repetidos de rotura y cicatrización de la placa son uno de los mecanismos más probables por los que la estría grasa se transforma en una lesión fibrosa más compleja (fig. 235-2*D*). El proceso de cicatrización arterial, al igual que el de las heridas cutáneas, se basa en el depósito de nueva matriz extracelular y fibrosis.

No todos los ateromas muestran la misma tendencia a la rotura. Los estudios sobre la anatomía patológica de las lesiones causantes del infarto agudo de miocardio muestran diversos rasgos característicos. Estas placas suelen tener una cubierta fibrosa fina, un núcleo lipídico bastante grande y gran contenido de macrófagos. Los estudios morfométricos de las lesiones patógenas indican que en sitios de rotura de la placa predominan los macrófagos y los linfocitos T, y que contienen relativamente pocas células de músculo de fibra lisa. Las células que se concentran en las zonas de rotura de la placa poseen marcadores de activación inflamatoria. La presencia del antígeno leucocítico humano (*human leukocyte antigen*, HLA)-DR de histocompatibilidad o de trasplante representa un indicador apropiado del grado de inflamación en las células de los ateromas. Las células en reposo de una arteria normal rara vez expresan este antígeno de trasplante. Sin embargo, los macrófagos y las células musculares lisas situados en los lugares de rotura de una placa arterial coronaria humana sí lo hacen. Por ello, la presencia de macrófagos y células T con positividad para el HLA-DR indica una respuesta inflamatoria activa en los lugares de rotura de la placa. Además, los individuos con ateroesclerosis activa y síndromes coronarios agudos muestran signos de inflamación generalizada. Por ejemplo, las placas ateroescleróticas e incluso las células endoteliales microvasculares en sitios muy distantes de la lesión "patógena" de un síndrome

coronario agudo, pueden tener marcadores de activación como antígeno leucocítico humano DR.

Los mediadores inflamatorios regulan procesos que a su vez rigen la integridad del capuchón fibroso de la placa, razón de su propensión a romperse. Por ejemplo, IFN-γ, citocina proveniente de células T identificada en placas ateroescleróticas cuya presencia es necesaria para inducir HLA-DR, que aparece en sitios de rotura, inhibe la proliferación y la síntesis de colágeno de las células de músculo de fibra lisa, como ya fue señalado en párrafos anteriores. Las citocinas derivadas de macrófagos activados y células T lesionales facilitan la expresión de genes que codifican enzimas proteolíticas que descomponen la matriz extracelular de la cubierta fibrosa de la placa. Por consiguiente, los mediadores de la inflamación pueden alterar la síntesis de colágeno necesaria para mantener y reparar la cubierta fibrosa e inducir la degradación de las macromoléculas de la matriz extracelular, procesos que debilitan la cubierta y favorecen su rotura. Por el contrario, las placas con una matriz extracelular densa y una cubierta fibrosa realmente gruesa, sin un núcleo lipídico considerable, parecen bastante resistentes a la rotura y no suelen provocar trombosis.

Los signos biológicos de la placa ateromatosa, además de la magnitud de la disminución del calibre interior, influyen en las manifestaciones clínicas de la enfermedad. Los mayores conocimientos de los aspectos biológicos de las placas han permitido entender los mecanismos diversos por los cuales la ateroesclerosis asume manifestaciones clínicas y por qué la enfermedad es inactiva o estable por lapsos duraderos, e intercalada por complicaciones agudas en algunos momentos. El conocimiento más amplio sobre la aterogénesis ha permitido elaborar nuevos conceptos sobre los mecanismos que la vinculan con los factores de riesgo descritos más adelante en este capítulo, indica las formas en que los tratamientos actuales pueden mejorar los resultados y sugiere nuevos aspectos en que están justificadas las intervenciones futuras.

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

CONCEPTO DE FACTORES DE RIESGO DE ATEROESCLEROSIS

El estudio sistemático de los factores de riesgo de que surja ateroesclerosis nació de la combinación de resultados experimentales y de los datos de investigaciones transversales y longitudinales en seres humanos. El Estudio Framingham, prospectivo, de tipo comunitario, en cardiología, aportó datos rigurosos en apoyo del concepto de la correlación de la hipercolesterolemia, la hipertensión y otros factores, con el riesgo cardiovascular. Estudios similares por observación realizados a nivel mundial, reforzaron el concepto de "factores de riesgo" de enfermedades cardiovasculares.

Desde el punto de vista práctico, los factores de riesgo cardiovascular identificados en los estudios en cuestión, pertenecen a dos categorías: los que se pueden modificar por medio de cambios en el modo de vida, farmacoterapia o ambas modalidades, y los inmutables, como edad y sexo. El peso de las pruebas en apoyo de los factores de riesgo, es diverso. Por ejemplo, la hipercolesterolemia y la hipertensión indudablemente predicen el riesgo coronario, pero no hay consenso respecto a otros de los llamados factores no tradicionales de riesgo, como los niveles de homocisteína, lipoproteína (a) [Lp(a)], o infección. Aún más, no se ha confirmado la importancia causal de algunos de los marcadores biológicos que "anticipan" el riesgo cardiovascular, como la proteína C reactiva (*C-reactive protein,* CRP). En el **cuadro 235-1** se enumeran los factores de riesgo que reconoce el actual *National Cholesterol Education Project Adult Treatment Panel III* (ATP III). Más adelante en este capítulo se describirán algunos de estos factores de riesgo y las medidas utilizadas para modificarlos.

Trastornos de los lípidos. Las alteraciones de las lipoproteínas plasmáticas y trastornos del metabolismo de los lípidos se encuentran entre los factores de riesgo de ateroesclerosis más firmemente establecidos y mejor conocidos. En el capítulo 350 se describen las clases de lipoproteínas y se explica con detalle su metabolismo. Las normas actuales del ATP III recomiendan realizar pruebas para medición de colesterol en adultos mayores de 20 años de edad. Estas pruebas comprenden perfil de lípidos en ayuno [colesterol total, triglicéridos, lipoproteínas de baja densidad (LDL) y lipoproteínas de alta densidad (HDL)] cada cinco años.

CUADRO 235-1 PRINCIPALES FACTORES DE RIESGO (EXCLUSIVOS DE COLESTEROL LDL) QUE MODIFICAN LAS CONCENTRACIONES IDEALES DE LDL

- Tabaquismo
- Hipertensión (presión arterial ≥140/90 mmHg o en tratamiento antihipertensivo)
- Bajas concentraciones de colesterol HDL[a] [<1 mmol/L (<40 mg/100 ml)]
- Diabetes mellitus
- Antecedentes familiares de CHD
  - CHD en familiares varones de primer grado <55 años
  - CHD en familiares mujeres de primer grado <65 años
- Edad (varones ≥45 años; mujeres ≥55 años)
- Factores de riesgo del estilo de vida
  - Obesidad (BMI ≥30 kg/m^2)
  - Sedentarismo
  - Régimen alimentario aterógeno
- Factores de riesgo emergentes
  - Lipoproteína (a)
  - Homocisteína
  - Factores protrombóticos
  - Factores proinflamatorios
  - Intolerancia a los carbohidratos en ayuno
  - Aterogénesis subclínica

[a] Concentraciones de colesterol de HDL ≥ 1.6 mmol/L (≥60 mg/100 ml) se consideran factor de riesgo "negativo"; su presencia elimina sólo un factor de riesgo de la calificación total.
Nota: LDL, lipoproteínas de baja densidad; HDL, lipoproteínas de alta densidad; CHD, cardiopatía coronaria; BMI, índice de masa corporal.
Fuente: modificado de Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 285:2486, 2001.

Las normas del ATP III pretenden equiparar la intensidad del tratamiento con el riesgo de cada persona. Al calcular de manera cuantitativa el riesgo, se clasifica a las personas en tres grupos de tratamiento **(cuadro 235-2)**. El primer paso para aplicar estas normas es cuantificar los factores de riesgo de cada individuo (cuadro 235-1). Aquéllos que tengan menos de dos factores de riesgo caen dentro del estrato de tratamiento menos intensivo [LDL de referencia <4.1 mmol/L (<160 mg/100 ml)]. En aquéllos con dos o más de estos factores de riesgo, el siguiente paso es calcular su riesgo de padecer una coronariopatía (*coronary heart disease,* CHD) a 10 años (cuadro 235-2); véase también: *http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/* para obtener una descripción detallada del algoritmo y un sistema para calcular el riesgo, que se consigue a través de la red. Aquéllos con un riesgo a 10 años de 20%, o menos, caen dentro del estrato intermedio [LDL de referencia <3.4 mmol/L (<130 mg/100 ml)]. Las personas con un riesgo calculado de coronariopatía a 10 años mayor de 20%, evidencia de ateroesclerosis establecida o diabetes (que en la actualidad se considera un factor de riesgo coronario) caen dentro del grupo de tratamiento más intensivo [LDL de referencia <2.6 mmol/L (<100 mg/100 ml)]. En fecha reciente miembros del grupo ATP III sugirieron, con base en datos recientes de investigaciones en seres humanos (cuadro 235-2), 1.8 mmol/L (70 mg/100 ml) como una cifra por alcanzar en enfermos de muy alto riesgo y también como objetivo opcional para los individuos de alto riesgo.

CUADRO 235-2 OBJETIVOS DEL COLESTEROL DE LAS LDL Y PUNTOS FINALES PARA LOS CAMBIOS TERAPÉUTICOS DEL MODO DE VIDA (TLC) Y EN LA FARMACOTERAPIA EN DIFERENTES CATEGORÍAS DE RIESGO

	Nivel de LDL, en mmol/L (mg/100 ml)		
Categoría de riesgo	**Objetivo**	**Iniciar el uso de TLC**	**Pensar en farmacoterapia**
Altísimo ACS, o CHD con/DM, o CRF multifacético	<1.8 (<70)	≥1.8 (≥70)	≥1.8 (≥70)
Alto CHD o equivalentes de riesgo (riesgo decenal >20%) Si LDL <2.6 (<100)	<2.6 (<100) [objetivo opcional: <1.8 (<70)] <1.8 (<70)	≥2.6 (≥100)	≥2.6 (≥100) [<2.6 (<100): pensar en fármacos]
Moderadamente alto 2+ factores de riesgo (riesgo decenal, 10-20%)	<2.6 (<100)	≥3.4 (≥130)	≥3.4 (≥130) [2.6-3.3 (100-129): pensar en fármacos]
Moderado 2+ factores de riesgo (riesgo <10%)	<3.4 (<130)	≥3.4 (≥130)	≥4.1 (≥160)
Bajo 0-1 factor de riesgo	<4.1 (<160)	≥4.1 (≥160)	≥4.9 (≥190)

Nota: LDL, lipoproteína de baja densidad; ACS, síndrome coronario agudo (*acute coronary syndrome*); CHD, cardiopatía coronaria; DM, diabetes mellitus; CRF, factores de riesgo coronario (*coronary rysk factors*).
Fuente: con autorización de S Grundy et al: Circulation 110:227, 2004.

La primera maniobra para alcanzar el valor de referencia de las LDL es establecer una serie de cambios terapéuticos en el estilo de vida (*therapeutic lifestyle changes*, TLC), por ejemplo, determinada alimentación y ciertos ejercicios recomendados en las normas. De acuerdo con los criterios del ATP III, aquéllos con una concentración de LDL mayor de 0.8 mmol/L (>30 mg/100 ml) por arriba del valor de referencia para su grupo de riesgo, ameritan recibir farmacoterapia. En pacientes con triglicéridos mayores de 2.6 mmol/L (>200 mg/100 ml), las normas del ATP III especifican un objetivo terapéutico secundario, "colesterol no HDL" (que corresponde sencillamente al colesterol total menos el colesterol HDL). Los puntos de referencia para tomar una decisión terapéutica en relación con el colesterol no HDL es de 0.8 mmol/L (30 mg/100 ml) mayor que los de lipoproteínas de baja densidad.

Un cuerpo de indicios extenso y creciente apoya la eficacia del tratamiento enérgico de la dislipidemia. La adición de farmacoterapia a las medidas alimentarias y otras de tipo no farmacológico reduce el riesgo cardiovascular en pacientes con ateroesclerosis coronaria establecida y en individuos que no han sufrido coronariopatía previa **(fig. 235-3)**. Las normas carecen de estudios clínicos que proporcionen bases, de manera que el médico puede ejercer su juicio clínico al tomar decisiones terapéuticas en cada paciente.

No parece que los tratamientos reductores de LDL ejerzan un efecto beneficioso sobre los acontecimientos cardiovasculares mediante una "regresión" importante de las lesiones obstructivas coronarias. En el mejor de los casos, los estudios de reducción de lípidos supervisados con angiografía revelan reducción discreta de las estenosis coronarias en el periodo en que se efectuaron. Sin embargo, estos mismos estudios registran de manera constante disminuciones considerables del número de episodios coronarios, lo que indica que el mecanismo del beneficio del descenso de los lípidos no requiere un alivio sustancial de las estenosis ya establecidas. Más bien, el efecto beneficioso parece derivar de la "estabilización" de las lesiones ateroescleróticas, sin involución de la estenosis. Esta estabilización de las lesiones y reducción acompañante de los episodios coronarios podría ser consecuencia de la pérdida de lípidos por la placa o de una influencia favorable en la biología de la aterogénesis, expuesta antes en este capítulo. Además, como las lesiones mensurables pueden sobresalir hacia la pared, en lugar de hacia la luz, la pérdida de tamaño de estas placas podría no ser visible en las angiografías. El beneficio constante de la disminución de LDL por medio de inhibidores de la reductasa de coenzima A (HMG-CoA) del hidroxi-3-metilglutarilo (estatínicos) observado en muchos grupos de riesgo, pudiera depender no sólo de los efectos beneficiosos en el perfil de lípidos, sino en la modulación directa de las características biológicas de la placa, independientemente de la acción hipolipemiante.

Una nueva categoría de fármacos hipolipemiantes (que disminuyen LDL) aminora la absorción de colesterol en la zona proximal del intestino delgado, al actuar preferentemente en el transportador de colesterol de enterocitos y se le ha dado el nombre de proteína 1 similar a la de Niemann-Pick C1 (*Niemann-Pick C1-like 1 protein*, NPC1L1). El inhibidor de NPC1L1, ezetimibe, es un complemento útil de las terapias actuales para alcanzar los objetivos en lo que toca a LDL; sin embargo, hasta la fecha no se cuenta con pruebas de investigaciones en seres humanos de que dicho producto sea beneficioso en el tratamiento de las coronariopatías.

Es posible que el mecanismo por el cual los niveles de LDL altos estimulan la aterogénesis incluya la modificación oxidativa; por tal razón, algunos estudios han investigado la posibilidad de que la administración de vitaminas antioxidantes disminuya los problemas agudos de CHD. En estudios clínicos rigurosos y perfectamente comparativos no se ha demostrado que la administración de vitaminas antioxidantes mejore los resultados, en el caso de CHD. Por esa razón, las pruebas actuales *no* refuerzan el uso de las vitaminas mencionadas para tal indicación.

El empleo clínico de estrategias farmacológicas eficaces para disminuir los niveles de LDL ha disminuido en grado extraordinario los trastornos cardiovasculares agudos, pero incluso su utilización óptima en investigaciones en seres humanos sólo evita una pequeña fracción de tales puntos finales. Por ese motivo, otros aspectos del perfil de lípidos se han vuelto objetivos interesantes para explorar la carga residual de las enfermedades cardiovasculares que persiste a pesar de la disminución intensiva de LDL. Por tal razón, en la época "posestatínicos" los individuos con niveles de LDL que están en el rango "de beneficio" o por debajo del mismo, suelen tener como manifestaciones iniciales síndromes coronarios agudos. Los niveles bajos de HDL siguen siendo un problema prevalente en personas con arteriopatía coronaria. Los niveles sanguíneos de dichas lipoproteínas de alta densidad varían en sentido inverso al de los triglicéridos y no se ha dilucidado la participación independiente de estos últimos como factor de peligro cardiovascular. Por las razones expuestas, las estrategias para incrementar el nivel de HDL han surgido como el próximo objetivo importante por alcanzar en el tratamiento de la dislipidemia. La pérdida ponderal y la actividad física pueden incrementar el nivel de HDL. El ácido nicotínico y en particular combinado con los estatínicos, puede incrementar en forma neta el nivel de dichas lipoproteínas. Los datos de algunas investigaciones clínicas refuerzan la eficacia del ácido nicotínico para disminuir el riesgo cardiovascular. Sin embargo, aspectos difíciles que persisten son la hiperemia facial y el prurito y que ponen a prueba la aceptación del paciente incluso con las mejores formas posológicas de dicho ácido. La identificación del receptor de ácido nicotínico en la superficie celular pudiera acelerar el conocimiento de sus mecanismos de acción y así ser el punto de partida en la creación de nuevas estrategias para incrementar el nivel de lipoproteínas de alta densidad.

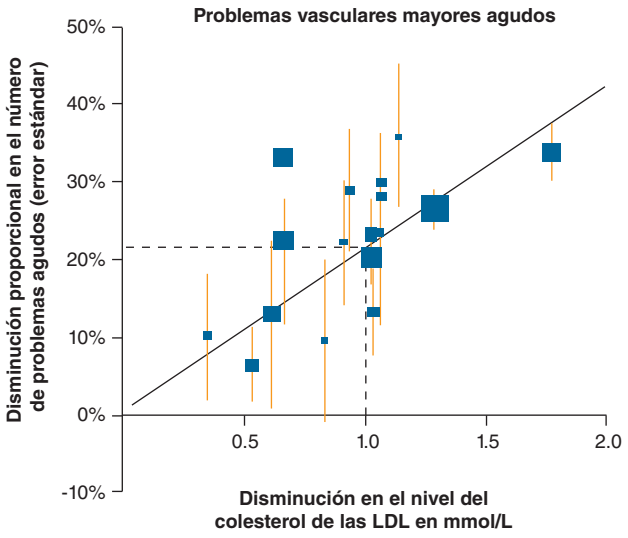

FIGURA 235-3. Las medidas hipolipemiantes disminuyen la frecuencia de problemas coronarios agudos, tal como se refleja en esta gráfica, en que se observa la disminución de problemas cardiovasculares mayores, en función del nivel de LDL en un compendio de investigaciones clínicas con estatínicos. *(Con autorización de CTT Collaborators, Lancet 366:1267, 2005.)* Se han añadido los estudios *The Management of Elevated Cholesterol in the Primary Prevention Group of Adult* Japanese (MEGA), *Treating to New Targets* (TNT), e *Incremental Decrease in Endpoints through Aggresive Lipid Lowering* (IDEAL).

Otro recurso posible para disminuir el riesgo cardiovascular sería el uso de agonistas de receptores nucleares que incrementaran los niveles de HDL. Esta acción pudiera lograrse de manera eficaz con los agonistas del receptor activado proliferador de peroxisoma alfa (*peroxisome proliferator-activated receptor-alpha*, PPAR-α) (al incrementar la transcripción de su principal apolipoproteína, AI) y reducir los niveles de triglicérido (al disminuir la transcripción de apolipoproteína CIII, inhibidora de la lipoproteinlipasa y con ello aumentar la catabolia de lipoproteínas con abundante triglicérido). Los estudios con los agonistas de PPAR-α y gamma en la esfera cardiovascular han generado resultados ambivalentes hasta la fecha. Otros productos en fase de obtención clínica mejoran los niveles de HDL al inhibir la proteína de transferencia del éster de colesterilo. Están en marcha investigaciones en humanos que intentan valorar la eficacia de tal estrategia para mejorar el nivel de HDL y con ello el pronóstico de los enfermos.

Hipertensión (Véase también el cap. 241.) Existen numerosos resultados epidemiológicos que apoyan la relación entre la hipertensión y riesgo de ateroesclerosis; además, la evidencia clínica ha establecido que el tratamiento farmacológico de la hipertensión reduce el riesgo de ictus, insuficiencia cardiaca y episodios de coronariopatía.

Diabetes mellitus, resistencia insulínica y síndrome metabólico. (Véase también el cap. 338.) La mayoría de los pacientes con diabetes mellitus mueren por ateroesclerosis y sus complicaciones. En la población estadounidense, el envejecimiento y obesidad constituyen las causas principales de epidemia de diabetes mellitus tipo 2 (no insulinodependiente). En pacientes con diabetes tipo 2, el perfil anormal de las lipoproteínas que acompaña a la resistencia insulínica, conocido como *dislipidemia diabética*, explica en parte el riesgo cardiovascular elevado. Si bien los diabéticos suelen tener una concentración de colesterol de LDL casi promedio, las partículas de LDL tienden a ser más pequeñas y densas y, por lo tanto, más aterógenas. Otras características de dis-

lipidemia diabética son las HDL reducidas y triglicéridos elevados. La obesidad, resistencia insulínica y dislipidemia suelen acompañarse de hipertensión. De hecho, las normas de ATP III en la actualidad reconocen a este grupo de factores de riesgo y ofrecen criterios para el diagnóstico del "síndrome metabólico" **(cuadro 235-3)**. A pesar de la preocupación legítima en cuanto a si los componentes agrupados entrañan mayor riesgo que un solo componente, el concepto de síndrome metabólico posee enorme utilidad clínica.

Uno de los objetivos terapéuticos en estos pacientes es corregir las causas de fondo, incluidas la obesidad y la vida sedentaria, estableciendo cambios terapéuticos en el estilo de vida. Las normas de ATP III explican paso a paso el plan para instaurar estos cambios, que deben ser simultáneos al tratamiento de los factores de riesgo concomitantes. Ha sido mucho más difícil demostrar el hecho de que el control glucémico estricto reduce el riesgo de complicaciones macrovasculares de la diabetes que sus beneficios conocidos sobre las complicaciones microvasculares como retinopatía o nefropatía. Al no contar con pruebas claras de que el control glucémico estricto reduce el riesgo coronario en pacientes con el tipo 2, es todavía más importante atender otros aspectos del riesgo en esta población de enfermos. En este sentido, innumerables investigaciones en seres humanos, que incluyen el reciente *Collaborative Atorvastatin Diabetes Study* (CARDS) centrado específicamente en la población de diabéticos, demostró de manera inequívoca beneficio de la administración del inhibidor de reductasa de HMG-CoA en los diabéticos dentro de todos los rangos de niveles de colesterol de las LDL. El *Veterans Affairs HDL Intervention Trial* (VA-HIT) demostró que el gemfibrozilo, agonista de PPAR-α, disminuía la frecuencia de CHD y de accidente vascular cerebral en una población de varones, de los cuales muchos tenían signos del síndrome metabólico. El reciente *Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes* (FIELD) no alcanzó su punto final primario de disminuir la frecuencia de muerte por CHD o de infarto no fatal del miocardio, pero sí indicó una disminución significativa en un punto final compuesto del total de trastornos cardiovasculares agudos. En forma similar, un estudio de puntos finales cardiovasculares en diabéticos, en que se probó la pioglitazona, agonista de PPAR gamma, no alcanzó sus puntos finales primarios multipartitos, pero sí señaló una disminución significativa en el punto final compuesto secundario de la mortalidad de todas las causas, el infarto no mortal del miocardio y en el accidente vascular cerebral. Ante el beneficio constante que generó en las poblaciones de diabéticos el tratamiento con estatínicos y los resultados equívocos (hasta el momento) de los agonistas de PPAR, la declaración actual de la *American Diabetic Association* de que hay que pensar en el uso de los estatínicos en diabéticos que tengan más de 40 años de edad, con un nivel de colesterol de 135 mg o mayor, al parecer está totalmente justificado. La metformina, entre los hipoglucemiantes orales, también ha generado las mismas pruebas para disminuir la frecuencia de episodios cardiovasculares agudos.

Los diabéticos al parecer obtienen beneficios especiales de las estrategias antihipertensivas que bloquean la acción de la angiotensina II. Por consiguiente, el esquema antihipertensivo en pacientes con síndrome metabólico debe incluir inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o bloqueadores de los receptores de angiotensina siempre que sea posible. En la mayoría de estos individuos será necesario administrar varios antihipertensivos para lograr la presión ideal según la *American Diabetes Association*, que es de 130/80 milímetros de mercurio.

CUADRO 235-3 IDENTIFICACIÓN CLÍNICA DEL SÍNDROME METABÓLICO: CUALESQUIERA DE LOS TRES FACTORES DE RIESGO

Factores de riesgo	Concentraciones definidas
Obesidad abdominal[a]	
Varones (circunferencia de la cintura)[b]	>102 cm (>40 pulg)
Mujeres	>88 cm (>35 pulg)
Triglicéridos	>1.7 mmol/L (>150 mg/100 ml)
Colesterol HDL	
Varones	<1 mmol/L (<40 mg/100 ml)
Mujeres	<1.3 mmol/L (<50 mg/100 ml)
Presión arterial	≥130/≥85 mmHg
Glucosa en ayuno	>6.1 mmol/L (>110 mg/100 ml)

[a] El sobrepeso y obesidad se relacionan con resistencia a la insulina y síndrome metabólico. No obstante, la presencia de obesidad abdominal se correlaciona más con factores de riesgo metabólicos que con la elevación del índice de masa corporal (BMI). Por tanto, se recomienda la medición de la circunferencia de la cintura para identificar el componente del índice de masa corporal del síndrome metabólico.
[b] Los pacientes varones pueden desarrollar múltiples factores de riesgo cuando la circunferencia de la cintura presenta incremento marginal (p. ej., 94 a 102 cm). Tales pacientes pueden tener factores genéticos que contribuyan a la resistencia a la insulina. Se beneficiarán de cambios en el estilo de vida, al igual que los varones con incrementos notables en la circunferencia de la cintura.

Sexo masculino/posmenopausia. Los estudios de observación efectuados durante decenios confirman el exceso de riesgo coronario de varones, en comparación con las mujeres premenopáusicas. Sin embargo, tras la menopausia, el riesgo coronario femenino se acelera. Al menos una parte de la aparente protección contra la cardiopatía isquémica de que goza la mujer premenopáusica se debe a que sus concentraciones de colesterol HDL son relativamente más elevadas que las de los varones. Tras la menopausia, estas concentraciones de HDL disminuyen, al tiempo que aumenta el riesgo coronario. La administración de estrógenos reduce el colesterol LDL y eleva el colesterol HDL, modificaciones que reducen el riesgo coronario.

En varios estudios tanto experimentales como de observación se encontró que el tratamiento con estrógenos quizá reduzca el riesgo coronario. No obstante, muchos estudios clínicos recientes no han podido demostrar el beneficio neto de los estrógenos combinados con progestágenos en cuanto al riesgo coronario. En el *Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study* (HERS) (Estudio sobre tratamiento sustitutivo con estrógenos/progestágenos y el corazón), las mujeres posmenopáusicas que sobrevivieron a infarto agudo de miocardio se dividieron en dos grupos: uno recibió una combinación de estrógenos y progestágenos y otro placebo. En este estudio no se demostró una reducción global de la recurrencia de eventos coronarios entre las mujeres que recibieron tratamiento activo. De hecho, al principio de los cinco años que duró este estudio se observó cierta tendencia a que aumentaran los episodios vasculares entre las mujeres que recibieron tratamiento. El seguimiento prolongado de este estudio tampoco demostró mayores beneficios en el grupo que recibió tratamiento. La parte del estudio *Women's Health Initiative* (WHI) que utilizó un esquema similar de estrógenos combinados con progestágenos se suspendió por el peligro reducido pero significativo de episodios cardiovasculares, ictus y cáncer mamario. El componente del estudio WHI de estrógenos sin progestágenos (realizado en mujeres sin útero) se interrumpió temprano por el incremento en la frecuencia de accidentes vasculares cerebrales y porque no brindó protección contra infarto del miocardio o muerte por CHD durante el lapso de observación de siete años. El número excesivo de episodios cardiovasculares agudos en tales investigaciones quizá fue consecuencia de un incremento en la frecuencia de tromboembolia (cap. 342). Los médicos deben obtener información de las mujeres y comparar el peligro pequeño pero evidente de CHD con la combinación de estrógeno y progestágeno y compararlos con los beneficios que se obtienen en el cuadro de síntomas posmenopáusicos y en la osteoporosis, y en tal decisión intervendrán preferencias personales. Los análisis *post hoc* de estudios por observación sugieren que con la estrogenoterapia en mujeres antes de la menopausia o en un punto cercano a ella, en comparación con las que participaron en WHI, se podrían obtener beneficios en esfera cardiovascular. Por todo lo comentado, la fecha en relación con la menopausia, o la edad en que comience la estrogenoterapia, pudieran ser elementos que influyan en la proporción de riesgo/beneficio.

La ineficacia de la estrogenoterapia para disminuir el riesgo cardiovascular destaca la necesidad de redoblar la atención hacia los factores de riesgo modificables en mujeres. En estudios clínicos recientes hechos con inhibidores de la reductasa de HMG-CoA, las mujeres, cuando se les incluyó, obtuvieron beneficios cuando menos similares a los observados en varones.

Alteración de la regulación de la coagulación o fibrinólisis. En último término, la trombosis es la causante de la complicación más grave de la ateroesclerosis. La tendencia a formar trombos o a la lisis del coágulo una vez formado puede influir claramente en las manifestaciones de la ateroesclerosis. El trombo provocado por el ateroma se rompe y la cicatrización posterior puede facilitar el crecimiento de la placa. Determinadas características individuales podrían influir en la trombosis o en la fibrinólisis, lo que les ha hecho merecedoras de atención como posibles factores de riesgo coronario. Por ejemplo, las concentraciones de fibrinógeno son proporcionales al riesgo coronario y proporcionan información sobre este último, con independencia del perfil de lípidos. Los mayores niveles de fibrinógeno podrían estimular la trombosis. Por ser un reactivo de fase aguda, tal sustancia también puede servir de marcador de inflamación.

La estabilidad de un trombo arterial depende del equilibrio entre los factores fibrinolíticos, como plasmina, y los inhibidores del sistema fibrinolítico, como inhibidor del activador de plasminógeno (*plasminogen activator inhibitor*, PAI) 1. Sin embargo, no se ha demostrado que la concentración plasmática de activador del plasminógeno hístico y de PAI-1 añada información al perfil de lipídico para valorar el riesgo cardiovascular. La Lp(a) (cap. 350) quizá modula la fibrinólisis y aunque los individuos con Lp(a) elevado tienen un mayor riesgo coronario, la concentración de esta sustancia no pronostica el riesgo en la población general.

El ácido acetilsalicílico reduce los episodios coronarios en varios contextos. En el capítulo 237 se describe el tratamiento de la cardiopatía isquémica estable con ácido acetilsalicílico. En el capítulo 238 se revisan las recomendaciones del tratamiento de los síndromes coronarios agudos con ácido acetilsalicílico y en el capítulo 364 se describe la función del ácido acetilsalicílico en la prevención de los episodios isquémicos recurrentes. En la prevención primaria, los resultados de los estudios clínicos muestran que las dosis reducidas de ácido acetilsalicílico (de 81 mg una vez al día o 325 mg cada tercer día) disminuyen el riesgo de padecer el primer infarto del miocardio en varones. El reciente *Women's Health Study* (WHS) indicó que el consumo de 100 mg de ácido acetilsalicílico cada 48 h disminuía 17% la frecuencia de accidentes vasculares cerebrales, pero no evitó el infarto del miocardio en mujeres. Las directrices actuales de la *American Heart Association* (AHA) recomiendan consumir ácido acetilsalicílico en bajas dosis (75 a 160 mg/día), en el caso de mujeres con elevado riesgo cardiovascular (≥20% de riesgo decenal), en el caso de varones con un riesgo decenal de CHD de 10% o mayor, y en el caso de individuos que toleren ácido acetilsalicílico y que tienen enfermedad cardiovascular establecida pero sin contraindicaciones.

Homocisteína. Es muy extensa la bibliografía que indica cierta relación entre la hiperhomocisteinemia y los episodios coronarios. De hecho, varias mutaciones en las enzimas que participan en el acúmulo de homocisteína se correlacionan con trombosis y, en algunos estudios, con riesgo coronario. Los estudios prospectivos no han demostrado que la hiperhomocisteinemia desempeñe una función importante en la estratificación del riesgo coronario y tampoco existen resultados de estudios clínicos que demuestren que las acciones para reducir la concentración de homocisteína disminuyan los episodios coronarios. El enriquecimiento de los alimentos con ácido fólico para reducir los defectos del tubo neural ha reducido la concentración de homocisteína en la población general. La concentración de homocisteína se mide únicamente en individuos con ateroesclerosis cuando son jóvenes o cuando ésta es desproporcionada y la finalidad es establecer los factores de riesgo. Los médicos que aconsejan la ingestión de complementos a base de ácido fólico deberán tomar en cuenta que este tratamiento puede enmascarar la anemia perniciosa.

Inflamación. Cada vez hay más información clínica de que los indicadores de inflamación se correlacionan con el riesgo coronario. Por ejemplo, las variaciones en la concentración plasmática de proteína C reactiva (CRP), calculada por medio de un análisis altamente sensible, pronostica de manera prospectiva el riesgo de infarto de miocardio. Asimismo, la concentración de CRP se correlaciona con el desenlace de los pacientes con síndromes coronarios agudos. A diferencia de otros factores de riesgo, la CRP añade información de pronóstico a la que se deriva de los factores de riesgo establecidos, como los que se consideran en la puntuación de Framingham (fig. 235-4). La elevación del reactivo de la fase aguda, CRP, refleja en ocasiones únicamente una inflamación sin intervenir directamente en un problema coronario.

Las elevaciones de los reactivos de la fase aguda como fibrinógeno o CRP quizá reflejen la carga ateroesclerótica global, inflamación extravascular o ambas, que provocan la ateroesclerosis o sus complicaciones. En pacientes con riesgo de episodios coronarios probablemente ambos factores contribuyen a la elevación de los indicadores inflamatorios. El tejido adiposo visceral libera citocinas proinflamatorias que estimulan la producción de CRP y podrían constituir un estímulo extravascular importante para el mayor nivel de marcadores inflamatorios en obesos y en personas con sobrepeso. Por tal razón, los niveles de CRP aumentan con el índice de masa corporal (*body mass index*, BMI) y la disminución ponderal aminora los niveles de CRP. Los agentes infecciosos también podrían generar estímulos inflamatorios vinculados con el riesgo cardiovascular. Sin embargo, los resultados de investigaciones clínicas recientes, aleatorizadas y con suficiente peso, no corroboran el uso de los antibióticos para disminuir el peligro de coronariopatía.

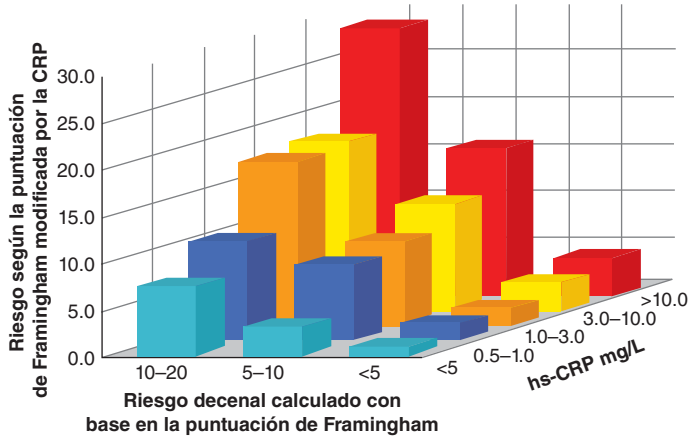

FIGURA 235-4. La utilidad de conocer el nivel de proteína C reactiva (CRP) se suma al valor predictivo de la puntuación de Framingham. hs-CRP, medición de CRP de alta sensibilidad (*high sensitivity measurement CRP*). *(Con autorización de PM Ridker et al: Circulation 109:2818, 2004.)*

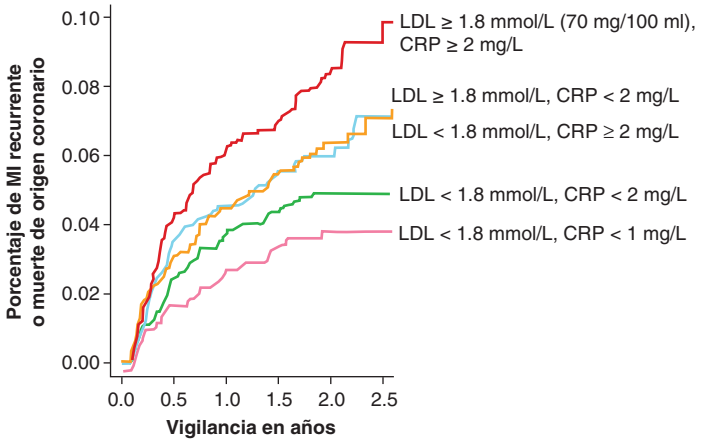

FIGURA 235-5. Pruebas de que las acciones que disminuyen el nivel de LDL y también las antiinflamatorias contribuyen a los beneficios con la administración de estatínicos en supervivientes del síndrome coronario agudo. Consúltese el texto. hs-CRP, medición de alta sensibilidad de la proteína C reactiva (CRP); MI, infarto del miocardio (*myocardial infarction*). *(Con autorización de PM Ridker et al: N Engl J Med 352-20, 2005.)*

Pruebas desconcertantes sugieren que la terapia lipolipemiante disminuye problemas coronarios agudos en parte al aplacar los aspectos inflamatorios de la patogenia de la ateroesclerosis. El análisis preespecificado de *Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy* (PROVE-IT) realizado en personas estabilizadas después de síndromes coronarios agudos, indicó que las participantes que alcanzaron niveles de LDL y CRP por debajo de la mediana tuvieron un número menor de problemas cardiovasculares recurrentes que quienes estuvieron por debajo de dicho límite, solamente uno de los tres puntos (fig. 235-5). Los individuos con LDL y CRP por arriba de la mediana fueron los que peor evolución tuvieron. El efecto antiinflamatorio de los estatínicos al parecer es independiente de la disminución de LDL, porque las dos variables mencionadas casi no guardaron relación en sujetos individuales en múltiples estudios clínicos.

Modificación del estilo de vida. La prevención de la ateroesclerosis constituye un reto a largo plazo para cualquier profesionista sanitario y para las políticas de salud pública. Tanto los médicos como las organizaciones dedicadas a la asistencia sanitaria deben esforzarse para ayudar a los pacientes a mejorar su perfil de factores de riesgo mucho antes de que la enfermedad ateroesclerótica se manifieste. La acumulación actual de riesgo cardiovascular en jóvenes en algunos grupos minoritarios, constituye un problema particularmente deprimente desde la perspectiva de salud pública.

El plan asistencial para todos los pacientes que acuden al internista debe incluir medidas destinadas a valorar y reducir al mínimo el riesgo cardiovascular. Los médicos deben aconsejar a los pacientes sobre riesgos sanitarios como el hábito de fumar, y proporcionarles ayuda para abandonarlo. De igual forma, deben aconsejar a todos los pacientes sobre los hábitos dietéticos y de ejercicio prudentes para mantener el peso corporal ideal. Los *National Institutes of Health* y la AHA han recomendado que como mínimo se realicen 30 min de actividad física moderada o intensa todos los días. La obesidad, especialmente la del modelo masculino con acumulación de grasa centrípeta o visceral, contribuye a los elementos del síndrome metabólico (cuadro 235-3). Los médicos deben incitar a sus pacientes para que asuman la responsabilidad de cambiar las conductas relacionadas con los factores de riesgo modificables del desarrollo de ateroesclerosis prematura. El asesoramiento concienzudo e información a los pacientes podrían evitar la necesidad de establecer medidas farmacológicas encaminadas a reducir el riesgo coronario.

Aspectos de la evaluación de riesgos. El médico a veces se siente perplejo ante el número cada vez mayor de marcadores de riesgo coronario. Entre los que se miden en sangre periférica está el tamaño de las fracciones de las partículas de LDL y las concentraciones de homocisteína, Lp(a), fibrinógeno, CRP;

PAI-1, mieloperoxidasa y fosfolipasa A_2 vinculada con lipoproteína, entre otros. En términos generales, los datos de los estudios especializados aportan poca información que la que genera el interrogatorio y la exploración física cuidadosos, en combinación con la cuantificación del perfil de lipoproteínas plasmáticas y la glucemia en ayunas. La medición de CRP de gran sensibilidad pudiera ser la excepción, porque es un método que tiene buenos fundamentos para la predicción de riesgos, es fácil practicarlo y constituye una medición estandarizada; es interesante la estabilidad relativa en sujetos con el paso del tiempo y, de mayor importancia, está la posibilidad de que aporte mayores datos sobre riesgos indicados por mediciones corrientes, como los componentes de la puntuación de riesgos de Framingham (fig. 235-4). Ante la utilidad de medición de alta sensibilidad de CRP para predecir muy diversos resultados importantes en la esfera cardiovascular, el estudio hemático sencillo que se mencionó pudiera ser útil en lo futuro para orientar el tratamiento, particularmente en la fase de prevención primaria. Sin embargo, los consultores actualmente recomiendan el empleo de esta prueba sólo en personas que tienen un riesgo intermedio de sufrir un problema de CHD agudo (10 a 20%, riesgo decenal). Están en marcha estudios en seres humanos que someterán a prueba la hipótesis de que los niveles de CRP orientarán el tratamiento. Los resultados como los de los estudios PROVE-IT (fig. 235-5) sugieren que la CRP pudiera constituir un destino válido del tratamiento, planteamiento que obliga a emprender nuevas investigaciones antes de adoptarlo en forma general.

Han surgido preocupaciones semejantes en cuanto al empleo de estimaciones radiográficas especializadas, de la calcificación de arterias coronarias y la aparición rápida de angiogramas por tomografía computadorizada (*computed tomography angiography*, CTA) de las coronarias. La información acumulada señala que la cantidad de calcio evaluada por dichas técnicas como rayo electrónico (CT) guarda relación con su riesgo coronario; sin embargo, no se ha corroborado que las estimaciones mencionadas del contenido de calcio de una arteria coronaria sean útiles y que sirvan como orientación en el tratamiento, particularmente en personas asintomáticas. Con el multidetector CTA se obtienen imágenes visualmente interesantes de arterias coronarias epicárdicas, pero se necesita una validación rigurosa como marcador de riesgo cardiovascular u orientación del tratamiento. El empleo inapropiado de dichas modalidades imagenológicas estimularía la práctica excesiva de métodos diagnósticos y terapéuticos invasores. La aplicación óptima de las modalidades comentadas como métodos de tamizaje todavía necesita de un periodo de prueba de que su beneficio clínico es producto de su aplicación.

Los progresos en la genética humana han sido muy promisorios para la predicción de riesgo y la individualización de la terapia cardiovascular. Muchos señalamientos han identificado polimorfismos de un solo nucleótido en genes candidatos como elementos de predicción de riesgo cardiovascular. Hasta la fecha, los resultados de validar los marcadores genéticos de riesgo y la reactividad farmacológica en múltiples poblaciones han sido desalentadores. El advenimiento de tecnología que permite procedimientos de cribado del ancho de un genoma que son rápidos y baratos y la generación de instrumentos bioinformáticos potentes, debe ser el punto de partida para aplicar análisis de haplotipo y para la identificación no viciada de riesgos y genotipos en reacción a tratamientos en el futuro.

EL RETO DE LA APLICACIÓN: CAMBIO DE CONDUCTA DEL MÉDICO Y EL PACIENTE

A pesar de que la tasa de mortalidad coronaria ajustada para la edad está disminuyendo, la mortalidad cardiovascular sigue aumentando por el envejecimiento de la población general. La tendencia hacia una mayor ateroesclerosis es muy pronunciada. Los retos para convertir la evidencia actual en hechos prácticos son enormes. Se debe aprender la manera de ayudar a los individuos a que adopten un estilo de vida saludable y aprendan a utilizar las herramientas farmacológicas poderosas y crecientes de la forma más económica y eficaz. Algunos de los obstáculos para instaurar la prevención y tratamiento de la ateroesclerosis basados en la evidencia actual son la economía, educación, conciencia de los médicos y adherencia de los pacientes a los esquemas recomendados. Algunos de los objetivos en el campo del tratamiento de la ateroesclerosis incluirán la aplicación de los conocimientos actuales sobre el manejo de los factores de riesgo y, cuando sea apropiado, la farmacoterapia.

LECTURAS ADICIONALES

Baigent C et al: Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: Prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. Lancet 366:1267, 2005

Berliner JA, Watson AD: A role for oxidized phospholipids in atherosclerosis. N Engl J Med 353:9, 2005

Grodstein F et al: Hormone therapy and coronary artery disease: The role of time since menopause and age at hormone initiation. J Women's Health 15:35, 2006

Grundy SM et al: Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. Circulation 110:227, 2004

——— et al: Diagnosis and management of the metabolic syndrome: An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement. Circulation 112:2735, 2005

Libby P: The vascular endothelium and atherosclerosis, in *The Hand-book of Experimental Pharmacology*, S Moncada, EA Higgs (eds), Berlin-Heidelberg, Springer-Verlag, 2006

———, Ridker PM: Inflammation and atherothrombosis: From population biology and bench research to clinical practice. J Am Coll Cardiol 48(9 Suppl):A33–46, 2006

———, Theroux P: Pathophysiology of coronary artery disease. Circulation 111:3481, 2005

Miller DT et al: Atherosclerosis: The path from genomics to therapeutics. J Am Coll Cardiol 49:1589, 2007

236 Síndrome metabólico

Robert H. Eckel

El síndrome metabólico (síndrome X o de resistencia a la insulina) incluye un cúmulo de anormalidades metabólicas que incrementan el riesgo de enfermedad cardiovascular (*cardiovascular disease*, CVD) y de diabetes mellitus (DM). Los criterios para calificarlo han evolucionado desde la definición original hecha en 1998 por la Organización Mundial de la Salud y ello traduce el número cada vez mayor de evidencias clínicas y de análisis hechos en conferencias de consenso y por organizaciones profesionales. Los signos principales del síndrome incluyen obesidad central, hipertrigliceridemia, disminución del colesterol de lipoproteínas de alta densidad (*high-density lipoprotein*, HDL), hiperglucemia e hipertensión **(cuadro 236-1)**.

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

La prevalencia del síndrome metabólico varía de una nación a otra y ello refleja en parte la edad y la composición étnica de las poblaciones estudiadas, y de los criterios diagnósticos aplicados. En términos generales, la prevalencia de dicho síndrome aumenta con el envejecimiento. La prevalencia mayor registrada a nivel mundial corresponde a los indígenas estadounidenses y en ellos, en promedio, 60% de las mujeres de 45 a 49 años y 45% de los varones de la misma categoría de edad, cumplen con los criterios del *National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel III* (NCEP:ATPIII). En Estados Unidos, el síndrome metabólico es menos frecuente en afroestadounidenses varones, pero más frecuente en mujeres mexicoestadounidenses. Con base en los datos del *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) III, la prevalencia del síndrome metabólico ajustada según las edades en Estados Unidos es de 34% para los varones y 35% para las mujeres. En Francia, la cohorte de 30 a 64 años de edad presenta una prevalencia <10% para cada sexo, si bien 17.5% están afectados entre los 60 y 64 años. La industrialización creciente a nivel mundial se acompaña de cifras cada vez mayores de obesidad, que según cálculos, aumenta extraordinariamente la prevalencia del síndrome metabólico, en particular cuando la población envejece. Además, la prevalencia y la intensidad cada vez mayores de la obesidad en niños constituyen signos preliminares del síndrome metabólico en poblaciones más jóvenes.

La distribución por frecuencia de los cinco componentes del síndrome en la población estadounidense (NHANES III) se resume en la **figura 236-1**. La mayor circunferencia abdominal predomina en mujeres, en tanto que son más frecuentes en varones los niveles de triglicéridos >150 mg/100 ml en ayunas, y la hipertensión arterial.

FACTORES DE RIESGO

Sobrepeso/obesidad. En los comienzos del siglo XX se planteó la primera descripción del síndrome metabólico, pero la epidemia mundial de sobrepeso/obesidad ha sido el elemento que impulsó la identificación más reciente del

CUADRO 236-1 CRITERIOS DE NCEP: ATPIII DE 2001 Y DE IDF EN CUANTO AL SÍNDROME METABÓLICO

NCEP:ATPIII 2001	Criterios de IDF en cuanto a adiposidad central[a]		
Tres de los elementos siguientes, o más:	**Circunferencia abdominal**		
	Varones	**Mujeres**	**Etnias**
Obesidad central (abdominal): circunferencia abdominal >102 cm (varones), >88 cm (mujeres)	≥94 cm	≥80 cm	Europeas, africanas subsaharianas, Oriente y Cercano Oriente
Hipertrigliceridemia: nivel de triglicéridos ≥150 mg/100 ml o fármacos específicos	≥90 cm	≥80 cm	Sudeste asiático, chinos y etnias de América del Sur y del Centro
Menor nivel de colesterol de la HDL: <40 mg/100 ml y <50 mg/100 ml, respectivamente, o fármaco específico	≥85 cm	≥90 cm	Japoneses
Hipertensión: presión arterial ≥130 mm de tensión sistólica o ≥85 mm de tensión diastólica o fármaco específico	**Dos o más de los factores siguientes:**		
Glucosa plasmática en el ayuno ≥100 mg/100 ml o fármaco específico o diabetes de tipo 2 diagnosticada previamente	Triglicéridos en el ayuno >150 mg/100 ml o fármaco específico		
	Colesterol de las HDL <40 mg/100 ml y <50 mg/100 ml en varones y mujeres, respectivamente, o fármaco específico		
	Presión arterial >130 para la sistólica o >85 mm para la diastólica o diagnóstico previo o fármaco específico		
	Glucosa plasmática en el ayuno ≥100 mg/100 ml o diabetes de tipo 2 diagnosticada previamente		

[a] En el análisis presente se utilizaron las siguientes cifras límites de circunferencia abdominal: varones de raza blanca ≥94 cm; varones afroestadounidenses, ≥94 cm; varones mexicoestadounidenses ≥90 cm; mujeres de raza blanca ≥80 cm; mujeres afroestadounidenses ≥80 cm; mujeres mexicoestadounidenses, ≥80 cm. En el caso de participantes del rubro denominado "otra raza-multirracial" se utilizaron cifras límite alguna vez basadas en puntos de corte europeos (≥94 cm respecto a varones y ≥80 cm para mujeres), y alguna vez basadas en puntos de corte del sur de Asia (≥90 cm para varones y ≥80 cm para mujeres). En el caso de participantes calificados como "otras etnias de extracción hispánica" se utilizaron las cifras límite de IDF en cuanto a etnias de América del Sur y del Centro.

Abreviaturas: NCEP:ATPIII, *National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel III;* IDF, *International Diabetes Foundation*; HDL, lipoproteína de alta densidad.

síndrome. La adiposidad abdominal (central) es el signo patognomónico del síndrome y traduce el hecho de que la prevalencia del mismo depende de la relación íntima entre la circunferencia abdominal y la mayor adiposidad. Sin embargo, a pesar de la importancia de la obesidad, algunas personas con peso normal también pueden mostrar resistencia a la insulina y tener el síndrome.

Vida sedentaria. La inactividad física es un factor predisponente de enfermedades cardiovasculares y de la mortalidad que conllevan. Muchos componentes del síndrome se vinculan con la vida sedentaria, como serían el incremento del tejido adiposo (predominantemente abdominal); la disminución del nivel de colesterol HDL y una tendencia a la hipertrigliceridemia, la mayor presión arterial y la hiperglucemia en personas genéticamente susceptibles. En comparación con personas que miraron la televisión o los videos o utilizaron su computadora por menos de 1 h al día, las que realizaron las actividades mencionadas por más de 4 h diarias tuvieron un riesgo dos veces mayor de presentar el síndrome metabólico.

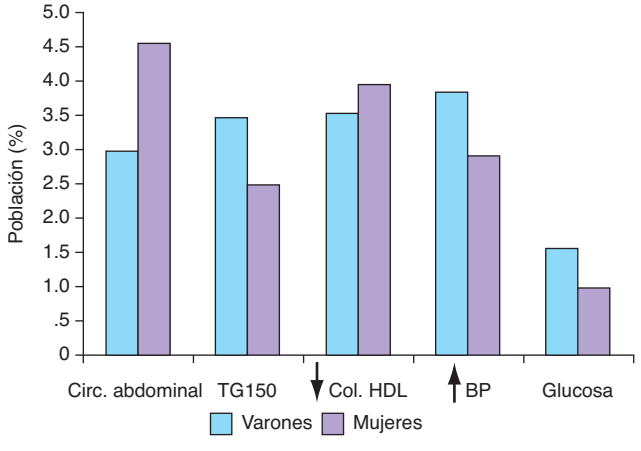

FIGURA 236-1. Prevalencia de los componentes del síndrome metabólico según datos del NHANES III. NHANES, *National Health and Nutrition Examination Survey*; TG, triglicérido; HDL, lipoproteínas de alta densidad; BP, presión arterial (*blood pressure*); Col. *HDL*, colesterol (*cholesterol*) de las HDL. (*Con autorización de ES Ford et al: JAMA 287:356, 2002.*)

Envejecimiento. El síndrome en cuestión afecta a 44% de la población estadounidense mayor de 50 años. Un porcentaje mayor de mujeres con más de 50 años tienen el síndrome, en comparación con los varones. En muchas poblaciones a nivel mundial, se observa la dependencia que la prevalencia del síndrome tiene de la edad.

Diabetes mellitus. La DM está incluida en las definiciones del síndrome metabólico tanto de NCEP como de la *International Diabetes Foundation* (IDF). Se ha estimado que la mayoría de los pacientes (en promedio, 75%) con diabetes de tipo 2 o con intolerancia a la glucosa (*impaired glucose tolerance*, IGT) tienen dicho síndrome. La presencia de esta entidad en las poblaciones mencionadas depende de una mayor prevalencia de CVD, en comparación con personas con diabetes de tipo 2 o IGT, sin el síndrome.

Cardiopatía coronaria. La prevalencia aproximada del síndrome metabólico en personas con cardiopatía coronaria (*coronary heart disease*, CHD) es de 50%, y la prevalencia con dicha cardiopatía en su forma precoz es de 37% (personas de 45 años o menores), particularmente en mujeres. Con la rehabilitación cardiaca adecuada y los cambios en el modo de vida (p. ej., nutrición, actividad física, disminución ponderal y en algunos casos el uso de fármacos), es posible disminuir la prevalencia del síndrome.

Lipodistrofia. Los trastornos lipodistróficos, en términos generales, se vinculan con el síndrome metabólico. Las formas genética (p. ej., la lipodistrofia congénita de Berardinelli-Seip, la lipodistrofia parcial familiar de Dunnigan) y adquirida (p. ej., la vinculada con virus de VIH en personas tratadas con antirretrovíricos de alta eficacia) pueden originar enorme resistencia a la insulina y a muchos de los componentes del síndrome metabólico.

CAUSAS

Resistencia a la insulina. La hipótesis más aceptada y unificadora para describir los aspectos fisiopatológicos del síndrome incluye la resistencia a la insulina, causada por un defecto no totalmente esclarecido en la acción de dicha hormona (cap. 338). El comienzo de la resistencia mencionada es antecedido de hiperinsulinemia posprandial, seguido de hiperinsulinemia en el ayuno y por último hiperglucemia.

Un elemento temprano e importante que contribuye a la aparición de la resistencia a la insulina es la abundancia de ácidos grasos circulantes (fig. 236-2). Los ácidos grasos libres (*free fatty acids*, FFA) unidos a la albúmina plasmática provienen predominantemente de las reservas de triglicéridos de tejido adiposo y son liberados por la lipasa hormonosensible. Los ácidos grasos también son producidos por medio de lipólisis de lipoproteínas con abundantes triglicéridos en tejidos, por acción de la lipasa de lipoproteína (*lipoprotein lipase*, LPL). La insulina media la acción antilipolítica y la estimulación de LPL en tejido adiposo. Como aspecto destacable, la inhibición de la lipólisis en el tejido adiposo constituye la vía más sensible de la acción de la hormona. De este modo, al surgir resistencia a la insulina, el incremento de la lipólisis genera más ácidos grasos y ello a su vez disminuye el efecto antilipolítico de la insulina. El exceso de ácidos grasos incrementa la disponibilidad del sustrato y genera resistencia a la insulina al modificar las señales ulteriores. Los ácidos grasos disminuyen la captación de glucosa mediada por insulina y se acumulan en la forma de triglicéridos en músculos de fibra estriada y miocardio, en tanto que en el hígado aumenta la producción de glucosa y la acumulación de triglicéridos.

La hipótesis de la agresión oxidativa (estrés) permite contar con una teoría unificadora del envejecimiento y la predisposición al síndrome metabólico. En investigaciones hechas en sujetos insulinorresistentes obesos o con diabetes de tipo 2, en los hijos de pacientes de diabetes de tipo 2 y en los ancianos, se identificó un defecto en la fosforilación oxidativa de mitocondria que permitió la acumulación de triglicéridos y moléculas lípidas similares en el músculo. La acumulación de lípidos en el músculo se vinculó con la resistencia a la insulina.

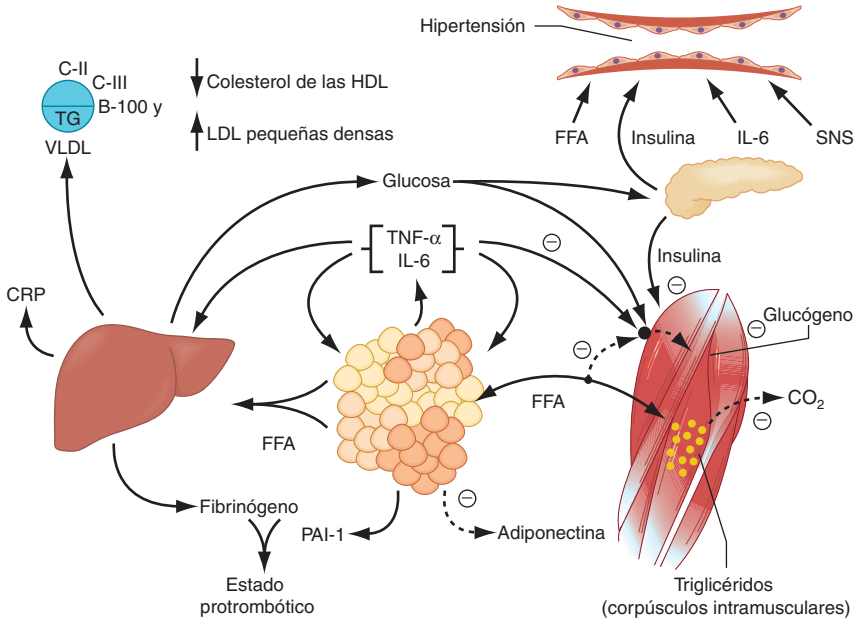

FIGURA 236-2. Fisiopatología del síndrome metabólico. Los ácidos grasos libres (FFA) son liberados abundantemente a partir de la masa total de tejido adiposo. En el hígado, la presencia de dichos ácidos hace que aumente la producción de glucosa, triglicéridos y se secreten lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). Las anormalidades concomitantes en los lípidos/lipoproteínas incluyen disminución del colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) y un incremento en el nivel de lipoproteínas de baja densidad (LDL). Los FFA también disminuyen la sensibilidad a la insulina en los músculos al inhibir la captación de glucosa mediada por dicha hormona. Otros defectos coexistentes comprenden disminución en el fraccionamiento de glucosa para formar glucógeno y una mayor acumulación de lípidos en triglicéridos (TG). Los incrementos en la glucosa circulante y en cierta medida, de FFA, hacen que aumente la secreción de insulina por el páncreas y con ello surge hiperinsulinemia; esta última puede hacer que se intensifique la reabsorción de sodio y también aumente la actividad del sistema nervioso simpático (SNS) y contribuya a la hipertensión y que aumenten los niveles de FFA circulantes. El estado proinflamatorio se sobreañade y contribuye a la resistencia a la insulina generada por el exceso de los FFA. La mayor secreción de interleucina 6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α) generado por adipocitos y macrófagos derivados de monocitos intensifican la resistencia a la insulina y a lipólisis de los depósitos de triglicéridos en tejido adiposo, se transforma en FFA circulante. IL-6 y otras citocinas también intensifican la producción de glucosa por el hígado, la producción de VLDL por dicha glándula y la resistencia a la insulina en los músculos. Las citocinas y los FFA también aumentan la producción de fibrinógeno por el hígado y la producción de inhibidor del activador de plasminógeno 1 (*plasminogen activator inhibitor 1*, PAI-1) por adipocitos, todo lo cual origina un estado protrombótico. Los niveles mayores de citocinas circulantes también estimulan la producción de proteína C reactiva por el hígado (CRP). La menor producción de la adiponectina, una citocina antiinflamatoria y sensibilizante a la insulina, también es parte del síndrome metabólico. *(Con autorización de Eckel et al. y de Elsevier.)*

Incremento de la circunferencia abdominal. En el síndrome metabólico la circunferencia abdominal es un componente importante de los criterios diagnósticos recientes y aplicados a menudo. Sin embargo, la medición de tal circunferencia no permite diferenciar con certeza entre una gran cintura por incremento en el tejido adiposo subcutáneo, y la grasa visceral; tal diferenciación obliga a utilizar tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) o imágenes por resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI). Al aumentar el tejido adiposo en vísceras, los FFA provenientes de tal tejido se canalizan al hígado. Por otra parte, el incremento en la grasa subcutánea abdominal hace que se liberen productos de lipólisis a la circulación general y se eviten efectos más directos en el metabolismo del hígado. Los aumentos relativos en el tejido adiposo visceral en comparación con el subcutáneo, con aumento de la circunferencia abdominal en asiáticos e hindúes asiáticos, pudiera explicar la prevalencia mayor del síndrome en tales poblaciones, en comparación con varones afroestadounidenses en quienes predomina la grasa subcutánea. Es posible también que la grasa visceral constituya un marcador de FFA posprandiales excesivos en la obesidad, aunque no el origen de tales ácidos grasos.

Dislipidemia. (Consultar también el cap. 350.) En términos generales, la llegada de FFA al hígado se acompaña de una mayor producción de lipoproteínas de muy baja densidad (*very low density lipoproteins*, VLDL) con abundantes triglicéridos y que contienen apoB. La participación de la insulina en tal proceso es compleja, pero la *hipertrigliceridemia* es un marcador excelente del cuadro de resistencia a la insulina.

La otra perturbación de lipoproteínas importantes en el síndrome metabólico es la *disminución del nivel de colesterol de las HDL*; tal disminución es consecuencia de cambios en la composición y el metabolismo de HDL. En presencia de hipertrigliceridemia, la disminución del contenido de colesterol de las HDL es consecuencia de un menor contenido de éster de colesterol del centro lipoproteínico, en combinación con alteraciones mediadas por la proteína de transferencia de dicho éster en triglicéridos, de tal manera que las partículas se tornan pequeñas y densas. Dicho cambio en la composición de lipoproteínas también origina una mayor eliminación de HDL desde la circulación. Las relaciones de tales cambios de HDL con la resistencia a la insulina posiblemente sean indirectas, y surjan concertadamente con las modificaciones en el metabolismo de lipoproteínas ricas en triglicéridos.

Además de HDL, se modifica la composición de las lipoproteínas de baja densidad (*low-density lipoproteins*, LDL). Cuando el nivel de triglicéridos séricos en el ayuno es mayor de 2.0 mM (en promedio, 180 mg/100 ml) casi siempre predominan las lipoproteínas de baja densidad densas pequeñas. Dichas lipoproteínas de baja densidad pequeñas, según expertos, son más aterógenas. Pueden ser tóxicas para el endotelio y transitar a través de la membrana basal de dicha capa y adherirse a los glucosaminoglucanos. También muestran una mayor susceptibilidad a la oxidación y a ligarse selectivamente a receptores antioxidantes que están en los macrófagos derivados de monocitos. Las personas con un incremento en el nivel de las partículas de LDL densas pequeñas e hipertrigliceridemia también tienen un mayor contenido de colesterol de las subfracciones VLDL1 y VLDL2; esta partícula de VLDL relativamente rica en colesterol también puede contribuir al riesgo aterógeno en individuos con el síndrome metabólico.

Intolerancia a la glucosa. (Véase también el cap. 338.) Los defectos en la acción de la insulina hacen que disminuya la supresión de la producción de glucosa por parte del hígado y el riñón y haya una menor captación y metabolismo de dicho carbohidrato en tejidos sensibles a la insulina como el músculo y la grasa corporal. La relación entre el trastorno de la glucosa en ayunas (*impaired fasting glucose*, IFG) o de la tolerancia a dicho carbohidrato (IGT) y la resistencia a la insulina ha sido un hecho perfectamente corroborado en estudios en seres humanos, primates y roedores. Para compensar los defectos en la acción de la insulina, es necesario modificar la secreción, la eliminación (o ambos fenómenos) de la hormona, para lograr la euglucemia sostenida. Por último, si es ineficaz dicho mecanismo compensador, por defectos en la secreción de insulina, el resultado sería una "progresión" partiendo de IFG, IGT o ambas, hasta llegar a la diabetes mellitus.

Hipertensión. Es un hecho confirmado la relación entre la resistencia a la insulina y la hipertensión. Como aspecto paradójico, en situaciones normales fisiológicas la insulina es un vasodilatador que ejerce efectos secundarios en la reabsorción de sodio por el riñón. A pesar de todo, en el marco de la resistencia a ella, se pierde su efecto vasodilatador, pero se conserva el efecto renal en la reabsorción de sodio. Este último fenómeno aumenta en sujetos de raza blanca con el síndrome metabólico, pero no en africanos ni en asiáticos. La insulina también intensifica la actividad del sistema nervioso simpático, efecto que también puede conservarse dentro del marco de la resistencia a ella. Por último, la resistencia a la insulina se caracteriza por los trastornos y disminución específicos de vías en las señales de 3-cinasa de fosfatidilinositol. En el endotelio ello puede originar un desequilibrio entre la producción de óxido nítrico y la secreción de endotelina 1, de tal forma que disminuya la corriente sanguínea. Los mecanismos anteriores son simplemente preliminares y provocadores, pero cuando se evalúa la acción de la insulina con base en los niveles de la hormona en el ayuno o por la llamada Evaluación de Modelo de Homeostasia (*Homeostasis Model Assessment*, HOMA), la resistencia a dicha hormona contribuye en muy poca medida a la mayor prevalencia de la hipertensión en el síndrome metabólico.

Citocinas proinflamatorias. Los incrementos en las citocinas proinflamatorias, que incluyen interleucina (IL) 1, IL-6, IL-18, resistina, factor de necrosis

tumoral (*tumor necrosis factor*, TNF) alfa y proteína C reactiva (*C-reactive protein*, CRP), reflejan su producción excesiva en la mayor masa de tejido adiposo (fig. 236-2). Los macrófagos provenientes de tejido adiposo pudieran ser las fuentes primarias de citocinas proinflamatorias a nivel local, y en la circulación general. Sin embargo, en tales citocinas no se conoce con certeza la fracción de la resistencia insulínica causada por los efectos paracrinos en comparación con los endocrinos.

Adiponectina. La sustancia en cuestión es una citocina antiinflamatoria producida exclusivamente por adipocitos. Ella intensifica la sensibilidad a la insulina e inhibe muchas etapas del proceso inflamatorio. En el hígado, la adiponectina inhibe la expresión de las enzimas gluconeogénicas y el índice de producción de glucosa. En los músculos, la adiponectina intensifica el transporte de glucosa y también la oxidación de ácidos grasos en parte por activación de la cinasa de monofosfato de adenosina (*adenosine monophosphate*, AMP). El nivel de adiponectina disminuye en el síndrome metabólico. No se ha dilucidado la contribución relativa que hace la deficiencia de adiponectina (en comparación con la abundancia excesiva de citocinas proinflamatorias) en el síndrome mencionado.

CUADRO CLÍNICO

Síntomas y signos. En forma típica, el síndrome metabólico no se acompaña de síntomas. En la exploración física puede haber mayor circunferencia abdominal y aumento del nivel de la presión arterial. La presencia de uno o ambos signos debe alertar al clínico a buscar otras anormalidades bioquímicas que pueden vincularse con el síndrome comentado. Con menor frecuencia, en la exploración se identifica lipoatrofia o acantosis nigricans. Los signos físicos mencionados acompañan típicamente a la resistencia intensa a la insulina, razón por la cual cabe esperar que surjan otros componentes del síndrome comentado.

Enfermedades coexistentes • ***ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES.*** El riesgo relativo de que surjan CVD de comienzo reciente en sujetos con el síndrome metabólico en caso de no haber diabetes, es de 1.5 a tres veces, en promedio. En el estudio de seguimiento durante ocho años de varones y mujeres en la etapa media de la vida en el *Framingham Offspring Study* (FOS), el riesgo de origen poblacional (atribuible) de que los pacientes con el síndrome metabólico terminaran por mostrar CVD fue de 34% en varones y de 16% en mujeres. En la misma investigación, la presencia del síndrome metabólico y la diabetes anticiparon la aparición de accidentes vasculares cerebrales isquémicos, con un mayor peligro para pacientes del síndrome, que los que tenían la diabetes sola (19 en comparación con 7%), particularmente en mujeres (27 en comparación con 5%). Las personas con el síndrome también están más expuestas a vasculopatías periféricas.

DIABETES DE TIPO 2. En forma global, el riesgo de que surja diabetes tipo 2 en individuos con el síndrome metabólico aumenta tres a cinco veces. En el seguimiento del estudio FOS durante ocho años, en varones y mujeres en etapa intermedia de la vida, el riesgo de presentar diabetes de tipo 2 atribuible a la población fue de 62% en varones y 47% en mujeres.

Otros trastornos coexistentes. Además de los signos específicos que integran el síndrome metabólico, la resistencia a la insulina se acompaña de otras alteraciones en esa esfera. Incluyen incrementos en el nivel de apoB y C III, ácido úrico, factores protrombóticos (fibrinógeno, inhibidor del activador de plasminógeno 1), viscosidad sérica, dimetilarginina asimétrica, homocisteína, número de leucocitos y citocinas proinflamatorias, CRP, microalbuminuria, esteatosis hepática no alcohólica (*nonalcoholic fatty liver disease*, NAFLD), esteatohepatitis no alcohólica (*nonalcoholic steatohepatitis*, NASH), ambas entidades juntas, síndrome de ovario poliquístico (*polycystic ovarian syndrome*, PCOS) y apnea obstructiva del sueño (*obstructive sleep apnea*, OSA).

ESTEATOSIS HEPÁTICA NO ALCOHÓLICA. (Véase también el cap. 303.) La esteatosis hepática es relativamente frecuente. Sin embargo, en la NASH, coexisten la acumulación de triglicéridos y la inflamación. La NASH afecta a 2 a 3% de la población estadounidense y de otros países del mundo occidental. Al incrementarse la prevalencia de sobrepeso/obesidad y del síndrome metabólico, la NASH se ha tornado una de las causas más frecuentes de hepatopatía terminal y carcinoma hepatocelular.

HIPERURICEMIA. (Véase también el cap. 353.) La hiperuricemia traduce defectos en la acción de la insulina en la reabsorción de ácido úrico por parte de túbulos renales, en tanto que el incremento de la dimetilarginina asimétrica, inhibidor endógeno de la sintasa de óxido nítrico, se vincula con la disfunción endotelial. La microalbuminuria también puede ser causada por alteraciones en la fisiopatología endotelial en un estado de resistencia a la insulina.

SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO. (Véase también el cap. 341.) El síndrome en cuestión (PCOS) acompaña muy frecuentemente al síndrome metabólico y su prevalencia va de 40 a 50%. Las mujeres con PCOS tienen una posibilidad dos a cuatro veces mayor de presentar el síndrome, en comparación con aquellas sin el ovario poliquístico.

APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO. (Véase también el cap. 28.) La apnea mencionada suele acompañar a la obesidad, la hipertensión, el incremento de las citocinas circulantes, a IGT y la resistencia a la insulina. Ante las asociaciones mencionadas no cabe la sorpresa de que surja a menudo el síndrome metabólico. Aún más, cuando se comparan los biomarcadores de resistencia a la insulina entre individuos con OSA y testigos de igual peso, la resistencia a dicha hormona es más grave en pacientes con OSA. El tratamiento a base de presión positiva continua de vías respiratorias (*continuous positive airway pressure*, CPAP) en personas con OSA mejora la sensibilidad a la insulina.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del síndrome metabólico se basa en el cumplimiento de los criterios incluidos en el cuadro 236-1 y para ello se utilizan medios clínicos directos y estudios de laboratorio. Los criterios de NCEP:ATPIII y de la IDF son similares, y por ello cabe utilizar cualquiera de los dos. El interrogatorio y los antecedentes personales deben incluir una evaluación de los síntomas en busca de OSA en todos los pacientes y PCOS en premenopáusicas. Los antecedentes familiares serán útiles para identificar y evaluar el riesgo de CVD y DM. La medición de la presión arterial y de la circunferencia abdominal aporta datos necesarios para el diagnóstico.

Estudios de laboratorio. Se necesita medir los lípidos y la glucosa en ayuno para saber si existe síndrome metabólico. Es importante individualizar a cada enfermo la medición de otros biomarcadores vinculados con la resistencia a la insulina. Los estudios en cuestión incluirían mediciones de apoB, CRP de alta sensibilidad, fibrinógeno, ácido úrico, microalbuminuria y estudios de función hepática. Se realizará un estudio del sueño si existen síntomas de OSA. Si se sospecha PCOS con base en signos clínicos y la anovulación, también se medirán los niveles de testosterona, hormona luteinizante y hormona foliculoestimulante.

Rx SÍNDROME METABÓLICO

MODO DE VIDA. (véase también el cap. 75.) La obesidad es el elemento básico en el síndrome metabólico y por ello la estrategia primaria contra él sería disminuir de peso. Si se logra tal medida, la mejoría en la sensibilidad a la insulina suele acompañarse de modificaciones favorables en muchos componentes del síndrome. En términos generales, las recomendaciones para lograr tal objetivo incluyen una combinación de restricción de la ingesta calórica, mayor actividad física y modificación de comportamiento. En lo que toca a la disminución ponderal, el componente más importante es la restricción calórica, en tanto que para que no se recupere el peso perdido, asume importancia el incremento de la actividad física. Algunos datos (no todos), sugieren que la combinación de ejercicio y restricción calórica puede lograr una pérdida ponderal relativamente mayor desde los depósitos viscerales. La tendencia a recuperar peso después de haberlo perdido satisfactoriamente destaca la necesidad de cambios conductuales permanentes.

Dieta. Antes de emprender una dieta de adelgazamiento es importante destacar que se necesita mucho tiempo para que el paciente logre una disminución uniforme de la masa grasa; por consiguiente, la corrección es a muy largo plazo. Sabemos que en promedio 3 500 kilocalorías equivalen a 454 g de grasa y por ello una restricción diaria de aproximadamente 500 kcal, culmina en una disminución ponderal de la misma cantidad (454 g) por semana. La dieta con restricción de carbohidratos en forma típica logra pérdida ponderal rápida e inicial. Sin embargo, después de un año, el grado de adelgazamiento o disminución ponderal por lo común no cambió. Por todo lo comentado, el cumplimiento de una dieta es más importante que la propia dieta. Aún más, han surgido dudas y preocupación en cuanto a dietas con abundantes grasas saturadas, particularmente en personas en peligro de mostrar CVD. Por tal motivo, hay que recalcar al paciente que para obtener el máximo beneficio a la salud se necesita una dieta de buena calidad, es decir, con abundancia de frutas, verduras, cereales integrales, carne y pescado sin grasa.

Actividad física. Antes de recomendar al paciente de síndrome metabólico cierta actividad física, es importante asegurar que tal incremento no originará riesgo alguno.

Algunos sujetos con alto riesgo deben ser sometidos a una evaluación cardiovascular formal antes de emprender un programa de ejercicio. En el caso del participante inactivo, habrá que instar al incremento gradual de la actividad física para así mejorar el cumplimiento y evitar lesiones. El aumento de la actividad física puede originar disminución pequeña de peso, pero se necesitan para lograr tal objetivo 60 a 90 min de actividad diaria. Incluso si el adulto con sobrepeso u obeso no puede alcanzar tal nivel de actividad, obtendrá notable beneficio en su salud si practica todos los días como mínimo 30 min de actividad moderada. El valor calórico de los 30 min de diversas actividades se puede conocer en *http://www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=3040364*. Como aspecto destacable, diversas actividades diarias como la jardinería, las caminatas y labores de limpieza doméstica necesitan gasto calórico moderado; por tal razón no se definirá la actividad física solamente en términos de ejercicio formal como serían trote, natación o tenis.

Obesidad. (Véase también el cap. 75.) En algunas personas con el síndrome metabólico, las opciones terapéuticas deben ir más allá de la intervención en el modo de vida. Los fármacos para adelgazamiento se dividen en dos clases: anorexígenos e inhibidores de la absorción. Entre los primeros, aprobados en Estados Unidos por la *Food and Drug Administration* están fentermina (sólo para emplear durante tres meses como máximo) y sibutramina. El orlistat inhibe la absorción de grasa alrededor de 30%, y es moderadamente eficaz en comparación con el placebo (adelgazamiento de 5%, en promedio). Se ha demostrado que el orlistat disminuye la incidencia de diabetes de tipo 2, efecto evidente en particular en individuos con IGT basal.

La cirugía bariátrica constituye una posibilidad en individuos con el síndrome metabólico cuyo índice de masa corporal (*body mass index*, BMI) es mayor de 40 kg/m^2 o mayor de 35 kg/m^2 con otros cuadros patológicos coexistentes. La derivación gástrica permite una disminución impresionante de peso y mejoría en los componentes del síndrome metabólico. Sin embargo, hasta la fecha no se ha identificado algún beneficio en la supervivencia.

COLESTEROL DE LAS LDL. (Véase también el cap. 350.) La base teórica para que el conjunto de expertos de NCEP:ATP III estableciera criterios para definir el síndrome metabólico en la identificación y disminución del riesgo de enfermedades cardiovasculares, fue rebasar el solo elemento del colesterol de las LDL. La suposición operativa sostenida por el grupo de trabajo fue que los objetivos respecto al colesterol de las LDL ya se habían alcanzado, y las pruebas cada vez más numerosas reforzaban la idea de una disminución lineal en los problemas de CVD con la disminución progresiva del colesterol mencionado. En el caso de individuos con el síndrome metabólico y diabetes, es necesario que el colesterol de las LDL disminuya a menos de 100 mg/100 ml y quizá todavía más en aquellos con el antecedente de problemas cardiovasculares. En el caso de individuos con el síndrome metabólico pero sin diabetes, la puntuación de riesgo Framingham puede anticipar un riesgo decenal de CVD que rebase 20%. En dichos sujetos también habría que disminuir el colesterol de las LDL a menos de 100 mg/100 ml. Sin embargo, con un riesgo decenal menor de 20%, el objetivo buscado respecto al nivel de colesterol de las LDL sería menor de 130 mg/100 mililitros.

Es importante cumplir en forma intensiva dietas con restricción de grasas saturadas (<7% de las calorías), grasas trans (la menor cantidad posible) y colesterol (menos de 200 mg/día). Si las cifras de colesterol de las LDL rebasan la cifra buscada se necesitará intervención farmacológica. Los fármacos de primera línea en estos casos son las estatinas (inhibidores de la reductasa de hidroximetilglutaril-coenzima A [HMG-CoA]) con los cuales el nivel del colesterol de las LDL disminuye 20 a 60%. Como aspecto destacable, cada vez que se duplica la dosis de las estatinas, solamente disminuirá en promedio 6% adicional el colesterol mencionado. Los efectos adversos son raros y comprenden el incremento del nivel de transaminasas hepáticas, miopatía o ambos trastornos. El ezetimibe es tolerado satisfactoriamente (inhibidor de la absorción de colesterol) y ocuparía el segundo lugar como fármaco seleccionado. En forma típica, disminuye 15 a 20% el nivel de colesterol de las LDL. Los secuestradores de ácidos biliares como son la colestiramina y el colestipol son más eficaces que el ezetimibe, pero deben utilizarse con cautela en individuos con el síndrome metabólico, porque a menudo incrementan el nivel de triglicéridos. En términos generales, será mejor no administrar los secuestradores cuando el nivel de los triglicéridos en el ayuno excede de 200 mg/100 ml. Entre sus efectos adversos están síntomas de vías gastrointestinales (sabor desagradable, timpanismo, eructos, estreñimiento e irritación anal). El ácido nicotínico tiene una mínima capacidad de disminuir el nivel de colesterol de las LDL (<20%). Los fibratos son más útiles para disminuir el colesterol de las LDL cuando dichas sustancias y los no triglicéridos muestran incremento. El fenofibrato puede ser más eficaz que el gemfibrozilo en el grupo de pacientes mencionados.

TRIGLICÉRIDOS. El NCEP:ATPIII ha dirigido su atención al colesterol no HDL más que a los triglicéridos. Sin embargo, recomienda que la cifra de triglicéridos en ayuno sea <150 mg/100 ml. En términos generales, los cambios observados en los triglicéridos en el ayuno dependen del grado de adelgazamiento logrado. Se necesitaría disminución ponderal mayor de 10% para que disminuyan los triglicéridos recién mencionados.

Los fibratos (gemfibrozilo o fenofibrato) son los fármacos más indicados para disminuir el nivel de triglicéridos en ayuno y con ello se logra en forma típica una disminución de 35 a 50%. La administración concomitante de medicamentos metabolizados por el sistema de 3A4 del citocromo P450 (incluidas algunas estatinas) agrava notablemente el peligro de miopatía. En tales casos, sería preferible el fenofibrato al gemfibrozilo. En *Veterans Affairs HDL Intervention Trial* (VA-HIT), se administró gemfibrozilo a varones con CHD diagnosticada y niveles de colesterol de las HDL menores de 40 mg/100 ml. Los varones con hiperinsulinemia, diabetes o ambos trastornos, mostraron un beneficio predominante en la frecuencia de problemas coronarios agudos y en la mortalidad; muchos de ellos en retrospectiva habían tenido el síndrome metabólico. Como aspecto destacable, el grado de disminución de los triglicéridos en VA-HIT no fue un elemento que anticipara beneficio alguno. Los niveles de colesterol de LDL no cambiaron, pero sí hubo una disminución en el número de partículas de LDL relacionadas con el beneficio. Se han realizado otros estudios clínicos, pero no han aportado pruebas claras de que los fibratos disminuyen el riesgo de CVD como consecuencia de la disminución del nivel de triglicéridos.

Otros productos que disminuyen los triglicéridos son las estatinas, el ácido nicotínico y dosis grandes de ácidos grasos omega 3. Si se selecciona una estatina para la finalidad comentada, la dosis debe ser alta en el caso de las estatinas "menos potentes" (lovastatina, pravastatina, fluvastatina) o intermedia en el de las "más potentes" (simvastatina, atorvastatina, rosuvastatina). El efecto del ácido nicotínico en los triglicéridos en el ayuno depende de la dosis y es menor que el de los fibratos (aproximadamente 20 a 40%). En personas con el síndrome metabólico y diabetes, el ácido nicotínico puede hacer que aumente el nivel de glucosa en el ayuno. Los preparados con ácidos grasos omega 3 que incluyen dosis altas de ácido docosahexaenoico y eicosapentaenoico (alrededor de 3.0 a 4.5 g/día) disminuyen en promedio 40% el nivel de triglicéridos en el ayuno. No se han detectado interacciones con fibratos ni con estatinas, y la principal reacción adversa es el eructo con un regusto a pescado; lo anterior se puede bloquear parcialmente si se ingiere dicho nutracéutico después de congelación. No se han publicado datos de investigaciones de ácido nicotínico o de ácidos grasos omega 3 en altas dosis en pacientes con el síndrome metabólico.

COLESTEROL DE LAS HDL. Además del adelgazamiento, son muy pocos los compuestos que modifican lípidos, que incrementen el nivel del colesterol de las HDL. En este sentido tienen muy poco efecto (5 a 10%) estatinas, fibratos y secuestradores de ácidos biliares, y no ejercen efecto alguno en dicha forma de colesterol, ezetimibe o los ácidos grasos omega 3. El ácido nicotínico es el único producto con la acción predecible de incremento de colesterol de las HDL. La respuesta depende de la dosis y puede aumentar el nivel de dicha sustancia 30%, aproximadamente, por arriba de la cifra basal. Son pocas las pruebas de que el aumento del nivel de HDL ejerza beneficio alguno en problemas agudos de CVD, independientemente de la disminución del colesterol de LDL, en particular en personas con el síndrome metabólico.

PRESIÓN ARTERIAL. (Véase también el cap. 242.) Se ha definido con precisión la relación directa entre la presión arterial y la mortalidad por todas las causas, incluidos sujetos con hipertensión (>140/90), en comparación con la prehipertensión (>120/80 pero <140/90), y en comparación con sujetos con normotensión (<120/80). En personas con el síndrome metabólico pero sin diabetes, el primer antihipertensivo más indicado por lo común será un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (*angiotensin converting enzyme*, ACE) o un bloqueador del receptor de angiotensina II, dado que los dos tipos de fármacos al parecer disminuyen la incidencia de diabetes de tipo 2. En todas las personas con hipertensión, hay que insistir en el consumo de una dieta hiposódica con abundantes frutas y verduras y consumo de productos lácteos semidescremados. La medición seriada de la presión arterial en el hogar puede ser útil para conservar un control satisfactorio de dicho parámetro.

ALTERACIÓN DE LA GLUCEMIA EN EL AYUNO. (Véase también el cap. 338.) En individuos con el síndrome metabólico y diabetes de tipo 2, el control glucémico intensivo puede modificar de manera favorable los niveles de triglicéridos en el ayuno, colesterol de las HDL o ambas sustancias. En individuos con IFG en quienes no se ha diagnosticado diabetes, se ha demostrado que las intervenciones en el modo de vida que incluyan disminución ponderal, restricción de grasas en los alimentos y una mayor actividad física, disminuyen la incidencia de diabetes de tipo 2. También se ha observado que la metformina disminuye la incidencia de diabetes, aunque dicho efecto fue menor que el observado con las modificaciones en el modo de vida.

RESISTENCIA A LA INSULINA (Véase también el cap. 338.) Algunos tipos de fármacos [biguanidas, tiazolidinedionas (TZD)] mejoran la sensibilidad a la insulina. Si la resistencia a dicha hormona constituye el mecanismo fisiopatológico primario del síndrome metabólico, fármacos representativos de tal categoría deberían disminuir su prevalencia. La metformina y las TZD intensifican la acción de la insulina en el hígado y suprimen la producción endógena de glucosa. Las TZD, pero no la metformina, también mejoran la captación de glucosa mediada por insulina en tejido muscular y el adiposo. Se ha observado beneficio de los dos fármacos en individuos con NAFLD y PCOS, y han disminuido los marcadores de la inflamación del nivel de LDL densas pequeñas. En términos generales, los efectos beneficiosos de las TZD son mayores que con la metformina.

LECTURAS ADICIONALES

Alberti KG et al: The IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome—a new worldwide definition. Lancet 366:1059, 2005

Eckel RH et al: The metabolic syndrome. Lancet 365:1415, 2005

Expert Panel on Detection Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 285:2486, 2001

Ford ES: Prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation among adults in the U.S. Diabetes Care 28:2745, 2005

Grundy SM et al: Diagnosis and management of the metabolic syndrome. An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific statement. Circulation 112:2735, 2005

———: Metabolic syndrome: Connecting and reconciling cardiovascular and diabetes worlds. J Am Coll Cardiol 47(6):1093, 2006

Kahn R et al: The metabolic syndrome: Time for a critical appraisal. Joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care 28:2289, 2005

237 Cardiopatía isquémica

Elliot M. Antman, Andrew P. Selwyn, Eugene Braunwald, Joseph Loscalzo

La *cardiopatía isquémica* (*ischemic heart disease*, IHD) es un trastorno en que parte del miocardio recibe una cantidad insuficiente de sangre y oxígeno; surge de manera específica cuando hay un desequilibrio entre el aporte de oxígeno y la necesidad de él por dicha capa muscular. La causa más frecuente de isquemia del miocardio es el ataque ateroesclerótico de una arteria epicárdica coronaria (o arterias) que baste para disminuir en una región la circulación sanguínea al miocardio y ocasionar una perfusión insuficiente de esa capa por parte de la arteria coronaria afectada.

EPIDEMIOLOGÍA

La cardiopatía isquémica causa más muertes y discapacidad y tiene un costo monetario mayor que cualquier otra enfermedad en los países desarrollados. Es la enfermedad más común, grave, crónica y peligrosa en Estados Unidos, donde 13 millones de personas la padecen, más de seis millones sufren de angina de pecho y más de siete millones han padecido un infarto de miocardio (*myocardial infarction*, MI). La cardiopatía isquémica guarda relación cercana con la alimentación a base de abundantes grasas y carbohidratos, el tabaquismo y la vida sedentaria (cap. 235). En Estados Unidos y Europa occidental está aumentando entre los pobres, pero no entre los ricos (quienes han adoptado un estilo de vida más saludable), en tanto que la prevención primaria ha retrasado esta enfermedad hasta etapas posteriores de la vida en todos los grupos socioeconómicos.

La obesidad, la resistencia insulínica y la diabetes mellitus tipo 2 están aumentando y constituyen factores de riesgo importantes para la cardiopatía isquémica. Ante la creciente urbanización en los países en desarrollo, ha aumentado con rapidez la prevalencia de factores de riesgo de IHD en dichas regiones, al grado que el mayor número de casos de este tipo de cardiopatías aparece ahora en los países con poblaciones de bajos y medianos ingresos. Los subgrupos de población que al parecer son afectados en particular son los varones de países del sudeste asiático, en particular la India. Ante el pronóstico de incrementos sustanciales de la cardiopatía isquémica en todo el mundo, es probable que se transforme en la causa más frecuente de fallecimientos a ese nivel para el año 2020.

FISIOPATOLOGÍA

Como elemento básico para el conocimiento de la fisiopatología de la isquemia del miocardio está el concepto de aporte y necesidad de oxígeno de dicha capa. En situaciones normales, en cualquier nivel de necesidad de oxígeno, el miocardio recibirá sangre en que abunde dicho gas para evitar la deficiencia de perfusión de los miocitos y la aparición de isquemia e infarto. Los factores determinantes de la necesidad de oxigeno por parte del miocardio (MVO_2) son la frecuencia cardiaca y la contractilidad del miocardio, así como la tensión parietal en ella. Para que el aporte de oxígeno sea suficiente se requiere que la capacidad oxífora de la sangre sea satisfactoria (lo que depende del nivel de oxígeno inspirado, la función pulmonar y la concentración y la función de hemoglobina), así como de un nivel adecuado de flujo coronario. La sangre fluye por las arterias coronarias gracias a un mecanismo fásico y la mayor parte de la corriente se produce durante las diástoles. En promedio, 75% de la resistencia coronaria total al flujo tiene lugar en tres grupos de arterias: 1) las grandes arterias epicárdicas (resistencia 1 = R_1); 2) los vasos prearteriolares (R_2), y 3) los capilares arteriolares e intramiocárdicos (R_3). Si no hay notables obstrucciones ateroescleróticas que limiten la corriente, R_1 será insignificante, en tanto que el elemento determinante de la resistencia se desplazará a R_2 y R_3.

La circulación coronaria normal es dominada y controlada por las necesidades de oxígeno del miocardio. Éstas se satisfacen por la capacidad del lecho vascular coronario de variar en forma considerable su resistencia vascular coronaria (y por consiguiente el flujo sanguíneo), mientras el miocardio extrae un porcentaje alto y relativamente fijo del oxígeno. En condiciones normales, las arteriolas de resistencia intramiocárdicas poseen una inmensa capacidad de dilatación (decremento de R_2 y R_3). Por ejemplo, el ejercicio y el estrés emocional cambian las necesidades de oxígeno, las cuales afectan la resistencia vascular coronaria y de esta forma regulan el aporte de oxígeno y sustratos al miocardio (*regulación metabólica*). Estos mismos vasos también se adaptan a alteraciones fisiológicas de la presión arterial con la finalidad de mantener el flujo coronario en niveles apropiados a las necesidades del miocardio (*autoregulación*).

Al reducir la luz de las coronarias, la ateroesclerosis limita el incremento correspondiente de la perfusión cuando aumenta la demanda, como sucede durante el ejercicio o la excitación. Cuando esta obstrucción luminal es pronunciada, disminuye la perfusión del miocardio en estado basal. El flujo coronario también puede verse limitado por trombos, espasmos (véase el cap. 238) y, pocas veces, por émbolos coronarios o por el estrechamiento de los orificios coronarios causado por aortitis sifilítica. Las anomalías congénitas, como el origen anómalo de la coronaria descendente anterior izquierda en la arteria pulmonar, pueden asimismo ocasionar isquemia e infarto en la lactancia, pero son causas muy raras en el adulto.

También puede haber isquemia miocárdica cuando aumenta en exceso la demanda de oxígeno y cuando la circulación coronaria es limitada, como ocurre en la hipertrofia ventricular izquierda (*left ventricular*, LV) grave por estenosis aórtica. Este último cuadro puede manifestarse en un inicio como angina casi idéntica a la causada por ateroesclerosis coronaria, y en gran medida se debe a la isquemia subendocárdica (cap. 230). Cuando disminuye la capacidad oxífora de la sangre, como sucede en los casos de anemia o en presencia de carboxihemoglobina, muy pocas veces origina isquemia miocárdica por sí misma, aunque en ocasiones reduce el umbral isquémico en pacientes con obstrucción coronaria moderada.

A menudo coexisten dos o más causas de isquemia, como una mayor demanda de oxígeno por hipertrofia ventricular izquierda secundaria a hipertensión y reducción del aporte de oxígeno secundaria a ateroesclerosis coronaria y anemia. La constricción anormal o la imposibilidad que muestran los vasos de resistencia coronaria de dilatarse en forma normal también originan isquemia. Cuando surge angina se conoce al trastorno como *angina microvascular*.

ATEROESCLEROSIS CORONARIA

Las coronarias epicárdicas constituyen el sitio principal de la ateroesclerosis. Los principales factores de riesgo de ateroesclerosis [cifras altas de lipoproteína de baja densidad (*low-density lipoprotein*, LDL) en plasma, cifras reducidas de lipoproteína de alta densidad (*high-density lipoprotein*, HDL) en plasma, tabaquismo, hipertensión y diabetes mellitus (cap. 235)] alteran las funciones normales del endotelio vascular. Dichas funciones incluyen el control local del tono vascular, la conservación de una superficie antitrombótica y la disminución de la adherencia y la diapédesis de las células de inflamación. Si se pierden estas defensas, la contracción, la formación luminal de coágulos y la interacción con los monocitos y las plaquetas de la sangre serán anormales. La

interacción con monocitos a la larga origina acumulación en la capa subíntima de grasa, células de músculo liso, fibroblastos y matriz intercelular (esto es, placas ateroescleróticas), que aparecen a una velocidad irregular en distintos segmentos del árbol coronario epicárdico y con el tiempo ocasionan reducción segmentaria del área transversal.

Se observa también que las placas ateroescleróticas aparecen de preferencia en sitios de mayor turbulencia en el flujo coronario, como las ramificaciones en las arterias epicárdicas. Si la estenosis disminuye a la mitad el diámetro de una arteria epicárdica, se limitará la capacidad de aumentar el flujo para cubrir la mayor necesidad de oxígeno por el miocardio. Cuando el diámetro se reduce cerca de 80%, la circulación en reposo llega a disminuir; si se reduce aún más el orificio estenosado puede disminuir el flujo coronario de manera notable y originar isquemia miocárdica.

La estenosis ateroesclerótica segmentaria de las arterias epicárdicas se debe muy a menudo a la formación de una placa, cuya zona que la separa del flujo sanguíneo puede romperse o mostrar erosión. Una vez que el contenido de la placa queda expuesto a la sangre se inician dos alteraciones importantes e interrelacionadas: 1) la activación y la agregación de las plaquetas y 2) la activación de la cascada de coagulación, con lo cual se depositan cordones de fibrina. El trombo, compuesto de agregados plaquetarios y cordones de fibrina, atrapa los eritrocitos y reduce el flujo coronario, lo cual hace que surjan manifestaciones clínicas de isquemia del miocardio.

La localización de la obstrucción influye en la cantidad de miocardio que sufre isquemia y determina así la gravedad de las manifestaciones clínicas. Por lo tanto, las obstrucciones importantes de los vasos como la coronaria principal izquierda o la porción proximal de la coronaria descendente izquierda anterior son en especial peligrosas. A menudo, la estenosis coronaria y la isquemia miocárdica se asocian al desarrollo de vasos colaterales, sobre todo cuando la estenosis se produce de manera gradual. Cuando están bien desarrollados, estos vasos colaterales pueden proporcionar un flujo sanguíneo suficiente para poder mantener la viabilidad del miocardio en reposo, pero no en situaciones de aumento de la demanda.

Con el agravamiento progresivo de la estenosis en la porción proximal de la arteria epicárdica se dilatan los vasos de resistencia distales (cuando tienen un funcionamiento normal) para aminorar la resistencia vascular y conservar el flujo coronario. En la estenosis proximal se desarrolla un gradiente de presión que disminuye la presión posestenótica. Cuando los vasos de resistencia están dilatados al máximo, el flujo miocárdico depende de la presión en la arteria coronaria distal a la obstrucción. En estas circunstancias, el incremento de la demanda miocárdica de oxígeno por la actividad física, el estrés emocional, taquicardia, o todos ellos, pueden precipitar una isquemia en la región perfundida por la arteria estenótica, que se manifiesta en términos clínicos por angina o electrocardiográficos por depresión del segmento ST. Las modificaciones del calibre de la arteria coronaria estenótica debidas a fenómenos vasomotores fisiológicos, pérdida del control endotelial de la dilatación (como sucede en la diabetes mellitus), espasmos patológicos (angina de Prinzmetal) o pequeños tapones plaquetarios pueden alterar también el delicado equilibrio entre el aporte y la necesidad de oxígeno, y desencadenar, en última instancia, una isquemia del miocardio.

EFECTOS DE LA ISQUEMIA

Durante los episodios de hipoperfusión causados por ateroesclerosis coronaria, la tensión miocárdica de oxígeno desciende y en ocasiones origina alteraciones transitorias de las funciones mecánica, bioquímica y eléctrica del miocardio. La ateroesclerosis coronaria es un proceso localizado que casi siempre causa una isquemia irregular. Las alteraciones regionales de la contractilidad del miocardio ocasionan acinesia segmentaria o, en casos graves, protuberancias (discinesia) que pueden reducir de manera considerable la eficacia de la función de bomba del músculo cardiaco.

El desarrollo brusco de la isquemia grave, como sucede en la oclusión completa o parcial, provoca la interrupción casi instantánea de la contracción y la relajación normales del músculo. La perfusión relativamente deficiente del subendocardio causa isquemia más intensa en esta porción de la pared (comparada con la región subepicárdica). La isquemia de grandes segmentos del ventrículo da lugar a insuficiencia ventricular izquierda transitoria y, si se afectan los músculos papilares, puede ocurrir insuficiencia mitral que complica el episodio. Cuando los episodios isquémicos son transitorios, pueden asociarse a angina de pecho, mientras que si son prolongados pueden ocasionar necrosis y cicatrización del miocardio, con o sin el cuadro clínico de infarto agudo de miocardio (cap. 239).

El fundamento de estas alteraciones mecánicas durante la isquemia consta de una gran variedad de anomalías en el metabolismo, el funcionamiento y la estructura de las células. El miocardio sano metaboliza ácidos grasos y glucosa para formar bióxido de carbono y agua. Durante la privación de oxígeno, no es posible oxidar ácidos grasos y la glucosa es degradada hasta producir lactato. El pH intracelular disminuye, al igual que los depósitos miocárdicos de fosfato de alta energía, por ejemplo, trifosfato de adenosina (*adenosine triphosphate*, ATP) y fosfato de creatina. El funcionamiento anormal de la membrana celular provoca salida de potasio y entrada de sodio en los miocitos, así como aumento del calcio citosólico. La gravedad y duración del desequilibrio entre el aporte y la demanda miocárdica de oxígeno define si el daño es reversible (20 min, o menos, de oclusión total en ausencia de colaterales) o permanente, con necrosis miocárdica posterior (>20 min).

La isquemia también ocasiona alteraciones electrocardiográficas (ECG) características, como anomalías de la repolarización, que se manifiestan por inversión de la onda T y, cuando es más grave, desplazamiento del segmento ST (cap. 221). Es posible que la inversión transitoria de la onda T refleje isquemia intramiocárdica que no es transmural; la depresión transitoria del segmento ST suele manifestar isquemia subendocárdica, y se piensa que la elevación del segmento mencionado es causada por isquemia transmural más intensa. Otra consecuencia importante de la isquemia miocárdica es la inestabilidad eléctrica, que puede causar taquicardia o fibrilación ventriculares (cap. 226). La mayoría de los pacientes que mueren en forma súbita por cardiopatía isquémica fallece a consecuencia de arritmias ventriculares malignas inducidas por la isquemia (cap. 267).

CARDIOPATÍA ISQUÉMICA ASINTOMÁTICA Y SINTOMÁTICA

Los estudios de necropsia de víctimas de accidentes y soldados fallecidos durante conflictos bélicos en países occidentales han revelado que la ateroesclerosis coronaria a menudo comienza a desarrollarse antes de los 20 años de edad y que puede ser incluso extensa en adultos que se encontraban asintomáticos. Las pruebas de esfuerzo efectuadas en individuos asintomáticos pueden mostrar signos de isquemia asintomática, es decir, cambios electrocardiográficos inducidos por el ejercicio, que no van acompañados de angina; la angiografía coronaria de estos pacientes a menudo revela placas y obstrucción de la arteria coronaria que no se había identificado antes (cap. 223). En las autopsias de individuos con obstrucción sin antecedentes ni manifestaciones clínicas de isquemia de miocardio a menudo se observan cicatrices macroscópicas de infarto en zonas irrigadas por arterias coronarias lesionadas, con o sin circulación colateral. Según los estudios de poblaciones, es posible que cerca de 25% de los pacientes que sobreviven a un infarto agudo de miocardio no reciban atención médica y estos enfermos tienen el mismo pronóstico grave que los que presentan el síndrome clásico (cap. 239). La muerte súbita, a veces no precedida de episodio clínico alguno, es una forma frecuente de presentación de cardiopatía isquémica (cap. 267).

Algunos individuos acuden con el médico por cardiomegalia e insuficiencia cardiaca secundarias a la lesión isquémica del miocardio del ventrículo izquierdo, que no produjo síntomas antes del desarrollo de la insuficiencia cardiaca; este proceso se denomina *miocardiopatía isquémica*. A diferencia de la fase asintomática de la cardiopatía isquémica, la fase sintomática se caracteriza por molestias torácicas causadas por angina o infarto agudo de miocardio (cap. 239). Una vez en la fase sintomática, el enfermo puede presentar un curso estable o progresivo, retroceder al estadio asintomático o morir en forma súbita.

ANGINA DE PECHO ESTABLE

Este síndrome clínico episódico se debe a isquemia miocárdica transitoria. Los varones constituyen alrededor de 70% de todos los pacientes con angina, y este porcentaje todavía se incrementa entre individuos menores de 50 años. **En el capítulo 13 se estudian varias enfermedades que ocasionan isquemia miocárdica y también otros muchos cuadros con los que puede confundirse.**

HISTORIA CLÍNICA

El paciente típico con angina es un varón mayor de 50 años de edad o una mujer mayor de 60 años que se queja de una molestia en el tórax, que por lo general describe como sensación de pesantez, opresión, compresión, asfixia o sofocación y rara vez como dolor franco. Cuando se le pide al paciente que ubique esta sensación se tocará el esternón, algunas veces con el puño, para indicar que la molestia es opresiva, central y subesternal (signo de Levine). La angina es casi siempre de naturaleza creciente-decreciente, con una duración característica de 2 a 5 min y algunas veces se irradia hacia alguno de los hombros y a ambos brazos, sobre todo hacia las superficies cubitales del antebrazo y la mano. Otras veces se origina o se irradia hacia la espalda, la región inter-

escapular, la base del cuello, la mandíbula, los dientes y el epigastrio. Rara vez se ubica debajo de la cicatriz umbilical o por arriba de la mandíbula. Un dato útil cuando se valora a la persona con dolor torácico es el hecho de que la molestia isquémica nacida del miocardio no se irradia a los músculos trapecios; tal perfil de irradiación es más típico de la pericarditis.

Aunque los episodios de angina surgen por lo general en condiciones de esfuerzo físico (p. ej., ejercicio, prisas o actividad sexual) o durante las emociones (p. ej., estrés, angustia, miedo o frustración) y se alivian con el reposo, también pueden producirse en reposo (cap. 238) y cuando el paciente está recostado (angina de decúbito). El enfermo puede despertarse por la noche con las típicas molestias torácicas y disnea. La angina nocturna puede ser causada por taquicardia episódica, disminución de la oxigenación como los cambios del patrón respiratorio durante el sueño, o por expansión del volumen sanguíneo intratorácico que tiene lugar con el decúbito y que provoca un aumento del tamaño cardiaco (volumen telediastólico), de la tensión parietal y de la necesidad miocárdica de oxígeno, lo que conduce a isquemia e insuficiencia ventricular izquierda transitoria.

El umbral para que aparezca la angina de pecho varía según la hora del día y el estado emocional. No obstante, muchos pacientes manifiestan un umbral fijo para la angina, que ocurre en forma predecible con cierto nivel de actividad, como subir dos tramos de escaleras a paso normal. En estos individuos la estenosis coronaria y el aporte miocárdico de oxígeno son fijos y la isquemia es precipitada cuando aumenta la demanda miocárdica de oxígeno; se dice que tienen *angina de esfuerzo estable*. En otros pacientes el umbral de la angina varía de manera considerable según el día. En ellos, para definir el patrón de la angina es importante tener en cuenta las variaciones en el aporte miocárdico de oxígeno, debidas tal vez a ciertos cambios en el tono vascular coronario. Algunos manifiestan síntomas al realizar un ejercicio leve por la mañana (durante una caminata corta o al rasurarse), y a medio día pueden realizar mucho más esfuerzo sin padecer síntomas. La angina también puede ser precipitada por otras tareas menos ordinarias, por una comida pesada, por el contacto con el frío o por una combinación de factores.

La angina de esfuerzo casi siempre desaparece con el reposo en un lapso de 1 a 5 min e incluso con mayor rapidez cuando el reposo se combina con nitroglicerina sublingual (véase más adelante en este capítulo). De hecho, el diagnóstico de angina es dudoso cuando la molestia no responde a la combinación de estas medidas. Una manera de expresar la gravedad de la angina es según la clasificación funcional de la *Canadian Cardiac Society* (cuadro 237-1). Su efecto en la capacidad funcional de la persona se describe por medio de la clasificación funcional de la *New York Heart Association* (NYHA) (cuadro 237-1).

El dolor agudo y migratorio o el dolor sordo y prolongado, localizados en la región submamaria izquierda, rara vez se deben a isquemia miocárdica. Sin embargo, la angina puede tener una localización atípica y no estar relacionada de manera estricta con factores desencadenantes. Además, estos síntomas pueden exacerbarse y remitir en días, semanas o meses, y su aparición puede ser estacional, con predominio en los meses de invierno en los climas templados. Los "equivalentes" anginosos son síntomas de isquemia miocárdica distintos de la angina, como disnea, náusea, fatiga y desmayos; son más frecuentes en ancianos y en diabéticos.

Para reconocer las características de un síndrome inestable más peligroso, como angina de reposo o angina que despierta al paciente del sueño, es importante realizar un interrogatorio sistemático. La ateroesclerosis coronaria a menudo se acompaña de ateroesclerosis en otras arterias, de manera que en el paciente con angina también se deben buscar arteriopatía periférica (claudicación intermitente, cap. 243), accidente vascular cerebral o isquemia transitoria (cap. 364), por medio del interrogatorio y la exploración física. Asimismo, es importante identificar los antecedentes familiares de cardiopatía isquémica precoz (en familiares masculinos de primer grado menores de 45 años de edad y familiares de sexo femenino menores de 55 años) y la presencia de diabetes mellitus, hiperlipidemia, hipertensión, tabaquismo y otros factores de riesgo coronario (cap. 235). El antecedente de angina de pecho típica establece el diagnóstico de cardiopatía isquémica hasta que se comprueba lo contrario. En pacientes con angina atípica (cap. 13) la presencia simultánea de edad avanzada, sexo masculino, edad posmenopáusica y algunos factores de riesgo de ateroesclerosis aumentan la probabilidad de arteriopatía coronaria grave.

CUADRO 237-1 CLASIFICACIÓN DE LAS ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

Clase	Clasificación funcional de la *New York Heart Association (NYHA)*	Clasificación funcional de la *Canadian Cardiovascular Society*
I	Los pacientes tienen una cardiopatía pero *no padecen* consecuencias que *limiten* su actividad física. La actividad física habitual no origina fatiga excesiva, palpitaciones, disnea ni dolor anginoso.	La actividad física habitual, como caminar o subir escaleras, *no causa angina*. La angina aparece con el ejercicio agotador, rápido o duradero, sea en el trabajo o en el esparcimiento.
II	Los enfermos tienen una cardiopatía que *impone una limitación leve* a su actividad física. Se sienten cómodos en el reposo. La actividad habitual no origina fatiga, palpitaciones, disnea o dolor anginoso.	*Limitación leve* de las actividades cotidianas. Incluye caminar o subir con rapidez las escaleras, ascender una colina, caminar o subir escaleras después de ingerir alimentos, en clima frío o con estrés emocional o sólo durante las horas que siguen al despertar matinal. Pueden caminar más de dos cuadras en terreno plano y ascender más de un tramo de escaleras con ritmo normal y en circunstancias normales.
III	Las personas tienen una cardiopatía que impone *limitaciones considerables* a la actividad física. Se sienten cómodas en el reposo. La actividad física habitual origina fatiga, palpitaciones, disnea o dolor anginoso.	*Limitación considerable* de las actividades físicas habituales. El sujeto sólo puede caminar una o dos cuadras en terreno plano y ascender más de un tramo de escaleras en circunstancias normales.
IV	Los pacientes tienen una cardiopatía que les *impide* realizar actividades físicas sin molestias. Incluso en el reposo pueden surgir síntomas de insuficiencia cardiaca o el síndrome anginoso. Si emprenden cualquier actividad física se intensifica la molestia.	*Imposibilidad* de realizar cualquier actividad física sin molestias; en el reposo puede aparecer el síndrome anginoso.

Fuente: con autorización de L Goldman et al: Circulation 64:1227, 1981.

EXPLORACIÓN FÍSICA

En los pacientes con angina estable la exploración física suele ser normal, pero en ocasiones revela datos de ateroesclerosis en otros sitios, como un aneurisma de la aorta abdominal, soplo carotídeo y pulso arterial reducido en las extremidades inferiores o bien de otros factores de riesgo de ateroesclerosis, como xantelasma y xantomas (cap. 235). La exploración del fondo de ojo revela reflejos luminosos acentuados y muescas arteriovenosas como pruebas de hipertensión. Otras veces se observan signos de anemia, problemas tiroideos y manchas de nicotina en los dedos por el tabaquismo. La palpación revela agrandamiento cardiaco y contracción anormal del impulso cardiaco (acinesia o discinesia ventricular izquierda).

La auscultación revela soplos arteriales, un tercer o cuarto ruido cardiaco y un soplo sistólico apical por insuficiencia mitral cuando la isquemia o un infarto previo han deteriorado la función de los músculos papilares. Estos signos de la auscultación se aprecian mejor con el paciente en decúbito lateral izquierdo. Es importante excluir la posibilidad de estenosis aórtica, insuficiencia aórtica (cap. 230), hipertensión pulmonar (cap. 244) y miocardiopatía hipertrófica (cap. 231), puesto que estas enfermedades pueden causar angina en ausencia de ateroesclerosis coronaria. El examen durante la crisis anginosa es útil, ya que la isquemia origina insuficiencia ventricular izquierda transitoria y aparecen un tercer o cuarto ruido cardiaco, una punta cardiaca discinética, insuficiencia mitral e incluso edema pulmonar. Es poco probable que la isquemia del miocardio ocasione manifestaciones como hiperestesia de la pared torácica, "localización" de la molestia por el simple apoyo de la yema en el tórax o reproducción del dolor con la palpación del tórax.

ESTUDIO DE LABORATORIO

Aunque el diagnóstico de cardiopatía isquémica puede establecerse por la historia clínica con bastante seguridad, en ocasiones es conveniente realizar una serie de pruebas de laboratorio sencillas. Hay que estudiar la orina para descartar diabetes mellitus y enfermedades renales (como la microalbuminuria), ya que ambas pueden acelerar la ateroesclerosis. De igual forma, el estudio de la sangre debe comprender la medición de lípidos (colesterol total, lipoproteínas de baja y alta densidad y triglicéridos), glucosa, creatinina, hematócrito y, si están indicadas por la exploración física, pruebas de función tiroidea. Es importante la radiografía de tórax, ya que puede demostrar las consecuencias de la cardiopatía isquémica, es decir, aumento de tamaño del corazón, aneurisma ventricular o signos de insuficiencia cardiaca. Estos signos apoyan el diagnós-

tico de enfermedad coronaria y son importantes en la valoración del grado de lesión cardiaca y de los efectos del tratamiento de insuficiencia cardiaca.

ELECTROCARDIOGRAMA

El ECG de 12 derivaciones en reposo es normal en casi 50% de los pacientes con angina de pecho típica, pero algunas veces aparecen signos de un infarto antiguo de miocardio (cap. 221). Ciertas anormalidades de la repolarización como cambios del segmento ST y la onda T, hipertrofia ventricular izquierda y alteraciones de la conducción intraventricular son sugestivas de cardiopatía isquémica, pero son inespecíficas puesto que también ocurren en caso de trastornos pericárdicos, miocárdicos y valvulares; en el primer caso son transitorios y aparecen con la angustia, cambios de la postura, ciertos fármacos y enfermedades del esófago. Los cambios dinámicos del segmento ST y la onda T que acompañan a los episodios anginosos y desaparecen después son más específicos.

PRUEBA DE ESFUERZO

Electrocardiográfica. La prueba más utilizada, tanto para el diagnóstico de la cardiopatía isquémica como para establecer su pronóstico, consiste en el registro electrocardiográfico de 12 derivaciones antes, durante y después del ejercicio, por lo general en una banda sin fin **(fig. 237-1)**. La prueba consiste en un aumento progresivo de la carga de trabajo externo **(cuadro 237-2)**, mientras se vigilan de forma continua el ECG, los síntomas y la presión arterial en el brazo. La prueba suele interrumpirse ante la aparición de los síntomas de molestias torácicas, disnea importante, mareos, fatiga o depresión del segmento ST superior a 0.2 mV (2 mm), disminución de la presión arterial sistólica superior a 10 mmHg o taquiarritmias ventriculares. La finalidad de esta prueba es descubrir cualquier limitación para realizar esfuerzos, identificar signos electrocardiográficos típicos de isquemia miocárdica y establecer su relación con el dolor torácico. La respuesta isquémica del segmento ST se define como una depresión plana del ST superior a 0.1 mV, por debajo de la línea basal (es decir, el segmento PR) que dura más de 0.08 s (fig. 237-1). No se consideran característicos de isquemia los cambios del segmento ST, consistentes en el ascenso o problemas de la unión, y no constituyen una prueba positiva. Aunque deben registrarse las alteraciones de la onda T, los trastornos de la conducción y las arritmias ventriculares que se desarrollan durante el ejercicio, no tienen valor diagnóstico. Las pruebas de esfuerzo negativas en las que no se alcanza la frecuencia cardiaca pretendida (85% de la máxima frecuencia cardiaca para la edad y sexo) se consideran no diagnósticas.

Cuando se interpreta el resultado de la prueba ECG de esfuerzo, hay que valorar en primer lugar la probabilidad de que el enfermo o la población examinados (es decir, probabilidad previa a la prueba) padezcan una enfermedad coronaria (*coronary artery disease*, CAD). En conjunto, el número de resultados falsos positivos o falsos negativos puede sumar la tercera parte del total. No obstante, un resultado positivo en la prueba de esfuerzo indica que la probabilidad de sufrir una enfermedad coronaria es de 98% si se trata de un varón mayor de 50 años con antecedentes de angina de pecho que experimenta molestias torácicas a lo largo de la prueba. Esta probabilidad decrece si el enfermo manifiesta dolor atípico o no padece dolor torácico alguno durante la prueba.

La incidencia de resultados falsos positivos aumenta de modo significativo en todo varón asintomático menor de 40 años o en una mujer premenopáusica sin factores de riesgo de ateroesclerosis prematura. De igual modo, aumenta

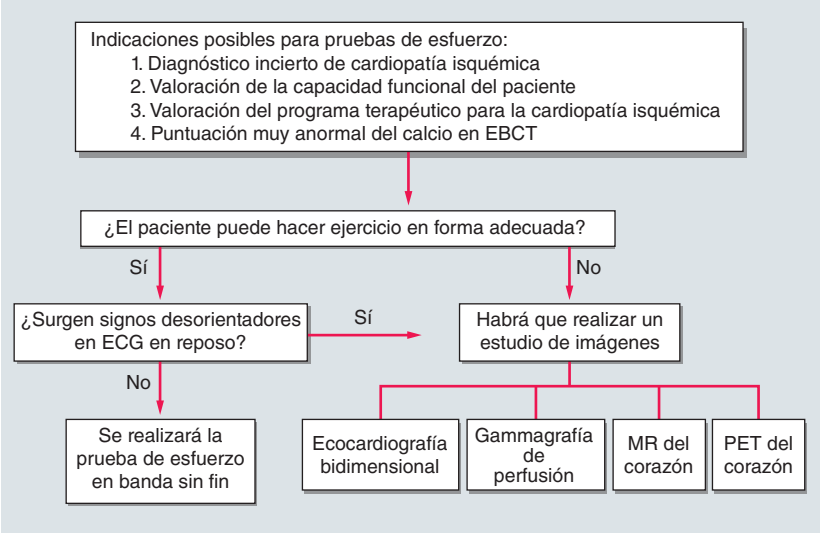

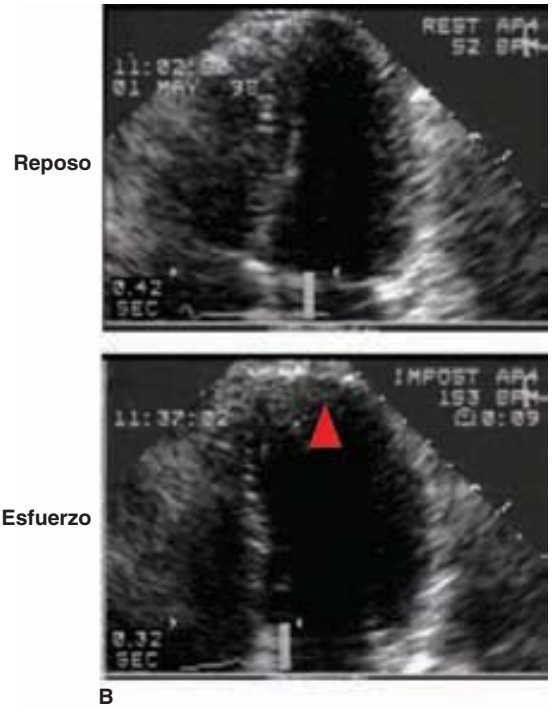

FIGURA 237-1. Evaluación del paciente con cardiopatía isquémica probable o confirmada. En el *esquema superior* se muestra un algoritmo para identificar a los pacientes que deben someterse a pruebas de esfuerzo y la ruta para decidir si es suficiente con la banda sin fin habitual con monitorización electrocardiográfica. Se necesita un estudio de imágenes especializado si la persona no está en condiciones de hacer ejercicio de manera adecuada (se administra un estímulo farmacológico) o si surgen rasgos desorientadores en el ECG de reposo (el ejercicio en banda sin fin limitado por los síntomas puede utilizarse para someter a tensión la circulación coronaria). En la *parte inferior de la figura* se incluyen ejemplos de los datos obtenidos con la monitorización electrocardiográfica y los estudios especializados de imágenes. IHD, cardiopatía isquémica, EBCT, tomografía computadorizada con haz electrónico; ECG; electrocardiograma; MR, resonancia magnética; PET, tomografía por emisión de positrones; ECHO, ecocardiografía (*echocardiography*); MIBI, isonitrito de metoxiisobutilo (*methoxyisobutyl isonitrite*); CMR, resonancia magnética del corazón. ***A.*** Trazo en la derivación V_4 en reposo (*trazo superior*) y después de 4½ min de ejercicio (*trazo inferior*). Se advierte una depresión horizontal del segmento ST de 3 mm (0.3 mV) lo cual indica un resultado positivo respecto de isquemia. *[Con autorización de BR Chaitman, en E Braunwald et al (eds): Heart Disease, 6th ed. Philadelphia, Saunders, 2001.]* ***B.*** Trotador ávido de 45 años que comenzó a experimentar la clásica compresión retroesternal, en quien se practicó una ecografía de esfuerzo. Durante el ejercicio la frecuencia cardiaca aumentó de 52 a 153 latidos por minuto (lpm). En esa fase hubo dilatación de la cámara ventricular izquierda y apareció acinesia o discinesia en las porciones septal y apical (*flecha roja*). Los datos indican sin duda una estenosis significativa que limita el flujo en la arteria descendente anterior izquierda en su porción proximal, lo cual se confirmó con una angiografía coronaria. *[Con autorización de SD Solomon, en E. Braunwald et al (eds): Primary Cardiology, 2d ed. Philadelphia, Saunders, 2003.]*

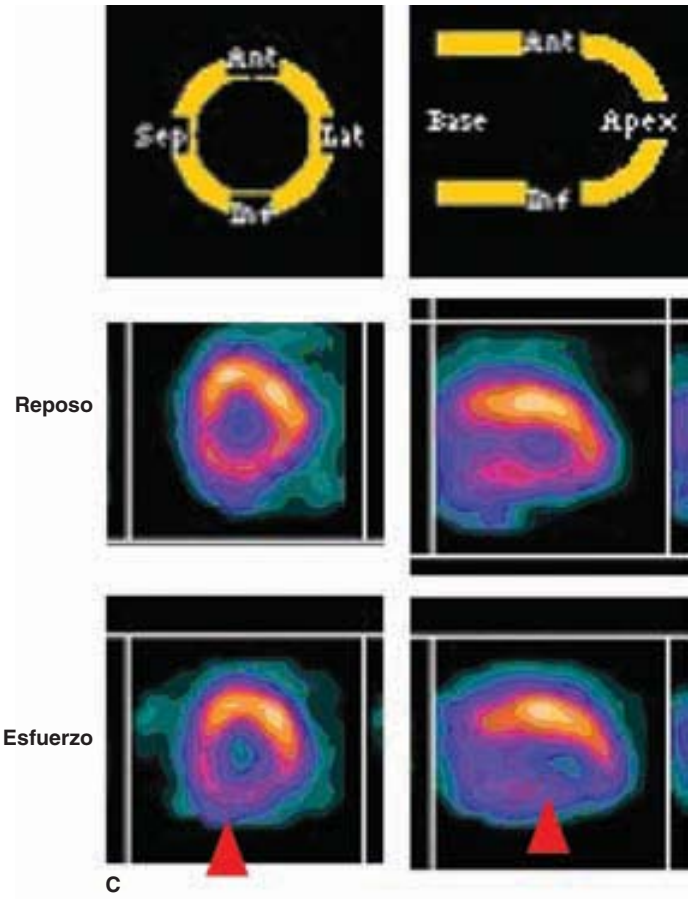

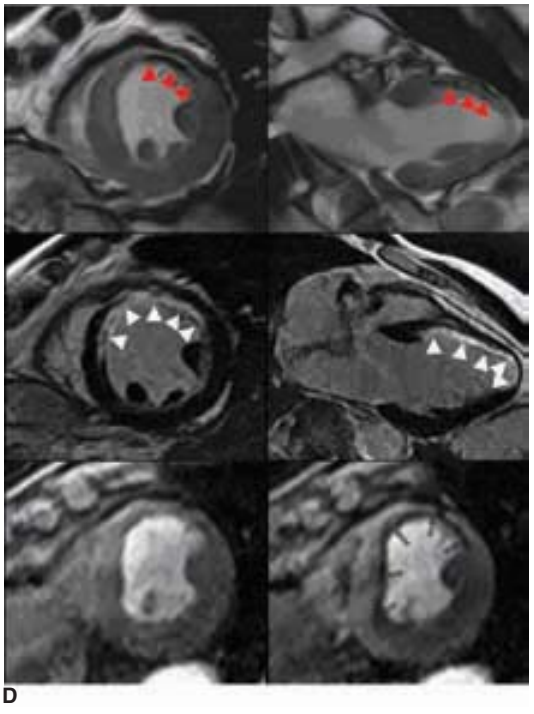

FIGURA 237-1 (*Continuación*) *C.* Imágenes de la perfusión del miocardio mediante tomografía computadorizada por emisión de fotón único (*single-photon emission computed tomography*, SPECT) durante el esfuerzo y en reposo obtenidas con ^{99m}Tc sestamibi en una persona con dolor retroesternal y disnea de esfuerzo. La imagen muestra un defecto de tamaño mediano y otro grave en la perfusión durante el esfuerzo que abarcó las paredes inferolateral y basal inferior, que presentó reversibilidad casi completa, y fue congruente con isquemia moderada en el territorio de la arteria coronaria derecha (*flechas rojas*). *(Las imágenes son cortesía del Dr. Marcello Di Carli, Nuclear Medicine Division, Brigham and Women's Hospital Boston, MA.)*

D. Un individuo que había sufrido un infarto del miocardio con anterioridad presentó una molestia retroesternal repetitiva. En la cine-CMR, se identificó una gran zona de acinesia anterior (señalada con las *flechas* en las imágenes izquierda y derecha de la parte superior, sólo la imagen sistólica). Esta zona de acinesia fue equiparada con zonas de mayor tamaño de contraste tardío con gadolinio-DTPA que indicaban un gran infarto transmural (*flechas en las imágenes izquierda y derecha medias*). Las imágenes durante el reposo (*imagen izquierda inferior*) y la administración de la adenosina, un vasodilatador (*imagen inferior derecha*) y las imágenes de la perfusión durante el primer paso indicaron que la alteración de la perfusión era reversible y se extendía a la porción inferior del tabique. Más adelante se advirtió que había oclusión de la coronaria descendente anterior izquierda en su porción proximal, con la formación de abundantes colaterales. Este caso ilustra la utilidad de modalidades diferentes en el estudio de CMR para definir la isquemia y el infarto de miocardio. CMR, resonancia magnética del corazón; DTPA, ácido dietilen triamino pentaacético. *(Por cortesía del Dr. Raymond Kwong. Cardiovascular Division, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA.)*

E. PET durante esfuerzo y reposo, de perfusión del miocardio, obtenidas con rubidio-82 en un sujeto con dolor retroesternal durante el esfuerzo. Las imágenes señalaron un defecto grande y grave de perfusión en el esfuerzo, que abarcaba la porción media y apical anterior y las paredes anterolateral y anteroseptal y la punta del ventrículo izquierdo y presentó reversibilidad completa, congruente con isquemia extensa y grave en el territorio medio de la coronaria ascendente anterior izquierda (*flechas rojas*). *(Las imágenes son cortesía del Dr. Marcello Di Carli, Nuclear Medicine Division, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA.)*

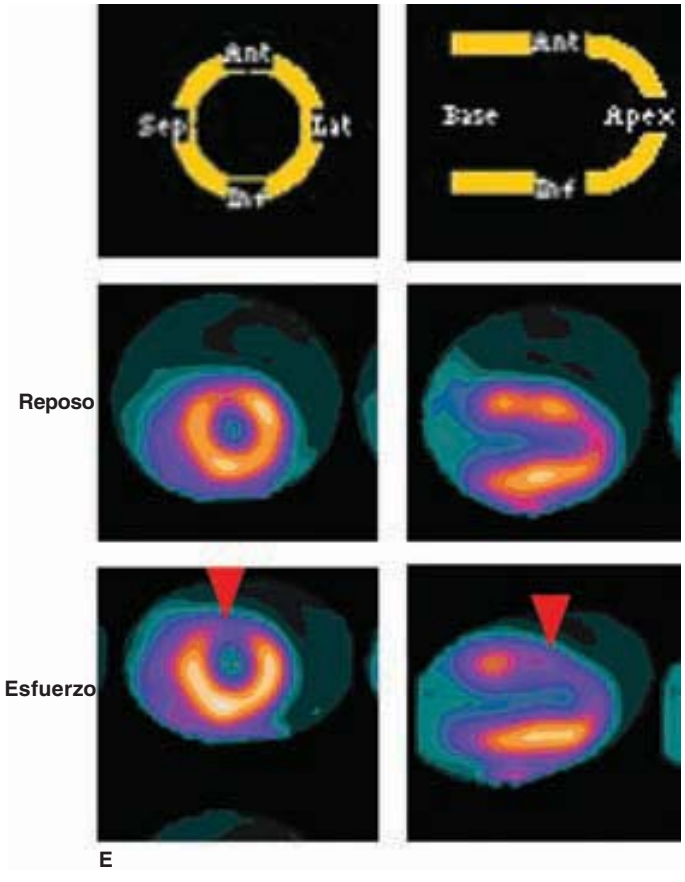

CUADRO 237-2 RELACIÓN DE MET CON ETAPAS DE DIVERSOS PROTOCOLOS DE VALORACIÓN

Clase funcional de la NYHA	Estado clínico	Costo de O_2 en ml/kg/min	MET	Protocolos basados en banda sin fin			
				Etapas de BRUCE de 3 min modificadas		Etapas BRUCE de 3 min	
				KPH	% GR	KPH	%GR
	Persona sana, depende de su edad y actividad			9.7	22	9.7	22
				8.9	20	8.9	20
				8	18	8	18
Normal y I		56.0	16				
		52.5	15				
		49.0	14				
		45.5	13	6.75	16	6.75	16
		42.0	12				
		38.5	11	5.5	14	5.5	14
	Persona sana sedentaria	35.0	10				
		31.5	9				
		28.0	8				
	Limitación	24.5	7	4	12	4	12
II		21.0	6				
	Sintomática	17.5	5	2.7	10	2.7	10
III		14.0	4				
		10.5	3	2.7	5		
		7.0	2	2.7	0		
IV		3.5	1				

Fuente: con autorización de GF Fletcher et al: Circulation 104:1694, 2001.
Nota: MET, equivalentes metabólicos.

en los enfermos tratados con fármacos cardioactivos, como los digitálicos y antiarrítmicos, o con alteraciones de la conducción intraventricular, anomalías del segmento ST y de la onda T en reposo, hipertrofia del miocardio o concentraciones anormales de potasio en el suero. La enfermedad oclusiva limitada a la arteria coronaria circunfleja puede dar una prueba de esfuerzo falsa negativa porque el ECG de superficie de 12 derivaciones no representa de manera correcta la parte posterior del corazón, perfundida por esta arteria. Como la sensibilidad global de la prueba electrocardiográfica de esfuerzo es de casi 75%, un resultado negativo no excluye una enfermedad coronaria, pero reduce en forma notable la probabilidad de una enfermedad de tres vasos o del tronco principal de la arteria coronaria izquierda.

El médico debe estar presente durante toda la prueba y es importante medir la duración total del ejercicio, el tiempo que transcurre antes de que aparezcan los cambios isquémicos del segmento ST y las molestias torácicas, el trabajo externo realizado (que en general se expresa como un estadio del ejercicio) y el trabajo interno cardiaco efectuado; este último se representa por el producto de la frecuencia cardiaca y la presión arterial. También son importantes la profundidad de la depresión del segmento ST y el tiempo invertido en la recuperación de los cambios electrocardiográficos. Como el riesgo de la prueba de esfuerzo es pequeño pero real (estimado en una complicación letal y dos no letales por cada 10 000 pruebas), debe disponerse de un equipo de reanimación. Las pruebas de esfuerzo modificadas (limitadas por la frecuencia cardiaca más que por los síntomas) pueden realizarse con seguridad incluso seis días después del infarto de miocardio (cuadro 237-2). Las contraindicaciones para la prueba de esfuerzo son la angina en reposo en 48 h, un ritmo inestable, estenosis aórtica grave, miocarditis aguda, insuficiencia cardiaca no controlada, hipertensión pulmonar y endocarditis infecciosa activa.

La respuesta normal al esfuerzo comprende un aumento progresivo de la frecuencia cardiaca y de la presión arterial. Si la presión arterial no asciende o si, por el contrario, disminuye con signos de isquemia durante la prueba, se considerará un signo importante de mal pronóstico, ya que puede reflejar una disfunción ventricular izquierda global inducida por isquemia. La presencia de dolor o de una importante depresión del segmento ST (>0.2 mV) con una carga de trabajo baja, es decir, antes de completar el estadio II del protocolo de Bruce, y una depresión del segmento ST que persista más de 5 min después de terminar el esfuerzo, aumentan la especificidad de la prueba e indican cardiopatía isquémica grave, así como un alto riesgo de complicaciones futuras.

Estudios de imagen del corazón. (Véase también cap. 222.) Cuando el ECG con el sujeto en reposo es anormal (p. ej., síndrome de Wolff-Parkinson-White, depresión del segmento ST superior a 1 mm en reposo, bloqueo de rama izquierda, ritmo ventricular), puede aumentarse la información proporcionada por la prueba de esfuerzo haciendo un estudio de imagen con perfusión miocárdica tras la administración intravenosa de un radioisótopo como el talio-201 o tecnecio-99m (^{99m}Tc) sestamibi durante el ejercicio (prueba de esfuerzo farmacológica). Datos recientes sugieren también que la tomografía por emisión de positrones (*positron emission tomography*, PET) (con esfuerzo o estímulo farmacológico) en la que se utiliza el N-13 amoniaco o el rubidio-82 constituye otra técnica para evaluar la perfusión. Las imágenes que se obtienen en cuanto se interrumpe el ejercicio para detectar la isquemia regional se comparan con las obtenidas en reposo con el fin de confirmar la isquemia reversible y las regiones en que persiste la falta de captación, lo cual equivale a un infarto.

Un número considerable de las personas que precisan pruebas de esfuerzo incruentas para identificar isquemia miocárdica y aumento del riesgo de complicaciones coronarias no puede hacer ejercicio debido a una enfermedad vascular periférica o musculoesquelética, disnea de esfuerzo o mala condición física. En estas circunstancias, en vez del ejercicio puede administrarse dipiridamol o adenosina para originar un "robo coronario" al incrementar de manera temporal el flujo en segmentos indemnes de los vasos coronarios, a expensas de segmentos afectados. Otra opción consiste en aumentar poco a poco el goteo de dobutamina para incrementar la MVO_2. Se dispone de diversos estudios de imagen que se usan junto con estos fármacos estimulantes (fig. 237-1). Se utiliza para detectar la isquemia del miocardio la aparición de un defecto transitorio de perfusión con un núclido como el talio radiactivo o ^{99m}Tc sestamibi.

La ecografía bidimensional del ventrículo izquierdo permite identificar anomalías globales y regionales del movimiento de la pared por infarto de miocardio o isquemia persistente. La ecocardiografía de esfuerzo (ejercicio o dobutamina) a veces desenmascara regiones de acinesia o discinesia no presentes en reposo. La ecocardiografía de esfuerzo, como la prueba radioisotópica de esfuerzo, es más sensible que la prueba electrocardiográfica de esfuerzo para el diagnóstico de la enfermedad coronaria. La prueba de esfuerzo con resonancia magnética del corazón (*cardiac magnetic resonance*, CMR) también se está convirtiendo en una alternativa al uso de radionúclidos, PET o los estudios ecocardiográficos de esfuerzo. La prueba de esfuerzo con CMR se realiza con goteo de dobutamina y permite valorar las anomalías de la cinética parietal que acompañan a la isquemia; puede usarse CMR para valorar la perfusión del miocardio y evaluar de una manera más completa el ventrículo mediante estudios con múltiples cortes de resonancia magnética (*magnetic resonance*, MR). La monitorización ambulatoria electrocardiográfica también identifica la isquemia del miocardio en la forma de episodios de depresión del segmento ST. Para valorar la función del ventrículo izquierdo de los pacientes con angina crónica estable e historia de infarto de miocardio previo, ondas Q patológicas o signos clínicos de insuficiencia cardiaca debe llevarse a cabo una ecocardiografía o angiografía con radionúclidos.

Las placas ateroscleróticas se calcifican poco a poco con el transcurso del tiempo y, en términos generales, la calcificación coronaria se agrava con el envejecimiento. Por este motivo, se han creado métodos para detectar el calcio coronario como un índice de la presencia de ateroesclerosis coronaria. Dichos métodos incluyen aplicaciones de tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) para la obtención rápida de imágenes [haz ultrarrápido o electrónico (*electron beam computed tomography*, EBCT) y multidetector (*multidetector computed tomography*, MDCT)]. El calcio en coronarias detectado por estas técnicas de imagen a menudo se cuantifica con una puntuación de Agatston, que se basa en el área y la densidad de la calcificación. La exactitud diagnóstica del método en cuestión es alta (sensibilidad, del 90 a 94%; especificidad, de 95 a 97%; valor predictivo negativo, de 93 a 99%), pero no se ha definido su utilidad en el pronóstico y en el algoritmo evaluativo de sujetos con angina estable de pecho.

ARTERIOGRAFÍA CORONARIA

(Véase también el cap. 223.) Este método de diagnóstico perfila la luz de las coronarias y se utiliza para detectar o excluir obstrucción coronaria grave. Sin

embargo, no ofrece información sobre la pared arterial, por lo que con frecuencia no se observa la ateroesclerosis pronunciada que no obstruye la luz. Es importante destacar que las placas ateroescleróticas suelen crecer en forma progresiva en la íntima y la capa media de la arteria epicárdica, al principio sin disminuir su diámetro interior, y originan así una prominencia externa de la arteria, cuadro conocido como remodelamiento negativo (cap. 235). Más adelante, el crecimiento hace que disminuya el diámetro interior.

Indicaciones. La arteriografía coronaria está indicada en: 1) pacientes con angina crónica y estable pero con síntomas pronunciados a pesar del tratamiento médico y que son elegibles para someterse a revascularización, esto es, una intervención coronaria percutánea (*percutaneous coronary intervention*, PCI) o un injerto de revascularización coronaria (*coronary artery bypass grafting*, CABG), que también recibe el nombre general de derivación aortocoronaria; 2) individuos con síntomas molestos y dificultades en el diagnóstico, ya que es necesario confirmar o descartar el diagnóstico de cardiopatía isquémica; 3) pacientes con angina de pecho posible o conocida que han sobrevivido a un paro cardiaco; 4) enfermos con angina o datos de isquemia en las pruebas incruentas con datos clínicos o de laboratorio de disfunción ventricular, y 5) pacientes con riesgo de padecer problemas coronarios por sus signos de isquemia pronunciada en las pruebas incruentas, no obstante la presencia o gravedad de los síntomas (véase más adelante en este capítulo).

Algunos ejemplos de otras indicaciones son:

1. Individuos con dolor retroesternal indicativo de angina de pecho, pero con una prueba de esfuerzo negativa o no diagnóstica, y que requiere un diagnóstico definitivo para orientar su tratamiento médico, reducir el estrés psicológico, planificar su carrera o familia o a causa de su seguro médico.
2. Pacientes que han sido hospitalizados en varias ocasiones por sospecha de un síndrome coronario agudo (caps. 238 y 239) pero en los que no se ha podido establecer el diagnóstico y es importante definir la presencia o ausencia de cardiopatía.
3. Individuos con profesiones en las que son responsables de la seguridad de otras personas (p. ej., pilotos, bomberos, policías) con síntomas cuestionables, pruebas incruentas sospechosas o positivas y en quienes existe duda razonable sobre el estado de sus coronarias.
4. Enfermos con estenosis aórtica o miocardiopatía hipertrófica y angina en quienes el dolor torácico quizá es causado por una cardiopatía isquémica.
5. Varones mayores de 45 años y mujeres mayores de 55 años que se van a someter a cirugía de corazón, como una sustitución o reparación valvular y que manifiestan o no datos de isquemia miocárdica.
6. Pacientes de alto riesgo después de un infarto de miocardio por recidiva de la angina, insuficiencia cardiaca, extrasístoles ventriculares frecuentes o signos de isquemia en la prueba de esfuerzo.
7. Individuos con angina de pecho, cualquiera que sea su intensidad, en quienes las pruebas incruentas revelan riesgo alto de sufrir episodios coronarios.
8. Pacientes en los que se sospecha un espasmo coronario u otra causa no ateroesclerótica de isquemia miocárdica (p. ej., anomalías de las arterias coronarias, enfermedad de Kawasaki).

Otros métodos incruentos en vez de la arteriografía coronaria diagnóstica son la angiografía mediante CT y la angiografía mediante resonancia magnética del corazón (cap. 222). Con estas nuevas técnicas se puede obtener información de lesiones obstructivas en las arterias epicárdicas, pero no se ha definido con rigor su utilidad precisa en la práctica clínica. Entre los aspectos importantes de su empleo que hay que destacar, están la exposición bastante mayor a la radiación en el caso de la angiografía por CT, en comparación con la arteriografía diagnóstica habitual, y las limitaciones de la MR cardiaca, impuestas por el movimiento del corazón durante su ciclo cinético, en particular cuando la frecuencia cardiaca es alta.

PRONÓSTICO

Los principales indicadores del pronóstico en individuos con cardiopatía isquémica son la edad, el estado funcional del ventrículo izquierdo, la ubicación y gravedad de la estenosis coronaria y la gravedad o actividad de la isquemia miocárdica. La angina de pecho reciente, la angina inestable (cap. 238), la angina que aparece inmediatamente después del infarto del miocardio, la angina que no responde o responde poco al tratamiento médico o bien se acompaña de síntomas de insuficiencia cardiaca congestiva indican un mayor riesgo de padecer episodios coronarios adversos. Lo mismo puede decirse de los signos físicos de insuficiencia cardiaca, los episodios de edema pulmonar, el tercer ruido cardiaco transitorio o la insuficiencia mitral y de la evidencia ecocardiográfica, radioisotópica o radiográfica de agrandamiento cardiaco y fracción de expulsión reducida (<0.40).

Lo más importante es que cualesquiera de los signos siguientes durante las pruebas incruentas indican un riesgo alto de padecer episodios coronarios: incapacidad para realizar ejercicio durante 6 min, esto es, estadio II (protocolo de Bruce) en la prueba de esfuerzo; prueba de esfuerzo fuertemente positiva que muestra isquemia miocárdica con carga de trabajo reducida (depresión del segmento ST ≥0.1 mV antes de terminar la segunda fase; depresión del segmento ST ≥0.2 mV en cualquier fase; depresión del segmento ST durante más de 5 min después de interrumpir el ejercicio; descenso de la presión sistólica >10 mmHg durante el ejercicio; aparición de taquiarritmias ventriculares durante el esfuerzo); la formación de defectos grandes o múltiples de la perfusión o el incremento del consumo pulmonar durante los estudios de imágenes de la perfusión con radioisótopos en las pruebas de esfuerzo, y una fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (*left ventricular ejection fraction*, LVEF) reducida durante el ejercicio en la ventriculografía con isótopos radiactivos o durante la ecocardiografía de esfuerzo. Por el contrario, los pacientes que terminan el estadio III del protocolo de Bruce y tienen una gammagrafía de esfuerzo o una ecocardiografía de esfuerzo negativas tienen un riesgo muy bajo de padecer episodios coronarios en el futuro.

En el cateterismo cardiaco, las elevaciones de la presión telediastólica del ventrículo izquierdo y del volumen ventricular son, junto a la disminución de la fracción de expulsión, los signos más importantes de disfunción ventricular izquierda y se asocian a un mal pronóstico. Los individuos con molestias torácicas pero con una función ventricular izquierda y arterias coronarias normales tienen un pronóstico excelente. Las lesiones obstructivas de las arterias izquierda (más de la mitad del diámetro interior) o anterior izquierda descendente en sentido proximal al punto de origen de la primera arteria septal, conllevan un mayor riesgo que las lesiones de la coronaria derecha o de la circunfleja izquierda, por el mayor volumen del miocardio en peligro. Las placas ateroescleróticas en las arterias epicárdicas con defectos de fisuras o de llenado denotan todavía un riesgo mayor. Estas lesiones atraviesan las fases de actividad celular inflamatoria, degeneración, inestabilidad endotelial, motilidad vascular anormal, agregación plaquetaria y fisuras o hemorragias. Estos factores empeoran de manera temporal la estenosis y originan una reactividad anormal de la pared vascular, lo que exacerba las manifestaciones de isquemia. Algunos datos que reflejan el avance rápido de las lesiones coronarias son el inicio reciente de los síntomas, la aparición de isquemia pronunciada durante la prueba de esfuerzo (véase antes en este capítulo) y la angina de pecho inestable (cap. 238).

Con cualquier grado de arteriopatía coronaria obstructiva, la mortalidad aumenta de manera considerable cuando se deteriora la función ventricular izquierda; por el contrario, con cualquier grado de funcionamiento del ventrículo izquierdo el pronóstico se modifica de manera importante según la cantidad de miocardio irrigado por los vasos obstruidos. Por tanto, es importante reunir todas las pruebas que demuestren una lesión miocárdica anterior (datos de infarto del miocardio en el ECG, ecocardiografía, imágenes con radioisótopos o ventriculografía izquierda), la función residual del ventrículo izquierdo (fracción de expulsión y motilidad de la pared) y el riesgo de lesiones futuras por episodios coronarios (extensión de la arteriopatía coronaria y gravedad de la isquemia según las pruebas de esfuerzo no cruentas). Entre más grande sea la necrosis miocárdica establecida, menos podrá el corazón soportar la lesión adicional y el pronóstico será peor. Todos los signos anteriores de lesión antigua y el riesgo de daño en el futuro deben considerarse como indicadores del riesgo.

Cuanto mayores sean el número y la gravedad de los factores de riesgo de ateroesclerosis coronaria (75 años de edad o más, diabetes, obesidad patológica, coexistencia de enfermedad vascular cerebral o periférica, infarto previo del miocardio), peor será el pronóstico del individuo con angina. Existen pruebas de que el incremento de los niveles de proteína C reactiva en el plasma, la calcificación coronaria extensa identificada en EBCT (véase antes en este capítulo) y el mayor engrosamiento de la íntima de la carótida en la ecografía también denotan un mayor peligro de sufrir problemas coronarios agudos.

℞ ANGINA DE PECHO ESTABLE

En cada paciente se valorarán sus expectativas y objetivos, el control de los síntomas y la prevención de consecuencias clínicas adversas, como infarto de miocardio y muerte prematura. Hay que registrar de manera cuidadosa el grado de incapacidad

del enfermo y estrés físico y emocional que desencadenan la angina, con el fin de establecer las metas adecuadas del tratamiento. El plan terapéutico debe consistir en: 1) explicar al paciente el problema y asegurarle que es posible elaborar un plan de tratamiento; 2) identificar y atender los cuadros que agravan el problema; 3) según se necesite, recomendar la realización de adaptaciones de la actividad; 4) corregir los factores de riesgo, lo que disminuirá la aparición de resultados coronarios adversos; 5) administrar farmacoterapia contra la angina, y 6) tener en cuenta la posibilidad de revascularización.

EXPLICACIÓN Y ACTITUD TRANQUILIZADORA. Los pacientes con cardiopatía isquémica necesitan entender su enfermedad lo mejor posible y comprender que pueden tener una vida larga y útil aunque padezcan angina de pecho o hayan sufrido un infarto de miocardio del cual se hayan recuperado. Para motivar a los enfermos a reanudar o mantener su actividad y regresar a sus ocupaciones puede ser de gran utilidad mostrar casos de personajes públicos que han vivido con la enfermedad coronaria, así como datos de los estudios nacionales que revelan una mejor evolución. Un programa de rehabilitación planificado puede animar a los pacientes a perder peso corporal, mejorar su tolerancia al ejercicio y controlar de modo más fiable los factores de riesgo.

IDENTIFICACIÓN Y TRATAMIENTO DE LOS FACTORES AGRAVANTES. Ciertas enfermedades que no son primordialmente de naturaleza cardiaca pueden incrementar la demanda de oxígeno o disminuir el aporte de oxígeno al miocardio, y precipitar o exacerbar la angina en pacientes con cardiopatía isquémica. La valvulopatía aórtica y la miocardiopatía hipertrófica pueden causar o contribuir a la angina y habrá que descartarlas o tratarlas. La obesidad, la hipertensión y el hipertiroidismo se tratarán en forma enérgica a fin de reducir la frecuencia y gravedad de las crisis de angina. La disminución del aporte de oxígeno al miocardio puede deberse a la reducción de la oxigenación de la sangre (p. ej., en las enfermedades pulmonares o en presencia de carboxihemoglobina por consumo de cigarrillos o cigarros puros) o a la disminución de la capacidad del transporte de oxígeno (p. ej., en la anemia). La corrección de estas posibles alteraciones puede reducir o incluso eliminar los síntomas anginosos.

ADAPTACIÓN DE LA ACTIVIDAD. La isquemia miocárdica es causada por una discrepancia entre la demanda de oxígeno del músculo cardiaco y la capacidad de la circulación coronaria para cubrir esta demanda. La mayoría de los pacientes pueden comprender este concepto y utilizarlo para programar de manera racional su actividad. Muchas de las tareas cotidianas que provocan angina se pueden llevar a cabo sin síntomas si se reduce la velocidad con la que se realizan. Estos enfermos deben conocer las variaciones diurnas en su tolerancia a ciertas actividades y reducir sus requerimientos energéticos durante la mañana, inmediatamente después de las comidas y durante la época de frío o cuando el clima es inclemente.

En ocasiones, para evitar el esfuerzo físico es necesario recomendar un cambio de empleo o residencia; sin embargo, con excepción de los trabajadores manuales, la mayoría de los pacientes con cardiopatía isquémica pueden mantener su actividad si tan sólo se toma más tiempo para realizarla. En algunos casos, la cólera y la frustración son los factores desencadenantes más importantes de la isquemia. Si no pueden evitarse estas reacciones, en ocasiones es conveniente seguir un programa de afrontamiento del estrés. Para desarrollar una rutina específica de ejercicios es útil una prueba de esfuerzo en una banda sin fin que permita establecer la frecuencia cardiaca aproximada a la que aparecen las alteraciones electrocardiográficas o los síntomas de isquemia.

Por lo general, el acondicionamiento físico mejora la tolerancia al esfuerzo en los individuos con angina y surte efectos psicológicos beneficiosos considerables. Debe recomendarse de manera enfática un programa regular de ejercicios isotónicos dentro de los límites del umbral anginoso de cada paciente que no exceda 80% de la frecuencia cardiaca que se acompaña de isquemia en la prueba de esfuerzo. De acuerdo con los resultados de la prueba de esfuerzo, es posible conocer el número de MET (equivalentes metabólicos [*metabolic equivalents*]) realizados en el comienzo de la isquemia (cuadro 237-2) y elaborar la receta de ejercicios prácticos que permita la realización de las actividades cotidianas que estén por debajo del umbral isquémico **(cuadro 237-3)**.

TRATAMIENTO DE LOS FACTORES DE RIESGO. Los *antecedentes familiares* de enfermedad coronaria prematura constituyen un valioso indicador del riesgo y obligan a buscar los factores corregibles, como la hiperlipidemia, la hipertensión y la diabetes mellitus. La *obesidad* modifica el tratamiento de los demás factores de riesgo e incrementa el riesgo de episodios coronarios adversos. Además, la obesidad suele ir acompañada de otros tres factores de riesgo, hipertensión, diabetes mellitus e hiperlipidemia. El tratamiento de la obesidad y de estos factores de riesgo concomitantes constituye un elemento esencial del plan terapéutico. Una piedra angular del tratamiento de la cardiopatía isquémica crónica es la reducción del consumo de los ácidos grasos saturados e insaturados *trans* y de las calorías para lograr un peso corporal óptimo.

El *consumo de cigarrillos* acelera la ateroesclerosis coronaria en personas de ambos sexos y de cualquier edad e incrementa el riesgo de trombosis, inestabilidad de las placas, infarto de miocardio y muerte (cap. 235). Asimismo, la angina se agrava con el aumento de la necesidad de oxígeno del miocardio y la disminución de su aporte. Los estudios sobre la abstinencia del tabaco revelan que ésta mejora de manera considerable el estado de los enfermos, ya que la frecuencia de complicaciones disminuye de modo significativo. El mensaje del médico ha de ser claro, firme y fundamentado en programas dirigidos a fomentar y vigilar la abstinencia (cap. 390). La *hipertensión* (cap. 241) se asocia a un mayor riesgo de complicaciones clínicas de la ateroesclerosis coronaria y a accidente vascular cerebral. Además, la hipertrofia ventricular izquierda

CUADRO 237-3 NECESIDADES ENERGÉTICAS PARA ALGUNAS ACTIVIDADES COTIDIANAS

Menos de 3 MET	3-5 MET	5-7 MET	7-9 MET	Más de 9 MET
Cuidado personal				
Lavarse/afeitarse Vestirse Realizar tareas domésticas moderadas Hacer trabajo de escritorio Conducir un vehículo	Limpiar ventanas Barrer con rastrillo Podar césped con maquina Hacer y deshacer la cama Transportar objetos (7-15 kg)	Cavar en el jardín en un nivel superficial Cortar césped en terreno plano a mano Transportar objetos (15-30 kg)	Palear de manera intensa Transportar objetos (30-45 kg)	Cargar objetos pesados por escaleras (que pesen más de 45 kg) Subir escaleras con rapidez Palear nieve abundante
Actividades laborales				
Permanecer sentado (oficinistas/obreros en una cadena de ensamblaje) Realizar trabajo de escritorio Permanecer de pie (empleado de tienda)	Almacenar en alacenas (objetos ligeros) Hacer soldadura/carpintería sencilla	Hacer carpintería (exteriores) Palear basura Aserrar madera	Cavar fosas (con pico y pala)	Realizar trabajo pesado
Esparcimiento				
Jugar golf (carrito) Tejer	Bailar (social) Jugar golf (caminata) Navegar en velero Jugar tenis (dobles)	Jugar tenis (singles) Esquiar en nieve en sentido descendente Cargar una mochila poco pesada en la espalda Jugar baloncesto Pescar en el río	Remar Realizar alpinismo	Jugar squash Esquiar Jugar baloncesto vigoroso
Acondicionamiento físico				
Caminar (3 km/h) Hacer ejercicio en bicicleta fija Hacer calistenia muy leve	Caminar en terreno plano (5-6.5 km/h) Andar en bicicleta en terreno plano (9.5-13 km/h) Hacer calistenia ligera	Caminar en terreno plano (7-8 km/h) Andar en bicicleta (14.5-16 km/h) Nadar (nado de pecho)	Trotar en terreno plano (8 km/h) Nadar (nado al *crawl*) Podar con máquina Hacer calistenia pesada Andar en bicicleta (19 km/h)	Correr (más de 9.5 km/h) Andar en bicicleta (más de 21 km/h) Brincar la cuerda Caminar cuesta arriba (8 km/h)

Fuente: con autorización de WL Haskell: Rehabilitation of the coronary patient, en NK Wenger, HK Hellerstein (eds): *Design and implementation of Cardiac Conditioning Program*. New York, Churchill Livingstone, 1978.

ocasionada por la hipertensión mantenida agrava la isquemia. Existen pruebas de que el tratamiento prolongado y eficaz de la hipertensión puede reducir el número de complicaciones coronarias. La *diabetes mellitus* (cap. 338) acelera la ateroesclerosis coronaria y periférica y a menudo se asocia a dislipidemias, así como a un mayor riesgo de angina, infarto de miocardio y muerte coronaria súbita. Es esencial el control intensivo de la dislipidemia (las metas serán cifras de colesterol de las LDL menores de 70 mg/100 ml) y de la hipertensión (los objetivos serán cifras de presión arterial de 120/80 o menos), que a menudo se observan en los diabéticos, como se describe a continuación.

DISLIPIDEMIA. El tratamiento de la dislipidemia resulta ser imprescindible cuando se trata de obtener alivio a largo plazo de la angina, reducir las necesidades de revascularización y disminuir la incidencia de infarto de miocardio y por último la muerte. El control de los lípidos puede lograrse mediante una combinación de dieta con poco contenido de ácidos grasos saturados, ejercicio y pérdida de peso. A menudo es necesario administrar inhibidores de la reductasa de hidroximetilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) (estatinas), que pueden reducir el colesterol de las LDL (25 a 50%), incrementar el colesterol de las HDL (5 a 9%) y disminuir los triglicéridos (5 a 30%). Para aumentar el colesterol de las HDL y reducir los triglicéridos, también pueden utilizarse la niacina o los fibratos (caps. 235 y 350). Los estudios comparativos con esquemas reguladores de lípidos demuestran que los beneficios son equivalentes en varones, mujeres, ancianos, diabéticos e incluso fumadores.

Es muy difícil que el paciente siga las conductas saludables antes descritas y el médico no debe subestimar el enorme esfuerzo necesario para hacer frente a esta dificultad. Menos de 50% de los pacientes en Estados Unidos que son dados de alta del hospital con arteriopatía coronaria comprobada reciben tratamiento por dislipidemia. Puesto que se ha comprobado que el tratamiento de la dislipidemia proporciona grandes beneficios, el médico debe asegurar las vías terapéuticas, vigilar la observancia y realizar un seguimiento.

REDUCCIÓN DEL RIESGO EN MUJERES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA. La incidencia de cardiopatía isquémica en premenopáusicas es muy baja, pero después de la menopausia aumentan los factores de riesgo aterógeno (p. ej., ascienden las LDL y disminuyen las HDL) y la frecuencia de las complicaciones coronarias clínicas se iguala a la de los varones. Las mujeres no han abandonado el tabaco con la misma eficacia que los varones. La diabetes mellitus, más común en el sexo femenino, contribuye de manera considerable a la incidencia de enfermedad coronaria clínica y potencia los efectos nocivos de la hipertensión, la hiperlipidemia y el tabaquismo. En general, el cateterismo cardiaco y la revascularización coronaria se aplican menos a las mujeres y en fases más avanzadas y graves de la enfermedad. La reducción del colesterol, el tratamiento con bloqueadores β después del infarto y la cirugía de revascularización coronaria, cuando se aplican en forma correcta, ofrecen los mismos beneficios a las mujeres que a los varones.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO. Los fármacos de uso común en la angina de pecho se resumen en los cuadros 237-4 a 237-6. Los medicamentos contra la IHD tienen como meta disminuir la frecuencia de episodios anginosos y mitigar el incremento de la frecuencia cardiaca y la presión arterial con el ejercicio, para que la persona realice sus actividades cotidianas sin acercarse al umbral de frecuencia cardiaca/presión arterial que desencadena isquemia. También se administra ácido acetilsalicílico como tratamiento antiplaquetario para disminuir los episodios trombóticos agudos que a veces surgen cuando se desestabilizan las placas ateroescleróticas.

Nitratos. Los nitratos orgánicos son una categoría útil de fármacos para el tratamiento de la angina de pecho y se han administrado desde hace más de 125 años **(cuadro 237-4)**. Sus principales mecanismos de acción incluyen la venodilatación sistémica con disminución concomitante del volumen y la presión telediastólica del LV, con lo que disminuye la tensión parietal del miocardio y las necesidades de oxígeno; la dilatación de los vasos epicárdicos y un mayor flujo sanguíneo a los vasos colaterales. Los nitratos orgánicos, cuando son metabolizados liberan óxido nítrico (*nitric oxide*, NO) que se liga a la ciclasa de guanilato en las células de músculo liso de los vasos, lo que incrementa el nivel de monofosfato cíclico de guanosina, lo cual relaja el músculo liso de los vasos. Los nitratos también ejercen una actividad antitrombótica mediante la activación de la ciclasa de guanilato de las plaquetas, que depende del óxido nítrico, y la disminución de la penetración del calcio al interior de las plaquetas y la activación de estas últimas.

La absorción de estos fármacos es más rápida y completa a través de las mucosas. Por esta razón, la nitroglicerina se administra por vía sublingual en comprimidos de 0.4 o 0.6 mg. Los pacientes con angina deben tomar el medicamento para aliviar el dolor y también unos 5 min antes de realizar cualquier esfuerzo que pueda provocar el episodio. Es importante hacer hincapié sobre el valor profiláctico de este fármaco.

Los efectos colaterales más frecuentes de la nitroglicerina son una sensación pulsátil de la cabeza o cefalea y por fortuna son raros con las dosis que suelen necesitarse para aliviar o prevenir la angina. Algunos pacientes también se quejan de mareo postural. La nitroglicerina se deteriora con el contacto con el aire, la humedad y la luz solar, así que cuando no alivia la molestia ni produce una sensación discreta de ardor en el sitio sublingual donde se absorbe es probable que ya esté inactiva y se deberá obtener una nueva dosis. Si no se logra alivio con el reposo y en el transcurso de 2 a 3 min a partir de la administración de hasta tres tabletas de nitroglicerina, habrá que consultar de inmediato al médico o acudir con rapidez al servicio de urgencias de un hospital para la evaluación de una posible angina inestable o infarto agudo del miocardio (cap. 239).

Los nitratos mejoran la tolerancia al esfuerzo en los individuos con angina crónica y alivian la isquemia en pacientes con angina inestable, así como en enfermos con angina de Prinzmetal (cap. 238). Se puede sugerir al paciente que lleve un diario de la angina y el consumo de nitroglicerina para identificar cambios en la frecuencia, gravedad o umbral de la molestia que indiquen angina inestable, infarto inminente o ambos.

Nitratos de acción prolongada. Ninguno de los nitratos de acción prolongada es tan eficaz como la nitroglicerina sublingual para el alivio rápido de la angina. Estos preparados pueden ser ingeridos, masticados o administrados en forma de parche o pasta por vía transdérmica (cuadro 237-4). Pueden proporcionar concentraciones plasmáticas eficaces durante 24 h, pero la respuesta terapéutica es muy variable. Se deben probar diferentes preparados, así como la administración durante el día, sólo para aliviar las molestias y evitar los efectos colaterales como cefalea o mareos. Para prevenir estos efectos colaterales es importante el ajuste individual de la posología.

Entre los preparados más útiles están el dinitrato de isosorbide (de 10 a 60 mg por vía oral, dos a tres veces al día) o mononitrato (30 a 120 mg por vía oral cuatro veces al día), la pomada de nitroglicerina (1 a 5 cm cuatro veces al día), o los parches transdérmicos de liberación prolongada (5 a 25 mg/día). La exposición durante 12 a 24 h a todos los nitratos de acción prolongada produce tolerancia a los mismos y pérdida de eficacia. No se conoce bien el mecanismo por el cual aparece la tolerancia a los nitratos, pero las hipótesis principales incluyen la generación insuficiente de grupos sulfhidrilos reducidos indispensables para la biotransformación a la forma de óxido nítrico, la inhibición de la aldehído deshidrogenasa mitocóndrica (encargada de la formación de NO), la activación neurohormonal contrarreguladora con vasoconstricción y retención de líquidos, y la producción de especies de radicales libres del oxígeno que desactivan el óxido nítrico e intensifican la sensibilidad del músculo liso de los vasos a los vasoconstrictores circulantes.

Con el fin de reducir al mínimo esta taquifilaxia, debe administrarse la dosis mínima eficaz, y el paciente debe dejar transcurrir un mínimo de 8 h cada día sin fármaco para restablecer una respuesta útil.

Bloqueadores adrenérgicos β. Estos medicamentos son un componente importante del tratamiento farmacológico de la angina de pecho **(cuadro 237-5)**. Reducen

CUADRO 237-4 NITROGLICERINA Y NITRATOS PARA PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

Compuesto	Vía	Dosis	Duración del efecto
Nitroglicerina	Tabletas sublinguales	0.3–0.6 mg hasta 1.5 mg	Alrededor de 10 min
	Nebulización	0.4 mg según se necesite	Similar al obtenido con tabletas sublinguales
	Pomada	Aplicar a 2%, 15 × 15 cm	El efecto persiste incluso 7 h
		7.5–40 mg	
	Aplicación transdérmica	0.2–0.8 mg/h cada 12 h	8–12 h durante terapia intermitente
	Oral de liberación prolongada	2.5–13 mg	4–8 h
	Intravenosa	5–200 μg/min	Se puede observar tolerancia en de 7–8 h
Dinitrato de isosorbide	Sublingual	2.5–10 mg	Incluso 60 min
	Oral	5–80 mg 2-3 veces al día	Incluso 8 h
	Nebulización	1.25 mg/día	2–3 min
	Masticable	5 mg	2–2½ h
	Oral de liberación lenta	40 mg 1–2 veces al día	Incluso 8 h
	Intravenosa	1.25–5.0 mg/h	Tolerancia en 7–8 h
	Pomada	100 mg/24 h	No es eficaz
Mononitrato de isosorbide	Oral	20 mg 2 veces al día	12–24 h
		60–240 mg una vez al día	
Tetranitrato de pentaeritritol	Sublingual	10 mg según se necesite	Se desconoce

Fuente: con autorización de RJ Gibbons et al.

CUADRO 237-5 PROPIEDADES DE LOS BLOQUEADORES β EN EL EMPLEO CLÍNICO PARA LA CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

Fármacos	Selectividad	Actividad agonista parcial	Dosis habitual para angina
Acebutolol	β1	Sí	200-600 mg dos veces al día
Atenolol	β1	No	50-200 mg/día
Betaxolol	β1	No	10-20 mg/día
Bisoprolol	β1	No	10 mg/día
Esmolol (intravenoso)[a]	β1	No	50-300 μg/kg/min
Labetalol[b]	Ninguna	Sí	200-600 mg dos veces al día
Metoprolol	β1	No	50-200 mg dos veces al día
Nadolol	Ninguna	No	40-80 mg/día
Pindolol	Ninguna	Sí	2.5-7.5 mg tres veces al día
Propranolol	Ninguna	No	80-120 mg dos veces al día
Timolol	Ninguna	No	10 mg dos veces al día

Nota: Esta lista de bloqueadores β que pueden utilizarse para el tratamiento de angina de pecho está en orden alfabético. Los medicamentos con los que se ha obtenido la mayor experiencia clínica son atenolol, metroprolol y propranolol. Es preferible recurrir a una presentación de liberación prolongada que se ingiera una vez al día para que el paciente cumpla mejor con el régimen.
[a] Esmolol es un bloqueador β de acción ultracorta que se administra en goteo intravenoso continuo. La brevedad de su acción lo convierte en un medicamento atractivo para los enfermos con contraindicaciones relativas para el uso de bloqueadores β.
[b] El labetalol es un bloqueador α y β combinados.
Fuente: con autorización de RJ Gibbons et al.

la demanda de oxígeno del miocardio porque inhiben el aumento de la frecuencia cardiaca, la presión arterial y la contractilidad asociadas a la actividad adrenérgica. El bloqueo β reduce estas variables en grado más notable durante el ejercicio, mientras que sólo causa pequeñas reducciones en reposo. Los bloqueadores β de acción prolongada o las presentaciones de liberación prolongada ofrecen la ventaja de que se administran sólo una vez al día (cuadro 237-5). Sus efectos terapéuticos comprenden el alivio de la angina y la isquemia. Estos medicamentos también reducen la mortalidad y los infartos reincidentes, además de ser antihipertensivos de eficacia moderada.

El asma y la obstrucción reversible de la vía respiratoria de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, trastornos de la conducción auriculoventricular, bradicardia intensa, fenómeno de Raynaud y antecedentes de depresión son contraindicaciones relativas al uso de bloqueadores β. Sus efectos secundarios son fatiga, impotencia, frialdad de las extremidades, claudicación intermitente, bradicardia (a veces grave), trastornos de la conducción, insuficiencia ventricular izquierda, asma bronquial o intensificación de la hipoglucemia producida por los antidiabéticos orales y la insulina. Si aparecen y persisten estos efectos colaterales puede ser necesaria la reducción de la dosis e incluso la interrupción del tratamiento. En vista de que la suspensión repentina aumenta la isquemia, hay que interrumpir el tratamiento en forma progresiva a lo largo de dos semanas.

Los bloqueadores β con especificidad relativa para los receptores β_1, como metoprolol y atenolol se prefieren en pacientes con obstrucción bronquial leve y diabetes mellitus insulinodependiente.

Antagonistas del calcio. Estos fármacos (cuadro 237-6) son vasodilatadores coronarios que disminuyen, en forma variable y de acuerdo con la dosis, la necesidad de oxigeno por parte del miocardio, la contractilidad de esta capa y la presión arterial. Estos efectos farmacológicos combinados son beneficiosos y hacen que estos medicamentos sean tan eficaces como los bloqueadores β para el tratamiento de la angina de pecho, en la que están indicados cuando los bloqueadores β están contraindicados, se toleran mal o resultan ineficaces. El verapamilo y el diltiazem pueden ocasionar alteraciones sintomáticas de la conducción cardiaca y bradiarritmias. Ejercen un efecto inotrópico negativo y es posible que agraven la insuficiencia ventricular izquierda, sobre todo en pacientes que también reciben bloqueadores β. Aunque por lo general la combinación de antagonistas del calcio, bloqueadores β y nitratos consigue resultados satisfactorios, resulta esencial ajustar en forma individual la dosis de estas combinaciones. La angina variable (de Prinzmetal) responde especialmente bien a los antagonistas del calcio (en especial los que pertenecen a la clase de dihidropiridina), combinados con los nitratos cuando es necesario (cap. 238).

El verapamilo no se debe administrar de manera habitual junto con bloqueadores β por sus efectos combinados sobre la frecuencia cardiaca y la contractilidad. El diltiazem se puede combinar con bloqueadores β con cautela en los pacientes con una función ventricular normal y sin alteraciones de la conducción. La amlodipina y los bloqueadores β poseen acciones complementarias sobre la irrigación coronaria y la demanda miocárdica de oxígeno. Mientras que con la primera se reduce la presión arterial y se dilatan las coronarias, con los segundos se reducen la frecuencia cardiaca y la contractilidad. La amlodipina y los demás antagonistas del calcio de segunda generación (nicardipina, isradipina, nifedipina de acción prolongada y felodipina) son vasodilatadores poderosos y útiles en el tratamiento simultáneo de la angina y la hipertensión. Las dihidropiridinas de acción corta se deben evitar por el riesgo de precipitar un infarto, sobre todo en ausencia de bloqueadores beta.

Elección entre bloqueadores β y antagonistas del calcio para el tratamiento inicial. Se ha demostrado que los bloqueadores β mejoran la esperanza de vida después de un infarto agudo de miocardio (caps. 238 y 239) y los antagonistas del calcio no lo hacen, así que se prefiere utilizar los primeros en individuos con cardiopatía isquémica crónica. No obstante, los antagonistas del calcio están indicados en pacientes con lo siguiente: 1) respuesta deficiente a la combinación de bloqueadores β y nitratos; muchos de estos enfermos mejoran con una combinación de un bloqueador β y un antagonista del calcio del tipo de la dihidropiridina; 2) reacciones adversas a los bloqueadores β como depresión, alteraciones sexuales y fatiga; 3) angina y antecedente de asma o neumopatía obstructiva crónica; 4) síndrome de disfunción sinusal o alteraciones importantes de la conducción auriculoventricular; 5) angina de Prinzmetal, o 6) arteriopatía periférica sintomática.

Antiplaquetarios. El ácido acetilsalicílico es un inhibidor irreversible de la actividad de la ciclooxigenasa plaquetaria y, por tanto, interfiere con la activación de las plaquetas. La administración prolongada de 75 a 325 mg por vía oral todos los días reduce los episodios coronarios en los adultos sintomáticos, los pacientes con angina estable crónica y los enfermos con angina inestable que han sobrevivido a un infarto de miocardio. Se advierte una intensificación de la hemorragia cuando se administra ácido acetilsalicílico a largo plazo, lo cual depende de la dosis. Es preferible recurrir a una presentación con capa entérica, si los límites de dosis son de 75 a 162 mg/día. Los individuos con cardiopatía isquémica, en ausencia de hemorragia digestiva, alergia o dispepsia, deben recibir este fármaco. El clopidogrel (300 a 600 mg de dosis inicial y 75 mg/día de mantenimiento) es un fármaco que se administra por vía oral y bloquea la agregación plaquetaria gobernada por los receptores de difosfato de adenosina (*adenosine diphosphate*, ADP). Ofrece los mismos beneficios que el ácido acetilsalicílico, si no es que más, en especial cuando el ácido acetilsalicílico tiene alguno de los efectos colaterales antes enumerados. El clopidogrel en combinación con el ácido acetilsalicílico disminuye los episodios isquémicos coronarios y el índice de fallecimientos en individuos con síndrome coronario agudo (cap. 238) y también aminora el riesgo de que se formen trombos en personas a quienes se colocará una endoprótesis

CUADRO 237-6 ANTAGONISTAS DEL CALCIO PARA EMPLEO CLÍNICO EN CARDIOPATÍAS ISQUÉMICAS

Fármacos	Dosis habitual	Duración de acción	Efectos adversos
Dihidropiridinas			
Amlodipina	5-10 mg qd	Larga	Cefalea, edema
Felodipina	5-10 mg qd	Larga	Cefalea, edema
Isradipina	2.5-10 mg bid	Mediana	Cefalea, fatiga
Nicardipina	20-40 mg tid	Breve	Cefalea, mareo, rubor, edema
Nifedipina	Liberación inmediata[a] 30-90 mg/día orales Liberación lenta: 30-180 mg orales	Breve	Hipotensión, mareo, rubor, náusea, estreñimiento, edema
Nisoldipina	20-40 mg qd	Breve	Similar a la nifedipina
No dihidropiridínicos			
Diltiazem	Liberación inmediata: 30-80 mg 4 veces al día Liberación lenta: 120-320 mg qd	Breve Larga	Hipotensión, mareo, rubor, bradicardia, edema
Verapamilo	Liberación inmediata: 80-160 mg tid Liberación lenta: 120-480 mg qd	Breve Larga	Hipotensión, depresión del miocardio, insuficiencia cardiaca, edema o bradicardia

Nota: Esta lista de antagonistas del calcio que pueden utilizarse para el tratamiento de angina de pecho se divide en dos categorías generales, dihidropiridinas y no dihidropiridínicos, y dentro de cada categoría se han colocado en orden alfabético. Entre las dihidropiridinas se ha acumulado la mayor experiencia clínica con amlodipina y nifedipina. Después del periodo inicial de ajuste de la dosis con una presentación de acción breve, es preferible cambiar a otra de liberación prolongada que pueda administrarse una vez al día para que el paciente mejore el cumplimiento del régimen.
[a] Se acompaña a veces de un mayor peligro de muerte si se administra durante el infarto agudo del miocardio.
Fuente: con autorización de RJ Gibbons et al.

en una arteria coronaria (cap. 240). Para disminuir el peligro de sufrir una hemorragia gastrointestinal se recomienda la administración de un inhibidor de la bomba de protones en pacientes que reciben la combinación de clopidogrel y ácido acetilsalicílico. A pesar de que se aconseja la combinación de los dos fármacos durante un año, como mínimo, en sujetos con síndrome coronario agudo y después de la colocación de una endoprótesis con elución de fármaco, los estudios no han demostrado beneficio alguno de la adición sistemática del clopidogrel al ácido acetilsalicílico en individuos con IHD estable y crónica.

OTROS TRATAMIENTOS. Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (*angiotensin-converting enzyme*, ACE) se han utilizado de manera generalizada en el tratamiento de los supervivientes de infartos de miocardio, los pacientes con hipertensión o cardiopatía isquémica crónica, incluida la angina de pecho, y aquéllos con riesgo vascular, como los individuos con diabetes. Los beneficios de los inhibidores de la ACE se advierten de manera particular en sujetos con cardiopatía isquémica con mayor riesgo, en particular si padecen diabetes mellitus o una disfunción del LV, y también en aquellos en quienes no se ha logrado un control adecuado de la presión arterial y el colesterol de las LDL con bloqueadores β y estatinas. Sin embargo, la administración sistemática de los inhibidores de la ACE a personas con cardiopatía isquémica y funcionamiento normal del ventrículo izquierdo (LV) y que han alcanzado los objetivos de presión arterial y LDL con otras terapias no disminuirá la frecuencia de episodios agudos y, por consiguiente, no se justifica su costo.

A pesar de la administración de nitratos, bloqueadores β o antagonistas del calcio, algunos sujetos con cardiopatía isquémica seguirán mostrando crisis de angina, y en la actualidad se dispone de otros tratamientos médicos para aplacar sus síntomas. En enero de 2006 se aprobó en Estados Unidos la ranolazina, derivado piperazínico, para usarse en individuos con angina crónica en quienes persistían los síntomas a pesar de seguir un régimen médico habitual. No se ha definido con certeza el mecanismo del efecto antianginoso de dicho fármaco, pero el planteamiento principal es que inhibe la corriente de sodio tardía, al interior (I_{Na}) de los miocitos. Los beneficios de la inhibición de I_{Na} son, entre otros, la limitación de la sobrecarga de sodio en los miocitos isquémicos y la prevención de la sobrecarga de calcio por medio del intercambiador de sodio y calcio. Evitar la sobrecarga de calcio reduce al mínimo la tensión diastólica y aplaca la disminución de la corriente nutricia de coronarias ocasionada por la compresión de las arteriolas intramiocárdicas. Por lo general, las dosis de 500 a 1 000 mg orales dos veces al día se toleran sin problemas. La ranolazina está contraindicada en individuos que padecen deficiencia hepática o que tienen trastornos o que toman fármacos que originan prolongación del QT_C y cuando el paciente también recibe medicamentos que inhiben el sistema metabólico de CYP3A (como cetoconazol, diltiazem, verapamilo, antibióticos macrólidos, inhibidores de proteasa de VIH y grandes cantidades de jugo de toronja).

El empleo de antiinflamatorios no esteroideos (*nonsteroidal anti-inflammatory drugs*, NSAID) en personas con cardiopatía isquémica se acompaña a veces de un mayor riesgo (pequeño pero finito) de infarto de miocardio y muerte. Por las razones comentadas, será mejor no administrarlos en ese tipo de enfermos. Si son indispensables para el alivio de los síntomas, sería recomendable administrar de manera conjunta ácido acetilsalicílico y procurar usar la dosis mínima de NSAID necesaria durante el lapso más breve posible.

Otra categoría de fármacos que podrían utilizarse son los que abren los canales de potasio. Dichos medicamentos abren los canales de potasio sensibles a ATP en los miocitos, con lo cual la membrana de las células se hiperpolariza y los iones de calcio intracelular libre disminuyen. El fármaco más importante de esta categoría es el nicorandilo, que suele administrarse en una dosis de 20 mg orales dos veces al día para evitar la angina. (El medicamento comentado no se distribuye en Estados Unidos, pero sí en otros países.) Puede surgir tolerancia al efecto antianginoso de dicho medicamento si se administra por largo plazo, pero no hay tolerancia cruzada con los nitratos orgánicos.

Angina e insuficiencia cardiaca. La insuficiencia ventricular izquierda transitoria con angina se regula con nitratos. En pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva establecida, la tensión excesiva de la pared ventricular izquierda aumenta la demanda miocárdica de oxígeno. El tratamiento de la insuficiencia cardiaca con algún inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, diuréticos y digoxina (cap. 227) reduce el tamaño del corazón, la tensión de la pared y la demanda miocárdica de oxígeno, y a su vez, ayuda a reducir la angina y la isquemia. Una vez que disminuyen los signos y síntomas de insuficiencia cardiaca se debe hacer lo posible por administrar bloqueadores β con cautela no sólo para la angina, sino en vista de que los estudios clínicos en la insuficiencia cardiaca han demostrado que la supervivencia mejora en forma considerable. Un lapso de prueba con el bloqueador β esmolol, de acción ultracorta por vía intravenosa, ayuda a definir la inocuidad del bloqueo β en cada paciente. La angina nocturna por lo regular siempre responde al tratamiento de la insuficiencia cardiaca. Los nitratos son de gran utilidad y mejoran al mismo tiempo la hemodinamia alterada de la insuficiencia cardiaca congestiva al ocasionar vasodilatación, lo que reduce la precarga, y además alivian la angina al prevenir o revertir la isquemia miocárdica. En pacientes con cardiopatía isquémica, la combinación de insuficiencia cardiaca y angina es indicativa de un pronóstico sombrío y se debe considerar la posibilidad de realizar cateterismo cardiaco y revascularización coronaria.

REVASCULARIZACIÓN CORONARIA

La base del tratamiento de los pacientes con cardiopatía isquémica es de tipo médico pero, como ya se indicó, muchos enfermos mejoran con alguna técnica de revascularización coronaria. *Estas maniobras se realizan además del tratamiento médico y la modificación de los factores de riesgo, mas no los sustituyen*. En la **figura 237-2** se muestra un algoritmo que integra la terapia médica y las opciones de revascularización en sujetos con cardiopatía isquémica.

INTERVENCIÓN CORONARIA PERCUTÁNEA

(Véase también el cap. 240.) Se utiliza de manera generalizada la intervención coronaria percutánea, que comprende la dilatación con balón y que se acompaña a menudo de la colocación de una endoprótesis coronaria, para lograr la revascularización del miocardio en individuos con cardiopatía isquémica sintomática y estenosis de las coronarias epicárdicas que son propicias para dicho procedimiento. Si bien el mejor tratamiento para los pacientes con estenosis de la coronaria principal izquierda y aquéllos con arteriopatía coronaria de tres vasos (en especial con diabetes, deterioro de la función del ventrículo izquierdo o ambos) que requieren revascularización es la colocación de un injerto coronario, la intervención coronaria percutánea se utiliza de manera generalizada en individuos con síntomas y datos de isquemia por estenosis de uno o dos vasos e incluso en algunos enfermos con estenosis de tres vasos, ya que ofrece más ventajas que la cirugía.

Indicaciones y selección de los pacientes. La indicación clínica más frecuente de intervención coronaria percutánea es la angina de pecho, no obstante el tratamiento médico, acompañada de datos de isquemia durante la prueba de esfuerzo. La intervención coronaria percutánea es más eficaz que el tratamiento médico para aliviar la angina. A pesar de que dicho procedimiento mejora los resultados de los enfermos con angina inestable e infarto de miocardio, todavía no se establece su utilidad para reducir la muerte coronaria y el infarto de miocardio en pacientes con angina estable crónica. Esta técnica se utiliza como tratamiento de las estenosis de las coronarias y de injertos en pacientes con angina recurrente después de una derivación aortocoronaria.

Riesgos. Cuando las estenosis coronarias son definidas y simétricas es posible dilatar dos e incluso tres vasos en forma secuencial. No obstante, es indispensable seleccionar cada caso para evitar un riesgo prohibitivo de complicaciones, que casi siempre se deben a disección o trombosis con oclusión vascular, isquemia incontrolable e insuficiencia ventricular (cap. 240). Se administra ácido acetilsalicílico por vía oral, clopidogrel y un antitrombótico para reducir la formación de trombos coronarios. La estenosis de la arteria coronaria izquierda casi siempre se considera una contraindicación para realizar la intervención coronaria percutánea; en estos casos debe recurrirse al injerto de revascularización coronaria. Muy pocas veces, como cuando hay riesgos quirúrgicos prohibitivos, cabe pensar en la intervención coronaria percutánea de una arteria coronaria izquierda "no protegida", pero dicha técnica debe realizarla sólo un profesional altamente calificado; es importante destacar que hay diferencias regionales entre un país y otro en el empleo de esta técnica.

Eficacia. En más de 95% de los casos se logra un éxito primario, esto es, una dilatación adecuada (que consiste en incrementar el diámetro luminal más de 20% dejando un diámetro residual de obstrucción menor de 50%) con alivio de la angina. La estenosis de los vasos dilatados recurre en casi 20% de los casos en los primeros seis meses después de la intervención coronaria percutánea con endoprótesis de metal, y puede haber recidiva de la angina dentro de los primeros seis meses en 10% de los casos. Esta complicación es más frecuente en individuos con diabetes mellitus, arterias con calibre más pequeño, dilatación incompleta de la estenosis, obstrucción vascular, obstrucción de los injertos venosos, dilatación de la coronaria descendente anterior izquierda y estenosis con trombos. En los injertos venosos enfermos, el éxito ha mejorado con el uso de dispositivos de captura o filtros que previenen las embolias, la isquemia y el infarto.

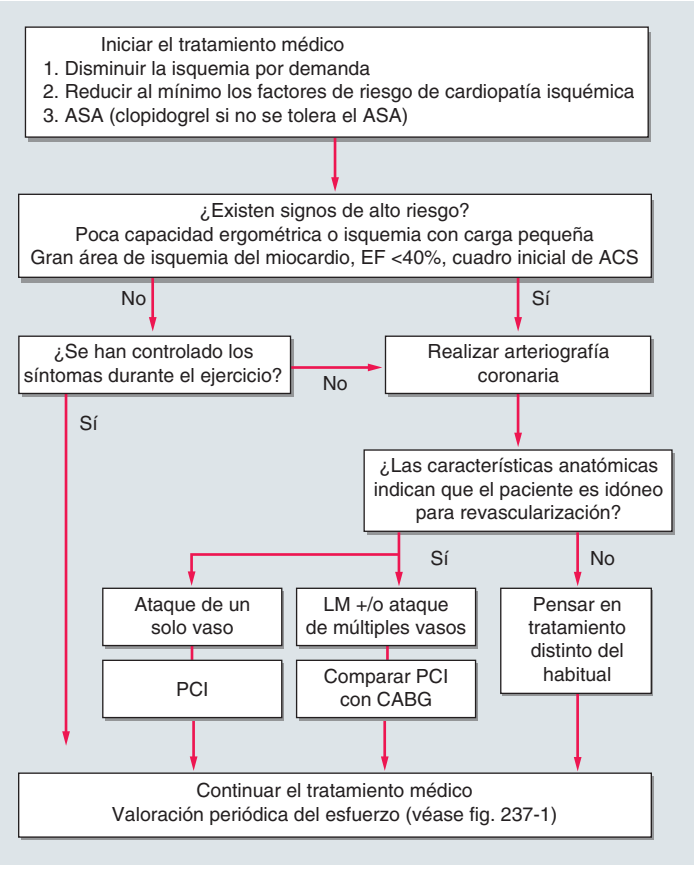

FIGURA 237-2. Algoritmo para el tratamiento de cardiopatía isquémica. Todos los enfermos deben someterse a los elementos básicos del tratamiento médico, señalados en la porción superior del algoritmo. Si surgen signos de alto riesgo, como los indicados por los antecedentes, los datos de la prueba de esfuerzo y los estudios de imágenes, será mejor realizar una arteriografía coronaria. De acuerdo con el número y el sitio de los vasos afectados y la posibilidad de revascularización, se recurre a la intervención coronaria percutánea (PCI), a la colocación de un injerto de derivación coronaria (CABG) o a tratamientos distintos de los acostumbrados. Consúltese el texto. IHD, cardiopatía isquémica; ASA, ácido acetilsalicílico (*acetylsalicylic acid*); EF, fracción de expulsión (*ejection fraction*); ACS, síndrome coronario agudo (*acute coronary syndrome*); LM, coronaria izquierda (*left main*).

Es una práctica clínica frecuente administrar de manera indefinida ácido acetilsalicílico y clopidogrel durante 30 a 90 días después de colocar una endoprótesis de metal lisa. El ácido acetilsalicílico y el clopidogrel pueden evitar una trombosis coronaria durante la colocación de la endoprótesis y la intervención coronaria percutánea o poco después de tal maniobra, pero no hay pruebas de que ambos medicamentos disminuyan la incidencia de una nueva estenosis. El empleo de endoprótesis con elución de fármacos que liberan en el lugar de aplicación medicamentos antiproliferativos, como la rapamicina o el paclitaxel, disminuye la posibilidad de que surja una nueva estenosis a una cifra cercana a cero dentro de la endoprótesis y 3 a 7% en sus bordes. Los adelantos en la intervención coronaria percutánea, sobre todo la creación de las endoprótesis con elución de fármacos, han ampliado en gran medida el empleo de esta opción de revascularización en sujetos con cardiopatía isquémica. Sin embargo, es conveniente destacar que la curación endotelial tardía en la región de la endoprótesis con elución de fármacos también prolonga el periodo durante el cual la persona está en peligro de sufrir trombosis subaguda de la endoprótesis. En la actualidad se recomienda administrar de manera indefinida ácido acetilsalicílico y clopidogrel todos los días durante un año, como mínimo, después de colocar la endoprótesis con elución de fármacos. Cuando surja algún problema en que sea conveniente interrumpir de manera temporal la terapia antiplaquetaria, habrá que revisar las circunstancias clínicas con el especialista que realizó la intervención coronaria percutánea y elaborar un plan coordinado que reduzca al mínimo el peligro de trombos tardíos en la endoprótesis. Un elemento fundamental de este plan es interrumpir la administración de antiplaquetarios por el lapso más breve aceptable.

Una intervención coronaria percutánea satisfactoria alivia la angina en más de 95% de los casos y se ha demostrado que es más eficaz que el tratamiento médico hasta durante dos años. Más de 50% de los pacientes con cardiopatía isquémica sintomática que necesitan revascularización pueden tratarse en principio con una intervención coronaria percutánea. Esta técnica es menos cruenta y cara que la colocación de un injerto coronario, por lo general requiere uno o dos días de hospitalización y permite un ahorro considerable en el costo inicial de la atención. Además, el paciente puede volver antes a su trabajo y a su vida activa. Sin embargo, estos beneficios económicos disminuyen con el tiempo por la mayor necesidad de seguimiento y de repetir la técnica.

DERIVACIÓN AORTOCORONARIA

Durante esta cirugía se realiza la anastomosis de una o ambas arterias mamarias internas o de la arteria radial con la arteria coronaria distal a la lesión obstructiva. En las obstrucciones adicionales en las que no se puede derivar una arteria, se utiliza un fragmento de vena (por lo general de la safena) para formar un puente entre la aorta y la coronaria distal a la lesión obstructiva.

Aunque algunas de las indicaciones de la derivación aortocoronaria (o injerto de revascularización coronaria) suscitan controversia, existen ciertos puntos de consenso:

1. La intervención es relativamente inocua, con una mortalidad inferior a 1% cuando se realiza por un equipo quirúrgico experimentado en pacientes sin comorbilidad grave y con funcionamiento normal del ventrículo izquierdo.
2. La mortalidad intraoperatoria y posoperatoria aumenta con el grado de disfunción ventricular, la comorbilidad, una edad superior a los 80 años y la falta de experiencia del equipo quirúrgico. La eficacia y el riesgo de la cirugía de derivación varían mucho de acuerdo con la selección de los casos y con la habilidad y experiencia del equipo quirúrgico.
3. Al cabo de un año del posoperatorio, en 10 a 20% de los casos se produce una oclusión de los injertos *venosos*, con una incidencia de 2% anual durante los cinco a siete años siguientes, y, a partir de entonces, con una incidencia de 4% anual. La permeabilidad a largo plazo es mucho mayor en los injertos de las arterias mamaria interna y radial que en los de vena safena; en los enfermos con obstrucción de la arteria descendente anterior izquierda, la supervivencia aumenta cuando el injerto se realiza con la arteria mamaria interna o la arteria radial que con la vena safena. El tratamiento meticuloso de los factores de riesgo, sobre todo de la dislipidemia, mejora la permeabilidad del injerto y los resultados.
4. Tras la revascularización completa, la angina desaparece o se amortigua de forma muy significativa en cerca de 90% de los pacientes. Aunque este efecto suele guardar relación con la permeabilidad del injerto y el restablecimiento del flujo sanguíneo, el alivio del dolor también podría deberse al infarto del segmento isquémico o a un efecto placebo. La angina reaparece a los tres años, pero rara vez es grave en una cuarta parte de los enfermos.
5. La supervivencia mejora con la cirugía en los individuos con estenosis de la coronaria principal izquierda y en aquéllos con problemas de dos o tres vasos y obstrucción considerable de la porción proximal de la coronaria descendente anterior izquierda. Los beneficios en cuanto a supervivencia son mayores en los pacientes con un funcionamiento anormal del ventrículo izquierdo (fracción de expulsión <50%). La supervivencia *puede* mejorar también en los siguientes enfermos: 1) aquéllos con arteriopatía coronaria obstructiva que han sobrevivido a la muerte súbita cardiaca o padecido taquicardia ventricular; 2) los que se han sometido a una derivación aortocoronaria previa y que tienen estenosis múltiples de los injertos de vena safena, en especial del injerto que irriga a la coronaria descendente anterior izquierda, y 3) en el caso de estenosis recurrente después de una intervención coronaria percutánea y con criterios de alto riesgo en las pruebas no cruentas.
6. La derivación aortocoronaria con penetración mínima por medio de una toracotomía pequeña y cirugía sin derivación extracorporal disminuye la morbilidad y acorta la convalecencia en sujetos idóneos, pero al parecer no reduce en modo significativo el riesgo de que surja disfunción neurocognitiva después de la cirugía.

Las indicaciones de la cirugía de derivación aortocoronaria suelen basarse en la gravedad de los síntomas, la anatomía coronaria y el funcionamiento del ventrículo izquierdo. El paciente elegible ideal es un varón menor de 80 años sin otras enfermedades, con síntomas molestos o incapacitantes que no se controlan de manera adecuada con el tratamiento médico o que no toleran dicho tratamiento, que desean llevar una vida más activa y padecen una estenosis grave de dos o tres arterias coronarias epicárdicas con signos objetivos de isquemia miocárdica como causa de las molestias primordiales. En estos enfermos puede predecirse un gran beneficio sintomático. La insuficiencia cardiaca congestiva, la disfunción del ventrículo izquierdo o ambas, la edad avanzada (>80 años), la repetición de la cirugía, la necesidad de cirugía urgente y la presencia de diabetes se asocian a una mayor mortalidad perioperatoria.

La disfunción ventricular izquierda puede deberse a los segmentos no contráctiles o hipocontráctiles que aún son viables pero con isquemia crónica (miocardio en hibernación). Como consecuencia de la reducción prolongada del flujo sanguíneo al miocardio, los segmentos ajustan su función contráctil.

Esto se detecta con estudios de la perfusión y del metabolismo del miocardio por medio de radionúclidos, PET, CMR o gammagrafía de fase tardía con talio-201; o bien con el mejoramiento de la deficiencia funcional regional, provocada por dobutamina en dosis pequeña. En dichos casos, la revascularización mejora el flujo sanguíneo al miocardio, permite la recuperación del funcionamiento y prolonga la supervivencia.

Elección entre intervención coronaria percutánea y derivación aortocoronaria. Existen varios estudios clínicos aleatorios que comparan la intervención coronaria percutánea con la derivación aortocoronaria en pacientes con arteriopatía coronaria múltiple que son elegibles desde el punto de vista técnico para cualquier procedimiento. La reaparición de angina que obligó a repetir la arteriografía coronaria y la revascularización por estenosis es mayor en caso de intervención coronaria percutánea. Esto se debe a la reaparición de estenosis en el segmento donde se encuentra la endoprótesis (problema resuelto en gran medida con las endoprótesis con elución de fármacos) y a la aparición de nuevas estenosis en zonas sin endoprótesis de los vasos coronarios. Se ha planteado que la intervención coronaria percutánea con la endoprótesis se centra en las lesiones patógenas, en tanto que un injerto de revascularización al vaso considerado como objetivo también constituye un conducto alrededor de futuras lesiones en sentido proximal a la anastomosis del injerto hacia el vaso original (fig. 237-3).

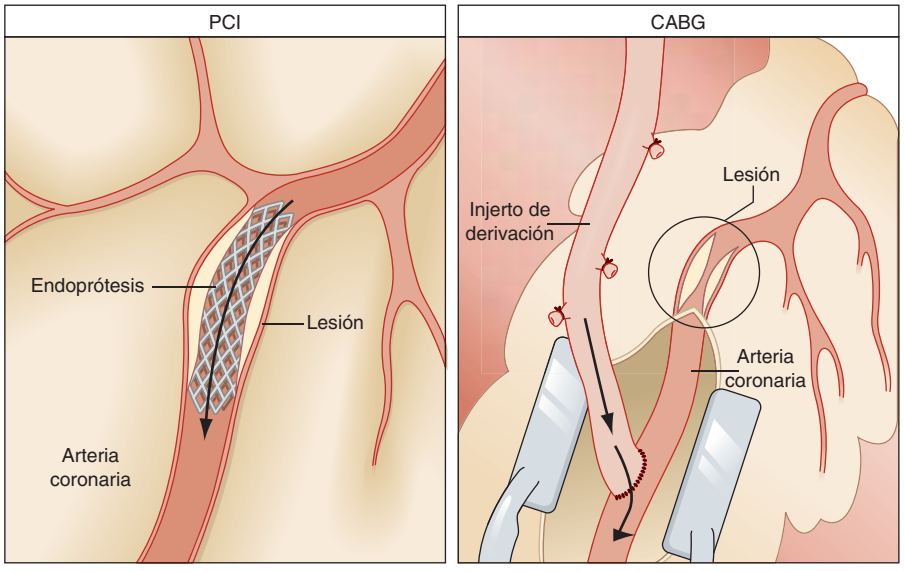

FIGURA 237-3. Diferencias en la manera de tratar una lesión mediante intervención coronaria percutánea (PCI) y colocación de un injerto de derivación coronaria (CABG). La PCI se centra en la lesión o lesiones patógenas, en tanto que la CABG se orienta al vaso epicárdico que incluye a la lesión o lesiones patógenas y futuras lesiones de ese tipo en sentido proximal a la colocación del injerto venoso, diferencia que quizá explique la superioridad de la CABG a mediano plazo (como mínimo), en individuos con ataque de varios vasos. *(Con autorización de BJ Gersh et al: N Engl J Med 352:2235, 2005.)*

Es un asunto complejo comparar los índices de mortalidad en las personas sometidas a derivación aortocoronaria con los de los enfermos que tuvieron una intervención coronaria percutánea. Con la derivación aortocoronaria aumenta al principio el riesgo de mortalidad, pero si se considera un periodo más prolongado de cinco años, la mortalidad es menor con dicha técnica que con la intervención coronaria percutánea.

De acuerdo con las pruebas disponibles, actualmente se recomienda que los pacientes con angina extrema, no obstante el tratamiento médico óptimo, se sometan a revascularización coronaria. A los individuos con arteriopatía coronaria de uno o dos vasos, funcionamiento ventricular izquierdo normal y lesiones propicias desde el punto de vista anatómico se les aconseja someterse a intervención coronaria percutánea (cap. 240). En caso de arteriopatía coronaria de tres vasos (o de dos vasos que incluya la porción proximal de la coronaria descendente izquierda) y deterioro global del funcionamiento ventricular izquierdo (con fracción de expulsión del ventrículo izquierdo <50%) o diabetes mellitus y en aquellos con problemas en la coronaria principal izquierda u otras lesiones que no son adecuadas para las técnicas con catéter será necesaria una derivación aortocoronaria como método inicial de revascularización.

TRATAMIENTOS HETERODOXOS PARA LA CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

En ocasiones, el médico deberá atender a una persona con angina persistente e incapacitante a pesar de una tolerancia máxima del tratamiento médico, y en quien la revascularización no constituye una opción (p. ej., enfermedad difusa de vasos finos en que es imposible implantar una endoprótesis o encontrar lugares aceptables para la colocación de un injerto de revascularización). En dichos casos habrá que pensar en tratamientos distintos de los acostumbrados.

La *contrapulsación externa intensificada* utiliza manguitos neumáticos en las extremidades inferiores para la intensificación diastólica y la descarga sistólica de la presión arterial con el fin de disminuir el trabajo del corazón y el consumo de oxígeno, al tiempo que se mejora el flujo sanguíneo coronario. Estudios en seres humanos han demostrado que la aplicación regular de tal técnica mejora la angina, la capacidad de esfuerzo y la perfusión regional del miocardio.

Otras opciones son la *revascularización transmiocárdica con láser* (para incrementar el número de conductos intramiocárdicos del flujo sanguíneo) y están en estudio métodos experimentales con geneterapia y terapia con citoblastos.

ISQUEMIA ASINTOMÁTICA

Con frecuencia, la enfermedad coronaria obstructiva, el infarto agudo de miocardio y la isquemia miocárdica transitoria son asintomáticos. La monitorización electrocardiográfica continua revela que la mayoría de los pacientes ambulatorios con angina estable crónica típica tienen signos objetivos de isquemia miocárdica (depresión del segmento ST) durante los episodios de dolor torácico mientras realizan sus actividades fuera del hospital, pero muchos de ellos sufren episodios más frecuentes de isquemia asintomática. Además, existe un gran número (todavía no conocido) de individuos sin ningún síntoma que sufren ateroesclerosis coronaria grave y manifiestan alteraciones del segmento ST durante la actividad. Algunas de estas personas tienen umbrales más altos para el dolor provocado por medios eléctricos, otras muestran niveles altos de endorfinas e incluso otras pueden ser diabéticas con trastornos funcionales del sistema nervioso autónomo.

Al parecer, los episodios frecuentes de isquemia (sintomática o asintomática) durante la vida diaria aumentan la probabilidad de eventos coronarios adversos (muerte e infarto de miocardio). Además, los pacientes con isquemia asintomática tienen mayor riesgo de sufrir un segundo episodio coronario después de un infarto del miocardio. El uso extendido del ECG de esfuerzo ha permitido identificar también a algunos de estos pacientes con coronariopatía asintomática que antes no se identificaban. Los estudios longitudinales demuestran que la frecuencia de episodios coronarios es mayor en enfermos asintomáticos con una prueba de esfuerzo positiva.

℞ ISQUEMIA ASINTOMÁTICA

El tratamiento de los pacientes con isquemia asintomática debe adaptarse a cada individuo. El médico debe considerar los aspectos siguientes: 1) grado de positividad de la prueba de esfuerzo, sobre todo el estadio del ejercicio en el que aparecen los signos electrocardiográficos de isquemia, magnitud y número de los defectos de perfusión de la gammagrafía con talio y cambios electrocardiográficos o ventriculográficos (fracción de expulsión ventricular izquierda) que se producen durante la isquemia, el ejercicio, o ambos; 2) las derivaciones electrocardiográficas que muestran una respuesta positiva; los cambios de las derivaciones precordiales anteriores indican un pronóstico menos favorable que los de las inferiores, y 3) la edad, la profesión y el estado clínico general del paciente.

Casi todos los médicos estarían de acuerdo en que un piloto de líneas aéreas comerciales de 45 años de edad con una depresión del segmento ST de 0.4 mV en las derivaciones V_1 a V_4 durante un ejercicio leve debe ser sometido a una arteriografía coronaria, en tanto que ésta no sería necesaria en un jubilado de 75 años asintomático, de vida sedentaria, con una depresión de 0.1 mV del segmento ST en las derivaciones II y III durante la actividad máxima. No obstante, no existe consenso sobre el mejor procedimiento para la mayoría de los pacientes que se encuentran en situaciones menos extremas. Los enfermos asintomáticos con isquemia, arteriopatía coronaria de tres vasos y deterioro de la función ventricular izquierda son elegibles para someterse a una derivación aortocoronaria.

El control de los factores de riesgo, en particular la reducción de lípidos que se expuso con anterioridad, así como la administración de ácido acetilsalicílico, bloqueadores β y estatinas, reducen las complicaciones clínicas y mejoran la evolución en enfermos asin-

tomáticos y sintomáticos con isquemia y enfermedad coronaria. Aunque la incidencia de la isquemia asintomática puede reducirse con los bloqueadores β, los antagonistas del calcio y los nitratos de acción prolongada, no se ha demostrado que este tratamiento sea necesario o deseable en pacientes que no han sufrido infarto de miocardio.

LECTURAS ADICIONALES

Antman EM et al: Use of nonsteroidal antiinflammatory drugs: An update for clinicians: A scientific statement from the American Heart Association. Circulation 115:1634, 2007; *http://circ.ahajournals.org/cgi/content/full/115/12/1634*

Bhatt DL et al: Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. N Engl J Med 354:1706, 2006

Chaitman BR: Ranolazine for the treatment of chronic angina and potential use in other cardiovascular conditions. Circulation 113:2462, 2006

Cleeman JI et al: Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 285:2486, 2001

DeFeyter PJ et al: Bypass surgery versus stenting for the treatment of multivessel disease in patients with unstable angina compared with stable angina. Circulation 105:2367, 2002

Gibbons RJ et al: ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Chronic Stable Angina), 2002. *http://acc.org/qualityandscience/clinical/guidelines/stable/update_index.htm*

Goldschmidt-Clermont PJ et al: Atherosclerosis 2005: Recent discoveries and novel hypotheses. Circulation 112:3348, 2005

Kim MC et al: Refractory angina pectoris. Mechanism and therapeutic options. J Am Coll Cardiol 39:923, 2002

Lee TH et al: Noninvasive tests in patients with stable coronary artery disease. N Engl J Med 344:1840, 2001

Morrow D et al: Chronic ischemic heart disease, in *Braunwald's Heart Disease*, 7th ed, D Zipes et al (eds). Philadelphia, Saunders, 2005

Opie LH et al: Controversies in stable coronary artery disease. Lancet 367:69, 2006

Pretre R et al: Choice of revascularization strategy for patients with coronary artery disease. JAMA 285:992, 2001

Smith SC Jr et al: ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention). American College of Cardiology web site. *http://acc.org/qualityandscience/clinical/guidelines/percutaneous/update/index.pdf*

Van den Brand MJBM et al: The effect of completeness of revascularization on event-free survival at one year in the ARTS trial. J Am Coll Cardiol 39:559, 2002

238 Angina de pecho inestable e infarto del miocardio sin elevación de ST

Christopher P. Cannon, Eugene Braunwald

Las personas con cardiopatía isquémica pertenecen a dos grandes grupos: sujetos con arteriopatía coronaria crónica (*coronary artery disease*, CAD), cuyo cuadro inicial más frecuente es la angina estable (cap. 237), y pacientes de síndromes coronarios agudos (*acute coronary syndromes*, ACS). A su vez, este último grupo está compuesto de personas con infarto agudo del miocardio (*myocardial infarction*, MI), con elevación del segmento ST en el electrocardiograma inicial ([*ST-segment elevation myocardial infarction*, STEMI]; cap. 239) y los que tienen angina inestable e infarto del miocardio sin elevación del segmento ST ([*unstable angina*, UA]/[*non-ST-segment elevation myocardial infarction*, NSTEMI]; véase la fig. 239-1). En Estados Unidos cada año son hospitalizados, en promedio, 1.3 millones de enfermos por UA/NSTEMI, en comparación con 300 000, aproximadamente, por STEMI aguda. Al parecer va en aumento la incidencia relativa de UA/NSTEMI en comparación con STEMI. Aproximadamente la mitad de individuos con UA/NSTEMI son mujeres, en tanto que más de 75% de las personas con STEMI son varones.

DEFINICIÓN

El diagnóstico de angina de pecho inestable se basa en gran medida en el cuadro clínico inicial. La forma *estable* se caracteriza por molestias retroesternales o en brazos, que rara vez se describen como dolor, pero que con el ejercicio o el estrés pueden ser provocadas y que ceden al cabo de 5 a 10 min con el reposo, con la aplicación sublingual de nitroglicerina, o con ambas medidas (caps. 13 y 237). La angina inestable se define como angina de pecho o molestia isquémica equivalente que posee por lo menos una de las tres características siguientes: 1) surge durante el reposo (o con ejercicio mínimo) y suele durar más de 10 min; 2) es intensa y su comienzo es reciente (es decir, durante las cuatro a seis semanas anteriores), y 3) su perfil es de intensificación constante (*in crescendo*) (es claramente más intensa, duradera o frecuente que antes). Se confirma el diagnóstico de NSTEMI si el individuo con el cuadro clínico de UA termina por mostrar signos de necrosis del miocardio, que se refleja por un mayor nivel de los indicadores biológicos cardiacos.

ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS

La UA/NSTEMI suele ser causada por una disminución en el aporte de oxígeno, incremento en la necesidad de dicho gas por el miocardio, o por ambos factores, que se sobreañaden a una placa coronaria ateroesclerótica que origina varios grados de obstrucción. Se han identificado cuatro procesos fisiopatológicos que pueden contribuir a la génesis de UA/NSTEMI: 1) rotura o erosión de la placa con un trombo no oclusivo sobreañadido que, según expertos, constituye la causa más común (NSTEMI puede surgir con embolización "de estructuras en el trayecto inferior" con agregados plaquetarios, restos ateroescleróticos o ambos elementos); 2) obstrucción dinámica [p. ej., espasmo coronario como ocurre en la angina variante de Prinzmetal (véase más adelante en este capítulo)]; 3) obstrucción mecánica progresiva [p. ej., ateroesclerosis coronaria de progresión rápida o reestenosis después de intervención coronaria percutánea (*percutaneous coronary intervention*, PCI)], y 4) UA secundaria vinculada con una mayor necesidad de oxígeno por el miocardio, menor aporte de dicho gas, o ambos factores (p. ej., taquicardia, anemia). A veces intervienen de manera simultánea varios de los factores anteriores.

De las personas con UA/NSTEMI estudiadas mediante angiografía, cerca de 5% presentan estenosis de la coronaria izquierda, 15% afección de tres arterias coronarias, 30% afección de dos vasos, 40% afección de un solo vaso y 10% no tienen estenosis coronaria "crítica"; algunos de estos últimos presentan angina variante de Prinzmetal (véase más adelante en el presente capítulo). La "lesión desencadenante" en la angiografía puede mostrar estenosis excéntrica con bordes festoneados o "colgantes" y un cuello estrecho. En la angioscopia se pueden observar trombos con abundantes plaquetas ("blancos"), diferentes de los trombos "rojos" que surgen con mayor frecuencia en personas con STEMI agudo. Los individuos con UA/NSTEMI suelen tener múltiples placas que fácilmente se pueden romper.

CUADRO CLÍNICO INICIAL

Anamnesis y exploración física. El signo clínico más característico de la UA/NSTEMI es el dolor de pecho de localización retroesternal típica o a veces en el epigastrio, y que a menudo irradia a cuello, hombro izquierdo o brazo izquierdo (cap. 13). La molestia asume en general intensidad suficiente como para considerarla dolorosa. También surgen a veces "equivalentes" anginosos como disnea y molestias epigástricas, y al parecer son más frecuentes en mujeres. En la exploración los datos se asemejan a los que presentan las personas con angina estable (cap. 237) y quizá no tengan gran notoriedad. Si el sujeto tiene una gran zona de isquemia del miocardio o NSTEMI de gran tamaño, los signos físicos pueden incluir diaforesis, piel pálida y fría, taquicardia sinusal, tercero o cuarto ruido cardiaco (o ambos), estertores en las bases pulmonares y a veces hipotensión, signos que recuerdan los de un gran infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST.

Trazos electrocardiográficos. En la angina inestable, en 30 a 50% de los pacientes se observan depresión del segmento ST, elevación transitoria del mismo segmento, inversión de la onda T o las dos alteraciones simultáneamente, según la gravedad del cuadro inicial. En sujetos con el cuadro clínico de angina ines-

table, un elemento importante que anticipa resultados adversos es la presencia de una nueva desviación del segmento ST, aun cuando es sólo de 0.05 mV. Los cambios de la onda T son sensibles a la isquemia, pero menos específicos, salvo que incluyan nuevas inversiones profundas de la onda mencionada (≥0.3 mV).

Indicadores biológicos cardiacos. Los pacientes con angina inestable que tienen mayores niveles de indicadores biológicos de necrosis como creatincinasa (*creatine kinase*, CK), MB y troponina (un indicador mucho más específico de necrosis del miocardio) están expuestos a mayor riesgo de muerte o de recurrencia del infarto del miocardio. Los niveles altos de estos indicadores son los que permiten diferenciar a sujetos con NSTEMI, de los que tienen angina inestable. Se advierte una relación directa entre la magnitud del incremento del nivel de troponina y la cifra de mortalidad. Sin embargo, en individuos *sin* un antecedente clínico claro de isquemia de miocardio, se han señalado pequeñas elevaciones de la troponina y pueden ser causadas por insuficiencia cardiaca congestiva, miocarditis o embolia pulmonar, o ser un resultado positivo falso. Por tanto, en los sujetos con datos de anamnesis *confusos*, los pequeños incrementos del nivel de troponina no pueden confirmar el diagnóstico de síndrome coronario agudo.

EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA

(Véase también el cap. 13.) Se sabe que cada año en Estados Unidos, aproximadamente seis a siete millones de personas acuden al servicio de urgencias de hospitales (*emergency departments*, ED) quejándose de dolor retroesternal u otros síntomas que sugieren ACS. El diagnóstico de esta entidad se corrobora en 20 a 25% de dichos enfermos. La primera medida para valorar a pacientes con posible UA/NSTEMI es definir la *posibilidad* de que la arteriopatía coronaria sea la causa de los síntomas iniciales. Las directrices conjuntas del *American College of Cardiology* y de la *American Heart Association* (ACC-AHA) incluyen, entre los factores vinculados con una alta posibilidad de ACS, los antecedentes clínicos típicos de molestias isquémicas, el antecedente de arteriopatía coronaria definida por angiografía, haber sufrido un infarto del miocardio, insuficiencia cardiaca congestiva, cambios nuevos en los trazos electrocardiográficos (ECG), o elevación de los indicadores biológicos cardiacos. Entre los factores vinculados a un grado intermedio de posibilidad de ACS en pacientes con el cuadro clínico de esta afección, están tener más de 70 años, ser varón, tener diabetes mellitus, mostrar enfermedad identificada de tipo cerebrovascular o arterial periférica, y antiguas anormalidades en el electrocardiograma.

Estrategias diagnósticas. Se cuenta con cuatro instrumentos diagnósticos importantes en el servicio de urgencias, que se utilizan para confirmar la presencia de UA/NSTEMI: la anamnesis, los trazos ECG, los indicadores cardiacos y una prueba de esfuerzo. Los objetivos buscados son: 1) identificar o descartar infarto del miocardio (por empleo de indicadores cardiacos); 2) valorar la isquemia en reposo (dolor retroesternal en reposo, ECG seriado o continuo), y 3) evaluar en busca de arteriopatía coronaria notable (por pruebas de esfuerzo como factor de estimulación). Las estrategias típicas comienzan con la evaluación de la posibilidad de que los síntomas iniciales dependan de isquemia. Las personas con poca posibilidad de isquemia por lo común se tratan de acuerdo con una ruta crítica que se sigue en el servicio de urgencias [en algunas instituciones, las "unidades de dolor de pecho" (fig. 238-1)]. La evaluación de los pacientes en tal situación incluye la monitorización clínica, es decir, la vigilancia seriada para identificar molestias isquémicas repetitivas, la obtención seriada de ECG y la medición de indicadores cardiacos que se realiza en forma típica con una primera medición (basal) y repeticiones a las 4 a 6 h y 12 h después de la atención inicial al enfermo. Si se identifican nuevos incrementos del nivel de indicadores cardiacos (actualmente CK-MB y troponina) o cambios ECG, se hospitalizará al enfermo. Si el paciente permanece sin dolor y los indicadores son negativos, se podrá practicar una prueba de esfuerzo, que se puede realizar 6 h después de acudir el individuo al servicio de urgencias o al "centro de dolor retroesternal" o en forma extrahospitalaria, en un plazo de 72 h. Para la mayoría de los enfermos se utiliza la prueba corriente de esfuerzo en banda sin fin (ECG), pero para los que tienen anormalidades fijas en los trazos ECG (como sería bloqueo de rama izquierda del haz de His) se utiliza gammagrafía de perfusión o ecocardiogramas. En el caso de personas que no pueden caminar se utilizan fármacos para la prueba mencionada (estimulación). Si se demuestra riego normal del miocardio, los datos de gammagrafía con sestamibi o talio serán útiles para ahorrar al enfermo hospitalizaciones innecesarias al descartar la presencia de isquemia aguda. La angiografía-tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) se utiliza con frecuencia cada vez mayor para descartar CAD obstructiva (cap. 222).

ESTRATIFICACIÓN DE RIESGOS Y PRONÓSTICO

Los individuos con UA/NSTEMI corroborada tienen un riesgo temprano (a 30 días) muy variable que va de 1 a 10% y una probabilidad de infarto nuevo

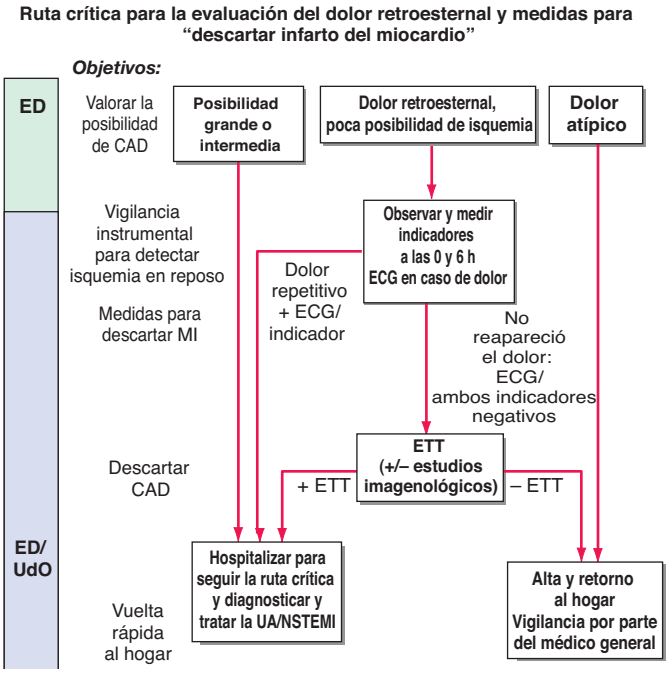

FIGURA 238-1. Evaluación diagnóstica de pacientes en quienes se sospecha la UA/NSTEMI en la primera visita. El primer paso es evaluar la posibilidad de que exista arteriopatía coronaria (CAD). Los individuos con una probabilidad *grande* o *intermedia* son hospitalizados; los que tienen claramente dolor retroesternal atípico, son devueltos a su hogar. Los sujetos con *poca* posibilidad de isquemia se incorporan a la ruta crítica y se observan en una cama monitorizada en el servicio de urgencias (ED) o en la unidad de observación, en un lapso de 6 h y se efectúan electrocardiogramas con 12 derivaciones si reaparece la molestia retroesternal. En la sangre extraída (primera toma y otra 6 h después) se hacen pruebas para valorar indicadores cardiacos (como troponina y CK-MB). Si reaparece el dolor, si el paciente tiene cambios en el segmento ST o en la onda T, o si hay niveles positivos de indicadores cardiacos, es hospitalizado y se le trata por UA/NSTEMI. Si los indicadores no se detectan y el dolor no reaparece, se efectuará una prueba de esfuerzo con banda sin fin; las pruebas por imagen se reservan para pacientes con anormalidades en los electrocardiogramas iniciales (como serían bloqueo de rama izquierda del haz de His o hipertrofia del ventrículo izquierdo). En caso de obtener resultados positivos se hospitaliza al paciente; si no se obtienen, es decir, si los resultados son negativos, se le devuelve a su hogar, y la vigilancia estará a cargo del médico general. ETT, prueba de tolerancia al ejercicio (*exercise tolerance test*); MI, infarto del miocardio; UdO, unidad de observación. *[Adaptada de CP Cannon, E Braunwald, in Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, 6th ed. E Braunwald et al (eds). Philadelphia, Saunders, 2001.]*

o repetido de 3 a 10%. El médico puede valorar el "riesgo global" por medio de sistemas de cuantificación de riesgo clínico, como el utilizado en el *Thrombolysis in Myocardial Infarction* (TIMI) que incluye siete factores de riesgo independientes: tener 65 años de edad o más; tres factores de riesgo o más de arteriopatía coronaria; arteriopatía coronaria comprobada por medio de cateterismo; aparición de UA/NSTEMI durante el lapso en que la persona recibió ácido acetilsalicílico; más de dos accesos de angina de pecho en las 24 h anteriores, desviación de ST ≥0.5 mm y mayor nivel de un indicador cardiaco (fig. 238-2). Otros factores de riesgo comprenden diabetes mellitus, disfunción de ventrículo izquierdo, y mayores niveles de creatinina, de péptidos natriuréticos auriculares y proteína C reactiva.

La evaluación de riesgo temprano (en particular con el uso de troponina, cambios del segmento ST, y uso del sistema de cuantificación de riesgo global o el empleo de estas dos últimas variables) es útil para evaluar el riesgo de que reaparezcan trastornos cardiacos y para identificar a los pacientes que obtendrán el máximo beneficio de las nuevas terapéuticas antitrombóticas cada vez más potentes, como el uso de heparina de bajo peso molecular (*low-molecular-weight heparin*, LMWH) y de inhibidores de la glucoproteína (GP)IIb/IIIa, así como de estrategias enérgicas tempranas. Por ejemplo, en el estudio TACTICS-TIMI 18, por medio de una estrategia enérgica temprana se pudo lograr una disminución de 40% de la repetición de crisis cardiacas en sujetos con un nivel positivo de troponina, en tanto que no se observó beneficio alguno en los pacientes con un nivel negativo de dicha enzima.

La proteína C reactiva, marcador de inflamación vascular, y el péptido natriurético de tipo B, que denota incremento de la presión parietal del miocardio, de manera independiente guardan relación con el incremento de la mortalidad (y en algunos estudios, crisis coronarias recurrentes) en individuos cuyo cuadro inicial es de UA/NSTEMI. Cada vez están teniendo mayor

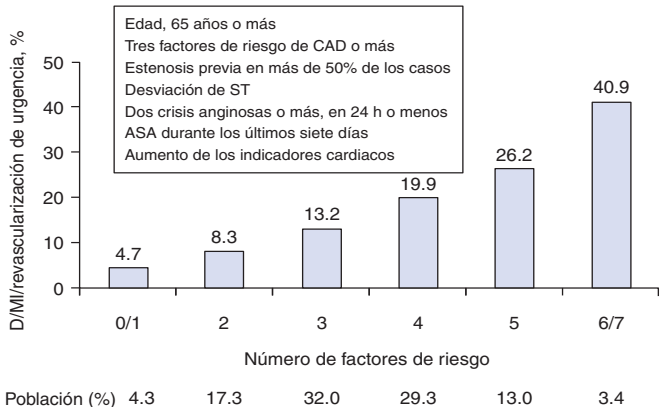

FIGURA 238-2. Puntuación de riesgo TIMI para detectar la UA/NSTEMI, que es una cuantificación sencilla pero integral para estratificar riesgos clínicos y así identificar un peligro creciente de muerte, infarto del miocardio o revascularización urgente hasta el día 14. CAD, arteriopatía coronaria; ASA, ácido acetilsalicílico (*acetylsalicylic acid*). *(Adaptada de Antman et al.)*

aceptación las estrategias con múltiples indicadores para definir más completamente los mecanismos fisiopatológicos que explicarían el cuadro inicial de un determinado paciente, y para estratificar en mayor detalle los riesgos para el enfermo.

ANGINA INESTABLE E INFARTO CARDIACO SIN ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST

TRATAMIENTO MÉDICO. Es necesario someter a la persona con UA/NSTEMI a reposo absoluto con vigilancia ECG continua en busca de desviación del segmento ST y valoración del ritmo cardiaco. Se permite la ambulación si no reaparece la isquemia (molestia clínica o cambios ECG) y no se detecta un indicador cardiaco de necrosis, durante 12 a 24 h. Las medidas médicas incluyen las terapéuticas simultáneas antiisquémica y antitrombótica.

TERAPÉUTICA ANTIISQUÉMICA. (Cuadro 238-1.) El tratamiento inicial debe incluir la administración de nitratos y bloqueadores de los receptores beta-adrenérgicos (bloqueadores beta) para lograr alivio del dolor retroesternal y evitar que reaparezca.

CUADRO 238-1 FÁRMACOS MÁS USADOS EN EL TRATAMIENTO MÉDICO INTENSIVO DE SUJETOS CON ANGINA INESTABLE E INFARTO DEL MIOCARDIO SIN ELEVACIÓN DE ST

Categoría de fármaco	Situación clínica	Situación en que es mejor no usarlos[a]	Dosis
Nitratos	Administrar por vía endovenosa si los síntomas no ceden del todo con tres tabletas sublinguales de nitroglicerina, y con el comienzo de la administración de un bloqueador beta	Hipotensión Paciente que recibe sildenafilo u otro inhibidor de PDE-5	5-10 μg/min en goteo intravenoso continuo Ajustar a 75-100 μg/min hasta que cedan los síntomas o surjan efectos adversos limitantes (cefalea o hipotensión con presión sistólica menor de 90 mmHg o más de 30% por debajo de la media inicial, si existe hipertensión notable) Alternativas aceptables en individuos sin síntomas constantes o rebeldes son nitratos tópicos, orales o vestibulares
Bloqueadores beta[b]	Angina inestable	Intervalo PR (ECG) >0.24 s Bloqueo auriculoventricular de 2o. o 3er grado Frecuencia cardiaca menor de 60 lpm Presión arterial menor de 90 mmHg Choque Insuficiencia ventricular izquierda con insuficiencia cardiaca congestiva Enfermedad reactiva grave de vías respiratorias	Metoprolol[c] Incrementos de 5 mg en forma lenta (en un lapso de 1-2 min por vía IV) Repetir cada 5 min, con una dosis inicial de 15 mg Después de 1-2 h, hacer que el individuo ingiera 25-50 mg cada 6 h Si se busca un régimen muy conservador, es posible disminuir las dosis iniciales a 1-2 mg Esmolol[c] Primera dosis de sostén, de 0.1 mg/kg/min IV Ajustar en incrementos de 0.05 mg/kg/min cada 10-15 min, según sea tolerado con base en la presión arterial, hasta obtener la respuesta terapéutica buscada, surjan síntomas adversos limitantes o se llegue a una dosis de 0.20 mg/kg/min Se puede administrar la dosis inicial opcional de 0.5 mg/kg por vía IV lenta (2-5 min) para que el comienzo de la acción sea más rápido
Bloqueadores de los conductos del calcio	Pacientes cuyos síntomas no ceden con dosis adecuadas de nitrato y bloqueadores β, o pacientes que no toleran dosis adecuadas de uno o ambos tipos de agentes, o aquellos con angina variante	Edema pulmonar Signos de disfunción de ventrículo izquierdo (en el caso del diltiazem o el verapamilo)	Depende de un agente específico
Sulfato de morfina	Pacientes con síntomas que no ceden después de administración seriada de tres tabletas de nitroglicerina sublingual o cuyos síntomas reaparecen a pesar de que la terapia antiisquémica es adecuada	Hipotensión Depresión respiratoria Confusión Hiporreflexia	Dosis IV de 2-5 mg Se puede repetir cada 5-30 min, según se necesite, para aliviar los síntomas y conservar la comodidad del enfermo

[a] Una contraindicación para todas las categorías de los fármacos incluidos en este cuadro es la alergia o la intolerancia previa.
[b] El tipo de agente específico escogido no tiene tanta importancia como el hecho de asegurar que los candidatos sean idóneos. Si hay preocupación por la intolerancia del enfermo, causada por alguna neumopatía existente, en particular asma, disfunción de ventrículo izquierdo, riesgo de hipotensión o bradicardia profunda, en la selección inicial se preferirá un agente de acción breve como el propranolol, el metoprolol, o el esmolol, de acción ultracorta. La presencia de sibilancias leves o el antecedente de neumopatía obstructiva crónica debe hacer que el médico emprenda un lapso de prueba con un agente de acción breve, en una dosis pequeña (p. ej., metoprolol IV a razón de 2.5 mg; metoprolol ingerido, 12.5 mg, o esmolol a razón de 25 μg/kg por minuto como dosis iniciales), en vez de evitar absolutamente la administración de un bloqueador beta.
[c] El metoprolol y el esmolol son dos de varios bloqueadores beta a los que se puede recurrir.
Nota: algunas de las recomendaciones de esta guía sugieren usar agentes con objetivos o en dosis diferentes de los especificados por la FDA. Las recomendaciones en cuestión se han planteado después de considerar las preocupaciones en cuanto a indicaciones no aprobadas. Una vez planteadas tales recomendaciones, se basan en datos de estudios clínicos más recientes o consenso de expertos. IV, vía intravenosa; ECG, electrocardiograma; PDE-5, fosfodiesterasa de tipo 5 (*phosphodiesterase type 5*).
Fuente: con autorización de E Braunwald et al: Circulation 1994;90:613-622.

CUADRO 238-2 USO CLÍNICO DE ANTITROMBÓTICOS

Antiplaquetarios orales	
Ácido acetilsalicílico	Dosis inicial de 162-325 mg en presentación sin capa entérica, seguida de 75-162 mg/día, de una presentación con capa entérica o sin ella
Clopidogrel (Plavix)	Dosis inicial de 300 mg seguida de 75 mg/día
Antiplaquetarios intravenosos	
Abciximab (ReoPro)	Administración endovenosa rápida (embolada) de 0.25 mg/kg seguida de venoclisis a razón de 0.125 μg/kg por minuto (máximo, 10 μg/min) durante 12-24 h
Eptifibátido (Integrilin)	Administración endovenosa rápida de 180 μg/kg seguida de goteo lento de 2.0 μg/kg por minuto durante 72-96 h
Tirofibán (Aggrastat)	0.4 μg/kg de peso por minuto, durante 30 min, seguido de goteo lento de 0.1 μg/kg por minuto durante 48-96 h
Heparinas[a]	
Heparina (UFH)	Aplicación rápida intravenosa (embolada) de 60-70 U/kg (máximo, 5 000 U) por vía IV, seguida de goteo lento de 12-15 U/kg por hora (máxima inicial, 1 000 U/h) ajustado para que el aPTT sea de 50-70 s
Enoxaparina (Lovenox)	1 mg/kg por vía SC cada 12 h; antes de la primera dosis se puede aplicar en forma IV rápida 30 mg (embolada); ajuste (según función renal), a 1 mg/kg una vez al día si la depuración de creatinina es menor de 30 ml/min
Fondaparinux	2.5 mg SQ cuatro veces al día
Bivalirudina	Inicialmente administración intravenosa rápida de 0.1 mg/kg y goteo lento de 0.25 mg/kg por hora. Antes de PCI, se administró una embolada intravenosa adicional de 0.5 mg/kg y se aumentó la velocidad de goteo a 1.75 mg/kg por hora

[a] Además de las incluidas en esta lista, existen otras heparinas de bajo peso molecular.
Nota: IV, vía intravenosa; SC, vía subcutánea; UFH, heparina no fraccionada; aPTT, tiempo de tromboplastina parcial activada (*activated partial thromboplastin time*).
Fuente: con autorización de E Braunwald et al: J Am Coll Cardiol 2000;36:970-1 056.

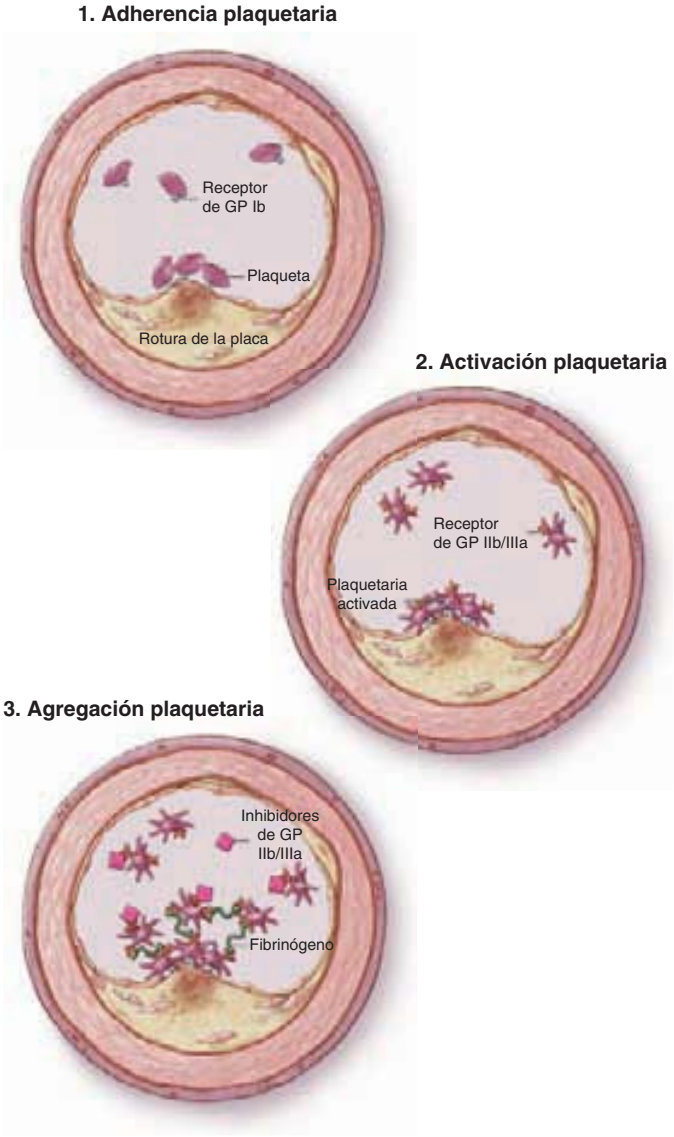

FIGURA 238-3. Las plaquetas inician la trombosis en el sitio en que se rompe una placa con desbridamiento del endotelio: la *adherencia plaquetaria* surge por los mecanismos siguientes: (1) acción del receptor GP Ib junto con el factor de von Willebrand; a lo anterior sigue *activación de plaquetas* (2) que origina cambios de la morfología plaquetaria, desgranulación de los gránulos alfa y densos, y expresión de los receptores glucoproteínicos IIb/IIIa en la superficie plaquetaria, con activación del receptor, de tal manera que se liga a fibrinógeno. La etapa terminal es la *agregación plaquetaria* (3) en que se fija fibrinógeno (o factor de von Willebrand) a los receptores GP IIb/IIIa activados. El ácido acetilsalicílico (ASA) y el clopidogrel disminuyen la activación plaquetaria, en tanto que los inhibidores de glucoproteína IIb/IIIa inhiben la etapa terminal de la agregación plaquetaria. GP, glucoproteína. [*Modificada de CP Cannon, E Braunwald, en Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, 8th ed. P Libby et al (eds). Philadelphia, Saunders, 2008.*]

Nitratos. Los nitratos se administrarán en primer lugar por vía sublingual o en aerosol en la zona vestibular de la boca (0.3 a 0.6 mg) si el paciente siente dolor por isquemia. Cuando la molestia no ceda luego de tres dosis aplicadas con una diferencia de 5 min, se recomienda la aplicación intravenosa de nitroglicerina (5 a 10 μg/min usando catéteres o tubos que no absorban el fármaco). La velocidad de goteo puede aumentarse 10 μg/min cada 3 a 5 min, hasta que cedan los síntomas o disminuya la presión sistólica a menos de 100 mmHg. Una vez que ha cedido el dolor se pueden usar nitratos tópicos o de administración oral (cap. 237) o pueden sustituir a la nitroglicerina intravenosa si el sujeto está ya asintomático durante 12 a 24 h. Las únicas contraindicaciones absolutas para usar nitratos son la hipotensión o el uso de sildenafilo (Viagra) u otros fármacos de la misma clase, en las 24 h previas.

Bloqueadores adrenérgicos beta. Estos agentes constituyen otro de los elementos fundamentales en el tratamiento de la isquemia. Se recomienda la administración intravenosa de bloqueadores beta, seguida de su administración oral, con el objeto de procurar que la frecuencia cardiaca llegue a 50 a 60 latidos por minuto (lpm). En personas que muestran síntomas persistentes o recurrentes después de recibir dosis completas de nitratos y bloqueadores beta y en individuos con contraindicaciones para usar el bloqueo beta, se utilizarán bloqueadores de los canales del calcio con propiedad bradicárdica, es decir, verapamilo o diltiazem. Otros fármacos que se pueden usar son los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (*angiotensin-converting enzyme*, ACE) y los inhibidores de la reductasa de hidroximetilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) (estatinas) para la prevención secundaria a largo plazo.

Si el dolor persiste a pesar de la aplicación intravenosa de nitroglicerina y el bloqueo adrenérgico beta, se podrán administrar 1 a 5 mg de sulfato de morfina por vía intravenosa, cada 5 a 30 min, según se requiera.

ANTITROMBÓTICOS. (Cuadro 238-2.) Los antitrombóticos constituyen otro recurso decisivo para tratar la UA/NSTEMI. El tratamiento inicial debe incluir el ácido acetilsalicílico, que es inhibidor de la ciclooxigenasa plaquetaria (fig. 238-3). La típica dosis inicial es de 325 mg/día, y para terapia a largo plazo se recomiendan dosis menores (75 a 162 mg/día). En investigaciones se ha identificado "resistencia al ácido acetilsalicílico" en 5 a 10% de los pacientes y más a menudo en los que reciben las dosis menores del fármaco. No se cuenta con directrices claras de la evaluación o el tratamiento, pero en tal situación parecería lógico utilizar dosis mayores de ácido acetilsalicílico, una tienopiridina (clopidogrel) o ambos productos.

El clopidogrel, una tienopiridina que bloquea el receptor de $P2Y_{12}$ plaquetario (adenosina) (en combinación con el ácido acetilsalicílico), según datos del estudio CURE, logra una disminución relativa de 20% en la muerte de origen cardiovascular, infarto del miocardio o accidente cerebrovascular, en comparación con el ácido acetilsalicílico solo en individuos de bajo y alto riesgo con UA/NSTEMI, pero se acompaña de un incremento moderado (1% absoluto) en el número de hemorragias importantes que son más frecuentes en individuos a quienes se coloca un injerto por derivación en la arteria coronaria. El tratamiento previo con clopidogrel (dosis inicial de 300 a 600 mg seguida de 75 mg cuatro veces al día), según se ha demostrado en tres estudios, disminuye el número de fenómenos adversos finales, vinculados con PCI y después de su práctica, y en las directrices sobre PCI incluye una recomendación de pruebas de grado A clase I (cap. 240). Tanto en los pacientes tratados de forma conservadora, como en los sometidos a PCI, se ha observado beneficio ininterrumpido con el tratamiento a largo plazo (en promedio un año) con la combinación de clopidogrel y ácido acetilsalicílico; la combinación en cuestión se recomienda en todos los individuos con UA/NSTEMI que no muestran un peligro excesivo de hemorragia.

Se cuenta con cuatro opciones para la terapia anticoagulante, que podrían agregarse al ácido acetilsalicílico o al clopidogrel. La heparina no fraccionada (*unfractionated heparin*, UFH) es el elemento fundamental de la terapia. Se ha demostrado que la enoxaparina, que es una heparina de bajo peso molecular (LMWH), en algunos estudios es mejor que la UFH para disminuir las crisis cardiacas recurrentes, en particular en individuos sometidos a tratamiento conservador. El fondaparinux, inhibidor del factor Xa, muestra equivalencia en la eficacia inicial, con la enoxaparina, pero al parecer conlleva un menor peligro de hemorragia importante y pudiera, de esta manera, mostrar una mayor razón de beneficio/riesgo. Sin embargo, durante el cateterismo cardiaco o la PCI habrá que utilizar UFH, LMWH o un inhibidor directo de la trombina como la bivalirudina. Datos preliminares indican que esta última equivale en eficacia e inocuidad, a UFH o enoxaparina en individuos tratados con inhibidor de GP IIb/IIIa, pero la sola bivalirudina conlleva menor posibilidad de hemorragia que la combinación de una heparina y un inhibidor de GP IIb/IIIa en individuos con UA/NSTEMI a quienes se practica intervención coronaria percutánea.

También se ha demostrado que los inhibidores intravenosos de GP IIb/IIIa son beneficiosos para tratar la UA/NSTEMI. En el caso de tratamiento de estructuras "retrógradas" (corriente arriba) en sujetos de alto riesgo en quienes se planea alguna intervención invasora (p. ej., emprender terapia cuando el paciente es llevado por primera vez al hospital), son beneficiosos el eptifibátido y el tirofibán, que son inhibidores (de molécula pequeña), en tanto que el abciximab, anticuerpo monoclonal, al parecer no es eficaz en individuos tratados por medios conservadores (p. ej., aquellos a quienes no se practicará angiografía coronaria ni PCI). Sin embargo se ha demostrado que el abciximab es beneficioso en individuos con UA/NSTEMI a quienes se practicará PCI, incluso entre individuos positivos a troponina tratados previamente con clopidogrel. Las directrices del ACC/AHA señalan que se puede comenzar el uso de tales agentes en la sala de urgencias o durante PCI. Como ocurre con todos los antitrombóticos, la hemorragia quizá constituye el efecto adverso más importante de los antiplaquetarios, en particular combinados. Por tal motivo, hay que "identificar" cuidadosamente a todo individuo con el antecedente de hemorragia y debe recibir menos antitrombóticos.

COMPARACIÓN DE ESTRATEGIAS ENÉRGICAS Y CONSERVADORAS. Innumerables ensayos clínicos han señalado el beneficio de una estrategia enérgica temprana en pacientes de alto riesgo, es decir, pacientes con múltiples factores clínicos de riesgo, desviación del segmento ST, indicadores biológicos cardiacos positivos o estos dos últimos factores juntos **(cuadro 238-3)**. En la estrategia en cuestión, después de administrar antiisquémicos y antitrombóticos se efectúa arteriografía coronaria en un plazo aproximado de 48 h de iniciada la hospitalización, seguida de revascularización coronaria (PCI o injerto de derivación de arteria coronaria), según las características anatómicas de dichos vasos.

En los que tienen riesgo pequeño, los resultados con una estrategia enérgica son semejantes a los que se obtienen con medidas conservadoras, que consisten en antiisquémicos y antitrombóticos seguidos de un "lapso de vigilancia expectante" en que se efectuará arteriografía coronaria sólo si reaparecen el dolor en reposo o los cambios del segmento ST, o hay signos de isquemia en la prueba de esfuerzo.

TRATAMIENTO A LARGO PLAZO

El alta hospitalaria constituye un "momento pedagógico" para el paciente con UA/NSTEMI, en que el médico revisa y optimiza la pauta médica. El elemento básico es la modificación de factores de riesgo, y el facultativo debe comentar con el paciente la importancia de dejar el tabaco, alcanzar el peso óptimo, practicar ejercicio diariamente, consumir una dieta apropiada, controlar su presión arterial, seguir un control muy riguroso de la hiperglucemia (en los diabéticos) y tratar las alteraciones de los lípidos, como se recomienda en sujetos con angina de pecho crónica estable (cap. 237).

Hay pruebas del efecto beneficioso con la administración a largo plazo de cinco clases de fármacos que actúan contra componentes diferentes del fenómeno aterotrombótico. Los bloqueadores beta son antiisquémicos apropiados y pueden disminuir los elementos que desencadenan el infarto del miocardio. Se recomienda el uso de estatinas (en dosis altas, p. ej. atorvastatina, 80 mg/día) e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina para la estabilización de la placa a largo plazo. La administración de antiplaquetarios, que incluye la combinación de ácido acetilsalicílico y clopidogrel durante nueve a 12 meses como mínimo, para seguir con ácido acetilsalicílico solo, impide o aminora la gravedad de cualquier trombosis que surgiese si se rompiera la placa. De este modo, la estrategia multifactorial para la terapéutica médica a largo plazo se orienta a evitar los diversos componentes de la aterotrombosis. En la medida de lo posible es importante iniciar tempranamente tal terapia, es decir, en término de una semana de ocurrida la crisis.

Registros por observación han indicado que las personas con UA/NSTEMI que están expuestas a gran riesgo, incluidas mujeres, ancianos y algunas minorías raciales, tienen menor posibilidad de ser sometidas a terapias por intervención y farmacológicas de tipo cientificoestadístico ("basadas en evidencias") y, como resultado, sus consecuencias clínicas y calidad de vida son más deficientes.

CUADRO 238-3 RECOMENDACIONES DE CLASE I PARA USAR UNA ESTRATEGIA ENÉRGICA TEMPRANA[a]

Indicaciones de clase I (nivel de pruebas: A)

- Angina recurrente en reposo/poco nivel de actividad a pesar de tratamiento
- Aumento del nivel de TnT o TnI
- Nueva depresión del segmento ST
- Angina/isquemia recurrentes con síntomas de CHF, estertores, MR
- Prueba de esfuerzo positiva
- EF <0.40
- Disminución de BP
- VT sostenida
- PCI <6 meses y CABG previa

[a] Cualquiera de los indicadores de alto riesgo.
Abreviaturas: TnT, troponina T; TnI, troponina I; CHF, insuficiencia cardiaca congestiva (*congestive heart failure*); MR, insuficiencia de la mitral (*mitral regurgitation*); EF, fracción de expulsión (*ejection fraction*); BP, presión arterial (*blood pressure*); VT, taquicardia ventricular (*ventricular tachycardia*); PCI, intervención coronaria percutánea; CABG, injerto de derivación de arteria coronaria (*coronary artery bypass grafting*).
Fuente: con autorización de E Braunwald et al: Circulation 106:1893, 2002.

ANGINA VARIANTE DE PRINZMETAL

En 1959, Prinzmetal *et al.* describieron un síndrome de dolor isquémico en reposo, pero no con el ejercicio, y que conlleva elevación transitoria del segmento ST. Es causado por el espasmo focal de una rama epicárdica de una arteria coronaria y culmina en isquemia grave del miocardio. No se ha definido en detalle la causa exacta de dicho espasmo, pero podría depender de una mayor capacidad de contracción del músculo de fibra lisa vascular debido a mitógenos vasoconstrictores, leucotrienos o serotonina. En algunos pacientes es una manifestación de un trastorno vasoespástico y acompaña a la migraña, al fenómeno de Raynaud y al asma inducida por ácido acetilsalicílico.

Manifestaciones clínicas y angiográficas. Los pacientes con angina variante son más jóvenes y tienen menos factores de riesgo coronario (con excepción del tabaquismo) que las personas con angina inestable que es consecuencia de ateroesclerosis coronaria. La molestia anginosa suele ser intensísima y por lo común no ha evolucionado desde un periodo de angina estable crónica. En ausencia de isquemia, los datos de la exploración cardiaca suelen resultar normales.

El diagnóstico clínico de angina variante se hace con la detección de *elevación* transitoria del segmento ST y dolor en reposo. Muchos individuos también presentan episodios múltiples de elevación asintomática del segmento ST (*isquemia silenciosa*). En pacientes con ataques duraderos de angina variante, aparecen a veces incrementos pequeños de los niveles de CK-MB. La prueba de esfuerzo en individuos con angina variante tiene escasa utilidad porque los pacientes pueden mostrar elevación o depresión de ST o ningún cambio en dicho segmento.

La angiografía coronaria muestra espasmo coronario transitorio como signo diagnóstico característico de la angina de Prinzmetal. En la mayoría de los pacientes aparecen en la porción proximal de una arteria coronaria, como mínimo, placas ateroescleróticas que por lo común originan obstrucción crítica y en ellos por lo regular surge espasmo en un tramo de 1 cm desde la placa. El espasmo focal es más frecuente en la arteria coronaria derecha y puede aparecer en uno o más sitios en un vaso o en múltiples vasos simultáneamente. Se han utilizado ergonovina, acetilcolina, otros vasoconstrictores e hiperventilación para provocar y demostrar la estenosis coronaria focal a fin de establecer el diagnóstico. La hiperventilación también se ha usado en la arteriografía coronaria como prueba inductora de angina en reposo, elevación del segmento ST y espasmo.

℞ ANGINA VARIANTE DE PRINZMETAL

Los fármacos principales para tratar a pacientes con angina variante son nitratos y bloqueadores de los canales del calcio. La aplicación sublingual o intravenosa de nitroglicerina suele anular pronto los accesos de angina variante, y los nitratos de larga acción son útiles para evitar recidivas. Los antagonistas del calcio son extraordinariamente eficaces para impedir el espasmo de arteria coronaria en la angina variante, y deben usarse en las dosis máximas toleradas. Se han observado cifras de eficacia similar con los diversos tipos de antagonistas del calcio. Se ha advertido que la prazosina, que es un bloqueador selectivo de los receptores adrenérgicos alfa, es útil en algunos enfermos, en tanto que el ácido acetilsalicílico podría en realidad agravar los episodios isquémicos. La respuesta a los bloqueadores beta es variable. La revascularización coronaria puede resultar útil en pacientes con angina variante que también tienen lesiones obstructivas circunscritas, fijas y proximales.

Pronóstico. Muchos enfermos con angina de Prinzmetal presentan episodios frecuentes, en fase activa y aguda, de angina de pecho y crisis cardiacas los primeros seis meses después de su primera visita al médico. La supervivencia a largo plazo (cinco años) es excelente (entre 90 y 95% aproximadamente). Los pacientes sin obstrucción coronaria fija o con obstrucción coronaria fija leve siguen una evolución más benigna que aquéllos con lesiones obstructivas graves. Hasta en 20% de pacientes se observa infarto del miocardio no letal a los cinco años. Los individuos con angina variante que terminan por mostrar arritmias graves durante episodios espontáneos de dolor están expuestos a un mayor riesgo de muerte súbita. En la mayoría de los pacientes que sobreviven después de un infarto o del periodo inicial de tres a seis meses de episodios frecuentes, el cuadro se estabiliza y hay una tendencia a que los síntomas y los trastornos o crisis cardiacas disminuyan.

LECTURAS ADICIONALES

Antman EM et al: The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making. JAMA 284:835, 2000

Braunwald E et al: ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST segment elevation myocardial infarction: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Unstable Angina). URL: *http://www.acc.org/qualityanscience/clinical/guidelines/unstable/ update_index.htm*

Cannon CP, Braunwald E: Unstable angina, in *Braunwald's Heart Disease*, 8th ed, P Libby et al (eds). Philadelphia, Saunders, 2008

——— et al: Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. N Engl J Med 350:1495, 2004

Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators: Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. N Engl J Med 345:494, 2001

Giugliano RP, Braunwald E: The year in non-ST segment elevation acute coronary syndromes. J Am Coll Cardiol (in press)

Kastrati A et al: Abciximab in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention after clopidogrel pretreatment: The ISAR-REACT 2 randomized trial. JAMA 295:1531, 2006

Mehta SR et al: Routine vs selective invasive strategies in patients with acute coronary syndromes: A collaborative meta-analysis of randomized trials. JAMA 293:2908, 2005

Yusuf S et al: Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. N Engl J Med 354:1464, 2006

239 Infarto del miocardio con elevación del segmento ST

Elliott M. Antman, Eugene Braunwald

El infarto agudo del miocardio (*acute myocardial infarction*, AMI) es una de las entidades que se diagnostican con mayor frecuencia en sujetos hospitalizados en países industrializados. En Estados Unidos, 650 000 pacientes en promedio presentan AMI nuevo y 450 000 infarto recurrente, cada año. La mortalidad temprana (a 30 días) por AMI se acerca a 30%, y más de 50% de las víctimas fallecen antes de llegar al hospital. La mortalidad después de hospitalización por AMI ha disminuido cerca de 30% en los últimos 20 años, pero alrededor de uno de cada 25 pacientes que sobreviven a la hospitalización inicial, fallece en los 12 meses siguientes al infarto. La supervivencia se acorta sobremanera en los ancianos (mayores de 75 años), cuatro veces más que los pacientes jóvenes.

Al atender por primera vez a la persona con molestia isquémica aguda, el diagnóstico provisional es un síndrome coronario agudo (fig. 239-1). El electrocardiograma (ECG) de 12 derivaciones es un elemento de importancia decisiva en el diagnóstico y la selección de pacientes, porque está en el centro de la vía de decisiones respecto al tratamiento. Permite diferenciar a los pacientes cuya manifestación inicial es la elevación del segmento ST, de aquellos cuyos síntomas iniciales no incluyen tal elevación. Se obtienen biomarcadores cardiacos en suero para diferenciar entre la angina inestable (*unstable angina*, UA) y el infarto del miocardio sin elevación del segmento ST (*non-ST-segment myocardial infarction*, NSTEMI) y evaluar la magnitud del infarto del miocardio con elevación del segmento ST (*ST-segment elevation myocardial infarction,* STEMI). El capítulo presente se ocupa de la evaluación y el tratamiento de personas con STEMI, en tanto que en el capítulo 238 se expone lo referente a angina inestable e MI sin elevación del segmento ST.

ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS: PARTICIPACIÓN DE LA ROTURA AGUDA DE LA PLACA ATEROESCLERÓTICA

Por lo común, el STEMI surge cuando disminuye repentinamente el flujo de sangre por las coronarias después que un trombo ocluyó una de estas arterias afectada de ateroesclerosis. Las estenosis de arteria coronaria de alto grado y de evolución lenta por lo general no desencadenan STEMI, porque con el tiempo se forma una abundante red colateral de vasos. Por lo contrario, surge STEMI cuando se forma rápidamente en el sitio de lesión vascular un trombo dentro de una arteria coronaria. La lesión es producida o facilitada por factores como tabaquismo, hipertensión y acumulación de lípidos. En muchos casos aparece STEMI cuando se rompe la superficie de la placa ateroesclerótica (y deja al descubierto su contenido y lo expone a la sangre), y en situaciones que facilitan la trombogénesis (locales o generales). En el sitio de rotura de la placa se forma un trombo mural y de este modo se ocluye la arteria coronaria afectada. Los procedimientos histopatológicos señalan que las placas que más fácilmente se rompen son las que tienen abundante lípido en su centro y un fino capuchón fibroso (cap. 235). Después de que en el comienzo se deposita una sola capa de plaquetas en el sitio de la placa rota, algunos agonistas estimulan la activación de los trombocitos (colágena, difosfato de adenosina [*adenosine diphosphate,* ADP], adrenalina, serotonina). Una vez que los agonistas estimularon las plaquetas, se produce y libera tromboxano A_2 (potente vasoconstrictor local), que activa todavía más las plaquetas y hay resistencia posible a la fibrinólisis.

Además de la generación del tromboxano A_2, la activación de las plaquetas por acción de agonistas incita un cambio de conformación en el receptor de glucoproteína IIb/IIIa (cap. 109). El receptor en cuestión, una vez transformado en su estado funcional, muestra una enorme avidez por secuencias

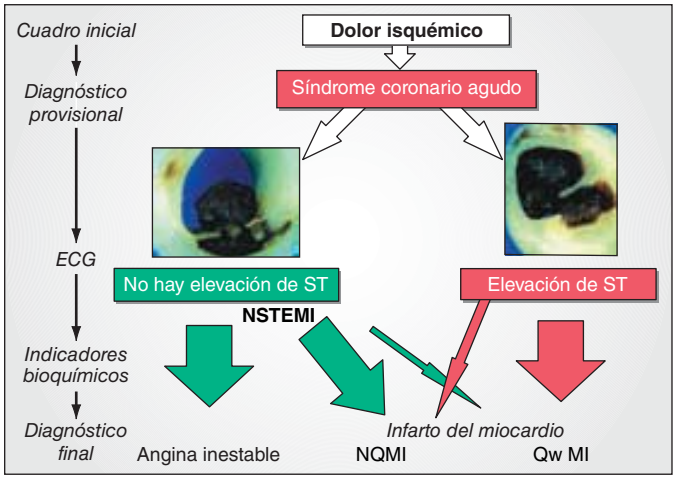

FIGURA 239-1. Síndromes coronarios agudos. Una vez que se ha roto la placa ateroesclerótica vulnerable, la persona percibe dolor isquémico que es consecuencia de la disminución del flujo sanguíneo por la arteria coronaria epicárdica afectada. La disminución del flujo puede ser causada por un trombo que ha ocluido totalmente el vaso (***derecha***) o que lo ha hecho en forma subtotal (***izquierda***). El cuadro inicial del paciente con dolor isquémico puede incluir o no elevación del segmento ST. La mayoría de los pacientes con elevación del segmento ST (*flecha roja grande*) terminan por mostrar infarto miocárdico con onda Q (*Q-wave MI*, QwMI), en tanto que una minoría (*flecha roja pequeña*) presenta un infarto sin la onda mencionada (*non-Q-wave MI*, NQMI). Las personas cuyo cuadro inicial no incluye elevación del segmento ST tienen angina inestable o un infarto sin elevación de dicho segmento (NSTEMI) (*flechas verdes grandes*), diferenciación que al final se corrobora por la presencia o ausencia de un marcador cardiaco en suero, como CKMB, o la detección de una troponina cardiaca en la sangre. La mayoría de los sujetos cuyo cuadro inicial es de NSTEMI al final presentarán NQMI en el ECG; un corto número de enfermos terminará por mostrar QwMI (*flecha verde pequeña*). (*Con autorización de CW Hamm et al: Lancet 358:1533, 2001, y MJ Davies: Heart 83:361, 2000; con autorización de BMJ Publishing Group.*)

de aminoácidos en proteínas adherentes solubles (es decir, integrinas), como fibrinógeno. Dado que esta sustancia es una molécula multivalente, se puede unir a dos plaquetas diferentes en forma simultánea, de tal modo que se producen enlaces cruzados y agregación de las plaquetas.

La cascada de la coagulación es activada al quedar expuesto el factor hístico en las células endoteliales lesionadas en el sitio de la placa rota. Hay activación de los factores VII y X, lo que culmina en la conversión de protrombina en trombina y como paso siguiente, la conversión de fibrinógeno en fibrina (cap. 110). En la reacción de amplificación que activa todavía más la cascada de coagulación, intervienen la trombina de fase líquida y la ligada a coágulos. Al final, la arteria coronaria afectada queda ocluida por un trombo que contiene agregados plaquetarios y cordones de fibrina.

En casos raros, el STEMI puede provenir de una oclusión de arteria coronaria causada por un émbolo en su interior, por anormalidades congénitas, espasmo de dicho vaso y trastornos generalizados de muy diverso tipo (en particular, inflamatorios). El grado de daño del miocardio originado por la oclusión coronaria depende de: 1) el territorio que riega el vaso afectado; 2) el hecho de que haya o no oclusión total de dicho vaso; 3) la duración de la oclusión coronaria; 4) la cantidad de sangre que aportan los vasos colaterales al tejido afectado; 5) la demanda de oxígeno por parte del miocardio, cuyo aporte de sangre sufrió menoscabo repentino; 6) factores naturales que pueden producir lisis temprana y espontánea del trombo ocluyente, y 7) la adecuación del riego al miocardio en la zona infartada cuando se restaura el flujo de sangre en la arteria coronaria epicárdica ocluida.

Los pacientes con mayor peligro de mostrar STEMI son los que tienen múltiples factores de riesgo coronario (cap. 235) y los que tienen angina de pecho inestable o angina variante de Prinzmetal (cap. 238). Entre los trastornos clínicos primarios menos frecuentes que predisponen a la aparición de STEMI están la hipercoagulabilidad, las enfermedades vasculares del tejido conjuntivo, abuso de cocaína, y trombos o masas intracardiacas que generan émbolos coronarios.

CUADRO CLÍNICO INICIAL

Incluso en 50% de los casos parece haber un factor desencadenante antes de que se manifieste STEMI, como sería el ejercicio vigoroso, el estrés emocional o algún trastorno médico o quirúrgico. El STEMI puede comenzar en cualquier momento del día o de la noche, pero se han señalado variaciones circadianas, de manera que algunos grupos de enfermos muestran el ataque por la mañana, unas cuantas horas después de despertar.

La molestia inicial más frecuente en personas con STEMI es el *dolor*, profundo y visceral; los pacientes usan algunos adjetivos para describirlo como *pesado*, *constrictivo* y *opresivo*, aunque a veces se usan los calificativos de punzante o quemante (cap. 13). Sus características son semejantes a las de la angina de pecho (cap. 237), aunque suele ser más intenso y duradero. En forma típica, el dolor aparece en la zona central del tórax, en el epigastrio o en ambas regiones, y a veces irradia a los brazos. Sitios menos comunes de radiación incluyen el abdomen, la espalda, el maxilar inferior y el cuello. La localización frecuente del dolor detrás del apéndice xifoides y la negativa del paciente de que puede tener un ataque al corazón, crea la impresión falsa de que lo que tiene es indigestión. El dolor de STEMI puede irradiar incluso a la nuca pero no por debajo del ombligo; suele acompañarse de debilidad, sudación, náusea, vómito, ansiedad y sensación de muerte inminente. Puede comenzar cuando la persona está en reposo, pero si lo hace durante un periodo de ejercicio, no desaparecerá al interrumpir la actividad, a diferencia de lo que ocurre con la angina de pecho.

El dolor de STEMI imita al que aparece en cuadros como pericarditis aguda (cap. 232), embolia pulmonar (cap. 256), disección aórtica aguda (cap. 242), costocondritis y trastornos gastrointestinales. Por la razón mencionada habrá que incluir a todas estas entidades en el diagnóstico diferencial. En individuos con STEMI el dolor no irradia al trapecio, por lo que éste puede ser un signo diferencial útil que sugiere que el diagnóstico exacto es pericarditis. Sin embargo, *el dolor no siempre aparece en individuos con STEMI* y la frecuencia de este cuadro sin dolor es mayor en pacientes con diabetes mellitus, y se incrementa con la edad. En el anciano, la aparición de STEMI puede comprender falta de aire repentina que evolucione hasta la aparición de edema pulmonar. Otras manifestaciones iniciales menos frecuentes, con dolor o sin él, incluyen la pérdida de conciencia repentina, un estado confusional, sensación de debilidad profunda, la aparición de arritmias, manifestaciones de embolia periférica o simplemente hipotensión arterial inexplicada.

SIGNOS FÍSICOS

Casi todos los enfermos muestran ansiedad e inquietud e infructuosamente intentan aplacar el dolor moviéndose en el lecho, cambiando de postura y estirándose. Es frecuente observar en ellos palidez, con sudación abundante y frialdad de las extremidades. La combinación de dolor retroesternal que persiste más de 30 min y diaforesis sugiere netamente la posibilidad de STEMI. Muchos pacientes tienen frecuencia de pulso y presión arterial normales en la primera hora de aparición de STEMI pero, en promedio, 25% de los individuos con un infarto en plano anterior tienen manifestaciones de hiperactividad del sistema nervioso simpático (taquicardia, hipertensión o ambas) y hasta la mitad con un infarto en plano inferior muestran signos de hiperactividad parasimpática (bradicardia, hipotensión o ambas).

La zona precordial por lo común no aporta signos notables y a veces es difícil palpar el impulso apical. Si surgió un infarto en la pared anterior, puede detectarse en la zona periapical, durante los primeros días del trastorno, pulsación sistólica anormal causada por la distensión y abombamiento discinético del miocardio infartado, para mostrar después resolución. Otros signos físicos de disfunción ventricular comprenden la aparición de cuarto y tercer ruidos cardiacos, menor intensidad del primer ruido y desdoblamiento paradójico del segundo (cap. 220). A veces se identifica un soplo transitorio apical telesistólico o mesosistólico por disfunción del aparato de la válvula mitral. En muchos sujetos con STEMI transmural se percibe un frote pericárdico en algún momento de la evolución del trastorno si se examina frecuentemente al enfermo. El volumen del pulso carotídeo suele disminuir y ello traduce un menor volumen sistólico. A veces se observan en la primera semana después de STEMI incrementos térmicos que llegan a 38°C. La presión arterial es variable; en muchos individuos con infarto transmural la tensión sistólica disminuye en promedio 10 a 15 mmHg, de la que había antes del infarto.

RESULTADOS DE LABORATORIO

La evolución del infarto del miocardio (*myocardial infarction*, MI) incluye estas fases cronológicas: 1) aguda (primeras horas a siete días); 2) recuperación o curación (siete a 28 días), y 3) cicatrización (29 días o más). Al evaluar los resultados de los métodos diagnósticos en caso de STEMI, hay que tomar en consideración la fase cronológica del propio infarto. Los métodos de laboratorio útiles para confirmar el diagnóstico se dividen en cuatro grupos: 1) ECG; 2) marcadores cardiacos en suero; 3) estudios imagenológicos del corazón, y 4) índices inespecíficos de necrosis e inflamación hística.

ELECTROCARDIOGRAMA

En el capítulo 221 se describen las manifestaciones electrocardiográficas de STEMI. En la fase inicial de la etapa aguda, la oclusión total de una arteria epicárdica produce elevación del segmento ST. Muchos pacientes que tienen como manifestación inicial elevación del segmento ST, evolucionan y al final presentan ondas Q en el ECG (fig. 239-1; véase la fig. 221-13). Sin embargo, las ondas Q en las derivaciones que están por arriba de la zona del infarto pueden mostrar variación en su magnitud, e incluso surgir sólo de manera transitoria según el estado de reanudación de la corriente del miocardio isquémico y la restauración de los potenciales transmembrana, con el transcurso del tiempo. Una proporción pequeña de enfermos que en el comienzo tuvieron como manifestación inicial elevación del segmento ST, terminarán por mostrar ondas Q, si la obstrucción del trombo no es total, es transitoria o si surge una abundante red de vasos colaterales. Entre las personas cuyo cuadro inicial *no* incluye elevación del segmento ST, si se detecta algún marcador cardiaco de necrosis (véase más adelante en este capítulo) en suero y no surge onda Q, al final se plantea el diagnóstico de MI sin dicha onda (fig. 239-1). Un número pequeño de individuos con un cuadro inicial que no incluye elevación del segmento ST puede presentar infarto con onda Q. Se pensaba que surge MI transmural si el ECG mostraba ondas Q o pérdida de las ondas R, y a veces surge infarto que no es transmural si los trazos ECG indican sólo cambios transitorios en el segmento ST y en la onda T. Sin embargo, las correlaciones electrocardiográficas-histopatológicas distan de ser perfectas y en vez de las siglas STEMI y NSTEMI (fig. 239-1), han surgido términos como *MI con onda Q o sin ella*; *MI transmural y no transmural.*

MARCADORES CARDIACOS EN SUERO

El tejido miocárdico ya necrótico después de STEMI libera a la sangre grandes cantidades de proteínas llamadas marcadores cardiacos. La rapidez de liberación de proteínas específicas difiere según estén dentro de las células y según su peso molecular, así como de la corriente local de sangre y linfa. Es posible detectar los biomarcadores cardiacos en la sangre periférica, una vez que se rebasa la capacidad de los linfáticos del corazón para limpiar el plano intersticial de la zona del infarto, y hay derramamiento y paso de ellos a la circulación venosa. El perfil cronológico de la liberación de proteínas asume importancia en el diagnóstico, pero las estrategias actuales de reperfusión urgente obligan a tomar una decisión (basada en gran medida en una combinación de signos

clínicos y ECG) antes de que el médico disponga de los resultados de estudios hemáticos que le llegarán del laboratorio central. Hoy en día se cuenta con métodos rápidos que se efectúan en sangre entera y de manera directa, es decir, a la cabecera del paciente, para identificar marcadores cardiacos que puedan facilitar las decisiones terapéuticas, particularmente en individuos cuyos trazos ECG no esclarecen el diagnóstico.

Las *troponinas T* (cTnT) e *I* (cTnI) *cardioespecíficas* poseen secuencias de aminoácidos diferentes de las que tienen las formas de tales proteínas en músculo estriado. Las diferencias en cuestión permitieron la creación de métodos cuantitativos para valorar cTnT y cTnI mediante anticuerpos monoclonales bastante específicos. Normalmente no se detectan en la sangre de sujetos sanos cTnT y cTnI, pero después de STEMI pueden alcanzar un nivel 20 veces mayor (o más) que el límite superior de referencia (la cifra más alta observada en 99% de la población de "referencia" que no presenta infarto del miocardio); por tal razón, la medición de cTnT o cTnI es de enorme utilidad diagnóstica, y en la actualidad son los marcadores bioquímicos preferidos de MI **(fig. 239-2)**. Las troponinas cardiacas son particularmente útiles si se tiene la sospecha clínica de una lesión de músculo de fibra estriada o un infarto pequeño del miocardio que quizá quede por debajo del límite de detección de las mediciones de cinasa de creatina (*creatine kinase*, CK) y CKMB; por ello, asumen valor particular para diferenciar UA, de NSTEMI. Los niveles de cTnI y cTnT pueden persistir en el rango alto durante siete a 10 días después de infarto del miocardio con elevación del segmento ST.

La concentración de fosfocinasa de creatina aumenta en término de 4 a 8 h y por lo general se normaliza entre las 48 y 72 h (fig. 239-2). Un inconveniente neto de la medición de CK total es que no es específica de STEMI, dado que dicha cinasa puede aumentar en casos de enfermedad o traumatismos de músculos de fibra estriada, incluidas las inyecciones intramusculares. La isoenzima MB de CK tiene la ventaja, en comparación con la medición de CK total, de que no aparece en concentraciones significativas en tejidos extracardiacos y por ello es mucho más específica. Sin embargo, operaciones en corazón, miocarditis y cardioversión eléctrica pueden originar incremento de los niveles séricos de la isoenzima (MB). La proporción (índice relativo) de la masa de CKMB/actividad de CK de 2.5 o más sugiere (aunque sin capacidad de confirmación diagnóstica) que el incremento de CKMB provino del miocardio y no del músculo de fibra estriada.

Muchos hospitales utilizan cTnT o cTnI y no CKMB como el marcador cardiaco sérico que se emplea sistemáticamente para el diagnóstico de STEMI, si bien cualesquiera de los analitos en cuestión es clínicamente aceptable. Es una estrategia cuya eficacia *no* está en razón de su costo, medir tanto la troponina cardioespecífica como CKMB en todos los puntos cronológicos en todos los pacientes.

Desde hace mucho se ha reconocido que la cantidad total de proteína liberada guarda relación con la magnitud del infarto, pero la concentración máxima de proteína tiene una relación débil con el tamaño de la zona afectada. La recanalización de una arteria coronaria ocluida (de manera espontánea o por medios mecánicos o farmacológicos) en las primeras horas de STEMI origina un incremento máximo más temprano y más alto (8 a 12 h después de la reperfusión) de los biomarcadores cardiacos séricos (fig. 239-2), a causa de una eliminación rápida de productos de degradación de la zona infartada, en el plano intersticial que rápidamente abruma y rebasa la eliminación de las proteínas por los vasos linfáticos.

La *reacción inespecífica* a la lesión del miocardio conlleva leucocitosis debida a polimorfonucleares, que surge en un plazo de horas de haber comenzado el dolor y que persiste tres a siete días; el número de leucocitos suele fluctuar entre 12 000 y 15 000/μl. La tasa de eritrosedimentación aumenta con mayor lentitud que el número de leucocitos, alcanza su máximo en la primera semana, y a veces persiste en nivel alto durante una o dos semanas.

ESTUDIOS IMAGENOLÓGICOS DE CORAZÓN

Casi siempre aparecen anormalidades de la cinética parietal en la *ecocardiografía bidimensional* (cap. 222). Prácticamente no se puede diferenciar STEMI agudo, de la cicatriz de un viejo infarto o de isquemia aguda y grave, por medio de ecocardiografía, pero la facilidad e inocuidad de tal técnica la vuelven atractiva como un instrumento de tamizaje en el Departamento de Urgencias. Cuando los trazos ECG no son diagnósticos de STEMI, la detección temprana de la presencia o ausencia de anormalidades en la cinética parietal por medio de ecocardiografía será útil para orientar las decisiones terapéuticas, es decir si la persona debe ser sometida a terapia de reperfusión [como fibrinólisis o una intervención coronaria percutánea (*percutaneous coronary intervention,* PCI)]. La estimación ecocardiográfica de la función ventricular izquierda (*left ventricular*, LV) es útil en el pronóstico; detectar disminución de tal función constituye una indicación para emprender tratamiento con un inhibidor del sistema de renina-angiotensina-aldosterona. Por medio de ecocardiografía

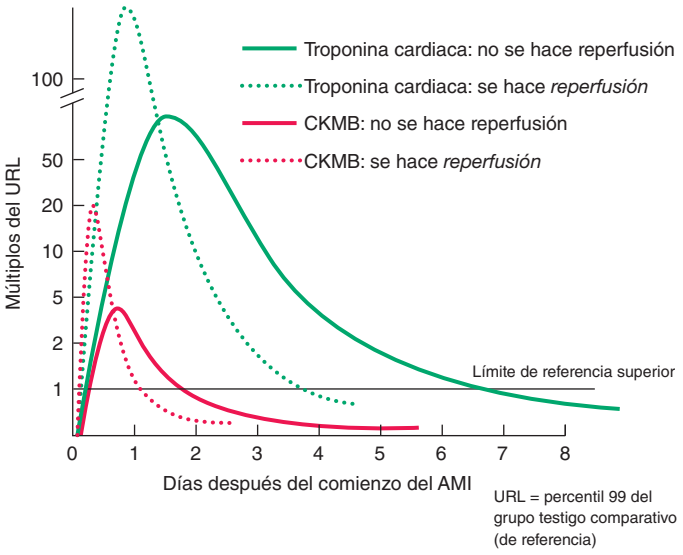

FIGURA 239-2. Entre los marcadores cardiacos típicos que se utilizan para evaluar a personas con STEMI están la isoenzima MB de la cinasa de creatina (CKMB) y las troponinas cardioespecíficas. La *línea horizontal negra* señala el límite de referencia superior (*upper reference limit*, URL) del marcador cardiaco en el laboratorio de bioquímica clínica. Las *curvas verde y roja continuas* señalan la cinética de liberación de CKMB y de troponina cardiaca en pacientes en quienes no se restablece el riego sanguíneo (se señalan en múltiplos del URL). Cuando a la persona con STEMI se le restablece el riego sanguíneo, como lo señalan las *curvas punteadas verde y roja*, los marcadores cardiacos se detectan más tempranamente y aumentan hasta una cifra máxima más alta, pero disminuyen con mayor rapidez, de tal forma que el área bajo la curva es menor y también lo es el tamaño del infarto. (*Con autorización de JS Alpert et al: J Am Coll Cardiol 36:959, 2000, y AH Wu et al: Clin Chem 45:1104, 1999.*)

también es posible identificar la presencia de infarto en ventrículo derecho (*right ventricular*, RV), aneurisma ventricular, derrame pericárdico y un trombo en LV. Además, la ecocardiografía Doppler es útil en la detección y cuantificación de una comunicación interventricular y de la regurgitación mitral, dos complicaciones graves de infarto del miocardio con elevación del segmento ST.

Se cuenta con algunas *técnicas imagenológicas con radionúclidos* (cap. 222) para valorar a personas en quienes se sospecha STEMI. Sin embargo, dichas modalidades se usan con menor frecuencia que la ecocardiografía porque es más difícil aplicarlas y en muchas circunstancias clínicas no poseen sensibilidad ni especificidad. Por medio de gammagrafía de perfusión del miocardio con ^{201}Tl o ^{99m}Tc-sestamibi, núclidos que se distribuyen en proporción al flujo sanguíneo en el miocardio y que se concentran en el tejido viable (cap. 237), se advierte un defecto ("zona fría") en casi todos los enfermos en las primeras horas de haber sufrido un infarto transmural. Sin embargo, a pesar de que es muy sensible el rastreo gammagráfico de perfusión, no permite diferenciar entre los infartos agudos y las cicatrices crónicas, por lo cual no tiene especificidad en el diagnóstico de infarto *agudo* del miocardio. Por medio de ventriculografía con radionúclidos realizada con eritrocitos marcados con ^{99m}Tc, a menudo se identifican trastornos en la cinética parietal y disminución de la fracción de expulsión ventricular en pacientes con STEMI. Aunque inespecífica, esta técnica es útil para evaluar las consecuencias hemodinámicas del infarto y facilitar el diagnóstico de infarto del ventrículo derecho cuando la fracción de expulsión de dicha cavidad disminuye, lo cual se debe a que muchas anormalidades cardiacas diferentes del infarto alteran los resultados de la ventriculografía con radionúclidos.

El infarto del miocardio se puede detectar con precisión por medio de la resonancia magnética cardiaca de alta resolución (cap. 222) con una técnica conocida como de contraste tardío. Se administra un agente corriente como el gadolinio y se obtienen imágenes después de un lapso de espera de 10 min. En el miocardio normal hay poca penetración de gadolinio porque los miocitos están perfectamente apiñados, pero dicho mineral penetra en la región intercelular expandida en la zona del infarto y se advierte una señal brillante en zonas de infarto, en contraste neto con las áreas oscuras del miocardio normal.

TRATAMIENTO INICIAL

MEDIDAS PREHOSPITALARIAS

El pronóstico en casos de STEMI depende en gran medida de que surjan dos tipos generales de complicaciones: 1) en la conducción eléctrica del co-

razón (arritmias) y 2) las de tipo mecánico ("falla de la bomba"). Muchos de los fallecimientos por STEMI que ocurren fuera del hospital se deben a la aparición repentina de fibrilación ventricular. La mayor parte de las muertes por tal complicación se producen durante las primeras 24 h de haber comenzado los síntomas, y de esa cifra más de la mitad se producen en la primera hora. Por lo expuesto, los principales elementos de la atención prehospitalaria de personas en quienes se sospecha STEMI deben incluir: 1) identificación de los síntomas por parte del paciente y solicitud inmediata de atención médica; 2) contar a brevísimo plazo con un grupo médico especializado en urgencias, capaz de emprender maniobras de reanimación, incluida la desfibrilación; 3) transporte expedito de la víctima a un hospital que tenga servicio continuo de médicos y enfermeras expertos en el tratamiento de arritmias y que brinde apoyo vital avanzado de tipo cardiaco, y 4) emprender inmediatamente la reperfusión (fig. 239-3). El máximo retraso no se produce durante el transporte al hospital, sino más bien entre el comienzo del dolor y la decisión del enfermo de solicitar auxilio. Dicho retraso puede acortarse si los profesionales asistenciales orientan y enseñan al público todo lo concerniente a la trascendencia del dolor retroesternal y la importancia de solicitar tempranamente atención médica. Entre los momentos importantes de orientación para que los clínicos revisen los síntomas de STEMI y emprendan un plan adecuado de acción están las visitas seriadas al consultorio por parte de individuos con el antecedente de cardiopatía isquémica o que están en peligro de mostrarla.

Como un fenómeno cada vez más frecuente, el personal experto, dentro de la propia ambulancia, realiza el monitoreo y el tratamiento, lo cual acorta aún más el tiempo entre el comienzo del infarto y el tratamiento apropiado. Entre las directrices generales para comenzar el uso de fibrinolíticos antes de llegar el enfermo al hospital, están la capacidad de transmitir ECG de 12 derivaciones para confirmar el diagnóstico, la presencia de paramédicos en la ambulancia, la preparación de estos profesionales para la interpretación del ECG y el tratamiento de STEMI, y personal médico que en forma directa ordene y controle y con ello autorice el comienzo del tratamiento en el propio sitio de los hechos.

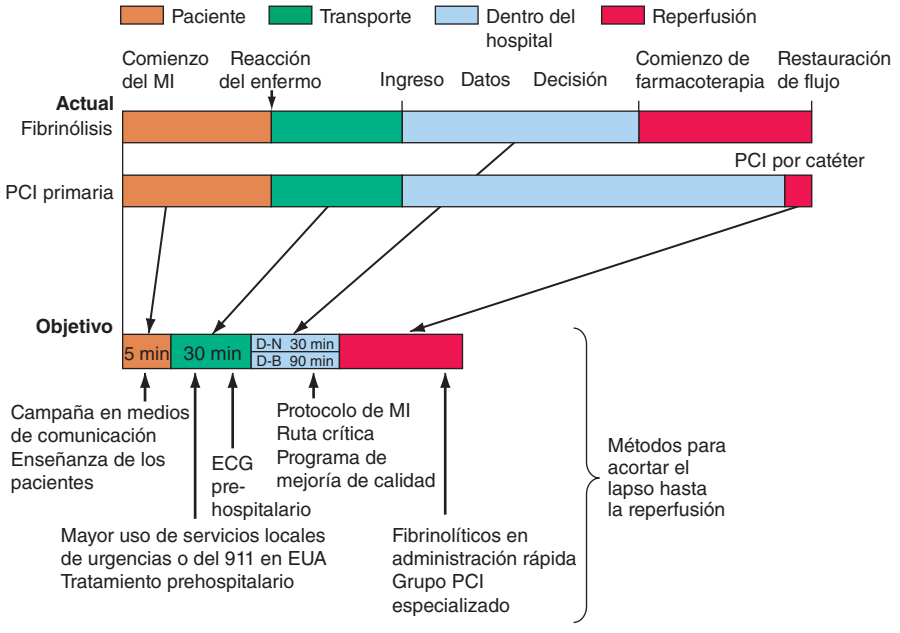

FIGURA 239-3. Componentes principales de la demora que media entre el comienzo de los síntomas de STEMI y el restablecimiento del flujo en la arteria que lleva sangre a la zona del infarto. La gráfica muestra secuencialmente de izquierda a derecha el momento en que los pacientes identifican sus síntomas y solicitan atención médica, el transporte al hospital, la toma de decisión en el hospital, la aplicación de la estrategia de reperfusión y el restablecimiento del flujo una vez que dicha estrategia ha comenzado. El lapso que media hasta el comienzo de la aplicación de fibrinolíticos es el tiempo entre la llegada al hospital y la administración de dichos fármacos (*door-to-needle*, D-N); después de este lapso hay otro necesario para que los fármacos restablezcan el flujo. Se necesita más tiempo para trasladar al paciente al laboratorio de cateterismo para una intervención coronaria percutánea (PCI), lapso denominado "*door-to-balloon*" (D-B), es decir entre la llegada del paciente al hospital y la colocación del globo, pero después de la PCI el restablecimiento del flujo en la arteria epicárdica que llevaba sangre al infarto se produce rápidamente. En la parte inferior se señalan diversos métodos para acortar el lapso hasta la reperfusión, junto con los objetivos buscados en lo que toca a los intervalos de los diversos componentes de la demora. (*Con autorización de CP Cannon et al: J Thromb Thrombol 1:27, 1994.*)

TRATAMIENTO EN EL SERVICIO DE URGENCIAS

En el servicio de urgencias, entre los objetivos para el tratamiento de sujetos en quienes se sospecha STEMI, están el control del dolor retroesternal, la identificación rápida de sujetos que son candidatos a la revascularización urgente, la selección de enfermos de menor riesgo, para enviarlos al sitio apropiado en el hospital y evitar un alta inapropiada de pacientes con STEMI. Muchos aspectos del tratamiento del infarto comienzan en el servicio de urgencias y continúan en la fase intrahospitalaria de la atención.

El *ácido acetilsalicílico* resulta esencial para tratar a personas en quienes se sospecha STEMI y es eficaz en la vasta gama de síndromes coronarios agudos (fig. 239-1). La absorción (en el vestíbulo de la boca) de un comprimido de 160 a 325 mg masticable, permite en el servicio de urgencias la inhibición rápida de la ciclooxigenasa en las plaquetas, seguida de disminución en los niveles de tromboxano A_2. Esta medida debe ser seguida de la ingestión diaria de 75 a 162 mg de ácido acetilsalicílico.

En individuos cuya saturación de oxígeno arterial es normal, tiene escasa utilidad clínica el oxígeno suplementario (si es que la tiene), por lo cual su eficacia no guarda relación con su costo. Sin embargo, al haber hipoxemia habrá que administrar oxígeno por tubitos nasales o mascarilla (2 a 4 L/min) en las primeras 6 a 12 h después del infarto; posterior a ese lapso se revalorará al enfermo para decidir si persiste la necesidad de la oxigenoterapia.

CONTROL DE LAS MOLESTIAS

La *nitroglicerina* sublingual puede ser administrada en forma inocua a casi todos los sujetos con STEMI. Habrá que administrar incluso tres dosis de 0.4 mg a intervalos de 5 min, en promedio. Dicho fármaco, además de disminuir o abolir la molestia retroesternal, puede disminuir la demanda de oxígeno por el miocardio (al aminorar la precarga) y mejorar el aporte de oxígeno al miocardio (al dilatar los vasos coronarios implicados en el infarto o vasos colaterales). En personas en quienes después de la respuesta favorable inicial a la nitroglicerina sublingual reaparece el dolor retroesternal, en particular si conlleva otros signos de isquemia en evolución como nuevos cambios del segmento ST o de la onda T, habrá que pensar en el uso de nitroglicerina por vía intravenosa. Es mejor no recurrir a la administración de nitratos en sujetos cuyo cuadro inicial incluye hipotensión sistólica (menos de 90 mmHg), o en quienes existe la sospecha de infarto del RV sobre bases clínicas (infarto inferior en ECG, mayor presión de vena yugular, pulmones limpios e hipotensión). Tampoco se administrarán nitratos a sujetos que hayan ingerido sildenafilo, inhibidor de la 5-fosfodiesterasa, contra la disfunción eréctil, en las últimas 24 h, porque puede potenciar los efectos hipotensores de los nitratos. A veces surge una reacción idiosincrásica a tales fármacos que comprende hipotensión extraordinaria y súbita, pero puede ser corregida inmediatamente con la administración rápida de atropina intravenosa.

La *morfina* es un analgésico muy eficaz contra el dolor que surge en STEMI. Sin embargo, puede disminuir la constricción arteriolar y venosa mediada por impulsos simpáticos, y con ello se acumulará sangre en la red venosa, lo que puede disminuir el gasto cardiaco y la presión arterial. Las alteraciones hemodinámicas comentadas, por lo común ceden a muy breve plazo si se elevan las extremidades inferiores, pero en algunos pacientes se necesitará expansión de volumen con solución salina intravenosa. El paciente puede mostrar diaforesis y náusea, aunque tales reacciones suelen pasar y ser sustituidas por una sensación de bienestar al ceder el dolor. La morfina también tiene un efecto vagotónico y puede ocasionar bradicardia o grados avanzados de bloqueo cardiaco, particularmente en individuos con infarto posteroinferior. Los efectos adversos mencionados por lo común ceden con la atropina (0.5 mg por vía intravenosa). La morfina se administra sistemáticamente por inyección intravenosa y repetida (cada 5 min) de dosis pequeñas (2 a 4 mg) y no la aplicación subcutánea de un volumen mayor, porque con esta última vía su absorción puede ser impredecible.

Los *bloqueadores adrenérgicos beta* intravenosos también son útiles para controlar el dolor de STEMI. Anulan eficazmente el dolor en algunos pacientes, quizá al disminuir la demanda de oxígeno por el miocardio y con ello aplacan la isquemia. De mayor importancia, hay datos de que los bloqueadores beta intravenosos disminuyen la mortalidad intranosocomial, particular-

mente en sujetos de alto riesgo (véase "Bloqueadores adrenérgicos beta" más adelante en este capítulo). El régimen más empleado consiste en la administración de 5 mg de metoprolol cada 2 a 5 min en un total de tres dosis, en el supuesto de que la persona tenga una frecuencia cardiaca mayor de 60 latidos por minuto (lpm), su presión sistólica sea mayor de 100 mmHg, su intervalo PR <0.24 s y los estertores estén a un nivel que no rebase los 10 cm desde el diafragma. Quince minutos después de la última dosis intravenosa, se inicia un régimen con la formulación oral de dichos fármacos a razón de 50 mg cada 6 h durante 48 h, seguido de 100 mg cada 12 horas.

A diferencia de los bloqueadores beta, los antagonistas del calcio tienen escasa utilidad en situaciones agudas y hay indicios de que las dihidropiridinas de acción breve pueden acompañarse de un peligro mayor de muerte.

ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS

El instrumento básico para la identificación primaria de enfermos y para tomar decisiones en cuanto a la selección, es el electrocardiograma inicial de 12 derivaciones. Si se identifica elevación del segmento ST de 2 mm, como mínimo, en dos derivaciones precordiales contiguas y de 1 mm en dos extremidades, habrá que pensar que el paciente es candidato para *terapéutica por reperfusión* (**fig. 239-4**). Más adelante se expone el proceso de selección de pacientes para someterlos a fibrinólisis, en comparación con una PCI primaria (angioplastia o colocación de endoprótesis; cap. 240). En caso de no haber elevación del segmento ST, no es útil la fibrinólisis e incluso hay datos que sugieren que puede ser dañina.

LIMITACIÓN DEL TAMAÑO DEL INFARTO

Además del sitio de la oclusión, otros factores influyen en el volumen de miocardio que mostrará necrosis a causa de la obturación de una arteria coronaria. La zona central del infarto contiene tejido necrótico que se perdió irremisiblemente, pero el destino del miocardio isquémico vecino puede mejorar si se restaura de manera oportuna el riego coronario, disminuyen las demandas de oxígeno por el miocardio, se evita la acumulación de metabolitos nocivos y se atempera la acción de mediadores de la lesión por revascularización (como sería la sobrecarga de calcio y los radicales libres derivados de oxígeno). Se sabe que hasta 33% de sujetos con STEMI pueden obtener revascularización *espontánea* de la arteria coronaria que regaba la zona de infarto en un plazo de 24 h, y con ello mejora la curación del tejido infartado. La reanudación de la circulación (reperfusión) por medios farmacológicos (fibrinolíticos) o por PCI, se acelera en la arteria ocluida que lleva sangre a la zona del infarto en personas en quienes al final la trombólisis espontánea se produjo, y también incrementa en grado sumo el número de enfermos en quienes se logra restaurar el flujo de una arteria que llevaba sangre a la zona de infarto. La restauración temprana y oportuna del flujo en la arteria epicárdica que riega la zona del infarto, en combinación con una mejor circulación de la zona corriente abajo del miocardio infartado, limita el tamaño y el volumen del infarto. La protección del miocardio isquémico al conservar el equilibrio óptimo entre el aporte de oxígeno a dicha capa y la demanda del gas mediante analgesia, tratamiento de la insuficiencia cardiaca congestiva (*congestive heart failure*, CHF) y la reducción a un nivel mínimo de la taquicardia y la hipertensión amplía la

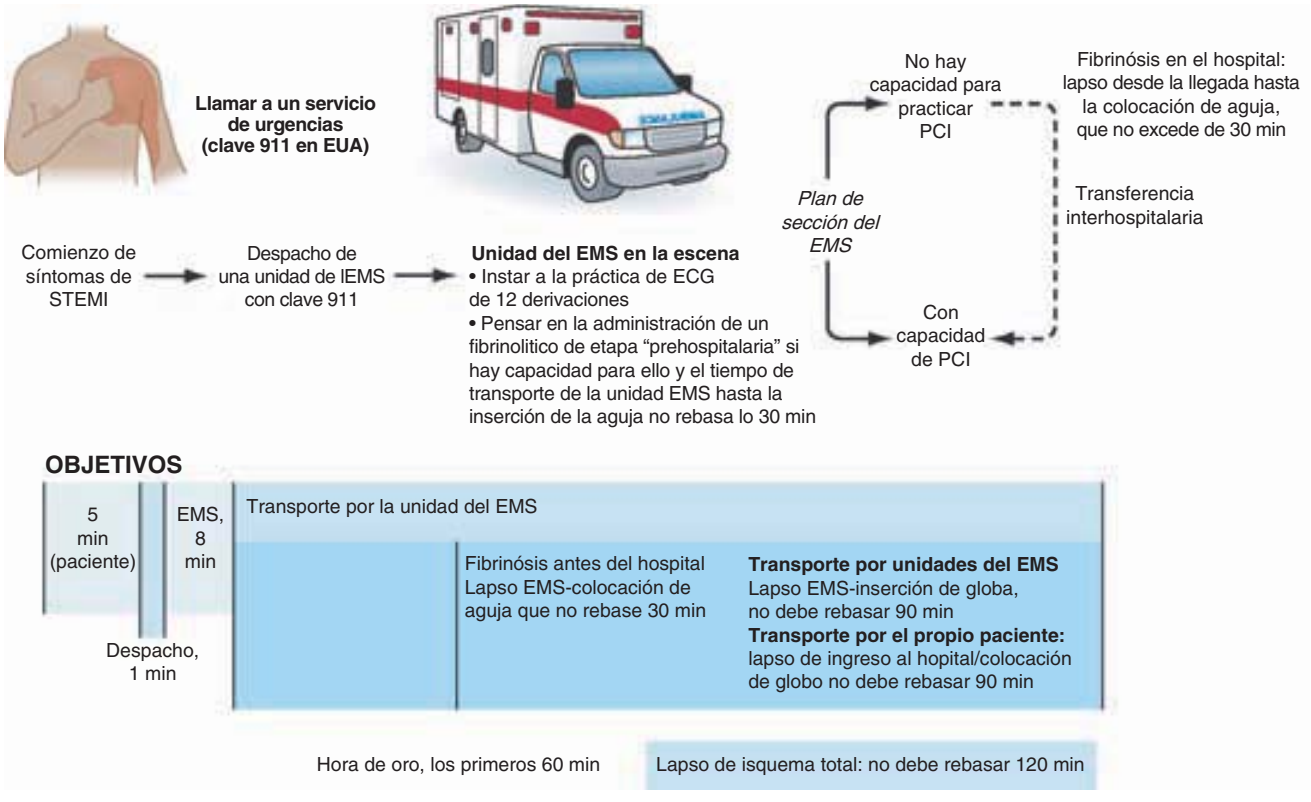

FIGURA 239-4. Opciones para el transporte de pacientes de STEMI y tratamiento de reperfusión inicial. El enfermo transportado por los servicios médicos de urgencia (*emergency medical service*, EMS) después de llamar a los paramédicos de la localidad: la reperfusión en sujetos con STEMI se realizará por técnicas farmacológicas (fibrinolíticos) o basados en un catéter (PCI primaria). La práctica de las estrategias varía con la forma de transporte y las posibilidades de atención en el hospital receptor. El tiempo de transporte hasta el nosocomio varía con el caso pero el objetivo es que el tiempo de isquemia total no rebase los 120 min. Existen tres posibilidades; a saber: 1) si el EMS posee medios y técnicas para la fibrinólisis y el paciente es apto para dicho tratamiento, habrá que iniciar el uso de fibrinolíticos en la fase previa a la hospitalización en término de 30 min de que llegó la unidad del EMS a la escena. 2) Si el EMS no tiene capacidad de emprender la fibrinólisis previa a la hospitalización, y el individuo será transportado a un hospital sin capacidad de PCI, el lapso que medie entre la recepción en el nosocomio y el momento de la inyección debe ser menor de 30 min en personas en quienes conviene la fibrinólisis. 3) Si en la unidad del EMS no se puede emprender la fibrinólisis prehospitalaria y el individuo es transportado a un hospital con posibilidad de PCI, el lapso entre la llegada al hospital y la colocación de un globo no debe exceder de 90 min. *Transferencia interhospitalaria*: también conviene considerar la transferencia interhospitalaria de emergencia en el caso de un paciente llevado a un hospital que tiene capacidad de PCI para revascularización mecánica, en las situaciones siguientes: 1) si existe una contraindicación para la fibrinólisis; 2) si es posible emprender a muy breve plazo PCI en término de 90 min después de que el paciente fue llevado al primer hospital receptor o en término de 60 min, en comparación con la situación en que se pudo emprender el uso de un agente fibrinoespecífico (fibrinolítico) en el primer hospital receptor; 3) los fibrinolíticos se administran pero no generan buenos resultados (es decir "PCI de rescate"). Cabe pensar en la transferencia secundaria interhospitalaria en una situación que no es de emergencia, en caso de isquemia recurrente. *Transporte por el propio paciente*: es importante convencer al paciente de que no se transporte él mismo. Si él llega a un hospital sin capacidad de PCI, el lapso entre la llegada y la colocación de una aguja no debe rebasar 30 min. En caso de llegar a un hospital con medios para PCI, el lapso entre la llegada y la colocación del globo no debe exceder de 90 min. Después de que el individuo llega al primer hospital, las opciones terapéuticas y lapsos recomendados son los mismos. [*Con autorización de Antman et al: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarction). Buscar en www.acc.org/clinical/guidelines/stemi/index.pdf*]

"ventana" de tiempo necesario para el salvamento del miocardio, por estrategias de reperfusión.

En casos de STEMI será mejor no utilizar glucocorticoides ni antiinflamatorios no esteroideos, con excepción del ácido acetilsalicílico; los dos tipos de fármacos pueden entorpecer la curación del infarto y agravar el peligro de rotura del miocardio y, si se utilizan, la cicatriz del infarto puede ser mayor; además, incrementan la resistencia vascular coronaria y de esta manera pueden aminorar el flujo de sangre al miocardio isquémico.

Intervención coronaria percutánea primaria. (Véase también el cap. 240.) La intervención coronaria primaria (PCI), por lo común angioplastia, colocación de endoprótesis, o ambos métodos, sin fibrinólisis previa, técnica denominada *PCI primaria*, es un procedimiento eficaz para restaurar la corriente sanguínea en STEMI si se efectúa en forma inmediata (urgencia) en las primeras horas del infarto. Tiene la ventaja de que se puede aplicar a individuos que muestran contraindicaciones para el uso de fibrinolíticos (véase más adelante en este capítulo), pero por lo demás se consideran candidatos apropiados para la revascularización. Parece ser más eficaz que la fibrinólisis para canalizar arterias coronarias ocluidas, y *cuando la aplican técnicos expertos [75 casos de PCI o más (no necesariamente primarias) al año] en centros médicos especializados (36 casos de PCI primaria o más, por año)* conlleva resultados clínicos mejores a corto y largo plazos. En comparación con la fibrinólisis, suele preferirse la PCI primaria si hay duda en el diagnóstico, surge choque cardiógeno, se agrava el peligro de hemorragia o han persistido los síntomas 2 a 3 h, como mínimo, cuando el coágulo está más maduro y no hay lisis fácil por acción de fibrinolíticos. Sin embargo, la PCI es una técnica cara en términos de personal especializado e instalaciones, y la posibilidad de aplicarla es pequeña, porque se efectúa sólo en unos cuantos hospitales día y noche.

Fibrinólisis. Si no hay contraindicaciones (véase más adelante en el presente capítulo) en circunstancias óptimas, la administración de fibrinolíticos debe emprenderse en un plazo de 30 min de aparición del cuadro clínico (lapso entre la llegada del enfermo y la canulación de la vena, de 30 min o menos). Con la fibrinólisis el objetivo principal es restaurar inmediatamente el libre tránsito por la arteria coronaria. En Estados Unidos, la *Food and Drug Administration* ha aprobado fibrinolíticos como el activador de plasminógeno hístico (*tissue plasminogen activator*, tPA), la estreptocinasa, la tenecteplasa (TNK) y la reteplasa (rPA) para empleo intravenoso en casos de STEMI. Los fármacos en cuestión estimulan la conversión de plasminógeno en plasmina, que ejercerá una acción lítica en los trombos de fibrina. En el comienzo se concedió enorme interés a diferenciar entre agentes más específicos como tPA y otros inespecíficos como la estreptocinasa; sin embargo, en la actualidad se acepta que tales diferencias son sólo relativas, porque con los agentes mencionados aun así surge algún grado de fibrinólisis sistémica. Las TNK y rPA se denominan *fibrinolíticos de uso inmediato*, porque su administración no necesita venoclisis intravenosa prolongada.

Cuando se hace una evaluación angiográfica se describe la corriente sanguínea en la arteria coronaria afectada gracias a una escala cualitativa sencilla llamada *sistema de gradación de trombólisis en infarto del miocardio* (*thrombolysis in myocardial infarction*, TIMI); los grados denotan, a saber: el 0 oclusión total de la arteria que regaba el tejido infartado; el 1 moderada penetración del material de contraste más allá del punto de obstrucción, aunque con falta de sangre en la porción distal del lecho coronario; el 2 paso de sangre por todo el vaso del infarto hasta el lecho distal, pero la corriente es tardía y lenta en comparación con la de una arteria normal, y el 3 la corriente completa dentro del vaso del infarto, con flujo normal. Lo recién señalado sería el objetivo de la terapia por revascularización porque el riego completo de la arteria coronaria que lleva sangre a la zona del infarto genera resultados mucho mejores en términos de limitar el área de la misma; conservar la función del LV y disminución de las cifras de mortalidad a corto y largo plazos. Métodos adicionales de evaluación angiográfica de la eficacia de la fibrinólisis comprenden contar el número de cuadros en el film de cinerradiografía necesarios para que el colorante fluya desde el origen de la arteria que se distribuye en el infarto hasta un punto de referencia en el lecho vascular distal (*número de cuadros TIMI*) y calcular la rapidez de entrada y salida del material de contraste desde los vasos finos, en la zona del infarto del miocardio (*grado de perfusión o riego del miocardio TIMI*). Los métodos mencionados tienen una relación mucho más íntima con los resultados después de STEMI, que la técnica más empleada de grado de flujo de trombólisis en infarto del miocardio.

La administración de fibrinolíticos puede disminuir el riesgo relativo de fallecimiento intrahospitalario hasta en 50%, si se efectúa en la primera hora de haber comenzado los síntomas de STEMI, y gran parte del beneficio se mantiene por lo menos durante 10 años. El tratamiento apropiado con fibrinolíticos al parecer disminuye el tamaño del infarto, limita la disfunción del LV y aminora la incidencia de complicaciones graves como rotura de tabique interauricular o interventricular, choque cardiógeno y arritmias ventriculares malignas. El tejido miocárdico puede ser salvado sólo antes de que haya sufrido daño irreversible, razón por la cual asume extrema importancia, para lograr beneficio máximo, el momento en que se restablece el riego sanguíneo, por fibrinolíticos o con una técnica a base de catéter. El límite cronológico superior depende de factores específicos en sujetos individuales, pero se advierte con claridad que "cada minuto cuenta" y que se obtienen los mayores beneficios en los pacientes tratados en un plazo de 1 a 3 h de haber comenzado los síntomas. La disminución de las cifras de mortalidad es mucho más pequeña, pero el tratamiento sigue siendo beneficioso en muchos enfermos atendidos 3 a 6 h después de haber comenzado el infarto, y aun así es posible obtener algún beneficio hasta las 12 h, en particular si persisten las molestias retroesternales y permanece elevado el segmento ST. La fibrinólisis, en comparación con PCI en casos de STEMI (PCI primaria), suele ser la estrategia de revascularización preferente en el caso de individuos que acuden al médico en las primeras horas de presentar síntomas, si hay dudas logísticas respecto al transporte del paciente a un centro idóneo en que se practique PCI (con operador y grupo de trabajo expertos en "ingreso y colocación de globo" en tiempo menor de 2 h) o si se prevé un retraso, como mínimo, de 1 h entre el inicio de la fibrinólisis y la ejecución de PCI. A pesar de que en sujetos que tienen menos de 75 años, en comparación con quienes tienen mayor edad, se logra una disminución relativa mayor de la cifra de mortalidad que con los fibrinolíticos, la cifra de mortalidad *absoluta*, que es mayor (15 a 25%) en personas mayores de 75 años, origina disminuciones absolutas similares en las cifras de mortalidad en los dos grupos de edad.

El tPA, la rPA y la TNK (que son los otros activadores de plasminógeno con especificidad relativa por la fibrina), son más eficaces que la estreptocinasa para recuperar el libre tránsito, es decir, flujo coronario de grado 3 en TIMI, y tienen también una pequeña ventaja en cuanto a prolongar la supervivencia. El régimen recomendado con tPA consiste en la administración intravenosa rápida (bolo) de 15 mg, seguidos de 50 mg por la misma vía en los primeros 30 min y a continuación de 35 mg en los 60 min siguientes. La dosis de estreptocinasa es de 1.5 millones de unidades (MU) por vía intravenosa durante 1 h. La rPA se administra en dos aplicaciones rápidas, que consisten en una aplicación de 10 MU durante 2 a 3 min, seguida de otra igual 30 min más tarde. La TNK se administra en una sola aplicación intravenosa de 0.53 mg/kg (basada en el peso) en un lapso de 10 s. Además de los agentes fibrinolíticos señalados, en forma típica el restablecimiento farmacológico del riego sanguíneo entraña la administración de antiplaquetarios y antitrombóticos complementarios, como se expondrá más adelante en este capítulo.

Otros regímenes farmacológicos para la reperfusión incluyen la combinación de un inhibidor intravenoso de glucoproteína IIb/IIIa y una dosis reducida de un fibrinolítico. En comparación con los fibrinolíticos que necesitan ser administrados por goteo duradero (como tPA), los regímenes combinados facilitan la rapidez y extensión de la fibrinólisis al inhibir la agregación plaquetaria, debilitar la estructura del coágulo y permitir que el trombolítico penetre en un plano más profundo del coágulo. Sin embargo, los regímenes de reperfusión combinados poseen una eficacia similar en comparación con los fibrinolíticos de aplicación rápida y conllevan un mayor peligro de hemorragia, particularmente en sujetos mayores de 75 años. En consecuencia, no se recomiendan para empleo diario los regímenes de reperfusión por combinación. Se investiga el uso de los inhibidores de glucoproteína IIb/IIIa como fármacos solos (sin agentes fibrinolíticos) para servir con un régimen preparatorio en individuos con STEMI, que son enviados rápidamente para que se les practique PCI (estrategia experimental llamada *PCI facilitada*). Otra estrategia experimental propuesta, aunque no se ha valorado en forma rigurosa, es la llamada *farmacoinvasora* en que, en primer lugar, se trata a los individuos con STEMI con un régimen de reperfusión farmacológica seguido de angiografía sistemática y PCI después de un lapso de 12 a 24 h, para llevar al mínimo los riesgos de practicar PCI durante el lapso en que aún persisten los efectos del agente lítico.

Contraindicaciones y complicaciones. Entre las contraindicaciones netas para utilizar fibrinolíticos se encuentran el antecedente de hemorragia vascular cerebral, en cualquier fecha, accidente no hemorrágico u otra crisis vascular cerebral en los últimos 12 meses; hipertensión importante (tensión sistólica mayor de 180 mmHg, tensión diastólica mayor de 110 mmHg, o ambas cifras, cuantificadas de manera fiable) en cualquier momento durante el cuadro agudo inicial, sospecha de disección aórtica y hemorragia interna activa (se descarta la menstruación). La vejez conlleva una mayor frecuencia de complicaciones hemorrágicas, pero el beneficio del uso de fibrinolíticos en los ancianos al parecer justifica su empleo si no existen otras contraindicaciones y el volumen de miocardio en peligro es muy grande.

Entre las *contraindicaciones relativas* para el uso de fibrinolíticos, que obligan a evaluar la proporción riesgo/beneficio, están el empleo corriente de

anticoagulantes (razón internacional normalizada ≥2); la práctica reciente de un método cruento o quirúrgico (antes de dos semanas), o reanimación cardiopulmonar prolongada (que duró más de 10 min); diátesis hemorrágica identificada, embarazo, un trastorno oftálmico hemorrágico (como retinopatía diabética hemorrágica), ulceropatía péptica activa y el antecedente de hipertensión intensa, controlada en la actualidad de manera adecuada. Ante el peligro de una reacción alérgica, los enfermos no deben recibir estreptocinasa, si en los cinco días a dos años anteriores la han recibido.

Las *reacciones alérgicas* a la estreptocinasa se observan en cerca de 2% de quienes la reciben. En 4 a 10% de individuos a quienes se administra hay un grado pequeño de hipotensión, pero surge hipotensión profunda (aunque más bien rara), junto con las reacciones alérgicas intensas.

La *hemorragia* es la complicación más frecuente y puede convertirse en la más grave. Los episodios hemorrágicos que obligan a transfusión son más frecuentes cuando los pacientes necesitan de la práctica de métodos cruentos; por tal razón, es importante evitar intervenciones venosas o arteriales innecesarias en quienes reciben trombolíticos. El accidente apoplético hemorrágico es la complicación más grave y se identifica en casi 0.5 a 0.9% de pacientes que reciben tales agentes. La cifra anterior aumenta con la senectud, y las personas mayores de 70 años presentan, en promedio, el doble de la cifra de hemorragia intracraneal que quienes tienen menos de 65 años. Los datos de investigaciones "intervencionistas" a gran escala han sugerido que la frecuencia de hemorragia intracraneal con tPA o rPA es levemente mayor que con el uso de estreptocinasa.

El cateterismo cardiaco y la angiografía coronaria deben efectuarse después de administrar fibrinolíticos si hay datos de: 1) ineficacia del restablecimiento del riego sanguíneo (persistencia del dolor retroesternal y la elevación del segmento ST >90 min), caso en el cual se pensará en la práctica de *PCI de rescate*; o 2) nueva oclusión de arteria coronaria (nueva elevación de los segmentos ST o dolor retroesternal repetitivo) o la reaparición de isquemia (como sería angina de pecho recurrente al principio de la evolución intrahospitalaria o la positividad de una prueba de esfuerzo ergométrico antes de volver el sujeto a su hogar), casos en que habrá que pensar en la práctica de *PCI urgente.* Son antagónicos los posibles beneficios de la angiografía corriente después de *PCI electiva* incluso en sujetos asintomáticos, después de administrar fibrinolíticos, pero esta estrategia podría tener algún mérito, ante los innumerables adelantos tecnológicos que se han sucedido en el laboratorio de cateterismo y el número creciente de expertos en este tipo de intervención. La cirugía con derivación de arterias coronarias se reservará para individuos cuya anatomía de esos vasos no es adecuada para la PCI, pero en quienes parecería recomendable la revascularización, por la gran extensión del miocardio en peligro o la isquemia recurrente.

TRATAMIENTO EN LA FASE HOSPITALARIA

UNIDADES DE CUIDADO CORONARIO

Las unidades mencionadas cuentan siempre con un sistema que permite la vigilancia continua del ritmo cardiaco de cada enfermo y la vigilancia hemodinámica en cierto tipo de enfermos. A menudo el equipo incluye también desfibriladores, respiradores, marcapaso transtorácicos incruentos e instrumentos y material para introducir catéteres para marcapasos y catéteres con punta en globo y "arrastrados por el flujo". De igual importancia es la organización de un grupo perfectamente entrenado de enfermeras que identifiquen arritmias; que ajusten la dosis de antiarrítmicos, fármacos vasoactivos y anticoagulantes, y que se encarguen de las maniobras de reanimación cardiaca, incluido el electrochoque, cuando sean necesarias.

Los enfermos deben ser internados en la unidad de cuidados coronarios en fecha temprana de la evolución de su enfermedad, lapso en que se espera que obtengan beneficios de las medidas complejas y caras que se les brinde. La disponibilidad de monitoreo electrocardiográfico y de personal experto fuera de la unidad de cuidados coronarios, ha permitido internar enfermos de menor riesgo (como serían los que no tienen deterioro hemodinámico ni muestran arritmias activas) en "unidades de cuidados intermedios".

La duración de la permanencia en la unidad de cuidados coronarios depende de de la necesidad constante de medidas intensivas. Si los fármacos por vía oral han controlado los síntomas, el paciente puede abandonar la unidad de cuidados coronarios; asimismo, los individuos en quienes se ha confirmado STEMI pero que han sido considerados dentro de la categoría de bajo riesgo (no tuvieron infarto previamente ni dolor retroesternal persistente, CHF, hipotensión ni arritmias) pueden ser trasladados de la unidad de cuidados coronarios a otra unidad, sin riesgos, en un plazo de 24 horas.

Actividad. Los factores que incrementan el trabajo del corazón durante las primeras horas del infarto al parecer amplifican el tamaño de la lesión. En consecuencia, es importante que el individuo con STEMI esté en reposo absoluto en las primeras 12 h. Sin embargo, en caso de no haber complicaciones se alentará a las personas (bajo supervisión) a que retomen la postura erecta, dejar que cuelguen sus pies en el borde de la cama y se sienten en una silla, durante las primeras 24 h. Tales medidas son beneficiosas desde el punto de vista psicológico y por lo común disminuyen la presión capilar pulmonar enclavada. En caso de no haber hipotensión ni otras complicaciones, al cabo de dos o tres días los pacientes seguramente caminarán ya por la habitación, durante periodos largos y más frecuentes, y podrán ducharse o bañarse. Al tercer día después del infarto, el paciente debe prolongar el lapso de ambulación poco a poco hasta alcanzar un objetivo de 185 m por lo menos tres veces al día.

Dieta. Ante el riesgo de vómito y broncoaspiración poco después del infarto del miocardio, es importante someter al enfermo a ayuno absoluto o que ingiera sólo líquidos claros, en las primeras 4 a 12 h. La dieta típica de la unidad de cuidados coronarios debe aportar 30% o menos de las calorías totales en forma de grasa y poseer un contenido de colesterol de 300 mg/día o menos. Los carbohidratos complejos son los que suministrarán 50 a 55% del total de calorías. Las raciones no deben ser demasiado grandes y el menú debe enriquecerse con alimentos con abundante potasio, magnesio y fibra vegetal, pero con poco sodio. La diabetes mellitus y la hipertrigliceridemia se tratan mediante restricción de dulces concentrados en la dieta.

Defecación. El reposo absoluto y el efecto de los narcóticos usados para aliviar el dolor suelen ocasionar estreñimiento. Se recomienda contar con una silleta portátil (silla retrete) y no una simple silleta (cuña); consumir una dieta que abunde en productos con fibra vegetal, y el empleo diario de un reblandecedor de las heces como el dioctilsulfosuccinato sódico (200 mg/día). Si persiste el estreñimiento a pesar de las medidas comentadas, cabe administrar un laxante. Contrariamente a lo que se pensaba, la práctica cuidadosa de un tacto rectal en individuos con MI con elevación del segmento ST es una maniobra segura.

Sedación. Muchos enfermos necesitan sedación durante su hospitalización, para soportar con tranquilidad el periodo de inactividad forzada. Por lo común son eficaces para ese fin el diazepam (5 mg), el oxazepam (15 a 30 mg) o el lorazepam (0.5 a 2 mg) tres o cuatro veces al día. Durante la noche se puede usar una dosis más de los fármacos mencionados, para lograr el sueño apropiado. Prestar atención a este problema asume importancia especial en los primeros días de estancia en la unidad de cuidados coronarios, en que la vigilancia durante 24 h quizá interfiera en el sueño del paciente. Sin embargo, los sedantes no son sustitutivos de un entorno pacífico y tranquilizador. Muchos fármacos utilizados en la unidad de cuidados coronarios, como atropina, bloqueadores de receptores H_2 y narcóticos producen estado de confusión, particularmente en el anciano; tal efecto no debe ser confundido con la agitación, y es una medida prudente hacer una revisión minuciosa de los fármacos que recibe el paciente, antes de ordenar en forma arbitraria dosis adicionales de ansiolíticos.

FARMACOTERAPIA

ANTITROMBÓTICOS

El empleo de antiplaquetarios y antitrombínicos durante la fase inicial del STEMI se basa en pruebas extensas de laboratorio y clínicas de que la trombosis interviene de forma importante en la patogenia del problema. El objetivo primario de la administración de los dos tipos de fármacos mencionados es lograr y conservar el libre tránsito de sangre en la arteria que riega la zona infartada, en conjunto con estrategias de restablecimiento del riego sanguíneo. Un objetivo secundario es disminuir la tendencia a la trombosis y con ello la posibilidad de que se formen trombos murales o trombosis venosa profunda, ya que cualquiera de los dos cuadros podría originar embolia pulmonar. El grado en que la administración de antiplaquetarios y antitrombínicos logre estos objetivos determina en parte la eficacia con que el tratamiento disminuirá el peligro de muerte por MI con elevación del segmento ST.

Como fue destacado en párrafos anteriores (véase "Tratamiento en el servicio de urgencias" antes en el presente capítulo), el ácido acetilsalicílico es el antiplaquetario estándar en sujetos con STEMI. Las pruebas de mayor peso de los beneficios de los antiplaquetarios (en particular ácido acetilsalicílico) en STEMI se obtuvieron en la revisión integral realizada por la *Antiplatelet Trialist's Collaboration*. Se reunieron datos de unos 20 000 pacientes con MI que participaron en 15 ensayos con asignación aleatoria y se advirtió una disminución relativa de la mortalidad de 27%, desde 14.2% en los enfermos testigo hasta 10.4% en los pacientes que recibieron antiplaquetarios.

Los inhibidores del receptor $P2Y_{12}$ ADP evitan la activación y la agregación de las plaquetas. La adición del inhibidor de $P2Y_{12}$, clopidogrel, al tratamiento de costumbre a base de ácido acetilsalicílico en sujetos con STEMI, disminuye el peligro de hechos clínicos agudos (muerte, nuevo infarto o acci-

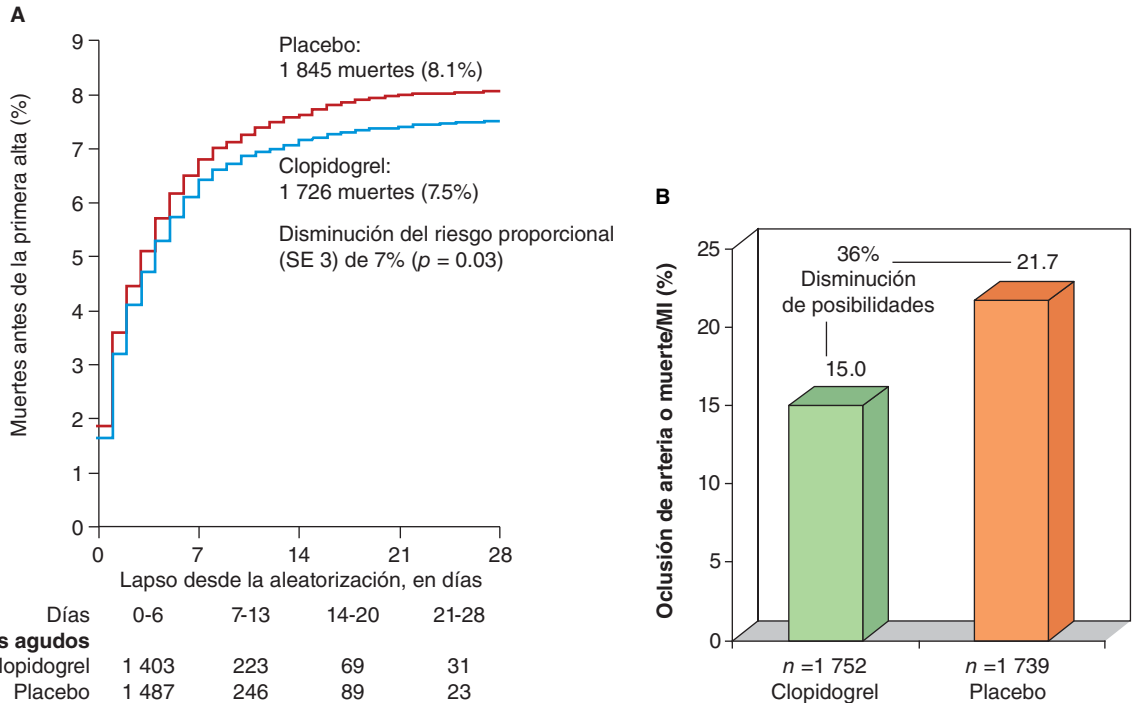

FIGURA 239-5. ***Conjunto A.*** Efecto de añadir clopidogrel, en la mortalidad intrahospitalaria después de STEMI. Las curvas de tiempo/hecho agudo indican una disminución de 0.6% en la mortalidad en el grupo que recibió clopidogrel y ácido acetilsalicílico (n = 22 961), en comparación con placebo y ácido acetilsalicílico (n = *22 891*), en el estudio COMMIT. *(Con permiso de ZM Chen et al: Lancet 366:1607, 2006.)* ***Conjunto B.*** Efectos de la adición de clopidogrel en el caso de pacientes que recibieron fibrinolíticos después de STEMI. Los individuos dentro del grupo de clopidogrel (n = 1 752) mostraron una disminución de 36% en las posibilidades de fallecer, mostrar un infarto repetitivo o la oclusión de una arteria que va al infarto, en comparación con el grupo placebo (n = 1 739) en el estudio CLARITY-TIMI 28 (p <0.001). *(Con autorización de Sabatine MS et al: New Engl J Med 352:1179, 2005).*

dente vascular cerebral) y se ha demostrado que en sujetos que reciben fibrinolíticos evita la nueva oclusión de una arteria que pudo ser canalizada satisfactoriamente a la zona del infarto (fig. 239-5). Los inhibidores del receptor de glucoproteína IIb/IIIa al parecer son útiles para evitar las complicaciones trombóticas en individuos con STEMI a quienes se practicará intervención coronaria percutánea (PCI).

El antitrombínico acostumbrado en la práctica clínica es la heparina no fraccionada (*unfractionated heparin,* UFH). Los datos publicados sugieren que cuando se agrega UFH a un régimen de ácido acetilsalicílico y un trombolítico que no sea específico de fibrina como la estreptocinasa, se obtiene un beneficio adicional en la mortalidad (en promedio se salvan cinco vidas por 1 000 pacientes tratados). Parecería que la administración inmediata de UFH por vía intravenosa, además de un régimen de ácido acetilsalicílico y fibrinolíticos con especificidad relativa por la fibrina (tPA, rPA o TNK), es útil para facilitar la trombólisis y lograr y conservar el libre tránsito de sangre en la arteria que riega el infarto. Este efecto se ha logrado a costa de un riesgo levemente mayor de hemorragia. La dosis recomendada de UFH incluye la administración intravenosa directa (bolo) e inicial de 60 U/kg de peso (máximo 4 000 U), seguida de venoclisis inicial de 12 U/kg/h (máximo 1 000 U/h). El tiempo de tromboplastina parcial activado, en lo que dura el tratamiento de sostén, debe ser de 1.5 a dos veces la cifra testigo.

Los preparados de heparina de bajo peso molecular (*low-molecular-weight heparin,* LMWH) pueden ser usados en vez de UFH como anticoagulantes en sujetos con STEMI; tales preparados se forman por despolimerización enzimática o química para producir cadenas de sacáridos de longitud variable pero con un peso molecular medio de 5 000 daltones. Las ventajas de tal variante de heparina incluyen mayor biodisponibilidad, que permite la administración subcutánea; anticoagulación fiable sin monitoreo o vigilancia, y una mayor actividad antiXa:IIa. La enoxaparina disminuye significativamente los puntos finales compuestos de muerte/reinfarto no letal (fig. 239-6), y las razones de muerte/reinfarto no letal/revascularización urgente en comparación con UFH en personas con STEMI que reciben fibrinolíticos. La administración de enoxaparina se acompaña de una mayor frecuencia de casos de hemorragia grave, pero el beneficio clínico neto con ella (punto final compuesto en que se combinan la eficacia y la inocuidad), la vuelven más favorable que la heparina no fraccionada.

Los individuos cuyo infarto está en plano anterior, que tienen disfunción grave de ventrículo izquierdo, insuficiencia cardiaca congestiva, antecedente de embolia, signos ecocardiográficos bidimensionales de un trombo mural o fibrilación auricular, están expuestos a un mayor peligro de presentar tromboembolia sistémica o pulmonar. En ellos se utilizarán niveles terapéuticos plenos de antitrombínicos (UFH o LMWH) en el periodo de hospitalización, seguidos de warfarina, como mínimo, durante tres meses.

BLOQUEADORES ADRENÉRGICOS BETA

Los beneficios de los bloqueadores beta en sujetos con STEMI se dividen en dos grupos, los que se obtienen inmediatamente cuando el fármaco se administra a muy breve plazo (uso inmediato o "agudo"), y los que surgen a largo plazo cuando el fármaco se administra para prevención secundaria, después de un infarto. El bloqueo beta intravenoso agudo mejora la relación de aporte/demanda de oxígeno por el miocardio, aplaca el dolor, disminuye el tamaño del infarto y aminora la incidencia de arritmias ventriculares graves. En individuos que recibieron fibrinolíticos muy poco después de haber comenzado el

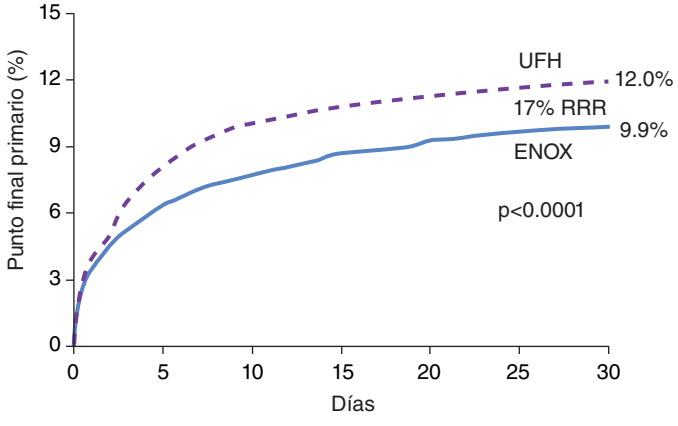

FIGURA 239-6. La enoxaparina es mejor que la heparina no fraccionada en individuos con STEMI que reciben fibrinolíticos. En el estudio ExTRACT-TIMI 25 los individuos que recibieron la enoxaparina (ENOX) heparínica de bajo peso molecular, además del agente fibrinolítico y ácido acetilsalicílico (n = 10 256), mostraron un índice de fallecimiento o nuevo infarto no letal significativamente menor en el punto final compuesto, en comparación con personas que recibieron heparina no fraccionada (UFH) combinada con un fibrinolítico y ácido acetilsalicílico (n = 10 223). RRR, reducción del riesgo relativo. (*Con autorización de EM Antman et al: New Engl J Med 354:1477, 2006.*)

dolor retroesternal, los bloqueadores beta no produjeron mayor disminución de la mortalidad, pero redujeron la isquemia y el infarto repetitivos.

Por lo comentado, la administración de un bloqueador beta después de STEMI es útil en muchos enfermos (incluidos los tratados con un inhibidor de enzima convertidora de angiotensina [*angiotensin-converting enzyme,* ACE]), excepto en enfermos en quienes está específicamente contraindicado (personas en insuficiencia cardiaca o con grave disminución de la función del LV, bloqueo cardiaco, hipotensión ortostática o el antecedente de asma), y quizá en aquellos cuyo excelente pronóstico a largo plazo disminuye notablemente cualquier beneficio potencial, definido como una tasa esperada de mortalidad menor de 1% por año, sujetos menores de 55 años, personas sin MI previo, aquellas con función ventricular normal, y las que no tienen ectopia ventricular compleja y tampoco angina.

INHIBICIÓN DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) disminuyen la cifra de mortalidad después de STEMI y los beneficios en este sentido se añaden a los que se obtienen con ácido acetilsalicílico y bloqueadores beta. El beneficio máximo se advierte en enfermos de alto riesgo (ancianos o pacientes con infarto en plano anterior, infarto previo o depresión global de la función del LV), pero las pruebas sugieren que se obtiene beneficio a corto plazo cuando se administran inhibidores de la ACE en forma no selectiva a todos los pacientes hemodinámicamente estables con STEMI (es decir, los que tienen tensión sistólica mayor de 100 mmHg). El mecanismo entraña disminución del remodelado ventricular después del infarto (consúltese "Disfunción ventricular" más adelante en el presente capítulo) con merma ulterior del riesgo de insuficiencia cardiaca congestiva (CHF). La frecuencia de infarto recurrente también puede ser menor en personas tratadas a largo plazo con inhibidores de la ACE después del infarto.

Antes del alta hospitalaria se valorará la función del ventrículo izquierdo (LV) por algún estudio imagenológico. Habrá que continuar la administración indefinida de inhibidores de la ACE en todo sujeto que muestre signos clínicos manifiestos de CHF, en pacientes cuyos estudios imagenológicos indiquen disminución de la función global del LV o una gran anormalidad cinética parietal de tipo regional, o en quienes muestren hipertensión.

Es necesario administrar bloqueadores del receptor de angiotensina (*angiotensin receptor blockers*, ARB) a sujetos con STEMI que no toleran inhibidores de la ACE y que tienen signos clínicos, radiológicos o de ambos tipos, de insuficiencia cardiaca. El bloqueo a largo plazo de aldosterona debe emprenderse en pacientes con STEMI sin disfunción renal grave (depuración de creatinina ≥2.5 mg/100 ml en varones y ≥2.0 mg/100 ml en mujeres) o hiperpotasiemia (nivel de potasio ≥5.0 meq/L) que reciben ya dosis terapéuticas de un inhibidor de la ACE, con una fracción de expulsión del LV ≤40% o un cuadro sintomático de insuficiencia cardiaca o diabetes mellitus. Se ha observado que un régimen con varios fármacos que inhiba el sistema renina-angiotensina-aldosterona disminuye la mortalidad por insuficiencia cardiaca o por un problema cardiovascular vinculado con la muerte de origen cardiaco después de STEMI, pero no han sido estudiados en detalle con inhibidores de la ACE en enfermos de infarto del miocardio con elevación del segmento ST.

OTROS AGENTES

Los efectos favorables en el cuadro isquémico y el remodelado ventricular (véase más adelante en el presente capítulo) hicieron que muchos médicos recurrieran al uso sistemático de *nitroglicerina intravenosa* (5 a 10 μg/min como dosis inicial e incluso 200 μg/min durante el tiempo que se conservara la estabilidad hemodinámica) en las primeras 24 a 48 h de haber comenzado el infarto. Sin embargo, los beneficios del uso sistemático de la nitroglicerina intravenosa son menores en la época actual, en que se administran indefectiblemente bloqueadores de receptores adrenérgicos beta e inhibidores de la ACE en todo enfermo con MI y elevación del segmento ST.

Los resultados de múltiples estudios con diferentes antagonistas del calcio no han definido la utilidad de estos agentes en el tratamiento de la mayoría de pacientes con STEMI. Por tanto, no se puede recomendar el empleo sistemático de antagonistas del calcio. Se ha demostrado que el control estricto de la glucemia en diabéticos con STEMI disminuye la cifra de mortalidad. Habrá que cuantificar el magnesio sérico en todo enfermo en la hospitalización y se corregirá cualquier déficit demostrado de tal ion, para reducir al mínimo el peligro de arritmias.

COMPLICACIONES Y SU TRATAMIENTO

DISFUNCIÓN VENTRICULAR

Después de STEMI, el ventrículo izquierdo pasa por diferentes cambios en su forma, tamaño y espesor en los segmentos infartados y en los no infartados. Este proceso se denomina *remodelado ventricular* y por lo común surge antes de que aparezca CHF clínicamente manifiesta meses o años después del infarto. Poco después de STEMI, comienza a dilatarse el ventrículo izquierdo. A breve plazo, tal situación es consecuencia de la expansión del infarto, que incluye "deslizamiento anormal" de haces musculares, alteración de las células normales del miocardio y pérdida hística dentro de la zona necrótica, todo lo cual ocasiona un adelgazamiento y elongación desproporcionados de la zona del infarto. Más adelante, también se alargan los segmentos no infartados. El agrandamiento global de la cavidad depende del tamaño y sitio del infarto; la dilatación es mayor luego de infarto de la punta del ventrículo izquierdo, que origina mayor deficiencia hemodinámica, una frecuencia mayor de insuficiencia cardiaca, y peor pronóstico. La dilatación progresiva y sus consecuencias clínicas pueden ser aplacadas por la administración de inhibidores de la ACE y otros vasodilatadores (como los nitratos). En sujetos con una fracción de expulsión menor de 40%, amén de que exista o no insuficiencia cardiaca, habrá que administrar inhibidores de la ACE o ARB (véase antes en este capítulo "Inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona").

EVALUACIÓN HEMODINÁMICA

La falla de la bomba es la causa primaria de muerte intrahospitalaria por STEMI. La magnitud de la necrosis isquémica guarda relación precisa con el grado de fracaso de la bomba y con la mortalidad, tanto en fase temprana (en un plazo de 10 días del infarto) como tardía. Los signos clínicos más comunes son estertores pulmonares y tercero (S_3) y cuarto (S_4) ruidos cardiacos (galope). También se observa con frecuencia congestión pulmonar en las radiografías de tórax. Los signos hemodinámicos característicos son los incrementos de la presión de llenado del ventrículo izquierdo y de la tensión de la arteria pulmonar, pero ambos pueden ser consecuencia de una menor distensibilidad ventricular (insuficiencia diastólica), de disminución del volumen sistólico con dilatación cardiaca secundaria (insuficiencia sistólica) o de ambos factores (cap. 227).

La clasificación propuesta originalmente por Killip divide a los pacientes en cuatro grupos: clase I, en que no hay signos de congestión pulmonar o venosa; clase II, insuficiencia cardiaca moderada, que se manifiesta por estertores en ambas bases pulmonares, tercer ruido (galope), taquipnea o signos de insuficiencia cardiaca derecha, incluida congestión venosa y hepática; clase III, insuficiencia cardiaca intensa y edema pulmonar, y clase IV, choque con presión sistólica menor de 90 mmHg y signos de vasoconstricción y cianosis periféricas, confusión mental y oliguria. Cuando en 1967 se planteó esta clasificación, el índice previsible de mortalidad intrahospitalaria en individuos en estas clases era el siguiente: clase I, 0 a 5%; clase II, 10 a 20%; clase III, 35 a 45%, y clase IV, 85 a 95%. Con los adelantos terapéuticos, la tasa de mortalidad en cada clase ha disminuido posiblemente 33 a 50 por ciento.

Surgen signos hemodinámicos de función anormal del ventrículo izquierdo cuando en 20 a 25% de dicha cavidad hay deficiencia grave de la contracción. El infarto de 40% o más del ventrículo izquierdo por lo común origina choque cardiógeno (cap. 266). La colocación de un catéter con globo de flotación (Swan-Ganz) en la arteria pulmonar permite la medición seriada de la presión de llenado del ventrículo izquierdo; esta técnica es útil en pacientes que muestran hipotensión o signos clínicos de CHF. Es posible valorar el gasto cardiaco por medio de un catéter en la arteria pulmonar. Si se agrega monitorización de la tensión endoarterial, será factible calcular la resistencia vascular sistémica como factor orientador para ajustar la administración de vasopresores y vasodilatadores. Algunas personas con STEMI muestran un incremento notable de las presiones de llenado del LV (más de 22 mmHg) e índices cardiacos normales [2.6 a 3.6 L/(min/m^2)], en tanto que otras tienen presiones relativamente bajas de llenado de dicha cavidad (<15 mmHg) y disminución de los índices cardiacos. El primer grupo de pacientes suele beneficiarse de los diuréticos, en tanto que el segundo mejora con expansión de volumen.

HIPOVOLEMIA. Es un trastorno de corrección fácil que puede contribuir a la hipotensión y al colapso vascular que aparecen con STEMI en algunos enfermos. Puede ser consecuencia del uso de diuréticos, de una menor ingesta de líquidos en las primeras etapas de la enfermedad o de vómito que surgieron con el dolor o los fármacos. En consecuencia, habrá que identificar y corregir la hipovolemia en personas con STEMI e hipotensión, antes de comenzar formas más potentes de tratamiento. La tensión venosa central refleja la presión de llenado del ventrículo derecho más que la del ventrículo izquierdo, y constituye una guía inadecuada ajustar el volumen sanguíneo, porque la función del LV casi siempre está mucho más alterada que la del ventrículo derecho en personas con STEMI. La presión de llenado óptima del LV o la presión capilar enclavada de la arteria pulmonar pueden variar mucho de un paciente a otro. Es importante alcanzar el nivel ideal de cada enfermo (por lo común cercano a

20 mmHg) mediante la administración cauta de soluciones durante la vigilancia cuidadosa de la oxigenación y del gasto cardiaco. Al final, el gasto cardiaco alcanza una fase estable y cualquier incremento de la presión de llenado del LV sólo agravará los síntomas congestivos y disminuirá la oxigenación sistémica, sin aumentar la presión arterial.

Rx INSUFICIENCIA CARDIACA CONGESTIVA

El tratamiento de la CHF que acompaña al STEMI es semejante al de la insuficiencia cardiaca aguda que es consecuencia de otras formas de cardiopatía (evitar la hipoxemia, administrar diuréticos, disminución de la poscarga y apoyo con inotrópicos) (cap. 227), excepto que no son importantes los beneficios de los digitálicos en sujetos con STEMI. En cambio, los diuréticos son extraordinariamente eficaces porque disminuyen la congestión pulmonar en presencia de insuficiencia sistólica, diastólica o de ambos tipos. La presión de llenado del LV disminuye y mejoran la ortopnea y la disnea después de la administración intravenosa de furosemida u otros diuréticos con acción en el asa de Henle. Sin embargo, los fármacos mencionados deben usarse con cautela porque pueden dar lugar a diuresis masiva con disminución asociada del volumen plasmático, del gasto cardiaco, de la presión arterial general y, por consiguiente, del riego coronario. Cabe recurrir a los nitratos en diversas presentaciones para disminuir la precarga y los síntomas congestivos. Productos como el dinitrato de isosorbida oral, la pomada de nitroglicerina o la nitroglicerina en presentación intravenosa, tienen la ventaja, en comparación con los diuréticos, de disminuir la precarga por venodilatación, sin aminorar el volumen plasmático total. Además, los nitratos pueden mejorar la distensibilidad ventricular en caso de existir isquemia, ya que esta última hace que aumente la presión de llenado del LV. Los vasodilatadores deben utilizarse con cautela, para evitar la hipotensión profunda. Como ya fue destacado, los inhibidores de la ACE constituyen una clase ideal de fármacos para combatir la disfunción ventricular después de STEMI, particularmente a largo plazo. (Véase antes en este capítulo "Inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona".)

CHOQUE CARDIÓGENO

La reperfusión expedita, los esfuerzos por disminuir el tamaño del infarto y el tratamiento inmediato de la isquemia en evolución y de otras complicaciones del MI al parecer han disminuido la incidencia de choque cardiógeno, de 20 a 7% en promedio. Sólo 10% de los pacientes que sufren choque están en este estado en el ingreso, en tanto que 90% lo presentan durante la etapa intrahospitalaria. En forma típica, las personas que terminan por mostrar choque cardiógeno tienen afección intensa de múltiples arterias coronarias, con signos de necrosis "fragmentaria" o de "interfaz" que se desplaza hacia afuera desde la zona original del infarto. **La evaluación y el tratamiento del choque cardiógeno y de la insuficiencia impelente grave después de STEMI se exponen en detalle en el capítulo 266.**

INFARTO DEL VENTRÍCULO DERECHO

En promedio, 33% de personas con infarto inferoposterior presentan por lo menos un grado mínimo de necrosis del ventrículo derecho (RV). Algún paciente ocasional con infarto inferoposterior en ventrículo izquierdo también tiene infarto en RV extenso, y pacientes ocasionales tienen como cuadro inicial infarto limitado predominantemente en ventrículo derecho. El infarto en RV de alcance clínico ocasiona signos de insuficiencia RV grave [distensión de vena yugular, signo de Kussmaul, hepatomegalia (cap. 220)], con hipotensión o sin ella. A menudo surgen en las primeras 24 h en personas con infarto de ventrículo derecho elevaciones del segmento ST en las derivaciones ECG precordiales del lado derecho, particularmente la derivación V_4R. La ecocardiografía bidimensional suele resultar útil para identificar el grado de disfunción del RV. El cateterismo de la mitad derecha del corazón suele señalar un perfil hemodinámico particular y característico que se asemeja al del taponamiento cardiaco o al de la pericarditis constrictiva (descenso muy pronunciado de la onda "y" de aurícula derecha y disminución diastólica temprana y estabilización de las ondas de ventrículo derecho) (cap. 232). El tratamiento consiste en la expansión de volumen para conservar en niveles apropiados la precarga de ventrículo derecho, y de esfuerzos por mejorar la función y rendimiento del ventrículo izquierdo, con disminución concurrente de las presiones capilar pulmonar enclavada y de la arteria pulmonar.

ARRITMIAS

(Véanse también los caps. 225 y 226.) La incidencia de arritmias después de STEMI es mayor en personas que son atendidas muy poco después de haber comenzado sus síntomas. Los mecanismos que explican las arritmias después de infartos incluyen un desequilibrio del sistema nervioso autónomo, perturbaciones de electrólitos, isquemia y disminución de la conducción en zonas de miocardio isquémico. Una arritmia puede ser corregida satisfactoriamente si en el momento en que surge se cuenta con personal adiestrado y con el equipo apropiado. Muchos fallecimientos por arritmias se producen en las primeras horas después de un infarto, razón por la cual la eficacia del tratamiento guarda relación directa con la rapidez con que el paciente es atendido por el médico. El tratamiento inmediato de las arritmias constituye un adelanto relevante en la asistencia del MI con elevación del segmento ST.

Latidos prematuros ventriculares. En casi todas las personas con STEMI se observan despolarizaciones prematuras ventriculares, esporádicas y poco frecuentes y no necesitan tratamiento. En el pasado se utilizaban sistemáticamente antiarrítmicos contra las extrasístoles ventriculares diastólicas tempranas, multifocales y frecuentes (llamadas arritmias "premonitorias") para disminuir el peligro de que surgieran taquicardia y fibrilación ventriculares, pero la farmacoterapia se reserva ahora para pacientes con arritmias ventriculares sostenidas. La administración profiláctica de antiarrítmicos (lidocaína intravenosa en fase temprana o agentes orales más adelante), está contraindicada para los latidos prematuros ventriculares si no hay taquiarritmias ventriculares de alcance clínico, ya que dicha medida en realidad puede incrementar la cifra de mortalidad. Los bloqueadores adrenérgicos beta son eficaces para anular la actividad ectópica ventricular en sujetos con STEMI y para evitar la fibrilación ventricular. Como se describió en párrafos anteriores (véase "Bloqueadores adrenérgicos beta" antes en el presente capítulo) se utilizarán sistemáticamente en pacientes sin contraindicaciones. Además, la hipopotasiemia y la hipomagnesiemia son factores de riesgo de fibrilación ventricular en sujetos con STEMI; es importante ajustar la concentración de potasio sérico a unos 4.5 mmol/L, y la de magnesio a 2.0 mmol/litro.

Taquicardia y fibrilación ventriculares. Después de las primeras 24 h del STEMI surgen a veces taquicardia y fibrilación ventriculares sin arritmias "premonitorias". La frecuencia con que surge fibrilación ventricular puede disminuir con la administración profiláctica de lidocaína intravenosa. Sin embargo, esta práctica no ha disminuido la mortalidad global por STEMI. De hecho, la lidocaína, además de originar posibles complicaciones extracardiacas, puede predisponer a un peligro excesivo de bradicardia y asistolia. Por las razones comentadas y con el tratamiento más temprano de la isquemia activa, el uso más frecuente de agentes bloqueadores beta y los buenos resultados casi invariables de la cardioversión o la desfibrilación eléctrica, *ya no se recomienda* utilizar en forma sistemática los antiarrítmicos con fin profiláctico.

La taquicardia ventricular sostenida, tolerada adecuadamente en su aspecto hemodinámico, debe ser combatida con un régimen intravenoso de amiodarona (administración de 150 mg en un lapso de 10 min, seguido de venoclisis de 1.0 mg/min durante 6 h, para seguir con 0.5 mg/min); o procainamida (administración de 15 mg/kg en un lapso de 20 a 30 min; goteo intravenoso lento de 1 a 4 mg/min); si con las medidas anteriores no cesa de inmediato el trastorno habrá que recurrir a la electroversión (cap. 226). Se utiliza inmediatamente una descarga no sincronizada de 200 a 300 J (forma de onda monofásica; casi 50% de estas energías con formas de ondas bifásicas) en personas que muestran fibrilación ventricular o cuando la taquicardia ventricular origina deterioro hemodinámico. La taquicardia o la fibrilación ventricular que no desaparecen con el electrochoque quizá muestren mayor reactividad después de tratar al paciente con adrenalina (1 mg por vía intravenosa o 10 ml de una solución a 1:10 000 por vía intracardiaca) o amiodarona (administración rápida de 75 a 150 mg).

A veces en personas con STEMI surgen arritmias ventriculares que comprenden la forma poco común de taquicardia ventricular denominada *torsades de pointes* o taquicardia ventricular polimorfa (cap. 226), a causa de otros problemas simultáneos (como hipoxia, hipopotasiemia u otros trastornos de electrólitos) o por los efectos tóxicos de algún agente que reciba el paciente (como digoxina o quinidina). Siempre se investigarán las causas secundarias de ese tipo.

A pesar de que ha aumentado la cifra de mortalidad intrahospitalaria, la supervivencia a largo plazo es satisfactoria en pacientes que sobreviven al alta hospitalaria después de fibrilación ventricular *primaria*, es decir, fibrilación ventricular que constituye una reacción primaria a la isquemia aguda en las primeras 48 h y que no conlleva factores predisponentes como CHF, choque, bloqueo de rama del haz de His o aneurisma ventricular. Tal resultado difiere notablemente del mal pronóstico en sujetos que terminan por mostrar fibrilación ventricular que es *consecuencia* de un fallo grave de la bomba. En individuos que presentan taquicardia o fibrilación ventricular en etapa tardía de su evolución hospitalaria (después de las primeras 48 h), la cifra de mortalidad

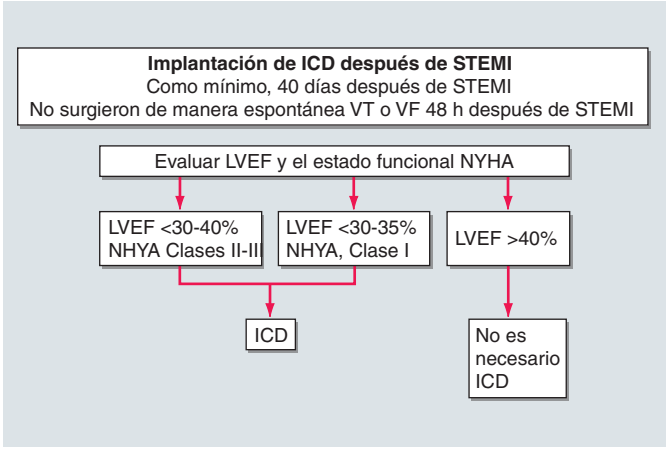

FIGURA 239-7. Algoritmo para evaluar la necesidad de implantar un cardioversor/desfibrilador. El tratamiento apropiado se escoge con base en la medición de la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo y la evaluación de la clase funcional de la *New York Heart Association* (NYHA). Los individuos con depresión de la función del ventrículo izquierdo por al menos 40 días después de STEMI son enviados para que se les coloque un cardioversor/desfibrilador implantable (ICD) si su fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (*left ventricular ejection fraction*, LVEF) es menor de 30 a 40% y pertenecen a las clases II-III la NYHA o si su LVEF es menor de 30 a 35% y pertenecen a la clase funcional I del NYHA. A individuos en quienes la función del ventrículo izquierdo se ha conservado (LVEF >40%) no se les implantará ICD, independientemente de la clase funcional NYHA. Después de STEMI, todos los pacientes recibirán tratamiento médico. VT, taquicardia ventricular (*ventricular tachycardia*); VF, fibrilación ventricular (*ventricular fibrillation*). [*Con autorización de Zipes DP, Camm AJ, et al: ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death; a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death). J Am Coll Cardiol 48:1064, 2006.*]

aumenta tanto en los estudios de vigilancia intranosocomiales como en los estudios a largo plazo. Habrá que pensar en la práctica de estudios electrofisiológicos y la implantación de un cardioversor/desfibrilador (*implantation of a cardioverter/defibrillator*, ICD) en tales enfermos (cap. 226). Un aspecto más difícil es la prevención de la muerte cardiaca repentina por fibrilación ventricular tardía después de STEMI en individuos que no presentaron taquiarritmias ventriculares sostenidas durante la primera hospitalización. La figura 239-7 es un algoritmo para la selección de enfermos en quienes está justificada la implantación profiláctica de un cardioversor/desfibrilador.

Ritmo idioventricular acelerado. El ritmo idioventricular acelerado ([*accelerated idioventricular rhythm*, AIVR], "taquicardia ventricular lenta") es un ritmo ventricular con una frecuencia de 60 a 100 latidos por minuto (lpm) y se observa en 25% de individuos con STEMI. Aparece en forma transitoria durante la administración de fibrinolíticos en el momento de la reperfusión. En la mayor parte de los casos, el AIVR es benigno y no anticipa la aparición de taquicardia ventricular clásica. Muchos episodios de AIVR no necesitan tratamiento si se vigila con gran cuidado al enfermo, porque muy pocas veces el cuadro degenera en una arritmia más grave.

Arritmias supraventriculares. Dentro de esta categoría, la más común es la taquicardia sinusal; si surge por otra causa (como anemia, fiebre, insuficiencia cardiaca o una perturbación metabólica) habrá que tratar en primer lugar el problema primario. Sin embargo, si al parecer proviene de hiperestimulación simpática (p. ej., como parte de un estado hiperdinámico), está indicado el empleo de un bloqueador beta. Otras arritmias frecuentes en este grupo son el aleteo y la fibrilación auriculares, que suelen ser consecuencia de insuficiencia del ventrículo izquierdo. La digoxina suele ser el fármaco más indicado para tratar las arritmias supraventriculares en caso de existir insuficiencia cardiaca; de no existir esta última, otros fármacos útiles para controlar la frecuencia ventricular son los bloqueadores beta, el verapamilo o el diltiazem, que también son útiles para controlar la isquemia. Si durante más de 2 h persiste el ritmo anormal con una frecuencia ventricular mayor de 120 lpm o si la taquicardia induce la aparición de insuficiencia cardiaca, choque o isquemia (manifestada por dolor recurrente o cambios ECG), habrá que recurrir a un electrochoque sincronizado (100 a 200 joules, forma de onda monofásica).

Los ritmos acelerados de unión tienen diversas causas, pero pueden aparecer en sujetos con infarto inferoposterior. Es necesario descartar el exceso de digitálicos. En algunos individuos con deterioro muy grave de la función del LV, si se pierde la sístole auricular perfectamente cronometrada, disminuirá en grado extraordinario el gasto cardiaco. En tales casos conviene la estimulación auricular derecha o del seno coronario, con impulsos exógenos.

Bradicardia sinusal. El tratamiento de la bradicardia sinusal conviene en caso de que el deterioro hemodinámico sea consecuencia de la lentificación del ritmo cardiaco. La atropina es el fármaco cardioacelerador más útil y se administrará por vía intravenosa en dosis de 0.5 mg, en el comienzo. Si la frecuencia no rebasa los 50 a 60 lpm cabe administrar dosis adicionales de 0.2 mg hasta un total de 2.0 mg. La bradicardia que persiste a pesar del uso de atropina (menos de 40 lpm) puede tratarse con estimulación eléctrica. Es importante no usar isoproterenol.

Perturbaciones de la conducción auriculoventricular e intraventricular. (Véase también el cap. 225.) La tasa de mortalidad intrahospitalaria y la que se observa después del alta del hospital en personas con bloqueo auriculoventricular (AV) completo que surge junto con infarto anterior, es extraordinariamente mayor que la de individuos que terminan por mostrar bloqueo AV con infarto de la cara inferior del corazón. La diferencia mencionada depende del hecho de que el bloqueo cardiaco en este último tipo de infarto suele ser consecuencia de la hipertonía vagal, de la liberación de adenosina o de ambos factores y, por consiguiente, es transitorio. En el infarto de la pared anterior, el bloqueo por lo común depende de la disfunción isquémica del sistema de conducción, que suele acompañar a la necrosis extensa del miocardio.

La estimulación eléctrica temporal constituye un medio eficaz de aumentar la frecuencia cardiaca de personas con bradicardia causada por bloqueo AV. Sin embargo, el aumento de dicha frecuencia puede tener sólo escasa trascendencia en el pronóstico en personas con infarto de la pared anterior y bloqueo cardiaco completo, en quienes el gran tamaño del infarto constituye el factor determinante en el pronóstico y los resultados. Sin embargo, habrá que emprenderla si mejora la hemodinámica. La estimulación eléctrica externa parece ser beneficiosa en individuos con infarto inferoposterior que tienen bloqueo completo vinculado con insuficiencia cardiaca, hipotensión, bradicardia intensa o notable actividad ectópica ventricular. Un subgrupo de estos pacientes, los que muestran infarto del ventrículo derecho, prácticamente no reaccionan a la estimulación eléctrica de dicho ventrículo porque han perdido la contribución auricular al llenado ventricular. En esos pacientes se puede necesitar la estimulación seriada de doble cavidad (auriculoventricular).

Los electrodos externos incruentos para la aplicación de estímulos eléctricos deben ser colocados en una modalidad "sobre demanda" en el caso de individuos con bradicardia sinusal (menos de 50 lpm) que no mejora con la farmacoterapia; en el bloqueo AV de segundo grado Mobitz II; en el bloqueo de tercer grado o en el bloqueo de ambas ramas del haz de His (es decir bloqueo de la rama derecha y además bloqueo del fascículo anterior izquierdo). Los estudios retrospectivos han sugerido que la estimulación permanente con descargas eléctricas puede disminuir el riesgo permanente de muerte súbita por bradiarritmias en el paciente ocasional que termina por mostrar una combinación de bloqueos bifascicular y transitorio de tercer grado durante la fase aguda del infarto del miocardio.

OTRAS COMPLICACIONES

Dolor recurrente retroesternal. La angina de pecho recurrente aparece en alrededor de 25% de los pacientes hospitalizados por STEMI; dicho porcentaje es incluso mayor en individuos a quienes se ha hecho fibrinólisis con éxito. La isquemia recurrente o persistente suele ser un signo que permite prever la extensión del infarto original o nuevo infarto en una nueva zona del miocardio y conlleva un riesgo doble después de STEMI; por tales razones, los individuos con dichos síntomas deben ser enviados a un centro especializado para la práctica inmediata de arteriografía coronaria y revascularización mecánica. Otra posibilidad, en vez de la revascularización mecánica temprana, es la administración repetida de un agente fibrinolítico.

Pericarditis. (Véase también el cap. 232.) En individuos con STEMI transmural que afecta el epicardio, es frecuente detectar frotes en pericardio, dolor en esa capa o ambos signos; la complicación mencionada por lo común se trata con 650 mg de ácido acetilsalicílico, cuatro veces al día. Es importante diagnosticar con precisión el dolor retroesternal de la pericarditis, porque si no se identifica puede originar el diagnóstico erróneo de dolor isquémico recurrente o extensión del infarto y, como consecuencia, emprender el uso inapropiado de anticoagulantes, nitratos, bloqueadores beta o arteriografía coronaria. Cuando aparece, pueden ser útiles los señalamientos de que el dolor irradia

a uno u otro músculo trapecio, porque el perfil de molestia mencionado es típico de la pericarditis, pero rara vez se produce con el dolor isquémico. Los anticoagulantes pueden originar taponamiento en presencia de pericarditis aguda (se manifiesta por dolor o frote persistente) y por consiguiente no deben utilizarse, salvo que exista una indicación de gran peso.

Tromboembolia. La tromboembolia clínicamente manifiesta complica el STEMI en 10% de los casos, en promedio, pero se identifican lesiones embólicas en 20% de los enfermos en series de necropsia, lo cual sugiere que tal trastorno suele ser asintomático. Se considera que la tromboembolia es causa importante que contribuye a la muerte en 25% de sujetos con STEMI que fallecen después de ser hospitalizados. Los émbolos arteriales nacen de trombos murales en el LV, en tanto que muchos de los trombos pulmonares surgen en las venas de las extremidades inferiores.

En forma típica, la tromboembolia surge junto con grandes infartos (en particular los anteriores), CHF y un trombo en un ventrículo izquierdo detectado por ecocardiografía. La incidencia de embolia arterial por un coágulo que nació en el ventrículo en el sitio del infarto es pequeña pero real. Por medio de ecocardiografía bidimensional se identifican trombos en el LV en cerca de 33% de los sujetos con infarto de la pared anterior, pero tal detección ocurre con menor frecuencia en casos de infarto inferior o posterior. El cuadro inicial de la embolia arterial suele ser el de una complicación importante como la hemiparesia cuando hay afección de la circulación cerebral, o hipertensión si hay deterioro de la circulación renal. Si se ha demostrado claramente la presencia de un trombo en estudios electrocardiográficos o por otras técnicas o cuando se identifica una gran zona de anormalidad de la cinética mural regional, incluso sin que se advierta un trombo mural (detectable) habrá que iniciar el uso de anticoagulantes de acción sistémica (en caso de que no haya contraindicaciones) porque la incidencia de complicaciones embólicas al parecer disminuye extraordinariamente con las medidas terapéuticas mencionadas. Se desconoce la duración apropiada de tal terapéutica, pero quizá sea prudente hacerla durante tres a seis meses.

Aneurisma en ventrículo izquierdo. A menudo se usa el término *aneurisma ventricular* para describir la *discinesia* o un movimiento paradójico, expansivo y local de la pared del miocardio. Las fibras de dicha capa, que funcionan de manera normal, deben acortarse más para conservar el volumen sistólico y el gasto cardiaco en individuos con un aneurisma ventricular; si no lo hacen, disminuye la función ventricular global. Los aneurismas verdaderos están compuestos de tejido cicatrizal y no predisponen ni conllevan rotura cardiaca.

Las complicaciones de un aneurisma en LV suelen manifestarse semanas o meses después de un STEMI; comprenden por lo regular CHF, embolia arterial y arritmias ventriculares. Los aneurismas apicales son los más comunes y pueden ser detectados con facilidad en la exploración clínica. El signo físico de máximo valor es un impulso apical doble, difuso o desplazado. Los aneurismas ventriculares se identifican fácilmente en la ecocardiografía bidimensional, que también puede señalar la presencia de un trombo mural dentro del aneurisma.

En raras ocasiones, el rompimiento del miocardio puede ser contenido por una zona local de pericardio, junto con un trombo que se ha organizado y un hematoma. Con el paso del tiempo, tal *seudoaneurisma* se agranda y conserva la comunicación con la cavidad del LV a través de un cuello estrecho. Un seudoaneurisma a menudo se rompe de manera espontánea, razón por la cual debe ser reparado por medios operatorios si se identifica.

ESTRATIFICACIÓN DE RIESGOS DESPUÉS DE INFARTO Y TRATAMIENTO

Se han identificado muchos factores clínicos que conllevan un incremento del riesgo cardiovascular después de la recuperación inicial de un STEMI. Algunos de los factores más importantes en ese sentido incluyen isquemia persistente (espontánea o provocada), disminución de la fracción de expulsión de ventrículo izquierdo (menos de 40%), estertores por encima de las bases de los pulmones identificadas en la exploración física, o congestión en los campos pulmonares en las radiografías de tórax, así como arritmias ventriculares sintomáticas. Otras manifestaciones que conllevan un mayor peligro son el haber sufrido un infarto del miocardio, tener más de 75 años de edad, diabetes mellitus, taquicardia sinusal duradera, hipotensión, cambios del segmento ST en reposo sin angina de pecho ("isquemia silenciosa"), ECG anormal con señales promedio, obstrucción del tránsito de una arteria coronaria vinculada con el infarto (si se efectúa angiografía) y bloqueo cardiaco avanzado y persistente, o una nueva anormalidad de conducción intraventricular en el trazo ECG. El tratamiento debe individualizarse según la importancia relativa que tenga el riesgo o los riesgos existentes.

El objetivo de evitar nuevos infartos y la muerte después que la persona se ha recuperado de un STEMI, ha sido punto de partida de estrategias para evaluar los riesgos después del infarto. En pacientes estables, la prueba de esfuerzo con ejercicio submáximo puede practicarse antes de dar de alta al enfermo del hospital, para detectar isquemia residual y ectopia ventricular y dar al enfermo directrices para ejercitarse en el periodo de recuperación temprana. Como otra posibilidad o como elemento adicional, cuatro a seis semanas después del infarto puede realizarse una prueba de esfuerzo con ejercicio máximo (limitada por síntomas). La evaluación de la función del ventrículo izquierdo (LV) por lo común también está justificada. La identificación de una fracción menor de expulsión del LV por medio de ecocardiografía o ventriculografía con radionúclidos permite identificar a individuos que deben recibir medicamentos para inhibir el sistema renina-angiotensina-aldosterona. Hay que pensar que existe un grave peligro de que reaparezca el infarto del miocardio o que la persona fallezca de una arritmia (fig. 239-7) en todo sujeto en quien se indujo angina con cargas relativamente pequeñas, en algunos con un gran defecto reversible en los métodos imagenológicos de perfusión o disminución de la fracción de expulsión, en los que tienen isquemia demostrable, y en aquéllos en quienes el ejercicio desencadena arritmias ventriculares sintomáticas. Conviene, en estos pacientes, practicar cateterismo cardiaco con angiografía coronaria, una evaluación electrofisiológica cruenta o ambas técnicas.

Las pruebas ergométricas o de esfuerzo también son útiles para elaborar una prescripción individualizada de ejercicio, que puede ser mucho más intenso en individuos que lo toleran sin que aparezca alguno de los signos adversos mencionados. Además, la prueba de esfuerzo antes de dar de alta al paciente puede brindar beneficio psicológico importante y reforzar la confianza del paciente, al demostrar una tolerancia razonable al ejercicio.

En muchos hospitales, en la propia institución se emprende un programa de rehabilitación cardiovascular con ejercicio progresivo y se continúa una vez que el enfermo está en su hogar. En circunstancias óptimas, los programas de ese tipo deberían incluir un componente educativo que informara a los pacientes de aspectos de su enfermedad y de los factores de riesgo.

La hospitalización usual en un caso de STEMI no complicado es de unos cinco días. El paciente puede pasar el resto de la convalecencia en su domicilio. Durante las dos primeras semanas habrá que instarlo a que incremente su actividad caminando por casa y al aire libre, si el clima lo permite. En dicho periodo, puede reanudar sus actividades sexuales normales. Después de dos semanas, el médico debe regular la actividad del paciente basándose en la tolerancia al ejercicio. Casi todos los enfermos podrán reanudar sus labores en un plazo de dos a cuatro semanas.

PREVENCIÓN SECUNDARIA

Algunas medidas preventivas secundarias son las que, por lo menos en parte, han mejorado las cifras de mortalidad y morbilidad a largo plazo después de STEMI. La administración prolongada de un antiplaquetario (por lo común ácido acetilsalicílico) después de STEMI conlleva un menor 25% de riesgo de infarto recurrente, accidente apoplético o mortalidad cardiovascular (36 acontecimientos menos por cada 1 000 pacientes tratados). Otro antiplaquetario que puede utilizarse para la prevención secundaria en quienes no toleran el ácido acetilsalicílico es el clopidogrel (75 mg ingeridos diariamente). Los individuos con insuficiencia cardiaca clínicamente manifiesta, los que muestran disminución moderada de la fracción de expulsión global o quienes tienen una gran anormalidad regional de la cinética parietal, deben utilizar por tiempo indefinido inhibidores de la ACE o ARB y en pacientes apropiados, antagonista de aldosterona, para evitar el retraso en el remodelado ventricular y que reaparezcan las crisis isquémicas.

El empleo común de bloqueadores beta de administración oral durante un mínimo de dos años después de STEMI, se ve respaldado por los resultados de estudios en que los testigos recibieron placebo y que fueron realizados adecuadamente.

Las pruebas sugieren que la warfarina disminuye el peligro de muerte tardía y la incidencia de nuevos infartos después de STEMI. Una mayoría de médicos receta sistemáticamente el ácido acetilsalicílico en todo individuo sin contraindicaciones, y añade warfarina para aquéllos que están expuestos a un mayor peligro de embolia (véase "Tromboembolia" antes en el presente capítulo). Algunas investigaciones sugieren que en pacientes menores de 75 años una dosis pequeña de ácido acetilsalicílico (75 a 81 mg/día), en combinación con warfarina, administrada para obtener una cifra de la razón internacional normalizada (*international normalized ratio*, INR) mayor de 2.0, es más eficaz que el ácido acetilsalicílico solo para evitar el infarto del miocardio recurrente y los accidentes vasculares cerebrales embólicos. No obstante, la combinación de antitrombóticos mencionada ha tenido escasa aceptación clínica, por el mayor peligro de hemorragia, y porque muy a menudo el paciente abandona

el uso de warfarina. Surge un mayor riesgo de hemorragia cuando se agrega la warfarina a la terapia antiplaquetaria doble (ácido acetilsalicílico y clopidogrel). Sin embargo, el individuo en quien se ha implantado una endoprótesis y tiene alguna indicación para el uso de anticoagulantes, debe recibir el tratamiento antiplaquetario doble en combinación con warfarina. Él también debe recibir un inhibidor de bomba de protones para llevar al mínimo el peligro de hemorragia gastrointestinal, y en él se medirán regularmente los niveles de hemoglobina y se aplicará la prueba hemática en heces durante el tiempo en que reciban los antitrombóticos por combinación.

Por último, hay que comentar con el enfermo los factores de riesgo de la *ateroesclerosis* (cap. 217) y, en la medida de lo posible, modificarlos positivamente.

LECTURAS ADICIONALES

American Heart Association: *Heart and Stroke Facts: 2005 Statistical Supplement*. Dallas, American Heart Association, 2006

Antman EM, Braunwald E: Acute myocardial infarction, in *Braunwald's Heart Disease*, 8th ed, P Libby et al (eds). Philadelphia, Saunders, 2008

Boersma E et al: Acute myocardial infarction. Lancet 361:847, 2003

Falk E et al: Coronary plaque disruption. Circulation 92:657, 1995

Michaels AD, Goldschlager N: Risk stratification after acute myocardial infarction in the reperfusion era. Prog Cardiovasc Dis 42:273, 2000

Montalescot G et al: Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with coronary stenting for acute myocardial infarction. N Engl J Med 344:1895, 2001

240 Intervención coronaria percutánea

Donald S. Baim*

En 1977, Andreas Gruntzig introdujo la *angioplastia coronaria transluminal percutánea* (*percutaneous transluminal coronary angioplasty*, PTCA) y a partir de entonces esta forma de terapia con catéter constituyó una alternativa a la derivación quirúrgica para ofrecer la revascularización coronaria a enfermos selectos. Sin embargo, debido a las limitaciones del equipo original la nueva técnica podía aplicarse a menos de 10% de todos los candidatos a revascularización coronaria. Para 1990, las innovaciones en el equipo permitieron obtener mejores resultados, se ampliaron las indicaciones para su uso y creció en forma impresionante el número anual de métodos de PTCA practicados (en promedio 300 000 en Estados Unidos), que casi alcanzó al de revascularizaciones coronarias hechas mediante derivaciones quirúrgicas. Más adelante se introdujeron nuevos mecanismos, como la aterectomía (eliminación de la placa), las endoprótesis (desplazamiento de la placa) y las endoprótesis con liberación de fármacos, que mejoraron los buenos resultados inmediatos, la inocuidad y la duración a largo plazo de los resultados de la intervención coronaria percutánea (*percutaneous coronary intervention*, PCI). En la actualidad se realizan más de un millón de métodos cada año, que es el doble de la cifra anual de derivaciones coronarias quirúrgicas. Este predominio de intervenciones por catéter en el tratamiento de arteriopatías coronarias (*coronary artery disease*, CAD) ha propiciado el surgimiento de un área independiente en el campo de las enfermedades cardiovasculares conocida como *cardiología intervencionista*; quienes desean practicarla deben cumplir con exigencias cada vez más estrictas y obtener una certificación de su formación complementaria con base en su capacitación, experiencia constante y un examen escrito.

Todas las intervenciones con catéter se derivan del cateterismo diagnóstico del corazón (cap. 223), en el cual se introducen catéteres en las arterias mediante punción con aguja, se acercan al corazón bajo orientación fluoroscópica y se utilizan para hacer mediciones de presión e inyectar medios de contraste radiopacos. Los métodos intervencionistas tienen como diferencia que el catéter que se coloca en el interior del orificio de una arteria coronaria estenótica luego sirve para introducir una guía flexible controlable (con diámetro menor de 0.4 mm) por el interior de la arteria, que pasa por la zona de estenosis y de ahí al resto del vaso. Esta guía sirve, después, como un "riel" sobre el cual pasan balones de angioplastia u otros dispositivos terapéuticos que ayudan a ensanchar el segmento estenótico de la arteria coronaria. Debido a que la intervención coronaria percutánea se hace con anestesia local y la hospitalización es breve (un día), su empleo en los enfermos idóneos reduce en gran medida el tiempo de recuperación y los gastos en comparación con la derivación coronaria quirúrgica.

No todos los tipos de estenosis coronarias pueden someterse a la intervención por catéter. La intervención coronaria percutánea es el tratamiento más indicado para la mayoría de los enfermos con coronariopatía sintomática. Se necesita un conocimiento muy minucioso de los signos clínicos y angiográficos coronarios, así como de las posibilidades que ofrecen las técnicas intervencionistas, para decidir cuáles pacientes deben ser sometidos a revascularización (a diferencia del tratamiento médico continuo) y elegir en quiénes es más conveniente la revascularización por catéter y no por cirugía. Las demás restricciones anatómicas tienen que ver con el tratamiento de una enfermedad difusa, oclusiones crónicas totales y lesiones en bifurcaciones, pero incluso estos problemas graves pueden abordarse cada vez mejor con dispositivos y técnicas intervencionistas más refinados. Por todo lo comentado, la decisión entre practicar una intervención coronaria percutánea o una derivación quirúrgica obliga a evaluar los problemas anatómicos coronarios y técnicos de cada paciente, además de cualquier factor que limite la posibilidad de realizar la revascularización quirúrgica en su totalidad o que agrave sus riesgos (ancianidad, función deficiente del ventrículo izquierdo y problemas médicos coexistentes). El paciente y el médico deben estar conscientes de que a pesar de que la intervención por catéter se hace con anestesia local y la cifra de mortalidad electiva es menor que la de la derivación quirúrgica (0.4 a 1.0 en comparación con 1 a 3%), no deja de ser una técnica cruenta en la que hay que ponderar y comparar de manera cuidadosa sus riesgos y beneficios en cada uno de los pacientes.

*Para la fecha en que el Dr. Baim preparaba este capítulo era profesor de medicina de la Harvard Medical School y Senior Physician en el Brigham and Women's Hospital. Después de esa fecha asumió el cargo de Chief Medical and Scientific Officer en la Boston Scientific Co.

INDICACIONES

La indicación fundamental para practicar una intervención coronaria percutánea es la presencia de una o más estenosis coronarias que a juicio del experto ocasionan un síndrome clínico, justifican la revascularización, pueden abordarse con técnicas de colocación de catéteres y cuyos riesgos y beneficios la hacen una mejor opción frente a la derivación quirúrgica. En muchos enfermos de angina estable el objetivo principal de la revascularización quirúrgica o con catéteres es aliviar la angina más que prolongar la supervivencia. En personas con arteriopatías de múltiples vasos, en particular aquellas que padecen diabetes o se ha deteriorado el funcionamiento del ventrículo izquierdo, es probable que ofrezca una ventaja en cuanto a la supervivencia en comparación con la revascularización quirúrgica. Los resultados de estudios en los que se distribuyeron al azar a pacientes con enfermedad de múltiples vasos y en quienes era posible tanto la angioplastia con globo como la derivación quirúrgica indicaron que los dos métodos son equivalentes en esencia en lo que se refiere a los índices de mortalidad intrahospitalaria, y a tres a cinco años (excepto en sujetos con diabetes mellitus en quienes el tratamiento quirúrgico mejora la supervivencia de cinco a siete años en comparación con la intervención coronaria percutánea). Sin embargo, estos estudios indicaron que hasta 20% de los individuos a quienes se practicó angioplastia con globo necesitaron un segundo método de revascularización para tratar una nueva estenosis en el sitio de tratamiento inicial (reestenosis). Los adelantos recientes en la tecnología de la intervención coronaria percutánea (en particular las endoprótesis con liberación de fármacos) han reducido en forma impresionante la incidencia de repetición de procedimientos para combatir la reestenosis a menos de 5% y han hecho que la duración del alivio sintomático logrado con la intervención coronaria percutánea sea casi idéntica a la de la cirugía en individuos con la anatomía idónea para dicho procedimiento. Incluso los sujetos con lesiones en el orificio o la zona media de la coronaria izquierda y un funcionamiento casi normal del ventrículo izquierdo, han tenido índices de problemas agudos anuales menores de 3% con las endoprótesis con liberación de fármacos, si bien la derivación quirúrgica sigue siendo la modalidad preferida de revascularización en enfermos sin factores que agraven el riesgo quirúrgico.

Las indicaciones clínicas actuales para realizar una intervención coronaria percutánea comprenden todas las variedades de cardiopatía isquémica, desde los individuos con isquemia asintomática hasta los sujetos con angina inestable e infarto agudo del miocardio (*myocardial infarction*, MI). Las indicaciones detalladas se resumen en las recomendaciones recientes de la ACC/AHA; por lo tanto, los comentarios que se exponen más adelante son más bien conceptuales. Una indicación evidente para practicar una intervención coronaria percutánea es la *angina crónica moderadamente estable* que persiste a pesar de la terapia antianginosa médica y se debe a lesiones con una anatomía adecuada (cap. 237). En caso de haber varias lesiones graves, por lo general se les trata en

una sola sesión. En sujetos con *síndromes coronarios agudos*, los beneficios de la intervención coronaria percutánea comprenden la disminución del número de muertes y de infartos de miocardio. En el caso de *angina inestable* e *infarto del miocardio sin elevación del segmento ST* (*ST-segment elevation myocardial infarction*, STEMI) (cap. 238), estudios recientes que utilizaron bloqueadores de receptores IIb/IIIa plaquetarios y endoprótesis coronarias han indicado una disminución >20% en las cifras de muerte o infarto de miocardio a los seis meses, con una disminución correspondiente de los reingresos en el hospital, en comparación con la estrategia conservadora en que se reservaba la intervención coronaria percutánea para cuando los resultados de las pruebas de esfuerzo eran positivos en gran medida. En sujetos con *STEMI agudos* (cap. 239), los estudios en los que se compararon los trombolíticos con la angioplastia primaria mostraron de manera sistemática cifras menores de mortalidad (5.0 en comparación con 7.0%, $p = 0.0002$); un número menor de reinfartos no letales (3.0 en comparación con 7.0%, $p = 0.0003$) y un número menor de casos de accidente vascular cerebral hemorrágico (0.05 en comparación con 1.0%, $p = 0.0001$) con la angioplastia primaria (PTCA y colocación de endoprótesis). Por lo tanto, en la actualidad se recomienda realizar una intervención coronaria percutánea en forma primaria en sujetos con STEMI que acuden al médico en término de 12 h de haber comenzado sus síntomas, si se practica en forma oportuna (que no se exceda el límite de 90 min entre el contacto médico y la colocación del globo, o entre el ingreso y la colocación del globo) y por personas con experiencia en esta técnica que trabajan en un entorno de laboratorio apropiado.

Al tiempo que han aumentado las indicaciones clínicas para practicar la intervención coronaria percutánea, también lo han hecho sus posibilidades anatómicas. En gran parte, gracias a la introducción de nuevos mecanismos intervencionistas, la intervención coronaria percutánea ha rebasado el mero tratamiento de lesiones no calcificadas, concéntricas, subtotales, circunscritas y proximales. Las lesiones calcificadas, complejas o difusas, reaccionan de manera satisfactoria a la colocación de endoprótesis coronarias, a veces con tratamiento previo de aterectomía rotatoria. Es posible incluso rebasar la oclusión total crónica de arterias coronarias y dilatarlas de manera eficaz, y si se tratan con endoprótesis con liberación de fármacos, el índice de permeabilidad de largo plazo es de 90%. Además de las lesiones en el árbol coronario original, también es posible dilatar con buenos resultados las obstrucciones en los injertos de revascularización de la vena safena para combatir la angina recurrente después de la derivación, y se han aprovechado los dispositivos de protección contra émbolos distales para reducir la incidencia de infarto de miocardio que surge en fechas cercanas a la realización de los métodos porque tienden a liberarse fragmentos ateroembólicos durante la colocación de la endoprótesis en tales lesiones.

TÉCNICAS ACTUALES

La angioplastia tradicional con globo (PTCA) es un método con gran adaptabilidad anatómica y con resultados aceptables a corto y largo plazos; sin embargo, su eficacia es escasa en algunas lesiones anatómicas (como las excéntricas calcificadas, orificiales, con trombos o en bifurcaciones). También plantea otros problemas graves como la retracción elástica (fig. 240-1); la *disección de la íntima*

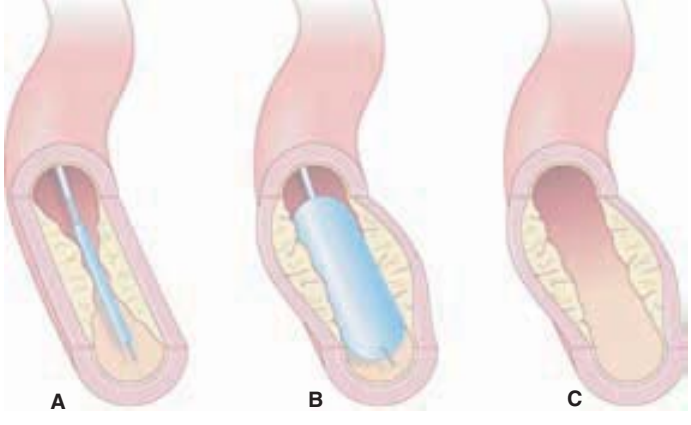

FIGURA 240-1. Mecanismo teórico de la angioplastia. *A.* Globo desinflado colocado a través de la estenosis. ***B.*** El catéter de globo se infla dentro del segmento estenótico y fractura la placa en la íntima, distiende la media y la adventicia y expande el diámetro externo del vaso. ***C.*** Una vez que se desinfla el globo hay una retracción elástica parcial de la pared del vaso, con lo cual queda una estenosis de 30% y una rotura local de la placa que puede observarse en la angiografía como una nebulosidad de los contornos del diámetro interior. (*Con autorización de JT Willerson [ed]: Treatment of Heart Diseases, New York, Gower Medical, 1992.*)

FIGURA 240-2. Mecanismos de la reestenosis. Corte transversal de una lesión reestenótica en la arteria descendente anterior izquierda, cinco meses después de la angioplastia coronaria inicial, en que se observa la placa ateroesclerótica original (AS), las roturas en la capa media inducidas por la técnica original (*estrella*) y la proliferación de tejidos fibrocelulares (FC) que constituye la lesión reestenótica. En la reestenosis por endoprótesis, el mecanismo incluye dicha proliferación, en tanto que en las intervenciones sin endoprótesis como la angioplastia con globo a menudo también hay un componente debido a la contracción del diámetro general del vaso (remodelación desfavorable) en el sitio tratado. (*Con autorización de PW Serruys, et al: Am J Cardiol 54:482, 1984.*)

(que puede originar el cierre repentino del segmento dilatado en 3% de los casos y que obliga a la derivación quirúrgica de urgencia) y la *reestenosis* de 30 a 40% de los segmentos dilatados durante los seis meses posteriores al tratamiento con el que en un inicio se obtuvieron buenos resultados, debido a una combinación de hiperplasia demasiado intensa de la neoíntima y una contracción vascular global en reacción a la lesión ocasionada por el método intervencionista (fig. 240-2). Los problemas mencionados obligaron a crear diversas técnicas nuevas sin globo, que se incorporaron a la práctica habitual a principios de la década de 1990. Las endoprótesis (véase más adelante en este capítulo) mejoraron los buenos resultados inmediatos hasta alcanzar 98%, disminuyeron la incidencia de cirugía de urgencia a 0.1% y también redujeron la incidencia de nueva estenosis a 15 a 20%. La incidencia de este último problema ha disminuido todavía más, a 5%, con la introducción de endoprótesis con liberación de fármacos en el 2003. Al mismo tiempo, los adelantos en la farmacoterapia complementaria (en particular el empleo inmediato de bloqueadores del receptor IIb/IIIa glucoproteínico de plaquetas y la tienopiridina de más largo plazo, es decir, clopidogrel) han permitido mejorar en forma notable la inocuidad y seguridad de las técnicas. En gran parte, el mejoramiento progresivo de los resultados de la intervención coronaria percutánea durante los últimos 30 años y con ello la extensión de su uso hasta convertirse en la modalidad predominante para la revascularización coronaria, se ha debido al perfeccionamiento de los dispositivos de la intervención coronaria percutánea y la farmacología complementaria.

Endoprótesis. Las endoprótesis son dispositivos metálicos que sirven de andamiaje y se insertan en el segmento enfermo de un vaso en su forma contraída para después recuperar su diámetro original al inflar un globo. Superan dos de las principales limitaciones de la dilatación con globo (la disección local de la placa y la retracción elástica de la pared vascular), de modo que las endoprótesis permiten que el interior del vaso tenga un aspecto esencialmente normal en el segmento tratado. En 1994 en Estados Unidos la *Food and Drug Administration* (FDA) aprobó los primeros dos diseños de endoprótesis con globo expansible, y más adelante se introdujeron dispositivos de segunda y tercera generación con lo cual fue posible llegar con más facilidad a las lesiones flexuosas o distales (fig. 240-3). En las primeras experiencias, las endoprótesis metálicas tendían a originar oclusión trombótica, aguda (antes de 24 h) o subaguda (uno a 14 días, con un nivel máximo a los seis días), lo cual se mejoró al cuidar que alcanzaran su diámetro completo en un inicio y que se ad-

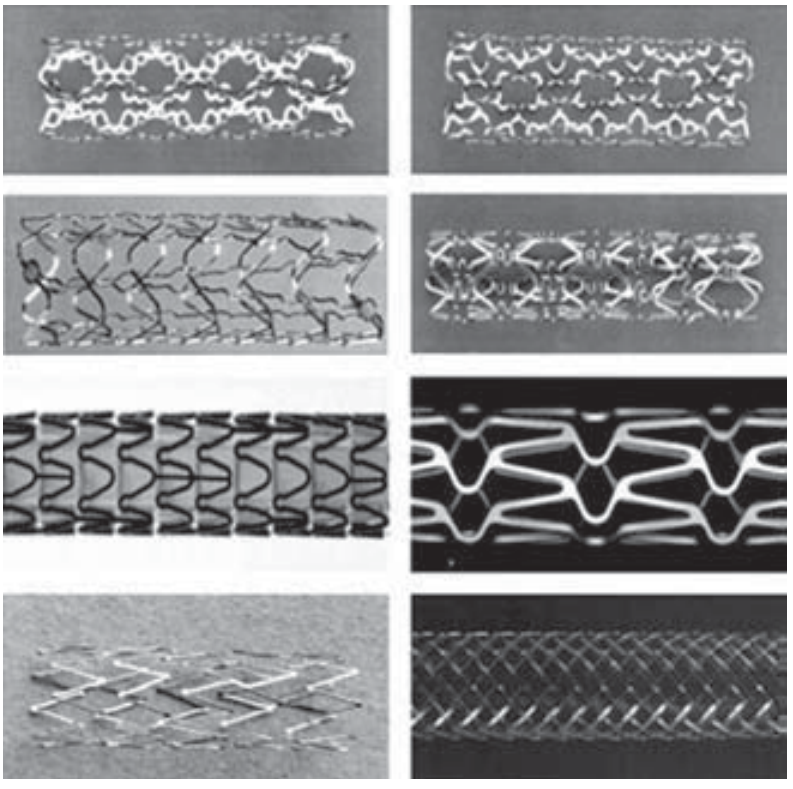

FIGURA 240-3. Ejemplos de diseños de endoprótesis coronarias. Cada diseño se muestra expandido. (*Con autorización de GW Stone. En D Baim [ed]. Cardiac Catheterization, Angiography and Intervention, 7th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2006.*)

ministrara un tratamiento con dos antiplaquetarios [ácido acetilsalicílico, por tiempo indefinido, así como los bloqueadores del receptor P_2Y_{12} plaquetarios (ticlopidina o clopidogrel) durante dos a cuatro semanas]. Además de controlar las complicaciones propias del cierre repentino de un vaso, la posibilidad de obtener de manera inmediata con la endoprótesis un área luminal de mayor tamaño que con la angioplastia con globo, redujo la incidencia de reestenosis. Cuando surgía una reestenosis con la endoprótesis colocada debido a la hiperplasia excesiva de la neoíntima en el interior de la endoprótesis, era factible tratarla mediante la dilatación con globo seguida de radiación local β o γ aplicada con el catéter (braquiterapia) para impedir que la neoíntima volviera a crecer. A pesar de limitaciones como la trombosis subaguda y la reestenosis con la endoprótesis colocada, el importante mejoramiento de los resultados hizo que se prefiriera y predominara la colocación de la endoprótesis en la revascularización coronaria por catéter, y en 85% de todas las sesiones fue posible colocar uno o más de tales dispositivos.

A partir del año 2004, el concepto de utilizar las endoprótesis para la administración local de fármacos que modularan en forma favorable el proceso de curación de la neoíntima se incorporó a la práctica clínica (fig. 240-4). Se han estudiado muy diversos fármacos citostáticos, citotóxicos, antiinflamatorios y antiproliferativos, pero las endoprótesis actuales con liberación de fármacos utilizan el sirolimús (o un derivado) o el paclitaxel liberado de una capa de polímero aplicada a la superficie de la endoprótesis. El *sirolimús* es un fármaco natural e inmunosupresor que detiene la proliferación celular en la fase G_1 y que aminora los malos resultados del vaso tratado (revascularización del vaso tratado, muerte o infarto de miocardio) a cifras de 8.6 en comparación con 21.0% en el caso de las endoprótesis metálicas lisas. El *paclitaxel* es un inhibidor de microtúbulos que frena la división celular en la fase M si se usa en grandes concentraciones, pero que en concentraciones más bajas posee efectos antimigratorios, antiinflamatorios y citostáticos en la fase G_1 en células de músculo liso. Se ha demostrado también que disminuye la incidencia de revascularización del vaso tratado propiciada por isquemia a los 12 meses, a 7.1 en comparación con 17.1% de las endoprótesis metálicas lisas.

Resultados de estudios y registros posteriores del uso de endoprótesis con liberación de fármacos han confirmado su utilidad en vasos de calibres y tramos de lesiones diversos, oclusiones totales, injertos de venas, así como en individuos diabéticos, y los índices de revascularización de la lesión se encuentran, en términos generales, en los límites de 4 a 6%, lo que ha hecho que la durabilidad de la intervención coronaria percutánea iguale sin duda a la obtenida con la derivación quirúrgica (fig. 240-5). Sin embargo, una consecuencia de la reducción de la hiperplasia de la neoíntima con las endoprótesis que liberan fármacos ha sido la vulnerabilidad a la aparición tardía de trombosis por la endoprótesis, incluso tres años después de la implantación y quizá más tiempo. Por ello, se ha vuelto práctica habitual prolongar la administración de dos antiplaquetarios (ácido acetilsalicílico y clopidogrel) durante 12 meses, como mínimo, después de colocar la endoprótesis con liberación de fármacos para reducir al mínimo el pequeño riesgo (0.2 a 0.6% por año) de sufrir esta complicación tardía que puede ser grave. No obstante, no hay que olvidar nunca el peligro de trombosis tardía de la endoprótesis, en caso de que se necesite interrumpir la administración de antiplaquetarios por hemorragia o por la práctica de alguna técnica quirúrgica no cardiaca en los primeros 12 meses de haber colocado la endoprótesis con liberación de fármacos.

Otras técnicas de intervención coronaria percutánea. Si bien la angioplastia con globo y la colocación de endoprótesis ensancha el diámetro interior de la coronaria al desplazar la placa, los *catéteres de aterectomía* ensanchan el interior al eliminar la masa de placa de la lesión tratada. En la década de 1990 se fabricaron algunos dispositivos mecánicos de aterectomía, como los direccionales, los rotatorios, los de extracción y los que emplean láser. Aunque cada uno de ellos ha tenido algunas aplicaciones, la mayor dificultad técnica y las complicaciones del procedimiento vinculadas con la aterectomía en comparación con la endoprótesis ha relegado a dichos dispositivos a casos muy especiales (menos de 5% de empleo complementario durante la intervención coronaria percutánea actual). Varios dispositivos de *trombectomía* pueden ser útiles en caso de grandes trombos intracoronarios (fig. 240-6), si bien su empleo sistemático en intervenciones coronarias percutáneas por infarto de miocardio agudo no ha

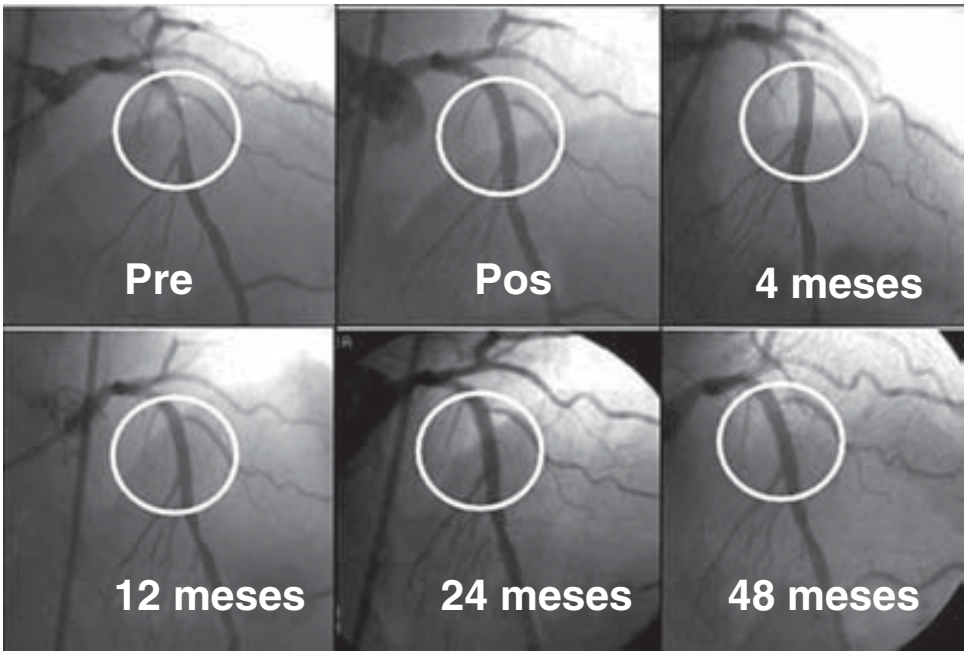

FIGURA 240-4. Resultados a largo plazo en uno de los primeros pacientes en los que se colocó una endoprótesis que liberaba sirolimús, en las primeras experiencias en Sao Paulo. Se colocó una endoprótesis de 3.0 mm con sirolimús en una estenosis muy intensa en la porción proximal de la arteria descendente anterior izquierda. La angiografía seriada indica conservación de la permeabilidad del vaso, con pérdida mínima en un lapso de cuatro años. (*Con autorización de GW Stone. En D Baim [ed]: Cardiac Catheterization, Angiography and Intervention, 7th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2006.*)

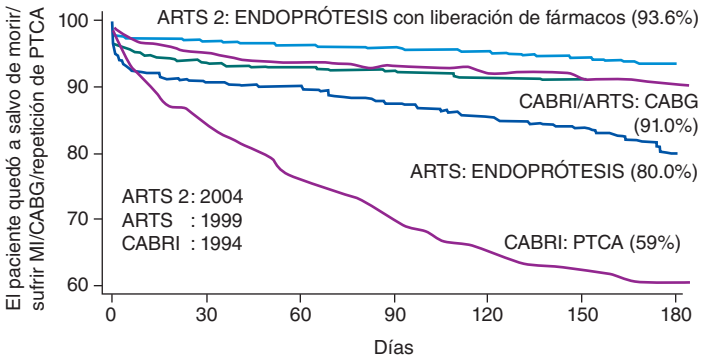

FIGURA 240-5. Mejores resultados de la intervención coronaria percutánea en comparación con la colocación de un injerto de revascularización coronaria (*coronary artery bypass grafting,* CABG). En diversos estudios realizados entre 1994 y 2004, no ha cambiado la cifra de 91% en la supervivencia a los 180 días sin problemas con la derivación quirúrgica. La cifra es muchísimo mejor que la de la angioplastia coronaria transluminal percutánea (PTCA) en el estudio CABRI (32% de diferencia absoluta) por el efecto de la reestenosis. En la investigación ARTS, tal deficiencia mejoró a 11% con el empleo de endoprótesis metálica lisa. En el estudio ARTS 2, la supervivencia sin problemas agudos lograda con la endoprótesis con liberación de fármacos fue en realidad superior a la de la derivación en 2.6%. Si bien los grupos de enfermos no son por completo semejantes, la mejoría notable en la revascularización repetida con endoprótesis liberadoras de fármacos pudiera inclinar la balanza un poco más hacia la intervención coronaria percutánea. (*Con autorización del Prof. Patrick Serruys.*)

demostrado beneficio alguno en la resolución del segmento ST ni en el tamaño final del infarto, y en un estudio su aplicación se vinculó con el incremento de la frecuencia de episodios adversos. Los *dispositivos de protección contra émbolos* (filtros distales o dispositivos de oclusión/aspiración) pueden ser complementos valiosos durante el tratamiento de lesiones en el injerto de vena safena y otras que facilitan el desprendimiento de fragmentos que pueden disminuir la microcirculación distal del miocardio. Una vez más, el estudio del empleo sistemático de los protectores contra émbolos distales en STEMI no demostró que se salvara una mayor zona del miocardio.

EL MÉTODO DE LA INTERVENCIÓN CORONARIA PERCUTÁNEA

El método comienza con la colocación percutánea de una funda arterial y la práctica de angiografía coronaria (cap. 223). Se identifican las lesiones que se tratarán con intervención coronaria percutánea y se establece la secuencia y la estrategia que se seguirá en cada una. La anticoagulación se logra con heparina no fraccionada [50 a 70 UI/kg hasta llegar a un tiempo de coagulación activado de 250 a 300 s (un poco menos si se utiliza en forma concomitante un inhibidor de glucoproteína IIb/IIIa)] o un inhibidor directo de trombina como la bivalirudina. Antes de la técnica se comienza la administración de ácido acetilsalicílico (325 mg/día) y se utilizan las primeras dosis de clopidogrel (300 a 600 mg) poco antes de la intervención coronaria percutánea planeada o al terminar la técnica. En el orificio de la arteria coronaria afectada se coloca un catéter guía que puede tener el mismo diámetro exterior de 2 mm (6 F) que el usado para la angiografía coronaria diagnóstica, aunque su diámetro interior es mayor para permitir la penetración del globo y la endoprótesis. Mediante orientación fluoroscópica se introduce una guía maniobrable de 0.4 mm por la estenosis escogida hasta llegar a la porción distal del vaso, para que el globo predilatador entre por la lesión (el globo mide cerca de 0.5 mm menos que el calibre normal estimado del vaso afectado). El globo se infla con medio de contraste radiográfico diluido hasta alcanzar una presión (por lo general de 6 a 16 atmósferas) que corrija cualquier deformidad en los contornos del globo y de este modo alivie en forma parcial la estenosis.

Si la lesión muestra calcificación intensa, a veces no es suficiente la simple dilatación previa con globo y se requiere aterectomía rotatoria para eliminar la calcificación luminal superficial y así mejorar la distensibilidad de la lesión. Se deja colocada la guía al tiempo que se extrae el globo predilatador, y se introduce y se coloca en su lugar la endoprótesis liberadora de fármacos, de calibre y longitud adecuados para abarcar el segmento enfermo más un margen de 5 mm a cada lado de la lesión. Luego se infla el globo de angioplastia en el cual está instalada la endoprótesis, a razón de 14 a 16 atmósferas para dejar colocada la endoprótesis, la cual puede expandirse todavía más a una presión más alta con un globo posdilatador según se necesite. Para evaluar la calidad de los resultados se repite la angiografía (y a veces con ecografía intravascular) antes de continuar con el tratamiento de otras lesiones graves. Las lesiones en las bifurcaciones pueden tratarse con la colocación de una endoprótesis liberadora de fármacos en el vaso principal y el rescate de una rama enferma mediante la dilatación del globo, o con cualesquiera de las diversas estrategias para colocar las endoprótesis liberadoras de fármacos en el vaso principal y sus colaterales.

La intervención coronaria percutánea típica dura de 60 a 90 min y en ella se utilizan 150 a 250 ml de medio de contraste radiográfico, según el número y la complejidad de las lesiones. Al final del método no se administran más antitrombínicos (heparina o bivalirudina), aunque se puede continuar el uso del bloqueador de receptores IIb/IIIa hasta 18 h. La funda endoarterial puede extraerse con presión manual una vez que ha cedido el estado de anticoagulación (por lo general de 2 a 4 h después del procedimiento) o se le puede extraer de inmediato con el auxilio de un dispositivo que selle el lugar de entrada del vaso (uno de varios tapones de colágeno, suturas o clips externos). Se regresa al paciente a la unidad hospitalaria para ser observado durante la noche antes del alta el día siguiente, siempre con el uso de dos antiplaquetarios. Se practica un electrocardiograma antes del alta (ECG) y se evalúan los biomarcadores (fracción de creatincinasa [*creatine kinase,* CK]-MB) para vigilar la aparición de necrosis que no incluye la onda Q del miocardio, en torno al procedimiento. En 3 a 5% de las intervenciones aumenta incluso menos de cinco veces el nivel de CK-MB, respecto del límite superior de lo normal (laboratorio) y hay que observarlo, pero por lo general no obliga a cambiar la terapia posterior. Las elevaciones más altas o la aparición de cambios electrocardiográficos, sobre todo si surge dolor torácico continuo o recurrente después de la intervención, hacen pensar en alguna complicación de esta última, como el cierre de un vaso o la pérdida de una rama colateral dentro del segmento con la endoprótesis y puede obligar a repetir la angiografía coronaria diagnóstica para evaluar, descartar o tratar tales problemas.

Después del alta hospitalaria el paciente puede reanudar sus actividades en un plazo de dos a tres días, pero se le advierte de nuevo sobre la necesidad de seguir el tratamiento con dos antiplaquetarios. Por lo general no se realiza ninguna vigilancia específica del resultado de la intervención si no reaparece el dolor torácico que indique isquemia del miocardio, pero es de máxima importancia modificar cualquier factor de riesgo existente de tipo coronario (como la optimización del estado de lípidos). La causa principal de que surjan nuevos episodios en los cinco años posteriores a una intervención coronaria percutánea con colocación de endoprótesis en la que los resultados fueron

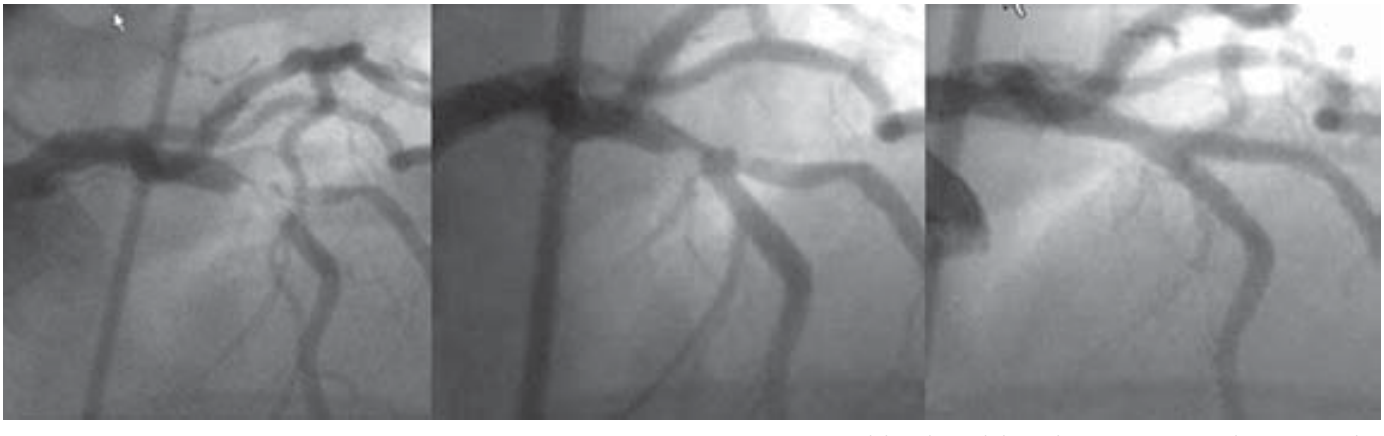

FIGURA 240-6. Diagnóstico y tratamiento del infarto agudo en la pared anterior del miocardio. En este caso hubo un defecto suboclusivo de llenado en la arteria descendente anterior izquierda (***izquierda***) que fue eliminado por trombectomía para poner al descubierto la lesión básica (***centro***) tratada con una endoprótesis en la bifurcación en la arteria descendente anterior izquierda que abarcó una rama diagonal (***derecha***).

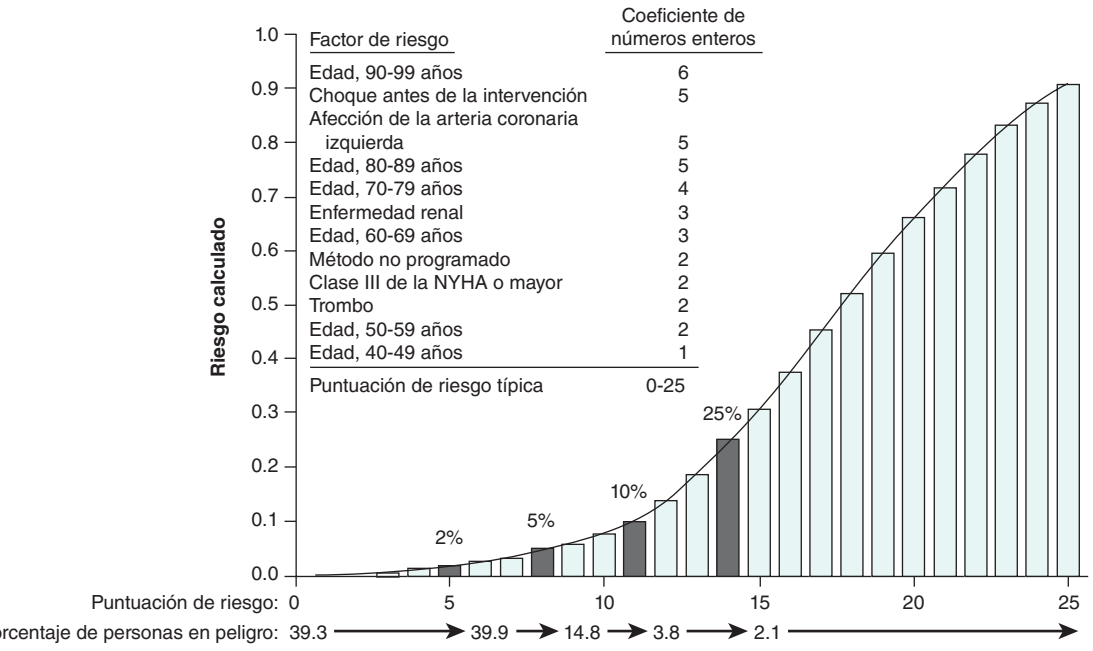

FIGURA 240-7. Puntuación de riesgos de mortalidad de la *Mayo Clinic*. La puntuación asigna coeficientes de números enteros a cada variable clínica, de tal forma que es posible leer el riesgo de mortalidad calculada que corresponde a los coeficientes totales de números enteros, a partir de la curva y la cifra en el eje *y*. De este modo, 2% de los pacientes con puntuación total mayor de 14 tuvieron una mortalidad calculada como consecuencia del procedimiento, de 25%. (*Con autorización de M Singh et al, J Am Coll Cardiol 40:387, 2002.*)

satisfactorios es, de hecho, la progresión de la enfermedad en otros sitios coronarios (sin endoprótesis).

Son poco frecuentes las complicaciones graves de la intervención coronaria percutánea actual, y en el caso de métodos planeados la mortalidad no llega a 0.3% (fig. 240-7). Se ha ampliado la práctica de dicha intervención a situaciones más complejas (enfermedad de múltiples vasos, lesiones en bifurcación, injertos de vena o lesiones de la coronaria izquierda no protegidas) en individuos con síndromes coronarios agudos o un funcionamiento ventricular inicial deficiente, pero no ha cambiado la mortalidad promedio de la intervención y sigue siendo de 1 a 1.5%. El cierre repentino de un vaso con cirugía de urgencia ha disminuido a 0.1%, pero en la actualidad se sigue recomendando realizar la intervención coronaria percutánea programada en instituciones que cuentan dentro de sus instalaciones con recursos de apoyo para cirugía cardiaca. La perforación de una arteria coronaria era una complicación muy poco frecuente de la angioplastia habitual con globo, pero sucede incluso en 1% de las personas que se someten a aterectomías intensivas, y también se observa con la colocación de endoprótesis. Incluso las perforaciones pequeñas de la zona distal del vaso por la guía de angioplastia pueden ocasionar hemopericardio significativo que obligue a una pericardiocentesis urgente cuando se sigue un tratamiento intensivo de anticoagulantes y antiplaquetarios. Por lo tanto, quienes realizan la intervención coronaria percutánea deben tener enorme experiencia en el manejo de las perforaciones y utilizar taponamiento inmediato con globo, colocar espirales vasculares embólicas en perforaciones de ramas finas y endoprótesis cubiertas de membrana si la perforación se localiza en grandes vasos. Por último, las intervenciones por catéter pueden ocasionar todas las complicaciones del cateterismo diagnóstico, como complicaciones en el sitio de penetración, accidente vascular cerebral y nefropatía por el medio de contraste en personas sensibles. Sin embargo, en muchos pacientes, la revascularización coronaria por catéter constituye una alternativa segura y eficaz a la revascularización quirúrgica.

INTERVENCIONES NO CORONARIAS

La ateroesclerosis es una enfermedad generalizada (no se limita a las coronarias), y por ello se ha vuelto cada vez más frecuente la práctica de intervenciones percutáneas análogas en las arterias carótida, renales o de extremidades inferiores. Los métodos en cuestión se pueden combinar con la intervención coronaria percutánea si existen indicaciones clínicas para ello. Las intervenciones por catéter también pueden utilizarse para tratar defectos cardiacos estructurales (como los del tabique interauricular, persistencia del agujero oval) o valvulopatías cardiacas. La valvuloplastia con globo constituye el tratamiento predominante en la estenosis mitral reumática (cap. 230) y se han creado diversas modalidades por catéter para la reparación percutánea de la válvula mitral en caso de insuficiencia mitral y para la reposición percutánea de la válvula aórtica en caso de estenosis aórtica grave en individuos que tienen un riesgo excesivo para la reposición quirúrgica de la válvula aórtica.

RESUMEN

Los últimos 30 años han sido testigos de la creación de nuevas técnicas (como la colocación de endoprótesis), nuevos regímenes medicamentosos y refinamientos de la práctica, impulsados por la medicina basada en la evidencia, lo que ha permitido que la revascularización por catéter (PCI) haya pasado de ser una técnica novedosa a la forma predominante de revascularización coronaria que es en la actualidad. A medida que mejoran los resultados de corto y largo plazos y sigue creciendo el número de intervenciones realizadas, se acelera su ritmo de perfeccionamiento. En la actualidad se utilizan técnicas similares con catéter en otros vasos del árbol arterial y para la corrección de cardiopatías estructurales en pacientes selectos.

LECTURAS ADICIONALES

Antman EM et al: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction—executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 1999 guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction). J Am Coll Cardiol 44:671, 2004

Baim DS: Percutaneous balloon angioplasty and general coronary intervention, in *Cardiac Catheterization, Angiography, and Intervention*, 7th ed, D Baim (ed). Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2006

Hirsh AT et al: ACC/AHA 2005 practice guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric and abdominal aortic): Executive summary. Circulation 113, 1474, 2006

Keeley EC et al: Should patients with acute myocardial infarction be transferred to a tertiary center for primary angioplasty or receive it at qualified hospitals in the community? The case for emergency transfer for primary percutaneous coronary intervention. Circulation 112:3520, 2005

Moreno R et al: Drug-eluting stent thrombosis: Results from a pooled analysis including 10 randomized studies. J Am Coll Cardiol 45:954, 2005

Resnic F et al: Percutaneous coronary and valvular intervention, in *Braunwald's Heart Disease*, 8th ed, P Libby et al (eds). Philadelphia, Elsevier Saunders, 2008 (in press)

Serruys PW et al: Coronary-artery stents. N Engl J Med 354:483, 2006

Smith SC et al: ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention—summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention). Circulation 113: 156, 2006

White CJ: Catheter-based therapy for atherosclerotic renal artery stenosis. Circulation 113:1464, 2006

Yadav JS et al: Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. N Eng J Med 351:1493, 2004

241 Enfermedad vascular hipertensiva

Theodore A. Kotchen

La hipertensión duplica el peligro de que aparezcan enfermedades cardiovasculares, incluidos coronariopatías (*coronary heart disease*, CHD) e insuficiencia cardiaca congestiva (*congestive heart failure*, CHF), accidente isquémico y hemorrágico de vasos cerebrales, insuficiencia renal y arteriopatías periféricas. El incremento tensional suele acompañarse de otros factores de riesgo de enfermedad cardiovascular, y es precisamente tal riesgo el que incrementa el impacto total de los factores de peligro. La administración de antihipertensivos disminuye netamente los peligros de las enfermedades cardiovasculares y renales, pero un gran segmento de la población de hipertensos recibe tratamiento inadecuado o no lo recibe.

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

Los niveles de presión arterial, la rapidez con que aumenta la presión por acción del envejecimiento y la prevalencia de hipertensión varían con el país y con la subpoblación dentro de una región o país. La hipertensión afecta a todas las poblaciones, excepto un corto número de individuos que viven en sociedades primitivas culturalmente aisladas. Se ha calculado que la hipertensión explica 6% de los fallecimientos a nivel mundial. En sociedades industrializadas, la presión arterial aumenta de manera gradual en los primeros dos decenios de la vida. En niños y en adolescentes, la presión mencionada forma parte del crecimiento y la maduración; se han hecho "rastreos tensionales" con el transcurso del tiempo en niños, y en la adolescencia y la etapa joven de la vida adulta. En Estados Unidos la presión sistólica media es mayor en varones que en mujeres al comenzar la vida adulta, aunque en personas de mayor edad el incremento propio del envejecimiento es más intenso en las mujeres. En consecuencia, en individuos de 60 años y mayores las presiones sistólicas de las mujeres son mayores que las de los varones. En adultos, la presión diastólica también aumenta de manera progresiva hasta los 55 años, en promedio, y después de esa fecha tiende a disminuir. Por lo tanto, se ensancha la presión diferencial (la diferencia entre las presiones sistólica y diastólica) después de los 60 años.

En Estados Unidos, con base en los resultados del *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES), 28.7% de los adultos estadounidenses (prevalencia ajustada a edades) o en promedio 58.4 millones de personas, tienen hipertensión (definida por cualesquiera de los puntos siguientes: presión sistólica de 140 mmHg o mayor; presión diastólica de 90 mmHg o mayor, y los que reciben antihipertensivos). La prevalencia de la hipertensión es de 33.5% en sujetos de raza negra de extracción no hispánica, 28.9% en sujetos de raza blanca de extracción no hispánica y 20.7% en los mexicanoestadounidenses. El impacto o sobrecarga de la hipertensión aumenta con el envejecimiento, y su prevalencia es de 65.4% en personas de 60 años o mayores. Datos recientes sugieren que la prevalencia de tal enfermedad en Estados Unidos quizá vaya en aumento, tal vez como consecuencia de la mayor incidencia de obesidad. La prevalencia de la hipertensión y los índices de mortalidad por accidente vascular cerebral son mayores en la zona sureste de Estados Unidos, que en otras regiones. En afroestadounidenses surge más tempranamente la hipertensión, suele ser más intensa y ocasiona índices mayores de morbilidad y mortalidad por accidente vascular cerebral, hipertrofia de ventrículo izquierdo, insuficiencia cardiaca congestiva (CHF) y nefropatía en etapa terminal (*end-stage renal disease,* ESRD) que en estadounidenses de raza blanca.

Factores ambientales y genéticos pueden contribuir a las variaciones regionales y raciales de la presión arterial y en la prevalencia de hipertensión. Los estudios de sociedades en fase de "aculturación" y de emigrantes de un entorno más o menos urbanizado, señalan que el ambiente hace una contribución profunda a la presión arterial. La obesidad y el incremento ponderal son factores de riesgo independientes y potentes de hipertensión. Se ha estimado que 60% de los hipertensos tienen exceso ponderal mayor de 20%. Entre las poblaciones, la prevalencia del incremento tensional depende de la ingesta de cloruro de sodio con los alimentos, y el aumento por el envejecimiento pudiera ser intensificado por el consumo grande de la sal de mesa. La ingesta baja de calcio y potasio en alimentos también pudiera contribuir al peligro de hipertensión. Factores ambientales adicionales que a veces contribuyen a la hipertensión comprenden el consumo de alcohol, el estrés psicosocial y niveles bajos de actividad física.

Los estudios sobre adopción, gemelos y familia corroboran un componente hereditario notable en los niveles de presión arterial y de la hipertensión. Los estudios en familias, después de controlar el factor común del entorno, señalan que existe la posibilidad de heredar las características de la presión arterial, en límites de 15 a 35%. En estudios gemelares los estimados de posibilidad de que intervenga la herencia en la presión arterial son de 60%, aproximadamente, en los varones y de 30 a 40% en las mujeres. La mayor presión arterial antes de los 55 años afecta con una frecuencia 3.8 veces mayor a sujetos que tienen el antecedente familiar de hipertensión. Se han identificado en algunas causas relativamente raras del problema orígenes genéticos específicos, pero ello no ha ocurrido en el caso de la gran mayoría de individuos hipertensos. En casi todas las personas es posible que la hipertensión constituya una enfermedad poligénica, en la cual un solo gen o una combinación de genes actúa de manera concertada y conjunta con exposiciones ambientales para contribuir sólo con un efecto leve en la presión arterial.

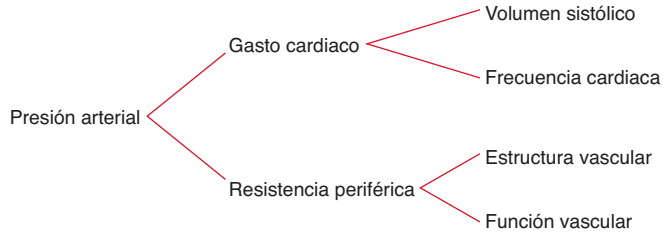

FIGURA 241-1. Factores determinantes de la presión arterial.

CONSIDERACIONES GENÉTICAS. En algunas formas mendelianas raras de hipertensión se han identificado variantes genéticas específicas (cuadro 241-5), pero no son aplicables a la mayoría de los enfermos (más de 98%) de hipertensión esencial. Los niveles de presión arterial traducen las contribuciones de muchos genes de susceptibilidad que interactúan mutuamente y con el entorno. La hipertensión esencial es una enfermedad poligénica y enfermos distintos pueden tener subgrupos diferentes de genes cuya intervención culmine en incremento de la presión y fenotipos diferentes vinculados con hipertensión como obesidad, dislipidemia y resistencia a la insulina.

Se han utilizado algunas estrategias para identificar los genes específicos relacionados con la hipertensión. Los modelos en animales (que incluyen ratas criadas de manera selectiva y otras cepas de ratas congénicas) constituyen un elemento de gran peso para evaluar los loci genéticos y los genes vinculados con la hipertensión. Las estrategias de cartografía comparativa han permitido identificar regiones sinténicas del genoma entre el genoma de la rata y el del humano que pudieran participar en la regulación de la presión arterial. En estudios de cruzamiento se examinan marcadores genéticos polimórficos a distancias regulares, en cada cromosoma. La información del ligamiento se reúne en cada familia y la unidad familiar mínima comprende cuando menos dos parientes, a menudo un par de hermanos. Hasta el momento los rastreos del genoma en cuanto a hipertensión han generado resultados inconstantes. En estudios de "vínculo" o asociación complementaria se comparan alelos diferentes (o combinación de alelos en distintos loci) de genes o regiones cromosómicas específicos en individuos hipertensos y en sujetos normotensos que sirven de testigos. Las pruebas actuales sugieren que los genes que codifican componentes del sistema de renina-angiotensina-aldosterona y los polimorfismos del angiotensinógeno y de la enzima convertidora de angiotensina (*angiotensin-converting enzyme,* ACE) pudieran relacionarse con la hipertensión y con la sensibilidad de la presión arterial al cloruro de sodio de alimentos. Según se piensa, el gen de adducina alfa se relaciona con una mayor absorción de sodio por los túbulos renales, y algunas variantes del gen pudieran asociarse con hipertensión y sensibilidad al cloruro de sodio, propias de la presión arterial. Otros genes quizá vinculados con la hipertensión incluyen los que codifican el receptor AT_1, la sintasa de aldosterona y el adrenorreceptor β_2.

La información preliminar sugiere que pudieran también existir determinantes genéticos de daño en un órgano susceptible, atribuibles a la hipertensión. Los estudios en familias denotan una capacidad hereditaria notable en aspectos como la masa de ventrículo derecho, y se advierte variación individual considerable en las respuestas del corazón a la hipertensión. Los datos de estudios familiares y variaciones en los genes candidatos vinculados con daño renal sugieren que los factores genéticos también pueden contribuir a la nefropatía de la hipertensión. Variantes genéticas específicas han sido relacionadas con CHD y accidente vascular cerebral.

En lo futuro es posible que el análisis del DNA permita predecir riesgos individuales de hipertensión y daño de un órgano susceptible y se pueda identificar a quienes reaccionan a clases específicas de agentes antihipertensivos. Sin embargo, con excepción de enfermedades hipertensivas raras o monogénicas, no se han identificado en forma

irrefutable las variantes genéticas propias de la hipertensión, y también quedan por dilucidarse las fases intermedias por las cuales las variantes mencionadas modifican la presión arterial.

MECANISMOS DE LA HIPERTENSIÓN

El médico, para contar con un esquema conceptual que le permita conocer la patogenia y las opciones terapéuticas de cuadros hipertensivos, debe entender los factores que intervienen en la regulación de la presión arterial normal y su incremento. Otros factores determinantes de la presión arterial son el gasto cardiaco y la resistencia periférica **(fig. 241-1)**. El gasto del corazón se calcula por medio del volumen sistólico y la frecuencia cardiaca. El volumen sistólico depende de la contractilidad del miocardio y el volumen del compartimiento vascular. La resistencia periférica se calcula por medio de los cambios funcionales y anatómicos en arterias finas (con calibre interior de 100 a 400 μm) y arteriolas.

VOLUMEN INTRAVASCULAR

El volumen vascular es el elemento determinante y primario de la presión arterial, a largo plazo. El espacio de líquido extracelular está compuesto de los espacios vascular e intersticial pero, en términos generales, las alteraciones en el volumen total de líquido extracelular se acompañan de cambios proporcionales en el volumen hemático. El sodio predominantemente es un ion extracelular y es el elemento primario que rige el volumen de líquido extracelular. Si la ingestión de cloruro de sodio (sal de mesa) rebasa la capacidad del riñón para excretar sodio, en el comienzo el volumen intravascular se expande y aumenta el gasto cardiaco. Sin embargo, muchos lechos vasculares (incluidos los de riñones y encéfalo) tienen la capacidad de autorregular la corriente de sangre, y para conservar el flujo sanguíneo constante en una situación de mayor presión arterial, la resistencia dentro del lecho debe aumentar, razón por la cual:

$$\text{Flujo sanguíneo} = \frac{\text{presión en todo el lecho vascular}}{\text{resistencia vascular}}$$

El incremento inicial de la presión arterial en reacción a la expansión volumétrica vascular está vinculado con el aumento del gasto cardiaco; sin embargo, con el paso del tiempo aumenta la resistencia periférica y el gasto se revierte al nivel normal. El efecto del sodio en la presión arterial depende de que el organismo reciba sodio junto con cloruro; las sales sódicas diferentes de las de cloruro ejercen mínimo o nulo efecto en la presión arterial. Conforme aumenta la presión arterial en respuesta a la gran cantidad de cloruro de sodio ingerido, se incrementa la excreción de dicho mineral por la orina y se conserva el balance del mineral a expensas del aumento en la presión arterial. El mecanismo de esta "natriuresis tensional" pudiera incluir un sutil aumento en la filtración glomerular; menor capacidad de absorción de los túbulos renales y posiblemente factores hormonales como el factor natriurético auricular. En personas con una menor capacidad para excretar sodio se necesitan aumentos mayores de la presión arterial para lograr la natriuresis y el balance de dicho mineral.

La hipertensión que depende de cloruro de sodio pudiera ser consecuencia de una menor capacidad de los riñones para excretar sodio, por alguna enfermedad intrínseca o por una mayor producción de hormonas que retienen sodio (mineralocorticoides), con lo cual aumenta la resorción de sodio por el túbulo renal. El fenómeno recién mencionado puede intensificarse al aumentar la actividad nerviosa del riñón. En cada una de las situaciones mencionadas se necesita una mayor presión arterial para alcanzar el balance de sodio (es decir, el fenómeno de natriuresis tensional). Por lo contrario, los trastornos natriopénicos (pérdida de sodio) se acompañan de bajos niveles de presión arterial. La ESRD es un ejemplo extremo de hipertensión que depende del volumen sanguíneo. En alrededor de 80% de la población de tales pacientes es posible controlar el volumen arterial y la hipertensión por medio de diálisis adecuada; en el otro 20% el mecanismo de la hipertensión depende de una mayor actividad del sistema de renina-angiotensina y posiblemente reaccione al bloqueo farmacológico de renina-angiotensina.

SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO

El sistema recién mencionado conserva la homeostasia cardiovascular por envío de señales de presión, volumen y de quimiorreceptores. Los reflejos adrenérgicos modulan la presión arterial, a corto plazo, y la función adrenérgica, de manera concertada con factores hormonales y de volumen, contribuye a la regulación a largo plazo de la presión arterial. Las tres catecolaminas endógenas son noradrenalina, adrenalina y dopamina. Las tres son importantes en la regulación cardiovascular tónica y fásica. Las neuronas adrenérgicas sintetizan noradrenalina y dopamina (precursoras de la noradrenalina) que son almacenadas en vesículas dentro de la neurona. Al estimular la neurona se liberan neurotransmisores en la sinapsis y a sitios receptores en tejidos "efectores". Más adelante el transmisor es metabolizado o captado por la neurona por un proceso de recaptación activo. Se sintetiza adrenalina en la médula suprarrenal y es liberada a la circulación con la estimulación de suprarrenales.

Las actividades de los receptores adrenérgicos son mediadas por las proteínas reguladoras de la unión con nucleótido de guanosina (proteínas G) y por las concentraciones intracelulares de los segundos mensajeros que siguen en la cadena de fenómenos (corriente abajo). Además de la afinidad y el número de receptores, la reacción fisiológica a las catecolaminas puede ser modificada por la eficiencia del acoplamiento receptor/efector en un sitio "distal" al de unión con receptor. Los sitios receptores muestran especificidad relativa, en relación con la sustancia transmisora y la respuesta que desencadena la ocupación del sitio receptor. La noradrenalina y la adrenalina son agonistas de todos los subtipos de receptores adrenérgicos, aunque con afinidad variable. Con base en aspectos fisiológicos y farmacológicos se ha dividido a los receptores adrenérgicos en dos tipos principales: alfa y beta. Los tipos en cuestión se han diferenciado todavía más en receptores α_1 y α_2, β_1 y β_2. Estudios de clonación molecular recientes han identificado tipos adicionales. Los receptores alfa son ocupados de manera más ávida y activados por la noradrenalina que por la adrenalina, y la situación contraria es la que se observa con los receptores beta. Los receptores α_1 están situados en las células postsinápticas en músculo de fibra lisa y desencadenan la vasoconstricción. Los receptores α_2 están en las membranas presinápticas de terminaciones nerviosas posganglionares que sintetizan noradrenalina. Los receptores α_2, al ser activados por las catecolaminas, actúan como controladores de retroalimentación negativa e inhiben la ulterior liberación de noradrenalina. Clases diferentes de agentes antihipertensivos inhiben los receptores α_1 o actúan en los agonistas de los receptores α_2 y aminoran la corriente sistémica de salida de tipo simpático. La activación de los receptores β_1 del miocardio estimula la rapidez y la potencia de la contracción cardiaca y, como consecuencia, aumenta el gasto del corazón. La activación del receptor β_1 también estimula la liberación de renina por parte del riñón. Otro tipo de agentes antihipertensivos actúan al inhibir los receptores β_1. La activación de los receptores β_2 por parte de la adrenalina relaja el músculo de fibra lisa en vasos y ocasiona vasodilatación.

Las concentraciones de catecolaminas circulantes pueden afectar el número de adrenorreceptores en diversos tejidos. La disminución de su número pudiera ser consecuencia de los niveles mayores y sostenidos de las catecolaminas y así explicaría la menor reactividad o taquifilaxia a ellas. Por ejemplo, en individuos con feocromocitoma suele observarse hipotensión ortostática quizá porque se perdió la vasoconstricción inducida por noradrenalina, al asumir el sujeto la posición erecta. Por lo contrario, con la disminución crónica de neurotransmisores, los adrenorreceptores pudieran aumentar su número o ser plusregulados, con lo cual aumenta la capacidad de reacción a un neurotransmisor. La administración duradera de agentes que bloquean los receptores adrenérgicos puede originar plusregulación, y la interrupción de su uso producir un cuadro de hipersensibilidad temporal a los estímulos simpáticos. Por ejemplo, la clonidina es un antihipertensivo que actúa a nivel central en el agonista α_2 que inhibe el flujo simpático centrífugo. Puede surgir hipertensión de rebote con la interrupción repentina de la administración de clonidina, posiblemente como una consecuencia de la plusregulación de receptores α_1.

Algunos reflejos modulan la presión arterial de un minuto a otro. Un barorreflejo arterial es mediado por terminaciones nerviosas sensitivas, que son sensibles a la distensión, situadas en senos carotídeos y cayado aórtico. La velocidad de activación de dichos barorreceptores aumenta con la presión arterial y el efecto neto es una disminución del flujo simpático, con lo cual disminuyen la presión arterial y la frecuencia cardiaca; éste es un mecanismo primario para equilibrar rápidamente las fluctuaciones agudas de la presión arterial que a veces surgen durante cambios posturales, estrés conductual o fisiológico y modificaciones del volumen sanguíneo. Sin embargo, la actividad del barorreflejo en cuestión disminuye o se adapta a los incrementos sostenidos de la presión arterial, de manera que se reajusta la actividad de los barorreceptores, a presiones mayores. Los individuos con neuropatía autonómica y alteración de la función de los barorreflejos también pueden mostrar labilidad extraordinaria a las presiones arteriales, con puntos máximos y episódicos de presión arterial difíciles de controlar.

El feocromocitoma es un ejemplo neto de hipertensión vinculada con la mayor producción de catecolaminas, en este caso por una neoplasia. La presión arterial puede disminuir por la extirpación quirúrgica del tumor o la administración de fármacos, como algún antagonista del receptor α_1 o un inhibidor de la hidroxilasa de tirosina, la etapa cineticolimitante en la biosíntesis de catecolaminas. La mayor actividad simpática pudiera contribuir a otras formas de hipertensión. Los fármacos que bloquean el sistema nervioso simpático son antihipertensivos potentes y ello indica que dicho sistema interviene con una función permisiva, aunque quizá no causal, para perpetuar la hipertensión arterial.

RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA

El sistema de renina-angiotensina-aldosterona contribuye a la regulación de la presión arterial por medio de las propiedades vasoconstrictoras de la angiotensina II y la capacidad de retención de sodio de la aldosterona. La renina es una aspartilproteasa sintetizada en la forma de un precursor enzimáticamente inactivo, la prorrenina. Gran parte de la renina en la circulación es sintetizada en el segmento de la arteriola aferente renal (células yuxtaglomerulares) junto al glomérulo, y un grupo de células sensitivas situadas en el extremo distal del asa de Henle, que es la mácula densa. La prorrenina puede ser secretada directamente en la circulación o ser activada dentro de células secretorias y liberada en la forma de renina activa. En el plasma de seres humanos se detectan dos a cinco veces más prorrenina que renina, pero no hay pruebas de que la prorrenina contribuya a la actividad fisiológica de tal sistema. Se conocen tres estímulos primarios para la secreción de renina: 1) menor transporte de cloruro de sodio en la rama corta ascendente del asa de Henle (mecanismo de la mácula densa); 2) disminución de la presión o el estiramiento dentro de la arteria aferente renal (mecanismo barorreceptor), y 3) estimulación por parte del sistema nervioso simpático, de las células reninógenas a través de los adrenorreceptores β_1. Por lo contrario, la secreción de dicha sustancia es inhibida por el mayor transporte del cloruro de sodio en la rama gruesa ascendente del asa de Henle; por un mayor estiramiento dentro de la arteriola aferente renal, y por bloqueo del receptor β_1. Además, la secreción de renina puede ser modulada por diversos factores humorales que incluyen la angiotensina II. Esta última inhibe de manera directa la secreción de renina por parte de los receptores de tipo 1 de angiotensina II en las células yuxtaglomerulares, y la secreción de renina aumenta en reacción al bloqueo farmacológico de los receptores de ACE o de angiotensina II.

La renina activa, una vez liberada en la circulación, desdobla un sustrato, el angiotensinógeno, para formar la angiotensina I, decapéptido inactivo (fig. 241-2). Una enzima convertidora o conversiva situada de modo predominante (pero no exclusivo) en la circulación pulmonar, convierte la angiotensina I en el octapéptido activo, angiotensina II, al separar el dipéptido de histidilo-leucina en el extremo C terminal. La misma enzima conversiva separa otros péptidos que incluyen la bradicinina, un vasodilatador, y con ello lo inactivan. Al actuar principalmente a través de los receptores de angiotensina II de tipo 1 (AT_1) que están en las membranas celulares, la angiotensina II es una sustancia presora potente, el principal factor trópico de la secreción de aldosterona por parte de la célula glomerular de las suprarrenales y un potente mitógeno que estimula la proliferación de células de músculo de fibra lisa y miocitos en vasos. Independientemente de sus efectos hemodinámicos, la angiotensina II pudiera intervenir en la patogenia de la ateroesclerosis por medio de la acción celular directa en la pared de vasos. Se ha identificado un receptor de angiotensina II de tipo 2 (AT_2). Muestra una distribución amplia en los riñones y genera efectos funcionales opuestos a los del receptor AT_1. El receptor AT_2 induce la vasodilatación, la excreción de sodio y la inhibición de la proliferación celular y la formación de matriz. Datos de experimentos sugieren que el receptor AT_2 mejora la remodelación vascular al estimular la apoptosis de células de músculo de fibra lisa, y contribuye a la regulación de la filtración glomerular. El bloqueo del receptor AT_1 induce incremento en la actividad del receptor AT_2. En la actualidad, el receptor AT_2 muestra una función menos definida que la del receptor de angiotensina II tipo 1.

Los tumores que secretan renina son ejemplos netos de hipertensión que dependen de dicha sustancia. En los riñones incluyen los hemangiopericitomas benignos del aparato yuxtaglomerular, y pocas veces carcinomas en tales órganos, incluidos los tumores de Wilms. Se han descrito carcinomas productores de renina en pulmones, hígado, páncreas, colon y suprarrenales. En tales casos, además de extirpar y eliminar el tumor, el tratamiento de la hipertensión comprende fármacos cuya acción se orienta a inhibir la producción o la actividad de angiotensina II. La hipertensión renovascular es otra forma de hipertensión mediada por renina. La obstrucción de la arteria renal hace que disminuya la presión de riego en riñones, mientras se estimula la secreción de renina en ellos. Con el paso del tiempo y como consecuencia del daño secundario en tales órganos, dicha forma de hipertensión depende cada vez menos de la renina.

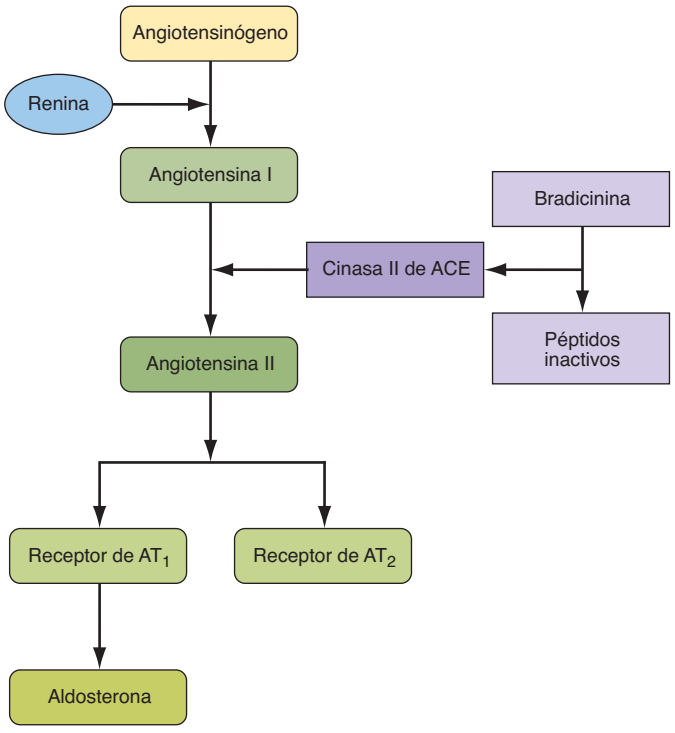

FIGURA 241-2. Eje renina-angiotensina-aldosterona.

En muchos tejidos se sintetizan localmente angiotensinógeno, renina y angiotensina II, entre otros, encéfalo, hipófisis, aorta, arterias, corazón, suprarrenales, riñones, adipocitos, leucocitos, ovarios, testículos, útero, bazo y piel. La angiotensina II en los tejidos puede ser formada por la actividad enzimática de la renina o por otras proteasas como tonina, quimasa y catepsinas. Además de regular la corriente sanguínea local, la angiotensina II hística es un mitógeno que estimula la proliferación y contribuye a la remodelación y la reparación. El nivel excesivo de dicha sustancia en tejidos pudiera contribuir a ateroesclerosis, hipertrofia cardiaca e insuficiencia renal y como consecuencia pudiera ser un sitio en que actúen fármacos para evitar el daño de órganos destinatarios de acción.

La angiotensina II es el factor trófico primario que regula la síntesis y la secreción de aldosterona por parte de la zona glomerular de la corteza suprarrenal. La síntesis de aldosterona también depende del potasio y la secreción de tal hormona puede disminuir si hay agotamiento de dicho ion. Los incrementos agudos del nivel de hormona adrenocorticotrópica (*adrenocorticotropic hormone*, ACTH) también hacen que aumente la secreción de aldosterona, pero la ACTH no constituye un factor trófico importante para la regulación de aldosterona por largo tiempo.

La aldosterona es un potente mineralocorticoide que aumenta la resorción de sodio por los conductos de sodio de epitelio (*epithelial sodium channels*, ENaC), sensibles a amilorida en la superficie apical en las células principales del conducto colector de la corteza de riñones (cap. 271). La neutralidad eléctrica se conserva al intercambiar potasio y iones de hidrógeno, por sodio, y en consecuencia, la mayor secreción de aldosterona podría ocasionar hipopotasiemia y alcalosis. La depresión de potasio pudiera inhibir la síntesis de aldosterona, y por ello clínicamente habrá que corregir la hipopotasiemia antes de evaluar a una persona en busca de hiperaldosteronismo.

Los receptores de mineralocorticoides también se expresan en el colon, glándulas salivales y sudoríparas. El cortisol también se une a tales receptores, pero en circunstancias normales actúa como un mineralocorticoide menos potente que la aldosterona, porque el cortisol es convertido en cortisona por la enzima deshidrogenasa de 11β-hidroxiesteroide de tipo 2. La cortisona no tiene afinidad por el receptor mineralocorticoide. El aldosteronismo primario es un ejemplo notable de hipertensión mediada por mineralocorticoides. En dicho trastorno, la síntesis y la liberación de aldosterona por las suprarrenales son independientes de la renina-angiotensina y la liberación de renina es suprimida por la expansión volumétrica resultante.

La aldosterona también ejerce acciones en destinos no epiteliales. Dicha hormona, independientemente de su posible efecto en la presión arterial pudiera intervenir en la hipertrofia y en la insuficiencia cardiaca congestiva. Actúa a través de los receptores mineralocorticoides dentro del miocardio para incrementar el depósito de matriz extracelular y de colágeno. En modelos animales, los grandes niveles circulantes de aldosterona estimulan la fibrosis cardiaca y la hipertrofia de ventrículo izquierdo, y la espironolactona (antagonista de aldosterona) impide la fibrosis miocárdica inducida por aldosterona. Los perfiles patológicos de la geometría del ventrículo izquierdo también se han vinculado con incrementos de la concentración de aldosterona plasmática en individuos con hipertensión esencial y también en pacientes de aldosteronismo primario. En sujetos con insuficiencia cardiaca congestiva, la espironolactona en dosis pequeñas aminora 30% el peligro de insuficiencia progresiva y muerte repentina de origen cardiaco. Ante los efectos hemodinámicos en riñones, en sujetos con aldosteronismo primario, los niveles circulantes altos de aldosterona pueden ocasionar hiperfiltración glomerular y albuminuria. Ambos efectos son reversibles una vez que se eliminan los efectos del exceso de aldosterona por extirpación de suprarrenales o por el uso de espironolactona.

La mayor actividad del eje de renina-angiotensina-aldosterona no se acompaña invariablemente de hipertensión. En reacción a una dieta hiposódica o a contracción volumétrica se pueden conservar la presión arterial y la homeostasia volumétrica por una mayor actividad del eje de renina-angiotensina-aldosterona. El aldosteronismo secundario (como sería el incremento de aldosterona secundario al aumento de la renina-angiotensina), pero no la hipertensión, también surge en estados edematosos como la insuficiencia cardiaca congestiva y algunas hepatopatías.

MECANISMOS VASCULARES

El radio y la distensibilidad de arterias de resistencia también son determinantes en la presión arterial. La resistencia al flujo varía en sentido inverso a la cuarta potencia del radio y, en consecuencia, cualquier disminución pequeña en el calibre interior incrementa la resistencia en grado significativo. En sujetos hipertensos, los cambios estructurales, mecánicos o funcionales pueden disminuir el diámetro interior de arterias finas y arteriolas. La remodelación consiste en las modificaciones geométricas de la pared del vaso sin cambios en su volumen interior; la de tipo hipertrófico (mayor número de células, incremento en su tamaño y un mayor depósito de matriz intracelular) o la de tipo eutrófico (ningún cambio en la cantidad de material en la pared del vaso) hacen que disminuya el calibre interior y de este modo contribuyen a una mayor resistencia periférica. También ayudan a la remodelación la apoptosis, la inflamación mínima y la fibrosis vascular. El diámetro interior también depende de la elasticidad del vaso. Los vasos con una mayor elasticidad pueden acomodar un volumen mayor con cambios relativamente pequeños de presión, en tanto que un sistema vascular semirrígido hace que cualquier incremento volumétrico, por pequeño que sea, induzca un incremento relativamente grande de la presión.

Los sujetos hipertensos por lo común muestran arterias más duras y los individuos arterioescleróticos pudieran tener presión sistólica particularmente alta y amplias presiones diferenciales como consecuencia de la disminución de la distensibilidad vascular por cambios estructurales de la pared de vasos. Datos recientes sugieren que la rigidez arterial tiene un valor predictivo independiente respecto a hechos cardiovasculares agudos. En clínica, se cuenta con dispositivos para evaluar la rigidez o distensibilidad arterial, incluidas ecografía e imágenes por resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI).

El transporte de iones por las células de músculo de fibra lisa en vasos puede contribuir a las anormalidades del tono y proliferación en vasos, vinculadas con hipertensión, ambos factores modulados por pH intracelular (pH_i). En la regulación del pH_i participan tres mecanismos de transporte iónico: 1) intercambio de Na^+-H^+; 2) intercambio de HCO_3^--Cl^- que depende de sodio, y 3) intercambio de HCO_3^--Cl^- independiente de cationes. Con base en mediciones en tipos celulares más accesibles que los del músculo de fibra lisa en vasos (como leucocitos, eritrocitos, plaquetas y músculos de fibra estriada), se sabe que en la hipertensión aumenta la actividad del intercambiador del Na^+-H^+, con lo cual puede aumentar el tono vascular, por dos mecanismos. En primer lugar, la mayor penetración de sodio puede hacer que aumente el tono vascular al activar el intercambio Na^+-Ca^{2+} y con ello hacer que aumente el calcio intracelular. En segundo lugar, al aumentar pH_i se intensifica la sensibilidad del aparato contráctil al calcio, lo cual intensifica la contractilidad en lo que respecta a una concentración particular de calcio intracelular. Como aspecto adicional, el mayor intercambio Na^+-H^+ puede estimular la proliferación de células de fibra lisa en vasos, al intensificar la sensibilidad a los mitógenos.

La función del endotelio vascular también modula el tono en el vaso. El endotelio en ese sitio sintetiza y libera muy diversas sustancias vasoactivas, que incluyen el óxido nítrico, un vasodilatador potente. La vasodilatación que depende del endotelio muestra menoscabo en los enfermos hipertensos; tal deficiencia suele evaluarse por medio de ecografía de alta resolución, por la dilatación de la arteria humeral, mediada por flujo. Como otra posibilidad, la dilatación que depende del endotelio se puede evaluar por pletismografía de oclusión venosa en reacción a algún vasodilatador que depende de endotelio, introducido en goteo endoarterial, como la acetilcolina.

No se sabe si las anormalidades vasculares vinculadas con la hipertensión en el transporte de iones y la función endotelial son alteraciones primarias o consecuencias de la hipertensión. Datos escasos sugieren que la distensibilidad vascular y la dilatación que depende de endotelio pueden mejorar con ejercicios aeróbicos, pérdida ponderal y antihipertensivos. Queda por saber si las intervenciones mencionadas afectan la estructura y la "consistencia" arteriales por algún mecanismo que no depende de la presión arterial, o si agentes antihipertensivos de diversas clases modifican de manera preferente la estructura y la función de los vasos.

CONSECUENCIAS PATOLÓGICAS DE LA HIPERTENSIÓN

La hipertensión es un factor de riesgo de todas las manifestaciones clínicas de ateroesclerosis. Constituye un factor independiente que predispone a la insuficiencia cardiaca, a la arteriopatía coronaria, al accidente vascular cerebral, a nefropatías y a arteriopatías periféricas (*peripheral arterial disease*, PAD).

CORAZÓN

Las enfermedades del corazón o cardiopatías constituyen la causa más frecuente de muerte en hipertensos. Las cardiopatías por hipertensión son consecuencia de adaptaciones estructurales y funcionales que culminan en hipertrofia de ventrículo izquierdo, disfunción diastólica, CHF, anormalidades del flujo de sangre por ataque ateroesclerótico de arterias coronarias y enfermedad microvascular en ellas y arritmias.

Los factores genéticos y hemodinámicos contribuyen a la hipertrofia de ventrículo izquierdo. Desde el punto de vista clínico la hipertrofia recién mencionada se puede diagnosticar por medio de un electrocardiograma, aunque con el ecocardiograma se tiene un índice más sensible del espesor de la pared del ventrículo comentado. Las personas con hipertrofia de la pared mencionada están expuestas a un mayor peligro de CHD, accidente vascular cerebral, CHF y muerte repentina. El control intensivo de la hipertensión permite la regresión o reversión de la hipertrofia del ventrículo izquierdo y aminora el peligro de enfermedades cardiovasculares. No se ha dilucidado si algunas clases distintas de antihipertensivos tienen como ventaja adicional disminuir la masa del ventrículo izquierdo, independientemente del efecto hipotensor.

Las anormalidades de la función diastólica que varían desde la cardiopatía asintomática hasta la insuficiencia cardiaca manifiesta, son frecuentes en hipertensos. Las personas en insuficiencia diastólica conservan la fracción de expulsión, la cual es un índice de la función sistólica. En promedio, 33% de personas con CHF tienen función sistólica normal pero la función diastólica es anormal. La disfunción diastólica es consecuencia temprana de alguna cardiopatía por hipertensión y es exacerbada por hipertrofia e isquemia de ventrículo izquierdo. Desde el punto de vista clínico, por medio del cateterismo cardiaco se obtiene la evaluación más precisa de la función diastólica; sin embargo, es un método penetrante, y en términos generales no está indicado para la valoración de la función diastólica. Como otra posibilidad, es posible evaluar dicha función con algunos métodos no penetrantes que incluyen ecocardiografía y angiografía por radionúclidos.

ENCÉFALO

La hipertensión es un factor importante de riesgo de infarto y hemorragia del encéfalo. En promedio, 85% de los accidentes vasculares cerebrales provienen de infarto y el resto, de hemorragia, sea intracerebral o subaracnoidea. La incidencia de accidente vascular cerebral aumenta de manera progresiva conforme lo hacen los niveles de la presión arterial, en particular la sistólica en sujetos mayores de 65 años. El tratamiento de la hipertensión disminuye convincentemente la incidencia de accidentes hemorrágicos e isquémicos.

La hipertensión también se acompaña de deficiencias en la esfera cognitiva en la población de ancianos, y datos de estudios longitudinales refuerzan el vínculo entre la hipertensión en la etapa media de la vida y el deterioro en dicha esfera en el tramo final de la existencia. La deficiencia cognitiva y la

demencia senil vinculadas con la hipertensión pueden ser consecuencia de un solo infarto por oclusión de un vaso grande "estratégico" o de múltiples infartos lacunares por enfermedad oclusiva de vasos finos, de lo que surge isquemia de la sustancia blanca subcortical. Algunos estudios en seres humanos han sugerido que la terapia antihipertensiva tiene algún efecto beneficioso en la función cognitiva, si bien todavía es un área de investigación.

La corriente sanguínea cerebral no cambia en un rango muy amplio de presiones arteriales (presión media de 50 a 150 mmHg); gracias a un proceso denominado *autorregulación* de dicha corriente. En sujetos con el síndrome clínico de hipertensión maligna, la encefalopatía depende de la ineficacia de la autorregulación de la corriente cerebral, en el límite superior de presión, de lo cual surgen vasodilatación y exceso de riego (hiperperfusión). Los signos y los síntomas de la encefalopatía por hipertensión pueden incluir cefalea intensa, náusea y vómito (a menudo de tipo proyectil), signos neurológicos focales y alteraciones en el estado psíquico. Sin tratamiento, dicha encefalopatía puede evolucionar y llegar al estupor, al coma, a convulsiones y a la muerte en término de horas. Es importante diferenciar entre la encefalopatía por hipertensión y otros síndromes neurológicos que a veces se acompañan de esta última como isquemia cerebral, accidente hemorrágico o trombótico, cuadros convulsivos, masas en expansión, hipertensión intracraneal, delirium tremens, meningitis, porfiria intermitente aguda, lesión traumática o química del encéfalo y encefalopatía urémica.

RIÑONES

La nefropatía primaria constituye la causa más frecuente de hipertensión secundaria. Por lo contrario, la hipertensión constituye un factor de peligro de lesión renal y ESRD. El mayor riesgo que conlleva la presión arterial alta es gradual, continuo y aparece en toda la distribución de niveles de presión arterial por arriba de la óptima. El peligro para los riñones al parecer guarda relación más íntima con la presión sistólica que con la diastólica, y los varones de raza negra están expuestos a un mayor peligro que los de raza blanca, a presentar ESRD en todos los niveles de la presión arterial.

Las lesiones vasculares ateroescleróticas en el riñón vinculadas con la hipertensión afectan predominantemente las arteriolas preglomerulares, de lo cual surgen cambios isquémicos en los glomérulos y estructuras posglomerulares. La lesión glomerular puede ser consecuencia de daño directo a los capilares del glomérulo por deficiencias de riego a él. Las alteraciones glomerulares evolucionan hasta la forma de glomeruloesclerosis y al final los túbulos renales pueden mostrar isquemia y poco a poco atrofia. La lesión renal que acompaña a la hipertensión maligna consiste en la necrosis fibrinoide de las arteriolas aferentes, que a veces se extiende al interior del glomérulo y puede originar necrosis focal del ovillo glomerular.

Desde el punto de vista clínico dos marcadores tempranos de daño renal son la macroalbuminuria (razón de albúmina/creatinina en la orina tomada sin horario fijo >300 mg/g) o microalbuminuria (razón albúmina/creatinina en orina tomada sin horario fijo, de 30 a 300 mg/g). Ambos también son factores de riesgo de evolución de la nefropatía y de enfermedad cardiovascular.

ARTERIAS PERIFÉRICAS

Los vasos sanguíneos, además de contribuir a la patogenia de la hipertensión, pueden ser el destino en que se localice la enfermedad ateroesclerótica que surja como consecuencia de la hipertensión de vieja fecha. Los hipertensos con arteriopatías de extremidades pélvicas están expuestos a un mayor peligro futuro de enfermedades cardiovasculares. Los sujetos con lesiones estenóticas de extremidades pélvicas posiblemente no tengan síntomas, pero el signo clásico de PAD es la claudicación intermitente; se caracteriza por dolor sordo en las pantorrillas o glúteos, durante la marcha, que cede con el reposo. El índice tarsohumeral es un elemento útil para evaluar PAD y se define como la razón de la presión sistólica evaluada por métodos no penetrantes entre el tarso y el brazo (arteria humeral). El índice mencionado que sea <0.90 se considera como confirmatorio de PAD y se acompaña de estenosis mayor de 50% de un gran vaso de la extremidad pélvica, como mínimo. Algunos estudios sugieren que el índice tarsohumeral <0.80 se acompaña de aumento de la presión arterial, en particular la sistólica.

DEFINICIÓN DE LA HIPERTENSIÓN

Desde la perspectiva epidemiológica no se ha fijado un nivel neto de presión arterial que defina la hipertensión. En los adultos existe un peligro continuo cada vez mayor de enfermedades cardiovasculares, accidente vascular cerebral y nefropatías en todos los niveles de las presiones sistólica y diastólica. El *Multiple Risk Factor Intervention Trial* (MRFIT) que incluyó a más de 350 000 varones participantes, señaló una influencia continua y gradual de las presiones sistólica y diastólica en la mortalidad por CHD, que incluso llegó a presiones diastólicas de 120 mmHg en el rango inferior. En forma similar, los resultados de un metaanálisis que comprendió a casi un millón de participantes indicaron que las mortalidades por cardiopatía isquémica y accidente vascular cerebral y también la proveniente de otras causas vasculares, guardaban relación directa con la magnitud de la presión arterial y comenzaban desde 115/75 mmHg, sin pruebas de que existieran cifras limítrofes. El riesgo de enfermedades cardiovasculares se duplica con cada incremento de 20 mmHg en la presión sistólica, y de 10 mmHg en la diastólica. En ancianos, elementos importantes de predicción de enfermedad cardiovascular son la presión sistólica y la presión diferencial, más que la sola presión diastólica.

CUADRO 241-1 CLASIFICACIÓN DE LA PRESIÓN ARTERIAL

Clasificación de la presión arterial	Sistólica, mmHg	Diastólica, mmHg
Normal	<120	*y* <80
Prehipertensión	120-139	*μ* 80-90
Hipertensión en etapa 1	140-159	*o* 90-99
Hipertensión en etapa 2	≥160	*o* ≥100
Hipertensión sistólica aislada	≥140	*y* <90

Fuente: con autorización de Chobanian y colaboradores.

Desde el punto de vista clínico podría definirse a la hipertensión como el nivel de presión arterial en que el tratamiento que se emprenda disminuye la morbilidad y la mortalidad de origen tensional. Los criterios clínicos actuales para definir la hipertensión suelen basarse en el promedio de dos o más lecturas de la presión con el sujeto sentado durante dos o más de las visitas a los servicios ambulatorios. Una clasificación reciente recomienda seguir criterios tensionales para definir lo que constituye presión normal, prehipertensión, hipertensión (fases I y II), e hipertensión sistólica aislada, que es un problema frecuente en los ancianos **(cuadro 241-1)**. En los niños y los adolescentes la hipertensión suele definirse como la presión sistólica, diastólica o ambos tipos, siempre por arriba del percentil 95 correspondiente a edad, sexo y talla. Se considera que las presiones entre los percentiles 90 y 95 constituyen prehipertensión y constituirían una indicación para modificaciones en el modo de vida.

Por lo común las mediciones de la presión hechas en el hogar y la presión ambulatoria durante un promedio de 24 h suelen ser menores que las que se miden en alguna institución clínica. Los registros de presión obtenidos en forma ambulatoria generan múltiples cifras durante el día y la noche y permiten una evaluación más completa del impacto que impone la hipertensión a los vasos, en comparación con un número pequeño de cifras medidas en el consultorio. Pruebas cada vez más amplias sugieren que las presiones medidas en el hogar, que incluyen la que se valora durante 24 h, en forma más predecible anticipan la posibilidad de daño de algún órgano efector o blanco en comparación con las presiones medidas en el consultorio. La presión arterial tiende a ser mayor en las primeras horas de la mañana, poco después de despertarse el individuo, que en otros momentos del día. El infarto del miocardio y el accidente vascular cerebral son más frecuentes en las primeras horas de la mañana. Las presiones nocturnas por lo regular son 10 a 20% menores que las medidas durante el día, y una "disminución" atenuada de la presión nocturna se acompaña de un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular. En algunas situaciones clínicas surge disminución o aplanamiento en los trazos de presión diurna/nocturna, incluidas la apnea hípnica y la neuropatía autonómica, y en algunas poblaciones que incluyen la de los afroestadounidenses. Los criterios recomendados para el diagnóstico de hipertensión son: presión promedio con el sujeto despierto ≥135/85 mmHg y presión con la persona dormitando, ≥120/75 mmHg. Los niveles mencionados se aproximan a la presión medida en una institución clínica, de 140/90 milímetros de mercurio.

En promedio, 15 a 20% de individuos con hipertensión en etapa 1 (como se define en el cuadro 241-1), basada en mediciones de la presión en el consultorio, tienen cifras promedio medidas en el entorno ambulatorio <135/85 mmHg. El fenómeno anterior, llamado hipertensión artificial o ficticia también puede acompañarse de un mayor peligro de lesión en un órgano blanco (como hipertrofia de ventrículo izquierdo, ateroesclerosis carotídea y morbilidad global de origen cardiovascular), aunque en menor magnitud que en personas con mayores cifras medidas en el consultorio y en el departamento ambulatorio. Los individuos con la forma mencionada de hipertensión (artificial) también están expuestos a un mayor peligro de presentar hipertensión sostenida.

TRASTORNOS CLÍNICOS DE LA HIPERTENSIÓN

Con base en los métodos para evaluar a los pacientes se sabe que entre 80 a 95% de los hipertensos se han impuesto el marbete de hipertensión "esencial"

CUADRO 241-2 HIPERTENSIÓN SISTÓLICA CON ENSANCHAMIENTO DE LA PRESIÓN DIFERENCIAL

1. Distensibilidad vascular menor (arterioesclerosis)
2. Aumento del gasto cardiaco
   a. Regurgitación aórtica
   b. Tirotoxicosis
   c. Síndrome de corazón hipercinético
   d. Fiebre
   e. Fístula arteriovenosa
   f. Conducto arterioso persistente

(conocida también como hipertensión primaria o idiopática). En 5 a 20% de los hipertensos restante se identifica algún problema básico específico que incrementa la presión arterial (cuadros 241-2 y 241-3). En sujetos con hipertensión "secundaria" por lo común se manifiesta más bien algún mecanismo específico del incremento tensional.

HIPERTENSIÓN ESENCIAL

La hipertensión esencial tiende a dañar familias y posiblemente sea consecuencia de una interacción entre factores ambientales y genéticos. Su prevalencia es mayor con el envejecimiento, y los sujetos que tienen presiones arteriales relativamente altas en la etapa juvenil están expuestos a un mayor riesgo de que ulteriormente aparezca hipertensión. Es posible que la forma esencial constituya un "conjunto" de trastornos muy diversos con fisiopatologías básicas diferentes. En la mayoría de individuos con hipertensión establecida aumenta la resistencia periférica, y el gasto cardiaco es normal o menor; sin embargo, en sujetos más jóvenes con hipertensión leve o lábil, puede aumentar el gasto mencionado y la resistencia periférica ser normal.

Cuando se compara en un gráfico la actividad de renina plasmática (*plasma renin activity,* PRA) con la excreción de sodio durante 24 h, se observa que casi 10 a 15% de los individuos hipertensos tienen PRA alta y 25% la tendrán baja. Los individuos hiperreninémicos también pueden tener una forma vasoconstrictora de hipertensión, en tanto que los hiporreninémicos quizá tengan hipertensión que depende del volumen. Se han descrito en personas con hipertensión esencial vínculos inconstantes entre la aldosterona plasmática y la presión arterial. El vínculo entre los dos elementos mencionados es más notable en afroestadounidenses, y entre quienes presentan hipertensión tiende a ser baja la PRA; ello aumenta las posibilidades de que los incrementos sutiles de aldosterona pudieran contribuir a la hipertensión en algunos grupos de sujetos (cuando menos) que no tienen aldosteronismo primario manifiesto. Además, la espironolactona, antagonista de aldosterona, pudiera ser un antihipertensivo eficaz en algunos enfermos de hipertensión esencial que incluye a unos cuantos con la variante farmacorresistente.

SÍNDROME METABÓLICO

(Véase también el cap. 236.) La hipertensión y la dislipidemia a menudo aparecen juntas y también acompañan a la resistencia a la captación de glucosa estimulada por insulina; este agrupamiento de factores de riesgo suele acompañar a la obesidad (no siempre), en particular la de distribución abdominal. La resistencia a la insulina también se acompaña de un desequilibrio desfavorable en la producción endotelial de mediadores que regulan la agregación plaquetaria, la coagulación, la fibrinólisis y el tono vascular. Al coexistir los factores de riesgo mencionados aumentan todavía más los peligros de muerte por CHD, accidente vascular cerebral, diabetes y enfermedades cardiovasculares.

Con base en las poblaciones estudiadas y los métodos para definir la resistencia a la insulina, 25 a 50% de hipertensos no diabéticos ni obesos muestran tal fenómeno (resistencia a la hormona). Se ha llamado *síndrome metabólico* a la coexistencia de resistencia a la insulina, hipertensión y dislipidemia. Desde la perspectiva grupal, los parientes de primer grado de individuos con hipertensión esencial también muestran resistencia a la insulina, y la hiperinsulinemia (marcador indirecto de la resistencia a la hormona) puede anticipar la aparición final de hipertensión y enfermedad cardiovascular. El síndrome metabólico en parte se puede heredar en la forma de un cuadro poligénico; sin embargo, la expresión del síndrome es modificada por factores ambientales, el grado de actividad física y dietas. La sensibilidad a la insulina aumenta y la presión arterial disminuye en reacción a la pérdida ponderal. La identificación de que los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular tienden a "coexistir" en cada paciente conlleva consecuencias importantes para la evaluación y el tratamiento de la hipertensión. La evaluación de los sujetos hipertensos y de personas en peligro de serlo debe incluir la valoración del riesgo global de enfermedad cardiovascular. En forma semejante, la introducción de estrategias para modificar el modo de vida y farmacoterapias deben orientarse al riesgo global y no simplemente centrarse en la hipertensión.

CUADRO 241-3 CAUSAS SECUNDARIAS DE HIPERTENSIÓN SISTÓLICA Y DIASTÓLICA

Renales	Enfermedades de parénquima (quistes renales) que incluyen la nefropatía poliquística, tumores renales (que incluyen los secretores de renina); uropatía obstructiva
Renovasculares	Displasia fibromuscular arterioesclerótica
Suprarrenales	Aldosteronismo primario, síndrome de Cushing, deficiencia de: 17α-hidroxilasa, 11β-hidroxilasa, deshidrogenasa de 11-dihidroxiesteroide (por regaliz) y feocromocitoma
Coartación aórtica	
Apnea hípnica obstructiva	
Preeclampsia/eclampsia	
Neurógenas	Psicógenas, síndrome diencefálico, disautonomía familiar, polineuritis (porfiria aguda, saturnismo); hipertensión intracraneal aguda, sección aguda de médula espinal
Endocrinas diversas	Hipotiroidismo, hipertiroidismo, hipercalciemia, acromegalia
Fármacos	Estrógenos en dosis altas, corticoesteroides, descongestivos, anorexígenos, ciclosporina, antidepresivos tricíclicos, inhibidores de monoaminooxidasa, eritropoyetina, antiinflamatorios no esteroideos y cocaína
Formas mendelianas de la hipertensión	Véase el cuadro 241-4

ENFERMEDADES DEL PARÉNQUIMA RENAL

Prácticamente todas las enfermedades del riñón pueden causar hipertensión (cuadro 241-3) y la nefropatía es la causa más frecuente de la variedad secundaria del trastorno. La hipertensión aparece en más de 80% de individuos en insuficiencia renal crónica. En términos generales, el alza tensional es más grave en enfermedades glomerulares que en las intersticiales, como la pielonefritis crónica. Por lo contrario, la hipertensión puede originar nefroesclerosis y en algunas situaciones es difícil saber si el trastorno inicial fue hipertensión o nefropatía. La proteinuria mayor de 1 000 mg/día y un sedimento activo en orina denotan nefropatía primaria. En uno y otro casos los objetivos incluyen controlar la presión arterial y retardar la evolución de la disfunción renal.

Hipertensión renovascular. La hipertensión renovascular, que es la que surge por obstrucción de una arteria renal, es una forma de la enfermedad que puede ser curable. El mecanismo de su aparición por lo común depende de la activación del sistema de renina-angiotensina. Dos grupos de personas están expuestas al peligro de mostrar el problema: sujetos arterioscleróticos viejos que tienen una placa que obstruye la arteria renal, a menudo en su nacimiento, y pacientes de displasia fibromuscular de tal vaso. La displasia mencionada puede afectar a personas de cualquier edad, pero muestra predilección neta por mujeres jóvenes de raza blanca. La prevalencia en ella es ocho veces mayor que en los varones. Se conocen algunas variantes histológicas de la displasia que incluyen la de la capa media, la de la zona perimedia, la hiperplasia de la media y la fibroplasia de la íntima. La fibroplasia de la media es la variante más frecuente y se observa en aproximadamente 66% de los pacientes. Las lesiones de la displasia fibromuscular suelen ser bilaterales, y a diferencia de lo observado en la enfermedad renovascular ateroesclerótica, tienden a afectar zonas más distales de la arteria renal.

Además de la edad y el sexo del enfermo, algunos datos del interrogatorio y la exploración física sugieren que el trastorno es hipertensión renovascular. En primer lugar, hay que buscar en el enfermo signos de enfermedad vascular ateroesclerótica. A pesar de que la mejoría con los antihipertensivos no descarta el diagnóstico, el médico debe sospechar la posibilidad de hipertensión renovascular en casos de hipertensión grave o refractaria, pérdida del control de la hipertensión o comienzo de hipertensión moderadamente intensa, ambos en fecha reciente, o el deterioro inexplicable de la función renal o el deterioro de dicha función que acompaña al empleo de un inhibidor de ACE. En promedio, la mitad de los sujetos con hipertensión renovascular

tienen un soplo abdominal o en el flanco, mismo que muy probablemente tenga importancia hemodinámica si se "lateraliza" y abarca la sístole y parte de la diástole.

Si la presión arterial es controlada de modo adecuado con un régimen antihipertensivo sencillo y hay estabilidad de la función renal, es posible que el médico no tenga mucho interés por proseguir en la evaluación en busca de estenosis de arteria renal, particularmente en el anciano con ataque ateroesclerótico y cuadros coexistentes. Los individuos con hipertensión de mucho tiempo, insuficiencia renal avanzada o diabetes mellitus, tienen menor posibilidad de beneficiarse de la reparación de vasos renales. Las terapias médicas más eficaces incluyen un inhibidor de ACE o un bloqueador del receptor de angiotensina II; a pesar de lo mencionado, dichos agentes disminuyen la filtración glomerular en el riñón con su arteria estenótica, por dilatación de la arteriola eferente. En caso de estenosis de ambas arterias renales o estenosis de una de ellas en un riñón solitario, puede surgir insuficiencia renal progresiva con el uso de tales agentes. Como aspecto importante, la insuficiencia renal suele ser reversible una vez que se interrumpe el uso del fármaco nocivo.

Si se sospecha estenosis de arteria renal y si el estado clínico justifica alguna intervención como la angioplastia transluminal percutánea renal (*percutaneous transluminal renal angioplasty*, PTRA), la colocación de una endoprótesis vascular o la revascularización quirúrgica de riñón, la siguiente etapa en la evaluación es la realización de estudios imagenológicos. Como método de tamizaje se puede evaluar la corriente sanguínea por riñón a través de un radionúclido (^{131}I)-ortoyodohipurato (*orthoiodohippurate*, OIH) o valorar la filtración glomerular con el ácido (^{99m}Tc)-dietilentriamino pentaacético (*diethylenetriamine pentaacetic acid,* DTPA), ambas en gammagramas, antes de administrar una sola dosis de captoprilo o después de aplicarla (u otro inhibidor de ACE). Los datos siguientes son compatibles con un estudio "positivo": 1) menor captación relativa por parte del riñón afectado, que contribuye con menos de 40% del total de la función renal; 2) retraso en la captación, en el lado afectado, o 3) eliminación tardía en el lado afectado. En individuos con función renal normal o casi normal, el hecho de que el renograma después de usar captoprilo sea normal, descarta por lo regular la estenosis funcionalmente significativa de arteria renal; sin embargo, es poca su utilidad en individuos en insuficiencia renal (depuración de creatinina <20 ml/min) o estenosis de la arteria renal en ambos lados. Conviene practicar más estudios imagenológicos si se identifican anomalías en el gammagrama. Con la ecografía Doppler de las arterias renales se logran estimaciones fiables de la velocidad del flujo sanguíneo por riñones y brinda la oportunidad de seguir la evolución de la lesión en el transcurso del tiempo. Los estudios positivos suelen ser confirmados en la angiografía, en tanto que surgen frecuentemente resultados negativos falsos, sobre todo en obesos. La angiografía-resonancia magnética con gadolinio como medio de contraste genera imágenes claras de la porción proximal de la arteria renal pero quizá no muestre lesiones distales. Una ventaja sería la oportunidad de observar gráficamente las arterias renales con la participación de un agente que no sea nefrotóxico. La arteriografía por contraste sigue siendo el "estándar de oro" para la evaluación y la identificación de lesiones de la arteria renal. Entre sus posibles peligros están efectos nefrotóxicos, particularmente en individuos con diabetes mellitus o que tenían ya insuficiencia renal.

En casi la mitad de sujetos con enfermedad ateroesclerótica se puede observar algún grado de obstrucción de la arteria renal y se cuenta con algunas estrategias para valorar la importancia funcional de dicha lesión y así predecir el efecto de la reparación vascular en el control de la presión arterial y de la función renal. Cada estrategia tiene grados variables de sensibilidad y especificidad, y ningún método por sí solo es lo suficientemente fiable para identificar una relación causal entre la lesión de arteria renal y la hipertensión. En la angiografía, la presencia de vasos colaterales que lleguen al riñón isquémico sugiere que se trata de una lesión funcionalmente importante. La razón de renina en vena renal lateralizante (razón >1.5 del lado afectado/lado contralateral) tiene un valor predictivo de 90%, en cuanto a que se trate de una lesión que mejoraría con la reparación vascular; sin embargo, las cifras de resultados negativos falsos en el control tensional es de 50 a 60%. La medición del gradiente tensional a uno y otro lados de una lesión de la arteria renal no anticipa con exactitud la respuesta a la reparación vascular.

En el análisis final, hay que individualizar en cada enfermo la decisión de hacer reparación vascular o tratar por medios médicos, así como la selección del método de reparación. Los sujetos con enfermedad de tipo fibromuscular en la arteria tienen resultados más satisfactorios que los que tienen lesiones ateroescleróticas, quizá por tener menor edad, porque su hipertensión haya durado menos y con un menor grado de ataque generalizado. Ante la razón pequeña de riesgo/beneficio y la alta cifra de buenos resultados (mejoría o cura de la hipertensión de 90% de los pacientes y una cifra de reaparición de la estenosis de 10%), la PTRA sería el tratamiento inicial más indicado en tales enfermos. Puede emprenderse la revascularización operatoria si no se obtienen buenos resultados con PTRA o si existe la lesión de una rama arterial. En individuos ateroescleróticos hay que pensar en la reparación vascular si es imposible controlar de manera adecuada la presión arterial por medios médicos o si se deteriora la función renal. La cirugía pudiera ser la estrategia inicial preferida en individuos ateroescleróticos más jóvenes sin cuadros coexistentes; sin embargo, en casi todos los sujetos ateroescleróticos, según el sitio en que está la lesión, la estrategia inicial pudiera ser PTRA, colocación de una endoprótesis o ambas técnicas. La revascularización operatoria puede estar indicada si no se obtienen buenos resultados con los dos procedimientos mencionados, si es imposible la práctica de PTRA o la colocación de endoprótesis en la lesión vascular o si se necesita en forma concomitante una operación en la aorta, por ejemplo, la reparación de un aneurisma.

ALDOSTERONISMO PRIMARIO

La producción excesiva de aldosterona por aldosteronismo primario es una forma de hipertensión que puede ser curada. En individuos con dicha alteración, la producción mayor de aldosterona no depende del sistema de renina-angiotensina y entre sus consecuencias están retención de sodio, hipertensión, hipopotasiemia y menor PRA. La prevalencia publicada de esta enfermedad varía de aproximadamente <2 a casi 15% de personas hipertensas. En parte, tal variación depende de la intensidad del tamizaje y de los criterios para establecer y corroborar el diagnóstico.

La anamnesis y la exploración física aportan pocos datos para el diagnóstico. El periodo en que se hace el diagnóstico suele ser de los 30 a los 59 años. La hipertensión por lo común es leve a moderada, pero a veces es intensa; hay que pensar en aldosteronismo primario en todo sujeto con hipertensión refractaria. La mayor presión arterial en dichos enfermos puede acompañar a la intolerancia a la glucosa. Muchos de los enfermos están asintomáticos, aunque en contadas ocasiones aparecen poliuria, polidipsia, parestesias o debilidad muscular como consecuencia de la alcalosis hipopotasiémica. Un método sencillo de tamizaje es medir la concentración de potasio sérico. En un hipertenso con hipopotasiemia no provocada (es decir, no relacionada con diuréticos, vómito ni diarrea), la prevalencia de aldosteronismo primario va de 40 a 50%. En personas que reciben diuréticos el hecho de que la potasiemia sea menor de 3.1 mmol/L (<3.1 meq/L) también plantea la posibilidad de aldosteronismo primario; sin embargo, la potasiemia como prueba de tamizaje no es sensible ni específica. En el cuadro inicial, la potasiemia es normal en 25% de los pacientes, aproximadamente, en quienes más tarde se detecta un adenoma productor de aldosterona, y porcentajes mayores de individuos con aldosteronismo primario de otros orígenes no son hipopotasiémicos. Como aspecto adicional, la hipertensión hipopotasiémica puede ser consecuencia de aldosteronismo secundario, otros cuadros hipertensivos inducidos por mineralocorticoides y glucocorticoides, y feocromocitoma.

Un método útil de tamizaje es la razón entre la aldosterona plasmática/actividad de renina en plasma ([*plasma aldosterone*, PA]/PRA). Las mediciones anteriores de preferencia se practican en sujetos ambulatorios, en la mañana. La razón >30:1, junto con una concentración de aldosterona plasmática >555 pmol/L (>20 ng/100 ml) según señalamientos, muestra sensibilidad de 90% y especificidad de 91% de que el problema sea un adenoma productor de aldosterona. En una serie publicada por la Clínica Mayo, más de 90% de sujetos hipertensos con una razón PA/PRA ≥20 y concentración de aldosterona plasmática ≥415 pmol/L (≥15 ng/100 ml) en una operación ulterior se confirmó la presencia de un adenoma productor de aldosterona. Sin embargo, la interpretación de dicha proporción conlleva algunos inconvenientes. La cifra límite de una razón "alta" depende de las técnicas de un laboratorio en particular y del procedimiento en cuestión. Algunos antihipertensivos pueden modificar dicha razón (p. ej., los antagonistas de aldosterona, los antagonistas del receptor de angiotensina y los inhibidores de ACE pueden incrementar el nivel de renina; los antagonistas de aldosterona pueden hacer que aumente el nivel de tal hormona); sin embargo, se ha señalado que la razón mencionada es útil como un elemento de tamizaje entre las mediciones hechas en pacientes que reciben sus antihipertensivos usuales. Una razón alta sin que haya aumentado el nivel de aldosterona plasmática es mucho menos específica de la existencia de aldosteronismo primario, dado que muchas personas con hipertensión esencial en tal situación tienen niveles bajos de renina, particularmente afroestadounidenses y ancianos. En sujetos en insuficiencia renal puede aumentar tal razón, porque disminuye la eliminación de aldosterona. En individuos con una mayor razón PA/PRA se puede confirmar el diagnóstico de aldosteronismo primario al demostrar que no se puede suprimir el nivel plasmático de aldosterona a menos de 277 pmol/L (<10 ng/100 ml) después del goteo endovenoso de 2 L de solución salina isotónica en un lapso de cuatro horas.

Algunas anormalidades de suprarrenales culminan a veces en el síndrome de aldosteronismo primario, y su tratamiento adecuado depende de la causa específica. Se sabe que 60 a 70% de los enfermos tienen un adenoma suprarrenal productor de aldosterona, que el tumor casi siempre se localiza en un lado y muchos miden menos de 3 cm de diámetro. En el resto de los casos, muchos tienen hiperplasia suprarrenocortical en ambos lados (hiperaldosteronismo idiopático). En raras ocasiones, el aldosteronismo primario puede ser causado por un carcinoma suprarrenal o un cáncer ectópico como el arrenoblastoma de ovario. Casi todos los carcinomas productores de aldosterona, a diferencia de adenomas y la hiperplasia de suprarrenales, originan cantidades excesivas de otros esteroides suprarrenales además de la aldosterona. Las diferencias funcionales en la secreción pueden ser útiles en el diagnóstico diferencial. La biosíntesis de aldosterona reacciona mejor a la ACTH en personas con adenoma, y es más reactiva a la angiotensina en individuos con hiperplasia. En consecuencia, los sujetos con adenoma tienden a mostrar mayores niveles de aldosterona plasmática en las primeras horas de la mañana, mismos que disminuyen durante el día y ello refleja el ritmo diurno de la ACTH, en tanto que la aldosterona plasmática tiende a aumentar con la postura erecta en personas con hiperplasia y ello refleja la respuesta normal del eje de renina-angiotensina-aldosterona a los cambios posturales.

En toda persona en quien se hace el diagnóstico de aldosteronismo primario se hará tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) o resonancia magnética (MRI) de suprarrenales. Por medio de CT de gran resolución se pueden identificar tumores incluso de 0.3 cm de diámetro y en 90% de las veces el resultado confirma la presencia de un tumor suprarrenal. Si no se confirma el diagnóstico con CT o MRI se puede detectar un adenoma en el gammagrama de suprarrenales con 6-β-[I^{131}] yodo metil-19-norcolesterol después de supresión con dexametasona (0.5 mg cada 6 h durante siete días); sin embargo, la técnica mencionada tiene menor sensibilidad para detectar adenomas que tengan menos de 1 cm de diámetro. Si los resultados de los estudios funcionales y anatómicos no son concluyentes, habrá que extraer sangre venosa en ambas suprarrenales para medir los niveles de aldosterona y cortisol en reacción a la estimulación con ACTH. El diagnóstico de un adenoma productor de aldosterona se confirma por una razón de aldosterona ipsolateral/contralateral mayor de 10 puntos, con niveles de cortisol simétricos estimulados por hormona adrenocorticotrópica.

En términos generales, la hipertensión mejora con operaciones de sujetos con adenoma, pero no en aquellos con hiperplasia de ambas suprarrenales. La extirpación de una suprarrenal, que a menudo se realiza por vía laparoscópica, logra curación en 40 a 70% de individuos con adenoma. La operación se realizará sólo después de controlar la presión arterial y corregir la hipopotasiemia. Incluso 90 días después de la operación puede haber hipoaldosteronismo transitorio que origine hiperpotasiemia. En dicho lapso se medirá en forma seriada el nivel de potasio y la hiperpotasiemia se combatirá con diuréticos que eliminan potasio y con fludrocortisona, si es necesario. Los individuos con hiperplasia de ambas suprarrenales deben ser tratados por medios médicos. El régimen medicamentoso en ellos así como en pacientes de adenoma, que sean candidatos quirúrgicos inadecuados, debe incluir el uso de un antagonista de aldosterona y, si es necesario, otros diuréticos que ahorren potasio.

El hiperaldosteronismo remediable con glucocorticoides es un trastorno raro, autosómico dominante y monogénico que se caracteriza por hipertensión moderada o intensa a menudo desde edades tempranas. La hipopotasiemia por lo común es leve o no aparece. En circunstancias normales, la angiotensina II estimula la producción de aldosterona por la zona glomerular de las suprarrenales, en tanto que la ACTH estimula la producción de cortisona en la zona fasciculada. Por medio de un gen quimérico en el cromosoma 8, la ACTH también regula la secreción de aldosterona en la zona fasciculada en individuos con hiperaldosteronismo remediable por glucocorticoides. La consecuencia es que en la zona fasciculada hay producción excesiva de aldosterona y esteroides híbridos (18-hidroxicortisol y 18-oxicortisol) por la oxidación de cortisol. El diagnóstico se puede confirmar por las cifras de excreción de dichos esteroides híbridos en orina, que son 20 a 30 veces mayores que la cifra normal, o por métodos genéticos directos. En lo que respecta a la terapéutica, la supresión de ACTH por medio de dosis bajas de glucocorticoides corrige el hiperaldosteronismo, la hipertensión y la hipopotasiemia. La espironolactona también constituye otra opción terapéutica.

SÍNDROME DE CUSHING

(Véase también cap. 336.) Se observa hipertensión en 75 a 80% de personas con síndrome de Cushing. El mecanismo del incremento tensional quizá dependa de la estimulación de los receptores de mineralocorticoides, por parte del cortisol, y una mayor secreción de otros corticoesteroides suprarrenales. En caso de sospecha clínica, en sujetos que no reciben glucocorticoides exógenos, las técnicas de tamizaje en laboratorio pueden realizarse con la medición de los índices de excreción (durante 24 h) de cortisol libre en orina o con la prueba nocturna de supresión de dexametasona. Pruebas recientes sugieren que el cortisol salival de fase tardía de la noche es un método sensible y cómodo de tamizaje. Se necesita mayor evaluación para confirmar el diagnóstico e identificar el origen específico del síndrome de Cushing. El tratamiento apropiado depende de la causa.

FEOCROMOCITOMA

(Véase también el cap. 337.) Los tumores que secretan catecolaminas están situados en la médula suprarrenal (feocromocitoma) o en tejido paraganglionar extrasuprarrenal (paraganglioma) y son la causa de hipertensión en aproximadamente 0.05% de los pacientes. En promedio, 20% de los feocromocitomas son de índole familiar y se heredan de manera autosómica dominante. Los feocromocitomas heredados pueden acompañarse de la neoplasia endocrina múltiple (*multiple endocrine neoplasia,* MEN) de tipos 2A y 2B **(cuadro 241-4)**. No identificado, el feocromocitoma puede originar consecuencias cardiovasculares fatales. Las manifestaciones clínicas, que incluyen la hipertensión, provienen predominantemente de un mayor nivel de catecolaminas circulantes, aunque algunos de los tumores en cuestión pueden secretar diversas sustancias vasoactivas de otro tipo. En un porcentaje pequeño de enfermos, la adrenalina es la catecolamina predominante que secreta el tumor, y el cuadro inicial en dichos pacientes puede ser hipotensión y no hipertensión. La sospecha inicial del diagnóstico se basa en los síntomas, el vínculo del feocromocitoma y otras enfermedades, o ambos factores (cuadro 241-4). Los métodos de laboratorio incluyen las mediciones de catecolaminas en orina o en plasma. El tamizado genético también permite evaluar individuos y parientes sospechosos de tener un feocromocitoma, vinculado con un síndrome familiar. La extirpación quirúrgica es el tratamiento definitivo del feocromocitoma y logra la cura en aproximadamente 90% de los pacientes.

CAUSAS DIVERSAS DE HIPERTENSIÓN

Se ha identificado con frecuencia cada vez mayor la hipertensión causada por la *apnea hípnica obstructiva* (cap. 259). Independientemente de la obesidad, la hipertensión aparece en más de 50% de los sujetos con tal variante de apnea, que es la culminación grave de un síndrome de respiración perturbada durante el sueño. La intensidad de la hipertensión se relaciona con la gravedad de la apnea hípnica. En promedio, 70% de las personas con apnea hípnica obstructiva son obesos. También hay que pensar en la hipertensión vinculada con la apnea hípnica obstructiva en personas con hipertensión farmacorresistente y en pacientes con el antecedente de ronquidos. El diagnóstico se confirma por polisomnografía. En obesos, la pérdida ponderal puede aliviar o curar la apnea hípnica y la hipertensión ligada a ella. La presión positiva continua de vías respiratorias (*continuous positive airway pressure,* CPAP) practicada durante el sueño es una terapia eficaz contra la apnea hípnica obstructiva. Con dicha técnica (CPAP), los hipertensos farmacorresistentes reaccionan mejor a los antihipertensivos.

La *coartación de la aorta* es la causa cardiovascular congénita más frecuente de hipertensión (cap. 229). Su incidencia de ataque es de uno a ocho casos por 1 000 neonatos vivos. Suele aparecer de manera esporádica pero afecta a 35% de niños con el síndrome de Turner. Incluso si la lesión anatómica es corregida por algún medio quirúrgico en la lactancia, se sabe que 30% de los pacientes inclusive terminarán por mostrar hipertensión y están en peligro de aceleración de la arteriopatía coronaria y de sufrir episodios vasculares cerebrales agudos. Las personas con lesiones menos graves quizá sean diagnosticadas sólo en etapa joven de la vida adulta. Los signos físicos confirman el diagnóstico e incluyen disminución y retraso de pulsos femorales y un gradiente de la presión sistólica entre el brazo derecho y las extremidades pélvicas, y según el sitio de la coartación, entre el brazo derecho y el izquierdo. Se puede captar un soplo sistólico de carácter soplante en zonas interescapulares posteriores izquierdas. El diagnóstico se puede confirmar por medio de una radiografía de tórax y un ecocardiograma transesofágico. Entre las opciones terapéuticas están la reparación quirúrgica o la angioplastia con balón, con colocación de una endoprótesis endovascular o sin ella. Más adelante, muchos sujetos no alcanzan la esperanza normal de vida, pero pueden mostrar hipertensión persistente y fallecer por cardiopatía isquémica, hemorragia cerebral o un aneurisma aórtico.

Algunos trastornos endocrinos adicionales que incluyen *enfermedades de tiroides* y *acromegalia* causan hipertensión. La hipertensión diastólica leve suele ser consecuencia del hipotiroidismo, en tanto que el hipertiroidismo puede originar hipertensión sistólica. La *hipercalciemia* de cualquier origen, entre los cuales el más frecuente es el hiperparatiroidismo primario, origina hipertensión. El alza tensional puede depender de diversos *fármacos* que se obtienen con receta o sin ella.

CUADRO 241-4 FORMAS MENDELIANAS RARAS DE HIPERTENSIÓN

Enfermedad	Fenotipo	Causa genética
Hiperaldosteronismo remediable con glucocorticoides	Autosómico dominante Hipopotasiemia ausente o leve	Quimera del gen de 11β-hidroxilasa/aldosterona en el cromosoma 8
Deficiencia de 17α-hidroxilasa	Recesivo autosómico Seudohermafroditismo en varones Amenorrea primaria, ausencia de caracteres sexuales secundarios en mujeres	Mutaciones aleatorias del gen *CYP17* en el cromosoma 10
Deficiencia de 11β-hidroxilasa	Autosómico recesivo Masculinización	Mutaciones del gen *CYP11B1* en el cromosoma 8q21-q22
Deficiencia de deshidrogenasa de 11β-hidroxiesteroide (síndrome de exceso manifiesto de mineralocorticoides)	Autosómico recesivo Hipopotasiemia, hiporreninemia y nivel menor de aldosterona	Mutaciones en el gen de deshidrogenasa de 11β-hidroxiesteroide
Síndrome de Liddle	Autosómico dominante Hipopotasiemia, hiporreninemia y menor nivel de aldosterona	Mutación de subunidades de los genes *SCNN1B* y *SCNN1C* de los conductos de sodio epiteliales
Seudohipoaldosteronismo de tipo II (síndrome de Gordon)	Autosómico dominante Hiperpotasiemia y filtración glomerular normal	Ligamiento con cromosoma 1q31-q42 y 17p11-q21
Hipertensión exacerbada en el embarazo	Autosómico dominante Hipertensión profunda en los comienzos del embarazo	Mutación de sentido equivocado con sustitución de serina en vez de leucina en el codón 810 (MR_{L810})
Nefropatía poliquística	Autosómico dominante Riñones quísticos grandes, insuficiencia renal, quistes de hígado, aneurismas cerebrales y valvulopatía cardiaca	Mutaciones en el gen *PKD1* en el cromosoma 16 y en el gen *PKD2* en el cromosoma 4
Feocromocitoma	Autosómico dominante a) Neoplasia endocrina múltiple de tipo 2A Carcinoma de médula tiroidea, hiperparatiroidismo b) Neoplasia endocrina múltiple de tipo 2B Carcinoma de médula tiroidea, neuromas de mucosa, engrosamiento de nervios corneales, ganglioneuromatosis de vías digestivas y complexión marfanoide c) Enfermedad de von Hippel-Lindau Angiomas retinianos, hemangioblastomas del cerebelo y médula espinal, carcinomas de células renales d) Neurofibromatosis de tipo 1 Neurofibromas múltiples y manchas café con leche	a) Mutaciones en el protooncogén RET b) Mutaciones en el protooncogén RET c) Mutaciones en el gen oncosupresor (VHL) d) Mutaciones en el gen oncosupresor (NF1)

HIPERTENSIÓN MONOGÉNICA

Se han identificado formas raras de hipertensión monogénica (cuadro 241-4); se las puede identificar por sus fenotipos característicos, y en muchos casos el diagnóstico se confirma por análisis genético. Algunos defectos hereditarios en la biosíntesis y el metabolismo de esteroides suprarrenales originan hipertensión e hipopotasiemia inducidas por mineralocorticoides. En sujetos con deficiencia de 17α-hidroxilasa disminuye la síntesis de las hormonas sexuales y del cortisol (fig. 241-3). Como consecuencia, tales personas no llegan a la madurez sexual; los varones pueden mostrar inicialmente seudohermafroditismo y las mujeres amenorrea primaria y ausencia de los caracteres sexuales secundarios. Disminuye la retroalimentación negativa inducida por el cortisol en la producción de ACTH en hipófisis, razón por la cual aumenta la síntesis de corticoesteroides estimulada por esta última hormona (ACTH) en sentido proximal al bloqueo enzimático. La hipertensión y la hipopotasiemia son consecuencias de la mayor síntesis de mineralocorticoides en sentido proximal al bloqueo enzimático, en particular desoxicorticosterona. La mayor producción de esteroides y la hipertensión, que es su consecuencia, pueden ser tratadas con bajas dosis de glucocorticoides. Una deficiencia de la 11β-hidroxilasa origina el síndrome suprarrenogenital con retención de sodio, alteración cuya frecuencia es de un caso por 100 000 neonatos vivos. El defecto enzimático mencionado hace que disminuya la síntesis de cortisol, aumente la de mineralocorticoides (como la desoxicorticosterona) y haya una desviación de la biosíntesis de corticoesteroides, a la vía de andrógenos. En la forma grave, el síndrome puede manifestarse en los comienzos de la vida, incluido el periodo neonatal, y se observa virilización y genitales ambiguos en las niñas y agrandamiento del pene en varones, y en niños de mayor edad, pubertad temprana y estatura corta. Otros de los signos iniciales si el problema se identifica por primera vez en la adolescencia o comienzos de la vida adulta son acné, hirsutismo e irregularidades menstruales. La hipertensión es menos frecuente en la forma de comienzo tardío. Los individuos con deficiencia de deshidrogenasa de 11β-hidroxiesteroide tienen una menor capacidad de metabolizar el cortisol hasta su forma de metabolito inactivo, cortisona, y la hipertensión depende de la activación de los receptores de mineralocorticoides por el cortisol; el defecto puede ser hereditario o adquirido por el consumo de regaliz que contiene ácido glicirrízico. La misma sustancia está en la pasta de algunas marcas de tabaco para mascar. El defecto en el síndrome de Liddle (caps. 46 y 336) es consecuencia de la activación constitutiva de los conductos de sodio en epitelio (ENaC), sensibles a amilorida en la porción distal del túbulo renal, con lo cual la resorción de sodio es excesiva. El síndrome mejora con amilorida. La hipertensión exacerbada en el embarazo (cap. 7) depende de la activación del receptor de mineralocorticoides por parte de la progesterona. En promedio, 20% de los feocromocitomas son de índole familiar y pueden acompañarse de fenotipos característicos.

ESTUDIO DEL PACIENTE: Hipertensión

INTERROGATORIO. La evaluación inicial del hipertenso debe incluir la anamnesis y la exploración física completas para confirmar el diagnóstico del problema, identificar otros factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares, buscar alguna causa secundaria de hipertensión, detectar sus consecuencias y otros cuadros coexistentes en el aparato cardiovascular, valorar el modo de vida vinculado con la presión arterial e identificar las posibilidades de intervenciones.

Muchos hipertensos carecen de síntomas específicos atribuibles al incremento de la presión. La cefalea, considerada vulgarmente como un signo de la mayor presión arterial por lo común aparece sólo en casos de hipertensión grave. De manera característica, la "cefalea por hipertensión" aparece en la mañana y se localiza en la región occipital. Otros síntomas inespecíficos que pudieran vincularse con la mayor presión arterial incluyen mareos, palpitaciones, fatiga fácil e impotencia. Al aparecer las manifestaciones mencionadas por lo común se relacionan con alguna enfermedad cardiovascular hipertensiva o son manifestaciones de hipertensión secundaria. En el cuadro 241-5 se incluyen las características sobresalientes que el médico debe buscar de manera específica al interrogar al hipertenso.

MEDICIÓN DE LA PRESIÓN ARTERIAL. Las mediciones fiables de la presión arterial dependen de cuidar detalles de la técnica y de las circunstancias que privan en la evaluación. Normas recientes prohíben el uso de mercurio (en los esfigmomanómetros), por sus posibles efectos tóxicos; por esa razón, las mediciones en el consultorio se hacen con instrumentos aneroides. Sería interesante confirmar la exactitud de los aparatos automatizados. Antes de medir la presión el sujeto debe estar sentado y tranquilo durante 5 min en un sitio quieto y aislado con una temperatura ambiental cómoda. El centro del aparato (esfigmomanómetro) debe estar a nivel del corazón y la anchura del manguito inflable debe equivaler a

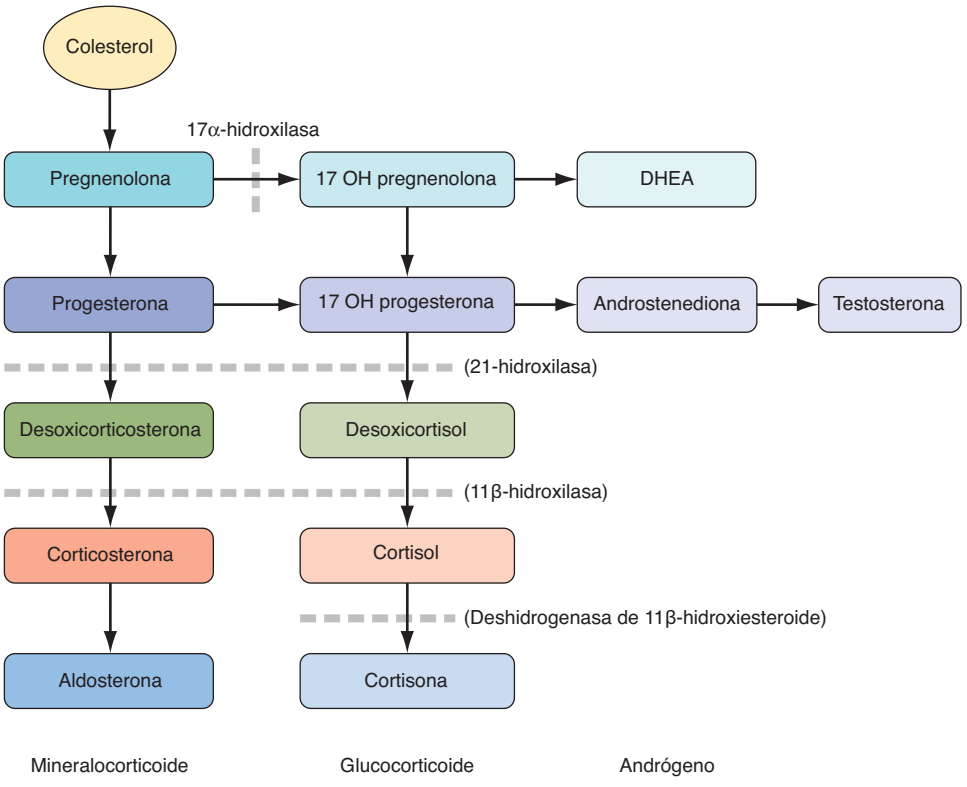

FIGURA 241-3. Defectos enzimáticos suprarrenales. DHEA, deshidroepiandrosterona.

40%, como mínimo, de la circunferencia del brazo; dicho manguito debe abarcar, como mínimo, 80% de la circunferencia de esa zona. Es importante cuidar en detalle la colocación del manguito y del estetoscopio y la velocidad con que se desinfla el primero (2 mmHg/s). La presión sistólica es el primero de dos ruidos de Korotkoff regulares de "golpeteo" (como mínimo) y la diastólica es el punto en que se percibe el último ruido regular de Korotkoff. En la práctica corriente el diagnóstico de hipertensión por lo regular se basa en mediciones hechas en el consultorio con la persona sentada.

Los monitores ambulatorios de que se dispone están totalmente automatizados, usan la técnica oscilométrica y de manera típica están programados para hacer lecturas cada 15 a 30 min. Sin embargo, la medición de la presión con tales dispositivos no se utiliza sistemáticamente en la práctica diaria, y por lo común se reserva para individuos en quienes se sospecha hipertensión "artificial" por deficiencias humanas. El llamado *Seventh Report of Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure* (JNC 7) ha recomendado también cuantificar en forma ambulatoria la resistencia al tratamiento, la hipotensión sintomática, la insuficiencia del sistema autónomo y la hipertensión episódica.

EXPLORACIÓN FÍSICA. El médico debe observar la complexión (hábito corporal) que incluya peso y talla. En la primera medición debe cuantificarse en ambos brazos la presión arterial, de preferencia en las posiciones de decúbito, sedente y de pie, en busca de hipotensión postural. Incluso si el pulso femoral es normal a la palpación habrá que medir una vez como mínimo la presión arterial en la extremidad pélvica en quienes se identifique hipertensión antes de los 30 años. También hay que registrar la frecuencia cardiaca. Los sujetos hipertensos tienen una mayor prevalencia de fibrilación auricular. En el cuello habrá que buscar agrandamiento de la glándula tiroides, por medio de palpación y también se harán evaluaciones en busca de hipotiroidismo e hipertiroidismo. El estudio de los vasos sanguíneos puede aportar datos de alguna enfermedad vascular oculta y debe incluir el examen del fondo de ojo, auscultación en busca de soplos en las arterias carótida y femoral, y palpación de los pulsos en arterias femoral y pedia. La retina es la única capa histológica en la que es posible observar directamente arterias y arteriolas. La hipertensión y la enfermedad ateroesclerótica, al agravar su intensidad, hacen que entre los cambios progresivos en el fondo de ojo estén intensificación del reflejo luminoso arteriolar, defectos en los cruces arteriovenosos, hemorragias y exudados, y en sujetos con hipertensión maligna, papiledema. La exploración del corazón puede indicar que hay un segundo ruido intenso por cierre de la válvula aórtica y cuarto ruido (galope S_4), atribuido a que la aurícula se contrae contra un ventrículo izquierdo poco flexible. La hipertrofia de ventrículo izquierdo se detecta por el impulso apical agrandado, sostenido y desplazado en sentido lateral. Un soplo abdominal, en particular aquel que se lateraliza y se extiende de la sístole a parte de la diástole, plantea la posibilidad de hipertensión renovascular. Es posible palpar en el abdomen los riñones de individuos con nefropatía poliquística. En la exploración física se valorarán también los signos de insuficiencia cardiaca congestiva y se hará un examen del sistema nervioso.

MÉTODOS DE LABORATORIO. En el cuadro 241-6 se listan los estudios recomendados de laboratorio en la evaluación inicial de los pacientes hipertensos. Si hay la indicación clínica de que a partir de que el enfermo consume un nuevo antihipertensivo lo repita anualmente o con mayor frecuencia, se repetirán las mediciones de la función renal, el nivel de electrólitos séricos, la glucemia con sujeto en ayuno y el nivel de lípidos. Estudios más amplios de laboratorio pueden ser apropiados en individuos con hipertensión al parecer farmacorresistente, o cuando la evaluación clínica sugiere una forma secundaria de hipertensión.

CUADRO 241-5 ANTECEDENTES IMPORTANTES DEL PACIENTE

- Duración de la hipertensión
- Tratamientos previos: reacciones y efectos adversos
- Antecedente familiar de hipertensión y enfermedades cardiovasculares
- Antecedentes alimentarios y psicosociales
- Otros factores de riesgo: cambio ponderal, dislipidemia, tabaquismo, diabetes, inactividad física
- Datos de hipertensión secundaria: antecedentes de nefropatía; cambios de aspecto; debilidad muscular; crisis de sudación, palpitaciones y temblores; sueño errático, ronquidos, somnolencia diurna, síntomas de hipertiroidismo o hipotiroidismo; empleo de agentes que pueden ser hipertensores
- Signos de daño en órgano "efector": antecedente de TIA, accidente vascular cerebral, amaurosis transitoria; angina, infarto del miocardio, insuficiencia cardiaca congestiva; función sexual
- Otros cuadros coexistentes

Nota: TIA, ataque isquémico transitorio (*transient ischemic attack*).

CUADRO 241-6 PRUEBAS BÁSICAS DE LABORATORIO PARA EVALUACIÓN INICIAL

Órgano o sistema	Estudios
Riñones	Análisis microscópico de orina, excreción de albúmina, BUN, creatinina o ambas en suero
Aparato endocrino	En suero, sodio, potasio, calcio ¿TSH?
Metabolismo	Glucemia con sujeto en ayunas, colesterol total, colesterol de las HDL y LDL (a menudo por computación), triglicéridos
Otro	Valor hematócrito, electrocardiograma

Nota: BUN, nitrógeno de la urea sanguínea (*blood urea nitrogen*); TSH, hormona estimulante de tiroides (*thyroid-stimulating hormone*); HDL, LDL, lipoproteínas de alta/baja densidad (*high/low-density lipoprotein*).

CUADRO 241-7 MODIFICACIONES EN EL MODO DE VIDA PARA COMBATIR LA HIPERTENSIÓN

Disminución ponderal	Alcanzar y conservar BMI <25 kg/m^2
Disminución de sodio en los alimentos	Menos de 6 g de cloruro de sodio al día
Adaptación de un plan alimentario de tipo DASH	Dieta abundante en frutas, verduras y consumo de productos lácteos con poca grasa con un menor contenido de grasas saturadas y totales
Moderación en el consumo de alcohol	Para personas que ingieren bebidas alcohólicas habrá que consumir dos raciones (copas) o menos al día en varones, y una ración o menos al día en mujeres
Actividad física	Actividad aeróbica regional como la marcha acelerada durante 30 min/día

Nota: BMI, índice de masa corporal (*body mass index*); DASH, *Dietary Approaches to Stop Hypertension.*

Rx HIPERTENSIÓN

MODIFICACIONES EN EL MODO DE VIDA. Las modificaciones en el modo de vida que mejoren la presión arterial tienen consecuencias para la prevención y el tratamiento de la hipertensión. Se recomiendan las modificaciones en el modo de vida que se orientan a la salud en personas con la fase prehipertensiva y como complemento de la farmacoterapia en individuos hipertensos. Dichas intervenciones deben ocuparse del riesgo global de enfermedades cardiovasculares. La trascendencia de las intervenciones en el modo de vida en la presión arterial es más intensa en sujetos con hipertensión, pero en estudios por lapsos breves se ha demostrado que la pérdida ponderal y la disminución del cloruro de sodio en alimentos evitan que surja la hipertensión. En individuos hipertensos, incluso si con las intervenciones anteriores no se logra una disminución suficiente de la presión arterial para no recurrir a fármacos, se puede disminuir el número de medicamentos o las dosis necesarias para el control de la presión. Las modificaciones alimentarias que disminuyen de manera eficaz la presión arterial son la pérdida ponderal, el menor consumo de sal de mesa, mayor consumo de potasio, moderación en el consumo de bebidas alcohólicas y un esquema global de dietas sanas **(cuadro 241-7)**.

La prevención y el tratamiento de la obesidad son importantes para aminorar la presión arterial y el peligro de enfermedades cardiovasculares. En investigaciones por lapsos breves, incluso la pérdida ponderal no significativa puede hacer que disminuya la presión arterial y aumente la sensibilidad a la insulina. Se han observado disminuciones promedio de 6.3/3.1 mmHg, con disminución en el peso medio de 9.2 kg. Las actividades físicas regulares facilitan la disminución ponderal y la presión arterial y aminoran el riesgo global de enfermedades cardiovasculares. La presión arterial puede disminuir con 30 min de actividad física moderadamente intensa como trotar (en forma acelerada) seis a siete días a la semana o por ejercicios más intensos y menos frecuentes.

Se observa variabilidad individual en la sensibilidad de la presión arterial al cloruro de sodio, que pudiera tener bases genéticas. La disminución de la presión arterial al limitar el consumo diario de cloruro de sodio a 4.4 a 7.4 g (75 a 125 meq), según los resultados de un metaanálisis, permite la disminución tensional de 3.7 a 4.9/0.9 a 2.9 mmHg en hipertensos y disminuciones menores en individuos normotensos. Las dietas con deficiencia de potasio, calcio y magnesio al parecer guardan relación con mayores presiones arteriales y una prevalencia más alta de hipertensión. La razón sodio/potasio en orina es un elemento de correlación más potente con la presión arterial, que los solos niveles de sodio o potasio. El complemento con potasio y calcio ha generado efectos antihipertensivos inconstantes y modestos, e independientemente de la presión arterial, el complemento con potasio quizá se vincule con disminución de la mortalidad por accidente vascular cerebral. El consumo de alcohol en individuos que consumen tres o cuatro "tragos" o copas de bebida al día (una copa corriente contiene en promedio 14 g de etanol), se acompaña de mayor presión arterial y el aplacamiento del consumo de alcohol se acompaña de disminución de la presión. No se han definido los mecanismos por los que el potasio, el calcio y el alcohol de la alimentación pudieran afectar la presión arterial.

El estudio DASH (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*) demostró convincentemente que el consumo de una dieta con abundancia de frutas, verduras y pocos productos lácteos, durante ocho semanas, disminuye la presión arterial en individuos cuya presión está en el límite alto de lo normal o tienen hipertensión mínima. Disminuir el consumo diario de cloruro de sodio a menos de 6 g (100 meq) aumentó el efecto de la dieta comentada en la presión arterial. Las frutas y las verduras son fuentes ricas de potasio, magnesio y fibra vegetal y los productos lácteos son fuente importante de calcio.

FARMACOTERAPIA. Se recomienda la administración de fármacos en sujetos cuya presión arterial sea de 140/90 mmHg o mayor. La magnitud del beneficio obtenido de los antihipertensivos depende del grado de disminución de la presión arterial. Bajar la presión sistólica 10 a 12 mmHg y la diastólica, 5 a 6 mmHg, permite disminuciones del riesgo relativo de accidente vascular cerebral, 35 a 40%, y en el caso de CHD, 12 a 16%, en término de cinco años de iniciar el tratamiento. El peligro de insuficiencia cardiaca disminuye más de la mitad. Se observa variación importante en las respuestas individuales a clases diferentes de antihipertensivos y la magnitud de la respuesta a cualquier fármaco sólo pudiera disminuir por la activación de mecanismos contrarreguladores que se oponen al efecto hipotensor del agente. Por tal razón, habrá que individualizar el agente antihipertensivo escogido y las combinaciones seleccionadas, y en ello se tomarán en consideración edad, intensidad de la hipertensión, otros factores de riesgo de enfermedad cardiovascular, cuadros coexistentes y aspectos prácticos vinculados con costo, efectos adversos y frecuencia de dosificación **(cuadro 241-8)**.

Diuréticos. Los tiazídicos en dosis pequeñas suelen utilizarse como agentes de primera línea, solos o combinados con otros antihipertensivos. Las tiazidas inhiben la bomba de sodio y cloruro en la porción distal del túbulo contorneado, y con ello incrementa la extracción de sodio. A largo plazo también pueden actuar como vasodilatadores. Las tiazidas son inocuas, eficaces y baratas y aminoran el número de problemas clínicos agudos; tienen un efecto hipotensor aditivo si se combinan con bloqueador beta, inhibidores de ACE o bloqueadores del receptor de angiotensina. A diferencia de ello, es menos eficaz añadir un diurético a un bloqueador de conductos de calcio. Las dosis usuales de hidroclorotiazida van de 6.25 a 50 mg/día. Ante la mayor incidencia de efectos metabólicos adversos (hipopotasiemia, resistencia a la insulina e hipercolesterolemia), por lo común no se recomiendan dosis mayores. La amilorida y el triamtereno, dos diuréticos que ahorran potasio, actúan al inhibir los conductos sódicos del epitelio en la zona distal de la nefrona. Tales agentes son antihipertensivos débiles, pero se pueden combinar con un tiazídico para evitar la hipopotasiemia. El objetivo farmacológico principal de la acción de los diuréticos con la actividad en asa de Henle es el cotransportador de Na^+-K^+-$2Cl^-$ en la rama gruesa ascendente del asa de Henle. Los diuréticos con acción en dicha asa por lo común se reservan para personas hipertensas con menor filtración glomerular [que se refleja en nivel de creatinina sérica >220 μmol/L (>2.5 mg/100 ml)], insuficiencia cardiaca congestiva o retención de sodio y aparición de edema, por otras causas, como la administración de un vasodilatador potente como el minoxidilo.

Bloqueadores del sistema renina-angiotensina. Los inhibidores de ACE disminuyen la producción de angiotensina II, aumentan los niveles de bradicinina y aminoran la actividad del sistema nervioso simpático. Con los bloqueadores del receptor de angiotensina II hay un bloqueo selectivo de los receptores AT_1 y el efecto de la angiotensina II en los receptores AT_2 no bloqueados puede intensificar el efecto hipotensor. Las dos clases de agentes son antihipertensivos eficaces que pueden utilizarse solos o combinados con diuréticos, antagonistas de calcio y agentes bloqueadores alfa. Entre los efectos adversos de los inhibidores de ACE y los bloqueadores del receptor de angiotensina están insuficiencia renal funcional por dilatación de la arteriola eferente renal en un riñón con una lesión estenótica en la arteria renal. Otras situaciones predisponentes a la insuficiencia mencionada inducida por los agentes en cuestión incluyen deshidratación, CHF y el empleo de antiinflamatorios no esteroideos. En aproximadamente 15% de los enfermos surge tos seca y el angioedema aparece en menos de 1% de individuos que reciben inhibidores de ACE. El angioedema surge con mayor frecuencia en personas de extracción asiática y más comúnmente en afroestadounidenses que en personas de raza blanca. La hiperpotasiemia por aldosteronismo es una reacción adversa ocasional de los inhibidores de ACE y los bloqueadores del receptor de angiotensina.

Antagonistas de aldosterona. La espironolactona es un antagonista no selectivo de aldosterona que puede utilizarse solo o combinado con un diurético tiazídico. Pudiera ser un agente particularmente eficaz en individuos con hipertensión esencial hiporreninémica; hipertensión resistente y aldosteronismo primario. En sujetos con CHF, las dosis pequeñas de espironolactona disminuyen la mortalidad y las hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca si se agregan a la terapia corriente a base de inhibidores de ACE, digoxina y diuréticos con acción en asa de Henle. La espironolactona se liga a la progesterona y a los receptores de andrógeno, razón por la cual sus reacciones adversas pueden incluir ginecomastia, impotencia y anormalidades menstruales. La eplerenona, agente nuevo, no causa tales reacciones y es un antagonista selectivo de aldosterona. En Estados Unidos en fecha reciente se aprobó su uso para tratar la hipertensión.

Bloqueadores beta. Los bloqueadores del receptor adrenérgico beta pueden disminuir la presión arterial al aminorar el gasto cardiaco, al lentificar la frecuencia cardiaca y disminuir la contractilidad del corazón. Otros mecanismos propuestos por los cuales los bloqueadores beta disminuyen la presión arterial incluyen su efecto en el sistema nervioso central e inhibición de la liberación de renina. Los bloqueadores beta son particularmente eficaces en personas hipertensas con taquicardia, porque su potencia hipotensora es intensificada por la administración conjunta de un diurético. En dosis menores algunos bloqueadores de esta categoría inhiben de manera selectiva los receptores cardiacos β_1 y tienen menor influencia en los receptores β_2 en las células de músculo de fibra lisa de bronquios y vasos; sin embargo, al parecer no existe diferencia alguna en las potencias antihipertensoras de bloqueadores beta cardioselectivos y no

CUADRO 241-8 EJEMPLOS DE FÁRMACOS INGERIBLES PARA TRATAR LA HIPERTENSIÓN

Clase	Ejemplos	Dosis diaria total usual[a] (frecuencia de dosificación/día)	Otras indicaciones	Contra-indicaciones/ precauciones
Diuréticos				
Tiazídicos	Hidroclorotiazida	6.25-50 mg (1-2)		Diabetes, dislipidemia, hiperuricemia, gota e hipopotasiemia
	Clortalidona	25-50 mg (1)		
Diuréticos con acción en asa de Henle	Furosemida	40-80 mg (2-3)	CHF, insuficiencia renal	Diabetes, dislipidemia, hiperuricemia, o hipopotasiemia
	Ácido etacrínico	50-100 mg (2-3)		
Antagonistas de aldosterona	Espironolactona	25-100 mg (1-2)	CHF; aldosteronismo primario	Insuficiencia renal, hiperpotasiemia
	Eplerenona	50-100 mg (1-2)		
Con retención de potasio	Amilorida	5-10 mg (1-2)		Insuficiencia renal, hiperpotasiemia
	Triamtereno	50-100 mg (1-2)		
Bloqueadores beta				Asma, COPD, bloqueo cardiaco de segundo o tercer grado, síndrome de seno enfermo
Cardioselectivos	Atenolol	25-100 mg (1)	Angina, CHF, estado ulterior a MI, taquicardia sinusal, taquiarritmias ventriculares	
	Metoprolol	25-100 mg (1-2)		
No selectivos	Propranolol	40-160 mg (2)		
	Propranolol LA	60-180 (1)		
Combinación de efectos alfa/beta	Labetalol	200-800 mg (2)	¿Estado ulterior a MI?, CHF	
	Carvedilol	12.5-50 mg (2)		
Agonistas alfa				
Selectivos	Prazosina	2-20 mg (2-3)	Prostatismo	
	Doxazosina	1-16 mg (1)		
	Terazosina	1-10 mg (1-2)		
No selectivos	Fenoxibenzamina	20-120 mg (2-3)	Feocromocitoma	
Simpaticolíticos				
Con acción central	Clonidina	0.1-0.6 mg (2)		
	Clonidina en parche	0.1-0.3 mg (1/semana)		
	Metildopa	250-1 000 mg (2)		
	Reserpina	0.05-0.25 mg (1)		
	Guanfacina	0.5-2 mg (1)		
Inhibidores de ACE	Captoprilo	25-200 mg (2)	Estado ulterior a MI, CHF o nefropatía	Insuficiencia renal, estenosis de ambas arterias renales, embarazo, hiperpotasiemia
	Lisinoprilo	10-40 mg (1)		
	Ramiprilo	2.5-20 mg (1-2)		
Antagonistas de angiotensina II	Losartán	25-100 mg (1-2)	CHF; nefropatía diabética, tos por inhibidores de ACE	Insuficiencia renal, estenosis de ambas arterias renales, embarazo, hiperpotasiemia
	Valsartán	80-320 mg (1)		
	Candesartán	2-32 mg (1-2)		
Antagonistas de calcio				Insuficiencia cardiaca, bloqueo cardiaco de segundo o tercer grado
Dihidropiridinas	Nifedipina (larga acción)	30-60 mg (1)	Angina	
Fármacos diferentes de dihidropiridinas	Verapamilo (larga acción)	120-360 mg (1-2)	Estado ulterior a MI, taquicardia supraventricular, angina	
	Diltiazem (larga acción)	180-420 mg (1)		
Vasodilatadores directos	Hidralazina	25-100 mg (2)		Enfermedad grave de arterias coronarias
	Minoxidilo	2.5-80 mg (1-2)		

[a] En el comienzo del tratamiento son preferibles dosis menores en ancianos y combinaciones selectas de antihipertensores.

Nota: CHF, insuficiencia cardiaca congestiva; COPD, neumopatía obstructiva crónica (*chronic obstructive pulmonary disease*); MI, infarto del miocardio (*myocardial infarction*); ACE, enzima convertidora de angiotensina.

selectivos. Algunos bloqueadores de esta categoría tienen actividad simpaticomimética intrínseca, pero no se sabe si ello constituye una ventaja o una desventaja global en la cardioterapia. Los bloqueadores beta sin actividad simpaticomimética intrínseca disminuyen la frecuencia de muerte repentina, mortalidad global e infarto recurrente del miocardio. En individuos con CHF se ha demostrado que los bloqueadores beta aminoran los peligros de hospitalización y mortalidad. El carvedilol y el labetalol bloquean ambos receptores beta y los receptores adrenérgicos alfa periféricos. No se ha dilucidado la ventaja posible de combinar los bloqueos adrenérgicos beta y alfa para combatir la hipertensión.

Bloqueadores adrenérgicos alfa. A nivel postsináptico los antagonistas selectivos de adrenorreceptores alfa disminuyen la presión arterial al aminorar la resistencia vascular periférica. Constituyen antihipertensivos eficaces, solos o combinados con otros agentes. Sin embargo, en investigaciones en hipertensos no se ha demostrado que el bloqueo alfa aminore las cifras de mortalidad y morbilidad cardiovasculares o que brinde la misma protección contra CHF, respecto a otras categorías de antihipertensivos. Los agentes mencionados también son eficaces para tratar síntomas de la zona baja de vías urinarias en varones con hipertrofia prostática. Los antagonistas de adrenorreceptores alfa no selectivos se ligan a receptores postsinápticos y presinápticos y se utilizan preferentemente para tratar a individuos con feocromocitoma.

Simpaticolíticos. Los agonistas α_2 simpáticos de acción central disminuyen la resistencia periférica al inhibir la corriente simpática de salida. Pueden ser particularmente útiles en sujetos con neuropatía autonómica que muestran grandes variaciones en la presión arterial por desnervación de barorreceptores. Entre sus inconvenientes están somnolencia, xerostomía e hipertensión de rebote al interrumpir su uso. Los simpaticolíticos periféricos aminoran la resistencia periférica y la constricción venosa al agotar la reserva de noradrenalina en las terminaciones nerviosas. Los antihipertensivos pueden ser eficaces, pero su utilidad es mermada por la hipotensión ortostática, la disfunción sexual e innumerables interacciones medicamentosas.

Bloqueadores de conductos de calcio. Los antagonistas de calcio disminuyen la resistencia vascular por medio del bloqueo de los L-conductos, lo que aminora el nivel de calcio intracelular y aplaca la vasoconstricción. Constituyen un grupo heterogéneo de agentes que incluyen fármacos en las tres clases siguientes: fenilalquilaminas (verapamilo), benzodiazepinas (diltiazem) y 1,4-dihidropiridinas (similares a nifedipina). Solos o combinados con otros agentes (inhibidores de ACE, bloqueadores beta, bloqueadores adrenérgicos α_1) los antagonistas de calcio aminoran eficazmente la presión arterial; sin embargo, no se sabe si la adición de un diurético a un bloqueador de calcio disminuye todavía más la presión arterial. Los efectos adversos como hiperemia facial, cefalea y edema con el empleo de dihidropiridina dependen de su potencia como dilatadores de arteriolas; el edema proviene de un incremento en los gradientes de presión transcapilar, y no de la retención neta de sodio y agua.

Vasodilatadores directos. Disminuyen la resistencia periférica y de manera concomitante activan mecanismos que protegen la presión arterial, en particular el sistema nervioso simpático, el sistema de renina-angiotensina-aldosterona y la retención de sodio. Por lo común, no se les considera agentes de primera línea, pero son más eficaces si se agregan a una combinación que incluya un diurético y un bloqueador beta. La hidralazina es un vasodilatador directo potente que posee acciones antioxidantes y de intensificación del óxido nítrico, y el minoxidilo es un fármaco particularmente potente, y se le usa más a menudo en individuos en insuficiencia renal que son refractarios a los demás fármacos. La hidralazina pudiera inducir un síndrome similar al lupus y los efectos adversos del minoxidilo incluyen hipertricosis y derrame pericárdico.

COMPARACIONES DE ANTIHIPERTENSORES. Con base en la acumulación de resultados de investigaciones clínicas, los datos de metaanálisis sobre la eficacia de clases diversas de antihipertensores, sugieren que poseen efectos hipotensores esencialmente equivalentes, las siguientes seis clases principales de ellos cuando se utilizan solos: diuréticos tiazídicos, bloqueadores beta, inhibidores de ACE, bloqueadores del receptor de angiotensina II, antagonistas de calcio y bloqueadores α_2. En promedio, las dosis corrientes de casi todos los antihipertensores disminuyen la presión arterial 8 a 10/4 a 7 mmHg; sin embargo, puede haber diferencias en la reactividad entre los subgrupos. Las personas más jóvenes pueden reaccionar mejor a los bloqueadores beta y los inhibidores de ACE, en tanto que aquellos que tienen más de 50 años quizá reaccionen mejor a diuréticos y antagonistas de calcio. Se observa una relación limitada entre el nivel de renina plasmática y la respuesta en la presión arterial. Los sujetos con hipertensión hiperreninémica pudieran reaccionar mejor a inhibidores de ACE y a bloqueadores del receptor de angiotensina II, que a otras clases de agentes, en tanto que los enfermos de hipertensión hiporreninémica reaccionan mejor a los diuréticos y a los antagonistas de calcio. Los afroestadounidenses hipertensos tienden a mostrar hiporreninemia y pueden necesitar dosis mayores de ACE y bloqueadores del receptor de angiotensina II que los individuos de raza blanca, para control tensional óptimo, aunque dicha diferencia queda anulada cuando se combinan los agentes mencionados con un diurético. Los bloqueadores beta al parecer también son menos eficaces que los diuréticos tiazídicos en la etnia afroestadounidense y otras.

En diversas investigaciones en seres humanos se ha evaluado la posibilidad de que las distintas clases de antihipertensores brinden efectos protectores en el árbol cardiovascular y los riñones, que no sean totalmente explicados por su capacidad hipotensora. Los inhibidores de ACE pudieran tener ventajas particulares más allá del control tensional, para disminuir los "puntos finales" del aparato cardiovascular y de riñones. Los inhibidores de ACE y los bloqueadores del receptor de angiotensina II disminuyen la proteinuria y retardan la progresión de la insuficiencia renal en nefrópatas diabéticos y no diabéticos. El efecto renoprotector de tales agentes en comparación con otros antihipertensores es menos obvio en rangos más bajos de presión arterial. En hipertensos y en normotensos los inhibidores de ACE mejoran los síntomas y el peligro de fallecimiento por CHF y también la morbilidad y la mortalidad en el individuo que ha sufrido un infarto del miocardio. Se han observado, asimismo, con el empleo de los bloqueadores del receptor de angiotensina II, beneficios similares en la morbilidad y la mortalidad cardiovasculares en sujetos con CHF. Los inhibidores de ACE brindan mayor protección coronaria que los bloqueadores de los canales del calcio, en tanto que estos últimos protegen más contra el accidente vascular cerebral que los inhibidores mencionados o los bloqueadores beta.

En muchas personas con hipertensión e insuficiencia cardiaca por disfunción sistólica, diastólica o de ambos tipos, se recomienda utilizar diuréticos, inhibidores de ACE o antagonistas del receptor de angiotensina II y los bloqueadores beta para mejorar la supervivencia. La presión arterial óptima que debe alcanzarse en individuos en insuficiencia cardiaca no se ha definido; sin embargo, un objetivo razonable sería la presión más baja que no conlleve signos de deficiencia de riego sanguíneo.

En un resumen reciente se compararon los resultados de 15 grandes investigaciones clínicas, sobre los efectos del tratamiento antihipertensor con diferentes clases de agentes, en la morbilidad y la mortalidad cardiovasculares. En 13 de los estudios en cuestión la incidencia de problemas cardiovasculares agudos fue similar entre los grupos de tratamiento, y en los dos estudios restantes la diferencia apenas si alcanzó significación importante. Es posible que las diferencias farmacodependientes en los resultados cardiovasculares sean mínimas en los estudios grandes mencionados, por factores como la deserción de pacientes, "cruzamiento" no planeado de individuos entre uno y otro grupos, e insuficiente potencia estadística para detectar diferencias de subgrupos. Sin embargo, se advierte que los más grandes efectos protectores en árbol cardiovascular y riñones de los antihipertensivos dependen del control adecuado de la hipertensión que ellos logran.

OBJETIVOS DE LA TERAPIA ANTIHIPERTENSORA EN LA PRESIÓN ARTERIAL. Con base en datos de investigaciones clínicas, la máxima protección contra la combinación de puntos finales cardiovasculares se logra con presiones menores de 135 a 140 mmHg en lo que toca a la sistólica y <80 a 85 mmHg en lo referente a la diastólica. Sin embargo, el tratamiento no ha aminorado el riesgo de enfermedades cardiovasculares que priva a nivel de personas no hipertensas. En diabéticos, personas con CHD, nefropatías crónicas o que tienen otros factores de riesgo de enfermedad cardiovascular adicionales, habría que plantear objetivos tensionales más intensivos para control de la presión arterial (como la presión arterial <130/80 mmHg medida en el consultorio o en una clínica). En diabéticos, el control eficaz de la presión arterial aminora el peligro de hechos cardiovasculares agudos y muerte, así como el peligro de enfermedad microvascular (nefropatía, retinopatía). La disminución de riesgos es mayor en diabéticos que en no diabéticos.

Para alcanzar los objetivos tensionales recomendados, la mayoría de hipertensos necesitarán recibir más de un fármaco. A menudo se necesitan tres medicamentos o más en los diabéticos y en los que tienen insuficiencia renal. En el caso de casi todos los agentes la disminución de la presión con dosis que son la mitad de las corrientes es solamente 20% menos, en promedio, que con las dosis corrientes. Las combinaciones adecuadas de agentes con las dosis menores pudieran tener efectos aditivos o casi aditivos en la presión arterial, con una menor incidencia de reacciones adversas.

A pesar de preocupaciones teóricas en cuanto a disminuir la corriente sanguínea en cerebro, coronarias y riñones con la administración intensiva de antihipertensores, en investigaciones en seres humanos no se han observado pruebas de un fenómeno de "curva J", es decir, con las disminuciones tensionales alcanzadas en la práctica clínica al parecer *no* existe un umbral inferior para que se agrave el riesgo cardiovascular. Incluso en personas con hipertensión sistólica aislada, la disminución ulterior de la diastólica no es lesiva. Sin embargo, es escasa la información en cuanto a la razón de riesgo/beneficio de los antihipertensores en sujetos mayores de 80 años, y en dicha población, quizá convenga disminuir poco a poco la presión hacia niveles menos agresivos de control buscados.

El término *hipertensión resistente* incluye a sujetos con presiones persistentes mayores de 140/90 mmHg a pesar de recibir tres o más antihipertensores que incluyen un diurético, en combinación razonable y en dosis completas. La hipertensión resistente o difícil de controlar es menos frecuente en personas >60 años que en individuos más jóvenes. La hipertensión resistente pudiera depender de "seudorresistencia" (en el consultorio, presiones altas y en el hogar presiones más bajas), falta de cumplimiento del tratamiento, causas identificables de hipertensión (incluidos obesidad y consumo excesivo de bebidas alcohólicas) y el uso de muy diversos fármacos que se adquieren con receta o sin ella (cuadro 241-3). En raras ocasiones, la seudohipertensión en ancianos pudiera depender de la incapacidad de medir con toda exactitud la presión arterial en arterias fuertemente escleróticas. El problema lo sugiere el hecho de que el pulso radial siga siendo palpable a pesar de la oclusión de la arteria humeral por el manguito (maniobra de Osler). La presión arterial real puede evaluarse por medición intraarterial directa. La evaluación de individuos con hipertensión resistente debe incluir la medición seriada de la presión en el hogar, para saber si las presiones medidas en el consultorio representan la presión usual. Hay que emprender una evaluación más extensa en busca de la forma secundaria de hipertensión, si no se identifica otra explicación de la resistencia hipertensora.

URGENCIAS HIPERTENSORAS. En Estados Unidos es probable que la disponibilidad amplia de antihipertensores haya disminuido el número de sujetos que acuden por primera vez al médico con "niveles de crisis tensional". Muchos de los enfermos que acuden por primera vez con hipertensión intensa la tienen desde mucho tiempo atrás (crónica), y en ausencia de daño agudo de órgano terminal, la disminución precipitada de la presión puede acompañarse de morbilidad notable y es mejor no hacerla de esa manera. El elemento clave para el tratamiento fructífero de la hipertensión grave es diferenciar una crisis, de una urgencia hipertensora. El grado de daño del órgano efector y no el nivel de la sola presión es el elemento que rige la rapidez con que debe disminuirse la presión arterial. Los **cuadros 241-9** y **241-10** incluyen diversas urgencias de tipo hipertensor y las terapias recomendadas.

La *hipertensión maligna* es un síndrome que incluye el incremento repentino de la presión arterial en un sujeto con hipertensión primaria o que depende del comienzo repentino del alza tensional en una persona que era normotensa. El nivel absoluto de la presión no tiene tanta importancia como la rapidez con que aumenta. En lo que toca al aspecto histopatológico, dicho síndrome se acompaña de vasculitis necrosante difusa, trombos arteriolares y depósito de fibrina en paredes de arteriolas. Se ha observado necrosis fibrinoide en las arteriolas de riñones, encéfalo, retina y otros órganos. En lo tocante a su aspecto clínico, el síndrome se identifica por la retinopatía progresiva (espasmo arteriolar, hemorragias, exudados y edema de la papila), deterioro de la función renal con proteinuria, anemia hemolítica microangiopática y encefalopatía. En los pacientes en cuestión, entre las preguntas de anamnesis deben estar aquellas relacionadas con el consumo de inhibidores de monoaminooxidasa y productos excitantes como la cocaína y las anfetaminas.

CUADRO 241-9 FÁRMACOS PARENTERALES PREFERIDOS EN URGENCIAS HIPERTENSORAS ESCOGIDAS

Encefalopatía hipertensora	Nitroprusiato, nicardipina, labetalol
Hipertensión maligna (cuando está indicada la administración IV)	Labetalol, nicardipina, nitroprusiato, enalaprilat
Accidente vascular cerebral	Nicardipina, labetalol, nitroprusiato
Infarto del miocardio/angina inestable	Nitroglicerina, nicardipina, labetalol, esmolol
Insuficiencia aguda del ventrículo izquierdo	Nitroglicerina, enalaprilat, diuréticos con acción en asa de Henle
Disección aórtica	Nitroprusiato, esmolol, labetalol
Crisis adrenérgica	Fentolamina, nitroprusiato
Hipertensión en posoperatorio	Nitroglicerina, nitroprusiato, labetalol, nicardipina
Preeclampsia/eclampsia del embarazo	Hidralazina, labetalol, nicardipina

Fuente: con autorización de DG Vidt, en S Oparil, MA Weber (eds): *Hypertension*, 2d ed. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2005.

CUADRO 241-10 DOSIS INTRAVENOSAS CORRIENTES DE ANTIHIPERTENSORES UTILIZADOS EN URGENCIAS POR HIPERTENSIÓN[a]

Antihipertensor	Dosis intravenosa
Nitroprusiato	Inicial: 0.3 (μg/kg)/min; usual: 2-4 (μg/kg)/min: máxima 10 (μg/kg)/min; durante 10 min
Nicardipina	Inicial 5 mg/h; ajustar en incrementos de 2.5 mg/h a intervalos de 5-15 min; dosis máxima, 15 mg/h
Labetalol	2 mg/min hasta llegar a 300 mg *o* 20 mg en un lapso de 2 min para seguir con 40-80 mg a intervalos de 10 min hasta un total de 300 mg
Enalaprilat	Dosis usual, 0.625-1.25 mg en un lapso de 5 min cada 6-8 h; dosis máxima, 5 mg/dosis
Esmolol	Inicial: 80-500 μg/kg en un lapso de 1 min para seguir con 50-300 (μg/kg)/min
Fentolamina	5-15 mg por vía endovenosa rápida
Nitroglicerina	Inicial: 5 μg/min para ajustar en incrementos de 5 μg/min a intervalos de 3-5 min; si no surge respuesta con 20 μg/recurrir a incrementos de 10-20 μg/min
Hidralazina	10-50 mg a intervalos de 30 min

[a]Se necesita la medición constante de la presión arterial. Se comenzará con la dosis menor. Las dosis e intervalos ulteriores de administración se ajustarán a la respuesta de la presión arterial y la duración del agente específico.

Es importante disminuir de manera rápida la presión arterial en sujetos con encefalopatía hipertensora, pero existen riesgos inherentes de las medidas francamente agresivas. En individuos hipertensos, los límites superior e inferior de la autorregulación de la corriente sanguínea cerebral cambian a niveles mayores de presión y la disminución rápida de la presión a niveles por debajo del límite inferior de autorregulación pudieran desencadenar isquemia o infartos cerebrales como consecuencia de disminución de la corriente encefálica. La corriente renal y coronaria también puede disminuir con tratamiento francamente intensivo e inmediato. El objetivo inicial de la terapia es disminuir la presión arterial media, a cifras que no excedan de 25% en término de minutos a 2 h, o que la presión quede en límites de 160/100 a 110 mmHg; ello puede lograrse con nitroprusiato por vía intravenosa (IV), vasodilatador de corta acción con un comienzo de acción rápido que permite el control de la presión arterial, minuto a minuto. El labetalol y la nicardipina parenterales también son agentes eficaces para tratar la encefalopatía por hipertensión.

En personas con hipertensión maligna sin encefalopatía ni otro problema catastrófico agudo, es preferible reducir la presión arterial en el curso de horas y no en minutos. El objetivo pudiera lograrse de manera eficaz en la fase inicial con la dosificación frecuente de agentes ingeribles de acción breve como captoprilo, clonidina o labetalol.

Los incrementos transitorios y agudos de la presión arterial que duran días o semanas suelen aparecer después de accidentes trombóticos o hemorrágicos. La autorregulación de la corriente cerebral disminuye en tejido encefálico isquémico y a veces se necesitan mayores presiones arteriales para conservar el flujo sanguíneo cerebral. No se han definido objetivos tensionales específicos en sujetos con problemas cardiovasculares agudos, pero será mejor evitar las disminuciones excesivas de la presión arterial. Con la mayor disponibilidad de mejores métodos para medir el flujo sanguíneo cerebral (tecnología de CT), están en marcha estudios para evaluar los efectos de diferentes clases de antihipertensores en la presión arterial y en el flujo cerebral después de un accidente vascular cerebral agudo. En la actualidad, en ausencia de otras complicaciones para el tratamiento inmediato (agudo), una directriz recomendada en individuos con infarto cerebral que no son candidatos para recibir trombolíticos es emprender el uso de antihipertensores sólo en aquellos con presión sistólica >220 mmHg o diastólica >130 mmHg. Si no se utilizan trombolíticos, la presión recomendada para alcanzar como objetivo es <185 mmHg para la sistólica y <110 mmHg para la diastólica. En sujetos con accidente hemorrágico, las directrices sugeridas para emprender el uso de antihipertensores son: sistólica >180 mmHg o diastólica >130 mmHg. No hay consenso respecto al tratamiento de la hipertensión después de hemorragia subaracnoidea. Conviene la disminución cauta de la presión arterial si la presión media es >130 milímetros de mercurio.

Además del feocromocitoma, una crisis adrenérgica por exceso de catecolaminas pudiera provenir de una sobredosis de cocaína o de anfetaminas, interrupción del uso de clonidina, lesiones agudas de la médula espinal y una interacción de compuestos que contienen tiramina con los inhibidores de la monoaminooxidasa. Los pacientes en tales casos pueden ser tratados con fentolamina o nitroprusiato.

El tratamiento de la hipertensión en sujetos con disección aórtica aguda se expone en el capítulo 242 y el de la hipertensión en el embarazo, en el capítulo 7.

LECTURAS ADICIONALES

Adrogue JH, Madias NE: Sodium and potassium in the pathogenesis of hypertension. N Engl J Med 356:1966, 2007

Allhat Collaborative Research Group: Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs. diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA 288:2981, 2002

Appel LJ et al: Dietary approaches to prevent and treat hypertension: A scientific statement from the American Heart Association. Hypertension 47:296, 2006

Bath PMW, Spriggs N: Control of blood pressure after stroke. Hypertension 48:203, 2006

Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration: Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood pressure-lowering drugs: Results of prospectively designed overviews of randomized trials. Lancet 355:1955, 2000

Casas JP et al: Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: Systematic review and meta-analysis. Lancet 366:2026, 2005

Chobanian AV et al: The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 Report. JAMA 289:2560, 2003

Haajar IM, Kotchen TA: Trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the United States, 1988–2000. JAMA 290:199, 2003

Law MR et al: Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: Analysis of 354 randomized trials. BMJ 326:1427, 2003

Liu W et al: Genome scan meta-analysis for hypertension. Am J Hypertens 17:1100, 2004

Mancia G: Role of outcome trials in providing information on antihypertensive treatment: Importance and limitations. Am J Hypertens 19:1, 2006

Moser M, Setano JF: Resistant or difficult-to-control hypertension. N Engl J Med 355:385, 2006

Pickering TG et al: Ambulatory blood-pressure monitoring. N Engl J Med 3554:2368, 2006

Staessen JA et al: Cardiovascular prevention and blood pressure reduction: A quantitative overview updated until 1 March 2003. J Hypertens 21:1055, 2003

Wu J et al: A summary of the effects of antihypertensive medications on measured blood pressure. Am J Hypertens 18:935, 2005

242 Enfermedades de la aorta

Mark A. Creager, Joseph Loscalzo

La aorta es el conducto a través del cual la sangre expulsada por el ventrículo izquierdo es distribuida al árbol arterial general. En los adultos mide aproximadamente 3 cm de diámetro en su origen, 2.5 cm en la porción descendente en el tórax y de 1.8 a 2 cm en el abdomen. La pared aórtica consiste en una íntima fina compuesta de endotelio, tejido conjuntivo subendotelial y una lámina elástica interna; una gruesa túnica media, compuesta de células musculares lisas y una matriz extracelular, y una adventicia, compuesta fundamentalmente por tejido conjuntivo que encierra los vasos vasculares y los nervios vasculares. Además de su función de conducto y de sus propiedades viscoelásticas y de distensibilidad, también actúa a manera de amortiguador. La aorta se distiende durante la sístole para albergar parte del volumen sistólico, y retrocede en la diástole, con lo que la sangre sigue fluyendo hacia la periferia. A consecuencia de su continua exposición a una elevada presión pulsátil y a la fricción, la aorta es especialmente proclive a las lesiones y enfermedades relacionadas con traumatismos mecánicos **(cuadro 242-1)**. La aorta es también más propensa a romperse que cualquier otro vaso, especialmente en caso de dilatación aneurismática, debido a que la tensión de su pared, según la ley de Laplace (es decir, la tensión es proporcional al producto de la presión y el radio), estaría incrementada.

ANEURISMA AÓRTICO

El *aneurisma* es la dilatación patológica de un segmento de un vaso sanguíneo. El *aneurisma verdadero* afecta a las tres capas del vaso y se distingue del *seudoaneurisma* en que en este último están alteradas las capas íntimas y media y la dilatación está rodeada sólo por la adventicia, y a veces por un coágulo perivascular. Los aneurismas también se pueden clasificar por su aspecto macroscópico. Los *aneurismas fusiformes* afectan a toda la circunferencia del segmento vascular, originando una lesión dilatada difusa. Por el contrario, los *aneurismas sacciformes* sólo afectan a una porción de la circunferencia, y son una evaginación de la pared vascular. Los aneurismas aórticos se clasifican también según su localización en abdominales y torácicos. Los aneurismas de la aorta torácica descendente se suelen prolongar en aneurismas infradiafragmáticos y se denominan *aneurismas aórticos toracoabdominales.*

CUADRO 242-1 ENFERMEDADES DE LA AORTA: CAUSAS Y FACTORES COEXISTENTES

- Aneurisma aórtico
  - Degenerativo/ateroesclerótico
    - Envejecimiento
    - Tabaquismo
    - Pertenecer al sexo masculino
    - Antecedente familiar
  - Necrosis quística de la capa media
    - Síndrome de Marfan
    - Síndrome de Ehlers-Danlos, tipo IV
    - Origen familiar
    - Válvula aórtica bicúspide
  - Disección crónica de la aorta
  - Causas infecciosas (véase más adelante)
  - Traumatismo
- Síndromes aórticos agudos (disección, hematoma intramural agudo, úlcera ateroesclerótica penetrante)
  - Ateroesclerosis
  - Necrosis quística de la capa media (véase antes)
  - Hipertensión
  - Vasculitis (véase más adelante)
  - Embarazo
  - Traumatismo
- Oclusión aórtica
  - Ateroesclerosis
  - Tromboembolia
- Aortitis
  - Vasculitis
    - Arteritis de Takayasu
    - Arteritis de células gigantes
  - Enfermedades reumáticas
    - Espondiloartropatías con positividad de HLA-B27
    - Síndrome de Behçet
    - Síndrome de Cogan
  - Fibrosis retroperitoneal idiopática
  - Infecciosas
    - Sífilis
    - Tuberculosis
  - Micóticas (causadas por *Salmonella,* estafilococos, estreptococos u hongos)

ETIOLOGÍA

Los aneurismas de aorta son consecuencia de cuadros que degradan la síntesis u originan anormalidades de los componentes estructurales de la pared de la aorta, como son la elastina y el colágeno. Las causas de los aneurismas podrían dividirse en forma general en: enfermedades degenerativas, trastornos hereditarios o del desarrollo, infecciones, vasculitis y traumatismos (cuadro 242-1). La inflamación, la proteólisis y el estrés parietal-mecánico contribuyen a los procesos degenerativos que caracterizan a muchos de los aneurismas de la aorta abdominal y de la aorta torácica descendente. Ellos son mediados por linfocitos B y T, macrófagos, citocinas inflamatorias y metaloproteinasas de matriz que degradan elastina y colágeno y alteran la potencia tensil y la capacidad de la aorta para "soportar" la distensión pulsátil. El cuadro histopatológico que surge denota la destrucción de la elastina y del colágeno, disminución del músculo de fibra lisa en la aorta, "penetración" de vasos de neoformación e inflamación. Entre los factores que acompañan a los aneurismas degenerativos están envejecimiento, tabaquismo, hipercolesterolemia, ser varón y antecedente familiar de aneurismas de aorta.

La patología más común relacionada con aneurismas aórticos degenerativos es la *ateroesclerosis*. Muchos pacientes con aneurismas aórticos padecen factores de riesgo coexistentes de ateroesclerosis (cap. 235), sí como ateroesclerosis en otros vasos sanguíneos.

El término *necrosis quística de la media* se emplea para describir la degeneración del colágeno y las fibras elásticas de la túnica media de la aorta, así como la pérdida de células de la media, que son reemplazadas por múltiples grietas de material mucoide. Es característico que la necrosis quística de la media afecte a la aorta proximal, provocando debilidad y dilatación circunferencial, e induzca el desarrollo de aneurismas fusiformes que afectan a la aorta ascendente y a los senos de Valsalva. El trastorno prevalece especialmente en sujetos con síndrome de Marfan, o Ehlers-Danlos de tipo IV (cap. 357), hipertensión, válvula aórtica bicúspide congénita y síndromes familiares de aneurisma de aorta torácica. En ocasiones se manifiesta por un cuadro aislado en individuos sin otro trastorno manifiesto.

En 20% de los pacientes hay "agrupamiento" familiar de aneurismas aórticos, lo cual sugiere que la enfermedad tiene un origen hereditario. Se ha dicho que en algunos casos de los síndromes de Marfan y de Ehlers-Danlos tipo IV intervienen mutaciones de genes que codifican la fibrilina 1 y el procolágeno de tipo III, respectivamente. El análisis de ligamiento ha identificado loci en los cromosomas 5q13-14, 11q23.3-q24 y 3p24-25 en algunas familias, aunque no se han descrito los alelos específicos.

Entre las causas infecciosas de los aneurismas aórticos están sífilis, tuberculosis y otras infecciones bacterianas. La *sífilis* (cap. 162) es una causa relativamente infrecuente de aneurisma aórtico. La periaortitis y la mesoaortitis sifilíticas dañan las fibras elásticas, con lo que la pared aórtica aumenta de espesor y se debilita. Aproximadamente 90% de los aneurismas sifilíticos están localizados en la aorta ascendente y en el cayado. Los *aneurismas tuberculosos* (cap. 158) suelen afectar a la aorta torácica y son consecuencia de la extensión directa de la infección a partir de los ganglios linfáticos hiliares o los abscesos vecinos, o bien por siembra bacteriana. La destrucción granulomatosa de la capa media provoca que la pared aórtica pierda elasticidad. Un *aneurisma micótico* es una lesión poco frecuente que se produce a consecuencia de las infecciones estafilocócicas, estreptocócicas o salmonelósicas de la aorta, habitualmente sobre una placa ateroesclerótica. Estos aneurismas suelen ser sacciformes. Los hemocultivos suelen ser positivos y revelan el agente causal.

Las vasculitis que se relacionan con aneurismas aórticos son la arteritis de Takayasu y la arteritis de células gigantes, que pueden provocar aneurismas del cayado aórtico y de la aorta torácica descendente. Las espondiloartropatías, como la espondilitis anquilosante, artritis reumatoide, artritis psoriásica, policondritis recidivante y síndrome de Reiter, se asocian a dilatación de la aorta ascendente. El síndrome de Behçet (cap. 320) causa aneurismas torácicos y abdominales. Los *aneurismas traumáticos* pueden desarrollarse como consecuencia de traumatismo torácico penetrante o no penetrante, y a menudo afectan a la aorta descendente, por debajo de la inserción del ligamento ar-

terioso. La disección crónica de la aorta se acompaña de debilitamiento de la pared de dicho vaso, que culmina a veces en la aparición de la dilatación aneurismática.

ANEURISMAS DE LA AORTA TORÁCICA

Las manifestaciones clínicas y la evolución espontánea de los aneurismas de la aorta torácica dependen de su localización. La necrosis quística de la media es la causa más frecuente de aneurisma de la aorta ascendente, mientras que la ateroesclerosis lo es de los aneurismas del cayado y de la aorta torácica descendente. El promedio de crecimiento de los aneurismas torácicos oscila entre 0.1 y 0.2 cm por año. Los aneurismas de la aorta torácica que surgen en el síndrome de Marfan o la disección aórtica pueden expandirse con enorme rapidez. El peligro de rotura guarda relación con el tamaño del aneurisma y la presencia de síntomas y varía, en promedio, 2 a 3% al año en el caso de los aneurismas de la aorta torácica menores de 4.0 cm de diámetro, hasta 7% al año para los que tienen más de 6 cm de diámetro. Una gran parte de los aneurismas de la aorta torácica son asintomáticos. Sin embargo, la compresión o erosión de los tejidos adyacentes puede provocar síntomas como dolor torácico, disnea, tos, disfonía o disfagia. La dilatación aneurismática de la aorta ascendente puede provocar insuficiencia cardiaca congestiva por insuficiencia aórtica y la compresión de la vena cava superior, congestión de la cabeza, cuello y brazos.

La radiografía de tórax puede ser la primera prueba en sugerir el diagnóstico de aneurisma de aorta torácica (fig. 242-1). Los hallazgos comprenden ensanchamiento mediastínico y desplazamiento o compresión de la tráquea o bronquio principal izquierdo. Para valorar la aorta ascendente proximal y la aorta torácica descendente se puede emplear la ecocardiografía bidimensional, y en especial la ecocardiografía transesofágica. Métodos sensibles y específicos para evaluar los aneurismas de la aorta torácica y el ataque de sus ramas (fig. 242-2) son la tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) con medio de contraste, la resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI) y la aortografía cruenta corriente. En individuos asintomáticos con aneurismas demasiado pequeños como para justificar una intervención quirúrgica, habrá que realizar métodos incruentos que incluyan CT con medio de contraste o MRI, cuando menos cada seis a 12 meses, para vigilar la expansión.

FIGURA 242-2. Aortografía que muestra un gran aneurisma fusiforme de la aorta torácica descendente.

℞ ANEURISMAS DE LA AORTA TORÁCICA

Los pacientes con aneurismas de aorta torácica, y especialmente aquéllos con síndrome de Marfan e indicios de dilatación de la raíz aórtica, deben recibir tratamiento bloqueador beta a largo plazo. Se debe administrar tratamiento médico adicional, según sea necesario, con el fin de controlar la hipertensión. En pacientes con aneurismas sintomáticos de aorta torácica y en aquéllos en los que el diámetro de la aorta supere 5.5 o 6 cm o se haya incrementado en >1 cm por año se debe considerar el tratamiento quirúrgico con implante de un injerto. En los casos con síndrome de Marfan se debe considerar la intervención quirúrgica en los aneurismas de la aorta torácica de más de 5 centímetros.

FIGURA 242-1. Radiografía de tórax de un paciente con aneurisma de la aorta torácica.

ANEURISMAS DE LA AORTA ABDOMINAL

Los aneurismas de la aorta abdominal son más frecuentes en varones y su incidencia aumenta con la edad. Puede haber aneurismas de la aorta abdominal ≥4.0 cm en 1 a 2% de los varones de más de 50 años. Al menos 90% de los aneurismas de aorta abdominal mayores de 4.0 cm presentan ateroesclerosis, y la mayoría de ellos están situados por debajo de las arterias renales. El pronóstico depende del tamaño del aneurisma y de la gravedad de las enfermedades asociadas en las arterias coronarias y cerebrales. El riesgo de rotura aumenta con el tamaño del aneurisma. El riesgo de rotura de los aneurismas con un diámetro inferior a 5 cm es de 1 a 2% a los cinco años, mientras que el de aquéllos con un diámetro mayor de 5 cm alcanza 20 a 40%. La formación de un trombo mural en el interior del aneurisma predispone a embolia periférica.

Por lo general, un aneurisma abdominal no produce síntomas y suele detectarse durante una exploración de rutina como una masa palpable, pulsátil y no dolorosa, o constituye un hallazgo radiológico o ecográfico casual en un estudio realizado por otras razones. Sin embargo, a medida que los aneurismas de la aorta abdominal se expanden, pueden volverse dolorosos. Algunos pacientes pueden percibir fuertes pulsaciones en el abdomen, y otros dolor torácico, lumbar o en el escroto. El dolor por aneurisma anuncia su rotura, y es una urgencia médica. Lo más frecuente es que la rotura se produzca sin previo aviso y siempre amenaza la vida. Raras veces la presencia de escapes pueden ocasionar dolor intenso espontáneo y a la palpación. En la rotura, que requiere una intervención quirúrgica urgente, se producen dolor agudo e hipotensión.

La radiografía abdominal puede mostrar el borde calcificado del aneurisma. Sin embargo, aproximadamente 25% de los aneurismas no están calcificados y no pueden verse en la radiografía simple. La ecografía de abdomen puede delimitar las dimensiones transversales y longitudinales del aneurisma de la aorta abdominal, así como revelar trombosis mural. La ecografía de abdomen es útil para la medición seriada del tamaño del aneurisma y puede emplearse para examinar a enfermos con riesgo de aneurisma aórtico, como son los que tienen hermanos afectados, ateroesclerosis periférica o aneurismas de las arterias periféricas. En un estudio grande, el

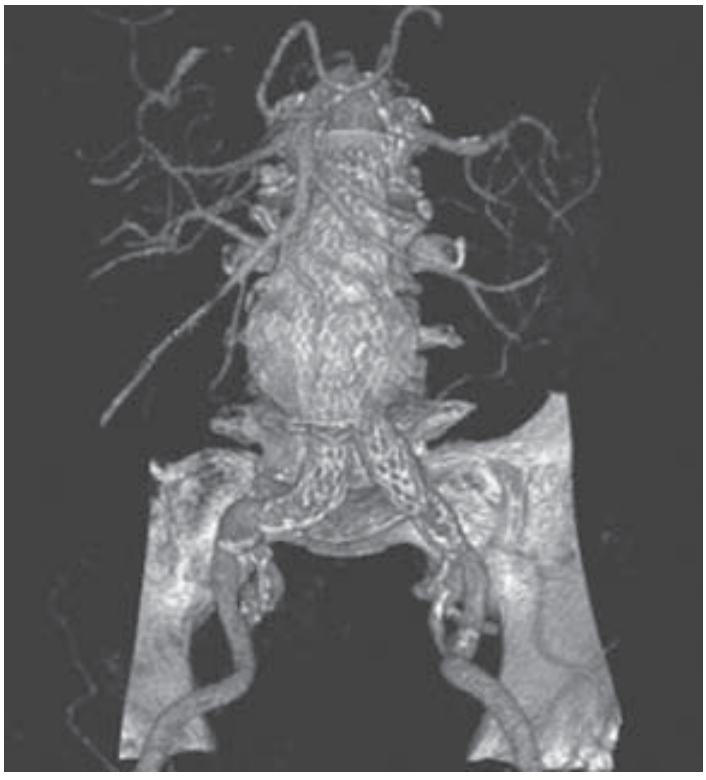

FIGURA 242-3. Angiografía con tomografía computadorizada que muestra un aneurisma fusiforme de la aorta abdominal que ha sido corregido por medio de una endoprótesis bifurcada.

examen ecográfico en varones de 65 a 74 años de edad se correlacionó con reducción de 42% en el riesgo de muerte por aneurisma. La CT con medio de contraste y la MRI son métodos precisos incruentos para identificar el sitio y el tamaño de los aneurismas de aorta abdominal y planear una reparación endovascular o quirúrgica abierta (fig. 242-3). Para examinar a los pacientes con aneurisma elegibles para cirugía casi siempre se emplea la aortografía con medio de contraste, procedimiento que conlleva un pequeño riesgo de complicaciones del tipo de hemorragia, reacciones alérgicas y ateroembolias. Como la presencia de coágulos murales puede reducir el tamaño de la luz, en la aortografía se puede infravalorar el diámetro del aneurisma.

ANEURISMAS DE LA AORTA ABDOMINAL

La resección quirúrgica y sustitución por un injerto está indicada ante un aneurisma de aorta abdominal de cualquier tamaño que se expanda con rapidez o produzca síntomas. En los aneurismas asintomáticos se recomienda la cirugía si el diámetro supera 5.5 cm. En ensayos clínicos con asignación al azar realizados con pacientes con aneurismas de aorta abdominal de menos de 5.5 cm no hubo diferencia en la mortalidad a largo plazo (cinco a ocho años) entre los pacientes a los que se les realizó un seguimiento ecográfico y los sometidos a reparación quirúrgica programada del aneurisma. Por lo tanto, en los aneurismas pequeños (<5 cm), una alternativa a la cirugía inmediata es el seguimiento periódico incruento. Para pacientes escogidos se cuenta con la colocación percutánea de endoprótesis endovasculares en injerto (fig. 242-3) para tratar aneurismas infrarrenales de la aorta abdominal, y conllevan un número menor de complicaciones a corto plazo pero una mortalidad similar a largo plazo a la de la reconstrucción quirúrgica abierta.

En los pacientes elegibles para cirugía es esencial realizar una cuidadosa valoración cardiaca y médica general (seguida del tratamiento correcto de la afección asociada). La enfermedad coronaria, insuficiencia cardiaca, enfermedad pulmonar, diabetes y edad avanzada aumentan el riesgo quirúrgico. Los bloqueadores adrenérgicos beta disminuyen la morbilidad y la mortalidad cardiovasculares perioperatorias. Con la evaluación cardiaca preoperatoria hecha de manera cuidadosa y la atención posoperatoria, la cifra de mortalidad quirúrgica es de 1 a 2%. Después de rotura aguda, la cifra de mortalidad de una operación de urgencia es de 45 a 50%. Una de las técnicas más recientes es la reparación endovascular con colocación de endoprótesis, pero hoy día se acompaña de un índice de mortalidad de aproximadamente 40 por ciento.

SÍNDROMES AÓRTICOS AGUDOS

Los cuatro síndromes aórticos agudos más importantes son rotura de la aorta (ya descrito), disección de ese gran vaso, hematoma intramural y úlcera ateroesclerótica penetrante. La disección aórtica se debe al desgarro circunferencial o, con menor frecuencia, transversal de la íntima, habitualmente en la pared lateral derecha de la aorta ascendente, donde es mayor la fricción hidráulica. Otra localización frecuente es la aorta torácica descendente, justo por debajo del ligamento arterioso. El fenómeno inicial es un desgarro primario de la íntima con disección secundaria de la media o una hemorragia de la media que diseca la íntima y la rompe. El flujo aórtico pulsátil diseca a lo largo de las láminas elásticas de la aorta y crea una falsa luz. La disección suele propagarse distalmente hacia la aorta descendente y sus ramas principales, pero también puede hacerlo en sentido proximal. La propagación distal puede ser limitada o frenada por la placa ateroesclerótica. En algunos casos surge una separación distal de la íntima como fenómeno secundario, con lo cual hay una reentrada de sangre desde el interior falso al verdadero.

Se conocen, como mínimo, dos variantes patológicas y radiológicas importantes de la disección aórtica: hematoma intramural sin colgajo de íntima, y úlcera ateroesclerótica penetrante. Según expertos, el hematoma intramural agudo es consecuencia de la rotura de los vasos vasculares, con penetración de sangre en la pared de la aorta. Muchos de estos cuadros se manifiestan en la aorta torácica descendente. Los hematomas intramurales agudos a veces evolucionan hasta la disección y la rotura. Las úlceras ateroescleróticas penetrantes son causadas por erosión de una placa, que abarca la capa media de la aorta; suelen ser localizadas, y no se acompañan de propagación extensa. Se localizan fundamentalmente en las porciones media y distal de la aorta torácica descendente y se acompañan de ateroesclerosis diseminada. La úlcera puede erosionar más allá del borde de la íntima, causar un hematoma de la media y progresar hasta la formación de un falso aneurisma o la rotura de la aorta.

Se han creado algunos esquemas de clasificación de las disecciones de la aorta torácica. DeBakey *et al* clasificaron las disecciones como: tipo I, en el que el desgarro de la íntima se localiza en la aorta ascendente pero también afecta a la aorta descendente; tipo II, en el que la disección se limita a la aorta ascendente, y tipo III, en el que el desgarro de la íntima se localiza en la zona descendente con una propagación distal de la disección (fig. 242-4). Según otra clasificación (Stanford), el tipo A se caracteriza por una disección que afecta a la aorta ascendente (disección proximal), mientras que el tipo B se limita a la aorta descendente (disección distal). Desde el ángulo de la terapia, son más prácticos y útiles las clasificaciones de las disecciones aórticas y los hematomas intramurales en tipo A o B porque los tipos I y II de DeBakey se tratan en forma similar.

Los factores que predisponen a la disección aórtica son la hipertensión arterial, que coexiste en 70% de los pacientes, y la necrosis quística de la media. La disección aórtica es la causa principal de morbilidad y mortalidad en los pacientes con síndrome de Marfan (cap. 357), y puede afectar de manera similar a los pacientes con síndrome de Ehlers-Danlos. La incidencia también aumenta en individuos con aortitis inflamatoria (p. ej., la arteritis de Takayasu o la de células gigantes); anomalías congénitas de la válvula aórtica (como válvula bicúspide), coartación de la aorta y antecedente de traumatismo de dicho gran vaso. Además, aumenta el peligro de disección en mujeres por lo demás normales, en el tercer trimestre del embarazo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La máxima incidencia se produce en el sexto y séptimo decenios de la vida. El padecimiento es más frecuente en varones, en proporción de 2:1 respecto a las mujeres. Las presentaciones de la disección aórtica y sus variantes son las consecuencias del desgarro de la íntima, el hematoma que diseca, oclusión de las arterias afectadas y compresión de los tejidos vecinos. La disección aórtica aguda se presenta con dolor de instauración brusca (cap. 13), que a menudo se describe como muy intenso y desgarrador, asociado a diaforesis. El dolor puede localizarse en la cara anterior o posterior del tórax, con frecuencia en la región interescapular, y habitualmente se desplaza con la propagación de la disección. Otros síntomas son síncope, disnea y debilidad. Los hallazgos al explorar pueden comprender hipertensión o hipotensión, desaparición del pulso, insuficiencia aórtica, edema pulmonar y signos neurológicos de

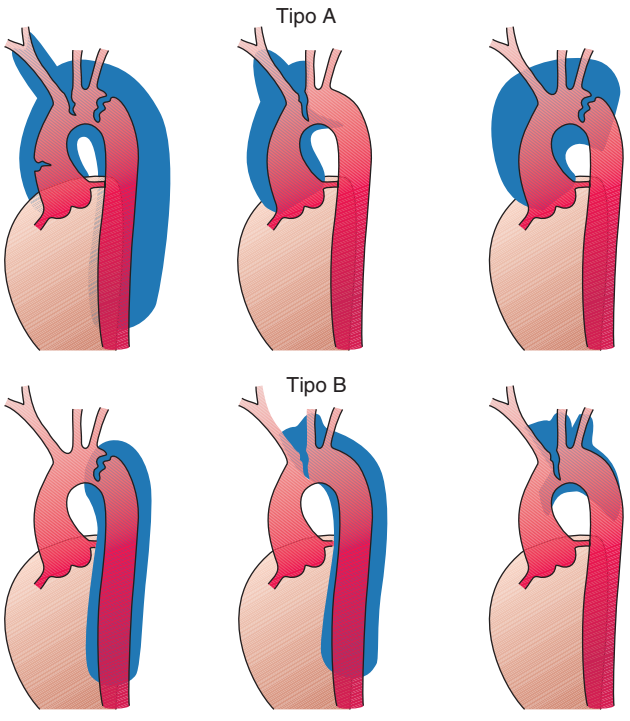

FIGURA 242-4. Clasificación de las disecciones aórticas. Clasificación de Stanford: los *esquemas superiores* muestran las disecciones de tipo A que afectan a la aorta ascendente, con independencia del lugar del desgarro y de la extensión distal; las disecciones de tipo B (*abajo*) afectan al cayado, a la aorta descendente, o ambos, pero no a la porción ascendente. Clasificación de DeBakey: la disección de tipo I afecta a la aorta ascendente y descendente (*arriba a la izquierda*); la de tipo II se limita a la porción ascendente o el cayado, sin afección de la descendente (*arriba en el centro y a la derecha*); la de tipo III sólo afecta a la porción descendente (*abajo a la izquierda*). *[Tomado de DC Miller, en RM Doroghazi, EE Slater (eds): Aortic Dissection. New York, McGraw-Hill, 1983, reproducción autorizada.]*

obstrucción de la arteria carótida (hemiplejía, hemianestesia) o de isquemia medular (paraplejía). Se han observado también isquemia intestinal, hematuria e isquemia miocárdica. Estas manifestaciones clínicas reflejan las complicaciones que se producen cuando la disección obstruye las arterias importantes. Además, las manifestaciones clínicas pueden ser consecuencia de compresión de estructuras adyacentes (como los ganglios cervicales superiores, vena cava superior, bronquios y esófago) por el aneurisma disecante expansivo y comprenden el síndrome de Horner, síndrome de la vena cava superior, disfonía, disfagia y afección de las vías respiratorias. En la lesión del tipo A con disección retrógrada pueden aparecer hemopericardio y taponamiento cardiaco. La insuficiencia aórtica aguda es una complicación importante y frecuente (más de 50%) de la disección proximal. Es el resultado de un desgarro circunferencial que ensancha la raíz aórtica o de una rotura del anillo por un hematoma disecante que desgarra una o varias hojuelas o las desplaza por debajo de la línea de cierre. Entre los signos de insuficiencia aórtica figuran los pulsos saltones, aumento de la presión diferencial, un soplo diastólico que con frecuencia se irradia al borde esternal derecho y signos de insuficiencia cardiaca congestiva. La manifestación clínica depende de la gravedad de la insuficiencia.

En las disecciones que afectan a la aorta ascendente, la radiografía de tórax suele mostrar un ensanchamiento del mediastino superior. También puede haber derrame pleural (generalmente izquierdo). El derrame por lo regular es serosanguinolento y no indica rotura a menos que se acompañe de hipotensión y descenso del hematócrito. En las disecciones de la aorta torácica descendente en la radiografía de tórax también suele observarse ensanchamiento mediastínico. Además, la aorta descendente puede aparecer más amplia que la porción ascendente. Un electrocardiograma que no muestre datos de isquemia ayuda a distinguir la disección aórtica de un infarto de miocardio. Rara vez la disección afecta al orificio coronario derecho o izquierdo y causa un infarto agudo de miocardio.

El diagnóstico de disección aórtica puede establecerse por aortografía o mediante técnicas incruentas como la ecocardiografía, la CT o la MRI. La aortografía se usa con menor frecuencia, dada la precisión de las técnicas incruentas mencionadas. La ecocardiografía transtorácica se puede aplicar de manera sencilla y rápida, y tiene una sensibilidad global de 60 a 85% para disección aórtica. La sensibilidad en el diagnóstico de las disecciones proximales de la aorta ascendente supera 80%; sin embargo, no resulta tan útil en la disección del cayado y de la aorta torácica descendente. La ecocardiografía transesofágica exige una mayor pericia y colaboración del enfermo, pero es muy precisa en las disecciones de la aorta torácica ascendente y descendente, no así del cayado, con una sensibilidad de 98% y especificidad de 90%, aproximadamente. Además, la ecografía proporciona información importante sobre la presencia y gravedad de una insuficiencia aórtica o un derrame pericárdico. La CT y la MRI tienen una gran exactitud en el diagnóstico del colgajo de la íntima y extensión de la disección; ambas tienen una sensibilidad y una especificidad superiores a 90%. Son útiles para detectar la hemorragia intramural y úlceras penetrantes. La MRI también puede detectar el flujo sanguíneo, que ayuda a caracterizar la disección como anterógrada o retrógrada. La utilidad relativa de la ecocardiografía transesofágica, la CT y la resonancia magnética depende de la disponibilidad y la experiencia de las instituciones individuales, así como de la estabilidad hemodinámica del enfermo; la CT y la MRI son, lógicamente, menos adecuadas en enfermos inestables.

Rx DISECCIÓN AÓRTICA

El tratamiento médico debe iniciarse tan pronto como se considere el diagnóstico. El paciente debe ser ingresado en una unidad de cuidados intensivos para monitoreo hemodinámico. Si no existe hipotensión, el tratamiento debe encaminarse a reducir la contractilidad cardiaca y la presión arterial, para así disminuir la fuerza de desgarramiento. Si no existe contraindicación en la disección aguda debe administrarse un bloqueador adrenérgico beta por vía parenteral, ya sea propranolol, metoprolol o esmolol, de acción corta, hasta alcanzar una frecuencia cardiaca de unos 60 latidos por minuto (lpm). Esto debe acompañarse de una infusión de nitroprusiato sódico para disminuir la presión sistólica a 120 mmHg o menos. También se ha utilizado el labetalol (cap. 242), un fármaco con acciones bloqueadoras adrenérgicas alfa y beta, como fármaco por vía parenteral para el tratamiento agudo de la disección.

Los antagonistas del calcio, verapamilo y diltiazem, se pueden emplear por vía intravenosa si no es posible utilizar el nitroprusiato o bloqueador adrenérgico beta. También se puede considerar la adición de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (*angiotensin-converting enzyme*, ACE), como enalaprilato, al bloqueador adrenérgico beta. El uso aislado de vasodilatadores directos, como diazóxido e hidralazina, está contraindicado puesto que estos fármacos pueden aumentar el desgarro hidráulico y extender la disección.

La corrección quirúrgica hecha como técnica de emergencia o urgencia es el tratamiento preferido en el caso de las disecciones agudas de la aorta ascendente y los hematomas intramurales (tipo A) y en el caso de las disecciones de tipo B complicadas, incluidas las que se caracterizan por propagación, disminución del riego por grandes ramas de la aorta, rotura inminente o dolor incesante. La cirugía supone la extirpación del colgajo de la íntima, obliteración de la falsa luz y colocación de un injerto de interposición. Si la válvula aórtica está lesionada se emplea un injerto compuesto de tubo y válvula. La mortalidad global intrahospitalaria tras el tratamiento quirúrgico en pacientes con disección aórtica es de 15 a 25%. Las causas principales de morbilidad y mortalidad perioperatoria son el infarto de miocardio, paraplejía, insuficiencia renal, taponamiento cardiaco, hemorragias y septicemia. Se han descrito resultados alentadores con la colocación de endoprótesis intraluminales en pacientes concretos con disección de tipo B. Están en fase de investigación y se utilizan en pacientes escogidos otras técnicas a través de catéter, como la fenestración de los colgajos de íntima y la colocación de endoprótesis en ramas angostadas, para mejorar la corriente a órganos que la reciben de manera deficiente. En la disección distal no complicada y estable (tipo B) se prefiere el tratamiento médico. La mortalidad intrahospitalaria de los pacientes tratados médicamente con disección de tipo B es de 10 a 20%. El tratamiento a largo plazo de los pacientes con disección aórtica (intervenidos o no) consiste en el control de la hipertensión y reducción de la contractilidad cardiaca utilizando bloqueadores beta con otros antihipertensivos, como un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina o un antagonista del calcio. Los enfermos con disección crónica de tipo B requieren seguimiento ambulatorio cada seis a 12 meses con CT con contraste o MRI para detectar propagación o expansión. El riesgo de complicaciones de la disección aumenta entre aquellos enfermos con síndrome de Marfan. El pronóstico a largo plazo de los pacientes con disecciones tratadas es generalmente favorable con un seguimiento cuidadoso; la supervivencia a 10 años es más o menos de 60 por ciento.

OCLUSIÓN AÓRTICA

ENFERMEDAD ATEROESCLERÓTICA OCLUSIVA CRÓNICA

La ateroesclerosis puede afectar las aortas torácica y abdominal, pero la enfermedad ateroesclerótica oclusiva crónica suele afectar la aorta abdominal distal, por debajo de las arterias renales. A menudo, la enfermedad se extiende a las arterias iliacas (cap. 243). La claudicación afecta de manera característica a la región inferior de la espalda, nalgas y muslos, y en varones puede asociarse a impotencia (síndrome de Leriche). La gravedad de los síntomas depende del estado de las colaterales. Si el flujo colateral es suficiente puede haber obstrucción completa de la aorta abdominal sin que aparezcan síntomas de isquemia. Los signos físicos comprenden ausencia de pulsos femorales y de otros pulsos distales, bilateralmente, y la presencia de soplos audibles en el abdomen (generalmente en o por debajo de la cicatriz umbilical) y en las arterias femorales comunes. Suele observarse atrofia de la piel, pérdida del vello y frialdad en las extremidades inferiores. En los estadios avanzados de isquemia puede haber rubor cuando las piernas están bajas y palidez al levantarlas.

El diagnóstico suele establecerse por la exploración física y mediante pruebas incruentas, entre ellas la medición de las presiones en las piernas, análisis de la velocidad con Doppler y registros del volumen del pulso. La anatomía puede definirse con MRI, CT o aortografía convencional antes de la revascularización. El tratamiento endovascular u operatorio fundado en el uso de catéter está indicado en individuos con síntomas debilitantes o que limitan su modo de vida, como la claudicación, y en pacientes con isquemia crítica de la extremidad.

OCLUSIÓN AGUDA

La oclusión aguda en la porción distal de la aorta abdominal constituye una urgencia médica, porque amenaza la viabilidad de las extremidades pélvicas; por lo común es consecuencia de un émbolo oclusivo que casi siempre proviene del corazón. En raras ocasiones surge la oclusión aguda como resultado de trombosis *in situ* de un segmento de la aorta que ya estaba fuertemente angostado.

El cuadro clínico es el de una isquemia aguda de las extremidades inferiores. Las manifestaciones habituales son dolor intenso en reposo, frialdad y palidez de las extremidades, y ausencia bilateral de los pulsos distales. El diagnóstico debe establecerse rápidamente mediante MRI, CT o aortografía. Está indicada la trombectomía o revascularización de urgencia.

AORTITIS

La aortitis, que denota la enfermedad inflamatoria de la aorta, puede ser causada por inflamación (vasculitis) de grandes vasos como la arteritis de Takayasu o la de células gigantes, las espondiloartropatías reumáticas vinculadas con antígeno leucocítico humano (*human leukocyte antigen*, HLA)-B27, el síndrome de Behçet, la vasculitis que surge con anticuerpo citoplásmico antineutrófilo (*antineutrophil cytoplasmic antibody*, ANCA), el síndrome de Cogan e infecciones como sífilis, tuberculosis y salmonelosis y puede acompañarse de fibrosis retroperitoneal. La aortitis puede originar dilatación aneurismática y regurgitación de aorta, oclusión de la aorta y sus principales vasos, o síndromes aórticos agudos.

ARTERITIS DE TAKAYASU

Esta enfermedad inflamatoria suele atacar a la aorta ascendente y el cayado de la aorta, provocando obstrucción de la aorta y sus principales arterias. La arteritis de Takayasu también se denomina *enfermedad sin pulso* por la obstrucción tan frecuente de las arterias grandes que se originan a partir de la aorta. Otras veces abarca a la aorta torácica y abdominal, obstruyendo ramas grandes como las arterias renales. También puede haber aneurismas aórticos. Desde el punto de vista anatomopatológico es una panarteritis, caracterizada por células mononucleares y algunas células gigantes e hiperplasia pronunciada de la capa íntima, engrosamiento de las capas media y adventicia y, en la variedad crónica, obstrucción fibrótica. Esta enfermedad predomina en mujeres jóvenes de ascendencia asiática, pero también ocurre en mujeres con otros orígenes geográficos y étnicos y en varones jóvenes. En el estadio agudo puede haber fiebre, malestar general, pérdida de peso y otros síntomas generales. Es frecuente la elevación de la tasa de eritrosedimentación y la proteína C reactiva. Los estadios crónicos se manifiestan por síntomas relacionados con la obstrucción de una arteria importante, como claudicación de una extremidad superior, isquemia cerebral y síncope. Como el proceso es progresivo y no existe un tratamiento definitivo, el pronóstico suele ser desfavorable. Durante la fase aguda se ha descrito que en algunos pacientes son eficaces los corticoides e inmunodepresores. En casos de estenosis muy graves puede ser necesaria la derivación quirúrgica.

ARTERITIS DE CÉLULAS GIGANTES

(Véase también el cap. 319.) Esta vasculitis se da en ancianos y es más frecuente en las mujeres. Afecta fundamentalmente a las arterias de tamaño grande e intermedio. Desde el punto de vista anatomopatológico se trata de lesiones granulomatosas focales que afectan a toda la pared arterial. Puede asociarse a polimialgia reumática. Entre las complicaciones de esta enfermedad están la oclusión de las arterias de tamaño intermedio (p. ej., las arterias temporal y oftálmica) y de las ramas principales de la aorta, así como la aparición de aortitis e insuficiencia aórtica. Los corticoides en dosis altas pueden ser eficaces si se administran precozmente.

AORTITIS REUMÁTICA

La artritis reumatoide (cap. 314), la espondilitis anquilosante (cap. 318), la artritis psoriásica (cap. 318), el síndrome de Reiter (cap. 318), la policondritis recidivante y la enfermedad inflamatoria intestinal pueden asociarse a aortitis, que afecta a la porción ascendente de la aorta y puede extenderse a los senos de Valsalva, valvas mitrales y miocardio adyacente. Las manifestaciones clínicas consisten en aneurisma, insuficiencia aórtica y afección del sistema cardiaco de conducción.

AORTITIS INFECCIOSA SIFILÍTICA

La aortitis infecciosa puede ser consecuencia de la invasión directa de la pared de la aorta por bacterias patógenas como *Staphylococcus*, *Streptococcus,* y *Salmonella* o por hongos. Tales microorganismos originan aortitis al infectar la aorta en sitios en que están placas ateroescleróticas. Las proteasas bacterianas degradan el colágeno y la destrucción de la pared aórtica hace que se forme un aneurisma sacciforme conocido como micótico. Este tipo de aneurisma muestra predilección por la aorta abdominal a nivel suprarrenal. Las características histopatológicas de la pared de la aorta incluyen inflamación aguda y crónica, abscesos, hemorragia y necrosis. De modo típico los aneurismas micóticos afectan ancianos y atacan varones con una frecuencia tres veces mayor que a mujeres. El cuadro inicial puede ser de fiebre, sepsis, dolor retroesternal, dorsalgia o dolor abdominal; en etapa previa pudo haber alguna enfermedad diarreica. Los cultivos de sangre son positivos en la mayoría de los enfermos. Las CT e MRI son útiles para el diagnóstico de los aneurismas micóticos. El tratamiento comprende antibioticoterapia y extirpación quirúrgica de la zona afectada de aorta y revascularización de extremidades pélvicas con injertos colocados en el tejido sano.

La aortitis sifilítica es una manifestación tardía de la infección luética (cap. 162) que suele afectar la porción proximal de la aorta ascendente, especialmente a la raíz aórtica, y produce dilatación y formación de aneurismas. En ocasiones, la aortitis sifilítica puede afectar al cayado aórtico o a la aorta descendente. Los aneurismas pueden ser sacciformes o fusiformes, y casi siempre son asintomáticos, si bien la compresión y erosión de las estructuras adyacentes pueden ocasionar síntomas; también se puede producir una rotura.

La lesión inicial es una endarteritis obliterante de los vasos vasculares, especialmente localizada en la adventicia. Se trata de una respuesta inflamatoria a la invasión de la adventicia por las espiroquetas. Cuando las espiroquetas se extienden por la media, a través de los linfáticos que acompañan a los vasos vasculares, se produce la destrucción de esta capa. La destrucción del colágeno y de las fibras elásticas produce dilatación, formación de cicatrices y calcificación. Estas lesiones son las que originan el aspecto radiológico característico de calcificación lineal de la aorta ascendente.

Habitualmente, la enfermedad se presenta como un hallazgo radiológico casual en el tórax, 15 a 30 años después de la infección inicial. Los síntomas pueden estar relacionados con insuficiencia aórtica, estrechamiento de los orificios coronarios por la aortitis, compresión de las estructuras adyacentes (p. ej., del esófago) o rotura. El diagnóstico se establece por la positividad de las pruebas serológicas, es decir, reagina plasmática rápida (RPR) o la prueba de anticuerpos fluorescentes. El tratamiento consiste en penicilina y resección y reparación quirúrgicas.

LECTURAS ADICIONALES

Ashton HA et al: The Multicentre Aneurysm Screening Study (MASS) into the effect of abdominal aortic aneurysm screening on mortality in men: A

randomized controlled trial. The Multicentre Aneurysm Screening Study Group. Lancet 360:1531, 2002
Baril DT et al: Surgery insight: Advances in endovascular repair of abdominal aortic aneurysm. Nat Clin Pract Cardiovasc Med 4:206, 2007
Blankensteijn JD et al: Two-year outcomes after conventional or endovascular repair of abdominal aortic aneurysms. N Engl J Med 352:2398, 2005
Creager MA et al (eds): *Vascular Medicine: A Companion to Braunwald's Heart Disease,* 1st ed. Philadelphia, Saunders, 2006
Fleming C et al: Screening for abdominal aortic aneurysm: A best-evidence systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 142:203, 2005
Greco C et al: Outcomes of endovascular treatment of ruptured abdominal aortic aneurysms. J Vasc Surg 43:453, 2006
Hagan PG et al: The International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD): New insights into an old disease. JAMA 283:897, 2000
Hirsch AT et al: ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic). Circulation 113:e463, 2006
Isselbacher EM: Thoracic and abdominal aortic aneurysms. Circulation 111:816, 2005
Lederle FA et al: Immediate repair compared with surveillance of small abdominal aortic aneurysms. The Aneurysm Detection and Management Veterans Affairs Cooperative Study Group. N Engl J Med 346:1437, 2002
United Kingdom Small Aneurysm Trial Participants: Long-term outcomes of immediate repair compared with surveillance of small abdominal aortic aneurysms. N Engl J Med 346:1445, 2002
Tsai TT et al: Acute aortic syndromes. Circulation 112:3802, 2005

243 Enfermedades vasculares de las extremidades

Mark A. Creager, Joseph Loscalzo

ENFERMEDADES ARTERIALES

ARTERIOPATÍA PERIFÉRICA

La enfermedad arterial periférica (*peripheral arterial disease*, PAD) se define como un trastorno clínico en que hay estenosis u oclusión de la aorta torácica o abdominal, o de arterias de las extremidades. La ateroesclerosis es la causa principal de PAD en personas mayores de 40 años. Otras causas comprenden trombosis, embolia, vasculitis, displasia fibromuscular, síndrome de atrapamiento, enfermedad de la adventicia quística y traumatismo. La mayor prevalencia de PAD de origen ateroesclerótico se observa en el sexto y séptimo decenios de la vida. Al igual que ocurre con ateroescleróticos de los vasos coronarios y cerebrales, se advierte un mayor peligro de que surja PAD en fumadores de cigarrillos y en personas con diabetes mellitus, hipercolesterolemia, hipertensión o hiperhomocisteinemia.

Anatomía patológica. (Véase también el cap. 235.) Las lesiones segmentarias que producen estenosis u oclusión habitualmente se localizan en las arterias de tamaño grande e intermedio. La anatomía patológica de las lesiones consiste en placas ateroescleróticas con depósitos de calcio, adelgazamiento de la media, destrucción en placas de las fibras musculares y elásticas, fragmentación de la lámina elástica interna y trombos formados por plaquetas y fibrina. Las localizaciones primarias son la aorta abdominal y las arterias iliacas (30% de los pacientes sintomáticos), las femorales y poplíteas (80 a 90% de los casos) y los vasos más distales, incluidas las arterias tibiales y peroneas (40 a 50% de los pacientes). Las lesiones ateroescleróticas se localizan de forma preferente en los puntos de ramificación, zonas de mayor turbulencia y de mayor fricción, y lesiones de la íntima. La participación de los vasos distales es más frecuente en ancianos y en pacientes con diabetes mellitus.

Valoración clínica. Menos de 50% de los pacientes con angiopatía periférica (PAD) manifiesta síntomas, aunque en muchos la marcha es lenta o anormal. El *síntoma* más frecuente es la claudicación intermitente, que se define como dolor, calambres, entumecimiento o sensación de cansancio en los músculos; aparece con el ejercicio y desaparece con el reposo. La claudicación es distal a la localización de la lesión obstructiva. Por ejemplo, las molestias en las nalgas, caderas y muslos son causadas por lesiones aortoiliacas (síndrome de Leriche), en tanto que la claudicación de la pantorrilla aparece en pacientes con lesiones femoropoplíteas. Los síntomas son mucho más frecuentes en las extremidades inferiores que en las superiores por mayor incidencia de lesiones obstructivas en las primeras. En pacientes con enfermedad arterial oclusiva grave puede aparecer isquemia crítica de la extremidad. Los pacientes presentan dolor en reposo y sensación de frialdad o entumecimiento en los pies y los dedos. A menudo estos síntomas aparecen por la noche, cuando las piernas están en posición "neutra", y mejoran cuando se colocan en declive. En la isquemia grave puede haber dolor persistente durante el reposo.

Entre los *signos exploradores* importantes de insuficiencia arterial periférica cabe citar la disminución o ausencia de pulsos distales a la obstrucción, la existencia de soplos por encima de la arteria estrechada y atrofia muscular. En las formas más graves suele haber pérdida del vello, engrosamiento de las uñas, piel lisa y brillante, disminución de la temperatura de la piel y palidez o cianosis. En pacientes con isquemia intensa de las extremidades pueden existir úlceras o gangrena. La elevación de las piernas y flexión repetida de los músculos de la pantorrilla causan palidez de la planta del pie, en tanto que cuando las piernas están en posición declive puede producir rubor secundario a la hiperemia reactiva. El tiempo necesario para que aparezca el rubor o para que se rellenen las venas del pie cuando las piernas del paciente cambian de una posición elevada a la posición declive está relacionado con la gravedad de la isquemia y con la presencia de vasos colaterales. Los enfermos con isquemia grave pueden presentar edema periférico, ya que con frecuencia mantienen las piernas en posición declive. La neuritis isquémica también puede producir entumecimiento e hiporreflexia.

Pruebas no invasoras. La historia clínica y exploración física suelen ser suficientes para establecer el diagnóstico de arteriopatía periférica. La valoración objetiva de la gravedad de la enfermedad se obtiene mediante técnicas incruentas. Es posible medir la tensión arterial sin métodos penetrantes en las extremidades, al colocar un manguito de esfigmomanómetro en los tobillos y utilizar un dispositivo Doppler para auscultar o registrar la corriente de sangre de las arterias dorsal del pie y tibial posterior. En circunstancias normales la tensión sistólica en las piernas y los brazos es similar. Por tal razón, la tensión en el tobillo puede ser un poco mayor que la que corresponde al brazo, por amplificación de la onda de pulso. En caso de estenosis hemodinámicamente importantes, disminuye la tensión sistólica en el miembro inferior. Por ese motivo, la proporción entre las presiones de arterias del tobillo y el brazo (llamada el *índice tobillo:brazo* [*ankle:brachial index*, ABI]) es de 1.0 o más en sujetos normales y menos de esa cifra en individuos con arteriopatía periférica; la razón menor de 0.5 es compatible con isquemia intensa.

Otros métodos no penetrantes incluyen mediciones de tensión segmentarias, registros del volumen del pulso, análisis ondulatorio Doppler de la velocidad de flujo, ecografía dúplex (que combina la modalidad B y el examen Doppler de onda de pulso); la oximetría transcutánea y métodos de esfuerzo (por lo común con una banda sin fin). La colocación de los manguitos neumáticos permite cuantificar la presión sistólica en los miembros pélvicos. El hecho de detectar gradientes entre mediciones seriadas constituye una prueba de que existen estenosis hemodinámicamente significativas y el sitio en que están. Asimismo, con cada pulso disminuye el desplazamiento volumétrico en el miembro inferior y el contorno de la velocidad Doppler disminuye progresivamente cuando hay PAD notable. Se utiliza la ecografía dúplex para la captación de imágenes y la detección de lesiones estenóticas en las arterias originales y en los injertos por derivación.

La prueba de esfuerzo en la banda sin fin permite valorar objetivamente las limitaciones funcionales. La disminución del cociente entre la presión arterial sistólica del tobillo y la humeral, inmediatamente después del ejercicio, puede proporcionar información adicional para el diagnóstico de arteriopatía periférica en pacientes con síntomas y hallazgos exploratorios dudosos.

Es importante no utilizar los estudios diagnósticos corrientes, como la angiografía por resonancia magnética (*magnetic resonance angiography*, MRA), la angiografía tomográfica computadorizada y la angiografía corriente con

medio de contraste, pero se practicarán antes de la posible revascularización. Cada estudio es útil para definir los contornos anatómicos que existen en la planificación de métodos de revascularización con catéter y operatorios.

Pronóstico. La evolución natural de individuos con PAD recibe la influencia predominantemente de la extensión de las enfermedades coexistentes de arterias coronarias y vasos cerebrales. En promedio, 33 a 50% de los individuos con PAD sintomática presentan signos de arteriopatía coronaria, con base en el cuadro clínico inicial y los trazos electrocardiográficos, y más de la mitad tienen datos en la angiografía coronaria, de notable enfermedad de las arterias homónimas. Los individuos con PAD tienen una tasa de mortalidad quinquenal de 15 a 30% y un incremento de dos a seis veces en el peligro de morir por cardiopatía coronaria. Las cifras de mortalidad alcanzan su máximo en individuos con PAD más grave. La posibilidad de evolución sintomática de PAD al parecer es menor que la de fallecer por arteriopatía coronaria. En promedio, 75 a 80% de individuos no diabéticos cuyas manifestaciones iniciales son las de claudicación leve o moderada, permanecen sintomáticamente estables. En el resto de tal grupo es posible que surja deterioro, y al final 1 a 2% de dicho grupo terminarán por mostrar isquemia muy grave de la extremidad (de tipo crítico). Se ha sabido que aproximadamente 25 a 30% de los individuos con isquemia crítica de la extremidad sobreviven, aunque pierden ese miembro por amputación en término de un año. El pronóstico es peor en individuos que no abandonan el tabaquismo o que tienen diabetes mellitus.

℞ ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA (PAD)

Los individuos con PAD deben ser sometidos a tratamientos que disminuyan la posibilidad de problemas cardiovasculares agudos coexistentes como infarto del miocardio y muerte, y que mejoren los síntomas de extremidades, impidan la evolución hasta llegar a la isquemia crítica y conserven la viabilidad del miembro. Es importante emprender las modificaciones de factores de riesgo y administrar fármacos antiplaquetarios para mejorar los resultados en la esfera cardiovascular. Nunca se insistirá demasiado en la importancia de dejar de fumar. El médico debe asumir una tarea importante en dicha modificación del modo de vida. Los consejos y la farmacoterapia complementaria, con parches de nicotina, bupropión o vareniclina mejoran los índices de abandono del tabaquismo y aminoran la posibilidad de recidiva. Es importante controlar la tensión arterial en sujetos hipertensos. Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina pueden disminuir el peligro de problemas cardiovasculares agudos en personas con PAD sintomáticas. Los bloqueadores adrenérgicos beta no empeoran la claudicación y pueden utilizarse para combatir la hipertensión, en particular en individuos que también tienen arteriopatía coronaria. La administración de estatínicos contra la hipercolesterolemia es recomendable para aminorar el peligro de infarto del miocardio, accidente cerebrovascular y muerte. En Estados Unidos el *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel* considera que la PAD equivale a una cardiopatía coronaria y recomienda tratamiento para disminuir los niveles de colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (*low-density lipoproteins*, LDL) a menos de 100 mg/100 ml. Los inhibidores de plaquetas, en particular el ácido acetilsalicílico, disminuyen el peligro de problemas cardiovasculares adversos en individuos con ateroesclerosis periférica. El clopidogrel, fármaco que inhibe la agregación plaquetaria por su efecto en la unión del fibrinógeno plaquetario que depende del difosfato de adenosina, al parecer es más eficaz que el ácido acetilsalicílico para disminuir la morbilidad y la mortalidad cardiovasculares en personas con PAD. No hay pruebas suficientes de eficacia para reforzar el empleo sistemático de dos antiplaquetarios, es decir, ácido acetilsalicílico y clopidogrel, en individuos con PAD. No está indicado el uso de la warfarina, un anticoagulante, para mejorar los resultados en individuos con PAD crónica.

Las terapias contra la claudicación intermitente y la isquemia crítica de una extremidad incluyen medidas de apoyo, fármacos, intervenciones no quirúrgicas y cirugía. Entre dichas medidas cabe mencionar higiene meticulosa de los pies, que deben estar limpios y protegidos contra la sequedad excesiva, por medio de cremas humectantes. También conviene utilizar calzado perfectamente ajustado y protector para disminuir traumatismos. Será mejor evitar el uso de medios de apoyo elásticos porque aminoran la corriente sanguínea a la piel. En individuos con isquemia crítica de una extremidad, los bloques de madera o concreto (para usar en casos de choque) debajo de la zona de la cabecera de la cama, junto con un dosel sobre los pies, puede mejorar la tensión de riego y también parte del dolor en reposo.

Es importante instar a los individuos con claudicación a que realicen ejercicio regularmente y a niveles cada vez más arduos y agotadores. Los programas supervisados de entrenamiento ergométrico, con sesiones de 30 a 45 min, tres a cinco veces por semana y como mínimo 12 semanas, prolongan la distancia de la ambulación. Es importante recomendar a los pacientes que caminen hasta que sientan las molestias casi máximas de la claudicación, para reposar hasta que los síntomas muestren resolución, antes de reanudar la ambulación. La farmacoterapia de la PAD no ha obtenido buenos resultados como los tenidos con el tratamiento médico de la arteriopatía coronaria (cap. 237). En particular, los vasodilatadores (en forma de clase) no han sido beneficiosos. Durante el ejercicio surge vasodilatación periférica en zonas distales a los sitios de estenosis arteriales notables. Como consecuencia, disminuye la presión de riego, a menudo a niveles menores de los generados en el tejido intersticial por el músculo en ejercicio. No han sido eficaces en individuos con PAD fármacos como los bloqueadores adrenérgicos alfa, los antagonistas de conductos de calcio, la papaverina y otros vasodilatadores.

El cilostazol, un inhibidor de fosfodiesterasa con propiedades vasodilatadoras y antiplaquetarias, mejora 40 a 60% la distancia que recorre el sujeto hasta sentir claudicación y también los índices de calidad de la vida. Se desconoce el mecanismo de acción que explica tales efectos beneficiosos. Según señalamientos, la pentoxifilina, un derivado xantínico sustituido, disminuye la viscosidad de la sangre y mejora la flexibilidad de los eritrocitos, con lo que aumenta la corriente sanguínea a la microcirculación e incrementa la oxigenación hística. Algunos estudios en que los testigos recibieron placebo han indicado que la pentoxifilina aumenta la duración del ejercicio en individuos con claudicación, pero su eficacia no ha sido confirmada en todos los estudios en seres humanos. Los estatínicos y la propionil-L-carnitina, fármaco que modifica la función metabólica de músculos de fibra estriada, al parecer son productos promisorios para tratar la claudicación intermitente, con base en los primeros estudios clínicos.

Los datos de algunas investigaciones han sugerido que la administración parenteral por largo tiempo de las prostaglandinas vasodilatadoras aplaca el dolor y facilita la curación de úlceras en pacientes con isquemia crítica de un miembro. Están en marcha las investigaciones clínicas de los factores de crecimiento angiógenos. La transferencia intramuscular del DNA que codifica el factor de crecimiento del endotelio vascular, el factor de crecimiento fibroblástico básico, el factor de crecimiento de hepatocitos y el factor-1α inducible por hipoxia y también la administración de blastos de endotelio, pudieran estimular la proliferación de vasos colaterales en individuos con isquemia crítica de la extremidad. Algunos estudios de investigaciones han sido negativos y otros, alentadores. Los resultados de estudios en marcha seguramente dilucidarán la importancia posible de la angiogénesis terapéutica en enfermedad arterial periférica.

Revascularización. Los métodos de revascularización, que incluyen las intervenciones por catéter y las quirúrgicas, por lo común están indicados en individuos con síntomas incapacitantes, progresivos o intensos de claudicación intermitente, a pesar de la terapia médica, y en sujetos con isquemia crítica de la extremidad. Habrá que emprender MRA, tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) o la angiografía corriente con medio de contraste para evaluar la anatomía vascular en individuos en quienes se planea la revascularización. Entre las intervenciones no quirúrgicas están la angiografía transluminal percutánea (*percutaneous transluminal angiography*, PTA), la colocación de una endoprótesis y la aterectomía (cap. 240). La PTA y la colocación de endoprótesis en la arteria iliaca conllevan mayores índices de buenos resultados, que la PTA y la colocación de endoprótesis en arterias femoral y poplítea. Se sabe que aproximadamente 90 a 95% de las PTA iliacas producen buenos resultados en los comienzos y el índice de libre tránsito a los tres años es mayor de 75%. Los índices de libre tránsito pueden ser mayores si se coloca la endoprótesis en la arteria iliaca. Los índices iniciales de buenos resultados en el caso de PTA y endoprótesis femoropoplítea son aproximadamente de 80% y hay índice de libre tránsito trienal de 60%. Los índices de libre tránsito reciben la influencia de la gravedad de la estenosis desde antes del tratamiento; el pronóstico de lesiones oclusivas es peor que el de las estenosis no oclusivas. No se ha definido la utilidad de las endoprótesis contra enfermedad arterial periférica con evasión de medicamentos.

Existen distintos procedimientos quirúrgicos para el tratamiento de los pacientes con enfermedad aortoiliaca y femoropoplítea. La elección del procedimiento depende de la localización y grado de obstrucción, así como de la situación general del paciente. Entre las intervenciones quirúrgicas para las lesiones aortoiliacas se encuentran derivación aortobifemoral, derivación axilofemoral, derivación femorofemoral y endarterectomía aortoiliaca. El procedimiento que más se lleva a cabo es la derivación aortobifemoral utilizando mallas de dacrón. La permeabilidad inmediata del injerto se aproxima a 99%, y a los cinco y 10 años, en los sobrevivientes, es superior a 90 y 80%, respectivamente. Entre las complicaciones quirúrgicas cabe citar el infarto de miocardio, ictus, infección del injerto, embolia periférica y disfunción sexual por interrupción de los nervios autonómicos de la pelvis. Las tasas de mortalidad quirúrgica varían entre 1 y 3%, fundamentalmente a causa de cardiopatía isquémica.

El tratamiento quirúrgico de la enfermedad femoropoplítea comprende los autoinjertos *in situ* e invertidos de la vena safena, injertos de politetrafluoroetileno (PTFE) u otros materiales sintéticos y la tromboendarterectomía. La mortalidad operatoria oscila entre 1 y 3%. La permeabilidad a largo plazo depende del tipo de injerto utilizado, de la localización de la anastomosis distal y de la permeabilidad de los vasos periféricos más allá de la anastomosis. Los índices de permeabilidad de los injertos femoropoplíteos de safena al cabo de un año son casi de 90% y a los cinco años de 70 a 80%. Las tasas de permeabilidad a cinco años de los injertos infrapoplíteos de vena safena son de 60 a 70%. Por el contrario, la permeabilidad a cinco años de los injertos infrapoplíteos con PTFE es inferior a 30%. La simpatectomía lumbar, aislada o combinada con la reconstrucción aortofemoral, ha perdido partidarios.

La valoración preoperatoria del riesgo cardiaco puede identificar a los individuos con mayor probabilidad de sufrir una complicación cardiaca durante el periodo perioperatorio. Los pacientes con angina, infarto de miocardio previo, extrasístole ventricular, insuficiencia cardiaca o diabetes figuran entre los que tienen un riesgo mayor. Las pruebas no invasoras, como la ergometría, si es factible, imágenes de perfusión miocárdica con radioisótopos y dipiridamol o adenosina, ecocardiografía con dobutamina, así como la vigilancia ambulatoria de la isquemia, permiten una estratificación más exacta del riesgo (cap. 240). Los pacientes con resultados anormales en las pruebas requieren una vigilancia estrecha y un tratamiento coadyuvante con fármacos antianginosos. Los bloqueadores adrenérgicos beta reducen el riesgo de complicaciones cardiovasculares posquirúrgicas. La angiografía coronaria y la revascularización de arteria coronaria no están indicadas en muchos sujetos en quienes se planea alguna operación en vasos periféricos, pero hay que pensar en la posibilidad del cateterismo cardiaco en personas con angina inestable y la que es rebelde a medidas médicas, y también en aquellas en que se sospecha ataque de la coronaria izquierda o de tres vasos coronarios.

DISPLASIA FIBROMUSCULAR

Se conoce un trastorno hiperplásico que afecta arterias de calibre mediano y pequeño. Surge de manera predominante en mujeres y por lo común afecta las arterias renales y carótidas, pero también puede hacerlo en vasos de las extremidades, como las arterias iliaca y subclavia. La clasificación histológica incluye fibroplasia de la íntima, displasia de la media e hiperplasia de la adventicia. La displasia de la media se subdivide en fibroplasia de la media, fibroplasia perimedia e hiperplasia de la media. La fibroplasia media es el tipo más común y se caracteriza por zonas alternadas de media adelgazada y bordes fibromusculares. Por lo común hay conservación de la lámina elástica interna. Las arterias iliacas son vasos de extremidades que muy probablemente estén afectados por la displasia fibromuscular. Se identifica angiográficamente por un aspecto en "collar de cuentas" causado por crestas fibromusculares contiguas a las partes de la pared arterial finas, menos afectadas. Cuando están afectados los vasos de las extremidades, las manifestaciones clínicas son similares a las de la ateroesclerosis, es decir, claudicación y dolor de reposo. La PTA y la reconstrucción quirúrgica han resultado beneficiosas en pacientes con síntomas debilitantes o miembros con riesgo.

TROMBOVASCULITIS OBLITERANTE

La trombovasculitis obliterante (enfermedad de Buerger) es una enfermedad vascular inflamatoria oclusiva que afecta a las arterias de mediano y pequeño calibres y a las venas de las partes distales de las extremidades superiores e inferiores. Rara vez son afectados los vasos cerebrales, viscerales y coronarios. Esta enfermedad se desarrolla con más frecuencia en varones de menos de 40 años. La prevalencia es más alta en los asiáticos e individuos originarios del este de Europa. Aunque la causa de la trombovasculitis obliterante es desconocida, existe una clara relación con el consumo de cigarrillos.

En los estadios iniciales, las paredes de las arterias y las venas de tamaño pequeño y medio aparecen infiltradas por leucocitos polimorfonucleares. La lámina elástica interna está conservada y pueden aparecer trombos en la luz vascular. A medida que progresa la enfermedad, los neutrófilos son sustituidos por células mononucleares, fibroblastos y células gigantes. Los estadios más avanzados se caracterizan por fibrosis perivascular y recanalización.

Con frecuencia, las manifestaciones clínicas de la trombovascultis obliterante comprenden la tríada de claudicación de la extremidad afectada, fenómeno de Raynaud y tromboflebitis migratoria de las venas superficiales. La claudicación suele estar limitada a las pantorrillas y pies o a los antebrazos y manos, porque esta enfermedad afecta principalmente a los vasos distales. Cuando existe isquemia grave de los dedos pueden aparecer cambios tróficos en las uñas, úlceras dolorosas y gangrena de la punta de los dedos de manos o pies. La exploración física muestra pulsos humerales y poplíteos normales y una reducción o desaparición de los pulsos radial, cubital o tibial. La arteriografía es útil para establecer el diagnóstico. Son características las lesiones segmentarias, que consisten en afilamiento de los vasos distales y presencia de vasos colaterales en las áreas de oclusión vascular. No suele haber ateroesclerosis proximal. El diagnóstico puede confirmarse mediante biopsia excisional y examen anatomopatológico de un vaso afectado.

No existe un tratamiento específico excepto la abstinencia del tabaco. El pronóstico es peor en individuos que continúan fumando, pero es desalentador incluso en los que dejan el hábito. En algunos casos, dependiendo de los síntomas y gravedad de la isquemia, se pueden realizar derivaciones de los vasos de mayor calibre, así como desbridamiento local. Pueden ser útiles los antibióticos; no tienen utilidad los anticoagulantes ni los corticoides. Si fracasan estas medidas puede ser necesaria la amputación.

VASCULITIS

Otras vasculitis pueden afectar a las arterias que riegan las extremidades superiores e inferiores. **En el capítulo 319 se tratan la arteritis de Takayasu y la arteritis de células gigantes (temporal).**

OCLUSIÓN ARTERIAL AGUDA

Ésta produce la interrupción brusca del flujo sanguíneo en la extremidad. La gravedad de la isquemia y viabilidad de la extremidad dependen de la localización y el grado de la obstrucción, así como de la presencia y el desarrollo ulterior de la circulación colateral. Existen dos causas principales de obstrucción arterial: embolia y trombosis *in situ*.

Los orígenes más frecuentes de embolia arterial son el corazón, la aorta y las grandes arterias. Las enfermedades cardiacas que producen tromboembolias son la fibrilación auricular, crónica y paroxística; infarto agudo de miocardio; aneurismas ventriculares, miocardiopatías, endocarditis infecciosa y caquéctica; prótesis valvulares y mixoma auricular. Los émbolos a los vasos distales también pueden originarse en lugares más proximales de ateroesclerosis y aneurismas de la aorta y grandes vasos. Con menos frecuencia, la obstrucción arterial puede ser paradójicamente consecuencia de trombos venosos que pasan a la circulación general a través del agujero oval permeable u otro defecto del tabique. Los émbolos arteriales tienden a localizarse a nivel de las bifurcaciones porque el calibre vascular disminuye en estas zonas; en las extremidades inferiores, los émbolos se localizan preferentemente en la arteria femoral, seguida de la iliaca, aorta, poplítea y tibioperonea.

La trombosis arterial aguda *in situ* se produce con más frecuencia en los vasos ateroescleróticos, en las estenosis o aneurismas y en injertos de derivación arteriales. Los traumatismos arteriales también pueden favorecer la formación de trombos arteriales agudos. La oclusión arterial puede ser una complicación de las punciones e inserción de catéteres. Son causas menos frecuentes el síndrome de compresión del estrecho torácico, que causa obstrucción subclavia, y atrapamiento de la arteria poplítea por la cabeza medial del músculo gemelo. La policitemia y los estados de hipercoagulabilidad (caps. 103 y 112) también se asocian a trombosis arterial aguda.

Manifestaciones clínicas. Los síntomas de la obstrucción arterial aguda dependen de la localización, duración y gravedad de la obstrucción. Con frecuencia, en 1 h aparecen dolor intenso, parestesias, entumecimiento y frialdad de la extremidad afectada. Si la isquemia es grave y persistente puede haber parálisis. Los hallazgos en la exploración comprenden ausencia de pulsos distales a la obstrucción, cianosis o palidez, piel marmórea, disminución de la temperatura de la piel, rigidez muscular, pérdida de sensibilidad, debilidad y ausencia de los reflejos tendinosos profundos. Si la oclusión arterial aguda se produce en presencia de una circulación colateral adecuada, como ocurre frecuentemente en los casos de obstrucción de injertos, los síntomas y signos pueden ser menos llamativos. En estos casos, el paciente presenta disminución brusca de la distancia a la que aparece la claudicación o el dolor y parestesias moderadas. Son evidentes la palidez y la frialdad, pero en general la sensibilidad y función motora están conservadas. El diagnóstico de oclusión arterial aguda suele ser evidente por la presentación clínica. La arteriografía es útil para confirmar el diagnóstico y demostrar la localización y la gravedad de la obstrucción.

Rx OCLUSIÓN ARTERIAL AGUDA

Una vez establecido el diagnóstico, el paciente debe ser anticoagulado con heparina por vía intravenosa para evitar la propagación del trombo. En casos de isquemia grave de instauración reciente, y sobre todo cuando existe riesgo para la viabilidad del miembro, está indicada la intervención inmediata para asegurar la reperfusión. Para restablecer con prontitud el flujo sanguíneo se utilizan tromboembolectomía endovascular o quirúrgica o procedimientos de derivación, particularmente cuando está obstruido un vaso proximal de gran calibre.

El tratamiento trombolítico intraarterial con activador de plasminógeno hístico recombinante o urocinasa es eficaz cuando la oclusión arterial se debe a un trombo en un vaso ateroesclerótico o en un injerto de derivación arterial. También está indicado cuando el estado general del paciente contraindica la intervención quirúrgica o cuando la oclusión afecta a vasos distales más pequeños, no accesibles quirúrgicamente. Durante la administración endoarterial de trombolíticos se necesita la búsqueda meticulosa de complicaciones hemorrágicas. Otra técnica de acceso endovascular para la extracción de un trombo incluye la trombectomía mecánica percutánea con aparatos que son impulsados por fuerzas hidrodinámicas o canastillas rotatorias para fragmentar y extraer el coágulo. Se pueden utilizar solos, pero por lo común se combinan con trombolíticos farmacológicos.

FIGURA 243-1. Ateroembolia que provoca la coloración cianótica y necrosis inminente de los dedos del pie (síndrome de los dedos del pie azules).

Si no existe riesgo para el miembro se puede adoptar una actitud más conservadora, que consiste en observación y administración de anticoagulantes. La anticoagulación previene las embolias recidivantes y reduce la posibilidad de propagación del trombo. Se puede iniciar con heparina por vía intravenosa seguida de warfarina por vía oral. Las dosis recomendadas son las mismas que en la trombosis venosa profunda (véase más adelante en este capítulo). Los émbolos que se producen a consecuencia de endocarditis infecciosa, prótesis valvulares o mixoma auricular suelen requerir intervención quirúrgica para eliminar la causa.

ESTUDIO DEL PACIENTE: Síndrome de compresión del estrecho torácico superior

Los datos de la exploración del individuo con el síndrome mencionado suelen ser normales, salvo que se hagan maniobras de estimulación ("provocación"). A veces disminuyen o desaparecen los pulsos distales, y se advierte netamente cianosis e isquemia digitales. Puede haber dolor al tacto en el triángulo omoclavicular. En personas con trombosis venosa axilosubclavia de manera típica la extremidad afectada está hinchada. Se identifican venas colaterales dilatadas alrededor del hombro y el brazo.

Es posible recurrir a maniobras para corroborar el diagnóstico del síndrome de compresión del estrecho torácico superior, para desencadenar los síntomas, originar un soplo de arteria subclavia y disminuir los pulsos en las extremidades escapulares; incluyen la prueba de rotación externa y abducción en que el brazo afectado se coloca en 90° de abducción y se lleva el hombro en rotación externa; la maniobra del escaleno (extensión del cuello y rotación de la cabeza hacia el lado de los síntomas); la maniobra costoclavicular (rotación de los hombros en sentido posterior) y la maniobra de hiperabducción (elevar el brazo 180°). La radiografía de tórax revelará la presencia de costillas cervicales. Se pueden practicar ecografía Doppler, MRA y angiografía con medio de contraste durante las maniobras de "provocación" para demostrar la compresión de la arteria subclavia en el estrecho torácico superior. Cabe utilizar también ecografía dúplex, venografía por resonancia magnética o con medio de contraste, para el diagnóstico de trombosis venosa axilosubclavia. Los datos de estudios neurofisiológicos como el electromiograma, los estudios de conducción nerviosa y los potenciales somatosensitivos provocados, pueden ser anormales en caso de estar afectado el plexo braquial, pero no se descarta obligadamente el diagnóstico de síndrome neurógeno del estrecho torácico superior si las pruebas anteriores generan resultados normales, porque tienen poca sensibilidad.

ATEROEMBOLIAS

Las ateroembolias constituyen un subgrupo de obstrucciones arteriales agudas. En estos casos se producen embolias múltiples de pequeños depósitos de fibrina, plaquetas y restos de colesterol, procedentes de lesiones ateroescleróticas o aneurismas proximales. Los grandes ateromas aórticos abultados constituyen la fuente de los émbolos que originan apoplejía, insuficiencia renal y también isquemia de las extremidades. Las ateroembolias pueden producirse tras los procedimientos intraarteriales. Como los émbolos tienden a alojarse en los vasos pequeños del músculo y de la piel, y pueden no ocluir los grandes vasos, los pulsos distales suelen ser palpables. Los pacientes se quejan de dolor agudo espontáneo y a la palpación en el lugar de la embolización. La oclusión vascular digital puede producir isquemia y síndrome del "dedo del pie azul"; también pueden aparecer necrosis y gangrena (fig. 243-1). En las áreas de embolización pueden existir zonas localizadas de dolor a la palpación, palidez y *livedo reticular* (véase más adelante en este capítulo). La biopsia de piel o músculo puede demostrar la presencia de cristales de colesterol.

La isquemia que se produce como consecuencia de ateroembolias es muy difícil de tratar. Por lo general, no son útiles ni la revascularización quirúrgica ni el tratamiento trombolítico, debido a la multiplicidad, composición y localización distal de los émbolos. Hay datos que sugieren que los inhibidores plaquetarios previenen las ateroembolias. Puede ser necesaria la intervención quirúrgica para eliminar o sortear el vaso ateroesclerótico o el aneurisma que produce ateroembolias recurrentes.

SÍNDROME DE COMPRESIÓN DEL ESTRECHO TORÁCICO

Éste es un complejo sintomático que se produce a consecuencia de la compresión del paquete vasculonervioso (arteria, vena o nervios) en el estrecho torácico superior, cuando atraviesa el cuello y el hombro. Las costillas cervicales, anomalías del músculo escaleno, proximidad de la clavícula a la primera costilla o inserción anormal del músculo pectoral menor pueden comprimir la arteria y la vena subclavias (véase más adelante en este capítulo) y el plexo braquial a su paso desde el tórax al brazo. Según las estructuras afectadas, se puede dividir el síndrome de compresión del estrecho torácico superior en arterial, venoso y neurógeno. Las personas con esta última variante pueden presentar dolor, debilidad y parestesias en el hombro y el brazo. Los sujetos con compresión arterial pueden mostrar claudicación, fenómeno de Raynaud e incluso pérdida tisular isquémica y gangrena. La compresión venosa puede ocasionar trombosis de las venas subclavia y axilar que suele acompañarse del esfuerzo y que se conoce con el nombre de *síndrome de Paget-Schroetter*.

Rx SÍNDROME DE COMPRESIÓN DEL ESTRECHO TORÁCICO

La mayoría de los pacientes son tratados en forma conservadora. Se les debe recomendar evitar las posturas que provoquen los síntomas. Muchos pacientes se benefician de los ejercicios de la cintura escapular. Los procedimientos quirúrgicos, como la resección de la primera costilla o del escaleno, a veces son necesarios para aliviar los síntomas o para el tratamiento de la isquemia.

FÍSTULA ARTERIOVENOSA

Estas comunicaciones anormales entre una arteria y una vena, sin pasar por el lecho capilar, pueden ser congénitas o adquiridas. Las fístulas arteriovenosas congénitas son consecuencia de la persistencia de los vasos embrionarios que no se diferencian en arterias o venas; pueden asociarse a marcas de nacimiento, se localizan en cualquier órgano y son frecuentes en las extremidades. Las fístulas adquiridas pueden haber sido creadas para proporcionar un acceso a la hemodiálisis, o producirse como consecuencia de una lesión penetrante, como una herida por arma de fuego o arma blanca, o como complicación del cateterismo arterial o disección quirúrgica. Una causa poco frecuente de fístula arteriovenosa es la rotura de un aneurisma arterial en una vena.

Las manifestaciones clínicas dependen de la localización y tamaño de la fístula. A menudo es una masa pulsátil y palpable, con frémito y soplo que duran toda la sístole y la diástole. En las fístulas de larga duración, las manifestaciones clínicas de insuficiencia venosa crónica, como edema periférico, venas varicosas tortuosas y pigmentación por estasis, llegan a ser evidentes por la elevada presión venosa. En la porción distal de la extremidad puede haber manifestaciones de isquemia. La temperatura de la piel es mayor sobre las fístulas. Las grandes fístulas arteriovenosas pueden aumentar el gasto cardiaco con la consiguiente cardiomegalia e insuficiencia cardiaca con gasto elevado (cap. 227).

Diagnóstico. Suele ser evidente en la exploración física. La compresión de las grandes fístulas puede producir disminución refleja de la frecuencia cardiaca (signo de Nicoladoni-Branham). Por medio de la ecografía dúplex se puede detectar una fístula arteriovenosa, en particular la que afecta la arteria y la vena femorales en el sitio de penetración de un catéter. Las angiografías tomográfica computadorizada y la corriente confirman el diagnóstico y son útiles para demostrar el tamaño y el calibre de la fístula arteriovenosa.

Rx FÍSTULA ARTERIOVENOSA

El tratamiento de las fístulas arteriovenosas puede consistir en cirugía, radioterapia o embolización. Las fístulas arteriovenosas congénitas suelen ser difíciles de tratar, ya que a menudo las comunicaciones son múltiples y extensas y aparecen otras nuevas tras la ligadura de las más evidentes. Es preferible tratar muchas de estas lesiones con medias elásticas para reducir las consecuencias de la hipertensión venosa. En ocasiones se utiliza autoembolización con grasa o músculo o embolización con hemostáticos, como esponja de gelatina o esferas de silicio, para obliterar la fístula. Las fístulas adquiridas suelen tratarse mediante cirugía, que consiste en su separación o extirpación. A veces esto requiere un autoinjerto o un injerto sintético para restablecer la continuidad de la arteria y la vena.

FENÓMENO DE RAYNAUD

El fenómeno de Raynaud se caracteriza por isquemia episódica digital, que se manifiesta clínicamente por el desarrollo sucesivo de palidez, cianosis y rubor de los dedos de pies y manos tras exposición al frío y calentamiento posterior. La tensión emocional también puede desencadenar este fenómeno. Por lo general, los cambios de color están bien demarcados y se limitan a los dedos de manos y pies. Normalmente, cuando el paciente se expone a un ambiente frío o toca un objeto frío, se pondrán blancos uno o más dedos. La palidez representa la fase isquémica del fenómeno y es secundaria a espasmo de las arterias digitales. Durante la fase isquémica, los capilares y vénulas se dilatan y aparece cianosis a consecuencia de la presencia de sangre desoxigenada en dichos vasos. Las fases de palidez y cianosis con frecuencia se acompañan de sensación de frío, entumecimiento o parestesias.

Con el recalentamiento se resuelve el vasoespasmo y aumenta espectacularmente el flujo en las arteriolas y capilares. Esta "hiperemia reactiva" proporciona un color rojo brillante a los dedos. Además de rubor y calor, durante esta fase hiperémica los pacientes experimentan con frecuencia una sensación de dolor pulsátil. Aunque la respuesta trifásica es típica del fenómeno de Raynaud, algunos pacientes sólo presentan palidez y cianosis; otros sólo muestran cianosis.

Fisiopatología. Originalmente, Raynaud propuso que la isquemia digital episódica inducida por el frío era secundaria a una intensa vasoconstricción refleja simpática. Esta teoría es apoyada por el hecho de que los bloqueadores alfa y la simpatectomía disminuyen la frecuencia y gravedad del fenómeno en algunos pacientes. Una hipótesis alternativa es que existe un aumento de la respuesta al frío o a los estímulos simpáticos normales. También es posible que la vasoconstricción simpática refleja normal se superponga a una enfermedad vascular digital local o que exista aumento de la actividad adrenérgica neuroefectora.

El fenómeno de Raynaud se divide en dos categorías: la variedad idiopática, denominada *enfermedad de Raynaud*, y la forma secundaria, que se asocia a otras enfermedades o causas conocidas de vasoespasmo **(cuadro 243-1)**.

Enfermedad de Raynaud. Este término se aplica cuando se han excluido las causas secundarias del fenómeno. Más de 50% de los pacientes con fenómenos de Raynaud padecen enfermedad de Raynaud. Las mujeres sufren el trastorno aproximadamente cinco veces más que los varones, y la edad de presentación suele oscilar entre los 20 y 40 años. Se afectan con más frecuencia los dedos de las manos que los de los pies. Los episodios iniciales pueden afectar a las puntas de uno o dos dedos de la mano, pero en episodios posteriores se pueden afectar la totalidad de uno y todos los dedos. Los dedos de los pies se afectan en 40% de los casos. Aunque el vasoespasmo de los dedos de los pies suele producirse en pacientes con síntomas en los dedos de las manos, también puede aparecer aisladamente. Pocas veces se afectan los lóbulos de las orejas y punta de la nariz. El fenómeno de Raynaud suele producirse en pacientes que también tienen jaqueca o angina variante. Esta asociación sugiere que puede existir una causa común que predispone al vasoespasmo.

La exploración física a menudo es normal; los pulsos radiales, cubitales y pedios son normales. Los dedos pueden estar fríos entre las crisis y sudar excesivamente. En 10% de los pacientes se produce engrosamiento y endurecimiento del tejido subcutáneo digital (*esclerodactilia*). La angiografía de los dedos con fines diagnósticos no está indicada.

En general, los pacientes con enfermedad de Raynaud parecen tener las formas más leves del fenómeno. Menos de 1% de ellos pierden parte de un dedo.

CUADRO 243-1 CLASIFICACIÓN DEL FENÓMENO DE RAYNAUD

- Fenómeno de Raynaud primario o idiopático: enfermedad de Raynaud
- Fenómeno de Raynaud secundario:
  - Colagenopatías: esclerodermia, lupus eritematoso generalizado, artritis reumatoide, dermatomiositis, polimiositis
  - Enfermedades arteriales oclusivas: ateroesclerosis de las extremidades, trombovasculitis obliterante, oclusión arterial aguda, síndrome del estrecho torácico
  - Hipertensión pulmonar
  - Alteraciones neurológicas: trastornos de los discos intervertebrales, siringomielia, tumores de la médula espinal, ictus, poliomielitis, síndrome del túnel carpiano
  - Discrasias sanguíneas: crioaglutininas, crioglobulinemia, criofibrinogenemia, trastornos mieloproliferativos, macroglobulinemia de Waldenström
  - Traumatismos: lesiones por vibraciones, síndrome de la mano del martillo, descarga eléctrica, lesiones por frío, mecanografía, tocar el piano
  - Fármacos: derivados ergotamínicos, metisergida, bloqueadores adrenérgicos beta, bleomicina, vinblastina, cisplatino

Después de establecido el diagnóstico se produce mejoría espontánea aproximadamente en 15% de los casos y la progresión tiene lugar en 30 por ciento.

Causas secundarias del fenómeno de Raynaud. El fenómeno de Raynaud se produce en 80 a 90% de los pacientes con esclerodermia y es el síntoma de presentación en 30% (cap. 316). Puede ser el único síntoma de esclerodermia durante muchos años. En esta enfermedad, las alteraciones de los vasos digitales llegan a contribuir al desarrollo del fenómeno. Pueden desarrollarse úlceras isquémicas en las puntas de los dedos, que progresan a gangrena y amputación espontánea. Alrededor de 20% de los pacientes con lupus eritematoso generalizado (*systemic lupus erythematosus*, SLE) tienen fenómeno de Raynaud (cap. 313). En ocasiones se instaura una isquemia digital persistente, que produce úlceras o gangrena. En la mayor parte de los casos graves los vasos pequeños están ocluidos por un proceso de endarteritis proliferativa. El fenómeno de Raynaud aparece aproximadamente en 30% de los pacientes con dermatomiositis o polimiositis (cap. 383). Con frecuencia surge en pacientes con artritis reumatoide y puede estar relacionado con proliferación de la íntima en las arterias digitales.

La ateroesclerosis de las extremidades es una causa frecuente de fenómeno de Raynaud en los varones de más de 50 años. Una causa poco frecuente es la trombovasculitis obliterante, pero se debe considerar en los varones jóvenes, especialmente en fumadores de cigarrillos. El desarrollo de palidez inducida por el frío puede estar limitado a uno o dos dedos de la extremidad afectada. En ocasiones, el fenómeno de Raynaud puede producirse tras la obstrucción aguda de arterias de calibre mediano o grande, a consecuencia de trombos o émbolos. La embolización de restos ateroescleróticos puede producir isquemia digital. Esta última afecta a uno o dos dedos y no debe confundirse con el fenómeno de Raynaud. En pacientes con síndrome de compresión del estrecho torácico, el fenómeno de Raynaud puede deberse a la disminución de la presión intravascular, a estimulación de las fibras simpáticas del plexo braquial o a una combinación de ambos hechos. El fenómeno de Raynaud es frecuente en pacientes con hipertensión pulmonar primaria (cap. 244); esto no es una coincidencia y puede reflejar una alteración neurohumoral que afecta a las circulaciones pulmonar y digital.

El fenómeno de Raynaud se asocia a diversas discrasias sanguíneas. En pacientes con crioaglutininas, crioglobulinemia o criofibrinogenemia puede haber precipitación de proteínas plasmáticas, hiperviscosidad y agregación de los hematíes y plaquetas con el frío. En la valoración inicial de los pacientes con fenómeno de Raynaud también hay que considerar los síndromes de hiperviscosidad que acompañan a los procesos mieloproliferativos y la macroglobulinemia de Waldenström.

El fenómeno se produce a menudo en individuos que utilizan en su trabajo instrumentos vibrantes, como motosierras o martillos neumáticos. La frecuencia también está aumentada en los pianistas y operadores de teclados. Las lesiones en las manos por descargas eléctricas y congelación también pueden propiciar la aparición del fenómeno de Raynaud.

Este fenómeno se ha atribuido a varios fármacos. Entre éstos destacan los preparados ergotamínicos, la metisergida, antagonistas de los receptores adrenérgico beta y los antineoplásicos bleomicina, vinblastina y cisplatino.

Rx FENÓMENO DE RAYNAUD

La mayoría de los pacientes con fenómeno de Raynaud sólo sufren episodios leves y poco frecuentes. A estos enfermos se les debe tranquilizar e instruir para vestirse con ropa abrigadora y evitar la exposición innecesaria al frío. Además de llevar guantes y manoplas, deben protegerse el cuerpo, cabeza y pies con ropa cálida para evitar la vasoconstricción inducida por el frío. El tabaco está contraindicado.

Es necesario reservar para casos graves la farmacoterapia. La frecuencia e intensidad del fenómeno de Raynaud disminuye con los antagonistas de conductos de calcio de tipo dihidropiridina como la nifedipina, la isradipina, la felodipina y la amlodipina. Cabe pensar en el uso de diltiazem, pero es menos eficaz. Se ha recurrido a la prazosina, antagonista adrenérgico α_1 postsináptico, con resultados satisfactorios; también pueden ser eficaces la doxazosina y la terazosina. Otros agentes simpaticolíticos como la metildopa, la guanetidina y la fenoxibenzamina pueden resultar provechosos en algunos enfermos y también el trinitrato de glicerilo tópico. En algunas personas que no mejoran con terapia médica es útil la simpatectomía digital.

ACROCIANOSIS

En la acrocianosis existe vasoconstricción arterial seguida de dilatación secundaria de los capilares y vénulas con el resultado de cianosis persistente de las manos y, menos frecuentemente, de los pies. La cianosis puede aumentar por la exposición a un ambiente frío. La acrocianosis se puede clasificar en primaria o secundaria, como consecuencia de algún cuadro primario. En la variante primaria, la frecuencia de ataque en mujeres es mayor que en varones y la edad de comienzo suele ser menor de 30 años. En términos generales, los individuos están asintomáticos, pero solicitan la atención del médico por manchas en sus extremidades. El pronóstico es satisfactorio y no aparecen dolor, úlceras ni gangrena. La exploración muestra pulsos normales, cianosis periférica y humedad de las palmas de las manos. *No* existen ulceraciones ni cambios tróficos. Este proceso se distingue del fenómeno de Raynaud por ser persistente y no episódico, porque el cambio de color se extiende proximalmente desde los dedos y porque no hay fase de palidez. La isquemia secundaria a enfermedad arterial oclusiva puede descartarse por la normalidad del pulso. No existe cianosis central ni disminución de la saturación de oxígeno. Se debe tranquilizar a los pacientes y recomendarles abrigarse y evitar la exposición al frío. No está indicada la intervención farmacológica.

La acrocianosis secundaria puede ser consecuencia de hipoxemia, enfermedades de tejido conectivo, ateroembolia, anticuerpos antifosfolípidos, crioaglutininas o crioglobulinas y acompaña a la anorexia nerviosa y al síndrome de taquicardia ortostática. El tratamiento se orientará al problema fundamental.

LIVEDO RETICULAR

En este proceso, zonas localizadas de las extremidades adquieren un aspecto moteado o reticular de color rojizo o azulado. El aspecto moteado puede ser más evidente tras la exposición al frío. Se conocen las formas primaria y secundaria de la livedo reticular. La primaria o idiopática puede ser benigna o acompañarse de úlceras. La forma benigna surge con mayor frecuencia en mujeres que en varones y el tercer decenio es el lapso más frecuente de comienzo. Los individuos con la forma benigna por lo común no tienen síntomas y buscan la atención médica por razones estéticas. Habrá que tranquilizarlos verbalmente y recomendarles que no se expongan a entornos fríos. No conviene farmacoterapia alguna. La livedo reticular primaria con úlceras también recibe el nombre de *atrofia blanca en placas*. Las úlceras son dolorosas y tardan meses para curar. La livedo secundaria puede surgir con ateroembolia (véase antes en este capítulo), lupus eritematoso generalizado y otras vasculitis, anticuerpos contra cardiolipina, hiperviscosidad, crioglobulinemia y síndrome de Sneddon (accidente isquémico livedo reticular). En raras ocasiones surgen úlceras de la piel.

PERNIO (SABAÑONES)

Se trata de un trastorno vasculítico asociado a la exposición al frío; se han descrito formas agudas. A bajas temperaturas se desarrollan lesiones elevadas eritematosas en la parte baja de las piernas y en los pies. Éstas cursan con prurito y sensación urente y pueden evolucionar a ampollas y úlceras. El estudio anatomopatológico muestra una vasculitis caracterizada por proliferación de la íntima e infiltración perivascular constituida por mononucleares y polimorfonucleares. En el tejido subcutáneo puede haber células gigantes. Los pacientes deben evitar la exposición al frío y las úlceras se deben mantener limpias y protegidas con apósitos estériles. En algunos pacientes pueden ser útiles los fármacos simpaticolíticos.

ERITROMELALGIA

Esta afección se caracteriza por dolor urente y eritema en las extremidades. Los pies se afectan con más frecuencia que las manos y los varones más a menudo que las mujeres. La eritromelalgia se puede producir a cualquier edad, pero es más frecuente en la edad madura. Puede ser primaria (llamada también eritermalgia) o secundaria. Las causas más frecuentes de la variante secundaria son los trastornos mieloproliferativos como la policitemia verdadera y la trombocitosis esencial. Causas menos comunes son los fármacos como los bloqueadores de los canales del calcio, la bromocriptina y la pergolida; neuropatías; enfermedades de tejido conjuntivo como el lupus eritematoso generalizado, y síndromes paraneoplásicos. Los pacientes se quejan de sensación urente en las extremidades, que se desencadena por la exposición a ambientes calientes y se agrava con la posición declive. Los síntomas se alivian exponiendo la zona al aire o al agua fría o elevando la zona afectada. La eritromelalgia puede diferenciarse de la isquemia secundaria a los procesos obstructivos arteriales y de la neuropatía periférica porque los pulsos periféricos y la exploración neurológica son normales. No existe un tratamiento específico; el ácido acetilsalicílico puede aliviar el dolor en los enfermos con eritromelalgia secundaria a trastornos mieloproliferativos. En las formas secundarias puede ser útil el tratamiento de las enfermedades asociadas.

CONGELACIÓN

En este trastorno se produce una lesión hística por exposición al frío ambiental intenso o por un contacto directo con un objeto muy frío. La lesión hística se debe tanto a la congelación como a la vasoconstricción. La congelación afecta habitualmente a las zonas distales de las extremidades o partes expuestas de la cara, como las orejas, nariz, mentón o mejillas. La congelación superficial afecta a la piel y tejido subcutáneo. Los pacientes experimentan dolor o parestesias, y la piel aparece blanca y cérea. Tras el recalentamiento se producen cianosis y eritema, formación de ronchas, edema y vesículas superficiales. Las congelaciones profundas afectan al músculo, nervios y vasos sanguíneos más profundos. Esto puede dar lugar a edema de la mano o pie, vesículas y ampollas, necrosis hística y gangrena.

El tratamiento inicial es el recalentamiento, realizado en un medio en el que no se produzca una reexposición a condiciones de congelación. El recalentamiento se logra por inmersión de la parte afectada en un baño de agua a temperaturas de 40 a 44°C. El masaje, aplicación de agua helada y calor extremo están contraindicados. La zona herida debe limpiarse con jabón o antiséptico y se deben aplicar apósitos estériles. Durante el recalentamiento con frecuencia son necesarios los analgésicos. Si se observan signos de infección se administrarán antibióticos. No se ha establecido la eficacia de los fármacos bloqueadores simpáticos. Tras la recuperación, la extremidad afectada puede mostrar mayor sensibilidad al frío.

TRASTORNOS DE VENAS Y VASOS LINFÁTICOS

ENFERMEDADES DE LAS VENAS

Las venas de las extremidades pueden clasificarse, a grandes rasgos, en superficiales y profundas. En las extremidades inferiores, el sistema venoso superficial comprende las venas safenas mayor (interna) y menor (externa) y sus tributarias. Las venas profundas de la pierna acompañan a las arterias principales. Las venas perforantes conectan los sistemas superficial y profundo en múltiples puntos. El sistema venoso posee válvulas bicúspides que dirigen centralmente el flujo de sangre venosa.

Trombosis venosa. La presencia de un trombo en una vena superficial o profunda y la respuesta inflamatoria que la acompaña se denomina *trombosis venosa* o *tromboflebitis*. Inicialmente, el trombo está formado sobre todo por plaquetas y fibrina. Los hematíes se entremezclan con la fibrina y el trombo tiende a propagarse en dirección del flujo sanguíneo. La respuesta inflamatoria en la pared vascular puede ser mínima o caracterizarse por inflamación granulocítica, pérdida del endotelio y edema.

Los factores que predisponen a la trombosis venosa fueron descritos inicialmente por Virchow en 1856 y comprenden estasis, daño vascular e hipercoagulabilidad. En consecuencia, hay una serie de circunstancias clínicas que

se asocian a incremento del riesgo de trombosis venosa (cuadro 243-2). La trombosis venosa puede aparecer en más de 50% de los pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos ortopédicos, especialmente los de la cadera y rodilla, y en 10 a 40% de los enfermos sometidos a cirugía abdominal o torácica. La prevalencia de trombosis venosa es particularmente elevada en pacientes con cáncer de páncreas, pulmón, vías urinarias, estómago y de mama. Aproximadamente 10 a 20% de los pacientes con trombosis venosa profunda idiopática tienen o acaban padeciendo un cáncer clínicamente manifiesto; no existe consenso sobre si se debe someter a estos individuos a una búsqueda intensiva de una neoplasia maligna oculta.

El riesgo de trombosis aumenta tras los traumatismos, como fracturas de columna vertebral, pelvis, fémur y tibia. La inmovilización, con independencia de la enfermedad subyacente, es una importante causa predisponente. Ésta puede ser la razón de la incidencia relativamente alta en pacientes con infarto de miocardio o insuficiencia cardiaca congestiva. La incidencia también aumenta durante el embarazo, especialmente en el tercer trimestre y en el primer mes del puerperio, y en personas bajo tratamiento con anticonceptivos orales, sustitución hormonal en la posmenopausia o moduladores selectivos de receptores de estrógeno. Varias enfermedades que originan hipercoagulación generalizada causan también trombosis venosa, como resistencia a la proteína C activada (factor V de Leiden); mutación del gen G20210A de la protrombina; deficiencia de antitrombina III, proteína C y proteína S; síndrome por antifosfolípidos; hiperhomocisteinemia; lupus eritematoso generalizado; enfermedades mieloproliferativas; disfibrinogenemia, y coagulación intravascular diseminada. La venulitis de la trombovasculitis obliterativa, enfermedad de Behçet y homocistinuria también provoca trombosis venosa.

Trombosis venosa profunda. Véase el capítulo 256.

Trombosis de las venas superficiales. La trombosis de las venas safenas mayor o menor o de sus tributarias, es decir, la trombosis de las venas superficiales, no produce embolias pulmonares. Se asocia a la inserción de catéteres e inyecciones intravenosas, se produce en las venas varicosas y puede desarrollarse asociada a trombosis venosa profunda (*deep venous thrombosis*, DVT). La trombosis migratoria superficial suele ser un marcador de un carcinoma y también puede aparecer en pacientes con vasculitis, como trombovasculitis obliterante. Las manifestaciones clínicas de la trombosis de venas superficiales se distinguen fácilmente de la trombosis de venas profundas. Los pacientes presentan dolor localizado en el lugar del trombo. La exploración revela un cordón rojo, caliente y doloroso que se extiende a lo largo de una vena superficial. La zona circundante puede estar roja y edematosa.

Rx TROMBOSIS DE VENAS SUPERFICIALES

El tratamiento es fundamentalmente de sostén. Al principio se puede encamar a los pacientes, con elevación de la pierna y aplicación de compresas calientes. Los antiinflamatorios no esteroideos pueden proporcionar analgesia, pero también pueden enmascarar los signos clínicos de la propagación del trombo. Si aparece trombosis en la vena safena mayor a la altura del muslo y se extiende a la unión venosa safenofemoral, está indicado el tratamiento anticoagulante para evitar la extensión del trombo al sistema profundo y la posible embolia pulmonar.

CUADRO 243-2 SITUACIONES QUE SE ACOMPAÑAN DE UN MAYOR PELIGRO DE TROMBOSIS VENOSAS

- Operaciones
  - Métodos ortopédicos, torácicos, abdominales o de vías genitourinarias
- Neoplasias
  - De páncreas, pulmones, ovarios, testículos, vías urinarias, mama o estómago
- Traumatismos
  - Fracturas de la columna, la pelvis, el fémur o la tibia; lesiones de la médula
- Inmovilización
  - Infarto agudo del miocardio, insuficiencia cardiaca congestiva, accidente cerebrovascular, convalecencia en el posoperatorio
- Embarazo
- Estrógeno
  - Para reposición o con fin anticonceptivo; moduladores de la reposición selectiva de estrógeno
- Estados de hipercoagulabilidad
  - Resistencia a la proteína C activada; mutación del gen de protrombina o 20210A; deficiencia de antitrombina III, proteína C o S; anticuerpos antifosfolípidos, enfermedades mieloproliferativas, disfibrinogenemia y coagulación intravascular diseminada
- Venulitis
  - Trombovasculitis obliterante, enfermedad de Behçet, homocisteinuria
- Episodio previo de trombosis venosa profunda

Venas varicosas. Son venas superficiales dilatadas, tortuosas, que se producen por defectos de la estructura y función de las válvulas de las venas safenas, por debilidad intrínseca de la pared venosa, por aumento de la presión intraluminal o, rara vez, por fístulas arteriovenosas. Las venas varicosas pueden dividirse en primarias y secundarias. Las primarias se originan en el sistema superficial y tienen una frecuencia doble o triple en las mujeres que en los varones. Aproximadamente la mitad de los pacientes tienen antecedentes familiares de venas varicosas. Las venas varicosas secundarias se producen por insuficiencia venosa profunda e insuficiencia de las venas perforantes, o por oclusión de las venas profundas que produce agrandamiento de las venas superficiales que actúan como colaterales.

Los pacientes con várices suelen estar preocupados por la estética de sus piernas. Los síntomas consisten en dolor sordo o sensación de presión en las piernas tras estar mucho tiempo de pie; este dolor desaparece con la elevación de las piernas. Las piernas están pesadas y a veces se desarrolla un edema maleolar leve. Las venas varicosas extensas pueden producir ulceraciones de la piel en las proximidades del tobillo. La trombosis de las venas superficiales puede ser un problema recurrente, y rara vez una várice se rompe y sangra. La inspección de la pierna en posición declive suele confirmar la presencia de venas varicosas.

Habitualmente las várices se pueden tratar con medidas conservadoras. Los síntomas suelen disminuir si se elevan las piernas periódicamente, si se evita estar de pie durante mucho tiempo y si se llevan medias elásticas. Las medias elásticas contrarrestan la presión hidrostática dentro de las venas. Cabe pensar en métodos de ablación como escleroterapia, ablación por radiofrecuencia o láser endovenoso y cirugía para tratar las várices en individuos escogidos que tienen síntomas persistentes, presentan trombosis repetitiva de venas superficiales, úlceras de la piel o ambas complicaciones. La ablación pudiera estar indicada por razones estéticas. Las várices pequeñas sintomáticas se pueden tratar con escleroterapia, en que se inyecta una solución esclerosante en la várice afectada y se aplica un vendaje compresivo. También se puede utilizar la aplicación endovenosa o percutánea de radiofrecuencia o láser para tratar la insuficiencia de la vena safena interna. La cirugía por lo común incluye la ligadura y la avulsión de las venas safenas interna y externa.

Insuficiencia venosa crónica. El cuadro en cuestión puede ser consecuencia de DVT, insuficiencia valvular o de ambas entidades. Después de la DVT, las delicadas hojuelas de la válvula pueden engrosarse y contraerse al grado de no impedir el flujo retrógrado de la sangre; la vena se torna rígida y de pared gruesa. Muchas venas presentan recanalización después de un episodio de trombosis, pero pueden quedar ocluidas las grandes venas proximales. En las válvulas distales surge insuficiencia secundaria, porque las presiones altas distienden la vena y separan las valvas. Puede surgir sin trombosis previa la disfunción valvular primaria de venas profundas. Las personas con insuficiencia venosa suelen señalar que muestran dolor sordo en la pierna, que empeora si están mucho tiempo de pie y que mejora cuando elevan la extremidad pélvica. En la exploración se advierte mayor circunferencia de la pierna, edema y várices superficiales en ella. En la cara distal de la pierna hay eritema, dermatitis e hiperpigmentación y cerca de los maléolos interno y externo puede haber úlceras de la piel. La celulitis puede constituir un problema repetitivo. Habrá que pedir a las personas que no estén de pie o sentadas mucho tiempo, porque es útil que eleven a menudo su extremidad pélvica. Durante el día utilizarán medias compresivas "graduadas". Los intentos anteriores se intensificarán si aparecen úlceras en la piel. Se tratarán con aplicaciones de apósitos secos o húmedos o apósitos con hidrocoloides oclusivos. Entre los apósitos compresivos comerciales están la pasta con óxido de cinc, calamina, glicerina y gelatina, que pueden aplicarse, y hay que cambiarlas cada semana hasta que la herida sana. Las úlceras repetitivas y el edema intenso se pueden tratar por interrupción quirúrgica de las venas comunicantes insuficientes. La operación endoscópica subaponeurótica de venas perforantes (*subfascial endoscopic perforator surgery*, SEPS) es una técnica con penetración mínima, para interrumpir las venas comunicantes insuficientes. En raras ocasiones se utiliza la valvuloplastia quirúrgica y la derivación de oclusiones venosas.

CUADRO 243-3 CAUSAS DE LINFEDEMA

Primario	Secundario
Congénito (incluye la enfermedad de Milroy)	Linfangitis recidivante
Linfedema precoz (incluye la enfermedad de Meige)	Filariosis
Linfedema tardío	Tuberculosis
	Neoplasias
	Cirugía
	Radioterapia

TRASTORNOS LINFÁTICOS

Los capilares linfáticos son tubos ciegos en su porción distal formados por una única capa de células endoteliales. La falta de membrana basal o amplias fenestraciones de la misma en los capilares linfáticos facilitan el acceso a las proteínas y partículas intersticiales. Los capilares linfáticos se unen originando vasos de mayor calibre que contienen músculo liso y poseen vasomotricidad. Los linfáticos de calibre intermedio y pequeño desembocan en conductos cada vez más grandes, la mayor parte de los cuales drenan al conducto torácico. La circulación linfática interviene en la absorción del líquido intersticial y en la respuesta a las infecciones.

Linfedema. Se clasifica en primario y secundario (cuadro 243-3). La prevalencia del linfedema primario es aproximadamente de uno por cada 10 000 individuos y puede ser debido a agenesia, hipoplasia u obstrucción de los vasos linfáticos. Puede asociarse a síndrome de Turner, síndrome de Klinefelter, síndrome de Noonan, síndrome de las uñas amarillas, linfangiectasia intestinal y linfangiomiomatosis. Las mujeres se afectan con más frecuencia que los varones. Existen tres subtipos clínicos: linfedema congénito, que aparece poco después del nacimiento; linfedema precoz, que comienza en la pubertad, y linfedema tardío, que suele comenzar después de los 35 años. Las formas familiares de linfedema congénito (enfermedad de Milroy) y linfedema precoz (enfermedad de Meige) pueden ser hereditarias con carácter autosómico dominante y penetrancia variable; son menos frecuentes las formas recesivas, autosómicas o ligadas al sexo.

El linfedema secundario es una enfermedad adquirida que se produce a consecuencia de lesiones u obstrucción de los conductos linfáticos previamente normales (cuadro 243-3). Una causa muy frecuente de linfedema son las linfangitis bacterianas recidivantes, generalmente debidas a estreptococos. En todo el mundo, la causa más frecuente de linfedema secundario es la filariosis (cap. 211). Los tumores, como el cáncer de próstata y linfomas, también pueden obstruir los vasos linfáticos. El tratamiento quirúrgico y radioterapia del carcinoma de mama pueden producir linfedema en el brazo. Son causas menos frecuentes la tuberculosis, dermatitis de contacto, linfogranuloma venéreo, artritis reumatoide, embarazo y linfedema autoinducido o facticio tras la aplicación de torniquetes.

El linfedema suele ser indoloro, aunque los pacientes pueden experimentar sensación de pesadez sorda y crónica en la pierna, y casi siempre se preocupan por el aspecto de la misma. En las extremidades inferiores afecta inicialmente al pie y progresa de manera gradual, de tal forma que toda la pierna se torna edematosa. En los estadios iniciales, el edema es blando y deja fóvea con la presión. En los estadios crónicos, el miembro tiene una consistencia leñosa y los tejidos están indurados o fibróticos. En esta fase ya no deja fóvea con la presión. El miembro pierde su contorno normal y los dedos adquieren una forma cuadrada. El linfedema debe distinguirse de otros procesos que producen hinchazón unilateral de la pierna, como trombosis de las venas profundas e insuficiencia venosa crónica. En esta última, el edema es más blando y suele haber dermatitis por estasis, hiperpigmentación y várices de las venas superficiales.

La valoración de los pacientes con linfedema debe incluir estudios diagnósticos para clarificar la etiología. Para la detección de las lesiones obstructivas, como neoplasias, se pueden realizar ecografía y tomografía computadorizada abdominal y pélvica. La resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI) puede revelar edema en el compartimiento epiaponeurótico e identificar ganglios linfáticos y aumento de tamaño de los conductos linfáticos. Rara vez están indicadas la linfogammagrafía y linfangiografía, pero ambas se pueden utilizar para confirmar el diagnóstico o diferenciar las formas primarias de las secundarias. La linfogammagrafía consiste en la inyección de un coloide que contiene tecnecio radiactivo en el tejido subcutáneo distal de la extremidad afectada. La linfangiografía requiere aislar y canular un vaso linfático distal e inyectar posteriormente el contraste. En el linfedema primario, los conductos linfáticos están ausentes o son hipoplásicos o ectásicos. En el linfedema secundario los conductos suelen estar dilatados y es posible determinar el nivel de la obstrucción.

℞ LINFEDEMA

Se debe aleccionar a los pacientes con linfedema de las extremidades para que presten un meticuloso cuidado a sus pies con el fin de evitar la linfangitis recidivante. La higiene es importante, y para evitar la sequedad se pueden utilizar emolientes. Con frecuencia son útiles los antibióticos, administrados en forma profiláctica, y se deben tratar enérgicamente las infecciones por hongos. Es recomendable para los pacientes que participan en actividades físicas; la elevación frecuente de las piernas puede reducir la intensidad del edema. La fisioterapia, incluido el masaje para facilitar el drenaje linfático, puede resultar útil. Si se utilizan medias de compresión gradual, los pacientes logran reducir el edema que se produce con la posición erecta. En ocasiones, se puede aplicar a domicilio la compresión neumática intermitente, con dispositivos adecuados, para facilitar reducción del edema. Están contraindicados los diuréticos, ya que pueden ocasionar disminución del volumen intravascular y alteraciones metabólicas. Se han realizado procedimientos linfovenosos de microcirugía de anastomosis para recanalizar el flujo linfático desde un vaso linfático obstruido al sistema venoso.

LECTURAS ADICIONALES

Creager MA et al (eds): *Vascular Medicine*. Philadelphia, Saunders Elsevier, 2006

Faxon DP et al: Atherosclerotic Vascular Disease Conference: Executive summary: Atherosclerotic Vascular Disease Conference proceeding for healthcare professionals from a special writing group of the American Heart Association. Circulation 109:2595, 2004

Golomb BA et al: Peripheral arterial disease: Morbidity and mortality implications. Circulation 114:688, 2006

Hankey GJ et al: Medical treatment of peripheral arterial disease. JAMA 295:547, 2006

Hirsch AT et al: ACC/AHA 2005 guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic). J Am Coll Cardiol 47:1239, 2006

McDermott MM et al: The ankle brachial index is associated with leg function and physical activity: The Walking and Leg Circulation Study. Ann Intern Med 136:873, 2002

Olin JW: Thromboangiitis obliterans (Buerger's disease). N Engl J Med 343:864, 2000

Rockson SG: Lymphedema. Current Treat Options Cardiovasc Med 8:129, 2006

White C: Clinical practice. Intermittent claudication. N Engl J Med 356:1241, 2007

Wigley FM: Clinical practice. Raynaud's phenomenon. N Engl J Med 347:1001, 2002

244 Hipertensión pulmonar

Stuart Rich

La *hipertensión pulmonar* es el incremento anormal en la presión del interior de la arteria pulmonar; puede ser consecuencia de insuficiencia en la mitad izquierda del corazón, enfermedad del parénquima o de vasos pulmonares, tromboembolia o una combinación de tales factores. El surgimiento de la hipertensión mencionada de trastornos del corazón, pulmones o intrínsecos de los vasos, suele ser una manifestación de enfermedad avanzada. Las causas de hipertensión pulmonar son tan heterogéneas que resulta esencial identificar con exactitud el elemento causal, antes de emprender el tratamiento.

El término *corazón pulmonar* (*cor pulmonale*) (cap. 227) o cardiopatía pulmonar denota ventriculomegalia derecha que es consecuencia de alguna enfermedad cardiaca o pulmonar primaria. La hipertensión pulmonar es la causa más común de dicha forma de cardiopatía. El corazón pulmonar avanzado se vincula con la aparición de insuficiencia del ventrículo derecho (*right ventricle*, RV).

ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS

El ventrículo derecho reacciona a una mayor resistencia dentro del circuito pulmonar, con aumento de la presión sistólica de dicha cavidad, según se necesite para conservar el gasto cardiaco. Con el transcurso del tiempo se producen cambios crónicos en la circulación pulmonar que originan remodelación de los vasos, que pueden perpetuar o estimular la hipertensión pulmonar aunque se elimine el factor desencadenante.

La capacidad del ventrículo derecho para adaptarse a una mayor resistencia vascular recibe la influencia de factores como el envejecimiento y la rapidez con que aparece y evoluciona la hipertensión pulmonar. Por ejemplo, una gran tromboembolia pulmonar aguda puede ocasionar insuficiencia de ventrículo derecho y choque, en tanto que la enfermedad tromboembólica crónica de igual intensidad quizá origine sólo leve intolerancia al ejercicio. La hipoxemia coexistente puede disminuir la capacidad del ventrículo para la compensación. Información de algunos estudios refuerza el concepto de que la insuficiencia del RV aparece en la hipertensión de la pulmonar, cuando el miocardio de dicha cámara se torna isquémico por las demandas excesivas y el flujo inadecuado por las coronarias del referido ventrículo. El comienzo de insuficiencia clínica del ventrículo derecho que suele manifestarse por edema periférico conlleva mal pronóstico.

DIAGNÓSTICO

El síntoma más común atribuible a ella es la disnea el ejercicio. Otros síntomas frecuentes son fatiga, angina de pecho que pudiera traducir la aparición de isquemia de ventrículo derecho, síncope, estado casi sincopal y edema periférico.

En la exploración física en forma típica se observa mayor presión venosa yugular, disminución del pulso carotídeo, e impulso palpable sobre el ventrículo derecho. Muchos de los enfermos tienen intensificación del componente pulmonar del segundo ruido cardiaco; en la mitad derecha, cuarto ruido (galope) y regurgitación tricuspídea (cap. 220). En etapas ulteriores de la enfermedad tienden a aparecer cianosis o edema periférico (o ambos).

Resultados de estudios de laboratorio. (Fig. 244-1.) En las radiografías de tórax, por lo común se observa hipertrofia de las arterias pulmonares en su porción central. En los campos pulmonares se pueden identificar otras alteraciones. El electrocardiograma por lo común señala desviación del eje eléctrico a la derecha e hipertrofia del ventrículo derecho. El ecocardiograma por lo regular muestra ventriculomegalia y auriculomegalia derechas, disminución de tamaño de la cavidad del ventrículo izquierdo (*left ventricle*, LV) y un chorro de insuficiencia tricuspídea que puede utilizarse para cuantificar la presión sistólica del ventrículo derecho. Las pruebas de función pulmonar son útiles para corroborar que existe alguna enfermedad obstructiva primaria de vías respiratorias, en tanto que se prefiere la tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) de tórax, con alta resolución, para diagnosticar neumopatía restrictiva. Entre los signos frecuentes de hipertensión pulmonar de muy diversas causas, están la hipoxemia y la capacidad de difusión anormal de monóxido de carbono. Los datos del gammagrama de perfusión pulmonar casi siempre son anormales en individuos con hipertensión pulmonar tromboembólica (cap. 256). Sin embargo, a menudo se advierten en la hipertensión pulmonar de larga evolución, en ausencia de tromboémbolos, defectos difusos e irregulares de llenado, de naturaleza no segmentaria. También hay que practicar estudios de laboratorio que incluyan la medición de anticuerpos antinucleares y la identificación de VIH. Ante la elevada frecuencia de anormalidades tiroideas en sujetos con hipertensión idiopática de la pulmonar, se recomienda medir periódicamente el nivel de hormona estimulante de la tiroides.

Cateterismo cardiaco. El método en cuestión es indispensable para la medición precisa de la presión en la arteria pulmonar, el gasto cardiaco, la presión de llenado del LV y también para descartar algún cortocircuito oculto en el corazón. Es importante que el médico mida la presión sólo al final de la espiración; también se recomienda que quienes tienen hipertensión de la arteria pulmonar sean sometidos a estudios con fármacos, que incluyan un vasodilatador pulmonar de acción breve, en el momento del cateterismo cardiaco, para evaluar la magnitud de la reactividad al vasodilatador mencionado (fig. 244-2). El óxido nítrico inhalado, la adenosina intravenosa y el epoprostenol intravenoso al parecer tienen efectos similares para disminuir inmediatamente la presión en arteria pulmonar. El óxido comentado se administra en inhalación a razón de 10 a 20 partes por millón. La adenosina se administra en dosis de 50 µg/kg por minuto y se aumenta cada 2 min hasta que aparecen reacciones adversas. El epoprostenol se administra en dosis de 2 ng/kg/min, que se aumentan cada 30 min hasta que aparecen reacciones adversas. Los individuos que reaccionan pueden ser tratados con bloqueadores de los canales del calcio y tienen un pronóstico más favorable.

HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR

Se conocen múltiples causas de hipertensión arterial pulmonar (*pulmonary arterial hypertension*, PAH) (cuadro 244-1). Las personas que la tienen comparten un cuadro histopatológico caracterizado por hipertrofia de la capa media, fibrosis excéntrica y concéntrica de la íntima, recanalización de trombos con el aspecto de membranas fibrosas, y lesiones plexiformes.

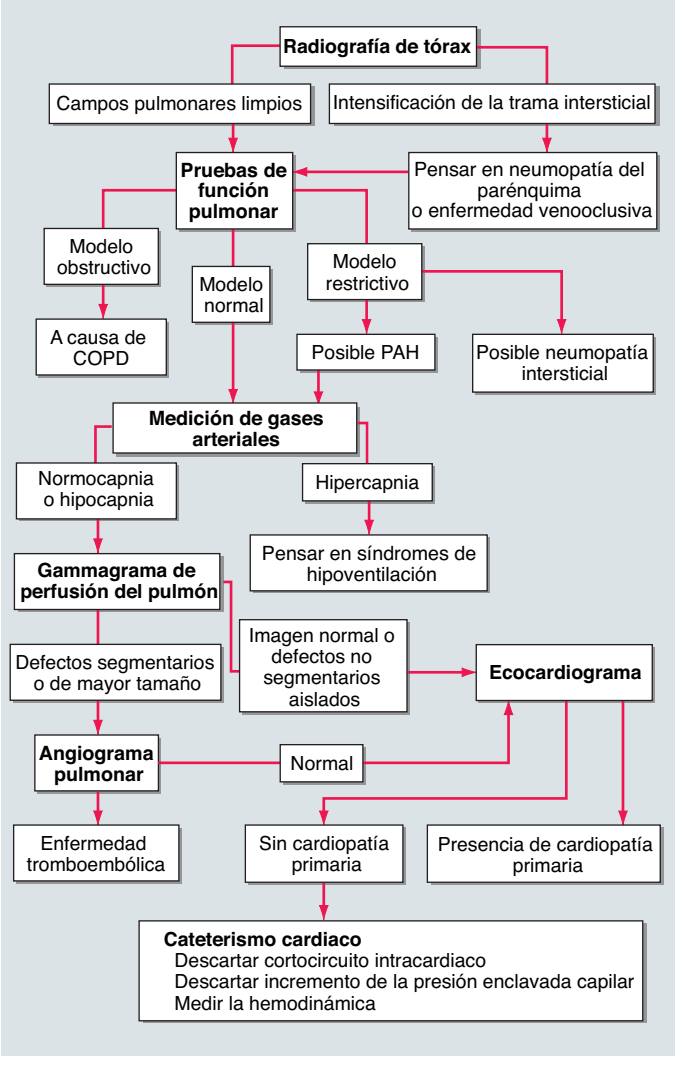

FIGURA 244-1. Algoritmo para el estudio de un paciente con hipertensión pulmonar no explicada. COPD, reumopatía obstructiva crónica (*chronic obstructive pulmonary disease*); PAH, hipertensión arterial pulmonar. *(Con autorización de Rich.)*

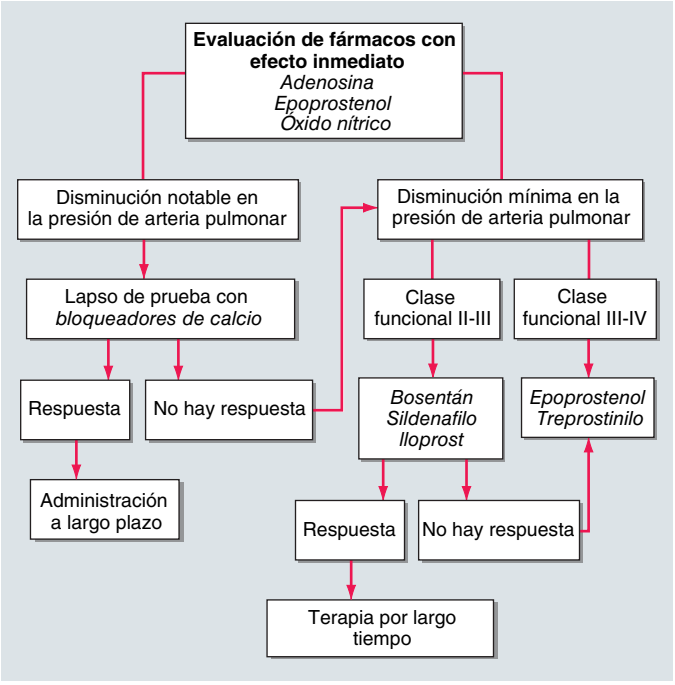

FIGURA 244-2. Algoritmo para la selección del tratamiento medicamentoso óptimo en un sujeto con hipertensión arterial pulmonar. La disminución notable en la presión de arteria pulmonar, en una etapa de prueba con un vasodilatador inmediato, se define como el decremento en la presión media de arteria pulmonar (*mean pulmonary artery pressure*, MPAP) de 10 mmHg o mayor, y MPAP final menor de 40 mmHg. (*Con autorización de Rich.*)

BIOPATOLOGÍA

Las anormalidades en las vías moleculares que regulan las células del endotelio y de músculo liso de vasos pulmonares, han sido descritas como el elemento que origina PAH; incluyen inhibición del conducto de potasio regulado por voltaje, mutaciones en el receptor de proteína 2 morfogenético de hueso; mayor captación de serotonina en células de músculo de fibra lisa; mayor expresión de angiopoyetina en el mismo tipo de células y depósito excesivo de trombina regulado por un estado procoagulante. Como consecuencia, al parecer se pierde la apoptosis (muerte programada) de las células de músculo de fibra lisa y ello permite su proliferación y la aparición de células endoteliales resistentes a tal fenómeno que obliteran el interior de los vasos.

HIPERTENSIÓN IDIOPÁTICA DE ARTERIA PULMONAR

La hipertensión idiopática de arteria pulmonar (*idiopathic pulmonary arterial hypertension*, IPAH), conocida anteriormente como hipertensión pulmonar primaria, es un cuadro poco común y se estima que su incidencia es de dos casos por millón. Se advierte un predominio neto de la afección en mujeres, y la aparición en casi todos los pacientes se sitúa en el cuarto y quinto decenios de la vida si bien los límites de edad van desde la lactancia hasta después de los 60 años.

La IPAH familiar comprende incluso 20% de los casos de dicha entidad y se caracteriza por su herencia dominante autosómica, edad variable de comienzo y penetrancia incompleta. Los signos clínicos y patológicos de IPAH familiar y la forma esporádica son idénticos. Al parecer muchos de los casos de IPAH familiar se explican por mutaciones heterocigotas de la línea germinal, que abarcan el gen que codifica el receptor de proteína morfogenética de tipo II de hueso (*bone morphogenetic protein receptor type II*, BMPR II), miembro de la superfamilia del factor transformador del crecimiento (*transforming growth factor*, TGF) beta. La superfamilia mencionada comprende proteínas multifuncionales que desencadenan diversas respuestas celulares al unirse a receptores de serina/treonincinasa y activarlos. La escasa penetrancia génica sugiere que se necesitan otros factores de riesgo o anormalidades para que se manifieste la enfermedad clínica. En algunos sujetos con IPAH familiar (fig. 244-3) coexisten las mutaciones de línea germinal en el gen de cinasa similar a activina y el gen de endoglina, que han sido relacionados con la telangiectasia hemorrágica hereditaria (*hereditary hemorrhagic telangiectasia*, HHT).

EVOLUCIÓN NATURAL

No hay certidumbre en cuanto al curso natural de la IPAH, y dado que la disnea es el síntoma predominante y de comienzo insidioso, en forma típica la enfermedad es diagnosticada en etapa tardía de su evolución. Antes de que se contara con tratamientos actuales se señalaba que la supervivencia media era de dos a tres años a partir de la fecha del diagnóstico. La clase funcional sigue siendo un elemento de gran peso para pronosticar la supervivencia y los pacientes que pertenecen a la clase funcional IV de la *New York Heart Association* (NYHA) tienen una media de supervivencia menor de seis meses. La muerte suele depender de insuficiencia de ventrículo derecho, que se manifiesta por hipoxemia progresiva, taquicardia, hipotensión y edema.

HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR

El término en cuestión (PAH) engloba enfermedades diversas que incluyen (I)PAH idiopática, como se señala en el cuadro 244-1. Las autoridades normativas han aprobado algunos tratamientos contra PAH (que se revisan más adelante en este capítulo), sin diferenciar entre los tipos del trastorno. Sin embargo, los médicos no deben olvidar que la eficacia y las reacciones adversas de dichos fármacos quizá no sean las mismas en todos los tipos de PAH (fig. 244-4). La presión en arteria pulmonar en casos de PAH aumenta sobremanera con el ejercicio, y por ello hay que advertir a los enfermos que no participen en actividades que exigen mayor esfuerzo físico. Con los diuréticos cede el edema periférico y pueden ser útiles para aminorar la sobrecarga volumétrica del RV en presencia de regurgitación tricuspídea. Conviene practicar la oximetría de pulsos con el sujeto en reposo y durante el ejercicio, así como suplementar con oxígeno, para aplacar la disnea y la isquemia del RV en pacientes con disminución de la saturación de oxígeno arterial. Se recomienda usar anticoagulantes en todo enfermo de PAH, con base en datos de estudios retrospectivos y prospectivos que demuestran que la warfarina prolonga la supervivencia de individuos con tal entidad patológica. La dosis de warfarina por lo común se ajusta para que la razón internacional normalizada (*International Normalized Ratio*, INR) sea de dos a tres veces la cifra testigo.

BLOQUEADORES DE LOS CANALES DEL CALCIO. Es importante que todo individuo con disminución sustancial en la presión de arteria pulmonar en reacción a vasodilatadores de acción breve, en el momento del cateterismo cardiaco (disminución de la presión media de arteria pulmonar ≥10 mmHg y una presión media final <40 mmHg), sean tratados inicialmente con bloqueadores de los canales del calcio. De modo típico, los enfermos necesitan dosis altas (p. ej., 240 mg de nifedipina/día o 20 mg de

CUADRO 244-1 CLASIFICACIÓN CLÍNICA DE LA HIPERTENSIÓN PULMONAR

1. Hipertensión arterial pulmonar (PAH)
- 1.1. Idiopática (IPAH) (antes PPH)
- 1.2. Familiar (FPAH)
- 1.3. Vinculada con (APAH):
- 1.3.1. Enfermedad de la colágena vascular
- 1.3.2. Cortocircuitos congénitos generalizados/pulmonares
- 1.3.3. Hipertensión porta
- 1.3.4. Infección por VIH
- 1.3.5. Fármacos y toxinas
- 1.3.6. Otros trastornos (enfermedades tiroideas, enfermedad por depósito de glucógeno, enfermedad de Gaucher, telangiectasia hemorrágica hereditaria, hemoglobinopatías, trastornos mieloproliferativos, esplenectomía)
- 1.4. Que acompaña a ataque venoso capilar notable
- 1.4.1. Enfermedad venooclusiva pulmonar
- 1.4.2. Hemangiomatosis capilar pulmonar
- 1.5. Hipertensión pulmonar persistente del neonato

2. Hipertensión de la pulmonar con afección de la mitad izquierda del corazón
- 2.1. Afección de la aurícula o el ventrículo izquierdo
- 2.2. Afección de las válvulas cardiacas del lado izquierdo

3. Hipertensión de la pulmonar que depende de neumopatías, hipoxemia o ambos factores
- 3.1. Neumopatía obstructiva crónica
- 3.2. Neumopatía intersticial
- 3.3. Respiración con alteraciones hípnicas
- 3.4. Trastornos de hipoventilación alveolar
- 3.5. Exposición por largo tiempo a grandes alturas
- 3.6. Anormalidades del desarrollo

4. Hipertensión de la pulmonar por enfermedad trombótica, embólica (o de ambos tipos) por largo tiempo
- 4.1. Obstrucción tromboembólica de las arterias pulmonares preexistentes
- 4.2. Obstrucción tromboembólica de las arterias pulmonares
- 4.3. Embolización pulmonar no trombótica (tumores, parásitos, cuerpos extraños)

5. Diversos
- Sarcoidosis, histiocitosis X, linfangiomatosis, compresión de vasos pulmonares (por adenopatía, tumores o mediastinitis fibrótica)

Fuente: con autorización de G Simonneau et al: Clinical classification of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 43:S5, 2004.

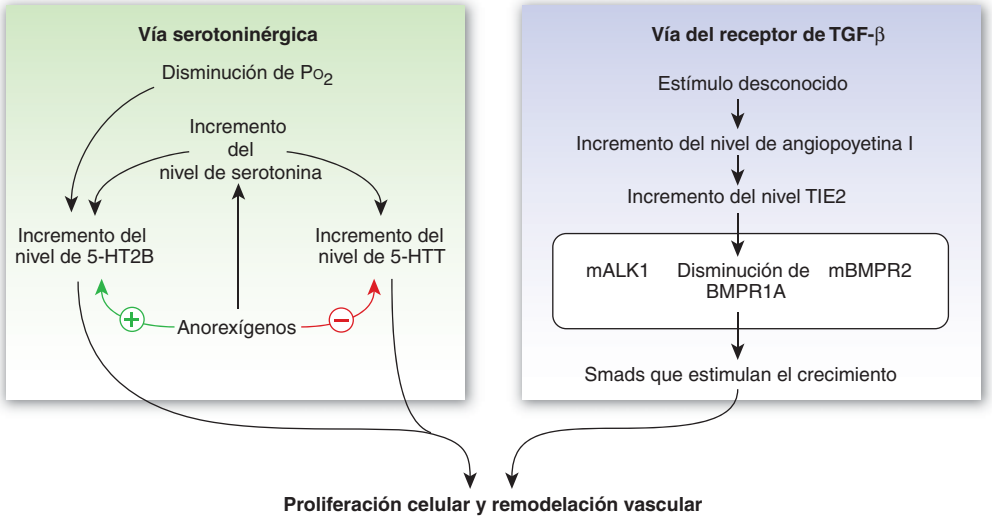

FIGURA 244-3. Vías mecanicistas que estimulan la aparición de hipertensión de arteria pulmonar (PAH). Los estímulos externos como la hipoxia o los anorexígenos estimulan una vía serotoninérgica, la cual, junto con estímulos internos en que interviene la vía del receptor del TGF-β, pueden originar PAH. 5-HT2B, receptor de serotonina; 5-HTT, transportador de serotonina; TGF-β, factor transformador del crecimiento beta; TIE2, receptor de angiopoyetina 1; BMPR1A, receptor 1A de proteína morfogenética ósea (*bone morphogenetic protein receptor 1A*); mBMPR2, forma mutante del receptor 2 de proteína morfogenética ósea (*mutant form of bone morphogenetic protein receptor 2*); mALK1, cinasa similar al receptor de activina (*activin-receptor-like kinase*). (*Con autorización de Farber y Loscalzo.*)

amlodipina/día). Las personas que reaccionan de modo satisfactorio muestran disminuciones impresionantes en la presión de arteria pulmonar y en la resistencia vascular pulmonar, y ello se acompaña de mejoría de los síntomas, regresión de la hipertrofia de ventrículo derecho y prolongación de la supervivencia que, según datos actuales, rebasa los 20 años. Sin embargo, menos de 20% de los pacientes mejoran a largo plazo con los bloqueadores de los canales del calcio. Es importante no administrarlos a individuos que no reaccionan a ellos, porque pueden originar hipotensión, hipoxemia, taquicardia y empeoramiento de la insuficiencia de la mitad derecha del corazón. La *U.S. Food and Drug Administration* no ha aprobado el uso de tales agentes para tratar hipertensión arterial pulmonar.

ANTAGONISTAS DE RECEPTORES DE ENDOTELINA. El *bosentán*, antagonista no selectivo del receptor de endotelina, ha sido aprobado recientemente en Estados Unidos como tratamiento por vía oral para pacientes con PAH de las clases funcionales III y IV de la NYHA y que no mejoran con las terapéuticas corrientes. En investigaciones con asignación aleatoria hechas en seres humanos se observó que el bosentán mejoraba la tolerancia al ejercicio, medida por una mayor distancia que el sujeto camina en 6 min. El tratamiento comenzó con 62.5 mg dos veces al día durante el primer mes, que aumentó más tarde a 125 mg dos veces al día. Ante la alta frecuencia de anormalidades de la función hepática vinculadas con el consumo del fármaco, en particular el aumento de los niveles de transaminasas, se ha recomendado medir cada mes la función del hígado, durante todo el tiempo que dure el tratamiento. El bosentán también está contraindicado en personas que reciben hoy en día ciclosporina o gliburida.

INHIBIDORES DE LA 5-FOSFODIESTERASA. En Estados Unidos se ha aprobado el uso de *sildenafilo*, un inhibidor de la 5-fosfodiesterasa, para tratar pacientes de PAH que están todavía dentro de las clases funcionales II y III de la NYHA. La 5-fosfodiesterasa es la encargada de hidrolizar el monofosfato de guanosina (*guanosine monophosphate*, GMP) cíclico en los músculos de fibra lisa de los vasos pulmonares, y es el mediador a través del cual el óxido nítrico disminuye la tensión de la arteria pulmonar e inhibe la proliferación en el interior de los vasos de esa zona. Datos de estudios clínicos aleatorizados han indicado que el sildenafilo mejora los síntomas y la tolerancia al ejercicio en la PAH. La dosis recomendada es de 20 mg tres veces al día. La reacción adversa más frecuente es la cefalea. Es importante no administrar dicho fármaco a personas que reciben nitratos.

PROSTACICLINAS. En Estados Unidos se ha aprobado el uso de *iloprost*, análogo de prostaciclina, para ser inhalado por pacientes con PAH que pertenecen a las clases funcionales III y IV de la NYHA. Se ha demostrado que mejora los síntomas y la tolerancia al ejercicio. El tratamiento se puede realizar por inhalación de 2.5 o 5 μg en cada terapia. El inhalador debe ser administrado por un nebulizador adecuado. Las reacciones adversas más frecuentes son hiperemia cutánea y tos. El producto tiene una semivida brevísima (menos de 30 min), y por ello se recomienda emprender los tratamientos incluso cada dos horas.

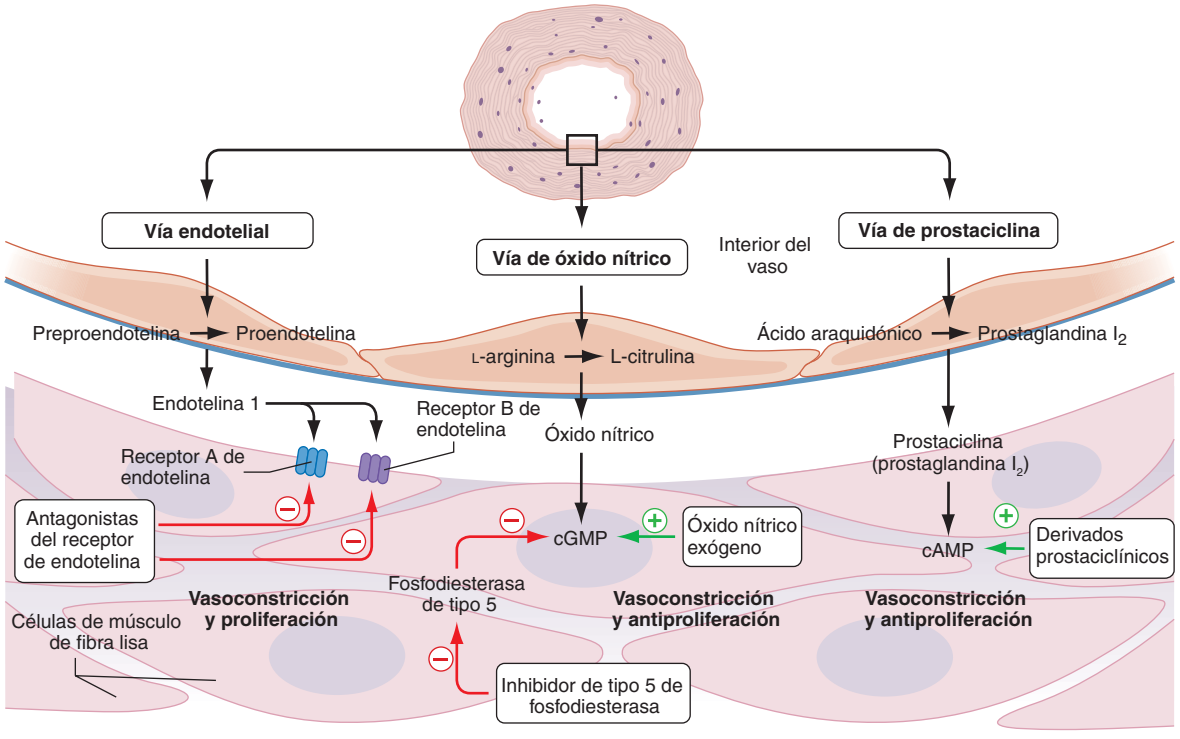

FIGURA 244-4. Las terapias actuales se dirigen a múltiples vías de factores de crecimiento que al parecer intervienen en la patogenia la PAH. No se sabe si al tratar a las diversas vías simultáneamente se obtendrán mejores resultados. cGMP, monofosfato de guanosina cíclico; cAMP, monofosfato de adenosina cíclico. (*Con autorización de Humbert et al.*)

El *epoprostenol* ha sido aprobado en Estados Unidos para tratar pacientes con PAH que pertenecen a las clases funcionales III o IV de la NYHA. Los estudios en humanos han señalado mejoría en los síntomas, en la tolerancia al ejercicio y en la supervivencia, incluso si se observa una respuesta hemodinámica inmediata a la dosis inicial del fármaco. El producto se administra por vía intravenosa y ello obliga a colocar un catéter permanente en una vena central y administrarlo en goteo por un sistema de bombeo ambulatorio. Entre los efectos adversos están hiperemia cutánea, dolor del maxilar inferior y diarrea, que muchos pacientes toleran de forma adecuada.

El *treprostinilo,* análogo de epoprostenol, ha sido aprobado en Estados Unidos para utilizar en pacientes con PAH dentro de las clases funcionales II a IV de la NYHA. El fármaco tiene una semivida más larga que el epoprostenol (4 h) es estable a temperatura ambiental y puede administrarse por vía intravenosa o subcutánea, por medio de una pequeña bomba de venoclisis, creada originalmente para la insulina. Los datos de estudios clínicos han demostrado mejoría en los síntomas y en la capacidad de ejercicio. El principal problema con la administración subcutánea ha sido el dolor en el sitio de goteo, que ha hecho que muchos enfermos interrumpan la terapia. Los efectos adversos son semejantes a los que surgen con epoprostenol.

Las prostaciclinas intravenosas poseen la máxima eficacia terapéutica contra la PAH y suelen ser eficaces en personas en quienes han sido inadecuados otros tratamientos. Entre sus propiedades satisfactorias están vasodilatación, inhibición de plaquetas y de la proliferación del músculo de fibra lisa en vasos, y sus efectos inotrópicos. Para lograr eficacia clínica máxima, que puede evaluarse por síntomas, pruebas ergométricas y cateterismo, por lo común se necesita el transcurso de meses para ajustar la dosis de epoprostenol o treprostinilo. No se conoce la dosis óptima de tal fármaco, pero las cantidades típicas en el caso del epoprostenol varían de 25 a 40 ng/kg/min y en el caso de treprostinilo, 50 a 100 ng/kg de peso/min. El principal problema con la administración intravenosa es la infección causada por el catéter en una vena, lo cual obliga a vigilancia minuciosa y diligencia por parte del paciente.

Innumerables investigaciones clínicas se han centrado en individuos con síntomas avanzados, pero se ha recomendado tratar a todo paciente a quien se diagnostica PAH (fig. 244-2). No se ha demostrado qué tratamiento alguno sea mejor como terapia de primera línea, pero los pacientes suelen preferir emprender su tratamiento con la forma ingerible o inhalada. En los estudios de prueba con bosentán, sildenafilo e iloprost, el beneficio clínico pleno por lo común se manifestó en los primeros 60 días. En personas que no mejoran adecuadamente habrá que interrumpir el tratamiento y emprender otro distinto. De igual importancia es que cualquier retraso para iniciar un tratamiento más eficaz permite que la enfermedad evolucione y se vuelva menos reactiva. Ha tenido mucha aceptación la combinación de tales fármacos, pero no se cuenta con investigaciones clínicas aleatorizadas que demuestren sus efectos beneficiosos.

TRASPLANTE DE PULMÓN. (Véase también el cap. 260.) El trasplante de pulmón se plantea como una posibilidad en sujetos que durante la administración de prostaciclina intravenosa siguen manifestando insuficiencia cardiaca derecha. Se han logrado resultados aceptables con el trasplante de corazón y pulmón, de ambos pulmones y de un solo pulmón. La posibilidad de contar con órganos donados es el elemento que influye en el método escogido.

ENFERMEDADES QUE CONLLEVAN HIPERTENSIÓN PULMONAR

ENFERMEDAD VASCULAR DEL TEJIDO CONECTIVO

Todas las enfermedades de esta categoría pueden acompañarse de hipertensión arterial pulmonar; tal complicación suele observarse con el síndrome CREST (*calcinosis*, fenómeno de *Raynaud*, afección del *esófago*, esclerodactilia [*sclerodactyly*] y *telangiectasia*) y en la esclerodermia (cap. 316) y con menor frecuencia, en el lupus eritematoso generalizado (cap. 313), en el síndrome de Sjögren (cap. 317), en la dermatomiositis, la polimiositis (cap. 319) y en la artritis reumatoide (cap. 314). Es frecuente que aquéllos con los trastornos mencionados tengan algún elemento coexistente de fibrosis pulmonar intersticial, aunque tal vez no se identifique en las radiografías de tórax, la tomografía computadorizada o en las pruebas de función pulmonar. En consecuencia, tienden a mostrar hipoxemia como signo clínico importante, junto con otras manifestaciones clásicas de la hipertensión pulmonar.

El tratamiento de estos pacientes es idéntico al que se hace en quienes tienen IPAH (véase antes en el presente capítulo), aunque es menos eficaz. Sin embargo, el tratamiento de la hipertensión pulmonar no modifica el curso natural de la enfermedad vascular primaria del tejido conjuntivo.

CORTOCIRCUITOS CONGÉNITOS DE LA CIRCULACIÓN GENERALIZADA A LA PULMONAR

Es frecuente que los grandes cortocircuitos postricúspide del corazón (como serían la comunicación interventricular o el conducto arterioso persistente) produzcan hipertensión pulmonar intensa (cap. 229), la cual a pesar de ser menos frecuente, también puede surgir en cortocircuitos pretricúspide (como la comunicación interauricular y el drenaje venoso pulmonar anómalo). Si el cortocircuito no es corregido, el cuadro clínico incluirá las manifestaciones propias del cortocircuito de derecha a izquierda, como hipoxemia y cianosis periférica, que se agravarán impresionantemente con el ejercicio (cap. 35). Años e incluso decenios después de la corrección operatoria de las lesiones comentadas puede surgir hipertensión arterial pulmonar, y en este caso no se acompañará de cortocircuito de derecha a izquierda. El cuadro inicial de estos pacientes es semejante al de los que tienen IPAH, pero por lo común su supervivencia a largo plazo es mayor. Los tratamientos son semejantes a los que se hacen contra la hipertensión idiopática de arteria pulmonar.

HIPERTENSIÓN PORTA

El cuadro en cuestión conlleva hipertensión arterial pulmonar, aunque se desconoce el mecanismo por el que surge. Los individuos con cirrosis avanzada pueden presentar una combinación de signos de un cuadro cardiaco de gasto alto y de hipertensión pulmonar e insuficiencia de ventrículo derecho. Por tal razón, el gasto cardiaco normal puede reflejar en realidad una deficiencia extraordinaria de la función de dicho ventrículo (RV). En los enfermos comentados puede ser desorientadora la causa de la ascitis y el edema, porque una y otro pueden provenir del corazón o del hígado. Pacientes con hipertensión pulmonar ligera que han tenido una reacción satisfactoria al epoprostenol han sido sometidos con éxito a trasplante hepático con mejoría de la vasculopatía pulmonar.

ANOREXÍGENOS

Se ha definido una relación causal entre la exposición a algunos anorexígenos, incluidos aminorex y las fenfluraminas, y la aparición y evolución de hipertensión arterial pulmonar. A menudo la hipertensión pulmonar no se presenta sino hasta años después de la última exposición. El cuadro clínico es idéntico al de la IPAH, pero los pacientes al parecer no reaccionan tan satisfactoriamente al tratamiento médico y tienen un pronóstico peor.

ENFERMEDAD VENOOCLUSIVA PULMONAR

Esta enfermedad es un cuadro patológico raro y preciso que se identifica en menos de 10% de personas cuyo cuadro inicial es el de hipertensión pulmonar no explicada. Desde el punto de vista histológico se manifiesta por proliferación y fibrosis generalizada de la capa íntima de las venillas y las venas intrapulmonares, que a veces se extiende a las arteriolas. La obstrucción venosa pulmonar explica el incremento de la presión de enclavamiento capilar pulmonar observada en sujetos con enfermedad avanzada. Estos pacientes pueden presentar ortopnea que quizá remede insuficiencia del ventrículo izquierdo. No se cuenta con tratamiento contra dicho cuadro.

HEMANGIOMATOSIS CAPILAR PULMONAR

La hemangiomatosis capilar pulmonar es una forma rarísima de hipertensión pulmonar. La imagen histológica se caracteriza por la presencia de vasos sanguíneos de pared fina que se infiltran en todo el intersticio pulmonar y en la pared de arterias y venas de los pulmones. El cuadro inicial corresponde a IPAH, pero a menudo un signo clínico es la hemoptisis. El diagnóstico se confirma con la angiografía pulmonar. La evolución clínica por lo común incluye deterioro progresivo que culmina en hipertensión pulmonar grave, insuficiencia cardiaca derecha y muerte. No se conoce tratamiento.

HIPERTENSIÓN VENOSA PULMONAR

El cuadro citado surge a causa de mayor resistencia a la corriente venosa pulmonar. Suele vincularse con disfunción diastólica del ventrículo izquierdo; con enfermedades que afectan el pericardio o las válvulas mitral o aórtica, o cuadros raros como corazón triauricular, mixoma de aurícula izquierda, compresión extrínseca de venas pulmonares centrales por mediastinitis fibrótica, y enfermedad venooclusiva pulmonar. La hipertensión venosa afecta las venas y las venillas pulmonares con lo cual hay arterialización de la lámina elástica externa, hipertrofia de la capa media y fibrosis focal y excéntrica de la íntima. Entre las lesiones de la microcirculación están la congestión capilar, el edema alveolar focal y la dilatación de los vasos linfáticos intersticiales. Las lesiones mencionadas pueden ser reversibles, pero se necesita el paso de muchos años para que ocurra tal normalización después de eliminar la causa primaria. En algunos enfermos la hipertensión venosa pulmonar desencadena constricción reactiva del lecho arterial pulmonar y origina cambios proliferativos de la íntima y la media que pueden causar incrementos extraordinarios de la presión arterial pulmonar. El cuadro clínico puede ser desorientador y parece como si

surgieran simultáneamente dos cuadros patológicos separados. Sin embargo, la diferenciación es importante, pues los tratamientos que son eficaces en la PAH, pueden empeorar a los pacientes de hipertensión venosa pulmonar.

DISFUNCIÓN DIASTÓLICA DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO

La hipertensión pulmonar a causa de insuficiencia diastólica del LV es frecuente, aunque a menudo no se la detecta (cap. 227). Puede aparecer con insuficiencia sistólica del LV o sin ella. Las causas más comunes son cardiopatía hipertensiva; arteriopatía coronaria o menor distensibilidad del ventrículo izquierdo causada por el envejecimiento, la diabetes y la hipoxemia. Son notables la ortopnea y la disnea paroxística nocturna. Muchos pacientes mejoran en grado considerable si disminuye la presión telediastólica del ventrículo izquierdo.

VALVULOPATÍA MITRAL

La estenosis y la insuficiencia de la válvula mitral constituyen causas importantes de hipertensión pulmonar (cap. 230). Los pacientes a menudo tienen vasoconstricción pulmonar sobreañadida que origina notables incrementos de la presión arterial pulmonar. En un ecocardiograma por lo común se advierten anormalidades, como engrosamiento de las valvas de la válvula mitral con una menor movilidad de ellas, o insuficiencia de la mitral intensa corroborada por ecocardiografía Doppler (cap. 222). En el cateterismo cardiaco, el gradiente entre la presión de enclavamiento capilar pulmonar y la presión telediastólica del ventrículo izquierdo es un signo diagnóstico de estenosis de la mitral.

En personas con estenosis de la mitral, la intervención quirúrgica correctora valvular o la valvuloplastia mitral con globo previsiblemente disminuirán la presión arterial pulmonar y la resistencia vascular pulmonar. Sin embargo, en los pacientes con insuficiencia de la mitral, la respuesta al tratamiento quirúrgico quizá no sea tan notable, debido a elevaciones persistentes de la tensión telediastólica del ventrículo izquierdo.

HIPERTENSIÓN PULMONAR QUE ACOMPAÑA A NEUMOPATÍA E HIPOXEMIA

El mecanismo de la vasoconstricción pulmonar hipóxica comprende la inhibición de las corrientes de potasio y la despolarización de la membrana del músculo liso de los vasos pulmonares a causa de un cambio del estado redox de los grupos sulfhidrilo de la membrana. La mayor penetración de calcio en las células del músculo liso vascular es la que media la vasoconstricción pulmonar hipóxica. El remodelamiento vascular pulmonar por reacción a la hipoxia crónica también es mediado por la disminución de la producción de óxido nítrico; por incremento del nivel de endotelina 1; y por una mayor expresión de los factores de crecimiento provenientes de las plaquetas, factor de crecimiento del endotelio vascular y angiotensina II. La hipoxia sostenida origina la muscularización de las arteriolas, con efectos mínimos en la íntima. Si el cambio anterior aparece como una entidad aislada, los cambios pueden ser reversibles.

La hipoxia crónica es una causa confirmada de hipertensión pulmonar, pero rara vez origina una mayor presión arterial pulmonar media superior a 50 mmHg. Un dato característico es la policitemia por reacción a la hipoxemia. La hipoxia también puede surgir junto con otras causas de hipertensión pulmonar que conllevan cambios vasculares más extensos. Desde el punto de vista clínico, la hipoxia tendrá un efecto adverso agregado. Los pacientes con hipoxia crónica que muestran un incremento notable de la tensión pulmonar deben ser valorados en busca de otras causas de hipertensión pulmonar.

NEUMOPATÍA OBSTRUCTIVA CRÓNICA

La neumopatía obstructiva crónica (*chronic obstructive lung disease*, COLD) es causa frecuente de hipertensión pulmonar en sus etapas avanzadas (cap. 254). La hipertensión pulmonar ha sido atribuida a múltiples factores que incluyen vasoconstricción pulmonar hipóxica, acidemia, hipercapnia, los efectos mecánicos de un gran volumen pulmonar sobre los vasos pulmonares, la pérdida de vasos finos en el lecho vascular, y regiones de destrucción enfisematosa de los pulmones.

El pronóstico para pacientes con COLD empeora en caso de hipertensión arterial pulmonar. El único tratamiento eficaz consiste en la administración de oxígeno. Diversos ensayos clínicos de gran tamaño han señalado que la oxigenoterapia continua alivia parte de la vasoconstricción pulmonar, corrige la isquemia crónica en los lechos vasculares generalizado y pulmonar, y prolonga la supervivencia. La administración de oxígeno a largo plazo está indicada si la P_{O_2} arterial en reposo permanece inferior a 55 mmHg.

NEUMOPATÍA INTERSTICIAL

La hipertensión pulmonar a causa de neumopatía intersticial suele provenir de obliteración del lecho vascular pulmonar por destrucción y fibrosis del parénquima del órgano (cap. 255). Además, otros factores contribuyentes pueden ser la hipoxemia y la vasculopatía pulmonar. La neumopatía intersticial acompaña a menudo a enfermedades vasculares del tejido conjuntivo. Un número importante de enfermos tiene fibrosis pulmonar sin origen conocido. Por lo regular, los enfermos tienen más de 50 años y señalan que durante meses o años tuvieron disnea y tos progresivas, después de un comienzo insidioso. Pocas veces la presión media de arteria pulmonar excede de 40 mmHg. En tales pacientes no se ha demostrado que sean útiles algunos de los tratamientos médicos creados contra PAH, pero en realidad pueden empeorar la hipoxemia.

TRASTORNOS DE ALTERACIONES HÍPNICAS

La incidencia de hipertensión pulmonar dentro del marco de la *apnea hípnica obstructiva*, problema frecuente (cap. 259), al parecer es menor de 20% y es leve. Sin embargo, el cuadro inicial de algunos enfermos es de hipertensión pulmonar grave junto con apnea hípnica, que puede guardar relación con ella o no. Se recomienda tratar a la apnea hípnica y la PAH como problemas coexistentes.

HIPOVENTILACIÓN ALVEOLAR

La hipertensión pulmonar surge a veces en personas con hipoventilación crónica e hipoxia secundaria a deformidades toracovertebrales. Los síntomas evolucionan lentamente y dependen de la hipoxemia (cap. 258). En fases avanzadas se han obtenido buenos resultados con la respiración con presión positiva intermitente y oxígeno suplementario.

En sujetos con enfermedades neuromusculares se ha señalado hipertensión pulmonar a causa de la hipoxemia, y ello se debe a la debilidad generalizada de los músculos de la respiración, y parálisis diafragmática en algunos sujetos, por lo general como resultado de traumatismo del nervio frénico. En ocasiones, la parálisis diafragmática bilateral no traumática no se diagnosticará hasta que aquéllos no comiencen a mostrar insuficiencia respiratoria o hipertensión pulmonar.

HIPERTENSIÓN PULMONAR POR ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA

TROMBOEMBOLIA PULMONAR AGUDA

Véase capítulo 256.

HIPERTENSIÓN PULMONAR TROMBOEMBÓLICA CRÓNICA

Los pacientes que reciben tratamiento apropiado contra la tromboembolia pulmonar aguda con administración intravenosa de heparina y la ingestión de warfarina por largo tiempo rara vez muestran hipertensión pulmonar crónica a la larga. Sin embargo, hay un subgrupo de enfermos que tienen una deficiente resolución fibrinolítica de la tromboembolia, lo que permite la organización y recanalización incompleta y la obstrucción crónica del lecho vascular pulmonar. Se ha definido en detalle la entidad que es la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica y suele remedar a la PAH. En muchos pacientes, no se detectó ni trató la tromboembolia pulmonar inicial. Muchos de estos pacientes tienen trastornos trombofílicos primarios como el anticoagulante lúpico/síndrome de anticuerpos anticardiolipinas, la mutación del gen de protrombina o el factor V de Leiden (cap. 111).

Diagnóstico. Los datos de la exploración física son típicos de hipertensión pulmonar, pero pueden incluir soplos que se perciben en zonas del pulmón y que representan el flujo sanguíneo a través de vasos ocluidos parcialmente. Los tromboémbolos ocultos por lo común se detectan con un gammagrama pulmonar de perfusión o por medio de tomografía computadorizada espiral con medio de contraste. Sin embargo, se necesita angiografía pulmonar para identificar el sitio exacto y la extensión proximal de los tromboémbolos y con ello la posibilidad de operar quirúrgicamente.

Rx HIPERTENSIÓN PULMONAR TROMBOEMBÓLICA CRÓNICA

La tromboendarterectomía pulmonar es un método quirúrgico establecido para sujetos cuyos trombos son accesibles a extracción operatoria. La mortalidad quirúrgica es bastante grande y en centros con experiencia en la técnica, es cercana a 12%. Los sobrevivientes que logran un buen resultado después de la operación probablemente obtengan

mejoría en su asignación de la clase funcional y en su tolerancia al ejercicio. Es indispensable utilizar warfarina como anticoagulante durante toda la vida. Los trombolíticos rara vez son útiles en pacientes con hipertensión pulmonar tromboembólica crónica y pueden exponerlos a un mayor peligro de hemorragia, sin beneficios potenciales.

ENFERMEDAD DREPANOCÍTICA

Las anormalidades del aparato cardiovascular sobresalen dentro del espectro clínico de la enfermedad drepanocítica, incluida la hipertensión pulmonar. Su origen es multifactorial e incluye hemólisis, menor biodisponibilidad del óxido nítrico, hipoxemia, tromboembolia, gasto cardiaco alto crónico y hepatopatía crónica. Cualesquiera que sean los mecanismos, la presencia de hipertensión de la pulmonar en sujetos con enfermedad drepanocítica se acompaña de morbilidad y mortalidad mayores. La intensificación de la terapia específica de la enfermedad mencionada al parecer aminora el número de complicaciones. El empleo de fármacos para combatir la hipertensión de la pulmonar está en fase de estudio en humanos, pero se desconoce su eficacia.

OTROS TRASTORNOS QUE AFECTAN DE MANERA DIRECTA LOS VASOS PULMONARES

SARCOIDOSIS

La sarcoidosis produce hipertensión pulmonar intensa a causa del ataque fibroquístico intenso y duradero de los pulmones (cap. 322), o afección cardiovascular directa. En consecuencia, la persona con sarcoidosis que en el comienzo muestra disnea progresiva y signos clínicos de hipertensión pulmonar necesita ser evaluada con gran detalle. Existe un subgrupo de pacientes con sarcoidosis cuyo cuadro inicial es de hipertensión pulmonar intensa que, según los médicos, se debía a afección directa de los vasos pulmonares. Muchos de estos enfermos presentan respuesta satisfactoria a la administración intravenosa de epoprostenol.

ESQUISTOSOMOSIS

La esquistosomosis, si bien muy rara en Estados Unidos, es la causa más frecuente de hipertensión pulmonar en todo el mundo (cap. 212). La aparición de hipertensión pulmonar casi siempre se observa en el marco de enfermedad hepatoesplénica y de hipertensión porta. Los huevos del esquistosoma forman émbolos enviados desde el hígado hasta los pulmones, donde originan una respuesta vascular inflamatoria y alteraciones crónicas. El diagnóstico se confirma al detectar los huevos del parásito en la orina o las heces de sujetos con síntomas, si bien ello suele ser difícil. Se desconoce la eficacia de tratamientos contra la hipertensión pulmonar en los pacientes con esquistosomosis.

INFECCIÓN POR VIH

No se conoce el mecanismo por el cual la infección por VIH origina hipertensión de la pulmonar (cap. 182). Es poco común que la infección mencionada origine la hipertensión señalada, pero el incremento extraordinario en la prevalencia de la infección por VIH a nivel mundial, pudiera tener enorme trascendencia en la frecuencia con que surgen en combinación tales entidades. La evaluación y los tratamientos son idénticos a los que se siguen contra IPAH. Al parecer, el tratamiento de la infección por VIH no modifica la intensidad ni el curso natural de la hipertensión primaria de la pulmonar.

LECTURAS ADICIONALES

Diller GP, Gatzoulis MA: Pulmonary vascular disease in adults with congenital heart disease. Circulation 115:1039, 2007

Farber HW, Loscalzo J: Pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med 351:1655, 2004

Galie N, Rubin LJ (eds): Pulmonary arterial hypertension. Epidemiology, pathobiology, assessment and therapy. J Amer Coll Cardiol 43:supplement S, 2004

Humbert M et al: Treatment of pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med 351:1425, 2004

Penaloza D, Arias-Stella J: The heart and pulmonary circulation at high altitudes: Healthy highlanders and chronic mountain sickness. Circulation 115:1132, 2007

Ravipati G et al: Type 5 phosphodiesterase inhibitors in the treatment of erectile dysfunction and cardiovascular disease. Cardiol Rev 15:76, 2007

Rich S, McLaughlin VV: Pulmonary hypertension, in *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine,* 8th ed, P Libby et al (eds). Philadelphia, Elsevier Saunders, 2008

Richter A et al: Impaired transforming growth factor-beta signaling in idiopathic pulmonary arterial hypertension. Am J Respir Crit Care Med 170:1340, 2004

Sitbon O et al: Long term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. Circulation 111:3105, 2005

SECCIÓN 1 DIAGNÓSTICO DE TRASTORNOS RESPIRATORIOS

245 Estudio del paciente con enfermedades respiratorias

David A. Lipson, Steven E. Weinberger

Los pacientes con enfermedades respiratorias suelen acudir al médico como consecuencia de sus síntomas, la presencia de alteraciones en una radiografía de tórax, o ambas. Estos datos a menudo conducen a un grupo de posibilidades diagnósticas; después se perfecciona el diagnóstico diferencial con base en la información obtenida en la exploración física, las pruebas de la función pulmonar, los estudios de imágenes y la exploración broncoscópica. En este capítulo se expondrá el estudio del paciente basado en los patrones principales de presentación clínica y se comentarán con detalle la anamnesis, la exploración física y la radiografía de tórax. **Las pruebas de función respiratoria se analizan en el capítulo 246 y los demás estudios diagnósticos en el capítulo 247.**

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Antecedentes. La disnea y la tos son los síntomas inespecíficos pero principales de presentación de las enfermedades respiratorias. Con menos frecuencia se observa hemoptisis (expectoración de sangre) y dolor torácico, a menudo de naturaleza pleurítica.

DISNEA. (Véase también el cap. 33.) Lo primero que debe evaluarse en un enfermo con disnea es la evolución de este síntoma. Un paciente previamente sano que experimenta disnea de forma *aguda* (en cuestión de minutos o días) puede sufrir una enfermedad aguda del árbol respiratorio (un edema laríngeo o una crisis asmática aguda), el parénquima pulmonar (edema pulmonar agudo cardiógeno o no cardiógeno o un proceso infeccioso agudo, como una neumonía bacteriana), el espacio pleural (un neumotórax) o los vasos pulmonares (una embolia pulmonar). La presentación *subaguda* (en el transcurso de días o semanas) sugiere una reagudización de una enfermedad respiratoria preexistente (asma o bronquitis crónica), una infección parenquimatosa (neumonía por *Pneumocystis jiroveci* en un enfermo con SIDA o neumonía micobacteriana o fúngica), un proceso inflamatorio no infeccioso con un curso relativamente lento (granulomatosis de Wegener, neumonía eosinófila, bronquiolitis obliterante con neumonía organizada y muchas otras), una enfermedad neuromuscular (síndrome de Guillain-Barré, miastenia grave), una enfermedad pleural (derrame pleural de etiología muy diversa) o una cardiopatía crónica (insuficiencia cardiaca congestiva). La presentación *crónica* (a lo largo de meses o años) suele indicar una neuropatía obstructiva crónica, una enfermedad pulmonar intersticial crónica o una cardiopatía crónica. Las enfermedades crónicas de las vías respiratorias (no sólo la neuropatía obstructiva crónica sino también el asma) se caracterizan por reagudizaciones y remisiones. Los pacientes padecen una limitación grave impuesta por los periodos frecuentes de disnea, pero éstos alternan con otros durante los cuales los síntomas son mínimos o inexistentes. En cambio, muchas enfermedades del parénquima pulmonar se caracterizan por una progresión lenta e inexorable. Los síntomas respiratorios crónicos pueden tener origen multifactorial, pues los enfermos de neumopatía obstructiva crónica también pueden tener al mismo tiempo una cardiopatía.

OTROS SÍNTOMAS RESPIRATORIOS. La *tos* (cap. 34) puede señalar la presencia de una enfermedad pulmonar, pero no resulta suficiente por sí misma para el diagnóstico diferencial. La tos acompañada de esputo casi siempre indica una enfermedad de las vías respiratorias y puede observarse en el asma, la bronquitis crónica y las bronquiectasias.

La *hemoptisis* (cap. 34) puede proceder de enfermedades de las vías respiratorias, el parénquima pulmonar o los vasos sanguíneos. Algunas enfermedades del árbol respiratorio son inflamatorias (bronquitis aguda o crónica, bronquiectasias o fibrosis quística) o neoplásicas (carcinoma broncógeno o tumores carcinoides bronquiales). Las enfermedades del parénquima que cursan con hemoptisis pueden ser localizadas (neumonía, absceso pulmonar, tuberculosis o infección por *Aspergillus*) o difusas (síndrome de Goodpasture y hemosiderosis pulmonar idiopática). Las enfermedades vasculares que pueden asociarse a hemoptisis son la enfermedad tromboembólica pulmonar y las malformaciones arteriovenosas pulmonares.

El *dolor torácico* (cap. 13) causado por las enfermedades del aparato respiratorio suele originarse en la pleura parietal. Por ello, se acentúa con los movimientos respiratorios y a menudo se denomina pleurítico. Entre los ejemplos frecuentes se encuentran los trastornos pleurales primarios como las neoplasias o las enfermedades inflamatorias de la pleura y los trastornos del parénquima pulmonar que se extienden a la superficie pleural como las neumonías o el infarto pulmonar.

OTROS ANTECEDENTES ÚTILES. Se debe buscar de manera expresa toda la información relativa a los factores de riesgo para las enfermedades pulmonares con objeto de disponer de una base de datos completa. Los antecedentes de consumo de tabaco actual y pasado, en especial el de cigarrillos, deben recogerse en todo enfermo. Los antecedentes sobre el tabaco deben incluir el número de años que el paciente lleva fumando, la intensidad (es decir, el número de cajetillas diarias) y, si el paciente ha dejado de fumar, el intervalo transcurrido desde entonces. El riesgo del cáncer de pulmón disminuye de manera progresiva en los 10 años siguientes a la interrupción del hábito; la pérdida de la función respiratoria con respecto a la previsible para la edad cesa al dejar de fumar. La neuropatía obstructiva crónica y las neoplasias son las dos complicaciones respiratorias más importantes del tabaco, pero éste se asocia también a otros problemas respiratorios (p. ej., neumotórax espontáneo, bronquiolitis respiratoria-neumopatía intersticial, histiocitosis pulmonar de las células de Langerhans y hemorragia pulmonar con síndrome de Goodpasture). Asimismo, es conveniente averiguar si existen antecedentes de exposición pasiva e importante a los humos del tabaco, ya sea en el domicilio o en el lugar de trabajo, ya que puede constituir un factor de riesgo para la neoplasia o agudizar la enfermedad de las vías respiratorias.

Algunos pacientes se exponen a otras sustancias inhaladas que producen enfermedad pulmonar y actúan por medio de una toxicidad directa o a través de los mecanismos inmunitarios (caps. 249 y 250). Este tipo de exposición tiene un carácter profesional o recreativo, lo que subraya la importancia de obtener los antecedentes laborales y personales detallados, que revelen la exposición relacionada con las actividades al aire libre o el entorno doméstico. Entre las sustancias más destacadas se encuentran los polvos inorgánicos asociados a la neumoconiosis (sobre todo los polvos de amianto y sílice) y los antígenos orgánicos asociados a la neumonitis por hipersensibilidad (en especial, los antígenos de los mohos y las proteínas animales). El asma, que es más frecuente en las mujeres que en los varones, suele exacerbarse tras la exposición a los alergenos ambientales (ácaros del polvo, caspa de animales domésticos o alergenos de las cucarachas domésticas, o bien alergenos del exterior como el polen y la ambrosía) o a exposiciones profesionales (diisocianatos). Se puede pensar en la exposición a agentes infecciosos concretos cuando se tiene contacto con personas que padecen infecciones respiratorias conocidas (en especial tuberculosis) o se reside en una zona con patógenos endémicos (histoplasmosis, coccidioidomicosis, blastomicosis).

El antecedente de una enfermedad no respiratoria asociada, los factores de riesgo o el tratamiento previo de estas enfermedades son muy importantes porque predisponen al enfermo a las complicaciones respiratorias infecciosas y no infecciosas. Entre los ejemplos más frecuentes cabe citar las enfermedades reumáticas generalizadas asociadas a una enfermedad pleural o del parénquima pulmonar (cap. 314), las metástasis pulmonares o las alteraciones de los mecanismos de defensa del hospedador con infección secundaria, tal y como ocurre en los cánceres hematológicos y de los ganglios linfáticos. Hay

que indagar los factores de riesgo para el SIDA, ya que los pulmones no sólo representan el asiento más frecuente de la infección definidora de SIDA, sino que también se ven afectados por las complicaciones no infecciosas de este síndrome (cap. 182). El tratamiento de la enfermedad no respiratoria puede asociarse a complicaciones respiratorias, bien por sus efectos sobre los mecanismos de defensa del hospedador (inmunodepresores, quimioterapia contra el cáncer) con la infección consiguiente, o por los efectos directos sobre el parénquima pulmonar (quimioterapia contra el cáncer, radioterapia o tratamiento con otras sustancias como la amiodarona) o sobre las vías respiratorias (los bloqueadores β obstruyen el flujo de aire y los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina ocasionan tos) (cap. 249).

Los antecedentes familiares son importantes en el estudio de las enfermedades con un componente genético, como la fibrosis quística, la deficiencia de antitripsina α_1, hipertensión y fibrosis pulmonares y el asma.

Exploración física. Los principios generales de la inspección, palpación, percusión y auscultación se aplican también al examen del aparato respiratorio. No obstante, la exploración física no debe dirigirse sólo al análisis de las alteraciones pulmonares y torácicas, sino también a la identificación de otros hallazgos que pueden revelar una enfermedad pulmonar subyacente.

En la *inspección* se observan la frecuencia y el patrón respiratorios, así como la profundidad y simetría de la expansión pulmonar. Una respiración inusitadamente rápida, dificultosa o acompañada del uso de los músculos accesorios de la respiración suele indicar que hay una mayor demanda respiratoria o un mayor trabajo respiratorio. La expansión asimétrica del tórax obedece, casi siempre, a un proceso asimétrico pulmonar como una obstrucción endobronquial de una gran vía respiratoria, una enfermedad parenquimatosa pleural unilateral o la parálisis unilateral del nervio frénico. Las anomalías visibles de la caja torácica como la cifoescoliosis y la espondilitis anquilosante pueden alterar la distensibilidad del tórax, incrementar el trabajo respiratorio y causar disnea.

En la *palpación* se mide la simetría de la expansión de los pulmones; esta maniobra confirma por regla general los datos de la inspección. Las vibraciones producidas por los sonidos del habla se transmiten a la pared torácica y se analizan por la presencia o ausencia del frémito táctil y su simetría. La transmisión de las vibraciones se reduce o suprime cuando se interpone líquido pleural entre el pulmón y la pared torácica o cuando la obstrucción endobronquial impide la transmisión del sonido. En cambio, las vibraciones se transmiten acusadamente sobre zonas de consolidación pulmonar. La palpación puede identificar también hipersensibilidad focal, como se observa en la osteocondritis y las fracturas costales.

La resonancia o matidez relativa del tejido situado debajo de la pared torácica se puede valorar con la *percusión*. Cuando el pulmón contiene aire, lo normal es que resuene. En cambio, cuando está consolidado o existe un derrame pleural la percusión es mate, mientras que si el espacio pleural está ocupado por aire se observa una hiperresonancia.

En la *auscultación* pulmonar, el examinador debe escuchar la calidad y la intensidad del sonido respiratorio, así como la presencia de ruidos adicionales o accesorios. El sonido normal de la respiración, que se ausculta con el estetoscopio en la periferia del pulmón, se describe como *murmullo vesicular*, en el que la inspiración se escucha con un tono más alto y prolongado que la espiración. Si la transmisión de los sonidos se altera como consecuencia de una obstrucción endobronquial o por la presencia de aire o líquido en el espacio pleural, el murmullo vesicular se debilita o desaparece. En cambio, cuando la transmisión del sonido se acentúa por la consolidación del pulmón, se ausculta un *ruido bronquial* con una calidad más tubular y una fase espiratoria más pronunciada. La transmisión de los sonidos también se puede medir si se escuchan palabras habladas o susurradas; cuando éstas se transmiten a través del pulmón consolidado se escuchan una *broncofonía* y una *pectoriloquia susurrante*, respectivamente. El sonido de la E hablada se parece entonces más al de la A, pero con una cualidad nasal o de gemido, signo que se denomina *egofonía*.

Los ruidos accesorios (patológicos) principales que se pueden auscultar son los crepitantes (estertores), las sibilancias y los roncus. Los *crepitantes* se crean cuando se abren o cierran los alvéolos y las vías respiratorias más pequeñas durante la respiración y suelen asociarse a una enfermedad pulmonar intersticial, microatelectasia, o a la invasión de los alvéolos por líquido. Las *sibilancias*, que suelen ser más notorias en la espiración que en la inspiración, reflejan la oscilación de las paredes de las vías respiratorias cuando se reduce el flujo de aire, como sucede en el broncoespasmo, el edema o el colapso de las vías respiratorias o bien en la obstrucción intraluminal por neoplasias o secreciones. Los *roncus* aparecen cuando queda líquido libre en la luz del árbol respiratorio; la interacción viscosa entre el líquido libre y el aire en movimiento produce una vibración con un tono bajo. Otros ruidos accesorios son el roce de fricción pleural y el estridor. El sonido arenoso del *roce de fricción pleural* revela la fricción de las superficies pleurales inflamadas entre sí, tanto en la inspiración como en la espiración. El *estridor* ocurre sobre todo en la inspiración y es consecuencia del flujo de aire a través de una vía respiratoria superior estrechada, como se observa en los lactantes con crup.

El **cuadro 245-1** resume los patrones de los hallazgos físicos de la exploración pulmonar en las enfermedades respiratorias más frecuentes.

Es obligado realizar una *exploración física general* meticulosa en todo enfermo con un trastorno respiratorio. Hay que examinar si existen adenopatías cervicales y supraclaviculares. En los enfermos con retención aguda de dióxido de carbono e hipoxemia se observan alteraciones mentales e incluso coma. Las manchas de los dedos indican si una persona ha fumado mucho con anterioridad; los pacientes con neumonitis por aspiración y obstrucción pulmonar pueden sufrir una infección dental y gingival.

Las acropaquias digitales aparecen en el cáncer de pulmón, las enfermedades intersticiales del pulmón y las infecciones crónicas del tipo de bronquiectasias, abscesos pulmonares y empiema. También se encuentran en las cardiopatías congénitas asociadas a cortocircuitos derecha-izquierda y en diversas enfermedades inflamatorias infecciosas crónicas como la enfermedad inflamatoria intestinal y la endocarditis. Algunas enfermedades sistémicas como el lupus eritematoso diseminado, la esclerodermia y la artritis reumatoide se asocian a complicaciones pulmonares, aunque sus manifestaciones clínicas y los signos físicos fundamentales no guardan relación con los pulmones. En cambio, otras enfermedades que afectan frecuentemente al aparato respiratorio, como la sarcoidosis, se caracterizan por signos físicos no relacionados con el aparato respiratorio, como las alteraciones oculares (uveítis, granuloma conjuntival) y las cutáneas (eritema nudoso, granulomas cutáneos).

RADIOGRAFÍA DE TÓRAX

Casi siempre la radiografía de tórax constituye el procedimiento diagnóstico inicial para examinar a los enfermos con síntomas respiratorios, pero también aporta la primera prueba de enfermedad en un enfermo asintomático. Es probable que el ejemplo más común de esta última situación sea la detección de uno o más nódulos o masas en una radiografía, practicada por motivos diferentes al estudio de síntomas respiratorios.

El patrón radiológico sugiere a menudo diversas posibilidades diagnósticas (**cap. e24**). Una zona localizada de opacificación que afecta al parénquima pul-

CUADRO 245-1 HALLAZGOS CARACTERÍSTICOS DE LA EXPLORACIÓN PULMONAR EN ALGUNOS PROCESOS CLÍNICOS CONCRETOS

Estado	Percusión	Frémito	Murmullo respiratorio	Transmisión vocal	Ruidos adventicios
Normal	Resonante	Normal	Vesicular (en las bases pulmonares)	Normal	Ausentes
Consolidación o atelectasia (con la vía respiratoria permeable)	Mate	Aumentado	Bronquial	Broncofonía, pectoriloquia susurrante, egofonía	Crepitantes
Consolidación o atelectasia (con bloqueo de la vía respiratoria)	Mate	Disminuido	Disminuido	Disminuida	Ausentes
Asma	Resonante	Normal	Vesicular	Normal	Sibilancias
Enfermedad pulmonar intersticial	Resonante	Normal	Vesicular	Normal	Crepitantes
Enfisema	Hiperresonante	Disminuido	Disminuido	Disminuida	Ausentes o sibilancias
Neumotórax	Hiperresonante	Disminuido	Disminuido	Disminuida	Ausentes
Derrame pleural	Mate	Disminuido	Disminuido[a]	Disminuida[a]	Ausentes o roce pleural

[a] Puede modificarse por el colapso del pulmón subyacente, que aumenta la transmisión de los sonidos.

Fuente: adaptado con autorización de Weinberger.

monar se puede describir como nodular (casi siempre <3 cm de diámetro), una masa (por lo regular ≥3 cm de diámetro) o como un infiltrado. Las enfermedades difusas que producen un incremento de la opacificación suelen traducirse en un patrón alveolar, intersticial o nodular. En cambio, los patrones de mayor radiotransparencia pueden tener un carácter localizado, como en un quiste o bulla, o generalizado, como en el enfisema. La radiografía de tórax también es útil para detectar las enfermedades pleurales, sobre todo cuando se acumula aire o líquido en el espacio pleural. El aspecto anormal de los hilios, el mediastino, o ambos, puede obedecer a una masa o a adenopatías.

En el **cuadro 245-2** se incluye un resumen de los diagnósticos representativos que denotan estas características radiográficas frecuentes, y el **capítulo e24** ofrece un Atlas de radiografías de tórax y otras imágenes de esa región.

Estudio diagnóstico complementario. La tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) del tórax suele aportar más información que aclara las anomalías radiológicas (véanse figs. 247-1, 247-2, 255-1, 255-2 y 262-3). Esta técnica es más sensible que la radiografía simple para detectar alteraciones sutiles, y puede sugerir algunos diagnósticos específicos sobre la base del patrón radiológico. **Para una exposición más extensa sobre el empleo de otras técnicas de imagen, como la resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI), los estudios gammagráficos, la ecografía y la angiografía, véase el capítulo 247.**

Las alteraciones en la función pulmonar como consecuencia de una enfermedad del sistema respiratorio se pueden medir de manera objetiva con las pruebas funcionales respiratorias, mientras que los efectos de la enfermedad sobre el intercambio gaseoso se determinan mediante la gasometría arterial o la oximetría (cap. 246). La cuantificación del flujo espiratorio máximo, como parte de las pruebas de función respiratoria, ayuda a investigar si existe una obstrucción, como ocurre en las enfermedades de la estructura o la función de la vía respiratoria del tipo del asma y la neuropatía obstructiva crónica. La medición de los volúmenes pulmonares ayuda a conocer los trastornos restrictivos que afectan al parénquima pulmonar o a la bomba respiratoria y los procesos expansivos en la pleura. En algunos ámbitos, la broncoscopia permite visualizar algunas anomalías respiratorias y tomar diversas muestras de la vía respiratoria o del parénquima pulmonar (cap. 247).

CUADRO 245-2 PRINCIPALES DIAGNÓSTICOS RESPIRATORIOS ANTE PATRONES COMUNES EN LA RADIOGRAFÍA DE TÓRAX

Densidad solitaria y circunscrita: nódulo (<3 cm) o masa (≥3 cm)
Neoplasia primaria o metastásica
Infección localizada (absceso bacteriano, infección micobacteriana o fúngica)
Granulomatosis de Wegener (uno o varios nódulos)
Nódulo reumatoide (uno o varios nódulos)
Malformación vascular
Quiste broncógeno
Opacificación localizada (infiltrado)
Neumonía (bacteriana, atípica, micobacteriana o fúngica)
Neoplasia
Neumonitis por radiación
Bronquiolitis obliterante con neumonía organizada
Granulomatosis broncocéntrica
Infarto pulmonar
Enfermedad intersticial difusa
Fibrosis pulmonar idiopática
Fibrosis pulmonar con enfermedad reumática diseminada
Sarcoidosis
Enfermedad pulmonar inducida por medicamentos
Neumoconiosis
Neumonitis por hipersensibilidad
Infección (*Pneumocystis*, neumonía vírica)
Histiocitosis de células de Langerhans
Enfermedad alveolar difusa
Edema pulmonar cardiógeno
Síndrome apneico del adulto
Hemorragia alveolar difusa
Infección (neumonía por *Pneumocystis*, vírica o bacteriana)
Sarcoidosis
Enfermedad nodular difusa
Neoplasia metastásica
Diseminación hematógena de las infecciones (bacterianas, micobacterianas, fúngicas)
Neumoconiosis
Histiocitosis de células de Langerhans

INTEGRACIÓN DEL PATRÓN DE PRESENTACIÓN CLÍNICA Y LOS ESTUDIOS DIAGNÓSTICOS

Los pacientes con síntomas respiratorios y una radiografía de tórax normal suelen sufrir enfermedades que afectan a las vías respiratorias, como el asma o una neumopatía obstructiva crónica. Sin embargo, este último diagnóstico se acompaña también de alteraciones radiológicas como aplanamiento de los diafragmas, incremento del espacio retroesternal y atenuación de la trama vascular. Otras enfermedades respiratorias en las que la radiografía de tórax es normal, son los trastornos de la bomba respiratoria (la pared torácica o el aparato neuromuscular que la controla) o de la circulación pulmonar y, a veces, las enfermedades intersticiales pulmonares. Casi siempre, la exploración cardiopulmonar y las pruebas de función respiratoria ayudan a descartar estos diagnósticos. Las enfermedades obstructivas asociadas a una radiografía de tórax normal o relativamente normal suelen caracterizarse por datos típicos en la exploración física y las pruebas funcionales. Del mismo modo, las enfermedades de la bomba respiratoria o del intersticio pulmonar pueden acompañarse de signos físicos sugerentes o de patrones concretos de enfermedad restrictiva en las pruebas de función respiratoria.

Cuando los síntomas respiratorios se acompañan de alteraciones en la radiografía suele existir una enfermedad del parénquima pulmonar o de la pleura. Las enfermedades del parénquima pulmonar, tanto difusas como localizadas, se visualizan casi siempre bien en la radiografía, y la presencia de aire y líquido en el espacio pleural (neumotórax y derrame pleural, respectivamente) se descubre también muy fácil con esta técnica.

Los datos radiológicos, en ausencia de síntomas respiratorios, revelan en general una enfermedad localizada de las vías respiratorias o del parénquima pulmonar. La presencia de uno o más nódulos o masas sugiere una tumoración maligna intratorácica pero también puede constituir una manifestación de un proceso infeccioso actual o pasado. Los nódulos múltiples que afectan sólo un lóbulo hacen pensar en una causa infecciosa más que cancerosa, dado que las metástasis no mostrarían predilección por una zona del pulmón perfectamente circunscrita. Los enfermos con lesiones parenquimatosas difusas en la radiografía pueden encontrarse asintomáticos, como ocurre, en ocasiones, en la sarcoidosis pulmonar.

LECTURAS ADICIONALES

American College of Chest Physicians: Diagnosis and management of cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest 129: 1S, 2006

Goodman L: *Felson's Principles of Chest Roentgenology. A Programmed Text*, 2d ed. Philadelphia, Saunders, 1999

LeBlond RF et al: *DeGowin & DeGowin's Diagnostic Examination*, 8th ed. New York, McGraw-Hill, 2004

Weinberger SE: *Principles of Pulmonary Medicine*, 4th ed. Philadelphia, Saunders, 2004

246 Alteraciones de la función respiratoria

Steven E. Weinberger, Ilene M. Rosen

El aparato respiratorio comprende los pulmones, el sistema nervioso central (SNC), la pared torácica (con el diafragma y los músculos intercostales) y la circulación pulmonar. El SNC controla la actividad de los músculos de la pared costal que sirven de bomba para la respiración. Como estos componentes del aparato respiratorio actúan de forma concertada para lograr el intercambio gaseoso, el mal funcionamiento de uno de ellos, o de su interrelación, puede dar lugar a alteraciones de la función. En este capítulo se considerarán tres aspectos principales de las alteraciones de la función respiratoria: 1) alteraciones de la ventilación pulmonar; 2) alteraciones de la circulación pulmonar, y 3) alteraciones del intercambio gaseoso. **Las alteraciones del control de la ventilación pulmonar por el SNC se exponen con mayor detalle en el capítulo 258.**

ALTERACIONES DE LA FUNCIÓN VENTILATORIA

La ventilación es el proceso mediante el cual los pulmones rellenan el gas de los alvéolos. La medición de la función ventilatoria es una práctica frecuente que consiste en la cuantificación del volumen gaseoso contenido dentro de los pulmones en determinadas circunstancias y la velocidad con la que puede expelerse del pulmón. Las dos mediciones del volumen pulmonar empleadas con frecuencia para el diagnóstico de los trastornos respiratorios son: 1) capacidad pulmonar total (*total lung capacity*, TLC), que es el volumen de gas contenido en los pulmones después de una inspiración máxima, y 2) volumen residual (*residual volume*, RV), que es el volumen de gas restante en los pulmones en el momento de la espiración máxima. El volumen de gas exhalado por los pulmones cuando se pasa de la TLC al RV se denomina *capacidad vital* (*vital capacity*, VC) **(fig. 246-1)**.

Las mediciones habituales del flujo respiratorio se obtienen con maniobras que hacen que el paciente inspire hasta su TLC y luego espire de manera forzada hasta el RV. En un registro de volumen-tiempo, es decir, una *espirometría*, obtenido durante esta maniobra de espiración forzada, se suelen realizar tres medidas: 1) el volumen de gas espirado durante el primer segundo de la espiración (capacidad espiratoria forzada [*forced expiratory volume*, FEV] en 1 s [FEV_1]), 2) el volumen total espirado (capacidad vital forzada [*forced vital capacity*, FVC]) y 3) la velocidad promedio del flujo espiratorio en el tramo central de la capacidad vital (flujo espiratorio forzado [*forced expiratory flow*, FEF] entre 25 y 75% de la capacidad vital, o $FEF_{25-75\%}$, denominado también velocidad máxima del flujo mesoespiratorio [*maximal midexpiratory flow rate*, MMFR]) **(fig. 246-2)**.

ASPECTOS FISIOLÓGICOS

Los pulmones son estructuras elásticas que contienen fibras colágenas y elásticas, resistentes a la expansión. Para que los pulmones normales contengan aire tienen que estar distendidos por una presión positiva interna, esto es, una presión en el interior de las vías respiratorias y espacios alveolares, o por una presión negativa externa, es decir, fuera del pulmón. La relación entre el volumen de gas contenido en los pulmones y la presión de distensión (*presión transpulmonar* o P_{TP} definida como la presión interna menos la presión externa) se describe en la curva de presión y volumen de los pulmones **(fig. 246-3*A*)**.

La pared torácica es también una estructura elástica, con propiedades similares a las de un resorte que se puede comprimir y expandir. La relación entre el volumen contenido por la pared torácica y la presión de distensión de la

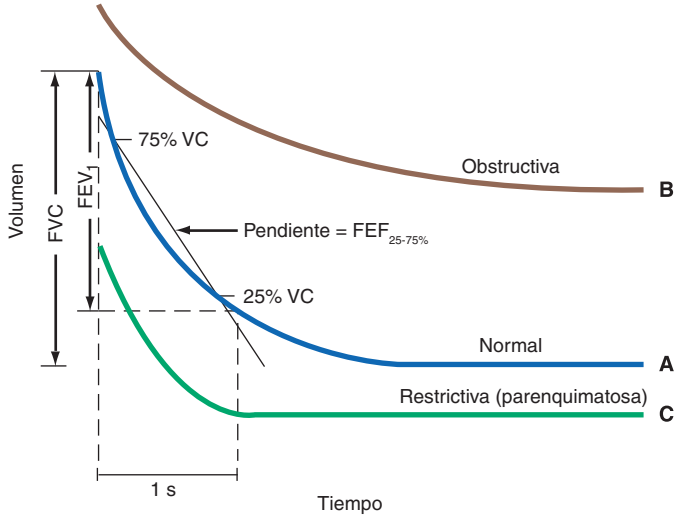

FIGURA 246-2. Trazado espirográfico de la espiración forzada en el que se compara un trazado normal ***(A)*** y los correspondientes a una enfermedad parenquimatosa obstructiva ***(B)*** y restrictiva ***(C)***. El cálculo de FVC, FEV_1 y $FEF_{25-75\%}$ sólo se muestra para el trazado normal. Como no existe la medida del volumen absoluto de comienzo con espirometría, las curvas se han colocado en forma arbitraria para mostrar los volúmenes pulmonares relativos de comienzo en las diferentes circunstancias.

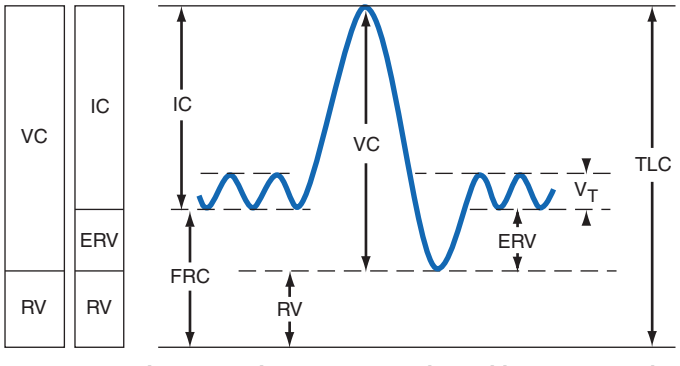

FIGURA 246-1. Volúmenes pulmonares mostrados en bloques *(izquierda)* y mediante gráficas espirométricas *(derecha)*. TLC, capacidad pulmonar total; VC, capacidad vital; RV, volumen residual; IC, capacidad inspiratoria; ERV, volumen de reserva espiratorio; FRC, capacidad funcional residual; V_T, volumen de ventilación pulmonar (*tidal volume*). (*Tomada de Weinberger, con autorización.*)

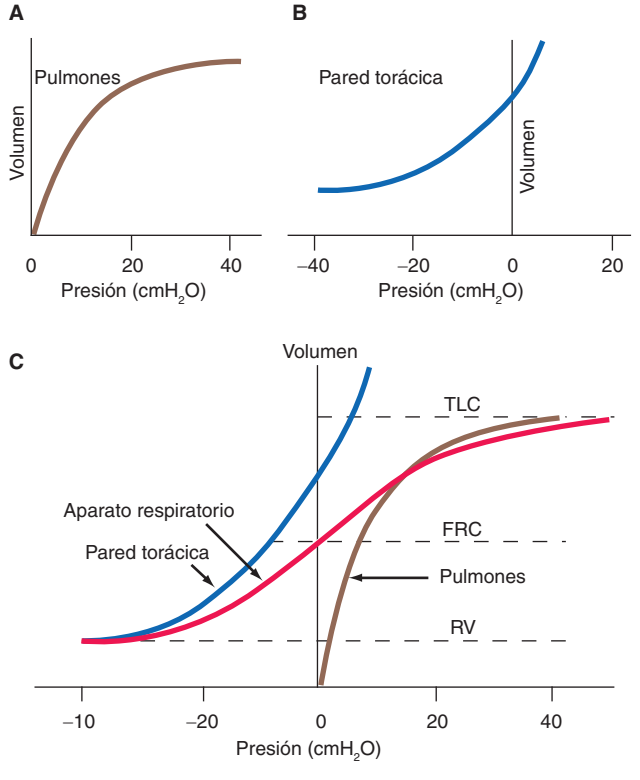

FIGURA 246-3. Curvas de presión-volumen. *A.* Curva de presión-volumen en los pulmones. ***B.*** Curva de presión-volumen en la pared torácica. ***C.*** Curva de presión-volumen del aparato respiratorio en la que se muestran los componentes superpuestos de las curvas de los pulmones y de la pared torácica. RV, volumen residual; FRC, capacidad funcional residual; TLC, capacidad pulmonar total. (*Tomada con autorización de Weinberger.*)

pared torácica se describe en la curva de presión y volumen de la pared torácica (**fig. 246-3*B***). Para que la pared torácica asuma un volumen distinto de su volumen en reposo tiene que alterarse la presión interna o externa.

Cuando llegan a su capacidad residual funcional (*functional residual capacity*, FRC), definida como el volumen de gas que queda en los pulmones al final de una espiración normal, se observa que la tendencia de éstos a contraerse es contrarrestada por otra tendencia igual y contraria de la pared torácica, a expandirse (**fig. 246-3*C***). Para que los pulmones y la pared torácica alcancen un volumen distinto del de reposo (FRC), deben cambiar de forma pasiva las presiones que actúan sobre ellos, por ejemplo, con un respirador mecánico que suministre una presión positiva a las vías respiratorias y a los alvéolos, o bien los músculos respiratorios oponen una fuerza activa que evita la tendencia de los pulmones y de la pared torácica a volver a la FRC. Durante la inspiración hasta volúmenes superiores a la FRC, los músculos inspiratorios deben superar de manera activa la tendencia del aparato respiratorio a disminuir los volúmenes hasta la FRC. En la espiración activa por debajo de la FRC, la actividad de los músculos espiratorios debe vencer la tendencia del aparato respiratorio a aumentar el volumen hasta la capacidad funcional residual.

Con la TLC, la fuerza máxima aplicada por los músculos inspiratorios para expandir los pulmones es contrarrestada sobre todo por la retracción pulmonar. En consecuencia, los principales determinantes de la TLC son la rigidez pulmonar y la fuerza de los músculos inspiratorios. Si los pulmones se hacen más rígidos, es decir, menos distensibles y con mayor retracción, disminuye la TLC. Si los pulmones son menos rígidos, esto es, más distensibles y con menor retracción, aumenta la TLC. Si los músculos inspiratorios están en extremo debilitados son menos capaces de contrarrestar la retracción elástica de los pulmones y disminuye la capacidad pulmonar total.

Con el RV, la fuerza ejercida por los músculos espiratorios para disminuir aún más el volumen es contrarrestada por la retracción hacia fuera de la pared torácica, que se hace demasiado rígida cuando los volúmenes pulmonares son muy bajos. Existen dos factores que influyen sobre el volumen de gas contenido dentro de los pulmones. El primero es la capacidad de la persona para ejercer un esfuerzo espiratorio prolongado, que está en relación con la fuerza muscular y con la capacidad para vencer los estímulos sensitivos de la pared torácica. El segundo es la capacidad de los pulmones de vaciarse hasta volúmenes menores. En los pulmones normales, cuando baja la P_{TP} disminuye el volumen pulmonar. Cuando existe una enfermedad de las vías respiratorias, a medida que disminuye la P_{TP} la limitación del flujo o el cierre de las vías respiratorias en ocasiones limita la cantidad de gas que puede espirarse. En consecuencia, tanto la debilidad de la musculatura de la pared torácica como las enfermedades de las vías respiratorias pueden dar lugar a un aumento del RV medido.

Para realizar las mediciones dinámicas de la función ventilatoria se pide a la persona que inhale hasta la TLC y luego lleve a cabo una espiración forzada hasta el RV. Si el paciente realiza una serie de estas maniobras espiratorias utilizando una fuerza muscular creciente, los flujos espiratorios aumentarán hasta que se alcance cierto nivel de esfuerzo. Por encima de este nivel, los esfuerzos adicionales en cualquier volumen pulmonar no aumentarán la velocidad del flujo espiratorio forzado; este fenómeno se conoce como *independencia del esfuerzo* del flujo espiratorio forzado. Se ha demostrado que los mecanismos fisiológicos que determinan la velocidad del flujo durante esta fase de independencia del esfuerzo son la retracción elástica del pulmón, la resistencia al flujo de las vías respiratorias entre la zona alveolar y la localización física de la limitación del flujo, y la capacidad de distensión de las paredes de las vías respiratorias en el lugar de la limitación del flujo. Con cualquier volumen pulmonar, los procesos físicos que disminuyen la retracción elástica, aumentan la resistencia al flujo o aumentan la distensibilidad de las vías respiratorias, reducen la velocidad del flujo. Por el contrario, los procesos que aumentan la retracción elástica, disminuyen la resistencia o incrementan la rigidez de las vías respiratorias, aumentan la velocidad que puede alcanzar el flujo.

MEDICIÓN DE LA FUNCIÓN VENTILATORIA

La función ventilatoria se mide en condiciones estáticas para determinar los volúmenes pulmonares, y en condiciones dinámicas para determinar los volúmenes espiratorios forzados. Para medir la capacidad vital (VC), el volumen de reserva espiratorio (*expiratory reserve volume*, ERV) y la capacidad inspiratoria (*inspiratory capacity*, IC) (fig. 246-1) se pide al paciente que respire en un espirómetro, un dispositivo capaz de medir los volúmenes de gases inspirados y espirados y representarlos como una función del tiempo. Otros volúmenes, de manera específica RV, FRC y TLC, no pueden medirse de esta forma porque incluyen el volumen de gas presente en los pulmones incluso después de una espiración máxima. Para medir estos volúmenes se utiliza por lo general una de estas dos técnicas: la dilución del helio y la pletismografía corporal. En el método de dilución del helio, el paciente respira en forma repetida de un reservorio que contiene un volumen conocido de gas con cantidades mínimas de helio. El helio se diluye con el gas que había antes en los pulmones y se absorbe muy poco a la circulación pulmonar. Al conocer el volumen del reservorio y las concentraciones inicial y final de helio, se calcula el volumen de gas presente en los pulmones. Con este método, el volumen de gas presente en los pulmones puede subestimarse cuando existen espacios que se comunican con lentitud, como las vesículas. En estos casos se pueden medir de manera más precisa los volúmenes pulmonares con un pletismógrafo corporal, una caja sellada en la que se sienta el paciente mientras jadea contra una boquilla cerrada. Como no hay flujo ni dentro ni fuera del pletismógrafo, los cambios de presión dentro del tórax durante el jadeo ocasionan la compresión y rarefacción del gas dentro de los pulmones, así como la rarefacción y la compresión simultáneas del gas del interior del aparato. Con la medición de los cambios de presión en elpletismógrafo y en la boquilla, se puede aplicar la ley de Boyle para calcular el volumen de gas del tórax.

Los volúmenes pulmonares así como y las mediciones realizadas durante la espiración forzada se interpretan comparándolos con los valores correspondientes a la edad, talla, sexo y raza del paciente (cuadro 14 del apéndice). Debido a que hay ciertas variaciones entre las personas normales, se consideran adecuados los valores entre 80 y 120% del volumen predicho. Se utilizan cada vez más los percentiles calculados para determinar la normalidad. De manera específica, los valores de mediciones individuales situados por debajo del quinto percentil se consideran inferiores a los límites normales.

La neumopatía obstructiva se caracteriza por una disminución de la proporción FEV_1/VC, donde VC se define como la FVC, SVC (capacidad vital lenta [*slow vital capacity*]) o IVC (capacidad vital inspiratoria [*inspiratory vital capacity*]) de magnitud máxima. Si bien suele considerarse como anormal la proporción menor de 0.7, la cifra normal varía con la edad. La FVC siempre ha sido el denominador estándar para dicha proporción, y en casi todas las personas son muy similares FVC, SVC e IVC. Sin embargo, en los sujetos con obstrucción de vías respiratorias, la SVC o la IVC puede ser mayor que la FVC. Suele considerarse el $FEF_{25-75\%}$ una medida más sensible de obstrucción precoz de las vías respiratorias, sobre todo de las vías pequeñas. Sin embargo, esta medida se debe interpretar con precaución en los pacientes con pulmones anormalmente pequeños (TLC y VC bajas). En estos casos se espira menos volumen durante la espiración forzada y el $FEF_{25-75\%}$ puede parecer anormal cuando se compara con el valor predicho habitual, aunque es normal para el tamaño de los pulmones del individuo.

También es frecuente representar la velocidad del flujo espiratorio frente al volumen pulmonar (en lugar de frente al tiempo); la estrecha relación entre las velocidades del flujo y los volúmenes pulmonares produce una *curva de flujo-volumen* característica (**fig. 246-4**). Además, los valores espirométricos mencionados con anterioridad pueden calcularse a partir de la curva de flujo-volumen. Por lo regular, también se representan los flujos durante un esfuerzo inspiratorio máximo realizado con la mayor rapidez posible, lo que da lugar a la curva flujo-volumen en un *asa de flujo-volumen*. Con la TLC, antes de que comience el flujo espiratorio, la velocidad del flujo es cero. Durante la espiración forzada se alcanza con rapidez un valor máximo de flujo. A medida que continúa la espiración, el volumen pulmonar se aproxima al RV y la velocidad del flujo disminuye de manera progresiva y casi lineal, como función del volumen pulmonar, en las personas con una función pulmonar normal. Durante la inspiración máxima a partir del RV hasta la TLC, el flujo inspiratorio es máximo en el punto medio de la inspiración, de tal forma que la porción inspiratoria del asa tiene forma de U o silla de montar. Las velocidades de flujo obtenidas durante la inspiración máxima pueden analizarse en términos cuantitativos si se comparan los valores obtenidos con los predichos, o en términos cualitativos si se analiza la forma de la rama descendente de la curva espiratoria.

La evaluación de la fuerza de los músculos respiratorios es una parte más de la valoración general de ciertos individuos con disfunción respiratoria. Cuando un paciente espira por completo hasta el RV y después intenta inspirar con la máxima fuerza contra la vía respiratoria ocluida, la presión que puede generarse es la *presión inspiratoria máxima* (*maximal inspiratory pressure*, MIP). Por otra parte, cuando una persona inspira hasta la TLC y después trata de espirar con la máxima fuerza contra una vía respiratoria ocluida, la presión generada se denomina *presión espiratoria máxima* (*maximal expiratory pressure*, MEP). En el contexto clínico apropiado, estos estudios pueden brindar información valiosa sobre la causa de los volúmenes pulmonares anormales y la posibilidad de que la debilidad de los músculos respiratorios tenga una relación causal con las alteraciones de los volúmenes pulmonares.

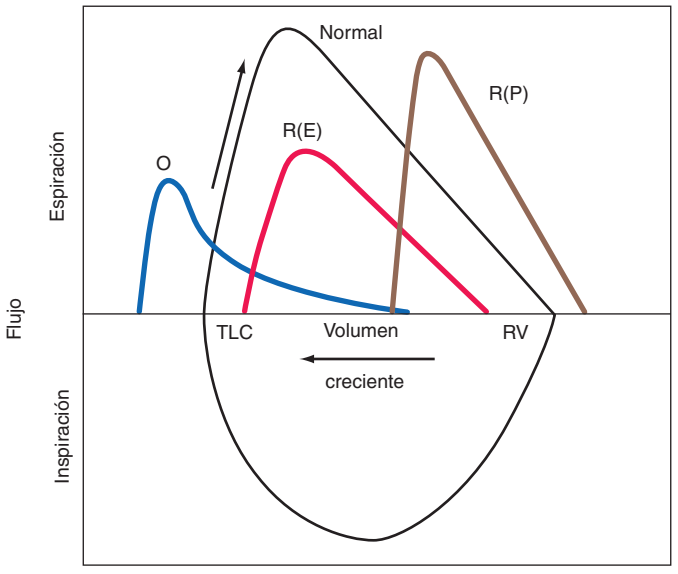

FIGURA 246-4. Curvas de flujo-volumen en diferentes circunstancias: O, enfermedad obstructiva; R(P), enfermedad parenquimatosa restrictiva; R(E), enfermedad extraparenquimatosa restrictiva con limitación en inspiración y espiración. En todos los casos se ha representado la espiración forzada; la inspiración forzada sólo se muestra para la curva normal. TLC, capacidad pulmonar total; RV, volumen residual. Por convención, el aumento del volumen pulmonar en el eje de abscisas ocurre a la izquierda. La *flecha* al lado de la curva normal indica la dirección de la espiración desde la TLC hasta el volumen residual.

PATRONES DE FUNCIÓN ANORMAL

Los dos principales patrones de la función ventilatoria anormal, según los valores pulmonares estáticos y la espirometría, son el restrictivo y el obstructivo. En el *patrón obstructivo*, la característica fundamental es la disminución de la velocidad del flujo espiratorio. Cuando la enfermedad está bien establecida, disminuye la relación FEV_1/VC, al igual que el $FEF_{25-75\%}$ (fig. 246-2, línea *B*). La porción espiratoria de la curva de flujo-volumen demuestra una disminución de la velocidad del flujo para cualquier volumen pulmonar determinado. El vaciamiento no uniforme de las vías respiratorias lo refleja una configuración excavada (de concavidad superior) de la parte descendente de la curva de espiración (fig. 246-4). En las enfermedades obstructivas incipientes originadas en las vías respiratorias pequeñas, la relación FEV_1/VC puede ser normal; las únicas alteraciones observadas en las pruebas de función pulmonar habituales pueden ser una depresión del $FEF_{25-75\%}$ y una configuración anormal, es decir, cóncava, de la porción terminal de la curva de flujo espiratorio forzado-volumen.

En las enfermedades *obstructivas*, la TLC es normal o está aumentada. Con las pruebas de equilibrio del helio para medir los volúmenes pulmonares, si el helio no se distribuye bien a todas las regiones del pulmón, el volumen medido puede ser inferior al real. El volumen residual aumenta por atrapamiento del aire durante la espiración y aumenta la relación RV/TLC. La capacidad vital está disminuida con frecuencia en la enfermedad obstructiva debido al notable incremento del RV con alteraciones menores de la capacidad pulmonar total.

La piedra angular de un *patrón restrictivo* es la disminución de los volúmenes pulmonares, sobre todo de TLC y VC. Los trastornos que dan por resultado un patrón restrictivo se pueden clasificar en dos subgrupos generales, según la localización del trastorno patológico: parenquimatosos y extraparenquimatosos pulmonares. En las enfermedades parenquimatosas pulmonares el RV también suele estar disminuido, y está conservada la velocidad del flujo espiratorio forzado. De hecho, cuando se considera FEV_1 como porcentaje de FVC, la velocidad del flujo es a menudo supranormal, es decir, desproporcionadamente alta en relación con el tamaño de los pulmones (fig. 246-2, línea *C*). La curva de flujo-volumen puede mostrar de manera gráfica esta relación desproporcionada entre la velocidad del flujo y los volúmenes pulmonares, ya que la porción espiratoria de la curva aparece relativamente alta (velocidades conservadas) pero estrecha (volúmenes pulmonares disminuidos), como se muestra en la figura 246-4.

En el caso de la enfermedad extraparenquimatosa, la disfunción puede provenir de alguna enfermedad neuromuscular que se acompañe de debilidad de los músculos de la respiración, o de cuadros patológicos de la pared torácica o de la pleura **(cuadro 246-1)**. En las enfermedades que no afectan el parénquima pulmonar, la TLC disminuye por la debilidad de los músculos de la inspiración, la rigidez de la pared torácica o un cuadro expansivo dentro de la pleura. Si el trastorno anterior proviene de la debilidad de los músculos de la inspiración, entonces por lo general no hay afección significativa del RV, se conserva la velocidad del flujo espiratorio y disminuye MIP. Por otra parte, si el cuadro restrictivo se debe a alguna deformidad de la pared torácica, que tenga una rigidez anormal con volúmenes menores de FRC, también disminuye la capacidad de espirar hasta alcanzar un RV normal. Como consecuencia, aumenta a menudo dicho RV, situación diferente de la observada en otras subcategorías restrictivas.

CORRELACIONES CLÍNICAS

En el cuadro 246-1 se resumen las alteraciones de la función ventilatoria según las pruebas de función respiratoria. Esta información puede ayudar después al diagnóstico, como se señala en el **cuadro 246-2**.

CUADRO 246-1 ALTERACIONES DE LA FUNCIÓN VENTILATORIA

	TLC	RV	VC	FEV1/VC	MIP
Neumopatía obstructiva	N a ↑	↑	↓ o N	↓	N
Neumopatía restrictiva					
Del parénquima pulmonar	↓	↓	↓	N a ↑	N
Extraparenquimatosa					
Debilidad neuromuscular	↓	Variable[a]	↓	Variable[a]	↓
Deformidad de la pared torácica	↓	Variable[b]	↓	N	N

[a] Depende de la fuerza muscular espiratoria.
[b] Depende de algún trastorno específico de la pared torácica.

ALTERACIONES DE LA CIRCULACIÓN PULMONAR

ASPECTOS FISIOLÓGICOS

La vascularización pulmonar debe soportar todo el gasto del hemicardio derecho, más o menos 5 L/min para un adulto normal en reposo. Los vasos comparativamente finos del sistema arterial pulmonar oponen poca resistencia al flujo y pueden conducir este gran volumen de sangre con presiones de perfusión bajas en comparación con la circulación general. La presión media normal en la arteria pulmonar es de 15 mmHg, mucho menor que la de la aorta, cercana a 95 mmHg. El flujo regional dentro del pulmón depende de las fuerzas hidrostáticas. En posición erecta, la perfusión es menor en los vértices que en las bases. Cuando aumenta el gasto cardiaco, como ocurre durante el ejercicio, la vascularización pulmonar puede reclutar vasos antes no irrigados y dilatar vasos poco irrigados, es decir, el sistema vascular pulmonar compensa el incremento del flujo con la disminución de la resistencia vascular. De esta forma sólo se produce un ligero aumento de la presión arterial pulmonar (PAP) media, incluso cuando el gasto cardiaco se triplica o cuadruplica.

MÉTODOS DE MEDICIÓN

Para valorar la función circulatoria de los vasos pulmonares hay que medir las presiones vasculares pulmonares y el gasto cardiaco. En términos clínicos, estas mediciones se hacen en las unidades de cuidados intensivos, donde se puede monitorear al enfermo con métodos cruentos, y en los laboratorios de cateterismo cardiaco. Con un catéter en la arteria pulmonar (Swan-Ganz) orientado al flujo se pueden medir de manera directa las presiones arterial pulmonar y de enclavamiento capilar, y mediante termodilución se puede determinar el gasto cardiaco. Entonces se puede calcular la resistencia vascular pulmonar (*pulmonary vascular resistance*, PVR) según la siguiente ecuación:

$$PVR = 80(PAP - PCW)/CO$$

donde PVR, resistencia vascular pulmonar (dinas · s/cm^5); PAP, presión arterial pulmonar media (mmHg); PCW, presión de enclavamiento capilar (*pulmonary capillary wedge pressure*) (mmHg); CO, gasto cardiaco (*cardiac output*) (L/min).

El valor normal de la resistencia vascular pulmonar es aproximadamente 50 a 150 din · s/centímetro a la quinta potencia (cm^5).

CUADRO 246-2 ENFERMEDADES RESPIRATORIAS FRECUENTES, POR CATEGORÍAS DIAGNÓSTICAS

Obstructivas
- Asma
- Neumopatía obstructiva crónica (bronquitis crónica, enfisema)
- Bronquiectasias
- Fibrosis quística
- Bronquiolitis

Restrictivas—parenquimatosas
- Sarcoidosis
- Fibrosis pulmonar idiopática
- Neumoconiosis
- Enfermedad intersticial inducida por fármacos o radiación

Restrictivas—extraparenquimatosas
- Neuromusculares:
  - Debilidad/parálisis diafragmáticas
  - Miastenia grave
  - Síndrome de Guillain-Barré
  - Distrofias musculares
  - Lesiones de la columna cervical
- Pared torácica:
  - Cifoescoliosis
  - Obesidad
  - Espondilitis anquilosante

MECANISMOS DE FUNCIÓN ANORMAL (Véase también el cap. 244.)

La resistencia vascular pulmonar puede aumentar por diversos mecanismos. La vasoconstricción arterial y arteriolar pulmonar es una respuesta importante a la hipoxia alveolar. La PVR también aumenta cuando existen trombos intraluminales o proliferación de la musculatura lisa en las paredes vasculares, que disminuye la región transversal de los vasos. Si se destruyen los vasos de pequeño calibre, por cicatrización o por la pérdida de paredes alveolares (como sucede en la neumopatía obstructiva crónica), disminuye el área transversal total del lecho vascular pulmonar y aumenta la resistencia vascular. Cuando aumenta la PVR, la presión arterial pulmonar se incrementa para mantener el gasto cardiaco normal, pero si no aumenta la PAP el gasto cardiaco disminuye.

CORRELACIONES CLÍNICAS

Las alteraciones de la función de los vasos pulmonares a consecuencia de una enfermedad cardiaca primaria, congénita o por procesos que aumentan la presión de la aurícula izquierda, como la estenosis mitral, quedan fuera del objetivo de este capítulo y se exponen en los capítulos 229 y 230, respectivamente. Aquí se centrará la atención en la circulación pulmonar, cuya función se altera sobre todo con enfermedades del aparato respiratorio, entre ellas las de los propios vasos pulmonares.

Todas las enfermedades respiratorias que producen hipoxemia pueden aumentar la PVR, ya que la hipoxia alveolar es un potente estímulo de la vasoconstricción pulmonar. Cuanto más prolongado e intenso sea el estímulo hipóxico, más probabilidades hay de que se produzca un incremento significativo de la PVR con hipertensión pulmonar. En la práctica, los individuos con hipoxemia debida a una neumopatía obstructiva crónica, enfermedades pulmonares intersticiales, alteraciones de la pared torácica y síndrome de hipoventilación y apnea del sueño por obesidad, son en particular proclives a desarrollar hipertensión pulmonar. Si además existen cambios estructurales de la vascularización pulmonar secundarios al proceso subyacente, éstos aumentarán la posibilidad de que aparezca una hipertensión pulmonar.

En las enfermedades que afectan de manera directa los vasos pulmonares, la disminución del área transversal del lecho vascular pulmonar es el factor primordial que causa el incremento de la PVR, en tanto que la hipoxemia suele desempeñar un papel menos importante. En las embolias pulmonares recurrentes, los trombos intraluminales originados en el sistema venoso general ocluyen parte del lecho vascular pulmonar. En la hipertensión pulmonar primaria (cap. 244) o en la enfermedad vascular pulmonar secundaria a esclerodermia, las arterias de pequeño calibre y las arteriolas se afectan por un proceso obliterativo generalizado que estrecha y ocluye estos vasos. Aumenta la PVR y con frecuencia aparece una hipertensión pulmonar significativa.

ALTERACIONES DEL INTERCAMBIO GASEOSO

ASPECTOS FISIOLÓGICOS

Las principales funciones del aparato respiratorio son eliminar la cantidad adecuada de CO_2 de la sangre que entra en la circulación pulmonar y proporcionar la cantidad suficiente de O_2 a la sangre que sale de la misma. Para que estas funciones se realicen en forma correcta tiene que haber una adecuada provisión de aire puro a los alvéolos, que deje el O_2 y capte el CO_2 (ventilación), una adecuada circulación de sangre en los vasos pulmonares (perfusión), movimientos adecuados de los gases entre los alvéolos y los capilares pulmonares (difusión) y un contacto apropiado entre el gas alveolar y la sangre capilar pulmonar (concordancia entre la ventilación y la perfusión).

En reposo, una persona normal inspira cerca de 12 a 16 veces por minuto, con un volumen corriente de unos 500 ml en cada movimiento respiratorio. Parte del aire fresco inspirado en cada inhalación (alrededor de 30%) no llega al alvéolo, sino que permanece en las vías respiratorias de conducción. Este componente de cada respiración, que en general no es útil para el intercambio gaseoso, se denomina *componente del espacio muerto anatómico*. El 70% restante llega y se mezcla en forma rápida con el gas del alvéolo y puede participar en el intercambio gaseoso. En este ejemplo, la ventilación total por minuto es de unos 7 L, formada por 2 L/min de ventilación del espacio muerto y 5 L/min de ventilación alveolar. En determinadas enfermedades, algunos alvéolos están ventilados pero no perfundidos, con lo que se pierde ventilación adicional más allá de la porción del espacio muerto. Cuando aumenta la ventilación total del espacio muerto y no cambia la ventilación total por minuto, disminuye de forma correspondiente la ventilación alveolar.

El intercambio gaseoso, como se señala más adelante, depende de la ventilación alveolar más que de la ventilación total por minuto. La presión parcial de CO_2 en la sangre arterial (Pa_{CO_2}) es directamente proporcional a la cantidad de CO_2 producida por minuto ($\dot{V}_{CO_2}$) e inversamente proporcional a la ventilación alveolar ($\dot{V}_A$), según la siguiente fórmula:

$$Pa_{CO_2} = 0.863 \times \dot{V}_{CO_2}/\dot{V}_A$$

donde $\dot{V}_{CO_2}$ se expresa en ml/min, $\dot{V}_A$ en L/min, y Pa_{CO_2} en mmHg. Para un valor fijo de $\dot{V}_{CO_2}$ cuando aumenta la ventilación alveolar, disminuye la Pa_{CO_2} y cuando disminuye la ventilación alveolar aumenta la Pa_{CO_2}. El mantenimiento de un nivel normal de O_2 en los alvéolos (y, en consecuencia, en la sangre arterial) también depende de una adecuada ventilación alveolar que reponga el O_2 alveolar. Este principio queda más claro en la ecuación de los gases alveolares que se expone más adelante.

Difusión de O_2 y CO_2. Tanto el O_2 como el CO_2 se difunden con facilidad según los gradientes de concentración respectivos a ambos lados de la pared alveolar y el endotelio capilar. En circunstancias normales, este proceso es rápido y el equilibrio de los gases se completa dentro de una tercera parte del tiempo de tránsito de los eritrocitos a través del lecho capilar pulmonar. Incluso en estados patológicos en los que está alterada la difusión de gases, es improbable que sea tan grave que no se logre el equilibrio del CO_2 y del O_2. En consecuencia, una alteración de la difusión pocas veces ocasiona hipoxemia arterial en reposo. Cuando se acorta el tiempo de tránsito de los eritrocitos en la circulación pulmonar, como sucede durante el ejercicio, y se altera la difusión, la limitación de ésta puede contribuir a la hipoxemia. Con frecuencia, las pruebas de esfuerzo pueden demostrar alteraciones fisiológicas significativas debidas a defectos de la difusión. Aunque la limitación de la difusión pocas veces contribuye clínicamente a la hipoxemia en reposo, las mediciones clínicas de lo que se conoce como *capacidad de difusión* (véase más adelante en este capítulo) pueden constituir un método útil para medir la integridad de la membrana alveolocapilar.

Concordancia ventilación-perfusión. Además del nivel absoluto de la ventilación alveolar y la perfusión pulmonar, el intercambio gaseoso depende en forma crucial de la apropiada concordancia de ambas. El espectro de las posibles relaciones ventilación-perfusión ($\dot{V}/\dot{Q}$) en una unidad alveolocapilar oscila entre cero, cuando la ventilación está ausente por completo y la unidad se comporta como un cortocircuito, e infinito, cuando falta por completo la perfusión y la unidad se comporta como un espacio muerto. La P_{O_2} y la P_{CO_2} de la sangre que abandona cada unidad alveolocapilar dependen de la tensión del gas (de la sangre y del aire) que entra en dicha unidad, así como de la proporción $\dot{V}/\dot{Q}$ determinada de la misma. En un extremo, cuando la unidad alveolocapilar tiene una proporción $\dot{V}/\dot{Q}$ igual a cero y se comporta como un cortocircuito, la sangre que abandona esa unidad tiene la composición de la mezcla de sangre venosa que entra en los capilares pulmonares, es decir $P\bar{v}_{O_2}$ casi 40 mmHg y $P\bar{v}_{CO_2}$ alrededor de 46 mmHg. En el otro extremo, cuando una unidad tiene una proporción $\dot{V}/\dot{Q}$ alta y se comporta casi como

un espacio muerto, la pequeña cantidad de sangre que abandona la unidad tiene presiones parciales de O_2 y CO_2 (P_{O_2} cercana a 150 mmHg, P_{CO_2} casi 0 mmHg al respirar aire ambiental) próximas a la composición del aire inspirado.

En condiciones ideales, todas las unidades alveolocapilares tienen una correlación similar entre la ventilación y la perfusión, es decir, una relación aproximada de 1 cuando se expresa en L/min. Pero incluso en una persona normal existe alguna discordancia $\dot{V}/\dot{Q}$ porque normalmente hay un gradiente cada vez mayor del flujo sanguíneo desde los vértices hasta las bases pulmonares. Además, la ventilación tiene también un gradiente similar entre vértices y bases, si bien es menos marcado que el de la perfusión. Como consecuencia, la relación ventilación/perfusión es mayor en los vértices pulmonares que en las bases. Por tanto, la sangre que procede de los vértices tiene una P_{O_2} más alta y una P_{CO_2} más baja que la que procede de las bases. La P_{O_2} y la P_{CO_2} netas de la mezcla de toda la sangre procedente de todas las áreas del pulmón constituyen un promedio ponderado por el flujo de los componentes individuales, que tiene en cuenta la cantidad relativa de la sangre de cada unidad y el *contenido* de O_2 y CO_2 de la sangre que sale de cada unidad. Debido a la forma sigmoidea de la curva de disociación de la oxihemoglobina (véase fig. 99-2), es importante distinguir entre la presión parcial y el contenido de O_2 de la sangre. La hemoglobina está saturada casi por completo (cerca de 90%) a una P_{O_2} de 60 mmHg y se producen pocos incrementos adicionales del transporte de O_2 incluso con aumentos sustanciales de la P_{O_2} por encima de esta cifra. Por otra parte, a medida que la P_{O_2} disminuye por debajo de 60 mmHg, la hemoglobina se desatura con rapidez, y aumenta la pendiente del brazo descendente de la curva. En consecuencia, la sangre que procede de regiones del pulmón con una proporción $\dot{V}/\dot{Q}$ alta y una P_{O_2} elevada presenta tan sólo un pequeño incremento del contenido de O_2, y no puede compensar la sangre que procede de regiones con una proporción $\dot{V}/\dot{Q}$ y una P_{O_2} bajas, que tiene una reducción significativa del contenido de O_2. Aunque la falta de concordancia $\dot{V}/\dot{Q}$ puede afectar a la P_{CO_2}, este efecto es menos marcado y con frecuencia se compensa con un incremento de la ventilación global por minuto.

MEDICIÓN DEL INTERCAMBIO DE GASES

Gases en la sangre arterial. Las medidas más utilizadas del intercambio gaseoso son las presiones parciales de O_2 y CO_2 en la sangre arterial, es decir, Pa_{O_2} y Pa_{CO_2}, respectivamente. Estas presiones parciales no miden de manera directa la cantidad de O_2 y CO_2 de la sangre, sino la presión de conducción del gas transportado. La cantidad o contenido real de un gas en la sangre depende también de la solubilidad del gas en el plasma y de la capacidad de cada componente de la sangre para reaccionar con el gas o unirse al mismo. Como la hemoglobina puede unirse a grandes cantidades de O_2, la hemoglobina oxigenada es la forma principal de transporte de O_2 en la sangre. Por tanto, el contenido real de O_2 de la sangre depende de la concentración de hemoglobina y de la Pa_{O_2}. Esta última determina el porcentaje de hemoglobina saturado con O_2, según la posición en la curva de disociación de la oxihemoglobina. El contenido de oxígeno de la sangre normal (a 37°C, pH 7.4) puede determinarse añadiendo la cantidad de O_2 disuelta en el plasma a la cantidad unida a la hemoglobina, según la siguiente ecuación:

$$\text{Contenido de } O_2 = 1.34 \times [\text{hemoglobina}] \times \text{saturación} + 0.0031 \times P_{O_2}$$

ya que cada gramo de hemoglobina totalmente saturada puede transportar 1.34 ml de O_2, y la cantidad de O_2 que puede disolverse en el plasma es proporcional a la P_{O_2}, con 0.0031 ml de O_2 disueltos por 100 ml de sangre por mmHg de P_{O_2}. En la sangre arterial, la cantidad de O_2 transportada disuelta en el plasma (alrededor de 0.3 ml de O_2/100 ml) es insignificante en comparación con la cantidad unida a la hemoglobina (unos 20 ml de O_2/100 ml de sangre).

La medida que más se utiliza para cuantificar el efecto de una enfermedad respiratoria sobre la oxigenación de la sangre arterial es la P_{O_2}. La medición directa de la saturación de O_2 en la sangre arterial mediante oximetría es importante también en circunstancias clínicas seleccionadas. Por ejemplo, en los pacientes con exposición al monóxido de carbono, este gas desplaza de manera preferente al O_2 de la hemoglobina, lo que impide que parte de ésta se una al O_2. En estas circunstancias, la saturación de monóxido de carbono es alta y la saturación de O_2 baja, incluso aunque la presión de conducción del O_2 que se puede unir a la hemoglobina, reflejada en la P_{O_2}, sea normal. También es importante medir la saturación de O_2 para determinar el contenido de O_2 cuando se toma una muestra de sangre venosa de un catéter arterial pulmonar para calcular el gasto cardiaco mediante la técnica de Fick. En la mezcla de sangre venosa, la P_{O_2} suele estar alrededor de 40 mmHg, pero pequeños cambios de la P_{O_2} pueden reflejar cambios relativamente grandes de la saturación de oxígeno.

Un cálculo útil para valorar la oxigenación es la diferencia alveoloarterial de O_2 ($PA_{O_2} - Pa_{O_2}$), habitualmente denominada *gradiente alveoloarterial de O_2* (o gradiente A – a). Este cálculo se basa en el hecho de que la P_{O_2} alveolar y, por tanto, la P_{O_2} arterial, pueden cambiar en función de la ventilación alveolar, reflejada por la P_{CO_2} arterial. Cuando un paciente hiperventila y tiene una P_{CO_2} baja en la sangre arterial y en el gas alveolar, se incrementan la P_{O_2} alveolar y arterial; por el contrario, la hipoventilación y una P_{CO_2} alta se acompañan de disminución de la P_{O_2} alveolar y arterial. Estos cambios de la P_{O_2} arterial son independientes de las alteraciones de la transferencia de O_2 en el nivel alveolocapilar y sólo reflejan que la P_{O_2} alveolar depende de la ventilación alveolar.

Para determinar la diferencia alveoloarterial de O_2 hay que calcular primero la P_{O_2} alveolar (PA_{O_2}). La ecuación más utilizada para ello, una forma simplificada de la ecuación de los gases alveolares, es:

$$PA_{O_2} = FI_{O_2} \times (P_B - P_{H_2O}) - Pa_{CO_2}/R$$

donde FI_{O_2}, concentración fraccionada de O_2 en el aire inspirado (*fractional concentration of inspired O_2*) (0.21 cuando se respira aire ambiental); P_B, presión barométrica (unos 760 mmHg a nivel del mar); P_{H_2O}, presión del vapor de agua (47 mmHg cuando el aire está totalmente saturado a 37°C); R, cociente respiratorio (la relación entre la producción de CO_2 y el consumo de O_2, que por lo general se supone es 0.8). Si se sustituyen los valores anteriores para un paciente que respire a nivel del mar, la ecuación se transforma en:

$$PA_{O_2} = 150 - 1.25 \times Pa_{CO_2}$$

La diferencia de O_2 alveoloarterial puede calcularse entonces restando la Pa_{O_2} medida de la PA_{O_2} calculada. En una persona joven y sana, que respira aire ambiental, la $PA_{O_2} - Pa_{O_2}$ es por lo general menor de 15 mmHg; este valor aumenta con la edad y puede ser hasta de 30 mmHg en los ancianos.

La idoneidad de la eliminación de CO_2 se mide por la presión parcial de CO_2 en la sangre arterial, es decir, Pa_{CO_2}. Para conocer mejor los mecanismos y la cronicidad de los niveles anormales de P_{CO_2} es necesario también determinar el pH, el bicarbonato (HCO_3^-) o ambos, ya que la P_{CO_2} y el estado acidobásico del paciente están muy relacionados (cap. 48).

Pulsioximetría (oximetría de pulso). Dado que para determinar la Pa_{O_2} es necesario realizar una punción arterial, no es ideal ni para usarse en el consultorio ni para hacer mediciones frecuentes o periódicas a los individuos hospitalizados. Además, como ofrece datos intermitentes y no continuos sobre la oxigenación del paciente, tampoco permite vigilar de cerca a enfermos inestables. En los últimos años se ha puesto a disposición en muchos entornos clínicos otro método para evaluar la oxigenación, la pulsioximetría. El pulsioxímetro (oxímetro de pulso) mide la saturación de oxígeno arterial (en vez de la Pa_{O_2}) con una sonda que se pinza por lo general en un dedo del paciente. El dispositivo mide la absorción de la hemoglobina en la sangre arterial cutánea pulsátil a dos longitudes de onda de luz; dado que la absorción de ambas cambia en función de que la hemoglobina esté oxigenada o no, se puede calcular y mostrar de manera instantánea en una pantalla el porcentaje de hemoglobina saturada por el oxígeno, es decir, la saturación de oxígeno (Sa_{O_2}).

Aunque el oxímetro de pulso se emplea de manera generalizada en la valoración y monitoreo continuos, no cruentos, de la oxigenación, hay varios aspectos y posibles problemas que deben tenerse en cuenta cuando se utiliza este dispositivo. En primer lugar, el médico debe conocer la relación que existe entre la saturación de oxígeno y la presión de oxígeno, tal y como lo muestra la curva de disociación de la oxihemoglobina (véase fig. 99-2). Debido a que la curva se vuelve relativamente plana por encima de una P_{O_2} arterial de 60 mmHg (que corresponde a una Sa_{O_2} = 90%), el oxímetro es relativamente insensible a las variaciones de la Pa_{O_2} por encima de este nivel. Además, la posición de la curva y, por tanto, la relación específica entre la Pa_{O_2} y la Sa_{O_2} puede variar con factores como la temperatura, el pH y la concentración eritrocitaria de 2,3-difosfoglicerato. En segundo lugar, cuando está disminuida la perfusión cutánea, por ejemplo, en situación de bajo gasto cardiaco o cuando se usan vasoconstrictores, la señal del oxímetro puede ser menos fiable o incluso imposible de obtener. En tercer lugar, no pueden distinguirse otras formas de hemoglobina, como la carboxihemoglobina y la metahemoglobina, cuando sólo se utilizan dos longitudes de onda de luz. Los valores de Sa_{O_2} leídos por el pulsioxímetro no son fiables en presencia de cantidades signi-

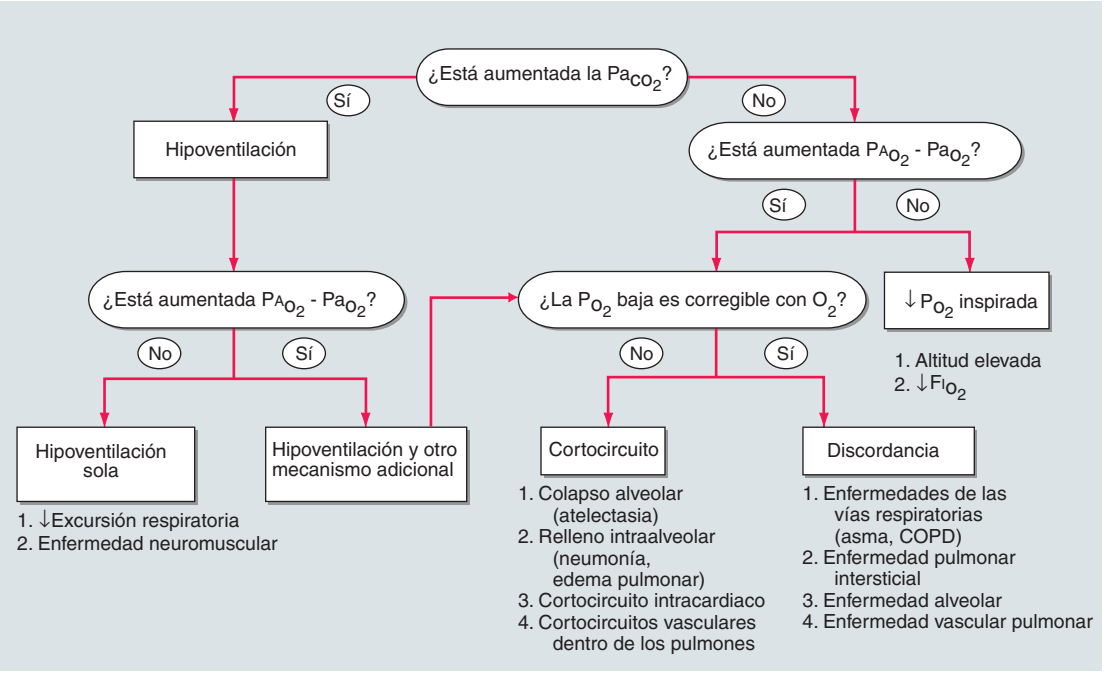

FIGURA 246-5. Diagrama de flujo que muestra la estrategia diagnóstica de un paciente con hipoxemia (Pa_{O_2} <80 mmHg). La $P_{A_{O_2}} - Pa_{O_2}$ suele ser <15 mmHg para las personas ≤30 años, y aumenta casi 3 mmHg por década después de los 30. COPD, neumopatía obstructiva crónica (*chronic obstructive pulmonary disease*).

ficativas de cualesquiera de estas formas de hemoglobina. Por el contrario, el dispositivo que se utiliza para medir la saturación de oxígeno en muestras de sangre arterial, denominado CO-oxímetro, utiliza como mínimo cuatro longitudes de onda de luz y es capaz de distinguir la oxihemoglobina, la hemoglobina reducida, la carboxihemoglobina y la metahemoglobina. Por último, el médico debe recordar que el objetivo utilizado con frecuencia de una Sa_{O_2} ≥90% no indica nada acerca de la eliminación de CO_2 y, por lo tanto, no asegura una P_{CO_2} aceptable en términos clínicos.

Capacidad de difusión. La capacidad de los gases para difundir a través de la membrana alveolocapilar se valora por lo general midiendo la capacidad de difusión del monóxido de carbono en el pulmón (*carbon monoxide diffusing capacity of the lung*, DL_{CO}). En esta prueba, se inhala una pequeña cantidad de monóxido de carbono (0.3%), casi siempre en una única inspiración que se sostiene durante unos 10 s. Mientras se contiene la respiración, el monóxido de carbono es diluido por el gas presente ya en los alvéolos y también es captado por la hemoglobina de los eritrocitos que atraviesan el sistema capilar pulmonar. Luego se mide la cantidad de monóxido de carbono en el gas exhalado después de contener la respiración, y se calcula la DL_{CO} como la cantidad de monóxido de carbono absorbida por minuto por mmHg de gradiente de presión entre el alvéolo y los capilares pulmonares. El valor de DL_{CO} obtenido depende de la superficie alveolocapilar disponible para el intercambio gaseoso, y del volumen de la sangre capilar pulmonar. Además, también depende del espesor de la membrana alveolocapilar, del grado de discordancia $\dot{V}/\dot{Q}$ y de la concentración de hemoglobina del paciente. Debido a este efecto de la concentración de hemoglobina sobre la DL_{CO}, la DL_{CO} medida se corrige a menudo para la concentración de hemoglobina del paciente. El valor de DL_{CO} corregido para la hemoglobina puede compararse entonces con un valor predicho que depende de la edad, la estatura y el sexo, o del volumen alveolar (V_A) al que se ha obtenido dicho valor. Por otro lado, la DL_{CO} puede dividirse entre V_A y el valor resultante de DL_{CO}/V_A puede compararse con un valor predicho.

ESTUDIO DEL PACIENTE: Trastorno de la actividad respiratoria

GASES EN SANGRE ARTERIAL. La hipoxemia es una manifestación frecuente de una serie de enfermedades que afectan los pulmones y otras zonas del aparato respiratorio. El extenso problema clínico de la hipoxemia suele describirse mejor en función del mecanismo subyacente. Los cuatro mecanismos básicos de la hipoxemia, que no se excluyen mutuamente, son: 1) disminución de la P_{O_2} en el aire inspirado; 2) hipoventilación; 3) cortocircuito, y 4) discordancia $\dot{V}/\dot{Q}$. Un quinto mecanismo posible de hipoxemia, debido al decremento de la difusión, tiene lugar sólo en circunstancias clínicas concretas, y por lo general no se incluye en las categorías generales de hipoxemia. Para determinar el mecanismo subyacente hay que medir la Pa_{CO_2}, calcular $P_{A_{O_2}} - Pa_{O_2}$ y conocer la respuesta al complemento de O_2. En la **figura 246-5** aparece un diagrama con la conducta que debe seguirse ante un paciente con hipoxemia. Véase también el capítulo 35.

La disminución de la P_{O_2} en el aire inspirado y la hipoventilación causan hipoxemia por la disminución de la $P_{A_{O_2}}$ y, en consecuencia, de la Pa_{O_2}. En ambos casos, el intercambio gaseoso a nivel alveolocapilar es normal y no aumenta la diferencia $P_{A_{O_2}} - Pa_{O_2}$. La hipoxemia debida a la disminución de la P_{O_2} en el aire inspirado se puede diagnosticar por el reconocimiento de la situación clínica. La P_{O_2} en el aire inspirado disminuye porque el paciente está a una gran altitud, donde la presión barométrica es baja o, con mucha menos frecuencia, porque el individuo respira una mezcla de gases que contiene menos de 21% de O_2. Lo que caracteriza a la hipoxemia por hipoventilación es el incremento de la Pa_{CO_2} lo cual se asocia a un aumento de la $P_{A_{CO_2}}$ y una disminución de la $P_{A_{O_2}}$. Cuando la hipoxemia se debe tan sólo a una baja P_{O_2} en el aire inspirado o a hipoventilación alveolar, $P_{A_{O_2}} - Pa_{O_2}$ es normal. Si están elevadas $P_{A_{O_2}} - Pa_{O_2}$ y la Pa_{CO_2}, entonces hay otro mecanismo, como una discordancia $\dot{V}/\dot{Q}$ o un cortocircuito, que está contribuyendo a la hipoxemia.

La presencia de cortocircuitos es causa de hipoxemia porque la sangre no saturada impide la oxigenación a nivel alveolocapilar. Esto puede deberse a un problema estructural por el que la sangre no saturada elude el lugar normal de intercambio gaseoso o los alvéolos perfundidos no son ventilados. El cortocircuito se relaciona con un incremento de $P_{A_{O_2}} - Pa_{O_2}$. Cuando éste contribuye de modo importante a la hipoxemia, la disminución de Pa_{O_2} es relativamente refractaria a la mejoría que supone el O_2 complementario.

Por último, la categoría más importante de hipoxemia clínica se debe a una discordancia $\dot{V}/\dot{Q}$. En estos casos, las regiones con una baja proporción $\dot{V}/\dot{Q}$ suministran una sangre con una P_{O_2} baja y contenido de O_2 bajo. Las regiones correspondientes con proporciones $\dot{V}/\dot{Q}$ altas aportan sangre con P_{O_2} alta. Sin embargo, como la sangre ya está casi totalmente saturada a una P_{O_2} normal, el incremento de ésta a niveles mayores no aumenta de manera significativa la saturación ni el contenido de O_2 y, por tanto, no puede compensar la reducción de la saturación y contenido de O_2 de la sangre procedente de regiones con una baja proporción $\dot{V}/\dot{Q}$. Cuando esta discordancia es la causa principal de la hipoxemia, la $P_{A_{O_2}} - Pa_{O_2}$ aumenta y la P_{CO_2} suele ser normal. El complemento de O_2 corrige la hipoxemia porque aumenta la P_{O_2} de la sangre que procede de las regiones con una proporción $\dot{V}/\dot{Q}$ baja; esta res-

puesta distingue entre la hipoxemia por discordancia $\dot{V}/\dot{Q}$ y la debida a un verdadero cortocircuito.

El mecanismo esencial causante de todos los casos de hipercapnia es la ventilación alveolar insuficiente para la cantidad de CO_2 producido. En términos conceptuales, es conveniente definir mejor la retención de CO_2, con base en un estudio más detallado de los posibles factores coadyuvantes. Éstos comprenden: 1) el aumento de la producción de CO_2, 2) la disminución del proceso ventilatorio ("no respira"), 3) el mal funcionamiento de la bomba respiratoria o el incremento de la resistencia de las vías respiratorias que dificulta la ventilación adecuada ("no puede respirar") y 4) la ineficacia del intercambio gaseoso (aumento del espacio muerto o discordancia $\dot{V}/\dot{Q}$) que precisa un incremento compensador de la ventilación global por minuto. En la práctica suele haber más de un mecanismo causante de la hipercapnia, y el incremento de la ventilación por minuto puede compensar el aumento de la producción de CO_2 y la ineficacia del intercambio gaseoso.

CAPACIDAD DE DIFUSIÓN. Aunque las alteraciones de la difusión rara vez ocasionan la hipoxemia, a menudo se recurre a la medición clínica de la capacidad de difusión para valorar la integridad funcional de la membrana alveolocapilar, que incluye el lecho capilar pulmonar. Las enfermedades que afectan sólo las vías respiratorias no suelen disminuir la DL_{CO}, en tanto que las que afectan las paredes alveolares o los capilares sí la alteran. Aunque la DL_{CO} es un marcador útil para decidir si existe una enfermedad del lecho alveolocapilar, cuando es anormal no significa necesariamente que la limitación de la difusión sea la causante de la hipoxemia de un paciente concreto.

CORRELACIÓN CLÍNICA

Los mecanismos que subyacen a la hipoxemia permiten realizar correlaciones clínicas útiles (fig. 246-5). Una disminución de la P_{O_2} en el aire inspirado contribuye a la hipoxemia si el individuo se encuentra a una altitud elevada o si la concentración del O_2 inspirado es menor de 21%. Esto último ocurre cuando a un paciente que está recibiendo anestesia o ventilación asistida se le administra de manera inadvertida una mezcla de gas que contiene menos de 21% de O_2 o si se consume el O_2 del gas ambiental, como puede suceder durante la inhalación de humo en un incendio. La característica principal de la hipoventilación como causa de hipoxemia es un aumento de la P_{CO_2} arterial. **Las correlaciones clínicas con la hipoventilación se estudian en el capítulo 258.**

El cortocircuito como causa de hipoxemia puede reflejar el tránsito de la sangre del lado derecho del corazón al izquierdo sin pasar por la circulación pulmonar, como ocurre en los cortocircuitos intracardiacos. Este problema es más frecuente en el contexto de las cardiopatías congénitas cianóticas en las que existe una comunicación interauricular o interventricular asociada a hipertensión pulmonar, de tal forma que el cortocircuito es de derecha a izquierda en lugar de al contrario. El cortocircuito de la sangre en el parénquima pulmonar suele deberse con mayor frecuencia a un proceso que ocasione falta de ventilación de los alvéolos perfundidos. Esto tiene lugar cuando los alvéolos son atelectásicos o están llenos de líquido, como ocurre en el edema pulmonar (cardiógeno o no cardiógeno), u ocupados por abundante exudado intraalveolar, como en el caso de una neumonía. Es menos frecuente que la hipoxemia se deba a anomalías vasculares con cortocircuito arteriovenoso. Estas anomalías pueden ser hereditarias, como se observa en la telangiectasia hemorrágica hereditaria (síndrome de Osler-Rendu-Weber) o adquirida como las malformaciones vasculares pulmonares secundarias a cirrosis hepática, similares a las habituales malformaciones vasculares cutáneas ("hemangioma aracniforme").

La discordancia entre la ventilación y la perfusión es la causa más frecuente de hipoxemia clínica. La mayor parte de los procesos que afecta las vías respiratorias o el parénquima pulmonar se distribuye de manera irregular en el pulmón y no siempre afecta por igual la ventilación y la perfusión. Algunas áreas del pulmón pueden tener una buena perfusión y mala ventilación, en tanto que otras tienen una mala perfusión y relativamente buena ventilación. El asma y la neumopatía obstructiva crónica son ejemplos importantes de enfermedades en las que la discordancia $\dot{V}/\dot{Q}$ ocasiona hipoxemia. Las enfermedades pulmonares intersticiales y las neumonías son también enfermedades parenquimatosas que producen discordancia entre ventilación y perfusión.

Las alteraciones con trascendencia clínica de la eliminación de CO_2 van desde la ventilación excesiva e hipocapnia hasta la eliminación insuficiente de CO_2 con hipercapnia. **Estos problemas clínicos se estudian en el capítulo 258.**

Capacidad de difusión. La medición de la DL_{CO} puede ayudar a valorar las enfermedades que afectan el lecho alveolocapilar o la vascularización pulmonar. En la práctica hay tres categorías principales de enfermedades asociadas a la disminución de DL_{CO}: las enfermedades intersticiales pulmonares, el enfisema y los trastornos vasculares. En las enfermedades intersticiales, la cicatrización de las unidades alveolocapilares disminuye el área alveolocapilar y el volumen de sangre pulmonar. En el enfisema se destruyen paredes alveolares, con lo que también disminuye el área del lecho alveolocapilar. En los individuos con enfermedades que ocasionan la disminución del área transversal pulmonar y del volumen del lecho vascular pulmonar, como ocurre en las embolias recurrentes o en la hipertensión pulmonar primaria, la DL_{CO} suele ser baja.

La capacidad de difusión puede incrementarse si el volumen sanguíneo pulmonar aumenta, como ocurre en la insuficiencia cardiaca congestiva. Sin embargo, una vez que aparece el edema intersticial y alveolar, la DL_{CO} neta depende de la influencia contraria del incremento del volumen capilar que tiende a elevarla, y del edema pulmonar que tiende a hacerla descender. El hallazgo de una DL_{CO} elevada puede ayudar a establecer el diagnóstico de una hemorragia alveolar, como en el síndrome de Goodpasture. La hemoglobina contenida en los eritrocitos de la luz alveolar puede unirse al monóxido de carbono, por lo cual la concentración de este gas en el aire espirado disminuye y aumenta la DL_{CO} medida.

Agradecimiento

Agradecemos la colaboración del Dr. Jeffrey M. Drazen, quien redactó este capítulo en ediciones anteriores.

LECTURAS ADICIONALES

Celli BR: The importance of spirometry in COPD and asthma: Effect on approach to management. Chest 117:15S, 2000

Chupp GL (ed): Pulmonary function testing. Clin Chest Med 22:599, 2001

Pellegrino R et al: Interpretative strategies for lung function tests. Eur Respir J 26:948, 2005

Rose BD, Post T: *Clinical Physiology of Acid-Base and Electrolyte Disorders*, 5th ed. New York, McGraw-Hill, 2000

Schwartzstein RM, Parker MJ: *Respiratory Physiology: A Clinical Approach*. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2006

Weinberger SE: *Principles of Pulmonary Medicine*, 4th ed. Philadelphia, Saunders, 2004

247 Procedimientos diagnósticos en las enfermedades respiratorias

Scott Manaker, Steven E. Weinberger

Las modalidades diagnósticas que permiten estudiar a un paciente con una posible enfermedad respiratoria o con un trastorno respiratorio conocido comprenden los estudios de imagen y las técnicas para obtener muestras biológicas, algunas de ellas previa visualización directa de la parte correspondiente del árbol respiratorio. **Los métodos empleados para establecer los cambios funcionales que tienen lugar en la enfermedad, entre ellos las pruebas de función respiratoria y las mediciones del intercambio gaseoso, se exponen en el capítulo 246.**

ESTUDIOS DE IMAGEN

Radiografía sistemática. La radiografía sistemática de tórax, que incluye por regla general una proyección posteroanterior y otra lateral, forma parte integral del estudio diagnóstico de las enfermedades del parénquima pulmonar, la pleura y, en menor medida, las vías respiratorias y el mediastino (véase **cap. e24**). Las proyecciones en decúbito lateral suelen ayudar a detectar la presencia de líquido libre en una anomalía pleural, mientras que las proyecciones lordóticas apicales permiten examinar mejor los vértices pulmonares que la proyección posteroanterior convencional. Los equipos portátiles, empleados a menudo en los enfermos críticos que no pueden trasladarse a la sala de radiología o ponerse en pie para las proyecciones posteroanterior y lateral, en general sólo permiten tomar una radiografía en sentido anteroposterior. En el **capítulo e24** se revisan los patrones radiológicos más comunes y sus conceptos correlativos clínicos.

Tomografía computadorizada. La tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) ofrece diversas ventajas sobre la radiografía de tórax convencional (**figs. 247-1** y **247-2**; véanse también figs. 255-3, 255-4 y 262-4). En primer lugar, los cortes practicados permiten distinguir casi siempre las densidades que se superponen en una radiografía simple. En segundo lugar, la CT define mucho mejor que el estudio radiológico convencional la densidad de los tejidos y separa pequeñas diferencias de densidad entre las estructuras vecinas; además, permite evaluar el tamaño exacto de las lesiones. Por todo ello, la CT resulta muy útil en el estudio de las enfermedades hiliares y mediastínicas (que a menudo se caracterizan mal en una radiografía simple), la identificación y delimitación de las enfermedades próximas a la pared torácica o columna vertebral (incluidas las enfermedades pleurales) y la identificación de las zonas con una densidad grasa o calcificada en los nódulos pulmonares (fig. 247-1). La utilidad de la CT en la valoración de las enfermedades mediastínicas la ha convertido en un recurso valioso para la estadificación del cáncer de pulmón (cap. 85), ya que el análisis de la afección tumoral de los ganglios linfáticos mediastínicos resulta determinante para una estadificación correcta. Si se añade material de contraste, la CT permite diferenciar además las estructuras vasculares de las no vasculares, dato muy importante para distinguir entre ganglios linfáticos y masas con respecto a los vasos sanguíneos, sobre todo en el mediastino.

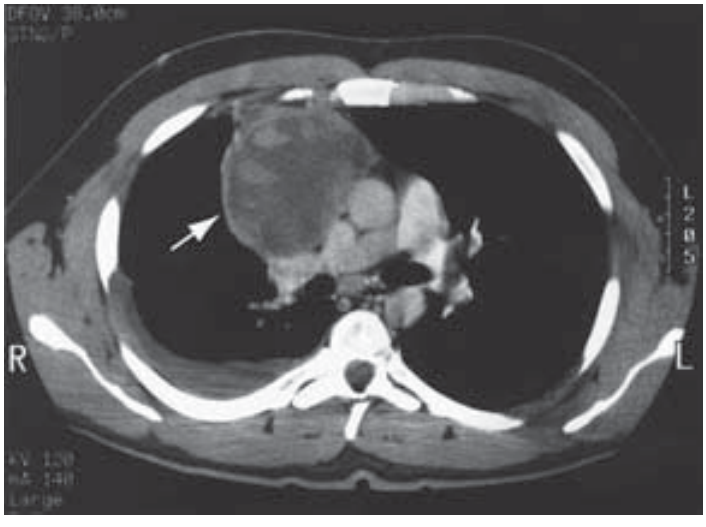

FIGURA 247-1. Tomografía computadorizada (CT) que muestra una masa mediastínica con una densidad heterogénea (*flecha*). La CT ofrece ventajas sobre la radiografía simple en la detección de las densidades mediastínicas anormales, así como en la distinción entre las masas y las estructuras vasculares adyacentes.

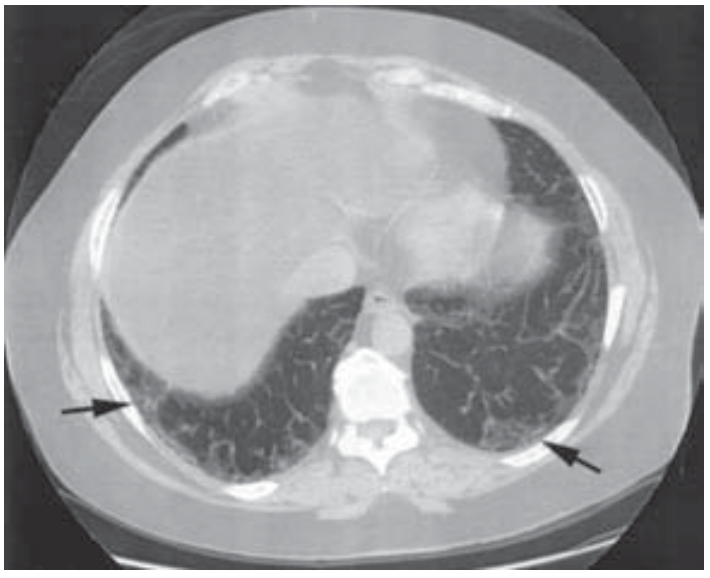

FIGURA 247-2. Imagen de CT de alta resolución de un paciente que experimentaba fibrosis pulmonar idiopática. Se observan densidades reticulares diseminadas (las *flechas* señalan ejemplos) que son prominentes sobre todo en las zonas periféricas de los pulmones. Este corte transversal particular es de la base de los pulmones, sitio en el que tienden a ser más prominentes los datos de la fibrosis pulmonar idiopática.

La CT helicoidal permite reunir datos continuos durante una pausa respiratoria en un volumen de pulmón mayor del que es posible analizar con la CT convencional. La angiografía con CT, en la que se administra contraste IV y se hace una adquisición rápida de imágenes con la técnica helicoidal, permite detectar embolias pulmonares en las arterias segmentarias pulmonares y las de mayor calibre. La tomografía computadorizada de alta resolución (*high resolution computed tomography*, HRCT) se basa en cortes individuales de alrededor de 1 a 2 mm de grosor, en lugar de los 7 a 10 mm habituales, y la reconstrucción posterior de las imágenes con algoritmos de alta resolución espacial. El detalle que es visible en la HRCT facilita el reconocimiento de las pequeñas anomalías del parénquima y la vía respiratoria del tipo de bronquiectasias, enfisema y enfermedad parenquimatosa difusa (fig. 247-2). En la actualidad se han establecido patrones casi patognomónicos de muchas enfermedades intersticiales del pulmón, como la linfangitis carcinomatosa, la fibrosis pulmonar idiopática, la sarcoidosis y el granuloma eosinófilo; sin embargo, se desconoce aún en qué circunstancias dichos patrones evitarán la necesidad de obtener una muestra de tejido pulmonar.

Los adelantos recientes en el procesamiento computadorizado de los datos de las imágenes obtenidas con las técnicas helicoidales han permitido obtener imágenes en proyecciones y planos diferentes de las proyecciones tradicionales transversales, incluso reconstrucciones tridimensionales complejas, así como obtener imágenes (la llamada *broncoscopia virtual*) que se asemejan a la visualización directa a través del broncoscopio.

Resonancia magnética. La importancia de las imágenes por resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI) en la evaluación de las enfermedades respiratorias no se ha definido tan bien como la de la CT. En términos generales, la MRI permite una visión menos detallada del parénquima pulmonar y una menor resolución espacial; por ello, su utilidad en el estudio de las enfermedades del parénquima pulmonar es todavía escasa. Sin embargo, las MRI se pueden reconstruir en los planos sagital y coronal así como transversal, de modo que la técnica es adecuada para obtener imágenes de las anomalías cercanas a los ápices pulmonares, la columna vertebral y la unión toracoabdominal. Las MRI dependen de características de los tejidos diferentes a su densidad, a diferencia de la CT. Por este motivo, en circunstancias seleccionadas las MRI pueden indicar de manera más acertada la naturaleza del tejido anormal que las imágenes de CT que dependen de la densidad. Por último, la MRI sirve de manera particular para la valoración de los trastornos

patológicos vasculares y cardiacos dentro del tórax y para distinguir entre los elementos anatómicos vasculares y no vasculares sin necesidad de material de contraste. La sangre circulante no produce señal alguna en las MRI, de modo que los vasos se observan en ellas como estructuras tubulares huecas. Esta característica permite determinar si las densidades hiliares o mediastínicas anormales son de origen vascular y definir las lesiones aórticas, como los aneurismas o las disecciones. Por añadidura, se puede emplear gadolinio como material de contraste intravascular para la angiografía de resonancia magnética.

Gammagrafía. Los núclidos radiactivos que se aplican por vía IV o inhalación permiten obtener imágenes de los pulmones con una cámara de rayos gamma. En épocas pasadas solía practicarse en la forma de una gammagrafía pulmonar de ventilación/riego con el objetivo de identificar embolia pulmonar. Sin embargo, con los progresos en la CT, la gammagrafía ha sido sustituida en gran medida por la angiotomografía (angiografía mediante la técnica de CT) en sujetos en quienes se sospecha embolia pulmonar. Los macroagregados de albúmina marcados con tecnecio-99m que se inyectan por vía intravenosa se enclavan en los capilares pulmonares; por eso, la distribución del radionúclido atrapado sigue la del propio flujo sanguíneo. El gas xenón radiactivo inhalado permite conocer cómo se distribuye la ventilación pulmonar. Por ejemplo, la tromboembolia pulmonar suele producir discordancia entre la ventilación y la perfusión en una o más regiones pulmonares, es decir, en regiones que coinciden con la distribución de un vaso y en las que existe un defecto de la perfusión que no se acompaña del correspondiente defecto de la ventilación (cap. 256). La gammagrafía también se usa con frecuencia en enfermos con alteraciones de la función respiratoria, candidatos a la resección pulmonar. La distribución del núclido o de los núclidos ayuda a conocer la distribución regional del flujo sanguíneo y la ventilación pulmonar, y permite al médico estimar el grado de función pulmonar después de la intervención quirúrgica.

Tomografía de emisión de positrones. La tomografía de emisión de positrones (*positron emission tomographic*, PET) se está empleando cada vez con más frecuencia para identificar las lesiones malignas del pulmón con base en la captación y el metabolismo incrementado de la glucosa por estos tumores. La técnica consiste en inyectar un análogo radiomarcado de la glucosa, ^{18}F-fluoro-2-desoxiglucosa (FDG), al que captan las células malignas metabólicamente activas. La FDG queda atrapada en el interior de la célula después de la fosforilación, lo que tiene como consecuencia que el flúor-18 inestable decaiga con la emisión de positrones; este fenómeno se puede detectar mediante una cámara de PET especializada o una cámara gamma que se ha adaptado para obtener imágenes de los radionúclidos emisores de positrones. Esta técnica se ha utilizado para valorar los nódulos pulmonares solitarios y como auxiliar para clasificar la etapa del cáncer pulmonar mediante identificación de los ganglios linfáticos mediastínicos afectados por la invasión maligna.

Angiografía pulmonar. El sistema arterial pulmonar se puede ver por medio de la angiografía pulmonar; para ello, se inyecta un medio de contraste radiopaco por un catéter que se ha introducido con anterioridad en la arteria pulmonar. La angiografía pulmonar, aplicada a los casos de embolia de pulmón, pone de manifiesto las consecuencias del coágulo intravascular, ya sea un defecto en la luz vascular ("defecto de llenado") o la interrupción súbita ("amputación") de la silueta vascular. Otras indicaciones menos frecuentes de la angiografía pulmonar comprenden el estudio de una posible malformación arteriovenosa pulmonar y el examen de la invasión de la arteria pulmonar por una neoplasia. Sin embargo, con los progresos de la técnica de CT, la angiografía pulmonar tradicional está siendo remplazada cada vez más por la angiografía de CT. Esta última permite la adquisición rápida de imágenes con un procedimiento menos cruento, puesto que el material de radiocontraste se inyecta por vía intravenosa y no en la arteria pulmonar.

Ecografía. La energía ultrasónica se disipa con rapidez en el aire, de aquí que la ecografía no ayude al estudio del parénquima pulmonar. Sin embargo, detecta y localiza las anomalías pleurales y suele emplearse como guía para colocar una aguja con el fin de obtener líquido pleural (es decir, para la toracocentesis). La ecografía endobronquial, en la que se introduce la sonda ecográfica por un broncoscopio, ha constituido un complemento útil de la broncoscopia, pues permite la identificación y localización de alteraciones cercanas a las paredes de las vías respiratorias o en el interior del mediastino.

TÉCNICAS PARA OBTENER MUESTRAS BIOLÓGICAS

Obtención del esputo. El esputo se puede recoger por expectoración espontánea o tras inhalar un aerosol irritante como el suero salino hipertónico. Este último método, denominado *inducción del esputo*, se utiliza de manera sistemática para obtener el esputo con fines diagnósticos, bien porque el esputo no se genera en forma espontánea o porque se espera obtener mayor rendimiento diagnóstico con esta técnica. Conocer el aspecto y la calidad del esputo es importante sobre todo si se está interesado en la tinción de Gram y el cultivo. El esputo está formado, en esencia, por secreciones del árbol traqueobronquial más que de las vías respiratorias superiores, por lo que la presencia de macrófagos alveolares, así como otras células inflamatorias, indica que la muestra procede de la región inferior del tracto respiratorio, mientras que la presencia de células epiteliales de descamación en el "esputo" significa que la muestra está contaminada con secreciones de las vías respiratorias superiores.

Además del procesamiento sistemático de los patógenos bacterianos con la tinción de Gram y el cultivo, se pueden estudiar otros patógenos en el esputo con la tinción y cultivo para micobacterias y hongos, el cultivo para virus y la tinción para *Pneumocystis jiroveci.* En el caso concreto del esputo para el estudio de *P. jiroveci* en un enfermo con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), por ejemplo, conviene obtenerlo por inducción y no a través de la expectoración espontánea, y para detectar este microorganismo se emplea una tinción inmunofluorescente. La tinción citológica del esputo en busca de células malignas con el método tradicional de Papanicolaou facilita el estudio incruento de un posible cáncer de pulmón. En la actualidad, las tinciones y cultivos tradicionales se complementan a veces con técnicas inmunológicas y de biología molecular, entre otras el uso de la amplificación de la reacción en cadena de la polimerasa y las sondas de DNA.

Aspiración percutánea con aguja. Se puede introducir una aguja por la pared torácica y acceder a una lesión pulmonar con el fin de aspirar material para su análisis citológico o microbiano. Para guiar este procedimiento suele recurrirse a la CT, la cual indica la posición correcta de la aguja dentro de la lesión. La escasa posibilidad de riesgo con este método (hemorragia intrapulmonar o creación de un neumotórax con colapso del pulmón subyacente) en manos expertas es aceptable, a la luz de la información obtenida. Sin embargo, una limitación de la técnica es el error de muestreo, debido a que la muestra hística es muy pequeña. De este modo, salvo en el caso de algunas entidades citológicas o microbiológicas específicas, tiene escasa utilidad clínica.

Toracocentesis. La obtención del líquido pleural mediante toracocentesis se realiza en general con fines diagnósticos o, en el caso de los grandes derrames, para paliar la disnea. El muestreo diagnóstico, ya sea mediante aspiración a ciegas con la aguja o después de localizar el derrame por ecografía, permite extraer líquido para los estudios microbiológicos y citológicos. El análisis de la composición celular y química (glucosa, proteínas y deshidrogenasa de lactato) del líquido permite clasificarlo como exudado y trasudado (cap. 257).

Broncoscopia. La broncoscopia es un procedimiento en el que se visualiza de manera directa el árbol traqueobronquial. En la actualidad, la broncoscopia se realiza casi exclusivamente con instrumentos de fibra óptica, aunque los broncoscopios rígidos siguen usándose en algunos casos especiales, sobre todo por su mayor canal aspirativo y la posibilidad de practicar la ventilación asistida a través del instrumento. Estos casos especiales comprenden la extracción de un cuerpo extraño y la aspiración de una hemorragia masiva, puesto que el canal de succión del broncoscopio flexible es más pequeño y puede resultar insuficiente.

BRONCOSCOPIA CON UN INSTRUMENTO FLEXIBLE DE FIBRA ÓPTICA. Se trata de un procedimiento ambulatorio que se realiza por lo general con el enfermo despierto aunque sedado. Se introduce el broncoscopio por la boca o la nariz, entre las cuerdas vocales, y se pasa a la tráquea. La capacidad de doblar el instrumento permite una visión de casi todas las vías respiratorias hasta los bronquios subsegmentarios. El broncoscopista puede identificar lesiones endobronquiales del tipo de tumores, granulomas, bronquitis, cuerpos extraños y focos hemorrágicos. Las muestras de las lesiones de la vía respiratoria se pueden extraer con distintos métodos, como el lavado, el cepillado y la biopsia. El lavado consiste en instilar suero salino estéril por el canal del broncoscopio hasta la superficie de la lesión. Luego se aspira parte del líquido por el broncoscopio y se analiza el material recuperado por la presencia de células (mediante

citología) y de microorganismos (con las tinciones y cultivos habituales). El cepillado o la biopsia de la superficie de la lesión, con un pequeño cepillo o unas pinzas de biopsia situadas en el extremo de un cable largo introducido por el canal del broncoscopio, facilita la toma de material celular o de tejido para su análisis por los métodos citológicos e histopatológicos habituales.

El broncoscopio sirve para extraer material no sólo de las regiones que se ven de manera directa (es decir, las vías respiratorias), sino también del parénquima pulmonar más alejado. Si se enclava el broncoscopio en un bronquio subsegmentario se pueden instilar partes alícuotas de suero salino estéril a través del instrumento y recoger después las células y los microorganismos, incluso de los alvéolos. Este procedimiento, conocido como *lavado broncoalveolar*, ha resultado muy útil para recuperar microorganismos como *P. jiroveci* en los enfermos infectados por virus de inmunodeficiencia humana.

El cepillado y la biopsia del parénquima pulmonar distal pueden realizarse con los mismos instrumentos con los que se toman las muestras endobronquiales. Estos instrumentos se introducen por el canal broncoscópico hasta las pequeñas vías respiratorias; luego, se penetra la pared del pequeño bronquio y se toma una biopsia del tejido alveolar peribronquial. Este procedimiento, denominado *biopsia transbronquial*, se aplica cuando existe una enfermedad relativamente difusa o una lesión localizada del tamaño adecuado. El broncoscopista, con ayuda de la radioscopia, puede determinar no sólo si el instrumento se encuentra en la zona de lesión y el momento en que esto ocurre, sino también la proximidad del mismo a la superficie pleural. Si las pinzas se acercan demasiado a la pleura, existe el riesgo de afectar a la pleura visceral y provocar un neumotórax; la otra posible complicación de la biopsia transbronquial es la hemorragia pulmonar. La incidencia de estas complicaciones es bastante infrecuente.

Otra técnica consiste en pasar una aguja hueca a través del broncoscopio para recoger el tejido adyacente a la tráquea o a un gran bronquio. Con la aguja se atraviesa la pared de la vía respiratoria y se aspira material celular de las masas o ganglios linfáticos de mayor tamaño, por lo general en busca de células malignas. Este procedimiento facilita la estadificación del cáncer pulmonar, ya que señala los ganglios linfáticos mediastínicos afectados y evita, en algunas ocasiones, intervenciones más cruentas. Otras nuevas técnicas aún no disponibles de manera generalizada son broncoscopia de fluorescencia (para identificar las lesiones malignas endobronquiales incipientes) y la ecografía endobronquial (para identificar y localizar los trastornos patológicos peribronquiales y mediastínicos).

El broncoscopio puede emplearse tanto para el tratamiento como para el diagnóstico. Por ejemplo, con un instrumento que se pasa a través de la extensión puede extraerse un cuerpo extraño aspirado, y se puede controlar una hemorragia con un catéter con globo introducido de forma semejante. Entre las nuevas técnicas de intervención que se realizan con el broncoscopio se encuentran los métodos para conseguir y mantener la permeabilidad de las vías respiratorias que se encuentran obstruidas parcial o totalmente, en especial por los tumores. Entre estas técnicas están la terapia con láser, la crioterapia, la electrocauterización y la colocación de endoprótesis.

Cirugía torácica asistida por video. Los avances en la tecnología del video han permitido el desarrollo de la toracoscopia o cirugía torácica asistida por video (*video-assisted thoracic surgery*, VATS) para el diagnóstico y el tratamiento de las enfermedades de la pleura y del parénquima pulmonar. Esta intervención consiste en introducir un instrumento visual rígido con una lente distal a través de un trocar insertado en la pleura. En la pantalla aparece una imagen de gran calidad que permite al operador manipular los instrumentos situados en el espacio pleural a través de pequeñas incisiones intercostales. Con estos instrumentos se puede obtener una pieza de biopsia de lesiones de la pleura bajo visión directa. Además, esta intervención se utiliza en la actualidad para conseguir muestras de biopsia del tejido pulmonar periférico o extraer nódulos periféricos tanto con fines diagnósticos como terapéuticos. Este método mucho menos cruento ha sustituido en gran medida a la manera tradicional de obtener la muestra de biopsia "con pulmón abierto" realizada mediante toracotomía.

Toracotomía. La toracotomía, que ha sido sustituida en muchas ocasiones por la VATS, sigue representando una opción para la extracción diagnóstica de muestras de tejido pulmonar. Esta técnica permite extraer la mayor cantidad de tejido y sirve para realizar biopsia y extirpar lesiones situadas en la profundidad o muy próximas a estructuras vitales, que no se pueden extraer mediante VATS. La elección entre la VATS y la toracotomía exige un análisis de cada caso.

Mediastinoscopia y mediastinotomía. La biopsia hística suele resultar decisiva para el diagnóstico de las masas o adenopatías mediastínicas. La CT y la PET indican el tamaño de los ganglios linfáticos mediastínicos (se incluye como parte de la estadificación del cáncer de pulmón), pero para confirmar el carácter tumoral de las adenopatías se requiere casi siempre la biopsia y el examen histopatológico. Los dos procedimientos esenciales que se emplean para tomar muestras de masas o ganglios mediastínicos son la mediastinoscopia (por vía supraesternal) y la mediastinotomía (por vía paraesternal). Estas dos técnicas debe practicarlas un cirujano experto y con anestesia general. Para la mediastinoscopia supraesternal se introduce un mediastinoscopio rígido en la escotadura supraesternal y se pasa por el mediastino siguiendo el trayecto inmediatamente anterior a la tráquea. El tejido se toma con pinzas de biopsia introducidas por mediastinoscopia; las muestras corresponden a las masas o ganglios situados en posición paratraqueal o pretraqueal. Por esta vía no se accede a los ganglios linfáticos paratraqueales izquierdos ni aortopulmonares, que por lo general se abordan a través de la mediastinotomía paraesternal (procedimiento de Chamberlain). En esta vía se realiza una incisión paraesternal derecha o izquierda y la disección directa hacia la masa o ganglio que se desee para biopsia.

LECTURAS ADICIONALES

Detterbeck FC et al: Seeking a home for a PET. Defining the appropriate place for positron emission tomography imaging in the diagnosis of pulmonary nodules or masses. Chest 125:2294, 2300, 2004

De Wever W et al: Multidetector CT-generated virtual bronchoscopy: An illustrated review of the potential clinical indications. Eur Respir J 23:776, 2004

Ernst A et al: Interventional pulmonary procedures: Guidelines from the American College of Chest Physicians. Chest 123:1693, 2003

Feller-Kopman D et al: Autofluorescence bronchoscopy and endobronchial ultrasound: A practical review. Ann Thorac Surg 80:2395, 2005

Lin J, Iannettoni MD: The role of thoracoscopy in the management of lung cancer. Surgical Oncol 12:195, 2003

Patel S, Kazerooni EA: Helical CT for the evaluation of acute pulmonary embolism. AJR Am J Roentgenol 185:135, 2005

Weinberger SE: *Principles of Pulmonary Medicine*, 4th ed. Philadelphia, Saunders, 2004

248 Asma

Peter J. Barnes

El asma es un síndrome caracterizado por obstrucción de las vías respiratorias, que varía considerablemente de manera espontánea y con el tratamiento. En los asmáticos se observa un tipo especial de inflamación de las vías respiratorias que las hace más reactivas a diversos elementos desencadenantes que ocasionan reducción excesiva de la luz y disminución de la corriente de aire, y con ello, la aparición de sibilancias y disnea sintomáticas. La reducción de la luz de las vías respiratorias por lo regular es reversible, pero en algunas personas con asma crónica la obstrucción es irreversible. Factores como la prevalencia global creciente del asma, las grandes sobrecargas que impone a los pacientes y los elevados costos asistenciales, han hecho que se realicen investigaciones extensas sobre sus mecanismos fisiopatológicos y su tratamiento.

PREVALENCIA

El asma es una de las enfermedades crónicas más frecuentes en el mundo y afecta aproximadamente a 300 millones de personas. En los últimos 30 años ha aumentado la prevalencia de esta enfermedad en los países industrializados, pero al parecer se ha estabilizado y, en promedio, tiene una frecuencia aproximada de 10 a 12% de los adultos y 15% de los niños. En los países en vías de desarrollo, donde la prevalencia era mucho menor, se ha observado un incremento en la incidencia, al parecer en relación con el incremento de la urbanización. En el mismo lapso ha aumentado también la prevalencia de la atopia y otros cuadros alérgicos, lo cual sugiere que quizá las causas del incremento son generalizadas y no circunscritas a los pulmones. La observación epidemiológica anterior sugiere que existe un número máximo de personas en la comunidad con predisposición a padecer una crisis de asma, tal vez por predisposición genética. Muchos asmáticos en países desarrollados muestran atopia, con sensibilización alérgica al ácaro *Dermatophagoides pteronyssinus* en el polvo casero y otros alergenos ambientales.

El asma es común y a menudo se complica por los efectos pulmonares del tabaquismo; por esta razón es difícil tener certeza respecto a la evolución natural de la enfermedad en los adultos. El asma aparece a cualquier edad y la frecuencia máxima (pico) se ubica a los tres años. En los niños, la frecuencia de ataque es dos veces mayor en los varones que en las mujeres, y en la vida adulta es similar en ambos sexos. La idea difundida de que el asma infantil "se cura" al crecer tiene cierta justificación. Los estudios a largo plazo en que se han vigilado personas desde la niñez hasta los 40 años de edad muestran que muchos niños con asma dejaron de mostrar síntomas durante la adolescencia, pero el problema reapareció en algún momento de la vida adulta, particularmente en menores con síntomas persistentes y con la variedad más grave del trastorno. Los adultos asmáticos, incluidos aquellos en los que el problema comenzó durante la madurez, rara vez dejan de mostrar síntomas definitivamente. La intensidad del asma no varía mucho en el mismo paciente; los sujetos con asma leve rara vez evolucionan a un cuadro más intenso, en tanto que los que padecen asma grave casi siempre han manifestado el mismo grado de enfermedad.

Los fallecimientos por asma son poco comunes y su frecuencia ha descendido continuamente en muchos países desarrollados en los últimos 10 años. El aumento en la mortalidad por el asma que se observó en algunos países durante el decenio de 1960 estuvo muy ligado al uso extendido de agonistas adrenérgicos β_2 de acción corta (como terapia de rescate), pero hay pruebas de peso de que el empleo más generoso de corticoesteroides inhalados (*inhaled corticosteroids*, ICS) en individuos con asma persistente ha sido la causa de la reducción reciente en la mortalidad. Algunos de los principales factores de riesgo de fallecimiento por asma son: el tratamiento inadecuado de la enfermedad con el uso frecuente de broncodilatadores inhalados; el hecho de no iniciar la corticoterapia inhalada, y las hospitalizaciones previas en casos de asma casi fatal.

Ha sido difícil llegar a un consenso sobre la definición de asma, pero hay suficiente acuerdo sobre la descripción del síndrome clínico y el cuadro histopatológico. Mientras no se tengan mayores conocimientos de los mecanismos causales será difícil contar con una definición precisa.

CAUSA

El asma es un trastorno heterogéneo en el que guardan relación mutua factores genéticos y ambientales. También se dice que participan ciertos factores de riesgo **(cuadro 248-1)**.

ATOPIA

La atopia es el principal factor de riesgo para desarrollar asma, y las personas no atópicas tienen un peligro pequeñísimo de presentar la enfermedad. Los asmáticos por lo común padecen otras enfermedades atópicas, en particular rinitis alérgica, que puede identificarse en más de 80% de ellos, y dermatitis atópica (eccema). En países desarrollados se puede identificar atopia en 40 a 50% de la población, pero sólo una proporción de tales individuos terminan por ser asmáticos. La observación mencionada sugiere que otros factores ambientales o genéticos predisponen a la aparición de asma en personas atópicas. Los alergenos que ocasionan la sensibilización por lo regular son proteínas con actividad de proteasa y los más comunes son los provenientes de ácaros del polvo doméstico, pelos y piel de gatos y perros, cucarachas, pólenes de hierbas y árboles y roedores (en trabajadores de laboratorio). La atopia proviene de la producción del anticuerpo IgE específico, regida por mecanismos genéticos, y muchos pacientes tienen el antecedente familiar de cuadros alérgicos.

ASMA INTRÍNSECA

Una pequeña proporción de los asmáticos (en promedio, 10%) muestran negatividad en las cutirreacciones a alergenos inhalados comunes y concentraciones séricas normales de IgE. Los pacientes, por lo común con asma no atópica o intrínseca, por lo regular muestran la enfermedad en una época ulterior (asma del adulto) y también como cuadros concomitantes tienen pólipos nasales o sensibilidad al ácido acetilsalicílico. El asma en ellos suele ser más intenso y persistente. Son pocos los conocimientos respecto a mecanismos, pero el cuadro inmunopatológico en las biopsias de bronquios y esputo al parecer ha sido idéntico al que se observa en el asma atópica. Se han obtenido recientemente pruebas de una mayor producción local de IgE en las vías respiratorias, lo cual sugiere que pudiera haber mecanismos comunes mediados por inmunoglobulina E.

INFECCIONES

Las infecciones víricas son frecuentes como elementos desencadenantes de exacerbaciones asmáticas, pero no hay certeza de que intervengan realmente como agentes causales. Se ha advertido algún vínculo entre la infección por virus sincitial respiratorio en la lactancia y la aparición de asma, pero es difícil dilucidar el mecanismo patógeno específico porque tal infección es muy frecuente en los niños. En fecha reciente se ha dicho que bacterias atípicas como *Mycoplasma* y *Chlamydia* intervienen en la patogenia del asma grave, pero hasta la fecha no han sido muy convincentes los datos de una relación causal real.

CUADRO 248-1 FACTORES DE RIESGO Y ELEMENTOS DESENCADENANTES EN EL ASMA

Factores endógenos	Factores ambientales
Predisposición genética	Alergenos en espacios techados
Atopia	Alergenos en espacios abiertos
Hipersensibilidad de las vías respiratorias	Sensibilizantes ocupacionales
Género	Tabaquismo pasivo
¿Etnia?	Infecciones de las vías respiratorias
	¿Obesidad?
	¿Infecciones víricas incipientes?

Elementos desencadenantes
Alergenos
Infecciones por virus en la vía aérea alta
Ejercicio e hiperventilación
Aire frío
Dióxido de azufre
Fármacos (bloqueadores beta, ácido acetilsalicílico)
Estrés
Irritantes (aerosoles domésticos y humos de pinturas)

CONSIDERACIONES GENÉTICAS. La aparición del asma en familias y el elevado grado de concordancia respecto a la enfermedad en gemelos idénticos denotan una predisposición genética; sin embargo, no se ha definido si los genes que predisponen al trastorno son similares, o se agregan a los genes que predisponen a la atopia. Es probable que genes diferentes pudieran también contribuir de manera específica al asma, y hay cada vez más pruebas de que la gravedad del trastorno depende también de mecanismos genéticos. Los estudios de detección genética con el análisis clásico de ligamiento y los polimorfismos de nucleótidos aislados respecto a varios genes "candidatos" denotan que el asma es un trastorno poligénico y cada gen identificado ejerce un efecto pequeño y a menudo no puede "duplicarse" o reproducirse en poblaciones diferentes. La observación anterior sugiere que la interacción de muchos genes es importante y que pueden diferir en poblaciones distintas. Los datos más constantes han sido "asociaciones" o vínculos con polimorfismos de genes en el cromosoma 5q, que incluyen los linfocitos T2 colaboradores (*T helper 2*, T_H2), las interleucinas (IL) -4, IL-5, IL-9 e IL-13, que guardan relación con la atopia. Hay cada vez más pruebas de una interacción compleja entre los polimorfismos genéticos y factores ambientales, lo cual obligará a realizar estudios poblacionales muy grandes para dilucidar el problema. También se han identificado por clonación posicional genes nuevos vinculados con el asma, incluidos ADAM-33, DPP-10 y GPRA, pero no se sabe a ciencia cierta su participación en la patogenia del trastorno. Los polimorfismos genéticos pudieran ser importantes en la producción cierta de la respuesta a los antiasmáticos. Por ejemplo, la variante Arg-Gly-16 en el receptor β_2 se acompaña de una menor respuesta a los agonistas β_2, y las repeticiones en la secuencia de reconocimiento Sp1 en la región del promotor de la 5-lipooxigenasa pudieran afectar la reacción a los antileucotrienos.

FACTORES AMBIENTALES

Es posible que los factores ambientales en los primeros años de la vida sean los que determinen qué personas atópicas se volverán asmáticas. La prevalencia cada vez mayor de la enfermedad particularmente en países en desarrollo, en los últimos decenios, también denota la importancia de la interacción de mecanismos ambientales, con la predisposición genética.

Hipótesis sobre la higiene. La observación de que la sensibilización alérgica y el asma eran menos frecuentes en niños con hermanos mayores sugirió que el menor número de infección en las sociedades "adineradas" quizá aumenta el riesgo de padecer asma. Dicha "hipótesis sobre higiene" propone que la ausencia de infecciones en los primeros años de la vida conserva el "sesgo" de células T_H2 desde el nacimiento, en tanto que la exposición a infecciones y endotoxinas provoca una respuesta protectora predominante a base de T_H1. Los niños criados en granjas expuestos a gran cantidad de endotoxinas mostraron menor predisposición a presentar sensibilización alérgica que los criados en granjas lecheras. También las parasitosis intestinales quizá se acompañan de un menor peligro de padecer asma. Si bien existe un gran apoyo epidemiológico para la hipótesis sobre la higiene, no es posible explicar el incremento correspondiente de las enfermedades inducidas por T_H1 como diabetes mellitus, en el mismo periodo.

Alimentación. La participación de los factores alimentarios es punto de controversia. Varios estudios por observación han indicado que las dietas con pocos antioxidantes como vitaminas C y A, magnesio, selenio y grasas poliinsaturadas omega-3 (aceite de peces) o bien con abundante sodio y grasas poliinsaturadas omega-6, se acompañan de un mayor peligro de padecer asma. Sin embargo, los datos obtenidos en estudios por intervención no han reforzado la importancia de tales factores alimentarios. La obesidad también es un factor de riesgo independiente en el asma, particularmente en mujeres, pero se desconocen los mecanismos por los que actúa.

Contaminación del aire. Indudablemente los contaminantes del aire, el dióxido de azufre, el ozono y las partículas de diesel pueden desencadenar síntomas asmáticos, pero la participación de diversos contaminantes aéreos en el origen de la enfermedad es incierta. Muchas de las pruebas no corroboran la importancia de la contaminación del aire puesto que el asma no es más frecuente en las ciudades con una contaminación por tránsito elevada que en zonas rurales, donde la contaminación es reducida. El asma mostró una prevalencia mucho menor en Alemania oriental que en la zona occidental, a pesar de una contaminación aérea mucho mayor, pero después de la reunificación de las dos Alemanias estas diferencias disminuyeron al aumentar la capacidad económica del lado oriental. Probablemente dos ejemplos son más significativos de lo que se piensa: la contaminación del aire en espacios bajo techo por el contacto con los óxidos de nitrógeno que despiden las estufas para cocinar y la contaminación pasiva por el humo de cigarrillo. Existen algunas pruebas señalando que el tabaquismo materno aumenta el riesgo asmático, pero es difícil separar a este factor del mayor peligro de padecer infecciones respiratorias.

Alergenos. Los alergenos inhalados son los elementos desencadenantes más comunes de las manifestaciones asmáticas y también se ha dicho que participan en la sensibilización alérgica. La exposición a los ácaros en los polvos domésticos desde la niñez es un factor de riesgo de sensibilización alérgica y asma, pero el hecho de evitar estrictamente los alergenos no ha generado pruebas de que disminuya el riesgo asmático. Se ha dicho que el mayor número de ácaros en el polvo doméstico de los hogares alfombrados, con poca ventilación y calefacción central favorece la mayor prevalencia de asma en los países desarrollados. También las mascotas domésticas, especialmente los gatos, han sido vinculadas con la sensibilización alérgica, pero tal vez el contacto precoz con estos animales en el hogar brinda protección por la inducción de tolerancia.

Exposición ocupacional. El asma ocupacional es relativamente frecuente y puede afectar incluso a 10% de adultos jóvenes. Se han identificado más de 200 elementos sensibilizantes. Sustancias como el diisocianato de tolueno y el anhídrido trimetílico provocan sensibilización independiente de la atopia. Algunas personas están expuestas a los alergenos en su sitio de trabajo, como los alergenos de animales pequeños en el caso de los empleados de laboratorio y la amilasa de hongos en la harina de trigo en las panaderías.

OTROS FACTORES

Se ha dicho que otros factores intervienen en la causalidad del asma, como la menor edad de la gestante, la duración de la lactancia, la premadurez y el bajo peso al nacer e inactividad, pero posiblemente no contribuyan al incremento global reciente en la prevalencia de la enfermedad. También se ha detectado un vínculo con el consumo de paracetamol (acetaminofén) aún no explicado.

PATOGENIA

El asma se acompaña de inflamación crónica de la mucosa de las vías respiratorias bajas. Una de las finalidades básicas del tratamiento es atenuar dicha inflamación.

CUADRO PATOLÓGICO

El cuadro histopatológico del asma se conoce gracias a la exploración de los pulmones en la necropsia de individuos que fallecieron por esta enfermedad y también a biopsias bronquiales de individuos con asma leve. La mucosa respiratoria es infiltrada por eosinófilos y linfocitos T activados y hay activación de las células cebadas. La magnitud de la inflamación no es proporcional a la intensidad de la enfermedad e incluso se observa en sujetos atópicos sin síntomas de asma. La inflamación se atenúa administrando ICS. Un signo característico es el engrosamiento de la membrana basal por depósito de colágeno en el plano subepitelial; este signo también aparece en individuos con bronquitis eosinófila que se manifiesta inicialmente por tos, pero que no tienen asma; por lo comentado es posible que constituya un indicador de la inflamación eosinófila en las vías respiratorias puesto que los eosinófilos liberan factores fibrógenos. El epitelio se desprende fácilmente o es friable y la adherencia a la pared de las vías respiratorias es menor con mayor número de células epiteliales en la capa interna. La propia pared de la vía respiratoria puede mostrar engrosamiento y edema, particularmente en el asma fatal. Otro signo frecuente en este último caso es la obstrucción de las vías respiratorias por un tapón de moco compuesto de glucoproteínas del moco secretado por las células caliciformes y proteínas plasmáticas provenientes de los vasos bronquiales (fig. 248-1). Asimismo se advierten vasodilatación e incremento en el número de vasos sanguíneos (angiogénesis). La observación directa por medio de una broncoscopia indica que puede haber estrechamiento, enrojecimiento y edema de las vías respiratorias. Los aspectos histopatológicos del asma tienen como característica notable su uniformidad en tipos diferentes de la enfermedad que incluyen atópica, no atópica, ocupacional, sensible al ácido acetilsalicílico e infantil. Los cambios histopatológicos abarcan a todas las vías respiratorias, pero no el parénquima pulmonar; las vías más finas se inflaman especialmente en los sujetos con asma intensa. El compromiso de dichas vías puede ser irregular y disperso, dato congruente con los signos broncográficos de estrechamiento desigual de las vías respiratorias.

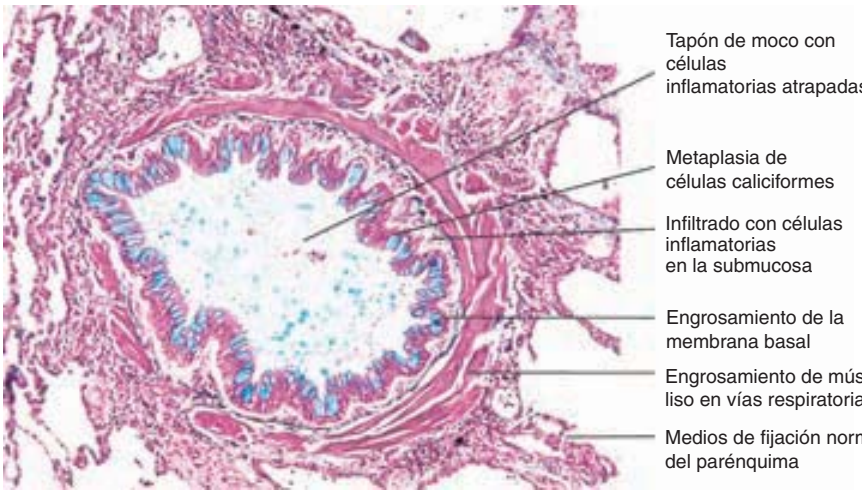

FIGURA 248-1. Imagen histopatológica de una vía respiratoria fina en el asma fatal. El interior de dicha vía está ocluido por un tapón de moco, hay metaplasia de células caliciformes y la pared de la vía está engrosada con aumento en el espesor de la membrana basal y el músculo liso. (*Cortesía del Dr. J. Hogg, University of British Columbia; con autorización.*)

INFLAMACIÓN

Se observa inflamación en la mucosa respiratoria desde la tráquea hasta los bronquíolos terminales, pero predomina en los bronquios (vías aéreas cartilaginosas). Investigaciones importantes han identificado los componentes celulares principales de la inflamación, pero aún no se conoce la manera como interactúan las células inflamatorias ni como el fenómeno en cuestión se traduce y transforma en los síntomas del asma (fig. 248-2). Hay pruebas demostrando que el signo específico de inflamación de las vías respiratorias en el asma se acompaña de hiperreactividad de las vías respiratorias (*airway hyperresponsiveness*, AHR), que es la anormalidad funcional en la enfermedad y que es directamente proporcional a la obstrucción variable del flujo de aire. El patrón de la inflamación en el asma es igual al de las enfermedades alérgicas, donde aparecen células inflamatorias similares a las observadas en la mucosa nasal en la rinitis. Sin embargo, en el asma intrínseca se identifica un patrón prácticamente idéntico de inflamación, si bien quizá refleja la producción circunscrita de IgE y no elaboración general. Los cambios inflamatorios agudos en el asma han recibido especial atención, pero se trata de un cuadro crónico donde la inflamación persiste durante varios años en muchos enfermos. Los mecanismos que intervienen en la persistencia de la inflamación en el asma no se conocen con detalle. A este estado inflamatorio crónico se superponen los episodios inflamatorios agudos que corresponden a las exacerbaciones del asma. Se sabe que innumerables células inflamatorias intervienen en el asma, pero no hay una célula clave predominante (fig. 248-3).

Células cebadas. Estas células son importantes para desencadenar las respuestas broncoconstrictoras agudas a alergenos y otros estímulos de acción indirecta como el ejercicio y la hiperventilación (por medio de la osmolalidad o cambios térmicos) y la niebla. En las biopsias de los pacientes asmáticos las células cebadas se ubican en la capa de músculo liso de las vías respiratorias; no se les identificó en sujetos sanos ni en individuos con tos eosinófila. Las células cebadas son activadas por alergenos por un mecanismo que depende de IgE y al unirse esta inmunoglobulina específica a las células cebadas las hace más sensibles a la activación. Estudios clínicos con anticuerpos anti-IgE "humanizados" (que inhiben los efectos mediados por IgE) han permitido conocer en detalle la importancia de IgE en la fisiopatología del asma, aminoran los síntomas de la enfermedad y evitan exacerbaciones. No obstante, existe incertidumbre respecto a la participación de las células cebadas en los fenómenos inflamatorios alérgicos a más largo plazo. Las células cebadas liberan mediadores broncoconstrictores como histamina y cisteinil-leucotrienos, pero también algunas citocinas, quimiocinas, factores de crecimiento y neurotrofinas.

Macrófagos y células dendríticas. Los macrófagos, que provienen de los monocitos sanguíneos, pueden pasar a las vías respiratorias en el asma y son activados por los alergenos a través de receptores IgE de poca afinidad ($Fc_{\varepsilon}RII$). Los macrófagos pueden desencadenar un tipo de respuesta inflamatoria a través de la liberación de algún tipo o patrón de citocinas, pero esas células también liberan mediadores antiinflamatorios como IL-10, por lo que no se conoce participación definitiva en el asma. Las células dendríticas son células similares a macrófagos especializados en el epitelio de las vías respiratorias, donde son las principales células presentadoras de antígeno. Las células dendríticas captan alergenos, los preparan hasta que adquieren la forma de péptidos y emigran a los ganglios linfáticos locales, donde presentan dichos péptidos alergénicos a los linfocitos T no comprometidos para que programen la producción de células T con especificidad para ciertos alergenos. Las células dendríticas inmaduras en las vías respiratorias estimulan la diferenciación de células T_H2 y necesitan citocinas como IL-12 y factor de necrosis tumoral alfa (*tumor necrosis factor*-α, TNF-α) para estimular la respuesta normalmente predominante de T_H1.

Eosinófilos. La infiltración eosinófila es un signo característico de las vías respiratorias en los asmáticos. La inhalación del alergeno provoca un aumento extraordinario en el número de eosinófilos activados en las vías respiratorias en el momento de la reacción tardía. Estas células intervienen en la génesis de la hiperreactividad de las vías respiratorias por medio de la liberación de proteínas básicas y radicales libres provenientes del oxígeno. El reclutamiento de los eosinófilos comprende la adherencia de estas células a las del endotelio vascular en las vías respiratorias, por la interacción entre moléculas adherentes, migración a la submucosa bajo la dirección de las quimiocinas y su activación ulterior y supervivencia duradera. El bloqueo de los anticuerpos contra IL-5 reduce de manera profunda y duradera el número de los eosinófilos circulantes y en el esputo, pero no interviene en la disminución de AHR ni en la de los síntomas del asma, lo cual plantea dudas sobre la participación fundamental de los eosinófilos en la enfermedad. Además, la inflamación eosinófila también se observa en individuos con tos crónica sin otros signos clínicos de asma o AHR. Un número cada vez mayor de pruebas sugiere que quizá los eosinófilos participan en la liberación de factores de crecimiento que intervienen en la remodelación de las vías respiratorias, en comparación con lo observado en la hiperreactividad de las vías respiratorias (AHR).

Neutrófilos. Se observa un mayor número de neutrófilos activados en el esputo y las vías respiratorias de algunos individuos con asma grave y durante las exacerbaciones, a pesar de que una fracción de individuos incluso con asma leve o moderada tienen predominio de estas células. No se ha precisado la participación de los neutrófilos en el asma resistente a los efectos antiinflamatorios de los corticoesteroides.

Linfocitos T. Los linfocitos T intervienen en la coordinación de la respuesta inflamatoria en el asma por medio de la liberación de citocinas específicas, lo que permite el reclutamiento y supervivencia de eosinófilos, y en la conservación de la población de células cebadas en las vías respiratorias. El sistema inmunitario "virgen" y el sistema inmunitario de los asmáticos son obligados a expresar el fenotipo T_H2, en tanto que en las vías respiratorias normales predominan las células T_H1. Las células T_H2, por medio de la liberación de IL-5, se vinculan con la inflamación eosinófila y, por la liberación de interleucinas 4 y 13, se acompañan de una mayor síntesis de IgE. En fecha reciente, las biopsias bronquiales han

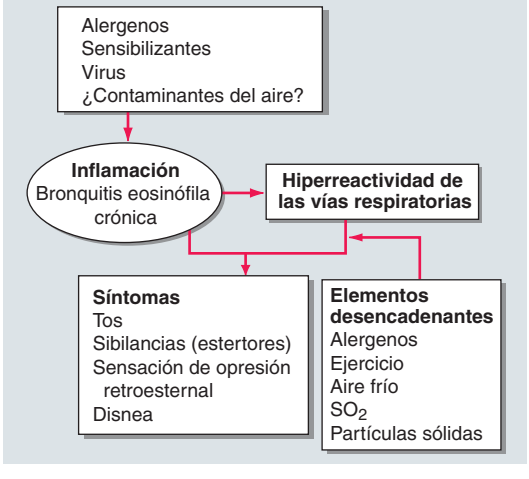

FIGURA 248-2. Inflamación de las vías respiratorias de los asmáticos que origina hiperreactividad y síntomas de las vías respiratorias.

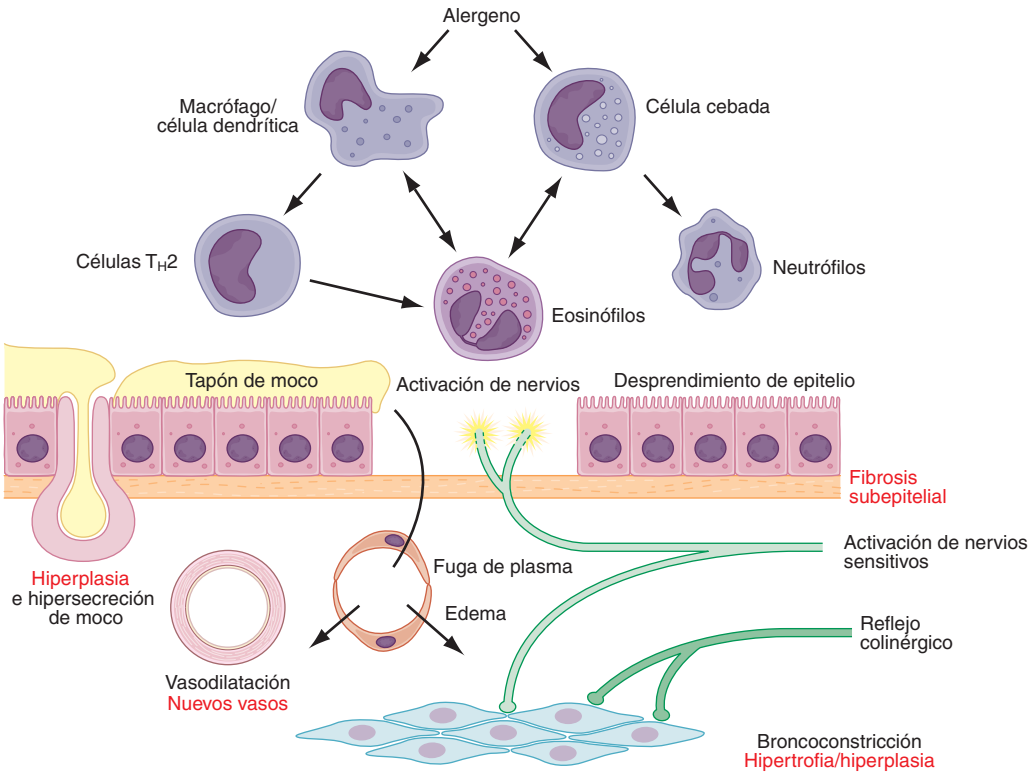

FIGURA 248-3. El mecanismo fisiopatológico del asma es complejo y participan algunas células interactuantes de inflamación, lo cual culmina en los efectos inflamatorios agudos y crónicos en las vías respiratorias.

demostrado la preponderancia de los linfocitos T CD4+ citolíticos naturales que expresan niveles altos de IL-4. Los linfocitos T reguladores intervienen como factores que rigen la expresión de otros linfocitos T y hay pruebas de reducción en un subgrupo preciso de células T reguladoras (CD4+CD25+) en el asma, que se vinculan con un mayor número de linfocitos T colaboradores (T_H2).

Células estructurales. Las células estructurales de las vías respiratorias, como células epiteliales, fibroblastos y células de músculo liso, también son una fuente importante de mediadores inflamatorios como citocinas y lípidos mediadores en el asma. Por tal razón, dado que el número de células estructurales rebasa sobradamente el de células inflamatorias, quizá se transforman en la fuente principal de mediadores que incitan la inflamación crónica en las vías respiratorias de los asmáticos. Además, probablemente las células epiteliales participan de modo decisivo traduciendo las señales ambientales inhaladas en una respuesta inflamatoria de las vías respiratorias y son tal vez las principales destinatarias de la acción de los corticoesteroides inhalados.

MEDIADORES DE LA INFLAMACIÓN

Se ha dicho que en el asma intervienen diferentes mediadores y que éstos ejercen efectos diversos en las vías respiratorias que explican los signos histopatológicos de la enfermedad (fig. 248-4). Mediadores como la histamina, las prostaglandinas y los cisteinil-leucotrienos contraen a las fibras de músculo liso de las vías respiratorias, acentúan la permeabilidad microvascular, incrementan la secreción de moco y atraen a otras células inflamatorias. Cada mediador posee efectos numerosos, razón por la cual no se ha definido la participación de cada uno en la fisiopatología del asma. Si bien el gran número de mediadores reduce la probabilidad de que la prevención de la síntesis o acción de un solo mediador tenga un impacto importante sobre el asma clínica, varios estudios clínicos recientes con antileucotrienos sugieren que los cisteinil-leucotrienos tienen un efecto importante desde el punto de vista clínico.

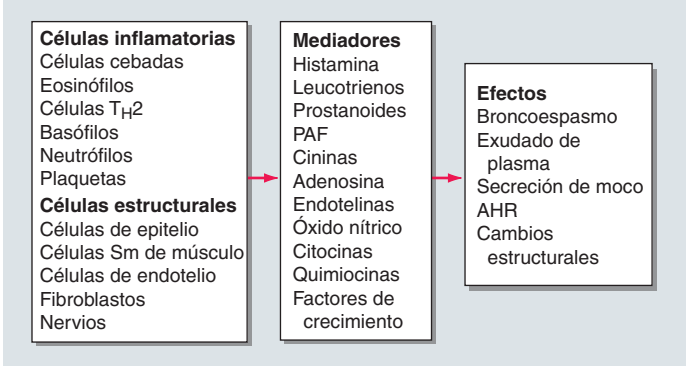

FIGURA 248-4. En el asma intervienen innumerables células y mediadores y originan efectos diversos en las vías respiratorias. PAF, factor activador de plaquetas (*platelet activating factor*).

Citocinas. Numerosas citocinas regulan la inflamación crónica del asma. Las citocinas de T_H2, que son las interleucinas-4, -5 y -13, median la inflamación alérgica, en tanto que las citocinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α) y la interleucina-1β, amplifican la respuesta inflamatoria e intervienen en la forma más grave de la enfermedad. La linfopoyetina del estroma del timo es una citocina inicial en la cascada inflamatoria liberada desde las células epiteliales de los asmáticos que regula de manera concertada la liberación de quimiocinas, que selectivamente atraen células T_H2. Algunas citocinas como IL-10 e IL-12 son antiinflamatorias y son deficientes en el asma.

Quimiocinas. Estas sustancias intervienen en la atracción de las células inflamatorias desde la circulación bronquial y su paso al interior de las vías respiratorias. La eotaxina (CCL11) atrae de manera selectiva a los neutrófilos a través de CCR3 y es expresada por las células epiteliales de los asmáticos, en tanto que CCL17 (quimiocina del timo y de activación regulada [*thymus and activation-regulated chemokine,* TARC]) y CCL22 (quimiocina derivada de los macrófagos [*macrophage-derived chemokine,* MDC]) que provienen de las células epiteliales atraen a las células T_H2 por medio de CCR4 (fig. 248-5).

"Sobrecarga" oxidativa (estrés). En el asma aumenta el estrés oxidativo plasmático, conforme las células inflamatorias activadas como los macrófagos y eosinófilos generan especies reactivas de oxígeno. Este fenómeno se comprueba por la mayor concentración de 8-isoprostano (producto del ácido ara-

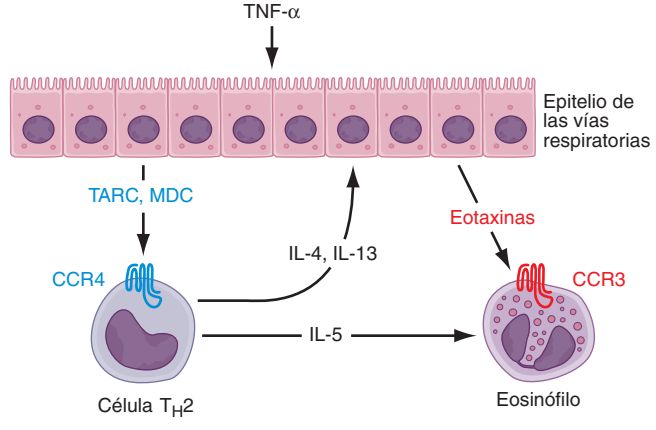

FIGURA 248-5. Quimiocinas en el asma. El factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α) y otros elementos desencadenantes de las células del epitelio del árbol bronquial liberan la quimiocina tímica y la regulada por activación (TARC, CCL17), y la quimiocina derivada de macrófagos (MDC, CCL22) desde las células epiteliales, que atraen las células T_H2 por activación de sus receptores CCR4. Todos ellos estimulan directamente la inflamación a base de eosinófilos, por medio de la liberación de interleucina 5 (IL-5) y de modo indirecto por medio de la liberación de IL-4 e IL-13, que inducen la formación de eotaxina (CCL11) en células del epitelio de las vías respiratorias.

quidónico oxidado) en el material condensado del aire exhalado y la elevación del etano (producto de la peroxidación de lípidos) en el aire espirado de los asmáticos. El estrés oxidativo pronunciado es directamente proporcional a la gravedad de la enfermedad, quizá amplifica la respuesta inflamatoria y reduce la sensibilidad a los corticoesteroides.

Óxido nítrico. El óxido nítrico (*nitric oxide*, NO) es producido por células diversas en las vías respiratorias por acción de las sintasas de NO, particularmente las del epitelio de dichas vías y los macrófagos. El nivel de NO en el aire espirado de los asmáticos es mayor de lo normal y depende de la inflamación de tipo eosinófilo. El incremento en NO pudiera contribuir a la vasodilatación bronquial observada en el asma. El NO espirado se ha utilizado cada vez más en el diagnóstico y vigilancia seriada de la inflamación en el asma, si bien no se le utiliza sistemáticamente en la práctica clínica.

Factores de transcripción. En las vías respiratorias de los asmáticos hay activación de los factores de transcripción proinflamatorios, el factor nuclear κB (*nuclear factor κB*, NFκB) y la proteína 1 activadora (*activator protein 1*, AP-1) y "concertan" la expresión de múltiples genes que intervienen en la inflamación. Factores de transcripción más específicos que intervienen son el factor nuclear de células T activadas y GATA-3 que regulan la expresión de las citocinas T_H2 en las células T.

EFECTOS DE LA INFLAMACIÓN

La respuesta inflamatoria crónica produce algunos efectos en las células "destinatarias" de las vías respiratorias, de los cuales surgen los cambios fisiopatológicos característicos propios del asma. La enfermedad puede ser considerada como una entidad con inflamación continua y reparación, que operan de modo simultáneo. Se han presentado progresos importantes en los conocimientos de los cambios en cuestión, pero a pesar de ellos, no se ha definido la relación entre los fenómenos inflamatorios crónicos y los síntomas del asma.

Epitelio de las vías respiratorias. El desprendimiento del epitelio de las vías respiratorias pudiera ser un factor importante que contribuya a AHR y explicaría la forma en que algunos mecanismos como la exposición al ozono, infecciones víricas, sensibilizantes químicos y exposición a alergenos pudieran contribuir a su génesis, dado que todos estos estímulos pueden culminar en "rotura" del epitelio. El daño epitelial puede contribuir a AHR en diversas formas, que comprenden la pérdida de su función de barrera para permitir la penetración de alergenos; la pérdida de enzimas (como la neuropeptidasa neutra) que normalmente degradan los mediadores inflamatorios; la desaparición de un factor relajante (el llamado factor relajante derivado de epitelio) y la exposición de nervios sensitivos que pudiera culminar en efectos neurales reflejos en las vías respiratorias.

Fibrosis. En todos los asmáticos al parecer la membrana basal está engrosada, a causa de fibrosis subepitelial con depósito de colágeno tipos III y V por debajo de la verdadera membrana basal y que se acompaña de infiltración por eosinófilos tal vez por medio de la liberación de mediadores profibróticos como el factor transformador de crecimiento beta. Las manipulaciones mecánicas alteran el fenotipo de las células epiteliales de la vía respiratoria, en una forma prefibrótica. En individuos más graves se observa también fibrosis en el interior de la pared de la vía respiratoria, que pudiera contribuir al estrechamiento irreversible de ella.

Músculo liso de las vías respiratorias. Persiste el debate en cuanto a la importancia de anormalidades en el músculo liso de la vía respiratoria en asmáticos. El músculo liso bronquial *in vitro* obtenido de los asmáticos por lo común no muestra una mayor sensibilidad a los constrictores. También se ha señalado la disminución de la sensibilidad a los agonistas beta en bronquios de cadáveres o extirpados quirúrgicamente de los asmáticos, aunque no disminuye el número de receptores beta, lo cual sugiere que dichos receptores no están acoplados. Las anormalidades mencionadas en el músculo liso bronquial pudieran ser consecuencia del proceso inflamatorio crónico. Los mediadores de inflamación pueden modular los conductos iónicos que sirven para regular el potencial de membrana en reposo de las células de músculo liso de las vías respiratorias, y con ello alterar el nivel de excitabilidad de estas células. En las vías respiratorias de los asmáticos se advierten también la hipertrofia e hiperplasia características del músculo liso bronquial, que quizá sea resultado de estímulo de células de músculo liso de las vías en común, por varios factores de crecimiento, como el factor de crecimiento derivado de plaquetas o la endotelina 1, liberada de células inflamatorias o epiteliales.

Respuestas vasculares. En el asma aumenta la corriente sanguínea por la mucosa de las vías respiratorias. La circulación bronquial pudiera intervenir importantemente para regular el calibre bronquial, porque un incremento en el volumen vascular pudiera contribuir al estrechamiento del mismo. El mayor flujo de sangre por las vías respiratorias pudiera tener importancia para la eliminación de mediadores de inflamación desde las vías comentadas y pudiera intervenir en la génesis del asma inducida por ejercicio. Se advierte un incremento en el número de vasos sanguíneos en las vías respiratorias de los asmáticos como consecuencia de angiogénesis en respuesta a factores de crecimiento, en particular el factor de crecimiento del endotelio vascular. En el asma se observa derrame microvascular por venillas poscapilares, en respuesta a mediadores inflamatorios, de todo lo cual surge edema de las vías respiratorias y exudado de plasma al interior de las vías mencionadas.

Hipersecreción mucosa. La secreción excesiva de moco contribuye a los tapones viscosos que obstruyen las vías respiratorias de los asmáticos, en particular en el asma fatal. Se ha demostrado que existe hiperplasia de las glándulas submucosas limitada a las grandes vías respiratorias y de un mayor número en células caliciformes epiteliales. Las IL-4 e IL-13 inducen la hipersecreción de moco en modelos experimentales de asma.

Efectos neurológicos. Algunos defectos en la regulación del sistema nervioso autónomo quizá contribuyen a AHR en el asma, pero posiblemente son consecuencia de la enfermedad y no un defecto primario. Las vías colinérgicas, por medio de la liberación de acetilcolina que actúa en los receptores muscarínicos, provoca broncoconstricción y probablemente es activada por algún mecanismo reflejo en el asma. Los mediadores de la inflamación activan a los nervios sensitivos, con la consecuente broncoconstricción colinérgica refleja o la liberación de neuropéptidos inflamatorios. Los productos inflamatorios también sensibilizan a las terminaciones sensitivas en el epitelio respiratorio, al grado que los nervios se tornan hiperalgésicos. Las neurotrofinas liberadas a partir de diversos tipos celulares en los tejidos periféricos provocan la proliferación y sensibilización de los nervios sensitivos de las vías respiratorias. Estos nervios liberan neurotransmisores como la sustancia P, que tiene efectos inflamatorios.

REMODELACIÓN DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS

En el asma se identifican de modo característico algunos cambios en la estructura de las vías respiratorias que provocan estrechamiento o estenosis irreversible. En varios estudios de población se ha observado un mayor deterioro de la función pulmonar con el paso del tiempo en los asmáticos que en las personas sanas; sin embargo, muchos pacientes con asma conservan su función pulmonar normal o casi normal durante toda la vida si reciben el tratamiento apropiado. Esta observación sugiere que el deterioro acelerado de la función pulmonar es menos frecuente y aparece en los pacientes con la forma más grave de la enfermedad. Todavía no existe consenso sobre el empleo temprano y oportuno de ICS para reducir el deterioro de la función pulmonar. Los cambios estructurales característicos son aumento del músculo liso de las vías respiratorias, fibrosis, angiogénesis e hiperplasia de la capa mucosa.

ELEMENTOS QUE DESENCADENAN EL ASMA

Varios estímulos desencadenan el estrechamiento, las sibilancias y la disnea en los asmáticos. El criterio antiguo sostenía que era importante evitar estos factores, pero ahora se considera evidencia de un control deficiente y como indicador de la necesidad de aumentar la terapia reguladora.

ALERGENOS

Los alergenos inhalados activan a las células cebadas que se unen directamente a la IgE, lo cual provoca la liberación inmediata de mediadores broncoconstrictores y la respuesta inicial que revierten los broncodilatadores. Después del estímulo experimental con el alergeno a menudo aparece una respuesta tardía con edema de las vías respiratorias y una respuesta inflamatoria aguda con eosinofilia y neutrofilia que no se invierte fácilmente con broncodilatadores. Los alergenos más comunes que desencadenan el asma comprenden a miembros de la especie *Dermatophagoides* y el contacto ambiental genera síntomas crónicos de poca intensidad, perennes. Los alergenos perennes provienen de los gatos, otras mascotas domésticas y cucarachas. Otros alergenos son estacionales, como el polen del césped, ambrosía, polen de árboles y esporas de hongos. Los pólenes por lo común originan rinitis alérgica y no asma, pero durante las tormentas los granos de polen se modifican y son lanzados a

grandes distancias; las partículas liberadas pueden desencadenar exacerbaciones graves de la enfermedad (asma por tormentas).

INFECCIONES VÍRICAS

Las infecciones víricas del tercio superior del aparato respiratorio como las causadas por rinovirus, virus sincitial respiratorio y coronavirus son los factores desencadenantes más comunes de las exacerbaciones agudas y graves. No se conoce con detalle el mecanismo por el cual dichas partículas originan las exacerbaciones, pero se acentúa la inflamación de las vías respiratorias y aparece eosinofilia y neutrofilia. También se ha visto que disminuye la producción epitelial de interferón tipo I, lo que aumenta la susceptibilidad a tales infecciones víricas y una respuesta inflamatoria más intensa.

FÁRMACOS

Varios fármacos desencadenan el asma. Los bloqueadores adrenérgicos beta suelen empeorarlo y su empleo puede ser letal. Los mecanismos se desconocen, pero son mediados por la broncoconstricción colinérgica exagerada. Es importante evitar todos los bloqueadores beta e incluso puede ser peligroso el bloqueador β_2 selectivo o su aplicación tópica (como gotas oftálmicas de timolol). En teoría, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina son nocivos puesto que inhiben la degradación de las cininas que son broncoconstrictoras; sin embargo, rara vez empeoran el asma y la tos característica no es más frecuente en asmáticos que en no asmáticos. El ácido acetilsalicílico empeora el asma en algunas personas (el asma sensible a este ácido se describe en el apartado sobre "Consideraciones especiales" más adelante en este capítulo).

EJERCICIO

El ejercicio es un factor que suele desencadenar asma, particularmente en los niños. El mecanismo se basa en la hiperventilación, que incrementa la osmolalidad de los líquidos que revisten las vías respiratorias e incita la liberación de mediadores de células cebadas con lo cual aparece broncoconstricción. El asma inducido por ejercicio (*exercise-induced asthma*, EIA) comienza típicamente al terminar la actividad y el paciente se recupera de modo espontáneo en unos 30 min. El EIA empeora en los climas fríos y secos más que en los húmedos y calientes. Por lo tanto, es más frecuente en ciertos deportes como la carrera a campo traviesa en clima frío, el esquí de campo traviesa y el hockey sobre hielo, que en la natación. Se evita administrando antes del ejercicio agonistas β_2 y antileucotrienos, pero la mejor acción preventiva es el tratamiento constante con glucocorticoides inhalados, que reducen la población de células cebadas superficiales necesarias para la respuesta mencionada.

FACTORES FÍSICOS

El aire frío y la hiperventilación pueden desencadenar el asma por los mismos mecanismos que el ejercicio. También la risa lo puede desencadenar. Muchos individuos señalan que su asma empeora en el clima cálido y cuando cambia la temperatura. Algunos asmáticos se sienten peor cuando están expuestos a olores o perfumes intensos, pero no se ha dilucidado el mecanismo de tal respuesta.

ALIMENTOS

Son pocas las pruebas de que las reaccionas alérgicas a un alimento acentúan los síntomas de asma, a pesar de que muchos pacientes creen que sus molestias son desencadenadas por los componentes de cierto alimento. La dieta de exclusión no suele tener buenos resultados en cuanto a disminuir la frecuencia de los episodios. Algunos alimentos como los mariscos y las nueces a veces inducen reacciones anafilácticas que incluyen en ocasiones sibilancias o estertores. Los individuos con asma inducido por ácido acetilsalicílico mejoran con una alimentación sin salicilatos, pero es difícil prolongarla durante un tiempo largo. Algunos aditivos de los alimentos desencadenan asma. Uno de ellos es el metabisulfito, que es un conservador que desencadena el asma por la liberación de dióxido de azufre, gas presente en el estómago. Antiguamente se pensaba que la tartrazina, sustancia que imparte el color amarillo a los alimentos, desencadenaba el asma, pero son pocas las pruebas convincentes en este sentido.

CONTAMINACIÓN DEL AIRE

La concentración elevada de dióxido de azufre, ozono y óxido de nitrógeno en el ambiente se han vinculado con la acentuación de los síntomas asmáticos.

FACTORES OCUPACIONALES

Algunas sustancias presentes en el sitio de trabajo actúan como elementos sensibilizantes como se expuso, pero también pueden desencadenar algunos síntomas asmáticos. El asma laboral se acompaña típicamente de síntomas en el sitio de trabajo que desaparecen los fines de semana o en vacaciones. Si la persona se aleja y el contacto cesa en los primeros seis meses de aparecidos los síntomas por lo regular la recuperación es completa. Las manifestaciones más persistentes culminan en cambios irreversibles en las vías respiratorias, por lo que es importante evitar la exposición a los productos nocivos y la detección temprana de la enfermedad.

FACTORES HORMONALES

En algunas mujeres el asma empeora justo antes de la menstruación. No se conocen con detalle los mecanismos que participan en este problema, pero dependen del descenso de la progesterona y los casos graves mejoran con dosis elevadas de esta hormona o factores de liberación de gonadotropina. La tirotoxicosis y el hipotiroidismo empeoran el asma por mecanismos aún no identificados.

REFLUJO GASTROESOFÁGICO

El reflujo gastroesofágico es frecuente en los asmáticos y se acentúa con los broncodilatadores. El reflujo ácido quizá desencadena broncoconstricción refleja, pero rara vez ocasiona síntomas de asma y con los fármacos antirreflujo no disminuyen tales manifestaciones en muchos asmáticos.

ESTRÉS

Muchos asmáticos indican que sus síntomas empeoran con el estrés. Es indudable que ciertos factores psíquicos inducen broncoconstricción a través de vías reflejas colinérgicas. Como dato paradójico, las situaciones de estrés muy intensas como el duelo no suelen empeorar los síntomas o incluso los mejoran.

ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS

La limitación del flujo aéreo depende predominantemente de la broncoconstricción, pero también contribuyen otros factores como el edema de la pared bronquial, la congestión vascular y la obstrucción de luz por secreción; ello ocasiona reducción del volumen espiratorio forzado en 1 s (*forced expiratory volume in 1 s* FEV_1), la proporción entre FEV_1/capacidad espiratoria forzada (*forced vital capacity,* FVC) y el flujo espiratorio máximo (*peak expiratory flow*, PEF) y también aumenta la resistencia de las vías respiratorias. El cierre precoz de vías aéreas periféricas origina hiperinsuflación pulmonar (atrapamiento de aire) y aumento del volumen residual, en particular durante las exacerbaciones agudas. En el asma más grave, la ventilación reducida y el aumento de la irrigación pulmonar culminan en desigualdad entre la ventilación y la irrigación e hiperemia bronquial. La insuficiencia respiratoria es poco frecuente, incluso en individuos con asma grave, y la Pa_{CO_2} arterial tiende a ser baja por la hiperventilación.

HIPERREACTIVIDAD DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS (AHR)

La AHR es la anormalidad funcional característica del asma y describe la respuesta broncoconstrictora excesiva a múltiples elementos inhalados incitantes que quizá no tendrían efecto alguno en las vías normales. La AHR se vincula con la frecuencia de los síntomas asmáticos; por tal razón, uno de los objetivos más importantes del tratamiento es disminuir la AHR. La hiperreactividad broncoconstrictora surge con los broncoconstrictores *directos* como histamina y metacolina, que contraen el músculo liso del aparato respiratorio, pero también surge de modo característico con muchos estímulos *indirectos* que liberan sustancias broncoconstrictoras a partir de las células cebadas o activan reflejos nerviosos sensitivos. Muchos de los elementos incitantes de los síntomas asmáticos al parecer actúan de modo indirecto, como alergenos, ejercicio, hiperventilación, niebla (por activación de las células cebadas), polvos irritantes y dióxido de azufre (por reflejos colinérgicos).

CUADRO CLÍNICO Y DIAGNÓSTICO

Los síntomas característicos del asma son estertores (sibilancias), disnea y tos variables tanto espontáneamente como con el tratamiento. Las manifestaciones a menudo empeoran durante la noche y es típico que el individuo despierte en las primeras horas de la mañana. El paciente puede señalar dificultad para llenar de aire sus pulmones. En algunos sujetos aumenta la producción de moco, que es espeso, pegajoso y difícil de expectorar. Frecuentemente se acompaña de hiperventilación y empleo de los músculos accesorios de la respiración. Antes del ataque a veces surgen algunos síntomas (prodrómicos) como prurito debajo de la quijada, molestias interescapulares o un miedo inexplicable (muerte inminente).

Los signos físicos típicos son los estertores roncantes en todo el tórax durante la inspiración y en gran medida durante la espiración, acompañados en ocasiones de hiperinsuflación. Algunos pacientes, en particular niños, tienen como manifestación inicial tos predominantemente no productiva (asma de la variedad tusígena). El asma controlada no suele acompañarse de signos físicos anormales.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de asma generalmente se establece con base en los síntomas de obstrucción respiratoria variable e intermitente, pero suele ser confirmado por medio de estudios objetivos de la función pulmonar.

Pruebas de la función pulmonar. La espirometría simple permite confirmar la limitación en el flujo de aire por la FEV_1 reducida y el acortamiento de la razón FEV_1/FVC y la PEF. La reversibilidad se demuestra por un incremento >12% y 200 ml en FEV_1 15 minutos después de inhalar un agonista β_2 de acción breve o, en algunos pacientes, por un lapso de dos a cuatro semanas de prueba con glucocorticoides ingeridos (30 a 40 mg de prednisona o prednisolona al día). El cálculo de la PEF dos veces al día confirma en ocasiones las variaciones diurnas de la obstrucción aérea. Las curvas de flujo-volumen muestran disminución tanto del flujo pico como del flujo espiratorio máximos. Rara vez se necesitan más pruebas de la función pulmonar, pero la pletismografía corporal indica mayor resistencia de las vías respiratorias y a veces incremento de la capacidad pulmonar total y el volumen residual. La difusión de gases por lo regular es normal, pero en algunos enfermos aumenta ligeramente la transferencia de gases.

Sensibilidad de las vías respiratorias. La AHR se mide normalmente por medio de un estímulo con metacolina o histamina, calculando la concentración estimulante que reduce 20% la FEV_1 (PC_{20}); tal método rara vez es útil en la práctica clínica, pero se puede utilizar en el diagnóstico diferencial de la tos crónica y cuando hay duda en el diagnóstico de los casos con pruebas de la función pulmonar normales. Algunas veces se realizan pruebas ergométricas o de esfuerzo para demostrar la broncoconstricción después de ejercicio si existe antecedente predominante de EIA. Rara vez es necesario recurrir al estímulo con alergeno y únicamente la hará un especialista, si se identifican agentes ocupacionales específicos.

Pruebas hematológicas. Los estudios en sangre no suelen arrojar datos útiles. En algunos pacientes se miden la IgE total en suero y además IgE específicas contra alergenos inhalados (pruebas de radioalergoabsorbencia [*radioallergosorbent tests*, RAST]).

Métodos imagenológicos. La radiografía de tórax suele ser normal, pero a veces exhibe hiperinsuflación pulmonar en los individuos con las variedades más graves de la enfermedad. Durante las exacerbaciones se observan manifestaciones de neumotórax. Las sombras pulmonares suelen denotar neumonía o infiltrados eosinófilos en los pacientes con aspergilosis broncopulmonar. La tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) de alta resolución exhibe áreas de bronquiectasia en las personas con asma grave y puede haber engrosamiento de las paredes bronquiales, pero estos cambios no son patognomónicos del asma.

Cutirreacciones. Los métodos de este tipo para identificar a los alergenos inhalados comunes arrojan resultados positivos en el asma alérgica y negativos en el asma intrínseca, pero no son útiles para el diagnóstico. Las respuestas cutáneas positivas pueden ser útiles para persuadir a la persona para que inicie las medidas necesarias para evitar los alergenos.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

No es difícil diferenciar el asma de otros cuadros que originan estertores (sibilancias) y disnea. La obstrucción de las vías respiratorias altas por un tumor o edema laríngeo puede parecer un cuadro grave de asma, pero inicialmente se acompaña de un estridor localizado en las grandes vías respiratorias. El diagnóstico es confirmado por una curva de flujo-volumen en la que se observa flujo inspiratorio y espiratorio reducidos, y por broncoscopia para demostrar el sitio de la estenosis de las vías altas. Las sibilancias persistentes en una zona específica del tórax pueden denotar la presencia de obstrucción endobronquial con un cuerpo extraño. La insuficiencia ventricular izquierda simula en ocasiones las sibilancias del asma, pero se acompaña además de crepitaciones en las bases pulmonares.

CUADRO 248-2 OBJETIVOS DE LA TERAPIA CONTRA EL ASMA

- Síntomas crónicos mínimos (idealmente un cuadro asintomático) que incluyan el periodo nocturno
- Exacerbaciones mínimas (poco frecuentes)
- No hacer visitas a salas de urgencias
- Uso mínimo (circunstancias óptimas, nulo) de agonistas β_2 según sea necesario
- Ninguna limitación de actividades, incluido el ejercicio
- Variación circadiana de PEF <20%
- PEF (casi) normal
- Efectos adversos mínimos (por medicamentos)

Nota: PEF, flujo espiratorio máximo.

Las neumonías eosinófilas, la vasculitis generalizada, que abarca al síndrome de Churg-Strauss, y la poliarteritis nudosa se acompañan en ocasiones de sibilancias. La neumopatía obstructiva crónica (*chronic obstructive pulmonary disease*, COPD) se distingue fácilmente del asma porque sus síntomas son poco variables, nunca ceden del todo y son mucho menos reversibles (o nada) con los broncodilatadores. En promedio, 10% de los sujetos con COPD manifiesta signos de asma, con eosinofilia en el esputo y reacción a los corticoesteroides ingeridos; algunos de estos pacientes padecen con ambas enfermedades simultáneamente.

Rx ASMA

El tratamiento del asma es directo y la mayoría de los enfermos actualmente recibe su tratamiento de manos de un internista, con terapias eficaces e inocuas. El tratamiento tiene varios objetivos **(cuadro 248-2)**. Se ha concedido gran importancia a la farmacoterapia, pero también se ha recurrido a algunas estrategias no farmacológicas. Los principales fármacos antiasmáticos se dividen en *broncodilatadores*, que logran el alivio rápido de los síntomas por relajación del músculo liso de las vías respiratorias, y los *controladores*, que inhiben los mecanismos inflamatorios básicos.

TERAPIAS CON BRONCODILATADORES. Los fármacos de esta categoría actúan más bien en el músculo liso de las vías respiratorias para eliminar la broncoconstricción propia del asma; con ello se obtiene alivio rápido de los síntomas, su efecto sobre el mecanismo inflamatorio primario es mínimo o nulo. Por tal razón, no bastan estos fármacos para controlar el asma en los individuos con síntomas persistentes. En la actualidad se utilizan tres clases de broncodilatadores: agonistas adrenérgicos β_2, anticolinérgicos y teofilina; de ellos, con mucho, los más eficaces son los agonistas β_2.

Agonistas β_2. Los productos de esta clase activan a los receptores adrenérgicos β_2 que se expresan con abundancia en las vías respiratorias. Estos receptores están acoplados a través de una proteína G estimuladora a la adenilciclasa, con lo cual aumenta el monofosfato de adenosina (*adenosine monophosphate*, AMP) cíclico intracelular, que libera a su vez a las células del músculo liso e inhibe a algunas células inflamatorias.

Mecanismo de acción. La acción principal de los agonistas β_2 es relajar en todo el árbol respiratorio a las células del músculo liso y actuar como antagonistas funcionales, anulando y evitando la contracción de dichas células inducida por los broncoconstrictores conocidos. Esta acción generalizada explica su gran eficacia como broncodilatadores en el asma. También existen efectos no broncodilatadores adicionales que son útiles en clínica, como la inhibición de la liberación de mediadores de las células cebadas, la reducción del exudado plasmático y la inhibición de la activación de nervios sensitivos **(cuadro 248-3)**. Las células inflamatorias expresan pocos receptores β_2, pero éstos son regulados por disminución gracias a la activación de agonistas β_2 de modo que, a diferencia de los corticoesteroides, no se ejercen efectos sobre las células inflamatorias de las vías respiratorias y no disminuye la hiperreactividad en ellas.

Uso clínico. Por lo general los agonistas β_2 se administran por inhalación para atenuar sus efectos adversos. Los agonistas β_2 de acción corta (*short-acting* β_2 *agonists*, SABA) como el albuterol (salbutamol) y la terbutalina tienen duración de 3 a 6 h. La broncodilatación comienza rápidamente, por lo que se utilizan por razón necesaria hasta lograr el alivio sintomático. El empleo de dosis cada vez mayores de SABA indica que no se ha controlado el asma. Los fármacos también son útiles para evitar EIA si

CUADRO 248-3 EFECTOS DE LOS AGONISTAS ADRENÉRGICOS BETA EN LAS VÍAS RESPIRATORIAS

- Relajación del músculo liso del árbol bronquial (porciones proximal y distal)
- Inhibición de la liberación de mediadores por células cebadas
- Inhibición del exudado de plasma y edema de las vías respiratorias
- Mayor eliminación por el mecanismo mucociliar
- Mayor secreción de moco
- Disminución de la tos
- **Ningún** efecto en la inflamación crónica

la persona lo recibe antes de hacer ejercicio. Los SABA se utilizan a grandes dosis por medio de nebulización o con un inhalador con dosímetro y un espaciador. Los agonistas β_2 de acción prolongada (*long-acting* β_2 *agonists*, LABA) comprenden al salmeterol y formoterol, tienen una duración de más de 12 h y se administran dos veces al día. Los LABA han sustituido a los SABA en el tratamiento cotidiano, pero los primeros no deben administrarse en ausencia de corticoesteroides inhalados, puesto que no reducen de fondo la inflamación. Sin embargo, mejoran el control del asma y atenúan las exacerbaciones cuando se combinan con corticoesteroides, lo que permite regular la enfermedad con dosis menores de corticoides. Esta observación anterior ha incrementado el empleo de inhaladores con combinaciones fijas que contienen un corticoesteroide y un LABA, permitiendo vencer eficazmente la enfermedad.

Efectos adversos. Los agonistas β_2 inhalados carecen de efectos adversos importantes. Las reacciones adversas más frecuentes son el temblor muscular y las palpitaciones, principalmente en ancianos. También disminuye un poco la potasiemia puesto que el músculo estriado capta mayor cantidad de este mineral, pero no suele originar un problema clínico.

Tolerancia. La tolerancia constituye un problema potencial con cualquier agonista usado por largo tiempo. Pese a que los receptores β_2 descienden, la respuesta broncodilatadora no se atenúa gracias a la gran reserva de receptores en las células de músculo liso del árbol bronquial. Por el contrario, las células cebadas adquieren tolerancia rápidamente, lo que se puede evitar administrando al mismo tiempo corticoesteroides inhalados.

Inocuidad. La inocuidad de los agonistas β_2 es un tema de gran importancia. Se ha establecido que existe una relación entre la mortalidad por asma y la cantidad de SABA utilizada, pero el análisis cuidadoso demuestra que el mayor uso de SABA como técnica de rescate significa control deficiente del asma, lo cual constituye un factor de riesgo de mortalidad en el asmático. El exceso mínimo observado en la mortalidad ligada al uso de LABA se encuentra supeditada al uso concomitante de corticoesteroides inhalados, ya que los LABA no anulan los mecanismos de la inflamación primaria. Esto destaca la importancia de utilizar siempre corticoesteroides inhalados cuando se administra LABA, lo que se logra de manera más cómoda con un inhalador combinado.

Anticolinérgicos. Los antagonistas de los receptores muscarínicos como el bromuro de ipratropio evitan la broncoconstricción inducida por los nervios colinérgicos y la secreción de moco. Son mucho menos eficaces que los agonistas β_2 como antiasmáticos puesto que inhiben solamente el componente reflejo colinérgico de la broncoconstricción, en tanto que los agonistas β_2 impiden que actúen todos los mecanismos broncoconstrictores. Por tal razón, los anticolinérgicos se utilizan solamente como broncodilatadores adicionales en el asma no controlada por otros medicamentos inhalados. Se pueden administrar dosis altas por el nebulizador para tratar el asma grave y aguda, pero sólo después de los agonistas β_2 porque la broncodilatación comienza con mayor lentitud.

Los efectos adversos no suelen plantear un problema grave puesto que la absorción por vía general es nula o mínima. El principal efecto adverso es la xerostomía o sequedad de la boca y en ancianos se observan retención urinaria y glaucoma.

Teofilina. La teofilina se utiliza ampliamente como broncodilatador por vía oral desde hace algunos años, especialmente por ser un fármaco barato. Se ha dejado de utilizar por sus efectos adversos tan frecuentes y por la aparición de los agonistas β_2 inhalados, que son mucho más eficaces como broncodilatadores. El efecto broncodilatador proviene de la inhibición de las fosfodiesterasas en las células de músculo liso del árbol bronquial, que eleva la concentración de AMP cíclico, pero las dosis necesarias para producir broncodilatación suelen originar efectos adversos mediados más bien por inhibición la de las fosfodiesterasas. Hay cada vez más pruebas de que la teofilina en dosis menores posee efectos antiinflamatorios, que posiblemente son mediados por diferentes mecanismos moleculares. Hay pruebas de que dicha xantina activa a la enzima nuclear fundamental desacetilasa-2 histona, que es de máxima importancia para anular la actividad de los genes inflamatorios activados.

Uso clínico. La teofilina oral suele administrarse como preparado de liberación lenta una o dos veces al día, ya que así se logran concentraciones plasmáticas más estables que con los comprimidos regulares. Se puede utilizar también como broncodilatador adicional en individuos con asma grave cuando se necesitan concentraciones plasmáticas de 10 a 20 mg/L, si bien dichas concentraciones suelen originar efectos adversos. Las dosis reducidas de xantina con las que se obtienen concentraciones plasmáticas de 5 a 10 mg/L tienen efectos aditivos a los de los corticoesteroides inhalados y son particularmente útiles en los individuos con asma grave. Por tal razón, el hecho de no administrar teofilina a tales pacientes puede ocasionar un gran deterioro en el control de su enfermedad. Las dosis reducidas del medicamento son bien toleradas. Antiguamente se utilizaba una presentación intravenosa (sal soluble de teofilina) para tratar el asma grave, pero en la actualidad ha sido sustituida en gran medida por los SABA inhalados, que son más eficaces y tienen menos efectos adversos. En ocasiones la aminofilina se administra (por goteo intravenoso lento) en individuos con exacerbaciones graves, refractarias a grandes dosis de agonistas β_2 de acción breve.

CUADRO 248-4 FACTORES QUE MODIFICAN LA ELIMINACIÓN DE TEOFILINA

Incremento de la eliminación
Inducción de enzimas (rifampicina, fenobarbital, etanol)
Tabaquismo (tabaco o marihuana)
Dieta con gran cantidad de proteínas y poco carbohidrato
Carne asada (en barbacoa)
Niñez

Disminución de la eliminación
Inhibición de enzimas (por cimetidina, eritromicina, ciprofloxacina, alopurinol, zileuton, zafirlukast)
Insuficiencia cardiaca congestiva
Hepatopatía
Neumonía
Infección por virus y vacunación
Dieta con abundantes carbohidratos
Senectud

Efectos adversos. La teofilina después de ingerida se absorbe de modo satisfactorio y se inactiva en gran medida en el hígado. Sus efectos adversos dependen de la concentración plasmática; en algunos casos es útil medir el fármaco en plasma para escoger la dosis precisa. Los efectos adversos más comunes como náusea, vómito y cefalea son producidos por la inhibición de la fosfodiesterasa. También puede haber diuresis y palpitaciones y cuando se utilizan grandes concentraciones aparecen arritmias cardiacas, convulsiones epilépticas y muerte por antagonismo del receptor de adenosina. Los efectos adversos dependen de la concentración del fármaco en plasma y son raros cuando las concentraciones mencionadas son menores de 10 mg/L. El medicamento es metabolizado por CYP450 (citocromo P450) en el hígado, y por tal razón las concentraciones plasmáticas del mismo pueden aumentar por la acción de ciertos medicamentos que bloquean dicho citocromo como la eritromicina y el alopurinol. Otros fármacos también reducen la eliminación por otros mecanismos que terminan por elevar la concentración plasmática **(cuadro 248-4)**.

TERAPIAS CON CONTROLADORES. Corticoesteroides inhalados (ICS). Los ICS son con mucho los controladores más eficaces del asma y su empleo precoz ha revolucionado la terapia antiasmática.

Mecanismo de acción. Los ICS son los antiinflamatorios contra el asma, porque disminuyen el número de células inflamatorias y también su activación en el árbol bronquial. Los fármacos por esa vía disminuyen el número de neutrófilos en el árbol comentado y en el esputo y también el número de linfocitos T activados y células cebadas de superficie en la mucosa de las vías respiratorias. Los efectos anteriores pudieran explicar la disminución de la hiperreactividad de las vías respiratorias cuando se administran por largo tiempo los corticoesteroides mencionados.

Los mecanismos moleculares de acción de los corticoesteroides incluyen algunos efectos en el proceso inflamatorio. El principal efecto de ellos es "anular" la transcripción de múltiples genes activados que codifican proteínas de inflamación como las citocinas, quimiocinas, moléculas de adherencia y enzimas de tipo inflamatorio. El efecto en cuestión abarca algunos mecanismos como la inhibición de los factores de transcripción NFκB y AP-1, pero un mecanismo importante es el reclutamiento de la desacetilasa-2 de histona, para el complejo de gen de inflamación que revierte la acetilación de histona vinculado con la mayor transcripción génica. Los corticoesteroides también activan los genes antiinflamatorios, como el de la fosfatasa-1 de cinasa proteínica activada por mitógenos (*mitogen-activated protein*, MAP) e intensifican la expresión de los receptores β_2. Gran parte de los efectos adversos metabólicos y endocrinos de los corticoesteroides también son mediados por la activación transcriptiva.

Uso clínico. Los corticoesteroides inhalados (ICS) son, con mucho, los controladores más eficaces como antiasmáticos y son beneficiosos para combatir la enfermedad de cualquier intensidad y duración. Los ICS por lo común se aplican dos veces al día, pero a veces son eficaces sólo una vez en el caso de que los síntomas no sean intensos. Los fármacos en cuestión mejoran de modo rápido los síntomas del asma y, en cuestión de días, mejora la función pulmonar. También son eficaces para evitar los síntomas, como EIA y las exacerbaciones nocturnas y para evitar las exacerbaciones graves. Los ICS disminuyen la AHR, pero se necesita que transcurran varios meses con su administración para lograr la mejoría máxima. El empleo temprano de ICS al parecer evita cambios irreversibles en la función de las vías respiratorias que surge con el asma crónica. La interrupción del uso de los corticoesteroides origina un deterioro lento del control de la enfermedad, lo cual denota que suprimen la inflamación y los síntomas, pero no curan el problema básico. En la actualidad se recurre a ellos como fármacos de primera línea en individuos con asma persistente, pero en caso de no controlar los síntomas con dosis bajas por lo regular se agrega un LABA en la fase siguiente.

Efectos adversos. Los efectos adversos locales incluyen ronquera (disfonía) y candidosis de la boca, cuya frecuencia puede disminuir con un dispositivo espaciador de gran volumen. Ha habido preocupación por los efectos adversos generales, como consecuencia de absorción por pulmones, y en innumerables estudios se ha demostrado

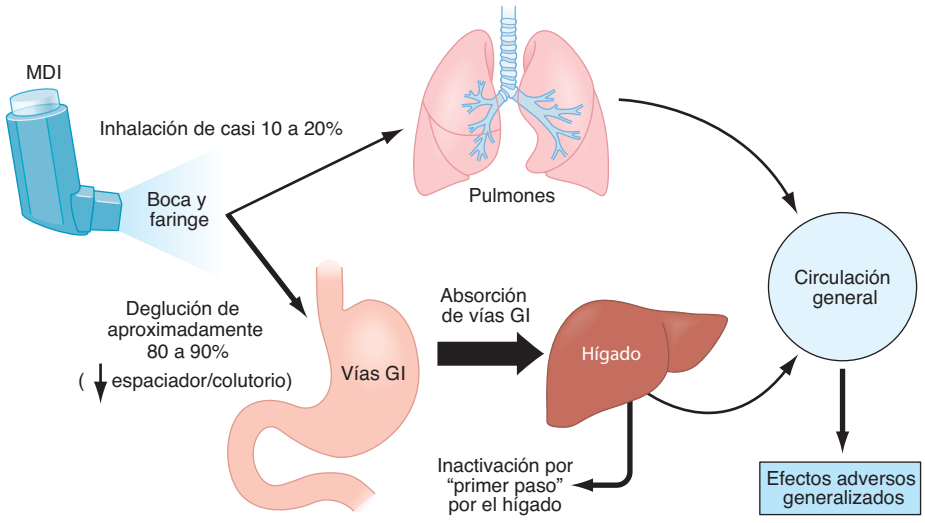

FIGURA 248-6. Farmacocinética de los corticoesteroides inhalados. MDI, inhalador de dosis medidas (*metered-dose inhaler*); GI, vías gastrointestinales.

que los corticoesteroides originan mínimos efectos generales **(fig. 248-6)**. Con las dosis máximas recomendadas puede haber moderada supresión de las concentraciones de cortisol en plasma y orina, pero no hay pruebas convincentes de que su uso por largo tiempo retrase el crecimiento en niños o cause osteoporosis en adultos. Por tal razón, el control eficaz del asma por medios de ICS disminuye el número de ciclos de corticoesteroides sistémicos necesarios, y así aminora la exposición general a este tipo de fármacos.

Corticoesteroides por vía general. La hidrocortisona o la metilprednisolona se utiliza por vía intravenosa para tratar el asma grave y aguda, aunque algunos estudios indican que los preparados orales tienen la misma eficacia y son más fáciles de administrar. Se recurre a un ciclo de corticoesteroides orales (por lo común prednisona o prednisolona a razón de 30 a 45 mg una vez al día durante cinco a 10 días) para combatir las exacerbaciones agudas de la enfermedad y no es necesario disminuir progresivamente la dosis. En promedio, 1% de los asmáticos necesita dosis de sostén de los preparados ingeridos: es importante fijar la dosis mínima necesaria para mantener el control. Los efectos adversos a nivel general constituyen un problema importante, como obesidad troncal, formación fácil de equimosis, osteoporosis, diabetes, hipertensión, úlceras gástricas, miopatía proximal, depresión y cataratas. Ante estas dificultades, cabe contemplar la posibilidad de administrar algún tratamiento que requiera de menos esteroides. Si se necesita terapia de sostén con los productos orales, es importante medir de manera seriada la densidad ósea para iniciar las medidas preventivas con bisfosfonatos o estrógenos en las mujeres posmenopáusicas con densidad ósea reducida. El acetónido de triamcinolona intramuscular es un preparado de depósito que a veces se utiliza en individuos que no colaboran en la terapéutica, pero con ella constituye un problema grave la miopatía proximal.

Antileucotrienos. Los cisteinil-leucotrienos son broncoconstrictores potentes que originan aumento de la permeabilidad capilar y acentúan la inflamación eosinófila por la activación de los receptores cis-LT_1. Los mediadores mencionados de la inflamación son producidos principalmente por las células cebadas y, en menor extensión, por los eosinófilos en el asma. Los antileucotrienos como montelukast y zafirlukast bloquean estos receptores y ocasionan un modesto beneficio clínico en el asma. Son menos eficaces que los corticoesteroides inhalados para el control de la enfermedad y ejercen menos efectos sobre la inflamación del árbol bronquial, pero son útiles como terapia adicional en algunos sujetos en quienes no se logra control con dosis bajas de corticoesteroides inhalados (aunque son menos eficaces que LABA). Los fármacos en cuestión se ingieren una o dos veces al día y son tolerados sin grandes problemas. Algunos sujetos muestran una mejor respuesta que otros con este tipo de preparados, lo que no ha sido vinculado convincentemente con diferencias genómicas en la vía de leucotrienos.

Cromonas. El cromolín y el nedocromil sódicos son controladores de asma que al parecer inhiben la activación de las células cebadas y nervios sensitivos y por ello son eficaces para bloquear el asma inducida por algún elemento estimulante como EIA y los síntomas inducidos por alergenos y dióxido de azufre. Las cromonas son poco útiles en el tratamiento a largo plazo del asma por su acción tan corta (hay que administrarlas como mínimo cuatro veces al día por inhalación). Son inocuos y a pesar de que han tenido enorme aceptación en el tratamiento del asma de niños, en la actualidad se prefieren los ICS en dosis bajas porque son más eficaces y tienen un perfil de inocuidad probado.

Tratamientos para reducir los esteroides. Con el fin de reducir la dosis necesaria de corticosteroides orales en personas con asma grave y efectos adversos importantes se ha recurrido a varios tratamientos inmunomoduladores. Se han utilizado con este fin metotrexato, ciclosporina, azatioprinas, sales de oro y gammaglobulina intravenosa, pero con ninguno de ellos se han logrado beneficios a largo plazo y cada uno se acompaña de un riesgo relativamente elevado de ocasionar efectos adversos.

Anti-IgE. El omalizumab es un anticuerpo bloqueador que neutraliza a la IgE circulante sin unirse a la IgE unida a las células; de este modo inhibe las reacciones mediadas por IgE. Se ha demostrado que este preparado reduce el número de exacerbaciones en individuos con asma grave y mejora el control de la enfermedad. Sin embargo, su costo es elevado y sólo se utiliza en determinados pacientes sin control pese a las dosis máximas de fármacos inhalados e IgE circulante dentro de un rango específico. Hay que emprender un tratamiento de prueba durante tres a cuatro meses para demostrar algún beneficio objetivo. El omalizumab por lo común se aplica por vía subcutánea cada dos a cuatro semanas y al parecer no conlleva efectos adversos notables.

Inmunoterapia. La inmunoterapia específica con extractos inyectados de pólenes o ácaros del polvo casero no ha sido muy eficaz para controlar el asma y puede originar anafilaxia. Sus efectos adversos se atenúan utilizando la vía sublingual para su administración. No se recomienda en muchos de los protocolos antiasmáticos porque no hay pruebas de su eficacia clínica.

Otros tratamientos. Los tratamientos no farmacológicos, incluidos acupuntura, quiropraxia, control de respiración, yoga y espeleoterapia han tenido gran aceptación en algunos pacientes. Sin embargo, estudios comparativos con placebo sugieren que carecen de eficacia y es imposible recomendarlos. A pesar de todo, no originan efectos nocivos y se pueden utilizar mientras dure el tratamiento conservador.

Terapias futuras. Ha sido difícil descubrir nuevos fármacos, especialmente debido a que los corticoesteroides y agonistas β_2 son muy eficaces en la mayoría de los asmáticos. Sin embargo, se necesita contar con nuevas terapias para los sujetos con asma refractaria que muestran efectos adversos con los corticoesteroides administrados por vía general. Los antagonistas de mediadores específicos tienen escaso o nulo beneficio en la enfermedad, aparte de los antileucotrienos, cuyo efecto es bastante débil, lo que quizá traduce el hecho de que participen múltiples mediadores. Actualmente se están estudiando los antagonistas de los receptores de quimiocinas, en particular CCR3, y quizá resulten más eficaces. Los nuevos antiinflamatorios que se encuentran en fase de obtención y estudios clínicos son los inhibidores de la fosfodiesterasa-4, NFκB, p38 MAP cinasa y una fosfoinositida-3 cinasa. Sin embargo, tales preparados, que actúan en las vías de transducción de señales comunes para muchas células posiblemente tengan efectos adversos difíciles y molestos que obliguen a administrarlos por inhalación. La inmunoterapia más eficaz y segura con fragmentos del péptido de los alergenos de las células T o la vacuna con DNA están en fase de investigación. También se están evaluando algunos productos bacterianos como los oligonucleótidos CpG, que estimulan la inmunidad por medio de T_H1 o células T reguladoras.

TRATAMIENTO DEL ASMA CRÓNICA.

El tratamiento a largo plazo del asma tiene varias finalidades (cuadro 248-2). Es importante corroborar objetivamente el diagnóstico por medio de espirometría o mediciones del flujo espiratorio máximo (PEF) en casa. Es importante evitar el contacto con los elementos desencadenantes del asma como alergenos o elementos laborales, en tanto que otros como el ejercicio y la niebla que originan síntomas transitorios constituyen un signo de que es necesario aumentar el tratamiento con controladores.

Terapia escalonada. En el caso del asma leve intermitente, lo único que se necesita es administrar un agonista β_2 de acción breve **(fig. 248-7)**. Sin embargo, el empleo de un medicamento paliativo más de tres veces por semana denota la necesidad de utilizar regularmente un controlador. El tratamiento más indicado en todos los pacientes consiste en la administración de corticoesteroides inhalados dos veces al día. Por lo general se comienza con una dosis intermedia (200 μg dos veces al día de dipropionato de beclometasona [*beclomethasone dipropionate*, BDP] o un equivalente) y se reduce la dosis si después de 90 días los síntomas disminuyen. De no lograr el control, se agrega un LABA. Lo más cómodo es cambiar a un inhalador combinado. La dosis del fármaco controlador debe ajustarse en estos casos, a juzgar por la necesidad de utilizar el inhalador como técnica de "rescate". También se puede recurrir a dosis bajas de teofilina o un antileucotrieno, pero son menos eficaces que los LABA. En personas con asma grave también es útil la teofilina oral en dosis bajas y cuando hay estrechamiento irreversible del árbol bronquial cabe probar el bromuro de tiotropio, anticolinérgico de acción prolongada. Si la enfermedad no responde pese a la aplicación de los fármacos en sus dosis máximas recomendadas, es importante corroborar el buen cumplimiento

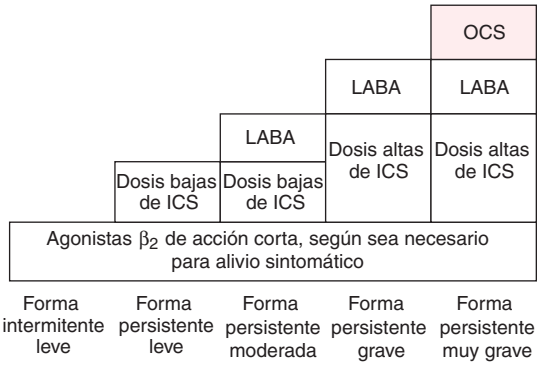

FIGURA 248-7. Estrategia escalonada en la terapéutica contra el asma según la gravedad de la enfermedad y la posibilidad de controlar los síntomas. ICS, corticoesteroide inhalado; LABA, agonistas β_2 de larga acción; OCS, corticoesteroides orales (*oral corticosteroid*).

de las órdenes terapéuticas y la técnica para usar el inhalador. En dichos pacientes se necesitan dosis de sostén de un corticoesteroide oral y habrá que recurrir a la dosis mínima con que se logre el control. En los asmáticos esteroidodependientes que no responden al tratamiento se puede intentar el omalizumab. Una vez controlada la enfermedad es importante disminuir poco a poco las dosis para llegar a la óptima que anule los síntomas.

Enseñanza. Los asmáticos deben entender la forma de utilizar sus medicamentos y la diferencia entre un producto "que alivia" y otro que es controlador. Por enseñanza se puede mejorar el cumplimiento de órdenes terapéuticas, en particular con los corticoesteroides inhalados. Habrá que enseñar a todo asmático la forma de utilizar de modo preciso y adecuado sus inhaladores. En particular deben saber la forma de identificar el empeoramiento de su enfermedad y cómo "graduar" en sentido ascendente o descendente su tratamiento. Se ha demostrado que los planes impresos de acción disminuyen las hospitalizaciones y las complicaciones en adultos y niños y se recomiendan en particular en sujetos con enfermedad inestable que muestran exacerbaciones frecuentes.

ASMA GRAVE AGUDA

Los pacientes tienen las exacerbaciones de su enfermedad y pueden amenazar la vida. Uno de los principales objetivos del uso de un controlador es evitarlas; en este sentido ICS y los inhaladores por combinación son muy eficaces.

CUADRO CLÍNICO

Los pacientes se percatan de que el inhalador "aplacador" o aliviador no anula o lo hace de modo insuficiente la sensación creciente de opresión retroesternal, las sibilancias y la disnea. En las exacerbaciones intensas el individuo puede quedar prácticamente sin aire, es incapaz de completar frases y también puede mostrar cianosis. En la exploración por lo regular se advierte hiperventilación e hiperinflación y taquicardia. Puede haber pulso paradójico aunque rara vez es un signo clínico útil. Se advierte disminución extraordinaria en las cifras obtenidas por espirometría y en PEF. Los gases en sangre arterial en el aire muestran hipoxia y Pa_{CO_2}, descendida con frecuencia por la hiperventilación. La Pa_{CO_2} normal o en aumento constituye un indicador de que es inminente la insuficiencia respiratoria y obliga a emprender monitoreo y tratamiento inmediatos. Los signos radiográficos del tórax por lo regular no son útiles, pero pueden indicar la presencia de neumonía o neumotórax.

℞ ASMA AGUDA Y GRAVE

Es necesario administrar por mascarilla oxígeno en concentración grande para que la saturación del gas sea mayor de 90%. El elemento fundamental en el tratamiento lo constituyen dosis altas de agonistas β_2 inhalados, de acción breve por nebulización o por un inhalador con dosímetro y espaciador. En personas en muy grave estado con inminente insuficiencia respiratoria cabe aplicar por vía intravenosa agonistas β_2. Se puede agregar un anticolinérgico inhalado si no se obtiene una respuesta satisfactoria con los solos agonistas β_2 porque se logran efectos aditivos. En sujetos refractarios a productos inhalados puede ser eficaz el goteo endovenoso lento de aminofilina, pero es importante medir sus niveles en sangre, especialmente si la persona ha recibido teofilina oral. También se ha demostrado que es eficaz el sulfato de magnesio por vía intravenosa o por nebulización cuando se agrega a los agonistas β_2 inhalados, y es tolerado en forma relativamente adecuada, pero no se recomienda para uso sistemático. Puede estar indicada la intubación con fin profiláctico en caso de inminencia de la insuficiencia respiratoria cuando Pa_{CO_2} es normal o aumenta. En individuos con insuficiencia respiratoria se necesita la intubación y la ventilación artificial. Los pacientes en cuestión pueden beneficiarse de algún anestésico como el halotano si no han mejorado con los broncodilatadores corrientes. Nunca se utilizarán los sedantes, porque pueden deprimir la ventilación. Los antibióticos tampoco se emplearán de modo sistemático, salvo que existan signos de neumonía.

ASMA REFRACTARIA

Gran número de los asmáticos pueden ser controlados fácilmente con el medicamento adecuado, pero es difícil el control en una proporción pequeña de ellos (5% en promedio), a pesar de la inhalación máxima de fármacos. Algunos de los pacientes necesitarán tratamiento de sostén con corticoesteroides orales. En la terapia de ellos es importante investigar y corregir cualquier mecanismo que pudiera agravar el asma. Se conocen dos cuadros principales de asma difícil: algunos individuos muestran síntomas persistentes y función pulmonar deficiente a pesar de la terapia apropiada, en tanto que otros pueden tener función pulmonar normal o casi normal pero exacerbaciones graves intermitentes (a veces fatales).

MECANISMOS

La causa más frecuente del control inadecuado del asma es la falta de cumplimiento con la farmacoterapia, en particular los corticoesteroides inhalados. La administración segura de tales productos pudiera ser inadecuada porque los pacientes no obtienen inmediatamente beneficio clínico o se preocupan por sus efectos adversos. El cumplimiento de la corticoterapia inhalada es difícil de vigilar, porque no se pueden realizar mediciones plasmáticas útiles. El índice de colaboración puede mejorar si se administra ICS en combinación con LABA que permite el alivio de síntomas. La ingestión segura de corticoides se mide por la supresión del cortisol plasmático y la obtención de la concentración calculada de prednisona/prednisolona en el plasma. Se conocen factores que dificultan el control del asma que incluyen la exposición a niveles ambientales grandes de alergenos o elementos ocupacionales no identificados. La rinosinusitis intensa puede dificultar el control del asma; hay que tratar de manera intensiva cualquier enfermedad de las vías respiratorias altas. El reflujo gastroesofágico es común en asmáticos por el uso de broncodilatadores, pero son pocas las pruebas de que constituye un factor importante en el empeoramiento de la enfermedad y el tratamiento del reflujo por lo común no mejora los síntomas del asma. Algunos sujetos tienen infección crónica por *Mycoplasma pneumoniae* o *Chlamydia pneumoniae* y se benefician de la administración de un antibiótico macrólido. El asma puede empeorar con algunos productos como los bloqueadores adrenérgicos beta, el ácido acetilsalicílico y otros inhibidores de la ciclooxigenasa (COX). Algunas mujeres presentan empeoramiento premenstrual grave de su enfermedad que no mejora con corticoesteroides y obliga a administrar progesterona o factores liberadores de gonadotropina. Unas cuantas enfermedades generalizadas dificultan el control del asma, pero el hipertiroidismo y el hipotiroidismo pueden agravar los síntomas y hay que identificar tales problemas si se sospecha su presencia.

Es poco lo que se sabe de los factores patológicos del asma refractaria, porque es más difícil practicar estudios histopatológicos (biopsias) en dichos enfermos. Algunos pacientes presentan el típico "patrón" eosinófilo de inflamación, en tanto que en otros predomina el patrón neutrófilo. Puede haber incremento en el número de células T_H1 y de linfocitos CD8 en el asma leve y una mayor expresión de TNF-α. En estos pacientes es frecuente observar cambios estructurales en el árbol bronquial que incluyen fibrosis, angiogénesis y engrosamiento de la capa de músculo liso en dicho árbol.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Algunos individuos que al parecer tienen asma de difícil control también muestran disfunción de cuerdas vocales de lo cual surgen estridores o sibilancias. Según se piensa, dicha manifestación es parte de un síndrome de conversión histérica "para lograr la atención de terceros" y a veces origina el uso de dosis cada vez mayores de antiasmáticos, y algunos pacientes llegan incluso a recibir dosis grandes de corticoesteroides ingeribles. Se puede identificar por las diferencias características entre los datos de mediciones de espiración forzada como FEV_1 y PEF y resistencia relativamente normal de las vías respiratorias. La inspección directa por laringoscopia puede confirmar la aducción de las cuerdas vocales en el momento en que surgen síntomas; el problema anterior es difícil de corregir, pero es importante que los pacientes poco a poco dejen de recibir corticoesteroides ingeribles e inhalados. A veces es beneficio-

sa la fonoterapia. Algunos pacientes de COPD quizá fueron diagnosticados como asmáticos y tal vez presenten la característica respuesta inadecuada a los corticoesteroides y los broncodilatadores, pero esta situación se complica por el hecho de que algunos sujetos con COPD también tienen asma.

ASMA RESISTENTE A CORTICOESTEROIDES

Algunos asmáticos tienen una respuesta inadecuada a los corticoesteroides y muestran diversas anormalidades moleculares que entorpecen la acción antiinflamatoria de ellos. La resistencia completa a dichos fármacos es muy rara y ataca a menos de una persona en 1 000 pacientes. Se define porque no hay reacción a una dosis elevada de prednisona/prednisolona ingeribles (40 mg al día durante dos semanas), en circunstancias ideales y con la administración concomitante de placebo "igualado" durante dos semanas. Una situación más frecuente es la menor sensibilidad a los corticoesteroides cuando el control de la enfermedad obliga a usar las presentaciones ingeribles (asma dependiente de corticoesteroides). En todos los individuos con sensibilidad inadecuada a estos fármacos, se advierte disminución en la respuesta de monocitos y linfocitos circulantes a los efectos antiinflamatorios de los corticoesteroides *in vitro* y menor palidez cutánea en reacción a los corticoesteroides tópicos. Se han descrito algunos mecanismos que incluyen exceso de AP-1, factor de transcripción, incremento en la forma con dehiscencia alternativa del receptor GR-β de glucocorticoide, un patrón anormal de la acetilación de histona en respuesta a los corticoesteroides, un defecto en la producción de IL-10 y una menor actividad de desacetilasa de histona (como ocurre en COPD). Las observaciones comentadas sugieren que es posible que existan mecanismos heterogéneos de resistencia a tales fármacos y no se sabe si dichos mecanismos dependen de factores genéticos.

ASMA LÁBIL

Algunos sujetos muestran variaciones caóticas en su función pulmonar a pesar de recibir fármacos apropiados. Algunos presentan un cuadro persistente de variabilidad y a veces necesitan corticoesteroides ingeribles o en ocasiones el goteo endovenoso continuo de agonistas β_2 (asma lábil de tipo 1), en tanto que otros por lo regular tienen función pulmonar normal o casi normal, pero disminuciones impredecibles y repentinas en la función de tales órganos que pueden culminar en el fallecimiento (asma lábil de tipo 2). Es difícil tratar a los pacientes últimos (tipo 2) porque no reaccionan satisfactoriamente a los corticoesteroides y el empeoramiento del asma no es corregido de modo satisfactorio con los broncodilatadores inhalados. El fármaco más eficaz es la adrenalina subcutánea, lo cual sugiere que es posible que el empeoramiento constituya una reacción anafiláctica localizada en el árbol bronquial, en zonas con edema. En algunos de los pacientes puede haber alergia a alimentos específicos. Habrá que enseñar a tales personas a administrarse por sí mismas adrenalina y portar un indicador de alerta de tipo médico.

℞ ASMA REFRACTARIA

El asma con tal característica es difícil de controlar, por definición. Es importante corroborar la colaboración precisa del enfermo y el empleo adecuado de inhaladores, e identificar y eliminar cualquier elemento desencadenante oculto. En algunos pacientes son útiles dosis pequeñas de teofilina y se ha observado que al interrumpir su uso se empeoran los síntomas. Muchos de estos enfermos necesitarán dosis de corticoesteroides ingeribles como terapia de sostén y habrá que escoger la dosis mínima con la que se logre control satisfactorio por ajuste cuidadoso de las dosis. Rara vez son eficaces los tratamientos para reducir los esteroides. En algunos sujetos con asma alérgica es eficaz el omalizumab, particularmente si hay exacerbaciones frecuentes. Se cuenta con algunos datos de que pudiera ser eficaz la administración de anti-TNF, pero es un punto controvertido y un producto caro. Algunos pacientes se benefician del goteo en venoclisis de agonistas β_2. Se necesitan nuevos fármacos para tales enfermos, que en la actualidad consumen un volumen desproporcionado de atención y costo médicos.

CONSIDERACIONES ESPECIALES

El asma se puede tratar de manera directa, pero existen algunas situaciones que obligan a practicar estudios adicionales y medidas terapéuticas diferentes.

ASMA SENSIBLE A ÁCIDO ACETILSALICÍLICO

Una fracción pequeña (en promedio, 1%) de los asmáticos empeora con el ácido acetilsalicílico y otros inhibidores de COX, situación que surge con mayor frecuencia en individuos con la forma grave y en otros con frecuentes hospitalizaciones. El asma sensible a ácido acetilsalicílico es un subtipo perfectamente definido de la enfermedad que a menudo es antecedido por rinitis perenne y pólipos nasales en sujetos no atópicos con la forma de la enfermedad de comienzo tardío. El ácido acetilsalicílico, incluso en dosis pequeñas, de modo característico desencadena rinorrea, irritación conjuntival, hiperemia facial y sibilancias. Existe una predisposición genética a la mayor producción de cisteinil-leucotrienos con polimorfismo funcional de sintasa de cis-leucotrienos. El asma es desencadenada por inhibidores de COX, pero persiste incluso cuando no se usan. Los inhibidores no selectivos de COX no se utilizarán en absoluto, pero los de tipo selectivo COX2 al parecer son inocuos cuando se necesita un analgésico antiinflamatorio. El asma sensible a ácido acetilsalicílico suele mejorar con la administración corriente de un corticoesteroide inhalado. En tales enfermos deben ser eficaces los antileucotrienos, pero no son más eficaces que en el asma alérgica. A veces se necesita la desensibilización de ácido acetilsalicílico, pero tal tarea la emprenderán únicamente centros especializados.

ASMA EN EL ANCIANO

El asma puede comenzar en cualquier edad, incluida la senectud. Los principios del tratamiento son iguales que en cualquier otro asmático, pero a veces constituyen un problema los efectos adversos de las terapias que incluyen temblor muscular con los agonistas β_2 y más efectos adversos generalizados con los corticoesteroides inhalados. En el grupo de ancianos son más frecuentes los trastornos coexistentes y hay que considerar las interacciones con fármacos como bloqueadores β_2, inhibidores de COX y agentes que pudieran afectar el metabolismo de teofilina. Hay una mayor frecuencia de COPD en ancianos y puede coexistir con asma. Un lapso de prueba de corticoesteroides ingeridos llega a ser muy útil para corroborar la sensibilidad a esteroides en el asma.

EMBARAZO

En promedio, 33% de las asmáticas embarazadas mejoran durante la gestación; otro 33% muestra deterioro y el 33% restante no presenta cambios. Es importante conservar el control satisfactorio de la enfermedad porque si es deficiente pudiera tener efectos nocivos en el desarrollo del feto. El cumplimiento de órdenes terapéuticas puede constituir un problema porque suele haber preocupación por los efectos de los antiasmáticos en el desarrollo del producto. Los fármacos utilizados durante muchos años para combatir el asma han sido inocuos y sin capacidad teratógena; incluyen agonistas β_2 de acción breve, ICS y teofilina; hay menor información de seguridad con nuevas clases de medicamentos como LABA, antileucotrienos y anti-IgE. Si se necesita un corticoesteroide ingerible será mejor usar prednisona y no prednisolona porque el hígado del feto no la transforma en prednisolona activa, lo cual protege al producto de los efectos generalizados del corticoesteroide. En el caso de mujeres que utilizan estos fármacos no existe contraindicación para el amamantamiento.

TABAQUISMO

En promedio, 20% de los asmáticos fuman, lo cual pudiera tener efectos adversos en su enfermedad, en varias formas. Los asmáticos fumadores tienen la enfermedad en su forma más grave, necesitan con mayor frecuencia hospitalizaciones, presentan un deterioro más rápido en su función pulmonar y están expuestos a un mayor peligro de fallecer por asma, que los asmáticos que no fuman. Hay datos de que el tabaquismo interfiere en las acciones antiinflamatorias de los corticoesteroides y por ello se necesitan dosis mayores para el control de la enfermedad. El abandono del tabaquismo mejora la función pulmonar y revierte la resistencia a esteroides; de este modo hay que recurrir a estrategias vigorosas para dejar de fumar. En las fases iniciales de la abstención del tabaco algunos pacientes señalan empeoramiento temporal del asma y ello pudiera depender de que se pierde el efecto broncodilatador del óxido nítrico en el humo del cigarrillo.

CIRUGÍA

Si el asma está controlada satisfactoriamente no existe contraindicación para la anestesia general y la intubación. Los individuos que reciben corticoesteroides ingeribles mostrarán supresión suprarrenal y es necesario en ellos aumentar la dosis del fármaco oral inmediatamente antes de la operación. También recibirán dosis de refuerzos de corticoesteroides orales antes de la operación los sujetos con FEV_1 <80% de sus niveles normales. Las dosis de sostén elevadas de corticoesteroides pudieran constituir contraindicación para operar, porque aumentan los peligros de infección y de lentitud en la cicatrización de heridas.

ASPERGILOSIS BRONCOPULMONAR

La aspergilosis broncopulmonar (*bronchopulmonary aspergillosis*, BPA) es rara y es consecuencia de la reacción alérgica de los pulmones a las esporas de *Aspergillus fumigatus* inhaladas y a veces de otras especies de *Aspergillus*. Siempre es positiva la prueba de cutirreacción a *A. fumigatus,* en tanto que las precipitinas séricas de *Aspergillus* están en bajo nivel o no se detectan. De modo característico, se advierten infiltrados eosinófilos pasajeros en los pulmones, en particular en los lóbulos superiores. Conforme las vías respiratorias son bloqueadas por tapones mucoides con abundantes eosinófilos los individuos pueden expectorar tapones pardos y mostrar hemoptisis. La BPA puede originar bronquiectasia que afecta en particular la porción central del árbol bronquial si no es suprimida por corticoesteroides. El asma es controlada en la forma común por ICS, pero es necesario emprender un ciclo de corticoesteroides ingeribles si existe signo alguno de empeoramiento o se identifican en las radiografías opacidades pulmonares. Es beneficiosa la administración de itraconazol, antimicótico ingerible, para evitar exacerbaciones.

LECTURAS ADICIONALES

Asher MI et al: Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. Lancet 368:733, 2006

Barnes PJ: New drugs for asthma. Nat Rev Drug Discov 3:831, 2004

———, Adcock IM: How do corticosteroids work in asthma? Ann Intern Med 139:359, 2003

——— et al: *Asthma and COPD*. London, Academic Press, 2002

——— et al: Inflammatory mediators of asthma: An update. Pharmacol Rev 50:515, 1998

Busse WW, Lemanske RF: Asthma. N Engl J Med 344:350, 2001

Cookson W, Moffatt M: Making sense of asthma genes. N Engl J Med 351:1794, 2004

Eder W et al: The asthma epidemic. N Engl J Med 355:2226, 2006

Heaney LG, Robinson DS: Severe asthma treatment: Need for characterising patients. Lancet 365:974, 2005

Mapp CE et al: Occupational asthma. Am J Respir Crit Care Med 172:280, 2005

O'Byrne PM, Parameswaran K: Pharmacological management of mild or moderate persistent asthma. Lancet 368:794, 2006

Szczeklik A, Stevenson DD: Aspirin-induced asthma: Advances in pathogenesis, diagnosis, and management. J Allergy Clin Immunol 111:913, 2003

Wenzel SE: Asthma: Defining of the persistent adult phenotypes. Lancet 368:804, 2006

249 Neumonitis por hipersensibilidad e infiltrados pulmonares con eosinofilia

Joel N. Kline, Gary W. Hunninghake

NEUMONITIS POR HIPERSENSIBILIDAD

Descrita por primera vez en 1874, la neumonitis por hipersensibilidad (*hypersensitivity pneumonitis*, HP) o alveolitis alérgica extrínseca es un trastorno inflamatorio del pulmón que abarca las paredes alveolares y las vías respiratorias terminales; es inducida por inhalación repetida de diversos elementos orgánicos en un hospedador susceptible. La expresión de la HP depende de factores tanto del hospedador (susceptibilidad) como del elemento incitante. Las causas de HP se designan de manera característica con términos llamativos que indican el riesgo laboral o de otro tipo que acompaña a la enfermedad: "pulmón de granjero" es el término más utilizado para referirse a la HP por inhalación de los antígenos del heno mohoso, como actinomicetos termófilos, *Micropolyspora faeni* y especies de *Aspergillus*. La frecuencia de la HP varía según la exposición ambiental y el antígeno participante.

ETIOLOGÍA

En el **cuadro 249-1** aparecen los elementos implicados como causa de HP. En Estados Unidos las variedades más frecuentes de HP son el pulmón de granjero, el pulmón del criador de pájaros y el pulmón del trabajador en la industria química. En el *pulmón de granjero* la inhalación de proteínas, como las bacterias termófilas y las esporas de los hongos presentes en el heno y el forraje mohosos, es la causa más frecuente de la HP. Estos antígenos probablemente son también la causa de la *enfermedad del cultivador de champiñones* (el origen de las proteínas es el medio de cultivo con moho) y de la *bagazosis* (el origen es la caña de azúcar mohosa). El *pulmón del criador de pájaros* (y otros trastornos afines como fiebre de los patos, pulmón del cuidador de pavos y pulmón de la almohada de plumas de paloma) es causado por la inhalación de proteínas de los pájaros procedentes de las deyecciones y plumas. El *pulmón del trabajador en la industria química* es un ejemplo de cómo un compuesto sencillo, como los isocianatos, también pueden provocar respuestas inmunitarias.

PATOGENIA

Al descubrir anticuerpos precipitantes contra los extractos de heno mohoso en la mayoría de los pacientes con pulmón de granjero se concluyó por primera vez que la HP era una reacción mediada por inmunocomplejos. Las investigaciones posteriores de la HP en seres humanos y modelos animales pusieron de manifiesto la importancia de la hipersensibilidad mediada por células. La reacción más precoz (aguda) se caracteriza por aumento de leucocitos polimorfonucleares en los alvéolos y las pequeñas vías respiratorias. Posteriormente llegan células mononucleares al pulmón y se forman granulomas aparentemente como resultado de una reacción clásica de hipersensibilidad tardía (mediada por células T) a la inhalación repetida del antígeno y los materiales acompañantes. Los estudios con modelos animales sugieren que la enfermedad es una reacción inmunitaria mediada por T_H1 al antígeno donde también contribuyen a la expresión del trastorno el interferón gamma, la interleucina 12 (IL-12) y posiblemente IL-18. Lo más probable es que exista una acción recíproca entre múltiples citocinas (entre ellas IL-1β, factor transformador del crecimiento [*transforming growth factor*, TGF] beta, factor de necrosis tumoral [*tumor necrosis factor*, TNF] alfa y otros) para inducir la HP; se originan tanto de los macrófagos alveolares como de los linfocitos T pulmonares. Datos recientes apoyan una predisposición genética al desarrollo de HP; se ha informado que ciertos polimorfismos de la región promotora del TNF-α confieren una mayor predisposición a padecer la enfermedad del criador de palomas.

La atracción y acumulación de células inflamatorias en los pulmones sigue uno o más de los mecanismos siguientes: inducción de las moléculas de adherencia L-selectina y E-selectina; elaboración de quimiocina 1 CC por células dendríticas ([*dendritic cell*, DC]-[*chemokine*, CK]-1/CCL18) y una mayor expresión de CXCR3/CXCL10 por parte de linfocitos $CD4^+$ y $CD8^+$. Los mayores niveles de proteína Fas y FasL en los pulmones (que según se esperaría suprimirían la inflamación por la inducción de apoptosis de linfocitos T) es "antagonizada" por una mayor expresión del gen antiapoptótico inducible Bcl-xL con lo cual, en forma global, habría un menor nivel de apoptosis de linfocitos pulmonares en sujetos con neumonitis por hipersensibilidad.

El lavado broncoalveolar (*bronchoalveolar lavage*, BAL) en sujetos con HP demuestra siempre un incremento en el número de linfocitos T en el líquido obtenido (signo observado también en individuos con otras neumopatías granulomatosas). Las personas con exposición reciente o continua al antígeno pueden tener un mayor número de leucocitos polimorfonucleares en el líquido de lavado; tal dato ha sido vinculado con la fibrosis pulmonar. En HP se ha planteado la participación de una lesión por oxidantes. Según señalamientos, aumentan algunos marcadores de la "sobrecarga" oxidativa durante la exacerbación de HP, anomalía que disminuye con la administración de glucocorticoides.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

El cuadro clínico es el de una neumonitis intersticial, aunque varía de unos pacientes a otros y está en relación con la frecuencia e intensidad de la exposición al antígeno causal y quizá con otros factores del hospedador. La presentación puede ser aguda, subaguda o crónica. En la *forma aguda* pueden aparecer, 6 a 8 h después de la exposición al antígeno, síntomas como tos, fiebre, escalofríos, malestar general y disnea, que generalmente desaparecen en unos días si no se produce otra exposición al antígeno. La *forma subaguda* suele presentarse

CUADRO 249-1 EJEMPLOS SELECCIONADOS DE NEUMONITIS POR HIPERSENSIBILIDAD (HP)

Enfermedad	Antígeno	Fuente del antígeno
Aves, pulmón de criador de, de criador de palomas o de tratante de aves[b]	Proteínas de perico, paloma, pollo o pavo	Deyecciones o plumas de aves
Arce, enfermedad por corteza de	*Cryptostroma corticale*	Corteza de arce
Bagazosis	Actinomicetos termófilos[a]	Bagazo "mohoso" (de la caña de azúcar)
Café, pulmón de trabajador del	Polvo de grano de café	Granos de café
Caliente, pulmón de bañera	*Cladosporium* sp., complejo *Mycobacterium avium*	Moho de los techos; agua contaminada
Cefalosporium, HP por	Cimentación contaminada (aguas negras)	*Cephalosporium*
Detergentes, enfermedad del manejador de	Enzimas de *Bacillus subtilis* (subtilisinas)	Detergentes
Embutidos, pulmón de trabajador de la industria de los	*Penicillium nalgiovense*	Moho de embutidos secos
Familiar, HP	*Bacillus subtilis*	Polvo de madera contaminado en las paredes
Granjero, pulmón de[b]	Actinomicetos termófilos[a]	Heno, granos y ensilaje "mohosos"
Grifo, pulmón de agua del	Especies de micobacterias	Agua municipal contaminada
Guardabosque, enfermedad del	*Penicillium* sp.	Robles y arces
Hipófisis, pulmón de inhalador de	Proteínas animales	Inhalaciones de hipófisis heteróloga
Humidificador o aire acondicionado, pulmón de (neumonitis de la ventilación)	*Aureobasidium pulluans, Candida albicans,* actinomicetos termofílicos,[a] especies de micobacterias y otros microorganismos	Agua contaminada en los sistemas humidificadores o de aire acondicionado forzado
Hongos, pulmón de manejador de	Actinomicetos termófilos,[a] *Hypsizigus marmoreus,* Bunashimeji y otros hongos exóticos	Mantillo de hongos ¿Polvo casero? deyecciones de aves
Japonés de verano, HP del tipo	*Trichosporon cutaneum, T. asahii* y *T. mucoides*	Ratas de laboratorio
Laboratorio, HP de trabajador de	Orina de rata macho	Polvos de maderas de roble, cedro, pino y caoba
Leñador, pulmón de	Polvo de madera, *Alternaria*	Esporas de *Lycoperdon*
Licoperdonosis	Hongos del género *Lycoperdon*	Recortes de madera contaminada
Madera, enfermedad del trabajador de la	*Rhizopus* sp., *Mucor* sp.	Harina de trigo infestada
Molinero, pulmón de	*Sitophilus granarius* (gorgojo del trigo)	Cebada mohosa
Malta, pulmón de trabajador de la	*Aspergillus fumigatus* o *A. clavatus*	Mantillo
Mantillo, pulmón de manipulador de	*Aspergillus*	Pescados y mariscos comestibles
Mariscos, pulmón de consumidor de	No se conoce	Pescados y mariscos preparados
Mariscos, pulmón de manipulador de	Polvo de pescado	Medicaciones
Medicaciones diversas	Amiodarona, bleomicina, efavirenz, gemcitabina, hidralazina, hidroxiurea, isoniazida, metotrexato, paclitaxel, penicilina, procarbazina, propranolol, riluzole, sirolimús, sulfasalazina	Líquido metalúrgico contaminado
Metalúrgico, pulmón de líquido	Especies de *Mycobacterium* y *Pseudomonas*	Hierbas u hojas desecadas
Paja, enfermedad por techumbre de	*Sacchoromonospora viridis*	Heno "mohoso" mezclado con las patatas
Patata, pulmón de cernidor de polvo de	Actinomicetos termófilos,[a] *Aspergillus*	Zaleas
Peletero, pulmón de	Polvo de lana	Queso mohoso
Quesos, pulmón de lavador de	*Penicillium casei*	Esponja de poliuretano, barnices, lacas
Química, pulmón de trabajador de la industria[b]	Isocianatos	Agua de baño sauna contaminada
Sauna, pulmón de baño	*Aureobasidium* sp., otros	Polvo de aserrín de cedro rojo
Secuoyosis	*Aureobasidium, Graphium* sp.	Fertilizantes contaminados
Streptomyces albus, HP por	*Streptomyces albus*	Polvo de corcho
Suberosis	*Penicillium glabrum* y *Chrysonilia sitophila*	Moho del tabaco
Tabaco, enfermedad de trabajador del	*Aspergillus* sp.	Moho de las uvas
Viñatero, pulmón de	*Botrytis cinerea*	

[a] Las especies de actinomicetos termófilos abarcan a *Micropolyspora faeni, Thermoactinomyces vulgaris, T. saccharrii, T. viridis* y *T. candidus.*
[b] Causas más frecuentes de neumonitis por hipersensibilidad en Estados Unidos.

de manera gradual a lo largo de un periodo de semanas caracterizado por tos y disnea, y puede progresar a cianosis y disnea intensa que requiera la hospitalización. En algunos pacientes, la forma subaguda puede persistir tras una presentación aguda, sobre todo cuando continúa la exposición al antígeno. En la mayoría de los pacientes con las formas aguda o subaguda, los síntomas, los signos y otras manifestaciones de HP desaparecen en unos días, semanas o meses, si no se repite la inhalación. En los pacientes con exposición continuada puede aparecer la forma crónica de la enfermedad, pero no se conoce bien la frecuencia con que ocurre esta progresión.

La *forma crónica* de la HP puede ser clínicamente indistinguible de la fibrosis pulmonar producida por múltiples causas. La exploración física puede revelar la presencia de dedos en palillo de tambor. Esta etapa puede empeorar progresivamente, acabando en la dependencia de oxígeno, hipertensión pulmonar y muerte por insuficiencia respiratoria. La fibrosis pulmonar es la manifestación clínica de HP con el mayor valor predictivo de mortalidad. Una forma indolente de la enfermedad de avance gradual puede cursar con tos y disnea de esfuerzo, sin antecedentes de manifestaciones agudas ni subagudas. Esta instauración gradual se suele producir tras la exposición a dosis bajas del antígeno.

DIAGNÓSTICO

Todas las formas de la enfermedad pueden asociarse a elevaciones de la velocidad de sedimentación eritrocitaria, la proteína C reactiva, el factor reumatoide y las inmunoglobulinas séricas. Después de la exposición "aguda" al antígeno suelen observarse neutrofilia y linfopenia. Una parte importante del estudio diagnóstico es la determinación de las *precipitinas séricas* frente a los antígenos sospechosos indicados en el cuadro 249-1, y debe realizarse en cualquier paciente con enfermedad pulmonar intersticial, especialmente si se obtienen unos antecedentes que sugieran exposición. Si se detectan, las precipitinas indican una exposición suficiente al elemento causal para generar una respuesta inmunitaria. El diagnóstico de HP, sin embargo, no se establece sólo por la presencia de precipitinas, ya que éstas se pueden detectar en muchos pacientes expuestos a antígenos adecuados, que no presentan otros signos de HP. Puede haber resultados falsamente negativos debido a la mala calidad de los antígenos o a la elección inadecuada de los mismos. A veces puede ser útil la extracción de los antígenos del ambiente del paciente.

En la HP no hay datos característicos ni específicos en la radiografía de tórax. Puede ser normal incluso en los pacientes sintomáticos. La fase aguda o subaguda puede asociarse a infiltrados mal definidos, focales o difusos, o a infiltrados nodulares. En la fase crónica, la radiografía de tórax suele mostrar un infiltrado reticulonodular difuso. A medida que avanza la enfermedad puede aparecer una imagen en panal de abejas. Es frecuente que los vértices estén respetados, lo que sugiere que la gravedad de la enfermedad se correlaciona con la cantidad de antígeno inhalado, aunque no existe una distribución específica o patrón clásico para la HP. Entre las alteraciones que rara vez se presentan en la HP cabe citar el derrame o el engrosamiento de la pleura y las linfadenopatías hiliares. La tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) del tórax de alta resolución se ha convertido en el procedimiento preferido para obtener imágenes de la HP, y se está desarrollando un consenso sobre el aspecto típico de la enfermedad. Aunque no se han identificado sus aspectos patognomónicos, la HP suele presentarse

FIGURA 249-1. CT de tórax de un caso de neumonitis por hipersensibilidad aguda en la que se observan infiltrados nodulares y en vidrio esmerilado bilaterales y dispersos. (*Cortesía de JS Wilson; con autorización.*)

con opacificación alveolar confluente. En la enfermedad subaguda predominan los nódulos centrilobulares y los cambios "en vidrio esmerilado" en los lóbulos inferiores, y es posible que las vistas en espiración demuestren aire atrapado; este patrón es más frecuente en los individuos en los que persiste la exposición al antígeno que en los que han dejado de estarlo. En la HP crónica se observa enfisema "de distribución irregular" con mayor frecuencia que en la fibrosis intersticial; es frecuente observar imágenes de opacidades lineales o pleurales y "entramado reticular", cambios que aparecen en todo el pulmón. En el caso de HP, no aparecen adenopatía hiliar ni mediastínica (fig. 249-1).

Las *pruebas de función pulmonar* muestran en todas las formas de HP un patrón restrictivo u obstructivo, con disminución de los volúmenes pulmonares, alteración de la capacidad de difusión, disminución de la distensibilidad e hipoxemia inducida por el ejercicio. También puede haber hipoxemia en reposo. Algunas veces se encuentra en la HP aguda broncoespasmo e hiperreactividad bronquial. Con la evitación del antígeno las alteraciones de las pruebas de función pulmonar suelen ser reversibles, aunque pueden agravarse gradualmente o empeorar de inmediato después de la exposición aguda o subaguda al antígeno.

El *lavado broncoalveolar* se utiliza en algunos centros como parte de la evaluación diagnóstica. La intensa alveolitis linfocitaria en el lavado broncoalveolar es casi universal, aunque no patognomónica. Los linfocitos tienen, característicamente, una relación colaborador/supresor baja, y están activados. La neutrofilia alveolar también es prominente en la fase aguda, aunque tiende a desaparecer si no se produce una exposición recurrente. La mastocitosis broncoalveolar puede relacionarse con la actividad de la enfermedad.

La *biopsia pulmonar*, obtenida a través del broncoscopio flexible, los procedimientos a pulmón abierto o la toracoscopia pueden dar el diagnóstico. Aunque la histopatología es característica, puede no ser patognomónica de HP (fig. 249-2). Cuando la biopsia se realiza durante la fase activa de la enfermedad, los hallazgos característicos consisten en infiltrados alveolares e intersticiales formados por células plasmáticas, linfocitos y algunos eosinófilos y neutrófilos, generalmente acompañados de granulomas. Puede haber fibrosis intersticial, aunque en los estadios iniciales de la enfermedad suele ser ligera. Aproximadamente en la mitad de los casos existe cierto grado de bronquiolitis. En casos raros se observa bronquiolitis obliterante con neumonía organizativa (*bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia*, BOOP) (cap. 255). La tríada constituida por bronquiolitis mononuclear, infiltrados intersticiales de linfocitos y células plasmáticas y granulomas parenquimatosos individuales no necrosantes y distribuidos al azar sin afección vascular mural es compatible con HP, pero no específica del trastorno.

El *International HP Study Group* ha creado una *regla predictiva* para el diagnóstico clínico de HP. Se escogieron en forma retrospectiva seis elementos de predicción significativos de la enfermedad (exposición a un antígeno identificado; anticuerpos predictivos "positivos" contra el antígeno; episodios recidivantes de síntomas, estertores crepitantes en la inspiración, síntomas que surgen 4 a 8 h después de la exposición, y enflaquecimiento) y que después fueron validados en una cohorte separada. El paradigma mencionado posee un elevado valor predictivo en el diagnóstico de HP sin necesidad de métodos invasores. En casos en que se cumpla sólo un subgrupo de los criterios no se corrobora tan fácilmente el diagnóstico. Sin embargo, se advierte que el diagnóstico de HP se confirma gracias a: 1) constancia de los síntomas, signos físicos, y datos de estudios de función pulmonar y métodos radiográficos; 2) antecedente de exposición a un antígeno reconocido, y 3) en circunstancias óptimas, identificación de un anticuerpo contra tal antígeno. En algunas circunstancias se necesitan BAL, biopsia de pulmón o ambas técnicas. El elemento más importante para diagnosticar HP sigue siendo la fuerte sospecha por parte del médico.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Suele ser difícil diferenciar HP crónica de otras neumopatías de tipo intersticial (cap. 255). Los antecedentes negativos en cuanto al uso o consumo de fármacos o drogas importantes y el hecho de que no haya manifestaciones de un trastorno sistémico suelen descartar la presencia de una neumopatía farmacoinducida o de una conjuntivopatía. El BAL suele señalar predominio de neutrófilos en la fibrosis pulmonar idiopática o predominio de linfocitos CD4+ en la sarcoidosis. La linfadenopatía hiliar/paratraqueal o manifestaciones de ataque generalizado también inclinan la balanza hacia el diagnóstico de sarcoidosis. En algunos sujetos se necesita a veces realizar una biopsia de pulmón para diferenciar entre HP crónica y otras enfermedades intersticiales. La neumopatía que se observa con HP aguda o subaguda, desde el punto de vista clínico, se asemeja a otros trastornos cuyo cuadro inicial incluye síntomas generales e infiltrados pulmonares recurrentes, incluidas las micosis broncopulmonares alérgicas y otras neumonías eosinófilas. El análisis de DNA en "complejos génicos", de biopsias de pulmón de sujetos con neumopatía fibrótica, ha señalado un perfil de expresión génica significativamente diferente en HP y en la fibrosis idiopática pulmonar (*idiopathic pulmonary fibrosis,* IPF). En las biopsias de HP hubo expresión de genes de células T y otros genes vinculados con inflamación, en tanto que en los pacientes de IPF hubo una mayor expresión de genes relacionados con la remodelación pulmonar, en particular genes epiteliales y de miofibroblastos. A pesar de que tal hallazgo pudiera vincularse con el estadio en el cual se diagnosticaron las enfermedades, sugieren que los análisis de ese tipo pudieran tener utilidad clínica en lo futuro.

Las neumonías eosinófilas suelen asociarse con asma y se caracterizan por la presencia de eosinofilia periférica; ninguna de estas características aparece en la HP. La aspergilosis broncopulmonar alérgica (*allergic bronchopulmonary aspergillosis*, ABPA), prototipo de las micosis broncopulmonares alérgicas, se confunde a veces con la HP debido a la presencia de anticuerpos precipitantes frente a *Aspergillus fumigatus.* La ABPA se asocia con asma alérgica (atópica). La HP aguda puede confundirse con el *síndrome tóxico por polvo orgánico* (*organic dust toxic syndrome*, ODTS), un trastorno más común que la HP; se produce tras una exposición intensa a polvo orgánico y se caracteriza por fiebre transitoria y dolores musculares, con o sin tos y disnea. No hay precipitinas en

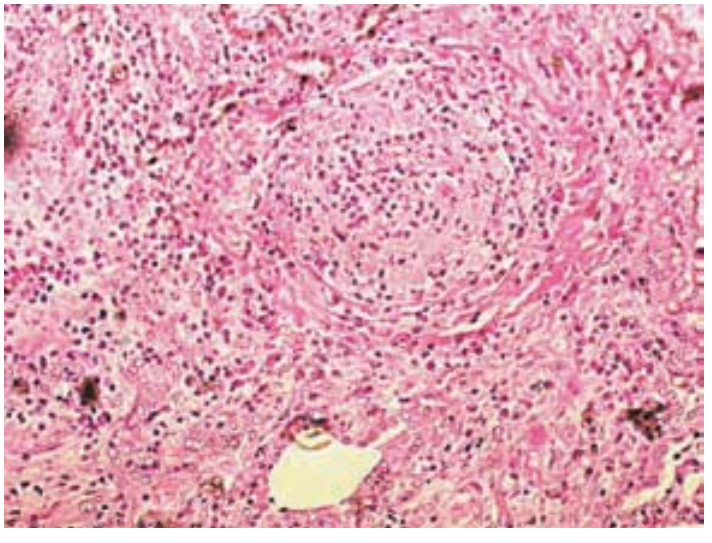

FIGURA 249-2. Imagen microscópica de una biopsia abierta de pulmón de un caso de neumonitis por hipersensibilidad en la que se demuestran granulomas sueltos no necrosantes e intersticio engrosado con reacción intersticial acompañante. (*Cortesía de B DeYoung.*)

el suero y la radiografía de tórax es habitualmente normal. Esta distinción es importante ya que el ODTS es un trastorno que remite espontáneamente sin secuelas significativas a largo plazo, mientras que la exposición continuada al antígeno en la HP puede dar lugar a incapacidad permanente. La exposición masiva a silos mohosos puede causar un síndrome denominado *micotoxicosis pulmonar* o *pulmón de granjero atípico*, con fiebre, escalofríos, tos y la presencia de infiltrados pulmonares pocas horas después de la exposición. No se requiere sensibilización previa y no hay precipitinas contra *Aspergillus*, el elemento causal sospechoso.

Rx NEUMONITIS POR HIPERSENSIBILIDAD

Como el tratamiento eficaz depende en gran medida de la evitación del antígeno, es esencial la identificación del elemento causal y de su origen. Por lo general, esto es posible cuando el médico realiza una cuidadosa anamnesis laboral y ambiental y, en caso necesario, visita el ambiente del paciente. La forma más sencilla de evitar el elemento causal es alejar al paciente de tal ambiente o eliminar del ambiente del paciente la fuente del antígeno. Esta recomendación no puede hacerse a la ligera cuando implica cambios radicales en la forma de vida del enfermo o en su forma de ganarse el sustento. No obstante, en muchos casos es posible eliminar fácilmente el origen de la exposición (pájaros, humidificadores). Entre las formas eficaces para purificar el aire inhalado están las mascarillas para el polen, los respiradores individuales para el polvo, los cascos de corriente de aire y los cascos ventilados con suplemento de aire puro. Si a pesar de estas medidas reaparecen los síntomas o avanzan las alteraciones fisiológicas, hay que tomar medidas más eficaces para evitar la exposición al antígeno. Es típico que la forma crónica se produzca a consecuencia de una exposición leve o recurrente, durante meses o años, y la enfermedad pulmonar puede ser ya parcialmente irreversible. A estos pacientes hay que recomendarles evitar por completo todo posible contacto con el antígeno causal.

Los pacientes con la forma *aguda* recurrente de HP suelen recuperarse sin necesidad de glucocorticoides. La HP *subaguda* puede cursar con síntomas graves y alteración funcional importante, que pueden continuar durante varios días a pesar de la hospitalización. En estos casos hay que tratar de establecer con prontitud el diagnóstico e instaurar rápidamente el tratamiento con glucocorticoides. Se administra prednisona, en dosis de 1 mg/kg/día, o su equivalente, durante siete a 14 días, disminuyendo lentamente la dosis durante las dos a seis semanas siguientes, según el estado clínico del paciente. Los pacientes con HP *crónica* pueden recuperarse gradualmente sin tratamiento si se efectúa un control del ambiente. Sin embargo, en muchos pacientes puede ser útil probar el tratamiento con prednisona para obtener la máxima reversibilidad de la enfermedad pulmonar. Tras el tratamiento inicial con prednisona (1 mg/kg/día, durante dos a cuatro semanas) se disminuye gradualmente el fármaco hasta la dosis mínima que mantiene el estado funcional del paciente. Muchos enfermos no requieren o no se benefician del tratamiento prolongado si no se repite la exposición al antígeno. Por desgracia, los estudios disponibles demuestran que el tratamiento con glucocorticoides no modifica el pronóstico a largo plazo del pulmón de granjero.

INFILTRADOS PULMONARES CON EOSINOFILIA

Los infiltrados pulmonares con eosinofilia ([*pulmonary infiltrates with eosinophilia*, PIE]; neumonías eosinófilas) son varios síndromes individuales que se caracterizan por infiltrados pulmonares eosinófilos y, habitualmente, eosinofilia en sangre periférica. Desde la descripción inicial de Loeffler de un síndrome benigno transitorio de infiltrados pulmonares migratorios y eosinofilia en la sangre periférica de causa desconocida, este grupo de procesos se ha ido ampliando e incluye varias enfermedades de etiología conocida y desconocida **(cuadro 249-2)**. Estas enfermedades pueden considerarse como ejemplos de enfermedad pulmonar por hipersensibilidad, pero no deben confundirse con las neumonitis por hipersensibilidad (alveolitis alérgica extrínseca), en las que la eosinofilia *no* es una característica.

Cuando una neumonía eosinófila se vincula con asma bronquial es importante determinar si el paciente tiene asma atópica y reactividad cutánea de roncha y eritema a *Aspergillus* u otros antígenos fúngicos de interés. Si es así, hay que buscar otros criterios para diagnosticar la aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA) **(cuadro 249-3)** u otros ejemplos más raros de micosis broncopulmonar alérgica, como la producida por *Penicillium*, *Candida*, *Curvularia* o las especies de *Helminthosporium*. El elemento etiológico más frecuente de la ABPA es *A. fumigatus*. En la ABPA, la radiografía de tórax puede mostrar infiltrados transitorios y recurrentes o sugerir la presencia de bronquiectasias proximales. La CT de tórax de alta resolución es una técnica sensible, no invasiva, para detectar bronquiectasias proximales. El asma bronquial de la ABPA implica una hipersensibilidad mediada por IgE, en tanto que se cree que las bronquiectasias asociadas a este proceso se deben al depósito de inmunocomplejos en las vías respiratorias proximales. El tratamiento adecuado requiere el empleo prolongado de glucocorticoides por vía general.

CUADRO 249-2 INFILTRADOS PULMONARES CON EOSINOFILIA

Etiología conocida
Micosis broncopulmonar alérgica
Infestaciones parasitarias
Reacciones a fármacos
Síndrome de eosinofilia-mialgias
Idiopáticas
Síndrome de Loeffler
Neumonía eosinófila aguda
Neumonía eosinófila crónica
Granulomatosis alérgica de Churg y Strauss
Síndrome hipereosinófilo

El antecedente de viajes o datos de migración reciente deben hacer que el médico piense en alguna parasitosis. La *eosinofilia tropical* suele deberse a una infección por filarias; sin embargo, también pueden producir neumonías eosinófilas otros parásitos, como *Ascaris*, especies de *Ancylostoma*, especies de *Toxocara* y *Strongyloides stercoralis*. La eosinofilia tropical debida a *Wuchereria bancrofti* o *W. malayi* es más frecuente en el sureste de Asia, África y América del Sur, y responde al tratamiento con dietilcarbamazina. Incluso en situaciones en que se corrobora un viaje al extranjero, no siempre es posible identificar el elemento causal, como lo ejemplifican 18 casos (dos fatales) de neumonía eosinófila aguda señalados en personal militar estadounidense asentado en Irak.

En Estados Unidos, la causa más común de infiltrados eosinófilos son las *neumonías eosinófilas farmacoinducidas*. Entre los ejemplos estarían las reacciones agudas a la nitrofurantoína que pueden comenzar 2 h a 10 días después de emprender la administración de tal fármaco, y entre sus síntomas están tos seca, fiebre, escalofríos y disnea; también se pueden observar derrame pleural eosinófilo acompañado de infiltrados pulmonares irregulares o difusos. Otros fármacos que pueden ocasionar neumonías eosinófilas son sulfonamida, penicilina, clorpropamida, tiazidas, antidepresivos tricíclicos, hidralazina, sales de oro, isoniazida, indometacina y otros más. Un señalamiento identificó al anticuerpo monoclonal contra TNF-α como causa de neumonitis eosinófila. El tratamiento comprendió la interrupción del uso de los supuestos fármacos nocivos y el empleo de glucocorticoides en casos necesarios.

Las neumonías eosinófilas idiopáticas son un grupo de enfermedades de gravedad variable. El *síndrome de Loeffler* se describió originalmente como una neumonía eosinófila aguda benigna, de causa desconocida, caracterizada por infiltrados pulmonares migratorios y mínimas manifestaciones clínicas. En algunos pacientes, estas manifestaciones se deben al efecto de parásitos o fármacos. La *neumonía eosinófila aguda* se ha descrito hace poco como una enfermedad idiopática aguda febril de menos de siete días de duración, que cursa con hipoxemia grave, infiltrados pulmonares y ausencia de antecedentes de asma. La *neumonía eosinófila crónica* se acompaña de notables síntomas generales como fiebre, escalofríos, sudación nocturna, tos, anorexia y pérdida de peso de varias semanas o meses de duración. La radiografía de tórax muestra clásicamente infiltrados periféricos. Algunos

CUADRO 249-3 CARACTERÍSTICAS DIAGNÓSTICAS DE LA ASPERGILOSIS BRONCOPULMONAR ALÉRGICA (ABPA)

Criterios diagnósticos principales
Asma bronquial
Infiltrados pulmonares
Eosinofilia periférica (>1 000/μl)
Respuesta de roncha y eritema inmediata a *Aspergillus fumigatus*
Precipitinas séricas frente a *A. fumigatus*
Elevación de la IgE sérica
Bronquiectasias centrales
Otros datos diagnósticos
Antecedentes de expectoración pardusca
Cultivo de *A. fumigatus* en el esputo
Elevación de anticuerpos de la clase IgE (e IgG) específicos de *A. fumigatus*

pacientes también tienen asma bronquial de tipo intrínseco o no alérgico. Con frecuencia, a las 48 h de comenzar la administración de glucocorticoides se observa una mejoría espectacular de los síntomas y las lesiones radiológicas.

El *síndrome hipereosinófilo* se caracteriza por la presencia de más de 1 500 eosinófilos/μl de sangre periférica durante seis meses o más; ausencia de infección parasitaria, enfermedad alérgica u otra causa conocida de eosinofilia; y signos o síntomas de disfunción de múltiples órganos. Son características constantes la eosinofilia en la sangre periférica y la médula ósea, con infiltración de los tejidos por eosinófilos relativamente maduros. El corazón puede estar afectado con anomalías de la válvula tricúspide o fibrosis endomiocárdica, así como una miocardiopatía biventricular restrictiva (cap. 231). Otros órganos típicamente afectados son los pulmones, el hígado, el bazo, la piel y el sistema nervioso. El tratamiento consiste en glucocorticoides y/o hidroxiurea, más el tratamiento necesario para la disfunción cardiaca, que a menudo es responsable de una gran parte de la morbilidad y mortalidad de este síndrome. La eosinofilia pulmonar ha ocurrido también como acompañante del linfoma de células T, y se ha informado del mismo modo después del *trasplante de pulmón y de médula ósea.*

PANORAMA GLOBAL DE LA NEUMONITIS POR HIPERSENSIBILIDAD Y DE INFILTRADOS PULMONARES CON EOSINOFILIA

La HP prevalece más fuera de Estados Unidos que en el interior de tal país, y la diversidad de respuestas a antígenos es algo diferente. A nivel internacional, la forma más común de HP es la alveolitis de los avicultores; en vez de su relación con exposiciones fuera del trabajo, las tareas de un criador de aves, destacado por la amenaza actual de la influenza aviar, ha permitido la exposición importante de trabajadores que intervienen en la cría de aves de corral y su preparación para el mercado. Tales actividades incrementan extraordinariamente la exposición al antígeno, en comparación con trabajadores estadounidenses, y agravan el peligro de HP. Como dato importante, es la causa más frecuente de HP en niños, y se ha notificado incluso en personas de cuatro años, cuyo cuadro inicial es de una tos crónica.

La neumopatía de los avicultores, una de las primeras causas notificadas de HP, es más prevalente fuera de Estados Unidos que en ese país, pero parece que ha disminuido su frecuencia a nivel mundial; ello posiblemente surgió en reacción a los cambios en las prácticas agrícolas; el mayor empleo de barreras impermeables en el almacenamiento de heno ha disminuido la proliferación de bacterias termófilas y en consecuencia, de neumonitis por hipersensibilidad.

En algunas situaciones, las manifestaciones internacionales de HP se asemejan a las de la enfermedad propia de Estados Unidos. Muchos países industrializados han identificado con frecuencia cada vez mayor la aparición de HP por micobacterias y *Pseudomonas* en líquidos de la industria metalúrgica contaminados; la prevalencia de estos contaminantes ambientales depende en gran medida de las prácticas higiénicas en el sitio de trabajo. Algunas formas de HP muestran la circunscripción geográfica casi exclusiva; ejemplo de ello sería la neumonitis por hipersensibilidad estival en Japón. En forma similar, la neumonitis en trabajadores del corcho (suberosis) por exposición a corchos contaminados, se observa casi exclusivamente en España y en el sur de Europa, por la industria regional de dicho material. Sin embargo, también se ha señalado que uno de los antígenos causales (*Chrysonilia sitophila*) tiene tal función en neumopatías que surgen por la explotación de bosques en Canadá. En España, el esparto que es un tipo de hierba, se utiliza como fibra para tejer esteras, canastas y cuerdas; también se incorpora en la construcción tradicional de mezclas con yeso. En los dos empleos se ha vinculado con HP (muy probablemente por contaminación por *A. fumigatus*), una vez más, circunscrita geográficamente por la utilización de tal producto, a pesar de que no se vincule con el hongo antigénico. La exposición a hongos exóticos es mayor en Asia que en Estados Unidos, situación que ha sido relacionada en fecha reciente con algunos casos de neumonitis por hipersensibilidad.

Los infiltrados pulmonares con eosinofilia también han incrementado su frecuencia internacional en comparación con lo observado en Estados Unidos. En este caso, son mucho más frecuentes las parasitosis que las neumopatías farmacoinducidas, aunque sus manifestaciones son similares.

LECTURAS ADICIONALES

Allen JN: Drug-induced eosinophilic lung disease. Clin Chest Med 25:77, 2004

Beckett W et al: Hypersensitivity pneumonitis associated with environmental mycobacteria. Environ Health Perspect 113: 767, 2005

Cooray JH, Ismail MM: Re-examination of the diagnostic criteria of tropical pulmonary eosinophilia. Respir Med 93:655, 1999

Fink JN et al: Needs and opportunities for research in hypersensitivity pneumonitis. Am J Respir Crit Care Med 171: 792, 2005

Lacasse Y et al: Clinical diagnosis of hypersensitivity pneumonitis. Am J Respir Crit Care Med 168: 962, 2003

Selman M et al: Gene expression profiles distinguish idiopathic pulmonary fibrosis from hypersensitivity pneumonitis. Am J Respir Crit Care Med, 173:188, 2006

Shorr AF et al: Acute eosinophilic pneumonia among U.S. military personnel deployed in or near Iraq. JAMA 292: 2997, 2004

Silva CI et al: Hypersensitivity pneumonitis: Spectrum of high-resolution CT and pathologic findings. Am J Roentgenol 188:334, 2007

Zacharisen MC et al: The long-term outcome in acute, subacute, and chronic forms of pigeon breeder's disease hypersensitivity pneumonitis. Ann Allergy Asthma Immunol 88:175, 2002

250 Neumopatías de origen ambiental

Frank E. Speizer, John R. Balmes

Este capítulo proporciona una visión general sobre la valoración de las neumopatías en las que se sospecha una causa ambiental. Esta valoración es importante ya que, con frecuencia, el alejamiento del paciente del ambiente nocivo es la única medida que puede impedir un deterioro ulterior del pulmón o lograr una mejoría significativa del paciente. Además, la identificación en un paciente de una enfermedad asociada a un factor ambiental puede servir para adoptar medidas preventivas en otras personas con una exposición similar que todavía no han presentado la enfermedad.

Se desconoce la magnitud exacta del problema pero no hay duda de que hay un gran número de personas con riesgo de sufrir enfermedades respiratorias graves como consecuencia de una exposición profesional o ambiental. Por ejemplo, en la población de más de 15 años de edad, se ha estimado que 15 a 20% de la prevalencia de asma y neumopatía obstructiva crónica (*chronic obstructive pulmonary disease*, COPD) se debe a factores relacionados con el trabajo.

ANAMNESIS Y EXPLORACIÓN FÍSICA

La anamnesis del paciente tiene importancia primordial para valorar las posibles exposiciones profesionales o ambientales. La investigación sobre prácticas específicas del trabajo debe incluir preguntas sobre contaminantes específicos, disponibilidad y uso de dispositivos de protección respiratoria, tamaño y ventilación de la zona de trabajo y si otros trabajadores sufren síntomas similares. La relación temporal entre la exposición laboral y los síntomas puede ofrecer indicios sobre una enfermedad del trabajo. Además, al paciente se le debe interrogar sobre fuentes alternativas de exposición a sustancias potencialmente tóxicas, por ejemplo, pasatiempos, características del hogar, tabaquismo secundario y cercanía a lugares de intenso tráfico o instalaciones industriales. También habrá que considerar la exposición a tóxicos potenciales a corto y a largo plazos que el paciente haya tenido desde mucho tiempo antes.

Muchos empleados conocen los posibles riesgos de su lugar de trabajo y en muchas entidades federativas se exige que los empleados conozcan los contaminantes potencialmente peligrosos. Estos requisitos comprenden la provisión de material educativo específico (como las Fichas Técnicas sobre Seguridad del Material), equipo personal de protección e instrucciones sobre su uso e información sobre los procedimientos de control ambiental. Los carteles colocados en el lugar de trabajo advierten a los empleados sobre las sustancias riesgosas. Las ropas protectoras, casilleros y duchas deben

considerarse como parte necesaria del trabajo. Sin embargo, incluso en estas industrias progresistas, la introducción de procesos nuevos, en particular cuando están en relación con compuestos químicos nuevos, puede cambiar significativamente la exposición y con frecuencia sólo un empleado de la línea de producción está enterado del cambio. Para los médicos que atienden regularmente a los pacientes de una industria en particular, puede ser muy instructiva la visita a los lugares de trabajo. Como alternativa, los médicos pueden exigir inspecciones por las autoridades federales o estatales competentes.

La exploración física de los pacientes con neumopatías de origen ambiental puede ayudar a determinar la naturaleza y la gravedad de la enfermedad pulmonar. Por desgracia, la respuesta pulmonar a gran parte de las sustancias lesivas consiste en la aparición de un número limitado de signos físicos inespecíficos. Estos hallazgos no señalan la sustancia causal, por lo que se necesita otro tipo de información para llegar al diagnóstico etiológico.

PRUEBAS DE FUNCIÓN PULMONAR Y VISUALIZACIÓN DEL TÓRAX

Muchos polvos minerales producen alteraciones características de la mecánica respiratoria y de los volúmenes pulmonares que indican claramente un patrón restrictivo (cap. 246). Asimismo, la exposición a diversos polvos orgánicos o sustancias químicas puede ocasionar asma ocupacional o COPD. La determinación del cambio en el volumen espiratorio forzado en 1 s (*forced expiratory volume in 1 s,* FEV_1) antes y después de un turno de trabajo se puede utilizar para detectar una respuesta broncoconstrictiva o inflamatoria aguda. Por ejemplo, un decremento agudo en el FEV_1 durante el primer turno de trabajo de la semana es una manifestación característica de los trabajadores de la industria textil que trabajan con algodón y que tienen bisinosis (un trastorno respiratorio obstructivo con características tanto de asma como de bronquitis crónica).

La radiografía torácica es de utilidad para detectar y vigilar la respuesta pulmonar a polvos minerales, determinados metales y polvos orgánicos que pueden desencadenar neumonitis por hipersensibilidad. La Clasificación Internacional de las Radiografías de las Neumoconiosis establecida por la *International Labor Organisation* (ILO) clasifica las radiografías torácicas de acuerdo con el carácter y el tamaño de las opacidades que se observan y la magnitud de la afección del parénquima. En general, se observan pequeñas opacidades redondeadas en la silicosis o en la neumoconiosis de los carboneros y se identifican pequeñas opacidades lineales en la asbestosis. La abundancia de tales opacidades se califica utilizando un esquema de 12 puntos. El sistema de la ILO, aunque de utilidad para estudios epidemiológicos y para la detección sistemática de un gran número de trabajadores, resulta problemático cuando se aplica a la radiografía torácica de un solo trabajador. En el caso de los polvos que ocasionan opacidades redondeadas, el grado de afección en la radiografía torácica puede ser difuso, en tanto que el funcionamiento pulmonar tendrá sólo alteraciones mínimas. En cambio, en la neumoconiosis que produce opacidades lineales e irregulares, como las observadas en la asbestosis, la radiografía puede subestimar la gravedad de la alteración hasta una etapa relativamente tardía de la enfermedad.

En el paciente individual con un antecedente de contacto, la tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) estándar y la tomografía computadorizada de alta resolución (*high-resolution computed tomography,* HRCT) han mejorado la sensibilidad para identificar anormalidades difusas en el parénquima pulmonar así como engrosamiento pleural característico de la exposición al asbesto.

Otros procedimientos que son de utilidad para identificar la importancia de la exposición a contaminantes ambientales en la etiología de la neumopatía son la evaluación de las concentraciones de metales pesados en orina (cadmio en los obreros de plantas de baterías); pruebas de punción cutánea o títulos específicos de anticuerpo IgE para buscar indicios de hipersensibilidad inmediata a sustancias que pueden desencadenar asma ocupacional (antígenos de harina en panaderos); títulos de anticuerpo IgG específicos para sustancias capaces de ocasionar neumonitis por hipersensibilidad (antígenos de paloma en criadores de aves); o análisis de respuestas inmunitarias específicas mediadas por células (pruebas de proliferación de linfocitos con berilio en trabajadores de plantas nucleares o pruebas cutáneas de tuberculina en profesionales de atención a la salud). En ocasiones, se requiere un examen broncoscópico para obtener líquido por medio lavado broncoalveolar y biopsia transbronquial de tejido pulmonar para un diagnóstico histológico (beriliosis crónica). Raras veces se requiere una cirugía toracoscópica asistida con video para obtener una muestra de mayor tamaño de tejido pulmonar a fin de determinar el diagnóstico específico de neumopatía desencadenada por factores ambientales (neumonitis por hipersensibilidad o neumonitis intersticial de células gigantes debida a exposición a cobalto).

MEDICIÓN DE LA EXPOSICIÓN

Si se dispone de una muestra fiable del ambiente, se debe emplear esta medición para valorar la exposición del paciente. Como muchas enfermedades crónicas son consecuencia de la exposición durante muchos años, la medición del ambiente actual debe combinarse con los antecedentes laborales para efectuar una valoración de la exposición anterior.

En situaciones en las que se ha determinado la exposición individual a sustancias específicas (sea en el lugar de trabajo o por medio de contaminantes del aire) las características químicas y físicas de estas sustancias afectan tanto la dosis inhalada como el sitio del sistema respiratorio donde se depositan. Los gases hidrosolubles como el amoniaco o el dióxido de sulfuro se absorben en el líquido que recubre la porción superior y proximal de las vías respiratorias y, por tanto, tiende a producir respuestas irritativas y broncoconstrictivas. En contraste, el dióxido de nitrógeno y el fosgeno, que son menos solubles, penetran en los bronquíolos y los alvéolos en cantidades suficientes para producir neumonitis química aguda que puede ser potencialmente letal (síndrome de dificultad respiratoria aguda con edema pulmonar no cardiógeno).

También debe considerarse el tamaño de las partículas contaminantes en el aire. Las partículas >10 a 15 μm de diámetro, debido a sus velocidades de sedimentación en el aire, no penetran más allá de las vías respiratorias superiores. Las partículas <10 μm de tamaño se depositan por arriba de la laringe y se generan principalmente por la quema de combustibles fósiles o procesos industriales a grandes temperaturas que ocasionan productos de condensación de gases, humos o vapores. Estas partículas se dividen en fracciones de tres tamaños con base en sus características como dimensiones y orígenes. Las partículas de aproximadamente 2.5 a 10 μm (fracción gruesa) contienen elementos de la corteza terrestre, como sílice, aluminio y hierro. Estas partículas se depositan principalmente en localizaciones más o menos altas del árbol traqueobronquial. Aunque la masa total de una muestra ambiental está condicionada por estas partículas respirables de mayor tamaño, el número de partículas y por lo tanto la superficie del área en la que estas sustancias potencialmente tóxicas puede depositarse y llegar a las vías aéreas inferiores, está condicionada por las partículas de menos de 2.5 μm (modo de fracción fina). Las partículas más pequeñas, las que tienen un tamaño menor que 0.1 μm, son representativas de la fracción ultrafina y son las más numerosas; tienden a conservarse en el aire corriente y a depositarse en el pulmón sólo al azar al entrar en contacto con las paredes alveolares. Además del tamaño de las partículas y de la solubilidad de los gases, la composición química real, las propiedades mecánicas y la inmunogenicidad o infecciosidad del material inhalado determinan en gran medida la naturaleza de las enfermedades que aparecen en las personas expuestas.

EXPOSICIONES LABORALES Y NEUMOPATÍAS

En el **cuadro 250-1** se indican categorías amplias de exposición en el sitio de trabajo, así como las enfermedades relacionadas con la exposición crónica en estas industrias.

ENFERMEDADES POR ASBESTO

Asbesto (o amianto) es un término genérico para diferentes silicatos minerales, como la crisolita, la amasita, la antofilita y la crocidolita. Aparte de la minería, el laminado y la fabricación de los productos del amianto, sus excepcionales propiedades de aislamiento térmico y eléctrico determinaron su amplia utilización en la construcción, lo que provocó la exposición de fontaneros, caldereros y otros trabajadores de la construcción. Además, el amianto se utilizó en la fabricación de las mantas protectoras del fuego y las ropas ignífugas, en materiales plásticos, en el cemento de baldosas y en los materiales de fricción, como frenos y embragues.

La exposición al asbesto no está limitada a personas que manejan directamente el material. Se han encontrado casos de enfermedades relacionadas con el asbesto en individuos que sólo tienen exposición circunstancial, como los pintores o electricistas que trabajan a un lado del obrero con aislamiento en un astillero. La exposición en la comunidad ha sido resultado del empleo de partículas que contienen asbesto, como superficies de carreteras y materiales para patios de recreo. Por último, la exposición también puede deberse a alteraciones del asbesto natural (p. ej., al incrementarse el desarrollo residencial en las colinas de las montañas de la sierra de California).

El asbesto empezó a utilizarse con amplitud durante el decenio de 1930. A partir de 1975 fue reemplazado principalmente por fibras minerales sintéticas, como fibra de vidrio y lana mineral, pero sigue utilizándose de manera creciente en el mundo en vías de desarrollo. A pesar de las normas actuales que

CUADRO 250-1 CATEGORÍA DE EXPOSICIÓN LABORAL Y TRASTORNOS RESPIRATORIOS RELACIONADOS

Exposición a contaminantes en el trabajo	Características de la respuesta respiratoria	Comentario
Polvos inorgánicos		
Asbestos: minería, procesamiento, construcción, reparación de buques	Fibrosis (asbestosis), enfermedad pleural, cáncer, mesotelioma	Prácticamente toda actividad minera nueva y construcción con asbesto que se lleva a cabo en los países en vías de desarrollo
Sílice: minería, corte de piedras, limpieza con chorro de arena, excavación	Fibrosis (silicosis), PMF, cáncer, silicotuberculosis, COPD	Mejor protección en Estados Unidos, riesgo persistente en los países en desarrollo
Polvo de carbón: minería	Fibrosis (neumoconiosis de los carboneros), PMF, COPD	Disminución del riesgo en Estados Unidos, está aumentando donde se abren nuevas minas
Berilio: procesamiento de aleaciones para las industrias de alta tecnología	Neumonitis aguda, enfermedad granulomatosa crónica, cáncer pulmonar (muy sospechado)	Persiste el riesgo en industrias de gran tecnología
Otros metales: aluminio, cromo, cobalto, níquel, titanio, tungsteno, carburo o "metal pesado" (contiene cobalto)	Gran variedad de trastornos desde neumonitis aguda hasta cáncer pulmonar y asma	Aparecen nuevas enfermedades con nuevo desarrollo de procesos
Polvos orgánicos		
Polvo común: molinos, procesamiento	Bisinosis (un síndrome asmatiforme), bronquitis crónica, COPD	Riesgo creciente en países en vías de desarrollo con disminución en Estados Unidos conforme se desplazan los trabajos al extranjero
Polvo de grano: sustancias elevadoras, trabajadores de muelles, molinos, panaderos	Asma, bronquitis crónica, COPD	Modificación del riesgo más al grupo de trabajadores inmigrantes
Otros polvos agrícolas: esporas de hongos, productos vegetales, fragmentos de insectos, pasta de animales, heces de aves y roedores, endotoxina, microorganismos, pólenes	Neumonitis por hipersensibilidad (pulmón de los granjeros), asma, bronquitis crónica	Importante en el grupo de trabajadores inmigrantes pero también resultado de la contaminación en interiores
Sustancias químicas tóxicas: gran variedad de industrias, véase cuadro 250-2	Bronquitis crónica, COPD, neumonitis por hipersensibilidad, neumoconiosis y cáncer	Reducción del riesgo con el reconocimiento de los peligros; riesgo creciente para los países en vías de desarrollo donde son menos estrictas las prácticas de trabajo controladas
Otras sustancias ambientales respiratorias (documentadas o muy sospechadas): derivados de uranio y radón, humo de tabaco ambiental, hidrocarburos policíclicos, combustibles de biomasa, humos de diesel, emanaciones de soldadura, maderas o productos para acabado de madera	Los estimados varían desde aproximadamente 3 hasta 10% de todas las neoplasias pulmonares malignas; además bronquitis crónica, COPD y fibrosis	Las exposiciones en el hogar son importantes, en los países en vías de desarrollo las tasas de enfermedad son tan altas o más altas en mujeres que en los hombres

exigen el adiestramiento adecuado de los trabajadores potencialmente expuestos al amianto, tal vez todavía sigue habiendo exposición en los trabajadores inexpertos de las demoliciones. Los principales efectos sanitarios de la exposición al amianto son la fibrosis pulmonar (asbestosis) y los cánceres del aparato respiratorio, la pleura y, menos frecuentemente, el peritoneo.

La *asbestosis* es una neumopatía fibrosante intersticial difusa que tiene relación directa con la intensidad y la duración de la exposición. La enfermedad se parece a otras formas de fibrosis intersticial difusa (cap. 255). Por lo general, la exposición moderada a intensa ha ocurrido durante por lo menos 10 años antes que se manifieste la enfermedad y puede presentarse tras la exposición a cualesquiera de los tipos de fibra asbestiforme.

Los estudios fisiológicos revelan una pauta restrictiva con una disminución en los volúmenes pulmonares en la capacidad de difusión. También puede haber datos de obstrucción leve al flujo de aire (debida a fibrosis peribronquiolar).

Las lesiones fibróticas son el resultado final de la lesión oxidativa consecutiva a la generación de especies de oxígeno reactivo por los metales de transición presentes en la superficie de las fibras y por las células que intervienen en la fagocitosis.

Diagnóstico. Se puede utilizar la radiografía torácica para detectar diversas manifestaciones de la exposición al asbesto. Las exposiciones anteriores se caracterizan por la presencia de placas pleurales, que consisten en engrosamiento o calcificación a lo largo de la pleura parietal, particularmente en las regiones pulmonares inferiores, el diafragma y el borde cardiaco. Si no hay otras manifestaciones, las placas pleurales sólo indican una exposición en el pasado y no afección pulmonar. También pueden presentarse derrames pleurales benignos. El líquido típicamente es un exudado seroso o sanguinolento. El derrame puede ser lentamente evolutivo o resolverse en forma espontánea. Las opacidades irregulares o lineales, que por lo general se advierten inicialmente en los campos pulmonares inferiores, se diseminan hacia las regiones pulmonares medias y altas, aparecen a medida que avanza la enfermedad. En algunos casos, el borde cardiaco es poco nítido y el pulmón tiene aspecto de "vidrio esmerilado". En casos en los que los cambios radiográficos son menos evidentes, la HRCT puede mostrar alteraciones características de líneas subpleurales curvilíneas de 5 a 10 mm de longitud que parecen paralelas a la superficie pleural **(fig. 250-1)**.

No se dispone de tratamiento específico para los pacientes con asbestosis. La asistencia de apoyo es la misma que la que se brinda a todo enfermo con fibrosis intersticial difusa por cualquier causa. En general, los casos recién diagnosticados son consecuencia de niveles de exposición presentes desde muchos años antes y a pesar de que el paciente haya abandonado el puesto de trabajo, se atribuyen a la primera exposición. Como el paciente es candidato a compensación económica dentro de un periodo específico después de haberse establecido el diagnóstico, el médico que efectúa dicho diagnóstico debe informar con prontitud al enfermo. En ocasiones, el médico tendrá razones para sospechar la exposición constante por la descripción del trabajo actual del paciente. Este paciente necesita usar vestimenta protectora respiratoria apropiada de acuerdo con los reglamentos federales. La exposición casual, no laboral, a fuentes inalteradas de materiales que contienen asbesto (p. ej., en paredes de escuelas o de otros edificios) prácticamente no es un riesgo de asbestosis.

El *cáncer pulmonar* (cap. 85) es el cáncer más frecuente relacionado con la exposición al asbesto. La frecuencia excesiva de cáncer pulmonar (todos los tipos histológicos) en trabajadores con asbesto conlleva una latencia mínima de 15 a 19 años entre la primera exposición y el desarrollo de la enfermedad. Las personas con mayor exposición tienen más riesgo de enfermedad. Además, el tabaquismo y la exposición al asbesto tienen un aditivo importante. En la actualidad se está investigando el empleo de la tomografía computadorizada de alta resolución en estos individuos con riesgo para detectar cáncer pulmonar en una etapa más incipiente.

Los *mesoteliomas* (cap. 257), tanto pleurales como peritoneales, también se vinculan con la exposición al amianto. En contraste con el cáncer de pulmón, no parece haber alguna vinculación con el tabaquismo. Se han asociado al mesotelioma exposiciones relativamente cortas, de uno a dos años, que ocurrieron hasta 40 años antes del desarrollo del tumor (lo que indica la importancia de obtener una anamnesis completa de las exposiciones). Si bien el riesgo de mesotelioma es mucho menor que para el cáncer pulmonar en obreros expuestos al asbesto, en Estados Unidos, a principio del siglo XXI se comunicaron más de 2 000 casos por año.

Aunque más o menos 50% de los mesoteliomas producen metástasis, el tumor invade localmente y suele producir la muerte por extensión local. La mayoría de los pacientes presenta derrames que enmascaran el tumor pleural subyacente. Al contrario de otras causas de derrame, debido a la restricción impuesta a la pared torácica no se produce desviación de las estructuras mediastínicas hacia el lado opuesto. El principal problema diagnóstico es la di-

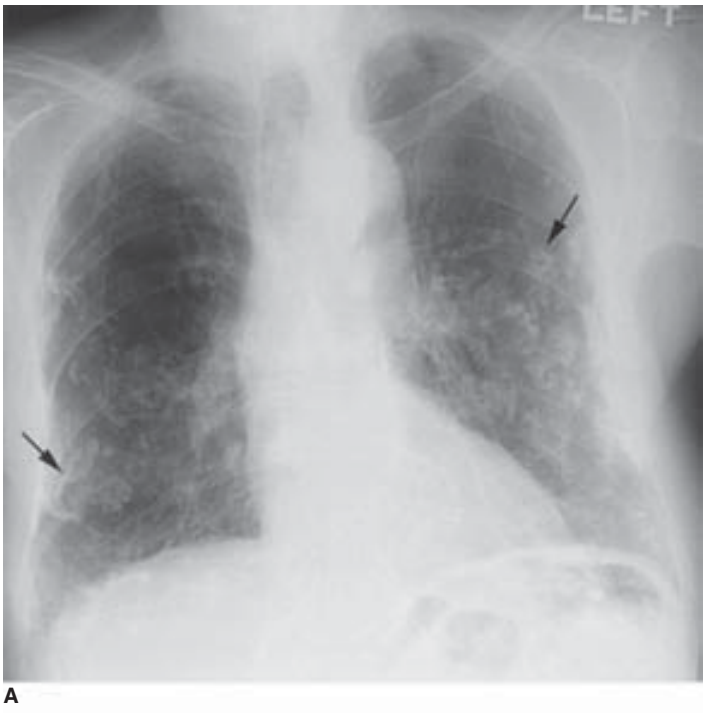

A

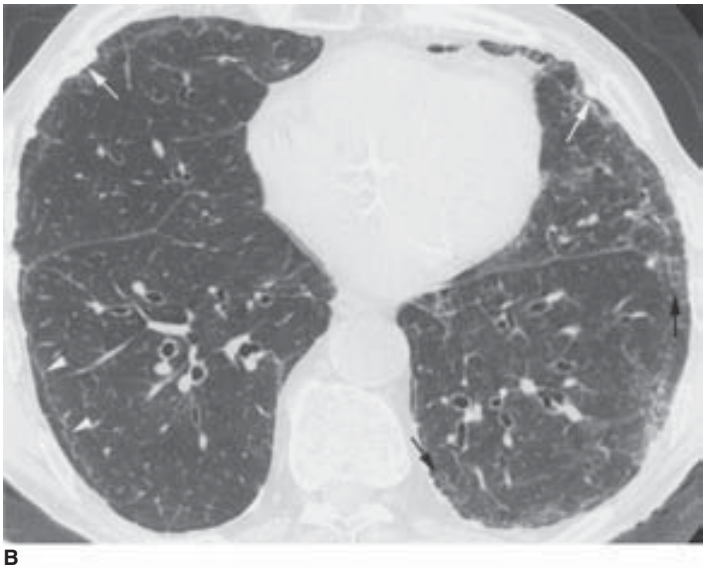

B

FIGURA 250-1. Asbestosis. *A.* Radiografía torácica frontal que muestra placas pleurales calcificadas bilaterales compatibles con enfermedad pleural relacionada con asbesto. Se observan en ambos lóbulos inferiores anormalidades lineales y reticulares mal definidas. ***B.*** Tomografía computadorizada axial de gran resolución del tórax obtenida a través de las bases pulmonares, la cual muestra reticulación subpleural en ambos lados (*flechas negras*) que representan neumopatía fibrótica debida a asbestosis. También se encuentran líneas subpleurales (*puntas de flecha*), características aunque no específicas de la asbestosis. Las placas pleurales calcificadas representan enfermedad pleural relacionada con asbesto (*flechas blancas*) las cuales también son ostensibles.

ferenciación entre la extensión periférica de un adenocarcinoma pulmonar o un adenocarcinoma que envía metástasis a la pleura, siendo el tumor primario extratorácico. Si bien el examen citológico del líquido pleural sugiere el diagnóstico, por lo general se requiere biopsia de tejido pleural, habitualmente con cirugía torácica videoasistida y tinción inmunohistoquímica especial. No hay un tratamiento eficaz.

Ya que los estudios epidemiológicos han mostrado que más de 80% de los mesoteliomas se asocian a la exposición al amianto, la demostración de esta lesión en un trabajador con exposición laboral da derecho a compensación económica.

SILICOSIS

A pesar de la existencia de equipos protectores técnicamente adecuados, el *sílice libre* (SiO_2) o cuarzo cristalino, constituye todavía un importante riesgo laboral. Las ocupaciones con un riesgo de exposición más alto son la minería,

FIGURA 250-2. Silicosis aguda. La tomografía computadorizada de gran resolución muestra múltiples nódulos pequeños compatibles con silicosis pero también densidades difusas en vidrio esmerilado con engrosamiento de los tabiques intralobulillares e interlobulillares, lo que produce formas poligonales. A esto se le ha denominado "pavimento loco".

el corte de la piedra, las industrias abrasivas, como la fabricación de piedra, ladrillo, cristal y cemento, las fundiciones, el empaquetamiento de la harina de sílice y las canteras, especialmente las de granito. Lo más frecuente es que la fibrosis pulmonar progresiva (silicosis) esté en relación con la dosis y ocurra después de años de exposición.

Los trabajadores expuestos a los chorros de arena en espacios confinados, los que construyen túneles en rocas con gran contenido de cuarzo (15 a 25%) y los que trabajan en la fabricación de pastas abrasivas pueden presentar una silicosis aguda en menos de 10 meses de exposición. Las manifestaciones clínicas y patológicas de la silicosis aguda son similares a las de la proteinosis alveolar pulmonar (cap. 255). La radiografía torácica muestra infiltración miliar profusa o consolidación y hay una imagen característica en la tomografía computadorizada de gran resolución que se conoce como "pavimento loco" **(fig. 250-2)**. La enfermedad es muy grave y avanza, pese a que se interrumpa la exposición al contaminante. El lavado pulmonar completo brinda alivio sintomático y disminuye la rapidez de la evolución.

En el caso de exposición menos intensa, a largo plazo, aparecen pequeñas opacidades redondeadas en los lóbulos superiores en la radiografía torácica después de 15 a 20 años de exposición (*silicosis simple)*. La calcificación de los ganglios hiliares ocurre hasta en 20% de los casos y ocasiona una imagen de "cascarón" característica. Se identifican nódulos silicóticos más fácil por medio de la tomografía computadorizada de gran resolución **(fig. 250-3)**. La fibrosis nodular puede avanzar aun cuando no haya una exposición adicional, con coalescencia y formación de conglomerados no segmentarios de masas irregulares >1 cm de diámetro (*silicosis complicada*). Estas masas adquieren un gran tamaño y cuando ocurre esto se aplica el término *fibrosis masiva progresiva* (*progressive massive fibrosis*, PMF). La alteración funcional importante con componentes tanto restrictivos como obstructivos se relaciona con esta forma de silicosis.

Debido a que el sílice es tóxico para los macrófagos alveolares, los pacientes con silicosis corren un mayor riesgo de adquirir infecciones pulmonares que afectan estas células como una defensa primaria (tuberculosis por *Mycobacterium,* micobacterias y hongos atípicos). Dado el mayor riesgo de tuberculosis activa, en estos pacientes el tratamiento de tuberculosis latente es más prolongado. Otra posible complicación clínica de la silicosis son los trastornos autoinmunitarios del tejido conjuntivo, como artritis reumatoide o esclerodermia. Además, hay suficientes datos epidemiológicos para que la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer enumere el silicio como un probable carcinógeno pulmonar.

Otros silicatos menos riesgosos son la greda, el caolín, la mica, las tierras de diatomeas, el gel de sílice, la esteatita y los polvos de carbonatos y de cemento.

A

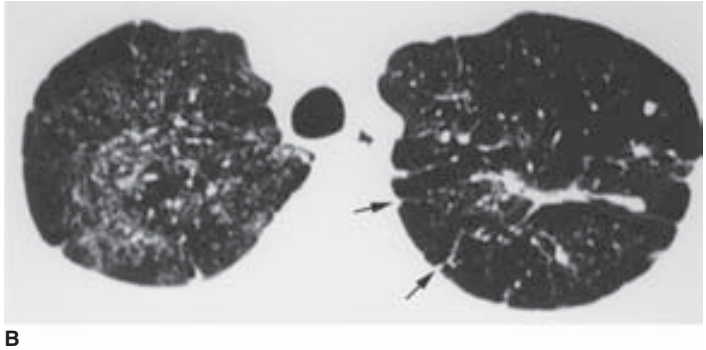

B

FIGURA 250-3. Silicosis crónica. *A.* Radiografía torácica frontal en un paciente con silicosis que muestra nódulos de tamaño variable y mal definidos (*flechas*) con predominio en los lóbulos superiores. ***B.*** Imagen de tomografía computadorizada axial del tórax a través de los vértices pulmonares, la cual muestra múltiples nódulos pequeños, más acentuados en el lóbulo superior derecho. Varios nódulos tienen una ubicación subpleural (*flechas*).

Se piensa que la fibrosis de los trabajadores expuestos a estas sustancias está en relación con el contenido de sílice libre de estos polvos o en el caso de las sustancias que no contienen sílice libre, con las grandes concentraciones de polvo a las que están sometidos dichos trabajadores.

Otros silicatos, como el *polvo de talco*, pueden estar contaminados con amianto, sílice libre o ambos. Se han relacionado con la exposición crónica al talco comercial, tanto la fibrosis del pulmón como el cáncer pleural y pulmonar.

ANTRACOSIS PULMONAR DE LOS MINEROS

La exposición al *polvo de carbón* en el trabajo puede ocasionar la antracosis pulmonar de los mineros (*coal worker's pneumoconiosis,* CWP), que tiene una enorme importancia social, económica y médica en todos los países en los cuales las minas de carbón representan una industria importante. La CWP simple se identifica radiográficamente en cerca de 10% de todos los mineros y hasta en 50% de los mineros de las minas de antracita expuestos durante más de 20 años al carbón. La prevalencia de esta enfermedad es más baja en los trabajadores de las minas de carbón bituminoso. Debido a que en el oeste de Estados Unidos una gran parte de las minas son de este tipo, la CWP es menos frecuente en estas zonas.

Con la exposición prolongada al polvo de carbón (es decir, durante 15 a 20 años) se forman pequeñas opacidades redondeadas que son similares a las observadas en la silicosis. Al igual que en esta última enfermedad, estos nódulos (*CWP simple*) no suelen acompañarse de alteraciones pulmonares. Gran parte de la sintomatología que produce la neumoconiosis de los mineros al parecer se debe a los efectos del polvo de carbón en el desarrollo de la bronquitis crónica y la neumonía obstructiva crónica (cap. 254). Los efectos del polvo de carbón se añaden a los del tabaquismo de cigarrillos.

La *antracosis pulmonar complicada* se manifiesta por la aparición de nódulos en las radiografías torácicas cuyo diámetro fluctúa desde 1 cm hasta el tamaño de todo un lóbulo, por lo general circunscrito a la mitad superior de los pulmones. Del mismo modo que en la silicosis, el trastorno avanza a fibrosis masiva progresiva que se acompaña de deficiencias graves en el funcionamiento pulmonar y se relaciona con mortalidad prematura.

El *síndrome de Caplan* (cap. 314), descrito al principio en los mineros del carbón pero que posteriormente se ha observado en pacientes con silicosis, incluye artritis reumatoide seropositiva con nódulos neumoconiósicos característicos. El silicio tiene propiedades inmunocomplementarias y a menudo se presenta en el polvo de carbón antracítico.

BERILIOSIS CRÓNICA

El *berilio* es un metal liviano con fuerza tensora, buena conductividad eléctrica y que es valioso para controlar las reacciones nucleares gracias a su capacidad para secuestrar neutrones. Si bien el berilio produce una neumonitis aguda, es mucho más frecuente que produzca una enfermedad inflamatoria y granulomatosa crónica que es similar a la sarcoidosis (cap. 322). A menos que se investigue específicamente la exposición a contaminantes en el trabajo, como el berilio en las fábricas de aleaciones, cerámica o electrónica de alta tecnología, en un paciente con sarcoidosis se pasará por alto la relación etiológica con la exposición al contaminante ambiental. Lo que distingue a la beriliosis crónica (*chronic beryllium disease*, CBD) de la sarcoidosis son los datos de respuesta inmunitaria mediada por células específicas (es decir, hipersensibilidad tardía) al berilio.

La prueba que suele brindar estos datos es la de proliferación de berilio en el linfocito (*beryllium lymphocyte proliferation test*, BeLPT). Esta última prueba utiliza la proliferación *in vitro* de los linfocitos de la sangre o del lavado broncoalveolar en presencia de sales de berilio en comparación con la de las células no estimuladas. La proliferación suele determinarse por medio de la captación de timidina radiomarcada por el linfocito.

Los datos en las imágenes torácicas son similares a los de la sarcoidosis (nódulos en las líneas septales), excepto que la adenopatía hiliar es un poco menos frecuente. Al igual que la sarcoidosis, los resultados en las pruebas de funcionamiento pulmonar muestran deficiencias ventilatorias restrictivas u obstructivas o de ambos tipos a la vez y una disminución en la capacidad de difusión. En las primeras etapas de la enfermedad, tanto los estudios de imágenes del tórax como las pruebas de funcionamiento pulmonar son normales. Por lo general se requiere examen broncoscópico con endoscopio de fibra óptica y biopsia pulmonar transbronquial para establecer el diagnóstico de beriliosis crónica. En un individuo sensibilizado al berilio, el observar granulomas no caseificantes o infiltración monocítica en el tejido pulmonar permite documentar el diagnóstico. La acumulación de linfocitos T CD4+ específicos para berilio se presenta en la inflamación granulomatosa que se observa en la biopsia pulmonar.

La beriliosis crónica es uno de los mejores ejemplos estudiados de la interacción genoambiental. La susceptibilidad a la beriliosis crónica tiene una relación importante con los alelos del antígeno leucocítico humano (*human leukocyte antigen*, HLA)-DP que poseen un ácido glutámico en la posición 69 de la cadena beta. Además, también hay datos indicativos de que un polimorfismo en la posición 308 de la región promotora del factor α de necrosis tumoral interviene mediando la gravedad de la respuesta inflamatoria en los pacientes con beriliosis crónica.

Algunos otros metales son el aluminio y el dióxido de titanio, raras veces relacionados con una reacción sarcoidea en el tejido pulmonar. La exposición al polvo que contiene carburo de tungsteno, también conocido como "metal duro", puede ocasionar una neumonitis intersticial de células gigantes. El cobalto es un componente del carburo de tungsteno y es la probable sustancia causal tanto de la neumonitis intersticial como del asma ocupacional que pueden presentarse. La exposición más frecuente al carburo de tungsteno se presenta en la manufactura de herramientas y colorantes, hojas de sierras y barrenas de fresa. El pulido con diamante también implica la exposición al polvo de cobalto. El mismo polimorfismo Glu69 de la cadena beta del haplotipo HLA-DP que confiere un mayor riesgo de beriliosis crónica también al parecer aumenta el riesgo de neumonitis intersticial de células gigantes provocada por el cobalto.

En los pacientes con neumopatía intersticial, siempre se investigará la exposición a emanaciones o polvos de metal. En especial cuando se tiene contemplado un diagnóstico de sarcoidosis, siempre se considerará una posible beriliosis crónica.

OTROS POLVOS INORGÁNICOS

La mayor parte de los polvos inorgánicos descritos hasta ahora tienen una relación con la producción de manchas de polvo o cambios fibróticos intersticiales en el pulmón. Otros polvos inorgánicos y orgánicos (véase categorías

en el cuadro 250-1), así como algunos de los polvos previamente descritos, guardan relación con la hipersecreción crónica de moco (bronquitis crónica), con o sin reducción de las tasas de flujo exhalatorio. El tabaquismo de cigarrillos es la principal causa de estos trastornos y todo esfuerzo por atribuir algún componente de la enfermedad a las exposiciones ocupacionales y ambientales debe tomar en cuenta el tabaquismo de cigarrillos. La mayoría de los estudios sugieren un efecto aditivo de la exposición al polvo y al tabaquismo. El tipo de efecto del polvo irritante es similar al del humo del cigarrillo, lo que sugiere que la inflamación de las vías respiratorias de pequeño calibre es el sitio inicial de la respuesta patológica en esos casos y la exposición persistente llevará a una bronquitis crónica y neumopatía obstructiva crónica.

POLVOS ORGÁNICOS

Algunas enfermedades específicas asociadas a polvos orgánicos se estudian con detalle en el capítulo del asma (cap. 248) y en el de la neumonitis por hipersensibilidad (cap. 249). Muchas de estas enfermedades tienen un nombre específico que depende de la circunstancia en que aparecen, por ejemplo, pulmón de granjero, enfermedad del trabajador de la malta o enfermedad del cultivador de hongos. Con frecuencia, la mejor demostración del diagnóstico es la relación temporal entre la aparición de los síntomas y la exposición. Se han separado tres grupos de enfermedades profesionales con el fin de comentarlos, porque representan a la mayor proporción de pacientes afectados por enfermedades producidas por los polvos orgánicos.

Polvo de algodón (bisinosis). Muchas personas están expuestas en su trabajo al algodón, fibra de lino o fibra de cáñamo en la producción de hilados para la fabricación de algodón, lino y cuerdas. Aunque esta exposición se centra en el algodón, la exposición al lino, al cáñamo y al yute produce el mismo síndrome aunque de menor grado.

La exposición tiene lugar durante todo el proceso de fabricación, pero es más marcada en los procedimientos de tratamiento del algodón antes de ser hilado, es decir, aireación, mezcla y cardado (estiramiento de las fibras). El riesgo de bisinosis está relacionado tanto con los niveles de polvo de algodón como de endotoxina en el medio de trabajo. Los intentos por controlar los niveles de polvo por medio el empleo de campanas de extracción, incrementos generales en la ventilación y procedimientos de humidificación en algunas circunstancias, han tenido mucho éxito. Sin embargo, al parecer es necesario utilizar equipo de protección respiratoria durante determinadas actividades para evitar que los obreros queden expuestos a niveles de polvo de algodón que sobrepasan el nivel de exposición permisible actualmente en Estados Unidos.

La bisinosis se caracteriza clínicamente por la aparición ocasional (estadio precoz) y luego regular (estadio avanzado) de opresión torácica hacia el final del primer día de la semana laboral (síndrome de "opresión torácica de los lunes"). En estudios epidemiológicos y dependiendo del grado de exposición a través del aire de la sala de cardado, hasta 80% de los empleados pueden mostrar una significativa reducción del FEV_1 durante la jornada del lunes.

Al principio, los síntomas no reaparecen en los días de la semana siguientes. Sin embargo, en el 10 a 25% de los trabajadores la enfermedad se hace progresiva, con aparición o persistencia de la opresión torácica durante toda la semana. Al cabo de más de 10 años de exposición, los trabajadores con síntomas recurrentes tienen con mayor frecuencia un patrón obstructivo en las pruebas de función pulmonar. Los mayores grados de afección se dan en los fumadores.

La reducción de la exposición al polvo reviste primordial importancia para el tratamiento de la bisinosis. A todos los obreros con síntomas persistentes o niveles de funcionamiento pulmonar reducidos en grado importante se les desplazará a zonas de menor riesgo de exposición. La *Occupational Safety and Health Administration* (OSHA) del gobierno de Estados Unidos obliga a la vigilancia constante de la función pulmonar en obreros expuestos a polvo de algodón, por medio del empleo de espirometría antes y después de los turnos de trabajo.

Polvo de cereales. Si bien en Estados Unidos no se conoce el número exacto de trabajadores en situación de riesgo, existen al menos 500 000 personas que trabajan en depósitos y más de dos millones de agricultores con riesgo potencial. La presentación de la enfermedad en los trabajadores de los silos con elevador o de los molinos de harina, es casi idéntica a la que acontece en los fumadores, es decir, tos persistente, hipersecreción mucosa, sibilancias y disnea de esfuerzo, así como disminución del FEV_1 y de la relación FEV_1/capacidad vital forzada (*forced vital capacity*, FVC) (cap. 246).

Las concentraciones de polvo en los silos con elevador varían considerablemente, pero parecen ser superiores a 10 000 $\mu g/m^3$; alrededor de la tercera parte de las partículas tienen un peso dentro de los límites respirables. El efecto de la exposición al polvo de cereales es aditivo al del tabaco y cerca de 50% de los trabajadores fumadores presentan síntomas. Los no fumadores, aproximadamente la cuarta parte de los operadores de los silos con elevador tienen hipersecreción mucosa, lo que supone unas cinco veces más de lo que cabría esperar en los no fumadores no expuestos. Los obreros expuestos al polvo de grano y que fuman tienen más posibilidades de presentar deficiencias obstructivas en la ventilación en las pruebas de funcionamiento pulmonar. Al igual que en la bisinosis, la endotoxina es importante en la bronquitis crónica provocada por el polvo de grano y la neumopatía obstructiva crónica.

Pulmón de granjero. Este proceso se debe a la exposición a heno mohoso que contiene esporas de actinomicetos termófilos que producen una neumonitis por hipersensibilidad (cap. 249). Existen pocos cálculos adecuados basados en los estudios de población sobre la frecuencia de este proceso en Estados Unidos. Sin embargo, en los granjeros de Gran Bretaña, la incidencia de la enfermedad oscila entre 10 y 50 por 1 000. La prevalencia varía dependiendo de las lluvias, que determinan la intensidad del crecimiento de los hongos y de las prácticas agrícolas en relación con el movimiento y apilamiento del heno.

El paciente con la forma aguda de la enfermedad presenta 4 a 8 h después de la exposición a fiebre, escalofríos, malestar general, tos y disnea sin sibilancias. Evidentemente, la historia de la exposición es esencial para distinguir la enfermedad de los síntomas similares que aparecen en la gripe o en la neumonía. En la forma crónica de la enfermedad, son importantes los antecedentes de crisis repetidas tras exposiciones similares, para distinguir este síndrome de otras causas de fibrosis local como, por ejemplo, sarcoidosis.

Una gran variedad de polvos orgánicos se asocian a neumonitis por hipersensibilidad (cap. 249). En los pacientes que presentan este trastorno hay que investigar específica y cuidadosamente su profesión, sus aficiones y sus exposiciones domésticas que, en gran parte de los casos, revelan el origen de la sustancia causal.

SUSTANCIAS QUÍMICAS TÓXICAS

La exposición a sustancias químicas tóxicas que afectan al pulmón suele producirse en forma de vapores y gases. Un accidente frecuente es aquel en el que la víctima es atrapada en un espacio cerrado en el que los gases se acumulan hasta niveles tóxicos. Además del efecto tóxico específico, la víctima suele sufrir el efecto de una anoxia importante y sostenida, que puede desempeñar un papel esencial en las posibilidades de recuperación.

El **cuadro 250-2** reseña diversos tóxicos químicos que pueden producir reacciones pulmonares agudas, a veces con riesgo vital. Todas estas sustancias en concentraciones suficientes han demostrado, al menos en estudios con animales, que afectan a las vías respiratorias bajas y alteran la estructura alveolar, tanto en la exposición aguda como en la crónica. Algunas de ellas se pueden generar forma aguda en el ambiente (véase más adelante en este capítulo).

Los bomberos y las víctimas del fuego están sometidos al riesgo de la *inhalación de humo*, una causa numéricamente importante de insuficiencia cardiorrespiratoria aguda. La inhalación del humo mata a más individuos que las lesiones térmicas. La intoxicación por monóxido de carbono, con la consiguiente e importante hipoxemia, puede poner en riesgo la vida **(cap. e35)**. Al valorar la inhalación de humo por las víctimas hay que considerar los materiales sintéticos (plásticos, poliuretanos) que liberan otras sustancias tóxicas al quemarse (como cianuro o ácido clorhídrico). Las víctimas pueden sufrir cierto grado de inflamación de las vías respiratorias inferiores, con o sin edema pulmonar.

La exposición a determinadas sustancias de bajo peso molecular y a reactivos que se utilizan en la fabricación de polímeros sintéticos, pinturas y recubrimientos (*disocianatos* en poliuretanos; *aminas aromáticas* y *anhídridos ácidos* en las resinas) conllevan un alto riesgo de asma laboral. Si bien el asma laboral se manifiesta clínicamente como si hubiese ocurrido una sensibilización, hay escasos datos indicativos de que intervenga un mecanismo regulado por anticuerpo IgE. También se han descrito reacciones semejantes a la neumonitis por hipersensibilidad en los trabajadores expuestos a disocianato y anhídrido de ácido.

Los fluoropolímeros, como el teflón, que a temperaturas normales no producen reacción, al calentarse se volatizan. Las sustancias inhaladas ocasionan un síndrome característico de fiebre, escalofríos, malestar o en ocasiones sibilancias leves que llevan al diagnóstico de *fiebre por emanaciones de polímero.* Un síndrome seudogripal similar que cede espontáneamente (*fiebre por emanaciones de metales*) se debe a la exposición aguda a emanaciones o humo que

CUADRO 250-2 ALGUNAS SUSTANCIAS QUÍMICAS TÓXICAS COMUNES QUE AFECTAN AL PULMÓN

Sustancia(s)	Algunas exposiciones a contaminantes	Efectos agudos por la exposición en alto grado o accidental	Efectos crónicos de la exposición relativamente baja
Ácido, emanaciones de: H_2SO_4, HNO_3	Manufactura de fertilizantes, compuestos orgánicos clorados, colorantes, explosivos, productos de hule, grabado de metal, plásticos	Irritación de mucosa, seguida de neumonitis química 2-3 días después	Indicios de reducción leve en la función pulmonar en niños con exposición residencial de por vida a altos niveles; se desconoce su importancia clínica
Acroleína y otros aldehídos	Productos secundarios de plásticos quemados, maderas, humo de tabaco	Irritante de mucosa, disminución en la punción pulmonar	Mutágeno en los animales, no se dispone de datos humanos
Aluros y sales de ácido (Cl, Br, F)	Blanqueamiento en la industria de pulpa, papel, textil; manufactura de compuestos químicos; caucho sintético, plásticos, desinfectante, combustible de cohetes, gasolina	Irritación de mucosas, edema pulmonar; reducción de la FVC 1-2 años después de la exposición	Sequedad de las mucosas, epistaxis, fluorosis dental, traqueobronquitis
Amoniaco	Refrigeración; refinería de petróleo; manufactura de fertilizantes, explosivos, plásticos y otras sustancias químicas	Igual que para los humos de ácido	Bronquitis crónica
Anhídridos	Manufactura de ésteres de resina, resinas de poliéster, adhesivos termoactivados	Irritación nasal, tos	Asma, bronquitis crónica, neumonitis por hipersensibilidad
Cadmio, humos de	Fundición, soldadura, producción de baterías	Irritante de mucosa, síndrome de dificultad respiratoria aguda	COPD
Formaldehído	Fabricación de resinas, cueros, caucho, metales y maderas; trabajadores de laboratorio, embalsamadores; emisión de aislamiento de espuma de uretano	Igual que para los humos de ácido	Neoplasias malignas en una especie; no se dispone de datos en seres humanos
Fosgeno	Compuestos orgánicos, metalurgia, volatización de compuestos que contienen cloro	Aparición tardía de bronquiolitis y edema pulmonar	Bronquitis crónica
Hidrógeno, sulfuro de	Productos secundarios de muchos procesos industriales, aceite, otros procesos y almacenamiento de petróleo	Aumento en la frecuencia respiratoria seguido de paro respiratorio, acidosis láctica, edema pulmonar y defunción	Irritación conjuntival, bronquitis crónica, neumonitis recidivante
Isocianatos (TDI, HDI, MDI)	Producción de espumas de poliuretano, plásticos, adhesivos, recubrimiento de superficies	Irritación de la mucosa, disnea, tos, sibilancias, edema pulmonar	Irritación respiratoria alta, tos, asma, alveolitis alérgica
Nitrógeno, dióxido de	Ensilaje, grabado de metal, explosivos, combustibles de cohetes, soldadura, producto secundario de combustibles fósiles quemados	Tos, disnea, edema pulmonar deben retardarse 4-12 h; posible resultado de exposición aguda; bronquiolitis obliterante en 2-6 semanas	Enfisema en animales, ¿bronquitis crónica relacionada con una merma en la función pulmonar en niños con exposición residencial constante?, se desconoce su importancia clínica
Ozono	Soldadura de arco, blanqueamiento con harinas, desodorización, emisiones de equipo de fotocopiado, contaminantes de aire fotoquímicos	Mucosa intacta, hemorragia y edema pulmonar, disminución transitoria de la función pulmonar en niños y adultos y mayor hospitalización con exposición a niebla de verano	Irritación ocular crónica y exceso leve en la mortalidad cardiopulmonar en individuos susceptibles
Sulfuro, dióxido de	Manufactura de ácido sulfúrico, blanqueadores, recubrimiento de metales no ferrosos, procesamiento de alimento, refrigerantes, quemadura de combustibles fósiles, industria de la pulpa de madera	Irritante de mucosas, epistaxis	¿Bronquitis crónica?

contiene óxido de cinc. El síndrome comienza varias horas después del trabajo y se resuelve en un lapso de 24 h, para reanudarse con la exposición repetida. La soldadura de acero galvanizado es la exposición a contaminante más frecuente que origina fiebre por emanaciones de metales.

Otras dos sustancias se han relacionado recientemente con neumopatía intersticial potencialmente grave. La exposición en el trabajo al mechón de nailon ha desencadenado una bronquiolitis linfocítica y los obreros expuestos al diacetilo que se utiliza para producir saborizante de "mantequilla" en la manufactura de palomitas de maíz para hornos de microondas han desarrollado bronquiolitis obliterativa (cap. 255).

Desastre del *World Trade Center*. Una consecuencia del ataque terrorista al *World Trade Center* (WTC) el 11 de septiembre de 2001 fue la exposición relativamente intensa de un gran número de bomberos y otros rescatadores al polvo que se generó por el colapso de los edificios. La vigilancia ambiental y la caracterización química del polvo del WTC revelaron una gran variedad de componentes potencialmente tóxicos, aunque la mayor parte del polvo era cemento pulverizado. Tal vez debido a la gran alcalinidad del polvo del WTC, se produjo un grado importante de accesos de tos, sibilancias y flemas en los bomberos y las cuadrillas de limpieza. También se presentaron nuevos síndromes de tos y sibilancias en residentes locales. El seguimiento longitudinal inicial de los bomberos de Nueva York sugiere que la exposición más intensa al polvo del WTC se acompañó de una declinación acelerada en el funcionamiento pulmonar.

CARCINÓGENOS RESPIRATORIOS AMBIENTALES

Además de las exposiciones al asbesto, la exposición a otros contaminantes ambientales en el trabajo relacionados con carcinógenos respiratorios demostrados o sospechados incluyen acrilonitrilo, compuestos de arsénico, berilio, bis(clorometilo)éter, cromo (hexavalente), formaldehído (nasal), aceite de isopropilo (senos paranasales), gas mostaza, los diversos minerales que se utilizan para producir níquel puro, hidrocarburos poliaromáticos (emisiones de hornos de cocaína y humos de diesel), tabaquismo secundario, sílice (tanto en las minas como en el procesamiento), talco (posible contaminación con asbesto en minas y molinos), vinilo cloruro (sarcoma), madera (solamente cáncer nasal) y uranio. La incidencia de un número excesivo de cánceres en los mineros del uranio hace pensar en la posibilidad de que exista un gran número de trabajadores en situación de riesgo, en virtud de una exposición a riesgos similares por la radiación. Esto comprende no sólo a los que trabajan en el procesamiento del uranio, sino también a los trabajadores de minas subterráneas donde puede haber emisión de radón en las formaciones rocosas.

VALORACIÓN DE LA INVALIDEZ

Los pacientes con neumopatía tienen dificultades para seguir trabajando en sus empleos actuales a causa de los síntomas respiratorios. Esos pacientes a menudo buscan asistencia de sus médicos para lograr la compensación por la pérdida de los ingresos. El término *invalidez* se utiliza para describir la disminución en la capacidad de trabajo a consecuencia de los efectos de un

trastorno médico. Los médicos por lo general deben valorar las disfunciones fisiológicas, o *alteraciones,* pero la calificación de la invalidez también implica factores no médicos como el grado de formación y la capacidad del individuo para obtener trabajo. El esquema de calificación de la invalidez difiere según el organismo que otorga la compensación. Por ejemplo, la Administración de la Seguridad Social de Estados Unidos exige que un individuo no pueda efectuar algún tipo de trabajo (es decir, invalidez *total*) para que pueda recibir pagos como restitución de ingreso. Muchos sistemas de compensación de los trabajadores en las entidades federativas permiten pagos por invalidez *parcial.* En el esquema de la Seguridad Social no se efectúa una determinación de la causa, en tanto que en los sistemas de compensación de los trabajadores debe establecerse la relación con el trabajo.

Con frecuencia la necesidad de valorar la invalidez surge debido a la manifestación de disnea por parte del paciente. Es importante recordar que la disnea puede deberse a enfermedades cardiacas, hematológicas o neuromusculares además de las respiratorias. Para la invalidez respiratoria se utilizan pruebas de funcionamiento pulmonar en reposo (espirometría y capacidad de difusión) como la herramienta de valoración inicial y se emplean las pruebas de ejercicio cardiopulmonar (para valorar el consumo máximo de oxígeno) cuando los resultados de las pruebas en reposo no se correlacionan con los síntomas del paciente. El desafío con metacolina (para valorar la reactividad de las vías respiratorias) también es útil en pacientes asmáticos que tienen una espirometría normal al evaluarse. Algunos organismos de compensación (p. ej., la Seguridad Social) han proscrito los esquemas de clasificación de la invalidez con base en los resultados de las pruebas de funcionamiento pulmonar. Cuando no se proscribe un esquema específico, se utilizarán los Lineamientos de la Asociación Médica Norteamericana.

Para valorar la relación con la exposición al trabajo es necesario investigar con detalle los antecedentes de trabajo, según se describió con anterioridad en este capítulo. En ocasiones, al igual que con algunos casos de sospecha de asma laboral, se requiere la prueba con la sustancia putativa en el entorno de trabajo y determinaciones repetidas del funcionamiento pulmonar.

EXPOSICIÓN A CONTAMINANTES AMBIENTALES GENERALES

CONTAMINACIÓN DEL AIRE EN EL EXTERIOR

En 1971, el gobierno de Estados Unidos estableció normas nacionales de calidad de aire para diversos contaminantes que se consideraba intervenían en un exceso de enfermedades cardiorrespiratorias. Se cuenta con normas primarias reguladas por la *Environmental Protection Agency* (EPA) designadas para proteger la salud pública con un margen adecuado de seguridad en lo referente a dióxido de sulfuro, partículas de materia, dióxido de nitrógeno, ozono, plomo y monóxido de carbono. Las normas para cada uno de estos contaminantes se actualizan con regularidad a través de un proceso de análisis extenso realizado por la EPA. (Véase detalles sobre las normas actuales en: *http://www.epa.gov/air/criteria.html.*)

Los contaminantes se generan por fuentes fijas (centrales eléctricas y complejos industriales) y móviles (automóviles) y ninguno de ellos aparece de forma aislada. Además, los contaminantes pueden cambiar por reacción química después de su emisión. Por ejemplo, las sustancias reductoras, como el dióxido de azufre y las partículas sólidas de las centrales térmicas, pueden reaccionar en el aire, formándose sulfatos ácidos y aerosoles, precursores de la lluvia ácida que puede transportarse a grandes distancias en la atmósfera. Las sustancias oxidantes, como el óxido de nitrógeno y los oxidantes del escape de los automóviles, pueden reaccionar con la luz solar y producir ozono. Aunque originalmente era un problema limitado al suroeste de Estados Unidos, en los últimos años, al menos durante el verano, pueden haber existido niveles elevados de ozono y aerosoles ácidos en todo el territorio de Estados Unidos. En extensos estudios de la población se han documentado los efectos agudos y crónicos de la exposición a estos contaminantes.

Los síntomas y las enfermedades relacionadas con la contaminación del aire son los mismos que los trastornos que suelen relacionarse con el tabaquismo de cigarrillos. Además, las enfermedades respiratorias en la infancia se han relacionado con la exposición crónica a niveles de gases y partículas respirables relacionadas con el tránsito sólo modestamente elevado. Múltiples estudios de series de tiempo con base en la población en las ciudades han demostrado un exceso de mortalidad y de hospitalizaciones por causas cardiopulmonares. Además, los estudios de cohorte en los que se han comparado ciudades que tienen concentraciones relativamente elevadas y de exposición a partículas contaminantes con comunidades menos contaminadas, sugieren un exceso de morbilidad y mortalidad por trastornos cardiorrespiratorios en residentes que radican por periodos prolongados en las primeras. Estas observaciones han dado lugar a que se emitan normas más estrictas para la calidad del aire ambiental en Estados Unidos respecto a las partículas sólidas y a que se dé más importancia a hacer públicas alertas de contaminación para fomentar que los individuos con alteraciones cardiopulmonares importantes permanezcan en interiores durante episodios de gran contaminación.

EXPOSICIÓN EN INTERIORES

Es necesario considerar el humo del tabaco ambiental (cap. 390), el gas radón, al humo de madera y otras sustancias biológicas generadas en interiores. Diversos estudios han demostrado que la cantidad de partículas respirables en una casa es directamente proporcional al número de fumadores de cigarrillos que viven en la misma. Se han observado más casos de prevalencia de enfermedades respiratorias y niveles reducidos de funcionamiento pulmonar determinados con espirometría simple en niños de padres que fuman. Algunos metaanálisis recientes del cáncer pulmonar y de enfermedades cardiopulmonares, en los que se combinan datos de los mejores estudios sobre exposición ambiental al humo del tabaco, sugieren un incremento de aproximadamente 25% en el riesgo relativo de cada trastorno, aun después del ajuste para los factores potenciales importantes que confunden.

Se piensa que el *gas radón* es un factor de riesgo de cáncer de pulmón. El producto principal del radón (radón-222) es un gas que procede de la serie de desintegración del uranio-238, siendo el precursor inmediato el radio-226. La cantidad de radio en los materiales de la tierra determina la cantidad de gas radón que será emitido. Las concentraciones en el exterior son triviales. Los niveles en interiores dependen de la ventilación y del tamaño del espacio en el que se emite el gas. Puede haber niveles asociados a un exceso de cáncer de pulmón hasta en 10% de los hogares en Estados Unidos. Cuando residen fumadores en el domicilio, el problema potencial es aún mayor, ya que el tamaño de las moléculas de radón les permite unirse con facilidad a las partículas de humo inhaladas. Por fortuna, existen medios técnicos para determinar y reducir los niveles de la exposición al radón.

Otras exposiciones en interiores que se vinculan con un mayor riesgo de atopia y asma, son las inducidas por el antígeno de las cucarachas, los ácaros del polvo y la caspa de los animales. El formaldehído, los perfumes y las partículas de látex constituyen otros productos químicos domésticos. Las reacciones inespecíficas relacionadas con el "síndrome de edificación sellada", en el que no se ha implicado a una sustancia específica, han consistido en gran diversidad de quejas, entre ellas síntomas respiratorios, que se alivian solamente al evitar quedar expuesto a la instalación implicada. La importancia del "olfato" o de otros estímulos sensitivos en la inducción de estas respuestas psicológicas o físicas potencialmente incapacitante no se conoce, ni tampoco las consecuencias a largo plazo de estas exposiciones ambientales.

PUERTA DE ENTRADA

El pulmón es una puerta de entrada primaria al organismo para diversas sustancias tóxicas que afectan a otros sistemas orgánicos. Por ejemplo, es la ruta de entrada del benceno (médula ósea), disulfuro de carbono (aparato cardiovascular y sistema nervioso), cadmio (riñón) y mercurio (riñón, sistema nervioso central). Por tanto, es importante considerarlos como posibles sustancias ambientales inhaladas en cualquier enfermedad de origen incierto. Dicha consideración a veces puede proporcionar la clave de una causa externa específica, responsable de un proceso que de otra forma se hubiese considerado "idiopático".

Consideraciones generales. La exposición en interiores al *humo de biomasa* (madera, estiércol, residuos de cosecha, carbón) se estima que produce 2.7% de la pérdida de años-vida ajustados para la invalidez (*disability adjusted life-years,* DALY) en todo el mundo, debido a infecciones agudas de la porción inferior de las vías respiratorias en niños y neumopatía obstructiva crónica y cáncer pulmonar en las mujeres. Esta prevalencia de la enfermedad ubica a la exposición al humo de biomasa en interiores como el segundo riesgo ambiental principal para las alteraciones en la salud, justo después de las deficiencias de agua, sanidad e higiene y es 3.5 tantos más alta que la carga atribuida a la contaminación del aire en exteriores.

Más de la mitad de la población del mundo utiliza combustible de biomasa para cocinar, calentar u hornear. Esto ocurre de manera predominante en áreas rurales de los países en vías de desarrollo. Dado que muchas familias queman combustible de biomasa en hornos abiertos, que son muy ineficientes y dentro de hogares con ventilación deficiente, las mujeres y los niños pequeños están expuestos diariamente a altos niveles de humo. En estos hogares se

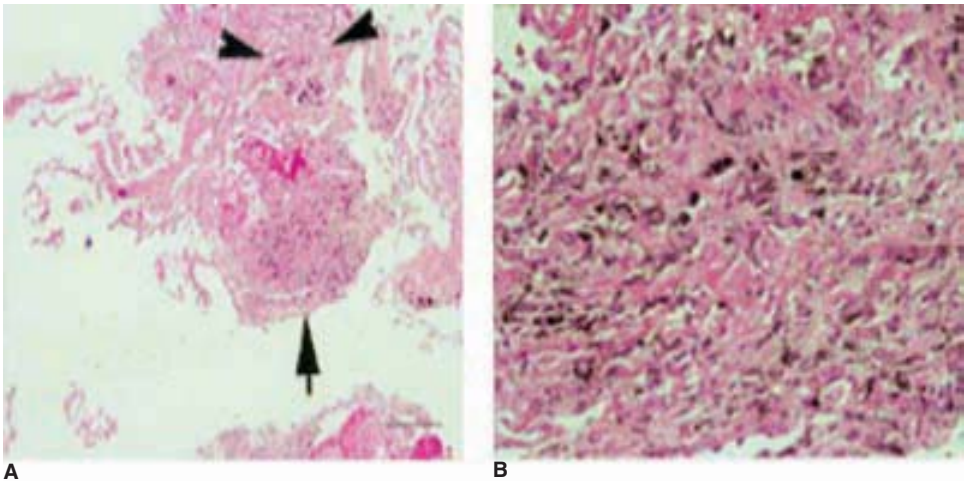

A B

FIGURA 250-4. Características histopatológicas de la neumopatía intersticial provocada por humo de biomasa. *A.* Se observa la acumulación de pigmento antracítico en los tabiques alveolares (*puntas de flecha*) y en una mancha de polvo pigmentado (*flecha única*). ***B.*** Una microfotografía de gran resolución contiene una mezcla de fibroblastos y macrófagos impregnados de carbón.

ha comunicado que los niveles medios en 24 h de partículas de materia fina, un componente del humo de biomasa, son de dos a 30 veces más elevados que las Normas Nacionales de Calidad del Aire Ambiental establecidas por la EPA de Estados Unidos.

Los estudios epidemiológicos han demostrado una y otra vez relaciones entre la exposición al humo de biomasa y la bronquitis crónica y la neumopatía obstructiva crónica, con cocientes de probabilidades que fluctúan entre 3 y 10 y que aumentan conforme se prolongan las exposiciones. Además de la exposición ocupacional común al humo de biomasa de las mujeres de los países en vías de desarrollo, los varones de tales países también pueden tener exposición laboral. Debido al aumento de la migración desde los países en vías de desarrollo hacia Estados Unidos, deben tenerse en cuenta los efectos respiratorios crónicos de la exposición al humo de biomasa, que también incluyen neumopatía intersticial (fig. 250-4).

LECTURAS ADICIONALES

Balmes JR et al: ATS Statement: Occupational contribution to the burden of airway disease. Am J Respir Crit Care Med 167:787, 2003

Castranova V, Vallyathan V: Silicosis and coal workers' pneumoconiosis. Environ Health Perspect 108 (Suppl 4):675, 2000

Chen TM et al: Outdoor air pollution: Overview and historical perspective. Am J Med Sci 333:230, 2007

Diaz JV et al: A case of wood smoke–related pulmonary disease. Environ Health Perspect 114:759, 2006

d'Mannetje A et al: Exposure-response analysis and risk assessment for silica and silicosis mortality in a pooled analysis of six cohorts. Occup Environ Med 59:723, 2002

Ekici A et al: Obstructive airway diseases in women exposed to biomass smoke. Environ Res 99: 93, 2005

Fontenot AP, Maier LA: Genetic susceptibility and immune-mediated destruction in beryllium-induced disease. Trends Immunol 26:543, 2005

Kusaka Y et al (eds): *International Classification of HRCT for Occupational and Environmental Respiratory Diseases*. Tokyo, New York, Springer, 2005, 145

Landrigan PJ et al. Health and environmental consequences of the World Trade Center disaster. Environ Health Perspect 112:731, 2004

Newman LS et al: Beryllium sensitization progresses to chronic beryllium disease: A longitudinal study of disease risk. Am J Respir Crit Care Med 171:54, 2005

O'Reilly KM et al: Asbestos-related lung disease. Am Fam Physician 75:683, 2007

Pope CA III et al: Cardiovascular mortality and long-term exposure to particulate air pollution: Epidemiological evidence of general patho-physiological pathways of disease. Circulation 109:71, 2004

251 Neumonía

Lionel A. Mandell, Richard Wunderink

DEFINICIÓN

La neumonía es una infección del parénquima pulmonar. Esta enfermedad, a pesar de ser una causa de morbilidad y mortalidad importante, a menudo se le diagnostica y trata de modo equivocado y no se le valora en su verdadera frecuencia. Anteriormente se clasificaba en forma típica, dentro de tres variantes: como una infección adquirida en la comunidad, en un hospital o vinculada con el uso de un respirador. En los últimos 10 a 20 años, no obstante, se observado que las personas que acuden por primera vez a un hospital están infectadas por patógenos resistentes a múltiples fármacos (*multidrug-resistant*, MDR), que en épocas pasadas causaban la neumonía de origen nosocomial. Entre los factores que explican este fenómeno están la obtención y el empleo indiscriminado de antibióticos orales potentes; la transferencia más temprana de individuos desde hospitales de cuidados intensivos a su hogar o diversas instalaciones con atención menos intensiva; empleo cada vez más amplio de antibioticoterapia IV extrahospitalaria; el envejecimiento general de la población y terapias inmunomoduladoras más extensas. La participación de estos patógenos resistentes a múltiples fármacos (MDR) ha obligado a revisar el sistema de clasificación que se asignaba a la neumonía, de esta manera: la de origen extrahospitalario (*community-acquired pneumonia*, CAP) y la vinculada con técnicas asistenciales (*health care-associated pneumonia*, HCAP) y entre las subcategorías de esta última están las de tipo nosocomial (*hospital-acquired pneumonia*, HAP) y la vinculada con el uso de respiradores (*ventilator-acquired pneumonia*, VAP). Los trastornos relacionados con HCAP y los posibles patógenos se incluyen en el cuadro 251-1.

El nuevo sistema de clasificación ha sido útil para diseñar estrategias con el uso empírico de antibióticos, pero tiene algunas desventajas. Por ejemplo, no todos los patógenos MDR están vinculados a todos los factores de riesgo (cuadro 251-1). Por esto, el sistema constituye una selección de múltiples factores

CUADRO 251-1 SITUACIONES CLÍNICAS QUE SUELEN OCASIONAR NEUMONÍA DE ORIGEN ASISTENCIAL Y PATÓGENOS POSIBLES

	Patógeno			
Situación anormal	**MRSA**	***Pseudomonas aeruginosa***	**Especies de *Acinetobacter***	**Enterobacteriaceae MDR**
Hospitalización por 48 h o más	X	X	X	X
Hospitalización durante 2 días o más en los 3 meses anteriores	X	X	X	X
Vivir en un asilo de ancianos o en una instalación de extensión hospitalaria	X	X	X	X
Antibioticoterapia en los 90 días anteriores		X		X
Diálisis por largo tiempo	X			
Venoclisis en el hogar (terapia de infusión)	X			
Cuidado de heridas en el hogar	X			
Miembro de la familia con infección por gérmenes MDR	X			X

Nota: MDR, cepa resistente a múltiples fármacos; MRSA, *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina.

de riesgo y hay que considerar individualmente a cada paciente. Por ejemplo, el peligro de infección por patógenos MDR en una persona con demencia senil internada en un asilo y que puede vestirse de manera independiente, caminar y comer, es totalmente distinto del peligro al que se expone otra persona que está en estado vegetativo crónico con una traqueostomía y que tiene una sonda percutánea para su alimentación. Además, los factores de riesgo de infección por gérmenes MDR no eliminan la posibilidad de neumonía por los patógenos CAP usuales.

Este capítulo trata sobre la neumonía en pacientes que no están considerados como inmunodeficientes. **La neumonía en pacientes inmunodeficientes se expone en otros capítulos, entre ellos 82, 126 y 182.**

FISIOPATOLOGÍA

La neumonía es consecuencia de la proliferación de microorganismos a nivel alveolar y la respuesta contra ellos desencadenada por el hospedador. Los microorganismos llegan a las vías respiratorias bajas, en varias formas. La más frecuente es la aspiración desde la orofaringe. Durante el sueño a menudo la persona aspira volúmenes pequeños de material faríngeo (especialmente en el anciano) y en quienes tienen disminución de la conciencia. Muchos patógenos son inhalados en la forma de gotitas contaminadas. En algunas ocasiones la neumonía surge por propagación hematógena (p. ej., de endocarditis tricuspidea) o por extensión contigua desde los espacios pleural o mediastínico infectados.

Los factores mecánicos son de importancia decisiva en las defensas del hospedador. Las vibrisas y los cornetes de las vías nasales capturan las grandes partículas inhaladas antes de que alcancen la porción baja de las vías respiratorias y las ramificaciones del árbol traqueobronquial atrapan las partículas en el epitelio de revestimiento, en donde, por mecanismos de eliminación o limpieza mucociliar y por factores antibacterianos locales, el patógeno es eliminado o destruido. El reflejo nauseoso y el mecanismo de la tos brindan protección decisiva contra la broncoaspiración. Además, la flora normal que se adhiere a las células mucosas de la orofaringe, cuyos componentes son muy constantes, impide que las bacterias patógenas se adhieran a la superficie y así se reduzca el peligro de neumonía causada por los demás microorganismos.

Cuando estas barreras son sobrecargadas o si los microorganismos tienen la pequeñez suficiente para llegar a los alvéolos por inhalación, los macrófagos alveolares tienen extraordinaria eficiencia para eliminarlos y destruirlos. Los macrófagos son auxiliados por las proteínas locales (proteínas A y D de la sustancia tensioactiva) que poseen propiedades opsonizantes propias y actividad antibacteriana o antivírica. Los patógenos, después de engullidos (incluso si no son destruidos por los macrófagos), son eliminados por la capa mucociliar en dirección ascendente o por los linfáticos y dejan de constituir un problema infectante. Sólo cuando es rebasada la capacidad de los macrófagos alveolares para fagocitar o destruir los microorganismos, se manifiesta la neumonía clínica. En este caso, los macrófagos desencadenan una respuesta inflamatoria para reforzar las defensas de la zona baja de las vías respiratorias. Esta respuesta inflamatoria del hospedador y no la proliferación de los microorganismos, es el factor que desencadena el síndrome clínico de neumonía. La liberación de mediadores de inflamación como interleucina (IL) 1 y el factor de necrosis tumoral (*tumor necrosis factor*, TNF) ocasionan fiebre. Las quimiocinas, como IL-8 y el factor estimulante de colonias de granulocitos, estimulan la liberación de neutrófilos, que son atraídos al pulmón y así surge la leucocitosis periférica y aumentan las secreciones purulentas. Los mediadores de inflamación liberados por macrófagos y los neutrófilos recién reclutados, crean una fuga alveolocapilar equivalente a la que aparece en el síndrome de disnea aguda (*acute respiratory distress syndrome*, ARDS), aunque en la neumonía esta fuga está localizada (cuando menos al inicio). Incluso los eritrocitos cruzan la membrana alveolocapilar y, como consecuencia, hay hemoptisis. La fuga capilar se manifiesta en las radiografías por la imagen de un infiltrado y en la exploración, por estertores que se perciben en la auscultación y la sobrecarga capilar ocasiona hipoxemia. Aún más, algunas bacterias patógenas al parecer interfieren en la vasoconstricción de origen hipóxico que normalmente surgiría cuando los alvéolos están llenos de líquido, interferencia que puede ocasionar hipoxemia profunda. El mayor impulso respiratorio en el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (*systemic inflammatory response syndrome*, SIRS) causa alcalosis respiratoria. La disminución del volumen y la distensibilidad pulmonares por la fuga capilar, la hipoxemia, la intensificación del impulso respiratorio, el mayor volumen de secreciones y a veces el broncoespasmo por la propia infección, culminan en disnea y si es grave, los cambios en la mecánica pulmonar que son consecuencia de disminuciones en uno y otro parámetros (volumen y distensibilidad) y la desviación intrapulmonar de sangre podrán ocasionar la muerte del enfermo.

PATOLOGÍA

La neumonía clásica pasa por una serie de cambios histopatológicos. La fase inicial es de *edema* por la presencia de exudado proteináceo y a menudo bacterias en los alvéolos. Esta fase rara vez se identifica en autopsias o por medios clínicos, porque inmediatamente es seguida de la llamada fase de *hepatización roja*. La presencia de eritrocitos en el exudado intraalveolar celular es la que da a esta fase su nombre, pero también existen neutrófilos, que son importantes en las defensas del hospedador. A veces se identifican bacterias en cultivos de muestras alveolares reunidas durante esta fase. En la tercera fase, de *hepatización gris*, no se advierte extravasación de nuevos eritrocitos y los que estaban presentes sufren lisis y degradación. La célula predominante es el neutrófilo, abundan depósitos de fibrina y han desaparecido las bacterias. La fase anterior corresponde a la contención satisfactoria de la infección, es decir, el organismo la circunscribe y así mejora el intercambio de gases. En la fase final, la *resolución*, el macrófago es la célula dominante en el espacio alveolar y han sido eliminados los restos de neutrófilos, bacterias y fibrina y también ha cedido la respuesta inflamatoria.

Estas fases son válidas particularmente en la neumonía neumocócica y quizá no se observen en los cuadros inflamatorios de cualquier origen, en particular las neumonías por virus o *Pneumocystis*. En VAP, antes de que en las radiografías se identifique un infiltrado, puede surgir bronquiolitis respiratoria. Debido al mecanismo de microaspiración se advierte una enfermedad bronconeumónica con mayor frecuencia en las neumonías de origen nosocomial, en tanto que en la CAP bacteriana es más común una distribución lobular. A pesar de la imagen radiográfica, las neumonías vírica y por *Pneumocystis* representan más bien un ataque alveolar y no intersticial.

NEUMONÍA DE ORIGEN COMUNITARIO

CAUSAS

La lista extensa de posibles microorganismos causales en CAP incluyen bacterias, hongos, virus y protozoos. Entre los patógenos de identificación reciente están los virus hanta, los metaneumovirus, los coronavirus que ocasionan el síndrome respiratorio agudo y grave (*severe acute respiratory syndrome*, SARS) y cepas de origen comunitario de *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina (*methicillin-resistant* S. aureus, MRSA). Sin embargo, muchos de los casos de CAP son causados por unos cuantos patógenos **(cuadro 251-2)**. El germen más común es *Streptococcus pneumoniae,* pero también hay que pensar en otros microorganismos dentro de los factores de riesgo y la gravedad del trastorno en el paciente. En muchos casos es más útil orientarse hacia las posibles causas y pensar en patógenos bacterianos "típicos" o gérmenes "atípicos". En la primera categoría están incluidos *S. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y en algunos cuantos pacientes *S. aureus* y bacilos gramnegativos como *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa*. Entre los microorganismos "atípicos" están *Mycoplasma pneumoniae, Chlamydophila pneumoniae* y especies de *Legionella* así como virus neumotrópicos como los de influenza, adenovirus y virus sincitiales respiratorios (*respiratory syncytial viruses*, RSV). Algunos datos sugieren que los virus pueden ocasionar incluso 18% de los casos de CAP que obligan a la hospitalización del paciente. Es imposible cultivar con los medios habituales los microorganismos atípicos y tampoco se les identifica con la tinción de Gram. La frecuencia e importancia del ataque de patógenos atípicos como *M. pneumoniae* y *C. pneumoniae* en sujetos ambulatorios y de *Legionella* en pacientes hospitalizados, tiene enorme trascendencia en el tratamiento. Estos microorganismos son resistentes intrínsecamente a todos los lactámicos beta y es importante en estos casos utilizar un macrólido, una fluoroquinolona o una tetraciclina. En cerca de 10 a 15% de los casos de CAP de tipo polimi-

CUADRO 251-2 CAUSAS MICROBIANAS DE NEUMONÍA DE ORIGEN COMUNITARIO, SEGÚN EL SITIO DE ATENCIÓN CLÍNICA

	Pacientes hospitalizados	
Pacientes ambulatorios	**Fuera de ICU**	**ICU**
Streptococcus pneumoniae	*S. pneumoniae*	*S. pneumoniae*
Mycoplasma pneumoniae	*M. pneumoniae*	*Staphylococcus aureus*
Haemophilus influenzae	*Chlamydia pneumoniae*	Especies de *Legionella*
C. pneumoniae	*H. influenzae*	Bacilos gramnegativos
Virus respiratorios[a]	Especies de *Legionella*	*H. influenzae*
	Virus respiratorios[a]	

Nota: los microorganismos se señalan en orden descendente de frecuencia. ICU, unidad de cuidados intensivos.
[a] Virus de influenza A y B, adenovirus, virus sincitial respiratorio y virus de parainfluenza.

CUADRO 251-3 FACTORES EPIDEMIOLÓGICOS QUE SUGIEREN CAUSAS POSIBLES DE LA NEUMONÍA DE ORIGEN COMUNITARIO

Factor	Patógenos posibles
Alcoholismo	*Staphylococcus pneumoniae,* anaerobios de la boca, *Klebsiella pneumoniae,* especies de *Acinetobacter, Mycobacterium tuberculosis*
COPD, tabaquismo o ambos	*Haemophilus influenzae, Pseudomonas aeruginosa,* especies de *Legionella, S. pneumoniae, Moraxella catarrhalis, Chlamydophila pneumoniae*
Neumopatía estructural (p. ej., bronquiectasia)	*P. aeruginosa, Burkholderia cepacia, Staphylococcus aureus*
Demencia senil, accidente vascular cerebral y disminución del nivel de conciencia	Anaerobios de la boca, bacterias entéricas gramnegativas
Absceso pulmonar	CA-MRSA, aerobios de la boca, hongos endémicos, *M. tuberculosis*, bacterias atípicas
Viajes a los valles fluviales de Ohio o San Lorenzo	*Histoplasmosis capsulatum*
Viajes a los estados de la zona suroccidental de Estados Unidos	Hantavirus, especies de *Coccidioides*
Viaje al sudeste asiático	*Burkholderia pseudomallei*, virus de influenza aviar
Ocupación de un hotel o viaje en un crucero en las 2 semanas anteriores	Especies de *Legionella*
Presencia de influenza local	Virus de influenza, *S. pneumoniae, S. aureus*
Exposición a murciélagos o pájaros	*H. capsulatum*
Exposición a pájaros	*Chlamydophila psittaci*
Exposición a conejos	*Francisella tularensis*
Exposición a ovejas, cabras y gatas parturientas	*Coxiella burnetii*

Nota: CA-MRSA, *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, de origen comunitario; COPD, neumopatía obstructiva crónica (*chronic obstructive pulmonary disease*).

crobiano, dentro de los mecanismos etiológicos se observa una combinación de patógenos típicos y atípicos.

Los anaerobios intervienen de forma importante sólo cuando se produjo un episodio de broncoaspiración días o semanas antes del episodio inicial de neumonía. El principal factor de riesgo es la combinación de las vías respiratorias indefensas (individuos que han ingerido excesivamente alcohol o drogas o han tenido convulsiones) o también gingivitis significativa. Las neumonías por anaerobios suelen ser complicadas por la formación de abscesos y empiemas o derrames paraneumónicos significativos.

La neumonía por *S. aureus* es un trastorno que, tal como se sabe en detalle, complica la infección por influenza. Sin embargo, en fecha reciente se ha señalado que cepas de MRSA son las causas de CAP. Esta entidad aún no es muy frecuente, pero los clínicos deben estar conscientes de sus consecuencias que a veces son graves, como la neumonía necrosante. Dos factores importantes han ocasionado el problema: la propagación de MRSA desde el interior de los hospitales a un medio comunitario y la aparición de cepas genéticamente diferentes de MRSA, en la comunidad. Las cepas nuevas de MRSA de origen comunitario (*community-acquired MRSA*, CA-MRSA) han infectado a personas sanas sin relación con servicios asistenciales.

Por desgracia, a pesar de la obtención cuidadosa de datos por interrogatorio y exploración física, así como la práctica de estudios radiográficos sistemáticos, suele ser imposible prever cual patógeno intervendrá, con certeza, en algún caso de CAP; en más de la mitad de los casos nunca se identifica la causa específica. A pesar de ello es importante pensar en factores epidemiológicos y de riesgo, que podrían orientar hacia la identidad de algunos patógenos **(cuadro 251-3)**.

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

En Estados Unidos, aproximadamente 80% de los cuatro millones de casos de CAP que ocurren cada año, son tratados fuera de hospitales y 20%, en promedio, dentro de nosocomios. La CAP ocasiona más de 600 000 hospitalizaciones, 64 millones de días de restricción laboral y 45 000 fallecimientos cada año. El costo global anual que genera CAP, según estimaciones es de 9 000 a 10 000 millones de dólares (estadounidenses). Las cifras de incidencia alcanzan su máximo en personas de muy corta edad o en las muy ancianas. La cifra anual global en Estados Unidos es de 12 casos por 1 000 personas, pero llega hasta 12 a 18 casos por 1 000, en niños menores de cuatro años y a 20 por 1 000 en personas mayores de 60 años.

Los factores de riesgo de que surja CAP, en términos generales y los correspondientes a la neumonía neumocócica en particular, tienen trascendencia en los regímenes terapéuticos. Los factores de riesgo de CAP comprenden alcoholismo, asma, inmunosupresión, hospitalización y tener 70 años o más, en comparación contra 60 a 69 años. Los factores de riesgo de que surja neumonía neumocócica comprenden demencia senil, cuadros convulsivos, insuficiencia cardiaca, enfermedad vascular cerebral, alcoholismo, tabaquismo, neumopatía obstructiva crónica e infección por VIH. Existe mayor posibilidad de que surja infección por CA-MRSA en estadounidenses nativos, jóvenes sin hogar, varones homosexuales, residentes de prisiones, reclutas militares, niños en guarderías y deportistas como los dedicados a la lucha grecorromana. Las enterobacteriaceas tienden a afectar a individuos que en fecha reciente fueron hospitalizados, sometidos a antibioticoterapia (que tuvieron ambos factores) o que muestran otras patologías, alcoholismo e insuficiencia cardiaca o renal. *P. aeruginosa* también infecta a estos pacientes y a los que tienen alguna neumopatía estructural grave. Algunos factores de riesgo para infección por *Legionella* son diabetes, cánceres hematológicos, neoplasias, nefropatía grave, infección por VIH, tabaquismo, sexo masculino y permanencia reciente en un hotel o en un crucero. (Habría que reclasificar como HCAP a muchos de los factores de riesgo en algunos casos que habían sido clasificados como CAP.)

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La sintomatología inicial de CAP puede variar de indolente a fulminante y de leve a fatal. Los signos y síntomas que dependen de la evolución y gravedad de la infección, comprenden manifestaciones de índole general y otras circunscritas al pulmón y a estructuras vecinas. A la luz de los aspectos biopatológicos de la enfermedad se espera la aparición de muchos de los signos enunciados.

El individuo a menudo tiene fiebre como una respuesta taquicárdica, escalofríos, hiperhidrosis (o ambas manifestaciones) y tos que a veces es productiva o no y que expulsa esputo mucoso, purulento o hemoptoico. Según la gravedad de la infección, el individuo a veces puede emitir frases completas o le falta muy a menudo el aliento. Si hay afección de la pleura puede surgir dolor pleurítico. Incluso 20% de los pacientes pueden mostrar síntomas del aparato gastrointestinal como náusea, vómito, diarrea o ambos problemas. Otros síntomas son fatiga, cefalea, mialgias y artralgias.

Los signos detectados en la exploración física varían con el grado de consolidación pulmonar y la presencia o ausencia de derrame pleural. Es frecuente observar taquipnea y el empleo de músculos accesorios de la respiración. En la palpación se pueden detectar un frémito táctil más intenso o disminuido y en la percusión pueden variar de mates a destacables y traducen la consolidación subyacente y la presencia de líquido pleural, respectivamente. En la auscultación se perciben a veces estertores crepitantes, ruidos bronquiales y quizá un frote pleural. La sintomatología inicial quizá no se manifieste de manera evidente en el anciano y puede mostrar al inicio confusión psíquica reciente o empeoramiento de la misma y otras manifestaciones escasas. Los individuos graves que tienen choque séptico a consecuencia de CAP muestran hipotensión y a veces signos de insuficiencia de diversos órganos.

DIAGNÓSTICO

El médico, ante un caso de posible CAP debe plantearse dos preguntas: ¿el caso presente es de neumonía?, y en caso de serlo, ¿cuál es su origen? La primera duda es esclarecida por métodos clínicos y radiográficos en tanto que, para solucionar la segunda, se necesitan técnicas de laboratorio.

Diagnóstico clínico. En el diagnóstico diferencial hay que incluir enfermedades infecciosas y no infecciosas como bronquitis aguda, exacerbación aguda de bronquitis crónica, insuficiencia cardiaca, embolia pulmonar y neumonitis por radiación. Nunca se insistirá demasiado en la importancia de un interrogatorio completo. Por ejemplo, alguna cardiopatía diagnosticada puede sugerir agravamiento del edema pulmonar, en tanto que un carcinoma primario puede sugerir lesión pulmonar que es consecuencia de radiación. Los datos epidemiológicos como viajes recientes a zonas en que privan patógenos endémicos conocidos, puede alertar al médico hacia algunas posibilidades específicas (cuadro 251-3).

Por desgracia, no son óptimas la sensibilidad y la especificidad de los signos obtenidos en la exploración física y son de 58 y 67%, en promedio, respectivamente. Por esa razón, suele ser necesaria la radiografía de tórax para diferenciar CAP de otras patologías. Los signos radiográficos sirven de información primaria y pueden incluir factores de riesgo de una mayor gravedad (p. ej.,

cavitación y ataque multilobular). En ocasiones, los resultados del examen radiográfico sugieren un posible microorganismo causal. Por ejemplo, los neumatoceles sugieren infección por *S. aureus* y una cavidad en el lóbulo superior sugiere tuberculosis. La tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) rara vez es necesaria, pero a veces es útil en el individuo en quien se sospecha neumonía posobstructiva causada por un tumor o un cuerpo extraño. En pacientes extrahospitalarios la evaluación clínica y radiográfica suele ser todo lo que se realiza antes de iniciar el tratamiento, porque el médico no obtiene con la prontitud suficiente los resultados de pruebas de laboratorio como para influir en el tratamiento inicial. A pesar de ello, en algunos casos (infección por virus de influenza) adquiere gran importancia el hecho de disponer rápidamente resultados de estudios diagnósticos a la cabecera del paciente y el acceso a fármacos específicos para tratamiento y prevención.

Diagnóstico etiológico. Si el médico se atiene sólo a la sintomatología inicial, no podrá identificar la causa de la neumonía; por esto, se depende de los datos de laboratorio. Excepto el 2% de pacientes con CAP internados en la unidad de cuidados intensivos (*intensive care unit*, ICU), no se han publicado datos que indiquen que el tratamiento orientado contra un patógeno específico sea estadísticamente mejor que la terapia empírica. Por ello, habría que cuestionar los beneficios de definir un origen microbiano, particularmente en el marco de los costos de los métodos diagnósticos. Sin embargo, es posible plantear razones para intentar el diagnóstico etiológico. La identificación de un patógeno inesperado disminuye las posibilidades del régimen empírico inicial y así reduce la elección de antibióticos y con ello disminuye el peligro de que surja resistencia a ellos. Los patógenos con trascendencia importante en la seguridad pública como *Mycobacterium tuberculosis* y virus de influenza, causan algunos casos. Por último, sin los datos de cultivo y antibiograma es imposible vigilar con exactitud las tendencias en cuanto a resistencia y es más difícil estructurar regímenes terapéuticos empíricos apropiados.

TINCIÓN DE GRAM Y CULTIVO DE ESPUTO. Con la tinción de Gram del esputo se busca principalmente asegurar que una muestra es idónea para ser cultivada. Sin embargo, a veces es útil para identificar algunos patógenos (como *S. pneumoniae, S. aureus* y bacterias gramnegativas) por su aspecto característico. La muestra de esputo, para ser adecuada para cultivo, debe tener más de 25 neutrófilos y menos de 10 células del epitelio escamoso por campo de baja amplificación. La sensibilidad y la especificidad de la tinción de Gram y el cultivo de esputo son muy variables e incluso en casos de neumonía neumocócica bacteriémica comprobada, la confirmación obtenida por cultivos positivos en muestras de esputo es de 50% o menos.

Algunos pacientes y en particular los ancianos, quizá no generen una muestra de esputo apropiada. Es posible que otros hayan comenzado a recibir antibióticos lo cual interferirá en los resultados, cuando se obtenga la muestra. La imposibilidad de generar esputo puede ser consecuencia de la deshidratación y si se le corrige, la producción puede aumentar y en las radiografías de tórax se observarán infiltrados más netamente. En el caso de personas hospitalizadas en ICU e intubadas, hay que enviar con la mayor rapidez posible al laboratorio de microbiología, la muestra de material aspirado con técnica profunda o de lavado broncoalveolar. Las causas de CAP grave son diferentes, en cierto modo, de las que causan un cuadro menos intenso (cuadro 251-2), razón por la cual el mayor beneficio que obtiene el médico de la tinción y el cultivo de secreciones de vías respiratorias es alertarlo respecto a la presencia de patógenos no sospechados, resistentes o con ambas características, o permitir una modificación apropiada del tratamiento. Otras tinciones y cultivos también son útiles. En el caso de tuberculosis o micosis, se cuenta con tinciones específicas. También son provechosos los cultivos de líquido pleural obtenidos de derrames cuya altura en la radiografía de tórax con el sujeto en decúbito lateral, tiene más de 1 cm de altura.

HEMOCULTIVOS. El índice de confirmación diagnóstica por medio de hemocultivos, incluso los que se practican antes de la antibioticoterapia es bajo. Sólo 5 a 14% de estos hemocultivos obtenidos de pacientes hospitalizados por CAP son positivos y el patógeno aislado con mayor frecuencia es *S. pneumoniae*. Los regímenes empíricos recomendados tienen un espectro protector amplio contra neumococos y por ello, si en el cultivo se identifica este microorganismo, su efecto es mínimo (si es que lo tiene), en el desenlace clínico. A pesar de ello, los datos del antibiograma permiten a veces cambiar de un régimen de amplio espectro (como sería una fluoroquinolona, un lactámico beta y un macrólido), a penicilina, en casos apropiados. Los hemocultivos, ante su bajo índice de confirmación diagnóstica y el hecho de que no ejerzan una trascendencia notable en los resultados, ya no son considerados como métodos *obligatorios* en todos los enfermos de CAP hospitalizados. Sin embargo, habrá que hacer el hemocultivo en algunos enfermos de alto riesgo, como los que tienen neutropenia a consecuencia de una neumonía, asplenia, deficiencia de complemento, hepatopatías crónicas o CAP grave.

PRUEBAS CON ANTÍGENOS. Dos técnicas que se expenden en el comercio permiten detectar antígenos de neumococo y algunos de *Legionella* en la orina. El estudio en busca de *Legionella pneumophila* detecta solamente el grupo serológico 1, pero este grupo es el que causa gran parte de los casos de la enfermedad de los legionarios adquirida en la comunidad. La sensibilidad y la especificidad del método para detectar antígeno de *Legionella* en orina puede llegar a 90 y 99%, respectivamente. El método para detectar antígeno de neumococo también es sensible y específico (80 y más de 90%, respectivamente). Es posible que surjan resultados positivos falsos en muestras obtenidas de niños colonizados, pero en términos generales, la técnica genera resultados fiables. Los dos métodos detectan el antígeno incluso después del inicio de la antibioticoterapia apropiada y después de semanas de enfermedad. Otros estudios en busca de antígenos incluyen la técnica rápida para detectar virus de influenza y la de anticuerpos fluorescentes directos para el mismo virus y el virus sincitial respiratorio, aunque en el caso de este último, el método es muy poco sensible.

REACCIÓN EN CADENA DE POLIMERASA (PCR). Se cuenta con variantes de esta misma técnica, para detectar diversos patógenos como *L. pneumophila* y micobacterias. Además, por medio de reacción en cadena de polimerasa (*polymerase chain reaction*, PCR) múltiple se puede detectar el ácido nucleico de especies de *Legionella*, *M. pneumoniae* y *C. pneumoniae*. A pesar de ello, el empleo de estas técnicas de PCR se circunscribe más bien al ámbito experimental.

MÉTODOS SEROLÓGICOS. En términos generales se considera que el incremento al cuádruple en la concentración de anticuerpos IgM específicos entre la muestra sérica de fase aguda y la de la convalecencia, confirma el diagnóstico de infección con el patógeno encontrado. En el pasado se utilizaron estudios serológicos para identificar patógenos atípicos y también otros típicos aunque relativamente poco comunes como *Coxiella burnetii*. A pesar de ello, ya no se les utiliza por el tiempo necesario para obtener el resultado final en la muestra de sujeto convaleciente.

Rx NEUMONÍA DE ORIGEN COMUNITARIO

SITIO DE ATENCIÓN. En la decisión de hospitalizar a una persona con CAP deben incluirse factores como la escasez de recursos asistenciales y los costos cada vez mayores del tratamiento. El costo del tratamiento intrahospitalario excede al extrahospitalario (ambulatorio) en un factor de 20 y comprende gran parte de los gastos vinculados con CAP. Sin duda, algunos pacientes pueden ser tratados en su hogar y otros necesitan la atención dentro de un hospital, pero a veces es difícil esta decisión. Los medios para evaluar de manera objetiva el riesgo de resultados adversos, incluidos enfermedad grave y muerte, pueden hacer que se lleven al mínimo las hospitalizaciones innecesarias e identifiquen a las personas que se beneficiarán de la asistencia intrahospitalaria. Se cuenta con dos conjuntos de criterios: el llamado Índice de Gravedad de la Neumonía (*Pneumonia Severity Index*, PSI), un modelo pronóstico que permite identificar individuos con poco peligro de fallecer y los criterios CURB-65 que evalúan la gravedad de la enfermedad.

Para calcular el PSI se conceden puntuaciones a 20 variables como edad, enfermedades coexistentes, datos anormales de la exploración física y estudios de laboratorio. Con base en la suma resultante se asigna al paciente a una de cinco categorías con los índices de mortalidad siguientes: clase 1, 0.1%; clase 2, 0.6%; clase 3, 2.8%; clase 4, 8.2% y clase 5, 29.2%. Investigaciones clínicas han demostrado que el empleo sistemático de PSI origina índices de hospitalización más bajos en lo que se refiere a las clases 1 y 2. Los pacientes en las clases 4 y 5 deben ser hospitalizados, en tanto que en circunstancias óptimas, los de la clase 3 serán internados en la unidad de observación hasta que se haga una decisión adecuada.

Los criterios de CURB-65 incluyen cinco variables: confusión (C); urea, >7 mmol/L (U); frecuencia respiratoria ≥30/min (R); presión arterial, sistólica ≤90 mmHG o diastólica ≤60 mmHg (*blood pressure*, BP) (B); y edad ≥65 años (65). Los pacientes con puntuación de 0, en quienes el índice de mortalidad a los 30 días es de 1.5%, pueden ser tratados fuera del hospital; en el caso de una puntuación de 2, el índice es de 9.2% y habría que hospitalizar a los enfermos. Si los pacientes tienen puntuaciones de 3 o más, las cifras de mortalidad en forma global son de 22% y en estos casos es indispensable internarlos en una unidad de cuidados intensivos.

En la actualidad es difícil pronunciarse por la superioridad de algunos de los instrumentos de evaluación. El índice PSI es menos práctico en una sala de urgencias con mucho trabajo, por la necesidad de evaluar 20 variables. Es fácil recordar los criterios de CURB-65, pero tampoco han sido estudiados de manera extensa. Sea cual

sea el sistema utilizado es importante valorar el uso de estos criterios objetivos con la consideración cuidadosa de factores que son importantes en cada enfermo, incluida la capacidad de cumplir con un régimen a base de antibióticos orales y los recursos de que dispone fuera del hospital.

RESISTENCIA. La resistencia a los antimicrobianos es un problema grave que a la larga puede culminar en dificultad terapéutica. El empleo erróneo de antibióticos origina mayores presiones en las mutaciones genéticas en relación con los antibióticos y con ello afecta en forma local o incluso global la resistencia, por diseminación clonal. En lo que respecta a CAP, los problemas principales de resistencia se observan más bien en *S. pneumoniae* y MRSA de origen comunitario.

S. pneumoniae. En términos generales, la resistencia a neumococos se adquiere: 1) por incorporación directa del DNA y remodelación que es consecuencia del contacto con bacterias comensales orales muy similares; 2) por el proceso de transformación natural, y 3) por mutación de algunos genes.

Las cepas de neumococos se clasifican de sensibles a la penicilina si su concentración inhibitoria mínima (*minimal inhibitory concentration*, MIC), es ≤0.06 μg/ml; de (sensibilidad) intermedia, si MIC es de 0.1 a 1.0 μg/ml y de resistentes si MIC es ≥2 g/ml. Se considera que las cepas son resistentes a múltiples fármacos (MDR) si lo son a tres o más clases de antimicrobianos con mecanismos diferentes de acción. La resistencia de los neumococos a los lactámicos beta proviene únicamente de la presencia de proteínas que se ligan a la penicilina, de baja afinidad. La propensión de resistencia de neumococos a la penicilina se acompaña de una menor susceptibilidad a otros fármacos como macrólidos, tetraciclinas y trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX) y es un aspecto preocupante. En Estados Unidos, 58.9% de neumococos resistentes a penicilina identificados en hemocultivos también lo son a los macrólidos. La penicilina es un fármaco apropiado para tratar infecciones por neumococos causadas por cepas con MIC ≤1 μg/ml; si los neumococos tienen 2 a 4 μg/ml de MIC a la penicilina los datos son antagónicos; algunos estudios sugieren que no aumenta la frecuencia de ineficacia terapéutica con la penicilina, en tanto que otros indican mayores índices de muerte o complicaciones. En lo que se refiere a cepas de *S. pneumoniae* con niveles intermedios de resistencia, hay que recurrir a dosis mayores del fármaco. Entre los factores de riesgo de que la infección sea causada por un neumococo farmacorresistente está el uso reciente de antimicrobianos, tener el enfermo menos de dos años de edad o más de 65 años; ser atendido en guarderías o centros de atención diurna, hospitalización reciente e infección por VIH. Por fortuna la resistencia a la penicilina al parecer alcanzó una etapa de estabilización.

A diferencia de ello, ha ido en aumento la resistencia a los macrólidos y en ella intervienen varios mecanismos, como la modificación del sitio de acción del fármaco y la presencia de una bomba de salida. El primer factor es causado por metilación del ribosoma en rRNA 23S codificado por el gen *ermB*, lo que origina resistencia a los macrólidos, lincosamidas y antibióticos del tipo de la estreptogramina B; este *fenotipo MLSB* también origina resistencia de alto nivel, con MIC típicos, ≥64 μg/ml. El mecanismo de salida o expulsión codificado por el gen *mef* (*fenotipo M*) suele tener bajo nivel de resistencia (MIC, 1 a 32 μg/ml). Los dos mecanismos son los que usan, en promedio, 45 y 65%, respectivamente, de los neumococos resistentes aislados en Estados Unidos. Se han identificado algunos neumococos con ambos genes *erm* y *mef*, pero se desconoce la importancia exacta de este dato. La resistencia muy intensa a los macrólidos es más común en Europa, en tanto que la de menor grado al parecer predomina en Estados Unidos. Se han señalado casos de ineficacia clínica con estos últimos fármacos, pero muchos expertos aún piensan que todavía son útiles en el tratamiento de la neumonía neumocócica.

También ha habido señalamientos de resistencia de neumococos a las fluoroquinolonas (p. ej., a ciprofloxacina y levofloxacina). Se han identificado cambios en uno o ambos sitios de acción (topoisomerasas II y IV) y los cambios en ambos por lo general son consecuencia de mutaciones en los genes *gyrA* y *parC*, respectivamente. Un dato preocupante es el número cada vez mayor de cepas de neumococos que a pesar de ser susceptibles a las fluoroquinolonas presentan ya mutación en un sitio de acción; hay una mayor posibilidad de que presenten una segunda mutación que los tornará totalmente resistentes a las fluoroquinolonas. Además, en la resistencia de estos microorganismos a las fluoroquinolonas pudiera intervenir la bomba de salida o expulsión.

INFECCIÓN POR *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* RESISTENTE A METICILINA, DE ORIGEN COMUNITARIO (CA-MRSA). La neumonía de origen comunitario causada por MRSA puede provenir por cepas clásicas de origen nosocomial o cepas de identificación reciente de origen comunitario, distintas en su genotipo y fenotipo. Muchas infecciones con las cepas primeras se adquirieron de manera directa o indirecta por contacto con el entorno asistencial y a pesar de que les clasificó de HAP en el pasado, en la actualidad se les clasificaría de HCAP. En algunos hospitales las cepas CA-MRSA han desplazado a las cepas nosocomiales clásicas, tendencia que sugiere que las más recientes pudieran ser más potentes.

La resistencia de *S. aureus* a la meticilina depende del gen *mecA* que codifica la resistencia a todos los lactámicos beta. Se han descrito como mínimo cinco tipos de *mec del cassette cromosómico estafilocócico* (*staphylococcal chromosomal cassette* mec, SCC*mec*). La típica cepa nosocomial pertenece a los tipos II o III, en tanto que CA-MRSA posee el elemento SCC*mec* de tipo IV. Los gérmenes de CA-MRSA tienden a ser menos resistentes que las antiguas cepas de origen nosocomial y suelen ser susceptibles a TMP-SMX, clindamicina y tetraciclina, además de serlo a la vancomicina y a linezolid. A pesar de ello, las cepas CA-MRSA pueden poseer genes de superantígenos como las enterotoxinas B y C y la leucocidina de Panton-Valentine, una toxina membranotrópica que puede crear poros citolíticos en los polimorfonucleares, los monocitos y los macrófagos.

Bacilos gramnegativos. Rebasa los límites de este capítulo hacer un comentario sobre la resistencia de bacilos gramnegativos (véase cap. 143). Al parecer es cada vez más frecuente la resistencia a la fluoroquinolona en cepas de *Escherichia coli* de origen comunitario. En forma típica, algunas especies de *Enterobacter* son resistentes a las cefalosporinas; los medicamentos más indicados contra ellas suelen ser las fluoroquinolonas o los carbapenémicos. De manera similar, si se corrobora o sospecha que las infecciones son causadas por bacterias que producen lactamasas beta de amplio espectro (*extended-spectrum beta-lactamases*, ESBL), hay que recurrir a una fluoroquinolona o a un carbapenem; hay mayor posibilidad de que las cepas MDR intervengan en la neumonía vinculada con técnicas asistenciales.

ANTIBIOTICOTERAPIA INICIAL. Al comenzar el tratamiento el médico rara vez conoce la identidad de CAP, razón por la cual las primeras medidas son empíricas y con ellas se busca abarcar en su espectro a todos los microorganismos causales más frecuentes **(cuadro 251-4)**. En todos los casos hay que iniciar a la mayor brevedad posible la antibioticoterapia.

CUADRO 251-4 ANTIBIOTICOTERAPIA EMPÍRICA DE LA NEUMONÍA DE ORIGEN COMUNITARIO

Pacientes ambulatorios
- Personas que habían estado sanas y que no han recibido antibióticos en los últimos 90 días
  - Un macrólido [claritromicina (500 mg PO bid) o azitromicina (500 mg PO inmediatamente para seguir con 250 mg od)] ***o***
  - Doxiciclina (100 mg PO bid)
- Otros trastornos concomitantes o antibioticoterapia en los últimos 90 días: seleccionar otro fármaco de clase diferente
  - Una fluoroquinolona con acción en vías respiratorias [moxifloxacina (400 mg PO od), gemifloxacina (320 mg PO od) o levofloxacina (750 mg PO od)] ***o***
  - Un lactámico beta [de preferencia: dosis altas de amoxicilina (1 g tid) o la combinación de amoxicilina/clavulanato (2 g bid); otras posibilidades: ceftriaxona (1-2 g IV od), cefpodoxima (200 mg PO bid), cefuroxima (500 mg PO bid)] *y además* un macrólido[a]
- En regiones en que es muy frecuente la resistencia de "alto nivel" de neumococos a macrólidos,[b] pensar en las alternativas mencionadas en párrafos anteriores en sujetos que además tienen otras enfermedades

Sujetos hospitalizados pero no en ICU
- Una fluoroquinolona con acción en vías respiratorias [moxifloxacina (400 mg PO o IV od); gemifloxacina (320 mg PO od); levofloxacina (750 mg PO o IV od)]
- Un lactámico beta[c] [cefotaxima (1-2 g IV q8h); ceftriaxona (1-2 g IV od); ampicilina (1-2 g IV q4-6h); ertapenem (1 g IV od en sujetos escogidos)] ***y además*** un macrólido[d] [claritromicina o azitromicina orales (tal como se señaló en párrafos anteriores en personas que habían estado sanas) o azitromicina IV (1 g una vez para seguir con 500 mg od)]

Sujetos hospitalizados y en ICU
- Un lactámico beta[e] [cefotaxima (1-2 g IV q8h); ceftriaxona (2 g IV od); ampicilina-sulbactama (2 g IV q8h)] ***y además***
- Azitromicina o una fluoroquinolona (como se indica en párrafos anteriores para sujetos hospitalizados pero no en ICU)

Aspectos especiales

Si existe la posibilidad de afección por *Pseudomonas*
- Usar un lactámico beta contra neumococos y *Pseudomonas* [piperacilina/tazobactam (4.5 g IV q6h); cefepima (1-2 g IV q12h); imipenem (500 mg IV q6h); meropenem (1 g IV q8h)] *y además* ciprofloxacina (400 mg IV q12h) o levofloxacina (750 mg IV od)
- Los lactámicos beta anteriores *y además* un aminoglucósido [amikacina (15 mg/kg od) o tobramicina (1.7 mg/kg od) y azitromicina]
- Los lactámicos beta antes señalados[f] *y además* un aminoglucósido *y además* una fluoroquinolona contra neumococos

Si existe la posibilidad de afección por CA-MRSA
- Agregar linezolid (600 mg IV q12h) o vancomicina (1 g IV q12h)

Nota: CA-MRSA, *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina y de origen comunitario; ICU, unidad de cuidados intensivos; PO, por vía oral; bid, dos veces al día; od, una vez al día; q, cada; h, horas; IV, vía intravenosa.

[a] En vez del macrólido se puede usar doxiciclina (100 mg PO bid).

[b] Las MIC son mayores de 16 μg/ml en 25% de las cepas aisladas.

[c] Conviene utilizar en sujetos alérgicos a la penicilina, una fluoroquinolona con acción en vías respiratorias.

[d] En vez del macrólido cabe recurrir a doxiciclina (100 mg IV q12h).

[e] En sujetos alérgicos a la penicilina utilizar una fluoroquinolona con acción en vías respiratorias y aztreonam (2 g IV q8h).

[f] En sujetos alérgicos a la penicilina utilizar aztreonam.

Las directrices terapéuticas contra CAP (resumidas en el cuadro 251-4) constituyen criterios conjuntos y unificados planteados por la *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) y la *American Thoracic Society* (ATS); las directrices canadienses han sido planteadas por la *Canadian Infectious Disease Society* y la *Canadian Thoracic Society*. En estas pautas se logra actividad contra neumococos y microorganismos atípicos. A diferencia de ello, las directrices provenientes de algunos países europeos no siempre incluyen la protección contra gérmenes atípicos, basados en datos epidemiológicos locales. La estrategia estadounidense-canadiense se basa en datos retrospectivos de 13 000 pacientes, aproximadamente, que han tenido más de 65 años de edad. La protección contra microorganismos atípicos que brinda un macrólido o una fluoroquinolona se ha acompañado de notable disminución en las cifras de mortalidad en comparación con las obtenidas con la acción de un solo lactámico beta.

La administración de un macrólido o una fluoroquinolona en los 90 días anteriores, se acompaña de una mayor posibilidad de infección por alguna cepa de *S. pneumoniae* resistente a cualquiera de los dos fármacos. Por esta razón, habrá que recurrir a un régimen basado en fluoroquinolonas en individuos que en fecha reciente recibieron un macrólido o se utilizará el enfoque contrario (cuadro 251-4). La telitromicina, cetólido derivado de los macrólidos, difiere de estos últimos en que se liga a bacterias con mayor avidez en dos sitios y no en uno. Es activa contra neumococos resistentes a penicilinas, macrólidos y fluoroquinolonas. Su utilidad futura en el tratamiento extrahospitalario de CAP dependerá de la evaluación de su inocuidad, por parte de la *U.S. Food and Drug Administration*.

Una vez que el médico conoce los microorganismos causales y los datos de sensibilidad a fármacos, se puede modificar el tratamiento para orientarse a microorganismos específicos. Sin embargo, tal decisión no siempre es inmediata o directa. Si en los hemocultivos se identifica *S. pneumoniae* sensible a penicilina después de dos días de administrar un macrólido y además un lactámico beta o una fluoroquinolona, se plantea el dilema de si habría que cambiar a la penicilina. No sería eficaz esta última en 15% de los casos posibles con alguna infección coexistente por un germen atípico. No existe un sistema estándar. Algunos expertos argumentan que convendría la protección contra neumococos si se cambiara a una penicilina, en tanto que otros optarían porque no cesara la protección contra el neumococo y los microorganismos atípicos. Una solución intermedia sería continuar con la protección contra los microorganismos atípicos, con el empleo de un macrólido o una fluoroquinolona durante unos días más y después completar el ciclo terapéutico con la sola penicilina. En todos los casos hay que pensar en el paciente y los diversos factores de riesgo.

En el tratamiento de la neumonía por neumococos no hay consenso. Los datos de estudios no aleatorizados sugieren que el uso de combinaciones (p. ej., un macrólido y un lactámico beta) genera cifras menores de mortalidad que el uso de un solo fármaco, en particular en individuos en estado muy grave. Se desconoce la explicación exacta y algunas de ellas podrían ser la infección coexistente por gérmenes atípicos o los efectos inmunomoduladores de los macrólidos.

En el caso de personas con CAP internados en ICU, aumenta el peligro de infección por *P. aeruginosa* o CA-MRSA y hay que pensar en el espectro de protección si la persona tiene factores de riesgo o la tinción de Gram sugiere la presencia de estos microorganismos (cuadro 251-4). Los principales factores de riesgo de infección por *P. aeruginosa* son alguna neumopatía estructural (como bronquiectasia) y administración reciente de antibióticos o glucocorticoides. Si se sospecha infección por CA-MRSA habrá que agregar al régimen empírico inicial linezolid o vancomicina.

Por costumbre, el tratamiento inicial en sujetos hospitalizados incluye la vía intravenosa, pero algunos medicamentos y en particular las fluoroquinolonas se absorben perfectamente bien y se pueden administrar por vía oral desde el comienzo, para así seleccionar a los pacientes. En el caso de que el tratamiento inicial sea por vía IV, conviene cambiar a la presentación ingerible en el momento en que la persona ingiera y absorba los medicamentos, muestre estabilidad hemodinámica y también mejoría clínica.

En fecha reciente, la duración del tratamiento en caso de CAP ha generado notable interés. Por lo regular el tratamiento se ha hecho por 10 a 14 días, pero investigaciones recientes con fluoroquinolonas y telitromicina sugieren que basta un ciclo de cinco días en el caso de CAP sin complicaciones. Se requiere un ciclo más largo en personas con bacteriemia, infección metastásica o infección por un patógeno particularmente virulento como *P. aeruginosa* o CA-MRSA. También hay que pensar en la terapia por mayor tiempo si las medidas iniciales fueron ineficaces y en muchos casos de CAP graves. Los datos de estudios hechos con azitromicina, que sugieren que bastan tres a cinco días de su empleo en CAP extrahospitalaria, no se pueden extrapolar a otros fármacos, porque este antibiótico tiene una semivida extraordinariamente larga.

El enfermo puede ser dado de alta del hospital una vez que tiene estabilidad clínica y no existen problemas médicos activos que obliguen a la atención nosocomial constante. Otro aspecto importante por considerar, en particular en los ancianos, es el sitio en que vivirá el paciente una vez que salga del nosocomio (en un asilo, en su hogar con familiares o en su hogar pero solo).

CONSIDERACIONES GENERALES. Además de la administración de antimicrobianos apropiados, son válidas algunas consideraciones generales en el tratamiento de CAP o HAP. Cuando se necesitan la hidratación adecuada, la oxigenoterapia para tratar la hipoxemia y la ventilación asistida, son medidas de importancia decisiva para obtener buenos resultados. Las personas con CAP grave en quienes persiste la hipotensión a pesar del tratamiento con líquidos, pueden tener insuficiencia suprarrenal y mejorar con los glucocorticoides. Hay que pensar en el uso de fármacos inmunomoduladores como sería el drotrecogin alfa (activado) en pacientes de CAP en quienes hay choque séptico persistente y las puntuaciones de APACHE II son ≥25, en particular si la infección es causada por *S. pneumoniae*.

Ineficacia terapéutica. Las personas que reaccionan lentamente al tratamiento deben ser revaloradas en el tercer día (antes, si su estado empeora, en comparación con que "simplemente no mejoran") y hay que pensar en diversas situaciones que explicarían el problema. 1) ¿Se trata de un trastorno no infeccioso? 2) En caso de ser una infección: ¿se combate al microorganismo exacto? 3) ¿Se trata de una infección sobreañadida con un nuevo microorganismo de tipo nosocomial? Diversas enfermedades no infecciosos simulan la neumonía y entre ellos están edema y embolia pulmonares, carcinoma de pulmón, neumonitis por radiación y por hipersensibilidad y enfermedades de tejido conjuntivo que afectan los pulmones. Si el enfermo tiene CAP y el tratamiento se dirige contra el microorganismo exacto, la ausencia de respuesta podría explicarse en diversas formas. El germen pudiera ser resistente al fármaco escogido o un foco secuestrado (como absceso o empiema pulmonar) tal vez bloquee el acceso de los antibióticos al microorganismo. Como otra posibilidad, quizá la persona reciba el fármaco equivocado o el correcto pero en dosis equivocadas o con una frecuencia inadecuada de administración. También es posible que CAP sea el diagnóstico preciso, pero el problema sea causado por otro microorganismo (como *M. tuberculosis* o un hongo). Además, explicaciones posibles de la persistencia serían infecciones sobreañadidas de origen nosocomial (pulmonares y extrapulmonares). Si la respuesta es muy lenta o el estado del enfermo se deteriora, habrá que revalorarlo con gran cuidado y realizar pruebas apropiadas; entre ellas pueden estar métodos diversos como CT y broncoscopia.

Complicaciones. Como se observa en otras infecciones graves, entre las complicaciones comunes de CAP grave están la insuficiencia respiratoria, el choque y la insuficiencia de múltiples órganos, diátesis hemorrágicas y la exacerbación de enfermedades coexistentes. Tres problemas particularmente importantes son la infección metastásica, los abscesos de pulmón y el derrame pleural. La infección metastásica (p. ej., abscesos cerebrales o endocarditis), a pesar de ser poco común, justifica la atención inmediata por parte del médico y la práctica de investigaciones detalladas y tratamiento apropiado. El absceso de pulmón puede aparecer por broncoaspiración o por infección causada por un solo microorganismo de CAP como CA-MRSA, *P. aeruginosa* o en raras ocasiones *S. pneumoniae*. En forma típica, la neumonía por broncoaspiración es una infección por varios gérmenes mixtos, aerobios y anaerobios. En una u otra situaciones hay que iniciar el drenaje y administrar antibióticos que tengan acción contra los microorganismos identificados o sospechados. El derrame pleural notable debe ser evacuado por punción con fines diagnósticos y terapéuticos. Si el líquido tiene pH menor de 7, concentración de glucosa menor de 2.2 mmol/L, concentración de deshidrogenasa de lactato superior a 1 000 U/L o si se identifican las bacterias o se detectan en un cultivo hay que drenarlo por medio de una sonda torácica.

Vigilancia. La fiebre y la leucocitosis por lo general muestran resolución en término de dos a cuatro días, respectivamente. En personas en buen estado pero con CAP, los signos físicos pueden persistir más tiempo. Las anormalidades en la radiografías de tórax muestran mayor lentitud para su resolución y a veces requieren cuatro a 12 semanas para desaparecer y la rapidez con que lo hacen depende de la edad de la persona y la neumopatía primaria. Si la persona muestra mejoría en su problema y es dada de alta (en caso de estar hospitalizada), puede hacerse una radiografía de control cuatro a seis semanas después. Si se corrobora recidiva o recaída particularmente en el mismo segmento pulmonar, hay que pensar en la posibilidad de una neoplasia oculta.

PRONÓSTICO

El pronóstico de CAP depende de la edad del paciente, de trastornos coexistentes y del sitio de tratamiento (sujeto hospitalizado o ambulatorio). Las personas jóvenes sin otras enfermedades evolucionan de manera satisfactoria y se restablecen totalmente después de unas dos semanas. Los individuos de mayor edad y los que tienen otros trastornos pueden necesitar más semanas para su recuperación total. La cifra de mortalidad global para el grupo ambulatorio es <1%. Entre quienes necesitan hospitalización esta cifra se ha calculado en 10% y, en promedio, la mitad de los fallecimientos son atribuibles directamente a la neumonía.

PREVENCIÓN

La principal medida preventiva es la vacunación. Hay que cumplir con las recomendaciones del *Advisory Committee on Immunization Practices* en cuanto a las vacunas contra influenza y neumococos. En el caso de un brote de influenza habrá que vacunar inmediatamente a todo sujeto no protegido, en peligro de mostrar complicaciones y también se realizará la quimioprofilaxia

con oseltamivir o zanamivir durante dos semanas, es decir, hasta que haya una cantidad suficientemente grande de anticuerpos inducidos por la vacuna. Ante el mayor peligro de una infección por neumococos, incluso en sujetos sin neumopatía obstructiva, se alentará con firmeza a los fumadores a que abandonen su hábito.

NEUMONÍA POR MICROORGANISMOS DEL ENTORNO ASISTENCIAL

NEUMONÍA POR MICROORGANISMOS DE RESPIRADORES (VAP)

Muchas investigaciones sobre VAP se han orientado a las enfermedades en el entorno hospitalario. Sin embargo, es posible aplicar la información y los principios basados en estas investigaciones a HCAP que no depende del uso de un respirador. El postulado para el nuevo nombre de *HCAP* es que los microorganismos y las estrategias terapéuticas contra VAP son más parecidos a los que se usan en HAP que en el caso de CAP pura. La mayor diferencia entre VAP y HCAP/HAP (y la máxima semejanza de VAP con CAP) es que para el diagnóstico microbiológico se depende del esputo expectorado, situación complicada por la colonización frecuente del mismo con microorganismos en individuos dentro del hospital y otras instituciones asistenciales.

Causas. Los posibles microorganismos causales de VAP comprenden MDR y bacterias que no son MDR **(cuadro 251-5)**. Este último grupo es casi idéntico al de los microorganismos que ocasionan CAP grave (cuadro 251-2); no debe sorprender que predominen los microorganismos de ese tipo si surge VAP en los primeros cinco a siete días de permanencia hospitalaria. A pesar de ello, si los pacientes tienen otros factores de riesgo de que aparezca HCAP, hay que pensar en los microorganismos que muestran resistencia a múltiples fármacos, incluso al inicio de la evolución hospitalaria. La frecuencia relativa de microorganismos individuales (MDR) varía notablemente de un hospital a otro e incluso entre diferentes unidades de cuidados intensivos dentro de la misma institución. Muchos hospitales han tenido problemas con *P. aeruginosa* y MRSA, pero otros microorganismos con resistencia a múltiples fármacos pertenecen específicamente a una sola institución.

Con menor frecuencia los hongos y virus ocasionan VAP, que afecta a menudo a individuos con inmunodeficiencia. En algunas ocasiones los virus provenientes de la comunidad originan miniepidemias, por lo general cuando son introducidos por personal asistencial enfermo.

Características epidemiológicas. La neumonía es una complicación frecuente en individuos que necesitan respiración mecánica. Las estimaciones de prevalencia señalan que surgen de seis a 52 casos por 100 pacientes, según la población estudiada. En cualquier día particular dentro de ICU, un promedio de 10% de los enfermos tendrá neumonía (VAP en la abrumadora mayoría). La frecuencia de aparición de esta enfermedad no es estática sino que cambia con la duración de la respiración mecánica y el máximo riesgo se encuentra en los primeros cinco días, para llegar a una fase de equilibrio en casos adicionales (1% al día) después de dos semanas. A pesar de ello, la tasa acumulativa en individuos que necesitan ser sometidos a respirador mecánico incluso durante 30 días llega a 70%. Las cifras anteriores a menudo no reflejan la reaparición de VAP en el mismo paciente. Una vez que el enfermo es transferido a una institución de cuidados a largo plazo (crónicas) o a su hogar, la incidencia de neumonía disminuye significativamente, en particular si no hay otros factores de riesgo de neumonía.

Tres factores son decisivos en la patogenia de VAP: colonización de la orofaringe con microorganismos patógenos; aspiración de los mismos desde la orofaringe a la porción baja de vías respiratorias y deterioro de los mecanismos normales de defensa del hospedador. Muchos factores de riesgo y sus estrategias correspondientes de prevención corresponderían a algunos de los tres factores mencionados **(cuadro 251-6)**.

El factor de riesgo más sobresaliente es la presencia de la sonda endotraqueal (*endotracheal tube*, ET) con la cual se evitan los factores mecánicos normales que impiden la broncoaspiración. La presencia de la cánula puede evitar la aspiración de grandes volúmenes, pero la microaspiración es agravada por secreciones que se acumulan por arriba del manguito. La sonda endotraqueal y la necesidad concomitante de aspirar por ella lesionan la mucosa de la tráquea y con ello facilitan su colonización. Además, las bacterias patógenas forman una biocapa de glucocáliz en la superficie de la cánula endotraqueal, que las protege de los antibióticos y las defensas del hospedador. Durante la aspiración también se desalojan bacterias y pueden volver a inocular la tráquea o se propagan en forma de émbolos, fragmentos pequeñísimos del glucocáliz, hasta llegar a la porción distal de las vías respiratorias y arrastrar consigo bacterias.

En un elevado porcentaje de individuos en estado crítico la flora normal de la orofaringe es sustituida por microorganismos patógenos; los factores de riesgo de mayor importancia son la acción selectiva que ejercen los antibióticos para generar mutaciones que culminan en resistencia; infección proveniente de otros pacientes infectados/colonizados o de equipo contaminado y desnutrición.

No se conoce en detalle la forma en que quedan rebasadas las defensas de la porción baja de vías respiratorias. Casi todos los sujetos intubados presentan microaspiración y cuando menos son colonizados transitoriamente con bacterias patógenas. No obstante, sólo 33%, en promedio, de pacientes colonizados terminan por mostrar VAP. Los individuos en estado muy grave con sepsis y traumatismo, al parecer inician un estado de inmunoparálisis días después de su internamiento en ICU, fecha que corresponde al máximo riesgo de pre-

CUADRO 251-5 CAUSAS MICROBIOLÓGICAS DE LA NEUMONÍA POR EMPLEO DE RESPIRADOR MECÁNICO

Patógenos sin resistencia a múltiples fármacos (MDR)	Patógenos con MDR
Streptococcus pneumoniae	*Pseudomonas aeruginosa*
Otras especies de *Streptococcus*	MRSA
Haemophilus influenzae	Especies de *Acinetobacter*
MSSA	Enterobacteriaceae resistentes a antibióticos
Enterobacteriaceae sensibles a antibióticos	Especies de *Enterobacter*
Escherichia coli	Cepas ESBL-positivas
Klebsiella pneumoniae	Especies de *Klebsiella*
Especies de *Proteus*	*Legionella pneumophila*
Especies de *Enterobacter*	*Burkholderia cepacia*
Serratia marcescens	Especies de *Aspergillus*

Nota: ESBL, lactamasa beta de espectro extendido; MDR, cepa con resistencia a múltiples fármacos; MRSA, *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina; MSSA, *S. aureus* sensible a meticilina (*methicillin-sensitive S.* aureus).

CUADRO 251-6 MECANISMOS PATÓGENOS Y ESTRATEGIAS CORRESPONDIENTES DE PREVENCIÓN EN LA NEUMONÍA POR EMPLEO DE RESPIRADOR

Mecanismo patógeno	Estrategias preventivas
Colonización de la orofaringe por bacterias patógenas	
Eliminación de la flora normal	Evitar los ciclos duraderos de antibioticoterapia
Aspiración orofaríngea en gran volumen, para el momento de la intubación	Ciclos breves de antibióticos con fin profiláctico en los comatosos[a]
Reflujo gastroesofágico	Alimentación enteral pospilórica;[b] evitar que quede gran volumen residual en el estómago; uso de fármacos procinéticos
Proliferación bacteriana excesiva en el estómago	Evitar hemorragia del aparato gastrointestinal con medicamentos profilácticos que incrementan el pH del estómago;[b] descontaminación selectiva del aparato digestivo con antibióticos no absorbibles[b]
Infección por microorganismos provenientes de otros pacientes colonizados	Lavado de manos, en particular con sustancias para frotar con base de alcohol; enseñanza intensiva para erradicar infecciones;[a] aislamiento; limpieza adecuada del equipo no desechable
Aspiración de gran volumen de material	Intubación endotraqueal; evitar sedación; descompresión de obstrucciones de intestino delgado
Microaspiración alrededor de la sonda endotraqueal	
Intubación endotraqueal	Respiración no penetrante[a]
Ventilación duradera	Disminución diaria del estado de sedación;[a] protocolos de desconexión[a]
Anormalidades en la función de deglución	Traqueostomía percutánea temprana[a]
Secreciones acumuladas por arriba de la sonda endotraqueal	Elevación de la cabecera;[a] aspiración continua de secreciones subglóticas por medio de una sonda endotraqueal especial;[a] evitar nueva intubación; llevar a nivel mínimo la sedación y el transporte del enfermo
Disminución de las defensas en la porción baja de las vías respiratorias del hospedador	Control glucémico estricto;[a] disminuir la cifra límite para realizar transfusiones de concentrados hemoglobínicos; fórmula para alimentación enteral especializada

[a] Estrategias que han demostrado su eficacia en una investigación comparativa y aleatorizada, como mínimo.
[b] Estrategias con investigaciones aleatorizadas que han generado resultados negativos o antagónicos.

sentar VAP. No se conoce el mecanismo de esta inmunosupresión, si bien se han sugerido algunos factores. La hiperglucemia menoscaba la función de los neutrófilos e investigaciones recientes sugieren que si la glucemia se conserva en límites cercanos a lo normal por medio de insulina exógena se lograrán efectos benéficos, que incluyen un menor peligro de infección. También hay una modificación positiva de la respuesta inmunitaria si se usan transfusiones más frecuentes, en particular de eritrocitos sin leucocitos.

Manifestaciones clínicas. Las manifestaciones clínicas de VAP por lo general son iguales a las de otras formas de neumonía: fiebre, leucocitosis, mayor volumen de secreciones de vías respiratorias y consolidación pulmonar detectada en la exploración física, así como con infiltrados nuevos o cambiantes en la imagen radiográfica. La frecuencia de anormalidades en las radiografías de tórax antes de que comience la neumonía en sujetos intubados y las limitaciones de las técnicas radiográficas con aparato portátil, dificultan la interpretación de las radiografías en pacientes que no estaban intubados. Otros signos clínicos pueden incluir taquipnea, taquicardia, empeoramiento de la oxigenación y una mayor ventilación por minuto.

Diagnóstico. Ningún conjunto aislado de criterios puede confirmar indefectiblemente el diagnóstico de neumonía en un sujeto conectado a un respirador. La imposibilidad de identificar a estos pacientes mengua los intentos de evitar y combatir VAP e incluso hace que las estimaciones del impacto de VAP en las cifras de mortalidad sean cuestionables.

La aplicación de los criterios clínicos siempre ocasiona un diagnóstico excesivo de VAP, es decir un número de casos mayor del real, en gran medida porque los pacientes en riesgo muestran tres signos comunes: 1) colonización de la tráquea por bacterias patógenas en personas con ET; 2) otras causas múltiples de infiltrados radiográficos en individuos unidos a un respirador mecánico, y 3) la elevada frecuencia de otras causas de fiebre en personas en estado crítico. En el diagnóstico diferencial de VAP deben incluirse otras entidades como edema pulmonar atípico, concusión, hemorragia pulmonar (o ambas), neumonía por hipersensibilidad, ARDS y embolia pulmonar. Los signos clínicos en sujetos con respirador que tienen fiebre, leucocitosis o ambos signos pudieran denotar otras causas, como diarrea después de usar antibióticos, sinusitis, infecciones de vías urinarias, pancreatitis y fiebre medicamentosa. A menudo se corrobora la presencia de enfermedades que parecen neumonía en individuos en quienes por medio de técnicas diagnósticas precisas se descartó la presencia de VAP. En muchas de las enfermedades alternativas mencionadas no se necesita antibioticoterapia; para el tratamiento óptimo se necesitan antibióticos distintos de los utilizados para combatir VAP o se requieren intervenciones adicionales como el drenaje quirúrgico o la extracción del catéter.

El dilema diagnóstico ha generado debate y controversia. La duda principal es si la estrategia con estimación cuantitativa del cultivo como forma de eliminar los diagnósticos clínicos positivos falsos sea mejor que la estrategia clínica, reforzada por principios obtenidos de estudios de cultivo cuantitativo. Las directrices recientes de IDSA/ATS en cuanto a HCAP sugieren que es clínicamente válida cualesquiera de las dos estrategias.

ESTRATEGIA DE CULTIVOS CUANTITATIVOS. El planteamiento de esta estrategia es diferenciar entre la colonización y la infección real al conocer el número de bacterias. Cuanto más distante en el árbol respiratorio esté el sitio en que se obtuvieron muestras para el diagnóstico, más específicos serán los resultados y con ello será menor el número de gérmenes que proliferaron, necesarios para diagnosticar neumonitis y descartar la colonización. Por ejemplo, el material endotraqueal obtenido por aspiración, de tipo cuantitativo, permite tener muestras aproximadas y la cifra límite para el diagnóstico es de 10^6 unidades formadoras de colonias (*colony-forming units*, cfu)/ml. A diferencia de ello, con el método de obtención protegida de la muestra obtenida con cepillo, se obtienen muestras de sitios distales y la cifra límite es de 10^3 cfu/ml. Por lo contrario, la sensibilidad disminuye conforme se obtienen secreciones en puntos cada vez más distales, en particular si la obtención se hizo a ciegas (por una técnica diferente de la broncoscopia). Entre los métodos adicionales que a veces mejoran el índice de confirmación diagnóstica están la tinción de Gram, el recuento diferencial, la tinción en busca de microorganismos intracelulares y la detección de proteínas locales mayores en reacción a la infección.

Algunas investigaciones han comparado cohortes tratadas por diversos métodos de cultivo cuantitativo. Si bien corroboraron aspectos de sensibilidad y especificidad relativos, los resultados no mostraron diferencias significativas en cuanto a los grupos de pacientes. Las directrices de IDSA/ATS han sugerido que todos los métodos son adecuados y que la selección de alguno depende de que se le practique en la localidad y que haya expertos en su uso.

CUADRO 251-7 PUNTUACIÓN DE INFECCIONES PULMONARES CLÍNICAS (CPIS)

Criterio	Puntuación
Fiebre (°C)	
≥38.5° pero ≤38.9°C	1
>39° o <36°	2
Leucocitosis	
<4 000 células o >11 000 células/μl	1
Bandas >50%	1 (adicional)
Oxigenación (mmHg)	
Pa_{O2}/FI_{O2} <250 y sin ARDS	2
Radiografía de tórax	
Infiltrado localizado	2
Infiltrado irregular o difuso	1
Progresión del infiltrado (no hay ARDS ni CHF)	2
Material obtenido de aspiración traqueal	
Proliferación moderada o abundante	1
Igual morfología en la extensión con tinción de Gram	1 (adicional)
Puntuación máxima[a]	12

[a] Se desconoce la progresión del infiltrado y los resultados del cultivo del material traqueal aspirado todavía no llegan para el momento del diagnóstico original; de este modo la puntuación máxima inicialmente es de ocho a 10 puntos.
Nota: ARDS, síndrome de dificultad respiratoria aguda, CHF, insuficiencia cardiaca congestiva (*congestive heart failure*).

El punto más débil de la estrategia cuantitativa es el efecto de la antibioticoterapia. En el caso de microorganismos sensibles, con una sola dosis de antibióticos es posible disminuir el número de colonias por debajo de la cifra diagnóstica límite. Los cambios recientes en la antibioticoterapia tienen máxima importancia. Después de administrar de manera constante antibióticos durante tres días o más contra otra infección antes de que se sospeche neumonía, no se modifica la precisión de estudios diagnósticos que orientan hacia esta infección. Por el contrario, el número de colonias que rebasa la cifra límite diagnóstica durante la antibioticoterapia, sugiere que son ineficaces los antibióticos que se administran. Incluso la respuesta normal del hospedador quizá baste para disminuir el número de cultivos cuantitativos por debajo de la cifra límite diagnóstica para la fecha en que se obtuvo la muestra. En resumen, es de máxima importancia contar con un experto en técnicas de cultivos cuantitativos y que se obtenga la muestra tan pronto se sospecha la presencia de neumonía y antes de iniciar o modificar la antibioticoterapia.

En un estudio en que se compararon las estrategias cuantitativa y la clínica, el empleo de cultivos cuantitativos de material obtenido por broncoscopia originó una disminución significativa en el consumo de antibióticos a los 14 días después de inicio del estudio y cifras menores de mortalidad y de mortalidad ajustada a la gravedad a los 28 días. Además, se identificaron más sitios diferentes de infección en individuos asignados en forma aleatoria al seguir una estrategia de cultivos cuantitativos. Un aspecto trascendental de este estudio fue que se inició la antibioticoterapia solamente en pacientes cuya muestra de material respiratorio teñida con técnicas de Gram fue positiva o que mostraron signos de inestabilidad hemodinámica. Menos de 50% de los pacientes fueron tratados de neumonía en el grupo sometido a broncoscopia y solamente en 33% de ellos se obtuvieron cultivos de microorganismos.

ESTRATEGIA CLÍNICA. La inespecificidad del diagnóstico clínico de VAP originó intentos de mejorar los criterios diagnósticos. En Estados Unidos se creó la *Clinical Pulmonary Infection Score* (CPIS) al ponderar los criterios clínicos utilizados usualmente para el diagnóstico de VAP **(cuadro 251-7)**. El empleo de los CPIS permite seleccionar individuos de bajo riesgo que quizá necesiten sólo ciclos breves de antibioticoterapia o ningún tratamiento. Además, algunos estudios han demostrado que la ausencia de bacterias en el aspirado endotraqueal teñido por técnicas de Gram, hace que la neumonía no sea una causa probable de fiebre ni de infiltrados pulmonares. Estos hallazgos y la mayor conciencia de la posibilidad de que existan otras entidades patológicas en pacientes en quienes se sospecha VAP, pueden evitar el tratamiento inapropiado de la enfermedad. Además, los datos indican que la ausencia de un microorganismo MDR en el cultivo de material aspirado de la tráquea elimina la necesidad de protección de MDR cuando se vuelve más selectiva la antibioticoterapia empírica. Las explicaciones más plausibles del beneficio de los cultivos cuantitativos del material obtenido por broncoscopia, en la cifra de mortalidad, incluye una menor presión de selección genética que los antibióticos imponen a los microorganismos para mutaciones que culminan en resistencia (y con ello se reduce el riesgo de nuevas infecciones con microorganismos MDR) y la identificación de otros orígenes de la infección, una estrategia diagnóstica clínica que al incorporar estos principios puede originar resultados similares.

CUADRO 251-8 ANTIBIOTICOTERAPIA EMPÍRICA EN LA NEUMONÍA SURGIDA CON MÉTODOS ASISTENCIALES

Pacientes sin factores de riesgo en cuanto a microorganismos MDR
Ceftriaxona (2 g IV q24h) ***o***
Moxifloxacina (400 mg IV q24h); ciprofloxacina (400 mg IV q8h), o levofloxacina (750 mg IV q24h) ***o***
Ampicilina/sulbactam (3 g IV q6h) ***o***
Ertapenem (1 g IV q24h)
Pacientes con factores de riesgo de tener microorganismos MDR
1. Un lactámico beta
Ceftazidima (2 g IV q8h) o cefepima (2 g IV q8-12h) ***o***
Piperacilina/tazobactam (4.5 g IV q6h); imipenem (500 mg IV q6h o 1 g IV q8h), o meropenem (1 g IV q8h) ***y además***
2. Un segundo fármaco que sea activo contra bacterias gramnegativas:
Gentamicina o tobramicina (7 mg/kg IV q24h) o amikacina (20 mg/kg IV q24h) ***o***
Ciprofloxacina (400 mg IV q8h) o levofloxacina (750 mg IV q24h) ***y además***
3. Un fármaco activo contra bacterias grampositivas:
Linezolid (600 mg IV q12h) ***o***
Vancomicina (15 mg/kg hasta llegar a 1 g IV q12h)

Nota: MDR, cepas con resistencia a múltiples fármacos; IV, vía intravenosa; q, cada.

Rx NEUMONÍA POR EMPLEO DE RESPIRADOR

Muchos estudios han demostrado cifras más altas de mortalidad con la antibioticoterapia empírica inapropiada que con la apropiada. El factor clave en la antibioticoterapia de VAP es conocer las características y perfiles de resistencia de muchos de los microorganismos posibles en cualquier paciente.

RESISTENCIA. Si no fuese por el peligro de infección por microorganismos MDR (cuadro 251-1) sería factible tratar VAP con los mismos antibióticos utilizados contra CAP grave. Sin embargo, las presiones mutacionales que culminan en la resistencia a antibióticos, originan la participación frecuente de microorganismos MDR, con la aparición de microorganismos farmacorresistentes dentro de los microorganismos comunes (MRSA y Enterobacteriaceae con positividad de ESBL) o microorganismos intrínsecamente resistentes (*P. aeruginosa* y especies de *Acinetobacter*). El empleo frecuente de lactámicos beta y en particular cefalosporinas, al parecer constituye el principal factor de riesgo de que la infección esté causada por cepas de MRSA y ESBL positivas.

P. aeruginosa posee la capacidad de generar resistencia a todos los antibióticos de uso común. Por desgracia, incluso si las cepas de *P. aeruginosa* inicialmente fueron sensibles, tienen una propensión a crear resistencia durante el tratamiento. A veces, la desrepresión de genes de resistencia pudiera ser el origen de que aparezcan clonas resistentes dentro del gran inóculo bacteriano que participa en casi todas las neumonías. *Acinetobacter*, *Stenotrophomonas maltophilia* y *Burkholderia cepacia* son resistentes intrínsecamente a muchos de los regímenes de antibioticoterapia empíricos incluidos en el **cuadro 251-8**. La VAP causada por estos microorganismos aparece durante el tratamiento de otras infecciones y la resistencia siempre es evidente en el diagnóstico inicial.

TRATAMIENTO EMPÍRICO. En el cuadro 251-8 se incluyen las opciones empíricas recomendadas. Es importante iniciar el tratamiento una vez que se han obtenido las muestras para el cultivo. El principal factor para escoger los fármacos es la presencia de factores de riesgo de que existan microorganismos MDR. La selección entre las opciones del cuadro depende de las características locales de resistencia y de la exposición que ha tenido la persona a antibióticos previamente.

La mayoría de los individuos *sin* factores de riesgo de que surja una infección por especies MDR, pueden recibir un solo fármaco. La diferencia principal en relación con CAP es la incidencia extraordinariamente pequeña de microorganismos atípicos en VAP; la excepción la constituye *Legionella*, que puede ser un microorganismo nosocomial, en particular si surgen deficiencias en el tratamiento de los abastos de agua potable del hospital.

La recomendación habitual respecto a pacientes *con* factores de riesgo de que exista una infección por cepas MDR incluye tres antibióticos: dos dirigidos contra *P. aeruginosa* y otro contra MRSA. La variación máxima en la protección buscada reside en la selección del lactámico beta, aunque el empleo del fármaco de espectro más amplio que es un carbapenémico, aún constituye terapia inicial inapropiada en 10 a 15% de los casos.

TRATAMIENTO ESPECÍFICO. Una vez que se confirma el diagnóstico etiológico, es posible modificar el tratamiento empírico y usar antimicrobianos de amplio espectro para atacar específicamente al microorganismo identificado. En el caso de personas con factores de riesgo de que existan cepas de MDR, los regímenes con antibióticos se pueden limitar a un solo fármaco en más de 50% de los casos o a una combinación de dos de ellos, en más de 25% de los enfermos. Sólo una minoría de pacientes necesita un ciclo completo con tres fármacos. La negatividad del cultivo del material aspirado de la tráquea o la proliferación en números que no alcanzan la cifra límite en cuanto a cultivos cuantitativos, en particular si se obtuvo la muestra antes de cualquier cambio en la antibioticoterapia, sugieren netamente que habrá que interrumpir el uso de antibióticos. La identificación de otros sitios confirmados o sospechados de infección obliga a veces a continuar la antibioticoterapia, pero el espectro de microorganismos (y los antibióticos correspondientes que se escojan) pueden ser distintos de los que privan en caso de VAP. Si disminuye CPIS en los primeros tres días habrá que interrumpir el uso de antibióticos después de ocho días. El ciclo de tratamiento de ocho días tiene la misma eficacia que otro de dos semanas y se acompaña con menor frecuencia de la aparición de cepas antibioticorresistentes.

La principal controversia en cuanto a la terapia específica contra VAP reside en la necesidad del tratamiento constante combinado contra infección por *Pseudomonas*. Ningún estudio aleatorizado comparativo ha demostrado beneficio de las combinaciones de un lactámico beta y un aminoglucósido, ni el análisis de subgrupos en otras investigaciones ha detectado un beneficio en la supervivencia con un régimen de esa índole. Las cifras inaceptablemente altas de ineficacia clínica y muerte por VAP causada por *P. aeruginosa* a pesar de la combinación de fármacos (consúltese "Ineficacia terapéutica", más adelante), denota que se necesitan mejores regímenes, incluidos quizá los antibióticos en aerosol.

La VAP causada por cepas de MRSA origina 40% de casos de ineficacia clínica, cuando se utiliza la dosis estándar de vancomicina. Una solución propuesta es utilizar un tratamiento individualizado en altas dosis, pero no se conoce la razón de riesgo/beneficio de esta estrategia. El linezolid al parecer es más eficaz que la dosis corriente de vancomicina, especialmente en individuos con insuficiencia renal.

INEFICACIA TERAPÉUTICA. La ineficacia terapéutica es frecuente en casos de VAP, en particular en el caso de microorganismos de MDR. Además de la cifra de 40% de ineficacia en el caso de infección por MRSA tratada con vancomicina, VAP por *Pseudomonas* conlleva un índice de ineficacia de 50% sea cual sea el régimen. Las causas de esta situación inapropiada varían con los microorganismos y los antibióticos. La terapia inapropiada puede disminuir por el empleo de esquemas de tres fármacos (cuadro 251-8). Sin embargo, un problema importante es la aparición de resistencia a lactámicos beta durante la terapia, en particular en infecciones por especies de *Pseudomonas* y *Enterobacter*. Es posible que reaparezca VAP causada por el mismo microorganismo, porque la biocapa sobre la sonda endotraqueal permite reintroducir el microorganismo. Sin embargo, estudios de VAP causada por *Pseudomonas* indican que, en promedio, la mitad de los casos recurrentes son causados por una nueva cepa. Es posible que la ineficacia terapéutica en VAP causada por MRSA provenga de las concentraciones locales inadecuadas de vancomicina.

La ineficacia terapéutica es muy difícil de diagnosticar. La neumonía causada por una infección sobreañadida nueva, la presencia de infección extrapulmonar y los efectos tóxicos de los fármacos son factores que deben ser considerados dentro del diagnóstico diferencial de la ineficacia. Las CPIS seriadas al parecer identifican con bastante precisión la respuesta clínica, en tanto que con los cultivos cuantitativos repetidos se puede esclarecer la respuesta microbiológica. Es posible que, si de manera persistente aumenta la cifra de CPIS o está en fase de incremento para el tercer día de tratamiento, ello denote ineficacia terapéutica. El componente más sensible de CPIS es la mejoría de la oxigenación.

COMPLICACIONES. Salvo el fallecimiento, la principal complicación de VAP es la prolongación de la respiración mecánica y con ello aumenta también la permanencia en la ICU y en el hospital. En muchos estudios, fue frecuente que transcurriera una semana más de respiración mecánica por VAP. Los gastos adicionales de esta complicación justifican los intentos caros e intensivos para su prevención.

En casos raros, algunos tipos de neumonía necrosante (p. ej., la causada por *P. aeruginosa*) ocasionan hemorragia pulmonar. Más a menudo, las infecciones necrosantes originan complicaciones duraderas como bronquiectasia y cicatrices del parénquima, que originan neumonías repetitivas; estas complicaciones no han sido identificadas en su frecuencia real. La neumonía origina un estado catabólico en una persona cuyo estado nutricional era deficiente y peligroso. La pérdida de masa muscular y la debilidad general por un episodio de VAP obligan a veces a una rehabilitación prolongada y en los ancianos culmina en la imposibilidad de recuperar sus funciones independientes y, como consecuencia, la necesidad de internamiento en una institución.

VIGILANCIA. En caso de surgir mejoría clínica, por lo general se advierte en término de 48 a 72 h de haber iniciado el tratamiento antimicrobiano. Los signos de la radiografía de tórax suelen empeorar inicialmente durante el tratamiento y por ello son menos útiles que los criterios clínicos como indicadores de respuesta clínica en la neumonía grave. No existen normas severas ni rápidas que indiquen la frecuencia con que las radiografías de tórax deben realizarse como medio de vigilancia en personas en muy grave estado por neumonía, pero la evaluación después de transcurridos pocos días en el paciente que mejora, parece adecuada y justificada. Una vez que se ha logrado mejoría sustancial y se ha estabilizado el enfermo, quizá no se necesiten durante unas semanas las radiografías como forma de vigilancia.

Pronóstico. La VAP se acompaña de mortalidad importante. Los índices brutos de mortalidad de 50 a 70% han aparecido en publicaciones, pero el problema real es la mortalidad atribuible. Muchos sujetos con VAP tienen también enfermedades primarias ocultas que culminan en muerte incluso si no existiera VAP. En un estudio de cohortes igualadas, la mortalidad atribuible rebasó la cifra de 25%. Los individuos que terminaron por mostrar VAP tuvieron una posibilidad dos veces mayor (como mínimo) de fallecer que quienes no tuvieron esta complicación. Algunas de las variaciones en las cifras notificadas tienen relación neta con el tipo de paciente y la ICU estudiada. La VAP en individuos traumatizados no guardó relación con la mortalidad atribuible, tal vez porque muchos de los sujetos estaban sanos antes de sufrir la lesión. Sin embargo, el microorganismo causal también interviene de manera importante. En forma general, los microorganismos que son MDR originan una mortalidad atribuible significativamente mayor que los microorganismos que no tienen esta característica (que no son resistentes a múltiples fármacos). La neumonía causada por algunos microorganismos (como *S. maltophilia*) simplemente es un marcador del paciente cuyo sistema inmunitario está tan deteriorado que es casi inevitable su muerte.

Prevención. (Cuadro 251-6.) Ante la importancia de la cánula endotraqueal como factor de riesgo de que surja VAP, la intervención preventiva de mayor trascendencia es no realizar la intubación, o como mínimo, acortar al máximo la duración en que está colocada la cánula. El empleo satisfactorio de la respiración no penetrante por medio de una mascarilla nasal o de toda la cara impide muchos de los problemas que surgen con las cánulas endotraqueales. Las estrategias que acortan la duración de la respiración tiene enorme eficacia para evitar neumonía vinculada con el uso de respiradores.

Por desgracia, a veces se necesita una actitud de transigencia en cuanto a los riesgos. Los intentos de extubación temprana a veces culminan en una nueva intubación, lo cual conlleva peligro de VAP. La sedación profunda y continua agrava el riesgo, pero la extubación por el propio paciente también constituye un riesgo por la sedación muy superficial. La transigencia quizá sea ilustrada mejor por la antibioticoterapia. La profilaxia con ciclos breves de antibióticos puede disminuir el peligro de VAP en pacientes comatosos que necesitan intubación y los datos sugieren que estos fármacos disminuyen los índices de VAP, en términos generales. Sin embargo, el principal beneficio al parecer es una disminución en la incidencia de VAP de comienzo temprano causada a menudo por microorganismos menos patógenos que no tienen resistencia a múltiples fármacos. Por lo contrario, ciclos duraderos de antibióticos siempre agravan el peligro de VAP causada por patógenos con MDR, más letales. La VAP causada por *Pseudomonas*, a pesar de su virulencia y la mortalidad que conlleva, es rara en individuos que no han recibido recientemente antibióticos.

Las medidas para llevar al mínimo la microaspiración alrededor del manguito de la cánula endotraqueal también constituyen una estrategia para evitar VAP. La simple elevación de la cabecera del lecho (como mínimo 30° por arriba del plano horizontal, pero de preferencia 45°), disminuye las cifras de VAP. También es posible evitar este problema con el uso de ET modificados especialmente y que permitan la extracción de las secreciones acumuladas por arriba del manguito. Hay que analizar con enorme cautela la relación de riesgos/beneficios de transportar al paciente fuera de la ICU para la realización de métodos o pruebas diagnósticas, porque en estas situaciones siempre aumentan los índices de neumonía vinculada con el uso de respiradores.

Ha disminuido el énfasis concedido a no utilizar fármacos que incrementen (alcalinicen) el pH estomacal y al uso de la descontaminación orofaríngea, por los resultados equívocos y antagónicos en investigaciones clínicas recientes. Tampoco se ha concedido tanta importancia a la participación que en la patogenia de VAP tiene la proliferación excesiva de componentes bacterianos de la flora intestinal, en el estómago. MRSA y *P. aeruginosa* y algunas especies de *Acinetobacter* que no son gérmenes fermentadores, no constituyen normalmente parte de la flora intestinal sino que viven por lo regular en las vías nasales y en la piel, respectivamente. Por esta razón, sólo en algunas poblaciones asume importancia el control de la proliferación excesiva de la flora intestinal, como los sometidos a trasplante hepático y pacientes que han sido sometidos a grandes cirugías intraabdominales o que han padecido obstrucción intestinal.

En brotes de VAP por microorganismos específicos hay que investigar la posibilidad de que se hayan transgredido las normas de erradicación de infecciones (en particular la contaminación del equipo no desechable). Incluso los microorganismos que han sido frecuentes en alguna ICU particular pueden ser consecuencia de infecciones cruzadas. Medidas de orientación y recordatorios de la necesidad de las prácticas de erradicación constante de infecciones pueden llevar al mínimo este riesgo.

NEUMONÍA DE ORIGEN NOSOCOMIAL (HAP)

La HAP en personas no intubadas, atendidas dentro y fuera de ICU tiene frecuencia similar a VAP, aunque en comparación con esta última, no ha sido estudiada suficientemente. Las diferencias principales residen en la mayor frecuencia con que surgen microorganismos que no poseen MDR y una mejor inmunidad primaria del hospedador en personas no intubadas. La menor frecuencia de microorganismos con MDR permite el uso de un solo fármaco en una proporción mayor de casos de HAP, que en neumonía vinculada con el uso de respiradores.

Los únicos microorganismos que son más frecuentes en la población que no muestra VAP son los anaerobios. El peligro mayor de macroaspiración en sujetos no intubados y las menores tensiones de oxígeno en la porción inferior de vías respiratorias de estos pacientes agravan la posibilidad de que los anaerobios actúen. Como ocurre en el tratamiento de CAP, quizá no esté indicado el tratamiento específico contra anaerobios, salvo que exista el problema de la broncoaspiración macroscópica.

El diagnóstico es todavía más difícil en el caso de HAP en el paciente no intubado, en comparación con VAP. Es mucho más difícil obtener muestras de la porción inferior de vías respiratorias, que sean adecuadas para cultivo, en los sujetos no intubados. Muchas de las enfermedades primarias que predisponen a un paciente a mostrar HAP, también conllevan la incapacidad del sujeto para toser de manera adecuada. Muy pocas veces los hemocultivos son positivos (menos de 15% de los casos) y por ello la mayoría de los individuos con HAP no cuenta con datos de cultivos en los cuales se basen las modificaciones de la antibioticoterapia. Por esta razón, existe menor posibilidad de que el tratamiento vaya de mayor a menor en individuos con factores de riesgo de presentar patógenos con MDR. A pesar de estas dificultades, las mejores defensas en individuos que no son atendidos en ICU originan índices de mortalidad menores, que los documentados en caso de VAP. Además es menor la frecuencia del peligro de ineficacia de antibióticos, en neumonía de origen nosocomial.

LECTURAS ADICIONALES

American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America: Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 171:388, 2005

Chastre J, Fagon JY: Ventilator-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 165:867, 2002

Fagon JY et al: Invasive and noninvasive strategies for management of suspected ventilator-associated pneumonia. A randomized trial. Ann Intern Med 132:621, 2000

Fine MJ et al: A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. N Engl J Med 336:243, 1997

Lim WS et al: Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: An international derivation and validation study. Thorax 58:377, 2003

Mandell LA et al: Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia. Clin Infect Dis 44(Suppl 2):S27, 2007

Singh N et al: Short-course empiric antibiotic therapy for patients with pulmonary infiltrates in the intensive care unit. A proposed solution for indiscriminate antibiotic prescription. Am J Respir Crit Care Med 162:505, 2000

Vanderkooi OG et al: Predicting antimicrobial resistance in invasive pneumococcal infections. Clin Infect Dis 40:1288, 2005

252 Bronquiectasias y abscesos pulmonares

Gregory Tino, Steven E. Weinberger

BRONQUIECTASIAS

DEFINICIÓN

Las bronquiectasias son dilataciones anormales y permanentes de los bronquios. Pueden ser focales, cuando afectan a bronquios que ventilan a una región limitada del parénquima pulmonar, o difusas, cuando tienen una distribución más amplia. Los estudios más recientes indican que en Estados Unidos existe un promedio de 110 000 pacientes con bronquiectasias. Tradicionalmente afectan a adultos mayores y ancianos y 66% de esta población es de sexo femenino.

ASPECTOS HISTOPATOLÓGICOS

La dilatación bronquial en la bronquiectasia se acompaña de cambios destructivos inflamatorios en las paredes de las vías respiratorias de calibre mediano, a menudo a nivel de bronquios segmentarios o subsegmentarios. La inflamación de dichas vías es mediada principalmente por neutrófilos e incita a las enzimas elastasa y metaloproteinasas de matriz. Los componentes estructurales normales de la pared, como el cartílago, el músculo y el tejido elástico, se destruyen y son sustituidos por tejido fibroso. Las vías respiratorias dilatadas con frecuencia contienen cúmulos de material purulento espeso, mientras que las vías respiratorias más periféricas suelen encontrarse obstruidas por secreciones u obliteradas y sustituidas por tejido fibroso. Otras características microscópicas son la presencia de inflamación y fibrosis bronquial y peribronquial, ulceración de la pared bronquial, metaplasia epidermoide e hiperplasia de las glándulas mucosas. El parénquima que normalmente es ventilado por las vías respiratorias enfermas es anormal, con diversas combinaciones de fibrosis, enfisema, bronconeumonía y atelectasia. Como consecuencia de la inflamación aumenta la vascularización de la pared bronquial, con el consiguiente aumento en tamaño de las arterias bronquiales y de las anastomosis entre las circulaciones arteriales bronquial y pulmonar.

Se han descrito tres patrones diferentes de bronquiectasias. En las *bronquiectasias cilíndricas* los bronquios aparecen como tubos uniformemente dilatados que terminan bruscamente en el punto donde las vías respiratorias más pequeñas están obstruidas por secreciones. En las *bronquiectasias varicosas* los bronquios enfermos muestran un patrón de dilatación irregular o en rosario que recuerda a las venas varicosas. En las *bronquiectasias saculares* (*quísticas*) los bronquios tienen un aspecto de globo en la periferia y terminan en fondos de saco ciegos sin estructuras bronquiales identificables distales a los sacos.

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

Las bronquiectasias son consecuencia de la inflamación y la destrucción de los componentes estructurales de la pared bronquial. La causa más común de la inflamación es la infección; los microorganismos como *Pseudomonas aeruginosa* y *Haemophilus influenzae* producen pigmentos, proteasas y otras toxinas que lesionan el epitelio respiratorio y dañan la expulsión mucociliar. La respuesta inflamatoria del hospedador induce una lesión epitelial, en gran medida como consecuencia de los mediadores liberados por los neutrófilos. Al encontrarse estropeada la protección contra la infección, las vías respiratorias dilatadas son más susceptibles a la colonización y al crecimiento de las bacterias. Así se crea un círculo de refuerzo en el que la inflamación lesiona las vías respiratorias, altera la eliminación de microorganismos y produce más infección, que a su vez completa el círculo al promover más inflamación.

Causas infecciosas. Los adenovirus y el virus de la gripe son los principales virus que producen bronquiectasias acompañadas de daño de las vías respiratorias inferiores. Las infecciones por bacterias virulentas, en especial por microorganismos necrosantes como *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella* y anaerobios, siguen siendo causas importantes de bronquiectasia en los casos de neumonía sin tratamiento con antimicrobianos o con un tratamiento demorado. En forma clásica, la infección por *Bordetella pertussis*, particularmente en niños, ha sido relacionada con neuropatía supurativa crónica**.** Se han descrito bronquiectasias en los pacientes infectados por virus de inmunodeficiencia humana (VIH) probablemente por las infecciones bacterianas repetidas. La tuberculosis puede producir bronquiectasias a través de un efecto necrosante sobre el parénquima pulmonar y las vías respiratorias y de forma indirecta como consecuencia de la obstrucción de estas últimas por la estenosis bronquial o por compresión extrínseca de los ganglios linfáticos. Las micobacterias no tuberculosas a menudo producen bronquiectasias, aunque en general como infecciones secundarias o como microorganismos colonizadores. Sin embargo, actualmente se ha demostrado que estos organismos, en particular el complejo *Mycobacterium avium*, pueden actuar como patógenos primarios acompañados de bronquiectasias.

La predisposición a padecer infecciones recurrentes está ligada al deterioro de los mecanismos de defensa del hospedador. La principal causa de deficiencia circunscrita de las defensas del hospedador es la obstrucción endobronquial. No es posible eliminar completamente las bacterias y las secreciones de la vía respiratoria obstruida, la cual sufre una infección recurrente o crónica. Las neoplasias endobronquiales de crecimiento lento, como los tumores carcinoides, en ocasiones se acompañan de bronquiectasias. La aspiración de cuerpos extraños es otra causa importante de obstrucción endobronquial, sobre todo en los niños. La obstrucción respiratoria también puede ser consecuencia de estenosis bronquial, de secreciones impactadas o de compresión extrínseca a causa de una lifadenopatía.

Los mecanismos de defensa pulmonar se deterioran de manera generalizada en caso de deficiencia de inmunoglobulinas, trastornos ciliares primarios o fibrosis quística (*cystic fibrosis*, CF). Por lo tanto, las infecciones y las bronquiectasias a menudo son más difusas. En el caso de la panhipogammaglobulinemia, que es el trastorno de las inmunoglobulinas acompañado de infección recurrente y bronquiectasias que mejor se ha descrito, los pacientes también suelen presentar antecedente de sinusitis o infecciones cutáneas. En un pequeño número de pacientes con bronquiectasias también se ha descrito deficiencia selectiva de un subtipo de IgG, en especial IgG2.

Los trastornos primarios que se acompañan de disfunción ciliar, llamada *discinesia ciliar primaria*, explican entre 5 y 10% de los casos de bronquiectasia. Esta discinesia se hereda por un mecanismo autosómico recesivo. Esta categoría comprende a innumerables defectos, como anormalidades estructurales en los componentes dineínicos, "componentes radiales" y microtúbulos; en algunos pacientes se han descrito mutaciones en las cadenas pesadas e intermedias de dineína. Surge discinesia de los cilios; disminuye su acción propulsora y coordinada y también la eliminación de las bacterias, que es su función. Los efectos clínicos comprenden infecciones repetitivas de las vías respiratorias superiores e inferiores como sinusitis, otitis media y bronquiectasia. La movilidad normal de los espermatozoides también depende de la función ciliar apropiada y, por tal razón, los varones suelen ser infecundos (cap. 340). Como aspecto adicional, dado que la rotación visceral durante el desarrollo depende del movimiento ciliar apropiado, la posición que asumen normalmente los órganos en cada lado es irregular. Como consecuencia, en promedio, la mitad de los sujetos con discinesia ciliar primaria pertenece al subgrupo del *síndrome de Kartagener* donde la bronquiectasia y la sinusitis se acompañan de *situs inversus*.

En la fibrosis quística (cap. 253), la presencia de secreciones espesas en los bronquios se acompaña de una eliminación bacteriana deficiente, lo que ocasiona la colonización e infección recurrente por diversos microorganismos, en particular cepas mucoides de *P. aeruginosa*, pero también *Staphylococcus aureus*, *H. influenzae*, *Escherichia coli* y *Burkholderia cepacia.*

Causas no infecciosas. Algunos casos de bronquiectasia son secundarios al contacto con una sustancia tóxica que provoca una respuesta inflamatoria intensa. Algunos ejemplos de ello son la inhalación de un gas tóxico como el amoniaco o la aspiración del contenido ácido del estómago, aunque este último problema a menudo se complica también con aspiración de bacterias. Una respuesta inmunitaria en las vías respiratorias también puede desencadenar inflamación, alteraciones destructivas y dilatación bronquial. Este mecanismo es presumiblemente la causa, al menos en parte, de las bronquiectasias en la aspergilosis broncopulmonar alérgica (*allergic bronchopulmonary aspergillosis*, ABPA), por una respuesta inmunitaria a microorganismos *Aspergillus* que han colonizado las vías respiratorias (cap. 249).

En la deficiencia de antitripsina α_1, la complicación respiratoria habitual es la aparición precoz de enfisema panacinar, aunque las personas enfermas pueden presentar ocasionalmente bronquiectasias. En el *síndrome de las uñas amarillas*, por la presencia de linfáticos hipoplásicos, la tríada de linfedema, derrame pleural y coloración amarillenta de las uñas se acompaña de bronquiectasias aproximadamente en 40% de los pacientes.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El cuadro inicial consta típicamente de tos persistente o repetitiva y expulsión de esputo purulento. Las infecciones repetidas de las vías respiratorias con esputo purulento despiertan la sospecha clínica de bronquiectasia. En 50 a 70% de los enfermos se acompaña de hemoptisis que proviene en ocasiones de la hemorragia de la mucosa friable e inflamada de las vías respiratorias (cap. 34). La hemorragia masiva suele ser consecuencia del sangrado de las arterias bronquiales hipertróficas. También se observan síntomas generales como fatiga, pérdida ponderal y mialgias.

Cuando la bronquiectasia comienza con un episodio infeccioso específico, el paciente manifiesta una neumonía grave seguida de tos crónica y producción de esputo. En otras ocasiones, los síntomas son progresivos, sin un comienzo espectacular. En algunos casos, los pacientes se encuentran asintomáticos o presentan tos no productiva, a menudo cuando se trata de bronquiectasias "secas" en el lóbulo superior. La presencia de disnea o sibilancias refleja por lo general la existencia de bronquiectasias diseminadas o de una neumopatía obstructiva crónica subyacente. Al exacerbarse las infecciones, aumenta el volumen del esputo, que se torna más purulento y sanguinolento; algunas veces destacan los síntomas generales como la fiebre.

La *exploración física* del tórax sobre la zona de la bronquiectasia es muy variable. Es posible auscultar cualquier combinación de crepitantes, estertores y sibilancias, todos ellos reflejo de los bronquios lesionados que contienen secreciones abundantes. Al igual que en otros tipos de infección intratorácica crónica, algunas veces aparecen acropaquias. Los pacientes con enfermedad grave y difusa, en particular aquellos con hipoxemia crónica, exhiben cardiopatía pulmonar e insuficiencia ventricular derecha.

DATOS RADIOGRÁFICOS Y DE LABORATORIO

Aunque la radiografía de tórax es importante para la evaluación de las supuestas bronquiectasias, los hallazgos a menudo son inespecíficos. La radiografía puede ser normal en caso de enfermedad leve. Por otro lado, los pacientes con bronquiectasias saculadas exhiben espacios quísticos llamativos con o sin niveles hidroaéreos que corresponden a las vías respiratorias dilatadas, que a veces son difíciles de distinguir de los espacios aéreos agrandados por el enfisema ampolloso, o de las regiones con forma de panal de abeja en los pacientes con neumopatía intersticial grave. Otros hallazgos se deben a los bronquios dilatados con paredes engrosadas, consecuencia de la inflamación peribronquial. Estas vías respiratorias dilatadas suelen agruparse en paralelo. En proyección longitudinal, su aspecto es de "rieles de tranvía"; cuando se observan en corte transversal producen "sombras anulares". Puesto que los bronquios dilatados se llenan de secreciones, la luz puede aparecer densa en lugar de radiotransparente, dando lugar a una estructura opaca, tubular o ramificada.

La tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT), en particular los cuadros de alta resolución de 1.0 a 1.5 mm de espesor, ofrece imágenes excelentes de las vías respiratorias dilatadas (fig. 252-1). Por consiguiente, se ha convertido en una técnica corriente para detectar o confirmar la presencia de bronquiectasias.

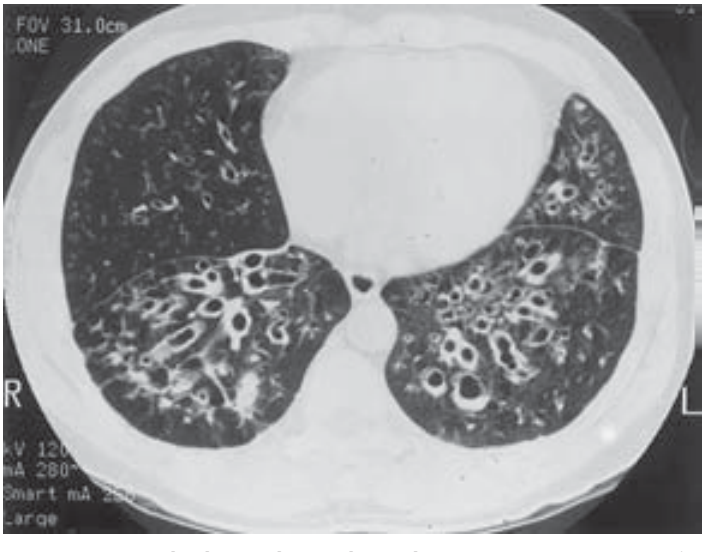

FIGURA 252-1. CT de alta resolución de una bronquiectasia que muestra las vías respiratorias dilatadas en el lóbulo inferior y la língula. En el corte transversal la vía respiratoria dilatada muestra un aspecto de anillo. (*Tomada de SE Weinberger: Principles of Pulmonary Medicine, 4th ed. Philadelphia, Saunders, 2004; con autorización.*)

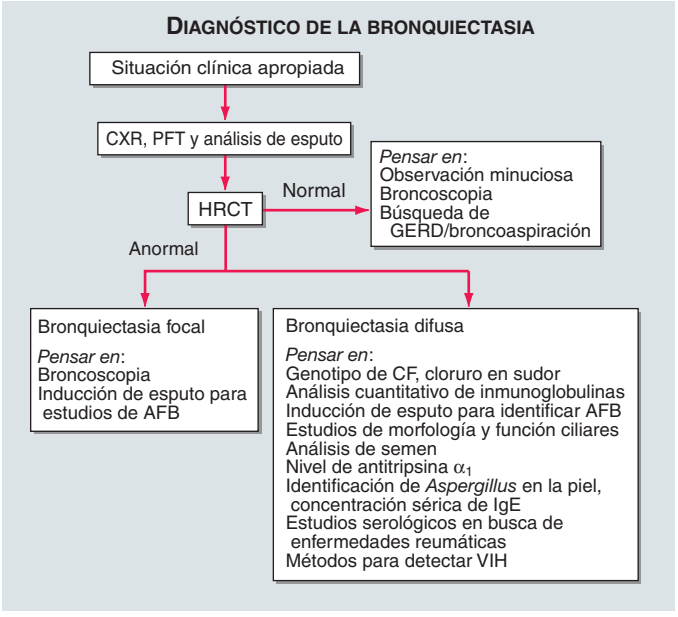

FIGURA 252-2. Algoritmo diagnóstico de la bronquiectasia. AFB, bacilos acidorresistentes (*acid-fast bacilli*); CXR, radiografía de tórax (*chest X-ray*); GERD, reflujo gastroesofágico (*gastroesophageal reflux disease*); HRCT, tomografía computadorizada de alta resolución (*high-resolution computed tomography*); PFT, pruebas funcionales respiratorias (*pulmonary function testing*); CF, fibrosis quística.

El estudio del esputo revela neutrófilos abundantes y colonización o infección con diversos microorganismos. Con la tinción adecuada y el cultivo del esputo se obtienen datos que orientan a la antibioticoterapia.

Si la bronquiectasia es focal, será posible identificar la obstrucción endobronquial primaria por medio de una fibrobroncoscopia. En otros casos, la participación del lóbulo superior sugiere la posibilidad de tuberculosis o aspergilosis broncopulmonar alérgica. En la enfermedad más extensa, la concentración de cloruro en el sudor para identificar fibrosis quística, el estudio estructural o funcional de los cilios nasales o bronquiales o los espermatozoides en busca de discinesia primaria y la evaluación cuantitativa de inmunoglobulinas, permiten explicar la infección repetitiva de las vías respiratorias.

Las pruebas funcionales respiratorias indican obstrucción respiratoria como consecuencia de bronquiectasia difusa o alguna neumopatía crónica coexistente. Dos datos relativamente frecuentes son la hiperreactividad bronquial, por ejemplo, al estímulo con metacolina y la obstrucción aérea moderadamente reversible con broncodilatadores inhalados.

La figura 252-2 muestra una estrategia diagnóstica basada en la sospecha clínica y los signos radiográficos. El diagnóstico diferencial, en lo que se refiere a la bronquiectasia focal frente a la difusa, es diferente, razón por la cual la distribución radiográfica de la enfermedad se puede tomar como el punto de partida que orienta hacia los demás estudios diagnósticos. Este algoritmo no significa que se deben practicar todos los estudios descritos en todos los enfermos con bronquiectasias, sino más bien el número y tipo de ellos depende de la evaluación cuidadosa de la situación clínica. Por ejemplo, en el individuo con bronquiectasia focal, quizá basta con corroborar que en el mismo sitio hubo alguna vez neumonitis. En los jóvenes con bronquiectasia y sinusitis se debe descartar la posibilidad de una deficiencia de inmunoglobulinas y fibrosis quística.

Rx BRONQUIECTASIA

La terapia tiene algunos objetivos principales: 1) erradicar la infección, en particular durante las exacerbaciones agudas; 2) mejorar la eliminación de las secreciones traqueobronquiales; 3) reducir la inflamación, y 4) corregir los problemas primarios que se identifiquen.

Los antibióticos son los elementos básicos en el tratamiento de la bronquiectasia. Se utilizan solamente durante las crisis agudas en caso de exacerbaciones espacia-

das que se caracterizan por la mayor cantidad de esputo con aspecto purulento. La selección del antibiótico depende de los resultados de la tinción de Gram y el cultivo del esputo, pero inicialmente se emprende una estrategia empírica de protección (p. ej., con amoxicilina, trimetoprim-sulfametoxazol o levofloxacina). La infección por *P. aeruginosa* es de interés particular puesto que al parecer provoca más deterioro de la función respiratoria y empeora la calidad de vida. Al surgir dicha infección, conviene administrar una quinolona ingerible o tratamiento parenteral con un aminoglucósido, carbapenémico o cefalosporina de tercera generación, dependiendo del resultado del antibiograma. No hay pautas unívocas respecto a la duración del tratamiento, pero por lo general comprende un ciclo de 10 a 14 días o más.

Cuando las secreciones son abundantes, su eliminación se facilita utilizando métodos y dispositivos mecánicos acompañados de cambios adecuados en la posición. Las técnicas utilizadas para limpiar las vías respiratorias, a pesar de que se utilizan a menudo y quizá brindan beneficios, no han sido estudiadas lo suficiente y tampoco se ha corroborado su eficacia. Los fármacos también se utilizan para estimular la higiene broncopulmonar. El uso de mucolíticos para fluidificar las secreciones y facilitar su eliminación es un punto controvertido. Se ha demostrado que el aerosol de DNAasa obtenida por bioingeniería, que reduce la viscosidad del esputo al degradar el DNA liberado a partir de los neutrófilos, mejora la función respiratoria en la fibrosis quística, pero quizá tiene un efecto nocivo en la bronquiectasia que no se acompaña de fibrosis, de manera que se debe evitar. Los broncodilatadores para mejorar la obstrucción y facilitar la eliminación de las secreciones son particularmente útiles en los individuos con hiperreactividad de las vías respiratorias y obstrucción aérea reversible.

Antiguamente se recurría a menudo a la cirugía, pero ha sido sustituida en gran medida por la antibioticoterapia más eficaz combinada con medidas de sostén. Sin embargo, si la bronquiectasia es circunscrita y las complicaciones a pesar del tratamiento médico son graves, habrá que pensar en la extirpación quirúrgica de la región pulmonar enferma.

En caso de hemoptisis masiva que suele provenir de la circulación bronquial hipertrófica que no mejora con medidas conservadoras como reposo y antibióticos, dos opciones terapéuticas son la extirpación quirúrgica o la embolización de una arteria bronquial (cap. 34). La extirpación tiene buenos resultados si la enfermedad es circunscrita, pero cuando es extensa es preferible recurrir a la embolización.

ABSCESOS PULMONARES

El absceso de pulmón se define como la necrosis del parénquima pulmonar con cavitación como consecuencia de una infección. La aparición de un absceso indica la presencia de un gran número de microorganismos con un mecanismo deficiente para eliminarlos de las vías respiratorias. La broncoaspiración es la causa más frecuente; algunos de los factores que aumentan el riesgo de broncoaspirar son la dismotilidad esofágica, los trastornos convulsivos y los cuadros neurológicos que ocasionan disfunción del bulbo raquídeo. Otros problemas que predisponen a la formación de un absceso pulmonar son las enfermedades periodontales y el alcoholismo.

ASPECTOS MICROBIOLÓGICOS

Las bacterias anaeróbicas constituyen la causa más frecuente de los abscesos en pulmón. Sin embargo, también lo provocan otras bacterias aeróbicas o facultativas como *S. aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, especies de *Nocardia* y gramnegativos, así como microorganismos patógenos no bacterianos como hongos y parásitos. En el hospedador inmunodeficiente predominan a veces las bacterias aeróbicas y los patógenos oportunistas. En los sujetos sometidos a cultivos en busca de microorganismos anaeróbicos y aeróbicos frecuentemente se identifican varios patógenos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas del absceso pulmonar son típicos de una infección en los pulmones: tos, esputo purulento, dolor pleurítico, fiebre y hemoptisis. Cuando la infección es producida por anaerobios la evolución clínica es prolongada y algunos pacientes no manifiestan síntomas. Los cuadros iniciales más agudos son típicos de una infección por bacterias aeróbicas.

Los datos de la exploración física no son orientadores, y puede haber sibilancias o signos de consolidación. Otros datos útiles en el diagnóstico son la fetidez del aliento y los problemas dentales. En casos crónicos se observan a veces dedos hipocráticos u osteoartropatía pulmonar hipertrófica.

En forma clásica, en las radiografías de tórax se identifican una o dos cavidades de pared gruesa en las zonas inferiores del pulmón, en especial en lóbulos superiores y segmentos posteriores de los inferiores (fig. 252-3). Casi siempre se acompaña de un nivel hidroaéreo. La tomografía computadorizada

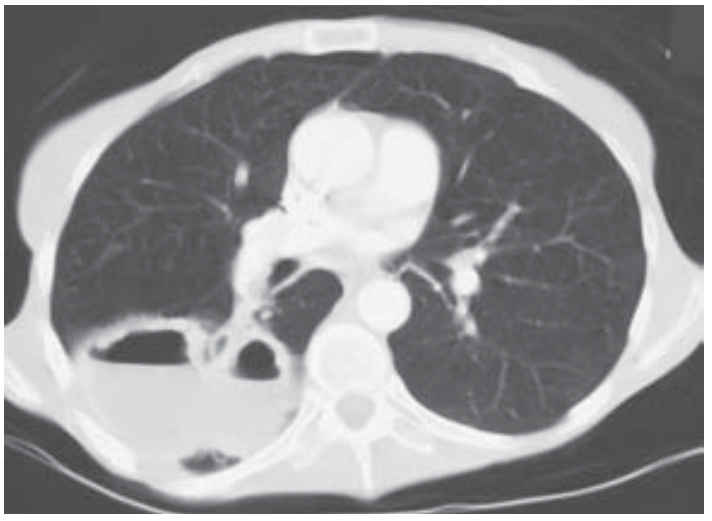

FIGURA 252-3. Corte transversal de CT de una persona con un absceso pulmonar por anaeróbicos, donde se identifican dos lesiones cavitadas contiguas, de pared gruesa, en el lóbulo inferior derecho, con niveles hidroaéreos. (*Con autorización de WT Miller Jr: Diagnostic Thoracic Imaging. New York, McGraw-Hill, 2006.*)

de tórax es útil para definir el tamaño y la ubicación de los abscesos, buscar otras cavidades y valorar la presencia de pleuritis. Las lesiones cavitarias en zonas no declives, como el lóbulo medio derecho o los segmentos anteriores de los lóbulos superiores, sugieren la posibilidad de otras causas, como cáncer. Los resultados de los análisis clínicos revelan leucocitosis, anemia y aceleración de la velocidad de sedimentación globular.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del absceso pulmonar se basa en los síntomas clínicos, la identificación de algún cuadro predisponente y los signos de la radiografía de tórax. El diagnóstico diferencial comprende a la infección micobacteriana, el secuestro pulmonar, varios cánceres, el infarto de pulmón y las vesículas (bullas infectadas).

Lo ideal es identificar al microorganismo causal, pero es muy difícil de conseguir. Las bacterias anaeróbicas son particularmente difíciles de aislar. En todo paciente con un absceso pulmonar se realizan hemocultivos y cultivos de esputo y si así conviene, de líquido pleural. No hay consenso en cuanto a la utilidad de la fibrobroncoscopia con lavado broncoalveolar, la obtención de una muestra protegida por medio de cepillado para el diagnóstico, o el drenaje del absceso pulmonar. Es importante contraponer el bajo índice de confirmación diagnóstica, en particular con el absceso pulmonar por anaeróbicos, con el peligro de rotura de la cavidad abscesada y derrame del material contaminado hacia las vías respiratorias. Quizá la broncoscopia tenga mayor utilidad para descartar obstrucción respiratoria, infección por micobacterias o cáncer. La aspiración transtraqueal o transtorácica constituye otro método poco utilizado para obtener muestras para su estudio microbiológico.

℞ ABSCESO PULMONAR

Durante años la penicilina fue el cimiento de la antibioticoterapia empírica contra el absceso pulmonar. Al surgir microorganismos productores de lactamasa beta el fármaco estándar ha sido la clindamicina (150 a 300 mg cada 6 h). En casos escogidos a veces son útiles otros fármacos como los carbapenémicos y las combinaciones lactámicos beta/inhibidores de lactamasa beta. El metronidazol solo conlleva un índice bastante grande de ineficacia terapéutica. En la medida de lo posible, la selección de los antibióticos debe orientarse según los resultados de estudios microbiológicos.

La duración del tratamiento del absceso pulmonar es punto de controversia. Por lo general se administra antibioticoterapia durante cuatro a seis semanas, aunque algunos expertos se inclinan por un lapso más prolongado. La ineficacia terapéutica sugiere la posibilidad de que la causa no es infecciosa.

La cirugía se ha utilizado muy poco en la era de los antibióticos, pero algunas de sus indicaciones son la hemoptisis refractaria, la respuesta deficiente a las medidas médicas o la necesidad de recurrir a un estudio histopatológico ante la sospecha de una causa no infecciosa.

En términos generales, el pronóstico para los pacientes con un absceso clásico por anaerobios es bastante favorable, con una tasa de curación de 90 a 95%. Se han se-

ñalado índices de mortalidad más elevados en individuos inmunodeficientes, personas que padecen otras enfermedades graves y cuando existe infección por *P. aeruginosa, S. aureus* y *K. pneumoniae*.

LECTURAS ADICIONALES

Barker AF: Bronchiectasis. N Engl J Med 346:1383, 2002

Mansharamani N et al: Lung abscess in adults: Clinical comparison of immunocompromised to non-immunocompromised patients. Respir Med 96:178, 2002

Mansharamani N, Koziel H: Chronic lung sepsis: Lung abscess, bronchiectasis, and empyema. Curr Opin Pulm Med 9:181, 2003

Noone PG et al: Primary ciliary dyskinesia: Diagnostic and phenotypic features. Am J Respir Crit Care Med 169:459, 2004

Pasteur MC et al: An investigation into causative factors in patients with bronchiectasis. Am J Respir Crit Care Med 162:1277, 2000

Rosen MJ: Chronic cough due to bronchiectasis. ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest 129:122S, 2006

Scheinberg P, Shore E: A pilot study of the safety and efficacy of tobramycin solution for inhalation in patients with severe bronchiectasis. Chest 127:1420, 2005

Weycker D et al: Prevalence and economic burden of bronchiectasis. Clin Pulm Med 12:205, 2005

Wills P, Greenstone M: Inhaled hyperosmolar agents for bronchiectasis. Cochrane Database Syst Rev 2:CD002996, 2006

253 Fibrosis quística

Richard C. Boucher

La fibrosis quística (*cystic fibrosis*, CF) es un trastorno monogénico que se presenta como una enfermedad multiorgánica. Los primeros síntomas y signos aparecen en forma típica en la infancia, aunque cerca de 5% de los pacientes estadounidenses es diagnosticado en la edad adulta. Debido a los avances en el tratamiento, más de 41% de los pacientes alcanza la madurez (18 años o más) y 13% sobrevive después de los 30 años. La esperanza media de vida para los enfermos de CF es >41 años. Por tanto, la CF ya no es solamente una enfermedad pediátrica y el internista debe estar preparado para reconocer y tratar sus numerosas complicaciones. Esta enfermedad se caracteriza por una infección crónica de las vías respiratorias que finalmente conduce a bronquiectasias y bronquiolectasias, insuficiencia pancreática exocrina y disfunción intestinal, funcionamiento anormal de las glándulas sudoríparas y disfunción urogenital.

PATOGENIA

CONSIDERACIONES GENÉTICAS. La fibrosis quística es una enfermedad autosómica recesiva producida por mutaciones del gen que codifica la proteína reguladora de conductancia transmembrana de la fibrosis quística (*CF transmembrane conductance regulator*, CFTR) ubicada en el cromosoma 7. Las mutaciones del gen de CFTR se clasifican en cuatro clases principales, según se ilustra en la **figura 253-1**. Las mutaciones de las clases I a III se consideran "graves" por la insuficiencia pancreática y la concentración elevada de NaCl en el sudor (véase más adelante en este capítulo). Las mutaciones de la clase IV son "leves", es decir, acompañadas de insuficiencia pancreática leve y una concentración moderada o normal de cloruro de sodio en el sudor. Cabe hacer notar la importancia de identificar las mutaciones de la clase I que codifican los codones de interrupción prematura, ya que en lo futuro podrán tratarse con sustancias que favorezcan "la lectura" del codón de interrupción con la producción de CFTR funcional.

La prevalencia de la fibrosis quística varía según el origen étnico de la población. En la población caucásica de Norteamérica y norte de Europa se detecta aproximadamente en uno de cada 3 000 niños nacidos vivos, en uno de cada 17 000 niños de raza negra nacidos vivos y en uno de cada 90 000 niños nacidos vivos en la población asiática de Hawai. La mutación más común en el gen de la fibrosis quística (aproximadamente 70% de los cromosomas de la fibrosis quística) es una eliminación de 3 pares de bases (mutación de la clase III) que provoca la ausencia de fenilalanina en la posición del aminoácido 508 (ΔF_{508}) del producto proteínico del gen de la CF, que se conoce como CFTR. El enorme número (>1 400) de mutaciones relativamente raras (<2% cada una) identificadas en el gen de la CF entorpece la aplicación de técnicas diagnósticas con DNA para identificar heterocigotos en la población en general.

PROTEÍNA CFTR

La proteína CFTR es una sola cadena de polipéptidos que contiene 1 480 aminoácidos y que al parecer actúa como un canal de Cl^- regulado por monofosfato de adenosina (*adenosine monophosphate*, AMP) cíclico y, como su propio nombre lo indica, también regula otros canales iónicos. La forma totalmente elaborada del CFTR se encuentra en la membrana plasmática del epitelio normal. Los estudios bioquímicos indican que la mutación ΔF_{508} da lugar a una transformación equivocada y a la degradación intracelular de la proteína CFTR. Por consiguiente, la ausencia de proteína CFTR en la membrana plasmática es fundamental en la fisiopatología molecular de la mutación ΔF_{508} y otras mutaciones de las clases I a II. Sin embargo, las mutaciones de las clases III a IV producen proteínas CFTR que son transformadas completamente pero que no son funcionales o sólo lo son en parte en la membrana plasmática.

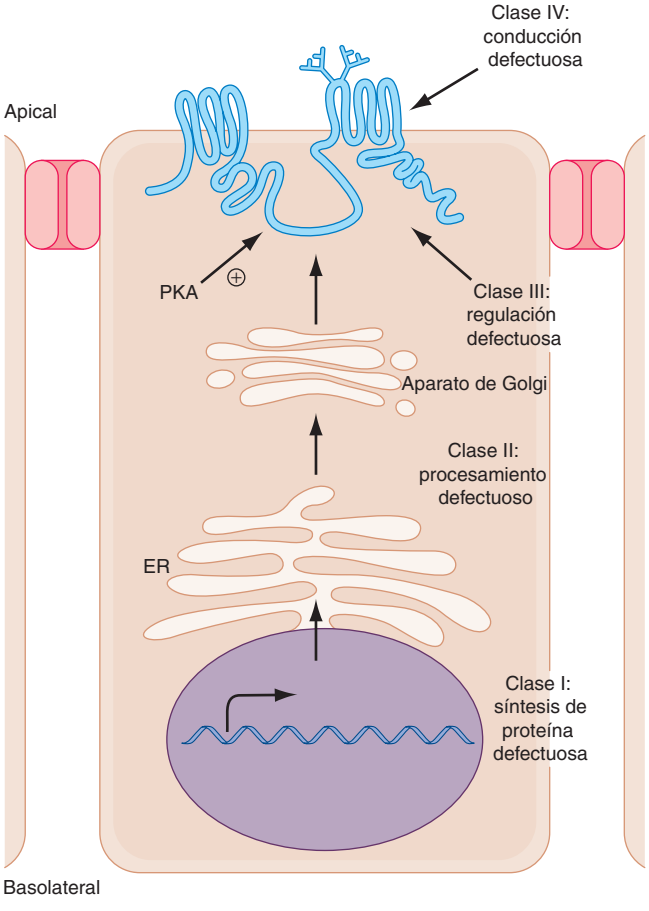

FIGURA 253-1. Esquema donde se describen las clases de mutaciones genéticas en el gen para *CFTR* y efectos sobre la proteína CFTR y su función. Adviértase que la mutación ΔF_{508} es una mutación de clase II y, al igual que las mutaciones de clase I, sería de esperar que no produjera proteína CFTR madura en la membrana apical. CFTR, proteína reguladora de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística; PKA, proteincinasa A (*protein kinase A*); ER, retículo endoplásmico (*endoplasmic reticulum*).

DISFUNCIÓN EPITELIAL

Los epitelios alterados por la CF muestran funciones diferentes en su estado natural; es decir, algunos absorben volumen (vías respiratorias y epitelio intestinal), otros absorben sal pero no volumen (conductos sudoríparos) y otros secretan volumen (intestino proximal y páncreas). Dado este conjunto diverso de actividades naturales, no debe sorprender que la CF produzca efectos muy diferentes sobre los patrones de transporte de los electrólitos y el agua. No obstante, el concepto unificado es que todos los tejidos afectados expresan una función anómala del transporte iónico.

FISIOPATOLOGÍA DE ÓRGANOS ESPECÍFICOS

Pulmón. La característica biofísica distintiva diagnóstica de los epitelios respiratorios en la fibrosis quística es la diferencia de potencial (*potential difference*, PD) eléctrico transepitelial elevada. La PD transepitelial refleja tanto la velocidad de transporte activo del ion como la resistencia del epitelio al flujo de iones. Los epitelios respiratorios de los pacientes con fibrosis quística muestran anormalidades tanto en la absorción activa de Na^+ como en la secreción activa de Cl^- (fig. 253-2). El efecto secretor de Cl^- refleja la falta de cinasa supeditada al AMP cíclico y de transporte de Cl^- regulado por la proteincinasa C y mediada por la CFTR propiamente dicha. Una observación importante es que también existe un canal distinto desde el punto de vista molecular para el Cl^- activado por Ca^{2+} (CaCC) que se expresa en la membrana apical. Este canal puede sustituir a la CFTR en lo referente a la secreción de Cl^- y es un objetivo terapéutico potencial.

La regulación anormal de la absorción de Na^+ es un rasgo fundamental de los epitelios respiratorios en la fibrosis quística. Esta anormalidad refleja una segunda función de la proteína CFTR, es decir, la de inhibidor tónico del canal epitelial para el Na^+. Aún no se conocen los mecanismos moleculares que median esta acción de la proteína reguladora de la conductancia transmembrana en la fibrosis quística.

La expulsión de moco es el principal mecanismo de defensa innato de las vías respiratorias contra la infección por las bacterias inhaladas. Las vías respiratorias modifican su absorción activa de Na^+ y secreción de Cl^- para ajustar el volumen de líquido (agua), es decir, la "hidratación", en la superficie respiratoria para la expulsión eficiente de moco. La hipótesis central de la fisiopatología de las vías respiratorias de los pacientes con fibrosis quística postula que la regulación defectuosa de la absorción de sodio y la imposibilidad para secretar cloruro por medio de la proteína CFTR reducen el volumen de líquido en las superficies respiratorias, es decir, se "deshidratan". Tanto el moco espeso como la falta de líquido periciliar desencadenan la adherencia del moco a la superficie de las vías respiratorias. Esta adherencia provoca la imposibilidad de despejar las vías respiratorias por medio de los mecanismos ciliares y la tos. La falta de una correspondencia estricta entre la clase de mutación genética y la gravedad de la neumopatía sugiere que son importantes los genes modificadores y las interacciones entre genes y ambiente.

La infección característica de las vías respiratorias de los pacientes con fibrosis quística abarca la capa de moco más que al epitelio o la pared respiratoria. La predisposición de las vías respiratorias de estos pacientes a padecer una infección crónica por *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa* es compatible con la imposibilidad para despejar moco. En tiempos recientes se demostró que la tensión de O_2 es muy baja en el moco de las vías respiratorias de pacientes con CF y las adaptaciones a la hipoxia son factores importantes que determinan la fisiología de la bacteria en el pulmón del enfermo con fibrosis quística. De hecho, tanto la estasis de moco como la hipoxia del mismo contribuyen a la proliferación de *Pseudomonas* en colonias de biopelículas que se encuentran dentro de las placas de moco adheridas a las superficies respiratorias de los pacientes con fibrosis quística.

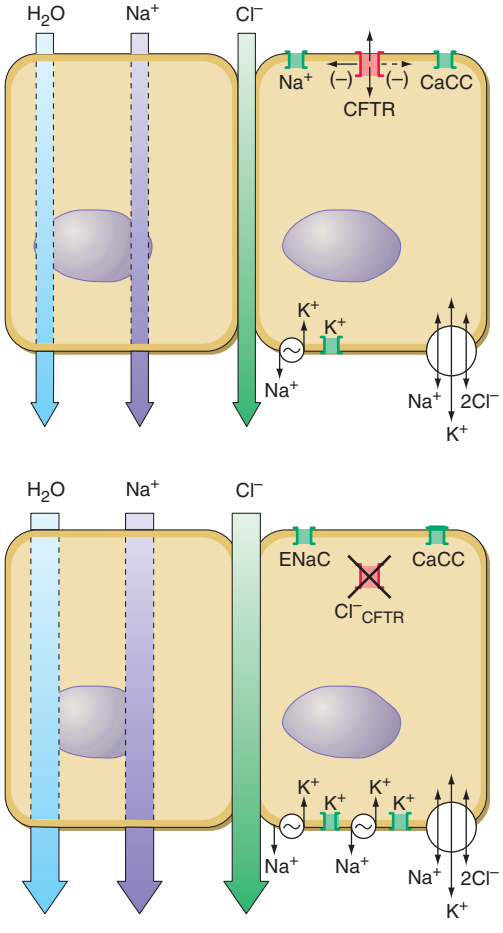

FIGURA 253-2. Comparación entre las propiedades del transporte iónico del epitelio de las vías respiratorias normales *(arriba)* y de la CF *(abajo)*. Los vectores describen las rutas y magnitudes del transporte de Na^+ y Cl^-, que se acompaña de flujo osmótico de agua. El patrón basal normal del transporte iónico es la absorción de Na^+ de la luz a través de un canal de Na^+ sensible a la amilorida. Este proceso está acelerado en la CF. La capacidad para iniciar la secreción de Cl^- mediada por el monofosfato de adenosina (AMP) cíclico está disminuida en el epitelio de la vía respiratoria en la CF debido a la ausencia/disfunción del canal CFTR de Cl^-. La absorción acelerada de Na^+ en la CF traduce la falta de inhibición de CFTR sobre los canales de sodio.

Aparato digestivo. Los efectos de la CF sobre el aparato digestivo son diversos. En el páncreas exocrino parece que la ausencia del canal CFTR del Cl^- en la membrana apical del epitelio ductal pancreático altera la función de un intercambiador de Cl^--HCO_3^- de dicha membrana para secretar HCO_3^- y Na^+ (por un proceso pasivo) hacia el conducto. La incapacidad para secretar Na^+ HCO_3^- y agua da lugar a la retención de enzimas en el páncreas y finalmente a la destrucción de casi todo el tejido pancreático. En la CF el epitelio intestinal, por la falta de secreción de Cl^- y agua, tiene alterada la capacidad para limpiar las mucinas secretadas y otras macromoléculas de las criptas intestinales. La secreción reducida de líquidos mediada por la CFTR empeora por la absorción excesiva de los mismos en la porción distal del intestino, que refleja las anomalías en la regulación de la absorción de Na^+ mediada por la CFTR (ambas alteraciones mediadas por los canales de Na^+ y posiblemente por otros transportadores de Na^+, como los intercambiadores de Na^+-H^+). Estas dos disfunciones provocan la desecación del contenido intraluminal y la obstrucción de los intestinos delgado y grueso. En el sistema hepatobiliar, la secreción deficiente de Cl^- y agua en los conductos hepáticos ocasiona retención de las secreciones biliares y cirrosis biliar local, así como proliferación de los conductos biliares aproximadamente en 25 a 30% de los pacientes con CF. La incapacidad del epitelio de la vesícula biliar en la CF para secretar sal y agua puede originar tanto colecistitis crónica como colelitiasis.

Glándulas sudoríparas. Los pacientes con CF secretan una cantidad casi normal de sudor hacia el acino glandular, pero son incapaces de absorber el NaCl del sudor durante su paso por el conducto glandular puesto que las células epiteliales ductales no pueden absorber Cl^-. Esta disfunción de la glándula sudorípara se examina reuniendo el sudor después de una iontoforesis con un antagonista colinérgico en el antebrazo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de los pacientes con CF presenta signos y síntomas de la enfermedad en la infancia. Cerca de 20% comienza en las primeras 24 h de vida con obstrucción del aparato digestivo, el denominado *íleo meconial*. Otros cuadros comunes durante los dos primeros años de vida son los síntomas respiratorios con predominio de tos persistente, infiltrados pulmonares recurrentes (o ambos) y retraso del crecimiento. Sin embargo, un grupo significativo de pacientes (casi 5%) se diagnostica después de los 18 años de edad.

APARATO RESPIRATORIO

La enfermedad de las vías respiratorias superiores es casi universal en los pacientes con CF. La sinusitis crónica es frecuente en la infancia y causa obstrucción nasal y rinorrea. La aparición de pólipos nasales se aproxima a 25% y a menudo requiere esteroides tópicos, intervención quirúrgica o ambos.

En las vías respiratorias inferiores, el primer síntoma de la CF es la tos, que con el tiempo se hace continua y productora de esputo viscoso, purulento y, a menudo, de color verdoso. Inexorablemente, los periodos de estabilidad clínica se ven interrumpidos por "exacerbaciones", definidas por aumento de la tos, pérdida de peso, febrícula, aumento de volumen del esputo y reducción de la función pulmonar. Con el transcurso de los años, las exacerbaciones se hacen más frecuentes y la recuperación de la función pulmonar perdida es menos completa, dando lugar a insuficiencia respiratoria.

El esputo de los pacientes con CF exhibe una microbiología característica. *Haemophilus influenzae* y *S. aureus* son a menudo los primeros microorganis-

mos aislados en las muestras de secreciones pulmonares de estos pacientes recién diagnosticados. Posteriormente, es típico cultivar *P. aeruginosa* mucoide y resistente a los antibióticos en las secreciones de las vías respiratorias inferiores. En el esputo de los pacientes con CF se ha aislado también *Burkholderia* (antiguamente *Pseudomonas cepacia*), que es patógeno. La diseminación entre pacientes de determinadas cepas de este microorganismo indica la necesidad de controlar la infección en el hospital. Otros bastoncillos gramnegativos recuperados del esputo de casos de CF son *Alcaligenes xylosoxidans*, *B. gladioli* y, en ocasiones, formas mucoides de *Proteus, Escherichia coli* y *Klebsiella.* Hasta 50% de los pacientes con CF posee *Aspergillus fumigatus* en el esputo y hasta 10% de ellos presenta el síndrome de aspergilosis broncopulmonar alérgica. *Mycobacterium tuberculosis* es infrecuente en los pacientes con CF. No obstante, hasta 10 a 20% de los pacientes adultos con dicha enfermedad presenta cultivos de esputo positivos para micobacterias no tuberculosas y en algunos de ellos estos microorganismos están relacionados con la enfermedad.

La primera anomalía de la función pulmonar observada en los niños con CF, el aumento de la relación volumen residual/capacidad pulmonar total, sugiere que la primera alteración en esta enfermedad es la disfunción de las vías respiratorias pequeñas. A medida que avanza la enfermedad, sobrevienen cambios reversibles e irreversibles en la capacidad vital forzada (*forced vital capacity,* FVC) y el volumen espiratorio forzado en 1 s (*forced expiratory volume in 1 s,* FEV_1). El componente reversible refleja la acumulación de secreciones intraluminales, la reactividad bronquial o ambas, que se manifiestan en 40 a 60% de los pacientes con CF. El componente irreversible refleja la destrucción crónica de la pared de las vías respiratorias y la bronquiolitis.

La primera alteración pulmonar en estos enfermos en la radiografía de tórax es la hiperinsuflación, reflejo de la obstrucción de las pequeñas vías respiratorias. Posteriormente se observan signos de impacción luminal de moco, manguitos bronquiales y, finalmente, bronquiectasias, por ejemplo, sombras anulares. Por razones todavía desconocidas, el lóbulo superior derecho muestra las alteraciones más precoces e intensas.

La neumopatía de la CF se acompaña de muchas complicaciones intermitentes. Es frecuente el neumotórax (>10% de los pacientes). La producción de pequeñas cantidades de sangre en el esputo es frecuente en los pacientes de CF con neumopatía avanzada. La hemoptisis masiva pone en peligro la vida. En la neumopatía avanzada aparecen acropaquias en casi todos los pacientes. La insuficiencia respiratoria y el corazón pulmonar o cardiopatía pulmonar (*cor pulmonale*) son manifestaciones tardías destacadas de la fibrosis quística.

APARATO DIGESTIVO

El síndrome de íleo meconial en los recién nacidos comienza con distensión abdominal, incapacidad para expulsar las heces y vómitos. La radiografía simple de abdomen puede ser diagnóstica, con niveles hidroaéreos en intestino delgado, un aspecto granuloso que representa el meconio y un colon pequeño. En los niños y los adultos jóvenes se produce un síndrome denominado *equivalente del íleo meconial* o *síndrome de obstrucción intestinal distal* (*distal intestinal obstruction syndrome*, DIOS). Dicho síndrome comienza con dolor en la fosa iliaca derecha, pérdida de apetito, vómitos ocasionales y, a menudo, una masa palpable. Puede confundirse con apendicitis, frecuente en los pacientes con fibrosis quística.

Más de 90% de los pacientes con fibrosis quística manifiesta insuficiencia pancreática exocrina. La secreción insuficiente de enzimas pancreáticas genera el patrón típico caracterizado por absorción deficiente de proteínas y grasas con deposiciones frecuentes, voluminosas y fétidas. También se observan signos y síntomas de absorción deficiente de vitaminas liposolubles, como vitaminas E y K. En las primeras etapas no se modifican las células beta del páncreas, pero a medida que avanza la edad su función disminuye. Este efecto, más la resistencia a la insulina provocada por la inflamación, provoca hiperglucemia y la necesidad de administrar insulina en >15% de los pacientes de edad avanzada con fibrosis quística (>35 años).

APARATO GENITOURINARIO

Tanto en los varones como en las mujeres con CF a menudo se retrasa la pubertad. El patrón de retraso en la maduración probablemente es secundario a los efectos de la neumopatía crónica y la nutrición inadecuada sobre la función reproductora endocrina. Más de 95% de los pacientes varones con CF presenta azoospermia, reflejo de la obliteración de los conductos deferentes que, a su vez, indica una secreción defectuosa de líquido. Alrededor de 20% de las mujeres son estériles por los efectos de la neumopatía crónica sobre el ciclo menstrual; por la consistencia y la densidad del moco cervical que bloquea la migración del esperma, y quizá por las alteraciones de las trompas de Falopio/pared uterina en el transporte de líquidos. En la mayoría de los embarazos a término se logran lactantes viables y las mujeres con CF pueden, en general, alimentar al pecho a sus hijos normalmente.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de fibrosis quística se basa en la combinación de criterios clínicos y la función anormal de la CFTR según se demuestra mediante pruebas de sudor, determinaciones de la diferencia de potencial (PD) nasal y análisis de mutación de CFTR. La concentración elevada de cloruro en el sudor es un dato casi patognomónico de fibrosis quística. La concentración de cloruro (y sodio) en el sudor varían con la edad, pero en los adultos una concentración de Cl^- >70 meq/L permite distinguir a la fibrosis quística de otras neumopatías. El análisis de DNA de las mutaciones más comunes permite identificar mutaciones de fibrosis quística en >90% de los pacientes afectados. La PD nasal permite documentar la disfunción de CFTR si la prueba del cloruro en el sudor es normal o se encuentra dentro de los límites normales y no se identifican dos mutaciones de CF. En los pacientes con fibrosis quística siempre se lleva a cabo un análisis de DNA en virtud de que se han identificado relaciones de genotipo y fenotipo pancreático y se están desarrollando tratamientos específicos para esta clase de mutación.

Entre 1 y 2% de los pacientes con síndrome clínico de CF exhibe una concentración normal de Cl^- en el sudor. En la mayoría de estos pacientes, la diferencia de potencial transepitelial nasal se encuentra elevada dentro de los límites para el diagnóstico de CF y los acinos de las glándulas sudoríparas no secretan en respuesta a la inyección de agonistas adrenérgicos beta. En la mayoría de los pacientes con CF y valores normales de Cl^- en el sudor se observa una sola mutación del gen de la CFTR, 3 849 + 10 kb C → T.

Rx FIBROSIS QUÍSTICA

Los principales objetivos del tratamiento de la CF son favorecer la eliminación de las secreciones y controlar la infección pulmonar, así como proporcionar una nutrición adecuada y evitar la obstrucción intestinal. En último término, el tratamiento puede restaurar el procesamiento de la CFRT mutante o la geneterapia puede ser el tratamiento de elección.

NEUMOPATÍA. Más de 95% de los pacientes con fibrosis quística fallece por complicaciones como resultado de una infección pulmonar. En teoría, la eliminación progresiva de moco adherente debería corregir y prevenir el avance de la neumopatía por fibrosis quística, en tanto que los antibióticos reducen la cantidad de bacterias presentes en el pulmón de estos pacientes.

Las técnicas tradicionales para despejar las secreciones pulmonares son ejercicios respiratorios, válvulas unidireccionales y puño-percusión del tórax. El empleo periódico de estas maniobras es eficaz para conservar el funcionamiento pulmonar. Un avance importante ha sido la eficacia de la solución salina hipertónica inhalada (7%) para restablecer la eliminación de moco y la función pulmonar en estudios a corto plazo y su eficacia para reducir las exacerbaciones agudas en estudios a largo plazo (un año). La solución salina hipertónica es segura pero provoca broncoconstricción en algunos pacientes, la cual se previene administrando al mismo tiempo broncodilatadores. Se están realizando estudios para determinar si la solución salina hipertónica inhalada debiera constituir el tratamiento fundamental de todos los pacientes con fibrosis quística.

Se están utilizando y creando fármacos para incrementar la eliminación de moco. Un complemento importante para la eliminación de las secreciones es la DNAasa humana recombinante, la cual degrada el DNA concentrado en el esputo de los pacientes con fibrosis quística, aumenta el flujo de aire cuando se administra a corto plazo y prolonga el tiempo entre las exacerbaciones pulmonares. La mayoría de los pacientes reciben un ensayo terapéutico de DNAasa durante varios meses para poner a prueba la eficacia. Se están llevando a cabo ensayos clínicos de medicamentos experimentales destinados a restablecer el contenido de sal y agua de las secreciones, pero hasta el momento estos medicamentos no están disponibles para uso clínico.

Se utilizan antibióticos para eliminar las infecciones pulmonares y su empleo depende de los resultados del cultivo de esputo. Sin embargo, cabe advertir que en virtud de que se realizan cultivos microbiológicos sistemáticos en los hospitales en condiciones que no son similares a las que prevalecen en el pulmón de los pacientes con fibrosis quística, por ejemplo, hipoxia, la eficacia clínica a menudo no se correlaciona con las pruebas de sensibilidad. En virtud del aumento en la eliminación total y el volumen de distribución de los antibióticos en los pacientes con fibrosis quística, las dosis necesarias son más elevadas.

La intervención oportuna con antibióticos en lactantes con infección erradica por periodos prolongados el microorganismo *P. aeruginosa.* En los pacientes de mayor edad con infección documentada, la meta terapéutica es suprimir la proliferación bacteriana. A menudo se utiliza por periodos prolongados azitromicina (250 mg/día o 500 mg tres veces por semana), aunque no está claro si sus acciones son antimicrobianas o antiinflamatorias. También se utilizan aminoglucósidos inhalados, por ejemplo, 300 mg de tobramicina cada 12 h, que se alternan a intervalos mensuales. Las "exacerbaciones leves" según se definen por la intensificación de la tos y la producción de moco, se tratan con antibióticos orales adicionales. Los medicamentos orales que se utilizan para erradicar a *Staphylococcus* comprenden una penicilina semisintética o una

cefalosporina. La ciprofloxacina oral reduce los recuentos bacterianos de *Pseudomonas* y controla los síntomas, pero su utilidad clínica es limitada por el surgimiento rápido de microorganismos resistentes. Por consiguiente, a menudo se combina con un antibiótico inhalado, sea tobramicina o colistina (75 mg cada 12 h). Las exacerbaciones más graves, o las originadas por bacterias resistentes a antibióticos orales, requieren de antibióticos intravenosos. El tratamiento intravenoso se administra tanto en el medio hospitalario como en pacientes ambulatorios. Por lo general se utilizan dos medicamentos con diferentes mecanismos de acción (p. ej., una cefalosporina y un aminoglucósido) para tratar *P. aeruginosa* y minimizar el surgimiento de microorganismos resistentes. Habrá de vigilarse la dosificación del fármaco de manera que las concentraciones de gentamicina o tobramicina alcancen valores máximos en intervalos de casi 10 μg/ml y muestren concentraciones mínimas <2 μg/ml. Se añaden antibióticos con actividad contra *Staphylococcus* o *H. influenzae*, o contra ambos microorganismos a la vez, lo cual dependerá de los resultados del cultivo.

Los agonistas adrenérgicos beta inhalados son de utilidad para reducir la broncoconstricción, pero no se ha demostrado un beneficio a largo plazo. Los glucocorticoides orales disminuyen la inflamación de las vías respiratorias, pero su uso a largo plazo es limitado por sus efectos secundarios adversos; sin embargo, son de utilidad para tratar la aspergilosis broncopulmonar alérgica.

La lesión crónica de las paredes de las vías respiratorias refleja, en cierto modo, la actividad destructora de las enzimas inflamatorias, desencadenada en parte por las células inflamatorias. Hasta la fecha, los tratamientos específicos con antiproteasas no han tenido un resultado satisfactorio. Sin embargo, un subgrupo de adolescentes con fibrosis quística parece responder al tratamiento prolongado con dosis altas de antiinflamatorios no esteroideos (ibuprofén).

Diversas complicaciones pulmonares requieren intervenciones terapéuticas de urgencia. La atelectasia requiere tratamiento con solución salina hipertónica inhalada, fisioterapia pulmonar y antibióticos. Otras veces se observan neumotórax que abarcan ≤10% del pulmón, pero se requieren sondas de pleurostomía para expandir el pulmón enfermo colapsado. Las hemoptisis de poco volumen no precisan tratamiento específico aparte de la terapéutica de la infección pulmonar y la valoración del estado de la coagulación y la vitamina K. En caso de hemoptisis masiva debe realizarse la embolización de la arteria bronquial. Las complicaciones de mal pronóstico de la CF son la insuficiencia respiratoria y el corazón pulmonar. La terapéutica convencional más eficaz para estos procesos es el tratamiento médico enérgico de la neumopatía y los suplementos de O_2. Finalmente, el único tratamiento eficaz de la insuficiencia respiratoria en la CF es el trasplante de pulmón (cap. 260). La supervivencia del mismo a los dos años supera 60% y los fallecimientos en los trasplantados son consecuencia fundamentalmente de rechazo del injerto, a menudo con bronquiolitis obliterante. Los pulmones trasplantados no presentan un fenotipo específico de fibrosis quística.

ENFERMEDAD DIGESTIVA. El mantenimiento de una nutrición adecuada es vital para la salud de los pacientes con CF. La mayoría (>90%) de estos pacientes se benefician del tratamiento sustitutivo con enzimas pancreáticas. Las cápsulas contienen por lo general entre 4 000 y 20 000 U de lipasa. La dosis de enzimas (en principio, no más de 2 500 U/kg por comida para evitar el riesgo de colonopatía fibrosante) debe ajustarse de acuerdo con el aumento de peso, los síntomas abdominales y las características de las heces. También es necesaria la sustitución de las vitaminas liposolubles, en particular, E y K. La hiperglucemia se manifiesta casi siempre en el adulto y generalmente requiere tratamiento con insulina.

Para el tratamiento de la obstrucción aguda producida por el equivalente del íleo meconial, se utiliza megalodiatrizoato u otros materiales hipertónicos de contraste radiológico, administrados por enema en el íleon terminal. Para el control de los síntomas se recomiendan el ajuste de las enzimas pancreáticas y el uso de soluciones de sal que contengan elementos osmóticamente activos, por ejemplo, propilenglicol. Si persisten los síntomas debe sospecharse un cáncer digestivo, cuya frecuencia es mayor en los pacientes con fibrosis quística.

Aproximadamente 8% de los pacientes con fibrosis quística manifiestan colestasis hepática. El tratamiento con ácido ursodesoxicólico se inicia cuando se triplican la fosfatasa alcalina y la glutamiltranspeptidasa gamma (*gammaglutamyl transpeptidase*, GGT), pero no se ha demostrado que este tratamiento modifique la evolución de la hepatopatía. Casi 5% de los pacientes con fibrosis quística padecen hepatopatía terminal, cuyo tratamiento es el trasplante.

COMPLICACIONES EN OTROS ÓRGANOS. Los pacientes con fibrosis quística se deshidratan con facilidad por la eliminación de sal a causa del calor en los conductos sudoríparos. También padecen con más frecuencia osteoartropatía, cálculos renales y osteoporosis, sobre todo después de someterse a trasplante.

FACTORES PSICOSOCIALES. La CF supone una tremenda carga para los pacientes y es común la depresión. Los seguros médicos, las opciones profesionales, la planificación familiar y la esperanza de vida se convierten en temas primordiales, por lo que resulta fundamental la ayuda a los pacientes en los ajustes psicosociales que requiere la fibrosis quística.

LECTURAS ADICIONALES

Davis PB: Cystic fibrosis since 1938. Am J Respir Crit Care Med 173:475, 2006

Groman JD et al: Phenotypic and genetic characterization of patients with features of "nonclassic" forms of cystic fibrosis. J Pediatr 146:675, 2006

Guggino WB, Stanton BA: New insights into cystic fibrosis: molecular switches that regulate CFTR. Nat Rev Mol Cell Biol 7:426, 2006

Prince AS: Biofilms, antimicrobial resistance, and airway infection. N Engl J Med 347:1110, 2002

Rowe SM et al: Cystic fibrosis. N Engl J Med 352:1992, 2005

Worlitsch D et al: Effects of reduced mucus oxygen concentration in airway pseudomonas infections of cystic fibrosis patients. J Clin Invest 109:317, 2002

254 Neumopatía obstructiva crónica

John J. Reilly, Jr., Edwin K. Silverman, Steven D. Shapiro

La *Global Initiative for Chronic Obstructive Disease* (GOLD) realizó un esfuerzo de colaboración internacional para mejorar la conciencia, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (*chronic obstructive pulmonary disease*, COPD); la definió como un estado patológico que se caracteriza por limitación en el flujo de aire y que no es reversible por completo (*http://www.goldcopd.com*). La COPD incluye el *enfisema*, un cuadro anatómicamente definido y que se caracteriza por destrucción y ensanchamiento de los alvéolos pulmonares; la *bronquitis crónica*, un cuadro definido clínicamente por tos crónica productiva y una afección *de las vías respiratorias finas*, en la que se estrechan los bronquíolos finos. Se considera que existe COPD cuando hay una obstrucción duradera al flujo de aire; la bronquitis crónica *sin* obstrucción *no* se incluye dentro de la neumopatía obstructiva crónica.

La COPD es la cuarta causa de fallecimientos en Estados Unidos, país en el que afecta a más de 16 millones de personas. También es una enfermedad que ha tenido importancia sanitaria creciente en todo el mundo. Las estimaciones de la GOLD sugieren que esta neumopatía pasará del sexto al tercer lugar como la causa más frecuente de muerte en todo el mundo en 2020.

FACTORES DE RIESGO

TABAQUISMO

En 1964, el *Advisory Committee to the Surgeon General of the United States* concluyó que fumar cigarrillos constituía un grave factor de riesgo de muerte por bronquitis crónica y enfisema. Estudios longitudinales ulteriores señalaron un deterioro acelerado del volumen de aire expulsado dentro del primer segundo de la maniobra espiratoria forzada (*forced expiratory volume in 1 s*, FEV_1) en relación de dosis-respuesta con el hecho de fumar cigarrillos, lo que se expresó típicamente en cajetillas/año (el producto de multiplicar el promedio de cajetillas consumidas al día por el total de años de tabaquismo). Dicha relación de dosis-respuesta entre la menor función pulmonar y la intensidad del tabaquismo explicó la mayor prevalencia de COPD al envejecer la persona. La cifra históricamente mayor de tabaquismo en los varones quizá explique la mayor prevalencia de COPD entre ellos; sin embargo, la prevalencia de la enfermedad en las mujeres ha aumentado en los últimos 50 años, al ir disminuyendo la diferencia de índices de tabaquismo entre ambos sexos.

Se ha probado sin duda alguna que existe una relación causal entre fumar cigarrillos y la aparición de COPD, pero se advierte una enorme variabilidad en la reacción al tabaquismo. El elemento más relevante que predice el FEV_1

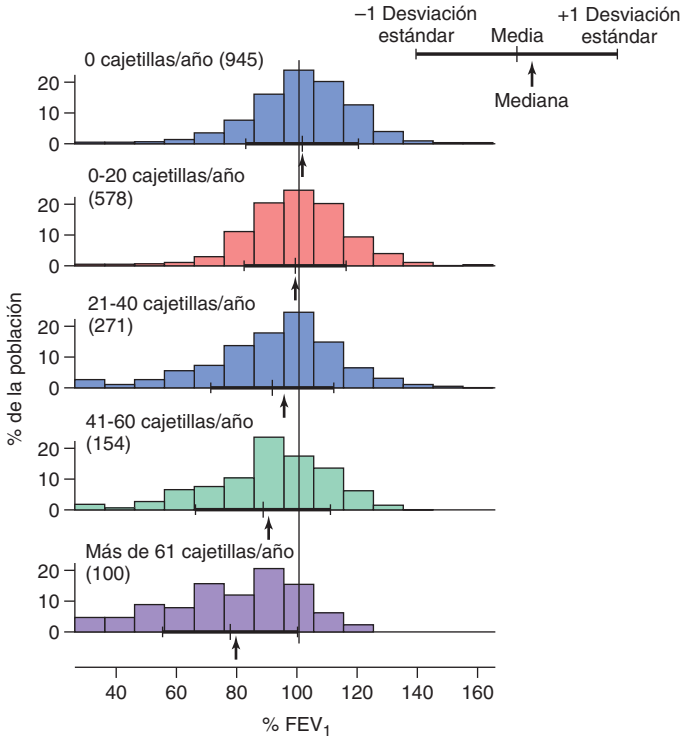

FIGURA 254-1. Distribuciones del volumen espiratorio forzado en 1 s (FEV_1) en una muestra de la población general estratificada según el número de cajetillas/año. Por cada grupo de fumadores de cigarrillos se muestran las medias, las medianas y ± 1 desviación estándar del FEV_1 porcentual pronosticado. Se identificó una relación dosis-respuesta entre la intensidad del tabaquismo y el FEV_1, pero también se observó una enorme variabilidad en la función pulmonar de un sujeto a otro con antecedentes tabáquicos semejantes. (*Con autorización de R Burrows et al: Am Rev Respir Dis 115:95, 1977; con autorización.*)

es el número de cajetillas de cigarrillos al año (fig. 254-1), pero sólo 15% de la variabilidad del FEV_1 se explica por dicho parámetro (cajetillas/año). Este dato sugiere que hay otros factores ambientales, genéticos o de ambos tipos que contribuyen al impacto del tabaquismo sobre la génesis de la obstrucción del flujo de aire.

Fumar cigarros puros y tabaco de pipa podría vincularse con la aparición de la COPD, aunque las pruebas de dicho vínculo tienen menor peso, lo cual quizá dependa de la menor dosis de productos secundarios inhalados en estos tipos de tabaquismo.

REACTIVIDAD DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS Y DE LA COPD

Uno de los signos definitorios del asma (cap. 248) es la tendencia de la broncoconstricción a intensificarse por reacción a diversos estímulos exógenos, como la metacolina y la histamina. Sin embargo, muchas personas con COPD comparten uno de los signos de hiperreactividad de las vías respiratorias. El notable solapamiento que presentan los asmáticos y las personas con COPD en cuanto a reactividad, obstrucción del flujo respiratorio y síntomas pulmonares, condujo a plantear la hipótesis holandesa: sugiere que el asma, la bronquitis crónica y el enfisema son variantes del mismo cuadro básico, moduladas por factores ambientales y genéticos para producir entidades patológicamente diferentes. La hipótesis británica, por otro lado, plantea que el asma y la COPD son enfermedades fundamentalmente distintas: la primera se considera en gran medida como un fenómeno alérgico, en tanto que la segunda sería consecuencia de una inflamación y una lesión vinculadas con el humo del tabaco. Para corroborar la validez de una u otra hipótesis es necesario identificar los factores genéticos predisponentes del asma, de la COPD o de ambas entidades, y también las interacciones entre estos factores genéticos postulados y los factores de riesgo ambientales.

Los estudios longitudinales que compararon la reactividad de las vías respiratorias al comienzo del estudio con la disminución ulterior de la función pulmonar han señalado que la hiperreactividad es sin duda un importante elemento para pronosticar el deterioro ulterior de esta función. Por todo ello, la hiperreactividad sería un factor de riesgo de neumopatía obstructiva crónica.

INFECCIONES DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS

Las infecciones de las vías respiratorias se han estudiado como posibles factores de riesgo de aparición y avance de la COPD en el adulto; también se han valorado estas infecciones en los niños como posible factor predisponente a la ulterior aparición de COPD. La trascendencia que tienen las infecciones de las vías respiratorias del adulto en el deterioro de la función pulmonar es objeto de controversia, pero normalmente no se advierten disminuciones importantes de la función pulmonar a largo plazo después de un episodio de bronquitis o neumonía. Ha sido difícil evaluar la influencia que tendrían las enfermedades de las vías respiratorias en los niños y sus efectos en la aparición ulterior de COPD, lo cual se debe a que no hay datos suficientes procedentes de estudios longitudinales. Sobre tal base, a pesar de que las infecciones de las vías respiratorias son causas importantes de exacerbaciones de la COPD, aún no se ha corroborado que exista ninguna relación entre las infecciones de vías respiratorias de adultos y niños, y la génesis y evolución de la neumopatía obstructiva crónica.

EXPOSICIÓN OCUPACIONAL

Se ha sugerido que los incrementos de los síntomas de vías respiratorias y de la frecuencia de obstrucciones del flujo de aire podrían deberse a una exposición generalizada a polvos en el centro de trabajo. También se ha dicho que entre los factores de riesgo de que surja una obstrucción aérea a largo plazo están algunas exposiciones específicas de determinados trabajos, como la extracción de carbón y oro en minas, y el polvo de algodón en fábricas. Sin embargo, a pesar de que las personas no fumadoras que tenían tales ocupaciones terminaron por mostrar disminuciones moderadas del FEV_1, la importancia de la exposición a polvos como factor de riesgo independiente del tabaquismo de que surja una COPD es incierta. Entre los trabajadores expuestos al cadmio (una emanación química específica), hubo una disminución relevante del FEV_1, del FEV_1/FVC y de la DL_{CO} (FVC, capacidad vital forzada [*forced vital capacity*]; DL_{CO}, capacidad de difusión del monóxido de carbono en el pulmón [*carbon monoxide diffusing capacity of the lung*]; cap. 246) compatible con obstrucción del flujo de aire y enfisema. Es posible que algunos humos y polvos, presentes en ocupaciones específicas, constituyan factores de riesgo de COPD, pero la magnitud de estos efectos parece ser muchísimo menos importante que la de los efectos del tabaquismo.

CONTAMINACIÓN ATMOSFÉRICA

Algunos investigadores han señalado que los síntomas de vías respiratorias se intensifican en los habitantes de zonas urbanas, en comparación con quienes viven en zonas rurales, y ello quizá dependa de la mayor contaminación del medio urbano. Sin embargo, tampoco se ha probado la relación de la contaminación del aire con la obstrucción crónica del flujo en las vías respiratorias. La exposición prolongada al humo producido por la combustión de biomasa (un modo común de cocinar en algunos países) también parece ser un factor de riesgo significativo para COPD entre mujeres en dichos países. Sin embargo, en la mayor parte de las poblaciones, la contaminación ambiental es un factor de riesgo mucho menos importante para COPD en comparación con el tabaquismo.

EXPOSICIÓN PASIVA O SECUNDARIA AL HUMO DEL TABACO

La exposición de los niños al tabaquismo de la madre origina una disminución importante del crecimiento pulmonar. La exposición del feto a dicho humo también contribuye a disminuir notablemente la función pulmonar posnatal. La exposición pasiva al humo de tabaco se ha vinculado con disminuciones de la función pulmonar, pero no se tiene la certeza de que este factor de riesgo sea importante en la génesis de las marcadas disminuciones de la función pulmonar que aparecen en la neumopatía obstructiva crónica.

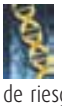

CONSIDERACIONES GENÉTICAS. Fumar cigarrillos constituye el principal factor ambiental de riesgo de que surja una COPD, pero la aparición de obstrucción del flujo de aire es muy variable entre los fumadores. Un factor de riesgo de COPD que se ha demostrado, y que es de origen genético, es el déficit marcado de antitripsina α_1 (α_1AT), y va en aumento la cantidad de pruebas de que también existen otros determinantes genéticos.

DÉFICIT DE ANTITRIPSINA α_1. Se han descrito variantes del locus inhibidor de la proteasa (*protease inhibitor*, PI o SERPINA1) que codifica la α_1AT. El alelo común M se vincula con niveles normales de α_1AT. El alelo S, que se vincula con una disminución leve de los niveles de α_1AT, y el alelo Z, que se relaciona con una disminución extrema de α_1AT, también surgen con frecuencias mayores de 1% en casi todas las poblaciones de raza blanca. Contados individuos heredan alelos "cero o nulos" causantes de falta de producción de α_1AT a través de un conjunto heterogéneo de mutaciones.

Se denomina Pi^Z a las personas con dos alelos Z o un alelo Z y otro cero o nulo, lo que constituye la forma más frecuente de déficit marcado de antitripsina α_1.

Se sabe que sólo 1 a 2% de las personas con COPD heredan el déficit marcado de α_1AT, pero estos pacientes demuestran que los factores genéticos influyen profundamente en la predisposición a que aparezca una COPD. Las personas Pi^Z suelen presentar una COPD de comienzo temprano, pero el sesgo de identificación de las series de individuos Pi^Z publicadas (que incluyeron por lo común a muchos sujetos Pi^Z en quienes se hicieron pruebas para identificar el déficit de α_1AT porque tenían COPD) indica que la fracción de individuos Pi^Z que terminarán por mostrar COPD y la distribución por edades de comienzo de la neumopatía obstructiva en estos sujetos se desconocen. Aproximadamente una de cada 3 000 personas hereda el déficit marcado de α_1AT en Estados Unidos, aunque sólo se ha identificado a una pequeña minoría de estos individuos. Las pruebas de laboratorio clínico utilizadas más a menudo para detectar la deficiencia de α_1AT es la medición de las concentraciones de dicha enzima en suero por estudios inmunológicos (véase "Datos de las pruebas de laboratorio", página 1640).

El notable porcentaje de variabilidad que presenta la función pulmonar en las personas Pi^Z se explica por el tabaquismo; los fumadores con déficit marcado de α_1AT son más propensos a la COPD desde fases muy tempranas de su vida. Sin embargo, no en todas las personas Pi^Z, ni siquiera entre los fumadores y ex fumadores, surge una COPD. En las personas no fumadoras de tipo Pi^Z se ha observado una enorme variabilidad en la génesis de la obstrucción de la corriente de aire. Es posible que contribuyan a tal variabilidad otros factores genéticos, ambientales o de ambos tipos.

Se cuenta con un tratamiento específico en forma de "intensificación" de la α_1AT contra el déficit marcado de dicha enzima, que se administra semanalmente en goteo intravenoso (véase el tratamiento, más adelante en el presente capítulo).

El riesgo de neumopatía en las personas heterocigotas Pi^{MZ} con niveles intermedios de α_1AT en suero (alrededor de 60% de los niveles de Pi^{MM}) es un tema controvertido. Aunque las encuestas previamente realizadas en la población general por lo regular no han mostrado mayores cifras de obstrucción del flujo de aire en los Pi^{MZ} que en los Pi^{MM}, en los estudios de casos y testigos en que se compararon sujetos con COPD y personas de referencia sí se advirtió a menudo un exceso de los genotipos Pi^{MZ} en el grupo de enfermos de COPD. Los datos de algunos grandes estudios poblacionales han sugerido que los sujetos Pi^{MZ} están expuestos a un riesgo levemente mayor de presentar obstrucción de las vías respiratorias, pero sigue sin estar claro si todas las personas Pi^{MZ} tienen o no un riesgo levemente mayor de COPD, o si un subgrupo de sujetos de iguales características están expuestos a un riesgo sustancialmente mayor de esta neumopatía por otros factores genéticos o ambientales.

OTROS FACTORES DE RIESGO GENÉTICOS. Los estudios de mediciones de la función pulmonar en muestras de la población general han sugerido que hay factores genéticos diferentes del tipo PI que influyen en la variación de la función pulmonar. También se ha demostrado agregación de casos de obstrucción de vías respiratorias en las familias de las personas con neumopatía obstructiva crónica.

Un conjunto de estudios de relación han comparado la distribución de variantes en los genes supuestamente implicados en la génesis de la COPD entre individuos con esta neumopatía y sujetos de control. Sin embargo, los resultados han sido muy inconstantes y, salvo el déficit marcado de α_1AT, con este método no se ha demostrado definitivamente ningún otro determinante genético de la COPD. En análisis de ligamiento del genoma en familias con COPD de comienzo temprano se han observado pruebas de ligamiento de fenotipos espirométricos con varias regiones cromosómicas, pero no se han identificado determinantes genéticos específicos en tales regiones.

EVOLUCIÓN NATURAL

Los efectos del humo del tabaco sobre la función pulmonar parecen depender de la intensidad del tabaquismo (exposición), de la cronología de esta exposición durante el crecimiento y de la función basal pulmonar de la persona; otros factores ambientales pueden tener efectos similares. Algún individuo ocasional puede mostrar una disminución repentina de la función pulmonar, pero casi todas las personas tienen un incremento constante de esta función con el crecimiento desde la niñez y la adolescencia, para seguir con una disminución gradual con el envejecimiento. Los individuos se sitúan, al parecer, dentro del cuartil de la función pulmonar basándose en factores ambientales y genéticos que los colocan en categorías diferentes. El riesgo de que al final muera una persona por COPD está íntimamente relacionado con los menores niveles de FEV_1. En la **figura 254-2** se incluye una gráfica de la evolución natural de la COPD en función de las influencias que reciben las curvas de seguimiento del FEV_1. El sujeto puede morir o quedar discapacitado por una COPD a consecuencia del ritmo normal de disminución después de una menor fase de crecimiento (curva B), de un comienzo temprano de la disminución de la función pulmonar luego de crecimiento normal (curva C) o de una disminución acelerada después del crecimiento normal (curva D). La rapidez con que disminuye la función pulmonar puede modificarse al cambiar las exposiciones ambientales (p. ej., abandonar el tabaquismo); el efecto es más beneficioso cuando se deja de fumar a edades más tempranas que cuando se deja de fumar después de haber disminuido marcadamente la función pulmonar. Es posible que haya factores genéticos que contribuyan al nivel de función pulmonar que se alcanza durante el crecimiento y también al ritmo de disminución de la respuesta al tabaquismo y, potencialmente, también a otros factores ambientales.

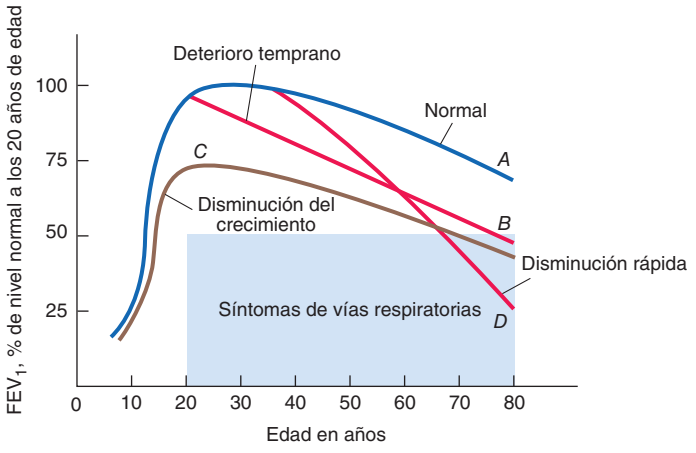

FIGURA 254-2. Curvas hipotéticas de seguimiento del FEV_1 durante toda la vida. El perfil normal de crecimiento y disminución de la función con la edad se muestra en la curva *A*. Puede surgir una disminución relevante del FEV_1 (menos de 65% del valor esperado a los 20 años de edad) a partir de un ritmo normal de disminución después de haber disminuido la fase de crecimiento de la función pulmonar (curva *C*); comienzo temprano de la disminución de la función mencionada después del crecimiento normal (curva *B*) o disminución acelerada después del crecimiento normal (curva *D*). *(Con autorización de B Rijcken: Doctoral dissertation, p 133, University of Groningen, 1991.)*

ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS

El signo típico de la COPD es una disminución persistente del flujo espiratorio forzado. También se observan incrementos del volumen residual y de la razón volumen residual:capacidad pulmonar total, hay una distribución desigual de la ventilación y también aparece desigualdad en el cociente ventilación/riego.

OBSTRUCCIÓN DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS

La limitación del flujo de aire, conocida también como obstrucción aérea, se cuantifica normalmente mediante la espirometría, en la que se efectúan maniobras espiratorias forzadas después de que la persona haya inhalado hasta llegar a la capacidad pulmonar total (véase fig. 246-4). Los fenotipos básicos obtenidos con este método incluyen el FEV_1 y el volumen total de aire espirado durante toda la espirometría [capacidad vital forzada (FVC)]. Las personas con obstrucción del flujo vinculada a COPD muestran un menor cociente FEV_1/FVC a largo plazo. A diferencia de lo observado en el asma, la disminución del FEV_1 en la COPD rara vez presenta respuestas importantes a los broncodilatadores inhalados, aunque es frecuente advertir mejorías incluso de 15%. Los asmáticos también pueden presentar una obstrucción crónica (no reversible del todo) del flujo de aire. Puede haber conservación relativa del flujo inspiratorio máximo en presencia de una marcada disminución de la capacidad espiratoria forzada en un segundo.

El flujo durante la espiración forzada es resultado del equilibrio entre el retroceso elástico de los pulmones en apoyo del flujo y la resistencia de las vías respiratorias que lo limitan. En los pulmones normales, y también en los afectados por la COPD, el flujo espiratorio máximo disminuye conforme se vacían los pulmones, ya que el parénquima tiene cada vez menos retroceso elástico y se reduce el área transversal de las vías respiratorias, de modo que aumenta la resistencia a la corriente de aire. La disminución de la corriente que coincide con la disminución del volumen pulmonar se advierte fácilmente en el componente espiratorio de la curva flujo-volumen. En las etapas iniciales de la COPD, la anormalidad en la corriente de aire se detecta sólo cuando los volúmenes pulmonares son equivalentes a la capacidad residual funcional o menores que ella (cercanos al volumen residual) y la parte inferior de la rama descendente de la curva de flujo-volumen tiene una configuración excavada. En la etapa más avanzada, toda la curva muestra una corriente espiratoria menor de lo normal.

HIPERINSUFLACIÓN

Los volúmenes pulmonares se valoran sistemáticamente con la batería de pruebas de función pulmonar. En la COPD a menudo hay "atrapamiento de aire" (incremento del volumen residual y de la razón entre el volumen residual y la capacidad pulmonar total) e hiperinsuflación progresiva (mayor capacidad pulmonar total) en las etapas tardías de la enfermedad. La hiperinsuflación del tórax durante la fase ventilatoria conserva la corriente espiratoria máxima, pues, al aumentar el volumen pulmonar, se incrementa la presión del retroceso elástico y se ensanchan las vías respiratorias, de forma que disminuye la resistencia aérea.

La hiperinsuflación es útil para compensar la obstrucción de las vías respiratorias. Sin embargo, la insuflación excesiva puede desplazar el diafragma hacia abajo, haciéndole asumir una posición aplanada, con diversos efectos adversos. En primer lugar, al disminuir la zona de aposición entre el diafragma y la pared del abdomen, la presión abdominal positiva durante la inspiración no se aplica tan eficazmente a la pared del tórax, lo que frena el movimiento de la caja torácica y disminuye la inspiración. En segundo lugar, las fibras musculares del diafragma aplanado son más cortas que las de la cúpula curva normal, por lo cual son menos capaces de generar presiones inspiratorias en comparación con lo normal. En tercer lugar, el diafragma aplanado (que tiene un mayor radio de curvatura, r) debe generar una tensión mayor (t) para producir la tensión transpulmonar (p) necesaria para la ventilación; ello sigue la ley de Laplace, $p = 2t/r$. Además, como la caja torácica se distiende más allá de su volumen normal de reposo, durante la fase ventilatoria los músculos inspiratorios deben esforzarse en superar la resistencia de dicha caja a la mayor inflación, en vez de obtener la ayuda normal de la pared torácica al retroceder hacia fuera hasta llegar a su volumen de reposo.

INTERCAMBIO DE GASES

Se advierte una enorme variación en las relaciones entre el FEV_1 y otras anormalidades funcionales de la COPD, pero aun así se pueden hacer algunas generalizaciones. La Pa_{O_2} por lo común queda cerca de la normal hasta que el FEV_1 disminuye alrededor de la mitad del valor previsto, e incluso niveles mucho menores de FEV_1 se pueden acompañar de una Pa_{O_2} normal, por lo menos en el reposo. No cabe esperar una elevación de la Pa_{CO_2} hasta que el FEV_1 es <25% del valor previsto, e incluso en tal situación quizá no surja. La hipertensión pulmonar con suficiente intensidad como para causar una cardiopatía pulmonar e insuficiencia del ventrículo derecho por COPD surge sólo en las personas que muestran una disminución muy marcada del FEV_1 (menos de 25% de la cifra prevista) junto con hipoxemia crónica (Pa_{O_2} <55 mmHg), aunque a veces, en particular con el ejercicio, en una etapa más temprana se produce un moderado aumento de la presión de la arteria pulmonar (cap. 244).

Signos característicos de la COPD son la ventilación dispar y la desigualdad entre la ventilación y el riego sanguíneo, lo cual traduce la naturaleza heterogénea del cuadro patológico dentro de las vías respiratorias y el parénquima pulmonar. El lavado de nitrógeno cuando la persona respira oxígeno puro (100%) se retrasa, porque la ventilación es deficiente en varias regiones y el perfil de la curva de lavado de nitrógeno es compatible con los múltiples compartimientos del parénquima que poseen diferentes velocidades de eliminación, con diferencias regionales en cuanto a distensibilidad y resistencia de las vías respiratorias. La desigualdad entre ventilación y riego sanguíneo explica prácticamente toda la disminución de la Pa_{O_2} que se observa en la COPD; los cortocircuitos son mínimos. El dato anterior explicaría la eficacia de los incrementos pequeños de oxígeno inspirado para combatir la hipoxemia causada por la COPD y, con ello, la necesidad de entrever otros problemas diferentes de la COPD si es difícil corregir la hipoxemia con cantidades pequeñas de oxígeno suplementario en la persona con neumopatía obstructiva crónica.

ASPECTOS PATOLÓGICOS

La exposición al humo de tabaco puede afectar a las grandes vías respiratorias, a las que tienen 2 mm o menos de diámetro y al espacio alveolar. Los cambios en las grandes vías originan tos y esputo, en tanto que los que suceden en las vías de menor calibre y los alvéolos generan alteraciones funcionales. Pueden coexistir en casi todos los individuos con COPD un enfisema y alteraciones de las vías menores, variando de una persona a otra las contribuciones de cada elemento a la obstrucción.

VÍAS RESPIRATORIAS DE GRUESO CALIBRE

Fumar cigarrillos suele originar un agrandamiento de las glándulas mucosas e hiperplasia de las células caliciformes. Estos cambios son proporcionales a la tos y a la producción de moco que definen la bronquitis crónica, pero tales anormalidades no se vinculan con la limitación de la corriente de aire. Las células caliciformes, además de aumentar su cantidad, también incrementan su extensión en todo el árbol bronquial. Los bronquios muestran metaplasia pavimentosa que, además de predisponer a la carcinogénesis, también menoscaba la acción limpiadora mucociliar. A pesar de que no es tan intensa como en el asma, los individuos pueden tener hipertrofia del músculo de fibra lisa e hiperreactividad bronquial, lo que culmina en una limitación de la corriente de aire. La penetración de neutrófilos se ha vinculado con el esputo purulento en las infecciones de vías respiratorias altas que padecen los sujetos con COPD. La elastasa de los neutrófilos, independientemente de su actividad proteolítica, constituye uno de los secretagogos más potentes identificados.

VÍAS RESPIRATORIAS DE MENOR CALIBRE

El sitio principal en que aumenta la resistencia en casi todas las personas con COPD son las vías respiratorias que tienen 2 mm de diámetro o menos. Entre los cambios celulares característicos están la metaplasia de células caliciformes y la sustitución de las células claras que secretan agente tensioactivo por mononucleares inflamatorios que secretan moco e infiltran el parénquima. También se observa una hipertrofia del músculo de fibra lisa. Las anormalidades comentadas pueden estrechar el calibre interior, al originar un exceso de moco, edema e infiltración celular. La disminución del agente tensioactivo puede intensificar la tensión superficial en la frontera aire-tejido y predispone al estrechamiento o el colapso de las vías respiratorias. La fibrosis de la pared puede estrechar directamente dichas vías o, como ocurre en el asma, predisponer a la hiperreactividad. La bronquiolitis respiratoria con infiltración de mononucleares inflamatorios, que se reúnen en la porción distal de los tejidos de dichas vías, puede destruir por proteólisis las fibras elásticas de los bronquíolos y los conductos alveolares, donde las fibras se concentran formando anillos alrededor del punto de entrada de los alvéolos.

El tránsito de aire por las vías de menor calibre se conserva gracias a que el parénquima pulmonar vecino ejerce una tracción radial sobre los bronquíolos en los puntos de fijación de los tabiques alveolares; por tal razón, cuando se pierden los puntos de fijación bronquiolar a causa de la destrucción de la matriz extracelular, estas vías pueden distorsionarse y estrecharse en la COPD. No se ha dilucidado la importancia de la fijación alveolar, pero es atractiva la idea de que disminuyen tales puntos de fijación, lo que culminaría en una obstrucción de las vías de menor calibre, ya que destaca la relación mecánica entre la pérdida del retroceso elástico y la mayor resistencia a la corriente de aire en las vías respiratorias de menor calibre.

PARÉNQUIMA PULMONAR

El enfisema se caracteriza por la destrucción de los espacios en que se produce el intercambio de gases, es decir, los bronquíolos respiratorios, los conductos alveolares y los alvéolos. Las paredes se perforan, y más tarde se obliteran, al coalescer muchos espacios aislados para formar otros anormales de mayor volumen. Los macrófagos se acumulan en los bronquíolos respiratorios en los fumadores jóvenes. El líquido del lavado broncoalveolar de muchas personas contiene unas cinco veces más macrófagos que el obtenido de individuos que no fuman. En el líquido de lavado de los fumadores, los macrófagos comprenden más de 95% del total de células hemáticas y neutrófilos, que prácticamente no se identifican en el líquido de lavado de las personas no fumadoras (comprenden 1 a 2% de las células). También aumenta el número de linfocitos T, particularmente de los CD8+, en el espacio alveolar de los fumadores.

El enfisema se clasifica en tipos patológicos netos y, de ellos, los más importantes son el centroacinar y el panacinar. El *centroacinar*, que es el que con mayor frecuencia surge en los casos de tabaquismo (cigarrillos) se caracteriza por un agrandamiento de los espacios aéreos que al principio surge en los bronquíolos respiratorios. El enfisema centroacinar es más notable en los lóbulos superiores y los segmentos superiores de los lóbulos inferiores, y suele ser muy focal. El *enfisema panacinar* denota un agrandamiento anormal de espacios aéreos distribuidos de manera uniforme dentro de las unidades acinares y entre ellas. Este tipo de enfisema suele observarse en personas con déficit de α_1AT y muestra predilección por los lóbulos inferiores. Es interesante diferenciar entre los enfisemas centroacinar y panacinar, y quizá se demuestre al final que ambos poseen mecanismos diferentes en su patogenia. Sin embargo, el enfisema mixto vinculado con el tabaquismo suele observarse en los casos avanzados, y las clasificaciones patológicas comentadas carecen de utilidad cuando se atiende a personas con neumopatía obstructiva crónica.

PATOGENIA

La limitación de la corriente de aire, que constituye el principal cambio funcional de la COPD, se debe a una obstrucción de las vías respiratorias finas y al enfisema, como comentamos. Hemos descrito también los signos histopatológicos que contribuyen a la obstrucción de las vías menores, pero se desconoce su importancia relativa. La fibrosis que rodea a estas vías parece contribuir en forma relevante. No se han dilucidado los mecanismos que culminan en la acu-

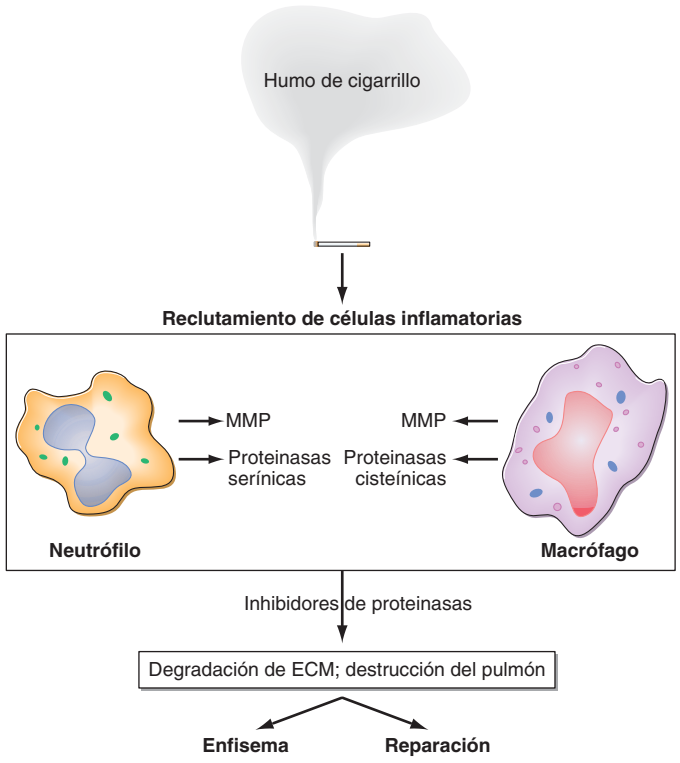

FIGURA 254-3. Patogenia del enfisema. Con la exposición al humo de cigarrillo durante mucho tiempo, se produce un reclutamiento de células inflamatorias en el pulmón; éstas liberan más proteinasas que inhibidores y, si la reparación es anormal, ello culmina en la destrucción de espacios aéreos y en un agrandamiento de las zonas de enfisema. ECM, matriz extracelular (*extracellular matrix*).

mulación de colágena alrededor de las vías respiratorias, incluso en presencia de una mayor actividad colagenasa. A pesar de que podría parecer paradójico, se han identificado algunos mecanismos posibles por los que una proteinasa podría predisponer a la fibrosis, y comprenden la activación proteolítica del factor transformador del crecimiento beta (*transforming growth factor-beta*, TGF-β) y la degradación de la proteína que se une al factor de crecimiento insuliniforme (*insulin-like growth factor*, IGF), que libera IGF profibrótico. Se sabe mucho más de los mecanismos que intervienen en el enfisema que de los que participan en la obstrucción de las vías respiratorias menores, en gran parte por los datos obtenidos de modelos animales apropiados.

La patogenia del enfisema se puede clasificar en tres fenómenos interrelacionados (fig. 254-3): 1) exposición de larga duración al humo de tabaco, que podría reclutar células inflamatorias al interior de los espacios aéreos terminales del pulmón. 2) Dichas células inflamatorias liberarían proteinasas elastolíticas que dañarían la masa extracelular de los pulmones. 3) La pérdida de unión a la matriz celular produce apoptosis de las células estructurales del pulmón. 4) La reparación ineficaz de la elastina y tal vez de otros componentes de la matriz extracelular produce aumento de tamaño de los espacios aéreos, lo que define al enfisema pulmonar.

Hipótesis de elastasa:antielastasa. La elastina es el principal componente de las fibras elásticas y es un componente muy estable de la matriz extracelular, que es fundamental para la integridad de las vías respiratorias de pequeño calibre y del parénquima pulmonar. La hipótesis de elastasa:antielastasa propuesta a mediados del decenio de 1960, establece que el equilibrio entre las enzimas que degradan a la elastina y sus inhibidores, determina la susceptibilidad de los pulmones a la destrucción, lo que produce aumento de tamaño de los espacios aéreos. Esta hipótesis se basa en la observación clínica de que los pacientes con deficiencia genética en α_1AT, el inhibidor de la elastasa de neutrófilos de proteinasa de serina, incrementa el riesgo de enfisema y que la instilación de elastasas, incluida la elastasa de neutrófilos, en animales de experimentación, produce enfisema. A la fecha, la hipótesis de elastasa:antielastasa es el mecanismo prevalente para el desarrollo de enfisema. Sin embargo, más tarde se identificó una red compleja de células inflamatorias y proteinasas adicionales que contribuyen al enfisema.

Inflamación y proteólisis de la matriz extracelular. Los macrófagos vigilan los espacios aéreos bajo condiciones normales. Después de la exposición a oxidantes contenidos en el humo de cigarrillo, hay inactivación de la desacetilasa 2 de histona, lo que afecta el equilibrio hacia la acetilación o pérdida de la cromatina, con exposición de los factores nucleares κB con la transcripción resultante de la metaloproteinasa 9 de la matriz, de las citocinas proinflamatorias como interleucina 8 (IL-8) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α); lo que conduce al reclutamiento de neutrófilos. También hay reclutamiento de las células T CD8+ en respuesta al humo del cigarrillo y a la liberación de proteínas inducibles por interferón 10 (IP-10, CXCL-7), lo que a su vez favorece la producción de elastasa por los macrófagos [metaloproteinasa de matriz 12 (*matrix metalloproteinase-12*, MMP-12)]. Las metaloproteinasas de matriz y las proteinasas de serina, en forma más notable la elastasa de neutrófilos, trabajan en conjunto para degradar el inhibidor de las otras, lo que produce destrucción pulmonar. Los productos del desdoblamiento proteolítico de la elastina también actúan como quimiocinas de los macrófagos, lo que alimenta esta asa de retroalimentación positiva que produce destrucción.

La falta de movilidad de los cilios del epitelio de las vías respiratorias inducida por el humo del cigarrillo, predispone a infecciones bacterianas con neutrofilia. En la neumopatía en etapa terminal, mucho después de la interrupción del tabaquismo, aún existe una respuesta inflamatoria importante, lo que sugiere que los mecanismos de inflamación inducidos por el humo del cigarrillo inician la enfermedad por mecanismo diferente a la inflamación persistente después de la interrupción del tabaquismo.

El recambio de colágeno en la COPD es complejo. Las tres colagenasas (MMP-1, MMP-8 y MMP-13) que inician el desdoblamiento de la colágena intersticial también son inducidas por las células inflamatorias y las células estructurales en caso de COPD. Conforme se desdobla la colágena, las unidades alveolares se obliteran, por lo que en conjunto hay un incremento neto en el contenido de colágena en los pulmones con COPD, con una acumulación notable en la submucosa de las vías respiratorias.

Muerte celular. El agrandamiento del espacio aéreo con pérdida de las unidades alveolares depende de la desaparición de la matriz extracelular y de las células. Las teorías tradicionales han sugerido que las proteinasas de las células inflamatorias degradan la matriz extracelular de los pulmones como fenómeno primario, y que más tarde hay pérdida de células "fijadoras", lo que origina apoptosis. En modelos animales se ha utilizado la muerte de células endoteliales y epiteliales como método para generar aumento transitorio de los espacios aéreos. Aún es necesario establecer si la apoptosis es un suceso primario o secundario en casos de neumopatía obstructiva crónica.

Reparación ineficaz. Al parecer, no es mucha la capacidad del pulmón adulto para reparar los alvéolos dañados. No se sabe si el fenómeno de la tabicación, del cual depende la alveologénesis en la fase de desarrollo de los pulmones, puede comenzar de nuevo. En modelos animales se logra una moderada reparación con el tratamiento a base de ácido retinoico. Asimismo, la ablación de tejido pulmonar origina una proliferación compensadora del mismo en los restantes segmentos pulmonares en modelos animales. Además de restaurar la celularidad después de la lesión, parecería difícil que el adulto restaurase del todo la suficiente matriz extracelular y, en particular, las fibras elásticas funcionales.

CUADRO INICIAL

ANAMNESIS

Las tres manifestaciones más frecuentes de la COPD son la tos, la producción de esputo y la disnea con el ejercicio. Muchos sujetos muestran los tres signos mencionados durante meses o años antes de consultar al médico. La aparición y evolución de la obstrucción de la corriente de aire constituyen procesos graduales, pero las personas "definen" el comienzo de su enfermedad y lo atribuyen a una enfermedad aguda o una exacerbación. Sin embargo, el interrogatorio cuidadoso suele revelar la presencia de signos y síntomas antes de la exacerbación aguda. La aparición de disnea con el ejercicio, descrita a menudo como un mayor esfuerzo para respirar, pesadez, falta de aire o "boqueadas", puede evolucionar de manera insidiosa. Se la identifica mejor gracias a un interrogatorio cuidadoso orientado hacia las actividades físicas típicas y hacia la forma en que ha cambiado la capacidad del sujeto para realizarlas. Son particularmente difíciles en sujetos con COPD las actividades que incluyen un trabajo intenso de los brazos, sobre todo a nivel del hombro o por encima de éste. Por lo contrario, el individuo tolera mejor las actividades que le permiten usar los brazos por debajo del hombro y utilizar los músculos accesorios de la respiración. Ejemplos de esto serían empujar un carrito de la compra, caminar sobre una banda sin fin o impulsar una silla de ruedas. Conforme se agrava la COPD, el signo principal es la disnea cada vez más intensa con el ejercicio, con una disminución creciente de las actividades vocacionales y no vocacionales. En las etapas más avanzadas, a la persona le falta aire para realizar las actividades más sencillas de la vida diaria.

CUADRO 254-1 CRITERIOS GOLD PARA VALORAR LA GRAVEDAD DE LA COPD

Etapa GOLD	Intensidad	Síntomas	Datos de la espirometría
0	Con riesgo	Tos crónica, producción de esputo	Normal
I	Leve	Con tos crónica o sin ella, o producción de esputo	$FEV_1/FVC < 0.7$ y $FEV_1 \geq 80\%$ del valor previsible
IIA	Moderada	Con tos crónica o sin ella, o producción de esputo	$FEV_1/FVC < 0.7$ y $50\% \leq FEV_1 < 80\%$ del valor previsible
III	Grave	Con tos crónica o sin ella, o producción de esputo	$FEV_1/FVC < 0.7$ y $30\% \leq FEV_1 < 50\%$ del valor previsible
IV	Muy grave	Con tos crónica o sin ella, o producción de esputo	$FEV_1/FVC < 0.7$ y $FEV_1 < 30\%$ del valor previsible *o* $FEV_1 < 50\%$ del valor previsible, con signos de insuficiencia respiratoria o de insuficiencia del hemicardio derecho

Nota: GOLD, *Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease* (COPD).
Fuente: con autorización de Pauwels y colaboradores.

Como cuadro que acompaña al empeoramiento de la obstrucción de la corriente de aire se advierte una mayor frecuencia de exacerbaciones (descritas más adelante en el presente capítulo). También puede observarse hipoxemia en reposo, y ello obliga a utilizar oxígeno suplementario.

SIGNOS FÍSICOS

En las etapas iniciales de la COPD, los datos de la exploración física pueden ser totalmente normales. Los fumadores persistentes pueden mostrar signos de tabaquismo activo, como olor a nicotina o manchas de nicotina en las uñas de los dedos de la mano. En las personas con enfermedad más grave, como dato notable, en la exploración física se observa una prolongación de la fase espiratoria y sibilancias en dicha fase. Además, entre los signos de hiperinflación están el "tórax en tonel" con mayores volúmenes pulmonares y disminución de la excursión del diafragma, que se identifica por la percusión. En caso de obstrucción muy intensa de la corriente de aire, se advierte el empleo de los músculos accesorios de la respiración y el sujeto se sienta en la clásica postura en "trípode", para facilitar la acción de los esternocleidomastoideos, los escalenos y los músculos intercostales. Puede surgir cianosis, que se advierte en los labios y los lechos ungueales.

Las enseñanzas tradicionales indican que los pacientes con predominio de enfisema, a los cuales se les denomina "resopladores rosados" son delgados, no presentan cianosis en reposo y utilizan en forma notable los músculos accesorios, mientras que los pacientes con bronquitis están más propensos a la obesidad y a manifestar cianosis ("obesos cianóticos"); no obstante, la evidencia muestra que la mayoría de los pacientes tienen manifestaciones tanto de bronquitis como de enfisema y mediante la exploración física no es posible diferenciar de manera fiable las dos enfermedades.

La fase avanzada del trastorno conlleva consunción generalizada con reducción de peso notable, disminución de la masa de ambos músculos temporales y pérdida difusa del tejido adiposo subcutáneo. El síndrome anterior fue acompañado de ingesta de alimentos insuficiente y de mayores niveles de citocinas inflamatorias (factor de necrosis tumoral alfa [TNF-α]). La consunción comentada es un factor independiente de mal pronóstico en la COPD. Como dato paradójico, algunos pacientes en fases avanzadas de la enfermedad presentan un desplazamiento de la parrilla costal hacia dentro con cada inspiración (signo de Hoover), lo que se debe a una alteración del vector de la contracción diafragmática sobre la caja torácica a consecuencia de la hiperinsuflación crónica.

Pocas veces surgen signos de insuficiencia manifiesta de la mitad derecha del corazón, la llamada *cardiopatía pulmonar* o *corazón pulmonar*, desde que se cuenta con oxígeno suplementario.

La acropaquia (hipocratismo digital) no es un signo de COPD y su aparición debe alertar al clínico a emprender una búsqueda de sus causas. En esta población, el cáncer pulmonar es la explicación más aceptable de la acropaquia de aparición reciente.

DATOS DE LAS PRUEBAS DE LABORATORIO

El signo determinante de la COPD es la obstrucción del flujo de aire (que se comentó en párrafos anteriores). Las pruebas de función pulmonar indican la presencia de este trastorno, con una disminución del FEV_1 y el FEV_1/FVC (cap. 246). Al empeorar la enfermedad, pueden aumentar los volúmenes pulmonares y, con ello, parámetros como las capacidades pulmonar total y residual funcional y el volumen residual. Las personas con enfisema pueden mostrar una menor capacidad de difusión, lo que traduce la destrucción del parénquima característica de la enfermedad. El grado de obstrucción de la corriente de las vías respiratorias es un factor pronóstico importante en el caso de la COPD, y es la base de la clasificación GOLD (cuadro 254-1). En fechas más recientes se ha demostrado que un índice multifactorial que incorpora la obstrucción de las vías respiratorias, tolerancia al ejercicio, disnea e índice de masa corporal, permite establecer el pronóstico de forma más precisa que la punción pulmonar sola.

La medición de gases en sangre arterial y la oximetría no son métodos sensibles (los cuales fueron descritos en párrafos anteriores en el presente capítulo), pero pueden detectar la hipoxemia durante el reposo o el ejercicio. El estado de los gases en sangre arterial aporta datos adicionales sobre la ventilación alveolar y el estado acidobásico, al medir la P_{CO_2} y el pH arteriales. El cambio de pH con la P_{CO_2} es de 0.08 U/10 mmHg en la forma aguda y de 0.03 U/10 mmHg en el estado crónico. Por tal razón, conocer el pH arterial permite certificar la insuficiencia ventilatoria, que se define como una P_{CO_2} >45 mmHg, en los cuadros agudos y crónicos. La medición de gases en sangre arterial es un componente importante de la evaluación de las personas cuyos síntomas iniciales incluyen la exacerbación. El aumento del valor hematócrito sugiere la presencia de hipoxemia crónica y tienen el mismo valor los signos de hipertrofia del ventrículo derecho en el electrocardiograma.

Los estudios radiográficos son útiles para clasificar el tipo de COPD. Signos del tipo de ampollas claras, borramiento de la trama vascular y del parénquima o hiperlucidez sugieren la presencia de enfisema. Los mayores volúmenes pulmonares y el aplanamiento del diafragma sugieren hiperinsuflación, pero no aportan datos sobre el tiempo que han durado los cambios (cronicidad). El método definitivo para confirmar la presencia o ausencia de enfisema en sujetos vivos es la tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) (fig. 254-4). Desde el punto de vista práctico, dicho método influye poco en el tratamiento de la COPD, excepto en las personas en las que se piensa utilizar la cirugía para tratar la enfermedad (como se describirá más adelante en el presente capítulo).

Guías recientes sugieren la realización de pruebas en busca de deficiencia de α_1AT en todos los sujetos con COPD y asma con obstrucción crónica del flujo de aire. La medición de las concentraciones séricas de α_1AT es una prueba inicial razonable. Para sujetos con concentraciones bajas de α_1AT, el

FIGURA 254-4. CT de tórax de un paciente con COPD que fue sometido a trasplante pulmonar izquierdo. Obsérvese la reducción del tejido parenquimatoso en el pulmón derecho (*lado izquierdo en la fotografía*) en comparación con el pulmón izquierdo, lo que representa destrucción enfisematosa del pulmón y desplazamiento del mediastino a la izquierda, que indica hiperinflación.

diagnóstico definitivo de deficiencia de la enzima requiere la determinación del tipo PI. Esto se realiza normalmente mediante un enfoque isoeléctrico del suero, lo que refleja el genotipo en el locus PI respecto a los alelos comunes y también muchos de los alelos PI raros. La identificación del genotipo molecular se puede realizar en los alelos PI comunes (M, S y Z).

℞ ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA

COPD ESTABLE. Sólo tres intervenciones han demostrado influir en la evolución de pacientes con COPD: interrupción del tabaquismo, oxigenoterapia en pacientes con hipoxemia crónica y cirugía de reducción de volumen pulmonar en pacientes selectos con enfisema. A la fecha existe evidencia sugestiva, pero no definitiva, de que el uso de glucocorticoides inhalados puede modificar las cifras de mortalidad (pero no la función pulmonar). Todos los métodos terapéuticos actuales se orientan a mejorar los síntomas y disminuir la frecuencia y la intensidad de las exacerbaciones. Emprender dichos tratamientos debe incluir la evaluación de los síntomas, los posibles riesgos y los costos y beneficios de las medidas terapéuticas; hecho lo anterior, se hará una evaluación de la respuesta al tratamiento y se decidirá si se continúa o no.

FARMACOTERAPIA. Dejar de fumar (véase también cap. 390). Se ha demostrado que los fumadores en etapa intermedia de la vida que pudieron abandonar el tabaquismo mostraron una mejoría extraordinaria en el ritmo de deterioro de su función pulmonar y volvieron a mostrar cambios anuales semejantes a los de los sujetos que no fumaban. Por lo expuesto, hay que insistirle decididamente a todo individuo con COPD que deje de fumar y que conozca los beneficios que dicha abstinencia entraña. Un cúmulo creciente de datos demuestra que combinar la farmacoterapia con las estrategias de apoyo corrientes mejora en grado considerable la probabilidad de que el sujeto deje de fumar. Se conocen dos fármacos que se usan de manera importante para abordar el problema: el bupropión, obtenido originalmente como antidepresivo, y la "sustitución" con nicotina; esta última técnica se puede realizar mediante chicles, parches transdérmicos, inhaladores y nebulizadores nasales. Las recomendaciones actuales del Director de Sanidad de Estados Unidos son que se plantee el uso de fármacos a todo fumador que desea dejar este hábito, si no existe contraindicación alguna para el tratamiento.

Broncodilatadores. En términos generales, estos fármacos se utilizan para obtener beneficios sintomáticos en los sujetos con COPD. La vía nasal se prefiere para la administración de medicamentos, porque con ella es menor la incidencia de reacciones adversas, en comparación con lo observado con el empleo de la vía parenteral para ese mismo fin.

Anticolinérgicos. El uso regular de bromuro de ipratropio parece no influir sobre la rapidez con que se deteriora la función pulmonar; sin embargo, se ha señalado que alivia los síntomas y que origina una mejoría inmediata del FEV_1. El tiotropio es un anticolinérgico de acción prolongada que mejora los síntomas y reduce las exacerbaciones. Las reacciones adversas son menores y, en los individuos sintomáticos con COPD, se recomienda un periodo de prueba con anticolinérgicos inhalados.

Agonistas beta. Los fármacos de esta categoría originan beneficios sintomáticos. Las reacciones adversas principales son el temblor y la taquicardia. Los agonistas beta inhalados de larga acción, como el salmeterol, brindan beneficios similares a los del bromuro de ipratropio. Su uso es más cómodo que el de los agentes de acción más breve. Se ha demostrado que añadir un agonista beta a un anticolinérgico inhalado aumenta los beneficios. Un informe reciente en asma sugiere que aquellos pacientes que utilizan agonistas beta de acción prolongada (en particular estadounidenses de raza negra) sin el uso simultáneo de corticoesteroides inhalados, tienen incremento en el riesgo de muerte por causas respiratorias. Es poco clara la aplicabilidad de estos datos a pacientes con neumopatía obstructiva crónica.

Glucocorticoides inhalados. Investigaciones recientes *no* han demostrado ningún beneficio del uso corriente de glucocorticoides inhalados sobre el ritmo de deterioro de la función pulmonar, como se evalúa por el FEV_1. Entre los enfermos estudiados se incluyen los que tuvieron obstrucción leve o grave de la corriente aérea, los fumadores actuales y los que habían abandonado el tabaquismo. Los individuos con una respuesta aguda notable a los agonistas beta inhalados fueron excluidos de las investigaciones. Su uso se ha asociado con incremento en las tasas de candidosis orofaríngea y con incremento en la tasa de reducción en la densidad mineral ósea. Algunos análisis sugieren que los glucocorticoides inhalados reducen la frecuencia de exacerbaciones en casi 25%. Un metaanálisis más reciente sugiere que también pueden reducir la mortalidad en una cifra similar. La conclusión definitiva con respecto a los beneficios sobre la mortalidad se encuentra en espera de los resultados de estudios prospectivos que se están realizando a la fecha. Hay que pensar en un lapso de prueba con tales fármacos por esa vía en individuos con exacerbaciones frecuentes, definidas como dos o más por año, y en las personas que tienen un grado notable de reversibilidad "inmediata" de la reacción a los broncodilatadores inhalados.

Corticoesteroides orales. No es recomendable utilizar glucocorticoides orales durante mucho tiempo en el tratamiento de la COPD, ya que el cociente beneficios/riesgos de estos fármacos no es satisfactorio. El empleo de dichos preparados por vía oral durante largo tiempo conlleva reacciones adversas notables, como osteoporosis, aumento de peso, cataratas, intolerancia a la glucosa y un mayor peligro de infecciones. Un reciente estudio demostró que las personas que disminuyeron poco a poco las dosis bajas de prednisona que recibían desde tiempo atrás (alrededor de 10 mg/día) no presentaron reacciones adversas en aspectos como la frecuencia de exacerbaciones, la calidad de vida o la función pulmonar. Cuando se interrumpió el uso de dichos fármacos, la persona perdió cerca de 4.5 kg de peso.

Teofilina. La teofilina origina incrementos pequeños en los índices de flujo espiratorio y la capacidad vital, y una mejoría leve de los niveles arteriales de oxígeno y dióxido de carbono en las personas con COPD moderada o intensa. Una reacción adversa frecuente es náusea, y también se han comunicado taquicardias y temblores.

Oxígeno. El oxígeno suplementario ha sido el único elemento terapéutico que ha disminuido la mortalidad en los sujetos con COPD. En las personas con hipoxemia en reposo (saturación de O_2 en reposo <88 o <90% con signos de hipertensión pulmonar o insuficiencia cardiaca derecha), se ha demostrado que el uso de oxígeno influye decisivamente en las cifras de mortalidad. Los pacientes que satisfacen estos criterios deben continuar con oxígeno complementario, porque los beneficios en la mortalidad son proporcionales con el número de horas/día de oxígeno utilizado. Se cuenta con varios sistemas de administración, entre los que se encuentran los portátiles, en los que la persona puede transportar consigo el equipo para tener movilidad fuera de su hogar.

El oxígeno suplementario suele administrarse a personas con hipoxemia por ejercicio o de tipo nocturno. La base teórica del uso de dicho gas en esa forma y en estos trastornos es fisiológicamente firme, aunque sus beneficios no se han comprobado lo suficiente.

Otros fármacos. Se ha utilizado *N*-acetilcisteína en pacientes con COPD por sus propiedades mucolíticas y antioxidantes. Un estudio clínico prospectivo no encontró beneficio con respecto a la reducción en la función pulmonar o la prevención de las exacerbaciones. Para personas con deficiencia grave de α_1AT, se cuenta con un método de administración intravenosa para reforzar el nivel de esta enzima. A pesar del tratamiento térmico del producto y del hecho de que no se han publicado casos de infección vírica con su empleo, se recomienda, antes del tratamiento de refuerzo, vacunar al sujeto contra la hepatitis B. Se ha demostrado la eficacia bioquímica de dicha modalidad de refuerzo, pero los datos de un ensayo comparativo aleatorizado de dicha variante terapéutica (refuerzo) nunca demostraron que fuera eficaz para disminuir el deterioro de la función pulmonar. Para utilizar el tratamiento de refuerzo con α_1AT, el nivel sérico de dicha enzima ha de ser menor de 11 μM (alrededor de 50 mg/100 ml). Típicamente podrán utilizarla las personas Pi^Z, aunque otros tipos con deficiencia intensa (como sería el cero-cero) también podrían recibirla. Sólo una fracción de los individuos con déficit marcado de α_1AT terminará por mostrar una COPD, razón por la cual no se recomienda el tratamiento de refuerzo a los individuos con déficit profundos de esta enzima que tienen una función pulmonar y una CT de tórax normales.

TRATAMIENTOS NO FARMACOLÓGICOS. Medidas médicas generales. Es importante aplicar cada año la vacuna contra la influenza a toda persona con COPD. También se ha recomendado la vacuna neumocócica polivalente, aunque no son definitivas las pruebas de su eficacia en dicha población de pacientes.

Rehabilitación pulmonar. Esto hace referencia a un programa terapéutico que incorpora la enseñanza y el condicionamiento cardiovascular. En el caso de la COPD, se ha demostrado que la rehabilitación pulmonar mejora la calidad de la vida (en relación con la salud), la disnea y la capacidad de ejercicio. También se ha demostrado que disminuye la frecuencia de hospitalización, en un lapso de seis a 12 meses.

Operaciones para disminuir el volumen pulmonar. Las operaciones para disminuir el volumen pulmonar (*lung volume reduction surgery*, LVRS) en los sujetos con enfisema se efectuaron por primera vez con beneficio mínimo en el decenio de 1950 y se utilizaron de nuevo en el decenio de 1990. La operación se puede realizar a través de una esternotomía media o mediante una técnica toracoscópica. Se descarta a los pacientes con enfermedad importante de la pleura (tensión sistólica en la arteria pulmonar >45 mmHg), desacondicionamiento extremo, insuficiencia cardiaca congestiva y otros cuadros coexistentes graves. Información reciente demuestra que las personas con un FEV_1 <20% del previsto y con enfisema de distribución difusa en la CT o un DL_{CO} <20% de la cifra predicha, tienen una mayor tasa de mortalidad después de la intervención, por lo que no son aptos para las operaciones de disminución del volumen pulmonar (LVRS).

En Estados Unidos, el estudio del *National Emphysema Treatment* demostró que la LVRS genera beneficios en cuanto a mortalidad, así como beneficios sintomáticos en algunos enfisematosos. Entre las características importantes para el pronóstico están

la distribución anatómica del enfisema y la capacidad de hacer ejercicio después de la rehabilitación. Las personas cuyo enfisema predomina en los lóbulos superiores y que tienen una pequeña capacidad de ejercicio después de la rehabilitación, tienden más a beneficiarse de las operaciones para disminuir el volumen pulmonar.

Trasplante de pulmón (véase también cap. 260). La COPD constituye la única indicación prioritaria del trasplante de pulmón (fig. 254-4). Entre las recomendaciones para practicar esta intervención están: los candidatos deben tener <65 años y una discapacidad profunda a pesar de usar el máximo tratamiento médico, y no tener otros trastornos coexistentes, como hepatopatías, nefropatías o cardiopatías. A diferencia de la LVRS, no constituyen contraindicaciones para el trasplante de pulmón factores como la distribución anatómica del enfisema y la presencia de hipertensión pulmonar. Entre los problemas no resueltos en relación con esta técnica y la COPD están el saber si el método más apropiado sería trasplantar uno o ambos pulmones.

EXACERBACIONES DE LA COPD. Las exacerbaciones son un signo notable del curso natural de la COPD; suelen ser consideradas episodios que incluyen intensificación de la disnea y de la tos, y cambios en el volumen y las características del esputo. Se acompañan a veces de otros signos de enfermedad, como fiebre, mialgias o faringitis. La calidad de vida en relación con la salud, tal y como la evalúan los propios pacientes, tiene mucho más que ver con la frecuencia de exacerbaciones que con el grado de obstrucción del flujo de aire. Los análisis económicos han indicado que más de 70% de los gastos asistenciales causados por la COPD se hacen en las visitas al servicio de urgencias y en la atención hospitalaria; ello equivale a más de 10 000 millones de dólares cada año en Estados Unidos. La frecuencia de exacerbaciones se agrava conforme se intensifica la obstrucción de la corriente de aire; los individuos con obstrucción moderada o grave (etapas III y IV de la GOLD [cuadro 254-1]) muestran de una a tres crisis al año.

La atención del sujeto que presenta una exacerbación incluye evaluar la gravedad del cuadro clínico y de los componentes agudo y crónico, intentar identificar el factor desencadenante de la exacerbación y emprender un tratamiento.

Causas desencadenantes y estrategias para disminuir la frecuencia de exacerbaciones. Estímulos de diversa índole pueden converger en la vía final común de la inflamación de las vías respiratorias y la intensificación de los síntomas que caracteriza a las exacerbaciones de la COPD. Las infecciones bacterianas intervienen en muchos de los episodios, aunque no en todos. En cerca de 33% de las exacerbaciones de esta neumopatía se identifican infecciones víricas de vías respiratorias. En una minoría importante de los casos (20 a 35%) no se identifica ningún factor desencadenante concreto.

A pesar de que muy a menudo se achaca el problema de la COPD a una infección bacteriana, en los pacientes con esta neumopatía no brinda beneficios la administración de antibióticos supresores o en forma "rotatoria"; esta situación contrasta con su eficacia en los individuos con bronquiectasia notable. En estos últimos, si el trastorno proviene de una fibrosis quística, los antibióticos supresores disminuyen la frecuencia de hospitalizaciones.

No se ha estudiado en detalle la utilidad de los antiinflamatorios para reducir la frecuencia de exacerbaciones. Para tal fin, no se recomienda utilizar glucocorticoides orales a largo plazo. Los mismos fármacos, pero inhalados, disminuyen la frecuencia de exacerbaciones en 25 a 30% en algunos estudios. Habría que pensar en el uso de glucocorticoides inhalados en los individuos con exacerbaciones frecuentes o en quienes tienen algún componente asmático, es decir, una notable reversibilidad de las pruebas de función pulmonar o una mejoría sintomática extraordinaria después de usar broncodilatadores inhalados.

Evaluación inicial. El médico intentará definir la gravedad de la exacerbación y la intensidad de la COPD preexistente. Cuanto mayor gravedad tenga cualquiera de los dos componentes mencionados, mayor será la posibilidad de que se necesite hospitalizar al paciente. La anamnesis debe incluir una cuantificación del grado de disnea, averiguando para ello la falta de aire durante las actividades de la vida diaria y las tareas normales del paciente. También habrá que preguntar si ha habido fiebre, si han cambiado las características del esputo, si se ha estado en contacto con algún enfermo y si existen otros síntomas concurrentes, como náusea, vómito, diarrea, mialgias y escalofríos. También se obtiene información importante al interrogar sobre la frecuencia y la intensidad de las exacerbaciones previas.

En la exploración física se incorporará la evaluación del grado de deterioro funcional del sujeto. Habrá que prestar atención específica a manifestaciones como la taquicardia, la taquipnea, el uso de los músculos accesorios de la respiración, los signos de cianosis peribucal o periférica, la capacidad de emitir frases completas habladas y el estado psíquico del enfermo. En la exploración de tórax se dilucidará la presencia o ausencia de signos focales, la magnitud del desplazamiento de aire, la presencia o no de sibilancias, si existe alguna asimetría al explorar la caja torácica que sugiera una obstrucción de las grandes vías respiratorias o un neumotórax que remede una exacerbación, y la presencia o ausencia de movimientos paradójicos en la pared abdominal.

Las personas con COPD grave primaria y disfunción moderada o grave, o las que muestren signos focalizados, deberán ser sometidas a la práctica de una radiografía de tórax. En esta situación clínica, aproximadamente 25% de las imágenes obtenidas con este método resultarán anormales, y los datos más frecuentes son la neumonía y la insuficiencia cardiaca congestiva. Es importante medir los gases de sangre arterial en todo individuo con COPD avanzada que tenga antecedentes de hipercarbia, en los que hayan presentado cambios de su estado psíquico (confusión, somnolencia) y en los que muestren angustia o discapacidad extrema. La presencia de hipercarbia, que se define como una P_{CO_2} >45 mmHg, tiene una enorme trascendencia para el tratamiento (se expone más adelante en el presente capítulo). A diferencia de su utilidad en el tratamiento de las exacerbaciones del asma, no se ha demostrado que la medición de la función pulmonar sea útil para el diagnóstico o el tratamiento de las exacerbaciones de la neumopatía obstructiva crónica.

No hay directrices definitivas en cuanto a la necesidad de tratar las exacerbaciones en el sujeto hospitalizado. Debe hospitalizarse a los individuos con acidosis respiratoria e hipercarbia, hipoxemia notable o un cuadro primario grave, y a los que tengan una situación personal que no permita la observación cuidadosa ni la observancia del tratamiento recetado.

EXACERBACIONES AGUDAS. Broncodilatadores. En condiciones normales, al paciente se le trata con un agonista beta inhalado, a menudo con la adición de un anticolinérgico; uno y otro tipos de fármacos se pueden administrar de modo separado o simultáneo, y su frecuencia de administración depende de la gravedad de la exacerbación. El tratamiento inicial suele incluir nebulizaciones, porque tal modalidad es más fácil de practicar en los ancianos y en los que tienen cuadros disneicos intensos. Sin embargo, se ha demostrado que resulta eficaz la conversión a los inhaladores con dosímetro, si conlleva una formación y preparación de los enfermos y del personal asistencial. La estrategia mencionada conlleva beneficios pecuniarios notables y permite una transición más fácil a la atención ambulatoria. Cabe pensar en la adición de metilxantinas (como teofilina) a dicho régimen, aunque no se cuenta con pruebas convincentes de su eficacia. Habrá que medir seriadamente los niveles séricos de dichos compuestos (si se agregan), para tratar de reducir sus efectos tóxicos.

Antibióticos. Las personas con COPD suelen mostrar colonización por posibles patógenos de vías respiratorias, y suele ser difícil identificar de modo concluyente que alguna especie concreta de bacteria sea la causante de un problema clínico en particular. Entre las bacterias señaladas como causa de exacerbaciones de la COPD están *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Moraxella catarrhalis*. Además, en 5 a 10% de las exacerbaciones se detectan *Mycoplasma pneumoniae* o *Chlamydia pneumoniae*. La selección de un antibiótico se basará en los perfiles locales de sensibilidad de los patógenos mencionados y en el cuadro clínico del enfermo. Muchos médicos tratan a los enfermos que muestran exacerbaciones moderadas o graves con antibióticos, incluso sin que existan datos que señalen la participación de un patógeno específico.

Glucocorticoides. En los sujetos hospitalizados se ha demostrado que la corticoterapia acorta la permanencia hospitalaria, apremia la recuperación y aminora la posibilidad de exacerbaciones o recidivas ulteriores en un lapso incluso de seis meses. Un estudio señaló que dos semanas de corticoterapia producen beneficios prácticamente idénticos a los logrados con ocho semanas de administración de estos preparados. Las directrices de la GOLD recomiendan usar 30 a 40 mg de prednisolona oral o su equivalente en un lapso de 10 a 14 días. La hiperglucemia, particularmente en los individuos en quienes ya se ha diagnosticado diabetes, es la complicación inmediata notificada con mayor frecuencia con la corticoterapia.

Oxígeno. Es importante administrar O_2 suplementario para que la saturación arterial sea de 90% o mayor. El impulso respiratorio por hipoxia interviene poco en los individuos con COPD. Algunos estudios han demostrado que, en los sujetos con hipercarbia aguda y crónica, la administración de O_2 suplementario no disminuyó la ventilación por minuto. En algunos pacientes, este tratamiento hace que aumente moderadamente la P_{CO_2} arterial, más bien al modificar las relaciones de ventilación/riego dentro del pulmón; esta situación no debe constituir ningún obstáculo para que los médicos aporten el oxígeno necesario para corregir la hipoxemia.

Soporte mecánico ventilatorio. El inicio de la ventilación no invasora con presión positiva (*noninvasive positive pressure ventilation*, NIPPV) en los pacientes con insuficiencia respiratoria, definida como una P_{CO_2} >45 mmHg, disminuye significativamente la mortalidad, la necesidad de intubación, las complicaciones del tratamiento y la duración de la estancia hospitalaria. Entre las contraindicaciones de la NIPPV están la inestabilidad cardiovascular, la perturbación del estado psíquico o la incapacidad de cooperar, las secreciones abundantes o la incapacidad de eliminarlas, las anomalías o los traumatismos craneofaciales que impidan el ajuste eficaz de una mascarilla, la obesidad extrema y las quemaduras importantes.

La ventilación mecánica invasora (convencional) a través de una sonda endotraqueal está indicada en los pacientes con dificultad respiratoria grave a pesar del tratamiento inicial, la hipoxemia potencialmente fatal, la hipercarbia intensa o la acidosis, el intenso deterioro del estado psíquico, el paro respiratorio, la inestabilidad hemodinámica y

otras complicaciones. El objetivo de la ventilación mecánica es corregir las afecciones previamente mencionadas. Entre los factores a considerar durante el soporte mecánico de la ventilación están la necesidad de brindar un tiempo espiratorio suficiente a los individuos con obstrucción grave del flujo aéreo y la presencia de una auto-PEEP (presión teleespiratoria positiva intrínseca [*positive end-expiratory pressure*]), lo que puede obligarles a realizar importantes esfuerzos para desencadenar cada respiración cuando la ventilación está en la modalidad de ventilación a demanda. La mortalidad de los pacientes que necesitan soporte mecánico ventilatorio es de 17 a 30% en cada hospitalización. En los pacientes >65 años de edad ingresados en unidades de cuidados intensivos, la mortalidad se duplica hasta llegar a 60% en el año siguiente, amén de que se necesite o no ventilación mecánica.

LECTURAS ADICIONALES

American Thoracic Society/European Respiratory Society Task Force: Standards for the diagnosis and management of patients with COPD [Internet]. Version 1.2. New York: American Thoracic Society; 2004 [updated 2005 September 8]. Available from: *http://www-test.thoracic.org/copd/*

Fiore MC et al: *Treating Tobacco Use and Dependence*, Clinical Practice Guideline. Rockville, MD: U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service, June 2000

Ito K et al: Decreased histone deacetylase activity in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 352:1967, 2005

Mannino DM, Buist AS: Global burden of COPD: Risk factors, prevalence, and future trends. Lancet 370:765, 2007

Rabe KF et al: Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. Am J Respir Crit Care Med 176:532, 2007

——— et al: Update in chronic obstructive pulmonary disease 2006. Am J Respir Crit Care Med 175:1222, 2007

Sin DD et al: Inhaled corticosteroids and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 60:992, 2005

Wise RA, Tashkin DP: Optimizing treatment of chronic obstructive pulmonary disease: An assessment of current therapies. Am J Med 120:S4, 2007

255 Enfermedades pulmonares intersticiales

Talmadge E. King, Jr.

Los pacientes con enfermedades pulmonares (neumopatías) intersticiales (*interstitial lung diseases*, ILD) solicitan atención médica principalmente por disnea de esfuerzo progresiva o con una tos no productiva persistente. Algunas veces se acompañan de hemoptisis, sibilancias y dolor torácico. A menudo, la presencia de opacidades intersticiales en la radiografía torácica orienta el procedimiento diagnóstico hacia una de las neumopatías intersticiales.

Las ILD constan de un gran número de enfermedades que afectan al parénquima del pulmón (alvéolos, epitelio alveolar, endotelio capilar y espacios entre estas estructuras, así como los tejidos perivasculares y linfáticos). Este grupo heterogéneo de trastornos se clasifica en conjunto por sus manifestaciones clínicas, radiográficas, fisiológicas o patológicas similares. Estos trastornos suelen tener una morbilidad y mortalidad considerables y no existe consenso sobre el mejor tratamiento para la mayoría de ellos.

Las ILD son difíciles de clasificar, ya que se conocen más de 200 enfermedades que se caracterizan por una afección difusa del parénquima pulmonar, como enfermedad primaria o como parte importante de un proceso multiorgánico, como puede suceder en las enfermedades del tejido conjuntivo (*connective tissue diseases*, CTD). Un criterio de utilidad para la clasificación consiste en separar a las ILD en dos grupos con base en la histopatología mayor subyacente: 1) las que se acompañan de inflamación y fibrosis predominantes y 2) las que se caracterizan por reacciones granulomatosas en las zonas intersticiales o vasculares **(cuadro 255-1)**. Cada uno de estos grupos se puede subclasificar a su vez según se conozca o no la causa. Para cada ILD puede haber una fase aguda y también suele haber una crónica. Pocas veces son recurrentes, con intervalos de enfermedad subclínica.

La sarcoidosis (cap. 322), la fibrosis idiopática pulmonar (*idiopathic pulmonary fibrosis*, IPF) y la fibrosis pulmonar acompañada de CTD (caps. 313 a 319) son las ILD más comunes de etiología desconocida. Entre las ILD de causa conocida, el mayor grupo es el de las exposiciones laborales y ambientales, especialmente la inhalación de polvos inorgánicos, orgánicos y varios humos o gases (caps. 249 y 250) **(cuadro 255-2)**. El diagnóstico clínico es posible para muchas formas de ILD, en especial cuando se mantiene una situación laboral o ambiental. En otras formas, para llegar a un diagnóstico es esencial el examen hístico (tisular), obtenido habitualmente por biopsia toracoscópica o pulmonar abierta. La tomografía computadorizada de alta resolución (*high resolution computed tomography*, HRCT) promete una mejoría de la precisión del diagnóstico cuando se perfeccione la correlación entre histología e imágenes.

CUADRO 255-1 PRINCIPALES CATEGORÍAS DE LAS NEUMOPATÍAS INFLAMATORIAS ALVEOLARES E INTERSTICIALES

Respuesta pulmonar: alveolitis, inflamación intersticial y fibrosis	
Causa conocida	
Asbesto	Radiación
Humos, gases	Neumonía por aspiración
Fármacos (antibióticos, amiodarona, oro) y quimioterapia	Secuela del síndrome apneico del adulto
Causa desconocida	
Neumonías intersticiales idiopáticas	Proteinosis pulmonar alveolar
Fibrosis pulmonar idiopática (neumonía intersticial ordinaria)	Trastornos infiltrativos linfocíticos (neumonitis intersticial linfocítica acompañada de una enfermedad del tejido conjuntivo)
Neumonía intersticial descamativa	Neumonías eosinófilas
Neumopatía intersticial acompañada de bronquiolitis respiratoria	Linfangioleiomiomatosis
Neumonía intersticial aguda (lesión alveolar difusa)	Amiloidosis
Neumonía organizativa criptógena (bronquiolitis obliterante con neumonía organizativa)	Enfermedades hereditarias
Neumonía intersticial inespecífica	Esclerosis tuberosa, neurofibromatosis, enfermedad de Niemann-Pick, enfermedad de Gaucher, síndrome de Hermansky-Pudlak
Enfermedades del tejido conjuntivo	Enfermedades digestivas o hepáticas (enfermedad de Crohn, cirrosis biliar primaria, hepatitis crónica activa, colitis ulcerosa)
Lupus eritematoso diseminado, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, esclerosis generalizada, síndrome de Sjögren, polimiositis-dermatomiositis	Enfermedad del injerto contra hospedador (trasplante de médula ósea; trasplante de órganos sólidos)
Síndromes de hemorragia pulmonar	
Síndrome de Goodpasture, hemosiderosis pulmonar idiopática, capilaritis pulmonar aislada	
Respuesta pulmonar: granulomatosa	
Causa conocida	
Neumonitis por hipersensibilidad (polvos orgánicos)	Polvos inorgánicos: silicato de berilio
Causa desconocida	
Sarcoidosis	Granulomatosis broncocéntrica
Granulomatosis de células de Langerhans (granuloma eosinófilo del pulmón)	Granulomatosis linfomatoide
Vasculitis granulomatosa	
granulomatosis de Wegener, granulomatosis alérgica de Churg-Strauss	

PATOGENIA

Las ILD son trastornos no neoplásicos y no son producidas por microorganismos infecciosos identificados. Se desconoce el camino (o caminos) exacto desde la lesión hasta la fibrosis. Si bien existen numerosos elementos desencadenantes de la lesión, las respuestas inmunopatógenas del tejido pulmonar son limitadas y los mecanismos de reparación tienen rasgos comunes **(fig. 255-1)**.

CUADRO 255-2 FRECUENCIA RELATIVA ESTIMADA DE LAS NEUMOPATÍAS

Diagnóstico	Frecuencia relativa, %
Neumonías intersticiales idiopáticas	40
Fibrosis pulmonar idiopática	55
Neumonía intersticial inespecífica	25
Bronquiolitis respiratoria-ILD y neumonía intersticial descamativa	15
Neumonía organizativa criptógena	3
Neumonía intersticial aguda	<1
Ocupacional y ambiental	26
Sarcoidosis	10
Enfermedades del tejido conjuntivo	9
Medicamentos y radiación	1
Síndromes de hemorragia pulmonar	<1
Otras	13

Fuente: reproducido de DB Coultas, R Hubbard, en JP Lynch III (ed): *Lung Biology in Health and Disease.* New York, Marcel Dekker, 2004; y S Garantziotis et al: J Clin Invest 114:319, 2004.

Como se mencionó con anterioridad, los dos patrones histopatológicos principales son el granulomatoso y el que se caracteriza por inflamación y fibrosis.

Neumopatía granulomatosa. Esta enfermedad se caracteriza por una acumulación de linfocitos T, macrófagos y células epitelioides organizadas en estructuras definidas (granulomas) en el parénquima pulmonar. Las lesiones granulomatosas pueden avanzar hasta degenerar en fibrosis. Muchos pacientes con neumopatía granulomatosa no presentan alteraciones graves de la función pulmonar o, cuando tienen síntomas, mejoran después del tratamiento. El diagnóstico diferencial principal se establece entre la sarcoidosis (cap. 322) y la neumonitis por hipersensibilidad (cap. 249).

Inflamación y fibrosis. La agresión inicial es una lesión de la superficie epitelial que produce inflamación en los espacios aéreos y las paredes alveolares (fig. 255-2). Si la enfermedad se vuelve crónica, la inflamación se extiende a las porciones adyacentes del intersticio y los vasos y a veces se forma fibrosis intersticial. Los patrones histopatológicos más importantes en las ILD son: neumonía intersticial ordinaria (*usual interstitial pneumonia*, UIP), neumonía intersticial inespecífica, bronquiolitis respiratoria, neumonía organizativa (patrón de bronquiolitis obliterante con neumonía organizativa [*bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia*, BOOP]), lesión alveolar difusa (aguda u organizativa), neumonía intersticial descamativa y neumonía intersticial linfocítica. La formación de cicatrices irreversibles (fibrosis) en las paredes alveolares, las vías respiratorias o los vasos es el resultado más temido de todas esas afecciones, ya que suele ser progresiva y origina alteraciones importantes de la función respiratoria y el intercambio gaseoso.

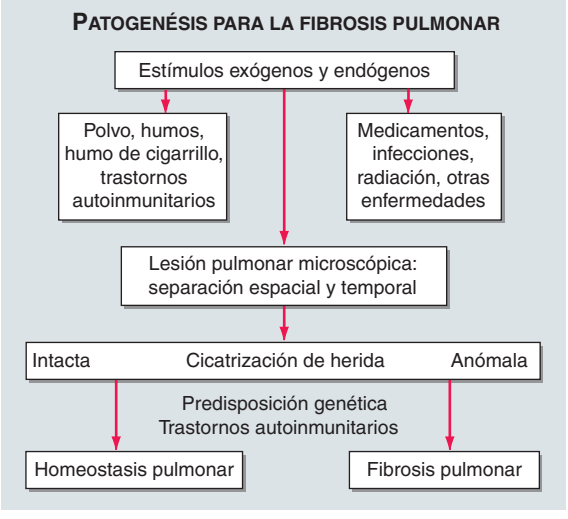

FIGURA 255-1. Mecanismo patógeno propuesto para la fibrosis pulmonar. El pulmón naturalmente está expuesto a sufrir lesiones iterativas por diversos estímulos exógenos y endógenos. Varios factores locales y generales (p. ej., fibroblastos, fibrocitos de la circulación, quimiocinas, factores de crecimiento y factores de la coagulación) contribuyen a la cicatrización del tejido y la recuperación funcional. La falta de regulación de esta red intrincada por una predisposición genética, trastornos autoinmunitarios o enfermedades superpuestas origina una cicatrización anómala, lo cual tiene como resultado fibrosis pulmonar. Otro mecanismo es el agotamiento de los mecanismos de reparación incluso intactos, lo que desencadena fibrosis pulmonar. (*De S. Garantziotis, et al: J Clin Invest 114:319, 2004.*)

Antecedentes • ***DURACIÓN DE LA ENFERMEDAD.*** La *presentación aguda* (días a semanas), aunque es poco frecuente, acompaña a las alergias (fármacos, hongos, helmintos), neumonía intersticial aguda (*acute interstitial pneumonia,* AIP), neumonía eosinófila y neumonitis por hipersensibilidad. Estas enfermedades pueden confundirse con neumonías atípicas debido a las condensaciones alveolares difusas en la radiografía. La *presentación subaguda* (semanas a meses) ocurre en todas las ILD, pero se observa especialmente en la sarcoidosis, las ILD medicamentosas, los síndromes de hemorragia alveolar, la neumonía organizativa criptógena (*cryptogenic organizing pneumonia*, COP) y la neumonía inmunológica aguda que complica al lupus eritematoso diseminado (*systemic lupus erythematosus*, SLE) o la polimiositis. En gran parte de las ILD los síntomas y signos son *crónicos* (meses o años). Algunos ejemplos son IPF, sarcoidosis, histiocitosis pulmonar de células de Langerhans (*pulmonary Langerhans cell histiocytosis*, PLCH) (también denominada granulomatosis de células de Langerhans, granuloma eosinófilo, histiocitosis X), neumoconiosis y las CTD. Las *presentaciones episódicas* son raras y comprenden neumonía eosinófila, neumonitis por hipersensibilidad, neumonía organizativa criptógena, vasculitis, hemorragia pulmonar y síndrome de Churg-Strauss.

EDAD. La mayoría de los pacientes con sarcoidosis, ILD acompañada de CTD, linfangioleiomiomatosis (LAM), PLCH, formas heredadas de ILD (IPF familiar, enfermedad de Gaucher, síndrome de Hermansky-Pudlak) tienen entre 20 y 40 años de edad. La mayoría de los pacientes con IPF son mayores de 50 años.

SEXO. La LAM y la complicación pulmonar de la esclerosis tuberosa son exclusivas de las mujeres premenopáusicas. También la ILD en el síndrome de Hermansky-Pudlak y en las CTD es más común en las mujeres; una excepción es la ILD en la artritis reumatoide (*rheumatoid arthritis*, RA), que es más común en los hombres. Debido a la exposición laboral, las neumoconiosis son más frecuentes en los hombres.

ANTECEDENTES FAMILIARES. Se han observado casos hereditarios (con un patrón autosómico dominante) de esclerosis tuberosa y neurofibromatosis. En el caso de enfermedad de Niemann-Pick, enfermedad de Gaucher y síndrome de Hermansky-Pudlak el patrón de herencia es autonómico recesivo. Asimismo, se ha identificado cada vez con más frecuencia acumulación familiar de la sarcoidosis. La fibrosis pulmonar familiar se ha relacionado con mutaciones del gen de la proteína C tensioactiva y se caracteriza por diversos patrones de neumonía intersticial, entre ellos los tipos inespecífico, descamativo y ordinario de esta neumonía.

ANTECEDENTES DE TABAQUISMO. Entre 66 y 75% de los pacientes con IPF tienen antecedente de tabaquismo. Los pacientes con PLCH, neumonía intersticial descamativa (*desquamative interstitial pneumonia*, DIP), síndrome de Goodpasture, bronquiolitis respiratorias y proteinosis alveolopulmonar casi siempre han sido o son fumadores.

ANTECEDENTES LABORALES Y AMBIENTALES. Debe obtenerse un listado cronológico estricto de los empleos durante toda la vida del paciente, incluyendo las exposiciones específicas y conocidas. En el caso de la neumonitis por hipersensibilidad (véase la fig. 249-1), los síntomas respiratorios, la fiebre, los escalofríos y la radiografía torácica anormal suelen asociarse temporalmente con una afición (enfermedad del criador de palomas) o con el lugar de trabajo (pulmón de granjero) (cap. 249). Los síntomas a menudo disminuyen o desaparecen una vez que el paciente abandone el lugar de exposición durante varios días; del mismo modo, los síntomas pueden reaparecer al volver al lugar de exposición.

OTROS ANTECEDENTES IMPORTANTES. Las infecciones parasitarias pueden provocar eosinofilia pulmonar y por ello deben obtenerse los antecedentes de via-

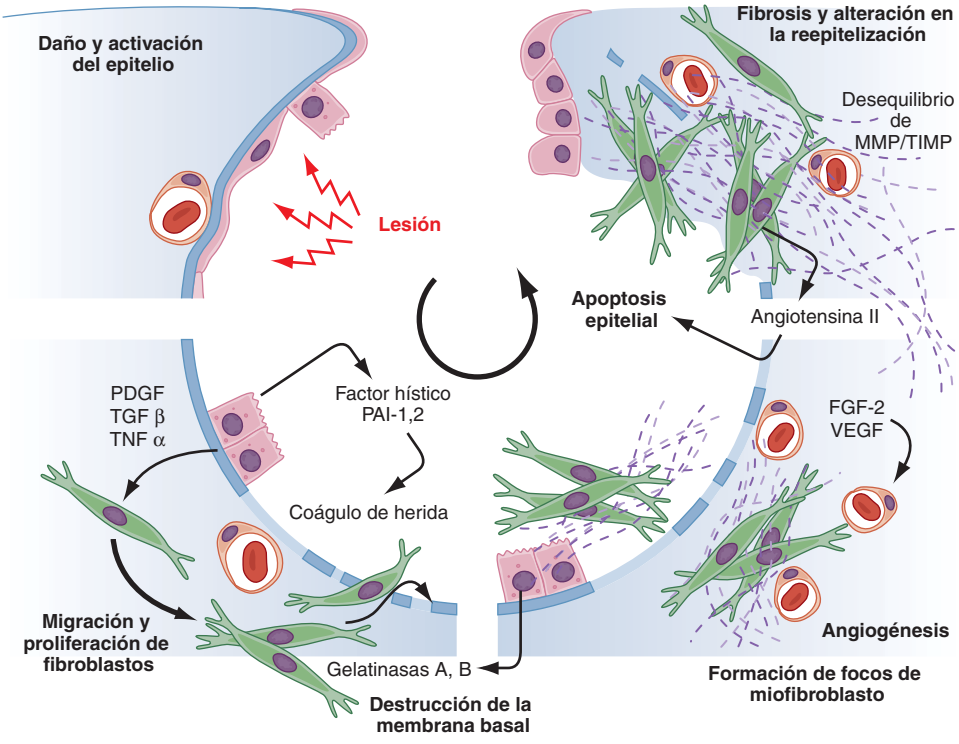

FIGURA 255-2. Bases celulares para la patogenia de la neumopatía intersticial. Múltiples microlesiones dañan y activan a las células del epitelio alveolar (*arriba a la izquierda*) lo cual, a su vez, desencadena un medio antifibrinolítico en los espacios alveolares y favorece la formación de coágulo en la herida. Las células epiteliales alveolares secretan factores de crecimiento y desencadenan la migración y la proliferación de fibroblastos y la diferenciación en miofibroblastos (*abajo a la izquierda*). Los miofibroblastos subepiteliales y las células epiteliales alveolares producen gelatinasas que aumentan la destrucción de la membrana basal y permiten la migración de fibroblasto-miofibroblasto (*abajo a la derecha*). Los factores angiógenos inducen a la neovascularización. Tanto los miofibroblastos intraalveolares como los intersticiales secretan proteínas de la matriz extracelular, principalmente colágenos. Un desequilibrio entre las colagenasas intersticiales y los inhibidores hísticos de las metaloproteinasas desencadena el depósito progresivo de matriz extracelular (*arriba a la derecha*). Las señales que intervienen en la apoptosis del miofibroblasto al parecer no se presentan o aparecen en forma tardía en la neumonía intersticial habitual, incrementando la sobrevida de la célula. Los miofibroblastos producen angiotensinógeno que en forma de angiotensina II provoca la muerte de las células del epitelio alveolar alterando más la reepitelización. *Abreviaturas:* FGF-2, factor de crecimiento de fibroblasto 2 (*fibroblast growth factor 2*); MMP, metaloproteinasas; PAI-1, PAI-2, inhibidor de activador del plasminógeno 1 y 2 (*plasminogen activator inhibitor*); PDGF, factor de crecimiento derivado de plaquetas (*platelet-derived growth factor*); TGF-β, factor transformador del crecimiento beta (*transforming growth factor-beta*); TIMP, inhibidores hísticos de las metaloproteinasas (*tissue inhibitors of metalloproteinases*); TNF-α, factor de necrosis tumoral alfa (*tumor necrosis factor-alpha*); VEGF, factor de crecimiento endotelial vascular (*vascular endothelial growth factor*). (*Reproducida, con autorización, de M Selman et al: Ann Intern Med 134:136, 2001.*)

jes en los pacientes con sospecha o diagnóstico de ILD. En todos los pacientes con ILD es importante obtener cualquier antecedente de algún factor de riesgo para VIH, puesto que puede haber varios procesos en el momento de la presentación inicial o durante el curso clínico, por ejemplo, infección por el VIH, BOOP, neumonía intersticial aguda (AIP), neumonitis intersticial linfocítica o hemorragia alveolar difusa.

SÍNTOMAS Y SIGNOS RESPIRATORIOS

La disnea es una queja frecuente e importante en los pacientes con ILD, especialmente en las neumonías intersticiales idiopáticas, neumonitis por hipersensibilidad, COP, sarcoidosis, neumonías eosinófilas e PLCH. Algunos pacientes, en particular los que padecen sarcoidosis, silicosis, PLCH, neumonitis por hipersensibilidad, neumonía lipoide o linfangitis carcinomatosa, exhiben un daño parenquimatoso extenso en la radiografía, sin disnea significativa, especialmente al principio de la enfermedad. Las sibilancias son una manifestación poco frecuente de la ILD, pero se describen en pacientes con neumonía eosinófila crónica, síndrome de Churg-Strauss, bronquiolitis respiratoria y sarcoidosis. En la mayor parte de los casos de ILD es raro encontrar dolor torácico importante desde el punto de vista clínico. Sin embargo, la sarcoidosis a menudo se acompaña de dolor subesternal. El aumento repentino de la disnea, sobre todo si se acompaña de dolor torácico agudo, puede indicar un neumotórax espontáneo, que se produce en la PLCH, la esclerosis tuberosa, la LAM y la neurofibromatosis. La hemoptisis y los esputos sanguinolentos son manifestaciones raras de la ILD, pero pueden verse en los síndromes de hemorragia alveolar difusa (*diffuse alveolar hemorrhage*, DAH), LAM, esclerosis tuberosa y vasculitis granulomatosa. La astenia y la pérdida de peso son comunes en todas las enfermedades pulmonares intersticiales.

EXPLORACIÓN FÍSICA

Los hallazgos no suelen ser específicos. Por lo general revela taquipnea y estertores secos bibasilares al final de la inspiración, comunes en muchas formas de ILD acompañadas de inflamación, pero menos probables en las enfermedades granulomatosas del pulmón. Algunas veces aparecen crepitantes en ausencia de anomalías en la radiografía torácica. En los pacientes con bronquiolitis se escuchan estertores secos de tono alto al final de la inspiración. El examen cardiaco suele ser normal, con excepción de la fase media o final de la enfermedad, cuando se manifiestan la hipertensión pulmonar y la cardiopatía pulmonar (cap. 244). En algunos pacientes con enfermedad avanzada hay cianosis y dedos en palillo de tambor.

LABORATORIO

En algunos pacientes se identifican anticuerpos antinucleares, antiinmunoglobulinas (factores reumatoides) e inmunocomplejos circulantes, incluso en ausencia de una CTD definida. Un hallazgo inespecífico común en las ILD es la deshidrogenasa de lactato (*lactate dehydrogenase,* LDH) elevada. La sarcoidosis a menudo se acompaña de enzima convertidora de la angiotensina sérica elevada. Las precipitinas séricas confirman la exposición cuando se sospecha de neumonitis por hipersensibilidad, aunque no son diagnósticas de la enfermedad. Los anticuerpos contra el citoplasma de los neutrófilos o contra la membrana basal son útiles cuando se sospecha de vasculitis. El electrocardiograma suele ser normal a no ser que exista hipertensión pulmonar; en ese caso, muestra desviación del eje hacia la derecha o hipertrofia ventricular derecha. La ecocardiografía también revela dilatación ventricular derecha, hipertrofia en presencia de hipertensión pulmonar o ambas.

ESTUDIOS RADIOGRÁFICOS DE TÓRAX

Radiografía de tórax. En ocasiones el primer indicio de una ILD surge a partir de una radiografía de tórax anormal, que por lo general revela una alteración tipo reticular bibasal. Otras veces produce un llenado alveolar tipo nodular o mixto y un aumento de la trama reticular. Un subgrupo de ILD muestra opacidades nodulares con predilección por las zonas pulmonares superiores (sarcoidosis, PLCH, neumonitis por hipersensibilidad crónica, silicosis, beriliosis, artritis reumatoide [forma nodular necrobiótica], espondilitis anquilosante). La radiografía de tórax no se correlaciona con la fase clínica o histopatológica de la enfermedad. El hallazgo radiográfico de "panal de abeja" coincide con los hallazgos patológicos de espacios quísticos pequeños y fibrosis progresiva; cuando está presente, anuncia un mal pronóstico. En la mayor parte de los casos la radiografía de tórax es inespecífica y no suele permitir un diagnóstico concreto.

Tomografía computadorizada de alta resolución. La HRCT es mejor que la radiografía simple de tórax para la detección precoz y la confirmación de una posible ILD (fig. 255-3). Además permite evaluar mejor la magnitud y distribución de la enfermedad y es especialmente útil para estudiar a los pacientes con radiografías normales. Las enfermedades concomitantes se reconocen mejor en la HRCT, por ejemplo, adenopatía mediastínica, carcinoma o

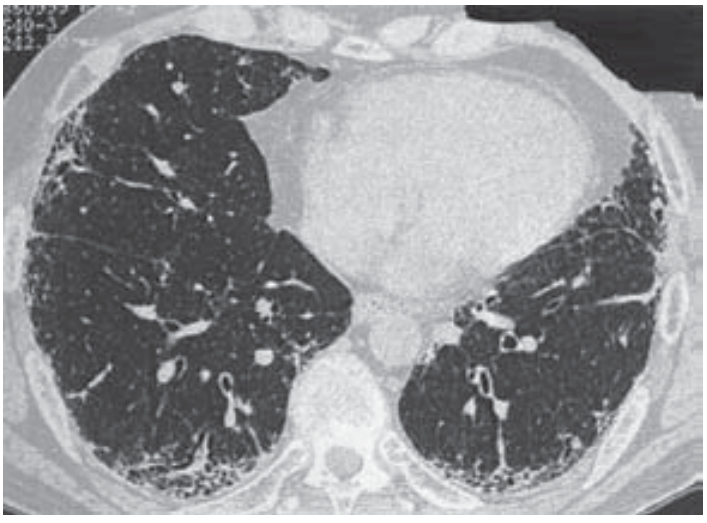

FIGURA 255-3. Fibrosis pulmonar idiopática. Esta imagen de tomografía computadorizada de alta resolución (HRCT) muestra una anormalidad reticular periférica bibasal predominante con bronquiectasia por tracción y patrón en panal de abejas. La biopsia pulmonar puso de manifiesto las características típicas de la neumonía intersticial ordinaria.

enfisema. En el marco clínico apropiado, la HRCT es lo suficientemente característica como para evitar la necesidad de realizar una biopsia pulmonar en la IPF, sarcoidosis, neumonitis por hipersensibilidad, asbestosis, linfangitis carcinomatosa e PLCH. Cuando se necesita una biopsia pulmonar, la HRCT es útil para definir el área más apropiada para obtener las muestras.

PRUEBAS DE LA FUNCIÓN PULMONAR

Espirometría y volúmenes pulmonares. La función pulmonar es importante para evaluar la magnitud del problema pulmonar en los pacientes con ILD. La mayor parte de las ILD provocan un defecto restrictivo con reducción de la capacidad pulmonar total (*total lung capacity*, TLC), la capacidad funcional residual y el volumen residual (cap. 246). El volumen espiratorio forzado en 1 s (*forced expiratory volume in 1 s*, FEV_1) y la capacidad vital forzada (*forced vital capacity*, FVC) están reducidas, pero esos cambios son consecuencia de la TLC reducida. La relación FEV_1/FVC suele ser normal o aumentada. Los volúmenes pulmonares disminuyen al empeorar la rigidez del pulmón con el avance de la enfermedad. Unos cuantos trastornos (raros en la sarcoidosis y la neumonitis por hipersensibilidad pero comunes en la esclerosis tuberosa y LAM) originan opacidades intersticiales en la radiografía y obstrucción a la circulación de aire en las pruebas de la función pulmonar. Además, estas pruebas son útiles para determinar el pronóstico en los pacientes con neumonía intersticial idiopática, sobre todo fibrosis pulmonar idiopática o neumonía intersticial inespecífica (*nonspecific interstitial pneumonia*, NSIP).

Capacidad de difusión. La capacidad de difusión del monóxido de carbono en el pulmón (*diffusing capacity of the lung for carbon monoxide*, DL_{CO}) es un hallazgo común pero inespecífico en la mayor parte de las ILD. Esta reducción se debe en parte a la desaparición de los capilares alveolares pero, sobre todo, al desequilibrio de la relación ventilación-perfusión ($\dot{V}/\dot{Q}$). Las zonas pulmonares con menor distensibilidad, por fibrosis o infiltración celular, se encuentran mal ventiladas pero poseen una circulación sanguínea adecuada y la ventilación-perfusión en estas regiones actúa como una verdadera mezcla venosa. La magnitud de la reducción de la DL_{CO} no coincide con la fase de la enfermedad.

Gases en sangre arterial. Los gases arteriales en reposo pueden ser normales o revelar hipoxemia (secundaria a un desequilibrio de la ventilación y la perfusión) y alcalosis respiratoria. Una presión arterial de O_2 normal (o saturación por oximetría) en reposo no excluye la posibilidad de hipoxemia pronunciada durante el ejercicio o el sueño. La retención de CO_2 es poco frecuente y suele ser una manifestación de la fase terminal de la enfermedad.

PRUEBAS DE ESFUERZO CARDIORRESPIRATORIO

No siempre existe hipoxemia en reposo y la hipoxemia grave inducida por el ejercicio puede pasar desapercibida, de manera que es útil realizar pruebas de esfuerzo midiendo al mismo tiempo los gases en sangre arterial para detectar anomalías del intercambio gaseoso. La presencia de desaturación del oxígeno arterial, la imposibilidad para reducir el espacio muerto con el ejercicio (es decir, una relación VD/VT elevada [cap. 246]) y la taquipnea excesiva con una menor incorporación del volumen corriente, proporcionan información útil acerca de las anomalías fisiológicas y la magnitud de la enfermedad. La evaluación cronológica del intercambio gaseoso en reposo y con el ejercicio es un método excelente para el seguimiento de la actividad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento, sobre todo en los pacientes con fibrosis pulmonar idiopática. Cada vez se utiliza más la prueba de la marcha durante 6 min para evaluar de manera global la capacidad submáxima de ejercicio en los pacientes con neumopatía intersticial. La distancia de la marcha y la desaturación de oxígeno tienden a correlacionarse con la función pulmonar inicial del paciente.

BRONCOSCOPIA FIBRÓPTICA Y LAVADO BRONCOALVEOLAR (BAL)

En ciertas enfermedades (p. ej., sarcoidosis, neumonitis por hipersensibilidad, DAH, cáncer, proteinosis alveolar), el análisis del líquido obtenido por lavado broncoalveolar (*bronchoalveolar lavage*, BAL) es de utilidad para reducir las posibilidades del diagnóstico diferencial entre varios tipos de ILD **(cuadro 255-3)**. Todavía no se define la aplicación del BAL para definir la etapa de la enfermedad y evaluar la respuesta al tratamiento y está por demostrarse su utilidad en la evaluación clínica y el tratamiento.

EXAMEN HÍSTICO Y CELULAR

La biopsia pulmonar es el método más eficaz para confirmar el diagnóstico y evaluar la actividad de la enfermedad. Los hallazgos permiten detectar un daño más tratable de lo sospechado originalmente, en particular la neumonitis por hipersensibilidad crónica, COP, ILD acompañada de bronquiolitis respiratoria o sarcoidosis. La biopsia se debe llevar a cabo antes de iniciar el tratamiento. Un diagnóstico definitivo evita la confusión y la ansiedad posteriores en el curso clínico, cuando el paciente no responde al tratamiento o sufre efectos secundarios graves con él.

CUADRO 255-3 UTILIDAD DIAGNÓSTICA DEL LAVADO BRONCOALVEOLAR EN LAS NEUMOPATÍAS INTERSTICIALES

Trastorno	Hallazgos en el lavado broncoalveolar
Sarcoidosis	Linfocitosis; un cociente CD4:CD8 >3.5 es muy específico del diagnóstico
Neumonitis por hipersensibilidad	Linfocitosis intensa >50%
Neumonía organizada	Macrófagos espumosos; es característico un patrón mixto de hipercelularidad; disminución del cociente CD4:CD8
Neumopatía eosinófila	Eosinófilos >25%
Hemorragia alveolar difusa	Macrófagos cargados de hemosiderina; eritrocitos
Lesión alveolar difusa, lesión medicamentosa	Neumocitos tipo II hiperplásicos atípicos
Infecciones oportunistas	*Pneumocystis carinii*, hongos, células transformadas por citomegalovirus
Carcinomatosis linfangítica, carcinoma de células alveolares, linfoma pulmonar	Células malignas
Proteinosis alveolar	Líquido lechoso, macrófagos espumosos y material intralveolar lipoproteináceo (positivo para la tinción con ácido peryódico de Schiff)
Neumonía lipoidea	Glóbulos de grasa en macrófagos
Histiocitosis de células de Langerhans pulmonares	Aumento de CD1 más células de Langerhans Examen con microscopio electrónico que muestra gránulo de Birbeck en macrófago obtenido de lavado (costoso y difícil de realizar)
Neumopatía por asbesto	Partículas de polvo, cuerpos ferruginosos
Beriliosis	Prueba de transformación de linfocito con berilio positiva
Silicosis	Partículas de polvo en el examen con microscopio de luz polarizada
Lipoidosis	Acumulación de lipopigmento específico en macrófagos alveolares

La broncoscopia fibróptica con muchas biopsias transbronquiales (cuatro a ocho muestras de biopsia) suele ser el procedimiento inicial más adecuado, en particular cuando se sospeche sarcoidosis, linfangitis carcinomatosa, neumonía eosinófila, síndrome de Goodpasture o infección. Cuando no se establece el diagnóstico específico por biopsia transbronquial, está indicada la biopsia pulmonar quirúrgica con cirugía asistida por video o toracotomía abierta. Deben obtenerse biopsias de tamaño adecuado en distintos puntos, habitualmente de los dos lóbulos. Entre las contraindicaciones relativas de la biopsia pulmonar se incluyen la enfermedad cardiovascular grave, el patrón en "panal de abeja" y otras pruebas radiográficas de enfermedad difusa terminal, disfunción pulmonar grave u otros riesgos quirúrgicos importantes, especialmente en los ancianos.

Rx NEUMOPATÍA INTERSTICIAL

Aunque el curso de la ILD es variable, la progresión es frecuente y a menudo insidiosa. Deben considerarse cuidadosamente todas las posibilidades de tratamiento. Dado que el tratamiento no invierte la fibrosis, sus objetivos principales son eliminar la causa, cuando se conoce, y su identificación precoz, así como la supresión agresiva del proceso inflamatorio agudo y crónico, reduciendo así el daño pulmonar posterior.

Debe tratarse la hipoxemia (Pa_{O_2} <55 mmHg) en reposo o en ejercicio con oxígeno suplementario. Si aparece corazón pulmonar o cardiopatía pulmonar (*cor pulmonale*), en ocasiones puede ser necesario el tratamiento diurético y la flebotomía (caps. 227 y 244).

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO. Los glucocorticoides son la base del tratamiento para suprimir la alveolitis presente en la ILD, pero el índice de éxitos es bajo. No se han realizado ensayos clínicos con glucocorticoides controlados con placebo en la ILD, por lo que no existen pruebas directas de que los esteroides mejoren la supervivencia en muchas de las enfermedades para las que se usan frecuentemente. Se recomienda el tratamiento con glucocorticoides para los pacientes sintomáticos con ILD, neumonía intersticial idiopática, neumonía eosinófila, COP, CTD, sarcoidosis, exposiciones a polvo inorgánico, neumonitis de radiación aguda, DAH y ILD inducida por fármacos. En la enfermedad por polvo orgánico se recomiendan los glucocorticoides tanto para la fase crónica como para la aguda.

Se desconoce la dosis óptima y la duración adecuada de los glucocorticoides en el tratamiento de la mayoría de las ILD. Una dosis inicial frecuente de prednisona es 0.5 a 1 mg/kg por vía oral una vez al día (sobre la base del peso magro del paciente). Esta dosis se mantiene durante cuatro a 12 semanas y entonces vuelve a evaluarse al paciente. Si se encuentra estable o ha mejorado se reduce la dosis a 0.25 a 0.5 mg/kg y se mantiene en ese nivel otras cuatro a 12 semanas, dependiendo del curso de la enfermedad. La reducción rápida de la dosis o un tratamiento más corto pueden dar lugar a recurrencia. Si la situación del paciente sigue empeorando con los glucocorticoides, suele añadirse un segundo fármaco (véase más adelante en este capítulo) y se rebaja la dosis de prednisona o se mantiene en 0.25 mg/kg/día.

En la IPF, la vasculitis y otras ILD se han probado con éxito variable la ciclofosfamida y la azatioprina (1 a 2 mg diarios/kg de peso corporal magro) con o sin glucocorticoides. Una respuesta objetiva suele necesitar de ocho a 12 semanas. En las situaciones en las que estos fármacos fracasan o no son tolerados, se han probado otros como el metotrexato, la colquicina, la penicilamina y la ciclosporina. Sin embargo, su papel en el tratamiento de las ILD está por demostrarse.

Muchos casos de ILD son crónicos e irreversibles a pesar del tratamiento antes descrito, de manera que se debe considerar la posibilidad de un trasplante de pulmón (cap. 260).

FORMAS INDIVIDUALES DE ILD

FIBROSIS PULMONAR IDIOPÁTICA

La fibrosis pulmonar idiopática (IPF) es la variedad más frecuente de neumonía intersticial idiopática. En la evaluación de los pacientes que llegan ante el médico con ILD, un paso importante es distinguir a la IPF de otras formas de fibrosis pulmonar. La respuesta de la IPF al tratamiento es deficiente y su pronóstico es sombrío.

Manifestaciones clínicas. Durante la exploración física pueden encontrarse disnea de esfuerzo, tos no productiva y estertores inspiratorios con hipocratismo digital o sin éste. La tomografía computadorizada de alta resolución (HRCT) pone típicamente de manifiesto opacidades reticulares subpleurales predominantemente basales, que suelen acompañarse de bronquiectasias por tracción y patrón en panal de abejas (fig. 255-3). Los datos atípicos que deben sugerir otro diagnóstico son: imágenes anormales extensas en vidrio esmerilado, opacidades nodulares, predominio en las zonas superiores o medias y linfadenopatía hiliar o mediastínica prominente. Las pruebas de la función pulmonar suelen revelar un patrón distintivo, reducción de la DL_{CO}, e hipoxemia arterial que aumenta o es desencadenada por el ejercicio.

Hallazgos histológicos. La confirmación del patrón de neumonía intersticial ordinaria (UIP) en el examen histológico es esencial para establecer este diagnóstico. Las biopsias transbronquiales no suelen ser de utilidad y casi siempre se necesita llevar a cabo una biopsia quirúrgica. La mejor indicación histológica y el principal criterio diagnóstico de UIP es un aspecto heterogéneo con poca ampliación y zonas alternadas de pulmón sano, inflamación intersticial, fibrosis y cambios en panal. Estos cambios histológicos son más pronunciados en el parénquima periférico subpleural. La inflamación intersticial suele ser en forma de remiendos y consta de un infiltrado linfoplasmocítico en el tabique alveolar acompañado de hiperplasia de neumocitos tipo 2. Las zonas fibróticas están formadas principalmente por colágeno denso, aunque un hallazgo constante son los focos dispersos de fibroblastos proliferantes. La magnitud de la proliferación fibroblástica es predictiva del avance de la enfermedad. Las zonas con cambios en panal de abejas están compuestas por espacios aéreos fibróticos quísticos revestidos frecuentemente por un epitelio bronquiolar y llenos de mucina. En la etapa crónica de varios trastornos específicos como neumoconiosis (p. ej., asbestosis), lesión por radiación, determinadas neumopatías provocadas por medicamentos (p. ej., nitrofurantoína), broncoaspiración crónica, sarcoidosis, neumonitis por hipersensibilidad crónica, neumonía eosinófila organizada crónica e histiocitosis pulmonar de células de Langerhans (PLCH) se observa un patrón fibrótico con algunas características similares a UIP. Con frecuencia estas situaciones se acompañan de otras características histopatológicas, lo que permite distinguir a estas lesiones del patrón similar a la UIP. En consecuencia, el término *UIP* se utiliza en los pacientes en quienes la lesión es idiopática y no se relaciona con otro trastorno.

Los pacientes con fibrosis pulmonar idiopática sufren deterioro agudo consecutivo a infecciones, embolia pulmonar, neumotórax o insuficiencia cardiaca. Estos enfermos también suelen sufrir un deterioro clínico acelerado que tiene un pronóstico desfavorable (las llamadas exacerbaciones agudas de la fibrosis pulmonar idiopática). Estas exacerbaciones agudas se definen por: agravamiento de la disnea al cabo de algunos días a cuatro semanas; opacidades radiográficas difusas de aparición reciente; agravamiento de la hipoxemia; y no presentación de neumonía infecciosa, insuficiencia cardiaca y sepsis. La frecuencia de estas exacerbaciones agudas fluctúa entre 10 y 57%, lo cual al parecer depende de la duración del seguimiento. Durante estos episodios, el patrón histopatológico de lesión alveolar difusa suele encontrarse sobre un fondo de neumonía intersticial habitual.

Rx FIBROSIS PULMONAR IDIOPÁTICA

No se ha descubierto algún tratamiento que sea eficaz para tratar las exacerbaciones agudas de la fibrosis pulmonar idiopática. A menudo se requiere ventilación mecánica pero por lo general no da resultado y la tasa de mortalidad hospitalaria asciende hasta tres cuartas partes de los pacientes. En los que sobreviven, es común una recidiva de la exacerbación aguda y por lo general en estas circunstancias se produce la defunción.

Debe considerarse el trasplante de pulmón en los pacientes con deterioro progresivo a pesar del tratamiento médico óptimo y que cumplan los criterios establecidos (cap. 260).

NEUMONÍA INTERSTICIAL INESPECÍFICA (NSIP)

Este trastorno define un subgrupo de neumonías intersticiales idiopáticas que pueden distinguirse clínica y patológicamente de la neumonía intersticial no específica, la neumonía intersticial descamativa (DIP), la AIP y la BOOP idiopática. Es importante que muchos casos con este cuadro histopatológico se presenten en el contexto de un trastorno subyacente, como una enfermedad del tejido conjuntivo, una neumopatía intersticial provocada por medicamentos o una neumonitis por hipersensibilidad crónica. La neumonía intersticial inespecífica idiopática es un proceso restrictivo subagudo con una presentación similar a la fibrosis pulmonar idiopática pero por lo general a una edad más joven, más comúnmente en mujeres que nunca han fumado. A menudo se relaciona con una enfermedad febril. La HRCT muestra opacidades subpleurales bilaterales de aspecto de vidrio esmerilado, que a menudo

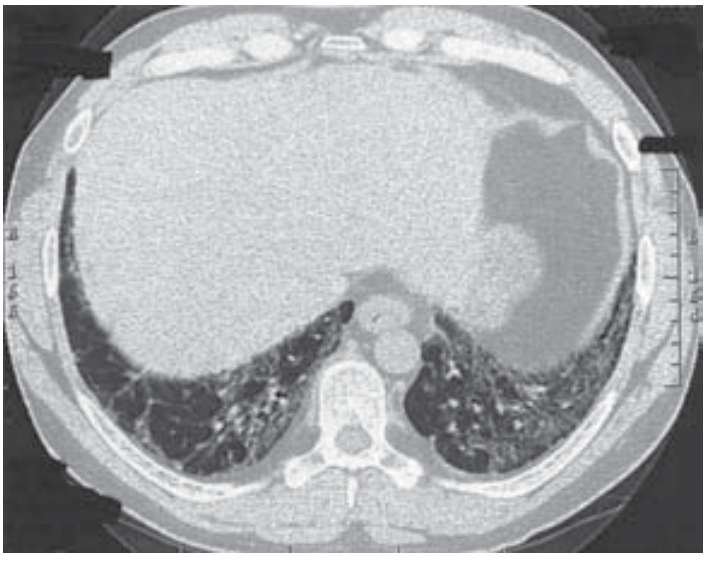

FIGURA 255-4. Neumonía intersticial inespecífica. Imagen de tomografía computadorizada de alta resolución a través de los planos pulmonares más bajos que muestra pérdida de volumen con anormalidad en vidrio esmerilado extensa, anormalidad reticular y bronquiectasia por tracción. Está indemne el tejido pulmonar inmediatamente adyacente a la pleura. El estudio histológico demostró una combinación de inflamación y fibrosis leve.

se acompañan de una pérdida del volumen del lóbulo inferior (fig. 255-4). Pueden presentarse zonas de consolidación del espacio aéreo en placas y anormalidades reticulares, pero es raro que se presente un defecto en panal de abeja. Las características histopatológicas fundamentales de la neumonía intersticial inespecífica son la uniformidad de la afección intersticial en el corte de biopsia y ésta puede ser predominantemente celular o fibrosante. Es menor la heterogeneidad temporal y espacial que en la neumonía intersticial habitual y se observa defecto en panal de abeja mínimo o nulo. La variante celular es rara. A diferencia de los pacientes con fibrosis pulmonar idiopática (neumonía intersticial habitual), la mayoría de los pacientes con neumonía intersticial inespecífica tienen un buen pronóstico (una tasa de mortalidad a cinco años estimada en menos de 15%) y la mayoría muestra mejoría tras el tratamiento con glucocorticoides, que a menudo se utilizan en combinación con azatioprina.

NEUMONÍA INTERSTICIAL AGUDA (SÍNDROME DE HAMMAN-RICH)

La neumonía intersticial aguda (AIP) es una forma rara y fulminante caracterizada por lesiones alveolares difusas en la biopsia pulmonar. La mayoría de los pacientes tienen más de 40 años. El cuadro clínico de la AIP es similar al síndrome apneico o de dificultad respiratoria aguda (*acute respiratory distress syndrome*, ARDS) (cap. 262) y probablemente corresponde al subtipo de casos de ARDS idiopático. Su presentación en personas anteriormente sanas suele ser brusca. Antes de su manifestación a menudo es precedida por un cuadro prodrómico que suele durar siete a 14 días. Con frecuencia se acompaña de fiebre, tos y disnea. En la radiografía de tórax se observa opacificación bilateral y difusa del espacio aéreo. Los barridos de HRCT muestran zonas bilaterales, irregulares y simétricas en vidrio esmerilado. Pueden observarse también áreas bilaterales de consolidación y una distribución subpleural predominante. El diagnóstico de AIP exige la presencia de un ARDS clínico idiopático y la confirmación patológica de lesión alveolar difusa. Por tanto, es necesaria la biopsia pulmonar para confirmar el diagnóstico. La mayoría de los pacientes tienen hipoxemia moderada o grave y presentan insuficiencia respiratoria. Casi siempre necesitan ventilación mecánica. Los índices de mortalidad son altos (>60%) y la mayoría de los pacientes mueren dentro de los primeros seis meses después de iniciado el cuadro. Se han descrito recaídas. Sin embargo, los que se recuperan suelen tener una mejoría sustancial de la función pulmonar. El tratamiento principal es de apoyo y no se ha definido si los glucocorticoides son eficaces.

NEUMONÍA ORGANIZATIVA CRIPTÓGENA

También conocida como *BOOP idiopática*, la neumonía organizativa criptógena (COP) es un síndrome clinicopatológico de causa desconocida. Aparece de ordinario en el quinto o sexto decenio de la vida, en forma de una gripe con tos, fiebre, malestar general, fatiga y pérdida de peso. En el examen se auscultan estertores inspiratorios. La función pulmonar suele estar alterada, con defecto restrictivo e hipoxemia arterial como síntomas más comunes. Las manifestaciones radiográficas son claras y revelan opacidades alveolares bilaterales, irregulares o difusas, en presencia de un volumen pulmonar normal. Son comunes las opacidades pulmonares recurrentes y migratorias. La HRCT muestra consolidación del espacio aéreo, condensaciones en vidrio esmerilado o nodulares pequeñas y engrosamiento y dilatación de la pared bronquial. Estos cambios son más frecuentes en la periferia y la zona basal. La biopsia de pulmón exhibe tejido de granulación dentro de las vías respiratorias pequeñas, los conductos alveolares y los espacios aéreos con inflamación crónica en los alvéolos circundantes. El tratamiento con glucocorticoides permite la recuperación clínica de dos tercios de los pacientes. En algunos casos tiene una evolución rápidamente progresiva con resultados fatales a pesar de los glucocorticoides.

Los focos de neumonía organizativa (es decir, un "patrón de BOOP") representan una reacción inespecífica a la lesión pulmonar que acompaña a otros procesos patológicos o como componente de otros trastornos pulmonares primarios (p. ej., criptococosis, granulomatosis de Wegener, linfoma, neumonitis por hipersensibilidad y neumonía eosinófila). En consecuencia, el médico debe evaluar de nuevo y con cuidado a cualquier paciente con esta lesión histopatológica para excluir esas posibilidades.

ILD POR TABAQUISMO

Neumonía intersticial descamativa. La DIP es una entidad clínica y patológica poco frecuente pero bien diferenciada que se observa exclusivamente en los fumadores de cigarrillos. La principal característica histológica es la acumulación extensa de macrófagos en los espacios intraalveolares con fibrosis intersticial mínima. La incidencia máxima se da en el cuarto y quinto decenios de la vida. La mayoría de los pacientes manifiestan disnea y tos. Las pruebas de la función pulmonar muestran un patrón restrictivo con DL_{CO} reducida e hipoxemia arterial. La radiografía de tórax y la HRCT suelen revelar opacidades difusas. Es importante diagnosticar esta enfermedad, puesto que tiene un mejor pronóstico (índice de supervivencia aproximado de 70% a los 10 años) y responde mejor a la interrupción del tabaquismo y los glucocorticoides generalizados que la fibrosis idiopática pulmonar.

Neumopatía intersticial por bronquiolitis respiratoria. La neumopatía intersticial por bronquiolitis respiratoria (*respiratory bronchiolitis-associated ILD*, RB-ILD) se considera como un subgrupo de DIP y se caracteriza por la acumulación de macrófagos en los alvéolos peribronquiales. El cuadro clínico es similar al de la neumonía intersticial descamativa. A menudo se auscultan estertores en el examen torácico y se prolongan durante toda la inspiración; a veces se continúan hasta la exhalación. El proceso patológico se visualiza mejor en la HRCT pulmonar, la cual muestra engrosamiento de la pared bronquial, nódulos centrolobulillares, opacidades en vidrio esmerilado y enfisema con atrapamiento de aire. La RB-ILD al parecer se resuelve en la mayoría de los pacientes después de interrumpir el tabaquismo.

Histiocitosis pulmonar de células de Langerhans (PLCH). La PLCH es una neumopatía difusa y poco frecuente que se encuentra ligada al tabaco y que afecta principalmente a los hombres entre los 20 y 40 años. El cuadro clínico varía desde un estado asintomático hasta una enfermedad de avance rápido. Las manifestaciones clínicas más comunes son tos, disnea, dolor torácico, pérdida de peso y fiebre. En cerca de 25% de los pacientes aparece neumotórax. La hemoptisis y la diabetes insípida son manifestaciones poco frecuentes. Los rasgos radiográficos varían según la fase de la enfermedad. La combinación de nódulos mal definidos o estrellados (de 2 a 10 mm de diámetro), opacidades reticulares o nodulares, quistes en los campos superiores y de formas raras, conservación del volumen pulmonar y una distribución que respeta los ángulos costofrénicos son características de la PLCH. La HRCT que revela una combinación de nódulos y quistes de pared delgada es prácticamente diagnóstica de PLCH. La anomalía más frecuente de la función pulmonar es una reducción marcada de la DL_{CO}, aunque puede haber distintos grados de enfermedad restrictiva, limitación del flujo de aire y menor capacidad para el ejercicio. El dato histopatológico característico en la histiocitosis de células de Langerhans pulmonares es la presencia de lesiones esclerosantes nodulares que contienen células de Langerhans y se acompañan de infiltrados celulares mixtos. Las lesiones nodulares no están bien definidas y se distribuyen en forma bronquiolocéntrica con un parénquima pulmonar normal interpuesto. A medida que avanza la enfermedad, la fibrosis evoluciona y abarca al tejido pulmonar adyacente, lo cual desencadena el crecimiento del espacio aéreo que rodea a la cicatriz contribuyendo a los cambios quísticos concomitantes. El tratamiento clave es interrumpir el tabaquismo, con lo que una tercera parte

de los pacientes mejora desde el punto de vista clínico. En la mayoría de los pacientes con PLCH la enfermedad es persistente o progresiva. Alrededor de 10% de los pacientes muere por insuficiencia respiratoria.

ILD ACOMPAÑADA DE TRASTORNOS DEL TEJIDO CONJUNTIVO

En cualquier paciente con ILD es necesario investigar la presencia de datos clínicos indicativos de CTD (dolor musculoesquelético, debilidad, fatiga, fiebre, dolor o inflamación articular, fotosensibilidad, fenómeno de Raynaud, pleuritis, sequedad ocular, sequedad de boca). Las CTD a menudo son difíciles de excluir puesto que las manifestaciones pulmonares en ocasiones preceden varios meses o años a las manifestaciones generalizadas más típicas. La forma más común de afección pulmonar es la neumonía intersticial con patrón histopatológico inespecífico. Sin embargo, en la mayor parte de las CTD es difícil determinar la naturaleza precisa de la afección pulmonar por la frecuencia tan elevada de complicaciones pulmonares producidas por la disfunción esofágica que acompaña a la enfermedad (y que predispone a la aspiración e infecciones secundarias), la debilidad de los músculos respiratorios (atelectasias e infecciones secundarias), los efectos secundarios del tratamiento (infecciones oportunistas) y las neoplasias agregadas.

Esclerosis generalizada progresiva. (Véase también el cap. 316.) Alrededor de la mitad de los pacientes con esclerosis generalizada progresiva (*progressive systemic sclerosis*, PSS) exhibe datos clínicos de ILD y anatomopatológicos en tres cuartas partes. Las pruebas de la función pulmonar muestran un patrón restrictivo con alteración de la capacidad difusora, frecuentemente antes de que aparezcan datos clínicos o radiográficos de neumopatía. La enfermedad vascular pulmonar, sola o acompañada de fibrosis pulmonar, pleuritis o neumonitis de aspiración recurrente, es tremendamente resistente a las formas actuales de tratamiento.

Artritis reumatoide. (Véase también cap. 314.) La ILD acompañada de artritis reumatoide (*rheumatoid arthritis*, RA) es más común en los hombres. Algunas de las manifestaciones pulmonares de RA son irritación pleural con o sin derrame, ILD hasta en 20% de los casos, nódulos necrobióticos (nódulos reumatoides intrapulmonares no neumoconióticos) con o sin cavitación, síndrome de Caplan (neumoconiosis reumatoide), hipertensión pulmonar secundaria a vasculitis pulmonar reumatoide, BOOP y obstrucción de las vías respiratorias superiores debida a la artritis aritenoide.

Lupus eritematoso diseminado. (Véase también el cap. 313.) La neumopatía es una complicación común del lupus eritematoso diseminado (*systemic lupus erythematosus*, SLE). La pleuritis con o sin derrame es la manifestación pulmonar más frecuente. Otras manifestaciones pulmonares son: atelectasias, disfunción diafragmática con pérdida de volúmenes pulmonares, enfermedad vascular pulmonar, hemorragia pulmonar, edema pulmonar urémico, neumonía infecciosa y BOOP. La neumonitis lúpica aguda es rara y se caracteriza por capilaritis pulmonar que produce hemorragia alveolar. La ILD progresiva crónica también es rara. Es importante excluir la posibilidad de una infección pulmonar. Aunque no siempre se manifiesta, se detecta la presencia de una complicación pleuropulmonar en un paciente con lupus eritematoso diseminado en las pruebas de la función pulmonar, en especial la DL_{CO}.

Polimiositis y dermatomiositis (PM/DM). (Véase también el cap. 383.) Alrededor de 10% de los pacientes con PM y DM padece de ILD. Desde el punto de vista radiográfico se observan opacidades difusas reticulares y nodulares con o sin componente alveolar con predilección por la zona basal. La ILD es más frecuente en el subgrupo de pacientes con anticuerpos anti-Jo-1 que se dirigen contra la sintasa de histidil tRNA. Puede haber debilidad de los músculos respiratorios, lo cual contribuye a la neumonía por aspiración. Cuando es rápidamente progresiva y se caracteriza por daño alveolar difuso puede causar insuficiencia respiratoria.

Síndrome de Sjögren. (Véase también el cap. 317.) La sequedad general y la falta de secreción de las vías respiratorias constituyen el origen de los problemas principales: ronquera, tos y bronquitis. Esta enfermedad se acompaña de neumonitis linfocítica intersticial, linfoma, seudolinfoma, bronquiolitis y bronquiolitis obliterante. Para establecer un diagnóstico pulmonar preciso suele ser necesaria la biopsia pulmonar. Se han utilizado glucocorticoides para tratar la ILD acompañada de síndrome de Sjögren con cierto éxito clínico.

ILD MEDICAMENTOSA

Son muchas las clases de fármacos con potencial para inducir una ILD difusa, que casi siempre se manifiesta por disnea de esfuerzo y tos no productiva. Es necesaria una anamnesis detallada de los medicamentos que ha consumido el paciente para identificar este tipo de enfermedad, incluidos los que no necesitan receta, las gotas nasales oleosas y los productos derivados del petróleo (aceite mineral). En gran parte de los casos se desconoce la patogenia, aunque es probable una combinación de efectos tóxicos directos del fármaco (o su metabolito) y los sucesos indirectos inflamatorios e inmunológicos. La presentación de la enfermedad puede ser brusca y fulminante o bien gradual a lo largo de varias semanas o meses. Es posible haber consumido el fármaco durante varios años antes de que aparezca una reacción (p. ej., amiodarona) o bien la neumopatía aparece semanas o años después de interrumpir el fármaco (p. ej., carmustina). La magnitud y la gravedad de la enfermedad suelen ser directamente proporcionales a la dosis. El tratamiento consiste en interrumpir el posible fármaco responsable y aplicar medidas de apoyo.

NEUMONÍA EOSINÓFILA

(Véase el cap. 249.)

PROTEINOSIS ALVEOLAR PULMONAR (PAP)

Aunque no es una ILD estricta, la proteinosis alveolar pulmonar (PAP) se parece y por eso se considera una de ellas. Se ha propuesto que un defecto de la función macrofágica, concretamente la incapacidad de procesar los tensoactivos, quizá participa en la patogenia de la PAP. Esta enfermedad difusa se caracteriza por la acumulación de material lipoproteináceo amorfo y positivo para ácido peryódico de Schiff en los espacios aéreos distales. Se acompaña de escasa o nula inflamación pulmonar y la arquitectura pulmonar subyacente se conserva. Los ratones mutantes que carecen del gen del factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (*granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*, GM-CSF) tienen una acumulación similar de tensoactivo y apoproteína tensoactiva en los espacios alveolares. Además, la reconstitución del epitelio respiratorio de los ratones desprovistos de GM-CSF con el gen GM-CSF corrige completamente la proteinosis alveolar. Los datos de los estudios del BAL indican que la PAP es una enfermedad autoinmunitaria con anticuerpos neutralizantes del isotipo de inmunoglobulina G frente al GM-CSF. Esos hallazgos indican que la neutralización de la bioactividad del GM-CSF por el anticuerpo provoca disfunción de los macrófagos alveolares y una reducción del aclaramiento de los tensoactivos. Son tres las clases definidas de PAP: adquirida (>90% de todos los casos), congénita y secundaria. La *PAP congénita* se transmite de manera autosómica recesiva y se debe a homocigosidad para una modificación de cambio de estructura (121ins2) en el gen *SP-B*, que da por resultado inestabilidad del mRNA SP-B, reducción en la concentración de proteínas y *trastornos secundarios del procesamiento SP-C*. La *PAP secundaria* es rara en los adultos y se debe a intolerancia a la proteína lisinúrica, silicosis aguda y otros síndromes por inhalación, trastornos por inmunodeficiencia, cáncer (casi exclusivamente hematopoyético) y trastornos hematopoyéticos.

De manera característica, se manifiesta entre los 30 y 50 años de edad y predomina en los varones. El cuadro clínico suele ser gradual y se manifiesta por disnea progresiva de esfuerzo, fatiga, pérdida de peso y febrícula. A menudo se acompaña de tos no productiva, pero puede haber expectoración de material gelatinoso fibroso. También se acompaña frecuentemente de policitemia, hiperglobulinemia gamma y elevación de deshidrogenasa de lactato (LDH). En la PAP se han encontrado concentraciones séricas notablemente elevadas de proteínas tensoactivas A y D. En las radiografías, las opacidades alveolares simétricas bilaterales situadas en el centro de las zonas pulmonares media e inferior dan lugar a una distribución en "ala de murciélago". La HRCT revela una opacificación tipo de vidrio esmerilado en las estructuras intralobulares engrosadas y tabiques interlobulares. Los lavados de pulmón por medio de un tubo endotraqueal de doble luz proporcionan alivio a muchos pacientes con disnea o hipoxemia progresiva y también proporcionan beneficios prolongados.

LINFANGIOLEIOMIOMATOSIS PULMONAR

La LAM pulmonar es una enfermedad poco frecuente que afecta a las mujeres premenopáusicas y se debe sospechar en cualquier mujer joven con enfisema, neumotórax recurrente o derrame pleural quiloso. Suele diagnosticarse de manera equivocada como asma o neumopatía obstructiva. Desde el punto de vista patológico, la LAM se caracteriza por la proliferación del músculo liso intersticial pulmonar y la formación de quistes. Las células del músculo liso de aspecto inmaduro reaccionan con el anticuerpo monoclonal HMB45, que reconoce a una glucoproteína de 100 kDa (gp100) encontrada originalmente en las células del melanoma humano. Es mucho más frecuente en personas

de raza blanca. La enfermedad se acelera durante el embarazo y disminuye después de la ooforectomía. Los síntomas de presentación más frecuentes son disnea, tos y dolor torácico. La hemoptisis puede llegar a ser fatal. El neumotórax es espontáneo en 50% de los pacientes; puede ser bilateral y necesita pleurodesis. Son también frecuentes el meningioma y los angiomiolipomas renales (hamartomas), cambios característicos del trastorno genético llamado esclerosis tuberosa. Otras complicaciones son quilotórax, quiloperitoneo (ascitis quilosa), quiluria y quilopericardio. Las pruebas de la función pulmonar suelen revelar un patrón obstructivo o mixto obstructivo-restrictivo y el intercambio gaseoso suele ser anormal. La HRCT exhibe quistes de pared delgada rodeados de pulmón sano sin predominio zonal. Esta enfermedad por lo general avanza y la supervivencia media es de ocho a 10 años desde el diagnóstico. Se ha utilizado progesterona (10 mg/día) y análogos de hormona liberadora de hormona luteinizante. Ya no se recomienda la ooforectomía y los medicamentos que contienen estrógenos se deben suspender. El trasplante pulmonar ofrece la única esperanza de curación pese a los informes de enfermedad recidivante en el pulmón trasplantado.

SÍNDROMES DE ILD CON HEMORRAGIA ALVEOLAR DIFUSA

La lesión de las arteriolas, vénulas y capilares septales alveolares (pared alveolar o intersticial) origina una hemoptisis secundaria a la rotura de la membrana basal alveolocapilar. El resultado es una hemorragia dentro de los espacios alveolares característica de esta enfermedad (DAH). La capilaritis pulmonar, caracterizada por infiltración neutrófila de los tabiques alveolares, provoca necrosis de estas estructuras, pérdida de la integridad estructural del capilar y salida de eritrocitos al espacio alveolar. A veces se observan necrosis fibrinoide del intersticio y eritrocitos dentro del espacio intersticial. También puede haber hemorragia pulmonar blanda (es decir, DAH sin inflamación de estructuras alveolares).

El cuadro clínico suele ser brusco con tos, fiebre y disnea. Con frecuencia se manifiesta inicialmente por dificultad respiratoria aguda que precisa apoyo respiratorio. Aunque hay que esperar la presencia de hemoptisis, en la tercera parte de los casos ésta no existe al principio. Para los pacientes sin hemoptisis, las opacidades alveolares nuevas, el descenso brusco de la hemoglobina y la presencia de líquido del BAL hemorrágico indican este diagnóstico. La radiografía de tórax es inespecífica y frecuentemente muestra nuevas opacidades alveolares difusas. Los episodios recurrentes de DAH originan fibrosis pulmonar, que da lugar a opacidades intersticiales en la radiografía de tórax. A menudo se acompaña de leucocitosis y descenso del hematócrito. Otra vez coexiste con una alteración de la función renal causada por glomerulonefritis necrosante segmentaria focal, habitualmente con formación de lunas crecientes.

Puede haber distintos grados de hipoxemia, que por lo general son tan graves que exigen respiración artificial. La DL_{CO} se eleva por el incremento de la hemoglobina dentro del compartimiento alveolar. La evaluación del tejido pulmonar o renal por técnicas inmunofluorescentes indica ausencia de complejos inmunitarios (oligoinmunitarios) en la granulomatosis de Wegener, la glomerulonefritis oligoinmunitaria de polivasculitis microscópica y la capilaritis pulmonar aislada. En las CTD se observa un tipo granular, especialmente en el SLE, y un depósito lineal característico en el síndrome de Goodpasture. En la púrpura de Henoch-Schönlein se observa un depósito granular de complejos inmunitarios que contienen inmunoglobulina A.

La base del tratamiento de la DAH acompañada de vasculitis generalizada, CTD, síndrome de Goodpasture y capilaritis pulmonar aislada es la metilprednisolona intravenosa, 0.5 a 2.0 g/día en dosis fraccionadas hasta cinco días, seguida de una reducción gradual y luego mantenimiento con un preparado oral. Es importante iniciar el tratamiento rápidamente, en particular con vistas a la insuficiencia renal, ya que el comienzo precoz es la mejor posibilidad de conservar la función renal. La decisión de iniciar otro tratamiento inmunodepresor (ciclofosfamida o azatioprina) depende sobre todo de la gravedad de la enfermedad.

Síndrome de Goodpasture. En la mayoría de los pacientes con esta enfermedad existe una hemorragia pulmonar y glomerulonefritis. Se acompaña de autoanticuerpos contra la membrana basal glomerular renal y alveolar pulmonar. Este síndrome puede presentarse y recurrir como la DAH sin glomerulonefritis concomitante. En ese caso, suele estar ausente el anticuerpo circulante contra la membrana basal y el único modo de establecer el diagnóstico es demostrando la inmunofluorescencia lineal en el tejido pulmonar. La histología subyacente puede ser una hemorragia leve o una DAH acompañada de capilaritis. Se ha recomendado la plasmaféresis como tratamiento auxiliar.

TRASTORNOS HEREDITARIOS QUE ACOMPAÑAN A LA ILD

Las opacidades pulmonares y los síntomas respiratorios característicos de la ILD pueden aparecer en algunos miembros de la familia y en varias enfermedades hereditarias como facomatosis, esclerosis tuberosa y neurofibromatosis (cap. 374), así como las enfermedades de almacenamiento lisosómicas, enfermedad de Niemann-Pick y enfermedad de Gaucher (cap. 355). El síndrome de Hermansky-Pudlak es un trastorno autosómico recesivo que se acompaña de colitis granulomatosa y ILD. Se caracteriza por albinismo oculocutáneo, diátesis hemorrágica secundaria a disfunción plaquetaria y acumulación de cromolípido, material lipofuscínico que se encuentra en las células del sistema reticuloendotelial. En la biopsia de pulmón se descubre un patrón fibrótico, pero los macrófagos alveolares pueden contener inclusiones citoplásmicas de tipo ceroide.

ILD CON RESPUESTA GRANULOMATOSA EN EL TEJIDO PULMONAR O LAS ESTRUCTURAS VASCULARES

La inhalación de polvos orgánicos, que causan una neumonitis por hipersensibilidad, o de polvos inorgánicos como el sílice, que provocan una reacción inflamatoria granulomatosa que origina ILD, constituye la causa de ciertas enfermedades de etiología conocida (cuadro 255-1) que se tratan en los capítulos 249 y 250. La sarcoidosis (cap. 322) es una de las principales enfermedades granulomatosas de causa desconocida donde la ILD es un aspecto importante.

Vasculitis granulomatosa. (Véase también el cap. 319.) La vasculitis granulomatosa se caracteriza por vasculitis pulmonar (es decir, inflamación y necrosis de los vasos sanguíneos) con formación de granulomas asociados (es decir, infiltrados de linfocitos, células plasmáticas, células epitelioides o histiocitos, con o sin células gigantes multinucleadas, a veces con necrosis hística). Casi siempre son los pulmones los que se encuentran afectados, aunque puede estarlo cualquier sistema orgánico. La granulomatosis de Wegener, la angiítis y la granulomatosis alérgicas (síndrome de Churg-Strauss) dañan principalmente al pulmón, pero se acompañan también de vasculitis generalizada. Algunas de las vasculitis granulomatosas que suelen limitarse al pulmón son la granulomatosis sarcoidea necrosante, la angiítis y la granulomatosis linfocítica benigna. La infección granulomatosa y la vasculitis pulmonar debidas a material embólico irritante (como el talco) son causas importantes conocidas de vasculitis pulmonar.

TRASTORNOS INFILTRANTES LINFOCÍTICOS

Este grupo de trastornos exhibe infiltración de linfocitos y células plasmáticas en el parénquima pulmonar. Los trastornos son benignos o pueden comportarse como linfomas de grado bajo. Comprenden a la linfadenopatía angioinmunoblástica con disproteinemia, trastorno linfoproliferativo poco frecuente caracterizado por linfadenopatía difusa, fiebre, hepatoesplenomegalia y anemia hemolítica que en ocasiones se acompaña de ILD.

Neumonitis intersticial linfocítica. Esta forma rara de ILD ocurre en los adultos, algunos de los cuales padecen una enfermedad autoinmunitaria o disproteinemia. Se han encontrado algunos casos acompañados de síndrome de Sjögren e infección por el virus de inmunodeficiencia humana.

Granulomatosis linfomatoide. Este trastorno multiorgánico de etiología desconocida es un linfoma maligno (de células T) angiocéntrico caracterizado por un infiltrado linfoide polimórfico, vasculitis y granulomatosis. Aunque puede dañar casi a cualquier órgano, por lo general se ubica en los pulmones, la piel y el sistema nervioso central.

GRANULOMATOSIS BRONCOCÉNTRICA

Más que una entidad clínica concreta, la granulomatosis broncocéntrica (*bronchocentric granulomatosis*, BG) es un término histológico descriptivo que hace referencia a una respuesta patológica inespecífica frente a una variedad de lesiones de las vías respiratorias. Hay datos que indican que la BG se debe a una reacción de hipersensibilidad a *Aspergillus* u otros hongos en los pacientes con asma. Cerca de la mitad de los pacientes descritos padece asma crónica con sibilancias agudas y eosinofilia periférica. En los pacientes con asma, la BG representa probablemente una manifestación patológica de la aspergilosis broncopulmonar alérgica o de otra micosis alérgica. En los pacientes sin asma, la BG se ha vinculado con artritis reumatoide y diversas infecciones, entre ellas tuberculosis, equinococosis, histoplasmosis, coccidioidomicosis y nocardiosis. La radiografía de tórax revela lesiones nodulares irregulares o masivas con márgenes mal definidos, que suelen ser unilaterales y solitarias, principalmente en los lóbulos superiores. Los gluco-

corticoides son el tratamiento más adecuado, frecuentemente con resultados excelentes, aunque puede haber recurrencias cuando se rebaja o interrumpe la dosis.

CONSIDERACIONES GLOBALES

Los datos epidemiológicos que describen la prevalencia o incidencia de neuropatía intersticial en la población general son muy limitados. Con pocas excepciones, por ejemplo, la sarcoidosis y la exposición a determinados factores ocupacionales y ambientales, al parecer no hay diferencias significativas en la prevalencia o la incidencia de neuropatía intersticial en las diversas poblaciones. Para las sarcoidosis existen diferencias ambientales, raciales y genéticas importantes (cap. 322).

LECTURAS ADICIONALES

American Thoracic Society/European Respiratory Society: Idiopathic pulmonary fibrosis: Diagnosis and treatment. International consensus statement. Am J Respir Crit Care Med 161:646, 2000

_____: International multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. Am J Respir Crit Care Med 165:277, 2002

El-Zammar OA, Katzenstein AL: Pathological diagnosis of granulomatous lung disease: A review. Histopathology 50:289, 2007

Freemer M, King TE Jr: Connective tissue disease, in *Interstitial Lung Diseases*, 4th ed, MI Schwarz, TE King, Jr (eds). Hamilton, Ontario, BC Decker, 2003, pp 535–598

King TE Jr: Clinical advances in the diagnosis and therapy of the interstitial lung diseases. Am J Respir Crit Care Med 172:268, 2005

Martinez FJ: Idiopathic interstitial pneumonias: Usual interstitial pneumonia versus nonspecific interstitial pneumonia. Proc Am Thorac Soc 3:81, 2006

Selman M et al: Idiopathic pulmonary fibrosis: Prevailing and evolving hypotheses about its pathogenesis and implications for therapy. Ann Intern Med 134:136, 2001

Seymour JF, Presneill JJ: Pulmonary alveolar proteinosis: Progress in the first 44 years. Am J Respir Crit Care Med 166:215, 2002

Walter N et al: Current perspectives on the treatment of pulmonary fibrosis. Proc Am Thorac Soc 3:330, 2006

256 Trombosis venosa profunda y tromboembolia pulmonar

Samuel Z. Goldhaber

CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS

Ha ocurrido una revolución silenciosa en el campo de la tromboembolia venosa (*venous thromboembolism*, VTE), que abarca a la trombosis venosa profunda (*deep venous thrombosis*, DVT) y a la embolia pulmonar (*pulmonary embolism*, PE). La tromboembolia venosa ya no es una enfermedad huérfana. Sus repercusiones adversas en la salud pública han sido reconocidas en Estados Unidos por el *National Quality Forum*, la *Joint Commission for Accreditation of Hospitals*, la *National Comprehensive Cancer Network* y la *Surgeon General's Office*. Los anuncios del servicio público han instruido al lego sobre la definición y las consecuencias médicas de la trombosis venosa profunda y la embolia pulmonar, así como los factores de riesgo y signos de advertencia. Los decesos relacionados con la tromboembolia venosa en Estados Unidos se estiman en 300 000 anuales: 7% diagnosticados como tromboembolia venosa y tratados, 34% como embolia pulmonar letal súbita y 59% como embolia pulmonar no detectada. Alrededor de dos tercios de los episodios sintomáticos de tromboembolia venosa ocurren durante la hospitalización y los restantes son extrahospitalarios. Los individuos que residen en unidades especializadas en albergues son muy vulnerables. Los estimados más recientes para los pacientes hospitalizados con riesgo de tromboembolia venosa en Estados Unidos ascienden a un total de 13.4 millones (M) de pacientes por año: 5.8 millones de pacientes quirúrgicos con riesgo moderado a alto y 7.6 millones de pacientes en tratamiento médico con trastornos concomitantes como insuficiencia cardiaca, cáncer y accidente vascular cerebral. Estos nuevos datos constituyen la justificación para modificar el paradigma de la profilaxis de manera que ya no sea un cumplimiento voluntario sino obligatorio con las directrices para prevenir la tromboembolia venosa en los pacientes hospitalizados.

La tromboembolia venosa es un problema importante de salud en Europa y se estiman 370 000 defunciones por año relacionadas con la embolia pulmonar, cuando se combinan los datos obtenidos de Francia, Alemania, España, Italia, Suecia y el Reino Unido. El costo directo estimado para la atención relacionada con la tromboembolia venosa en Europa sobrepasa 3 000 millones de euros por año.

Si bien la tromboembolia venosa profunda y la embolia pulmonar comprenden una sola entidad patológica, que es la tromboembolia venosa, existen diferencias importantes. La trombosis venosa profunda ocurre unas tres veces con más frecuencia que en la embolia pulmonar. El principal desenlace adverso de la trombosis venosa profunda, sin embolia pulmonar, es la aparición del *síndrome posflebítico*, que ocurre en más de la mitad de los pacientes con trombosis venosa profunda. El síndrome posflebítico es un efecto adverso tardío de la trombosis venosa profunda que se debe a lesión permanente de las válvulas venosas de las piernas, las cuales se vuelven insuficientes y permiten la exudación anormal de líquido intersticial del sistema venoso. Pueden no volverse clínicamente manifiestas hasta varios años después de la trombosis venosa profunda inicial. No se dispone de un tratamiento eficaz para este trastorno que altera la calidad de vida y que produce invalidez. La mayoría de los pacientes describen edema crónico del tobillo y edema y dolor de la pantorrilla, sobre todo después de la bipedestación prolongada. En su forma más grave, el síndrome posflebítico ocasiona ulceración de la piel, sobre todo en el maléolo interno de la pierna. La embolia pulmonar puede ser fatal o bien ocasionar hipertensión pulmonar tromboembólica crónica, con disnea en reposo o con el ejercicio leve. Los pacientes con embolia pulmonar tienen más posibilidades de sufrir tromboembolia venosa recidivante que aquellos que sólo tienen trombosis venosa profunda.

Algunos factores genéticos y adquiridos contribuyen a la posibilidad de tromboembolia venosa. Las dos mutaciones genéticas autosómicas dominantes más comunes son las mutaciones en el gen del factor V de Leiden y el gen de la protrombina (cap. 59). Sin embargo, sólo una minoría de los individuos con tromboembolia venosa tiene factores genéticos predisponentes. La mayoría de estos pacientes no desarrollará datos clínicos de coagulación. Las predisposiciones adquiridas incluyen viajes aéreos de grandes distancias, obesidad, tabaquismo de cigarrillos, anticonceptivos orales, embarazo, hormonoterapia restitutiva posmenopáusica, cirugía, traumatismos, trastornos médicos como el síndrome de anticuerpo antifosfolípido, cáncer, hipertensión arterial general y neumopatía obstructiva crónica. La trombofilia contribuye al riesgo de trombosis venosa, a menudo debido a un factor de riesgo hereditario en combinación con una predisposición adquirida.

FISIOPATOLOGÍA

Embolización. Cuando los trombos venosos se desalojan de su sitio de formación, emigran hacia la circulación arterial pulmonar o, paradójicamente, la circulación arterial a través de un foramen oval permeable o un defecto en el tabique interauricular. Aproximadamente la mitad de los enfermos con trombosis de venas pélvicas o trombosis venosa profunda de la parte proximal de la pierna presentan embolia pulmonar, la cual suele ser asintomática. Los trombos aislados de una vena de la pantorrilla plantean un riesgo mucho más bajo de embolia pulmonar, pero son la causa más común de embolia paradójica. Estos trombos pequeñísimos pueden cruzar un foramen oval permeable pequeño o un defecto en el tabique interauricular, a diferencia de los trombos más grandes y que se encuentran en una parte más proximal de la pierna. A medida que ha aumentado el empleo de catéteres venosos centrales a permanencia crónica para la hiperalimentación y la quimioterapia y también dada la inserción más frecuente de marcapasos permanentes y desfibriladores cardiacos internos, la trombosis venosa de la extremidad superior se ha vuelto un problema más común. Estos trombos raras veces embolizan y producen embolia pulmonar.

Fisiología. Las anormalidades más comunes en el intercambio de gases son la hipoxemia (disminución de la P_{O_2} arterial) y un incremento en el gradiente de la tensión de oxígeno alveolar-arterial, que representa la ineficiencia del transporte de oxígeno a través de los pulmones. El espacio muerto anatómico aumenta debido a que el gas respirado no entra en las unidades pulmonares de intercambio de gas. El espacio muerto fisiológico aumenta en virtud de que la ventilación de las unidades de intercambio de gas sobrepasa al flujo sanguíneo venoso a través de los capilares pulmonares.

Otras anormalidades fisiopatológicas incluyen:

1. *Aumento de la resistencia vascular pulmonar* debido a obstrucción vascular o secreción de sustancias neurohumorales vasoconstrictoras por las plaquetas, como la serotonina. La liberación de mediadores vasoactivos produce incongruencia entre la ventilación y la perfusión en sitios distantes del émbolo, contribuyendo de esta manera a una discordancia potencial entre la embolia pulmonar leve y un gradiente de oxígeno alveolar-arterial considerable.

2. *Alteraciones en el intercambio de gases* debido a un aumento en el espacio muerto alveolar por obstrucción vascular, hipoxemia por hipoventilación alveolar relacionada con el riego sanguíneo en el pulmón no obstruido, cortocircuitos de derecha a izquierda y alteraciones en la transferencia de monóxido de carbono a consecuencia de la pérdida de superficie para el intercambio de gas.
3. *Hiperventilación alveolar* debida a la estimulación refleja de receptores irritantes.
4. *Mayor resistencia de las vías respiratorias* a consecuencia de constricción de las vías respiratorias distales a los bronquios.
5. *Disminución de la distensibilidad pulmonar* a consecuencia de edema pulmonar, hemorragia pulmonar o deficiencia de sustancia tensoactiva.

Disfunción del ventrículo derecho (RV). La insuficiencia cardiaca derecha progresiva es la causa habitual de muerte por embolia pulmonar. En el *International Cooperative Pulmonary Embolism Registry* (ICOPER), la presentación de disfunción del ventrículo derecho (*right ventricular*, RV) en la ecocardiografía inicial de los pacientes con embolia pulmonar y una presión arterial sistólica >90 mmHg se relacionó con una duplicación en la tasa de mortalidad a tres meses. A medida que aumenta la resistencia vascular pulmonar se eleva la tensión en la pared del ventrículo derecho y produce una mayor dilatación de este ventrículo y disfunción del mismo. La contracción del ventrículo derecho continúa aun después que el ventrículo izquierdo (*left ventricle*, LV) comienza a relajarse durante la telesístole. En consecuencia, el tabique interventricular protruye hacia el ventrículo izquierdo intrínsecamente normal y lo comprime. Sobrevienen alteraciones diastólicas en el ventrículo izquierdo, las cuales son atribuibles al desplazamiento del tabique y producen una disminución en la distensibilidad del ventrículo izquierdo y alteraciones en el llenado del ventrículo izquierdo durante la diástole. El incremento en la tensión de la pared del ventrículo derecho también comprime la arteria coronaria derecha, disminuye la perfusión subendocárdica, limita el aporte de oxígeno al miocardio y desencadena isquemia miocárdica e infarto en el ventrículo derecho. El llenado insuficiente del ventrículo izquierdo desencadena un desplome en el gasto cardiaco del ventrículo izquierdo y en la presión arterial periférica, provocando así isquemia miocárdica consecutiva a alteraciones en la perfusión de la arteria coronaria. Tarde o temprano, sobreviene colapso circulatorio y muerte.

DIAGNÓSTICO

Valoración clínica. El diagnóstico es difícil en virtud de que los síntomas y los signos no son específicos. La tromboembolia venosa semeja a otras enfermedades y la embolia pulmonar se conoce como "la gran enmascaradora".

En los pacientes con trombosis venosa profunda, el antecedente más frecuente es un calambre en la parte baja de la pantorrilla que persiste por varios días y que se vuelve más molesto conforme avanza el tiempo. En los pacientes con embolia pulmonar, el antecedente más frecuente es la disnea inexplicable.

Al valorar a los pacientes con posible trombosis venosa profunda, la tarea inicial radica en determinar si es baja la posibilidad clínica de trombosis venosa profunda. Al valorar una posible embolia pulmonar, la primera tarea estriba en determinar si la posibilidad clínica es elevada. Los pacientes con baja probabilidad de trombosis venosa profunda o con una posibilidad no elevada (es decir, baja/moderada) de embolia pulmonar se pueden someter a una valoración diagnóstica inicial con análisis de D-dímero (véase más adelante en este capítulo) sin que se tengan que realizar los estudios de imágenes (fig. 256-1).

Los métodos de calificación con puntos son de utilidad para estimar la posibilidad clínica de trombosis venosa profunda y embolia pulmonar (cuadro 256-1).

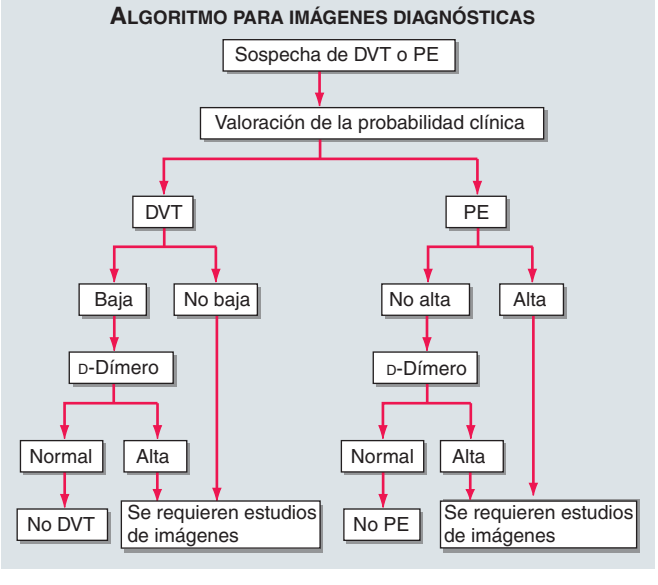

FIGURA 256-1. Cómo decidir si es necesario un estudio de imágenes diagnósticas. Véase en el cuadro 256-1 cómo valorar la probabilidad clínica.

CUADRO 256-1 REGLAS PARA LA DECISIÓN CLÍNICA

Baja probabilidad clínica de trombosis venosa profunda si la calificación por puntos es de cero o menor

Variable clínica	Calificación
Cáncer activo	1
Parálisis, paresia o aparato de yeso reciente	1
Confinación a la cama durante >3 días; cirugía mayor en <12 semanas	1
Dolor a la palpación en la distribución de las venas profundas	1
Edema de toda la pierna	1
Edema unilateral de la pantorrilla >3 cm	1
Edema compresible	1
Venas colaterales superficiales no varicosas	1
Diagnóstico alternativo por lo menos con la misma probabilidad que DVT	–2

Alta probabilidad clínica de embolia pulmonar si la calificación por puntos sobrepasa 4

Variable clínica	Calificación
Signos y síntomas de DVT	3.0
Diagnóstico alternativo menos factible que la PE	3.0
Frecuencia cardiaca >100/min	1.5
Inmovilización >3 días; cirugía en las primeras 4 semanas	1.5
Embolia pulmonar o trombosis venosa profunda previa	1.5
Hemoptisis	1.0
Cáncer	1.0

Síndromes clínicos. El diagnóstico diferencial es decisivo en virtud de que no todo dolor de la pierna se debe a trombosis venosa profunda y no toda disnea se debe a embolia pulmonar (cuadro 256-2). El malestar súbito y grave de la pantorrilla sugiere desgarro de un quiste de Baker. La fiebre y los escalofríos generalmente denotan una celulitis más que una trombosis venosa profunda, aunque esta última puede presentarse al mismo tiempo. Los datos físicos, cuando se presentan, simplemente consisten en malestar leve a la palpación en la parte inferior de la pantorrilla. La trombosis venosa profunda masiva es mucho más fácil de reconocer. El paciente presenta edema intenso del muslo e hipersensibilidad notable en la palpación de la región inguinal y la vena femoral común. En los casos extremos, los pacientes no podrán caminar o pueden requerir bastón, muletas o andadera.

Si la pierna presenta edema difuso, es poco probable una trombosis venosa profunda. Es mucho más común una exacerbación aguda de la insuficiencia venosa debida a síndrome posflebítico. La trombosis venosa de la extremidad superior se presenta con asimetría en la fosa supraclavicular o en el perímetro de los brazos. Un patrón venoso superficial prominente puede ponerse de manifiesto en la parte anterior de la pared torácica.

Los pacientes con *embolia pulmonar masiva* presentan hipotensión arterial general y por lo general tromboembolia anatómicamente difusa. Los que tienen una *embolia pulmonar moderada a grave* presentan hipocinesia del ventrículo derecho en la ecocardiografía pero una presión arterial general normal. Los pacientes con *embolia pulmonar leve a moderada* tienen una función normal del hemicardio derecho y una presión arterial periférica normal. Su pronóstico es excelente con el tratamiento anticoagulante adecuado.

CUADRO 256-2 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

- Trombosis venosa profunda
  - Desgarro de quiste de Baker
  - Celulitis
  - Síndrome posflebítico/insuficiencia venosa
- Embolia pulmonar
  - Neumonía, asma, neumonía obstructiva crónica
  - Insuficiencia cardiaca congestiva
  - Pericarditis
  - Pleuresía: "síndrome" vírico, costocondritis, malestar musculoesquelético
  - Fractura costal, neumotórax
  - Síndrome coronario agudo
  - Ansiedad

La presencia de *infarto pulmonar* por lo general indica una embolia pulmonar leve, pero intensamente dolorosa, ya que se aloja en la periferia, cerca de la inervación de los nervios pleurales. El dolor torácico pleurítico es mucho más común con los émbolos periféricos pequeños. Sin embargo, pueden ocurrir episodios de embolia pulmonar más central y más considerable junto con infarto pulmonar periférico.

La *embolia pulmonar no trombótica* fácilmente se pasa por alto. Entre las posibles causas están la embolia grasa consecutiva a traumatismo contuso y fracturas de huesos largos, embolia tumoral, médula ósea o embolia gaseosa. La embolia de cemento y la embolia de fragmentos óseos pueden presentarse tras un reemplazo total de la cadera o de la rodilla. Los usuarios de drogas intravenosas pueden inyectarse una amplia gama de sustancias como pelo, talco o algodón. La *embolia de líquido amniótico* se presenta cuando las membranas fetales experimentan fuga o desgarro en el borde placentario. El edema pulmonar en este síndrome probablemente se debe a exudación capilar alveolar.

La disnea es el síntoma más frecuente de embolia pulmonar y la taquipnea es el signo más común. Si bien la disnea, el síncope, la hipotensión o la cianosis indican una embolia pulmonar masiva, el dolor pleurítico, la tos o la hemoptisis a menudo sugieren una embolia leve situada en la parte distal cerca de la pleura. En la exploración física, los individuos jóvenes y previamente sanos tienen un aspecto ansioso pero por lo demás aparentan estar sanos, aun con una embolia pulmonar anatómicamente importante. Pueden tener sólo disnea con el ejercicio moderado. A menudo no aquejan los signos "típicos" como taquicardia, febrícula, distensión de la vena del cuello o un componente pulmonar acentuado del segundo ruido cardiaco. A veces ocurre bradicardia paradójica.

Algunos pacientes tienen embolia pulmonar oculta y una enfermedad concomitante manifiesta como neumonía o insuficiencia cardiaca. En tales circunstancias, a menudo no ocurre mejoría clínica pese al tratamiento médico estándar de la enfermedad concomitante. Esta situación sirve de indicio clínico de la posible presentación simultánea de una embolia pulmonar.

Estudios diagnósticos. Los estudios diagnósticos que no son de imágenes se utilizan mejor en combinación con la probabilidad clínica de trombosis venosa profunda o embolia pulmonar (fig. 256-1).

ANÁLISIS SANGUÍNEOS. La *prueba de inmunoadsorbente ligado a enzimas* (*enzyme-linked immunosorbent assay,* ELISA) *para la cuantificación de* D*-dímero en plasma* muestra valores altos en caso de trombosis venosa profunda o de embolia pulmonar en virtud de la degradación de la plasmina de la fibrina. La elevación del D-dímero indica una trombólisis endógena aunque a menudo clínicamente ineficaz. La sensibilidad del D-dímero es de más de 80% para la trombosis venosa profunda (trombosis venosa profunda aislada de la pantorrilla incluida) y más de 95% para la embolia pulmonar. El D-dímero es menos sensible para la trombosis venosa profunda que para la embolia pulmonar en virtud de que el tamaño del trombo en la primera es más pequeño. El D-dímero es una prueba útil para "descartar" el diagnóstico. Es normal (<500 ng/ml) en más de 95% de los pacientes que no tienen embolia pulmonar. En los enfermos con escasa sospecha clínica de trombosis venosa profunda, es normal en más de 90% de los pacientes que no tienen este trastorno.

El análisis del D-dímero no es específico. Las concentraciones aumentan en pacientes con infarto del miocardio, neumonía, sepsis o cáncer y durante el estado posoperatorio o en el segundo o tercer trimestre del embarazo. Por tanto, raras veces es de utilidad en pacientes hospitalizados en virtud de que sus D-dímeros a menudo están elevados a consecuencia de algunas enfermedades generales.

Contrario a la enseñanza clásica, los *gases en sangre arterial* carecen de utilidad diagnóstica en la embolia pulmonar, aunque a menudo disminuye tanto la P_{O_2} como la P_{CO_2}. En los pacientes con sospecha de embolia pulmonar, ni la P_{O_2} arterial respirando aire ambiente ni el cálculo del gradiente de oxígeno alveolar-arterial permiten distinguir de manera fiable o seleccionar a los pacientes que tienen de hecho una embolia pulmonar en la angiografía.

ELEVACIÓN DE LOS BIOMARCADORES CARDIACOS. Las concentraciones séricas de troponina aumentan en el microinfarto del ventrículo derecho. La distensión miocárdica a menudo produce elevación del péptido natriurético cerebral o del péptido natriurético NT-procerebral. La elevación de los biomarcadores cardiacos es indicio de un incremento en las complicaciones importantes y en la mortalidad por embolia pulmonar.

ELECTROCARDIOGRAMA. La anormalidad más referida, además de la taquicardia sinusal, es el signo de S1Q3T3: una onda S en la derivación I, una onda Q en la derivación III y una onda T invertida en la derivación III (cap. 221). Este dato es relativamente específico pero insensible. Tal vez la anormalidad más frecuente es la inversión de la onda T en las derivaciones V_1 a V_4.

CUADRO 256-3 ECOGRAFÍA DE LAS VENAS PROFUNDAS DE LA PIERNA

Criterios para establecer el diagnóstico de trombosis venosa profunda aguda
Falta de compresibilidad de la vena (el principal criterio)
La vena no "hace un guiño" cuando se comprime suavemente en corte transversal
Falta de aposición de las paredes de la vena debido a distensión pasiva
Visualización directa del trombo
Homogénea
Baja ecogenicidad
Dinámica de flujo Doppler anormal
Respuesta normal: la compresión de la pantorrilla aumenta la señal del flujo Doppler y confirma la permeabilidad de la vena proximal y distal al Doppler
Respuesta anormal: el flujo disminuye más que aumentar con la compresión de la pantorrilla

Modalidades de imágenes incruentas • ***ECOGRAFÍA VENOSA.*** La ecografía del sistema venoso profundo (cuadro 256-3) se basa en la pérdida de la compresibilidad de la vena como criterio primario de trombosis venosa profunda. Cuando se tiene la imagen de una vena normal en un corte transversal, rápidamente se colapsa con la presión manual suave ejercida con el transductor de ultrasonido. Esto crea la ilusión de un "guiño". En la trombosis venosa profunda aguda, la vena pierde su compresibilidad debido a la distensión pasiva por un trombo agudo. El diagnóstico de trombosis venosa profunda aguda es aún más seguro cuando se visualiza directamente el trombo. Tiene un aspecto homogéneo y es baja la ecogenicidad (fig. 256-2). La vena en sí muestra un aspecto levemente dilatado y puede no haber vasos laterales.

La dinámica del flujo sanguíneo puede analizarse por medio de las imágenes Doppler. En condiciones normales, la compresión manual de la pantorrilla produce intensificación de la imagen de flujo Doppler. La pérdida de la variación respiratoria normal es causada por la trombosis venosa profunda obstructiva o por cualquier proceso obstructivo dentro de la pelvis. Dado que la trombosis venosa profunda y la embolia pulmonar están tan íntimamente relacionadas y ambas se tratan con anticoagulantes (véase más adelante en este capítulo), la trombosis venosa profunda confirmada suele ser un sustitutivo adecuado para la embolia pulmonar. En cambio, una ecografía venosa normal no descarta embolia pulmonar. La mayoría de los pacientes con este último trastorno no tienen datos de trombosis venosa profunda en las imágenes, lo cual probablemente se debe a que el coágulo ya se ha desplazado al pulmón o se encuentra en las venas pélvicas, donde la ecografía suele ser inadecuada. En los pacientes sin trombosis venosa profunda, el examen ecográfico permitirá identificar otras causas de malestar de la pierna, como un quiste de Baker (conocido también como quiste poplíteo o sinovial) o un hematoma. En los sujetos con una ecografía venosa técnicamente deficiente o no diagnóstica se considerarán las modalidades de imágenes alternativas para la trombosis venosa profunda como la tomografía computadorizada (*computed tomography,* CT) o las imágenes por resonancia magnética.

RADIOGRAFÍA TORÁCICA. Una radiografía torácica normal o casi normal en un paciente disneico a menudo ocurre en la embolia pulmonar. Las anormalidades

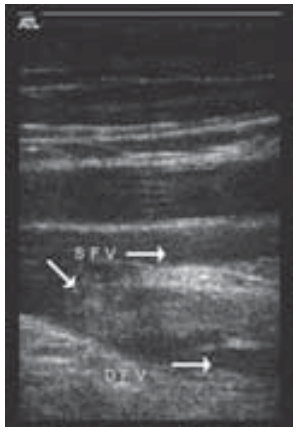

FIGURA 256-2. Trombosis venosa profunda aguda en el examen ecográfico venoso. La vena no es compresible y se visualiza el trombo (*flecha de la izquierda*) directamente en el sistema venoso profundo. SFV, vena femoral superficial (*superficial femoral vein*) (la cual es una vena profunda, pese al término de "superficial"); DFV, vena femoral profunda (*deep femoral vein*) (sinónimo de vena femoral profunda). (*De la colección personal de Samuel Z. Goldhaber, MD; reproducida con autorización.*)

bien establecidas incluyen oligohemia focal (signo de Westermark), una densidad cuneiforme periférica por arriba del diafragma (giba de Hampton) o un aumento en el tamaño de la arteria pulmonar descendente derecha (signo de Palla).

TOMOGRAFÍA COMPUTADORIZADA DEL TÓRAX. La tomografía computadorizada (CT) del tórax con medio de contraste intravenoso es el principal estudio de imágenes para el diagnóstico de embolia pulmonar **(fig. 256-3)**. La tomografía computadorizada de espiral de múltiples detectores adquiere todas las imágenes torácicas con una resolución ≤1 mm durante un breve momento de retención del aliento. Esta generación de tomógrafos permite obtener imágenes de émbolos periféricos pequeños. Se pueden visualizar ramas del sexto orden con una resolución superior a la angiografía pulmonar cruenta con medio de contraste estándar. La tomografía computadorizada también permite obtener imágenes excelentes del ventrículo derecho y el ventrículo izquierdo y se puede utilizar para estratificar el riesgo lo mismo que como una herramienta diagnóstica. En los pacientes con embolia pulmonar, el crecimiento del ventrículo derecho en la tomografía computadorizada del tórax indica un aumento en la posibilidad de defunción en los siguientes 30 días cinco veces mayor que en los pacientes con embolia pulmonar cuyo ventrículo derecho es de tamaño normal en la tomografía computadorizada del tórax. Si los estudios de imágenes se continúan por debajo del tórax hasta la rodilla, también se puede diagnosticar trombosis venosa profunda de la pelvis y de la parte proximal de la pierna por medio de la tomografía computadorizada. En los pacientes que no tienen embolia pulmonar, las imágenes del parénquima pulmonar permiten establecer diagnósticos alternativos que no son evidentes en la radiografía torácica y que explican los síntomas de presentación y signos, como neumonía, enfisema, fibrosis pulmonar, masa pulmonar o alguna alteración aórtica. En ocasiones se diagnostica de manera incidental el cáncer pulmonar asintomático en una etapa incipiente.

GAMMAGRAFÍA PULMONAR. La gammagrafía pulmonar en la actualidad es el estudio diagnóstico de segunda opción para la embolia pulmonar. Se utiliza principalmente en quienes no toleran el medio de contraste intravenoso. Los agregados de partículas pequeñas de albúmina marcada con un radionúclido emisor de radiación gamma se inyectan por vía intravenosa y son atrapadas en el lecho capilar pulmonar. Un defecto de perfusión en la gammagrafía indica la ausencia o disminución de flujo sanguíneo, posiblemente a causa de una embolia pulmonar. La gammagrafía de la ventilación, obtenida con gases radiomarcados inhalados como xenón o criptón, mejoran la especificidad de la gammagrafía de la perfusión. Los gammagramas de la ventilación anormales indican un pulmón anormal no ventilado y con ello brindan posibles explicaciones de los defectos en la perfusión diferentes a los de la embolia pulmonar aguda, como asma o neumopatía obstructiva crónica. Una gammagrafía de gran probabilidad de embolia pulmonar es aquella que tiene dos o más defectos segmentarios en la perfusión en un paciente con una ventilación normal.

El diagnóstico de embolia pulmonar es muy poco probable en individuos con una gammagrafía normal o casi normal pero tiene una certeza de casi 90% en los individuos con gammagramas de gran probabilidad. Lamentablemente, la mayoría de los pacientes tienen gammagramas no diagnósticos y menos de la mitad de los que presentan embolia pulmonar confirmada por medio de angiografía tienen una gammagrafía de gran probabilidad. Hasta 40% de los individuos con alta sospecha clínica de embolia pulmonar y gammagramas de "baja probabilidad" muestran, de hecho, embolia pulmonar en la angiografía.

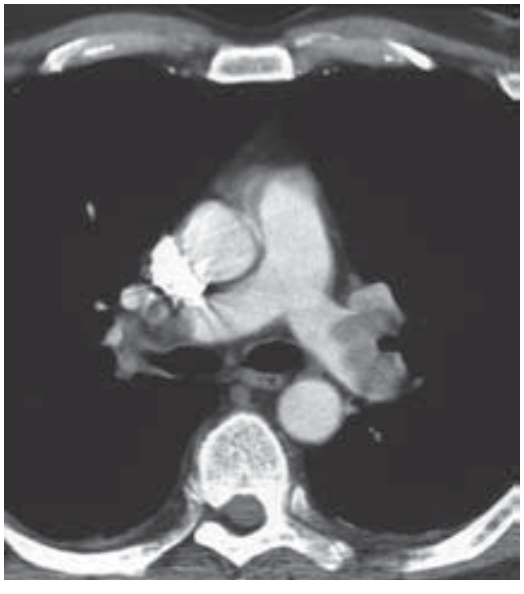

FIGURA 256-3. Embolia pulmonar proximal bilateral de gran tamaño. En la tomografía computadorizada del tórax después de una prostatectomía bilateral.

RESONANCIA MAGNÉTICA (MR) (INTENSIFICADA CON MEDIO DE CONTRASTE). Cuando la ecografía es equívoca, la flebografía con resonancia magnética (*magnetic resonance*, MR) es una modalidad de imágenes excelente para el diagnóstico de trombosis venosa profunda. En la resonancia magnética se utiliza el medio de contraste gadolinio, el cual, a diferencia de los medios de contraste yodados que se utilizan en la flebografía o en la angiografía con CT, no es nefrotóxico. La resonancia magnética nuclear se considerará ante la sospecha de una trombosis venosa profunda o una embolia pulmonar en pacientes con insuficiencia renal o alergia al medio de contraste. La angiografía pulmonar con resonancia magnética detecta embolia pulmonar proximal de gran tamaño pero no es fiable para la embolia pulmonar segmentaria y subsegmentaria más pequeña.

ECOCARDIOGRAFÍA. La ecocardiografía *no* es un estudio de imágenes diagnósticas fiable en la embolia pulmonar aguda ya que la mayoría de los individuos con embolia pulmonar tienen ecocardiogramas normales. Sin embargo, el estudio es una herramienta diagnóstica de gran utilidad para detectar trastornos que semejan la embolia pulmonar, por ejemplo, infarto miocárdico agudo, taponamiento pericárdico o disección de la aorta.

La ecocardiografía transtorácica raras veces permite obtener imágenes directas de trombos. El signo indirecto mejor conocido de la embolia pulmonar en la ecocardiografía transtorácica es el signo de McConnell que se caracteriza por la hipocinesia de la pared libre del ventrículo derecho con el movimiento normal del ápice del ventrículo derecho.

Se considerará la ecocardiografía transesofágica cuando no se disponga de los recursos para la tomografía computadorizada o bien cuando un paciente tenga insuficiencia renal o alergia grave al medio de contraste que impida su administración pese a la medicación preliminar con dosis elevadas de esteroides. Esta modalidad de imágenes permite visualizar directamente la embolia pulmonar proximal de gran tamaño.

Modalidades diagnósticas cruentas • ***ANGIOGRAFÍA PULMONAR.*** La tomografía computadorizada del tórax con medio de contraste (véase antes en este capítulo) prácticamente ha reemplazado a la angiografía pulmonar cruenta como una prueba diagnóstica. Los estudios diagnósticos cruentos en los que se utilizan catéteres se reservan para los pacientes con tomografía computadorizada de tórax técnicamente insatisfactoria o para aquellos en quienes se planea realizar un procedimiento intervencionista como una trombólisis o embolectomía con catéter dirigido. El diagnóstico definitivo de embolia pulmonar depende de la visualización de un defecto de llenado intraluminal en más de una proyección. Los signos secundarios de embolia pulmonar incluyen oclusión brusca ("exclusión") de los vasos, oligohemia segmentaria o avascularidad, una fase arterial prolongada con llenado lento, o vasos periféricos tortuosos y convergentes.

FLEBOGRAFÍA CON MEDIO DE CONTRASTE. La ecografía venosa prácticamente ha reemplazado a la flebografía con medio de contraste como herramienta diagnóstica ante la sospecha de una trombosis venosa profunda.

Enfoque diagnóstico integrado. Un enfoque diagnóstico integrado (fig. 256-1) simplifica el estudio del paciente en quien se sospecha trombosis venosa profunda y embolia pulmonar **(fig. 256-4)**.

Rx TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA

TRATAMIENTO PRIMARIO FRENTE A PREVENCIÓN SECUNDARIA. El *tratamiento primario* consiste en la disolución del coágulo con trombólisis o extracción del émbolo pulmonar mediante embolectomía. El tratamiento anticoagulante con heparina y warfarina o la colocación de un filtro en la vena cava inferior constituye una *prevención secundaria* de la embolia pulmonar recidivante más que un tratamiento primario.

ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO. La estratificación rápida y precisa del riesgo es decisiva para determinar el plan de tratamiento óptimo. La presencia de inestabilidad hemodinámica, disfunción del ventrículo derecho o elevación de la concentración de troponina a consecuencia de microinfartos en el ventrículo derecho, permite identificar a los pacientes con un riesgo elevado. La detección de la hipocinesia del ventrículo derecho en la ecocardiografía es el enfoque que más se utiliza para la estratificación del riesgo. Sin embargo, el crecimiento del ventrículo derecho en la tomografía computadorizada también vaticina un aumento en la tasa de mortalidad por

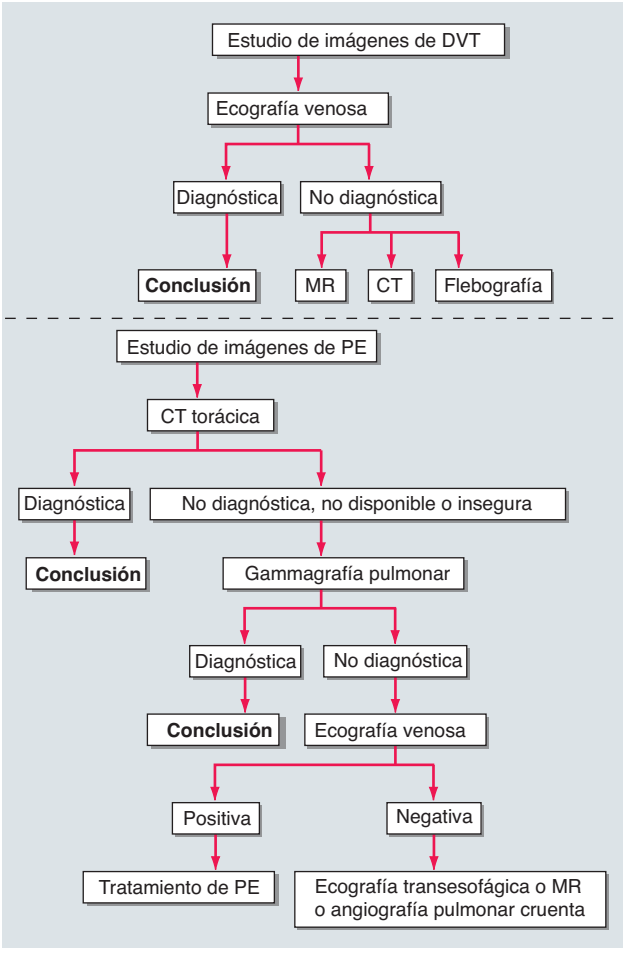

FIGURA 256-4. Estudios de imágenes para diagnosticar trombosis venosa profunda y embolia pulmonar.

embolia pulmonar. La combinación de disfunción del ventrículo derecho más elevación de los biomarcadores como la troponina, conlleva un pronóstico grave.

El tratamiento primario se reservará para los pacientes con alto riesgo de un desenlace clínico adverso. Cuando la función del ventrículo derecho se mantiene normal en un enfermo hemodinámicamente estable, el tratamiento anticoagulante por sí solo conlleva una alta posibilidad de un desenlace clínico favorable **(fig. 256-5)**.

Rx EMBOLIA PULMONAR MASIVA

TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE. El tratamiento anticoagulante es la parte fundamental del tratamiento exitoso de la trombosis venosa profunda y la embolia pulmonar **(cuadro 256-4)**. Se inicia de inmediato el tratamiento anticoagulante eficaz con un fármaco parenteral: heparina no fraccionada (*unfractionated heparin*, UFH), heparina de bajo peso molecular (*low molecular weight heparin*, LMWH) o fondaparinux. Estos medicamentos parenterales (véase más adelante en este capítulo) se continúan como una transición o "puente" al tratamiento anticoagulante estable y prolongado con un antagonista de la vitamina K (exclusivamente warfarina en Estados

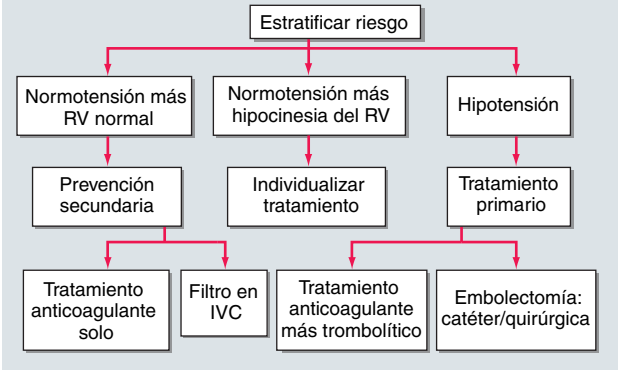

FIGURA 256-5. Tratamiento agudo de la tromboembolia pulmonar. RV, ventricular derecha; IVC, vena cava inferior.

CUADRO 256-4 ANTICOAGULACIÓN EN LA TROMBOEMBOLIA VENOSA

Anticoagulación parenteral inmediata
Heparina no fraccionada, bolo e infusión continua, para alcanzar un aPPT de 2 a 3 veces el límite superior del valor normal de laboratorio *o*
Enoxaparina, 1 mg/kg dos veces por día con función renal normal *o*
Tinzaparina 175 U/kg una vez por día con función renal normal *o*
Fondaparinux con base en el peso del paciente una vez por día; se ajusta tomando en cuenta la alteración en la función renal
Anticoagulación con warfarina
La dosis inicial usual es de 5-10 mg
Se ajusta al INR elegido como objetivo a 2.0-3.0
Se continúa el tratamiento anticoagulante parenteral durante un mínimo de 5 días y hasta que se recuperen dos valores sucesivos del INR, por lo menos a un intervalo de un día, del intervalo elegido como objetivo

Unidos). La primera dosis de warfarina puede administrarse ya desde las primeras horas después del anticoagulante transitorio si se está utilizando heparina de bajo peso molecular o fondaparinux; con una heparina no fraccionada primero debe documentarse un tiempo de tromboplastina parcial activado (*activated partial thromboplastin time*, aPTT) terapéutico. La warfarina requiere de cinco a siete días para lograr un efecto terapéutico. Durante este periodo, los medicamentos parenterales y orales se superponen. Después de cinco a siete días de tratamiento anticoagulante, el trombo residual comienza a endotelizarse en la vena o en la arteria pulmonar. Sin embargo, los anticoagulantes *no* disuelven directamente el trombo que ya existe.

Heparina no fraccionada. La heparina no fraccionada (UFH) produce anticoagulación al unirse a la antitrombina III y acelerar su actividad, evitando así la formación de trombo adicional y permitiendo que los mecanismos fibrinolíticos endógenos produzcan lisis del coágulo que ya se formó. La heparina no fraccionada se dosifica para alcanzar un tiempo de tromboplastina parcial activado (aPTT) cuyo objetivo es dos a tres veces mayor que el límite superior del valor normal de laboratorio. Esto suele ser equivalente a un aPTT de 60 a 80 s. Para la heparina no fraccionada, un bolo intravenoso típico equivale a 5 000 a 10 000 U seguidas de una infusión continua de 1 000 a 1 500 U/h. Los nomogramas basados en el peso de un paciente ayudan a ajustar la dosis de heparina. El nomograma más difundido utiliza un bolo inicial de 80 U/kg, seguido de una tasa de infusión inicial de 18 U/kg por hora.

La principal ventaja de la heparina no fraccionada es que tiene una semivida breve. Su efecto anticoagulante desaparece después de varias horas. Esto es muy útil cuando el paciente se someterá a un procedimiento cruento como una embolectomía quirúrgica.

La principal desventaja de la heparina no fraccionada es que puede resultar difícil lograr el aPTT elegido como objetivo y pueden requerirse muestras de sangre repetidas y ajustar la dosis de heparina cada 4 a 6 h. Asimismo, mediante el empleo de la heparina no fraccionada, los pacientes corren riesgo de presentar trombocitopenia provocada por la heparina.

Heparina de bajo peso molecular. Estos fragmentos de heparina no fraccionada muestran menos unión a las proteínas plasmáticas y a las células endoteliales y en consecuencia tienen mayor disponibilidad, una respuesta a la dosis más previsible y una semivida más prolongada que la heparina no fraccionada. No se requiere vigilancia o ajuste de la dosis a menos que el paciente sea muy obeso o tenga insuficiencia renal.

La *enoxaparina*, a dosis de 1 mg/kg dos veces por día y la *tinzaparina*, en dosis de 175 U/kg una vez por día, han sido aprobadas por la *Food and Drug Administration* (FDA), de Estados Unidos para el tratamiento de los pacientes que presentan trombosis venosa profunda. Las dosis ajustadas al peso deben hacerse en forma decreciente en la insuficiencia renal en virtud de que los riñones excretan las heparinas de bajo peso molecular.

Fondaparinux. El fondaparinux es un pentasacárido antifactor Xa que se administra mediante inyección subcutánea una vez por día y que fue aprobado por la FDA para el tratamiento de la trombosis venosa profunda y la embolia pulmonar. No se requiere vigilancia de laboratorio. Los pacientes que pesan <50 kg reciben 5 mg, aquéllos de 50 a 100 kg 7.5 mg y los que pesan >100 kg reciben 10 mg. La dosis debe ajustarse en forma decreciente en los enfermos con disfunción renal ya que el medicamento es excretado por los riñones.

Warfarina. Este antagonista de la vitamina K previene la activación de la carboxilación de los factores de la coagulación II, VII, IX y X. El efecto pleno de la warfarina dilata por lo menos cinco días, aun cuando el tiempo de protrombina, que se utiliza para la vigilancia, se eleve con más rapidez. Si se inicia la warfarina como monoterapia durante una enfermedad trombótica aguda, una exacerbación paradójica de la hipercoagulabilidad incrementa la probabilidad de trombosis más que prevenirla. La superposición de la heparina no fraccionada, la heparina de bajo peso molecular o el fondaparinux con la warfarina durante por lo menos cinco días, contrarresta el efecto procoagulante incipiente de la warfarina sin oposición.

Dosis. En un adulto de talla promedio, la warfarina suele iniciarse a una dosis de 5 mg. Se pueden utilizar dosis de 7.5 o 10 mg en pacientes jóvenes obesos o de cons-

titución corpulenta que por lo demás son sanos. Los enfermos desnutridos o que han recibido esquemas prolongados de antibióticos probablemente tienen deficiencia de vitamina K y habrán de recibir dosis iniciales más pequeñas de warfarina, por ejemplo, 2.5 mg. El tiempo de protrombina se estandariza con el índice internacional normalizado (*International Normalized Ratio*, INR), el cual valora el efecto anticoagulante de la warfarina (cap. 59). El índice internacional normalizado elegido como objetivo suele ser 2.5, con un intervalo de 2.0 a 3.0.

La dosis de warfarina se ajusta para lograr el índice internacional normalizado elegido como objetivo. La dosificación apropiada es difícil ya que centenares de interacciones medicamentosas y de medicamentos con alimentos afectan al metabolismo de la warfarina. Asimismo, variables como edad avanzada y trastornos concomitantes como enfermedades generales, absorción deficiente y diarrea disminuyen las necesidades de dosificación de warfarina.

No se ha establecido un nomograma fiable para predecir de qué manera los pacientes individuales responderán a la warfarina. Por tanto, se ajusta la dosificación conforme a una "estimación fundamentada". Las clínicas centralizadas de anticoagulación han mejorado la eficacia y la seguridad de la dosificación de la warfarina. Basándose en un metaanálisis de ensayos en los que se compara la atención en clínicas de anticoagulación frente a la autovigilancia, los pacientes se benefician si pueden vigilar ellos mismos su índice internacional normalizado con un dispositivo de punción digital que utilizan en el hogar. El subgrupo con los mejores resultados también aprende a ajustarse a sí mismo las dosis de warfarina.

La farmacogenómica representa una posibilidad viable para la dosificación racional de la warfarina. Un descubrimiento reciente es que cinco polimorfismos del gen del receptor de la vitamina K explican 25% de la varianza en la dosificación de la warfarina. Estos polimorfismos permiten estratificar a los pacientes en grupos de warfarina de dosis baja, intermedia y elevada. Un 10% adicional de variación en la dosificación es explicable por las variantes alélicas de la enzima 2C9 del citocromo P-450. Estas mutaciones reducen la necesidad de dosificación de warfarina en virtud de que alteran el metabolismo del S-enantiómero de la warfarina. En lo futuro, si resulta posible el recambio rápido de las pruebas genéticas, la warfarina podría dosificarse de acuerdo con perfiles farmacogenómicos específicos.

Complicaciones de los anticoagulantes. El efecto adverso más importante de la anticoagulación es la hemorragia. Para la hemorragia potencialmente mortal o la intracraneal debida a la heparina o a la heparina de bajo peso molecular, se puede administrar sulfato de protamina. No existe un antídoto específico para la hemorragia por fondaparinux.

La hemorragia mayor consecutiva a warfarina tradicionalmente se trata con crioprecipitado o plasma liofilizado (por lo general 2 a 4 U) para lograr una hemostasia rápida. El factor de coagulación VIIa humano recombinante (rFVIIa), aprobado por la FDA para tratar la hemorragia en los hemofílicos, se utiliza ampliamente con una indicación extraoficial para el tratamiento de la hemorragia grave por warfarina. La dosis óptima al parecer es de 40 μg/kg. El principal riesgo de este tratamiento es la tromboembolia de rebote. En la hemorragia leve o en el tratamiento de un índice internacional normalizado excesivamente alto en pacientes que no tienen hemorragia, se administra una dosis pequeña de 2.5 mg de vitamina K por vía oral.

La trombocitopenia inducida por heparina (*heparin-induced thrombocytopenia*, HIT) y la osteopenia son mucho menos comunes con la heparina de bajo peso molecular que con la heparina no fraccionada. La trombosis debida a trombocitopenia provocada por la heparina se tratará mediante un inhibidor directo de trombina: argatrobán en pacientes con insuficiencia renal o lepirudina en aquellos con insuficiencia hepática. En el caso de una intervención coronaria percutánea se administra bivalirudina.

El efecto secundario más frecuente aparte de la hemorragia por la warfarina es la alopecia. Una complicación rara es la necrosis cutánea provocada por este fármaco, que puede relacionarse con una reducción de la proteína C que provoca la warfarina.

Durante el embarazo se evitará la warfarina en la medida de lo posible en virtud de la embriopatía por warfarina, que es más común cuando se administra el medicamento durante la sexta a la decimosegunda semanas de la gestación. Sin embargo, las mujeres pueden recibir warfarina posparto y durante la lactancia materna con seguridad. La warfarina también se puede administrar sin riesgo durante el segundo trimestre del embarazo.

Duración de la hospitalización. Los pacientes con trombosis venosa profunda aguda con buen apoyo familiar y social, residencia permanente, teléfono y sin alteraciones auditivas o de lenguaje, a menudo se tratan como pacientes externos. Ellos o un miembro de la familia o una enfermera a domicilio pueden administrar el anticoagulante parenteral. La dosificación de warfarina se ajusta al índice internacional normalizado y se ajusta en forma ambulatoria.

En los pacientes con embolia pulmonar aguda que tradicionalmente han requerido cinco a siete días de hospitalización para recibir heparina intravenosa como un "puente" a la warfarina, puede considerarse la hospitalización breve si tienen un pronóstico excelente. Estos últimos se caracterizan por estabilidad clínica, no presentan dolor torácico o disnea, tamaño y función normales del ventrículo izquierdo y concentraciones normales de biomarcadores cardiacos.

Duración del tratamiento anticoagulante. Los pacientes con embolia pulmonar después de una cirugía o de un traumatismo ordinariamente tienen una baja tasa de recidiva después de tres a seis meses del tratamiento anticoagulante. En la trombosis venosa profunda circunscrita a una extremidad superior o a la pantorrilla que fue desencadenada por una intervención quirúrgica o por traumatismo, basta con tres meses de tratamiento anticoagulante. En la trombosis venosa profunda de la parte proximal de la pierna provocada o en la embolia pulmonar, son suficientes seis meses de tratamiento anticoagulante.

Sin embargo, en los pacientes con trombosis venosa profunda o embolia pulmonar no provocada "idiopática", la tasa de recidiva es sorprendentemente elevada luego que se suspende el tratamiento anticoagulante. La tromboembolia venosa que ocurre durante un viaje aéreo largo se considera no provocada.

Las directrices actuales del *American College of Chest Physicians* (ACCP) recomiendan el tratamiento anticoagulante por un periodo indefinido con un índice internacional normalizado elegido como objetivo de entre 2.0 y 3.0 para los pacientes con tromboembolia venosa idiopática. Sin embargo, se recomienda ajustar la intensidad del tratamiento anticoagulante al riesgo que tenga el enfermo de recidiva de la tromboembolia venosa por contraposición al riesgo de hemorragia. En un individuo con un riesgo elevado de tromboembolia venosa recidivante (p. ej., alguien con múltiples trastornos trombofílicos) y un bajo riesgo de hemorragia (como en el caso de personas jóvenes que no tienen trastornos concomitantes), se recomienda el tratamiento anticoagulante de intensidad estándar. Sin embargo, en un paciente con un elevado riesgo de hemorragia (p. ej., edad avanzada y un antecedente de hemorragia gastrointestinal), se sugiere el tratamiento anticoagulante de baja intensidad (índice internacional normalizado de 1.5 a 2.0) después de seis meses.

Hace varios años se consideraba que la presencia de mutaciones genéticas, como la mutación del gen del factor V de Leiden o el de la protrombina, aumentaba notablemente el riesgo de tromboembolia venosa recidivante. Sin embargo, en la actualidad, las circunstancias clínicas en las cuales ocurre la trombosis venosa profunda o la embolia pulmonar más que la trombofilia subyacente se consideran mucho más importantes para valorar el riesgo de recidiva y decidir la duración óptima del tratamiento anticoagulante. Sin embargo, los pacientes con concentraciones moderadas o elevadas de anticuerpos anticardiolipina probablemente requieren un tratamiento anticoagulante de duración indefinida, aun cuando la tromboembolia venosa inicial fuese provocada por traumatismo o tratamiento quirúrgico.

FILTROS EN LA VENA CAVA INFERIOR (IVC). Las dos principales indicaciones para la inserción de un filtro en la vena cava inferior (*inferior vena cava*, IVC) son: 1) hemorragia activa que impide el tratamiento anticoagulante y 2) trombosis venosa recidivante pese al tratamiento anticoagulante intensivo. La prevención de la embolia pulmonar recidivante en pacientes con insuficiencia cardiaca derecha que no son aptos para fibrinólisis o la profilaxis de pacientes con un riesgo extremadamente elevado son indicaciones "más blandas" para la colocación de un filtro. El filtro en sí puede no resultar eficaz y permitir el paso de coágulos de tamaños pequeño a mediano. Los trombos de gran tamaño pueden viajar a las arterias pulmonares a través de las venas colaterales que se forman. Una complicación más común es la trombosis de la vena cava con notable edema de ambas piernas.

Resulta paradójico que al proporcionar un nido para la formación del coágulo los filtros dupliquen la tasa de trombosis venosa profunda en los siguientes dos años consecutivos a su colocación. Por tanto, si es seguro desde el punto de vista clínico, los pacientes en los que se colocan filtros en la vena cava inferior también habrán de recibir tratamiento anticoagulante en forma concomitante.

En la actualidad se pueden colocar filtros recuperables en sujetos con un trastorno hemorrágico temporal previsto o en aquellos con un riesgo elevado temporal de embolia pulmonar, como los individuos que se someten a cirugías bariátricas y que tienen un antecedente de embolia pulmonar perioperatoria. Los filtros pueden recuperarse hasta varios meses después de su inserción, a menos que se forme un trombo y quede atrapado dentro del filtro. El filtro recuperable se vuelve permanente si permanece en su lugar o si, por razones técnicas, como la endotelización rápida, no es posible retirarlo.

MANTENIMIENTO DE LA CIRCULACIÓN ADECUADA. En los pacientes con embolia pulmonar masiva e hipotensión, el enfoque inicial más común es la administración de 500 a 1 000 ml de solución salina normal. Sin embargo, se utilizarán líquidos con extrema precaución. La administración excesiva de líquido exacerba la tensión en la pared del ventrículo derecho, ocasiona una isquemia más intensa de este ventrículo y agrava la distensibilidad del ventrículo izquierdo y su llenado al ocasionar una desviación adicional del tabique interventricular hacia el ventrículo izquierdo. La dopamina y la dobutamina son los fármacos inotrópicos de primera opción para tratar el choque relacionado con la embolia pulmonar. Debe haber un umbral bajo para iniciar la administración de estos vasopresores. Sin embargo, se requiere un enfoque de "ensayo y error" con otros medicamentos, como la noradrenalina, la vasopresina o la fenilefrina.

FIBRINÓLISIS. El tratamiento fibrinolítico exitoso revierte con rapidez la insuficiencia cardiaca derecha y provoca una tasa de mortalidad más baja lo mismo que la embolia pulmonar recidivante. La trombólisis por lo general: 1) disuelve gran parte del trombo arterial pulmonar que produce obstrucción anatómica; 2) previene la liberación persistente de serotonina y otros factores neurohumorales que exacerban la hipertensión pulmonar, y

3) disuelve gran parte del origen del trombo en las venas profundas de la pierna y en las pélvicas, disminuyendo con ello la posibilidad de recidiva de embolia pulmonar.

El esquema fibrinolítico preferido es 100 mg de activador del plasminógeno hístico (*tissue plasminogen activator*, tPA) recombinante que se administra mediante una infusión intravenosa periférica continua en el transcurso de 2 h. Los pacientes al parecer responden a la fibrinólisis hasta por 14 días después que ha ocurrido la embolia pulmonar.

Las contraindicaciones para la fibrinólisis incluyen enfermedad intracraneal, tratamiento quirúrgico reciente o traumatismo. La tasa global de hemorragia importante es de casi 10%, lo que incluye un riesgo de hemorragia intracraneal de 1 a 3%. La detección sistemática cuidadosa de contraindicaciones para el tratamiento fibrinolítico (cap. 239) es la mejor manera de minimizar el riesgo de hemorragia.

La única indicación aprobada por la FDA para la fibrinólisis en la embolia pulmonar es cuando ésta es masiva. En los pacientes que conservan la presión arterial sistólica y que tienen una embolia pulmonar que no llega a ser masiva, las directrices recomiendan valorar el riesgo individual de cada enfermo para la carga trombótica frente al riesgo de hemorragia. Coincidimos con estos lineamientos. En los pacientes más jóvenes con embolia pulmonar submasiva sin trastornos concomitantes por lo general es adecuado el tratamiento fibrinolítico. En los enfermos de edad avanzada (>70 años) con riesgo de hemorragia intracraneal, es apropiado un enfoque de "observación y espera", con valoraciones sucesivas frecuentes del funcionamiento del ventrículo derecho mediante ecocardiografía; se considerará el tratamiento fibrinolítico en los que presentan deterioro de la función del ventrículo derecho.

EMBOLIA PULMONAR. El riesgo de hemorragia intracraneal con el tratamiento fibrinolítico ha llevado al resurgimiento de la embolectomía quirúrgica en la embolia pulmonar aguda. En el *Brigham and Women's Hospital*, 47 pacientes con embolia pulmonar masiva fueron sometidos a cirugías de urgencia en un periodo de 53 meses, con una tasa de sobrevida de 94%. Esta elevada tasa de sobrevida se atribuye a mejoras en la técnica quirúrgica, diagnóstico y selección rápida así como cuidadosa de los pacientes. Una posible alternativa para la embolectomía quirúrgica abierta es la embolectomía con catéter. Se están desarrollando catéteres de nueva generación.

TROMBOENDARTERECTOMÍA PULMONAR. La hipertensión pulmonar tromboembólica crónica es causada por obstrucción vascular a nivel capilar, no por oclusión tromboembólica directa. Solía considerarse una complicación rara (alrededor de uno por 500) de la embolia pulmonar aguda. Sin embargo, en la actualidad al parecer la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica es una presentación más común que ocurre aproximadamente en 4% de los individuos que desarrollan embolia pulmonar aguda. Por tanto, se efectuará seguimiento de los enfermos con embolia pulmonar para asegurarse de que si tienen hipertensión pulmonar inicial, ceda con el tiempo (por lo general seis semanas).

En los casos de alteraciones graves y disnea consecutiva a hipertensión pulmonar tromboembólica se considerará la tromboendarterectomía, la cual, cuando da resultado, disminuye notablemente y en ocasiones incluso cura la hipertensión pulmonar (cap. 244). La cirugía requiere una esternotomía media, una derivación cardiopulmonar, hipotermia profunda y periodos de paro circulatorio hipotérmico. El material tromboembólico y fibrótico se sujeta con pinzas y se diseca en toda su circunferencia para separarlo de la pared del vaso. La tasa de mortalidad en centros experimentados es de casi 5%. Las dos complicaciones más comunes son: 1) "secuestro pulmonar", en el que la sangre se desvía desde zonas previamente irrigadas hasta zonas nuevamente revascularizadas del pulmón y 2) edema pulmonar por restablecimiento del riesgo sanguíneo.

APOYO EMOCIONAL. Muchos pacientes con tromboembolia venosa tendrán aspecto sano y buena condición física. Se sentirán agobiados por el temor a las posibles implicaciones genéticas de la trombosis venosa profunda o la embolia pulmonar. A menudo se sienten angustiados si se les recomienda que continúen el tratamiento anticoagulante de por vida. Muchos enfermos en quienes se suspende el tratamiento anticoagulante después de tres a seis meses de tratamiento se sienten vulnerables a una recidiva futura de la tromboembolia venosa. Pueden mostrarse renuentes a suspender la warfarina. Los grupos de apoyo son de utilidad. En el siguiente sitio web se han publicado respuestas a las preguntas frecuentes de estos pacientes: *http://web.mit.edu/karen/www/faq.html*

PREVENCIÓN DEL SÍNDROME POSFLEBÍTICO. El único tratamiento para prevenir el síndrome posflebítico es el empleo diario de medias de compresión vascular infrapoplíteas de 30 a 40 mmHg, las cuales reducen a la mitad la tasa de presentación del síndrome posflebítico. Estas medias de compresión vascular se prescribirán tan pronto como se diagnostique trombosis venosa profunda y las medias habrán de adaptarse con cuidado para maximizar su beneficio. Cuando los pacientes están encamados, no necesitan utilizar estas prendas de compresión.

PREVENCIÓN DE LA TROMBOEMBOLIA VENOSA

La prevención es de primordial importancia en virtud de que la tromboembolia venosa es difícil de detectar y plantea una carga médica y económica excesiva. Las medidas mecánicas y farmacológicas a menudo logran prevenir esta complicación **(cuadro 256-5)**. Los pacientes con alto riesgo reciben una combinación de modalidades mecánicas y farmacológicas. Las medias de compresión graduada y los dispositivos de compresión neumática complementan a la heparina no fraccionada en dosis mínimas (5 000 U por vía subcutánea dos veces o de preferencia tres veces por día), heparina de bajo peso molecular, un pentasacárido (fondaparinux en dosis de 2.5 mg/día) o la administración de warfarina. Los sistemas de recordatorio por computadora aumentan el empleo de medidas preventivas y en el *Brigham and Women's Hospital* redujeron la tasa de tromboembolia venosa sintomática en más de 40%. Los pacientes que se han sometido a reemplazo total de la cadera, reemplazo total de la rodilla o tratamiento quirúrgico del cáncer, se beneficiarán de la profilaxis farmacológica prolongada durante un total de cuatro a seis semanas.

CUADRO 256-5 PREVENCIÓN DE TROMBOEMBOLIA VENOSA

Trastornos	Plan de profilaxis
Cirugía general de alto riesgo	Mini-UFH + GCS *o* LMWH + GCS
Cirugía torácica	Mini-UFH + IPC
Cirugía por cáncer, lo que incluye cáncer ginecológico	LMWH, considérese un mes de profilaxis
Reemplazo total de cadera, reemplazo total de rodilla, cirugía por fractura de la cadera	LMWH, fondaparinux (un pentasacárido), 2.5 mg SC, una vez por día, *o* (excepto para el reemplazo total de rodilla) warfarina (INR objetivo de 2.5)
Neurocirugía	GCS + IPC
Neurocirugía por tumor cerebral	Mini-UFH *o* LMWH + IPC + ecografía venosa previa al alta
Cirugía ginecológica benigna	Mini-UFH + GCS
Pacientes graves en tratamiento médico	Mini-UFH *o* LMWH
Contraindicación de tratamiento anticoagulante	GCS + IPC
Viaje aéreo muy largo	Considérese LMWH en todos los pacientes con riesgo elevado

Nota: Mini-UFH, minidosis de heparina no fraccionada, 5 000 U por vía subcutánea dos veces (menos eficaz) o tres veces (al día) más eficaz; GCS, medias de compresión graduadas (*graduated compression stockings*), por lo general de 10 a 18 mmHg; LMWH, heparina de bajo peso molecular, típicamente en Estados Unidos; enoxaparina, 40 mg una vez por día o dalteparina, 2 500 a 5 000 U una vez por día; IPC, dispositivos de compresión neumática intermitente (*intermittent pneumatic compression devices*).

LECTURAS ADICIONALES

Blaivas M: Ultrasound in the detection of venous thromboembolism. Crit Care Med 35:S224, 2007

Fiumara K et al: Predictors of Major Hemorrhage Following Fibrinolysis for Acute Pulmonary Embolism. Am J Cardiol 97:127, 2006

Geerts WH et al: Prevention of venous thromboembolism: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 126:338S, 2004

Hill J, Treasure T: Reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in patients having surgery: Summary of NICE guidance. BMJ 334:1053, 2007

Kucher N et al: Electronic alerts to prevent venous thromboembolism among hospitalized patients. N Engl J Med 352:969, 2005

——— et al: Prognostic role of echocardiography among patients with acute pulmonary embolism and a systolic arterial pressure of 90 mm Hg or higher. Arch Intern Med 165:1777, 2005

——— et al: Percutaneous catheter thrombectomy device for acute pulmonary embolism: in vitro and in vivo testing. Radiology 236:852, 2005

Kucher N, Goldhaber SZ: Management of massive pulmonary embolism. Circulation 112:e28, 2005

Leacche M et al: Modern surgical treatment of massive pulmonary embolism: Results in 47 consecutive patients after rapid diagnosis and aggressive surgical approach. J Thorac Cardiovasc Surg 129:1018, 2005

Ridker P et al: Long-term, low-intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism. N Engl J Med 348:1425, 2003

Rieder MJ et al: Effect of VKORC1 haplotypes on transcriptional regulation and warfarin dose. N Engl J Med 352:2285, 2005

Segal JB et al: Management of venous thromboembolism: A systematic review for a practice guideline. Ann Intern Med 146:211, 2007

Wells PS et al: Does this patient have deep vein thrombosis? JAMA 295:199, 2006

Writing Group for the Christopher Investigators: Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. JAMA 295:172, 2006

257 Trastornos de la pleura y el mediastino

Richard W. Light

TRASTORNOS DE LA PLEURA

DERRAME PLEURAL

El espacio pleural se encuentra entre el pulmón y la pared torácica y normalmente contiene una capa muy fina de líquido que sirve de sistema de acoplamiento. Un derrame pleural supone un exceso de líquido en el espacio pleural.

Causa. El líquido pleural se acumula cuando su formación sobrepasa a la absorción. Normalmente el líquido penetra en el espacio pleural desde los capilares de la pleura parietal y sale por los linfáticos situados en ella. También puede entrar en el espacio pleural procedente de los espacios intersticiales del pulmón a través de la pleura visceral o desde la cavidad peritoneal por los pequeños orificios del diafragma. Los linfáticos son capaces de absorber 20 veces más líquido del formado normalmente. Por lo tanto, un derrame pleural aparece cuando existe un exceso de formación de líquido (desde la pleura parietal, los espacios intersticiales del pulmón o la cavidad peritoneal) o cuando disminuye su reabsorción por los linfáticos.

Abordaje diagnóstico. Ante un paciente con un derrame pleural es importante determinar la causa (fig. 257-1). El primer paso es comprobar si el derrame es un trasudado o un exudado. Se produce un *derrame pleural trasudativo* cuando se alteran los *factores generales* que influyen en la formación y absorción del líquido pleural. Las causas principales de los derrames pleurales trasudativos en Estados Unidos son insuficiencia ventricular izquierda, embolia pulmonar y cirrosis. Un *derrame pleural exudativo* se produce cuando los *factores locales* que influyen en la formación y absorción de líquido pleural están alterados. Las causas principales del derrame pleural exudativo son neumonía bacteriana, neoplasias, infección vírica y embolia pulmonar. La razón principal para establecer esa diferenciación es que están indicados procedimientos diagnósticos adicionales para definir la causa de la enfermedad local en el caso de los derrames exudativos.

Los derrames exudativos y trasudativos se diferencian cuando se miden la actividad de la deshidrogenasa de lactato (*lactate dehydrogenase*, LDH) y la concentración de proteínas en el líquido pleural. Los derrames pleurales exudativos cumplen al menos uno de los siguientes criterios, mientras que los trasudativos no cumplen ninguno:

1. Proteínas de líquido pleural/proteínas séricas >0.5
2. LDH del líquido pleural/LDH sérica >0.6
3. LDH del líquido pleural mayor de dos tercios del límite superior normal para el suero

Estos criterios hacen que se identifiquen erróneamente cerca de 25% de los trasudados como exudados. Si se satisfacen uno o más de los criterios exudativos y se considera desde el punto de vista clínico que el paciente experimenta un trastorno productor de derrame trasudativo, deberá medirse la diferencia entre las concentraciones de albúmina en el suero y el líquido pleural. Si este gradiente es mayor de 31 g/L (3.1 g/100 ml) podrá ignorarse la categorización exudativa basada en los criterios mencionados porque casi todos estos pacientes tienen un derrame pleural trasudativo.

Cuando un paciente tiene un derrame pleural exudativo deben obtenerse las siguientes pruebas del líquido pleural: descripción del líquido, concentración de glucosa, recuento celular diferencial, estudios microbiológicos y citología.

Derrame por insuficiencia cardiaca. La causa más común del derrame pleural es la insuficiencia ventricular izquierda. El derrame se debe al aumento de salida del líquido de los espacios intersticiales pulmonares, en parte a través de la pleura visceral. Esto supera la capacidad de los linfáticos de la pleura parietal para eliminar el líquido. Los derrames pleurales aislados del lado derecho son más comunes que los derrames del lado izquierdo en la insuficiencia cardiaca. Debe realizarse una toracocentesis diagnóstica si los derrames no son bilaterales y de tamaño comparable o cuando el paciente tenga fiebre o dolor torácico pleurítico, para comprobar si tiene un derrame trasudativo. De lo contrario, el mejor tratamiento serán los diuréticos. Si el derrame persiste a pesar del tratamiento con diuréticos se debe realizar una toracocentesis. Una cifra de péptido natriurético procerebral N-terminal (NT-proBNP [*brain natriuretic peptide*]) en líquido pleural >1 500 pg/ml prácticamente es diagnóstica de un derrame secundario a insuficiencia cardiaca congestiva.

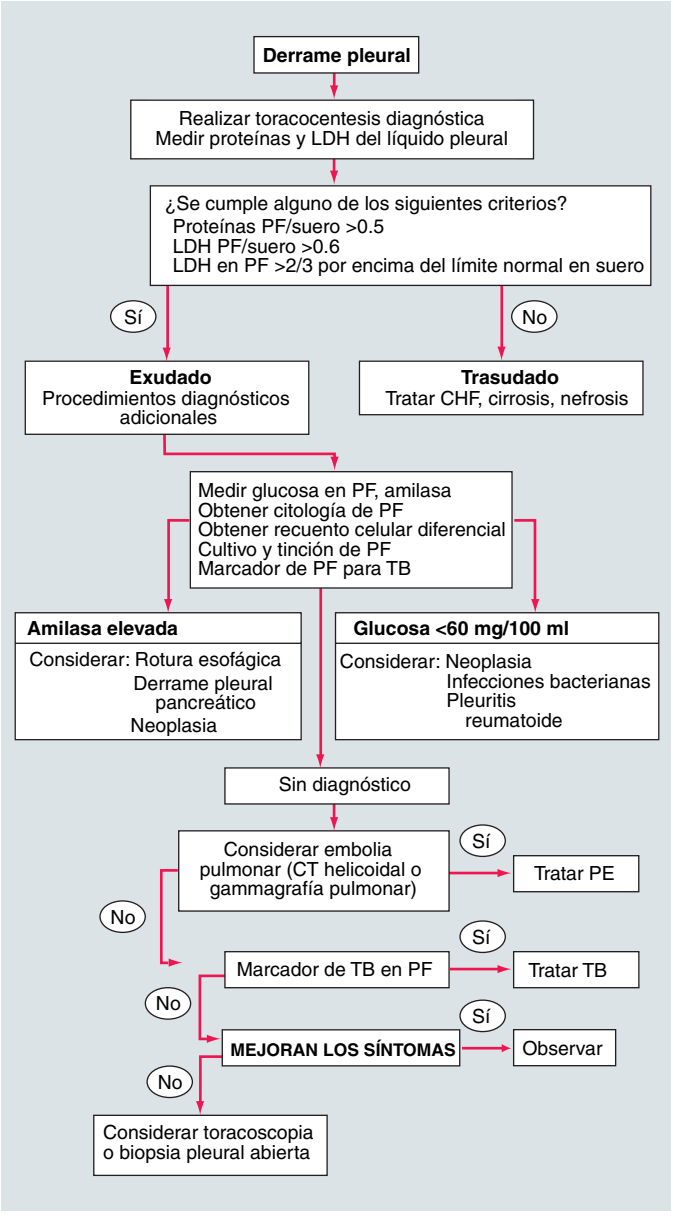

FIGURA 257-1. Criterio para el diagnóstico de los derrames pleurales. CHF, insuficiencia cardiaca congestiva (*congestive heart failure*); CT, tomografía computadorizada; LDH, deshidrogenasa de lactato; PE, embolia pulmonar (*pulmonary embolism*); TB, tuberculosis; PF, líquido pleural (*pleural fluid*).

Hidrotórax hepático. Los derrames pleurales tienen lugar en aproximadamente 5% de los pacientes con cirrosis y ascitis. El mecanismo dominante es el movimiento directo del líquido peritoneal a través de los pequeños orificios del diafragma hacia el espacio pleural. El derrame suele producirse en el lado derecho y frecuentemente es lo bastante importante como para producir disnea grave.

Derrame paraneumónico. Los derrames paraneumónicos se asocian a neumonía bacteriana, abscesos pulmonares o bronquiectasias y probablemente son el derrame pleural exudativo más frecuente en Estados Unidos. El *empiema* es un derrame macroscópicamente purulento.

Los pacientes con neumonía bacteriana aeróbica y derrame pleural presentan un cuadro agudo, con fiebre, dolor torácico, expectoración y leucocitosis. Los pacientes con infecciones anaeróbicas presentan una enfermedad subagu-

da, pérdida de peso, leucocitosis activa, anemia leve y antecedentes de algún factor predisponente a la aspiración.

La posibilidad de un derrame paraneumónico debe considerarse siempre que se evalúe a un paciente con neumonía bacteriana. La presencia de líquido pleural libre puede demostrarse con radiografía en decúbito lateral del lado afectado, tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) torácica o ecografía. Si el líquido libre separa el pulmón de la pared torácica más de 10 mm en la radiografía en decúbito, debe realizarse una toracocentesis terapéutica. Los criterios para realizar un procedimiento más cruento que la toracocentesis (por orden de importancia creciente) son los siguientes:

1. líquido pleural loculado
2. pH del líquido pleural por debajo de 7.20
3. glucosa del líquido pleural inferior a 3.3 mmol/L (<60 mg/100 ml)
4. tinción de Gram o cultivo del líquido pleural positivo
5. presencia de pus en el espacio pleural

Si hay recidiva en la acumulación de líquido después de la toracocentesis terapéutica inicial y si se presenta alguna de las características antes mencionadas, se llevará a cabo otra toracocentesis. Cuando no pueda eliminarse el líquido completamente con la toracocentesis terapéutica, debe pensarse en introducir un tubo torácico e instilar un trombolítico (estreptocinasa, 250 000 U) o realizar una toracoscopia con lisis de las adherencias. Cuando lo anterior sea ineficaz debe considerarse la decorticación.

Derrame secundario a neoplasia. Los derrames pleurales neoplásicos secundarios a un cáncer son el segundo tipo más común de derrame pleural exudativo. Los tres tumores que causan aproximadamente 75% de los derrames pleurales neoplásicos son el carcinoma pulmonar, carcinoma de mama y linfoma. La mayoría de los pacientes se quejan de disnea, frecuentemente desproporcionada para el tamaño del derrame. El líquido pleural es un exudado y su concentración de glucosa puede reducirse cuando la carga tumoral en el espacio pleural es elevada.

El diagnóstico suele establecerse mediante citología del líquido pleural. Cuando el examen citológico inicial es negativo, la toracoscopia es la mejor opción si se sospecha neoplasia. En el momento de la toracoscopia debe instilarse talco o un agente similar en el espacio pleural para realizar una pleurodesis. Si la toracoscopia no estuviera disponible deberá hacerse una biopsia de la pleura con aguja.

La mayoría de los pacientes con derrame pleural neoplásico se tratan sintomáticamente, ya que la presencia del derrame indica una enfermedad diseminada y la mayoría de las neoplasias asociadas a derrames pleurales no se curan con quimioterapia. El único síntoma atribuible al propio derrame es la disnea. Si la disnea impide al paciente realizar su vida normal y si sana con una toracocentesis terapéutica, debe considerarse una de las siguientes acciones: 1) inserción de una sonda pequeña a permanencia; o 2) toracostomía con sonda e instilación de un agente esclerosante como doxiciclina, en dosificación de 500 miligramos.

Mesotelioma. Los mesoteliomas malignos son tumores primarios originados de las células mesoteliales que recubren las cavidades pleurales. La mayoría se relacionan con la exposición al amianto. Los pacientes con mesotelioma presentan dolor torácico y disnea. La radiografía del tórax revela un derrame pleural, engrosamiento pleural generalizado y retracción del hemitórax. Para establecer el diagnóstico suele ser necesaria la toracoscopia o la biopsia pleural abierta. Se recomienda tratar el dolor torácico con opiáceos y la disnea con oxígeno, opiáceos o ambos.

Derrame secundario a embolia pulmonar. El trastorno que suele pasar más desapercibido en el diagnóstico diferencial de un paciente con derrame pleural no diagnosticado es la embolia pulmonar. La disnea es el síntoma más común. El líquido pleural suele ser exudativo, aunque también trasudativo. El diagnóstico se establece mediante CT espiral o arteriografía pulmonar (cap. 256). El tratamiento del paciente con derrame pleural secundario a una embolia pulmonar es el mismo que para cualquier paciente con émbolos pulmonares. Si el derrame pleural aumenta de tamaño después de la anticoagulación, el paciente probablemente tendrá otra complicación, como un hemotórax o una infección pleural.

Pleuritis tuberculosa. (Véase también el cap. 158.) En muchas partes del mundo, la causa más común de derrame pleural exudativo es la tuberculosis (TB), pero en Estados Unidos es relativamente rara. Se cree que los derrames pleurales tuberculosos se deben sobre todo a una reacción de hipersensibilidad a la proteína tuberculosa en el espacio pleural. Los pacientes con pleuritis tuberculosa presentan fiebre, pérdida de peso, disnea, dolor torácico pleurítico o cualquier combinación de los anteriores. El líquido pleural es un exudado en el que predominan los linfocitos pequeños. El diagnóstico se establece demostrando concentraciones altas de indicadores de TB en el líquido pleural (desaminasa de adenosina >40 UI/L, interferón gamma >140 pg/ml o reacción en cadena de la polimerasa [*polymerase chain reaction*, PCR] positiva para DNA tuberculoso). Otra alternativa es el cultivo del líquido pleural, la biopsia con aguja de la pleura o la toracoscopia. El tratamiento recomendado para la tuberculosis pleural y pulmonar es idéntico (cap. 158).

Derrame secundario a infección vírica. Las infecciones víricas probablemente son responsables de un porcentaje importante de derrames pleurales exudativos no diagnosticados. En muchas series, el diagnóstico no se establece en alrededor de 20% de los derrames exudativos, que se resuelven espontáneamente sin dejar secuelas a largo plazo. La importancia de estos derrames es que no hay que ser agresivo al intentar establecer un diagnóstico para el derrame de causa desconocida, en particular si el paciente está mejorando clínicamente.

SIDA. (Véase también el cap. 182.) Los derrames pleurales son comunes en estos pacientes. La causa más típica es el sarcoma de Kaposi, seguido del derrame paraneumónico. Otras causas comunes son tuberculosis, criptococosis y linfoma (en caso de derrame primario). Los derrames pleurales son muy raros en la infección por *Pneumocystis carinii.*

Quilotórax. Se produce un quilotórax cuando el conducto torácico se rompe y se acumula quilo en el espacio pleural. La causa más frecuente es un traumatismo, pero también puede deberse a tumores en el mediastino. Los pacientes con quilotórax presentan disnea y en la radiografía de tórax se observa un amplio derrame pleural. La toracocentesis revela un líquido lechoso y el análisis bioquímico una concentración de triglicéridos que supera a 1.2 mmol/L (110 mg/100 ml). En los pacientes con quilotórax sin traumatismo previo deben realizarse una linfangiografía y una CT del mediastino para evaluar adenopatías. El tratamiento de elección en la mayoría de los quilotórax es la inserción de una sonda de pleurostomía y la administración de octreótido. Si fracasan estas medidas se colocará una derivación pleuroperitoneal a menos que el paciente tenga ascitis quilosa. Los enfermos con quilotórax no deberán someterse a toracostomía con sonda por periodos prolongados o drenaje mediante sonda de pleurostomía en virtud de que esto desencadenará desnutrición e insuficiencia inmunitaria.

Hemotórax. Cuando en una toracocentesis se descubre un líquido pleural sanguinolento, debe hacerse un hematócrito. Si es >50% del de la sangre periférica, el paciente tiene un hemotórax. La mayoría se deben a traumatismos; otras causas son la rotura de un vaso o un tumor. La mayoría de los pacientes con hemotórax deben tratarse con un tubo de toracostomía, que permite cuantificar continuamente la hemorragia. Si ésta procede de una laceración de la pleura es probable que la aposición de las dos superficies pleurales detenga la hemorragia. Si la hemorragia pleural supera los 200 ml/h habrá que pensar en una toracotomía.

Otras causas de derrame pleural. Hay muchas otras causas de derrame pleural (cuadro 257-1). Los rasgos esenciales de algunas de esas condiciones son los siguientes: si la concentración de amilasa en el líquido pleural es elevada es probable el diagnóstico de rotura esofágica o enfermedad pancreática. Si el paciente está febril, tiene predominio de polimorfonucleares en el líquido pleural y no tiene anomalías del parénquima pulmonar, debe considerarse un absceso intraabdominal. El diagnóstico de un derrame pleural por amianto se hace por exclusión. Los tumores benignos de ovarios pueden producir ascitis y un derrame pleural (síndrome de Meigs), lo mismo que el síndrome de hiperestimulación ovárica. Algunos fármacos pueden producir un derrame pleural; el líquido producido suele ser eosinófilo. Después de la cirugía de derivación (*bypass*) coronaria es frecuente que se produzca un derrame pleural. Los derrames en las primeras semanas son del lado izquierdo y serohemáticos, con gran número de eosinófilos y mejoran con una o dos toracocentesis terapéuticas. Los derrames que se producen después de las primeras semanas

CUADRO 257-1 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LOS DERRAMES PLEURALES

Derrames pleurales trasudativos

1. Insuficiencia cardiaca congestiva
2. Cirrosis
3. Embolia pulmonar
4. Síndrome nefrótico
5. Diálisis peritoneal
6. Obstrucción de la vena cava superior
7. Mixedema
8. Urinotórax

Derrames pleurales exudativos

1. Enfermedades neoplásicas
   a. Enfermedad metastásica
   b. Mesotelioma
2. Enfermedades infecciosas
   a. Infecciones bacterianas
   b. Tuberculosis
   c. Infecciones fúngicas
   d. Infecciones víricas
   e. Infecciones parasitarias
3. Embolia pulmonar
4. Enfermedad gastrointestinal
   a. Perforación esofágica
   b. Enfermedad pancreática
   c. Abscesos intraabdominales
   d. Hernia diafragmática
   e. Tras la cirugía abdominal
   f. Escleroterapia de las várices esofágicas
   g. Tras el trasplante de hígado
5. Enfermedades del colágeno vascular
   a. Pleuritis reumatoide
   b. Lupus eritematoso diseminado
   c. Lupus inducido por fármacos
   d. Linfadenopatía inmunoblástica
   e. Síndrome de Sjögren
   f. Granulomatosis de Wegener
   g. Síndrome de Churg-Strauss
6. Cirugía de derivación posarterial coronaria
7. Exposición al amianto
8. Sarcoidosis
9. Uremia
10. Síndrome de Meigs
11. Síndrome de las uñas amarillas
12. Enfermedad pleural inducida por fármacos
    a. Nitrofurantoína
    b. Dantroleno
    c. Metisergida
    d. Bromocriptina
    e. Procarbazina
    f. Amiodarona
13. Pulmón atrapado
14. Radioterapia
15. Síndrome posterior a la lesión cardiaca
16. Hemotórax
17. Lesión yatrógena
18. Síndrome de hiperestimulación ovárica
19. Enfermedad pericárdica
20. Quilotórax

son del lado izquierdo, de color amarillo claro, con predominio de linfocitos pequeños y tendencia a recurrir. Otras situaciones que inducen derrames pleurales son la cirugía abdominal, escleroterapia endoscópica de várices, radioterapia, trasplante de hígado o pulmón o la colocación intravascular de vías centrales.

NEUMOTÓRAX

El neumotórax es la presencia de gas en el espacio pleural. Un *neumotórax espontáneo* es el que se produce sin antecedente traumático del tórax. El *neumotórax espontáneo primario* se produce en ausencia de enfermedad pulmonar subyacente, mientras que el *secundario* se asocia con patología pulmonar. Un *neumotórax traumático* se debe a lesiones torácicas, que pueden ser penetrantes o no. Un *neumotórax a tensión* es el que tiene presión positiva en el espacio pleural durante todo el ciclo respiratorio.

Neumotórax espontáneo primario. Suele deberse a la rotura de bulas pleurales apicales, espacios quísticos pequeños que se encuentran dentro o inmediatamente debajo de la pleura visceral. El neumotórax espontáneo primario es casi exclusivo en fumadores, lo que indica que esos pacientes tienen una enfermedad pulmonar subclínica. Aproximadamente la mitad de los pacientes con neumotórax espontáneo primario inicial presentará una recaída.

El tratamiento para el neumotórax espontáneo primario es la aspiración simple. Si el pulmón no se expande con la aspiración, o si el paciente tiene un neumotórax recurrente, está indicada la toracoscopia con colocación de grapas en las bulas y abrasión pleural. La toracoscopia o toracotomía con abrasión pleural tiene éxito en casi 100% de los casos en la prevención de las recurrencias.

Neumotórax secundario. La mayoría de los neumotórax espontáneos secundarios se deben a enfermedad pulmonar obstructiva, pero se han reportado con casi todas las enfermedades pulmonares. En los pacientes con enfermedad pulmonar, el neumotórax es más peligroso para la vida por la falta de reserva pulmonar que en las personas sanas. Casi todos los pacientes con neumotórax secundario se tratan mediante toracostomía con sonda. La mayoría también se debe tratar con toracoscopia o toracotomía con colocación de grapas en las bulas y abrasión pleural. Si el paciente no está apto para la operación o se rehúsa a la intervención quirúrgica, entonces se intentará la pleurodesis mediante la inyección intrapleural de un agente esclerosante como la doxiciclina.

Neumotórax traumático. Puede deberse a un traumatismo torácico penetrante o no penetrante. Los neumotórax traumáticos deben tratarse con toracostomía de drenaje, excepto cuando sean muy pequeños. Si hay un hemoneumotórax es necesario colocar un tubo torácico en la parte superior del hemitórax para evacuar el aire y otro en la parte inferior para drenar la sangre. El neumotórax yatrógeno es un tipo de neumotórax traumático cada vez más común. Las causas principales son la aspiración con aguja transtorácica, la toracocentesis y la inserción de catéteres intravenosos centrales. La mayoría se trata con oxígeno complementario o aspiración, pero si esto no da resultado se llevará a cabo una toracostomía con sonda.

Neumotórax a tensión. Este trastorno suele originarse durante la ventilación mecánica o con los esfuerzos de reanimación. La presión pleural positiva es un riesgo para la vida, ya que la ventilación está gravemente comprometida y la presión positiva se transmite al mediastino, dando lugar a un descenso del retorno venoso al corazón y un gasto cardiaco reducido.

La dificultad de la ventilación durante la reanimación o las presiones inspiratorias máximas elevadas, durante la ventilación mecánica, son indicativas de este diagnóstico. Éste se establece cuando se encuentran un hemitórax agrandado sin ruidos respiratorios y desviación del mediastino al lado contralateral. El neumotórax a tensión debe tratarse como una urgencia médica. Si no se alivia la tensión en el espacio pleural es probable que el paciente muera por un gasto cardiaco inadecuado o una hipoxemia marcada. Debe insertarse una aguja gruesa dentro del espacio pleural a través del segundo espacio intercostal. Si salen por la aguja grandes cantidades de gas, después de su inserción, se confirma el diagnóstico. La aguja debe dejarse en su sitio hasta poder instalar un tubo de toracostomía.

TRASTORNOS DEL MEDIASTINO

El mediastino es la región que se encuentra entre las cavidades pleurales. Está dividida en tres compartimientos: el *mediastino anterior* va desde el esternón anterior hasta el pericardio y por detrás hasta los vasos braquiocefálicos. Contiene el timo, los ganglios linfáticos anteriores y las venas y arterias mamarias internas. El *mediastino medio* se encuentra entre el anterior y el posterior y contiene al corazón, arcos ascendentes y descendentes de la aorta, vena cava, arterias y venas braquiocefálicas, nervios frénicos, tráquea, bronquios principales y sus ganglios linfáticos contiguos y las arterias y venas pulmonares. El *mediastino posterior* está unido al pericardio y la tráquea por delante y a la columna vertebral por detrás. Contiene la aorta torácica descendente, esófago, conducto torácico, venas ácigos y hemiácigos y el grupo posterior de ganglios linfáticos mediastínicos.

TUMORACIONES MEDIASTÍNICAS

El primer paso para evaluar una masa en el mediastino es situarla en uno de los tres compartimientos mediastínicos, ya que cada uno presenta lesiones características diferentes. Las lesiones más comunes del mediastino anterior son los timomas, linfomas, teratomas y tumoraciones tiroideas. Las lesiones más comunes del mediastino medio son tumoraciones vasculares, aumento de tamaño de los ganglios linfáticos por metástasis o enfermedad granulomatosa y quistes pleuropericárdicos y broncógenos. En el mediastino posterior son tumores neurógenos, meningoceles, meningomieloceles, quistes gastroentéricos y divertículos esofágicos.

La CT de barrido es la técnica más valiosa para evaluar las tumoraciones mediastínicas y es la única técnica de imagen que debe realizarse en gran parte de los casos. Los estudios del aparato digestivo con bario están indicados en muchos pacientes con lesiones mediastínicas posteriores, ya que las hernias, los divertículos y la acalasia se diagnostican con facilidad de ese modo. Una gammagrafía con ^{131}I puede establecer eficazmente el diagnóstico de bocio intratorácico.

Puede obtenerse un diagnóstico definitivo con mediastinoscopia o mediastinotomía en muchos pacientes con tumoraciones en los compartimien-

tos mediastínicos anterior y medio. Se puede establecer un diagnóstico sin toracotomía mediante una biopsia percutánea con aspiración con aguja fina o biopsia transesofágica endoscópica o endobronquial con control ecográfico de masas mediastínicas en gran parte de los casos. Otras alternativas para establecer el diagnóstico son toracoscopia videoasistida, mediastinoscopia o mediastinotomía. En muchos casos se puede establecer el diagnóstico y extirparse la tumoración mediastínica con toracoscopia videoasistida.

MEDIASTINITIS AGUDA

Una gran parte de los casos de mediastinitis aguda se deben a una perforación del esófago o se producen después de una esternotomía media en la cirugía cardiaca. Los pacientes con rotura de esófago son enfermos agudos con dolor torácico y disnea debido a la infección mediastínica. La rotura de esófago puede ocurrir espontáneamente o como complicación de la esofagoscopia o la inserción de una sonda de Blakemore. El tratamiento más adecuado es la exploración del mediastino con la reparación primaria del desgarro esofágico y drenaje del espacio pleural y el mediastino.

La incidencia de mediastinitis después de una esternotomía media es de 0.4 a 5.0%. Los pacientes se presentan habitualmente con drenaje de la herida. Otras presentaciones incluyen la sepsis o el mediastino ensanchado. El diagnóstico suele establecerse con aspiración mediastínica con aguja. El tratamiento incluye drenaje inmediato, desbridamiento y antibioticoterapia parenteral, pero la mortalidad sigue superando 20 por ciento.

MEDIASTINITIS CRÓNICA

El espectro de la mediastinitis crónica va desde la inflamación granulomatosa de los nódulos linfáticos del mediastino a la mediastinitis fibrosante. La mayor parte de los casos se deben a tuberculosis o histoplasmosis, pero a veces la causa es la sarcoidosis, silicosis y otras enfermedades fúngicas. Los pacientes con mediastinitis granulomatosa suelen encontrarse asintomáticos. Los que tienen mediastinitis fibrosante suelen presentar signos de compresión de alguna estructura mediastínica como la vena cava superior o las vías respiratorias superiores, parálisis del nervio frénico o del laríngeo recurrente u obstrucción de la arteria pulmonar o las venas pulmonares proximales. Aparte del tratamiento antituberculoso para la mediastinitis tuberculosa, no se ha demostrado ningún tratamiento eficaz para la fibrosis mediastínica.

NEUMOMEDIASTINO

En esta enfermedad existe gas en los intersticios del mediastino. Las tres causas principales son: 1) rotura alveolar con disección de aire hacia el mediastino; 2) perforación o rotura del esófago, tráquea o bronquios principales, y 3) disección de aire desde el cuello o el abdomen hacia el mediastino. Lo característico es un dolor intenso subesternal con o sin radiación hacia el cuello y los brazos. La exploración física suele revelar enfisema subcutáneo en la escotadura supraesternal y *signo de Hamman*, que es un crujido o clic sincrónico (chasquido sincrónico) con el latido del corazón y que se escucha mejor en el lado izquierdo en decúbito. El diagnóstico se confirma con una radiografía de tórax. No requiere tratamiento, pero el aire mediastínico se absorberá más de prisa cuando el paciente inspire concentraciones elevadas de oxígeno. Si las estructuras mediastínicas están comprimidas, la compresión puede aliviarse mediante aspiración con aguja.

LECTURAS ADICIONALES

Light RW: *Pleural Diseases,* 5th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2006

———: Pleural effusion. N Engl J Med 346:1971, 2002

Porcel JM: The use of probrain natriuretic peptide in pleural fluid for the diagnosis of pleural effusions resulting from heart failure. Curr Opin Pulm Med 11:329, 2005

Rahman NM et al: Investigating suspected malignant pleural effusion. BMJ 334:206, 2007

Tremblay A et al: Single-center experience with 250 tunnelled pleural catheter insertions for malignant pleural effusion. Chest 129:362, 2006

Vilmann P et al: Transesophageal endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration and endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration biopsy: A combined approach in the evaluation of mediastinal lesions. Endoscopy 37:833, 2005

258 Trastornos de la ventilación

Eliot A. Phillipson

HIPOVENTILACIÓN

DEFINICIÓN Y CAUSAS

Por definición, existe hipoventilación alveolar cuando la P_{CO_2} arterial (Pa_{CO_2}) aumenta por encima del valor normal de 37 a 43 mmHg, pero en los síndromes de hipoventilación clínicamente importantes, la Pa_{CO_2} suele estar entre 50 y 80 mmHg. Los trastornos de la hipoventilación pueden ser agudos o crónicos. En este capítulo se abordarán los síndromes de hipoventilación crónica. **En el capítulo 262 se describirán los trastornos agudos, que representan urgencias potencialmente fatales.**

La hipoventilación crónica puede deberse a numerosas enfermedades **(cuadro 258-1)** pero en todos los casos el mecanismo subyacente incluye un defecto del sistema de control respiratorio, del sistema neuromuscular respiratorio o del aparato respiratorio. Los trastornos asociados con las alteraciones del impulso respiratorio; los defectos del sistema respiratorio neuromuscular; algunos trastornos de la pared torácica, como la obesidad y la obstrucción de las vías respiratorias superiores, producen un aumento de la Pa_{CO_2}, a pesar de la normalidad de los pulmones debido a una reducción del volumen de ventilación global por minuto y por ello de la ventilación alveolar. En cambio, gran parte de los trastornos de la pared torácica y de las vías respiratorias bajas y los pulmones, pueden producir un aumento de la Pa_{CO_2}, a pesar del volumen de ventilación por minuto normal o incluso incrementado, ya que existe un desajuste ventilación-perfusión grave que da lugar a una hipoventilación alveolar neta.

Varios síndromes de hipoventilación incluyen alteraciones combinadas en dos elementos del aparato respiratorio. Por ejemplo, los pacientes con neuropatía obstructiva crónica pueden hipoventilar no sólo por la mecánica ventilatoria alterada, sino también por un impulso respiratorio central reducido, que puede ser inherente o secundario a una alcalosis metabólica coexistente (relacionada con un tratamiento diurético y esteroideo).

ASPECTOS FISIOLÓGICOS Y CLÍNICOS

Independientemente de la causa, la característica de los síndromes de hipoventilación alveolar es un aumento de la P_{CO_2} alveolar (PA_{CO_2}) y por ende de la Pa_{CO_2} **(fig. 258-1)**. La acidosis respiratoria que se genera conduce finalmente a un aumento compensatorio de la concentración de HCO_3^- plasmático y a una disminución de la concentración de Cl^-. El aumento de la Pa_{CO_2} produce una reducción obligada de la Pa_{O_2} e hipoxemia. Si la hipoxemia es grave se manifiesta clínicamente como cianosis y puede estimular la eritropoyesis e inducir policitemia secundaria. La combinación de hipoxemia crónica e hipercapnia también puede inducir una vasoconstricción pulmonar, que en ocasiones conduce a hipertensión pulmonar, hipertrofia ventricular derecha e insuficiencia cardiaca congestiva. Las alteraciones de los gases en sangre arterial aumentan mucho durante el sueño debido a una reducción adicional del impulso respiratorio central. La hipercapnia nocturna resultante puede producir vasodilatación cerebral que origina jaquecas matutinas, somnolencia durante el día, confusión mental y disfunción intelectual. Otros rasgos clínicos asociados con los síndromes de hipoventilación se relacionan con la enfermedad específica subyacente (cuadro 258-1).

CUADRO 258-1 SÍNDROMES DE HIPOVENTILACIÓN CRÓNICA

Mecanismo	Lugar del defecto	Trastorno
Impulso respiratorio alterado	Quimiorreceptores periféricos y centrales	Disfunción del cuerpo carotídeo, traumatismo
	Neuronas respiratorias del tronco encefálico	Hipoxia prolongada
		Alcalosis metabólica
		Poliomielitis, encefalitis bulbar
		Infarto, hemorragia y traumatismo del tronco encefálico
		Desmielinización, degeneración del tronco encefálico
		Administración crónica de fármacos
		Hipotiroidismo
		Síndrome de hipoventilación alveolar primaria
Sistema neuromuscular respiratorio defectuoso	Nervios de la médula espinal y periféricos	Traumatismo cervical alto
		Poliomielitis
		Enfermedad de las motoneuronas
		Neuropatía periférica
	Músculos respiratorios	Miastenia grave
		Distrofia muscular
		Miopatía crónica
Aparato de ventilación alterado	Pared torácica	Cifoescoliosis
		Fibrotórax
		Toracoplastia
		Espondilitis anquilosante
		Hipoventilación de la obesidad
	Vías respiratorias y pulmones	Estenosis de la laringe y la tráquea
		Apnea obstructiva del sueño
		Fibrosis quística
		Neuropatía obstructiva crónica

Fuente: tomado de EA Phillipson, AS Slutsky, en JF Murray, JA Nadel (eds), *Textbook of Respiratory Medicine,* 3d ed. Philadelphia, Saunders, 2000; con autorización.

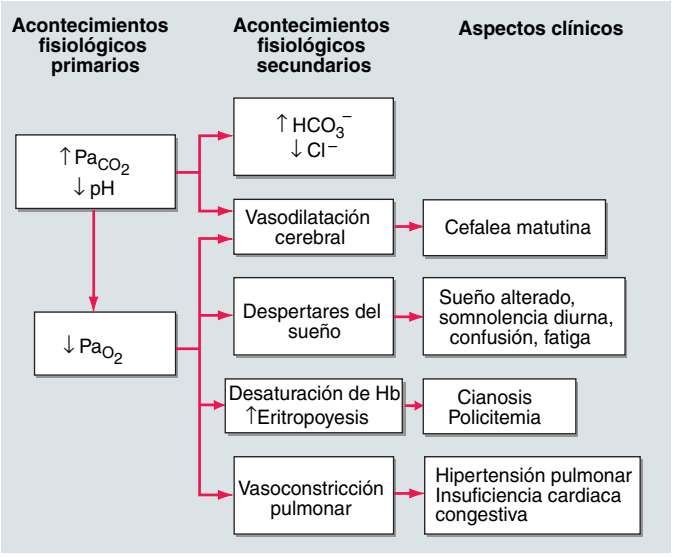

FIGURA 258-1. Aspectos fisiológicos y clínicos de la hipoventilación alveolar. Hb, hemoglobina; Pa_{CO_2}, P_{CO_2} arterial; Pa_{O_2}, P_{O_2} arterial. *[Tomada de EA Phillipson, AS Slutsky, en JF Murray, JA Nadel (eds), Textbook of Respiratory Medicine, 3d ed. Philadelphia, Saunders, 2000.]*

DIAGNÓSTICO

La investigación del paciente con hipoventilación crónica incluye varias pruebas de laboratorio que suelen localizar el trastorno en el sistema de control respiratorio metabólico, el sistema neuromuscular o el aparato respiratorio (fig. 258-2). Los defectos del sistema de control dificultan las respuestas a los estímulos químicos, incluyendo las ventilatorias, la presión de oclusión y las electromiográficas (EMG) diafragmáticas. Durante el sueño, la hipoventilación suele ser más marcada y son comunes las apneas centrales y las hipopneas. Sin embargo, debido al sistema de control respiratorio por compartimientos (que es anatómicamente distinto del sistema de control metabólico), el sistema neuromuscular y el aparato de ventilación están intactos; estos pacientes pueden hiperventilar voluntariamente, generar presiones musculares inspiratorias y espiratorias normales ($P_{I_{máx}}$, $P_{E_{máx}}$, respectivamente) frente a una vía respiratoria ocluida, generar volúmenes pulmonares normales y tasas de flujo en la espirometría rutinaria y tienen resistencia y distensibilidad del aparato respiratorio normales, así como una diferencia alveolar-arterial de P_{O_2} normal [$(A–a)P_{O_2}$].

Los pacientes con defectos del sistema neuromuscular respiratorio tienen también respuestas alteradas a los estímulos químicos, pero además son incapaces de hiperventilar voluntariamente o de generar presiones estáticas del músculo respiratorio, volúmenes pulmonares y tasas de flujo normales. Sin embargo, al menos en las fases iniciales de la enfermedad, la resistencia y la distensibilidad del aparato respiratorio y la diferencia de oxígeno alveolar-arterial son normales.

Lugar del defecto	Respuestas a CO_2, hipoxia: Ventil.	P.1	EMGdi	Estudios del sueño	Hiperventil. voluntaria	$P_{I_{máx}}$ $P_{E_{máx}}$	Tasas de flujo volumen	Resistencia, distensibilidad	$(A–a)\ P_{O_2}$
Sistema de control metabólico (quimiorreceptores, neuronas integrantes del tronco encefálico)	↓	↓	↓	↑ Hipoventil, apneas centrales	N	N	N	N	N
Sistema neuromuscular respiratorio (motoneuronas del tronco encefálico, médula espinal, nervios y músculos respiratorios)	↓	↓	↓	↑ Hipoventil, apneas centrales	↓	↓	↓	N	N
Aparato de ventilación (pared torácica, pulmones, vías respiratorias)	↓	N	N	Variable	↓	N	Anormal	Anormal	↑

FIGURA 258-2. Patrón de resultados de las pruebas de laboratorio en los síndromes de hipoventilación alveolar, basado en el lugar del defecto. Ventil, ventilación; P.1, presión en la boca generada después de 0.1 s de inspiración contra una vía ocluida; EMGdi, EMG (electromiografía) diafragmática; $P_{I_{máx}}$, $P_{E_{máx}}$, máxima presión inspiratoria o espiratoria que puede generarse contra una vía respiratoria ocluida; $(A–a)P_{O_2}$, diferencia de P_{O_2} alveoloarterial; N, normal. Los defectos del sistema de control metabólico alteran el impulso respiratorio central en respuesta a los estímulos químicos (CO_2 o hipoxia); por lo tanto, las respuestas de EMGdi, P.1, y volumen de ventilación por minuto se reducen y la hipoventilación durante el sueño se agrava. En cambio, las pruebas de control respiratorio voluntario, fuerza muscular, mecánica pulmonar e intercambio gaseoso [$(A–a)P_{O_2}$] son normales. Los defectos en el sistema neuromuscular respiratorio alteran la fuerza muscular; por lo tanto, todas las pruebas dependientes de la actividad muscular (voluntarias o en respuesta a los estímulos metabólicos) son anómalas, pero la resistencia pulmonar, la distensibilidad pulmonar y el intercambio gaseoso son normales. Los defectos en el sistema de ventilación suelen alterar el intercambio gaseoso. Debido a la resistencia y distensibilidad alteradas, todas las pruebas dependientes de la ventilación (voluntarias o en respuesta a estímulos químicos) son anómalas; en cambio, las pruebas de actividad o fuerza muscular que no implican al flujo de aire (es decir, P.1, EMGdi, $P_{I_{máx}}$, $P_{E_{máx}}$) son normales. *(Según Phillipson y Duffin.)*

A diferencia de los pacientes con trastornos del control respiratorio o los sistemas neuromusculares, los pacientes con trastornos de la pared torácica, los pulmones y las vías respiratorias suelen mostrar anomalías de la resistencia y distensibilidad del aparato respiratorio y tienen una $(A–a)P_{O_2}$ ampliada. Debido a la mecánica alterada de la respiración, las pruebas espirométricas están alteradas, lo mismo que la respuesta ventilatoria a los estímulos químicos. Sin embargo, dado que el sistema neuromuscular está intacto, las pruebas independientes de resistencia y distensibilidad suelen ser normales, incluidas las de fuerza muscular respiratoria y de control respiratorio, que no implican flujo de aire.

Rx HIPOVENTILACIÓN

El tratamiento de la hipoventilación crónica debe individualizarse para cada paciente, sus circunstancias y necesidades y debe incluir medidas dirigidas a la enfermedad subyacente. La alcalosis metabólica coexistente debe corregirse, incluyendo las elevaciones de HCO_3^- inadecuadamente altas para el grado de hipercapnia crónica. La administración de suplementos de oxígeno es eficaz para atenuar la hipoxemia, la policitemia y la hipertensión pulmonar, pero puede agravar la retención de CO_2 y los síntomas neurológicos asociados. Por esta razón, el oxígeno suplementario debe prescribirse con prudencia y los resultados se controlarán cuidadosamente. Los agentes farmacológicos que estimulan la respiración (en especial la progesterona y las metilxantinas) son benéficos en algunos pacientes, pero por lo general sus resultados son decepcionantes.

La mayoría de los pacientes que experimentan hipoventilación crónica relacionada con trastorno del impulso ventilatorio o enfermedad neuromuscular acaban por necesitar apoyo mecánico de la ventilación para el tratamiento eficaz. Cuando la hipoventilación es grave pueden requerir tratamiento durante 24 h, pero en la mayor parte de los casos la asistencia ventilatoria sólo durante el sueño produce mejoría importante de las manifestaciones clínicas y los gases sanguíneos arteriales durante el día.

En los pacientes con impulso respiratorio reducido pero con neuronas motoras respiratorias inferiores, nervios frénicos y músculos respiratorios intactos, puede ser muy eficaz un marcapasos diafragmático por medio de la implantación de un electrodo frénico. Sin embargo, para los pacientes con defectos en los nervios y los músculos respiratorios, el marcapasos electrofrénico está contraindicado. Estos pacientes pueden tratarse eficazmente con ventilación intermitente de presión negativa en una coraza, o bien, con ventilación intermitente de presión positiva administrada por traqueostomía o mascarilla nasal. Para los pacientes que requieren asistencia ventilatoria sólo durante el sueño, el método más adecuado es la ventilación de presión positiva a través de la mascarilla nasal, ya que evita una traqueostomía y soslaya el problema de la oclusión de las vías altas que puede surgir con un respirador de presión negativa. La hipoventilación relacionada con los trastornos restrictivos de la pared torácica (cuadro 258-1) puede tratarse también eficazmente con ventilación intermitente nocturna de presión positiva por medio de una mascarilla nasal o realizando una traqueostomía.

SÍNDROMES DE HIPOVENTILACIÓN

HIPOVENTILACIÓN ALVEOLAR PRIMARIA

La hipoventilación alveolar primaria (*primary alveolar hypoventilation*, PAH) es un trastorno de causa desconocida, que se caracteriza por hipercapnia e hipoxemia crónicas en ausencia de enfermedad neuromuscular identificable o alteración ventilatoria mecánica. Se cree que el trastorno se debe a un defecto del sistema de control respiratorio, pero hay pocos estudios neuropatológicos de estos pacientes. Los estudios en animales otorgan un papel importante a los factores genéticos en la patogenia de la hipoventilación y se han descrito casos familiares en seres humanos. La PAH aislada es relativamente rara y, aunque ocurre en todos los grupos de edad, gran parte de los casos comunicados corresponden a hombres de 20 a 50 años. El trastorno aparece en forma gradual y llama la atención cuando a la administración de una dosis estándar de sedantes y anestésicos sigue una depresión respiratoria aguda. Al aumentar el grado de hipoventilación los pacientes presentan letargo, fatiga, somnolencia durante el día y jaquecas nocturnas; a veces presentan cianosis, policitemia, hipertensión pulmonar e insuficiencia cardiaca congestiva (fig. 258-1). A pesar de las alteraciones graves de los gases en sangre arterial, es rara la disnea debido seguramente a la alteración de la quimiorrecepción y del impulso ventilatorio.

Si no se trata, la PAH suele ser progresiva durante meses o años y finalmente resulta fatal.

El hallazgo diagnóstico clave en la PAH es una acidosis respiratoria crónica en ausencia de debilidad del músculo respiratorio o alteraciones mecánicas respiratorias (fig. 258-2). Dado que los pacientes pueden hiperventilar voluntariamente y reducir la Pa_{CO_2} a lo normal o incluso a niveles hipocápnicos, la hipercapnia no puede demostrarse en una sola muestra de sangre arterial, pero la presencia de una concentración elevada de HCO_3^- plasmático debe llamar la atención sobre la alteración crónica subyacente. A pesar de la fuerza mecánica ventilatoria y del músculo respiratorio normales, las respuestas ventilatorias a los estímulos químicos están ausentes o reducidas (fig. 258-2) y el tiempo de retención del aliento puede ser muy prolongado sin sensación de disnea.

Los pacientes con hipoventilación alveolar primaria mantienen una respiración rítmica cuando están despiertos, aunque el nivel de ventilación es inferior al normal. Sin embargo, durante el sueño, cuando la respiración depende esencialmente del sistema de control metabólico, es característico un deterioro adicional de la ventilación con episodios frecuentes de hipopnea o apnea centrales.

La PAH debe distinguirse de otros síndromes de hipoventilación central, que son secundarios a una enfermedad neurológica subyacente del tronco encefálico o de los quimiorreceptores (cuadro 258-1). Esta distinción requiere una investigación neurológica cuidadosa para buscar pruebas de alteraciones autónomas o del tallo encefálico. Los trastornos neuromusculares subyacentes, especialmente los que producen debilidad diafragmática, suelen confundirse con la PAH. Sin embargo, esos trastornos pueden sospecharse sobre una base clínica (véase más adelante en este capítulo) y confirmarse por el hallazgo de hiperventilación reducida y también $P_{I_{máx}}$ y presión espiratoria máxima ($P_{E_{máx}}$).

A los pacientes con hipertensión arterial pulmonar debe advertírseles que no utilicen medicamentos sedantes, los cuales desencadenan con facilidad insuficiencia respiratoria aguda. Algunos pacientes responden favorablemente a las medicaciones estimulantes respiratorias y al oxígeno suplementario. Sin embargo, la mayoría a veces precisa asistencia ventilatoria mecánica. Pueden obtenerse beneficios excelentes a largo plazo con marcapasos por estimulación electrofrénica o con ventilación mecánica de presión negativa o positiva. La administración de este tratamiento solo durante el sueño es suficiente en la mayoría de los pacientes.

TRASTORNOS RESPIRATORIOS NEUROMUSCULARES

Varios trastornos primarios de la médula espinal, los nervios respiratorios periféricos y los músculos respiratorios producen un síndrome de hipoventilación crónica (cuadro 258-1). La hipoventilación suele aparecer gradualmente durante un periodo de meses a años y suele apreciarse por primera vez cuando un aumento trivial de la carga ventilatoria mecánica (como la obstrucción leve de las vías respiratorias) produce insuficiencia respiratoria aguda. En algunos trastornos (como en enfermedad de la neurona motora, miastenia grave y distrofia muscular), la implicación de los nervios o músculos respiratorios suele ser un aspecto tardío de una enfermedad más extendida. En otros trastornos, la complicación respiratoria puede ser un dato inicial o incluso aislado y por eso no se sospecha el problema subyacente. En esta categoría se incluye el síndrome pospolio (una forma de insuficiencia respiratoria crónica que aparece 20 a 30 años después de la recuperación de la poliomielitis), la miopatía asociada con la deficiencia de maltasa ácida en los adultos y la parálisis idiopática diafragmática.

Generalmente, los trastornos respiratorios neuromusculares no conducen a la hipoventilación crónica a no ser que haya debilidad significativa del diafragma. Las características de la debilidad diafragmática bilateral son ortopnea, movimiento paradójico del abdomen en posición supina y movimiento paradójico diafragmático bajo fluoroscopia. Sin embargo, la ausencia de esto no excluye la debilidad diafragmática. Las características importantes de laboratorio son un rápido deterioro de la ventilación durante una maniobra voluntaria máxima de ventilación y las $P_{I_{máx}}$ y $P_{E_{máx}}$ reducidas (fig. 258-2).

Las investigaciones más sofisticadas revelan presiones transdiafragmáticas reducidas o ausentes, calculadas a partir de medidas simultáneas de las presiones esofágica y gástrica, las respuestas EMG diafragmáticas reducidas (registradas con un electrodo esofágico) al estímulo transcutáneo del nervio frénico, la hipopnea marcada y la desaturación de oxígeno arterial durante el sueño de movimiento ocular rápido, cuando normalmente hay una inhibición fisiológica de todos los músculos respiratorios no diafragmáticos y la respiración se hace críticamente dependiente de la actividad diafragmática.

El tratamiento de la hipoventilación alveolar crónica debida a una enfermedad neuromuscular respiratoria incluye al trastorno subyacente, cuando sea posible y la asistencia mecánica como se describió para el síndrome de hipoventilación alveolar primaria. Sin embargo, en estos trastornos está contraindicado el marcapasos electrofrénico diafragmático, excepto para las lesiones de la médula cervical, en las que las neuronas y los nervios motores frénicos inferiores están intactos.

SÍNDROME DE OBESIDAD-HIPOVENTILACIÓN

La obesidad patológica representa una carga mecánica para el aparato respiratorio, ya que el peso sobre la caja torácica y el abdomen reduce la distensibilidad de la pared torácica. Como consecuencia de ello, la capacidad funcional residual (es decir, el volumen pulmonar y al final de la espiración) disminuye, especialmente en decúbito. Una consecuencia muy importante de respirar con poco volumen pulmonar es que algunas vías respiratorias, en particular las de la base del pulmón, pueden cerrarse durante toda o parte de cada respiración corriente, con la consiguiente hipoventilación de las bases pulmonares y el ensanchamiento de la (A-a)P_{O_2}. Sin embargo, en la mayoría de estos pacientes el impulso respiratorio central ha aumentado lo suficiente como para mantener una Pa_{CO_2} normal. Una pequeña parte de los pacientes obesos presenta hipercapnia crónica, hipoxemia y, algunas veces, policitemia, hipertensión pulmonar e insuficiencia cardiaca del lado derecho.

Estudios en ratones han demostrado que los ratones genéticamente obesos, que carecen de leptina circulante, presentan también hipoventilación crónica que puede invertirse con las aplicaciones de leptina. En el ser humano con síndrome respiratorio por obesidad están elevadas las concentraciones séricas de leptina, lo que sugiere que las concentraciones aumentadas de ésta pueden desempeñar una función en la patogénesis del trastorno.

En muchos pacientes, la apnea obstructiva del sueño (cap. 259) es el rasgo principal, e incluso en los que no tienen apnea del sueño la hipoventilación inducida por el sueño es un elemento importante del trastorno y contribuye a su avance. La mayoría de los pacientes presenta un descenso del impulso respiratorio central que puede ser inherente o adquirido y llegar a tener grados leves a moderados de obstrucción del flujo de aire, habitualmente relacionada con el tabaco. Sobre la base de esas consideraciones hay varias medidas terapéuticas que pueden ser bastante beneficiosas, incluida la pérdida de peso, suspensión del tabaquismo, eliminar la apnea obstructiva del sueño y potenciar el impulso respiratorio con medicaciones como la progesterona.

HIPERVENTILACIÓN Y SUS SÍNDROMES

DEFINICIÓN Y ETIOLOGÍA

Existe hiperventilación alveolar si la Pa_{CO_2} disminuye por debajo de la concentración normal de 37 a 43 mmHg. La *hiperventilación* no es sinónimo de *hiperpnea*, que se refiere a un aumento del volumen de ventilación por minuto sin referencia a la Pa_{CO_2}. Aunque la hiperventilación se asocia frecuentemente a la disnea, los pacientes que están hiperventilando no se quejan por síntomas de disnea y, a la inversa, los pacientes con disnea no están hiperventilando necesariamente.

Numerosas enfermedades pueden vincularse con la hiperventilación alveolar (cuadro 258-2) pero en todos los casos el mecanismo subyacente incluye un aumento del impulso respiratorio mediado por los sistemas de comportamiento o de control respiratorio metabólico (fig. 258-3). La hipoxemia dirige la ventilación mediante la estimulación de los quimiorreceptores periféricos y varios trastornos pulmonares y la insuficiencia cardiaca congestiva lo hace porque estimula a los receptores vagales aferentes en los pulmones y las vías respiratorias. El gasto cardiaco bajo y la hipotensión estimulan a los quimiorreceptores periféricos e inhiben a los barorreceptores, y los dos aumentan la ventilación. La acidosis metabólica, un estimulante respiratorio potente, excita a los quimiorreceptores periféricos y centrales y aumenta la sensibilidad de los quimiorreceptores periféricos a la hipoxemia coexistente. La insuficiencia hepática puede producir hiperventilación, seguramente como consecuencia de los estímulos metabólicos que actúan sobre los quimiorreceptores periféricos y centrales.

Se cree que varios trastornos neurológicos y psicológicos dirigen la ventilación por medio del sistema de control de la conducta respiratoria. En esa categoría se encuentran la hiperventilación por ansiedad o psicógena y la insuficiencia cerebrovascular grave, que puede interferir con la influencia inhibitoria ejercida normalmente por las estructuras corticales sobre las neuronas respiratorias del tronco encefálico. Es raro que los trastornos del cerebro medio y el hipotálamo causen hiperventilación y es concebible que la fiebre y la sepsis la produzcan por los efectos sobre estas estructuras. Varios fármacos producen hiperventilación por estimular a los quimiorreceptores periféricos o centrales o por acción directa sobre las neuronas respiratorias del tronco encefálico. La hiperventilación crónica es una característica normal del embarazo y se debe a los efectos de la progesterona y otras hormonas que actúan sobre las neuronas respiratorias.

CUADRO 258-2 SÍNDROMES DE HIPERVENTILACIÓN

1. Hipoxemia
   a. Altitud elevada
   b. Enfermedad pulmonar
   c. Derivaciones cardiacas
2. Trastornos pulmonares
   a. Neumonía
   b. Neumonitis intersticial, fibrosis, edema
   c. Émbolos pulmonares, enfermedades vasculares
   d. Asma bronquial
   e. Neumotórax
   f. Trastornos de la pared torácica
3. Trastornos cardiovasculares
   a. Insuficiencia cardiaca congestiva
   b. Hipotensión
4. Trastornos metabólicos
   a. Acidosis (diabética, renal, láctica)
   b. Insuficiencia hepática
5. Trastornos neurológicos y psicógenos
   a. Hiperventilación psicógena o ansiedad
   b. Infección, tumores del sistema nervioso central
6. Inducidos por fármacos
   a. Salicilatos
   b. Derivados de la metilxantina
   c. Agonistas adrenérgicos beta
   d. Progesterona
7. Varios
   a. Fiebre, sepsis
   b. Dolor
   c. Embarazo

ASPECTOS FISIOLÓGICOS Y CLÍNICOS

Dado que la hiperventilación se asocia con un aumento del impulso respiratorio, el esfuerzo muscular y el volumen de ventilación por minuto, el síntoma vinculado con mayor frecuencia a la hiperventilación es la disnea. Sin embargo, existe gran discrepancia entre el grado de hiperventilación, determinado por la Pa_{CO_2}, y el grado de disnea asociada. Desde el punto de vista fisiológico, la hiperventilación es beneficiosa en los pacientes hipoxémicos porque la hipocapnia alveolar se asocia a un aumento de la P_{O_2} alveolar y arterial. Al contrario, la hiperventilación puede ser perjudicial. En especial, la alcalemia asociada a hipocapnia puede producir síntomas neurológicos, incluidos mareos, alteraciones visuales, síncope y convulsiones (secundarios a la vasoconstricción cerebral); parestesias, espasmo carpopedal y tetania (consecuencia del descenso de calcio libre en el suero) y debilidad muscular (secundaria a hipofosfatemia). Se puede vincular con ataques de pánico y la alcalemia grave también puede inducir arritmias cardiacas y evidencia de isquemia miocárdica. Los pacientes con alcalosis respiratoria primaria tam-

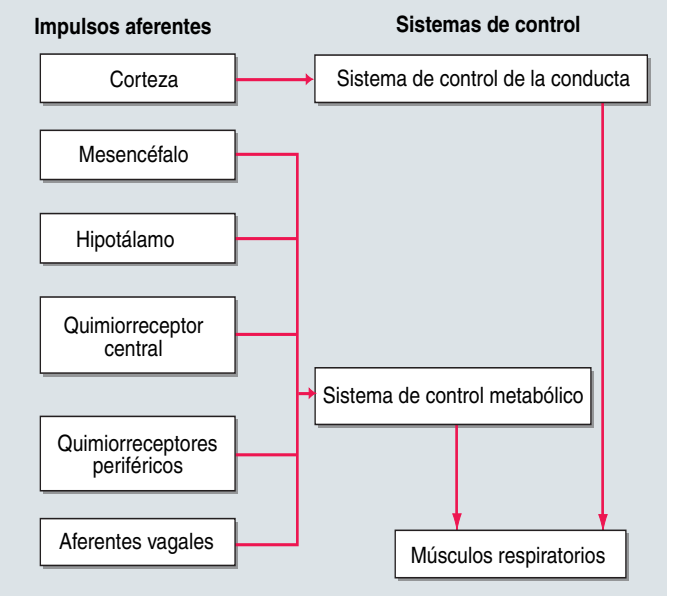

FIGURA 258-3. Diagrama esquemático de los mecanismos que intervienen en la hiperventilación alveolar. *[Tomado de EA Phillipson, AS Slutsky, en JF Murray, JA Nadel (eds), Textbook of Respiratory Medicine, 3d ed. Philadelphia, Saunders, 2000.]*

bién tienen tendencia a una respiración periódica y a apnea central del sueño (cap. 259).

DIAGNÓSTICO

En la mayoría de los pacientes con síndrome de hiperventilación, la causa es aparente sobre la base de los antecedentes, la exploración física y el conocimiento de los trastornos médicos coexistentes (cuadro 258-2). En los pacientes en los que la causa no sea clínicamente evidente, la investigación comienza por el análisis de la sangre arterial, que establece la presencia de hiperventilación alveolar (Pa_{CO_2}) reducida y su gravedad. Igual de importante es el pH arterial, que generalmente permite clasificar el trastorno como alcalosis respiratoria primaria (pH elevado) o una acidosis metabólica primaria (pH reducido). También es importante la Pa_{O_2} y el cálculo de $(A\text{-}a)P_{O_2}$, ya que una diferencia del oxígeno alveolar-arterial ampliada indica un trastorno pulmonar como causa subyacente. El hallazgo de una concentración plasmática reducida de HCO_3^- establece la naturaleza crónica del trastorno e indica una causa orgánica. Las medidas de la ventilación y la P_{CO_2} arterial o transcutánea durante el sueño son muy útiles en la hiperventilación psicógena, ya que los pacientes no mantienen la hiperventilación durante el sueño.

Los trastornos más frecuentes para explicar la hiperventilación son la enfermedad vascular pulmonar (especialmente la tromboembolia crónica o recurrente) y la hiperventilación psicógena o de ansiedad. La hiperventilación debida a una enfermedad vascular pulmonar se asocia a disnea con el ejercicio, aumento de $(A–a)P_{O_2}$ y mantenimiento de la hiperventilación durante el ejercicio. En cambio, los pacientes con hiperventilación psicógena se quejan de disnea en reposo pero no durante el ejercicio leve y de la necesidad de suspirar con frecuencia. También es probable que se quejen de mareos, sudores, palpitaciones y parestesias. Durante el ejercicio leve a moderado su hiperventilación tiende a desaparecer y la $(A–a)P_{O_2}$ es normal, pero la frecuencia y el gasto cardiacos pueden aumentar respecto al índice metabólico.

Rx HIPERVENTILACIÓN

La hiperventilación alveolar leve tiene consecuencias clínicas relativamente menores y por ello suele tratarse con el método apropiado para cada causa subyacente. En los pocos pacientes en los que se cree que la alcalemia es la que induce vasoconstricción cerebral significativa, parestesia, tetania o alteraciones cardiacas, puede ser muy beneficiosa la inhalación de una concentración baja de CO_2. Para los pacientes con hiperventilación psicógena incapacitante, la explicación cuidadosa de la base de sus síntomas puede tranquilizarles y suele ser suficiente. Otros se han beneficiado con los antagonistas adrenérgicos beta o un programa de ejercicio. También puede estar indicado el tratamiento específico de la ansiedad.

LECTURAS ADICIONALES

Annane D et al: Nocturnal mechanical ventilation for chronic hypoventilation in patients with neuromuscular and chest wall disorders. Cochrane Database Sys Rev 2:CD001941, 2000

Fanburg BL, Sicilian L (eds): Respiratory dysfunction in neuromuscular disease. Clin Chest Med 15:607, 1994

Laffey JG, Kavanagh BP: Hypocapnia. N Engl J Med 347:43, 2002

O'Donnell CP et al: Leptin prevents respiratory depression in obesity. Am J Respir Crit Care Med 159:1477, 1999

Olson AL, Zwillich C: The obesity hypoventilation syndrome. Am J Med 118:948, 2005

Phillipson EA, Duffin J: Hypoventilation and hyperventilation syndromes, in *Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine,* 4th ed, RJ Mason et al (eds). Philadelphia, Saunders, 2005, pp 2069–2091

Phipps PR: Association of serum leptin with hypoventilation in human obesity. Thorax 57:75, 2002

Tankersley CG et al: Genetic control of differential baseline breathing pattern. J Appl Physiol 82:874, 1997

259 Apnea hípnica

Neil J. Douglas

APNEA HÍPNICA OBSTRUCTIVA

El síndrome de apnea/hipopnea hípnica obstructiva (*obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome*, OSAHS) es uno de los problemas médicos más importantes identificados en los últimos 50 años. Es causa notable de complicaciones y mortalidad en todo el mundo, además de ser el origen clínico más frecuente de la somnolencia en horas diurnas. La apnea hípnica central constituye un problema menos común. **En el capítulo 28 se exponen otros trastornos del dormir.**

DEFINICIÓN

El OSAHS se define como la coexistencia de somnolencia excesiva e inexplicada en horas diurnas que se acompaña cuando menos de cinco lapsos de obstrucción respiratoria (apnea o hipopnea) por hora de sueño (cuadro 259-1). Quizá convenga aumentar este umbral de eventos en los ancianos. La *apnea* se define en los adultos como el periodo de 10 s o más donde el sujeto no respira y la hipopnea consta de periodos de 10 s o más en que persiste la respiración pero la ventilación disminuye cuando menos 50% frente al nivel previo o basal durante el sueño. Como síndrome, el OSAHS es la combinación de un cuadro clínico con anormalidades específicas en las pruebas; es importante evitar el diagnóstico de OSAHS en personas asintomáticas con respiración anormal durante el sueño.

MECANISMOS DE OBSTRUCCIÓN

Las apneas e hipopneas son causadas por el cierre de las vías respiratorias por "succión" durante la inspiración al dormir; esto sucede conforme se relajan durante el sueño los músculos que dilatan el tercio superior de las vías respiratorias (a semejanza de todos los de fibra estriada). En sujetos con OSAHS quizá los músculos dilatadores dejan de contrarrestar lo suficiente a la presión negativa en el interior del conducto durante la inspiración. El defecto primario no reside en los músculos en cuestión, que durante la vigilia funcionan normalmente en los sujetos con OSAHS. El tercio superior de las vías respiratorias en estos sujetos es angosto durante las horas de vigilia, pero en ese lapso los músculos dilatadores de las vías respiratorias tienen una actividad mayor de lo normal y así se asegura el libre tránsito de aire. Sin embargo, en la fase de somnolencia el tono muscular disminuye y el conducto respiratorio se estrecha; el ronquido muchas veces comienza antes de que se ocluya la vía y así surja apnea. Las apneas e hipopneas terminan cuando la persona despierta, es decir, cuando recupera brevemente la conciencia después de estar dormida; tal lapso de despertamiento quizá sea demasiado sutil como para identificarlo en el electroencefalograma, pero se puede detectar por la aceleración de la frecuencia cardiaca, la presión arterial más elevada o el tono simpático pronunciado. Al despertar, el tono de los músculos dilatadores de vías superiores se restablece y así se reanuda el libre tránsito del aire.

Los factores que predisponen a la aparición del OSAHS a causa de una faringe estrecha comprenden obesidad —alrededor de la mitad de los pacientes tienen un índice de masa corporal (*body mass index,* BMI) mayor de 30 kg/m^2 en las poblaciones del hemisferio occidental— y acortamiento de uno o ambos maxilares.

CUADRO 259-1 INDICADORES CLÍNICOS EN EL INDIVIDUO SOMNOLIENTO

	OSAHS	Narcolepsia	IHS
Edad de inicio (años)	35-60	10-30	10-30
Cataplexia	No	Sí	No
Sueño nocturno			
Duración	Normal	Normal	Larga
Despertamientos	Ocasionales	Frecuente	Raros
Ronquidos	Sí, muy intenso	Ocasional	Ocasional
Reanimación matinal atenuada (borrachera)	Ocasional	Ocasional	Frecuente
Siestas diurnas			
Frecuencia	Por lo general escasos	Muchos	Pocos
Hora del día	Tarde/noche	Tarde/noche	Mañana
Duración	<1 h	<1 h	>1 h

Nota: signos que sugieren apnea hípnica obstructiva/síndrome de hipopnea (OSAHS), narcolepsia o hipersomnia idiopática (*idiopathic hypersomnolence*, IHS).

El cambio en la forma de la quijada puede ser sutil y de índole familiar. El hipotiroidismo y la acromegalia predisponen a la aparición de OSAHS al reducir la luz del tercio superior de las vías respiratorias por infiltración hística. Otros factores predisponentes para el síndrome son sexo masculino y edad entre 40 y 65 años, distrofia miotónica, síndrome de Ehlers-Danlos y tal vez el tabaquismo.

CARACTERÍSTICAS EPIDEMIÓLOGICAS

En general, el OSAHS tiene una frecuencia de 1 a 4% en la población de varones de mediana edad; su frecuencia desciende a la mitad en mujeres. También se diagnostica en niños, por lo general acompañado de hipertrofia amigdalina o adenoidea y en los ancianos, aunque su frecuencia es un poco menor durante la senectud. La respiración irregular durante el sueño *sin* somnolencia diurna es mucho más frecuente y se observa quizá en 25% de la población de varones de mediana edad. No obstante, puesto que son asintomáticos, no padecen de OSAHS ni se ha comprobado que estas manifestaciones sean nocivas.

CUADRO CLÍNICO

Los estudios clínicos comparativos y aleatorizados demuestran que el OSAHS origina somnolencia diurna; deterioro del estado de vigilia, rendimiento cognitivo y capacidad para conducir vehículos; depresión; alteraciones del sueño e hipertensión. La somnolencia diurna varía de leve a irresistible y los accesos de sueño son idénticos a los de la narcolepsia (cap. 28). La somnolencia impide el trabajo eficaz y deteriora las relaciones interpersonales y los actos sociales. Esta situación es riesgosa al conducir vehículos y los enfermos tienen entre tres y seis más posibilidades de participar en accidentes automovilísticos o cuando operan maquinaria. Los experimentos con individuos sanos a los que se despierta varias veces del sueño indican que la somnolencia surge, cuando menos en parte, por la interrupción repetida del sueño a causa de las anormalidades respiratorias. Es necesario evaluar mejor la posible contribución de la hipoxemia recurrente.

Otros síntomas comprenden dificultad para la concentración, sueño nocturno no reparador, sensación de ahogo nocturno, nicturia y disminución de la libido. El cónyuge o compañero de cama manifiesta que el enfermo ronca intensamente durante la noche en todas las posiciones, aunque a veces hay pequeños lapsos de silencio por apnea. Con frecuencia los cónyuges y compañeros de cama realizan una evaluación muy diferente del grado de somnolencia.

Problemas cardiovasculares y cerebrovasculares. El OSAHS eleva la presión arterial media "circadiana" (24 h). Este ascenso es mayor en personas con hipoxemia nocturna recurrente y es de 4 a 5 mmHg, como mínimo, pero puede llegar a 10 mmHg en personas con una desaturación nocturna de oxígeno arterial mayor de 20% por hora de sueño. Quizá este ascenso es consecuencia de una combinación de elevaciones de la presión arterial que acompañan a cada despertamiento y que regula cada crisis de apnea o hipopnea, así como del incremento del tono simpático circadiano (24 h) coexistente.

Los datos epidemiológicos en poblaciones sanas indican que dicha elevación de la presión arterial aumenta alrededor de 20% el riesgo de infarto de miocardio y cerca de 40% el de accidente cerebrovascular. No existen datos provenientes de estudios comparativos y aleatorizados prolongados corroborando si esto ocurre realmente en los sujetos con OSAHS (los estudios de este tipo no son justificables desde el punto de vista ético), pero las investigaciones por observación sugieren que el OSAHS sin tratamiento aumenta el riesgo de infarto del miocardio y accidente cerebrovascular. Además, los estudios epidemiológicos sugieren (aunque no prueban) que en los individuos sanos con un mayor número de lapsos de apnea e hipopnea durante el sueño el riesgo vascular es mayor. Las personas con un accidente cerebrovascular reciente manifiestan una mayor frecuencia de apneas e hipopneas durante el sueño; aparentemente estos accesos son consecuencia (no causa) del accidente cerebrovascular y disminuyen en un lapso de varias semanas. No se ha comprobado que el tratamiento de las apneas e hipopneas mejore el pronóstico de los accidentes cerebrales vasculares.

Durante decenios se ha debatido si el OSAHS es la forma del adulto del síndrome de muerte repentina del lactante. Los estudios previos no encontraron un mayor número de muertes repentinas nocturnas en el OSAHS, pero en un estudio muy grande se observó una mayor frecuencia de estas muertes entre los sujetos con apneas e hipopneas durante el sueño.

Diabetes mellitus. El vínculo entre OSAHS y diabetes mellitus no es únicamente la obesidad que es frecuente en ambos trastornos. Varios informes recientes sugieren que la mayor frecuencia de apneas e hipopneas durante el sueño se acompañan de resistencia insulínica, independientemente de la obesidad. Además, una serie de investigaciones no comparativas sugiere que el OSAHS agrava la diabetes y el tratamiento de este síndrome en diabéticos reduce la dosis necesaria de insulina.

Hígado. Se ha observado respiración irregular durante el sueño en la disfunción hepática. Los individuos que no son alcohólicos pero padecen apnea e hipopnea durante el sueño, según un estudio, mostraron una concentración más elevada de las enzimas hepáticas y un mayor número de casos de esteatosis y fibrosis en la biopsia hepática, independientemente de su peso corporal.

Riesgo de la anestesia. Los individuos con OSAHS tienen un mayor riesgo perioperatorio por el peligro de obstrucción respiratoria alta durante el periodo de recuperación de la conciencia o como consecuencia de la sedación. Los individuos difíciles de intubar tienen mayor posibilidad de padecer respiración irregular durante el sueño. En estos casos el anestesiólogo debe averiguar durante el preoperatorio todo lo referente al sueño y observar las precauciones correspondientes en las personas con posible OSAHS; una de éstas es referir a estos pacientes para que se realicen estudios y otra es diferir algunas cirugías planeadas mientras recibe tratamiento el paciente.

Diagnóstico diferencial. (Véase también el cap. 28.) Las causas de somnolencia que se deben diferenciar son (cuadro 259-1):

- *Sueño insuficiente:* por lo general se diagnostica con los datos obtenidos en la anamnesis.
- *Rotación de horarios laborales:* es una causa importante de somnolencia, en particular en personas mayores de 40 años con turnos laborales rotatorios o nocturnos.
- *Causas psicológicas/psiquiátricas:* la depresión es causa importante de somnolencia.
- *Fármacos:* los estimulantes y sedantes provocan en ocasiones somnolencia.
- *Narcolepsia:* es 50 veces menos frecuente que el OSAHS; la narcolepsia por lo general se manifiesta desde la niñez o la adolescencia y suele acompañarse de cataplexia.
- *Hipersomnia idiopática:* trastorno poco preciso que se caracteriza por un sueño prolongado y somnolencia.
- *Síndrome de alteración de fase*: los síndromes de retraso de fase y, con menos frecuencia, de avance de fase, se caracterizan por somnolencia en un momento específico del día.

A quién referir para su diagnóstico. Toda persona cuya somnolencia molesta no se puede explicar ni mejorar fácilmente al descartar los diagnósticos diferenciales anteriores se debe enviar con un hipnólogo o especialista en el sueño. La norma I para individuos con somnolencia molesta se aplica en aquellos que tienen una Puntuación de Somnolencia de Epworth mayor de 11 **(cuadro 259-2)** y personas en quienes la somnolencia en el trabajo o la conducción de vehículos ocasiona problemas. Sin embargo, esta puntuación no constituye un método perfecto para detectar somnolencia problemática, puesto que muchas personas que a menudo tienen que combatirla pero que nunca dormitan se califican correctamente a sí mismos dentro del grupo con una Puntuación de Epworth baja. El paciente y su cónyuge o compañero de cama suelen conceder puntuaciones diferentes para la somnolencia del enfermo y en estos casos habrá que usar la más alta de las dos puntuaciones.

CUADRO 259-2 PUNTUACIÓN DE EPWORTH DE SOMNOLENCIA

En las situaciones siguientes, ¿cuántas veces dormita o se duerme en lugar de sentirse sólo cansado? Esto se refiere a su modo de vida reciente. Aunque no haya realizado algunas de estas cosas recientemente, intente imaginar de qué manera lo afectarían. Utilice la escala siguiente para seleccionar el *número más adecuado* para cada situación:

0 = *nunca* he dormitado
1 = *leve* posibilidad de dormitar
2 = posibilidad *moderada* de dormitar
3 = *gran* posibilidad de dormitar

Posición sedente y lectura	_____
Mientras mira la TV	_____
Posición sedente inactiva en un sitio público (como en un teatro o en una reunión)	_____
Como pasajero en un vehículo durante 1 h, sin interrupciones	_____
Estar acostado para reposar en la tarde si lo permiten las circunstancias	_____
Sentado y hablando con otra persona	_____
Sentado tranquilamente después de comer sin ingerir bebidas alcohólicas	_____
En un vehículo, en tanto se detiene minutos dentro del tránsito	_____
TOTAL	_____

Fuente: con autorización de MW Johns: Sleep 14:540, 1991.

Diagnóstico. El OSAHS es un trastorno que requiere de tratamiento permanente y es importante que un especialista corrobore o descarte con certeza el diagnóstico siempre que sea posible. Éste se basa en la obtención de datos satisfactorios durante el interrogatorio tanto del paciente como de su cónyuge o compañero acerca del sueño del enfermo, donde ambos deberán llenar cuestionarios sobre el sueño que comprenden la Puntuación de Epworth de Somnolencia (cuadro 259-2). En la exploración física se examinan la obesidad, la estructura del maxilar inferior, las vías respiratorias superiores, la presión arterial y quizá las causas predisponentes que incluyan hipotiroidismo y acromegalia (véase antes en este capítulo).

En las personas que muestran los signos clínicos correspondientes, los estudios diagnósticos deben demostrar pausas recurrentes en la respiración durante el sueño; puede ser un estudio polisomnográfico completo con registro de múltiples señales respiratorias y neurofisiológicas mientras el paciente duerme (cap. 28). Cada vez más, especialmente fuera de Estados Unidos, muchas de las pruebas de esa índole son estudios limitados, es decir, constan del registro de los perfiles respiratorios y de oxigenación durante la noche sin registro neurofisiológico. Esta estrategia en manos de expertos origina buenos resultados para el paciente y su eficacia es directamente proporcional a su costo. La aplicación de los estudios somnográficos limitados como primera línea permitiendo el tratamiento ulterior de los pacientes con un diagnóstico positivo es una maniobra sensible. Sin embargo, actualmente una estrategia razonable en los individuos con sueño difícil y problemático pero con resultados negativos en los estudios limitados es someterlos a una polisomnografía para descartar o confirmar la presencia de síndrome de apnea/hipopnea hípnica obstructiva (OSAHS).

Rx APNEA HÍPNICA OBSTRUCTIVA

PERSONAS QUE DEBEN SER TRATADAS. Varios estudios clínicos comparativos y aleatorizados (*randomized controlled trials*, RCT) demuestran que el tratamiento mejora los síntomas, la somnolencia, la capacidad para conducir vehículos, las funciones cognitivas, el ánimo, la calidad de vida y la presión arterial en sujetos con Puntuación de Epworth mayor de 11 con somnolencia problemática durante la conducción de vehículos o labores y con más de 15 episodios de apnea e hipopneas por hora de sueño. Para personas con grados similares de somnolencia y cinco a 15 episodios de apnea por hora de sueño, los RCT demuestran mejoría sintomática en cuanto a la somnolencia subjetiva, pero no hay pruebas de peso suficientes demostrando una mejoría de la esfera cognitiva y la calidad de vida. Tampoco existen datos de mejoría de la presión arterial ni pruebas demostrando que el tratamiento de los sujetos no somnolientos mejora sus síntomas, funciones o presión arterial. Por esta razón es imposible recomendar el tratamiento en este grupo tan grande.

FORMAS DE TRATAR. En todo paciente con diagnóstico de OSAHS es indispensable confirmar la presencia del síndrome y el médico explicará su significado al paciente y su compañero. Además proporcionará información escrita, electrónica o de ambos tipos y un comentario sobre las consecuencias de las normas locales para conducir vehículos. También describirá las predisposiciones corregibles, lo que comprende pérdida ponderal y en ocasiones un menor consumo de alcohol para reducir la ingesta calórica dado que el alcohol disminuye rápidamente el tono de músculos dilatadores de las vías respiratorias superiores, lo que predispone a la obstrucción respiratoria. Otras veces el tono de estos músculos se altera por el uso de sedantes, los que se deben suspender en forma progresiva.

Presión positiva continua en las vías respiratorias (CPAP). La presión positiva continua en las vías respiratorias (*continuous positive airway pressure*, CPAP) actúa manteniendo abiertos los conductos respiratorios durante el sueño y por lo general utiliza presiones de 5 a 20 cmHg. Se ha demostrado en estudios clínicos comparativos y aleatorizados que la CPAP en los sujetos con OSAHS mejora la respiración durante el sueño, la calidad del sueño, la somnolencia, la presión arterial, el estado de vigilia, la función cognitiva y la capacidad para conducir vehículos, así como el ánimo y la calidad de vida. Sin embargo, se trata de un tratamiento incómodo, de manera que es importante explicar al paciente y a su compañero sobre la necesidad de aplicarlo y ayudarlos lo más posible proporcionándoles orientación telefónica y un seguimiento regular. Antes de empezar es necesario identificar la mascarilla más cómoda entre la variedad de tamaños y fabricantes existentes, y probar el sistema cuando menos durante 30 min durante el día con el fin de preparar al paciente para la prueba nocturna. Además, se utiliza un periodo de prueba con CPAP y monitoreo nocturno para identificar la presión necesaria para mantener permeables las vías respiratorias. La construcción de aparatos de CPAP de presión variable quizá permita prescindir del periodo nocturno de prueba con CPAP en el laboratorio, pero el tratamiento se debe realizar en un entorno protegido y de apoyo. Después se pueden utilizar aparatos de CPAP de presión fija, con una presión predeterminada o con un aparato "inteligente" que se ajusta por sí solo. El principal efecto adverso de la CPAP es la sequedad de las vías respiratorias, que se contrarresta con un humidificador integral calentado. El uso de CPAP, a semejanza de todas las terapias, es imperfecto, pero alrededor de 94% de los pacientes con OSAHS grave sigue utilizando el tratamiento después de cinco años de seguimiento objetivo.

Férula para realineación mandibular (MRS). Las férulas para realineación mandibular (*mandibular repositioning splint*, MRS), llamadas también dispositivos orales, actúan sosteniendo a la mandíbula y la lengua hacia delante, con lo que aumenta el diámetro de la faringe. Se ha demostrado en varios RCT que la MRS mejora la respiración de los sujetos con OSAHS durante el sueño, la somnolencia diurna y la presión arterial. Existen muchos aparatos de diseño diferente con eficacia desconocida, por lo que es imposible generalizar sus resultados a todas las MRS. Las reseñas sobre el uso prolongado de estos dispositivos sugieren un índice elevado de deserción.

Cirugía. En el OSAHS se pueden utilizar cuatro tipos de cirugías, aunque siempre se debe recordar que estos pacientes tienen un mayor riesgo perioperatorio. La cirugía bariátrica puede ser curativa en caso de obesidad extraordinaria (mórbida). La amigdalectomía es eficaz en los niños, pero rara vez lo es en los adultos. La traqueostomía tiene carácter curativo, pero rara vez se utiliza puesto que tiene una serie de complicaciones. Sin embargo, se debe contemplar como posibilidad en los casos muy avanzados. El avance quirúrgico mandibular (en particular la osteotomía maxilomandibular) es eficaz en los individuos con retrognatia (desplazamiento de la mandíbula en sentido posterior) y constituye una buena posibilidad en los pacientes jóvenes y delgados. No se ha comprobado que la cirugía de faringe, que comprende a la uvulopalatofaringoplastia, sea útil en el OSAHS (se haga con bisturí, láser o dispositivos térmicos).

Fármacos. Por desgracia, ningún fármaco es clínicamente útil para evitar las apneas e hipopneas o reducir su frecuencia. El modafinil mejora ligeramente la somnolencia en pacientes a pesar de la CPAP, pero su utilidad clínica es debatible y su costo es elevado.

SELECCIÓN DEL TRATAMIENTO. La CPAP y la MRS son los tratamientos más utilizados y con mejores bases. Las comparaciones directas de los RCT indican mejores resultados con la CPAP en lo que se refiere a apneas e hipopneas, oxigenación nocturna, síntomas, calidad de vida, ánimo y estado de vigilia. La observancia de la CPAP suele ser mejor que la de la MRS y hay pruebas demostrando que la CPAP mejora la capacidad de conducción de vehículos, si bien no existe esta información en lo que toca a MRS. Por lo tanto, el tratamiento más indicado actualmente es la CPAP. No obstante, la MRS constituye el tratamiento de segunda línea cuando la CPAP fracasa. En individuos jóvenes y delgados se debe contemplar la posibilidad de realizar un avance maxilomandibular quirúrgico.

RECURSOS CLINICOS. Los pacientes de OSAHS sin tratamiento utilizan ampliamente los servicios médicos y son conductores riesgosos de vehículos; además trabajan por debajo de su capacidad. El tratamiento del OSAHS por medio de CPAP es eficaz en función del costo al reducir el gasto en servicios clínicos de las enfermedades y accidentes que lo acompañan.

APNEA HÍPNICA CENTRAL

La apnea hípnica central (*central sleep apnea*, CSA) consta de pausas respiratorias provocadas por la falta de esfuerzo respiratorio. Surgen algunas ocasiones en sujetos sanos, especialmente al principio del sueño y en la fase de movimientos oculares rápidos (*rapid eye movement*, REM) y su frecuencia aumenta transitoriamente después de ascender a grandes alturas. La CSA recurrente es frecuente en caso de insuficiencia cardiaca o un trastorno del sistema nervioso, particularmente accidente cerebrovascular. El síndrome hípnico central espontáneo es raro y se clasifica según la concentración arterial de la P_{CO_2}.

La CSA hipercápnica se acompaña de un impulso respiratorio reducido en la maldición de Ondina (hipoventilación alveolar central). Los individuos normocápnicos con CSA espontánea tienen una P_{CO_2} arterial normal o reducida durante la vigilia, pero su respuesta respiratoria a la hipercapnia es intensa; esta combinación origina una regulación respiratoria inestable puesto que los sujetos respiran cerca o por debajo de su umbral apneico para P_{CO_2} durante el sueño; esta tendencia apneica consta de ciclos de hiperventilación inducida por el despertamiento induciendo una hipocapnia más pronunciada.

CUADRO CLÍNICO

Por lo general se manifiesta por insomnio durante el lapso en el que se prolonga el sueño, situación poco común en el OSAHS. La persona puede padecer somnolencia diurna.

ESTUDIOS

En la actualidad se considera que muchas apneas que antiguamente se clasificaban como centrales al no observar movimiento toracoabdominal, en realidad son obstructivas; en los obesos es difícil observar este movimiento. La CSA se diagnostica con certeza sólo si se registra la presión esofágica o una

electromiografía de los músculos de la respiración demostrando que estos parámetros están ausentes durante los lapsos anormales.

℞ APNEA HÍPNICA CENTRAL

Es las personas con insuficiencia cardiaca primaria se debe corregir el problema de fondo. La CPAP mejora los resultados, pero es difícil de instituir y no se ha demostrado que prolongue la supervivencia. Los pacientes normocápnicos con CSA espontánea obtienen buenos resultados con acetazolamida. En unos cuantos enfermos la CPAP es eficaz, quizá porque en algunas personas con OSAHS el colapso faríngeo desencadena la inhibición refleja de la respiración y sus episodios son impedidos por la CPAP. En ciertos casos se puede recurrir al oxígeno y la respiración con presión positiva nasal durante la noche.

LECTURAS ADICIONALES

Douglas NJ: *Clinicians' Guide to Sleep Medicine.* London, Arnold, 2002

———: Home diagnosis of the obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome. Sleep Med Rev 7:53, 2003

Eckert DJ et al: Central sleep apnea: Pathophysiology and treatment. Chest 131:595, 2007

Engleman HM et al: Randomized crossover trial of two treatments for sleep apnea/hypopnea syndrome: Continuous positive airway pressure and mandibular repositioning splint. Am J Respir Crit Care Med 165:855, 2002

Marin JM et al: Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: An observational study. Lancet 365:1046, 2005

Pack AL et al: Risk factors for excessive sleepiness in older adults. Ann Neurol 59:893, 2006

Sundaram S et al: Surgery for obstructive sleep apnoea. Cochrane Database Syst Rev 2005, CD001004

Whitelaw WA et al: Clinical usefulness of home oximetry compared with polysomnography for assessment of sleep apnea. Am J Respir Crit Care Med 171:188, 2005

Yaggi HK et al: Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. N Engl J Med 353:2034, 2005

260 Trasplante de pulmón

Elbert P. Trulock

El trasplante de pulmón es un recurso terapéutico al que se puede recurrir en casi todas las neumopatías terminales no cancerosas. Fue un método de gran crecimiento entre 1990 y 1995, pero a partir de entonces ha crecido lentamente hasta llegar a alrededor de 1 700 trasplantes por año en todo el mundo. La demanda de esta técnica rebasa el suministro de órganos donados y el lapso de espera suele ser largo. Es de máxima importancia conocer la ventana de oportunidad del trasplante durante la evolución de las diversas neumopatías puesto que no son raros los enfermos que mueren en el periodo de espera. Sin embargo, en los receptores escogidos correctamente, el trasplante prolonga la vida y mejora su calidad, pero también se acompaña de morbilidad y mortalidad considerables.

INDICACIONES

Las indicaciones para hacer el trasplante de pulmón comprenden toda la gama de neumopatías (cuadro 260-1). Su distribución refleja la prevalencia y evolución natural de las enfermedades y las indicaciones más frecuentes son neumopatía obstructiva crónica (*chronic obstructive pulmonary disease,* COPD); fibrosis pulmonar idiopática (*idiopathic pulmonary fibrosis,* IPF) y la fibrosis quística (*cystic fibrosis*, CF), enfisema por deficiencia de antitripsina α_1, e hipertensión pulmonar primaria (*primary pulmonary hypertension,* PPH). "Otras entidades" en el cuadro 260-1 contienen neumopatías menos frecuentes.

SELECCIÓN DEL RECEPTOR

Se debe contemplar la posibilidad de realizar un trasplante de pulmón cuando se han agotado otras opciones terapéuticas y se piensa que el pronóstico del enfermo mejorará con el procedimiento. Las cifras de supervivencia después del trasplante son similares a los índices predictivos de la enfermedad primaria, pero es importante integrar también en la evaluación la evolución clínica del enfermo. Sea como sea, la supervivencia calculada después del trasplante debe rebasar la esperanza de vida sin el procedimiento. El elemento principal que impulsa al trasplante en muchos pacientes es la calidad de vida, puesto que a ellos les parece atractiva la posibilidad de una supervivencia de mejor calidad, aunque la duración de la misma sea marginal.

En el cuadro 260-2 se resumen las normas específicas de cada enfermedad para remitir a los pacientes a que se les practique un trasplante; con ellas se busca identificar a los que pueden obtener beneficios de este procedimiento. Es importante estudiar en forma exhaustiva a todo candidato para un trasplante en busca de enfermedades concomitantes que pueden menoscabar o anular los resultados. Los candidatos idóneos deben tener una neumopatía grave desde los puntos de vista clínico y fisiológico, pero su salud en otros aspectos debe ser razonablemente satisfactoria. En muchos centros se ha fijado el límite superior de edad alrededor de los 65 años.

Las exclusiones típicas comprenden infección por VIH, antigenemia por hepatitis B crónica o hepatitis C crónica activa; cáncer activo, tabaquismo, drogadicción o alcoholismo, infecciones pulmonares o extrapulmonares incontrolables o sin tratamiento; ausencia irreversible de acondicionamiento físico; desobediencia ante los cuidados médicos y enfermedad grave de cualquier órgano vital, además de los pulmones. Los demás problemas que agravan el riesgo de complicaciones o que se acentúan con el tratamiento médico después del trasplante son contraindicaciones relativas. Por ejemplo, insuficiencia respiratoria en la que el paciente depende del respirador, cirugías de tórax, osteoporosis, hipertensión arterial, diabetes mellitus, obesidad o caquexia y trastornos psicosociales. La infección crónica por especies de *Pseudomonas* resistentes a antibióticos, algunas de *Burkholderia* o de *Aspergillus* o de micobacterias no tuberculosas constituyen un problema peculiar y difícil en algunos individuos con fibrosis quística u otras enfermedades acompañadas de bronquiectasias o bronquitis crónica. Es necesario evaluar la importancia de estos factores en el contexto clínico para poder decidir si cada candidato es idóneo para recibir el trasplante.

CUADRO 260-1 INDICACIONES PARA PRACTICAR EL TRASPLANTE PULMONAR EN ADULTOS (1995-2004)

Diagnóstico	Trasplante de un solo pulmón (*n* = 6 731)		Trasplante de ambos pulmones (*n* = 6 276)		Total (*n* = 13 007)	
Neumopatía obstructiva crónica	3 541	52.6%	1 462	23.3%	5 003	38.5%
Fibrosis pulmonar idiopática	1 618	24.0%	639	10.0%	2 257	17.4%
Fibrosis quística	151	2.2%	2 002	31.9%	2 153	16.6%
Enfisema por deficiencia de antitripsina α_1	554	8.2%	571	9.1%	1 125	8.6%
Hipertensión pulmonar primaria	79	1.2%	436	6.9%	515	4.0%
Sarcoidosis	157	2.3%	166	2.6%	323	2.5%
Bronquiectasias	45	0.7%	309	4.9%	354	2.7%
Síndrome de Eisenmenger	13	0.2%	118	1.9%	131	1.0%
Linfoangioleiomiomatosis	55	0.8%	83	1.3%	138	1.0%
Nuevo trasplante	129	1.9%	104	1.7%	233	1.8%
Otras indicaciones	389	5.8%	386	6.2%	775	6.0%

Fuente: adaptado de Trulock y colaboradores.

CUADRO 260-2 NORMAS ESPECÍFICAS PARA CADA ENFERMEDAD PARA ELEGIR A LOS CANDIDATOS PARA UN TRASPLANTE DE PULMÓN

COPD y enfisema por deficiencia de antitripsina α_1
- FEV_1, <25% de la cifra normal predecible (después de administrar broncodilatadores)
- Pa_{CO_2} ≥55 mmHg
- Hipertensión arterial pulmonar (media de la presión en la arteria pulmonar >25 mmHg)

Fibrosis quística y bronquiectasias
- FEV_1, <30% de la cifra normal previsible
- Pa_{CO_2} >50 mmHg
- Pa_{O_2} <50 mmHg (respirando aire ambiente)
- Hipertensión arterial pulmonar
- Evolución clínica adversa a pesar del tratamiento médico óptimo
  - Hospitalizaciones cada vez más frecuentes
  - Hemoptisis masiva recurrente
  - Deterioro rápido del FEV_1

Fibrosis pulmonar idiopática
- VC o TLC <60-70% de la cifra normal predecible
- DL_{CO} <50-60% de la cifra normal predecible
- Hipertensión arterial pulmonar
- Hipoxemia (Pa_{O_2} <60 mmHg o Sp_{O_2}, <90%) durante el reposo o con la actividad (respirando de aire ambiente)
- Avance de la enfermedad a pesar de la farmacoterapia

Hipertensión pulmonar primaria
- Clases III o IV funcionales de la *New York Heart Association*, a pesar de farmacoterapia óptima
- Perfil hemodinámico desfavorable
  - Presión en aurícula derecha >15 mmHg
  - Presión media de la arteria pulmonar >55 mmHg
  - Índice cardiaco <2 (L/min)/m^2

Abreviaturas: VC, capacidad vital (*vital capacity*); TLC, capacidad pulmonar total (*total lung capacity*); FEV_1, volumen espiratorio forzado en 1 s; DL_{CO}, capacidad de difusión del monóxido de carbono; Pa_{O_2} y Pa_{CO_2}, tensión parcial de oxígeno y dióxido de carbono, respectivamente, en sangre arterial; Sp_{O_2}, saturación de oxígeno según la oximetría (*oxygen saturation by pulse oximetry*).
Fuente: modificado de International Guidelines for the Selection of Lung Transplant Candidates. Am J Respir Crit Care Med 158:335, 1998.

LISTA DE ESPERA Y ASIGNACIÓN DE ÓRGANOS

Las políticas para asignar órganos dependen de factores éticos, médicos, geográficos y políticos y los sistemas varían de un país a otro. Sea cual sea el sistema, los posibles receptores se anotan en una lista de espera y se examina su compatibilidad de grupo sanguíneo y el tamaño de sus pulmones con los de un donante aceptable, con cierto margen flexible. En Estados Unidos en mayo de 2005 se comenzó a usar un algoritmo de prioridades para asignar los pulmones donados. La prioridad está sujeta a la puntuación de asignación, en la que se coteja el riesgo de muerte del sujeto mientras permanece en la lista de espera con la probabilidad de que viva después del trasplante. Tanto el tipo como la gravedad de la neumopatía influyen en la puntuación de asignación; es necesario actualizar periódicamente los parámetros más importantes, aunque se pueden hacer modificaciones siempre que cambie el estado clínico del enfermo. No obstante, este sistema de prioridad no reduce la importancia de una remisión oportuna al centro idóneo.

Todavía no se analizan las consecuencias que tiene el esquema de asignación por prioridades sobre los índices cardinales de los resultados; sin embargo, pronto se tendrán estos datos y quizá contribuyan al refinamiento ulterior del sistema de asignación por prioridades. Con este sistema de prioridades la mediana del lapso hasta el trasplante fue de 1 104 días en los pacientes que se registraron en la lista nacional de espera en 1998. Aproximadamente 10% de los enfermos inscritos en lista de espera falleció antes de recibir el trasplante, pero el índice de mortalidad durante la espera fue mucho mayor en caso de IPF, PPH o CF que en los pacientes con COPD o enfisema por deficiencia de antitripsina α_1.

TÉCNICA DEL TRASPLANTE

En la bronquiectasia se necesita un trasplante de ambos pulmones por el riesgo de propagar la infección desde el pulmón original residual. En el síndrome de Eisenmenger, que se acompaña de anomalías complejas que no se reparan fácilmente por medio de cirugía y en el caso de la combinación de neumopatía con cardiopatía en fase terminal, es obligado el trasplante de corazón y pulmones. Sin embargo, no es necesario sustituir el corazón ante un corazón pulmonar, puesto que la función del ventrículo derecho se recupera una vez que se normaliza la poscarga de los vasos pulmonares después del trasplante.

El trasplante de uno o ambos pulmones es una alternativa aceptable en otras enfermedades, salvo que haya consideraciones especiales. Al trasplantar ambos órganos la reserva pulmonar aumenta lo suficiente como para atenuar las complicaciones y se le ha utilizado cada vez más para muchas indicaciones. En los receptores con COPD y enfisema por deficiencia de antitripsina α_1 la supervivencia se prolonga considerablemente después de trasplantar ambos pulmones; sin embargo, en otras enfermedades no se ha observado una diferencia significativa en la supervivencia entre ambos procedimientos.

En el adulto, el trasplante de un lóbulo de donante vivo tiene escasa utilidad. Esta técnica se utiliza principalmente en adolescentes o adultos jóvenes con fibrosis quística. Se obtiene el lóbulo inferior derecho de un donante vivo y el lóbulo inferior izquierdo de otro y ambos se implantan para sustituir a los pulmones derecho e izquierdo, respectivamente, del receptor. Puesto que el lóbulo debe sustituir al pulmón completo, es importante considerar la talla tanto del donante como del receptor y la técnica sólo se puede llevar a cabo en receptores de estatura relativamente baja. Los resultados han sido similares a los obtenidos con el trasplante de órganos de cadáveres. Los donantes han manifestado las complicaciones habituales de la lobectomía, pero no se han notificado fallecimientos. Ante los problemas éticos de esa estrategia se ha limitado sólo a pacientes que quizá no sobrevivan mientras esperan a recibir un órgano de cadáver.

TRATAMIENTO DESPUÉS DEL TRASPLANTE

En algunos centros se aplica una terapia de inducción con globulina antilinfocito o un antagonista del receptor de interleucina 2 y posteriormente se aplica el esquema inmunosupresor de mantenimiento acostumbrado a base de tres fármacos: un inhibidor de calcineurina (ciclosporina o tacrolimús), un antagonista de la síntesis de purina (azatioprina o micofenolato de mofetilo) y prednisona. A continuación alguno de los fármacos del esquema de mantenimiento se sustituye por sirolimús por varias razones. La profilaxis contra la neumonía por *Pneumocystis jiroveci* forma parte del protocolo, que también comprende en ocasiones a la profilaxis contra la infección por citomegalovirus (*cytomegalovirus*, CMV). La dosis de ciclosporina o de tacrolimús se ajusta según su concentración en la sangre. Ambos fármacos son metabolizados por el sistema del citocromo P450 hepático y sus interacciones con otros fármacos que alteran las rutas del citocromo pueden alterar la eliminación y la concentración sanguínea de estos inmunodepresores tan importantes.

El manejo de rutina está diseñado para proteger al aloinjerto, regular el tratamiento con inmunosupresores e identificar problemas o complicaciones rápidamente. Las técnicas comprenden el contacto periódico con una enfermera coordinadora de trasplantes, citas con un médico, radiografías de tórax, análisis hematológicos, espirometría y broncoscopia. La función pulmonar mejora pronto y se estabiliza entre los tres y seis meses después del injerto. Más tarde el coeficiente de variación en espirometría es pequeño y el descenso sostenido de 10 a 15% o más indica un problema grave.

RESULTADOS

Supervivencia. Las revistas principales publican los índices de supervivencia (cuadro 260-3) y otros resultados cada año que se pueden consultar a través de la red *(www.ishlt.org;www.ustransplant.org)*.

Las causas principales de mortalidad perioperatoria comprenden complicaciones técnicas de la cirugía; disfunción primaria del injerto e infecciones.

CUADRO 260-3 SUPERVIVENCIA DE LOS RECEPTORES SEGÚN SU DIAGNÓSTICO ANTES DEL TRASPLANTE (1994-2003)

		Índice de supervivencia, %				
Diagnóstico	***n***	**Tres meses**	**Un año**	**Tres años**	**Cinco años**	**10 años**
Neumopatía obstructiva crónica	4 888	90	81	63	48	19
Enfisema por deficiencia de antitripsina α_1	1 127	86	76	60	51	31
Fibrosis quística	1 934	88	81	65	54	32
Fibrosis pulmonar idiopática	2 058	81	69	54	42	15
Hipertensión pulmonar primaria	553	73	65	56	46	26

Fuente: datos de Trulock y colaboradores.

En el primer año los problemas más comunes son rechazo agudo e infección por CMV, pero ninguno suele ser letal. Después de ese lapso, la mayor parte de los fallecimientos se deben a rechazo crónico y otras e infecciones.

Función. Independientemente de la enfermedad, el trasplante llevado a buen término restablece de manera impresionante la función cardiopulmonar. Después de un trasplante bilateral los resultados de las pruebas funcionales pulmonares se normalizan; después del trasplante de un solo pulmón el pulmón enfermo restante contribuye peculiarmente a una serie de anormalidades leves. Los estudios ergométricos formales suelen demostrar reducción moderada del trabajo máximo y la captación máxima de oxígeno, si bien pocos pacientes que han recibido un trasplante manifiestan alguna limitación de sus actividades.

Calidad de la vida. El trasplante mejora la calidad global y clínica de la vida. Con perfiles multidimensionales la mejoría abarca muchos aspectos y persiste en sentido longitudinal, salvo que surja rechazo crónico u otras complicaciones. Otros problemas que menoscaban la calidad de la vida comprenden disfunción renal y efectos adversos de fármacos.

Costo. El costo de un trasplante depende del sistema asistencial y de otras normas de atención clínica y factores económicos que varían de un país a otro. En el decenio de 1990 dos centros en Estados Unidos señalaron que los costos de hospitalización por trasplante eran de alrededor de 160 000 dólares. En uno de dichos centros el costo promedio de la atención después del trasplante fue de aproximadamente 132 000 dólares en el primer año y 54 000 dólares en años ulteriores. En un centro de Inglaterra se calculó la distribución de los costos después de un trasplante de pulmón: 57% para las medidas habituales de atención que incluyen fármacos, citas con el médico y pruebas; 17% corresponde a episodios de rechazo, y 26% a complicaciones infecciosas.

Complicaciones. Diversos problemas complican al trasplante de pulmón. Además de las que son específicas para esta técnica, los efectos adversos de los fármacos inmunosupresores originan nuevos problemas médicos o agravan las alteraciones preexistentes **(cuadro 260-4)**.

CUADRO 260-4 PRINCIPALES COMPLICACIONES DEL TRASPLANTE DE PULMÓN Y DE LA INMUNOSUPRESIÓN POSTRASPLANTE

Categoría	Complicaciones
Aloinjerto	Disfunción aguda del pulmón injertado; dehiscencia o estenosis de la anastomosis; lesión isquémica de vías respiratorias, con broncoestenosis o broncomalacia; rechazo, e infecciones
Torácicas	Lesión del nervio frénico (disfunción del diafragma, lesión del nervio laríngeo recurrente; disfunción de cuerdas vocales; lesión de ganglios cervicales; síndrome de Horner; quilotórax; neumotórax; derrame pleural)
Cardiovasculares	Embolia aérea; pericarditis en el posoperatorio; tromboembolia venosa; disritmias supraventriculares; hipertensión arterial
Digestivas	Esofagitis (en particular por especies de *Candida* o CMV); gastroparesias; reflujo gastroesofágico; diarrea por toxinas de *C. difficile* o colitis seudomembranosa
Hepatobiliares	Hepatitis (en particular por CMV o medicamentosa)
Renales	Neuropatía por inhibidor de la calcineurina; síndrome hemolítico-urémico (microangiopatía trombótica)
Neurológicas	Temblores; convulsiones; leucoencefalopatía posterior reversible; cefaleas
Musculoesqueléticas	Miopatía por corticoesteroides; rabdomiólisis (tratamiento con ciclosporina más inhibidor de la reductasa de HMG-CoA); osteoporosis; necrosis avascular
Metabólicas	Obesidad; diabetes mellitus; hiperlipidemia; hiperamonemia idiopática
Hematológicas	Anemia; leucopenia; trombocitopenia; microangiopatía trombótica
Oncológicas	Enfermedades linfoproliferativas y linfoma; cánceres de la piel; otras neoplasias malignas

Abreviaturas: CMV, citomegalovirus; HMG-CoA, hidroximetilglutaril-coenzima A.

Disfunción del injerto. La disfunción primaria del injerto es una lesión pulmonar aguda que es resultado de elementos nocivos inherentes al proceso del trasplante y se le conoce como *edema de reperfusión*, *respuesta al reimplante* y *lesión por isquemia-reperfusión*. Los principales signos clínicos son infiltrados pulmonares difusos e hipoxemia en las primeras 72 h después del trasplante, aunque la gravedad es variable. La obstrucción de la vena pulmonar y el rechazo agudo pueden originar un patrón similar y también se debe descartar la posibilidad de edema pulmonar cardiógeno y neumonía. El tratamiento sigue el paradigma de apoyo corriente en caso de lesión aguda de pulmón, pero en casos graves se han utilizado con buenos resultados óxido nítrico inhalado y la oxigenación con membrana extracorporal. Muchos de los pacientes injertados se recuperan, pero la disfunción primaria grave del injerto es la causa principal de morbilidad y mortalidad tempranas.

Complicaciones de las vías respiratorias. El suministro de sangre al pulmón del donante a través de los vasos bronquiales se interrumpe y no se practica ampliamente la revascularización bronquial. Por lo tanto, al implantar el pulmón donado en el receptor los bronquios dependen de la irrigación bronquial retrógrada a través de la circulación pulmonar, por lo que es propenso a sufrir isquemia.

La prevalencia de complicaciones de las vías respiratorias de gran calibre como dehiscencia, estenosis o broncomalacia varía de 4 a 20%, pero la mortalidad que conllevan es reducida. En muchos casos basta el desbridamiento o la dilatación por endoscopia, pero cuando la estenosis avanza o aparece broncomalacia es necesario colocar una endoprótesis.

Rechazo agudo. Se trata de la respuesta inmunológica al reconocimiento de un aloantígeno y se caracteriza por inflamación linfocítica de las arteriolas y bronquíolos. Con los tratamientos inmunosupresores actuales, alrededor de la mitad de los receptores tiene como mínimo un episodio de rechazo agudo en el primer año. Esta complicación puede ser asintomática o manifestarse por síntomas y signos inespecíficos como tos, febrícula, disnea, hipoxemia, estertores inspiratorios, infiltrados intersticiales y deterioro de la función pulmonar; sin embargo, la impresión clínica no es fiable. El diagnóstico se debe confirmar por medio de una biopsia transbronquial, en la que se utiliza un esquema estandarizado de clasificación patológica para rechazo. El tratamiento comprende un ciclo breve a base de dosis elevadas de corticoesteroides ajustando los inmunosupresores de mantenimiento, pero a veces se necesitan medidas más intensivas como sucede en el caso de episodios persistentes o recurrentes.

Rechazo crónico. Esta complicación constituye el principal impedimento para mejorar las cifras de supervivencia a mediano plazo y es causa de complicaciones graves por sus efectos sobre la función pulmonar y la calidad de vida. La patogenia no se ha dilucidado, pero quizá son importantes los mecanismos fibroproliferativos inflamatorios tanto aloinmunitarios como no aloinmunitarios.

Desde el punto de vista clínico, el rechazo crónico es una forma de disfunción del injerto que equivale al síndrome de bronquiolitis obliterante (*bronchiolitis obliterans syndrome*, BOS). Desde el punto de vista fisiológico se caracteriza por limitación del flujo aéreo y en su aspecto histopatológico exhibe bronquiolitis obliterante. Las biopsias transbronquiales son relativamente poco sensibles para detectar el problema y el diagnóstico de BOS suele basarse en el descenso sostenido (≥20%) del volumen espiratorio forzado en 1 s (*forced expiratory volume in 1 s*, FEV_1). Sin embargo, también un descenso menos pronunciado de FEV_1 (≥10%) o un descenso de $FEF_{25-75\%}$ también son presagio de esta alteración.

La prevalencia de BOS se acerca a 50% cinco años después del trasplante. Dos factores de riesgo de padecer BOS son el antecedente de rechazo agudo y de bronquiolitis linfocítica; también se dice que en ocasiones interviene la neumonitis por CMV. El tratamiento del BOS consiste en aumentar la inmunodepresión. Con los fármacos inmunodepresores se estabiliza la función pulmonar, pero los resultados globales del tratamiento han sido desalentadores quizá por la presencia de un cuadro fibroproliferativo irreversible. En los sujetos ambulatorios sin otras complicaciones la opción es un nuevo trasplante, pero en muchos casos el riesgo es prohibitivo.

Infección. El aloinjerto pulmonar es especialmente propenso a las infecciones, que constituyen una de las causas principales de muerte. Además de que los inmunodepresores amortiguan la respuesta inmunitaria, también hay deterioro de otras defensas normales; disminuye el reflejo tusígeno y en el pulmón injertado la eliminación de moco por medio de los cilios es deficiente. Estas infecciones comprenden a las que son producidas por patógenos oportunistas y no oportunistas.

La bronquitis y la neumonía bacterianas aparecen en cualquier momento, pero son casi universales al principio del posoperatorio. Más tarde son frecuentes los episodios de bronquitis, en particular en los receptores de un tras-

plante que además sufren BOS y el microorganismo patógeno causal suele ser *P. aeruginosa* o *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina.

La infección vírica más frecuente después de trasplante de pulmón es causada por el virus citomegálico. Se acompaña de gastroenteritis, colitis y hepatitis, pero los cuadros patológicos primarios son la viremia y la neumonía. Casi todos los episodios aparecen en los primeros seis meses y el tratamiento con ganciclovir resulta eficaz, salvo que surja resistencia con la exposición repetida. Otros virus de origen comunitario como los de influenza, parainfluenza y el sincitial respiratorio también contribuyen a las complicaciones pulmonares. *Aspergillus* es la especie de hongo patógeno que ha causado las infecciones más problemáticas.

Otras complicaciones. En el cuadro 260-4 se resumen otras complicaciones importantes y muchas de ellas son consecuencia de los efectos colaterales o adversos de los fármacos inmunosupresores. El tratamiento de muchos de estos problemas médicos generales es guiado por las prácticas corrientes contra dichos cuadros patológicos, pero el contexto complejo del trasplante es el elemento que rige la colaboración íntima y la comunicación adecuada entre los profesionales sanitarios.

Agradecimiento

Los Dres. G. Alexander Patterson y Joel D. Cooper fueron coautores de este capítulo en la 16a edición. Se han conservado algunos materiales de ellos.

LECTURAS ADICIONALES

Estenne M et al: Bronchiolitis obliterans syndrome 2001: An update of the diagnostic criteria. J Heart Lung Transplant 21:297, 2002

Kotloff RM, Ahya VN: Medical complications of lung transplantation. Eur Respir J 23:334; 2004

Lande JD et al: Novel insights into lung transplant rejection by microarray analysis. Proc Am Thorac Soc 4:44, 2007

Trulock EP et al: Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-second official adult lung and heart-lung transplant report—2005. J Heart Lung Transplant 24:956, 2005

SECCIÓN 1 ATENCIÓN DE ENFERMOS RESPIRATORIOS EN ESTADO CRÍTICO

261 Principios de la atención de enfermos en estado crítico

John P. Kress, Jesse B. Hall

La atención de los pacientes en estado crítico exige el conocimiento profundo de los mecanismos fisiopatológicos y se orienta primero a la reanimación de personas con deterioro funcional extremo. Dicha reanimación suele ser rápida y quizá se haya iniciado sin conocer a detalle antecedentes médicos del enfermo. Mientras se estabiliza a la persona, los intensivistas intentan obtener información médica para complementar la evaluación en tiempo real del estado fisiológico y trastornos del paciente. Los intensivistas cuentan con innumerables medios para la evaluación precisa de los aspectos fisiopatológicos y para el apoyo de la insuficiencia incipiente de diversos órganos y así, aprovechan la oportunidad para diagnosticar y tratar los cuadros primarios en un paciente ya estabilizado. Por todo lo expresado, en la unidad de cuidados intensivos se utilizan muy a menudo intervenciones penetrantes como la ventilación mecánica y el tratamiento de reemplazo renal, así como medios para diagnóstico, como las vías venosas centrales y los catéteres en la arteria pulmonar. Es decisivo valorar los riesgos y beneficios de tales intervenciones terapéuticas intensivas y a menudo cruentas a fin de garantizar un desenlace óptimo para el paciente. No obstante, los intensivistas deben reconocer cuándo las posibilidades de recuperación de los pacientes son remotas o imposibles y hacer lo posible por asesorar y brindar comodidad a los individuos moribundos y sus familiares cercanos. Los médicos que atienden a pacientes en estado crítico a menudo deben reorientar las metas de la asistencia y en vez de enfocarse a la reanimación y a la curación se orientarán a lograr la comodidad del enfermo cuando no es posible resolver una enfermedad subyacente.

EVALUACIÓN INICIAL DE LA GRAVEDAD DE LA ENFERMEDAD

A menudo, el personal de la unidad de cuidados intensivos (*intensive care unit*, ICU) clasifica las enfermedades de cada paciente en grados de intensidad. Se conocen innumerables sistemas cuantitativos de este tipo que en los últimos 20 años han sido elaborados y validados. A pesar de que los sistemas en cuestión han sido convalidados como instrumentos para valorar de modo exacto poblaciones de individuos en estado crítico, no hay tanta certidumbre en cuanto a su utilidad para prever los resultados en pacientes individuales.

Los sistemas de cuantificación de la gravedad de las enfermedades son importantes para la definición de poblaciones de sujetos en estado crítico; tal medida permite la comparación eficaz de grupos de personas que participan en investigaciones clínicas. Los investigadores, para tener la seguridad de que es real un supuesto beneficio de un tratamiento, deben tener la certidumbre de que los grupos participantes en una investigación clínica presentan cuadros patológicos de intensidad similar. Las puntuaciones de gravedad del trastorno también son útiles para orientar las normas administrativas de hospitales. Los sistemas cuantitativos pueden esclarecer aspectos como la asignación de recursos, como los destinados a atención de enfermería y técnicas complementarias. Los sistemas de cuantificación mencionados también son útiles en la evaluación de la calidad de la atención brindada en las ICU con el paso del tiempo. Las validaciones de los sistemas de calificación se basan en la premisa de que la edad avanzada, la presentación de enfermedades médicas crónicas y los trastornos cada vez más graves en la fisiología normal conllevan una mortalidad más elevada. Todos los sistemas de calificación de gravedad de la enfermedad disponibles en la actualidad se derivan de pacientes que ya han sido internados en una unidad de cuidados intensivos. No se dispone de sistemas de calificación establecidos que pretendan dirigir la toma de decisiones de los clínicos respecto a lo que constituye criterios para el ingreso de los pacientes en una unidad de cuidados intensivos.

En la actualidad, los sistemas de calificación que se utilizan con más frecuencia son el sistema APACHE (valoración de la fisiología aguda y la salud crónica [*acute physiology and chronic health evaluation*]), el MPM (modelo de probabilidad de mortalidad [*mortality probability model*]) y el sistema SAPS (calificación simplificada de la fisiología aguda [*simplified acute physiology score*]). Éstos fueron ideados para predecir los desenlaces en las enfermedades críticas y recurren a sistemas de calificación de gravedad de la enfermedad con variables comunes, las cuales consisten en edad; signos vitales; valoraciones del funcionamiento respiratorio, renal y neurológico; y una evaluación de las enfermedades médicas crónicas.

SISTEMA DE CUANTIFICACIÓN APACHE II

APACHE II es el sistema cuantitativo de gravedad de las enfermedades más utilizado en Estados Unidos. Variables como la edad, el tipo de internamiento en la ICU (p. ej., como sería después de una operación planeada, en comparación con intervenciones no quirúrgicas o después de operaciones de urgencia); la puntuación de un problema crónico de salud y 12 variables funcionales más (la más anormal de cada una en las primeras 24 h de internamiento en ICU), se incluyen para obtener una puntuación general. La mortalidad intrahospitalaria anticipable se calcula a partir de una fórmula que toma en consideración factores como la puntuación APACHE II; la necesidad de cirugía de urgencia, así como una categoría diagnóstica "ponderada" específica de la enfermedad **(cuadro 261-1)**. La relación entre la calificación APACHE II y la mortalidad se ilustra en la **figura 261-1**. En tiempos más recientes se ha aprobado el sistema de calificación APACHE III, el cual es similar al APACHE II, por cuanto se basa en edad del paciente, anormalidades fisiológicas y trastornos médicos concomitantes crónicos, aunque la base de datos de la cual se derivó esta calificación es más extensa.

LOS SISTEMAS DE CALIFICACIÓN SAPS Y MPM

La calificación SAPS II, utilizada con más frecuencia en Europa, se derivó de una manera similar a las calificaciones APACHE. Esta calificación no es específica de una enfermedad sino más bien incorpora tres variables patológicas subyacentes (SIDA, cáncer metastásico y cáncer hematológico). El MPM se puede utilizar para calcular una probabilidad directa de defunción en pacientes ingresados a la unidad de cuidados intensivos.

Los sistemas que cuantifican la gravedad de enfermedades tienen el problema de que no predicen la supervivencia de los pacientes individuales. Por esa razón, es difícil recomendar su uso para encauzar y orientar el tratamiento y la toma de decisiones clínicas. Más bien habría que usar tales herramientas como elementos importantes que complementen las decisiones clínicas "directas".

CHOQUE (véase también cap. 264)

EVALUACIÓN INICIAL

El choque es un cuadro frecuente que obliga al internamiento en ICU, aunque también surge a veces durante la práctica de cuidados intensivos. Se define por la presencia de deficiencia de riego de múltiples sistemas y órganos "terminales". Las manifestaciones clínicas incluyen disminución de la presión arterial media (*mean arterial pressure,* MAP), taquicardia, taquipnea, frialdad de piel y extremidades, alteración aguda del estado psíquico y oliguria. Por lo común hay hipotensión, aunque no surge siempre. El resultado final de la deficiencia de riego de múltiples órganos es la hipoxia hística, que a menudo se manifiesta clínicamente por acidosis láctica. La presión arterial media es el producto del gasto cardiaco (*cardiac output*, CO) y la resistencia vascular sistémica (*systemic vascular resistance*, SVR), razón por la cual se pueden clasificar sus descensos según exista disminución del gasto cardiaco, de la SVR o de ambos elementos. Sobre tal base, en la evaluación inicial del sujeto hipotenso se valorará la adecuación del gasto cardiaco; ello debe ser parte de la primera evaluación directa por el clínico, una vez que piensa en la posibilidad de choque **(fig. 261-2)**. Los signos clínicos de *disminución* del gasto cardiaco incluyen "estrechamiento" de la presión diferencial (la diferencia entre las presiones sistólica y diastólica, marcador que muestra una correlación precisa con el volumen sistólico) y frialdad de extremidades con retraso en el llenado capilar. Los signos de *incremento* del gasto cardiaco incluyen ensanchamiento de la presión diferencial (en particular con disminución de la presión diastólica), calor de las extremidades y pulsos saltones y llenado capilar rápido. Si la persona hipotensa tiene signos clínicos de incremento del gasto cardiaco se

CUADRO 261-1 CÁLCULO DE LA EVALUACIÓN FUNCIONAL AGUDA Y CRÓNICA DE LA SALUD II (APACHE II)[a]

Puntuación funcional aguda

Variable	4	3	2	1	0	1	2	3	4
Temperatura rectal en grados centígrados	≥41	39.0-40.9		38.5-38.9	36.0-38.4	34.0-35.9	32.0-33.9	30.0-31.9	≤29.9
Presión arterial media, mmHg	≥160	130-159	110-129		70-109		50-69		≤49
Frecuencia cardiaca	≥180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	≤39
Frecuencia respiratoria	≥50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤5
pH arterial	≥7.70	7.60-7.69		7.50-7.59	7.33-7.49		7.25-7.32	7.15-7.24	<7.15
Oxigenación									
Si FI_{O_2} >0.5, usar (A – a) D_{O_2}	≥500	350-499	200-349		<200				
Si FI_{O_2} ≤0.5, usar Pa_{O_2}					>70	61-70		55-60	<55
Sodio sérico, meq/L	≥180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	≤110
Potasio sérico, meq/L	≥7.0	6.0-6.9		5.5-5.9	3.5-5.4	3.0-3.4	2.5-2.9		<2.5
Creatinina sérica, mg/100 ml	≥3.5	2.0-3.4	1.5-1.9		0.6-1.4		<0.6		
Valor hematócrito	≥60		50-59.9	46-49.9	30-45.9		20-29.9		<20
Recuento leucocítico, 10^3/ml	≥40		20-39.9	15-19.9	3-14.9		1-2.9		<1

Puntuación del Coma de Glasgow [b,c]

Abertura de párpados	Expresión verbal (sujeto no intubado)	Expresión verbal (sujeto intubado)	Actividad motora
4–Espontánea	5–Orientado y habla	5–Parece capaz de hablar	6–Obedece órdenes verbales
3–Con estímulos verbales	4–Desorientado y habla	3–Capacidad de hablar dudosa	5–Localiza el dolor
2–Con estímulos dolorosos	3–Palabras inapropiadas	1–Por lo común no hay reacción	4–Retirada ante un estímulo doloroso
1–Falta de respuesta	2–Sonidos incomprensibles		3–Postura de descorticación
	1–No hay respuesta		2–Postura de descerebración
			1–No hay respuesta

Puntos asignados a la edad y a las enfermedades crónicas como parte de la puntuación APACHE II

Edad, en años	Puntuación
<45	0
45-54	2
55-64	3
65-74	5
≥75	6

Salud a largo plazo (antecedentes de trastornos crónicos)[d]	Puntuación
Ninguno	0
Si el paciente fue hospitalizado después de una operación planeada	2
Si el paciente fue hospitalizado después de una operación de urgencia o por alguna causa diferente de la cirugía planeada	5

[a] APACHE II es la suma de las puntuaciones funcionales agudas (signos vitales como oxigenación y datos de estudio de laboratorio), de la puntuación del Coma de Glasgow, la edad y puntos de la salud a largo plazo. Hay que utilizar los valores peores de las primeras 24 h de estancia del sujeto en la unidad de cuidados intensivos.
[b] La puntuación del Coma de Glasgow = puntuación de abertura de párpados + expresión verbal (sujeto intubado o no intubado) + puntuación motora.
[c] En el caso de los componentes del Coma de Glasgow de una puntuación funcional aguda, se restan 15 puntuaciones del Coma de Glasgow para obtener los puntos asignados.
[d] Cuadros crónicos: hígado, cirrosis con hipertensión o encefalopatía de origen porta; aparato cardiovascular, angina de clase IV (en reposo o con mínimas actividades de cuidado personal); pulmones, hipoxemia o hipercapnia crónicas, policitemia, dependencia del ventilador; riñones, diálisis peritoneal o hemodiálisis a largo plazo; sistema inmunitario, hospedador inmunodeficiente.
Nota: (A – a) D_{O_2}, diferencia alveolar-arterial de oxígeno.

podrá deducir que la caída de la presión arterial es consecuencia de un decremento de resistencia vascular sistémica.

En hipotensos con manifestaciones clínicas de disminución del gasto cardiaco conviene valorar el estado volumétrico intravascular y cardiaco. El sujeto hipotenso que muestra disminución de los volúmenes intravascular y cardiaco puede tener antecedentes que sugieran hemorragia u otras pérdidas de volumen (como vómito, diarrea, poliuria). En estos pacientes suele haber disminución de la presión venosa yugular (*jugular venous pressure,* JVP), en tanto que aumenta la presión diferencial, en función de la respiración. El paciente hipotenso con un mayor estado volumétrico intravascular y cardiaco puede tener el tercero y cuarto ruidos cardiacos de galope solos o en combinación en la exploración de la zona precordial, mayor presión venosa yugular, edema de las extremidades y estertores en la auscultación de los campos pulmonares. En las radiografías de tórax se pueden observar cardiomegalia, ensanchamiento del pedículo vascular, líneas B de Kerley y edema pulmonar. También se observan a veces dolor precordial y cambios electrocardiográficos compatibles con isquemia (cap. 266).

En hipotensos con manifestaciones clínicas de incremento del gasto cardiaco, conviene buscar causas de disminución de la SVR; el origen más frecuente de la hipertensión con gasto cardiaco alto es la septicemia (cap. 265). Otras causas incluyen insuficiencia hepática, pancreatitis grave, quemaduras y otros traumatismos que desencadenan el síndrome de reacción inflamatoria sistémica (*systemic inflammatory response syndrome*, SIRS), anafilaxis, tirotoxicosis y cortocircuitos arteriovenosos periféricos.

En resumen, las tres categorías más frecuentes de choque son hipovolémico, cardiógeno y de alto gasto cardiaco con disminución de la resistencia vascular periférica (hipotensión de gasto elevado). Ciertamente estas categorías pueden imbricarse y presentarse en forma simultánea (p. ej., choque hipovolémico y séptico, choque séptico y cardiógeno).

Es importante que la evaluación inicial del sujeto en choque dure sólo pocos minutos. Esta importancia reside en que se podrán emprender maniobras de reanimación temprana e intensiva, basadas en la evaluación inicial, particularmente ante el hecho de que algunos datos recientes sugieren que la reanimación temprana en casos de los choques séptico y cardiógeno podría mejorar la supervivencia (véase más adelante en este capítulo). Si la evaluación inicial directa genera datos equívocos o desorientadores, cabrá recurrir a evaluaciones más objetivas como la ecocardiografía, el cateterismo venoso central o de la arteria pulmonar o ambos procedimientos. El objetivo de la reanimación temprana es recuperar el riego hístico apropiado, para evitar la lesión de los órganos terminales o reducirla al mínimo.

APOYO VENTILATORIO MECÁNICO

(Véase también cap. 263.) En la reanimación inicial del individuo en choque hay que cumplir los principios del apoyo vital cardiaco avanzado. Los sujetos en choque pueden estar hiporrefléxicos y no tener los reflejos protectores de las vías respiratorias, razón por la cual en la fase de reanimación es indispensable la evaluación temprana de las vías respiratorias. A menudo se necesitan intubación inicial y ventilación mecánica. Entre las causas para emprender las dos técnicas mencionadas están la insuficiencia respiratoria hipoxémica aguda y la insuficiencia ventilatoria, que a menudo acompañan al choque. La insuficiencia respiratoria hipoxémica aguda se presenta en pacientes con choque cardiógeno y edema pulmonar (cap. 266) lo mismo que en aquellos con

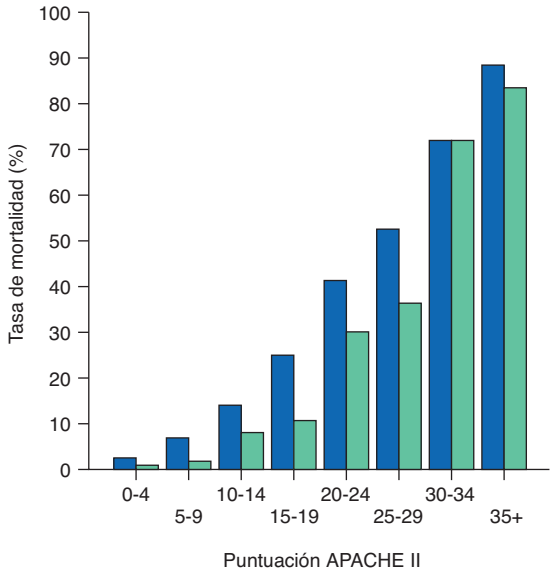

FIGURA 261-1. Curva de mortalidad según APACHE II. *Barras azules*, causas no operatorias; *barras verdes*, causas posoperatorias.

choque séptico y neumonía o síndrome de dificultad respiratoria aguda (*acute respiratory distress síndrome,* ARDS) (cap. 265). La insuficiencia ventilatoria suele ser resultado de una sobrecarga del aparato respiratorio. Puede asumir la forma de acidosis metabólica aguda (a menudo acidosis láctica) o de disminución de la distensibilidad de los pulmones (pulmones "rígidos") a causa del edema pulmonar. Otra razón para practicar la intubación y la ventilación mecánica tempranas es el riego deficiente de los músculos que intervienen en la respiración, como parte del cuadro de choque. En condiciones normales, los músculos comentados reciben un pequeñísimo porcentaje del gasto cardiaco. Sin embargo, en las personas con choque por disfunción respiratoria por las razones expuestas, puede aumentar 10 veces o más el porcentaje del gasto cardiaco destinado a los músculos en cuestión. La producción de ácido láctico

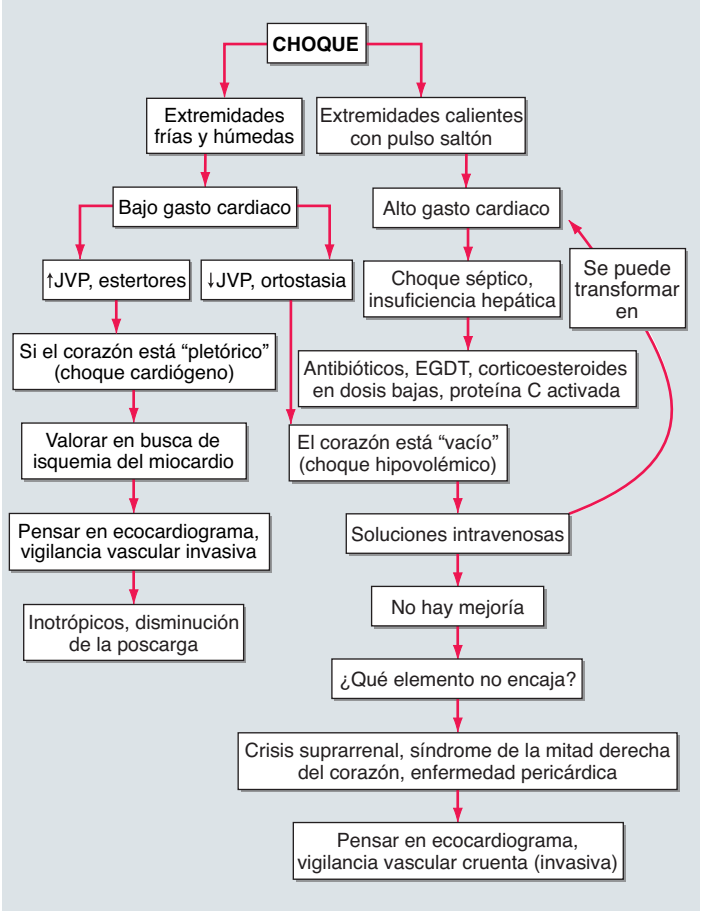

FIGURA 261-2. Estrategias para atender al sujeto en choque. JVP, pulso venoso yugular; EGDT, tratamiento temprano orientado a objetivos *(early goal-directed therapy).*

por actividad ineficiente de los músculos que intervienen en la respiración impone una sobrecarga adicional a la ventilación.

La ventilación mecánica puede librar al paciente del trabajo de la respiración y permitir la redistribución del gasto cardiaco limitado a otros órganos vitales, a menudo con mejoría de la acidosis láctica. Los enfermos muestran signos de fatiga de los músculos de la respiración a través de diversos signos clínicos, que incluyen la imposibilidad de emitir frases completas, el empleo de los músculos accesorios de la respiración, la actividad paradójica de los músculos abdominales, una taquipnea extrema (más de 40 respiraciones por minuto [rpm]) o una lentificación de la frecuencia respiratoria a pesar de la mayor necesidad de respirar. Cuando se usa la ventilación mecánica en los pacientes en choque, un objetivo importante es que los parámetros de funcionamiento (controles) asuman todo el trabajo de la respiración o la mayor parte de él, lo cual facilitará un estado donde el trabajo de los músculos de la respiración será mínimo. Al emprender la ventilación mecánica en casos de choque, a menudo hay un empeoramiento de la presión arterial media; entre las razones de tal fenómeno están la impedancia del retorno de sangre venosa con la ventilación a presión positiva; la disminución de la secreción de catecolaminas una vez que cede el estrés propio de la insuficiencia respiratoria y el uso de fármacos para facilitar la intubación endotraqueal (como barbitúricos, benzodiazepinas y opiáceos), factores todos que pueden culminar en hipotensión. En consecuencia, habrá que prever la caída de la presión arterial después de la intubación endotraqueal y la ventilación con presión positiva. Muchos de estos pacientes tienen un componente de hipovolemia que puede mejorar con la administración de soluciones intravenosas (reposición de volumen). En la figura 261-2 se resume el diagnóstico y el tratamiento de diferentes tipos de choque. **En los capítulos 264, 265 y 266 se describen con más detalle las formas individuales de choque.**

INSUFICIENCIA RESPIRATORIA

La insuficiencia respiratoria es una de las causas más comunes por las que los pacientes son internados en ICU. En algunas de las unidades en cuestión, 75% o más de los enfermos necesitan ventilación mecánica durante su permanencia en ellas. La insuficiencia comentada se puede clasificar de forma mecánica, según las perturbaciones fisiopatológicas de la función respiratoria. Sobre tal base se han descrito cuatro tipos de insuficiencia respiratoria, en función de las perturbaciones fisiopatológicas mencionadas.

Tipo I o insuficiencia respiratoria hipoxémica aguda. La forma mencionada de insuficiencia respiratoria surge cuando hay "inundación" alveolar y los consiguientes cortocircuitos intrapulmonares. Esta "inundación" puede ser consecuencia de edema pulmonar, neumonía o hemorragia alveolar. El edema pulmonar se puede clasificar según surja por mayores presiones intravasculares, como se observa en la insuficiencia cardiaca y en la sobrecarga volumétrica intravascular, y según se deba a una lesión pulmonar aguda ("edema pulmonar de baja presión"; cap. 266). El síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS) (cap. 262) representa un grado extremo de lesión pulmonar. Este síndrome se define por un edema bilateral difuso del espacio aéreo alveolar que se observa en las radiografías torácicas, la falta de hipertensión auricular izquierda y un funcionamiento de cortocircuitos intensos (fig. 262-2), en un contexto clínico en el cual se sabe que ocurre este síndrome. Esto incluye sepsis, broncoaspiración gástrica, neumonía, ahogamiento inminente, transfusiones sanguíneas múltiples y pancreatitis. La tasa de mortalidad de los pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda tradicionalmente ha sido muy elevada (50 a 70%), aunque los cambios recientes en las estrategias de tratamiento con respirador han dado por resultado informes de mortalidad de un orden bajo de 30% (véase más adelante en este capítulo).

Por muchos años, los médicos han sospechado que la ventilación mecánica de los pacientes con lesión pulmonar aguda y síndrome de dificultad respiratoria aguda puede diseminar la lesión pulmonar. El colapso y la reapertura en forma cíclica de los alvéolos es en parte la causa de este fenómeno. Según se observa en la **figura 261-3**, la relación presión-volumen del pulmón en el síndrome de dificultad respiratoria aguda es no lineal. Los alvéolos se colapsan a volúmenes pulmonares muy bajos. Estudios realizados en animales han sugerido que la distensión y sobredistensión de alvéolos lesionados durante la ventilación mecánica lesionan más el pulmón. La preocupación acerca de esta sobredistensión alveolar, denominada *"volutrauma" provocado por el respirador,* fue motivo para que se realizara un ensayo prospectivo multicéntrico y aleatorizado en el que se compararon las modalidades de tratamiento tradicionales con las que incluían respirador en la lesión pulmonar aguda y en el síndrome de dificultad respiratoria aguda (volumen corriente elevado, 12 ml/kg de peso corporal ideal) con un volumen corriente bajo (6 ml/kg de peso corporal ideal). Este estudio demostró una reducción formidable en la mortalidad en el grupo que recibió volumen corriente bajo (una tasa de 39.8% en el

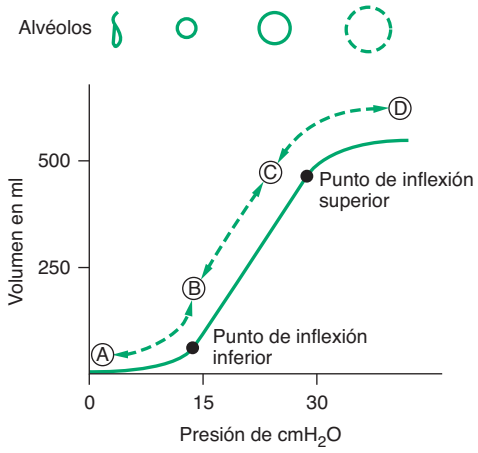

FIGURA 261-3. Relación presión-volumen de una persona con síndrome disneico agudo (ARDS). En el punto de inflexión más bajo comienzan a abrirse los alvéolos colapsados y cambia la distensibilidad pulmonar. En el punto de inflexión superior, los alvéolos muestran una distensión excesiva. En la porción superior se señalan la forma y el tamaño de los alvéolos.

que recibió volumen corriente alto frente a una tasa de 31% en el que recibió un volumen corriente bajo) y confirmó que el tratamiento con el respirador podía tener repercusión en los desenlaces en estos pacientes. Además, un plan de restitución de líquidos "conservador" (para mantener una presión venosa central [*central venous pressure,* CVP] relativamente baja o una presión de enclavamiento pulmonar [*pulmonary capillary wedge pressure,* PCWP] baja) conllevan la necesidad de menos días de ventilación mecánica en comparación con un plan de tratamiento de "restitución liberal de líquidos" (para mantener una presión venosa central relativamente elevada o una presión en cuña de los capilares pulmonares de la misma magnitud) en pacientes con lesión pulmonar aguda y síndrome de dificultad respiratoria aguda.

Insuficiencia respiratoria tipo II. Este tipo de insuficiencia respiratoria ocurre como resultado de la hipoventilación alveolar y conlleva la imposibilidad de eliminar eficazmente el dióxido de carbono. Los mecanismos mediante los cuales ocurre esto se clasifican en tres tipos: alteraciones en el impulso para respirar originado en el sistema nervioso central (SNC), alteraciones en la fuerza con deficiencia de la función neuromuscular en el sistema respiratorio y aumento en la carga ejercida sobre el sistema respiratorio. Entre los factores que aplacan el impulso respiratorio en el sistema nervioso central están la sobredosis de fármacos, la lesión del tallo encefálico, la respiración perturbada por trastornos del sueño y el hipotiroidismo. La menor potencia puede depender del deterioro de la transmisión neuromuscular (en el caso de la miastenia grave, el síndrome de Guillain-Barré, la esclerosis lateral amiotrófica y la lesión del nervio frénico) o la debilidad de músculos de la respiración (como miopatía, perturbaciones de los electrólitos y fatiga).

La sobrecarga global del aparato respiratorio se clasifica del modo siguiente: de tipo resistente (como el broncoespasmo); la causada por una menor distensibilidad pulmonar [como edema alveolar, atelectasia, presión teleespiratoria positiva intrínseca (*intrinsic positive end-expiratory pressure*, autoPEEP), véase más adelante en el presente capítulo]; la debida a la menor distensibilidad de la jaula torácica (neumotórax, derrame pleural, distensión abdominal) y las vinculadas al incremento de la ventilación por minuto (como en el caso de la embolia pulmonar con una mayor fracción de espacio muerto; septicemia).

Los elementos fundamentales del tratamiento de la insuficiencia respiratoria de tipo II son aquellos orientados a revertir las causas básicas de tal ineficacia ventilatoria. A veces se utiliza para estabilizar a los enfermos la ventilación no penetrante con presión positiva, con el uso de un ventilador mecánico y una mascarilla perfectamente ajustada que cubra la cara o las vías nasales, y ahorrar así al enfermo la intubación endotraqueal. Esta técnica ha sido beneficiosa para tratar a personas con exacerbaciones de neumopatía obstructiva crónica. No se han hecho estudios suficientes de esta forma de ventilación no penetrante en otros tipos de insuficiencia ventilatoria, aunque a pesar de todo se puede intentar su uso en caso de no haber contraindicaciones (inestabilidad hemodinámica, incapacidad de proteger las vías respiratorias, paro respiratorio).

Insuficiencia respiratoria de tipo III. Este tipo se observa como consecuencia de la atelectasia pulmonar. Tal alteración surge muy a menudo en el periodo perioperatorio, por lo cual ha recibido el nombre de insuficiencia respiratoria perioperatoria. Después de la anestesia general, la disminución de la capacidad residual funcional ocasiona colapso de las unidades pulmonares que están en el plano más inferior. La atelectasia se puede tratar con cambios frecuentes de posición, fisioterapia torácica, colocación de la persona en posición erecta y el control intensivo del dolor en la incisión, en el abdomen o en ambos sitios. Cabe utilizar la ventilación no penetrante con presión positiva para revertir la atelectasia regional.

Insuficiencia respiratoria de tipo IV. La forma expuesta surge por deficiente riego de los músculos de la respiración en individuos en choque. En circunstancias normales, dichos músculos consumen menos de 5% del gasto cardiaco total y del aporte de oxígeno. Las personas en choque suelen sufrir disfunción ventilatoria por edema pulmonar (p. ej., pacientes en choque cardiógeno), acidosis láctica y anemia. En tal situación, incluso 40% del gasto cardiaco puede distribuirse a estos músculos. La intubación y la ventilación mecánica permitirán redistribuir el gasto, alejándolo de los músculos de la respiración y devolviéndolo a los órganos vitales, en el lapso en que se trata el choque.

ATENCIÓN AL PACIENTE CON VENTILACIÓN MECÁNICA (véase también cap. 263)

Si bien es indispensable un conocimiento minucioso de la fisiopatología de la insuficiencia respiratoria para poder optimizar la asistencia al paciente, el reconocimiento de la disponibilidad de éste para liberarse de la ventilación mecánica también reviste importancia. Diversos estudios han demostrado que el someter a los enfermos a pruebas de respiración espontánea diariamente permite identificar a los que están listos para la extubación. Por consiguiente, todos los pacientes intubados con ventilación mecánica habrán de someterse a una valoración diaria del funcionamiento respiratorio. Si la oxigenación se encuentra estable (es decir, Pa_{O_2}/fracción de oxígeno inspirado [*fraction of inspired oxygen,* FI_{O_2}] >200 y PEEP ≤5 cmH_2O), están intactos los reflejos respiratorios y la tos, y no se están administrando vasopresores o sedantes, el paciente ha pasado la prueba de detección sistemática y se someterá a un ensayo de respiración espontánea. Este intento consiste en un periodo de respiración a través de una cánula endotraqueal sin apoyo del respirador [tanto por presión positiva continua de las vías respiratorias (*continuous positive airway pressure,* CPAP) de 5 cmH_2O como con un sistema de respiración con tubo en T abierto] durante 30 a 120 min. La prueba de respiración espontánea se declara fallida y se suspende si ocurre *alguno* de los siguientes datos: 1) frecuencia respiratoria >35/min durante >5 min, 2) saturación de O_2 de <90%, 3) frecuencia cardiaca >140/min o un aumento o disminución de 20% respecto del valor de referencia, 4) tensión arterial sistólica de <90 o de >180 mmHg, 5) aumento de la ansiedad o la diaforesis. Si al final de la prueba de respiración espontánea, el cociente de frecuencia respiratoria y volumen corriente en litros (f/V_T) es de <105, se podrá extubar al paciente. Tales enfoques a la atención al paciente basados en protocolo pueden tener una repercusión importante en la duración de la ventilación mecánica y la duración del ingreso en la unidad de cuidados intensivos. A pesar de tal enfoque cuidadoso para apartar al paciente de la ventilación mecánica, hasta 10% de los enfermos presentan dificultad respiratoria tras la extubación y pueden requerir reanudación de la ventilación mecánica. Muchos de estos pacientes necesitarán reintubación. Un estudio reciente sugirió que el empleo de la ventilación incruenta en sujetos en quienes fracasó la extubación se acompaña de peores resultados en comparación con la reintubación inmediata.

Los individuos conectados a un ventilador mecánico a menudo necesitan sedantes y analgésicos. Muchos de los pacientes unidos al ventilador sufren dolor, que puede ser desencadenado por la presencia de la sonda endotraqueal y la aspiración por ella. Sobre tal base es de extraordinaria importancia la eliminación temprana e intensiva del dolor. Los opiáceos son los agentes fundamentales para lograr la analgesia en los individuos ventilados mecánicamente. Una vez asegurado el control apropiado del dolor, entre las indicaciones adicionales para sedar a estos pacientes están: ansiólisis, tratamiento de la disnea subjetiva; psicosis; facilitar la asistencia de enfermería; disminuir la hiperactividad del sistema autónomo que puede desencadenar la isquemia del miocardio y aminorar el consumo global de oxígeno (V_{O_2}).

A veces hay que usar agentes de bloqueo neuromuscular para facilitar la ventilación mecánica en individuos con asincronía notable con el ventilador a pesar de una sedación óptima. El empleo de los agentes de bloqueo comentados puede originar debilidad prolongada, una miopatía denominada *síndrome posparalítico*. En consecuencia, la práctica habitual consiste en usar los agentes en cuestión como último recurso, cuando con la sedación intensiva no se logra la sincronía entre el paciente y el ventilador. Los agentes de bloqueo señalados originan parálisis farmacológica sin alterar el estado psíquico, razón por la cual es indispensable producir amnesia inducida por sedantes cuando se administren los agentes antes mencionados.

La amnesia se puede obtener con bastante seguridad con el uso de benzodiazepinas, el lorazepam o el midazolam o con el propofol, anestésico intravenoso. Fuera del marco de la parálisis farmacológica, son pocos los datos que

refuerzan la idea de que es indispensable la amnesia en todos los individuos que necesitan intubación y ventilación mecánica. En personas en estado crítico se pueden acumular los sedantes y los opiáceos administrados por largo tiempo, porque hay función deficiente del hígado y de los riñones. La estrategia basada en protocolos para sedar a sujetos mecánicamente ventilados, con interrupción diaria del uso de sedantes por goteo, evita la acumulación excesiva de fármacos y acorta el lapso de la ventilación mecánica y la permanencia del sujeto en la unidad de cuidados intensivos.

INSUFICIENCIA DE MÚLTIPLES ÓRGANOS Y SISTEMAS

El síndrome recién mencionado constituye un problema frecuente en las enfermedades críticas. Se define por la presencia simultánea de disfunciones fisiológicas, insuficiencia de dos órganos o más, o los dos factores en conjunto. De manera típica, todo lo anterior se observa en casos de septicemia grave, choque de cualquier tipo, cuadros inflamatorios graves como las pancreatitis y traumatismos. La insuficiencia de múltiples órganos y sistemas aparece a menudo en la ICU y constituye un testimonio de la capacidad actual de estabilizar y apoyar a un solo órgano insuficiente. La posibilidad de tratar la insuficiencia de un solo órgano de manera intensa (como sería el caso de ventilación mecánica en la insuficiencia respiratoria, o el reemplazo renal en la insuficiencia renal aguda) ha disminuido enormemente las cifras de mortalidad temprana en enfermedades críticas. En contados casos, el individuo en estado crítico muere en las etapas iniciales de la reanimación, y como consecuencia, muchos fallecen por la enfermedad crítica en etapas ulteriores de su permanencia en ICU, una vez estabilizado el problema inicial.

Hay controversia respecto a las definiciones específicas de insuficiencia de órganos, pero son válidos algunos principios generales que rigen al síndrome de insuficiencia de múltiples órganos y sistemas. En primer lugar, la insuficiencia mencionada, sea cual sea la forma en que se la defina, debe persistir más allá de 24 h. En segundo lugar, aumenta el peligro de muerte conforme el individuo comienza a mostrar insuficiencias de otros órganos. En tercer lugar, el pronóstico empeora con la mayor duración de la insuficiencia de órganos. Las observaciones continúan vigentes en diversos medios de cuidados intensivos (médicos y quirúrgicos). El síndrome de reacción inflamatoria sistémica (SIRS) es la base común de la insuficiencia de múltiples órganos y sistemas. A pesar de que la infección es causa frecuente del síndrome mencionado, algunos desencadenantes "estériles", como las pancreatitis, los traumatismos y las quemaduras, suelen ser el punto de partida de la insuficiencia múltiple comentada.

VIGILANCIA SERIADA EN ICU

Las insuficiencias respiratoria y circulatoria surgen a menudo en personas en estado crítico, razón por la cual se emprende a menudo en la ICU la vigilancia seriada de los aparatos respiratorio y cardiovascular. Una maniobra habitual en las enfermedades muy graves es la evaluación del intercambio de gases respiratorios. El patrón de oro sigue siendo el análisis de gases en sangre arterial, en que se miden directamente pH, presiones parciales de oxígeno y dióxido de carbono y saturación de oxígeno. Con este análisis es posible evaluar de modo directo las dos funciones principales de los pulmones, que son la oxigenación de sangre arterial y la eliminación de CO_2. Como aspecto importante se puede conocer el pH de la sangre, que tiene un efecto importantísimo en el impulso ventilatorio, por obtención de muestras de sangre arterial. Las maniobras de muestreo de la sangre suelen ser inocuas, aunque pueden ser dolorosas y no siempre aportan datos ininterrumpidos y en forma sistemática a los clínicos. Ante las limitaciones comentadas, en las unidades de cuidado intensivo suelen utilizarse métodos incruentos para la vigilancia seriada de la función respiratoria.

OXIMETRÍA DE PULSOS

La oximetría constituye el método incruento más utilizado para vigilar la función respiratoria. La técnica en cuestión se basa en las diferencias en las propiedades absorbentes de la hemoglobina oxigenada y de la desoxigenada. La oxihemoglobina, en longitudes de onda de 660 nm, refleja la luz con mayor eficacia que la desoxihemoglobina, en tanto que ocurre el fenómeno contrario con el espectro infrarrojo (940 nm). El oxímetro de pulsos hace pasar las dos longitudes de onda de la luz a través de un dedo con riego sanguíneo (como los de la mano) y registra la intensidad relativa de la transmisión lumínica con las dos longitudes de onda. De esta manera es posible obtener por cálculo el porcentaje relativo de oxihemoglobina. Las pulsaciones arteriales originan cambios fásicos de la intensidad de la luz transmitida, razón por la cual el oxímetro de pulsos está diseñado para detectar sólo la luz de intensidades alternantes y ello permite diferenciar las saturaciones de la sangre arterial y venosa.

Mecánica del aparato respiratorio. Se mide durante la ventilación mecánica (cap. 263). Cuando se usan modalidades de ventilación controladas por volumen, es posible medir fácilmente las presiones concomitantes de las vías respiratorias. La presión máxima de dichas vías se origina en dos variables: la resistencia de vías respiratorias y la distensibilidad del aparato respiratorio. Al final de la inspiración, el flujo en esta fase se interrumpe transitoriamente; dicha pausa teleinspiratoria (*presión estable o en meseta*) es una medición estática y en ella influye sólo la distensibilidad del aparato respiratorio y no la resistencia de las vías respiratorias. Por tanto, durante la ventilación controlada por volumen, la diferencia entre las presiones máxima (resistencia de vías respiratorias + distensibilidad del aparato respiratorio) y meseta (distensibilidad sola del aparato respiratorio) permite una evaluación cuantitativa de la resistencia de las vías comentadas. Sobre tal base, durante la ventilación controlada por volumen, el paciente que presenta incrementos en la resistencia de vías respiratorias (como el asmático) muestra de manera típica mayores presiones máximas de dichas vías y también un gradiente anormalmente alto entre las presiones máxima y en meseta (por lo regular mayor de 15 cmH_2O). La distensibilidad del sistema respiratorio se define por el cambio en la presión del sistema respiratorio por unidad de cambio en el volumen.

El sistema respiratorio puede dividirse también en dos componentes: los pulmones y la pared torácica. En condiciones normales, la distensibilidad del sistema respiratorio es alrededor de 100 ml/cmH_2O. Los procesos fisiopatológicos como los derrames pleurales, el neumotórax o el aumento en el perímetro abdominal a causa de ascitis u obesidad reducen la distensibilidad de la pared torácica. La distensibilidad pulmonar se ve reducida en caso de neumonía, edema pulmonar por cualquier causa o auto-PEEP. Por consiguiente, es típico que los pacientes con anormalidades en la distensibilidad del sistema respiratorio (pulmones o pared torácica, o ambos a la vez) presenten elevación en las presiones respiratorias pico *y* en meseta pero un gradiente normal entre estas dos presiones respiratorias. La auto-PEEP se presenta cuando es insuficiente el tiempo para vaciar los alvéolos antes del siguiente ciclo inspiratorio. Puesto que los alvéolos no se han descomprimido por completo, la presión alveolar se mantiene positiva al final de la exhalación (capacidad residual funcional). Este fenómeno ocurre más a menudo debido a la estenosis crítica de las vías respiratorias distales en procesos patológicos como asma y neumopatía obstructiva crónica. La auto-PEEP con la sobredistensión alveolar resultante puede ocasionar disminución en la distensibilidad pulmonar, lo que se refleja en un aumento anormal en las presiones respiratorias de meseta. Los respiradores mecánicos modernos permiten visualizar las cifras de presión y flujo durante los ciclos respiratorios, lo cual permite detectar problemas como asincronía entre el paciente y el ventilador, obstrucción del flujo de aire y auto-PEEP **(fig. 261-4)**.

ESTADO DE LA CIRCULACIÓN

Los aparatos de vigilancia para conocer el estado circulatorio de los sujetos en estado crítico se usan a menudo en las ICU. Uno de los dispositivos más empleados es el catéter en la arteria pulmonar, conocido también como el catéter de la mitad derecha del corazón, o de Swan-Ganz. El tubo en cuestión fue diseñado originalmente como una herramienta para orientar el tratamiento en caso de infarto agudo del miocardio, pero se usa en las ICU para evaluar

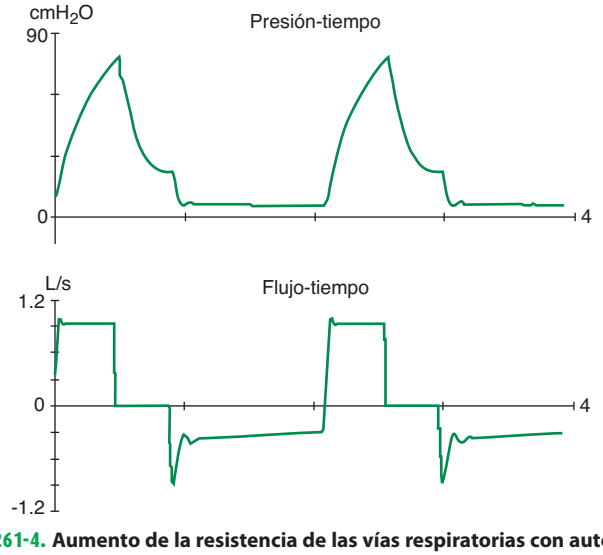

FIGURA 261-4. Aumento de la resistencia de las vías respiratorias con auto-PEEP. El trazado superior (presión respiratoria en función del tiempo) demuestra una gran diferencia entre la presión respiratoria máxima (80 cmH_2O) y la presión respiratoria en meseta (20 cmH_2O). El trazado inferior (flujo en función del tiempo) demuestra el flujo de aire durante toda la exhalación (que se refleja por el trazado de flujo en la porción negativa de la abscisa) que persiste hasta el siguiente esfuerzo inspiratorio.

y tratar otros trastornos como ARDS, choque séptico, insuficiencia cardiaca congestiva e insuficiencia renal aguda. Nunca se ha validado su utilidad como instrumento que genere disminución de la morbilidad y la mortalidad. En realidad, a pesar de los múltiples estudios prospectivos, no se ha informado sobre alguna ventaja relacionada respecto a la mortalidad o la morbilidad con el empleo del catéter en la arteria pulmonar en algún contexto.

Los catéteres en la arteria pulmonar permiten la vigilancia seriada, pero son penetrantes y a veces generan diversas complicaciones. El catéter es introducido en una vena central, por lo cual surgen todas las complicaciones propias de tal técnica; comprenden infecciones por el catéter en la vena mencionada, neumotórax, punción arterial con canulación o sin ella, hemorragia, embolia gaseosa, trombosis venosa y embolia por el catéter. La introducción del catéter en la arteria pulmonar también conlleva diversos riesgos como disritmias, bloqueo y perforación cardiacos y fragmentación del globo. Una vez colocado el catéter pueden surgir infarto pulmonar, rotura de la arteria pulmonar e insuficiencia de la válvula pulmonar. Por fortuna, casi todas las complicaciones mencionadas son muy raras. De hecho, la interpretación errónea de datos derivados de los catéteres venoso central y de la arteria pulmonar son la "complicación" más frecuente que se observa con estos monitores. Las determinaciones de la presión en diversas cavidades cardiacas requieren la nivelación cuidadosa del transductor de presión en cero con relación a la presión atmosférica. Además, el transductor también debe encontrarse en el mismo nivel que la cámara cardiaca cuya presión se va a medir. Si el transductor se encuentra más arriba o más abajo varios centímetros, el valor registrado puede ser muy inexacto.

Se obtendrán determinaciones de la presión auricular al final de la exhalación cuando no haya movimiento de aire de entrada o de salida del tórax. Durante este periodo, con los pulmones en capacidad residual funcional (cesación del flujo de gas), el flujo de gas que entra o sale del tórax no puede complicar las determinaciones de la presión auricular. Muchos pacientes en estado crítico con dificultad respiratoria nunca llegan al grado en que cese el flujo de aire intratorácico y extratorácico, y respiran en cambio con movimientos inspiratorios y exhalatorios continuos. En estos casos, es difícil medir con precisión la presión auricular. La imposibilidad para reconocer esta limitación da por resultado que se dependa de datos inexactos obtenidos del catéter venoso central o de la arteria pulmonar. De hecho, algunos estudios han demostrado que muchos clínicos no pueden obtener e interpretar datos de tales catéteres con precisión. Por consiguiente, al parecer no está indicado el empleo sistemático del cateterismo de la arteria pulmonar como una medida para vigilar el estado circulatorio en la mayoría de los pacientes en estado crítico.

El aporte de oxígeno (Q_{O_2}) es una función del CO y del contenido de O_2 en la sangre arterial (Ca_{O_2}). El Ca_{O_2} está determinado por la concentración de hemoglobina, la saturación de hemoglobina en sangre arterial y el oxígeno disuelto no unido a la hemoglobina. En adultos normales:

$$\begin{aligned} Q_{O_2} &= 50 \text{ dl/min} \times [1.39 \times 15 \text{ g/100 ml (concentración de hemoglobina)} \\ &\quad \times 1.0 \text{ (\% de saturación de hemoglobina)} + 0.0031 \times 100 \ (Pa_{O_2})] \\ &= 50 \text{ dl/min (CO)} \times 21.16 \text{ ml de } O_2 \times 100 \text{ ml de sangre } (Ca_{O_2}) \\ &= 1\,058 \text{ ml de } O_2 \text{ por minuto} \end{aligned}$$

Resulta evidente que la mayor parte del oxígeno que llega a los tejidos está unido a la hemoglobina y que el oxígeno disuelto (Pa_{O_2}) contribuye muy escasamente al contenido de oxígeno en la sangre arterial o al aporte de oxígeno. En condiciones normales, el contenido de O_2 en sangre venosa mixta ($C\bar{v}_{O_2}$) es de 15.95 ml de O_2 por 100 ml de sangre, ya que la sangre venosa mixta tiene una saturación de 75%. Por tanto, el cociente de extracción de tejido normal para el oxígeno es de $Ca_{O_2} - C\bar{v}_{O_2}/Ca_{O_2}$ (21.16 − 15.95/21.16) o aproximadamente 25%. Un catéter en la arteria pulmonar permite determinaciones de aporte de O_2 y del cociente de extracción de oxígeno.

La saturación de oxígeno de la sangre venosa mixta permite valorar el riego hístico global. La disminución de la saturación comentada puede provenir de situaciones como insuficiencia del gasto cardiaco, disminución de la concentración de hemoglobina, merma de la saturación de O_2 arterial o de los tres factores de consuno. El consumo anormalmente alto de oxígeno (V_{O_2}) hará que disminuya la saturación de oxígeno en la sangre venosa mixta si no aumenta concomitantemente el aporte de dicho gas. El incremento anormal en el V_{O_2} por los tejidos periféricos se debe a múltiples problemas como fiebre, agitación, escalofríos o tirotoxicosis.

PREVENCIÓN DE LAS COMPLICACIONES DE ENFERMEDADES CRÍTICAS

Sepsis en la unidad de cuidados de enfermos en estado crítico. (Véase también cap. 265.) La septicemia (sepsis) constituye un problema grave en la atención de las personas en estado crítico. Es la causa principal de fallecimiento en ICU no coronarias en Estados Unidos. Las estimaciones actuales sugieren que cada año afecta a más de 750 000 pacientes y cabe esperar que la cifra en cuestión aumente conforme la población en general siga envejeciendo y probablemente solicite atención médica un porcentaje mayor de personas vulnerables a la infección.

Muchas intervenciones terapéuticas en las ICU son penetrantes y predisponen a los enfermos a las complicaciones infecciosas; las intervenciones en cuestión incluyen intubación endotraqueal, colocación de catéteres a permanencia en vasos, sondas por vía nasal para alimentación enteral, sondas transuretrales en vejiga y otros tubos, catéteres o sondas colocados en cavidades corporales estériles (como serían el tubo de toracostomía y las sondas percutáneas para drenaje intraabdominal). Cuanto más tiempo estén los dispositivos mencionados en su sitio, mayor propensión habrá a que surjan infecciones. Por ejemplo, la neumonía vinculada con el uso de un ventilador guarda relación neta con la duración de la intubación y la ventilación mecánica; por la razón comentada, un aspecto importante de las medidas preventivas es la extracción oportuna de los dispositivos penetrantes tan pronto ya no sean necesarios. En la ICU es frecuente que proliferen microorganismos resistentes a múltiples fármacos.

Un aspecto trascendental de los cuidados de sujetos en estado crítico es erradicar las infecciones en la ICU. Estrategias eficaces pero no utilizadas en su debida magnitud son algunas sencillas como el lavado frecuente de las manos. Otra estrategia utilizada a menudo en la unidad de cuidados intensivos es el aislamiento protector de los individuos colonizados o infectados por microorganismos farmacorresistentes. Otra de las medidas por emprender sería el uso de catéteres vasculares recubiertos de antibióticos o sondas endotraqueales, con portales especializados de aspiración por encima del manguito para disminuir la acumulación y la broncoaspiración de secreciones en la boca, aunque con su uso se han señalado grados variables de eficacia. Los programas de vigilancia que se destinan a corroborar el cumplimiento de las prácticas para desterrar infecciones, como las descritas, pueden disminuir la frecuencia de infecciones nosocomiales.

Trombosis venosa profunda (DVT). Todos los enfermos atendidos en ICU están expuestos al gran peligro de las complicaciones comentadas, por la tendencia que muestran a la inmovilidad. En consecuencia, todos ellos deben recibir alguna forma de profilaxis contra la trombosis venosa profunda (*deep venous thrombosis*, DVT). Las medidas preventivas que se utilizan con más frecuencia son las inyecciones subcutáneas de heparina en dosis bajas y los dispositivos de compresión sucesiva para las extremidades inferiores. Los estudios de observación refieren una frecuencia alarmante en la presentación de trombosis venosa profunda pese al empleo de estos esquemas profilácticos estándar. La profilaxis con heparina puede ocasionar trombocitopenia inducida por heparina (*heparin-induced thrombocytopenia,* HIT), otra complicación intrahospitalaria relativamente común en pacientes con enfermedades críticas.

Las heparinas de bajo peso molecular, como la enoxaparina, son más eficaces que la heparina no fraccionada para la profilaxis de la trombosis venosa profunda en pacientes con riesgo elevado, como los que se someten a intervenciones ortopédicas, y tienen una menor frecuencia de HIT. El fondaparinux, un inhibidor selectivo del factor Xa, es incluso más eficaz que la enoxaparina en pacientes ortopédicos con riesgo elevado.

Úlceras gastrointestinales agudas. Las medidas profilácticas contra las úlceras mencionadas se efectúan a menudo en casi todas las ICU. En forma típica, se usan antagonistas de los receptores histamínicos-2. Los datos disponibles sugieren que los sujetos de alto riesgo, como los que están con coagulopatía, en choque o en insuficiencia respiratoria y que necesitan de la ventilación mecánica, se benefician de las medidas preventivas comentadas.

Nutrición y control de la glucemia. Éstos son aspectos importantes en los pacientes con enfermedades críticas que pueden acompañarse de insuficiencia respiratoria, alteraciones en la cicatrización de la herida y respuesta inmunitaria disfuncional. La alimentación enteral en las primeras etapas es razonable, aunque no se dispone de datos que sugieran que esto mejore el pronóstico para el paciente en sí. Ciertamente, la alimentación enteral, si es posible, es preferible a la nutrición parenteral, la cual se acompaña de múltiples complicaciones entre las que se incluyen hiperglucemia, esteatosis hepática, colestasis y sepsis. Además de esto, la alimentación enteral previene la translocación bacteriana a través de la mucosa intestinal. La insulinoterapia intensiva para normalizar la glucemia conlleva una mejor sobrevida en los pacientes quirúrgicos ingresados en la unidad de cuidados intensivos.

Debilidad adquirida en la ICU. Ésta a menudo se presenta en pacientes que sobreviven a enfermedades críticas. Es muy común en los enfermos con síndrome de respuesta inflamatoria generalizada, sepsis o ambos trastornos a la vez. Se han descrito tanto neuropatías como miopatías, más a menudo des-

pués de aproximadamente una semana en la ICU. No están bien dilucidados los mecanismos inherentes a los síndromes de debilidad adquirida en la ICU. La insulinoterapia intensiva reduce la polineuropatía que ocurre en la enfermedad crítica. Aparte de esto, no se han descrito medidas preventivas contra esta complicación de las enfermedades críticas.

Anemia. Se trata de un problema común en pacientes con enfermedades críticas. Los estudios han demostrado que la gran mayoría de los enfermos ingresados en la ICU presentan anemia. Asimismo, la mayoría padecen anemia por inflamación crónica. La flebotomía contribuye en grado importante a este problema en los individuos ingresados en la ICU. Algunos estudios han demostrado que las concentraciones de eritropoyetina experimentan una reducción inadecuada en la mayoría de los enfermos de la ICU y que la administración exógena de eritropoyetina disminuye los requerimientos de transfusión en la ICU. La concentración de hemoglobina que representa una indicación para la transfusión en pacientes con enfermedades críticas por mucho tiempo ha sido una cuestión controvertible. En un estudio multicéntrico a gran escala en el que participaron pacientes de muy diferentes servicios de unidad de cuidados intensivos, se cuestionó la noción convencional de que se requiere una concentración de hemoglobina de 100 g/L (10 g/100 ml) en pacientes con enfermedades críticas. La transfusión de eritrocitos se acompaña de alteraciones en la función inmunitaria y de un mayor riesgo de infecciones, lo mismo que de lesiones pulmonares agudas y sobrecarga de volumen, todo lo cual explica los datos observados en este estudio. Una estrategia de transfusión conservadora sería la norma en el tratamiento de pacientes con enfermedades críticas que no tienen hemorragia activa.

Insuficiencia renal aguda. (Véase también el cap. 273.) La complicación en cuestión surge en un porcentaje relevante de individuos en estado crítico. La causa más común es la necrosis tubular aguda, desencadenada a menudo por la deficiencia de riego sanguíneo, por la presencia de agentes nefrotóxicos o por ambos factores. En la actualidad no se cuenta con agentes farmacológicos para evitar la lesión de los riñones en los cuadros críticos. Un estudio reciente demostró convincentemente que la dopamina en dosis pequeñas *no* protegía de la lesión aguda a los riñones.

DISFUNCIÓN NEUROLÓGICA EN SUJETOS EN ESTADO CRÍTICO

La disfunción neurológica es frecuente en los individuos en estado crítico.

Estados confusionales (delirio). (Véanse también caps. 26 y 268.) Los estados en cuestión se definen por: 1) comienzo agudo de cambios o fluctuaciones del estado psíquico; 2) falta de atención; 3) desorganización de las ideas, y 4) alteración del nivel de conciencia (es decir, diferente del estado de alerta). Se ha informado que ocurren cuadros confusionales en más de 80% de los individuos de una cohorte de pacientes internados en ICU. Se cuenta con un método rápido (*The Confusion Assessment Method* [CAM]) validado para investigar la presencia de estados confusionales en las personas en estado crítico. En la valoración en cuestión se pide a los enfermos que contesten preguntas sencillas y realicen tareas simples que la enfermera puede completar en unos 2 min. Las entidades por incluir en el diagnóstico diferencial de los cuadros confusionales del paciente de ICU son múltiples y comprenden infecciones de diversos tipos (incluida la septicemia), fármacos (sedantes y analgésicos), abstinencia de fármacos, perturbaciones metabólicas y de electrólitos, cuadros patológicos intracraneales (como el accidente apoplético y la hemorragia intracraneal), convulsiones, hipoxia, crisis hipertensivas, choque e hipovitaminosis (en particular de tiamina).

Lesión cerebral anóxica. (Véase también cap. 269.) El cuadro mencionado es frecuente después de un paro cardiaco y suele originar lesión grave y permanente del encéfalo en los enfermos reanimados después de tal problema. Se ha demostrado mejoría en el pronóstico neurológico con el enfriamiento activo de los enfermos después del paro cardiaco mencionado. Por la razón señalada, todo individuo que sea llevado a ICU después de sufrir un paro circulatorio por fibrilación ventricular o taquicardia ventricular asfígmica debe ser enfriado activamente por medio de mantas de enfriamiento y compresas heladas hasta alcanzar una temperatura central de 32 a 34 grados centígrados.

Accidente apoplético. (Véase también el cap. 364.) El accidente mencionado es causa frecuente de trastornos neurológicos muy graves. La hipertensión debe ser corregida con gran cuidado, porque cualquier disminución repentina de la presión arterial puede acompañarse de agravamiento de la isquemia y de la lesión encefálica. El accidente isquémico agudo tratado con activador de plasminógeno hístico (*tissue plasminogen activator*, tPA) tendrá un mejor pronóstico neurológico si el tratamiento se emprende en un plazo de 3 h de haber comenzado los síntomas. Sin embargo, la cifra de mortalidad no mejoró cuando se compararon tPA y placebo, a pesar de la mejoría en los resultados neurológicos, y la frecuencia de hemorragia cerebral es bastante mayor en los individuos que reciben tPA. Si se usa tPA después de 3 h del comienzo de los síntomas, no se obtendrá beneficio terapéutico alguno. No se ha demostrado convincentemente que la heparina mejore los resultados en los sujetos con accidente isquémico agudo.

Hemorragia subaracnoidea. (Véase también cap. 364.) La hemorragia en cuestión puede ser consecuencia de la rotura de un aneurisma y suele complicarse por espasmo de los vasos cerebrales, nueva hemorragia e hidrocefalia. El espasmo vascular se detecta por medio de Doppler transcraneal o angiografía cerebral; se trata de manera típica con la nimodipina, un bloqueador de canales del calcio, por medio de la administración intensiva de soluciones intravenosas y con medidas orientadas a incrementar la presión arterial, típicamente con fármacos vasoactivos como la fenilefrina. Se utilizan las soluciones intravenosas y los productos vasoactivos (terapia hipervolémica hipertensiva) para corregir el espasmo de los vasos cerebrales. Se ha recomendado la colocación de clips de los aneurismas, como método quirúrgico temprano para evitar las complicaciones propias de las nuevas hemorragias. La hidrocefalia, que es prevista por lo común por un menor nivel de conciencia, obliga a veces a drenaje por ventriculostomía.

Estado epiléptico. (Véase también cap. 363.) La actividad convulsiva recurrente o incesante constituye una urgencia médica. Se necesita interrumpirla para evitar lesiones irreversibles en el sistema nervioso. El lorazepam es la benzodiazepina más eficaz para combatir el estado epiléptico y es el fármaco más indicado para controlar de manera inmediata el cuadro convulsivo. Deben administrarse junto con ella fenilhidantoína o fosfofenilhidantoína, porque el lorazepam tiene una semivida breve. Habría que reservar otros fármacos, como la gabapentina, la carbamazepina y el fenobarbital, para personas con contraindicaciones para el uso de fenilhidantoína (como alergia o embarazo) o persistencia de las convulsiones a pesar del uso de este último barbitúrico.

Muerte cerebral. (Véase también cap. 269.) Los individuos en estado crítico por lo común fallecen cuando se interrumpen las funciones circulatoria y respiratoria con carácter irreversible, pero también puede corroborarse el diagnóstico de muerte al cesar de manera irreversible las funciones del encéfalo en su totalidad, que incluye el tallo encefálico, aun cuando las funciones circulatoria y respiratoria permanezcan intactas por uso de medios artificiales para conservar la vida. El individuo debe presentar ausencia de la función cerebral (falta de respuesta a todos los estímulos externos) y de las funciones del tallo encefálico [como falta de reactividad pupilar, ausencia de movimientos oculares al girar la cabeza o al lavar con agua helada los conductos auditivos, prueba positiva de apnea (no hay impulso para la respiración)]. La ausencia de función encefálica debe tener una causa establecida y ser permanente, sin posibilidad de recuperación (es decir, es necesario confirmar que no participan en estos casos el efecto de sedantes, la hipotermia, la hipoxemia, la parálisis neuromuscular o la hipotensión profunda). Si no hay certeza en cuanto a la causa del coma habrá que realizar estudios de la corriente sanguínea cerebral y electroencefalografía.

DECISIONES PARA INTERRUMPIR Y PARA NO EMPRENDER ATENCIÓN MÉDICA (véase también cap. 11)

En las ICU, muy a menudo se toman decisiones para interrumpir o no emprender medidas asistenciales. En Estados Unidos, el *Task Force on Ethics of the Society of Critical Care Medicine* publicó una declaración de consenso en el sentido de que será éticamente acertado y racional interrumpir o no emprender medidas de asistencia si el paciente o un tercero (representante) plantea tal solicitud, o no se alcanzan, según el médico, los objetivos del tratamiento. Está justificado utilizar todos los tratamientos médicos con arreglo a los beneficios de ellos esperados, pero la pérdida de tal esperanza justifica el acto de interrumpir o no emprender el tratamiento en cuestión. El acto de no emprender medidas asistenciales es fundamentalmente semejante al de interrumpirlas. La estipulación básica derivada del señalamiento del grupo de trabajo es que es necesario respetar los deseos del paciente informado en cuanto a tratamientos para conservar la vida. Como elemento implícito de tal declaración está la necesidad de que el paciente reciba información completa y exacta respecto a la factibilidad y los resultados previstos de los diversos tratamientos.

Es responsabilidad del médico y de otros profesionales asistenciales informar al enfermo, a terceros (o a ambos) encargados de decidir. En caso de que el paciente o su representante pretendan que se practiquen tratamientos que a juicio del médico tratante son inútiles, este último no estará obligado sobre bases éticas a emprender dichas terapéuticas. Más bien habrá que hacer arreglos para llevar al enfermo a que lo atienda otro profesional asistencial. Los profesionales de la atención de enfermos en estado crítico deben reunirse en forma regular con sus pacientes, sus representantes o ambos, para dialogar acerca del pronóstico cuando se piense en cualquiera de las dos posibilidades comentadas. Después de un consenso entre los prestadores de servicio en cuanto a

interrumpir o no emprender medidas de asistencia, esta decisión deberá exponerse al paciente, a su representante o a ambos. Si se ha llegado a la decisión de interrumpir o no emprender un tratamiento, deberá prestarse una atención minuciosa e intensiva a la necesidad de analgésicos y ansiolíticos. Para alcanzar estos objetivos se usan en forma típica opiáceos y benzodiazepinas.

LECTURAS ADICIONALES

Abraham E et al: Drotrecogin alfa (activated) for adults with severe sepsis and a low risk of death. N Engl J Med 353:1332, 2005

Cook DJ et al: Deep venous thrombosis in medical-surgical critically ill patients: Prevalence, incidence, and risk factors. Crit Care Med 33:1565, 2005

Esteban A et al: Noninvasive positive-pressure ventilation for respiratory failure after extubation. N Engl J Med 350:2452, 2004

Shah MR et al: Impact of the pulmonary artery catheter in critically ill patients: Meta-analysis of randomized clinical trials. JAMA 294:1664, 2005

Task Force on Ethics of the Society of Critical Care Medicine: Consensus report on the ethics of forgoing life-sustaining treatments in the critically ill. Crit Care Med 18:1424, 1990

The Acute Respiratory Distress Syndrome Network: Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 342:1301, 2000

The Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group: Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. N Engl J Med 346:549, 2002

The National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network: Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. N Engl J Med 354:2564, 2006

van den Berghe G et al: Intensive insulin therapy in the medical ICU. N Engl J Med 354:449, 2006

262 Síndrome de dificultad respiratoria aguda

Bruce D. Levy, Steven D. Shapiro

El síndrome de dificultad respiratoria aguda (*acute respiratory distress syndrome*, ARDS), llamado también síndrome de dificultad respiratoria o síndrome apneico, es un cuadro clínico de disnea intensa de comienzo rápido, hipoxemia e infiltrados pulmonares difusos que culminan en insuficiencia respiratoria. El ARDS es causado por la lesión difusa en los pulmones, proveniente de muchos trastornos médicos y quirúrgicos subyacentes. La lesión del pulmón puede ser directa, como sería la ocurrida al inhalar gases tóxicos, o indirecta, como en la septicemia (cuadro 262-1). El cuadro clínico del ARDS se expone en el cuadro 262-2. La lesión aguda del pulmón (*acute lung injury*, ALI) es un trastorno menos grave, pero tiene la posibilidad de agravarse y transformarse en ARDS (cuadro 262-2). La razón P_{O_2} arterial (a) (en mmHg)/FI_{O_2} (fracción inspirada de O_2) <200 mmHg es un dato característico de ARDS, en tanto que la razón Pa_{O_2}/FI_{O_2} entre 200 y 300 identifica a personas con ALI que posiblemente obtengan beneficio de las medidas intensivas.

Se ha calculado que la incidencia anual de ALI y ARDS en Estados Unidos es hasta de 80 casos por 100 000 y 60 casos por 100 000 habitantes, respectivamente. En promedio, 10% de todas las personas internadas en unidades de cuidados intensivos (*intensive care unit*, ICU) tienen insuficiencia respiratoria aguda y 20% de ese grupo de pacientes (aproximadamente) cumplen los criterios de ALI o síndrome apneico agudo.

CAUSAS

Muchas enfermedades médicas y quirúrgicas han sido vinculadas con la aparición de ALI y ARDS, pero muchos de los casos (más de 80%) han sido causados por un número relativamente pequeño de trastornos clínicos, en particular el síndrome de sepsis grave, la neumonía bacteriana (en promedio, 40 a 50%) o ambos trastornos, traumatismos, transfusiones múltiples, broncoaspiración de contenido gástrico y sobredosis de fármacos. En sujetos con traumatismos, los cuadros quirúrgicos señalados con mayor frecuencia en el ARDS han sido contusión pulmonar, fracturas de múltiples huesos y traumatismos de la pared torácica o tórax flácido, en tanto que son causas más bien raras el traumatismo craneoencefálico, el ahogamiento casi consumado, la inhalación de tóxicos y las quemaduras. Los riesgos de que surja un ARDS aumentan en personas que tienen más de un trastorno médico o quirúrgico predisponente; por ejemplo, el riesgo del síndrome de dificultad respiratoria aumenta de 25% en sujetos con traumatismos graves a 56% en personas con traumatismo y sepsis.

CUADRO 262-1 TRASTORNOS CLÍNICOS QUE SUELEN VINCULARSE CON ARDS

Lesión pulmonar directa	Lesión indirecta
Neumonía	Sepsis
Broncoaspiración del contenido estomacal	Traumatismo grave
Contusión pulmonar	Fracturas de varios huesos
Ahogamiento casi consumado	Tórax flácido
Lesión por inhalación de tóxicos	Traumatismo craneoencefálico
	Quemaduras
	Transfusiones múltiples
	Sobredosis de fármacos
	Pancreatitis
	Estado ulterior a la circulación extracorporal

CUADRO 262-2 CRITERIOS PARA DIAGNOSTICAR ALI Y ARDS

Oxigenación	Comienzo	Signos en la radiografía de tórax	Ausencia de hipertensión de aurícula izquierda
ALI: Pa_{O_2}/FI_{O_2} ≤300 mmHg ARDS: Pa_{O_2}/FI_{O_2} ≤200 mmHg	Agudo	Infiltrados alveolares intersticiales bilaterales	PCWP ≤18 mmHg o ningún signo clínico de mayor tensión en aurícula izquierda

Nota: ALI, lesión pulmonar aguda; ARDS, síndrome de dificultad respiratoria aguda; Pa_{O_2}, presión parcial de O_2 arterial; FI_{O_2}, fracción inspirada de O_2; PCWP, presión de enclavamiento pulmonar (*pulmonary capillary wedge pressure*).

Se ha intentado vincular a otras variables clínicas con la aparición de ARDS; éstas incluyen senectud, abuso de alcohol por largo tiempo, acidosis metabólica y gravedad de enfermedades críticas. Los individuos traumatizados con una puntuación de APACHE II (evaluación funcional aguda y crónica de la salud [*acute physiology and chronic health evaluation*]) de 16 puntos o más (cap. 261) tienen un peligro 2.5 veces mayor de desarrollar ARDS y aquellos con una puntuación mayor de 20 muestran una incidencia tres veces mayor de ARDS que quienes tienen puntuaciones de nueve o menos en la evaluación funcional aguda y crónica de la salud (APACHE II).

EVOLUCIÓN CLÍNICA Y ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS

El curso natural del ARDS se caracteriza por tres fases: exudativa, proliferativa y fibrótica y cada una posee signos clínicos y patológicos característicos (fig. 262-1).

Fase exudativa. (Fig. 262-2). En la fase mencionada surge la lesión de las células del endotelio alveolocapilar y de los neumocitos de tipo I (células del

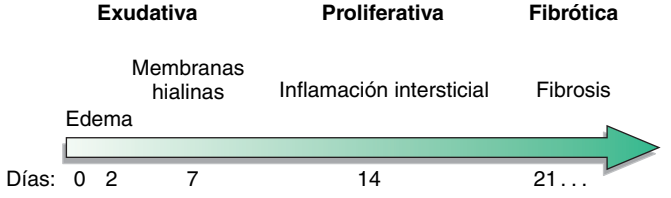

FIGURA 262-1. Esquema de la evolución cronológica en relación con la aparición y resolución del ARDS. La fase exudativa tiene como característica notable el edema alveolar temprano y el infiltrado con neutrófilos abundantes en los pulmones, con la formación ulterior de membranas hialinas por daño alveolar difuso. En un plazo de siete días aparece la fase proliferativa, con notable inflamación intersticial y cambios fibróticos tempranos. Unas tres semanas después de la lesión inicial, algunos pacientes comienzan la fase fibrótica, en donde hay fibrosis importante y formación de bulas (vesículas).

FIGURA 262-2. Radiografía anteroposterior (AP) de tórax representativa de la fase exudativa del ARDS, en donde se observan infiltrados intersticiales y alveolares difusos, difíciles de diferenciar de la insuficiencia del ventrículo izquierdo.

epitelio alveolar), con lo cual se pierde la barrera alveolar normalmente impermeable a líquidos y macromoléculas. Se acumula en los espacios intersticial y alveolar líquido de edema con abundantes proteínas. En el pulmón, en esta fase aguda se advierten concentraciones notables de citocinas (como las interleucinas 1 y 8 y factor de necrosis tumoral alfa) y mediadores lípidos (como el leucotrieno B_4). Por reacción a los mediadores proinflamatorios se desplazan los leucocitos (en particular los neutrófilos) al interior del plano intersticial pulmonar y los alvéolos. Además, las proteínas plasmáticas condensadas se "acumulan" en los espacios aéreos, junto con restos celulares y el agente tensioactivo disfuncional para formar espirales de membrana hialina. La lesión de los vasos pulmonares también aparece tempranamente en el ARDS y se advierten obliteración vascular por microtrombos y proliferación fibrocelular (fig. 262-3).

El edema en los alvéolos abarca predominantemente las zonas *en declive* o más inferiores del pulmón, por lo cual disminuye la aireación y se desarrolla atelectasia. El colapso de grandes zonas de la mitad inferior del pulmón reduce extraordinariamente la distensibilidad de dicho órgano. Como consecuencia, aparecen cortocircuitos intrapulmonares e hipoxemia y se intensifica el trabajo de la respiración, todo lo cual culmina en disnea. Las alteraciones fisiopatológicas en los espacios alveolares se ven exacerbadas por la oclusión de vasos muy finos, lo cual hace que disminuya la corriente arterial a las porciones ventiladas de los pulmones, aumente el espacio muerto y surja hipertensión pulmonar. Por tanto, además de la hipoxemia intensa, un signo notable al principio del ARDS es la hipercapnia que es consecuencia de aumento del espacio muerto pulmonar.

La fase exudativa comprende los primeros siete días de la enfermedad después de la exposición a un factor desencadenante de ARDS, y el paciente comienza a mostrar síntomas del aparato respiratorio. Dichas manifestaciones, a pesar de que suelen surgir en un plazo de 12 a 36 h de actuar el elemento nocivo inicial, pueden no hacerlo antes de cinco a siete días. Aparecen disnea, con sensación de respiración superficial y rápida, e incapacidad para captar suficiente aire. La taquipnea y el mayor trabajo de la respiración culminan a menudo en fatiga de músculos respiratorios, y al final, en insuficiencia respiratoria. Las cifras obtenidas de estudios de laboratorio por lo común son inespecíficas y sólo indican predominantemente algún trastorno clínico subyacente. Las radiografías de tórax suelen revelar la presencia de opacidades alveolares y en el plano intersticial, que abarcan por lo menos tres cuartas partes de los campos pulmonares (fig. 262-2). Los signos radiográficos mencionados, a pesar de ser característicos de ARDS o ALI, no son específicos y son prácticamente idénticos de los del edema pulmonar cardiógeno (cap. 266). Sin embargo, a diferencia de este último, en la radiografía de tórax del ARDS rara vez se advierten cardiomegalia, derrames pleurales o redistribución vascular pulmonar. La tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) de tórax en el ARDS indica heterogeneidad extensa de la afección del pulmón (fig. 262-4).

Las manifestaciones iniciales de ARDS y ALI son inespecíficas y, por tal razón, hay que pensar en otras entidades patológicas. En el diagnóstico diferencial del ARDS, los trastornos que con mayor frecuencia se incluyen son el edema pulmonar cardiógeno, la neumonía difusa y hemorragia alveolar. Entidades menos frecuentes por considerar comprenden neumopatías intersticiales agudas [como la neumonitis intersticial aguda (cap. 255)], las lesiones inmunitarias agudas [como la neumonitis por hipersensibilidad (cap. 249)], la lesión por toxinas (como la neumonitis posradiación) y el edema pulmonar neurógeno.

Fase proliferativa. La fase en cuestión por lo común dura del día siete al 21. Casi todos los enfermos se recuperan en breve plazo y en tal fase quedan "liberados" del ventilador mecánico. A pesar de esa mejoría, muchos aún presentan disnea, taquipnea e hipoxemia. Algunos terminan por mostrar una lesión progresiva de los pulmones y los comienzos de la fibrosis pulmonar durante esta fase proliferativa. En la imagen histológica es común advertir los primeros signos de resolución en esta fase con el comienzo de la reparación pulmonar, la organización de exudados alveolares y un cambio en la identidad de los leucocitos infiltrados, es decir, en lugar de neutrófilos predominan los linfocitos en los pulmones. Como parte del cuadro de reparación hay proliferación de los neumocitos de tipo II en la membrana basal alveolar; estas células epiteliales especializadas sintetizan el nuevo agente tensioactivo y se diferencian y transforman en neumocitos de tipo I. La presencia del péptido de procolágena de tipo III alveolar, que es un marcador de fibrosis pulmonar, caracteriza al curso clínico muy duradero y a una mayor cifra de mortalidad por síndrome apneico agudo.

Fase fibrótica. Muchas personas con ARDS recuperan la función pulmonar de tres a cuatro semanas después de actuar el elemento lesivo en los pulmones, pero inician una fase fibrótica que requiere a veces de apoyo con ventilador mecánico, oxígeno suplementario o ambas medidas por largo tiempo. En lo que toca a la imagen histológica, el edema alveolar y los exudados inflamatorios de fases anteriores se transforman en fibrosis extensa de los conductos y del plano intersticial. La arquitectura de los ácinos se altera extraordinariamente y ello ocasiona cambios enfisematoides, con grandes ampollas. La fibroproliferación de la íntima en la microcirculación pulmonar hace que surjan oclusión vascular e hipertensión pulmonar en forma progresiva. Las consecuencias funcionales incluyen un mayor peligro de neumotórax, disminución de la distensibilidad pulmonar y un mayor espacio muerto de los pulmones. Las personas en esta fase tardía sufren una importante carga de morbilidad excesiva. Los datos de biopsia pulmonar propios de la fibrosis en cualquier fase del ARDS conllevan un incremento de la mortalidad.

DIFICULTAD RESPIRATORIA AGUDA

PRINCIPIOS GENERALES. La disminución reciente de las cifras de mortalidad por ARDS/ALI en gran parte ha sido consecuencia de los adelantos generales de la atención de enfermos en estado crítico (cap. 261). Sobre tal base, la asistencia de los pacientes mencionados obliga a prestar atención minuciosa a: 1) la identificación y el tratamiento de cuadros médicos y quirúrgicos primarios (como sepsis, aspiración, traumatismo); 2) reducción al mínimo de procedimientos de diversa índole y sus complicaciones; 3) medidas profilácticas contra la tromboembolia venosa, hemorragia de vías gastrointestinales e infecciones en catéteres en vena central; 4) identificación inmediata de infecciones de tipo nosocomial, y 5) nutrición adecuada.

MANEJO DE LA VENTILACIÓN MECÁNICA. (Véase también cap. 263.) Los pacientes que cumplen con los criterios para el diagnóstico de síndrome de dificultad respiratoria aguda a menudo se fatigan por la mayor carga de la respiración y la hipoxemia progresiva, requiriendo ventilación mecánica como apoyo.

Lesión pulmonar inducida por el ventilador. La ventilación mecánica, a pesar de que llega a salvar la vida, también puede agravar una lesión pulmonar. Modelos experimentales han demostrado que la lesión con esas características (por ventilador) al parecer necesita de dos fenómenos: distensión alveolar excesiva y repetida y colapso repetitivo de alvéolos. El ARDS, que se advierte con toda nitidez en la CT de tórax (fig. 262-4), es un cuadro heterogéneo que afecta predominantemente a las zonas declive (inferiores) del pulmón, con relativa indemnidad de otras. Dada la diferencia de distensibilidad, los esfuerzos por insuflar a todo el pulmón consolidado pueden culminar en una distensión excesiva y lesión de las zonas más "normales" de dicho órgano. La lesión inducida por el ventilador se demuestra en modelos experimentales de ALI y la ventilación con un gran volumen ventilatorio origina lesión alveolar sinérgica adicional. Los datos anteriores han hecho que se plantee la hipótesis de que ventilar a sujetos con ALI o ARDS con los menores volúmenes ventilatorios los protegerá de la lesión inducida por el ventilador y mejorará los resultados clínicos.

En un estudio a gran escala, comparativo y con asignación aleatoria, auspiciado en Estados Unidos por los *National Institutes of Health* y realizado por *ARDS Network*, se compararon la ventilación con volumen bajo (6 ml/kg de peso corporal previsto) con la

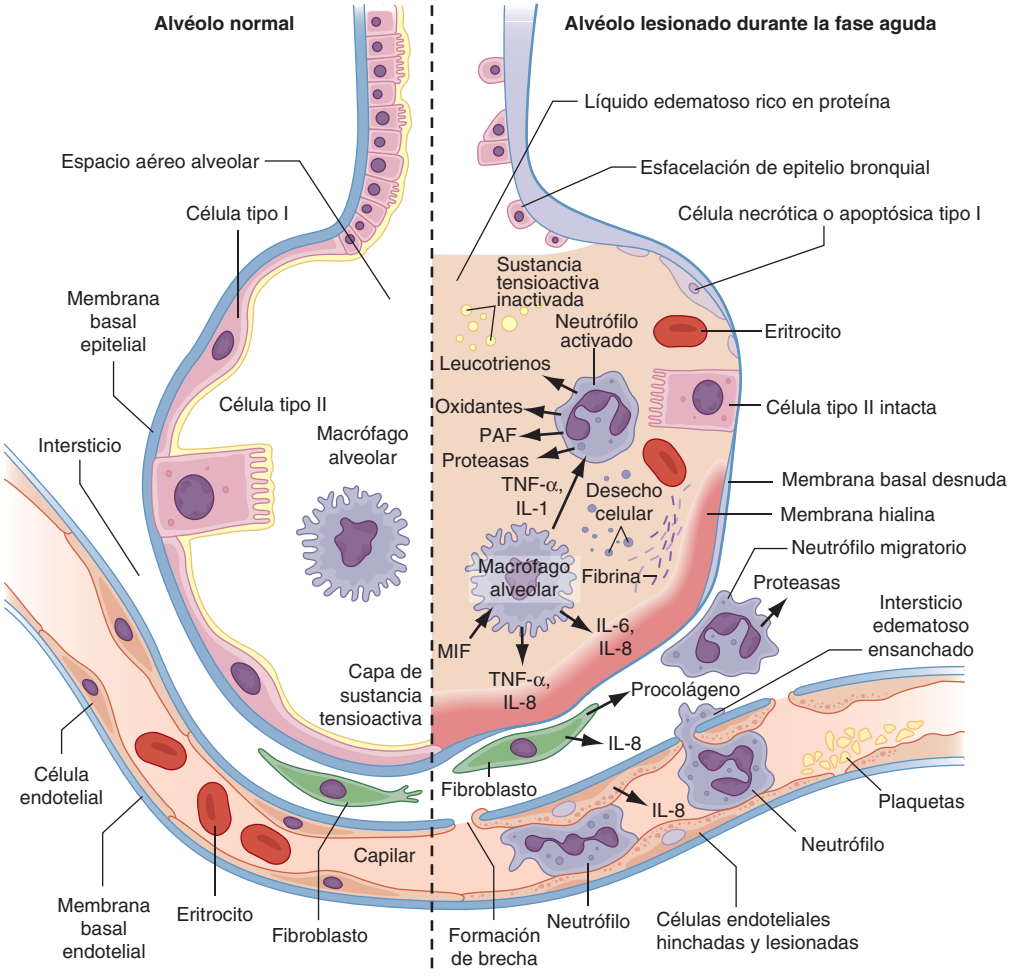

FIGURA 262-3. Alvéolo normal (del lado izquierdo) y alvéolo lesionado en la fase aguda de la lesión aguda del pulmón y el síndrome de dificultad respiratoria aguda (lado derecho). En la fase aguda del síndrome (lado derecho) hay un esfacelamiento de células epiteliales bronquiales y alveolares, con la formación de membrana hialina rica en proteína en la membrana basal desnuda. Se muestran neutrófilos adheridos al endotelio capilar lesionado y marginándose a través del intersticio en el espacio aéreo pulmonar, el cual está lleno de líquido edematoso rico en proteína. En este espacio un macrófago alveolar está secretando citocinas, interleucina 1, 6, 8 y 10 (IL-1, 6, 8 y 10) y factor de necrosis tumoral alfa (*tumor necrosis factor-alpha*, TNF-α), que ejercen una acción local al estimular la quimiotaxis y activar neutrófilos. Los macrófagos también secretan otras citocinas, entre las que se incluyen interleucina 1, 6 y 10. La interleucina 1 también estimula la producción de matriz extracelular por los fibroblastos. Los neutrófilos liberan oxidantes, proteasas, leucotrienos y otras moléculas proinflamatorias, como factor de activación plaquetaria (*platelet activating factor*, PAF). También se encuentran diversos mediadores antiinflamatorios en el medio alveolar, entre los que se incluyen antagonista del receptor a la interleucina 1, receptor al factor de necrosis tumoral soluble, autoanticuerpos contra interleucina 8 y citocinas, como interleucina 10 y 11 (no mostrados). La afluencia de líquido edematoso rico en proteína hacia el alvéolo ha llevado a la inactivación de la sustancia tensioactiva. MIF, factor inhibidor de macrófago (*macrophage inhibitory factor*). *(Reproducida con autorización de Ware y Matthay.)*

que usaría el volumen ventilatorio habitual (12 ml/kg de peso corporal predecible). En los pacientes que recibieron un volumen ventilatorio pequeño, la cifra de mortalidad fue bastante menor (31%) que en aquellos que recibieron el volumen convencional (40%). Dicha mejoría en la supervivencia representa hasta hoy el beneficio más sustancial demostrado en cuanto a la mortalidad por ARDS entre todas las intervenciones terapéuticas en dicho síndrome.

Prevención del colapso alveolar. En el ARDS, la presencia de líquido alveolar e intersticial y la pérdida del agente tensioactivo pueden ocasionar una reducción extraordinaria de la distensibilidad pulmonar. Sin incremento de la presión teleespiratoria, puede ocurrir en esa fase de la espiración un notable colapso alveolar con disminución de la oxigenación. En casi todas las situaciones clínicas, la presión teleespiratoria positiva (*positive end-expiratory pressure*, PEEP) se establece de manera empírica para llevar al mínimo la FI_{02} y al máximo la Pa_{02}. Con los ventiladores actuales es posible elaborar una curva de presión-volumen estática para el aparato respiratorio. El punto inferior de inflexión de la curva representa la abertura de los alvéolos (o "reclutamiento"). En teoría, la presión en tal punto (12 a 15 mmHg en ARDS) sería la "PEEP óptima" para el reclutamiento alveolar. El ajuste de la PEEP al punto inferior de inflexión de la curva de presión/volumen estático, según esta hipótesis, es la que conservaría abiertos los alvéolos (los pulmones) y así mejoraría la oxigenación y protegería al sujeto de la lesión de dichos órganos. Los investigadores de la *ARDS Network* compararon la PEEP baja a alta (8.3 a 13.2 cmH_2O) en más de 500 pacientes con ARDS ventilados con volúmenes corriente bajos (6 ml/kg de peso corporal previsible). No se observaron diferencias significativas en mortalidad, días libres de ventilador o estancia en la unidad de cuidados intensivos. Hasta que se disponga de una mayor cantidad de datos sobre la utilidad clínica de la PEEP elevada, o estancia en la ICU es recomendable establecer la PEEP para minimizar la FI_{02} y optimizar la Pa_{02} (cap. 263).

La oxigenación también se podrá mejorar si se aumenta la presión media de vías respiratorias con una "ventilación por razón inversa". En la técnica en cuestión se alarga el tiempo de inspiración (I) de modo que sea más largo que el de espiración (E) ($I:E$ >1:1). Al acortarse el lapso para espirar, la hiperinflación dinámica hace que aumente la presión teleespiratoria en forma similar a PEEP "prescrita por ventilador". Esta modalidad de ventilación tiene la ventaja de mejorar la oxigenación con menores presiones máximas, en comparación con la ventilación convencional. La ventilación por razón inversa puede mejorar la oxigenación y disminuir la FI_{02} a 0.60 o menos, para evitar los posibles efectos tóxicos del oxígeno, pero no se ha demostrado beneficio alguno en las cifras de mortalidad del síndrome apneico agudo.

En varios ensayos aleatorizados, la ventilación mecánica en posición prona mejoró la oxigenación arterial, pero sigue siendo incierto su efecto en la sobrevida y en otros desenlaces clínicos de importancia. Además, salvo que el personal de cuidados intensivos tenga experiencia en la técnica de colocar al individuo en tal posición (sobre su vientre), puede ser peligroso cambiar de posición a los pacientes en estado crítico, porque de manera accidental puede desalojarse la sonda endotraqueal, perderse los catéteres en vena central, o causar lesión por aparatos ortopédicos. Mientras no se hagan más estudios para validar su eficacia, la ventilación con el sujeto acostado sobre su vientre debe reservarse únicamente para los individuos con ARDS en estado crítico máximo.

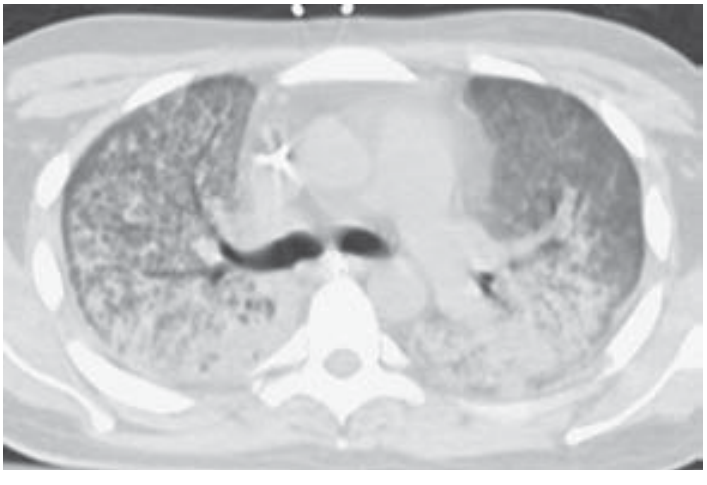

FIGURA 262-4. Tomografía computadorizada representativa (del tórax) durante la fase exudativa del ARDS, en la cual predominan el edema alveolar en *zonas declive* y la atelectasia.

Otras estrategias de ventilación mecánica. Se han estudiado en individuos con ARDS otras estrategias de ventilación mecánica que utilizan equipos especializados y los resultados han sido ambiguos o desalentadores en los adultos; incluye la ventilación de alta frecuencia (*high-frequency ventilation*, HFV), es decir, la ventilación con cifras respiratorias extraordinariamente altas (5 a 20 ciclos/s) y volúmenes ventilatorios pequeños (1 a 2 ml/kg de peso). Tampoco el tratamiento de reposición pulmonar con oxigenación por membrana extracorporal (*extracorporeal membrane oxygenation*, ECMO), con la que se logra un beneficio neto en la supervivencia en el síndrome apneico del neonato (membranas hialinas), ha brindado beneficio alguno en la supervivencia de adultos con ARDS. Se han obtenido datos preliminares promisorios sobre la función pulmonar de enfermos con ARDS de investigaciones en marcha sobre la ventilación parcial con líquidos (*partial liquid ventilation*, PLV) con perfluorocarbono, un líquido inerte de alta densidad que solubiliza fácilmente el oxígeno y el dióxido de carbono, pero no han revelado beneficio alguno para la supervivencia.

Todavía son incompletos los datos que apoyan la eficacia de terapéuticas "coadyuvantes" con ventilador (como serían PEEP alta, ventilación con razón inversa, colocación del sujeto en decúbito ventral, HFV, ECMO y PLV) y, por tal razón, estas modalidades no se utilizan en la práctica diaria.

FLUIDOTERAPIA. (Véase también cap. 261.) La mayor permeabilidad de vasos pulmonares que ocasiona la aparición de edema intersticial y alveolar con líquido rico en abundantes proteínas es el signo central del ARDS. Además, la solución de continuidad de la integridad vascular intensifica el incremento normal del agua extravascular de pulmones, que se advierte cuando asciende la presión en la aurícula izquierda. La conservación de la presión de llenado en valores normales o bajos de aurícula izquierda lleva al mínimo la posibilidad de edema pulmonar e impide nuevos decrementos de la oxigenación arterial y la distensibilidad de pulmones, mejora la mecánica pulmonar, acorta la permanencia en la ICU y también la duración de la ventilación mecánica y conlleva menor mortalidad. Por tanto, un aspecto importante del tratamiento de ARDS son las maniobras intensivas para disminuir las presiones de llenado de la aurícula izquierda por medio de restricción de líquidos y uso de diuréticos, limitadas sólo por elementos como la hipotensión y la deficiencia de riego de órganos vitales, como los riñones.

GLUCOCORTICOIDES. En los pulmones de los sujetos con ARDS abundan los mediadores inflamatorios y los leucocitos. Se han hecho innumerables esfuerzos por tratar con glucocorticoides las formas temprana y tardía del síndrome y así aplacar esta inflamación posiblemente nociva de los pulmones. Pocos estudios han corroborado algún beneficio. Las pruebas actuales no apoyan el empleo de glucocorticoides en la atención a los pacientes con ARDS. Sin embargo, la *ARDS Network* en la actualidad está llevando a cabo un estudio a gran escala con glucocorticoides en las fases tardías del síndrome de dificultad respiratoria aguda.

OTROS MÉTODOS TERAPÉUTICOS. Los resultados de estudios clínicos con agentes tensioactivos como elementos de reposición han sido desalentadores. Asimismo, algunos estudios clínicos con asignación aleatoria que incluyeron óxido nítrico (*nitric oxide*, NO) inhalado en el ARDS han señalado mejora de la oxigenación, pero ninguna mejoría relevante de la supervivencia ni disminución del lapso en que está unido el enfermo al ventilador mecánico. Por esa razón, *no* se recomienda utilizar el óxido nítrico en el síndrome apneico agudo.

RECOMENDACIONES. Se han emprendido innumerables estudios en seres humanos para mejorar los resultados de los pacientes con ARDS; en casi ninguno de ellos se ha logrado modificar el curso natural de la enfermedad. El gran número de tratamientos y la incierta eficacia clínica contra el ARDS dificultan la elección de un plan terapéutico racional y los cuadros críticos de dichos enfermos quizá induzcan a los médicos a probar terapéuticas de eficacia incierta y que pueden ser dañinas. Si bien los resultados de los ensayos clínicos a gran escala deben aplicarse con criterio a pacientes *individuales*, en el **cuadro 262-3** se resumen las recomendaciones basadas en datos científicos, y en la **figura 262-5** se presenta un algoritmo para las metas terapéuticas iniciales y sus límites en el tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria aguda.

CUADRO 262-3 RECOMENDACIONES BASADAS EN PRUEBAS PARA EMPRENDER TRATAMIENTOS EN EL ARDS

Tratamiento	Recomendación[a]
Ventilación mecánica:	
Volumen ventilatorio bajo	A
PEEP alta o "pulmón abierto"	C
Decúbito ventral	C
Maniobras de reclutamiento	C
Ventilación de alta frecuencia y ECMO	D
Llevar al mínimo las presiones de llenado de la aurícula izquierda	B
Glucocorticoides	C
Reposición de agente tensioactivo, óxido nítrico inhalado y otros antiinflamatorios (como cetoconazol, PGE_1, NSAID)	D

[a] **A**, el tratamiento recomendado se basa en pruebas clínicas de gran peso obtenidas de estudios clínicos con asignación aleatoria; **B**, el tratamiento recomendado se basa en datos clínicos sugestivos, pero escasos; **C**, pruebas indeterminadas y se recomienda el tratamiento sólo como otra posibilidad terapéutica; **D**, no es recomendable, al haber pruebas clínicas que no corroboran la eficacia de esa modalidad terapéutica.
Nota: PEEP, presión teleespiratoria positiva; ECMO, oxigenación con membrana extracorporal; PGE_1, prostaglandina E_1; NSAID, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (*nonsteroidal anti-inflammatory drugs*).

PRONÓSTICO

Mortalidad. Las cifras recientes de mortalidad estimada en ARDS varían de 41 a 65%. Se advierte una variabilidad importante, pero existe una tendencia evidente hacia la mejora de los resultados de los casos de ARDS. Como aspecto de interés, la mortalidad por ARDS se ha atribuido en gran medida a causas extrapulmonares, en las que la sepsis y la insuficiencia extrapulmonar de algunos órganos han originado más de 80% de los fallecimientos. Por tanto, es posible que la mejoría en la supervivencia sea consecuencia de adelantos en la atención de los pacientes con septicemia/infección y en la de los que tienen insuficiencia de múltiples órganos (cap. 261).

Se han identificado factores de riesgo de muerte como un elemento útil para calcular el pronóstico. Al igual que sucede con los factores de riesgo para el desarrollo de ARDS, los principales factores de riesgo de muerte por ARDS también son extrapulmonares. La senectud es un factor importante de riesgo y la cifra de mortalidad aumenta en forma sustancial en los sujetos mayores de 75 años (en promedio, 60%), en comparación con los menores de 45 años (en promedio, 20%). Asimismo, las personas mayores de 60 años que tienen ARDS y sepsis muestran un incremento tres veces mayor en la cifra de mortalidad, en comparación con quienes tienen edades menores. Otro factor más de riesgo de aumento de la mortalidad es la disfunción preexistente de órganos causada por enfermedades médicas crónicas. En particular, se han vinculado con dicho incremento entidades como las hepatopatías crónicas, la cirrosis, el abuso de alcohol por largo tiempo, la inmunodepresión mantenida, la sepsis, las nefropatías crónicas y la insuficiencia extrapulmonar de órganos y las mayores puntuaciones de APACHE II (cap. 261). Algunos factores vinculados con los trastornos clínicos iniciales también contribuyen al peligro de muerte por ARDS. Los individuos con ARDS causado por lesión directa de los pulmones (incluidas neumonía, contusión pulmonar y broncoaspiración; cuadro 262-1) tienen un incremento casi del doble de la mortalidad, en comparación con los que presentan causas indirectas de lesión pulmonar, mientras que los pacientes quirúrgicos y traumatizados con ARDS, en particular los que no recibieron una lesión directa de los pulmones, tienen una cifra de supervivencia mayor que otros individuos con síndrome apneico agudo.

Como dato sorprendente tiene escasa utilidad prever la mortalidad por ARDS basándose en el grado de la hipoxemia y cualesquiera de los índices siguientes de intensidad de la lesión de pulmones: el nivel de PEEP utilizado en la ventilación mecánica; la distensibilidad de las vías respiratorias; la magnitud de los infiltrados alveolares en las radiografías de tórax y la puntuación

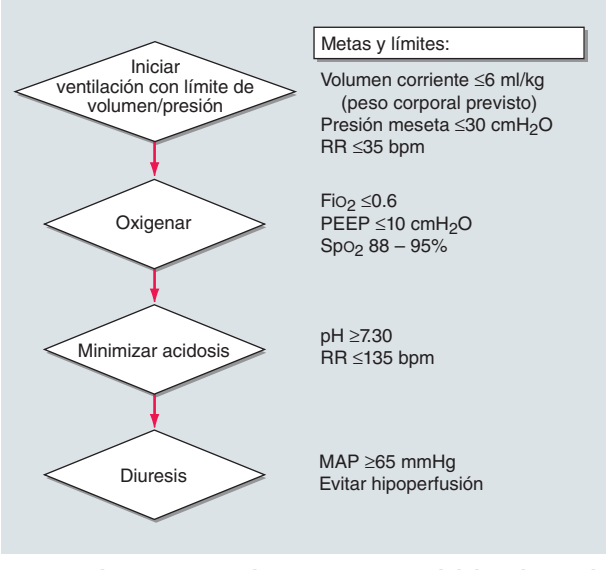

FIGURA 262-5. Algoritmo para el tratamiento inicial del síndrome de dificultad respiratoria aguda. Los ensayos clínicos han proporcionado metas terapéuticas fundamentadas para un enfoque por pasos en la ventilación mecánica incipiente, oxigenación, corrección de la acidosis y la diuresis en los pacientes en estado crítico con síndrome de dificultad respiratoria aguda. RR, frecuencia respiratoria (*respiratory rate*); MAP, presión arterial media (*mean arterial pressure*).

de lesión pulmonar (una suma o cifra compuesta de todas las variables). Sin embargo, datos recientes indican que el incremento temprano (en término de 24 h de comenzar el cuadro) del espacio muerto puede vaticinar una mayor mortalidad por síndrome apneico agudo (ARDS).

Recuperación funcional de los sobrevivientes de ARDS. Es frecuente que las personas con ARDS presenten insuficiencia respiratoria duradera y tengan que depender, para sobrevivir, de la ventilación mecánica, aunque hay testimonios de que gracias a las fuerzas regeneradoras del pulmón, la mayoría de los pacientes recuperan una función pulmonar casi normal. Los afectados por lo regular recobran la función pulmonar máxima en un plazo de seis meses. Un año después de la desintubación endotraqueal, más de 33% de quienes sobreviven a un ARDS tienen cifras de espirometría y de capacidad de difusión normales. Muchos de los pacientes restantes muestran sólo anormalidades leves de su función pulmonar. A diferencia del peligro de muerte, la recuperación de la función de los pulmones guarda un vínculo neto con la magnitud de la lesión de tales órganos al principio de ARDS. Factores que se vinculan con el empeoramiento de la función pulmonar en la fase de recuperación son distensibilidad estática pequeña de vías respiratorias, niveles altos de PEEP necesaria, lapsos más largos en que se necesita la ventilación mecánica y puntuaciones altas de lesión pulmonar. Al atender a los sobrevivientes de un ARDS, es importante conocer la posibilidad de una sobrecarga notable impuesta por los síntomas emocionales y de las vías respiratorias. Se advierten cifras notables de depresión psíquica y trastorno de estrés postraumático en quienes viven después de sufrir un síndrome apneico agudo.

LECTURAS ADICIONALES

Fan EDM et al: Ventilatory management of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. JAMA 294:2889, 2005

Tomashefski JF Jr.: Pulmonary pathology of acute respiratory distress syndrome. Clin Chest Med 21:435, 2000

Ware LB, Matthay MA: The acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 342:1334, 2000

263 Apoyo ventilatorio mecánico

Edward P. Ingenito

Los respiradores son bombas especialmente diseñadas, que pueden dar apoyo a la función ventilatoria del sistema respiratorio y mejorar la oxigenación al suministrar gas con alto contenido de oxígeno y presión positiva (cap. 261).

INDICACIONES PARA LA VENTILACIÓN MECÁNICA

La principal indicación para iniciar la ventilación mecánica es la insuficiencia respiratoria, de la cual existen dos tipos básicos:

1. La *insuficiencia respiratoria hipoxémica* suele deberse a enfermedades pulmonares como la neumonía grave, edema pulmonar, hemorragia pulmonar y síndrome de dificultad respiratoria (también llamado síndrome apneico), que producen un desajuste de la ventilación/perfusión ($\dot{V}/\dot{Q}$) y cortocircuito. La insuficiencia respiratoria hipoxémica está presente cuando se observa una saturación de O_2 en sangre arterial (Sa_{O_2}) <90% a pesar de una fracción inspirada de O_2 (FI_{O_2}) >0.6. El objetivo de la ventilación en este cuadro es proporcionar una SaO_2 adecuada por medio de una combinación de aporte complementario de O_2 y tipos específicos de ventilación que favorezcan la oxigenación al mejorar el acoplamiento $\dot{V}/\dot{Q}$ y reducir el cortocircuito pulmonar.
2. La *insuficiencia respiratoria hipercápnica* se debe a una enfermedad que produce un descenso de la ventilación por minuto (volumen respiratorio por minuto) o un aumento del espacio fisiológico muerto, de manera que a pesar de una ventilación por minuto adecuada, la ventilación alveolar es inadecuada para cubrir las demandas metabólicas. Los trastornos clínicos asociados a la insuficiencia respiratoria hipercápnica son enfermedades neuromusculares, como miastenia grave, polirradiculopatía ascendente y miopatías, así como enfermedades causantes de fatiga de los músculos respiratorios por aumento de la carga de trabajo, como asma, neuropatía obstructiva crónica y enfermedad pulmonar restrictiva. La insuficiencia respiratoria hipercápnica *aguda* se caracteriza por niveles de P_{CO_2} arterial mayores de 50 mmHg y un pH arterial menor de 7.30.

La ventilación mecánica debe instaurarse en la insuficiencia respiratoria hipercápnica aguda. En cambio, la decisión de establecerla cuando están presentes componentes tanto agudos como crónicos depende de los parámetros de los gases en sangre y de la valoración clínica. Cuando un paciente no tiene dificultad respiratoria ni está mentalmente alterado por la acumulación de CO_2, no es obligatorio iniciar la ventilación mecánica si están administrándose otras formas de tratamiento. El objetivo de la ventilación en la insuficiencia respiratoria hipercápnica es normalizar el pH arterial induciendo cambios en las presiones de CO_2. En pacientes con una enfermedad obstructiva o restrictiva grave, la elevación de las presiones respiratorias puede limitar los volúmenes corrientes hasta el punto de que no es posible normalizar el pH, situación conocida como *hipercapnia permisiva.* Para esta estrategia por lo general se requiere suficiente sedación que permita prevenir la taquipnea y la asincronía entre el paciente y el respirador.

Entre las aplicaciones terapéuticas aceptadas para la ventilación mecánica se incluye la hiperventilación controlada para reducir el flujo de sangre cerebral en pacientes con aumento de la presión intracraneal (*intracranial pressure*, ICP), o para mejorar la hemodinamia pulmonar en pacientes con hipertensión pulmonar posoperatoria. La ventilación mecánica se ha usado también para reducir el trabajo respiratorio en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva, especialmente en presencia de isquemia miocárdica. El soporte de ventilación suele usarse también, junto a la intubación endotraqueal, para impedir la aspiración del contenido gástrico en pacientes estables durante el lavado gástrico por sospecha de sobredosis de fármacos o durante la endoscopia gastrointestinal superior. En el paciente crítico, la intubación y la ventilación mecánica están indicadas antes de los estudios diagnósticos o terapéuticos básicos, cuando parezca que puede haber insuficiencia respiratoria durante estas maniobras.

ASPECTOS FISIOLÓGICOS DE LA VENTILACIÓN MECÁNICA

Los respiradores mecánicos proporcionan gas templado y humidificado a la entrada de las vías respiratorias, de acuerdo con varios modelos específicos de volumen, presión y tiempo. El respirador sirve de fuente de energía para la inspiración y sustituye a los músculos del diafragma y la pared torácica. La espiración es pasiva, impulsada por la retracción de los pulmones y de la pared torácica; al terminar la inspiración, el circuito de ventilación interno ventila el aire a presión atmosférica o a un nivel determinado de presión positiva al final de la espiración o teleespiratoria (*positive end-expiratory pressure,* PEEP).

La PEEP ayuda a mantener la permeabilidad de los alvéolos y las vías respiratorias de pequeño calibre cuando hay factores desestabilizadores, mejorando la igualdad de la ventilación y la irrigación al revertir la atelectasia. Valores de PEEP de 0 a 10 cmH_2O por lo general son seguros y eficaces; se puede utilizar con precaución valores más elevados en el tratamiento de la hipoxemia resistente importante que no responde a incrementos en la FI_{O_2} de hasta 0.6, pero aumenta el riesgo de barotraumatismo e hipotensión.

La ventilación con presión positiva afecta el aparato cardiovascular al transmitir las presiones intratorácicas al corazón y los grandes vasos. El inicio de la ventilación con presión positiva disminuye la precarga y la poscarga, en tanto que su interrupción aumenta ambas. Habrá de considerarse la repercusión clínica potencial de estos efectos cuando se modifique el apoyo con el respirador en pacientes con inestabilidad hemodinámica.

ESTABLECIMIENTO Y MANTENIMIENTO DE UNA VÍA RESPIRATORIA

Debe insertarse un tubo endotraqueal para permitir que los respiradores de presión positiva aporten el gas acondicionado a los pulmones a presiones superiores a la atmosférica. Si hay que inducir una parálisis neuromuscular durante la intubación, en los pacientes con insuficiencia renal, síndrome de lisis tumoral, lesiones de aplastamiento, enfermedades asociadas a concentraciones elevadas de potasio sérico y síndromes de distrofia muscular, debe evitarse el uso de fármacos cuyo mecanismo de acción incluya la despolarización de la unión neuromuscular, como el cloruro de succinilcolina. Los opioides y las benzodiazepinas pueden tener un efecto nocivo sobre la hemodinámica en pacientes con función cardiaca deprimida o baja resistencia vascular general. La morfina puede favorecer la liberación de histamina desde los mastocitos hísticos y puede empeorar el broncoespasmo en pacientes con asma; el fentanilo, sufentanilo y alfentanilo son alternativas aceptables a la morfina. La cetamina puede aumentar la presión arterial general, así como la intracraneal y se ha asociado a respuestas alucinatorias espectaculares; debe utilizarse con precaución en pacientes con crisis hipertensivas, hipertensión intracraneal o con antecedentes de trastornos psiquiátricos. También se han usado fármacos nuevos como etomidato y propofol para inducir y conservar la anestesia en personas que serán sometidas al apoyo ventilatorio mecánico. Son fármacos de acción más breve y menos efectos hemodinámicos adversos, pero son mucho más caros que los fármacos antiguos.

Aunque no se han establecido pautas definitivas para realizar una traqueostomía en el paciente ventilado, en la práctica clínica actual debe considerarse

CUADRO 263-1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LAS FORMAS UTILIZADAS HABITUALMENTE PARA LA VENTILACIÓN MECÁNICA

Modo de ventilación	Variables independientes (establecidas por el usuario)	Variables dependientes (establecidas por el usuario)	Desencadenamiento/ límite del ciclo	Ventajas	Desventajas	Ajustes iniciales
ACMV[a]	Fl_{O_2} Volumen corriente Índice ventilatorio Nivel de PEEP Tipo de flujo inspiratorio Flujo inspiratorio máximo	Presión respiratoria máxima, Pa_{O_2}, Pa_{CO_2} Presión respiratoria media Relación I/E	Paciente/temporizador Límite de presión	Respaldo de temporizador Sincronía paciente-respirador El paciente controla la ventilación por minuto	No es útil para la sustitución Potencial de alcalosis respiratoria peligrosa	Fl_{O_2} = 1.0[b] V_t = 10-15 ml/kg[a] *f* = 12-15/min PEEP = 0-5 cmH_2O Flujo inspiratorio = 60 L/min
SIMV[a]	Límite de presión Igual que para ACMV	Igual que para ACMV	Igual que para ACMV	Respaldo de temporizador útil para sustitución	Falta de sincronía potencial	Igual que para ACMV[a]
CPAP	Fl_{O_2} Nivel de CPAP	Volumen corriente Tasa, patrón de flujo Presión respiratoria Pa_{O_2}, Pa_{CO_2}, relación I/E	No desencadena Límite de presión	Permite valorar la función espontánea Ayuda a evitar la atelectasia	No respaldo	Fl_{O_2} = 0.5-1.0[b] CPAP = 5-15 cmH_2O
PCV[a]	Fl_{O_2} Nivel de presión inspiratoria Índice ventilatorio Nivel de PEEP Límite de presión Relación I/E	Volumen corriente Índice de flujo, tipo Ventilación por minuto Pa_{O_2}, Pa_{CO_2}	Temporizador/paciente Temporizador/límite de presión	Presiones del sistema reguladas Útil para el tratamiento del barotraumatismo Respaldo del temporizador	Precisa sedación intensa No es útil para la sustitución	Fl_{O_2} = 1.0[b] PC = 20-40 cmH_2O[a] PEEP = 5-10 cmH_2O *f* = 12-15/min I/E = 0.7/1-4/1
PSV	Fl_{O_2} Nivel de presión inspiratoria PEEP Límite de presión	Igual que para PCV + relación I/E	Flujo inspiratorio Límite de presión	Asegura sincronía Bueno para sustitución	No hay respaldo del temporizador	Fl_{O_2} = 0.5-1.0[b] PS = 10-30 cmH_2O 5 cmH_2O, nivel usado habitualmente PEEP = 0-5 cmH_2O

[a] La ventilación a pulmón abierto (OLV) implica el uso de alguno de estos modos específicos con volúmenes corrientes (o presiones aplicadas) para conseguir 5 a 6 ml/kg y las presiones positivas espiratorias finales consiguen el máximo volumen alveolar.
[b] Fl_{O_2} suele ajustarse inicialmente a 1.0, a no ser que haya una indicación clínica específica para reducir Fl_{O_2}, como antecedentes de quimioterapia con bleomicina. Una vez demostrada la oxigenación adecuada por el análisis de los gases en sangre, debe reducirse Fl_{O_2} con disminuciones de 0.1 a 0.2, según se toleren, hasta conseguir el menor Fl_{O_2} necesario para una Sa_{O_2} >90 por ciento.
Abreviaturas: f, frecuencia; I/E, inspiración/espiración; Fl_{O_2}, fracción inspirada de O_2 , PEEP, presión positiva al final de la espiración; respecto a modalidades del respirador, consúltese el texto; V_t, ventilación corriente (*tidal ventilation*).

esta operación para pacientes en los que se supone que será necesaria la ventilación durante más de tres semanas. La traqueostomía, aunque no reduce claramente la incidencia de lesión laríngea o estenosis traqueal, se ha asociado a mayor comodidad del paciente y mayor capacidad para participar en actividades orientadas a la rehabilitación.

OPERACIÓN DEL RESPIRADOR

Terminología. Por *modo* o *modalidad* se entiende la forma por la que se desencadenan, se hacen cíclicas y se limitan las respiraciones del respirador; en el cuadro 263-1 se muestran los modos de utilización más habituales de la ventilación mecánica. El *desencadenante*, sea un esfuerzo inspiratorio o una señal basada en el tiempo, define lo que "detecta" el respirador para iniciar una respiración asistida. El *ciclo* indica los factores que determinan el final de la inspiración. Por ejemplo, en un respirador de volumen, la inspiración termina cuando se aporta al paciente un volumen corriente preestablecido. Otros tipos de ciclo incluyen el de presión, el de tiempo y el de flujo. Los *factores limitantes* son valores especificados por el operador, como la presión respiratoria, que se controlan con transductores internos del circuito del respirador durante todo el ciclo respiratorio; si se superan los valores especificados, el flujo inspiratorio se detiene inmediatamente y el circuito de ventilación se abre a la presión atmosférica o a la PEEP especificada.

VENTILACIÓN ASISTIDA DE MODALIDAD CONTROLADA (ACMV). Se inicia un ciclo inspiratorio bien por el esfuerzo inspiratorio del paciente o, cuando no se detecta esfuerzo del paciente en un periodo determinado, por una señal del temporizador que incluye el respirador. Cada respiración aportada transmite el volumen corriente especificado por el operador. La frecuencia ventilatoria la determina el paciente o el ritmo de apoyo especificado por el operador, el que tenga mayor frecuencia (fig. 263-1*A*). Comúnmente se usa la ventilación asistida de modalidad controlada (*assist control mode ventilation*, ACMV) para iniciar la ventilación mecánica, porque asegura una ventilación por minuto de apoyo, en ausencia de impulso respiratorio intacto, y permite sincronizar el ciclo ventilatorio con el esfuerzo inspiratorio del paciente.

Los problemas pueden surgir cuando se usa ACMV en pacientes con taquipnea causada por factores no respiratorios o no metabólicos como ansiedad, dolor o irritación de las vías respiratorias. Puede aparecer alcalosis respiratoria, que provoca mioclonos o convulsiones. La hiperinsuflación dinámica (denominada PEEP intrínseca) puede producirse cuando la mecánica respiratoria del paciente es tal que el tiempo es inadecuado para una espiración completa entre los ciclos respiratorios. La PEEP intrínseca puede limitar el retorno venoso, reducir el gasto cardiaco y aumentar las presiones respiratorias, predisponiendo al barotraumatismo. La ACMV no es eficaz para retirar a los pacientes de la ventilación mecánica, ya que proporciona asistencia ventilatoria completa en cada respiración iniciada por el paciente.

VENTILACIÓN OBLIGATORIA INTERMITENTE SINCRONIZADA (SIMV). La diferencia principal entre la ventilación obligatoria intermitente sincronizada (*synchronized intermittent mandatory ventilation*, SIMV) y la ACMV es que en la primera se permite al paciente respirar espontáneamente, es decir, sin ayuda del respirador, entre las respiraciones proporcionadas por éste. Sin embargo, las respiraciones obligatorias se proporcionan en sincronía con los esfuerzos inspiratorios del paciente, con una frecuencia determinada por el operador. Si el paciente no inicia una respiración, el respirador proporciona una respiración del volumen corriente establecido y reajusta el temporizador interno para el ciclo inspiratorio siguiente (fig. 263-1*B*). La SIMV difiere de la ACMV en que el respirador sólo ayuda al número preestablecido de respiraciones.

La SIMV permite que los pacientes con impulso respiratorio intacto ejerciten los músculos inspiratorios entre las respiraciones asistidas. Esta característica hace que la SIMV sea una forma útil de ventilación como soporte y para retirar el respirador. Tal vez resulte difícil utilizarla en caso de taquipnea, ya que los pacientes pueden intentar espirar durante el ciclo inspiratorio programado con el respirador. Cuando esto sucede, la presión respiratoria puede superar el límite de presión inspiratoria; de este modo se anulará la respiración asistida por el respirador y el volumen minuto podrá caer por debajo de lo programado por el operador. En esta situación, si la taquipnea es una respuesta a la acidosis respiratoria o metabólica, un cambio a ACMV aumentará la

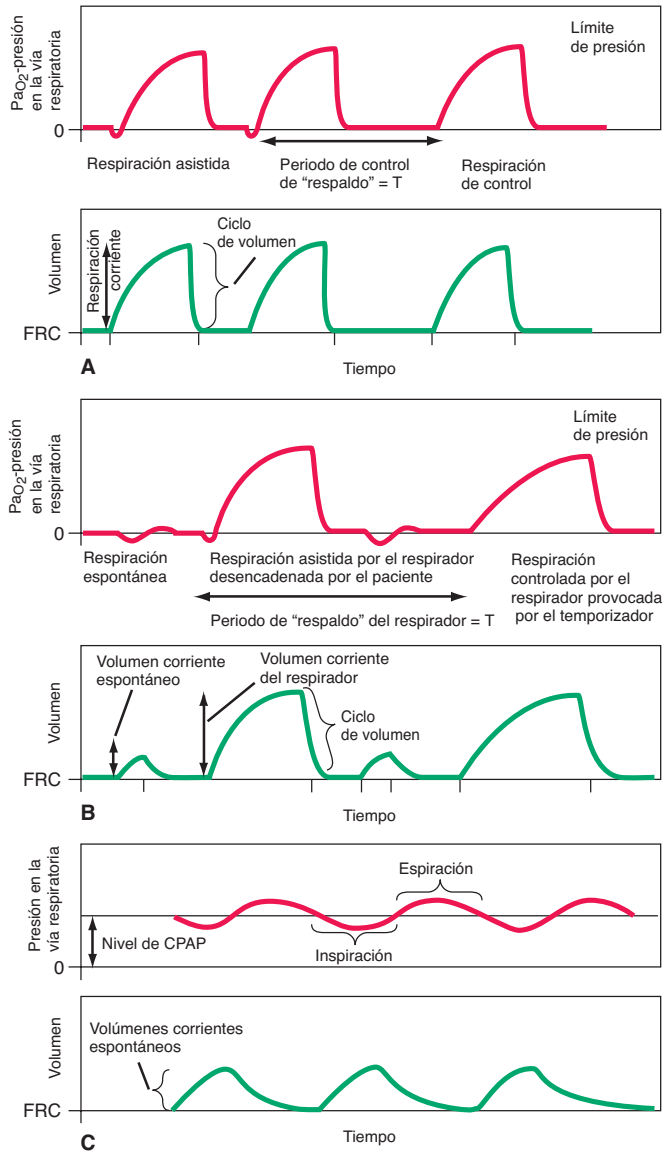

FIGURA 263-1. Perfil de la presión en la vía respiratoria y volumen pulmonar frente al tiempo. *A*. Durante la ACMV. las respiraciones asistidas las desencadena el esfuerzo del paciente. Las respiraciones controladas las desencadena el temporizador del respirador. Cada respiración, desencadenada por el paciente o el temporizador, es una respiración de ciclo de volumen completa, con presión respiratoria como variable dependiente. El límite de presión se establece por encima de la presión inspiratoria máxima. ***B***. Presión en la vía respiratoria y volumen pulmonar frente a los perfiles de tiempo durante la SIMV. Las respiraciones espontáneas ocurren entre respiraciones asistidas desencadenadas por el paciente y respiraciones desencadenadas por el temporizador. El volumen corriente de las respiraciones espontáneas está determinado por el esfuerzo del paciente y la impedancia pulmonar. Las respiraciones asistidas y controladas tienen ciclos de volumen. ***C***. Presión en la vía respiratoria y volumen pulmonar frente a los perfiles de tiempo durante la CPAP. La respiración es espontánea y no se proporciona respirador de apoyo. El perfil espontáneo se superpone a una presión respiratoria media elevada que el usuario especifica. FRC, capacidad funcional residual (*functional residual capacity*).

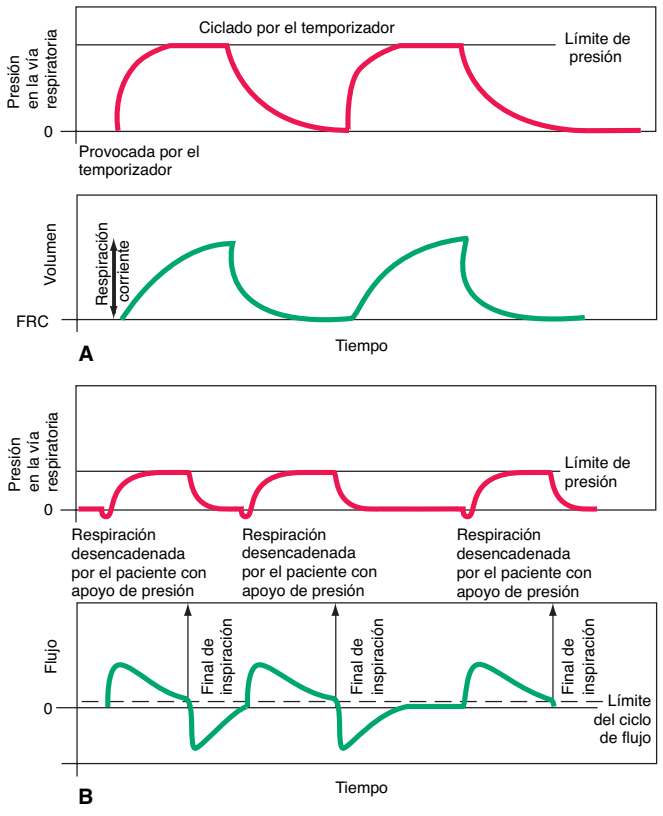

FIGURA 263-2. *A*. Perfil de presión en la vía respiratoria y volumen pulmonar frente al tiempo durante la PCV. Todas las respiraciones son desencadenadas y reguladas, y su presión está limitada por el temporizador. La presión respiratoria máxima la establece el operador y el volumen corriente es una variable dependiente. Los perfiles muestran que el límite de presión es algo más elevado que el nivel de control de presión. No es necesario que sea así, pero es adecuado establecer el límite de presión sólo ligeramente por encima del nivel de control de presión cuando se utiliza este modo de ventilación para el tratamiento del paciente con barotraumatismo. ***B***. Presión en la vía respiratoria y flujo respiratorio frente a perfiles de tiempo durante la PSV. Todas las respiraciones las desencadena el paciente y las regula el flujo. La inspiración se extrae del ciclo cuando el flujo inspiratorio cae por debajo de un umbral predeterminado ajustado interiormente en el circuito del respirador. En el ejemplo mostrado, el límite de presión es ligeramente superior al nivel de presión de apoyo. Como cada uno puede ajustarse independientemente, no es preciso que éste sea el caso. FRC, capacidad funcional residual.

ventilación por minuto y ayudará a normalizar el pH mientras sigue valorándose y tratándose el proceso subyacente.

PRESIÓN RESPIRATORIA POSITIVA CONTINUA (CPAP). No es un modo verdadero de soporte de la ventilación, ya que toda la ventilación se produce gracias a los esfuerzos espontáneos del paciente. El respirador proporciona gas nuevo al circuito respiratorio con cada inspiración y carga el circuito a una presión constante fijada por el operador, que puede oscilar entre 0 y 20 cmH_2O (fig. 263-1*C*). La presión respiratoria positiva continua (*continuous positive airway pressure*, CPAP) se utiliza para valorar el potencial de extubación en pacientes que se han podido desconectar de la ventilación y que precisan poco soporte ventilatorio, y en aquéllos con una función intacta del aparato respiratorio que necesiten un tubo endotraqueal para proteger la vía respiratoria.

VENTILACIÓN CON CONTROL DE PRESIÓN (PCV). Esta forma de ventilación se desencadena y regula con el tiempo y se limita con la presión. Durante la fase inspiratoria se impone una presión determinada en la apertura de la vía aérea y la presión queda a ese nivel especificado por el usuario durante toda la inspiración (fig. 263-2*A*). Dado que la presión inspiratoria la determina el operador, el volumen corriente y el índice de flujo inspiratorio son variables *dependientes* más que *independientes*, y no las especifica el usuario. La ventilación con control de presión (*pressure-control ventilation*, PCV) es el modo de ventilación preferido para pacientes con barotraumatismo documentado, ya que las presiones en las vías respiratorias pueden limitarse, y para pacientes posoperados de tórax, en los que deben limitarse las fuerzas de tensión a través de una línea de sutura reciente. Cuando se utiliza la PCV hay que controlar la ventilación por minuto y el volumen corriente; la ventilación por minuto se altera cambiando la velocidad o el valor de la presión de control.

La PCV con el uso de un tiempo inspiratorio prolongado suele aplicarse a pacientes con insuficiencia respiratoria hipoxémica grave. Este método, denominado ventilación de proporción inspiratoria-espiratoria inversa (*inverse inspiratory-to-expiratory ratio ventilation*, IRV), aumenta las presiones medias de distensión sin incrementar la presión máxima en las vías respiratorias. Se considera que opera junto con la PEEP abriendo alvéolos colapsados y mejorando la oxigenación, aunque no hay datos concluyentes que demuestren que la IRV mejore los criterios de valoración en los ensayos clínicos.

VENTILACIÓN CON APOYO DE PRESIÓN (PSV). Esta forma de ventilación la desencadena el paciente, la regula el flujo y la limita la presión; se ha diseñado espe-

cíficamente para el proceso de desconexión. Durante la ventilación con apoyo de presión (*pressure-support ventilation*, PSV), la fase inspiratoria se termina cuando el flujo de aire inspirado desciende por debajo de un determinado nivel; en la mayor parte de los respiradores este índice de flujo no puede ajustarlo el operador. Cuando se utiliza la PSV, los pacientes reciben ayuda ventilatoria sólo cuando el respirador detecta un esfuerzo inspiratorio (fig. 263-2*B*). La PSV también puede asociarse a la SIMV para asegurar un apoyo regulado por el volumen en pacientes cuyo impulso respiratorio esté deprimido.

La mayoría de los pacientes que van a ser desconectados toleran bien la PSV; sus parámetros pueden ajustarse para conseguir un apoyo ventilatorio completo o casi completo y pueden retirarse lentamente durante varios días de forma sistemática para aumentar de manera gradual la carga de los músculos respiratorios.

VENTILACIÓN INCRUENTA (NIV). El soporte ventilatorio incruento por medio de una careta o mascarilla nasal (utilizadas tradicionalmente para el tratamiento de la apnea del sueño) bien ajustadas, se ha utilizado recientemente para el apoyo ventilatorio primario en pacientes con riesgo de insuficiencia respiratoria. La ventilación incruenta (*noninvasive ventilation*, NIV) se utiliza muy a menudo con PSV o presión respiratoria positiva de doble nivel, por cuanto ambos modos son bien tolerados por el paciente consciente y optimizan la sincronía entre él y el respirador. La NIV ha conseguido éxitos variables cuando se aplica a pacientes con insuficiencia respiratoria aguda o crónica. La principal limitación para su difusión ha sido la intolerancia de los pacientes, porque la mascarilla apretada, necesaria para la NIV, puede producir molestias físicas y emocionales en pacientes con disnea.

ESTRATEGIAS DE VENTILACIÓN NO ESTÁNDAR. Se han valorado varios métodos de ventilación no estándar y su capacidad para mejorar la oxigenación y reducir la mortalidad en pacientes con insuficiencia respiratoria hipoxémica avanzada. Tales modalidades incluyen la ventilación oscilatoria de alta frecuencia (*high-frequency oscillatory ventilation*, HFOV), la oxigenación con membrana extracorporal (*extracorporeal membrane oxygenation,* ECMO) y la ventilación con líquido parcial utilizando perfluorocarbonos. Aunque informes de casos y estudios de cohorte no comparativos a pequeña escala han demostrado una ventaja, los ensayos comparativos aleatorizados no han logrado demostrar mejoras uniformes en los criterios de valoración con alguno de estos métodos. En la actualidad, estos métodos se considerarán como técnicas de "último recurso" y se tendrán en cuenta en pacientes con hipoxemia resistente al tratamiento estándar.

Intervenciones terapéuticas con el apoyo del respirador • ***VENTILACIÓN A PULMÓN ABIERTO (OLV).*** La ventilación a pulmón abierto (*open lung ventilation,* OLV) no es un modo de ventilación distintivo, sino más bien un método para aplicar ventilación ciclada por volumen o controlada por presión en pacientes con insuficiencia respiratoria hipoxémica grave. En la ventilación pulmonar abierta, los principales objetivos del apoyo con respirador son el mantenimiento de la oxigenación adecuada y el evitar la apertura y el cierre cíclicos de las unidades alveolares al seleccionar un volumen corriente y un nivel de PEEP que permita a gran parte de las unidades mantenerse infladas durante la ventilación corriente. El lograr una eucapnia y un pH sanguíneo normal es menos prioritario si se acepta una hipercapnia permisiva. Datos actuales sugieren que un volumen corriente pequeño (es decir, 6 ml/kg) proporciona un apoyo ventilatorio adecuado con una menor frecuencia de efectos adversos que los volúmenes corrientes más estándar de 10 a 15 ml/kg. La hipercapnia y la acidosis respiratoria consecutiva tienden a ser bien toleradas desde el punto de vista fisiológico, excepto por los pacientes con inestabilidad hemodinámica importante, disfunción ventricular, arritmias cardiacas o aumento de la ICP. Se ha utilizado más ampliamente la ventilación pulmonar abierta en el tratamiento de pacientes con insuficiencia respiratoria hipoxémica consecutiva a lesión pulmonar aguda. Se han realizado diversos ensayos clínicos aleatorizados de la ventilación pulmonar abierta y sugieren que esta modalidad disminuye la mortalidad y mejora el intercambio de gases en pacientes con lesión pulmonar aguda.

DECÚBITO VENTRAL DURANTE LA VENTILACIÓN MECÁNICA. Los pacientes con síndrome apneico agudo (*acute respiratory distress syndrome*, ARDS) sufren hipoxemia como consecuencia del cortocircuito intrapulmonar producido por atelectasias regionales (cap. 262). El colapso es más amplio en las regiones declives del pulmón. El decúbito ventral intensifica las presiones transdiafragmáticas en las zonas atelectásicas mencionadas en la porción dorsal del pulmón, al alterar su posición respecto a las presiones hidrostáticas generadas por el contenido abdominal. Por consiguiente, el colocar al paciente en posición de decúbito ventral aumenta las presiones de distensión en estas regiones sin necesidad de aplicar presiones respiratorias adicionales que pueden sobredistender las zonas menos lesionadas del pulmón y que pueden causar daño pulmonar adicional. Si bien es un concepto atractivo y de aplicación práctica sencilla, un ensayo aleatorizado en pacientes con lesión pulmonar aguda no logró demostrar que la posición de decúbito ventral conllevase una ventaja para la sobrevida, pese a la demostración de un beneficio fisiológico transitorio.

ADMINISTRACIÓN DE ÓXIDO NÍTRICO. El óxido nítrico (*nitric oxide*, NO) tiene efectos broncodilatadores y vasodilatadores pulmonares cuando se administra por las vías respiratorias y se ha demostrado que mejora la oxigenación arterial en muchos pacientes con insuficiencia respiratoria hipoxémica avanzada. Aunque se han demostrado los beneficios fisiológicos en estudios de cohortes a pequeña escala, los ensayos comparativos aleatorizados no han logrado confirmar que la administración terapéutica de óxido nítrico reduzca la mortalidad en pacientes con insuficiencia respiratoria hipoxémica avanzada.

PRINCIPIOS DEL MANEJO DEL RESPIRADOR

La mayoría de los pacientes que comienzan con apoyo ventilatorio reciben ACMV o SIMV, en virtud de que estas modalidades garantizan una ventilación por minuto de respaldo determinada por el usuario. Una vez que el paciente intubado se ha estabilizado respecto a la oxigenación, se plantea y comienza el tratamiento definitivo del cuadro primario que originó la insuficiencia respiratoria. Las modificaciones ulteriores del tratamiento con respirador se harán en concordancia con los cambios en el estado clínico de la persona. Al manifestarse la mejoría de la función respiratoria, entre las prioridades primarias están disminuir la PEEP y administrar oxígeno complementario. Una vez que se ha logrado saturación arterial adecuada y el paciente tiene $FI_{O_2} \leq 0.5$ y PEEP de 5 cmH_2O, se harán intentos para disminuir el apoyo ventilatorio mecánico. Se necesita cambiar el apoyo absoluto con respirador a una modalidad con estos aparatos que permita al paciente progresivamente no usarlos, como serían modalidades SIMV, PSV o una combinación de ambas. Después de esa etapa se podrá prescindir poco a poco del respirador, como se señala en el apartado sobre la separación del paciente respecto del aparato. Los individuos cuyo estado se deteriora incluso después de emprender el apoyo con el respirador, quizá necesiten incremento en el aporte de O_2, PEEP y otras modalidades de ventilación como IRV o ventilación a pulmón abierto (OLV).

APOYO GENERAL DURANTE LA VENTILACIÓN

Los pacientes que empiezan a ser ventilados mecánicamente suelen precisar alguna forma de sedación y analgesia para mantener un nivel aceptable de comodidad. A menudo ese régimen consiste en una combinación de benzodiazepinas y un opioide administrados por vía intravenosa. Los medicamentos utilizados más frecuentemente para tal efecto son lorazepam, midazolam, diazepam, morfina y fentanilo.

Los pacientes inmovilizados en la unidad de cuidados intensivos que reciben apoyo mediante respirador mecánico tienen más riesgo de presentar trombosis venosa profunda y úlceras por decúbito. En la prevención de la trombosis venosa a menudo se prescribe profilaxis mediante heparina subcutánea, botas de compresión neumática, o ambas a la vez. La heparina de bajo peso molecular fraccionada al parecer tiene la misma eficacia para este fin. Se recurre a cambios frecuentes en la posición del cuerpo y al empleo de superficies de colchón blandas y colchones de aire para ayudar a prevenir las úlceras por decúbito.

La profilaxis frente a las lesiones de la mucosa digestiva está indicada en pacientes que hayan sufrido una lesión neurológica o tengan insuficiencia respiratoria grave asociada a ARDS. Se han utilizado antagonistas del receptor de histamina (antagonistas del receptor H_2), antiácidos y citoprotectores, como el carafato, para estos fines, y parece que son eficaces. Los datos más recientes indican que el uso de carafato se asocia a reducción de la incidencia de neumonía nosocomial, ya que no produce cambios en el pH del estómago y es menos probable que permita la colonización del tubo digestivo por microorganismos patógenos.

Siempre que sea posible, en todos los pacientes intubados debe mantenerse el apoyo nutricional entérico, mediante sonda nasogástrica u orogástrica. En pacientes con un estado nutricional basal normal, el apoyo nutricional se iniciará en los siete primeros días. En los desnutridos se iniciará antes de 72 h. En pacientes críticos tratados con sedantes es frecuente el retraso del vaciado gástrico pero suelen responder a los agentes favorecedores de la motilidad como la metoclopramida. La nutrición parenteral es una alternativa a la entérica en pacientes con patología digestiva grave.

COMPLICACIONES DE LA VENTILACIÓN MECÁNICA

La intubación endotraqueal y ventilación mecánica con presión positiva tienen efectos sobre varios órganos, entre ellos el pulmón y vías respiratorias superiores, aparato cardiovascular y aparato digestivo. Entre las complicaciones pulmonares se encuentran el barotraumatismo, neumonía nosocomial, toxicidad del oxígeno, estenosis traqueal y pérdida de acondicionamiento de los músculos respiratorios. El *barotraumatismo* que ocurre cuando las presiones altas (p. ej., >50 cmH_2O) rompen los tejidos pulmonares, se manifiesta clínicamente por enfisema intersticial, neumomediastino, enfisema subcutáneo o neumotórax. Aunque los tres primeros pueden resolverse sencillamente mediante la reducción de las presiones respiratorias, el neumotórax clínicamente significativo, que se manifiesta por hipoxemia, reducción de la distensibilidad pulmonar y trastorno hemodinámico, se debe tratar con sonda de toracostomía.

Los pacientes intubados durante más de 72 h tienen riesgo elevado de presentar neumonía relacionada con el respirador (*ventilator-associated pneumonia* VAP), a consecuencia de la broncoaspiración hacia las vías respiratorias altas a través de pequeñas fugas alrededor del manguito del tubo endotraqueal; los microorganismos más comunes que producen este trastorno son *Pseudomonas aeruginosa,* bacilos entéricos gramnegativos y *Staphylococcus aureus*. El diagnóstico de VAP requiere un muestreo broncoscópico de las secreciones de las vías respiratorias mediante "cepillo protegido" así como técnicas microbiológicas cuantitativas, ya que este método evita la contaminación de la muestra con bacterias que colonizan la parte superior de las vías respiratorias. Dado que este trastorno se acompaña de una elevada mortalidad es recomendable la instauración oportuna de antibióticos empíricos dirigidos contra los patógenos factibles.

La *hipotensión* resultante de las presiones intratorácicas elevadas con retorno venoso disminuido casi siempre responde a la reposición del volumen intravascular. En pacientes considerados hipotensos o con insuficiencia respiratoria sobre la base del edema alveolar, el control hemodinámico con un catéter arterial pulmonar puede ser útil para optimizar el aporte de O_2 por medio de la manipulación del volumen intravascular y de los niveles de FI_{O_2} y presión positiva teleespiratoria (PEEP).

Los efectos digestivos de la ventilación con presión positiva incluyen las *úlceras de estrés* y la *colestasis leve a moderada*. Es una práctica frecuente la profilaxis con antagonistas del receptor de H_2 o sucralfato para las úlceras de estrés. La colestasis leve (es decir, con concentraciones de bilirrubina total ≤68 μmol/L [≤4.0 mg/100 ml]) atribuible a los efectos del aumento de las presiones intratorácicas sobre las presiones de la vena porta, es común y generalmente cede en forma espontánea. La colestasis más intensa no debe atribuirse a una respuesta a la ventilación con presión positiva y probablemente se debe a un proceso hepático primario.

RETIRADA DE LA VENTILACIÓN MECÁNICA

Para retirar el apoyo ventilatorio mecánico es preciso que se cumplan ciertos criterios. La función de las vías respiratorias altas debe estar intacta para que un paciente permanezca extubado, pero es difícil valorarla en el enfermo intubado. Por tanto, si un paciente puede respirar por sí mismo mediante una cánula endotraqueal pero presenta estridor o broncoaspiración recidivante una vez que se retira la cánula, se sospechará y se valorará la disfunción de la parte superior de las vías respiratorias o un mecanismo de deglución anormal. El impulso respiratorio y la función de la pared torácica se valoran observando la frecuencia respiratoria, el volumen corriente, la presión inspiratoria y la capacidad vital. El índice para la interrupción gradual del respirador, que se define como la relación de la frecuencia respiratoria y el volumen corriente (respiraciones por minuto por litro), es un indicador sensible y a la vez específico para predecir la posibilidad de una extubación satisfactoria. Cuando este cociente es de <105 mientras el paciente respira sin asistencia mecánica mediante una cánula endotraqueal, es probable que se logre la extubación satisfactoria. La ventilación alveolar se considera adecuada cuando la eliminación de CO_2 basta para mantener un pH en sangre arterial del orden de 7.35 a 7.40, y se puede lograr una Sa_{O_2} >90% con una FI_{O_2} <0.5 y una PEEP de ≤5 cmH_2O. Aunque muchos pacientes tal vez no cumplan todos los criterios para la suspensión gradual del respirador, la posibilidad de la extubación exitosa aumenta a medida que se satisfacen más criterios.

Se han aconsejado muchos sistemas para retirar el apoyo ventilatorio. Los mejor tolerados por los pacientes son el de la pieza T y la CPAP, cuando la ventilación mecánica ha durado poco y se necesita poco reacondicionamiento muscular, mientras que la SIMV y la PSV son mejores para los pacientes intubados durante periodos prolongados y que precisan reacondicionamiento gradual de los músculos respiratorios.

La cánula en T y la reducción gradual de la CPAP implican pruebas de respiración espontánea breves con oxígeno complementario. Estas pruebas o ensayos suelen iniciarse durante periodos de 5 min/h sucedidos de un intervalo de reposo de 1 h. Los ensayos se incrementan por aumentos de 5 a 10 min/h hasta que el paciente puede mantenerse independiente del respirador por lapsos de varias horas. Luego se intentará la extubación.

La retirada con SIMV incluye la reducción gradual de la frecuencia de soporte obligada en incrementos de 2 a 4 respiraciones por minuto (rpm), mientras se controlan los parámetros de los gases en sangre y la frecuencia respiratoria. Frecuencias superiores a 25 rpm al retirar las respiraciones obligadas del respirador suelen indicar fatiga del músculo respiratorio y la necesidad de combinar periodos de ejercicio con otros de reposo. Los periodos de ejercicios aumentan gradualmente hasta que el paciente se mantiene estable con una SIMV de 4 rpm o menos. Acto seguido, antes de la extubación, se podrá intentar una CPAP o una prueba con la cánula en T.

La PSV, como se ha descrito en detalle, se utiliza principalmente para la desconexión de la ventilación mecánica. Suele iniciarse a un nivel adecuado para tener un apoyo completo del respirador ($PSV_{máx}$); es decir, se ajusta ligeramente por debajo de las presiones inspiratorias máximas requeridas por el paciente durante la ventilación regulada por el volumen. Entonces se retira gradualmente el nivel de apoyo de presión con incrementos de 3 a 5 cmH_2O hasta llegar a un nivel en el que la frecuencia respiratoria aumenta a 25 rpm. En este punto se alternan los periodos intermitentes de soporte de presión más alta con periodos de soporte de presión más baja para proporcionar un reacondicionamiento muscular sin producir fatiga diafragmática. La sustitución gradual de la PSV continúa hasta que el nivel de soporte es adecuado para superar la resistencia del tubo endotraqueal (aproximadamente 5 a 10 cmH_2O). Puede interrumpirse el apoyo y extubar al paciente.

LECTURAS ADICIONALES

Brower RG et al: Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 351(4):327, 2004

Fan E et al: Ventilatory management of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. JAMA 294(22):2889, 2005

MacIntyre NR: Current issues in mechanical ventilation for respiratory failure. Chest 128(Suppl 2):561S, 2005

Michael JR et al: Inhaled nitric oxide versus conventional therapy. Am J Respir Crit Care Med 157(5):1372, 1998

Park JE, Griffiths MJ: Recent advances in mechanical ventilation. Clin Med 5:441, 2005

Scalise PJ, Votto JJ: Weaning from long term mechanical ventilation. Chron Respir Dis 2:99, 2005

264 El paciente en choque

Ronald V. Maier

El *choque* es un síndrome clínico que se produce como consecuencia de una perfusión inadecuada de los tejidos. Con independencia de la causa, el desequilibrio entre el aporte y las necesidades de oxígeno y sustratos inducido por la hipoperfusión provoca disfunción celular. La lesión celular causada por el suministro inadecuado de oxígeno y sustratos desencadena también la producción y liberación de mediadores de la inflamación, que afectan todavía más a la perfusión por alteraciones funcionales y estructurales en los vasos finos. Esto lleva a un círculo vicioso, en el cual el trastorno de la perfusión ocasiona la lesión celular provocada por una mala distribución del flujo sanguíneo, lo que dificulta aún más la perfusión celular; esta última es la causa de la insuficiencia multiorgánica y, si no se interrumpe el proceso, de la muerte. Las manifestaciones clínicas del choque son consecuencia, en parte, de las respuestas neuroendocrinas simpáticas a la hipoperfusión, así como de la alteración de la función orgánica que induce la grave disfunción celular **(fig. 264-1)**.

Cuando es muy intenso o persistente, el aporte insuficiente de oxígeno produce lesión celular irreversible, y sólo el rápido restablecimiento del suministro de oxígeno puede frenar la progresión del estado de choque. Por tanto, la estrategia terapéutica fundamental es reconocer a tiempo el choque manifiesto o inminente, e intervenir de forma inmediata para restablecer la perfusión. Esto a menudo requiere la expansión o el restablecimiento del volumen sanguíneo. Es imprescindible controlar a la vez cualquier proceso patológico desencadenante, por ejemplo, una hemorragia persistente, un trastorno de la función cardiaca o una infección.

El choque clínico se suele acompañar de hipotensión, es decir, una presión arterial media <60 mmHg en personas previamente normotensas. Se han diseñado muchos sistemas de clasificación en un intento de sintetizar los procesos, en apariencia diferentes, que llevan al choque. Desde el punto de vista clínico puede ser difícil ajustarse de manera estricta a la clasificación, porque en un determinado paciente es frecuente que se combinen dos o más causas de choque, pero la clasificación que se muestra en el **cuadro 264-1** constituye un punto de referencia útil para analizar y describir los procesos de base.

CUADRO 264-1 CLASIFICACIÓN DEL CHOQUE

Hipovolémico	Séptico
Traumático	Hiperdinámico
Cardiógeno	Hipodinámico
Intrínseco	Neurógeno
Compresivo	Hiposuprarrenal

PATOGENIA Y RESPUESTA ORGÁNICA

MICROCIRCULACIÓN

Normalmente, cuando desciende el gasto cardiaco aumenta la resistencia vascular sistémica para mantener un nivel de presión sistémica suficiente que permita la perfusión del corazón y el cerebro a expensas de otros tejidos, en particular de los músculos, la piel y el tubo digestivo. La resistencia vascular sistémica está determinada fundamentalmente por el diámetro de la luz de las arteriolas. El metabolismo del corazón y el cerebro es elevado, y sus reservas de energía, escasas. Estos órganos dependen esencialmente de un aporte continuo de oxígeno y nutrientes, y ninguno de ellos tolera más que breves periodos de isquemia. La autorregulación, es decir, el mantenimiento del flujo sanguíneo a pesar de grandes variaciones de la presión de perfusión, es fundamental para mantener el riego sanguíneo cerebral y coronario aunque haya hipotensión importante. Sin embargo, cuando la presión arterial media desciende a ≤60 mmHg, se deterioran el flujo y la función de estos órganos.

El músculo liso arteriolar posee receptores adrenérgicos alfa y beta. Los receptores α_1 son mediadores de la vasoconstricción, mientras que los β_2 son vasodilatadores. Las fibras eferentes simpáticas liberan noradrenalina, que actúa fundamentalmente sobre los receptores α_1 en una de las respuestas compensadoras fundamentales para la disminución de la presión de perfusión. Otras sustancias vasoconstrictoras que se liberan en gran parte de las formas de choque son la angiotensina II, vasopresina, endotelina 1 y tromboxano A_2. La médula suprarrenal libera noradrenalina y adrenalina, y se elevan las concentraciones de estas dos sustancias en la sangre. Los vasodilatadores circulantes en el choque comprenden la prostaciclina [prostaglandina (PG)I_2], el óxido nítrico (*nitric oxide*, NO) y, lo que es más importante, productos del metabolismo local, como adenosina, que adaptan el flujo a las necesidades metabólicas del tejido. La perfusión local está determinada por el equilibrio entre estas diversas influencias vasoconstrictoras y vasodilatadoras que actúan sobre la microcirculación.

El transporte a las células depende del flujo microcirculatorio, de la permeabilidad capilar, de la difusión de oxígeno, el dióxido de carbono, nutrientes y productos del metabolismo a través del intersticio, y del intercambio de estos productos a través de las membranas celulares. El trastorno de la microcirculación, que es esencial en las respuestas fisiopatológicas de las fases tardías de todas las formas de choque, conlleva la alteración del metabolismo celular, causante en último término de la insuficiencia de los órganos.

La respuesta endógena a la hipovolemia leve o moderada consiste en un intento de restablecer el volumen intravascular a través de alteraciones de la presión hidrostática y la osmolaridad. La constricción de las arteriolas provoca reducciones de la presión hidrostática capilar y del número de lechos capilares perfundidos, limitando así la superficie capilar a través de la cual se produce la filtración. Cuando la filtración está disminuida, mientras permanece constante o se eleva la presión oncótica intravascular, se produce una reabsorción neta de líquido al lecho vascular, de acuerdo con la ley de Starling del intercambio de líquidos entre los capilares y el intersticio. Las alteraciones metabólicas (entre ellas la hiperglucemia y el aumento de los productos de la glucólisis, lipólisis y proteólisis) aumentan la osmolaridad extracelular, lo que genera un gradiente osmótico entre las células y el intersticio que aumenta el volumen intersticial e intravascular a expensas del volumen intracelular.

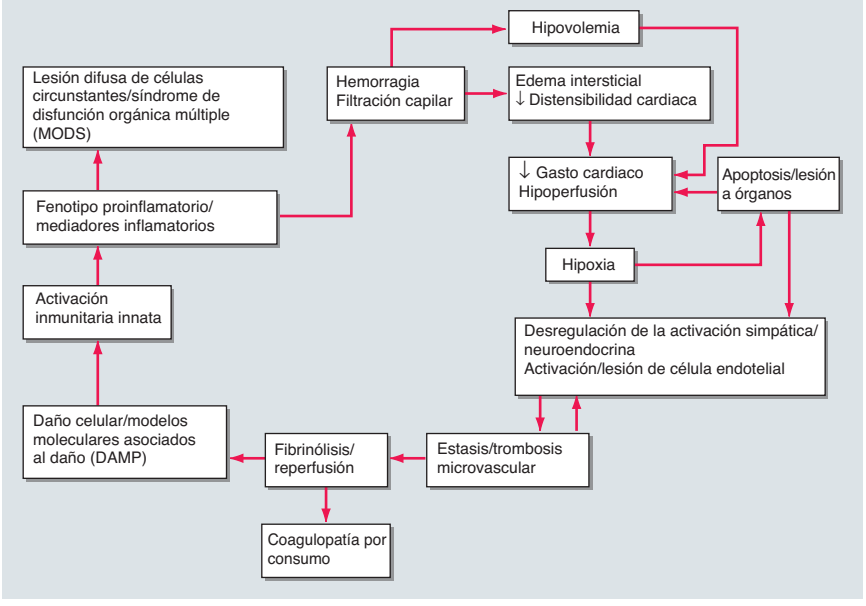

FIGURA 264-1. Círculo vicioso desencadenado por el choque. MODS, síndrome de disfunción orgánica múltiple (*multiple organ dysfunction syndrome*).

RESPUESTAS CELULARES

El transporte intersticial de nutrientes está trastornado, lo que induce una disminución de los depósitos intracelulares de fosfatos de alta energía. La disfunción mitocondrial y el desacoplamiento de la fosforilación oxidativa son las causas más probables de la disminución de las cantidades de trifosfato de adenosina (ATP). La consecuencia es una acumulación de hidrogeniones, lactato y otros productos del metabolismo anaerobio. A medida que progresa el choque, estos metabolitos vasodilatadores desbordan el tono vasomotor, provocando mayor hipotensión e hipoperfusión. Se cree que la disfunción de las membranas celulares representa una vía fisiopatológica terminal en las diferentes formas de choque. Se produce un descenso del potencial transmembranoso celular normal, con incremento asociado del sodio y agua intracelulares, que causan una hinchazón de las células, lo cual provoca mayor interferencia en la perfusión microvascular. En un episodio preterminal se altera la homeostasis del calcio a través de los canales de la membrana, se acumula el calcio a nivel intracelular y se presenta también hipocalciemia. Así mismo, cada vez hay más información de una pérdida apoptósica difusa pero selectiva de células, lo que contribuye a la insuficiencia de órganos e inmunitaria.

RESPUESTA NEUROENDOCRINA

La hipovolemia, la hipotensión y la hipoxemia son detectadas por barorreceptores y quimiorreceptores, que contribuyen aún más a la respuesta autonómica que intenta restablecer el volumen sanguíneo, mantener la perfusión central y movilizar los sustratos metabólicos. La hipotensión desinhibe el centro vasomotor, lo que se traduce en un aumento de la descarga adrenérgica y una disminución de la actividad vagal. La liberación de noradrenalina induce la vasoconstricción periférica y esplácnica, una contribución importante al mantenimiento de la perfusión de los órganos centrales, mientras que la disminución de la actividad vagal aumenta la frecuencia y el gasto cardiacos. También se sabe que el tono vagal regula a la baja la inmunorreacción inflamatoria de la inmunidad innata. Los efectos de la adrenalina circulante liberada por la médula suprarrenal en el choque son en gran medida metabólicos, lo que provoca aumento de la glucogenólisis y la gluconeogénesis y disminuye la liberación de insulina pancreática. La adrenalina también inhibe la producción y liberación de mediadores de inflamación, al estimular los receptores adrenérgicos beta en células inmunitarias innatas.

El dolor intenso y otras formas de estrés provocan la liberación hipotalámica de hormona adrenocorticotrópica (ACTH). Ésta estimula la secreción de cortisol, que contribuye a disminuir la captación periférica de glucosa y aminoácidos, promueve la lipólisis y aumenta la gluconeogénesis. El aumento de la secreción pancreática de glucagon durante el estrés acelera la gluconeogénesis hepática y eleva todavía más la glucemia. Estas acciones hormonales tienen una acción sinérgica que incrementa la glucemia para mantener el volumen sanguíneo. En tiempos recientes se ha demostrado que muchos pacientes con enfermedades críticas muestran bajas concentraciones plasmáticas de cortisol y alteraciones en la respuesta a la estimulación de ACTH. Las bajas concentraciones de cortisol en respuesta a la estimulación están vinculadas con una disminución en la sobrevida. La importancia de la respuesta del cortisol al estrés es ilustrada por el colapso circulatorio intenso que se presenta en pacientes con insuficiencia corticosuprarrenal (cap. 336).

En respuesta a la descarga adrenérgica y a la disminución de la perfusión del aparato yuxtaglomerular del riñón se incrementa la liberación de renina. La renina induce la formación de angiotensina I, que luego se convierte en angiotensina II, un vasoconstrictor de gran potencia y que además estimula la liberación de aldosterona por la corteza suprarrenal y de vasopresina por la neurohipófisis. La aldosterona contribuye a mantener el volumen intravascular promoviendo la reabsorción tubular renal de sodio, con eliminación de un bajo volumen de orina concentrada, desprovista de sodio. La vasopresina tiene una acción directa sobre el músculo liso vascular, lo que contribuye a la vasoconstricción, y actúa sobre los túbulos renales distales facilitando la reabsorción de agua.

RESPUESTA CARDIOVASCULAR

En el control del volumen sistólico tienen una importancia esencial tres variables: el llenado ventricular (precarga), resistencia a la expulsión ventricular (poscarga) y contractilidad miocárdica (cap. 217). El gasto cardiaco, principal determinante de la perfusión hística es el producto del volumen sistólico por la frecuencia cardiaca. La hipovolemia induce disminución de la precarga ventricular, que a su vez reduce el volumen sistólico. El aumento de la frecuencia cardiaca es un mecanismo útil, aunque limitado, de compensación para mantener el gasto cardiaco. Es frecuente una disminución de la distensibilidad miocárdica inducida por el choque, que reduce el volumen telediastólico, y por tanto el volumen sistólico, a cualquier nivel de presión de llenado ventricular. El restablecimiento del volumen intravascular puede normalizar el volumen sistólico pero sólo a presiones diastólicas elevadas. El aumento en las presiones diastólicas también estimula la liberación de péptido natriurético cerebral (*brain natriuretic peptide,* BNP) para secretar sodio y equilibrar el volumen que alivie la presión ejercida sobre el corazón. Las concentraciones de BNP se correlacionan con el desenlace después de un estrés grave. Además, la septicemia, isquemia, infarto del miocardio, traumatismo grave de los tejidos, hipotermia, anestesia general, hipotensión prolongada y acidemia pueden alterar la contractilidad miocárdica y reducir el volumen sistólico a cualquier volumen telediastólico ventricular. La resistencia vascular sistémica, que está elevada en la mayor parte de las formas de choque, influye poderosamente en la expulsión ventricular. Sin embargo, la resistencia está disminuida en la fase hiperdinámica temprana del choque séptico (cap. 265), permitiendo así el mantenimiento o elevación del gasto cardiaco.

El sistema venoso contiene casi dos tercios del volumen sanguíneo circulante total, en su mayor parte en las venas pequeñas, y sirve como reservorio dinámico para la autoinfusión de sangre. La venoconstricción activa como consecuencia de la actividad adrenérgica alfa es un mecanismo importante de compensación para el mantenimiento del retorno venoso, y por tanto del llenado ventricular durante el choque. Por otra parte, la dilatación venosa, como la que se produce en el choque neurógeno, disminuye el llenado ventricular y, en consecuencia, el volumen sistólico y el gasto cardiaco (véase más adelante en este capítulo).

RESPUESTA PULMONAR

La respuesta del lecho vascular pulmonar al choque es paralela a la del lecho sistémico, y el aumento relativo de la resistencia vascular pulmonar, en especial en el choque séptico, puede superar al de la resistencia vascular sistémica. La taquipnea inducida por el choque reduce el volumen corriente y aumenta tanto el espacio muerto como la ventilación por minuto. La hipoxia relativa y la subsiguiente taquipnea inducen alcalosis respiratoria. El decúbito y la restricción involuntaria de la ventilación secundaria al dolor disminuyen la capacidad residual funcional y pueden provocar atelectasia. El choque se reconoce como una causa importante de lesión pulmonar aguda y, posteriormente, del síndrome apneico agudo (*acute respiratory distress syndrome*, ARDS; cap. 262). Estos trastornos se caracterizan por edema pulmonar no cardiógeno secundario a lesión difusa del endotelio capilar pulmonar y del epitelio alveolar, hipoxemia, e infiltrados pulmonares difusos bilaterales. La hipoxemia es consecuencia de la perfusión de alvéolos hipoventilados o carentes de ventilación. La pérdida de agente tensioactivo y de volumen pulmonar combinada con aumento del edema intersticial y alveolar disminuye la distensibilidad pulmonar. El trabajo respiratorio y las necesidades de oxígeno de los músculos respiratorios son mayores.

RESPUESTA RENAL

La insuficiencia renal aguda (cap. 273), una complicación grave del choque y de la hipoperfusión, es menos frecuente que en el pasado, gracias a la reposición enérgica y precoz de volumen. En la actualidad es mucho más frecuente que la necrosis tubular aguda resulte de las interacciones entre el choque, septicemia, administración de agentes nefrotóxicos (como aminoglucósidos y medios de contraste angiográficos) y rabdomiólisis; esta última puede ser especialmente grave en el traumatismo de los músculos esqueléticos. La respuesta fisiológica del riñón a la hipoperfusión es la conservación de agua y sal. Además de disminuir el flujo sanguíneo renal, el aumento de la resistencia arteriolar aferente explica la reducción del filtrado glomerular que, unida al aumento de aldosterona y vasopresina, ocasiona disminución de la diuresis. La lesión tóxica causa necrosis del epitelio tubular y obstrucción tubular por detritos celulares con retrodifusión del filtrado. El agotamiento de los depósitos renales de ATP que se produce con la hipoperfusión renal prolongada está relacionado con el posterior trastorno de la función renal.

TRASTORNOS METABÓLICOS

En el transcurso del choque se produce una alteración de los ciclos normales del metabolismo de los hidratos de carbono, lípidos y proteínas. A través del ciclo del ácido cítrico, la alanina, junto con el lactato (que se produce en la periferia a partir del piruvato si existe privación de oxígeno) facilita la producción hepática de glucosa. Con la menor disponibilidad de oxígeno, la degradación de la glucosa a piruvato, y en último término a lactato, representa una forma poco eficiente de uso de los sustratos, con una mínima producción neta de energía. Un cociente plasmático lactato/piruvato elevado es congruente con un metabolismo anaerobio y refleja riego hístico inadecuado. La disminución

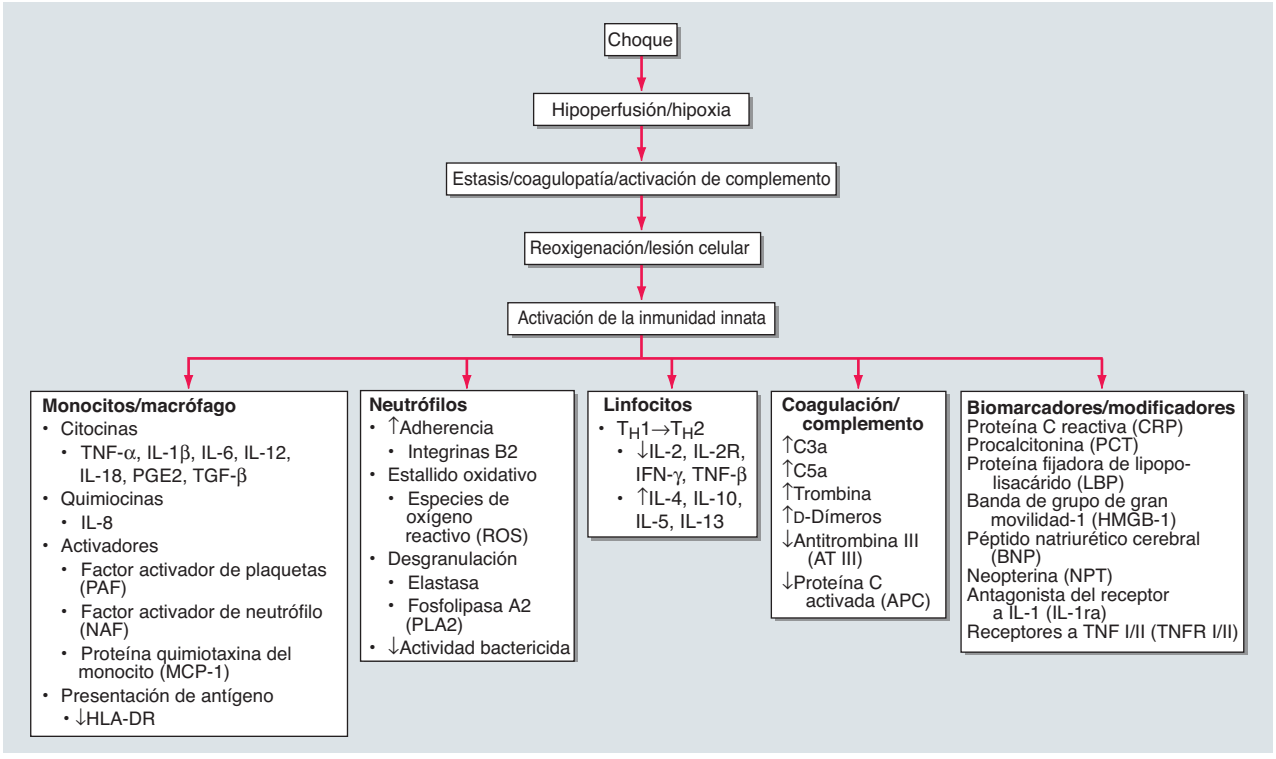

FIGURA 264-2. Un esquema de la respuesta inmunoinflamatoria del hospedador al choque. PGE2, prostaglandina E2; TGF-β, factor transformador del crecimiento beta (*transforming growth factor-beta*); PAF, factor activador de plaquetas (*platelet activating factor*); NAF, factor activador de neutrófilo (*neutrophil activating factor*); MCP-1, proteína quimiotáctica de monocito 1 (*monocyte chemoattractant protein-1*); HLA, antígeno leucocítico humano (*human leukocyte antigen*); ROS, especies reactivas de oxígeno (*reactive oxygen species*); PLA2, fosfolipasa A2 (*phospholipase A2*); APC, proteína C activada (*activated protein C*); CRP, proteína C reactiva (*C-reactive protein*); LBP, proteína fijadora de lipopolisacárido (*lipopolysaccharide binding protein*); HMGB-1, banda de grupo de gran movilidad 1 (*high mobility group band-1*); TNF, factor de necrosis tumoral.

de la depuración de triglicéridos exógenos unida al aumento de la lipogénesis hepática provoca incremento importante de la concentración sérica de triglicéridos. Existe aumento del catabolismo de las proteínas, equilibrio negativo de nitrógeno y, si el proceso se prolonga, emaciación muscular acusada.

RESPUESTAS INFLAMATORIAS

La activación de una extensa red de sistemas de mediadores que favorecen la inflamación desempeña una función importante en la progresión del choque y contribuye de manera considerable al desarrollo de la lesión y al fracaso multiorgánico (fig. 264-2). En los pacientes que sobreviven a la lesión aguda hay una respuesta contrarreguladora endógena tardía para "inactivar" la respuesta proinflamatoria excesiva. Si se restablece el equilibrio, el paciente tendrá una evolución satisfactoria. Si la respuesta inmunosupresora es excesiva, el enfermo es muy susceptible a las infecciones intrahospitalarias secundarias, las cuales pueden impulsar la respuesta inflamatoria y originar insuficiencia orgánica múltiple tardía.

Durante el choque y la lesión de los tejidos se activan muchos mediadores humorales. La cascada del complemento, activada a través de la vía clásica y alternativa, genera las anafilotoxinas C3a y C5a (cap. 308). La fijación directa de complemento a los tejidos lesionados puede progresar al complejo de ataque C5-C9, que potencia el daño celular. La activación de la cascada de la coagulación (cap. 110) causa trombosis microvascular, seguida de lisis, que se traducen en episodios repetidos de isquemia y reperfusión. Algunos componentes del sistema de coagulación, como la trombina, son potentes mediadores promotores de la inflamación que inducen la expresión de moléculas de adherencia sobre las células endoteliales y la activación de los neutrófilos, lo que provoca lesión microvascular. La coagulación también activa la cascada de la calicreína-cininógeno, que contribuye a la hipotensión.

Los eicosanoides son productos vasoactivos e inmunorreguladores del metabolismo del ácido araquidónico que comprenden las prostaglandinas (PG) y el tromboxano A_2, derivados de la ciclooxigenasa, y los leucotrienos y las lipoxinas, derivados de la lipooxigenasa. El tromboxano A_2 es un potente vasoconstrictor que contribuye a la hipertensión pulmonar y a la necrosis tubular aguda del choque. La PGI_2 y la prostaglandina E_2 son vasodilatadores potentes que facilitan la permeabilidad capilar y la formación de edema. Los leucotrienos de cisteinilo LTC_4 y LTD_4 son mediadores fundamentales de las secuelas vasculares de la anafilaxis, así como de los estados de choque provocados por la septicemia o la lesión de los tejidos. El LTB_4 es una potente quimiotaxina y un secretagogo que estimula la formación de radicales reactivos del oxígeno. El factor activador plaquetario, un mediador fosfolípido con enlaces éter y que contiene araquidonilo, causa vasoconstricción pulmonar, broncoconstricción, vasodilatación sistémica, aumento de la permeabilidad capilar, y estimulación de macrófagos y neutrófilos para producir niveles mayores de mediadores de la inflamación.

El factor de necrosis tumoral (*tumor necrosis factor*, TNF) alfa, producido por los macrófagos activados, reproduce muchos de los componentes del estado de choque, entre los que se encuentran la hipotensión, acidosis láctica y la insuficiencia respiratoria. Una sustancia decisiva en la respuesta inflamatoria es la interleucina (IL) 1β, producida por los macrófagos hísticos fijos. Ambos se elevan en grado importante inmediatamente después del traumatismo y el choque. La IL-6, también producida predominantemente por el macrófago, tiene una respuesta máxima algo tardía, pero es el factor que mejor predice una recuperación prolongada y la presentación de insuficiencia orgánica múltiple después del choque. Las quimiocinas como IL-8 son potentes quimiotácticos y activadores de neutrófilos que causan regulación ascendente de las moléculas de adhesión en dichas células, para intensificar la agregación, adherencia y daño al endotelio vascular. La capa mencionada produce normalmente óxido nítrico (NO), pero la respuesta inflamatoria estimula la isoforma inducible, que es la sintasa del óxido nítrico (iNOS), la cual se expresa en forma excesiva y produce radicales libres de NO y derivados de oxígeno tóxicos que contribuyen a la respuesta cardiovascular hiperdinámica en la septicemia.

Muchas células inflamatorias, entre las que figuran los neutrófilos, macrófagos y plaquetas, colaboran de manera importante a la lesión inducida por la inflamación. La marginación de los neutrófilos activados en la microcirculación es un hallazgo anatomopatológico común en el choque, que provoca una lesión secundaria por la liberación de radicales de oxígeno y proteasas potencialmente tóxicos. Los macrófagos fijos en los tejidos producen casi todos los componentes importantes de la respuesta inflamatoria y dominan la progresión y duración de la misma. Un mecanismo importante de activación del monocito/macrófago se da a través de los receptores tipo peaje (*toll-like receptors*, TLR) de membrana muy conservados, que reconocen modelos moleculares relacionados con lesión (*damage-associated molecular patterns*,

CUADRO 264-2 PARÁMETROS HEMODINÁMICOS NORMALES

Parámetro	Cálculo	Valores normales
Gasto cardiaco (CO)	SV × HR	4-8 L/min
Índice cardiaco (CI)	CO/BSA	2.6-4.2 (L/min)/m^2
Volumen sistólico (SV)	CO/HR	50-100 ml/latido
Resistencia vascular sistémica (SVR)	[(MAP – RAP)/CO] × 80	700-1 600 dinas • s/cm^5
Resistencia vascular pulmonar (PVR)	[(PAP_m – PCWP)/CO] × 80	20-130 dinas • s/cm^5
Trabajo sistólico de ventrículo izquierdo (LVSW)	SV(MAP – PCWP) × 0.0136	60-80 g-m/latido
Trabajo sistólico de ventrículo derecho (RVSW)	SV(PAP_m – RAP)	10-15 g-m/latido

Abreviaturas: HR, frecuencia cardiaca (*heart rate*); BSA, área de superficie corporal (*body surface area*); MAP, presión arterial media (*mean arterial pressure*); RAP, presión de aurícula derecha (*right atrial pressure*); PAP_m, presión de arteria pulmonar media (*pulmonary artery pressure-mean*); PCWP, presión de enclavamiento pulmonar; CO, gasto cardiaco (*cardiac output*); CI, índice cardiaco (*cardiac index*); SV, volumen sistólico (*stroke volume*); SVR, resistencia vascular sistémica (*systemic vascular resistance*); PVR, resistencia vascular pulmonar (*pulmonary vascular resistance*); LVSW, trabajo sistólico de ventrículo izquierdo (*left ventricular stroke work*); RVSW, trabajo sistólico de ventrículo derecho (*right ventricular stroke work*).

DAMP) y modelos moleculares relacionados con microorganismos patógenos (*pathogen-associated molecular patterns,* PAMP) liberados después de la lesión a los tejidos y por microorganismos patógenos, respectivamente. Los TLR también al parecer son importantes para la inflamación crónica que se observa en pacientes con enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa o rechazo a trasplantes.

ESTUDIO DEL PACIENTE: Choque

Vigilancia. La atención de los pacientes en choque debe realizarse en una unidad de cuidados intensivos. Es necesaria la valoración cuidadosa y continua del estado fisiológico. Se deben vigilar de manera continua la presión arterial, a través de un catéter permanente, el pulso y frecuencia respiratoria; debe colocarse una sonda de Foley para el control de la diuresis; y valorar con frecuencia el estado mental. A los pacientes sedados se les permitirá despertarse ("descanso de fármaco") diariamente para valorar su estado neurológico y abreviar la duración del apoyo con el respirador.

Todavía hay polémica sobre las indicaciones para el empleo del catéter en la arteria pulmonar dirigido por flujo (*pulmonary artery catheter* [PAC], catéter de Swan-Ganz). La mayoría de los pacientes internados en la unidad de cuidados intensivos pueden tratarse sin riesgo sin el empleo de un PAC. Sin embargo, en los enfermos con hemorragia constante importante, desplazamiento de líquido y una disfunción cardiaca subyacente, es de utilidad éste, el cual se coloca por vía percutánea a través de la vena subclavia o la yugular, atravesando la circulación venosa central y las cavidades cardiacas derechas hasta la arteria pulmonar. Dispone de una boca proximal en la aurícula derecha y distal en la arteria pulmonar para facilitar la infusión de fármacos y medir el gasto cardiaco. Se miden las presiones en la aurícula derecha y en la arteria pulmonar, y la presión de enclavamiento pulmonar (*pulmonary capillary wedge pressure*, PCWP) sirve como aproximación a la presión en la aurícula izquierda. Los parámetros hemodinámicos normales se muestran en los cuadros 223-1 y 264-2.

El gasto cardiaco se mide por termodilución y se pueden emplear termistores de alta resolución para calcular el volumen telediastólico del ventrículo derecho con el fin de vigilar aún más la respuesta de las cavidades cardiacas derechas a la reanimación con líquidos. El PAC con una boca de oximetría tiene la ventaja adicional de permitir la vigilancia en línea de la saturación de oxígeno en sangre venosa mezclada, un índice importante de la perfusión hística. Las resistencias vasculares sistémica y pulmonar se calculan como el cociente del descenso de presión a través de estos lechos vasculares respecto al gasto cardiaco (cap. 223). Las mediciones del contenido de oxígeno en sangre arterial y venosa, unidas al gasto cardiaco y a la concentración de hemoglobina, permiten calcular el aporte, consumo y cociente de extracción de oxígeno (cuadro 264-3). En el cuadro 264-4 se muestran los modelos hemodinámicos asociados a las diversas formas de choque.

En la reanimación del choque es fundamental restablecer rápidamente la perfusión hística y optimizar el suministro de oxígeno, la hemodinámica y la función cardiaca. Un objetivo razonable del tratamiento es normalizar la saturación de oxígeno en sangre venosa mezclada y el cociente arteriovenoso de extracción de oxígeno. Para facilitar el aporte de oxígeno se pueden aumentar la masa de hematíes, saturación arterial de oxígeno y gasto cardiaco, de manera aislada o simultánea. El aumento de aporte de oxígeno que no se acompaña de aumento del consumo implica que su disponibilidad es adecuada y que su consumo no depende del flujo. Por el contrario, un aumento del consumo de oxígeno con el subsiguiente incremento del gasto cardiaco implica que el aporte es inadecuado. La reducción de la resistencia vascular sistémica que acompaña a un aumento del gasto cardiaco indica que está cediendo la vasoconstricción compensadora como consecuencia de la mejor perfusión hística. La medición del efecto de la expansión gradual del volumen sanguíneo sobre el rendimiento cardiaco permite identificar la precarga óptima (ley de Starling). En la figura 264-3 se presenta un algoritmo para la reanimación de un paciente en choque.

FORMAS ESPECÍFICAS DE CHOQUE

CHOQUE HIPOVOLÉMICO

Esta forma de choque, la más frecuente, es consecuencia de la disminución de la masa de hematíes y de plasma por hemorragia o de la pérdida de volumen plasmático exclusivamente como consecuencia del secuestro de líquido extravascular o de pérdidas digestivas, urinarias o insensibles. Los signos y síntomas del choque hipovolémico no hemorrágico son los mismos que los del choque hemorrágico, si bien su comienzo puede ser más gradual. La respuesta fisiológica normal a la hipovolemia consiste en mantener la perfusión del cerebro y el corazón a la vez que se restablece un volumen sanguíneo circulante eficaz. Existe aumento de la actividad simpática, hiperventilación, colapso de las venas de capacidad, liberación de hormonas de estrés y expansión del volumen intravascular mediante el reclutamiento de líquido intersticial e intracelular, así como reducción de la diuresis.

La hipovolemia leve (≤20% del volumen sanguíneo) provoca taquicardia leve con relativamente pocos signos externos, en especial en el paciente joven que reposa en decúbito dorsal (cuadro 264-5). Con la hipovolemia moderada (alrededor de 20 a 40% de la volemia) el enfermo presenta ansiedad creciente y taquicardia; aunque se puede mantener una presión arterial normal en decúbito dorsal, puede haber una importante hipotensión postural y taquicardia. Si la hipovolemia es intensa (40% o más de la volemia) aparecen los signos clásicos de choque; la presión arterial desciende y se vuelve inestable incluso en decúbito dorsal y el paciente manifiesta taquicardia, oliguria, agitación o confusión acentuada. La perfusión del sistema nervioso central se mantiene bien hasta que el choque se agrava. Por tanto, el embotamiento mental es un signo clínico ominoso. La transición de un choque hipovolémico leve a uno grave puede ser gradual o muy rápida. Si no se corrige rápidamente el choque, en especial en los ancianos y en pacientes con enfermedades aso-

CUADRO 264-3 CÁLCULOS PARA EL TRANSPORTE DE OXÍGENO

Parámetro	Cálculo	Valores normales
Capacidad oxífora de la hemoglobina		1.39 ml/g
Concentración de O_2 en plasma		P_{O_2} × 0.0031
Concentración de O_2 arterial (Ca_{O_2})	1.39 Sa_{O_2} + 0.0031 Pa_{O_2}	20 vol%
Concentración de O_2 venosa (Cv_{O_2})	1.39 Sv_{O_2} + 0.0031 Pv_{O_2}	15.5 vol%
Diferencia de O_2 arteriovenosa ($Ca_{O_2} - Cv_{O_2}$)	1.39 ($Sa_{O_2} - Sv_{O_2}$) + 0.0031 ($Pa_{O_2} \times Pv_{O_2}$)	3.5 vol%
Suministro de oxígeno (D_{O_2})	Ca_{O_2} × CO (L/min) 10 (100 ml/L) 1.39 Sa_{O_2} × CO × 10	800-1 600 ml/min
Captación de oxígeno (V_{O_2})	($Ca_{O_2} - Cv_{O_2}$) × CO × 10 1.39 ($Sa_{O_2} - Sv_{O_2}$) × CO × 10	150-400 ml/min
Índice de suministro de oxígeno (D_{O_2}I)	D_{O_2}/BSA	520-720 (ml/min)/m^2
Índice de captación de oxígeno (V_{O_2}I)	V_{O_2}/BSA	115-165 (ml/min)/m^2
Razón de extracción de oxígeno (O_2ER)	[1 – (V_{O_2}/D_{O_2})] × 100	22-32%

Abreviaturas: P_{O_2}, presión parcial de oxígeno; Sa_{O_2}, saturación de O_2 en la sangre arterial; Pa_{O_2}, presión parcial de O_2 en la sangre arterial; Sv_{O_2}, saturación de hemoglobina con O_2 en la sangre venosa; Pv_{O_2}, presión parcial de O_2 en sangre venosa; CO, gasto cardiaco; BSA, área de superficie corporal.

CUADRO 264-4 CARACTERÍSTICAS FISIOLÓGICAS DE LAS DIVERSAS FORMAS DE CHOQUE

Tipo de choque	CVP y PCWP	Gasto cardiaco	Resistencia vascular sistémica	Saturación de O_2 en sangre venosa
Hipovolémico	↓	↓	↑	↓
Cardiógeno	↑	↓	↑	↓
Séptico				
Hiperdinámico	↓↑	↑	↓	↑
Hipodinámico	↓↑	↓	↑	↑↓
Traumático	↓	↓↑	↑↓	↓
Neurógeno	↓	↓	↓	↓
Hiposuprarrenal	↓↑	↓	=↓	↓

Nota: CVP, presión venosa central (*central venous pressure*); PCWP, presión de enclavamiento pulmonar.

CUADRO 264-5 CHOQUE HIPOVOLÉMICO

Leve (<20% del volumen sanguíneo)	Moderado (20 a 40% del volumen sanguíneo)	Intenso (>40% del volumen sanguíneo)
Frialdad de extremidades	Cuadro igual, y además:	Cuadro inicial igual, y además:
Prolongación del tiempo de llenado capilar	Taquicardia	Inestabilidad hemodinámica
Diaforesis	Taquipnea	Taquicardia intensa
Colapso de venas	Oliguria	Hipotensión
Ansiedad	Cambios posturales	Deterioro del estado psíquico (coma)

ciadas, la muerte es inminente. Es estrecho el margen temporal que separa las alteraciones del choque grave que pueden corregirse con una reanimación enérgica de las propias de la descompensación progresiva y la lesión celular irreversible.

Diagnóstico. El choque hipovolémico se diagnostica con facilidad cuando existen signos de inestabilidad hemodinámica y es evidente el origen de la disminución de volumen. El diagnóstico resulta más difícil cuando la fuente de la hemorragia permanece oculta, como en el tubo digestivo, o cuando sólo existe disminución del volumen plasmático. Después de una hemorragia aguda, los valores de hemoglobina y de hematócrito no se modifican hasta que se han producido los desplazamientos de líquido compensadores o se han administrado líquidos exógenos. Por tanto, un hematócrito inicial normal no excluye una pérdida de sangre importante. Las pérdidas de plasma provocan hemoconcentración, y la pérdida de agua libre, hipernatriemia. Estos hallazgos deben sugerir la presencia de hipovolemia.

Es esencial distinguir entre el choque hipovolémico y el cardiógeno (cap. 266) porque el tratamiento definitivo es muy diferente. Las dos formas se asocian a disminución del gasto cardiaco y a una respuesta compensadora, caracterizada por taquicardia y aumento de la resistencia vascular sistémica, mediada por el sistema simpático. Sin embargo, los hallazgos de distensión venosa yugular, estertores y un galope S_3 en el choque cardiógeno lo diferencian del choque hipovolémico e indican que no resulta conveniente la expansión de volumen.

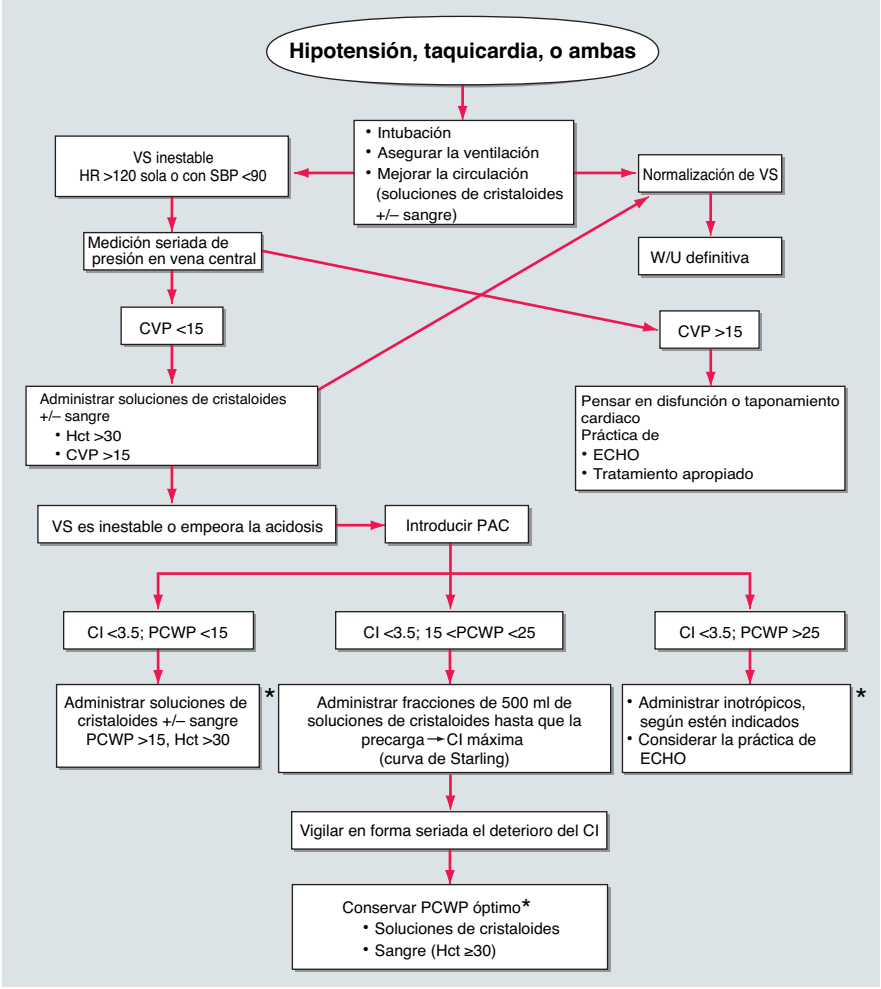

FIGURA 264-3. Algoritmo para la reanimación del individuo en choque. VS, signos vitales (*vital signs*); HR, frecuencia cardiaca (*heart rate*); SBP, presión sistólica (*systolic blood pressure*); W/U, investigación definitiva (*work up*); CVP, presión venosa central; Hct, hematócrito; ECHO, ecocardiograma (*echocardiogram*); PAC, catéter en arteria pulmonar; CI, índice cardiaco en (L/min)/m^2; PCWP, presión de enclavamiento pulmonar en milímetros de mercurio. *Medir en forma seriada SV_{O_2}, SVRI y RVEDVI como marcadores adicionales de corrección del riego y la hipovolemia. Pensar en el índice cardiaco ajustado a la edad. SVO_2, saturación de hemoglobina con O_2 en sangre venosa; SVRI, índice de resistencia vascular sistémica (*systemic vascular resistance index*); RVEDVI, índice del volumen telediastólico de ventrículo derecho (*right-ventricular end-diastolic volume index*).

Rx CHOQUE HIPOVOLÉMICO

La reanimación inicial requiere la reexpansión rápida de la volemia unida a intervenciones para controlar las pérdidas activas. De acuerdo con la ley de Starling (cap. 217), el volumen sistólico y el gasto cardiaco aumentan con el incremento de la poscarga. Después de la reanimación, la distensibilidad de los ventrículos puede permanecer reducida por el aumento del líquido intersticial en el miocardio. Por tanto, son necesarias presiones de llenado elevadas para mantener un rendimiento ventricular adecuado.

La reanimación volémica se inicia con la infusión rápida, a través de vías intravenosas de calibre grueso, de solución salina isotónica (si bien debe tenerse cuidado de evitar acidosis hiperclorémica por pérdida de capacidad de amortiguamiento de bicarbonato y reposición con cloro excesivo) o de una solución de sal equilibrada, como la de Ringer con lactato. No se ha demostrado un beneficio claro al emplear coloides; en pacientes traumatizados, su uso se vincula con mayor mortalidad, en particular en pacientes con traumatismo encefálico. La infusión de 2 o 3 L durante 20 a 30 min debería restablecer los parámetros hemodinámicos normales. La persistencia de la inestabilidad hemodinámica implica que no se ha corregido el choque, que se mantienen las pérdidas de sangre o de volumen, o ambas cosas a la vez. La pérdida continua de sangre, con una concentración de hemoglobina que disminuye a ≤100 g/L (10 g/100 ml) o menos, debe motivar la transfusión de sangre, preferiblemente con pruebas cruzadas completas. En situaciones de extrema urgencia se pueden emplear concentrados de hematíes del grupo sanguíneo del paciente o bien O-negativo. En presencia de hipovolemia grave o prolongada, puede ser necesario un sostén inotrópico con dopamina, vasopresina o dobutamina para mantener un rendimiento ventricular adecuado *una vez* restablecido el volumen sanguíneo. La infusión de noradrenalina para aumentar la presión arterial elevando la resistencia periférica es inapropiada, salvo como medida para ganar tiempo en el choque grave mientras se va reexpandiendo el volumen sanguíneo. Una vez que se controla la hemorragia y se estabiliza al paciente, no se continuarán las transfusiones sanguíneas, a menos que los valores de hemoglobina sean aproximadamente <7 g/100 ml. Los estudios han demostrado un aumento en la sobrevida en pacientes tratados con este protocolo de transfusión sanguínea restrictiva.

El éxito de la reanimación requiere también el sostén de la función respiratoria. Se debe proporcionar oxígeno complementario, y puede ser necesaria la intubación endotraqueal para mantener la oxigenación arterial. Después de la reanimación de un choque hemorrágico aislado, el daño orgánico a menudo es menor que después de un choque séptico o traumático. Esto se puede deber a la ausencia de activación masiva de los sistemas de mediadores de la respuesta inflamatoria y la consiguiente lesión orgánica inespecífica que se observa en estas últimas situaciones.

CHOQUE TRAUMÁTICO

El choque después de un traumatismo se debe, en gran medida, a la hipovolemia. Sin embargo, incluso después de controlada la hemorragia, los pacientes pueden seguir sufriendo la pérdida de plasma al intersticio de los tejidos lesionados. Estas pérdidas de líquidos se complican por las respuestas inflamatorias inducidas por la lesión, que contribuyen a la lesión secundaria de la microcirculación. Pruebas recientes demuestran la liberación de mediadores provocada por DAMP del tejido lesionado que son reconocidos por los receptores de membrana muy conservados de la familia TLR (véase antes en este capítulo "Respuestas inflamatorias"). Dichos receptores en las células del sistema inmunitario innato, sobre todo en el monocito de la circulación sanguínea, en el macrófago constante en el tejido y en la célula dendrítica, son potentes activadores de un fenotipo proinflamatorio excesivo en respuesta a la lesión celular. Esto causa daño hístico secundario y distribución inadecuada del flujo sanguíneo, lo que intensifica la isquemia de los tejidos y desencadena insuficiencia multiorgánica. Además, el traumatismo directo de corazón, tórax o cabeza puede contribuir también al choque. Por ejemplo, el taponamiento pericárdico o el neumotórax a tensión dificultan el llenado ventricular, mientras que la contusión miocárdica deprime la contractilidad miocárdica.

Rx CHOQUE TRAUMÁTICO

La imposibilidad de mantener una presión arterial sistólica ≥90 mmHg después de hipovolemia inducida por un traumatismo se asocia a una tasa de mortalidad de aproximadamente 50%. Para evitar la descompensación de los mecanismos homeostásicos, el tratamiento debe ser rápido.

El tratamiento inicial del lesionado grave requiere prestar atención al ABC de la reanimación: vía respiratoria (*airway*, A), ventilación (*breathing*, B) y establecimiento de un sostén de volumen adecuado a la circulación (C). El control de la hemorragia exige una atención inmediata. La estabilización temprana de las fracturas, el desbridamiento de los tejidos desvitalizados o contaminados, y la evacuación de los hematomas reducen la posterior respuesta inflamatoria a la agresión inicial y disminuyen al mínimo la ulterior lesión orgánica. La complementación con antioxidantes endógenos que se encontraban disminuidos, también aminora la insuficiencia de órganos y la mortalidad ulteriores.

CHOQUE CARDIÓGENO

Véase capítulo 266.

CHOQUE CARDIÓGENO COMPRESIVO

Con la compresión, el corazón y las estructuras circundantes pierden distensibilidad y, por tanto, las presiones de llenado normales generan un llenado diastólico inadecuado. La sangre o el líquido del interior del saco pericárdico, poco distensible, puede provocar un taponamiento (cap. 232). Cualquier factor que incremente la presión intratorácica como el neumotórax a tensión, la hernia de vísceras abdominales a través de una hernia diafragmática o el exceso de ventilación a presión positiva para apoyar la función pulmonar, también origina choque cardiógeno compresivo, en tanto que entorpece simultáneamente el retorno venoso. Aunque al principio responde al aumento de las presiones de llenado producido por la expansión de volumen, con el aumento de la compresión recurre el choque cardiógeno. La ventana de oportunidad obtenida con la carga de volumen es muy breve hasta que hay una recidiva de choque irreversible. Tanto el diagnóstico como la intervención terapéutica se deben realizar de manera urgente.

El diagnóstico de choque cardiógeno compresivo a menudo se basa en los hallazgos clínicos, radiografía de tórax y ecocardiografía. Puede ser más difícil de establecer en presencia de un traumatismo, cuando existen a la vez hipovolemia y compresión cardiaca. Los hallazgos clásicos del taponamiento cardiaco son la tríada de hipotensión, distensión de las venas del cuello y tonos cardiacos amortiguados (cap. 232). También es posible detectar un pulso paradójico, es decir, disminución inspiratoria de la presión sistólica >10 mmHg. El diagnóstico se confirma por ecocardiografía y el tratamiento consiste en una pericardiocentesis inmediata. Un neumotórax a tensión produce disminución de los ruidos respiratorios en el mismo lado, desviación traqueal hacia el lado opuesto y distensión venosa yugular. Los hallazgos radiográficos comprenden aumento del volumen intratorácico, depresión del diafragma del hemitórax afectado y desplazamiento contralateral del mediastino. Se debe realizar una descompresión torácica inmediata. La extracción del aire y el restablecimiento de la dinámica cardiovascular normal son al mismo tiempo diagnósticos y terapéuticos.

CHOQUE SÉPTICO

Véase capítulo 265.

CHOQUE NEURÓGENO

La interrupción de las aferencias vasomotoras simpáticas después de una lesión alta de la médula espinal, la migración inadvertida hacia la cabeza de una raquianestesia o un traumatismo craneal grave pueden provocar choque neurógeno. Además de la dilatación arteriolar, la dilatación venosa produce un remanso en el sistema venoso, lo que disminuye el retorno venoso y el gasto cardiaco. A menudo las extremidades están calientes, a diferencia de la frialdad inducida por la vasoconstricción del choque hipovolémico o cardiógeno. El tratamiento implica afrontar simultáneamente la hipovolemia relativa y la pérdida del tono vasomotor. Se requerirían volúmenes excesivos de líquido para restablecer la normalidad hemodinámica. Una vez que se ha descartado hemorragia puede requerirse noradrenalina o un agente adrenérgico alfa puro (fenilefrina) para aumentar la resistencia vascular y mantener una presión arterial media que sea adecuada.

CHOQUE HIPOSUPRARRENAL

(Véase también cap. 336.) La respuesta normal del hospedador al estrés de una enfermedad, una intervención quirúrgica o el traumatismo requiere aumento de la secreción de cortisol por las glándulas suprarrenales hasta concentraciones superiores a las necesarias en condiciones normales. El choque hiposuprarrenal se produce en situaciones en las que una insuficiencia suprarrenal no detectada complica la respuesta del hospedador al estrés inducido por una enfermedad aguda o una intervención importante. Se puede producir insuficiencia corticosuprarrenal como consecuencia de la administración crónica de dosis altas de glucocorticoides exógenos. Además, estudios recientes han demostrado que las estancias prolongadas en situación crítica en una unidad de cuidados intensivos pueden inducir un estado hiposuprarrenal relativo. Otras causas menos frecuentes son la insuficiencia suprarrenal secundaria a atrofia idiopática, la tuberculosis, metástasis, hemorragia bilateral y amiloidosis. El choque producido por insuficiencia suprarrenal se caracteriza por un descenso de la resistencia vascular sistémica, hipovolemia y disminución del gasto cardiaco. El diagnóstico de insuficiencia suprarrenal se puede establecer mediante una prueba de estimulación con hormona adrenocorticotrópica (ACTH).

Rx CHOQUE HIPOSUPRARRENAL

En el paciente con inestabilidad hemodinámica persistente se administrará por vía intravenosa fosfato sódico de dexametasona en dosis de 4 mg. Es preferible este agente cuando se requiere el tratamiento empírico en virtud de que, a diferencia de la hidrocortisona, no interfiere en la prueba de estimulación de la ACTH. Si se establece el diagnóstico de insuficiencia suprarrenal absoluta o relativa, según se muestra por la falta de respuesta a la estimulación con corticotropina (cortisol ≤9 μg/100 ml de cambio después de la estimulación), el paciente tiene un riesgo reducido de defunción si se trata con hidrocortisona, en dosis de 100 mg cada 6 a 8 h, y se ajusta gradualmente a medida que el paciente logra la estabilidad hemodinámica. Se requiere restitución simultánea de volumen y apoyo con agente vasopresor. No está clara la necesidad de mineralocorticoide simultáneo.

TRATAMIENTOS COMPLEMENTARIOS

Las aminas simpaticomiméticas dobutamina, dopamina y noradrenalina se utilizan ampliamente en el tratamiento de todas las formas de choque. La dobutamina es cardiotónica con la reducción simultánea de la poscarga, y por tanto la minimización del consumo cardiaco de oxígeno aumenta a medida que se incrementa el gasto cardiaco. La dopamina es un cardiotónico y cronótropo que también apoya la resistencia vascular en los pacientes cuya presión arterial no tolerará la dilatación vascular periférica. La noradrenalina apoya principalmente la presión arterial a través de la vasoconstricción e incrementa el consumo de oxígeno por el miocardio, en tanto que impone a los tejidos con

riego sanguíneo limitado, como las extremidades y los órganos esplácnicos, el riesgo de necrosis, pero también es cardiotónica sin ser cronótropa. También se ha utilizado con frecuencia cada vez mayor la arginopresina (hormona antidiurética) y puede proteger mejor el flujo sanguíneo a órganos vitales y evitar la vasodilatación patológica.

COLOCACIÓN DEL ENFERMO

La colocación del paciente puede ser una ayuda valiosa en el tratamiento inicial del choque hipovolémico. Elevar los pies de la cama, es decir, colocarla sobre bloques, y la postura en Trendelenburg sin flexión de las rodillas pueden ser eficaces, pero también suelen aumentar el trabajo respiratorio y el riesgo de broncoaspiración. Lo más adecuado puede ser limitarse a elevar las piernas.

TRAJE NEUMÁTICO ANTICHOQUE (PASG)

El traje neumático antichoque (*pneumatic antishock garment*, PASG) y los pantalones militares antichoque (*military antichoque trousers*, MAST) son dispositivos inflables de compresión externa que pueden envolver las piernas y el abdomen y que se han empleado en general en el ámbito prehospitalario como medio transitorio de soporte a la hemodinámica central en el choque. Sin embargo, provocan aumento significativo de la resistencia vascular sistémica y de la presión arterial por compresión arterial, sin modificar notablemente el gasto cardiaco o el riego hístico. El uso más adecuado al parecer es servir como medio hemostático (taponamiento) de hemorragias y mejorar la hemostasia. La inflación del traje permite inmovilizar fracturas de la pelvis y de las extremidades pélvicas y cohibir la hemorragia.

RECALENTAMIENTO

La hipotermia es una posible consecuencia adversa de la reposición masiva de volumen. La infusión de grandes cantidades de hemoderivados refrigerados y de soluciones de cristaloides a temperatura ambiental puede provocar un descenso rápido de las temperaturas centrales si no se hace pasar el líquido a través de dispositivos de calentamiento. La hipotermia puede deprimir la contractilidad cardiaca y de este modo deteriorar todavía más el gasto cardiaco y el aporte de oxígeno. La hipotermia, en especial con temperaturas inferiores a 35°C, altera de manera directa la coagulación, y a veces provoca una coagulopatía importante. El calentamiento rápido a más de 35°C disminuye significativamente la necesidad de hemoderivados y mejora la función cardiaca. El método más eficaz de recalentamiento son los calentadores externos de contracorriente a través de una canalización de la arteria y la vena femoral. Este proceso no requiere bomba y puede recalentar de 30 a 35°C en menos de 30 minutos.

LECTURAS ADICIONALES

Annane D et al: Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. JAMA 288:862, 2002

ANZICS Clinical Trials Group: Low-dose dopamine in patients with early renal dysfunction: A placebo-controlled randomized trial. Lancet 356:2139, 2000

ARDS Clinical Trials Network: Pulmonary-artery versus central venous catheter to guide treatment of acute lung injury. N Engl J Med 354:2213, 2006

Chen P: Vasopressin: New uses in critical care. Am J Med Sci 324:146, 2002

Egi M et al: Selecting a vasopressor drug for vasoplegic shock after adult cardiac surgery; a systematic literature review. Ann Thor Surg 83:715, 2007

Finfer S et al: A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. N Engl J Med 350:2247, 2004

Hebert PC et al: Clinical consequence of anemia and red cell transfusion in the critically ill. Crit Care Clin 20:225, 2004

Moore FA et al: The next generation in shock resuscitation. Lancet 363:1988, 2004

Osuchowski MF et al: Circulating cytokine/inhibitor profiles reshape the understanding of SIRS/CARS continuum in sepsis and predict mortality. J Immunol 177:1967, 2006

Romics L Jr et al: The emerging role of toll-like receptor pathways in surgical diseases. Arch Surg 141:595, 2006

265 Septicemia grave y choque séptico

Robert S. Munford

DEFINICIONES

(Véase el **cuadro 265-1**.) Los animales generan respuestas locales y generalizadas a los microbios que penetran las barreras epiteliales e invaden los tejidos subyacentes. Los signos cardinales de la respuesta generalizada son fiebre o hipotermia, leucocitosis o leucopenia, taquipnea y taquicardia, y han sido llamados *síndrome de respuesta inflamatoria generalizada* (*systemic inflammatory response syndrome*, SIRS). Puede tener causas infecciosas o no infecciosas. Si se sospecha o corrobora la presencia de infección, se dice que la persona con SIRS tiene *septicemia*. Si la septicemia se acompaña de disfunción de órganos distantes al sitio de la infección, la persona tiene *septicemia grave* que puede acompañarse de hipotensión o manifestaciones de deficiencia circulatoria. Cuando es imposible corregir la hipotensión por la administración de soluciones, la entidad recibe el nombre de *choque séptico*. Las definiciones anteriores fueron propuestas por un comité de consenso en 1992 y 2001 y se usan ampliamente; hay datos de que las etapas del cuadro forman un continuo. Conforme la septicemia evoluciona hasta la forma de choque séptico se agrava sustancialmente el peligro de muerte. La septicemia por lo común es reversible en tanto que las personas en choque séptico suelen morir a pesar del tratamiento intensivo.

FACTORES ETIOLÓGICOS

La septicemia grave puede ser una reacción a cualquier tipo de microorganismos. No es esencial para que surja dicha forma de septicemia la invasión de la corriente sanguínea por microbios, porque la inflamación local también desencadena disfunción de órganos distantes e hipotensión. De hecho en los cultivos de sangre se identifican bacterias u hongos, sólo en 20 a 40% de los individuos con septicemia grave y 40 a 70% de los casos de choque séptico. Las bacterias grampositivas o gramnegativas representan aproximadamente 70% de los microorganismos aislados; el resto corresponde a hongos o a poblaciones mixtas de microorganismos **(cuadro 265-2)**. En los pacientes con hemocultivos negativos, el agente etiológico suele identificarse mediante cultivo o estudio microscópico del material infectado procedente de un foco local. En algunas series, los resultados microbiológicos de la mayoría de los pacientes con cuadros clínicos de septicemia grave o choque séptico son negativos.

EPIDEMIOLOGÍA

En la actualidad, la septicemia causa en Estados Unidos más de 200 000 muertes anuales. La incidencia de septicemia grave y choque séptico ha aumentado en los últimos 20 años y hoy en día asciende a >700 000 casos cada año (alrededor de tres por 1 000 habitantes). Aproximadamente dos tercios de los casos se presentan en pacientes con enfermedades subyacentes importantes. La frecuencia y las tasas de mortalidad relacionadas con la sepsis aumentan con el envejecimiento y los trastornos concomitantes preexistentes. La incidencia creciente de septicemia grave en Estados Unidos es atribuible al envejecimiento de la población, a la mayor longevidad de los pacientes con enfermedades crónicas y a la frecuencia relativamente alta de septicemia en pacientes que padecen SIDA. También contribuyen el uso generalizado de antimicrobianos, glucocorticoides, catéteres permanentes y dispositivos mecánicos, y la ventilación artificial.

Las infecciones bacterianas invasoras son causas destacadas de defunción en todo el mundo, sobre todo en niños pequeños. En África subsahariana, por ejemplo, mediante la detección sistemática cuidadosa de hemocultivos positivos se encontró que la bacteriemia extrahospitalaria contribuía por lo menos a una cuarta parte de las defunciones de niños mayores de un año de edad. Las bacterias aisladas con más frecuencia fueron especies no tifoídicas del género *Salmonella*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Escherichia coli*. Los niños bacteriémicos a menudo tenían infección por VIH o presentaban desnutrición grave.

ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS

Casi todos los casos de septicemia grave son originados por bacterias u hongos que en circunstancias corrientes no causan enfermedad generalizada en

CUADRO 265-1 DEFINICIONES UTILIZADAS PARA DESCRIBIR EL ESTADO DE LOS PACIENTES SÉPTICOS

Bacteriemia	Presencia de bacterias en la sangre como lo manifiestan los hemocultivos positivos
Septicemia	Presencia de microbios o sus toxinas en la sangre
Síndrome de respuesta inflamatoria generalizada (SIRS)	Dos o más de las manifestaciones siguientes: 1) fiebre (temperatura en la boca >38°C) o hipotermia (<36°C); 2) taquipnea (más de 24 rpm); 3) taquicardia (frecuencia cardiaca mayor de 90 lpm); 4) leucocitosis (>12 000 leucocitos/μl), leucopenia (<4 000 leucocitos/μl) o más de 10% de formas en banda; pudiera tener un origen no infeccioso
Septicemia	SIRS puede tener un origen microbiano probado o sospechado
Septicemia grave (similar al "síndrome de septicemia")	Septicemia con uno o más signos de disfunción de órganos; por ejemplo: 1. *Aparato cardiovascular:* tensión sistólica arterial ≤90 mmHg o presión arterial media ≤70 mmHg que mejora con la administración de soluciones intravenosas 2. *Renal:* diuresis <0.5 ml/kg/h durante 1 h a pesar de fluidoterapia adecuada 3. *Aparato respiratorio:* Pa_{O_2}/Fl_{O_2} ≤250 o si el pulmón es el único órgano con disfunción, ≤200 4. *Sangre:* recuento plaquetario <80 000 trombocitos/μl o disminución del 50% en el número de plaquetas, en relación con la cifra más alta cuantificada en los tres días anteriores 5. *Acidosis metabólica no explicada:* pH ≤7.30 o déficit alcalino ≥5.0 meq/L y concentración de lactato en plasma >1.5 veces el límite superior de lo normal, respecto al laboratorio que hace el estudio 6. *Fluidoterapia adecuada:* presión capilar pulmonar de enclavamiento ≥12 mmHg o presión venosa central ≥8 mmHg
Choque séptico	Septicemia con hipotensión (presión arterial <90 mmHg sistólica, o 40 mmHg menor que la tensión normal del paciente) durante 1 h como mínimo, a pesar de fluidoterapia adecuada; *o* Necesidad de vasopresores para conservar la tensión sistólica ≥90 mmHg o la presión arterial media ≥70 mmHg
Choque séptico resistente al tratamiento	Choque séptico que dura más de 1 h y que no mejora con administración de soluciones ni presores
Síndrome de insuficiencia multiorgánica	Disfunción de varios órganos que obliga a intervención para conservar la homeostasia

Fuente: adaptado de American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee and Bernard et al. publicado en Crit Care Med, con autorización.

CUADRO 265-2 MICROORGANISMOS IDENTIFICADOS EN EPISODIOS DE SEPTICEMIA GRAVE EN OCHO CENTROS MÉDICOS DOCENTES

Microorganismos	Episodios con infección del torrente sanguíneo, % (*n* = 436)	Episodios con infección documentada, pero sin infección del torrente sanguíneo, % (*n* = 430)	Episodios totales % (*n* = 866)
Bacterias gramnegativas[a]	35	44	40
Bacterias grampositivas[b]	40	24	31
Hongos	7	5	6
Infección polimicrobiana	11	21	16
Patógenos clásicos[c]	<5	<5	<5

[a] Enterobacterias, pseudomonas, *Haemophilus* sp., otras bacterias gramnegativas.
[b] *Staphylococcus aureus*, estafilococos coagulasanegativos, enterococos, *Streptococcus pneumoniae*, otros estreptococos, otras bacterias grampositivas.
[c] Como *Neisseria meningitidis*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae* y *Streptococcus pyogenes*.
Fuente: adaptado de Sands y colaboradores.

hospedadores inmunocompetentes (cuadro 265-2). Los microorganismos probablemente se aprovechan de alguna deficiencia en las defensas innatas del hospedador (en los fagocitos, el complemento y los anticuerpos naturales) para sobrevivir en el organismo. A diferencia de ello, los microbios patógenos pueden esquivar las defensas innatas, al elaborar toxinas u otros factores de virulencia. En ambos casos, el cuerpo no destruye los invasores a pesar de desencadenar una reacción inflamatoria intensa que a veces llega a la septicemia grave. La respuesta séptica también puede ser inducida por exotoxinas microbianas que actúan como superantígenos (toxina 1 del síndrome de choque séptico; cap. 129).

Mecanismos del hospedador para captar la presencia de microorganismos. Los animales poseen mecanismos de extraordinaria sensibilidad para identificar y reaccionar a moléculas microbianas conservadas. El reconocimiento de la fracción lípido A de lipopolisacárido (LPS), también denominada *endotoxina*, (cap. 114) es el ejemplo mejor estudiado. Una proteína del hospedador (proteína fijadora de LPS [*LPS-binding protein*, LBP]) se une al lípido A y transfiere el LPS a CD14 en la superficie de monocitos, macrófagos y neutrófilos. Luego LPS se pasa a MD-2, que interacciona con el receptor tipo peaje (*toll-like receptor*, TLR) 4 para formar un complejo molecular que efectúa transducción de la señal de reconocimiento de LPS al interior de la célula. La señal en cuestión desencadena rápidamente la producción y la liberación de mediadores como el factor de necrosis tumoral (*tumor necrosis factor*, TNF), que amplifican la señal de LPS y la transmiten a otras células y tejidos. El peptidoglucano bacteriano y los ácidos lipoteicoicos desencadenan respuestas en animales, semejantes a las inducidas por LPS en tanto que algunas de las moléculas mencionadas también se ligan a CD14, e interactúan con TLR diferentes. Poseer innumerables complejos de receptor basados en TLR (hasta el momento se han identificado 10 TLR diferentes en seres humanos) permite a las células reconocer innumerables moléculas microbianas conservadas. La capacidad de algunas TLR para actuar como receptores de ligandos del hospedador (como los hialuronanos, sulfato de heparano, ácidos grasos saturados) plantea la posibilidad de que intervengan en la génesis de estados similares a septicemia pero no infecciosos. Otras proteínas de reconocimiento del tipo de hospedador que son importantes para percibir la invasión microbiana e iniciar la inflamación en el hospedador, incluyen los polipéptidos intracelulares NOD1 y NOD2, que reconocen fragmentos definidos de peptidoglucano bacteriano; complemento (principalmente la vía alternativa); lectina fijadora de manosa y proteína C reactiva.

La capacidad para reconocer determinadas moléculas microbianas influye tanto en la potencia de la defensa del huésped como en la patogenia de la sepsis grave. Por ejemplo MD-2-TLR4 percibe mejor LPS que tiene una fracción de lípido A de hexaacilo (es decir, una con seis cadenas de acilo grasas). La mayor parte de las bacterias comensales aerobias y facultativamente anaerobias gramnegativas que desencadenan sepsis grave y choque (incluidas *E. coli*, *Klebsiella* y *Enterobacter*) sintetizan esta estructura de lípido A. Cuando invaden hospedadores humanos, a menudo a través de disoluciones en una barrera epitelial, es típico que la infección se circunscriba al tejido subepitelial. La bacteriemia, cuando se presenta, es intermitente y leve, ya que estas bacterias son despejadas eficientemente de la circulación sanguínea por las células de Kupffer que expresan TLR4 y los macrófagos esplénicos. Estos comensales de la mucosa parecen inducir a la sepsis grave con más frecuencia, desencadenando inflamación grave de tejidos locales más que circulando en el torrente sanguíneo. En cambio, las bacterias gramnegativas que no elaboran lípido A de hexaacilo (*Yersinia pestis*, *Francisella tularensis*, *Vibrio vulnificus*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Burkholderia pseudomallei*, entre otras) no son bien reconocidas por MD-2-TLR4. Estas bacterias suelen entrar en el organismo a través de vías que no son las mucosas (p. ej., como resultado de mordeduras, heridas o inhalación) y al principio desencadenan una inflamación relativamente leve. Cuando producen sepsis grave, a menudo es en condiciones de una proliferación bacteriana masiva por todo el organismo. La aplicación de técnicas de ingeniería genética para producir una cepa virulenta de *Y. pestis* que sintetice lípido A de hexaacilo ha vuelto avirulentos a ratones; este resultado es un reflejo de la importancia del reconocimiento de las bacterias basado en TLR-4 en la defensa del hospedador. En el caso de la mayor parte de las bacterias gramnegativas, la patogenia de la sepsis depende entonces, por lo menos en parte, de si la LPS de la bacteria es percibida por el receptor MD-2-TLR4 del hospedador.

Respuestas locales y generalizadas del hospedador a los microorganismos invasores. El reconocimiento de las moléculas microbianas por parte de los fagocitos hísticos desencadena la producción, liberación o ambos fenómenos, de innumerables moléculas del hospedador (citocinas, quimiocinas, prostanoides, leucotrienos y otras más), lo que incrementa la corriente sanguínea al tejido infectado, la permeabilidad de los vasos locales, reclutamiento de neutrófilos al sitio de la infección y aparición de dolor. Los fenómenos mencionados son los conocidos elementos de la inflamación local, que constituyen

el mecanismo inmunitario innato principal que posee el organismo para eliminar a los microbios invasores. Las respuestas generalizadas pueden ser activadas por la comunicación nerviosa, humoral o de ambos tipos, con el hipotálamo y el tallo encefálico; dichas respuestas pueden intensificar las defensas locales al incrementar el flujo hemático al área infectada, aumentar el número de neutrófilos circulantes y elevar las concentraciones de innumerables moléculas en la sangre (como serían las proteínas de reconocimiento microbiano que se comentaron antes) que poseen funciones antiinfecciosas.

CITOCINAS Y OTROS MEDIADORES. Las citocinas ejercen efectos endocrinos, paracrinos y autocrinos (cap. 308). El TNF-α estimula a los leucocitos y las células del endotelio vascular para liberar otras citocinas (y también más TNF-α), para expresar moléculas de superficie celular, que incrementan la adherencia de neutrófilos al endotelio en los sitios de infección y también aumentan la producción de prostaglandinas y leucotrienos. Las concentraciones sanguíneas de TNF-α no aumentan en personas con infecciones localizadas, pero sí lo hacen en casi todos los sujetos con septicemia grave o choque séptico. Además, la administración intravenosa (IV) de TNF-α desencadena muchas de las anormalidades características del SIRS. En animales, dosis de TNF-α mayores inducen choque, coagulación intravascular diseminada (*disseminated intravascular coagulation*, DIC) y muerte.

El TNF-α es un mediador con actividad central, pero es solamente una de las muchas moléculas proinflamatorias que contribuyen a las defensas innatas del hospedador. Las quimiocinas, predominantemente la interleucina (IL) 8, atrae neutrófilos circulantes al sitio de la infección. IL-1β posee muchas de las mismas actividades que TNF-α. Es probable que actúen sinérgicamente TNF-α, IL-1β, interferón (IFN) gamma, IL-12 y otras citocinas entre sí y con otros mediadores. El grupo B-1 de gran movilidad es un factor de transcripción que también puede ser liberado por las células e interaccionar con productos microbianos para desencadenar respuestas en el hospedador en una etapa avanzada de la respuesta séptica.

FACTORES DE COAGULACIÓN. La trombosis intravascular, signo característico de la respuesta inflamatoria local, permite contener a los microorganismos invasores y evitar que la infección e inflamación se propaguen a otros tejidos. El depósito intravascular de fibrina, trombosis y DIC son características importantes de la respuesta generalizada. La IL-6 y otros mediadores estimulan la coagulación intravascular induciendo inicialmente la expresión del factor hístico por los monocitos sanguíneos (cap. 59). Cuando estas células expresan el factor hístico, éste se une al factor VIIa para formar un complejo activo que puede convertir los factores IX y X en sus formas enzimáticamente activas. El resultado es la activación de las vías de la coagulación, tanto intrínseca como extrínseca, lo cual culmina en formación de fibrina. La alteración funcional de la vía inhibidora de la proteína C-proteína S y el agotamiento de antitrombina y proteína C también favorecen la coagulación, en tanto que la elevación de las concentraciones plasmáticas de inhibidor 1 del activador del plasminógeno previene la fibrinólisis. Por consiguiente, puede haber una notable propensión al depósito de fibrina intravascular, trombosis y hemorragia; esta propensión ha sido más evidente en pacientes con infecciones endoteliales intravasculares como meningococemia (cap. 136). La activación del sistema por contacto ocurre durante la sepsis pero contribuye más al desarrollo de hipotensión que al de coagulación intravascular diseminada.

MECANISMOS DE SUPRESIÓN. En los sitios locales de inflamación y en la circulación general operan elaborados mecanismos de supresión.

Mecanismos de control local. El reconocimiento de los microorganismos invasores por el hospedador dentro de los tejidos subepiteliales típicamente detona respuestas inmunitarias que rápido destruyen al invasor y después ceden para permitir la recuperación de los tejidos. Las fuerzas antiinflamatorias que activan el ataque y depuran el campo de batalla incluyen moléculas que neutralizan o inactivan señales microbianas. Entre estas moléculas se encuentran LPS; factores intracelulares (p. ej., supresores de la señalización de citocina 3) que disminuyen la producción de mediadores proinflamatorios por los neutrófilos y los macrófagos; citocinas antiinflamatorias (IL-10, IL-4), y moléculas derivadas de ácidos grasos poliinsaturados esenciales (lipoxinas, resolvinas y protectinas) que promueven el restablecimiento de los tejidos.

Mecanismos de control generalizados. El aparato de señales que vincula el reconocimiento microbiano con las respuestas celulares disminuye enormemente en la sangre. Por ejemplo, a pesar de que LBP interviene en el reconocimiento de la presencia de LPS, en el plasma también impide que se produzcan las señales nacidas de LPS al transferir moléculas de LPS a las partículas de lipoproteínas plasmáticas, que secuestran la fracción del lípido A, de manera que no interactúe con las células. LBP, en las altas concentraciones detectadas en la sangre, también inhibe las respuestas de los monocitos a LPS, y la forma soluble (circulante) de CD14 se desprende de LPS que no se ha ligado a las superficies de los monocitos.

Las respuestas generalizadas a la infección también reducen las respuestas celulares a las moléculas microbianas. Las concentraciones circulantes de citocinas antiinflamatorias (como IL-6 e IL-10) aumentan incluso en sujetos con infecciones de poca intensidad. Los glucocorticoides inhiben la síntesis de citocinas *in vitro* por parte de monocitos; el incremento de las concentraciones de cortisol sanguíneo en los comienzos de la respuesta generalizada posiblemente desempeña una función inhibidora similar. La adrenalina inhibe la respuesta de TNF-α a la administración de endotoxina intravenosa en sujetos, en tanto que aumenta y acelera la liberación de IL-10; la prostaglandina E_2 también posee un efecto similar de "reprogramación" en las respuestas de monocitos circulantes a LPS y otros agonistas bacterianos. El cortisol, adrenalina, IL-10 y proteína C reactiva disminuyen la capacidad de los neutrófilos de adherirse al endotelio vascular, facilitan su desmarginación (dejan de estar en la periferia del caudal sanguíneo) y con ello contribuyen a la leucocitosis, en tanto que evitan la adherencia de neutrófilos al endotelio, en órganos no inflamados. La información disponible sugiere entonces que las respuestas generales del organismo a la lesión y a la infección normalmente impiden la inflamación en órganos distantes a un sitio de infección.

La respuesta de fase aguda hace que aumenten las concentraciones de innumerables moléculas en la sangre, que poseen acciones antiinflamatorias. Los niveles sanguíneos del antagonista del receptor de IL-1 (*IL-1 receptor antagonist*, IL-1Ra) suelen rebasar los de IL-1β circulante, por ejemplo, y dicho exceso puede originar la inhibición de la unión de IL-1β a sus receptores. Las grandes cantidades de receptores solubles de TNF neutralizan el TNF-α que penetra en la circulación. Otras proteínas de fase aguda son los inhibidores de proteasa que pueden neutralizar las proteasas liberadas de neutrófilos y otras células inflamatorias.

Disfunción de órganos y choque. Conforme se intensifican las respuestas orgánicas a la infección, se torna muy compleja la mezcla de citocinas circulantes y otras moléculas: en individuos en choque séptico se han identificado más de 50 moléculas en la sangre. A pesar de que se observan moléculas proinflamatorias y antiinflamatorias en grandes concentraciones, el balance neto de mediadores en el plasma en estos enfermos extraordinariamente graves, en realidad se podría orientar hacia las moléculas antiinflamatorias. Por ejemplo, los leucocitos de individuos con septicemia grave suelen mostrar respuesta deficiente a los agonistas como LPS. En los individuos recién mencionados, la persistencia de la respuesta deficiente de los leucocitos se ha vinculado con un peligro mayor de muerte. La muerte apoptótica de los linfocitos B, las células dendríticas foliculares y los linfocitos T CD4+ también contribuye en forma importante al estado de inmunosupresión.

LESIÓN ENDOTELIAL. Muchos investigadores han aceptado que la lesión amplísima del endotelio vascular constituye el mecanismo principal de disfunción de múltiples órganos. En concordancia con tal idea, en un estudio se observó que había un gran número de células del endotelio vascular en la sangre periférica de enfermos sépticos. Los mediadores de origen leucocítico y los trombos de plaquetas-leucocitos-fibrina pueden contribuir a la lesión vascular, pero al parecer también interviene de modo activo el endotelio vascular. Estímulos como TNF-α inducen a las células del endotelio vascular a producir y liberar citocinas, moléculas procoagulantes, factor activador plaquetario (*platelet-activating factor*, PAF), óxido nítrico y otros mediadores. Además, las moléculas de adherencia celular reguladas estimulan la adherencia de neutrófilos a células del endotelio. Las respuestas mencionadas atraen fagocitos a los sitios infectados y activan sus arsenales antimicrobianos, pero la activación de las células endoteliales también incrementa la permeabilidad vascular, trombosis microvascular, DIC e hipotensión.

La oxigenación hística puede disminuir conforme aminora el número de capilares funcionales, por la obstrucción luminal causada por la turgencia de las células endoteliales, por la menor capacidad de deformación de los eritrocitos circulantes, por trombos de leucocitos-plaquetas-fibrina o por compresión que ejerce el líquido de edema. Por otra parte, estudios en los que se utilizan imágenes espectrales de polarización ortogónica de la microcirculación en la lengua encontraron que los trastornos relacionados con la sepsis en el flujo capilar podrían revertirse mediante la aplicación de acetilcolina a la superficie de la lengua o administrando nitroprusiato por vía intravenosa; estas observaciones sugieren una base neuroendocrina de la pérdida del llenado capilar. La utilización de oxígeno por los tejidos también es alterada por un estado de

"hibernación" en el cual la producción de trifosfato de adenosina (*adenosine triphosphate*, ATP) disminuye a medida que se reduce la fosforilación oxidativa debido a la disfunción mitocondrial; el óxido nítrico o sus metabolitos son la causa desencadenante de esta respuesta.

Notablemente, los órganos "sépticos" de funcionamiento deficiente suelen tener aspecto normal en la necropsia. Es típico que sea muy leve la necrosis o la trombosis, y la apoptosis en gran parte está circunscrita a órganos linfoides y al sistema gastrointestinal. Así mismo, cuando los pacientes se recuperan suele normalizarse la función de los órganos. Estas observaciones sugieren que la disfunción orgánica durante la sepsis grave tiene un fundamento principalmente bioquímico, no anatómico.

CHOQUE SÉPTICO. El signo característico del choque séptico es la disminución de la resistencia vascular periférica que surge a pesar de que haya mayores concentraciones de catecolaminas vasopresoras. Antes de esta fase vasodilatadora, muchos pacientes experimentan un periodo durante el cual el aporte de oxígeno a los tejidos es alterado por la depresión miocárdica, la hipovolemia y otros factores. Durante este periodo "hipodinámico" se eleva la concentración sanguínea de lactato y disminuye la saturación de oxígeno de sangre venosa central. La administración de líquido suele acompañarse de la fase vasodilatadora hiperdinámica durante la cual el gasto cardiaco es normal (o incluso elevado) y el consumo de oxígeno es independiente del aporte del mismo. La concentración sanguínea de lactato puede ser normal o estar incrementada, y la normalización de la saturación de oxígeno venoso central (SvO_2) refleja un mejor aporte de oxígeno o un cortocircuito de izquierda a derecha.

Entre las moléculas notables que generan hipotensión están el óxido nítrico, endorfina beta, bradicinina, PAF y prostaciclina. Los agentes que inhiben la síntesis o la acción de cada uno de los mediadores mencionados evitan o revierten el choque endotóxico en animales. Sin embargo, en estudios clínicos, el antagonista del receptor de PAF o el antagonista de bradicinina no mejoraron el índice de supervivencia de personas con choque séptico, y el clorhidrato de L-N^G-metilarginina, inhibidor de la sintasa de óxido nítrico en realidad puede incrementar el índice de mortalidad.

Septicemia grave: ¿un solo mecanismo patógeno? En algunos casos, las bacterias circulantes y sus productos casi indudablemente desencadenan la disfunción de múltiples órganos e hipotensión, al estimular de manera directa respuestas inflamatorias dentro del árbol vascular. En personas con meningococemia fulminante, por ejemplo, la mortalidad guardó relación precisa con las concentraciones de endotoxinas en sangre y con la aparición de DIC (cap. 136). A diferencia de ello, en muchos enfermos de infecciones nosocomiales el número de bacterias o moléculas bacterianas circulantes puede reflejar infección incontrolable en el tejido local y pudiera tener escaso o nulo impacto directo en órganos distantes; en tales enfermos, los mediadores inflamatorios que provienen del sitio local al parecer son los elementos básicos que desencadenan la septicemia grave y el choque séptico. En una gran serie de pacientes en que fueron positivos los cultivos de sangre, el peligro de que surgiera septicemia grave guardó relación directa con el sitio de la infección primaria: hubo una posibilidad ocho veces mayor de que la bacteriemia proveniente de algún punto en pulmones o vísceras abdominales se acompañara de septicemia grave, que la infección bacteriémica de vías urinarias, incluso después de hacer ajustes respecto a edad, tipo de bacteria aislada en la sangre y otros factores. El tercer mecanismo fisiopatológico pudiera ser representado por la septicemia grave causada por *Staphylococcus aureus* o *Streptococcus pyogenes*, que producen superantígenos, dado que la activación de linfocitos T inducida por tales toxinas, genera un perfil de citocinas que difiere sustancialmente del desencadenado en la infección por bacterias gramnegativas.

En resumen, la patogenia de la septicemia grave puede diferir con base en el microorganismo infectante, sitio de la infección primaria, presencia o ausencia de defectos inmunitarios y estado funcional previo del hospedador. También pueden ser importantes los factores genéticos. Por ejemplo, los estudios en diferentes grupos étnicos han identificado asociaciones entre polimorfismos alélicos en TLR4, caspasa 12L, TNF-α e IFN-γ, y sus genes, así como el riesgo de presentar sepsis grave. En este campo se requieren más estudios.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones de la respuesta séptica suelen superponerse a los síntomas y signos de la enfermedad subyacente y de la infección primaria del paciente. La velocidad a la que la respuesta aumenta difiere de unos pacientes a otros, existiendo llamativas diferencias individuales en sus manifestaciones. Por ejemplo, algunos pacientes con septicemia tienen una temperatura normal o están hipotérmicos, mientras que la ausencia de fiebre es muy frecuente en recién nacidos, ancianos y personas con uremia o alcoholismo.

La hiperventilación a menudo es un signo precoz de reacción séptica. La desorientación, confusión y otras manifestaciones de encefalopatía también pueden aparecer de manera temprana en la respuesta séptica, especialmente en ancianos y en personas con alteraciones neurológicas previas. Los signos neurológicos focales son raros, pero los déficit focales preexistentes pueden agravarse.

La hipotensión y la DIC predisponen al desarrollo de acrocianosis y necrosis isquémica de los tejidos periféricos, sobre todo de los dedos. Cuando las bacterias o los hongos se diseminan por la piel o por los tejidos blandos subyacentes por vía hematógena, pueden aparecer celulitis, pústulas, ampollas o lesiones hemorrágicas. Las toxinas bacterianas también pueden diseminarse por vía hematógena y desencadenar reacciones cutáneas difusas. En ocasiones, las lesiones cutáneas hacen sospechar la presencia de determinados agentes patógenos. Por ejemplo, cuando la septicemia va acompañada de púrpura o petequias cutáneas, debe sospecharse una infección por *Neisseria meningitidis* (o, con menos frecuencia, por *Haemophilus influenzae*) (fig. 136-1); cuando un paciente ha sido picado por una garrapata en una zona endémica, las lesiones petequiales deben hacer pensar también en la fiebre moteada de las Montañas Rocosas (fig. 167-1). Una lesión cutánea que aparece casi exclusivamente en pacientes neutropénicos es la ectima gangrenosa, causada por lo regular por *Pseudomonas aeruginosa*; se trata de una lesión ampollosa con un halo edematoso y una zona central de hemorragia y necrosis (fig. 145-1). El estudio histopatológico muestra bacterias en la pared de un vaso pequeño y a su alrededor, con escasa o nula respuesta de neutrófilos. Las lesiones hemorrágicas o ampollosas en un paciente con septicemia que ha consumido recientemente ostras crudas deben hacer sospechar una bacteriemia por *Vibrio vulnificus*, mientras que en un paciente que ha sido mordido por un perro, esas mismas lesiones pueden indicar una infección sanguínea por *Capnocytophaga canimorsus* o por *C. cynodegmi.* Una eritrodermia generalizada en un paciente con septicemia debe hacer sospechar un síndrome de choque tóxico debido a *Staphylococcus aureus* o a *Streptococcus pyogenes.*

Las manifestaciones gastrointestinales como náusea, vómito, diarrea e íleo hacen sospechar una gastroenteritis aguda. Las úlceras de estrés pueden provocar una hemorragia digestiva alta. A veces, la ictericia colestásica, con concentraciones elevadas de bilirrubina sérica (conjugada en su mayor parte) y de fosfatasa alcalina, aparece antes que otros signos de septicemia. Al parecer en la mayor parte de los casos existen alteraciones funcionales hepatocelulares o canaliculares subyacentes, y las pruebas funcionales hepáticas vuelven a normalizarse tras la curación de la infección. La hipotensión intensa o prolongada puede provocar una lesión hepática aguda o necrosis isquémica del intestino.

Muchos tejidos pueden no ser capaces de extraer el oxígeno normalmente de la sangre, lo cual da lugar a un metabolismo anaeróbico a pesar de la existencia de una saturación de oxígeno venosa mixta prácticamente normal. Las concentraciones de lactato en sangre ascienden de modo temprano, en parte por el aumento de la glucólisis en los tejidos periféricos asociado a disminución del aclaramiento hepático y renal del lactato y piruvato resultantes. La glucemia a menudo aumenta, especialmente en pacientes diabéticos, aunque el deterioro de la gluconeogénesis y liberación excesiva de insulina pueden, en ocasiones, producir hipoglucemia. La respuesta de fase aguda mediada por las citocinas inhibe la síntesis de albúmina y transtiretina y potencia la producción de proteína C reactiva, fibrinógeno y componentes del complemento. A menudo se observa una aceleración importante del catabolismo proteínico. Las concentraciones séricas de albúmina disminuyen como resultado de una reducción en la síntesis hepática y el desplazamiento de albúmina hacia los espacios intersticiales, lo cual es favorecido por la vasodilatación arterial.

COMPLICACIONES PRINCIPALES

Complicaciones cardiopulmonares. El desequilibrio ventilación-perfusión produce un descenso de la P_{O_2} arterial al comienzo de la evolución del proceso. El aumento de la permeabilidad capilar alveolar da lugar a un aumento del contenido de agua de los pulmones, lo cual disminuye la distensibilidad pulmonar y dificulta el intercambio de oxígeno. La aparición progresiva de infiltrados pulmonares difusos y la hipoxemia en sangre arterial (Pa_{O_2}/FI_{O_2} <200) indican el desarrollo de un síndrome apneico agudo (*acute respiratory distress syndrome*, ARDS). Este síndrome aparece en cerca del 50% de los pacientes con septicemia grave o choque séptico. La fatiga de los músculos respiratorios puede agravar la hipoxemia y la hipercapnia. Una elevación de la presión capilar pulmonar de enclavamiento (>18 mmHg) sugiere una sobrecarga de volumen o insuficiencia cardiaca y no ARDS. Las neumonías por virus o por *Pneumocystis carinii* pueden ser indistinguibles, desde el punto de vista clínico, del síndrome apneico agudo.

La hipotensión inducida por septicemia (véase "Choque séptico" antes en este capítulo) suele ser ocasionada por mala distribución generalizada del rie-

go sanguíneo y del volumen de sangre, y por hipovolemia causada, en parte, por la extravasación capilar difusa del líquido intravascular. Otros factores que pueden reducir el volumen intravascular efectivo son la deshidratación secundaria a una enfermedad previa o a pérdidas insensibles de líquidos, vómito o diarrea, y poliuria. Durante las primeras fases del choque séptico la resistencia vascular generalizada suele estar elevada y el gasto cardiaco puede estar disminuido. Por el contrario, tras la reposición de líquidos el gasto cardiaco suele aumentar y la resistencia vascular generalizada casi siempre disminuye. De hecho, este gasto cardiaco normal o elevado y la disminución de la resistencia vascular generalizada distinguen al choque séptico de los tipos cardiógeno, obstructivo extracardiaco e hipovolémico; otros procesos que pueden producir esta combinación son la anafilaxis, beriberi, cirrosis y sobredosis de nitroprusiato o de narcóticos.

El deterioro de la función miocárdica, que se manifiesta por aumento de los volúmenes telediastólico y sistólico ventriculares con descenso de la fracción de expulsión, aparece durante las primeras 24 h en la mayoría de los pacientes con septicemia grave. El gasto cardiaco se mantiene a pesar de la baja fracción de expulsión gracias a que la dilatación ventricular permite que el volumen sistólico sea normal. En pacientes que sobreviven, la función miocárdica vuelve a la normalidad al cabo de unos días. Aunque el trastorno de la función miocárdica puede contribuir a la hipotensión, la hipotensión resistente al tratamiento suele deberse a la disminución de la resistencia vascular generalizada, y la muerte se produce por el choque resistente al tratamiento o por la insuficiencia multiorgánica, y no por el propio trastorno funcional miocárdico.

Complicaciones renales. Son frecuentes la oliguria, hiperazoemia, proteinuria y cilindros urinarios inespecíficos. Muchos pacientes presentan una poliuria inadecuada; la hiperglucemia puede acentuar esta tendencia. La insuficiencia renal se debe en gran parte a la necrosis tubular aguda provocada por la hipotensión o la lesión capilar, aunque algunos pacientes sufren también glomerulonefritis, necrosis cortical renal o nefritis intersticial. La lesión renal inducida por fármacos puede complicar el tratamiento, sobre todo cuando se administran aminoglucósidos a pacientes hipotensos.

Coagulopatía. Aunque en 10 a 30% de los enfermos existe trombocitopenia, no se conocen bien los mecanismos subyacentes. En pacientes con DIC suelen encontrarse cifras muy bajas de plaquetas (menos de 50 000/μl), lo que habitualmente refleja una lesión endotelial difusa o trombosis microvascular.

Complicaciones neurológicas. Cuando la enfermedad séptica se prolonga a lo largo de semanas o meses, la polineuropatía "de la enfermedad crítica" puede impedir la retirada del respirador y producir una debilidad motora distal. Los estudios electrofisiológicos son diagnósticos. Hay que descartar el síndrome de Guillain-Barré, trastornos metabólicos y actividad de toxinas.

HALLAZGOS DE LABORATORIO

En las primeras fases de la respuesta séptica suelen encontrarse las siguientes alteraciones: leucocitosis con desviación a la izquierda, trombocitopenia, hiperbilirrubinemia y proteinuria. A veces hay leucopenia. Los neutrófilos pueden contener gránulos tóxicos, cuerpos de Döhle o vacuolas citoplásmicas. Cuando la respuesta séptica se hace más intensa, la trombocitopenia se acentúa (a menudo con prolongación del tiempo de trombina, disminución del fibrinógeno y aparición de D-dímeros, que deben hacer sospechar una DIC), la hiperazoemia y la hiperbilirrubinemia se hacen también más intensas y se elevan las concentraciones de aminotransferasas. Una hemólisis activa debe hacer sospechar una bacteriemia por clostridios, paludismo, una reacción medicamentosa o una DIC. En este último caso pueden verse alteraciones microangiopáticas en el frotis sanguíneo.

Al comienzo de la septicemia, la hiperventilación provoca alcalosis respiratoria. Más adelante, junto al cansancio de la musculatura respiratoria y acumulación de lactato, normalmente sobreviene una acidosis metabólica (con aumento de la brecha aniónica). La gasometría en sangre arterial revela hipoxemia, corregible inicialmente con la administración de oxígeno pero más tarde resistente al tratamiento aunque se administre oxígeno al 100%, lo que indica la formación de un cortocircuito de derecha a izquierda. La radiografía de tórax puede ser normal o mostrar neumonía subyacente, sobrecarga de volumen o infiltrados difusos de ARDS. El electrocardiograma puede mostrar únicamente una taquicardia sinusal o ciertas alteraciones inespecíficas del segmento ST o de la onda T.

La mayoría de los pacientes diabéticos con septicemia presenta hiperglucemia. La infección grave puede precipitar cetoacidosis diabética, que empeora la hipotensión (cap. 338). Rara vez hay hipoglucemia. La concentración de albúmina sérica, en límites normales al principio, desciende a medida que avanza la septicemia. La hipocalciemia es rara.

DIAGNÓSTICO

No existen pruebas específicas para la respuesta a la septicemia. Los hallazgos de significado diagnóstico en un paciente en el que se sospecha o se ha demostrado una infección consisten en fiebre o hipotermia, taquipnea, taquicardia y leucocitosis o leucopenia (cuadro 265-1); otros datos que también sugieren el diagnóstico son la alteración aguda del estado mental, trombocitopenia o hipotensión. No obstante, la respuesta séptica puede ser bastante variable. En un estudio, el 36% de los pacientes con septicemia grave tenía temperatura normal, 40% presentaba frecuencia respiratoria normal, 10% tenía frecuencia del pulso normal y 33% presentaba un recuento leucocítico normal. Además, las respuestas generalizadas de los pacientes con otras enfermedades pero sin infección pueden ser similares a las respuestas típicas de la septicemia. Las etiologías no infecciosas del SIRS (cuadro 265-1) son pancreatitis, quemaduras, traumatismos, insuficiencia suprarrenal, embolia pulmonar, aneurisma aórtico disecante o roto, infarto de miocardio, hemorragia oculta, taponamiento cardiaco, síndrome posderivación cardiopulmonar, anafilaxis y sobredosis de fármacos o drogas.

El diagnóstico etiológico definitivo requiere el aislamiento del microorganismo en la sangre o en un foco infeccioso local. Para los cultivos deben extraerse al menos dos muestras de sangre (10 ml cada una), procedentes de punciones venosas realizadas en lugares distintos. La bacteriemia por gramnegativos generalmente es de baja intensidad (menos de 10 microorganismos/ml de sangre), por lo que para establecer el diagnóstico pueden ser necesarios varios hemocultivos o una incubación prolongada de los mismos; en la mayor parte de los casos, *S. aureus* crece con facilidad y es detectable en los hemocultivos en las primeras 48 h. Sin embargo, en muchos casos los hemocultivos son negativos, lo que puede ser consecuencia de un tratamiento previo con antibióticos, de la existencia de microorganismos exigentes o de crecimiento lento, o de la ausencia de invasión microbiana del torrente sanguíneo. En estos casos, para confirmar la etiología microbiana serán necesarios la tinción de Gram y el cultivo del material obtenido del foco primario de infección o de las lesiones cutáneas infectadas. Es necesario examinar cuidadosa y repetidamente la piel y las mucosas en busca de lesiones que puedan facilitar alguna información diagnóstica. En el caso de una bacteriemia fulminante (p. ej., sepsis neumocócica en individuos esplenectomizados, meningococemia fulminante o infección con *V. vulnificus*, *B. pseudomallei* o *Y. pestis*), los microorganismos a veces son visibles en los frotis de la capa leucocítica de sangre periférica.

Rx SEPTICEMIA GRAVE Y CHOQUE SÉPTICO

El tratamiento debe ser enérgico si se sospecha septicemia. Esta tarea es llevada a cabo de manera ideal en una unidad de cuidados intensivos por personal con experiencia en el cuidado de pacientes gravemente enfermos. Para que el tratamiento tenga éxito es preciso tomar medidas urgentes dirigidas a combatir la infección del foco local, proporcionar soporte hemodinámico y respiratorio, y erradicar el microorganismo causal. Casi todos los centros de urgencias en la actualidad procuran iniciar estas medidas al cabo de 1 h que se presenta el paciente con sepsis grave o choque. Por tanto, es indispensable la valoración y el diagnóstico rápidos.

ANTIMICROBIANOS. La quimioterapia antimicrobiana debe iniciarse tan pronto como se hayan cultivado muestras de sangre y de otros lugares de interés. Un extenso análisis retrospectivo de pacientes que presentaron choque séptico demostró que el intervalo entre el inicio de la hipotensión y la administración de quimioterapia antibacteriana apropiada fue el principal factor determinante del desenlace; un retardo de un mínimo de 1 h se acompañó de tasas de sobrevida más bajas.

Es importante instaurar un tratamiento antimicrobiano empírico que sea eficaz contra bacterias grampositivas y gramnegativas **(cuadro 265-3)** mientras se esperan los resultados de los cultivos. Deben administrarse las dosis máximas recomendadas de los fármacos antimicrobianos por vía intravenosa, realizando, cuando sea preciso, los ajustes correspondientes en caso de insuficiencia renal. Habrá de tomarse en cuenta la información disponible sobre las pautas de susceptibilidad antimicrobiana entre las cepas bacterianas obtenidas en la comunidad, el hospital y en el paciente. Cuando se dispone de los resultados del cultivo, el esquema a menudo puede simplificarse, por ejemplo, un solo agente antimicrobiano suele ser adecuado para tratar un microorganismo patógeno conocido. Los metaanálisis han llegado a la conclusión de que, con una excepción, la antibioticoterapia combinada no es superior a la monoterapia para tratar la bacteriemia por gramnegativos; la excepción es la monoterapia con aminoglucósido en la bacteriemia por *P. aeruginosa*, que es menos eficaz que la combinación de un aminoglucósido con un agente lactámico beta activo contra *Pseudomonas*. Casi todos los pacientes necesitan tratamiento antimicrobiano durante al menos una semana; la

CUADRO 265-3 TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO INICIAL EN LA SEPSIS GRAVE SIN UN ORIGEN EVIDENTE EN ADULTOS CON FUNCIONAMIENTO RENAL NORMAL

Trastorno clínico	Regímenes antimicrobianos (tratamiento intravenoso)
Adulto inmunocompetente	Los múltiples esquemas aceptables incluyen: 1) ceftriaxona (2 g cada 24 h) ***o*** ticarcilina/clavulanato (3.1 g cada 4-6 h) ***o*** piperacilina/tazobactam (3.375 g cada 4-6 h); 2) imipenem-cilastatina (0.5 g cada 6 h) ***o*** meropenem (1 g cada 8 h) ***o*** cefepima (2 g cada 12 h). A cualquier esquema puede añadirse gentamicina ***o*** tobramicina (5-7 mg/kg cada 24 h). Si el paciente es alérgico a agentes lactámicos beta se utiliza ciprofloxacina (400 mg cada 12 h) ***o*** levofloxacina (500-750 mg cada 12 h) ***más*** clindamicina (600 mg cada 8 h). Si en la institución o en la comunidad hay una elevada prevalencia de cepas de MRSA, se añade vancomicina (15 mg/kg cada 12 h) a cada uno de los esquemas mencionados.
Neutropenia[a] (<500 neutrófilos/μl)	Los esquemas incluyen: 1) imipenem-cilastatina (0.5 g cada 6 h) ***o*** meropenem (1 g cada 8 h) o cefepima (2 g cada 8 h); 2) ticarcilina-clavulanato (3.1 g cada 4 h) ***o*** piperacilina-tazobactam (3.375 g cada 4 h) ***más*** tobramicina (5-7 mg/kg cada 24 h). Se añade vancomicina (15 mg/kg cada 12 h) si el paciente tiene un catéter vascular insertado, si se sospechan estafilococos, si el paciente ha recibido profilaxis con quinolona, si ha recibido quimioterapia intensiva que produzca lesión de las mucosas, si la institución tiene una frecuencia elevada de infecciones por MRSA, o si hay una prevalencia elevada de cepas de MRSA en la comunidad.
Esplenectomía	Se utiliza cefotaxima (2 g cada 6-8 h) ***o*** cefriaxona (2 g cada 12 h). Si es alta la prevalencia local de neumococos resistentes a la cefalosporina, se ***añade*** vancomicina. Si el paciente es alérgico a los fármacos lactámicos beta, deberá utilizarse vancomicina (15 mg/kg cada 12 h) ***más*** ciprofloxacina (400 mg cada 12 h) ***o*** levofloxacina (750 mg cada 12 h) ***o*** aztreonam (2 g cada 8 h).
Usuario de drogas intravenosas	Nafcilina u oxacilina (2 g cada 8 h) ***más*** gentamicina (5-7 mg/kg cada 24 h). Si la prevalencia local de MRSA es elevada o si el paciente es alérgico a agentes lactámicos beta, se utilizará vancomicina (15 mg/kg cada 12 h) con gentamicina.
SIDA	Se utiliza cefepima (2 g cada 8 h), ticarcilina-clavulanato (3.1 g cada 4 h) ***o*** piperacilina-tazobactam (3.375 g cada 4 h) ***más*** tobramicina (5-7 mg/kg cada 24 h). Cuando el paciente es alérgico a los lactámicos beta, se utilizará ciprofloxacina (400 mg cada 12 h) ***o*** levofloxacina (750 mg cada 12 h) ***más*** vancomicina (15 mg/kg cada 12 h) ***más*** tobramicina.

[a] Adaptado en parte, de WT Hughes et al: Clin Infect Dis 25:551, 1997.
Nota: MRSA, *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (*methicillin-resistant S. aureus*).

duración del tratamiento depende de factores como el lugar de la infección, idoneidad del drenaje quirúrgico, enfermedad subyacente del paciente y sensibilidad a los antimicrobianos de las bacterias aisladas.

ELIMINACIÓN DEL FOCO DE INFECCIÓN PRIMARIO. Es esencial eliminar o drenar el foco de infección primario. Deben buscarse minuciosamente los lugares donde es probable que anide una infección oculta. Hay que retirar los catéteres intravenosos permanentes, introducir la punta en una placa de agar-sangre para realizar un cultivo cuantitativo y colocar a continuación un nuevo catéter en un lugar distinto. Deben retirarse las sondas de Foley y catéteres de drenaje. Hay que tener en cuenta la posibilidad de una sinusitis paranasal (causada con frecuencia por bacterias gramnegativas) en cualquier paciente que haya sido sometido a una intubación nasal. En sujetos con anormalidades extensas en las radiografías de tórax, la tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) del tórax puede identificar ataque no sospechado del parénquima, mediastino o pleura. En pacientes neutropénicos deben buscarse regiones de piel que presenten hiperalgesia y eritema, especialmente en la región perianal. En pacientes con úlceras de decúbito sacras o isquiáticas debe excluirse la posibilidad de acumulaciones de pus en la pelvis o en otros tejidos blandos utilizando la tomografía computadorizada o la resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI). En pacientes con septicemia grave procedente de las vías urinarias se recurrirá a la ecografía o a tomografía computadorizada para descartar una obstrucción ureteral y abscesos perirrenales o renales.

APOYO HEMODINÁMICO, RESPIRATORIO Y METABÓLICO. Las metas principales son restablecer el aporte adecuado de oxígeno y sustrato a los tejidos lo más pronto posible y mejorar la utilización de oxígeno por los tejidos y el metabolismo celular. Por consiguiente, es indispensable el riego sanguíneo adecuado de los órganos. El tratamiento inicial de la hipotensión habrá de incluir la administración de líquidos intravenosos, que se inician típicamente con 1 a 2 L de solución salina normal administrados durante 1 a 2 h. Para evitar el edema pulmonar, la presión capilar pulmonar de enclavamiento debe mantenerse entre 12 y 16 mmHg, o bien la presión venosa central permanecer entre 8 y 12 cmH_2O. La diuresis debe mantenerse superior a 0.5 ml/kg/h, para lo cual se administran líquidos de forma continua; en caso necesario puede ser útil añadir un diurético del tipo de la furosemida. En alrededor de la tercera parte de los pacientes la hipotensión y la hipoperfusión orgánica responden a la reposición de líquidos; un objetivo razonable consiste en mantener una presión arterial media superior a 65 mmHg (presión sistólica >90 mmHg) y un índice cardiaco igual o superior a 4 L/min/m^2. Si no es posible mantener estos parámetros mediante el aporte de volumen, está indicado el tratamiento inotrópico y vasopresor. El estado circulatorio también se valora mediante parámetros clínicos (estado mental, diuresis, perfusión cutánea) y, siempre que sea posible, mediante determinaciones del aporte y del consumo de oxígeno.

Un estudio sobre el "tratamiento inicial orientado a objetivos" (*early goal-directed therapy*, EGDT) demostró que la reanimación inmediata basada en el mantenimiento de la SvO_2 a más de 70% se acompañó de una sobrevida significativamente mejor en los pacientes que eran ingresados a un departamento de urgencias con sepsis grave. El algoritmo de tratamiento incluía administración rápida de líquidos y apoyo vasopresor; transfusión de eritrocitos (para mantener el hematócrito por arriba de 30%); y administración de dobutamina cuando los líquidos, los eritrocitos y los vasopresores no producían una SvO_2 de más de 70%. El grado en que los diferentes componentes del algoritmo de EGDT contribuyen al efecto global no se ha analizado en ensayos comparativos. En particular, no se ha confirmado formalmente el empleo de SvO_2 para el control del tratamiento ni la necesidad de la vigilancia continua de SvO_2 mediante un catéter en la arteria pulmonar. Se está realizando un estudio multicéntrico (patrocinado por los *National Institutes of Health*) sobre la eficacia del enfoque del tratamiento inicial orientado a metas.

En los pacientes con choque séptico, las concentraciones plasmáticas de vasopresina aumentan transitoriamente pero luego disminuyen en forma drástica. Los estudios han demostrado que la infusión de vasopresina puede revertir el choque séptico en algunos pacientes, reduciendo o eliminando la necesidad de vasopresores a base de catecolaminas. No se ha realizado un ensayo aleatorizado con potencia adecuada sobre la infusión de vasopresina. La vasopresina es un potente vasoconstrictor que es de mayor utilidad en pacientes que tienen choque vasodilatador y resistencia relativa a las hormonas vasopresoras.

La insuficiencia suprarrenal es muy probable cuando la concentración plasmática de costisol es <15 mg/100 ml en un paciente con septicemia grave. Los criterios generalmente aceptados para insuficiencia suprarrenal parcial todavía no han sido inventados; problemas de mayor envergadura son la incapacidad de alcanzar las concentraciones de cortisol, en los individuos referidos con estrés extremo, de los valores superiores de la línea basal en respuesta a la cosintropina (α^{1-24}-ACTH [*adrenocorticotropie hormone*, ACTH]) (cap. 336) y la elevada frecuencia de hipoalbuminemia, que disminuye del todo, pero no las concentraciones libres (acívas) de cortisol plasmático. La insuficiencia suprarrenal debería ser considerada de manera muy importante en hipotensión de tratamiento difícil, bacteriemia meningococócica fulminante, tuberculosis generalizada, SIDA, o antecedentes de uso de glucocorticoides, megestrol, etomidato o cetoconazol. La hidrocortizona (50 mg IV cada 6 h) puede administrarse como medida terapéutica de prueba. Si se presenta mejoría clínica luego de 24 a 48 h, muchos expertos continuarán el tratamieto con hidrocortisona, la disminuyen poco a poco y la interrumpen después de cinco a siete días. Recomendaciones mejoradas que consideran la terapéutica con hidrocortisona pueden obtenerse de la denominada prueba CORTICUS europea.

En caso de hipoxemia, hipercapnia, insuficiencia de los músculos respiratorios o deterioro neurológico progresivos está indicada la asistencia respiratoria. Una taquipnea sostenida (frecuencia respiratoria >30 respiraciones por minuto [rpm]) suele ser un anuncio de un colapso respiratorio inminente; a menudo se inicia la ventilación mecánica para garantizar una oxigenación adecuada, desviar la sangre de los músculos de la respiración, evitar la aspiración del contenido orofaríngeo y reducir la poscarga cardiaca. Los resultados de estudios recientes están a favor del empleo de volúmenes corriente bajos (6 ml/kg) de peso corporal ideal, o de un mínimo de 4 ml/kg si la presión estable sobrepasa 30 cmH_2O. Los pacientes sometidos a ventilación mecánica requieren sedación cuidadosa, con interrupciones diarias; la elevación de la cabecera de la cama ayuda a evitar la neumonía intrahospitalaria. La profilaxis contra la úlcera por estrés mediante antagonistas de los receptores H_2 a la histamina disminuye el riesgo de hemorragia gastrointestinal en pacientes con respirador.

Sigue siendo debatible el empleo de las transfusiones de eritrocitos. En el estudio de EGDT se administraron paquetes de eritrocitos para elevar el hematócrito a 30% si la SvO_2 del paciente era menor de 70%. Es dudosa la magnitud en la cual esta intervención contribuyó a la mejoría notificada en los pacientes que recibieron el esquema de tratamiento temprano orientado a objetivos.

En ocasiones se administra bicarbonato en la acidosis metabólica grave (pH arterial <7.2), pero hay pocos datos de que mejoren las características hemodinámicas o la respuesta a las hormonas vasopresoras. La coagulación intravascular diseminada, si se complica con hemorragia importante, se tratará mediante transfusión de plasma congelado en fresco y plaquetas. Es indispensable el tratamiento satisfactorio de la infección subyacente para resolver tanto la acidosis como la coagulación intravascular diseminada. Los pacientes que están hipercatabólicos y que tienen insuficiencia renal aguda se benefician considerablemente con la hemodiálisis o la hemofiltración.

APOYO GENERAL. En los pacientes con sepsis grave prolongada (es decir, la que dura más de dos o tres días), los complementos nutricionales reducen las repercusiones del hipercatabolismo proteínico; los datos disponibles, que no son contundentes, favorecen la vía de administración enteral. La heparinización profiláctica para prevenir la trombosis venosa profunda está indicada en pacientes que no tienen hemorragia activa o coagulopatía. Se favorece la recuperación mediante la prevención de la degradación de la piel, las infecciones intrahospitalarias y las úlceras por estrés.

Los investigadores en Bélgica comunicaron en 2001 que el mantener los valores de glucemia en el intervalo normal (80 a 110 mg/100 ml) mejoraba notablemente las tasas de sobrevida en los pacientes que se acababan de someter a operaciones mayores y que habían recibido alimentación con glucosa intravenosa en las 24 h previas. El mismo grupo después estudió el control intensivo de la glucemia en pacientes médicos en estado crítico y encontró un beneficio para la sobrevida únicamente en los enfermos que se mantuvieron en la unidad de cuidados intensivos durante tres días o más. La hipoglucemia fue mucho más frecuente en el grupo que recibió insulina en forma intensiva. Hasta que se comunique más experiencia con el control intensivo de la glucosa, parece razonable mantener los valores de glucemia en <150 mg/100 ml durante los primeros tres días de sepsis grave y luego establecer como objetivo el intervalo normoglucémico si el paciente se mantiene en la unidad de cuidados intensivos por un periodo más prolongado. Está indicada la vigilancia frecuente de la glucemia para evitar la hipoglucemia durante el tratamiento intensivo con insulina.

OTRAS MEDIDAS. Pese al tratamiento intensivo, muchos individuos con sepsis grave o choque séptico fallecen. Se han puesto a prueba múltiples intervenciones para determinar su capacidad de mejorar la sobrevida en enfermos con sepsis grave. Entre ellas están proteínas neutralizantes de endotoxina, inhibidores de la ciclooxigenasa o de la sintasa de óxido nítrico, anticoagulantes, inmunoglobulinas policlonales, glucocorticoides y antagonistas de TNF-α, IL-1, PAF y bradicinina. Lamentablemente, ninguno de estos agentes ha mejorado las tasas de sobrevida en pacientes con sepsis grave/choque séptico en más de un ensayo clínico grande, aleatorizado, comparativo con placebo. Esta falta de reproducibilidad ha tenido muchos factores contribuyentes, entre los que se incluyen: 1) heterogeneidad en las poblaciones de pacientes estudiados y los microorganismos desencadenantes y 2) la naturaleza del tratamiento "estándar" también utilizado. Un ejemplo drástico de este problema se observó en un ensayo sobre un inhibidor de la vía del factor de los tejidos **(fig. 265-1)**. Si bien el fármaco al parecer mejoró las tasas de sobrevida después que se había estudiado a 722 pacientes ($p = 0.006$), no lo hizo en los siguientes 1 032 pacientes, y el resultado global fue negativo. Esta incongruencia, aun en una población de pacientes cuidadosamente seleccionados, representa un argumento firme respecto a que una intervención en la sepsis debería mostrar un beneficio importante para la sobrevida en más de un ensayo clínico comparativo con placebo antes que se acepte como parte del ejercicio clínico habitual.

La proteína C activada recombinante (*activated protein C*, aPC) fue el primer fármaco que aprobó la *Food and Drug Administration* (FDA) de Estados Unidos para el tratamiento de los pacientes con sepsis grave o choque séptico. En un ensayo comparativo aleatorizado en el cual se administró el fármaco o un placebo en las primeras 24 h de la primera disfunción de órgano relacionado con la sepsis, la mortalidad a 28 días fue significativamente más baja en quienes recibieron aPC que entre los pacientes que recibieron placebo (24.7 frente a 30.8%; p <0.005). Además, quienes recibieron aPC tuvieron más posibilidades que los que recibieron placebo de presentar hemorragia grave (3.5 frente a 2%). La sobrevida mejoró únicamente en los pacientes que habían tenido una calificación APACHE II de ≥25 durante las 24 h previas al inicio de una infusión de aPC. Los cambios a la mitad del estudio en el protocolo y en los fármacos se acompañaron de mejoría en la eficacia manifiesta de aPC. La FDA aprobó la aPC para utilizarse en adultos (mayores de 18 años de edad) que satisfacían el criterio de APACHE II y que tenían un bajo riesgo de efectos secundarios relacionados con hemorragia.

La aPC se administra como una infusión intravenosa constante de 24 μg/kg por hora durante 96 h. Los parámetros de la coagulación de cada paciente deben vigilarse con cuidado. No se administrará aPC a pacientes que tienen recuentos plaquetarios de <30 000/μl o a los pacientes con disfunción de un órgano o sistema y que se hayan sometido a intervención quirúrgica durante los 30 días previos. El tratamiento con aPC no debe iniciarse en más de 24 h después del inicio de la sepsis grave, ni utilizarse en los subgrupos de enfermos (p. ej., aquellos con pancreatitis o SIDA) que se excluyeron del ensayo clínico.

Si bien es sólida la justificación teórica para tratar a los pacientes sépticos con anticoagulantes y los estudios han encontrado que la aPC puede tener propiedades antiinflamatorias y antiapoptóticas *in vitro*, dos ensayos aleatorizados, comparativos con placebo, adicionales fueron suspendidos cuando los análisis intermedios demostraron una falta de eficacia. Un ensayo se realizó en niños, y el otro en adultos con calificaciones de APACHE II de ≤25. No se ha vuelto a poner a prueba la aPC en la población de pacientes en las cuales fue aprobada por la FDA: adultos con calificaciones elevadas del *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II* (APACHE II).

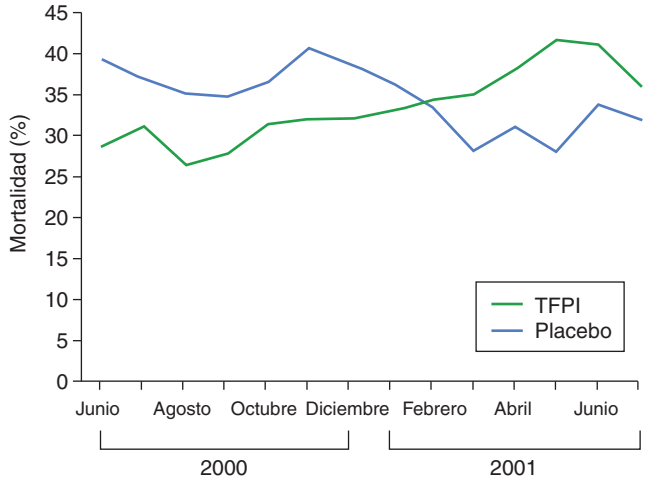

FIGURA 265-1. Mortalidad en pacientes que recibieron inhibidor de la vía del factor hístico (*tissue factor pathway inhibitor*, TFPI) o placebo, que se muestra como el promedio durante el curso del ensayo clínico. El fármaco pareció muy eficaz en el análisis intermedio en diciembre de 2000, pero esta tendencia se revirtió más tarde en el ensayo. Ha sido muy difícil demostrar que los agentes terapéuticos en la sepsis tienen una eficacia constante y reproducible, aun en grupos de pacientes bien definidos. (*Reimpresa con autorización de Abraham et al.*)

Algunos expertos han recomendado la combinación de múltiples maniobras terapéuticas para integrar un enfoque algorítmico unificado en el tratamiento que se convierta en la norma asistencial para la sepsis grave. La combinación propuesta para la *reanimación* (6 h) incorpora la mayor parte de los elementos antes mencionados para la reanimación aguda (EGDT). La combinación de *tratamiento* (24 h) incluye tres medidas de beneficio dudoso o limitado: el control estricto de la glucemia, la administración de hidrocortisona en dosis bajas y el tratamiento con aPC. La combinación de los tratamientos oculta la eficacia y la toxicidad de las intervenciones individuales y deja poco espacio para individualizar el tratamiento. También se ha criticado el empleo de combinaciones en un programa de comercialización patrocinado por la industria para la aPC (la Campaña para Sobrevivir a la Sepsis).

En un análisis retrospectivo cuidadoso se encontró que la eficacia aparente de toda terapéutica de la sepsis estudiada hasta la fecha ha sido máxima entre los pacientes con mayor riesgo de morir antes del tratamiento; a la inversa, el empleo de muchos de estos fármacos se ha relacionado con un aumento en las tasas de mortalidad en los enfermos que están menos graves. Los autores propusieron que la neutralización de uno de los múltiples mediadores diferentes ayuda a los pacientes que están muy graves, en tanto que romper el equilibrio de mediadores es nocivo para aquellos en quienes todavía están operando los mecanismos de defensa adaptativos. Este análisis sugiere que si la reanimación incipiente intensiva mejora las tasas de sobrevida entre los individuos más graves, debería resultar más difícil demostrar beneficio adicional con otros tratamientos; es decir, si la reanimación incipiente mejora el estado de los pacientes, desplazándolos a una categoría de "enfermedad menos grave", la adición de otro agente tiene menos posibilidades de resultar beneficiosa.

PRONÓSTICO

Alrededor de 20 a 35% de los pacientes con septicemia grave y entre 40 y 60% de los que tienen un choque séptico fallecen en 30 días. Otros lo hacen en los seis meses siguientes. Las muertes tardías suelen ser causadas por infecciones mal controladas, complicaciones de los cuidados intensivos, insuficiencia multiorgánica o a la enfermedad subyacente.

Sistemas de estratificación pronóstica como APACHE II indican que la ponderación de factores como la edad, cuadro subyacente y diversas variables fisiológicas del paciente proporciona estimaciones del riesgo de muerte por septicemia grave. De las covariables individuales, la gravedad de la enfermedad subyacente es la que más influye sobre el riesgo de muerte. El choque séptico es también un factor importante pronóstico de la mortalidad a corto y a largo plazos. Las tasas de mortalidad por casos son similares en la septicemia grave con cultivos positivos o negativos.

PREVENCIÓN

Por medio de la prevención se tiene la mayor oportunidad de disminuir la morbilidad y mortalidad. En países desarrollados, muchos de los episodios de septicemia grave y choque séptico han sido complicaciones de infecciones de origen nosocomial. Los casos en cuestión pudieron haberse evitado al disminuir el número de procedimientos cruentos practicados; al limitar el uso (y duración) de catéteres a permanencia en vasos y sondas vesicales, al disminuir la incidencia y la duración de neutropenia profunda (<500 neutrófilos/μl) y por el tratamiento más intensivo de infecciones nosocomiales localizadas. Es importante evitar el uso indiscriminado de antimicrobianos y glucocorticoides, y emprender medidas óptimas de erradicación de infecciones (cap. 125). Algunos estudios indican vínculos entre los polimorfismos alélicos en genes de citocinas y el peligro de que surja septicemia grave; si se pudieran aplicar ampliamente tales relaciones cabría utilizar en forma prospectiva a los polimorfismos en cuestión para identificar a pacientes de alto riesgo y aplicar en ellos medidas preventivas, terapéuticas o de ambos tipos. Los estudios indican que 50 a 70% de individuos que terminan por mostrar septicemia grave o choque séptico, ambos de origen nosocomial, han mostrado una fase menos grave de la respuesta séptica (p. ej., SIRS, septicemia) durante un día, como mínimo, en el hospital. Se necesitan más investigaciones para la obtención de agentes complementarios que pudieran yugular la respuesta séptica antes de que se manifieste la disfunción de órganos o la hipotensión.

LECTURAS ADICIONALES

Abraham E et al: Efficacy and safety of tifacogin (recombinant tissue factor pathway inhibitor) in severe sepsis: A randomized controlled trial. JAMA 290:238, 2003

Arafah BM: Hypothalamic pituitary adrenal function during critical illness: Limitations of current assessment methods. J Clin Endocrinol Metab 91:3725, 2006

Berkley JA et al: Bacteremia among children admitted to a rural hospital in Kenya. N Engl J Med 352:39, 2005

Eichacker P et al: Risk and the efficacy of anti-inflammatory agents: Retrospective and confirmatory studies of sepsis. Am J Respir Crit Care Med 166:1197, 2002

Harbath S et al: Does antibiotic selection impact patient outcome? Clin Infect Dis 44:87, 2007

Hotchkiss RS, Nicholson DW: Apoptosis and caspases regulate death and inflammation in sepsis. Nat Rev Immunol 6:813, 2006

Kumar A et al: Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. Crit Care Med 34:1589, 2006

Munford RS: Severe sepsis and septic shock: The role of gram-negative bacteremia. Annu Rev Pathol Mech Dis 1:467, 2006

Otero RM et al: Early goal-directed therapy in severe sepsis and septic shock revisited: Concepts, controversies, and contemporary findings. Chest 130:1579, 2006

Russell JA: Management of sepsis. N Engl J Med 355:1699, 2006

Sands KE et al: Epidemiology of sepsis syndrome in 8 academic medical centers. JAMA 278:234, 1997

Turgeon AF et al: Meta-analysis: Intravenous immunoglobulin in critically ill adult patients with sepsis. Ann Intern Med 146:193, 2007

266 Choque cardiógeno y edema pulmonar

Judith S. Hochman, David H. Ingbar

El choque cardiógeno y el edema pulmonar son entidades que pueden causar la muerte y deben tratarse como urgencias médicas. La causa más frecuente de uno y otro es la disfunción grave del ventrículo izquierdo (*left ventricular*, LV) que origina congestión pulmonar, deficiencia de riego a nivel general o una combinación de ambas **(fig. 266-1). Los aspectos fisiopatológicos del edema pulmonar y el choque se exponen en los capítulos 33 y 264, respectivamente.**

CHOQUE CARDIÓGENO

El choque cardiógeno (*cardiogenic shock*, CS) se caracteriza por la deficiencia del riego sanguíneo a nivel general, por disminución profunda del índice cardiaco [<2.2 (L/min)/m^2] e hipotensión sistólica sostenida (<90 mmHg), a pesar de una alta presión de llenado [presión de enclavamiento de los capilares pulmonares (*pulmonary capillary wedge pressure*, PCWP) >18 mmHg]. Su aparición conlleva cifras de mortalidad en enfermos hospitalizados mayores de 50%. Las principales causas del choque cardiógeno se incluyen en el **cuadro 266-1**. La insuficiencia circulatoria que nace de la disfunción cardiaca puede ser causada por insuficiencia primaria del miocardio, que suele ser consecuencia de infarto agudo de miocardio (*myocardial infarction*, MI) (cap. 239), y con menor frecuencia por miocardiopatía o miocarditis (cap. 231) o taponamiento cardiaco (cap. 232).

Incidencia. El choque cardiógeno es la causa principal de muerte de pacientes hospitalizados por infarto del miocardio. El tratamiento temprano de reperfusión contra el infarto agudo disminuye la incidencia de CS. La tasa de choque cardiógeno como complicación de MI agudo disminuyó desde 20% en el decenio de 1960, pero se ha conservado uniforme en un nivel cercano a 8% durante más de 20 años. Característicamente, el choque conlleva infarto del miocardio con elevación de ST (*ST elevation MI*, STEMI) y es menos frecuente con el infarto sin dicha elevación (cap. 239).

La insuficiencia del ventrículo izquierdo origina, en promedio, 80% de los casos de CS como complicación de MI agudos. El resto de los casos son causados por insuficiencia de la mitral (*mitral regurgitation*, MR) intensa y aguda, rotura del tabique interventricular (*ventricular septal rupture*, VSR), insuficiencia de ventrículo derecho (*right ventricular*, RV) predominante y rotura parietal libre o taponamiento.

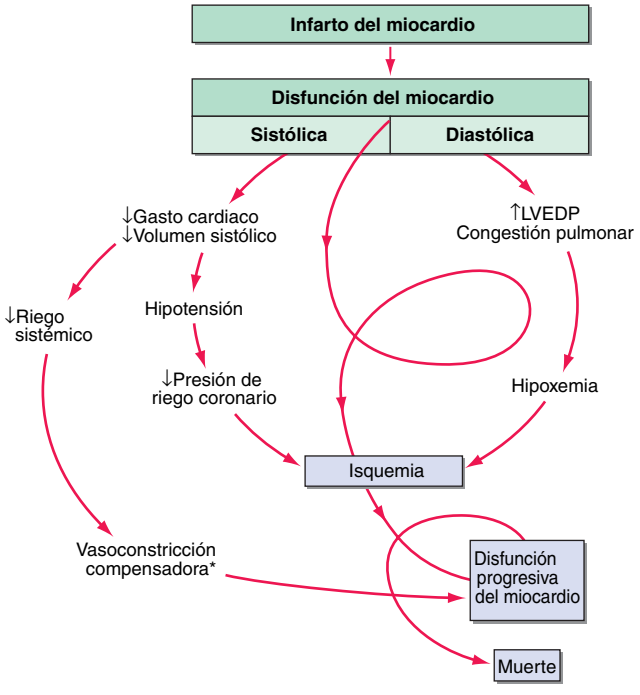

FIGURA 266-1. Fisiopatología del choque cardiógeno. La disfunción sistólica y diastólica del miocardio origina disminución del gasto cardiaco y a menudo congestión pulmonar. Surge deficiencia de la circulación sistémica y coronaria que origina isquemia progresiva. Se activan diversos mecanismos de compensación en un intento de "apoyar" la circulación, pero pueden transformarse en otros de adaptación deficiente y empeorar la hemodinámica. *La liberación de citocinas inflamatorias después de infarto del miocardio puede originar expresión inducible de óxido nítrico (*nitric oxide*, NO), exceso del mismo y vasodilatación inapropiada. El cuadro anterior disminuye todavía más el riego sistémico y coronario. Aparece un círculo vicioso de disfunción progresiva del miocardio que culmina en la muerte si no se interrumpe. LVEDP, presión telediastólica de ventrículo izquierdo (*left ventricular end-diastolic pressure*). (*Con autorización de SM Hollenberg et al: An Intern Med 131:47, 1999.*)

Aspectos fisiopatológicos. El choque cardiógeno se caracteriza por un círculo vicioso en que la depresión de la contractilidad del miocardio (por lo común

CUADRO 266-1 CAUSAS DE CHOQUE CARDIÓGENO (CS)[a] Y EDEMA PULMONAR CARDIÓGENO

Causas de choque cardiógeno o edema pulmonar
Infarto o isquemia aguda de miocardio
Insuficiencia del LV
VSR
Rotura de músculo papilar/cuerdas tendinosas–MR grave
Rotura de la pared libre del ventrículo, con taponamiento subagudo
Otros cuadros que complican grandes infartos
Hemorragia
Infección
Exceso de cardiotónicos negativos o vasodilatadores
Haber tenido una valvulopatía cardiaca
Hiperglucemia/cetoacidosis
Estado ulterior a paro cardiaco
Estado ulterior a cardiotomía
Taquiarritmia sostenida refractaria
Miocarditis fulminante aguda
Miocardiopatía en etapa terminal
Insuflación con globo apical del ventrículo izquierdo
Miocardiopatía de Takotsubo
Miocardiopatía hipertrófica y notable obstrucción del infundíbulo de salida
Disección aórtica con insuficiencia aórtica o taponamiento
Embolia pulmonar
Valvulopatía cardiaca grave
Estenosis aórtica o mitral crítica
Insuficiencia aórtica o mitral aguda y grave
Estados toxicometabólicos
Sobredosis de bloqueadores beta o antagonistas de los canales del calcio
Otras causas de choque cardiógeno[b]
Insuficiencia del RV causada por:
Infarto agudo del miocardio
Cuadro pulmonar/coronario agudo
Bradiarritmias sostenidas y refractarias
Taponamiento pericárdico
Causas tóxicas/metabólicas
Acidosis o hipoxemia intensa

[a] Se enumeran las causas de choque cardiógeno. La mayor parte de ellas pueden causar edema pulmonar en vez de choque o edema pulmonar con choque cardiógeno.
[b] Estos factores originan CS pero no edema pulmonar.
Nota: LV, ventrículo izquierdo; VSR, rotura del tabique interventricular; MR, insuficiencia de la mitral; RV, ventrículo derecho.

por isquemia) hace que disminuya el gasto cardiaco y la presión arterial (*blood pressure*, BP), lo que a su vez origina deficiencia de riego del miocardio y agravamiento de la isquemia y la depresión del gasto cardiaco (fig. 266-1). La disfunción sistólica disminuye el volumen sistólico y, junto con la disfunción diastólica, motivan que aumente la presión telediastólica del ventrículo izquierdo y la presión capilar pulmonar, y surja congestión pulmonar. La disminución del riego coronario empeora la isquemia y aparece disfunción progresiva del miocardio y deterioro cada vez más rápido y grave que, sin corrección, suele culminar en la muerte. El síndrome de reacción inflamatoria sistémica puede acompañar a infartos de gran magnitud y choque. Las citocinas inflamatorias, la sintasa de óxido nítrico inducible y el exceso de óxido nítrico y peroxinitritos pueden contribuir a la génesis de CS, al igual que lo hacen a otras formas de choque (cap. 264). La acidosis láctica por un riego sanguíneo deficiente de los tejidos y por la hipoxemia debida al edema pulmonar puede obedecer a una insuficiencia de bomba y luego contribuir al ciclo vicioso al agravar la isquemia miocárdica y la hipotensión. La acidosis profunda (pH <7.25) aminora la eficacia de las catecolaminas endógenas y de las exógenas. Las taquiarritmias ventriculares o auriculares refractarias y sostenidas originan o exacerban el choque cardiógeno.

Los especímenes de necropsia a menudo reflejan la evolución vacilante y la necrosis fragmentaria del ventrículo izquierdo, que muestra etapas variables de infarto. La recidiva del infarto es evidente a medida que se infartan nuevas zonas de necrosis contiguas o distantes a un infarto levemente más antiguo. Los infartos que se difunden a todo el espesor del miocardio y que producen desgarro del tabique interventricular, el músculo papilar o la pared libre ventricular, pueden ocasionar choque (cap. 239).

Características del paciente. En los pacientes con infarto miocárdico agudo, factores como edad más avanzada, sexo femenino, infarto miocárdico previo, diabetes y ubicación del infarto miocárdico en la pared anterior se acompañan de un mayor riesgo de choque cardiógeno. El choque asociado a un primer infarto miocárdico inferior será motivo para la búsqueda de una causa mecánica. La recidiva del infarto poco después del infarto miocárdico aumenta el riesgo de choque cardiógeno. Dos tercios de los pacientes con choque cardiógeno presentan estenosis limitantes del flujo en las tres arterias coronarias principales, y 20% tienen estenosis de la arteria coronaria principal izquierda. El choque cardiógeno raras veces se presenta en enfermos que no tienen una estenosis importante, como se observa en la insuflación con globo apical del ventrículo izquierdo y la miocardiopatía de Takotsubo, a menudo en respuesta a un súbito estrés emocional intenso.

Aspectos cronológicos. El choque se detecta en el momento de la hospitalización sólo en 25% de pacientes con CS como complicación de MI; otro 25% lo presenta en las primeras 6 h de haber comenzado el infarto. En otro 25% aparecerá en algún momento del primer día. El comienzo ulterior de CS puede depender de un nuevo infarto, expansión extraordinaria de la zona infartada o una complicación mecánica.

Diagnóstico. El tratamiento de sostén, dada la inestabilidad hemodinámica de estos enfermos, debe ser emprendido al unísono con la evaluación diagnóstica (fig. 266-2). Es importante que el interrogatorio y la exploración física estén "enfocados" a la situación; que se envíen al laboratorio muestras de sangre y se haga un electrocardiograma (ECG) y una radiografía de tórax.

La ecocardiografía es un elemento diagnóstico utilísimo en personas en quienes se sospecha choque cardiógeno.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS. Casi todos los enfermos tienen dolor retroesternal y disnea incesantes, y su aspecto es pálido, de aprensión, con cianosis y diaforesis. Puede haber alteración de la función mental y grados variables de somnolencia, confusión y agitación. En forma típica, el pulso es débil y rápido, a menudo del orden de 90 a 110 latidos por minuto (lpm), o puede haber bradicardia profunda por bloqueo cardiaco de alto grado. Hay disminución de la presión arterial sistólica (menos de 90 mmHg) con estrechamiento de la presión diferencial (<30 mmHg), pero a veces la presión arterial puede conservarse a causa de la altísima resistencia vascular sistémica. Pueden surgir taquipnea, respiración de Cheyne-Stokes y distensión de la vena yugular. La zona precordial no muestra alteraciones y el pulso apical es débil. El primer ruido suele ser suave y a veces se capta un tercer ruido (galope). MR y VSR agudas y graves por lo común conllevan los característicos soplos sistólicos (cap. 239). En casi todos los individuos con insuficiencia del LV que origina CS se captan estertores. Es frecuente la oliguria (diuresis <30 ml/h).

RESULTADOS DE ESTUDIOS DE LABORATORIO. En forma típica hay incremento del número de leucocitos con desviación a la izquierda. Si no existe insuficiencia renal previa, la función renal es al principio normal, pero poco a poco aumentan los niveles de nitrógeno ureico y creatinina en sangre. Puede haber incremento importante de los niveles de transaminasas hepáticas, por la circulación deficiente en el hígado. Un riego hístico deficiente puede causar acidosis de brecha aniónica y elevación del ácido láctico. Antes del apoyo ventilatorio con oxígeno complementario puede identificarse hipoxemia y acidosis metabólica, según los datos de gases en sangre arterial, cuadro que puede ser compensado por alcalosis respiratoria. Hay aumento extraordinario de los niveles de marcadores cardiacos como la creatinfosfocinasa y su fracción MB, y también aumentan las troponinas I y T.

ELECTROCARDIOGRAMA. En el choque cardiógeno causado por infarto agudo de miocardio con insuficiencia del LV, por lo regular se detectan ondas Q, elevación de ST mayor de 2 mm en múltiples derivaciones, o bloqueo de rama izquierda del haz de His. Más de 50% de los infartos que conllevan choque están en la pared anterior. La isquemia global por estenosis grave de la coronaria izquierda, por lo común concurre con depresiones intensas del segmento ST (p. ej., mayores de 3 mm) en múltiples derivaciones.

RADIOGRAFÍA. Por lo común, en las radiografías de tórax se advierte congestión vascular pulmonar y a menudo edema pulmonar, pero tales signos pueden no aparecer hasta en 33% de los enfermos. La silueta del corazón (tamaño) suele ser normal si el choque es consecuencia de un primer infarto, pero hay cardiomegalia cuando en fechas pasadas hubo un infarto del miocardio.

ECOCARDIOGRAMA. En personas en quienes se sospecha CS es importante practicar inmediatamente un ecocardiograma bidimensional con sistema Doppler de color (cap. 222) para identificar su origen. El "mapeo" Doppler demuestra un cortocircuito de izquierda a derecha en individuos con VSR y la intensidad de MR cuando surge esta última. Puede identificarse la disección en la zona proximal de la aorta con insuficiencia o taponamiento de ese gran vaso, o haber signos de embolia pulmonar (cap. 256).

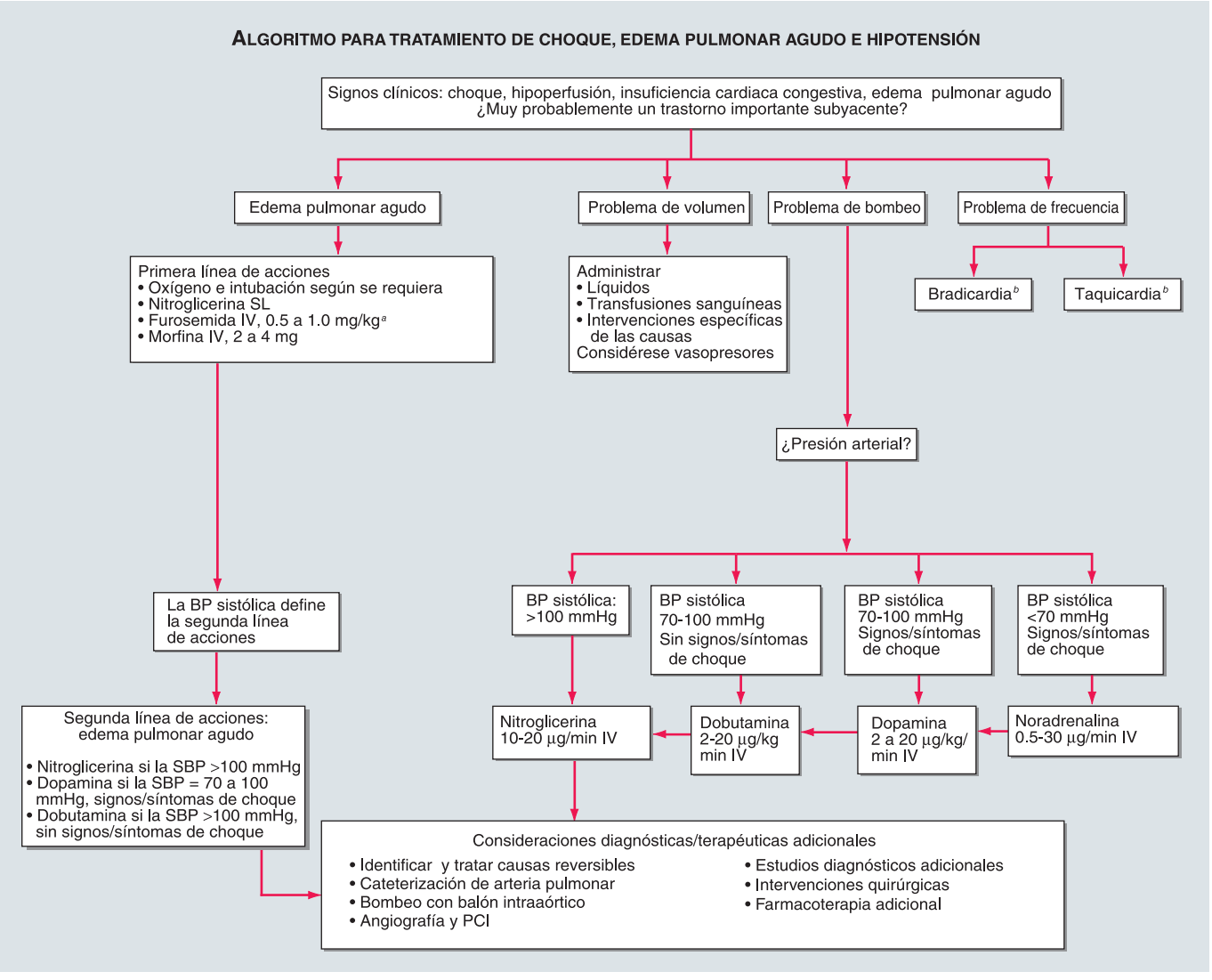

FIGURA 266-2. Se presenta tratamiento de urgencia de los pacientes con choque cardiógeno, edema pulmonar agudo, o ambos a la vez. [a] Furosemida: <0.5 mg/kg para el edema pulmonar agudo recién iniciado sin hipervolemia; 1 mg/kg para la sobrecarga de volumen aguda a crónica y la insuficiencia renal. [b] Para el tratamiento de la bradicardia y la taquicardia, véanse capítulos 225 y 226. ACE, enzima convertidora de angiotensina; BP, presión arterial; MI, infarto miocárdico. ([Modificada con autorización de: *J Fields et al* (eds): *Handbook of Emergency Cardiovascular Care for Healthcare Providers. Copyright 2006, American Heart Association, Inc.*])

CATETERISMO DE ARTERIA PULMONAR. Subsiste la controversia en cuanto al uso de catéteres de Swan-Ganz (los que tienen un globo que flota en la arteria pulmonar), en individuos con choque cardiógeno definido o sospechado (caps. 223 y 261). No obstante, ante el pronóstico ominoso, por lo común se recomienda su empleo para medir las presiones de llenado y el gasto cardiaco, y así confirmar el diagnóstico y optimizar el uso de soluciones intravenosas (IV), cardiotónicos y vasopresores (cuadro 266-2). Es importante extraer muestras de sangre de aurícula y ventrículo derechos y de arteria pulmonar para medir la saturación de oxígeno, y así descartar un cortocircuito de izquierda a derecha. Las saturaciones de oxígeno en sangre venosa mixta son pequeñas y hay una gran diferencia arterial-venosa de O_2, lo cual traduce una mayor extracción de dicho gas y bajo índice cardiaco, y aumenta la presión capilar pulmonar. Sin embargo, es probable que el uso de aminas simpaticomiméticas devuelva estas mediciones y la presión arterial sistémica a la normalidad. La resistencia vascular sistémica puede resultar normal o aumentar en el CS. El igualamiento de las presiones de llenado de los hemicardios derecho e izquierdo (aurícula derecha y PCWP) sugiere que la causa del choque cardiógeno es el taponamiento cardiaco (cap. 232).

CATETERISMO DEL HEMICARDIO IZQUIERDO Y ANGIOGRAFÍA CORONARIA. La medición de la presión en ventrículo izquierdo, la definición de las características anatómicas de las coronarias y la ventriculografía izquierda aportan datos útiles, y conviene realizarlas en casi todos los sujetos en quienes el choque cardiógeno complica el infarto del miocardio. Ante el peligro "técnico" al practicar los métodos indicados en la población de sujetos en estado crítico habrá que realizar cateterismo cardiaco siempre siguiendo un plan y si hay medios que permitan una intervención coronaria inmediata (véase más adelante en el presente capítulo), o cuando después de usar otras pruebas, no se ha corroborado un diagnóstico definitivo.

Rx INFARTO MIOCÁRDICO AGUDO

MEDIDAS GENERALES. (Fig. 266-2.) Además del tratamiento habitual del infarto miocárdico agudo (cap. 239), el tratamiento inicial se orienta a mantener el riego sanguíneo periférico y coronario adecuado mediante el aumento de la presión arterial periférica con vasopresores y ajustando la volemia a un nivel que garantice una presión diastólica del ventrículo izquierdo que sea óptima. Hay variabilidad entre los pacientes, pero los valores que generalmente conllevan un riego sanguíneo adecuado son una presión arterial sistólica de aproximadamente 90 mmHg o una presión arterial media de >60 mmHg y una presión en cuña de los capilares pulmonares de casi 20 mmHg. Es necesario corregir la hipovolemia y la acidosis; la mayoría de los pacientes requieren apoyo ventilatorio con intubación endotraqueal o presión respiratoria positiva de doble nivel (*bilevel positive airway pressure*, Bi-PAP) para corregir estas anormalidades y reducir el trabajo respiratorio (véase más adelante en este capítulo "Edema pulmonar"). Será mejor interrumpir el uso de cardiotónicos negativos y ajustar las dosis de fármacos que se excretan por los riñones. La hiperglucemia se corregirá con el goteo continuo de insulina. La aparición de bradiarritmias obliga a veces a estimulación transvenosa con marcapasos. La taquicardia ventricular recurrente o la fibrilación auricular rápida obliga a veces a emprender tratamiento inmediato (cap. 226).

CUADRO 266-2 PERFILES HEMODINÁMICOS[a]

	RA, mmHg	RVS, mmHg	RVD, mmHg	PAS, mmHg	PAD, mmHg	PCW, mmHg	CI (L/min)/m^2	SVR (dinas • s)/cm^5
Cifras normales	<6	<25	0-12	<25	0–12	<6-12	≥2.5	(800–1 600)
MI sin edema pulmonar[b]	—	—	—	—	—	~13 (5-18)	Casi 2.7 (2.2–4.3)	—
Edema pulmonar	↔↑	↔↑	↔↑	↑	↑	↑	↔↓	↑
Choque cardiógeno								
Insuficiencia del LV	↔↑	↔↑	↔↑	↔↑	↑	↑	↓	↔↑
Insuficiencia del RV[c]	↑	↓↔↑[d]	↑	↓↔↑[d]	↔↓↑[d]	↓↔↑[d]	↓	↑
Taponamiento cardiaco	↑	↔↑	↑	↔↑	↔↑	↔↑	↓	↑
Insuficiencia aguda de la válvula mitral	↔↑	↑	↔↑	↑	↑	↑	↔↓	↔↑
Rotura del tabique interventricular	↑	↔↑	↑	↔↑	↔↑	↔↑	↑ PBF ↓ SBF	↔↑
Choque hipovolémico	↓	↔↓	↔↓	↓	↓	↓	↓	↑
Choque séptico	↓	↔↓	↔↓	↓	↓	↓	↑	↓

[a] Se advierte notable variación de un paciente a otro. La presión puede normalizarse si es pequeño el gasto cardiaco.
[b] Forrester et al., clasificaron a los pacientes con MI no reperfundidos en cuatro subgrupos hemodinámicos. (Con autorización de Forrester JS et al: N Engl J Med 295:1356, 1976.) Se muestran PCWP e índice cardiaco (CI) en un subgrupo de pacientes clínicamente estables. Las cifras entre paréntesis representan límites.
[c] "Insuficiencia aislada" o predominante en ventrículo derecho.
[d] PCW y PA pueden aumentar en la insuficiencia del RV después de "carga" volumétrica, a causa de dilatación del RV y cortocircuito de derecha a izquierda a través del tabique interventricular, con lo que surge disminución del llenado del LV. Cuando existe insuficiencia de ambos ventrículos, los perfiles son semejantes a los observados en insuficiencia del ventrículo izquierdo.
Nota: RA, aurícula derecha; RVS/D, sistólico/diastólico de ventrículo derecho (*right ventricular systolic/diastolic*); PAS/D, sistólica/diastólica de arteria pulmonar (*pulmonary artery systolic/diastolic*); PCW, presión capilar pulmonar de enclavamiento (*pulmonary capillary wedge*); CI, índice cardiaco (*cardiac index*); SVR, resistencia vascular sistémica (*systemic vascular resistance*); MI, infarto del miocardio; P/SBF, corriente sanguínea pulmonar/sistémica (*pulmonary/systemic blood flow*).
Fuente: cuadro preparado con el apoyo de Krishnan Ramanathan, MD.

VASOPRESORES. En personas en choque cardiógeno pueden utilizarse fármacos intravenosos que mejoren la presión arterial y el gasto cardiaco. Todos tienen desventajas importantes y ninguno cambia el pronóstico en individuos con choque establecido. La *noradrenalina* es un vasoconstrictor potente y un estimulante inótropo que aumenta el consumo miocárdico de oxígeno; se reservará para los pacientes con choque cardiógeno e hipotensión resistente a tratamiento, en particular los que no tienen elevada la resistencia vascular periférica. Su administración se comenzará con dosis de 2 a 4 μg/min y se aumentará poco a poco según se necesite. Si resulta imposible conservar la tensión sistólica en >90 mmHg con una dosis de 15 μg/min, es poco probable que se obtengan beneficios con nuevos incrementos de sus dosis.

La *dopamina* es útil en muchos pacientes; con dosis pequeñas (≤2 μg/kg/min) dilata el lecho vascular de los riñones; con dosis moderadas (2 a 10 μg/kg/min) ejerce efectos cronotrópico y cardiotónico, a causa de la estimulación de receptores beta. Con dosis mayores surge un efecto vasoconstrictor por estimulación de receptores alfa. Su administración se comienza con una velocidad de goteo de 2 a 5 μg/kg/min y dicha dosis aumenta cada 2 a 5 min hasta un máximo de 20 a 50 μg/kg/min. La *dobutamina* es una amina simpaticomimética sintética que tiene acción cardiotónica y mínima actividad cronotrópica si se usa en dosis bajas (2.5 μg/kg/min), pero si se utilizan dosis más altas ejerce actividad cronotrópica moderada. La dosis usual llega a 10 μg/kg/min, pero su actividad vasodilatadora impide utilizarla cuando se busca un efecto vasoconstrictor.

CONTRAPULSACIÓN AÓRTICA. En el choque cardiógeno, la asistencia mecánica con un sistema de bombeo con globo intraaórtico (*intraaortic balloon pumping*, IABP) capaz de aumentar la tensión diastólica y el gasto cardiaco es útil para estabilizar pronto a los pacientes. Se introduce en la aorta por vía percutánea (arteria femoral) un globo en forma de salchicha, en el extremo del catéter; es inflado automáticamente durante el comienzo de la diástole y con ello intensifica la corriente coronaria. El globo se colapsa al principio de la sístole y disminuye la poscarga contra la cual expulsa su contenido el ventrículo izquierdo. IABP mejora el estado hemodinámico, por lo menos temporalmente, en la mayor parte de los pacientes. A diferencia de los vasopresores y los cardiotónicos, disminuye el consumo de oxígeno por el miocardio y con ello mejora la isquemia. IABP es útil como medida de estabilización en personas con CS antes del cateterismo cardiaco y la intervención coronaria percutánea (*percutaneous coronary intervention*, PCI) o durante los mismos, o antes de cirugía urgente; está contraindicada si surge insuficiencia aórtica o se sospecha disección de la aorta. En pacientes jóvenes que sean "candidatos satisfactorios" con choque refractario, cabe pensar en el uso de dispositivos de auxilio ventricular como una medida intermedia y temporal hasta el trasplante de corazón (cap. 228).

REPERFUSIÓN-REVASCULARIZACIÓN. Reanudar pronto el flujo de sangre en la arteria que riega la zona de infarto resulta esencial en el tratamiento del choque cardiógeno y, de hecho, es el elemento fundamental de la terapéutica. En Estados Unidos, el estudio SHOCK con asignación aleatoria demostró que fue posible salvar 132 vidas por 1 000 pacientes tratados con revascularización temprana a base de PCI o cirugía de derivación coronaria con injerto (*coronary artery bypass grafting*, CABG), en comparación con las medidas médicas iniciales que incluían IABP con fibrinolíticos, seguido de revascularización tardía **(fig. 266-3)**. El beneficio se observa en todos los estratos de riesgo y persiste hasta por 11 años después del infarto de miocardio. La revascularización en etapa temprana con intervención coronaria percutánea o injerto de derivación de la arteria coronaria es una recomendación clase I en los pacientes de <75 años de edad con elevación del segmento ST o infarto miocárdico con bloqueo de rama izquierda que presentan choque cardiógeno en las primeras 36 h después de un infarto miocárdico y que pueden revascularizarse en las primeras 18 h después de presentar choque cardiógeno. Cuando no es posible la revascularización mecánica se recomienda el procedimiento de bombeo mediante globo intraaórtico y el tratamiento fibrinolítico. A los pacientes de edad más avanzada que son aptos para una asistencia intensiva también se les ofrecerá una revascularización en las primeras etapas.

Pronóstico. Dentro de este trastorno de alto riesgo se advierten muy diversas cifras de fallecimiento "previsible" con base en la edad, la intensidad de las anormalidades hemodinámicas, la gravedad de las manifestaciones clínicas de deficiencia de riego y la práctica de la revascularización temprana. Factores independientes de riesgo son ancianidad, depresión del índice cardiaco, de la fracción de expulsión y de la presión arterial, arteriopatía coronaria más extensa e insuficiencia renal.

CHOQUE SECUNDARIO A INFARTO DE VENTRÍCULO DERECHO

La hipotensión transitoria es frecuente en personas con infarto de RV e infarto en la cara inferior (cap. 239), pero el choque cardiógeno persistente causado por insuficiencia de dicho ventrículo representa sólo 3% de los casos de choque como complicación de infarto. Los signos sobresalientes del choque nacido en el infarto de RV son ausencia de congestión pulmonar, tensión alta en la aurícula derecha (que puede observarse sólo después de la carga volumétrica), dilatación y disfunción de ventrículo derecho y función de LV con disminución leve o moderada, así como predominio de oclusión univascular en la zona proximal de la arteria coronaria derecha. El tratamiento com-

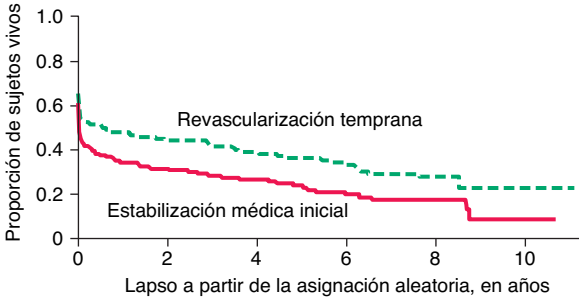

FIGURA 266-3. Revascularización temprana (*early revascularization*, ERV) (intervención coronaria percutánea o injerto de derivación de arteria coronaria) contra el choque cardiógeno que complica el infarto agudo de miocardio; dicho método mejoró sustancialmente la supervivencia a un año, en comparación con la estabilización mecánica inicial (*initial mechanical stabilization*, IMS) que incluía bombeo con globo intraaórtico y agentes fibrinolíticos, seguidos de revascularización tardía selectiva, según datos del ensayo SHOCK (SHould we emergently revascularize Occluded coronaries for Cardiogenic shocK?). *(De JS Hochman et al: JAMA 295:2511-2515, 2006; reimpresa con autorización de JAMA.)*

prende la administración de soluciones intravenosas para llevar a nivel óptimo la presión de aurícula derecha (10 a 15 mmHg); evitar el exceso de líquidos que originan desplazamiento del tabique interventricular hacia el ventrículo izquierdo; aminas simpaticomiméticas; IABP y el restablecimiento temprano de la corriente por la arteria que riega la zona del infarto.

INSUFICIENCIA DE LA VÁLVULA MITRAL

(Véase también cap. 239.) La insuficiencia de la mitral aguda y grave complica a veces el infarto del miocardio y origina choque cardiógeno, edema pulmonar o ambas entidades patológicas. Esta complicación suele aparecer el primer día, y el segundo periodo de peligro máximo se advierte unos días después. El diagnóstico se confirma por ecocardiografía Doppler. Se recomienda la estabilización rápida con IABP, con administración de dobutamina según se necesite para incrementar el gasto cardiaco. Disminuir la carga contra la cual se contrae en su acción impelente el ventrículo izquierdo (poscarga) desciende el volumen de flujo de sangre que regurgita al interior de la aurícula izquierda. La cirugía de válvula mitral es el tratamiento definitivo y hay que practicarla desde el comienzo de la evolución en candidatos idóneos.

ROTURA DEL TABIQUE INTERVENTRICULAR

(Véase también cap. 239.) Por medio de la ecocardiografía Doppler se demuestra el cortocircuito de sangre del ventrículo izquierdo al derecho y también con ella se observa el orificio en el tabique interventricular. El momento oportuno para intervenir, y el tratamiento, son semejantes a los de la MR con apoyo de IABP y corrección quirúrgica en candidatos idóneos.

ROTURA DE LA PARED LIBRE

La rotura del miocardio es una complicación impresionante del infarto miocárdico con elevación del segmento ST que surge con mayor frecuencia en la primera semana de haber comenzado los síntomas; su frecuencia aumenta con la edad del enfermo. Factores como el primer infarto, el antecedente de hipertensión, la ausencia de angina de pecho previa y un infarto con una onda Q relativamente grande, conllevan una mayor incidencia de rotura del miocardio. El cuadro inicial típicamente incluye pérdida repentina del pulso, de la presión arterial y de la conciencia, en tanto que en el ECG persiste el ritmo sinusal (disociación electromecánica aparente o actividad eléctrica asfígmica). El miocardio no cesa de contraerse, pero se pierde el impulso anterógrado de la sangre, porque ella se fuga hacia el pericardio. Surge taponamiento cardiaco (cap. 232) y el masaje con tórax cerrado no resulta eficaz. El trastorno casi siempre es fatal, aunque se han publicado casos extraordinarios en los que después de pericardiocentesis urgente, se logró hacer reparación quirúrgica. El desgarro de la pared libre también produce taponamiento subagudo cuando el pericardio sella temporalmente los sitios de desgarro. Es necesaria la reparación quirúrgica definitiva.

MIOCARDITIS FULMINANTE AGUDA

(Véase también cap. 231.) El cuadro de miocarditis puede remedar el de MI agudo con desviación de ST o bloqueo de rama del haz de His en el electrocardiograma, con un incremento importante del nivel de marcadores cardiacos. En 15% de los casos, en promedio, la miocarditis aguda origina choque cardiógeno. En forma típica, los pacientes son más jóvenes que los que muestran CS causado por MI agudo, y por lo regular no tienen el típico dolor retroesternal isquémico. La ecocardiografía por lo común señala disfunción global del ventrículo izquierdo. El tratamiento inicial es igual al que se hace en el CS que complica a MI agudo (fig. 266-2), pero, por supuesto, no incluye revascularización coronaria.

EDEMA PULMONAR

Las causas y los aspectos fisiopatológicos del edema pulmonar se exponen en el capítulo 33.

Diagnóstico. El edema pulmonar agudo por lo común tiene como manifestaciones iniciales el comienzo rápido o el agravamiento de la disnea con el sujeto en reposo, taquipnea, taquicardia o hipoxemia grave. Las sibilancias y roncus debidas a compresión de aire por el manguito peribronquial resultan audibles. Por lo regular surge hipertensión, causada por la liberación endógena de catecolaminas.

Suele ser difícil diferenciar entre las causas cardiógenas y las no cardiógenas del edema pulmonar agudo. Por medio de *ecocardiografía* con sistema Doppler de color será posible identificar disfunción ventricular sistólica y diastólica y lesiones valvulares, y es una técnica útil para diferenciar entre estas dos causas. La aparición de edema pulmonar acompañado de elevación electrocardiográfica de ST y ondas Q "en evolución" suele confirmar el diagnóstico de MI agudo, y serán elementos para emprender inmediatamente el cumplimiento de protocolos contra MI y procedimientos de reperfusión arterial coronaria (cap. 239). Si se advierten mayores niveles del péptido natriurético cerebral será un dato que favorece que la insuficiencia cardiaca origina la disnea aguda con edema pulmonar (cap. 227).

El uso de un *catéter de Swan-Ganz* permite medir la PCWP y es un medio útil para diferenciar entre las causas cardiógenas (con presión alta) y no cardiógenas (con presión normal), del edema pulmonar. El cateterismo de arteria pulmonar es conveniente si no se conoce el origen del edema pulmonar, si es refractario al tratamiento, o conlleva hipotensión. Los datos derivados del empleo de un catéter a menudo alteran el plan de tratamiento, pero no se ha demostrado alguna repercusión en la mortalidad.

Rx EDEMA PULMONAR

El tratamiento del edema pulmonar depende de su causa específica. Es un trastorno agudo que puede ser letal, razón por la cual habría que emprender inmediatamente medidas que apoyen la circulación, el intercambio de gases y la mecánica pulmonar. Además, habrá que corregir trastornos que suelen complicar el edema mencionado, como infección, acidemia, anemia e insuficiencia renal.

APOYO DE LA OXIGENACIÓN Y LA VENTILACIÓN. Los pacientes con edema pulmonar cardiógeno agudo suelen tener una causa identificable de la insuficiencia aguda de LV como arritmias, isquemia o descompensación del miocardio (cap. 227) que es posible combatir pronto, y con ello mejorar el intercambio de gases. A diferencia de lo comentado, el edema no cardiógeno muestra resolución mucho más lenta y casi todos los enfermos necesitan ventilación mecánica.

Oxigenoterapia. El apoyo de la oxigenación resulta esencial para que lleguen cantidades suficientes de oxígeno a tejidos periféricos, incluido el corazón.

Ventilación con presión positiva. El edema pulmonar aumenta el esfuerzo respiratorio y los requerimientos de oxígeno que implica y plantea una carga fisiológica importante para el corazón. En pacientes con oxigenación o ventilación inadecuada pese al oxígeno complementario, se instaurará la ventilación asistida mediante mascarilla facial o nasal o con intubación endotraqueal. Se puede someter a reposo los músculos de la respiración, mejorar la oxigenación y la función cardiaca y aminorar la necesidad de intubación, con la presión positiva continua o en dos niveles, de las vías respiratorias (cap. 263). En casos refractarios, la ventilación mecánica puede "hacerse cargo" del trabajo de la respiración, en forma más completa que la ventilación incruenta. La ventilación mecánica con presión teleespiratoria positiva genera múltiples efectos beneficiosos en el edema pulmonar: 1) disminuye la precarga y la poscarga y con ello mejora la función cardiaca; 2) redistribuye el agua de los pulmones desde el espacio intraalveolar al extraalveolar, donde no interfiere tanto con el intercambio gaseoso, y 3) incrementa el volumen pulmonar para evitar la atelectasia.

DISMINUCIÓN DE LA PRECARGA. En casi todas las formas de edema pulmonar, la cantidad de agua pulmonar extravascular depende de factores como PCWP y el estado volumétrico intravascular.

Diuréticos. Los diuréticos con acción en el asa de Henle, como furosemida, bumetanida y torsemida son eficaces en casi todas las formas de edema pulmonar, incluso en presencia de hipoalbuminemia, hiponatriemia o hipocloremia. La furosemida es un dilatador venoso que a breve plazo puede disminuir la precarga, antes de que comience la diuresis, y es el diurético más indicado. La dosis inicial de furosemida debe ser ≤0.5 mg/kg, pero se necesita una dosis mayor (1 mg/kg) en sujetos en insuficiencia renal, si hubo consumo de diuréticos por largo tiempo o si hay hipervolemia, o después de que sea ineficaz una dosis menor.

Nitratos. La nitroglicerina y el dinitrato de isosorbida actúan predominantemente como dilatadores venosos y también pueden producir dilatación coronaria. Su comienzo de acción es rápido y son eficaces cuando se administran por diversas vías. La nitroglicerina sublingual (0.4 mg × 3 cada 5 min) es el tratamiento de primera línea contra el edema pulmonar cardiógeno agudo. Si persiste dicho edema y en caso de no haber hipotensión, después de usar la vía sublingual cabe utilizar la vía intravenosa y comenzar el goteo a razón de 5 a 10 μg/min. El nitroprusiato intravenoso (en dosis de 0.1 a 5 μg/kg/min) es un vasodilatador venoso y arterial potente. Es de utilidad en pacientes con edema pulmonar e hipertensión, pero no se recomienda en estados que cursan con disminución del riego sanguíneo de la arteria coronaria. Requiere una vigilancia y un ajuste de dosificación cuidadosos, lo que incluye el empleo de un catéter arterial para la determinación constante de la presión arterial en la unidad de cuidados intensivos.

Morfina. La morfina, que se administra por vía intravenosa rápida a razón de 2 a 4 mg, es un venodilatador transitorio que disminuye la precarga y al mismo tiempo corrige la disnea y la ansiedad. Tales efectos pueden aplacar el estrés, disminuir los niveles de catecolaminas, la taquicardia y la poscarga ventricular en individuos con edema pulmonar e hipertensión sistémica.

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE). Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (*angiotensin-converting enzyme*, ACE) disminuyen la poscarga y la precarga y son recomendables en sujetos hipertensos. Puede usarse una dosis pequeña de un agente de acción breve como medida inicial, para seguir con dosis orales crecientes. En el MI agudo con insuficiencia cardiaca, los inhibidores de la ACE reducen la mortalidad a corto y a largo plazos.

Otros agentes que disminuyen la precarga. El péptido natriurético cerebral, obtenido por biotecnología y aplicado por vía intravenosa (nesiritida) es un vasodilatador potente con propiedades diuréticas que resulta eficaz para combatir el edema pulmonar. Se reservará para los pacientes resistentes a tratamiento y no es recomendable en caso de isquemia o infarto miocárdico.

Métodos físicos. La reducción del retorno venoso disminuye la precarga. A los pacientes no hipotensos se les mantendrá en la posición sedente con las piernas suspendidas a un lado de la cama.

Inótropos e inodilatadores. Las aminas simpaticomiméticas dopamina o dobutamina (véase antes en este capítulo) son potentes cardiotónicos. Los inhibidores de la fosfodiesterasa 3 del grupo de la dipiridina (inodilatadores), como la milrinona (en dosificación de 50 μg/kg seguidos de 0.25 a 0.75 μg/kg/min), estimulan la contractilidad miocárdica y a la vez favorecen la vasodilatación periférica y pulmonar. Estos agentes están indicados en pacientes con edema pulmonar cardiógeno y disfunción grave del ventrículo izquierdo.

Glucósidos digitálicos. Los glucósidos mencionados rara vez se utilizan hoy en día, aunque fueron el pilar del tratamiento, por su acción cardiotónica (cap. 227). Sin embargo, pueden resultar útiles para controlar la frecuencia ventricular en sujetos con fibrilación auricular rápida o "flúter" y disfunción del ventrículo izquierdo, ya que no poseen los efectos cardiotónicos negativos de otros fármacos que inhiben la conducción del nodo auriculoventricular.

Contrapulsación intraaórtica. El IABP es útil a veces para aliviar el edema pulmonar cardiógeno. Su uso conviene como medida estabilizadora cuando la insuficiencia de la mitral intensa y aguda o la rotura del tabique interventricular ocasionan edema pulmonar refractario, en particular en la fase de preparación para la reparación quirúrgica. Los aparatos de IABP o de auxilio de LV (cap. 228) son útiles como medidas paliativas temporales hasta llegar al trasplante de corazón en sujetos con edema pulmonar refractario que es consecuencia de miocarditis o miocardiopatía.

Tratamiento de taquiarritmias: resincronización auricular-ventricular. (Véase también cap. 226.) La taquicardia sinusal o la fibrilación auricular suele ser consecuencia de aumento de la presión en la aurícula izquierda y de estimulación simpática. La propia taquicardia también limita el tiempo de llenado del LV y aumenta más la presión en la aurícula izquierda. El alivio de la congestión pulmonar lentificará el ritmo sinusal o la respuesta ventricular en la fibrilación auricular, pero una taquiarritmia primaria obligará a usar cardioversión. En sujetos con disminución de la función del LV y sin contracción auricular o con ausencia de contracción auriculoventricular sincronizada, habrá que pensar en la colocación de un marcapasos auriculoventricular secuencial (cap. 225).

Estimulación de la depuración de líquido alveolar. Estudios mecanicistas recientes sobre el transporte de iones en el epitelio alveolar han definido diversas formas para la regulación por incremento de la depuración de solutos y líquido del espacio alveolar. En pacientes con lesión pulmonar aguda (edema pulmonar no cardiógeno), el tratamiento con agonistas adrenérgicos beta por vía intravenosa disminuye el agua pulmonar extravascular.

CONSIDERACIONES ESPECIALES. Peligro de choque cardiógeno yatrógeno. En el tratamiento del edema pulmonar, los vasodilatadores disminuyen la presión arterial y, en particular si se usan en combinación, su empleo puede culminar en hipotensión, riego deficiente de arterias coronarias y choque (fig. 266-1). En términos generales, los pacientes con una respuesta *hipertensora* al edema pulmonar toleran y se benefician de estos medicamentos. En sujetos normotensos habrá que usar en forma seriada dosis pequeñas de agentes únicos, según sean necesarios.

Síndrome coronario agudo. (Véase también cap. 239.) El infarto miocárdico agudo con elevación del segmento ST complicado con edema pulmonar conlleva tasas de mortalidad intrahospitalaria del orden de 20 a 40%. Después de estabilización del estado del sujeto, que se hará inmediatamente, habrá que restablecer a brevísimo plazo la corriente por arteria coronaria. Si es factible se prefiere PCI primaria; otra posibilidad es la administración de un fibrinolítico. También están indicadas la angiografía coronaria temprana y la revascularización por PCI o CABG en personas con síndrome coronario agudo sin elevación de ST. Se necesita IABP para estabilizar a los pacientes y prepararlos para angiografía coronaria en caso de que surja hipotensión, o contra el edema pulmonar refractario en enfermos con insuficiencia del LV que sean candidatos para revascularización.

Tipos raros de edema. Causas específicas de edema pulmonar suelen requerir tratamiento específico. Es posible que sobrevenga edema pulmonar por reexpansión tras la eliminación de aire o líquido que ha estado en el espacio pleural por algún tiempo. Estos pacientes presentan hipotensión u oliguria como resultado de los desplazamientos rápidos de líquido hacia el pulmón. En contraste con el edema cardiógeno están contraindicados los diuréticos y la reducción de la precarga, y a menudo se requiere la restitución del volumen intravascular a la vez que se apoya la oxigenación y el intercambio de gases.

El edema pulmonar por grandes alturas a menudo se previene mediante el empleo de dexametasona, agentes bloqueadores de los canales del calcio o agonistas adrenérgicos β_2 de acción prolongada administrados por inhalación. El tratamiento incluye descenso de la altitud, reposo en cama, oxígeno y, si es factible, óxido nítrico inhalado; la nifedipina también resulta eficaz.

En el edema pulmonar debido a obstrucción de la parte alta de las vías respiratorias es fundamental el reconocimiento de la causa obstructiva, ya que el tratamiento consistirá entonces en aliviar o derivar la obstrucción.

LECTURAS ADICIONALES

ANTMAN EM: Treatment of ST elevation myocardial infarction, in *Braunwald's Heart Disease,* 8th ed, P Libby et al (eds). Philadelphia, Saunders, 2008

——— et al: ACC/AHA Guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (Committee on Management of Acute Myocardial Infarction). J Am Coll Cardiol 44:671, 2004

BABAEV A et al for the NRMI Investigators: National guidelines and trends in management of patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: Observations from the National Registry of Myocardial Infarction. J Am Med Assoc 294:448, 2005

HOCHMAN JS: Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: Expanding the paradigm. Circulation 107:2998, 2003

——— et al: Early revascularization and long-term survival in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. JAMA 295:2511, 2006

MATTHAY MA, INGBAR DH (eds): *Pulmonary Edema. Lung Biology in Health and Disease,* vol 116. New York, Marcel Dekker, 1998

OKUDA M: A multidisciplinary overview of cardiogenic shock. 25:557, 2006

WARE LB, MATTHAY MA: Clinical practice: Acute pulmonary edema. N Engl J Med 353(26):2788, 2005

267 Colapso cardiovascular, paro cardiaco y muerte súbita

Robert J. Myerburg, Agustín Castellanos

GENERALIDADES Y DEFINICIONES

La mayor parte de las muertes súbitas (repentinas) por causas naturales, provienen de trastornos cardiacos. La magnitud de la *muerte cardiaca súbita* (*sudden cardiac death,* SCD), desde el punto de vista de salud pública lo destaca la estimación de que, en promedio, la mitad de todas las muertes de origen cardiaco son repentinas e inesperadas, y de ellas como mínimo 66% constituyeron situaciones originales, es decir, de primera vez o en subgrupos de población que tenían alguna cardiopatía identificada pero considerada como de riesgo relativamente pequeño. Las pérdidas totales (fallecimientos por esa causa), según cálculos, varían de menos de 200 000 a más de 450 000 fallecimientos cada año en Estados Unidos. La SCD es una consecuencia directa del paro cardiaco, que a menudo se resuelve si se actúa con rapidez. Dado que en la actualidad se dispone de técnicas y sistemas de urgencia para salvar a los pacientes que presentan paros cardiacos extrahospitalarios, que en otras épocas seguían una evolución inexorablemente a la muerte, la comprensión del problema de la SCD tiene una gran importancia práctica.

Es importante definir en detalle lo que constituye la SCD. En el contexto cronológico se define "súbito" (para muchas de las finalidades clínicas y epidemiológicas) como el transcurso de 1 h o menos entre el cambio en el estado clínico que presagia el comienzo de un hecho clínico terminal, y el propio

CUADRO 267-1 DIFERENCIAS ENTRE COLAPSO CARDIOVASCULAR, PARO CARDIACO Y MUERTE

Término	Definición	Elementos de confirmación o de excepción
Colapso cardiovascular	Pérdida repentina del flujo sanguíneo eficaz, que depende del corazón, de la presencia de factores vasculares periféricos o ambas entidades, que puede mostrar reversión espontánea (como el caso del síncope neurocardiógeno o el síncope vasovagal) o sólo con intervenciones (como el caso del paro cardiaco)	Término inespecífico que incluye el paro cardiaco y sus consecuencias y también problemas que en forma característica muestran reversión espontánea
Paro cardiaco	Interrupción repentina de la función de bomba del corazón que puede revertirse con alguna intervención inmediata, pero que culminará en la muerte en caso de que no se emprenda	Rara vez hay reversión espontánea; la posibilidad de obtener buenos resultados con las intervenciones depende del mecanismo por el que se produjo el paro, entorno clínico y reanudación rápida de la circulación
Muerte	Interrupción irreversible de todas las funciones biológicas	Ninguno

paro cardiaco. Una excepción la constituye la muerte sin testigos, ya que los anatomopatólogos amplían la definición temporal hasta 24 h después de que la víctima haya sido vista con vida y estable por última vez.

Las intervenciones fuera del hospital pueden conseguir que la víctima se mantenga biológicamente viva durante días o semanas después de un paro cardiaco que haya ocasionado una lesión irreversible del sistema nervioso central. Se puede evitar la confusión terminológica ajustándose estrictamente a las definiciones de muerte, paro cardiaco y colapso cardiovascular tal y como se reflejan en el **cuadro 267-1**. La muerte es, desde los puntos de vista biológico, legal y literal, un suceso absoluto e irreversible. La muerte puede retrasarse en el superviviente de un paro cardiaco, pero la "supervivencia tras la muerte súbita" es un término contradictorio. Una definición generalmente aceptada de SCD es la de *muerte natural producida por causas cardiacas*, que está precedida de una pérdida de conciencia brusca que se produce en el plazo de *1 h* tras el comienzo de los síntomas agudos, en un individuo que podía padecer una cardiopatía *preexistente* conocida, pero en el que el *tiempo* y la *forma* de la muerte son *inesperados*. Cuando la muerte biológica de la víctima de un paro cardiaco se retrasa por intervenciones terapéuticas, el principal suceso fisiopatológico continúa siendo el paro cardiaco inesperado y súbito que en última instancia causa la muerte, pese a que ésta se demore por métodos artificiales. El lenguaje utilizado debe reflejar el hecho de que el acontecimiento principal fue un paro cardiaco, y que la muerte se produjo por las consecuencias posteriores. Sobre tal base, con fines estadísticos, se contabilizan como muertes repentinas las que acaecen durante la hospitalización o en término de 30 días de que una persona fue reanimada por algún paro cardiaco.

DEFINICIÓN CLÍNICA DE LAS DIVERSAS FORMAS DE COLAPSO CARDIOVASCULAR

Colapso cardiovascular es un término genérico que indica que existe una pérdida de flujo sanguíneo por una disfunción aguda del corazón, de la vascularización periférica, o de ambas. El colapso cardiovascular puede estar producido por un síncope vasodepresor (síncope vasovagal, hipotensión postural con síncope, síncope neurocardiógeno; cap. 21), bradicardia intensa y transitoria o paro cardiaco. Este último se distingue de las formas transitorias de colapso cardiovascular porque precisa alguna intervención terapéutica para conseguir la reanimación. En cambio, los síncopes vasodepresores y muchos fenómenos sincopales derivados de forma primaria de una bradiarritmia son transitorios y no ponen en peligro la vida y el paciente recupera espontáneamente la conciencia.

El mecanismo eléctrico más frecuente de un verdadero paro cardiaco es la fibrilación ventricular (*ventricular fibrillation*, VF), que causa 50 a 80% de los paros cardiacos. Las bradiarritmias persistentes intensas, la asistolia y la actividad eléctrica sin pulsos (*pulseless electrical activity*, PEA; actividad eléctrica organizada sin respuesta mecánica, denominada en el pasado disociación electromecánica) causan otro 20 a 30%. La taquicardia ventricular (*ventricular tachycardia*, VT) sostenida sin pulso es una causa menos frecuente. Los estados agudos de bajo gasto cardiaco, que tienen un comienzo brusco, se pueden presentar también de forma clínica como un paro cardiaco. Las causas son la embolia pulmonar aguda y masiva, pérdida interna de sangre por un aneurisma aórtico roto, anafilaxis grave y rotura cardiaca tras un infarto de miocardio (*myocardial infarction*, MI).

ETIOLOGÍA, FACTORES INICIADORES Y EPIDEMIOLOGÍA CLÍNICA

Estudios clínicos y epidemiológicos extensos han identificado subgrupos de la población con gran riesgo de sufrir SCD. Además, hay gran cantidad de datos anatomopatológicos que proporcionan información acerca de las *alteraciones estructurales* subyacentes de las víctimas de SCD, y los estudios clínicos y fisiológicos han comenzado a identificar un grupo de *factores funcionales transitorios* capaces de convertir una alteración estructural de larga evolución y en estado estable en un estado inestable **(cuadro 267-2)**.

Los trastornos cardiacos constituyen la causa más frecuente de muerte súbita *natural*. Tras el máximo inicial de incidencia de muerte súbita que se produce entre el nacimiento y los seis meses de vida (síndrome de muerte súbita del lactante), la incidencia de muerte súbita desciende de una forma brusca y se mantiene baja en la niñez y la adolescencia. En adolescentes y adultos jóvenes, la incidencia de SCD es aproximadamente de uno por 100 000 habitantes por año. Luego, comienza a elevarse a partir de los 30 años de edad, hasta alcanzar un segundo máximo entre los 45 y 75 años, en los que la incidencia se aproxima

CUADRO 267-2 PARO CARDIACO Y MUERTE SÚBITA DE ORIGEN CARDIACO

Causas estructurales

I. Cardiopatía coronaria
  A. Anomalías de arteria coronaria
    1. Lesiones ateroescleróticas crónicas
    2. Lesiones agudas (activas) (grietas en placas, agregación plaquetaria, trombosis aguda)
    3. Anomalías anatómicas de arterias coronarias
  B. Infarto del miocardio
    1. Cicatrizado
    2. Agudo
II. Hipertrofia del miocardio
  A. Secundaria
  B. Miocardiopatía hipertrófica
    1. Obstructiva
    2. No obstructiva
III. Miocardiopatía dilatada—miopatía primaria
IV. Trastornos inflamatorios e infiltrativos
  A. Miocarditis
  B. Enfermedades inflamatorias no infecciosas
  C. Enfermedades infiltrativas
  D. Displasia de ventrículo derecho
V. Valvulopatías
VI. Anomalías electrofisiológicas de causa estructural
  A. Vías anómalas en el síndrome de Wolff-Parkinson-White
  B. Trastornos del sistema de conducción
VII. Trastornos hereditarios de la estructura molecular, que se acompañan de anomalías electrofisiológicas (como los síndromes congénitos de QT largo; síndrome de Brugada)

Factores funcionales contribuyentes

I. Alteraciones de la corriente sanguínea coronaria
  A. Isquemia transitoria
  B. Reperfusión después de isquemia
II. Estados de bajo gasto cardiaco
  A. Insuficiencia cardiaca
    1. Crónica
    2. Descompensación aguda
  B. Choque
III. Anomalías metabólicas sistémicas
  A. Desequilibrio de electrólitos (como la hipopotasiemia)
  B. Hipoxemia, acidosis
IV. Perturbaciones neurofisiológicas
  A. Fluctuaciones del sistema nervioso autónomo: central, nerviosas, humorales
  B. Función de receptores
V. Respuestas tóxicas
  A. Efectos de fármacos proarrítmicos
  B. Toxinas cardiacas (cocaína, intoxicación digitálica)
  C. Interacciones medicamentosas

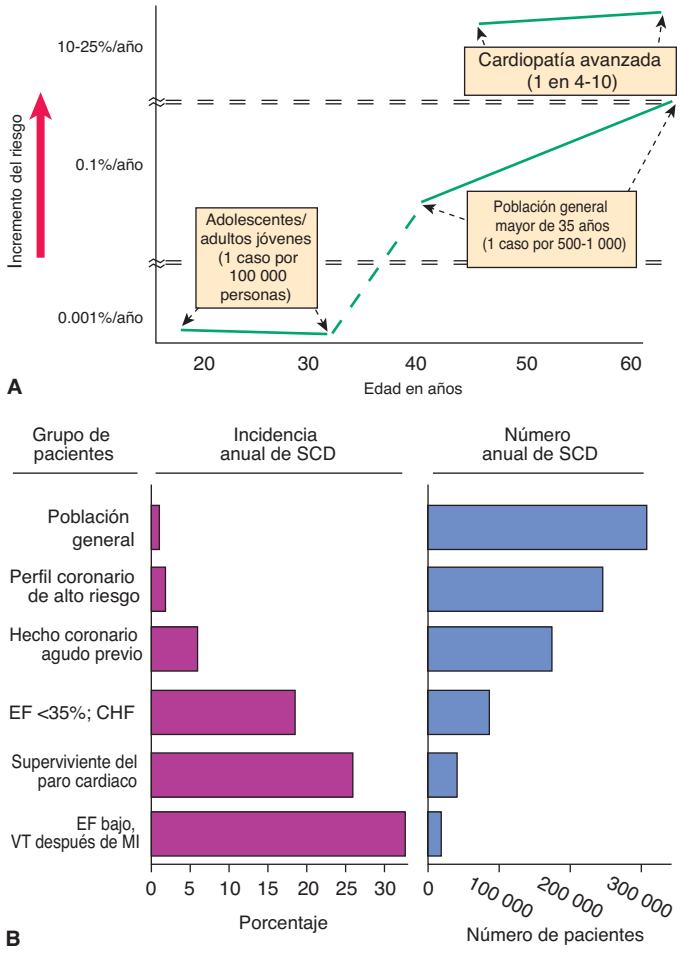

FIGURA 267-1. El *conjunto superior A* muestra el riesgo de SCD correspondiente a edades. En el caso de la población general de 35 años y mayor, el riesgo de SCD es de 0.1 a 0.2% por año (un caso por 500 a 1 000 personas). En la población general de adolescentes y adultos menores de 30 años, el riesgo global de SCD es de un caso por 100 000 sujetos o 0.001% al año. El peligro de SCD aumenta impresionantemente después de los 35 años. El índice mayor de incremento se localiza entre los 40 y 65 años (el eje de las ordenadas es discontinuo). En individuos mayores de 30 años que tienen cardiopatías estructurales avanzadas y signos marcadores de un grave peligro de mostrar paro cardiaco, la cifra de "hechos agudos" (episodios) pudiera rebasar los 25% al año, y con ello disminuye el riesgo propio de cada grupo de edad. **El *conjunto inferior B* muestra la incidencia de SCD en subgrupos de población** y la relación del número total de "hechos agudos" por año, con la cifra de incidencia. En este gráfico se presentan aproximaciones de las cifras de la incidencia por subgrupos y el "conjunto global" poblacional con él vinculado y a partir del cual se obtuvieron. En promedio, la mitad de todas las muertes de origen cardiaco son repentinas e inesperadas. El triángulo de incidencia a la izquierda ("porcentaje/año") indica el porcentaje aproximado de muertes repentinas y no repentinas en cada uno de los subgrupos poblacionales indicados, que varían desde el porcentaje más bajo en poblaciones de adultos no seleccionados (0.1 a 2% por año) hasta el más alto en individuos con VT o VF durante la convalecencia después de un infarto del miocardio (en promedio, 50% por año). El triángulo de la derecha señala el número total de episodios por año en cada uno de los grupos, que refleja la incidencia dentro del tamaño de los subgrupos poblacionales. Las categorías de riesgo máximo identifican al número menor de episodios anuales totales y la del riesgo más bajo, el máximo número de episodios por año. EF, fracción de expulsión; VT, taquicardia ventricular; VF, fibrilación ventricular, MI, infarto del miocardio; CHF, insuficiencia cardiaca congestiva (*congestive heart failure*). *[Con autorización de RJ Myerburg et al, Circulation 85(Suppl 1):2, 1992 y la American Heart Association.]*

de uno a dos por 1 000 por año en una población de adultos de todo tipo. El incremento de la edad durante este intervalo es un importante factor de riesgo para padecer muerte *cardiaca* súbita (fig. 267-1*A*). De uno a 13 años de edad, sólo una de cada cinco muertes súbitas *naturales* se debe a causas cardiacas. Entre los 14 y 21 años de edad, la proporción aumenta hasta un 30%, y entre los individuos de mediana edad y los ancianos alcanza el 88 por ciento.

Los varones y mujeres jóvenes o de mediana edad presentan una predisposición muy distinta a las SCD, y las diferencias en función del sexo se reducen con la edad. La diferencia en el riesgo de que surja SCD guarda correspondencia con las diferencias en riesgos propios de la edad en lo que toca a otras manifestaciones de coronariopatía (*coronary heart disease*, CHD) entre varones y mujeres. Conforme aminora la diferencia respecto a manifestaciones de CHD con cada género entre los 70 y 89 años de vida, también es menor el riesgo excesivo de SCD en varones. A pesar de la menor incidencia en mujeres menos añosas, influyen enormemente factores de riesgo coronario como el tabaquismo, diabetes, hiperlipidemia e hipertensión, y SCD sigue siendo un grave problema clínico y epidemiológico. En Estados Unidos, la incidencia de SCD en la población estadounidense de raza negra al parecer es mayor que la de la población blanca, pero no se han dilucidado las causas de tal situación.

Los *factores genéticos* contribuyen al riesgo de SCD. En cierta forma "aportan su cuota" a la predisposición familiar a presentar CHD, y a su expresión en la forma de síndromes coronarios agudos. Sin embargo, además existen datos que sugieren la predisposición familiar a SCD como forma específica de expresión de CHD. Los antecedentes parentales indiscutibles de SCD en la forma de un trastorno coronario agudo inicial, agravan la probabilidad de que muestre una expresión semejante en la descendencia. En unos cuantos síndromes como los de miocardiopatía hipertrófica, de intervalo QT largo congénito, displasia de ventrículo derecho y el bloqueo de la rama derecha del haz de His y las elevaciones no isquémicas del segmento ST (síndrome de Brugada), se advierte un riesgo hereditario específico de SCD (cap. 226).

En el cuadro 267-2 se incluyen las causas estructurales y factores funcionales que contribuyen al síndrome de SCD. A nivel mundial, pero en particular en el hemisferio occidental, la cardiopatía ateroesclerótica coronaria constituye la anomalía estructural más común vinculada con SCD en personas en etapa media de la vida y adultos mayores (ancianos). Incluso 80% de todos los casos de SCD en Estados Unidos dependen de las consecuencias de ateroesclerosis coronaria. Las miocardiopatías (dilatada e hipertrófica, en sentido global; cap. 231) comprenden otro 10 a 15% de los casos de SCD, y las causas restantes de diverso tipo originan sólo 5 a 10% de todos los casos de SCD. Los síndromes de arritmia hereditarios (consúltense párrafos anteriores y el cuadro 267-2) son las causas más frecuentes en adolescentes y adultos jóvenes. En el caso de algunos de los síndromes mencionados como la miocardiopatía hipertrófica (cap. 231), el peligro de SCD comienza a aumentar después de la pubertad.

La isquemia transitoria en un corazón previamente hipertrófico o con cicatrices, las alteraciones hemodinámicas e hidroelectrolíticas, las fluctuaciones en la actividad del sistema nervioso autónomo y los cambios transitorios electrofisiológicos causados por fármacos u otros compuestos químicos (p. ej., proarritmia) se han considerado como mecanismos que participan en la transición entre la estabilidad y la inestabilidad electrofisiológica. Además, la reperfusión del miocardio isquémico puede ocasionar inestabilidad electrofisiológica transitoria y arritmias.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

La información que se obtiene en las necropsias de las víctimas de SCD son concordantes con las observaciones clínicas sobre la prevalencia de la cardiopatía isquémica como principal factor etiológico estructural. Más del 80% de las víctimas de SCD presentan datos anatomopatológicos de enfermedad de las arterias coronarias. La descripción anatomopatológica suele caracterizarse por una combinación de ateroesclerosis extensa y prolongada de las arterias coronarias epicárdicas y lesiones coronarias agudas activas del tipo de placas fisuradas o rotas, agregados plaquetarios, hemorragia y trombosis. Incluso 70 a 75% de los varones que fallecen en forma repentina, padecieron infartos del miocardio que cicatrizaron, en tanto que sólo 20 a 30% tienen dicho problema pero de modo agudo y en fecha reciente, a pesar de la prevalencia de placas y trombos inestables. El dato último sugiere que el mecanismo de comienzo fue la isquemia transitoria. Con los infartos previos a menudo coexiste la hipertrofia regional o global del ventrículo izquierdo (*left ventricular*, LV).

PREDICCIÓN Y PREVENCIÓN DEL PARO CARDIACO Y MUERTE SÚBITA DE ORIGEN CARDIACO

La muerte cardiaca súbita explica, en promedio, la mitad de todos los índices de mortalidad cardiovascular. Como se indica en la figura 267-1*B*, los subgrupos de altísimo riesgo incluyen poblaciones más particularizadas ("porcentaje por año") para predecir la aparición de paro cardiaco o SCD; sin embargo, es relativamente pequeña la aportación que hacen dichos subgrupos al problema global de SCD, indicado por el número absoluto de problemas evitables ("episodios por año"). Las condiciones para que haya un mayor impacto poblacional incluyen la prevención eficaz de enfermedades subyacentes, uso de nuevos métodos epidemiológicos, o ambos factores, que permitirán definir mejor a subgrupos expuestos a un riesgo específico dentro de las grandes poblaciones generales.

Las estrategias para predecir y prevenir SCD se clasifican en primarias y secundarias, además de las respuestas orientadas a eliminar paros cardiacos.

La *prevención primaria* denota los intentos de identificar a pacientes individuales expuestos a riesgo específico de SCD, y emprender estrategias preventivas. La *prevención secundaria* incluye las medidas emprendidas para evitar el paro cardiaco recurrente o la muerte en sujetos que han sobrevivido a un paro previo. Las estrategias de prevención primaria que se usan hoy en día dependen de la magnitud del riesgo en los subgrupos poblacionales. La incidencia anual de SCD en la población de adultos no seleccionada se limita a uno o dos casos por 1 000 personas al año (fig. 267-1), y más de 30% de todos los casos de SCD causados por arteriopatía coronaria surgen como la primera manifestación clínica de la enfermedad (**fig. 267-2*A***), razón por la cual las únicas estrategias prácticas serían establecer perfiles del riesgo de presentar CHD y la erradicación del factor de riesgo (fig. 267-2*B*). Los factores de riesgo a largo plazo de mayor potencia o peso incluyen edad (envejecimiento), tabaquismo, hipercolesterolemia, diabetes mellitus, hipertensión arterial, hipertrofia de LV y anomalías electrocardiográficas inespecíficas. A las clasificaciones de riesgo en fecha reciente se agregaron elementos como marcadores de la inflamación (p. ej., concentraciones de proteína C reactiva) que podrían anticipar la desestabilización de placas. La presencia de múltiples factores de riesgo hace que aumente progresivamente la incidencia, pero no en grado suficiente ni específico para justificar el empleo de tratamientos orientados a combatir arritmias potencialmente letales (fig. 267-1*A*). Sin embargo, investigaciones recientes permiten albergar la esperanza de que en lo futuro se cuente con marcadores genéticos de riesgos específicos. Los estudios en cuestión sugieren que el antecedente familiar de SCD vinculado con síndromes coronarios agudos es un elemento que predice la mayor posibilidad de paro cardiaco como manifestación inicial de arteriopatía coronaria en parientes de primer grado.

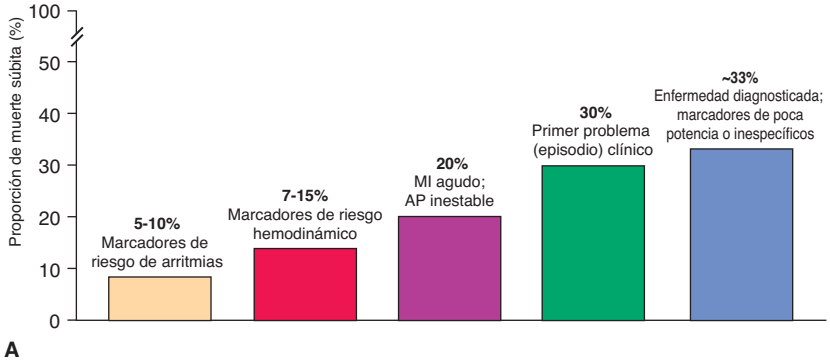

A

Objetivo	*Ejemplos*	*Metas*	*Sensibilidad*
• Factores de riesgo de ASHD	• Índice Framingham de riesgo	• Predecir la evolución de la enfermedad	• Muy pequeña
• Cribado anatómico	• Tomografía con haz de electrones	• Identificar CAD	• Muy pequeña
• Marcadores clínicos	• EF; angiografía	• Definir la magnitud de la enfermedad	• Variable; magnitud de la enfermedad; poca especificidad
	• EPS	• Identificar marcadores de arritmias	• Especificidad pequeña/intermedia en el cribado
	• EPS en combinación con EF	• Definir grupos de alto riesgo	• Especificidad alta en cuanto a grupos particulares
• Elementos de predicción de riesgo transitorio	• Onda T alternantes; dispersiones de QT • Controles fisiopatológicos (como HRV) • Marcadores de inflamación	• Marcadores electrocardiográficos de riesgo • Cuantificar la regulación del sistema autónomo • Predecir la presencia de placas inestables	• Se desconoce el valor predictivo primario • Incierto; algunos índices son útiles (?) • Se desconoce; potencialmente grande
• Elementos de predicción de riesgos individuales	• Perfiles familiares/genéticos	• Predecir el riesgo de SCD específico antes de que se exprese la enfermedad	• Potencial alto para definición futura de perfiles

B

FIGURA 267-2. Subgrupos poblacionales, elementos de predicción de riesgo y distribución de las muertes súbitas de origen cardiaco (SCD), según las circunstancias clínicas. *A.* El subgrupo poblacional con marcadores de alto riesgo de arritmias, junto con una fracción pequeña de expulsión, es un grupo expuesto a un elevado riesgo de mostrar SCD, pero comprende menos de 10% del total de la carga o ataque de SCD atribuible a cardiopatía coronaria. A diferencia de ello, prácticamente 66% de todas las víctimas de SCD muestran SCD como la manifestación inicial y única de enfermedad subyacente, o tienen enfermedad diagnosticada pero considerada como de riesgo relativamente pequeño, porque no muestran marcadores de elevado riesgo. ***B.*** Es difícil elaborar un perfil de riesgos para predecir y evitar SCD. Las cifras absolutas máximas de episodios se observan en la población general que quizá ha tenido factores de riesgo de arteriopatía coronaria o expresiones de enfermedad que no anticipan riesgo alto. Ello origina poca sensibilidad para predecir y evitar SCD. En lo futuro nuevas estrategias que incluyan el modelamiento epidemiológico de factores de riesgo transitorios y métodos de anticipar el riesgo de cada paciente individual permiten albergar esperanzas de mejorar la sensibilidad en este sentido. AP, angina de pecho; ASHD, cardiopatía arterioscleróticа (*arteriosclerotic heart disease*); CAD, arteriopatía coronaria (*coronary artery disease*); EPS, estudio electrofisiológico (*electrophysiologic study*); HRV, variabilidad del latido cardiaco (*heart rate variability*). *(Con autorización de Myerburg y del editor.)*

Después de identificar en un paciente la arteriopatía coronaria se puede recurrir a otras estrategias para definir el perfil de riesgo (fig. 267-2*B*), pero la mayor parte de los casos de muerte súbita se observan en grandes grupos no seleccionados y no en subgrupos específicos de alto riesgo, que se tornan evidentes en poblaciones con enfermedad establecida (habrá que comparar los episodios por año, con el porcentaje por año en la fig. 267-1*B*). En casi todas las situaciones de un nivel de riesgo mayor, particularmente los atribuidos a un grave problema cardiovascular reciente (p. ej., MI, insuficiencia cardiaca de comienzo reciente, supervivencia después de un paro cardiaco extrahospitalario), el máximo riesgo de SCD surge en los seis a 18 meses iniciales y después permanece estable con base en el riesgo de la enfermedad primaria. A pesar de ello, muchas de las muertes tempranas no son repentinas, lo cual disminuye el posible beneficio de estrategias orientadas específicamente a SCD. Por esa razón, a pesar de que la administración de bloqueadores beta después de infarto del miocardio brinda beneficio identificable en la forma temprana de SCD y en el riesgo de muerte no repentina, no se ha observado un beneficio total (en la mortalidad) respecto a la terapia con implantación de desfibriladores cardioversores (*implantable cardioverter defibrillators,* ICD) poco después de ocurrido el infarto.

En personas en las fases aguda, de convalecencia, o crónica del infarto del miocardio (cap. 239), se identifican subgrupos con riesgo absoluto elevado de SCD. En la fase aguda, el riesgo potencial de paro cardiaco desde el comienzo y a través de las primeras 48 h, puede llevar 15%, y ello destaca la importancia de que los pacientes reaccionen inmediatamente al comenzar los síntomas. Sin embargo, los que sobreviven a fibrilación ventricular aguda no están expuestos a un riesgo ininterrumpido de que repita el paro cardiaco relacionado con ese episodio. En la fase de convalecencia de MI (tres días a seis semanas en promedio), un episodio de taquicardia ventricular o fibrilación ventricular sostenida anticipa un riesgo de mortalidad incluso de 50% a los 12 meses. Como mínimo, la mitad de los fallecimientos son repentinos. La cifra de incidencia puede disminuir con las técnicas de intervención intensivas.

Una vez que la persona se incorpora a la fase crónica de MI, el riesgo a largo plazo respecto a la mortalidad total y por SCD, se puede predecir gracias a varios factores (fig. 267-2*B*). El más importante en lo que toca a SCD y muerte no repentina es la magnitud del daño del miocardio sufrido como consecuencia del infarto agudo de miocardio; lo anterior se mide por la magnitud de la disminución de la fracción de expulsión (*ejection fraction*, EF), capacidad funcional, aparición de insuficiencia cardiaca o los tres factores. Estudios diversos han demostrado que las arritmias ventriculares identificadas en el monitoreo de tipo ambulatorio contribuyen notablemente a dicho riesgo, en particular en individuos con EF <40%. Además, la inducibilidad de taquicardia o fibrilación ventricular durante estudios electrofisiológicos en sujetos que tienen arritmias ventriculares [extrasístoles ventriculares (*premature ventricular contractions*, PVC) y taquicardia ventricular no sostenida] y una fracción de expulsión menor de 35 a 40% constituyen elementos de predicción potentes del peligro de SCD. En la actualidad se considera que los miembros de dichos subgrupos son elegibles para la implantación de desfibriladores cardioversores (ICD) (véase más adelante en este capítulo). La cifra de riesgo disminuye netamente si la fracción de expulsión es mayor de 40% después de MI y la ausencia de arritmias coexistentes y como fenómeno contrario sigue aumentando en caso de fracción de expulsión <30%, incluso sin los marcadores de arritmias concomitantes.

La segunda categoría de enfermedades vinculadas con el riesgo de SCD son las miocardiopatías (dilatada e hipertrófica, cap. 231) después de arteriopatía

coronaria (cuadro 267-2). Se han identificado algunos factores de riesgo que dependen en gran medida de la magnitud de la enfermedad, de arritmias ventriculares comprobadas y síntomas de arritmias (como síncope no explicado). Las causas menos frecuentes de SCD incluyen valvulopatía cardiaca (en particular de la válvula aórtica) y trastornos inflamatorios e infiltrativos del miocardio; entre estos últimos están la miocarditis vírica, la sarcoidosis y la amiloidosis.

En adolescentes y adultos jóvenes se ha prestado atención a cuadros hereditarios raros como la miocardiopatía hipertrófica, los síndromes de intervalo QT largo, la displasia ventricular derecha y el síndrome de Brugada como causas importantes de SCD, gracias a los progresos en la genética y la posibilidad de identificar algunas de las personas que están en peligro de morir repentinamente antes de que ocurra el hecho letal. Se ha prestado atención especial al subgrupo de deportistas jóvenes y competitivos. La incidencia de SCD entre deportistas al parecer es mayor que la que priva en la población general de adolescentes y adultos jóvenes, con una frecuencia quizá de un caso en 75 000. La miocardiopatía hipertrófica (cap. 231) es la causa más frecuente en Estados Unidos, en comparación con lo que se observa en Italia, país en que los programas más amplios de tamizaje inicial permiten "salvar" a posibles víctimas de la población de deportistas.

Las estrategias de *prevención secundaria* deben aplicarse a quienes han sobrevivido un paro cardiaco que no dependió de MI agudo o un riesgo transitorio de SCD (consumo de drogas o fármacos, desequilibrios corregibles de electrólitos). El ataque de múltiples coronarias o la miocardiopatía dilatada con EF de ventrículo izquierdo menor de 40%, o la presencia de arritmias fatales y con síndromes de QT largo o displasia ventricular derecha permiten anticipar un riesgo de recidiva de SCD o de paro cardiaco (uno o dos años) incluso de 30% si no se realizan intervenciones específicas (véase más adelante en este capítulo).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DEL PARO CARDIACO

PRÓDROMOS, COMIENZO, PARO, MUERTE

La SCD se puede presagiar con días, semanas o meses de antelación por un aumento de la angina, disnea, palpitaciones, fatigabilidad fácil y otras molestias inespecíficas. Sin embargo, estas *molestias prodrómicas* suelen anunciar un acontecimiento cardiaco importante cualquiera; no son específicas de la muerte súbita cardiaca.

El *comienzo del suceso terminal*, que conduce al paro cardiaco, se define como un cambio agudo en el estado cardiovascular que precede al paro hasta en 1 h. Cuando la aparición es instantánea o brusca, la probabilidad de que el paro sea de origen cardiaco es mayor de 95%. Los registros electrocardiográficos continuos, obtenidos de una forma fortuita antes de un paro cardiaco, demuestran la existencia de cambios en la actividad eléctrica del corazón en los minutos u horas que preceden al suceso. Existe una tendencia a la taquicardia y a que aparezcan extrasístoles ventriculares de grado avanzado. La mayor parte de los paros cardiacos que se producen por el mecanismo de la fibrilación ventricular comienzan con una salva de taquicardia ventricular sostenida o no sostenida que degenera posteriormente en una fibrilación ventricular.

La probabilidad de reanimar a la víctima de un paro cardiaco está relacionada con el tiempo que transcurre entre instauración y comienzo de los esfuerzos de reanimación, ambiente en que se produce el suceso, mecanismo (fibrilación ventricular, taquicardia ventricular, actividad eléctrica sin pulsos, asistolia) y estado clínico del paciente antes del paro cardiaco. El retorno de la circulación y los índices de supervivencia como resultado de desfibrilación disminuyen en forma lineal desde el primer minuto hasta los 10 min. A los 5 min los índices mencionados no son mayores de 25 a 30% en entornos extrahospitalarios. Los ambientes en los que es posible instituir rápidamente la reanimación cardiopulmonar (*cardiopulmonary resuscitation*, CPR) con desfibrilación rápida de VF, son los más propicios para lograr un desenlace favorable. Sin embargo, en las unidades de cuidados intensivos y en los ambientes intrahospitalarios, el desenlace depende considerablemente de la situación clínica previa del paciente. El pronóstico inmediato es favorable en los paros cardiacos que acontecen en la unidad de cuidados intensivos como consecuencia de un fenómeno cardiaco agudo o de una alteración metabólica transitoria, pero el pronóstico de los enfermos con cardiopatía crónica muy avanzada u otras enfermedades no cardiacas graves (p. ej., insuficiencia renal, neumonía, septicemia, diabetes, cáncer) no es mucho mejor en el hospital que en el medio extrahospitalario.

El porcentaje de éxitos de la reanimación inicial y la supervivencia hasta el alta hospitalaria de un paro cardiaco extrahospitalario dependen en gran medida del mecanismo etiológico. Cuando el mecanismo es una taquicardia ventricular se obtienen los mejores resultados; la fibrilación ventricular tiene el siguiente mejor pronóstico, y la asistolia y la actividad eléctrica sin pulso (PEA) se asocian con resultados estadísticamente desalentadores. La edad avanzada influye también en las posibilidades de que la reanimación tenga éxito.

La *progresión hacia la muerte biológica* depende del mecanismo del paro cardiaco y del retraso previo a las intervenciones. La fibrilación ventricular o la asistolia tiene un pronóstico sombrío si no se inicia la reanimación cardiopulmonar en los primeros 4 a 6 min, y existen muy pocos supervivientes entre los pacientes en quienes no se intentó la recuperación durante los primeros 8 min después de la instauración. Las estadísticas mejoran de una forma espectacular si antes de las intervenciones definitivas (apoyo vital avanzado, desfibrilación) interviene algún observador no médico (apoyo vital básico, véase más adelante en este capítulo), y más aún con la desfibrilación temprana. En lo que toca a esto último, comienzan a obtenerse datos alentadores de las evaluaciones de los desfibriladores externos automáticos (*automatic external defibrillators*, AED) distribuidos en comunidades (como vehículos policiacos, grandes edificios o estadios). Debe alentarse un aumento en la disponibilidad de los dispositivos.

La muerte en el hospital de un enfermo reanimado tras un paro cardiaco está relacionada con la gravedad de las lesiones del sistema nervioso central. La encefalopatía anóxica y las infecciones secundarias a una prolongada dependencia del respirador causan 60% de las muertes. Otro 30% se produce como consecuencia de un estado de bajo gasto cardiaco que no responde a las intervenciones terapéuticas. La repetición de las arritmias es una de las causas menos frecuentes de muerte y causan sólo 10% de los fallecimientos intrahospitalarios.

Entre los pacientes con un infarto agudo de miocardio (cap. 239) hay que separar los paros cardiacos primarios de los secundarios. El *paro cardiaco primario* es el que se produce en ausencia de inestabilidad hemodinámica, y el *secundario*, el que sobreviene en los pacientes en quienes el cuadro clínico previo al paro cardiaco está dominado por las alteraciones hemodinámicas. El porcentaje de reanimación inmediata satisfactoria en un paro cardiaco primario durante un infarto de miocardio se suele aproximar al 100%. En cambio, de los pacientes que sufren un paro cardiaco secundario fallecen hasta un 70% inmediatamente o durante la hospitalización.

Rx PARO CARDIACO

El individuo que sufre un colapso súbito debe ser tratado en cuatro fases: 1) respuesta inicial y apoyo vital básico; 2) acceso del público a la desfibrilación (si está disponible); 3) apoyo vital avanzado; 4) cuidados posreanimación, y 5) tratamiento a largo plazo. La respuesta inicial y el apoyo vital básico pueden estar a cargo de médicos, enfermeros, personal paramédico o individuos no médicos con formación adecuada. A medida que el paciente se desplaza a través de las fases de apoyo vital avanzado, cuidados posreanimación y tratamiento a largo plazo se necesitan aptitudes progresivamente mayores.

RESPUESTA INICIAL Y APOYO VITAL BÁSICO. La respuesta inicial confirmará si el colapso súbito es verdaderamente un paro cardiaco. La observación del estado de conciencia, movimientos respiratorios, color de la piel y presencia o ausencia de pulsos en las arterias femorales y carótidas permitirá determinar de una manera inmediata si se ha producido un paro cardiaco que ponga en peligro la vida. En lo que se refiere a los auxiliadores no médicos, no se recomienda la medición del pulso. Tan pronto se sospecha, confirma, o incluso se considera la inminencia de un paro cardiaco, la prioridad inmediata es llamar a un sistema de rescate de urgencia. Con la creación de AED que puede ser usado fácilmente por auxiliadores sin capacitación formal en casos de urgencia, se ha contado con una opción más en cuanto a respuestas (véase más adelante en este capítulo).

Los movimientos respiratorios agónicos tras un paro cardiaco pueden persistir durante un breve periodo, pero es importante observar si existe un estridor intenso con pulso persistente, lo cual es un indicio de que se ha aspirado comida o un cuerpo extraño. Si se sospecha que ha ocurrido esto, una rápida maniobra de Heimlich (véase más adelante en este capítulo) puede expulsar el cuerpo que está obstruyendo la vía respiratoria. Un golpe precordial o "puñetazo" asestado con firmeza con el puño cerrado, en la unión de los tercios medio e inferior del esternón, en ocasiones puede corregir una taquicardia ventricular o una fibrilación ventricular, aunque existe el riesgo de convertir una taquicardia ventricular en una fibrilación ventricular. Por tanto, se ha recomendado utilizar los golpes precordiales como medida de reanimación avanzada cuando se disponga de equipos de monitoreo y un desfibrilador. La aplicación conservadora de esta técnica sigue suscitando controversia.

Durante la respuesta inicial, la tercera acción que se debe emprender es el mantenimiento de la vía respiratoria. Se inclina la cabeza hacia atrás y se levanta la mandíbula de modo que se pueda explorar la bucofaringe y permeabilizar la vía respiratoria. Se deben retirar las dentaduras postizas u otros cuerpos extraños, y si existen razones que hagan sospechar que hay un cuerpo extraño obstruyendo la bucofaringe se debe llevar a cabo una maniobra de Heimlich. Si se sospecha que el paro cardiaco ha sido desencadenado por un paro respiratorio, debe asestarse un segundo golpe precordial tras establecer la permeabilidad de la vía respiratoria.

El apoyo vital básico, más conocido popularmente como reanimación cardiopulmonar (CPR), está concebido para mantener la perfusión de los órganos hasta que se pueda llevar a cabo una intervención definitiva. Los elementos de la CPR son el esta-

blecimiento y mantenimiento de la ventilación pulmonar y la compresión torácica. Se puede utilizar la respiración boca a boca si no se dispone inmediatamente de un equipo específico (p. ej., cánulas bucofaríngeas de plástico, un obturador esofágico o una bolsa Ambú con máscara). Las técnicas de ventilación corrientes durante CPR obligan a inflar dos veces los pulmones en sucesión por cada 30 compresiones torácicas.

La compresión del tórax se basa en la presunción de que el masaje cardiaco permite que el corazón mantenga una función de bomba mediante el llenado y vaciamiento secuencial de sus cavidades, conservando las válvulas competentes la dirección anterógrada del flujo. Se coloca la palma de una mano sobre la parte inferior del esternón, con la parte inferior de la otra mano sobre el dorso de la mano inferior. Se deprime el esternón, manteniendo los brazos estirados, con una frecuencia de aproximadamente 100/min. Se aplica una cantidad suficiente de fuerza como para deprimir el esternón 4 a 5 cm, con una relajación brusca.

DESFIBRILADORES EXTERNOS AUTOMÁTICOS (AED). Se cuenta con AED que utiliza de manera fácil y frecuente el personal extramédico (distintos de los paramédicos) como bomberos, policía, conductores de ambulancia, guardias de seguridad entrenados y legos con preparación mínima o sin ella. Los progresos en este terreno han introducido otro nivel de respuesta al paradigma de paro cardiaco. Estudios diversos han demostrado que el empleo de AED por auxiliadores legos y no corrientes en sistemas de respuesta estratégica, puede mejorar los índices de supervivencia después de un paro cardiaco. La estrategia en cuestión se basa en abreviar el lapso que media hasta el primer intento de desfibrilación en tanto se espera la llegada de métodos avanzados de apoyo vital.

APOYO VITAL AVANZADO. El apoyo vital avanzado pretende conseguir una ventilación adecuada, controlar las arritmias cardiacas, estabilizar la presión arterial y el gasto cardiaco, y restablecer la perfusión de los órganos. Las actividades realizadas para alcanzar las metas en cuestión incluyen: 1) desfibrilación/cardioversión, estimulación con marcapasos o las tres técnicas; 2) intubación con sonda endotraqueal, y 3) colocación de un catéter intravenoso. La rapidez con la que se practica la desfibrilación/cardioversión es un elemento importante para llevar a feliz término las maniobras de reanimación, en lo que se refiere a restaurar la circulación espontánea y proteger al sistema nervioso central. La desfibrilación inmediata debe hacerse antes de la intubación y la colocación del catéter intravenoso; se realizará CPR en el momento en que se carga el desfibrilador. Tan pronto se corrobora el diagnóstico de fibrilación o taquicardia ventricular se aplica un choque que tenga como mínimo 300 julios (J). El auxiliador probará choques adicionales hasta un máximo de 360 J, si con el primero no anula satisfactoriamente VT o VF, pero se recomienda en la actualidad realizar CPR durante 60 a 90 s antes de aplicar los choques repetidos, si con el primero no se restaura el ritmo organizado o antes del choque inicial, si han transcurrido 5 min entre el comienzo del paro cardiaco y la posibilidad de aplicar choques. Se aplica 1 mg de adrenalina por vía intravenosa después de la desfibrilación fallida y se repiten los intentos en este sentido. Se puede aplicar una nueva dosis de adrenalina después de intervalos de 3 a 5 min (**fig. 267-3*A***). En vez de la adrenalina se ha sugerido utilizar vasopresina (una sola dosis de 40 U por vía intravenosa).

Si la persona no está totalmente consciente en el momento de la reversión eléctrica o si fracasan dos o tres intentos, habrá que emprender inmediatamente la intubación, la ventilación y se medirán los gases en sangre arterial. La ventilación con O_2 (aire ambiental si no se cuenta inmediatamente con el oxígeno) a muy corto plazo corregirá la hipoxemia y la acidosis. La persona que muestra persistencia de la acidosis después de intentos logrados de desfibrilación e intubación debe recibir 1 meq de solución de $NaHCO_3$/kg de peso inicialmente y repetir la mitad de la dosis cada 10 a 15 min. Sin embargo, no debe utilizarse tal solución sistemáticamente.

Si no se obtuvieron buenos resultados con los intentos iniciales de desfibrilación o persiste o reaparece la inestabilidad eléctrica, habrá que emprender la administración de antiarrítmicos. La amiodarona intravenosa ha surgido como el tratamiento inicial más indicado (150 mg en un lapso de 10 min seguidos de 1 mg/min incluso durante 6 h y después de ese lapso 0.5 mg/min) (fig. 267-3*A*). En el caso de paro cardiaco por VF en la fase inicial de un síndrome coronario agudo se puede aplicar en forma intravenosa rápida 1 mg de lidocaína/kg de peso como terapia alternativa, dosis que puede repetirse en un plazo de 2 min. También se puede probar tal terapia en individuos en quienes es ineficaz la amiodarona. En la actualidad pocas veces se utiliza en la situación mencionada la procainamida intravenosa (goteo inicial de 100 mg/5 min hasta una dosis total de 500 a 800 mg seguida de goteo continuo de 2 a 5 mg/min), pero podría probarse su empleo en caso de arritmias persistentes, hemodinámicamente estables. Ya no se usa el gluconato de calcio intravenoso porque no se le considera inocuo ni necesario para administración sistemática. Éste se usa solamente en pacientes en quienes se sabe que el factor desencadenante de la fibrilación ventricular resistente es la hiperpotasiemia aguda, si hay una hipocalciemia conocida, o si el enfermo ha recibido dosis tóxicas de antagonistas del calcio.

El paro cardiaco secundario a una bradiarritmia o a una asistolia se trata de manera distinta (fig. 267-3*B*). Se debe intubar rápidamente al paciente, continuar la CPR, y hacer el intento de controlar la hipoxemia y la acidosis. Se administran adrenalina, atropina, o ambas, por vía intravenosa o intracardiaca. En la actualidad se dispone de sistemas de marcapasos externos para intentar establecer un ritmo regular, pero en esta forma de paro cardiaco el pronóstico suele ser muy sombrío, incluso cuando se tiene éxito con el marcapasos eléctrico. La actividad eléctrica sin pulsos (PEA) se trata de manera análoga a las bradiarritmias, pero su pronóstico es también desfavorable. La única excepción es el paro cardiaco por bradiarritmia y asistolia secundaria a una obstrucción de la vía respiratoria. Esta forma de paro cardiaco puede responder rápidamente a la extracción de cuerpos extraños mediante la maniobra de Heimlich; o, en los

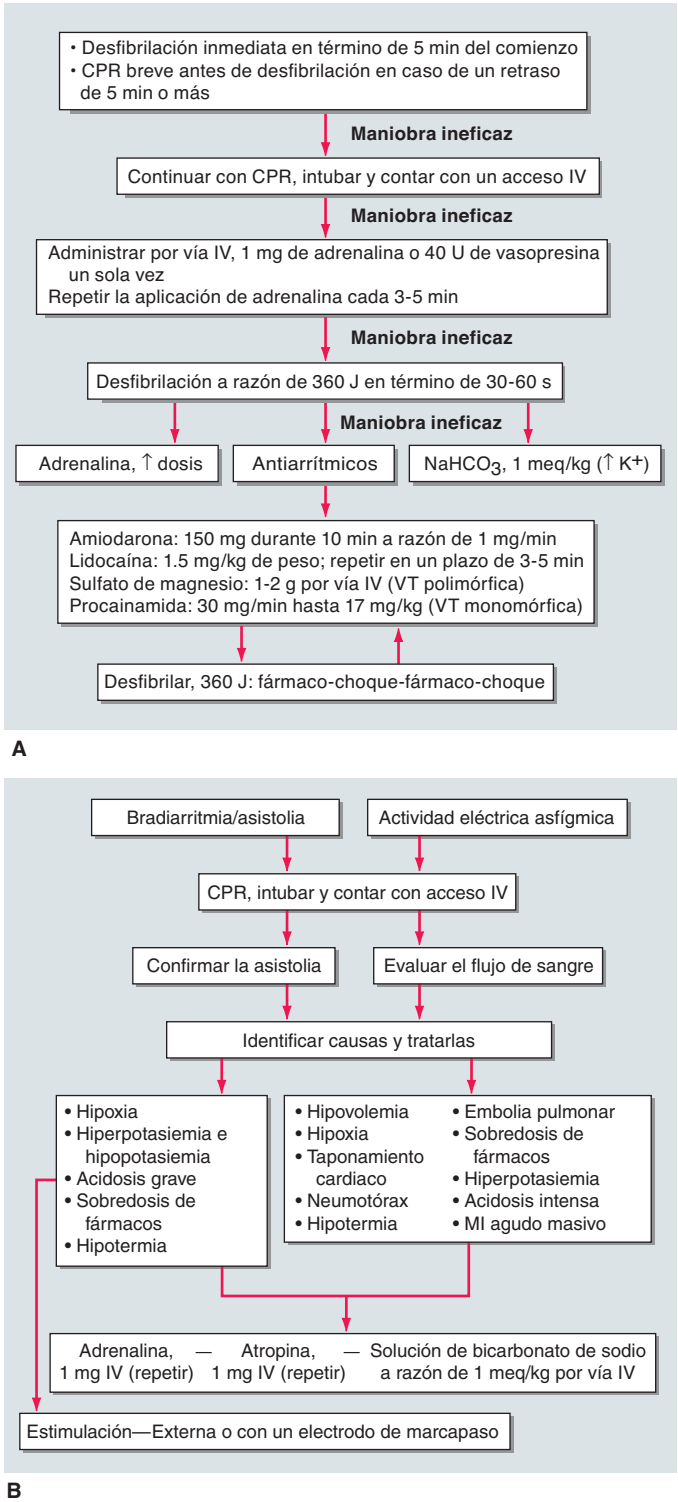

FIGURA 267-3. *A.* El algoritmo de la fibrilación auricular o la taquicardia ventricular asfígmica comienza con los intentos de desfibrilación. De ser ineficaces se recurrirá a la adrenalina y después a los antiarrítmicos. Consúltese el texto en busca de detalles. ***B.* Los algoritmos de bradiarritmia/asistolia** (*izquierda*) o actividad eléctrica asfígmica (derecha) son dominados en primer lugar por los intentos de apoyo ininterrumpido vital y la búsqueda de causas reversibles. Las medidas terapéuticas ulteriores son inespecíficas y se acompañan de una baja tasa de buenos resultados. Consúltese el texto en busca de detalles. CPR, reanimación cardiopulmonar; MI, infarto del miocardio.

pacientes hospitalizados, mediante la intubación y aspiración de las secreciones que obstruyen la vía respiratoria.

CUIDADOS TRAS LA REANIMACIÓN. Esta fase del tratamiento está determinada por el ámbito clínico del paro cardiaco. La fibrilación ventricular primaria en el infarto agudo de miocardio (cap. 239) suele responder muy bien a las técnicas de apoyo vital, y se controla con facilidad tras el acontecimiento inicial. En el ambiente hospitalario no se suele requerir un apoyo respiratorio, o éste sólo es necesario durante un breve periodo, y la hemodinámica se estabiliza rápidamente tras la desfibrilación o cardioversión. En la fibrilación ventricular secundaria al infarto agudo de miocardio (aquellos acontecimientos en los que las alteraciones hemodinámicas predisponen a una arritmia potencialmente letal), es menos frecuente que los esfuerzos de reanimación tengan éxito; y en aquellos pacientes que son reanimados satisfactoriamente, la tasa de recaídas es elevada. El cuadro clínico y el pronóstico se ven dominados por la inestabilidad hemodinámica y por la capacidad de controlar la disfunción hemodinámica. Las bradiarritmias, asistolia y actividad eléctrica sin pulsos son fenómenos secundarios frecuentes entre los pacientes hemodinámicamente inestables. La fase intrahospitalaria de cuidados de una persona que ha vivido después de un paro cardiaco fuera del hospital depende de las circunstancias clínicas específicas. El elemento más difícil es la presencia de encefalopatía anóxica que constituye un elemento de gran peso que anticipa el fallecimiento intrahospitalario. Una adición reciente al tratamiento de este problema es la hipotermia inducida para disminuir las exigencias metabólicas y el edema cerebral.

El pronóstico tras un paro cardiaco intrahospitalario asociado a una enfermedad extracardiaca es desfavorable, y en los pocos pacientes que pueden ser reanimados con éxito, el curso posterior a la reanimación se ve dominado por la naturaleza de la enfermedad subyacente. Los pacientes con cáncer en etapa terminal, insuficiencia renal, enfermedades agudas del sistema nervioso central e infecciones incontroladas tienen, como grupo, una tasa de supervivencia tras un paro cardiaco intrahospitalario inferior a 10%. Algunas excepciones notables son los pacientes con obstrucciones transitorias de las vías respiratorias, alteraciones de los electrólitos, efectos arritmógenos de los fármacos y trastornos metabólicos graves; la mayoría de estos enfermos tiene excelentes posibilidades de supervivencia si son reanimados rápidamente y se mantienen con vida mientras se corrigen las alteraciones transitorias.

TRATAMIENTO A LARGO PLAZO TRAS SOBREVIVIR A UN PARO CARDIACO EXTRAHOSPITALARIO. Los pacientes que no han sufrido una lesión irreversible del sistema nervioso central y que consiguen quedar hemodinámicamente estables deben someterse a minuciosas pruebas diagnósticas y terapéuticas para proporcionar pautas de tratamiento a largo plazo. Esta estrategia intensiva depende del hecho de que la supervivencia después de un paro cardiaco extrahospitalario fue seguida de un índice de mortalidad de 25 a 30% en los primeros dos años de haberse presentado el problema, y que existen datos que sugieren que con la implantación de un desfibrilador cardiaco interno (ICD) se pueden disminuir notablemente los riesgos.

En personas en quienes se identificó al infarto transmural agudo del miocardio como mecanismo específico que desencadenó el paro cardiaco extrahospitalario, el tratamiento depende en parte de la naturaleza transitoria del riesgo de arritmia letal en la fase aguda de MI, y en parte de la magnitud del daño permanente del miocardio que resulta. Algunos estudios clínicos han corroborado mejorías en la cifra de mortalidad en quienes han sobrevivido el paro cardiaco, que han tenido fracciones de expulsión menores de 40% y que recibieron implantación de desfibriladores cardioversores (ICD).

En personas con paro cardiaco que en opinión de los expertos proviene de un mecanismo isquémico transitorio, en particular con fracciones de expulsión altas, suele aceptarse como apropiado el tratamiento antiisquémico por métodos farmacológicos o intervencionistas. Sin embargo, a pesar de que no se cuenta con datos de estudios clínicos que brinden apoyo en este sentido, algunos expertos adoptan una actitud más intensiva en cuanto al uso de ICD en este grupo de personas que han sobrevivido al paro cardiaco, dado lo impredecible de que la isquemia recurrente constituya un mecanismo desencadenante.

Los principios que orientan al tratamiento en personas con arteriopatía coronaria y que sobreviven a un paro cardiaco por lo común son válidos para otras cardiopatías, con excepción de los casos en que se presta menor atención a la magnitud de la enfermedad en algunos trastornos. En términos generales, se considera que son elegibles para el uso de ICD quienes han sobrevivido al paro cardiaco dentro de otras categorías de enfermedades, como las miocardiopatías hipertróficas o dilatadas y algunos cuadros hereditarios raros (como la displasia de ventrículo derecho, síndrome de QT largo, síndrome de Brugada y fibrilación ventricular).

PREVENCIÓN DE SCD EN SUJETOS DE ALTO RIESGO QUE NO HAN PRESENTADO PARO CARDIACO

Los individuos que han presentado infarto del miocardio han sido sometidos a investigaciones clínicas para valorar el beneficio de ICD. Se ha sabido que en personas que han mostrado infarto del miocardio con fracciones de expulsión menores de 40%, arritmias ventriculares coexistentes y taquiarritmias ventriculares inducibles en el laboratorio de electrofisiología, por medio de ICD se logró una disminución significativa en el riesgo relativo de SCD y la mortalidad total. Se han obtenido beneficios en límites de 20 a 30% de disminución de la mortalidad total en un lapso de dos a tres años, y el ICD ha surgido como el tratamiento preferido en esos pacientes. Los datos de un estudio sugieren que cuando EF es menor de 30%, no se necesitan métodos electrofisiológicos para identificar el beneficio de ICD, y en otra investigación se ha demostrado el beneficio en individuos con insuficiencia cardiaca de la clase funcional 2 o 3 y fracciones de expulsión de 35% o menores, sea cual sea su causa (isquémica o no isquémica) o arritmias ambientales o inducidas (véanse caps. 226 y 227).

Las decisiones de emprender medidas de prevención primaria en trastornos distintos de las arteriopatías coronarias y la miocardiopatía dilatada por lo común se basan en datos de observación y juicio basados en las observaciones clínicas. No se cuenta con datos de investigaciones clínicas comparativas que señalen indicadores de tipo científico estadístico para el uso de ICD correspondientes a estos subgrupos poblacionales menores. En términos generales, como en el caso de las raras enfermedades mencionadas, pueden utilizarse como indicadores para practicar ICD las manifestaciones de peligro de arritmias como síncope, taquiarritmias ventriculares probadas, paro cardiaco controlado o tal vez el antecedente familiar de SCD prematuro, así como otros marcadores clínicos o electrocardiográficos.

LECTURAS ADICIONALES

Goldberger Z, Lampert R: Implantable cardioverter-defibrillators: Expanding indications and technologies. JAMA 295:809, 2006

Huikuri H et al: Sudden death due to cardiac arrhythmias. N Engl J Med 345:1473, 2001

International Liaison Committee on Resuscitation: 2005 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations. Circulation 112(Suppl III):III-1–III-136, 2005

Kokolis S et al: Ventricular arrhythmias and sudden cardiac death. Prog Cardiovasc Dis 48:426, 2006

Marenco JP et al: Improving survival from sudden cardiac arrest: The role of the automated external defibrillator. JAMA 285:1193, 2001

Maron BJ, Pelliccia A: The heart of trained athletes: Cardiac remodeling and the risks of sports, including sudden death. Circulation 114:1633, 2006

Myerburg RJ, Castellanos A: Cardiac arrest and sudden cardiac death, in *Braunwald's Heart Disease,* 8th ed, P Libby et al (eds). Philadelphia, Saunders, 2008

Roberts R: Genomics and cardiac arrhythmias. J Am Coll Cardiol 47:9, 2006

Wik L et al: Delaying defibrillation to give basic cardiopulmonary resuscitation to patients with out-of-hospital ventricular fibrillation: a randomized trial. JAMA 289:1389, 2003

SECCIÓN 3 ATENCIÓN DE ENFERMOS NEUROLÓGICOS EN ESTADO CRÍTICO

268 Coma

Allan H. Ropper

El coma es uno de los problemas más comunes e impactantes en medicina general. Contribuye a una porción sustancial de ingresos a las salas de urgencias y ocurre en todos los servicios hospitalarios. Dado que el coma requiere atención inmediata, el médico debe usar un enfoque organizado.

Hay un deterioro continuo en el estado de alerta; su condición más grave es el *coma*, un estado de sueño profundo del cual el paciente no se puede despertar. El término *estupor* hace referencia a los grados menores de arreactividad en que el paciente sólo puede despertarse con estímulos intensos y que se acompañan de comportamientos motores que buscan evitar los estímulos incómodos y molestos. La *somnolencia*, que conoce bien todo el mundo, parece un sueño superficial y se caracteriza por el fácil despertar y la persistencia de la alerta durante breves periodos. La somnolencia y el estupor se acompañan normalmente de un cierto grado de confusión (cap. 26). Es preferible describir exactamente el nivel de activación y los tipos de respuesta evocados por los distintos estímulos tal y como se observan a la cabecera del enfermo, en lugar de recurrir a términos ambiguos como letargo, semicoma u obnubilación.

Otros trastornos neurológicos dejan al paciente aparentemente arreactivo y simulan un coma. Por su especial importancia, en tal caso habrá que considerar por separado algunos subsíndromes de coma. Entre ellos, el *estado vegetativo* denota una situación en la que el individuo está despierto pero no reacciona. Estos pacientes han salido de un coma de días o semanas para pasar a un estado arreactivo en que los párpados están abiertos, lo que les hace parecer despiertos. Persisten reflejos como el bostezo, la tos y la deglución, y también movimientos de la cabeza y las extremidades, pero hay muy pocas reacciones coherentes (si acaso) al entorno externo e interno: se trata, en esencia, de un "coma con vigilia". No se pierden las funciones respiratoria y autonómica. El término "vegetativo" es poco afortunado, pues tiende a ser mal interpretado por los legos. La posibilidad de atribuir incorrectamente conducta significativa a estos pacientes ha creado muchísimos problemas. Siempre hay signos acompañantes que indican amplios daños en ambos hemisferios cerebrales; por ejemplo, posturas de descerebración o decorticación en las extremidades y ausencia de respuesta a estímulos visuales (véase más adelante en este capítulo). En el *estado mínimamente consciente*, muy relacionado, el paciente puede producir de manera intermitente respuestas vocales o motoras rudimentarias. Las causas más frecuentes del estado vegetativo son el paro cardiaco y las lesiones craneoencefálicas (caps. 267 y 269). Una vez instaurado el estado vegetativo durante varios meses, el pronóstico de recuperar las facultades mentales es casi nulo, por lo que se ha acuñado el término *estado vegetativo persistente*. Si se investigan con detenimiento se ha observado que muchas de las recuperaciones espectaculares que se notifican no van más allá de lo que estipula el pronóstico habitual, aunque algunos casos esporádicos han despertado a un estado de demencia y, en casos raros en niños, a un estado mucho mejor.

Muy aparte de los trastornos antes mencionados, determinados síndromes que afectan al estado de alerta suelen malinterpretarse como estupor o coma. El *mutismo acinético* alude a un estado de alerta parcial o completo en el que el paciente puede formarse impresiones y pensar pero permanece prácticamente inmóvil y mudo. El trastorno es consecuencia de una lesión en las regiones de los núcleos talámicos mediales y los lóbulos frontales (sobre todo en su profundidad o en las superficies orbitofrontales), o deberse a una hidrocefalia. El término *abulia* es en esencia una forma más leve de mutismo acinético, que se utiliza para describir la lentitud mental y física y una merma en la capacidad para iniciar las actividades. En general también es resultado de lesión a la red del lóbulo frontal (cap. 27). La *catatonia* es un síndrome curioso de hipomovilidad y mutismo que se origina como parte de una psicosis mayor, por lo general esquizofrenia o depresión mayor. Los pacientes catatónicos tienen pocos movimientos voluntarios o reactivos, aunque parpadean, degluten y pueden no tener un aspecto de aflicción. No obstante, hay signos de que el paciente está reactivo, aunque se requiere cierto ingenio de parte del examinador para identificarlos. Por ejemplo, hay resistencia activa a la elevación de los párpados, parpadeo en respuesta a las amenazas visuales y desplazamiento de los ojos al rotar la cabeza, signos que no son compatibles con una lesión encefálica. En la catatonia es característico, si bien con variaciones, que las extremidades conserven la postura en que las sitúa el examinador, por rara que sea ("flexibilidad cérea" o catalepsia). Al recuperar la conciencia, estos pacientes conservan algún recuerdo de los hechos ocurridos durante el estupor catatónico. El aspecto es algo similar al mutismo acinético, pero no hay datos clínicos de lesión cerebral, como signos de Babinski e hipertonicidad de las extremidades. Más adelante se describe el problema singular de la muerte cerebral.

El *estado de enclaustramiento* describe otro tipo de pseudocoma en el cual un paciente despierto no tiene medios para producir lenguaje o movimiento voluntario, pero conserva los movimientos voluntarios de los ojos en dirección vertical y la elevación de los párpados, lo que le permite emitir señales con una mente clara. Las pupilas normalmente son reactivas. Estos individuos han escrito tratados enteros utilizando el código Morse. La causa habitual es un infarto o hemorragia en la porción ventral de la protuberancia anular, que transecciona todas las vías corticoespinales y corticobulbares descendentes. Se produce un estado de alerta similar pero deseferenciado como resultado de una parálisis total de la musculatura en los casos graves de síndrome de Guillain-Barré (cap. 380), neuropatía por enfermedades graves (cap. 269) y bloqueo neuromuscular farmacológico.

ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA DEL COMA

Casi todos los casos de disminución del estado de alerta pueden atribuirse a anormalidades generalizadas de los hemisferios cerebrales o a una actividad reducida de un sistema de alerta talamocortical especial denominado el *sistema de activación reticular.* Es necesario el funcionamiento apropiado de este sistema, de sus proyecciones ascendentes a la corteza y de la corteza misma para mantener el estado de alerta y la coherencia del pensamiento. En consecuencia, las principales causas del coma serían: 1) las lesiones que dañan el sistema de activación reticular (*reticular activating system*, RAS) o sus proyecciones; 2) la destrucción de zonas grandes de ambos hemisferios cerebrales, y 3) la supresión de la función reticulocerebral por la acción de fármacos o drogas, toxinas o alteraciones metabólicas, como la hipoglucemia, la anoxia, la uremia y la hiperazoemia o la insuficiencia hepática.

La cercanía del sistema de activación reticular a las estructuras que controlan la función pupilar y los movimientos de los ojos permite la localización clínica de la causa del coma en muchos casos. El crecimiento de las pupilas con pérdida del reflejo luminoso y pérdida de los movimientos verticales y de aducción de los ojos sugiere la posible ubicación de la lesión en la parte superior del tallo encefálico. A la inversa, la conservación de la reactividad pupilar y los movimientos oculares absuelve la parte superior del tallo encefálico e indica que la causa está constituida por lesiones estructurales difusas o la supresión metabólica de los hemisferios cerebrales.

Coma por masas y hernias encefálicas. La cavidad craneal está dividida en compartimientos separados por invaginaciones de la duramadre: los dos hemisferios encefálicos están separados por la hoz del cerebro, y las fosas anterior y posterior por la tienda del cerebelo. El término hernia señala el desplazamiento de tejido encefálico hacia un compartimiento que normalmente no ocupa. Muchos de los signos relacionados con el estado de coma, y de hecho el coma en sí, puede atribuirse a desplazamientos de tejidos, y determinadas consideraciones clínicas son características de herniaciones específicas **(fig. 268-1)**. Son básicamente signos "localizadores falsos" puesto que se derivan de la compresión de estructuras cerebrales a cierta distancia de la masa.

Las herniaciones más comunes se producen desde los compartimientos supratentoriales a los infratentoriales a través del agujero tentorial, y de ahí que se denominen *transtentoriales.* Una *hernia transtentorial* alude a la impacción de la circunvolución temporal media anterior (el uncus) hacia el agujero tentorial, en precisa ubicación anterior y adyacente al mesencéfalo (fig. 268-1, *A*). El tejido desplazado comprime el tercer par al atravesar el espacio subaracnoideo, produciendo una midriasis ipsolateral (supuestamente porque las fibras encargadas de la función pupilar parasimpática están situadas en la periferia del nervio). El coma que aparece quizá provenga de la compresión lateral del mesencéfalo contra el borde opuesto de la tienda cerebelosa por parte de la

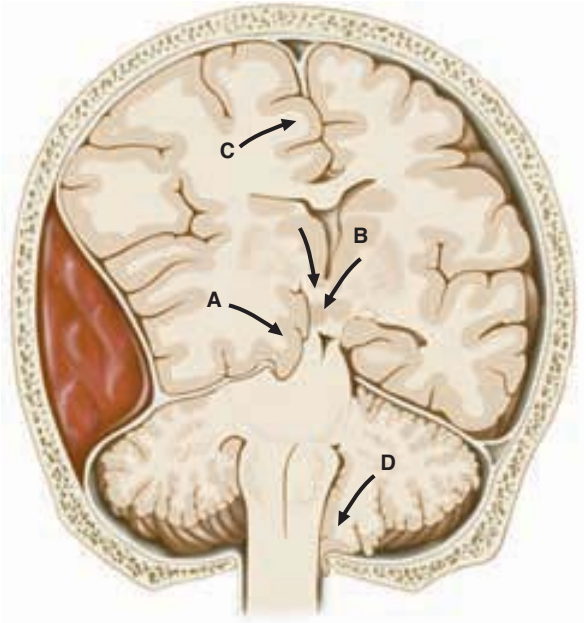

FIGURA 268-1. Tipos de hernia cerebral. (A) tentorial; (B) central; (C) transfalcial; (D) foraminal.

circunvolución parahipocámpica desplazada (fig. 268-2). En algunos casos, el desplazamiento lateral comprime el pedúnculo cerebral contrario, produciendo un reflejo de Babinski y una hemiparesia contralateral a la original (signo de Kernohan-Woltman). Los desplazamientos hísticos (incluidas las hernias), además de presionar la porción superior del tallo encefálico, pueden comprimir los grandes vasos, particularmente las arterias cerebrales anterior y posterior a su paso por encima de las ramas tentoriales, produciendo así infartos cerebrales. Las distorsiones también pueden atrapar partes del sistema ventricular y originar hidrocefalia regional.

La *hernia transtentorial central* denota un movimiento simétrico descendente de las estructuras mediales del tálamo a través del agujero tentorial con compresión de la parte alta del mesencéfalo (fig. 268-1, *B*). Los signos premonitorios son las pupilas mióticas y la somnolencia. Tanto las herniaciones temporales como las centrales clásicamente se han considerado causa de una compresión progresiva del tallo encefálico desde arriba en una forma ordenada: primero el mesencéfalo, luego la protuberancia anular y por último el bulbo raquídeo. El resultado es una serie de signos neurológicos que corresponde a cada nivel aceptado. Otras formas de herniaciones son *hernia transfalcial* (desplazamiento de la circunvolución del cíngulo bajo la hoz y a través de la línea media, fig. 268-1, *C*) y *hernia foraminal* (hacia abajo, desplazando las amígdalas cerebelosas en dirección del foramen occipital, fig. 268-1, *D*), lo que produce compresión del bulbo raquídeo y paro respiratorio.

No siempre se encuentra una relación directa entre las diversas configuraciones de las herniaciones transtentoriales y el coma. La somnolencia y el estupor típicamente ocurren con desplazamientos horizontales moderados a nivel del diencéfalo (tálamo) mucho antes que resulten evidentes herniaciones transtentoriales y de otro tipo. El desplazamiento lateral puede cuantificarse en las imágenes axiales de los estudios de tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) y resonancia magnética nuclear (*magnetic resonance imaging*, MRI) (fig. 268-2). En casos de *masas de aparición aguda*, el desplazamiento horizontal de la calcificación pineal de 3 a 5 mm en general se acompaña de somnolencia de 6 a 8 mm de estupor y de más de 9 mm de coma. La introducción del lóbulo temporal medial en el orificio tentorial resulta evidente en los estudios de resonancia magnética y de tomografía computadorizada por una obliteración de las cisternas que rodean la parte superior del tallo encefálico.

Coma por trastornos metabólicos. Muchas anormalidades metabólicas de tipo general originan coma al interrumpir el aporte de sustratos energéticos (hipoxia, isquemia, hipoglucemia) o alterar la excitabilidad neuronal (intoxicación por drogas y alcohol, anestesia y epilepsia). Las mismas anormalidades metabólicas que originan el coma pueden, en sus formas más leves, inducir una disfunción cortical generalizada y un estado confusional agudo. Así, en las encefalopatías metabólicas, la conciencia obnubilada y el coma forman un continuo.

Las neuronas del encéfalo dependen totalmente del flujo sanguíneo cerebral (*cerebral blood flow*, CBF) y del consiguiente aporte de oxígeno y glucosa. El CBF se acerca a los 75 ml por 100 g/min en la materia gris y a los 30 ml por 100 g/min en la materia blanca (media = 55 ml por 100 g/min); el consumo de oxígeno es de 3.5 ml por 100 g/min y la utilización de glucosa, de 5 mg por 100 g/min. Las reservas cerebrales de glucosa pueden aportar energía durante unos 2 min tras la interrupción del flujo sanguíneo, mientras que las reservas de oxígeno sólo duran de 8 a 10 s una vez que se interrumpe dicho flujo. La hipoxia y la isquemia simultáneas agotan con mayor rapidez la reserva de glucosa. En tales circunstancias, el ritmo electroencefalográfico (EEG) muestra un retraso difuso que es característico de las encefalopatías metabólicas, cesando finalmente toda actividad eléctrica detectable al empeorar el aporte de sustratos. En casi todos los casos de encefalopatía metabólica, la actividad metabólica global del encéfalo disminuye en proporción al grado de decremento de la conciencia.

Trastornos como la hipoglucemia, la hiponatriemia, la hiperosmolaridad, la hipercapnia, la hipercalciemia y la insuficiencia renal o hepática se acompañan de alteraciones diversas en las neuronas y los astrocitos. A diferencia de la hipoxia-isquemia, que provoca destrucción neuronal, los trastornos metabólicos generalmente causan sólo cambios neuropatológicos leves. No se comprenden bien los efectos reversibles de estos trastornos en el encéfalo, aunque podrían deberse al deterioro del aporte energético, a cambios en los flujos iónicos a través de las membranas neuronales y a anomalías de la neurotransmisión. Por ejemplo, la elevada concentración de amoniaco en el encéfalo, propia del coma hepático, interfiere con el metabolismo energético encefálico y con la bomba de Na^+,K^+-trifosfatasa de adenosina (*adenosine triphosphatase*, ATPasa), aumenta el número y el tamaño de los astrocitos, altera la función de las neuronas y eleva las concentraciones de productos del metabolismo del amoniaco potencialmente tóxicos; también puede originar anormalidades en los neurotransmisores, como la presencia de neurotransmisores supuestamente "falsos" que serían activos en los receptores. Aparte de la hiperamonemia, no está claro si algún otro de estos mecanismos sería de importancia capital. Tampoco se conoce el mecanismo de aparición de la encefalopatía propia de la insuficiencia renal. A diferencia del amoniaco, la propia urea no origina efectos tóxicos en el sistema nervioso central (SNC). Se ha planteado una etiología multifactorial, incluidos una con mayor permeabilidad de la barrera hematoencefálica a sustancias tóxicas como los ácidos orgánicos y un mayor contenido de calcio en el encéfalo o de fosfato en el líquido cefalorraquídeo (LCR).

El coma y las convulsiones acompañan con frecuencia a las grandes alteraciones del sodio y del equilibrio hídrico en el encéfalo. Estos cambios de osmolaridad surgen en trastornos médicos sistémicos como la cetoacidosis diabética, el estado hiperosmolar no cetósico y la hiponatriemia de cualquier causa (p. ej., intoxicación hídrica, secreción excesiva de hormona antidiuré-

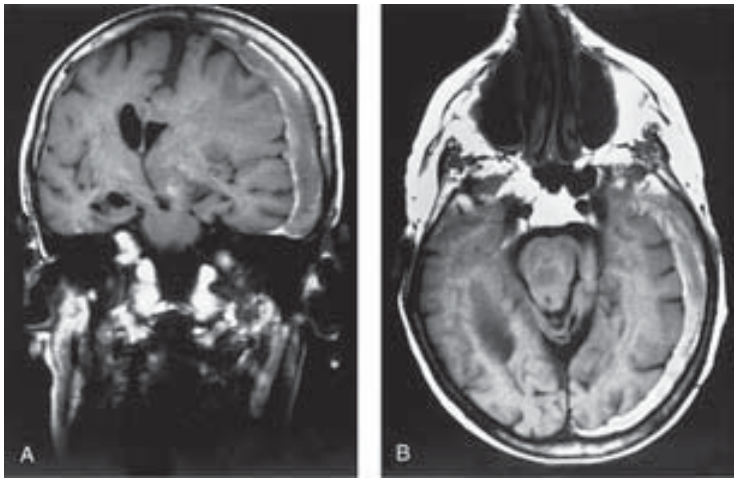

FIGURA 268-2. Proyecciones coronal *(A)* y axial *(B)* de la resonancia magnética de una persona estuporosa con parálisis del tercer par craneal a consecuencia de un gran hematoma subdural en el lado izquierdo (que se identifica por un borde blanco grisáceo). La porción superior del mesencéfalo y la inferior del tálamo muestran compresión y desplazamiento en sentido horizontal, alejándose de la masa, y se advierte una hernia transtentorial de estructuras del lóbulo temporal medial, que incluye en sentido anterior el gancho del hipocampo. El ventrículo lateral opuesto al hematoma se ha agrandado como consecuencia de la compresión del tercer ventrículo.

tica o péptidos natriuréticos auriculares). Los niveles de sodio menores de 125 mmol/L inducen confusión y los menores de 115 mmol/L se acompañan de coma y convulsiones. En el coma hiperosmolar, la osmolaridad sérica rebasa normalmente los 350 mosm/L. La hipercapnia deprime el nivel de conciencia en proporción a la elevación en la tensión de CO_2 en la sangre. *En todas estas encefalopatías metabólicas, el grado de daño neurológico depende en gran medida de la rapidez con la cual ocurren los cambios séricos.* No se conocen del todo los aspectos fisiopatológicos de otras encefalopatías metabólicas, como las causadas por la hipercalciemia, el hipotiroidismo, el déficit de vitamina B_{12} y la hipotermia, pero seguramente serán también reflejo de trastornos en la bioquímica y la función de las membranas del sistema nervioso central.

Coma epiléptico. Las descargas eléctricas generalizadas y continuas de la corteza (*epilepsia*) se acompañan de coma incluso en ausencia de actividad motora epiléptica (*convulsiones*). El coma autolimitado que aparece después de las crisis comatosas, denominado *estado posictal*, quizá provenga del agotamiento de las reservas de energía o de los efectos de moléculas localmente tóxicas surgidas como productos accesorios en dichas crisis. El estado posictal origina un perfil de retardo continuo y generalizado de la actividad de fondo del EEG semejante al de otras encefalopatías metabólicas.

Coma de origen farmacológico. Esta clase de encefalopatía es en gran medida reversible y no deja daños residuales, siempre que no haya habido hipoxia. Muchos fármacos y toxinas pueden deprimir la función del sistema nervioso. Algunos producen coma al afectar a los núcleos del tallo encefálico, incluido el RAS, y a la corteza cerebral. La combinación de signos corticales y del tallo encefálico que surge en las intoxicaciones por sobredosis de fármacos puede originar un diagnóstico incorrecto de enfermedad estructural del tallo encefálico. La sobredosis de medicamentos que tienen acciones atropínicas produce signos físicos como pupilas dilatadas, taquicardias y sequedad de la piel.

Coma por lesión difusa de los hemisferios cerebrales. Esta categoría especial, que comprende una serie de trastornos no relacionados, se debe a lesión diseminada de las estructuras cerebrales, simulando con ello un trastorno metabólico de la corteza. El efecto de la hipoxia-isquemia prolongada es tal vez el mejor conocido y en el cual no es posible distinguir los efectos agudos de la hipoperfusión del cerebro de los efectos adicionales de la lesión neuronal generalizada. La lesión bihemisférica similar se produce por trastornos que obstruyen los vasos sanguíneos pequeños en todo el cerebro; ejemplos incluyen paludismo cerebral, púrpura trombocitopénica trombótica e hiperviscosidad. La presencia de convulsiones y la lesión bihemisférica a veces representan una indicación de esta clase de trastorno.

ESTUDIO DEL PACIENTE: Coma

Antes de emprender la evaluación neurológica habrá que resolver los problemas agudos de vías respiratorias y del aparato cardiovascular. En casi todos los casos puede diferirse la evaluación médica completa, excepto las constantes vitales, el fondo de ojo y la exploración de la rigidez de nuca, hasta que la evaluación del sistema nervioso haya definido la gravedad y la naturaleza del coma. La estrategia para la atención del paciente traumatizado se expone en el capítulo 373.

HISTORIA CLÍNICA. En muchos casos se puede identificar inmediatamente el origen del coma (traumatismo, paro cardiaco o ingestión conocida de fármacos o drogas). En el resto de los casos son especialmente útiles algunos puntos: 1) las circunstancias y la rapidez con que surgieron los signos y síntomas del sistema nervioso; 2) las manifestaciones previas (confusión, debilidad, cefalea, fiebre, convulsiones, mareos, diplopía o vómito); 3) el uso de medicamentos, drogas ilícitas o alcohol, y 4) las enfermedades crónicas de hígado, riñones, pulmones, corazón, etc. Parte importante de la evaluación inicial es el interrogatorio directo o telefónico de la familia y los observadores en la escena misma de los hechos. Los técnicos y paramédicos que prestaron atención en la ambulancia suelen aportar información muy útil.

EXPLORACIÓN FÍSICA GENERAL. Deben medirse rápidamente la temperatura, el pulso, la frecuencia y el modelo respiratorios y la presión arterial. La fiebre sugiere la presencia de una infección sistémica, una meningitis bacteriana o una encefalitis; sólo rara vez es atribuible a una lesión encefálica que haya alterado los centros termorreguladores (*"fiebre central"*). Después de las convulsiones intensas puede haber un incremento leve de la temperatura. Las temperaturas corporales altas, de 42 a 44°C, junto con piel seca deben hacer sospechar insolación (golpe de calor) o intoxicación por anticolinérgicos. La hipotermia se observa en las intoxicaciones por bebidas alcohólicas, barbitúricos, sedantes o fenotiazinas; en la hipoglucemia, en la insuficiencia circulatoria periférica y en el hipotiroidismo. La propia hipotermia sólo origina coma si la temperatura es menor de 31°C. La taquipnea puede reflejar una acidosis o una neumonía. En los párrafos siguientes se exponen los perfiles respiratorios aberrantes que reflejan trastornos del tallo encefálico. La hipertensión notable indica encefalopatía hipertensiva o es resultado de una elevación rápida en la presión intracraneal ([*intracranial pressure*, ICP], la respuesta de Cushing) muy a menudo después de hemorragia cerebral o lesión craneal. La hipotensión es característica del coma por intoxicación alcohólica o por barbitúricos, hemorragia interna, infarto de miocardio, sepsis, hipotiroidismo profundo o crisis addisoniana.

En el examen del fondo de ojo se pueden identificar la hemorragia subaracnoidea (hemorragias subhialoideas), la encefalopatía hipertensiva (exudados, hemorragias, cambios en el cruce de vasos, papiledema) y la hipertensión intracraneal (papiledema). Las petequias cutáneas sugieren la existencia de una púrpura trombocitopénica trombótica, una meningococemia o una diátesis hemorrágica productora de hemorragia intracerebral.

EXAMEN NEUROLÓGICO. En primer lugar, se observará al paciente sin que intervenga el examinador. El moverse en la cama, alcanzarse la cara, cruzar las piernas, bostezar, deglutir, toser o gemir denotan un estado cercano al estado de alerta normal. La falta de movimientos inquietos a un lado o una pierna girada hacia afuera sugiere una hemiplejía. Los movimientos de contracción intermitente de un pie, el dedo o músculo facial puede ser el único signo de convulsiones. El mioclono mutifocal casi siempre indica un trastorno metabólico, sobre todo uremia, anoxia o intoxicación con drogas (litio y haloperidol tienden a producir este signo), o los trastornos raros de una prionosis (cap. 378) o "encefalopatía de Hashimoto". En un paciente soñoliento y confuso la asterixis bilateral es un signo seguro de encefalopatía metabólica o intoxicación medicamentosa.

Los términos *rigidez de decorticación* y *rigidez de descerebración* describen movimientos estereotipados de brazos y piernas que surgen de manera espontánea o después de una estimulación sensitiva. La flexión de los codos y las muñecas, y la supinación del brazo (decorticación) sugieren una lesión rostral bilateral del mesencéfalo, en tanto que la extensión de los codos y las muñecas con pronación (descerebración) indica una lesión de los fascículos motores del mesencéfalo o de la porción caudal del diencéfalo. La combinación menos frecuente de extensión de brazos con flexión o flacidez de piernas es propia de las lesiones de la protuberancia. Los conceptos anteriores se han adaptado a partir de datos obtenidos en estudios de animales y es muy difícil aplicarlos con la misma precisión al coma humano. De hecho, los trastornos cerebrales agudos y generalizados de cualquier tipo, independientemente de su localización, suelen originar extensión de las extremidades, y muy a menudo esta postura extensora termina siendo predominantemente flexora conforme pasa el tiempo. Estas posturas también pueden ser unilaterales y a menudo coexisten con movimientos intencionales de las extremidades, lo que suele reflejar una lesión incompleta del sistema motor.

NIVEL DE VIGILIA. Se usa una serie de estímulos cada vez más intensos para determinar el umbral de activación y la respuesta motora óptima en cada lado del cuerpo. Los resultados de las pruebas pueden variar de un minuto a otro y los más útiles son los que provienen de exámenes seriados. Tocar las fosas nasales con un aplicador de algodón constituye un estímulo moderado para la activación (todas las personas, salvo las que tienen estupor profundo y están en coma, desplazarán la cabeza alejándola del estímulo y se activarán en alguna medida). El uso de la mano para alejar el estímulo incómodo representa un grado todavía mayor de reactividad. Las posturas estereotipadas denotan una disfunción grave del sistema corticoespinal. El movimiento de abducción-evitación de una extremidad suele tener finalidad y denota que está intacto el sistema corticoespinal. La presión en los nudillos o las prominencias óseas y los pinchazos con alfiler son maneras no inhumanas de aplicar estímulos nocivos; el pellizcamiento de la piel origina equimosis de feo aspecto y por lo común no es necesario, aunque puede ser útil para originar movimientos de abducción y retiro de las extremidades.

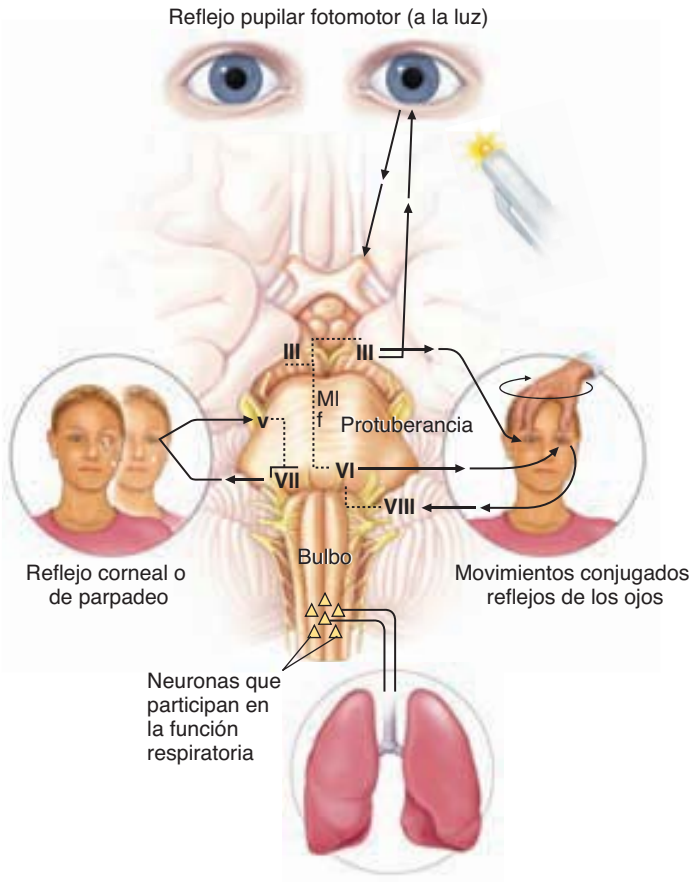

FIGURA 268-3. Exploración de los reflejos que nacen del tallo encefálico en el sujeto en coma. La función del mesencéfalo y del tercer par craneal se comprueba por medio de la reacción fotomotora de la pupila, la función protuberancial mediante los movimientos oculares espontáneos y reflejos y las respuestas corneales, y la función bulbar por medio de las respuestas respiratoria y faríngea. Los movimientos oculares reflejos horizontales conjugados dependen del fascículo longitudinal medial (*medial longitudinal fasciculus*, MLF), que conecta los núcleos del sexto par y del tercer par contralateral. La rotación cefálica (reflejo oculocefálico) o la estimulación calórica de los laberintos (reflejo oculovestibular) desencadena movimientos oculares hacia el lado contrario (consúltese el texto).

REFLEJOS DEL TALLO ENCEFÁLICO. La evaluación de la función del tronco o tallo encefálico es esencial para localizar lesiones importantes en el coma (fig. 268-3). Los reflejos del tallo encefálico que se pueden explorar cómodamente son las respuestas pupilares a la luz, los movimientos oculares espontáneos y provocados, las respuestas corneales y el modelo respiratorio. Por regla general, cuando están preservadas estas actividades del tallo encefálico, particularmente las reacciones pupilares y los movimientos oculares, habrá que atribuir el coma a una afección de ambos hemisferios cerebrales. Sin embargo, lo opuesto no siempre es verdad, ya que una masa en los hemisferios puede ser la causa fundamental del coma y no obstante producir signos en el tallo encefálico al desencadenar hernia transtentorial.

Signos pupilares. Las reacciones pupilares se examinan con una luz brillante y difusa (no con un oftalmoscopio); si no hay respuesta, se debe confirmar observando a través de una lupa. Unas pupilas normorreactivas y redondas de tamaño medio (2.5 a 5 mm) descartarán la presencia de lesiones mesencefálicas, sean primarias o secundarias a compresión. La reacción fotomotora suele ser difícil de observar en las pupilas que tienen menos de 2 mm de diámetro, y la iluminación intensa de la estancia enmudece la reactividad pupilar. Una pupila agrandada (más de 6 mm) y no reactiva, o una pupila poco reactiva, denota que existe compresión o estiramiento del tercer par por efecto de una masa situada por encima. Primero puede haber agrandamiento de la pupila contralateral a la masa, pero es poco frecuente. La pupila levemente excéntrica y oval es un signo de transición que acompaña a la compresión precoz del mesencéfalo o el tercer par. El signo pupilar más extremo, las pupilas dilatadas y arreactivas bilateralmente, denota una lesión mesencefálica grave, en general por la acción compresiva de una masa. Entre las causas de midriasis que podrían inducir a error están la ingestión de fármacos con actividad anticolinérgica, el uso de gotas midriáticas y el traumatismo ocular directo.

En el coma, la miosis unilateral se ha atribuido a una disfunción de las fibras eferentes simpáticas que nacen en la parte posterior del hipotálamo y descienden por el techo del tallo encefálico hasta la médula cervical. Constituye un signo ocasional en las grandes hemorragias cerebrales que afectan al tálamo. Las pupilas reactivas y pequeñas en ambos lados (1 a 2.5 mm), pero no puntiformes, se observan en las encefalopatías metabólicas o las lesiones profundas de ambos hemisferios, como la hidrocefalia o la hemorragia talámica. Las pupilas muy pequeñas pero reactivas (menos de 1 mm) caracterizan a las sobredosis de narcóticos o barbitúricos, aunque también pueden observarse en la hemorragia protuberancial extensa. Un signo que permite diferenciar ambas situaciones es la reacción a la naloxona y la presencia de movimientos oculares reflejos (véase más adelante en este capítulo).

Movimientos oculares. Los ojos se examinan primero levantando los párpados del paciente y observando la posición de reposo y los movimientos espontáneos de los globos oculares. El tono palpebral, que se comprueba al levantar los párpados y advertir su resistencia a la apertura y la rapidez con que se cierran, disminuye progresivamente conforme se profundiza el coma. Es normal en la somnolencia la divergencia horizontal de los ojos en estado de reposo. Al profundizarse el coma, los ejes oculares pueden volver a hacerse paralelos.

Los movimientos oculares espontáneos en el coma suelen asumir la forma de desplazamientos horizontales conjugados; la presencia de este solo dato descarta que el origen del trastorno sea el mesencéfalo o la protuberancia, y tiene la misma importancia que los movimientos reflejos normales de los ojos (véase más adelante en este capítulo). La desviación horizontal y conjugada de los ojos hacia un solo lado denota una lesión de la protuberancia en el lado contrario o una lesión en el lóbulo frontal del mismo lado. Este fenómeno puede resumirse en la forma siguiente: *los ojos miran hacia la lesión hemisférica y se alejan de la lesión del tallo encefálico.* Las crisis comatosas también impulsan a los ojos hacia un lado. En raras ocasiones los ojos se alejan paradójicamente del lado de una lesión hemisférica profunda. Los ojos se vuelven hacia abajo y hacia adentro a consecuencia de lesiones en el tálamo y la porción superior del mesencéfalo, lo que es típico de las hemorragias talámicas. El "bamboleo ocular" (*ocular bobbing*) es un movimiento brusco de los ojos hacia abajo y lento hacia arriba acompañado de pérdida de los movimientos horizontales, que constituye un signo diagnóstico del daño bilateral en la protuberancia, por lo común por trombosis del tronco basilar. Los "descensos oculares" (*ocular dipping*) consisten en un movimiento arrítmico y lento de descenso seguido de un movimiento de ascenso más rápido en sujetos con mirada horizontal normal; denotan un daño anóxico cortical difuso. Se han identificado otros movimientos complejos de los ojos, pero no tienen la misma importancia que los que hemos mencionado.

Los reflejos oculocefálicos dependen de la integridad de los núcleos oculomotores (tercer par) y de los fascículos que los conectan entre sí, que van del mesencéfalo a la protuberancia y el bulbo. Estos reflejos se desencadenan moviendo la cabeza de un lado a otro o en sentido vertical y observando los movimientos oculares evocados en dirección opuesta al desplazamiento cefálico (fig. 268-3). Estos movimientos, llamados de manera inadecuada "ojos de muñeca" (lo que se referiría más precisamente a la elevación refleja de los párpados al flexionar el cuello), quedan suprimidos en el individuo consciente. La capacidad para desencadenarlos indica por tanto una influencia cortical reducida sobre el tallo encefálico. Asimismo, la conservación de los movimientos reflejos evocados de los ojos significa la integridad del tallo encefálico e implica que el origen de la pérdida del conocimiento yace en los hemisferios cerebrales. Lo opuesto, una falta de movimientos oculares reflejos, por lo general significa lesión en el tallo encefálico pero es producida raras veces por sobredosis profundas de determinados fármacos. El diámetro pupilar y la reacción fotomotora normales distinguen a casi todos los comas desencadenados por fármacos de las lesiones estructurales del tallo encefálico.

La estimulación térmica o "calórica" del aparato vestibular (respuesta oculovestibular) constituye un acicate más intenso para que surja el reflejo oculoencefálico, pero aporta fundamentalmente los mismos datos. Para el estudio se irriga el conducto auditivo externo con agua fría, a fin de inducir corrientes de convección en los laberintos. Después de un periodo breve de latencia, el resultado es la desviación tónica de ambos ojos hacia el lado en que se aplicó el agua fría y nistagmo en la dirección contraria. Se ha utilizado el acrónimo "COWS" para recordar la dirección del nistagmo: "agua

fría, lado contrario; agua tibia, mismo lado" (*cold water opposite, warm water same*). La pérdida de movimientos oculares conjugados denota daño del tallo encefálico. La ausencia de nistagmo a pesar de la desviación conjugada de los globos oculares denota que hay daño o supresión de los hemisferios cerebrales.

Al tocar la córnea con un bastoncillo de algodón, normalmente se observa una respuesta que consiste en que ambos párpados se cierran brevemente. Los reflejos corneales dependen de la integridad de las vías protuberanciales entre el quinto par (aferente) y el séptimo par (eferente) craneales; a pesar de que rara vez son útiles por sí solos, junto con los movimientos reflejos de los ojos son pruebas clínicamente importantes que orientan sobre la función protuberancial. Los fármacos que deprimen el sistema nervioso central (SNC) disminuyen o eliminan las respuestas corneales poco después de que se paralicen los movimientos oculares reflejos, pero antes de que las pupilas dejen de reaccionar a la luz. Es posible que desaparezca durante un tiempo la respuesta corneal (y faríngea) en el mismo lado de una hemiplejía aguda.

Respiración. Los modelos respiratorios tienen menos valor localizador que los otros signos del tallo encefálico. La respiración superficial, lenta pero regular, sugiere una depresión metabólica o medicamentosa. La respiración de Cheyne-Stokes en su forma cíclica clásica, que termina con un lapso apneico breve, denota daño de ambos hemisferios o supresión metabólica, y por lo común surge en casos de coma superficial. La respiración profunda y rápida (Kussmaul) denota normalmente la presencia de acidosis metabólica, aunque también puede aparecer en las lesiones pontomesencefálicas. Las boqueadas agónicas traducen un daño bilateral en la porción inferior del tallo encefálico, y son bien conocidas como modelo respiratorio terminal en los casos de lesión encefálica grave. Otras variaciones cíclicas de la respiración tienen menor importancia.

ESTUDIOS DE LABORATORIO E IMAGENOLÓGICOS

Los estudios más útiles para el diagnóstico de los estados confusionales y el coma son: el análisis químico-toxicológico de sangre y orina; la CT o MRI craneal, el EEG y el estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR). El análisis de los gases en sangre arterial es útil en las personas con neumopatía y trastornos acidobásicos. Las aberraciones metabólicas que surgen con mayor frecuencia en la práctica habitual son las que se detectan midiendo los electrólitos, la glucosa, el calcio, la osmolaridad y la función renal (nitrógeno ureico en sangre) y hepática (NH_3). Es necesario realizar un análisis toxicológico en todo enfermo en coma en quien no pueda establecerse inmediatamente el diagnóstico. Sin embargo, la presencia de fármacos, drogas o toxinas exógenas, en particular el alcohol, no descarta la posibilidad de que también contribuyan al estado clínico otros factores, en particular un traumatismo craneoencefálico. Los niveles de etanol en sangre de 43 mmol/L (0.2 g/100 ml) en personas no habituadas a las bebidas alcohólicas por lo común perturban la actividad psíquica, y los mayores de 65 mmol/L (0.3 g/100 ml) ocasionan estupor. La aparición de tolerancia permite que el individuo con alcoholismo crónico no pierda la conciencia incluso con niveles mayores de 87 mmol/L (0.4 g/100 ml).

La disponibilidad de la CT y la MRI ha centrado la atención en las causas del coma que son detectables por medio de la radiología (como las hemorragias, los tumores o la hidrocefalia). Es imprudente depender principalmente de esta estrategia, aunque a veces sea rápida, porque casi todos los casos de coma (y los estados confusionales) provienen de trastornos metabólicos o tóxicos. La idea de que una CT normal descarta la presencia de lesiones anatómicas como causa del coma también es errónea. Entre los trastornos que podrían no detectarse están el infarto de ambos hemisferios cerebrales, las lesiones pequeñas del tallo encefálico, la encefalitis, la meningitis, el cizallamiento mecánico de axones a consecuencia de un traumatismo craneoencefálico no penetrante, las trombosis del seno longitudinal y los hematomas subdurales isodensos respecto al encéfalo vecino. Sin embargo, si se desconoce el origen del coma, debe realizarse una tomografía computadorizada.

El electroencefalograma (EEG) es útil en los estados confusionales metabólicos o farmacoinducidos, pero rara vez confirma el diagnóstico, excepto cuando el coma proviene de crisis comatosas no identificadas clínicamente, de una encefalitis por virus herpético o de una enfermedad por priones (de Cre-utzfeldt-Jakob). El grado de lentificación de fondo del trazado electroencefalográfico refleja la intensidad de cualquier encefalopatía difusa. La lentificación predominante de alto voltaje (ondas delta o trifásicas) en las regiones frontales es típica del coma de origen metabólico, como el de la insuficiencia hepática, y la actividad rápida generalizada (beta) denota la presencia de sedantes (p. ej., diazepinas y barbitúricos). Existe un modelo especial, el del "coma alfa", definido por una actividad generalizada variable de 8 a 12 Hz, que se asemeja superficialmente al ritmo alfa normal de la vigilia, pero sin reacción a los estímulos ambientales. Es producto de una lesión protuberancial o cortical difusa y tiene mal pronóstico. Lo más importante es que los trazados de EEG pueden revelar descargas epilépticas clínicamente inadvertidas en el sujeto en coma. Una actividad alfa normal en el EEG también alerta al clínico sobre la posibilidad de un síndrome de desaferenciación o de una histeria o una catatonia.

La punción lumbar se lleva a cabo con menos frecuencia hoy en día para el diagnóstico del coma debido a que los estudios por neuroimágenes efectivamente descartan hemorragia subaracnoidea intracerebral y difusa. Sin embargo, es indispensable estudiar el LCR en el diagnóstico de la meningitis y la encefalitis. Por ello, se practicará una punción lumbar a la mayor brevedad posible cuando exista posibilidad de meningitis.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DEL COMA

(Cuadro 268-1.) Las causas del coma se pueden dividir en tres categorías generales: las que no tienen signos neurológicos focales (como las encefalopatías metabólicas); los síndromes de meningitis, que se caracterizan por fiebre o rigidez del cuello y exceso de células en el líquido cefalorraquídeo (p. ej., meningitis bacteriana, hemorragia subaracnoidea), y los síndromes que tienen signos focales notables (accidente vascular cerebral, hemorragia cerebral). En muchos casos, el estado confusional y el coma son parte de un problema médico obvio, como la ingestión de fármacos o drogas, la hipoxia, un accidente vascular cerebral, un traumatismo o una insuficiencia de hígado o riñón. Entre los trastornos que originan comas repentinos están la ingestión de fármacos o drogas, la hemorragia cerebral, los traumatismos, el paro cardiaco, la epilepsia y la embolia del tronco basilar. El coma de aparición subaguda por lo común proviene

CUADRO 268-1 ENTIDADES QUE DEBEN CONSIDERARSE EN EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DEL COMA

1. Enfermedades que no originan signos neurológicos focales ni de lateralización, por lo común con funciones normales del tallo encefálico; son normales los datos de la CT y el contenido celular del LCR
   a. Intoxicaciones: por alcohol, sedantes, opiáceos y otros fármacos
   b. Perturbaciones metabólicas: anoxia, hiponatriemia, hipernatriemia, hipercalciemia, acidosis diabética, hiperglucemia hiperosmolar no cetósica, hipoglucemia, uremia, coma de origen hepático, hipercarbia, crisis addisoniana, estados de hipotiroidismo e hipertiroidismo, deficiencia nutricional profunda
   c. Infecciones generalizadas graves: neumonía, septicemia, fiebre tifoidea, paludismo, síndrome de Waterhouse-Friderichsen
   d. Choque de cualquier origen
   e. Estados posconvulsivos, estado epiléptico, epilepsia subclínica
   f. Encefalopatía hipertensiva, eclampsia
   g. Hipertermia o hipotermia profunda
   h. Concusión
   i. Hidrocefalia aguda
2. Enfermedades que originan irritación meníngea con fiebre o sin ella, o con exceso de leucocitos o eritrocitos en el líquido cefalorraquídeo, por lo común sin signos focales ni de lateralización del cerebro o el tallo encefálico; en la CT o MRI no se identifica masa patógena alguna
   a. Hemorragia subaracnoidea por rotura de aneurisma, malformación arteriovenosa, traumatismo
   b. Meningitis bacteriana aguda
   c. Encefalitis vírica
   d. Diversas: embolia grasa, embolia por colesterol, meningitis carcinomatosa y linfomatosa, y otras entidades
3. Enfermedades que originan signos cerebrales de lateralización o de tallo encefálico con cambios en el líquido cefalorraquídeo o sin ellos; los datos de la CT y la MRI son anormales
   a. Hemorragia o infarto de los hemisferios (ganglios basales, tálamo) (un gran territorio de la arteria cerebral media) con compresión secundaria del tallo encefálico
   b. Infarto del tallo encefálico por trombosis o embolia del tronco basilar
   c. Absceso encefálico, empiema subdural
   d. Hemorragia epidural y subdural, contusión cerebral
   e. Tumor encefálico con edema vecino
   f. Hemorragia o infarto en el cerebelo y la protuberancia
   g. Lesión traumática y amplia del encéfalo
   h. Coma metabólico (véase en párrafos anteriores) con lesión focal preexistente
   i. Entidades diversas: trombosis de venas corticales, encefalitis por herpes simple, múltiples émbolos cerebrales por endocarditis bacteriana, leucoencefalitis hemorrágica aguda, encefalomielitis diseminada aguda (después de una infección), púrpura trombocitopénica trombótica, vasculitis cerebral, gliomatosis cerebral, apoplejía hipofisaria, linfoma intravascular, etc.

Nota: CT, tomografía computadorizada; LCR, líquido cefalorraquídeo; MRI, imágenes por resonancia magnética.

de algún problema médico o neurológico previo, incluido el edema encefálico secundario a la presencia de una masa, como un tumor o un infarto cerebral.

Las enfermedades vasculares cerebrales son las que mayores dificultades imponen al diagnóstico del coma (cap. 364). Las categorías más comunes son: 1) hemorragia de ganglios basales y tálamo (de comienzo agudo pero no instantáneo, vómito, cefalea, hemiplejía y signos oculares característicos); 2) hemorragia protuberancial (comienzo rápido, miosis, pérdida de movimientos reflejos de los ojos y de respuestas corneales, movimientos oculares de descenso rápido y ascenso lento [*bobbing*], posturas anómalas, hiperventilación y sudación excesiva); 3) hemorragia del cerebelo (cefalea occipital, vómito, paresias de movimientos oculares e incapacidad para estar de pie); 4) trombosis del tronco basilar (pródromo neurológico o crisis premonitorias de lipotimias, diplopía, disartria, vómito, anormalidades de los movimientos oculares y de la respuesta corneal, y paresia asimétrica de extremidades), y 5) hemorragia subaracnoidea (coma inmediato después de una cefalea y vómito). El accidente vascular cerebral más frecuente, el infarto en el territorio de la arteria cerebral media, no origina coma, pero el edema que rodea los grandes infartos puede ampliarse en los primeros días y actuar como una masa. El síndrome de hidrocefalia aguda acompaña a muchas enfermedades intracraneales, en particular a la hemorragia subaracnoidea. Se caracteriza por cefalea y a veces por vómito que evolucionan en muy breve plazo y llegan al coma, con postura extensora de las extremidades, signo de Babinski bilateral, pupilas mióticas no reactivas y trastornos de los movimientos oculocefálicos en dirección vertical.

Si los datos de la anamnesis y la exploración no esclarecen la causa del coma, podría necesitarse información procedente de CT o MRI. Es posible identificar la mayor parte de las causas médicas del coma sin necesidad de realizar ningún estudio de neuroimagen.

MUERTE CEREBRAL

Éste es un estado de cesación de la función cerebral mientras se mantiene la función somática por medios artificiales y el corazón sigue bombeando. Es el único tipo de lesión cerebral que se reconoce como equivalente a la muerte. Se han planteado múltiples criterios similares para el diagnóstico de muerte cerebral, y es esencial apegarse a las normas respaldadas por la comunidad médica local. Los criterios ideales son simples, se pueden valorar a la cabecera del enfermo y no permiten la posibilidad de error diagnóstico. Contienen tres elementos esenciales de datos clínicos: 1) destrucción cortical generalizada demostrada por un coma profundo (persona que no reacciona a ninguna forma de estimulación); 2) lesión global del tallo encefálico manifestada por ausencia de reacción fotomotora pupilar y pérdida de los reflejos oculovestibular y corneal, y 3) destrucción del bulbo, que se traduce en una apnea completa. La frecuencia del pulso no varía, pero no reacciona a la atropina. Suele haber diabetes insípida, pero ésta puede surgir horas o días después de que aparezcan los demás signos clínicos de muerte encefálica. Las pupilas por lo común están midriáticas, pero su diámetro es de tamaño mediano; no deben mostrar constricción. No se necesita la ausencia de reflejos tendinosos profundos, porque sigue funcionando la médula espinal. Puede haber o no signo de Babinski.

Para demostrar que la apnea se debe a una lesión medular irreversible es necesario que la P_{CO_2} esté tan elevada que estimule la respiración durante una prueba de respiración espontánea. Las *pruebas de apnea* pueden realizarse sin riesgo mediante el empleo de oxigenación de difusión antes de retirar el respirador. La maniobra se realiza con la aplicación previa de oxígeno puro al 100%, que se prolonga durante la prueba administrando dicho gas a través de una cánula traqueal. La tensión de CO_2 aumenta aproximadamente 0.3 a 0.4 kPa/min (2 a 3 mmHg/min) durante la apnea. Al finalizar el periodo de observación, que dura normalmente algunos minutos, la P_{CO_2} arterial debe ser como mínimo >6.6 a 8.0 kPa (50 a 60 mmHg) para que la prueba sea válida. La apnea se confirma cuando no se observa esfuerzo respiratorio en un paciente con una P_{CO_2} suficientemente elevada.

Es importante descartar la posibilidad de una depresión profunda del sistema nervioso farmacoinducida o de tipo hipotérmico, y conviene observar durante 6 a 24 h al enfermo, lapso durante el cual debe persistir dicho estado. Es recomendable diferir la práctica de las pruebas clínicas durante 24 h, como mínimo, si un paro cardiaco ha originado muerte cerebral o si se desconoce el cuadro que ocasionó el problema. Cabe utilizar el trazo EEG isoeléctrico como prueba confirmatoria de que hay daño cerebral total. También se pueden utilizar la gammagrafía encefálica con radioisótopos, la angiografía cerebral y las mediciones del Doppler transcraneal para demostrar la ausencia de flujo sanguíneo cerebral, pero no se han hecho correlaciones extensas con los cambios histopatológicos.

A pesar de que en la sociedad occidental se ha aceptado ampliamente que se puede desconectar del respirador al paciente con muerte cerebral, los problemas surgen con frecuencia por la poca comunicación y la preparación inadecuada que da el médico a los parientes. La práctica médica razonable permite eliminar los medios de apoyo o retirar de la unidad de cuidados intensivos a los pacientes que no tienen muerte encefálica, pero cuyo estado es desesperanzado y posiblemente vivan sólo un lapso breve.

Rx COMA

El objetivo inmediato es evitar un mayor daño del sistema nervioso. Es importante corregir en brevísimo plazo la hipotensión, la hipoglucemia, la hipercalciemia, la hipoxia, la hipercapnia y la hipertermia. Una cánula bucofaríngea bastará para conservar abierta la faringe en los sujetos somnolientos que respiran en forma normal. Está indicada la intubación traqueal si hay apnea, obstrucción de la zona alta de las vías respiratorias, hipoventilación o emesis, o si hay posibilidad de que el individuo haga una broncoaspiración por el coma. Se requiere ventilación mecánica si hay hipoventilación o necesidad de inducir una hipocapnia para disminuir la ICP, como se describirá. Se establece un acceso intravenoso y se administran naloxona y solución glucosada si es posible que se trate de una sobredosis de narcóticos o de una hipoglucemia, incluso remotamente; se administra tiamina junto con la solución glucosada para no desencadenar una enfermedad de Wernicke en los sujetos mal nutridos. En caso de que se sospeche una trombosis del tronco basilar con isquemia del tallo encefálico, a menudo se utiliza heparina intravenosa o un trombolítico después de que, mediante pruebas de neuroimagen, se haya descartado la presencia de hemorragia cerebral. La fisostigmina puede despertar a los individuos con sobredosis de fármacos del tipo de los anticolinérgicos, pero sólo la utilizarán los médicos expertos y bajo atenta vigilancia instrumental. Muchos facultativos piensan que debe utilizarse únicamente para combatir las arritmias cardiacas surgidas con las dosis excesivas de anticolinérgicos. El empleo de antagonistas de las benzodiazepinas puede ser un método útil después de las dosis excesivas de fármacos hipnóticos y presenta beneficios transitorios en la encefalopatía hepática. Es importante vigilar con gran cuidado la administración intravenosa de soluciones hipotónicas en cualquier trastorno encefálico agudo y grave, por la posibilidad de exacerbar el edema cerebral. Nunca se olvidará la posibilidad de que haya lesiones de columna cervical, en particular antes de cualquier intento de intubación o de evaluar las respuestas oculocefálicas. La presencia de fiebre y meningismo requiere estudiar urgentemente el líquido cefalorraquídeo para diagnosticar si hay meningitis. Si por alguna situación se difiere la práctica de la punción lumbar en un caso en que se sospeche meningitis, habrá que administrar a la mayor brevedad posible algún antibiótico, como una cefalosporina de tercera generación, de preferencia después de obtener sangre para cultivo y contar con los resultados. En el capítulo 269 se expone el tratamiento de la hipertensión intracraneal.

PRONÓSTICO

Siempre se espera evitar la desesperanzadora y emocionalmente dolorosa evolución del paciente que queda gravemente discapacitado o en estado vegetativo. Ya se ha mencionado el pronóstico uniformemente pesimista que conlleva el estado vegetativo persistente. Los niños y los adultos jóvenes pueden presentar signos precoces de mal pronóstico, como reflejos anormales del tallo encefálico, y aun así recuperarse, por lo que es aconsejable la cautela antes de emitir un pronóstico en este grupo de enfermos. Los comas metabólicos tienen un pronóstico mucho mejor que los de origen traumático. Todos los esquemas de pronóstico deben considerarse meras aproximaciones en los adultos, y los juicios médicos deben atemperarse con factores como la edad, la enfermedad sistémica de base y el estado médico general. La Escala del Coma de Glasgow se creó para tratar de reunir toda la información pronóstica procedente de un gran número de pacientes con lesiones craneoencefálicas; empíricamente, tiene valor pronóstico en los casos de traumatismo encefálico (cuadro 373-2). En el coma anóxico y metabólico, se ha observado que signos clínicos como las respuestas pupilares y motoras al cabo de un día, tres días y una semana poseen valor pronóstico (fig. 269-4). La ausencia de las ondas corticales de los potenciales evocados somatosensoriales también ha demostrado ser un potente indicador de mal pronóstico en el coma de cualquier causa.

LECTURAS ADICIONALES

Laureys S et al: Brain function in coma, vegetative state, and related disorders. Lancet Neurol 3:537, 2004

Parvizi J AR: Neuroanatomical correlates of brainstem coma. Brain 126:1524, 2003

Posner JB et al: *Plum and Posner's Diagnosis of Stupor and Coma,* 4th ed. New York and London, Oxford Univ Press, 2007

Ropper AH: *Neurological and Neurosurgical Intensive Care,* 4th ed. New York, Lippincott Williams & Wilkins, 2004

Wijdicks EFM: Current concepts: The diagnosis of brain death. N Engl J Med 344:1215, 2001

269 Cuidados intensivos neurológicos, incluidas encefalopatía hipóxica-isquémica y hemorragia subaracnoidea

J. Claude Hemphill III, Wade S. Smith

Las enfermedades neurológicas que ponen en peligro la vida pueden estar producidas por un trastorno primario que afecte a cualquier región del neuroeje, o como consecuencia de un trastorno sistémico, como una insuficiencia hepática, insuficiencia multiorgánica o un paro cardiaco (cuadro 269-1). Los cuidados intensivos neurológicos persiguen la conservación del tejido nervioso y prevención del daño cerebral secundario producido por isquemia, edema y presión intracraneal (*intracranial pressure*, ICP) elevada.

FISIOPATOLOGÍA

Edema cerebral. La hinchazón o edema del tejido cerebral se produce con muchos tipos de daño cerebral. Los dos principales tipos de edema son el vasógeno y el citotóxico. El *edema vasógeno* hace referencia al paso de líquido y de sales hacia el cerebro a través de una barrera hematoencefálica (*blood-brain barrier*, BBB) insuficiente. En los vasos cerebrales normales, las uniones endoteliales herméticas que se establecen con los astrocitos crean una barrera impermeable, la BBB, a través de la cual el acceso al espacio intersticial cerebral depende de mecanismos específicos de transporte (cap. 360). La BBB puede verse afectada en la isquemia, traumatismos, infecciones y alteraciones metabólicas. El edema vasógeno habitualmente se desarrolla de manera rápida tras la lesión. El *edema citotóxico* hace referencia a la hinchazón de las células y se produce en diversas situaciones, como la isquemia cerebral y los traumatismos craneales. Una característica de la isquemia es la aparición precoz de hinchazón de los astrocitos. El edema cerebral que tiene importancia clínica suele representar una combinación de los componentes vasógeno y celular. El edema puede ocasionar aumento de la presión intracraneal, así como desplazamiento de los tejidos y del cerebro a partir de procesos focales (cap. 268). Estos desplazamientos pueden dañar los tejidos por las fuerzas mecánicas de tracción y de compresión, y también por la isquemia secundaria a alteración de la perfusión que origina el aumento de la presión intracraneal.

Cascada isquémica y daño celular. Si el aporte de sustratos y en particular oxígeno y glucosa no es adecuado para conservar la función celular, se activa una serie de reacciones bioquímicas interrelacionadas conocida como *cascada isquémica* (fig. 364-2). La liberación de los aminoácidos excitadores, en particular el glutamato, hace que penetren en la célula iones de calcio y sodio y perturben su homeostasia. La mayor concentración de calcio intracelular puede activar a proteasas y lipasas que a su vez originarán peroxidación de lípidos y daño a la membrana celular mediado por radicales libres. El paso siguiente es el edema citotóxico y al final la célula morirá por necrosis y surgirá infarto hístico. La vía mencionada, que culmina en la muerte de la célula, es un elemento común del accidente vascular cerebral isquémico, la isquemia cerebral global y el daño encefálico traumático. La *penumbra* denota el tejido encefálico isquémico en que no se ha producido aún el infarto irreversible, y la región puede ser "salvada" si hay reversión de la isquemia. Los factores que pueden exacerbar una lesión isquémica del encéfalo incluyen hipotensión e hipoxia sistémicos que disminuyen todavía más el aporte de sustratos al tejido encefálico vulnerable, así como fiebre, convulsiones e hiperglucemia, que pueden intensificar el metabolismo celular y anular los fenómenos compensatorios. En el aspecto clínico se conoce a tales problemas como *lesiones encefálicas secundarias* porque pueden exacerbar la lesión cerebral primaria. Objetivos fundamentales del tratamiento son la prevención, identificación y corrección de las lesiones encefálicas secundarias.

Otra vía por la que sucede la lesión celular es la *apoptosis*; entraña la muerte celular programada que puede ocurrir en el marco del accidente vascular cerebral isquémico, isquemia cerebral global, lesión encefálica traumática y posiblemente hemorragia intracerebral. La muerte por apoptosis se diferencia histológicamente de la muerte por necrosis, que es característica de la isquemia y es mediada por un conjunto diferente de vías bioquímicas. En la actualidad no se tienen conocimientos suficientes de las intervenciones para evitar y combatir la muerte por apoptosis, en comparación con los conocimientos que se tienen en relación con la isquemia. **La excitotoxicidad y los mecanismos de la muerte celular se exponen en mayor detalle en el capítulo 360.**

CUADRO 269-1 TRASTORNOS NEUROLÓGICOS EN CUADROS CRÍTICOS

Sitio en el neuroeje	Síndrome
Sistema nervioso central	
Encéfalo: hemisferios cerebrales	Encefalopatía global Septicemia Insuficiencia de órganos: hígado, riñones Cuadro vinculado con fármacos Sedantes/hipnóticos/analgésicos Bloqueadores H_2, antihipertensores Sobredosis de fármacos Perturbaciones de electrólitos: hiponatriemia; hipoglucemia Hipotensión/deficiencia de riego Hipoxia Meningitis Hemorragia subaracnoidea Enfermedad de Wernicke Convulsiones: estado posictal o no convulsivo Encefalopatía hipertensiva Hipotiroidismo: mixedema Déficit focales Ictus Tumor Absceso, empiema subdural Hematoma subdural/epidural
Tallo encefálico	Efecto expansivo y compresión Ictus, hemorragia dentro del parénquima Hipoxia
Médula espinal	Efecto expansivo y compresión Hernia discal Hematoma epidural Isquemia: hipotensión/embolia Empiema subdural Traumatismo, síndrome medular central
Sistema nervioso periférico	
Nervios periféricos Axón	Polineuropatía de enfermedades críticas Posible complicación del uso de bloqueadores neuromusculares Perturbaciones metabólicas, uremia: hiperglucemia Efectos de fármacos: quimioterapéuticos y antirretrovíricos
Cuadros desmielinizantes	Síndrome de Guillain-Barré Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica
Unión neuromuscular	Efecto persistente del bloqueo neuromuscular Efectos de fármacos: aminoglucósidos Miastenia grave, síndrome de Lambert-Eaton
Músculos	Miopatía de enfermedad grave Miopatía séptica Miopatía caquéctica: con atrofia por desuso o sin ella Perturbaciones de electrólitos: hipopotasiemia/hiperpotasiemia; hipofosfatemia Miopatía tetrapléjica aguda

Perfusión y autorregulación cerebrales. El tejido cerebral requiere una perfusión constante para asegurarse un aporte adecuado de sustratos. La respuesta hemodinámica del cerebro tiene la capacidad de mantener la perfusión en un amplio intervalo de presiones arteriales. La presión de perfusión cerebral (*cerebral perfusion pressure*, CPP), definida como la presión arterial media (*mean arterial pressure*, MAP) menos la presión intracraneal (ICP), proporciona el impulso necesario para mantener la circulación en los lechos capilares del cerebro. La *autorregulación* hace referencia a la respuesta fisiológica por la que el flujo sanguíneo cerebral (*cerebral blood flow*, CBF) permanece relativamente constante en un amplio intervalo de presiones arteriales, y como consecuencia de cambios en la resistencia vascular cerebral (fig. 269-1). Si la presión arterial sistémica desciende, la perfusión cerebral se mantiene gracias a la vasodilatación de las arteriolas cerebrales; del mismo modo, con presiones sistémicas altas se produce vasoconstricción arteriolar para impedir la hiperperfusión. En los límites extremos de la MAP o de la CPP (tanto bajos como altos), el flujo depende directamente de la presión de perfusión. Estos cambios autorre-

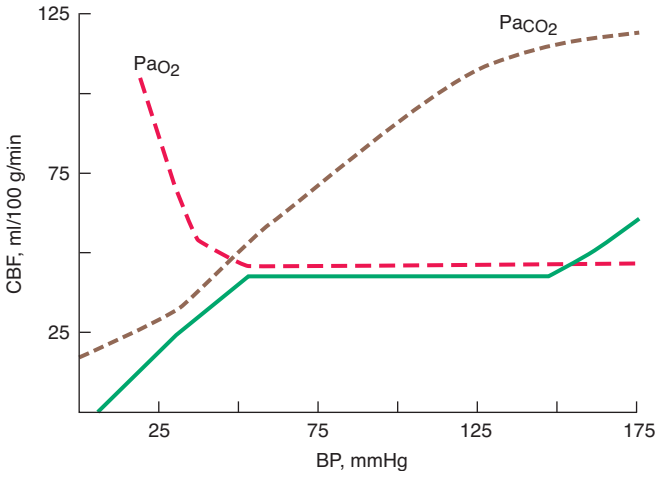

FIGURA 269-1. Autorregulación del flujo sanguíneo cerebral (*línea continua*). El riego cerebral es constante dentro de límites amplios de la presión arterial sistémica. El riego aumenta en casos de hipoxia o hipercarbia. BP, presión arterial (*blood pressure*); CBF, flujo sanguíneo cerebral. *(Con autorización de Anesthesiology 43:447, 1975. Copyright 1975, Lippincott Company.)*

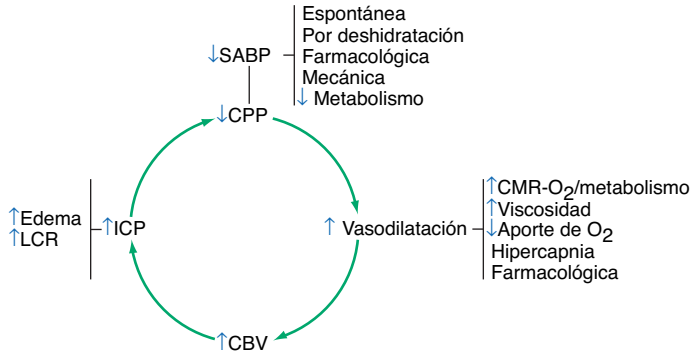

FIGURA 269-2. Isquemia y vasodilatación. La disminución de la presión de riego cerebral (CPP) intensifica la isquemia, la vasodilatación y la presión intracraneal (ICP) y disminuye todavía más la CPP, círculo que origina intensificación del daño neurológico. CBV, volumen sanguíneo cerebral (*cerebral blood volume*); CMR, metabolismo cerebral (*cerebral metabolic rate*); LCR, líquido cefalorraquídeo; SABP, presión arterial sistólica (*systolic arterial blood pressure*). *(Con autorización de MJ Rosner et al: J Neurosurg 83:949, 1995.)*

guladores se producen en la microcirculación y están mediados por vasos que escapan a la resolución de una angiografía cerebral. El CBF también se ve muy influido por el pH y por la P_{CO_2}. El CBF aumenta con la hipercapnia y la acidosis y disminuye con la hipocapnia y la alcalosis. Éste es el fundamento del uso de la hiperventilación para disminuir la presión intracraneal, consiguiéndose este efecto mediante una reducción del volumen sanguíneo intracraneal. La autorregulación cerebral es fundamental para mantener la homeostasis del cerebro y puede verse alterada de forma focal e impredecible en procesos como los traumatismos craneoencefálicos y en la isquemia cerebral focal grave.

Líquido cefalorraquídeo y presión intracraneal. El contenido craneal está formado principalmente por el cerebro, líquido cefalorraquídeo (LCR) y sangre. El LCR se produce principalmente en los plexos coroideos de cada ventrículo lateral, sale del cerebro a través de los agujeros de Luschka y de Magendi, y discurre sobre la corteza cerebral para ser absorbido por el sistema venoso a lo largo del seno longitudinal superior. Los ventrículos y el espacio que rodea el cerebro y la médula espinal contienen aproximadamente 150 ml de LCR, y el volumen sanguíneo cerebral comprende un volumen similar. El cráneo ofrece una excelente protección al cerebro pero determina que se tolere muy mal un aumento de volumen. Los incrementos significativos del volumen pueden llegar a provocar aumento de la presión intracraneal. La obstrucción del flujo del LCR, el edema del tejido cerebral o el aumento de volumen que supone la presencia de un tumor o de un hematoma pueden aumentar la presión intracraneal. El aumento de la presión intracraneal disminuye la perfusión cerebral y puede provocar isquemia de los tejidos. La isquemia, a su vez, puede originar vasodilatación a través de los mecanismos de autorregulación para restablecer la perfusión cerebral. Sin embargo, la vasodilatación también incrementa el volumen sanguíneo cerebral, que a su vez aumenta la presión intracraneal, disminuye el CPP y aumenta aún más la isquemia (fig. 269-2). Este círculo vicioso se produce frecuentemente en los traumatismos craneoencefálicos, en las hemorragias intracerebrales masivas y en los grandes infartos hemisféricos, acompañándose de un considerable desplazamiento de los tejidos.

ESTUDIO DEL PACIENTE: Disfunción grave del sistema nervioso central (SNC)

Los pacientes en situación crítica que sufren disfunción grave del sistema nervioso central requieren una rápida valoración e intervención para limitar el daño cerebral primario y secundario. La valoración neurológica inicial debería realizarse al mismo tiempo que se estabilizan los parámetros respiratorios, cardiacos y hemodinámicos básicos. Existen obstáculos importantes para la valoración neurológica en la unidad de cuidados intensivos, como la intubación endotraqueal y el empleo de agentes sedantes o relajantes para facilitar procedimientos.

Como es frecuente que los pacientes en situación crítica tengan alterado el nivel de conciencia, el primer objetivo es determinar si la causa de la disfunción es un proceso difuso, generalmente metabólico, o si depende de procesos focales, por lo regular estructurales. Ejemplos de trastornos difusos son las encefalopatías metabólicas por insuficiencia de algún órgano, por sobredosis de drogas o fármacos, o por hipoxia-isquemia. Los procesos focales comprenden los ictus isquémicos y hemorrágicos y traumatismos craneoencefálicos, sobre todo los que se acompañan de hematomas intracraneales. Como estas dos categorías de trastornos tienen causas, tratamientos y pronósticos muy distintos, el primer objetivo es distinguirlos de manera rápida y precisa. **El tratamiento del paciente confuso o en coma se expone en el capítulo 268; las causas se enumeran en el cuadro 268-1.**

En pacientes que sufren encefalopatía metabólica en la exploración neurológica pueden encontrarse pequeños déficit focales. Sin embargo, el hallazgo de signos focales destacados como asimetría pupilar, hemiparesia, parálisis de la mirada o paraplejía deben alertar al médico sobre la posibilidad de una lesión estructural. A todos los pacientes con disminución del nivel de conciencia asociado a datos de focalización debería realizárseles de forma urgente una prueba de neuroimagen, al igual que a todo paciente en coma de causa desconocida. La tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) es probablemente la prueba inicial más adecuada porque puede realizarse con rapidez en pacientes en situación crítica y permite ver la presencia de hemorragias, hidrocefalia o desplazamiento del tejido cerebral. Las imágenes por resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI) pueden proporcionar información más específica en algunas situaciones, como en el ictus agudo (imágenes ponderadas por difusión [*diffusion-weighted imaging*, DWI]) y en trombosis de los senos venosos cerebrales (venografía por resonancia magnética [*magnetic resonance venography*, MRV]). Cualquier dato de la anamnesis o de la exploración que sugiera un traumatismo debe alertar al médico sobre la posibilidad de una lesión de la columna cervical e indica la necesidad de realizar radiografías simples, MRI o tomografía computadorizada.

Otras pruebas diagnósticas deben utilizarse en circunstancias específicas, generalmente cuando las pruebas de neuroimagen no demuestran la presencia de ninguna lesión estructural y la etiología de la alteración del nivel de conciencia queda sin aclarar. El electroencefalograma (EEG) puede ser importante en la valoración de los pacientes en estado crítico con una disfunción cerebral grave. El EEG de las encefalopatías pone de manifiesto una lentificación típica generalizada. Una de las indicaciones más importantes del EEG es la de ayudar a descartar la presencia de convulsiones inadvertidas, sobre todo de un estado epiléptico no convulsivo. Las convulsiones continuas o muy frecuentes pueden producir daño neuronal, siendo en este grupo de pacientes muy importantes el diagnóstico y tratamiento de las convulsiones. La punción lumbar (*lumbar puncture*, LP) puede ser necesaria para excluir procesos infecciosos, y la presencia de un aumento de la presión de apertura puede ser una pista importante de la existencia de trombosis de los senos venosos. En pacientes en coma o con encefalopatía grave es preferible realizar una prueba de neuroimagen antes de la LP. Si se sospecha meningitis bacteriana puede realizarse una LP y comenzar un tratamiento empírico con antibióticos antes de completar el estudio. El estudio habitual de laboratorio del paciente crítico debería incluir los electrólitos séricos (sobre todo en sodio y calcio) y glucosa, pruebas de función renal y hepática, una biometría hemática completa y

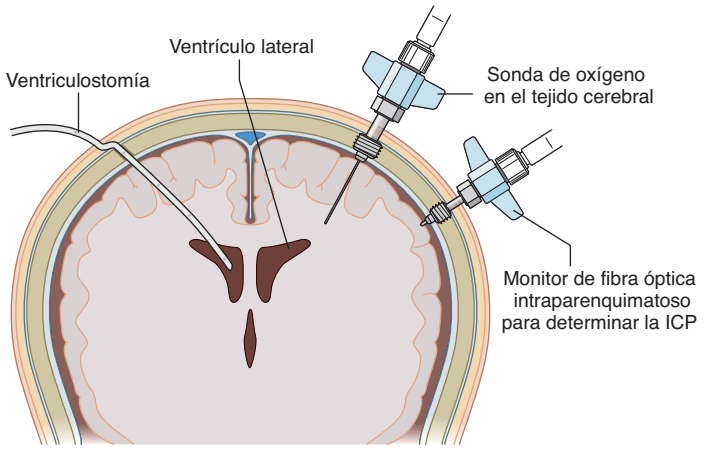

FIGURA 269-3. Presión intracraneal y vigilancia del oxígeno en los tejidos cerebrales. Una ventriculostomía permite el drenaje del líquido cefalorraquídeo para tratar la hipertensión intracraneal (ICP). Los dispositivos de fibra óptica para vigilar la ICP y el oxígeno en los tejidos cerebrales por lo general se fijan utilizando un perno de tornillo en el cráneo. Se pueden colocar sondas de flujo sanguíneo cerebral y microdiálisis (no mostrada) de una manera similar a la sonda de oxígeno en el tejido cerebral.

un estudio de coagulación. En pacientes con encefalopatía de causa desconocida deben realizarse análisis de sangre y de orina para detectar tóxicos. El EEG, la LP y otras pruebas específicas de laboratorio son más útiles cuando se desconoce el mecanismo de la alteración del nivel de conciencia; no se realizan de forma habitual en casos claros de ictus o de traumatismo craneoencefálico.

En determinados pacientes el control de la presión intracraneal (ICP) resulta de gran utilidad. En general, los pacientes elegibles para vigilancia de la ICP son aquéllos que sufren procesos neurológicos primarios, como ictus o traumatismos craneoencefálicos, que no están en una situación terminal y que corren un riesgo importante de sufrir daño cerebral secundario al aumento de la ICP y a la disminución de la CPP. Entre estos pacientes se encuentran los que han sufrido traumatismos craneoencefálicos graves que producen coma [puntuación en la Escala del Coma de Glasgow (*Glasgow Coma Scale*, GCS) de 8 o menor (cuadro 373-2)]; los que tienen un gran desplazamiento cerebral producido por ictus isquémicos o hemorrágicos supratentoriales; y aquéllos con (o en riesgo de) hidrocefalia secundaria a una hemorragia subaracnoidea (*subarachnoid hemorrhage*, SAH), hemorragia intraventricular o ictus de fosa posterior. Otro trastorno en el que el control de la ICP puede aportar información importante es la insuficiencia hepática fulminante, en la que el aumento de la ICP puede tratarse con barbitúricos o, en último caso, con trasplante hepático. En general, se prefiere la ventriculostomía a los dispositivos de vigilancia de la ICP que se colocan en el parénquima cerebral, porque la ventriculostomía permite drenar LCR como forma de tratamiento de la hipertensión intracraneal. Sin embargo, los dispositivos de vigilancia de la ICP intraparenquimatosos son más adecuados para pacientes que tienen edema cerebral difuso y ventrículos pequeños (lo que puede dificultar la ventriculostomía) o cualquier grado de coagulopatía (en cuyo caso la ventriculostomía conlleva mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas) (fig. 269-3).

Tratamiento de la hipertensión intracraneal. La hipertensión intracraneal puede producirse en diversos trastornos como traumatismos craneales, hemorragias intracerebrales, hemorragia subaracnoidea con hidrocefalia y la insuficiencia hepática fulminante. Como el volumen del LCR y de la sangre puede redistribuirse inicialmente, cuando se produce la hipertensión intracraneal la distensibilidad intracraneal ya está muy afectada. En esta etapa, todo aumento pequeño en el volumen del LCR, la sangre intravascular, el edema o una lesión expansiva originan un incremento importante en la presión intracraneal y una disminución en el riego sanguíneo cerebral. Éste es un mecanismo fundamental del daño cerebral isquémico secundario y constituye una urgencia que requiere tratamiento inmediato. En general, la ICP debe mantenerse por debajo de los 20 mmHg y la CPP en cifras 60 mmHg o menores.

Las intervenciones para disminuir la presión intracraneal están basadas idealmente en el mecanismo fundamental que produjo la elevación en tal presión (cuadro 269-2). Por ejemplo, en una hidrocefalia debida a hemorragia subaracnoidea, la causa principal del aumento de la presión

CUADRO 269-2 ENFOQUE POR PASOS EN EL TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN INTRACRANEAL[a]

Se inserta un dispositivo para vigilancia de la ICP-ventriculostomía frente a dispositivo en el parénquima
Objetivos generales: mantener la ICP en <20 mmHg y la CPP en ≥60 mmHg
Para una ICP de >20-25 mmHg durante más de 5 min:

1. Se drena el LCR a través de una ventriculostomía (si está colocada)
2. Se eleva la cabecera del enfermo; posición de la cabeza en la línea media
3. Osmoterapia: manitol, 25-100 g cada 24 h según se requiera (se mantiene la osmolalidad sérica en <320 mosmol) o solución salina hipertónica (30 ml, de un bolo intravenoso de NaCl al 23.4%)
4. Glucocorticoides: dexametasona, 4 mg cada 6 h para el edema vasógeno por tumor, absceso (se evitan glucocorticoides en el traumatismo craneal, apoplejía isquémica y hemorrágica)
5. Sedación (p. ej., morfina, propofol o midazolam); se añaden relajantes neuromusculares si es necesario (el paciente requerirá intubación endotraqueal y ventilación mecánica a este momento, si no antes)
6. Hiperventilación: para una Pa_{CO_2} de 30-35 mmHg
7. Tratamiento con vasopresores: fenilefrina, dopamina o norepinefrina para mantener una MAP adecuada que garantice una CPP ≥60 mmHg (se mantiene la euvolemia para minimizar los efectos generales perjudiciales de los vasopresores)
8. Se considera tratamiento de segunda línea para la ICP elevada rebelde
   a. Tratamiento con barbitúrico en dosis elevadas ("coma con pentobarbital")
   b. Hiperventilación intensiva hasta alcanzar una Pa_{CO_2} de <30 mmHg
   c. Hipotermia
   d. Hemicraniectomía

[a] Durante todo el algoritmo de tratamiento de la ICP se considerará repetir: CT craneal para identificar lesiones expansivas susceptibles de evacuación quirúrgica.
Nota: CPP, presión de perfusión cerebral; LCR, líquido cefalorraquídeo; MAP, presión arterial media; Pa_{CO_2}, presión parcial arterial de dióxido de carbono.

intracraneal es la alteración del drenaje del LCR. En este caso, el drenaje ventricular del LCR puede ser suficiente y es la medida más adecuada. En los traumatismos craneales y en los ictus el edema citotóxico puede tener una función preponderante, siendo aconsejable el uso precoz de diuréticos osmóticos como el manitol. Como se ha descrito anteriormente, el aumento de la ICP puede producir isquemia hística y, si la autorregulación cerebral está intacta, la vasodilatación resultante puede acabar empeorando la isquemia. Paradójicamente, la administración de fármacos vasopresores para aumentar la presión arterial media realmente puede disminuir la ICP y mejorar la perfusión, permitiendo actuar a la vasoconstricción autorreguladora a medida que remite la isquemia, y disminuyendo en última instancia el volumen de sangre intracraneal.

Los signos precoces de aumento de la ICP son la somnolencia y la disminución del nivel de conciencia. Los estudios de neuroimagen pueden demostrar la presencia de edema y de efecto de masa. Debe evitarse la administración de líquidos intravenosos hipotónicos y se recomienda la elevación de la cabecera de la cama. Los pacientes deben ser vigilados atentamente porque corren riesgo de aspiración y puede afectarse la vía respiratoria a medida que disminuye el nivel de conciencia. El coma y el cambio de tamaño de una pupila son signos tardíos y exigen una intervención inmediata. El tratamiento de la hipertensión intracraneal se consigue con más rapidez mediante la intubación e hiperventilación, que provoca vasoconstricción y disminuye el volumen sanguíneo cerebral. Para evitar se desencadene o agrave la isquemia cerebral, es mejor utilizar la hiperventilación por periodos breves hasta que se pueda instaurar un tratamiento más definitivo. Además, los efectos de una hiperventilación mantenida sobre la ICP son transitorios, generalmente de varias horas, debido a la capacidad de amortiguamiento del intersticio cerebral; existe también el riesgo de aumento de rebote de la ICP si se suspende bruscamente la hiperventilación. A medida que disminuye el nivel de conciencia hasta el coma, se reduce la capacidad de valorar el estado neurológico del paciente mediante la exploración, y la medición de la ICP asume mayor importancia. Si el drenaje de la ventriculostomía está colocado de modo correcto, es posible extraer LCR directamente para disminuir la ICP. Por último, en ocasiones se utilizan los barbitúricos en dosis altas o la hipotermia para tratar la hipertensión intracraneal rebelde, aunque estos tratamientos tienen efectos secundarios significativos y no se ha demostrado que mejoren el pronóstico.

Lesiones encefálicas secundarias. Las personas con lesiones encefálicas primarias, provenientes de traumatismo o accidente vascular cerebral están expuestas al grave peligro de sufrir lesión isquémica secundaria de dicho órgano. Las lesiones de ese tipo pueden constituir un factor determinante y decisivo del pronóstico insatisfactorio, y por esa razón las estrategias para

llevar al mínimo ese tipo de lesiones secundarias constituyen parte integral del cuidado intensivo de todos los sujetos en estado crítico. El incremento de la ICP puede ocasionar isquemia secundaria, pero muchas de las lesiones encefálicas secundarias son mediadas por otros trastornos clínicos que exacerban la cascada isquémica desencadenada por la lesión primaria. Los episodios de lesiones secundarias en encéfalo por lo común no se acompañan de empeoramiento neurológico manifiesto; más bien ocasionan daño acumulativo que se manifiesta por índices mayores de mortalidad o peores resultados funcionales, a largo plazo. Por tal motivo, las estrategias clínicas comprenden la medición minuciosa y frecuente de los signos vitales y la intervención temprana para evitar la isquemia secundaria. Es de máxima trascendencia evitar la hipotensión y la hipoxia, porque incluso lapsos de hipotensión importante (tensión sistólica menor de 90 mmHg) que duren incluso 10 min, influyen adversamente en los resultados después de lesión traumática del encéfalo. Incluso en sujetos con accidente vascular cerebral o traumatismo craneoencefálico que no necesitan vigilancia de ICP, se requiere atención muy minuciosa al riego cerebral adecuado. La hipoxia sola (saturación de oxígeno medido en plano percutáneo menor de 90%) o en combinación con hipotensión, también puede ocasionar daño encefálico secundario. En forma semejante, la fiebre y la hiperglucemia empeoran la isquemia experimental y se acompañan de empeoramiento del pronóstico clínico después de ictus y traumatismo craneoencefálico. Está justificada la corrección intensiva de la fiebre, teniendo como objetivo la normotermia, y por lo común se obtiene con antipiréticos y mantas frescas. Se está investigando la utilidad de dispositivos más nuevos para el control de la temperatura superficial o intravascular en el tratamiento de la fiebre rebelde. Conviene utilizar insulina en goteo intravenoso para corregir la hiperglucemia, maniobra que permite una mejor regulación de los niveles de glucosa sanguínea, en lugar de la insulina subcutánea. Un objetivo razonable sería conservar la glucemia en <7.8 mmol/L (<140 mg/100 ml), aunque algunos expertos piensan que conviene un control todavía más riguroso. El tratamiento de la lesión encefálica secundaria puede mejorar todavía más con el uso de nuevos métodos de vigilancia sistemática del encéfalo que permiten la valoración ininterrumpida de la tensión de oxígeno en tejido encefálico, CBF y el metabolismo (por la microdiálisis).

TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL QUE PRECISAN CUIDADOS INTENSIVOS

ENCEFALOPATÍA HIPÓXICA-ISQUÉMICA

La encefalopatía hipóxica-isquémica se produce por la falta de aporte de oxígeno al cerebro como consecuencia de hipotensión o de insuficiencia respiratoria. Las causas incluyen infarto de miocardio, paro cardiaco, choque, asfixia, parálisis respiratoria e intoxicación por monóxido de carbono o por cianuro. En algunos casos puede predominar la hipoxia. La intoxicación por monóxido de carbono y cianuro se denomina *hipoxia citotóxica*, pues provoca una alteración directa de la cadena respiratoria.

Manifestaciones clínicas. Grados leves de hipoxia, como los que surgen a grandes altitudes, pueden producir alteración de la capacidad de juicio, pérdida de atención, incoordinación motora y, a veces, euforia. Sin embargo, en casos de hipoxia-isquemia, como ocurre en un paro circulatorio, la conciencia se pierde al cabo de unos segundos. Si la circulación se restablece en un plazo de 3 a 5 min puede producirse una recuperación completa, pero si la hipoxia-isquemia rebasa ese lapso, lo habitual es que se produzca algún daño cerebral permanente. Excepto en casos extremos, puede ser difícil valorar el grado exacto de hipoxia-isquemia, y algunos pacientes han llegado a recuperarse por completo incluso tras 8 a 10 min de isquemia cerebral global. La distinción entre hipoxia pura e hipoxia-isquemia es importante, porque una Pa_{O_2} tan baja como 20 mmHg (2.7 kPa) puede tolerarse bien si se desarrolla gradualmente y se mantiene una presión arterial normal, pero periodos breves de circulación cerebral muy baja o nula pueden producir alteraciones permanentes.

La exploración física en diferentes momentos de la evolución después de una lesión hipóxica-isquémica (sobre todo un paro cardiaco) es útil para valorar el pronóstico del estado neurológico a largo plazo. El pronóstico es mejor en pacientes que conservan intacta la función del tronco del encéfalo, como pone de manifiesto la presencia de reflejos pupilares, oculocefálicos (ojos de muñeca), oculovestibulares (pruebas calóricas) y corneales normales (fig. 269-4). La ausencia de estos reflejos y la presencia de unas pupilas persistentemente dilatadas que no reaccionan a la luz son signos de mal pronóstico. La ausencia de reflejos pupilares a la luz o la ausencia de respuestas motoras al dolor el tercer día después de una lesión hipóxica-isquémica que ha producido un coma,

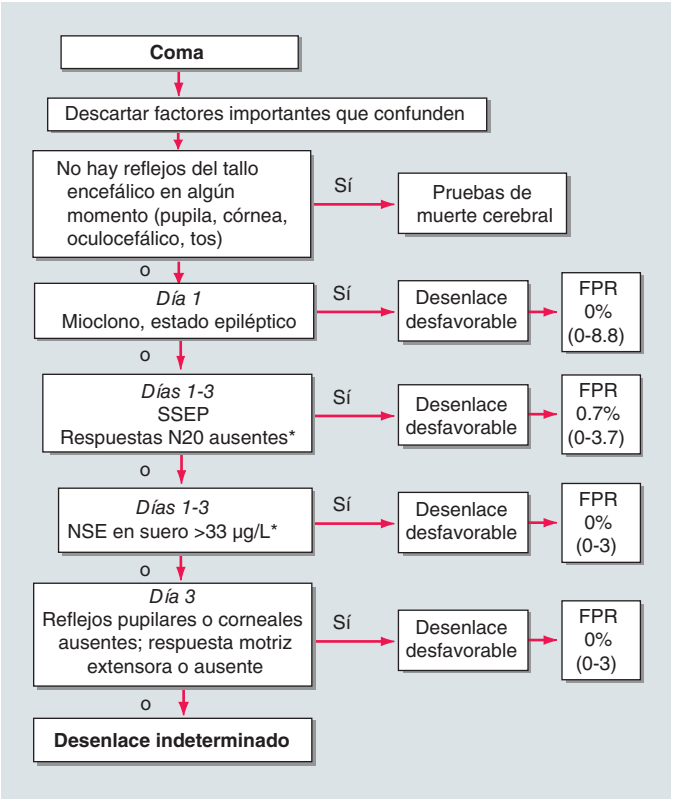

FIGURA 269-4. Pronóstico del desenlace en quienes sobreviven al coma tras la reanimación cardiopulmonar. Los números entre paréntesis son intervalos de confianza del 95%. Los factores que confunden podrían incluir el empleo de sedantes o de bloqueadores neuromusculares, tratamiento con hipotermia, falla orgánica o choque. Las pruebas señaladas con un asterisco (*) pueden no estar disponibles en tiempo oportuno ni estandarizadas. SSEP, potenciales evocados somatosensoriales, NSE, enolasa específica de neurona; FPR, tasa de resultados positivos falsos (*false-positive rate*) (cap. 3). *(Reproducida de Wijdicks et al, con autorización.)*

son signos bastante seguros de un mal pronóstico. Desde el punto de vista electrofisiológico, la ausencia bilateral del componente N20 de los potenciales evocados somatosensoriales (*somatosensory evoked potentials*, SSEP) en los primeros días también conlleva un pronóstico desfavorable. Una concentración sérica muy elevada (>33 µg/L) del marcador bioquímico enolasa específica de neurona (*neuron-specific enolase*, NSE), indica lesión cerebral tras la reanimación de paro cardiaco y predice un desenlace desfavorable. Sin embargo, en la actualidad, las concentraciones de SSEP y de NSE son difíciles de obtener de manera oportuna, y las pruebas de SSEP requieren experiencia sustancial en la interpretación y determinaciones de NSE aún no estandarizadas. No se sabe si la aplicación de hipotermia leve después de paro cardiaco (véase el tratamiento más adelante en este capítulo) modificará la utilidad de dichos elementos de predicción clínica y electrofisiológica. Las consecuencias a largo plazo de una encefalopatía hipóxica-isquémica comprenden el coma o estado vegetativo persistente (cap. 268), demencia, agnosia visual (cap. 27), parkinsonismo, coreoatetosis, ataxia cerebelosa, mioclono, convulsiones y un estado amnésico, que puede ser consecuencia de un daño selectivo del hipocampo.

Datos anatomopatológicos. Las principales anomalías histológicas son la presencia de una extensa necrosis cortical laminar multifocal o difusa (fig. 269-5) y la afectación casi invariable del hipocampo. Las neuronas CA1 del hipocampo son vulnerables incluso a breves episodios de hipoxia-isquemia, lo que explica tal vez por qué pueden producirse déficit selectivos y persistentes de memoria después de un breve paro cardiaco. Pueden aparecer pequeñas áreas dispersas de infarto o de pérdida neuronal en los núcleos basales, en el hipotálamo o en el tronco del encéfalo. En algunos casos, la presencia de una extensa cicatrización talámica bilateral puede afectar a las vías talámicas y extratalámicas que intervienen en el mantenimiento del estado de alerta, pudiendo ser la base anatomopatológica del estado vegetativo persistente. Una forma específica de encefalopatía hipóxica-isquémica, conocida como infartos de territorios limítrofes, se produce en los territorios distales situados entre las principales arterias cerebrales y puede producir déficit cognitivos, como la agnosia visual y pérdida de fuerza que afecta más a los grupos musculares proximales que a los distales.

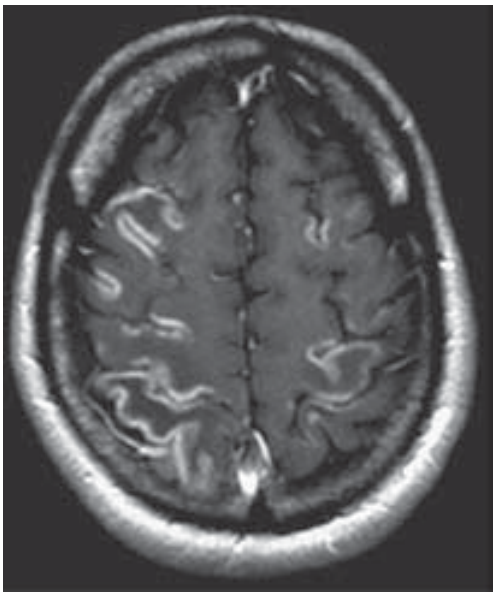

FIGURA 269-5. Necrosis laminar cortical en la encefalopatía hipóxica-isquémica. La imagen de resonancia magnética con imágenes ponderadas por difusión, con tiempo de recuperación T1, después de administrar medio de contraste, señala mayor contraste cortical en una distribución en territorios limítrofes, compatible con la necrosis laminar.

Diagnóstico. El diagnóstico se basa en el antecedente de un suceso hipóxico-isquémico, como un paro cardiaco. Suele ser necesario que se produzca una presión arterial sistólica menor de 70 mmHg o una Pa_{O_2} menor de 40 mmHg, pues ambos niveles absolutos, así como la duración de la exposición a la hipoxia, son determinantes importantes del daño celular. La intoxicación por monóxido de carbono puede confirmarse midiendo los niveles de carboxihemoglobina y la sugiere una coloración rojo cereza de la piel, aunque esto último es un dato clínico inconsistente.

℞ ENCEFALOPATÍA HIPÓXICA-ISQUÉMICA

El tratamiento debe dirigirse a la recuperación de una función cardiorrespiratoria normal. Esto comprende asegurar una vía respiratoria permeable y una adecuada oxigenación y ventilación, y restablecer el riego cerebral, ya sea mediante reanimación cardiorrespiratoria, administración de líquidos y fármacos vasopresores o implantación de marcapasos. La hipotermia puede "frenar" la cascada de daño neuronal y posee notables propiedades neuroprotectoras en modelos experimentales de daño encefálico. En dos estudios clínicos, la hipotermia leve (33°C) mejoró los resultados funcionales en individuos en estado de coma después de reanimación por paro cardiaco. El tratamiento se emprendió en término de minutos de la reanimación cardiaca y se continuó 12 h en un estudio y 24 h en el otro. Entre las complicaciones posibles de la hipotermia con fin terapéutico están la coagulopatía y el mayor peligro de infección. Con base en estos estudios, el Comité de Vinculación Internacional sobre la Reanimación emitió la siguiente declaración en 2003: "a los pacientes adultos inconscientes con circulación espontánea después de un paro cardiaco extrahospitalario se les enfriará a una temperatura de 32 a 34°C durante 12 a 24 h cuando el ritmo inicial fue la fibrilación ventricular".

La intoxicación grave por monóxido de carbono puede tratarse con oxígeno hiperbárico. Los antiepilépticos pueden ser necesarios para controlar las convulsiones, pero no suelen administrarse de forma preventiva. Las mioclonías poshipóxicas pueden responder a la administración oral de clonazepam en dosis de 1.5 a 10 mg/día o de valproato en dosis de 300 a 1 200 mg/día en varias dosis. El estado epiléptico mioclónico que aparece en las 24 h que siguen a una lesión hipóxica-isquémica grave conlleva un mal pronóstico, incluso aunque se controlen las convulsiones.

ENCEFALOPATÍA POSANÓXICA RETARDADA

La encefalopatía tardía después de un episodio de anoxia retardada es un fenómeno infrecuente en el que los pacientes parecen recuperarse inicialmente de una lesión hipóxica-isquémica pero luego presentan una recaída caracterizada por la aparición de apatía, confusión y agitación. Los déficit neurológicos progresivos pueden consistir en marcha tambaleante, rigidez y espasticidad difusas, parkinsonismo o mioclonías persistentes y, en algunos casos, coma y muerte pasadas una o dos semanas. Puede producirse desmielinización cerebral difusa.

La intoxicación por monóxido de carbono o por cianuro puede producir también encefalopatía retardada. Cuando el paciente recupera la conciencia por primera vez no se aprecia una afectación clínica importante, pero posteriormente puede desarrollarse un síndrome parkinsoniano caracterizado por la presencia de acinesia y rigidez, pero sin temblor. Los síntomas pueden empeorar durante meses, acompañándose de datos cada vez más claros en la CT y en la MRI de lesión en los núcleos basales.

ENCEFALOPATÍAS METABÓLICAS

Muchos pacientes con enfermedades graves ingresados en la unidad de cuidados intensivos (*intensive care unit*, ICU) presentan alteración del estado mental, que puede describirse como confusión, delirio, desorientación o encefalopatía. Los pacientes de mayor edad son especialmente vulnerables a presentar delirio, un estado de confusión caracterizado por trastornos de la percepción, alucinaciones frecuentes, ideas delirantes y trastornos del sueño. Este cuadro suele atribuirse a los efectos de los medicamentos, a la carencia de sueño, al dolor y a la ansiedad. El término *psicosis de la ICU* se ha utilizado para describir un estado mental con intensa agitación que ocurre en este contexto. La presencia en la ICU de miembros de la familia puede ayudar a tranquilizar y a orientar al paciente agitado, y en casos más graves pueden ser útiles dosis bajas de neurolépticos (p. ej., haloperidol 0.5 a 1 mg). En última instancia, la psicosis se resuelve al mejorar la enfermedad subyacente y al regresar a un entorno familiar.

En el contexto de una ICU predominan varias causas metabólicas de alteración del estado de conciencia. La encefalopatía hipercárbica puede manifestarse por cefalea, confusión, estupor o coma. El síndrome de hipoventilación ocurre con mayor frecuencia en pacientes con antecedentes de retención crónica de CO_2 y que están recibiendo oxigenoterapia por un enfisema o por una enfermedad pulmonar crónica (cap. 258). La Pa_{CO_2} elevada que provoca la narcosis por CO_2 puede tener un efecto anestésico directo y la vasodilatación cerebral por el aumento de la Pa_{CO_2} puede producir incremento de la ICP. La asterixis sugiere encefalopatía hepática y puede deberse a insuficiencia hepática crónica o a insuficiencia hepática aguda fulminante. Tanto la hiperglucemia como la hipoglucemia pueden producir encefalopatía, así como la hipernatriemia y la hiponatriemia. La confusión, alteración de los movimientos oculares y ataxia de la marcha son características de la enfermedad de Wernicke aguda (véase más adelante en este capítulo).

ENCEFALOPATÍA SÉPTICA

Patogenia. En pacientes con septicemia, la respuesta generalizada a los agentes infecciosos provoca liberación de mediadores circulantes de la inflamación que pueden contribuir a la encefalopatía. Una enfermedad crítica asociada al síndrome de respuesta inflamatoria generalizada (*systemic inflammatory response syndrome*, SIRS) puede provocar insuficiencia multiorgánica. Este síndrome se presenta en el contexto de una septicemia, quemaduras graves, politraumatismos, incluso sin que se llegue a identificar el agente infeccioso. Muchos pacientes con enfermedades críticas, septicemia o con el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica presentan encefalopatías sin causa aparente. El trastorno se denomina de forma general *encefalopatía séptica*. Aunque los mediadores específicos que provocan la disfunción neurológica no se conocen todavía, sí está claro que la encefalopatía no se debe simplemente a las alteraciones metabólicas de insuficiencia multiorgánica. Se cree que las citocinas, como el factor de necrosis tumoral a la interleucina-1 (IL-1), IL-2 e IL-6 pueden desempeñar alguna función en este síndrome.

Diagnóstico. La encefalopatía séptica se manifiesta como una disfunción cerebral difusa sin signos focales. Es típica la presencia de confusión, desorientación, agitación y fluctuaciones del nivel de alerta. En los casos más graves, sobre todo cuando existe afectación hemodinámica, la disminución del nivel de conciencia puede ser más pronunciada, incluso llevar hasta el coma. Pueden verse hiperreflexia y signos de liberación frontal como el reflejo de prensión palmar y el del hociqueo (cap. 27). Pueden aparecer también movimientos anormales como las mioclonías, el temblor o la asterixis. La encefalopatía séptica es muy frecuente y sobreviene en la mayoría de los pacientes con septicemia y síndrome de insuficiencia multiorgánica. El diagnóstico suele ser difícil debido a las múltiples causas posibles de disfunción neurológica en estos pacientes críticos, y requiere la exclusión de causas estructurales, metabólicas, tóxicas e infecciosas (p. ej., meningitis o encefalitis). Aunque la mortalidad de los pacientes con encefalopatía séptica grave que lleva al coma se aproxima a 50%, esta cifra refleja la gravedad de la enfermedad subyacente y no es consecuencia directa de la encefalopatía séptica. Los pacientes que mueren por sepsis grave o choque séptico tienen elevación en las concentraciones del biomarcador de lesión cerebral en el suero en S-100β y datos neuropatológicos de apoptosis neuronal y lesión isquémica cerebral. Sin embargo, el tratamiento

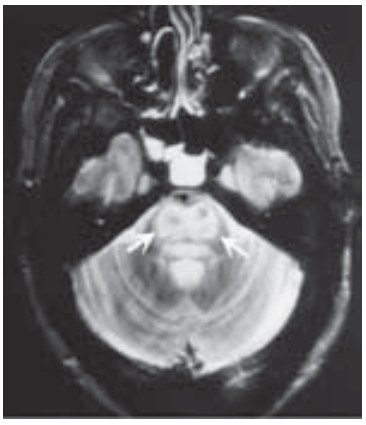

FIGURA 269-6. Mielinólisis protuberancial central. Imagen de rastreo por resonancia magnética axial, con tiempo de recuperación T2, a través de la protuberancia, que indica la presencia de un área simétrica de intensidad alta anormal de las señales dentro de la base de la protuberancia (*flechas*).

satisfactorio de las enfermedades críticas subyacentes casi siempre logra la resolución completa de la encefalopatía, y es rara la invalidez cognitiva a largo plazo profunda.

MIELINÓLISIS PROTUBERANCIAL CENTRAL

Este trastorno aparece normalmente de forma espectacular como tetraplejía y parálisis seudobulbar. Los factores predisponentes comprenden enfermedades médicas subyacentes o carencias nutricionales graves; gran parte de los casos se asocian con la corrección rápida de una hiponatriemia o de estados hiperosmolares. La anatomía patológica consiste en la presencia de desmielinización sin inflamación en la base de la protuberancia, con una relativa conservación de los axones y de las células nerviosas. La MRI es útil para establecer el diagnóstico (fig. 269-6) y puede identificar también formas parciales que se manifiestan por confusión, disartria y alteraciones de la mirada conjugada sin tetraplejía. En ocasiones se presentan casos de lesiones fuera del tallo encefálico. La guía terapéutica para la corrección de la hiponatriemia grave debe recordar que esta corrección tiene que hacerse de manera gradual, por ejemplo, ≥10 mmol/L (10 meq/L) en las primeras 24 h y 20 mmol/L (20 meq/L) a las 48 horas.

ENFERMEDAD DE WERNICKE

La enfermedad de Wernicke es un trastorno frecuente y evitable debido a un déficit de tiamina (cap. 71). En Estados Unidos, la mayor parte de los casos aparece en alcohólicos, pero también se encuentran en riesgo los pacientes con desnutrición secundaria a hiperemesis, inanición, diálisis renal, cáncer, SIDA, o en raras ocasiones cirugías gástricas. La tríada clínica característica consiste en oftalmoplejía, ataxia y confusión. Sin embargo, sólo una tercera parte de los pacientes con enfermedad de Wernicke aguda presenta esta tríada clínica clásica. La mayoría de los pacientes están profundamente desorientados e indiferentes, aunque en algunas ocasiones tienen un delirio agitado en relación con la abstinencia de alcohol. Si no se trata la enfermedad, el estupor lleva al coma, y éste a la muerte. Las anomalías oculomotoras consisten en un nistagmo horizontal en la mirada lateral, parálisis del recto externo (generalmente bilateral), parálisis de la mirada conjugada y, rara vez, ptosis. La ataxia de la marcha resulta probablemente de una combinación de polineuropatía, afectación cerebelosa y paresia vestibular. Las pupilas no suelen afectarse, aunque pueden volverse mióticas si progresa la enfermedad.

La enfermedad de Wernicke suele asociarse con otras manifestaciones carenciales, como polineuropatía. En raras ocasiones puede producirse ambliopía o ataxia medular espástica. La taquicardia y la hipotensión postural pueden guardar relación con una disfunción del sistema nervioso autónomo o con un beriberi cardiovascular coexistente. Los pacientes que se recuperan muestran ya al cabo de unas horas de administrar la tiamina mejoría de las parálisis oculares, aunque el nistagmo horizontal puede persistir. La ataxia mejora con más lentitud que las anomalías oculomotoras. Aproximadamente la mitad de los pacientes se recuperan de manera incompleta y presentan una marcha lenta, tambaleante y con aumento de la base de sustentación, e incapacidad para caminar en tándem. La apatía, somnolencia y confusión mejoran de manera más gradual. A medida que estos síntomas remiten puede hacerse más evidente un estado amnésico con alteración de la memoria reciente y del aprendizaje (*psicosis de Korsakoff*). La psicosis de Korsakoff suele persistir y el estado mental residual se caracteriza por lagunas en la memoria, confabulación y alteraciones en la secuenciación temporal.

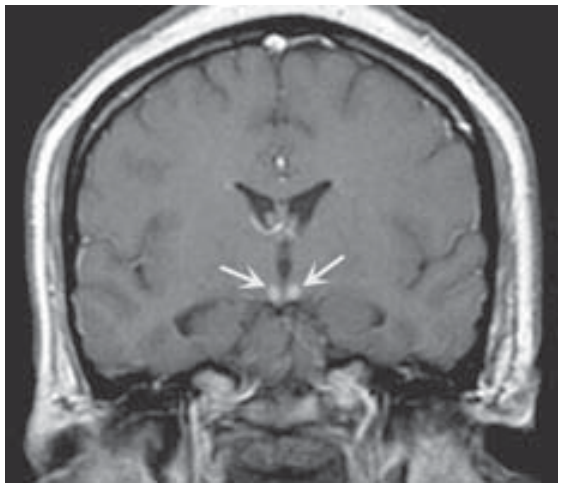

FIGURA 269-7. Enfermedad de Wernicke. La imagen coronal por resonancia magnética con imágenes ponderadas por difusión, con tiempo de recuperación T1, después de administrar material de contraste, indica un mayor contraste anormal de los cuerpos mamilares (*flechas*), que es un signo típico de la encefalopatía aguda de Wernicke.

Anatomía patológica. Las lesiones periventriculares rodean al tercer ventrículo, el acueducto y el cuarto ventrículo, con hemorragias petequiales en casos agudos ocasionales y atrofia de los cuerpos mamilares en la mayor parte de los casos crónicos. Con frecuencia existen proliferación endotelial, desmielinización y cierta pérdida neuronal. Estas alteraciones pueden detectarse mediante MRI (fig. 269-7). El defecto amnésico guarda relación con la presencia de lesiones en los núcleos dorsales internos del tálamo.

Patogenia. La tiamina es un cofactor de varias enzimas, como la transcetolasa, la deshidrogenasa de piruvato y la deshidrogenasa de cetoglutarato alfa. La carencia de tiamina produce disminución difusa de la utilización cerebral de la glucosa y provoca daño mitocondrial. Debido a la alteración de la actividad de la deshidrogenasa de cetoglutarato alfa se produce una acumulación de glutamato, lo que unido al déficit energético puede provocar daño celular excitotóxico.

℞ ENFERMEDAD DE WERNICKE

La enfermedad de Wernicke es una urgencia médica y requiere la administración inmediata de tiamina, en dosis de 100 mg por vía intravenosa o intramuscular. Esta dosis debe mantenerse diariamente hasta que el paciente reanude una dieta normal y debe inyectarse antes de administrar cualquier solución glucosada intravenosa. La infusión de glucosa puede precipitar una enfermedad de Wernicke en un paciente previamente no afectado, o producir empeoramiento rápido de una forma precoz de la enfermedad. Por esta razón debería administrarse tiamina a todos los pacientes alcohólicos que precisen glucosa parenteral.

TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO PERIFÉRICO QUE PRECISAN CUIDADOS INTENSIVOS

Las enfermedades críticas con trastornos del sistema nervioso periférico (SNP) surgen en dos contextos: 1) enfermedades neurológicas primarias que requieren cuidados intensivos como la intubación y ventilación mecánica, y 2) manifestaciones del SNP secundarias de enfermedades sistémicas críticas, que generalmente se asocian a insuficiencia multiorgánica. El primer grupo incluye las polineuropatías agudas, como el síndrome de Guillain-Barré (cap. 380); las enfermedades de la unión neuromuscular, como la miastenia grave (cap. 381) y el botulismo (cap. 134); y las enfermedades musculares primarias, como la polimiositis (cap. 383). Esta última puede ser consecuencia tanto de la propia enfermedad sistémica como de los tratamientos.

Los principios generales de valoración respiratoria en pacientes con afectación del SNP, independientemente de su causa, comprenden la valoración de la mecánica respiratoria, como la fuerza inspiratoria máxima (*maximal inspiratory force*, MIF) y la capacidad vital (*vital capacity*, VC); y la valoración de la fuerza de la musculatura bulbar. Independientemente de la causa de la debilidad, debe considerarse la intubación endotraqueal cuando la MIF desciende por debajo de 25 cmH_2O o la VC es menor de 1 L. También, los pacientes con debilidad grave del paladar pueden requerir intubación endotraqueal para

prevenir la obstrucción aguda de la vía respiratoria superior o la aspiración recurrente. Se usa la gasometría de sangre arterial y la saturación percutánea de oxígeno en el seguimiento de los pacientes con una posible afectación respiratoria por disfunción del SNP; sin embargo, la intubación y ventilación mecánica deberían llevarse a cabo mucho tiempo después de que disminuya la saturación de oxígeno o de que se produzca retención de CO_2 por la hipoventilación. La ventilación mecánica incruenta se considerará inicialmente en vez de la intubación endotraqueal pero en general es insuficiente en los pacientes con debilidad bulbar grave o insuficiencia respiratoria con hipercapnia. **En el capítulo 263 se describen los principios de la ventilación mecánica.**

NEUROPATÍA

Aunque la disfunción neurológica más evidente de los pacientes en estado crítico puede ser la encefalopatía, la disfunción del SNP es también muy frecuente. Aparece normalmente en pacientes con enfermedades críticas prolongadas que duran varias semanas y que cursan con septicemia; debe sospecharse clínicamente cuando hay dificultades para liberar al paciente de la ventilación mecánica, a pesar de haber mejorado de la enfermedad subyacente y de la septicemia. La *polineuropatía del enfermo crítico* hace referencia a la complicación más frecuente del SNP relacionada con enfermedades graves; aparece en el contexto de enfermedades críticas prolongadas, septicemia e insuficiencia multiorgánica. Las manifestaciones neurológicas comprenden pérdida de fuerza generalizada, disminución de los reflejos y pérdida distal de sensibilidad. Los estudios electrofisiológicos demuestran la presencia de una neuropatía axonal sensitivomotora, difusa y simétrica, mientras que los estudios anatomopatológicos confirman la degeneración axonal. No está claro cuál es el mecanismo exacto que produce la polineuropatía del enfermo crítico, pero se cree que intervienen factores circulantes como las citocinas, que se asocian a la septicemia y síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. Se ha informado que hasta 70% de los pacientes con septicemia sufre algún grado de neuropatía, aunque muchos menos tienen un síndrome clínico lo suficientemente intenso para producir una debilidad de la musculatura respiratoria que exija ventilación mecánica prolongada o que impida prescindir de ella. Estudios recientes sugieren que el control estricto de la glucemia mediante infusiones de insulina disminuye el riesgo de polineuropatía por enfermedades críticas. El tratamiento es de mantenimiento, con intervención específica dirigida a la enfermedad subyacente. Aunque suelen verse recuperaciones espontáneas, la evolución puede prolongarse durante semanas o meses y precisa de apoyo ventilatorio y cuidados prolongados aunque ya se haya resuelto la enfermedad grave subyacente.

TRASTORNOS DE LA TRANSMISIÓN NEUROMUSCULAR

En los pacientes gravemente enfermos un defecto en la transmisión neuromuscular puede ser la causa de pérdida de fuerza. La miastenia grave puede ser una posibilidad diagnóstica; sin embargo, la pérdida de fuerza persistente secundaria a alteración de la transmisión en la unión neuromuscular casi siempre se debe a la administración de fármacos. Diversos medicamentos alteran la transmisión neuromuscular; entre ellos se encuentran los antibióticos, sobre todo los aminoglucósidos, y los bloqueadores beta. En la ICU una causa frecuente la constituyen los bloqueadores neuromusculares no despolarizantes (*nondepolarizing neuromuscular blocking agents*, nd-NMBA), también conocidos como relajantes musculares. En este grupo se encuentran fármacos como el pancuronio, vecuronio, rocuronio y atracurio. Suelen utilizarse para facilitar la ventilación mecánica u otras técnicas de cuidados intensivos, pero con su uso prolongado el bloqueo neuromuscular persistente puede producir pérdida de fuerza que tal vez se prolongue por horas o días después de suspender el fármaco. Los factores de riesgo para presentar este efecto prolongado de los bloqueadores neuromusculares son el sexo femenino, acidosis metabólica e insuficiencia renal.

El bloqueo neuromuscular prolongado no parece ocasionar un daño permanente al SNP. Una vez que se suspenden los fármacos se recupera por completo la fuerza, aunque esto puede tardar unos días. En general, deberían emplearse las dosis mínimas de bloqueadores neuromusculares que permitan conseguir el efecto deseado y, cuando se utilicen estos fármacos en la ICU, debería emplearse un estimulador del nervio periférico para controlar la función de la unión neuromuscular.

MIOPATÍA

Los pacientes en estado crítico, sobre todo aquéllos que sufren septicemia, experimentan con frecuencia atrofia muscular, incluso en presencia de un aporte nutricional adecuado. Se ha supuesto que esta pérdida de fuerza representa una miopatía catabólica, consecuencia de múltiples factores, como el aumento de la liberación de cortisol, de catecolaminas y de otros factores circulantes inducido por el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. En este trastorno, conocido como *miopatía caquéctica*, los niveles de creatincinasa y el electromiograma (EMG) son normales. La biopsia muscular muestra atrofia de las fibras de tipo II. En el contexto de una septicemia grave puede producirse también necrosis panfascicular de las fibras musculares. Ésta, denominada *miopatía séptica*, se caracteriza clínicamente por pérdida de fuerza que progresa hasta un grado muy intenso en sólo varios días. Puede asociarse un aumento de la creatincinasa sérica y de la mioglobina en orina. Tanto el EMG como la biopsia muscular pueden ser normales al principio, pero en fases más avanzadas muestran una actividad espontánea anormal y una necrosis panfascicular con una reacción inflamatoria acompañante. Estos dos síndromes miopáticos se consideran bajo el apartado más amplio de *miopatía por enfermedades críticas.*

La *miopatía tetrapléjica aguda* describe un síndrome clínico de intensa pérdida de fuerza que aparece en el contexto de un tratamiento con glucocorticoides y con bloqueadores neuromusculares no despolarizantes. La situación más frecuente en la que se encuentra esta miopatía es en el paciente asmático que necesita dosis altas de glucocorticoides y de bloqueadores neuromusculares para facilitar la ventilación mecánica. Este trastorno muscular no se debe a la acción prolongada de los bloqueadores neuromusculares en la unión neuromuscular, sino más bien se trata de una miopatía real con lesión del músculo. Ha sido descrita alguna vez con el empleo sólo de glucocorticoides. Clínicamente, este síndrome suele reconocerse cuando un paciente no puede abandonar la ventilación mecánica a pesar de haber superado el proceso pulmonar primario. Anatomopatológicamente, pueden existir cambios vacuolares en las fibras musculares de tipos I y II, con signos de regeneración. La miopatía tetrapléjica aguda tiene un buen pronóstico. Si el paciente sobrevive a su enfermedad crítica subyacente, la miopatía mejora de forma invariable y los pacientes suelen volver a su situación normal. Sin embargo, como este síndrome es la consecuencia de una verdadera lesión del músculo, no un bloqueo prolongado de la unión neuromuscular, el proceso puede durar semanas o meses, y durante todo ese tiempo ser necesaria la traqueostomía con apoyo respiratorio prolongado. Algunos pacientes tienen debilidad residual a largo plazo, con atrofia y fatiga que limita la ambulación. En la actualidad se desconoce la forma de prevenir esta complicación miopática, excepto evitando el uso de los bloqueadores neuromusculares no despolarizantes, una estrategia no siempre posible. El control del nervio periférico con un estimulador puede ayudar a evitar el uso excesivo de estos fármacos. Sin embargo, este método previene con mayor probabilidad la complicación del bloqueo prolongado de la unión neuromuscular que la miopatía.

HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA

La hemorragia subaracnoidea (SAH) impone al cerebro un estado crítico por las lesiones cerebrales tanto primarias como secundarias. Con excepción del traumatismo craneal, la causa más común de hemorragia subaracnoidea es la rotura de un aneurisma sacular. Otras causas incluyen hemorragia por una malformación vascular (malformación arteriovenosa o fístula arterial-venosa dural) y la extensión hacia el espacio subaracnoideo a partir de una hemorragia intracerebral primaria. Algunas hemorragias subaracnoideas idiopáticas se ubican en las cisternas perimesencefálicas y tienen un buen pronóstico; probablemente su origen es venoso o capilar y en estos casos la angiografía no revela alguna anomalía.

Aneurismas saculares. En los estudios angiográficos y las necropsias se ha observado que alrededor de 2% de los adultos posee aneurismas intracraneales, lo cual origina una prevalencia de cuatro millones de personas en Estados Unidos; estos aneurismas se rompen causando una hemorragia subaracnoidea en 25 000 a 30 000 pacientes cada año. En el caso del paciente que llega aún vivo al hospital, el índice de mortalidad en los siguientes 30 días es de casi 45%. De los que sobreviven, más de la mitad queda con deficiencias neurológicas importantes como resultado de la hemorragia inicial, del vasoespasmo cerebral con infarto o de la hidrocefalia. Si el paciente sobrevive pero el aneurisma no se oblitera, la cifra de una nueva hemorragia se acerca a 20% en las primeras dos semanas, 30% en el primer mes y a 3% en los 12 meses siguientes. Ante estas cifras alarmantes, el principal objetivo terapéutico es evitar las complicaciones tempranas y previsibles de la hemorragia subaracnoidea.

Los aneurismas que no se han roto y son asintomáticos son menos peligrosos que un aneurisma desgarrado recientemente. El índice anual de riesgo de desgarro para aneurismas menores de 10 mm es de aproximadamente 0.1% y el de los aneurismas de 10 mm, o mayores, es de casi 0.5 a 1%. La morbilidad quirúrgica sobrepasa con mucho estas cifras. Debido al periodo más prolongado de exposición al riesgo de desgarro, los pacientes más jóvenes con aneurisma de más de 10 mm de diámetro se benefician del tratamiento profiláctico.

Al igual que con el tratamiento de la estenosis carotídea asintomática, esta relación riesgo-beneficio depende en alto grado de la frecuencia de complicaciones del tratamiento.

Los aneurismas gigantes, que son los que miden más de 2.5 cm de diámetro, aparecen en las mismas ubicaciones (véase más adelante en este capítulo) que los de menor tamaño y corresponden a 5% de todos los casos. Las tres ubicaciones más frecuentes son la porción terminal de la arteria carótida interna, la bifurcación de la arteria cerebral media (*middle cerebral artery*, MCA) y la parte superior de la arteria basilar. Su riesgo de desgarro es de aproximadamente 6% en el primer año después de su diagnóstico, pero pueden permanecer del mismo tamaño por tiempo indefinido. Suelen producir síntomas por la compresión del parénquima cerebral o los pares craneales adyacentes.

Los aneurismas micóticos se sitúan lejos de la primera bifurcación de las principales arterias del polígono de Willis. La causa en la mayor parte de los casos es un émbolo infectado por una endocarditis bacteriana; provocan degeneración séptica de las arterias con la consiguiente dilatación y rotura. No se ha definido si es necesario buscar y corregir estas lesiones antes de que se rompan o dejarlas curar espontáneamente.

FISIOPATOLOGÍA. Los aneurismas saculares se forman en la bifurcación de las arterias de gran calibre situadas en la base cerebral; se rompen hacia el espacio subaracnoideo de las cisternas basales y, con frecuencia, hacia el parénquima cerebral adyacente. Casi 85% de estos aneurismas aparece en la circulación anterior, sobre todo en el polígono de Willis. Alrededor del 20% de los pacientes presenta aneurismas múltiples, muchos de ellos con una ubicación bilateral idéntica. A medida que el aneurisma crece, se le moldea un cuello y una zona con forma de cúpula. La longitud del cuello y el tamaño de la cúpula varían considerablemente y éstos son factores de gran importancia al planear la obliteración quirúrgica o la embolización endovascular del aneurisma. La lámina elástica interna de la arteria desaparece en la base del cuello. La capa media se adelgaza y las fibras musculares lisas son sustituidas por tejido conjuntivo. En la zona del desgarro (por lo general a nivel de la cúpula) la pared se adelgaza y la laceración que causa la hemorragia suele medir 0.5 mm de longitud o menos. El tamaño y el sitio del aneurisma son factores importantes para pronosticar el peligro de que se rompa; los que miden más de 7 mm de diámetro y los que se ubican en la parte superior del tronco basilar y el nacimiento de la arteria comunicante posterior son los que tienen mayor riesgo de romperse.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS. La mayor parte de los aneurismas intracraneales íntegros permanece asintomático. Los síntomas suelen deberse a desgarro y hemorragia subaracnoidea consecutiva, aunque algunos se presentan con un efecto de masa sobre los nervios craneales o el parénquima cerebral. En el momento en que se rompe el aneurisma y aparece la SAH se eleva repentinamente la presión intracraneal, lo que explica la pérdida transitoria del conocimiento que se observa en la mitad de los pacientes. Antes de perder el conocimiento, algunos pacientes manifiestan un periodo breve de cefalea intensa, pero la mayoría de ellos se queja inicialmente de cefalea al despertar. En 10% de los casos la hemorragia de origen aneurismático es tal que provoca pérdida del conocimiento durante varios días. En aproximadamente 45% de los casos, la primera manifestación es cefalea intensa al hacer ejercicio. El paciente a menudo llama a la cefalea "la peor cefalea de mi vida"; sin embargo, la característica más importante es su instauración brusca. En ocasiones los desgarros se manifiestan inicialmente por cefalea moderada o bien un cambio en el perfil usual del dolor de cabeza. La cefalea suele ser generalizada y se acompaña de rigidez de cuello y vómito.

Si bien la cefalea repentina sin síntomas constituye la manifestación principal de un aneurisma roto, también se acompaña en ocasiones de deficiencias neurológicas circunscritas. Los aneurismas de la arteria comunicante anterior o de la bifurcación de la arteria cerebral media se rompen hacia el parénquima cerebral o el espacio subdural adyacente dando lugar a un hematoma de tamaño suficiente como para producir un efecto de masa ocupativa. Los trastornos más frecuentes son hemiparesia, afasia y abulia.

En ocasiones los síntomas prodrómicos sugieren la ubicación del aneurisma que está creciendo gradualmente y que todavía no se rompe. Una parálisis del III par craneal, sobre todo cuando se acompaña de dilatación pupilar, pérdida del reflejo luminoso pupilar ipsolateral (pero conservando el contralateral) y dolor focal por encima o por detrás del globo ocular, sugieren la posibilidad de un aneurisma expansivo en la unión de la arteria comunicante posterior con la carótida interna. La parálisis del VI par indica la presencia de un aneurisma en el seno cavernoso y los defectos del campo visual sugieren un aneurisma carotídeo supraclinoideo expansivo o de la arteria cerebral anterior. El de dolor occipital y cervical posterior indica presencia de un aneurisma de la arteria cerebelosa posteroinferior o anteroinferior. El dolor del globo ocular o por detrás del mismo y en la parte baja de la sien puede ser secundario a un aneurisma expansivo de la arteria cerebral media. La cefalea de trueno es una variedad de jaqueca que simula una hemorragia subaracnoidea. Antes de concluir que la persona con dolor intenso y repentino padece de jaqueca de trueno es necesario realizar una investigación para identificar el aneurisma o alguna otra anormalidad intracraneal.

CUADRO 269-3 ESCALAS PARA LA ESTRATIFICACIÓN DE LA HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA POR GRADOS

Grado	Escala de Hunt-Hess	Escala de las *World Federation of Neurosurgical Societies* (WFNS)
1	Cefalea leve, estado mental normal, no hay datos en pares craneales o motores	Calificación 15 de la Escala del Coma de Glasgow[a] (GCS), sin deficiencias motrices
2	Cefalea grave, estado mental normal, puede haber deficiencia de pares craneales	GCS 13-14, ninguna deficiencia motriz
3	Somnolencia, confusión, puede haber deficiencia de pares craneales o motriz leve	GCS 13-14, deficiencias motrices
4	Estupor, deficiencia motora moderada a grave, puede haber postura refleja intermitente	GCS 7-12, con o sin deficiencias motrices
5	Coma, postura refleja o flacidez	GCS 3-6, con o sin deficiencias motrices

[a] Escala del Coma de Glasgow: véase figura 373-2.

Algunos aneurismas sufren desgarros pequeños que originan derrames minúsculos de sangre hacia el espacio subaracnoideo, las denominadas *extravasaciones de aviso* o *centinelas*. Los cuadros de cefalea súbita e inexplicable en cualquier ubicación despiertan la sospecha de una SAH, que se debe investigar puesto que en ocasiones degenera en hemorragia mayor.

Las manifestaciones clínicas iniciales de la SAH suelen clasificarse por grados utilizando los esquemas de clasificación de Hunt-Hess o de las *World Federation of Neurosurgical Societies* **(cuadro 269-3)**. En el caso de los aneurismas rotos, el pronóstico para los desenlaces satisfactorios disminuye conforme aumenta el grado. Por ejemplo, es raro que un paciente con grado 1 de la clasificación de Hunt-Hess fallezca si se trata el aneurisma, pero la mortalidad para los pacientes grado 4 y 5 llega hasta el 80 por ciento.

DEFICIENCIAS NEUROLÓGICAS TARDÍAS. Existen cuatro causas principales para las deficiencias neurológicas tardías: un desgarro nuevo, hidrocefalia, vasoespasmo e hiponatriemia.

1. *Desgarro nuevo.* La frecuencia de un desgarro nuevo durante el primer mes después de una hemorragia subaracnoidea es de casi 30%, con un pico más grande a los siete días. Su mortalidad es de 60% y su pronóstico es sombrío. El tratamiento inmediato elimina este riesgo.
2. *Hidrocefalia.* La hidrocefalia aguda puede ocasionar estupor y coma y puede mitigarse con la colocación de un dren ventricular externo. Más a menudo, la hidrocefalia subaguda se forma en el transcurso de varios días o semanas y origina somnolencia o lentitud mental (abulia) progresiva con incontinencia. Para diferenciar a la hidrocefalia del vasoespasmo se utilizan la CT, el Doppler transcraneal (*transcranial Doppler*, TCD) o la angiografía convencional por rayos X. La hidrocefalia puede resolverse espontáneamente o por medio de un drenaje ventricular temporal. Algunos pacientes exhiben un cuadro de hidrocefalia crónica después de varias semanas o meses de la hemorragia subaracnoidea, que clínicamente se manifiesta por dificultad en la marcha, incontinencia y lentitud mental. Otros signos sutiles son falta de iniciativa en la conversación o incapacidad para recuperar la independencia.
3. *Vasoespasmo*. La constricción de las arterias en la base del encéfalo después de una hemorragia subaracnoidea origina isquemia e infarto sintomáticos en casi 30% de los pacientes y constituye la causa principal de las complicaciones tardías y la muerte. Los signos de isquemia aparecen entre cuatro y 14 días después de la hemorragia, más a menudo a los siete días. La intensidad y la distribución del espasmo vascular son los factores que definen si se produce o no un infarto.

   Se considera que el vasoespasmo tardío es resultado de los efectos directos de la sangre coagulada y sus productos de degradación sobre las arterias en el espacio subaracnoideo. En términos generales, cuanta más sangre rodee a las arterias, mayor será la probabilidad de que se produzcan vasoespasmos sintomáticos. El espasmo de las grandes arterias origina síntomas

atribuibles al territorio vascular correspondiente (cap. 364). Cualesquiera de los síntomas focales antes mencionados puede aparecer repentinamente al principio, fluctuar o manifestarse en el curso de varios días. En casi todos los casos, antes de que aparezca el espasmo focal se advierte un deterioro del estado psíquico.

El vasoespasmo se identifica fácilmente en la angiografía convencional con rayos X, pero este procedimiento invasor es caro y conlleva riesgos de padecer accidentes vasculares cerebrales y otras complicaciones. La ecografía Doppler transcraneal se basa en el principio de que la velocidad del flujo sanguíneo dentro de una arteria aumenta conforme se reduce el diámetro de la luz. La sonda se dirige a lo largo de la arteria cerebral media, cerebral proximal anterior (*anterior cerebral artery*, ACA), carótida terminal, vertebral y basilar diariamente o en días alternos, lo que permite identificar con precisión el vasoespasmo e iniciar el tratamiento para evitar la isquemia cerebral (véase más adelante en este capítulo). La angiografía por CT es otro método que permite identificar de manera confiable el vasoespasmo.

El edema cerebral pronunciado en los pacientes con un infarto secundario a un vasoespasmo eleva la presión intracraneal lo suficiente como para reducir la presión de perfusión cerebral. El tratamiento incluye manitol, hiperventilación y hemicraneotomía; la hipotermia moderada también es importante.

4. *Hiponatriemia.* La hiponatriemia puede ser intensa y sobrevenir rápidamente en las primeras dos semanas después de la hemorragia subaracnoidea. Ocurre tanto natriuresis como hipovolemia con la hemorragia subaracnoidea, de manera que los pacientes se vuelven hiponatriémicos e hipovolémicos. Tanto el péptido natriurético auricular, como el péptido natriurético cerebral son importantes para producir este "síndrome de pérdida de sal cerebral". Típicamente se despeja en el lapso de una a dos semanas y, en caso de hemorragia subaracnoidea, no se tratará con restricción de agua, ya que esto aumenta el riesgo de accidente vascular cerebral (véase más adelante en este capítulo).

PRUEBAS DE LABORATORIO E IMAGENOLOGÍA. (Fig. 269-8.) El dato clave de un aneurisma roto es la presencia de sangre en el líquido cefalorraquídeo (LCR). En más de 95% de los casos se acumula suficiente sangre para observarla en la CT de alta calidad y sin medio de contraste realizada en un plazo de 72 h. Si las imágenes de la CT no permiten diagnosticar una hemorragia subaracnoidea ni exhiben una lesión ocupativa ni una hidrocefalia obstructiva, se debe realizar una punción lumbar para demostrar la presencia de sangre en el espacio subaracnoideo. Pasadas 6 a 12 h de la hemorragia subaracnoidea (SAH), la lisis de los eritrocitos y la consiguiente conversión de la hemoglobina en bilirrubina tiñe al LCR de color amarillo. Esta xantocromía del LCR alcanza su máxima intensidad a las 48 h y persiste durante una a cuatro semanas, según la cantidad de sangre existente en el espacio subaracnoideo.

La extensión y ubicación de la hemorragia subaracnoidea en la CT ayudan a establecer al aneurisma subyacente, identificar la causa de la deficiencia neurológica y a pronosticar la posibilidad de un vasoespasmo tardío. Cuando la CT inicial muestra la presencia en las cisternas basales de hematomas subaracnoideos mayores de 5 por 3 mm, o cuando aparecen cúmulos de sangre de más de 1 mm de espesor en los surcos de la corteza cerebral, la frecuencia de vasoespasmo cerebral sintomático en los territorios de las arterias cerebrales media y anterior es muy elevada. La CT no permite predecir de manera confiable la aparición de un vasoespasmo en las arterias vertebrales, basilar o cerebrales posteriores.

La punción lumbar previa a la CT sólo está indicada cuando esta técnica radiológica no se puede realizar en el momento en que debe descartarse una hemorragia subaracnoidea. Una vez que se sospecha el diagnóstico de hemorragia subaracnoidea por rotura de un aneurisma sacular se realiza una angiografía convencional de los cuatro vasos (ambas carótidas y ambas vertebrales) para ubicar el aneurisma, definir sus detalles anatómicos y definir la presencia de otros aneurismas íntegros (fig. 269-8*C*). En algunos centros, el aneurisma roto se trata utilizando técnicas endovasculares al momento de la angiografía inicial como una manera de facilitar el tratamiento y minimizar el número de procedimientos cruentos. La angiografía con tomografía computadorizada es un método alternativo para localizar el aneurisma y es suficiente para planear el tratamiento definitivo.

La vigilancia estrecha (diaria o dos veces por día) de electrólitos es importante en virtud de que la hiponatriemia puede presentarse rápidamente durante las primeras dos semanas después de la hemorragia subaracnoidea (véase antes en este capítulo).

El electrocardiograma (ECG) exhibe cambios del segmento ST y la onda T similares a los que se observan en la isquemia cardiaca. El complejo QRS prolongado, el intervalo QT largo y las ondas T acuminadas o con inversión profunda son consecuencia de la hemorragia intracraneal. Se ha demostrado que después de una hemorragia subaracnoidea algunas veces aparecen lesiones estructurales del miocardio generadas por las catecolaminas circulantes, lo cual ocasiona una miocardiopatía reversible suficiente para causar un estado de choque o insuficiencia cardiaca congestiva. La ecocardiografía revela una imagen de anormalidades regionales en el movimiento de la pared que siguen la distribución de los nervios simpáticos más que las arterias coronarias principales, y que respeta relativamente el ápice de la pared ventricular. Los nervios simpáticos en sí al parecer son lesionados por la toxicidad directa de la liberación excesiva de catecolaminas. Es común una elevación asintomática en las concentraciones de troponina. Son raras las arritmias ventriculares importantes.

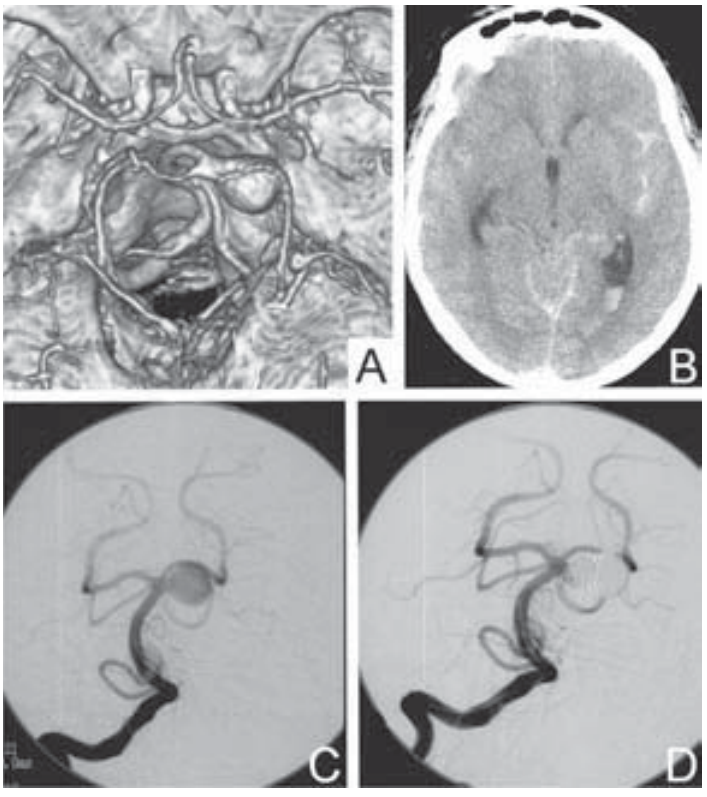

FIGURA 269-8. Hemorragia subaracnoidea. *A.* La angiografía por tomografía computadorizada (CT) indicó la presencia de un aneurisma en la arteria cerebelosa superior izquierda. ***B.*** La CT sin medio de contraste a nivel del tercer ventrículo indicó la presencia de sangre en plano subaracnoideo en la cisura izquierda de Silvio (*zona brillante*) y dentro del ventrículo lateral izquierdo. ***C.*** Angiograma corriente anteroposterior de la arteria vertebral derecha y el tronco basilar, en donde se identifica el gran aneurisma. ***D.*** Angiograma corriente después de embolización del aneurisma con una espiral, en el cual la porción principal o cuerpo del aneurisma está lleno de platino que se introdujo a través de un microcatéter que se hizo pasar desde la arteria femoral hasta el cuello del aneurisma.

℞ HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA

La reparación inmediata del aneurisma previene hemorragias posteriores y, en caso de un vasoespasmo sintomático, permite aplicar sin riesgo alguna técnica para mejorar la irrigación (como la inducción de hipertensión e hipervolemia). Los médicos que reparan quirúrgicamente los aneurismas son el neurocirujano, por medio de clips, o bien el cirujano endovascular, aplicando espirales. En la primera técnica se coloca un clip metálico alrededor del cuello del aneurisma, con la ventaja de eliminar de inmediato la posibilidad de un nuevo sangrado. Este método exige practicar una craneotomía con retracción cerebral, que conlleva morbilidad neurológica. Las técnicas endovasculares consisten en colocar espirales de platino dentro del aneurisma a través de un catéter introducido por la arteria femoral. El aneurisma se rellena todo lo posible para facilitar su trombosis y con el tiempo quede excluido de la circulación (fig. 269-8*D*). El *International Subarachnoid of Aneurysm Trial* (ISAT) es el único estudio prospectivo aleatorizado en el que se compara la cirugía con el tratamiento endovascular del aneurisma roto. Esta investigación se suspendió antes de tiempo al percatarse de que 24% de los pacientes sometidos a terapia endovascular había muerto o se encontraba incapacitado al año, comparado con 31% del grupo quirúrgico; esta cifra traduce una reducción relativa de 23%. El seguimiento de estos pacientes, ahora completo, revela que el beneficio del tratamiento endovascular es perdurable. Sin embargo, algunos aneurismas tienen una morfología que no es susceptible al tratamiento endovascular. Por consiguiente, el tratamiento quirúrgico sigue

siendo una opción terapéutica importante. Los centros que combinan la experiencia endovascular y neuroquirúrgica posiblemente ofrecen los mejores desenlaces para los pacientes, y hay datos satisfactorios que muestran que los centros que se especializan en el tratamiento del aneurisma tienen mejores tasas de mortalidad.

El tratamiento médico de la SAH consiste en proteger las vías respiratorias (ventilación), normalizar la presión arterial antes y después de corregir el aneurisma, evitar una hemorragia nueva antes del tratamiento, corregir el vasoespasmo, tratar la hidrocefalia, combatir la hiponatriemia y evitar las embolias pulmonares.

Después de la rotura de un aneurisma puede aparecer hipertensión intracraneal como consecuencia de la sangre acumulada en el espacio subaracnoideo o el parénquima cerebral, por una hidrocefalia aguda o por la pérdida de la autorregulación vascular. Los pacientes estuporosos se someterán a ventriculostomía de urgencia para medir la presión intracraneal y tratar la hipertensión intracraneal a fin de prevenir la isquemia cerebral. Pueden emplearse también, si son necesarios, los tratamientos médicos dirigidos a combatir la hipertensión intracraneal, como la hiperventilación, el manitol o la sedación. La hipertensión intracraneal que no responde al tratamiento es un signo de mal pronóstico.

Antes de llevar a cabo el tratamiento definitivo de un aneurisma roto es necesario mantener una presión de perfusión cerebral adecuada, con lo cual se evita la elevación excesiva de la presión arterial. Si el paciente está alerta es razonable disminuir la presión arterial a lo normal utilizando nicardipina, labetolol o esmolol. Si el paciente tiene depresión en el grado de conciencia, se determinará la presión intracraneal y la presión de perfusión cerebral elegida como objetivo será de 60 a 70 milímetros de mercurio.

Las hemorragias recurrentes son frecuentes y por ello los pacientes que no son candidatos de la reparación inmediata del aneurisma deben permanecer en reposo absoluto en una habitación tranquila y se le administrarán ablandadores de las heces para evitar que pujen al defecar. Cuando la cefalea o la rigidez de nuca son intensas, se prescriben sedantes y analgésicos suaves. Es importante evitar la sedación profunda, ya que puede ocultar cambios en el estado neurológico. También es necesario asegurar una buena hidratación, puesto que la hipovolemia predispone a la isquemia cerebral.

Al principio de la rotura de un aneurisma es raro que aparezcan convulsiones. Los estremecimientos, las sacudidas y las posturas en extensión que acompañan a la pérdida del conocimiento son quizá consecuencia de la elevación brusca de la presión intracraneal y del vasoespasmo agudo generalizado y no de la convulsión. No obstante, casi siempre se administra fenitoína como medida profiláctica puesto que las convulsiones pueden provocar una nueva hemorragia.

Los glucocorticoides pueden son útiles para reducir el dolor de cabeza y cuello secundario a la irritación que provoca la sangre en el espacio subaracnoideo. No se ha confirmado si reducen el edema cerebral, si tienen una función neuroprotectora o si reducen la lesión vascular, por lo que no se recomienda su uso sistemático.

En los pacientes en los que se difiere el tratamiento quirúrgico se administran antifibrinolíticos. Estos fármacos reducen la frecuencia de rotura aneurismática, pero aumentan la frecuencia de infarto cerebral tardío y trombosis venosa profunda (*deep vein thrombosis*, DVT).

El vasoespasmo sigue siendo la causa principal de complicaciones y muerte después de una hemorragia subaracnoidea aneurismática. El tratamiento con nimodipina, antagonista de los canales de calcio (60 mg por vía oral cada 4 h) mejora los resultados, quizá al evitar la lesión isquémica y no al reducir el peligro de vasoespasmo. Este fármaco mencionado provoca hipotensión pronunciada en algunos pacientes, que acentúa la isquemia cerebral en los individuos con vasoespasmo. Otro método terapéutico para el vasoespasmo cerebral sintomático es elevar la presión de irrigación cerebral, incrementando la presión arterial media por administración de expansores de volumen plasmático y de vasopresores, casi siempre fenilefrina o noradrenalina. En muchos pacientes, la elevación de la presión de perfusión mejora los síntomas, aunque la presión arterial elevada conlleva el riesgo de provocar una nueva hemorragia en el caso de los aneurismas no tratados. El tratamiento con hipertensión provocada e hipervolemia generalmente requiere vigilancia de las presiones arterial y venosa central; es mejor la infusión de vasopresores a través de un catéter venoso central. La expansión del volumen ayuda a prevenir la hipotensión, aumenta el gasto cardiaco y baja la viscosidad sanguínea al reducir el hematócrito. Este método se conoce como tratamiento de la "triple H" (hipertensión, hemodilución e hipervolemia).

Si el vasoespasmo sintomático persiste pese al tratamiento médico correcto, se planteará la conveniencia de administrar papaverina intraarterial y de realizar una angioplastia intraarterial percutánea. Al parecer, la vasodilatación que ocurre después de la angioplastia es permanente, lo que permite retirar antes el tratamiento de la triple H. La acción de los vasodilatadores del tipo del verapamilo y nicardipina persiste durante menos de 8 a 24 h, por lo que es necesario administrarlos varias veces hasta que la sangre del espacio subaracnoideo se reabsorba. Si bien la papaverina intraarterial es un vasodilatador eficaz hay datos de que puede ser neurotóxica, de manera que su uso habrá de reservarse para los casos rebeldes.

La hidrocefalia aguda origina estupor o coma; algunas veces desaparece espontáneamente, pero otras es necesario realizar un drenaje ventricular temporal. En caso de hidrocefalia crónica, el tratamiento más indicado es la colocación de una derivación ventricular.

La restricción libre de agua está contraindicada en los pacientes con SAH y riesgo de padecer vasoespasmo por el peligro de ocasionar hipovolemia e hipotensión, desencadenando una isquemia cerebral. En muchos pacientes la hiponatriemia persiste a pesar de las soluciones parenterales utilizadas, como solución salina fisiológica. La hiponatriemia a menudo mejora con la administración de suplementos de cloruro de sodio por vía oral al mismo tiempo que la solución salina normal, pero en ocasiones es necesario administrar solución salina hipertónica. Es importante no corregir con demasiada celeridad la concentración de sodio en los pacientes con hiponatriemia pronunciada de varios días de duración, por el peligro de desencadenar una mielinólisis protuberancial central.

En todos los pacientes se aplicarán medias de compresión neumática para prevenir la embolia pulmonar. La heparina no fraccionada administrada por vía subcutánea para la profilaxis de la trombosis venosa profunda puede iniciarse de inmediato después del tratamiento endovascular y a los pocos días después de la craneotomía y el grapado quirúrgico, y es un auxiliar de utilidad para las medias de compresión neumática. El tratamiento de la embolia pulmonar depende de si se ha tratado el aneurisma y de si el paciente se sometió o no a una craneotomía. Está contraindicado el tratamiento anticoagulante general en pacientes con aneurismas rotos o no tratados. Constituye una contraindicación relativa después de una craneotomía durante varios días o tal vez semanas y puede demorar la trombosis de un aneurisma al que se aplique una espiral. Después de la craneotomía se prefiere el empleo de filtros de la vena cava inferior para evitar más émbolos pulmonares, en tanto que es preferible el tratamiento anticoagulante general con heparina después del tratamiento endovascular satisfactorio.

LECTURAS ADICIONALES

Latronico N et al: Neuromuscular sequelae of critical illness. Curr Opin Crit Care 11:381, 2005

Liou AK et al: To die or not to die for neurons in ischemia, traumatic brain injury and epilepsy: A review on the stress-activated signaling pathways and apoptotic pathways. Prog Neurobiol 69:103, 2003

Molyneux A et al: International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: A randomized trial. Lancet 360:1267, 2002

Nolan JP et al: Therapeutic Hypothermia After Cardiac Arrest: An Advisory Statement by the Advanced Life Support Task Force of the International Liaison Committee on Resuscitation. Circulation 108:118, 2003

Posner JB et al: *Plum and Posner's Diagnosis of Stupor and Coma*, 4th ed. New York, Oxford University Press, 2007

SAFE Study Investigators et al: Saline or albumin for fluid resuscitation in patients with traumatic brain injury. N Engl J Med 357:874, 2007

Van den Berghe G et al: Insulin therapy protects the central and peripheral nervous system of intensive care patients. Neurology 64:1348, 2005

Wijdicks EFM et al: Practice parameter: Prediction of outcome in comatose survivors after cardiopulmonary resuscitation (an evidence-based review). Neurology 67:203, 2006

270 Urgencias oncológicas

Rasim Gucalp, Janice Dutcher

Las situaciones de urgencia que presentan los pacientes con cáncer pueden dividirse en tres grupos: compresión u obstrucción producida por una lesión ocupante de espacio, problemas metabólicos u hormonales (síndromes paraneoplásicos, cap. 96) y complicaciones secundarias a los efectos del tratamiento.

URGENCIAS ONCOLÓGICAS ESTRUCTURALES-OBSTRUCTIVAS

SÍNDROME DE LA VENA CAVA SUPERIOR

El síndrome de la vena cava superior (*superior vena cava syndrome*, SVCS) es un cuadro clínico que resulta de la obstrucción de la vena cava superior (*superior vena cava*, SVC) y que se manifiesta por una disminución intensa del retorno venoso procedente de la cabeza, el cuello y las extremidades superiores. Los tumores malignos, como el cáncer de pulmón, los linfomas y los tumores metastásicos, son causa de la mayor parte de los casos de SVCS. Conforme se ha expandido el empleo de dispositivos intravasculares (p. ej., los catéteres para acceso permanente a venas centrales, los electrodos de marcapaso/desfibrilador) está aumentando la prevalencia de las causas benignas del síndrome de la vena cava superior. El cáncer de pulmón, en particular el microcítico y el epidermoide, dan cuenta de alrededor de 85% de todos los casos de origen neoplásico maligno. En adultos jóvenes, el linfoma maligno es la causa más frecuente del síndrome de vena cava superior. El linfoma de Hodgkin afecta al mediastino con mayor frecuencia que otros linfomas, pero rara vez origina el SVCS. Cuando aparece el síndrome de vena cava superior en un joven con una tumoración mediastínica, la principal entidad por considerar en el diagnóstico diferencial es el linfoma, en oposición a un tumor mediastínico primario de células germinativas. A las metástasis cancerosas del mediastino, como las procedentes de los carcinomas testiculares y de mama, se les atribuye un porcentaje menor de casos. Otras causas de este síndrome son tumores benignos, aneurisma aórtico, agrandamiento de la tiroides, trombosis y mediastinitis fibrosa secundaria a radiación previa o a histoplasmosis.

Los pacientes con SVCS suelen presentar hinchazón del cuello y la cara (especialmente alrededor de los ojos), disnea y tos. Otros síntomas son: ronquera, hinchazón de la lengua, cefalalgias, congestión nasal, epistaxis, hemoptisis, disfagia, dolor, mareos, síncope y aletargamiento. Estos síntomas pueden agravarse al inclinarse hacia adelante o echarse boca abajo. Los signos físicos característicos son: venas cervicales dilatadas, mayor número de venas colaterales visibles en la pared anterior del tórax, cianosis y edema de la cara, los brazos y el tórax. En los casos más graves aparecen proptosis, edema lingual y laríngeo, y obnubilación mental. El cuadro clínico es más leve si la obstrucción se encuentra por encima de la vena ácigos.

Los signos y síntomas de edema encefálico o laríngeo, pese a ser infrecuentes, conllevan mal pronóstico y obligan a una evaluación urgente. Las convulsiones quizá dependan de metástasis encefálicas y no de edema cerebral por oclusión venosa. Los pacientes con cáncer pulmonar microcítico y SVCS tienen mayor incidencia de metástasis en el encéfalo que los que no tienen el síndrome de vena cava superior.

Los síntomas cardiorrespiratorios en reposo, en particular con los cambios de posición, sugieren obstrucción notable de vías respiratorias y vasos, y limitación de la reserva fisiológica. En ocasiones surgen paro cardiaco o insuficiencia respiratoria, particularmente en quienes reciben sedantes o se someten a anestesia general.

El diagnóstico de SVCS se basa en el cuadro clínico. El signo radiográfico más relevante es el ensanchamiento del mediastino superior, con mayor frecuencia en el lado derecho. En 25% de los casos aparece derrame pleural, ante todo en el lado derecho. Sin embargo, una radiografía de tórax normal sigue siendo compatible con el diagnóstico de este proceso si existen otros datos característicos de éste. La tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) ofrece las imágenes anatómicas más fidedignas del mediastino. El diagnóstico de SVCS exige el dato de una opacificación atenuada o nula de las estructuras venosas centrales junto a una abundante circulación venosa colateral. La resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI) no tiene ventajas sobre la CT. Un médico experto puede recurrir a técnicas invasoras, como la broncoscopia, la biopsia percutánea, la mediastinoscopia e incluso la toracotomía, sin gran riesgo de hemorragia. En los pacientes con diagnóstico previo de neoplasia maligna no suelen necesitarse técnicas diagnósticas minuciosas complementarias, y puede emprenderse el tratamiento apropiado después de efectuar una CT torácica. Cuando no existen antecedentes de neoplasia maligna es absolutamente necesaria una evaluación para descartar las causas benignas de este síndrome, así como también para establecer un diagnóstico específico que permita aplicar el tratamiento apropiado.

Rx SÍNDROME DE LA VENA CAVA SUPERIOR

La única complicación capaz de poner en peligro la vida cuando hay una tumefacción o tumoración en el mediastino superior es la obstrucción de la tráquea. Toda obstrucción de las vías respiratorias superiores exige tratamiento urgente. Los diuréticos, junto a una alimentación con poca sal, la elevación de la cabeza y el oxígeno pueden aliviar los síntomas de forma transitoria. Los glucocorticoides pueden ser útiles para disminuir el volumen de las masas del linfoma; no lo son en los casos de cáncer pulmonar.

La radioterapia es el tratamiento básico en el SVCS debido a un cáncer pulmonar no microcítico y a otros tumores sólidos metastásicos. La quimioterapia resulta eficaz cuando el tumor de base del SVCS es carcinoma pulmonar microcítico, linfoma o tumor de células germinales. Después del tratamiento inicial en 10 a 30% de los pacientes se produce recidiva del SVCS; puede paliarse con el empleo de endoprótesis intravasculares autoexpandibles **(fig. 270-1)**. En ocasiones, en pacientes con síntomas intensos se necesita la colocación temprana de endoprótesis; sin embargo, un incremento rápido del retorno venoso tras la instalación de la endoprótesis puede desencadenar insuficiencia cardiaca y edema pulmonar. Con la cirugía se puede obtener alivio inmediato en sujetos en quienes la causa fue un trastorno benigno.

La mayoría de los pacientes mejora, aunque esto puede deberse a la aparición de una circulación colateral suficiente. La mortalidad vinculada al SVCS no depende de la obstrucción de la cava, sino de la causa subyacente.

SVCS Y CATÉTERES VENOSOS CENTRALES EN LOS ADULTOS. El empleo prolongado de catéteres venosos centrales se ha convertido en una práctica médica habitual en los pacientes con cáncer. Esto puede dar lugar a una trombosis de los grandes vasos. En tales casos, la retirada del catéter debe combinarse con un tratamiento anticoagulante para evitar las embolias. En estas circunstancias, si se diagnostica de forma precoz un SVCS, se puede combatir satisfactoriamente con un tratamiento fibrinolítico sin necesidad de retirar el catéter. No es recomendable el uso sistemático de warfarina en dosis bajas o heparina de bajo peso molecular para prevenir la trombosis relacionada con los catéteres para acceso permanente a venas centrales.

DERRAME/TAPONAMIENTO PERICÁRDICO

Se encuentran procesos pericárdicos malignos en 5 a 10% de las necropsias de los pacientes con cáncer, ante todo en el cáncer de pulmón y de mama, en las leucemias y en los linfomas. Sin embargo, el taponamiento cardiaco es raro como primera manifestación de una neoplasia extratorácica. En 50% de los pacientes con cáncer y síntomas de afección pericárdica la causa no es maligna, sino que puede estar relacionada con la radiación, la pericarditis inducida por fármacos, el hipotiroidismo, la pericarditis idiopática, las infecciones o las enfermedades autoinmunitarias. Se han descrito dos clases de pericarditis por radiación: una forma inflamatoria aguda con derrame, que aparece en los meses siguientes a la radiación y que se suele resolver espontáneamente, y una pericarditis crónica con derrame, que puede manifestarse hasta 20 años después de la radioterapia y que conlleva engrosamiento pericárdico.

La mayoría de los pacientes con metástasis pericárdicas no tiene síntomas, pero cuando aparecen, los más frecuentes son: disnea, tos, dolor precordial, ortopnea y debilidad. Los signos exploratorios más habituales son: derrame pleural, taquicardia sinusal, distensión de las venas yugulares, hepatomegalia, edema periférico y cianosis. En la afección no maligna del pericardio son menos frecuentes ciertos datos de valor diagnóstico relativamente específico, como el pulso paradójico, unos tonos cardiacos apagados, el pulso alternante (ondas pulsátiles cuya amplitud varía entre un máximo y un mínimo en latidos consecutivos) y un roce pericárdico. En la radiografía de tórax y en el electrocardiograma (ECG) se descubren alteraciones en 90% de los casos, pero aproximadamente 50% de las veces son inespecíficas. La técnica diagnóstica más útil es la ecocardiografía. El líquido pericárdico puede ser seroso, serosanguinolento o hemorrágico, y el estudio citológico del mismo proporciona el diagnóstico en la mayoría de los pacientes. Los enfermos con cáncer y derra-

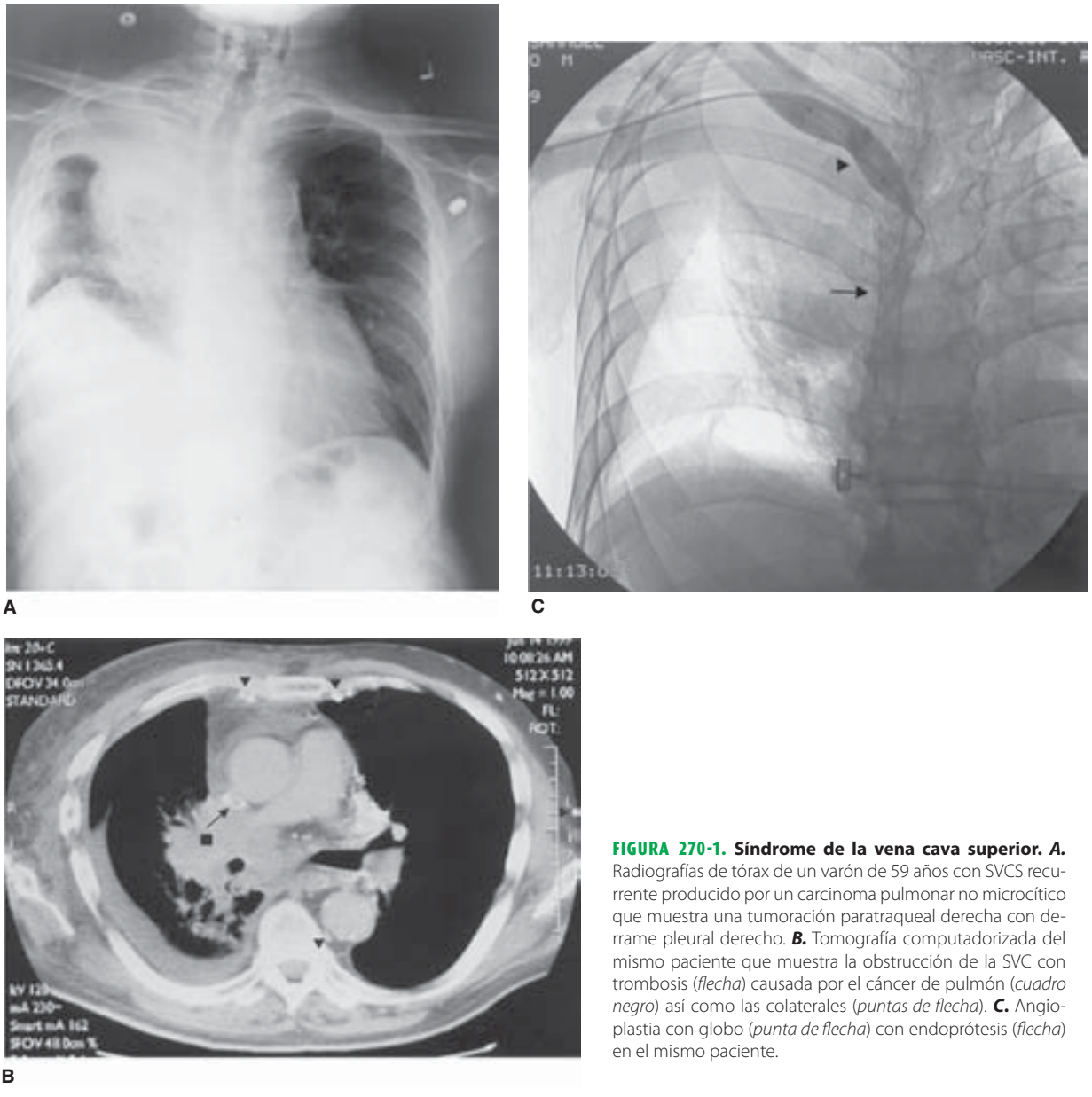

FIGURA 270-1. Síndrome de la vena cava superior. *A.* Radiografías de tórax de un varón de 59 años con SVCS recurrente producido por un carcinoma pulmonar no microcítico que muestra una tumoración paratraqueal derecha con derrame pleural derecho. ***B.*** Tomografía computadorizada del mismo paciente que muestra la obstrucción de la SVC con trombosis (*flecha*) causada por el cáncer de pulmón (*cuadro negro*) así como las colaterales (*puntas de flecha*). ***C.*** Angioplastia con globo (*punta de flecha*) con endoprótesis (*flecha*) en el mismo paciente.

me pericárdico que contiene células malignas en el estudio fisiológico tienen una tasa de sobrevida muy desfavorable, de aproximadamente siete semanas.

DERRAME/TAPONAMIENTO PERICÁRDICOS

Son tratamientos eficaces la pericardiocentesis, acompañada o no de la introducción de agentes esclerosantes, la creación de una ventana pericárdica, la extirpación completa del pericardio, la radiación cardiaca o una quimioterapia general. El taponamiento pericárdico agudo con inestabilidad hemodinámica y amenaza para la vida obliga a drenar el líquido de inmediato. Esto puede lograrse rápidamente con la pericardiocentesis. La tasa de recidiva después de un drenaje mediante catéter percutáneo es de aproximadamente 20%. La escleroterapia (instilación pericárdica de bleomicina, mitomicina C o tetraciclina) disminuye las recidivas. Otra posibilidad es la pericardiotomía subxifoidea, que puede realizarse en 45 min con anestesia local. En casos benignos cabe utilizar la fenestración pericárdica por toracoscopia; sin embargo, 60% de los derrames pericárdicos de origen canceroso reaparecen después de la fenestración.

OBSTRUCCIÓN INTESTINAL

La obstrucción y la reobstrucción intestinal es un problema frecuente en los pacientes con cáncer en fase avanzada, en particular en los carcinomas colorrectales y ováricos. Pero también otros cánceres, como los de pulmón o mama, y los melanomas, pueden provocar metástasis intraabdominales causantes de la obstrucción intestinal. De forma característica, la obstrucción se produce en muchos lugares. El melanoma afecta preferentemente el yeyunoíleon; la afección puede ser aislada y la ablación del segmento afectado puede prolongar la supervivencia. La seudoobstrucción intestinal se debe a la infiltración del mesenterio o de la musculatura intestinal por el tumor, a la afección del plexo celiaco, o a una neuropatía paraneoplásica en los pacientes con cáncer pulmonar microcítico. La neuropatía paraneoplásica se vincula con anticuerpos IgG que reaccionan con las neuronas en los plexos mientéricos y de la submucosa del yeyuno y el estómago. El cáncer de ovario puede dar lugar a una auténtica obstrucción de la luz o a una seudoobstrucción secundaria a la invasión de toda la circunferencia de un segmento del intestino, que actúa impidiendo el avance de las contracciones peristálticas.

La obstrucción suele comenzar insidiosamente. El síntoma más frecuente es el dolor, por lo común de carácter cólico. También puede haber dolor producido por la distensión abdominal, las masas tumorales o la hepatomegalia. El vómito puede ser intermitente o continuo. Los pacientes con obstrucción completa suelen tener estreñimiento. En la exploración física a veces se observa distensión con timpanismo, ascitis, peristaltismo visible, ruidos de tono agudo y masas tumorales. En las radiografías simples de abdomen en bipedestación pueden verse múltiples niveles hidroaéreos y dilataciones del intestino delgado o grueso. Se considera como urgencia quirúrgica, una dilatación aguda del ciego mayor de 12 a 14 cm, dadas las grandes posibilidades de que sufra una rotura. La tomografía computadorizada es útil para diferenciar entre las causas benignas y malignas de la obstrucción en personas que se han sometido a cirugía oncológica. La obstrucción cancerosa se sospecha por una tumefacción en el sitio de la obstrucción o de una operación anterior, adenopatía y una zona de transición abrupta y engrosamiento intestinal irregular en el sitio de obstrucción. Es más probable que se trate de una obstrucción benigna cuando la tomografía muestra cambios vasculares mesentéricos, un gran volumen de ascitis o una zona transicional lisa, y engrosamiento uniforme del intestino en el sitio de obstrucción. El pronóstico de la persona con

cáncer que muestra obstrucción intestinal es insatisfactorio; la mediana de supervivencia es de tres a cuatro meses. Se ha observado que 25 a 30% de los cancerosos presentan obstrucción intestinal por causas no neoplásicas. Una de las causas benignas frecuentes son las adherencias que se producen por operaciones previas. Otra causa reversible es el íleo adinámico inducido por vincristina u otros fármacos.

Rx OBSTRUCCIÓN INTESTINAL

El tratamiento de la obstrucción intestinal en los pacientes con un cáncer avanzado depende de la extensión alcanzada por la neoplasia subyacente y del estado funcional de los principales órganos. Lo primero es evaluar la posibilidad de una intervención quirúrgica, si bien la cirugía no siempre es eficaz y puede dar lugar a complicaciones acompañadas de una mortalidad importante (10 a 20%). La laparoscopia permite diagnosticar y tratar la obstrucción intestinal maligna en algunos casos. Las endoprótesis metálicas autoexpansibles colocadas en la salida gástrica, el duodeno, el yeyuno proximal, el colon o el recto pueden paliar los síntomas obstructivos en dichas localizaciones sin necesidad de cirugía mayor. Cuando se sabe que un paciente tiene una neoplasia maligna intraabdominal en fase avanzada, está indicado aplicar un ciclo prolongado de medidas conservadoras, entre ellas la descompresión nasogástrica. El tratamiento con antieméticos, antiespasmódicos y analgésicos puede permitir que se evite el ingreso hospitalario del paciente. Los síntomas de obstrucción intestinal de los pacientes con cáncer se pueden aliviar con octreótido, un análogo de la somatostatina, por su acción inhibidora sobre las secreciones digestivas.

OBSTRUCCIÓN URINARIA

Puede aparecer obstrucción urinaria en los pacientes con neoplasias malignas prostáticas y ginecológicas, en particular en el carcinoma de cuello uterino, o en las metástasis de distinta procedencia como los carcinomas de mama, estómago, pulmón, colon y páncreas, y los linfomas. La radioterapia de los tumores de la pelvis puede producir fibrosis seguida de obstrucción ureteral. La obstrucción del cuello de la vejiga suele deberse al cáncer prostático o del cuello uterino y puede ocasionar hidronefrosis bilateral seguida de insuficiencia renal.

El dolor en un flanco abdominal es el síntoma más frecuente. La infección persistente de las vías urinarias, una proteinuria prolongada o una hematuria en un paciente con cáncer deben hacer que el médico sospeche la posibilidad de una obstrucción ureteral. Puede haber anuria completa, la cual alterna con poliuria, o la una y la otra. Si la concentración sérica de creatinina se eleva de un modo lento pero continuo, es preciso evaluar de inmediato al paciente. El método más inocuo y más barato para diagnosticar una hidronefrosis es la exploración ecográfica de los riñones. La función de un riñón obstruido se puede evaluar por gammagrafía. En la CT puede identificarse el punto de obstrucción y también una tumoración o adenopatía retroperitoneal.

Rx OBSTRUCCIÓN URINARIA

La obstrucción que conlleva dolor en el flanco, septicemia o formación de fístula, constituye indicación para la realización inmediata de una derivación paliativa del flujo de orina. Cabe colocar, bajo anestesia local, endoprótesis internas en los uréteres. La nefrostomía percutánea constituye otra opción para el drenaje. En el caso de obstrucción del cuello vesical por cáncer se puede realizar una cistostomía suprapúbica para drenar la orina.

OBSTRUCCIÓN BILIAR MALIGNA

Este problema clínico frecuente puede deberse a un carcinoma primario del páncreas, de la ampolla de Vater, de las vías biliares, o del hígado, o a metástasis ganglionares periductales o implantes metastásicos en el parénquima hepático. Los tumores metastásicos que producen obstrucción biliar con mayor frecuencia son los de estómago, colon, mama y pulmón. Los síntomas habituales son ictericia, heces poco pigmentadas, orina oscura, prurito y pérdida de peso por malabsorción. Es raro que la obstrucción biliar maligna produzca dolor e infección secundaria. Se puede descubrir la localización y la naturaleza de la obstrucción biliar mediante la ecografía, la CT o la colangiografía percutánea transhepática o endoscópica retrógrada.

Rx OBSTRUCCIÓN BILIAR MALIGNA

Sólo está indicada una intervención paliativa en los pacientes con prurito invalidante resistente al tratamiento médico, con malabsorción grave o con una infección. La obstrucción se puede aliviar colocando una endoprótesis bajo control radiográfico, realizando una derivación quirúrgica o aplicando radioterapia con o sin quimioterapia. El método elegido debe basarse en la localización de la obstrucción (proximal o distal), la clase de tumor (radiosensible, quimiosensible, o ni una ni otra cosa) y el estado general del paciente. Si no hay prurito, la obstrucción biliar puede ser una causa de muerte en gran parte asintomática.

COMPRESIÓN DE LA MÉDULA ESPINAL

La compresión maligna de médula espinal (*malignant spinal cord compression*, MSCC) se define como una compresión de la médula espinal o de la cauda equina, o de ambas a la vez, por una masa tumoral extradural. El dato radiográfico mínimo de una compresión medular es la hendidura de la teca a nivel de las manifestaciones clínicas. La compresión de la médula espinal se presenta en 5 a 10% de los pacientes con cáncer. El tumor epidural es la primera manifestación de cáncer en casi 10% de los casos. El cáncer subyacente suele identificarse durante la valoración inicial; el cáncer pulmonar es la causa más común de compresión maligna de médula espinal.

Las metástasis tumorales afectan a la columna vertebral con mayor frecuencia que a otras partes del esqueleto. Las principales neoplasias causativas son el cáncer de pulmón, mama y próstata. El mieloma múltiple también tiene una alta incidencia de afección de la columna. Linfomas, melanoma, cáncer de células renales y cánceres genitourinarios también causan compresión medular. La localización más frecuente es la región dorsal (70%), seguida de las vértebras lumbosacras (20%) y cervicales (10%). En los pacientes con cánceres de mama y de próstata es frecuente que haya focos metastásicos en muchos puntos de la columna. La lesión de la médula espinal aparece cuando las metástasis situadas en un cuerpo vertebral o un pedículo crecen y comprimen la duramadre subyacente. Otra causa de compresión medular es la propagación directa de una lesión paravertebral a través del agujero intervertebral. Estos casos suelen deberse a linfomas, mielomas o neoplasias pediátricas. Son raras las metástasis del parénquima medular originadas por diseminación hematógena.

Los tumores extradurales en expansión originan lesión por varios mecanismos. La obstrucción del plexo venoso epidural ocasiona edema. La producción local de citocinas inflamatorias intensifica el flujo de sangre y la formación de edema. La compresión aminora el flujo, con la consecuente isquemia. La producción de factor de crecimiento endotelial vascular se relaciona con hipoxia de la médula espinal y se ha implicado como una posible causa de daño después de una lesión de la médula espinal.

El primer síntoma que suelen presentar los pacientes con compresión de la médula espinal es un dolor espontáneo y provocado que se limita a la espalda, ocasionado por afección de las vértebras por el tumor. El dolor suele preceder en días o meses a la aparición de otros signos neurológicos. Se acentúa con los movimientos y la tos o el estornudo. Se puede distinguir el dolor de una discopatía porque empeora cuando el paciente se encuentra en decúbito supino. El dolor radicular es menos frecuente que el dolor limitado a la espalda y suele aparecer más tarde. El dolor radicular de las regiones cervical o lumbosacra puede ser unilateral o bilateral. El dolor radicular debido a la compresión de las raíces dorsales suele ser bilateral y los pacientes lo describen como una sensación de opresión o constricción en banda o cinturón que rodea el tórax o el abdomen. En condiciones normales, el dolor radicular cervical se irradia hacia el brazo; en la región lumbar, lo hace hacia las piernas. Uno de los signos iniciales de la compresión medular puede ser el de *Lhermitte*, que es una sensación "eléctrica" o de hormigueo que recorre el dorso, los brazos o piernas, al flexionar o extender el cuello. La pérdida del control rectal o vesical puede ser el síntoma inicial, aunque suele aparecer en etapa tardía de la evolución clínica.

En la exploración física, el dolor desencadenado por la elevación de una pierna estirada, la flexión del cuello o la percusión de las vértebras puede ayudar a establecer el nivel de la compresión medular. Los pacientes presentan pérdida de la sensibilidad y parestesias en los miembros o el tronco. La pérdida de la sensibilidad al pinchazo es tan frecuente como la pérdida de la sensibilidad vibratoria o de posición. El límite superior de la zona de anestesia suele estar una o dos vértebras por debajo del lugar de la compresión. Los signos motores consisten en debilidad, espasticidad y dificultad para estirar los músculos. Un reflejo plantar en extensión indica una compresión importante. Los reflejos tendinosos profundos pueden estar exaltados. La pérdida de la fuerza y de la sensibilidad suelen preceder a los trastornos esfinterianos. Los pacientes con trastornos funcionales de la inervación autónoma a veces tienen disminución del tono del esfínter anal y de la sensibilidad perineal, así como distensión vesical. Si hay abolición de los reflejos bulbocavernoso o de cierre anal se confirma la afección medular (del cono o de la cola de caballo). En los casos dudosos puede resultar útil evaluar el volumen urinario residual posmiccional. Un volumen residual mayor de 150 ml sugiere un trastorno funcional de la vejiga. Los trastornos del sistema nervioso autónomo constituyen un

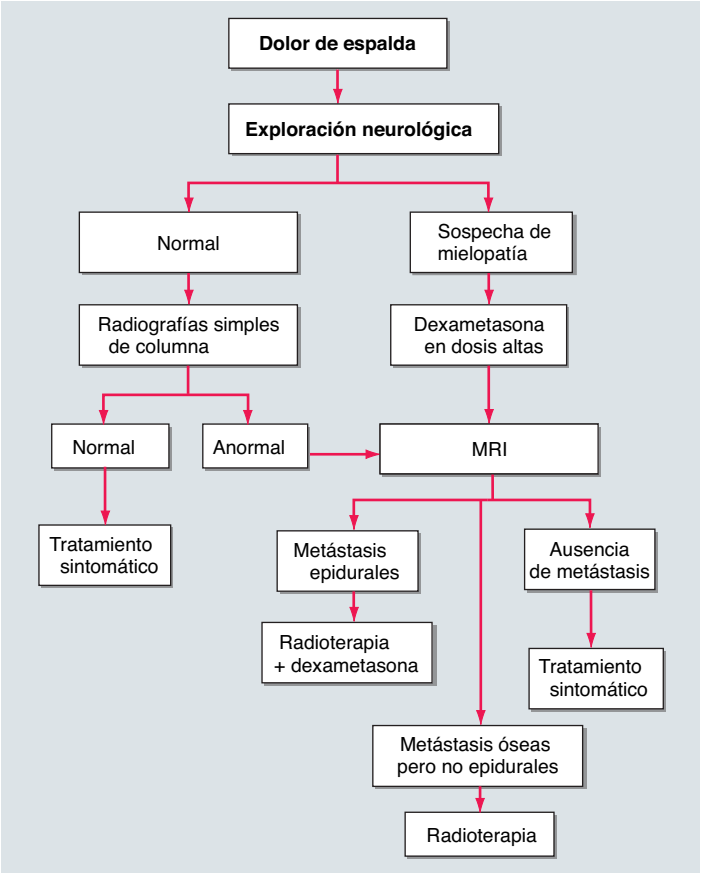

FIGURA 270-2. Representación algorítmica del tratamiento de pacientes con cáncer y dolor de espalda.

factor pronóstico desfavorable. En los pacientes cuyos síntomas neurológicos empeoran progresivamente hay que realizar exploraciones neurológicas frecuentes y aplicar pronto medidas terapéuticas. Otras enfermedades que pueden remedar la compresión de la médula son el colapso de vértebras osteoporóticas, discopatías, abscesos piógenos o tuberculosis vertebral, mielopatía por radiación, leptomeningitis neoplásica, tumores benignos, hematoma epidural y lipomatosis espinal.

El *síndrome de cauda equina* se caracteriza por lumbalgia, disminución de la sensación en la región de las nalgas; parte posterior y superior de los muslos; zona perineal en la distribución de la silla de montar; disfunción rectal y vesical; impotencia sexual; arreflexia bulbocavernosa, rotuliana y aquiliana; y grado variable de debilidad en las extremidades inferiores. Esto refleja compresión de las raíces nerviosas a medida que forman la cauda equina después que salen de la médula espinal.

Los pacientes con diagnóstico de cáncer que presentan dolor de espalda deben evaluarse a la brevedad posible en busca de compresión medular (fig. 270-2). El tratamiento suele tener más éxito si se inicia cuando los pacientes pueden caminar y conservan todavía el control esfinteriano. Deben realizarse una exploración neurológica y radiografías de la columna. Cuando la exploración sugiere una compresión medular hay que empezar a administrar inmediatamente dexametasona (24 mg por vía intravenosa cada 6 h).

La erosión de los pedículos (signo de "vértebra tuerta") es el primer dato radiológico de tumor vertebral. Otras lesiones radiográficas son el aumento de la distancia entre los pedículos, las destrucciones de las vértebras, las lesiones líticas o escleróticas, los cuerpos vertebrales festoneados y el colapso de los cuerpos vertebrales. El aplastamiento vertebral no es un fiel indicador de la existencia de un tumor; cerca de 20% de los casos de compresión vertebral, en particular en los ancianos y las mujeres posmenopáusicas, no se deben a un cáncer. Además, las radiografías simples de columna de aspecto normal no excluyen un cáncer. No se conoce bien la utilidad de la gammagrafía ósea en el diagnóstico de una compresión medular. Es un método sensible, pero menos específico que las radiografías de columna.

Es útil contar con una imagen de la longitud total de la médula, obtenida por resonancia magnética. En 25% de los sujetos con compresión medular se identifican múltiples metástasis epidurales y su presencia influye en los planes terapéuticos. En las imágenes potenciadas en T1 se obtiene un buen contraste entre la médula, el líquido cefalorraquídeo y las lesiones extradurales. Gracias a su sensibilidad para demostrar la sustitución de la médula ósea por el tumor, la MRI permite comprobar qué partes de una vértebra están afectadas por el tumor. Estas imágenes también permiten ver las masas extradurales intrarraquídeas que comprimen la médula. Las imágenes potenciadas en T2 son más útiles para demostrar las lesiones intramedulares. La MRI con contraste de gadolinio puede ayudar a caracterizar y delimitar los tumores intramedulares. En estudios comparativos se ha comprobado que la MRI es tan buena o mejor que la mielografía combinada con una CT posmielografía para diagnosticar las metástasis epidurales acompañadas de compresión medular. La mielografía debe reservarse para cuando no se obtienen buenas MRI o no puede realizarse una MRI inmediatamente. La CT combinada con la mielografía aumenta la detección de pequeñas zonas de destrucción espinal.

En los pacientes con compresión de la médula espinal y un tumor primario desconocido, unas técnicas complementarias sencillas, como la radiografía de tórax, la mamografía, la titulación del antígeno prostático específico y una CT abdominal, suelen descubrir la neoplasia causal.

Rx COMPRESIÓN DE LA MÉDULA ESPINAL

El tratamiento de los pacientes con compresión de la médula espinal tiene como finalidad aliviar el dolor y recuperar la función neurológica (fig. 270-2).

El tratamiento inicial más apropiado suele ser la radioterapia más glucocorticoides. Hasta un 75% de los pacientes tratados con ambos recursos cuando todavía pueden caminar conservará la ambulación, mientras que sólo un 10% de quienes ya están parapléjicos volverá a caminar. Las indicaciones para operar son: una causa desconocida, el fracaso de la radioterapia, un tumor radiorresistente (p. ej., melanoma o carcinoma renal), una fractura/luxación patológica, y los síntomas neurológicos que evolucionan rápidamente. La laminectomía se lleva a cabo para el diagnóstico histológico y para resecar los depósitos epidurales situados en la parte posterior cuando no están afectados los cuerpos vertebrales. Dado que la mayor parte de los casos de compresión epidural de la médula espinal se deben a enfermedades extradurales anteriores o anterolaterales, la resección de la parte anterior del cuerpo vertebral junto con el tumor, seguida de estabilización de la columna, ha permitido lograr resultados satisfactorios. Un estudio aleatorizado demostró que los pacientes que se sometían a una operación seguida de radioterapia (en un término de 14 días) retenían la capacidad para ambular por un periodo significativamente más prolongado que los tratados con radioterapia sola. Los enfermos tratados mediante intervención quirúrgica también conservaron la continencia y la función neurológica por un periodo significativamente más prolongado que los sujetos del grupo que recibió radioterapia. La duración de la supervivencia no tuvo significancia diferente en los dos grupos, si bien hubo una tendencia hacia una sobrevida más prolongada en el grupo que recibió tratamiento quirúrgico. Se criticó en cierto grado el estudio por los resultados más desfavorables que los esperados en los individuos que no se sometieron a tratamiento quirúrgico. Sin embargo, se habrá de valorar esta última modalidad de tratamiento. La radioterapia estándar es útil después de la intervención quirúrgica. La quimioterapia puede ser eficaz en pacientes con tumores quimiosensibles que han sido irradiados antes en la misma región y que no son aptos para la cirugía. Los varones con cáncer de próstata que terminan por mostrar compresión medular han estado recibiendo hormonoterapia; sin embargo, en quienes no se ha usado se combina la privación androgénica con cirugía y radioterapia.

Las personas con tumores metastásicos en las vértebras se benefician a veces de la vertebroplastia percutánea, y de la inyección de cemento acrílico en la vértebra que se ha hundido, para estabilizar la fractura. La paliación del dolor es frecuente y se han observado efectos antitumorales locales. La fuga del cemento puede originar síntomas en cerca de 10% de los pacientes.

La histología del tumor es un factor importante tanto para la recuperación como para la supervivencia. Un comienzo rápido y un avance acelerado son signos de mal pronóstico.

HIPERTENSIÓN INTRACRANEAL

Alrededor de 25% de los pacientes con cáncer mueren por metástasis intracraneales. Los tumores malignos que más veces metastatizan en el cerebro son los cánceres de pulmón y mama, y el melanoma. Las metástasis cerebrales se dan ante todo cuando el proceso tumoral está diseminado y es frecuente que causen síntomas importantes, incapacidad y la muerte precoz. La presentación inicial de las metástasis cerebrales de un cáncer primario previamente desconocido es común. El cáncer pulmonar con mucha frecuencia es el tumor maligno primario. La tomografía computadorizada del tórax y la resonancia magnética nuclear del cerebro como estudios diagnósticos iniciales permiten identificar un sitio de biopsia en la mayoría de los pacientes.

Los signos y los síntomas de las metástasis cerebrales son similares a los de otras lesiones expansivas intracraneales: cefalalgia, náusea, vómito, cambios conductuales, convulsiones y trastornos neurológicos locales progresivos. En ocasiones, el comienzo es brusco, semejante a un ictus, con aparición

repentina de cefalalgias, náusea, vómito y signos de déficit neurológico. Este cuadro clínico suele deberse a las hemorragias en el interior de las metástasis. El melanoma, los tumores de células germinales y el cáncer de riñón son los que tienen una incidencia particularmente alta de hemorragia intracraneal. La masa tumoral y el edema circundante pueden obstruir la circulación del líquido cefalorraquídeo y producir hidrocefalia. Los pacientes con hipertensión intracraneal pueden tener edema de papila, con trastornos visuales y rigidez de nuca. Conforme la tumoración se agranda, el tejido cerebral se desplaza a través de las aberturas craneales fijas, produciendo diversos síndromes de herniación.

La CT y la MRI son igualmente valiosas para diagnosticar las metástasis cerebrales. Como técnica de detección selectiva debe emplearse la CT con contraste. La CT puede mostrar las metástasis cerebrales bajo la forma de múltiples lesiones que captan medio de contraste, de tamaño variable, rodeadas por zonas de baja densidad que corresponden a edema. Si hay una sola lesión o si no hay metástasis visibles en la CT realzada con contraste, debe realizarse una MRI cerebral. La MRI realzada con gadolinio es más sensible que la CT para descubrir lesiones pequeñas, en particular del tronco encefálico o del cerebelo.

Se ha comunicado la hipertensión intracraneal consecutiva al tratamiento con tretinoína.

Rx HIPERTENSIÓN INTRACRANEAL

Si existen signos y síntomas de herniación cerebral (en particular cefalalgia, somnolencia y edema de papila), se debe intubar al paciente, mantenerlo en hiperventilación con una P_{CO2} de 25 a 30 mmHg y administrarle un goteo de manitol (1 a 1.5 g/kg) cada 6 h. La dexametasona es el mejor tratamiento inicial en todos los pacientes con síntomas de metástasis cerebrales (véase antes en el presente capítulo). Cuando existen muchas lesiones, el paciente debe someterse a radiación cerebral total. A los pacientes con una sola metástasis cuyo proceso tumoral extracraneal está controlado se les puede extirpar quirúrgicamente la masa tumoral intracerebral y a continuación aplicar radioterapia holocraneal, en particular si tienen menos de 60 años. Los tumores radiorresistentes, si es posible, deben ser extirpados. La radiocirugía estereotáctica es un tratamiento eficaz para las lesiones inaccesibles o recurrentes. Con un bisturí de rayos gamma o con un acelerador lineal, múltiples haces pequeños y bien colimados de radiación ionizante destruyen las lesiones vistas con la MRI. Algunos pacientes con hipertensión intracraneal vinculada a hidrocefalia pueden mejorar con la colocación de una derivación. Si el deterioro neurológico no se corrige con medidas médicas, quizá se deba efectuar ventriculotomía, para desviar el líquido cefalorraquídeo (LCR), o craneotomía, para extraer tumores o hematomas.

MENINGITIS NEOPLÁSICA

La afección de las leptomeninges por el tumor es una complicación tanto de los tumores primarios del sistema nervioso central (SNC), como de las metástasis en el mismo. Se estima una frecuencia de 3 a 8% de los pacientes con cáncer. Las causas más comunes son melanoma, cáncer de mama y pulmonar, linfoma (incluido el relacionado con SIDA) y leucemia aguda. Las metástasis sincrónicas al parénquima cerebral se ponen de manifiesto en 11 a 31% de los pacientes con meningitis neoplásica.

Es frecuente que los pacientes acudan con signos y síntomas neurológicos multifocales, como cefalalgia, alteraciones de la marcha, trastornos mentales, náusea, vómito, convulsiones, dolor de espalda o radicular, y debilidad de las extremidades. Los signos cutáneos comprenden parálisis de los pares craneales, debilidad de las extremidades, parestesia y disminución de los reflejos osteotendinosos.

El diagnóstico se realiza demostrando la presencia de células malignas en el líquido cefalorraquídeo (LCR); sin embargo, hasta 40% de los pacientes puede tener negativos falsos en la citología del LCR. Casi siempre existe una mayor concentración de proteínas en el LCR (con excepción de la leucemia de células T del adulto vinculada a virus linfotrópico de células T humanas tipo 1 [*human T-cell lymphotropic virus 1*, HTLV-1]). En los pacientes con signos y síntomas neurológicos congruentes con una meningitis neoplásica con citología del LCR negativa, pero aumento de la concentración de proteínas en el LCR, se debe repetir la citología hasta tres veces antes de excluir el diagnóstico. Entre los signos de la MRI que señalan meningitis neoplásica están la intensificación de la imagen de las leptomeninges, del plano subependimario, de la duramadre o de los pares craneales, lesiones cerebrales superficiales e hidrocefalia comunicante. Un componente necesario de la evaluación de la meningitis neoplásica no leucémica es el estudio de la médula espinal por resonancia magnética, porque cerca de 20% de los enfermos tienen anormalidades medulares, como serían nódulos intradurales con mayor contraste, que constituyen un signo diagnóstico de la afección de la leptomeninges. Las lesiones de la cola de caballo son frecuentes, pero en cualquier punto pueden surgir lesiones en el conducto raquídeo. Los estudios de flujo de LCR con radionúclidos son anormales hasta en 70% de sujetos con trastornos como meningitis neoplásica; obstrucción del infundíbulo ventricular; flujo anormal en el conducto raquídeo o disminución de la corriente en las convexidades de los hemisferios cerebrales, y pueden afectar la distribución de quimioterapéuticos intrarraquídeos, con lo cual disminuye la eficacia de los mismos o aumentan sus reacciones tóxicas. La radioterapia puede corregir las anormalidades del flujo de LCR antes de utilizar la quimioterapia intrarraquídea. La meningitis neoplásica también desencadena hipertensión intracraneal e hidrocefalia. La inserción de una derivación ventriculoperitoneal efectivamente permite atenuar los síntomas en estos pacientes.

La aparición de meningitis neoplásica se produce habitualmente con un cáncer descontrolado fuera del SNC y de esta forma el pronóstico es malo (mediana de supervivencia de 10 a 12 semanas). No obstante, el tratamiento de la meningitis neoplásica puede tener éxito para aliviar los síntomas y detener su extensión por el sistema nervioso central.

Rx MENINGITIS NEOPLÁSICA

Se administra quimioterapia intratecal, por lo general metotrexato, citarabina o tiotepa, a través de punción lumbar o de un depósito o reservorio intraventricular (de Ommaya), tres veces por semana hasta que el líquido cefalorraquídeo quede sin células malignas. Después se administran las inyecciones dos veces por semana durante un mes y, más tarde, una vez a la semana durante un mes. Un preparado de liberación retardada de citarabina (Depocyte) posee una vida media más prolongada y es más eficaz que los preparados habituales. De los tumores sólidos, el que mejor responde al tratamiento es el cáncer de mama. Los pacientes con meningitis neoplásica por una leucemia aguda o un linfoma pueden curarse de su enfermedad del SNC si es posible eliminar la enfermedad general.

CONVULSIONES

Las convulsiones de los pacientes con cáncer pueden deberse al propio tumor, a trastornos metabólicos, a lesiones por radiación, a infartos cerebrales, a encefalopatías relacionadas con la quimioterapia o a infecciones del sistema nervioso central. La aparición de metástasis en el sistema nervioso central es la causa más frecuente de convulsiones en los pacientes con cáncer. Sin embargo, las convulsiones se observan con mayor frecuencia en el caso de los tumores encefálicos primarios que en el de lesiones metastásicas en el encéfalo. En 6 a 29% de los pacientes las convulsiones son el primer síntoma de una metástasis cerebral. Alrededor de 10% de los pacientes con metástasis intracraneales acaban teniendo convulsiones. La existencia de lesiones frontales guarda relación con la aparición temprana de convulsiones, y si hay síntomas de lesión hemisférica, el riesgo de convulsiones aumenta. Tanto las convulsiones tempranas como las tardías son poco frecuentes en los pacientes con lesiones primarias de la fosa posterior. También son frecuentes las convulsiones en los pacientes con las metástasis intracraneales del melanoma. Los fármacos citotóxicos, como el etopósido, el busulfán y el clorambucilo muy rara vez producen convulsiones.

Rx CONVULSIONES

Los pacientes cuyas convulsiones se deben a metástasis del sistema nervioso central comprobadas deben tratarse con fenilhidantoína, un fármaco anticonvulsivo. No es recomendable la administración profiláctica de anticonvulsivos, salvo que exista alto riesgo de convulsiones tardías (melanoma primario, metástasis hemorrágicas o práctica de radiocirugía). En los pacientes de ese tipo habrá que cuantificar con gran frecuencia los niveles séricos de difenilhidantoína y ajustar sus dosis con arreglo a los niveles detectados. La fenilhidantoína induce el metabolismo de la dexametasona en el hígado y acorta su semivida, en tanto que la dexametasona puede disminuir los niveles de la fenilhidantoína. La mayor parte de los medicamentos antiepilépticos inducen a la actividad de CYP450, lo cual altera el metabolismo de los agentes antineoplásicos, como irinotecán, taxanos y etopósido, lo mismo que los agentes dirigidos a moléculas específicas como imatinib, gefitinib y tipifarnib.

LEUCOCITOESTASIS PULMONAR E INTRACEREBRAL

La hiperleucocitosis y el síndrome de leucoestasis con él vinculado constituyen complicaciones que pueden ser fatales de la leucemia aguda (en particular la mieloide) y aparecen cuando el número de blastos periféricos excede 100 000 células/ml. La frecuencia de hiperleucocitosis es de 5 a 13% en la leucemia mielógena aguda (*acute myelogenous leukemia,* AML) y de 10 a 30% en la leucemia linfoide aguda; sin embargo, la leucoestasis es rara en la leucemia linfoide. Cuando el número de blastos es muy grande aumenta la viscosidad de la

sangre, se reduce el flujo sanguíneo por la acumulación de células tumorales, y las células leucémicas mieloides primitivas pueden atravesar el endotelio y causar hemorragia. El encéfalo y los pulmones son los órganos más afectados. Los individuos con leucoestasis encefálica pueden mostrar estupor, cefalalgia, mareos, acúfenos, perturbaciones visuales, ataxia, confusión, coma y muerte repentina. La aplicación de 600 cGy de radiación integral al encéfalo protege a veces de tal complicación, y después puede emprenderse pronto la terapéutica antileucémica. El cuadro inicial de la leucoestasis pulmonar puede incluir dificultad para la respiración (disnea) e hipoxemia, y evolucionar hasta la insuficiencia respiratoria. Los signos en la radiografía de tórax pueden resultar normales, pero por lo común denotan la presencia de infiltrados intersticiales o alveolares. Los resultados de los gases en sangre arterial habrán de interpretarse con precaución. El consumo rápido de oxígeno plasmático por el número tan aumentado de leucocitos puede ocasionar una tensión de oxígeno arterial falsamente baja. La oximetría de pulso es el método más exacto para valorar la oxigenación en los pacientes con hiperleucocitosis. La leucoféresis puede resultar útil para disminuir el número de blastos circulantes. El tratamiento de la leucemia puede originar hemorragia pulmonar por lisis de los blastos en el pulmón, lo que se denomina *neumopatía por lisis de células leucémicas*. La merma del volumen intravascular y las transfusiones innecesarias pueden aumentar la viscosidad hemática y empeorar el síndrome de leucoestasis. Este estado no es una característica de la leucocitosis que acompaña a la leucemia linfoide o mieloide crónica.

Cuando la leucemia promielocítica aguda se trata con agentes diferenciadores como tretinoína y trióxido de arsénico, puede ocurrir leucoestasis cerebral o pulmonar a medida que las células tumorales se diferencian en neutrófilos maduros. Esta complicación en gran parte se evita mediante el empleo de quimioterapia citotóxica junto con los agentes diferenciadores.

HEMOPTISIS

La hemoptisis puede deberse a procesos que no son malignos, pero el cáncer de pulmón explica una alta proporción de casos. Hasta 20% de los pacientes con cáncer de pulmón tiene hemoptisis en algún momento de su evolución. Las metástasis endobronquiales de tumores carcinoides, de mama, colon, cáncer de riñón y melanoma pueden provocar también hemoptisis. Es difícil evaluar a veces la magnitud de la hemorragia. Se define como hemoptisis masiva la expulsión de más de 600 ml en 24 h. Sin embargo, toda hemoptisis habrá de considerarse masiva si pone en riesgo la vida del paciente. Cuando ocurre dificultad respiratoria se tratará de manera urgente la hemoptisis. Las prioridades iniciales estriban en mantener la vía respiratoria permeable, optimizar la oxigenación y estabilizar el estado hemodinámico. A menudo los pacientes pueden señalar si está ocurriendo la hemorragia. Se les colocará por el lado de la hemorragia hacia abajo y se les administrará oxígeno complementario. Si persiste la hemorragia de gran volumen o resulta afectada la vía respiratoria, se intuba al paciente y se somete a una broncoscopia de urgencia. Si se descubre el punto de la hemorragia se debe someter al paciente a un tratamiento quirúrgico definitivo o tratar la lesión con láser de neodimio:itrio-aluminio-granate (*neodymium:yttrium-aluminum-garnet*, Nd:YAG). Se prefiere la solución quirúrgica. En 75 a 90% de los pacientes la embolización de la arteria bronquial puede controlar la hemorragia aguda permitiendo abordar el tratamiento quirúrgico definitivo con mayor seguridad. La embolización no seguida de cirugía definitiva tiene una tasa de recidiva hemorrágica en 20 a 50% de los pacientes. La hemoptisis recurrente suele mejorar con un segundo procedimiento de embolización. A veces ocurre un síndrome posterior a la embolización, que se caracteriza por dolor pleurítico, fiebre, disfagia y leucocitosis; dura cinco a siete días y muestra resolución con el tratamiento sintomático. Entre las complicaciones raras están la necrosis de la pared de bronquios o esófago, el infarto del miocardio y el de la médula espinal.

La hemorragia pulmonar, con o sin hemoptisis, en las neoplasias hematológicas a menudo se vincula con infecciones por hongos, en particular por especies de *Aspergillus*. Después de la resolución de la granulocitopenia, los infiltrados pulmonares de la aspergilosis pueden cavitarse y provocar hemoptisis masiva. Deben corregirse en lo posible la trombocitopenia y los defectos de la coagulación. Se recomienda la evaluación quirúrgica en sujetos con lesiones cavitarias por aspergilosis.

OBSTRUCCIÓN DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS

La *obstrucción de las vías respiratorias* consiste en un bloqueo de las mismas a nivel de los bronquios principales o por encima de éstos. Puede deberse al crecimiento intraluminal o a una compresión extrínseca de la vía aérea. La causa más común de obstrucción cancerosa de vías respiratorias altas es la invasión por un tumor primario vecino, muy a menudo cáncer pulmonar, al que le siguen en frecuencia los cánceres de esófago, tiroides y mediastino. Los tumores primarios extratorácicos como el de células renales, el de colon o el de mama, causan obstrucción de las vías mencionadas, por medio de metástasis endobronquiales, de ganglios mediastínicos o por ambos mecanismos. El cuadro inicial puede incluir disnea, hemoptisis, estridores, sibilancias, tos rebelde, neumonía posobstructiva o ronquera. En las radiografías de tórax por lo común se detectan lesiones obstructivas. La tomografía computadorizada por lo regular aporta datos más detallados en cuanto a la extensión y magnitud del tumor. Se logra alivio temporal con oxígeno humidificado y frío, glucocorticoides y ventilación con una mezcla de helio y oxígeno (Heliox). Si la obstrucción está situada en sentido proximal a la laringe, se puede salvar la vida del paciente con una traqueostomía. En muchos casos de obstrucciones más distales, en particular lesiones intrínsecas que obstruyen de manera incompleta las vías respiratorias, se puede obtener alivio inmediato con broncoscopia y tratamiento con láser, terapéutica fotodinámica o colocación de endoprótesis (fig. 270-3). Sin embargo, estas vías también pueden tener mejor tránsito de aire con la radioterapia (aplicación de haz externo, o braquiterapia) aplicada junto con glucocorticoides. La compresión extrínseca sintomática puede ser paliada por la endoprótesis. Los sujetos con tumores primarios de vías respiratorias como el carcinoma escamoso, el tumor carcinoide, el carcinoma adenocístico o el cáncer pulmonar no microcítico deben someterse a intervención quirúrgica.

URGENCIAS METABÓLICAS

HIPERCALCIEMIA

La hipercalciemia es el síndrome paraneoplásico más común. **Su patogenia y el tratamiento se exponen en forma completa en los capítulos 96 y 347.**

A

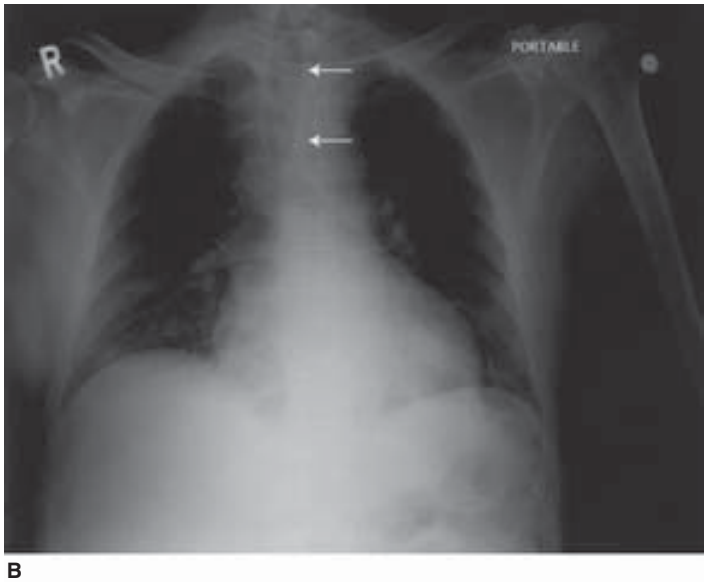

B

FIGURA 270-3. Obstrucción respiratoria. *A.* CT de un hombre de 62 años de edad con obstrucción traqueal causada por carcinoma renal que muestra una masa paratraqueal *A* con invasión/obstrucción traqueal (*flecha*). ***B.*** Radiografía torácica del mismo paciente después de colocarle una endoprótesis (*flechas*).

SÍNDROME DE SECRECIÓN INAPROPIADA DE HORMONA ANTIDIURÉTICA

La hiponatriemia es una anormalidad frecuente de electrólitos en cancerosos y el síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (*syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone*, SIADH) es la causa más común de la disminución del sodio entre tales enfermos. **El SIADH se expone en forma completa en los capítulos 96 y 334.**

ACIDOSIS LÁCTICA

Es una complicación metabólica poco frecuente y potencialmente letal del cáncer. La acidosis láctica vinculada a sepsis y a insuficiencia circulatoria es un fenómeno preterminal frecuente en muchas neoplasias malignas. Puede haber acidosis láctica sin hipoxemia en los pacientes con leucemias, linfomas o tumores sólidos. En muchos casos existe invasión extensa del hígado por el tumor. Las alteraciones de la función hepática pueden ser causa de la acumulación del lactato. Los individuos infectados de VIH están en mayor riesgo de presentar un linfoma agresivo; en estos casos surge a veces acidosis láctica, por la pronta proliferación del tumor o por las reacciones tóxicas de los inhibidores de la transcriptasa inversa de nucleósido. Los síntomas de acidosis láctica incluyen taquipnea, taquicardia, cambios del estado psíquico y hepatomegalia. La concentración sérica de ácido láctico puede alcanzar la cifra de 10 a 20 meq/L (90 a 180 mg/100 ml). El tratamiento se dirige a la enfermedad subyacente. El peligro de la acidosis láctica está en la acidosis, no en el lactato. Se debe añadir bicarbonato sódico si la acidosis es muy intensa o si la producción de hidrogeniones es muy rápida y no está controlada. El pronóstico es malo.

HIPOGLUCEMIA

En ocasiones se observa hipoglucemia persistente en tumores que no son insulinomas pancreáticos. Se trata, en general, de tumores voluminosos, muchas veces de origen mesenquimatoso, o bien de hepatomas o tumores corticosuprarrenales. Los tumores mesenquimatosos suelen encontrarse en el retroperitoneo o en el tórax. En estos pacientes aparecen obnubilación, confusión mental y alteraciones conductuales durante el periodo de absorción precediendo, a veces, al diagnóstico del tumor. Los tumores mencionados a menudo secretan el factor de crecimiento tipo insulina II (*insulin-like growth factor II*, IGF-II), sintetizado de manera incompleta, hormona capaz de activar los receptores de insulina y originar hipoglucemia. Los tumores que secretan IGF-II grande procesado incompletamente se caracterizan por un incremento en el cociente IGF-II a IGF-I, supresión de las concentraciones de insulina y de péptido C y concentraciones inadecuadamente bajas de hormona del crecimiento e hidroxibutirato beta. Pocas veces la hipoglucemia es causada por la secreción de insulina por parte de un carcinoma diferente del de células insulares del páncreas. La aparición de una disfunción hepática por las metástasis hepáticas y el aumento del consumo de glucosa por el tumor pueden contribuir a la hipoglucemia. Si el tumor no puede extirparse, el tratamiento de la hipoglucemia en general es sintomático, con administración de glucosa, glucocorticoides o glucagon.

La hipoglucemia puede ser un artificio; la leucocitosis extrema de la leucemia, las enfermedades mieloproliferativas, las reacciones leucemoides y el tratamiento con factor estimulador de colonias pueden aumentar el consumo de glucosa en el tubo de análisis después de la extracción, lo que provoca una seudohipoglucemia.

INSUFICIENCIA SUPRARRENAL

En los pacientes con cáncer, la insuficiencia suprarrenal puede pasar inadvertida porque los síntomas, como náusea, vómito, anorexia e hipotensión ortostática, son inespecíficos y pueden atribuirse erróneamente al empeoramiento del cáncer o a su tratamiento. En los pacientes con cáncer puede aparecer insuficiencia suprarrenal primaria debida a la invasión de ambas glándulas por metástasis (del cáncer de pulmón, mama, colon, riñón o linfoma), a la extirpación de ambas glándulas, o a la necrosis hemorrágica de éstas, vinculada a sepsis o a tratamiento anticoagulante. Se observa menor síntesis de esteroides suprarrenales en los pacientes con cáncer tratados con mitotano, cetoconazol, aminoglutetimida o con el producto en fase de investigación denominado suramina, así como en los pacientes que reducen rápidamente las dosis de glucocorticoides. Rara vez, la invasión metastásica provoca insuficiencia suprarrenal como primera manifestación de una neoplasia oculta. En las necropsias de hasta 5% de los pacientes con cáncer se encuentran metástasis en la hipófisis o el hipotálamo, pero es raro que haya también insuficiencia suprarrenal secundaria. El acetato de megestrol, que se utiliza para combatir el cáncer y la caquexia vinculada con infección por VIH, puede suprimir los niveles plasmáticos de cortisol y hormona adrenocorticotrópica (*adrenocorticotropic hormone*, ACTH). Los pacientes que lo reciben pueden presentar insuficiencia suprarrenal, e incluso los que tienen disfunción suprarrenal asintomática pueden tener una reserva deficiente de dicha glándula en caso de mostrar enfermedad muy grave. La radioterapia craneal de los tumores cerebrales en la infancia afecta al eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, y da por resultado insuficiencia suprarrenal secundaria.

La insuficiencia suprarrenal aguda es potencialmente fatal. Ante la sospecha de una crisis suprarrenal se debe emprender el tratamiento después de tomar una muestra de sangre para medir las concentraciones séricas de cortisol y ACTH (cap. 336).

URGENCIAS RELACIONADAS CON EL TRATAMIENTO

SÍNDROME DE LA LISIS TUMORAL

Se trata de una entidad clínica bien conocida que se caracteriza por diversas combinaciones de hiperuricemia, hiperpotasiemia, hiperfosfatemia, acidosis láctica e hipocalciemia, cuya causa reside en la destrucción de la tumoración formada por el gran número de células neoplásicas que están proliferando rápidamente. También es posible que se produzca acidosis. A menudo ocurre insuficiencia renal aguda.

El síndrome de lisis tumoral (*tumor lysis syndrome*, TLS) se relaciona a menudo con el tratamiento del linfoma de Burkitt, de la leucemia linfoide aguda y de otros linfomas de alto grado de malignidad, pero también puede verse en las leucemias crónicas y, en contados casos, en los tumores sólidos. Este síndrome se ha visto en pacientes con leucemia linfocítica crónica tras el tratamiento con nucleósidos. El síndrome de lisis tumoral se ha observado con la administración de glucocorticoides, agentes hormonales como letrozol y tamoxifén, lo mismo que con anticuerpos monoclonales como el rituximab y gemtuzumab. El síndrome de la lisis tumoral suele aparecer durante la administración de la quimioterapia o poco tiempo después (uno a cinco días). Rara vez la necrosis espontánea de una neoplasia maligna produce este síndrome.

Durante la quimioterapia puede producirse hiperuricemia, ya que un tratamiento eficaz apresura la destrucción de las células malignas y da lugar a una elevación de las concentraciones séricas de ácido úrico consecutivamente al recambio de los ácidos nucleicos. Debido a la acidez local del medio, el ácido úrico puede precipitar en los túbulos, la médula y los tubos colectores del riñón, provocando insuficiencia renal. La acidosis láctica y la deshidratación pueden favorecer la precipitación del ácido úrico en los túbulos renales. La presencia de cristales de ácido úrico en la orina es una prueba sólida de la nefropatía por ácido úrico. El cociente entre el ácido úrico urinario y la creatinina urinaria es mayor de uno en los pacientes con nefropatía hiperuricémica aguda y menos de uno en los pacientes con insuficiencia renal debida a otras causas.

La hiperfosfatemia, que puede deberse a la liberación de las reservas de fosfatos intracelulares durante la lisis de las células tumorales, produce recíprocamente un descenso del calcio sérico, que da lugar a irritabilidad neuromuscular intensa y a tetania. El depósito de fosfato cálcico en el riñón y la hiperfosfatemia pueden producir insuficiencia renal. El potasio es el principal catión intracelular y la destrucción masiva de las células malignas puede producir hiperpotasiemia. En los pacientes con insuficiencia renal, la hiperpotasiemia pronto puede poner en riesgo la vida, ya que es capaz de causar arritmias ventriculares y muerte súbita.

La posibilidad de que aparezca un síndrome de lisis tumoral en los pacientes con linfoma de Burkitt depende de la carga tumoral y del estado de la función renal. La hiperuricemia y la actividad alta de deshidrogenasa de lactato ([*lactate dehydrogenase*, LDH] >1 500 U/L), dos factores que muestran paralelismo con la carga tumoral total, también guardan relación con el riesgo de aparición del síndrome de la lisis tumoral posterior al tratamiento. En los pacientes que corren ese riesgo, los estudios previos a la terapéutica deben incluir recuentos sanguíneos completos, datos de la bioquímica sanguínea y un análisis de orina. Unas cifras altas de leucocitos y plaquetas pueden elevar artificialmente los valores del potasio ("seudohiperpotasiemia") debido a la lisis de estas células después de extraer la sangre. En estos casos debe vigilarse el potasio plasmático en lugar del potasio sérico. En la seudohiperpotasiemia no existen alteraciones electrocardiográficas. En los pacientes con una función renal anormal en situación basal debe realizarse una exploración de los riñones y de la región retroperitoneal por ecografía, CT, o ambas técnicas, para descartar uropatía obstructiva. La diuresis debe vigilarse estrechamente.

Rx SÍNDROME DE LISIS TUMORAL

Los elementos más importantes en el tratamiento del síndrome son la identificación del riesgo y las medidas preventivas **(fig. 270-4)**. Las medidas preventivas más frecuentes son la administración de alopurinol, la alcalinización de la orina y la hidratación inten-

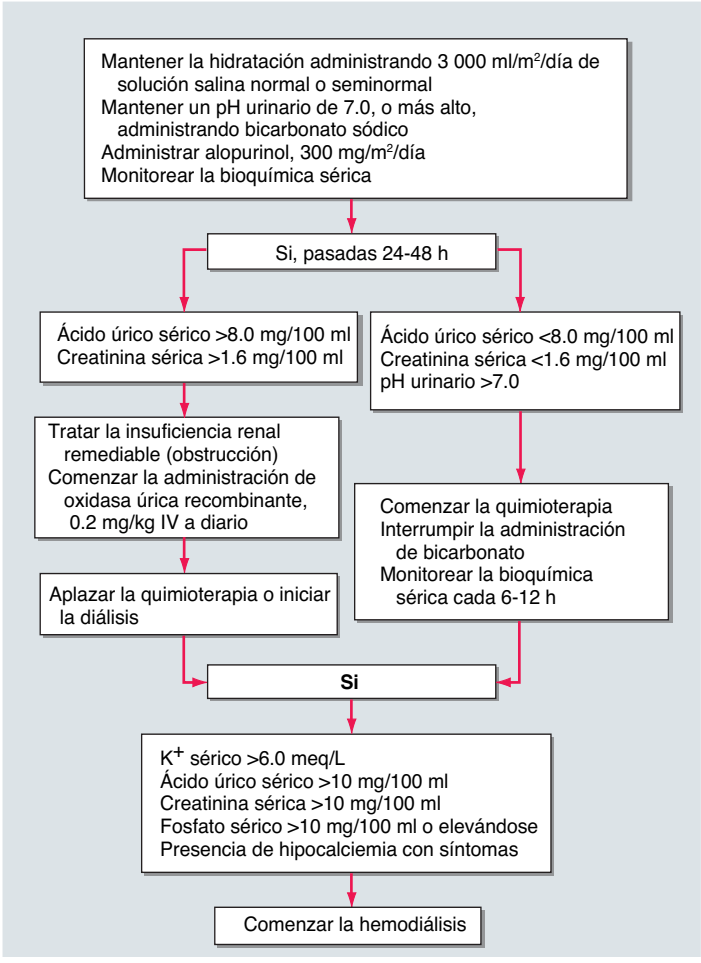

FIGURA 270-4. Representación algorítmica del tratamiento de los pacientes con riesgo alto de síndrome de la lisis tumoral.

siva. El alopurinol intravenoso puede aplicarse a personas que no toleran el producto por vía oral. En algunos casos resulta imposible disminuir los valores de ácido úrico en grado suficiente con la estrategia preventiva corriente. En tales situaciones puede ser eficaz la rasburicasa (oxidasa de urato obtenida por bioingeniería). La oxidasa de urato no está presente en los primates, y en el ser humano cataliza la conversión del ácido úrico poco soluble hasta la forma de alantoína muy soluble. La rasburicasa actúa con rapidez, disminuyendo en cuestión de horas los valores de ácido úrico; sin embargo, puede originar reacciones de hipersensibilidad, como broncoespasmo, hipoxemia e hipotensión. Este fármaco está contraindicado en individuos con deficiencia de deshidrogenasa de glucosa-6-fosfato que no degradan el peróxido de hidrógeno, un producto terminal de la reacción de oxidasa de urato. A pesar de la profilaxis intensiva puede aparecer el síndrome de lisis tumoral, e insuficiencia renal oligúrica o anúrica. El médico tendrá gran cuidado de evitar que empeore la hipocalciemia sintomática por inducción de la alcalosis durante la venoclisis de soluciones de bicarbonato. La administración de este álcali también puede hacer que se precipite fosfato de calcio en la orina, que es menos soluble en el pH alcalino. Suele ser necesaria la diálisis y hay que pensar en emplearla desde el comienzo del trastorno. Se prefiere la hemodiálisis. La hemofiltración es una técnica escalonada y continua que elimina los productos secundarios y los líquidos celulares. El pronóstico es excelente y la función renal se recupera cuando el nivel de ácido úrico disminuye a 10 mg/100 ml o menos.

REACCIONES A LA INFUSIÓN DE ANTICUERPOS HUMANOS

La infusión inicial de anticuerpos humanos o humanizados (p. ej., rituximab, gemtuzumab, trastuzumab) provoca fiebre, escalofríos, náusea, astenia y cefalalgia hasta en 50% de los pacientes tratados. En 1% de los pacientes ocurren broncoespasmo e hipotensión. La patogenia se atribuye a la activación de los procesos efectores inmunitarios (células y complemento). En presencia de unos niveles altos de células tumorales, pueden producirse también trombocitopenia, un descenso rápido de los niveles de células tumorales circulantes y un síndrome leve de lisis tumoral. Además, a veces se observan incrementos del nivel de enzimas hepáticas, del D-dímero, LDH y prolongación del tiempo de protrombina. El síndrome en cuestión depende de la liberación de citocinas inflamatorias, como el factor de necrosis tumoral alfa y la interleucina 6. A menudo se evitan o suprimen los síntomas con difenhidramina y paracetamol. Si aparecen se debe parar la infusión, reanudándola a 50% del ritmo inicial de infusión una vez que han cedido los síntomas.

SÍNDROME HEMOLÍTICO-URÉMICO

Se ha descrito la aparición de un síndrome hemolítico-urémico (*hemolytic-uremic syndrome*, HUS) y, con menos frecuencia, de púrpura trombocitopénica trombótica (*thrombotic thrombocytopenic purpura*, TTP) después de la administración de fármacos antineoplásicos. La mitomicina es, con mucho, el agente que con mayor frecuencia provoca este peculiar síndrome. También se ha descrito este síndrome en asociación con otros agentes quimioterapéuticos, en particular el cisplatino, la bleomicina y la gemcitabina. Este proceso se ve con mayor frecuencia en los pacientes con carcinoma gástrico, colorrectal y de mama. En una serie, 35% de los pacientes no tenían manifestaciones del cáncer en el momento de aparecer este síndrome. También se ha publicado la aparición de HUS/TTP secundario como una complicación poco frecuente, pero en ocasiones letal, del trasplante de médula ósea.

El HUS suele comenzar cuatro a ocho semanas después de la última dosis de quimioterapia, pero no es raro que se descubra varios meses después. El HUS se caracteriza por anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia e insuficiencia renal. Otros síntomas y signos frecuentes al comienzo son: disnea, debilidad, fatiga, oliguria y púrpura. Es frecuente la aparición de hipertensión arterial y de edema de pulmón. Después de una transfusión de sangre pueden observarse hipertensión intensa, edema pulmonar y un empeoramiento rápido de la hemólisis y de la función renal. Las manifestaciones cardiacas son: arritmias auriculares, roce pericárdico y derrame pericárdico. En los pacientes tratados con bleomicina se ha descrito el fenómeno de Raynaud como parte de este síndrome.

Entre los datos de laboratorio destacan anemia intensa a moderada vinculada a la fragmentación de los eritrocitos y a múltiples esquistocitos en el frotis de sangre periférica. Otros signos de hemólisis son: reticulocitosis, descenso de la haptoglobina en el plasma y valores altos de deshidrogenasa de lactato (LDH). La concentración de bilirrubina sérica suele resultar normal o ligeramente alta. La prueba de Coombs es negativa. El recuento leucocítico suele resultar normal y casi siempre hay trombocitopenia (<100 000/μl). La mayoría parte de los pacientes tiene un perfil de la coagulación normal, aunque en algunos se encuentran ligeros aumentos del tiempo de trombina y de los productos de degradación de la fibrina. La concentración de creatinina sérica está elevada al comienzo y sigue un perfil de empeoramiento subagudo en las semanas que siguen a la hiperazoemia inicial. En el análisis de orina hay hematuria, proteinuria y cilindros granulosos o hialinos; puede haber inmunocomplejos circulantes.

La lesión anatomopatológica básica parece consistir en el depósito de fibrina en las paredes de los capilares y arteriolas, depósitos que son similares a los observados en el HUS debido a otras causas. Estas alteraciones de la microcirculación afectan principalmente a los riñones y es raro que aparezcan en otros órganos. Se desconoce la patogenia del HUS vinculado a la quimioterapia. Otras formas de HUS/TTP guardan relación con una disminución en el procesamiento del factor de von Willebrand por una proteasa denominada ADAMTS13.

La tasa de mortalidad es alta y la mayoría de los pacientes fallece en pocos meses. La plasmaféresis y el intercambio de plasma pueden normalizar las alteraciones hematológicas, pero la insuficiencia renal en la mayoría de los enfermos no mejora. El tratamiento más satisfactorio es la inmunoperfusión a través de una columna de proteína A estafilocócica. Alrededor de 50% de los pacientes tratados con inmunoperfusión responden con la desaparición de la trombocitopenia, la mejoría de la anemia y la estabilización de la función renal. Este tratamiento se tolera bien, aunque no está claro su mecanismo de acción.

NEUTROPENIA E INFECCIONES

Éstas siguen siendo las complicaciones habituales más graves del tratamiento del cáncer. **Se estudian en detalle en el capítulo 82.**

INFILTRADOS PULMONARES

Los pacientes con cáncer en las radiografías de tórax pueden presentar disnea vinculada a infiltrados pulmonares difusos. Tales infiltrados suelen deberse al empeoramiento de la neoplasia subyacente, a los efectos tóxicos derivados del tratamiento, a las infecciones y a las enfermedades sin relación. La causa puede ser multifactorial, pero lo más frecuente es que sean secundarios al tratamiento. Se ha descrito infiltración pulmonar neoplásica en las leucemias, en los linfomas, en el cáncer de mama y en otros tumores sólidos. Los linfáticos pulmonares pueden afectarse difusamente por la neoplasia (carcinomatosis linfangítica pulmonar), dando lugar a un aumento de la trama intersticial en la radiografía de tórax. El paciente suele estar algo disneico al principio, pero en

un plazo de semanas surge rápidamente insuficiencia respiratoria. En algunos casos, la disnea precede a las alteraciones de la radiografía de tórax y conlleva tos sin expectoración. Este cuadro es característico de los tumores sólidos. En los pacientes con leucemia es frecuente una infiltración neoplásica microscópica difusa de distribución peribronquial y peribronquiolar, aunque puede ser asintomática. Sin embargo, algunos pacientes muestran infiltrados intersticiales difusos, un síndrome de bloqueo alveolocapilar y un cuadro de dificultad respiratoria. En estos casos, los síntomas pueden aliviarse con glucocorticoides, pero debe iniciarse inmediatamente la quimioterapia específica.

Algunos citotóxicos, como la bleomicina, el metotrexato, el busulfán y las nitrosoureas pueden causar lesiones pulmonares. Las manifestaciones más frecuentes son: neumonitis intersticial, alveolitis y fibrosis pulmonar. Algunos fármacos citotóxicos, como el metotrexato y la procarbazina, pueden producir una reacción de hipersensibilidad aguda. El arabinósido de citosina puede asociarse a un edema pulmonar no cardiógeno. Cuando se administran muchos fármacos citotóxicos, así como radioterapia, y hay lesiones pulmonares previas, los efectos tóxicos sobre el pulmón pueden ser más intensos. La administración de oxígeno puede acentuar los efectos nocivos de los fármacos y las lesiones por radiación. Los pacientes deben tratarse siempre con la fracción de oxígeno inspirado (*fraction of inspired oxygen,* FI_{O_2}) mínima suficiente para mantener la saturación de la hemoglobina.

Los síntomas pueden comenzar insidiosamente, con disnea, tos sin expectoración y taquicardia. Pueden detectarse estertores crepitantes en ambas bases, crepitantes al final de la inspiración, fiebre y cianosis. En la radiografía de tórax por lo general se observa un modelo intersticial y, a veces, intraalveolar, más intenso en las bases pulmonares y en ocasiones simétrico. Puede aparecer un pequeño derrame. Siempre hay hipoxemia con disminución de la capacidad de difusión del monóxido de carbono. Los glucocorticoides pueden ser útiles en los pacientes cuyos efectos tóxicos pulmonares se relacionan con la radioterapia o con la quimioterapia. El tratamiento, por lo demás, es de apoyo.

Los agentes dirigidos a moléculas diana específicas, imatinib, erlotinib y gefitinib son potentes inhibidores de las tirosincinasas. Estos medicamentos producen neumopatía intersticial. En el caso de gefitinib, la fibrosis persistente, el estado de desempeño deficiente y la radioterapia torácica previa constituyen factores de riesgo independientes; dicha complicación tiene una elevada tasa de mortalidad. En Japón, la frecuencia de neumopatía intersticial relacionada con el gefitinib fue de casi 4.5 por ciento.

La neumonitis por radioterapia o la fibrosis, o ambas a la vez, representan un efecto colateral relativamente frecuente de la radioterapia torácica. Puede ser aguda o crónica. La toxicidad pulmonar provocada por la radioterapia depende del volumen pulmonar radiado, la dosis por fracción y la dosis de radiación. Cuanto mayor sea el campo del pulmón sujeto a radioterapia, tanto mayor es el riesgo de neumonitis por radiación. Esta última suele presentarse desde dos hasta seis meses después de concluida la radioterapia. El cuadro clínico, cuya gravedad varía, comprende: disnea, tos con escasa expectoración, fiebre ligera y un infiltrado inicialmente borroso en la radiografía de tórax. Este infiltrado y la lesión hística por lo general se circunscriben al campo irradiado. En algunos casos, los pacientes presentan seguidamente un infiltrado alveolar irregular con broncogramas aéreos que pueden evolucionar hacia la insuficiencia respiratoria aguda y que, a veces, es fatal. Para establecer el diagnóstico puede requerirse una biopsia pulmonar. Los infiltrados asintomáticos descubiertos casualmente después de la radioterapia no necesitan tratamiento. Sin embargo, debe administrarse prednisona a los pacientes con fiebre u otros síntomas. Las dosis se van reduciendo paulatinamente una vez que desaparece la neumonitis por radiación, ya que la interrupción súbita de los glucocorticoides puede causar una exacerbación del proceso. La fibrosis por radiación tardía puede aparecer años después de la radioterapia y viene marcada por la aparición de disnea de esfuerzo. Suele ser leve, pero puede empeorar hasta causar insuficiencia respiratoria crónica. El tratamiento es de apoyo.

La neumonitis clásica por radiación que origina la fibrosis pulmonar se debe a la producción local inducida por radiación de citocinas, como el factor transformador de crecimiento beta derivado de las plaquetas, el factor de necrosis tumoral y el factor de crecimiento transformante beta en el campo irradiado. En 10% de los pacientes se produce una neumonitis por radiación esporádica de mecanismo inmunitario; una alveolitis bilateral mediada por células T produce infiltrados fuera del campo de radiación. Esta forma de neumonitis por radiación suele resolverse sin secuelas.

La neumonía es un problema frecuente en los pacientes sometidos a tratamientos contra el cáncer. La neumonía bacteriana suele producir un infiltrado local en la radiografía de tórax. El tratamiento debe acomodarse al microorganismo causal. Cuando en un paciente con fiebre aparece un infiltrado intersticial difuso, el diagnóstico diferencial debe ser tan amplio, que incluya neumonía debida a infecciones por *Pneumocystis carinii*, citomegalovirus, adenovirus, virus del herpes simple, herpes zoster, virus sincitial respiratorio, o la debida a patógenos intracelulares como *Mycoplasma* y *Legionella*; los efectos secundarios de los agentes citotóxicos o de la radioterapia; avance del tumor; neumonitis inespecífica, e infecciones por hongos. La detección de microorganismos patógenos oportunistas en las infecciones pulmonares todavía representa un desafío. Las herramientas diagnósticas incluyen radiografías torácicas, tomografía computadorizada, broncoscopia con lavado broncoalveolar, citología con cepillo, biopsia transbronquial, aspiración con aguja fina y biopsia pulmonar abierta. Además del cultivo, la valoración de líquido de lavado broncoalveolar para detectar *P. carinii* mediante la reacción en cadena de polimerasa (*polymerase chain reaction*, PCR) y antígeno de *Aspergillus* mejora los resultados diagnósticos. Los pacientes con cáncer que tienen neutropenia y fiebre e infiltrados locales en la radiografía torácica habrán de tratarse al principio con antibióticos de amplio espectro como ceftazidima o imipenem. Un infiltrado focal nuevo o persistente que no responde a los antibióticos de amplio espectro se contrapondría al inicio del tratamiento antimicótico empírico. Cuando se presentan infiltrados bilaterales difusos en pacientes con neutropenia febril, se iniciarán los antibióticos de amplio espectro más trimetoprim-sulfametoxazol, con o sin eritromicina. Además, en algunas circunstancias se requiere un agente antivírico, por ejemplo en pacientes sometidos a alotrasplante de citoblasto hemopoyético. La administración empírica de trimetoprim-sulfametoxazol en los pacientes sin neutropenia, y esos mismos antibióticos más ceftazidima en los pacientes con neutropenia, cubren casi todos los procesos tratables (salvo el avance del tumor) y consiguen en total una supervivencia tan buena como la lograda con la estrategia basada en un lavado broncoalveolar o una biopsia pulmonar a cielo abierto. Si el paciente no mejora en cuatro días, la mejor opción es una biopsia de pulmón a cielo abierto. Cuando el paciente no es un buen candidato para la cirugía se puede realizar una broncoscopia y un lavado broncoalveolar.

En los pacientes afebriles con infiltrados pulmonares debe realizarse un diagnóstico diferencial con la insuficiencia cardiaca y las embolias pulmonares múltiples.

ENTEROCOLITIS NEUTROPÉNICA

La *enterocolitis neutropénica* (tiflitis) consiste en la inflamación y necrosis del ciego y del colon adyacente, un proceso que puede complicar el tratamiento de la leucemia aguda. Esta complicación también surge en sujetos con otras formas de cáncer tratados con taxanos, y en los que reciben dosis altas de quimioterapéuticos **(fig. 270-5)**. El paciente presenta dolor en el cuadrante inferior derecho del abdomen, a menudo con dolor de rebote, y una pared abdominal tensa y distendida, en un contexto de fiebre y neutropenia. Son frecuentes las diarreas líquidas (que frecuentemente contienen restos de mucosa) y la bacteriemia, y puede aparecer hemorragia. Las radiografías simples tienen poco valor diagnóstico en general; la CT puede mostrar un llamativo engrosamiento de la pared intestinal, ante todo del ciego, con edema de la pared. Los individuos cuya pared intestinal tiene más de 10 mm de espesor en el ecograma muestran mayor mortalidad. Sin embargo, el engrosamiento de la pared intestinal es significativamente más prominente en pacientes con colitis por *Clostridium difficile.* La neumatosis intestinal es un dato más específico, que se presenta únicamente en pacientes con enterocolitis neutropénica e isquemia. La afección combinada del intestino delgado y el intestino grueso sugiere un diagnóstico de enterocolitis neutropénica. El establecimiento rápido de un tratamiento con antibióticos de amplio espectro y la aspiración nasogástrica pueden vencer esta enfermedad. Debe considerarse la posibilidad de intervenir quirúrgicamente si no hay mejoría 24 h después de emprender antibioticoterapia. Si los signos abdominales circunscritos se extienden, el pronóstico es malo.

La frecuencia de la colitis por *C. difficile* está aumentando. Nuevas cepas de *C. difficile* producen unos 20 campos más de toxina A y B en comparación con las cepas previamente estudiadas. El riesgo de *C. difficile* también aumenta con la quimioterapia. Cuando no se puede descartar colitis seudomembranosa se añade un antibiótico eficaz contra *C. difficile*.

CISTITIS HEMORRÁGICA

Este proceso puede aparecer en los pacientes tratados con ciclofosfamida o ifosfamida. Ambos fármacos, al metabolizarse, se convierten en acroleína, una sustancia química muy irritante que se elimina por la orina. Una exposición prolongada o unas concentraciones altas pueden causar irritación y hemorragias de la vejiga. Los síntomas consisten en hematuria macroscópica, polaquiuria, escozor, urgencia, incontinencia y nicturia. El mejor tratamiento es la prevención. Si se mantiene un flujo urinario alto, la exposición puede ser mínima. Además, 2-mercaptoetanosulfonato (mesna) desintoxica los metabolitos y puede inyectarse junto con los fármacos responsables. Por lo general, el mesna se administra tres veces el mismo día que la ifosfamida, en dosis

A

B

FIGURA 270-5. Estudios de tomografía computadorizada abdominal en una mujer de 72 años con enterocolitis neutropénica consecutiva a quimioterapia. *A.* Puede verse aire en la vena mesentérica inferior (*flecha*) y en la pared intestinal con neumatosis intestinal. ***B.*** CT de la parte superior del abdomen que demuestra aire en la vena porta (*flechas*).

que equivalen cada una a 20% de la dosis total de ifosfamida. Si aparece cistitis hemorrágica puede ser suficiente mantener un flujo urinario alto, como medida de apoyo. Si el tratamiento conservador es ineficaz, la hemorragia se detiene casi siempre irrigando la vejiga con una solución de formalina de 0.37 a 0.74% durante 10 min. También es eficaz la *N*-acetilcisteína para irrigar la vejiga. Las prostaglandinas (carboprost) pueden inhibir la evolución. En casos extremos puede requerirse ligar las arterias hipogástricas, desviar la orina, o la cistectomía.

La cistitis hemorrágica también se observa en individuos que han recibido médula ósea en trasplante (*bone marrow transplantation*, BMT). En esos casos, la cistitis hemorrágica de comienzo temprano proviene de fármacos incluidos en el régimen terapéutico (como la ciclofosfamida), y la de comienzo tardío suele deberse al virus BKV de polioma o al adenovirus de tipo 11. La carga de BKV en la orina por sí sola o en combinación con enfermedad aguda de injerto contra huésped se correlaciona con la aparición de cistitis hemorrágica. Los virus causales por lo común se detectan con métodos diagnósticos basados en la reacción en cadena de la polimerasa. Las medidas contra la cistitis hemorrágica vírica suelen ser de apoyo, e incluyen la mayor disminución posible de las dosis de inmunosupresores. No se utilizan antivíricos, a pesar de que se está probando el cidofovir.

REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD A SUSTANCIAS ANTINEOPLÁSICAS

Muchos antineoplásicos producen reacción de hipersensibilidad (*hypersensitivity reaction*, HSR). Estas reacciones son imprevisibles y pueden ser potencialmente mortales. Casi todas ellas se presentan durante la administración parenteral de medicamentos, pero al cabo de algunas horas. Los agentes que con más frecuencia se relacionan con reacciones de hipersensibilidad son: taxanos; compuestos que contienen platino; asparaginasa; etopósido, y agentes biológicos como rituximab, bevacizumab, trastuzumab, gemtuzumab, cetuximab, así como alemtuzumab. Las reacciones de hipersensibilidad aguda a determinados medicamentos, como los taxanos, se presentan durante la administración de la primera o la segunda dosis. Las reacciones de hipersensibilidad por compuestos que contienen platino ocurren tras la administración prolongada. Las pruebas cutáneas permiten identificar a los pacientes con alto riesgo de reacciones de hipersensibilidad después de la administración de carboplatino. El tratamiento preliminar con antagonistas de los receptores a la histamina H1 y H2 y glucocorticoides disminuye la frecuencia de la reacción de hipersensibilidad a los taxanos, en particular al paclitaxel. Pese al tratamiento medicamentoso preliminar, de todas formas se presentan las reacciones de hipersensibilidad. En estos casos puede intentarse la repetición del tratamiento con cuidado, pero se requiere el empleo de agentes alternativos.

LECTURAS ADICIONALES

Albanell J, Baselga J: Systemic therapy emergencies. Semin Oncol 27:347, 2000

Coiffier B, Riouffol C: Management of tumor lysis syndrome in adults. Expert Rev Anticancer Ther 7:233, 2007

Davis MP et al: Modern management of cancer-related intestinal obstruction. Curr Oncol Rep 2:343, 2000

Gleissner B et al: Neoplastic meningitis. Lancet Neurol 5:443, 2006

Gornik HL et al: Abnormal cytology predicts poor prognosis in cancer patients with pericardial effusion. J Clin Oncol 23:5211, 2005

Gorschluter M et al: Neutropenic enterocolitis in adults: systematic analysis of evidence quality. Eur J Hematol 75:1, 2005

Loblaw DA et al: Systematic review of the diagnosis and management of malignant extradural spinal cord compression: The Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative's neuro-oncology disease site group. J Clin Oncol 23:2028, 2005

Rice TW et al: The superior vena cava syndrome: Clinical characteristics and evolving etiology. Medicine 85:37, 2006

Ripamonti C et al: Respiratory problems in advanced cancer. Support Care Cancer 10:204, 2002

Zanotti KM et al: Prevention and management of antineoplastic-induced hypersensitivity reactions; Drug Saf 24:767, 2001

271 Biología celular y molecular de los riñones

Alfred L. George, Jr., Eric G. Neilson

El riñón es uno de los órganos más diferenciados en el cuerpo. En su intersticio o en segmentos nefronales, vasos sanguíneos y capilares filtrantes, al concluir el desarrollo embrionario se pueden identificar unos 30 tipos celulares diferentes; esta diversidad de células modula procesos fisiológicos muy complejos. Las funciones endocrinas, la regulación de la presión arterial y la hemodinámica intraglomerular, el transporte de solutos y agua, el equilibrio acidobásico y la eliminación de metabolitos energéticos o de medicamentos, se realizan por mecanismos intrincados de respuesta renal. Todas las funciones anteriores dependen de la complejísima y maravillosa arquitectura nefronal que evolucionó conforme los organismos complejos abandonaron las aguas para vivir en la tierra.

DESARROLLO EMBRIONARIO

El riñón se desarrolla a partir del mesodermo intermedio, que está bajo el control seriado o "cronometrado" de un número cada vez mayor de genes que se describen en la **figura 271-1**. La transcripción de tales genes es guiada por estímulos morfógenos gracias a los cuales las yemas ureterales penetran en el blastema metanéfrico, sitio en el que inducen a las células mesenquimatosas primarias para formar las nefronas de fase temprana. La inducción mencionada incluye muy diversas vías de señales complejas mediadas por c-Met y los factores de crecimiento de fibroblastos; transformador del crecimiento beta; neurotrópico derivado de células gliales; de crecimiento de hepatocitos y de crecimiento epitelial, y por la familia de proteínas Wnt. Las yemas ureterales provienen de los conductos néfricos posteriores y maduran y se transforman en conductos colectores que al final dan la imagen infundibuliforme a la pelvis renal y al uréter. El mesénquima inducido experimenta transiciones de mesénquima-epitelio hasta formar corpúsculos en coma en el extremo proximal de cada yema ureteral, que permiten la formación de las nefronas en formas de S, que se dividen y convergen con las células endoteliales penetrantes provenientes de los angioblastos en formación. Bajo la influencia del factor A del crecimiento del endotelio vascular las células penetrantes en cuestión forman capilares con las células mesangiales vecinas, que terminan por diferenciarse en un filtro glomerular, para el agua y los solutos del plasma. Las yemas ureterales se ramifican y cada ramificación produce un conjunto nuevo de nefronas. El número de ramificaciones es el que al final rige el número total de nefronas en cada riñón. Los adultos que al nacer tuvieron peso normal tienen unos 900 000 glomérulos en cada riñón, y los adultos con bajo peso natal, 225 000, en promedio. En esta última situación, la incapacidad de completar las dos últimas rondas de ramificación hace que los riñones sean más pequeños y se agrave el peligro de hipertensión y enfermedades cardiovasculares en etapa ulterior de la vida.

Los glomérulos evolucionaron en la forma de complejos filtros capilares con endotelio perforado. Dentro de cada capilar existe una membrana basal cubierta por podocitos epiteliales; estos últimos están unidos por prolongaciones especiales podálicas y comparten una membrana de "poro hendido" con su vecino. La membrana en cuestión se forma por la interacción de las proteínas nefrina, anexina 4, CD2AP, FAT, ZO-1, P-cadherina, podocina y neph 1 a 3. Los capilares glomerulares asientan en una matriz mesangial recubierta por epitelios tubulares parietal y proximal que forman la cápsula de Bowman. Las células mesangiales provienen de una línea embrionaria congruente con las de las células arteriolares o yuxtaglomerulares y contienen fibras de actinamiosina contráctiles. Dichas células entran en contacto con las asas capilares glomerulares y la matriz las conserva en una estructura "condensada". Entre una y otra nefronas está el intersticio renal; dicha región forma el espacio funcional que rodea los glomérulos y sus túbulos descendentes, en la cual están células residentes y de "citodestinación" (pasajeras) como los fibroblastos, células dendríticas, linfocitos ocasionales y macrófagos llenos de lípidos. Los capilares corticales y medulares que descargan solutos y agua después de la recuperación tubular del filtrado glomerular también son parte de la trama intersticial y sirven como una red de tejido conectivo que apoya la arquitectura emblemática de los túbulos contorneados. La relación precisa de tales estructuras es el elemento que rige las características fisiológicas peculiares del riñón.

Cada nefrona se segmenta durante el desarrollo embrionario en varias zonas, como el túbulo proximal, las porciones ascendente y descendente del asa de Henle, la porción distal del túbulo y el conducto colector. Los segmentos tubulares clásicos mencionados tienen subsegmentos identificados por poseer epitelios muy especializados que se ocupan de funciones regionales. Todas las nefronas poseen los mismos componentes estructurales, pero se conocen dos tipos cuya estructura depende de su sitio dentro del riñón; la mayor parte están en la corteza y los glomérulos en las porciones media y exterior de tal capa; pocas están en plano yuxtamedular y los glomérulos en los límites de la corteza y la porción externa de la médula. Las nefronas corticales tienen asas de Henle cortas, en tanto que en las yuxtamedulares son largas. También

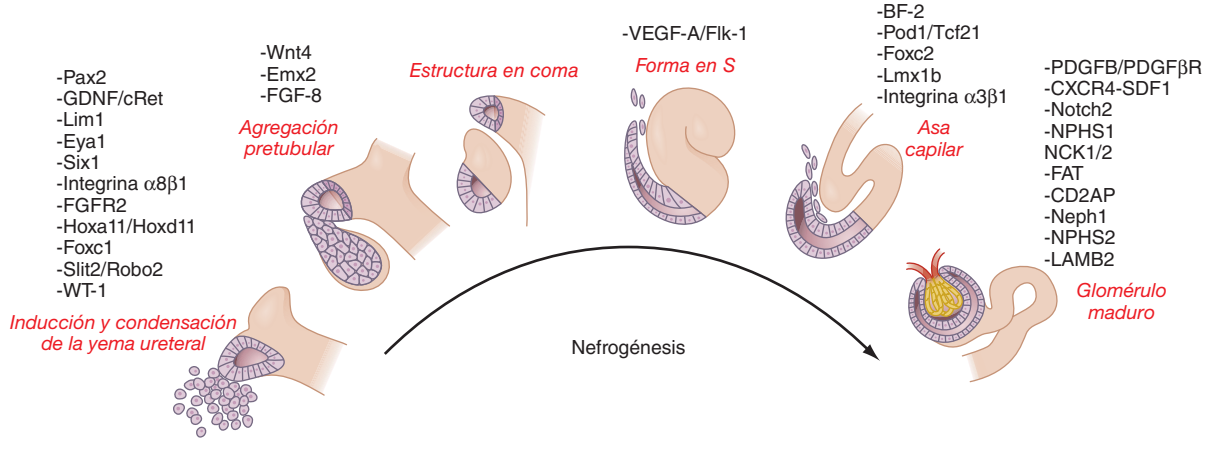

FIGURA 271-1. Genes que controlan la nefrogénesis en riñones. Se han identificado un número cada vez mayor de genes en diversas fases del desarrollo glomerulotubular en riñones de mamíferos. Los genes incluidos en esta figura han sido estudiados en ratones genéticamente modificados y su sitio corresponde a las fases clásicas del desarrollo de los riñones postulado por Saxen en 1987. GDNF, factor neutrófilo derivado de líneas de células gigantes (*giant cell line-derived neutrophilic factor*); FGFR2, receptor del factor de crecimiento fibroblástico 2 (*fibroblast growth factor receptor 2*); WT-1, gen del tumor de Wilms 1 (*Wilms tumor gene 1*); FGF-8, factor del crecimiento fibroblástico 8 (*fibroblast growth factor 8*); VEGF-A/Flk-1, factor de crecimiento endotelial vascular A/cinasa de hígado fetal 1 (*vascular endothelial growth factor-A/fetal liver kinase-1*); PDGFB, factor de crecimiento derivado de plaquetas B (*platelet-derived growth factor B*); PDGFβR, receptor PDGFβ; SDF-1, factor derivado de estroma 1 (*stromal-derived factor 1*); NPHS1, nefrina (*nephrin*); NCK1/2; proteína de adaptador-NCK; CD2AP, proteína vinculada con CD2 (*CD2-associated protein*); NPHS2, podocina; LAMB2, laminina beta 2.

se advierten diferencias trascendentales en el riego sanguíneo. Los capilares peritubulares que rodean las nefronas corticales son "compartidos" con nefronas vecinas. A diferencia de ello, las nefronas yuxtamedulares utilizan capilares separados llamados *vasos rectos*. Las nefronas corticales se encargan de la mayor parte de la filtración glomerular, porque son las más numerosas y porque las arteriolas aferentes tienen mayor tamaño que las arteriolas eferentes respectivas. Las nefronas yuxtamedulares con asas más largas de Henle crean un gradiente hiperosmolar gracias al cual se genera orina concentrada. No se conoce en detalle la forma en que las "órdenes" recibidas durante el desarrollo especifican la diferenciación de estos epitelios peculiares, en diversos segmentos tubulares.

FACTORES DETERMINANTES Y REGULACIÓN DE LA FILTRACIÓN GLOMERULAR

La corriente sanguínea por riñones comprende en promedio 20% del gasto cardiaco, es decir, 1 000 ml/min. La sangre llega a cada nefrona a través de la arteriola aferente que conduce al capilar glomerular, sitio donde son filtrados grandes volúmenes de líquido y de solutos en la forma de líquido tubular. Los extremos distales de los capilares glomerulares coalescen para formar una arteriola eferente que conduce al primer segmento de la segunda red capilar (capilares peritubulares) que rodean los túbulos corticales **(fig. 271-2A)**. Por todo lo comentado, la nefrona cortical posee dos lechos capilares dispuestos en serie y separados por la arteriola eferente que regula la presión hidrostática en ambos lechos. Los capilares peritubulares vacían su contenido en finas ramas venosas que coalescen hasta formar venas de mayor calibre que al final formarán la vena renal.

El gradiente de presión hidrostática a uno y otro lados de la pared del capilar glomerular constituye la fuerza impulsora primaria para la filtración en el glomérulo. La presión oncótica en el interior del capilar, regida por la concentración de proteínas plasmáticas no filtradas, supera parcialmente el gradiente de tensión hidrostática y se opone a la filtración. Conforme aumenta la presión oncótica a lo largo del capilar glomerular, la fuerza que impulsa la filtración llega a cero antes de alcanzar la arteriola eferente. En promedio, 20% de la corriente plasmática renal es filtrada en el espacio de Bowman y la razón entre la filtración glomerular (*glomerular filtration rate*, GFR) y el flujo plasmático renal es el elemento que rige la fracción de filtración. Algunos factores, en su mayor parte hemodinámicos, contribuyen a la regulación de la filtración en situaciones fisiológicas.

La filtración glomerular es influida por la tensión dentro de la arteria renal, pero la relación en cuestión no es lineal dentro de los límites de las tensiones arteriales fisiológicas. La autorregulación de la filtración glomerular es el resultado de tres factores principales que modulan su tono arteriolar aferente o eferente: incluyen un reflejo vasorreactivo autónomo (miógeno) en la arteriola aferente, la *retroalimentación tubuloglomerular* y la vasoconstricción de la arteriola eferente mediada por angiotensina II. El reflejo miógeno constituye la primera línea de defensa contra fluctuaciones en la corriente sanguínea renal. Los cambios repentinos de la tensión de riego renal desencadenan constricción o dilatación refleja de la arteriola aferente en reacción al incremento o decremento de la tensión, respectivamente. El fenómeno mencionado protege al capilar glomerular de incrementos repentinos en la tensión sistólica.

La retroalimentación tubuloglomerular cambia la velocidad de la filtración y el flujo tubular por constricción o dilatación refleja de la arteriola aferente. La retroalimentación mencionada es mediada por células especializadas en la rama gruesa ascendente del asa de Henle, llamada *mácula densa*, que actúan como sensores de la concentración de solutos y el flujo de líquido tubular. Cuando el flujo tubular es grande, que es un reflejo de la filtración inapropiadamente grande, se advierte una mayor llegada de solutos a la mácula densa **(fig. 271-2B)**, lo que desencadena constricción de la arteriola aferente y hace que se normalice la filtración glomerular. Un componente de la señal soluble a partir de la mácula densa es el trifosfato de adenosina (*adenosine triphosphate*, ATP) liberado por las células durante el incremento de la resorción de cloruro de sodio. El ATP es metabolizado en el espacio extracelular por la ecto-5′-nucleotidasa hasta generar adenosina, constrictor potente de la arteriola aferente. También hay liberación directa de adenosina por parte de la mácula densa. En situaciones en que disminuye la filtración, la menor llegada de soluto a la mácula densa atenúa la respuesta tubuloglomerular y permite la dilatación de la arteria aferente y que se normalice la filtración glomerular. Los diuréticos con acción en asa de Henle bloquean la retroalimentación tubuloglomerular al interferir en la resorción de cloruro de sodio por parte de las células de la mácula densa. La angiotensina II y especies de oxígeno

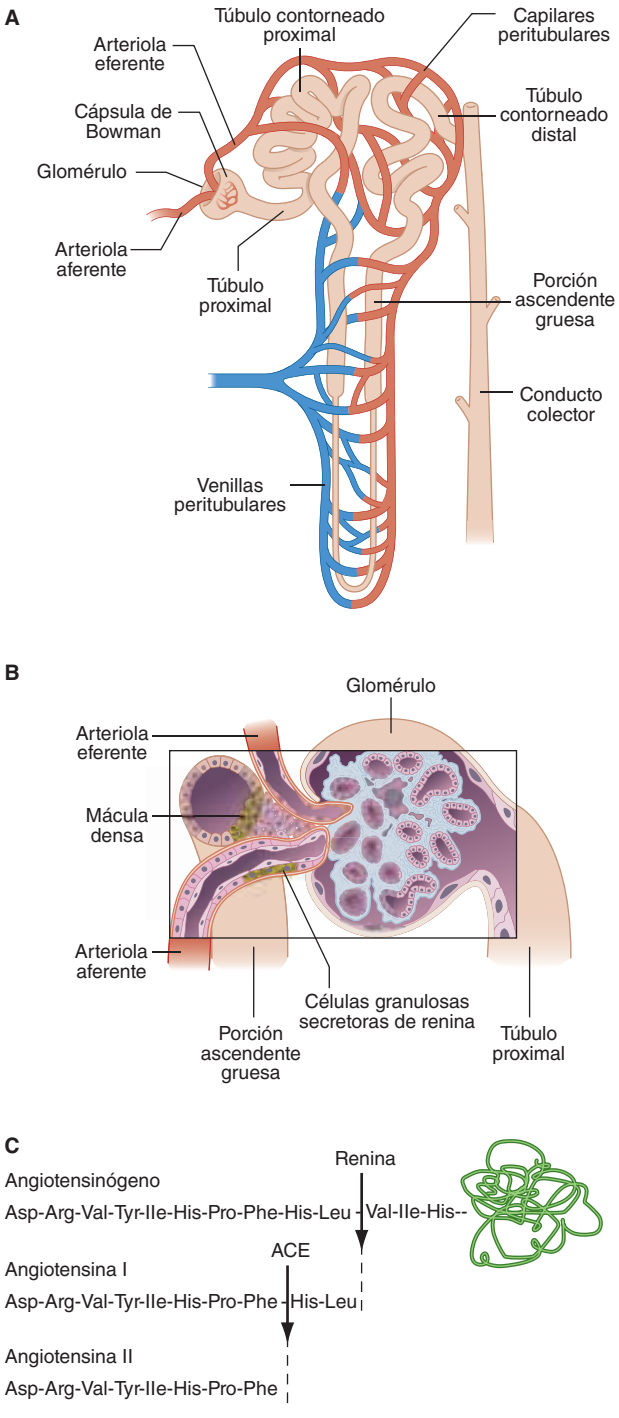

FIGURA 271-2. Microcirculación renal y sistema de renina-angiotensina. ***A.*** Esquema que señala las relaciones de la nefrona con los capilares glomerulares y peritubulares. ***B.*** Imagen ampliada del glomérulo con su aparato yuxtaglomerular que incluye la mácula densa y la arteriola aferente vecina. ***C.*** Fases de procesamiento proteolítico en la generación de la angiotensina II.

reactivas intensifican la retroalimentación tubuloglomerular, en tanto que la aplaca el óxido nítrico.

El tercer componente que rige la autorregulación de la filtración incluye a la angiotensina II. En situaciones donde disminuye la corriente sanguínea por riñones, las células granulosas liberan renina dentro de la pared de la arteriola aferente, cerca de la mácula densa, en una región llamada aparato yuxtaglomerular (fig. 271-2*B*). La renina, enzima proteolítica, cataliza la conversión de angiotensinógeno de la angiotensina I, que es transformada más adelante en angiotensina II por la enzima convertidora de angiotensina (*angiotensin-converting enzyme*, ACE) **(fig. 271-2C)**. La angiotensina II origina la constricción de la arteriola eferente y el incremento resultante en la presión hidrostática hace que aumente la filtración a niveles normales.

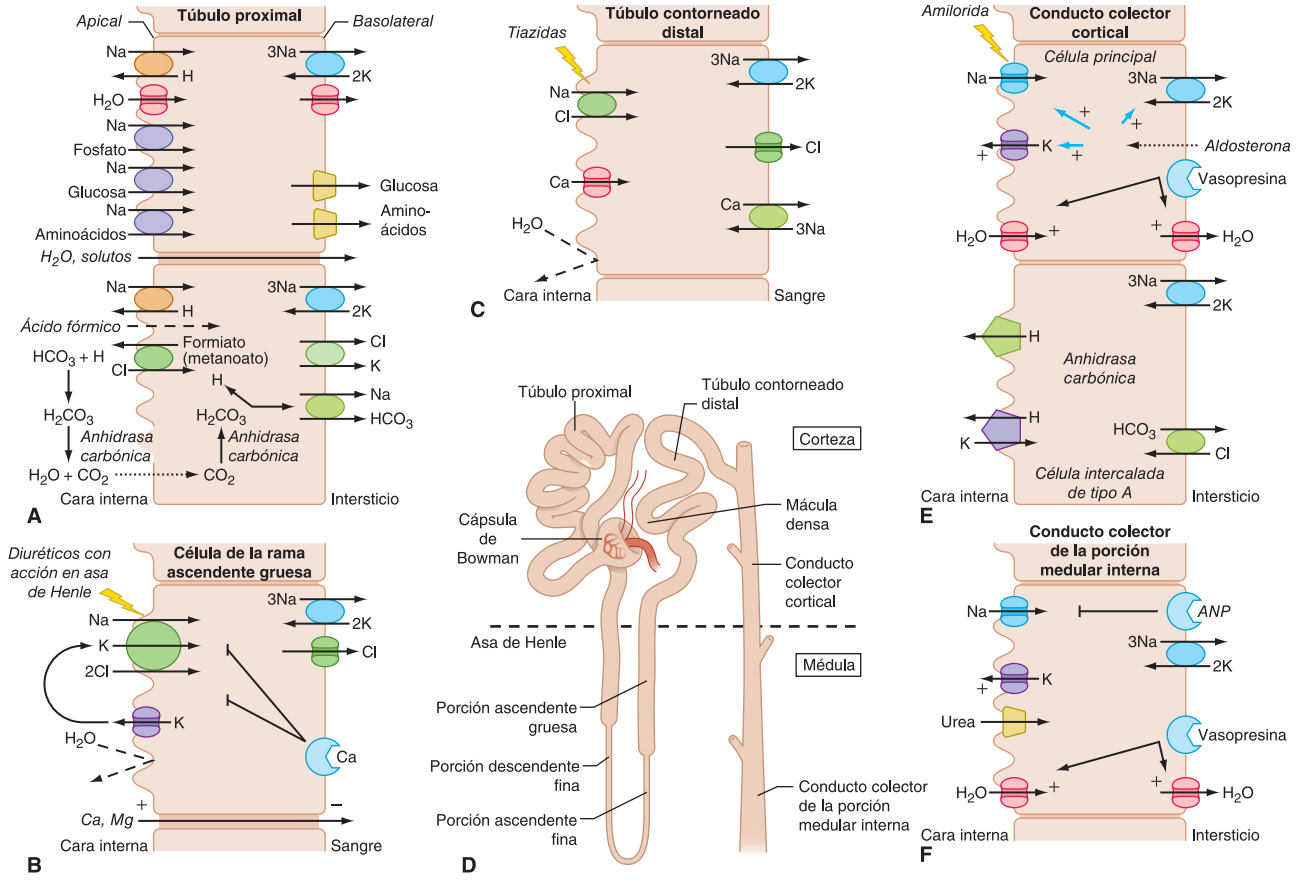

FIGURA 271-3. Actividades de transporte de los principales segmentos de la nefrona. Se incluyen células representativas de los cinco grandes segmentos tubulares, de modo que el lado interior (membrana apical) está hacia el lado izquierdo y el lado intersticial (membrana basolateral) está hacia el lado derecho. ***A.*** Células tubulares proximales. ***B.*** Célula típica en la porción ascendente gruesa del asa de Henle. ***C.*** Célula de túbulo contorneado distal. ***D.*** Aspecto general de toda la nefrona. ***E.*** Células del conducto colector cortical. ***F.*** Célula típica en el conducto conductor de la porción interna de la médula. Los principales transportadores de membrana, conductos y bombas se señalan con *flechas* que indican la dirección del desplazamiento de solutos o agua. En el caso de algunos fenómenos, los números antes del soluto señalan la estequiometría del transporte. Se han marcado los puntos destinatarios donde actúan los principales diuréticos. Las acciones de las hormonas se ilustran con *flechas* y *signos positivos* (+) respecto a efectos estimulatorios y *líneas con extremos perpendiculares*, en el caso de fenómenos inhibidores. Las *líneas de puntos* señalan la difusión libre a través de membranas celulares. La *línea de guiones* indica impermeabilidad de las membranas celulares al agua, en la porción ascendente gruesa y el túbulo contorneado distal. ANP, péptido natriurético auricular (*atrial natriuretic peptide*).

MECANISMOS DE TRANSPORTE POR TÚBULOS RENALES

Los túbulos renales están compuestos de epitelios muy diferenciados cuya morfología y funciones varían impresionantemente a lo largo de la nefrona (fig. 271-3). Las células que revisten los segmentos tubulares forman monocapas conectadas entre sí por una región especializada de las membranas laterales vecinas, llamada la *unión hermética* u ocluyente formadora de una barrera oclusiva que separa el interior del túbulo, de los espacios intersticiales que lo rodean. Dichas uniones especializadas también dividen la membrana celular en dominios delimitados: la membrana apical que está frente al interior del túbulo y la membrana basolateral que queda frente al intersticio. Tal separación física de las membranas permite a las células "asignar" de manera asimétrica proteínas y lípidos de membrana a diferentes regiones de la membrana. Gracias a tal característica se ha dicho que las células del epitelio renal están *polarizadas*. La asignación asimétrica de proteínas de membrana y en particular aquellas que median los procesos de transporte, constituye la maquinaria estructural para el desplazamiento direccional de líquido y solutos por parte de la nefrona.

TRANSPORTE DE SOLUTOS POR EPITELIOS

Se conocen dos tipos de transporte epitelial. El desplazamiento de líquido y solutos en forma seriada a través de las membranas apical y basolateral de la célula (o viceversa), mediado por transportadores, conductos o bombas recibe el nombre de *transporte celular*. A diferencia de ello, el desplazamiento de líquidos y solutos por la vía angosta entre células vecinas recibe el nombre de *transporte paracelular*. Este último se produce a través de las uniones ocluyentes, lo cual denota que no son totalmente "herméticas". De este modo, algunas capas de células epiteliales permiten el transporte paracelular robusto (*epitelio permeable*), en tanto que otras tienen uniones herméticas más eficaces (*epitelios ocluyentes*). Además, dado que la capacidad que tienen los iones de fluir por las vías paracelulares es el elemento que rige la resistencia eléctrica a través de la monocapa epitelial, también se conocen a los epitelios permeable e impermeable como epitelios de baja y alta resistencia, respectivamente. El túbulo proximal contiene epitelios permeables, en tanto que los segmentos distales de la nefrona como el conducto colector contienen los de tipo ocluyente o impermeable. Los epitelios permeables están perfectamente diseñados para la resorción de gran cantidad de líquido, en tanto que los ocluyentes permiten el control y la regulación más refinados del transporte.

TRANSPORTE POR LA MEMBRANA

Las membranas celulares están compuestas de lípidos hidrófobos que repelen el agua y los solutos acuosos. El desplazamiento de solutos y agua a través de las membranas mencionadas es posible gracias a las clases definidas de proteínas integrales de membrana que incluyen conductos (canales, bombas y transportadores). Los componentes mencionados son los que median los tipos específicos de actividades de transporte, como serían el *activo* (bombas), el *pasivo* (conductos o canales), la *difusión facilitada* (transportadores) y el *transporte secundario activo* (cotransportadores). Los tipos celulares de la nefrona de mamíferos poseen combinaciones precisas de proteínas que desempeñan funciones de transporte específicas. El transporte activo necesita de la energía metabólica generada por la hidrólisis de ATP. Las clases de proteínas que median el transporte activo ("bombas") son las trifosfatasas de adenosina (ATPasas) encargadas de la transposición de iones, que incluyen la ATPasa de sodio y potasio de amplísima distribución, las ATPasas de hidrogeniones y las ATPasas

de calcio. El transporte activo crea concentraciones de iones asimétricas a uno y otro lados de la membrana y así se desplazan ellos contra un gradiente químico. La energía potencial almacenada en un gradiente de concentración de un ion como el sodio se utiliza para impulsar al transporte por otros mecanismos (transporte secundario activo). Las bombas a menudo son *electrógenas*, es decir, crean una distribución asimétrica de cargas electrostáticas a uno y otro lados de la membrana, y de esta forma generan un voltaje o potencial de membrana. El desplazamiento de solutos a través de proteínas de la membrana por difusión simple recibe el nombre de transporte pasivo. Tal actividad es mediada por conductos (canales) creados por proteínas de membrana selectivamente permeables y permite a los solutos y al agua pasar a través de la membrana, y para ello reciben el impulso de *gradientes de concentración favorables* o *potencial electroquímico.* En los riñones los ejemplos comprenden los conductos de agua (acuaporinas), los conductos de potasio, los de sodio epiteliales y los de cloro. La difusión facilitada es un tipo especializado de transporte pasivo mediado por transportadores simples llamado *portadores* o *uniportadores*. Por ejemplo, la familia de transportadores de hexosas (GLUT 1 a 13) media la captación de glucosa por parte de las células. Los transportadores mencionados son impulsados por el gradiente de concentración para la glucosa, que es máximo en los líquidos extracelulares y mínimo en el citoplasma, por su metabolismo rápido. Muchos transportadores funcionan al transponer dos o más iones/solutos concertadamente en la misma dirección (*simportadores* o *cotransportadores*) o en direcciones contrarias (*antiportadores* o *intercambiadores*) a través de la membrana celular. El desplazamiento de dos o más iones/solutos quizá no produzca un cambio neto en el equilibrio de cargas electrostáticas a través de la membrana (*electroneutros*) o alguna actividad de transporte pudiera alterar el equilibrio de las cargas (*electrógeno*). Algunos trastornos hereditarios en el transporte de solutos y agua por túbulos renales son consecuencia de mutaciones en los genes que codifican diversos conductos, proteínas transportadoras y sus reguladores **(cuadro 271-1)**.

FUNCIONES DE SEGMENTOS DE LA NEFRONA

Cada segmento anatómico de la nefrona posee características peculiares y funciones especializadas que permiten el transporte selectivo de solutos y agua (fig. 271-3). El líquido tubular, por fenómenos seriados de resorción y excreción a lo largo de la neurona, es condicionado progresivamente hasta generar orina, para ser excretada. Es de máxima importancia conocer los principales mecanismos tubulares que explican el transporte de solutos y agua para entender la regulación hormonal de la función de los riñones y la manipulación farmacológica de la excreción por tales órganos.

TÚBULO PROXIMAL

El túbulo proximal es el encargado de la resorción de alrededor de 60% del cloruro de sodio y el agua filtrados, y también de 90% del bicarbonato filtrado y muchos nutrientes críticos como la glucosa y los aminoácidos; utiliza mecanismos de transporte celulares y paracelulares. La membrana apical de la células de dicha zona proximal tiene una mayor área de superficie para ocuparse de las funciones de resorción creadas por el enorme número de microvellosidades llamadas *borde en cepillo*, y las uniones ocluyentes relativamente permeables poseen la enorme capacidad de que ocurra resorción de líquidos.

CUADRO 271-1 TRASTORNOS HEREDITARIOS QUE AFECTAN EL TRANSPORTE DE IONES Y SOLUTO POR TÚBULOS RENALES

Enfermedad o síndrome	Gen	OMIM[a]
Trastornos que afectan el túbulo proximal		
Acidosis tubular renal proximal	Cotransportador de bicarbonato de sodio (*SLC4A4*, 4q21)	604278
Síndrome de Fanconi-Bickel	Cotransportador de glucosa 2 (*SLC2A2* 3q26.1-q26.3)	227810
Glucosuria renal aislada	Cotransportador de glucosa y sodio (*SLC5A2*, 16p11.2)	233100
Cistinuria, tipo I	Transportador de cistina, y aminoácidos dibásicos y neutros (*SLC3A1*, 2p16.3)	220100
Cistinuria diferente del tipo I	Transportador de aminoácidos, subunidad ligera (*SLC7A9*, 19q13.1)	600918
Intolerancia proteínica lisinúrica	Transportador de aminoácido (*SLC7A7*, 4q11.2)	222700
Raquitismo hipofosfatémico hereditario con hipercalciemia	Cotransportador de fosfato de sodio (*SLC34A3*, 9q34)	241530
Hipouricemia renal	Intercambiador de urato-anión (*SLC22A12*, 11q13)	220150
Enfermedad de Dent	Conducto de cloruro, ClC-5 (*CLCN5*, Xp11.22)	300009
Nefrolitiasis recesiva ligada al X con insuficiencia renal	Conducto de cloruro, ClC-5 (*CLCN5*, Xp11.22)	310468
Raquitismo hipofosfatémico recesivo ligado al X	Conducto de cloruro, ClC-5 (*CLCN5*, Xp11.22)	307800
Trastornos que afectan el asa de Henle		
Síndrome de Bartter, tipo 1	Cotransportador de sodio, potasio-cloruro (*SLC12A1*, 15q15-q21)	241200
Síndrome de Bartter, tipo 2	Conducto de potasio, ROMK (*KCNJ1*, 11q24)	601678
Síndrome de Bartter, tipo 3	Conducto de cloruro, ClC-Kb (*CLCNKB*, 1p36)	602023
Síndrome de Bartter con sordera neurosensorial	Subunidad accesoria del conducto de cloruro, barttina (*BSND*, 1p31)	602522
Hipocalciemia autosómica dominante con síndrome similar al de Bartter	Receptor que capta calcio (*CASR, 3q13.*3-q21)	601199
Hipercalciemia hipocalciúrica familiar	Receptor que capta calcio (*CASR*, 3q13.3-q21)	145980
Hipomagnesiemia primaria	Claudina 16 o paracelina 1 (*CLDN16* o *PCLN1*, 3q27)	248250
Pérdida renal aislada de magnesio	ATPasa, de sodio y potasio, subunidad γ_1 (*ATP1G1*, 11q23)	154020
Hipomagnesiemia primaria con hipocalciemia secundaria	Receptor transitorio vinculado con melastatina conducto potencial catiónico 6 (*TRPM6*, 9q22)	602014
Trastornos que afectan al túbulo distal y al conducto colector		
Síndrome de Gitelman	Cotransportador de sodio-cloruro (*SLC12A3*, 16q13)	263800
Seudoaldosteronismo (síndrome de Liddle)	Conducto beta de sodio epitelial y subunidades gamma (*SCNN1B, SCNN1G*, 16p13-p12)	177200
Seudohipoaldosteronismo recesivo de tipo 1	Conducto de sodio epitelial y subunidades alfa, beta y gamma (*SCNN1A*, 12p13; *SCNN1B, SCNN1G*, 16p13-p12)	264350
Seudohipoaldosteronismo de tipo 2 (síndrome de hiperpotasiemia hipertensión de Gordon)	Cinasas WNK-1, WNK-4 (*WNK1*, 12p13; *WNK4,* 17q21-q22)	145260
Diabetes insípida nefrógena ligada al X	Receptor V2 de vasopresina (AVPR2, Xq28)	304800
Diabetes insípida nefrógena (autosómica)	Conducto de agua, acuaporina 2 (*AQP2*, 12q13)	125800
Acidosis tubular renal distal, dominante autosómica	Intercambiador aniónico 1 (*SLC4A1*, 17q21-q22)	179800
Acidosis tubular renal distal, recesiva autosómica	Intercambiador aniónico 1 (*SLC4A1*, 17q21-q22)	602722
Acidosis tubular renal distal con sordera nerviosa	ATPasa protónica, subunidad $\beta 1$ (*ATP6B1*, 2cen-q13)	192132
Acidosis tubular renal distal con audición normal	ATPasa protónica, subunidad 116-kD (*ATP6N1B*, 7q33-q34)	602722

[a] Base de datos Online Mendelian Inheritance in Man (*http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim*).

Los solutos y el agua pasan por las uniones ocluyentes para penetrar en el espacio intercelular lateral, sitio en el que se efectúa la absorción por parte de capilares peritubulares. La resorción de agua por intercambio en el túbulo proximal es impulsada por la elevada presión oncótica y la pequeña presión hidrostática dentro de los capilares peritubulares. Los ajustes fisiológicos en la filtración glomerular surgidos por el cambio del tono en la arteriola eferente originan modificaciones proporcionales en la resorción, fenómeno conocido como *equilibrio glomerulotubular*. Por ejemplo, la constricción de la arteriola eferente por acción de la angiotensina II intensificará la presión hidrostática capilar glomerular, pero disminuirá la presión en los capilares peritubulares. Al mismo tiempo, el aumento de la filtración glomerular y la fracción de filtración harán que aumente la presión oncótica cerca del extremo del capilar glomerular. Los cambios en cuestión, disminución de la presión hidrostática e incremento de la oncótica, harán que se intensifique la fuerza de impulso para la absorción de líquidos por los capilares peritubulares.

El transporte celular de muchos solutos por parte del túbulo proximal está acoplado al gradiente de concentración de sodio establecido por la actividad de la ATPasa basolateral de sodio y potasio (fig. 271-3*A*); este mecanismo de transporte activo conserva un gradiente de sodio "en pendiente" al mantener bajas sus concentraciones intracelulares. La resorción de solutos está acoplada al gradiente de sodio por acción de cotransportadores que dependen de dicho ion como Na^+-glucosa y Na^+-fosfato. Además de la vía paracelular, también se produce la resorción de agua por la vía celular, la cual es factible gracias a conductos de agua constitutivamente activos (acuaporina 1), que están en las membranas apical y basolateral. Además, es posible que el desplazamiento direccional de agua a través de las células tubulares proximales sea impulsado por pequeños *gradientes osmóticos* locales cercanos a las membranas plasmáticas, generados por la resorción de sodio por células.

Las células de la porción proximal del túbulo recuperan el bicarbonato por un mecanismo que depende de las anhidrasas carbónicas. El bicarbonato filtrado en primer lugar es "ajustado" o titulado por protones que llegan al interior, por intercambio de sodio e hidrógeno. El ácido carbónico resultante es metabolizado por la anhidrasa carbónica del borde en cepillo, hasta la forma de agua y bióxido de carbono. Como paso siguiente, el dióxido disuelto se difunde en el interior de la célula, en el cual es hidratado por acción de la enzima anhidrasa carbónica citoplásmica para formar de nuevo ácido carbónico. Por último, el ácido carbónico intracelular se disocia en protones libres y aniones de bicarbonato y el bicarbonato sale de la célula por el cotransportador basolateral de sodio y bicarbonato (Na^+/HCO_3^-). El proceso mencionado es saturable, con lo cual se produce la excreción de bicarbonato por riñones cuando los niveles plasmáticos rebasan los límites fisiológicos (24 a 26 meq/L). Para la alcalinización de la orina son útiles los inhibidores de la anhidrasa carbónica, como la acetazolamida, un tipo de diurético débil, que bloquea la resorción de bicarbonato en el túbulo proximal.

El cloruro casi no se absorbe en el primer segmento del túbulo proximal y el incremento en la concentración del mismo se opone y equilibra la eliminación del anión bicarbonato desde el líquido tubular. En segmentos tubulares proximales, más adelante se inicia la resorción de cloruro por células por el intercambio apical del formiato (ácido fórmico) celular, correspondiente a concentraciones luminales mayores de cloruro. Una vez en el interior del túbulo, los aniones de ácido fórmico son titulados con base en el hidrogenión (suministrado por el intercambio de Na^+/H^+), hasta formar ácido fórmico neutro, que pasa por difusión pasiva a través de la membrana apical para volver al interior de la célula y que se disocia en un protón y es reciclado. La salida del cloruro en la porción basolateral es mediada por el cotransportador de potasio/cloruro.

La resorción de glucosa es casi completa en el extremo del túbulo proximal. El transporte celular de dicho carbohidrato es mediado por el cotransporte de sodio/glucosa apical acoplado por la difusión basolateral facilitada, por parte del transportador de glucosa. El proceso anterior es también saturable y ocasiona glucosuria si los niveles plasmáticos rebasan 180 a 200 mg/100 ml como surge en la diabetes mellitus no tratada.

El túbulo proximal posee transportadores específicos que secretan diversos ácidos orgánicos (aniones de carboxilato) y bases (predominantemente cationes amínicos primarios). Los aniones orgánicos transportados por tales sistemas incluyen ácido úrico (urato), aniones cetoácidos y algunos fármacos unidos a proteína no filtrados en el glomérulo (penicilinas, cefalosporinas y salicilatos).

El probenecid inhibe la secreción de aniones orgánicos por riñones y es útil clínicamente para incrementar las concentraciones plasmáticas de algunos medicamentos como la penicilina y el oseltamivir. Los cationes orgánicos secretados por el túbulo proximal comprenden diversos neurotransmisores amínicos biógenos (dopamina, acetilcolina, adrenalina, noradrenalina e histamina) y creatinina. Algunos medicamentos como la cimetidina y el trimetoprim compiten con los compuestos endógenos por el transporte a través de vías de cationes orgánicos. Los fármacos en cuestión hacen que aumenten los niveles de creatinina sérica, pero dicho cambio no refleja modificaciones en la filtración glomerular.

El túbulo proximal, gracias a clases diferentes de sistemas de transporte dependientes o no de sodio, reabsorbe eficientemente aminoácidos. Los transportadores en cuestión muestran especificidad hacia grupos diferentes de aminoácidos. Por ejemplo, cistina, lisina, arginina y ornitina son transportadas por un sistema que incluye dos proteínas codificadas por los genes *SLC3A1* y *SLC7A9*. Las mutaciones en cualquiera de los dos genes disminuyen la resorción de dichos aminoácidos y originan la enfermedad llamada cistinuria. El túbulo proximal capta las hormonas péptidas como la insulina y la hormona de crecimiento, la β_2-microglobulina y otras proteínas pequeñas gracias a un proceso de endocitosis absortiva y son degradadas en las vesículas endocíticas acidificadas o los lisosomas. La acidificación de dichas vesículas depende de una "bomba de protones" (ATPasa de H^+ en vacuola) y un conducto de cloruro.

La menor acidificación de las vesículas endocíticas por acción de mutaciones en el gen del conducto de cloruro (*CLCN5*) origina la expulsión de proteínas de bajo peso molecular (proteinuria) en la enfermedad de Dent. La amoniogénesis renal a partir de glutamina en el túbulo proximal actúa como un amortiguador importante de líquido tubular para asegurar la excreción del ion H^+ secretado, en la forma de NH_4^+ por el conducto colector. Los niveles celulares de potasio modulan en forma inversa la amoniogénesis, y en el marco del mayor nivel de potasio sérico por el hipoaldosteronismo, la disminución de la amoniogénesis facilita la aparición de acidosis tubular renal de tipo IV.

ASA DE HENLE

Está compuesta de tres segmentos importantes: rama fina descendente, rama fina ascendente y rama gruesa ascendente. Las tres divisiones se basan en la morfología celular y su situación anatómica, pero guardan correlación precisa con la especialización de sus funciones. Se sabe que 15 a 25% del cloruro de sodio filtrado es resorbido en el asa de Henle, principalmente en la rama ascendente gruesa. El asa mencionada asume importancia crítica en la capacidad de concentración de orina al contribuir a la generación de un intersticio medular hipertónico en un proceso llamado *multiplicación por contracorriente*. El asa es el sitio de acción de casi todos los diuréticos más potentes (diuréticos con acción en el asa) y contribuye a la resorción de iones de calcio y magnesio.

La porción fina descendente es muy permeable al agua, por la expresión densa de los conductos de agua de acuaporina 1 constitutivamente activos. A diferencia de ello, es casi insignificante la permeabilidad del agua en la porción ascendente. En la porción ascendente gruesa se observa un nivel alto de transporte activo salino de tipo secundario, que es función del cotransportador de $Na^+/K^+/2Cl^-$ en la membrana apical, en serie con los conductos de cloruro basolaterales y la ATPasa de Na^+/K^+ (fig. 271-3*B*). El cotransportador de $Na^+/K^+/2Cl^-$ es el sitio primario donde actúan los diuréticos con acción en asa de Henle. El potasio en el líquido tubular es el sustrato limitante de dicho cotransportador (la concentración de potasio tubular es similar a la del plasma y es, en promedio, 4 meq/L), pero es conservada por el reciclado de dicho ion a través de un conducto de potasio apical.

El síndrome de Bartter, un trastorno hereditario localizado en la porción ascendente gruesa, origina una nefropatía con pérdida de sodio, que se acompaña de hipopotasiemia y alcalosis metabólica; es causado por mutaciones con pérdida de función en uno de los cuatro genes precisos que codifican los componentes del cotransportador de $Na^+/K^+/2Cl^-$ (*NKCC2*), el conducto de potasio apical (*KCNJ1*), o el conducto de cloruro basolateral (*CLCNKB, BSND*).

El reciclado de potasio contribuye también con una carga electrostática positiva en el interior del túbulo en comparación con el intersticio, que estimula la resorción de cationes divalentes (magnesio y calcio), a través de la vía paracelular. Un receptor acoplado a proteína G que percibe calcio (CaSR) en las membranas basolaterales regula la resorción de cloruro de sodio en la porción ascendente gruesa gracias a mecanismos de señalización dobles que utilizan monofosfato de adenosina (AMP) cíclico o eicosanoides. Dicho receptor permite una relación directa o en pendiente entre los niveles de calcio plasmático y la excreción de dicho ion por riñones. Las mutaciones con pérdida de función en CaSR originan hipocalciuria hipercalciémica familiar, por una menor respuesta de la porción ascendente gruesa al calcio exocelular. Las mutaciones en *CLDN16* que codifica la paracelina 1, proteína transmembranaria que está dentro del complejo de unión ocluyente, origina

hipomagnesiemia con hipercalciuria y nefrocalcinosis, lo cual sugiere que es regulada la conductancia iónica en la vía paracelular en la porción gruesa. Las mutaciones en *TRPM6* que codifican un conducto de ion permeable a magnesio también causan hipomagnesiemia familiar con hipocalciemia. Un complejo molecular de proteínas TRPM6 y TRPM7 es de importancia decisiva para la resorción de magnesio en la porción ascendente gruesa del asa de Henle.

El asa de Henle contribuye a la capacidad de concentración de orina al establecer un *intersticio medular hipertónico* que estimula la resorción de agua por un segmento más distal de la nefrona, el conducto colector medular interno. La *multiplicación por contracorriente* genera un intersticio medular hipertónico por medio de dos sistemas de contracorriente: el asa de Henle (porciones ascendente y descendente contraria) y los vasos rectos (capilares peritubulares medulares que rodean el asa). El flujo en contracorriente de los dos sistemas conserva el entorno hipertónico en la porción interna de la médula, pero el fenómeno desencadenante primario es la resorción de cloruro de sodio por parte de la porción ascendente gruesa. La resorción del cloruro de sodio sin agua diluye el líquido tubular y aporta nuevos osmoles al líquido intersticial que rodea a la porción ascendente gruesa. La porción descendente fina es muy permeable al agua, razón por la cual surge equilibrio osmótico entre el líquido tubular de la porción descendente y el espacio intersticial, y ello origina el atrapamiento progresivo de soluto en la porción interna de la médula. La osmolalidad máxima en la porción intersticial medular también necesita del reciclado parcial de urea a partir del conducto colector.

TÚBULO CONTORNEADO DISTAL

El túbulo mencionado reabsorbe, en promedio, 5% del cloruro de sodio filtrado; dicho segmento está compuesto de epitelio ocluyente con muy poca permeabilidad al agua. La vía de transporte principal de Na/Cl utiliza un cotransportador de sodio y cloruro sensible a tiazida, electroneutro en membrana apical en tándem con los conductos basolaterales de ATPasa de sodio y potasio, y el conducto de cloruro (fig. 271-3*C*). Los conductos apicales con selectividad por calcio (TRPV5) y el intercambio basolateral de sodio y calcio median la resorción de calcio en el túbulo contorneado distal. La resorción de calcio guarda relación inversa con la resorción de sodio y es estimulada por la hormona paratiroidea. El bloqueo del cotransporte apical de sodio y cloruro disminuirá el nivel de sodio intracelular y facilitará el mayor intercambio basolateral de sodio/calcio, así como la penetración apical pasiva de calcio. Las mutaciones de pérdida de función del gen *SLC12A3* que codifica al cotransportador apical de sodio y cloruro origina el síndrome de Gitelman, trastorno natriopénico que se acompaña de alcalosis hipopotasiémica e hipocalciuria. Las mutaciones en los genes que codifican las cinasas de WNK, que son WNK-1 y WNK-4, originan el seudohipoaldosteronismo de tipo II o síndrome de Gordon caracterizado por hipertensión familiar con hiperpotasiemia. Las cinasas de WNK influyen en la actividad de algunos transportadores de iones en túbulos. Las mutaciones en dicho síndrome originan hiperactividad del cotransportador apical de sodio y cloruro en el túbulo contorneado distal y sirven como estímulo primario para una mayor resorción de cloruro de sodio, expansión del volumen extracelular e hipertensión. La hiperpotasiemia puede ser causada por una menor actividad de los conductos apicales de potasio en el túbulo colector, la vía primaria para la secreción de potasio.

CONDUCTO COLECTOR

El conducto colector es el que regula la composición final de la orina. Las dos porciones principales, los conductos colectores cortical y el medular interno contribuyen a la resorción de casi 4 a 5% del sodio filtrado y son importantes para la regulación hormonal del equilibrio hidrosalino. El conducto colector cortical contiene *epitelio de alta resistencia*, con dos tipos celulares. Las células principales son las destinadas preferentemente a la resorción de sodio y el sitio de acción de diurético con ahorro de potasio, como la aldosterona y la espironolactona. Las otras células son las intercaladas de tipos A y B. Las A median la secreción de ácido y la resorción de bicarbonato; las células intercaladas de tipo B median la secreción de bicarbonato y la resorción de ácido.

Prácticamente todo el transporte es mediado por la vía celular en lo que respecta a los dos tipos de células principales e intercaladas. En el caso de las células principales se produce la penetración pasiva apical de sodio a través del conducto epitelial de dicho ion, sensible a amilorida, con salida basolateral, con intervención de ATPasa de sodio y potasio (fig. 271-3*E*). Dicho proceso de resorción de sodio es regulado estrictamente por la aldosterona. Esta hormona penetra en la célula por la membrana basolateral, se liga a un receptor de mineralocorticoides citoplásmico y cambia de sitio y va al núcleo, en donde modula la transcripción génica, todo lo cual origina una mayor resorción de sodio. Las mutaciones activadoras en dicho conducto epitelial de sodio incrementan la recuperación de dicho ion y producen hipopotasiemia, hipertensión y alcalosis metabólica (síndrome de Liddle). La amilorida y el triamtereno, diuréticos que ahorran potasio, bloquean el conducto epitelial de sodio y hacen que disminuya la resorción de dicho ion.

Las células principales secretan potasio por medio de un conducto para tal ion en la membrana apical. Dos fuerzas rigen la secreción de dicho ion. En primer lugar, la elevada concentración intracelular de potasio generada por la ATPasa de sodio y potasio origina un gradiente de concentración favorable para que sea secretado el potasio en el líquido tubular. En segundo lugar, al resorberse el sodio sin algún anión acompañante, el interior del túbulo adquiere carga negativa en relación con el interior de la célula y así aparece un gradiente eléctrico favorable para la secreción de cationes. Una vez bloqueada la resorción de sodio, disminuye el componente eléctrico de la fuerza impulsora para la secreción de potasio. Este último fenómeno también es estimulado por la rapidez del flujo del líquido tubular (que ocurriría durante la expansión volumétrica o por acción de diuréticos que actúan "corriente arriba" del conducto colector cortical), y la presencia de aniones relativamente no resorbibles (que incluyen bicarbonato y penicilinas) y que contribuyen al potencial negativo de la luz del túbulo. Las células principales también participan en la resorción de agua al aumentar la permeabilidad de ella en respuesta a la vasopresina; dicho efecto se explica de manera más completa en el apartado que trata del conducto colector en la porción medular interna.

Las células intercaladas no participan en la resorción de sodio, pero median la secreción acidobásica. Ellas se ocupan de dos tipos de transporte: el activo de hidrogeniones mediado por ATPasa de H^+ ("bomba de protones") y el intercambiador de Cl^-/HCO_3^-. Las células intercaladas son las que disponen los dos mecanismos de transporte en membranas contrarias para permitir la secreción de ácidos o de bases. Las intercaladas de tipo A poseen una bomba de protones apical que media la secreción de ácido y un intercambiador de aniones basolateral para mediar la resorción de bicarbonato (fig. 271-3*E*). A diferencia de lo mencionado, las células intercaladas de tipo B poseen el intercambiador aniónico en la membrana apical para que medie la secreción de bicarbonato, mientras la bomba que reside en la membrana basolateral, permite la resorción de ácido. En caso de acidemia el riñón preferentemente utiliza células de tipo A intercaladas para secretar el exceso de hidrogeniones y generar más HCO_3^-. Lo contrario es válido en estados de exceso de bicarbonato con potasiemia, donde las células intercaladas de tipo B predominan. La adaptación mencionada es mediada por una proteína extracelular llamada *hensina*.

Las células de la porción interna del conducto colector en la médula comparten muchas semejanzas con las células principales del conducto colector cortical. Tienen conductos apicales de sodio y potasio que median la resorción de sodio y la secreción de potasio, respectivamente (fig. 271-3*F*). Las células del conducto colector de la médula interna también tienen conductos de agua regulados por vasopresina (acuaporina 2 en la membrana apical y acuaporinas 3 y 4 en la basolateral). La vasopresina, hormona antidiurética, se une al receptor V2 en la membrana basolateral y desencadena una cascada de señales intracelulares a través de la activación de la adenililciclasa, mediada por proteína G, de lo cual resulta un incremento en los niveles de AMP cíclico. Dicha cascada de señales estimulará al final la inserción de los conductos de agua en la membrana apical de las células del conducto colector en la porción medular interna, para incrementar la permeabilidad al agua; dicha permeabilidad mayor permite la resorción de agua y la producción de orina concentrada. En caso de no intervenir la vasopresina, las células del conducto colector de la porción interna de la médula son impermeables al agua y la orina permanece diluida. De este modo, la nefrona separa el cloruro de sodio del agua, de tal forma que aspectos de volumen o tonicidad serán los que rijan si se retiene o excreta dicho líquido.

La resorción de sodio por parte de las células del conducto colector de la médula interna también es inhibida por péptidos natriuréticos llamados *péptido natriurético auricular* o *natriurético renal* (urodilatina); el mismo gen codifica los dos péptidos, aunque utiliza diferentes mecanismos postraduccionales de preprohormona común para generar proteínas diferentes. Los péptidos natriuréticos auriculares son secretados por miocitos auriculares en reacción a la expansión volumétrica, en tanto que la urodilatina es secretada por epitelio tubular renal. Los péptidos natriuréticos interactúan con receptores apicales (urodilatina) o basolaterales (péptidos natriuréticos auriculares) en las células

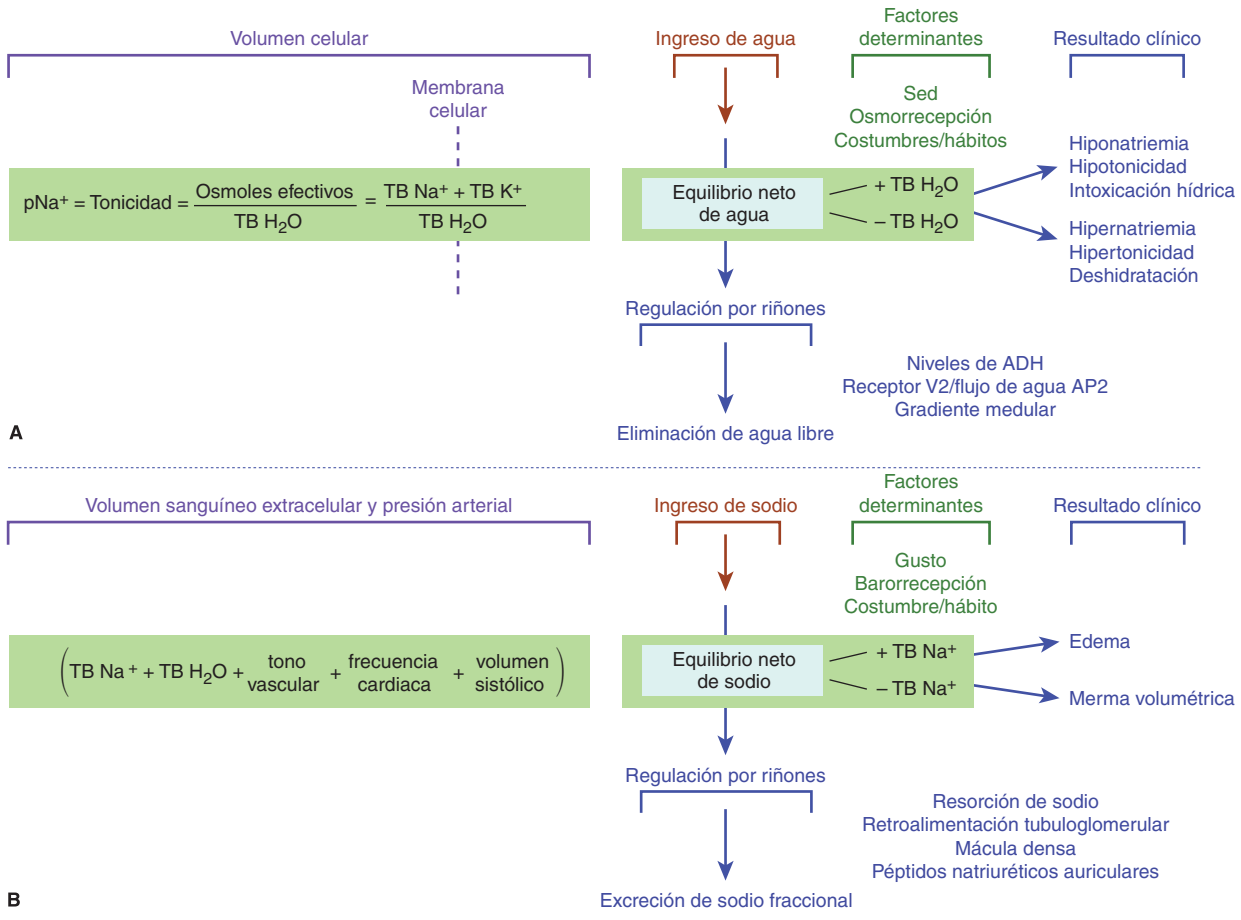

FIGURA 271-4. Factores determinantes del equilibrio de sodio y agua. *A.* La concentración de sodio plasmático es un marcador indirecto de la tonicidad del plasma, que es el comportamiento volumétrico de las células en una solución. La tonicidad depende de diversos osmoles eficaces en el cuerpo, divididos entre el agua corporal total ([*total body*, TB] H_2O), que traduce simplemente el sodio corporal total (TB Na^+) y los aniones fuera de la célula, separados del potasio corporal total (TB K^+) dentro de la célula, por acción de la membrana celular. El equilibrio hídrico neto depende de las funciones integradas de la sed, la osmorrecepción, la resorción de sodio, la liberación de vasopresina y la intensidad del gradiente medular en el riñón, de modo que la tonicidad se conserva dentro de límites muy estrechos de osmolalidad, que es de 280 mosmol aproximadamente. Si se altera el metabolismo de agua y aumenta la cantidad corporal total de ella surgirán hiponatriemia, hipotonicidad e intoxicación hídrica; al disminuir el agua corporal total aparecerán hipernatriemia, hipertonicidad y deshidratación. ***B.*** El volumen de sangre extracelular y la presión arterial son parte de la función integral del sodio corporal total (TB Na^+), del agua corporal total (TB H_2O), del tono vascular, la frecuencia cardiaca y el volumen sistólico, que modulan el volumen y la presión (tensión) en el árbol vascular del cuerpo. Dicho volumen de sangre extracelular depende del equilibrio neto de sodio (bajo el control del gusto), barorreceptores, hábitos, resorción de sodio, retroalimentación de mácula densa/tubuloglomerular y péptidos natriuréticos. Cuando se perturba el metabolismo de sodio y aumenta el nivel de dicho ion en todo el cuerpo, surge edema; cuando disminuye el nivel del ion mencionado en el cuerpo hay merma volumétrica. ADH, hormona antidiurética (*antidiuretic hormone*); AP2, acuaporina 2.

del conducto colector de la médula interna para estimular a la guanililciclasa y aumentar los niveles de monofosfato de guanosina cíclico (*cyclic guanosine monophosphate*, cGMP) citoplásmico. Dicho efecto a su vez disminuye la actividad del conducto de sodio apical en tales células y aplaca la resorción neta de sodio, lo que produce natriuresis. El conducto colector de la médula interna es permeable a la urea y ello permite que esta última difunda al intersticio, sitio en que contribuye a la hipertonicidad del intersticio medular. La urea es reciclada por difusión desde el intersticio a las porciones descendente y ascendente del asa de Henle.

REGULACIÓN HORMONAL DEL EQUILIBRIO DE SODIO Y AGUA

El equilibrio de los solutos y el agua en el organismo depende de las cantidades ingeridas de ambos, que se distribuyen en diversos compartimientos líquidos y que son excretados por piel, intestinos y riñones. La *tonicidad*, que es el estado osmolar que rige el comportamiento volumétrico de las células en una solución, es regulada por el equilibrio hídrico **(fig. 271-4A)** y el *volumen sanguíneo extracelular* es regulado por el equilibrio de sodio **(fig. 271-4B)**. El riñón es el modulador irremplazable de los dos procesos fisiológicos mencionados.

EQUILIBRIO HÍDRICO

La *tonicidad* depende de la concentración variable de *osmoles eficaces* dentro y fuera de la célula que hacen que el agua se desplace en una u otra dirección a través de sus membranas. Los osmoles eficaces clásicos como el sodio, el potasio y sus aniones son solutos atrapados en uno y otro lados de una membrana celular, sitio donde en forma global se separan y obligan al agua a desplazarse hasta lograr el equilibrio en proporción al soluto retenido; la ATPasa de sodio y potasio conserva gran parte del potasio dentro de las células y gran parte del sodio fuera de ellas. La tonicidad normal (aproximadamente 280 mosmol/L) es cuidada celosamente por mecanismos osmoreguladores que controlan el equilibrio hídrico para proteger a los tejidos de la *deshidratación* inadvertida (contracción celular) o de la *intoxicación hídrica* (turgencia celular), situaciones nocivas para la función celular (fig. 271-4*A*).

Los mecanismos que controlan la osmorregulación son diferentes de los que rigen el volumen extracelular, si bien hay algunos puntos funcionales compartidos en ambos. Las concentraciones de potasio celular intervienen decisivamente para alcanzar cualquier nivel de tonicidad. El marcador indirecto corriente para evaluar la tonicidad clínica es la concentración de sodio en suero. Cualquier disminución en el agua corporal total que aumentaría la concentración de sodio desencadena una sensación intensa de sed y conservación de agua, al disminuir la excreción de ella por riñones mediante la liberación de vasopresina que proviene de la neurohipófisis. Por lo contrario, la disminución de la concentración de sodio plasmático estimula un incremento en la excreción de agua por riñones al suprimir la secreción de vasopresina. Todas las células que expresan conductos de TRPV4 mecanosensitivos reaccionan a cambios en la tonicidad al modificar su volumen y concentración de calcio, pero solamente las neuronas $TRPV4^+$ conectadas en el núcleos supraóptico y paraventricular en el hipotálamo son *osmorre-*

ceptoras es decir, solas, por su conectividad neural, modulan la liberación de vasopresina por la neurohipófisis. La secreción es estimulada principalmente al cambiar la tonicidad y en forma secundaria por otras señales no osmóticas como la variabilidad del volumen hemático, estrés, dolor y algunos fármacos. La liberación de vasopresina por la neurohipófisis aumenta en forma lineal conforme lo hace la tonicidad plasmática por arriba de lo normal, si bien ello varía con la percepción del volumen extracelular (una forma de interacción de los mecanismos que controlan el volumen sanguíneo y la osmorregulación). El cambio del ingreso o la excreción de agua sirve como medio de ajustar la tonicidad plasmática; de este modo, la osmorregulación es la que rige el equilibrio hídrico.

El riñón interviene decisivamente para conservar el equilibrio hídrico gracias a su regulación de la excreción de agua. La capacidad de concentrar orina hasta un nivel de osmolalidad que rebasa la del plasma permite la conservación de agua, en tanto que la capacidad de generar orina más diluida que el plasma estimula la excreción del agua en exceso. Las membranas celulares están compuestas de lípidos y otras sustancias hidrófobas intrínsecamente impermeables al agua. Para que penetre o salga el agua de una célula, la membrana celular debe expresar las acuaporinas de sus conductos hídricos. En el riñón, la acuaporina 1 es constitutivamente activa en todos los segmentos permeables al agua de los túbulos proximal y distal, en tanto que las acuaporinas 2, 3 y 4 son reguladas por la vasopresina en el conducto colector. Tal hormona interactúa con el receptor V2 en membranas basolaterales de las células de los conductos colectores y anuncia la inserción de nuevos conductos hídricos en las membranas apicales para estimular la permeabilidad al agua. La resorción neta de agua al final es impulsada por el gradiente osmótico entre el líquido tubular diluido y el intersticio medular hipertónico.

EQUILIBRIO DE SODIO

La percepción del *volumen sanguíneo extracelular*, depende en parte de la integración de elementos como el tono arterial, el volumen sistólico del corazón, la frecuencia cardiaca y el contenido de agua y solutos del volumen extracelular. El sodio y sus aniones son los osmoles extracelulares más abundantes y eficaces y en conjunto apoyan el volumen sanguíneo, del cual se genera la presión arterial. En situaciones normales, dicho volumen es regulado por el equilibrio de sodio (fig. 271-4*B*), y el equilibrio entre el ingreso y la excreción diaria de dicho ion recibe la influencia de los *barorreceptores* en vasos sanguíneos regionales y sensores de hormonas en vasos, modulados por péptidos natriuréticos auriculares, el sistema renina-angiotensina-aldosterona, las señales de calcio, adenosina, vasopresina y el eje adrenérgico nervioso. Si el ingreso de sodio rebasa la excreción de ese ion (equilibrio positivo), el incremento del volumen sanguíneo desencadenará un aumento proporcional en la excreción de sodio por orina. Por lo contrario, si el ingreso de sodio es menor que la excreción por orina (equilibrio negativo), disminuirá el volumen sanguíneo y estimulará la mayor resorción de sodio por riñones, lo cual hace que disminuya la excreción de dicho ion por orina.

El sistema renina-angiotensina-aldosterona es el mecanismo hormonal mejor conocido que modula la excreción de sodio por riñones. La renina es sintetizada y secretada por células granulosas en la pared de la arteriola aferente. Su secreción es controlada por algunos factores como la estimulación adrenérgica β_1 en la arteria aferente, los impulsos que provienen de la mácula densa y las prostaglandinas. Al final la renina y la actividad de ACE generan angiotensina II que de manera directa o indirecta estimula la resorción de sodio y agua por riñones. La estimulación del intercambio de los iones de sodio e hidrógeno en el túbulo proximal por acción de la angiotensina II intensifica de manera directa la resorción de sodio. La hormona mencionada también estimula la resorción de dicho ion en el tubo colector al estimular la secreción de aldosterona por parte de la corteza suprarrenal. La constricción de la arteriola glomerular eferente por parte de la angiotensina II aumenta de modo indirecto la fracción de filtración e incrementa la presión oncótica capilar peritubular para estimular la resorción de sodio. Por último, la angiotensina II inhibe la secreción de renina por medio de un bucle de retroalimentación negativa.

La aldosterona es sintetizada y secretada por las células de granulosa de la corteza suprarrenal. Se une a los receptores de mineralocorticoides citoplásmicos en las células principales del túbulo colector que intensifica la actividad del conducto de sodio en la membrana apical, el conducto de potasio en la misma membrana y la ATPasa de sodio y potasio basolateral. Los efectos anteriores son mediados en parte por la transcripción del gen (estimulada por aldosterona) que codifica la cinasa 1 inducida por suero/glucocorticoides (*serum/glucocorticoid-induced kinase 1*, SGK1). La actividad del conducto de sodio epitelial es intensificada por fosforilación (mediada por SGK1) de Nedd4-2, proteína que estimula el reciclado del conducto de sodio a partir de la membrana plasmática. El Nedd4-2 fosforilado ha entorpecido las interacciones con el conducto de sodio epitelial, de modo que aumenta el número de conductos en la membrana plasmática e incrementa la capacidad de resorción de sodio por parte del conducto colector.

La expresión excesiva y crónica de aldosterona causa disminución de la excreción de sodio por orina, durante unos cuantos días, después de la cual la excreción mencionada retorna a los niveles previos; el fenómeno mencionado, llamado *escape de aldosterona*, es explicado por la disminución de la resorción de sodio en el túbulo proximal después de expansión del volumen hemático. El exceso de sodio que no se resorbe por el túbulo proximal rebasa la capacidad de resorción de los segmentos más distales de la nefrona; dicho escape puede ser facilitado por péptidos natriuréticos auriculares que pierden su eficacia en situaciones clínicas como la insuficiencia cardiaca, el síndrome nefrótico y la cirrosis, lo cual origina grave retención de sodio y sobrecarga volumétrica.

LECTURAS ADICIONALES

Ballermann BJ: Glomerular endothelial cell differentiation. Kidney Int 67:1668, 2005

Giebisch G et al: New aspects of renal potassium transport. Pflugers Arch 446:289, 2003

Kopan R et al: Molecular insights into segmentation along the proximal–distal axis of the nephron. J Am Soc Nephrol 18:2014, 2007

Mange K et al: Language guiding therapy: The case of dehydration versus volume depletion. Ann Intern Med 127: 848, 1997

O'Neil RG, Heller S: The mechanosensitive nature of TRPV channels. Pflugers Arch-Eur J Physiol 451:193, 2005

Ribes D et al: Transcriptional control of epithelial differentiation during kidney development. J Am Soc Nephrol 14:S9, 2003

Schrier RW, Ecder T: Gibbs memorial lecture: Unifying hypothesis of body fluid volume regulation. Mt Sinai J Med 68:350, 2001

Wagner CA et al: Renal acid-base transport: Old and new players. Nephron Physiol 103:1, 2006

272 Adaptación de los riñones al daño intrínseco

Raymond C. Harris, Eric G. Neilson

El volumen de cada riñón y el número de nefronas formadas al final del periodo embrionario dependen de la frecuencia con que la yema ureteral sufre ramificaciones morfogenéticas. Los seres humanos poseen entre 225 000 y 900 000 nefronas en cada riñón y esta cifra depende de la conclusión final o prematura de la ramificación ureteral después de uno o dos ciclos. Se desconoce el mecanismo de señales que regula el número de ciclos de ramificación, pero quizá su número final es el elemento del cual depende la adaptación satisfactoria de los riñones a las exigencias fisiológicas de la presión arterial y la talla corporal, diversas presiones ambientales o la inflamación perjudicial la cual culmina en insuficiencia renal crónica.

Al estudiar la insuficiencia renal crónica, una de las suposiciones más desconcertantes es que las nefronas residuales funcionan de manera excesiva para compensar la pérdida de estas unidades en la enfermedad primaria. Dicha compensación depende de los cambios de adaptación que son consecuencia de la hipertrofia renal y el ajuste de la *retroalimentación tubuloglomerular* y el *equilibrio glomerulotubular,* tal y como lo planteó Neal Bricker en su *hipótesis de la nefrona íntegra* en 1969. Algunas adaptaciones funcionales a la merma de nefronas también tienen consecuencias clínicas imprevistas que se explican en la *hipótesis de la avenencia o compensación* que planteó Bricker en 1972 y finalmente algunas de las adaptaciones aceleran el deterioro de las neuronas residuales tal y como describió Barry Brenner en su *hipótesis de la hiperfiltración* en 1982. Estos tres planteamientos sobre la insuficiencia renal crónica constituyen cimientos conceptuales para entender los aspectos fisiopatológicos que culminan en uremia.

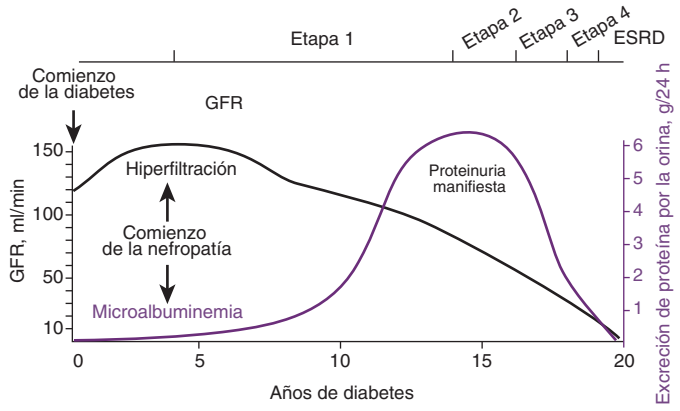

FIGURA 272-1. Progresión de la lesión renal crónica. Los diversos tipos de daño de riñones tienen de manera intrínseca velocidades peculiares de progresión o evolución, pero uno de los mejor conocidos es el que acompaña a la nefropatía diabética de tipo I. Hay que observar el aumento temprano de la tasa de filtración glomerular (GFR), seguido del deterioro inexorable que acompaña a la proteinuria cada vez mayor. Todo ello está indicado en la clasificación de la *National Kidney Foundation* K/DOQI de las etapas de la nefropatía crónica. ESRD, nefropatía en etapa terminal (*end-stage renal disease*).

MECANISMOS COMUNES DE LA NEFROPATÍA PROGRESIVA

Cuando un evento centinela, como la extirpación de un riñón, reduce el número inicial de nefronas, el riñón restante se adapta aumentando su tamaño y acelerando su tasa de filtración glomerular (*glomerular filtration rate*, GFR). Si en el comienzo ambos órganos fueron normales, la GFR por lo común recupera 80% de la función normal de ambos órganos. El riñón residual crece por medio de *hipertrofia compensadora* con proliferación celular mínima. Este fenómeno peculiar se logra aumentando el tamaño de cada célula en la nefrona, lo que es posible gracias a la elasticidad o el crecimiento de los espacios intersticiales y la cápsula renal. El mecanismo de la hipertrofia compensadora se conoce poco, pero las señales que la incitan en el riñón residual quizá dependen de la expresión local de angiotensina II; factor de transformación de crecimiento beta (*transforming growth factor-beta,* TGF-β); $p27^{kip1}$, proteína de ciclos celulares que impide la proliferación de las células tubulares expuestas a la angiotensina II; y factor de crecimiento epidérmico (*epidermal growth factor*, EGF) que induce al receptor de rapamicina (mTOR) de mamífero para atraer a un transcriptosoma, que estimula la síntesis de proteínas nuevas.

La *hiperfiltración* durante el embarazo o en personas con un solo riñón por un defecto congénito o por un traumatismo o trasplante, no suele tener consecuencias nocivas. Por el contrario, en animales de experimentación a los que se extirpa 80% de la masa renal o en seres humanos con una lesión persistente que destruye un volumen similar del parénquima renal, el problema avanza hacia la fase terminal **(fig. 272-1)**. Indudablemente existe una pérdida muy grave de nefronas primarias, lo que provoca deterioro de la adaptación de las nefronas restantes. Esta respuesta inadecuada se conoce en la clínica como *deterioro renal* y el cuadro patológico respectivo es la *atrofia tubular* con *fibrosis hística irreversible.* Se han realizado investigaciones intensivas para esclarecer el mecanismo de esta respuesta de adaptación deficiente. Recientemente se planteó una teoría unificada del deterioro renal y, lo que es más importante, este deterioro sigue una vía final común independientemente del sitio donde comienza el daño renal, esto es, el glomérulo o dentro de la zona intersticial.

Se han identificado seis mecanismos que, en teoría, unifican dicha vía final común. Si el daño comienza en los glomérulos el deterioro sigue una serie de fases consecutivas: 1) Lesión glomerular persistente que provoca hipertensión local en los ovillos capilares, aumenta la filtración glomerular de cada nefrona y origina fuga de proteínas hacia el líquido tubular. 2) Proteinuria glomerular pronunciada que se acompaña de una mayor producción local de angiotensina II, que a su vez facilita 3) un aluvión de citocinas que induce la acumulación de células mononucleares en el plano instersticial. 4) La aparición inicial de neutrófilos en las zonas intersticiales es sustituida pronto por macrófagos y linfocitos T, lo que constituye una respuesta inmunitaria nefritógena que origina nefritis intersticial. 5) Algunos epitelios tubulares reaccionan a dicha inflamación despegándose de la membrana basal propia y de las células vecinas homólogas para entrar en las *transiciones epiteliales-mesenquimatosas* con la formación de nuevos fibroblastos de tipo intersticial. 6) Por último, los fibroblastos restantes depositan una matriz de colágena que rompe los capilares vecinos y las nefronas tubulares y al final queda una cicatriz acelular. A continuación se describirán los detalles de estos fenómenos complejos **(fig. 272-2)**.

La extirpación de un gran volumen de parénquima renal provoca *hiperfiltración,* que se caracteriza por un aumento de la *filtración glomerular de una sola nefrona*. Las nefronas restantes pierden su capacidad de autorregulación y la hipertensión se transmite al glomérulo. La hiperfiltración y la *hipertensión intraglomerular* estimulan la aparición final de glomeruloesclerosis. La angiotensina II actúa como mediador esencial de la *hipertensión capilar intraglomerular* al aumentar de manera selectiva la vasoconstricción de las arteriolas eferentes respetando el tono de las arteriolas aferentes. La angiotensina II reduce o anula la selectividad según el tamaño del glomérulo, induce la ultrafiltración de proteínas y eleva la concentración de calcio intracelular en los podocitos, lo cual altera su función. Varios mecanismos vasoconstrictores, como el bloqueo de la sintasa de ácido nítrico y la activación de receptores de angiotensina II y tromboxano, también inducen el estrés oxidativo (acción nociva de los iones de oxígeno) en el tejido renal vecino. Por último, los efectos de la aldosterona para acentuar la resistencia de los vasos renales y la presión capilar glomerular o para estimular al inhibidor del activador de plasminógeno 1, facilitan la fibrogénesis y complementan la actividad nociva de la angiotensina II.

En ocasiones, la inflamación que comienza en las zonas intersticiales del riñón desajusta la recuperación tubular de proteínas filtradas, lo que provoca proteinuria leve no selectiva. La inflamación que inicialmente daña a los capilares glomerulares suele propagarse a la zona tubulointersticial, lo que se acompaña a su vez de proteinuria más intensa. Varias observaciones clínicas apoyan la posibilidad de un vínculo entre la *proteinuria glomerular* acentuada y la evolución de la nefropatía. La explicación más sencilla de este fenómeno es que la proteinuria gradual desencadena una cascada inflamatoria alrededor del epitelio que reviste a la nefrona, con lo que aparecen nefritis intersticial, fibrosis y atrofia tubular. La albúmina es un polianión abundante en el plasma que se une a diversas citocinas, quimiocinas y lípidos mediadores, por lo que quizá estas moléculas pequeñas que transporta desencadenan la inflamación tubular causada por la proteinuria. Además, la lesión del glomérulo agrega mediadores activados al filtrado proteinúrico o altera el "equilibrio" entre inhibidores y activadores de citocinas, de modo que al alcanzar las citocinas activadas su nivel crítico finalmente hay daño de los epitelios tubulares.

La reacción de los epitelios tubulares que reciben a estas mezclas complejas de citocinas proteinúricas se traduce en un incremento de las quimiocinas que secretan, así como el cambio del factor nuclear κB al núcleo para inducir la liberación de TGF-β proinflamatorio, que es el factor plaquetario B de crecimiento (*platelet-derived growth factor B,* PDGF-BB) y el factor 2 de crecimiento de fibroblastos (*fibroblast growth factor 2,* FGF-2). Las células inflamatorias son transportadas hasta el plano intersticial por acción de este medio con abundantes citocinas; la difusión hacia las zonas mencionadas reduce la posibilidad de que sobreviva el riñón. Algunos de los mecanismos inmunológicos de esta difusión son: la intolerancia al parénquima de sí mismo; la aparición de depósitos inmunitarios que comparten epítopos reactivos a uno u otro compartimiento o la lesión glomerular que deja al descubierto un nuevo epítopo intersticial. Los fármacos o drogas, las infecciones y los defectos metabólicos también inducen a veces una reacción autoinmunitaria por medio de los receptores similares a Toll que se unen a fracciones que tienen una estructura molecular característica o peculiar desde el punto de vista inmunitario. Los ligandos de bacterias y virus tienen tal acción, pero es interesante señalar que también la tienen la proteína de Tamm-Horsfall, las repeticiones CpG bacterianas y el RNA liberado de manera inespecífica por las células tubulares lesionadas. A continuación se activan las células dendríticas y macrófagos y las células T circulantes inician la respuesta inmunitaria celular formal, en la que también participan.

Las células T nefritógenas del intersticio son una mezcla de linfocitos auxiliadores CD4+ y CD8+ citotóxicos. Los datos presuntos de células T activadas por antígeno y detectadas en el estudio de la secuencia de DNA de los receptores de los linfocitos T sugieren una expansión policlonal que reacciona a múltiples epítopos. Algunas lesiones intersticiales en experimentos muestran analogía histológica con una reacción de hipersensibilidad cutánea de tipo tardío, y las reacciones más intensas a veces inducen la formación de granulomas. La actividad citotóxica de los linfocitos T reactivos a antígenos probablemente explica la destrucción y atrofia de las células tubulares. Los linfocitos T citotóxicos sintetizan proteínas que poseen actividad de esterasa de serina y también proteínas porógenas con potencial para modificar la lesión de la membrana en forma muy similar al complejo activado de ataque de la membrana, propio de la cascada del complemento. Esta actividad enzimática explica desde el punto de vista estructural la lisis de las células destinatarias.

Una de las consecuencias tardías de la exposición de los epitelios tubulares a las citocinas es la activación profibrótica de la *transición epitelial-mesenquimatosa.* El proceso de transición es desencadenado por la actividad citocínica persistente durante la inflamación renal y la rotura de la membrana basal por

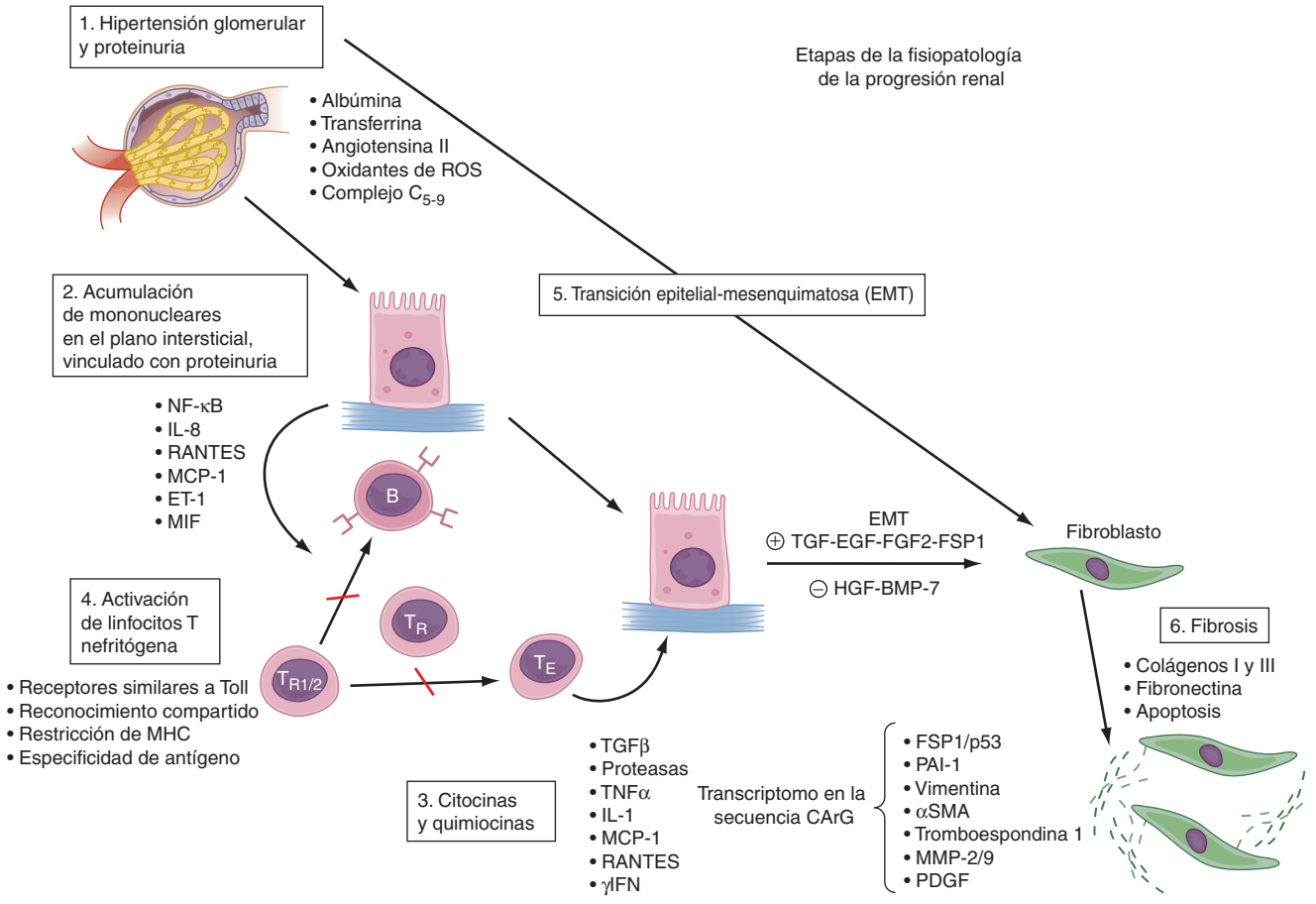

FIGURA 272-2. Mecanismos de progresión renal. Los mecanismos generales de tal fenómeno en forma seriada incluyen seis fases o etapas que son hiperfiltración, proteinuria, "baño" de citocinas, infiltración por mononucleares, transición epitelial-mesenquimatosa y fibrosis. NF-κB, factor nuclear κB; RANTES, expresada y secretada normalmente por la activación de las células T (*regulated on activation normally T cell expressed and secreted*); EMT, transición epitelial-mesenquimatosa (*epithelial-mesenchymal transition*); MCP-1, proteína quimiotáctica de monocito 1 (*monocyte chemotactic protein-1*); MIF, factor inhibidor macrofágico (*macrophage inhibitory factor*); MHC, complejo de histocompatibilidad mayor (*major histocompatibility complex*); TNFα, factor de necrosis tumoral alfa (*tumor necrosis factor-alpha*); γIFN, interferón gamma; PAI-1, inhibidor del activador de plasminógeno 1 (*plasminogen activator inhibitor 1*). (*Con autorización de Harris y Neilson, 2006.*)

acción de proteasas locales. En lugar de colapsarse hacia el interior del túbulo y morir, algunos epitelios se transforman en fibroblastos en el proceso del retorno al espacio intersticial (translocación inversa) detrás de los túbulos deteriorados y a través de orificios en la membrana basal rota. Algunos de los moduladores clásicos de la transición epitelial-mesenquimatosa son las proteínas Wnt, cinasas propias de integrinas, factores de crecimiento insuliniforme, EGF, FGF-2 y TGF-β. Los fibroblastos que depositan colágeno durante la fibrogénesis también se multiplican en los sitios de inflamación persistente. Se calcula que la mitad de los fibroblastos que aparecen en los tejidos renales fibróticos son producto de la proliferación de fibroblastos recién translocados o preexistentes. La multiplicación de los fibroblastos es estimulada por la activación de los receptores de superficie de células vecinas o similares para PDGF y TGF-β.

Las cicatrices del plano tubulointersticial constan principalmente de fibronectina, colágenos de tipos I y III y tenascina, pero quizá también son importantes otras glucoproteínas como la trombospondina, SPARC, osteopontina y algunos proteoglucanos. Los epitelios tubulares sintetizan colágenos I y III y son modulados por diversos factores de crecimiento, pero desaparecen por la transición y la atrofia tubular y en su lugar quedan fibroblastos como contribución principal para la producción de matriz. Una vez que los fibroblastos adquieren un fenotipo de síntesis, expanden su población y emigran alrededor de las zonas de inflamación; posteriormente depositan fibronectina que sirve de andamio para los colágenos intersticiales. Una vez que los fibroblastos se alejan de sus factores de supervivencia mueren por apoptosis y en su lugar queda una cicatriz acelular.

REACCIÓN AL NÚMERO REDUCIDO DE NEFRONAS FUNCIONALES

La reacción a la pérdida de numerosas nefronas funcionales aumenta la circulación renal con hiperfiltración glomerular. Esta última es resultado de la mayor vasoconstricción de las arteriolas eferentes posglomerulares que de las arteriolas aferentes preglomerulares, con lo que se eleva la presión capilar intraglomerular y aumenta la fracción de filtración. La identificación de dicha hipertensión intraglomerular y la demostración en animales de experimentación que las maniobras para disminuir su efecto terminarían por anular la expresión ulterior de la lesión glomerular y tubulointersticial, son los elementos que permitieron plantear la hipótesis de hiperfiltración. Ello explica por qué las nefronas residuales en el marco de enfermedad persistente en primer lugar estabilizarán o intensificarán la filtración glomerular, sólo para morir más adelante por acción de un deterioro inexorable y la evolución hacia la insuficiencia renal. En dicha transición es de máxima importancia la hipertensión intraglomerular persistente.

No se conocen en detalle los factores hormonales y metabólicos que median la hiperfiltración, pero se ha dicho que participan en ella diversas sustancias vasoconstrictoras y vasodilatadoras, entre las que destaca la angiotensina II. Esta última logra contraer en forma creciente la arteriola eferente, y los estudios en animales y humanos demuestran que la interrupción del sistema de renina-angiotensina por medio de inhibidores de la conversión de angiotensina o bloqueadores del receptor de angiotensina II disminuirá parámetros como la presión capilar intraglomerular y la proteinuria, y lentificará la rapidez de destrucción de nefronas. La endotelina, agente vasoconstrictor, según referencias, interviene en la hiperfiltración, y los incrementos y la dilatación de vasos aferentes han sido atribuidos, cuando menos en parte, a prostaglandinas locales y a la liberación del óxido nítrico proveniente del endotelio. Por último, la hiperfiltración podría ser mediada en parte por "el reajuste" del mecanismo autorregulador intrínseco de la filtración glomerular por parte del *sistema de retroalimentación tubuloglomerular.* Dicha retroalimentación nace de la mácula densa y modula la corriente sanguínea por riñones y la filtración glomerular (cap. 271).

Incluso con la pérdida de nefronas funcionales subsiste de algún modo el *equilibrio glomerulotubular* en que los túbulos restantes se adaptan a incrementos de la filtración glomerular mononefronal por medio de alteraciones apropiadas en la resorción o la excreción de agua y solutos filtrados, para así conservar la homeostasia. El equilibrio glomerulotubular es consecuencia de la hipertrofia tubular y de ajustes reguladores en la presión oncótica de túbulos

o el transporte de solutos por el túbulo proximal. Datos de algunos estudios han señalado que las modificaciones comentadas en el calibre y la función de los túbulos, por sí mismas, podrían originar adaptación nociva y con un mecanismo de "compensación" o avenencia, predisponer a mayor lesión tubular.

FUNCIÓN TUBULAR EN LA INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA

SODIO

Los iones de sodio son "recuperados" o reaprovechados en gran parte de la nefrona gracias a varios mecanismos de transporte (cap. 271). La función de transporte y su contribución al volumen extracelular por lo común se conserva en límites cercanos a lo normal, hasta que las limitaciones impuestas por la evolución de la nefropatía impiden que surjan compensaciones por el sodio que ingresa con los alimentos. Antes de dicho punto en las fases de la evolución, el incremento de la excreción fraccionada de sodio en la orina final, con menores índices de filtración glomerular, constituye un mecanismo de adaptación temprana. La excreción de sodio aumenta predominantemente al disminuir la resorción de dicho mineral en el asa de Henle y la porción distal de la nefrona. Los incrementos en la "obligación" osmótica de nefronas residuales disminuyen la concentración de sodio en el líquido tubular, excreción mayor de aniones inorgánicos y orgánicos que "obligan" a mayor eliminación de sodio. Además, las influencias hormonales y en particular la mayor excreción de péptidos natriuréticos auriculares que intensifican la eliminación distal de sodio así como los niveles de GFR, intervienen de manera importante para conservar la excreción adecuada de Na^+. Muchos detalles de los ajustes mencionados se han planteado sólo de manera teórica, pero es un ejemplo de "ajuste por compensación" gracias a los cuales los ajustes iniciales después que se pierden nefronas funcionales culminan en respuestas compensadoras que conservan la homeostasia. Al final, al avanzar la pérdida nefronal, los péptidos natriuréticos auriculares pierden su eficacia y con la retención de sodio hay expansión del volumen intravascular, aparece edema y empeora la hipertensión.

DILUCIÓN Y CONCENTRACIÓN DE ORINA

Los individuos con lesión renal progresiva poco a poco pierden su capacidad de diluir o de concentrar la orina y la osmolalidad de dicho líquido queda en un nivel relativamente fijo, cercano a los 350 mosmol/L (la densidad se aproxima a 1.010). No disminuye la capacidad de una nefrona para excretar agua sin solutos, pero el menor número de nefronas funcionales "obliga" a aumentar la excreción fraccionada de solutos por parte de las nefronas restantes, "mayor obligación" que aminora la capacidad de diluir al máximo el líquido tubular. De manera similar, la capacidad de concentración de orina disminuye, porque se necesita más agua para hidratar la carga cada vez mayor de solutos. El daño tubulointersticial también origina insensibilidad a los efectos antidiuréticos de la vasopresina a lo largo del túbulo colector o la pérdida del gradiente medular, que al final aminora el control de variaciones en la osmolalidad de la orina. Los individuos con grados moderados de insuficiencia renal crónica suelen quejarse de *nicturia* como manifestación de esta osmolalidad urinaria fija, y fácilmente pasan a la depleción volumétrica extracelular si no ingieren demasiada agua para "compensar" la pérdida persistente de sodio o la hipotonicidad.

POTASIO

La excreción es una vía importante que posee el riñón para disminuir el exceso corporal total de dicho ion. En circunstancias normales el órgano en cuestión excreta 90% del potasio proveniente de alimentos, en tanto que 10% es expulsado con las heces, y por el sudor se pierde una cantidad insignificante. El colon posee moderada capacidad para incrementar la excreción del potasio (se puede excretar por las heces de individuos con insuficiencia renal cada vez peor, 30% del potasio ingerido), pero la mayor parte de la carga de dicho ion se seguirá excretando por los riñones, por medio del incremento de los niveles séricos de potasio que aumentan la "carga" filtrada. La aldosterona también regula la resorción de sodio y la secreción de potasio por los túbulos colectores. La aldosterona es liberada desde la corteza suprarrenal no sólo en reacción al sistema de renina-angiotensina, sino también en respuesta directa a los mayores niveles de potasio en suero y durante un lapso limitado, el incremento compensatorio en la capacidad de los conductos colectores para secretar potasio, "compensa" y está a la par con la "progresión" renal. Conforme aumentan los niveles séricos de potasio en la insuficiencia renal se incrementan los niveles circulantes de aldosterona, mucha más de la que se necesita para conservar los niveles normales del volumen sanguíneo.

REGULACIÓN ACIDOBÁSICA

Los riñones de una persona que consume una dieta normal excretan cada día 1 meq de ion H^+ no carbónico/kg de peso. Para realizar tal función, es necesaria la reabsorción en sentido proximal de todos los iones de HCO_3^{2-} filtrados, de tal forma que las bombas de hidrógeno en las células intercalares del conducto colector secreten iones de hidrógeno que más tarde serán atrapados por "neutralizantes" en la orina, en particular fosfatos y amoniaco (cap. 271). Las nefronas restantes aumentan su "carga" de solutos, al haber pérdida de la masa renal, pero la capacidad de conservar la excreción corporal total de hidrogeniones suele disminuir con la pérdida gradual de bombas de tales iones o por disminución en la amoniogénesis, que culmina en la aparición de acidosis no-delta. En el comienzo, la hipertrofia de los túbulos proximales incrementa su capacidad de resorber HCO_3^{2-} filtrado y aumentar la amniogénesis, pero con la pérdida progresiva de las nefronas al final queda superada y anulada tal compensación. Además, al avanzar la insuficiencia renal hay una mayor inhibición de la amniogénesis, por el incremento de los niveles de potasio sérico, con lo cual surge acidosis tubular renal de tipo IV. Una vez que la filtración glomerular disminuye a menos de 25 ml/min se acumulan ácidos orgánicos y surge así una acidosis metabólica delta. La hiperpotasiemia también inhibe la resorción de HCO_3^{2-} por los túbulos y tienen el mismo efecto la expansión volumétrica extracelular y los mayores niveles de hormona paratiroidea (*parathyroid hormone*, PTH). Al final, al tener mínima función los riñones (insuficiencia), disminuye profundamente el nivel del HCO_3^{2-} en suero, lo cual refleja el agotamiento de todos los sistemas corporales de amortiguamiento o neutralización, incluidos los huesos.

CALCIO Y FOSFATO

Los riñones y los intestinos intervienen importantemente en la regulación de los niveles séricos de calcio y fosfato. Al disminuir la función renal y al surgir la nefritis tubulointersticial, aminora la expresión de hidroxilasa α_1 en el túbulo proximal, con lo cual disminuyen los niveles de calcitriol y la absorción de calcio por el intestino. La pérdida de la masa nefronal con la insuficiencia renal progresiva también aminora poco a poco la excreción de iones de fosfato y de calcio, y los incrementos del fosfato sérico disminuyen aún más los niveles séricos de calcio, con lo cual hay una secreción sostenida de PTH. Los incrementos no regulados en los niveles de PTH hacen que el hueso movilice calcio; que se precipiten iones de calcio y fosfato en los tejidos; y que haya remodelación anormal de hueso, disminuciones en la resorción de bicarbonato por los túbulos e incremento en la excreción de PO_4^{2-} por riñones. Los mayores niveles séricos de PTH en el comienzo conservan el nivel casi normal del ion de fosfato (sérico), pero con la destrucción progresiva de nefronas queda superada y anulada la capacidad de excreción de dicho ion por los riñones y aumenta en el suero su nivel, y poco a poco hay desmineralización de huesos por hiperparatiroidismo secundario. Las adaptaciones en cuestión desencadenan otra "avenencia" o ajuste funcional clásico **(fig. 272-3)**.

ELEMENTOS MODIFICADORES QUE INFLUYEN EN LA PROGRESIÓN DE LAS NEFROPATÍAS

Entre los factores de riesgo identificados de la pérdida progresiva de la función renal están la hipertensión sistémica, la diabetes y la activación del sistema de renina-angiotensina-aldosterona **(cuadro 272-1)**. El deficiente control de la glucosa agravará la progresión renal en las nefropatías diabéticas y no diabéticas. La angiotensina II origina hipertensión intraglomerular y estimula la fibrogénesis. La aldosterona también actúa como un mediador fibrógeno (por sí solo) de la pérdida nefronal progresiva, además de participar en la modulación de la homeostasia de sodio y potasio.

El modo de vida también interviene en la progresión de las nefropatías. El tabaquismo predispone o acelera la progresión de la pérdida nefronal. No se sabe si el efecto de los cigarrillos proviene de alteraciones hemodinámicas sistémicas o de daño específico de los vasos finos, de los túbulos o de ambas estructuras en riñón. La oxidación de lípidos que acompaña a la obesidad o la adiposidad central también acelera la enfermedad cardiovascular y la lesión renal progresiva. Estudios epidemiológicos recientes confirman un vínculo entre las dietas con abundantes proteínas y la progresión de la enfermedad de riñones. La pérdida progresiva de nefronas en animales de experimentación y quizá en humanos pudiera lentificarse si se sigue fielmente una dieta hipoproteínica. El gran estudio multicéntrico llamado *Modification of Diet in Renal Disease*, no aportó pruebas concluyentes de que la restricción de proteínas de alimentos retrasase la progresión hasta llegar a la insuficiencia renal, pero análisis secundarios y diversos metaanálisis sugieren un efecto "nefroprotector", que pueden tener las dietas hipoproteínicas supervisadas, dentro de los límites de 0.6 a 0.75 g/kg al día. Las anormalidades en el metabolismo de calcio y fosfato en las nefropatías crónicas también intervienen en la progresión renal, y la administración de calcitriol o sus análogos puede aplacar la progresión en diversos modelos de nefropatía crónica.

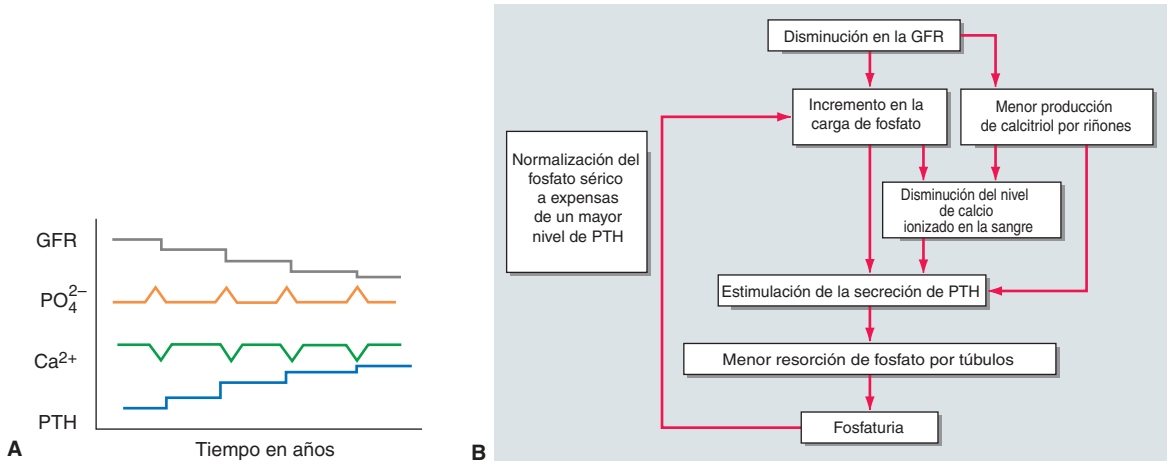

FIGURA 272-3. Hipótesis del "ajuste o avenencia" de la homeostasia de iones de calcio y fosfato, con deterioro progresivo de la función renal. *A.* Forma en que la adaptación para conservar la homeostasia de iones calcio y fosfato hace que aumenten cada vez más los niveles de hormona paratiroidea ("presentación clásica" según Slatopolski E, Bricker NS: The role of phosphorous restriction in the prevention of secondary hyperparathyroidism in chronic renal disease. Kidney Int 4:141, 1973). ***B.*** Datos actuales de los mecanismos básicos del "ajuste" de calcio y fosfato. GFR, tasa de filtración glomerular; PTH, hormona paratiroidea.

La escasez intrínseca en el número de nefronas funcionales predispone a que surja y evolucione una nefropatía. El menor número de tales estructuras puede ocasionar hipertensión permanente, a través de daño directo en riñones o hiperfiltración que origina glomeruloesclerosis o por inducción primaria de hipertensión sistémica que exacerba todavía más el barotrauma glomerular. Las personas más jóvenes con hipertensión que fallecieron de modo repentino como consecuencia de traumatismo, tuvieron 47% menos glomérulos por riñón que testigos de igual edad.

Una consecuencia del bajo peso neonatal es el déficit relativo en el número de nefronas totales; el bajo peso natal se vincula en la vida adulta con mayores casos de hipertensión y de insuficiencia renal, entre otras anormalidades. En este sentido, además de la predisposición genética (o en vez de ella) para que surja y evolucione una enfermedad o un trastorno específico como bajo peso neonatal, diferentes fenómenos epigenéticos pueden originar fenotipos clínicos diversos a partir de un solo genotipo, según el grado de exposición de la gestante a diferentes estímulos ambientales durante el embarazo, fenómeno conocido como *plasticidad del desarrollo*. También podría escogerse un fenotipo clínico específico en reacción a una exposición ambiental adversa durante periodos críticos del desarrollo intrauterino, situación conocida también como *programación fetal*. En Estados Unidos se ha observado, como mínimo, un incremento del doble en la incidencia de bajo peso neonatal en afroestadounidenses, en comparación con personas de raza blanca, gran parte del cual (no todo) se podría atribuir a factores de la madre como edad, salud o estado socioeconómico.

Al igual que ocurre con otros trastornos que ocasionan pérdida nefronal, hay agrandamiento de los glomérulos de individuos con bajo peso neonatal, lo cual se vincula con hiperfiltración temprana para conservar los niveles normales de función de riñones. Con el paso del tiempo, la hipertensión intraglomerular resultante podría desencadenar una disminución progresiva en el número de nefronas hiperfuncionales residuales y con ello acelerar la insuficiencia renal. En afroestadounidenses y en otras poblaciones expuestas a un mayor riesgo como los indios Pima y los aborígenes de Australia, desde las primeras etapas de las nefropatías se identifican grandes glomérulos. Se ha señalado en nefropatías de origen diabético y no diabético un vínculo entre el bajo peso neonatal y la aparición de albuminuria y nefropatía.

CUADRO 272-1 MODIFICADORES POTENCIALES DE LA EVOLUCIÓN DE ENFERMEDADES RENALES

Hipertensión	Hiperlipidemia
Activación del sistema de renina/angiotensina	Homeostasia anormal del calcio/fósforo
Angiotensina II	Tabaquismo
Aldosterona	Escasez intrínseca en el número de nefronas
Diabetes	Premadurez/bajo peso neonatal
Obesidad	Predisposición genética
Exceso de proteínas en la alimentación	Factores genéticos no definidos

LECTURAS ADICIONALES

Brenner BM: Remission of renal disease: Recounting the challenge, acquiring the goal. J Clin Invest 110:1753, 2002

Harris RC, Neilson EG: Towards a unified theory of renal progression. Ann Rev Med 57:365, 2006

Iseki K: Factors influencing the development of end-stage renal disease. Clin Exp Nephrol 9:5, 2005

Llach F: Secondary hyperparathyroidism in renal failure: The trade-off hypothesis revisited. Am J Kidney Dis 25:663, 1995

Luyckx VA, Brenner BM: Low birth weight, nephron number, and kidney disease. Kidney Int 68:S68, 2005

Meyer TW: Tubular injury in glomerular disease. Kidney Int 63:774, 2003

Slatopolsky E et al: Calcium, phosphorus and vitamin D disorders in uremia. Contrib Nephrol 149:261, 2005

Zandi-Nejad K et al: Adult hypertension and kidney disease: The role of fetal programming. Hypertension 47:502, 2006

273 Insuficiencia renal aguda

Kathleen D. Liu, Glenn M. Chertow

La insuficiencia renal aguda (*acute renal failure*, ARF) se caracteriza por una reducción rápida de la tasa de filtración glomerular (*glomerular filtration rate*, GFR) en cuestión de horas o días. Según la definición utilizada, entre 5 y 7% de las hospitalizaciones se complican con ARF y esta cifra asciende a 30% de los internamientos en las unidades de cuidados intensivos. Algunos signos clínicos frecuentes de esta enfermedad son retención de productos de desecho nitrogenados, oliguria (diuresis menor de 400 ml/día que contribuye a la sobrecarga de líquido extracelular) y anormalidades electrolíticas y acidobásicas. La ARF por lo general es asintomática y se diagnostica cuando el seguimiento bioquímico del paciente hospitalizado revela elevación de la concentración sérica de urea y creatinina. Las causas de la ARF suelen dividirse en tres categorías con fines de diagnóstico y tratamiento: 1) enfermedades que generan deficiencia de perfusión del riñón con lo cual disminuye la función de ese órgano sin daño franco del parénquima (*ARF prerrenal* o hiperazoemia) (en promedio, 55%); 2) enfermedades que dañan directamente el parénquima renal (*ARF intrínseca*) (aproximadamente 40%), y 3) enfermedades que se acompañan de obstrucción urinaria (*ARF posrenal*) (5% en promedio). La ARF suele ser reversible, si bien el restablecimiento de las concentraciones séricas de creatinina quizá no es lo suficientemente sensible como para detectar daño irreversible que contribuye a una nefropatía crónica. La ARF se acompaña de una gran morbilidad y morta-

lidad intrahospitalarias, esta última en el rango de 30 a 60%, según la situación clínica y la presencia o ausencia de insuficiencia de órganos extrarrenales.

CAUSAS Y FISIOPATOLOGÍA

ARF PRERRENAL (HIPERAZOEMIA PRERRENAL)

La forma más común de ARF es la prerrenal, que se observa cuando existe deficiencia de la perfusión sanguínea renal. Esta variante suele ser reversible cuando se restaura la presión de perfusión. Por definición no hay daño del parénquima. La deficiencia más profunda o duradera de la perfusión puede originar daño isquémico, calificado a menudo de *necrosis tubular aguda* (*acute tubular necrosis*, ATN). Por lo expuesto, la ARF prerrenal y la ATN isquémica son parte de un "abanico" amplio de manifestaciones de deficiencia de perfusión de los riñones. Como se indica en el **cuadro 273-1**, la ARF prerrenal puede complicar cualquier trastorno que induzca hipovolemia, disminución del gasto cardiaco, vasodilatación generalizada o vasoconstricción intrarrenal selectiva.

La hipovolemia provoca descenso de la presión media general, que se detecta por la menor distensión de los barorreceptores arteriales (como los del seno carotídeo) y cardiacos. Dicha situación a su vez desencadena una serie coordinada de respuestas neurohormonales orientadas a restaurar el volumen sanguíneo y la presión arterial; comprenden activación del sistema nervioso simpático y el sistema renina-angiotensina-aldosterona, así como liberación de vasopresina de arginina. Los lechos vasculares relativamente "no esenciales" (como la circulación musculocutánea visceral) exhiben constricción con el fin de conservar las presiones de perfusión cardiaca y cerebral. Además se inhibe la pérdida de sodio a través de las glándulas sudoríparas y se estimulan la sed y la apetencia por el sodio. También aparece retención renal de sodio y agua.

En caso de deficiencia leve de la perfusión se conservan la corriente glomerular y la fracción de filtración por medio de algunos mecanismos compensatorios. En reacción a la menor presión de perfusión, los receptores de estiramiento en arteriolas aferentes desencadenan la dilatación de tales vasos por medio de un reflejo miógeno local (autorregulación). La angiotensina II intensifica la biosíntesis de prostaglandinas vasodilatadoras (como la prostaglandina E_2 y la prostaciclina), que también dilatan las arteriolas aferentes. Además, la angiotensina induce la constricción preferente de arteriolas eferentes. Como consecuencia, aumenta la fracción de plasma que pasa por los capilares glomerulares y que es filtrado (fracción de filtración), se conserva la presión intraglomerular y también la filtración glomerular. En la deficiencia más grave de la perfusión las respuestas compensatorias mencionadas quedan rebasadas y disminuye la filtración glomerular, lo cual culmina en la insuficiencia aguda prerrenal.

La dilatación autorreguladora de las arterias aferentes permite que se conserve la filtración glomerular a pesar de la hipotensión generalizada; sin embargo, si la disminución tensional es profunda o duradera los mecanismos autorreguladores son ineficaces, con lo que disminuye repentina y profundamente la filtración. Grados menores de hipotensión pueden desencadenar ARF prerrenal en personas con riesgo como los ancianos e individuos con enfermedades que afectan la integridad de arteriolas aferentes [como nefroesclerosis hipertensiva, vasculopatía diabética y otras formas de enfermedad renovascular oclusiva (incluida la ateroesclerótica)]. Además, medicamentos que interfieren en las respuestas adaptativas a la deficiencia de perfusión pueden transformar la deficiencia compensada, en ARF o ATN prerrenal manifiesta. En este sentido los fármacos más nocivos son los inhibidores de la biosíntesis de prostaglandinas en riñón [antiinflamatorios no esteroideos (*nonsteroidal anti-inflammatory drugs*, NSAID)] o la actividad de la enzima convertidora de angiotensina (*angiotensin-converting enzyme*, ACE) (inhibidores de ACE) y los bloqueadores del receptor de angiotensina II (*angiotensin II receptor blockers*, ARB). Los antiinflamatorios no esteroideos no disminuyen la filtración glomerular en sujetos sanos, pero pueden desencadenar ARF prerrenal en individuos con depleción volumétrica o en aquellos con alguna nefropatía crónica (en quienes se conserva la filtración, en parte gracias a la hiperfiltración mediada por prostaglandinas, por intervención de las nefronas funcionales restantes). Habrá que utilizar con gran cuidado los inhibidores de la ACE en sujetos con estenosis de ambas arterias renales o estenosis unilateral en un riñón solitario funcional. En estas las situaciones la perfusión y filtración glomerulares dependen de las acciones de la angiotensina II; esta última conserva la filtración en las circunstancias mencionadas al incrementar la presión generalizada y desencadenar la constricción selectiva de arteriolas eferentes. Los inhibidores de la ACE y los ARB aminoran dichas respuestas y pueden desencadenar insuficiencia renal aguda.

Síndrome hepatorrenal. El síndrome hepatorrenal (*hepatorenal syndrome*, HRS) es una forma peculiar de ARF prerrenal que suele complicar la cirrosis avanzada y la insuficiencia hepática aguda. En el HRS los riñones poseen estructura normal, pero entran en insuficiencia por la vasodilatación visceral y los cortocircuitos arteriovenosos, con lo cual aparece una vasoconstricción profunda renal. La corrección de la hepatopatía primaria (p. ej., por trasplante de hígado) permite la resolución de la insuficiencia renal aguda. Se conocen dos tipos de HRS, I y II, que difieren en su evolución clínica. En el tipo I, que es la forma más "lesiva de la enfermedad", la ARF progresa incluso después de optimizar las características hemodinámicas generalizadas; conlleva una tasa de mortalidad mayor de 90%. **El diagnóstico y el tratamiento de esta enfermedad se describen en el capítulo 302.**

CUADRO 273-1 CLASIFICACIÓN Y CAUSAS IMPORTANTES DE INSUFICIENCIA RENAL AGUDA

ARF prerrenal

I. Hipovolemia
- A. Mayores pérdidas de líquido extracelular; hemorragia
- B. Pérdida de líquidos, por vías gastrointestinales: vómito, diarrea, fístula enterocutánea
- C. Pérdida de líquidos por riñones: diuréticos, diuresis osmótica, hipoadrenalismo, diabetes insípida nefrógena
- D. Secuestro extravascular: quemaduras, pancreatitis, hipoalbuminemia grave (hipoproteinemia)
- E. Disminución de ingesta: deshidratación o alteraciones del estado psíquico

II. Alteración de la hemodinámica renal que ocasiona deficiencia de perfusión sanguínea
- A. Gasto cardiaco: enfermedades del miocardio, válvulas y pericardio (incluido el taponamiento); hipertensión de la pulmonar o embolia pulmonar masiva que culmina en insuficiencia de las dos mitades del corazón; disminución del retorno venoso (como el síndrome de compartimiento abdominal o la ventilación con presión positiva)
- B. Vasodilatación generalizada: sepsis, antihipertensivos, disminución de la poscarga, anafilaxia
- C. Vasoconstricción renal: hipercalciemia, catecolaminas, inhibidores de calcineurina, anfotericina B
- D. Deterioro de las respuestas autorreguladoras renales: inhibidores de ciclooxigenasa (como antiinflamatorios no esteroideos); inhibidores de enzima convertidora de angiotensina o bloqueadores del receptor de angiotensina II
- E. Síndrome hepatorrenal

ARF intrínseca

I. Obstrucción renovascular (los dos riñones o un riñón si sólo hay un órgano)
- A. Obstrucción de arteria renal: placa ateroesclerótica, trombosis, embolia, aneurisma disecante, vasculitis de vasos grandes
- B. Obstrucción de vena renal: trombosis o compresión

II. Enfermedades de glomérulos o vasos
- A. Glomerulonefritis o vasculitis
- B. Otras: microangiopatía trombótica, hipertensión maligna, enfermedad de tejido conjuntivo (lupus eritematoso generalizado, esclerodermia), coagulación intravascular diseminada, preeclampsia

III. Necrosis tubular aguda
- A. Isquemia: las causas son iguales a las de la ARF prerrenal, pero por lo general el daño es más grave, más prolongado o tiene ambas características
- B. Infección con síndrome de sepsis o sin él
- C. Toxinas:
  1. Exógenas: material de contraste radiográfico, inhibidores de calcineurina, antibióticos (como los aminoglucósidos), quimioterápicos (cisplatino), antimicóticos (como la anfotericina B) y el etilenglicol
  2. Endógenos: rabdomiólisis y hemólisis

IV. Nefritis intersticial
- A. Alérgica: antibióticos (lactámicos beta, sulfonamidas, quinolonas, rifampicina); antiinflamatorios no esteroideos, diuréticos y otros fármacos
- B. Infecciones: pielonefritis (si es bilateral)
- C. Infiltración: linfoma, leucemia, sarcoidosis
- D. Inflamatorias, no vasculares: síndrome de Sjögren y nefritis tubulointersticial con uveítis

V. Obstrucción intratubular
- A. Endógena: proteínas del mieloma, ácido úrico (síndrome de lisis tumoral), oxalosis generalizada
- B. Exógenas: aciclovir, ganciclovir, metotrexato e indinavir

ARF posrenal (obstrucción)

I. Ureterales (bilaterales o unilaterales si se tiene un solo riñón): cálculos, coágulos de sangre, papilas esfaceladas, cáncer, compresión externa (como la fibrosis retroperitoneal)

II. Cuello de vejiga: vejiga neurógena, hipertrofia prostática, cálculos, coágulos de sangre, cáncer

III. Uretra: estenosis o válvulas congénitas

Las causas intrínsecas de la ARF se dividen desde el punto de vista teórico según el compartimiento renal principalmente afectado: 1) lesión isquémica o nefrotóxica tubular; 2) enfermedades tubulointersticiales; 3) enfermedades de la microcirculación renal y los glomérulos, y 4) enfermedades de vasos renales de mayor calibre (cuadro 273-1). En forma clásica, la isquemia y las nefrotoxinas inducen lesión tubular aguda. Muchos sujetos con ARF isquémica o nefrotóxica no muestran manifestaciones morfológicas de necrosis celular, pero esta enfermedad se conoce como *necrosis tubular aguda* o ATN. En fecha más reciente ante la participación importante de la lesión subletal en las células del epitelio tubular y otras en riñones (como las endoteliales), en la patogenia del síndrome, se ha propuesto el término *lesión renal aguda* (*acute kidney injury*, AKI).

Causas y fisiopatología de ATN isquémica. La ARF prerrenal y la ATN isquémica son parte de un espectro de manifestaciones de la deficiencia de perfusión en riñones. En su forma más extrema, la isquemia origina necrosis de la corteza de los dos riñones e insuficiencia irreversible. La ATN difiere de la ARF prerrenal en que las células epiteliales de los túbulos son lesionadas en esta última enfermedad. La ATN aparece más a menudo en individuos sometidos a grandes cirugías cardiovasculares o que experimentan traumatismo grave, hemorragia, sepsis, depleción volumétrica o ambas enfermedades (cuadro 273-1). Los individuos con otros factores de riesgo de que surja ARS (como la exposición a nefrotoxinas o una nefropatía crónica preexistente) están expuestos a un mayor riesgo de mostrar ATN. En forma típica se necesitan una a dos semanas para la recuperación, incluso después que se normalice la perfusión por riñones, porque para ello se necesita la reparación y la regeneración de las células de tales órganos.

De modo típico, la evolución de la ATN isquémica comprende cuatro fases: comienzo, extensión, mantenimiento y recuperación (fig. 273-1). Las fases mencionadas suelen ser antecedidas por un lapso de hiperazoemia prerrenal. Durante la *fase de comienzo* (horas o días), disminuye la filtración glomerular porque: 1) aminora la presión de ultrafiltración glomerular conforme aminora la irrigación por riñones; 2) el flujo del filtrado dentro de los túbulos queda obstruido por cilindros compuestos de células epiteliales desprendidas y restos necróticos, y 3) hay un "flujo retrógrado" del filtrado glomerular a través del epitelio tubular lesionado. La lesión por isquemia es más notable en el segmento S_3 del túbulo proximal y la zona medular de la rama ascendente gruesa del asa de Henle. Estos segmentos del túbulo son particularmente sensibles a la isquemia, por la gran magnitud y rapidez del transporte activo de solutos (que depende del trifosfato de adenosina [*adenosine triphosphate*, ATP]) y el sitio en la porción más externa de la médula, zona en que hay menor presión parcial de oxígeno, incluso en situaciones basales. La isquemia celular ocasiona depleción de ATP con inhibición del transporte activo de sodio, perturbación del citoesqueleto, pérdida de la polaridad celular, de la adherencia entre células y de la célula a la matriz y la formación de radicales de oxígeno libres. La lesión renal se puede frenar si se restaura la corriente de irrigación en este lapso. Cuando el daño celular es exagerado aparece apoptosis o necrosis.

La *fase de extensión* aparece después de la de comienzo y se caracteriza por la lesión isquémica ininterrumpida y la inflamación. Se ha planteado que a los dos procesos contribuye el daño endotelial (que origina congestión vascular). En la *fase de mantenimiento* (de modo típico una a dos semanas), la filtración glomerular se estabiliza en su punto más bajo (5 a 10 ml/min); alcanza su mínimo la diuresis y pueden surgir complicaciones urémicas (véase más adelante en este capítulo). No se ha dilucidado por qué sigue en nivel bajo la filtración durante la fase mencionada, a pesar de corregir la hemodinámica generalizada. Algunos de los mecanismos propuestos son la vasoconstricción intrarrenal persistente y la isquemia de la médula renal desencadenada por la liberación disregulada de mediadores vasoactivos provenientes de células endoteliales lesionadas, congestión de vasos de la médula renal y la lesión por reanudación de la corriente (reperfusión) inducida por especies de oxígeno reactivas y mediadores de inflamación liberados por leucocitos o células del parénquima renal. Además, la lesión de células epiteliales puede contribuir a que persista la vasoconstricción intrarrenal por un mecanismo de *retroalimentación tubuloglomerular.* Las células epiteliales especializadas de la región de la mácula densa de los túbulos distales detectan incrementos en la llegada de sodio a zonas distales, que surgen como consecuencia de una menor resorción por los segmentos más proximales de la nefrona. A su vez, las células de la mácula densa estimulan la constricción de arteriolas aferentes vecinas por un mecanismo poco conocido y disminuyen todavía más la perfusión y la filtración glomerulares, con lo que contribuyen a perpetuar el círculo vicioso.

La *fase de recuperación* se caracteriza por la recuperación y la regeneración de células del epitelio tubular y también la vuelta gradual de la filtración glomerular a las concentraciones que tenía antes de la enfermedad. La fase de recuperación puede ser complicada por otra fase diurética intensa, por retraso en la recuperación en la función de las células epiteliales (resorción de solutos y agua) en relación con la filtración glomerular (véase más adelante en este capítulo).

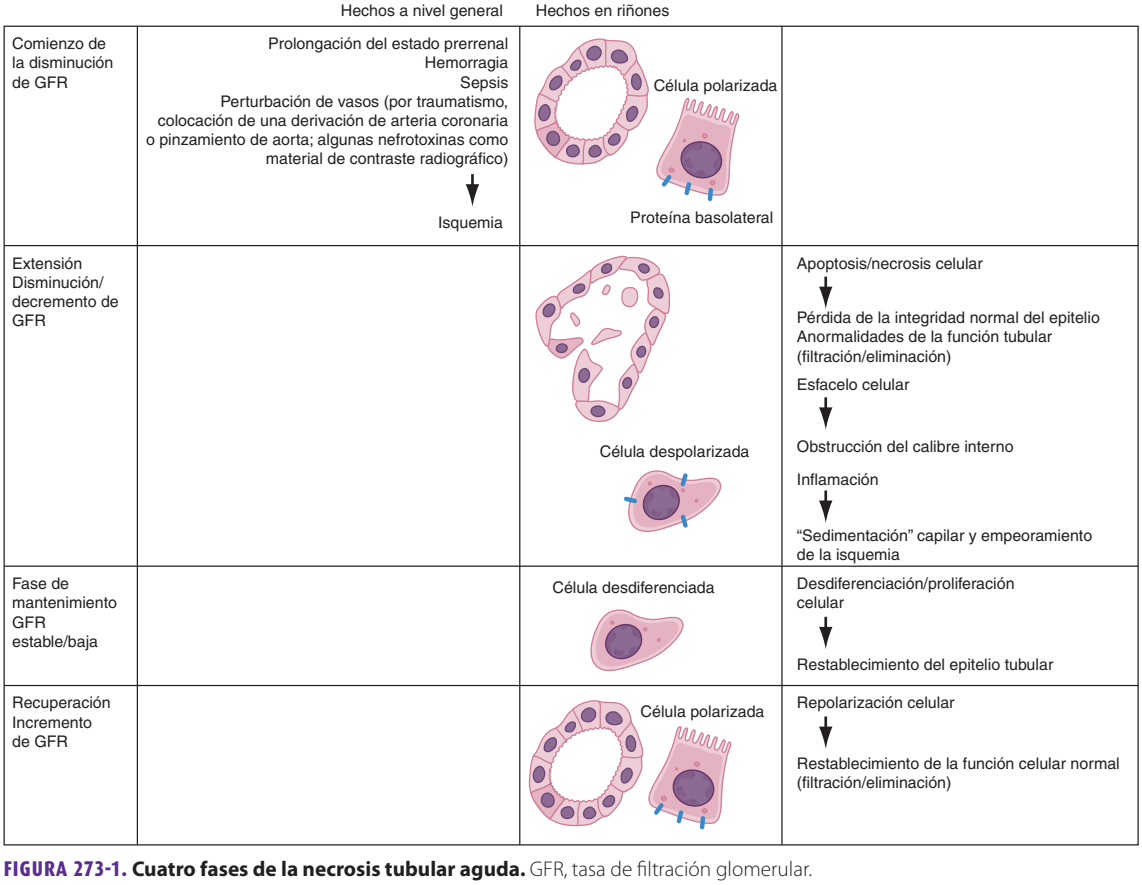

FIGURA 273-1. Cuatro fases de la necrosis tubular aguda. GFR, tasa de filtración glomerular.

Causas y fisiopatología de ARF nefrotóxica. La ATN nefrotóxica puede complicar la exposición a productos farmacológicos estructuralmente diversos (cuadro 273-1). En el caso de muchas nefrotoxinas aumenta la incidencia de ARF en el anciano y en individuos que tenían ya alguna nefropatía crónica, en la hipovolemia verdadera o efectiva o la exposición concomitante a otras toxinas.

Los medios de contraste radiográfico, la ciclosporina y el tacrolimús (FK506) lesionan los riñones por medio de la vasoconstricción intrarrenal. En consecuencia, la ATN que surge con el uso de tales fármacos se caracteriza por la disminución aguda de la irrigación por riñones y la filtración glomerular, por un sedimento urinario relativamente benigno y una pequeña excreción fraccionada de sodio (véase más adelante en este capítulo). Los casos graves pueden incluir signos clínicos o patológicos de necrosis de células tubulares. También se piensa que la nefropatía por material de contraste es consecuencia de la generación de especies de oxígeno reactivo que tienen efecto tóxico directo en las células del epitelio tubular renal. En forma clásica la nefropatía por medio de contraste tiene un comienzo agudo (en término de 24 a 48 h), pero es reversible (máximo, tres a cinco días y resolución en término de una semana) y aumento en la concentración sérica de urea y creatinina. Esta nefropatía es más frecuente en individuos con alguna neuropatía crónica previa, diabetes mellitus, insuficiencia cardiaca congestiva, hipovolemia o mieloma múltiple. El tipo (medio de contraste hipoosmolar frente al isoosmolar) y la dosis del mismo también contribuyen a la posibilidad de que su administración se acompañe de alguna lesión.

Los antibióticos y antineoplásicos generan ATN por sus efectos tóxicos directos en las células epiteliales tubulares, obstrucción intratubular o ambos cuadros. La ARF complica 10 a 30% de los ciclos de uso de *antibióticos aminoglucósidos*. Estos fármacos se acumulan en las células del epitelio tubular renal, sitio en el cual originan "estrés" oxidativo y daño celular; de este modo, la ARF suele surgir días después de administrar un aminoglucósido. La lesión puede aparecer en los túbulos proximal y distal. Los defectos en el túbulo distal pueden originar una menor capacidad de concentración. La *anfotericina B* causa ARF vinculada con la dosis, por vasoconstricción intrarrenal y efectos tóxicos directos en el epitelio tubular proximal. Las nuevas presentaciones (en liposomas) de la anfotericina B pueden originar efectos nefrotóxicos menores. El aciclovir puede precipitarse en los túbulos renales y originar insuficiencia aguda. El foscarnet y la pentamidina, antimicrobianos que se administran con poca frecuencia, también se acompañan a menudo de insuficiencia renal aguda. El cisplatino y el carboplatino, a semejanza de los aminoglucósidos, se acumulan en las células del túbulo proximal y en forma característica desencadenan ARF después de siete a 10 días de exposición, en relación con la pérdida de potasio y magnesio. La administración de ifosfamida puede ocasionar cistitis hemorrágica que se manifiesta por hematuria, así como insuficiencia renal aguda y crónica. La acidosis tubular renal de tipo II (síndrome de Fanconi) también acompaña a la ARF vinculada con ifosfamida.

Las nefrotoxinas endógenas incluyen calcio, mioglobina, hemoglobina, uratos, oxalatos y cadenas ligeras de mieloma. La hipercalciemia puede hacer que disminuya la filtración glomerular predominantemente al inducir vasoconstricción intrarrenal y también depleción volumétrica, proveniente de la pérdida obligada de agua. La *rabdomiólisis* y la *hemólisis* inducen ARF. Algunas causas frecuentes de la primera son lesión traumática por aplastamiento, isquemia aguda de músculos, actividad convulsiva duradera, ejercicio excesivo, siriasis o hipertermia maligna y trastornos infecciosos o metabólicos (como hipofosfatemia o hipotiroidismo grave). La ARF por la segunda enfermedad (hemólisis) es relativamente rara y se observa después de reacciones transfusionales de sangre. Se ha planteado que la mioglobina y la hemoglobina estimulan el estrés oxidativo intrarrenal, con lo cual surge daño de las células del epitelio tubular e inducen la formación de cilindros en el interior de los túbulos. Además, la hemoglobina y la mioglobina acelulares son inhibidoras potentes de la bioactividad del óxido nítrico y pueden desencadenar vasoconstricción e isquemia intrarrenales. La hipovolemia o la acidosis puede estimular una mayor formación de cilindros dentro de los túbulos y tales cilindros, que contienen cadenas ligeras de inmunoglobulinas filtradas y otras proteínas (incluida la de Tamm-Horsfall generada por las células en la rama gruesa ascendente) causan ARF en individuos con *mieloma múltiple* (nefropatía por cilindros de mieloma). Las cadenas ligeras también originan una acción tóxica directa en las células del epitelio tubular. La obstrucción intratubular es una causa importante de ARF en individuos con *hiperuricosuria* o *hiperoxaluria* grave. La nefropatía aguda por ácido úrico complica el tratamiento de algunos trastornos linfoproliferativos o mieloproliferativos (como el linfoma de Burkitt o la leucemia mielógena aguda), en particular después de administrar quimioterápicos que originen una mayor lisis celular ("síndrome de lisis tumoral").

Aspectos patológicos de ATN isquémica y nefrotóxica. Los signos patológicos clásicos de ATN isquémica son la necrosis focal y dispersa del epitelio tubular con desprendimiento de las células desde la membrana basal y oclusión del interior de los túbulos con cilindros compuestos de células epiteliales intactas o degeneradas, proteína de Tamm-Horsfall y pigmentos. En los vasos rectos se observa a menudo acumulación de leucocitos; sin embargo, los aspectos morfológicos de los glomérulos y de los vasos renales son característicamente normales. La necrosis es más grave en el segmento S3 de los túbulos proximales, pero también puede afectar la rama gruesa ascendente medular del asa de Henle.

En el caso de exposición a las nefrotoxinas, los cambios morfológicos tienden a ser más notables en las zonas contorneada y recta de los túbulos proximales. La necrosis celular es más notable que en el caso de ATN isquémica.

Otras causas de ARF intrínseca. Prácticamente cualquier fármaco puede desencadenar nefritis intersticial alérgica, que se caracteriza por infiltración de granulocitos en la zona tubulointersticial (en forma típica, aunque no de modo invariable, eosinófilos), macrófagos, linfocitos o ambos tipos de células y edema intersticial. Los fármacos más lesivos son los antibióticos (como penicilinas, cefalosporinas, quinolonas, sulfonamidas y rifampicina) y los antiinflamatorios no esteroideos (cuadro 273-1).

Los individuos con ateroesclerosis avanzada pueden presentar ARF después de manipulación de sus arterias renales o la aorta durante cirugías o angiografía; después de traumatismo, o en raras ocasiones de manera espontánea (ARF ateroembólica). Los cristales de colesterol se acumulan en émbolos en los vasos renales, se alojan en arterias de calibre fino o mediano y desencadenan una reacción de células gigantes y fibrótica en la pared del vaso, con angostamiento u obstrucción de su interior. La ARF ateroembólica suele acompañarse de hipocomplementemia y eosinofiliuria y suele ser irreversible. Las glomerulonefritis agudas son cuadros mediados por mecanismos inmunitarios, caracterizados por inflamación proliferativa o "semilunar" de glomérulos (glomerulonefritis). **Las enfermedades en cuestión se exponen en detalle en el capítulo 277.**

INSUFICIENCIA RENAL AGUDA POSRENAL

(Véase también el cap. 283.) La obstrucción urinaria explica menos de 5% de los casos de ARF de tipo nosocomial. Un riñón posee reservas suficientes para eliminar los productos nitrogenados de desecho que genera el cuerpo, pero la ARF que proviene de obstrucción, obliga a que haya un elemento de bloqueo al flujo de orina, entre el meato uretral externo y el cuello de la vejiga, obstrucción de ambos uréteres o de uno solo en un sujeto que sólo posee un riñón funcional o que tiene desde antes una nefropatía crónica. La causa más común de ARF posrenal es la obstrucción del cuello vesical y es causada por enfermedades de próstata (como hipertrofia, neoplasia o infección); vejiga neurógena o administración de anticolinérgicos. Causas menos frecuentes de obstrucción aguda de la zona baja de vías urinarias son coágulos de sangre, cálculos y uretritis con espasmo. La obstrucción de uréteres puede ser consecuencia de bloqueo intraluminal (causada por cálculos, coágulos de sangre, papilas renales esfaceladas), infiltración de la pared del uréter (p. ej., neoplasia) o compresión externa (como fibrosis retroperitoneal, neoplasias o abscesos y ligadura inadvertida de dicho órgano tubular durante una cirugía). En las fases iniciales de la obstrucción (horas o días) la filtración glomerular incesante hace que aumente la presión intraluminal en zonas que estén por arriba del sitio de la obstrucción. Como consecuencia, se observa distensión gradual de la porción proximal del uréter, la pelvis renal y los cálices y una disminución en la filtración glomerular.

SIGNOS CLÍNICOS Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La primera medida al valorar a una persona con insuficiencia renal es dilucidar si su enfermedad es aguda o crónica. Si al revisar los resultados de los análisis se observa que la elevación de la concentración sérica de urea y creatinina es reciente, significa que el cuadro es agudo. Sin embargo, no siempre se cuenta con las mediciones previas. Algunos signos que sugieren nefropatía crónica (cap. 274) son anemia, signos de osteodistrofia renal (radiográficos o de laboratorio) y riñones pequeños y cicatrizales. Sin embargo, la anemia también puede complicar la ARF (véase más adelante en este capítulo) y el volumen de los riñones puede ser normal o incluso aumentar en algunas nefropatías crónicas (como la nefropatía diabética, la amiloidosis y la enfermedad renal poliquística y la nefropatía que aparece con ataque del VIH). Una vez confirmado el diagnóstico de ARF habrá que identificar la causa del problema. Según el origen habrá que emprender terapias específicas. Si el médico piensa que se trata de alguna nefrotoxina exógena (a menudo un fármaco) habrá que eliminarla o interrumpir su uso. Por último, habrá que emprender medidas de prevención y tratamiento de las complicaciones.

EVALUACIÓN CLÍNICA

Los síntomas de ARF *prerrenal* incluyen sed y mareo ortostático. Los signos físicos como hipotensión ortostática, taquicardia, menor presión venosa yugular, disminución de la turgencia cutánea y membranas mucosas secas sugieren ARF prerrenal. En la exploración clínica cuidadosa se pueden identificar estigmas de hepatopatía crónica e hipertensión porta, insuficiencia cardiaca avanzada, sepsis u otras causas de un menor volumen efectivo de sangre arterial (cuadro 273-1). El médico debe revisar los registros clínicos para corroborar una disminución progresiva en el volumen de orina expulsado (diuresis) y en el peso corporal y corroborar si en fecha reciente se comenzaron a administrar diuréticos, NSAID, inhibidores de la ACE o bloqueadores del receptor de angiotensina II (ARB).

La hipovolemia, el choque séptico y las cirugías mayores constituyen factores importantes de riesgo para que surja ATN isquémica. El riesgo mencionado aumenta más si persiste la ARF a pesar de la normalización de la hemodinámica general. El diagnóstico de ATN nefrotóxica obliga a revisar en forma detallada los datos clínicos y registros en busca de pruebas de exposición reciente a fármacos nefrotóxicos, medios de contraste radiográfico o toxinas endógenas.

Las ATN isquémica y nefrotóxica explican más de 90% de los casos de ARF intrínseca, pero no hay que olvidar otros trastornos del parénquima renal **(cuadro 273-2)**. La fiebre, las artralgias y el cuadro eritematoso pruriginoso después de exposición a un nuevo fármaco sugieren nefritis intersticial alérgica, aunque a menudo no aparecen manifestaciones generalizadas de hipersensibilidad. El dolor en el costado puede ser un síntoma notable después que se ocluye una arteria o una vena renal y también en el caso de otras enfermedades del parénquima que distienden la cápsula renal (como glomerulonefritis o pielonefritis grave). La presencia de nódulos subcutáneos, lividez reticular, placas arteriolares de color naranja vivo en retina e isquemia digital (dedos morados del pie) pese a la palpación de los pulsos pedios sugiere arterioembolia. La ARF que se acompaña de oliguria, edema e hipertensión con un sedimento urinario activo (síndrome nefrítico) sugiere glomerulonefritis o vasculitis aguda. La hipertensión maligna también ocasiona ARF, a menudo con lesión de otros órganos por hipertensión (como papiledema, disfunción del sistema nervioso e hipertrofia del ventrículo izquierdo) y puede simular una glomerulonefritis en sus demás manifestaciones clínicas.

La ARF *posrenal* puede ocasionar inicialmente dolor suprapúbico y de costado por distensión de la vejiga, el sistema colector y la cápsula renal, respectivamente. El cólico en el costado que irradia a la ingle sugiere obstrucción aguda de uréter. Es posible que haya enfermedad de próstata si se obtiene el antecedente de nicturia, poliaquiuria y dificultad para la emisión del chorro así como agrandamiento de la próstata, en el tacto rectal. Habrá que sospechar vejiga neurógena en individuos que reciben fármacos anticolinérgicos o con manifestaciones físicas de disfunción autonómica. El diagnóstico definitivo de ARF posrenal depende del empleo prudente de estudios radiográficos y de la mejoría rápida en la función renal después de eliminar la obstrucción.

EXAMEN GENERAL DE ORINA

(Véase también el **cap. e9**.) La anuria sugiere obstrucción completa de vías urinarias, pero puede complicar algunos casos graves de ARF prerrenal o renal intrínseca. Las enormes fluctuaciones en la diuresis plantean la posibilidad de obstrucción intermitente, en tanto que los individuos con obstrucción parcial de las vías mencionadas pueden presentar en el comienzo poliuria por deterioro de los mecanismos de concentración de orina.

En la ARF prerrenal el sedimento es acelular y contiene cilindros hialinos transparentes (sedimento "blando" benigno o "inactivo"). Los cilindros hia-

CUADRO 273-2 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS, SIGNOS CLÍNICOS Y ESTUDIOS DIAGNÓSTICOS DE CAUSAS MAYORES DE INSUFICIENCIA RENAL AGUDA

Causas	Aspectos epidemiológicos	Signos clínicos	Estudios en suero	Estudios en orina	Otros estudios
ARF prerrenal	La causa más frecuente de ARF de origen comunitario; antecedentes de ingesta deficiente de líquidos, de tratamiento con NSAID/inhibidores de ACE/ARB, empeoramiento de la insuficiencia cardiaca	Depleción volumétrica (hipotensión absoluta/postural); hipotensión venosa yugular; membranas mucosas secas (o disminución del volumen circulatorio efectivo) como en el caso de la insuficiencia cardiaca o hepatopatías	Razón BUN/CR alta (≥20), como dato sugerente pero no diagnóstico	Cilindros hialinos FE_{Na} <1% U_{Na} <10 mmol/L SG >1.018	
ARF intrínseca					
Enfermedades de grandes vasos					
Trombosis de arteria renal	Más frecuente en sujetos con fibrilación auricular o trombosis arterial	Dolor en costado o abdomen	Incremento de LDH	Proteinuria leve Hematuria ocasional	Los signos en el angiograma renal o en el angiograma-MR confirman el diagnóstico
Enfermedad ateroembólica	Enfermedad vascular; clásicamente aparece en término de días-semanas de manipulación de la aorta u otros grandes vasos, a menudo con el empleo de anticoagulantes	Placas en retina, púrpura palpable, livedo reticular	Eosinofilia Hipocomplementemia	Eosinofiluria	Biopsia de piel o riñones
Trombosis de vena renal	Antecedente de síndrome nefrótico o embolia pulmonar	Dolor en el costado		Proteinuria leve Hematuria ocasional	El venograma renal o el venograma-MR confirman el diagnóstico
Enfermedades de vasos finos y glomérulos					
Glomerulonefritis/vasculitis	Vinculado con infección reciente (posinfecciosa o endocarditis); lupus eritematoso generalizado, hepatopatías (hepatitis B o C) Enfermedad contra GBM: de modo típico varones de 20-40 años Enfermedad ANCA: dos puntos máximos: 20-30 años y 50-60 años	Soplo cardiaco nuevo (posinfeccioso) Erupciones/úlceras de la piel, artralgias (lupus) Sinusitis (enfermedad contra GBM) Hemorragia pulmonar (anti-GBM, ANCA, lupus)	Anticuerpos contra ANA, ANCA y GBM; estudios serológicos de hepatitis, crioglobulinas, cultivos de sangre, ASO, complemento (positividad de estudios según la causa)	Hematuria con cilindros eritrocíticos/eritrocitos dismórficos Cilindros granulosos Proteinuria (por lo general <1 g/día)	Biopsia de riñón

(continúa)

CUADRO 273-2 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS, SIGNOS CLÍNICOS Y ESTUDIOS DIAGNÓSTICOS DE CAUSAS MAYORES DE INSUFICIENCIA RENAL AGUDA (*CONTINUACIÓN*)

Causas	Aspectos epidemiológicos	Signos clínicos	Estudios en suero	Estudios en orina	Otros estudios
Síndrome hemolítico-urémico/ trombótico trombocitopénico	Infección reciente de vías GI (*E. coli*) o empleo de inhibidores de la calcineurina (FK506 y ciclosporina)	Fiebre, anormalidades neurológicas	Esquistocitos en extensión de sangre periférica; incremento de LDH, anemia, trombocitopenia	Hematuria Proteinuria leve Cilindros eritrocíticos (raros)	Biopsia de riñón
Hipertensión maligna	Hipertensión intensa/no controlada	Manifestaciones de lesión de otros órganos: cefalea, papiledema, insuficiencia cardiaca con LVH, en la ecocardiografía/ECG Resolución típica cuando se controla la presión arterial		Hematuria con cilindros eritrocíticos/ proteinuria	
Necrosis tubular aguda					
Isquemia	Hemorragia o hipotensión grave recientes			Cilindros granulosos o tubulares de células epiteliales de color "pardo lodoso" FE_{Na} >1% U_{Na} >20 mmol/L SG <1.015	
Toxinas exógenas	Exposición reciente a antibióticos o quimioterápicos nefrotóxicos a menudo vinculados con sepsis o depleción volumétrica Exposición reciente a medios de contraste radiográfico, a menudo junto con depleción volumétrica, diabetes o CKD			Cilindros granulosos o tubulares de células epiteliales de color "pardo lodoso" FE_{Na} >1% U_{Na} >20 mmol/L SG <1.015 Cilindros granulosos o tubulares de células epiteliales de color "pardo lodoso" Los datos de los análisis de orina pueden ser normales FE_{Na} a menudo <1% U_{Na} a menudo <20 mmol/L	
Toxinas endógenas	Rabdomiólisis	Estado posictal (convulsiones); signos de traumatismo o inmovilización duradera	Incremento de mioglobina y creatincinasa	U/A con positividad respecto a hemo pero no hematuria	
	Hemólisis: transfusión reciente de sangre	Fiebre, otros signos de reacción transfusional	Plasma de color rosa; incremento de LDH	Orina de color rosa, con positividad de hemo sin hematuria	Estudios para identificar reacción transfusional
	Lisis tumoral: quimioterapia reciente		Hiperuricemia, aumento de LDH	Cristales de urato	
	Mieloma múltiple	Personas mayores de 60 años; síntomas generales constantes (fatiga, malestar general)	"Pico" monoclonal circulante, anemia	Proteinuria negativa en la tira colorimétrica, pico monoclonal en la electroforesis	Biopsia de médula ósea o riñones
	Ingestión de etilenglicol	Antecedente de abuso de alcohol, alteraciones del estado psíquico	Acidosis con diferencia metabólica y diferencia osmolal, toxicología positiva	Cristales de oxalato	
Enfermedades de túbulos e intersticio Nefritis intersticial alérgica Pielonefritis bilateral aguda	Exposición reciente a fármacos	Fiebre, erupciones, artralgias Fiebre, dolor e hipersensibilidad del costado	Eosinofilia Cultivos positivos de sangre	Cilindros de eritrocitos, eosinofiluria Leucocitos, proteinuria, cultivo positivo de orina	Biopsia renal
ARF posrenal	Antecedente de cálculos renales o enfermedad de la próstata	Vejiga palpable, dolor en costado o abdomen		Por lo general normal; hematuria si se debe a cálculos	Estudios imagenológicos en busca de obstrucción: tomografía computadorizada, ecografía o ambas

Nota: ACE, enzima convertidora de angiotensina; ANA, anticuerpos antinucleares; ANCA, anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (*antineutrophil cytoplasmic antibody*); ARB, bloqueadores de receptor de angiotensina II; ARF, insuficiencia renal aguda; ASO, antiestreptolisina O; BUN, nitrógeno de la urea sanguínea (*blood urea nitrogen*); CKD, enfermedad crónica renal (*chronic kidney disease*); CR, creatinina; CT, tomografía computadorizada; ECG, electrocardiograma; FE_{Na}, fracción de excreción de sodio, GBM, membrana basal glomerular (*glomerular basement membrane*); GI, vías gastrointestinales; LDH, deshidrogenasa láctica (*lactate dehydrogenase*); LVH, hipertrofia de ventrículo izquierdo (*left ventricular hypertrophy*); MR, resonancia magnética; NSAID, antiinflamatorios no esteroideos; SG, densidad (*specific gravity*); U/A, análisis de orina (*urinalysis*); U_{Na}, concentración de sodio en orina (*urine sodium concentration*).

linos se forman en la orina concentrada, a partir de constituyentes normales de la misma, en particular la proteína de Tamm-Horsfall, secretada por las células epiteliales en el asa de Henle. La forma posrenal inicialmente también puede incluir un sedimento inactivo, aunque son frecuentes la hematuria y la piuria en sujetos con obstrucción intraluminal o enfermedad prostática. Algunos signos característicos de ATN son los cilindros granulosos pigmentados "a manera de lodo pardo" y cilindros que contienen células del epitelio tubular y sugieren una causa isquémica o nefrotóxica. Estos cilindros por lo general acompañan a la proteinuria tubular leve (<1 g/día), lo cual denota una menor resorción y procesamiento de las proteínas filtradas en los túbulos proximales lesionados. Los cilindros no aparecen en 20 a 30% de individuos con ATN y no son necesarios para hacer el diagnóstico. En términos generales, los cilindros eritrocíticos denotan lesión glomerular, o con menor frecuencia, nefritis tubulointersticial aguda. Los cilindros de leucocitos y los de células granulosas no pigmentadas sugieren nefritis intersticial, en tanto que los cilindros granulosos amplios son característicos de alguna nefropatía crónica y quizá reflejen fibrosis intersticial y dilatación de los túbulos. La eosinofiluria (más de 5% de leucocitos en orina) es un signo frecuente (aproximadamente 90%) en la nefritis intersticial alérgica inducida por antibióticos y se detecta con la tinción de Hansel; sin embargo, pueden predominar los linfocitos en la nefritis intersticial alérgica inducida por NSAID y otros fármacos (como ampicilina, rifampicina e interferón alfa). Los cristales ocasionales de ácido úrico (forma pleomórfica) son frecuentes en la orina concentrada de ARF prerrenal, pero sugieren una nefropatía aguda por uratos si aparecen en número abundante. La presencia de cristales de oxalato (con forma de envoltura) e hipurato (acuiformes) plantean la posibilidad de ingestión de etilenglicol y efectos tóxicos del mismo.

La proteinuria mayor de 1 g/día sugiere lesión de la barrera de ultrafiltración glomerular ("proteinuria glomerular") o la excreción de cadenas ligeras de mieloma. Esta última situación quizá no se detecte por los métodos corrientes de tira colorimétrica y se necesitan a veces otros estudios (como la precipitación con ácido sulfosalicílico o la inmunoelectroforesis). El médico debe sospechar hemoglobinuria o mioglobinuria si hay una reacción positiva intensa al hemo en la tira, pero contiene escasos eritrocitos y si en el sobrenadante de la orina centrifugada se detecta hemo libre (resultado positivo). La bilirrubinuria puede ser un dato que oriente hacia la presencia de síndrome hepatorrenal (HRS).

ÍNDICES DE INSUFICIENCIA RENAL

El análisis de orina y la bioquímica sanguínea pueden ser útiles para diferenciar la ARF prerrenal de la ARF renal intrínseca, de tipo isquémico o nefrotóxico. La fracción de excreción de sodio (FE_{Na}) es muy útil en este sentido. La FE_{Na} vincula la eliminación de sodio con la de creatinina. El sodio es resorbido en forma ávida a partir del filtrado glomerular en sujetos con ARF prerrenal, en un intento por restaurar el volumen intravascular. La FE_{Na} tiende a ser elevada en la ATN isquémica, pero es reducida en individuos con ATN inducida por sepsis o pigmentos en algunas formas de la variante nefrotóxica (como la vinculada con medio de contraste radiográfico). Por el contrario, en una u otra situación no se resorbe la creatinina. Como consecuencia, los individuos con ARF prerrenal tienen una FE_{Na} menor de 1% (a menudo menor de 0.1%). En personas con alcalosis metabólica en que por la orina se pueden producir pérdidas obligadas de sodio para conservar la electroneutralidad, la fracción de excreción de cloruro (FE_{Cl}) es más sensible que la FE_{Na} para detectar la hiperazoemia prerrenal. La *concentración de sodio en orina* es un índice menos sensible para diferenciar entre ARF prerrenal y las formas isquémica y nefrotóxica, puesto que a menudo existe concordancia o superposición de los valores entre uno y otro grupos. En forma similar, los índices de capacidad de concentración urinaria como densidad y osmolalidad tienen escasa utilidad en el diagnóstico diferencial, razón entre la urea de orina/plasmática y de la razón urea/creatinina en sangre.

Al interpretar los índices bioquímicos de la insuficiencia renal surgen varias limitaciones. La FE_{Na} puede ser >1.0% en la ARF prerrenal si la persona recibe diuréticos o padece de nefropatía crónica, algunos síndromes que se acompañan de eliminación de cloruro de sodio, o insuficiencia suprarrenal.

DATOS DE ESTUDIOS DE LABORATORIO

La creatinina sérica seriada permite conocer la causa de la ARF. La ARF prerenal se caracteriza por fluctuación de las concentraciones séricas de creatinina que es directamente proporcional a los cambios de la hemodinámica. La concentración de creatinina se eleva rápidamente (en un plazo de 24 a 48 h) en los pacientes con ARF después de isquemia renal, ateroembolia y exposición a medios radiográficos de contraste. Las concentraciones séricas máximas de creatinina se observan después de tres a cinco días de la nefropatía por medio de contraste y vuelve a las cifras iniciales luego de cinco a siete días. A diferencia de ello, en forma típica las concentraciones séricas de creatinina alcanzan su máximo después (siete a 10 días) en la ATN y en la enfermedad ateroembólica. La elevación inicial de la creatinina sérica se retrasa de manera característica la segunda semana de tratamiento a base de varios fármacos que son tóxicos para las células del epitelio tubular (como aminoglucósidos, cisplatino) y, según expertos, refleja la necesidad de que estas sustancias se acumulen dentro de las células del epitelio tubular para originar lesión.

La hiperpotasiemia, la hiperfosfatemia, la hipocalciemia y la elevación de ácido úrico y cinasa de creatinina (isoenzima MM) en el cuadro inicial sugieren rabdomiólisis. La hiperuricemia [>890 αmol/L (>15 mg/100 ml)] acompañada de hiperpotasiemia, hiperfosfatemia y elevación de las enzimas intracelulares circulantes como deshidrogenasa de lactato indican la presencia de una nefropatía aguda por uratos y síndrome de lisis tumoral después de administrar antineoplásicos. La diferencia aniónica y osmolar amplia (esta última calculada como la diferencia entre la osmolalidad medida u observada en suero a la que se resta la osmolalidad esperada, calculada a partir de las concentraciones séricas de sodio, glucosa y urea) denota la presencia de algún anión u osmol poco común en la circulación (como la ingestión de etilenglicol o metanol). La anemia profunda en caso de no haber hemorragia plantea la posibilidad de hemólisis, mieloma múltiple o microangiopatía trombótica. La eosinofilia generalizada sugiere nefritis intersticial alérgica, pero también forma parte del cuadro de enfermedad ateroembólica y de la poliarteritis nudosa.

SIGNOS RADIOGRÁFICOS

Los estudios imagenológicos como la ecografía de vías urinarias son útiles para descartar ARF posrenal. Otras modalidades imagenológicas son tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) e imágenes por resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI). La dilatación de la pelvis renal es común en la obstrucción urinaria (sensibilidad de 98%), pero quizá no aparece inmediatamente después de la obstrucción o en individuos con encarcelamiento del uréter (como en el caso de fibrosis retroperitoneal o neoplasias). Las pielografías retrógrada y anterógrada son estudios más definitivos en casos complejos que permiten ubicar con precisión el sitio de la obstrucción. Es útil como técnica de tamizaje inicial en quienes se sospecha nefrolitiasis, una radiografía simple de abdomen o la CT helicoidal sin medio de contraste. La angiografía por resonancia magnética (*magnetic resonance angiography*, MRA) suele utilizarse para evaluar el libre tránsito por arterias y venas renales en pacientes en quienes se sospecha obstrucción vascular. Otros métodos incluyen la ecografía Doppler (que depende más del operador que de la MRA) y la angiografía basada en CT. Puede ser necesaria la angiografía basada en datos de un catéter para el diagnóstico y el tratamiento definitivos.

BIOPSIA DE RIÑÓN

La biopsia se reserva para sujetos en quienes se han descartado ARF prerrenal y posrenal y no se ha identificado la causa de ARF intrínseca. La biopsia de riñón es particularmente útil si los datos de evaluación clínica y de estudios de laboratorio sugieren enfermedades diferentes de las causadas por lesión isquémica o nefrotóxica que pudieran mejorar con algunas medidas específicas de cada enfermedad. Algunos ejemplos son glomerulonefritis, vasculitis y nefritis intersticial alérgica.

COMPLICACIONES

La ARF disminuye la excreción de sodio, potasio y agua por riñones y perturba la homeostasia de cationes divalentes y los mecanismos de acidificación de la orina. Como consecuencia, dicha insuficiencia suele ser complicada por factores como la sobrecarga volumétrica intravascular, la hiponatriemia, la hiperpotasiemia, la hiperfosfatemia, la hipocalciemia, la hipermagnesiemia y la acidosis metabólica. Además, el paciente no puede excretar los productos de desecho nitrogenados y fácilmente presenta el síndrome urémico (cap. 45). La rapidez y la gravedad con que surgen tales complicaciones traducen el grado de deficiencia y ataque renal y el estado catabólico de la persona.

La *expansión del volumen extracelular* es una consecuencia inevitable de la menor excreción de sodio y agua en sujetos oligúricos o anúricos. Las formas más benignas se caracterizan por incremento ponderal, estertores en ambas bases pulmonares, mayor presión venosa yugular y edema de zonas declive, en tanto que la expansión persistente puede desencadenar edema pulmonar fatal. La administración excesiva de agua libre, por ingestión de ella, administración por sonda nasogástrica o en la forma de solución salina hipotónica o

glucosada isotónica, induce la *hipoosmolalidad* y la *hiponatriemia*, las cuales, si son graves, ocasionarán anormalidades del sistema nervioso, incluidas convulsiones.

La *hiperpotasiemia* es una complicación frecuente de ARF. La acidosis metabólica coexistente puede exacerbarla al estimular la salida de potasio desde las células. El exceso de potasio puede ser particularmente grave incluso en el momento del diagnóstico, en sujetos con rabdomiólisis, hemólisis y síndrome de lisis tumoral. La hiperpotasiemia leve (<6.0 mmol/L) suele ser asintomática; niveles mayores pueden desencadenar anormalidades electrocardiográficas, arritmias o ambos problemas.

En forma típica, la ARF se complica con *acidosis metabólica*, a menudo con un incremento de la diferencia aniónica (cap. 48). La acidosis puede ser particularmente grave si aumentan la producción endógena de hidrogeniones por otros mecanismos (como la cetoacidosis diabética o de ayuno; la acidosis láctica que complica la deficiencia generalizada de perfusión hística; hepatopatías o sepsis; y el metabolismo de etilenglicol o metanol).

La *hiperfosfatemia* es una complicación casi invariable de ARF. La muy intensa puede surgir en individuos con una gran catabolia o después de rabdomiólisis, hemólisis o isquemia hística. El depósito metastásico de fosfato de calcio puede ocasionar *hipocalciemia,* en particular con incremento de las concentraciones de calcio y fosfato séricos (mg/100 ml). Otros factores que contribuyen a la hipocalciemia incluyen la resistencia hística a las acciones de la hormona paratiroidea y menores niveles de 1,25-dihidroxivitamina D. La disminución del calcio suele ser asintomática, pero puede originar parestesias peribucales, calambres musculares, convulsiones, alteración del estado psíquico, prolongación del intervalo QT u otros cambios inespecíficos de la onda T en el electrocardiograma.

La *anemia* aparece rápidamente en la ARF y por lo general tiene origen multifactorial. Algunos de los factores que contribuyen son reducción de la eritropoyesis, hemólisis, hemorragia, hemodilución y acortamiento de la supervivencia de los eritrocitos. También es frecuente que se prolongue el *tiempo de hemorragia*. Algunos de los factores que a menudo contribuyen a la diátesis hemorrágica son trombocitopenia leve, disfunción plaquetaria, anormalidades de los factores de la coagulación o ambos elementos (como sería la disfunción del factor VIII). La *infección* es una complicación frecuente y grave de la ARF. No se sabe si los sujetos con ARF tienen un defecto clínicamente significativo en las respuestas inmunitarias de hospedador o si la elevada incidencia de infección refleja transgresiones repetitivas de las barreras mucocutáneas (como la permanencia de cánulas intravenosas, el uso de respiradores mecánicos y el sondeo vesical). Las *complicaciones cardiopulmonares* de ARF comprenden arritmias, pericarditis y derrame pericárdico y edema pulmonar.

Los lapsos duraderos de ARF grave invariablemente se acompañan de la aparición de *síndrome urémico* (cap. 45).

Durante la fase de recuperación de la ARF surge a veces *diuresis vigorosa* (véase antes en este capítulo) que quizá surja en ocasiones inapropiadas y origine depleción intravascular. La *hipernatriemia* también complica la recuperación si el agua perdida por la orina hipotónica no es sustituida o si las pérdidas son sustituidas inapropiadamente por soluciones salinas relativamente hipertónicas. La *hipopotasiemia*, la *hipomagnesiemia*, la *hipofosfatemia* y la *hipocalciemia* son complicaciones metabólicas menos frecuentes durante el lapso mencionado, pero pueden aparecer en reacción a alguna lesión causada por fármacos particulares (la ifosfamida puede ocasionar el síndrome de Fanconi o la acidosis tubular renal de tipo II que acompaña a la hipopotasiemia, la acidosis, la hipofosfatemia y la glucosuria).

INSUFICIENCIA RENAL AGUDA

PREVENCIÓN. No se cuenta con tratamientos específicos contra ARF isquémica o nefrotóxica y por ello es de importancia capital la prevención. Se pueden evitar muchos casos de ARF isquémica si se presta atención minuciosa a la función cardiovascular y al volumen intravascular en sujetos de alto riesgo como los ancianos y los que tenían ya desde antes nefropatía crónica. Por tales motivos se ha demostrado que la restauración intensiva del volumen intravascular disminuye en forma impresionante la incidencia de ARF isquémica después de grandes cirugías o de traumatismos, quemaduras o cólera. La incidencia de ARF nefrotóxica disminuye al ajustar la administración (dosis y frecuencia) de productos nefrotóxicos según la talla y la filtración glomerular. En estos sentidos hay que destacar que la creatinina sérica es un índice relativamente insensible de la filtración glomerular y quizás arroje resultados superiores a los reales en ella, en niños o ancianos. En lo que se refiere a la posología de fármacos es recomendable estimar la filtración glomerular por medio de la fórmula de Cockcroft-Gault (que incluye factores como edad, sexo y peso), o la ecuación simplificada llamada *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) que incluye factores como edad, sexo, peso y raza (cap. 277). Como aspecto destacable, no se pueden usar ambas ecuaciones para estimar la filtración glomerular si la creatinina no está en estado dinámicamente estable (p. ej., durante la evolución de ARF). El ajuste de la dosis del fármaco con arreglo a sus niveles en la circulación al parecer también limita el daño renal en individuos que reciben antibióticos aminoglucósidos, ciclosporina o tacrolimús. Se necesita cautela para utilizar diuréticos como NSAID, inhibidores de la ACE, ARB y vasodilatadores en individuos en quienes se sospecha hipovolemia verdadera o efectiva o enfermedad renovascular, porque puede desencadenar ARF prerrenal o transformar esta última en ARF isquémica. El alopurinol y la diuresis alcalina forzada son medidas profilácticas útiles en individuos en gran riesgo de mostrar nefropatía aguda por uratos (como quienes reciben antineoplásicos contra cánceres hematológicos) para limitar la generación de ácido úrico e impedir la precipitación de sus cristales en los túbulos renales. La rasburicasa, una enzima uratooxidasa obtenida por técnicas de bioingeniería, cataliza la oxidación enzimática del ácido úrico hasta la forma de alantoína, un metabolito soluble. La diuresis alcalina forzada también puede evitar o aplacar la ARF en personas que reciben metotrexato en altas dosis o que sufren rabdomiólisis. La *N*-acetilcisteína limita la lesión renal inducida por paracetamol si se administra en un plazo que no exceda de 24 h después de la ingestión.

Se han planteado algunas medidas preventivas contra la nefropatía por medio de contraste. La hidratación indudablemente es una de las más eficaces. Otras medidas propuestas incluyen la administración de diuréticos con acción en asa de Henle y manitol, dopamina, fenoldopam, *N*-acetilcisteína, teofilina y bicarbonato sódico. A pesar de datos experimentales favorables, no hay pruebas suficientes en pro del empleo de diuréticos con acción en asa de Henle o manitol para evitar la nefropatía por medios radiográficos de contraste o cualquier otra causa de ARF. En forma similar, a pesar de su empleo amplio, la dopamina ha sido ineficaz como profiláctico. Se ha estudiado en algunas investigaciones en humanos el fenoldopam, un agonista específico de dopamina a-1 para emplear como antihipertensivo parenteral y al parecer no ha disminuido la incidencia de la nefropatía por medio de contraste. Además, este fármaco tiene una serie de efectos adversos graves como hipotensión generalizada y conviene evitarlo para evitar la nefropatía por medios de contraste radiográficos. Por el contrario, los resultados de algunos estudios clínicos aleatorizados (*randomized clinical trials*, RCT) (relativamente pequeños) sugieren cierto beneficio clínico con *N*-acetilcisteína, aunque los resultados de los metaanálisis no han sido concluyentes. A pesar de todo, salvo los riesgos posibles que conlleva el retraso de la práctica de métodos radiográficos, la *N*-acetilcisteína al parecer es un producto inocuo y es razonable utilizarla en sujetos en grave riesgo de mostrar nefropatía por medio de contraste radiográfico, basado en su perfil de un número escaso de reacciones adversas. Se necesitarán RCT de mayor tamaño para demostrar el beneficio definitivo. La teofilina y la aminofilina (antagonistas de adenosina) tienen la ventaja posible de utilizarlos inmediatamente antes de administrar el medio de contraste, aunque su beneficio, en caso de haberlo, en muchos estudios parece ser apenas satisfactorio. Por último, se ha sugerido que la expansión volumétrica con soluciones intravenosas a base de bicarbonato es mejor que la que se hace con cloruro de sodio (solución salina) e indicó un beneficio significativo en RCT de un solo centro. A diferencia de la *N*-acetilcisteína, el empleo de bicarbonato de sodio no obliga a retrasar la técnica imagenológica (el protocolo publicado señaló que se comienza con la administración de soluciones intravenosas 1 h antes de que se empiece el estudio imagenológico). No se ha dilucidado si la combinación de estrategias (como *N*-acetilcisteína y bicarbonato de sodio) brinda beneficios adicionales y qué tipo de pacientes necesitan el tratamiento, por lo cual se necesitan más investigaciones al respecto.

TRATAMIENTOS ESPECÍFICOS. Por definición, la ARF prerrenal muestra reversión rápida una vez que se corrige la anormalidad hemodinámica primaria y la variante posrenal muestra resolución cuando se elimina la obstrucción. Hasta la fecha no se cuenta con terapias específicas contra AKI establecidas. El tratamiento de los problemas en cuestión debe orientarse a eliminar la anormalidad hemodinámica o la toxina patógena, evitar daños adicionales e impedir y tratar las complicaciones. El tratamiento específico de otras causas de ARF renal intrínseca depende del cuadro fundamental.

Insuficiencia renal aguda prerrenal. La composición de soluciones de reposición para tratar ARF prerrenal causada por hipovolemia debe adaptarse a la composición de los líquidos perdidos. La hipovolemia profunda por hemorragia debe corregirse con concentrados eritrocíticos, en tanto que la solución salina isotónica suele ser adecuada para reponer las pérdidas por hemorragia o plasmáticas leves o moderadas (como en el caso de quemaduras o pancreatitis). Los líquidos de vías urinarias y gastrointestinales varían enormemente en su composición, pero por lo regular son hipotónicos. Se recomienda en el comienzo el uso de soluciones hipotónicas (como solución salina a 0.45%) como reposición inicial en personas con ARF prerrenal causada por mayores pérdidas de líquidos en las dos vías, aunque en casos graves quizá sea más adecuada la solución salina isotónica. Las terapias ulteriores se basarán en mediciones del contenido volumétrico y iónico de líquidos excretados o drenados. El potasio sérico y el estado acidobásico deben medirse con cuidado y de manera seriada y suplementar el potasio y el bicarbonato, según convenga. La insuficiencia cardiaca a veces obliga a medidas intensivas como inotrópicos, fármacos para reducir la precarga y la poscarga, antiarrítmicos y dispositivos mecánicos como las bombas con balón intraaórtico. A veces en casos escogidos se necesita la medición hemodinámica frecuente por medios

invasores, para orientar el tratamiento de las complicaciones en sujetos en quienes es difícil la evaluación clínica de la función cardiovascular y del volumen intravascular.

La fluidoterapia puede ser particularmente difícil en sujetos con cirrosis complicada por ascitis. En esta situación es importante diferenciar entre HRS florida (cap. 302) que conlleva un pronóstico grave y ARF reversible causada por la hipovolemia verdadera o efectiva inducida por el consumo excesivo de diuréticos o por sepsis (como el caso de la peritonitis bacteriana espontánea). La contribución de la hipovolemia a la ARF se puede valorar de modo definitivo sólo por administración de soluciones de líquidos a manera de prueba. Las soluciones se administrarán en forma lenta y se ajustarán a las cifras de presión venosa yugular y de ser necesario, a la presión cuneiforme en una vena central o de capilares pulmonares. Los individuos con un componente prerrenal reversible, en forma típica tienen un incremento en la producción de orina y una disminución en la creatinina sérica, con las soluciones de líquido de prueba, resultado que no se observa en pacientes de HRS. Este último grupo de personas puede tener una mayor formación de ascitis y deterioro pulmonar si no son vigiladas con gran detenimiento durante las cargas de soluciones. El líquido ascítico en gran volumen se puede drenar por paracentesis sin que se deteriore la función renal, si se administra en forma simultánea albúmina intravenosa. Por esta razón, la paracentesis de grandes volúmenes provoca aumento de la filtración glomerular, tal vez al reducir la presión intraabdominal y mejorar la corriente por las venas renales. Como otra posibilidad, en el caso de individuos con ascitis refractaria cabría recurrir a la derivación portogeneralizada intrahepática y transyugular. Las antiguas derivaciones peritoneovenosas como las de Leven o Denver ya casi no se realizan. Las derivaciones portogeneralizadas intrahepáticas transyugulares pueden mejorar la función renal al aumentar el volumen en el compartimiento central y suprimir la secreción de aldosterona y noradrenalina.

Insuficiencia renal aguda intrínseca. Se han probado en AKI isquémica o nefrotóxica estrategias diferentes para aplacar la lesión o acelerar la recuperación; incluyen: péptido natriurético auricular, dopamina en dosis pequeñas, antagonistas de endotelina, diuréticos con bloqueo de asa de Henle, bloqueadores de conductos de calcio o de adrenorreceptores alfa, análogos de prostaglandinas, antioxidantes, anticuerpos contra las moléculas de adherencia leucocítica y el factor de crecimiento insuliniforme de tipo I. Muchos de éstos son modelos beneficiosos o experimentales de ATN isquémica o nefrotóxica, pero no han generado siempre beneficios o sus resultados son ineficaces en los humanos.

La ARF por otras enfermedades intrínsecas del riñón como glomerulonefritis aguda o vasculitis mejora con inmunosupresores (glucocorticoides, alquilantes, plasmaféresis o los tres métodos de consumo, según la alteración primaria). Los glucocorticoides también aceleran la remisión de la nefritis intersticial alérgica, aunque los resultados obtenidos son limitados y comprenden series pequeñas. El control intensivo de la presión arterial generalizada es de importancia máxima para limitar el daño renal en la nefroesclerosis hipertensiva maligna. La hipertensión y la ARF por esclerodermia pueden ser extraordinariamente sensibles a la administración de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

Insuficiencia renal aguda posrenal. El tratamiento de ARF posrenal obliga a seguir una colaboración íntima entre el nefrólogo, el urólogo y el radiólogo. La obstrucción de la uretra o el cuello de la vejiga suele ser tratada inicialmente por la colocación transuretral o suprapúbica de una sonda vesical, con la cual se obtiene alivio temporal en tanto se identifica la lesión obstructiva y se le erradica definitivamente. En forma similar, la obstrucción ureteral puede ser tratada en el comienzo por cateterismo percutáneo de la pelvis renal o el uréter dilatado. Por lo tanto, se pueden extirpar las lesiones obstructivas por vía percutánea (con cálculos, esfacelo de una papila) o esquivada por colocación de una endoprótesis ureteral (como el caso de carcinoma). Muchas personas tienen diuresis apropiada durante varios días después que se les corrigió la obstrucción. En promedio, 5% de los pacientes terminan por mostrar un síndrome transitorio de pérdida de sodio (natriopenia) que obliga a administrar por vía endovenosa solución salina para conservar la presión arterial.

MEDIDAS DE APOYO. **(Cuadro 273-3.)** Una vez corregida la hipovolemia se hacen ajustes en el ingreso de sodio y agua de modo que reponga las pérdidas. La hipervolemia se puede tratar al restringir el ingreso de sodio y agua y por medio de diuréticos. No existe una base teórica probada para administrar diuréticos en la ARF, a menos para tratar a esta complicación. A pesar de que las dosis subpresoras de dopamina transitoriamente estimulan la excreción de sodio y agua al mejorar la irrigación y la refiltración glomerular y al inhibir la resorción de sodio por túbulos, las dosis subpresoras (bajas o renales) de dopamina no han sido eficaces en investigaciones en humanos, pueden desencadenar arritmias y es mejor no utilizarla como renoprotector en esta situación. La ultrafiltración o la diálisis se utiliza para combatir la hipervolemia grave cuando son ineficaces las medidas conservadoras. La hiponatriemia y la hipoosmolalidad se controlan por restricción del ingreso de agua libre. Por lo contrario, la hipernatriemia se trata por administración de agua o solución hipotónica intravenosa o soluciones isotónicas glucosadas. **El tratamiento de la hiperpotasiemia se describe en el capítulo 46.**

Por lo regular no se trata la acidosis metabólica, salvo que la concentración de bicarbonato descienda a menos de 15 mmol/L o el pH de sangre arterial lo haga por debajo de 7.2. La acidosis más grave es corregida por la ingestión de soluciones de bicarbonato

CUADRO 273-3 TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA RENAL AGUDA ISQUÉMICA Y NEFROTÓXICA[a]

Aspectos del tratamiento	Tratamiento
Reversión del daño renal	
ATN isquémica	Restaurar la hemodinámica generalizada y la perfusión renal por medio de fluidoterapia y vasopresores
ATN nefrotóxica	Eliminar nefrotóxicos Emprender medidas específicas contra toxinas, por ejemplo, diuresis alcalina forzada contra la rabdomiólisis; uso de alopurinol/rasburicasa en el síndrome de lisis tumoral
Prevención y tratamiento de complicaciones	
Sobrecarga de volumen intravascular	Restricción de sodio y agua Diuréticos Ultrafiltración
Hiponatriemia	Restricción de la ingesta de agua libre por vía enteral No usar soluciones intravenosas hipotónicas, incluidas las glucosadas
Hiperpotasiemia	Restricción de la ingestión de potasio en alimentos Eliminar suplementos de potasio y diuréticos que lo ahorran Diuréticos con acción en asa de Henle estimulan la excreción de potasio Empleo de resinas de intercambio iónico que se ligan a potasio (como el sulfonato de poliestireno sódico o Kayexalato) Insulina, 10 U de insulina simple, glucosa (50 ml de solución glucosada a 50%) para mejorar la movilización intracelular Inhalación de agonistas beta para estimular la movilización intracelular Gluconato o cloruro de calcio (1 g) para estabilizar el miocardio Diálisis
Acidosis metabólica	Bicarbonato de sodio (para conservar la concentración de bicarbonato sérico >15 mmol/L o el pH arterial >7.2) Administración de otras bases como THAM Diálisis
Hiperfosfatemia	Restricción del consumo de fosfato en alimentos Fármacos que se fijan al fosfato (carbonato o acetato de calcio; clorhidrato de sevelarmer, hidróxido de aluminio)
Hipocalciemia	Carbonato o gluconato de calcio (si hay síntomas)
Hipermagnesiemia	Interrumpir el consumo de antiácidos que contienen Mg^{++}
Hiperuricemia	El tratamiento por lo general no es necesario si <890 µmol/L o <15 mg/100 ml Alopurinol, diuresis alcalina forzada, rasburicasa
Nutrición	Ingestión de proteínas y alimentos calóricos para impedir un balance negativo neto de nitrógeno
Diálisis	Para evitar complicaciones de la insuficiencia renal aguda
Selección de fármacos	Evitar otras nefrotoxinas: inhibidores de ACE/ARB, aminoglucósidos, NSAID, medios de contraste radiográficos, a menos que sean absolutamente necesarios y no se cuente con otra alternativa
Dosificación de fármacos	Ajustar las dosis y la frecuencia de administración con base en el grado de deficiencia renal

[a] Observar que estas son recomendaciones generales que deben adaptarse a cada enfermo.

Abreviaturas: ATN, necrosis tubular aguda; THAM, tris(hidroximetil)aminometano; ACE, enzima convertidora de angiotensina; ARB, bloqueador de receptor de angiotensina II; NSAID, antiinflamatorios no esteroideos.

de sodio o su administración intravenosa. La velocidad inicial de reposición es orientada por estimaciones del déficit de bicarbonato y con base en las concentraciones séricas se hacen los ajustes idóneos (cap. 48). Hay que vigilar de manera seriada al paciente en busca de complicaciones de la administración de bicarbonato de sodio como hipervolemia, alcalosis metabólica, hipocalciemia e hipopotasiemia. Desde el punto de vista práctico muchos sujetos que necesitan la administración de bicarbonato de sodio suplementario necesitarán diálisis de urgencia en cuestión de días. La hiperfosfatemia suele corregirse limitando la cantidad de fosfato en los alimentos y administrando fijadores ingeribles de fosfato (como carbonato o acetato de calcio, sevelamer e hidróxido de aluminio) para reducir la absorción digestiva de fosfato. La hipocalciemia por lo general no necesita tratamiento a menos que sea grave, como sucede en ocasiones en caso de rabdomiólisis o pancreatitis o después de administrar bicarbonato. La hiperuricemia suele ser leve [<890 μmol/L (<15 mg/100 ml)] y no necesita intervención alguna.

El objetivo de la *nutrioterapia* durante la fase de mantenimiento de la ARF es aportar calorías y proteínas suficientes para llevar al mínimo la catabolia. Las necesidades nutricionales varían con el proceso metabólico primario; por ejemplo, en el sujeto con AKI vinculada con sepsis probablemente hay hipercatabolia. La presencia de oliguria complica la nutrioterapia y si la persona no está sometida a diálisis, habrá que llevar al mínimo la producción de productos nitrogenados de desecho. A menudo, el inicio de la diálisis facilita el apoyo nutricional adecuado. No se obtiene un beneficio neto de la nutrición parenteral en comparación con la enteral; por ello, las personas con apoyo a base de nutrición parenteral están expuestas a un riesgo cada vez mayor de complicaciones, incluidas infecciones.

La anemia obliga a veces a hacer transfusiones de sangre, si es grave. Rara vez se utiliza en la ARF la eritropoyetina humana obtenida por bioingeniería, porque es frecuente que la médula ósea muestre resistencia a ella y se necesite el tratamiento más inmediato de la anemia (si la hay). La hemorragia de origen urémico puede mejorar con la administración de desmopresina o estrógenos. A menudo se emprende la diálisis para controlar la hemorragia que al parecer depende de la uremia. También se emprenderá la profilaxia con antagonistas del receptor de histamina (H_2) o los inhibidores de la bomba de protones, en vías gastrointestinales, en particular en casos de enfermedades críticas. Es indispensable la atención meticulosa a las sondas vesicales y los catéteres intravenosos y cualquier otro dispositivo invasor y así se evitarán infecciones.

Indicaciones y modalidades de la diálisis. (Véase también cap. 275.) Durante la ARF suele utilizarse la diálisis para apoyar la función renal hasta que se puede reparar el riñón/recuperar. Algunas de sus indicaciones absolutas son los síntomas o signos de síndrome urémico y el tratamiento de la hipervolemia refractaria, la hiperpotasiemia o la acidosis. Muchos nefrólogos también inician la diálisis sobre bases empíricas cuando la concentración sérica de urea excede 100 mg/100 ml; sin embargo, esta estrategia no ha sido corroborada en investigaciones comparativas en humanos. Las comparaciones clínicas directas son escasas, pero la hemodiálisis al parecer es más eficaz que la diálisis peritoneal para tratar la ARF. La diálisis peritoneal puede ser útil si no se dispone de la hemodiálisis o es imposible contar con un acceso vascular. Sin embargo, la diálisis peritoneal se acompaña de mayor pérdida de proteínas y está contraindicada en pacientes a quienes en fecha reciente se ha hecho alguna cirugía en abdomen o los que tienen una infección en evolución. El acceso para la diálisis peritoneal obliga a introducir una sonda con manguito en la cavidad homónima.

El acceso vascular para la hemodiálisis obliga a colocar un catéter de doble conducto temporalmente en la vena yugular interna o la femoral. Conviene evitar la vena subclavia por el riesgo de estenosis. Se puede emprender la hemodiálisis en la forma intermitente (que se realiza de modo típico durante 3 a 4 h al día, tres a cuatro veces por semana); la diálisis lenta de baja eficiencia (que se realiza durante 6 a 12 h al día, tres a seis veces por semana) o la terapia renal de reposición continua (*continuous renal replacement therapy*, CRRT). Esta última tiene particular utilidad en sujetos en quienes no se puede controlar la hipervolemia, la uremia o la acidosis con la terapia intermitente o en aquellos que no toleran la hemodiálisis intermitente, por inestabilidad hemodinámica. En personas en que un aspecto de consideración primaria es la inestabilidad hemodinámica, la diálisis lenta de poca eficiencia (*slow low-efficiency hemodialysis*, SLED) es un híbrido relativamente nuevo de esta técnica y es una alternativa excelente en vez de terapia renal de reposición continua.

Para las modalidades arteriovenosas continuas [hemofiltración arteriovenosa continua, hemodiálisis y hemodiafiltración ([*continuous arteriovenous hemofiltration*, CAVH], [*continuous arteriovenous hemodialysis*, CAVHD] y [*continuous arteriovenous hemodiafiltration* CAVHDF], respectivamente)] se necesitan accesos arterial y venoso. La propia presión arterial del paciente genera un ultrafiltrado de plasma a través de la membrana biocompatible porosa para diálisis. Al contar con las bombas peristálticas, ya no se utilizan las modalidades arteriovenosas, en parte por las complicaciones que surgen con la canulación de una gran arteria con un catéter de diámetro grande. En la hemodiálisis venovenosa continua (*continuous venovenous hemodialysis*, CVVHD), una bomba para sangre genera presión de ultrafiltración a través de la membrana de diálisis. En la hemofiltración venovenosa continua (*continuous venovenous hemofiltration*, CVVH) se elimina el componente de diálisis (eliminación por difusión) y se extrae ultrafiltrado de plasma a través de la membrana de diálisis y se sustituye por una solución fisiológica de cristaloides (eliminación por convección). En la hemodiafiltración venovenosa continua (*continuous venovenous hemodiafiltration*, CVVHDF) se combinan los dos métodos de eliminación. La mayor parte de las pruebas hasta la fecha sugieren que las terapias dialíticas intermitente y continua son igualmente eficaces para tratar ARF. La selección de la técnica se adapta en la actualidad a las necesidades específicas del paciente, los recursos de la institución y la experiencia del médico. Algunas desventajas posibles de las técnicas continuas son la necesidad de inmovilización prolongada, el uso de anticoagulantes de acción generalizada y la exposición duradera de la sangre a membranas sintéticas de diálisis (a pesar de ser biocompatibles).

No se conoce la dosis óptima de solución de diálisis contra ARF. Pruebas recientes (de una sola institución con un estudio no aleatorizado) sugieren que la hemodiálisis más intensiva (la que se hace todos los días y no en forma intermitente cada 48 h) puede ser clínicamente superior y prolongar la supervivencia en casos de ARF, una vez que se necesita la diálisis. La conclusión anterior quizá no sea tan intuitiva como parecería originalmente, porque se ha planteado que la propia diálisis prolonga la ARF al inducir hipotensión y otros efectos adversos vinculados con el contacto entre el dializador y la sangre (como la activación del complemento y la inflamación). En forma similar, algunos datos sugieren que el aumento de las dosis de las soluciones de reposición renal continua pudiera ser beneficioso en la ARF, aunque habría que confirmar los resultados en cuestión en un gran estudio multicéntrico.

RESULTADOS Y PRONÓSTICO A LARGO PLAZO

La tasa de mortalidad intrahospitalaria en individuos con ARF varía de 20 a 50% o más, según el problema básico y ha disminuido muy poco en los últimos 15 años. Muchos sujetos que viven un episodio la ARF recuperan función renal suficiente para no depender de diálisis, aunque una fracción de ellos (10 a 20%) termina por necesitar diálisis de sostén.

Las causas frecuentes de la insuficiencia renal aguda son variables y dependen de la disponibilidad de atención médica en un país particular. En términos generales, el origen más frecuente de ARF de origen comunitario es la hiperazoemia prerrenal. Sin embargo, en países con sistemas médicos y sanitarios menos desarrollados, predominan las causas infecciosas de ARF. En países desarrollados, las causas posoperatorias e isquémicas/nefrotóxicas de ARF son las más frecuentes.

Agradecimiento

Los editores agradecen a los Dres. Hugh Brady y Barry Brenner, autores de este capítulo en la 16a edición, sus contribuciones a la edición presente.

LECTURAS ADICIONALES

Brady HR et al: Acute renal failure, in *Brenner and Rector's The Kidney*, 7th ed., BM Brenner (ed). Philadelphia, Saunders, 2004

Lameire N: The pathophysiology of acute renal failure. Crit Care Clin 21:197, 2005

——— et al: Acute renal failure. Lancet 365:417, 2005

Pannu N et al: Prophylaxis strategies for contrast-induced nephropathy. JAMA 295:2765, 2006

Star RA: Treatment of acute renal failure. Kidney Int 54:1817, 1998

Weisbord SD, Palevsky P: Radiocontrast-induced acute renal failure. J Intens Care Med 20:63, 2005

274 Nefropatía crónica

Joanne M. Bargman, Karl Skorecki

Las nefropatías crónicas (*chronic kidney disease*, CKD) son enfermedades con diferentes procesos fisiopatológicos que se acompañan de anormalidades de la función renal y deterioro progresivo de la tasa filtración glomerular (*glomerular filtration rate*, GFR). El **cuadro 274-1** incluye una clasificación aceptada en base a las directrices recientes de la *National Kidney Foundation [Kidney Dialysis Outcomes Quality Initiative* (KDOQI)], en que se definen los estadios de la CKD, con base en la filtración glomerular estimada.

El término *insuficiencia renal crónica* denota el proceso de disminución irreversible, intensa e incesante en el número de nefronas y típicamente corresponde a los estadios o etapas 3 a 5 de la CKD. Este capítulo expondrá lo referente a los procesos fisiopatológicos y adaptaciones propias de la insuficiencia renal crónica. El término *nefropatía terminal* representa una etapa

CUADRO 274-1 CLASIFICACIÓN DE LA NEFROPATÍA CRÓNICA (CKD)

Fase o estadio	Filtración glomerular en ml/min por 1.73 m^2
0	>90[a]
1	≥90[b]
2	60-89
3	30-59
4	15-29
5	<15

[a] Con factores de riesgo de que surja CKD (ver el texto).
[b] Con daño renal demostrado (p. ej., proteinuria persistente, sedimento urinario anormal; anormalidades en la biometría hemática y química en orina, estudios imagenológicos anormales).
Nota: GFR, tasa de filtración glomerular.
Fuente: con autorización de *National Kidney Foundation K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, classification and stratification*. Am J Kidney Dis 39:suppl 1, 2002.

CUADRO 274-2 ECUACIONES RECOMENDADAS PARA ESTIMAR LA FILTRACIÓN GLOMERULAR (GFR) POR EMPLEO DE LA CONCENTRACIÓN DE CREATININA SÉRICA (P_{Cr}), EDAD, SEXO, RAZA Y PESO CORPORAL

1. Ecuación incluida en el estudio Modificación de la Dieta en Nefropatías[a]
   GFR estimada (ml/min por 1.73 m^2) = $1.86 \times (P_{Cr})^{-1.154} \times (\text{edad})^{-0.203}$
   Multiplicar por 0.742 en mujeres
   Multiplicar por 1.21 en el caso de afroestadounidenses
2. Ecuación de Cockcroft-Gault
   Depuración estimada de creatinina (ml/min)
   $$= \frac{(140 - \text{edad} \times \text{peso corporal en kg})}{72 \times P_{Cr}\ (\text{mg/100 ml})}$$
   Multiplicar por 0.85 en el caso de mujeres

[a] Se puede contar con la ecuación en calculadoras de mano y en forma tabular.
Con autorización de AS Levey et al: Am J Kidney Dis 39(Suppl 1):S1, 2002.

de la CKD en que la acumulación de toxinas, líquidos y electrólitos que los riñones excretan normalmente origina el *síndrome urémico*. Esta situación culmina con la muerte, salvo que por alguna terapia se eliminen las toxinas por diálisis o trasplante de riñón. Estas intervenciones se exponen en los capítulos 275 y 276. La *nefropatía terminal* será denominada en este capítulo *CKD en etapa 5*.

FISIOPATOLOGÍA DE LAS NEFROPATÍAS CRÓNICAS

La fisiopatología de la CKD comprende dos conjuntos amplios de mecanismos lesivos: 1) mecanismos desencadenantes que son específicos de la causa principal (como serían complejos inmunitarios y mediadores de inflamación en algunos tipos de glomerulonefritis o exposición a toxinas en algunas enfermedades tubulointersticiales renales) y 2) un grupo de mecanismos progresivos que incluyen hiperfiltración e hipertrofia de las nefronas viables restantes, que son consecuencia frecuente de la disminución permanente de la masa renal, independientemente de la causa fundamental (cap. 272). Las respuestas a la disminución del número de nefronas son mediadas por hormonas vasoactivas, citocinas y factores de crecimiento. Al final la hipertrofia y la hiperfiltración, adaptaciones a corto plazo, terminan por ser mecanismos de "inadaptación" porque el incremento de la presión y del flujo predisponen a la esclerosis y desaparición de las nefronas restantes. La mayor actividad intrarrenal del eje renina-angiotensina al parecer contribuye a la hiperfiltración inicial adaptativa y más adelante a la hipertrofia y a la esclerosis "inadaptativas" y estas últimas, en parte, provienen de la estimulación del factor transformador del crecimiento beta (*transforming growth factor-beta,* TGF-β). Este proceso explica el que la disminución de la masa renal por una lesión aislada pudiera culminar en un deterioro progresivo de la función renal, con el paso de muchos años.

ETAPAS DE LA CKD E IDENTIFICACIÓN DE POBLACIONES EN RIESGO

Es importante identificar los factores que agravan el riesgo de la CKD, incluso en sujetos con filtración glomerular normal. Los factores de riesgo incluyen hipertensión, diabetes mellitus, enfermedades autoinmunitarias, senectud, antepasados africanos, antecedentes familiares de nefropatía, un episodio previo de insuficiencia renal aguda, la presencia de proteinuria, anormalidades del sedimento urinario o anormalidades estructurales de las vías urinarias.

Para estadificar la CKD es necesario cuantificar la filtración glomerular. En el **cuadro 274-2** se incluyen dos ecuaciones que suelen utilizarse para estimarla e incorporan la concentración de creatinina plasmática, edad, sexo y el origen étnico. Muchos laboratorios clínicos notifican GFR estimada o "e-GFR" y utilizan una de las ecuaciones.

La disminución anual media de la filtración glomerular con el paso del tiempo, que parte de una cifra máxima (en promedio 120 ml/min por 1.73 m^2) y que se observa en el tercer decenio de la vida, es de 1 ml/min por año por 1.73 m^2, aproximadamente y alcanza una media de 70 ml/min por 1.73 m^2 a los 70 años. La filtración media es menor en mujeres que en varones. Por ejemplo, una mujer después de los 80 años, cuya creatinina sérica es normal, puede tener filtración glomerular de 50 ml/min por 1.73 m^2. Por ello, incluso una leve elevación de la concentración de creatinina sérica [p. ej., 130 µmol/L (1.5 mg/100 ml)] suele denotar una disminución sustancial en la filtración glomerular en muchas personas.

La cuantificación de la albuminuria también es útil para valorar de manera seriada la lesión de las nefronas y la respuesta al tratamiento en muchas formas de CKD, en particular las glomerulopatías crónicas. La "norma de oro" para medir la albuminuria es la cuantificación precisa en orina de 24 h, pero la cuantificación de la relación albúmina/creatinina en la primera muestra de la mañana (sin horario fijo) suele ser más práctica en la realidad y muestra una correlación precisa, pero no perfecta con las cifras obtenidas en la orina de 24 h. La persistencia de más de 17 mg de albúmina por gramo de creatinina en la orina de varones adultos y de 25 mg de albúmina por gramo de creatinina en mujeres adultas, suele denotar daño renal crónico. La *microalbuminuria* denota la excreción de cantidades de albúmina demasiado pequeñas como para que las detecte la tira colorimétrica o las cuantificaciones habituales de proteínas en orina. Es un método satisfactorio de cribado para la detección inicial de nefropatía y pudiera ser, en términos generales, un marcador que detecte la presencia de enfermedad microvascular. Si se advierte una gran cantidad de albúmina excretada, no hay justificación para realizar alguna prueba que mida la microalbuminuria.

Las etapas 1 y 2 de la CKD habitualmente no se acompañan de síntomas que surgen del deterioro de la filtración glomerular. Sin embargo, puede haber manifestaciones de la nefropatía primaria, por sí misma, como edema en sujetos con síndrome nefrótico o signos de hipertensión que son consecuencia de enfermedad del parénquima renal en individuos con nefropatía poliquística, algunas formas de glomerulonefritis y otras enfermedades del parénquima y vasos renales, incluso si se ha conservado satisfactoriamente la filtración. Si la disminución de la filtración evoluciona y llega a los estadios 3 y 4, son más notables las complicaciones de CKD manifestadas clínicamente y por medio de laboratorio. Prácticamente hay afección de todos los órganos y sistemas, pero las complicaciones más manifiestas incluyen anemia y fatiga fácil, anorexia con malnutrición progresiva; anormalidades en el calcio, fósforo y hormonas que regulan minerales como $1,25(OH)_2D_3$ (calcitriol) así como hormona paratiroidea (*parathyroid hormone*, PTH) y anormalidades en la homeostasia del sodio, potasio, agua y acidobásica. Si la enfermedad evoluciona hasta la etapa 5 de la CKD, se acumulan las toxinas al grado en que la persona suele presentar perturbación extraordinaria de sus actividades de la vida diaria, bienestar, estado nutricional y hemostasia de agua y electrólitos, todo lo que al final ocasiona el *síndrome urémico*. Como hemos expuesto en párrafos anteriores, esta situación culminará en la muerte si no se realiza tratamiento de reposición de la función renal (diálisis o trasplante).

CAUSAS Y ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

A partir de datos de encuestas poblacionales se ha calculado que, como mínimo, 6% de la población de adultos estadounidenses tiene nefropatía crónica en las etapas 1 y 2. Un subgrupo no determinado de este conjunto evolucionará a etapas más avanzadas de nefropatía. Se sabe que 4.5% adicionales de la población estadounidense tienen CKD en etapas 3 y 4. La causa más frecuente de la CKD es la nefropatía diabética, muy a menudo consecuencia de la diabetes mellitus de tipo 2. La nefropatía hipertensiva, que puede pasar inadvertida, es una causa frecuente de CKD en el anciano en quien la isquemia renal crónica ha lesionado los vasos finos y gruesos del sistema renovascular. La nefroesclerosis progresiva por enfermedad vascular, es el equivalente en los riñones, de los mismos procesos que culminan en cardiopatía coronaria y enfermedad vascular cerebral. La mayor incidencia de CKD en los ancianos ha sido atribuida en parte a la menor mortalidad por complicaciones cardiacas y cerebrales de enfermedad vascular ateroesclerótica en ellos, de forma que un mayor segmento de la población termina por manifestar el componente renal de la vasculopatía generalizada. A pesar de lo expuesto hay que advertir que, como un fenómeno cada vez más abrumador, la mayoría de los sujetos en etapas iniciales de su nefropatía, en particular la de origen vascular, terminarán por fallecer por las consecuencias cardiovasculares y vasculares

cerebrales de la vasculopatía, antes de que su problema renal evolucione a las etapas más avanzadas de CKD. En la actualidad se acepta que la etapa incipiente de CKD que se manifiesta por albuminuria e incluso por una disminución leve de GFR, constituye un factor importante de riesgo de que surjan enfermedades cardiovasculares.

La notable variabilidad de una persona a otra en el ritmo de evolución hasta llegar a CKD incluye un componente hereditario importante y se han identificado algunos loci genéticos que contribuyen a la evolución de la CKD. En forma similar, se ha observado que las mujeres en la etapa reproductiva tienen una protección relativa contra la progresión de muchas nefropatías y también se han identificado respuestas específicas de género (sexo) a la angiotensina II y a su bloqueo.

ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS Y BIOQUÍMICOS DE LA UREMIA

Las concentraciones de urea y creatinina en suero se utilizan para evaluar la capacidad excretora renal, pero la acumulación intrínseca de las dos moléculas mencionadas no es el punto de partida de muchos síntomas y signos que caracterizan al síndrome urémico en la insuficiencia renal avanzada. Se ha dicho que en el síndrome urémico participan cientos de toxinas que se acumulan por la insuficiencia renal; incluyen compuestos hidrosolubles, hidrófobos, unidos a proteínas, con cargas eléctricas y también sin ellas. Algunas categorías adicionales de productos nitrogenados de excreción incluyen compuestos de guanida, uratos e hipuratos, productos del metabolismo de ácido nucleico, poliaminas, mioinositol, fenoles, benzoatos e indoles. Los compuestos con una masa molecular entre 500 y 1 500 Da, las llamadas moléculas medias, también son retenidas y contribuyen a la morbilidad y a la mortalidad. Por esto, habría que considerar a las concentraciones plasmáticas de urea y creatinina como marcadores indirectos de cuantificación fácil aunque incompleta de estos compuestos y la cuantificación seriada de las concentraciones de urea y creatinina en la persona con disminución de la función renal constituye una simplificación excesiva y equívoca del estado urémico.

El síndrome urémico y las manifestaciones clínicas que surgen en la disfunción renal avanzada, abarcan algo más que la insuficiencia excretora renal. También hay deficiencia de diversas funciones metabólicas y endocrinas que normalmente realizan estos órganos, todo lo que culmina en anemia, malnutrición y metabolismo anormal de carbohidratos, grasas y proteínas. Además, con la insuficiencia renal cambian las concentraciones plasmáticas de muchas hormonas, como PTH, insulina, glucagon, hormonas sexuales y prolactina como consecuencia de retención en orina, menor degradación o regulación anormal. Por último, la disfunción renal progresiva se acompaña de empeoramiento de la inflamación sistémica. Se detectan mayores concentraciones de proteína C reactiva y de otros reactivos de fase aguda, mientras que con la deficiencia renal progresiva disminuyen las concentraciones de los llamados reactivos negativos de fase aguda como la albúmina y la fetuína. Así, la deficiencia renal es importante en el síndrome de malnutrición-inflamación-ateroesclerosis/calcificación, que contribuye a su vez a la aceleración de las vasculopatías y otras enfermedades coexistentes provenientes de la nefropatía avanzada.

En resumen, los aspectos fisiopatológicos del síndrome urémico se pueden dividir en manifestaciones en tres esferas: 1) las que son consecuencia de la acumulación de toxinas que son excretadas normalmente por los riñones e incluyen productos del metabolismo de proteínas; 2) las que son consecuencia de la desaparición de otras funciones renales como la homeostasia de líquidos, electrólitos y la regulación hormonal, y 3) la inflamación sistémica progresiva y sus consecuencias vasculares y nutricionales.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DE LABORATORIO DE LAS NEFROPATÍAS CRÓNICAS Y LA UREMIA

La uremia ocasiona perturbaciones en la función de todos los órganos y sistemas del cuerpo. La diálisis a largo plazo reduce la incidencia y la gravedad de muchas de las perturbaciones, al grado que en las circunstancias actuales asistenciales han desaparecido en gran medida las manifestaciones francas y floridas de la uremia. Sin embargo, como se indica en el cuadro 274-3, incluso la mejor diálisis no es totalmente eficaz ya que algunas perturbaciones que son consecuencia de la deficiente función renal no mejoran con este método.

CUADRO 274-3 ANORMALIDADES CLÍNICAS EN LA UREMIA[a]

Alteraciones hidroelectrolíticas
- Expansión volumétrica (I)
- Hiponatriemia (I)
- Hiperpotasiemia (I)
- Hiperfosfatemia (I)

Alteraciones endocrinas-metabólicas
- Hiperparatiroidismo secundario (I o P)
- Hueso "adinámico" (D)
- Osteomalacia por hipovitaminosis D (I)
- Resistencia a carbohidratos (I)
- Hiperuricemia (I o P)
- Hipertrigliceridemia (I o P)
- Mayor concentración de Lp(a) (P)
- Menor concentración de lipoproteínas de alta densidad (P)
- Malnutrición proteinicocalórica (I o P)
- Deficiencia en el crecimiento y el desarrollo (P)
- Infertilidad y disfunción sexual (P)
- Amenorrea (I/P)
- Amiloidosis vinculada con microglobulina β_2 (P o D)

Alteraciones neuromusculares
- Fatiga (I)[b]
- Trastornos del sueño (P)
- Cefalea (P)
- Trastornos en la función psíquica (I)[b]
- Letargo (I)[b]
- Asterixis (I)
- Irritabilidad muscular
- Neuropatía periférica (I o P)
- Síndrome de "piernas inquietas" (I o P)
- Mioclono (I)
- Convulsiones (I o P)
- Coma (I)
- Calambres musculares (P o D)
- Síndrome de desequilibrio por diálisis (D)
- Miopatía (P o D)

Alteraciones cardiovasculares y pulmonares
- Hipertensión arterial (I o P)
- Insuficiencia cardiaca congestiva o edema pulmonar (I)
- Pericarditis (I)
- Miocardiopatía hipertrófica o dilatada (I, P o D)
- Pulmón urémico (I)
- Ateroesclerosis acelerada (P o D)
- Hipotensión y arritmias (D)
- Calcificación vascular (P o D)

Alteraciones dermatológicas
- Palidez (I)[b]
- Hiperpigmentación (I, P o D)
- Prurito (P)
- Equimosis (I)
- Dermopatía fibrótica nefrógena (D)
- Escarcha urémica (I)

Alteraciones del aparato gastrointestinal
- Anorexia (I)
- Náusea y vómito (I)
- Gastroenteritis (I)
- Úlcera péptica (I o P)
- Hemorragia gastrointestinal (I, P o D)
- Ascitis idiopática (D)
- Peritonitis (D)

Alteraciones hematológicas e inmunológicas
- Anemia (I)[b]
- Linfocitopenia (P)
- Diátesis hemorrágica (I o D)[b]
- Mayor susceptibilidad a infecciones (I o P)
- Leucopenia (D)
- Trombocitopenia (D)

[a] Prácticamente todas las anormalidades de este cuadro pueden mostrar reversión completa y oportuna después del trasplante renal satisfactorio. La respuesta de las anormalidades a la hemodiálisis o la diálisis peritoneal es más variable. (I) señala una anormalidad que suele mejorar con un programa óptimo de diálisis y medidas afines; (P) denota una anormalidad que tiende a persistir o incluso progresar, a pesar de un programa óptimo; (D) denota una anormalidad que surge sólo después de iniciar la diálisis.
[b] Mejora con la diálisis y la administración de eritropoyetina.
Nota: Lp(a), lipoproteína A.

TRASTORNOS DE LÍQUIDOS, ELECTRÓLITOS Y ACIDOBÁSICOS

Homeostasia de sodio y agua. En muchos sujetos con CKD estable aumenta muy poco el contenido corporal total de sodio y agua, aunque quizá ello no se pueda identificar en la exploración clínica. La función renal normal garantiza que la resorción tubular del sodio y agua filtrados está compensada, al grado que la excreción por orina equivale a la ingesta neta de los dos elementos. Muchas formas de nefropatía, como la glomerulonefritis, alteran el equilibrio glomerulotubular al grado que el sodio ingerido con los alimentos rebasa al que es excretado por la orina, de modo que este mineral es retenido y con ello surge expansión del volumen del líquido extracelular (*extracellular fluid volume*, ECFV), misma que puede contribuir a la hipertensión que en forma intrínseca acelera la lesión de las nefronas. En la medida en que el ingreso de agua no rebase su capacidad de excreción, la expansión del ECFV será isotónica y el individuo mostrará una concentración plasmática normal de sodio y osmolaridad eficaz (cap. 272). En sujetos con CKD no suele observarse hiponatriemia, pero cuando surge, mejora con la restricción hídrica. Si el paciente muestra manifestaciones de expansión del ECFV (edema periférico, a veces hipertensión que no mejora con terapia), habrá que orientarlo para que restrinja el consumo de sal de mesa (cloruro de sodio). Los diuréticos tiazídicos tienen poca utilidad en la CKD de etapas 3 a 5, al grado que quizá se necesite administrar también diuréticos con acción en el asa de Henle, como furosemida, bumetamida o torsemida. La resistencia a los diuréticos con acción en el asa de Henle en la insuficiencia renal obliga a veces a utilizar dosis mayores de las requeridas en sujetos con función renal casi normal. La combinación de diuréticos con acción en el asa de Henle y la metolazona, que inhibe el cotransportador de cloruro de sodio en el túbulo contorneado distal, puede ser útil en la excreción de sodio renal. La resistencia constante a los diuréticos, con la aparición de edema e hipertensión rebeldes en la fase avanzada de la CKD puede ser indicación para iniciar la diálisis.

Además de los problemas en la excreción de sodio y agua, algunas personas con CKD también tienen una menor conservación de ambas sustancias por los riñones. Cuando está presente alguna causa extrarrenal de pérdida de líquidos como las que ocurren por el aparato gastrointestinal (GI), fácilmente surge depleción del ECFV, porque el riñón en etapa de disfunción pierde la capacidad de recuperar adecuadamente el sodio filtrado. Además, la depleción del ECFV, por pérdidas gastrointestinales o por la administración excesiva de diuréticos, puede deteriorar aún más la función renal sobre bases "prerrenales" y ocasionará una insuficiencia aguda sobreañadida a la crónica y con ello uremia manifiesta. En esta situación, la repleción volumétrica cauta a base de solución salina normal puede normalizar el ECFV y restaurar la función renal al estado que tenía, sin necesidad de diálisis.

Homeostasia de potasio. En la CKD, la disminución de la GFR no se acompaña necesariamente de una disminución correspondiente en la excreción de potasio por la orina, que es mediada predominantemente por los fenómenos secretorios en los segmentos distales de la nefrona, dependientes de la aldosterona. Otro mecanismo de defensa contra la retención de potasio en estos pacientes es la mayor excreción de este mineral por el aparato gastrointestinal. A pesar de las dos respuestas homeostáticas, algunos factores pueden desencadenar hiperpotasiemia, como una mayor ingestión de potasio de alimentos, mayor catabolia de proteínas, hemólisis, hemorragia, transfusión de eritrocitos almacenados y acidosis metabólica. Además, muchos fármacos inhiben la penetración de potasio en las células y la excreción del mineral por riñones. Los fármacos más importantes en este sentido son los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (*angiotensin-converting enzyme*, ACE), los bloqueadores del receptor de angiotensina (*angiotensin receptor blockers,* ARB), la espironolactona y otros diuréticos que ahorran potasio como amilorida, eplerenona y triamtereno.

Algunas causas de CKD pueden vincularse con la perturbación más temprana y grave de los mecanismos de secreción de potasio en la porción distal de la nefrona, que no tiene proporción con el deterioro de la filtración glomerular, aquí se incluyen situaciones relacionadas con el hipoaldosteronismo hiporreninémico como diabetes y nefropatías que afectan preferentemente la porción distal de la nefrona como la uropatía obstructiva y la nefropatía drepanocítica.

La hipopotasiemia no es frecuente en la CKD y por lo general traduce una disminución extraordinaria en la ingesta de potasio de los alimentos, en particular la que surge junto con las dosis excesivas de diuréticos o las pérdidas concomitantes por el aparato gastrointestinal. La hipopotasiemia también puede aparecer como consecuencia de la pérdida primaria renal de potasio, junto con otras anomalías del transporte de solutos como el síndrome de Fanconi, la acidosis tubular renal y otras enfermedades tubulointersticiales hereditarias o adquiridas. Sin embargo, incluso en estos casos, conforme disminuye la filtración, se reduce la tendencia a la hipopotasiemia y puede surgir hiperpotasiemia. Por esta razón, hay que revalorar constantemente, conforme disminuye la filtración glomerular, el empleo de suplementos de potasio y diuréticos que ahorran este mineral.

Acidosis metabólica. La acidosis metabólica es una perturbación frecuente en casos de CKD avanzada. La mayoría de los enfermos seguirán acidificando la orina, pero generan menos amoniaco y, por consiguiente, no excretan la cantidad normal de protones en combinación con este amortiguador urinario. En caso de surgir hiperpotasiemia, ello disminuye todavía más la producción de amoniaco. La combinación de hiperpotasiemia y acidosis metabólica hiperclorémica (conocida como acidosis tubular renal de tipo IV o hipoaldosteronismo hiporreninémico) suele observarse en individuos con nefropatía diabética o en aquellos en que predomina enfermedad tubulointersticial o uropatía obstructiva; se trata de una acidosis metabólica sin diferencia aniónica. El tratamiento de la hiperpotasiemia puede intensificar la producción renal de amoniaco, mejorar la generación de bicarbonato y también mejorar la acidosis metabólica.

Al empeorar la función renal, la excreción total neta de ácidos por orina suele limitarse de 30 a 40 mmol y en esta situación los aniones de los ácidos orgánicos retenidos pueden originar acidosis metabólica con diferencia aniónica; por esta razón, la acidosis metabólica sin diferencia aniónica que aparece en las primeras etapas de la CKD puede complicarse por la adición de otra con diferencia aniónica, conforme evoluciona la CKD. En muchos enfermos la acidosis metabólica es leve; el pH rara vez es menor de 7.35 y se le corrige frecuentemente con suplementos orales de bicarbonato de sodio. Los estudios en animales y humanos han sugerido que incluso grados leves de acidosis metabólica pueden acompañar a la aparición de catabolia neta de proteínas y se ha sugerido considerar la suplementación con álcalis si la concentración sérica de bicarbonato desciende a menos de 20 a 23 mmol/L. La carga concomitante de sodio obliga a vigilar el estado volumétrico y la posibilidad de utilizar diuréticos.

℞ TRASTORNOS DE LÍQUIDOS, ELECTRÓLITOS Y ACIDOBÁSICOS

Los ajustes en la ingesta de cloruro de sodio en alimentos y el empleo de diuréticos con acción en el asa de Henle, a veces en combinación con metolazona, son medidas que en ocasiones se necesitan para conservar la euvolemia. A diferencia de ello, la restricción excesiva de sal de mesa o el abuso de diuréticos puede ocasionar depleción del ECFV y desencadenar un deterioro mayor en la filtración glomerular. El paciente con nefropatía natriopénica (pérdida de sodio) puede necesitar alimentos con abundante sodio o sal de mesa como suplemento. La restricción de agua está indicada sólo si surge el problema de hiponatriemia. Por lo demás, se puede orientar al individuo con CKD y mecanismo intacto de la sed a que beba líquidos en cantidades suficientes para satisfacer sobradamente su sed. La expansión persistente del ECFV a pesar de la restricción de sal de mesa en alimentos y la administración de diuréticos, puede ser indicación para comenzar la terapia de trasplante renal. La hiperpotasiemia suele mejorar con la restricción de potasio en los alimentos, evitar los suplementos de este mineral (incluidas las fuentes ocultas como los sustitutos de cloruro de sodio) o medicamentos que retienen potasio (en particular los inhibidores de la ACE o de ARB) o el uso de diuréticos caliuréticos. Las resinas que se unen al potasio como el resonio cálcico o el poliestireno sódico estimulan la pérdida de este mineral por el aparato gastrointestinal y a veces disminuyen la incidencia de hiperpotasiemia en sujetos con CKD. La hiperpotasiemia rebelde es indicación (poco común) para pensar en la institución de diálisis en un sujeto con CKD. La acidosis tubular renal y la acidosis metabólica con diferencia aniónica, que es consecuencia de ella en casos de CKD progresiva, reaccionará con suplementos de álcalis, de modo típico con bicarbonato sódico. Estudios recientes sugieren que esta reposición debe considerarse si la concentración sérica de bicarbonato disminuye a 20 mmol/L para evitar la catabolia proteínica que se observa incluso con grados pequeños de acidosis metabólica.

TRASTORNOS DEL METABOLISMO DEL CALCIO Y EL FOSFATO

Las complicaciones principales de las anormalidades del metabolismo de calcio y fosfato en las nefropatías crónicas se observan en el esqueleto, el lecho vascular y a veces hay ataque grave de las partes blandas extraóseas. Es probable que tengan una relación mutua los trastornos del recambio óseo y los de la calcificación de vasos y partes blandas **(fig. 274-1)**.

Manifestaciones óseas de la CKD. Los principales trastornos de las osteopatías se clasifican en los que se acompañan de un gran recambio óseo con mayores concentraciones de PTH (incluidos la osteítis fibrosa quística, que es la lesión clásica del hiperparatiroidismo secundario) y el recambio óseo reducido, con concentraciones menores o normales de PTH (osteopatía adinámica y osteomalacia).

Los aspectos fisiopatológicos del hiperparatiroidismo secundario y la osteopatía con recambio alto, que es su consecuencia, provienen de anormalidades del metabolismo de minerales, por lo siguiente: 1) disminución de la filtración glomerular, con lo que hay una menor excreción de fosfato y como consecuencia, retención de este producto; 2) el fosfato retenido estimula la mayor síntesis de PTH y proliferación de la masa de las glándulas paratiroides, y 3) menores concentraciones de calcio ionizado que es consecuencia de la disminución en la producción de calcitriol renal en fase de disfunción y deficiencia, así como retención de fosfato que también estimula la retención de PTH. Las concentraciones reducidas de calcitriol, contribuyen al hiperparatiroidismo al ocasionar hipocalciemia y también por un efecto directo en la transcripción del gen de la hormona paratiroidea.

Además de la mayor producción de PTH por las células paratiroideas, el tamaño de las glándulas paratiroides aumenta progresivamente en la CKD. Este crecimiento puede seguir uno de los perfiles siguientes de proliferación: 1) hiperplasia difusa (policlonal); 2) proliferación nodular (monoclonal) dentro de la hiperplasia difusa, o 3) hiperplasia monoclonal difusa ("adenoma" o hiperparatiroidismo autónomo terciario). Los sujetos con hiperplasia monoclonal ("autónoma") están predispuestos a presentar hipercalciemia resistente y a veces necesitan paratiroidectomía quirúrgica.

El hiperparatiroidismo estimula el recambio óseo y origina osteítis fibrosa quística. La imagen histológica del hueso señala la presencia de osteoide anor-

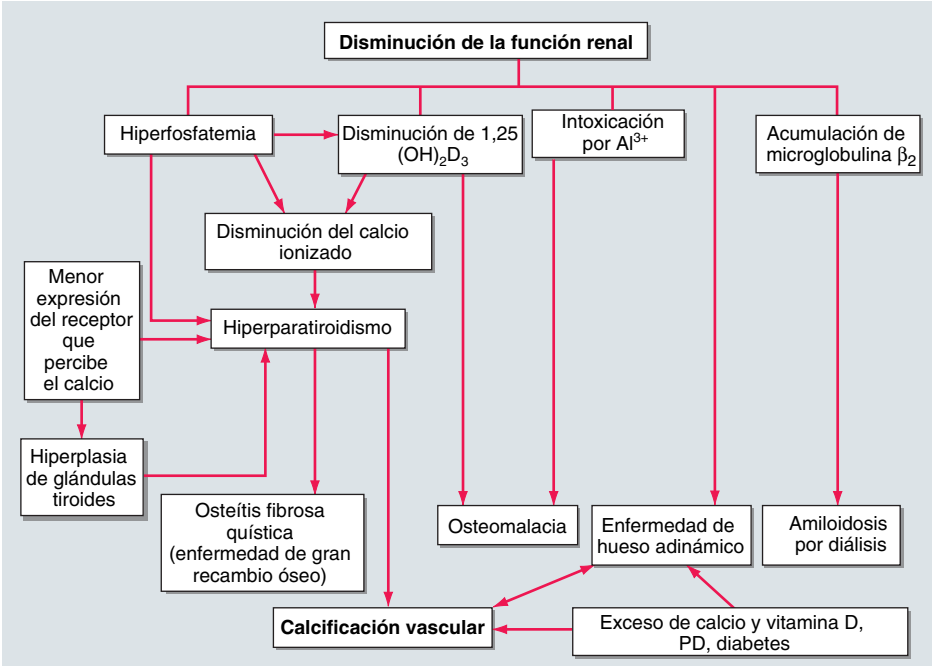

FIGURA 274-1. Algoritmo en caso de surgir anormalidades de huesos, fosfato y calcio en nefropatías crónicas. PD, diálisis peritoneal (*peritoneal dialysis*).

mal, fibrosis ósea y de la médula ósea así como formación de quistes óseos, a veces con elementos hemorrágicos, de forma que su color es pardo, razón por la cual se le conoce como *tumor pardo*. Las manifestaciones clínicas del hiperparatiroidismo grave incluyen dolor y fragilidad ósea; tumores pardos y síndromes raros de compresión causados por estos tumores así como resistencia a la eritropoyetina que depende en parte de la fibrosis de la médula ósea. Además, la PTH es una toxina urémica y sus concentraciones altas se acompañan de debilidad muscular, fibrosis del miocardio y síntomas generales inespecíficos.

La osteopatía con bajo recambio puede agruparse en dos categorías: enfermedad ósea adinámica y osteomalacia. En esta última se acumula matriz ósea no mineralizada, que puede ser causada por deficiencia de vitamina D, depósito excesivo de aluminio e incluso acidosis metabólica. La osteopatía adinámica ha aumentado su prevalencia, en particular en diabéticos y en ancianos. Se caracteriza por disminución en el volumen y en la mineralización ósea y puede ser consecuencia de la supresión excesiva de la producción de PTH; esto último puede ser consecuencia del empleo de preparados de vitamina D o por la exposición excesiva a calcio en forma de sustancias ligadoras de fosfato que contienen calcio o soluciones con abundante calcio para diálisis. Algunas complicaciones de la osteopatía adinámica son la mayor incidencia de fracturas y una mayor calcificación de vasos y miocardio.

Calcio, fósforo y aparato cardiovascular. Algunos datos epidemiológicos recientes han indicado un vínculo importante entre la hiperfosfatemia y el incremento en la mortalidad por problemas cardiovasculares en individuos en la etapa 5 de la CKD e incluso en sujetos en etapas más anteriores. La hiperfosfatemia y la hipercalciemia se acompañan de incremento en la calcificación vascular, pero no se sabe si la mortalidad excesiva es mediada por este mecanismo. Los estudios que han utilizado tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) y rastreo de CT con haz de electrones indican que las personas con CKD tienen calcificación de arterias coronarias e incluso de válvulas cardiacas, que aparecen de magnitud mayor de las observadas en sujetos sin nefropatía. La magnitud de la calcificación es proporcional a la edad y la hiperfosfatemia y también se acompaña de menores concentraciones de PTH y disminución del recambio óseo. Es posible que en sujetos con nefropatía avanzada, el calcio ingerido no se deposite en los huesos con bajo recambio y por ello sea depositado en zonas extraóseas como el lecho vascular y partes blandas. En este sentido es interesante que exista también un vínculo entre la osteoporosis y la calcificación vascular, en la población general. Por último, existen pruebas recientes que señalan que la hiperfosfatemia induce un cambio en la expresión génica en células vasculares, hasta que muestran un perfil similar al de los osteoblastos.

Otras complicaciones del metabolismo anormal de minerales. La calcifilaxia es una enfermedad devastadora que surge casi exclusivamente en individuos con la fase avanzada de la CKD. Es antecedida de livedo reticular y aparecen zonas de necrosis isquémica, particularmente en piernas, muslos, abdomen y mamas (**fig. 274-2**). En el estudio histopatológico se advierten signos de oclusión vascular, que acompañan a la calcificación vascular extensa. Al parecer la incidencia de este problema va en aumento. Originalmente se le atribuyó a anormalidades graves en el control del calcio y el fósforo en sujetos sometidos a diálisis y por lo regular con hiperparatiroidismo avanzado; sin embargo, en fecha más reciente se ha observado calcifilaxia con frecuencia cada vez mayor sin que exista hiperparatiroidismo grave. Se han sugerido otras causas, incluidas la ingestión mayor de calcio en la forma de un ligador de fosfato. La warfarina suele utilizarse en individuos sometidos a diálisis y uno de los efectos de este anticoagulante es disminuir la regeneración de la proteína GLA de la matriz, que depende de vitamina K; esta proteína es importante para evitar la calcificación vascular. Por tanto, la administración de warfarina se ha considerado como factor de riesgo para que surja calcifilaxia y en caso de que la persona presente el síndrome habrá que interrumpir el uso de este medicamento y sustituirlo por otros anticoagulantes.

TRASTORNOS DEL METABOLISMO DE CALCIO Y FOSFATO

La medida óptima para el hiperparatiroidismo secundario y la osteítis fibrosa es la prevención. Una vez que la glándula paratiroides alcanza gran tamaño, es difícil controlar la enfermedad. Hay que prestar atención a la concentración plasmática de fosfato en sujetos con CKD y deben recibir orientación sobre el consumo de una dieta con poco fósforo, así como el uso apropiado de sustancias que se unen al fosfato. Estos últimos deben ser consumidos junto con los alimentos, para formar complejos con el fosfato de la dieta y así limitar su absorción por el aparato gastrointestinal. Ejemplos de productos que se unen a fosfato son el acetato y el carbonato de calcio. Un efecto adverso grave de los productos que se unen a fosfato y que incluyen al calcio, es la acumulación de calcio en todo el organismo y la hipercalciemia, particularmente en sujetos con una osteopatía de bajo recambio. El sevelamer, polímero que no contiene calcio, también actúa como captador de fosfato; no predispone a los pacientes con CKD a la hipercalciemia y puede reducir el depósito de calcio en el lecho vascular.

El calcitriol genera un efecto supresor directo en la secreción de PTH y también de manera indirecta al aumentar la concentración de calcio ionizado. Sin embargo, la

FIGURA 274-2. Calcifilaxia. Mujer sometida a diálisis peritoneal quien recibió warfarina por largo tiempo como forma de anticoagulación profiláctica, por tener una válvula mecánica en el corazón. Durante el sueño, comprimió el catéter de diálisis entre sus piernas. Después de una pequeña abrasión surgió necrosis cutánea progresiva en el trayecto del catéter sobre la cara interna de su muslo. A pesar de que se le trató con oxígeno hiperbárico, tiosulfato intravenoso y se interrumpió el uso de warfarina, murió por las complicaciones sistémicas del proceso necrótico.

administración de este producto puede ocasionar hipercalciemia, hiperfosfatemia o ambas, al incrementar la absorción de estos minerales en el aparato gastrointestinal. Se cuenta con algunos análogos del calcitriol (como el paricalcitriol) que suprimen la secreción de PTH y, como consecuencia, disminuye la hipercalciemia coexistente.

La identificación de la función del receptor de captación de calcio extracelular ha permitido la obtención de sustancias calcimiméticas que mejoran la sensibilidad de la célula paratiroidea al efecto supresor del calcio; dicha categoría de fármacos origina una disminución en la concentración de PTH y de calcio plasmático en algunos pacientes, que depende de la dosis.

Las recomendaciones actuales de KDOQI señalan la necesidad de una concentración "prefijada" de PTH entre 150 y 300 pg/ml y admiten que las concentraciones muy reducidas de PTH se acompañan de osteopatía adinámica, que tiene como consecuencias, fracturas y calcificación ectópica.

ANORMALIDADES CARDIOVASCULARES

Las enfermedades cardiovasculares constituyen la causa principal de morbilidad y mortalidad en sujetos en todas las etapas de CKD. El riesgo cada vez mayor de dichas enfermedades en individuos con CKD en comparación con personas de la población general de edad y sexo iguales, varía de 10 a 200 veces, según el estadio de la CKD **(fig. 274-3)**. Se sabe que de 30 a 45% de los individuos que llegan a la etapa 5 de la CKD, tienen ya complicaciones cardiovasculares avanzadas. Como consecuencia, muchos sujetos con nefropatía crónica fallecen por enfermedad cardiovascular **(fig. 274-4)** incluso antes de haber llegado a la etapa 5. Por esa razón, la orientación en las primeras etapas de la CKD debe dirigirse a la prevención de complicaciones cardiovasculares.

Enfermedad vascular isquémica. La presencia de CKD en cualquier etapa constituye el factor principal de riesgo de enfermedad cardiovascular isquémica, incluidas las de tipo coronario oclusivo, vascular cerebral o vascular periférico. La mayor prevalencia de enfermedad vascular en individuos con CKD proviene de los factores de riesgo tradicionales ("clásicos") y no tradicionales (vinculados con la CKD). Los factores tradicionales comprenden hipertensión, hipervolemia, dislipidemia, hiperactividad simpática e hiperhomocisteinemia. Los factores propios de la CKD comprenden anemia, hiperfosfatemia, hiperparatiroidismo, apnea hípnica e inflamación generalizada. El estado inflamatorio relacionado con la disminución de la función renal se refleja por una mayor concentración de reactivos de la fase aguda circulantes, como las citocinas inflamatorias y la proteína C reactiva, con una disminución correspondiente en los "reactivos negativos de fase aguda" como la albúmina sérica y la fetuína. El estadio inflamatorio al parecer acelera la enfermedad oclusiva vascular y las concentraciones bajas de fetuína pudieran permitir una calcificación vascular más rápida, en particular en casos de hiperfosfatemia. Otras anormalidades observadas en la CKD pueden agravar la isquemia del miocardio e incluyen hipertrofia ventricular izquierda y enfermedad microvascular. La reserva coronaria, que se define como el incremento de la irrigación por las coronarias en reacción a un mayor requerimiento, también disminuye. Se reduce la disponibilidad de óxido nítrico por la mayor concentración de dimetil-1-arginina asimétrica y una captación mayor por parte de las especies de oxígeno reactivas. Además, la hemodiálisis, con sus episodios concomitantes de hipotensión e hipovolemia, pueden agravar todavía más la isquemia coronaria.

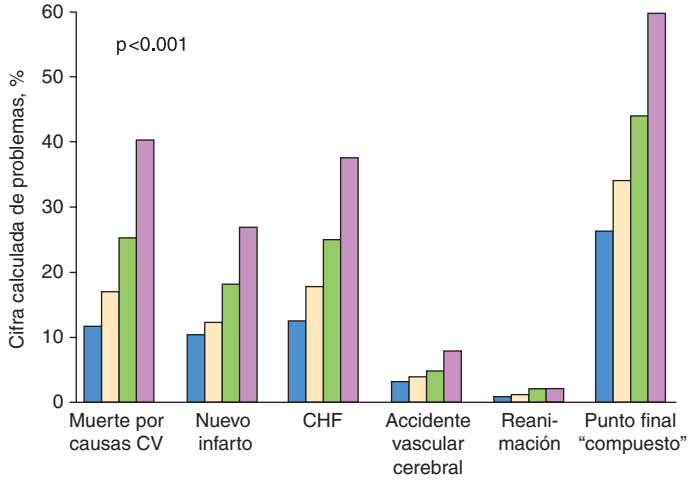

FIGURA 274-3. Análisis de la correlación entre el deterioro de la función renal, calculado con base en la tasa de filtración glomerular (GFR) y la mayor incidencia de complicaciones cardiovasculares (CV) y muerte por estas enfermedades CV. Los estudios como el señalado sugieren que si la filtración glomerular es menor de lo normal, debe ser considerada como factor de riesgo para que surjan problemas y muerte de origen cardiovascular. CHF, insuficiencia cardiaca congestiva (*congestive heart failure*). El volumen de la filtración glomerular se expresa en ml/min por 1.73 m^2: 1, ≥75.0; 2, 60.0-74.9; 3, 45.0-59.9; 4, <45. (*Con autorización de NS Anavekar et al: N Engl J Med 351:1285, 2004.*)

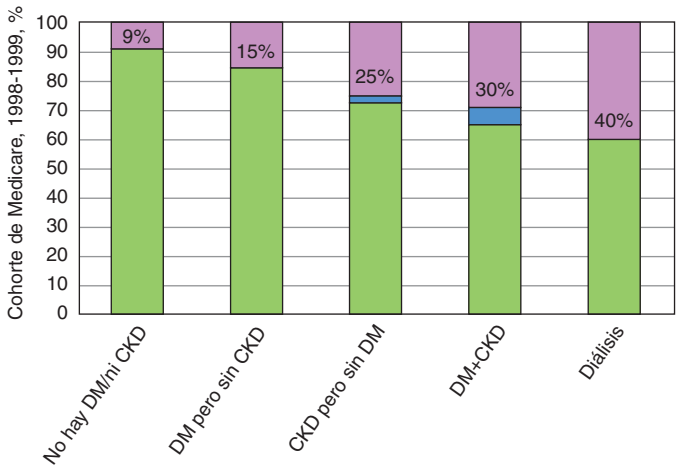

FIGURA 274-4. Sistema de datos renales de Estados Unidos en que se advierte la mayor posibilidad de fallecer antes de comenzar la diálisis o de alcanzar la etapa 5 de la nefropatía crónica (CKD). 1, Muerte; 2, nefropatía terminal (*end-stage renal disease*, ESRD)/D; 3, sin incidentes. DM, diabetes mellitus; CKD, nefropatía crónica. (*Con autorización de Collins, Adv Studies in Med (3c)2003. Medicare Cohort, 1998-1999.*)

Insuficiencia cardiaca. La función cardiaca anormal que es consecuencia de la isquemia del miocardio, hipertrofia del ventrículo izquierdo y miocardiopatía franca, en combinación con la retención de sodio y agua que suele observarse en casos de CKD, suele culminar en insuficiencia cardiaca o incluso en episodios de edema pulmonar. La insuficiencia cardiaca puede ser consecuencia de una disfunción diastólica, sistólica o de ambas. En la etapa avanzada de la CKD aparece una forma de edema pulmonar "de baja presión" que se manifiesta por falta de aire y una distribución del líquido de edema alveolar en las radiografías de tórax, en forma de "ala de murciélago". El signo anterior también se observa incluso sin que exista sobrecarga del ECFV y se acompaña de presión capilar pulmonar normal o con mínimo incremento; el proceso ha sido atribuido a una mayor permeabilidad en las membranas capilares alveolares, como manifestación del estado urémico y mejora con la diálisis. Otros factores de diálisis relacionados con CKD, incluidos anemia y apnea hípnica, pueden contribuir al riesgo de insuficiencia cardiaca.

Hipertensión e hipertrofia ventricular izquierda. La hipertensión es una de las complicaciones más frecuentes de la CKD. Suele aparecer al inicio de la nefropatía y se vincula con resultados adversos, como la aparición de hipertrofia ventricular y una pérdida más rápida de la función renal. Muchos estudios han relacionado la presión arterial y la rapidez de evolución de las nefropatías diabética y no diabética. La hipertrofia del ventrículo izquierdo y la miocardiopatía dilatada son algunos de los factores más importantes de riesgo de complicaciones y muerte de origen cardiovascular en individuos con CKD y, según expertos, pudieran depender en forma primaria, aunque no exclusiva, de la hipertensión sostenida y la sobrecarga en el ECFV. Además, la anemia y la creación de una fístula arteriovenosa para hemodiálisis generan un estado de alto gasto cardiaco y, como consecuencia, insuficiencia cardiaca.

La ausencia de hipertensión puede denotar la presencia de una forma de nefropatía "perdedora de sal", el efecto de los antihipertensivos o depresión volumétrica o puede denotar deficiente función del ventrículo izquierdo. Por este motivo, en los estudios estadísticos (epidemiológicos) de los individuos sometidos a diálisis, la hipotensión arterial en realidad conlleva un pronóstico peor que la sola hipertensión arterial; este mecanismo explica en parte la "causalidad inversa" que se observa en sujetos en diálisis, en los que la presencia de los factores de riesgo tradicional como hipertensión, hiperlipidemia y

obesidad conllevan un mejor pronóstico. Como aspecto importante, las observaciones anteriores se han obtenido de estudios transversales en sujetos en etapa tardía de CKD y no deben ser interpretados como hechos que impidan el tratamiento adecuado de estos factores de riesgo en pacientes con CKD, en particular en sus primeras fases. A diferencia de lo observado en la población general, es posible que en la CKD de etapa tardía, la hipotensión arterial, el menor índice de masa corporal y la hipolipidemia denoten la presencia de un estado de malnutrición-inflamación con mal pronóstico.

El uso de productos eritropoyéticos exógenos puede aumentar la presión arterial y la necesidad de fármacos antihipertensivos. La sobrecarga crónica del ECFV también contribuye a la hipertensión y la mejoría en la presión arterial suele surgir con la restricción del sodio ingerido, el uso de diuréticos y la eliminación de líquidos por medio de la diálisis. Sin embargo, la hipertensión persiste en algunos pacientes, a pesar de la atención cuidadosa que se preste al estado del ECFV, por la activación del eje renina-angiotensina-aldosterona y otras alteraciones en el equilibrio entre vasoconstrictores y vasodilatadores.

℞ ANORMALIDADES CARDIOVASCULARES

TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN. Se han establecido dos objetivos globales en el tratamiento de la hipertensión: lentificar la evolución de la nefropatía y evitar las complicaciones extrarrenales de la hipertensión, como las enfermedades cardiovasculares y accidentes vasculares cerebrales. En todos los individuos con CKD hay que controlar la presión arterial hasta llegar a los valores recomendados. En sujetos con CKD que tienen diabetes o proteinuria que rebase la pérdida de 1 g/24 h, hay que disminuir la presión arterial a 125/75 mmHg si se puede lograr sin que surjan efectos adversos prohibitivos. La primera medida terapéutica sería la restricción de sodio y el uso de diuréticos. Si no basta el solo tratamiento, la selección de un antihipertensivo será similar a la que se sigue en la población general. Los inhibidores de la ACE y los ARB retrasan el deterioro de la función renal incluso en sujetos dializados, pero su uso pudiera ser complicado por la aparición de hiperpotasiemia. A menudo, el empleo concomitante de un diurético caliurético como la metolazona, mejora la excreción de potasio además de incrementar el control de la presión arterial. En muchos pacientes hay que utilizar con cautela, o mejor no usar, los diuréticos que ahorran potasio.

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR. Se dispone de innumerables estrategias para combatir los factores de riesgo tradicionales y no tradicionales en sujetos con CKD. Han sido eficaces en la población general, pero hay pocas pruebas de que producen beneficio en individuos en la fase avanzada de la CKD, en particular en los sometidos a diálisis. Sin duda, las mayores concentraciones séricas de homocisteína y la dislipidemia permiten que surja la enfermedad ateroesclerótica y son complicaciones tratables de la CKD. La nefropatía complicada por el síndrome nefrótico se acompaña de una concentración de lípidos fuertemente aterógenos e hipercoagulabilidad que agrava el riesgo de vasculopatías oclusivas. La diabetes mellitus y la hipertensión son las dos causas más frecuentes de CKD avanzada y por ello no es raro que la enfermedad cardiovascular sea la causa más frecuente de fallecimiento en sujetos sometidos a diálisis. La participación de la "inflamación" puede ser cuantitativamente más importante en personas con nefropatía y el tratamiento de los factores tradicionales de riesgo origina sólo resultados modestos. Sin embargo, la modulación de los factores de riesgo tradicionales quizá constituya el único instrumento terapéutico útil para estos pacientes, por lo menos hasta que se conozcan mejor los detalles sobre la naturaleza de la inflamación en la CKD y su tratamiento.

Es necesario recomendar cambios en el modo de vida, que incluyan la práctica regular de ejercicio, aunque muy a menudo no son llevados al cabo. La hiperhomocisteinemia puede mejorar con la administración de vitaminas que incluyan suplementos de folato oral, pero esta terapia no tiene beneficio probado. La hiperlipidemia en individuos con CKD debe tratarse de acuerdo con las directrices nacionales. Si no son suficientes las medidas dietéticas habrá que recurrir a medicamentos hipolipemiantes como los estatínicos. Una vez más, el empleo de estas sustancias no ha resultado útil en personas con CKD avanzada.

Enfermedad pericárdica. El dolor pericárdico que se intensifica con la respiración y se acompaña de un frote, es un signo diagnóstico de pericarditis urémica. Algunas anormalidades electrocardiográficas clásicas son depresión del intervalo PR y elevación difusa del segmento ST. La pericarditis se acompaña a veces de derrame pericárdico que se identifica en la ecocardiografía y que en contadas ocasiones culmina en taponamiento. Sin embargo, el derrame puede ser asintomático y aparecer pericarditis sin derrame notable.

La pericarditis se observa en la fase avanzada de la uremia y con el inicio oportuno de la diálisis ha disminuido su frecuencia. Se le observa más a menudo en individuos con diálisis deficiente y que no cumplen órdenes terapéuticas, que en quienes comienzan la diálisis.

℞ ENFERMEDAD PERICÁRDICA

La pericarditis urémica es indicación absoluta para iniciar urgentemente la diálisis o para intensificarla en pacientes que están sometidos a ella. Ante la propensión a la hemorragia en el líquido pericárdico, hay que realizar la hemodiálisis sin heparina. Habrá que llevar a cabo alguna técnica de drenaje pericárdico en quienes presentan derrames pericárdicos repetitivos. Algunas causas no urémicas de pericarditis y derrame son las de tipo vírico, canceroso, tuberculoso y autoinmunitario; el problema también se observa después de infarto del miocardio y como complicación del tratamiento con minoxidil.

ANORMALIDADES HEMATOLÓGICAS

Anemia. Incluso en la CKD de etapa 3 (y es un signo casi constante en la etapa 4) se observa anemia normocítica normocrómica. La causa primaria en sujetos con CKD es la producción insuficiente de eritropoyetina (EPO) por los riñones afectados. Algunos factores adicionales son deficiencia de hierro, inflamación aguda y crónica con menor utilización de este mineral ("anemia de enfermedades crónicas"), hiperparatiroidismo grave con fibrosis de médula ósea como consecuencia y vida más corta de los eritrocitos en el entorno urémico. Algunas causas menos frecuentes son la deficiencia de ácido fólico y vitamina B_{12} y toxicidad por aluminio. Además, la anemia puede empeorar por enfermedades coexistentes como hemoglobinopatías **(cuadro 274-4)**.

La anemia de la CKD tiene consecuencias fisiopatológicas adversas que incluyen aporte y utilización menores de oxígeno en los tejidos, mayor gasto cardiaco, dilatación ventricular e hipertrofia ventricular. Las manifestaciones clínicas incluyen angina, insuficiencia cardiaca, disminución de la agudeza psíquica y de las funciones cognitivas y deterioro de las defensas del hospedador. Además, la anemia interviene en el retardo del crecimiento en niños con CKD. En muchos estudios de personas con CKD se ha observado que la anemia y la resistencia a la acción de la EPO exógena conllevan un mal pronóstico, pero no se sabe el grado en que la disminución del hematócrito por sí misma, en comparación con la inflamación, origina resultados insatisfactorios.

℞ ANEMIA

La posibilidad de contar con EPO humana y sus productos modificados, obtenidos por bioingeniería como darbopoyetina alfa es uno de los progresos más significativos en la atención de las nefropatías, desde la introducción de la diálisis y el trasplante renal. El empleo habitual de estos productos ha hecho innecesarias las transfusiones regulares de sangre en individuos anémicos con CKD y así ha disminuido de manera impresionante la incidencia de infecciones por transfusiones y la sobrecarga de hierro. Las transfusiones frecuentes en individuos sometidos a diálisis también han ocasionado la aparición de aloanticuerpos que sensibilizan al enfermo a los antígenos del riñón donado e imponen más problemas al trasplante de este órgano.

Antes de emprender la administración de EPO es importante que haya suficientes reservas de hierro en la médula ósea. El suplemento con este mineral suele ser esencial para asegurar una respuesta adecuada a la eritropoyetina en individuos con CKD, porque la necesidad de hierro por parte de la médula suele rebasar la cantidad del mineral con que se cuenta inmediatamente para eritropoyesis (medida por la situación porcentual de transferrina) y también la cantidad en las reservas de hierro (medida por la ferritina sérica). En el caso del individuo con CKD en quien aún no se inicia diálisis o en el paciente tratado con diálisis peritoneal, hay que intentar los suplementos de hierro por vía oral. Si surge intolerancia gastrointestinal se puede intentar la administración intravenosa, a menudo durante la sesión de diálisis. Además del hierro habrá que asegurar el aporte adecuado de otros sustratos importantes y cofactores para la eritropoyesis que incluyen vitamina B_{12} y ácido fólico. La anemia

CUADRO 274-4 CAUSAS DE ANEMIA EN LA CKD

Deficiencia relativa de eritropoyetina
Acortamiento de la vida de los eritrocitos
Diátesis hemorrágica
Ferropenia
Hiperparatiroidismo/fibrosis de médula ósea
"Inflamación crónica"
Deficiencia de ácido fólico o de vitamina B_{12}
Hemoglobinopatía
Enfermedades coexistentes: hipotiroidismo/hipertiroidismo, embarazo, enfermedad por infección por VIH, enfermedad autoinmunitaria y fármacos inmunosupresores

resistente a las dosis recomendadas de EPO en el caso de que las reservas de hierro sean adecuadas, quizá sea causada por alguna combinación de los factores siguientes: inflamación aguda o crónica; diálisis inadecuada; hiperparatiroidismo grave, pérdida crónica de sangre o hemólisis; infección crónica o cánceres. Los individuos con alguna hemoglobinopatía como enfermedad drepanocítica o talasemia, por lo general no reaccionan normalmente a la administración de EPO; sin embargo, en muchos de ellos aún se observa un incremento en la concentración de hemoglobina. Las transfusiones de sangre pueden contribuir a la supresión de la eritropoyesis en casos de CKD; dado que con ellas aumenta el riesgo de hepatitis, de sobrecarga de hierro y sensibilización al riñón en trasplante y es mejor no iniciarlas, salvo que la anemia no mejore con EPO y el enfermo tenga síntomas.

No se ha demostrado que la normalización de la concentración de hemoglobina aporte mayores beneficios a los sujetos sometidos a diálisis. La práctica actual se orienta a que el objetivo del tratamiento sea alcanzar la concentración de 110 a 120 g de hemoglobina/litro.

Hemostasia anormal. Los individuos en las etapas ulteriores de CKD pueden tener prolongación del tiempo de sangrado, menor actividad del factor plaquetario III, anormalidades de la agregación y la adherencia plaquetarias y menor consumo de protrombina. Algunas manifestaciones clínicas son una mayor tendencia a la aparición de hemorragias y equimosis, pérdida importante de sangre en incisiones quirúrgicas, menorragia y hemorragia espontánea del aparato gastrointestinal. Como dato interesante, los pacientes con CKD tienen también una mayor susceptibilidad a presentar tromboembolia, en particular si tienen alguna nefropatía que incluya proteinuria en rango nefrótico; este último trastorno origina hipoalbuminemia y por el riñón se pierden factores anticoagulantes, lo cual pudiera culminar en un estado trombofílico.

Rx HEMOSTASIA ANORMAL

El tiempo anormal de hemorragia y las coagulopatías en individuos con insuficiencia renal pueden ser corregidas temporalmente con desmopresina (DDAVP), crioprecipitado, estrógenos conjugados aplicados por vía IV, transfusiones sanguíneas y aplicación de EPO. La diálisis a menudo corregirá la prolongación del tiempo de sangrado.

Dada la coexistencia de trastornos hemorrágicos y la propensión a la trombosis en los pacientes con CKD, quizá no sea pertinente el uso de anticoagulantes que tienen un perfil de riesgo/beneficio favorable en la población general. Un ejemplo sería el uso de warfarina contra la fibrilación auricular: la decisión de usar el anticoagulante debe basarse en las características individuales del sujeto con nefropatía crónica.

A veces no se podrán utilizar anticoagulantes como la heparina de bajo peso molecular y fraccionada o se ajustarán sus dosis en estos pacientes y, en la medida de lo posible, se harán cuantificaciones seriadas de la actividad del factor Xa. Suele ser más prudente utilizar heparina corriente de alto peso molecular en dosis ajustadas al tiempo de tromboplastina parcial, en sujetos hospitalizados, en vez de warfarina como anticoagulante.

ANORMALIDADES NEUROMUSCULARES

Algunas complicaciones perfectamente identificadas de la CKD son las anormalidades del sistema nervioso central (SNC) y periférico y la neuropatía autonómica, así como otras en la estructura y la función de músculos. La retención de metabolitos nitrogenados y moléculas de tamaño medio, incluida la PTH, contribuyen a la fisiopatología de las anormalidades neuromusculares. Las manifestaciones clínicas sutiles de la enfermedad neuromuscular de origen urémico por lo general se evidencian desde la etapa 3 de la CKD. Las manifestaciones tempranas de las complicaciones en el sistema nervioso central incluyen perturbaciones leves de la memoria y la concentración y alteraciones del sueño. En etapas ulteriores se observa irritabilidad neuromuscular, que incluye hipo, calambres y fasciculaciones o contracciones musculares. En la insuficiencia renal avanzada y no tratada aparecen asterixis, mioclono, convulsiones y coma.

La neuropatía nerviosa periférica por lo general se manifiesta clínicamente después de llegar a la etapa 4 de la CKD, pero desde antes aparecen signos electrofisiológicos e histológicos de ella. Al inicio, hay mayor ataque a los nervios sensitivos que de los motores; es más frecuente la afección de extremidades pélvicas que las escapulares y la afección es más notable en las zonas distales de las extremidades que en las proximales. El "síndrome de piernas inquietas" se caracteriza por sensaciones imprecisas de molestias a veces debilitantes de las piernas y los pies, que ceden con el movimiento frecuente de las mismas. Si no se inicia la diálisis inmediatamente después de que surjan las anormalidades sensitivas aparecerá afección motora, incluida debilidad muscular. Los signos de neuropatía periférica sin otra causa (como diabetes mellitus) constituyen una indicación firme para buscar el trasplante renal. Muchas de las complicaciones mostrarán resolución con la diálisis, aunque a veces persisten las alteraciones inespecíficas sutiles. El trasplante renal llevado a buen término puede revertir los cambios neurológicos residuales.

ANORMALIDADES NUTRICIONALES Y DEL APARATO GASTROINTESTINAL

El *hedor urémico*, un olor a orina en el aliento, proviene de la degradación de la urea en amoniaco en la saliva y a menudo se acompaña de una sensación metálica desagradable (disgeusia). En individuos urémicos pueden surgir complicaciones en cualquier parte del aparato gastrointestinal como gastritis, enfermedad péptica y ulceraciones de la mucosa y culminan a veces en dolor abdominal, náusea, vómito y hemorragia gastrointestinal. El sujeto fácilmente presenta estreñimiento, que puede empeorar con la administración de suplementos de calcio y hierro. La retención de las toxinas urémicas también puede ocasionar anorexia, náusea y vómito.

La restricción de proteínas puede ser útil para reducir la náusea y el vómito; sin embargo, puede hacer que el individuo tenga el riesgo de malnutrición y, en la medida de lo posible, se realizará sólo con consulta con un nutriólogo titulado. La malnutrición proteinicocalórica, consecuencia de la ingestión inadecuada de proteínas y elementos calóricos, es frecuente en la CKD avanzada y suele ser indicación para iniciar la terapia de trasplante renal. Además de la ingesta menor, los pacientes son resistentes a las acciones anabólicas de la insulina y otras hormonas y factores de crecimiento. La acidosis metabólica y la activación de citocinas inflamatorias estimulan la catabolia de proteínas. La evaluación en busca de malnutrición proteinicocalórica debe comenzar desde la etapa 3 de la CKD. Algunos índices son útiles para este fin e incluyen antecedentes alimentarios que incluyan el diario de alimentación y evaluación global subjetiva; peso corporal del sujeto sin edema; concentración de albúmina sérica y cuantificaciones del nitrógeno proteínico en orina. La absorciometría dual con rayos X se utiliza ampliamente para calcular la masa corporal magra, en comparación con el ECFV. Algunos medios complementarios son los signos clínicos como el espesor del pliegue cutáneo, la medición de la circunferencia de los músculos en la zona media del brazo y métodos adicionales de laboratorio como las concentraciones de prealbúmina y colesterol en suero. Las directrices nutricionales para sujetos con CKD se resumen en la sección de tratamiento de "Nefropatía crónica", más adelante en este capítulo.

PERTURBACIONES ENDOCRINAS-METABÓLICAS

En la nefropatía crónica se altera el metabolismo de la glucosa y se manifiesta por ser más lenta la disminución de la glucemia después que el sujeto recibe una carga de este carbohidrato. Sin embargo, la glucemia del sujeto en ayunas suele ser normal o muestra incremento leve y la intolerancia mínima a la glucosa no necesita de tratamiento específico. El riñón contribuye a la eliminación de la insulina desde la circulación y por esta razón, las concentraciones plasmáticas de esta hormona muestran incremento leve o moderado en muchos sujetos urémicos en estado de ayuno y en el posprandial. Ante la degradación menor de insulina por el riñón, los individuos que reciben esta hormona pueden necesitar la disminución progresiva de sus dosis conforme empeore la función renal. Es importante disminuir la dosis de muchos hipoglucemiantes en el caso de insuficiencia renal y algunos como la metformina están contraindicados si la filtración glomerular está en un nivel menor de la mitad de lo normal.

En las mujeres con CKD disminuyen las concentraciones de estrógeno y es frecuente observar anormalidades menstruales e incapacidad para llevar el embarazo al término. Cuando la filtración glomerular ha disminuido a 40 ml/min aproximadamente se advierte un elevado índice de aborto espontáneo y solamente 20% de los embarazos, en promedio, llegan al término. La gestación puede acelerar la evolución de la nefropatía. Los varones con CKD tienen menores concentraciones de testosterona en plasma y a veces hay disfunción sexual y oligospermia. La maduración sexual puede retrasarse o disminuir en adolescentes con CKD, incluso en los sometidos a diálisis. Muchas de estas anormalidades mejoran o se corrigen con la diálisis intensiva o con el trasplante renal llevado a buen término.

ANORMALIDADES DE LA PIEL

Las anormalidades de la piel son prevalentes en la CKD progresiva. El enfermo anémico puede estar pálido y el que tiene deficiencia de la hemostasia presenta múltiples equimosis. El prurito es muy frecuente. En la CKD avanzada, incluso en sujetos con diálisis, hay mayor pigmentación cutánea que,

según expertos, refleja el depósito de metabolitos pigmentados retenidos o *urocromos*. Muchas de las anormalidades en la piel mejoran con la diálisis, pero el prurito suele persistir. Los primeros pasos en el tratamiento incluyen descartar dermatosis de otro origen, como la escabiosis y controlar la concentración de fosfato. Al inicio se señaló que la administración de eritropoyetina mejoraba el prurito de la uremia, aunque esta ventaja no siempre aparece. Se ha señalado mejoría con el uso de humectantes locales, glucocorticoides tópicos de acción poco intensa, antihistamínicos por vía oral y radiación ultravioleta.

Recientemente se ha señalado un trastorno de la piel llamado *dermopatía fibrótica nefrógena* que consiste de una induración subcutánea progresiva, particularmente en brazos y piernas. El trastorno es semejante al escleromixedema y se observa en individuos con CKD, muy a menudo en quienes están sometidos a diálisis. Algunos datos recientes sugieren que la exposición al gadolinio, medio de contraste usado en resonancia magnética, puede desencadenar este síndrome.

EVALUACIÓN Y TRATAMIENTO DE INDIVIDUOS CON CKD

ESTRATEGIA INICIAL

Interrogatorio y exploración física. El paciente por lo general no muestra síntomas ni signos manifiestos de neuropatía, hasta que aparece la insuficiencia renal. De esta manera, el diagnóstico suele causar sorpresa al enfermo y puede ser causa de escepticismo y rechazo. Algunos aspectos del interrogatorio, propios de la nefropatía, son el antecedente de hipertensión (que puede causar CKD o quizá reflejarla), diabetes mellitus, anormalidades de los análisis de orina y problemas con embarazos como preeclampsia o abortos de pocas semanas. Hay que buscar, en forma dirigida, antecedentes de consumo de fármacos o drogas ya que el individuo a veces no señala de modo espontáneo el consumo de analgésicos. Otros fármacos son antiinflamatorios no esteroideos, sales de oro, penicilamina, antimicrobianos, antirretrovíricos, inhibidores de la bomba de protones y litio. Al valorar el síndrome urémico hay que interrogar sobre el apetito, pérdida de peso, náusea, hipo, edema periférico, calambres musculares, prurito y "síndrome de piernas inquietas" ya que son datos especialmente útiles.

La exploración física debe centrarse en la presión arterial y el daño por hipertensión en órganos "terminales". Por esta razón se realizarán exámenes de fondo de ojo y exploración del área precordial (impulso de ventrículo izquierdo, cuarto ruido cardiaco). El examen de fondo de ojo es importante en el diabético y hay que buscar signos de retinopatía que suelen acompañar a la nefropatía. Otras manifestaciones de CKD en la exploración física comprenden edema y polineuropatía sensitiva. Detectar asterixis o un frote pericárdico no atribuibles a otras causas suele denotar la presencia del síndrome urémico.

Estudios de laboratorio. Los estudios de laboratorio deben orientarse a la búsqueda de signos del factor causal o del proceso patológico que agrava el problema y también el grado de daño renal y sus consecuencias. Si así conviene habrá que realizar pruebas en busca de lupus eritematoso generalizado y de vasculitis. En toda persona mayor de 35 años con CKD no explicada se realizará electroforesis de proteínas en suero y orina, especialmente si existe anemia y una mayor concentración sérica de calcio o incluso si es inadecuadamente normal, en casos de insuficiencia renal manifiesta. En presencia de glomerulonefritis habrá que identificar causas infecciosas como hepatitis B y C e infección por VIH. Es importante hacer cuantificaciones seriadas de la función renal para conocer la rapidez con que sucede el deterioro renal y asegurar que la enfermedad es verdaderamente crónica y no subaguda, y con ello, potencialmente reversible. También se medirán las concentraciones de calcio, fósforo y PTH en suero, en busca de osteopatía metabólica. Se hará también cuantificación de la concentración de hemoglobina, hierro, vitamina B_{12} y ácido fólico. El estudio de la orina de 24 h puede ser útil, porque la excreción de proteínas que rebase los 300 mg es indicación para administrar inhibidores de la ACE o bloqueadores del receptor de angiotensina.

Estudios imagenológicos. El estudio más útil de esta categoría es la ecografía, que verifica la existencia de los dos riñones, señala si son simétricos, permite una estimación de su tamaño y descarta tumoraciones y signos de obstrucción. Se necesita que transcurra tiempo para que los riñones se contraigan como consecuencia de enfermedad crónica y por ello la detección de riñones pequeños refuerza el diagnóstico de CKD crónica, con un componente irreversible de cicatrización. Si el tamaño de los riñones es normal, es posible que la nefropatía sea aguda o subaguda. Las excepciones son la nefropatía diabética (que desde el inicio de la enfermedad aumenta el tamaño de los riñones incluso antes de que aparezca CKD con pérdida de la filtración glomerular), amiloidosis y nefropatía por VIH en que el tamaño renal puede ser normal aun en casos de CKD. La enfermedad poliquística renal que cuando ha llegado a algún grado de insuficiencia de estos órganos, casi siempre aparecerá con nefromegalia y múltiples quistes (cap. 278). La diferencia mayor de 1 cm en la longitud renal sugiere una anormalidad unilateral del desarrollo, trastornos patológicos o enfermedad renovascular con insuficiencia arterial que afecta un riñón en mayor grado que el otro. Hay que plantear el diagnóstico de enfermedad renovascular por medio de técnicas diferentes que incluyen ecografía Doppler, estudios de medicina nuclear, CT o imágenes por resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI). Si se sospecha de nefropatía por reflujo (infecciones repetitivas de vías urinarias en niños, asimetría del tamaño renal con cicatrices en sus polos) se debe realizar un cistograma miccional. Sin embargo, en muchos casos, cuando aparece la CKD, el paciente ha mostrado resolución en el reflujo e incluso si persisten los fenómenos de reparación, no mejorará la función renal. Los estudios radiográficos con medio de contraste no son particularmente útiles en la investigación de CKD. Es mejor no utilizar medios de contraste intravenosos o endoarteriales en la medida de lo posible, en el sujeto con CKD, en particular en casos de nefropatía diabética, por el riesgo de que surja insuficiencia renal inducida por estas sustancias. Si es inevitable, algunas medidas precautorias son evitar la hipovolemia en el momento en que el sujeto está expuesto al material de contraste; usar la mínima dosis de material de contraste y seleccionar el medio de contraste radiográfico que posea la menor capacidad nefrotóxica.

Biopsia renal. Si ambos riñones son pequeños, no conviene obtener material de biopsia porque: 1) es un procedimiento técnicamente difícil y conlleva la mayor posibilidad de originar hemorragia y otras consecuencias adversas; 2) por lo general hay tantas cicatrices que quizá no se identifique el trastorno principal primario, y 3) ha pasado el "lapso de la oportunidad" para emprender el tratamiento específico contra la enfermedad. Otras contraindicaciones de la biopsia renal incluyen hipertensión no controlada, infección activa de vías urinarias, diátesis hemorrágica y obesidad patológica. La técnica preferida es la biopsia percutánea guiada por ultrasonido, pero puede requerirse una vía de acceso quirúrgica o laparoscópica, en particular en el sujeto con un solo riñón, en que son de máxima importancia la visualización directa y cohibir la hemorragia. En el sujeto con CKD en quien es necesario obtener una biopsia (como la sospecha de un proceso activo concomitante o sobreañadido como la nefritis intersticial o la pérdida acelerada de la filtración glomerular), hay que medir el tiempo de sangrado y si se encuentra prolongado se administrará desmopresina inmediatamente antes del procedimiento. Se puede realizar, antes de la biopsia renal, un ciclo breve de hemodiálisis (sin heparina), para normalizar el tiempo de sangrado.

CORROBORACIÓN DEL DIAGNÓSTICO Y LA CAUSA DE LA CKD

El elemento diagnóstico inicial más importante en la evaluación de un sujeto cuyo trastorno es el incremento de la creatinina sérica, es diferenciar entre CKD de reciente aparición o insuficiencia renal aguda o subaguda, debido a que estos dos últimos trastornos pueden mejorar con terapia específica. Son particularmente útiles en este sentido las cuantificaciones previas de la concentración de creatinina plasmática. Los valores normales en meses o años recientes sugieren que la disfunción renal pudiera ser aguda y por ende, reversible, de lo que podría apreciarse en la realidad. A diferencia de ello, la mayor concentración de creatinina plasmática en el pasado sugiere que la nefropatía tiene una evolución crónica. Incluso si hay datos de carácter crónico existe la posibilidad de un trastorno agudo sobreañadido, como la depleción del ECFV, agregado al problema crónico. Si los datos del interrogatorio sugieren manifestaciones sistémicas múltiples de inicio reciente (como fiebre, poliartritis y erupciones) se debe suponer que la insuficiencia renal es parte del proceso agudo.

Son útiles algunos métodos de laboratorio y estudios imagenológicos. Los signos de osteopatía metabólica, como hiperfosfatemia, hiperpotasiemia y mayor concentración de PTH y fosfatasa alcalina ósea, sugieren carácter crónico. La anemia normocrómica normocítica sugiere que desde hace algún tiempo el trastorno ha evolucionado. La disminución del tamaño de ambos riñones (menos de 8.5 cm en todos los adultos, salvo los de menor talla) se orienta hacia la posibilidad de nefropatía crónica.

La obtención de una biopsia puede realizarse en los inicios de la CKD (etapas 1 a 3), pero no siempre está indicado. Por ejemplo, en una persona con antecedente de diabetes mellitus de tipo 1 durante 15 a 20 años, con retinopatía, proteinuria dentro del rango nefrótico y ausencia de hematuria, es muy factible el diagnóstico de nefropatía diabética y no se necesita tejido para

biopsia. Sin embargo, si se detectara algún otro signo que no sea típico de la nefropatía diabética como hematuria o cilindros de leucocitos, pudiera existir otra enfermedad y conviene realizar biopsia. La nefroesclerosis por hipertensión y la nefropatía isquémica progresiva por lo general se diagnostican sobre bases clínicas, por la presencia de hipertensión antigua, manifestaciones de ataque isquémico en otras zonas u órganos (como enfermedad cardiaca o vascular periférica) y la detección de proteinuria leve solamente (<3 g/día) en ausencia de sangre o cilindros eritrocíticos en la orina. Es importante pensar en la nefropatía isquémica progresiva porque un pequeño subgrupo de los pacientes puede mejorar con técnicas de revascularización, si bien éste es un punto controversial.

Cuando no se tiene un diagnóstico clínico, la biopsia renal quizá pueda ser el último recurso para identificar la causa en casos de CKD incipiente. Sin embargo, como destacamos en párrafos anteriores, una vez que ha avanzado la CKD y los riñones tienen cicatrices y son pequeños, tiene escasa utilidad corroborar un diagnóstico específico y conlleva notables riesgos.

Rx NEFROPATÍA CRÓNICA

En otras partes de este texto se señalan los tratamientos orientados contra causas específicas de CKD. La fecha óptima para iniciarlos por lo general es antes de que haya un deterioro cuantificable de la filtración glomerular y con toda certeza antes que se establezca CKD **(cuadro 274-5)**. Es útil medir en forma seriada y expresar en gráficas la rapidez de disminución de la GFR en todos los pacientes. Cualquier aceleración en el deterioro obligará a identificar trastornos agudos o subagudos sobreañadidos que pudieran ser reversibles como depleción del ECFV, hipertensión no controlada, infección de vías urinarias, uropatía obstructiva reciente, exposición a sustancias nefrotóxicas [como antiinflamatorios no esteroideos (*nonsteroidal anti-inflammatory drugs*, NSAID) o medios de contraste radiográficos] y reactivación o exacerbación de la enfermedad original como lupus o vasculitis.

DISMINUCIÓN DE LA PROGRESIÓN DE LA CKD. Se observan variaciones en el ritmo de deterioro de la GFR en sujetos con CKD. Sin embargo, hay que pensar en las siguientes acciones en un intento de estabilizar el deterioro de la función renal o lentificarlo.

Restricción de proteínas. Se ha recomendado la restricción de proteínas para reducir los síntomas que surgen con la uremia, pero también puede disminuir la rapidez del deterioro renal en etapas incipientes de la nefropatía. El concepto anterior se basa en datos clínicos y experimentales de que la hiperfiltración regulada por proteínas contribuye al deterioro incesante de la función renal, en muchas formas de nefropatía. Datos de diversos estudios han indicado que la restricción de proteínas es eficaz para lentificar la evolución de la CKD, en particular las nefropatías proteinúrica y diabética. Sin embargo, en el estudio llamado Modificación de la Dieta en Nefropatías no se pudo demostrar un beneficio, con la restricción de la ingestión de proteínas de los alimentos, para retardar la evolución hasta las etapas avanzadas de la CKD. A pesar de ello se ha recomendado esta medida en el caso de sujetos con CKD. Algunas directrices en la práctica clínica de KDOQI son el ingreso diario de 0.60 a 0.75 g de proteínas/kg de peso al día (dependiendo del cumplimiento del paciente), enfermedades coexistentes, presencia de proteinuria y estado nutricional. Se recomienda que, como mínimo, la mitad de las proteínas ingeridas tengan alto valor biológico. Conforme el enfermo llega a la etapa 5 de la CKD, la ingesta espontánea de proteínas tiende a disminuir y los enfermos pueden presentar un estado de malnutrición proteinicocalórica. En este caso se recomienda que el ingreso de proteínas sea incluso 0.90 g/kg al día y conceder importancia a las proteínas de alto valor biológico.

La ingestión de productos energéticos en cantidad suficiente es importante para evitar la malnutrición proteinicocalórica y se recomienda suministrar 35 kcal/kg de peso. La cuantificación seriada de los parámetros del estado nutricional debe acompañar a la intervención dietética y para ello se utilizan los mencionados en la sección de anormalidades del aparato gastrointestinal.

CUADRO 274-5 PLAN DE ACCIÓN CLÍNICA

Etapa	Descripción	Filtración glomerular, ml/min por 1.73 m^2	Acción[a]
1	Lesión renal con filtración glomerular normal o mayor	≥90	Diagnóstico y tratamiento, tratamiento de enfermedades coexistentes, lentificación de la evolución, disminución de riesgos de enfermedad cardiovascular
2	Lesión renal con filtración glomerular levemente menor	60-89	Estimación de la progresión
3	Filtración glomerular moderadamente menor	30-59	Evaluación y tratamiento de complicaciones
4	Filtración glomerular gravemente menor	15-29	Preparación para terapia de trasplante renal
5	Insuficiencia renal	<15 (o diálisis)	Trasplante renal (en caso de haber uremia)

[a] Incluye medidas hechas en las etapas anteriores.
Fuente: con autorización de la *National Kidney Foundation*. Am J Kidney Dis 39(2 Suppl 1):51, 2002.

Forma de disminuir la hipertensión glomerular y la proteinuria. Al surgir mayores presiones de filtración intraglomerular e hipertrofia del glomérulo hay una reacción a la pérdida de nefronas, en diferentes nefropatías; la respuesta entraña "inadaptación" porque estimula el deterioro constante de la función renal incluso si se ha tratado el trastorno desencadenante o ha mostrado resolución espontánea. El control de la hipertensión sistémica y glomerular tiene la misma importancia que la restricción de proteínas alimenticias, para reducir la evolución de la CKD. Por este motivo, además de disminuir el riesgo de enfermedad cardiovascular, la administración de antihipertensivos en individuos con CKD también intenta lentificar la progresión de la lesión de las nefronas, al aminorar la hipertensión intraglomerular. La hipertensión arterial intensifica la proteinuria, porque es transmitida al glomérulo. Por lo contrario, el efecto renoprotector de los antihipertensivos se evalúa por medio de la disminución ulterior de la proteinuria. Por este motivo, cuanto más eficaz sea un tratamiento para disminuir la excreción de proteínas, mayor será la trascendencia que tenga para proteger del deterioro de la filtración glomerular. Dicha observación constituye la base para las directrices terapéuticas que establecen como la presión arterial deseable en sujetos con CKD proteinúrica, 125/75 milímetros de mercurio.

Los inhibidores de la ACE y los ARB inhiben la constricción de las arteriolas eferentes de la microcirculación glomerular, inducida por angiotensina. Dicha inhibición hace que disminuyan la presión de filtración intraglomerular y la proteinuria. Algunos estudios comparativos indican que estos fármacos lentifican eficazmente la progresión de la insuficiencia renal en individuos con insuficiencia renal diabética o no diabética. Esta lentificación en la evolución de la CKD tiene relación con su efecto de disminución de la proteinuria. En caso de no haber una respuesta antiproteinúrica con cualquiera de las dos sustancias por separado, se puede probar la combinación de inhibidores de la ACE y de los ARB. Algunos efectos adversos de las dos sustancias son tos y angioedema en el caso de los inhibidores de la ACE y anafilaxia e hiperpotasiemia con cualquiera de los dos tipos. El incremento progresivo en la concentración plasmática de creatinina puede sugerir la presencia de enfermedad renovascular dentro de arterias de grueso o fino calibre. La aparición de estos efectos adversos obliga a veces a utilizar antihipertensivos de segunda línea en vez de los inhibidores de la ACE o los ARB. Algunos bloqueadores de los canales de calcio, como el diltiazem y el verapamilo pueden tener mayores efectos antiproteinúricos y renoprotectores que las dihidropiridinas. En esta situación se debe pensar en dos categorías diferentes de respuesta como mínimo: una, en la cual la progresión tiene un vínculo neto con hipertensión sistémica e intraglomerular y la proteinuria (como el caso de la nefropatía diabética y las glomerulopatías) y en la que los medicamentos de primera línea posiblemente sean los inhibidores de la ACE y los ARB; y la otra, en la que en el comienzo no hay proteinuria o es mínima (como el caso de la nefropatía poliquística del adulto y otras enfermedades tubulointersticiales) y con ello es menos importante la contribución de la hipertensión intraglomerular y por esta razón pueden ser útiles otros antihipertensivos para controlar la hipertensión sistémica.

LENTIFICACIÓN DE LA PROGRESIÓN DE LA NEFROPATÍA DIABÉTICA. (Consultar también el cap. 338.) La nefropatía diabética actualmente es la causa principal de CKD que obliga al trasplante renal en muchas partes del mundo y su prevalencia ha aumentado en forma desproporcionada en países en desarrollo. Además, el pronóstico de los diabéticos sometidos a diálisis no es satisfactorio y su supervivencia es similar a la de los pacientes con muchas formas de cáncer. Sobre esta base es indispensable plantear estrategias que se orienten a evitar o lentificar la progresión de la nefropatía en estos pacientes.

Control de la glucemia. Un buen control de la glucemia disminuye el riesgo de nefropatía y su evolución, en los tipos 1 y 2 de diabetes mellitus. Se recomienda conservar las cifras plasmáticas de glucosa preprandial entre 5.0 y 7.2 mmol/L (90 a 130 mg/100 ml) y las de hemoglobina A_{1C}, en menos de 7%. Conforme disminuye la filtración glomerular al progresar la nefropatía, habrá que revalorar las necesidades del uso y dosis de hipoglucemiantes. Por ejemplo, la clorpropamida a veces se acompaña de hipoglucemia sostenida en individuos con menor función renal; la metformina, según informes, origina acidosis láctica en las personas con deficiencia renal y hay que interrumpir su uso cuando disminuye la filtración glomerular y las tiazolidinedionas (como rosiglitazona, pioglitazona y otras más) pueden incrementar la absorción de sodio y agua renal y agravar estados con sobrecarga volumétrica. Por último, al disminuir la función renal, también lo hará la degradación que realiza el riñón de la insulina administrada, así que será necesaria una cantidad menor de ella para el control de la glucemia.

Control de la presión arterial y de la proteinuria. La hipertensión se detecta en la mayoría de los sujetos con diabetes de tipo 2, para el momento del diagnóstico; este dato tiene relación con la presencia de albuminuria y constituye un elemento de predicción importante de problemas cardiovasculares y nefropatía. La microalbuminuria, es decir, la presencia de albúmina no detectable por la tira colorimétrica en orina, antecede a la disminución de la filtración glomerular y es un elemento que presagia complicaciones renales y cardiovasculares. En todos los diabéticos, cuando menos cada año, se recomienda buscar microalbuminuria. Si tienen ya proteinuria corroborada, no se necesitan estudios para identificar microalbuminuria. El tratamiento antihipertensivo disminuye la albuminuria y también su evolución, incluso en los diabéticos normotensos. Además del tratamiento de la hipertensión en términos generales, el empleo de inhibidores de la ACE y los ARB en particular, se acompaña de renoprotección adicional. Los efectos benéficos son regulados por la disminución de la presión intraglomerular y por la inhibición de las vías esclerosantes estimuladas por angiotensina, en parte por inhibición de las vías mediadas por el factor transformador del crecimiento beta.

TRATAMIENTO DE OTRAS COMPLICACIONES DE LA NEFROPATÍA CRÓNICA. Ajuste en la dosis de fármacos. El cálculo de la dosis inicial de muchos fármacos no es alterado por la CKD porque no se utiliza la eliminación renal, pero sí es necesario hacer ajustes en las dosis de mantenimiento de muchos de ellos. En el caso de sustancias en que más de 70% de la excreción es extrarrenal, como sería la que efectúa el hígado, quizá no se necesite ajustar la dosis. Algunos de los medicamentos que es mejor no utilizar son metformina, meperidina e hipoglucemiantes orales, que son eliminados por vía renal. Tampoco habrá que usar NSAID, por el riesgo de que empeore todavía más la función renal. Se puede requerir la disminución de dosis o cambio en el intervalo entre una y otra dosis en el caso de muchos antibióticos, antihipertensivos y antiarrítmicos. Para una lista global y detallada de los ajustes necesarios en muchos de los fármacos más usados consúltese "*Drug Prescribing in Renal Failure*" publicado por el *American College of Physicians* (véase *www.acponline.org*).

Preparación para el trasplante renal. (Véase también el cap. 276.) A veces se logra por medio de la restricción de proteínas, el alivio temporal de síntomas y signos de uremia inminente como anorexia, náusea, vómito, laxitud y prurito. Sin embargo, esta medida conlleva el riesgo de que aparezca malnutrición proteinicocalórica y por ello hay que planear el tratamiento a más largo plazo.

El comienzo de la diálisis como método de mantenimiento y el trasplante renal han prolongado la vida de cientos de miles de pacientes con CKD a nivel mundial. Algunas indicaciones netas para realizar el trasplante renal en individuos con CKD son pericarditis, encefalopatía, calambres musculares de difícil control, anorexia y náusea no atribuible a causas reversibles como úlcera péptica, signos de malnutrición y anormalidades hidroelectrolíticas, en particular hiperpotasiemia de tratamiento difícil.

La *National Kidney Foundation* en sus normas KDOQI ha planteado recomendaciones para la fecha óptima del trasplante renal y se basa en pruebas recientes que demuestran que si se retrasa esta medida hasta que los pacientes tienen malnutrición o complicaciones urémicas graves, el pronóstico respecto a la diálisis o el trasplante será peor. Ante la variabilidad de los síntomas urémicos y de la función renal de un paciente a otro, no se recomienda asignar una cifra arbitraria de nitrógeno ureico de creatinina para iniciar la diálisis. Aún más, el enfermo puede estar acostumbrado a la uremia crónica y negar algunos síntomas, sólo para advertir que se sentirá mejor con la diálisis y en retrospectiva aceptar que antes de emprenderla su situación y modo de vida eran insatisfactorios.

Algunos estudios publicados sugirieron que el inicio de la diálisis antes de que comenzaran los síntomas y signos graves de uremia se acompañaba de prolongación de la supervivencia; ello fue el punto de partida del concepto de "comienzo sano", congruente con el criterio de que es mejor que los enfermos se sientan siempre bien y no permitir que se sientan mal con la uremia, antes de regresarlos a un estado de mejor salud, con la diálisis. Estudios recientes no han confirmado el vínculo neto de la diálisis iniciada en fecha temprana con la mejoría en la supervivencia, pero aun así, esta estrategia tiene algunas ventajas. De manera práctica, la preparación avanzada puede ser útil para evitar problemas con la propia diálisis (como el funcionamiento inadecuado de la fístula para la hemodiálisis o del catéter de diálisis peritoneal) y así evitar las complicaciones de recurrir a la colocación de un acceso temporal para hemodiálisis con sus riesgos coexistentes como sepsis, hemorragia y trombosis.

Enseñanza del enfermo. La preparación social, psicológica y física para la transición a las medidas de trasplante renal y la selección de la modalidad inicial óptima se logran mejor en forma gradual, si interviene un grupo multidisciplinario. Junto con las medidas conservadoras expuestas en las secciones anteriores, es importante preparar a los pacientes por medio de un programa educativo intensivo, que les explique la posibilidad de realizar el trasplante renal y las otras formas de tratamiento. Cuanto más sepa el enfermo sobre la hemodiálisis (hecha en algún centro idóneo y en su hogar), la diálisis peritoneal y el trasplante renal, serán más fáciles y más adecuadas sus decisiones. Los sujetos sometidos a programas educativos tienen mayor facilidad para realizar la diálisis en su hogar; esta estrategia beneficia a la sociedad, porque la diálisis domiciliaria es menos cara y se acompaña de una mejor calidad de vida. Los programas educativos se comenzarán en una etapa que no rebase la etapa 4 de la CKD, de manera que la persona posea todavía suficiente función cognitiva para aprender conceptos importantes.

También es de gran trascendencia explorar la red de apoyo de servicios sociales. En las personas que realicen la diálisis en su hogar o que vayan a ser sometidas a trasplante renal, se emprenderá la orientación y enseñanza temprana a los miembros de la familia para la selección y la preparación de un auxiliar en la diálisis domiciliaria o un donante familiar (o no) de riñón, mucho antes de que comience la insuficiencia renal sintomática.

El trasplante renal (cap. 276) brinda la mayor posibilidad de rehabilitación completa, porque la diálisis sustituye sólo una pequeña fracción de la función de filtración renal y no de las demás funciones de estos órganos, incluidas la endocrina y la antiinflamatoria. En términos generales, el trasplante se hace después de un periodo de diálisis, aunque el injerto anticipado (por lo general de un donante vivo) puede realizarse si se tiene la certeza de que es irreversible la insuficiencia renal.

CONSECUENCIAS PARA LA SALUD A NIVEL MUNDIAL

A diferencia del deterioro natural y la erradicación satisfactoria de muchas infecciones devastadoras se ha advertido un incremento rápido en la frecuencia de hipertensión y vasculopatías en países en desarrollo. En ellos se ha vuelto cada vez más frecuente la diabetes mellitus, quizá en parte por modificaciones en los hábitos de alimentación, menor actividad física e incremento ponderal. Como consecuencia, seguramente habrá un incremento proporcional en el número de casos de vasculopatías y nefropatías. Las organizaciones sanitarias deben hacer planes para mejorar los métodos de tamizaje para la detección temprana, prevención y planes terapéuticos en dichas naciones y considerar opciones para mejorar la posibilidad de brindar a los enfermos terapias de trasplante renal.

LECTURAS ADICIONALES

Go A et al: Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. N Engl J Med 351:1296, 2004

Ketteler M et al: Calcification and cardiovascular health: New insights into an old phenomenon. Hypertension 47:1027, 2006

Levey AS et al: CKD: Common, harmful and treatable—World Kidney Day 2007. Am J Kidney Dis 49(2), 2007

National Kidney Foundation: Kidney Disease Outcomes Quality Initiative *Clinical Practice Guidelines for Nutrition in Chronic Renal Failure*. Am J Kidney Dis 35 (suppl 2): S1, 2000

National Kidney Foundation: K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, classification and stratification. Am J Kidney Dis 39 (suppl 1), 2000

Sarnak M et al: Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: A statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. Circulation 108:2154, 2003

Strong K et al: Preventing chronic disease: How many lives can we save? Lancet 366:1578, 2005

275 Diálisis en el tratamiento de la insuficiencia renal

Kathleen D. Liu, Glenn M. Chertow

En ocasiones se requiere de la diálisis para tratar las nefropatías agudas o crónicas. Los tratamientos de restitución renal continua (*continuous renal replacement therapies*, CRRT) y la diálisis lenta de poca eficiencia (*slow, low-efficiency dialysis*, SLED) son específicas para el tratamiento de la insuficiencia renal aguda y se exponen en el capítulo 273. Estas modalidades se utilizan de manera continua (CRRT) o en sesiones de 6 a 12 h (SLED), a diferencia de las sesiones de 3 o 4 h propias de la hemodiálisis intermitente. **En el capítulo 273 se exponen las ventajas y desventajas de la CRRT y la diálisis lenta de poca eficiencia.**

La diálisis peritoneal se utiliza rara vez en países desarrollados para tratar la insuficiencia renal aguda, porque conlleva un mayor riesgo de infecciones y (como se expondrá en mayor detalle más adelante en este capítulo) es menor su capacidad de eliminación por unidad de tiempo. El tema principal de este capítulo será el empleo de la diálisis en nefropatías terminales (*end-stage renal disease,* ESRD).

Al disponer más ampliamente de la diálisis ha sido factible prolongar la vida de miles de pacientes de ESRD. Tan sólo en Estados Unidos existen unos 450 000 enfermos de ESRD y la mayoría de ellos requiere diálisis. La incidencia de ESRD es de 330 casos por millón de personas al año. La frecuencia es desproporcionadamente mayor entre los afroestadounidenses (en promedio, 1 000 por millón de personas al año) en comparación con estadounidenses blancos (259, por millón de personas al año). En Estados Unidos, la causa principal de ESRD es la diabetes mellitus, que explica en la actualidad el 45% de los casos de ESRD recién diagnosticada. Más de 25% de los pacientes (27%) tienen ESRD atribuida a la hipertensión, aunque no se sabe si en estos casos es la causa o la consecuencia de vasculopatía o de otras causas desconocidas de insuficiencia renal. Entre los demás trastornos importantes causales de ESRD están glomerulonefritis, nefropatía poliquística y uropatía obstructiva.

A nivel mundial, los índices de mortalidad de la ESRD tienen su nivel más bajo en Europa y Japón, pero son muy altos en los países en desarrollo, donde es poco factible el uso de diálisis. En Estados Unidos, la mortalidad de personas sometidas a diálisis es de 18 a 20% por año, con una supervivencia quinquenal de 30 a 35%. Los enfermos mueren más bien por enfermedades cardiovasculares e infecciones (en promedio, 50 y 15% de los fallecimientos, respectivamente). Los elementos más importantes que permiten anticipar la muerte son la senectud, sexo masculino, pertenecer a una raza que no sea la negra, diabetes mellitus, malnutrición y alguna cardiopatía primaria.

OPCIONES TERAPÉUTICAS PARA ENFERMOS CON ESRD

Algunos criterios aceptados para iniciar la diálisis de sostén son la presencia de síntomas urémicos, de hiperpotasiemia que no mejora con medidas conservadoras, la persistencia de la expansión volumétrica extracelular a pesar del uso de diuréticos; la acidosis rebelde a las medidas médicas, la diátesis hemorrágica y una depuración de creatinina o filtración glomerular estimada (*glomerular filtration rate*, GFR) menor de 10 ml/min por 1.73 m^2 (consultar el cap. 274 para las ecuaciones necesarias para el cálculo). Algunas medidas recomendables son el envío oportuno a un nefrólogo para la planificación y la creación de un acceso para diálisis, enseñanza sobre las opciones de tratamiento en ESRD y tratamiento de las complicaciones de la nefropatía crónica avanzada como la hipertensión, anemia, acidosis e hiperparatiroidismo secundario.

En la nefropatía terminal (ESRD), las opciones terapéuticas incluyen hemodiálisis (en un centro idóneo o en el hogar); diálisis peritoneal, la forma peritoneal ambulatoria continua (*continuous ambulatory peritoneal dialysis*, CAPD) o cíclica continua (*continuous cyclic peritoneal dialysis,* CCPD) o el trasplante renal (cap. 276). A pesar de algunas variaciones geográficas, la hemodiálisis sigue siendo la modalidad terapéutica más frecuente en la ESRD (más de 90% de los pacientes) en Estados Unidos. A diferencia de la hemodiálisis, la diálisis peritoneal es continua, pero es mucho menos eficiente en términos de eliminación de solutos. No existen estudios clínicos a gran escala que comparen los resultados en individuos asignados en forma aleatoria para ser sometidos a hemodiálisis o diálisis peritoneal, pero en muchos estudios son similares los resultados con ambas terapias y la decisión de seleccionar alguna suele basarse en preferencias personales y calidad de la vida.

HEMODIÁLISIS

La hemodiálisis se basa en los principios de difusión de solutos a través de una membrana semipermeable. El desplazamiento de los productos de desecho metabólicos se hace siguiendo el gradiente de concentración desde la circulación, hasta el dializado (líquido de diálisis). La velocidad del transporte por difusión aumenta en reacción a algunos factores como la magnitud del gradiente de concentración, el área de superficie de la membrana y el coeficiente de transferencia de masa de la membrana. Este último está en función de la porosidad y el grosor de la membrana, el tamaño de las moléculas de soluto y la situación del flujo en los dos lados de la membrana. Con base en las leyes de difusión, cuanto mayor es la molécula, mayor lentitud tiene su transferencia a través de la membrana. Una molécula pequeña como la de la urea (60 Da) es eliminada en gran cantidad, en tanto que otra mayor como la creatinina (113 Da) lo es con menor eficiencia. Además de la eliminación por difusión, el desplazamiento de los productos de desecho desde la circulación hasta la solución de diálisis puede ser consecuencia de ultrafiltración. La eliminación por convección se observa por el "arrastre de solvente" en donde los solutos son "arrastrados" junto con el agua, a través de la membrana semipermeable de diálisis.

EL DIALIZADOR

La hemodiálisis posee tres componentes esenciales: el dializador, la composición y suministro de la solución de diálisis (dializado) y el sistema de distribución de sangre **(fig. 275-1)**. El dializador incluye un dispositivo de plástico para la perfusión fácil entre los compartimientos de sangre y del dializado a gran velocidad de flujo. El área de superficie de las membranas actuales de diálisis para adultos es de 1.5 a 2.0 m^2. El dializador de fibra hueca es el más utilizado en Estados Unidos. Está hecho de tubos capilares a través de los cuales circula la sangre y el líquido de diálisis lo hace en la cara externa del manojo de fibras.

Algunos progresos recientes han permitido elaborar muchos tipos de material de la membrana. En forma general se conocen cuatro categorías de membranas para diálisis: de celulosa, celulosa sustituida, celulosintética y sintética. En los últimos 30 años poco a poco se ha cambiado de las membranas derivadas de celulosa a las sintéticas porque son más "biocompatibles". La *bioincompatibilidad* suele definirse como la capacidad de la membrana para desencadenar la cascada de complemento. Las membranas de celulosa son bioincompatibles porque tienen grupos hidroxilo libres en su superficie. A diferencia de ello, en las membranas sustituidas (como las de acetato de celulosa) o las celulosintéticas, los grupos hidroxilo están unidos químicamente a grupos terminales acetato o terciarios, por lo que es poca la activación del complemento que causan. Las membranas sintéticas como las de polisulfona, polimetilmetacrilato y poliacrilonitrilo son más biocompatibles porque no poseen estos grupos hidroxilo. Las membranas de polisulfona se utilizan en más de 60% de los tratamientos de diálisis en Estados Unidos.

En las diálisis de sostén en Estados Unidos suelen utilizarse métodos de reprocesamiento y reaprovechamiento de los hemodializadores. Sin embargo, al disminuir los costos de los dializadores desechables, un número cada vez mayor de las diálisis ambulatorias ya no incluyen los dializadores de reprocesamiento. En muchos centros que utilizan el reaprovechamiento solamente se reprocesa y reaprovecha la unidad del dializador, mientras que en países en desarrollo a menudo se reaprovechan los catéteres para sangre. El método de reprocesamiento puede ser manual o automatizado. Consiste en el lavado seriado de los compartimientos de sangre y dializado, con agua, una fase de limpieza química con ultrafiltración inversa desde el dializado al compartimiento de sangre, corroborar el libre tránsito en el dializador y por último desinfección del aparato. Se han utilizado como sustancias de reprocesamiento formaldehído, ácido peracético-peróxido de hidrógeno, glutaraldehído y blanqueadores.

EL DIALIZADO

La concentración de potasio de la solución de diálisis (dializado) puede variar de 0 a 4 mmol/L según la concentración del mineral en el plasma antes de iniciar la diálisis. La concentración usual de calcio en la solución de diálisis es de 1.25 mmol/L (2.5 meq/L), pero en algunas situaciones se necesitan modificaciones (p. ej., mayores concentraciones de calcio en el dializado que pueden utilizarse en sujetos con hipocalciemia vinculada con hiperparatiroidismo secundario o después de paratiroidectomía). La concentración usual de sodio en el dializado es de 140 mmol/L. Si las concentraciones de este mineral son menores, con mayor frecuencia surgirán complicaciones como hipotensión, calambres musculares, náusea, fatigas y mareos. En sujetos que a menudo presentan hipotensión durante la sesión de diálisis suele utilizarse el "modelado de sodio" para antagonizar los gradientes osmolares propios de

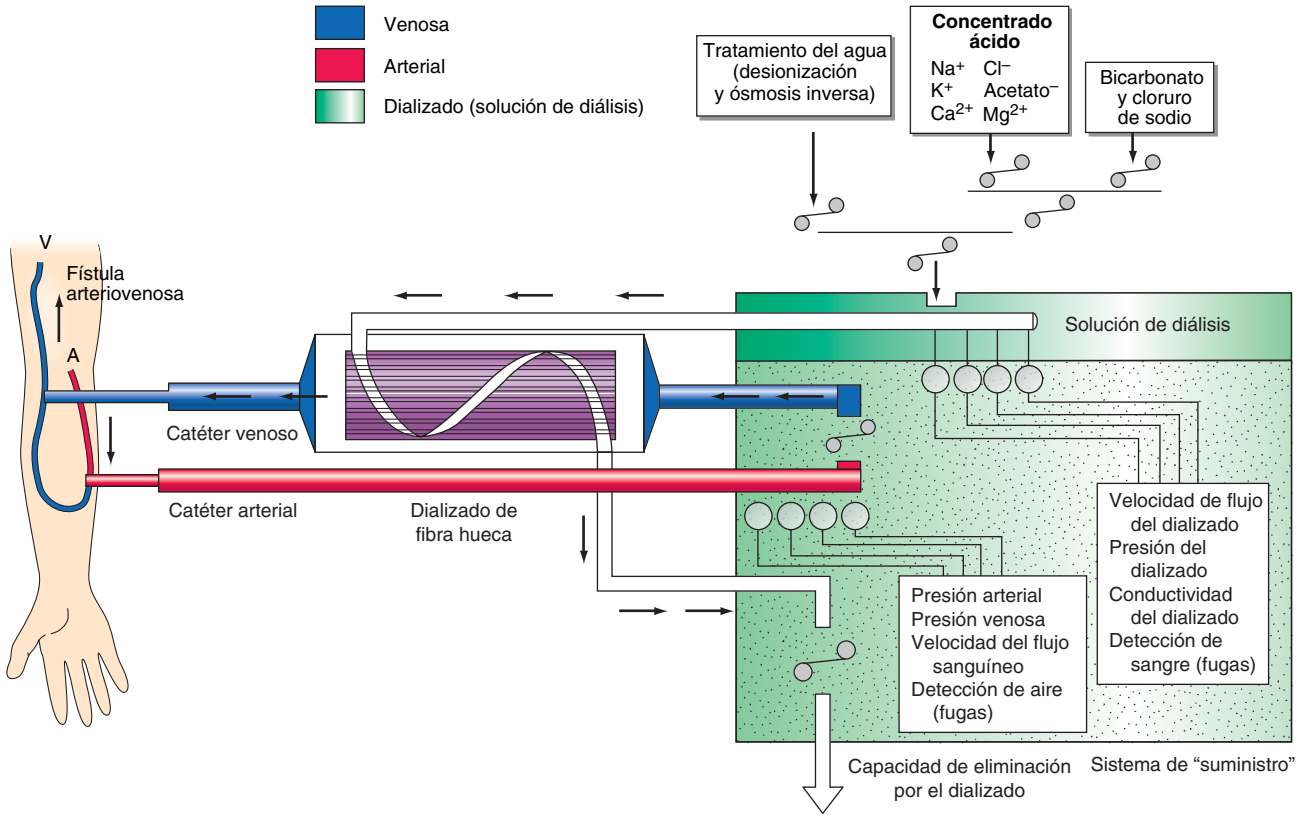

FIGURA 275-1. Esquema de la hemodiálisis.

la urea. En el modelado de sodio se disminuye poco a poco la concentración de éste en el dializado, desde 145 a 155 meq/L, hasta concentraciones isotónicas (140 meq/L) al finalizar el tratamiento de diálisis y de manera típica se disminuyen de modo escalonado o en una forma lineal o exponencial. Los sujetos están expuestos a unos 120 L de agua durante cada sesión de diálisis y por ello el agua utilizada para la solución se somete a filtración, ablandamiento, desionización y por último ósmosis inversa. En esta última fase se hace pasar a la fuerza agua a altísima presión a través de una membrana semipermeable para eliminar contaminantes microbiológicos y más de 90% de los iones en disolución.

SISTEMA DE SUMINISTRO DE SANGRE

Este sistema está compuesto del circuito extracorporal en el aparato de diálisis y de los accesos para esta técnica. El aparato consiste en una bomba para sangre, el sistema de distribución de la solución para diálisis y diversos monitores de seguridad. La bomba desplaza sangre desde el sitio de acceso, la hace pasar al dializador y la devuelve al paciente. La velocidad de flujo de sangre varía de 250 a 500 ml/min y en gran medida depende del tipo y la integridad del acceso vascular. La presión hidrostática negativa en el lado del líquido de diálisis se puede manipular de modo que se logre eliminación deseable del mismo o *ultrafiltración*. Las membranas del aparato de diálisis poseen diferentes coeficientes de ultrafiltración (p. ej., mililitros eliminados por minuto por milímetros de mercurio [mmHg]), de esta forma junto con los cambios hidrostáticos puede variar la eliminación de líquido. El sistema de distribución de la solución de diálisis diluye el dializado concentrado, con agua y al mismo tiempo vigila la temperatura, la conductividad y el flujo de la solución.

Acceso de la diálisis. Se conoce frecuentemente como *acceso* a la fístula, el injerto o el catéter a través del cual se obtiene sangre para hemodiálisis. La fístula creada por la anastomosis de una arteria y una vena (p. ej., la de Brescia-Cimino, en que la vena cefálica se anastomosa de modo terminolateral a la arteria radial) origina arterialización de la vena; ello facilita su empleo ulterior para la colocación de grandes agujas (de forma típica de calibre 15) para tener acceso a la circulación. Aunque las fístulas tienen una duración mayor para el acceso de cualquier diálisis se realiza en pocos pacientes en Estados Unidos. A muchos enfermos se les coloca un injerto arteriovenoso (interposición de material de prótesis, generalmente politetrafluoroetileno, entre una arteria y una vena) o un catéter de diálisis por un túnel. En años recientes, los nefrólogos, los cirujanos vasculares y quienes se encargan de las normas asistenciales en Estados Unidos se han pronunciado por la creación de fístulas arteriovenosas en más pacientes (la iniciativa de "fístula como prioridad"). Por desgracia, incluso si se les elabora, las fístulas posiblemente no maduren en grado suficiente como para lograr acceso fiable a la circulación o pueden presentar trombosis al inicio de su función. Algunos procedimientos quirúrgicos nuevos (como la creación de una fístula braquiobasílica con transposición de la fístula de vena basílica a la superficie del brazo) han ampliado las opciones para el acceso vascular.

Existe una tendencia a utilizar injertos y catéteres en personas con venas de pequeño calibre o en aquellas con venas lesionadas por punción repetida o después de una hospitalización larga. La complicación más importante de los injertos arteriovenosos es la trombosis en su interior y con ello la ineficacia del dispositivo, principalmente por hiperplasia de la íntima en la anastomosis entre el injerto y la vena receptora. Al ser ineficaces los injertos (o las fístulas) se recurre a la angioplastia orientada por catéter, para dilatar la zona estenótica; la vigilancia seriada de presiones venosas en la diálisis y el flujo de acceso, aunque no se realizan sistemáticamente, pueden ser útiles en la identificación temprana de la insuficiencia inminente y la ineficacia del acceso vascular. Además de la mayor frecuencia de ineficacia para el acceso, los injertos y en particular los catéteres, se acompañan de más infecciones que las fístulas.

Los catéteres intravenosos de grueso calibre a menudo se utilizan en individuos con nefropatía aguda o crónica. En el caso de personas sometidas a hemodiálisis de sostén, se utilizan frecuentemente los catéteres en túnel (ya sea dos catéteres separados o un solo catéter con dos conductos) cuando son ineficaces las fístulas y los injertos arteriovenosos o es imposible realizarlos por problemas anatómicos. Se elabora un túnel debajo de la piel para el paso del catéter y así se disminuye el paso de bacterias desde la superficie cutánea, con lo cual hay menos infecciones, que con los catéteres temporales que no se introducen por un túnel. Muchos catéteres dentro del túnel se colocan en las venas yugulares internas aunque también se utilizan las venas yugular externa, femoral y subclavia. En términos generales, los nefrólogos, radiólogos intervencionistas y cirujanos vasculares prefieren no usar las venas subclavias para la colocación del catéter, ya que aunque tienen índices de flujo excelentes, frecuentemente presentan estenosis y en caso de surgir, probablemente impiden de manera permanente el acceso (por fístula o injerto) en la misma extremidad. Las cifras de infección son mayores en el caso de los catéteres en la femoral. En individuos con múltiples complicaciones de accesos vasculares

y sin otras opciones para que persistan permanentemente, el último recurso para la hemodiálisis son los catéteres dentro de túneles. A veces se necesitan las vías de accesos translumbar o transhepática en la vena cava inferior si hay estenosis o trombosis de la vena cava superior u otras venas centrales que reciben sangre de las extremidades superiores.

OBJETIVOS DE LA DIÁLISIS

Con la diálisis se busca eliminar solutos de bajo y de alto peso molecular. El método consiste en bombear sangre heparinizada por el dializador, con una velocidad de flujo de 300 a 500 ml/min, en tanto que en la *contracorriente* del lado opuesto fluye el dializado o solución de diálisis, a razón de 500 a 800 ml/min. La eficiencia del método depende del flujo de la sangre y del dializado por el aparato y también de las características de este último (p. ej., su eficiencia para eliminar solutos). La *dosis* de la diálisis, que suele definirse como una derivación o consecuencia de la eliminación fraccionada de urea durante una sola sesión, es regida por la talla del enfermo, la función residual renal, la ingesta de proteínas con alimentos, el grado de anabolia o catabolia y la presencia de trastornos coexistentes.

Desde los estudios de Sargent y Gotch respecto a la cuantificación de la dosis de diálisis, que relaciona la concentración de urea con la morbilidad, en el llamado *National Cooperative Dialysis Study*, se ha medido la llamada dosis *aplicada* de diálisis y se considera como un medio de seguridad de calidad y de mejoría. La eliminación fraccionada de nitrógeno ureico y sus derivados, según los expertos, constituye el método habitual por el cual se evalúa la "adecuación de la diálisis"; sin embargo, en un gran estudio clínico multicéntrico aleatorizado (estudio HEMO) no se detectó diferencia en la mortalidad proveniente de una gran diferencia en la depuración de urea. Algunas expertos, en estudios observacionales, han sugerido que está justificado recurrir a dosis más altas de diálisis; los objetivos incluyen una relación de disminución de urea (disminución fraccionada del nitrógeno ureico sanguíneo por sesión de hemodiálisis) mayor de 65 a 70% y una eliminación indexada de agua corporal por producto cronológico (KT/V) superior a 1.3 o 1.05, dependiendo si hay "equilibrio" de las concentraciones de urea.

En la mayoría de los enfermos en etapa terminal se necesitan entre 9 y 12 h de diálisis semanales, divididas en tres sesiones iguales. Algunos estudios han sugerido que pudieran ser benéficas las sesiones más largas, aunque ha habido confusión por diversas características del paciente como su talla corporal y estado nutricional. Es importante individualizar la "dosis" de hemodiálisis; hay que incluir factores diferentes de la concentración de urea sanguínea como la adecuación de la ultrafiltración o la eliminación de líquidos. Algunos autores han destacado mejores resultados a plazo medio vinculados con las sesiones más frecuentes de hemodiálisis (p. ej., más de tres veces por semana), aunque también en estos estudios han habido elementos de confusión, que han introducido diversos factores. Está en marcha un estudio clínico aleatorizado para saber si las sesiones más frecuentes de diálisis originan diferencias en diversos marcadores fisiológicos y funcionales.

COMPLICACIONES DURANTE LA HEMODIÁLISIS

La hipotensión es la complicación aguda más frecuente de la hemodiálisis, en particular en diabéticos. Innumerables factores al parecer incrementan el peligro de que surja y entre ellos están ultrafiltración excesiva con un llenado compensatorio vascular inadecuado; disminución de las respuestas vasoactivas o del sistema autónomo, desplazamientos osmolares, "empleo excesivo" de antihipertensivos y menor reserva cardiaca. En sujetos con fístulas e injertos arteriovenosos puede aparecer insuficiencia cardiaca de gasto alto al desviarse la sangre a través del acceso de diálisis; en raras ocasiones, ello obliga a ligar la fístula o el injerto. El acetato posee efectos vasodilatadores y cardiodepresores y por ello su empleo como amortiguador en la solución de diálisis alguna vez fue causa frecuente de hipotensión. Desde la introducción de una solución a base de bicarbonato ha surgido con menor frecuencia la hipotensión durante las sesiones de diálisis. El tratamiento de la hipotensión durante la diálisis consiste en interrumpir la ultrafiltración, administrar 100 a 250 ml de solución salina isotónica o 10 ml de solución salina hipertónica saturada a 23%, o administrar albúmina hiposódica. La hipotensión durante la diálisis suele evitarse por la evaluación cuidadosa del peso magro y el modelado de la ultrafiltración, de esta forma se elimina más líquido al inicio de la sesión y no al finalizar. Entre algunas maniobras adicionales están la práctica de ultrafiltración seriada, seguida de diálisis; el empleo de midodrina, un medicamento presor con selectividad adrenérgica α_1; enfriar la solución de diálisis durante la sesión y evitar el uso de metales pesados durante la diálisis.

Los calambres musculares durante la diálisis también constituyen una complicación frecuente del método. No se ha identificado el origen de los mismos, aunque algunas posibilidades son los cambios en el riego muscular por la eliminación volumétrica excesiva, particularmente por debajo del peso magro estimado y el empleo de solución con poco sodio (dializado). Algunas estrategias para evitar los calambres son: no extraer tanto volumen durante la diálisis, el perfilamiento de la ultrafiltración y el empleo de concentraciones de sodio más altas en el líquido de diálisis o modelado de sodio (véase antes en este capítulo).

Se han reportado reacciones anafilactoides al dializador, con mayor frecuencia con el uso de membranas de celulosa bioincompatibles y particularmente en la primera sesión. Con el abandono cada vez mayor de las membranas de cuprofano en Estados Unidos, las reacciones al dializador se han vuelto cada vez menos frecuentes. Las reacciones de ese tipo se dividen en dos variedades, que son A y B. Las de tipo A se atribuyen a una reacción de hipersensibilidad intermedia mediada por IgE al óxido de etileno utilizado en la esterilización de nuevos dializadores; esta reacción surge de manera típica poco después de comenzar el tratamiento (en término de los primeros minutos) y puede culminar en choque anafiláctico si no se interrumpe inmediatamente la sesión. A veces se necesita la administración de corticoesteroides o adrenalina si los síntomas son muy intensos. La reacción de tipo B consiste en un conjunto de síntomas de dolor inespecífico del tórax y la espalda y al parecer es consecuencia de activación del complemento y la liberación de citocinas. Los síntomas aparecen típicamente cuando el ciclo de diálisis tiene algunos minutos de iniciado y remiten al continuar la diálisis.

Las enfermedades cardiovasculares siguen siendo la causa principal de fallecimiento en individuos en etapa terminal de su nefropatía. La mortalidad de ese origen y las cifras de problemas son mayores en individuos dializados que en aquellos que han recibido un trasplante renal, aunque las cifras son elevadas en las dos poblaciones. No se ha identificado la causa primaria de enfermedad cardiovascular, pero pudiera depender de factores de riesgo compartidos (como la diabetes mellitus), la inflamación crónica, cambios masivos en el volumen extracelular (en especial con incrementos ponderales grandes dentro de las sesiones de diálisis), tratamiento inadecuado de la hipertensión, dislipidemia, calcificación vascular distrófica, hiperhomocisteinemia y quizá alteraciones de la dinámica cardiovascular durante la diálisis. Pocos estudios se han orientado a la disminución de riesgos cardiovasculares en individuos en la fase terminal de su nefropatía y ninguno ha demostrado beneficio constante. A pesar de todo, muchos expertos recomiendan estrategias cardioprotectoras habituales (como fármacos hipolipemiantes, ácido acetilsalicílico, antagonistas adrenérgicos beta) en sujetos sometidos a diálisis, con base en el perfil de riesgo cardiovascular que ellos tienen, que al parecer aumenta en más de un orden de magnitud en relación con personas que no padecen nefropatías.

DIÁLISIS PERITONEAL

En esta variedad de diálisis se introducen en la cavidad peritoneal 1.5 a 3 L de una solución glucosada y se deja en ella un lapso prefijado, por lo común 2 a 4 h. Como ocurre con la hemodiálisis, los materiales tóxicos son eliminados gracias a una combinación de mecanismos de convección generados a través de la ultrafiltración y eliminación por difusión contra un gradiente de concentración. La eliminación de solutos y agua durante el intercambio por diálisis peritoneal depende del equilibrio entre el desplazamiento del soluto y el agua y su paso a la cavidad peritoneal en contra de la absorción desde la cavidad. La velocidad de difusión disminuye con el tiempo y al final cesa cuando se llega a un equilibrio entre el plasma y la solución de diálisis. La absorción de solutos y agua desde la cavidad peritoneal se hace a través de la membrana peritoneal y de ahí a la circulación capilar del peritoneo y por los linfáticos peritoneales, a la circulación linfática. La velocidad del transporte de solutos por peritoneo varía de un enfermo a otro y puede ser alterada por la presencia de infección (peritonitis), fármacos y factores físicos como la posición y el ejercicio.

TIPOS DE DIÁLISIS PERITONEAL

La diálisis peritoneal se puede realizar por la variante ambulatoria continua (CAPD), la cíclica continua (CCPD) o por una combinación de ambas. En la primera variante se introduce en forma manual la solución de la diálisis en la cavidad peritoneal durante el día y se cambia tres a cuatro veces en ese lapso. La fracción de dializado nocturna a menudo se introduce a la hora de acostarse para que permanezca en la cavidad abdominal durante la noche. El drenaje de líquido introducido se realiza en forma manual con el auxilio de la fuerza de gravedad, para que salga el líquido del abdomen. En la CCPD los cambios se realizan en forma automatizada por lo común durante la noche;

el individuo está conectado a un ciclador automatizado que se encarga de realizar ciclos de cambio durante el sueño de la persona. El número de ciclos necesario para llevar a nivel óptimo la eliminación de solutos peritoneales varía con las características de la membrana peritoneal; al igual que ocurre con la hemodiálisis, los expertos sugieren un registro e identificación cuidadosos de los índices de eliminación de soluto para asegurar la "adecuación" de la diálisis.

Se pueden obtener soluciones de diálisis peritoneal en volúmenes que en forma típica varían de 1.5 a 3.0 L. El ácido láctico (lactato) es el amortiguador preferido en las soluciones de diálisis por esta vía. Los aditivos que con mayor frecuencia se agregan a las soluciones de diálisis peritoneal son heparina, para evitar la obstrucción del interior del catéter con fibrina, y antibióticos durante un episodio de peritonitis aguda. En diabéticos se puede agregar insulina.

ACCESO A LA CAVIDAD PERITONEAL

El acceso a la cavidad peritoneal se logra por medio de un catéter. Los utilizados para la diálisis de sostén son flexibles, hechos de caucho y silicón, con innumerables orificios laterales en su extremo distal. Estos catéteres por lo general tienen dos "manguitos" de dacrón para estimular la proliferación de fibroblastos, la granulación y la penetración en este dispositivo. El tejido cicatrizal que rodea al manguito fija el catéter y lo sella e impide que penetren bacterias de la superficie cutánea a la cavidad peritoneal; también evita que salga líquido desde esta cavidad, al exterior. Los manguitos se colocan en el plano preperitoneal y están a unos 2 cm desde la superficie de la piel.

La *prueba de equilibrio peritoneal* es una evaluación formal de las características de la membrana peritoneal, que refleja los índices de transferencia de creatinina y glucosa a través de la membrana. Se clasifica a los pacientes de "transportadores" bajos; dentro del rango bajo del promedio, dentro del rango alto del promedio y en nivel alto. Los individuos con equilibrio rápido, es decir, los transportadores altos tienden a absorber más glucosa y si la solución permanece durante todo el día, pierde eficiencia la ultrafiltración. Los transportadores de ese tipo tienden a perder mayores cantidades de albúmina y otras proteínas por la membrana peritoneal. En términos generales, si el paciente tiene estas características de transporte, necesitará intercambios más frecuentes con una permanencia más breve, casi siempre con el empleo obligatorio de un "ciclador" para lograr objetivos. Los transportadores más lentos (bajos y dentro del rango bajo del promedio) tienden a evolucionar satisfactoriamente con menos recambios. La eficiencia de eliminación de solutos también depende del volumen del dializado introducido. Volúmenes mayores permiten una eliminación mayor de los solutos, particularmente en el caso de CAPD en individuos con características de transporte bajas y en el rango bajo del promedio. Como dato interesante, la eliminación de solutos también aumenta con la actividad física, lo que quizá depende de una dinámica de flujo más eficiente dentro de la cavidad abdominal.

Como ocurre con la hemodiálisis, se desconoce la "dosis" óptima de diálisis peritoneal. Algunos estudios por observación han sugerido que la mayor velocidad o el índice mayor de eliminación de urea y creatinina (esto último por lo común se mide en litros/semana) se acompaña de índices menores de mortalidad y menos complicaciones de uremia. Sin embargo, en un estudio clínico aleatorizado (ADEMEX) no se demostró una disminución significativa en las cifras de mortalidad ni en las complicaciones cuando hubo un incremento relativamente grande en la eliminación de urea. En términos generales, los individuos sometidos a diálisis peritoneal evolucionan de modo satisfactorio si todavía tienen suficiente función renal residual. Las cifras de ineficacia técnica aumentan con los años de práctica de la diálisis y han guardado relación con la pérdida de la función residual, en grado mayor que con la pérdida de la capacidad de la membrana peritoneal. En fecha reciente se introdujo como otra sustancia osmótica, un hidrato de carbono no absorbible (icodextrina). Con él se han demostrado en algunos estudios, ultrafiltración más eficiente que con las soluciones que contienen dextrosa. De manera típica, la icodextrina se utiliza como "último recurso" para sujetos en CCPD o para la permanencia más duradera de la solución dentro del abdomen en individuos sometidos a CAPD. En algunos pacientes en quienes con la CCPD no se logra suficiente eliminación de solutos, cabe adoptar un método híbrido, en donde se agregan al régimen CCPD uno o más recambios diarios. La técnica anterior puede mejorar la eliminación de solutos y prolongar la capacidad del enfermo para seguir con la diálisis peritoneal, pero las exigencias que impone este método pueden ser abrumadoras para algunas personas.

COMPLICACIONES DURANTE LA DIÁLISIS PERITONEAL

Las principales complicaciones de la diálisis peritoneal son peritonitis, infecciones no peritoneales que surgen con la presencia del catéter, incremento ponderal y otras complicaciones metabólicas y uremia residual (en particular en sujetos que ya no tienen función renal residual).

En forma típica surge la peritonitis si ha habido alguna transgresión en la técnica estéril durante una o más de las sesiones de recambio. El cuadro se define como un mayor número de leucocitos en el líquido peritoneal (100 células/mm^3, de las cuales, en promedio, la mitad son polimorfonucleares). Por lo regular las manifestaciones iniciales incluyen dolor y enturbiamiento de la solución de diálisis, a menudo con fiebre y otros síntomas generales. Los microorganismos causales más comunes son cocos grampositivos como *Staphylococcus,* lo cual indica que provienen de la piel. Las infecciones por bacilos gramnegativos son menos frecuentes; han surgido micosis e infecciones por micobacterias ocasionalmente, en particular después de terapia antibacteriana. Muchos casos de peritonitis se tratan con antibióticos orales o intraperitoneales, según la identidad del microorganismo; muchos individuos con este problema no necesitan hospitalización. En el caso en que la peritonitis sea originada por bacilos gramnegativos hidrófilos (como especies de *Pseudomonas*) o levaduras, por lo común no basta la antibioticoterapia y se necesita extraer el catéter para erradicar por completo la infección. Las infecciones no peritoneales que surgen con la presencia del catéter (llamadas a menudo *del túnel*) tienen una intensidad variable. Entre algunos casos se tratan con antibióticos locales o aplicación de nitrato de plata, en tanto que en otros la gravedad obliga a antibioticoterapia parenteral y eliminación del catéter.

La diálisis peritoneal se acompaña de diversas complicaciones metabólicas. Como destacamos, la albúmina y otras proteínas se pierden a través de la membrana peritoneal, en forma simultánea con la eliminación de desechos metabólicos. La hipoproteinemia inducida por la diálisis obliga a un ingreso mayor de proteínas con los alimentos, para así conservar el balance nitrogenado. Algunas de las complicaciones frecuentes de la diálisis peritoneal suelen ser la hiperglucemia y el incremento ponderal. Cada día se absorben algunos cientos de calorías en la solución glucosada, según la concentración de la solución utilizada. Por esta razón, los individuos sometidos a diálisis peritoneal y en particular los que tienen diabetes mellitus de tipo 2, fácilmente presentan otras complicaciones propias de la resistencia a la insulina, incluida la hipertrigliceridemia. Según el enfoque positivo, la naturaleza continua de la diálisis peritoneal suele permitir un consumo más variado de alimentos, gracias a la eliminación continua de potasio y fósforo, que son los dos componentes importantes de la alimentación cuya acumulación podría ser riesgosa en la nefropatía terminal.

PERSPECTIVA MUNDIAL

La incidencia de ESRD ha aumentado a nivel mundial y la esperanza de vida es más larga y hay una mejor asistencia de enfermedades infecciosas y cardiovasculares. El tratamiento de la fase terminal de la nefropatía varía notablemente con cada país y dentro del mismo, con cada región y en él influyen factores económicos importantes y de otra índole. En términos generales, en los países más pobres se realiza con mayor frecuencia diálisis peritoneal, porque cuesta menos y por el mayor costo de establecer unidades de hemodiálisis intrahospitalarias.

Agradecimiento

Los autores agradecen a los Dres. Ajay Singh y Barry Brenner, autores de "Diálisis en el tratamiento de la insuficiencia renal" en la edición anterior y las contribuciones que han hecho a este capítulo.

LECTURAS ADICIONALES

Burkart JM et al: Peritoneal dialysis, in *Brenner and Rector's The Kidney*, 7th ed, BM Brenner (ed). Philadelphia, Saunders, 2004

Eknoyan G et al: Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. N Engl J Med 346:2010, 2002

Forni LG, Hilton PJ: Current concepts: Continuous hemofiltration in the treatment of acute renal failure. N Engl J Med 336:1303, 1997

Himmelfarb J, Kliger AS: End-stage renal disease measures of quality. Annu Rev Med 58:387, 2007

National Kidney Foundation: Kidney Disease Quality Initiative Clinical Practice Guidelines: Hemodialysis and peritoneal dialysis adequacy, 2001. Available online at *http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines.cfm*

Paniagua R et al: Effects of increased peritoneal clearances on mortality rates in peritoneal dialysis: ADEMEX, a prospective, randomized, controlled trial. J Am Soc Nephrol 13:1307, 2002

RAYNER HC et al: Vascular access results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS): Performance against Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) Clinical Practice Guidelines. Am J Kidney Dis. 44:S22, 2004

U.S. RENAL DATA SYSTEM: USRDS 2005 Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States. Bethesda, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease, 2005

276 Trasplante en el tratamiento de la insuficiencia renal

Charles B. Carpenter, Edgar L. Milford, Mohamed H. Sayegh

El trasplante de riñón humano es el tratamiento de elección en la insuficiencia renal crónica avanzada. En todo el mundo se han hecho decenas de miles de estas operaciones. Cuando se utilizaban azatioprina y prednisona como inmunosupresores en el decenio de 1960, los resultados con donantes familiares sometidos a las pruebas de compatibilidad adecuadas eran superiores a los obtenidos con órganos de donantes cadáveres, a saber, una tasa de supervivencia del injerto a un año de 75 a 90%, frente a 50 a 60% en el caso de órganos procedentes de cadáveres. Durante los decenios de 1970 y 1980 se observó un aumento progresivo en el número de trasplantes de cadáver que funcionaban al cabo de un año. Cuando se introdujo la ciclosporina, a comienzos del decenio de 1980, la supervivencia al cabo de un año en los injertos de un cadáver donante era de 70%; a mediados de los años de 1990, alcanzó 82%. Después del primer año, las curvas de supervivencia del injerto sufren una caída exponencial y a partir de entonces su semivida ($t_{1/2}$) se calcula en años; ésta se ha incrementado dos años desde el decenio de 1980.

Las tasas de mortalidad después del trasplante son más elevadas durante el primer año y directamente proporcionales a la edad: 2% entre los 18 y 34 años, 3% entre los 35 y 49 y 6.8% entre los 50 y 60 años o más. Estas tasas se comparan favorablemente con las de la población sometida a diálisis crónica, incluso después de ajustar el riesgo para edad, diabetes y situación cardiovascular. A veces, varios meses después de una buena función renal aparece rechazo agudo irreversible, sobre todo si el enfermo deja de tomar los medicamentos inmunosupresores. Sin embargo, gran parte de los injertos sucumbe, a una velocidad variable, a un fenómeno obliterativo vascular intersticial crónico conocido como *nefropatía de rechazo crónico*, cuya patogenia no se conoce bien. En conjunto, el trasplante devuelve a la mayoría de los enfermos una mejor calidad y esperanza de vida, si se compara con la diálisis. Se sabe que en Estados Unidos cuando menos 100 000 personas tienen riñones trasplantados y funcionales y cuando se suman los que se han realizado en centros de otros países, esta cifra se duplica.

ACTIVIDAD RECIENTE Y RESULTADOS

En Estados Unidos hacia 1994, más de 7 000 personas habían recibido riñones de un donante fallecido y 3 000 lo recibieron de un donante vivo. El cuadro 276-1 señala un incremento en el número de trasplantes de donantes muertos o vivos en el decenio que terminó en 2003. La posibilidad de contar con un órgano de un donante muerto aumentó 11%, pero la de un donante vivo fue más del doble. Cada año ha aumentado la lista de individuos con nefropatía terminal (*end-stage renal disease,* ESRD) en espera de un órgano y siempre es mucho mayor que el número de donantes asequibles. En el presente decenio la lista de espera ha aumentado a más del doble y el porcentaje de los que están en ella y que han recibido riñones de donantes muertos disminuyó de 28 a 14%. El incremento en el índice de donantes vivos se explica como una respuesta a las demandas; ha seguido en aumento hasta rebasar el número de riñones obtenidos de donantes muertos. En 1994 se incorporaron 16 534 nuevos solicitantes a la lista de espera y la cifra alcanzó los 24 493 en 2003, pero sin duda la demanda seguirá rebasando la oferta. Las listas de espera crecen y en muchos sitios el lapso promedio de espera para contar con un riñón de cadáver es mayor de cuatro años.

Los resultados globales del trasplante se muestran en el cuadro 276-2, a juzgar por la supervivencia de los injertos y los pacientes. Al final de 12 meses, la supervivencia del injerto es mayor entre quienes han recibido un riñón de un donante vivo probablemente puesto que los órganos en cuestión no sufrieron gran lesión isquémica. Los fármacos más potentes que se utilizan para la inmunosupresión prácticamente han igualado el riesgo de rechazar el trasplante los primeros 12 meses. Sin embargo, en las estadísticas quinquenales y decenales se ha observado una reducción considerable y neta en la supervivencia de quienes recibieron riñones de un donante muerto.

SELECCIÓN DEL RECEPTOR

Son pocas las contraindicaciones absolutas para el trasplante renal. El procedimiento en sí mismo es relativamente incruento, puesto que el órgano se coloca en la fosa inguinal sin ingresar en la cavidad peritoneal. Los receptores sin complicaciones perioperatorias suelen darse de alta del hospital en condiciones excelentes dentro de los primeros cinco días después de la cirugía.

Prácticamente todos los pacientes con nefropatía terminal (ESRD) que reciben un trasplante tienen una esperanza de vida más prolongada que los sujetos con riesgo equivalente que permanecen bajo diálisis. Incluso en los diabéticos y ancianos, cuya mortalidad es más elevada que la de otros pacientes de trasplante, la supervivencia una vez que reciben el trasplante es mayor al recibir el injerto que la de los que permanecen bajo diálisis. Este beneficio global del trasplante como modalidad terapéutica plantea asuntos éticos de importancia a quienes establecen los criterios, puesto que el número de riñones de cadáver disponibles dista mucho de ser suficiente para satisfacer las necesidades actuales de los candidatos. La norma asistencial actual señala que el candidato debe tener una esperanza de vida mayor de cinco años para ingresar a la lista de espera. Incluso en caso de donador vivo, el candidato debe tener una esperanza de vida >5 años. Esta norma se ha establecido puesto que los beneficios del trasplante renal frente a los de la diálisis se aprecian únicamente después de un periodo perioperatorio durante el cual la mortalidad resulta más elevada en los pacientes de trasplante que en aquellos de diálisis con un perfil de riesgo semejante.

CUADRO 276-1 INCREMENTO EN EL NÚMERO DE TRASPLANTES DE RIÑÓN DE 1994 A 2003 EN ESTADOS UNIDOS

	1994			2003		
	Número de trasplantes	Candidatos en la lista de espera	Pacientes que recibieron injertos, %	Número de trasplantes	Candidatos en la lista de espera	Pacientes que recibieron injertos, %
Órgano de donante muerto	7 533	27 196	28	8 389	57 211	14
Órgano de donante vivo	3 007			6 464		
Total	10 540			14 853		

Fuente: con autorización de *Summary Tables, 2004 y 2005 Annual Reports, Scientific Registry of Transplant Recipients.*

CUADRO 276-2 SUPERVIVENCIA MEDIA DEL INJERTO DE RIÑÓN Y DEL PACIENTE QUE LO RECIBE DE 1992 A 2002[a] EN ESTADOS UNIDOS

	Un año de vigilancia		Cinco años de seguimiento		10 años de seguimiento	
	Injertos, %	Pacientes, %	Injertos, %	Pacientes, %	Injertos, %	Pacientes, %
Órgano de donante muerto	89	95	67	81	41	61
Órgano de donante vivo	95	98	80	90	56	76

[a] En la evaluación se incluyó a todos los pacientes que recibieron un trasplante y se muestran también los datos de supervivencia no ajustados, según periodos de seguimiento durante uno, cinco y 10 años para señalar los índices de pérdidas con el paso del tiempo dentro de los dos tipos de donantes de órganos.

Fuente: con autorización de *Summary Tables, 2004 y 2005 Annual Reports, Scientific Registry of Transplant Recipients.*

Antes de su aprobación para el trasplante los candidatos se someten a una evaluación exhaustiva comparando los riesgos y beneficios. Específicamente, es importante descartar la posibilidad de arteriopatía coronaria corregible, infección latente o insidiosa (VIH, hepatitis B o C, tuberculosis) y neoplasias. En la mayor parte de los centros de trasplante se considera que el SIDA franco y la hepatitis activa son contraindicaciones absolutas para el trasplante por el gran riesgo de infecciones oportunistas. Sin embargo, en algunos centros se realizan trasplantes en individuos con hepatitis e incluso con infección por el VIH bajo protocolos estrictos a fin de identificar si la relación entre riesgo y beneficio se inclina a favor del trasplante frente a la diálisis.

Una de las contadas contraindicaciones "inmunitarias" absolutas del trasplante es la presencia de algún anticuerpo potencialmente nocivo para el riñón del donante en el momento en que se planea este procedimiento. Algunos de los anticuerpos nocivos que provocan pérdida precoz del riñón trasplantado son los naturales contra los antígenos del grupo sanguíneo ABO y los que se dirigen contra los antígenos leucocíticos humanos (*human leukocyte antigen*, HLA) de las clases I (A, B, C) o II (DR). Estos anticuerpos se excluyen de manera sistemática antes del trasplante examinando la compatibilidad ABO del candidato, tipificando el sistema HLA en el donante y el receptor y por medio de pruebas de compatibilidad del suero del candidato con linfocitos del donante.

SELECCIÓN DEL DONANTE

Los donantes pueden ser cadáveres o voluntarios vivos. Estos últimos suelen ser miembros de la familia cuyos antígenos HLA son compatibles, cuando menos parcialmente. La exploración física de los donantes voluntarios vivos debe ser normal y su grupo sanguíneo ABO debe ser igual, ya que si se cruzan los grupos sanguíneos se estropea la supervivencia del injerto. No obstante, es posible trasplantar un riñón de un donante tipo O a un receptor tipo A, B o AB. Es necesario realizar una arteriografía renal selectiva a los donantes para descartar la posibilidad de arterias renales múltiples o anormales, dado que la técnica quirúrgica es difícil y la isquemia del riñón trasplantado se prolonga cuando hay anomalías. Los cirujanos especializados en trasplantes están empleando en la actualidad el método laparoscópico para aislar y extirpar el riñón del donante vivo. Esta cirugía tiene la ventaja de dejar cicatrices menos visibles y, puesto que causa un menor traumatismo de los tejidos, los donantes pasan menos tiempo en el hospital y padecen menos dolor y malestar que los que se someten a la nefrectomía tradicional. Los cadáveres donantes deben estar libres de neoplasias malignas, hepatitis y VIH por la posible transmisión al receptor. El riesgo de fracaso del injerto aumenta cuando el donante es anciano o padece insuficiencia renal y cuando el riñón ha permanecido con isquemia o almacenado durante un periodo prolongado.

En Estados Unidos se cuenta con un sistema nacional coordinado de normas, apoyo a la adjudicación y análisis de los resultados para el trasplante renal que se denomina *Organ Procurement Transplant Network*. En la actualidad es posible extirpar los riñones de un cadáver y mantenerlos durante 48 h en perfusión pulsátil fría o simplemente irrigados y enfriados. Esto permite disponer del tiempo necesario para llevar a cabo la tipificación, pruebas de compatibilidad, transporte y selección.

TIPIFICACIÓN HÍSTICA E INMUNOGENÉTICA CLÍNICA

Un criterio importante para seleccionar a los donantes de aloinjertos renales es la realización de pruebas de compatibilidad de los antígenos del complejo principal de histocompatibilidad HLA (cap. 309). Cada especie de mamífero posee una región cromosómica única que codifica los antígenos principales o mayores para el trasplante y esta región del sexto cromosoma humano se denomina *HLA*. Los antígenos HLA se han definido clásicamente por medio de técnicas serológicas, pero cada vez se utilizan más los métodos que definen las secuencias específicas de nucleótidos en el DNA genómico. Quizá existen otros antígenos "menores" que desempeñan funciones cruciales, especialmente los grupos sanguíneos ABH(O) y antígenos endoteliales, que no son compartidos por los linfocitos. El sistema Rh no se expresa en el tejido trasplantado. La evidencia para designar al HLA como la región genética que codifica los antígenos mayores de trasplante procede de la cifra de éxito en trasplantes de riñón y de médula ósea a partir de familiar donante vivo, con un resultado superior en las parejas de hermanos con HLA idéntico. No obstante, 5% de los aloinjertos renales con HLA idéntico sufren rechazo, a menudo en las primeras semanas después del trasplante. Estos fracasos representan estados de sensibilización previa a los antígenos no-HLA. Los antígenos no-HLA son relativamente débiles durante el primer encuentro, por lo que es posible suprimirlos con el tratamiento inmunosupresor ordinario. Sin embargo, una vez que ha ocurrido la sensibilización, las respuestas secundarias son mucho más resistentes al tratamiento.

DONANTES VIVOS

Cuando los donantes son parientes en primer grado del candidato, las tasas de supervivencia del injerto a un año son 5 a 7% mayores que las de los injertos de cadáver. Las tasas de supervivencia a cinco años siguen favoreciendo a los injertos de un familiar donante con compatibilidad parcial (desigualdad HLA de 3/6) sobre los de cadáver elegidos al azar **(cuadro 276-3)**. Además, los donantes vivos ofrecen la ventaja de la disponibilidad inmediata. Tanto para los donantes vivos como para los cadáveres, los resultados a cinco años son adversos si la desigualdad de HLA es completa (6/6) entre donante y receptor.

La supervivencia de los aloinjertos renales de donantes vivos no emparentados es similar o mayor que la de los injertos de cadáver con compatibilidad absoluta de HLA y es igual a la de los órganos donados por familiares vivos. Quizá lo anterior es consecuencia tanto de la isquemia breve como del cuidado extraordinario que se tiene para comprobar que el estado y la función renal del donante no emparentado sean óptimos antes de proceder a la donación. En Estados Unidos y otros países es ilegal el comercio de órganos para trasplante.

La posibilidad de que el donante voluntario de un riñón padezca insuficiencia renal prematura después de varios años de una mayor circulación e hiperfiltración de las nefronas del riñón residual es preocupante. Se han publicado algunos casos de hipertensión, proteinuria e incluso lesiones de esclerosis segmentaria focal en donantes sometidos a un seguimiento prolongado. Sin embargo, los problemas en los donantes vigilados durante 20 años o más son raros, quizá porque tener un solo riñón origina trastornos únicamente cuando se superpone otra enfermedad como hipertensión. También es importante analizar el riesgo de diabetes mellitus tipo 1 en el familiar que es el posible donante de un diabético con insuficiencia renal. En tales casos se miden los anticuerpos contra la insulina y los islotes y se realizan pruebas de sobrecarga de glucosa para descartar un estado prediabético.

PRESENSIBILIZACIÓN

El resultado positivo en la prueba de compatibilidad entre el suero del receptor y los linfocitos T del donante representando al anti-HLA de la clase I suele pronosticar una vasculitis aguda conocida como *rechazo hiperagudo*. Los pacientes con anticuerpos anti-HLA pueden recibir su trasplante sin peligro siempre y cuando se hayan realizado pruebas de compatibilidad entre los linfocitos del donante y el suero del receptor. Las fuentes conocidas de esta sensibilización son transfusión sanguínea, trasplante previo y embarazo. Los pacientes bajo diálisis muestran a menudo fluctuaciones de la concentración de anticuerpos y los patrones de especificidad. En el momento de asignar un riñón de cadáver se realizan pruebas de compatibilidad por lo menos con un suero actual. También se llevan a cabo pruebas sobre la especificad de los anticuerpo previamente analizados y otros estudios de compatibilidad. Las técnicas de las pruebas de compatibilidad no se han estandarizado; no obstante, gran parte de los laboratorios aplican al menos dos de ellas. El objetivo mínimo de la prueba de compatibilidad es evitar la reacción hiperaguda de rechazo mediada por los anticuerpos del receptor dirigidos contra los antígenos HLA de clase I del donante. Las pruebas más sensibles, como la citometría de flujo, ayudan a evitar el rechazo precoz y acelerado del injerto, que suele ser intratable, en los pacientes que reciben un segundo o tercer trasplante. Los linfocitos T del donante, que sólo expresan antígenos de clase I, se utilizan como objetivo para la detección de anticuerpos dirigidos contra los antígenos de clase I (HLA-A y B). Los anticuerpos contra la clase II (HLA-DR) formados contra el donante suponen también un riesgo más elevado de perder del órgano tras-

CUADRO 276-3 EFECTO DE LA DESIGUALDAD HLA-A, HLA-B Y HLA-DR SOBRE LA SUPERVIVENCIA DEL INJERTO RENAL

Grado de desigualdad con el donante	Supervivencia a un año, %	Supervivencia a cinco años, %
Donante cadáver (todos)	89.2	61.3
Desigualdad HLA 0/6	91.3	68.2
Desigualdad HLA 3/6	90.1	60.8
Desigualdad HLA 6/6	85.2	55.3
Donante emparentado vivo (todos)	94.7	76.0
Desigualdad HLA 0/6	96.7	87.0
Desigualdad HLA 3/6	94.3	73.2
Desigualdad HLA 6/6	92.7	57.7
Donante no emparentado vivo	95.3	77.4

Nota: los trasplantes de donante emparentado desiguales 0 son, prácticamente en todos los casos, de hermanos HLA idénticos, en tanto que los trasplantes desiguales 3/6 pueden ser desiguales en un haplotipo (antígenos 1-A, 1-B y 1-DR) de un progenitor, un hijo o un hermano; los riñones de donante emparentado vivo HLA desigual 6/6 proceden de hermanos o parientes que están fuera de la familia nuclear.

plantado, especialmente en los receptores que han sufrido la pérdida precoz de un trasplante previo. En estos estudios se utilizan linfocitos B que expresan antígenos de las clases tanto I como II. Se han descrito antígenos que no son HLA y que se expresan de manera limitada en el endotelio y en ocasiones en los monocitos, pero todavía no se conoce su importancia en la clínica. Varios antígenos menores de histocompatibilidad no desencadenan la producción de anticuerpos y la sensibilidad a éstos es perceptible sólo mediante pruebas con células T citotóxicas, que son demasiado complicadas como para realizarlas en forma sistemática. Las medidas de mayor utilidad para reducir el riesgo de un rechazo hiperagudo son la desensibilización antes del trasplante limitando la concentración de anticuerpos contra los tejidos del donante por medio de plasmaféresis sanguínea y la administración de grandes dosis de inmunoglobulina, o con ambas.

INMUNOLOGÍA DEL RECHAZO

En el rechazo del trasplante renal probablemente intervienen mecanismos tanto celulares como humorales. Los anticuerpos también desencadenan una forma de citotoxicidad que depende de ellos pero es mediada por células de la persona que recibe el injerto, mismas que poseen receptores para la fracción Fc de las inmunoglobulinas.

El rechazo celular es mediado por linfocitos que reaccionan a los antígenos HLA expresados en el interior del órgano trasplantado. El linfocito CD4+ reacciona a la incompatibilidad de la clase II (HLA-DR) proliferando y descargando citocinas proinflamatorias que acentúan a su vez la reacción proliferativa de las células tanto CD4+ como CD8+. Los precursores del linfocito CD8+ citotóxico reaccionan primordialmente ante los antígenos de la clase I (HLA-A y HLA-B) y maduran hasta convertirse en células citotóxicas efectoras. Los efectores citotóxicos (linfocitos T citotóxicos o asesinos) lesionan los órganos al establecer contacto directo con las células del donante ocasionando lisis. La función natural de los antígenos HLA es presentar fragmentos peptídicos procesados de antígeno a los linfocitos T; estos fragmentos se encuentran en un "surco" de la molécula de HLA distal a la superficie celular. Las células T pueden ser estimuladas directamente por el antígeno HLA no propio expresado en células parenquimatosas del donante y los leucocitos residuales ubicados en el intersticio renal. Además, las moléculas HLA del donante son transformadas por diversas células presentadoras de antígenos del donante o el receptor, que presentan a estas moléculas a las células T de la misma manera como lo hacen con la mayor parte de los demás antígenos. El primer modo de estimulación se denomina *presentación directa* y el segundo se conoce como *presentación indirecta* (fig. 276-1). Se ha demostrado que en las crisis de rechazo del trasplante renal también participan antígenos que no son HLA. Algunos pacientes que reciben un riñón de un hermano HLA idéntico llegan a experimentar crisis de rechazo que requiere de inmunosupresión de mantenimiento, en tanto que los trasplantes entre gemelos idénticos no. Existen antígenos no HLA comprobados, como el sistema antigénico endotelial específico con polimorfismo limitado y un antígeno tubular que puede originar reacciones de rechazo humorales o celulares, respectivamente.

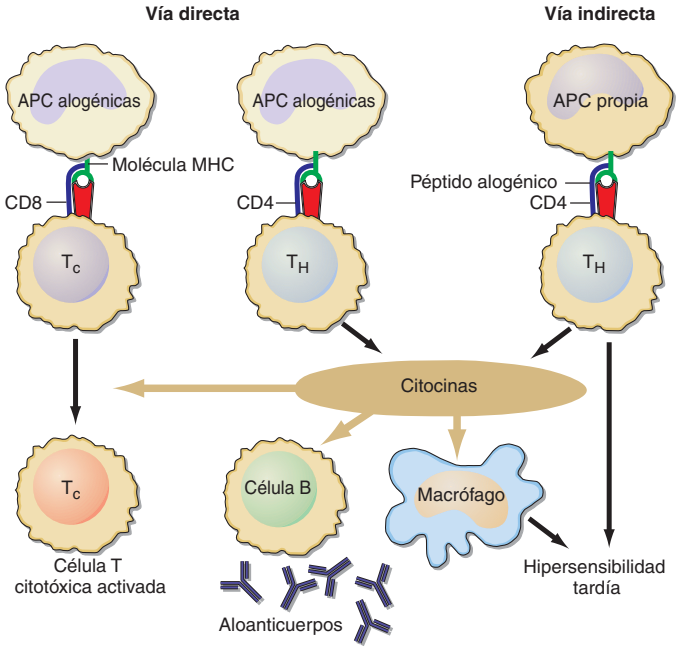

FIGURA 276-1. Vías de reconocimiento de los antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC). El rechazo del trasplante lo inician los linfocitos T CD4 colaboradores (*helper T*, T_H) que poseen receptores de antígenos los cuales se unen a complejos específicos de péptidos y moléculas de clase II del complejo mayor de histocompatibilidad (*major histocompatibility complex*, MHC) situados sobre células presentadoras de antígeno (*antigen-presenting cells*, APC). En el trasplante, a diferencia de lo que ocurre en otras respuestas inmunitarias, dos conjuntos de clones de células T participan en el rechazo. En la vía directa, el MHC de clase II de las células presentadoras de antígeno es reconocido por las células T_H CD4 que se unen a la molécula MHC intacta, y las células alogénicas MHC de clase I son reconocidas por las células T CD8. Estas últimas por lo general proliferan y se convierten en células T citotóxicas (T_c). En la vía indirecta, las moléculas MHC incompatibles son procesadas a péptidos y presentadas por la célula presentadora de antígenos propia del receptor. La vía indirecta, no la directa, es el proceso fisiológico normal de reconocimiento de antígenos extraños por los linfocitos T. Una vez activas las células T_H, proliferan, y a través de la secreción de citocinas y por contacto directo, ejercen poderosos efectos de colaboración sobre los macrófagos, las células T_c y las células B. (*Tomada de Sayegh y Turka, Copyright 1998, Massachusetts Medical Society. Reservados todos los derechos.*)

TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR

En general, el tratamiento inmunosupresor actual elimina todas las respuestas inmunitarias, incluso las dirigidas contra bacterias, hongos e incluso tumores malignos. En los años de 1950, cuando empezaron los trasplantes renales se utilizaba la irradiación subletal de cuerpo completo. En la actualidad, la inmunodepresión farmacológica es bastante refinada, pero persiste el riesgo de promover infecciones y tumores malignos. En general, los fármacos útiles en la clínica actúan con mayor selectividad contra las respuestas primarias que contra las respuestas de memoria inmunitaria. En los siguientes párrafos se mencionan los fármacos empleados para suprimir las respuestas inmunitarias, en tanto que los que se utilizan en la clínica figuran en el cuadro 276-4.

CUADRO 276-4 MEDICAMENTOS INMUNOSUPRESORES DE MANTENIMIENTO

Fármaco	Farmacología	Mecanismos	Efectos secundarios
Glucocorticoides	Mayor biodisponibilidad con hipoalbuminemia y hepatopatía; generalmente se emplean prednisona/prednisolona	Se unen a receptores del citosol y proteínas de choque térmico. Bloquean la transcripción de IL-1, 2, 3, 6, TNF-α e IFN-γ	Hipertensión, intolerancia a la glucosa, dislipidemia, osteoporosis
Ciclosporina (CsA)	Polipéptido liposoluble, absorción variable, la microemulsión es más predecible	Complejo trimolecular con ciclofilina y calcineurina → bloqueo en la producción de citocinas (p. ej., IL-2); sin embargo, estimula la producción del TGF-β	Nefrotoxicidad, hipertensión, dislipidemia, intolerancia a la glucosa, hirsutismo/hiperplasia gingival
Tacrolimús (FK506)	Macrólido, buena absorción	Complejo trimolecular con FKBP-12 y calcineurina → bloqueo en la producción de citocinas (p. ej., IL-2); puede estimular la producción del TGF-β	Similar a la CsA, pero son raros el hirsutismo y la hiperplasia gingival, y la diabetes es más probable
Azatioprina	Análogo de mercaptopurina	Los metabolitos hepáticos inhiben la síntesis de purina	Supresión medular (leucocitos > hematíes > plaquetas)
Mofetilo de micofenolato (MMF)	Se metaboliza hasta formar ácido micofenólico	Inhibe la síntesis de purina a través de la vía de la deshidrogenasa de monofosfato de inosina	Diarrea/calambres; es rara la supresión hepática y medular a causa de la dosis
Sirolimús	Macrólido, escasa biodisponibilidad por vía oral	Forma complejo con FKBP-12 y después bloquea la cinasa p70 S6 en la vía del receptor de IL-2 para la proliferación	Hiperlipidemia, trombocitopenia

Nota: IL, interleucina; TNF, factor de necrosis tumoral (*tumor necrosis factor*); IFN, interferón; TGF, factor transformador del crecimiento (*transforming growth factor*); FKBP-12, proteína 12 fijadora de FK506 (*FK506 binding protein 12*).

FÁRMACOS

La *azatioprina* es un análogo de la mercaptopurina que durante dos decenios constituyó el alma del tratamiento inmunosupresor en seres humanos, pero en la actualidad su lugar es ocupado por sustancias más eficaces. Este medicamento inhibe la síntesis del DNA, RNA o ambos. Puesto que la división y proliferación celulares forman parte de la respuesta inmunitaria al estímulo antigénico, la supresión que induce este fármaco quizá es mediada por la inhibición de la mitosis de las células linfoides inmunocompetentes al interferir con la síntesis de DNA. También es posible lograr la inmunodepresión bloqueando la síntesis de RNA (posiblemente RNA mensajero) e inhibiendo la transformación de los antígenos antes del estímulo linfocítico. Por lo general se añaden de 1.5 a 2.0 mg/kg/día de azatioprina al esquema de ciclosporina para reducir la posología de esta última. La azatioprina se metaboliza rápidamente en el hígado, por lo que no es necesario reducir la dosis en concordancia con las variaciones de la función renal, ni siquiera cuando la insuficiencia renal provoca retención de los metabolitos de la azatioprina. La dosis se reduce en caso de leucopenia y ocasionalmente por trombocitopenia. Las cantidades excesivas de azatioprina también pueden ocasionar ictericia, anemia y alopecia. Si resulta indispensable administrar al mismo tiempo alopurinol, la dosis de azatioprina se reduce. Dado que la inhibición de la oxidasa de xantina retrasa la degradación, lo mejor es evitar esta combinación.

En varios centros se utiliza en la actualidad *mofetilo de micofenolato* (MMF) en lugar de la azatioprina. Su mecanismo de acción es similar y tiene algunos efectos adversos en el aparato digestivo, pero la supresión medular es mínima. Es más potente para prevenir o corregir el rechazo. Los pacientes con hiperuricemia pueden recibir alopurinol sin necesidad de ajustar la dosis de micofenolato. La dosis habitual es de 2 a 3 g/día divididos en varias dosis.

Los *glucocorticoides* son coadyuvantes útiles en el tratamiento inmunosupresor. De todos los fármacos empleados, la prednisona tiene los efectos más fáciles de valorar y en dosis altas suele corregir eficazmente el rechazo. Por lo general se administran entre 200 y 300 mg de prednisona inmediatamente antes del trasplante y la dosis se reduce en el plazo de una semana hasta 30 mg. Los efectos secundarios de los glucocorticoides, en especial la cicatrización deficiente y la predisposición a las infecciones, obligan a reducir la dosis lo más rápidamente posible en el periodo posoperatorio inmediato. Numerosos centros especializados cuentan con protocolos para interrumpir rápidamente los corticoesteroides, o incluso para evitarlos, por sus efectos adversos a largo plazo sobre huesos, piel y metabolismo de la glucosa. En el tratamiento del rechazo agudo se administra por vía intravenosa (IV) entre 0.5 y 1.0 g de metilprednisolona inmediatamente después de diagnosticar los signos iniciales de rechazo y se continúa con la misma dosis una vez al día durante tres días. Si el medicamento es eficaz, los resultados suelen manifestarse en un plazo de 96 h. Estas dosis "pulsátiles" no son eficaces en el rechazo crónico. La mayoría de los pacientes cuya función renal permanece estable seis meses o un año después del trasplante no necesitan grandes dosis de prednisona; la dosis de mantenimiento habitual es de 10 a 15 mg/día. Muchos pacientes toleran un ciclo de esteroides en días alternos mejor que las dosis diarias sin aumentar el riesgo de rechazo. Un efecto importante de los esteroides es el que ejercen en el sistema monocito-macrófago al impedir la liberación de IL-6 e interleucina 1 (IL-1).

La *ciclosporina* es un péptido fúngico con actividad inmunosupresora potente. Bloquea la transcripción del mRNA que codifica a IL-2 y otras citocinas proinflamatorias inhibiendo la proliferación de células T. Aunque actúa sola, es más eficaz combinada con glucocorticoides y MMF. Los resultados clínicos en decenas de miles de trasplantes renales han sido impresionantes. De sus efectos tóxicos (nefrotoxicidad, hepatotoxicidad, hirsutismo, temblor, hiperplasia gingival, diabetes), sólo la nefrotoxicidad supone un grave problema de tratamiento y se aborda más adelante en este capítulo.

El *tacrolimús* (antiguamente llamado FK506) es un macrólido obtenido a partir de hongos que posee el mismo mecanismo de acción que la ciclosporina y un perfil de efectos adversos similar; sin embargo no ocasiona hirsutismo ni hiperplasia gingival. La diabetes mellitus de nueva aparición es más frecuente con el tacrolimús. Este fármaco fue utilizado inicialmente en el trasplante de hígado y puede reemplazar a la ciclosporina o bien servir como tratamiento alternativo en pacientes cuyo rechazo no responde adecuadamente a la ciclosporina.

El *sirolimús* (llamado antiguamente rapamicina) es otro macrólido fúngico con mecanismo de acción diferente; esto es, inhibe las vías del factor de crecimiento en las células T impidiendo la respuesta a la IL-2 y otras citocinas. Se puede combinar con ciclosporina, tacrolimús o MMF para evitar a los inhibidores de la calcineurina. Su combinación exclusiva con tacrolimús es promisoria como esquema sin corticoesteroides, especialmente en pacientes que se beneficiarían con el trasplante de islotes pancreáticos en quienes los esteroides tienen un efecto adverso sobre la supervivencia de los islotes.

ANTICUERPOS CONTRA LINFOCITOS

Cuando el suero de animales que se han hecho inmunes a los linfocitos del hospedador se inyecta en el receptor, se suprime la inmunidad celular contra el injerto. La acción sobre la inmunidad celular es mayor que sobre la humoral. La que más se utiliza es una fracción globulínica del suero, la globulina antilinfocito (*antilymphocyte globulin*, ALG). Para su aplicación en seres humanos se han inyectado linfocitos periféricos humanos, timocitos o linfocitos procedentes de bazos o de fístulas del conducto torácico en caballos, conejos o cabras para producir suero antilinfocito, a partir del cual se separa la fracción globulínica. La sustancia más utilizada es el concentrado globulínico antitimocito de conejo (timoglobulina). Los anticuerpos monoclonales contra subgrupos precisos de linfocitos constituyen una forma más exacta y estandarizada de tratamiento. OKT3 se dirige contra las moléculas CD3 que forman parte del complejo antígeno-receptor de linfocitos T y por ello lo expresan las células T maduras.

Otro intento de tratamiento más selectivo es el que se dirige contra la cadena alfa de 55 kDa del receptor de IL-2, que sólo se expresa en las células T recién activadas. Para la profilaxis del rechazo agudo en el periodo inmediato después del trasplante se han aprobado dos de estos anticuerpos contra el receptor de IL-2, en los que se elaboró una quimera de proteína entre el fragmento Fab murino y el fragmento Fc humano (basiliximab) o se "humanizó" mediante la incorporación (empalme) de los sitios combinantes murinos en una molécula que es 90% IgG humana (daclizumab). Estas sustancias reducen el índice de rechazo agudo y tienen pocos efectos adversos.

Existen dos estrategias recientes que utilizan la administración de sustancias biológicas obtenidas por medio de bioingeniería: el alemtuzumab, anticuerpo que reduce el número de células T como medio de inducción para disminuir la inmunosupresión de mantenimiento y una proteína de fusión (LEA29Y) para bloquear las señales coestimulantes de células T B7; este último producto ha sido promisorio en estudios de fase 2 y se está analizando en estudios de fase 3 en casos de trasplantes de riñón.

EVOLUCIÓN CLÍNICA Y TRATAMIENTO DEL RECEPTOR

En las 48 h previas a la cirugía se realiza una hemodiálisis adecuada cuidando que la concentración sérica de potasio no se eleve demasiado para evitar las arritmias cardiacas intraoperatorias. La diuresis que suele aparecer después de la cirugía se vigila con cuidado; en algunos casos puede ser masiva, lo que refleja la incapacidad de los túbulos isquémicos de regular la excreción de sodio y de agua; puede haber pérdida masiva de potasio si la diuresis es excesiva. La mayoría de los pacientes con uremia crónica tienen algún exceso de líquido extracelular; en el periodo posoperatorio inmediato se aconseja mantener un volumen expandido de líquidos. Una necrosis tubular aguda (*acute tubular necrosis*, ATN) puede producir oliguria inmediata, o ésta aparece tras un corto lapso inicial de funcionamiento del injerto. Es más probable que la ATN ocurra cuando los donantes cadáveres permanecieron hipotensos, o si el intervalo entre el cese de flujo de sangre y la extirpación del órgano (tiempo de isquemia caliente) excedió de unos minutos. La recuperación suele producirse en el plazo de tres semanas, aunque se han informado periodos de hasta seis semanas. Es frecuente que se superponga un rechazo sobre la ATN y el diagnóstico diferencial puede ser difícil sin una biopsia del injerto. El tratamiento con ciclosporina prolonga la ATN y algunos pacientes no orinan sino hasta que la dosis se reduce drásticamente. Muchos centros evitan empezar con ciclosporina durante los primeros días y utilizan globulina antilinfocito (ALG) o un anticuerpo monoclonal combinado con mofetilo de micofenolato y prednisona hasta que se establece la función renal. En la **figura 276-2** se ilustra el algoritmo que utilizan varios centros especializados para el tratamiento inmediatamente después del trasplante en los receptores con riesgo elevado o reducido de padecer disfunción renal precoz.

EL EPISODIO DEL RECHAZO

El diagnóstico temprano del rechazo permite la instauración inmediata del tratamiento para preservar la función renal e impedir la lesión irreversible. El cuadro clínico del rechazo rara vez se caracteriza por fiebre, edema y dolor sobre el injerto; algunas veces sólo se acompaña de creatinina sérica elevada con o sin disminución de la diuresis. Es preciso concentrarse en excluir otras causas de deterioro funcional.

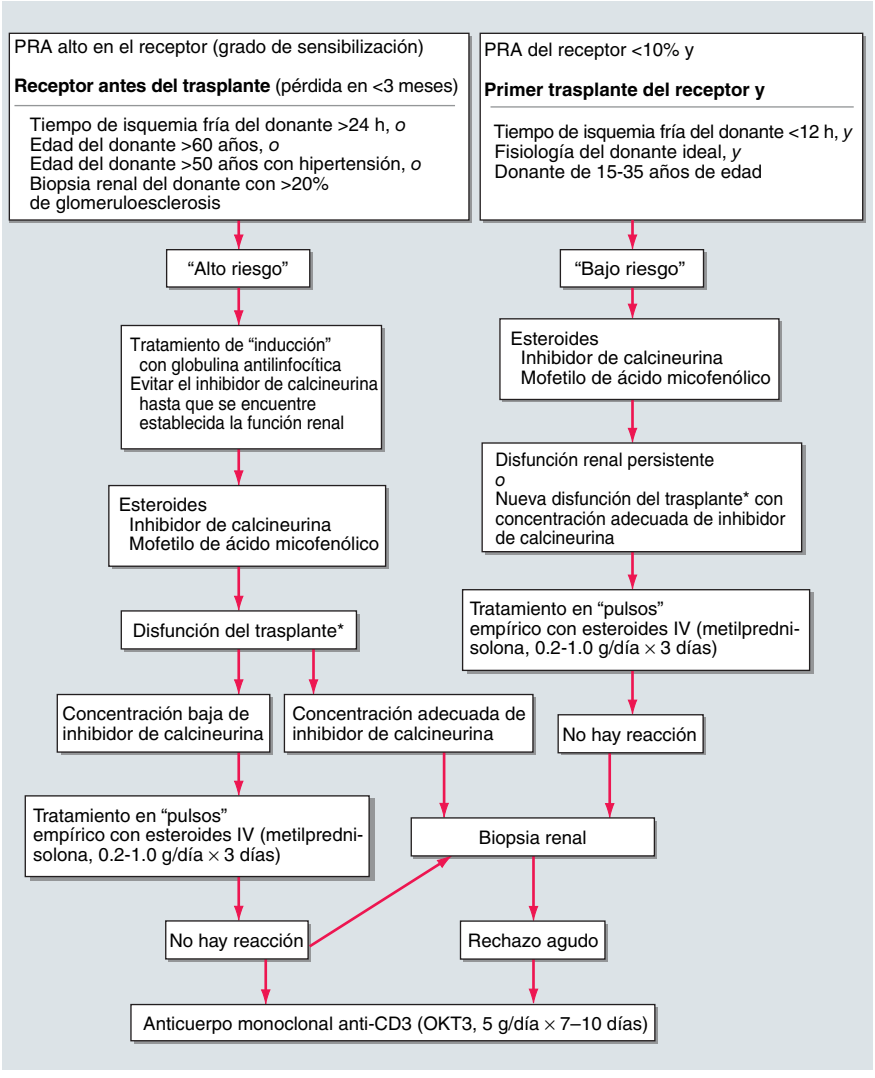

FIGURA 276-2. Algoritmo típico de los cuidados tempranos del receptor después del trasplante renal. En presencia de cualesquiera de los factores de "alto riesgo" del receptor o el donante, se necesitará tratamiento más agresivo. Los pacientes de bajo riesgo reciben un régimen inmunosupresor ordinario. Los que tienen mayor riesgo de sufrir rechazo o disfunción isquémica o nefrotóxica temprana del trasplante se inducen a menudo con una globulina antilinfocítica para ofrecer inmunodepresión temprana más potente o para evitar la nefrotoxicosis por calcineurina. *En caso de disfunción temprana del trasplante se deben descartar causas prerrenales, obstructivas y vasculares por medio de un examen ecográfico. En los análisis de anticuerpo reactivo (*panel reactive antibody*, PRA) se mide la cantidad de anticuerpo presente en un candidato frente a una serie de células que representan la distribución de los antígenos en la reserva del donante.

La ecografía Doppler o la angiografía por resonancia magnética son útiles para identificar cambios en los vasos y la irrigación renal, incluso sin cambios en la diuresis. La trombosis renal es rara; puede ser reversible si obedece a factores de la técnica y se interviene con rapidez. La ecografía diagnóstica es la técnica preferida para descartar obstrucción urinaria o para confirmar presencia de acumulaciones perirrenales de orina, sangre o linfa. Cuando la función renal ha sido satisfactoria inicialmente, la elevación de la creatinina sérica y el descenso de la depuración de creatinina constituyen el indicador más sensible y fiable de posible rechazo y, a veces, representan el único signo.

Los inhibidores de la calcineurina (ciclosporina o tacrolimús) provocan deterioro de la función renal de manera similar al episodio de rechazo. De hecho, el rechazo tiende a ser más insidioso con estos inhibidores y tal vez la única forma de llegar a un diagnóstico es la biopsia renal. Los inhibidores de la calcineurina tienen un efecto constrictivo en la arteriola aferente en el riñón y además pueden producir lesión vascular e intersticial permanente tras una dosis elevada y sostenida. Probablemente la adición de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (*angiotensin-converting enzyme,* ACE) o de antiinflamatorios no esteroideos eleva la concentración sérica de creatinina. Suelen ser inocuos una vez transcurridos los primeros meses, pero conviene evitar los antiinflamatorios no esteroideos en todos los trasplantados renales. No existe una lesión universal para diagnosticar los efectos adversos de los inhibidores de la calcineurina, aunque algunos expertos han observado fibrosis intersticial, vacuolas tubulares isométricas y engrosamiento de las paredes arteriolares. En principio, si la biopsia no revela actividad de rechazo celular moderada y activa, lo más probable es que la creatinina sérica responda a una reducción de la dosis. La concentración sanguínea del medicamento es útil sólo cuando resulta muy reducida o elevada, pero no existe una correlación precisa con la función renal. Si en la biopsia hay actividad de rechazo, está indicado el tratamiento adecuado. El primer episodio de rechazo suele tratarse con metilprednisolona por vía intravenosa en dosis de 500 a 1 000 mg/día durante tres días. Si no se obtiene respuesta se inicia el tratamiento con anticuerpos, generalmente con OKT3 o globulina antitimocitos.

A veces es necesario obtener una muestra de tejido para confirmar la presencia de rechazo; si se detectan datos de lesión mediada por anticuerpos con daño del endotelio y depósito del componente C4d del complemento por medio del marcado con fluoresceína, casi siempre es posible identificar al anticuerpo en la sangre del individuo receptor. El pronóstico es insatisfactorio y conviene el empleo intensivo de plasmaféresis, concentrados inmunoglobulínicos en goteo endovenoso o el uso de anticuerpo monoclonal contra CD20 (rituximab), que actúa contra los linfocitos B.

PROBLEMAS DEL TRATAMIENTO

Las manifestaciones clínicas habituales de infección desaparecen con el tratamiento inmunosupresor en el periodo postrasplante. El principal efecto adverso de la azatioprina es la supresión medular, menos probable con el mofetilo de micofenolato, mientras que la ciclosporina carece de efectos medulares. Todos los fármacos predisponen a infecciones oportunistas poco frecuentes. En el cuadro 276-5 se mencionan los tiempos típicos postrasplante en que ocurren la mayor parte de las infecciones oportunistas. Los signos y síntomas de infección pueden ser enmascarados y distorsionados y es frecuente la fiebre sin causa obvia. Sólo transcurridos días o semanas se descubre un origen vírico o fúngico. Las infecciones bacterianas tienen su máxima frecuencia durante el primer mes después del trasplante. La importancia de los hemocultivos es enorme, dado que es frecuente la infección sistémica sin un foco obvio, aunque las infecciones de la herida con o sin fístulas urinarias son las más comunes. Las lesiones pulmonares de rápida aparición tienen un pronóstico especialmente sombrío puesto que pueden causar la muerte en cinco días. Cuando se manifiestan se deben suspender los inmunosupresores excepto la dosis de mantenimiento de prednisona.

A menudo es necesario utilizar técnicas agresivas de diagnóstico como biopsia pulmonar transbronquial y abierta. Si se detecta *Pneumocystis carinii* (cap. 200) el tratamiento de elección es trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX). En las infecciones fúngicas sistémicas se ha empleado con éxito la anfotericina B. Contra *P. carinii* es muy eficaz la profilaxis con trimetoprim-sulfametoxazol diaria en dosis bajas o en días alternos. La infección bucofaríngea por *Candida* (cap. 196) responde a la nistatina local. Las micosis que invaden los tejidos requieren fármacos por vía general como el fluconazol. Pequeñas dosis (un total de 300 mg) de anfotericina aplicadas a lo largo de dos semanas son eficaces en las micosis resistentes al fluconazol. Los macrólidos, en especial cetoconazol y

CUADRO 276-5 INFECCIONES OPORTUNISTAS MÁS FRECUENTES EN EL RECEPTOR DE UN TRASPLANTE RENAL

Peritrasplante (<1 mes)	Tardías (>6 meses)
Infecciones de las heridas	*Aspergillus*
Herpesvirus	*Nocardia*
Candidosis oral	Virus BK (polioma)
Infección de vías urinarias	Herpes zoster
Tempranas (1-6 meses)	Hepatitis B
Pneumocystis carinii	Hepatitis C
Citomegalovirus	
Legionella	
Listeria	
Hepatitis B	
Hepatitis C	

eritromicina, así como algunos antagonistas del calcio (diltiazem, verapamilo) compiten con los inhibidores de la calcineurina por el catabolismo de P450 provocando elevación de estos fármacos inmunosupresores. Los antiepilépticos, como fenitoína y carbamazepina, aumentan el catabolismo y reducen las concentraciones. También puede haber infecciones por *Aspergillus* (cap. 197), *Nocardia* (cap. 155) y en especial citomegalovirus (CMV) (cap. 175).

En los receptores de trasplante la infección por el DNA del virus de CMV es frecuente y peligrosa. No suele ocurrir sino hasta el final del primer mes después de la cirugía. Algunas veces la infección por CMV se acompaña de episodios de rechazo y ocasionalmente se confunde con ellos. Los pacientes que mayor riesgo tienen de padecer infección por CMV son aquellos que carecen de anticuerpos anti-CMV y que recibieron un injerto de un donante con tales anticuerpos (mortalidad de 15%). El valganciclovir es una forma oral biodisponible y eficaz en cuanto a costo de ganciclovir que ha demostrado eficacia tanto en la profilaxis como en el tratamiento de la infección por CMV. El diagnóstico temprano en un sujeto febril, con sospecha (sobre bases clínicas) de infección por virus citomegálico (CMV) se confirma midiendo la carga vírica en la sangre. También es un signo diagnóstico el incremento de los anticuerpos IgM contra CMV. Los datos del cultivo de CMV en la sangre son menos sensibles. El CMV invade con frecuencia el aparato digestivo y los pulmones. La retinopatía por este virus surge en ausencia de tratamiento y en etapas tardías. Siempre está indicado administrar tratamiento contra la infección activa por CMV con valganciclovir. En muchos individuos inmunes a CMV el virus se activa con los esquemas inmunosupresores más agresivos.

Otra categoría de virus de DNA que permanece inactivo en los riñones y se activa por la inmunosupresión es la del grupo de polioma (BK, JC, SV40). Una vez que BK se reactiva, la probabilidad de fibrosis progresiva y rechazo del injerto en término de un año por acción del virus activado es de 50%. El empleo de tacrolimús es el de mayor riesgo.

Para el diagnóstico se necesita la biopsia renal. Con la leflunomida y el cidofovir se han obtenido resultados promisorios, pero es de mayor importancia disminuir las dosis de inmunosupresores.

Las complicaciones de la corticoterapia son conocidas y comprenden hemorragia del aparato digestivo, cicatrización lenta de las heridas, osteoporosis, diabetes mellitus, formación de cataratas y pancreatitis hemorrágica. Una parte importante del tratamiento de la ictericia inexplicable en individuos que han recibido injertos es interrumpir o reducir la dosis de inmunosupresores si se sospecha de hepatitis o efectos adversos de los fármacos. La terapia en tales circunstancias a menudo no culmina en rechazo del injerto, cuando menos durante varias semanas. El aciclovir es eficaz para tratar las infecciones por virus de herpes simple.

LESIONES CRÓNICAS DEL RIÑÓN TRASPLANTADO

Aunque la supervivencia del trasplante a un año es excelente, gran parte de los receptores experimentan después un deterioro progresivo de la función renal. La disfunción crónica del trasplante renal es causada por enfermedad recurrente, hipertensión, nefrotoxicidad de la ciclosporina o tacrolimús, rechazo inmunitario crónico, glomeruloesclerosis focal secundaria o una combinación de estos factores fisiopatológicos. A menudo se observan cambios vasculares crónicos con proliferación de la íntima e hipertrofia de la capa media. Se cree que la regulación de la hipertensión general e intrarrenal con inhibidores de la ACE tiene una influencia favorable sobre la rapidez con que avanza la disfunción crónica del trasplante renal. La biopsia renal suele hacer posible distinguir entre rechazo celular subagudo y enfermedad recurrente o esclerosis focal secundaria.

CÁNCER

La frecuencia de tumores en los pacientes sometidos a tratamiento inmunosupresor es de 5 a 6%, o aproximadamente 100 veces mayor que la observada en la población general del mismo grupo de edad. Las lesiones más comunes son cáncer de piel y labios y carcinoma *in situ* del cuello uterino, así como linfomas como los de tipo no Hodgkin. El riesgo es directamente proporcional a la carga inmunosupresora total administrada y el tiempo transcurrido desde el trasplante. Es necesario vigilar los cánceres de piel y de cuello uterino.

OTRAS COMPLICACIONES

La *hipercalciemia* tras el trasplante indica imposibilidad de las glándulas paratiroides hiperplásicas para retornar a su tamaño original. La necrosis aséptica de la cabeza del fémur se debe probablemente a hiperparatiroidismo preexistente y se agrava con los glucocorticoides. Al mejorar la regulación metabólica del calcio y fósforo durante la diálisis crónica, la frecuencia de complicaciones relacionadas con la paratiroides ha disminuido considerablemente. El hiperparatiroidismo persistente requiere en ocasiones de una paratiroidectomía subtotal.

La *hipertensión* es secundaria a: 1) enfermedad de los riñones propios, 2) la actividad de rechazo del trasplante, 3) estenosis de la arteria renal, si se ha efectuado una anastomosis término-terminal con una rama de arteria iliaca y 4) los efectos adversos de los inhibidores de la calcineurina. Esta última mejora reduciendo la dosis. Si bien los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina son de utilidad, es más frecuente utilizar inicialmente antagonistas del calcio. El objetivo es reducir la hipertensión hasta alcanzar entre 120 y 130/70 a 80 milímetros de mercurio.

En la mayoría de los pacientes de trasplante la producción de eritropoyetina es abundante y la hemoglobina se normaliza sin necesidad de administrar eritropoyetina exógena, si bien frecuentemente exhiben *anemia* durante el periodo subsecuente al trasplante. A menudo la anemia es atribuible a los inmunosupresores medulares como azatioprina, mofetilo de micofenolato o sirolimús. La hemorragia digestiva es un efecto adverso frecuente de los esteroides administrados en dosis elevadas y por tiempo prolongado. Muchos de los pacientes que han recibido un trasplante exhiben una depuración de creatinina de 30 a 50 ml/min y en ellos es posible administrar el mismo tratamiento de la anemia que en otros pacientes con insuficiencia renal crónica, incluso eritropoyetina complementaria.

La *hepatitis crónica*, particularmente cuando es causada por virus de hepatitis B, puede ser progresiva y fatal en el plazo aproximado de un decenio. Según varios estudios, los pacientes que permanecen con antígeno de superficie de hepatitis B positivo tienen más riesgo, si bien la presencia de hepatitis C también es preocupante cuando se decide administrar un ciclo de inmunodepresión deliberada a un receptor de trasplante.

Tanto los pacientes sometidos a diálisis crónica como los sometidos a trasplante renal tienen un mayor índice de muerte por infarto de miocardio y por apoplejía que la población general, lo que resulta particularmente cierto en los diabéticos. A ello contribuyen el empleo de glucocorticoides y sirolimús así como la hipertensión. En los receptores de trasplantes renales la prevalencia de cardiopatía isquémica y de enfermedades vasculares periféricas es elevada. El porcentaje de muertes por estas causas se ha ido elevando lentamente a medida que ha aumentado el número de diabéticos trasplantados y la edad conforme a los receptores. Más de 50% de los casos de muerte entre los receptores de trasplantes renales son atribuibles a enfermedad cardiovascular. En estos pacientes es muy importante, además de regular la presión arterial y los lípidos séricos, vigilar las indicaciones de otras cirugías.

LECTURAS ADICIONALES

Chandraker A et al: Transplantation immunobiology, in *Brenner and Rector's The Kidney*, 7th ed, B Brenner (ed). Philadelphia, Saunders, 2004, pp 2759–2784

Denton MD et al: Immunosuppressive strategies in renal transplantation. Lancet 353:1083, 1999

Hirsch HH: Polyomavirus BK nephropathy: A (re-)emerging complication in renal transplantation. Am J Transplant 2:25, 2002

Mahoney RJ et al: B-cell crossmatching and kidney allograft outcome in 9031 United States transplant recipients. Hum Immunol 63:324, 2002

Pescovitz MD, Govani M: Sirolimus and mycophenolate mofetil for calcineurin-free immunosuppression in renal transplant recipients. Am J Kidney Dis 38:S16, 2001

Sayegh MH, Carpenter CB: Transplantation 50 years later—progress, challenges and promises. N Engl J Med 351:2761, 2004

Sayegh MH, Turka LA: The role of T-cell costimulatory activation pathways in transplant rejection. N Engl J Med 338:1813, 1998

Velidedeoglu E et al: Comparison of open, laparoscopic, and hand-assisted approaches to live-donor nephrectomy. Transplantation 74:169, 2002

Vicenti F: Immunosuppression minimization: Current and future trends in transplant immunosuppression. J Am Soc Nephrol 14:1940, 2003

277 Glomerulopatías

Julia B. Lewis, Eric G. Neilson

Los dos riñones del ser humano poseen en promedio 1.8 millones de capilares glomerulares en forma de ovillo. Cada ovillo está dentro del espacio de Bowman. La cápsula que circunscribe este espacio está revestida de células de epitelio parietal que muestran transición hasta la forma de epitelio tubular que integra la nefrona proximal. El ovillo capilar glomerular proviene de una arteria aferente que forma un lecho capilar ramificado dentro de una matriz mesangial **(fig. 277-1).** La red capilar desemboca en una arteriola eferente que pasa sangre filtrada al interior de capilares peritubulares corticales o a los vasos rectos de la médula renal a los que abastece y cambia a una arquitectura tubular plegada. Por esto, el ovillo capilar glomerular, que recibe sangre y es drenado por arteriolas, representa un sistema porta arteriolar. Las células endoteliales fenestradas están sobre la membrana basal glomerular (*glomerular basement membrane*, GBM) y revisten a los capilares glomerulares. Las prolongaciones delicadas que se extienden desde los podocitos epiteliales, revisten la superficie externa de estos capilares y los podocitos se conectan entre sí por medio de membranas de poros en hendidura que forman una barrera selectiva a la filtración.

Los capilares glomerulares filtran entre 120 y 180 L de agua plasmática al día, que contiene solutos que se reabsorben o descargan por medio de los túbulos. Una barrera fisicoquímica regida por el diámetro del poro y por cargas electrostáticas negativas excluye de la filtración a muchas proteínas grandes y a todas las células. Los mecanismos de filtración y reabsorción son muy complejos en el caso de muchos solutos (cap. 271). Por ejemplo, en el caso de la albúmina sérica, el glomérulo opone una barrera imperfecta. La albúmina posee carga negativa, con lo cual tendería a repeler a la GBM de carga negativa, pero sólo tiene un radio físico de 3.6 nm, en tanto que los poros en la membrana basal glomerular y en las membranas con poros en hendidura tienen un radio de 4 nm. En consecuencia, inevitablemente cantidades importantes de albúmina (los cálculos señalan 4 000 a 9 000 mg/día) cruzan la barrera de filtración para ser recuperadas por los receptores de megalina y cubilina en el túbulo proximal. Como dato sobresaliente, los humanos con nefronas normales no excretan más de 8 a 10 mg de albúmina en la orina diaria. Esta cantidad de albúmina y otras proteínas pueden llegar a niveles importantes (gramos) después de daño glomerular.

La diversidad de enfermedades que afectan el glomérulo es cada vez mayor, porque es posible lesionar los capilares que lo componen, en diversas formas y así generar lesiones distintas y cambios peculiares que se detectan en el análisis de orina. Es posible imponer orden a este tema amplísimo si se agrupan todas las enfermedades mencionadas en un corto número de síndromes clínicos.

PATOGENIA DE LAS GLOMERULOPATÍAS

Se conocen muchas formas de glomerulopatías cuya patogenia depende en forma variable de la presencia de mutaciones genéticas, infecciones, exposición a toxinas, autoinmunidad, ateroesclerosis, hipertensión, embolias, trombosis o diabetes mellitus. Sin embargo, incluso después de estudios cuidadosos, a menudo se desconoce la causa y por ello la lesión recibe el nombre de *idiopática*. Se mencionan características específicas o peculiares de la patogenia al describir cada una de las glomerulopatías en las secciones correspondientes de este capítulo.

Algunas glomerulopatías son consecuencia de mutaciones genéticas que originan enfermedades en familias. 1) El síndrome nefrótico congénito proveniente de mutaciones en *NPHS1* (nefrina) y *NPHS2* (podocina) afecta desde el nacimiento la membrana con poros en hendidura, y las mutaciones en el conducto de cationes *TRPC6* en la vida adulta ocasionan *glomeruloesclerosis segmentaria focal* (*focal segmental glomerulosclerosis*, FSGS). 2) La lipodistrofia parcial por mutaciones en los genes que codifican lamina A/C o receptor activado por el proliferador de los peroxisomas gamma (*peroxisome prolifera-*

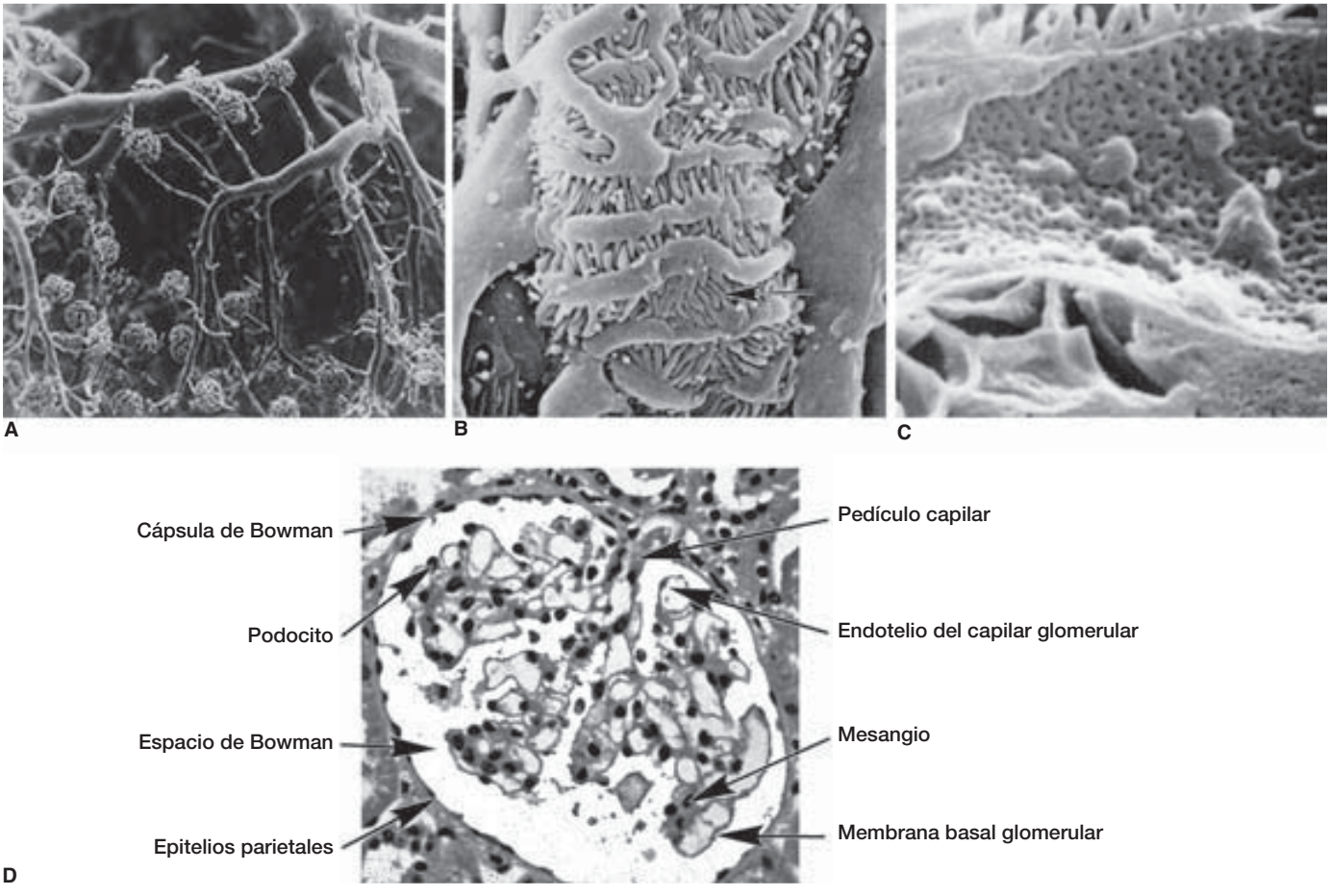

FIGURA 277-1. Arquitectura glomerular. *A.* Los capilares glomerulares forman una red de arterias, arteriolas renales que desembocan en una arteriola aferente, el lecho capilar glomerular (ovillo) y una arteriola eferente (modificada de Hypertension 5:8-16, 1983). ***B.*** Microfotografía electrónica de barrido de podocitos que recubren la cara exterior de los capilares glomerulares (las *flechas* señalan los pies de los podocitos). ***C.*** Microfotografía electrónica de barrido de endotelios fenestrados que recubren los capilares glomerulares. ***D.*** Aspecto de las regiones normales del glomérulo bajo el microscopio de luz *(A-C por cortesía del Dr. Vincent Gattone, Indiana University).*

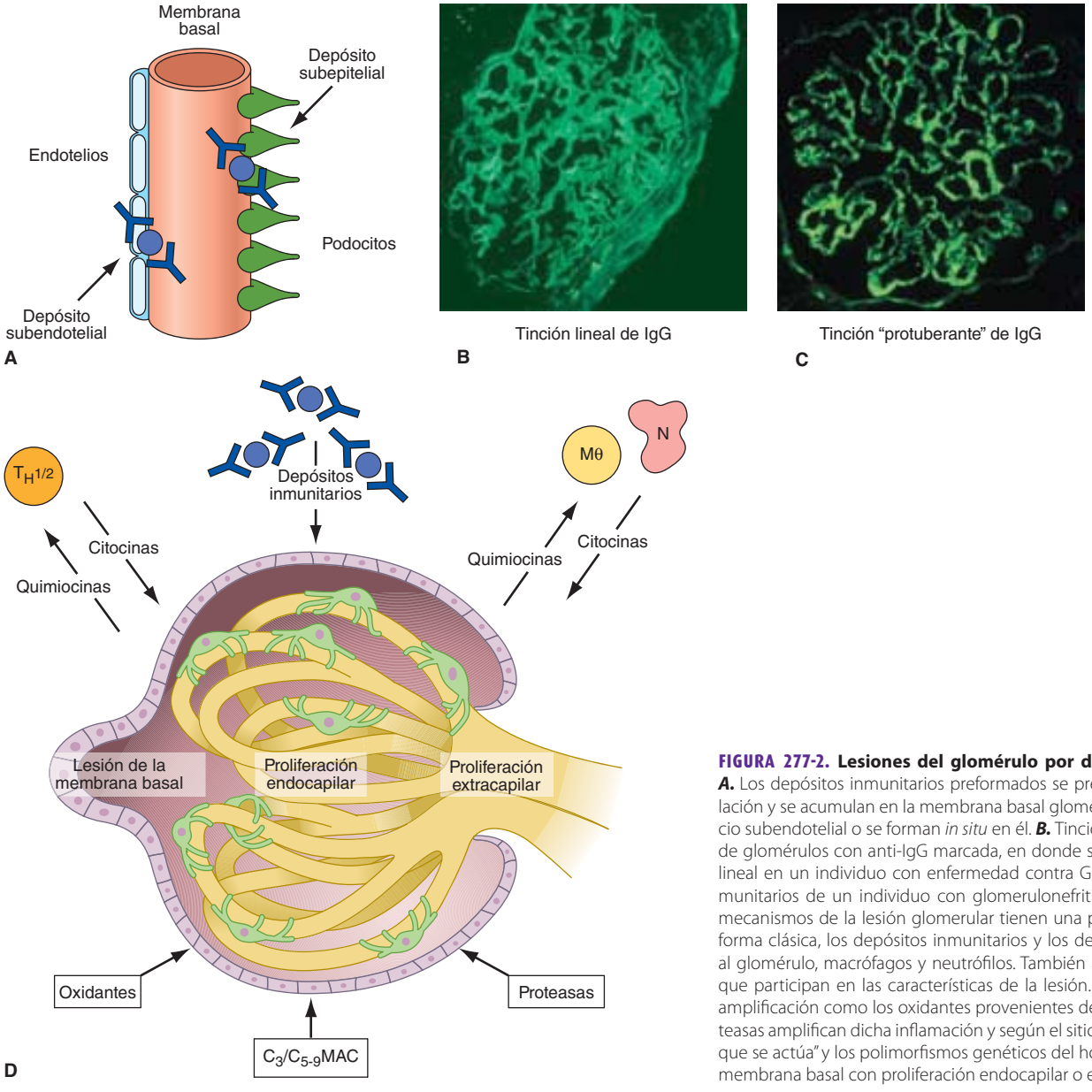

FIGURA 277-2. Lesiones del glomérulo por diversos mecanismos. ***A.*** Los depósitos inmunitarios preformados se precipitan desde la circulación y se acumulan en la membrana basal glomerular (GBM) en el espacio subendotelial o se forman *in situ* en él. ***B.*** Tinción inmunofluorescente de glomérulos con anti-IgG marcada, en donde se advierte la captación lineal en un individuo con enfermedad contra GBM, o los depósitos inmunitarios de un individuo con glomerulonefritis membranosa. ***C.*** Los mecanismos de la lesión glomerular tienen una patogenia compleja. En forma clásica, los depósitos inmunitarios y los de complemento "atraen" al glomérulo, macrófagos y neutrófilos. También atraen a los linfocitos T que participan en las características de la lesión. ***D.*** Los mediadores de amplificación como los oxidantes provenientes del punto local o las proteasas amplifican dicha inflamación y según el sitio del antígeno "contra el que se actúa" y los polimorfismos genéticos del hospedador, se lesiona la membrana basal con proliferación endocapilar o extracapilar.

tor-activated receptor gamma, PPARγ), causan un síndrome metabólico que ha sido vinculado con la *glomerulonefritis membranoproliferativa* (*membranoproliferative glomerulonephritis*, MPGN), que a veces se acompaña de depósitos densos y del factor nefritógeno C3. 3). El síndrome de Alport, por mutaciones en los genes que codifican las cadenas α3, α4 o α5 del colágeno de tipo IV, de lo cual surgen *membranas basales dehiscentes* con *glomeruloesclerosis.* 4) Las enfermedades por depósito lisosómico, como la deficiencia de galactosidasa alfa A que origina enfermedad de Fabry y la deficiencia de hidrolasa del ácido *N*-acetilneuramínico que origina nefrosialidosis y que al final culmina en glomeruloesclerosis segmentaria focal.

La hipertensión y la ateroesclerosis causan estrés tensional, isquemia o la aparición de oxidantes lípidos que originan la llamada *glomeruloesclerosis crónica*. La *hipertensión maligna* complica a muy breve plazo la glomeruloesclerosis, con necrosis fibrinoide de arteriolas y glomérulos, microangiopatía trombótica e insuficiencia renal aguda. La *nefropatía diabética* es una lesión esclerótica adquirida que se caracteriza por engrosamiento de la membrana basal glomerular como consecuencia de los efectos prolongados de la hiperglucemia, los productos terminales avanzados de la glucosilación y especies de oxígeno reactivas.

La inflamación de los capilares glomerulares recibe el nombre de *glomerulonefritis*. Se desconocen gran parte de los antígenos glomerulares o mesangiales que participan en la *glomerulonefritis regulada por mecanismos inmunitarios* (fig. 277-2). Las células mesangiales o del epitelio glomerular pueden dispersarlos o expresar epítopos que simulen otras proteínas inmunógenas provenientes de otros sitios del cuerpo. Las bacterias, los hongos y los virus infectan de manera directa al riñón y así aparecen sus propios antígenos. Las enfermedades autoinmunitarias como la *glomerulonefritis membranosa* idiopática (*membranous glomerulonephritis*, MGN) o MPGN se circunscriben a los riñones, en tanto que los trastornos inflamatorios generalizados como la *nefritis lúpica* o la *granulomatosis de Wegener*, afectan los riñones y originan daño glomerular secundario. La *enfermedad contra la membrana basal glomerular* que produce el síndrome de Goodpasture, lesiona primordialmente a los pulmones y los riñones por la limitada distribución del dominio α3 NC1 del colágeno de tipo IV, que es el antígeno al que se dirige la acción de los anticuerpos.

La respuesta inmunitaria adaptativa es similar a la de otros tejidos, pero la activación temprana de los linfocitos T interviene de manera importante en el mecanismo de la glomerulonefritis. Los antígenos presentados por las moléculas del complejo de histocompatibilidad mayor de clase II (*major histocompatibility complex*, MHC) a los macrófagos y las células dendríticas, junto con las moléculas de reconocimiento asociativo, intervienen en el repertorio de células T CD4/8. La activación local de los receptores similares a Toll en células glomerulares, el depósito de complejos inmunitarios o la lesión que ejerce el complemento en estructuras glomerulares induce la infiltración de mononucleares, lo cual más adelante desencadena una respuesta inmunitaria adaptativa, centrada en el riñón, por la liberación total de quimiocinas. Las quimiocinas atraen neutrófilos, macrófagos y células T al ovillo glomerular, en donde reaccionan con antígenos y epítopos sobre las células somáticas o sus estructuras o cerca de las mismas y así se producen más citocinas y proteasas que dañan el mesangio, los capilares, la membrana basal glomerular o ambas estructuras de consumo.

Por sí mismos, los mononucleares lesionan el riñón, pero en forma clásica los fenómenos autoinmunitarios que dañan los glomérulos desencadenan una respuesta inmunitaria de tipo humoral. De modo típico, la *glomerulonefritis*

posestreptocócica, la *nefritis lúpica* y la *nefritis membranosa* idiopática, tienen como punto de partida depósitos inmunitarios en la membrana basal glomerular, en tanto que en la enfermedad anti-GBM se producen anticuerpos contra esta membrana. Los complejos inmunitarios circulantes preformados se precipitan y depositan en la cara subendotelial de la GBM, mientras que otros depósitos inmunitarios se forman *in situ* en el lado subepitelial; estos últimos se acumulan cuando los autoanticuerpos circulantes detectan a su antígeno atrapado en el borde subepitelial de la GBM. Pueden surgir depósitos inmunitarios en el mesangio glomerular al acumularse complejos circulantes preformados o por las interacciones antígeno-anticuerpo *in situ*. Estos depósitos estimulan la liberación de proteasas locales y activan la secuencia del complemento, de modo que generan complejos de ataque a base de las fracciones $C_{5\text{-}9}$. Además, los oxidantes locales dañan las estructuras glomerulares, producen proteinuria y borramiento de los podocitos. La superposición de causas o de mecanismos fisiopatológicos pueden originar lesiones glomerulares similares y ello sugiere que las respuestas moleculares ulteriores, suelen converger hacia vías comunes de lesión.

PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD GLOMERULAR

La glomerulonefritis persistente, que deteriora la función renal, siempre se acompaña de nefritis intersticial, fibrosis renal y atrofia tubular (**fig. e9-25**). Sin embargo, un aspecto no manifiesto es que la insuficiencia renal en la glomerulonefritis muestra una correlación histológica neta con la aparición de nefritis intersticial y no con el tipo de lesión glomerular desencadenante.

La pérdida de la función renal por daño intersticial se explica hipotéticamente por varios mecanismos. La explicación más sencilla es que como resultado de la inflamación y la fibrosis intersticial la obstrucción tubular bloquea el flujo de orina; de este modo, la obstrucción de los túbulos por restos o por compresión extrínseca hace que las nefronas se queden sin glomérulos. Un segundo mecanismo sugiere que los cambios intersticiales que incluyen edema o fibrosis en este espacio (intersticial) alteran la arquitectura tubular y vascular y disminuyen el transporte tubular normal de solutos y agua desde el interior del túbulo hasta el espacio vascular. Esta insuficiencia incrementa el contenido de solutos y agua en el líquido tubular, de manera que aparecen isostenuria y poliuria. También son ineficaces los mecanismos adaptativos propios de la retroalimentación tubuloglomerular, con lo cual disminuye la producción de renina del aparato yuxtaglomerular del glomérulo, afectado por la inflamación intersticial. Como consecuencia, disminuye la influencia vasoconstrictora local de la angiotensina II en las arteriolas glomerulares y la filtración es menor, a causa del decremento generalizado en el tono arteriolar. El tercer mecanismo incluye cambios en la resistencia vascular, por el daño de los capilares peritubulares. El volumen transversal de estos capilares disminuye en zonas de inflamación intersticial, edema o fibrosis. Estas alteraciones estructurales en la resistencia vascular afectan la función renal de dos maneras. En primer lugar, las células tubulares muestran gran actividad metabólica y como consecuencia, la disminución del riego sanguíneo puede ocasionar daño isquémico. En segundo lugar, el bloqueo del flujo arteriolar glomerular de salida aumenta la hipertensión intraglomerular en los glomérulos menos afectados; esta hipertensión selectiva agrava y amplía la *esclerosis mesangial* y la *esclerosis de los glomérulos* menos afectados. Sea cual sea el mecanismo preciso, la *nefritis tubulointersticial aguda* en sus inicios sugiere que la función renal puede recuperarse, en tanto que la aparición de *fibrosis intersticial crónica* anticipa la pérdida permanente.

El daño persistente a capilares glomerulares se propaga a la zona tubulointersticial, que se acompaña de proteinuria. Se ha planteado una hipótesis no comprobada de que las arteriolas eferentes que provienen de los glomérulos inflamados transportan mediadores inflamatorios, en flujo anterógrado y ello origina nefritis intersticial descendente y como consecuencia aparece fibrosis. El filtrado glomerular proveniente de capilares glomerulares lesionados junto a la cápsula de Bowman también puede ser dirigido equivocadamente al intersticio periglomerular. Sin embargo, muchos nefrólogos piensan que el filtrado glomerular proteinúrico que forma el líquido tubular, es la vía primaria de lesión tubulointersticial descendente, aunque ninguna de las hipótesis se excluyen mutuamente.

La explicación más sencilla del efecto de la proteinuria en la génesis de la nefritis intersticial es el paso cada vez más intenso de proteínas a la orina, que transportan citocinas y lipoproteínas activadas que generan especies de oxígeno reactivas y con ello desencadenan una secuencia inflamatoria descendente en las células epiteliales que recubren la nefrona tubular y alrededor de las mismas. Estos efectos inducen la infiltración de linfocitos T y macrófagos en los espacios intersticiales y con ello aparecen fibrosis y atrofia tubular. **En el capítulo 272 se describen los detalles de este proceso.**

Los túbulos desaparecen después del daño directo a su membrana basal y con ello hay descondensación y transiciones epiteliomesenquimatosas y así se forman más fibroblastos intersticiales en el sitio de la lesión. En esta transición intervienen en forma particularmente activa los factores transformadores de crecimiento beta (*transforming growth factor-beta*, TGF-β), de fibroblastos 2 y el factor de crecimiento derivado de plaquetas (*platelet-derived growth factor*, PDGF). En la nefritis persistente se multiplican los fibroblastos y depositan tenascina y una red de fibronectina para la polimerización de nuevos colágenos intersticiales I/III. Estos fenómenos forman tejido cicatrizal por un proceso llamado fibrogénesis. En estudios experimentales, el inicio de la fibrogénesis puede ser antagonizado por la proteína 7 morfogenética de hueso y el factor hematopoyético de crecimiento y así no se pierde la arquitectura tubular. Cuando los fibroblastos superan en número a los factores de supervivencia, entran en apoptosis y la cicatriz permanente en los riñones se torna acelular, lo que culmina en insuficiencia renal irreversible.

ESTUDIO DEL PACIENTE: Glomerulopatía

HEMATURIA, PROTEINURIA Y PIURIA. Las personas con una glomerulopatía, por lo general muestran hematuria moderada y grados variables de proteinuria. En forma típica, la hematuria es asintomática. Surge la sospecha de que ha aparecido, por la presencia incluso de tres a cinco eritrocitos en el sedimento centrifugado de la primera orina de la mañana. El diagnóstico de lesión glomerular quizá no se hace inmediatamente porque los pacientes no se percatan de que tienen *hematuria microscópica* y solamente en contadas ocasiones, con la excepción de la nefropatía por IgA y la enfermedad drepanocítica, se advierte a simple vista (*macroscópica*). Cuando el clínico busca la hematuria microscópica quizá acompañada de proteinuria mínima (<500 mg/24 h) es importante descartar lesiones anatómicas como un cáncer de vías urinarias, particularmente en ancianos varones. La hematuria microscópica también surge desde el inicio de la hipertrofia prostática benigna, la nefritis intersticial, la necrosis papilar, cálculos renales, nefropatías quísticas y lesiones vasculares renales. Sin embargo, cuando se identifican en el sedimento cilindros eritrocíticos (**fig. e9-31**) o eritrocitos dismórficos, es posible que haya surgido glomerulonefritis.

La *proteinuria sostenida* en que se expulsan más de 1 a 2 g/24 h también se origina a menudo de alguna glomerulopatía. Las personas frecuentemente no se percatan que tienen proteinuria, salvo que presenten edema o que la orina esté espumosa al expulsarla. Es importante diferenciar la *proteinuria sostenida*, de cantidades menores de la llamada *proteinuria benigna* de la población normal **(cuadro 277-1)**; esta última clase de proteinuria no es sostenida y por lo general se expulsa menos de 1 g/24 h y recibe el nombre ocasionalmente de *proteinuria funcional* o *transitoria*. Este tipo de proteinuria se puede explicar por fiebre, ejercicio, obesidad, apnea hípnica, estrés e insuficiencia cardiaca congestiva. La proteinuria que aparece sólo con la bipedestación recibe el nombre de *ortostática*. A veces la proteinuria aislada que persiste después de varias visitas clínicas resulta ser manifestación de nefropatía diabética *lesión "cero", glomerulonefritis mesangioproliferativa* y FSGS. La proteinuria en la mayoría de los adultos con una glomerulopatía *no es selectiva* y contiene albúmina y una mezcla de otras proteínas, en tanto que en niños con la *lesión cero*, por *enfermedad por cambios mínimos*, la proteinuria es *selectiva* y en gran parte la proteína principal es la albúmina.

Algunas personas con glomerulopatía inflamatoria como la glomerulonefritis estreptocócica aguda o MPGN pueden tener *piuria*, por la presencia de un número importante de leucocitos en la orina; es importante diferenciar este signo, de la orina infectada por bacterias.

CUADRO 277-1 ANÁLISIS DE ORINA EN BUSCA DE ALBUMINURIA/PROTEINURIA

	Albúmina[a] en orina de 24 h (mg/24 h)	Proporción albúmina[a]/creatinina (mg/G)	Proteinuria identificada en tira colorimétrica	Proteína[b] en orina de 24 h (mg/24 h)
Normal	8-10	<30	−	<150
Microalbuminuria	30-300	30-300	−/Huellas/1+	−
Proteinuria	>300	>300	Huellas−3+	>150

[a] Albúmina detectada por radioinmunoanálisis.
[b] La albúmina comprende de 30 a 70% de la proteína excretada en la orina.

SÍNDROMES CLÍNICOS. Sobre bases clínicas (cuadro 277-2) es posible identificar algunas formas de daño glomerular, en ciertos síndromes particulares. Estos últimos, no obstante, no siempre son excluyentes entre sí. Se conoce como *síndrome nefrítico agudo* al que genera proteinuria de 1 a 2 g/24 h, hematuria con cilindros eritrocíticos, piuria, hipertensión, retención de líquidos e incremento en la concentración de creatinina sérica, todo lo cual se acompaña de disminución de la filtración glomerular. Si evoluciona lentamente la inflamación de los glomérulos aumentará en el curso de muchas semanas la concentración de la creatinina sérica, pero si lo hace en forma rápida, en particular en unos días, la nefritis aguda ha sido llamada *glomerulonefritis de progresión rápida* (*rapidly progressive glomerulonephritis*, RPGN); el término histopatológico *glomerulonefritis semilunar* denota la aparición clínica de RPGN en una persona con la lesión glomerular característica. En caso de que la persona con RPGN muestre inicialmente hemorragia pulmonar por síndrome de Goodpasture, anticuerpos *anticitoplasma de neutrófilos* (*antineutrophil cytoplasmic antibodies*, ANCA), inflamación de vasos finos (vasculitis), lupus eritematoso o crioglobulinemia, el conjunto es diagnosticado con el término de *síndrome pulmonar-renal*. El *síndrome nefrótico* comprende el comienzo de proteinuria importante (más de 3.0 g/24 h), hipertensión, hipercolesterolemia, hipoalbuminemia, edema/anasarca y hematuria microscópica; si aparece proteinuria en grado importante sin manifestaciones clínicas, la patología recibe el nombre de *proteinuria en límites nefróticos*. La tasa de filtración glomerular (*glomerular filtration rate*, GFR) en estos pacientes al inicio puede ser normal o en pocas ocasiones mayor de lo normal, pero la hiperfiltración persistente y la desaparición ininterrumpida de nefronas es una enfermedad que evoluciona típicamente en el curso de meses o años. Las personas con *síndrome de membrana basal* tienen anormalidades genéticas en esta estructura o surge una respuesta autoinmunitaria contra el colágeno IV de la membrana y se acompaña de hematuria microscópica, proteinuria leve o intensa e hipertensión, con incrementos variables en la concentración de creatinina sérica. El *síndrome glomerular-vascular* describe a pacientes con lesión vascular que origina hematuria y proteinuria moderada. Los sujetos afectados pueden tener vasculitis, microangiopatía trombótica, síndrome antifosfolípidos o con mayor frecuencia, una sintomatología generalizada como ateroesclerosis, émbolos de colesterol, hipertensión, anemia drepanocítica o un trastorno autoinmunitario. El *síndrome vinculado con enfermedades infecciosas* es muy importante desde la perspectiva internacional. Excepto la endocarditis bacteriana subaguda en el mundo occidental, el paludismo y la esquistosomosis son las causas más frecuentes de glomerulonefritis a nivel mundial y le siguen en frecuencia VIH y hepatitis B y C crónicas. Las enfermedades infecciosas mencionadas generan diversas reacciones inflamatorias en los capilares glomerulares, que van desde el síndrome nefrótico hasta el daño nefrítico agudo y los análisis de orina señalan la combinación de hematuria y proteinuria.

Se conocen seis categorías generales de síndromes que suelen identificarse directamente en el paciente con ayuda de la anamnesis y exploración física, química sanguínea, ecografía de riñones y análisis de orina. Estos estudios iniciales sugieren otros métodos diagnósticos, por lo general prue-

CUADRO 277-2 CARACTERÍSTICAS DE LAS GLOMERULONEFRITIS CLÍNICAS

Síndromes glomerulares	Proteinuria	Hematuria	Daño vascular
Síndromes nefríticos agudos			
Glomerulonefritis posestreptocócica[a]	+/++	++/+++	−
Endocarditis bacteriana subaguda[a]	+/++	++	−
Nefritis lúpica[a]	+/++	++/+++	−
Glomerulonefritis contra la membrana basal glomerular[a]	++	++/+++	−
Nefropatía[a] por IgA	+/++	++/+++[c]	−
Inflamación de vasos pequeños por ANCA[a]			
Granulomatosis de Wegener	+/++	++/+++	++++
Poliangitis microscópica	+/++	++/+++	++++
Síndrome de Churg-Strauss	+/++	++/+++	++++
Púrpura de Henoch-Schönlein[a]	+/++	++/+++	++++
Crioglobulinemia[a]	+/++	++/+++	++++
Glomerulonefritis membranoproliferativa[a]	++	++/+++	−
Glomerulonefritis mesangioproliferativa	+	+/++	−
Síndromes pulmonares-renales			
Síndrome de Goodpasture[a]	++	++/+++	−
Inflamación de vasos pequeños por ANCA[a]			
Granulomatosis de Wegener	+/++	++/+++	++++
Poliangitis microscópica	+/++	++/+++	++++
Síndrome de Churg-Strauss[a]	+/++	++/+++	++++
Púrpura de Henoch-Schönlein[a]	+/++	++/+++	++++
Crioglobulinemia[a]	+/++	++/+++	++++
Síndromes nefróticos			
Glomerulonefritis con cambios mínimos	++++	−	−
Glomeruloesclerosis segmentaria focal	+++/++++	+	−
Glomerulonefritis membranosa	++++	+	−
Nefropatía diabética	++/++++	−/+	−
Amiloidosis de tipos AL y AA	+++/++++	+	+/++
Glomerulonefritis por depósitos de cadenas ligeras	+++	+	−
Enfermedad fibrilar-inmunotactoide	+++/++++	+	+
Enfermedad de Fabry	+	+	−
Síndromes de la membrana basal			
Glomerulonefritis contra GBM[a]	++	++/+++	−
Síndrome de Alport	++	++	−
Glomerulonefritis por membrana basal delgada	+	++	−
Síndrome onicorrotuliano	++/+++	++	−
Síndromes vasculares glomerulares			
Nefropatía ateroesclerótica	+	+	+++
Nefropatía hipertensiva[b]	+/++	+/++	++
Émbolos de colesterol	+/++	++	+++
Drepanocitosis	+/++	++[c]	+++
Microangiopatías trombóticas	++	++	+++
Síndrome antifosfolípido	++	++	+++
Inflamación de vasos pequeños por ANCA[a]			
Granulomatosis de Wegener	+/++	++/+++	++++
Poliangitis microscópica	+/++	++/+++	++++
Síndrome de Churg-Strauss	+++	++/+++	++++
Púrpura de Henoch-Schönlein[a]	+/++	++/+++	++++
Crioglobulinemia[a]	+/++	++/+++	++++
Amiloidosis de tipos AL y AA	+++/++++	+	+/++
Síndromes por enfermedades infecciosas			
Glomerulonefritis posestreptocócica[a]	+/++	++/+++	−
Endocarditis bacteriana subaguda[a]	+/++	++	−
VIH	+++	+/++	−
Hepatitis B y C	+++	+/++	−
Sífilis	+++	+	−
Lepra	+++	+	−
Paludismo	+++	+/++	−
Esquistosomosis	+++	+/++	−

[a] En ocasiones la sintomatología inicial es la de una glomerulonefritis rápidamente progresiva (RPGN); a veces es llamada glomerulonefritis con cuerpos semilunares.
[b] A veces el cuadro inicial es el de una crisis hipertensiva maligna que origina necrosis fibrinoide agresiva en arteriolas y arterias finas con anemia hemolítica microangiopática.
[c] En ocasiones el cuadro inicial es el de una hematuria franca.
Abreviaturas: ANCA, anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos; AL; amiloide L; AA, amiloide A; GBM, membrana basal glomerular.

bas serológicas en busca de proteínas (antígenos de VIH y de hepatitis B y C); anticuerpos (contra GBM, fosfolípidos, ASO, DNAsa, hialuronidasa, ANCA, DNA, crioglobulinas, VIH y anticuerpos contra hepatitis B y C) o consumo de los componentes del complemento (C_3 y C_4). Los datos del interrogatorio directo y de la exploración física también son útiles para identificar si la glomerulonefritis se circunscribe al riñón *(primaria*) o forma parte de un cuadro generalizado (*secundaria*). El médico, ante los resultados anormales del examen general de orina o la creatinina sérica elevada con edema e insuficiencia cardiaca congestiva o sin ellas, debe dilucidar si la glomerulonefritis es *aguda* o *crónica*. La evaluación se realiza mejor a través del interrogatorio detallado (el último análisis conocido de orina o de creatinina sérica durante el embarazo o la exploración física para la adquisición de un seguro, signos de infección, consumo de medicamentos o estupefacientes); el tamaño de los riñones en la ecografía y los síntomas en la primera consulta. La glomerulopatía crónica se acompaña desde el principio de volumen renal reducido. Las personas que desarrollan rápidamente insuficiencia renal sufren fatiga y debilidad; se sienten muy mal; a menudo tienen síntomas urémicos que se acompañan de náusea, vómito, retención de líquidos y somnolencia. Sin embargo, la glomerulonefritis primaria que se acompaña inicialmente de insuficiencia renal y que ha avanzado lento puede ser prácticamente asintomática, al igual que los individuos con glomerulonefritis aguda que no han perdido gran parte de la función renal. Una vez recogida esta información inicial se sugiere a los pacientes estables desde el punto de vista clínico, con parámetros normales de la coagulación y voluntad para recibir tratamiento que se sometan a una biopsia renal. Este fragmento de tejido se extrae sin mayor peligro con un dispositivo orientado por ecografía.

CUADRO HISTOPATOLÓGICO

En el caso de glomerulonefritis, la biopsia renal permite identificar rápidamente el tipo de daño glomerular y a menudo sugiere el tratamiento indicado. El fragmento de tejido se prepara para el estudio microscópico corriente por medio de colorantes como *hematoxilina y eosina* (H&E) para evaluar la celularidad y la arquitectura; *ácido peryódico de Schiff* (*periodic acid-Schiff*, PAS) para teñir las fracciones de carbohidratos en las membranas del ovillo glomerular y los túbulos; *metenamina argéntica de Jones* para destacar la estructura de la membrana basal; *rojo Congo* para identificar depósitos de amiloide y el colorante *tricrómico de Masson* para detectar el depósito de colágeno y valorar el grado de glomeruloesclerosis y fibrosis intersticial. Los fragmentos también se preparan para someterlos a inmunofluorescencia directa por medio de anticuerpos conjugados contra IgG, IgM e IgA para detectar depósitos inmunitarios como "empedrados" o anticuerpos de tipo IgG o IgA "lineales" adosados a la membrana basal glomerular; anticuerpos contra proteínas del complemento atrapadas (C_3 y C_4) o anticuerpos específicos contra algún antígeno relevante. Por medio de microscopia electrónica de alta resolución es posible identificar el sitio principal de los depósitos inmunitarios y el estado de la membrana basal.

Es importante valorar por separado cada región de una biopsia renal. Bajo el microscopio de luz se revisan varios glomérulos en forma individual (mínimo 10, aunque lo ideal son 20) en busca de lesiones circunscritas y definibles; cuando el daño abarca menos de 50% se considera *focal* y si comprende más de esa cifra se considera *difuso*. El daño en cada ovillo glomerular puede ser *segmentario* si abarca parte del ovillo o *global*, si comprende a casi todo el glomérulo. Los glomérulos pueden tener características *proliferativas,* lo que se traduce en hipercelularidad. Cuando proliferan las células en el ovillo capilar, reciben el nombre de *endocapilares* y si la proliferación abarca el espacio de Bowman se denominan *extracapilares*. Se forman *sinequias* cuando los podocitos epiteliales se adhieren a la cápsula de Bowman en un entorno de lesión glomerular; aparecen estructuras *semilunares* que en algunos casos son extensiones de las sinequias cuando los cúmulos de fibras celulares/fibrina llenan parcial o totalmente el espacio de Bowman, y glomérulos *esclerósticos* con acumulaciones amorfas acelulares de material proteináceo en todo el ovillo con pérdida de los capilares funcionales y el mesangio normal. La *glomeruloesclerosis propia del envejecimiento* es frecuente en los adultos, por lo que es posible calcular el porcentaje "de fondo" de esclerosis dividiendo la edad del individuo entre dos y restando 10. Por medio de microscopia inmunofluorescente y electrónica es posible identificar la presencia y el sitio de los depósitos inmunitarios *subepiteliales, subendoteliales* o *mesangiales* y la *reduplicación* o *dehiscencia* de la membrana basal. En otras regiones de la biopsia, los vasos que rodean a los glomérulos y los túbulos exhiben *angiopatía, vasculitis, fibrillas* o *trombos*. También es posible estudiar a los túbulos para identificar su proximidad; la separación entre ellos puede ser resultado de edema, pérdida tubular o depósito de colágeno como consecuencia de una fibrosis intersticial. Esta última constituye un signo ominoso de insuficiencia renal irreversible e inexorable.

SÍNDROMES NEFRÍTICOS AGUDOS

El cuadro clásico inicial de los *síndromes nefríticos agudos* comprende hipertensión, hematuria, cilindros eritrocíticos, piuria y proteinuria leve o moderada. El daño inflamatorio extenso de los glomérulos reduce la filtración glomerular y al final genera síntomas urémicos con retención de sodio y agua, todo lo cual culmina en edema e hipertensión.

GLOMERULONEFRITIS POSESTREPTOCÓCICA

Esta enfermedad es el prototipo de la *glomerulonefritis proliferativa endocapilar aguda*. La frecuencia de esta secuela de la estreptococosis ha disminuido en los países industrializados, donde suele ser esporádica. Todavía se identifican epidemias, aunque cada vez con menos frecuencia. Por lo general la glomerulonefritis posestreptocócica aguda afecta a niños de dos a 14 años, pero 10% de los casos corresponden a personas mayores de 40 años. Ataca con mayor frecuencia a varones y su frecuencia entre los familiares o personas que conviven con el paciente alcanza 40%. Antes de la glomerulopatía el paciente padece infecciones de piel y faringe con estreptococos tipo M particulares (cepas nefritógenas); en el impétigo se identifican los tipos M 47, 49, 55, 2, 60 y 57 y en la faringitis los tipos M 1, 2, 4, 3, 25, 49 y 12. La glomerulonefritis del impétigo estreptocócico se manifiesta entre dos y seis semanas luego de la infección de la piel y entre una y tres semanas después de la faringitis.

En el caso de glomerulonefritis posestreptocócica la biopsia muestra hipercelularidad de células mesangiales y endoteliales, infiltrados de polimorfonucleares en los glomérulos, depósitos inmunitarios granulosos en el plano subendotelial de IgG, IgM, fracciones C_3, C_4 y $C_{5\text{-}9}$ de complemento y depósitos subepiteliales (con aspecto de "gibas" o protuberancias) (**fig. e9-4**). La glomerulonefritis posestreptocócica es una enfermedad mediada por mecanismos inmunitarios en los que intervienen supuestos antígenos estreptocócicos, complejos inmunitarios circulantes y activación del complemento, junto con una lesión mediada por células. En el curso de los años se ha planteado la participación de numerosos antígenos "supuestos"; de esos candidatos, tres provenientes de estreptococos nefritógenos son el cimógeno, precursor de la exotoxina B; la deshidrogenasa de gliceraldehído fosfato, conocida también como antígeno presorbente (PA-Ag) y la estreptocinasa. Todos ellos exhiben afinidad bioquímica por la membrana basal, que quizá es el "destino" en que actúen los anticuerpos.

El cuadro clásico inicial comprende nefritis aguda con hematuria, piuria, cilindros eritrocíticos, edema, hipertensión e insuficiencia renal oligúrica, que incluso puede llegar a RPGN. Hasta 50% de los enfermos padecen síntomas generales como cefalea, malestar general, anorexia y dolor en el costado (por edema de la cápsula renal). Se sabe que 5% de los niños y 20% de adultos cursan con proteinuria dentro de límites nefróticos. Durante la primera semana después de que aparecen los síntomas, en 90% de los pacientes habrá disminuido CH_{50} y también se observa una menor concentración de la fracción C_3 con C_4 normal. Asimismo, se han descrito casos con factor reumatoide positivo (30 a 40%), presencia de crioglobulinas y complejos inmunitarios circulantes (60 a 70%) y ANCA contra mieloperoxidasa (10%). En ocasiones los cultivos en busca de infección estreptocócica son positivos (10 a 70%) pero el diagnóstico se confirma por una mayor concentración de ASO (30%), anti-DNAsa (70%) y anticuerpos contra hialuronidasa (40%). En consecuencia, para el diagnóstico de glomerulonefritis posestreptocócica rara vez se necesita la biopsia de riñón. Según algunas series, las notificaciones de enfermedad subclínica son cuatro veces más frecuentes que la de nefritis clínica y estos últimos casos se caracterizan por hematuria microscópica asintomática con hipocomplementemia. El tratamiento comprende medidas generales como regulación de la hipertensión y el edema y diálisis según sea necesaria. Todos los pacientes y personas que conviven con ellos deben recibir antibioticoterapia contra la infección estreptocócica. No son útiles los productos inmunosupresores incluso en presencia de estructuras semilunares. La glomerulonefritis posestreptocócica recurrente es rara a pesar de las infecciones estreptocócicas repetitivas. Pocos niños mueren en etapas tempranas, a diferencia de los ancianos. En general el pronóstico es satisfactorio y la insuficiencia renal permanente es muy rara (1 a 3%), incluso más en los niños. En los niños la hematuria y la proteinuria desaparecen entre tres y cuatro semanas después de iniciada la nefritis.

ENDOCARDITIS BACTERIANA SUBAGUDA

La *glomerulonefritis derivada de la endocarditis* típicamente es una complicación de la endocarditis bacteriana subaguda, particularmente en personas que

durante largo tiempo no han recibido tratamiento, sus hemocultivos son negativos o tienen endocarditis de la mitad derecha del corazón. La glomerulonefritis es poco común en la endocarditis bacteriana aguda, porque se necesitan de 10 a 14 días para que aparezca la lesión regulada por complejos inmunitarios, fecha para la cual la persona ha recibido tratamiento y muy a menudo se le ha practicado cirugía de urgencia. En términos generales, los riñones en la endocarditis bacteriana subaguda tienen hemorragias subcapsulares con una imagen "de picadura de pulgas" y en la biopsia renal se observa proliferación de necrosis focal con abundantes depósitos inmunitarios en mesangio, plano subendotelial y subepitelial, de IgG, IgM y fracción C_3. Al inicio, el individuo muestra una sintomatología de RPGN, con estructuras semilunares. También se identifican a veces infartos embólicos o abscesos sépticos. La patogenia depende del depósito de complejos inmunitarios circulantes en el riñón, con activación del complemento. La sintomatología inicial es de hematuria macroscópica o microscópica, piuria, proteinuria mínima o con menor frecuencia, RPGN con pérdida rápida de la función renal. A menudo se observa anemia normocítica, aceleración de la velocidad de eritrosedimentación, hipocomplementemia, valores altos del factor reumatoide, crioglobulina de tipo III y complejos inmunitarios circulantes. En el momento del diagnóstico puede haber mayor concentración sérica de creatinina, pero con los tratamientos actuales muy pocas veces el trastorno evoluciona hasta llegar a la insuficiencia renal crónica. El tratamiento primario incluye erradicar la infección con antimicrobianos durante cuatro a seis semanas y si este objetivo se logra de manera expedita, el pronóstico de la función renal es satisfactorio.

En personas con derivaciones ventriculoauriculares y ventriculoperitoneales que tienen infecciones pulmonares, abdominales, del aparato reproductor femenino (pélvicas) o cutáneas y en quienes tienen prótesis vasculares infectadas puede aparecer glomerulonefritis en la forma de infección bacteriana persistente en la sangre. La sintomatología inicial es variable e incluye proteinuria, hematuria microscópica e insuficiencia renal aguda. Los hemocultivos por lo general son positivos, hay menor concentración de complemento sérico y puede haber incremento de la concentración de proteína C reactiva, factor reumatoide, anticuerpos antinucleares y crioglobulinas. Las lesiones comprenden tres tipos de glomerulonefritis: membranoproliferativa (MPGN), proliferativa difusa (*diffuse proliferative glomerulonephritis*, DPGN) o la mesangioproliferativa y todas ellas a veces culminan en RPGN. El tratamiento se centra en la erradicación de la infección y se trata a casi todos los pacientes como si padecieran endocarditis.

NEFRITIS LÚPICA

Esta enfermedad es una complicación grave y frecuente del lupus eritematoso generalizado (*systemic lupus erythematosus*, SLE) y presenta su mayor gravedad en mujeres adolescentes afroestadounidenses. Entre 30 y 35% de las pacientes muestra datos clínicos de nefropatía para la fecha del diagnóstico y 60% de los adultos y 80% de los niños exhiben anormalidades renales en algún punto del curso de la enfermedad. La nefritis lúpica es consecuencia del depósito de complejos inmunitarios circulantes que activan la cascada de complemento provocando una lesión mediada por el complemento, infiltración leucocítica, activación de factores procoagulantes y liberación de diversas citocinas. En la lesión renal también interviene la formación *in situ* de complejos inmunitarios una vez que se adhieren los antígenos nucleares al glomérulo. En algunos pacientes la presencia de anticuerpos antifosfolípidos desencadena una microangiopatía trombótica.

Las manifestaciones clínicas, la evolución de la enfermedad y el tratamiento de la nefritis lúpica son directamente proporcionales al cuadro histopatológico renal. El signo clínico más frecuente de nefropatía es la proteinuria, pero también pueden aparecer hematuria, hipertensión, grados diversos de insuficiencia renal y sedimento urinario activo con cilindros eritrocíticos. En la biopsia se identifican graves alteraciones del riñón, incluso sin anormalidades importantes en los análisis de orina, pero muchos nefrólogos no extraen una muestra para biopsia hasta que los análisis muestran las anormalidades correspondientes. Las manifestaciones extrarrenales del lupus son importantes para corroborar el diagnóstico de lupus generalizado puesto que, si bien las anormalidades serológicas son frecuentes en la nefritis lúpica, no tienen suficiente peso diagnóstico. Los anticuerpos contra DNA de doble hélice (*double stranded-DNA*, ds-DNA) que fijan complemento indican la presencia de nefropatía. En los pacientes con nefritis lúpica aguda es frecuente observar hipocomplementemia (70 a 90%) y muchas veces el descenso del complemento anuncia una exacerbación. Sin embargo, la biopsia de riñón es el único método fiable para identificar las variantes morfológicas de la nefritis lúpica.

En el taller que la Organización Mundial de la Salud (OMS) organizó en 1974 se definieron algunas características peculiares de la lesión glomerular por lupus; estas normas fueron modificadas en 1982. En 2004, la *International Society of Nephrology* y la *Renal Pathology Society*, actualizaron la clasificación. La última versión de las lesiones observadas en la biopsia **(cuadro 277-3)** es la que mejor define las correlaciones clinicopatológicas; aporta información útil para el pronóstico y sienta las bases para las recomendaciones terapéuticas actuales. La nefritis de clase I describe la arquitectura histológica normal del glomérulo por cualquier técnica o con microscopio de luz, con depósitos mínimos en el mesangio bajo el microscopio electrónico de inmunofluorescencia. La clase II señala la presencia de complejos inmunitarios en el mesangio con *proliferación mesangial*. De manera típica, las lesiones de clases I y II se acompañan de manifestaciones mínimas y de función renal normal; el síndrome nefrótico es raro. Las personas con lesiones circunscritas al mesangio renal tienen un pronóstico excelente y no suelen necesitar tratamiento de su nefritis lúpica.

CUADRO 277-3 CLASIFICACIÓN DE LA NEFRITIS LÚPICA

Clase I	Mesangial mínima	Arquitectura histológica normal con depósitos mesangiales
Clase II	Proliferación mesangial	Hipercelularidad mesangial con expansión de la matriz mesangial
Clase III	Nefritis focal	Proliferación endocapilar ± extracapilar focales, con depósitos inmunitarios subendoteliales focales y expansión mesangial mínima
Clase IV	Nefritis difusa	Proliferación endocapilar ± extracapilar difusa, con depósitos inmunitarios subendoteliales difusos y alteraciones mesangiales
Clase V	Nefritis membranosa	Engrosamiento de la membrana basal con depósitos inmunitarios subendoteliales difusos en el caso de lesiones de clase III o IV y a veces llamada nefritis membranosa y proliferativa mixta
Clase VI	Nefritis esclerótica	Esclerosis global prácticamente en todos los capilares glomerulares

Nota: revisión de *International Society of Nephrology-Renal Pathology Society Study Group*, 2004.

El tema de la nefritis lúpica se describe bajo el título de síndromes nefríticos agudos por las lesiones proliferativas agresivas y pronunciadas que acompañan a la nefropatía de clases III a V. La clase III describe a las *lesiones focales con proliferación o cicatrices* que a menudo abarcan sólo un segmento del glomérulo (**fig. e9-10**). Las lesiones de clase III tienen la evolución más variable. En 25 a 33% de los pacientes aparecen hipertensión, sedimento urinario activo y proteinuria ante una proteinuria dentro de límites nefróticos. En 25% de los enfermos se eleva la creatinina sérica. Los sujetos con proliferación mínima que abarca un pequeño porcentaje de los glomérulos reaccionan satisfactoriamente a la corticoterapia y menos de 5% terminan con insuficiencia renal en un lapso de cinco años. Los individuos con proliferación más pronunciada que abarca un porcentaje mayor de glomérulos tienen un pronóstico más sombrío y menores índices de remisión. El tratamiento de estos pacientes es el mismo que el de los individuos con lesiones de clase IV, dado que algunos nefrólogos piensan que las lesiones de clase III son simplemente la manifestación inicial de la enfermedad de clase IV. Esta última clase comprende las *lesiones proliferativas difusas y globales* que se extienden hasta la mayor parte de los glomérulos. Los individuos con este tipo de lesiones por lo general exhiben una gran concentración de anticuerpos contra DNA, hipocomplementemia, cilindros eritrocíticos, proteinuria, hipertensión e hipofunción renal; 50% de los pacientes tienen proteinuria dentro de rangos nefróticos. En el paciente con estructuras semilunares en la biopsia la función renal se puede deteriorar rápidamente. Sin tratamiento, esta lesión agresiva conlleva el peor pronóstico para los riñones. Sin embargo, si con el tratamiento se logra la remisión (definida como la normalización de la función renal y una proteinuria ≤330 mg/100 ml), los resultados renales serán excelentes. El tratamiento debe combinar dosis elevadas de corticoesteroides con ciclofosfamida o micofenilato mofetilo. Los datos actuales sugieren que la inducción de una remisión por medio de esteroides y ciclofosfamida o micofenolato de mofetilo durante dos a seis meses, seguida de una fase de mantenimiento con dosis menores de corticoesteroides y micofenolato, equilibra o compensa mejor la posibilidad de obtener una remisión satisfactoria, con los efectos adversos del tratamiento. No existe consenso en cuanto al empleo de dosis altas de metilprednisolona intravenosa frente a prednisona oral, ni de ciclofosfamida intravenosa mensual frente a ciclofosfamida oral diariamente ni de otros inmunosupresores como ciclosporina o azatioprina. Por lo general los nefrólogos evitan administrar durante un tiempo prolongado la ciclofosfamida en los pacientes en edad reproductiva si no han almacenado antes en bancos capacitados sus óvulos o espermatozoides.

La lesión de clase V describe los depósitos inmunitarios subepiteliales que asumen una *distribución membranosa*; una subcategoría de las lesiones de clase V es la que se caracteriza por la presencia de lesiones proliferativas y algunas veces ha sido llamada *nefropatía membranosa y proliferativa mixta*; esta categoría de lesión se trata igual que la glomerulonefritis de clase IV. En 60% de los casos el cuadro inicial consta de un síndrome nefrótico o grados menores de proteinuria. Los sujetos con nefritis lúpica de clase V, a semejanza de los pacientes con *nefropatía membranosa idiopática*, tienen predisposición a padecer trombosis de la vena renal u otras complicaciones trombóticas. Unos cuantos pacientes de la clase V manifiestan inicialmente hipertensión y disfunción renal. En esta categoría de enfermos se han generado datos antagónicos en cuanto a su evolución clínica, pronóstico y tratamiento, lo cual traduce la heterogeneidad del grupo mencionado. Los sujetos con síndrome nefrótico grave, creatinina sérica muy elevada y una evolución progresiva probablemente obtienen más beneficios de la corticoterapia combinada con otros inmunosupresores. La proteinuria también se atenúa con inhibidores del sistema renina-angiotensina.

En los pacientes con cualesquiera de las lesiones mencionadas éstas se pueden transformar, por lo que deben ser revalorados, incluso repitiendo la biopsia de riñón. Los pacientes con lupus y lesiones de clase VI tienen una frecuencia mayor de 90% de *glomérulos escleróticos* y nefropatía terminal con fibrosis intersticial. En conjunto, alrededor de 20% de los individuos con nefritis lúpica alcanzarán la etapa final de la enfermedad que obligue a diálisis o trasplante. El lupus generalizado tiende a permanecer latente una vez que existe insuficiencia renal, quizá por el efecto inmunosupresor de la uremia. El trasplante renal en la insuficiencia renal por lupus por lo general se lleva a cabo después de unos seis meses de enfermedad inactiva, con lo cual se obtiene un índice de supervivencia del aloinjerto similar al de los pacientes que reciben un trasplante por otras causas.

GLOMERULONEFRITIS POR ANTICUERPOS ANTIMEMBRANA BASAL GLOMERULAR

Las personas que generan autoanticuerpos dirigidos contra los antígenos de la membrana basal glomerular a menudo padecen una glomerulonefritis por anticuerpos *antimembrana basal glomerular (anti-GBM)*. Cuando el cuadro inicial comprende hemorragia pulmonar y glomerulonefritis, este síndrome neumorrenal recibe el nombre de *Goodpasture*. Los epítopos en los que actúa esta enfermedad autoinmunitaria se ubican en la estructura cuaternaria del dominio α3 NC1 del colágeno IV. Los linfocitos T con restricción de MHC desencadenan la respuesta de autoanticuerpos puesto que los humanos no toleran los epítopos creados por dicha estructura cuaternaria. En circunstancias normales estos epítopos son secuestrados en el hexámero del colágeno IV y quedan expuestos por las infecciones, el tabaquismo, los oxidantes o los solventes. El síndrome de Goodpasture afecta a dos grupos de edad: varones jóvenes mayores de 15 años de edad, y varones y mujeres de 60 a 70 años. En los jóvenes por lo general se manifiesta en forma explosiva con hemoptisis, descenso repentino de la hemoglobina, fiebre, disnea y hematuria. La hemoptisis es más frecuente en los fumadores y los que tienen como manifestación inicial hemorragia pulmonar evolucionan mejor que las personas de mayor edad con una lesión renal asintomática de larga duración; cuando una de las manifestaciones iniciales es oliguria el pronóstico es particularmente sombrío. Ante la sospecha de síndrome de Goodpasture es necesario realizar de inmediato una biopsia de riñón para confirmar el diagnóstico y evaluar el pronóstico. En forma típica, en la biopsia se identifica *necrosis focal o segmentaria* que más tarde, con la destrucción agresiva de los capilares por proliferación celular, culmina en una formación semilunar en el espacio de Bowman (**fig. e9-12**). Al evolucionar estas lesiones, en forma concomitante aparece nefritis intersticial con fibrosis y atrofia tubular. La presencia de anticuerpos contra GBM y complemento se identifica en la biopsia por medio de una tinción específica para identificar IgG (en raras ocasiones IgA) de inmunofluorescencia lineal. Al buscar anticuerpos contra GBM en suero es particularmente importante que se utilice solamente al dominio α3 NC1 del colágeno IV como objetivo o sitio de acción; ello se debe a que en los síndromes paraneoplásicos aparecen anticuerpos no nefríticos contra el dominio α1 NC1 y es imposible diferenciar esta característica en métodos que utilizan fragmentos de toda la membrana basal como el sitio buscado de unión. Se sabe que entre 10 a 15% de los sueros de individuos con síndrome de Goodpasture contienen también ANCA contra mieloperoxidasa; este subgrupo de enfermos muestra una variante con vasculitis y como dato sorprendente, su pronóstico con el tratamiento es muy satisfactorio. El pronóstico es peor si en la primera consulta se identifican más de 50% de estructuras semilunares en la biopsia renal, si existe fibrosis avanzada; si la creatinina sérica es mayor de 5 a 6 mg/100 ml, si ha surgido oliguria o se requiere diálisis inmediatamente. Muchos de estos últimos pacientes, a pesar de que se intenta a menudo la práctica de plasmaféresis y corticoterapia, no mejoran con ella. Las personas con insuficiencia renal avanzada cuyo inicio incluye hemoptisis, deben ser tratadas de la hemorragia pulmonar porque mejora con la plasmaféresis y pueden salvarse. Los individuos tratados que tienen una forma menos grave de la enfermedad mejoran con ocho a 10 tratamientos de plasmaféresis acompañados de prednisona por vía oral y ciclofosfamida en las primeras dos semanas. El trasplante renal es posible, pero ante el peligro de recidiva, la experiencia sugiere que el enfermo debe esperar seis meses y hasta que no se detecten en su suero los anticuerpos.

NEFROPATÍA POR IgA

Berger fue el primero en describir la glomerulonefritis que llamó *nefropatía por IgA*. Se caracteriza, en su forma clásica, por hematuria episódica vinculada con el depósito de IgA en el mesangio. La nefropatía por inmunoglobulina A es una de las formas más comunes de glomerulonefritis a nivel mundial. Afecta predominantemente a varones; su máxima frecuencia se sitúa entre los 20 y los 39 años de edad y rara vez muestra tendencia familiar. Se advierten diferencias geográficas en la prevalencia y en las costas asiáticas y del Pacífico su frecuencia es de 30% y en el sur de Europa, 20%, en comparación con una frecuencia menor en el norte de Europa y Estados Unidos. Inicialmente se planteó la hipótesis que las variaciones en su detección reflejaban en parte diferencias regionales en la identificación de la hematuria microscópica asintomática o en la frecuencia de biopsias de riñón. Sin embargo, al adquirir mayor uniformidad la atención clínica en la nefrología y que las notificaciones regionales provinieran en gran medida de ciudades mayores, esta variación en la frecuencia muy posiblemente ha reflejado diferencias verdaderas entre grupos raciales y étnicos. Los datos clínicos y de laboratorio han sugerido grandes semejanzas entre la púrpura de Henoch-Schönlein y la nefropatía por IgA. Esta última se diferencia sobre bases clínicas de la nefropatía por IgA por síntomas generalizados más notables, iniciar a una edad más joven (menos de 20 años), por una infección previa y por molestias abdominales. También se identifican depósitos de IgA en el mesangio glomerular en diversas enfermedades generalizadas, incluida hepatopatía crónica, enfermedad de Crohn, adenocarcinoma gastrointestinal, bronquiectasia obstructiva crónica, neumonía intersticial idiopática, dermatitis herpetiforme, micosis fungoide, lepra, espondilitis anquilosante, policondritis recidivante y síndrome de Sjögren. El depósito de IgA en estas enfermedades por lo general no se acompaña de inflamación glomerular clínicamente importante ni de disfunción renal y por ello no ha recibido el nombre de nefropatía por inmunoglobulina A.

La nefropatía es una glomerulonefritis regulada por complejos inmunitarios, definida por la presencia de depósitos mesangiales difusos de IgA que suelen acompañarse de hipercelularidad mesangial. Pueden estar distribuidas junto con IgA cadenas ligeras de inmunoglobulina o IgM, IgG y fracción C_3. En forma típica, la IgA depositada en el mesangio es polimérica y de la subclase IgA1, pero no se ha dilucidado su importancia patogénica. Se han descrito anormalidades en la producción de IgA por parte de los plasmacitos, en particular IgA secretoria; en la *O*-glucosilación de IgA; en la eliminación de IgA predominantemente por el hígado; en la eliminación de IgA mesangial y los receptores para esta inmunoglobulina y en hechos regulados por el factor de crecimiento y por citocinas. A pesar de la presencia de mayores concentraciones séricas de IgA en 20 a 50% de los pacientes, del depósito de IgA en la biopsia de piel en 15 a 55% de los enfermos o de los mayores niveles de IgA secretoria y de los complejos de IgA-fibronectina, se necesita una biopsia renal para corroborar el diagnóstico. Las características inmunofluorescentes de IgA en la biopsia de riñón es el elemento que define la nefropatía por IgA dentro del contexto clínico apropiado, pero en la microscopia de luz pueden identificarse diversas lesiones histológicas (**fig. e9-6**) incluido DPGN; *esclerosis segmentaria* y en raras ocasiones *necrosis segmentaria con formación de estructuras semilunares celulares* que aparecen de manera típica en la forma de glomerulonefritis rápidamente progresiva.

Las dos sintomatologías iniciales más comunes de la nefropatía por IgA son los episodios recurrentes de hematuria macroscópica durante una infección de vías respiratorias superiores en niños o inmediatamente después de ella (púrpura de Henoch-Schönlein) o la hematuria microscópica asintomática que a menudo afecta a los adultos. Entre uno y otro episodios, los análisis de orina son normales. Si persiste la hematuria se detectan grados cada vez más intensos de proteinuria; sin embargo, es poco común el síndrome nefrótico. La presencia o la ausencia de proteinuria en el momento del diagnóstico es el elemento que determinará si los pacientes con hematuria asintomática deben ser sometidos a biopsia y ello traduce un sesgo equívoco en las costumbres de la práctica clínica. La proteinuria puede aparecer en etapa tardía de la enfermedad. En raras ocasiones la sintomatología inicial es de insuficiencia renal aguda y una evolución rápida. La nefropatía por IgA es una enfermedad be-

nigna en la mayoría de los pacientes y sólo evoluciona a la insuficiencia renal en 25 a 30% en un lapso de 20 a 25 años; de hecho, 5 a 30% de los enfermos terminan por mostrar remisión completa. Los factores de riesgo en cuanto a la pérdida de la función renal incluyen la presencia de hipertensión o proteinuria, la ausencia de episodios de hematuria macroscópica, ser del sexo masculino, mayor edad (senectud) desde el comienzo y cambios más intensos en la biopsia renal.

No existe consenso en cuanto al tratamiento óptimo. Los grandes estudios que incluyen a sujetos con múltiples glomerulopatías o los pequeños estudios de individuos con nefropatía por IgA se orientan hacia el empleo de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (*angiotensin-converting enzyme*, ACE) en personas con proteinuria o deterioro de la función renal. También se han sugerido en estudios pequeños, la práctica de amigdalectomía, la corticoterapia y aceite de pescado para beneficiar a ciertos enfermos que tienen nefropatía por IgA. Los pacientes, si la sintomatología inicial es de RPGN, típicamente reciben corticoesteroides, citotóxicos y son sometidos a plasmaféresis.

INFLAMACIÓN DE VASOS PEQUEÑOS POR ANCA (ANTICUERPOS ANTICITOPLASMA DE NEUTRÓFILOS)

Un grupo de pacientes con inflamación (vasculitis) de vasos pequeños (arteriolas, capilares, vénulas y rara vez arterias de pequeño calibre) y glomerulonefritis tienen anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA); estos anticuerpos pertenecen a dos tipos: antiproteinasa 3 (PR3) o antimieloperoxidasa (MPO) (cap. 319). Los ANCA son producidos con el auxilio de los linfocitos T y activan leucocitos y monocitos, los cuales conjuntamente dañan las paredes de los vasos pequeños. La lesión del endotelio también atrae a más leucocitos y extiende la inflamación. La granulomatosis de Wegener, la poliangitis microscópica y el síndrome de Churg-Strauss pertenecen a esta categoría porque muestran los ANCA y tienen una *glomerulonefritis pauciinmunitaria* con escasos complejos inmunitarios en vasos pequeños y capilares glomerulares. Los sujetos con cualesquiera de las tres enfermedades tienen una combinación de cualesquiera de los anticuerpos séricos, pero surgen con mayor frecuencia los anticuerpos contra PR3 en la enfermedad de Wegener y los que actúan contra MPO en la poliangitis microscópica o el síndrome de Churg-Strauss. Cada una de las enfermedades posee características clínicas propias, pero muchos de los signos no anticipan recaída o progresión y, en forma de grupo, por lo general son tratadas de la misma manera. Solamente la aparición de afección de las vías respiratorias superiores, daño pulmonar persistente y anticuerpos contra PR3 sugieren que la evolución de la enfermedad será más difícil. La terapia de inducción por lo general incluye alguna combinación de plasmaféresis, metilprednisolona y ciclofosfamida. No se ha corroborado el beneficio de la plasmaféresis en estas situaciones. Es importante disminuir progresivamente las dosis de corticoesteroides poco después de que cede la inflamación aguda y la terapia de sostén incluye ciclofosfamida o una azatioprina incluso durante un año, para llevar al mínimo el riesgo de recidiva.

Granulomatosis de Wegener. Las personas con esta enfermedad, cuyas manifestaciones clásicas iniciales son fiebre, rinorrea purulenta, úlceras nasales, dolor sinusal, poliartralgias/artritis, tos, hemoptisis, falta de aire, hematuria microscópica y proteinuria de 0.5 a 1 g/24 h, tienen en ocasiones púrpura cutánea y mononeuritis múltiple. La sintomatología inicial sin afección renal recibe el nombre de *granulomatosis de Wegener limitada*, aunque algunos de los enfermos ulteriormente muestran signos de daño renal. En las radiografías de tórax a menudo se identifican nódulos e infiltrados persistentes, a veces con cavidades. En la biopsia del tejido afectado se identifica inflamación de vasos pequeños (vasculitis) y granulomas no caseosos vecinos. En el estudio histopatológico de riñón durante la enfermedad activa se advierte *glomerulonefritis necrosante segmentaria* sin depósitos inmunitarios (**fig. e9-11**). Se desconoce la causa de la granulomatosis de Wegener. En estudios con casos comparativos se advirtió un mayor riesgo con la exposición a polvo de sílice. La enfermedad también es más frecuente en personas con deficiencia de α_1 antitripsina, que es inhibidora de antiproteinasa 3.

Poliangitis microscópica. Desde el punto de vista clínico, la sintomatología de estos pacientes se asemeja un poco a los que tienen glomerulonefritis de Wegener, excepto que rara vez presentan neumopatía o sinusitis destructiva significativa. La diferenciación se logra por medio de biopsia, en la cual la vasculitis en la poliangitis microscópica no se acompaña de granulomas. Algunos pacientes también tienen lesión circunscrita a capilares y vénulas.

Síndrome de Churg-Strauss. Si la inflamación de vasos pequeños (vasculitis) se acompaña de eosinofilia periférica, púrpura cutánea, mononeuritis, asma y rinitis alérgica, se piensa en el síndrome de Churg-Strauss. El estado alérgico a veces se acompaña de hipergammaglobulinemia, mayores concentraciones de IgE en suero o la presencia del factor reumatoide. La inflamación pulmonar que incluye tos pasajera e infiltrados pulmonares suele anteceder a las manifestaciones generalizadas de la enfermedad, durante años; rara vez faltan las manifestaciones pulmonares. El 33% de los pacientes puede tener derrames pleurales exudativos acompañados de eosinófilos. En la biopsia renal se identifica inflamación de vasos pequeños (vasculitis), *glomerulonefritis necrosante segmentaria focal*, aunque por lo general no hay eosinófilos ni granulomas. El origen del síndrome es autoinmunitario, pero se desconocen sus factores desencadenantes. Como dato interesante, algunos asmáticos tratados con antagonistas del receptor de leucotrienos terminan por mostrar este tipo de vasculitis.

GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOPROLIFERATIVA

Esta enfermedad a veces es llamada *glomerulonefritis mesangiocapilar* o *lobular*. Es una glomerulonefritis regulada por mecanismos inmunitarios, que se caracteriza por engrosamiento de la membrana basal glomerular con cambios mesangioproliferativos; 70% de los enfermos muestran hipocomplementemia. La MPGN es rara en afroestadounidenses y el ataque idiopático suele iniciar en la niñez o comienzos de la vida adulta. La entidad se subdivide, según su cuadro patológico, en tipos I, II y III. La *MPGN de tipo I* suele acompañar a la hepatitis C persistente, enfermedades autoinmunitarias como el lupus o la crioglobulinemia o enfermedades neoplásicas (**cuadro 277-4**). Las *MPGN de tipo II y III* por lo general son idiopáticas, excepto en presencia del factor nefrítico C_3, en la lipodistrofia parcial que produce la enfermedad de tipo II, en la deficiencia del receptor de complemento en la de tipo III o en ambas entidades.

La MPGN de tipo I, que es la más proliferativa de las tres, muestra proliferación mesangial con segmentación lobulillar en la biopsia renal e interposición de mesangio entre la membrana basal capilar y células endoteliales, con lo que surge un doble contorno que ha sido llamado *"huellas o rieles de vagoneta"* (**figs. e9-7** y **e9-9**). En forma típica se advierten depósitos subendoteliales con concentraciones séricas bajas de la fracción C_3, aunque la mitad de los enfermos tiene concentraciones normales de esta fracción y ocasionalmente depósitos intramesangiales. La MPGN de tipo II se caracteriza por disminución en las concentraciones séricas de C_3 y engrosamiento denso de la membrana basal que contiene cintas de depósitos densos y de C_3, por lo cual se la ha llamado a veces *enfermedad de depósitos densos* (**fig. e9-8**). En forma clásica, el ovillo glomerular muestra una imagen lobulillar; rara vez aparecen los depósitos intramesangiales y por lo general no se detectan depósitos subendoteliales. La proliferación en la MPGN de tipo III es menos frecuente que en los otros dos tipos y suele ser focal; rara vez hay interposición mesangial y los depósitos subepiteliales aparecen a lo largo de segmentos ensanchados de la membrana glomerular basal, que tiene un aspecto laminado e irregular.

La MPGN de tipo I es consecuencia del depósito de complejos inmunitarios circulantes en el glomérulo o de su formación *in situ*. Los tipos II y III de la enfermedad pueden provenir de "factores nefríticos", que son autoanticuerpos que estabilizan la convertasa de C_3 y permiten que se active el C_3 sérico. La sintomatología inicial en la MPGN incluye proteinuria, hematuria y piuria (30%); síntomas generales como fatiga y malestar, que

CUADRO 277-4 GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOPROLIFERATIVA

Tipo I (la más común)
Idiopática
Endocarditis bacteriana subaguda
Lupus eritematoso generalizado
Hepatitis C ± crioglobulinemia
Crioglobulinemia mixta
Hepatitis B
Cánceres de pulmón, mama y ovario (germinal)
Tipo II (de depósitos densos)
Idiopática
Por factor nefrítico C_3
Lipodistrofia parcial
Tipo III
Idiopática
Por deficiencia del receptor de complemento

son más frecuentes en niños con la enfermedad de tipo I o un cuadro nefrítico agudo con RPGN y deterioro rápido de la función renal hasta en 25% de los pacientes. Es frecuente que haya disminución de las concentraciones séricas de C_3. Cerca de 50% de los enfermos con MPGN terminan por mostrar enfermedad terminal unos 10 años después del diagnóstico y luego de 20 años, 90% presentan insuficiencia renal. Los elementos que anticipan un mal pronóstico son el síndrome nefrótico, la hipertensión y la insuficiencia renal. En presencia de proteinuria es prudente administrar inhibidores del sistema de renina-angiotensina. No se ha confirmado la necesidad de tratamiento a base de dipiridamol, coumadina o ciclofosfamida y por ello no se recomiendan. Hay algunos datos que refuerzan la eficacia del tratamiento de *MPGN primaria* con corticoesteroides, particularmente en niños. En la *MPGN secundaria* se obtiene beneficio neto con el tratamiento de la infección, la enfermedad autoinmunitaria o las neoplasias coexistentes. Todas las nefropatías primarias pueden reaparecer si la persona recibe un aloinjerto renal, pero se sabe que los sujetos con MPGN están expuestos a un mayor riesgo de este problema grave.

GLOMERULONEFRITIS MESANGIOPROLIFERATIVA

Esta enfermedad se caracteriza por la expansión del mesangio y a veces se acompaña de hipercelularidad del mismo; por paredes finas y de contorno único de capilares y por depósitos inmunitarios en el mesangio. La sintomatología inicial incluye grados variables de proteinuria y, comúnmente, hematuria. La enfermedad mesangioproliferativa puede detectarse en la nefropatía por IgA, el paludismo por *P. falciparum*, la glomerulonefritis posinfecciosa en fase de resolución y la nefritis lúpica de clase II y todas estas entidades tienen una imagen histológica similar. Después de descartar estas entidades secundarias se confirma el diagnóstico de *glomerulonefritis mesangioproliferativa primaria* en menos de 15% de las biopsias renales. En lo que se refiere a la lesión renal regulada por mecanismos inmunitarios, con depósitos de IgM, C1q y C_3, la evolución clínica es variable. Los individuos que tienen sólo hematuria pueden tener una evolución muy benigna y los que muestran proteinuria intensa a veces terminan en insuficiencia renal. No hay acuerdo en cuanto al tratamiento, pero algunos señalamientos clínicos sugieren beneficio con el empleo de inhibidores del sistema de renina-angiotensina, corticoterapia e incluso citotóxicos.

SÍNDROME NEFRÓTICO

La sintomatología inicial clásica del síndrome nefrótico comprende proteinuria intensa, hematuria mínima, hipoalbuminemia, hipercolesterolemia, edema e hipertensión. El sujeto con este síndrome, si no es diagnosticado ni tratado, progresivamente presentará daño que origine disminución de la filtración glomerular e insuficiencia renal.

El tratamiento de las causas del síndrome nefrótico se señala en los apartados de cada enfermedad, en los párrafos siguientes. En términos generales, es importante administrar hipolipemiantes a todos los pacientes que tienen hipercolesterolemia que es consecuencia del síndrome nefrótico, porque están expuestos a mayor peligro de enfermedad cardiovascular. El edema que es consecuencia de la retención de sodio y agua se controla con el empleo prudente de diuréticos y con medidas para evitar la depleción del volumen intravascular. Las complicaciones venosas que surgen a consecuencia del estado de hipercoagulabilidad vinculado con el síndrome nefrótico se tratan con anticoagulantes. La pérdida de algunas proteínas de unión en suero, como la globulina captadora de hormonas tiroideas, altera las pruebas funcionales. Por último, se ha planteado la hipótesis de que la propia proteinuria es nefrotóxica y su tratamiento con inhibidores del sistema de renina-angiotensina permite disminuir la excreción por la orina.

ENFERMEDAD DE CAMBIOS MÍNIMOS

La enfermedad de cambios mínimos (*minimal change disease*, MCD), conocida a veces como *lesión cero*, origina entre 70 y 90% del síndrome nefrótico en niños pero sólo de 10 a 15% en los adultos. La sintomatología inicial suele ser de una nefropatía primaria, pero puede acompañarse de otros trastornos como la enfermedad de Hodgkin, alergias o el empleo de antiinflamatorios no esteroideos; la nefritis intersticial grave suele acompañar a casos vinculados con el uso de productos no corticoesteroideos. La MCD en la biopsia renal no muestra lesión glomerular obvia en la microscopia de luz y tampoco la presencia de depósitos en la microscopia fluorescente y a veces cantidades mínimas de IgM en el mesangio (**fig. e9-1**). Sin embargo, por medio de la microscopia electrónica se demuestra siempre un borramiento de los pies en que se apoyan los podocitos epiteliales, con debilitamiento de las membranas con poro hendido. No se ha dilucidado la fisiopatología de esta lesión. Muchos expertos aceptan que hay una citocina circulante quizá vinculada con la respuesta de linfocitos T, que altera la carga capilar y la integridad de los podocitos. Las pruebas de la lesión de tipo inmunitario por citocina son circunstanciales y la sugieren la presencia de alergias previas, alteraciones en la inmunidad de tipo celular durante infecciones víricas y la elevada frecuencia de remisiones con los corticoesteroides.

El cuadro inicial de MCD incluye el inicio repentino de edema y síndrome nefrítico, acompañados de un sedimento urinario acelular. Algunos signos menos frecuentes son hipertensión (30% en niños, 50% en adultos), hematuria microscópica (20% en niños y 33% en adultos), atopia o síntomas alérgicos (40% en niños, 30% en adultos) y deterioro de la función renal (menos de 5% en niños y 30% en adultos). La insuficiencia renal aguda en los adultos suele provenir del edema intrarrenal (nefrosarca) que mejora con la albúmina intravenosa y los diuréticos. Este padecimiento debe diferenciarse de la insuficiencia renal aguda que es consecuencia de hipovolemia. En los niños, la orina anormal contiene predominantemente albúmina, con cantidades mínimas de proteínas de mayor peso molecular y por ello a veces se le denomina *proteinuria selectiva.* Se ha sabido que incluso 30% de los niños muestran remisión espontánea, pero en la actualidad todos los menores son tratados con corticoesteroides y en esta situación solamente a los que no mejoran se les realiza biopsia renal. Los pacientes que reaccionan en forma primaria son aquellos que han tenido remisión completa (<0.2 mg/24 h, de proteinuria) después de un ciclo único de prednisolona; los que dependen de corticoesteroides recaen al disminuir la dosis del fármaco. Los pacientes que recaen frecuentemente, es decir, que han tenido dos o más recidivas en los seis meses siguientes a la disminución de las dosis y los pacientes esteroidoresistentes no mejoran con la corticoterapia. Se ha observado que 90 a 95% de los niños muestran remisión completa después de ocho semanas de corticoterapia y que 80 a 85% de los adultos alcanzarán la remisión total, pero sólo después de un ciclo más largo que incluye 20 a 24 semanas. Los pacientes que presentan resistencia a los corticoesteroides pueden mostrar FSGS en las biopsias de repetición. Algunos expertos han planteado la hipótesis de que si la primera biopsia renal no tiene un segmento de glomérulos más profundos, es posible que no se haga el diagnóstico temprano preciso de glomeruloesclerosis segmentaria focal.

Las recidivas se observan en 70 a 75% de los niños después de la primera remisión y el hecho de ocurrir en forma temprana anticipa múltiples recidivas ulteriores. La frecuencia de esta complicación disminuye después de la pubertad, aunque hay un mayor riesgo de que ocurra posterior de la disminución rápida de las dosis de corticoesteroides, en todos los grupos. Las recidivas son menos frecuentes en adultos, pero se vuelven más refractarias a la terapia ulterior. La prednisona es el fármaco de primera elección y se destinan los inmunosupresores de otro tipo como la ciclofosfamida, el clorambucilo y el micofenolato de mofetilo para pacientes con recaídas frecuentes, corticodependientes o corticorresistentes. La ciclosporina induce remisiones, pero también al interrumpirla son frecuentes las recidivas. El pronóstico a largo plazo en adultos es menos satisfactorio en casos de insuficiencia renal aguda o de resistencia a corticoesteroides.

GLOMERULOESCLEROSIS SEGMENTARIA FOCAL (FSGS)

Esta enfermedad se caracteriza por cicatrices glomerulares segmentarias que abarcan algunos los glomérulos y los signos clínicos en estos casos se manifiestan predominantemente en forma de proteinuria. Después de eliminar las causas secundarias de FSGS **(cuadro 227-5)** los demás pacientes, según los expertos, tienen FSGS. La incidencia de esta enfermedad va en aumento y en la actualidad comprende hasta 33% de los casos de síndrome nefrótico en adultos y 50% de este síndrome en afroestadounidenses, a los que afecta con mayor frecuencia. Es probable que la patogenia de FSGS sea multifactorial y entre sus mecanismos posibles están un factor de permeabilidad circulante regulado por linfocitos T; proliferación celular y síntesis de matriz reguladas por TGF-β y anormalidades de podocitos, que dependen de mutaciones genéticas.

Los cambios patológicos de la FSGS son más notables en los glomérulos situados en la unión corticomedular (**fig. e9-2**), de tal manera que si la muestra para biopsia se obtiene de tejido superficial, es posible no identificar las lesiones y ocasionar un diagnóstico erróneo de MCD. Además de las cicatrices focales y segmentarias, se han descrito otras variantes que incluyen lesiones celulares, como el caso de la *hipercelularidad endocapilar* y proteinuria intensa; *glomerulopatía con colapso* (**fig. e9-3**), con colapso glomerular segmentario o global y un deterioro rápido de la función renal o la llamada *lesión de la "punta" glomerular* que al parecer conlleva un mejor pronóstico.

La sintomatología inicial de la FSGS incluye proteinuria, hematuria, hipertensión o insuficiencia renal. Factores como la proteinuria en los límites ne-

CUADRO 277-5 GLOMERULOESCLEROSIS SEGMENTARIA FOCAL

- Glomeruloesclerosis segmentaria focal primaria
- Glomeruloesclerosis segmentaria focal secundaria
  - Virus: VIH/hepatitis B/parvovirus
  - Nefropatía hipertensiva
  - Nefropatía por reflujo
  - Émbolos de colesterol
  - Fármacos: heroína/analgésicos
  - Oligomeganefrona
  - Disgenesia renal
  - Síndrome de Alport
  - Drepanocitosis
  - Linfoma
  - Nefritis por radiación
  - Podocitopatías familiares
    - Mutación de NPHS1/nefrina
    - Mutación de NPHS2/podocina
    - Mutación de TRPC6/conductos de cationes
    - Mutación de ACTN4/actinina
    - Deficiencia de galactosidasa alfa A/enfermedad de Fabry
  - Deficiencia de la hidrolasa del ácido *N*-acetilneuramínico/nefrosialidosis

CUADRO 277-6 GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOSA

- Glomerulonefritis membranosa primaria/idiopática
- Glomerulonefritis membranosa secundaria
  - Infecciones: hepatitis B y C, sífilis, paludismo, esquistosomosis, lepra, filariosis
  - Cáncer: mama, colon, pulmón, estómago, riñón, esófago o neuroblastoma
  - Fármacos: sales de oro, mercuriales, penicilamina, antiinflamatorios no esteroideos, probenecid
  - Enfermedades autoinmunitarias: lupus eritematoso generalizado, artritis reumatoide, cirrosis biliar primaria, dermatitis herpetiforme, penfigoide ampolloso, miastenia grave, síndrome de Sjögren, tiroiditis de Hashimoto
  - Otras enfermedades generalizadas: síndrome de Fanconi, anemia drepanocítica, diabetes, enfermedad de Crohn, sarcoidosis, síndrome de Guillain-Barré, enfermedad de Weber-Christian, hiperplasia angiofolicular de ganglios linfáticos

fróticos, pertenecer a la raza afroestadounidense y la insuficiencia renal conllevan un mal pronóstico y 50% de los enfermos terminan en insuficiencia renal en seis a ocho años. La FSGS rara vez muestra remisión espontánea, pero la remisión de la proteinuria inducida por el tratamiento mejora en forma importante el pronóstico. El tratamiento de individuos con *FSGS primaria* incluye inhibidores del sistema de renina-angiotensina. Con base en datos de estudios retrospectivos, los sujetos con proteinuria en límites nefróticos pueden ser tratados con corticoesteroides, pero su mejoría es mucho menor que la de pacientes de MCD. La proteinuria muestra remite sólo en 20 a 45% de los enfermos que son sometidos a un ciclo de corticoterapia durante seis a nueve meses. Algunos datos sugieren que el empleo de ciclosporina en individuos que mejoran con corticoesteroides es útil para asegurar las remisiones, mientras que otros citotóxicos no confieren mucho beneficio adicional en comparación con la corticoterapia. La FSGS primaria reaparece en 25 a 40% de las personas que han recibido aloinjertos en la enfermedad terminal y en 50% de los casos el injerto deja de ser funcional y se pierde. De modo típico, el tratamiento de *FSGS secundaria* comprende tratar la causa básica y controlar la proteinuria. No son útiles los corticoesteroides ni otros inmunosupresores en la FSGS secundaria.

GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOSA (MGN)

La glomerulonefritis membranosa o *nefropatía membranosa*, como a veces se le denomina, comprende en promedio 30% de los casos de síndrome nefrótico en adultos y su incidencia máxima se alcanza entre los 30 y 50 años siendo la proporción de varones/mujeres de 2:1. Es un trastorno raro en la niñez y con mucho, la causa más frecuente de síndrome nefrótico en los ancianos. En 25 a 30% de los casos, la MGN es consecuencia de un cáncer (tumores sólidos de mama, pulmones o colon); infecciones (hepatitis B, paludismo o esquistosomosis) y cuadros reumatológicos como lupus o en raras ocasiones artritis reumatoide **(cuadro 277-6)**.

En la biopsia renal hecha con microscopia habitual **(fig. e9-5)** se identifica el engrosamiento uniforme de la membrana basal en todas las asas capilares periféricas; este signo debe diferenciarse del que existe en la diabetes y la amiloidosis. Por inmunofluorescencia se demuestran depósitos granulosos difusos de IgG y C_3 y por microscopia electrónica típicamente se identifican depósitos subepiteliales electrodensos. Se han descrito diferentes fases (I a V) de las lesiones membranosas progresivas, pero algunos análisis publicados indican que el grado de atrofia tubular o fibrosis intersticial es un elemento que anticipa con mayor fidelidad la progresión y no la etapa de la glomerulopatía. La presencia de depósitos subendoteliales o de inclusiones tubulorreticulares orienta hacia el diagnóstico de nefritis lúpica membranosa, que puede anteceder a las manifestaciones extrarrenales del lupus. Las investigaciones en la nefritis de Heyman, modelo animal de MGN, sugieren que las lesiones glomerulares son consecuencia de la formación *in situ* de complejos inmunitarios con la proteína vinculada al receptor de megalina como el supuesto antígeno. Este último no se identifica en los podocitos de humanos, pero se han descrito anticuerpos en humanos contra la endopeptidasa neutra expresada por los podocitos, por antígenos de hepatitis B/C, por los antígenos de *Helicobacter pylori,* de neoplasias y por la tiroglobulina.

Se sabe que 80% de personas con MGN tienen como manifestación inicial un síndrome nefrótico y proteinuria no selectiva. La hematuria microscópica se detecta incluso en la mitad de los pacientes. Se observan remisiones espontáneas en 20 a 33% de los enfermos y a menudo surgen en fase tardía de la evolución, después de años de manifestarse el síndrome nefrótico. Cerca de 33% de los pacientes siguen mostrando el síndrome nefrótico recidivante, pero conservan su función renal normal y otro 33% de enfermos terminan por mostrar insuficiencia renal o fallecen por las complicaciones del síndrome nefrótico. Entre los factores que se vinculan con un peor pronóstico están pertenecer al sexo masculino, la senectud, la hipertensión y la persistencia de proteinuria. Las complicaciones trombóticas son un signo de todos los síndromes nefróticos, pero la MGN conlleva los índices más altos de trombosis de la vena renal, embolia pulmonar y trombosis de vena profunda. El uso de anticoagulantes con fines profilácticos es punto de controversia, pero algunos lo han recomendado para personas con proteinuria profunda o duradera, en caso de no haber factores de riesgo de hemorragias.

Además del tratamiento del edema, la dislipidemia y la hipertensión, se recomienda inhibir el sistema de renina-angiotensina. También es recomendable la administración de inmunosupresores en personas con MGN primaria y proteinuria persistente (>3.0 g/24 h). Los inmunosupresores más indicados para la terapia siguen siendo punto de controversia, pero las recomendaciones actuales, basadas en datos de pequeños estudios clínicos, indican que conviene el uso de corticoesteroides y ciclofosfamida, clorambucilo o ciclosporina. Es todavía muy escasa la experiencia con micofenolato de mofetilo y el anticuerpo contra CD20.

NEFROPATÍA DIABÉTICA

Esta enfermedad es la causa aislada más frecuente de insuficiencia renal crónica en Estados Unidos, es la explicación de que 45% de los pacientes sean sometidos a trasplante renal y constituye un problema que se ha incrementado rápidamente a nivel mundial. El aumento impresionante en el número de personas con nefropatía diabética refleja el aumento epidémico de anormalidades como obesidad, síndrome metabólico y diabetes mellitus de tipo 2. En promedio, 40% de los sujetos con diabetes de tipo 1 o 2 terminan por manifestar nefropatía, pero ante la mayor prevalencia de la diabetes de tipo 2 (90%), en comparación con la de tipo 1 (10%), la mayoría de los individuos con la nefropatía diabética tienen enfermedad de tipo 2. Las lesiones renales son más frecuentes en poblaciones afroestadounidenses, estadounidenses nativos, polinesios y maoríes. Algunos de los factores de riesgo para la aparición de nefropatía diabética son hiperglucemia, hipertensión, dislipidemia, tabaquismo y el antecedente familiar de nefropatía diabética, así como polimorfismos genéticos que afectan la actividad del eje de renina-angiotensina-aldosterona.

En el plazo de uno a dos años de haber iniciado, la diabetes clínica provoca cambios morfológicos en los riñones. El engrosamiento de la membrana basal glomerular (GBM) es un indicador sensible de la presencia de diabetes, pero casi no tiene correlación con la existencia o ausencia de nefropatía clínicamente significativa. La composición de la GBM se altera notablemente, mostrando desaparición de las fracciones del sulfato de heparano que forman la barrera de filtración con carga negativa; este cambio hace que aumente la filtración de proteínas séricas y pasen a la orina, de manera predominante albúmina con carga negativa. La expansión del mesangio por la acumulación de la matriz extracelular tiene correspondencia con las manifestaciones clínicas de la nefropatía diabética. Esta expansión puede vincularse con la aparición y evolución de la *esclerosis mesangial*. También algunos pacientes presentan nódulos eosinófilos que se tiñen con PAS^+, patología llamada "*glomeruloesclerosis nodular* o *nódulos de Kimmelstiel-Wilson*". En la microscopia de inmunofluorescencia

se advierte el depósito inespecífico de IgG (a veces con configuración lineal) o tinción del complemento sin depósitos inmunitarios visibles en la microscopia electrónica. A menudo se advierten cambios vasculares notables en la forma de arterioesclerosis hialina e hipertensiva; ello se acompaña de grados variables de glomeruloesclerosis crónica y cambios tubulointersticiales. En gran medida son idénticas las imágenes histopatológicas a las biopsias renales de sujetos con diabetes de tipos 1 y 2.

Estas modificaciones anormales son consecuencia de diversos factores propuestos. Múltiples pruebas refuerzan la importancia de los incrementos en la presión capilar glomerular (hipertensión intraglomerular) en las alteraciones de la estructura y la función renales. Todo lo anterior puede ser explicado por los efectos directos de la hiperglucemia en el citoesqueleto de actina de las células de músculo de fibra lisa en el mesangio y los vasos renales, así como los cambios propios de la diabetes en los factores circulantes, como el factor natriurético auricular, la angiotensina II y el factor de crecimiento tipo insulina (*insulin-like growth factor*, IGF). La hipertensión glomerular sostenida intensifica la producción de matriz, agrava las alteraciones de la GBM con transgresión de la barrera de filtración (y proteinuria como consecuencia) y glomeruloesclerosis. Se han identificado factores que alteran la producción de matriz e incluyen la acumulación de los productos terminales de la glucosilación avanzada, factores circulantes como son la hormona de crecimiento, IGF-I, angiotensina II, factor de crecimiento de tejidos conectivos, TGF-β y dislipidemia.

La evolución natural de la nefropatía diabética en personas con diabetes tipo 1 o 2 es semejante. Sin embargo, se puede identificar fácilmente desde el comienzo a la diabetes de tipo 1, situación que no ocurre con la de tipo 2 y por ello la persona en quien se ha hecho el diagnóstico reciente de diabetes de tipo 2 posiblemente ha tenido nefropatía años antes de que sea identificada y la sintomatología inicial corresponde a la *nefropatía diabética avanzada.* Al inicio de la diabetes aparecen hipertrofia renal e hiperfiltración glomerular. El grado de este último elemento tiene relación con el riesgo posterior de que surja nefropatía clínicamente importante. En aproximadamente 40% de los pacientes con diabetes que presentan nefropatía diabética, las primeras manifestaciones incluyen un incremento de la albúmina detectado por radioinmunoensayo sensible (cuadro 277-1). La albuminuria en los límites de 30 a 300 mg/24 h ha recibido el nombre de *microalbuminuria*; aparece entre cinco y 10 años después de iniciar uno u otro tipo de diabetes. En la actualidad se recomienda buscar microalbuminuria en todo sujeto con enfermedad de tipo 1, cinco años después que se hizo el diagnóstico de diabetes y a partir de esa fecha, cada año. Debido a que la fecha de inicio de la diabetes de tipo 2 a menudo no se detecta, se debe examinar a los pacientes de tipo 2 en el momento del diagnóstico y a partir de esa fecha, cada año.

Los enfermos que muestran incrementos pequeños de su albuminuria, aumentan su excreción por orina, al grado de que se torna positiva la tira colorimétrica que indica proteinuria (más de 300 mg de albuminuria), entre cinco a 10 años después del comienzo de este signo. La microalbuminuria constituye un factor potente de riesgo de que surjan problemas cardiovasculares agudos y muerte en individuos con diabetes de tipo 2. Muchos sujetos que la padecen y que tienen microalbuminuria fallecen por problemas cardiovasculares antes de que evolucionen hasta mostrar proteinuria e insuficiencia renal. La proteinuria en la nefropatía diabética franca puede ser variable y lo es de 500 mg a 25 g/24 h y suele acompañarse de síndrome nefrótico. Más de 90% de los individuos con diabetes de tipo 1 y nefropatía tienen retinopatía diabética, de tal forma que el hecho de no detectar la retinopatía en individuos con diabetes tipo 1 con proteinuria debe obligar al médico a considerar un diagnóstico diferente; solamente 60% de los individuos con diabetes tipo 2 y nefropatía tienen retinopatía diabética. Se advierte una correlación muy significativa entre la presencia de retinopatía y la de los nódulos de Kimmelstiel-Wilson (**fig. e9-18**). También, de manera característica, las personas con nefropatía diabética avanzada tienen riñones normales o un poco agrandados, a diferencia de otras glomerulopatías en que disminuye por lo regular el tamaño. Con el empleo de los datos epidemiológicos y clínicos y en caso de no haber información clínica o serológica que sugiera otra enfermedad, la nefropatía diabética se diagnostica usualmente sin necesidad de biopsia renal. Después que la proteinuria alcanza 500 mg/24 h, inexorablemente se deteriora la función renal y 50% de los enfermos presentan insuficiencia renal en un plazo de cinco a 10 años. De este modo, desde las primeras etapas de la albuminuria se necesitan de 10 a 20 años para llegar a la nefropatía terminal. La hipertensión es un elemento que permite anticipar qué pacientes terminarán con nefropatía diabética ya que acelera el deterioro de la función renal. No obstante, una vez que aparece la insuficiencia, la supervivencia a pesar de la diálisis se acorta todavía más en los diabéticos en comparación con individuos no diabéticos sometidos a ese método. Algunos diabéticos evolucionan clínicamente mejor si se comienza la diálisis antes de que lleguen a la etapa de insuficiencia renal avanzada. La supervivencia es mayor en personas con diabetes de tipo 1 que reciben un riñón de un familiar compatible.

Algunas pruebas corroboran significativamente los beneficios del control de la glucemia y de la presión arterial así como la inhibición del sistema de renina-angiotensina para retrasar la evolución de la nefropatía diabética. En diabéticos de tipo 1 el control intensivo de la hiperglucemia impide claramente la aparición o la progresión de la nefropatía diabética. Los datos de pacientes con diabetes tipo 2, aunque de menor peso, también refuerzan la necesidad del control intensivo de dicho parámetro. La disminución de la presión arterial a 130/80 mmHg o menos reduce los problemas adversos renal y cardiovascular en esta población de alto riesgo. La mayoría de enfermos con nefropatía diabética necesitan tres o más hipertensivos para alcanzar su objetivo. Se ha demostrado repetidamente que los fármacos que inhiben el sistema de renina-angiotensina, independientemente de sus efectos en la presión arterial, retrasan la progresión de la nefropatía diabética en las etapas temprana (microalbuminuria) y tardía (proteinuria con menor filtración glomerular), independientemente del efecto que pudieran tener en la presión arterial.

La angiotensina II intensifica la resistencia de las arteriolas eferentes y por consiguiente la presión capilar glomerular; por esta razón, un mecanismo fundamental para la eficacia de los inhibidores de la ACE o de los bloqueadores del receptor de angiotensina (*angiotensin receptor blockers*, ARB) es la disminución de la hipertensión glomerular. Las personas que han tenido durante cinco años diabetes de tipo 1, que presentan albuminuria o deterioro de la función renal, deben ser tratados con inhibidores de la ACE. Los que tienen diabetes de tipo 2 y microalbuminuria o proteinuria también deben recibir estos inhibidores o los bloqueadores de receptor de angiotensina.

ENFERMEDADES POR DEPÓSITO GLOMERULAR

Las discrasias de plasmacitos en que se producen excesivamente inmunoglobulinas de cadena ligera, a veces culminan en la formación de depósitos en glomérulos y túbulos y pueden causar proteinuria intensa e insuficiencia renal; esta afirmación también es válida en cuanto a la acumulación de fragmentos de proteína A de amiloide sérico que se observa en algunas enfermedades inflamatorias. El grupo amplio de trastornos proteinúricos ha recibido el nombre de *enfermedad por depósito glomerular.*

Enfermedad por depósito de cadenas ligeras. De manera típica, las características bioquímicas de las cadenas ligeras nefrotóxicas que son producidas por las neoplasias de cadenas ligeras confieren un perfil específico de lesión renal a cada paciente, sea el de nefropatía por cilindros (**fig. e9-15**), que ocasiona insuficiencia renal pero no proteinuria profunda, amiloidosis o la *enfermedad por depósitos de cadenas ligeras* (**fig. e9-14**), que origina síndrome nefrótico con insuficiencia renal. Estos últimos pacientes producen cadenas ligeras kappa que no poseen las características bioquímicas necesarias para formar fibrillas de amiloide. En vez de ello, se autoaglutinan y forman depósitos granulosos en los capilares glomerulares y el mesangio, la membrana basal de túbulos y la cápsula de Bowman. Si predominan en los glomérulos, aparecerá el síndrome nefrótico y en promedio, 70% de enfermos evolucionarán hasta que necesiten diálisis. Los depósitos de cadenas ligeras no son fibrilares ni captan el colorante rojo Congo, pero se les detecta fácilmente por medio de anticuerpos contra cadenas ligeras, por el uso de inmunofluorescencia o en la forma de depósitos granulosos, en la microscopia electrónica. Es probable que entre los factores que contribuyen a este depósito estén la combinación de reestructuración de cadenas ligeras, propiedades de autoaglutinación con pH neutro y anormalidades metabólicas. El tratamiento de la enfermedad por depósito de cadenas ligeras es el tratamiento de la enfermedad primaria. Muchos sujetos con esta enfermedad evolucionan hasta presentar insuficiencia renal y por ello el pronóstico global es sombrío.

Amiloidosis renal. Casi todos los casos de *amiloidosis renal* son consecuencia de depósitos fibrilares primarios de cadenas ligeras de inmunoglobulinas [amiloide L (*amyloid L*, AL)] o secundarios a depósitos fibrilares de fragmentos proteínicos de amiloide A sérico (AA) (cap. 324). A pesar de que surgen por causas diferentes, su cuadro clínico y fisiopatológico es semejante y por ello las expondremos juntas. Los infiltrados de amiloide en el hígado, corazón, nervios periféricos, túnel carpiano, porción superior de la faringe y riñones, originan miocardiopatía restrictiva, hepatomegalia, macroglosia y proteinuria intensa que a veces se acompaña de trombosis de la vena renal. En la amiloidosis por AL generalizada también llamada *primaria*, el exceso de

cadenas ligeras producidas por discrasias de plasmacitos clonales son transformadas en fragmentos por acción de macrófagos, para que se autoaglutinen en el pH ácido. Un número desproporcionado de estas cadenas ligeras (75%) pertenecen a la clase *lambda*. En promedio, 10% de estos pacientes tienen mieloma franco con lesiones osteolíticas e infiltración de la médula ósea con >30% de plasmacitos; el síndrome nefrótico es frecuente y aproximadamente 20% de los pacientes evolucionan hasta requerir diálisis. La amioloidosis AA, a veces recibe el nombre de *secundaria* y también afecta los riñones como síndrome nefrótico. Proviene del depósito de láminas con plegamiento beta de la proteína de amiloide A sérica como un reactivo de fase aguda cuya función fisiológica se desconoce. Se ha observado que 40% de las personas con amiloide AA tienen artritis reumatoide y otro 10%, espondilitis anquilosante o artritis psoriásica; el resto proviene de otras causas menos frecuentes. La poliserositis familiar recurrente (*familial Mediterranean fever*, FMF), menos frecuente en países industrializados y más común en regiones mediterráneas, afecta en particular a judíos sefardíes e iraquíes. Es causada por una mutación del gen que codifica la pirina, en tanto que el síndrome de Muckle-Wells, cuadro similar, es producto de una mutación en la criropirina; las dos proteínas son importantes en la apoptosis de leucocitos al inicio de la inflamación. Las mutaciones del receptor en el síndrome periódico vinculado con TNFR1 también generan inflamación crónica y amiloidosis secundaria. Los fragmentos de la proteína A de amiloide sérico aumentan y se autoaglutinan al unirse a receptores de productos terminales de la glucación avanzada en el entorno extracelular; es frecuente el síndrome nefrótico y en promedio, entre 40 y 60% de los pacientes evolucionan hasta necesitar diálisis. Las fibrillas de amiloides AA y AL son detectables con rojo Congo o en mayor detalle en la microscopia electrónica (**fig. e9-13**). La biopsia hepática o renal confirma el diagnóstico en 90% de los casos si la probabilidad previa a la prueba es grande; el material aspirado de cojincillos de grasa abdominal muestra positividad en 70% de los casos, pero al parecer no alcanza esta cifra si se busca el amiloide AA. Los depósitos de amiloide están distribuidos en vasos sanguíneos y en las regiones mesangiales de los riñones. El tratamiento de la amiloidosis primaria no es particularmente eficaz; el melfalán y el trasplante de hematoblastos autólogos pueden retrasar la evolución de la enfermedad en aproximadamente 30% de los pacientes. La amiloidosis secundaria también es irreversible, salvo que se controle la enfermedad primaria. Es posible que en lo futuro se cuente con nuevos fármacos en fase de estudio que alteren la formación de las fibrillas.

Glomerulopatía fibrilar-inmunotactoide. No hay consenso en cuanto a que la *glomerulonefritis fibrilar* o la *glomerulonefritis inmunotactoide* sean entidades diferentes o la misma enfermedad. El cuadro clínico inicial de ambas es prácticamente idéntico, pero muestran algunas diferencias netas en la microscopia electrónica. Los depósitos fibrilares/microtubulares de inmunoglobulinas oligoclonales u oligotípicas y el complemento aparecen en el mesangio y en la pared de los capilares glomerulares. En la glomerulonefritis fibrilar las fibrillas son menores y con distribución más irregular que en la variante inmunotactoide. Las fibrillas en ambos trastornos no captan el rojo Congo. La causa de esta glomerulopatía "no amiloidea" es idiopática; algunos señalamientos de glomerulonefritis inmunotactoide describen una relación ocasional con la leucemia linfocítica crónica o el linfoma de células B. Los dos trastornos aparecen en adultos en el cuarto decenio de la vida y se manifiestan por proteinuria moderada o intensa, hematuria y diversas lesiones histológicas, como DPGN, MPGN, MGN o glomerulonefritis mesangioproliferativa. Prácticamente 50% de los enfermos terminan en insuficiencia renal en el curso de unos años. No hay consenso en cuanto al tratamiento de esta enfermedad más bien rara.

ENFERMEDAD DE FABRY

Esta enfermedad es un error innato ligado a X del metabolismo de la globotriaosilceramida, que es consecuencia de una actividad deficiente de la galactosidasa alfa A lisosómica, con lo cual surge el depósito intracelular excesivo de globotriaosilceramida. Los órganos afectados comprenden el endotelio vascular, el corazón, el encéfalo y los riñones. En su forma clásica, la enfermedad aparece en la niñez en varones y afecta múltiples órganos. A veces, los hemicigotos con mutaciones hipomórficas son afectados entre los 40 y los 69 años de edad, con ataque de un solo órgano. En raras ocasiones, la sintomatología incluye ataque leve de un solo órgano, como en el caso de mutaciones de galactosidasa alfa A dominante-negativo o heterocigotas con inactivación desfavorable del X. La biopsia renal muestra agrandamiento de las células epiteliales viscerales del glomérulo, llenas de pequeñas vacuolas claras que contienen globotriaosilceramida; también se identifican vacuolas en los epitelios parietal y tubular (**fig. e9-16**). Las vacuolas de materiales electrodensos en disposición paralela (cuerpos de cebra) se identifican fácilmente en la microscopia electrónica. Al final, en los glomérulos aparece FSGS. De modo típico, la nefropatía por enfermedad de Fabry surge en el tercer decenio de la vida en forma de proteinuria leve o moderada, a veces con hematuria microscópica o síndrome nefrótico. En el análisis de orina, bajo la luz polarizada se pueden detectar cuerpos grasos ovales y glóbulos glucolípidos birrefringentes (cruz de Malta). Se necesita la biopsia renal para el diagnóstico definitivo. Entre el cuarto o el quinto decenio de la vida el cuadro evoluciona y llega a insuficiencia renal. La administración de galactosidasa alfa A obtenida por bioingeniería ha eliminado los depósitos endoteliales microvasculares de globotriaosilceramida de riñones, corazón y piel.

SÍNDROMES PULMONAR-RENAL

La sintomatología inicial de algunas enfermedades es de hemoptisis grave y glomerulonefritis que se acompaña de insuficiencia renal de grado diverso. Las causas usuales incluyen síndrome de Goodpasture, granulomatosis de Wegener, poliangitis microscópica, vasculitis de Churg-Strauss y en raras ocasiones púrpura de Henoch-Schönlein o crioglobulinemia. La sintomatología inicial de cada una de las enfermedades puede no incluir hemoptisis y se expone en detalle en "Síndromes nefríticos agudos" antes en este capítulo. La hemorragia pulmonar en esta situación es fatal y culmina en intubación de vías respiratorias. La insuficiencia renal aguda obliga a usar diálisis en la unidad de cuidados intensivos. Al inicio el diagnóstico es difícil, porque se necesita tiempo para analizar la biopsia y practicar métodos serológicos. La plasmaféresis y el uso de metilprednisolona son medidas empíricas y temporales, mientras no se cuenta con los resultados de los estudios.

SÍNDROMES DE MEMBRANA BASAL

Todos los epitelios renales, incluidos los podocitos, están sobre membranas basales adosadas a la superficie planar por la imbricación del colágeno IV con lamininas, nidógeno y proteoglucanos sulfatados. Las anormalidades estructurales en la GBM que se acompañan de hematuria son el signo característico de algunas enfermedades familiares en que priva la expresión de los genes de colágeno IV. La familia ampliada del colágeno IV contiene seis cadenas, expresadas en tejidos diferentes y en etapas distintas del desarrollo embrionario. En el inicio embriológico del ser humano, todas las membranas basales epiteliales están compuestas de protómeros trihelicoidales interconectados, en el colágeno $\alpha1.\alpha1.\alpha2$(IV). Algunos tejidos especializados muestran cambios propios del desarrollo en que sustituyen los protómeros mencionados por la red de colágeno $\alpha3.\alpha4.\alpha5$(IV); este cambio aparece en los riñones (membrana basal de glomérulos y túmulos), pulmones, testículos, caracol y ojos, en tanto que la red $\alpha5.\alpha5.\alpha6$(IV) aparece en la piel, músculo de fibra lisa, esófago y en la cápsula de Bowman en los riñones. Esta sustitución ocurre más bien porque la red o trama $\alpha3.\alpha4.\alpha5$(IV) es más resistente a las proteasas y asegura la longevidad estructural de tejidos insustituibles. Cuando las membranas basales son el sitio en que se manifiestan las glomerulopatías, producen proteinuria y hematuria moderada e insuficiencia renal progresiva.

ENFERMEDAD CONTRA GBM

La enfermedad autoinmunitaria en la que hay ataque de los anticuerpos contra el dominio $\alpha3$ NC1 del colágeno IV, produce una *enfermedad contra GMB* que suele vincularse con RPGN y además (o en vez de ella) un síndrome pulmonar-renal llamado de *Goodpasture.* En el apartado de "Síndromes nefríticos agudos" antes en este capítulo, expusimos los datos de esta enfermedad.

SÍNDROME DE ALPORT

En forma clásica, las personas con este síndrome muestran hematuria, adelgazamiento y dehiscencia de la membrana basal glomerular (proteinuria leve <1 a 2 g/24 h) y glomeruloesclerosis crónica que culmina en insuficiencia renal acompañada de sordera neurosensorial. En algunos enfermos aparece lenticono de la cápsula anterior del cristalino y en raras ocasiones retardo psíquico o leiomiomatosis. En promedio, 85% de las personas con este síndrome tienen una herencia ligada a X de las mutaciones de la cadena de colágeno $\alpha5$(IV) en el cromosoma Xq22-24. Las portadoras tienen penetrancia variable, con base en el tipo de mutación o el grado de mosaicismo creado por la inactivación del X. Se sabe que 15% de los enfermos tienen un cuadro recesivo autosómico de las cadenas

α3(IV) o α4(IV) del cromosoma 2q35-37. En raras ocasiones algunos grupos familiares tienen un mecanismo de herencia dominante autosómico, producto de mutaciones dominantes-negativas en las cadenas α3(IV) o α4(IV).

Los árboles familiares (pedigríes) con este síndrome muestran enorme variación en el índice y frecuencia del daño tisular que culmina en la insuficiencia de un órgano. Los sujetos con mutaciones sin sentido o con sentido equivocado, cambios en las estructuras de lectura o grandes deleciones terminan por mostrar, en términos generales, insuficiencia renal e hipoacusia neurosensorial al cumplir 30 años (forma juvenil), en tanto que aquellos con variantes de ajuste, omisión de exones o mutaciones de sentido equivocado de las glicinas de la hélice alfa, por lo general muestran deterioro después de esa fecha (forma del adulto), con hipoacusia leve o tardía. La hipoacusia o el lenticono profundos tempranos conllevan un mal pronóstico.

Los pacientes con síndrome de Alport, al inicio de la enfermedad presentan de manera típica en la biopsia renal membranas basales delgadas (**fig. e9-17**), que se engruesan con el paso del tiempo hasta formar estructuras multilaminares que rodean zonas lúcidas que suelen incluir gránulos de densidad variable, es decir, la llamada membrana basal dehiscente. En todos los riñones de sujetos con síndrome de Alport se identifican zonas de adelgazamiento mezcladas con dehiscencia de GBM. Desaparecen los túbulos, surgen cicatrices en los glomérulos y al final el riñón queda invadido de fibrosis intersticial y deja de funcionar. El tratamiento primario es el control de la hipertensión arterial y el empleo de inhibidores de la ACE para retrasar la evolución de la nefropatía. Los individuos que reciben un aloinjerto renal por lo general generan anticuerpos contra GBM dirigidos contra los epítopos de colágena que no existen en el riñón nativo, pero es poco común el síndrome de Goodpasture manifiesto y la supervivencia del injerto es satisfactoria.

ENFERMEDAD POR ADELGAZAMIENTO DE LA MEMBRANA BASAL

Se han identificado variantes del síndrome de Alport, que afectan a subpoblaciones de pacientes con un cuadro llamado *enfermedad por adelgazamiento de membrana basal*; este signo característico se identifica en 5 a 10% de la población considerada como normal. Estos pacientes subclínicos tienen presión arterial normal y escasa proteinuria y rara vez su estado evoluciona y llega a la insuficiencia renal. Si la manifestación inicial es la hematuria, a menudo se les califica con el diagnóstico de *hematuria familiar benigna.* Muchos de los enfermos tienen mutaciones en los mismos genes de colágeno α3(IV) o α4(IV) vinculados con el síndrome de Alport que se hereda por mecanismos dominantes o recesivos autosómicos. Sin duda, es muy variable la delimitación entre este síndrome no progresivo y la hematuria familiar benigna, porque hay una enorme diversidad de penetrancias clínicas.

SÍNDROME ONICORROTULIANO

Las personas con este síndrome (uña-rótula) presentan osteofitos iliacos en la pelvis y displasia de la porción dorsal de las extremidades, que abarcan rótulas, codos y uñas y se vincula en forma variable con hipoacusia neurosensorial, glaucoma y anormalidades de la membrana basal glomerular y los podocitos, todo lo cual ocasiona hematuria, proteinuria y FSGS. El síndrome se hereda por mecanismos dominantes autosómicos, con haploinsuficiencia del homeodominio LIM del factor de transcripción LMX1B; los árboles genealógicos muestran enorme variabilidad en la penetrancia de todos los componentes de la enfermedad. El LMX1B regula la expresión de genes que codifican las cadenas α3 y α4 del colágeno IV, del colágeno intersticial de tipo III, de la podocina y de CD2AP, con lo cual intervienen en la formación de dehiscencias en las membranas que conectan a los podocitos. Las mutaciones en la región del dominio LIM de LMX1B se vinculan con una glomerulopatía, e incluso en 30% de los enfermos surge insuficiencia renal. La proteinuria y la hematuria aisladas se identifican en cualquier momento de la vida, aunque por lo regular surgen en el tercer decenio y son mucho más comunes, inexplicablemente, en mujeres. En la biopsia renal se identifica un daño lúcido en la lámina densa de la GBM, incremento en las fibrillas de colágeno III en los capilares glomerulares y en el mesangio, y lesión de la membrana con poros dehiscentes, con lo cual surge proteinuria intensa muy similar a la que aparece en el síndrome nefrótico congénito. Los individuos con insuficiencia renal evolucionan de modo satisfactorio con el trasplante renal.

SÍNDROMES GLOMERULOVASCULARES

Diversas enfermedades ocasionan el clásico daño vascular de los capilares glomerulares. Muchas de ellas también dañan vasos sanguíneos en cualquier otro sitio del cuerpo. El grupo de enfermedades que expondremos ocasionan vasculitis, lesión del endotelio renal, trombosis, isquemia y oclusiones provenientes de lípidos (o los últimos cuadros en conjunto).

NEFROPATÍA ATEROESCLERÓTICA

El envejecimiento en los países desarrollados suele acompañarse de la oclusión de vasos coronarios y otros de la circulación general. Las causas incluyen obesidad, resistencia a la insulina, tabaquismo, hipertensión, dietas con abundantes lípidos que se depositan en arterias y arteriolas, que generan inflamación y fibrosis local de vasos pequeños. Si la arteria renal se afecta y daña la microcirculación glomerular, ocasiona *nefroesclerosis crónica*. Las personas con filtración glomerular menor de 60 ml/min tienen un número mayor de problemas cardiovasculares agudos y hospitalizaciones que los que tienen mayores índices de filtración. Algunas enfermedades agresivas de los lípidos aceleran el proceso, pero la mayor parte de las veces la progresión ateroesclerótica hasta llegar a la nefroesclerosis crónica, se acompaña de hipertensión de difícil control. En promedio, 10% de los glomérulos muestran normalmente esclerosis a los 40 años, cifra que aumenta a 20% a los 60 años y a 30%, a los 80 años. Los perfiles de lípidos séricos en los humanos son alterados enormemente por polimorfismos de la *apolipoproteína E;* el alelo E4 se acompaña de incrementos en la concentración de colesterol sérico y tiene una relación más íntima con perfiles aterógenos en individuos con insuficiencia renal. Las mutaciones en los alelos E2, en particular en enfermos japoneses, producen una anormalidad renal específica llamada *glomerulopatía por lipoproteínas*, que depende de trombos de lipoproteínas glomerulares y de dilatación capilar.

NEFROESCLEROSIS HIPERTENSIVA

La hipertensión no controlada origina daño renal permanente en aproximadamente 6% de las personas hipertensas. Se sabe que incluso 27% de los individuos con nefropatía terminal tienen hipertensión como causa primaria. No se ha detectado una correlación neta entre la gravedad o la duración de la hipertensión y el riesgo de daño de órgano terminal, pero la *nefroesclerosis hipertensiva* muestra una frecuencia cinco veces mayor en afroestadounidenses que en personas de raza blanca. Entre los factores de riesgo coexistentes para que el problema evolucione hasta la nefropatía terminal están edad, sexo, raza, tabaquismo, hipercolesterolemia, duración de la hipertensión, peso natal bajo y daño renal preexistente. En las biopsias de riñón en sujetos con hipertensión, microhematuria y proteinuria moderada se advierte arterioloesclerosis, nefroesclerosis crónica y necrosis intersticial, en ausencia de depósitos inmunitarios (**fig. e9-19**). En la actualidad, con base en datos de anamnesis y exploración física cuidadosas, análisis de orina y algunos métodos serológicos, se puede deducir el diagnóstico de nefroesclerosis crónica sin realizar biopsia. Combatir la hipertensión es la mejor forma de evitar la insuficiencia renal progresiva; casi todas las directrices recomiendan disminuir la presión arterial a cifras menores de 130/80 mmHg si existe ya diabetes o nefropatía. En el caso de enfermedad renal, en muchos de los pacientes se inicia el tratamiento con dos fármacos, en forma clásica un diurético tiazídico y un inhibidor de la ACE, aunque en muchos casos se necesitan tres medicamentos. Hay pruebas de peso obtenidas de afroestadounidenses con nefroesclerosis hipertensiva que el tratamiento con un inhibidor de la ACE puede hacer más lento el deterioro de la función renal, independientemente de la presión arterial. Los sujetos con niveles menores de hipertensión por lo general reciben inicialmente un diurético tiazídico o un inhibidor de la ACE solo. La aceleración maligna de la hipertensión complica la evolución de la nefroesclerosis crónica, particularmente en el marco de la esclerodermia (**fig. e9-22**) o del consumo de cocaína. El estrés hemodinámico de la hipertensión maligna ocasiona necrosis fibrinoide de vasos pequeños, microangiopatía trombótica, datos de análisis de orina dentro del rango nefrítico e insuficiencia renal aguda. Cuando existe insuficiencia renal, dolor retroesternal o papiledema, la enfermedad es tratada como si fuera una urgencia hipertensiva. La disminución moderada de la presión arterial suele generar una reducción inmediata de la filtración renal glomerular que mejora conforme disminuye el daño vascular y se restaura la autorregulación del tono de los vasos sanguíneos.

ÉMBOLOS DE COLESTEROL

Las personas que envejecen y que tienen complicaciones clínicas de ateroesclerosis muestran paso de cristales de colesterol a la circulación, en forma espontánea o más a menudo, después de una intervención endovascular con manipulación de la aorta o por el uso de anticoagulantes. Los émbolos espontáneos pueden desprenderse en forma inmediata o hacerlo en la modalidad subaguda, prácticamente sin generar manifestaciones. Los émbolos irregula-

res atrapados en la microcirculación ocasionan daño isquémico que induce una reacción inflamatoria. Según el sitio en que están las placas ateroescleróticas de las que se liberan estos fragmentos de colesterol, es posible que surjan ataques isquémicos transitorios cerebrales; livedo reticular en extremidades inferiores; placas de Hollenhorst en la retina con disminución del campo visual; necrosis de dedos de los pies y lesión aguda de capilares glomerulares que culmina en la *glomeruloesclerosis focal* que a veces ocasiona hematuria, proteinuria mínima y pérdida de la función renal, todo lo cual evoluciona en forma típica en el curso de unos años. Algunos pacientes tienen fiebre, eosinofilia o eosinofiluria. La biopsia de piel del área afectada puede orientar en el diagnóstico. La fijación histica disuelve el colesterol y por ello el médico típicamente identifica sólo hendiduras biconvexas residuales en los vasos (**fig. e9-20**). No existe tratamiento para revertir las oclusiones embólicas y no son útiles los corticoesteroides. Como medida preventiva se recomienda controlar la presión arterial y los lípidos y dejar de fumar.

ENFERMEDAD DREPANOCÍTICA

Las personas con hemoglobina SA por lo general son asintomáticas, pero poco a poco presentan hipostenuria por el infarto subclínico de la médula renal y así quedan predispuestas a la depleción volumétrica. Los sujetos con la drepanocitosis SS homocigota terminan por mostrar enfermedad vasooclusiva crónica en muchos órganos. Los polímeros de la hemoglobina SS desoxigenada deforman a los eritrocitos; éstos se adosan a los endotelios y obstruyen vasos pequeños y así surgen con el tiempo crisis drepanocíticas frecuentes, variables y dolorosas. Las oclusiones de vasos renales originan hipertensión glomerular, FSGS, nefritis intersticial e infarto renal, que causan hipostenuria y hematuria microscópica e incluso macroscópica; algunos individuos también inicialmente presentan MPGN. Entre el segundo o el tercer decenio de la vida, la vasooclusión persistente de los riñones ocasiona diversos grados de insuficiencia renal y la culminación en diálisis de algunos pacientes. El tratamiento se orienta a disminuir la frecuencia de las crisis dolorosas y administrar inhibidores de la ACE, con la esperanza de retrasar el deterioro progresivo de la función renal. Se han hecho trasplantes en enfermos con drepanocitosis y la supervivencia del riñón injertado es similar a la observada en afroestadounidenses que reciben órganos en trasplante, por otras causas.

MICROANGIOPATÍAS TROMBÓTICAS

La *púrpura trombocitopénica trombótica* (*thrombotic thrombocytopenic purpura*, TTP) y el *síndrome hemolítico-urémico* (*hemolytic-uremic syndrome*, HUS) forman parte de una gama de microangiopatías trombóticas. Las dos enfermedades comparten los signos generales de la púrpura trombocitopénica idiopática, como anemia hemolítica, fiebre, insuficiencia renal y alteraciones del sistema nervioso. Cuando los pacientes presentan manifestaciones más constantes de lesión renal, tiende a calificarse su problema como HUS y si el ataque neurológico es más notable se considera que existe TTP. En adultos se advierte a menudo una mezcla de las dos entidades y es la razón por la cual han sido llamadas TTP/HUS. Al estudiar el tejido renal se advierten signos de *endoteliosis capilar glomerular* que se acompaña de trombos de plaquetas, daño de la pared capilar y formación de fibrina en el interior de los glomérulos y en zonas adjuntas (**fig. e9-21**). Los signos histológicos son semejantes a los que se identifican en la preeclampsia/HELLP (síndrome de hemólisis, incremento de enzimas hepáticas y trombocitopenia [*hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets*]), hipertensión maligna y síndrome antifosfolípido. También se observa TTP/HUS en el embarazo, con el empleo de anticonceptivos orales o quinina; en individuos en quienes se ha trasplantado un riñón y que reciben OKT3 para contrarrestar el rechazo; en personas que reciben ciclosporina y tacrolimús, que son inhibidores de calcineurina o entre quienes reciben los antiplaquetarios ticlopidina y clopidogrel o después de una infección por virus de inmunodeficiencia humana.

No hay consenso respecto al grado en que comparten una vía fisiopatológica común final, pero se han identificado en forma general dos grupos de pacientes: HUS en niños, que origina diarrea enterohemorrágica y TTP-HUS en los adultos. La forma que afecta a los niños es causada por la toxina liberada por *Escherichia coli* O157:H7 y a veces por *Shigella dysenteriae.* La toxina Shiga (verotoxina) lesiona directamente el endotelio, los enterocitos y las células renales y causa su apoptosis, aglutinación plaquetaria y hemólisis intravascular al unirse a los receptores glucolípidos (Gb3). Estos últimos abundan más en el endotelio de niños, en comparación con lo observado en adultos. En los casos de tipo familiar de la forma de TTP/HUS del adulto se advierte una deficiencia genética de la metaloproteasa (ADAMTS13) que separa o desdobla los grandes multímeros del factor de von Willebrand. La ausencia de esta metaloproteasa hace que los grandes multímeros aglutinen las plaquetas y surja hemólisis intravascular. En algunos casos esporádicos de TTP/HUS del adulto se detecta un anticuerpo contra la metaloproteasa, pero no en todos; muchos enfermos también tienen anticuerpos contra el receptor de tromboespondina en algunas células endoteliales, en particular en vasos pequeños o mayores concentraciones del inhibidor del activador de plasminógeno 1 (*plasminogen-activator inhibitor 1*, PAI-1). El tratamiento del HUS de niños o de TTP/HUS del adulto es la plasmaféresis diaria que puede salvar la vida. Este método se utiliza hasta que aumenta el número de plaquetas, pero en individuos que muestran recidiva a veces se necesita continuar su práctica mucho después de que mejoró la cantidad de plaquetas y en algunos pacientes resistentes puede ser útil la plasmaféresis dos veces al día. Muchos sujetos mejoran con dos semanas de plasmaféresis diaria. El TTP/HUS suele tener un origen autoinmunitario, pero en personas que recidivan, a veces se puede realizar esplenectomía, usar corticoesteroides, inmunosupresores o el anticuerpo contra CD20. Es mejor no administrar antibióticos a los niños con HUS causada por diarrea infecciosa porque estos fármacos, según expertos, aceleran la liberación de la toxina y porque la diarrea desaparece por sí sola.

SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO

Este síndrome aparece en sujetos que expresan anticuerpos contra los fosfolípidos aniónicos y en particular la glucoproteína β_2 1. En 50% de los enfermos no se detecta una causa neta; algunas mujeres son embarazadas; otros pacientes han recibido hemodiálisis o un aloinjerto de riñón y el resto tiene una glomerulonefritis primaria (reacción cero o nefropatía membranosa) o un trastorno reumatológico como lupus eritematoso generalizado. Los pacientes con lupus a menudo expresan de manera concomitante un anticoagulante lúpico y en ellos aumenta el tiempo de tromboplastina tisular parcial activada. La sintomatología inicial de la forma catastrófica del síndrome antifosfolípido al parecer incluye la trombosis mixta de arterias y venas con grados diversos de trombocitopenia, anemia hemolítica, trombosis venosa profunda, ataques isquémicos transitorios, embolia pulmonar y aborto espontáneo; son más comunes grados menores de la enfermedad. Aproximadamente en 25% de los pacientes, en particular los que tienen anticuerpos de IgG, hay lesión renal. Algunos enfermos tienen insuficiencia renal aguda, en tanto que en otros el daño es subclínico con el paso del tiempo. Si la sintomatología inicial incluye dolor agudo en el flanco y trombosis de la vena renal, dentro de la proteinuria habrá que buscar siempre anticuerpos antifosfolípidos. Desde el punto de vista clínico este síndrome puede aparecer y desaparecer y muchos sujetos tienen recidivas; la sintomatología inicial en menos de 10% de los casos es de ataque catastrófico de múltiples órganos e insuficiencia renal aguda. En pacientes dializados que tienen el síndrome, a menudo hay oclusión de sus injertos o derivaciones arteriovenosas. De manera típica, los análisis de orina en muchos enfermos indican una mezcla de proteinuria moderada (1 a 2 g/24 h) y hematuria. Se ocluyen los capilares glomerulares y las arterias renales gruesas y pequeñas, todo lo que se acompaña de mesangiólisis isquémica e hiperplasia de vasos y al final culmina en glomeruloesclerosis crónica y fibrosis intersticial. Los signos del síndrome antifosfolípido, en la biopsia por lo general se identifican como una complicación adicional de una nefropatía primaria, en particular la nefritis lúpica. El elemento fundamental del tratamiento contra el síndrome es la warfarina. También hay manifestaciones de vasculitis en muchos enfermos por los anticuerpos antifosfolípidos que fijan complemento y mejoran con la adición de corticoesteroides. La insuficiencia renal aguda a veces mejora con la eliminación de los anticuerpos antifosfolípidos por medio de plasmaféresis y la dosificación de la inmunosupresión si así conviene clínicamente.

SÍNDROMES POR ENFERMEDADES INFECCIOSAS

Diversas enfermedades infecciosas lesionan los capilares glomerulares como parte de una reacción generalizada que origina una respuesta inmunitaria o por infección directa del tejido renal. Las manifestaciones de la respuesta inmunitaria se circunscriben a los glomérulos en forma de depósitos inmunitarios que dañan el riñón y producen proteinuria y hematuria moderadas. Algunas de las enfermedades infecciosas son las causas más frecuentes de glomerulonefritis a nivel mundial.

GLOMERULONEFRITIS POSESTREPTOCÓCICA

Este tipo de glomerulonefritis es una de las complicaciones clásicas de la infección por estreptococos. La información sobre esta enfermedad también es parte de la sección de los "Síndromes nefríticos agudos" en este capítulo.

ENDOCARDITIS BACTERIANA SUBAGUDA

La lesión renal por una bacteriemia persistente, en ausencia de un cuerpo extraño persistente, sea cual sea su causa, es tratada sobre bases presuncionales como si la persona tuviera endocarditis. Los datos sobre esta enfermedad se incluyen en los "Síndromes nefríticos agudos", en párrafos anteriores de este capítulo.

VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA

La nefropatía que surge por infección con VIH aparece después de unos 2.5 años de la identificación del virus en el paciente y muchas personas tienen concentración reducida de linfocitos CD4. Muchas de las lesiones en la biopsia renal presentan FSGS seguidas de MPGN. Otras lesiones renales menos comunes son DPGN, nefropatía por IgA, MCD y glomerulonefritis membranosa o mesangioproliferativa. El trastorno afecta incluso hasta 10% de los individuos infectados por VIH y es más común en varones afroestadounidenses que en los de raza blanca y en quienes se inyectan drogas intravenosas u homosexuales. De manera característica, la FSGS muestra el colapso del ovillo capilar glomerular, situación llamada *glomerulopatía por colapso* y se observa turgencia de células del epitelio visceral, dilatación microquística de los túbulos renales e inclusiones tubulorreticulares. Las células del epitelio renal expresan los virus de VIH en réplica, pero las respuestas inmunitarias del hospedador también intervienen en la patogenia. Según algunos señalamientos, la MPGN y DPGN aparecen con mayor frecuencia en sujetos de raza blanca infectados por VIH y en individuos que también están infectados por hepatitis B o C. Existen señalamientos de TTP con ataque de virus de inmunodeficiencia humana.

En forma típica, la sintomatología inicial de los individuos infectados por VIH y que tienen FSGS, incluye proteinuria dentro de límites nefróticos e hipoalbuminemia, pero a diferencia de los individuos que tienen el síndrome nefrótico por otras causas, por lo regular no tienen hipertensión, edema ni hiperlipidemia. En la ecografía renal también se advierte que estos órganos están aumentados de tamaño y son ecógenos y la función de los mismos en algunos sujetos se deteriora aceleradamente. El tratamiento con inhibidores del sistema de renina-angiotensina disminuye la proteinuria. No existen datos de investigaciones clínicas de gran magnitud y perfectamente diseñadas, pero muchos expertos piensan que los antirretrovíricos eficaces benefician al paciente y a los riñones. La supervivencia, alguna vez breve, cuando se manifiesta la insuficiencia renal, ha mejorado y en muchos centros se practican trasplantes de aloinjertos renales a individuos con VIH escogidos.

HEPATITIS B Y C

La infección crónica de hepatitis B se acompaña a veces de poliarteritis nudosa, más frecuentemente en adultos que en niños. A pesar de ello, de modo típico, la sintomatología inicial en los pacientes infectados incluye sólo hematuria microscópica, proteinuria que está o no dentro de los límites nefróticos e hipertensión. Como otra posibilidad, el estado de portador de hepatitis B puede originar MGN, que es más frecuente en niños que en adultos o MPGN que es más común en adultos que en niños. La histología renal es prácticamente idéntica a la de la MGN idiopática o a la de la MPGN de tipo I. No se cuenta con directrices adecuadas sobre el tratamiento, pero en algunos estudios pequeños se han utilizado, con buenos resultados, interferón alfa y lamivudina. Los niños tienen un pronóstico satisfactorio y 66% de ellos presentan en término de tres años, remisión espontánea. A diferencia de esto, 30% de los adultos muestran disfunción renal y 10% insuficiencia renal cinco años después del diagnóstico.

Hasta 30% de las personas con la hepatitis C crónica muestran algunas manifestaciones renales. La sintomatología inicial comprende crioglobulinemia y síndrome nefrótico, hematuria microscópica, anormalidades en las pruebas de función hepática, menores concentraciones de C3, anticuerpos contra virus de hepatitis C (*hepatitis C virus*, HCV) y RNA vírico en la sangre. Las lesiones renales más observadas en orden decreciente de frecuencia son *glomerulonefritis crioglobulinémica*, *MGN* y *MPGN de tipo I.* El tratamiento se orienta a disminuir la infección.

OTROS VIRUS

En ocasiones otras infecciones víricas se acompañan de lesiones glomerulares, aunque no se ha definido su causa y efecto. Estas infecciones y las lesiones glomerulares respectivas incluyen: los virus citomegálicos producen MPGN; influenza y enfermedad contra GBM; glomerulonefritis proliferativa endocapilar vinculada con sarampión, en que se detecta virus del sarampión en las asas capilares y el mesangio; parvovirus que causan glomerulonefritis proliferativa o mesangioproliferativa leve; parotiditis y glomerulonefritis mesangioproliferativa; virus de Epstein-Barr que produce MPGN, nefritis proliferativa difusa o nefropatía por IgA; dengue hemorrágico que origina glomerulonefritis proliferativa endocapilar y el virus Coxsackie que produce *glomerulonefritis focal* o glomerulonefritis proliferativa difusa.

SÍFILIS

La sífilis secundaria, con eritema y síntomas generales, aparece semanas o meses después de que lo hizo por primera vez el chancro y a veces la sintomatología inicial es de un síndrome nefrótico por MGN causado por depósitos inmunitarios subepiteliales que contienen antígenos de treponema. El diagnóstico es confirmado por pruebas no treponémicas o treponémicas para identificar *Treponema pallidum*. Las lesiones renales mejoran con la administración de penicilina u otro fármaco si la persona es alérgica a ella. Parte importante del tratamiento es la práctica de más estudios para identificar otras enfermedades de transmisión sexual.

LEPRA

A pesar de programas intensivos de erradicación se sabe que cada año a nivel mundial surgen unos 400 000 casos nuevos de lepra. El diagnóstico se corrobora mejor en personas con múltiples lesiones de la piel, que se acompaña de deficiencias sensitivas en zonas afectadas, usando frotis de material cutáneo en que se identifican infección paucibacilar o multibacilar (criterios de la OMS). La lepra es causada por infección por *Mycobacterium leprae* y se clasifica según los criterios de Ridley-Jopling en varios tipos: tuberculoide, tuberculoide dimorfa o bipolar, dimorfa o bipolar intermedia o lepromatosa dimorfa y lepromatosa. En algunas series, todos los casos de los tipos lepromatoso dimorfo y lepromatoso, incluyen algunas formas de glomerulonefritis. La más común es la glomerulonefritis focal seguida de glomerulonefritis mesangioproliferativa o amiloidosis renal; son menos frecuentes las lesiones renales de DPGN o MPGN. La administración de dapsona, rifampicina y clofazimina puede erradicar la infección en casi todos los enfermos.

PALUDISMO

Cada año a nivel mundial se identifican de 300 a 500 millones de casos de paludismo y a menudo hay afección renal. La glomerulonefritis proviene de complejos inmunitarios que contienen antígenos palúdicos implantados en el glomérulo. En el paludismo por *P. falciparum*, la proteinuria leve proviene de depósitos subendoteliales o mesangiales y glomerulonefritis mesangioproliferativa que suele mostrar resolución con el tratamiento. En el paludismo causado por *P. malariae* hay mayor afección de los niños y es más grave la afección del riñón. La proteinuria y la hematuria microscópica transitorias pueden mostrar resolución con el tratamiento de la infección. A pesar de ello, se conoce el síndrome nefrótico resistente que evoluciona hasta llegar a la insuficiencia renal en un lapso de tres a cinco años, ya que menos de 50% de los pacientes mejoran con la corticoterapia. Los sujetos afectados con el síndrome nefrótico muestran engrosamiento de las paredes capilares glomerulares, con depósitos subendoteliales de IgG, IgM y C_3, que aparecen junto con una lesión membranoproliferativa escasa. En forma típica, los raros casos de glomerulonefritis mesangioproliferativa con la infección por *P. vivax* y *P. ovale* siguen una evolución benigna.

ESQUISTOSOMOSIS

Esta parasitosis afecta a más de 300 millones de personas a nivel mundial y ataca predominantemente las vías urinarias y el aparato gastrointestinal. La afección glomerular varía con la cepa específica del esquistosoma; *Schistosoma mansoni* más a menudo causa enfermedad clínica renal y las lesiones glomerulares se clasifican en cuatro tipos: la clase I, de tipo *mesangioproliferativo;* la clase II, la *proliferativa extracapilar*, la clase III, la *membranoproliferativa;* la clase IV, la *segmentaria focal* y las lesiones de clase V presentan *amiloidosis.* Las clases I y II por lo general muestran remisión cuando se trata la infección, pero las lesiones de clases III y IV se acompañan de depósitos inmunitarios de IgA y evolucionan a pesar del tratamiento antiparasitario, inmunosupresor o de ambos tipos.

OTROS PARÁSITOS

En ocasiones las infecciones por toxoplasma afectan los riñones. En estos casos la sintomatología inicial incluye el síndrome nefrótico y la imagen histológica es de MPGN. Se sabe que 50% de las personas con leishmaniosis tendrán proteinuria mínima o moderada y hematuria microscópica, aunque raras veces presentan disfunción renal. En la biopsia se han identificado DPGN aguda, MGN y glomerulonefritis mesangioproliferativa. Los nematodos, filarias y las triquinas a veces originan daño glomerular, cuya sintomatología inicial incluye proteinemia, hematuria y lesiones histológicas diversas que típicamente muestran resolución una vez que se erradica la infección.

LECTURAS ADICIONALES

Chadban SJ, Atkins RC: Glomerulonephritis. Lancet 365:1797, 2005

Cunard R, Kelly CJ: Immune-mediated renal disease. J Allergy Clin Immunol 111:S637, 2003

Hudson BG et al: Alport and Goodpasture syndromes and the type IV collagen family. N Engl J Med 348:2543, 2003

Hurtado A, Johnson RJ: Hygiene hypothesis and the prevalence of glomerulonephritis. Kidney Int 68:S62, 2005

Tryggvason K et al: Hereditary proteinuria syndromes and mechanisms of proteinuria. N Engl J Med 354:1387, 2006

278 Nefropatía poliquística y otros trastornos tubulares hereditarios

David J. Salant, Parul S. Patel

INTRODUCCIÓN

A nivel mundial, las enfermedades poliquísticas renales constituyen algunos de los trastornos hereditarios letales más comunes. Muestran una prevalencia igual en todos los grupos étnicos y raciales. La expansión progresiva de innumerables quistes con líquido origina el agrandamiento masivo de los riñones (nefromegalia) **(fig. 278-1)** y a menudo culmina en su insuficiencia. La enfermedad renal poliquística autosómica dominante (*autosomal dominant polycystic kidney disease*, ADPKD) afecta predominantemente a adultos, en tanto que la forma autosómica recesiva (*autosomal recessive polycystic kidney disease*, ARPKD) predomina en niños. Como se señala en el **cuadro 278-1**, también se identifican quistes en otras nefropatías hereditarias, de las cuales algunas tienen defectos en una vía común de señales, que comparten ADPKD y ARPKD. El cuadro 278-2 resume los defectos génicos y las anormalidades funcionales en enfermedades tubulares hereditarias que se manifiestan predominantemente por alteraciones en el equilibrio de líquidos, electrólitos, acidobásico y de minerales.

NEFROPATÍA POLIQUÍSTICA AUTOSÓMICA DOMINANTE

Causas y patogenia. La ADPKD es un trastorno sistémico que es consecuencia de mutaciones del gen *PKD-1* o *PKD-2*. El primer gen codifica la poliquistina 1, proteína que es una gran molécula similar a receptor, en tanto que el producto *PKD-2*, la poliquistina 2, posee características de una proteína de conducto iónico. Las dos son proteínas transmembrana presentes en todos los segmentos de la nefrona y están localizadas en la superficie interna o luminal de las células tubulares en cilios primarios, en la superficie basal formando complejos de adherencia focal y también en la superficie lateral de las uniones adherentes. Según expertos, las proteínas actúan de manera independiente o en forma de complejo, para regular la transcripción, apoptosis, diferenciación y las interacciones entre células y matriz de los genes de células epiteliales de feto y adulto. La alteración de los procesos mencionados culmina en desdiferenciación epitelial, proliferación y apoptosis no reguladas, alteraciones de la polaridad celular, desorganización de la matriz extracelular vecina, secreción excesiva de líquido y expresión anormal de algunos genes, incluidos los que codifican los factores de crecimiento. El incremento de la concentración de monofosfato de adenosina cíclico (*cyclic adenosine monophosphate*, cAMP) mediado por vasopresina en los epitelios quísticos interviene de manera importante en la génesis de quistes, al estimular la proliferación celular y la secreción de líquidos al interior del quiste, por medio de los conductos de cloruro y acuaporina apicales. La formación de quistes comienza *in utero* en cualquier punto de las nefronas, aunque se piensa que, en promedio, menos de 5% del total de ellas están afectadas. Los quistes acumulan líquido y, en consecuencia, se agrandan, se separan totalmente de la nefrona, comprimen el parénquima vecino y poco a poco deterioran la función de los riñones.

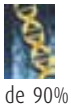

CONSIDERACIONES GENÉTICAS. La ADPKD aparece en 1:400 a 1:1 000 personas, a nivel mundial, y explica aproximadamente 4% de las nefropatías en etapa terminal (*end-stage renal disease,* ESRD) en Estados Unidos. Más de 90% de los casos se heredan en la forma de un rasgo dominante autosómico y el resto muy probablemente representa mutaciones espontáneas. Las mutaciones del gen *PKD-1* en el cromosoma 16 (ADPKD-1) se observan en 85% de los casos, en tanto que el resto lo comprenden mutaciones en el gen *PKD-2* en el cromosoma 4 (ADPKD-2). Unas cuantas familias al parecer muestran un defecto en un sitio distinto de los loci mencionados. El análisis de mutación directa de quistes aislados sugiere que se pierde la heterocigosidad y en tal situación, la mutación somática en el alelo normal "natural" de un corto número de células del epitelio tubular hace que se pierda la regulación de la proliferación clonal de las células, lo que al final forma el revestimiento quístico.

Signos clínicos. La heterogeneidad fenotípica es un signo característico de ADPKD, como lo prueba el hecho de que miembros de una familia compartan la misma mutación, pero que tengan una evolución clínica diferente. Los sujetos afectados suelen no mostrar síntomas hasta el cuarto o quinto decenio de la vida. Los síntomas y los signos iniciales comprenden molestias abdominales, hematuria, infección de vías urinarias, hipertensión identificada accidentalmente, tumoraciones en abdomen, mayor concentración de creatinina sérica o

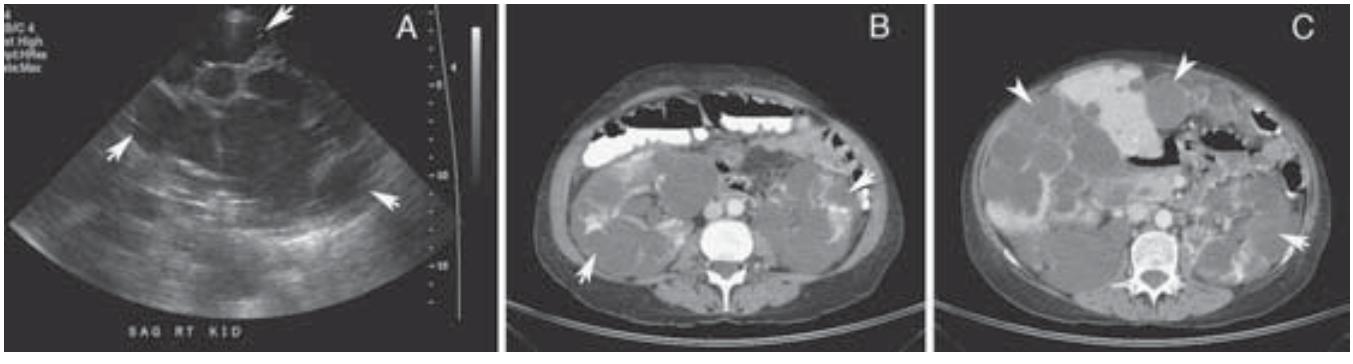

FIGURA 278-1. Ecografía renal y CT abdominal con medio de contraste en una mujer de 56 años con nefropatía poliquística autosómica dominante. ***A.*** Ecografía del riñón derecho donde se observan innumerables quistes de tamaño variable (*flechas*). ***B.*** CT abdominal donde se identifica agrandamiento de ambos riñones, con grandes quistes (*flechas*). ***C.*** Múltiples quistes en hígado (*punta de flecha*) y en riñón (*flecha*) en la imagen de la mitad superior del abdomen.

CUADRO 278-1 NEFROPATÍAS QUÍSTICAS HEREDITARIAS

Enfermedad (OMIM)	Mecanismo de herencia	Locus	Gen	Proteína	Anormalidades renales	Anormalidades extrarrenales
Nefropatía poliquística autosómica dominante (601313, 173910)	AD	16p13	*PKD1*	poliquistina 1	Quistes en corteza y médula	Aneurismas cerebrales; quistes en hígado, otras anomalías[a]
	AD	4q21	*PKD2*	poliquistina 2	Quistes en corteza y médula	Aneurismas cerebrales; quistes en hígado, otras anomalías[a]
Nefropatía poliquística autosómica recesiva (263200)	AR	6p21	*PKDH1*	fibroquistina	Quistes en túbulos distales y colectores	Fibrosis hepática; síndrome de Caroli
Nefronoftisis I (juvenil/de adolescencia, 256100)	AR	2q13	*NPHP1*	nefroquistina	Riñones pequeños y fibróticos; quistes en médula	Retinitis pigmentaria
Nefronoftisis II (infantil, 602088)	AR	9q31	*INVS*	inversina	Riñones grandes; quistes diseminados	*Situs inversus*
Nefronoftisis III (juvenil/de adolescencia, 604387)	AR	3q22	*NPHP3*	nefroquistina 3	Riñones fibróticos pequeños; quistes en médula	Retinitis pigmentaria; fibrosis hepática
Nefronoftisis IV (juvenil/de adolescencia, 606966)	AR	1p36	*NPHP4*	nefroquistina 4	Riñones fibróticos pequeños; quistes en médula	Retinitis pigmentaria
Nefronoftisis V ((juvenil/de adolescencia)	AR	3q13	*NPHP5*	nefroquistina 5	Riñones fibróticos pequeños; quistes en médula	Amaurosis
Nefropatía quística medular (174000, 603860)	AD	1q21	*MCKD1*	se desconoce	Riñones fibróticos pequeños; quistes en médula	Ninguna
	AD	16p12	*UMOD*	uromodulina (proteína de Tamm-Horsfall)	Riñones fibróticos pequeños; quistes en médula	Hiperuricemia y gota
Esclerosis tuberosa (191100)	AD	9q34	*TSC1*	tuberina	Quistes renales; angiomiolipomas; carcinoma de células renales	Adenoma sebáceo; hamartomas de SNC
	AD	16p13	*TSC1*	hamartina	Quistes renales; angiomiolipomas; carcinoma de células renales	Adenoma sebáceo; hamartomas de SNC
Enfermedad de von Hippel-Lindau (608537)	AD	3p26-p25	*VHL*	pVHL	Quistes renales; carcinoma de células renales	Angiomas retinianos; hemangioblastomas de SNC; feocromocitomas

Nota: AD, autosómico dominante; AR, autosómico recesivo; OMIM, *Online Mendelian Inheritance in Man*.
[a] Consúltese el texto.

riñones quísticos en los estudios imagenológicos (fig. 278-1*A* y *B*). A menudo el diagnóstico se confirma antes de que comiencen los síntomas, cuando los miembros asintomáticos de las familias afectadas solicitan la práctica de un método de tamizaje (cribado). En muchos sujetos, la función renal disminuye progresivamente en un lapso de 10 a 20 años desde la fecha del diagnóstico, pero no todos los individuos con ADPKD terminan por mostrar ESRD; ésta se observa en aproximadamente 60% de los individuos cuando cumplen 70 años de edad. Los pacientes de ADPKD-2 tienen un inicio más tardío y una evolución más lenta de su enfermedad. La hipertensión es frecuente y suele anteceder a la disfunción renal, quizá mediada por una mayor actividad del sistema de renina-angiotensina. Se advierte sólo proteinuria leve y la menor capacidad de concentración de orina se manifiesta en fecha temprana en la forma de poliuria y nicturia. Entre los factores de riesgo de que surja nefropatía progresiva están tener una menor edad en la fecha del diagnóstico, raza negra, género masculino, presencia de mutación de poliquistina 1 e hipertensión. Se advierte una correlación neta entre la rapidez de la expansión de los riñones y el deterioro de su función. El dolor sordo y persistente en el flanco y el abdomen, la saciedad temprana y los síntomas de reflujo gastroesofágico a menudo provienen del efecto "compresivo" de los riñones aumentados de volumen. La rotura o la hemorragia del quiste (al interior) puede originar dolor agudo del flanco o síntomas y signos de peritonitis localizada. La hematuria puede ser consecuencia de la rotura del quiste y del paso de líquido al sistema colector o de cálculos de ácido úrico u oxalato de calcio en los riñones. Aproximadamente en 20% de los pacientes se observa nefrolitiasis. La infección de vías urinarias, incluida la pielonefritis aguda, aparece con frecuencia cada vez mayor en ADPKD. La infección en un quiste de riñón o de hígado constituye una complicación particularmente grave; muy a menudo es causada por bacterias grampositivas y el cuadro inicial incluye dolor, fiebre y escalofrío. Los hemocultivos suelen ser positivos, en tanto que los urocultivos quizá sean negativos, porque los quistes infectados de riñón no establecen comunicación directa con el sistema colector. Es muy difícil diferenciar entre la infección y la hemorragia del quiste y el diagnóstico se funda más bien en los datos clínicos y bacteriológicos. Por lo común no se obtienen datos útiles con los estudios radiológicos ni gammagráficos.

Muchas manifestaciones extrarrenales de ADPKD orientan hacia la naturaleza sistémica de la enfermedad y posiblemente reflejan una anormalidad generalizada en el colágeno y la matriz extracelular. Las personas con esta enfermedad tienen un riesgo cuatro veces mayor de sufrir hemorragia subaracnoidea o cerebral por la rotura de un aneurisma intracraneal, en comparación con lo observado en la población general. Incluso en 10% de los pacientes asintomáticos se identifican aneurismas saculares en la circulación cerebral anterior, por medio de angiografía por resonancia magnética (*magnetic resonance angiography,* MRA), pero muchos son pequeños, tienen poco riesgo de romperse de modo espontáneo y no justifican el riesgo de resecarlos. En términos generales, la hemorragia tiende a aparecer antes de los 50 años de edad en personas con el antecedente familiar de hemorragia intracraneal, en los que sobrevivieron una crisis hemorrágica previa, en aquellos que tienen aneurismas mayores de 10 mm de diámetro y también en quienes padecen hipertensión no controlada. Otras anormalidades vasculares incluyen dilatación de la base y el anillo aórticos. En 25% de los enfermos se identifican anormalidades de válvulas del corazón, muy a menudo prolapso de la válvula mitral y regurgitación aórtica. Muchas de las lesiones son asintomáticas, aunque algunas pueden evolucionar con el transcurso del tiempo y obligar a una reposición valvular. La incidencia de quistes hepáticos aumenta hasta llegar a 40% en sujetos mayores de 60 años. Muchos pacientes son asintomáticos y sus pruebas de función hepática son normales, pero los quistes hepáticos pueden sangrar, infectarse, romperse y originar dolor. La frecuencia de quistes hepáticos es igual entre varones y mujeres, pero éstas tienen mayor propensión a padecer quistes masivos (fig. 278-1*C*). Los divertículos en colon son trastornos frecuentes y hay una mayor incidencia de perforación en individuos con ADPKD. Las hernias abdominales e inguinales también aparecen con una frecuencia mayor que en la población general.

Diagnóstico y tamizaje. La sensibilidad de la ecografía renal para detectar ADPKD es de 100% en personas de 30 años o mayores con el antecedente familiar positivo. Los criterios diagnósticos exigen la presencia de dos o más quistes en un riñón y como mínimo otro en el contralateral en personas jó-

venes; pero cuatro quistes o más en quienes tienen más de 60 años, debido a la mayor frecuencia de aparición de quistes simples benignos. Frecuentemente el diagnóstico se confirma con la positividad de los antecedentes familiares y los datos de estudios imagenológicos en que se observaron riñones grandes con múltiples quistes (en ambos lados) y posiblemente alguno en el hígado (fig. 278-1). En sujetos que tienen menos de 30 años, la tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) o la resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI) con preponderancia T2 son más sensibles para detectar enfermedad presintomática, porque en el ADPKD de tipo 1 la sensibilidad de la ecografía disminuye a 95% y en el caso de ADPKD de tipo 2, a menos de 70%. En casos dudosos se puede hacer un análisis genético y tamizaje mutacional en busca de *ADPKD-1* y *ADPKD-2*, especialmente cuando un adulto joven es sometido a estudio como posible donante de un riñón. Es esencial para personas sometidas a tales métodos, el consejo genético; se recomienda que las técnicas de tamizaje en busca de aneurismas intracraneales asintomáticos se limiten a individuos con antecedentes personales o familiares de hemorragia intracraneal y a los que desempeñan ocupaciones de alto riesgo. La intervención debe limitarse a aneurismas que tengan más de 10 mm de diámetro.

℞ NEFROPATÍA POLIQUÍSTICA AUTOSÓMICA DOMINANTE

Actualmente el tratamiento es más bien de apoyo, porque no existe terapia alguna que impida el deterioro de la función renal. Se recomienda, según las directrices del *Joint National Committee* (JNC) VII, controlar la hipertensión de modo que la meta por alcanzar sea de 130/85 o menores; sin embargo, se ha dicho que niveles menores lentifican la pérdida de la función renal. A menudo se necesita una estrategia con varios fármacos que incluye medicamentos que inhiben el sistema renina-angiotensina. No hay pruebas contundentes para recomendar una dieta hipoproteínica, especialmente en sujetos con disfunción renal avanzada, en quienes es importante optimizar el estado nutricional. Los fármacos preferidos si los quistes de riñón e hígado se infectan, son los antimicrobianos liposolubles como el trimetoprim-sulfametoxazol y las quinolonas que penetran satisfactoriamente los tejidos. Las medidas para combatir el dolor a veces obligan a drenar el quiste por aspiración percutánea, inyección de alcohol como esclerosante o en raras ocasiones drenaje operatorio. Los sujetos con ADPKD al parecer tienen una mayor supervivencia si se someten a diálisis peritoneal o hemodiálisis en comparación con quienes tienen otras causas de ESRD. En caso de trasplante, a veces se necesitan extirpar los dos riñones si ambos muestran nefromegalia masiva o han sido sitio de quistes infectados. Las cifras de supervivencia después del trasplante son similares a las de pacientes con otras causas de insuficiencia renal, pero persiste el riesgo de las complicaciones extrarrenales de ADPKD. Los estudios en modelos animales de enfermedades quísticas hereditarias han identificado estrategias terapéuticas promisorias que incluyen el uso de antagonistas del receptor V2 de vasopresina, que suprime el crecimiento del quiste al disminuir los niveles de cAMP intracelular y también inhibidores de las señales celulares que actúan en la tirosincinasa, receptora del factor de crecimiento epidérmico, para controlar la proliferación celular.

NEFROPATÍA POLIQUÍSTICA AUTOSÓMICA RECESIVA

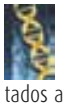

CONSIDERACIONES GENÉTICAS. La ARPKD es básicamente una enfermedad de lactantes y niños. Su incidencia es de un caso por 20 000 neonatos. Los riñones son grandes y muestran quistes menores de 5 mm de diámetro, limitados a los túbulos colectores.

El gen de ARPKD en el cromosoma 6p21, *PKHD1* (enfermedad poliquística de riñón e hígado 1 [*polycystic kidney and hepatic disease 1*]) codifica algunos transcriptores que muestran empalmes en alternancia (cuadro 278-1). El de mayor tamaño origina una proteína transmembrana con múltiples dominios llamada *fibroquistina* (*poliductina*) que aparece en los túbulos colectores de corteza y médula renal y en la porción ascendente gruesa del asa de Henle en el riñón y también en epitelios de los conductos biliares y pancreáticos. A semejanza de las poliquistinas, la fibroquistina posee rasgos similares a receptor y pudiera intervenir en interacciones intercelulares y de célula/matriz. La fibroquistina, poliquistinas y otras proteínas que intervienen en modelos animales de enfermedad de riñón poliquístico (*polycystic kidney disease*, PKD) están en relación con cilios primarios en la superficie apical de las células epiteliales del túbulo, lo cual sugiere que pudieran colaborar en la vía mecanosensitiva. A lo largo de la *PKHD1* se han identificado un número importante de mutaciones diferentes y son peculiares de ciertas familias. Muchos enfermos son heterocigotos compuestos. Los individuos con dos mutaciones truncadas suelen fallecer poco después de nacer, en tanto que los que rebasan el periodo neonatal generalmente tienen una mutación de sentido equivocado (algún aminoácido). También se han identificado mutaciones en *PKHD1* en aproximadamente 30% de niños con fibrosis hepática congénita (síndrome de Caroli), sin ataque evidente de riñones.

Cuadro clínico. El cuadro inicial de la ARPKD es muy variable. Incluso la mitad de los neonatos afectados fallecen de hipoplasia pulmonar, consecuencia del oligohidramnios por nefropatía intrauterina grave. Aproximadamente 80% de los pequeños que superan el periodo neonatal siguen vivos después de 10 años; sin embargo, 33% habrán presentado ya ESRD. La nefromegalia se puede detectar poco después del nacimiento en forma de tumoraciones en ambos lados del abdomen. Aparece disminución de la capacidad de concentración de orina y acidosis metabólica conforme se deteriora la función tubular. En los primeros años de la vida a menudo se observa hipertensión. La función renal muestra deterioro progresivo desde la niñez hasta el inicio de la vida adulta. Las personas que sobreviven más tiempo terminan por mostrar hipertensión porta, várices esofágicas e hiperesplenismo por fibrosis periporta.

Diagnóstico. En la ecografía se identifican grandes riñones ecógenos. El diagnóstico se puede corroborar después de las 24 semanas de gestación en casos graves, pero por lo común los quistes se visualizan sólo después del nacimiento. El hecho de que uno u otro progenitor no presenten quistes renales en la ecografía permite diferenciar entre ARPKD y ADPKD en sujetos de mayor edad. La gran diversidad de mutaciones y el gran tamaño del gen complican el diagnóstico molecular, si bien es posible el diagnóstico prenatal por ligamiento génico en el locus *PKHD1* en familias en que previamente se confirmó el nacimiento de un miembro con enfermedad renal poliquística autosómica recesiva.

℞ NEFROPATÍA POLIQUÍSTICA AUTOSÓMICA RECESIVA

No se cuenta con tratamiento específico contra la ARPKD. Las mejorías en ventilación mecánica, apoyo neonatal, corrección de la presión arterial, diálisis y trasplante de riñón han permitido que los niños lleguen a la vida adulta. Las complicaciones de la fibrosis hepática obligan en ocasiones a realizar trasplante de hígado. Las terapias futuras se orientarán a mecanismos aberrantes de señales celulares, como se observa en la nefropatía poliquística autosómica dominante.

NEFRONOFTISIS

Aspectos genéticos y patogenia. La nefronoftisis (*nephronophthisis*, NPHP) es la causa genética más común de ESRD en niños y adolescentes. Se han identificado cinco mutaciones genéticas diferentes con mecanismos recesivos autosómicos (cuadro 278-1). No se han dilucidado sus funciones exactas, pero los productos proteínicos defectuosos llamados nefroquistinas e inversina (semejantes a las poliquistinas y la fibroquistina) se localizan en el cilio primario y el cuerpo basal vecino de las células epiteliales renales. La NPHP se clasifica en infantil, juvenil y de la adolescencia basada en la edad de inicio de la insuficiencia terminal. En la forma juvenil, que es la más común, hay reducción de los riñones y en el estudio histopatológico se identifica atrofia tubular, engrosamiento de las membranas basales de los túbulos, fibrosis intersticial difusa y quistes microscópicos en la médula renal. En la forma infantil, los riñones son grandes y su imagen histológica es semejante a la de la forma juvenil, excepto en que los quistes medulares son más notables y aparecen en fecha más temprana.

Signos clínicos. En la forma juvenil de la NPHP, de modo típico, los signos aparecen después del año de vida. Los trastornos de la función tubular originan pérdida de sodio y concentración y acidificación deficientes de la orina. El trastorno inicial puede incluir poliuria, polidipsia, depleción volumétrica o acidosis sistémica. La insuficiencia renal progresiva ocasiona retraso del crecimiento, anemia y síntomas de uremia. En promedio, la ESRD aparece a los cinco años en la forma infantil, a los 13 años en la forma juvenil y a los 19 años en la forma de la adolescencia. Incluso 15% de personas con la forma juvenil de NPHP tienen manifestaciones extrarrenales (cuadro 278-1), muy a menudo retinitis pigmentaria (síndrome de Senior-Loken). Otras anormalidades comprenden ceguera (por amaurosis), apraxia del tercer par craneal (oculomotor), ataxia cerebelosa, retraso mental, fibrosis hepática y defectos del tabique interventricular. En algunos casos de NPHP infantil se identifica *situs inversus*, congruente con la mutación en *INVS*, gen de máxima importancia para la configuración del lado izquierdo en el embrión.

Diagnóstico. El médico debe pensar en la posibilidad de NPHP en individuos con el antecedente familiar de nefropatías, insuficiencia renal progresiva de inicio temprano y sedimento blando de orina, con mínima proteinuria. En la ecografía se identifican riñones pequeños e hiperecoicos en la forma juvenil de NPHP y grandes con quistes en la forma infantil.

℞ NEFRONOFTISIS

No existe tratamiento específico alguno para evitar la pérdida de la función renal en la NPHP. Se necesita reponer sodio y agua en individuos con pérdida de sodio y poliuria. El tratamiento debe incluir soluciones de bicarbonato o citrato de sodio contra la acidosis; control del hiperparatiroidismo secundario, eritropoyetina contra la anemia y el comienzo oportuno de la diálisis y el trasplante.

NEFROPATÍA QUÍSTICA MEDULAR

CONSIDERACIONES GENÉTICAS. La nefropatía quística medular (*medullary cystic kidney disease*, MCKD) por lo común aparece en adultos jóvenes. Se han detectado dos loci genéticos, ambos con transmisión autosómica dominante (cuadro 278-1). Se ha identificado el sitio cartográfico del locus de la MCKD1 en el cromosoma 1q21.En MCKD2 se han detectado las mutaciones del gen de uromodulina (*UMOD*) que codifica la mucoproteína de Tamm-Horsfall, en el cromosoma 16p12.

Cuadro clínico. A semejanza de la NPHP, los individuos con MCKD tienen atrofia renal con fibrosis intersticial difusa, quistes circunscritos a la médula renal, pérdida de sodio y poliuria. La enfermedad comienza en fecha más tardía que en el caso de la NPHP y en consecuencia no hay retraso del crecimiento, la pérdida de sodio es menos intensa y la ESRD surge más tarde, entre los 20 y los 60 años. No se identifican manifestaciones extrarrenales de MCKD1. Muchas personas con MCKD2 y nefropatía hiperuricémica juvenil de tipo familiar y vinculada a ella genéticamente, también muestran hiperuricemia grave y gota de comienzo temprano.

Diagnóstico. El médico debe pensar en MCKD en adultos jóvenes cuyo cuadro inicial incluye antecedentes familiares que sugieren alguna nefropatía con mecanismo dominante de herencia, insuficiencia renal progresiva, signos "blandos" en el análisis de orina con escasa o nula proteinuria y riñones pequeños y densos con quistes en la médula en la ecografía o la tomografía computadorizada. La presencia de hiperuricemia y gota son otros signos que orientan hacia el diagnóstico de MCKD2; la existencia de esta última se confirma por análisis de mutación del gen uromodulina (*UMOD*).

℞ NEFROPATÍA QUÍSTICA MEDULAR

No existe un tratamiento específico contra la MCKD. El alopurinol está indicado en enfermos con gota y su uso tiene algún sentido en sujetos con hiperuricemia presintomática, aunque no hay pruebas de que evite la insuficiencia renal progresiva en la MCKD2. Al parecer los resultados de la diálisis y el trasplante son favorables.

ESCLEROSIS TUBEROSA

La esclerosis tuberosa (*tuberous sclerosis*, TS) es una enfermedad autosómica dominante que afecta a una de cada 6 000 personas. Es consecuencia de mutaciones inactivadoras en el gen *TSC1* que codifica la tuberina o en el gen *TSC2* que codifica la hamartina (cuadro 278-1). Las dos proteínas forman un complejo que, según los expertos, regula en forma negativa el ciclo celular. La presencia de la mutación en cualquiera de ellas origina proliferación incontrolable en numerosos tejidos como piel, sistema nervioso central (SNC), corazón, esqueleto y riñones. Los hamartomas en SNC originan a veces convulsiones, retraso mental y autismo. La expresividad de la enfermedad es muy variable, pero los riñones muestran afectación en 80% de los pacientes. La TS renal aparece en tres formas: quistes, angiomiolipomas y carcinoma de células renales. Los quistes por lo común son asintomáticos y no se identifican en los estudios imagenológicos hasta la vida adulta. Pueden ser grandes y numerosos y culminar en ocasiones en ESRD y originar una situación clínica que pudiera ser confundida con ADPKD, en particular si son escasas las demás manifestaciones sistémicas de TS. Los angiomiolipomas son las anormalidades renales más comunes, afectan a ambos órganos, suelen ser múltiples y a menudo asintomáticas. La hemorragia espontánea puede originar dolor del flanco, náusea y vómito, hematuria e incluso hemorragia retroperitoneal que puede ser fatal. Las lesiones grandes de más de 4 cm de diámetro a menudo originan dolor y hemorragia y a veces obligan a extirparlas quirúrgicamente. Según señalamientos, los carcinomas multicéntricos de células renales aparecen con mayor frecuencia en casos de esclerosis tuberosa. Es importante someter a análisis a los individuos con TS, para evaluar el ataque renal desde el diagnóstico inicial, con ecografía o CT. Las personas con quistes o angiomiolipomas necesitan estudios imagenológicos para identificar la aparición de un carcinoma de células renales.

ENFERMEDAD DE VON HIPPEL-LINDAU

La enfermedad de von Hippel-Lindau (VHL) es un trastorno raro dominante autosómico que se caracteriza por angiogénesis anormal con tumores benignos y malignos que afectan múltiples tejidos. Se hereda en la forma de una mutación de un alelo del gen oncosupresor *VHL*. La mutación somática del alelo normal ocasiona angiomas retinianos, hemangioblastomas de SNC, feocromocitomas y quistes multicéntricos de células claras, hemangiomas y adenomas del riñón. Los riñones muestran afección en 75% de los pacientes y en la mitad de ellos aparecen carcinomas de células claras en los quistes renales. Se sabe que 10% de los pacientes tienen como síntomas iniciales los del carcinoma de células claras. Hay que destacar que las mutaciones de *VHL* también explican 60% de los carcinomas espontáneos de células claras del riñón. El diagnóstico de carcinomas de células renales en la enfermedad de VHL se hace en promedio a los 44 años de edad, en tanto que 70% de los individuos que alcanzan los 60 años terminarán por mostrar carcinoma renal. El gran riesgo de que surja carcinoma de células renales obliga a la vigilancia periódica (por lo común cada año en adultos), por medio de CT o MRI. El tamizaje sistemático y la conciencia de la evolución natural de las lesiones han permitido contar con estrategias en las que se conservan los riñones, en el tratamiento de la enfermedad. Los tumores que tienen menos de 3 cm de diámetro necesitan vigilancia cuidadosa orientada a su crecimiento, en tanto que está indicada la nefrectomía parcial en los que rebasan tal cifra, en caso de no haber metástasis. Las estrategias no quirúrgicas en las que se conserva el riñón, que incluyen la ablación percutánea por radiofrecuencia y la embolización arterial selectiva, han sido promisorias en estudios hechos por corto tiempo.

RIÑÓN ESPONJOSO MEDULAR

Signos patológicos y clínicos. El riñón esponjoso medular (*medullary sponge kidney,* MSK) es un cuadro benigno y común de causa desconocida, que se caracteriza por ectasia de los conductos colectores papilares de uno o ambos órganos. La estasis urinaria en los conductos dilatados, la hipocitraturia y a veces la acidosis tubular renal distal (*distal renal tubular acidosis*, dRTA) incompleta contribuyen a la formación de pequeños cálculos que contienen calcio. Muchos casos son asintomáticos o se identifican durante el estudio de la hematuria asintomática. El cuadro inicial en sujetos sintomáticos se observa en la vida adulta joven e incluye cólicos renales y la expulsión de cálculos o infecciones repetitivas de vías urinarias; sin embargo, el MSK puede causar hematuria y nefrolitiasis en niños. Muchos casos son esporádicos, aunque en raras ocasiones se ha identificado MSK junto con otras anomalías congénitas de vías urinarias y con ectasia y fibrosis congénitas del conducto hepático (enfermedad de Caroli).

Diagnóstico. En individuos con nefrolitiasis, de modo característico, el MSK asume la forma de papilas hiperdensas con cúmulos de cálculos pequeños en la ecografía renal o en las radiografías de abdomen **(fig. 278-2)**. En la urografía intravenosa se detectan los clásicos signos de "brocha de pintura" de MSK que representan los conductos colectores con estasis. Sin embargo, tal método ha sido sustituido en muchas unidades de radiología por CT helicoidal de alta resolución y con medio de contraste, con reconstrucción digital (fig. 278-2).

℞ RIÑÓN ESPONJOSO MEDULAR

No se necesita tratamiento alguno en sujetos asintomáticos, salvo conservar una ingesta abundante de líquidos para disminuir el riesgo de nefrolitiasis. La formación repetitiva de cálculos debe obligar a una evaluación metabólica y a tratar al sujeto como se haría en cualquier situación calculógena (cap. 281). En pacientes con hipocitraturia y acidosis tubular renal distal incompleta, la administración de citrato de potasio evita que se formen nuevos cálculos. Hay que tratar inmediatamente las infecciones de vías urinarias.

TRASTORNOS HEREDITARIOS DEL METABOLISMO DEL SODIO, POTASIO Y MAGNESIO (SIN HIPERTENSIÓN)

Las formas hereditarias de alcalosis metabólica hipoclorémica y de hipopotasiemia sin hipertensión se deben a mutaciones genéticas de diversos transportadores y conductos iónicos de la porción ascendente gruesa (*thick ascending limb*, TAL) del asa de Henle y del túbulo contorneado distal (*distal convoluted tubule*, DCT) **(cuadro 278-2** y **fig. 278-3)**. En 1962 Bartter *et al.* describieron los casos de dos enfermos afroestadounidenses con un síndrome de alcalosis metabólica, hipovolemia, hipostenuria y retraso del crecimiento, vinculado con hiperplasia del aparato yuxtaglomerular, hiperaldosteronismo y presión arterial normal. Más tarde, Gitelman *et al.* identificaron un síndrome similar pero menos grave acompañado de hipomagnesiemia intensa, por pérdida de magnesio en orina y que iniciaba a finales de la niñez y en la adolescencia. Se

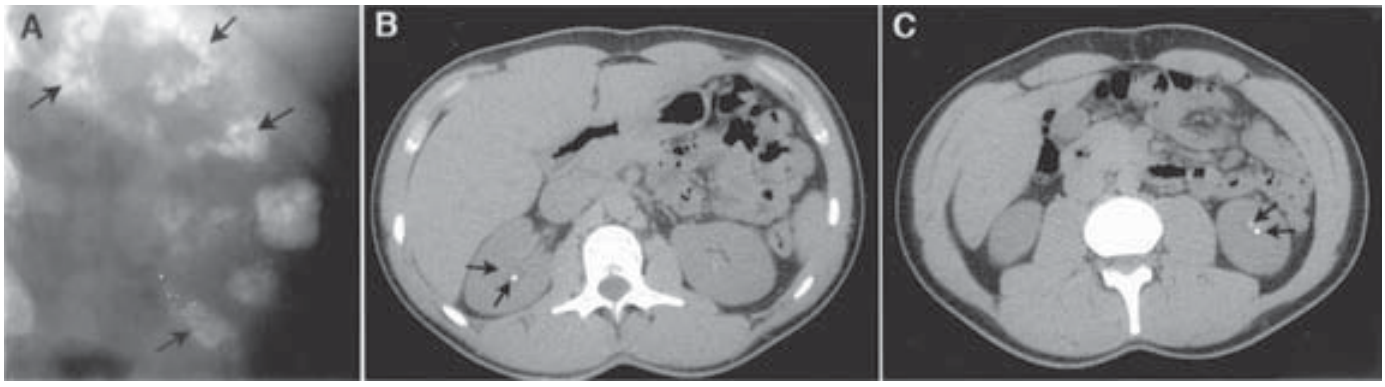

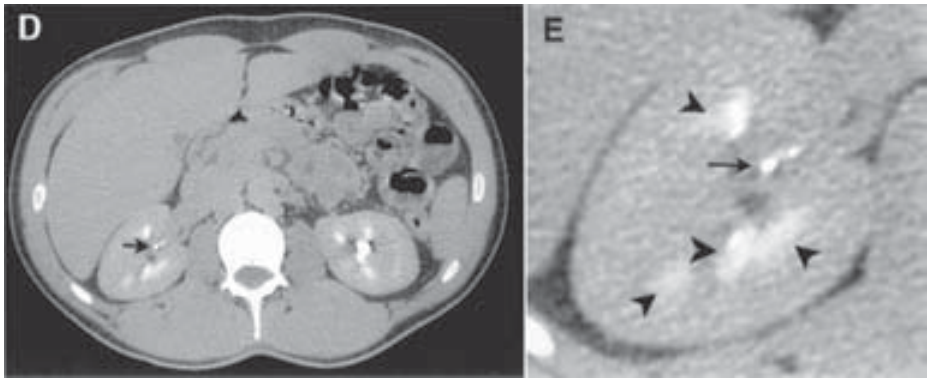

FIGURA 278-2. Radiografías de la enfermedad por riñón esponjoso medular. *A.* Radiografía simple de una persona con el antecedente de nefrolitiasis repetitiva en donde se advierten cúmulos de cálculos en las papilas (*flechas*). ***B-E.*** Tomografía de un varón de 18 años estudiado por hematuria microscópica persistente. ***B*** y ***C.*** Tomografía computadorizada sin medio de contraste en donde se identifican unos cuantos cálculos pequeños en las papilas (*flechas*). ***D*** y ***E.*** CT con medio de contraste de la misma región en ***B.*** Además del cálculo (*flecha*) se advierte medio de contraste que llena los conductos colectores ectásicos (*puntas de flecha*).

sabe que ambos trastornos aparecen de manera esporádica o por mutaciones genéticamente heterogéneas de tipo recesivo autosómico con pérdida de la función, que originan una tubulopatía con pérdida de sodio.

SÍNDROMES DE BARTTER Y DE GITELMAN

Aspectos genéticos y patogenia. El *síndrome de Bartter* puede ser consecuencia de mutaciones que afectan cualesquiera de las cuatro proteínas de transporte iónico en la porción ascendente gruesa del asa de Henle (TAL). Las proteínas afectadas comprenden la NKCC2 (tipo 1), cotransportadora de sodio-potasio-cloruro sensible a diuréticos-en el asa apical y ROMK de conducto de potasio apical (tipo 2) y el conducto basolateral de cloruro ClC-Kb (tipo 3). La variante de Bartter tipo 4 es consecuencia de mutaciones en la barttina, subunidad esencial de ClC-Ka y ClC-Kb que permite el transporte de los conductos de cloruro hacia la superficie celular. La barttina se expresa también en el oído interno lo cual explica la sordera que aparece con la variante de tipo 4 del síndrome de Bartter. Los transportadores de TAL actúan en forma integrada para conservar la diferencia de potencial eléctrico y el gradiente de sodio entre el interior (luz) y la célula (fig. 278-3). La pérdida del potencial de transporte eléctrico positivo en el interior que normalmente impulsa la resorción paracelular de sodio, calcio y magnesio, originando pérdida de NaCl, hipercalciuria e hipomagnesiemia leve. Como cabe esperar, el síndrome clínico simula un estado inducido por la ingestión crónica de un diurético con acción en el asa de Henle.

El *síndrome de Gitelman* nace de mutaciones en el cotransportador de cloruro de sodio (*Na-Cl co-transporter*, NCCT) sensible a tiazida, en la porción distal del túbulo colector. Los defectos en el NCCT en este síndrome entorpecen la resorción de sodio y cloruro en la porción distal del túbulo (fig. 278-3) y con ello, se asemejan a los efectos de los diuréticos tiazídicos. No se ha precisado la forma en que este defecto culmina en pérdida intensa de magnesio. En algunos pacientes con mutaciones dominantes autosómicas de ganancia de función, en el receptor sensible al calcio extracelular (*calcium-sensing receptor*, CaSR) se ha descrito un fenotipo similar a Bartter (tipo 5) que también incluye hipocalciemia. La activación no regulada de tal receptor acoplado a la proteína G inhibe la resorción de sodio en la porción ascendente gruesa del asa de Henle.

En los síndromes de Bartter y Gitelman, la hipovolemia por disminución de la resorción de sodio y cloruro en TAL o en DCT activa el sistema renina-angiotensina-aldosterona (*renin-angiotensin-aldosterone system*, RAS). El hiperaldosteronismo que surge en estos casos, junto con el incremento del flujo distal y la llegada de sodio, hace que aumente la resorción de dicho mineral en los túbulos colectores, a través del conducto de sodio en epitelio (*epithelial sodium chanel*, ENaC); ello intensifica la secreción de iones de potasio y de hidrógeno y origina hipopotasiemia y acidosis metabólica. Como aspecto adicional, en el síndrome de Bartter la activación de RAS hace que aumenten los niveles de ciclooxigenasa 2 (COX-2) con producción extraordinaria de prostaglandinas renales (PGE_2), lo cual exacerba la poliuria y las anormalidades de electrólitos.

Signos clínicos • ***SÍNDROME DE BARTTER.*** Este síndrome es un trastorno raro que aparece en el periodo neonatal o la niñez temprana, e incluye poliuria, polidipsia, apetencia por cloruro de sodio y retraso del crecimiento. La presión arterial es normal o baja. Entre las anormalidades metabólicas están hipopotasiemia, alcalosis metabólica hipoclorémica, disminución en la capacidad de concentración y dilución de orina, hipercalciuria con nefrocalcinosis, hipomagnesiemia leve y mayor excreción de prostaglandinas por orina. El síndrome de hiperprostaglandina E es una forma particularmente grave del síndrome de Bartter en donde los neonatos presentan intensa depresión volumétrica y retraso del crecimiento, así como fiebre, vómito y diarrea por la producción excesiva de PGE_2. En el periodo prenatal, la poliuria fetal puede ocasionar polihidramnios materno y parto prematuro. En casos en los que hay mutaciones del gen de barttina se observa sordera neurosensorial. Los individuos con la forma grave del síndrome de Bartter que viven después de la niñez temprana pueden presentar insuficiencia renal crónica por nefrocalcinosis o por atrofia tubular y fibrosis intersticial, por hipopotasiemia persistente intensa. Los individuos con síndrome de Bartter de tipo 3 tienen un fenotipo en un punto intermedio entre los síndromes de Bartter y Gitelman, compatible con mutación del conducto de cloruro ClC-Kb en TAL y DCT, con conservación del conducto de cloruro ClC-Ka en TAL. Esta enfermedad afecta predominantemente a sujetos afroestadounidenses y se asemeja mucho al síndrome clásico descrito por Bartter. Suele comenzar a finales de la niñez, los pacientes tienen nefrocalcinosis leve o no la tienen y la excreción de prostaglandinas es normal.

SÍNDROME DE GITELMAN. Este síndrome es más frecuente que el de Bartter y sigue una evolución clínica por lo común menos intensa y aparece inicialmente en etapas ulteriores. Se caracteriza por hipocalciuria, hipomagnesiemia profunda y síntomas y signos musculares intensos que incluyen fatiga, debilidad, espasmo carpopedal, calambres y tetania. En el síndrome de Gitelman de manera típica no se observa producción excesiva de prostaglandina.

Diagnóstico. La hipopotasiemia y la alcalosis metabólica hipoclorémica sin hipertensión a menudo provienen de vómito o abuso de diurético "subrepticios" y no del síndrome de Bartter o Gitelman. A diferencia de las tubulopatías con pérdida de cloruro de sodio, los niveles de cloruro en orina son muy pequeños o no detectables en individuos que muestran vómito subrepticio. Se puede descartar el abuso de diuréticos al someter la orina a métodos para

CUADRO 278-2 TRASTORNOS TUBULARES HEREDITARIOS

Enfermedad (OMIM)	Mecanismo de herencia	Locus	Gen	Proteína	Anormalidades en riñones	Anormalidades extrarrenales
Síndrome de Bartter						
Tipo 1 (601678)	AR	15q15	*SLC12A1*	NKCC2	Pérdida de sodio; hipopotasiemia	
Tipo 2 (241200)	AR	11q24	*KCNJ1*	ROMK	Pérdida de sodio; hipopotasiemia	
Tipo 3 (607364)	AR	1p36	*ClCNKb*	CLCNKB	Pérdida de sodio; hipopotasiemia	
Tipo 4 (602023)	AR	1p31	*BSND*	Barttina	Pérdida de sodio; hipopotasiemia	Sordera neurosensorial
Tipo 5 (601199)	AD	3q13	*CASR*	CASR	Pérdida de sodio; hipopotasiemia	
Síndrome de Gitelman (263800)	AR	16q13	*SLC12A3*	NCCT	Pérdida de sodio; hipopotasiemia; hipomagnesiemia	
Seudohipoaldosteronismo de tipo I (264350, 177735)	AR AD	16p13 16p13 12p13 4q31	*SCNN1B* *SCNN1G* *SCNN1A* *NR3C2*	Subunidades alfa, beta o gamma de ENaC Receptor de mineralocorticoides (tipo I)	Hiperpotasiemia y pérdida de sodio Hiperpotasiemia y pérdida de sodio	Incremento de secreciones y de infecciones en pulmones
Hipomagnesiemia primaria (FHHNC, 248250)	AR	3q27	*CLDN16*	Claudina 16 (Paracelina 1)	Hipomagnesiemia; nefrocalcinosis	
Hipomagnesiemia con hipocalciemia secundaria (602014)	AR	9q22	*TRPM6*	TRPM6	Hipomagnesiemia; hipocalciemia	
Pérdida de magnesio por riñón (154020)	AD	11q23	*FXYD2*	FXYD2	Hipomagnesiemia; hipocalciuria	
Hipoparatiroidismo autosómico dominante (601199)	AD	3q13	*CASR*	CASR	Hipocalciemia; hipercalciuria; hipomagnesiemia	
Síndrome de Liddle (177200)	AD	16p13	*SCNN1B*	Subunidades beta y gamma de ENaC	Hipertensión; hipopotasiemia; alcalosis	
Seudohipoaldosteronismo de tipo II (síndrome de Gordon, 145260)	AD	12p13 17q21	*WNK1* *Wnk4*	WNK1 WNK4	Hipertensión; hiperpotasiemia	
Diabetes insípida nefrógena de tipo 1 (304800)	XL	Xq28	*AVPR2*	AVPR2	Defecto de concentración de riñones	
Diabetes insípida nefrógena de tipo 2 (125800)	AR, AD	12q13	*AQP2*	AQP2	Defecto de concentración de riñones	
Síndrome nefrógeno de antidiuresis inapropiada (300539)	XL	Xq28	*AVPR2*	AVPR2	Hiponatriemia	
Acidosis tubular renal distal (267300, 602722, 259730, 179800)	AR AR AD AR	2cenq13 7q33 8q22 17q21	*ATP6B1* *ATP6A4* *CA2* *SLC4A1*	H^+-ATPasa (B1) H^+-ATPasa (α4) CA2 AE1	Acidosis metabólica hiperclorémica; nefrocalcinosis RTA proximal y distal RTA distal	Sordera neurosensorial (solamente defecto B1); retraso del crecimiento
Acidosis tubular renal proximal (604278)	AR	4q21	*SLC4A4*	NBC-1	Acidosis metabólica hiperclorémica moderada	Glaucoma; queratopatía en banda
Cistinuria (220100)	AR	2p16 19q13	*SLC3A1* *SLC7A9*	rBAT $b^{0,+}$AT	Cálculos de cistina; aminoaciduria dibásica	
Enfermedad de Hartnup (234500)	XL	5p15	*SLC6A19*	B^0AT1	Aminoaciduria neutra	Erupciones, dermatitis, ataxia; demencia
Enfermedad de Dent (300009)	AR AR	Xp11	*CLCN5*	CLC5	Disfunción tubular proximal; nefrocalcinosis	Osteomalacia; raquitismo
Glucosuria renal (233100)		16p11	*SLC5A2*	SGLT2	Glucosuria	
Raquitismo hipofosfatémico hereditario con hipercalciuria (HHRH, 241530)	AR	9q34	*SLC34A3*	Cotransportador de sodio-fosfato	Hipofosfatemia; hipercalciuria	Raquitismo
Raquitismo de tipo I dependiente de vitamina D (VDDR I, 264700)		12q14	*CYP27B1*	25-vitamina D3-1-α-hidroxilasa	Hipocalciemia	Raquitismo

Nota: OMIM, *Online Mendelian Inheritance in Man*; AD, autosómico dominante; AR, autosómico recesivo; XL, herencia ligada al X; NKCC2, cotransportador de Na-K-2Cl; ROMK, conducto de potasio en la porción externa de la médula renal (*renal outer medullary potassium channel*); CLCNKb, conducto de cloruro Kb; CASR, receptor sensible al calcio; NCCT, cotransportador de Na-Cl sensible a tiazídicos; ENaC, conducto de sodio epitelial sensible a amilorida; FHHNC, hipomagnesiemia familiar con hipercalciuria y nefrocalcinosis; TRPM6, conducto catiónico de potencial, de receptor transitorio, subfamilia M, miembro 6; WNK, sin lisina (K) (*with no lysine [K]*); AVPR2, receptor 2 de arginina vasopresina (*arginine vasopressin receptor 2*); CA2, anhidrasa carbónica II (*carbonic anhydrase II*); AE1, intercambiador aniónico 1 (*anion exchanger 1*); NBC, cotransportador de bicarbonato de sodio; rBAT, glucoproteína para transporte de aminoácidos básicos en riñón (*renal basic amino acid transport glycoprotein*); AT1, transportador de aminoácidos; CLC5, conducto 5 de cloruro (*chloride channel 5*); SGLT2, cotransportador de sodio/glucosa.

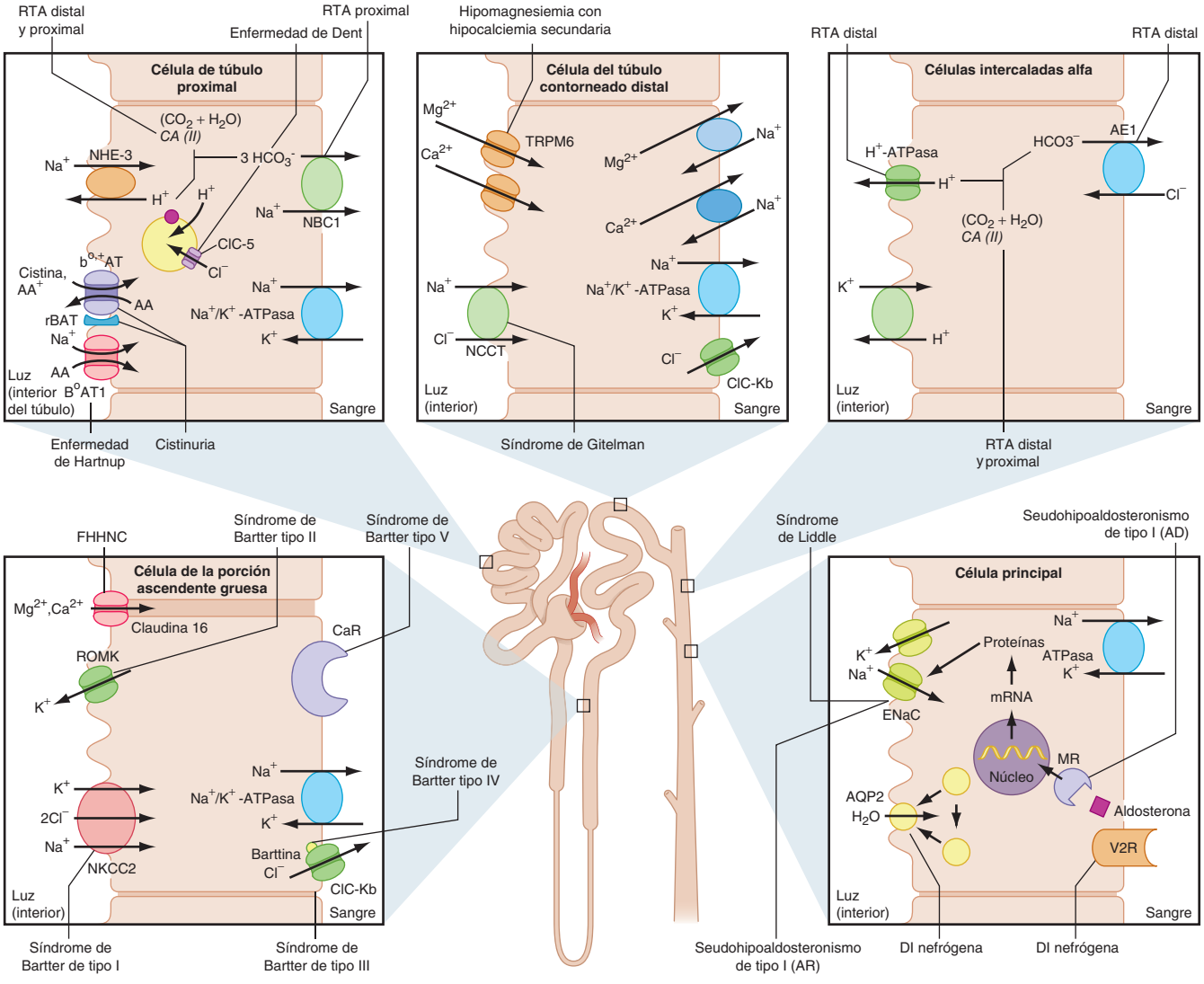

FIGURA 278-3. Esquema de conductos (canales), transportadores y enzimas, en relación con tubulopatías renales hereditarias. AD, autosómico dominante; AR, autosómico recesivo; DI, diabetes insípida; NKCC2, cotransportador de Na-K-2Cl; ROMK, conducto de potasio en la porción externa de la médula renal; ClC-Kb, conducto de cloruro Kb; CaR, receptor 1 sensible al calcio; FHHNC, hipomagnesiemia familiar con hipercalciuria y nefrocalcinosis; NCCT, cotransportador de Na-Cl sensible a tiazídicos; ENaC, conducto de sodio del epitelio, sensible a amilorida; TRPM6, conducto de catión de potencial receptor transitorio, subfamilia M, miembro 6; WNK, sin lisina (K); V2R, receptor 2 de arginina vasopresina; MR, receptor de mineralocorticoides; RTA, acidosis tubular renal; CA2, anhidrasa carbónica II; AE1, intercambiador aniónico 1; NBC1, cotransportador 1 de bicarbonato de sodio; rBAT, glucoproteína de transporte de aminoácidos básicos en riñones; AT1, transportador 1 de aminoácidos; CLC5, conducto 5 de cloruro; AA, aminoácidos; AA^+, aminoácidos básicos.

identificar fármacos. El síndrome de Gitelman se diferencia de muchas formas del síndrome de Bartter por la presencia de hipomagnesiemia e hipocalciuria intensas.

SÍNDROMES DE BARTTER Y DE GITELMAN

En ambos síndromes se necesita la administración permanente de suplementos de potasio y magnesio y la ingesta irrestricta de cloruro de sodio. Se necesitan a veces dosis altas de espironolactona o amilorida para combatir la hipopotasiemia, la alcalosis y la pérdida de magnesio. Los antiinflamatorios no esteroideos (*nonsteroidal anti-inflammatory drugs,* NSAID) disminuyen la poliuria y la pérdida de sodio en el síndrome de Bartter, pero son ineficaces en el sindrome de Gitelman. Pueden salvar la vida en el síndrome de hiperprostaglandina E. Los inhibidores de la COX-2 son eficaces y su uso está justificado, porque pueden surgir complicaciones del aparato gastrointestinal con el empleo duradero de dosis altas de los NSAID. En el síndrome de Gitelman, la reposición de magnesio es esencial para corregir la hipopotasiemia y controlar la debilidad muscular, la tetania y la alcalosis metabólica; sin embargo, puede ser difícil su empleo en individuos que pierden grandes cantidades de magnesio.

SEUDOHIPOALDOSTERONISMO DE TIPO I

Las manifestaciones iniciales de los individuos con esta enfermedad incluyen pérdida intensa de cloruro de sodio por riñones e hiperpotasiemia. Los signos se asemejan a los de la deficiencia de mineralocorticoides, pero hay incremento de la actividad de renina plasmática y del nivel de aldosterona. El metabolismo defectuoso de cloruro de sodio es resultado de las mutaciones recesivas autosómicas con pérdida de función de las subunidades alfa, beta o gamma del ENaC o las mutaciones autosómicas de un alelo del receptor de mineralocorticoides (cuadro 278-2 y fig. 278-3). La forma autosómica recesiva es un trastorno que afecta múltiples órganos y sistemas con un fenotipo grave y que a menudo se manifiesta en el periodo neonatal por la pérdida de cloruro de sodio por riñones, vómito, hiponatriemia, hiperpotasiemia, acidosis y retraso del crecimiento. La menor actividad de conductos iónicos en la piel y los pulmones origina pérdida excesiva de sodio y cloruro en el sudor, exceso de líquido en vías respiratorias y propensión a la aparición de infecciones en la porción inferior de dichas vías, que simula la fibrosis quística. A diferencia de ello, la forma autosómica dominante del seudohipoaldosteronismo de tipo I sigue una evolución más benigna, que se limita predominantemente a la pérdida de cloruro de sodio por riñones y a la hiperpotasiemia. La reposición intensiva con cloruro de sodio y el tratamiento de la hiperpotasiemia permiten a veces que la persona viva y llegue a la vida adulta y los síntomas disminuyan de intensidad con el paso del tiempo, particularmente en la forma dominante. En esta última se logra beneficio adicional con la fludrocortisona o la carbenoxolona en altas dosis, al incrementar la actividad intracelular de mineralocorticoides y restaurar en forma parcial el defecto funcional en el receptor mutante.

TRASTORNOS CON PÉRDIDA DE MAGNESIO

Además del síndrome de Gitelman se conocen algunos trastornos hereditarios que producen pérdida de magnesio por orina (cuadro 278-2 y fig. 278-3).

Incluyen la hipomagnesiemia familiar autosómica recesiva con hipercalciuria y nefrocalcinosis (*familial hypomagnesemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis*, FHHNC); la hipomagnesiemia autosómica recesiva con hipocalciemia secundaria (*hypomagnesemia with secondary hypocalcemia*, HSH), la hipomagnesiemia autosómica dominante y el hipoparatiroidismo dominante autosómico (cap. 347). Algunos signos clínicos comunes son el comienzo temprano de espasmos, tetania y convulsiones así como perturbaciones coexistentes secundarias en la homeostasia del calcio.

Hipomagnesiemia familiar con hipercalciuria y nefrocalcinosis. La FHHNC (conocida también como hipomagnesiemia primaria) es el primer ejemplo de un trastorno atribuible a una proteína con defectos y deficiencias, que interviene en el transporte de iones paracelulares. La *CLDCN16* codifica la claudina 16 (conocida antes como paracelina 1), miembro de la familia de proteínas de claudina que intervienen en la formación de las uniones herméticas. La claudina 16 se expresa en TAL del asa de Henle y en DCT. Se piensa que es componente esencial de la vía paracelular de magnesio y calcio y en menor extensión, para la resorción en TAL. Las manifestaciones clínicas comienzan en la lactancia y comprenden hipomagnesiemia refractaria a los suplementos ingeribles, hipercalciuria y nefrocalcinosis. Se han observado también infecciones recurrentes de vías urinarias y nefrolitiasis y algunos enfermos presentan defectos oculares como calcificaciones de córnea y coriorretinitis.

Hipomagnesiemia con hipocalciemia secundaria. La hipomagnesiemia en la HSH es consecuencia de un defecto en el conducto de TRPM6, miembro de la familia de proteínas del potencial del receptor transitorio (*transient receptor potential*, TRP) que intervienen en el transporte de cationes. La TRPM6 se expresa en los epitelios intestinales y túbulos renales y se cree que media el transporte transepitelial de magnesio. El cuadro inicial incluye síntomas atribuibles a la hipomagnesiemia, con deficiencia secundaria de la función paratiroidea e hipocalciemia. Desde la lactancia se observan convulsiones y espasmos musculares. Para que se restauren los niveles de magnesio y calcio se necesitan suplementos ingeribles de magnesio en dosis elevadas.

Otros trastornos hipomagnesiémicos hereditarios. Las mutaciones de la subunidad gamma de trifosfatasa de adenosina (*adenosine triphosphatase*, ATPasa)-sodio-potasio pueden originar una forma autosómica dominante de hipomagnesiemia. Las mutaciones activadoras de CaSR en el hipoparatiroidismo dominante autosómico se manifiestan predominantemente en la forma de hipocalciemia, pero se ha señalado la aparición de hipomagnesiemia en la mitad de los enfermos.

TRASTORNOS TUBULARES HEREDITARIOS QUE OCASIONAN HIPERTENSIÓN POR RETENCIÓN DE SODIO

SÍNDROME DE LIDDLE

Este síndrome simula un estado de exceso de aldosterona, por la presencia de hipertensión temprana y grave, acompañada a menudo de hipopotasiemia y alcalosis metabólica, pero la concentración plasmática de aldosterona y renina es baja. El trastorno aparece por la resorción no regulada de sodio por el ENaC hiperactivo en el conducto colector cortical (fig. 278-3). Las mutaciones por deleción del dominio intracelular de las subunidades beta o gamma del ENaC (cuadro 278-2) impiden que haya reciclado desde la membrana apical, aunado a la imposibilidad de que disminuya el número de conductos a pesar de la elevada concentración de sodio intracelular. La mayor secreción de iones de potasio e hidrógeno sigue el potencial eléctrico negativo en el interior (en la luz), que es consecuencia de la resorción de sodio independiente de la de cloruro. La amilorida o el triamtereno bloquea el ENaC y en combinación con la restricción de cloruro de sodio, constituyen un tratamiento eficaz contra la hipertensión y la hipopotasiemia.

HIPERTENSIÓN HIPERPOTASIÉMICA FAMILIAR (SEUDOHIPOALDOSTERONISMO DE TIPO II; SÍNDROME DE GORDON)

La hipertensión hiperpotasiémica familiar (*familial hyperkalemic hypertension*, FHHt) es una enfermedad rara autosómica dominante que se manifiesta en la adolescencia o comienzos de la vida adulta por hipertensión hiporreninémica que reacciona a tiazídicos, hiperpotasiemia y acidosis metabólica con función renal normal. En algunas familias se han identificado mutaciones en la cinasas 1 y 4 de WNK que ocasionan una mayor actividad del cotransportador del cloruro de sodio sensible a tiazídicos, NCCT. Lo anterior origina hipertensión, por una mayor resorción de cloruro de sodio en DCT y por la disminución en la secreción distal de iones de potasio e hidrógeno, todo lo cual se puede corregir con diuréticos tiazídicos.

TRASTORNOS HEREDITARIOS DEL METABOLISMO DE AGUA

DIABETES INSÍPIDA NEFRÓGENA HEREDITARIA

La diabetes insípida nefrógena (*nephrogenic diabetes insipidus*, NDI) hereditaria es una enfermedad monogénica rara que suele aparecer en la lactancia con poliuria grave resistente a vasopresina, deshidratación, retraso del crecimiento y dilución de orina a pesar de la presencia de hipernatriemia.

Aspectos genéticos y patogenia. La resorción de agua estimulada por vasopresina [hormona antidiurética (*antidiuretic hormone*, ADH)]-en el conducto colector es mediada por el receptor de vasopresina de tipo 2 (V2R) en la superficie basal de las células principales. La activación de la vía de adenilil ciclasa-cAMP fosforila los conductos de agua de acuaporina 2 (*aquaporin-2*, AQP2) vinculada con vesículas y estimula su inserción en la membrana plasmática apical. El agua penetra en las células desde el interior del túbulo y para ello se vale de AQP2 y sale siguiendo un gradiente osmótico para pasar a la médula hipertónica y los vasos rectos, valiéndose de los conductos AQP3/4 basales (fig. 278-3). Las mutaciones de V2R ligadas a X explican, en promedio, 90% de los casos de NDI, de modo que disminuye la expresión del receptor en la superficie celular. Los demás casos provienen de mutaciones recesivas o dominantes autosómicas de AQP2 que originan que los conductos de agua queden retenidos dentro del citosol (cuadro 278-2). Las mutaciones anteriores tienen como consecuencia la imposibilidad de concentrar y conservar el agua, a pesar de que en el plasma haya concentraciones elevadas de vasopresina. La penetrancia es variable en las portadoras heterocigotas de NDI ligada a X y algunas poseen un defecto moderado de la concentración de orina.

Signos clínicos. La NDI en adultos suele ser adquirida a partir de situaciones y factores como hipercalciemia, administración de litio y obstrucción parcial crónica de vías urinarias; en cambio la NDI hereditaria de forma típica se manifiesta en la lactancia. A diferencia de otros síndromes poliúricos como los de Bartter y Gitelman, la conservación de electrólitos es normal y la hipernatriemia depende totalmente de la pérdida de agua. Episodios recurrentes de deshidratación e hipernatriemia pueden culminar en convulsiones y retraso mental. Por lo demás, la función de los riñones es normal, pero el gran flujo de orina que persiste por largo tiempo hace que los uréteres y la vejiga se dilaten y puedan ocasionar disfunción vesical y uropatía obstructiva.

Diagnóstico. El diagnóstico en lactantes y niños con la forma hereditaria de NDI por lo común se sustenta en los antecedentes familiares y el cuadro clínico inicial. Se confirma por la presencia de una concentración plasmática alta de vasopresina, en una situación en que hay poliuria y orina hipotónica; lo anterior puede ser especialmente útil en adultos con NDI parcial, para diferenciar el estado poliúrico de otras entidades como diabetes insípida central o polidipsia psicógena (cap. 334). Los estudios genéticos de identificación de mutaciones en *AVPR2* y *AQP2* se realizan en centros de investigación y habrá que realizarlos para identificar a los lactantes afectados, miembros de familias en riesgo de padecer NDI, para iniciar el tratamiento y evitar la deshidratación y sus consecuencias.

℞ DIABETES INSÍPIDA NEFRÓGENA HEREDITARIA

En familias que se han percatado del problema, el diagnóstico y el tratamiento tempranos con ingesta abundante de agua ha permitido a muchos pacientes vivir hasta la vida adulta, con desarrollo mental y físico normales. La vasopresina exógena es ineficaz y dado que los pacientes excretan incluso 20 L de orina al día, es muy difícil conservar la ingesta adecuada de agua. Los diuréticos tiazídicos y la restricción de cloruro de sodio disminuyen la diuresis al inducir un estado de leve contracción volumétrica y con ello estimulan una mayor resorción proximal de líquido isotónico e inhiben la generación de agua libre. La combinación de tiazídicos-amilorida evitará la hipopotasiemia y la alcalosis inducida por dichos fármacos y la indometacina disminuirá todavía más la diuresis al inhibir la síntesis de prostaglandinas.

SÍNDROME NEFRÓGENO DE ANTIDIURESIS INAPROPIADA

En fecha reciente se describieron mutaciones activadoras en V2R en dos niños cuyo trastorno inicial fue irritabilidad y convulsiones, en los primeros tres meses de vida. Los datos de estudios de laboratorio fueron importantes porque

señalaron hiponatriemia con incremento excesivo de la osmolalidad de orina y niveles no detectables de vasopresina. El análisis genómico indicó mutaciones de aminoácido o de sentido equivocado de *AVPR2* que originan la activación constitutiva de V2R y la resorción inapropiada de agua.

ACIDOSIS TUBULAR RENAL HEREDITARIA

La acidosis metabólica sin diferencia aniónica (hiperclorémica) por pérdida de bicarbonato en la zona proximal del túbulo o una menor excreción de ácido neto en la zona distal puede ser un trastorno tubular primario (esporádico o hereditario) o secundario y adquirido por diversos trastornos (cap. 48). Se conocen tres formas de acidosis tubular renal (*renal tubular acidosis*, RTA). Los tipos 1 y 2 pueden ser adquiridos o primarios, en tanto que la forma más común que es RTA de tipo 4, suele adquirirse junto con alguna disfunción renal moderada y se caracteriza por hiperpotasiemia.

RTA DE TIPO 1 (DISTAL)

Signos clínicos y diagnóstico. En RTA distal primaria (dRTA), los riñones son incapaces de acidificar la orina a un pH menor de 5.5, en presencia de acidosis metabólica sistémica o después de una carga ácida, como resultado de una menor secreción de ion hidrógeno o de la resorción de bicarbonato en la porción distal de la nefrona. Otras características son hiperpotasiemia, hipocitraturia, hipercalciuria, nefrocalcinosis, nefrolitiasis o estos dos últimos trastornos de consumo. La acidosis crónica no tratada puede originar raquitismo u osteomalacia. La herencia de dRTA primaria incluye forma autosómica dominante o recesiva con amplio espectro de expresión clínica. La dRTA autosómica recesiva muy a menudo aparece en la lactancia e incluye acidosis grave, retraso del crecimiento y del desarrollo y disminución de la función renal por nefrocalcinosis. Muchos sujetos con dRTA autosómica dominante y otros con la forma recesiva son asintomáticos y la RTA se identifica de manera accidental en la adolescencia o la vida adulta durante la búsqueda de cálculos renales. En ausencia de acidosis sistémica el diagnóstico de dRTA incompleta lo sugieren la hipocitraturia y la hipercalciuria y puede ser confirmado porque la orina no se acidifica a un pH menor de 5.5 después una carga ácida a base de cloruro de amonio o de calcio ingeridos.

Aspectos genéticos y fisiopatología. La dRTA primaria puede ser hereditaria o esporádica. En el sureste asiático y en zonas del mundo en que es grande la consanguinidad de los padres se han identificado algunos grupos familiares con dRTA hereditaria. La base celular del trastorno reside en la disfunción a nivel de las células intercaladas de tipo alfa del conducto colector cortical (fig. 278-3). Las mutaciones que afectan las subunidades de la bomba de protones H^+-ATPasa en la superficie luminal entorpecen la secreción de ion hidrógeno, explican muchas formas de dRTA autosómica recesiva y suelen acompañarse de hipoacusia neurosensorial de inicio temprano (cuadro 278-2). La forma autosómica dominante es consecuencia de mutaciones de AE1, intercambiador de cloruro-bicarbonato que es la "compuerta" para la salida de bicarbonato a la sangre. El intercambio aniónico por AE1 mutante es normal, pero, según se piensa, la orientación aberrante de AE1, de la membrana plasmática basal a la apical, origina pérdida de bicarbonato en la orina en vez de recuperarla. Las mutaciones bialélicas de AE1 pueden disminuir la actividad de transporte y explicar algunos casos de enfermedad recesiva, que se acompaña a veces de hipoacusia de comienzo tardío (cuadro 278-2). El síndrome de osteopetrosis, talla corta y retraso mental, que a veces se llama "enfermedad de encéfalo marmóreo" con dRTA, proviene de mutaciones en la anhidrasa carbónica II. La pérdida de potasio por orina y la concentración urinaria deficiente son características de dRTA, pero no se conocen los mecanismos exactos por los que surgen. El calcio es liberado desde el hueso en el proceso de amortiguamiento del ácido y ocasiona hipercalciuria. La mayor absorción de citrato en la porción proximal explica la hipocitraturia y junto con la hipercalciuria predispone a nefrocalcinosis y formación de cálculos de fosfato de calcio.

Rx RTA DE TIPO 1 (DISTAL)

El inicio temprano de la reposición de álcalis en dosis que equivalgan a 1 a 3 mmol/kg de peso/día de bicarbonato en fracciones, por lo común corregirá la acidosis, la hipopotasiemia y la hipocitraturia, conservará el crecimiento y evitará osteopatías en dRTA de comienzo temprano. En términos generales, el paciente tolera mejor el citrato que el bicarbonato de sodio y se puede administrar en la forma de una sal de potasio o de sodio, según la intensidad de la hipopotasiemia. En sujetos cuyo trastorno inicial es detectado en fecha ulterior, que incluya cálculos renales, la ingesta de abundante líquido y suficientes álcalis para recuperar el equilibrio acidobásico normal corrige la hipocitraturia y aminora la hipercalciuria y con ello inhibe la formación de cálculos nuevos.

RTA DE TIPO 2 (PROXIMAL)

La RTA proximal (pRTA) es resultado de la menor resorción de bicarbonato en la zona del túbulo proximal, sitio donde se recupera la mayor parte del bicarbonato filtrado (fig. 278-3). A menudo es consecuencia de diversas tubulopatías autoinmunitarias, farmacoinducidas, infiltrativas y de otro tipo (cap. 48) o consecuencia de lesión tubular en enfermedades hereditarias en que se acumulan los metabolitos endógenos y producen lesión tubular; entre los cuadros hereditarios mencionados están la enfermedad de Wilson, cistinosis, tirosinemia, galactosemia, intolerancia hereditaria a la fructosa, enfermedad de almacenamiento de glucógeno de tipo I y el síndrome de Lowe. En dicha situación, la pRTA es sólo una de las diversas anormalidades que constituyen el síndrome de Fanconi. Otros signos son hiperfosfaturia, hiperuricosuria, hipercalciuria, aminoaciduria no selectiva y glucosuria. Además de la acidosis hipoclorémica, el raquitismo o la osteomalacia son los efectos predominantes del síndrome de Fanconi.

Una forma infantil rara de pRTA primaria en que hay pérdida aislada de bicarbonato en la zona proximal de los túbulos proviene de mutaciones homocigotas del intercambiador de sodio-bicarbonato basolateral del túbulo proximal, NBC1 (cuadro 278-2). Dicho intercambiador constituye el principal factor por el cual el bicarbonato regresa de las células del túbulo proximal a la sangre. Otras manifestaciones incluyen talla corta y retraso mental. Un fenotipo ocular que incluya glaucoma, cataratas y queratopatía en bandas en los dos ojos refleja la importancia de NBC1 para conservar el equilibrio hídrico normal y la claridad del cristalino.

Los sujetos con pRTA tienen acidosis metabólica grave y es difícil restaurar el balance acidobásico normal a pesar de la administración de grandes cantidades de alcalinos; lo anterior es consecuencia de que no cesa la pérdida de bicarbonato (excreción fraccionada >15%), hasta que el nivel sérico disminuye por debajo del nivel umbral o límite por lo común entre 15 y 17 mmol/L, momento en el cual el bicarbonato es resorbido totalmente y la orina es acidificada al máximo, con pH <5.5. Cuando la concentración de bicarbonato sérico aumenta por arriba del umbral, a base de administración de álcalis, reaparece la pérdida de bicarbonato y origina hipopotasiemia al "inundar" la porción distal de la nefrona con un anión no absorbible.

Rx RTA DE TIPO 2 (PROXIMAL)

El tratamiento de pRTA obliga a usar 5 a 15 mmol de bicarbonato/kg de peso/día junto con suplementos de potasio y vitamina D.

OTROS TRASTORNOS MONOGÉNICOS DE LA FUNCIÓN TUBULAR PROXIMAL (Fig. 278-3)

CISTINURIA

La cistinuria es una enfermedad autosómica que afecta el transporte de cistina y un aminoácido dibásico (ornitina, arginina y lisina) en el túbulo proximal y en las células del epitelio intestinal. Su prevalencia es de 1:7 000 y representa una de las enfermedades hereditarias más comunes. La menor absorción tubular hace que aumenten las concentraciones de cistina, sustancia insoluble en el entorno ácido de los túbulos renales. Su intensidad clínica varía desde la cristaluria asintomática de cistina en portadores heterocigotos, hasta la expulsión frecuente de arenillas y cálculos de cistina, obstrucción ureteral, infecciones urinarias repetitivas e insuficiencia renal progresiva en los homocigotos. La enfermedad proviene de mutaciones de uno de dos genes, *SLC3A1* y *SLC7A9* (cuadro 278-2). El primer gen codifica rBAT, que es un transportador de alta afinidad, independiente del sodio, respecto a los aminoácidos dibásicos. El producto proteínico de *SLC7A9*, que es $b^{0,+}$AT es una subunidad catalítica que se asocia con rBAT para formar el transportador activo. El diagnóstico de cistinuria se corrobora por la positividad de los antecedentes familiares, la detección de cristales hexagonales de cistina en el análisis de orina y la excreción de dicho aminoácido en orina de 24 h, que rebasa los 400 mg (el nivel normal es menor de 30 mg/día). Es probable que en fecha próxima se pueda realizar con mayor frecuencia el análisis genético.

Rx CISTINURIA

El elemento fundamental del tratamiento es la hidratación para que la diuresis sea de 2.5 L/día o más y así disminuir la concentración de cistina en orina a menos de

300 mg/L, junto con alcalinización de la orina hasta obtener pH de 7.0 a 7.5, a base de citrato de potasio y restricción de sodio. La cistina es un dímero oxidado que se forma por la unión de dos residuos cisteínicos a través de un enlace de disulfuro entre los grupos -SH. Por tal razón, en los casos rebeldes los derivados tiólicos como la penicilamina y el captoprilo o la tiopronina pueden agregarse como quelantes de segunda línea para disociar la molécula de cistina y formar compuestos de disulfuro más solubles. A menudo se necesita la extracción de cálculos y métodos de drenaje de orina.

ENFERMEDAD DE HARTNUP

Esta enfermedad es un trastorno recesivo autosómico causada por un defecto en el transporte de aminoácidos neutros, en el aparato gastrointestinal y renal. Las manifestaciones clínicas principales son ataxia cerebelosa y lesiones cutáneas pelagriformes. Salvo la aminoaciduria, no hay afección de los riñones. El gen defectuoso *SLC6A19* codifica un transportador de aminoácidos neutro que depende de sodio y es independiente del cloruro y que se expresa predominantemente en el intestino y los túbulos renales (cuadro 278-2). Los aminoácidos como el triptófano que son retenidos en el interior del intestino son transformados en compuestos indólicos que son tóxicos para el sistema nervioso central (SNC). El metabolismo anormal del triptófano también origina deficiencia de niacina que es la causa de las manifestaciones cutáneas. Los síntomas son agravados por una dieta con poca proteína y aliviados con alimentos ricos en ella y suplementos de nicotinamida.

ENFERMEDAD DE DENT

Esta enfermedad y la nefrolitiasis recesiva ligada a X son formas poco comunes del síndrome de Fanconi y son causadas por mutaciones recesivas ligadas a X, del gen codificador CLCN5, conducto que pertenece a la familia de conductos de cloruro regulados por voltaje (cuadro 278-2). Los trastornos se caracterizan por comenzar en la niñez e incluyen proteinuria con sustancias de bajo peso molecular, hipercalciuria, nefrocalcinosis y nefrolitiasis. El raquitismo o la osteomalacia se observa en 30% de los pacientes y en la vida adulta suele surgir insuficiencia renal progresiva por fibrosis intersticial, atrofia tubular y glomeruloesclerosis. El CLCN5 conserva el gradiente eléctrico y el entorno ha sido establecido en los endosomas de células tubulares proximales por la ATPasa protónica, necesaria para la degradación de proteínas de bajo peso molecular que son filtradas normalmente por el glomérulo. Los defectos en CLCN5 al parecer alteran tal proceso y originan disfunción de células tubulares.

℞ ENFERMEDAD DE DENT

El tratamiento se orienta a controlar la hipercalciuria por restricción de cloruro de sodio de los alimentos y la administración de diuréticos tiazídicos que facilitan la resorción de calcio. No se recomienda restringir el calcio alimenticio.

GLUCOSURIA RENAL

La glucosuria aislada en presencia de glucemia normal proviene de mutaciones de *SLC5A2*, gen que codifica el cotransportador SGLT2 de sodio-glucosa de alta capacidad, en la porción proximal del túbulo renal (cuadro 278-2). Las personas con este trastorno, por lo general son asintomáticas y no muestran otros signos de disfunción tubular proximal. Dependiendo de la intensidad del defecto puede disminuir el máximo de resorción tubular de glucosa con concentraciones normales de glucosa sanguínea y originar la glucosuria que exceda de 50 g/día. Los pacientes pueden tener poliuria por diuresis osmótica.

PÉRDIDA RENAL DE FOSFATO

La pérdida renal de fosfato, que culmina en hipofosfatemia y raquitismo u osteomalacia puede ser parte de un trastorno generalizado de la función tubular proximal como ocurre en el síndrome de Fanconi o un fenómeno aislado. La fosfaturia aislada proviene más a menudo de la inhibición de la resorción de fosfato en los túbulos renales por alguna otra hormona fosfatúrica (cap. 346). Una excepción sería el raquitismo hipofosfatémico hereditario con hipercalciuria (*hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria*, HHRH), trastorno recesivo autosómico por mutaciones en *SLC34A3*, gen que codifica el cotransportador de sodio-fosfato en el túbulo proximal (cuadro 278-2). La deficiente resorción de fosfato hace que se pierda dicho mineral por riñones y origina retraso del crecimiento por raquitismo. La hipofosforemia estimula apropiadamente la 1-hidroxilación de la vitamina D, que intensifica la absorción de calcio por intestinos, suprime la secreción de hormona paratiroidea (*parathyroid hormone*, PTH) y ocasiona hipercalciuria. Las concentraciones elevadas de 1,25-dihidroxivitamina D permiten diferenciar HHRH, de causas hormonales de hiperfosfaturia. El tratamiento se orienta a la repleción de fosfato.

RAQUITISMO QUE DEPENDE DE VITAMINA D

Este tipo de raquitismo aparece en dos formas que se manifiestan por hipocalciemia, hipofosfatemia, mayores niveles de PTH y las anormalidades esqueléticas del raquitismo y la osteomalacia. En casos graves puede surgir tetania. El raquitismo de tipo I que depende de vitamina D es un trastorno autosómico recesivo consecuencia de mutaciones en *CYP27B1*, el gen que codifica 25(OH)D_3-1α-hidroxilasa, enzima del túbulo proximal que cataliza la hidroxilación y la activación de 25(OH)D_3 en 1,25$(OH)_2D_3$ (cuadro 278-2). Se le puede tratar con dosis de reposición fisiológica de 1,25$(OH)_2D_3$. A diferencia de esto, el raquitismo de tipo II proviene de la resistencia del órgano terminal a la acción de 1,25$(OH)_2D_3$ como consecuencia de mutaciones en el receptor de vitamina D (cap. 347).

LECTURAS ADICIONALES

Cole DE, Quamme GA: Inherited disorders of renal magnesium handling. J Am Soc Nephrol 11:1937, 2000

Devonald MA, Karet FE: Renal epithelial traffic jams and one-way streets. J Am Soc Nephrol 15:1370, 2004

Guay-Woodford L: Other cystic kidney diseases, in *Comprehensive Clinical Nephrology*, 2d ed, RJ Johnson and J Feehally (eds). New York, Saunders, 2003

Hart TC et al: Mutations of the UMOD gene are responsible for medullary cystic kidney disease 2 and familial juvenile hyperuricaemic nephropathy. J Med Genet 39:882, 2002

Jeck N et al: Salt handling in the distal nephron: Lessons learned from inherited human disorders. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 288:R782, 2005

Laing CM et al: Renal tubular acidosis: Developments in our understanding of the molecular basis. Int J Biochem Cell Biol 37:1151, 2005

Sands JM, Bichet DG: Nephrogenic diabetes insipidus. Ann Intern Med 144:186, 2006

Saunier S et al: Nephronophthisis. Curr Opin Genet Dev 15:324, 2005

Torres VE, Harris PC: Mechanisms of disease: Autosomal dominant and recessive polycystic kidney diseases. Nat Clin Pract Nephrol 2:40, 2006

279 Trastornos tubulointersticiales del riñón

Alan S.L. Yu, Barry M. Brenner

Los trastornos tubulointersticiales primarios del riñón se caracterizan por anomalías histológicas y funcionales que afectan los túbulos y el intersticio en mayor medida que los glomérulos y los vasos renales **(cuadro 279-1)**. La enfermedad tubulointersticial secundaria constituye una secuela de la lesión glomerular o vascular progresiva. Morfológicamente, las formas agudas de estos trastornos se caracterizan por edema intersticial, a menudo asociado a infiltración cortical y medular por células mononucleares y leucocitos polimorfonucleares, así como por zonas segmentarias de necrosis de las células tubulares. En las formas más crónicas predomina la fibrosis intersticial, las células inflamatorias son normalmente mononucleares y las anomalías de los túbulos tienden a ser más extensas, como lo demuestran la atrofia, la dilatación de la luz y el engrosamiento de las membranas basales del túbulo. Dada la naturaleza inespecífica de la histología, sobre todo de las enfermedades tubulointersticiales crónicas, las muestras de biopsia rara vez permiten establecer un diagnóstico específico. También es improbable que el sedimento urinario resulte diagnóstico, excepto en las formas alérgicas de la enfermedad tubulointersticial aguda, en las que predominan los eosinófilos en el sedimento urinario.

A menudo, estas alteraciones de la estructura tubular e intersticial se acompañan de defectos de la función renal **(cuadro 279-2)**. La disfunción del túbulo proximal se manifiesta como un defecto selectivo de la reabsorción que

CUADRO 279-1 PRINCIPALES CAUSAS DE LA ENFERMEDAD TUBULOINTERSTICIAL DEL RIÑÓN

Nefritis intersticial aguda

- Medicamentos[a]
  - Antibióticos (lactámicos beta, sulfonamidas, quinolonas, vancomicina, eritromicina, minociclina, rifampicina, etambutol, aciclovir)
  - Antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores de ciclooxigenasa 2
  - Diuréticos (tiazidas, furosemida, triamtereno)
  - Anticonvulsivos (fenitoína, fenobarbital, carbamazepina, ácido valproico)
  - Varios (captoprilo, bloqueadores del receptor de H_2, inhibidores de la bomba de protones, mesalazina, indinavir, alopurinol)
- Infecciones
  - Bacterianas (*Streptococcus, Staphylococcus, Legionella, Salmonella, Brucella, Yersinia, Corynebacterium diphtheriae*)
  - Víricas (virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, hantavirus, poliomavirus, VIH)
  - Otras (*Leptospira, Rickettsia, Mycoplasma*)
- Idiopáticas
  - Síndrome de nefritis tubulointersticial-uveítis
  - Enfermedad contra la membrana basal del túbulo
  - Sarcoidosis

Enfermedades tubulointersticiales crónicas

- Enfermedades renales hereditarias
  - Enfermedad renal poliquística[a] (cap. 278)
  - Enfermedad quística medular (cap. 278)
  - Riñón esponjoso medular (cap. 278)
- Toxinas exógenas
  - Nefropatía por analgésicos[a]
  - Nefropatía por plomo
  - Nefrotoxinas diversas (p. ej., litio,[a] ciclosporina,[a] metales pesados, regímenes de adelgazamiento basados en hierbas chinas)
- Toxinas metabólicas
  - Hiperuricemia[a]
  - Hipercalciemia
  - Otras toxinas metabólicas (p. ej., hipopotasiemia, hiperoxaluria, cistinosis, enfermedad de Fabry)
- Trastornos autoinmunitarios
  - Síndrome de Sjögren
- Trastornos neoplásicos
  - Leucemia
  - Linfoma
  - Mieloma múltiple[a]
- Otros trastornos
  - Nefropatía drepanocítica
  - Pielonefritis crónica
  - Obstrucción crónica de las vías urinarias
  - Reflujo vesicoureteral[a]
  - Nefritis por radiación
  - Nefropatía balcánica
  - Enfermedad tubulointersticial secundaria a enfermedad glomerular y vascular

[a] Común.

causa hipopotasiemia, aminoaciduria, glucosuria, fosfaturia, uricosuria o bicarbonaturia (acidosis tubular renal [*renal tubular acidosis*, RTA] de tipo II o proximal; cap. 278). En conjunto, estos defectos constituyen el *síndrome de Fanconi.* La proteinuria, predominantemente de proteínas de bajo peso molecular, suele ser moderada y raras veces excede de 2 g/día.

Los defectos de la capacidad de acidificación y concentración de la orina a menudo representan las disfunciones tubulares más problemáticas entre los pacientes con enfermedades tubulointersticiales. Con frecuencia aparece acidosis metabólica hiperclorémica en una fase relativamente precoz de la evolución. Estos pacientes suelen elaborar una orina de máxima acidez (pH ≤5.3). En tales enfermos, el defecto de la eliminación de ácido suele deberse a una reducción de la capacidad de generar y eliminar amoniaco a causa de la pérdida de masa renal. La lesión preferente de los túbulos colectores, como sucede en la amiloidosis o en la neuropatía obstructiva crónica, también predispone a RTA de tipo I o distal, que se caracteriza por pH urinario alto (≥5.5) durante la acidosis metabólica espontánea o inducida por NH_4Cl. Las personas con enfermedad tubulointersticial que daña principalmente a las estructuras medulares renales (como la nefropatía por analgésicos y la drepanocitosis) también manifiestan defectos de la concentración urinaria y, por lo tanto, nicturia y poliuria.

TOXINAS

Aunque el riñón es vulnerable a la lesión tóxica, la lesión renal producida por diversas nefrotoxinas suele ser de naturaleza inespecífica y de inicio insidioso. El diagnóstico depende en gran medida de los antecedentes de exposición a una determinada toxina. Se deben considerar de manera especial los antecedentes laborales y valorar además la exposición (actual y remota) a fármacos, en particular antibióticos y analgésicos, así como suplementos dietéticos o productos de fitoterapia. Resulta crucial reconocer cualquier posible vínculo entre la nefropatía del paciente y la exposición a una nefrotoxina, ya que, a diferencia de lo que sucede con muchas otras formas de enfermedad renal, es posible prevenir e incluso corregir la progresión de las anomalías funcionales y morfológicas asociadas a las nefropatías inducidas por toxinas si se evita una nueva exposición.

Toxinas exógenas • ***NEFROPATÍA POR ANALGÉSICOS.*** Se ha descrito un síndrome clinicopatológico peculiar que afecta a los consumidores masivos de mezclas de analgésicos que contienen fenacetina (prohibida en Estados Unidos desde 1983) junto con ácido acetilsalicílico, paracetamol o cafeína. Desde el punto de vista morfológico, la nefropatía por analgésicos se caracteriza por necrosis papilar e inflamación tubulointersticial. En los primeros estadios, el trastorno de la perfusión de la parte interna de la médula (vasos rectos) induce una reacción inflamatoria intersticial local y, en última instancia, isquemia, necrosis, fibrosis y calcificación papilares. Se cree que la vulnerabilidad de las papilas renales a la lesión por fenacetina se vincula con el establecimiento de un gradiente renal para uno de sus metabolitos, el paracetamol (acetaminofén), que origina concentraciones papilares 10 veces mayores que las de la corteza renal.

En la nefropatía por analgésicos, la función renal suele disminuir gradualmente. En ocasiones, la necrosis papilar se asocia a hematuria e incluso cólico renal a causa de la obstrucción de un uréter con tejido necrosado. Más de la mitad de los pacientes con nefropatía por analgésicos tienen piuria estéril. Por lo general los enfermos con nefropatía por analgésicos son incapaces de generar orina concentrada al máximo, lo que refleja la lesión medular y papilar subyacente. Existe una forma adquirida de acidosis tubular renal (cap. 278) distal que puede contribuir a la aparición de *nefrocalcinosis*. Un grado de anemia desproporcionado con respecto al de hiperazoemia también favorece el diagnóstico. Cuando la nefropatía por analgésicos ha evolucionado hasta una insuficiencia renal, en la pielografía intravenosa los dos riñones suelen estar reducidos de tamaño y los cálices aparecen deformados. El "signo del anillo" en la pielografía es patognomónico de necrosis papilar y representa la papila radiolúcida esfacelada y rodeada por el material de contraste radiodenso en el cáliz. La tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) pone de manifiesto calcificaciones papilares alrededor del complejo sinusal central a modo de "guirnaldas" (**fig. 279-1**). Como complicación tardía del consumo de analgésicos puede aparecer un carcinoma de células de transición en la pelvis urinaria o en los uréteres.

Aún se debate acerca de si los analgésicos que no son del grupo de la fenacetina, aislados o en combinación, producen enfermedad renal. Estudios recientes de cohortes de individuos con función renal normal (basal) sugieren que el riesgo del consumo moderado de analgésicos (si lo hay) es pequeño. Sin embargo, en tanto se llega a una conclusión definitiva, los médicos deben considerar la conveniencia de investigar a los grandes consumidores de paracetamol y antiinflamatorios no esteroideos (*nonsteroidal anti-inflammatory drugs,* NSAID) en busca de pruebas de enfermedad renal, y de desalentar el consumo de estos fármacos.

NEFROPATÍA POR PLOMO. (Véase también **cap. e33**.) La intoxicación por plomo a veces causa enfermedad renal tubulointersticial crónica. Los niños

CUADRO 279-2 CONSECUENCIAS FUNCIONALES DE LA ENFERMEDAD TUBULOINTERSTICIAL

Defecto	Causas
Reducción del filtrado glomerular[a]	Obliteración de la microcirculación y obstrucción de los túbulos
Síndrome de Fanconi	Alteración de la reabsorción tubular proximal de glucosa, aminoácidos, fosfato y bicarbonato
Acidosis hiperclorémica[a]	1. Producción reducida de amoniaco 2. Incapacidad de acidificar el líquido del tubo colector (acidosis tubular renal distal) 3. Pérdida proximal de bicarbonato
Proteinuria tubular o de bajo peso molecular[a]	Defecto de la reabsorción tubular proximal de proteínas
Poliuria, isostenuria[a]	Lesión de los túbulos y los vasos medulares
Hiperpotasiemia[a]	Defectos de la secreción de potasio, incluida la resistencia a la aldosterona
Pérdida de sal	Lesión tubular distal con alteración de la reabsorción de sodio

[a] Común.

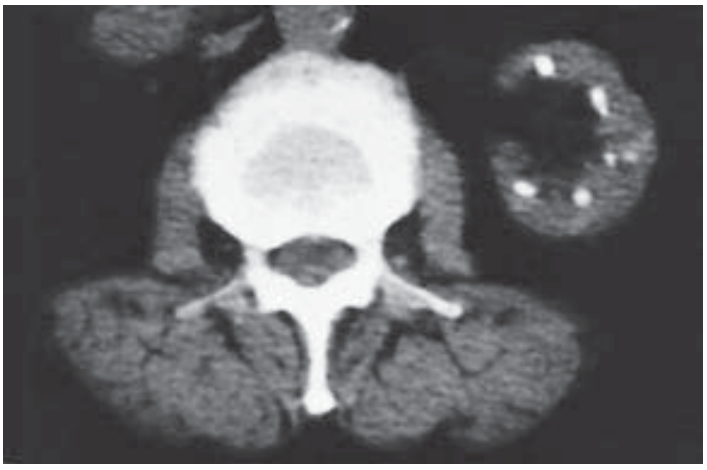

FIGURA 279-1. Imagen radiográfica de la nefropatía por analgésicos. En la CT sin medio de contraste se observa atrofia del riñón izquierdo con calcificaciones papilares en una imagen en "guirnalda". (*Con autorización de Macmillan Publishers Ltd, MM Elseviers et al, Kidney International 48:1316, 1995.*)

que ingieren de manera repetida pinturas con plomo (pica) pueden padecer de adultos una enfermedad renal. Algunos trabajos se caracterizan por exposición importante al plomo, como aquéllos en que se calientan metales o pinturas a base de plomo a altas temperaturas, por ejemplo en fábricas de acumuladores eléctricos, fundiciones, depósitos de material reutilizable y campos de tiro.

Los procesos de transporte tubular aumentan la acumulación de plomo en las células renales, en especial en el túbulo contorneado proximal, con lo que se origina degeneración celular, tumefacción mitocondrial y cuerpos de inclusión intranucleares eosinófilos ricos en plomo. Además de degeneración y atrofia tubulares, la nefropatía por plomo se asocia a lesiones isquémicas del glomérulo, fibrosis de la adventicia de las pequeñas arteriolas renales y focos de cicatrización cortical. Finalmente, los riñones se atrofian. Puede aumentar la secreción urinaria de plomo; de los precursores de porfirinas, como ácido aminolevulínico delta y coproporfirina, y de urobilinógeno. Los pacientes con nefropatía crónica por plomo presentan de manera característica *hiperuricemia* como consecuencia de la mayor reabsorción del urato filtrado. La artritis gotosa aguda (la denominada gota saturnina) se detecta en aproximadamente la mitad de los pacientes con nefropatía por plomo, en sorprendente contraste con otras formas de insuficiencia renal crónica en que la gota es rara (véase cap. 353). La hipertensión constituye otra complicación. Por consiguiente, es necesario tener en cuenta el diagnóstico de intoxicación aguda por plomo en el caso de cualquier paciente con insuficiencia renal lentamente progresiva, riñones atróficos, gota e hipertensión. Casi nunca se encuentran signos de intoxicación aguda por plomo (cólico abdominal, anemia, neuropatía periférica y encefalopatía).

Se sospechará el diagnóstico ante una concentración sérica elevada de plomo. No obstante, dado que estas cifras no siempre se elevan, ni siquiera en presencia de una sobrecarga total tóxica, la cuantificación de la eliminación de plomo tras infundir el quelante edetato disódico cálcico representa un indicador más fiable de la exposición grave a plomo. La excreción de más de 0.6 mg de plomo/día por la orina indica una intoxicación manifiesta, pero incluso cargas de 0.08 a 0.6 mg diarios de este mineral pueden originar pérdida progresiva de la función renal.

Rx NEFROPATÍA POR PLOMO

El tratamiento consiste en apartar al paciente de la fuente de exposición y aumentar la eliminación de plomo con un quelante como el edetato disódico cálcico.

LITIO. El empleo de sales de litio para tratar el trastorno bipolar (cap. 386) se acompaña de nefropatía tubulointersticial crónica y por lo general se manifiesta como desarrollo insidioso de insuficiencia renal crónica. Es frecuente la diabetes insípida nefrógena, que puede ocurrir de manera aislada o como acompañante de insuficiencia renal. Se manifiesta como poliuria y polidipsia y se debe a regulación decreciente inducida por el litio en los canales de agua controlados por vasopresina que se encuentran en el conducto colector. Son comunes proteinuria leve e hipercalciemia a consecuencia de hiperparatiroidismo inducido por litio. El dato predominante en la biopsia renal es atrofia tubular con fibrosis intersticial fuera de proporción con la magnitud de la enfermedad glomerular o vascular. Son frecuentes los quistes tubulares y puede observarse glomeruloesclerosis segmentaria focal concomitante.

Debe vigilarse la función renal en los pacientes que toman este fármaco y se tendrá precaución si se administra litio a pacientes que experimentan enfermedad renal subyacente. Una vez que ha ocurrido el trastorno renal, debe interrumpirse la administración de litio y sustituirse este fármaco por otro. A pesar de la interrupción del litio, la enfermedad renal crónica en estos pacientes es a menudo irreversible y puede avanzar hasta insuficiencia renal terminal.

FÁRMACOS NEFROTÓXICOS. La *ciclosporina*, un inmunodepresor, provoca daño renal agudo y crónico. La lesión aguda y el uso de ciclosporina en el trasplante se describen en el capítulo 276. La lesión crónica se traduce en un descenso irreversible de la tasa de filtración glomerular (*glomerular filtration rate*, GFR) asociado a proteinuria leve e hipertensión arterial. La hiperpotasiemia es una complicación relativamente común y obedece, en parte, a la resistencia tubular a la aldosterona. Las alteraciones histológicas del tejido renal consisten en fibrosis intersticial segmentaria y atrofia tubular. Por otra parte, en la vascularización intrarrenal se detecta a menudo hialinosis, acompañada en ocasiones de esclerosis glomerular segmentaria y focal. Entre los pacientes que reciben este fármaco a causa de un trasplante renal (cap. 276), el rechazo crónico y la recidiva de la enfermedad primaria a veces coinciden con una lesión crónica por ciclosporina y, desde el punto de vista clínico, resulta complicado distinguirlas. La reducción de la dosis parece mitigar la fibrosis renal relacionada con la ciclosporina, pero puede incrementar el riesgo de rechazo y pérdida del injerto. El tratamiento de la hipertensión renal acompañante puede disminuir la lesión renal.

La *nefropatía por hierbas chinas* se caracteriza por fibrosis renal intersticial de rápida progresión en mujeres jóvenes que han ingerido comprimidos para adelgazar de las mencionadas hierbas. Hay por lo menos un ingrediente dañino en estas medicaciones, el ácido aristolóquico. Desde el punto de vista clínico, estas pacientes manifiestan insuficiencia renal crónica progresiva con piuria estéril y anemia desproporcionadamente grave en relación con el nivel de funcionamiento renal. Los datos fisiopatológicos consisten en fibrosis intersticial y atrofia tubular que afecta la corteza renal preferentemente sobre la médula, engrosamiento fibroso de la íntima de las arterias interlobulares y escasez relativa de infiltrados celulares.

Toxinas metabólicas • ***NEFROPATÍA AGUDA POR ÁCIDO ÚRICO.*** (Véase también cap. 327.) La producción excesiva aguda de ácido úrico y la hiperuricemia extrema a menudo se traducen en insuficiencia renal rápidamente progresiva, la denominada nefropatía aguda por ácido úrico. Esta enfermedad tubulointersticial suele constituir una parte del síndrome de lisis tumoral que afecta a los pacientes que reciben citotóxicos para el tratamiento de trastornos linfoproliferativos o mieloproliferativos, aunque también se puede detectar antes de iniciar el tratamiento. Las lesiones anatomopatológicas son fundamentalmente el resultado del depósito de cristales de ácido úrico en los riñones y en sus sistemas colectores, lo que ocasiona obstrucción total o parcial de los conductos colectores, la pelvis renal o los uréteres. Dado que la obstrucción suele afectar ambos riñones, los pacientes habitualmente muestran el curso de una insuficiencia renal aguda, caracterizada por oliguria y concentración sérica de creatinina que aumenta con rapidez. En los estadios iniciales, en la orina se encuentran cristales de ácido úrico, con frecuencia asociados a macrohematuria o microhematuria. Otra causa de insuficiencia renal de cualquier etiología es la hiperuricemia. El dato de una relación ácido úrico-creatinina en la orina mayor de 1 mg/mg (0.7 mol/mol) distingue la nefropatía aguda por ácido úrico de las demás causas de insuficiencia renal.

La prevención de la hiperuricemia en los pacientes de riesgo por medio del tratamiento con alopurinol en dosis de 200 a 800 mg/día antes de instaurar terapia citotóxica reduce el riesgo de nefropatía aguda por ácido úrico. No obstante, una vez que aparece la hiperuricemia se tratará de impedir el depósito de ácido úrico en el seno de las vías urinarias. Al aumentar el volumen de orina con diuréticos potentes (furosemida o manitol) se reduce de manera eficaz la concentración intratubular de ácido úrico, mientras que la alcalinización de la orina hasta un pH de 7 o más, con ayuda de bicarbonato sódico o con un inhibidor de la anhidrasa carbónica (acetazolamida), favorece la solubilidad del ácido úrico. Si con estas medidas, junto con el alopurinol, no se logra evitar la insuficiencia renal aguda, se instaurará diálisis para disminuir la concentración sérica de ácido úrico y para tratar las manifestaciones agudas de la uremia.

NEFROPATÍA GOTOSA. (Véase también cap. 327.) Los pacientes con formas menos graves pero prolongadas de hiperuricemia están predispuestos a sufrir un

trastorno tubulointersticial más crónico, denominado a menudo *nefropatía gotosa*. La gravedad de la afección renal se relaciona con la duración y la magnitud del aumento de los valores séricos de ácido úrico. Desde una perspectiva histológica, la característica distintiva de la nefropatía gotosa consiste en la presencia de depósitos cristalinos de ácido úrico y de sales de urato monosódico en el parénquima renal. Estos depósitos no sólo provocan obstrucción intrarrenal, sino que también desencadenan una respuesta inflamatoria que da lugar a infiltración linfocítica, reacción de células gigantes por cuerpo extraño y, a la larga, fibrosis, especialmente de las regiones medular y papilar del riñón. Dado que los pacientes con gota suelen padecer hipertensión e hiperlipidemia, los cambios degenerativos de las arteriolas renales pueden constituir una sorprendente característica de la anomalía histológica, a menudo desproporcionada con respecto a otros defectos morfológicos. Clínicamente, la nefropatía gotosa supone una causa insidiosa de insuficiencia renal. En los primeros estadios, el filtrado glomerular es casi normal, a menudo a pesar de los cambios morfológicos focales que afectan al intersticio medular y cortical, de la proteinuria y de la menor capacidad de concentración de la orina. Aún queda por demostrar si el decremento de la concentración sérica de ácido úrico con el alopurinol ejerce un efecto beneficioso sobre el riñón. Aunque estas secuelas desagradables de la hiperuricemia, como la gota y los cálculos de ácido úrico, responden de forma satisfactoria al alopurinol, no se ha demostrado que la administración de este fármaco a los pacientes con hiperuricemia asintomática mejore de manera constante la función renal. Los fármacos uricosúricos (como el probenecid), que incrementan la producción de cálculos de ácido úrico, están claramente contraindicados.

NEFROPATÍA HIPERCALCIÉMICA. (Véase también cap. 347.) La hipercalciemia crónica, como la que ocurre en hiperparatiroidismo primario, sarcoidosis, mieloma múltiple, intoxicación por vitamina D o enfermedad ósea metastásica, puede ocasionar lesión tubulointersticial e insuficiencia renal progresiva. La primera lesión renal es un cambio degenerativo focal de los epitelios renales, fundamentalmente de los tubos colectores, los túbulos contorneados distales y las asas de Henle. La necrosis de las células tubulares origina obstrucción de la nefrona y estasis intrarrenal de la orina, lo que favorece la precipitación local de sales de calcio y la infección. En última instancia, ocurren dilatación y atrofia de los túbulos, fibrosis intersticial, infiltración por leucocitos mononucleares y depósito intersticial de calcio (nefrocalcinosis). También se observan depósitos de calcio en los glomérulos y en las paredes de las arteriolas renales.

Desde el punto de vista clínico, el aspecto más sobresaliente es la incapacidad de concentrar la orina al máximo, con poliuria y nicturia resultantes. Este defecto de la concentración se debe a decremento de la reactividad del conducto colector a la vasopresina y a transporte defectuoso de NaCl en la rama ascendente del asa de Henle. La GFR y el flujo sanguíneo renal también disminuyen en los estados de hipercalciemia grave aguda y de hipercalciemia prolongada menos grave. Por último, la hipercalciemia no controlada origina lesión tubulointersticial grave e insuficiencia renal franca. La radiografía abdominal pone de manifiesto nefrocalcinosis y nefrolitiasis, esta última debida a la hipercalciuria que a menudo acompaña a la hipercalciemia.

Rx NEFROPATÍA HIPERCALCIÉMICA

Ésta consiste en reducir la concentración sérica de calcio hasta los valores normales y en corregir la anomalía primaria del metabolismo del calcio. El tratamiento de la hipercalciemia se expone en el capítulo 347. La disfunción renal de la hipercalciemia aguda puede ser completamente reversible. No obstante, la insuficiencia renal progresiva relacionada con la hipercalciemia crónica no siempre mejora cuando se trata el trastorno del calcio.

ENFERMEDADES DEL PARÉNQUIMA RENAL ASOCIADAS A NEOPLASIA EXTRARRENAL

Con excepción de las glomerulopatías que se observan en caso de linfomas y diversos tumores sólidos (cap. 277), las manifestaciones renales de los procesos neoplásicos extrarrenales primarios quedan confinadas fundamentalmente al intersticio y los túbulos. Aunque la afección metastásica renal por tumores sólidos es poco frecuente, los riñones resultan invadidos a menudo por células neoplásicas en casos de enfermedad maligna hematológica. En los estudios de necropsia de pacientes con *linfoma* y *leucemia* se encuentra afección renal en cerca de la mitad de los casos. Lo más frecuente es la infiltración difusa del parénquima renal por células malignas. Puede haber dolor en el flanco, y las radiografías indicar aumento de tamaño de uno o ambos riñones. Ocurre insuficiencia renal en una minoría de los casos, y el tratamiento de la enfermedad primaria puede mejorar la función renal en estos casos.

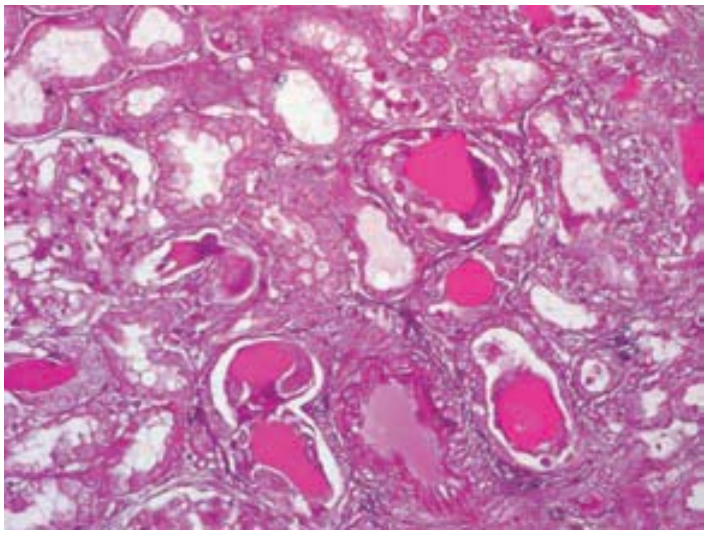

FIGURA 279-2. Imagen histopatológica de la nefropatía por cilindros de mieloma. En la biopsia de riñón teñida con hematoxilina-eosina se identifican numerosos túbulos atróficos llenos de cilindros eosinófilos (compuestos por proteína de Bence-Jones), rodeados por reacciones a base de células gigantes. (*Por cortesía del Dr. Michael N. Koss, University of Southern California Keck School of Medicine.*)

Discrasias de las células plasmáticas. Las discrasias de las células plasmáticas pueden asociarse a diversos trastornos glomerulares y tubulointersticiales (cap. 106). La infiltración de los riñones por células de mieloma es rara. Cuando ocurre, el proceso casi siempre es local, por lo que tampoco suele encontrarse insuficiencia renal por esta causa. La lesión más frecuente es el *riñón de mieloma*, que histológicamente se caracteriza por túbulos atróficos, muchos de ellos con cilindros eosinófilos intraluminales, y numerosas células gigantes multinucleadas en el seno de las paredes tubulares y en el intersticio (fig. 279-2). Se cree que las proteínas de Bence-Jones provocan el riñón de mieloma al ejercer efectos tóxicos directos sobre las células del túbulo renal. Asimismo, las proteínas de Bence-Jones pueden precipitar dentro de la nefrona distal, donde las grandes concentraciones de estas proteínas y la composición ácida del líquido tubular favorecen la formación de cilindros intraluminales y la obstrucción intrarrenal. La deshidratación induce una mayor precipitación de proteínas de Bence-Jones, situación que se debe evitar a toda costa. El mieloma múltiple también puede afectar los riñones de manera indirecta. La hipercalciemia o la hiperuricemia a veces se traducen en las nefropatías descritas anteriormente. En ocasiones se observan además trastornos de los túbulos proximales, como acidosis tubular renal (RTA) proximal de tipo II y síndrome de Fanconi.

Amiloidosis. (Véanse también caps. 277 y 324.) Suele predominar la enfermedad glomerular, que induce proteinuria e hiperazoemia importantes. Sin embargo, también puede estar alterada la función renal, que origina diabetes insípida nefrógena y acidosis tubular renal distal (tipo I). En varios casos, estas anomalías funcionales se correlacionaron con el depósito tubular de amiloide, particularmente en las zonas que rodean los vasos rectos, las asas de Henle y los tubos colectores. Ante un aumento de tamaño de ambos riñones, sobre todo en un paciente con proteinuria masiva y disfunción tubular, se debe considerar la posibilidad de una enfermedad renal amiloidósica.

TRASTORNOS INMUNITARIOS

Nefritis intersticial alérgica. La hipersensibilidad a algunos fármacos como beta lactámicos, sulfonamidas, fluoroquinolonas y los antifímicos isoniazida y rifampicina puede ocasionar una reacción tubulointersticial difusa. Esta reacción también se ha observado después de utilizar tiazidas y diuréticos que actúan en asa de Henle, alopurinol, NSAID e inhibidores de ciclooxigenasa 2 (COX-2). Es importante señalar que la nefropatía tubulointersticial que aparece en algunos individuos que consumen NSAID e inhibidores de COX-2 se acompaña en ocasiones de proteinuria dentro de los límites nefróticos y signos histológicos de nefropatía con cambios mínimos o membranosos. Los inhibidores de la bomba de protones se han identificado cada vez más como fármacos nocivos e incluso se dice que participan en la mitad de los casos de nefritis tubulointersticial aguda corroborada por biopsia. El empleo de mesalazina como tratamiento de la enteropatía inflamatoria se acompaña de un trastorno más subagudo que se caracteriza por nefritis intersticial pronuncia-

da pero insidiosa en el curso de varios meses después de haber iniciado el medicamento. A simple vista suele acompañarse de hipertrofia renal. En el estudio histopatológico el intersticio exhibe edema notable e infiltración con polimorfonucleares, linfocitos, plasmacitos y, en algunos casos, gran número de eosinófilos. Si el proceso es grave, también pueden ocurrir necrosis y regeneración de las células de los túbulos. Los estudios con inmunofluorescencia no han aportado dato alguno de interés o bien han demostrado un patrón lineal de depósito de inmunoglobulinas y complemento a lo largo de las membranas basales tubulares.

La mayoría de los pacientes no presentan signos de lesión renal sino hasta que transcurren varias semanas de exposición al fármaco. Se han descrito algunos casos excepcionales tras administrar sólo unas dosis o después de un año o más de uso del fármaco. Por lo general se acompaña de insuficiencia renal; la tríada de fiebre, erupción cutánea y eosinofilia en sangre periférica sugiere fuertemente nefritis tubulointersticial aguda, pero aparece sólo en 10% de los pacientes. El análisis del sedimento urinario revela hematuria y piuria frecuentes, y a veces se observan eosinófilos. La proteinuria suele ser de carácter leve o moderado, salvo en los casos de nefritis tubulointersticial inducida por NSAID o inhibidores de la COX-2 asociada a glomerulopatía de cambios mínimos. El cuadro clínico en ocasiones se confunde con una glomerulonefritis aguda, pero cuando la hiperazoemia y la hematuria se acompañan de eosinofilia, exantema cutáneo y antecedentes de exposición al fármaco, se contemplará la posibilidad diagnóstica de que una reacción de hipersensibilidad haya provocado nefritis tubulointersticial aguda. La interrupción del fármaco casi siempre permite la resolución completa de la lesión renal; en raras ocasiones, ésta resulta irreversible. Cabe la posibilidad de que los glucocorticoides aceleren la recuperación renal, aunque no se ha demostrado su eficacia de forma definitiva.

Síndrome de Sjögren. (Véase también cap. 317.) Cuando los riñones resultan afectados en este trastorno, los datos histológicos predominantes son los de la enfermedad tubulointersticial crónica. Los infiltrados intersticiales se componen sobre todo de linfocitos, por lo que la histología del parénquima renal de estos pacientes remeda la de las glándulas salivales y lagrimales. Los defectos de la función renal comprenden decremento de la capacidad de concentración de la orina y acidosis tubular renal distal (tipo I). El análisis de orina puede mostrar piuria (predominantemente linfocituria) y proteinuria leve.

Anomalías tubulointersticiales asociadas a la glomerulonefritis. Algunas glomerulopatías primarias se asocian a menudo con lesión de los túbulos y del intersticio. En ocasiones, el trastorno primario afecta los glomérulos y los túbulos de manera directa. Por ejemplo, más de la mitad de los pacientes con la nefropatía del lupus eritematoso generalizado presentan depósitos de inmunocomplejos en las membranas basales del túbulo, habitualmente acompañados de una reacción inflamatoria mononuclear intersticial. Algo similar ocurre en muchos pacientes con glomerulonefritis asociadas con anticuerpos antimembrana basal del glomérulo: los mismos anticuerpos reaccionan también contra las membranas basales tubulares. Casi siempre la lesión tubulointersticial representa una consecuencia secundaria de la disfunción glomerular. La magnitud de la fibrosis tubulointersticial se relaciona estrechamente con el grado de afección renal. Entre los posibles mecanismos por los cuales la enfermedad glomerular puede causar lesión tubulointersticial cabe citar filtración al glomérulo de proteínas plasmáticas tóxicas para las células epiteliales, la activación de las células del epitelio tubular por citocinas derivadas del glomérulo, la reducción de la irrigación peritubular (que causa isquemia tubulointersticial en la dirección del flujo) y la hiperactividad de los túbulos restantes.

TRASTORNOS DIVERSOS

Reflujo vesicoureteral. (Véase también cap. 283.) Cuando se altera el funcionamiento de la unión vesicoureteral, la orina puede volver a los uréteres por la presión intravesical elevada que se origina al orinar. Clínicamente suele detectarse reflujo en las radiografías miccional y posmiccional obtenidas en el curso de una pielografía intravenosa, aunque para establecer el diagnóstico definitivo se precisa una cistouretrografía. A veces, una infección de la vejiga asciende por las vías urinarias hasta los riñones a través de esfínteres ureterovesicales defectuosos. Así, no debe extrañar que entre los pacientes con infecciones agudas o crónicas de las vías urinarias se descubra a menudo reflujo. Conforme se acentúa el reflujo (es decir, se dilatan los uréteres y la pelvis) suele producirse una lesión renal progresiva, y aunque a veces persiste una infección activa, se duda que ésta contribuya a la nefroesclerosis de la nefropatía por reflujo. A menudo se detectan proteinuria notable y lesiones glomerulares similares a las de la glomeruloesclerosis focal idiopática (cap. 277) junto con lesiones de la enfermedad tubulointersticial crónica. La corrección quirúrgica del reflujo sólo resulta necesaria en los grados más graves, dado que la lesión renal se relaciona con la magnitud de aquél. Por supuesto, si ya existe glomeruloesclerosis extensa, la reparación urológica no está justificada.

Nefritis por radiación. Cuando se aplica a ambos órganos una dosis de 23 Gy (2 300 rads) o mayor de radiación (rayos X) cabe esperar que ocurra una disfunción renal. En el examen histopatológico se observa hialinización de los glomérulos y arteriolas, atrofia de los túbulos y fibrosis intersticial extensa. La nefritis por radiación puede ser aguda o crónica con insuficiencia renal, hipertensión moderada o maligna, anemia y proteinuria que queda dentro de los límites nefróticos. Tras la radiación renal unilateral, algunas veces se detecta hipertensión maligna sin insuficiencia renal que remite con la nefrectomía homolateral. La nefritis por radiación ha desaparecido casi por completo, gracias a que los radioterapeutas conocen cada vez mejor su patogenia.

CONSIDERACIONES GLOBALES

Las causas diversas de nefritis tubulointersticial crónica tienen una variación geográfica notable. En Bélgica y algunas zonas de Asia se han notificado casos de nefropatía por productos vegetales chinos. La nefropatía por analgésicos se ha identificado a nivel mundial, pero es particularmente frecuente como causa de insuficiencia renal crónica en Escocia, Bélgica y Australia. La nefropatía endémica de los Balcanes es una enfermedad tubulointersticial crónica de evolución lenta y origen desconocido, circunscrita exclusivamente a Bulgaria, Serbia, Croacia, Bosnia y Rumania. Las diferencias en la frecuencia de ataque quizá reflejan las variaciones geográficas a la exposición a ciertas nefrotoxinas, pero también puede explicarse por factores genéticos o criterios diferentes para el diagnóstico.

LECTURAS ADICIONALES

Baker RJ, Pusey CD: The changing profile of acute tubulointerstitial nephritis. Nephrol Dial Transplant 19:8, 2004

Bateman V: Proximal tubular injury in myeloma. Contrib Nephrol 153:87, 2007

Curhan GC et al: Lifetime non-narcotic analgesic abuse and decline in renal function in women. Arch Intern Med 164:1519, 2004

Harris DC: Tubulointerstitial renal disease. Curr Opin Nephrol Hypertens 10:303, 2001

Kelly CJ, Neilson EG: Tubulointerstitial diseases, in *Brenner and Rector's The Kidney*, 7th ed, BM Brenner (ed). Philadelphia, Saunders, 2004, pp 1483–1512

Lin JL et al: Environmental lead exposure and progression of chronic renal diseases in patients without diabetes. N Engl J Med 348:277, 2003

Presne C et al: Lithium-induced nephropathy: Rate of progression and prognostic factors. Kidney Int 64:585, 2003

Shah SV et al: Oxidants in chronic kidney disease. J Am Soc Nephrol 18:16, 2007

280 Lesiones vasculares renales

Kamal F. Badr, Barry M. Brenner

Los vasos renales suelen dañarse en trastornos de origen ateroesclerótico, hipertensivo, embólico, inflamatorio y hematológico. La afluencia adecuada de sangre a la red capilar glomerular es de máxima importancia para la filtración en esta estructura y para el equilibrio global de sodio y agua. Por este motivo, además de amenazar la viabilidad del tejido renal, la lesión de los vasos renales puede menoscabar la conservación del volumen del líquido corporal y su composición. No hay que olvidar la naturaleza peculiar de los vasos finos de los riñones, en especial la presencia de una gran red de capilares (glomérulos) dedicados a la filtración renal.

ATEROESCLEROSIS

Lesión de los vasos renales en ateroesclerosis vascular generalizada (AVD)

ATEROESCLEROSIS MACROVASCULAR. Al igual que en otros lechos vasculares, se pueden formar placas en la arteria renal y sus ramas provocando nefropatía isquémica e hipertensión (véase más adelante en este capítulo).

ATEROESCLEROSIS MICROVASCULAR. Numerosas investigaciones en medicina cardiovascular han centrado su atención en la importancia clínica de excreción urinaria de albúmina (*urinary albumin excretion*, UAE) como elemento poderoso para pronosticar en forma temprana la ateroesclerosis vascular (*atherosclerotic vascular disease*, AVD) generalizada. Como se ilustra en la figura 280-1, el endotelio tanto sistémico como renal está sujeto al estrés oxidativo, la inflamación o las lesiones hemodinámicas, pero es posible detectar en la microcirculación renal una reacción (elevación de UAE) varios años antes de que aparezca la enfermedad generalizada o ciertos fenómenos adversos en otros lechos vasculares. La correlación íntima entre UAE y el riesgo cardiovascular y la mejoría "correspondiente" que se observa con la farmacoterapia, en ambas, refuerza el concepto reciente de la circulación renal, como el sitio de detección temprana de lesión ateroesclerótica del endotelio y un marcador integrado de riesgo cardiovascular.

Ateroesclerosis renovascular (ARVD) (estenosis de la arteria renal y nefropatía isquémica).

Se calcula que, en promedio, 5% de los casos de hipertensión son producto de estenosis de la arteria renal (*renal artery stenosis*, RAS). En estudios de tipo poblacional se identificó estenosis pronunciada (>60% del calibre del vaso) en 9.1% de los varones y 5.5% de las mujeres mayores de 65 años. Sin embargo, la frecuencia es mucho mayor en los sujetos estudiados en busca de una vasculopatía coronaria (19%) o periférica (35 a 50%). La necropsia de sujetos que fallecieron por un accidente vascular cerebral indica que en 10% de los pacientes estudiados al menos una arteria renal mostró una estenosis mayor de 75% de su calibre. La causa más frecuente en los adultos y ancianos es una placa ateromatosa en el punto de origen de la arteria renal. En la mitad de los casos el trastorno abarcó a ambos riñones. En más de la mitad de los casos las placas establecidas avanzan en un lapso de cinco años (15% hasta la oclusión total). En 20% de los riñones dañados se observa hipotrofia. En mujeres de menor edad (15 a 50 años), la estenosis estuvo sujeta a otras anormalidades estructurales intrínsecas de la pared arterial provocadas por *displasia fibromuscular*.

Además de estimular la liberación de renina, la enfermedad renovascular se acompaña de una mayor actividad nerviosa simpática acompañada de hiperemia, hipotensión nocturna, inestabilidad del sistema autónomo y oscilaciones rápidas de la presión arterial. En muchos de los pacientes estudiados en busca de RAS la tasa de filtración glomerular (*glomerular filtration rate*, GFR) fue menor de 60 ml/min, en tanto que 85% tuvieron nefropatía crónica en etapas 3 a 5. La filtración glomerular en tales límites es un elemento independiente de gran fuerza que aumenta el riesgo cardiovascular. Por lo tanto, los individuos con ateroesclerosis renovascular (*atherosclerotic renovascular disease*, ARVD) tienen más probabilidades de sufrir un accidente vascular cerebral, insuficiencia cardiaca o infarto del miocardio que de padecer nefropatía terminal.

DIAGNÓSTICO. La evaluación diagnóstica de la estenosis apretada de la arteria renal comienza con técnicas incruentas. Uno de los primeros métodos de detección es la ecografía Doppler, que aporta información sobre la velocidad de la corriente sanguínea y las ondas de presión de las arterias renales; si arroja resultados positivos suele ser útil (en el mejor de los casos su sensibilidad es de 70%). Sin embargo, algunas de sus limitaciones son que depende excesivamente del operador, que en los pacientes obesos presenta dificultades técnicas y es poco sensible en presencia de arterias renales múltiples, estenosis distales y oclusión total. El índice de resistencia intrarrenal (*resistance index*, RI) aporta información útil sobre la extensión de la enfermedad parenquimatosa y, por lo tanto, sobre el pronóstico de recuperación funcional después de la revascularización. El hecho de que el riñón contralateral no muestre hipertrofia compensadora debe plantear la sospecha de estenosis bilateral o nefropatía parenquimatosa sobrepuesta, a menudo de tipo hipertensivo o diabético. Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (*angiotensin-converting enzyme*, ACE) acentúan el deterioro del flujo renal y la filtración glomerular a causa de la estenosis pronunciada de la arteria renal, de manera que el uso de estos fármacos durante la renografía con ácido pentético marcado con ^{99m}Tc (DTPA) o mertiatida marcada con ^{99m}Tc (MAG_3) mejora la precisión diagnóstica y tiene un mayor valor predictivo. La angiografía por resonancia magnética (*magnetic resonance angiography*, MRA) tridimensional con gadolinio ha sustituido a otros métodos puesto que es más sensible (>90%) y específico (95%) para el diagnóstico de RAS. El método diagnóstico más definitivo es la arteriografía con medio de contraste. Las técnicas de sustracción digital endoarterial reducen al mínimo las exigencias respecto al medio de contraste y así eliminan el riesgo de producir efectos nefrotóxicos.

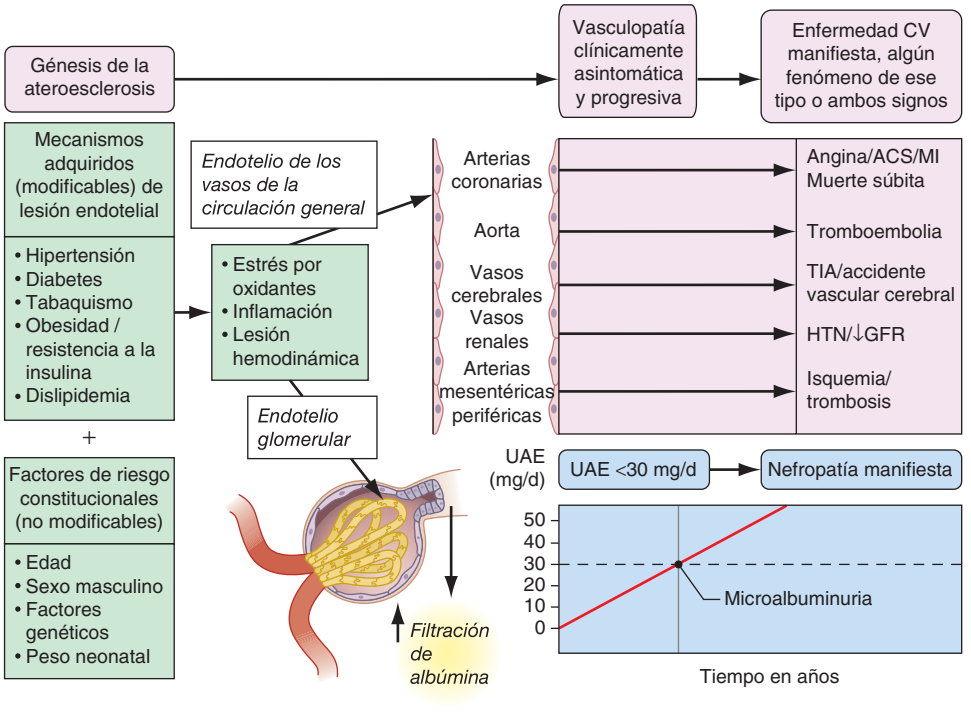

FIGURA 280-1. Aspectos fisiopatológicos comparativos y consecuencias clínicas de la lesión de células endoteliales vinculada con ateroesclerosis, en las circulaciones generalizada y renal. A diferencia del lecho endotelial generalizado en el cual no se detecta la lesión ateroesclerótica temprana, el gran volumen de líquido filtrado por el endotelio glomerular (140 a 180 L/día) amplifica extraordinariamente la consecuencia funcional (incremento de la filtración de albúmina) de la lesión endotelial temprana (y de podocitos) en el glomérulo. En consecuencia, la aparición de microalbuminuria "revela" la lesión endotelial generalizada que posiblemente surja de manera simultánea en otros lechos vasculares y evolucione de manera asintomática hasta llegar a la enfermedad manifiesta varios años después. CV, cardiovascular; ACS, síndrome coronario agudo (*acute coronary syndrome*); MI, infarto del miocardio (*myocardial infarction*); TIA, ataque isquémico transitorio (*transient ischemic attack*); HTN, hipertensión; GFR, tasa de filtración glomerular; UAE, excreción de albúmina por orina.

ESTENOSIS DE ARTERIA RENAL

Una vez que se regula la presión arterial y se conserva la función renal, la mejor estrategia para tratar la RAS es la actitud expectante y la vigilancia cuidadosa. Este método se justifica por las consecuencias devastadoras que tienen las complicaciones ateroembólicas de la revascularización percutánea, que incluyen la pérdida de la función renal.

A pesar del entusiasmo por los métodos de revascularización en los casos de RAS apretada y que surgió entre 1990 y 1999, en los últimos años las estrategias terapéuticas han cambiado y se inclinan hacia procedimientos más conservadores. Las acciones médicas sirven para regular la presión arterial y conservar la filtración glomerular y comprenden la administración mínima de tres fármacos. En muchos pacientes se necesitan antagonistas de la angiotensina (inhibidores de la ACE o bloqueadores de los receptores de angiotensina) y diuréticos. Cuando se alcanza la meta en cuanto a la presión arterial, los resultados clínicos y la supervivencia son similares a los que se logran con las terapias médicas y la revascularización. Las técnicas de revascularización (angioplastia con colocación de una endoprótesis) mejoran las posibilidades de alcanzar determinada presión arterial, pero sólo se contemplan como posibilidad una vez que fracasaron las acciones médicas óptimas al no alcanzar la cifra designada o al provocar una elevación mayor de 30% en la creatinina sérica. No es posible esperar que se regule la presión arterial ni se conserve la función renal después de la revascularización si el índice de resistencia renal es mayor de 80%. En manos expertas, las complicaciones de la angioplastia o la colocación de endoprótesis son aceptables. Estudios clínicos sugieren que la revascularización percutánea impide el deterioro adicional e incluso mejora la función renal en sujetos escogidos. A pesar de los progresos técnicos en la revascularización renal percutánea, no se cuenta todavía con una técnica óptima. Los dispositivos para proteger contra émbolos pueden ser útiles. El **cuadro 280-1** incluye las indicaciones actuales para la revascularización en individuos con RAS. Por su inocuidad, costo y eficacia a largo plazo, en la actualidad muy pocas veces está indicada la reparación quirúrgica.

El índice de éxito utilizando la angioplastia transluminal percutánea convencional en sujetos jóvenes con displasia fibromuscular es curación en 50% y mejoría de la presión arterial en otro 30 por ciento.

Ateroembolia de las arterias renales. La ateroembolia renal forma parte de un síndrome generalizado caracterizado por embolias de cristales de colesterol. La lesión renal es resultado de la embolización de estos cristales desde las placas ateroescleróticas situadas en las grandes arterias como la aorta hasta arterias más pequeñas del árbol renal. La ateroembolia renal es una causa cada vez más frecuente de insuficiencia renal en los ancianos que se diagnostica muy poco. En las necropsias se han identificado émbolos de colesterol en 2.4 a 4% de las muestras de tejido renal, pero la frecuencia del trastorno aumenta notablemente en ancianos, en particular en los que han sido sometidos a arteriografía o cirugía abdominal. Algunos de los principales factores predisponentes en 85% de los casos son sexo masculino, edad avanzada, hipertensión y diabetes mellitus.

Los pacientes con síndrome de embolias por colesterol suelen tener también antecedentes de cardiopatía isquémica, insuficiencia cardiaca congestiva o insuficiencia renal. Existe una relación significativa entre la estenosis de la arteria renal y la ateroembolia renal. Aproximadamente en la mitad de los casos es posible identificar sucesos desencadenantes como cirugías vasculares, arteriografía, angioplastia, anticoagulación con heparina y tratamiento trombolítico. Los procedimientos arteriográficos constituyen la causa más frecuente de embolias por colesterol.

CUADRO 280-1 INDICACIONES Y REQUISITOS PREVIOS PARA LA REVASCULARIZACIÓN EN CASO DE ESTENOSIS DE ARTERIA RENAL

Indicaciones

Falta de control de presión arterial a pesar de la terapia máxima
Incremento progresivo en el nivel de creatinina (después de descartar otras causas)
Intolerancia a inhibidores de la ACE-I, ARB (más de 30% de incremento en el nivel de creatinina o hiperpotasiemia grave)
Edema pulmonar recurrente, CHF o sobrecarga volumétrica

Requisitos previos

Operador experto
Contar con los dos riñones
RI <0.80 en los riñones "destinatarios"

Nota: ACE-I, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; ARB, bloqueadores del receptor de angiotensina (*angiotensin receptor blockers*); CHF, insuficiencia cardiaca congestiva (*congestive heart failure*); RI, índice renal (*renal index*).

Las manifestaciones clínicas suelen aparecer de uno a 14 días después del suceso desencadenante, pero su inicio puede ser más insidioso. En menos de la mitad de los pacientes aparecen manifestaciones generalizadas como fiebre, mialgias, cefalea y pérdida de peso. Se acompañan de signos cutáneos como *livedo reticularis*, dedos de los pies "purpúreos" y gangrena en 50 a 90% de los pacientes; éstos son los datos extrarrenales más frecuentes. Otros destinos de los émbolos de colesterol son retina, sistema musculoesquelético, sistema nervioso central e intestino. En la mitad de los casos existe hipertensión acelerada o lábil. Se han descrito casos de hipertensión maligna.

La insuficiencia renal suele ser subaguda y avanza de manera escalonada durante varias semanas. Sin embargo, puede ser subaguda y oligúrica. Aproximadamente en 40% de los pacientes aparecen signos y síntomas urémicos que requieren de diálisis y sólo la mitad recupera la función renal lo suficiente como para interrumpir la diálisis después de un año. Es raro el infarto renal secundario a embolias con colesterol. Se han publicado casos de embolias de colesterol en los aloinjertos renales y este trastorno puede originarse en el donador o en el receptor.

RESULTADOS DE LOS ANÁLISIS. Además de elevación del nitrógeno de urea sanguínea (*blood urea nitrogen*, BUN) y creatinina, los datos de laboratorio comprenden eosinofilia (60 a 80%), eosinofiluria, leucocitosis, aceleración de la velocidad de sedimentación globular, así como anemia e hipocomplementemia.

El diagnóstico de embolia renal ateroesclerótica es difícil en una persona antes de morir. Es útil demostrar émbolos de colesterol en la retina, pero el diagnóstico se corrobora sólo por biopsia renal. El estudio histopatológico de los vasos ocluidos muestra hendiduras biconvexas con forma de agujas que representan los sitios donde se depositan los cristales de colesterol. Los propios cristales suelen ser eliminados por los solventes usuales para fijar tejidos y se identifican en cortes por congelamiento de tejido fresco en la forma de cristales birrefringentes con la luz polarizada; también se observan en el músculo estriado o la piel asintomáticos. La nefropatía ateroembólica conlleva un índice de mortalidad de 64 a 81 por ciento.

NEFROPATÍA ATEROEMBÓLICA

No existe un tratamiento eficaz contra la nefropatía ateroembólica. En algunos pacientes es útil interrumpir los anticoagulantes. En otros mejora la función renal incluso después de un lapso prolongado de insuficiencia renal. Los resultados también mejoran con fármacos que reducen el colesterol sanguíneo. La estrategia terapéutica intensiva con medidas de apoyo adaptadas a cada paciente tiene resultados clínicos favorables. En numerosas publicaciones se ha encontrado un efecto positivo de la corticoterapia, pero no existen estudios comparativos a este respecto.

Tromboembolia renovascular. La trombosis de las arterias renales o sus ramas constituye una causa importante de deterioro de la función renal, especialmente en el anciano. El diagnóstico es difícil, por lo que es importante la sospecha clínica. La trombosis puede aparecer como consecuencia de anormalidades intrínsecas en los vasos renales (postraumáticas, ateroescleróticas o inflamatorias), o como resultado de la acción de émbolos que provinieron de vasos distantes, a menudo émbolos de grasa, émbolos que nacieron de la mitad izquierda del corazón (trombos murales después de infarto del miocardio, endocarditis bacteriana o vegetaciones asépticas) o émbolos "paradójicos" que provinieron de la mitad derecha de la circulación por la persistencia del agujero oval o de un defecto del tabique interauricular. Los émbolos renales son bilaterales en 15 a 30% de los casos.

El cuadro clínico inicial es variable y depende de la evolución cronológica y la magnitud del problema oclusivo. La trombosis y el infarto agudo como los que aparecen después de una embolia provocan dolor de costado repentino, fiebre, hematuria, leucocitosis, náusea y vómito. En caso de infarto las enzimas renales se elevan, especialmente la aminotransferasa de aspartato (*aspartate aminotransferase*, AST), la deshidrogenasa láctica (*lactate dehydrogenase*, LDH) y la fosfatasa alcalina, que se elevan y descienden en ese orden. Después del infarto también se eleva la concentración urinaria de LDH y fosfatasa alcalina.

La función renal se deteriora rápidamente provocando trombosis de ambos órganos, que culmina en insuficiencia aguda oligúrica. La oclusión gradual (de origen ateroesclerótico) de una sola arteria renal puede pasar inadvertida. Entre los dos extremos los cuadros iniciales son muy variables.

Después del infarto renal casi siempre aparece hipertensión y es consecuencia de la liberación de renina en la zona que rodea a la necrosis. Suele ser transitoria pero persistente. El diagnóstico se confirma realizando una arteriografía renal.

℞ TROMBOSIS AGUDA DE LA ARTERIA RENAL

Las opciones para tratar la trombosis *aguda* de arteria renal son cirugía, anticoagulantes, activador de plasminógeno hístico intrarrenal, trombectomía reolítica percutánea, medidas conservadoras y de sostén y regulación de la hipertensión. El tratamiento elegido depende básicamente de: 1) el estado del enfermo, en particular su capacidad para sobrellevar una cirugía grande y 2) la magnitud de la oclusión renovascular y el volumen de la masa renal en peligro de infartarse. En términos generales, en la enfermedad de un solo riñón convienen las medidas de apoyo y el uso de anticoagulantes. En la trombosis bilateral *aguda*, los tratamientos tanto médicos como quirúrgicos generan resultados similares. En promedio, 25% de los enfermos fallecen durante el episodio agudo, por lo general por complicaciones extrarrenales.

LESIÓN DE LOS VASOS RENALES EN LA HIPERTENSIÓN

La hipertensión, ya sea "esencial" o de causa conocida, origina lesiones intrínsecas en las arteriolas renales (arterioloesclerosis hialina) y al final pérdida de la función (nefroesclerosis).

Hipertensión "esencial" (nefroesclerosis arteriolar). La nefroesclerosis arteriolar se observa en pacientes con hipertensión prolongada (presión arterial superior a 150/90 mmHg), pero que no ha avanzado a una forma maligna (descrita más adelante en este capítulo). En este grupo de pacientes (casi siempre ancianos) la hipertensión se descubre durante una exploración física de rutina o por la presencia de síntomas inespecíficos (como cefalea, debilidad, palpitaciones).

La imagen histopatológica característica se ubica en las arterias aferentes, que exhiben engrosamiento de sus paredes por el depósito de material eosinófilo homogéneo (arterioloesclerosis hialina). El calibre interior del vaso disminuye y como consecuencia aparece una lesión isquémica del glomérulo y los túbulos.

En la exploración física se identifican cambios en los vasos retinianos (estenosis arteriolar, hemorragias en "llama" o ambos signos), hipertrofia cardiaca y signos de insuficiencia cardiaca congestiva. La neuropatía se manifiesta por una elevación leve o moderada de la creatinina sérica, microalbuminuria o proteinuria.

Hipertensión "maligna". Los pacientes con hipertensión benigna de larga duración o aquellos que ignoraban su hipertensión manifiestan en ocasiones hipertensión maligna, que se caracteriza por elevación repentina (acelerada) de la presión arterial (la diastólica suele sobrepasar los 130 mmHg) acompañada de papiledema, manifestaciones del sistema nervioso central, descompensación cardiaca y deterioro agudo y progresivo de la función renal. La ausencia de papiledema no descarta el diagnóstico en un paciente con presión arterial muy elevada y función renal en rápido descenso. Los riñones parecen estar picados por pulgas debido a las hemorragias de los capilares superficiales. Desde el punto de vista histológico se observan dos lesiones vasculares definidas. La primera se ubica en las arteriolas y se caracteriza por necrosis fibrinoide, es decir, a infiltración de las paredes arteriolares por material eosinófilo y fibrina. Se acompaña de engrosamiento de las paredes de los vasos y, ocasionalmente, de un infiltrado inflamatorio (arteriolitis necrosante). La segunda lesión, ubicada en las arterias interlobulillares, es una proliferación hiperplásica concéntrica de los elementos celulares de la pared vascular con depósito de colágeno para formar una arteriolitis hiperplásica (lesión en piel de cebolla). Algunas veces la necrosis fibrinoide se extiende hasta los glomérulos, que también sufren cambios proliferativos o necrosis total. Gran parte de los cambios glomerulares y tubulares son secundarios a la isquemia y el infarto.

La secuencia de acontecimientos que provoca hipertensión maligna se conoce poco. Dos alteraciones fisiopatológicas parecen esenciales para su inicio, su perpetuación o ambas: 1) aumento de la permeabilidad de las paredes vasculares a la invasión por componentes del plasma, particularmente fibrina, que activa los mecanismos de la coagulación originando una anemia hemolítica microangiopática y perpetuando de ese modo la lesión vascular y 2) activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona en algún punto de la enfermedad, lo que contribuye a acelerar y mantener la hipertensión y, a su vez, la lesión vascular.

La hipertensión maligna es más probable en un individuo previamente hipertenso, por lo general en el tercer o cuarto decenio de la vida. Es más frecuente en varones, particularmente entre los de raza negra. Los síntomas suelen ser neurológicos (mareo, cefalea, visión borrosa, alteración del estado de conciencia y convulsiones circunscritas o generalizadas). A continuación aparecen descompensación cardiaca e insuficiencia renal. Las anomalías renales consisten en elevación rápida de la creatinina sérica, hematuria (a veces macroscópica), proteinuria y cilindros de eritrocitos y leucocitos en el sedimento. Algunas veces se acompaña de síndrome nefrótico. La elevación de la aldosterona plasmática causa alcalosis metabólica hipopotasiémica en las primeras fases. Finalmente, la acidosis urémica y la hiperpotasiemia enmascaran estos datos. A menudo se observan índices hematológicos de anemia hemolítica microangiopática (es decir, esquistocitos).

℞ HIPERTENSIÓN

El objetivo principal del tratamiento es regular la presión arterial. Los factores más importantes para detener el avance de la nefroesclerosis benigna son el momento en que se inicia el tratamiento, su eficacia y el cumplimiento del mismo por parte del paciente. En ausencia de tratamiento la mayoría de estos pacientes sucumbe a las complicaciones extrarrenales de la hipertensión. Por el contrario, la hipertensión maligna es una urgencia médica: su curso natural tiene un índice de mortalidad de 80 a 90% un año después de su inicio, casi siempre por la uremia. Es necesario instaurar medidas de apoyo para detener las complicaciones neurológicas, cardiacas y de otro tipo de la insuficiencia renal aguda, pero la clave del tratamiento es la reducción drástica y enérgica de la presión arterial; si tiene éxito se corrigen todas las complicaciones en la mayoría de los pacientes. En la actualidad, la supervivencia a cinco años es de 50% y en algunos pacientes se observan datos que indican resolución parcial de las lesiones vasculares y normalización de la función renal.

LESIÓN VASCULAR RENAL EN ENFERMEDADES GENERALIZADAS

Síndrome urémico hemolítico (HUS) y púrpura trombocitopénica trombótica (TTP). (Véase también cap. 109.) El síndrome urémico hemolítico (*hemolytic uremic syndrome*, HUS) y la púrpura trombocitopénica trombótica (*thrombotic thrombocytopenic purpura*, TTP) son coagulopatías de consumo caracterizadas por anemia hemolítica microangiopática y trombocitopenia; tienen predilección particular por el riñón y el sistema nervioso central. Antiguamente la superposición de manifestaciones clínicas provocó que los investigadores consideraran a ambos síndromes como un gran espectro de una sola enfermedad. Sin embargo, pruebas recientes indican claramente que sus fisiopatologías tienen bases moleculares diferentes.

DAÑO RENAL. En la mayoría de los pacientes con HUS/TTP existen signos de daño renal. Los datos más constantes son hematuria microscópica (78%) y proteinuria subnefrótica (75%). Algunos de los factores que aumentan el riesgo de padecer secuelas renales en niños son: sexo masculino, hipertensión, anuria prolongada y hemoglobina menor de 10 g/L en el comienzo. Rara vez se acompaña de hematuria macroscópica. Más de 90% de los individuos con HUS padecen insuficiencia renal pronunciada y de ese grupo 33% es anúrico. La duración promedio de la insuficiencia renal es de dos semanas. En menos de 10% de los casos de TTP clásica existe insuficiencia renal aguda y grave o anuria. El grado de elevación del BUN al principio constituye un indicador del pronóstico en sujetos con HUS/púrpura trombocitopénica trombótica.

CUADRO HISTOPATOLÓGICO. La lesión característica en el HUS/TTP es la microangiopatía trombótica. En las arteriolas y capilares renales se identifican microtrombos. En la TTP, los microtrombos están formados principalmente por agregados plaquetarios y por una capa fina de fibrina que capta intensamente el colorante para el factor de von Willebrand (*von Willebrand factor*, vWF) como el que participa, según algunos autores, en su patogenia. Por el contrario, los microtrombos en el HUS contienen principalmente fibrina. También contribuyen a la obstrucción vascular los depósitos hialinos subendoteliales y la turgencia de las células endoteliales. Las lesiones glomerulares son isquémicas. Las paredes de los capilares del glomérulo se contraen y algunas veces se acompañan de atrofia del ovillo glomerular y engrosamiento de la cápsula de Bowman. Otras veces aparece necrosis cortical o tubular aguda. Los estudios por inmunofluorescencia invariablemente muestran fibrinógeno en las paredes de los capilares glomerulares y en trombos arteriales. En las paredes de los vasos y glomérulos se observan en ocasiones depósitos granulosos de C3 e IgM. Los estudios con microscopio electrónico exhiben turgencia de las células endoteliales del glomérulo y separación de la membrana basal glomerular.

CAUSAS DE HUS. Se han descrito dos tipos de HUS: 1) HUS acompañado de diarrea (D + HUS), que es la variedad más frecuente en niños y se vincula con la infección por *Escherichia coli* productor de toxina Shiga (a menudo O157: H7). Esta variedad tiene un pronóstico excelente. Casi todos los casos aparecen durante el verano y otoño. 2) Por el contrario, el HUS no vinculado con la toxina de Shiga (D – HUS) predomina en adultos pero puede atacar a personas de cualquier edad. Aparece en su forma esporádica o familiar, no es infeccioso y suele ser desencadenado por fármacos o un embarazo. Varios estudios han demostrado cierta predisposición genética del HUS atípico en el que intervienen dos proteínas reguladoras de la vía alternativa del complemento: factor H (FH) y proteína del cofactor de membrana ([*membrane cofactor protein*, MCP] o CD46).

TTP. ADAMTS 13 es miembro de una familia recién identificada de ADAMTS de metaloproteinasas de cinc (desintegrina con motivos de trombospondina de tipo 1) que desdobla los complejos del vWF e impide la interacción entre plaquetas y vWF. En los pacientes con TTP se ha descrito *deficiencia grave de ADAMTS 13*. Se han identificado dos formas: 1) en la TTP esporádica la deficiencia al parecer es la *supresión autoinmunitaria* de ADAMTS 13 por los anticuerpos IgG circulantes contra la proteína. 2) El síndrome de Schulman-Upshaw (deficiencia hereditaria) se caracteriza por trombocitopenia y hemólisis microangiopática poco después del nacimiento, que reacciona a la venoclisis con plasma. Muchos pacientes necesitan este tipo de método cada dos a cuatro semanas. Las recidivas suelen ser desencadenadas por fiebre, infección, embarazo o cirugías.

En los pacientes que reciben quimioterapia, principalmente mitomicina C (dosis acumulativa ≥20 a 30 mg/m^2), se ha identificado HUS/TTP farmacoinducidos. Por lo general el comienzo de la anemia hemolítica y la insuficiencia renal es repentino y el índice de mortalidad es elevado a pesar de las medidas de sostén. En algunos casos se han obtenido buenos resultados con plasmaféresis, glucocorticoides, inmunosupresores e inmunoadsorción de proteína A estafilocócica. También se han vinculado la ticlopidina y el clopidogrel. Después del trasplante de médula ósea se ha observado TTP por ciclosporina, pero es más frecuente en individuos que reciben riñones u otros órganos sólidos. En quienes reciben aloinjertos de riñón se observa HUS por ciclosporina en la primera semana después del injerto, dado que los efectos adversos de los medicamentos dependen de la dosis. La insuficiencia renal desaparece cuando se interrumpe la ciclosporina o se reduce la dosis.

El HUS/TTP aparece en ocasiones después de un trasplante de médula ósea, independientemente de la radioterapia o administración previa de ciclosporina. La TTP suele vincularse con el embarazo. En promedio, de 10 a 25% de los pacientes con TTP son mujeres cerca del término de su gestación o en el posparto; también es el periodo en que aparecen los problemas trombóticos y la preeclampsia, eclampsia y síndrome de HELLP (*hemólisis*, enzimas hepáticas elevadas [*elevated liver enzymes*] y plaquetopenia [*low platelet count*]). Los síndromes mencionados son difíciles de distinguir de TTP-HUS. Otro factor de riesgo más es la menor actividad de ADAMTS 13 a finales del embarazo. Por último, se ha descrito una microangiopatía trombótica con tumores vasculares, la leucemia promielocítica aguda y carcinomas de próstata, estómago y páncreas.

℞ SÍNDROME URÉMICO HEMOLÍTICO

Las medidas de apoyo que comprenden diálisis, antihipertensivos, transfusiones de sangre y corrección de las complicaciones neurológicas han mejorado la supervivencia de los pacientes con HUS/TTP. Parte importante del tratamiento del HUS típico que se acompaña de diarrea son el equilibrio hídrico adecuado y el reposo intestinal. Se ha observado que los antibióticos para la infección por *E. coli* O157:H7 productor de toxina Shiga incrementan 17 veces el riesgo de padecer HUS manifiesto, quizá al permitir la liberación inmediata y repentina de grandes cantidades de toxina preformada o por generar una ventaja selectiva para *E. coli* O157.

De las modalidades terapéuticas utilizadas para el tratamiento de los pacientes con HUS/TTP, en la actualidad la más indicada es la plasmaféresis (combinada con la reposición de plasma fresco congelado) y es mejor que la sola venoclisis de plasma. La plasmaféresis permite eliminar los autoanticuerpos inhibidores recién identificados contra la proteasa de vWF de la circulación y aportar cantidades mayores de la enzima proteasa. La plasmaféresis se realiza diariamente hasta lograr la remisión, que corresponde a la normalización del número de plaquetas, la resolución de los síntomas neurológicos o ambos. La hemoglobina, la esquistocitosis porcentual, el número de reticulocitos y los índices renales al parecer no constituyen factores determinantes de la respuesta inicial al tratamiento puesto que pueden ser anormales durante un lapso indefinido después de la remisión. Algunos especialistas recomiendan prolongar la plasmaféresis varias sesiones después de la remisión para evitar recidivas. La insuficiencia renal grave que es consecuencia de HUS/TTP obliga a menudo a realizar una diálisis. También se ha recurrido al trasplante de riñón. El HUS/TTP reaparece hasta en 17% de individuos con trasplante, independientemente del uso de ciclosporina. En el caso de HUS familiar los índices de recidiva son más elevados.

ESCLERODERMIA (ESCLEROSIS GENERALIZADA PROGRESIVA)

(Véase también cap. 316.) El daño renal en la esclerodermia puede ser de dos tipos, lo que depende de la adición de hipertensión maligna a las alteraciones de riñón: 1) *anormalidades urinarias persistentes* y una evolución clínica insidiosa que se caracteriza por proteinuria (15 a 36%), hipertensión (24%) e hiperazoemia leve (15%).

Los anticuerpos contra RNA POL3 están íntimamente ligados a la nefropatía por esclerodermia. 2) La *crisis renal de la esclerodermia* (*scleroderma renal crisis*, SRC) es el deterioro rápido de la función renal que suele acompañarse de hipertensión maligna, oliguria, proteinuria, retención de líquidos, anemia hemolítica microangiopática y afección del sistema nervioso central. Se observa en 10% de los pacientes, principalmente durante los primeros cuatro años después del diagnóstico y en especial en aquellos pacientes que exhiben lesiones cutáneas difusas; 25% de los individuos de este grupo manifiestan SRC. Este trastorno aparece también en individuos sin nefropatía demostrable previa o con neuropatía lentamente progresiva. Sin tratamiento, culmina en insuficiencia renal crónica en cuestión de días o meses. Se advierte un vínculo notable entre el antecedente de corticoterapia y la aparición de crisis renal de la esclerodermia.

℞ ESCLERODERMIA

En caso de SRC, los inhibidores de la ACE han mejorado la supervivencia quinquenal de 10 a 65%. Una fracción de 60% de los individuos con SRC que recibieron este tipo de inhibidores no necesitaron diálisis (o sólo temporalmente) con una supervivencia a ocho años de 80 a 85%, cifra similar a la de los pacientes con esclerodermia pero sin crisis renales. Más de la mitad de los pacientes con SRC que necesitaron diálisis y que recibieron inhibidores de la ACE de manera intensiva, pudieron interrumpir la diálisis entre tres y 18 meses más tarde, lo cual indica que es necesario continuar con los inhibidores de la ACE incluso después de comenzar la diálisis. No se ha corroborado que los antagonistas de los receptores de angiotensina sean sustitutivo satisfactorio de los inhibidores de la ACE en los sujetos con SRC. Los pacientes con SRC que llegan a la nefropatía terminal pueden ser sometidos a hemodiálisis peritoneal, pero esta última se realiza poco por el deterioro de los mecanismos de eliminación y limpieza peritoneales.

En individuos con esclerodermia después del trasplante de riñón se ha observado acortamiento de la supervivencia tanto del injerto como del paciente y la esclerosis progresiva reaparece en el riñón trasplantado, particularmente entre los pacientes con la forma agresiva de la enfermedad.

NEFROPATÍA DREPANOCÍTICA

(Véase también cap. 99.) La drepanocitosis (falciforme) produce complicaciones renales que surgen fundamentalmente como resultado de la deformación falciforme de los eritrocitos de la microcirculación. El entorno hipertónico y relativamente hipóxico de la médula renal, combinado con la circulación lenta de la sangre en los vasos rectos, favorecen la deformación falciforme de los eritrocitos, provocando infartos circunscritos (necrosis papilar). Probablemente los defectos tubulares renales de los pacientes con drepanocitosis son resultado de la lesión isquémica parcial de los túbulos renales.

Además de la alteración microvascular intrarrenal descrita antes, los pacientes jóvenes con drepanocitosis se caracterizan por padecer hiperperfusión renal, hipertrofia glomerular e hiperfiltración. Finalmente, muchas de estas personas llegan a sufrir una glomerulopatía que ocasiona proteinuria (presente hasta en 30%) y, en algunos casos, síndrome nefrótico. La herencia concomitante de microsupresiones en el gen de la globina alfa (talasemia alfa) parece conferir protección contra el desarrollo de nefropatía, relacionada con presión arterial media más baja y menor proteinuria.

Pueden desarrollarse también hiperazoemia e hiperuricemia leves. Ocurren insuficiencia renal avanzada y uremia en 10% de los casos. El estudio anatomopatológico muestra la lesión característica de la "nefropatía por hiperfiltración", a saber, esclerosis glomerular focal y segmentaria. Por eso se ha propuesto que la hiperfiltración infantil inducida por la anemia es la causa principal de glomerulopatía en el adulto. La pérdida de nefronas

secundaria a la lesión isquémica también contribuye a la hiperazoemia en estos pacientes.

Además de la glomerulopatía descrita en párrafos anteriores, algunas de las complicaciones de la drepanocitosis renal son *infartos corticales* que culminan en pérdida de la función, hematuria persistente y hematomas perirrenales. Los *infartos papilares*, demostrados radiológicamente en 50% de los pacientes con rasgo drepanocítico, que dan lugar a un aumento del riesgo de infección bacteriana en los tejidos renales cicatrizales y a anomalías de la función tubular. La hematuria macroscópica indolora es más frecuente en presencia de rasgo drepanocítico que en la drepanocitosis y quizá es resultado de varios infartos de la médula renal. Las *anomalías funcionales tubulares*, como la diabetes insípida nefrógena, se deben a la importante reducción del flujo de sangre en los vasos rectos, combinada con lesión isquémica tubular. Este defecto de la concentración confiere a estos pacientes un mayor riesgo de deshidratación y, por tanto, de crisis drepanocítica. El defecto de concentración también aparece en sujetos con rasgo drepanocítico. Otros defectos tubulares afectan la eliminación de potasio y de iones hidrógeno, que a veces provocan acidosis metabólica hiperpotasiémica y un defecto en la eliminación de ácido úrico; éste, combinado con el aumento de la síntesis de purina por la médula ósea, produce hiperuricemia.

El tratamiento de la nefropatía drepanocítica no se diferencia del general (cap. 99). Además, no obstante, el uso de inhibidores de la ACE se ha asociado con una mejoría de la glomerulopatía por hiperfiltración. La supervivencia a tres años del injerto y del paciente cuando el receptor del trasplante renal tiene drepanocitosis es menor que para otras causas de nefropatía terminal.

TROMBOSIS DE LA VENA RENAL (RVT)

La trombosis de una o ambas venas renales principales ocurre en diversas circunstancias **(cuadro 280-2)**. El síndrome nefrótico que acompaña a la glomerulopatía membranosa y a ciertos carcinomas predispone aparentemente a trombosis de la vena renal (*renal vein thrombosis*, RVT), que ocurre en 10 a 50% de los pacientes que padecen estos trastornos. La RVT puede exacerbar una proteinuria preexistente, pero casi nunca es la causa del síndrome nefrótico.

Las manifestaciones clínicas dependen de la gravedad y la rapidez de instauración. Los casos agudos normalmente corresponden a niños y se caracterizan por pérdida repentina de la función renal, a menudo acompañada de fiebre, escalofríos, dolor lumbar (con aumento de hipertrofia renal), leucocitosis y hematuria. El infarto hemorrágico y la rotura renal a veces ocasionan choque hipovolémico. En los adultos jóvenes, la RVT suele sospecharse por un deterioro inesperado y relativamente agudo o subagudo de la función renal, o por exacerbación de la proteinuria y de la hematuria en las circunstancias clínicas apropiadas, o por ambas cosas. En los casos de trombosis gradual, que habitualmente se da en los ancianos, la única manifestación puede consistir en émbolos pulmonares recurrentes o en hipertensión. Se han descrito un síndrome similar al de Fanconi y acidosis tubular renal proximal. La RVT es causa posible de disfunción temprana del injerto después de trasplante y su frecuencia puede disminuir con el uso de dosis bajas de ácido acetilsalicílico con fin profiláctico. El diagnóstico definitivo se puede establecer sólo mediante venografía renal selectiva con visualización del trombo oclusivo. Además de la angiografía, técnicas como ultrasonido Doppler, tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) intensificada con contraste y resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI) suelen hacer posible la comprobación definitiva de la presencia de un trombo.

CUADRO 280-2 AFECCIONES ASOCIADAS CON TROMBOSIS VENOSA RENAL

Traumatismo
Compresión extrínseca (ganglios linfáticos, aneurisma aórtico, tumor)
Invasión por carcinoma de células renales
Deshidratación (lactantes)
Síndrome nefrótico
Embarazo o anticonceptivos orales

℞ TROMBOSIS DE LA VENA RENAL

El tratamiento consiste en anticoagulación, cuyo principal propósito es prevenir las embolias pulmonares, aunque algunos autores también han señalado una mejoría del funcionamiento renal y de la proteinuria. Han habido informes alentadores con respecto al empleo de la estreptocinasa. También se ha observado la recanalización espontánea con mejoría clínica. El tratamiento anticoagulante resulta más eficaz en las trombosis agudas que afectan a las personas más jóvenes. En niños con infarto renal que amenace la vida se aconseja la nefrectomía. En algunos casos es eficaz la trombectomía mecánica percutánea.

TOXEMIAS DEL EMBARAZO

Veáse también el capítulo 7.

NECROSIS CORTICAL BILATERAL

La necrosis cortical bilateral aguda se asocia con abortos sépticos, desprendimiento de placenta y preeclampsia. La coagulación en los vasos y arteriolas corticales causa necrosis del tejido renal. Más tarde sobrevienen anuria e insuficiencia renal, las cuales pueden ser irreversibles. En otros casos la función renal se recupera parcialmente, pero en el seguimiento a largo plazo la mayoría de los pacientes avanza poco a poco hacia la uremia.

LECTURAS ADICIONALES

Chonchol M, Linas S: Diagnosis and management of ischemic nephropathy. Clin J Am Soc Nephrol 1:172, 2006

Garovic VD, Textor SC: Renovascular hypertension and ischemic nephropathy. Circulation 112:1362, 2005

Lammle B et al: Thrombotic thrombocytopenic purpura. J Thromb Haemost 3:1663, 2005

Scheinman JI: Sickle cell disease and the kidney. Semin Nephrol 23:66, 2003

Steen VD: Scleroderma renal crisis. Rheum Dis Clin North Am 29:315, 2003

Textor SC: Renovascular hypertension update. Curr Hypertens Rep 8:521, 2006

281 Nefrolitiasis

John R. Asplin, Fredic L. Coe, Murray J. Favus

Los cálculos renales constituyen uno de los problemas urológicos más frecuentes. En Estados Unidos, aproximadamente 13% de los varones y 7% de las mujeres terminarán por formar un cálculo renal durante su vida y en todo el mundo industrializado la prevalencia de este problema va en aumento.

TIPOS DE CÁLCULOS

Las sales de calcio, de ácido úrico, de cistina y de estruvita ($MgNH_4PO_4$) son la base de la mayor parte de los cálculos renales detectados en el hemisferio occidental (**cap. e24**). Los cálculos de oxalato cálcico y los de fosfato cálcico constituyen de 75 a 85% del total **(cuadro 281-1)** y ambos compuestos pueden estar mezclados en el mismo cálculo. El fosfato de calcio de los cálculos por lo regular suele ser hidroxiapatita [$Ca_5(PO_4)_3OH$] o con menos frecuencia, brushita ($CaHPO_4H_2O$).

Los *cálculos de calcio* son más frecuentes en los varones; la edad media de inicio es del tercero al cuarto decenios de la vida. Alrededor de 50% de las personas que producen un solo cálculo de calcio acaban desarrollando otro en los 10 años siguientes. La cifra media de formación de nuevos cálculos en pacientes que antes han formado uno es de aproximadamente un cálculo cada dos o tres años. Los *cálculos de ácido úrico* comprenden de 5 a 10% de los cálculos renales y son más frecuentes en varones. La mitad de los individuos con cálculos de ácido úrico tienen gota; la litiasis por ácido úrico suele ser familiar, exista o no gota. Los *cálculos de cistina* son poco comunes y abarcan, en promedio, 1% de los casos en muchas series de nefrolitiasis. Los *cálculos de estruvita* son frecuentes y pueden ser riesgosos; aparecen más bien en mujeres o en individuos que requieren sondeo vesical por largo tiempo y son consecuencia de infección de vías urinarias por bacterias productoras de ureasa, generalmente especies de *Proteus*. Los cálculos pueden alcanzar gran tamaño y llenar la pelvis renal y los cálices, hasta producir una concreción "en asta de ciervo".

CUADRO 281-1 PRINCIPALES CAUSAS DE LOS CÁLCULOS RENALES

Tipos de cálculos y causas	Porcentaje de todos los cálculos[a]	Porcentaje de las causas específicas[a]	Proporción de varones y mujeres	Etiología	Diagnóstico	Tratamiento
Cálculos de calcio	75-85		2:1 a 3:1			
Hipercalciuria idiopática		50-55	2:1	¿Hereditaria?	Normocalciemia, hipercalciuria inexplicable[b]	Dieta baja en sodio y proteína; diuréticos tiazídicos
Hiperuricosuria		20	4:1	Por dieta	Ácido úrico en orina >750 mg/día (mujeres) y >800 mg/día (varones)	Alopurinol o dieta
Hiperparatiroidismo primario		3-5	3:10	Neoplasia	Hipercalciemia inexplicable	Intervención quirúrgica
Acidosis tubular renal distal		Rara	1:1	Hereditaria	Acidosis hiperclorémica, pH urinario mínimo >5.5	Reposición de álcalis
Hiperoxaluria alimentaria		10-30	1:1	Alimentación rica en oxalato o baja en calcio	Oxalato urinario >50 mg/día	Dieta baja en oxalato
Hiperoxaluria intestinal		Alrededor de 1-2	1:1	Cirugía intestinal	Oxalato urinario >75 mg/día	Colestiramina o sobrecarga oral de calcio
Hiperoxaluria primaria		Rara	1:1	Hereditaria	Oxalato urinario y aumento de los ácidos glicólico o L-glicérico	Líquidos y piridoxina
Hipocitraturia		20-40	1:1 a 2:1	¿Hereditaria?, dieta	Citrato urinario <320 mg/día	Suplementos de álcalis
Enfermedad idiopática por cálculos		20	2:1	Desconocida	Ninguno de los anteriores	Fosfato oral, líquidos
Cálculos de ácido úrico	5-10					
Gota		Alrededor de 50	3:1 a 4:1	Hereditaria	Diagnóstico clínico	Álcalis y alopurinol
Idiopáticos		Alrededor de 50	1:1	¿Hereditaria?	Cálculos de ácido úrico, sin gota	Álcalis y alopurinol si el ácido úrico urinario diario es >1 000 mg
Deshidratación		¿?	1:1	Intestinal, hábito	Antecedentes, pérdida intestinal de líquidos	Álcalis, líquidos, corrección de la causa
Síndrome de Lesch-Nyhan		Rara	Sólo varones	Hereditaria	Descenso de la concentración de fosforribosiltransferasa de hipoxantina y guanina	Alopurinol
Tumores malignos		Rara	1:1	Neoplasia	Diagnóstico clínico	Alopurinol
Cálculos de cistina	1		1:1	Hereditaria	Tipos de cálculo; aumento de la eliminación de cistina	Líquidos masivos, álcalis, D-penicilamina en caso necesario
Cálculos de estruvita	5-10		1:3	Infección	Tipo de cálculo	Antimicrobianos y cirugía justificada

[a] Los valores indican porcentajes de pacientes que forman un tipo particular de cálculo y que presentan una causa específica.
[b] Calcio urinario mayor de 300 mg/día (varones), 250 mg/día (mujeres) o 4 mg/kg/día en cualquier sexo. Hipertiroidismo, síndrome de Cushing, sarcoidosis, tumores malignos, inmovilización, intoxicación por vitamina D, enfermedad ósea rápidamente progresiva y enfermedad de Paget producen hipercalciuria y deberán excluirse del diagnóstico de hipercalciuria idiopática.

MANIFESTACIONES DE LOS CÁLCULOS

Conforme crecen los cálculos sobre la superficie de las papilas renales o en el interior del sistema colector, no producen síntomas necesariamente. Se pueden descubrir cálculos asintomáticos al hacer estudios radiográficos por otras razones. Los cálculos son una de las causas más frecuentes de hematuria aislada, junto con las neoplasias benignas y malignas y los quistes renales. Los cálculos comienzan a generar síntomas cuando penetran en el uréter u ocluyen la unión ureteropélvica y originan dolor y obstrucción.

Eliminación de los cálculos. Un cálculo puede atravesar el uréter sin producir síntomas, pero en ocasiones provoca dolor y hemorragia. El dolor es de comienzo gradual, más a menudo en la fosa renal, pero aumenta en los siguientes 20 a 60 min hasta alcanzar una intensidad que suele ser necesario administrar narcóticos para controlarlo. El dolor puede permanecer en la fosa renal o irradiarse hacia abajo y hacia delante en dirección de la ingle o el testículo homolateral o hacia la vulva. Un cálculo situado en la porción del uréter que atraviesa la pared de la vejiga produce polaquiuria, tenesmo y disuria, que pueden confundirse con infección de las vías urinarias. La gran mayoría de los cálculos de menos de 0.5 cm de diámetro albergados en los uréteres se eliminan con la orina de manera espontánea.

Hasta hace poco tiempo era habitual basar el diagnóstico de cólico renal agudo en la pielografía intravenosa; no obstante, la tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) helicoidal sin contraste es el procedimiento preferido actualmente. Las ventajas de la CT son identificación de los cálculos de ácido úrico además de los cálculos radiopacos tradicionales, ausencia de exposición al riesgo de los materiales de contraste y posible diagnóstico de otras causas de dolor abdominal en un paciente en quien se sospecha que el cólico renal se debe a cálculos. El ultrasonido no es tan sensible como la CT para identificar los cálculos renales o ureterales. Las radiografías simples de abdomen pueden utilizarse para vigilar a los pacientes y así detectar la formación y el "crecimiento" de cálculos renales, ya que son un método barato y con ellas es menor la exposición a la radiación que con las tomografías computadorizadas. Los cálculos de calcio, cistina y estruvita son radiopacos en las radiografías habituales, en tanto que los de ácido úrico son radiolúcidos.

Otros síndromes • ***CÁLCULOS EN ASTA DE VENADO.*** Los cálculos de estruvita, cistina y ácido úrico suelen crecer demasiado para penetrar al uréter. Llenan gradualmente la pelvis renal y se pueden extender hacia fuera a través del infundíbulo hasta los propios cálices. Los enormes cálculos en "asta de venado", como dato sorprendente, ocasionan pocos síntomas, aunque al final pueden originar pérdida de la función renal.

NEFROCALCINOSIS. Los cálculos de calcio crecen sobre las papilas renales. Una gran parte se desprenden y producen cólicos, pero a veces permanecen en su sitio de modo que en la radiografía se encuentran múltiples calcificaciones papilares, situación que se conoce como *nefrocalcinosis*. La nefrocalcinosis papilar es muy frecuente en la acidosis tubular renal (*renal tubular acidosis*, RTA) distal hereditaria y en otros tipos de hipercalciuria grave. En la enfermedad de riñón esponjoso medular (cap. 278) pueden producirse calcificaciones en los conductos colectores distales, que se encuentran dilatados.

Infección. Aunque la infección de las vías urinarias no es una consecuencia directa de la enfermedad calculosa, puede producirse tras instrumentación o cirugía de las vías urinarias que son frecuentes en el tratamiento de la litiasis.

La enfermedad calculosa y la infección urinaria pueden agravarse e interferir en el tratamiento. La obstrucción por un cálculo renal infectado ocasiona sepsis y lesión extensa del tejido renal, dado que la porción de vía urinaria proximal a la obstrucción se transforma en un espacio cerrado o parcialmente cerrado donde es posible el desarrollo de un absceso. Los cálculos pueden albergar bacterias en su matriz; ésta es una causa de infección urinaria de repetición. Por otro lado, algunas formas de infección por bacterias que poseen la enzima ureasa pueden producir cálculos de estruvita.

Actividad de la nefrolitiasis. El término enfermedad activa significa que se están formando nuevos cálculos o que están creciendo los ya formados. Para documentar el crecimiento o la aparición de nuevos cálculos, así como asegurar que los cálculos que se mueven realmente son nuevos y no existían con anterioridad, se requieren radiografías secuenciales de los riñones.

PATOGENIA DE LOS CÁLCULOS

Los cálculos urinarios suelen ser el resultado de la rotura de un delicado equilibrio entre solubilidad y precipitación de sales. Los riñones deben conservar agua, pero también han de eliminar materiales de baja solubilidad. Estos dos requisitos opuestos deben equilibrarse durante la adaptación a dieta, clima y actividad. El problema se mitiga hasta cierto punto por el hecho de que la orina contiene sustancias que inhiben la cristalización de las sales de calcio. Pero estos mecanismos protectores no son perfectos. Cuando la orina se sobresatura con materiales insolubles por excreción excesiva o porque la conservación de agua es extrema, se forman cristales que crecen y se agregan hasta formar un cálculo.

Sobresaturación. Se dice que una solución en equilibrio con cristales de oxalato de calcio está saturada respecto a este compuesto si se extraen los cristales o se agregan a la solución iones de calcio u oxalato y aumentan las actividades químicas pero no se forman nuevos cristales. Esta solución está *sobresaturada metastablemente*. Si en este punto se agregan cristales de oxalato de calcio aumentarán su tamaño. Por último, a medida que se agregan calcio u oxalato a la solución, la sobresaturación alcanza un punto o valor crítico en el cual comienza a surgir de manera espontánea una fase sólida; este valor o punto ha sido llamado *límite superior de la metaestabilidad*. El crecimiento de un cálculo renal necesita de orina que, en promedio, esté sobresaturada. Esta situación excesiva (sobresaturación) es frecuente en la formación de cálculos.

El calcio, el oxalato y el fosfato forman muchos complejos solubles entre sí y con otras sustancias en la orina, como citrato. Como consecuencia, sus actividades iónicas libres están por debajo de sus concentraciones químicas. La disminución de ligandos como el citrato incrementarán la actividad iónica y, por consiguiente, la sobresaturación. La sobresaturación urinaria se incrementa por deshidratación o por excreción excesiva de calcio, oxalato, fosfato, cistina o ácido úrico. El pH de la orina es también importante; el fosfato y el ácido úrico son ácidos débiles que se disocian en seguida cuando el pH de la orina está por encima de su valor fisiológico. Una orina alcalina contiene más fosfato disociado, lo que favorece los depósitos de brushita y de apatita. Por debajo de un pH urinario de 5.5 predominan los cristales de ácido úrico (p*K* 5.47), mientras que escasean los cristales de fosfato. La solubilidad del oxalato cálcico, por otra parte, no depende de los cambios del pH de la orina. Es probable que las mediciones de la sobresaturación que se hacen en una muestra de orina de 24 h infravaloren el riesgo de precipitación. La deshidratación transitoria, los cambios del pH urinario o los episodios posprandiales de sobreliminación pueden dar como resultado valores considerablemente por encima de la media.

Cristalización. Cuando la sobresaturación de orina rebasa el límite superior de la metaestabilidad, comienzan a surgir núcleos de cristales. Los restos celulares y otros cristales que están en las vías urinarias pueden servir como "moldes" para la formación de cristales, fenómeno conocido como *nucleación heterogénea*; esta última disminuye el nivel de sobresaturación necesaria para que se formen cristales. Una vez formados, los núcleos aumentarán de tamaño si la orina está sobresaturada respecto a esa fase de cristal. Durante esta situación se pueden agregar diversos cristales hasta formar un cálculo renal.

Para que se forme el cálculo, es importante que los cristales queden retenidos en la pelvis renal el tiempo suficiente para aumentar de volumen y acumularse hasta alcanzar un tamaño clínicamente significativo. Ha habido grandes debates en cuanto al mecanismo de retención de los cristales. Estudios recientes han señalado que los cálculos habituales de oxalato de calcio en riñones se forman como "excrecencias o proliferaciones" sobre las placas de apatita en las papilas renales. Estas placas, llamadas de Randall aportan una superficie excelente para la nucleación heterogénea de sales de oxalato de calcio. Las placas de Randall comienzan en el plano profundo de la médula renal, en la membrana basal de la porción fina del asa de Henle, para propagarse a través del intersticio hasta la membrana basal del urotelio papilar. Si este último sufre daño, la placa queda expuesta a la orina y comienza la cristalización de oxalato de calcio y la formación de cálculos.

Inhibidores de la formación de cristales. La orina contiene inhibidores potentes de la nucleación, el crecimiento y la agregación de sales de calcio. El pirofosfato inorgánico es un inhibidor potente que al parecer modifica la formación de fosfato de calcio, más que la de cristales de oxalato de calcio. El citrato inhibe el crecimiento y la nucleación de cristales, si bien gran parte de la actividad inhibitoria calculógena del citrato se debe a la disminución de la sobresaturación de orina, al formar complejos con calcio. Otros componentes de la orina como las glucoproteínas inhiben la cristalización del oxalato de calcio.

EVALUACIÓN Y TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON NEFROLITIASIS

La mayoría de los pacientes con nefrolitiasis padecen trastornos metabólicos remediables que se pueden detectar por análisis químicos del suero y de la orina. Es preciso evaluar a los adultos con nefrolitiasis recidivante y a los niños con cálculos renales, aunque hayan tenido sólo uno de éstos. Una evaluación ambulatoria práctica consiste en tomar dos muestras de orina durante 24 h, cada una con su correspondiente muestra de sangre; se miden calcio, ácido úrico, electrólitos y creatinina en suero y en orina, así como pH, volumen, oxalato y citrato en orina. Como el riesgo de la litiasis depende de dieta, actividad y entorno, se debe tomar al menos una muestra de orina del fin de semana, cuando el enfermo se encuentra en casa y otra en un día laborable. Cuando sea posible hay que determinar la composición de los cálculos renales, dado que el tratamiento depende del tipo de cálculo (cuadro 281-1). Sin importar los trastornos que se encuentren, todos los pacientes deben recibir el consejo de evitar la deshidratación y de beber cantidades copiosas de agua. La eficacia de la ingestión de grandes cantidades de líquidos se confirmó en un estudio prospectivo de individuos que habían formado cálculos urinarios por primera vez. El incremento del volumen de orina a 2.5 L al día dio por resultado reducción de 50% de las recurrencias de los cálculos en comparación con lo ocurrido en el grupo testigo.

℞ NEFROLITIASIS

Los cálculos que ya están presentes en los riñones o en las vías urinarias requieren tratamiento médico y quirúrgico combinado. El tratamiento específico depende de la localización del cálculo, la magnitud de la obstrucción, la función del riñón afectado y la del sano, la presencia o ausencia de infección de las vías urinarias, el avance del cálculo y el riesgo de una cirugía o de la anestesia, dado el estado clínico global del paciente. El tratamiento médico puede facilitar la expulsión de cálculos ureterales. Los bloqueadores adrenérgicos α_1 por vía oral, relajan el músculo ureteral y se ha demostrado que acortan el tiempo para la expulsión del cálculo y la necesidad de extirpar las concreciones pequeñas por cirugía. En términos generales, las indicaciones para la extracción de un cálculo son obstrucción grave, infección, dolor rebelde y hemorragia intensa.

Los progresos en la tecnología urológica han permitido que la cirugía abierta para extirpar cálculos se haga cada vez menos. Se cuenta con tres alternativas para la extirpación de los cálculos. La *litotripsia extracorporal* logra la fragmentación *in situ* de los cálculos en los riñones, la pelvis renal o el uréter al exponerlos a ondas de choque. El cálculo es "centrado" en un punto focal de las ondas de choque de alta intensidad. Dichas ondas son transmitidas al paciente y para ello se utiliza agua como medio de conducción al colocar al individuo en un tanque con agua o colocar almohadillas llenas de agua entre el cuerpo y los generadores de las ondas de choque. Después de administrar múltiples ondas de choque, muchos cálculos quedan reducidos a polvo que se desplaza por el uréter y de ahí a la vejiga. La *nefrolitotomía percutánea* entraña el paso de un instrumento similar a un cistoscopio, en la pelvis renal, a través de una pequeña incisión en el flanco. Una vez hecha la maniobra anterior los cálculos pueden ser "disgregados" por un pequeño transductor de ultrasonido o láser de holmio. El último método es la *ureteroscopia* con desintegración del cálculo por medio de láser (holmio). La ureteroscopia suele utilizarse en el caso de cálculos en el uréter, pero algunos cirujanos utilizan este método también para disgregar cálculos en la pelvis renal.

Cálculos de calcio • ***HIPERCALCIURIA IDIOPÁTICA.*** (Véase también cap. 347.) Este trastorno es la anormalidad metabólica más común que surge en indivi-

duos con nefrolitiasis (cuadro 281-1). Es de índole familiar y posiblemente sea un rasgo poligénico, aunque existen algunas causas monogénicas raras de hipercalciuria y cálculos renales como la enfermedad de Dent, que es un trastorno ligado a X caracterizado por hipercalciuria, nefrocalcinosis e insuficiencia renal progresiva. La hipercalciuria idiopática se diagnostica por la presencia de hipercalciuria sin hipercalciemia y la ausencia de otras enfermedades sistémicas que afectan el metabolismo de minerales. Antiguamente, se utilizaba la diferenciación de las formas de hipercalciuria en "por absorción" y "renal" para orientar el tratamiento. Sin embargo, quizá no se trate de entidades distintas, sino de los extremos de un mismo problema. La hiperactividad de la vitamina D, por sus valores excesivos o de su receptor, constituye una posible explicación de la hipercalciuria de muchos de estos enfermos. La hipercalciuria contribuye a la formación de cálculos elevando la saturación de la orina respecto al oxalato cálcico y fosfato cálcico.

Rx HIPERCALCIURIA

Durante muchos años el tratamiento habitual de la hipercalciuria era la restricción de calcio de los alimentos. Sin embargo, estudios recientes han señalado que las dietas hipocálcicas agravan el riesgo de que se formen cálculos. Las dietas hipocálcicas pueden culminar en la formación de cálculos al disminuir la cantidad de calcio que se une al oxalato en el intestino y con ello aumentar los niveles de oxalato en la orina. Sin embargo, no se ha definido con exactitud el mecanismo por el cual la dieta hipocálcica agrava el riesgo de que se formen cálculos. Además, las personas que forman cálculos hipercalciúricos muestran disminución de la densidad de minerales de hueso y un mayor riesgo de fracturas, en comparación con la población no calculógena. Es posible que la ingesta de poco calcio contribuya a la poca densidad de minerales en huesos. En una investigación prospectiva a cinco años se comparó la eficacia de una dieta hipocálcica con otra dieta con calcio normal, poco sodio y poca proteína, para evitar la reaparición de cálculos en varones que formaban concreciones de calcio. El grupo que recibió la dieta hipocálcica mostró un índice significativamente mayor de reaparición de cálculos. Las dietas hipocálcicas no tienen una eficacia probada para evitar la formación de cálculos y conllevan el riesgo a largo plazo de osteopatía en la población "calculógena". Las dietas con poco sodio y poca proteína son una mejor opción en quienes forman cálculos. Si la dieta no basta para evitar la formación de cálculos se podrá recurrir a los diuréticos tiazídicos. Éstos disminuyen el calcio en la orina y son eficaces para evitar que se formen concreciones. Tres estudios aleatorizados que han durado tres años indicaron una disminución de 50% en la formación de cálculos en grupos que recibieron tiazidas, en comparación con testigos tratados con placebo. El efecto de estos fármacos exige como fenómeno obligado la contracción mínima del volumen extracelular y la ingestión abundante del cloruro de sodio en los alimentos disminuye su efecto terapéutico. La hipopotasiemia inducida por tiazídicos debe ser tratada intensivamente, porque disminuirá el nivel de citrato en orina, inhibidor importante de la cristalización del calcio.

HIPERURICOSURIA. Alrededor de 20% de las personas que forman cálculos de oxalato cálcico padecen hiperuricosuria, debido fundamentalmente a una excesiva ingestión de purina procedente de la carne, el pescado y las aves de corral. Quizá el mecanismo de formación de los cálculos consiste en la sustitución del oxalato cálcico por urato. Es deseable una dieta baja en purina, pero muchos pacientes tienen dificultades para seguirla. La alternativa es el alopurinol, cuya eficacia ha quedado demostrada en un ensayo controlado y aleatorizado. Suele bastar con una dosis de 100 mg dos veces al día.

HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO. (Véase también cap. 347.) El diagnóstico de esta afección se establece documentando la presencia de una hipercalciemia que no puede explicarse de otra forma, acompañada de concentraciones séricas de hormona paratiroidea elevadas. La hipercalciuria, que suele estar presente, aumenta la sobresaturación de la orina por fosfato cálcico o por oxalato cálcico (cuadro 281-1). Es importante un diagnóstico rápido ya que la paratiroidectomía debe realizarse antes de que ocurra lesión renal u ósea.

ACIDOSIS TUBULAR RENAL DISTAL. (Véase también cap. 278.) En esta enfermedad, el trastorno parece residir en la nefrona distal que no logra establecer un gradiente de pH normal entre la orina y la sangre, lo que da lugar a una acidosis hiperclorémica. El diagnóstico lo sugiere un pH urinario mínimo superior a 5.5 en presencia de acidosis generalizada. Si no hay certeza del diagnóstico porque las anormalidades metabólicas son leves, se debe realizar una prueba de "carga" con cloruro de amonio. En sujetos con RTA distal no disminuirá el pH urinario por debajo de 5.5. La hipercalciuria, orina alcalina y citrato urinario bajo producen sobresaturación con respecto al fosfato cálcico. Se forman cálculos de este compuesto, la nefrocalcinosis es frecuente y pueden aparecer osteomalacia o raquitismo. La lesión renal es común y el filtrado glomerular disminuye gradualmente.

El tratamiento con suplementos de álcalis corrige la hipercalciuria y limita la producción de nuevos cálculos. La dosis habitual de bicarbonato es de 0.5 a 2.0 mmol/kg de peso corporal al día dividida en cuatro o seis dosis. El suplemento de citrato potásico es una alternativa que se aplica en la misma dosis diaria, aunque repartida en tan sólo dos o tres tomas. La RTA incompleta es un trastorno sin acidosis diseminada pero con pH urinario que no baja de 5.5 tras una sobrecarga de un ácido exógeno, como el cloruro amónico. La RTA incompleta puede aparecer en algunos pacientes que forman cálculos de oxalato cálcico debido a hipercalciuria idiopática; se desconoce la importancia de la RTA en la producción de cálculos en este trastorno y el tratamiento con tiazidas supone una alternativa razonable. También puede usarse álcali en la RTA incompleta. Cuando se administran sustancias alcalinizantes es prudente vigilar los cambios de la concentración de citrato y el pH urinarios. Si el pH de la orina aumenta sin que lo haga la concentración de citrato ocurrirá sobresaturación de fosfato de calcio y tenderá a empeorar la enfermedad litiásica.

HIPEROXALURIA. El oxalato es un producto metabólico en el ser humano. El oxalato urinario se deriva de la dieta y de la producción metabólica endógena; de los alimentos provienen proporciones de casi 40 a 50% de éste. El límite superior normal de excreción de oxalato se considera, en general, de 40 a 50 mg/día. La hiperoxaluria leve (50 a 80 mg/día) suele deberse a ingestión excesiva de alimentos que contienen oxalato en abundancia como espinacas, nueces y chocolate. Además, las dietas bajas en calcio pueden promover la hiperoxaluria y cuando se utilizan hay menos calcio fijando oxalato en el intestino. La hiperoxaluria intestinal es consecuencia de alguna enteropatía que culmina en malabsorción de grasas. La excreción de oxalato suele exceder de 100 mg/día. La hiperoxaluria intestinal puede ser causada por una derivación yeyunoileal en casos de obesidad, insuficiencia pancreática o afección extensa del yeyunoíleon por enfermedad de Crohn. En el caso de malabsorción de grasas, el calcio en el interior del intestino se une a los ácidos grasos, en vez del oxalato, el cual queda libre para ser absorbido en el colon. La llegada de ácidos grasos y sales biliares no absorbidos en el colon puede lesionar la mucosa de este órgano e intensificar la absorción de oxalato. La hiperoxaluria primaria es un trastorno raro, autonómico recesivo que origina grave incremento del nivel de oxalatos. La enfermedad inicial suele incluir la aparición repetitiva de cálculos de oxalato de calcio durante la niñez. La hiperoxaluria primaria de tipo 1 proviene de la deficiencia de la enzima peroxisómica alanina:glioxalato aminotransferasa. La de tipo 2 proviene de la deficiencia de deshidrogenasa D-glicérica. La hiperoxaluria grave de cualquier causa puede originar nefropatía tubulointersticial (cap. 279) y hacer que se formen cálculos.

Rx HIPEROXALURIA

Las personas con hiperoxaluria leve o moderada deben de ser tratadas con una dieta con poco oxalato y con ingesta normal de calcio y magnesio para disminuir la absorción de oxalato. La hiperoxaluria intestinal se puede tratar con una dieta con poca grasa y poco oxalato y suplementos de calcio, administrados con las comidas, para que se liguen al oxalato en el interior del intestino. La colestiramina, resina que se une a oxalato, en dosis de 8 a 16 g/día, constituye otra forma más de tratamiento. La terapia contra la hiperoxaluria primaria incluye la ingestión de abundantes líquidos, fosfato neutro y piridoxina (25 a 200 mg/día). Los suplementos con citrato pueden tener algún beneficio. Incluso con medidas intensivas puede surgir insuficiencia renal irreversible. El trasplante de hígado, para corregir el defecto enzimático, en combinación con el trasplante de riñón, se ha utilizado con buenos resultados en sujetos con hiperoxaluria primaria.

HIPOCITRATURIA. El citrato urinario evita la aparición de cálculos de calcio porque forma un complejo soluble con éste el cual reduce de manera eficaz el calcio urinario libre. La hipocitraturia afecta de 20 a 40% de los pacientes formadores de cálculos, ya sea de manera aislada o asociada a otras anomalías metabólicas. Puede ser también secundaria a procesos generalizados como RTA, enfermedad diarreica crónica o hipopotasiemia o bien aparecer de forma primaria, en cuyo caso se denomina *hipocitraturia idiopática.*

Rx HIPOCITRATURIA

El tratamiento se realiza con álcalis que aumentan la eliminación de citrato en la orina; en general, se utilizan sales de bicarbonato o citrato. Se prefieren las sales de potasio

porque la sobrecarga de sodio aumenta la eliminación urinaria de calcio y reduce la eficacia del tratamiento. En dos estudios al azar controlados con placebo se demostró la eficacia de los complementos de citrato para tratar a los individuos que forman cálculos de oxalato de calcio.

LITIASIS DE CALCIO IDIOPÁTICA. Algunos pacientes carecen de una causa metabólica de la formación de cálculos a pesar de la valoración metabólica concienzuda a que se someten (cuadro 281-1). El mejor tratamiento parece ser la ingesta de cantidades elevadas de líquidos a fin de que la densidad de la orina se conserve en 1.005 o menos durante las 24 h. El tratamiento con diuréticos tiazídicos, alopurinol y citrato puede ser de utilidad para disminuir la cristalización de sales de calcio, pero no se han efectuado estudios prospectivos con pacientes de esta población. La administración oral de fosfato en dosis de 2 g de fósforo al día puede disminuir la concentración urinaria de calcio e incrementar la de pirofosfato y de este modo reducir la tasa de recurrencias. El ortofosfato produce náusea y diarrea leves, pero su tolerancia suele mejorar con la administración sostenida.

Cálculos de ácido úrico. En la gota, la litiasis idiopática de ácido úrico y la deshidratación, el pH urinario promedio suele ser menor de 5.4 y a menudo menor de 5.0. Se ha observado que el síndrome metabólico es causa de que la orina sea ácida, ya que la resistencia a la insulina hace que disminuya la amoniogénesis renal. Si el pH urinario es bajo, predomina la forma protonada de ácido úrico y es soluble en la orina sólo en concentraciones de 100 mg/L. Las concentraciones superiores a esta cifra constituyen la sobresaturación que hace que se formen cristales y cálculos. La hiperuricosuria, cuando existe, aumenta la sobresaturación, pero una orina de pH bajo puede estar sobresaturada con ácido úrico no disociado, incluso aunque la cifra de eliminación diaria sea normal. Los síndromes mieloproliferativos, la quimioterapia de los cánceres y el síndrome de Lesch-Nyhan dan como resultado una producción tan elevada de ácido úrico (con la consiguiente hiperuricosuria) que se forman cálculos y arenilla de ácido úrico hasta incluso un pH urinario normal. La obstrucción de los túbulos colectores renales por cristales de ácido úrico puede provocar insuficiencia renal aguda.

Rx LITIASIS DE ÁCIDO ÚRICO

Los dos objetivos del tratamiento son aumentar el pH de la orina y reducir la eliminación excesiva de ácido úrico a menos de 1 g/día. Se administran 1 a 3 mmol/kg de peso corporal al día de suplementos de álcalis repartidos en tres o cuatro dosis uniformemente espaciadas, una de las cuales se administra al acostarse. El objetivo de la terapéutica es que el pH urinario esté entre 6.0 y 6.5 en la orina de 24 h. Incrementar el pH urinario por arriba de 6.5 (alcalinización) no generará beneficios adicionales para evitar la cristalización de ácido úrico, pero sí agravará el riesgo de que se formen cálculos de fosfato de calcio. La presentación del álcali puede ser importante. El citrato de potasio disminuye el riesgo de que las sales de calcio se cristalicen cuando aumente el pH urinario, en tanto que el citrato o el bicarbonato de sodio puede agravar este riesgo. En las personas productoras de cálculos de ácido úrico con hiperuricosuria debe instaurarse una dieta baja en purinas. Aquellos pacientes que continúen formando cálculos de ácido úrico a pesar del tratamiento con líquidos, álcalis y una dieta baja en purinas deberán tomar además alopurinol.

Cistinuria y cálculos de cistina. (Véase también cap. 358.) En esta enfermedad hereditaria hay defectos en el transporte del túbulo proximal y del yeyuno de los aminoácidos dibásicos cisteína (disulfuro de cisteína), lisina, arginina y ornitina y en la orina se pierden cantidades excesivas de los mismos. La enfermedad clínica depende únicamente de la insolubilidad de la cistina, que forma cálculos.

PATOGENIA. La cistinuria surge por el transporte defectuoso de aminoácidos dibásicos por el borde en cepillo de los túbulos renales y las células del epitelio intestinal. Se han identificado mutaciones patógenas en las cadenas pesada y ligera del transportador heteromérico de aminoácidos presente en el túbulo proximal del riñón. La cistinuria se clasifica en dos tipos principales, con base en la excreción de cistina por orina en heterocigotos obligados. En la cistinuria de tipo I los heterocigotos tienen excreción normal de cistina por orina; por esa razón, el tipo I tiene un perfil de herencia recesivo autosómico. El gen situado en el cromosoma 2, que ha sido llamado *SLC3A1*, codifica la cadena pesada del transportador y se sabe que es anormal en la variante de tipo I. En la cistinuria que no es de tipo I, los heterocigotos tienen una excreción levemente mayor de cistina por orina y los homocigotos tienen una excreción mucho mayor de este aminoácido. La variante que no es del tipo I se hereda en la forma de rasgo dominante con penetrancia incompleta; el problema proviene de mutaciones en el gen *SLC7A9* del cromosoma 19, que codifica la cadena ligera del transportador heteromérico. En casos raros, las mutaciones del gen *SLC7A9* culminan en la aparición del fenotipo de tipo I.

DIAGNÓSTICO. Sólo pacientes con cistinuria forman cálculos de cistina; sin embargo, 10% de los cálculos formados por ellos no contienen cistina, por lo que es necesario evaluar a todos los formadores de cálculos por si tuvieran la enfermedad. En muchos pacientes con cistinuria homocigótica el sedimento de una muestra de la primera orina de la mañana presenta los típicos cristales de cistina: placas hexagonales planas. La cistinuria también puede detectarse por medio de la prueba del nitroprusiato sódico en orina. Dada la sensibilidad de la prueba, ésta resulta positiva en muchos pacientes asintomáticos heterocigotos para la cistinuria. Una prueba del nitroprusiato positiva o la detección de cristales de cistina en el sedimento urinario son datos que obligan a medir la eliminación diaria de cistina. Los cálculos de cistina rara vez se forman en los adultos, salvo que la excreción de este aminoácido por orina sea, como mínimo, de 300 mg/día.

Rx CISTINURIA Y CÁLCULOS DE CISTINA

El tratamiento consiste en una ingesta abundante de líquidos, incluso de noche. El volumen diario de orina debe ser superior a los 3 L. Conviene elevar el pH urinario con álcalis a más de 7.5. Una dieta hiposódica (100 mmol/día) reduce la eliminación de cisteína hasta 40%. Dada la frecuencia de efectos secundarios, medicamentos como penicilamina y tiopronina, que forman complejos solubles con el disulfuro de cisteína, sólo deben utilizarse cuando el tratamiento con líquidos, la reducción salina y los álcalis sean ineficaces. Las dietas bajas en metionina no han demostrado ser prácticas para su uso clínico, pero el paciente debe evitar los excesos de proteínas.

Cálculos de estruvita. Estos cálculos son el resultado de la infección urinaria por bacterias, generalmente especies de *Proteus*, que poseen ureasa, una enzima que degrada la urea a NH_3 y CO_2. El NH_3 se hidroliza a NH_4^+ y eleva el pH a 8 o 9. El CO_2 se hidrata a H_2CO_3 y luego se disocia a CO_3^{2-}, que precipita con el calcio en forma de $CaCO_3$. El NH_4^+ precipita el PO_4^{3-} y el Mg^{2+} para formar $MgNH_4PO_4$ (estruvita). El resultado es un cálculo de carbonato cálcico mezclado con estruvita. La estruvita no se forma en la orina en ausencia de infección, debido a que la concentración de NH_4^+ es baja cuando la orina se torna alcalina en respuesta a estímulos fisiológicos. La infección crónica por *Proteus* puede deberse a alteración del drenaje urinario, instrumentación urológica o cirugía y sobre todo al tratamiento antibiótico crónico, que puede favorecer la aparición de *Proteus* como flora predominante de las vías urinarias. La presencia de cristales de estruvita en orina, que son prismas rectangulares que simulan las "tapas de féretros", denota infección por microorganismos productores de ureasa.

Rx CÁLCULOS DE ESTRUVITA

El mejor tratamiento en sujetos que lo toleran, es la extracción completa del cálculo con esterilización ulterior de las vías urinarias. La técnica quirúrgica preferida en muchos enfermos es la nefrolitotomía percutánea. En ocasiones cabe recurrir a la litotripsia extracorporal en combinación con una vía de acceso percutánea. Rara vez se necesita la cirugía abierta. La introducción e irrigación de la pelvis renal y los cálices con hemiacidrina, solución que disuelve la estruvita, puede disminuir la reaparición del cálculo luego de cirugía. Después de esta cirugía se han señalado índices de 50 a 90% sin cálculos. El tratamiento antimicrobiano se reserva para casos de infección aguda y para conservar la orina estéril después de la cirugía. La selección del antibiótico se basará en los datos de cultivos de orina y de fragmentos de cálculos extraídos en la cirugía. En sujetos que no son candidatos para la extracción quirúrgica del cálculo se puede recurrir al ácido acetohidroxámico, inhibidor de ureasa; por desgracia, ocasiona innumerables efectos adversos, como cefalea, temblor y tromboflebitis, que frenan su empleo.

LECTURAS ADICIONALES

Abate N et al: The metabolic syndrome and uric acid nephrolithiasis: Novel features of renal manifestation of insulin resistance. Kidney Int 65:386, 2004

Coe FL et al: Kidney stone disease. J Clin Invest 115:2598, 2005

Evan AP et al: Randall's plaque of patients with nephrolithiasis begins in basement membranes of thin loops of Henle. J Clin Invest 111:607, 2003
Gambaro G et al: Genetics of hypercalciuria and calcium nephrolithiasis: From the rare monogenic to the common polygenic forms. Am J Kidney Dis 44:963, 2004
Miller NL, Lingeman JE: Management of kidney stones. Br Med J 334:468, 2007
Preminger GM et al: AUA guideline on management of staghorn calculi: Diagnosis and treatment recommendations. J Urol 173:1991, 2005
Stamatelou K et al: Time trends in reported prevalence of kidney stones in the United States: 1976–1994. Kidney Int 63:1817, 2003

282 Infecciones urinarias, pielonefritis y prostatitis

Walter E. Stamm

DEFINICIONES

Las infecciones urinarias agudas pueden subdividirse en dos categorías anatómicas generales: infecciones de la porción inferior de las vías urinarias (uretritis y cistitis) e infecciones de la porción superior (pielonefritis aguda, prostatitis y abscesos intrarrenales y perinéfricos). Estas infecciones pueden aparecer juntas o de manera independiente, y ser asintomáticas o constituir uno de los síndromes clínicos que se describen aquí. Las infecciones de la uretra y de la vejiga a menudo se consideran superficiales (o de la mucosa), mientras que la prostatitis, la pielonefritis y la supuración renal comprenden la invasión de los tejidos.

Desde una perspectiva microbiológica existe una infección urinaria (*urinary tract infection*, UTI) cuando se detectan microorganismos patógenos en la orina, la uretra, la vejiga, el riñón o la próstata. En gran parte de los casos, la presencia $\geq 10^5$ microorganismos/ml de una muestra de orina obtenida en forma correcta y tomada de la mitad del chorro con total asepsia indica una infección. No obstante, en algunos casos de verdadera infección urinaria no se detecta bacteriuria importante. En concreto, en los individuos sintomáticos, una cantidad más reducida de bacterias (10^2 a 10^4/ml) indica infección. En las muestras de orina obtenidas mediante aspiración suprapúbica o aplicación de sonda "instantánea" y en las muestras tomadas de enfermos con un catéter permanente, las cifras de 10^2 a 10^4 colonias/ml por lo general implican infección. Por el contrario, cifras $>10^5$/ml en la orina de la mitad del chorro en ocasiones obedecen a una contaminación de la muestra, sobre todo si se encuentran varias especies distintas.

Las infecciones que reaparecen después del tratamiento antibiótico se deben a la persistencia de la cepa infectante original (a juzgar por especie, antibioticograma, serotipo y tipo molecular) o a la reinfección por una nueva cepa. Las infecciones recidivantes por la "misma cepa" que se manifiestan a las dos semanas de interrumpir el tratamiento suelen ser consecuencia de una infección renal o prostática no curada (*recidiva*) o de una colonización vaginal o intestinal persistente que ocasiona la rápida reinfección de la vejiga.

Los síntomas de disuria, tenesmo y polaquiuria que no se acompañan de bacteriuria notable reciben el nombre de *síndrome uretral agudo*. Aunque su uso está muy extendido, este término carece de precisión anatómica, ya que muchos casos así denominados constituyen en realidad una infección de la vejiga. Es más, dado que en la mayoría de estos pacientes es posible identificar el microorganismo causal, la palabra *síndrome* (que implica una causa desconocida) es inadecuada.

El término *pielonefritis crónica* define una nefritis intersticial crónica atribuida a una infección bacteriana del riñón (cap. 279). Otras muchas enfermedades no infecciosas también provocan una nefritis intersticial imposible de distinguir de la pielonefritis crónica en términos anatomopatológicos.

INFECCIONES URINARIAS AGUDAS: URETRITIS, CISTITIS Y PIELONEFRITIS

EPIDEMIOLOGÍA

En lo que se refiere a la epidemiología, las infecciones urinarias se subdividen en asociadas a la sonda (hospitalarias) y no asociadas a la sonda (extrahospitalarias). Todas ellas pueden ser sintomáticas o asintomáticas. Las infecciones extrahospitalarias son muy frecuentes y ocasionan más de siete millones de consultas médicas anuales en Estados Unidos. En la población femenina, estas infecciones afectan a 1 a 3% de las niñas en edad escolar y su incidencia se incrementa luego de manera notable en la adolescencia, con el comienzo de las relaciones sexuales. Una gran parte de las infecciones sintomáticas agudas afectan a mujeres jóvenes; en un estudio prospectivo se demostró una incidencia anual de 0.5 a 0.7 infecciones por paciente al año en este grupo. Entre los varones, las infecciones urinarias sintomáticas agudas surgen en el primer año de vida (a menudo relacionadas con anomalías urológicas); de ahí en adelante las infecciones en cuestión son poco frecuentes en varones menores de 50 años. La aparición de bacteriuria asintomática sigue un curso paralelo al de la infección sintomática y es rara entre los varones menores de 50 años, pero frecuente en las mujeres de entre 20 y 50. La bacteriuria asintomática es más común en varones y mujeres ancianos, y las tasas alcanzan hasta 40 a 50% en algunos estudios. La incidencia de pielonefritis no complicada aguda en mujeres de 18 a 49 años que no están hospitalizadas es de 28 casos por 10 000 de ellas.

ETIOLOGÍA

Existen numerosos microorganismos que pueden infectar las vías urinarias, aunque los más comunes son, con mucho, los bacilos gramnegativos (cap. 143). *Escherichia coli* causa alrededor de 80% de las infecciones agudas (tanto cistitis como pielonefritis) de los individuos que no portan sondas y que carecen de anomalías urológicas y de cálculos. Otros bacilos gramnegativos, en especial *Proteus* y *Klebsiella* y, en ocasiones, *Enterobacter*, provocan un porcentaje menor de infecciones no complicadas. Estos microorganismos, además de *Serratia* (cap. 143) y *Pseudomonas* (cap. 145), revisten importancia cada vez mayor en las infecciones recidivantes y en las asociadas a manipulación, cálculos u obstrucción urológicos. Tienen un cometido fundamental en las infecciones hospitalarias asociadas a sondas (véase más adelante en este capítulo). *Proteus* (gracias a la producción de ureasa) y *Klebsiella* (mediante la formación de moco extracelular y polisacáridos), predisponen a la formación de cálculos y se aíslan con gran frecuencia de los enfermos con litiasis.

En las infecciones urinarias, los cocos grampositivos desempeñan una función menos importante. No obstante, *Staphylococcus saprophyticus* (cap. 129), una especie coagulasa-negativa y resistente a la novobiocina, provoca de 10 a 15% de las infecciones sintomáticas agudas de las mujeres jóvenes. En ocasiones, los enterococos inducen cistitis no complicada en mujeres. Es frecuente que enterococos (cap. 130) y *Staphylococcus aureus* (cap. 129) causen infecciones a pacientes con nefrolitiasis o que se han sometido a instrumentación o cirugía con anterioridad. El aislamiento de *S. aureus* de la orina debe despertar las sospechas de infección bacteriémica renal. *Staphylococcus epidermidis* (cap. 129) es una causa frecuente de infecciones de vías urinarias, originadas por sondas.

Alrededor de la tercera parte de las mujeres con disuria y polaquiuria presentan un número insignificante de bacterias en los cultivos de orina tomados a la mitad del chorro, o bien, cultivos por completo estériles, aunque con anterioridad se hubiera determinado que tenían síndrome uretral. Cerca de las tres cuartas partes de estas mujeres sufren piuria, mientras que la otra cuarta parte no padece este trastorno y apenas muestra signos objetivos de infección. En las mujeres con piuria, dos grupos de patógenos ocasionan la mayor parte de las infecciones. En las muestras de orina de casi todas estas pacientes se detectan cifras reducidas (10^2 a 10^4 bacterias/ml) de los uropatógenos bacterianos típicos, como *E. coli*, *S. saprophyticus*, *Klebsiella* o *Proteus*. Parece probable que estas bacterias sean las causantes de estas infecciones, ya que a menudo se aíslan de aspirados suprapúbicos, se asocian a piuria y son susceptibles a un tratamiento antibiótico adecuado. Para otras mujeres con síntomas urinarios agudos, piuria y orina estéril (incluso obtenida mediante aspiración suprapúbica), los microorganismos productores de uretritis y transmitidos por contacto sexual, como *Chlamydia trachomatis* (cap. 169), *Neisseria gonorrhoeae* (cap. 137) y el virus del herpes simple ([*herpes simplex virus*, HSV]; cap. 172) revisten gran importancia etiológica. Estos microorganismos se detectan con mucha frecuencia entre las mujeres jóvenes y sexualmente activas que cambian de pareja.

Apenas se conoce la importancia de los patógenos bacterianos y no bacterianos que no se observan con mucha frecuencia en las infecciones urinarias. A menudo se ha aislado *Ureaplasma urealyticum* (cap. 168) de la uretra y la orina de individuos con disuria aguda y polaquiuria, aunque este patógeno también se encuentra en las muestras de muchos pacientes sin sínto-

mas urinarios. Es probable que los ureaplasmas y *Mycoplasma genitalium* (cap. 168) expliquen algunos casos de uretritis y cistitis. Se han aislado *U. urealyticum* y *Mycoplasma hominis* de los tejidos prostáticos y renales de enfermos con prostatitis aguda y pielonefritis, respectivamente; es probable que estos microorganismos ocasionen también algunas de esas infecciones. Los adenovirus causan cistitis hemorrágica aguda en niños y en algunos adultos jóvenes, a menudo durante una epidemia. Aunque se han aislado otros virus de la orina (p. ej., citomegalovirus) se cree que no provocan infección urinaria. Es frecuente la colonización por *Candida* y otras especies micóticas de la orina de los individuos diabéticos o que portan una sonda, y en ocasiones avanza a una infección invasora sintomática (cap. 196). **Las infecciones micobacterianas del aparato genitourinario se exponen en el capítulo 158.**

PATOGENIA Y FUENTES DE INFECCIÓN

Las vías urinarias deben considerarse una sola unidad anatómica conectada por una columna continua de orina que se extiende desde la uretra hasta el riñón. En casi todas las infecciones urinarias, las bacterias llegan a la vejiga a través de la uretra. Después ascienden desde la vejiga, lo que con toda probabilidad constituye el mecanismo de casi todas las infecciones parenquimatosas renales.

El introito vaginal y la uretra distal suelen estar colonizados por difteroides, especies estreptocócicas, lactobacilos y especies estafilocócicas, aunque no por los bacilos intestinales gramnegativos que a menudo provocan infecciones urinarias. No obstante, entre las mujeres propensas a sufrir cistitis, los microorganismos intestinales gramnegativos que residen en el intestino colonizan el introito, la piel periuretral y la uretra distal antes y durante los episodios de bacteriuria. Aún no se conocen bien los factores que predisponen a la colonización periuretral por bacilos gramnegativos, aunque parece ser que la alteración de la microflora vaginal normal por antibióticos, otras infecciones genitales o anticonceptivos (en especial los espermicidas) tienen una participación esencial. La pérdida de los lactobacilos productores de H_2O_2 que por lo general predominan en la microflora vaginal facilita en principio la colonización por *E. coli*. Con frecuencia, una pequeña cantidad de bacterias periuretrales accede a la vejiga, un proceso que en algunos casos es favorecido por la fricción uretral durante el coito. La consiguiente lesión vesical dependerá de los efectos de la patogenicidad de la cepa, el tamaño del inóculo y los mecanismos de defensa local y general de la paciente. Datos recientes obtenidos de modelos animales y estudios en seres humanos indican que a veces *E. coli* invade el epitelio vesical y forma colonias intracelulares (biocapas) que pueden persistir y transformarse en una fuente de infección repetitiva.

En circunstancias normales, las bacterias ubicadas en la vejiga se eliminan con rapidez, en parte por los efectos de limpieza y dilución de la micción y también como consecuencia de las propiedades antibacterianas de la orina y de la mucosa vesical. La orina de la vejiga de muchas personas sanas inhibe o destruye las bacterias, debido sobre todo a la gran concentración de urea y a la alta osmolaridad. Las secreciones prostáticas también poseen propiedades antibacterianas. Las células del epitelio vesical secretan citocinas y quimiocinas (en su mayor parte interleucina [IL] 6 e IL-8) al interactuar con bacterias, y como consecuencia, los polimorfonucleares penetran en el epitelio vesical y en la orina poco después de que aparece la infección e intervienen en forma decisiva en la eliminación de la bacteriuria. No se ha dilucidado la participación de los anticuerpos que se producen en forma local.

La pielonefritis hematógena afecta con frecuencia a los pacientes debilitados que padecen una enfermedad crónica o reciben tratamiento inmunodepresor. En ocasiones, después de bacteriemias y micosis surgen candidosis o infecciones estafilocócicas metastásicas del riñón que se diseminan desde focos infecciosos lejanos a hueso, piel, vasos u otros órganos.

CIRCUNSTANCIAS QUE REPERCUTEN EN LA PATOGENIA

Sexo y actividad sexual. La uretra femenina parece en especial propensa a la colonización por bacilos colónicos gramnegativos dada su proximidad al ano, su corta longitud (unos 4 cm) y su desembocadura bajo los labios. El coito propicia la introducción de bacterias en la vejiga y se asocia de manera temporal al inicio de cistitis; por lo tanto, parece esencial en la patogenia de las infecciones urinarias de las mujeres jóvenes. La micción después del coito disminuye el riesgo de cistitis, debido quizá a que favorece la eliminación de las bacterias introducidas durante el coito. Asimismo, el uso de compuestos espermicidas con un diafragma o tapón cervicouterino o de preservativos recubiertos de espermicida modifica en grado considerable la microflora bacteriana normal del introito y se ha asociado a un pronunciado aumento de la colonización vaginal por *E. coli* y del riesgo de cistitis y de pielonefritis aguda. En mujeres sanas posmenopáusicas que no están hospitalizadas aumenta el peligro de padecer infecciones urinarias (tanto cistitis como pielonefritis) cuando hay antecedentes de actividad sexual e infección urinaria recientes, diabetes mellitus e incontinencia.

En los varones menores de 50 años que nunca han practicado el coito anal (heterosexual ni homosexual), las infecciones urinarias son muy infrecuentes y su diagnóstico debe ponerse en duda en ausencia de signos evidentes. Un factor esencial que predispone a la bacteriuria de los varones es la obstrucción del uréter por hipertrofia prostática. El coito anal también se asocia a un mayor riesgo de cistitis de los varones que realizan la parte activa. Los varones (y las mujeres) infectados por el VIH y con cifras de linfocitos T CD4+ <200/μl corren mayor riesgo de padecer bacteriuria e infecciones urinarias sintomáticas. Por último, la ausencia de circuncisión se ha identificado como un factor de riesgo para las infecciones urinarias de los niños recién nacidos y de los varones jóvenes.

Embarazo. Se detectan infecciones urinarias en 2 a 8% de las embarazadas. En particular, las infecciones sintomáticas de las vías altas tienen una frecuencia inusitada durante la gestación; entre 20 y 30% de las embarazadas con bacteriuria sintomática terminan sufriendo pielonefritis. Esta susceptibilidad a las infecciones en la porción superior de las vías urinarias durante la gestación se debe a decremento del tono ureteral, menor peristaltismo ureteral e insuficiencia temporal de las válvulas vesicoureterales. La colocación de una sonda en la vejiga durante o después del parto induce otras infecciones. Las infecciones urinarias durante el embarazo, en especial de la porción superior de las vías urinarias, aumentan el número de lactantes de bajo peso al nacer, los partos prematuros y la mortalidad neonatal.

Obstrucción. Cualquier obstáculo impuesto al flujo de orina (tumor, estenosis, cálculo o hipertrofia prostática) se traduce en hidronefrosis y una frecuencia mucho mayor de infecciones urinarias. La infección asociada a obstrucciones urinarias ocasiona la destrucción rápida del tejido renal. Por consiguiente, resulta de vital importancia identificar y reparar las lesiones obstructivas cada vez que ocurra una infección. Por otra parte, cuando la obstrucción es leve y no tiene carácter progresivo ni se asocia a ninguna infección, han de extremarse las precauciones antes de proceder a la corrección quirúrgica. En tales casos, introducir una infección puede resultar más perjudicial que dejar sin tratar una obstrucción leve que no altere en grado notable el funcionamiento renal.

Disfunción vesical neurógena. Los trastornos de inervación de la vejiga, como sucede en lesión de médula espinal, tabes dorsal, esclerosis múltiple, diabetes y otras enfermedades, en ocasiones se asocian a infecciones urinarias. La infección puede desencadenarse por el empleo de sondas para el drenaje de la vejiga y es favorecida por el estancamiento prolongado de orina en este órgano. Otro factor que interviene en estos casos es la desmineralización ósea causada por la inmovilización, que se traduce en hipercalciuria, litiasis y uropatía obstructiva.

Reflujo vesicoureteral. El reflujo vesicoureteral se define como el reflujo de orina desde la vejiga hasta los uréteres y, en ocasiones, hasta la pelvis renal, y se produce al orinar o cuando se incrementa la presión de la vejiga urinaria. En la práctica, este proceso se demuestra por la detección de un movimiento retrógrado de material radioopaco o radiactivo durante un cistouretrograma miccional. La lesión anatómica de la unión vesicoureteral facilita el reflujo de las bacterias y, por lo tanto, la infección de la porción superior de las vías urinarias. No obstante, dado que existe un flujo permanente que conecta la vejiga y el riñón, incluso en el aparato urinario normal es probable que durante la infección ocurra algún movimiento retrógrado de bacterias, aunque no se detecte con las técnicas radiológicas.

El reflujo vesicoureteral es frecuente entre los niños con anomalías anatómicas de las vías urinarias y en aquéllos con vías urinarias normales pero infectadas. En este último grupo, el reflujo desaparece con la edad y se atribuye a factores distintos de la infección urinaria. Gracias al seguimiento prolongado de los niños con infección y reflujo se ha establecido que la lesión renal se relaciona con reflujo notable, pero no con infección. Por lo tanto, parece razonable comprobar la presencia de reflujo de cualquier niño que presente falta de crecimiento renal no explicada o riñón cicatricial, ya que la infección urinaria no basta para explicar estas anomalías. Por otra

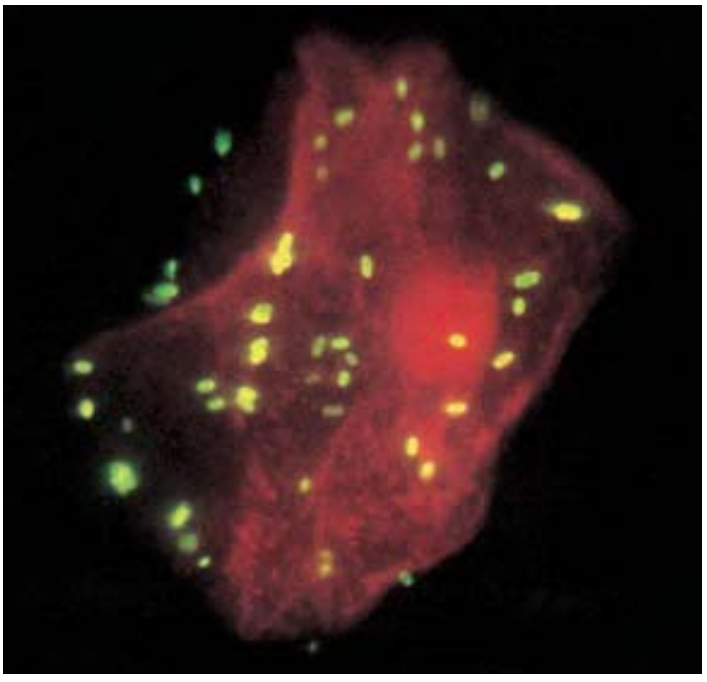

FIGURA 282-1. Adherencia de *Escherichia coli* uropatógena marcada con fluoresceína, a una célula del epitelio de vías urinarias.

parte, no está claro que deba someterse a todos los niños con infecciones urinarias recidivantes, pero con un aparato urinario normal según la pielografía, a una cistouretrografía miccional con el único fin de detectar los casos raros de reflujo considerable que no se ponen de manifiesto con la pielografía intravenosa.

Factores bacterianos de virulencia. No todas las cepas de *E. coli* tienen la misma capacidad de infectar las vías urinarias intactas. Los factores bacterianos de virulencia influyen de manera considerable en la probabilidad de que determinada cepa, una vez introducida en la vejiga, provoque una infección urinaria. Casi todas las cepas de *E. coli* que causan infecciones asintomáticas a personas que no tienen una sonda colocada pertenecen a un pequeño número de serogrupos específicos O, K y H. Estos clones uropatógenos han acumulado una serie de genes de virulencia que a menudo se encuentran muy ligados en el cromosoma bacteriano en "islotes de patogenicidad". La adherencia de las bacterias a las células uroepiteliales es un primer paso crucial para desencadenar la infección (fig. 282-1). *E. coli* y *Proteus* disponen de fimbrias (apéndices proteináceos de superficie con forma de pelo) que facilitan su unión a los receptores específicos de las células epiteliales. La unión de las bacterias a las células uroepiteliales inicia una serie de acontecimientos básicos en el epitelio de la mucosa, como la secreción de IL-6 e IL-8 (con la consiguiente quimiotaxia de leucocitos hacia la mucosa vesical) y la inducción de apoptosis y descamación de las células epiteliales. Además de fimbrias, las cepas uropatógenas de *E. coli* a menudo sintetizan hemolisina y aerobactina (un sideróforo que impide la oxidación del hierro) y son resistentes a la acción bactericida del suero humano. Casi todas las cepas de *E. coli* que provocan pielonefritis aguda y gran parte de las que causan cistitis aguda son cepas uropatógenas que poseen islotes de patogenicidad. En cambio, las infecciones de los pacientes con anomalías estructurales o funcionales de las vías urinarias por lo general obedecen a cepas bacterianas que carecen de estas propiedades uropatógenas; se colige así que estas propiedades no son necesarias para infectar las vías urinarias debilitadas.

Factores genéticos. Cada vez se dispone de más datos que indican que los factores genéticos del anfitrión repercuten en la vulnerabilidad a las infecciones urinarias. Las mujeres que han sufrido infecciones recidivantes con mayor frecuencia tienen antecedentes maternos de infecciones urinarias que los testigos. El número y el tipo de receptores de las células uroepiteliales a las que se unen las bacterias son determinados por la genética, al menos en alguna medida. Muchas de estas estructuras forman parte de los antígenos del grupo sanguíneo y están presentes en los eritrocitos y en las células uroepiteliales. Por ejemplo, la fimbria P facilita la unión de *E. coli* a los eritrocitos P positivos y se detecta en casi todas las cepas que provocan pielonefritis aguda no complicada. Por el contrario, las personas sin el grupo sanguíneo P, que carecen de estos receptores, presentan menor probabilidad de sufrir pielonefritis. Además, quienes no secretan antígenos del grupo sanguíneo corren mayor riesgo de padecer infecciones urinarias recidivantes; esta predisposición se relaciona con un perfil distinto de glucolípidos determinados en términos genéticos y localizados en las células uroepiteliales. Las mutaciones en los genes del anfitrión que son parte integral de la reacción inmunitaria (p. ej., receptores tipo Toll, receptores del interferón γ) pueden influir también en la susceptibilidad a las infecciones de las vías urinarias.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Localización de la infección. Por desgracia, los métodos disponibles para distinguir entre infecciones del parénquima renal y cistitis no son fiables ni cómodos para emplearlos en clínica de manera sistemática. La pielonefritis aguda a menudo se acompaña de fiebre o de aumento de las cifras de proteína C reactiva; estos factores no se detectan por lo general en la cistitis aunque sí aparecen en infecciones distintas de la pielonefritis.

Cistitis. Los pacientes con cistitis refieren a menudo disuria, polaquiuria, tenesmo y dolor suprapúbico. A menudo, la orina se opacifica y se torna maloliente, y es sanguinolenta en cerca de 30% de los casos. En el examen de la orina sin centrifugar casi siempre se detectan leucocitos y bacterias. No obstante, algunas mujeres con cistitis presentan sólo 10^2 a 10^4 bacterias/ml de orina; en estos casos no resulta posible visualizar las bacterias en un preparado teñido con técnica de Gram de orina sin centrifugar. Por lo general, la exploración física sólo pone de manifiesto dolor a la palpación de la uretra o de la región suprapúbica. Si existen signos de lesión genital o de secreción vaginal, en particular junto con una cifra inferior a 10^5 bacterias/ml en el urocultivo, se considerará la posibilidad de que existan patógenos que causen la uretritis, vaginitis o cervicitis, como *C. trachomatis, N. gonorrhoeae, Trichomonas, Candida* y el virus del herpes simple. Las manifestaciones generales prominentes, por ejemplo fiebre superior a 38.3°C, náusea y vómito, a menudo indican una infección renal concomitante, al igual que el dolor a la palpación de la fosa lumbar. Sin embargo, la ausencia de estos signos no garantiza que la infección esté limitada a vejiga y uretra.

Pielonefritis aguda. Por lo general, los síntomas de pielonefritis aguda se desarrollan con rapidez, en unas horas o un día, y comprenden fiebre, escalofríos, náusea, vómito y diarrea. A veces se detectan síntomas de cistitis. Además de fiebre, taquicardia y dolorimiento muscular generalizado, la exploración física revela dolor notable a la presión en una o ambas fosas lumbares o a la palpación abdominal profunda. La gravedad de la enfermedad es muy variable. Algunas personas tienen la forma leve o benigna, en tanto que en otras predominan los signos y los síntomas de sepsis por gramnegativos. Casi todos los enfermos sufren leucocitosis notable y presentan bacterias que se detectan en la orina sin centrifugar teñida con técnica de Gram. La orina de algunos pacientes contiene cilindros leucocíticos, cuya detección es patognomónica. A veces se demuestra hematuria durante la fase aguda de la enfermedad; si persiste cuando remiten las manifestaciones agudas de la infección, se considerará la posibilidad de litiasis, un tumor o tuberculosis.

Las manifestaciones de la pielonefritis aguda suelen responder al tratamiento en 48 a 72 h, salvo en los casos de necrosis papilar, formación de abscesos u obstrucción urinaria. Con todo, pese a la ausencia de síntomas, a veces persisten la bacteriuria o la piuria. En la pielonefritis intensa, la fiebre cede con mayor lentitud y en ocasiones tarda varios días en desaparecer, a pesar de que se haya instaurado un tratamiento antibiótico adecuado. La persistencia de la fiebre o de los signos y los síntomas después de las 72 h sugiere la necesidad de practicar estudios de imágenes de las vías urinarias.

Uretritis. En alrededor de 30% de las mujeres con disuria aguda, polaquiuria y piuria, los urocultivos de la mitad del chorro tienen un recuento bacteriano insignificante o nulo. Desde una perspectiva clínica, no siempre resulta posible distinguir a estas mujeres de las que padecen cistitis. En esta situación es preciso diferenciar entre las mujeres infectadas por agentes patógenos transmitidos por contacto sexual, como *C. trachomatis, N. gonorrhoeae* o el virus del herpes simple, y las que sufren una infección de la uretra y la vejiga con títulos bajos de *E. coli* o *S. saprophyticus*. Se sospechará una infec-

ción gonocócica o por clamidia en las mujeres con comienzo gradual de la enfermedad, síntomas de más de siete días y ausencia de hematuria y de dolor suprapúbico. Si esta persona ha cambiado en fecha reciente de pareja sexual (en particular si la nueva pareja ha sufrido hace poco uretritis gonocócica o por clamidia), aumentan las posibilidades de que se trate de una infección de transmisión sexual, y lo mismo sucede si se detecta cervicitis mucopurulenta (cap. 124). La presencia de hematuria macroscópica y dolor suprapúbico, una enfermedad de comienzo brusco y de menos de tres días de duración, así como los antecedentes de infección urinaria, respaldan el diagnóstico de UTI por *E. coli*.

Infecciones urinarias por la presencia de sondas. (Véase también cap. 125.) Entre 10 y 15% de los pacientes hospitalizados que portan una sonda permanente en la uretra sufren bacteriuria. El riesgo de infección es de alrededor de 3 a 5% por día de sondaje. *E. coli, Proteus, Pseudomonas, Klebsiella, Serratia*, los estafilococos, los enterococos y *Candida* a menudo provocan estas infecciones. Muchas de las cepas infecciosas muestran una resistencia a los antimicrobianos mucho mayor que la de los microorganismos que originan las infecciones urinarias extrahospitalarias. Los factores asociados al mayor riesgo de infección por sonda comprenden sexo femenino, sondaje prolongado, enfermedad subyacente grave, desconexión de la sonda del tubo de drenaje, otros defectos de las sondas y ausencia de tratamiento antimicrobiano general.

Surge la infección cuando las bacterias llegan a la vejiga por una de estas dos vías: migración a través de la columna de orina en la luz de la sonda (vía intraluminal) o ascenso desde la sonda a través de la mucosa (vía periuretral). Los microorganismos patógenos contraídos en el hospital llegan a la sonda o al sistema colector de orina del paciente a través del personal hospitalario, de soluciones o irrigaciones contaminadas y de instrumentos o desinfectantes contaminados. Las bacterias por lo general entran en la sonda por la unión entre ésta y el tubo de drenaje o el orificio de la bolsa de drenaje. A continuación, los microorganismos ascienden a través de la luz hasta la vejiga en un plazo de 24 a 72 h. Otra alternativa es que la microflora intestinal del propio paciente colonice la piel del periné y la región periuretral y que ingrese a la vejiga a través de la superficie externa de la sonda. Se ha demostrado en varios estudios la importancia de la fijación de las bacterias a la superficie de la sonda y su multiplicación en ella para la patogenia de las infecciones urinarias asociadas a las sondas. Las proliferaciones bacterianas en las biopelículas de la sonda se traducen con el tiempo en incrustaciones formadas por bacterias, glucocálices bacterianos, proteínas urinarias del anfitrión y sales urinarias. Estas incrustaciones constituyen un refugio para las bacterias contra los antimicrobianos y los fagocitos.

Desde una perspectiva clínica, las infecciones ocasionadas por las sondas apenas inducen síntomas, no se acompañan de fiebre y a menudo remiten al retirar la sonda. Se ignora la frecuencia de las infecciones de las vías altas asociadas a bacteriuria inducida por sonda. La bacteriemia por gramnegativos, que sigue a la bacteriuria asociada a sondas en 1 a 2% de los casos, es la complicación más importante de las infecciones urinarias asociadas a este dispositivo. Se ha demostrado en repetidas ocasiones que las vías urinarias sondadas constituyen la fuente más frecuente de bacteriemia por gramnegativos que afecta a los pacientes hospitalizados y, en general, representa casi 30% de los casos.

A veces se pueden evitar las infecciones urinarias de este tipo entre los enfermos que portan sondas durante menos de dos semanas si se emplea un sistema colector cerrado y estéril, si se conserva una asepsia total durante la colocación y el mantenimiento de la sonda y si se toman medidas para reducir al mínimo las infecciones cruzadas. Se han aplicado otras medidas preventivas eficaces, al menos en un ensayo controlado, pero no se recomienda su uso general; cabe destacar la administración de ciclos cortos de antimicrobianos generales, la aplicación tópica de pomadas antimicrobianas periuretrales, el uso de unidades con sonda y tubo de drenaje conectados previamente, y la adición de antibióticos a la bolsa de drenaje. El empleo de sondas impregnadas de antimicrobianos disminuye la incidencia de bacteriuria asintomática en personas que la tienen colocada durante menos de dos semanas. Pese a todas las precauciones adoptadas, la mayoría de los pacientes sondados durante más de dos semanas termina sufriendo bacteriuria. Por ejemplo, algunos individuos hospitalizados o que viven en asilos precisan un sondaje prolongado o semipermanente debido a lesión medular, incontinencia u otros factores. Las medidas aplicadas para impedir las infecciones apenas han resultado eficaces, y en esencia todos los pacientes que tienen una sonda durante un tiempo prolongado terminan sufriendo bacteriuria. Al parecer la colocación intermitente de la sonda por una enfermera o por el propio paciente reduce la incidencia de bacteriuria y de complicaciones asociadas. Debe administrarse tratamiento a los enfermos que padezcan infecciones sintomáticas, en tanto que el tratamiento de la bacteriuria asintomática no aporta ventaja alguna.

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

La determinación del número y del tipo de bacterias en la orina es un procedimiento diagnóstico de vital importancia. La orina de los pacientes sintomáticos muestra una gran cantidad de bacterias ($\geq 10^5$/ml). En el caso de los enfermos asintomáticos se debe efectuar un examen bacteriológico de dos muestras consecutivas de orina en las que se demuestre una cantidad $\geq 10^5$ bacterias/ml de una misma especie antes de instaurar cualquier tratamiento. Como el número tan alto de bacterias que contiene la orina de la vejiga obedece, en parte, a la multiplicación bacteriana durante su permanencia en la cavidad vesical, las muestras de orina de los uréteres o de la pelvis renal a veces contienen $<10^5$ bacterias/ml y aun así indican infección. De igual manera, la presencia de bacteriuria de cualquier grado en los aspirados suprapúbicos o $\geq 10^2$ bacterias/ml de orina obtenida mediante sondaje suele indicar infección. En determinadas circunstancias (antibioticoterapia, concentración alta de urea, osmolaridad alta, pH bajo) la orina impide la multiplicación de las bacterias, lo que determina que el título de bacterias sea reducido a pesar de la infección. Por esta causa, se desaconseja el empleo de soluciones antisépticas para lavar la región periuretral antes de tomar las muestras de orina. La diuresis forzada y la micción reciente también disminuyen las cifras de bacterias en la orina.

El estudio microscópico de la orina de individuos sintomáticos posee gran valor diagnóstico. Se detecta bacteriuria microscópica (de manera óptima en muestras de orina sin centrifugar y teñidas con Gram) en más de 90% de las muestras de enfermos cuya infección se asocia a cifras de colonias de al menos 10^5/ml; se trata de un dato sumamente específico. No obstante, no siempre resulta posible descubrir la presencia de bacterias al microscopio en infecciones con cifras más bajas de colonias (10^2 a 10^4/ml). La detección de bacterias en el estudio microscópico de la orina constituye entonces un signo claro de infección, aunque la ausencia de bacterias detectables al microscopio no descarta el diagnóstico. Cuando se busca de manera cuidadosa con ayuda de un microscopio con cámara de recuento, la piuria representa un indicador muy sensible de infección urinaria en los pacientes sintomáticos. Se demuestra piuria en casi todas las infecciones bacterianas agudas y su ausencia pone el diagnóstico en duda. El método de las "tiras reactivas" con esterasa leucocítica es menos sensible para identificar la piuria que el estudio microscópico, pero constituye una alternativa de gran utilidad cuando no se dispone de esta prueba. La piuria en ausencia de bacteriuria (piuria estéril) indica infección por una bacteria poco común, como *C. trachomatis, U. urealyticum* y *Mycobacterium tuberculosis* o por hongos. Otras veces se demuestra piuria estéril en enfermedades urológicas no infecciosas, como litiasis, anomalías anatómicas, nefrocalcinosis, reflujo vesicoureteral, nefritis intersticial o enfermedad poliquística.

Aunque muchos expertos recomiendan que se practiquen urocultivos y pruebas de sensibilidad antimicrobiana a todas las pacientes con posible infección urinaria, sería más práctico y rentable tratar a las mujeres con síntomas característicos de cistitis aguda sin complicaciones antes de proceder al urocultivo. En general, se han empleado dos métodos de tratamiento provisional. En el primero, el tratamiento se instaura sólo cuando existen antecedentes típicos o datos característicos en la exploración física. En el segundo, se trata a las mujeres con síntomas y signos de cistitis aguda y sin factores de complicación mediante estudio microscópico de la orina (o, en otras ocasiones, mediante una prueba de esterasa leucocítica). Los resultados positivos de piuria o bacteriuria son un dato que indica la presencia de infección y permiten omitir el urocultivo y el antibioticograma y tratar a la paciente de manera empírica. No obstante, se recomienda cultivar la orina cuando los síntomas y el examen de la orina de una paciente pongan en duda el diagnóstico de cistitis. También resultan esenciales los cultivos y los antibioticogramas antes del tratamiento en los enfermos con posible infección de la porción superior de las vías urinarias o con factores de complicación (incluidos todos los varones). En estas situaciones son muchos los patógenos que pueden estar implicados y conviene ajustar el tratamiento antibiótico al microorganismo causal.

ESTUDIO UROLÓGICO

Muy pocas mujeres con infecciones urinarias recidivantes presentan lesiones descubiertas en una cistoscopia o una pielografía intravenosa que puedan corregirse, por lo que estos procedimientos no deben realizarse de manera sistemática. El estudio urológico se reservará para casos muy concretos: mujeres con infección recidivante, antecedentes de infecciones infantiles, litiasis o hematuria indolora o bien pielonefritis recidivante. En la mayoría de los

varones con UTI se considerará la posibilidad de infección complicada y se procederá a su estudio urológico. Entre las posibles excepciones cabe mencionar a los varones jóvenes con cistitis transmitida por vía sexual, a los no circuncidados y a los que sufren SIDA. Los varones o las mujeres que tienen una infección aguda y signos o síntomas que hacen pensar en una obstrucción o litiasis deben someterse a estudio urológico inmediato, por lo general mediante ecografía.

Rx INFECCIONES DE LAS VÍAS URINARIAS

Los siguientes principios subyacen al tratamiento de las infecciones urinarias:

1. A excepción de mujeres con cistitis no complicada se practica urocultivo cuantitativo, tinción con técnica de Gram u otra prueba de diagnóstico rápido para confirmar la infección antes de instaurar el tratamiento, y se efectuará un antibioticograma para elegir el tratamiento.
2. Es preciso identificar y corregir, en la medida de lo posible, los factores que predisponen a la infección, como obstrucción y litiasis.
3. El alivio de los síntomas clínicos no siempre indica la curación bacteriológica.
4. Una vez finalizado cada ciclo de tratamiento, se le clasifica como fracaso (persistencia de los síntomas o bacteriuria no erradicada durante el tratamiento o en el cultivo realizado al finalizar el tratamiento) o curación (resolución de los síntomas y eliminación de la bacteriuria). Se clasificarán las infecciones recidivantes en función de la cepa causal (una cepa o cepas distintas) y del momento de aparición (precoz [en las dos semanas siguientes al final del tratamiento] o tardía).
5. En general, las infecciones no complicadas que se limitan a la porción inferior de las vías urinarias responden a ciclos cortos de tratamiento, mientras que las de la porción superior precisan un régimen más prolongado. Una vez concluido el tratamiento, las recaídas precoces provocadas por la misma cepa pueden obedecer a un foco infeccioso de la porción superior de las vías urinarias que no ha cedido, aunque a menudo (en especial tras un tratamiento corto de la cistitis) son el resultado de colonización vaginal persistente. Las recaídas que surgen más de dos semanas después de interrumpir el tratamiento casi siempre representan reinfección por una nueva cepa o por la misma cepa que ha persistido en la flora vaginal y rectal.
6. A pesar de que la resistencia es cada vez mayor, las infecciones extrahospitalarias (en especial las primarias) casi siempre son causadas por cepas más sensibles a los antibióticos.
7. En el caso de los pacientes con infecciones repetidas sometidos a instrumentación u hospitalización en fecha reciente debe sospecharse la presencia de cepas resistentes a los antibióticos. Aunque muchos antimicrobianos alcanzan concentraciones altas en la orina, la resistencia *in vitro* a ellos suele pronosticar una tasa mucho más elevada de fracasos.

El sitio anatómico donde se localiza una UTI influye en gran medida en el éxito o el fracaso de un régimen terapéutico. La bacteriuria en vejiga (cistitis) se puede eliminar con ciclos breves de antimicrobianos o incluso con dosis únicas de los mismos. Antes se demostró que bastaba una sola dosis de 500 mg de kanamicina intramuscular para eliminar la bacteriuria vesical en casi todos los casos. Sin embargo, en las infecciones de la porción superior de las vías urinarias la terapia única suele ser ineficaz y por lo general se necesitan ciclos de siete a 14 días. En algunas situaciones se necesitan lapsos más largos de tratamiento (dos a seis semanas), destinados a erradicar un foco persistente de infección.

CISTITIS AGUDA NO COMPLICADA. El ataque combinado de *E. coli* y *S. saprophyticus* origina de 90 a 95% o más de los casos de cistitis aguda no complicada. Las características de resistencia varían con los sitios geográficos (en forma global y en Estados Unidos), pero en muchas regiones se ha incrementado el número de casos de dicha resistencia. A pesar de todo, muchas cepas son sensibles a varios antibióticos. En muchas partes de Estados Unidos, más de 25% de las cepas de *E. coli* que originan cistitis aguda son resistentes a la amoxicilina, las sulfas y la cefalexina; en otras zonas la resistencia al trimetoprim (TMP) y al trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX) se acerca a dichos niveles. En otros países se han corroborado cifras muchísimo más altas de resistencia a TMP-SMX y también a las fluoroquinolonas. Por todo lo expuesto, se necesita conocer las características locales de resistencia para orientar la terapia empírica.

Muchos expertos defienden el tratamiento de la cistitis aguda con una sola dosis. Sus ventajas residen en mayor economía, cumplimiento garantizado, reducción de los efectos secundarios y, quizá, menor presión a favor de la selección de microorganismos resistentes de la microflora intestinal, vaginal o perineal. Empero, las recaídas inmediatas son más frecuentes que después de tres días de tratamiento; por otra parte, el tratamiento con una sola dosis no erradica la colonización vaginal por *E. coli* con la misma eficacia que los regímenes más prolongados. Al parecer, un ciclo de tres días con TMP-SMX, TMP, norfloxacina, ciprofloxacina o levofloxacina mantiene la misma incidencia baja de efectos secundarios del tratamiento con dosis únicas al tiempo que mejora la eficacia **(cuadro 282-1)**; así, en la actualidad se prefieren los regímenes de tres días para el tratamiento de la cistitis aguda. En las regiones en que la resistencia a TMP-SMX supera 20%, pueden emplearse una fluoroquinolona o nitrofurantoína (cuadro 282-1). Sigue siendo baja la resistencia a estos fármacos entre las cepas que

CUADRO 282-1 REGÍMENES TERAPÉUTICOS PARA LAS INFECCIONES URINARIAS BACTERIANAS

Enfermedad	Microorganismos patógenos característicos	Circunstancias atenuantes	Tratamiento empírico recomendado[a]
Cistitis aguda no complicada en mujeres	*Escherichia coli, Staphylococcus saprophyticus, Proteus mirabilis, Klebsiella pneumoniae*	Ninguna	Regímenes de 3 días: TMP-SMX, TMP, quinolona por vía oral; régimen de 7 días: nitrofurantoína macrocristalina[b]
		Diabetes, síntomas durante >7 días, UTI reciente, uso de diafragma, edad >65 años	Considérese un régimen de 7 días: TMP-SMX, TMP, quinolona por vía oral[b]
		Embarazo	Considérese un régimen de 7 días: amoxicilina, nitrofurantoína macrocristalina, proxetilo de cefpodoxima o TMP-SMX[b] por vía oral
Pielonefritis aguda no complicada en mujeres	*E. coli, P. mirabilis, S. saprophyticus*	Enfermedad leve o moderada, ausencia de náusea y vómito; tratamiento ambulatorio	Quinolona por vía oral[c] durante 7-14 días (si se desea, dosis inicial IV) o una dosis IV de ceftriaxona (1 g) o gentamicina (3-5 mg/kg) IV seguida de TMP-SMX[b] oral durante 14 días
		Enfermedad grave o posible urosepsis: hospitalización	Quinolona, gentamicina (± ampicilina), ceftriaxona o aztreonam por vía parenteral[d] hasta la mejoría; después, quinolona, cefalosporina o TMP-SMX por vía oral[c] durante 14 días
UTI complicadas en varones y mujeres	*E. coli, Proteus, Klebsiella, Pseudomonas, Serratia,* enterococos, estafilococos	Enfermedad leve o moderada, ausencia de náusea y vómito: tratamiento ambulatorio	Quinolona por vía oral[c] durante 10-14 días
		Enfermedad grave o posible urosepsis: hospitalización	Ampicilina y gentamicina, quinolona, ceftriaxona, aztreonam, ticarcilina/ácido clavulánico o imipenem-cilastatina por vía parenteral[d] hasta la mejoría; después, quinolona o TMP-SMX por vía oral[c] durante 10-21 días

[a] Los tratamientos enumerados son los que se prescriben antes de conocer el microorganismo causal; la tinción de Gram ayuda a seleccionar el tratamiento empírico, que puede modificarse una vez identificado el microorganismo infeccioso. Se evitará el empleo de fluoroquinolonas durante el embarazo. Está muy extendido el uso de TMP-SMX, aunque no está aprobado en la gestación. La gentamicina debe emplearse con cautela durante el embarazo, ya que puede afectar el desarrollo del octavo par craneal del feto.

[b] Los regímenes orales de muchos días para el tratamiento de la cistitis son los siguientes: TMP-SMX, 160/800 mg c/12 h; TMP, 100 mg c/12 h; norfloxacina, 400 mg c/12 h; ciprofloxacina, 250 mg c/12 h; ofloxacina, 200 mg c/12 h; levofloxacina, 250 mg/día; gatifloxacina, 200 o 400 mg/día; moxifloxacina, 400 mg/día; lomefloxacina, 400 mg/día; enoxacina, 400 mg c/12 h; nitrofurantoína macrocristalina, 100 mg c/6 h; amoxicilina, 250 mg c/8 h; proxetilo de cefpodoxima, 100 mg c/12 h.

[c] Los regímenes orales para la pielonefritis y las infecciones de vías urinarias complicadas son: TMP-SMX, 160/800 mg c/12 h; ciprofloxacina, 500 mg c/12 h; ofloxacina, 200 a 300 mg c/12 h; lomefloxacina, 400 mg/día; enoxacina, 400 mg c/12 h; gatifloxacina, 400 mg/día; levofloxacina, 200 mg c/12 h; moxifloxacina, 400 mg/día; amoxicilina, 500 mg c/8 h; proxetilo de cefpodoxima, 200 mg c/12 h.

[d] Los regímenes parenterales son los siguientes: ciprofloxacina, 400 mg c/12 h; ofloxacina, 400 mg c/12 h; gatifloxacina, 400 mg/día; levofloxacina, 500 mg/día; gentamicina, 1 mg/kg c/8 h; ceftriaxona, 1-2 g/día; ampicilina, 1 g c/6 h; imipenem con cilastatina, 250-500 mg c/6-8 h; ticarcilina con clavulanato, 3.2 g c/8 h; aztreonam, 1 g c/8-12 h.

Nota: UTI, infección de las vías urinarias; TMP, trimetoprim; TMP-SMX, trimetoprim-sulfametoxazol.

causan cistitis. Se ha observado que el régimen de amoxicilina/clavulanato durante tres días es mucho menos eficaz que otro de igual duración con ciprofloxacina en UTI no complicadas en mujeres. No deben emplearse dosis únicas ni tratamientos de tres días en las mujeres con síntomas o signos de pielonefritis, anomalías o cálculos de vías urinarias o infecciones previas por microorganismos resistentes a antibióticos. Los varones con infección urinaria presentan con frecuencia anomalías urológicas o lesión prostática, por lo que no son candidatos al tratamiento con dosis únicas ni de tres días. De manera empírica, por lo general deben recibir un ciclo de siete a 14 días con una fluoroquinolona (cuadro 282-1).

URETRITIS AGUDA. La elección del tratamiento de las mujeres con uretritis aguda dependerá del microorganismo causal. En la infección por clamidia se recomiendan azitromicina (1 g en una sola dosis por vía oral) o doxiciclina (100 mg dos veces al día por vía oral durante siete días). Las mujeres con disuria aguda, polaquiuria y resultados negativos en los urocultivos, pero sin piuria, no suelen responder a los antimicrobianos.

PIELONEFRITIS NO COMPLICADA AGUDA. En la mayor parte de los casos, la *pielonefritis aguda no complicada* de las mujeres que no se acompaña de signos clínicos de cálculos ni de enfermedad urológica es causada por *E. coli*. Pese a que aún no se ha establecido la vía de administración ni la duración óptimas del tratamiento, por lo general resulta adecuado un ciclo de siete a 14 días con una fluoroquinolona. No debe administrarse ampicilina ni TMP-SMX como tratamiento inicial, ya que más de 25% de las cepas de *E. coli* que provocan pielonefritis es resistente a estos fármacos *in vitro*. Al menos durante los primeros días de tratamiento, los antibióticos se administran por vía intravenosa a la mayoría de los enfermos, aunque aquéllos con síntomas leves pueden recibir un antibiótico por vía oral durante siete a 14 días (por lo general ciprofloxacina o levofloxacina), con o sin una dosis inicial por vía parenteral (cuadro 282-1). Es preciso evaluar a los pacientes que no respondan en un plazo de 72 h y a aquéllos que sufran una recaída tras el tratamiento, en busca de focos de supuración, cálculos o enfermedad urológica no reconocidos.

INFECCIONES URINARIAS COMPLICADAS. Las infecciones urinarias complicadas (las que ocurren debido a sondaje, instrumentación, anomalías urológicas anatómicas o funcionales, litiasis, obstrucción, inmunodepresión, enfermedad renal o diabetes) suelen ser causadas por bacterias contraídas en el hospital, como *E. coli, Klebsiella, Proteus, Serratia, Pseudomonas*, enterococos y estafilococos. Muchas de las cepas infecciosas son resistentes a los antibióticos. El tratamiento antibiótico empírico ideal es el que confiere protección frente a una amplia variedad de estos patógenos. Se puede administrar una fluoroquinolona por vía oral (como ciprofloxacina o levofloxacina) a los individuos con síntomas mínimos o leves hasta que se disponga de los resultados del cultivo y se conozca la sensibilidad de los microorganismos a los antibióticos. Cuando la gravedad sea mayor, como en la pielonefritis aguda o la posible urosepsis, se hospitalizará al enfermo y se le aplicará tratamiento por vía parenteral. En los diabéticos, las complicaciones graves son más frecuentes y hay que preverlas; entre ellas están focos supurados en riñones, necrosis papilar, infección enfisematosa y ataque de microorganismos poco comunes. Los regímenes empíricos administrados más a menudo son imipenem solo, una penicilina o cefalosporina más un aminoglucósido y (cuando la infección enterocócica es poco probable) ceftriaxona o ceftazidima. Una vez conocido el patrón de sensibilidad antimicrobiana de la cepa infecciosa se elegirá un régimen antimicrobiano más específico. El tratamiento se mantendrá por lo general de 10 a 21 días y la duración exacta dependerá de la gravedad de la infección y de la sensibilidad de la cepa infecciosa. Se recomienda practicar cultivos de seguimiento unas dos a cuatro semanas después de finalizar el tratamiento, para comprobar la curación.

BACTERIURIA ASINTOMÁTICA. No se ha establecido la necesidad de tratamiento ni el tipo o la duración óptimos de éste para los pacientes con sonda que tienen bacteriuria asintomática. El retiro de la sonda de manera conjunta con un ciclo breve de antibióticos a los que es susceptible el microorganismo constituye, quizá, el mejor criterio y casi siempre erradica la bacteriuria. El tratamiento de la bacteriuria asintomática relacionada con las sondas urinarias puede brindar un beneficio máximo a las mujeres ancianas, que desarrollan más a menudo síntomas si se dejan sin tratamiento. Si no se puede retirar la sonda, el tratamiento antibiótico solerá carecer de buenos resultados y podría, en realidad, dar por resultado infección por una cepa más resistente. En esta situación, debe hacerse caso omiso de la bacteriuria a menos que la paciente desarrolle síntomas o se encuentre en gran riesgo de experimentar bacteriemia. En estos casos, la administración de antibióticos por vía general o de antisépticos para la vejiga urinaria puede reducir el grado de bacteriuria y la probabilidad de bacteriemia.

Es frecuente la bacteriuria asintomática en individuos que no tienen sonda, en especial ancianos, aunque la evolución de esta enfermedad sólo es desfavorable en el embarazo (véase más adelante en este capítulo). Por lo tanto, no es necesario aplicar antimicrobianos, que en la mayoría de los enfermos con bacteriuria asintomática pueden favorecer la aparición de cepas resistentes. Algunos pacientes de alto riesgo con neutropenia, trasplante renal, obstrucción u otras complicaciones precisan tratamiento cuando sufren bacteriuria asintomática. Se comenzará con un fármaco por vía oral al que el microorganismo sea sensible y se mantendrá durante siete días. Si la bacteriuria no cede, en gran parte de los centros basta con vigilarla, sin necesidad de aplicar tratamiento adicional. Algunos pacientes de alto riesgo con bacteriuria asintomática persistente deben recibir tratamiento a largo plazo (cuatro a seis semanas).

TRATAMIENTO DURANTE EL EMBARAZO. En el embarazo, la cistitis aguda puede abordarse con un tratamiento de siete días con amoxicilina, nitrofurantoína o una cefalosporina. Es preciso practicar a todas las gestantes pruebas de detección de bacteriuria asintomática durante el primer trimestre; si se obtienen resultados positivos se aplicará uno de los regímenes enumerados en el cuadro 282-1. Después del tratamiento se efectuará un cultivo para garantizar la curación y se repetirá todos los meses hasta el momento del parto. El tratamiento de la pielonefritis aguda durante el embarazo se basa en la hospitalización de la paciente y la administración de tratamiento antibiótico por vía parenteral, casi siempre con una cefalosporina o una penicilina de amplio espectro. Las mujeres con infecciones recidivantes durante la gestación recibirán un tratamiento profiláctico continuo con dosis reducidas de nitrofurantoína.

PRONÓSTICO

El tratamiento de la cistitis o la pielonefritis no complicadas por lo general consigue la resolución total de los síntomas. Las infecciones de la porción inferior de las vías urinarias en las mujeres son un motivo de preocupación, sobre todo porque se asocian a molestias, morbilidad, ausentismo laboral y costos de salud elevados. La cistitis puede provocar, además, infección de la porción superior de las vías urinarias o bacteriemia (en especial durante la instrumentación quirúrgica), aunque no se ha demostrado que después surja una lesión renal. Cuando se producen episodios repetidos de cistitis, más a menudo se trata de reinfecciones y no de recaídas.

La pielonefritis aguda no complicada de los adultos rara vez avanza a disfunción renal o enfermedad renal crónica. Las infecciones repetidas de la porción superior de las vías urinarias a menudo representan una recaída y no una reinfección, y es preciso buscar con ahínco cálculos renales o una anomalía urológica subyacente. Si no se encuentra ninguna de ellas se aplicará quimioterapia durante seis semanas para erradicar el foco infeccioso persistente.

Las infecciones urinarias sintomáticas repetidas de los niños y de los adultos con uropatía obstructiva, vejiga neurógena, enfermedad renal estructural o diabetes avanzan hacia cicatrización renal y enfermedad renal crónica con frecuencia inusitada. La bacteriuria asintomática de estos grupos, así como la de los adultos sin enfermedad urológica ni obstrucción, predispone a sufrir un número mayor de infecciones sintomáticas, pero en la mayor parte de los casos no induce alteraciones renales.

PREVENCIÓN

Las mujeres que sufren con frecuencia infecciones urinarias sintomáticas (media anual tres o más) son candidatas a la administración prolongada de dosis reducidas de antibióticos para prevenir las recaídas. Se recomendará a estas mujeres que eviten el uso de espermicidas y que orinen después del coito. La administración diaria o tres veces a la semana de una dosis única de TMP-SMX (80/400 mg), TMP solo (100 mg) o nitrofurantoína (50 mg) ha resultado muy eficaz. También se han aplicado fluoroquinolonas como profilaxis. Sólo se instaurarán medidas profilácticas cuando se haya erradicado la bacteriuria con un régimen terapéutico completo. Estos mismos regímenes profilácticos se pueden emplear tras el coito para impedir los episodios sintomáticos cuando la infección urinaria guarde relación temporal con éste. Las posmenopáusicas que no reciben estrógenos como terapéutica de restitución pueden tratar con eficacia las infecciones urinarias recurrentes con la aplicación intravaginal de crema de estrógenos. Otros casos para los que se recomienda la profilaxis son los varones con prostatitis crónica; los enfermos sometidos a prostatectomía, tanto durante la intervención quirúrgica como después de ella; y las embarazadas con bacteriuria asintomática. Se realizarán pruebas de detección de bacteriuria a todas las gestantes en el primer trimestre y, si los resultados son positivos, se aplicará tratamiento.

NECROSIS PAPILAR

Cuando aparece una infección de las pirámides renales asociada a vasculopatía renal o a obstrucción de las vías urinarias, es probable que ocurra necrosis papilar renal. Los enfermos con diabetes, anemia drepanocítica, alcoholismo

CUADRO 282-2 CLASIFICACIÓN DE LAS PROSTATITIS

Clasificación	Cuadro clínico inicial	Características de la próstata	EPS	Microorganismo causal	Antibióticos
Prostatitis bacteriana aguda	Fiebre, escalofríos, disuria, urgencia para la micción, de comienzo agudo	Dolorosa, tensa y fluctuante al tacto	PMN, bacterias	*Escherichia coli*, otros patógenos de vías urinarias	Fluoroquinolona, otros fármacos (véase el texto)
Prostatitis bacteriana crónica	UTI repetitivas; síntomas de obstrucción, dolor perineal	Normal	PMN, bacterias	*E. coli*, otros patógenos de vías urinarias	Fluoroquinolona, otros fármacos (véase el texto)
Síndrome de dolor pélvico crónico					
Inflamatorio	Dolor perineal y lumbalgia, síntomas de obstrucción, NGU reciente	Normal	↑PMN	*¿Ureaplasma? ¿Mycoplasma? ¿Chlamydia?*	Macrólidos ingeribles, tetraciclina u otros fármacos durante 4-6 semanas (véase el texto)
No inflamatorio	Iguales que el párrafo anterior	Normal	Ausencia de PMN	Se desconoce	Ninguno

Nota: EPS, secreción prostática obtenida por extracción (*expressed prostatic secretion*); NGU, uretritis no gonocócica (*nongonococcal urethritis*); PMN, polimorfonucleares.

crónico y vasculopatía tienen una propensión especial a esta complicación. Los síntomas iniciales más frecuentes consisten en hematuria, dolor de la fosa renal o del abdomen y escalofríos y fiebre. A veces ocurre insuficiencia renal aguda con oliguria o anuria. En casos excepcionales de infección urinaria crónica se esfacela la pirámide, aunque sin provocar síntomas; el diagnóstico se establece cuando se excreta el tejido necrosado con la orina o cuando se le identifica como una "sombra anular" en la pielografía. Si la función renal de una persona diabética o con obstrucción crónica se deteriora de manera repentina, se tendrá en cuenta el diagnóstico de necrosis papilar renal, aun en ausencia de fiebre o dolor. La necrosis papilar suele afectar ambos riñones; no obstante, cuando es unilateral, la nefrectomía constituye un tratamiento de la infección masiva el cual puede salvar la vida del enfermo.

PIELONEFRITIS Y CISTITIS ENFISEMATOSAS

Estas enfermedades clínicas poco frecuentes casi siempre afectan a las personas diabéticas y a menudo se acompañan de obstrucción urinaria e infección crónica. La pielonefritis enfisematosa por lo general se caracteriza por evolución clínica rápida, con fiebre alta, leucocitosis, necrosis del parénquima renal y acumulamiento de gases de fermentación en el riñón y en los tejidos perinéfricos. La mayoría de los enfermos presentan, además, piuria y glucosuria. *E. coli* provoca la mayor parte de los casos, aunque a veces se aíslan otras enterobacterias. En las radiografías simples a menudo se detecta gas en los tejidos, cuya presencia se confirma y localiza mediante tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT). En la pielonefritis enfisematosa casi siempre se precisa la resección quirúrgica del tejido afectado, además de la administración generalizada de antimicrobianos para prevenir la mortalidad.

La cistitis enfisematosa también se detecta en los diabéticos, por lo general asociada a *E. coli* o a otros bacilos gramnegativos facultativos y, con frecuencia, relacionada con obstrucción de la salida de la vejiga. La gravedad de estos pacientes es menor y la progresión más lenta que en caso de pielonefritis enfisematosa. Los enfermos suelen referir dolor abdominal, disuria, polaquiuria y, en algunos casos, neumaturia. La tomografía computadorizada muestra gas en la luz y en la pared de la vejiga. Suele resultar eficaz el tratamiento conservador con antimicrobianos por vía general y el alivio de la obstrucción, aunque algunos pacientes no responden a estas medidas y requieren una cistectomía.

ABSCESO Rrenal Y PERINÉFRICO

Véase capítulo 121.

PROSTATITIS

El término *prostatitis* se ha empleado para definir diversas enfermedades inflamatorias que afectan la próstata, como las infecciones agudas y crónicas por bacterias específicas y, con mayor frecuencia, los casos en que se observan signos y síntomas de inflamación prostática, pero no se detecta algún microorganismo específico. Por lo general se identifica a los enfermos con prostatitis bacteriana aguda porque presentan los síntomas y signos típicos de piuria y bacteriuria. Para identificar de manera correcta a los individuos con posible prostatitis crónica es preciso cultivar muestras de orina de la mitad del chorro, así como muestras en el momento del masaje prostático y después, y contar el número de leucocitos. Con base en estos estudios y otras consideraciones habría que clasificar a los varones en quienes se sospecha prostatitis crónica, como enfermos con la forma crónica bacteriana o con el síndrome de dolor pélvico crónico, con inflamación o sin ella **(cuadro 282-2)**.

PROSTATITIS BACTERIANA AGUDA

Cuando ocurre de manera espontánea, esta enfermedad por lo general afecta a varones jóvenes; no obstante, también puede asociarse a una sonda uretral permanente en varones ancianos. Se caracteriza por fiebre, escalofríos, disuria y una próstata tensa o voluminosa e hipersensible. El masaje de la próstata por lo general produce secreciones purulentas con gran número de bacterias en el cultivo, pero si es vigoroso puede ocasionar bacteriemia y es mejor no practicarlo. El microorganismo causal se identifica mediante tinción de Gram y cultivo de la orina. En los casos no relacionados con sondas, la infección casi siempre se debe a patógenos gramnegativos comunes, en vías urinarias (*E. coli* o *Klebsiella*). En el comienzo el antibiótico preferido es una quinolona intravenosa; otra posibilidad es una cefalosporina de la tercera generación o un aminoglucósido. La respuesta a los antibióticos en caso de prostatitis bacteriana aguda suele ser rápida, tal vez porque penetran con facilidad en la próstata con inflamación aguda. En los casos ocasionados por el uso de sondas, la diversidad de microorganismos causales es mayor e incluye bacilos gramnegativos y enterococos de origen hospitalario. La tinción de Gram de la orina puede ser muy útil en tales casos. Hay que administrar como terapia empírica inicial imipenem, un aminoglucósido, alguna fluoroquinolona o una cefalosporina de la tercera generación. El pronóstico a largo plazo es favorable, aunque en algunos casos la infección aguda da por resultado formación de abscesos, epididimoorquitis, vesiculitis seminal, septicemia y prostatitis bacteriana crónica residual. Desde el advenimiento de los antibióticos ha disminuido en grado notable la frecuencia de la prostatitis bacteriana aguda.

PROSTATITIS BACTERIANA CRÓNICA

Esta enfermedad es muy poco común en la actualidad, aunque debe considerarse entre los varones con antecedentes de bacteriuria recurrente. Los síntomas remiten entre episodios y la próstata parece normal a la palpación. Algunos individuos presentan síntomas de obstrucción o dolor perineal. En ocasiones la infección se propaga hasta la vejiga y provoca polaquiuria, tenesmo y disuria. Un patrón de infecciones recurrentes de un varón de mediana edad indica de manera firme prostatitis bacteriana crónica. Por lo general, el diagnóstico se establece mediante el cultivo de *E. coli, Klebsiella, Proteus* u otras bacterias uropatógenas en la muestra prostática extraída con el masaje o en la orina evacuada después, cuando la cantidad es mayor que la detectada en la orina que se obtiene a la mitad del chorro. Los antibióticos alivian con rapidez los síntomas asociados a las reagudizaciones, aunque son menos eficaces para erradicar el foco de infección crónica de la próstata. Esta ineficacia relativa en la curación a largo plazo se debe, en parte, a la escasa penetración de muchos antibióticos al interior de la próstata. En este sentido se obtienen resultados mucho más satisfactorios con las fluoroquinolonas que con otros antimicrobianos, pero incluso éstas deben administrarse durante 12 semanas, como mínimo, para que sean eficaces. Los pacientes con episodios frecuentes de cistitis aguda que no responden a tratamiento curativo alguno pueden recibir ciclos prolongados de antimicrobianos (por lo general una sulfonamida, TMP o nitrofurantoína). La prostatectomía total logra, por supuesto, la curación de la prostatitis crónica, pero se asocia a morbilidad considerable.

La prostatectomía transuretral es más inocua, pero sólo resulta curativa en la tercera parte de los casos.

SÍNDROME DE DOLOR PÉLVICO CRÓNICO (ANTES PROSTATITIS NO BACTERIANA)

Los pacientes que experimentan síntomas de prostatitis (dolor perineal y dorsal bajo intermitente, síntomas de micción obstructiva), pocos signos en la exploración, ausencia de proliferación bacteriana en los cultivos y antecedentes negativos de crisis recurrentes de prostatitis bacteriana se clasifican como casos de síndrome de dolor pélvico crónico (*chronic pelvic pain syndrome*, CPPS). Los individuos con CPPS se clasifican en subgrupos inflamatorio y no inflamatorio con base en la presencia o ausencia de inflamación prostática. Cabe considerar que hay inflamación prostática cuando la secreción prostática extraída y la orina que se obtiene después del masaje contienen como mínimo más de 10 veces el número de leucocitos presentes en la orina del chorro medio, o cuando la secreción prostática extraída contiene 1 000 leucocitos o más por microlitro.

La causa probable del CPPS acompañado de inflamación sería un microorganismo infeccioso, pero aún no se ha identificado éste. Se han ofrecido pruebas de la participación tanto de *U. urealyticum* como de *C. trachomatis*, pero no son concluyentes. Como la mayor parte de los casos de CPPS suceden en varones jóvenes sexualmente activos, y dado que muchos casos ocurren después de una crisis de uretritis inespecífica, podría ser que el microorganismo causal se transmitiera de manera sexual. Sigue siendo incierta la eficacia de los antimicrobianos en este trastorno. Algunos enfermos se benefician con un ciclo de tratamiento de cuatro a seis semanas de duración con eritromicina, doxiciclina, TMP-SMX o una fluoroquinolona, pero se carece de estudios con testigos. Los pacientes que experimentan síntomas y signos de prostatitis pero sin pruebas de inflamación prostática (recuentos de leucocitos normales) y urocultivos negativos se clasifican como casos de CPPS no inflamatorio. A pesar de sus síntomas, lo más probable es que estos individuos no experimenten infección prostática, por lo que no deberán administrárseles antibióticos.

LECTURAS ADICIONALES

Fihn SD et al: Clinical practice: Acute uncomplicated urinary tract infection in women. N Engl J Med 349:259, 2003

Gupta K et al: Increasing antimicrobial resistance and the management of uncomplicated community-acquired urinary tract infections. Ann Intern Med 135:41, 2001

Hooton TM et al: Amoxicillin-clavulanate vs ciprofloxacin for the treatment of uncomplicated cystitis in women. A randomized trial. JAMA 293:949, 2005

——— et al: A prospective study of risk factors for symptomatic urinary tract infection in young women. N Engl J Med 335:468, 1996

Johnson JR et al: Systematic review. Antimicrobial urinary catheters to prevent catheter-associated UTI in hospitalized patients. Ann Intern Med 144:116, 2006

Scholes D et al: Risk factors associated with acute pyelonephritis in healthy women. Ann Intern Med 142:20, 2005

Stamm WE, Schaeffer AJ (eds): *The State of the Art in the Management of Urinary Tract Infections*. Am J Med 113(Suppl 1A):1S, 2002

Talan DA et al: Comparison of ciprofloxacin (7 days) and trimethoprim-sulfamethoxazole (14 days) for acute uncomplicated pyelonephritis in women. JAMA 283:1583, 2000

Warren JW et al: Guidelines for antimicrobial therapy of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. Clin Infect Dis 29:745, 1999

283 Obstrucción de las vías urinarias

Julian L. Seifter, Barry M. Brenner

La obstrucción del flujo de orina, con estasis y aumento de la presión concomitantes en las vías urinarias, altera las funciones renal y conductora de la orina y es una causa frecuente de insuficiencia renal aguda y crónica. Si la obstrucción se alivia de manera oportuna, los defectos de la función suelen desaparecer por completo. No obstante, la obstrucción crónica puede producir una profunda y permanente pérdida de masa renal (atrofia renal) y de la capacidad de eliminación, así como un aumento de la susceptibilidad a infecciones locales y a la formación de cálculos. Por tanto, el diagnóstico oportuno y el tratamiento rápido son esenciales para reducir al mínimo los efectos de la obstrucción sobre la estructura y el funcionamiento renales, que resultan devastadores.

ETIOLOGÍA

La obstrucción del flujo urinario puede ser el resultado de un *bloqueo mecánico intrínseco* o *extrínseco*, así como de *defectos funcionales* no asociados a una oclusión fija del sistema de drenaje de la orina. La obstrucción mecánica se puede producir a cualquier nivel de la vía urinaria, desde los cálices renales hasta el meato uretral externo. Los puntos normales de estrechamiento, como las uniones ureteropélvica y ureterovesical, el cuello de la vejiga y el meato uretral, son localizaciones frecuentes de la obstrucción. Cuando el bloqueo está por encima del nivel de la vejiga ocurre una dilatación unilateral del uréter (*hidrouréter*) y del sistema pielocalizal renal (*hidronefrosis*); cuando la lesión se localiza en la vejiga o por debajo de ésta, la afección es bilateral.

Las formas frecuentes de obstrucción se enumeran en el **cuadro 283-1**. Entre las causas observadas durante la infancia están *malformaciones congénitas* como estenosis de la unión ureteropélvica y localización anómala (retrocava) del uréter. El reflujo vesicoureteral es causa frecuente de hidronefrosis prenatal y si es intenso origina a veces infecciones repetitivas de vías urinarias y cicatrices en los riñones en la infancia. La hidronefrosis en el feto puede acompañarse de oligohidramnios y complicaciones respiratorias del producto. En los varones, las válvulas uretrales posteriores son la causa más frecuente de la hidronefrosis bilateral. La disfunción vesical puede ser consecuencia de una estenosis uretral congénita, estenosis del meato de la uretra u obstrucción del cuello de la vejiga. La uropatía obstructiva prenatal

CUADRO 283-1 CAUSAS MECÁNICAS FRECUENTES DE OBSTRUCCIÓN DE LAS VÍAS URINARIAS

Uréter	Salida de la vejiga	Uretra
Congénitas		
Estenosis u obstrucción de la unión ureteropélvica Estenosis u obstrucción de la unión ureterovesical Ureterocele Uréter retrocavo	Obstrucción del cuello vesical Ureterocele	Válvulas uretrales posteriores Válvulas uretrales anteriores Constricción Estenosis del meato Fimosis
Defectos intrínsecos adquiridos		
Cálculos Inflamación Infección Traumatismo Papilas desprendidas Tumor Coágulos Cristales de ácido úrico	Hipertrofia prostática benigna Cáncer de próstata Cáncer de vejiga Cálculos Neuropatía diabética Enfermedad de la médula espinal Fármacos anticolinérgicos y antagonistas adrenérgicos α	Estenosis Tumor Cálculos Traumatismos Fimosis
Defectos extrínsecos adquiridos		
Útero grávido Fibrosis retroperitoneal Aneurisma aórtico Leiomiomas uterinos Carcinoma de útero, próstata, vejiga, colon, recto Linfoma Enfermedad inflamatoria pélvica, endometriosis Ligadura quirúrgica accidental	Carcinoma de cuello uterino o colon Traumatismos	Traumatismos

CUADRO 283-2 FISIOPATOLOGÍA DE LA OBSTRUCCIÓN URETERAL BILATERAL

Efectos hemodinámicos	Efectos tubulares	Características clínicas
Aguda		
↑Flujo sanguíneo renal ↓ GFR ↓ Flujo sanguíneo medular ↑ Prostaglandinas vasodilatadoras	↑ Presiones ureteral y tubular ↑ Reabsorción de Na^+, urea, agua	Dolor (distensión de la cápsula) Hiperazoemia Oliguria o anuria
Crónica		
↓ Flujo sanguíneo renal ↓ ↓ GFR ↑ Prostaglandinas vasoconstrictoras ↑ Producción de renina-angiotensina	↓ Osmolaridad medular ↓ Capacidad de concentración Daño estructural; atrofia parenquimatosa ↓ Función de transporte para Na^+, K^+, H^+	Hiperazoemia Hipertensión Poliuria insensible a ADH Natriuresis Acidosis hiperpotasiémica e hiperclorémica
Alivio de la obstrucción		
Lento ↑ de la GFR (variable)	↓ Presión tubular ↑ Carga de solutos por nefrona (urea, NaCl) Factores natriuréticos presentes	Diuresis posobstructiva Riesgo de disminución de volumen y desequilibrio electrolítico por pérdida de Na^+, K^+, PO_4^{3-}, Mg^{2+} y agua

Nota: GFR, tasa de filtración glomerular; ADH, hormona antidiurética (*antidiuretic hormone*).

puede causar deterioro de la función tubular y disminución del número de nefronas, y ambas pueden contribuir a que surja hipertensión y nefropatía crónica en etapas posteriores de la vida. En los adultos, la obstrucción de las vías urinarias (*urinary tract obstruction*, UTO) se debe sobre todo a *defectos adquiridos.* Predominan tumores pélvicos, cálculos y estenosis uretrales. La ligadura del uréter durante las operaciones de la región pélvica o el colon puede causar hidronefrosis que, si es unilateral, a menudo persiste relativamente silenciosa y sin identificar. *Schistosoma haematobium* y tuberculosis genitourinaria son causas infecciosas de obstrucción ureteral. La uropatía obstructiva puede ser también resultado de trastornos neoplásicos (carcinoma de cuello uterino o de colon) o inflamatorios extrínsecos. Es necesario distinguir la fibrosis retroperitoneal, un trastorno inflamatorio de varones de edad madura, de otras causas retroperitoneales de obstrucción ureteral, en particular linfomas y neoplasias pélvicas y del colon.

El *trastorno funcional del flujo de orina* suele deberse a afecciones que abarcan tanto el uréter como la vejiga. Entre las causas están vejiga neurógena, a menudo con uréter adinámico, y reflujo vesicoureteral. Es más frecuente en niños el reflujo de orina desde la vejiga hacia uno o ambos uréteres, y puede dar por resultado hidrouréter e hidronefrosis unilaterales o bilaterales. La causa más común es la inserción anormal del uréter en la vejiga. El reflujo vesicoureteral en ausencia de infección de vías urinarias o de obstrucción del cuello vesical no suele tener como consecuencia lesión del parénquima renal, y casi siempre se resuelve en forma espontánea con el paso de la edad. Está indicada la reinserción del uréter en la vejiga si el reflujo es grave y tiene pocas probabilidades de mejorar de manera espontánea, si se deteriora la función renal o si reaparecen las infecciones de las vías urinarias a pesar del tratamiento antimicrobiano por tiempo prolongado. La retención urinaria puede ser consecuencia del uso de levodopa, anticolinérgicos y opiáceos. La difenhidramina puede retrasar el vaciamiento vesical en los ancianos y hay que utilizarla con cautela. Es frecuente la hidronefrosis durante el embarazo, tanto a causa de compresión ureteral por el útero aumentado de tamaño como por los efectos funcionales de la progesterona.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En el **cuadro 283-2** se resumen la fisiopatología y los aspectos clínicos de la obstrucción de las vías urinarias. El *dolor*, síntoma que lleva con más frecuencia al paciente a buscar asistencia médica, se debe a distensión del sistema colector o de la cápsula renal. La intensidad del dolor depende más de la velocidad con que aparece la distensión que del grado de ésta. La obstrucción supravesical aguda, como la producida por un cálculo alojado en un uréter (cap. 281), se asocia a dolor atroz al que se suele llamar *cólico nefrítico.* Este dolor es relativamente firme y continuo, con escasa fluctuación de su intensidad, y a menudo se irradia a hipogastrio, testículos o labios vulvares. Por el contrario, otras causas más graduales de obstrucción, como el estrechamiento crónico de la unión ureteropélvica, pueden producir escaso o ningún dolor y a pesar de ello motivar la destrucción completa del riñón afectado. Un dolor en la fosa renal que sólo ocurre al orinar es patognomónico de reflujo vesicoureteral.

La *hiperazoemia* aparece en la obstrucción de las vías urinarias cuando se altera la función excretora global. Esto puede ocurrir en circunstancias como obstrucción de la salida de la vejiga, obstrucción bilateral de la pelvis renal o del uréter, o enfermedad unilateral en un paciente con un solo riñón en funcionamiento. Hay que sospechar obstrucción bilateral completa cuando la insuficiencia renal aguda se acompaña de anuria. En cualquier individuo con insuficiencia renal idiopática o con antecedentes de nefrolitiasis, hematuria, diabetes mellitus, hipertrofia prostática, cirugía pélvica, traumatismo o tumor, se debe evaluar la posibilidad de que exista una obstrucción de las vías urinarias.

En situaciones agudas, la obstrucción bilateral puede provocar una retención de sodio y agua que simula hiperazoemia prerrenal. Sin embargo, a medida que se prolonga la obstrucción, los síntomas de *poliuria* y *nicturia* acompañan con frecuencia a la obstrucción parcial crónica de las vías urinarias, y son el resultado del trastorno de la capacidad renal de concentrar la orina. Este defecto no suele mejorar con la administración de vasopresina y, por tanto, es una forma de diabetes insípida nefrógena adquirida. Los trastornos del transporte del cloruro sódico en la rama ascendente del asa de Henle y, en los pacientes hiperazoémicos, la diuresis osmótica (urea) por nefrona inducen un descenso de la hipertonía medular y, por tanto, un defecto en la concentración. De ahí que la obstrucción parcial pueda asociarse más a un aumento que a un descenso de la excreción de orina. De hecho, si en un paciente con hiperazoemia surgen amplias fluctuaciones de la excreción urinaria, siempre hay que considerar la posibilidad de una obstrucción intermitente o parcial de la vía urinaria. Si la ingestión de líquidos no es adecuada pueden presentarse deshidratación e hipernatriemia graves. En los pacientes con obstrucción al nivel de la vejiga o por debajo de ella, son frecuentes las dificultades y los esfuerzos para empezar a orinar, el goteo al terminar, la polaquiuria y la incontinencia (rebosamiento).

La obstrucción parcial bilateral de las vías urinarias suele dar por resultado *acidosis tubular renal distal adquirida, hiperpotasiemia* y *pérdida renal de sal.* Estos defectos de la función tubular se acompañan a menudo de lesión tubulointersticial renal. Al principio el intersticio se vuelve edematoso y queda infiltrado por células mononucleares inflamatorias. Más tarde aparecen fibrosis intersticial y atrofia de las papilas y la médula y preceden a estos mismos procesos en la corteza.

Deberá sospecharse siempre obstrucción de vías urinarias en quienes experimentan infecciones o litiasis de estas vías. La estasis urinaria propicia la proliferación de microorganismos. La presencia de bacterias que desdoblan urea se acompaña de formación de cálculos de magnesio y amonio (estruvita). La *hipertensión* es frecuente en los casos de obstrucción unilateral aguda y subaguda, y por lo general es consecuencia de aumento de la descarga de renina por el riñón afectado. En presencia de ampliación del volumen extracelular, la hidronefrosis crónica puede dar por resultado hipertensión considerable. Es probable que la *eritrocitosis,* complicación poco frecuente de la uropatía obstructiva, sea secundaria a aumento de la producción de eritropoyetina.

DIAGNÓSTICO

Con frecuencia el paciente tiene antecedentes de dificultad para orinar, dolor, infección o cambios en el volumen de orina. A menudo se pueden obtener pruebas de la presencia de distensión renal o vesical mediante palpación y percusión del abdomen. Un tacto rectal cuidadoso puede revelar hipertrofia de la próstata o la presencia de nódulos en ésta, un tono anormal del esfínter rectal o una masa rectal o pélvica. En el pene hay que buscar signos de estenosis del meato o de fimosis. En las mujeres, la inspección y la palpación suelen poner de manifiesto las lesiones vaginales, uterinas y rectales causantes de la obstrucción de la vía urinaria.

El análisis general de orina puede revelar hematuria, piuria y bacteriuria. El sedimento urinario suele ser normal, incluso cuando la obstrucción da por resultado hiperazoemia notable y lesión estructural extensa. En la radiografía simple de abdomen es posible identificar la presencia de nefrocalcinosis o de un cálculo radioopaco. Como se indica en la **figura 283-1**, si se sospecha una obstrucción de las vías urinarias hay que colocar una sonda vesical. Si no se produce diuresis se debe realizar una ecografía abdominal para evaluar el tamaño renal y vesical, así como el contorno pielocalizal. La ecografía tiene

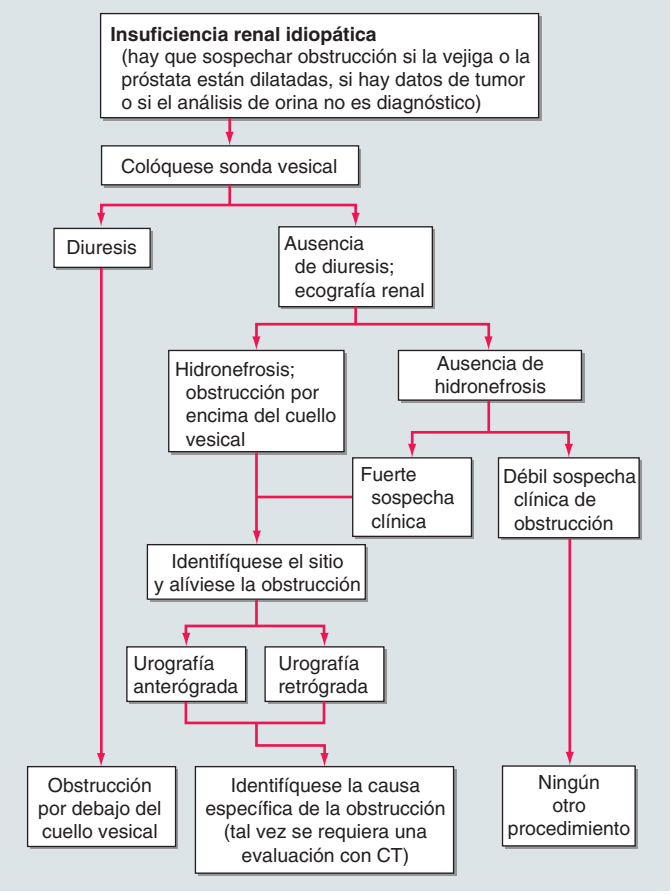

FIGURA 283-1. Criterio diagnóstico de la obstrucción de las vías urinarias en casos de insuficiencia renal idiopática. CT, tomografía computadorizada.

especificidad y sensibilidad de 90% en la detección de hidronefrosis. Los resultados falsos positivos se asocian a diuresis, quistes renales o presencia de una pelvis extrarrenal, una variante congénita normal. La hidronefrosis no se detecta en la ecografía si la obstrucción se acompaña de contracción de volumen, cálculos en asta de venado, fibrosis retroperitoneal o enfermedad renal infiltrativa. La ecografía Doppler doble puede identificar un mayor índice de resistencia en las obstrucciones de las vías urinarias, aunque tal signo es inespecífico. Dicho método no permite visualizar el uréter.

En ocasiones, la urografía intravenosa indica el lugar de la obstrucción. Si ésta existe, el tiempo de aparición de la nefrografía suele prolongarse. Al final, la imagen renal se torna más densa de lo normal, debido al flujo lento del líquido tubular, que aumenta la concentración del medio de contraste en los túbulos. El riñón afectado por un proceso obstructivo agudo suele estar un poco aumentado de tamaño y hay dilatación de los cálices, de la pelvis renal y del uréter por encima de la obstrucción. Sin embargo, el uréter no es tortuoso, como ocurre cuando la obstrucción es crónica. En comparación con la nefrografía, la urografía puede ser tenue, en especial cuando la pelvis renal dilatada es voluminosa, por lo que provoca dilución del medio de contraste. Se debe continuar el estudio radiográfico hasta que se determine el sitio de la obstrucción o hasta que se elimine el medio de contraste. Las gammagrafías, a pesar de su sensibilidad para detectar obstrucciones, definen menos detalles anatómicos que la urografía intravenosa y, al igual que la urografía, son de escaso valor cuando la función renal es deficiente. Tienen utilidad en los pacientes que están en riesgo grave de experimentar reacción al material de contraste intravenoso. Los individuos en quienes se sospecha obstrucción ureteropélvica intermitente deben someterse a valoración radiológica mientras experimentan dolor, porque con frecuencia se obtiene una urografía normal durante los periodos asintomáticos. La hidratación a menudo ayuda a provocar un ataque sintomático.

Para facilitar la visualización de una posible lesión en el uréter o en la pelvis renal, se puede efectuar una *pielografía retrógrada* o *anterógrada*. Estos estudios diagnósticos son preferibles a la urografía intravenosa en el enfermo con hiperazoemia, en el cual la disfunción excretoria impide la visualización adecuada del sistema colector. Además, en los enfermos con proteinuria, insuficiencia renal, diabetes mellitus o mieloma múltiple, sobre todo si se encuentran deshidratados, la urografía intravenosa conlleva un riesgo de insuficiencia renal aguda inducida por el medio de contraste. La vía retrógrada consiste en colocar una sonda en el uréter afectado bajo control cistoscópico, y la vía anterógrada exige la colocación de una sonda en la pelvis renal a través de una aguja introducida por vía percutánea bajo control ecográfico o fluoroscópico. Mientras que la vía anterógrada tiene la ventaja añadida de que permite descomprimir de inmediato la lesión obstructiva unilateral, muchos urólogos intentan la pielografía retrógrada al principio y recurren a la anterógrada sólo cuando las tentativas de sondaje retrógrado no dan resultado o cuando están contraindicadas la cistoscopia o la anestesia general.

La cistouretrografía miccional permite diagnosticar el reflujo vesicoureteral y las obstrucciones en el cuello vesical y uretral. Los enfermos con obstrucción en la vejiga o por debajo de ésta presentan engrosamiento, trabéculas y divertículos en la pared vesical. Las imágenes después de la micción muestran la orina residual. Si el estudio radiológico no aporta información suficiente para establecer el diagnóstico, a menudo la visualización endoscópica revela con claridad las lesiones que afectan uretra, próstata, vejiga y orificios ureterales.

La tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) permite establecer el diagnóstico de causas específicas intraabdominales y retroperitoneales de obstrucción. La técnica preferida para detectar cálculos obstructivos de vías urinarias en el sujeto con cólico es la CT helicoidal sin contraste, y también ayuda a mostrar cálculos no obstructivos en el individuo con hematuria. Las imágenes por resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI) también permiten identificar las causas obstructivas específicas.

OBSTRUCCIÓN DE LAS VÍAS URINARIAS

La obstrucción urinaria complicada por infección requiere aliviar la obstrucción cuanto antes para prevenir el desarrollo de sepsis generalizada y lesión renal progresiva. Como medida temporal, suele lograrse un drenaje satisfactorio mediante nefrostomía, ureterostomía o sondaje ureteral, uretral o suprapúbico. Al paciente con infección y obstrucción aguda de las vías urinarias hay que darle los antibióticos adecuados según la sensibilidad bacteriana *in vitro* y la capacidad del fármaco de concentrarse en el riñón y en la orina. El tratamiento puede ser necesario durante tres o cuatro semanas. Las infecciones crónicas o recurrentes en un riñón obstruido con funcionamiento intrínseco deficiente pueden obligar a realizar nefrectomía. Cuando no hay infección no suele ser necesario operar de inmediato, ni siquiera en presencia de obstrucción completa y anuria (debido a la disponibilidad de la diálisis), al menos hasta que se normalicen el equilibrio acidobásico, los líquidos, los electrólitos y la situación cardiovascular. Sin embargo, se debe confirmar el sitio de la obstrucción tan pronto como sea posible, en parte debido al riesgo de sepsis, complicación que obliga a una intervención urológica inmediata. A los pacientes con retención urinaria, infecciones recurrentes de las vías urinarias, dolor persistente o pérdida progresiva de la función renal se les recomienda un alivio programado de la obstrucción. La hipertrofia benigna de la próstata puede ser tratada con bloqueadores adrenérgicos α e inhibidores de 5α-reductasa. La obstrucción mecánica se puede aliviar con radioterapia en casos de linfoma retroperitoneal. La obstrucción funcional que es consecuencia de vejiga neurógena puede disminuir con la combinación de micción frecuente y fármacos colinérgicos. **La estrategia para tratar la obstrucción que es consecuencia de cálculos renales se expone en el capítulo 281.**

PRONÓSTICO

Liberada la obstrucción, el pronóstico de la recuperación del funcionamiento renal depende en gran medida de si se ha producido una lesión renal irreversible. Cuando no se alivia la obstrucción, la evolución dependerá de manera fundamental de si aquélla es completa o incompleta, bilateral o unilateral, y de si hay también infección de la vía urinaria. La obstrucción completa acompañada de un proceso infeccioso puede provocar la destrucción total del riñón en días. Es posible el retorno parcial de la filtración glomerular después del alivio de la obstrucción completa de una a dos semanas de duración, pero cuando han transcurrido ocho semanas con este problema es poco probable la recuperación. En ausencia de pruebas definitivas de irreversibilidad es preciso esforzarse al máximo para lograr la descompresión con la esperanza de restablecer el funcionamiento renal al menos de manera parcial. La gammagrafía renal practicada después de un largo periodo de descompresión ayuda a predecir la reversibilidad de la disfunción renal.

DIURESIS POSOBSTRUCTIVA

La resolución de una obstrucción completa bilateral (no la unilateral) de la vía urinaria suele causar diuresis posobstructiva, que se caracteriza por una poliuria que puede ser masiva. La orina casi siempre es hipotónica y puede contener gran cantidad de cloruro sódico, potasio y magnesio. La natriuresis se debe, al menos en parte, a la eliminación de urea retenida (diuresis osmótica). Es muy probable que el aumento de la presión intratubular contribuya al trastorno de

la absorción neta de cloruro sódico, en especial en los segmentos terminales de la nefrona. Los factores natriuréticos distintos de la urea también pueden acumularse durante la uremia inducida por la obstrucción, y disminuyen la reabsorción de sal y agua cuando se restablece el flujo urinario. En la mayoría de los pacientes esta diuresis es fisiológica, y da lugar a la eliminación *apropiada* de los excesos de sal y agua retenidos durante el periodo de obstrucción. Cuando el volumen y la composición extracelulares vuelven a la normalidad, la diuresis suele disminuir en forma espontánea. Por tanto, la reposición de las pérdidas urinarias tan sólo debe servir para impedir la hipovolemia, la hipotensión o los trastornos de las concentraciones de electrólitos en el suero. De manera ocasional, la expansión yatrógena del volumen extracelular secundaria a la administración de cantidades excesivas de líquidos intravenosos provoca o mantiene la diuresis observada en el periodo posobstructivo. Basta con reponer un máximo de dos tercios de las pérdidas diarias de volumen de orina para evitar esta complicación. La pérdida de agua sin electrólitos y de urea puede causar hipernatriemia. Para la reposición intravenosa apropiada es necesario vigilar los valores séricos y urinarios de sodio y la osmolalidad. Muchas veces se necesita la reposición con solución salina hipotónica, a 0.45%. Sin embargo, en casos raros, después del alivio de la obstrucción hay pérdidas urinarias de sal y agua lo suficientemente importantes para provocar deshidratación intensa y colapso vascular. En estos pacientes es probable que un defecto intrínseco de la reabsorción tubular explique la enorme diuresis. En dichos enfermos el tratamiento adecuado consiste en administrar soluciones que contengan sal por vía intravenosa para reponer las deficiencias de sodio y de volumen.

LECTURAS ADICIONALES

Beckman TJ, Mynderse LA: Evaluation and medical management of benign prostatic hyperplasia. Mayo Clin Proc 80:1356, 2005

Gulmi FA et al: Upper urinary tract obstruction and trauma, sections 36 and 37, in *Campbell's Urology*, 9th ed, PC Walsh et al (eds). Philadelphia, Saunders, 2007

Klahr S: Urinary tract obstruction, in *Diseases of the Kidney*, 7th ed, RW Schrier, CW Gottschalk (eds). Boston, Little, Brown, 2001, pp 751–787

Williams B et al: Pathophysiology and treatment of ureteropelvic junction obstruction. Curr Urol Rep 8:111, 2007

Zeidel ML, Pirtskhalaishvili G: Urinary tract obstruction, in: *Brenner and Rector's The Kidney*, 7th ed, BM Brenner (ed). Philadelphia, Saunders, 2004, pp 1867–1894

SECCIÓN 1 ENFERMEDADES DEL APARATO DIGESTIVO

284 Estrategias diagnósticas en las enfermedades gastrointestinales

William L. Hasler, Chung Owyang

CONSIDERACIONES ANATÓMICAS

El aparato gastrointestinal (GI) incluye los órganos situados entre la boca y el ano o válvulas, separados por esfínteres gruesos especializados y con control independiente, que facilitan la creación de compartimientos. La pared del intestino está organizada en capas perfectamente definidas que contribuyen a las actividades funcionales de cada región. La mucosa actúa como una barrera que se opone al contenido luminal, o bien, como un lugar de transferencia de líquidos o nutrimentos. El músculo intestinal de fibra lisa media la propulsión de una región a la siguiente. Muchos de los órganos de estas vías poseen una capa serosa, que además de tener una función de sostén permite la penetración de algunas sustancias del exterior.

Las interacciones con otros órganos y sistemas satisfacen las necesidades de los intestinos y del cuerpo. Los conductos pancreaticobiliares transportan bilis y enzimas que vacían en el duodeno. Una abundante red de vasos es modulada por la actividad de las vías GI. Los conductos linfáticos participan en las actividades inmunitarias de los intestinos. Los nervios intrínsecos de la pared intestinal permiten el control básico para la propulsión y la regulación de los líquidos. Los estímulos nerviosos extrínsecos efectúan el control voluntario o involuntario en grados que son específicos para cada región intestinal.

FUNCIONES DE LAS VÍAS GASTROINTESTINALES

Las vías mencionadas tienen dos funciones básicas: asimilación de nutrimentos y eliminación de sustancias de desecho. La anatomía del intestino está organizada para cumplir con ambas. En la boca, el alimento es preparado, mezclado con la amilasa salival y liberado hacia la luz de las vías gastrointestinales. El esófago impulsa el bolo alimenticio al estómago y el esfínter inferior del esófago impide que el contenido estomacal refluya hacia la boca. La mucosa esofágica tiene una arquitectura escamosa protectora que no permite la difusión ni la absorción importantes. Las actividades propulsoras del esófago son exclusivamente aborales, es decir, impulsan en sentido descendente y contrario a la boca, y están coordinadas con la relajación de los esfínteres superior e inferior de dicho órgano durante la deglución.

El estómago continúa la preparación de los alimentos, al triturar y mezclar el bolo con pepsina y ácido. El ácido estomacal también esteriliza la porción superior del intestino. Las actividades motoras del estómago muestran variabilidad regional: la porción proximal de dicho órgano cumple una función de almacenamiento al relajarse y acomodar los alimentos; la porción distal del estómago presenta contracciones fásicas que impulsan los residuos sólidos hasta llevarlos hacia el píloro, donde son impulsados repetidas veces en sentido proximal para mayor mezclado y trituración antes de ser vaciados en el duodeno y, por último, el estómago secreta factor intrínseco para la absorción de la vitamina B_{12}.

El intestino delgado es el encargado de gran parte de la función de absorción de nutrimentos en la zona. La mucosa muestra una arquitectura vellosa, gracias a la cual se tiene una máxima superficie para la absorción, además de poseer enzimas y elementos de transporte especializados. En la porción proximal del duodeno, el alimento triturado en el estómago es mezclado con jugo pancreático y bilis para facilitar su digestión. El jugo pancreático contiene las principales enzimas para digerir carbohidratos, proteínas y grasas y también bicarbonato, para optimizar el pH y así activar las enzimas en cuestión. La bilis secretada por el hígado y almacenada en la vesícula resulta esencial para la digestión de los lípidos en los intestinos. El yeyuno, que es la porción proximal, tiene una estructura óptima para la absorción rápida de los nutrimentos degradados y de casi todos los minerales, en tanto que el íleon está mejor adaptado para la absorción de vitamina B_{12} y ácidos biliares. Ambas zonas también facilitan la eliminación de productos de desecho. La bilis contiene productos secundarios de la degradación de eritrocitos, toxinas, medicamentos metabolizados y no metabolizados y colesterol. Gracias a la función motora del yeyuno y del íleon, los residuos no digeridos y los enterocitos desprendidos pasan al colon, para ser tratados en ese órgano. El yeyunoíleon termina en la válvula ileocecal, estructura esfinteriana que impide el reflujo coloileal y conserva la esterilidad del intestino delgado.

El colon prepara el material de desecho para ser evacuado de forma controlada. La mucosa de dicho órgano deshidrata la materia fecal, de modo que de los 1 000 a 1 500 ml de heces que recibe diariamente del íleon, genera los 100 a 200 ml que son expulsados por el recto. El interior del colon está colonizado por innumerables bacterias que fermentan carbohidratos no digeribles y los ácidos grasos de cadena corta. El tiempo de tránsito en el esófago es del orden de segundos, pero la estancia del bolo en el estómago y después en el intestino delgado va de minutos a horas, en tanto que el desplazamiento por el colon necesita, en muchas personas, del transcurso de 24 h o más. Los perfiles motores del colon tienen un carácter oscilatorio, lo que facilita la deshidratación lenta de los excrementos. La porción proximal del colon logra el mezclado y la absorción de líquidos, en tanto que la porción distal presenta contracciones peristálticas y movimientos en masa que logran la expulsión de las heces. El colon termina en el ano, estructura con control voluntario e involuntario para retener el bolo fecal hasta que es expulsado en un medio socialmente apropiado para cada cultura.

MODULACIÓN EXTRÍNSECA DE LA FUNCIÓN INTESTINAL

La función gastrointestinal es modificada por factores extrínsecos de los intestinos. A diferencia de otros órganos y sistemas, el tubo gastrointestinal está en continuidad física con el entorno externo. De ese modo, siempre están actuando mecanismos de protección contra los efectos nocivos de los alimentos, medicamentos, toxinas y microorganismos patógenos que a él llegan. Los mecanismos inmunitarios de la mucosa incluyen linfocitos y células plasmáticas que están en la capa del epitelio y la lámina propia, reforzada por cadenas de ganglios linfáticos que impiden el paso de agentes nocivos a la circulación. Todas las sustancias que han sido absorbidas hacia la corriente sanguínea son filtradas por el hígado, cuando llega la sangre de la vena porta. Este órgano desintoxica muchos fármacos y toxinas por diversos mecanismos. Los nervios intrínsecos controlan gran parte de las actividades básicas de los intestinos, pero los estímulos nerviosos extrínsecos modulan funciones diversas. Las dos actividades bajo control voluntario son la deglución y la defecación. Muchos reflejos GI normales comprenden la intervención de vías del neumogástrico (nervio vago) o de nervios esplácnicos. El eje encéfalo-intestinos activo modifica todavía más la función en regiones que no están bajo regulación voluntaria. Un ejemplo serían los estados de estrés, que alteran el tránsito por las vías gastrointestinales y también la función inmunitaria de los intestinos.

ASPECTOS GENERALES DE LAS ENFERMEDADES GASTROINTESTINALES

Las enfermedades de las vías mencionadas surgen a causa de anormalidades en el interior o el exterior de los intestinos y su intensidad varía desde las que producen síntomas leves sin ninguna complicación a largo plazo hasta las que causan manifestaciones intratables o resultados adversos. Las enfermedades pueden localizarse en un solo órgano o afectar de manera difusa a diversas localizaciones.

CLASIFICACIÓN DE LAS ENFERMEDADES GI

Las enfermedades en cuestión son manifestaciones de las alteraciones de la asimilación de nutrimentos o en la evacuación de desechos o de las actividades de que dependen tales funciones importantes.

Alteraciones de la digestión y la absorción. Las enfermedades del estómago, los intestinos, el árbol biliar y el páncreas pueden alterar la digestión y la absorción de nutrimentos. Los cuadros con hipersecreción gástrica, como el síndrome de Zollinger-Ellison, lesionan la mucosa intestinal y apremian el tránsito por exceso de ácido estomacal. El síndrome más común de digestión deficiente en los intestinos, que es la deficiencia de lactasa, genera gases y diarrea después de ingerir algún producto lácteo, pero no tiene efectos adversos en la supervivencia. Las deficiencias de otras enzimas intestinales originan síntomas similares después de ingerir otros azúcares sencillos. Por lo contrario, la enfermedad celiaca, la proliferación bacteriana excesiva, la enteritis infecciosa, la ileítis de Crohn y el daño por radiación originan anemia, deshidratación, trastornos de los electrólitos o malnutrición. La obstrucción

de las vías biliares nacida de estenosis o de una neoplasia puede entorpecer y disminuir la digestión de las grasas. La menor liberación de enzimas pancreáticas en la pancreatitis crónica o en el cáncer del páncreas reduce la digestión intraluminal y puede ocasionar una malnutrición profunda.

Alteraciones de la secreción. Algunas enfermedades particulares de las vías gastrointestinales son consecuencia de la disregulación de la secreción intestinal. En el síndrome de Zollinger-Ellison, en la hiperplasia de células G, en el síndrome de retención antral y en algunas personas con ulceropatía duodenal hay hipersecreción de ácido gástrico. Al contrario, los sujetos con gastritis atrófica o anemia perniciosa liberan poco o ningún ácido. Las enfermedades inflamatorias e infecciosas del intestino delgado y del colon motivan que se pierda líquido, por medio de una menor absorción o de una mayor secreción, pero por lo común no originan malnutrición. Entre los cuadros hipersecretores del intestino delgado y del colon más frecuentes están las infecciones víricas agudas, las crónicas causadas por *Giardia* o criptosporidios, la proliferación bacteriana excesiva en el intestino delgado, la colitis microscópica, la diarrea de los diabéticos y el abuso de algunos laxantes. Causas menos frecuentes son los grandes adenomas vellosos del colon y las neoplasias endocrinas, con producción excesiva de transmisores secretagogos de origen tumoral, como sería el polipéptido intestinal vasoactivo.

Alteración del tránsito intestinal. Las alteraciones en el tránsito intestinal suelen ser consecuencia de obstrucciones mecánicas. La oclusión del esófago suele ser resultado de estenosis inducidas por ácido o por una neoplasia. La obstrucción pilórica surge por ulceropatía péptica o cáncer de estómago. La obstrucción del intestino delgado suele ser consecuencia de adherencias, pero puede aparecer en la enfermedad de Crohn y en las estenosis inducidas por radiación o fármacos y, con menor frecuencia, por cánceres. La causa más frecuente de obstrucción del colon es el cáncer de esta víscera, si bien en sujetos con enteropatía inflamatoria, algunos estados posinfecciosos y con el uso de algunos fármacos pueden aparecer estenosis de tipo inflamatorio.

El retraso de la propulsión también es consecuencia de la función motora desordenada del tubo digestivo. La *acalasia* se caracteriza por deficiente peristaltismo de la mayor parte del esófago y relajación incompleta del esfínter inferior de dicho órgano. La *gastroparesia* es el retraso sintomático del vaciamiento de alimentos sólidos o líquidos por trastorno de la motilidad gástrica. La seudoobstrucción origina retrasos extraordinarios en el tránsito intestinal, por lesión de los nervios entéricos o del músculo de fibra lisa de la pared del intestino. El estreñimiento por tránsito lento surge cuando hay una disminución difusa de la propulsión en el colon. Dicho síntoma también es producido por anormalidades en el tramo rectoanal, como prolapso rectal, invaginación o relajación inadecuada o incompleta del esfínter anal durante la defecación.

Los trastornos que cursan con tránsito acelerado son menos comunes que los de tránsito lento. El vaciamiento gástrico rápido se presenta en el síndrome del vaciamiento rápido consecutivo a vagotomía, con hipersecreción gástrica, y en algunos casos dispepsia funcional y síndrome de vómito cíclico. Los patrones de motilidad intestinal o colónica acentuada son la causa de la diarrea en el síndrome del intestino irritable. El tránsito acelerado con hiperdefecación se observa en el hipertiroidismo.

Disregulación inmunitaria. Muchos cuadros inflamatorios de las vías gastrointestinales son consecuencia de alteraciones en la función inmunitaria de éstas. La inflamación de la mucosa en la enfermedad celiaca es consecuencia de la ingestión de alimentos que contienen gluten. Algunas personas con alergia alimentaria también muestran poblaciones inmunitarias alteradas. La gastroenteritis eosinófila es un cuadro inflamatorio en que hay importante número de eosinófilos en la mucosa. La colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn son trastornos de origen indeterminado que originan daño en la mucosa, en particular en el colon. Las colitis microscópicas, las de tipo linfocítico y colagenoso, presentan infiltrados subepiteliales en el colon, sin daño visible de la mucosa. Bacterias, virus y protozoarios pueden producir ileítis o colitis en algunas poblaciones particulares de enfermos.

Disminución de la circulación sanguínea intestinal. Algunas regiones de las vías gastrointestinales están expuestas al riesgo variable de daño isquémico por disminución en la corriente sanguínea. Se sabe de casos raros de gastroparesia que son consecuencia del bloqueo del tronco celiaco y de las arterias mesentéricas superiores. Trastornos más frecuentes son las isquemias intestinales y del colon, que surgen a causa de embolia arterial, trombosis arterial o venosa y deficiencia de riego por deshidratación, sepsis, hemorragia o disminución del gasto cardiaco. Todos ellos pueden originar daños en la mucosa, con hemorragia e incluso perforación de la pared intestinal. Algunos casos de enterocolitis originadas por la radiación se caracterizan por disminución del riego sanguíneo de la mucosa.

Degeneración neoplásica. Todos los órganos de las vías gastrointestinales son susceptibles a la degeneración cancerosa, aunque en diversos grados. En Estados Unidos, el cáncer colorrectal es la neoplasia más frecuente y en forma típica aparece después de los 50 años de edad. En el mundo, el cáncer de estómago es particularmente prevalente en algunas regiones de Asia. El cáncer de esófago surge con el reflujo crónico de ácido o en personas con el antecedente de abuso de alcohol o de tabaco. Las neoplasias de yeyunoíleon son raras y aparecen vinculadas a algunos cuadros inflamatorios primarios. Los cánceres de ano se manifiestan en zonas en que hubo inflamación o infección de dicho órgano. Los cánceres de páncreas y vías biliares ocasionan dolor intenso, reducción de peso e ictericia y conllevan mal pronóstico. El carcinoma hepatocelular por lo común nace en el marco de la hepatitis vírica crónica o de cirrosis de otros orígenes. Casi todos los cánceres de vías GI son carcinomas, pero también se han identificado linfomas y neoplasias de otros tipos celulares.

Trastornos sin anormalidades orgánicas comunes. Los trastornos más comunes de las vías GI no tienen repercusiones en los estudios bioquímicos ni de imagen e incluyen síndromes como el de colon irritable (*irritable bowel syndrome*, IBS), dispepsia funcional, dolor retroesternal extracardiaco y pirosis funcional. Los trastornos funcionales mencionados representan alteraciones en la función motora gastrointestinal; sin embargo, no se ha definido la importancia etiopatogénica de tales anormalidades. Las respuestas sensoriales viscerales demasiado intensas a estímulos nocivos pueden ocasionar molestias en los trastornos comentados. Los síntomas de algunos pacientes son consecuencia de la alteración de mecanismos de modificación de las sensaciones del dolor visceral en el sistema nervioso central. Las personas con trastornos funcionales de las vías GI y síntomas intensos a veces tienen notables perturbaciones emocionales que se detectan en las pruebas psicométricas.

Influencias genéticas. Muchas enfermedades de las vías GI son consecuencia de factores ambientales, pero otras poseen componentes hereditarios. Los parientes de personas con enteropatía inflamatoria (*inflammatory bowel disease*, IBD) tienen una predisposición genética intrínseca a presentar dicha enfermedad. En algunos trastornos hereditarios aparecen cánceres de colon y esófago. También se han descrito síndromes raros genéticos de dismotilidad. La agrupación familiar se observa incluso en trastornos funcionales de las vías GI, aunque pudiera ser consecuencia de un comportamiento aprendido respecto a enfermedades de tipo familiar y no a un factor hereditario verdadero.

SÍNTOMAS DE LAS ENFERMEDADES DE VÍAS GASTROINTESTINALES

Los síntomas más comunes en tal región incluyen dolor abdominal, pirosis, náusea y vómito, alteración de la defecación, hemorragia gastrointestinal e ictericia (**cuadro 284-1**). Otros signos son disfagia, anorexia, reducción de peso, fatiga y manifestaciones extraintestinales.

Dolor abdominal. El dolor mencionado suele surgir en enfermedades GI y en trastornos extraintestinales como los que afectan a las vías genitourinarias, la pared abdominal, el tórax o la columna vertebral. El dolor visceral por lo común se localiza en la línea media y su carácter es impreciso, en tanto que el dolor parietal está delimitado y preciso, según la descripción del enfermo. Entre las enfermedades inflamatorias frecuentes que tienen al dolor como componente se encuentran la úlcera péptica, la apendicitis, las diverticulitis, el síndrome de colon irritable y la enterocolitis infecciosa. Otras causas intraabdominales de dolor comprenden la litiasis biliar y la pancreatitis. Entre los cuadros viscerales no inflamatorios que originan dolor están la isquemia mesentérica y las neoplasias. Las causas más frecuentes de dolor abdominal son la IBS y la dispepsia funcional.

Pirosis. El cuadro en cuestión, que es una sensación ardorosa retroesternal, afecta de manera intermitente por lo menos a 40% de la población. En su forma clásica, se piensa que es resultado del reflujo gastroesofágico excesivo de ácido. Sin embargo, algunos pacientes muestran una exposición normal del esófago al ácido y quizá su trastorno provenga de una hipersensibilidad de los nervios que se distribuyen en la mucosa esofágica.

Náusea y vómito. Los dos signos en cuestión son causados por enfermedades GI, medicamentos, toxinas, infecciones agudas y crónicas, trastornos endocrinos, alteraciones laberínticas y enfermedades del sistema nervioso central. Las causas mejor definidas dentro de las vías GI incluyen la obstrucción mecánica del yeyunoíleon; sin embargo, también ocasionan síntomas intensos las alteraciones de la propulsión, como la gastroparesia y la seudoobstrucción intestinal. La náusea y el vómito también son notificados con menos frecuencia por los pacientes con síndrome de intestino irritable y trastornos funcionales de la parte alta del intestino (los que incluyen náusea idiopática crónica y vómito funcional).

CUADRO 284-1 CAUSAS FRECUENTES DE SÍNTOMAS COMUNES DE VÍAS GI

Dolor abdominal	Náusea y vómito	Diarrea	Hemorragia GI	Ictericia obstructiva
Apendicitis	Fármacos	Infección	Ulceropatía	Cálculos en vías biliares
Litiasis biliar	Obstrucción de vías GI	Azúcares poco absorbibles	Esofagitis	Colangiocarcinoma
Pancreatitis	Trastornos motores	Enteropatía inflamatoria	Várices	Colangitis
Diverticulitis	Trastorno intestinal funcional	Colitis microscópica	Lesiones vasculares	Colangitis esclerosante
Enfermedad ulcerosa	Infección intestinal	Trastorno intestinal funcional	Neoplasias	Estenosis de la ampolla de Vater
Esofagitis	Embarazo	Enfermedad celiaca	Divertículos	Carcinoma de la ampolla de Vater
Obstrucción de vías GI	Endocrinopatías	Insuficiencia pancreática	Hemorroides	Pancreatitis
Enteropatía inflamatoria	Cinetosis	Hipertiroidismo	Grietas o fisuras	Tumor pancreático
Trastorno intestinal funcional	Enfermedades del sistema nervioso central	Isquemia	Enteropatía inflamatoria	
Enfermedad vascular		Tumor endocrino	Colitis infecciosa	
Causas ginecológicas				
Cálculos renales				

Alteración de la defecación. La alteración de los hábitos intestinales es un síntoma frecuente en casos de enfermedades GI. El estreñimiento se define como la defecación poco frecuente, el esfuerzo con la defecación (pujar), la expulsión de excrementos duros o una sensación de que fue incompleta la evacuación de heces (tenesmo). Entre las causas del estreñimiento están obstrucciones, trastornos motores del colon, uso de medicamentos y endocrinopatías como el hipotiroidismo y el hiperparatiroidismo. A veces se señala diarrea en forma de defecaciones frecuentes, expulsión de excrementos blandos o acuosos, urgencia para defecar o una sensación de tenesmo. En el diagnóstico diferencial de la diarrea intervienen innumerables entidades que incluyen infecciones, cuadros inflamatorios, malabsorción y uso de medicamentos. El síndrome de colon irritable origina estreñimiento, diarrea o un cuadro en que alternan uno y otra. Es frecuente en el síndrome mencionado la expulsión de moco en los excrementos, en tanto que la expulsión de pus caracteriza a las enfermedades inflamatorias. En casos de malabsorción aparece esteatorrea.

Hemorragia GI. Cualquier porción de las vías gastrointestinales puede sangrar. Con mayor frecuencia, la hemorragia de la zona alta de las vías GI incluye en su cuadro inicial melena o hematemesis, en tanto que la de las vías bajas origina expulsión de sangre roja viva o excrementos de color rojo oscuro. A pesar de lo mencionado, a veces por el recto se expulsa sangre roja que proviene de zonas altas que sangran vivamente, en tanto que la pérdida lenta de sangre en el colon ascendente puede ocasionar melena. El cuadro inicial de la hemorragia crónica lenta puede ser el de una anemia ferropénica. Las causas más frecuentes de hemorragia GI alta son las ulceropatías, la gastroduodenitis y la esofagitis. Otras causas incluyen hipertensión porta, cánceres, desgarros en la unión gastroesofágica y lesiones vasculares. Las causas más frecuentes de hemorragia GI baja incluyen hemorroides, grietas en el ano, divertículos y malformaciones arteriovenosas. Otras entidades comprenden neoplasias, enteropatía inflamatoria, isquemia, colitis infecciosa y otras lesiones vasculares.

Ictericia. El signo mencionado puede ser manifestación de enfermedades prehepáticas, intrahepáticas o posthepáticas. Entre estas últimas están los trastornos de las vías biliares como coledocolitiasis, colangitis, estenosis y neoplasias y trastornos pancreáticos como inflamación aguda o crónica de tal glándula, estenosis y cáncer.

Otros síntomas. Otros síntomas también denotan la presencia de alguna enfermedad de las vías GI. La disfagia, la odinofagia y el dolor retroesternal inexplicado sugieren algún trastorno del esófago. El paciente con trastornos esofagofaríngeos señala una sensación de globo, que también se observa en trastornos funcionales de las vías comentadas. La reducción de peso, la anorexia y la fatiga son síntomas inespecíficos de cánceres, inflamaciones, trastornos motores del intestino y enfermedades del páncreas, de la mucosa del intestino delgado y de diversos cuadros psiquiátricos. El paciente señala a veces fiebre en caso de enfermedades inflamatorias, pero asimismo la respuesta febril la producen los cánceres. Los trastornos de las vías GI originan también síntomas extraintestinales. La enteropatía inflamatoria se vincula con disfunción hepatobiliar, lesiones de la piel y los ojos y artritis. La enfermedad celiaca puede aparecer junto con la dermatitis herpetiforme. La ictericia origina a veces prurito. Por lo contrario, diversas enfermedades de índole general pueden tener manifestaciones gastrointestinales. El lupus diseminado origina a veces isquemia del intestino, con un cuadro inicial de dolor o hemorragia. El estrés sobreagudo o las quemaduras graves pueden ocasionar úlceras gástricas.

EVALUACIÓN DEL ENFERMO DE LAS VÍAS GASTROINTESTINALES

La evaluación de la persona con enfermedad de las vías mencionadas comienza con el interrogatorio y la exploración física minuciosos. En casos escogidos conviene la investigación con diversos estudios orientados a valorar la estructura o la función de las vías GI. Algunos sujetos presentan signos normales en tales estudios de diagnóstico. En ellos se utilizan perfiles sintomáticos validados para el diagnóstico más firme de un trastorno funcional.

ANAMNESIS

La anamnesis de la persona en quien se sospecha una enfermedad de las vías GI posee varios componentes. La fecha en que surgieron los síntomas puede sugerir causas específicas. Los síntomas de evolución breve por lo común son consecuencia de infección aguda, exposición a toxinas o inflamación o isquemia de comienzo brusco. Los síntomas de vieja fecha denotan la posibilidad de algún cuadro inflamatorio o neoplásico crónico o de un trastorno funcional. La ingestión de alimentos empeora los síntomas originados por obstrucción mecánica, isquemia, enteropatía inflamatoria y trastornos gastrointestinales funcionales. Por lo contrario, el consumo de alimentos o de antiácidos puede aplacar los síntomas de úlcera. Las características y la duración de los síntomas pueden sugerir algunas causas básicas. El dolor de las úlceras surge a intervalos intermitentes que se prolongan durante semanas o meses, en tanto que el de vías biliares comienza en forma repentina y dura varias horas. El dolor de la inflamación aguda, como en el caso de la pancreatitis grave, es intenso y persiste días o semanas. Los alimentos desencadenan la aparición de diarrea en algunos casos de enteropatía inflamatoria y colon irritable, en tanto que la defecación aplaca las molestias en ambos trastornos. Los trastornos gastrointestinales funcionales son exacerbados por el estrés. El despertar repentino de la persona que duerme sugiere un cuadro orgánico y no un trastorno funcional. La diarrea por malabsorción suele mejorar con el ayuno, en tanto que la de tipo secretor persiste aunque no se ingiera alimento alguno.

La relación de los síntomas con otros factores disminuye el número de posibilidades diagnósticas. Los síntomas de obstrucción en una persona con antecedente de operación del vientre plantean la posibilidad de adherencias, en tanto que heces pastosas después de una gastrectomía o una colecistectomía sugieren síndrome de vaciamiento rápido o de diarrea ulterior a colecistectomía. El comienzo de síntomas después de un viaje obliga a investigar la posibilidad de una infección intestinal. Algunos medicamentos originan dolor, alteración de la defecación o hemorragias GI. La pérdida de sangre en la porción inferior de las vías GI suele ser consecuencia de neoplasias, divertículos o lesiones vasculares en un anciano, y de anormalidades anorrectales o enteropatía inflamatoria en una persona más joven. La enfermedad celiaca prevalece en individuos de ascendencia irlandesa, en tanto que la enteropatía inflamatoria es más frecuente en algunos grupos judíos. Los antecedentes sexuales plantean la posibilidad de enfermedades de transmisión sexual o de alguna inmunodeficiencia.

En los últimos 20 años, muchos grupos de trabajo han aceptado plantear y definir criterios sintomáticos y así mejorar el diagnóstico de los trastornos funcionales de las vías gastrointestinales y llevar al mínimo el número de métodos diagnósticos no necesarios que podrían practicarse. Los llamados *criterios de Roma* son los más aceptados y se basan en síntomas. Cuando se compararon con datos de investigaciones estructurales, los criterios de Roma presentaron especificidades diagnósticas mayores de 90% en muchos de los trastornos funcionales de las vías gastrointestinales.

EXPLORACIÓN FÍSICA

Los datos de la exploración física complementan los obtenidos en el interrogatorio. Las anormalidades de los signos vitales aportan indicios diagnósticos y orientan en cuanto a la necesidad de intervenciones inmediatas. La presencia de fiebre sugiere inflamación o neoplasia. Si hay pérdida hemática notable, deshidratación, septicemia o alteraciones del sistema nervioso autónomo, no será raro observar cambios ortostáticos. Las alteraciones de la piel, los ojos o las articulaciones pueden orientar hacia entidades específicas. El estudio del cuello con evaluación de la deglución permite saber si hay disfagia. Las manifestaciones iniciales de las enfermedades cardiopulmonares pueden consistir en dolor abdominal o náusea; por esa razón, es importante explorar los pulmones y el corazón. Por medio del tacto vaginal se puede saber si el dolor abdominal proviene del aparato reproductor de

la mujer. En el tacto rectal se puede identificar sangre, lo cual denota a veces lesión de la mucosa intestinal o neoplasia, o una tumoración inflamatoria palpable como en la apendicitis. Las alteraciones metabólicas y los trastornos motores de las vías gastrointestinales se acompañan a veces de neuropatía periférica.

La inspección del abdomen puede revelar la presencia de distensión por obstrucción, tumores o ascitis o anormalidades vasculares en el caso de algunas hepatopatías. En la pancreatitis grave aparecen equimosis. En la auscultación se detectan soplos o roces por enfermedades de vasos o neoplasias del hígado. El silencio intestinal o ausencia de ruidos es manifestación de íleo adinámico, en tanto que los ruidos de tono alto hiperactivos caracterizan a la obstrucción intestinal. Por medio de la percusión se valora el tamaño del hígado y también por ella se detecta la matidez cambiante propia de la ascitis. En la palpación se pueden identificar hepatoesplenomegalia y también masas neoplásicas o inflamatorias. La exploración del abdomen es útil para valorar el dolor inexplicado. La isquemia intestinal desencadena un dolor intenso espontáneo, pero escaso dolor a la palpación. Los individuos con dolor de origen visceral pueden mostrar molestias generalizadas, en tanto que los que tienen dolor parietal o peritonitis presentan un dolor bien delimitado, a menudo con una actitud involuntaria de defensa, rigidez o rebote. Las personas con dolor musculoesquelético de la pared abdominal pueden presentar exacerbación del dolor a la palpación con las maniobras de Valsalva o con la elevación del miembro inferior en extensión.

MÉTODOS PARA LA EVALUACIÓN DEL PACIENTE

Los datos de los estudios de laboratorio, radiográficos y gammagráficos son útiles para corroborar el diagnóstico cuando se sospecha la presencia de enfermedades de las vías GI. El aparato GI también puede estudiarse desde el interior, por medio de endoscopias de la porción alta o baja, y mediante el análisis del contenido luminal. Los resultados de dichos métodos pueden complementarse con técnicas histopatológicas en tejidos gastrointestinales.

Métodos de laboratorio. Algunos métodos de laboratorio escogidos facilitan el diagnóstico de las enfermedades de las vías GI. La anemia ferropénica sugiere pérdida de sangre por la mucosa, en tanto que la deficiencia de vitamina B_{12} puede ser consecuencia de alteraciones del yeyunoíleon, estómago o páncreas. Una y otra entidades pueden ser consecuencia del insuficiente consumo de alimentos. En los cuadros inflamatorios se identifican leucocitosis y aumento de la tasa de eritrosedimentación, en tanto que en los trastornos vinculados a viremias puede aparecer leucopenia. El vómito o la diarrea intensos desencadenan perturbaciones de los electrólitos, anormalidades acidobásicas y aumento del nitrógeno ureico en sangre. El ascenso de los niveles de enzimas pancreáticas o del hígado sugiere una afección pancreática, biliar o hepática. Se miden los niveles de hormonas tiroideas, cortisol y calcio para descartar causas endocrinológicas de los síntomas de vías GI. En mujeres jóvenes con náusea no explicada conviene practicar una prueba de embarazo. También en las enfermedades reumáticas como el lupus eritematoso generalizado o la esclerodermia se pueden practicar métodos serológicos. Las concentraciones de hormonas se miden cuando se sospecha alguna neoplasia del sistema endocrino. Las neoplasias malignas intraabdominales producen marcadores tumorales entre los que se incluyen antígeno carcinoembrionario CA 19-9 y fetoproteína alfa. Los estudios de serología paraneoplásica pueden ordenarse en individuos con dismotilidad intestinal que se considera consecuencia de una neoplasia extraintestinal. Se extraen muestras de otros líquidos en algunas circunstancias. El líquido ascítico se analiza para detectar infección, cánceres o signos de hipertensión porta. El líquido cefalorraquídeo se estudiará si se sospecha que el vómito tiene su origen en el sistema nervioso central. En muestras de orina se hacen estudios de cribado para detectar un tumor carcinoide, una porfiria o una intoxicación por metales pesados.

Contenido luminal. El contenido luminal se examina a veces para obtener indicios útiles en el diagnóstico. Las muestras de excremento se cultivan en busca de patógenos bacterianos o en ellas se buscan leucocitos o parásitos, o antígeno de *Giardia*. El material de aspiración duodenal se estudia en busca de parásitos o se cultiva para identificar una proliferación bacteriana excesiva. La grasa de las heces se cuantifica en casos de posible malabsorción. También en cuadros diarreicos se miden los electrólitos. Se efectuarán estudios de cribado en busca de laxantes si se sospecha abuso de éstos. También se cuantifica el ácido estomacal para descartar el síndrome de Zollinger-Ellison. Se realizan pruebas de pH esofágico para los síntomas rebeldes de reflujo de ácido, en tanto que las técnicas de impedancia más nuevas permiten valorar el reflujo no ácido. El jugo pancreático se estudia para medir el nivel de enzimas o el contenido de bicarbonato y así descartar la insuficiencia exocrina de la glándula.

Endoscopia. Es posible estudiar las vías gastrointestinales por medio de la endoscopia y con ella se puede esclarecer el diagnóstico de las causas de hemorragia, dolor, náusea y vómito, reducción de peso, alteraciones de la función intestinal y fiebre. El **cuadro 284-2** incluye las indicaciones más comunes para practicar los principales métodos endoscópicos. Los que se hacen en la zona alta de las vías GI valoran el esófago, el estómago y el duodeno, en tanto que la colonoscopia estudia el colon y la porción distal del íleon. La endoscopia de vías GI altas es recomendable como el primer método de estudio anatómico en sujetos con hemorragia en la zona alta de dichas vías, sospecha de ulceropatía, esofagitis, neoplasia, malabsorción y metaplasia de Barrett, porque con ella es posible observar de manera directa la anormalidad y obtener un fragmento para biopsia. La colonoscopia es la técnica más indicada para el cribado en busca de cáncer de colon y la vigilancia de tal neoplasia; para el diagnóstico de colitis secundaria a infección, isquemia, radiación y enteropatía inflamatoria. Por medio de la sigmoidoscopia se explora el colon hasta el ángulo esplénico y por lo común se utiliza para descartar la inflamación u obstrucción de la zona distal del colon en personas jóvenes que no tienen un peligro notable de cáncer de tal órgano. Cuando hay una hemorragia inexplicada de las vías GI que es consecuencia de malformaciones arteriovenosas o úlceras superficiales, se hace un estudio del yeyunoíleon por medio de una enteroscopia anterógrada, endoscopia por medio de cápsula o la nueva técnica de enteroscopia con doble balón. El examen mediante cápsula endoscópica también se utiliza cada vez más para visualizar la enfermedad de Crohn en el intestino delgado y en individuos que tienen una radiografía con bario negativa. Con el uso de la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (*endoscopic retrograde cholangiopancreaticography*, ERCP) se puede corroborar la presencia de enfermedades del páncreas y de las vías biliares. La ecografía endoscópica es útil para evaluar la magnitud del proceso en cánceres de vías GI y también para descartar una coledocolitiasis, buscar una pancreatitis, hacer el drenaje de seudoquistes pancreáticos y valorar la continuidad anal.

Estudios radiográficos y gammagráficos. Por medio de estudios radiográficos se valora al paciente en busca de enfermedades de estructuras de las vías gastrointestinales y extraluminales. El uso del material de contraste ingerido o aplicado por el recto, como el bario, permite la definición de la mucosa desde el esófago hasta el colon sigmoide y el recto. Mediante la radiografía con medio de contraste también se pueden valorar el tránsito intestinal y la disfunción del piso pélvico. La deglución de la papilla de bario es el procedimiento inicial usado para

CUADRO 284-2 INDICACIONES MÁS FRECUENTES PARA PRACTICAR LA ENDOSCOPIA

Endoscopia de vías GI altas	Colonoscopia	Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica	Ecografía/ endoscopia
Dispepsia a pesar del tratamiento	Detección del cáncer	Ictericia	Estadificación de cánceres
Dispepsia con signos de alteración orgánica	Hemorragia en zonas bajas de vías GI	Síntomas después de operaciones en vías biliares	Identificación y biopsia de masas submucosas
Vómito rebelde al tratamiento	Diarrea	Colangitis	Cálculos en colédoco
Disfagia	Polipectomía	Pancreatitis por litiasis biliar	Pancreatitis crónica
Hemorragia en zonas altas de vías GI	Obstrucción	Tumor en páncreas/vías biliares/ampolla de Vater	Drenaje de seudoquiste
Anemia	Anormalidades radiológicas y práctica de biopsia	Pancreatitis no explicada	Grandes pliegues gástricos
Reducción de peso	Vigilancia del cáncer: antecedentes familiares, antecedentes de pólipos/ cáncer, colitis	Pancreatitis con dolor persistente	Continuidad anal
Malabsorción	Paliación de neoplasias	Fístulas	
Anormalidades radiológicas y práctica de biopsia	Extracción de cuerpos extraños	Anormalidades radiológicas y práctica de biopsia	
Polipectomía		Drenaje pancreático biliar	
Colocación de gastrostomía		Obtención de muestras de bilis	
Vigilancia de la metaplasia de Barrett		Manometría en esfínter de Oddi	
Paliación de neoplasias			
Obtención de muestras de tejido/líquido duodenal			
Extracción de cuerpos extraños			

evaluar la disfagia y así descartar anillos o estenosis sutiles y buscar la acalasia, en tanto que los estudios radiográficos con material de contraste en el yeyunoíleon permiten identificar con certeza tumores intestinales e ileítis de Crohn. Las enemas de contraste se realizan cuando no se obtienen resultados satisfactorios o está contraindicada la colonoscopia. Por medio de la ecografía y la tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) se valoran regiones que no son accesibles al endoscopio o a los estudios con material de contraste como el hígado, el páncreas, la vesícula biliar, los riñones y el plano retroperitoneal. Estos estudios son de utilidad para diagnosticar lesiones expansivas, acumulaciones de líquido, crecimiento de órganos y, en el caso de la ecografía, cálculos biliares. La colonografía con CT y resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI) se está evaluando como alternativa al examen colonoscópico en la detección sistemática del cáncer colónico. La resonancia magnética permite valorar los conductos pancreaticobiliares para descartar neoplasias, cálculos y colangitis esclerosante, y el hígado, para detectar tumores benignos o malignos. Por medio de la angiografía se descarta la isquemia mesentérica y se valora la propagación de metástasis o cánceres. Las técnicas angiográficas también permiten acceder al árbol biliar, para estudiar la ictericia obstructiva. Las técnicas de CT y resonancia magnética se pueden utilizar para el diagnóstico anatómico de la oclusión mesentérica, limitando de esta manera la exposición a colorantes angiográficos. La tomografía por emisión de positrones está mostrando perspectivas favorables para distinguir entre cáncer y enfermedades benignas en varios sistemas y órganos.

Por medio de los gammagramas se valoran anormalidades estructurales y se cuantifica el tránsito luminal. Los gammagramas con radioisótopos para detectar hemorragias localizan los sitios sangrantes en las personas que lo hacen abundantemente, a fin de orientar el tratamiento con endoscopia, angiografía u operaciones quirúrgicas. El uso de gammagramas con leucocitos marcados con isótopos radiactivos permite identificar abscesos intraabdominales no detectados en la tomografía computadorizada. Los datos de la gammagrafía de vías biliares complementan los de la ecografía en la evaluación de la colecistitis. La gammagrafía para cuantificar el vaciamiento esofágico y gástrico es una técnica con utilidad probada, en tanto que se usan con menor frecuencia procedimientos para medir el tránsito por el yeyunoíleon o el colon.

Estudios histopatológicos. Las muestras de biopsia de fragmentos de mucosa del aparato digestivo obtenidos durante la endoscopia son útiles para confirmar el diagnóstico de enfermedades inflamatorias, infecciosas o neoplásicas. El estudio de fragmentos de recto obtenidos en planos profundos es útil en el diagnóstico histopatológico de la enfermedad de Hirschsprung o la presencia de amiloide. La biopsia de hígado está indicada en sujetos con anormalidades en los estudios de la función hepática, ictericia inexplicada, después del trasplante de hígado para descartar un rechazo y para definir el grado de inflamación en sujetos con hepatitis vírica crónica antes de emprender la administración de antivíricos. Los fragmentos obtenidos durante la CT o la ecografía permiten la búsqueda de otros trastornos intraabdominales en regiones no accesibles a la endoscopia.

Métodos funcionales. Los métodos para valorar la función gastrointestinal aportan datos de enorme utilidad cuando con los estudios estructurales no se corrobora el diagnóstico. Además de los estudios de ácido gástrico y función pancreática, las técnicas manométricas regionales permiten la evaluación funcional de la actividad motora. La manometría esofágica es útil en casos de sospecha de acalasia, en tanto que la misma técnica permite identificar la seudoobstrucción en el yeyunoíleon. Además de la gammagrafía, las pruebas respiratorias y las técnicas de la cápsula están disponibles para cuantificar el vaciamiento gástrico. La manometría anorrectal se utiliza en casos de incontinencia no explicada o estreñimiento por disfunción de la zona rectosigmoide. En la manometría de las vías biliares se busca identificar la disfunción del esfínter de Oddi, ante un dolor de las vías mencionadas no explicado. La electrogastrografía valora la actividad eléctrica del estómago en personas con náusea y vómito, en tanto que la electromiografía valora la función anal en la incontinencia fecal. La determinación de hidrógeno en el aliento mientras el paciente guarda ayuno después de la administración de monosacárido u oligosacárido por vía oral, permite detectar intolerancia a carbohidratos y proliferación bacteriana en el intestino delgado.

℞ ENFERMEDAD GASTROINTESTINAL

Las opciones terapéuticas en la persona con enfermedad GI dependen de la causa de los síntomas. Los tratamientos actuales incluyen modificaciones de la ingesta alimenticia, medicamentos, endoscopia o técnicas radiológicas con intervenciones, operaciones quirúrgicas y métodos orientados a corregir influencias externas.

MÉTODOS DE MODIFICACIÓN NUTRICIONAL. Las modificaciones alimentarias en caso de enfermedades de vías GI incluyen terapéuticas que sólo aplacan los síntomas; otras que corrigen defectos patológicos y medidas que sustituyen la ingesta normal de alimentos por el uso de fórmulas enterales o parenterales. Entre las modificaciones que mejoran los síntomas pero que no revierten alguna anormalidad orgánica, están la restricción de lactosa en casos de deficiencia de lactasa; el uso de preparados líquidos en situaciones de gastroparesia, restricciones de carbohidratos en el síndrome de vaciamiento rápido y dietas con alto contenido de fibra vegetal en el colon irritable. Un ejemplo de modificación que sirve como terapéutica primaria para corregir la inflamación de la mucosa es la dieta sin gluten en la enfermedad celiaca. Los triglicéridos de cadena media administrados por vía intestinal sustituyen a las grasas normales en las personas con síndrome de intestino corto o afección grave del íleon. La introducción de preparados líquidos a través de un orificio de gastrostomía se realiza en aquellos en quienes es muy difícil la deglución segura. La alimentación enteral a través de un orificio de yeyunostomía es un método por considerar en los síndromes de dismotilidad gástrica que impiden la alimentación a través del estómago. La sobrealimentación intravenosa se utiliza en personas con disfunción generalizada de las vías gastrointestinales que no toleran o no pueden mantenerse con nutrición enteral.

FARMACOTERAPIA. Se cuenta con algunos medicamentos para combatir las enfermedades GI. Se consumen innumerables recursos asistenciales en productos que se adquieren sin receta. La terapéutica breve o continua utiliza muchas clases de fármacos que se adquieren con receta. Han tenido gran aceptación muchísimos tratamientos alternativos para los trastornos de vías GI en que no se obtiene alivio completo con los tratamientos adicionales.

Agentes que se obtienen sin receta. Los agentes mencionados se reservan para combatir síntomas leves de vías GI. Los antiácidos y los antagonistas de receptores histamínicos H_2 aplacan los síntomas de reflujo gastroesofágico y dispepsia, en tanto que los antiflatulentos y los adsorbentes disminuyen los síntomas originados por los gases. Los inhibidores de ácidos más potentes como los inhibidores de la bomba de protones en la actualidad están disponibles sin necesidad de prescripción médica para el tratamiento del reflujo gastrointestinal crónico. Contra el estreñimiento se usan suplementos de fibra vegetal, reblandecedores de heces, enemas y laxantes. Estos últimos se dividen en estimulantes, laxantes salinos y azúcares de poca absorción. Los antidiarreicos que se adquieren sin receta incluyen combinaciones de caolín y pectina y loperamida. Las enzimas suplementarias comprenden comprimidos de lactasa contra la intolerancia a la lactosa, y galactosidasa alfa bacteriana para tratar el exceso de gases. En términos generales, un profesional sanitario debe supervisar el empleo de todos los productos que se adquieren sin receta utilizados por largo tiempo.

Fármacos que se adquieren con receta. Los fármacos que se usan contra las enfermedades de las vías GI constituyen un foco de gran interés para las compañías farmacéuticas. Se recomienda el uso de supresores potentes de ácido, incluidos los productos que inhiben la bomba de protones, para combatir el reflujo ácido, cuando los preparados que se venden sin receta son insuficientes. A veces se utilizan en el tratamiento de las úlceras gastrointestinales agentes citoprotectores. Los procinéticos estimulan la propulsión y el peristaltismo en casos de gastroparesia, seudoobstrucción y estreñimiento y asimismo, se usan en los trastornos funcionales. También se recetan, en casos de estreñimiento que no cede con otros agentes, prosecretores y soluciones isotónicas que contienen polietilenglicol. Entre los antidiarreicos que se adquieren con receta están los opiáceos, los antiespasmódicos anticolinérgicos, los tricíclicos, los fijadores de ácidos biliares y los antagonistas de la serotonina. Son útiles en el dolor abdominal funcional y el colon irritable los antiespasmódicos, los antidepresivos tricíclicos y los inhibidores de la captación selectiva de serotonina, en tanto que se usan narcóticos para tratar cuadros orgánicos como cánceres diseminados y pancreatitis crónica. Los antieméticos de diversas clases aplacan la náusea y el vómito. Las enzimas pancreáticas potentes aminoran la malabsorción y el dolor de pancreaticopatías. Los estados hipersecretores se tratan con productos antisecretores como el octreótido, un análogo de la somatostatina. Los antibióticos tratan la ulceropatía que es consecuencia del ataque de *Helicobacter pylori*, diarrea infecciosa, diverticulitis, proliferación de bacterias intestinales y enfermedad de Crohn. Los antiinflamatorios y los inmunosupresores se usan en la colitis ulcerosa, la enfermedad de Crohn, la colitis microscópica, la enfermedad celiaca rebelde y la vasculitis intestinal. En caso de cánceres de órganos GI se pueden usar agentes quimioterapéuticos, con radioterapia o sin ella. Muchos de los carcinomas de las vías comentadas casi no reaccionan al tratamiento, en tanto que es posible curar los linfomas por medio de la intervención apropiada.

Terapias alternativas. En el comercio se cuenta con tratamientos alternativos para combatir síntomas particulares de las vías GI. Se ha recomendado utilizar jengibre, acupresión y acuestimulación para tratar la náusea, en tanto que se ha estudiado la piridoxina contra la náusea del primer trimestre del embarazo. Los probióticos que contienen cultivos bacterianos activos se usan como complemento en algunos casos de diarrea infecciosa rebelde y también se han usado como fármacos primarios en el colon irritable. Los preparados con enzimas pancreáticas de poca potencia se expenden como auxiliares generales de la digestión, pero son pocas las pruebas en pro de su eficacia.

TRATAMIENTOS ENTÉRICOS: ENDOSCOPIA Y RADIOLOGÍA INTERVENCIONISTAS. A menudo se efectúan en el tratamiento de enfermedades de las vías GI intervenciones luminales simples. Por medio de la aspiración por sonda nasogástrica se descomprime la zona alta de las vías GI en caso de íleo adinámico u obstrucción mecánica. El lavado nasogástrico por medio de solución salina o agua en las personas con hemorragia de las vías GI altas permite conocer la rapidez con que se pierde sangre y es útil para evacuar el líquido hemático antes de la endoscopia. Es posible emprender la alimentación enteral a través de una sonda nasogástrica o nasoentérica. Por medio de enemas se puede aliviar la impacción fecal o auxiliar en la evacuación de gases en la seudoobstrucción cólica aguda. Se puede dejar una sonda rectal colocada

para permitir la eliminación del gas en la parte distal del colon en pacientes con seudoobstrucción colónica y otros trastornos que cursan con distensión del colon.

Además de su utilidad diagnóstica, las técnicas endoscópicas pueden usarse con fines terapéuticos en algunas situaciones (**cap. e25**). La aplicación del cauterio cohíbe la hemorragia proveniente de úlceras, malformaciones vasculares y tumores. La inyección de sustancias vasoconstrictoras o esclerosantes se ha utilizado en el tratamiento de úlceras sangrantes, malformaciones vasculares, várices y hemorroides. La ligadura de várices y hemorroides por medio de bandas elásticas, colocadas mediante la endoscopia, coarta la hemorragia de estas localizaciones, mientras que pueden usarse grapas colocadas de manera endoscópica para ocluir sitios de sangrado arterial. También por medio de la endoscopia se pueden extraer pólipos o disminuir el volumen de cánceres que estrechan el diámetro interior de los intestinos (citorreducción). La esfinterotomía endoscópica de la ampolla de Vater alivia los síntomas de coledocolitiasis. La dilatación endoscópica o la colocación de endoprótesis metálicas expansibles o de plástico permiten reducir la obstrucción de la luz intestinal y del árbol pancreaticobiliar. En casos de seudoobstrucción cólica aguda se utiliza la colonoscopia para eliminar los gases luminales. Por último, suele emplearse la endoscopia para introducir sondas de alimentación.

Las técnicas radiológicas son también útiles en las enfermedades de las vías GI. Por medio de embolización o vasoconstricción angiográficas se coarta la hemorragia en sitios en que es muy difícil la intervención endoscópica. La dilatación o la colocación de endoprótesis con orientación fluoroscópica permiten superar las estenosis luminales. Las enemas con material de contraste pueden reducir el vólvulo y evacuar los gases en la seudoobstrucción cólica aguda. La CT y la ecografía permiten drenar acumulaciones de líquido del interior del abdomen y en muchos casos ahorran al paciente la práctica de una intervención quirúrgica. Con la colangiografía transhepática percutánea se alivia la obstrucción de vías biliares, cuando está contraindicada la ERCP. La litotripsia fragmenta los cálculos vesiculares en individuos que no son candidatos idóneos a operación. En algunos casos, las técnicas radiológicas permiten obtener ventajas en relación con la endoscopia, en la selección del lugar para la práctica de una gastrostomía. Por último, pueden colocarse, bajo orientación radiográfica, catéteres en vena central para la nutrición parenteral.

CIRUGÍA. Las operaciones quirúrgicas se realizan para curar las enfermedades de las vías GI, aliviar los síntomas sin sanar el trastorno primario, conservar la nutrición, o con fines paliativos en cánceres no extirpables. Por medio de la cirugía se pueden curar entidades como la colitis ulcerosa que no mejora con fármacos, diverticulitis, colecistitis, apendicitis y abscesos intraabdominales, en tanto que se logra sólo el control sintomático sin cura en la enfermedad de Crohn. Es indispensable operar para tratar las complicaciones de úlceras, hemorragia, obstrucción o perforación y obstrucciones intestinales que no ceden con medidas conservadoras. La fundoplicatura de la unión gastroesofágica se efectúa en entidades que van desde la esofagitis ulcerosa hasta los síntomas de reflujo ácido que no mejoran con fármacos. La acalasia mejora con operaciones para reducir la presión del esfínter esofágico inferior. Se han introducido nuevos tratamientos quirúrgicos para los trastornos de la motilidad entre los que se incluyen la implantación de estimuladores eléctricos para la gastroparesia y los dispositivos eléctricos y esfínteres artificiales en la incontinencia fecal. Se necesita a veces una intervención quirúrgica para efectuar una yeyunostomía y así alimentar por vía enteral durante largo tiempo al enfermo. La decisión para practicar alguna operación depende de la situación clínica. En todos los casos es necesario comparar los beneficios de la intervención con la posibilidad de complicaciones después de realizarla.

TERAPÉUTICA ORIENTADA A INFLUENCIAS EXTERNAS. En algunos trastornos, los síntomas de las vías GI mejoran con tratamientos extraintestinales. Se ha demostrado la utilidad en trastornos funcionales de las terapéuticas psicológicas que incluyen psicoterapia, modificación de la conducta, hipnosis y biorretroalimentación. Es posible que esta forma de terapéutica sea beneficiosa en sujetos con notable disfunción psíquica y en aquéllos que casi no reaccionan a tratamientos destinados específicamente a las vías gastrointestinales.

LECTURAS ADICIONALES

American Society for Gastrointestinal Endoscopy: Appropriate use of gastrointestinal endoscopy. Gastrointest Endo 52:831, 2000

Longstreth GF et al: Functional bowel disorders. Gastroenterology 130:1480, 2006

Winawer S et al: Colorectal cancer screening and surveillance: Clinical guidelines and rationale—Update based on new evidence. Gastroenterology 124: 544, 2003

Yamada T (ed): *Textbook of Gastroenterology and Hepatology*, 4th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2003

285 Endoscopia gastrointestinal

Louis Michel Wong-Kee-Song, Mark Topazian

Aunque la endoscopia gastrointestinal se realizó durante más de 200 años, no fue sino hasta la invención de los gastroscopios semirrígidos en la mitad del siglo XX cuando empezó la era de la endoscopia moderna. Desde entonces, los avances rápidos en la tecnología endoscópica se han traducido en cambios impresionantes en el diagnóstico y tratamiento de muchas enfermedades digestivas. Los dispositivos endoscópicos innovadores y las nuevas modalidades terapéuticas endoscópicas siguen expandiendo la aplicación de la endoscopia clínica.

Los endoscopios flexibles proporcionan una imagen óptica (transmitida a través de haces de fibras ópticas) o una imagen electrónica de video (generada por un dispositivo de carga acoplada situado en la punta del endoscopio). Los controles del operador permiten que se doble la punta del endoscopio; las fibras ópticas llevan la luz hasta la punta de éste y los canales de trabajo permiten lavar, aspirar e introducir instrumental. Los cambios progresivos en el diámetro y la rigidez de los endoscopios han mejorado la facilidad de su manejo y la tolerancia de los pacientes a la técnica.

TÉCNICAS ENDOSCÓPICAS

ENDOSCOPIA DE LA PORCIÓN SUPERIOR DEL APARATO DIGESTIVO

Esta técnica, conocida también como esofagogastroduodenoscopia (EGD), se practica introduciendo un endoscopio flexible por la boca y de ahí al esófago, estómago, bulbo duodenal y la segunda porción del duodeno. Constituye el mejor método para explorar la mucosa de las vías gastrointestinales altas. La serie radiográfica en esta porción posee exactitud similar para el diagnóstico de la úlcera duodenal (**fig. 285-1**) pero la EGD es mejor para detectar úlceras del estómago (**fig. 285-2**), identificar lesiones planas de la mucosa como las del esófago de Barrett (**fig. 285-3**), obtener fragmentos de biopsia dirigida y practicar terapéutica endoscópica. Se administra sedación intravenosa sin pérdida del conocimiento a la mayoría de los pacientes estadounidenses para calmar la ansiedad y el malestar implícitos en el procedimiento, aunque en muchos países la esofagogastroduodenoscopia se lleva a cabo en forma rutinaria únicamente con anestesia faríngea tópica. La tolerancia del paciente no sedado a la EGD mejora con el empleo de un endoscopio ultradelgado de 5 mm de diámetro que puede introducirse por vía oral o transnasal.

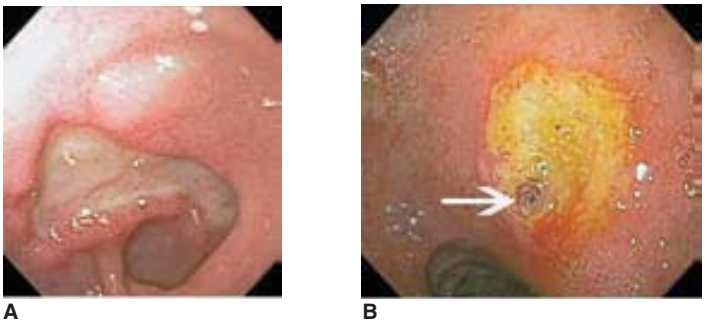

A B

FIGURA 285-1. Úlceras duodenales. *A.* Úlcera con una base limpia. ***B.*** Úlcera con un vaso visible (*flecha*) en un paciente con hemorragia reciente.

COLONOSCOPIA

La colonoscopia se lleva a cabo pasando un colonoscopio flexible a través del conducto anal por el recto y el colon. El ciego se alcanza en más de 95% de los

A B

FIGURA 285-2. Úlceras gástricas. *A.* Úlcera gástrica benigna. ***B.*** Úlcera gástrica maligna que afecta la curvatura mayor del estómago.

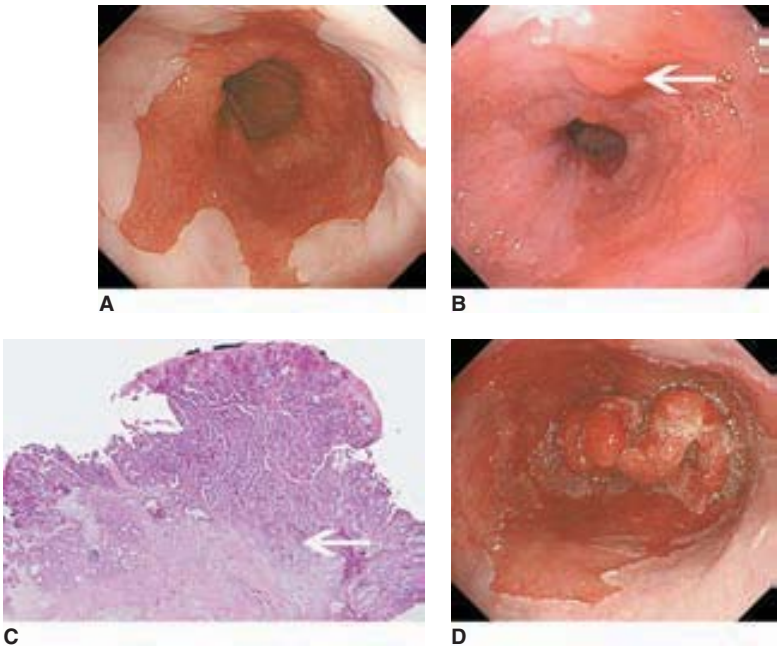

FIGURA 285-3. Esófago de Barrett. *A.* Lengüetas rosadas de mucosa de Barrett que se extienden en sentido proximal desde la unión gastroesofágica. ***B.*** Esófago de Barrett con un nódulo sospechoso (*flecha*) identificado durante el examen endoscópico. ***C.*** Dato histológico de adenocarcinoma intramucoso en el nódulo resecado por vía endoscópica. El tumor se extiende hacia la submucosa esofágica (*flecha*). ***D.*** Esófago de Barrett con adenocarcinoma localmente avanzado.

casos y con frecuencia también es posible examinar el íleon terminal. La colonoscopia es el patrón comparativo para el diagnóstico de las enfermedades de la mucosa del colon. La colonoscopia tiene más sensibilidad que la enema de bario o que la tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) en la colitis (fig. 285-4), los pólipos (fig. 285-5) y el cáncer (fig. 285-6). En Estados Unidos suele administrarse sedación consciente antes de ejecutar la colonoscopia, aunque un paciente colaborador y un explorador experto pueden llevar a cabo la técnica sin necesidad de sedación en muchos casos.

SIGMOIDOSCOPIA FLEXIBLE

Ésta es similar a la colonoscopia, pero permite visualizar sólo el recto y una porción variable del colon izquierdo, normalmente hasta a 60 cm del margen anal. La técnica produce cólicos abdominales, pero es breve y casi siempre se realiza sin sedación. La sigmoidoscopia flexible se utiliza principalmente para valorar la diarrea y la rectorragia.

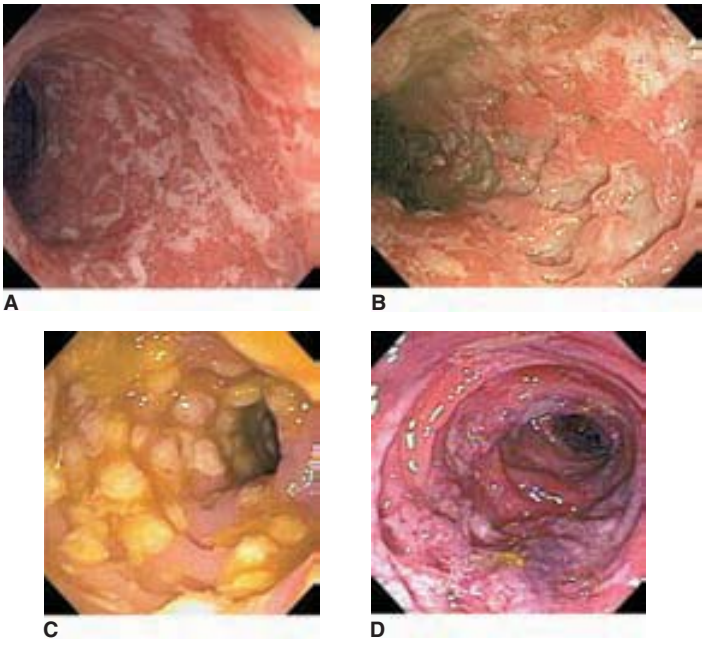

FIGURA 285-4. Causas de colitis. *A.* Colitis ulcerosa crónica con ulceraciones difusas y exudados. ***B.*** Colitis de Crohn grave con úlceras profundas. ***C.*** Colitis seudomembranosa con seudomembranas adherentes amarillentas. ***D.*** Colitis isquémica con edema de la mucosa en placas, hemorragia subepitelial y cianosis.

ENTEROSCOPIA DE INTESTINO DELGADO

Actualmente se están utilizando tres técnicas en los pacientes con hemorragia inexplicable de este órgano. Para realizar la técnica de la *cápsula endoscópica* el paciente traga una cápsula expulsable que contiene una cámara complementaria con un chip de silicón con óxido de metal (*complementary metal oxide silicon*, CMOS). Las imágenes a color fijas (fig. 285-7) se transmiten sin cables a un receptor externo a una velocidad de varios marcos por segundo hasta que se agota la batería de la cápsula o es expulsada hacia el retrete. Si bien la endoscopia por cápsula permite visualizar la mucosa yeyunal ileal más allá del alcance de un endoscopio estándar, por el momento sigue siendo un procedimiento puramente diagnóstico.

La *enteroscopia "por pulsión"* se realiza con un endoscopio largo de diseño similar al del endoscopio superior. El instrumento es introducido a través del intestino delgado con ayuda de una funda rígida que se extiende desde la boca hasta el intestino delgado. Con frecuencia es posible llegar hasta la porción media de éste y un conducto en el endoscopio permite realizar biopsias o tratamiento endoscópico. En la *enteroscopia con doble globo* (fig. 285-8), un tubo largo y de gran diámetro y un endoscopio están provistos de globos que al insuflarse yuxtaponen la pared intestinal y plican el intestino delgado alrededor del endoscopio y el sobretubo. El enteroscopio con doble globo se introduce por vía oral o anal y todo el intestino delgado puede visualizarse en algunos pacientes cuando se utilizan ambos procedimientos. Las biopsias y el tratamiento endoscópico pueden realizarse en todo el intestino delgado visualizado.

COLANGIOPANCREATOGRAFÍA RETRÓGRADA ENDOSCÓPICA (ERCP)

Durante la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (*endoscopic retrograde cholangiopancreatography*, ERCP) se pasa un endoscopio de visión lateral por la boca hasta el duodeno, se identifica la ampolla de Vater y se

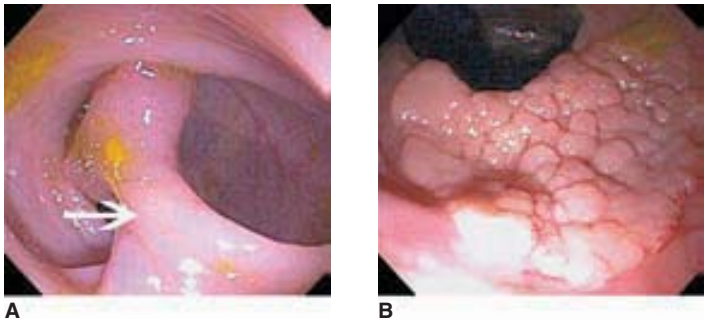

FIGURA 285-5. Pólipos colónicos. *A.* Pólipo colónico pedunculado en un pedículo grueso cubierto con mucosa normal (*flecha*). ***B.*** Pólipo rectal sésil.

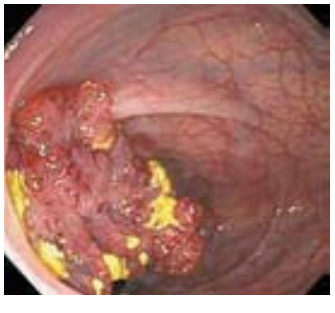

FIGURA 285-6. Adenocarcinoma del colon que crece hacia la luz.

FIGURA 285-7. Imagen de una ectasia vascular yeyunal obtenida con cápsula endoscópica.

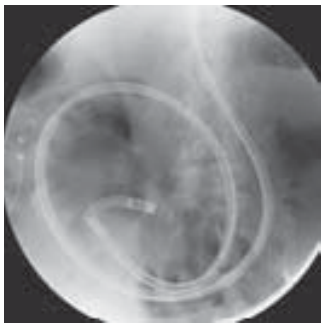

FIGURA 285-8. Radiografía que muestra un enteroscopio de doble globo en el intestino delgado. (*Imagen cortesía de la Dra. Ananya Das; reproducida con autorización.*)

canaliza con un catéter fino de plástico, introduciendo a continuación material de contraste radiográfico en el conducto biliar y el pancreático bajo visión fluoroscópica. Cuando está indicado se puede abrir el esfínter de Oddi utilizando la técnica de la esfinterotomía endoscópica (**fig. 285-9**). Se pueden extraer cálculos de los conductos (**figs. 285-10** y **video e25-6**), obtener biopsias, dilatar estenosis (**fig. 285-11**) y aplicar endoprótesis en conductos con fugas (**fig. 285-12**). A menudo se realiza la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica con fines terapéuticos pero sigue siendo importante en el diagnóstico, sobre todo de las estenosis de los conductos y los cálculos de las vías biliares.

ECOGRAFÍA ENDOSCÓPICA (EUS)

La ecografía endoscópica (*endoscopic ultrasound*, EUS) utiliza transductores ecográficos de alta frecuencia incorporados en la punta de un endoscopio flexible. Con esta técnica es posible obtener imágenes de la pared intestinal y órganos adyacentes, así como de los vasos y ganglios linfáticos. Sacrificando la profundidad de la penetración del ultrasonido y acercando el transductor ecográfico al área de interés es posible obtener imágenes de muy alta resolución. La EUS permite la clasificación (estadificación) preoperatoria local más exacta de los tumores malignos de esófago, páncreas y recto, aunque no detecta la mayor parte de las metástasis a distancia. En la **figura 285-13** se muestra un ejemplo de estadificación de un tumor por medio de EUS. Ésta también es muy sensible para el diagnóstico de cálculos de los conductos o de la vesícula biliar, de lesiones gastrointestinales submucosas y de la pancreatitis crónica. La punción y aspiración con aguja fina de las masas y ganglios linfáticos del mediastino posterior, el abdomen y la pelvis se pueden realizar bajo control ecográfico endoscópico (**fig. 285-14**).

RIESGOS DE LA ENDOSCOPIA

Todas las técnicas endoscópicas conllevan algún riesgo de hemorragia y perforación gastrointestinal. Estos riesgos son bastante bajos en la endoscopia superior y la colonoscopia diagnósticas (<1:1 000 procedimientos), aunque el riesgo llega a ser tan alto como 2:100 cuando se realizan intervenciones terapéuticas como polipectomía, control de una hemorragia o dilatación de una estenosis. La hemorragia y la perforación son raras con el sigmoidoscopio flexible. Los riesgos de la EUS (sin aspiración con aguja) diagnóstica son similares a los de la endoscopia superior diagnóstica.

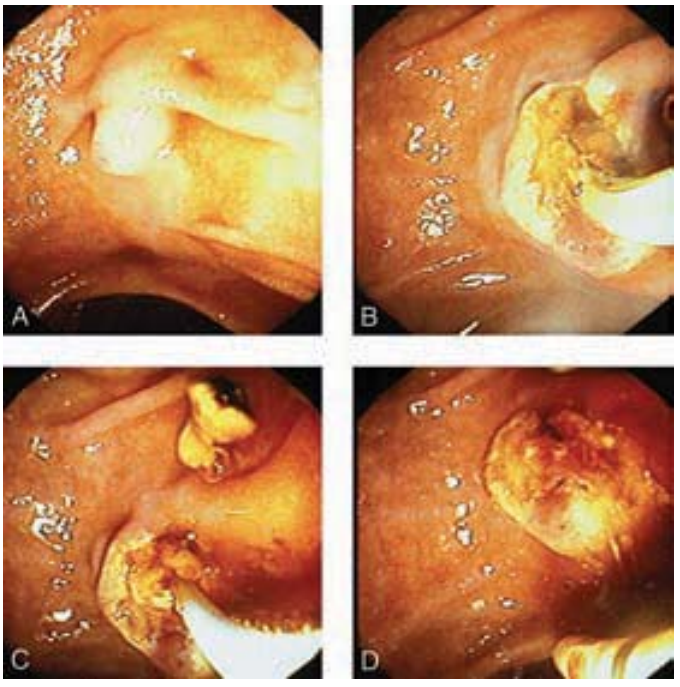

FIGURA 285-10. Esfinterotomía endoscópica. *A.* Una ampolla de Vater de aspecto normal. ***B.*** Se lleva a cabo una esfinterotomía con electrocauterio. ***C.*** Se extraen los cálculos de las biliares por medio de un catéter con globito. ***D.*** Aspecto final de la esfinterotomía.

Las complicaciones infecciosas son raras en la mayor parte de las técnicas endoscópicas. No obstante, algunos procedimientos suponen una mayor frecuencia de bacteriemia posterior a la técnica, por lo que puede estar indicado utilizar antibióticos profilácticos en algunos pacientes después de estas intervenciones (**cuadro 285-1**).

La ERCP conlleva riesgos adicionales. En alrededor de 5% de los sujetos a quienes se practica ERCP ocurre pancreatitis y esta complicación se presenta en 25% de los pacientes con disfunción del esfínter de Oddi. Están expuestos a mayor riesgo los sujetos anictéricos jóvenes con conductos normales. La pancreatitis pos-ERCP suele ser leve y de evolución limitada, aunque ocasionalmente motiva hospitalización prolongada con necesidad o no de intervención quirúrgica, diabetes o incluso la muerte. Se producen hemorragias en 1% de las esfinterotomías endoscópicas. Como consecuencia de la ERCP se pueden producir también colangitis ascendente, infecciones de seudoquistes y perforación retroperitoneal con formación de un absceso.

La sedación consciente administrada durante la endoscopia puede provocar depresión respiratoria o reacciones alérgicas. La colocación de un tubo percutáneo de gastrostomía durante una EGD conlleva una frecuencia de complicaciones de 10 a 15%, gran parte de ellas en la forma de infecciones de la herida. Otras posibles complicaciones de la colocación de un tubo de gastrostomía son fascitis, neumonía, hemorragias y lesiones del colon.

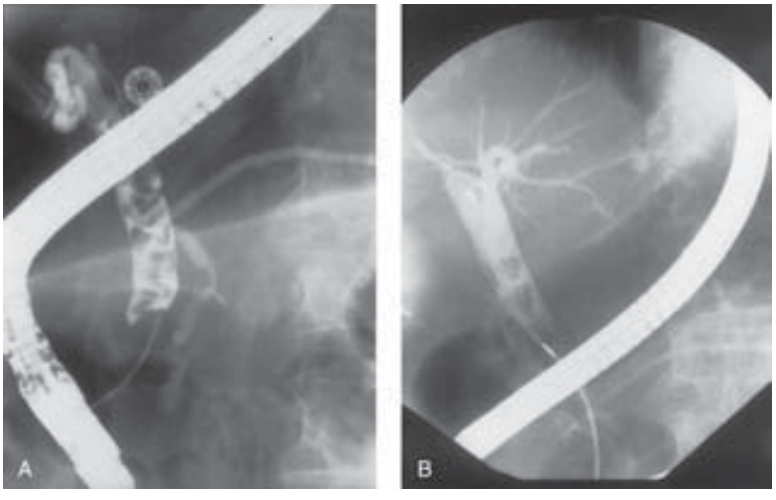

FIGURA 285-9. Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (ERCP) en un paciente con cálculos en las vías biliares y colangitis. *A.* Se demuestran cálculos de vías biliares facetados en el colédoco. ***B.*** Después de la esfinterotomía endoscópica se extraen los cálculos con una canastilla de Dormia. Un absceso pequeño se comunica con el conducto hepático izquierdo.

ENDOSCOPIA DE URGENCIA

HEMORRAGIA DIGESTIVA AGUDA

La endoscopia es una importante técnica diagnóstica y terapéutica para los pacientes con hemorragia digestiva aguda. Aunque la mayoría de las veces ésta cede de manera espontánea, una minoría de pacientes presentan hemorragias persistentes o recurrentes que pueden llegar a suponer una amenaza para la vida. Los factores clínicos predictivos de la hemorragia repetitiva ayudan a identificar a los pacientes con más probabilidades de beneficiarse de una endoscopia urgente y de la realización de hemostasia por vía endoscópica, angiográfica o quirúrgica.

Evaluación inicial. La evaluación inicial del paciente que sangra se centra en la magnitud de la hemorragia, reflejada por las constantes

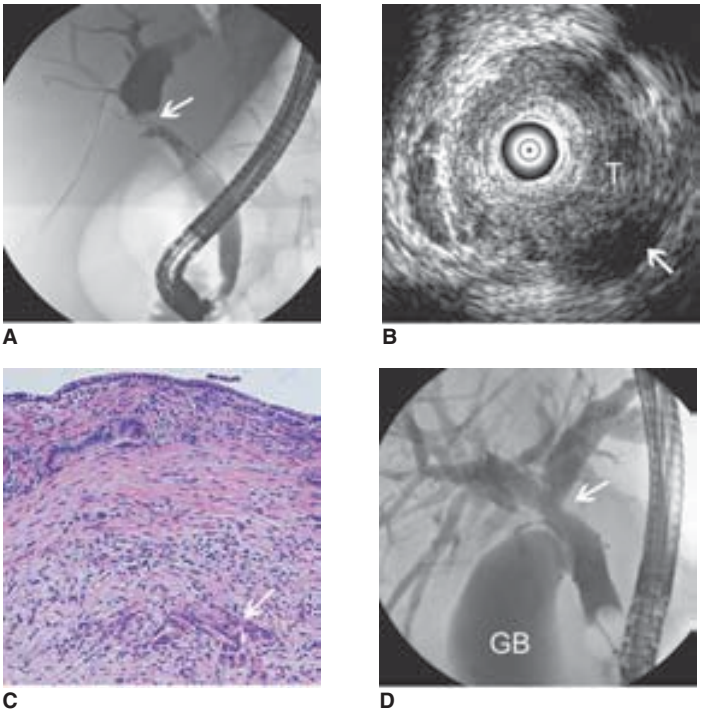

FIGURA 285-11. Diagnóstico endoscópico, estadificación y paliación de un colangiocarcinoma hiliar. ***A.*** ERCP en un paciente con ictericia obstructiva, la cual demuestra una estenosis de aspecto maligno en la confluencia biliar que se extiende hacia los conductos intrahepáticos izquierdo y derecho (*flecha*). ***B.*** Ecografía intraductal de la estenosis biliar que demuestra un notable engrosamiento de la pared del conducto biliar a consecuencia del tumor (T) con encapsulación parcial de la arteria hepática (*flecha*). ***C.*** Biopsia intraductal obtenida durante la ERCP, la cual demuestra células malignas que infiltran la submucosa de la pared de las vías biliares (*flecha*). ***D.*** La colocación endoscópica de endoprótesis metálicas autoexpansivas en ambos lados (*flecha*) alivia la obstrucción biliar.

FIGURA 285-12. Fuga biliar (*flecha*) de un conducto de Luschka después de una colecistectomía laparoscópica. El medio de contraste se filtra desde un conducto intrahepático derecho pequeño hacia la fosa vesicular y luego fluye hacia la cola de cerdo de un catéter de drenaje percutáneo.

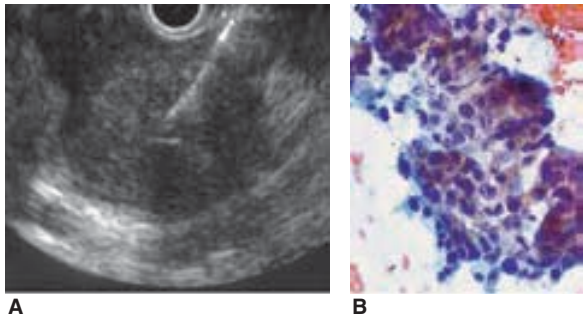

FIGURA 285-14. Aspiración con aguja fina (FNA) guiada con ecografía endoscópica (EUS). ***A.*** Imagen ecosonográfica de una aguja calibre 22 pasada a través de la pared duodenal y colocada en una masa hipoecoica de la cabeza pancreática. ***B.*** Microfotografía de células malignas aspiradas. (*Imagen B cortesía de la Dra. Mary S. Chacho; reproducida con autorización.*)

vitales posturales, la frecuencia de la hematemesis o la melena y, en algunos casos, los resultados del lavado nasogástrico. Los decrementos del hematócrito y la hemoglobina tardan en modificarse en la evolución clínica y pueden no resultar fiables para valorar la magnitud de la hemorragia aguda. Esta evaluación inicial, completada bastante antes de que se haya identificado con exactitud el origen de la hemorragia, condiciona el tratamiento de sostén inmediato del paciente y ayuda a determinar el momento de realizar la endoscopia. La magnitud de la hemorragia inicial es quizá el indicador más importante de endoscopia de urgencia, ya que una hemorragia inicial masiva incrementa las probabilidades de que sea persistente o recurrente. Los pacientes con hipotensión en reposo, hematemesis repetidas, aspirados nasogástricos que no se aclaran después de lavados repetidos o que precisan transfusión de sangre son los candidatos para realizar una endoscopia de urgencia. Además, los pacientes con cirrosis, coagulopatías o insuficiencia respiratoria o renal y los de más de 70 años de edad, tienen más probabilidades de presentar hemorragia repetitiva significativa.

Los datos de la evaluación directa del enfermo también sugieren que en muchos pacientes la hemorragia proviene de la porción alta o baja del aparato gastrointestinal. Más de 90% de los individuos con melena sufren la pérdida hemática en un punto proximal al ligamento de Treitz y alrededor de 90% de los sujetos con hematoquecia sangran en algún punto del colon. La melena puede ser consecuencia de hemorragia en el yeyunoíleon o el hemicolon derecho, especialmente en ancianos con lentitud del tránsito por el colon. Por el contrario, algunos individuos con hematoquecia masiva sangran de la porción superior del aparato gastrointestinal como una lesión gástrica de Dieulafoy o una úlcera duodenal y su tránsito intestinal es rápido. En estos pacientes se debe considerar la posibilidad de realizar endoscopia temprana de la porción superior.

La endoscopia se debe llevar a cabo después de que el paciente esté estabilizado y se hayan administrado líquidos intravenosos o transfusiones en función de las necesidades. También se tratan las coagulopatías intensas o la trombocitopenia antes de llevar a cabo la endoscopia, ya que la corrección de estos trastornos puede conseguir la resolución de la hemorragia y las técnicas disponibles de hemostasia endoscópica son limitadas en este tipo de pacien-

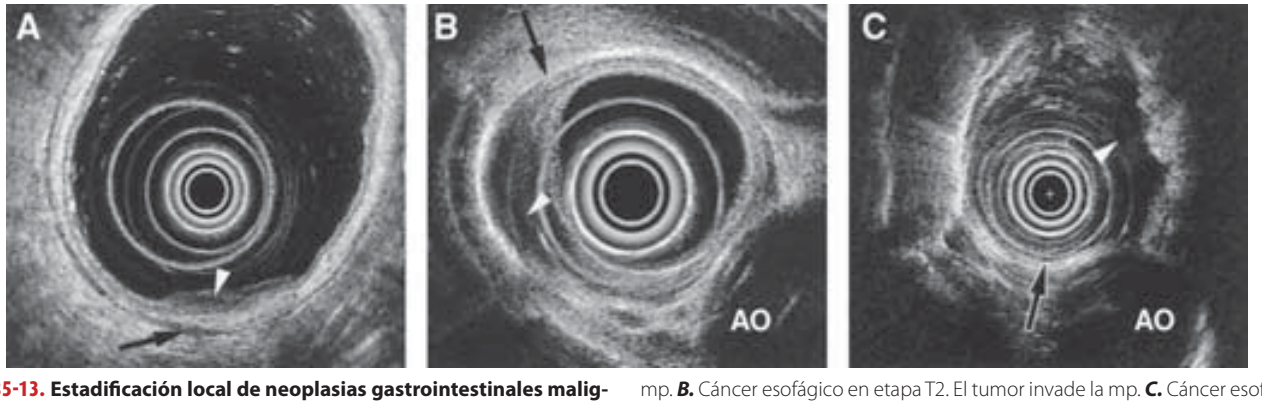

FIGURA 285-13. Estadificación local de neoplasias gastrointestinales malignas por medio de ecografía endoscópica. En cada ejemplo la cabeza de *flecha blanca* señala el tumor primario y la *flecha negra* indica la *muscularis propria* (mp) de la pared intestinal. "AO" indica aorta. ***A.*** Cáncer gástrico en T1. El tumor no invade la mp. ***B.*** Cáncer esofágico en etapa T2. El tumor invade la mp. ***C.*** Cáncer esofágico en etapa T3. El tumor se extiende a través de la mp hacia el tejido contiguo y sobresale focalmente en la aorta.

CUADRO 285-1 PROFILAXIS CON ANTIBIÓTICO EN ALGUNOS PROCEDIMIENTOS ENDOSCÓPICOS

Estado del paciente	Procedimiento contemplado	Profilaxis con antibióticos[a]
Alto riesgo: válvula protésica, antecedente de endocarditis, derivación sistémico pulmonar, injerto vascular sintética (<1 año de antigüedad), cardiopatía congénita cianótica compleja	Alto riesgo[b] Bajo riesgo[c]	Recomendada Opcional (datos insuficientes)
Riesgo moderado: la mayoría de las demás anormalidades congénitas, disfunción valvular adquirida (cardiopatía reumática), miocardiopatía hipertrófica, prolapso de la válvula mitral con insuficiencia o engrosamiento de las valvas	Alto riesgo Bajo riesgo	Opcional (datos insuficientes) No recomendada[d]
Bajo riesgo: CABG, reparación del defecto en el tabique o conducto arterial persistente, prolapso de la válvula mitral sin insuficiencia valvular, marcapasos, desfibriladores implantables	Alto o bajo riesgo	No recomendada
Obstrucción de vías biliares Quiste pancreático Hemorragia gastrointestinal aguda por cirrosis	ERCP ERCP, EUS-FNA Todos los procedimientos endoscópicos	Recomendada Recomendada Recomendada
Ascitis, pacientes con inmunodeficiencia Articulaciones protésicas Todos los pacientes	Alto riesgo Bajo riesgo Todos los procedimientos endoscópicos Colocación de una sonda de alimentación endoscópica por vía percutánea	Sin recomendación No recomendada No recomendada Recomendada (cefalosporina o equivalente parenteral)

[a] Los esquemas de profilaxis cardiaca incluyen amoxicilina, 2 g PO, 1 h antes o ampicilina, 2 g IV, 30 min antes del procedimiento. En pacientes alérgicos a la penicilina puede sustituirse con clindamicina, 600 mg PO; cefalexina o cefadroxil, 2 g PO; o azitromicina o claritromicina, 500 mg PO; o cefazolina 1 g IV o IM; o vancomicina, 1 g IV. Los esquemas para indicaciones no cardiacas son variables.
[b] Procedimientos endoscópicos de alto riesgo: dilatación de estenosis, escleroterapia de várices, ERCP/obstrucción de las vías biliares.
[c] Procedimientos endoscópicos de bajo riesgo: EGD y colonoscopia con o sin biopsia y resección de pólipos, ligaduras de várices.
[d] Existe controversia y son variables las recomendaciones. Véase, por ejemplo, Dajani AS et al: Clin Infect Dis 25:1448, 1997.
Nota: GABG, injerto de derivación de la arteria coronaria (*coronary artery bypass grafting*); ERCP, colangiopancreatografía retrógrada endoscópica; EUS, ecografía endoscópica; FNA, aspiración con aguja fina (*fine-needle aspiration*); EGD, esofagogastroduodenoscopia.
Fuente: adaptado de WK Hirota et al: Guidelines for antibiotic prophylaxis for GI endoscopy. Gastrointest Endosc 58(4):475, 2003; reproducido con autorización.

tes. Asimismo es necesario prestar atención a las alteraciones metabólicas. Se debe considerar la posibilidad de llevar a cabo una intubación traqueal para proteger las vías respiratorias antes de realizar una endoscopia superior en pacientes con hematemesis repetidas y en los que se sospechan várices esofágicas.

En la mayoría de los pacientes con hematoquecias severas es posible realizar colonoscopia después de administrar una purga rápida del colon con solución de polietilenglicol; el líquido de preparación muchas veces se administra a través de la sonda nasogástrica. La colonoscopia logra un mayor índice de confirmación diagnóstica que la angiografía en casos de hemorragia de la porción inferior del aparato gastrointestinal y en algunas situaciones es adecuado el tratamiento a través del endoscopio. En una minoría de casos, una hemorragia persistente y la inestabilidad hemodinámica recurrente impiden visualizar a través del endoscopio la mucosa del colon y es necesario utilizar otras técnicas (como gammagrafías para detectar hemorragias, angiografías o incluso una colectomía subtotal de urgencia). En estos pacientes es preciso descartar la hemorragia masiva originada en la parte alta del aparato digestivo por medio del examen endoscópico de este segmento. Las mucosas anal y rectal deben visualizarse por medios endoscópicos en las primeras etapas de la rectorragia masiva ya que es posible identificar lesiones sangrantes en el conducto anal o cerca del mismo y a menudo son susceptibles de tratamiento por medio de técnicas hemostáticas transanales endoscópicas o quirúrgicas.

Úlcera péptica. El aspecto endoscópico de las úlceras pépticas proporciona información de utilidad para el pronóstico y sirve de guía respecto a la necesidad de tratamiento endoscópico en pacientes con hemorragia aguda (fig. 285-15). Una úlcera de base limpia conlleva un riesgo de hemorragia recidivante bajo, de 3 a 5%; los pacientes con melena y con una úlcera de base limpia suelen darse de alta desde el servicio de urgencias o de la sala de endoscopia si son jóvenes, fiables y por lo demás sanos. Los puntos planos de color rojo o púrpura en la base de la úlcera y los grandes coágulos adherentes que recubren la base de la úlcera tienen un riesgo de recidiva de la hemorragia de 10 y 20%, respectivamente. El tratamiento endoscópico a menudo se considera en el caso de una úlcera con un coágulo adherente. Cuando se observa un tapón plaquetario que sobresale de una pared vascular en la base de una úlcera (el llamado coágulo centinela o vaso visible), el riesgo de recidiva de la úlcera es de 40%. Este dato por lo general es motivo para aplicar tratamiento endoscópico con objeto de reducir la frecuencia de la recidiva de la hemorragia. En ocasiones, se observa el sangrado activo de una úlcera y en este caso el riesgo de que persista la hemorragia es de más de 90 por ciento.

El tratamiento endoscópico de las úlceras con estigmas de riesgo elevado típicamente reduce la tasa de recidiva de la hemorragia a 5 a 10%. Se dispone de diversas técnicas hemostáticas, como la inyección de adrenalina o de un medicamento esclerosante en el vaso y alrededor del mismo, "coagulación por coaptación" del vaso en la base de la úlcera utilizando una sonda térmica que se presiona sobre el sitio de la hemorragia, aplicación de grapas hemostáticas o una combinación de estas modalidades (video e25-1). El tratamiento con un inhibidor de la bomba de protones también disminuye el riesgo de hemorragia recidivante y se administrará en pacientes con estigmas endoscópicos de hemorragia reciente.

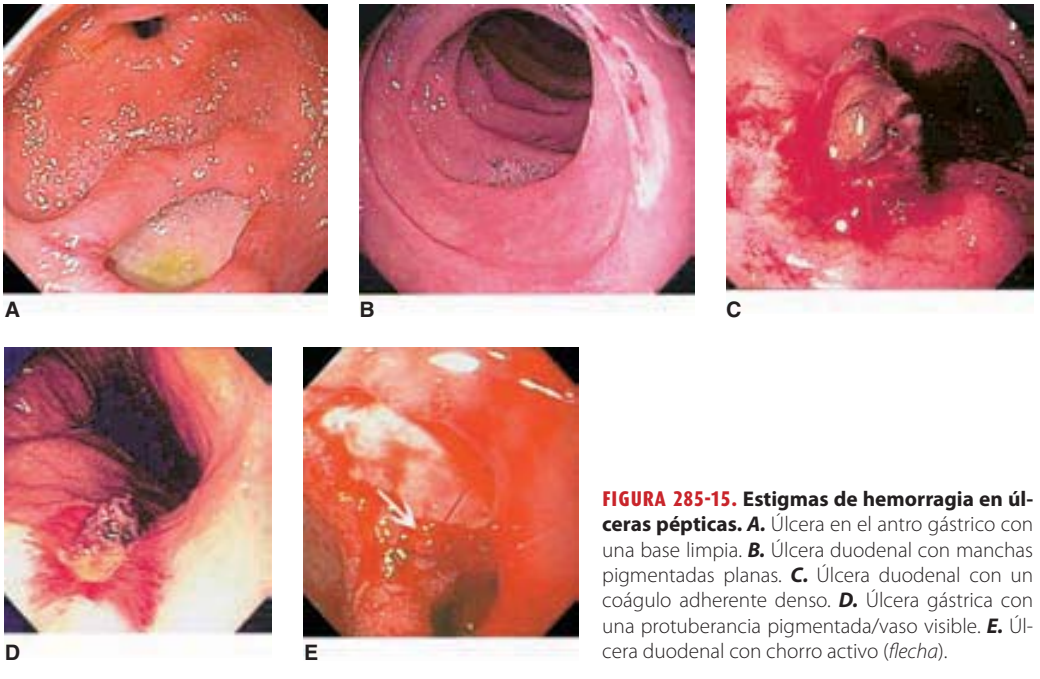

FIGURA 285-15. Estigmas de hemorragia en úlceras pépticas. ***A.*** Úlcera en el antro gástrico con una base limpia. ***B.*** Úlcera duodenal con manchas pigmentadas planas. ***C.*** Úlcera duodenal con un coágulo adherente denso. ***D.*** Úlcera gástrica con una protuberancia pigmentada/vaso visible. ***E.*** Úlcera duodenal con chorro activo (*flecha*).

FIGURA 285-16. Várices esofágicas.

FIGURA 285-18. Desgarro de Mallory-Weiss en la unión gastroesofágica.

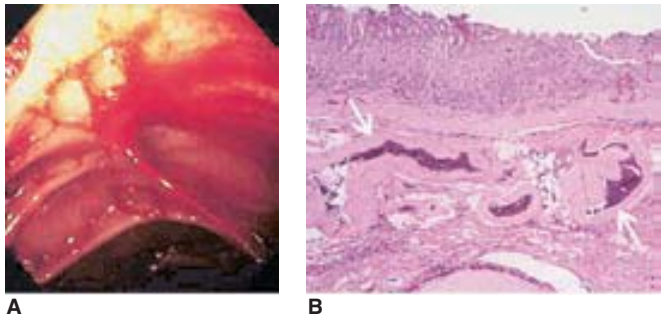

A B

FIGURA 285-17. Lesión de Dieulafoy. *A.* Lesión con hemorragia activa en yeyuno. No se observa una lesión subyacente en la mucosa. ***B.*** Características histológicas de una lesión gástrica de Dieulafoy. Se encuentra una arteria de calibre persistente (*flechas*) en la submucosa gástrica, inmediatamente debajo de la mucosa.

Várices. Dos estrategias complementarias guían el tratamiento de las várices sangrantes: el tratamiento local del vaso que sangra y el de la hipertensión portal subyacente. Los tratamientos locales (como escleroterapia endoscópica, colocación de bandas por vía endoscópica y taponamiento con una sonda de Sengstaken-Blakemore) controlan con eficacia las hemorragias agudas en la mayoría de los pacientes y siguen constituyendo el pilar del tratamiento de la fase aguda, aunque las técnicas que disminuyen las presiones portales (tratamiento farmacológico, derivaciones quirúrgicas o derivaciones intrahepáticas colocadas por medio de control radiográfico) también pueden ser importantes.

Cuando es posible, es preferible la ligadura con banda endoscópica como tratamiento local para controlar la hemorragia activa de várices esofágicas y para la erradicación subsiguiente de las várices esofágicas (fig. 285-16). En esta técnica, una várice es aspirada hacia un casquete adaptado al extremo del endoscopio y luego se descarga una banda de caucho desde el casquete, para ligar las várices (**video e25-2**). La hemorragia aguda puede controlarse hasta en 90% de los pacientes y son raras las complicaciones (p. ej., sepsis, ulceración esofágica sintomática o estenosis esofágica). La escleroterapia endoscópica es otra técnica en la cual se inyecta una solución trombógena esclerosante en las várices esofágicas o cerca de las mismas. La escleroterapia también controla la hemorragia aguda en la mayoría de los pacientes pero conlleva una mayor tasa de complicaciones. La hemorragia por várices grandes del fondo gástrico se trata mejor por medio de la inyección de cianoacrilato ("goma") (**video e25-3**), ya que la ligadura con banda o la escleroterapia de estas várices conllevan una elevada tasa de recidiva de la hemorragia. Ambas se utilizan cuando las várices sangran activamente durante la endoscopia o, lo que es más habitual, cuando las várices son la única causa identificable de hemorragia aguda.

Después del tratamiento de la hemorragia aguda se puede realizar otro tratamiento endoscópico electivo con el objetivo de erradicar las várices esofágicas y evitar la recurrencia de la hemorragia meses o años después. Este tratamiento crónico tiene menos éxito y sólo previene la recurrencia de la hemorragia a largo plazo en casi 50% de los pacientes. Los tratamientos farmacológicos que disminuyen la presión portal tienen eficacia similar y se pueden combinar las dos modalidades.

Lesión de Dieulafoy. Esta lesión, denominada también *arteria de calibre persistente*, es una arteriola de gran calibre que corre inmediatamente por debajo de la mucosa gastrointestinal y sangra a través de una erosión mucosa (fig. 285-17). La lesión de Dieulafoy se observa con mayor frecuencia en la curvatura menor del estómago proximal, provoca una hemorragia arterial masiva y es difícil de diagnosticar; con frecuencia sólo es posible identificarla después de endoscopias repetidas por hemorragia recurrente. El tratamiento endoscópico con un asa térmica suele controlar el sangrado agudo y permite hacer una ablación con éxito del vaso sangrante una vez que ha sido posible identificar el punto de sangrado (**video e25-4**). Se considera la embolización angiográfica o la sutura quirúrgica cuando no resulta eficaz el tratamiento endoscópico.

Desgarro de Mallory-Weiss. Éste es un desgarro mucoso lineal que se produce cerca de la unión gastroesofágica o a través de ella y que frecuentemente se asocia con náusea o vómito (fig. 285-18). Cuando el desgarro rompe una arteriola submucosa se puede producir una hemorragia aguda. El examen endoscópico es el mejor método diagnóstico y es posible tratar un desgarro con hemorragia activa por vía endoscópica con la inyección de adrenalina, coagulación por coaptación, grapas hemostáticas o ligadura con banda. A diferencia de la úlcera péptica, un desgarro de Mallory-Weiss con un coágulo centinela no sangrante en su base raras veces experimenta hemorragia recidivante y por tanto no requiere tratamiento endoscópico.

Ectasias vasculares. Éstas son anomalías vasculares mucosas planas que se diagnostican mejor por medio de endoscopia. Por lo general producen sangrado intestinal lento y tienen diversas distribuciones características en el tubo digestivo (fig. 285-19). Las ectasias vasculares del ciego (lesiones seniles), las ectasias vasculares del antro gástrico ("estómago en sandía") y las ectasias rectales provocadas por la radiación a menudo responden a la ablación endoscópica local, por ejemplo la coagulación de plasma con argón (*argon plasma coagulation*, APC). Los pacientes con ectasia vascular difusa del intestino delgado (asociada a insuficiencia renal crónica y telangiectasia hemorrágica hereditaria) pueden seguir sangrando pese al tratamiento endoscópico de lesiones fácilmente accesibles por medio de endoscopia estándar. En estos pacientes es de utilidad la enteroscopia con globo doble más tratamiento endoscópico, farmacoterapia con octreótido o tratamiento con estrógeno/progesterona o enteroscopia transoperatoria.

Divertículos de colon. Los divertículos se forman cuando las arterias nutricias penetran en la pared muscular del colon en su camino hacia la mucosa. La arteria situada en la base del divertículo puede sangrar, provocando una

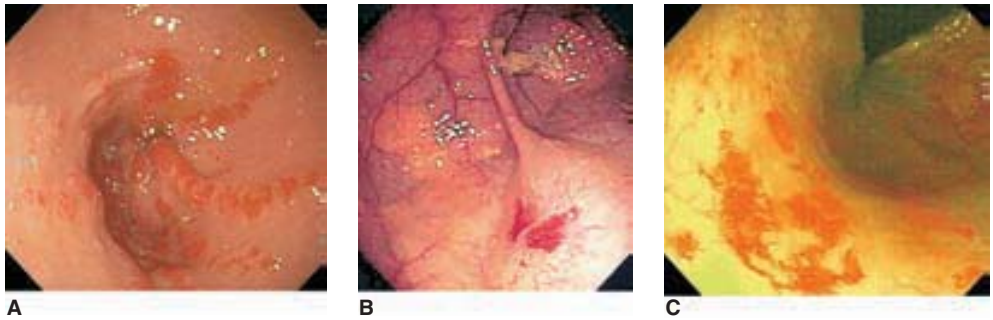

A B C

FIGURA 285-19. Ectasias vasculares gastrointestinales. *A.* Ectasias vasculares en el antro gástrico o "estómago en sandía", que se caracteriza por placas angiectásicas rojas planas o elevadas notables que irradian en forma de rayo de rueda desde el píloro hasta el antro. ***B.*** Ectasias vasculares en el ciego. ***C.*** Ectasias vasculares rectales provocadas por radiación en un paciente previamente tratado de cáncer de próstata.

hematoquecia indolora y masiva. La colonoscopia está indicada en los pacientes con hematoquecia y en los casos de presunta hemorragia diverticular ya que es necesario excluir otras causas de hemorragia (como ectasias vasculares, colitis y tumores malignos). Además, un divertículo con hemorragia activa puede ser localizado y tratado algunas veces durante la colonoscopia (**video e25-5**).

OBSTRUCCIÓN Y SEUDOOBSTRUCCIÓN DIGESTIVA

La endoscopia es útil para evaluar y tratar algunas formas de obstrucción digestiva. Una excepción importante es la obstrucción del intestino delgado, que no suele diagnosticarse por medio de endoscopia o no es accesible al tratamiento endoscópico. Las obstrucciones o seudoobstrucciones esofágicas, gastroduodenales y de colon se pueden diagnosticar todas por medio de endoscopia y con frecuencia pueden tratarse también con esta técnica.

Obstrucción esofágica aguda. La obstrucción esofágica por alimento impactado o por la ingestión de un cuerpo extraño es un suceso potencialmente fatal y representa una urgencia endoscópica. Si no se trata puede causar úlcera esofágica, con isquemia y perforación. Los pacientes con obstrucción esofágica persistente a menudo presentan hipersalivación y son incapaces de tragar agua; la endoscopia es generalmente la prueba diagnóstica de elección ya que es posible eliminar el material obstructivo con el endoscopio y permite determinar la presencia de una estenosis esofágica subyacente. Es necesario valorar la realización de radiografías de tórax y cuello antes de la endoscopia en pacientes con fiebre, obstrucción de 24 h o más de duración o que hayan ingerido objetos puntiagudos como una espina de pescado. Los estudios radiográficos con material de contraste interfieren en la endoscopia posterior y no es aconsejable realizarlos en pacientes con un cuadro clínico de obstrucción persistente a menos que se sospeche una perforación esofágica. En ocasiones, la nifedipina, los nitritos sublinguales o el glucagon por vía intravenosa, resuelven una impacción alimentaria esofágica, aunque en la mayoría de los pacientes existe un anillo, membrana o estenosis subyacentes y es necesario extraer el bolo alimenticio obstructivo con el endoscopio.

Obstrucción del orificio de salida gástrico. La obstrucción del orificio de salida gástrico suele ser causada por tumores malignos del antro gástrico prepilórico o por una úlcera péptica crónica con estenosis pilórica. Los pacientes vomitan alimento parcialmente digerido muchas horas después de haber comido. La descompresión gástrica con una sonda nasogástrica y el posterior lavado para extraer el material retenido es el primer paso del tratamiento. Entonces, si se desea, se puede confirmar el diagnóstico con una prueba de sobrecarga salina. La endoscopia es útil con fines tanto diagnósticos como terapéuticos. Los pacientes con estenosis pilórica se pueden tratar por medio de un balón de dilatación endoscópico del píloro, técnica que produce alivio de los síntomas a largo plazo en alrededor de 50% de los pacientes. La obstrucción pilórica maligna puede paliarse con endoprótesis expansibles colocadas por vía endoscópica en un paciente con un cáncer inoperable.

Obstrucción colónica y seudoobstrucción. Estas dos se presentan con distensión abdominal y malestar, timpanismo y un colon lleno de aire en la radiografía abdominal simple. La imagen radiográfica puede ser característica de una causa particular, como vólvulo del sigmoide **(fig. 285-20)**. Tanto la obstrucción estructural como la seudoobstrucción originan perforación colónica cuando no se tratan. La seudoobstrucción colónica aguda es una forma de íleo colónico que suele atribuirse a trastornos electrolíticos, medicamentos narcóticos, anticolinérgicos, movilidad (como después de una intervención quirúrgica) y hemorragia o masa retroperitoneal. A menudo confluyen múltiples factores causales. Se puede utilizar colonoscopia o una enema con contraste hidrosoluble para investigar una lesión obstructiva y distinguir la obstrucción de la seudoobstrucción. Uno de estos estudios diagnósticos se considerará seriamente si el paciente no tiene factores de riesgo claros para la seudoobstrucción, si las radiografías no muestran aire en el recto o si el enfermo no mejora cuando se le tratan las causas fundamentales de la seudoobstrucción. El riesgo de perforación cecal en la seudoobstrucción surge cuando el diámetro cecal sobrepasa 12 cm y en estos pacientes la descompresión del colon se logra utilizando neostigmina intravenosa, descompresión colonoscópica o la colocación de una sonda de cecostomía. La mayoría de los pacientes deben recibir una prueba de tratamiento conservador (con corrección de trastornos electrolíticos, eliminación de medicamentos agresores y aumento de la movilización) antes de someterse a un procedimiento descompresivo invasor por la seudoobstrucción colónica.

FIGURA 285-20. Vólvulo de sigmoide con el aspecto radiográfico característico de una "cámara doblada".

La obstrucción del colon constituye una indicación para realizar cirugías urgentes. Suele realizarse colostomía de derivación como método de urgencia y más tarde se opera al enfermo después de preparación intestinal para identificar la causa primaria. Otra posibilidad para aliviar la obstrucción cancerosa sin cirugía de urgencia es la colocación de una endoprótesis expansible por medio de colonoscopia, que permite preparar el intestino para una cirugía en una etapa **(fig. 285-21)**.

OBSTRUCCIÓN BILIAR AGUDA

El dolor constante e intenso que se produce cuando un cálculo biliar obstruye el colédoco con frecuencia lleva al paciente al hospital. El diagnóstico de la presencia de un cálculo se sospecha cuando el paciente está ictérico o cuando las enzimas hepáticas o pancreáticas están elevadas y se confirma mediante colangiografía directa (realizada por vía endoscópica, percutánea o durante la cirugía). La ERCP es actualmente la técnica de elección para el diagnóstico y tratamiento de los cálculos del colédoco en la mayor parte de los hospitales de Estados Unidos (figs. 285-9 y 285-10).

Estudios imagenológicos de las vías biliares. Aunque la ecografía transabdominal permite diagnosticar únicamente una minoría de los cálculos en las vías biliares, la colangiopancreatografía por resonancia magnética (*magnetic resonance cholangiopancreatography,* MRCP) y la ecografía endoscópica (EUS) tienen una precisión de más de 90% y son importantes para el diagnóstico. En la **figura 285-22** se muestran ejemplos de estas modalidades.

Si se sospecha en alto grado un cálculo en las vías biliares y se requiere el tratamiento urgente (como en un paciente con ictericia y sepsis biliar), la ERCP es el procedimiento de elección ya que sigue siendo el estudio de referencia para el diagnóstico y representa un tratamiento inmediato (**video e25-6**). Si es poco probable la existencia de un cálculo persistente en las vías biliares (como sería el caso en un paciente con pancreatitis biliar), la ERCP puede sustituirse con técnicas de imágenes menos cruentas y más seguras.

Colangitis ascendente. La tríada de Charcot de ictericia, dolor abdominal y fiebre se observa en 70% de los pacientes con colangitis ascendente y sepsis biliar. Como tratamiento inicial, estos enfermos se estabilizan con aporte de líquidos y antibióticos intravenosos. Suele realizarse una ecografía abdominal para detectar la presencia de cálculos biliares y dilatación del colédoco. Sin embargo, éste puede no estar dilatado al principio de una obstrucción biliar aguda. El tratamiento médico suele mejorar el estado clínico del paciente, proporcionando un periodo aproximado de 24 h durante el que debe restablecerse el drenaje biliar, más a menudo con ERCP. Los retrasos no justificados pueden dar lugar a un agravamiento de la sepsis y un incremento de la morbilidad. Además de la tríada de Charcot, la presentación de choque y confusión (péntada de Reynolds) será motivo para tratar de restablecer el drenaje biliar de manera urgente.

Pancreatitis litiásica. Los cálculos biliares pueden provocar una pancreatitis aguda cuando pasan por la ampolla de Vater. La presencia de una pan-

A

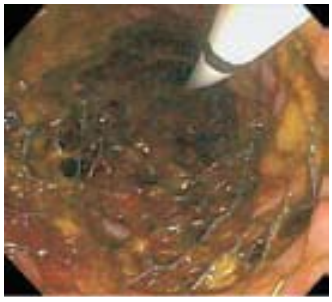

B

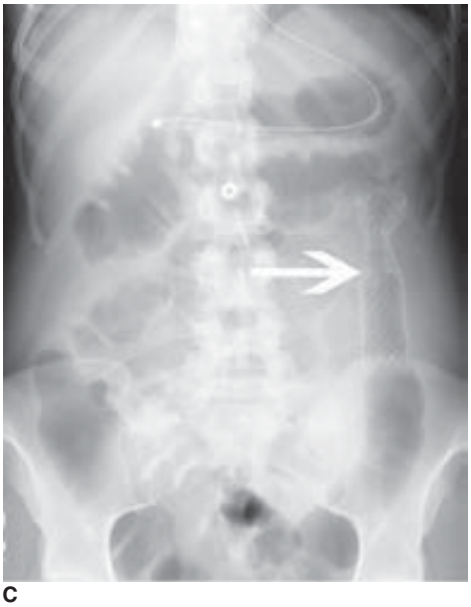

C

FIGURA 285-21. Carcinoma colónico obstructivo. ***A.*** Adenocarcinoma colónico que produce una notable estenosis luminal del colon descendente. ***B.*** Colocación endoscópica de una endoprótesis metálica autoexpansiva. ***C.*** Radiografía de una endoprótesis expandida a través del tumor obstructivo con una cintura residual (*flecha*). (*Imagen A cortesía del Dr. Glenn Alexander; reproducida con autorización.*)

creatitis litiásica suele implicar el paso de un cálculo hacia el duodeno y sólo alrededor de 20% de los pacientes son portadores de un cálculo persistente en la ampolla o el colédoco. Los cálculos retenidos son más frecuentes en los enfermos que presentan ictericia, pancreatitis grave o colangitis ascendente superpuesta.

La ERCP urgente disminuye la morbilidad de la pancreatitis litiásica en algunos subgrupos de pacientes, pero sigue sin estar claro si el beneficio de la ERCP se debe atribuir principalmente al tratamiento y prevención de la colangitis ascendente o al alivio de la obstrucción del conducto pancreático. La ERCP está indicada al principio del tratamiento de la pancreatitis litiásica si se sospecha también una colangitis ascendente, en especial en un paciente ictérico. Al parecer la ERCP de urgencia beneficia a individuos en quienes es posible anticipar la aparición de pancreatitis grave por medio de la valoración de un índice clínico (como sería la puntuación de Glasgow o de Ranson).

ENDOSCOPIA PROGRAMADA

DISPEPSIA Y REFLUJO

La dispepsia es una molestia urente en el abdomen superior que puede ser provocada por diversos procesos como reflujo gastroesofágico, úlcera péptica y "dispepsia no ulcerosa", una categoría heterogénea en la que se incluyen trastornos de la motilidad, la sensibilidad y la somatización. Las enfermedades malignas del estómago y el esófago son causas poco frecuentes de dispepsia. Una anamnesis cuidadosa permite realizar un diagnóstico diferencial exacto de dispepsia sólo a la mitad de los pacientes. En el resto, la endoscopia puede ser un instrumento diagnóstico útil, en especial en los pacientes cuyos síntomas no se alivian con tratamiento sintomático empírico.

ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFÁGICO (GERD)

Cuando están presentes los síntomas clásicos de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (*gastroesophageal reflux disease*, GERD), como pirosis y ardor subesternal, por lo general son suficientes el diagnóstico de presunción y el tratamiento empírico. Si bien la endoscopia es sensible para el diagnóstico de esofagitis **(fig. 285-23)** puede pasar por alto casos de enfermedad por reflujo no erosivo (*nonerosive reflux disease*, NERD), ya que algunos pacientes presentan reflujo sintomático sin esofagitis. El estudio más sensible para el diagnóstico de reflujo gastroesofágico es la vigilancia ambulatoria del pH durante 24 h. Para valorar el esófago y descartar otras enfermedades, la endoscopia está indicada en pacientes con síntomas de reflujo resistentes a la farmacoterapia; en los enfermos con síntomas alarmantes como disfagia, adelgazamiento o hemorragia gastrointestinal y en aquellos con dispepsia recidivante después del tratamiento que no se debe claramente a reflujo según los datos clínicos. La endoscopia está indicada en pacientes con pirosis crónica (≥10 años) frecuente, que tienen un riesgo de esófago de Barrett seis veces más en comparación con un paciente que tiene menos de un año de síntomas de reflujo. Los individuos con esófago de Barrett (fig. 285-3) por lo general entran a un programa de endoscopia periódica con biopsias para detectar displasia o carcinoma incipiente. Se han desarrollado tratamientos endoscópicos para el reflujo gastroesofágico como alternativas a los tratamientos farmacológicos y laparoscópicos y todavía se está evaluando su utilidad en el tratamiento de los pacientes.

Úlcera péptica

La úlcera péptica causa clásicamente dolor urente o retortijones, con frecuencia de aparición nocturna, que se alivian de manera rápida con la ingestión de alimento o antiácidos. Aunque la endoscopia es la prueba diagnóstica más sensible para la úlcera péptica, su realización inmediata es una estrategia costosa en pacientes jóvenes con síntomas dispépticos de tipo ulceroso, a menos que se pueda disponer de la endoscopia a bajo costo. En los pacientes en los que se sospecha una úlcera péptica se debe evaluar la presencia de una infección por

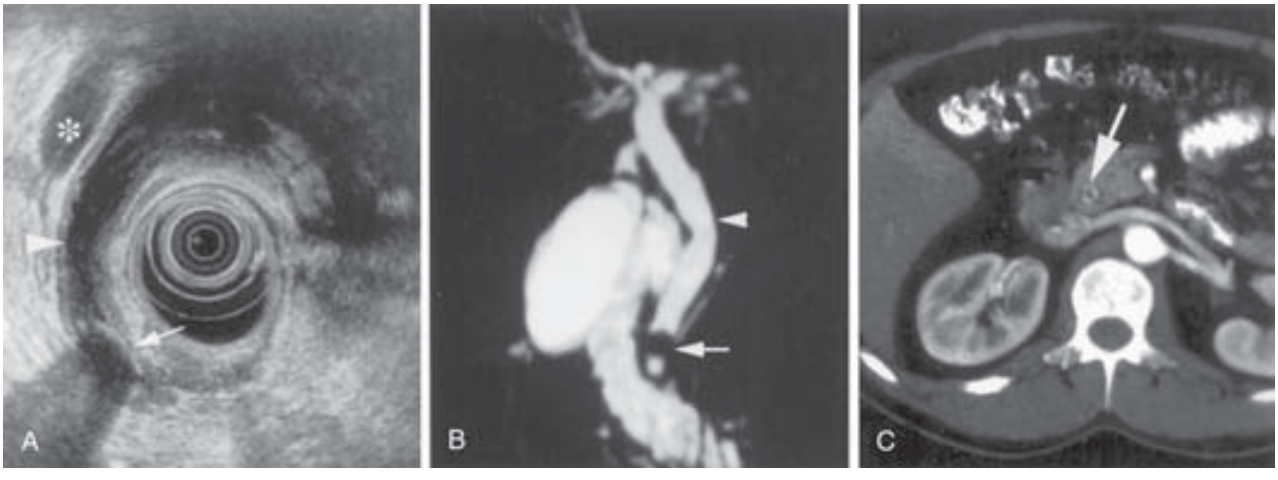

FIGURA 285-22. Métodos imagenológicos de las vías biliares. Las *flechas* señalan los cálculos en el conducto biliar. Las *cabezas de flecha* señalan el colédoco y el *asterisco* señala la vena porta. ***A.*** Ecografía endoscópica (EUS). ***B.*** Colangiopancreatografía con resonancia magnética (MRCP). ***C.*** Tomografía computadorizada.

FIGURA 285-23. Causas de esofagitis. *A.* Esofagitis con reflujo grave y ulceración y fiabilidad de la mucosa. ***B.*** Esofagitis por citomegalovirus. ***C.*** Esofagitis por virus del herpes simple con múltiples ulceraciones superficiales. ***D.*** Esofagitis candidósica con placas blanquecinas adherentes a la mucosa esofágica.

Helicobacter pylori. La serología (que documenta una infección presente o pasada) y la prueba de urea en el aliento (que demuestra la presencia de una infección actual) son pruebas menos cruentas y costosas que la endoscopia con biopsia. Los pacientes con síntomas alarmantes y los que tienen síntomas persistentes pese al tratamiento habrán de someterse a examen endoscópico para descartar cáncer gástrico y otras causas.

DISPEPSIA NO ULCEROSA

La dispepsia no ulcerosa se acompaña de meteorismo y, a diferencia de la úlcera péptica, por lo general no remite y experimenta recidivas. La mayoría de los pacientes obtienen poco alivio con el tratamiento acidorreductor, procinético o contra *Helicobacter* y es típico que se remitan para examen endoscópico a fin de descartar una úlcera resistente y valorar otras causas. Si bien la endoscopia es de utilidad para excluir otros diagnósticos, es limitada su repercusión en el tratamiento de los enfermos con dispepsia no ulcerosa.

DISFAGIA

Alrededor de 50% de los individuos con dificultad para la deglución tienen una obstrucción mecánica; los restantes presentan un trastorno de la motilidad, como acalasia o espasmo difuso del esófago. La historia clínica cuidadosa con frecuencia sugiere el diagnóstico y lleva a la solicitud de las pruebas diagnósticas adecuadas. La estenosis esofágica (fig. 285-24) produce normalmente disfagia progresiva, primero para sólidos y luego para líquidos; por el contrario, los trastornos esofágicos motores con frecuencia provocan disfagia intermitente tanto para sólidos como para líquidos. Algunos procesos subyacentes presentan características propias en la historia clínica: el anillo de Schatzki (fig. 285-25) provoca disfagia episódica para sólidos, de manera característica al inicio de una comida; los trastornos motores faríngeos se asocian a dificultad para iniciar la deglución ("disfagia de transferencia") y reflujo nasal al tragar y la acalasia puede producir regurgitación nocturna de restos de alimento no digerido.

FIGURA 285-25. Anillo de Schatzki en la unión gastroesofágica.

Cuando se sospecha una obstrucción mecánica la endoscopia es útil como método diagnóstico inicial, ya que permite hacer una biopsia inmediata y dilatar las estenosis, masas o anillos. El observar múltiples anillos corrugados en todo el esófago estenosado hará sospechar de una esofagitis eosinofílica, una causa de disfagia recidivante e impacción de alimento cada vez más reconocida (fig. 285-26). El paso a ciegas o forzado del endoscopio puede provocar una perforación en un paciente con estenosis del esófago cervical o un divertículo de Zencker, aunque el paso suave de un endoscopio bajo visión directa es razonablemente seguro. La endoscopia puede pasar por alto un anillo o estenosis sutil en algunos pacientes.

Cuando se sospecha un trastorno de la motilidad, las mejores pruebas diagnósticas iniciales son la radiografía esofágica o el estudio de bario con video o ambos a la vez. Se puede evaluar el mecanismo de deglución faríngeo, el peristaltismo esofágico y el esfínter esofágico inferior. En algunos trastornos también puede ser importante para el diagnóstico realizar después una manometría esofágica.

ANEMIA Y SANGRE OCULTA EN HECES

La anemia ferropénica se puede atribuir a absorción deficiente de hierro (como en el esprue celiaco) o, más a menudo, a pérdida crónica de sangre. El sangrado intestinal debe sospecharse seriamente en varones y mujeres posmenopáusicas con anemia ferropénica y en estos pacientes está indicada la colonoscopia, incluso en ausencia de sangre oculta detectable en heces. Alrededor de 30% presentarán grandes pólipos de colon, 10% cáncer colorrectal y el resto lesiones vasculares del colon. Cuando no se encuentra una fuente convincente de sangrado en el colon se debe realizar también una endoscopia gastrointestinal superior; si tampoco se encuentra lesión es necesario realizar biopsias duodenales para descartar esprue (fig. 285-27). Puede ser adecuado estudiar el intestino delgado si tanto la EGD como la colonoscopia no han aportado resultados (fig. 285-28).

Los métodos para identificar sangre oculta en heces detectan hemoglobina o la fracción hemo y son los más sensibles para descubrir la pérdida hemática por el colon, aunque también detectan volúmenes mayores de sangre perdida en la porción alta del aparato gastrointestinal. Los sujetos que tienen más de 50 años y sangre oculta en heces de aspecto normal deben ser sometidos a colonoscopia para corroborar o descartar la presencia de una neoplasia colorrectal. Este método tiene índice de confirmación diagnóstica menor que en el caso de la anemia ferropénica. El que también se realice endoscopia de la porción superior o no, depende en gran medida del cuadro clínico del enfermo.

El intestino delgado puede ser también el origen de una hemorragia intestinal crónica, en especial cuando la colonoscopia y la endoscopia superior no son diagnósticas. La utilidad de su estudio depende del contexto clínico y es de máxima importancia en los pacientes en que la hemorragia produce anemia crónica o recurrente. Aunque los estudios radiográficos del intestino delgado

FIGURA 285-24. Estenosis esofágica péptica asociada a ulceración y cicatrización de la parte distal del esófago.

FIGURA 285-26. Esofagitis eosinofílica con múltiples anillos circulares del esófago que crean un aspecto corrugado y una grapa impactada en la unión esofagogástrica estenosada. El diagnóstico requiere biopsia y en el examen histológico se encuentran ≥20 eosinófilos/campo de gran resolución.

FIGURA 285-27. Pliegues duodenales festoneados en un paciente con esprue celiaco.

FIGURA 285-29. Innumerables pólipos colónicos de diversos tamaños en un paciente con síndrome de poliposis adenomatosa familiar.

suelen ser normales, la enteroscopia parcial o total permite un diagnóstico específico en 50% de estos pacientes (fig. 285-28). Los datos más frecuentes son ectasias vasculares mucosas.

DETECCIÓN DE CÁNCER COLORRECTAL

Una gran parte de los cánceres de colon se desarrollan a partir de adenomas de colon previos y el cáncer colorrectal se puede evitar en su mayor parte detectando y resecando los pólipos adenomatosos del colon (**video e25-7**). La elección de la estrategia de detección en una persona asintomática depende de sus antecedentes personales y familiares. Los individuos con enteropatía inflamatoria o antecedente de pólipos colorrectales y los miembros de familias con pólipos adenomatosos o cáncer o determinados síndromes familiares (**fig. 285-29**), tienen más riesgo de cáncer de colon. Un individuo sin estos factores en general se considera con un riesgo promedio.

En el **cuadro 285-2** se resumen las modalidades para la detección sistemática. Si bien está demostrado que los análisis de las heces para buscar sangre oculta disminuyen la mortalidad por cáncer colorrectal, no detectan algunas neoplasias malignas y muchos pólipos y la visualización directa del colon representa una modalidad de detección sistemática más eficaz. La sigmoidoscopia o la colonoscopia se utilizan para la detección sistemática del cáncer en pacientes asintomáticos con riesgo promedio. El empleo de la sigmoidoscopia se basó en la observación histórica de que la mayoría de las neoplasias malignas colorrectales se presentaban en el recto y en el hemicolon izquierdo y que los pacientes con neoplasias malignas en el hemicolon derecho tenían pólipos del lado izquierdo. Sin embargo, en los últimos decenios se ha modificado la distribución del cáncer colónico, de manera que la proporción de neoplasias malignas del recto y del hemicolon izquierdo es menor que antes. Los estudios a gran escala de la colonoscopia para la detección rutinaria de individuos con riesgo promedio muestran que las neoplasias malignas tienen una distribución aproximadamente igual entre el hemicolon izquierdo y el derecho y la mitad de los pacientes con lesiones del hemicolon derecho no tienen pólipos en el izquierdo. Por consiguiente, la visualización de todo el colon al parecer es la modalidad óptima para la detección y la prevención del cáncer colorrectal.

La *colonoscopia virtual* (*virtual colonoscopy*, VC) es una técnica radiográfica que permite obtener imágenes del colon con CT tras la insuflación tansrectal de la luz colónica. El procesamiento computadorizado de las imágenes de CT genera una representación electrónica de un "vuelo" virtual por la luz colónica, de una manera muy parecida a lo observado con la colonoscopia (**fig. 285-30**). La mayoría de los estudios comparativos de la colonoscopia virtual con la colonoscopia estándar han demostrado que la primera carece de sensibilidad adecuada para los pólipos, pero los refinamientos técnicos han mejorado sus características de desempeño y en un estudio permitió detectar más pólipos que la colonoscopia estándar. Es posible que la colonoscopia virtual se utilice en forma más generalizada para la detección sistemática del cáncer colorrectal, sobre todo en instituciones con la habilidad para realizar esta técnica. Los datos detectados durante la colonoscopia virtual a menudo requieren colonoscopia estándar subsiguiente para confirmar el diagnóstico y para el tratamiento.

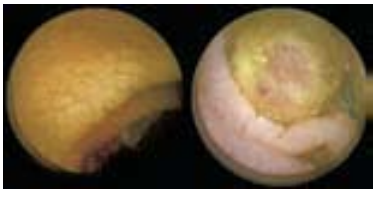

FIGURA 285-28. Imágenes endoscópicas con cápsula de un pliegue yeyunal levemente festoneado (*izquierda*) y un tumor ileal (*derecha*) en un paciente con esprue celiaco. (*Imágenes cortesía de la Dra. Elizabeth Rajan; reproducida con autorización.*)

DIARREA

La mayor parte de los casos de diarrea son agudos, de curación espontánea y se deben a infecciones o medicamentos. La diarrea crónica (la que dura más de seis semanas) suele deberse a una enfermedad primaria inflamatoria, por absorción deficiente o de la motilidad; es menos probable que se resuelva espontáneamente y por lo general requiere un estudio diagnóstico. Los pacientes con diarrea crónica o diarrea aguda grave sin causa explicable deben someterse a endoscopia si la búsqueda de microorganismos patógenos en heces no es positiva. La elección de la prueba endoscópica depende del contexto clínico.

Los pacientes con síntomas colónicos y datos como diarrea sanguinolenta, tenesmo, fiebre o leucocitosis en las heces, por lo general son sometidos a sigmoidoscopia o colonoscopia para investigar una colitis (fig. 285-4). La sigmoidoscopia suele ser suficiente y resulta la mejor prueba diagnóstica inicial en gran parte de estos casos. Por otra parte, los pacientes que presentan signos y síntomas que sugieren una enfermedad del intestino delgado, como heces líquidas voluminosas, intenso adelgazamiento y absorción deficiente de hierro, calcio o grasas, deben estudiarse mediante endoscopia gastrointestinal alta con biopsias y aspirados duodenales.

Muchos pacientes con diarrea crónica no encajan en ninguna de estas pautas. En caso de un antecedente prolongado de estreñimiento y diarrea alternante que data de las primeras etapas de la adultez, sin hallazgos como sangre en las heces o anemia, se puede establecer un diagnóstico de síndrome de intestino irritable sin la visualización directa del intestino. La esteatorrea y el dolor abdominal superior deben orientar a un estudio del páncreas más que del intestino. Los pacientes en que la diarrea crónica no es fácil de clasificar deben estudiarse inicialmente con una colonoscopia para examinar todo el colon (y el íleon terminal) en busca de una enfermedad inflamatoria o neoplásica.

HEMATOQUECIA LEVE

La sangre roja brillante expulsada con heces formadas y de color pardo (o sobre ellas) suele ser de origen rectal, anal o sigmoideo distal (**fig. 285-31**). Los pacientes con hematoquecia, incluso leve, deben ser investigados con sigmoidoscopia para excluir la presencia de pólipos grandes o cánceres en el intestino distal. Los que refieren la presencia de sangre roja sólo en el papel higiénico y no en la taza del inodoro o en las heces, están sangrando de una lesión del conducto anal y el examen cuidadoso externo y digital, junto con la anoscopia, son suficientes para establecer el diagnóstico en la mayoría de estos casos.

PANCREATITIS

Alrededor de 20% de los pacientes con pancreatitis no presentan una causa identificable después de la investigación clínica habitual (incluida la revisión del uso de medicamentos y de alcohol, determinación de los valores séricos de triglicéridos y calcio, ecografía abdominal y CT). Las técnicas endoscópicas permiten realizar un diagnóstico específico en la mayoría de estos pacientes, con lo que a menudo se modifica el tratamiento clínico. La investigación endoscópica está particularmente indicada si el paciente ha tenido más de un episodio de pancreatitis.

La microlitiasis o presencia de cristales microscópicos en la bilis es una de las principales causas de pancreatitis aguda previa no explicada y algunas veces se observa durante una ecografía abdominal como una capa de barro biliar o como partículas de material ecogénico flotante en la vesícula biliar. Se puede obtener bilis de la vesícula para su análisis microscópico administrando un análogo de la colecistocinina durante la endoscopia, lo que produce contrac-

CUADRO 285-2 MODALIDADES PARA LA DETECCIÓN SISTEMÁTICA DEL CÁNCER COLORRECTAL

	Recomendación	Comentarios
Pacientes con riesgo promedio		
Individuos asintomáticos ≥50 años de edad	Exámenes anuales para sangre oculta en heces, dos muestras de tres deposiciones consecutivas	No se logra detectar muchos pólipos en algunas neoplasias malignas
	Sigmoidoscopia flexible cada 5 años *o*	No se detectan algunos pólipos y neoplasias malignas
	Colonoscopia cada 10 años	La colonografía con CT puede convertirse en una alternativa razonable (véase texto)
	Enema de bario de doble contraste cada 5 años	Menos sensibilidad que la colonoscopia para pólipos y cáncer
Pacientes con riesgo elevado		
Antecedentes personales: cáncer colónico	Se evalúa todo el colon alrededor del tiempo de resección, luego colonoscopia en 3 años	
Antecedentes personales: adenomas avanzados, de gran tamaño o menos de tres, completamente resecados	Se repite la colonoscopia en 3 años	
Uno o dos adenomas tubulares pequeños	Se repite colonoscopia en 5 años	
Antecedentes personales: colitis ulcerosa difusa crónica (>8 años) o colitis de Crohn o colitis ulcerosa del lado derecho >15 años de duración	Colonoscopia con biopsia cada 1-3 años	
Antecedentes familiares: familiar de primer grado ≥60 años de edad con cáncer colorrectal o pólipo adenomatoso o dos familiares de segundo grado con un antecedente de cáncer colorrectal	Riesgo igual que el promedio, pero comienza a los 40 años de edad	
Antecedente familiar: menos de dos familiares de primer grado con cáncer colónico o un solo familiar de primer grado con cáncer colónico o pólipos adenomatosos diagnosticados a una edad <60 años	Colonoscopia cada 5 años a partir de los 40 o 10 años más joven que el primer diagnosticado en la familia, lo que suceda primero	
Antecedentes familiares: un familiar de segundo o de tercer grado con cáncer colorrectal	Igual que el riesgo promedio	
Antecedente familiar: poliposis adenomatosa familiar	Sigmoidoscopia anual, comenzando a los 10-12 años de edad	Considérese asesoramiento y pruebas genéticas
Antecedente familiar: cáncer colorrectal no polipósico hereditario	Colonoscopia cada 1-2 años, comenzando a los 20-25 años de edad o 10 años más joven que el caso afectado en la familia, lo que resulte primero	Considérese asesoramiento y pruebas genéticas

Fuente: adaptado de S Winawer et al: Colorrectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale–update based on new evidence. Gastroenterology 124-544, 2003; reproducido con autorización de la *American Gastroenterological Association*.

ción vesicular. La bilis se aspira del duodeno a medida que drena de la papila y la fracción más negra se examina para buscar cristales de colesterol o gránulos de bilirrubinato. La combinación de EUS de la vesícula y estudio microscópico de la bilis constituye quizá el medio más sensible para diagnosticar microlitiasis.

Las pancreatitis crónicas previas no detectadas, los tumores pancreáticos malignos y el páncreas dividido se pueden diagnosticar por medio de ERCP o ecografía endoscópica. La disfunción del esfínter de Oddi probablemente produce algunos casos de pancreatitis y se puede diagnosticar por medio de estudios de manometría realizados durante la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica.

La pancreatitis grave a menudo produce acumulación de líquido en el páncreas. Tanto los seudoquistes como las zonas de necrosis pancreática loculada pueden drenarse hacia el estómago o el duodeno por vía endoscópica, utilizando técnicas endoscópicas transpapilares y transmurales (**video e25-8**).

ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER

Por medio de EUS es posible la estadificación local de cánceres de esófago, estómago, páncreas, vías biliares y recto (fig. 285-13). La EUS con aspiración a través de aguja fina (fig. 285-14) constituye la evaluación preoperatoria más precisa para la estadificación del tumor y los ganglios locales, pero no detecta metástasis a distancia. Los detalles de la estadificación de la neoplasia local orientarán las decisiones terapéuticas en aspectos como la posibilidad de extirpación y la necesidad de tratamiento complementario. También se puede utilizar EUS con biopsia por medio de aguja transesofágica para identificar la presencia del cáncer pulmonar no microcítico en ganglios mediastínicos.

ENDOSCOPIA DE ACCESO ABIERTO

Cada vez se acostumbra más la programación directa de procedimientos endoscópicos por los médicos de atención primaria sin realizar antes la interconsulta al servicio de gastroenterología o *endoscopia de acceso abierto*. Cuando las indicaciones de la endoscopia están claras y son apropiadas, los riesgos de la técnica son bajos y el paciente entiende qué puede esperar de ella; las endoscopias de acceso abierto aceleran la atención de los enfermos y disminuyen los costos.

A los pacientes remitidos para este tipo de endoscopia se les debe haber practicado recientemente historia clínica, exploración física y revisión de la medicación. Se debe disponer de una copia de esta evaluación cuando el paciente vaya a realizarse la endoscopia. Los que presentan trastornos cardiovasculares o respiratorios inestables no deben ser remitidos directamente a endoscopia de acceso abierto. Los pacientes con algunos procesos cardiacos concretos que van a ser sometidos a determinados procedimientos deben recibir antibióticos profilácticos antes de la endoscopia (cuadro 285-1). Además, a los pacientes que toman anticoagulantes es necesario cambiarles el tratamiento antes de la endoscopia (**cuadro 285-3**). La mayoría de las pruebas sugieren que, cuando no hay un trastorno hemorrágico previo, es seguro llevar a cabo los

FIGURA 285-30. Imagen colonoscópica virtual de un pólipo colónico (*flecha*). (*Imagen cortesía del Dr. Jeff Fidler; reproducida con autorización.*)

FIGURA 285-31. Hemorroides internas con hemorragia (*flecha*) según se observan en una proyección del recto en retroflexión.

CUADRO 285-3 MANEJO DE ANTICOAGULANTES Y FÁRMACOS ANTIPLAQUETARIOS ANTES DE PROCEDIMIENTOS ENDOSCÓPICOS

Medicamento	Riesgo de hemorragia durante el procedimiento[a,b]	Alto riesgo de tromboembolia para el paciente[c]	Bajo riesgo de tromboembolia para el paciente[d]
Warfarina	Alto	Se suspende la warfarina 3-5 días antes del procedimiento; se considera heparina mientras el INR se mantenga por debajo del intervalo terapéutico	Se suspende la warfarina 3-5 días antes del procedimiento; se reinicia la warfarina después del procedimiento
	Bajo	Ningún cambio en el tratamiento anticoagulante; los procedimientos electivos habrán de demorarse hasta que el INR se encuentre en el intervalo supraterapéutico	
Heparina de bajo peso molecular	Alto	Considérese la suspensión por lo menos 8 h antes del procedimiento	
	Bajo	Ningún cambio en el tratamiento	
Clopidogrel o ticlopidina	Alto	Considérese la suspensión 5-10 días antes del procedimiento	
	Bajo	Ningún cambio en el tratamiento	
Ácido acetilsalicílico	Alto o bajo	Ningún cambio en el tratamiento	

[a] Procedimientos de riesgo elevado: polipectomía, dilatación de estenosis, tratamiento de várices, colocación de sonda de gastrostomía, esfinterotomía biliar, ecografía endoscópica (EUS) con aspiración por medio de aguja fina (FNA), ablación con láser y coagulación.
[b] Procedimientos de bajo riesgo: endoscopia alta diagnóstica, colonoscopia o sigmoidoscopia, con o sin biopsia, colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (ERCP) sin esfinterotomía endoscópica; EUS sin aspiración por medio de aguja fina (FNA).
[c] Trastornos con alto riesgo: fibrilación auricular asociada a cardiopatía valvular, válvula mecánica en la posición mitral, válvula mecánica y complicación tromboembólica previa.
[d] Trastornos con bajo riesgo: fibrilación auricular no valvular sin complicación o paroxística, válvula mecánica en la posición aórtica, válvula bioprotésica, trombosis de venas profundas.
Nota: INR, índice internacional normalizado (International Normalized Ratio).
Fuente: con adaptaciones de G Eisen et al: Guideline on the management of anticoagulation and antiplatelet therapy for endoscopic procedures. Gastrointest Endosc 55:775, 2002; y de M Zuckerman et al: ASGE guideline: The management of low molecular weight heparin and nonaspirin antiplatelet agents for endoscopic procedures. Gastrointest Endosc 61:189, 2005; reproducido con autorización.

procedimientos endoscópicos en pacientes que toman ácido acetilsalicílico y antiinflamatorios no esteroideos. Se dispone de pocos datos en relación con los riesgos de hemorragia en pacientes que reciben clopidogrel y que se someten a biopsia o tratamiento endoscópico, pero las directrices actuales recomiendan suspender este fármaco por lo menos cinco días antes de los procedimientos endoscópicos electivos.

Algunas indicaciones frecuentes para EGD abierta incluyen dispepsia rebelde a un ciclo de tratamiento apropiado, hemorragia de vías gastrointestinales y anorexia persistente o saciedad temprana. La colonoscopia "abierta" suele practicarse en varones o mujeres posmenopáusicas con anemia ferropénica, en personas mayores de 50 años que tienen sangre oculta en heces, en pacientes con el antecedente de pólipos adenomatosos o cáncer colorrectal y en el cribado en busca de esta última neoplasia. La sigmoidoscopia flexible suele realizarse como método "de acceso abierto".

Cuando los pacientes son remitidos para una colonoscopia de acceso abierto el médico de atención primaria puede tener que elegir la preparación del colon. Los preparados orales de uso habitual son las soluciones de lavado de polietilenglicol y de fosfato sódico. Este último puede provocar alteraciones de los líquidos y electrólitos, especialmente en pacientes con insuficiencia renal, insuficiencia cardiaca congestiva y más de 70 años de edad.

LECTURAS ADICIONALES

Baron TH: Expandable metal stents for the treatment of cancerous obstruction of the gastrointestinal tract. N Engl J Med 344:1681, 2001

Hu WH et al: Comparison between empirical prokinetics, helicobacter test-and-treat and empirical endoscopy in primary-care patients presenting with dyspepsia: A one-year study. World J Gastroenterol 12:5010, 2006

Imperiale TF et al: Risk of advanced proximal neoplasms in asymptomatic adults according to the distal colorectal findings. N Engl J Med 343:169, 2000

Jensen DM et al: Urgent colonoscopy for the diagnosis and treatment of severe diverticular hemorrhage. N Engl J Med 342:78, 2000

Lin S, Rockey DC: Obscure gastrointestinal bleeding. Gastroenterol Clin North Am 34:679-98, 2005

Rosman AS, Horsten MA: Meta-analysis comparing CT colonography, air contrast barium enema, and colonoscopy. Am J Med 120:203, 2007

286 Enfermedades del esófago

Raj K. Goyal

Dos funciones importantes del esófago son el transporte del bolo alimenticio desde la boca hasta el estómago y la prevención del flujo retrógrado del contenido gastrointestinal. La función de transporte del esófago comienza con el desplazamiento del alimento desde la boca y la faringe a través del esfínter esofágico superior (*upper esophageal sphincter,* UES) abierto hacia el esófago, e implica el peristaltismo del esófago y la relajación del esfínter esofágico inferior (*lower esophageal sphincter,* LES). El flujo retrógrado desde el estómago hasta el esófago es evitado por el esfínter esofágico inferior y del esófago hacia la faringe por el esfínter esofágico superior. **En el capítulo 38 se describe la fisiología de la deglución, la motilidad esofágica y la disfagia oral y faríngea.**

En condiciones normales, el esfínter esofágico inferior se relaja en relación con el peristaltismo esofágico tras la deglución. Sin embargo, la relajación del esfínter esofágico inferior sin peristaltismo esofágico ocurre durante los eructos y la distensión gástrica. La relajación transitoria del esfínter esofágico inferior (*transient lower esophageal sphincter relaxation,* tLESR) desencadenada por la distensión gástrica es un reflejo vagovagal. La relajación refleja del esfínter esofágico inferior aumenta con los inhibidores de la fosfodiesterasa 5, como el sildenafilo, que aumentan el monofosfato de guanosina cíclico (*cyclic guanosine monophosphate*, cGMP) en el músculo del esfínter, y es inhibida por los agonistas del ácido B aminobutírico gamma (*gamma-aminobutyric acid B*, GABA-B), como el baclofén. Los alimentos grasosos, el tabaquismo y las bebidas con alto contenido de xantina (té, café, cola) también disminuyen la presión del esfínter. Muchas hormonas y neurotransmisores modifican la presión del esfínter esofágico inferior. Los agonistas de los receptores muscarínicos M_2 y M_3, los agonistas adrenérgicos alfa, la gastrina, la sustancia P y la prostaglandina $F_{2\alpha}$ producen contracción del esfínter esofágico inferior. Por otra parte, la nicotina, los agonistas adrenérgicos beta, la dopamina, la colecistocinina, la secretina, el péptido intestinal vasoactivo (*vasoactive intestinal peptide*, VIP), el péptido relacionado con el gen de la calcitonina, la adenosina, la prostaglandina E, los donadores de óxido nítrico, como los nitratos, y los inhibidores de la fosfodiesterasa 5, disminuyen la presión del esfínter esofágico inferior.

SÍNTOMAS

DISFAGIA

Véase el capítulo 38.

PIROSIS, ODINOFAGIA Y DOLOR ESOFÁGICO

La pirosis o *agruras* es una sensación quemante retroesternal que puede ascender y descender como una ola. Cuando es intensa se irradia hacia los lados del tórax, el cuello y el ángulo de la mandíbula. Es un síntoma característico de la *esofagitis por reflujo* y puede asociarse a regurgitación o a una sensación de líquido caliente que sube hasta la boca. Se agrava al inclinarse hacia delante, al estirarse o al acostarse y empeora después de las comidas. Se alivia con la postura erecta, tragando saliva o agua y, sobre todo, tomando antiácidos. Al parecer se debe a la mayor sensibilidad de la mucosa y puede desencadenarse

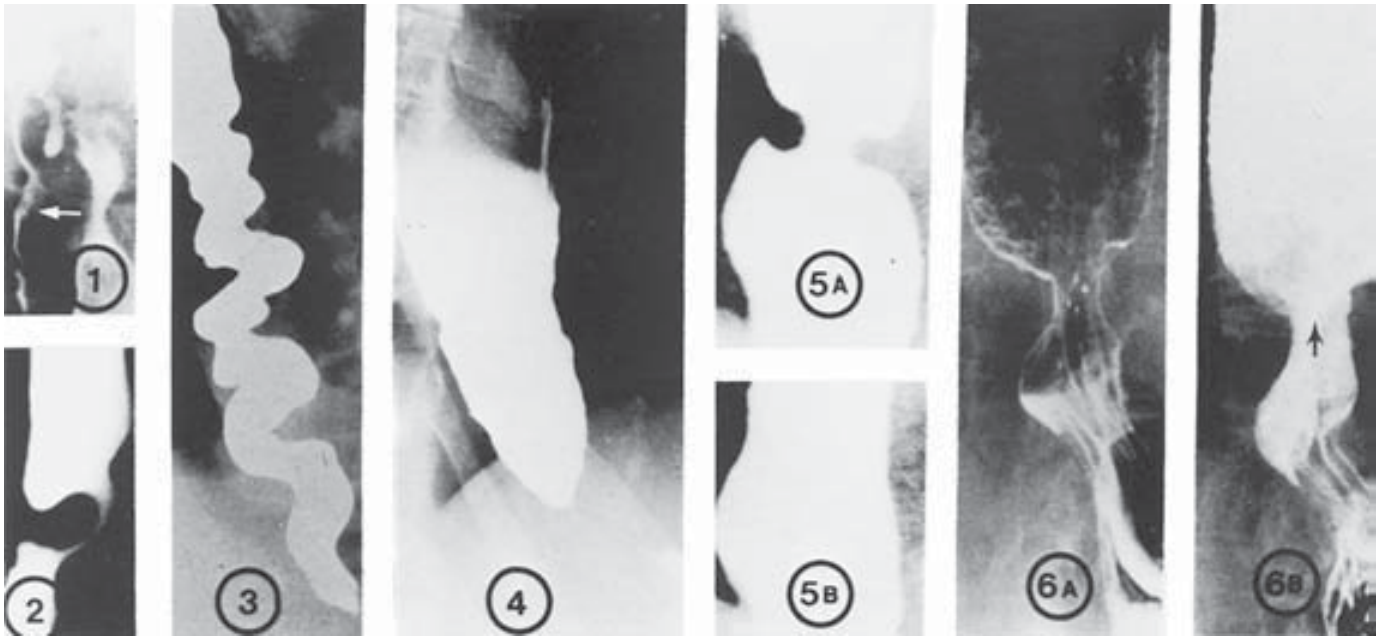

FIGURA 286-1. Aspecto radiológico de algunos trastornos motores de la faringe y el esófago. ***(1)*** Parálisis faríngea con aspiración traqueal (*flecha*). ***(2)*** Acalasia cricofaríngea. Obsérvese el prominente músculo cricofaríngeo, identificado por su uniformidad y situación en la pared posterior. ***(3)*** Espasmo esofágico difuso. Se aprecia la característica imagen en sacacorchos de la parte inferior del esófago. ***(4)*** Acalasia, que presenta dilatación del cuerpo esofágico con nivel hidroaéreo y esfínter esofágico inferior cerrado. ***(5)*** Anillo esofágico inferior muscular (contráctil). En ***5A*** existe una contracción asimétrica que ha desaparecido en ***5B***, obtenida en la misma exploración. ***(6)*** Esclerodermia. El esófago está dilatado y muestra estenosis ***(6A)*** y reflujo de bario desde el estómago ***(6B)***.

con la infusión de ácido clorhídrico diluido (0.1 *N*) (prueba de Bernstein) o de soluciones neutras hiperosmolares en el esófago.

La *odinofagia*, o deglución dolorosa, es característica de esofagitis no asociada a reflujo (en particular no ileal), especialmente la debida a virus del herpes o comprimidos. También se presenta en caso de úlcera péptica del esófago (úlcera de Barrett), carcinoma con afección periesofágica, lesión cáustica del esófago o perforación de éste. Es rara en la esofagitis por reflujo no complicada. Es preciso diferenciar la odinofagia del cólico causado por impacción de un bolo alimenticio.

El dolor torácico de origen esofágico que se parece al dolor cardiaco se denomina *dolor torácico no cardiaco* o *dolor torácico atípico.* Este dolor es diferente a la pirosis o a la odinofagia, y puede presentarse en el reflujo gastroesofágico (*gastroesophageal reflux disease*, GERD) o en los trastornos de la motilidad esofágica como el espasmo esofágico difuso (*diffuse esophageal spasm*, DES). El dolor torácico debido a la afección periesofágica por carcinoma o úlcera péptica es constante y agonizante. En ocasiones, diferentes tipos de dolor esofágico se presentan en forma concomitante en el mismo paciente, y a menudo los enfermos no pueden describir con precisión suficiente el dolor, por lo que no es posible clasificarlo. La arteriopatía coronaria siempre se descartará antes de considerar el esófago como el origen del dolor torácico atípico. La causa esofágica más frecuente de dolor torácico es la esofagitis por reflujo. Por tanto, se llevan a cabo estudios para investigar el reflujo gastroesofágico. Es común que se realice una prueba con inhibidores de la bomba de protones (*proton pump inhibitors*, PPI); en estos casos es de utilidad un estudio de la motilidad esofágica. Algunos pacientes con dolor torácico atípico resultan con espasmo esofágico difuso o acalasia. Sin embargo, la acalasia por lo general conlleva una disfagia concomitante. Algunos pacientes tienen anormalidades motoras inespecíficas del esófago de importancia indeterminada. En estos casos se intentan los relajantes de músculo liso. Sin embargo, se considera que un gran número de estos enfermos tienen síndrome de hipersensibilidad esofágica, el cual se pone de manifiesto por un bajo umbral para la producción del dolor con la distensión del esófago mediante un globo. En estos casos es de utilidad el tratamiento con un antidepresor en dosis bajas. Muchos de estos enfermos también tienen trastornos de la conducta y psicosomáticos como depresión, ansiedad o reacciones de pánico.

REGURGITACIÓN

La *regurgitación* es el retorno espontáneo y sin esfuerzo del contenido gástrico o esofágico a la boca. En la obstrucción esofágica distal con estasis, como la secundaria a acalasia o a un divertículo grande, el material regurgitado consiste en un líquido mucoso insípido o en alimentos no digeridos. La regurgitación de un material amargo o ácido se observa en el reflujo gastroesofágico grave y se asocia con incompetencia de ambos esfínteres esofágicos. La regurgitación produce tos crónica, laringitis y aspiración laríngea, con accesos de tos y asfixia que pueden despertar al paciente mientras duerme. Puede ocasionar neumonía por broncoaspiración. En algunos enfermos la regurgitación y la rumia representan un problema de conducta. La pirosis es una hipersecreción salival refleja que ocurre en respuesta a la esofagitis tópica y no debe confundirse con regurgitación.

ESTUDIOS DIAGNÓSTICOS

ESTUDIOS RADIOLÓGICOS

El trago de bario con fluoroscopia y una esofagografía a menudo se utilizan para valorar trastornos estructurales y motores y constituyen el estudio inicial preferible en los trastornos de la motilidad. El estudio videofluoroscópico de la deglución se enfoca a las fases oral y faríngea de la deglución (cap. 38). El encontrar un reflujo espontáneo de bario del estómago al esófago no es fiable como signo de reflujo gastroesofágico. El peristaltismo esofágico se estudia mejor en la posición recumbente, ya que en la posición vertical el paso de bario ocurre en gran parte por el efecto exclusivo de la gravedad. Una esofagografía de doble contraste, obtenida recubriendo la mucosa esofágica con bario y distendiendo la luz del esófago con aire mediante el empleo de gránulos efervescentes, es muy útil para demostrar úlceras en la mucosa y neoplasias malignas en etapa incipiente. Un trozo de pan empapado en bario o un comprimido de bario de 13 mm a veces se utilizan para demostrar una lesión obstructiva. Las **figuras 286-1** y **286-2** ilustran la imagen radiográfica de algunos trastornos estructurales y motores del esófago. La tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) del tórax es de utilidad para valorar la pared esofágica y las estructuras que circundan el esófago.

ESOFAGOSCOPIA

La esofagoscopia es el método directo para establecer la causa de la disfagia mecánica. Permite identificar lesiones de la mucosa que no se ponen de manifiesto con el trago de bario usual. Se han utilizado endoscopios ultradelgados cuando la luz está muy estenótica; en ocasiones, es necesario dilatar una estenosis antes de realizar el examen. La endoscopia suele llevarse a cabo bajo sedación. La esofagoscopia sin sedación utilizando un endoscopio ultradelgado es un método alternativo en pacientes sin una estenosis conocida. Las biopsias endoscópicas son útiles para el diagnóstico de carcinoma, esofagitis y otras enfermedades de la mucosa como la esofagitis eosinofílica. Las células obte-

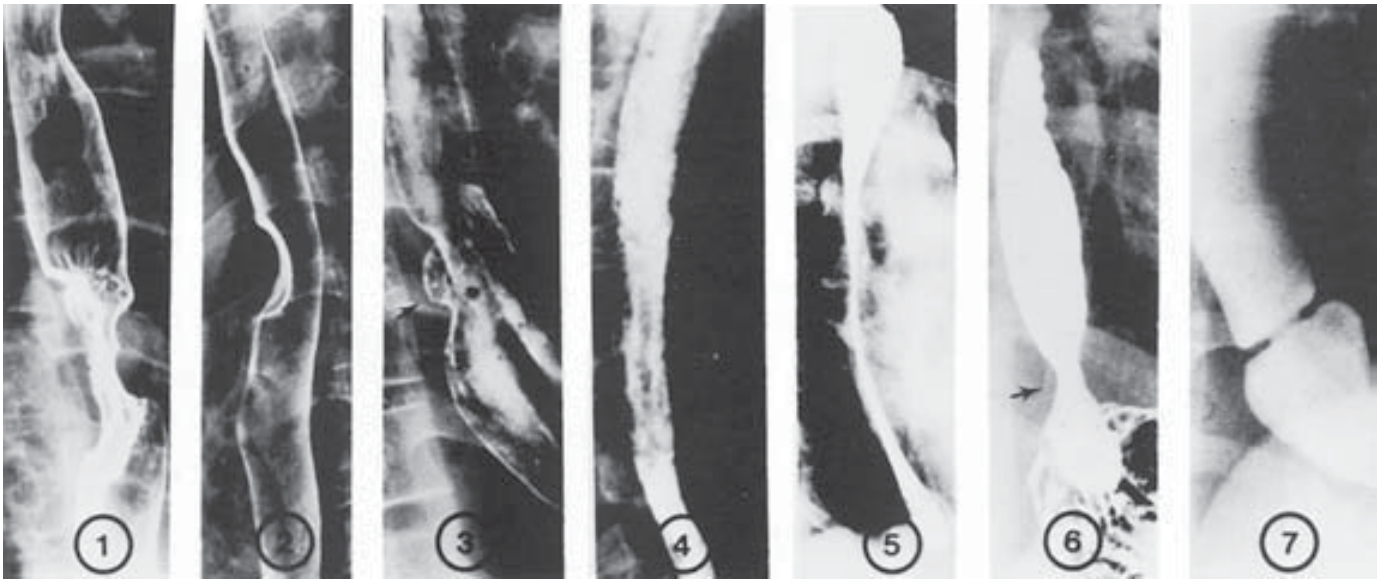

FIGURA 286-2. Algunas lesiones anatómicas del esófago. ***(1)*** Carcinoma esofágico con la típica estenosis anular con bordes que sobresalen y destrucción de la mucosa. ***(2)*** Leiomioma del esófago, con defecto de repleción de contornos lisos y en ángulo recto respecto a la pared esofágica. ***(3)*** Úlcera esofágica sobre una zona revestida de epitelio cilíndrico (esófago de Barrett). ***(4)*** Esofagitis por *Candida* con defectos de repleción irregulares en forma de placas. ***(5)*** Estenosis alargada secundaria a ingestión de lejía. ***(6)*** Estenosis péptica, corta y tubular, asociada a hernia de hiato. ***(7)*** Anillo mucoso del esófago inferior (Schatzki). Esta constricción anular en forma de membrana y situada en la unión gastroesofágica se asocia a una pequeña hernia de hiato.

nidas mediante un globo de citología o por cepillado de la mucosa se pueden estudiar para detectar la presencia de un carcinoma. La ecografía endoscópica permite evaluar las masas intramurales y realizar la estadificación del cáncer de esófago.

MOTILIDAD ESOFÁGICA

El estudio de la motilidad esofágica requiere el registro simultáneo de las presiones de distintas zonas de la luz esofágica mediante un tren de sensores de presión situados a intervalos de 5 cm. Los esfínteres esofágicos superior e inferior aparecen como zonas de alta presión que se relajan al tragar. El esófago normalmente muestra ondas peristálticas con cada deglución.

Los estudios de la motilidad esofágica son muy útiles para el diagnóstico de los trastornos motores del esófago (acalasia, espasmo, esclerodermia) (fig. 286-3), pero tienen poco valor para el diagnóstico de la disfagia mecánica. En los pacientes con esofagitis por reflujo la manometría esofágica permite cuantificar la competencia del esfínter inferior y proporciona información sobre la actividad motora del cuerpo del esófago. La información así obtenida es cuantitativa y no puede obtenerse mediante papilla de bario o endoscopia. Las pruebas de impedancia esofágica permiten identificar las características (líquido o gas) y la dirección del movimiento (oral o aboral) mediante la medición de la impedancia a través de los segmentos utilizando un catéter especial colocado en el esófago. Es útil para el estudio del tránsito del contenido alimenticio, en particular el contenido gástrico no ácido. Más adelante se describen otras pruebas para la esofagitis por reflujo.

TRASTORNOS MOTORES

ESÓFAGO CERVICAL

Los trastornos motores del esófago cervical (músculo estriado) se acompañan de disfagia oral y faríngea. **En el capítulo 38 se describen sus manifestaciones clínicas.**

ESÓFAGO TORÁCICO Y ABDOMINAL

Acalasia. La acalasia representa un trastorno motor del músculo liso esofágico y afecta a las partes torácica y abdominal del esófago. En la acalasia, el cuerpo esofágico pierde las contracciones peristálticas y el esfínter esofágico inferior no se relaja normalmente en respuesta a la deglución.

FISIOPATOLOGÍA. La anomalía subyacente es la pérdida de neuronas intramurales, en especial de las neuronas inhibidoras que contienen VIP y sintasa de óxido nítrico, aunque en la enfermedad avanzada también pueden estar implicadas las neuronas colinérgicas. La acalasia idiopática primaria es la causa de casi todos los casos estudiados en Estados Unidos. La acalasia secundaria puede deberse a carcinoma gástrico que infiltre el esófago, linfoma, enfermedad de Chagas, ciertas infecciones víricas, gastroenteritis eosinófila y trastornos neurodegenerativos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS. La acalasia afecta a pacientes de todas las edades y de ambos sexos. Sus síntomas fundamentales son disfagia, dolor torácico y

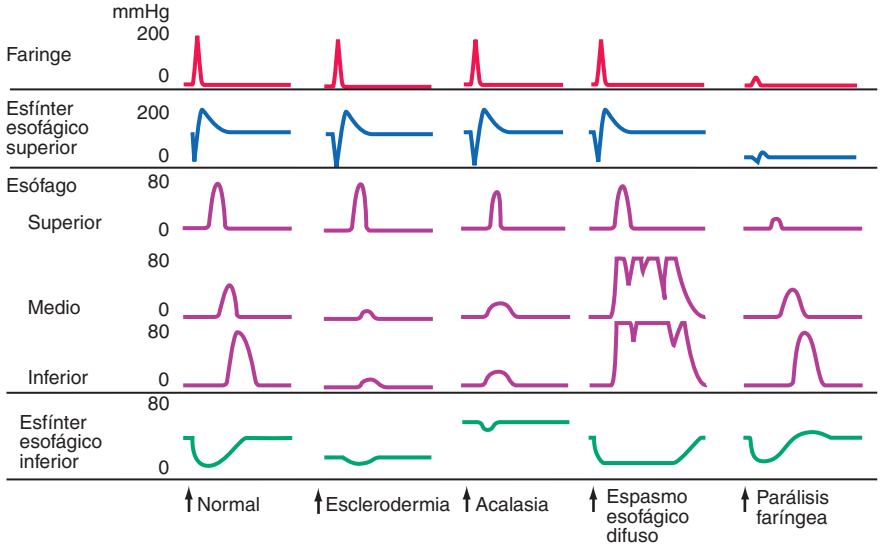

FIGURA 286-3. Modelos de motilidad en distintos trastornos de la faringe y el esófago. En los sujetos normales, los esfínteres esofágicos superior e inferior (UES y LES) aparecen como zonas de alta presión. Al tragar (que se indica por ↑), la presión de los esfínteres desciende y se inicia una onda de contracción que avanza desde la faringe hasta el esófago. En la esclerodermia, la parte inferior del esófago (músculo liso) muestra menor amplitud de las contracciones, que pueden ser peristálticas o de comienzo simultáneo, e hipotensión del esfínter inferior. En la acalasia, la parte inferior del esófago presenta menor amplitud de las contracciones, que son de comienzo simultáneo. Al contrario que en la esclerodermia, en la acalasia el esfínter esofágico inferior está hipertenso y no se relaja como respuesta a la deglución. En el espasmo esofágico difuso, la parte inferior del esófago muestra contracciones repetitivas prolongadas de comienzo simultáneo y gran amplitud. En contraste, en los trastornos motores del esófago cervical, éste muestra contracciones deficientes, en tanto que las contracciones en el esófago torácico son normales. Asimismo, estos casos también muestran contracciones faríngeas deficientes y un esfínter esofágico superior hipotenso que no logra relajarse completamente con la deglución.

regurgitación. La primera aparece precozmente, tanto con sólidos como con líquidos, y empeora con la tensión emocional y las comidas rápidas. Diversas maniobras destinadas a aumentar la presión esofágica, incluida la de Valsalva, ayudan a pasar el bolo alimenticio hacia el estómago. La regurgitación y la aspiración pulmonar se deben a la retención de grandes volúmenes de saliva y alimentos ingeridos en el esófago. Los pacientes pueden quejarse de dificultad para eructar. La presencia de reflujo gastroesofágico reduce la probabilidad de acalasia, y en casos de pirosis de larga evolución, si aquél desaparece al tiempo que se instaura disfagia, es posible que se haya desarrollado acalasia en un paciente con esofagitis por reflujo. La evolución global del proceso suele ser crónica, con disfagia progresiva y pérdida de peso a lo largo de meses o años. La acalasia asociada a carcinoma se caracteriza por un intenso adelgazamiento y un rápido deterioro.

DIAGNÓSTICO. La radiografía de tórax revela la ausencia de la cámara gástrica y, a veces, una masa mediastínica tubular situada junto a la aorta. La presencia de un nivel hidroaéreo en el mediastino en posición erecta indica retención de comida en el esófago. La papilla de bario muestra dilatación esofágica y, en los casos avanzados, un esófago en S (sigmoide). En la radioscopia se observa la pérdida del peristaltismo normal en los dos tercios inferiores del esófago, mientras que el extremo distal presenta un estrechamiento persistente, que corresponde al esfínter inferior contraído (fig. 286-1, *panel 4*).

En la manometría, la presión basal del esfínter esofágico inferior es normal o alta, y la relajación inducida por la deglución no se produce o presenta reducción de grado, duración y regularidad. El cuerpo del esófago muestra una elevada presión de reposo. Como respuesta a la deglución, las ondas peristálticas primarias se ven reemplazadas por contracciones de comienzo simultáneo (fig. 286-3), que pueden ser de amplitud escasa (acalasia clásica) o grande y de duración prolongada (acalasia enérgica). La colecistocinina (*cholecystokinin*, CCK), que en condiciones normales produce un descenso de la presión del esfínter, paradójicamente contrae el LES (prueba de la CCK). Esta respuesta paradójica ocurre en virtud de que, en la acalasia, no se presenta el efecto inhibidor de la colecistocinina transmitido por las vías neurales, y el efecto excitatorio directo de la colecistocinina permanece sin contrarrestarse. La endoscopia es de utilidad para descartar las causas secundarias de acalasia, en particular el carcinoma gástrico.

Rx ACALASIA

En general, el tratamiento médico, consistente en dieta blanda, sedantes y anticolinérgicos, suele resultar insatisfactorio. Los nitritos y los antagonistas del calcio proporcionan alivio a corto plazo, aunque su empleo está limitado por la aparición de efectos secundarios. La nitroglicerina, en dosis de 0.3 a 0.6 mg, se administra por vía sublingual antes de las comidas y como demanda en caso de dolor torácico. Se puede emplear dinitrato de isosorbida, en dosis de 2.5 a 5 mg por vía sublingual, o 10 a 20 mg por vía oral, antes de las comidas. Los nitritos se acompañan de cefalea e hipotensión postural. También es eficaz la nifedipina, un antagonista del calcio, en dosis de 10 a 20 mg por vía oral o sublingual antes de las comidas. El sildenafilo brinda alivio sintomático al aumentar el cGMP que reduce la presión del esfínter esofágico inferior y aumenta la relajación desencadenada por la deglución. La toxina botulínica bloquea los nervios excitatorios colinérgicos en el esfínter. La inyección endoscópica de toxina botulínica dentro del esfínter es eficaz y logra una mejoría clínica en 60% de los pacientes a los seis meses; es muy útil como una medida temporal para tratar los síntomas en pacientes de edad avanzada o con alto riesgo. Sin embargo, las inyecciones repetidas pueden desencadenar fibrosis y complicar el tratamiento quirúrgico. La dilatación con globo disminuye la presión basal del esfínter esofágico inferior al desgarrar las fibras musculares. Cuando la realizan especialistas experimentados, esta técnica es eficaz en aproximadamente 85% de los pacientes; la perforación y la hemorragia son posibles complicaciones. La miotomía extramucosa de Heller del esfínter esofágico inferior, en la cual se efectúa una incisión en la capa de músculo circular, también es eficaz. La miotomía laparoscópica es en la actualidad el procedimiento preferido. Puesto que la esofagitis por reflujo y la estenosis péptica pueden presentarse tras un tratamiento exitoso (más a menudo con miotomía que con dilatación mediante globo), la miotomía quirúrgica a veces se acompaña de funduplicación parcial para reducir el flujo posoperatorio.

Espasmo esofágico difuso y trastornos hipertensivos de la motilidad. El espasmo esofágico difuso se caracteriza por contracciones no peristálticas. La contracción puede tener una amplitud baja, normal o alta. La duración de la contracción se prolonga y puede haber contracciones iterativas. Los trastornos hipertensivos incluyen esófago de cascanueces, esfínter esofágico inferior hipercontráctil y esfínter esofágico inferior hipertensivo. En el *esófago en cascanueces*, las contracciones esofágicas normalmente son peristálticas pero hipertensas. En el *esfínter esofágico inferior hipercontráctil*, la relajación normal del esfínter se acompaña de contracción hipertensiva. En el *esfínter esofágico inferior hipertensivo*, la presión basal del esfínter esofágico inferior está elevada, pero la relajación y la contracción del esfínter son normales.

FISIOPATOLOGÍA. Las contracciones no peristálticas se deben a disfunción de los nervios inhibidores. Los estudios histopatológicos revelan degeneración nerviosa segmentaria localizada en las prolongaciones nerviosas, en lugar de la llamativa degeneración de los cuerpos neuronales que se observa en la acalasia. El espasmo esofágico difuso puede avanzar a acalasia. Las contracciones peristálticas de alta presión y el LES hipertenso o hipercontráctil pueden representar hiperactividad colinérgica o miogénica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS. El espasmo esofágico difuso y los trastornos motores hipertensivos se manifiestan por dolor torácico. El dolor torácico es especialmente intenso en los pacientes que tienen contracciones de gran amplitud y larga duración. Suele presentarse en reposo, o aparecer también al tragar o con el estrés emocional. Es de localización retroesternal, puede irradiarse a la espalda, los costados del tórax, ambos brazos o los ángulos de la mandíbula, y dura desde unos segundos hasta varios minutos. El dolor puede ser agudo e intenso, recordando al de la isquemia miocárdica. La disfagia para sólidos o líquidos se acompaña o no de dolor torácico y se correlaciona en especial con las contracciones de aparición simultánea.

El espasmo esofágico difuso y los trastornos esofágicos motores afines deben diferenciarse de otras causas de dolor torácico, en especial de la cardiopatía isquémica con angina atípica. Antes de considerar seriamente una etiología no cardiaca es necesario realizar una exploración cardiológica completa. La presencia de disfagia asociada al dolor debe indicar el origen esofágico de éste. Los trastornos de la motilidad esofágica son una causa poco frecuente de dolor torácico no cardiógeno.

DIAGNÓSTICO. En el espasmo esofágico difuso el estudio con bario revela cómo el peristaltismo secuencial normal por debajo del cayado aórtico está sustituido por contracciones simultáneas no coordinadas que confieren un aspecto de espiral, ondas múltiples, fondos de saco o seudodivertículos (esófago en "sacacorchos") (fig. 286-1, *panel 3*). A veces, una contracción esofágica oblitera la luz y el bario se extiende en ambas direcciones. La deglución de bario con frecuencia es normal.

El mejor estudio para diagnosticar espasmo esofágico difuso (fig. 286-3) es la manometría. Puesto que las alteraciones pueden ser episódicas, la manometría es a veces normal en el momento del estudio, lo que obliga a emplear varias técnicas para provocar un espasmo difuso generalizado. La deglución de sustancias frías produce dolor torácico, pero no espasmo en los estudios manométricos. Los bolos sólidos y los fármacos, especialmente el edrofonio, inducen tanto dolor torácico como anomalías motoras. Sin embargo, la correlación entre inducción del dolor y cambios motores es escasa. En conjunto, la utilidad de las pruebas farmacológicas de provocación es limitada.

Rx ESPASMO ESOFÁGICO DIFUSO Y TRASTORNOS HIPERTENSIVOS DE LA MOTILIDAD

En general, los anticolinérgicos son de escasa utilidad; en algunos casos resultan útiles los agentes que relajan el músculo liso, como la nitroglicerina por vía sublingual (0.3 a 0.6 mg) o los de acción más larga, como dinitrato de isosorbida (de 10 a 30 mg por vía oral antes de las comidas) y nifedipina (10 a 20 mg por vía oral antes de las comidas). Para reducir el temor del paciente conviene darle una explicación tranquilizadora y administrarle sedantes.

Esclerodermia con afección del esófago. Las lesiones esofágicas de la esclerosis generalizada consisten en atrofia del músculo liso, debilidad de la contracción de los dos tercios inferiores del cuerpo del esófago e incompetencia del LES. La pared del esófago es fina y atrófica, con o sin áreas de fibrosis en placas. Los pacientes suelen presentar disfagia para los sólidos. Los líquidos pueden causar disfagia en el paciente en decúbito. Estos pacientes habitualmente se quejan también de pirosis retroesternal, regurgitación y otros síntomas de reflujo gastroesofágico (GERD). La deglución de papilla de bario revela dilatación y pérdida de las contracciones peristálticas de los tercios

medio y distal; el esfínter esofágico inferior está muy abierto, y a veces se observa reflujo gastroesofágico abundante (fig. 286-1, *panel 6*). Puede haber lesiones mucosas por ulceración esofágica y, en ocasiones, zonas de estenosis. Los estudios de motilidad revelan un importante descenso de la amplitud de la contracción del músculo liso, con o sin peristaltismo. La presión de reposo del LES es menor de lo normal, aunque la relajación del esfínter es normal (fig. 286-3). Se encuentran anormalidades esofágicas motoras similares en otras colagenopatías vasculares, incluido el fenómeno de Raynaud. Para el tratamiento es útil realizar ajustes en la dieta, dando prioridad a los alimentos blandos. La esofagitis por reflujo y sus complicaciones deben ser tratadas enérgicamente.

REFLUJO GASTROESOFÁGICO

El reflujo gastroesofágico (GERD) es uno de los trastornos digestivos más prevalentes. Los estudios poblacionales muestran que hasta 15% de los individuos presentan pirosis al menos una vez a la semana, y que alrededor de 7% la sufren diariamente. Los síntomas son producidos por el reflujo de ácido gástrico y otros contenidos del estómago hacia el esófago a causa de la incompetencia de las barreras de la unión gastroesofágica.

FISIOPATOLOGÍA

Los mecanismos antirreflujo normales son LES, diafragma crural y localización anatómica de la unión gastroesofágica por debajo del hiato diafragmático. El reflujo sólo ocurre cuando se pierde el gradiente de presión entre el LES y el estómago por descenso transitorio o sostenido de la presión del LES. La hipotensión sostenida del LES se debe a debilidad muscular, con frecuencia sin causa evidente. Las causas secundarias de incompetencia del LES son enfermedades del tipo de la esclerodermia, miopatía asociada a seudoobstrucción crónica intestinal, embarazo, tabaquismo, fármacos anticolinérgicos, relajantes de la fibra muscular lisa (adrenérgicos beta, aminofilina, nitratos, antagonistas del calcio, inhibidores de la fosfodiesterasa), destrucción quirúrgica del LES y esofagitis. El incremento de la relajación transitoria del LES (tLESR) provocada durante la distensión gástrica se asocia a reflujo gastroesofágico. Un reflejo similar se produce durante el eructo. Además de las situaciones de incompetencia de las barreras, existe más probabilidad de reflujo del contenido gástrico en las siguientes circunstancias: 1) al aumentar el volumen gástrico (después de las comidas, en la obstrucción pilórica o síndrome de estasis gástrica y en los estados de hipersecreción ácida), 2) cuando el contenido gástrico está situado cerca de la unión gastroesofágica (por decúbito, inclinación hacia delante o hernia hiatal) y 3) cuando aumenta la presión gástrica (por obesidad, embarazo, ascitis y cinturones u otras prendas muy ceñidos). La incompetencia del músculo crural diafragmático, que rodea el hiato esofágico del diafragma y actúa como un esfínter esofágico inferior externo, también predispone al reflujo gastroesofágico. La obesidad es también un factor de riesgo de reflujo gastroesofágico

El contacto del esófago con el contenido gástrico que regurgita depende de la cantidad de material que refluye por episodio, la frecuencia de los episodios de reflujo y la rapidez de depuración del esófago por el efecto de la gravedad y las contracciones peristálticas. Cuando las contracciones peristálticas están alteradas, la limpieza del esófago también se altera. El ácido refluido en el esófago es neutralizado por la saliva. De este modo, la alteración de la secreción salival también incrementa el tiempo de exposición del esófago al ácido. Si el material refluido llega hasta el esófago cervical y supera el esfínter superior, puede penetrar en faringe, laringe y tráquea.

La *esofagitis por reflujo* es una complicación del reflujo que ocurre cuando las defensas normales de la mucosa son incapaces de contrarrestar el efecto del daño producido por el ácido, la pepsina o la bilis que refluyen. La *esofagitis leve* se manifiesta como cambios microscópicos de infiltración mucosa por granulocitos o eosinófilos, hiperplasia de la capa basal y alargamiento de las crestas dérmicas. En la enfermedad por reflujo no erosivo (*nonerosive reflux disease*, NERD), la imagen endoscópica puede ser normal o incluir eritema leve. En la imagen endoscópica de la *esofagitis erosiva* se advierte daño manifiesto de la mucosa, enrojecimiento, friabilidad, hemorragia, úlceras lineales superficiales y exudados en dicha capa. El estudio histológico indica infiltrados de polimorfonucleares, así como tejidos de granulación. La *estenosis péptica* es consecuencia de la fibrosis y produce constricción de la luz esofágica. Estas estenosis se presentan en alrededor de 10% de los pacientes con esofagitis por reflujo no tratada. Las pequeñas, debidas a reflujo espontáneo, suelen hallarse en el tercio distal, cerca de la unión escamocilíndrica, y miden de 1 a 3 cm de longitud (fig. 286-2, *panel 6*). Las grandes y tubulares se producen por vómito persistente o intubación nasogástrica prolongada. La esofagitis erosiva puede causar sangrado y cicatrizar mediante metaplasia intestinal (*esófago de Barrett*), lo que constituye un factor de riesgo de adenocarcinoma.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La pirosis y la regurgitación de material amargo hacia la cavidad oral son los síntomas característicos del reflujo gastroesofágico. La pirosis es desencadenada por el contacto del material que refluye con la mucosa esofágica sensibilizada o ulcerada. En algunos pacientes se presenta un dolor torácico anginoide o atípico. La disfagia persistente sugiere la aparición de una estenosis péptica. La mayoría de los pacientes con estenosis péptica tienen un antecedente de varios años de pirosis que antecede a la disfagia. Sin embargo, en un tercio de los pacientes, la disfagia es el síntoma de presentación. La disfagia de evolución rápida y el adelgazamiento indican la aparición de adenocarcinoma en el esófago de Barrett. La hemorragia se presenta a consecuencia de las erosiones de la mucosa o de una úlcera de Barrett. Muchos pacientes con reflujo gastroesofágico permanecen asintomáticos, en tanto que muchos enfermos sintomáticos se autotratan y no buscan ayuda médica hasta que tienen síntomas graves o complicaciones.

Las manifestaciones extraesofágicas del reflujo gastroesofágico se deben a reflujo del contenido gástrico hacia la faringe, la laringe, el árbol traqueobronquial, la nariz y la boca. Puede ocasionar tos crónica, faringitis y laringitis. Se presenta disfonía matutina. La broncoaspiración pulmonar recidivante ocasiona o agrava bronquitis crónica, asma, fibrosis pulmonar, neumopatía obstructiva crónica o neumonía. La sinusitis crónica y la caries dental también se han atribuido al reflujo gastroesofágico.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se establece en muchos casos únicamente con los antecedentes. Una prueba terapéutica con un inhibidor de la bomba de protones como el omeprazol, en dosis de 40 mg cada 12 h durante una semana, apoya el diagnóstico de reflujo gastroesofágico.

Los estudios diagnósticos están indicados en pacientes con síntomas persistentes o que presentan síntomas mientras reciben tratamiento, o en aquellos con complicaciones. El enfoque diagnóstico en el reflujo gastroesofágico se divide en tres categorías: 1) documentación de la lesión de la mucosa, 2) documentación y cuantificación del reflujo y 3) definición de la fisiopatología.

La lesión de la mucosa se documenta mediante el empleo del trago de bario, esofagoscopia y biopsia de la mucosa. El trago de bario no suele ser normal pero revela una úlcera o una estenosis. Una estenosis péptica en la parte alta del esófago, una úlcera profunda o un adenocarcinoma, sugieren esófago de Barrett. La esofagoscopia revela la presencia de erosiones, úlceras, estenosis pépticas o metaplasia de Barrett con o sin úlcera, estenosis péptica o adenocarcinoma. Se están investigando diversas técnicas de imágenes *in vivo* que facilitan la identificación de la mucosa de Barrett, la displasia o el carcinoma durante la endoscopia. La esofagoscopia no es diagnóstica del reflujo gastroesofágico; es normal en el reflujo no erosivo (NERD), el cual constituye un tercio a una mitad de todos los casos de reflujo gastroesofágico. Las biopsias de mucosa y la prueba de Bernstein son de utilidad en el diagnóstico de reflujo no erosivo. Las biopsias de mucosa muestran los primeros cambios de la esofagitis, que incluyen dilatación de espacios intracelulares. Las biopsias de mucosa se llevan a cabo por lo menos a 5 cm por arriba del esfínter esofágico inferior, ya que los cambios en la mucosa esofágica que produce la esofagitis crónica son muy frecuentes en la parte más distal del esófago en individuos por lo demás normales. La prueba de Bernstein implica la infusión de soluciones de cloruro de hidrógeno a 0.1 *N* o solución salina normal en el esófago. En los pacientes con esofagitis sintomática, la infusión de ácido, pero no de solución salina, reproduce los síntomas de pirosis. La infusión de ácido en los individuos normales por lo general no provoca síntomas. Las manifestaciones supraesofágicas se documentan mediante el examen otolaringológico y pulmonar cuidadoso.

La *documentación* y la *cuantificación del reflujo*, cuando es necesario, se pueden realizar mediante el registro ambulatorio del pH esofágico por un lapso prolongado (24 a 48 h). El registro prolongado del pH se lleva a cabo utilizando una cápsula sensible al pH (BRAVO) la cual se ancla en la mucosa esofágica a través de un endoscopio, en vez de la sonda de pH tradicionalmente colocada por vía nasal. Para la evaluación del reflujo faríngeo, es útil un sistema de registro simultáneo en el sitio faríngeo o esofágico. Los registros de pH son útiles únicamente para evaluar el reflujo de ácido. La esofagitis endoscópica no se correlaciona con el reflujo gastroesofágico. Es necesario documentar el reflujo sólo cuando no está clara la intervención del reflujo en el complejo sintomático, sobre todo para valorar los síntomas supraesofágicos, en casos de reflujo no erosivo, y en casos de dolor torácico no cardiaco. El reflujo de contenido no ácido puede ser la causa de síntomas de regurgitación

y manifestaciones extraesofágicas del reflujo gastroesofágico. El reflujo del contenido no ácido puede documentarse mediante el empleo de una prueba de impedancia.

La *determinación de los factores fisiopatológicos* en el reflujo gastroesofágico a veces es necesaria para tomar las decisiones terapéuticas como el tratamiento quirúrgico antirreflujo. Los estudios de la motilidad esofágica proporcionan información cuantitativa de utilidad sobre la competencia del esfínter esofágico inferior y sobre la función motora esofágica. La determinación de tLESR como causa de reflujo gastroesofágico requiere estudios que por lo general no están disponibles en el laboratorio clínico.

Rx REFLUJO GASTROESOFÁGICO

Los objetivos del tratamiento radican en brindar alivio sintomático, curar la esofagitis erosiva y prevenir las complicaciones. El tratamiento de los casos leves incluye reducción de peso, dormir con la cabecera de la cama elevada 10 a 12 cm, con bloques, y eliminar los factores que aumentan la presión abdominal. Los pacientes no deben fumar y habrán de evitar la ingestión de alimentos grasosos, café, chocolate, alcohol, menta, jugo de naranja y determinados medicamentos (como los anticolinérgicos, bloqueadores de los canales del calcio y otros relajantes del músculo liso). También habrán de evitar la ingestión de gran cantidad de líquidos con las comidas. El cambio en el estilo de vida y los agentes antisecretores de venta libre son adecuados. Los bloqueadores de los receptores H_2 (cimetidina, 300 mg cada 6 h; ranitidina, 150 mg cada 12 h; famotidina, 20 mg cada 12 h; nizatidina, 150 mg cada 12 h) son eficaces para el alivio de los síntomas. Los inhibidores de la bomba de protones son más eficaces y se utilizan con más frecuencia.

Los inhibidores de la bomba de protones son comparativamente eficaces: omeprazol (20 mg/día), lansoprazol (30 mg/día), pantoprazol (40 mg/día), esomeprazol (40 mg/día) o rabeprazol (20 mg/día) durante ocho semanas, cicatrizan la esofagitis erosiva en hasta 90% de los pacientes. El inhibidor de la bomba de protones se tomará 30 min antes del desayuno. Los pacientes resistentes pueden duplicar la dosis. Puesto que el reflujo gastroesofágico es una enfermedad crónica, a menudo se requiere tratamiento de mantenimiento a largo plazo, y los síntomas recurren en hasta 80% de los enfermos al cabo de un año si se suspende el tratamiento. Los inhibidores de la bomba de protones son más eficaces para prevenir las recidivas. Los efectos secundarios del tratamiento con inhibidores de la bomba de protones por lo general son mínimos. Sin embargo, la supresión intensiva del ácido ocasiona hipergastrinemia pero no aumenta el riesgo de tumores carcinoides o de gastrinomas. La absorción de vitamina B_{12} y de calcio puede verse alterada por el tratamiento. Los pacientes que reciben inhibidores de la bomba de protones por periodos prolongados tienen una mayor frecuencia de fracturas de la cadera. Es importante tratar en forma semejante a los individuos con esófago de Barrett y esofagitis concomitante; sin embargo, la supresión de ácido no permite la resolución de la metaplasia de Barrett ni evita el cáncer. Las personas que también tienen estenosis péptica son tratadas con dilatadores para aliviar la disfagia, y en ellos se emprenderá tratamiento vigoroso contra el reflujo. Se practicará esofagoscopia en todo sujeto en quien se sospechen complicaciones como hemorragia, estenosis o cáncer.

Las operaciones antirreflujo, en las cuales el fondo gástrico se envuelve alrededor de la parte distal del esófago (funduplicación) crean una barrera antirreflujo. La eficacia de la barrera antirreflujo depende del tipo de procedimiento y la experiencia de quien lo realiza. La funduplicación abierta en su mayor parte ha sido reemplazada por la funduplicación laparoscópica y los procedimientos antirreflujo endoscópicos se están poniendo a prueba en muchas partes. Los procedimientos antirreflujo laparoscópicos o endoscópicos no deben considerarse como alternativas en pacientes jóvenes que requieren a largo plazo dosis altas de inhibidores de la bomba de protones. Los sujetos en quienes es adecuada la funduplicación son aquellos que tienen reflujo gastroesofágico típico con respuestas satisfactorias al tratamiento con inhibidor de la bomba de protones y en quienes los estudios de la motilidad muestran presiones deficientes del esfínter esofágico inferior pero contracciones peristálticas normales en el cuerpo del esófago.

El reflujo gastroesofágico sintomático con reflujo escaso o nulo de ácido o alcalino (bilis) también se considera una indicación adecuada para las operaciones antirreflujo. El tratamiento no quirúrgico de la esofagitis alcalina incluye medidas antirreflujo generales y neutralización de las sales biliares con colestiramina, hidróxido de aluminio o sucralfato. Este último es muy útil en esos casos y también sirve de protector de la mucosa.

ESÓFAGO DE BARRETT

La metaplasia del epitelio escamoso a epitelio cilíndrico (esófago de Barrett) es una complicación de la esofagitis por reflujo grave y constituye un factor de riesgo para el adenocarcinoma de esófago (cap. 87). El epitelio cilíndrico metaplásico se desarrolla durante el proceso de cicatrización de la esofagitis erosiva con reflujo sostenido de ácido, porque es más resistente a la lesión inducida por el ácido y la pepsina que el epitelio escamoso. El epitelio metaplásico es un mosaico de diferentes tipos de epitelios, los cuales incluyen células caliciformes y células cilíndricas, que tienen características de las células tanto secretorias como de las que intervienen en la absorción. El encontrar una metaplasia intestinal con células caliciformes en el esófago es diagnóstico de esófago de Barrett; se considera que este tipo de mucosa conlleva riesgo de cáncer. El esófago de Barrett se divide arbitrariamente en un segmento largo (>2 a 3 cm) y segmento corto (<2 a 3 cm); la afección de segmentos largos se diagnostica en casi 1.5% y la de segmentos cortos en 10 a 15% de los pacientes con reflujo gastroesofágico.

La tasa de desarrollo de cáncer es de 0.5% por año en la afección de segmento largo, un incremento en el riesgo de 30 a 125 tantos en comparación con la población general. El esófago de Barrett de segmento corto también evoluciona al cáncer, pero en estos casos no está claro el riesgo efectivo.

La metaplasia intestinal de Barrett avanza al adenocarcinoma a través de etapas displásicas, que incluyen displasia de baja gradación (*low-grade dysplasia*, LGD) y displasia de alta gradación (*high-grade dysplasia*, HGD). La secuencia de la evolución de la enfermedad es variable e inconstante. El error de muestreo es un problema importante para vigilar la evolución de la enfermedad mediante biopsias de la mucosa. Por tanto, se están desarrollando métodos ópticos para reconocer la displasia durante la endoscopia (espectroscopia con fluorescencia inducida por láser, tomografía de coherencia óptica). Asimismo, se está llevando a cabo una búsqueda intensiva de marcadores moleculares de la evolución neoplásica.

El esófago de Barrett también desencadena úlcera péptica crónica del esófago con estenosis altas (mesoesofágicas) y largas. El esófago de Barrett es más común en varones blancos obesos; su frecuencia aumenta con la edad. No se ha documentado la utilidad de la detección sistemática de la población mediante endoscopia para detectar esófago de Barrett. Sin embargo, en los pacientes con reflujo gastroesofágico persistente a los 50 años de edad se recomienda esofagoscopia una vez, sobre todo en los varones de raza blanca. Más de 90% de los enfermos con adenocarcinoma esofágico son diagnosticados durante su consulta médica inicial. Cuando se identifique por primera vez el esófago de Barrett, no se escatimará esfuerzo alguno por descartar la presentación de displasia o carcinoma concomitantes. Este esfuerzo requiere un estudio endoscópico de seguimiento tras el tratamiento intensivo de esofagitis, con múltiples biopsias de la mucosa esofágica.

La frecuencia de las endoscopias de vigilancia en pacientes con esófago de Barrett documentado depende de los datos endoscópicos iniciales. La displasia de gran malignidad suele asociarse a carcinoma concomitante y evoluciona al cáncer en casi 20% de los casos. En la actualidad, a los pacientes con displasia de gran malignidad se les trata con esofagectomía, resección endoscópica de mucosa o tratamiento fotodinámico con HGD. En todos los pacientes con displasia de gran malignidad se recomienda un seguimiento endoscópico estrecho (cada tres meses). En la displasia de escasa malignidad se recomienda la endoscopia de seguimiento a los seis y a los 12 meses en un principio y cada año a partir de entonces, mientras persista la displasia de escasa malignidad. Los pacientes con esófago de Barrett sin displasia deberán someterse a dos exámenes en el primer año y ulteriormente cada tres años. La supresión de ácido y la funduplicación están indicadas cuando también hay esofagitis activa. La metaplasia documentada no experimenta regresión con el tratamiento antisecretor.

ENFERMEDADES INFLAMATORIAS

ESOFAGITIS INFECCIOSA

Esta forma de esofagitis puede ser de origen vírico, bacteriano, micótico o parasitario. En los enfermos con inmunodepresión grave pueden coexistir varios microorganismos.

Esofagitis vírica. El *virus del herpes simple* (*herpes simplex virus*, HSV) de tipo 1 ocasionalmente puede producir esofagitis en sujetos inmunocompetentes, pero tanto el tipo 1 como el 2 pueden afectar a los enfermos inmunodeprimidos (cap. 172). Estos pacientes refieren un comienzo brusco de dolor torácico, odinofagia y disfagia. En casos graves puede haber hemorragia; se han observado fístula traqueoesofágica e impacción de alimentos. A veces se observan manifestaciones generalizadas como náusea, vómito, fiebre, escalofríos y leucocitosis leve. Las vesículas herpéticas en nariz y labios aportan una pista que orienta el diagnóstico. No es adecuado el estudio con papilla de bario para detectar lesiones tempranas ni diferenciar en forma fiable entre la infección por HSV y otros tipos de infecciones. En la endoscopia se observan vesículas y úlceras superficiales pequeñas circunscritas en "sacabocado" (como cráter de volcán) con exudado fibrinoso o sin él. En etapas ulteriores surge esofagitis erosiva difusa con ensanchamiento y coalescencia de las úl-

ceras. En las células de la mucosa de un fragmento de biopsia obtenido en el borde de la úlcera o de una extensión citológica se observa degeneración con células globosas, cambios en vidrio esmerilado en núcleos con inclusiones intranucleares eosinófilas (tipo A de Cowdry) y formación de células gigantes en las tinciones ordinarias. La presencia de HSV en cultivos se torna positiva en término de días y es útil en el diagnóstico y para identificar cepas resistentes al aciclovir. Los análisis de reacción en cadena de polimerasa (*polymerase chain reaction*, PCR) son más sensibles que los cultivos víricos. La resolución espontánea puede ocurrir en una a dos semanas. El aciclovir (400 mg PO cinco veces por día durante 14 a 21 días) causa la resolución rápida de los síntomas. El valaciclovir (1 g PO cada 8 h durante siete días) es más cómodo y conlleva más posibilidades de que el paciente cumpla con el tratamiento. En los enfermos con odinofagia intensa se utiliza aciclovir intravenoso, 5 mg/kg cada 8 h durante siete a 14 días. Los síntomas suelen resolverse en una semana, pero las ulceraciones grandes tardan más en cicatrizar. Se utiliza foscarnet (90 mg/kg IV cada 12 h durante dos a cuatro semanas) si ocurre resistencia al aciclovir. El famciclovir oral se considera en los pacientes que pueden deglutir.

El *virus de la varicela-zoster* (*varicella-zoster virus*, VZV) (cap. 173) a veces produce esofagitis en los niños con varicela o los adultos con herpes zoster. Un VZV esofágico puede ser la causa de infección diseminada en ausencia de afección cutánea. En el paciente inmunodeprimido, la esofagitis por VZV suele causar vesículas y úlceras confluentes que por lo común se resuelven de manera espontánea, pero en los casos graves puede provocar esofagitis necrosante. En el estudio histológico habitual de las biopsias de la mucosa o en los frotis citológicos es difícil distinguir este virus del HSV, pero la diferenciación puede lograrse por inmunohistoquímica o cultivo del tejido. El aciclovir y el valaciclovir disminuyen la duración de los síntomas y se pueden utilizar en combinación con glucocorticoides.

Las infecciones por *citomegalovirus* (CMV) (cap. 175) sólo ocurren en sujetos inmunodeprimidos. En general, el CMV se activa a partir de una infección latente, o puede adquirirse a través de la transfusión de hemoderivados. Las lesiones suelen verse inicialmente como úlceras serpiginosas en una mucosa por lo demás normal; luego confluyen para formar úlceras gigantes, especialmente en la parte distal del esófago. El cuadro inicial incluye odinofagia, dolor retroesternal persistente y focal, náusea y vómito, y hematemesis. Para el diagnóstico se necesita la práctica de endoscopia y obtención de muestras de la base de la úlcera para biopsia. No es útil el material de la mucosa obtenido por "hisopo" o aplicador. En el estudio histológico ordinario se observan inclusiones intranucleares e intracitoplásmicas pequeñas en grandes fibroblastos y células endoteliales. En el diagnóstico temprano son útiles el estudio inmunohistológico con anticuerpos monoclonales contra CMV y la hibridación *in situ*. El fármaco más indicado es el ganciclovir, a razón de 5 mg/kg cada 12 h por vía intravenosa. El valganciclovir (900 mg dos veces al día) es la presentación ingerible del ganciclovir. En casos rebeldes se usa foscarnet (90 mg/kg cada 12 h por vía intravenosa). La terapia se continúa hasta que la lesión sana, lo cual puede requerir del transcurso de tres a seis semanas.

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (cap. 182) puede asociarse a un síndrome de evolución limitada caracterizado por ulceración esofágica aguda asociada a úlceras bucales y a una erupción maculopapulosa cutánea, que aparece coincidiendo con la seroconversión al VIH. Algunos pacientes con enfermedad avanzada presentan úlceras esofágicas profundas y persistentes, que requieren tratamiento con corticoesteroides por vía oral o talidomida. Algunas úlceras responden a las inyecciones locales de esteroides.

Esofagitis bacteriana y micótica. La *esofagitis bacteriana* es rara, pero se han descrito casos de infección por *Lactobacillus* y estreptococos hemolíticos beta en pacientes inmunodeprimidos. En los pacientes con cáncer o granulocitopenia intensa, la esofagitis bacteriana puede pasar inadvertida, dado que a menudo se asocia a otros microorganismos, entre ellos virus y hongos. En los pacientes con SIDA, la infección por *Cryptosporidium* o *Pneumocystis carinii* puede producir una inflamación inespecífica, y *Mycobacterium tuberculosis* puede ocasionar ulceraciones profundas en el esófago distal. Muy raras veces otros tipos de hongos causan esofagitis.

ESOFAGITIS POR *CANDIDA*

Muchas especies de *Candida* que son comensales normales de la garganta se hacen patógenas y causan esofagitis en los estados de inmunodeficiencia. En ocasiones, la infección ocurre en ausencia de cualquier factor predisponente. Los pacientes pueden estar asintomáticos o sufrir odinofagia y disfagia; puede o no haber candidosis bucal u otros signos de candidosis mucocutánea. En raras ocasiones, la esofagitis por *Candida* se acompaña de complicaciones como hemorragia, perforación o estenosis, o las debidas a una invasión general. El tránsito de bario puede ser normal u observarse múltiples defectos de relleno de distinto tamaño (fig. 286-2, *panel 4*); algunos defectos grandes y nodulares recuerdan racimos de uvas. En la endoscopia se aprecian múltiples placas pequeñas blancas-amarillentas, ligeramente elevadas, rodeadas de eritema en las formas más leves y, en las más graves, placas lineales y nodulares confluentes. El diagnóstico depende de la demostración de hifas o levaduras en los frotis o en el exudado teñido con ácido peryódico de Schiff o tinción argéntica de Gomori. El examen histológico suele ser negativo. Los cultivos no son útiles para el diagnóstico, pero en ellos se define la especie y la sensibilidad de la levadura a fármacos; la más común es *Candida albicans* (cap. 196). El fármaco preferido es el fluconazol oral por siete a 14 días (200 mg el primer día seguido de 100 mg/día). Los sujetos insensibles a dicho tratamiento suelen mejorar con el itraconazol. Los pacientes que no responden bien o que no pueden deglutir medicamentos se pueden tratar con una equinocandina intravenosa como la caspofungina (50 mg/día durante siete a 21 días). En casos graves se utiliza una infusión intravenosa de anfotericina B (10 a 15 mg IV durante 6 h al día hasta una dosis total de 300 a 500 mg).

OTROS TIPOS DE ESOFAGITIS

Esofagitis eosinofílica. La esofagitis eosinofílica se caracteriza por inflamación eosinofílica y fibrosis de la submucosa. La quimiocina eosinofílica eotaxina-3 interviene en la patogenia de la enfermedad. Desde el punto de vista clínico, la esofagitis eosinofílica es más frecuente en los niños y en los varones. Los síntomas de presentación varían con la edad. Los niños más pequeños presentan incapacidad para medrar y se rehúsan a deglutir. En los niños de mayor edad aparecen regurgitación, vómito y dolor. Los adolescentes por lo general presentan pirosis y disfagia. Los adultos suelen presentar disfagia intermitente e impacción de alimento. En casi la mitad de los pacientes se encuentra un antecedente de enfermedades alérgicas o de eosinofilia periférica leve. La esofagografía con bario muestra un esófago de calibre pequeño, estenosis aislada del esófago o anillos esofágicos individuales o múltiples. La esofagoscopia revelará una o más fisuras longitudinales, anillos concéntricos constantes o transitorios, estenosis proximales y puntilleo blanco circunscrito (abscesos). La ecografía endoscópica demuestra engrosamiento de la pared esofágica. El diagnóstico diferencial incluye esofagitis por reflujo, gastroenteritis eosinofílica y anillos y estenosis del esófago. El diagnóstico se confirma mediante biopsias de la mucosa esofágica que muestran incremento en los eosinófilos (>15) por campo de alta resolución o microabscesos eosinofílicos. El tratamiento consiste en un esquema de 12 semanas de propionato de fluticasona deglutido (440 µg cada 12 h) utilizando un inhalador de dosis calibrada. También se utiliza prednisona por vía oral. El régimen dietético implica la identificación del alimento nocivo y su eliminación de la dieta o una prueba de dieta elemental durante cuatro semanas. La impacción de alimento requiere desalojamiento endoscópico. Se llevará a cabo la dilatación esofágica con gran cuidado debido a una elevada tasa de perforación esofágica en estos casos. El anticuerpo a interleucina 5 constituye un tratamiento eficaz que ha estado surgiendo en los ensayos clínicos.

La *esofagitis por radiación* es frecuente durante la radioterapia de los cánceres torácicos. Su frecuencia y su gravedad aumentan con la dosis de radiación recibida, y pueden aumentar también con el empleo de radiosensibilizantes como doxorrubicina, bleomicina, ciclofosfamida y cisplatino. La disfagia y la odinofagia pueden durar semanas o meses después de interrumpir el tratamiento. La mucosa esofágica se hace eritematosa, edematosa y friable; se forman erosiones superficiales que confluyen para originar úlceras superficiales más grandes. Puede aparecer fibrosis en la submucosa y cambios degenerativos en vasos sanguíneos, músculos y neuronas mientéricas, lo mismo que estenosis esofágica. El tratamiento tiene por objeto aliviar el dolor con lidocaína viscosa durante la fase aguda; el tratamiento con indometacina reduce la lesión por la radiación. Es necesario dilatar la estenosis esofágica.

La *esofagitis cáustica* se produce por ingestión de productos corrosivos, como ácidos y bases fuertes. En los casos graves, la corrosión puede llegar a la perforación esofágica, con hemorragia y muerte. No se ha demostrado la utilidad de los glucocorticoides en la esofagitis cáustica aguda. La cicatrización suele ir acompañada de formación de estenosis, que habitualmente son largas y rígidas (fig. 286-2, *panel 5*) y requieren el uso de dilatadores con guía de alambre.

La *esofagitis por comprimidos* se asocia a la ingestión de ciertos tipos de píldoras. En más de la mitad de los casos la causa son antibióticos como doxiciclina, tetraciclina, oxitetraciclina, minociclina, penicilina y clindamicina. Los antiinflamatorios no esteroideos, como el ácido acetilsalicílico, la indometacina e ibuprofén también pueden producir lesiones. Otras píldoras prescritas

con frecuencia que pueden provocar lesiones esofágicas son las de cloruro potásico, sulfato o succinato ferroso, quinidina, alprenolol, teofilina, ácido ascórbico y bromuro de pinaverio. Las causas más comunes son los bisfosfonatos, en particular alendronato y pamidronato. La esofagitis por comprimidos se evita al no consumir los fármacos implicados, o haciendo que el paciente los ingiera en posición erecta y que los arrastre al interior del esófago con volúmenes abundantes de líquidos.

La *escleroterapia* de las várices esofágicas sangrantes suele producir dolor torácico retroesternal transitorio y disfagia; a veces causa úlceras, estenosis, hematoma o perforación. Las bandas empleadas para suturar las várices ocasionan las mismas complicaciones, aunque con menos frecuencia. La esofagitis de las enfermedades mucocutáneas o generales suele asociarse a formación de ampollas o vesículas, descamación epitelial y estenosis esofágicas que pueden ser finas y membranosas o densas y fibrosas. El pénfigo vulgar y el penfigoide ampolloso causan, respectivamente, ampollas intraepiteliales y subepiteliales que pueden diferenciarse mediante técnicas inmunohistoquímicas; ambos se caracterizan por desprendimiento del epitelio o formación de moldes esofágicos. El tratamiento con corticoesteroides suele ser eficaz. El penfigoide cicatrizal, el síndrome de Stevens-Johnson y la epidermólisis ampollosa tóxica pueden producir lesiones esofágicas ampollosas y estenosis que exigen dilatación suave. La enfermedad de injerto contra hospedador (*graft-versus-host disease*, GVHD) ocurre en pacientes que han recibido aloinjerto de médula ósea o trasplante de sangre de cordón umbilical. Si afectan al esófago, son síntomas comunes la disfagia y la odinofagia. Los datos radiológicos consisten en anillos esofágicos en la parte media y superior del esófago y membranas y estenosis. Pueden verse úlceras esofágicas. El síndrome de Behçet y la gastroenteritis eosinófila pueden afectar el esófago y a veces responden al tratamiento con glucocorticoides. El liquen plano erosivo puede afectar también el esófago. La enfermedad de Crohn a veces produce estenosis inflamatorias, fisuras, pólipos filiformes y fístulas en el esófago.

OTRAS ENFERMEDADES ESOFÁGICAS

DIVERTÍCULOS

Los divertículos son fondos de saco que penetran en la pared del esófago. El *divertículo de Zenker* se debe a la debilidad natural de la pared hipofaríngea posterior (triángulo de Killian) y puede ocasionar halitosis y regurgitación de saliva y partículas de alimento consumidos varios días antes. Cuando estos divertículos se llenan de comida y se dilatan, pueden comprimir el esófago y producir disfagia u obstrucción completa. La intubación nasogástrica y la endoscopia deben realizarse con sumo cuidado en estos pacientes, dado que ambas llegan a perforar el divertículo. Los *divertículos del tercio medio* pueden deberse a tracción de adherencias antiguas o a propulsión secundaria a alteraciones motoras del órgano. Los *divertículos epifrénicos* a veces se asocian a acalasia. Los divertículos pequeños o medianos, los del tercio medio y los epifrénicos suelen ser asintomáticos. La *diverticulosis intramural difusa del esófago* se debe a la dilatación de las glándulas esofágicas profundas y puede desembocar en candidosis crónica o estenosis alta. Estos pacientes sufren a menudo disfagia. Los divertículos de Zenker sintomáticos se tratan con miotomía cricofaríngea, con o sin diverticulectomía. Los que son muy grandes y molestos se extirpan quirúrgicamente. Los divertículos relacionados con el espasmo esofágico difuso o la acalasia se tratan mediante miotomía distal. Las estenosis que acompañan a la diverticulosis intramural difusa se tratan mediante dilatadores de caucho.

MEMBRANAS Y ANILLOS

Las constricciones membranosas del esófago suelen ser congénitas o de origen inflamatorio. Se encuentran membranas hipofaríngeas asintomáticas en <10% de los sujetos normales. Cuando son concéntricas, producen disfagia intermitente a los sólidos. Las membranas hipofaríngeas sintomáticas con anemia ferropénica en mujeres de mediana edad constituyen el *síndrome de Plummer-Vinson*, de importancia clínica incierta. Las membranas del tercio medio son raras. A menudo son de carácter inflamatorio y pueden presentarse en trastornos mucocutáneos, enfermedad de injerto contra hospedador y esofagitis eosinofílica. Los múltiples anillos de la mucosa (esófago de felino) son característicos de la esofagitis eosinofílica.

El *anillo mucoso esofágico inferior* (anillo de Schatzki) es una constricción fina, de aspecto membranoso, situada en la unión escamocilíndrica de la mucosa, en el borde del esfínter esofágico inferior o cerca de él (fig. 286-2, *panel 7*). Puede deberse a reflujo gastroesofágico o ser de origen congénito. Invariablemente produce disfagia cuando el diámetro de la luz es menor de 1.3 cm. La disfagia para los sólidos es el único síntoma y por lo general es episódica. Un anillo esofágico inferior es una de las causas comunes de disfagia. Puede haber anillos asintomáticos en aproximadamente 10% de los individuos normales. Los anillos y las membranas que son sintomáticos se tratan fácilmente mediante dilatación.

El *anillo muscular esofágico inferior* (anillo contráctil) está situado proximal a la localización de los anillos mucosos y podría ser una anomalía de la parte más alta del esfínter esofágico inferior. Estos anillos se caracterizan por cambiar de tamaño y forma de un momento a otro. También pueden producir disfagia y deben diferenciarse de las estenosis pépticas, la acalasia y el anillo mucoso inferior. Los anillos musculares no responden bien a la dilatación.

HERNIA HIATAL

La *hernia hiatal* es el paso de una parte del estómago hacia la cavidad torácica a través del hiato esofágico del diafragma. La *hernia por deslizamiento* es aquella en la que la unión gastroesofágica y el fondo gástrico se deslizan hacia arriba; se debe a debilidad de los ligamentos situados entre la unión gastroesofágica y el diafragma, a contracción longitudinal del esófago o a aumento de la presión intraabdominal. Las pequeñas hernias de este tipo son fáciles de ver en la exploración con bario, si se hace aumentar la presión del abdomen. Su incidencia se eleva con la edad; en el sexto decenio de la vida su prevalencia oscila en torno a 60%. Es poco probable que estas hernias, por sí mismas, produzcan síntomas clínicos, pero pueden contribuir al desarrollo de esofagitis por reflujo. La *hernia paraesofágica* es aquella en la que la unión gastroesofágica permanece en su posición normal mientras que una parte del estómago se hernia por detrás de ella a través del hiato esofágico. Una hernia paraesofágica o una mixta paraesofágica y por deslizamiento puede incarcerarse y estrangularse, originando un cuadro de dolor torácico agudo, disfagia y masa mediastínica que exige tratamiento quirúrgico rápido. Una bolsa gástrica herniada puede causar disfagia y ser la localización de gastritis y ulceración, con pérdida crónica de sangre. Las hernias paraesofágicas grandes deben ser operadas.

TRAUMATISMOS MECÁNICOS

La *rotura esofágica* puede deberse a: 1) lesión yatrógena por instrumentación o traumatismo externo; 2) vómito o náusea violentos con aumento de la presión intraesofágica (también denominada *rotura espontánea* o *síndrome de Boerhaave*), o 3) enfermedades del esófago, como esofagitis cáustica, úlcera esofágica o cáncer. El lugar de la perforación es variable y depende de la causa. La perforación instrumental suele producirse en la faringe o en el tercio inferior, a menudo inmediatamente por encima del diafragma y en la pared posterolateral. Produce un intenso dolor retroesternal que empeora al tragar o respirar. El aire penetra en el mediastino y se extiende a las estructuras vecinas, causando enfisema subcutáneo palpable en el cuello, crepitación mediastínica a la auscultación y neumotórax. Con el tiempo ocurrirá infección secundaria y, a menudo, un absceso mediastínico. La perforación esofágica asociada al vómito suele introducir restos de contenido gástrico en el mediastino y causar graves lesiones mediastínicas. Por el contrario, la perforación instrumental puede ser clínicamente leve y evolucionar sin complicaciones graves. La rotura espontánea del esófago tiende a parecer infarto de miocardio, pancreatitis o perforación de víscera hueca abdominal; el dolor torácico suele ser leve, especialmente en los ancianos, y el enfisema mediastínico con frecuencia es tardío. La radiografía de tórax revela alteraciones en la inmensa mayoría de los pacientes, aunque la tomografía computadorizada (CT) del tórax es más sensible para la detección de aire mediastínico. El líquido de los derrames pleurales puede tener un gran contenido de amilasa (salival). El diagnóstico se confirma con la deglución de material de contraste radioopaco. Inicialmente se administra Gastrografin y, si no se observa goteo, se puede administrar una pequeña cantidad de bario diluido para confirmar el diagnóstico. El tratamiento consiste en aspiración esofágica y gástrica, así como administración de antibióticos de amplio espectro por vía parenteral. El drenaje quirúrgico y la reparación de la laceración deben ser lo más precoces posible. En los pacientes con un carcinoma terminal esta reparación puede no ser factible. El grapado endoscópico o la colocación de una endoprótesis están indicados en algunos casos. Los pacientes con perforaciones menores por instrumentos se pueden tratar en forma conservadora. El daño corrosivo extenso requiere derivación del esófago y resección de la porción lesionada.

Desgarro mucoso (síndrome de Mallory-Weiss). Éste se debe en general a vómito, eructos y tos enérgica; suele afectar la mucosa gástrica vecina a la unión escamocilíndrica. Los pacientes presentan hemorragia digestiva alta que puede ser intensa. En la mayoría de los pacientes la hemorragia termina

espontáneamente; la hemorragia continua puede responder al tratamiento con vasopresina o a la embolización angiográfica. Rara vez es necesaria la cirugía.

Hematoma intramural. Las lesiones inducidas por vómito, en especial en pacientes con trastornos hemorrágicos, pueden causar hemorragias situadas entre la mucosa y la capa muscular del esófago. El cuadro se manifiesta por una disfagia de comienzo brusco. El diagnóstico se hace mediante estudio con bario y tomografía computadorizada. Suele resolverse espontáneamente.

CUERPOS EXTRAÑOS E IMPACCIÓN DE ALIMENTO

Los cuerpos extraños se alojan en el esófago cervical en un sitio justo distal al esfínter esofágico superior, cerca del arco aórtico, o por arriba del esfínter esofágico inferior. Por lo general requieren resección endoscópica. La impacción de alimento puede presentarse cuando la luz del esófago se reduce a causa de estenosis, carcinoma, anillo esofágico inferior o esofagitis eosinofílica. La impacción aguda produce imposibilidad completa para deglutir y dolor torácico intenso. El alimento impactado se desaloja por vía endoscópica. El empleo de un ablandador de carne para facilitar el paso de un bolo de carne no es recomendable por la posible perforación esofágica y neumonía por broncoaspiración. A veces se intenta la administración de glucagon (1.0 mg IV) antes del desalojo endoscópico. Es necesaria la dilatación esofágica para evitar la recidiva. En la esofagitis eosinofílica, la dilatación esofágica habrá de realizarse con precaución debido al riesgo elevado de perforación.

LECTURAS ADICIONALES

Ford CN: Evaluation and management of laryngopharyngeal reflux. JAMA 28:1534, 2005

Hirano I: Pathophysiology of achalasia and diffuse esophageal spasm. GI Motility Online, *http://www.nature.com/gimo/contents/pt1/full/gimo22.html*, 2006

Logemann JA: Medical and rehabilitative therapy of oral, pharyngeal motor disorders. GI Motility Online, *http://www.nature.com/gimo/contents/pt1/full/gimo50.html, 2006*

Lowe RC: Medical management of gastroesophageal reflux disease. GI Motility Online, *http://www.nature.com/gimo/contents/pt1/full/gimo54.html*, 2006

Nurko S, Furuta GT: Eosinophilic esophagitis. GI Motility Online, *http://www.nature.com/gimo/contents/pt1/full/gimo49.html*, 2006

Pehlivanov N, Pasricha PJ: Medical and endoscopic treatment of achalasia. GI Motility Online, *http://www.nature.com/gimo/contents/pt1/full/gimo52.html*, 2006

Specher SJ: Clinical practice: Barrett's esophagus. N Engl J Med 346:836, 2002

Specher SJ et al: Thoughts on the complex relationship between gastroesophageal reflux disease and eosinophilic esophagitis. Am J Gastroenterol 102:1301, 2007

Wise JL, Murray JA: Oral, pharyngeal and esophageal motility disorders in systemic diseases Systemic diseases. GI Motility Online, *http://www.nature.com/gimo/contents/pt1/full/gimo40.html*, 2006

287 Úlcera péptica y trastornos relacionados

John Del Valle

ÚLCERA PÉPTICA

El dolor epigástrico quemante, exacerbado por el ayuno y que mejora con la alimentación, es un complejo sintomático que caracteriza a la úlcera péptica (*peptic ulcer disease*, PUD). Una *úlcera* se define como la pérdida de la integridad de la mucosa del estómago o del duodeno que produce un defecto local o excavación a causa de inflamación activa. Las úlceras se producen en el estómago o el duodeno, y con frecuencia son de naturaleza crónica. Los trastornos pépticos son muy frecuentes en Estados Unidos, y afectan a unos cuatro millones de individuos (casos nuevos y recaídas) al año. La prevalencia de la úlcera péptica a lo largo de la vida en Estados Unidos es de aproximadamente 12% en varones y 10% en mujeres. Además, se calcula que se producen unas 15 000 muertes al año como consecuencia de una úlcera péptica complicada. El impacto económico de estos procesos es considerable, con un costo estimado para el sistema sanitario de casi 10 000 millones de dólares al año.

FISIOLOGÍA GÁSTRICA

A pesar del constante ataque que sufre la mucosa gástrica por múltiples agentes nocivos (ácido, pepsina, ácidos biliares, enzimas pancreáticas, fármacos y bacterias), su integridad es mantenida por un intrincado sistema que proporciona defensa y reparación a la mucosa.

Anatomía del estómago. El epitelio que tapiza el estómago está constituido por pliegues que contienen fositas gástricas microscópicas, cada una ramificada a su vez en cuatro o cinco glándulas gástricas formadas por células epiteliales muy especializadas. La composición de las glándulas gástricas varía con su localización anatómica. Las que se encuentran en el cardias comprenden menos de 5% del área glandular gástrica total y contienen células mucosas y endocrinas. El 75% de las glándulas gástricas se encuentran dentro de la mucosa oxíntica y contienen células del cuello mucoso, parietales, principales, endocrinas y enterocromafines (fig. 287-1). Las glándulas pilóricas contienen células mucosas y endocrinas (incluidas las células de gastrina) y se encuentran en el antro.

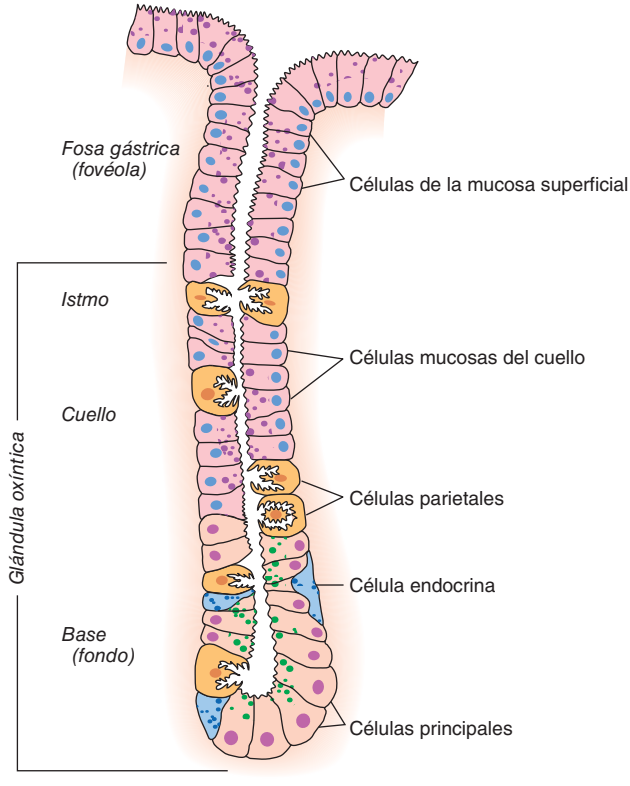

FIGURA 287-1. Representación esquemática de la glándula oxíntica gástrica. *(Adaptada de S Ito, RJ Winchester: Cell Biol 16:541, 1963.)*

La célula parietal, también conocida como célula oxíntica, se encuentra habitualmente en el cuello o istmo de la glándula oxíntica. La célula parietal en reposo, o no estimulada, presenta prominentes tubulovesículas citoplásmicas y canalículos intracelulares que contienen cortas microvellosidades situadas a lo largo de su superficie apical (fig. 287-2). La H^+,K^+-trifosfatasa de adenosina (*adenosine triphosphatase*, ATPasa) se expresa en la membrana tubulovesicular; cuando se estimula la célula, esta membrana, junto con las membranas apicales, se transforma en una densa red de canalículos intracelulares apicales que contienen largas microvellosidades. La secreción

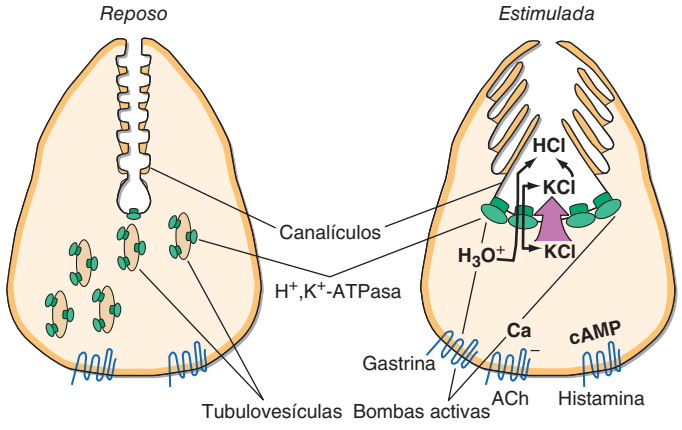

FIGURA 287-2. Célula parietal gástrica sometida a transformación después de ser estimulada por un secretagogo. Ach, acetilcolina (*acetylcholine*); cAMP, monofosfato de adenosina cíclico. *(Adaptada de SJ Hersey, G Sachs: Physiol Rev 75: 155, 1995.)*

ácida, un proceso que requiere un gran consumo de energía, se produce en la superficie de los canalículos apicales. Numerosas mitocondrias (de 30 a 40% del volumen total de la célula) generan la energía necesaria para la secreción.

Defensa de la mucosa gastroduodenal. El epitelio gástrico está sometido al constante ataque de una serie de factores nocivos endógenos como HCl, pepsinógeno y pepsina y las sales biliares. Además, un flujo constante de sustancias exógenas, como medicamentos, alcohol y bacterias, se encuentran con la mucosa gástrica. Un intrincado sistema biológico de defensa protege la mucosa de lesiones y permite reparar las que se produzcan.

El sistema de defensa de la mucosa se puede visualizar como una barrera de tres niveles, compuesta por elementos preepiteliales, epiteliales y subepiteliales (fig. 287-3). La primera línea de defensa es una capa de moco y bicarbonato, que actúa como barrera fisicoquímica contra múltiples moléculas, incluidos los iones hidrógeno. El moco es secretado en forma regular por las células epiteliales de la superficie gastroduodenal. Está formado principalmente por agua (95%) y una mezcla de lípidos y glucoproteínas (mucina). El gel mucoso funciona como una capa de agua tranquila que impide la difusión de iones y moléculas como la pepsina. El bicarbonato, secretado por las células epiteliales de superficie de la mucosa gastroduodenal en el gel mucoso, forma un gradiente de pH que oscila entre 1 y 2 a nivel de la superficie de la luz gástrica, y alcanza 6 a 7 a lo largo de la superficie celular epitelial.

Las células de la superficie epitelial proporcionan la siguiente línea de defensa mediante diversos factores, como la producción de moco, los transportadores iónicos que mantienen el pH intracelular y la producción de bicarbonato, y las uniones estrechas intracelulares. Si la barrera preepitelial es superada, las células epiteliales gástricas que bordean el lugar de la lesión pueden migrar para restituir una región dañada (*restitución*). Este proceso tiene lugar independientemente de la división celular y requiere un flujo sanguíneo ininterrumpido y un pH alcalino en el medio circundante. Diversos factores de crecimiento, como el factor de crecimiento epidérmico (*epidermal growth factor*, EGF), el factor transformador del crecimiento (*transforming growth factor*, TGF) alfa y el factor básico de crecimiento de los fibroblastos (*fibroblast growth factor*, FGF) regulan el proceso de restitución. Los defectos de mayor tamaño, que no se pueden reparar eficazmente mediante la restitución, exigen proliferación celular. La regeneración de las células epiteliales es regulada por prostaglandinas y por factores de crecimiento como EGF y TGF-α. A la vez que se renuevan las células epiteliales, se forman nuevos vasos (*angiogénesis*) dentro del lecho microvascular lesionado. Tanto el FGF como el factor de crecimiento endotelial vascular (*vascular endothelial growth factor*, VEGF) son importantes en la regulación de la angiogénesis de la mucosa gástrica.

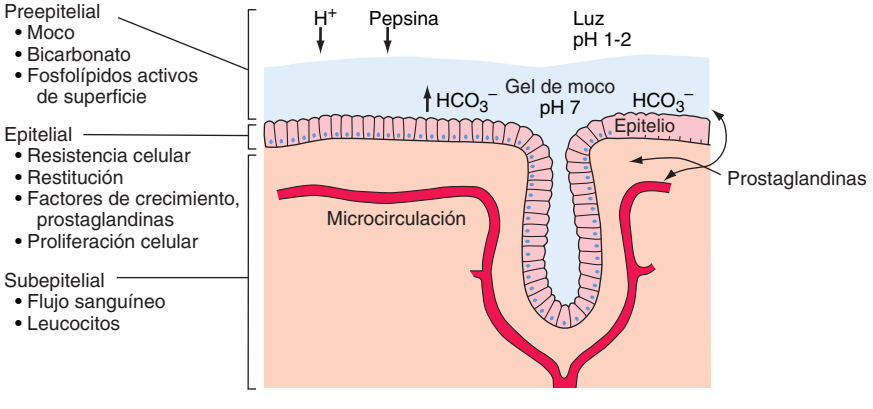

FIGURA 287-3. Componentes implicados en la defensa y reparación de la mucosa gastroduodenal.

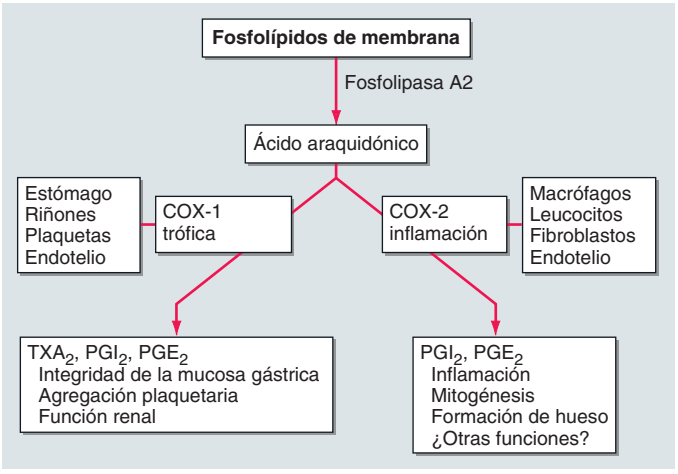

FIGURA 287-4. Representación esquemática de los pasos implicados en la síntesis de prostaglandina E_2 (PGE_2) y de prostaciclina (PGI_2). Se muestran también las características y la distribución de las enzimas ciclooxigenasa (COX) 1 y 2. TXA_2, tromboxano A_2.

Un elaborado sistema microvascular en la submucosa gástrica es el componente fundamental del sistema de reparación/defensa epitelial, al proporcionar HCO_3^-, que neutraliza el ácido generado por las células parietales. Además, este lecho microcirculatorio proporciona un aporte adecuado de micronutrimentos y oxígeno, a la vez que elimina los subproductos tóxicos metabólicos.

Las prostaglandinas tienen un cometido central en el sistema de defensa y reparación del epitelio gástrico (fig. 287-4). La mucosa gástrica contiene abundantes niveles de prostaglandinas. Estos metabolitos del ácido araquidónico regulan la liberación de bicarbonato y moco en la mucosa, inhiben la secreción de las células parietales y son importantes en el mantenimiento del flujo sanguíneo mucoso y la restitución celular epitelial. Las prostaglandinas derivan del ácido araquidónico esterificado, que se forma a partir de fosfolípidos (membrana celular) por la acción de la fosfolipasa A_2. Una enzima esencial que controla el paso limitante de la velocidad en la síntesis de prostaglandinas es la ciclooxigenasa (COX), que se presenta en dos isoformas (COX-1, COX-2), cada una de las cuales tiene diferentes características con respecto a estructura, distribución en los tejidos y expresión. La COX-1 se expresa en múltiples tejidos como estómago, plaquetas, riñones y células endoteliales. Esta isoforma es expresada de manera constitutiva y tiene un cometido importante en el mantenimiento de la integridad de la función renal, la agregación plaquetaria y la integridad de la mucosa gastrointestinal. Por el contrario, la expresión de la COX-2 es inducida por estímulos inflamatorios, y ocurre en macrófagos, leucocitos, fibroblastos y células sinoviales. Los efectos beneficiosos de los antiinflamatorios no esteroideos (*nonsteroidal anti-inflammatory drugs*, NSAID) sobre la inflamación de los tejidos se debe a la inhibición de la COX-2; por el contrario, la toxicidad de estos fármacos (p. ej., ulceración de la mucosa gastrointestinal y trastorno de la función renal) está relacionada con la inhibición de la isoforma COX-1. Los NSAID muy selectivos para COX-2 podrían proporcionar el efecto beneficioso de disminuir la inflamación de los tejidos con mínima toxicidad sobre el tubo digestivo. Los inhibidores selectivos de COX-2 tienen efectos adversos sobre el sistema cardiovascular, con incremento en el riesgo de infarto miocárdico. Por tanto, la FDA retiró dos de estos fármacos (valdecoxib y rofecoxib) del mercado (véase más adelante en este capítulo).

El óxido nítrico (*nitric oxide*, NO) es importante en la conservación de la integridad de la mucosa gástrica. La enzima sintasa del NO se expresa en forma constitutiva en la mucosa y contribuye a la citoprotección al estimular la producción de moco gástrico, incrementar el flujo sanguíneo en la mucosa y mantener la función de barrera de las células epiteliales.

Fisiología de la secreción gástrica. El ácido clorhídrico y la pepsina son los dos principales productos de secreción gástrica capaces de inducir lesión en la mucosa. La secreción de ácido debe contemplarse como un hecho que ocurre en condiciones tanto basales como estimuladas. La secreción basal de ácido tiene lugar con un patrón circadiano, en el que los máximos niveles se generan durante la noche y los mínimos durante las primeras horas de la mañana. El estímulo colinérgico a través del nervio neumogástrico (par craneal X, también llamado "vago") y el histaminérgico a partir de fuentes locales gástricas, son los principales elementos que contribuyen a la secreción basal ácida. La secreción de ácido gástrico estimulada ocurre principalmente en tres fases, según los sitios donde se origina la señal (cefálico, gástrico e intestinal). La vista, el olfato y el gusto de los alimentos son los componentes de la fase cefálica, que estimula la secreción ácida a través del neumogástrico. La fase gástrica es activada una vez que los alimentos entran en el estómago. Este componente de secreción es activado por los nutrientes (aminoácidos y aminas), que estimulan directamente la secreción de gastrina por las células G, lo cual a su vez activa las células parietales mediante mecanismos directos e indirectos. La distensión de la pared del estómago también induce la liberación de gastrina y la producción de ácido. La última fase de la secreción de ácido gástrico se inicia cuando el alimento penetra en el intestino y es mediada por la distensión luminal y la asimilación de nutrientes. Una serie de vías que inhiben la secreción ácida intervienen también durante estas fases. La hormona gastrointestinal somatostatina es liberada por las células endocrinas situadas en la mucosa gástrica (células D) como respuesta a la presencia de HCl. La somatostatina puede inhibir la producción de ácido por mecanismos directos (células parietales) e indirectos [decremento de la liberación de histamina por las células de tipo enterocromafín (*enterochromaffin-like cells*, ECL) y de la liberación de gastrina por las células G]. Otros factores nerviosos (centrales y periféricos) y hormonales (secretina, colecistocinina) pueden intervenir también para equilibrar la secreción ácida. En condiciones fisiológicas todas estas fases tienen lugar de manera simultánea.

Las células parietales secretoras de ácido se encuentran localizadas en las glándulas oxínticas, adyacentes a otros elementos celulares (células ECL, células D) importantes en el proceso secretor gástrico **(fig. 287-5)**. Estas células especiales también secretan factor intrínseco (*intrinsic factor*, IF). Las células parietales expresan receptores para diversos estimulantes de la secreción ácida, como histamina (H_2), gastrina (colecistocinina B-receptor de gastrina) y acetilcolina (muscarínico, M_3). La unión de la histamina al receptor H_2 induce la activación de la adenilatociclasa y un incremento del monofosfato de adenosina (*adenosine monophosphate*, AMP) cíclico. La activación de la gastrina y de los receptores muscarínicos a su vez activa la vía de señalización de cinasa de proteína C-fosfoinosítido. Cada una de estas vías a su vez regula una serie de cascadas de cinasa corriente abajo, que controlan la bomba de secreción de ácido, la H^+,K^+-ATPasa. El descubrimiento de que distintos ligandos y sus correspondientes receptores activan diferentes vías de señalización explica la potenciación de la secreción ácida que se produce cuando se combinan histamina y gastrina o acetilcolina. Y lo que es más importante, esta observación explica por qué bloqueando un tipo de receptor (H_2) disminuye la secreción de ácido estimulada por los agentes que activan una vía diferente (gastrina, acetilcolina). Las células parietales también expresan receptores para los ligandos que inhiben la producción de ácido (prostaglandinas, somatostatina y EGF).

La enzima H^+,K^+-ATPasa causa la elevada concentración de H^+. Se trata de una proteína unida a membrana consistente en dos subunidades, alfa y beta. El sitio catalítico activo se encuentra dentro de la subunidad alfa; la función de la subunidad beta todavía no está clara. Esta enzima utiliza energía química del trifosfato de adenosina (*adenosine triphosphate*, ATP) para transferir iones H^+ del citoplasma de las células parietales a los canalículos secretorios, intercambiándolos por K^+. La H^+,K^+-ATPasa está localizada dentro de los canalículos secretorios y en tubulovesículas citoplásmicas no secretorias. Éstas son impermeables al K^+, lo que produce una bomba inactiva en esta localización. La distribución de las bombas entre las vesículas no secretorias y los canalículos secretorios varía con la actividad de las células parietales (fig. 287-2). Las bombas de protones son recicladas a la fase inactiva en las vesículas citoplásmicas una vez que cesa la activación de las células parietales.

La célula principal, situada en mayor medida en el fondo gástrico, sintetiza y secreta pepsinógeno, el precursor inactivo de la enzima proteolítica pepsina. El medio ácido del estómago escinde el precursor inactivo en pepsina y proporciona el pH bajo (menos de 2) necesario para la actividad de la pepsina. Ésta disminuye de manera significativa con un pH de 4 y queda irreversible desactivada y desnaturalizada a un pH ≥7. Muchos de los secretagogos que estimulan la secreción de ácido también lo hacen con la liberación de pepsinógeno. El cometido preciso de la pepsina en la patogenia de la úlcera péptica todavía no está bien establecido.

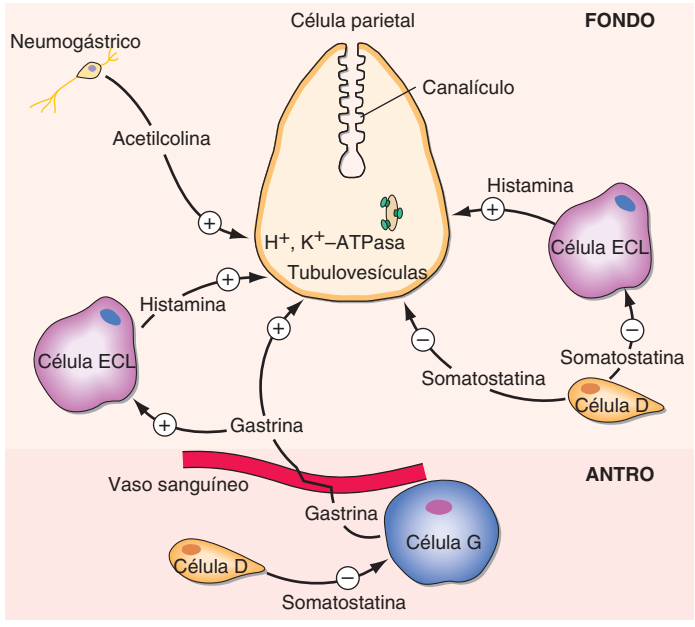

FIGURA 287-5. Regulación de la secreción de ácido gástrico a nivel celular. Célula ECL, célula de tipo enterocromafín.

BASES FISIOPATOLÓGICAS DE LA ÚLCERA PÉPTICA

La úlcera péptica comprende las úlceras de localización tanto gástrica como duodenal. Las *úlceras* se definen como una rotura de la superficie de la mucosa >5 mm de tamaño, que en profundidad alcanza la submucosa. Las úlceras duodenales (*duodenal ulcers*, DU) y las gástricas (*gastric ulcers*, GU) comparten muchos rasgos patogénicos, diagnósticos y terapéuticos, aunque existen diversos factores que las diferencian.

Epidemiología • ***ÚLCERAS DUODENALES.*** Se calcula que las DU se producen en 6 a 15% de la población occidental. Su incidencia declinó de manera constante de 1960 a 1980, y se ha mantenido estable desde entonces. Las tasas de mortalidad, la necesidad de cirugía y las visitas al médico han disminuido más de 50% durante los últimos 30 años. Las razones de esta reducción en la frecuencia de las DU probablemente estén relacionadas con el descenso de la frecuencia de *Helicobacter pylori*. Antes del descubrimiento de esta bacteria la evolución natural de la DU estaba marcada por frecuentes recaídas después del tratamiento inicial. La erradicación de *H. pylori* ha reducido en gran medida esta tasa de recaídas.

ÚLCERAS GÁSTRICAS. Las GU tienden a aparecer más tarde en la vida que las duodenales, con un pico de incidencia durante el sexto decenio. Más de la mitad de las GU se producen en varones y son menos frecuentes que las DU, quizás a causa de la mayor probabilidad de que las úlceras gástricas cursen de forma asintomática y tan sólo aparezcan cuando se desarrolla una complicación. Los estudios necroscópicos sugieren una incidencia similar para ambos tipos de úlcera.

Anatomía patológica • ***ÚLCERAS DUODENALES.*** Las DU asientan sobre todo en la primera porción del duodeno (>95%) y alrededor de 90% están localizadas en los primeros 3 cm siguientes al píloro. Por lo común miden ≤1 cm de diámetro, aunque a veces pueden alcanzar 3 a 6 cm (úlcera gigante). Están claramente delimitadas y su profundidad en ocasiones alcanza la muscularis propia. La base de la úlcera suele estar formada por necrosis eosinófila con fibrosis circundante. Las úlceras duodenales malignas son extraordinariamente raras.

ÚLCERAS GÁSTRICAS. Al contrario de lo que sucede con las DU, las úlceras gástricas pueden ser malignas. Las GU benignas se localizan generalmente distales

a la unión entre el antro y la mucosa secretoria ácida. Las úlceras gástricas benignas son muy raras en el fondo gástrico y tienen similitud histológica con las duodenales. Las benignas asociadas con *H. pylori* también se asocian con gastritis antral. En cambio, las úlceras gástricas relacionadas con NSAID no se acompañan de gastritis activa crónica, pero pueden mostrar evidencia de gastropatía química, por lo común con hiperplasia foveolar, edema de la lámina propia y regeneración epitelial en ausencia de *H. pylori*. También puede ocurrir que las fibras de músculo liso se extiendan hacia las porciones superiores de la mucosa, donde no se encuentran en forma típica.

Fisiopatología • ***ÚLCERAS DUODENALES.*** *H. pylori* y los NSAID explican la mayor parte de las úlceras duodenales. En los pacientes con úlceras duodenales se han descrito muchas alteraciones de la secreción ácida. Entre ellas, la secreción ácida media basal y nocturna parece estar incrementada en los pacientes con úlceras duodenales en comparación con los testigos; sin embargo, el nivel de superposición entre los pacientes con DU y los testigos es considerable. La causa de la alteración de este proceso secretorio no está clara, aunque la infección por *H. pylori* podría contribuir a este dato. En algunos pacientes con úlcera duodenal se ha encontrado aumento de la velocidad del vaciamiento gástrico de líquidos, aunque no se trata de un dato constante; en todo caso, su cometido en la formación de la DU no está claro, si es que tiene alguno. La secreción de bicarbonato está significativamente reducida en el bulbo duodenal de los pacientes con una DU activa en comparación con los testigos. Una infección por *H. pylori* también podría tener importancia en este proceso (véase más adelante en este capítulo).

ÚLCERAS GÁSTRICAS. Al igual que sucede en las DU, gran parte de las GU se pueden atribuir a la infección por *H. pylori* o a una lesión de la mucosa inducida por NSAID. Las GU que aparecen en el área prepilórica o las del cuerpo asociadas con úlcera duodenal o una cicatriz duodenal tienen patogenia similar a éstas. La secreción de ácido gástrico (basal y estimulada) tiende a ser normal o a estar disminuida en los pacientes con úlcera gástrica. Cuando ésta se desarrolla en presencia de niveles mínimos de ácido, existe una alteración de los factores de defensa de la mucosa.

En algunos pacientes con úlcera gástrica se ha propuesto la participación de alteraciones en la presión del esfínter pilórico en reposo y estimulada, con el consiguiente incremento del reflujo gástrico duodenal. Aunque sales biliares, lisolecitina y enzimas pancreáticas podrían lesionar la mucosa gástrica, todavía no se ha establecido un cometido definitivo de estos factores en la patogenia de la GU. En algunos de estos pacientes se ha descrito un retraso del vaciamiento gástrico de los contenidos sólidos, aunque no es un dato constante.

H. PYLORI *Y TRASTORNOS PÉPTICOS.* La infección gástrica por la bacteria *H. pylori* subyace a la mayor parte de los casos de úlcera péptica (PUD). Este microorganismo también podría ser importante en el desarrollo de linfomas que se originan en el tejido linfoide asociado a mucosas (*mucosal-associated lymphoid tissue*, MALT) y en el adenocarcinoma de estómago. Aunque ya se ha determinado la secuencia de todo el genoma de *H. pylori*, todavía no está claro cómo este microorganismo, que está en el estómago, produce ulceración del duodeno o si su erradicación disminuirá la incidencia del cáncer de estómago.

La bacteria. La bacteria, inicialmente denominada *Campylobacter pyloridis*, es un microorganismo microaerófilo gramnegativo con forma de bastón que se encuentra habitualmente en las porciones más profundas del gel de moco que recubre la mucosa gástrica, o entre la capa de moco y el epitelio gástrico. Puede fijarse al epitelio gástrico, pero en circunstancias normales no parece invadir las células. Está estratégicamente diseñada para vivir en el medio agresivo del estómago. Tiene forma de S (aproximadamente 0.5 × 3 µm de tamaño) y contiene múltiples flagelos recubiertos. Al principio, *H. pylori* reside en el antro, pero con el tiempo migra hacia segmentos más proximales del estómago. Es capaz de transformarse en una variante forma cocoide, que representa un estado inactivo que puede facilitar la supervivencia en condiciones adversas. Se ha definido la secuencia del genoma de *H. pylori* (1.65 millones de pares de bases) y codifica alrededor de 1 500 proteínas. Entre ellas existen factores que son determinantes esenciales de la patogenia mediada por *H. pylori* y la colonización, como proteína de membrana externa (proteínas Hop), ureasa y la citotoxina vacuolante (Vac A). Además, la mayor parte de las cepas de *H. pylori* contienen un fragmento genómico que codifica la isla de patogenia cag (*cag pathogenicity island*, cag-PAI). Algunos de los genes que integran la cag-PAI codifican componentes de la isla de secreción de tipo IV que transpone Cag A al interior de las células hospedadoras. Una vez dentro de la célula, Cag A activa una serie de fenómenos celulares que son importantes en la proliferación celular y la producción de citocinas. La primera etapa en la infección por *H. pylori* depende de la movilidad de la bacteria y su capacidad de producir ureasa. La ureasa genera amoniaco a partir de la urea, fase esencial para alcalinizar el pH del entorno. Otros factores bacterianos son catalasa, lipasa, adhesinas, factor activador de plaquetas y pic B (que induce citocinas). Existen múltiples cepas de *H. pylori* y se caracterizan por su capacidad de expresar varios de los factores (Cag A, Vac A, etc.). Es posible que las diferentes enfermedades vinculadas a la infección por *H. pylori* sean atribuibles a cepas distintas de microorganismos con propiedades patógenas específicas.

Aspectos epidemiológicos. La prevalencia de *H. pylori* varía en todo el planeta y depende en gran medida del estándar global de vida en cada región. En zonas en desarrollo, 80% de la población puede estar infectada al cumplir 20 años, en tanto que la prevalencia es de 20 a 50% en países industrializados. En cambio, en Estados Unidos los niños raras veces tienen dicho microorganismo. La prevalencia global de *H. pylori* en Estados Unidos es de alrededor de 30%, y las personas que nacieron antes de 1950 tienen un índice mayor de infección que quienes nacieron después. Alrededor de 10% de los estadounidenses menores de 30 años están colonizados por la bacteria. El índice de infección por *H. pylori* en países industrializados ha disminuido en grado sustancial en decenios recientes. El incremento constante de la prevalencia de dicho microorganismo observado conforme envejece la persona se debe en mayor medida a un efecto de cohorte, que refleja una mayor transmisión en un lapso en que las cohortes más tempranas eran niños. Se ha calculado con modelos matemáticos que la mejora de la sanidad en la segunda mitad del siglo pasado disminuyó extraordinariamente la transmisión de *H. pylori.* Además, con el índice actual de intervención se ha calculado que al final se erradicará a dicho microorganismo de Estados Unidos. Dos factores que predisponen a índices mayores de colonización son estatus socioeconómico bajo y menor nivel educativo. Son estos factores y no la raza lo que origina que el índice de infección por *H. pylori* en sujetos de raza negra e hispánicos duplique la cifra observada en sujetos de raza blanca de edad similar. Otros factores de riesgo de tener la infección por el microorganismo son: 1) nacer o vivir en un país pobre; 2) hacinamiento en el hogar; 3) condiciones de vida antihigiénicas; 4) insalubridad de alimentos o agua, y 5) exposición al contenido gástrico de una persona infectada.

La transmisión de *H. pylori* se produce de persona a persona por vía oral-oral o fecal-oral. El riesgo de infección está disminuyendo en los países pobres. La tasa de infección en Estados Unidos ha descendido en más de 50% en comparación con la que existía hace 30 años.

Fisiopatología. La infección por *H. pylori* se asocia casi siempre a una gastritis activa crónica, pero sólo 10 a 15% de los individuos infectados manifiestan una úlcera péptica evidente. La razón de esta diferencia es desconocida. Los estudios iniciales sugieren que más de 90% de todas las úlceras duodenales estaban asociadas a *H. pylori*, pero la bacteria está presente en sólo 30 a 60% de los individuos que presentan úlceras gástricas y en 50 a 70% de los pacientes con úlcera duodenal. La fisiopatología de las úlceras no relacionadas con *H. pylori* ni con consumo de NSAID [o del síndrome de Zollinger-Ellison (*Zollinger-Ellison syndrome*, ZES), un síndrome poco común] se está tornando más relevante conforme se reduce la incidencia del microorganismo, en particular en los países occidentales (véase más adelante en este capítulo).

El resultado final concreto de la infección por *H. pylori* (gastritis, úlcera péptica, linfoma MALT, cáncer de estómago) es determinado por una compleja interrelación entre factores del hospedador y de la bacteria **(fig. 287-6)**.

1. *Factores de la bacteria: H. pylori* es capaz de facilitar su residencia gástrica, inducir lesión en la mucosa y evitar los factores de defensa del hospedador. Las diferentes cepas de *H. pylori* producen distintos factores de virulencia. Una región específica del genoma de la bacteria, la isla de patogenicidad, codifica los factores de virulencia Cag A y pic B. Vac A también contribuye a su patogenicidad, aunque no se codifica en esta región. Estos factores de virulencia, junto con otros constituyentes de la bacteria, pueden producir lesión en la mucosa. La ureasa, que permite a la bacteria residir en el estómago ácido, genera NH_3, que es capaz de lesionar las células epiteliales. La bacteria genera también factores de superficie que son quimiotácticos para los neutrófilos y los monocitos, que a su vez contribuyen a la lesión de las células epiteliales (véase más adelante en este capítulo). *H. pylori* produce proteasas y fosfolipasas que rompen el complejo lípido-glucoproteína del gel mucoso, reduciendo así la eficacia de la primera línea de defensa de la barrera mucosa. También expresa adhesinas, que facilitan la fijación de la bacteria

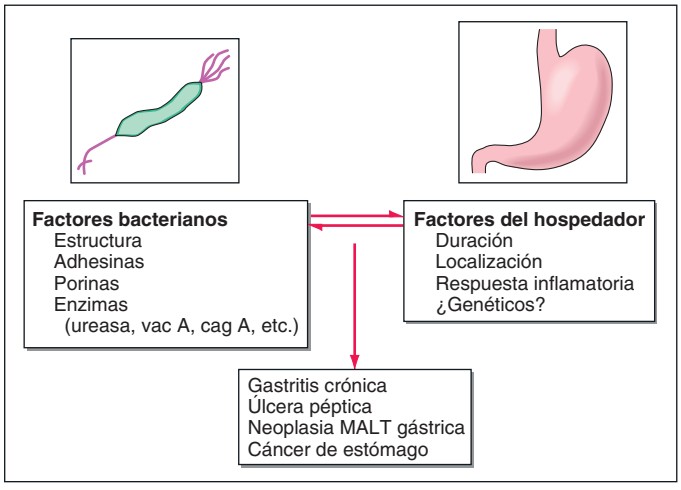

FIGURA 287-6. Bacterias y factores del hospedador importantes en la determinación de la enfermedad gastrointestinal inducida por *H. pylori*. MALT, tejido linfoide asociado a mucosas.

a las células epiteliales del estómago. Aunque los lipopolisacáridos (LPS) de las bacterias gramnegativas con frecuencia tienen un cometido importante en las infecciones, los de *H. pylori* tienen poca actividad inmunitaria en comparación con los de otros microorganismos. Esto podría promover un proceso inflamatorio crónico de lenta evolución.

2. *Factores del hospedador:* la respuesta inflamatoria a *H. pylori* incluye reclutamiento de neutrófilos, linfocitos (T y B), macrófagos y plasmacitos. El patógeno origina daño local al unirse a las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (*major histocompatibility complex*, MHC) de clase II expresadas en células del epitelio del estómago, y con ello ocasiona su muerte (*apoptosis*). Además, las cepas bacterianas que codifican cag-PAI pueden introducir Cag A en las células del hospedador y, con ello, originar lesión más grave y activación de las vías celulares que intervienen en la producción de citocinas. En el epitelio gástrico de sujetos infectados por *H. pylori* se observan concentraciones mayores de múltiples citocinas como las interleucinas (IL) 1 α/β, 2, 6 y 8, factor de necrosis tumoral alfa (*tumor necrosis factor*, TNF-α) e interferón (IFN) gamma. La infección por *H. pylori* también ocasiona una respuesta humoral de la mucosa y diseminada que no culmina en la erradicación de la bacteria, sino que complica todavía más el daño de células epiteliales. Entre los mecanismos adicionales por los que *H. pylori* puede causar lesión de células del epitelio están: 1) activación de la producción de especies de oxígeno o nitrógeno reactivas mediada por neutrófilos, y un mayor recambio de células del epitelio y 2) apoptosis que dependen de la interacción con linfocitos T (auxiliadores [*helper*] T1 o T_H1) e interferón gamma.

El mecanismo por el cual se produce la úlcera duodenal a causa de la presencia de *H. pylori* no está clara. Una posible explicación es que la metaplasia gástrica en el duodeno presente en los pacientes con úlcera duodenal permita a *H. pylori* unirse a ella y ocasionar una lesión local secundaria a la respuesta del hospedador. Otra hipótesis es que la infección antral por *H. pylori* podría inducir incremento de la producción de ácido, aumento del ácido duodenal y lesión en la mucosa. La liberación de gastrina basal y estimulada [por la comida o por el péptido liberador de gastrina (*gastrin-releasing peptide*, GRP)] se incrementa en los individuos infectados por *H. pylori*, y tal vez disminuyan las células D secretoras de somatostatina. La infección por *H. pylori* podría inducir un incremento de la secreción ácida mediante acciones directas e indirectas y a través de las citocinas proinflamatorias (IL-8, TNF e IL-1) sobre las células G, D y parietales (fig. 287-7). La infección por *H. pylori* también se ha asociado con un descenso de la producción de bicarbonato en la mucosa duodenal. Se han obtenido datos que apoyan y contradicen cada una de estas interesantes teorías. Por ello, el mecanismo por el que la infección por *H. pylori* en el estómago origina una úlcera duodenal sigue siendo desconocido.

En resumen, es variable el efecto final de *H. pylori* en las vías gastrointestinales, y depende de factores microbianos y del hospedador. El tipo y la distribución de la gastritis se relacionan con el cuadro patológico gástrico y duodenal definitivo. De manera específica, la presencia de gastritis predominantemente antral se vincula con la formación de úlcera duodenal; la gastritis que afecta predominantemente el cuerpo del estómago predispone a úlcera gástrica, atrofia del estómago y, al final, carcinoma de dicho órgano (fig. 287-8).

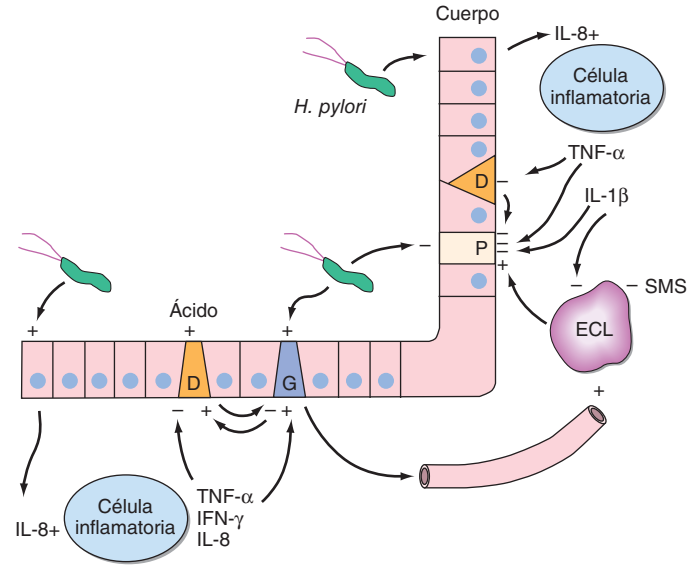

FIGURA 287-7. Resumen de los posibles mecanismos por los que *H. pylori* puede producir alteraciones en la secreción gástrica. D, célula de somatostatina; ECL, célula de tipo enterocromafín; G, célula G; IFN, interferón; IL, interleucina; P, célula parietal; SMS, somatostatina; TNF, factor de necrosis tumoral. *(Adaptada de J Calam et al: Gastroenterology 113:543, 1997.)*

ENFERMEDAD INDUCIDA POR NSAID. Epidemiología. Los NSAID se encuentran entre los fármacos más utilizados en Estados Unidos. Anualmente, y sólo en ese país, se venden más de 30 000 millones de comprimidos sin receta y se realizan más de 100 millones de prescripciones. De hecho, después del lanzamiento en el año 2000 de los inhibidores de la COX-2, el número de prescripciones por escrito que incluían NSAID rebasó los 111 millones, con un costo de 4 800 millones de dólares. Los efectos secundarios y complicaciones por los NSAID se consideran el efecto tóxico más común de los medicamentos en Estados Unidos. El espectro de complicaciones inducidas por dichos fármacos varió desde náusea y dispepsia (la prevalencia notificada llegó a 50 a 60%) hasta una complicación gastrointestinal grave como úlcera péptica franca (15 a 30% de los individuos que toman NSAID con regularidad) complicada por hemorragia o perforación, hasta en 1.5% de los usuarios, por año. Alrededor de 20 000 pacientes fallecen cada año por complicaciones gastrointestinales graves por uso de NSAID. Por desgracia, los síntomas de dispepsia no guardan relación con el cuadro patológico inducido por tales fármacos. Más de 80% de los individuos con complicaciones graves por NSAID no tienen antecedentes de dispepsia. Ante el hecho de que no se manifiestan signos premonitorios es importante identificar a los pacientes que están expuestos a un mayor peligro de complicaciones y muerte con el uso de NSAID. Incluso 75 mg de ácido

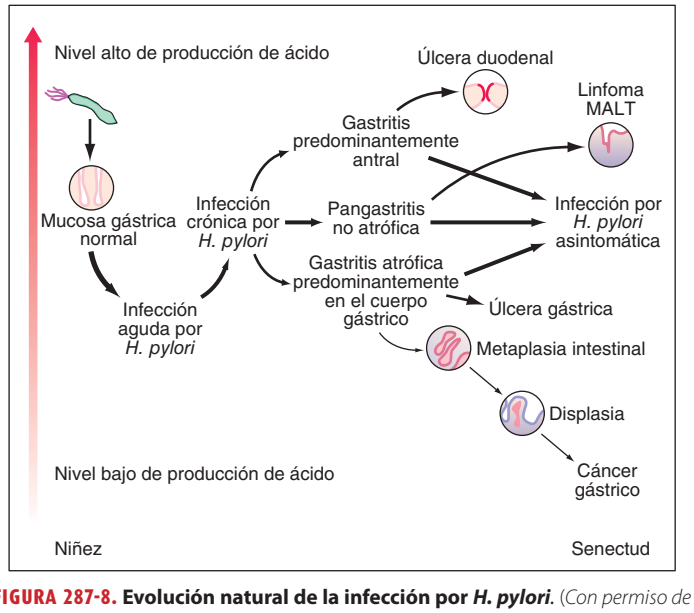

FIGURA 287-8. Evolución natural de la infección por *H. pylori*. *(Con permiso de Suerbaum y Michetti.)*

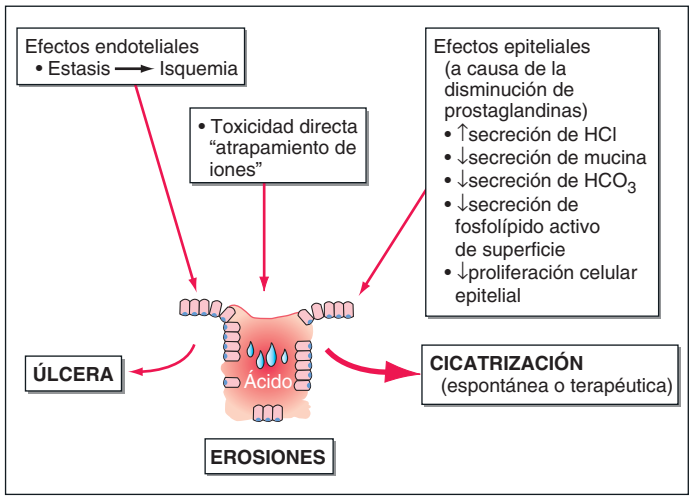

FIGURA 287-9. Mecanismos por los cuales los NSAID producen lesión de la mucosa. *(Adaptada de J Scheiman et al: J Clin Outcomes Management 3:23, 1996.)*

acetilsalicílico diariamente pueden ocasionar graves úlceras gastrointestinales, y por ello ninguna cantidad de NSAID es totalmente inocua. Entre los factores de riesgo definidos están ancianidad, antecedente de úlcera, empleo concomitante de glucocorticoides, dosis altas de NSAID, uso de múltiples preparados de este tipo, empleo concomitante de anticoagulantes y enfermedad grave o que afecta múltiples órganos. Entre los posibles factores de riesgo están infección concomitante por *H. pylori*, tabaquismo y consumo de bebidas alcohólicas.

Fisiopatología. Las prostaglandinas tienen un cometido esencial en el mantenimiento de la integridad y la reparación de la mucosa gastroduodenal. De ello se sigue que la interrupción de su síntesis puede alterar la defensa y reparación de la mucosa, facilitando así su lesión a través de un mecanismo generalizado. En la **figura 287-9** se muestra un resumen de las vías patógenas por las que los NSAID administrados por vía general pueden lesionar la mucosa.

La lesión de la mucosa se produce también como consecuencia del contacto tópico con los NSAID. El ácido acetilsalicílico y muchos otros NSAID son ácidos débiles que se mantienen en forma lipófila no ionizada cuando se encuentran con el medio ácido del estómago. En estas condiciones, los NSAID emigran a través de las membranas lípidas de las células epiteliales, provocando lesión celular cuando son atrapados intracelularmente en forma ionizada. Los NSAID por vía tópica también pueden alterar la capa de moco superficial, permitiendo la retrodifusión de H^+ y pepsina, lo que incrementa la lesión de las células epiteliales. Además, las presentaciones con capa entérica o amortiguadas se vinculan con el peligro de úlcera péptica. Es compleja la interrelación entre *H. pylori* y los NSAID en la fisiopatología de la enfermedad ulcerosa péptica. Los metaanálisis apoyan la conclusión de que cada uno de estos factores agresores son independientes y sinergistas para enfermedad ulcerosa péptica y sus complicaciones, como la hemorragia gastrointestinal.

FACTORES PATÓGENOS NO RELACIONADOS CON* H. PYLORI *O NSAID EN LA ENFERMEDAD ULCEROSA PÉPTICA. El consumo de cigarrillos ha sido implicado en la patogenia de la úlcera péptica. No sólo se ha observado una mayor frecuencia de úlceras entre los fumadores que entre los no fumadores, sino que el consumo de tabaco parece disminuir la velocidad de cicatrización, alterar la respuesta al tratamiento e incrementar las complicaciones relacionadas con la úlcera, como la perforación. El mecanismo causante del incremento de las úlceras entre los fumadores es desconocido. Se han elaborado teorías como alteración del vaciamiento gástrico, descenso de la producción de bicarbonato en el duodeno proximal, incremento del riesgo de infecciones por *H. pylori* y generación inducida por el humo del tabaco de radicales libres nocivos para la mucosa. A pesar de estas interesantes teorías todavía no ha sido posible establecer un mecanismo unificado que explique la aparición de úlceras pépticas inducidas por el tabaquismo.

La predisposición genética podría ser importante en el desarrollo de la úlcera. Los parientes de primer grado de los pacientes con úlcera duodenal tienen tres veces más probabilidades de padecer a su vez una úlcera; no obstante, el posible papel de la infección por *H. pylori* en los contactos es un elemento importante. También se ha implicado mayor frecuencia del grupo sanguíneo O y un estado no secretor como factores de riesgo genético para la úlcera péptica. Sin embargo, *H. pylori* se une con preferencia a los antígenos del grupo O. El papel de la predisposición genética en la úlcera péptica común todavía no ha quedado claramente establecido.

Se piensa que el estrés psicológico contribuye a la producción de úlcera péptica, aunque los estudios que han examinado el cometido de los factores psicológicos en su patogenia han obtenido resultados contradictorios. Aunque la úlcera péptica se asocia con ciertos rasgos de personalidad (neurosis), estos mismos rasgos están presentes también en individuos con dispepsia no ulcerosa (*nonulcer dyspepsia*, NUD) y otros trastornos funcionales y orgánicos. Se necesitan más trabajos en este campo, pero no ha sido posible encontrar todavía una personalidad típica del paciente ulceroso.

También se ha propuesto que la dieta puede ser importante en las enfermedades pépticas. Ciertos alimentos pueden producir dispepsia, aunque no hay estudios convincentes que indiquen un vínculo entre la formación de úlceras y una dieta específica. Esto también es válido para bebidas que contienen alcohol y cafeína. Diversos trastornos crónicos específicos se han asociado con la enfermedad ulcerosa. Los que muestran un fuerte vínculo son: 1) mastocitosis generalizada; 2) enfermedad pulmonar crónica; 3) insuficiencia renal crónica; 4) cirrosis; 5) nefrolitiasis, y 6) deficiencia de antitripsina α_1. Los factores con un vínculo posible son: 1) hiperparatiroidismo; 2) arteriopatía coronaria; 3) policitemia verdadera, y 4) pancreatitis crónica.

Múltiples factores pueden tener importancia en la patogenia de la úlcera péptica. Las dos causas predominantes son infección por *H. pylori* e ingestión de NSAID. La úlcera no relacionada con *H. pylori* o NSAID podría estar aumentando de incidencia. En el **cuadro 287-1** se presentan otras causas menos comunes de PUD. Estos agentes causales deben considerarse conforme disminuye la incidencia de infección por *H. pylori*. Independientemente de los agentes favorecedores o lesivos, las úlceras pépticas se desarrollan como consecuencia de un desequilibrio entre los mecanismos de protección y reparación de la mucosa y los factores agresores. El ácido gástrico tiene un cometido esencial en la lesión de la mucosa.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Historia. El dolor abdominal es común a muchos trastornos digestivos, incluidas las úlceras duodenal y la gástrica, y tiene escaso valor como elemento predictivo de su presencia. Hasta 10% de los pacientes con enfermedad de la mucosa inducida por NSAID pueden buscar consulta médica a causa de una complicación (hemorragia, perforación y obstrucción) sin síntomas previos. A pesar de esta escasa correlación, la historia y la exploración física cuidadosas son componentes esenciales del estudio de un paciente en el que se sospeche una úlcera péptica.

El dolor epigástrico, descrito como quemante o lacerante, se puede presentar tanto con la úlcera duodenal como con la gástrica. La molestia también se describe como una sensación dolorosa mal definida, o como hambre

CUADRO 287-1 CAUSAS DE ÚLCERAS NO CAUSADAS POR *HELICOBACTER PYLORI* O NSAID

Patogenia de la enfermedad ulcerosa no relacionada con *Helicobacter pylori* o NSAID
Infección
Citomegalovirus
Virus del herpes simple
Helicobacter heilmanni
Toxinas/medicamentos
Bisfosfonatos
Quimioterapia
Clopidogrel
Crack
Glucocorticoides (cuando se combinan con NSAID)
Mofetilo de micofenolato
Cloruro de potasio
Diversos
Basofilia en enfermedades mieloproliferativas
Obstrucción duodenal (p. ej., páncreas anular)
Enfermedades infiltrativas
Isquemia
Radioterapia
Sarcoidosis
Enfermedad de Crohn
Estados de hipersecreción idiopáticos

Nota: NSAID, fármacos antiinflamatorios no esteroideos.

dolorosa. El patrón típico del dolor de la úlcera duodenal aparece de 90 min a 3 h antes de una comida y a menudo se alivia con antiácidos o alimentos. El dolor que despierta al paciente por la noche (entre la medianoche y las 3:00 horas) es el síntoma más discriminatorio, pues dos tercios de los pacientes con úlcera duodenal presentan esta molestia. Por desgracia, también está presente en un tercio de los pacientes con dispepsia no ulcerosa. El patrón del dolor en la úlcera gástrica puede ser distinto del de la duodenal, ya que las molestias pueden desencadenarse con la ingestión de alimentos. La náusea y la pérdida de peso son más frecuentes en los pacientes con úlcera gástrica. La endoscopia detecta úlceras en menos de 30% de los pacientes con dispepsia.

El mecanismo por el que se desarrolla el dolor abdominal en los pacientes con úlcera es desconocido. Entre las posibles explicaciones se encuentran activación inducida por ácido de los receptores químicos del duodeno, aumento de la sensibilidad duodenal a los ácidos biliares y la pepsina, o alteración de la motilidad gastroduodenal.

La variación en la intensidad o distribución del dolor abdominal, así como el inicio de síntomas acompañantes, como náusea, vómito, o ambos, pueden ser indicadores de una complicación de la úlcera. La dispepsia que se hace constante, deja de aliviarse con los alimentos o los antiácidos, o se irradia a la espalda, puede indicar una úlcera penetrante (a páncreas). El inicio súbito de dolor abdominal intenso y generalizado puede ser indicio de perforación. El empeoramiento del dolor con las comidas, la náusea y el vómito de alimento no digerido sugiere una obstrucción del orificio de salida gástrico. Las heces negras o la presencia de posos de café en el vómito indican hemorragia.

Exploración física. La hiperestesia epigástrica es el dato más frecuente en los pacientes con úlcera gástrica o duodenal. El dolor se sitúa a la derecha de la línea media en 20% de los casos. Por desgracia, el valor predictivo de este dato es relativamente bajo. La exploración física es esencial para detectar signos de complicaciones de la úlcera. La taquicardia y el ortostatismo sugieren deshidratación secundaria a los vómitos o una hemorragia digestiva activa. Un abdomen tenso, como una tabla, sugiere perforación. El chapoteo a la sucusión indica líquido retenido en el estómago, lo que hace pensar en obstrucción del orificio de salida gástrico.

Complicaciones relacionadas con la úlcera péptica • ***HEMORRAGIA DIGESTIVA.*** La hemorragia digestiva es la complicación más frecuente de la úlcera péptica. Se produce en casi 15% de los pacientes, y con mayor frecuencia en individuos de más de 60 años. La incidencia más elevada en los ancianos tal vez se deba a que en este grupo de edad el empleo de NSAID es más frecuente. Hasta 20% de los pacientes con hemorragia relacionada con una úlcera sangran sin presentar ningún signo o síntoma de alarma previo.

PERFORACIÓN. La segunda complicación más frecuente relacionada con la úlcera es la perforación, que se describe hasta en 6 a 7% de los pacientes con úlcera péptica. Al igual que en el caso de la hemorragia, su incidencia en los ancianos parece ser más elevada a causa del aumento del empleo de NSAID. La *penetración* es una forma de perforación en la que el lecho ulceroso tuneliza hasta un órgano adyacente. Las úlceras duodenales tienden a penetrar en dirección posterior, hacia el páncreas, provocando pancreatitis, mientras que las gástricas tienden a hacerlo hacia el lóbulo hepático izquierdo. También se han descrito fístulas gastrocólicas asociadas con úlceras gástricas.

OBSTRUCCIÓN DEL ORIFICIO DE SALIDA GÁSTRICO. La obstrucción del orificio de salida gástrico es la complicación menos frecuente relacionada con la úlcera, y ocurre en 1 o 2% de los pacientes. Un individuo puede presentar una obstrucción relativa secundaria a la inflamación y el edema provocados por una úlcera situada en la región peripilórica. Este proceso con frecuencia se resuelve cuando la úlcera cicatriza. También es posible que exista una obstrucción mecánica fija secundaria a la cicatrización en las áreas peripilóricas. En este caso es necesaria la endoscopia para proceder a una dilatación con globo o intervenir quirúrgicamente. Los signos y síntomas de obstrucción mecánica pueden desarrollarse de forma gradual. Saciedad precoz, náusea, vómito, aumento del dolor abdominal posprandial y pérdida de peso deben hacer pensar en una obstrucción del orificio de salida gástrico como posible diagnóstico.

Diagnóstico diferencial. La lista de trastornos gastrointestinales y no gastrointestinales que pueden simular una úlcera de estómago o duodeno es bastante extensa. El diagnóstico que se establece con mayor frecuencia entre los pacientes que son atendidos por molestias abdominales superiores es el de dispepsia no ulcerosa (NUD). También conocida como *dispepsia funcional* o *esencial*, la dispepsia no ulcerosa se refiere a un grupo de trastornos caracterizados por dolor abdominal superior sin úlcera. Se ha descrito dispepsia en 30% de la población de Estados Unidos. Hasta 60% de los pacientes que solicitan atención médica por dispepsia presentan un estudio diagnóstico negativo. Su etiología no está bien establecida y la posible participación en ella de *H. pylori* todavía no está clara.

Otros procesos afectados que pueden presentarse con síntomas "tipo úlcera" son tumores digestivos proximales, reflujo gastroesofágico, enfermedades vasculares, enfermedad pancreaticobiliar (cólico biliar, pancreatitis crónica) y enfermedad de Crohn gastroduodenal.

Estudio diagnóstico. A la vista del poco valor predictivo que tiene el dolor abdominal con respecto a la presencia de una úlcera gastroduodenal y las múltiples enfermedades que pueden tener los mismos síntomas, con frecuencia al médico se le plantea la necesidad de descartar la presencia de una úlcera. Para ello es necesario realizar un estudio radiográfico (con bario) o una endoscopia. Sin embargo, un gran porcentaje de los individuos con síntomas que sugieren la presencia de una úlcera tienen NUD; la terapéutica empírica es adecuada para personas que por lo demás están sanas y tienen menos de 45 años antes de emprender una evaluación diagnóstica (cap. 39).

Los estudios con bario del tubo digestivo proximal siguen utilizándose con frecuencia como primera prueba diagnóstica del estudio de una úlcera. La sensibilidad de las antiguas papillas de bario de contraste único para detectar una úlcera duodenal es hasta de 80%, mientras que las técnicas de doble contraste proporcionan tasas de detección de hasta 90%. Su sensibilidad disminuye en las úlcera pequeñas (<0.5 cm), cuando hay cicatrices previas o en los pacientes que están en el posoperatorio. Una úlcera duodenal se observa como un cráter bien delimitado, habitualmente en el bulbo (fig. 287-10*A*). La presencia de una úlcera gástrica puede representar una enfermedad benigna o maligna. De manera característica, la úlcera gástrica benigna aparece como un cráter bien definido con pliegues mucosos radiantes que se originan en el borde de la úlcera (fig. 287-10*B*). Las úlceras de más de 3 cm de tamaño o las que se asocian con una masa son habitualmente malignas. Por desgracia, hasta 8% de las úlceras gástricas de aspecto radiológico benigno son en realidad malignas en la endoscopia o la cirugía. Por ello, a continuación de los estudios radiológicos que demuestran la presencia de una úlcera gástrica es necesario realizar una endoscopia con biopsia.

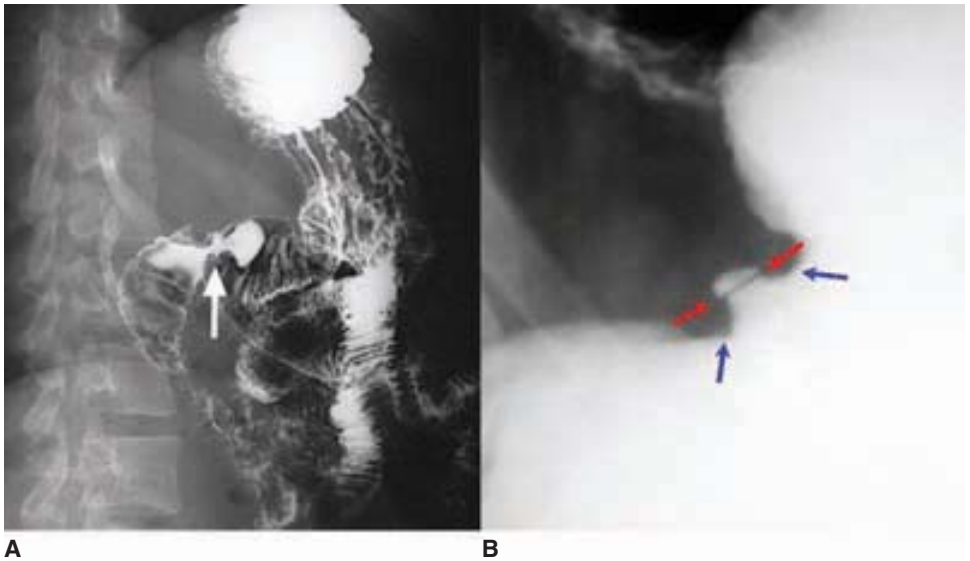

FIGURA 287-10. Estudio con bario que muestra: *A.* Úlcera duodenal benigna; ***B.*** Úlcera gástrica benigna.

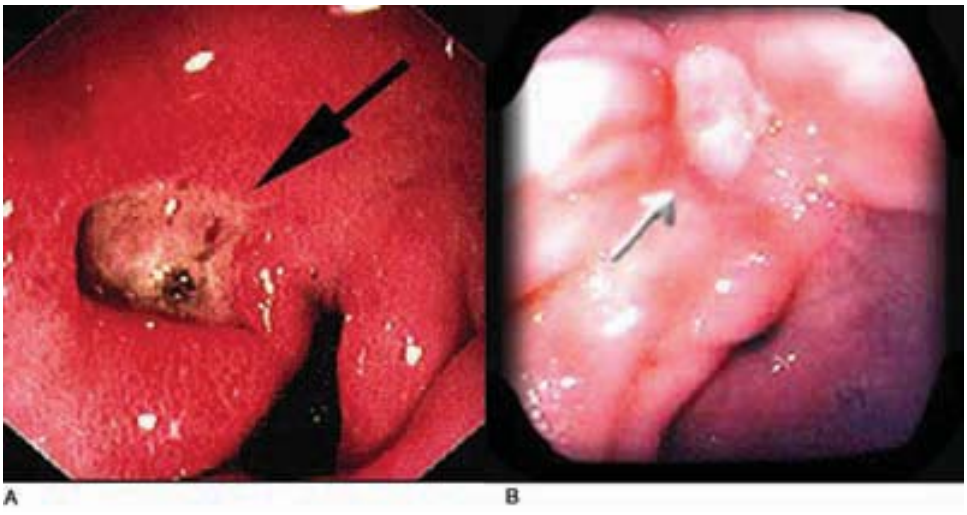

FIGURA 287-11. Endoscopia que demuestra: *A.* Úlcera duodenal benigna; ***B.*** Úlcera gástrica benigna.

La endoscopia constituye el medio más sensible y específico de estudiar el tubo digestivo superior (fig. 287-11). Además de permitir la visualización directa de la mucosa, facilita la documentación fotográfica de los defectos mucosos y permite hacer biopsias de los tejidos para descartar lesiones malignas (úlceras gástricas) o infección por *H. pylori*. El examen endoscópico es especialmente útil para identificar lesiones demasiado pequeñas para ser detectadas en la exploración radiológica, para estudiar alteraciones radiológicas atípicas o para determinar si una úlcera es el origen de una hemorragia.

Los métodos para diagnosticar *H. pylori* se delinean en el capítulo 144, pero en este apartado presentaremos un resumen (cuadro 287-2). Se han creado diversos métodos de ureasa para biopsia (PyloriTek, Clotest, Hpfast, Pronto Dry), y su sensibilidad y especificidad es mayor de 90 a 95%. También se han creado algunos métodos no invasores para detectar el microorganismo. Tres tipos de estudios utilizados sistemáticamente son los métodos serológicos, la prueba de urea marcada con ^{13}C o ^{14}C en el aliento y el método para detectar antígeno de *H. pylori* (Hp) en las heces. Las pruebas de antígeno de *Helicobacter pylori* en orina y las pruebas de anticuerpos monoclonales en heces parecen ser promisorias.

En ocasiones deben realizarse pruebas específicas, como determinación de gastrina sérica y análisis del ácido gástrico, o es necesaria una comida simulada en individuos con úlcera péptica complicada o rebelde (véase "Síndrome de Zollinger-Ellison" más adelante en este capítulo). También pueden requerirse pruebas para detectar la presencia de ácido acetilsalicílico u otros NSAID (en sangre u orina) en pacientes con úlcera péptica resistente negativa para *H. pylori*.

CUADRO 287-2 MÉTODOS PARA DETECTAR *H. PYLORI*

Método	Sensibilidad/ especificidad, %	Comentarios
Invasor (se necesita endoscopia y toma de material de biopsia)		
Ureasa rápida	80-95/95-100	Método sencillo; resultados negativos falsos si en fecha reciente se usaron PPI, antibióticos o compuestos de bismuto
Estudio histológico	80-90/>95	Requiere preparación histopatológica y tinción; aporta datos histológicos
Cultivo	—/—	Técnica lenta, costosa y que depende de la experiencia; permite conocer la susceptibilidad a los antibióticos
Método no invasor		
Serología	>80/>90	Método económico y cómodo; no es útil para la vigilancia temprana
Detección de urea en el aliento	>90/>90	Técnica sencilla y rápida; útil para la vigilancia temprana; produce resultados negativos falsos con la terapia reciente (véase el método de ureasa rápida); exposición a radiación en bajas dosis con el método con ^{14}C
Antígeno en heces	>90/>90	Económico, cómodo; no se ha definido su utilidad en la erradicación, pero es promisorio

Nota: PPI, inhibidores de la bomba de protones.

℞ ÚLCERA PÉPTICA

Antes del descubrimiento de *H. pylori*, el tratamiento de la úlcera péptica estaba centrado en el antiguo adagio de Schwartz: "no hay ácido, no hay úlcera". Aunque la secreción de ácido sigue siendo importante en la patogenia de la úlcera péptica, en la actualidad su tratamiento descansa en la erradicación de *H. pylori* y en el tratamiento o prevención de la enfermedad inducida por NSAID. En el cuadro 287-3 se resumen los fármacos más utilizados en el tratamiento de la úlcera péptica.

FÁRMACOS NEUTRALIZADORES O INHIBIDORES DEL ÁCIDO. Antiácidos. Antes de que comprendiéramos la importancia de la histamina para estimular la actividad de las células parietales, la neutralización de los ácidos secretados por medio de antiácidos constituyó la base del tratamiento de las úlceras pépticas. Sin embargo, en la actualidad rara vez se utilizan como fármaco principal, aunque muchos pacientes los emplean con frecuencia para aliviar los síntomas de dispepsia. El preparado que más se utiliza es la mezcla de hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio. El primero causa en ocasiones estreñimiento y disminución de fosfato, mientras que el hidróxido de magnesio puede ablandar las heces. Muchos de los antiácidos de uso habitual (p. ej., Maalox, Mylanta) tienen una combinación de hidróxido de magnesio y aluminio para evitar estos efectos secundarios. Los preparados que contienen magnesio no deben utilizarse en los pacientes con insuficiencia renal crónica por el riesgo de hipermagnesiemia, y el aluminio puede provocar neurotoxicosis crónica en estos enfermos.

El carbonato cálcico y el bicarbonato sódico son potentes antiácidos con potencial variable de producir complicaciones. El empleo a largo plazo de carbonato cálcico (que se convierte en cloruro cálcico en el estómago) puede provocar un síndrome de leche y alcalinos (hipercalciemia, hiperfosfatemia con posible calcinosis renal y avance a insuficiencia renal). El bicarbonato sódico puede inducir alcalosis diseminada.

Antagonistas de los receptores H_2. Actualmente están disponibles cuatro fármacos de este grupo (cimetidina, ranitidina, famotidina y nizatidina) y sus estructuras guardan homología con la histamina. Aunque cada uno tiene diferente potencia, todos inhiben significativamente la secreción ácida basal y estimulada a niveles comparables cuando se utilizan en dosis terapéuticas. Además, se consiguen tasas similares de cicatrización de la úlcera con cada uno de ellos cuando se utilizan en dosis correctas. En la actualidad, este grupo de fármacos se utiliza habitualmente para tratar las úlceras activas (durante cuatro a seis semanas) en combinación con los antibióticos dirigidos a erradicar *H. pylori* (véase más adelante en este capítulo).

La cimetidina fue el primer antagonista de los receptores H_2 utilizado para el tratamiento de la úlcera péptica. La dosis inicial recomendada fue de 300 mg cuatro veces

CUADRO 287-3 FÁRMACOS UTILIZADOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA ÚLCERA PÉPTICA

Tipo de fármaco o mecanismo	Ejemplos	Dosis
Fármacos supresores del ácido		
Antiácidos	Mylanta, Maalox, Tums, Gaviscon	100-140 meq/L 1 y 3 h después de las comidas y al acostarse
Antagonistas de los receptores H_2	Cimetidina	400 mg dos veces al día
	Ranitidina	300 mg al acostarse
	Famotidina	40 mg al acostarse
	Nizatidina	300 mg al acostarse
Inhibidores de la bomba de protones	Omeprazol	20 mg/día
	Lansoprazol	30 mg/día
	Rabeprazol	20 mg/día
	Pantoprazol	40 mg/día
	Esomeprazol	20 mg/día
Fármacos protectores de la mucosa		
Sucralfato	Sucralfato	1 g cada 6 h
Análogos de prostaglandinas	Misoprostol	200 μg cada 6 h
Compuestos con bismuto	Subsalicilato de bismuto (BSS)	Véanse los regímenes anti-*H. pylori* (cuadro 287-4)

al día. Estudios posteriores han demostrado la eficacia de utilizar 800 mg al acostarse para el tratamiento de la úlcera péptica, con tasas de cicatrización que se aproximan a 80% a las cuatro semanas. La cimetidina puede tener efectos secundarios antiandrogénicos leves que causan ginecomastia e impotencia, principalmente en pacientes tratados con dosis altas durante periodos prolongados (meses o años, como en el ZES). Dada la capacidad de la cimetidina de inhibir el citocromo P450, es necesario vigilar de cerca el empleo concomitante de fármacos como warfarina, fenitoína y teofilina cuando se utilizan a largo plazo. Otros efectos secundarios reversibles y raros descritos con la cimetidina son confusión e incremento de los valores séricos de aminotransferasas, creatinina y prolactina. Ranitidina, famotidina y nizatidina son más potentes que la cimetidina como antagonistas de los receptores H_2. Pueden administrarse una vez al día al ir a la cama por las noches para la prevención de la úlcera, lo cual se llevaba a cabo más a menudo antes del descubrimiento de *H. pylori* y del desarrollo de los inhibidores de las bombas de protones (*proton pump inhibitors*, PPI). Los pacientes pueden desarrollar tolerancia a los bloqueadores H_2, un evento poco común con los PPI (véase más adelante). Las dosis equivalentes de los tres son 300 mg de ranitidina, 40 mg de famotidina y 300 mg de nizatidina.

Otros efectos tóxicos reversibles poco comunes que se han descrito con los antagonistas de los receptores H_2 son pancitopenia, neutropenia, anemia y trombocitopenia, con prevalencia que oscila entre 0.01 y 0.2%. La cimetidina y la ranitidina (en menor grado) pueden unirse al citocromo P450 hepático, mientras que la nizatidina no lo hace.

Inhibidores de la bomba de protones (H^+,K^+-ATPasa). Omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, rabeprazol y pantoprazol son derivados benzimidazólicos sustituidos, que en forma covalente se unen a la H^+,K^+-ATPasa y la inhiben de manera irreversible. El esomeprazol, el miembro más nuevo de esta categoría, es el enantiómero S del omeprazol, que es una mezcla racémica de los isómeros ópticos S y R. Son los agentes inhibidores del ácido más potentes con que se cuenta. Omeprazol y lansoprazol son los inhibidores de la bomba de protones (PPI) que se han utilizado por mayor tiempo. Los dos son lábiles a la acción de ácidos y se administran en la forma de gránulos con capa entérica en una cápsula de liberación prolongada que se disuelve en el intestino delgado a pH 6. El lansoprazol se encuentra disponible en tabletas solubles orales que pueden tomarse con o sin agua, una ventaja para individuos que tienen disfagia significativa. La cinética de absorción es similar a la de las cápsulas. Además, se dispone de una combinación de lansoprazol con naproxeno dirigida a reducir las lesiones gastrointestinales relacionadas con el consumo de NSAID (véase más adelante). El omeprazol se encuentra disponible en forma de gránulos con cubierta no entérica mezclada con bicarbonato de sodio en un polvo que puede administrarse por vía oral o por sonda nasogástrica. El bicarbonato de sodio tiene dos propósitos: proteger al omeprazol de la degradación por el ácido y favorecer la alcalinización gástrica rápida con la subsiguiente activación de la bomba de protones, lo que facilita la rápida acción de los PPI. Pantoprazol y rabeprazol se encuentran disponibles como tabletas con cubierta entérica. El primero también está disponible en forma de preparación parenteral para su administración intravenosa. Estos fármacos son compuestos lipófilos; cuando penetran en la célula parietal son protonados y atrapados en el medio ácido del sistema tubulovesicular y canalicular. Inhiben de forma potente todas las fases de la secreción de ácido gástrico. El comienzo de la acción es rápido, con un efecto inhibidor máximo del ácido entre 2 y 6 h después de la administración, y la inhibición dura de 72 a 96 h. Con dosis diarias repetidas se observa un efecto progresivo; se inhibe la producción de ácido basal e inducida por secretagogos en más de 95% después de una semana de tratamiento. La semivida de los PPI es de casi 18 h, por lo que la secreción gástrica de ácido puede tardar dos a cinco días en recuperar niveles normales una vez que se interrumpe su administración. Dado que es necesario que las bombas estén activadas para que estos fármacos surtan efecto, su eficacia es máxima si se administran antes de una comida (excepto en las fórmulas de liberación inmediata de omeprazol) (p. ej., por la mañana, antes del desayuno). Se ha observado hipergastrinemia leve o moderada en los pacientes que toman estos fármacos. En algunos animales a los que se ha administrado el fármaco durante la fase de desarrollo preclínico se han formado tumores carcinoides. Sin embargo, la extensa experiencia obtenida con seres humanos no ha demostrado el desarrollo de tales tumores en el estómago. Los valores séricos de gastrina retornan a la normalidad entre una y dos semanas después de interrumpir el tratamiento. También hay inhibición de la producción de factor intrínseco (IF) pero es poco común la anemia por deficiencia de vitamina B_{12}, tal vez por las grandes reservas de la vitamina. Al igual que sucede con cualquier fármaco que produce hipoclorhidria significativa, los PPI pueden interferir en la absorción de medicamentos como cetoconazol, ampicilina, hierro y digoxina. El citocromo P450 del hígado puede ser inhibido por los PPI originales (omeprazol, lansoprazol). Al parecer rabeprazol, pantoprazol y esomeprazol no interactúan en grado significativo con fármacos que son metabolizados por el sistema del citocromo P450. No se ha definido de manera precisa la importancia clínica global de tal observación. Hay que tener cautela cuando los PPI se utilizan junto con warfarina, diazepam, atazanavir o fenilhidantoína. La supresión en la producción de ácido a largo plazo, en especial con los PPI, se ha asociado con mayor incidencia de neumonía extrahospitalaria. Esta observación requiere confirmación, pero debe alertar al médico de tener precaución cuando recomienda estos fármacos para su uso a largo plazo, en especial en pacientes ancianos que se encuentran en riesgo para neumonía.

CUADRO 287-4 REGÍMENES RECOMENDADOS PARA ERRADICAR LA INFECCIÓN POR *H. PYLORI*

Fármaco	Dosis
Tratamiento triple	
1. Subsalicilato de bismuto *más*	2 tabletas/6 h
Metronidazol *más*	250 mg/6 h
Tetraciclina[a]	500 mg/6 h
2. Ranitidina o citrato de bismuto *más*	400 mg/12 h
Tetraciclina *más*	500 mg/12 h
Claritromicina o metronidazol	500 mg/12 h
3. Omeprazol (lansoprazol) *más*	20 mg/12 h (30 mg/12 h)
Claritromicina *más*	250 o 500 mg/12 h
Metronidazol[b] *o*	500 mg/12 h
Amoxicilina[c]	1 g/12 h
Tratamiento cuádruple	
Omeprazol (lansoprazol)	20 mg (30 mg)/día
Subsalicilato de bismuto	2 tabletas/6 h
Metronidazol	250 mg/6 h
Tetraciclina	500 mg/6 h

[a] Alternativa: utilizar Helidac (véase el texto).
[b] Alternativa: utilizar Prevpac (véase el texto).
[c] Utilizar metronidazol o amoxicilina, pero no ambos.

Se han desarrollado dos nuevas preparaciones de fármacos inhibidores de ácido. Tenatoprazol es un PPI que contiene un anillo de imidazopiridina en lugar del anillo benzimidazólico, lo que favorece la inhibición irreversible de la bomba de protones. Este fármaco tiene una semivida más prolongada que otros PPI y puede ser beneficioso para inhibir la secreción ácida nocturna, lo que tiene importancia significativa en el reflujo gastroesofágico (*gastroesophageal reflux disease*, GERD). Una segunda clase de fármaco es un antagonista competitivo de la bomba de potasio-ácido (P-CAB). Estos compuestos inhiben la secreción de ácido gástrico a través de la unión competitiva con el potasio de la H^+,K^+,trifosfatasa de adenosina (ATPasa).

CITOPROTECTORES. Sucralfato. El sucralfato es un complejo de sal de sacarosa en el que los grupos hidroxilo han sido sustituidos por hidróxido de aluminio y sulfato. Este compuesto es insoluble en agua y se convierte en una pasta viscosa en estómago y duodeno, que se une principalmente a los lugares de ulceración activa. El sucralfato puede actuar por diversos mecanismos: al actuar como barrera fisicoquímica, fomentando la acción trófica al unirse con factores de crecimiento como EGF, incrementando la síntesis de prostaglandinas, estimulando la secreción de moco y bicarbonato y favoreciendo la defensa y reparación de la mucosa. La toxicosis por este fármaco es rara y el efecto secundario más frecuente es estreñimiento (2 o 3%). Debe evitarse en pacientes con insuficiencia renal crónica para que no se produzca neurotoxicidad inducida por aluminio. La hipofosfatemia y la formación de bezoar gástrico son otros efectos comunicados en raras ocasiones. La dosis habitual de sucralfato es de 1 g cuatro veces al día.

Preparación con bismuto. Sir William Osler consideraba que los compuestos de bismuto eran el fármaco de elección para el tratamiento de la úlcera péptica. El resurgimiento del empleo de estos fármacos se debe a sus efectos contra *H. pylori*. El subcitrato coloidal de bismuto (*colloidal bismuth subcitrate*, CBS) y el subsalicilato de bismuto ([*bismuth subsalicylate*, BSS], Pepto-Bismol) son los preparados más utilizados. Los mecanismos por los que estos fármacos inducen la cicatrización de la úlcera no están claros. Se ha propuesto que la recubren, evitan que prosiga la lesión inducida por pepsina y HCl, se unen a la pepsina y estimulan la secreción de prostaglandinas, bicarbonato y moco. Los efectos adversos con el uso a corto plazo incluyen heces oscuras, estreñimiento y oscurecimiento de la lengua. Cuando se utilizan a largo plazo, en especial el CBS, que se absorbe con facilidad, pueden producir neurotoxicidad. Estos compuestos son de uso común para el tratamiento de *H. pylori* (véase más adelante).

Análogos de las prostaglandinas. Dado su cometido central en el mantenimiento de la integridad y la reparación de la mucosa, se desarrollaron análogos estables de las prostaglandinas para el tratamiento de la úlcera péptica. Se cree que el mecanismo por el que este fármaco de absorción rápida ejerce su efecto terapéutico es el mantenimiento de la defensa y reparación de la mucosa. Los análogos de las prostaglandinas potencian la secreción de bicarbonato en el moco, estimulan el flujo sanguíneo de la mucosa y disminuyen el recambio celular de ésta. El efecto tóxico más frecuente de este fármaco es la diarrea (10 a 30% de incidencia). Otros efectos tóxicos importantes son hemorragias y contracciones uterinas; el misoprostol está contraindicado en las mujeres que pueden estar embarazadas, y las que están en edad de concebir deben

conocer claramente los posibles efectos tóxicos del fármaco. La dosis terapéutica habitual es de 200 μg cuatro veces al día.

Fármacos diversos. Con los años se han desarrollado una serie de fármacos destinados a tratar los trastornos pépticos. A la vista de su limitada o nula utilización en Estados Unidos, sólo se enumerarán brevemente. Los anticolinérgicos, diseñados para inhibir la activación de los receptores muscarínicos en las células parietales, consiguieron éxito limitado a causa de su efecto inhibidor relativamente débil del ácido, que se acompañaba de efectos secundarios importantes (sequedad de boca y ocular, retención urinaria). Algunos autores han sugerido el empleo de antidepresivos tricíclicos, pero de nuevo la toxicidad de estos fármacos en comparación con los preparados inocuos y eficaces descritos en los párrafos anteriores desaconsejan su empleo.

TRATAMIENTO DE *H. PYLORI*. Se han dedicado grandes esfuerzos a determinar cuáles de los muchos individuos infectados por *H. pylori* deben ser tratados. La conclusión más frecuente alcanzada por múltiples conferencias de consenso alrededor del mundo es que *H. pylori* debe ser erradicado en los pacientes con úlcera péptica demostrada. Esta afirmación es válida independientemente del momento de presentación (que sea el primer episodio o no), la intensidad de los síntomas, la presencia de factores de confusión como la ingestión de NSAID o el hecho de que la úlcera esté en remisión. Algunos han aconsejado tratar a los pacientes con antecedentes de úlcera péptica demostrada en los que se encuentra *H. pylori* en la serología o en la prueba de aliento. En la mitad de los pacientes con linfoma gástrico MALT se consigue la remisión completa del tumor como respuesta a la erradicación de *H. pylori*. El tratamiento de individuos con NUD para evitar el cáncer gástrico o de pacientes con reflujo gastroesofágico, que necesitan supresión de ácido por largo tiempo, sigue siendo un punto controvertido.

Se han evaluado múltiples fármacos para el tratamiento de *H. pylori*. Ningún fármaco único es eficaz para erradicar el microorganismo, y el mayor beneficio se obtiene con el tratamiento combinado durante 14 días. Un ciclo corto de administración (de siete a 10 días), aunque resulta atractivo, no ha demostrado ser tan útil como los regímenes de 14 días. Los fármacos utilizados con mayor frecuencia son amoxicilina, metronidazol, tetraciclina, claritromicina y los compuestos de bismuto.

El objetivo del médico al tratar la úlcera péptica es aliviar los síntomas (el dolor o la dispepsia), favorecer la cicatrización de la úlcera y, en última instancia, evitar su recaída o las complicaciones. La mayor repercusión del conocimiento del cometido de *H. pylori* en la úlcera péptica proviene del hecho de que su erradicación evita las recidivas de lo que antes era una enfermedad recurrente. La erradicación documentada de *H. pylori* en pacientes con enfermedad ulcerosa péptica se asocia con una reducción espectacular en la recurrencia de úlceras a menos de 10 a 20% en comparación con 59% en pacientes con úlcera gástrica y 67% en pacientes con úlcera duodenal cuando no se elimina el microorganismo. La erradicación del microorganismo reduce también la incidencia de hemorragias por úlcera recurrente. El efecto de su erradicación sobre la perforación de las úlceras no está claro.

En el cuadro 287-4 se muestran los regímenes terapéuticos sugeridos para la erradicación de *H. pylori*. La elección de una de estas combinaciones en particular dependerá de diversos factores, como eficacia, tolerancia del paciente, resistencia a alguno de los antibióticos y costo. El objetivo del tratamiento inicial de erradicación debe ser conseguir una tasa de éxitos de 85 a 90%. No se recomiendan tratamientos con dos fármacos [PPI más amoxicilina, PPI más claritromicina, ranitidina con citrato de bismuto (Tritec) más claritromicina] porque los estudios han demostrado que las tasas de erradicación son menores de 80 a 85%. La combinación de bismuto, metronidazol y tetraciclina fue el primer régimen de tres fármacos que demostró eficacia frente a *H. pylori*. La combinación de dos antibióticos con un PPI, un bloqueador H_2 o un compuesto de bismuto tiene tasas de éxito comparables. La adición de un supresor del ácido favorece el alivio rápido de los síntomas y suele potenciar la erradicación de la bacteria.

El tratamiento triple, aunque es eficaz, tiene diversas limitaciones, entre las que se incluye el riesgo de incumplimiento del paciente y la aparición de efectos secundarios. Se está intentando resolver el problema del cumplimiento simplificando la posología, de tal modo que los pacientes pueden tomar la medicación sólo dos veces al día. Los regímenes más sencillos (con dos fármacos) y más cortos (de siete a 10 días) no son tan eficaces como el tratamiento triple durante 14 días. Actualmente se dispone de dos formulaciones que contienen el tratamiento completo contra *H. pylori*: Prevpac (lansoprazol, claritromicina y amoxicilina) y Helidac (subsalicilato de bismuto, tetraciclina y metronidazol). Prevpac se administra dos veces al día durante 14 días, mientras que Helidac se administra cuatro veces al día junto con un medicamento antisecretor (PPI o bloqueador H_2), también durante al menos 14 días.

Se han descrito efectos secundarios hasta en 20 a 30% de los pacientes que reciben el tratamiento triple. El bismuto puede provocar heces negras, estreñimiento o ennegrecimiento de la lengua. La complicación más temida de la amoxicilina es la colitis seudomembranosa, aunque su incidencia es menor de 1 a 2%. También puede producir diarrea asociada a antibióticos, náusea, vómito, exantema y reacciones alérgicas. Se ha descrito que la tetraciclina provoca exantemas y, muy raramente, hepatotoxicosis y anafilaxis.

Una preocupación importante al tratar a los pacientes que pueden no necesitarlo es el posible desarrollo de cepas resistentes a los antibióticos. La incidencia y el tipo de cepas de *H. pylori* resistentes a antibióticos varían en todo el mundo. Se han descrito cepas resistentes a metronidazol, claritromicina, amoxicilina y tetraciclina, estas dos últimas con menos frecuencia. Las cepas resistentes a antibióticos son la causa más frecuente de fracaso del tratamiento en los pacientes que lo cumplen. Por desgracia, las pruebas de resistencia *in vitro* no predicen el resultado *in vivo*. En el caso de *H. pylori* no se realizan cultivos y antibioticograma de manera sistemática. Aunque se ha encontrado resistencia al metronidazol hasta en 30% de las cepas aisladas en Estados Unidos y 80% en los países pobres, el tratamiento triple es eficaz para erradicar el microorganismo en más de 50% de los pacientes infectados con cepas resistentes. Se observa resistencia a claritromicina en 13% de los individuos en Estados Unidos, y resistencia a la amoxicilina inferior a 1%; la resistencia al metronidazol y claritromicina es cercana a 5 por ciento.

El hecho de que la terapia triple no erradique *H. pylori* por lo común se debe a la infección por un microorganismo resistente. El paso siguiente debe ser el uso de cuatro productos (cuadro 287-4) en donde el metronidazol es sustituido por claritromicina (o viceversa). Se ha utilizado con buenos resultados la combinación de pantoprazol, amoxicilina y rifabutina durante 10 días (índice de curación de 86%) en personas infectadas por cepas resistentes. Regímenes adicionales para el tratamiento de segunda línea incluyen tratamiento triple basado en levofloxacina (levofloxacina, amoxicilina, PPI) por 10 días y tratamiento basado en furazolidona (furazolidona, amoxicilina e PPI) por 14 días. Por desgracia, no hay un régimen terapéutico de aceptación universal para pacientes que no han tenido respuesta a dos ciclos de antibióticos. Si no se logra la erradicación en un paciente con síntomas, debe valorarse la realización de cultivos y estudios de sensibilidad a los antibióticos. Factores adicionales que pueden reducir las tasas de erradicación incluyen el país de origen del paciente (más elevada en el noreste asiático que en otras partes de Asia o Europa) y el tabaquismo.

Entre 15 y 25% de los pacientes tratados con un régimen de primera línea pueden permanecer infectados con el microorganismo y, por tanto, se han explorado otros tratamientos. Un método promisorio consiste en el tratamiento secuencial. Este régimen consiste de cinco días de amoxicilina y un PPI, seguido de cinco días más de PPI más tinidazol y claritromicina. Los estudios iniciales han demostrado que las tasas de erradicación son superiores a 90% con buena tolerancia para el paciente. Es necesaria la confirmación de estos resultados y la aplicabilidad de este método en Estados Unidos.

La reinfección después de la erradicación con éxito de *H. pylori* es rara en Estados Unidos (<1 %/año). Si se produce una infección recurrente en los primeros seis meses después de terminar el tratamiento, la explicación más probable es una recrudescencia más que una reinfección.

TRATAMIENTO DE LA LESIÓN GÁSTRICA O DUODENAL RELACIONADA CON NSAID. Cuando existe una lesión en la mucosa relacionada con los NSAID se debe tratar la úlcera activa además de prevenir las lesiones futuras. En el **cuadro 287-5** se muestran las recomendaciones para el tratamiento y prevención de las lesiones mucosas relacionadas con NSAID. Idealmente, se debe interrumpir la administración del fármaco lesivo como primer paso del tratamiento. Si es posible, está indicado administrar uno de los fármacos inhibidores de ácido (bloqueador H_2, PPI). La interrupción de los NSAID no siempre es posible a causa de una enfermedad subyacente grave. Sólo los PPI pueden cicatrizar las úlceras gástricas o duodenales, independientemente de que se interrumpa o no el tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos.

El método para la prevención primaria incluye evitar estos fármacos, con el empleo de NSAID que en teoría son menos nocivos, y el uso de un tratamiento médico concomitante para evitar la lesión inducida por NSAID. La prevención primaria de ulceración inducida por NSAID puede llevarse a cabo con misoprostol (200 μg cada 6 h) o un PPI. Los bloqueadores H_2 en dosis altas (famotidina, 40 mg cada 12 h) han mostrado ser promisorios para prevenir la ulceración documentada por endoscopia, aunque son superiores los PPI. Los inhibidores muy selectivos de COX-2, celecoxib y

CUADRO 287-5 RECOMENDACIONES PARA EL TRATAMIENTO DE LA LESIÓN MUCOSA INDUCIDA POR NSAID

Contexto clínico	Recomendación
Úlcera activa	
Interrupción de NSAID	Antagonista de receptor H_2 o PPI
Mantenimiento de NSAID	PPI
Tratamiento profiláctico	Misoprostol
	PPI
	Inhibidor selectivo de COX-2
Infección por *H. pylori*	Erradicación si hay úlcera activa o existen antecedentes de enfermedad ulcerosa

Nota: PPI, inhibidor de la bomba de protones; COX-2, isoenzima de la ciclooxigenasa.

CUADRO 287-6 GUÍA PARA EL TRATAMIENTO CON NSAID

	Riesgo bajo o sin riesgo GI por los NSAID	Riesgo GI por NSAID
Sin factores de riesgo cardiovascular (sin ácido acetilsalicílico)	NSAID tradicionales	Coxib o NSAID tradicional + PPI Considerar tratamiento sin NSAID
Con factores de riesgo cardiovascular (considerar el uso de ácido acetilsalicílico)	NSAID tradicionales + PPI si el riesgo GI es indicación para protección gástrica	Debe añadirse un fármaco protector gástrico si se prescribe un NSAID adicional
	Considerar el tratamiento sin NSAID	Considerar tratamiento sin NSAID

Nota: NSAID, fármacos antiinflamatorios no esteroideos; GI, gastrointestinal; PPI, inhibidor de la bomba de protones.
Fuente: tomado y adaptado de AM Fendrick: Am J Manag Care 10:740, 2004.

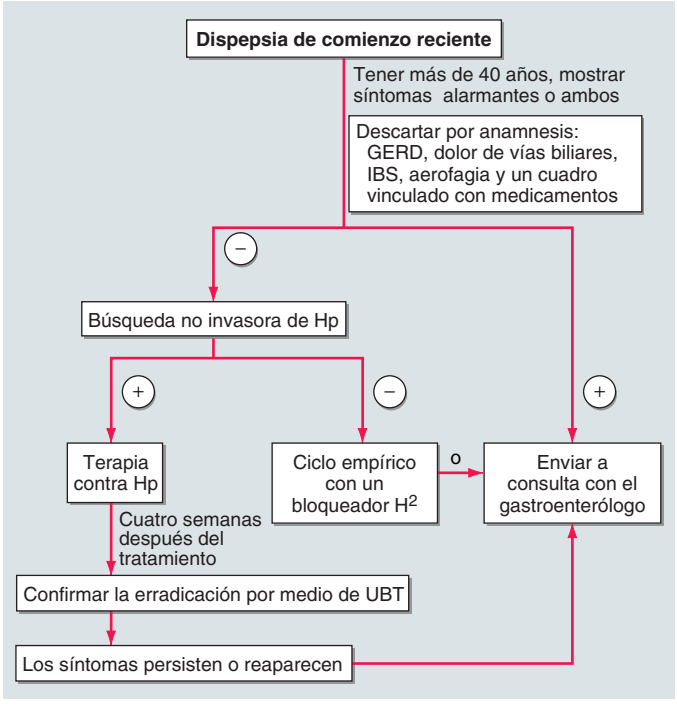

FIGURA 287-12. Visión global de la dispepsia de comienzo reciente. Hp, *H. pylori*; UBT, prueba de urea en el aliento; IBS, síndrome de intestino irritable (*irritable bowel syndrome*). (*Adaptada de BS Anand and DY Graham: Endoscopy 31:215, 1999.*)

rofecoxib, son 100 veces más selectivos para la inhibición de COX-2 que los NSAID estándar, con la producción de lesión a la mucosa gástrica o duodenal comparable a la obtenida con el placebo; su utilización condujo a incremento en los sucesos cardiovasculares, lo que favoreció su retiro del mercado. Se generaron precauciones adicionales cuando el estudio CLASS demostró que la ventaja del celecoxib para prevenir las complicaciones gastrointestinales se compensaba cuando se utiliza en forma simultánea ácido acetilsalicílico en dosis bajas. Por tanto, el tratamiento de protección gástrica es necesario en individuos que toman inhibidores de la COX-2 y profilaxis con ácido acetilsalicílico. Por último, mucho del trabajo realizado para demostrar los beneficios de los inhibidores de la COX-2 e PPI en la lesión gastrointestinal se realizó en individuos con riesgo promedio; es poco claro si se logrará el mismo nivel de beneficios en pacientes con alto riesgo. Por ejemplo, el uso simultáneo de warfarina con inhibidores de la COX-2 se asoció con tasas más altas de hemorragia gastrointestinal similares a las observadas en pacientes que tomaban NSAID no selectivos. La combinación de factores, lo que incluye retirar la mayor parte de inhibidores de la COX-2 del comercio, la observación de que el ácido acetilsalicílico en dosis bajas parece disminuir los efectos beneficiosos de los inhibidores selectivos de la COX-2 y el uso creciente de ácido acetilsalicílico para la profilaxis de sucesos cardiovasculares, ha alterado de manera significativa el tratamiento para protección gástrica durante el consumo de NSAID. En el **cuadro 287-6** se muestra una guía para el uso de NSAID. Los individuos que no se encuentran en riesgo de sucesos cardiovasculares, que no consumen ácido acetilsalicílico y que no tienen riesgo para complicaciones gastrointestinales (GI) pueden recibir NSAID no selectivos sin protección gástrica. En aquellos con factores de riesgo cardiovascular pero con alto riesgo potencial para la toxicidad gastrointestinal inducida por NSAID, está indicado el uso cuidadoso de inhibidores selectivos de la COX-2 o de un NSAID selectivo con protección gástrica con un inhibidor de la bomba de protones. Los individuos con factores de riesgo cardiovascular que necesitan ácido acetilsalicílico en dosis bajas y que tienen bajo potencial para toxicidad inducida por NSAID, deben ser valorados para decidir si se les administra un fármaco que no pertenezca al grupo de los NSAID o si se utiliza un NSAID tradicional en combinación con protección gástrica, si ésta está indicada. Por último, los individuos con riesgos gastrointestinales y cardiovasculares que necesitan ácido acetilsalicílico tal vez deban decidir un tratamiento con un fármaco que no pertenezca al grupo de los NSAID, pero si no hay una opción, entonces debe considerarse el uso de algún NSAID con protección para la mucosa gástrica.

ESTRATEGIA Y TRATAMIENTO: RESUMEN. Todavía se mantiene la controversia sobre cuál es la mejor estrategia en el caso de un paciente que presenta dispepsia (cap. 39). El descubrimiento de *H. pylori* y de su cometido en la patogenia de las úlceras ha añadido una nueva variable a esta ecuación. Antes, si un paciente menor de 50 años presentaba dispepsia, sin signos ni síntomas alarmantes de una complicación ulcerosa o un tumor maligno, solía recomendarse realizar un tratamiento de prueba con supresión del ácido. Aunque algunos todavía practican esta estrategia, en la **figura 287-12** se muestra la estrategia terapéutica que actualmente cuenta con mayor respaldo. La remisión a un gastroenterólogo se hace por la posible necesidad de realizar una endoscopia y para el posible estudio y tratamiento si ésta es negativa.

Una vez que se ha demostrado la presencia de una úlcera (gástrica o duodenal), el punto más importante que hay que determinar es si la producen *H. pylori* o los NSAID. En el primer caso, independientemente de que se hayan administrado o no NSAID, se recomienda aplicar tratamiento triple durante 14 días, seguido de la administración de fármacos supresores del ácido (bloqueadores H_2, PPI) durante un total de cuatro a seis semanas. Un aspecto en que hay aún debates es la selección de los individuos para corroborar que se ha erradicado *H. pylori* (desaparición de los microorganismos como mínimo cuatro semanas después de haber completado la antibioticoterapia). El método más indicado para corroborar la erradicación es la prueba de urea en el aliento (*urea breath test*, UBT). Los análisis de antígenos en heces pueden ser promisorios para este fin, pero los datos no han sido tan claros como las pruebas de antígeno en heces para diagnósticos primarios, en especial si se toma en consideración a los pacientes que viven en áreas con baja prevalencia de *H. pylori*. Están indicados estudios adicionales, pero si no se dispone de la prueba de urea en aliento, debe considerarse un análisis de antígenos en heces para documentar la erradicación. Los pacientes deben recibir fármacos antisecretores durante la prueba para erradicación de *H. pylori* con UBT o antígenos en heces. Los estudios serológicos no son útiles para demostrar la erradicación del patógeno, ya que los títulos de anticuerpos descienden lentamente y con frecuencia son indetectables. Existen dos posibles formas de demostrar la erradicación del patógeno: 1) hacer una prueba de erradicación sólo en los individuos que presentan una evolución complicada o en los que estén delicados o presenten enfermedades multisistémicas, y en los que una recaída de la úlcera tendría un mal pronóstico, y 2) hacer la prueba en todos los pacientes para demostrar la erradicación del microorganismo. Algunos autores recomiendan que todos los pacientes con enfermedad ulcerosa complicada o los que están debilitados sean tratados con supresores del ácido a largo plazo, por lo que en este caso la demostración de la erradicación de *H. pylori* pierde interés. A la vista de las discrepancias que existen en la práctica es preferible discutir con el paciente las posibles opciones disponibles.

Diversos aspectos diferencian la estrategia terapéutica frente a una úlcera gástrica o duodenal. Las úlceras gástricas, especialmente las del cuerpo y del fondo, tienen el riesgo de ser malignas. Inicialmente se deben tomar múltiples biopsias de una úlcera gástrica; incluso si son negativas para células malignas es necesario repetir la endoscopia a fin de comprobar la cicatrización a las ocho a 12 semanas, y hacer de nuevo biopsias si la úlcera está todavía presente. Alrededor de 70% de las úlceras gástricas en las que finalmente se demuestra la presencia de un tumor maligno suelen presentar cicatrización significativa (aunque en general incompleta).

Una gran parte (>90%) de las úlceras gástricas y duodenales cicatrizan con el tratamiento convencional mencionado. Una úlcera gástrica que no cicatrice después de 12 semanas, y una duodenal que no lo haga luego de ocho semanas de tratamiento, deben considerarse resistentes. Ya que se han excluido incumplimiento del paciente y persistencia de la infección por *H. pylori*, es necesario descartar que el paciente esté utilizando NSAID, ya sea de forma inadvertida o subrepticia. Además, debe suprimirse el consumo de cigarrillos. En una úlcera gástrica se debe excluir meticulosamente la presencia de un tumor maligno. A continuación, debe ponerse atención a los estados de hipersecreción de ácido gástrico, como ZES (véase "Síndrome de Zollinger-Ellison", más adelante en este capítulo) o la forma idiopática, que puede excluirse con análisis de ácido gástrico. Aunque un subgrupo de pacientes presentan hipersecreción de ácido gástrico de etiología poco clara como factor que contribuye a las úlceras resistentes, hay que excluir un síndrome de Zollinger-Ellison (ZES) con una prueba de gastrina en ayunas o de estimulación de secretina (véase más adelante en este capítulo). Más de

90% de las úlceras resistentes (tanto duodenales como gástricas) cicatrizan después de ocho semanas de tratamiento con dosis más altas de un PPI (omeprazol, 40 mg/día; lansoprazol, 30 a 60 mg/día). Esta dosis mayor es también eficaz para mantener la remisión. En este momento puede ser necesario empezar a considerar la intervención quirúrgica; no obstante, se deben descartar otras causas raras de úlceras resistentes antes de recomendar la cirugía. Entre ellas se encuentran isquemia, enfermedad de Crohn, amiloidosis, sarcoidosis, linfoma, gastroenteritis eosinófila o infecciones [citomegalovirus (CMV), tuberculosis o sífilis].

TRATAMIENTO OPERATORIO. La intervención quirúrgica en casos de PUD puede considerarse "planeada" para tratar enfermedad médicamente rebelde, o una situación de urgencia o emergencia para combatir alguna complicación de la úlcera. La creación de estrategias farmacológica y endoscópica para tratar la enfermedad péptica ha disminuido sustancialmente el número de operaciones necesarias contra esta enfermedad. Las úlceras resistentes son en extremo raras, por lo que en general la cirugía suele ser necesaria para tratar las complicaciones relacionadas con la enfermedad ulcerosa. Las tres complicaciones que requieren intervención quirúrgica son hemorragia digestiva (cap. 42), perforación y obstrucción del orificio de salida gástrico.

La hemorragia es la complicación más frecuente de las úlceras y ocurre en casi 15 a 25% de los pacientes. Puede presentarse a cualquier edad, aunque es más frecuente en los pacientes geriátricos (por encima del sexto decenio de la vida). En gran parte de los casos la hemorragia cede de manera espontánea, aunque en algunos es necesario el tratamiento endoscópico (cap. 285). Los PPI administrados por vía oral y parenteral también disminuyen la frecuencia de nuevos cuadros de hemorragia ulcerosa en pacientes sometidos a tratamiento endoscópico. Las personas que no reaccionan a la intervención endoscópica o que son rebeldes a ella necesitarán una intervención operatoria (alrededor de 5% de los pacientes que necesitan transfusión).

La perforación peritoneal libre se produce en casi 2 o 3% de los pacientes con úlcera duodenal. Al igual que en el caso de la hemorragia, hasta 10% de estos casos no presentan síntomas previos de úlcera. En 10% de los enfermos con perforación se puede producir hemorragia concomitante, lo que incrementa en grado considerable la mortalidad. La úlcera péptica puede penetrar también en órganos adyacentes, sobre todo en el caso de una úlcera duodenal posterior, que en ocasiones avanza a páncreas, colon, hígado o árbol biliar.

Las úlceras del conducto pilórico o duodenales pueden producir obstrucción del orificio de salida gástrico en alrededor de 2 o 3% de los pacientes. Esto se debe a la formación de cicatrices crónicas o a un trastorno de la motilidad a causa de la inflamación o el edema con espasmo pilórico. Los pacientes presentan saciedad precoz, náusea, vómito de alimentos sin digerir y pérdida de peso. El tratamiento conservador con aspiración nasogástrica, hidratación y nutrición intravenosa y fármacos antisecretores está indicado durante siete a 10 días con la esperanza de eliminar una obstrucción funcional. Si persiste la obstrucción mecánica, la endoscopia con dilatación por globo puede ser eficaz. La cirugía se propondrá en caso de que fracasen todos los tratamientos previos.

INTERVENCIONES QUIRÚRGICAS ESPECÍFICAS PARA LAS ÚLCERAS DUODENALES. El tratamiento quirúrgico está diseñado para disminuir la secreción de ácido gástrico. Las técnicas más utilizadas son: 1) vagotomía y drenaje (mediante piloroplastia, gastroduodenostomía o gastroyeyunostomía), 2) vagotomía supraselectiva (que no precisa de un procedimiento de drenaje) y 3) vagotomía con antrectomía. La elección de cada técnica específica depende de las circunstancias subyacentes: programada o de urgencia, grado de distensión de la úlcera duodenal y experiencia del cirujano. Además, las tendencias se dirigen a operaciones de invasión mínima con conservación de la anatomía.

La vagotomía es un componente común a todas las técnicas y su objetivo es disminuir la secreción de ácido al eliminar el estímulo colinérgico del estómago. Por desgracia, tanto la vagotomía troncal como la selectiva (que respeta las ramas celiaca y hepática) producen atonía gástrica a pesar de que reducen con éxito tanto la secreción ácida basal ([*basal acid output,* BAO], disminuida en 85%) como la secreción ácida máxima ([*maximal acid output,* MAO], disminuida en 50%). Por tanto, es necesario realizar una técnica de drenaje mediante piloroplastia o gastroduodenostomía para compensar la alteración de la motilidad gástrica inducida por la vagotomía. Este procedimiento tiene tasa de complicaciones intermedia y tasa de recurrencia de la úlcera de 10%. Para reducir al mínimo esta dismotilidad gástrica se diseñó la vagotomía supraselectiva (también conocida como vagotomía de las células parietales, superselectiva o proximal). En esta técnica sólo se seccionan las fibras vagales que inervan la porción del estómago que contiene células parietales, respetando así las fibras importantes para regular la motilidad gástrica intacta. Aunque esta técnica produce una disminución inmediata tanto de la BAO como de la secreción ácida estimulada, ambas se recuperan con el tiempo. Después del primer año posoperatorio la secreción de ácido basal y la estimulada son de alrededor de 30 y 50%, respectivamente, de los valores preoperatorios. Los índices de recidiva de la úlcera son mayores en casos de vagotomía altamente selectiva (≥10%), aunque las cifras de complicación globales son las más bajas de los tres métodos.

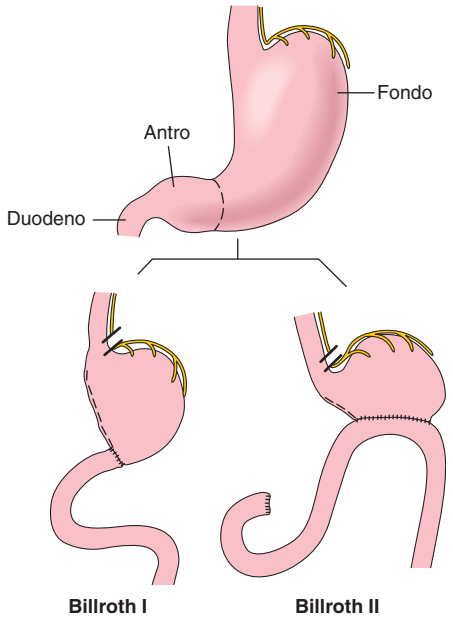

FIGURA 287-13. Representación esquemática de las técnicas de Billroth I y II.

La técnica que proporciona la tasa más baja de recidiva de la úlcera (1%), aunque también la que produce la tasa más alta de complicaciones, es la vagotomía (troncal o selectiva) combinada con antrectomía. La antrectomía se realiza para eliminar un estimulante adicional de la secreción de ácido gástrico, la gastrina. Después de la antrectomía se utilizan generalmente dos tipos de anastomosis, la gastroduodenostomía (Billroth I) y la gastroyeyunostomía (Billroth II) **(fig. 287-13)**. Aunque es preferible la técnica de Billroth I, la presencia de inflamación duodenal intensa o de cicatrices residuales puede impedir su ejecución.

De estas técnicas, la vagotomía supraselectiva puede ser la de elección cuando se realiza de manera programada, excepto en las situaciones en que las tasas de recidiva de la úlcera son elevadas (úlceras prepilóricas y las resistentes al tratamiento médico). En dichos casos puede ser más adecuado realizar una vagotomía con antrectomía.

Estas técnicas quirúrgicas se han realizado tradicionalmente mediante laparotomía. El desarrollo de la cirugía laparoscópica ha llevado a diversos equipos quirúrgicos a realizar con éxito vagotomías supraselectivas, vagotomías troncales con piloroplastia y vagotomías troncales con antrectomía. La laparoscopia se utiliza cada vez más para el tratamiento quirúrgico de la úlcera péptica.

Técnicas quirúrgicas específicas para las úlceras gástricas. La localización y la presencia de una úlcera duodenal concomitante condicionan la técnica quirúrgica que se realiza para tratar una úlcera gástrica. La antrectomía (incluyendo la úlcera) con una anastomosis de Billroth I es el tratamiento de elección de una úlcera antral. Sólo se realiza vagotomía si hay úlcera duodenal. Aunque se ha propuesto efectuar una resección de la úlcera con vagotomía y una técnica de drenaje, la mayor incidencia de recidiva de la úlcera hace que esta estrategia sea poco aconsejable. Las úlceras localizadas cerca de la unión gastroesofágica pueden exigir una intervención más radical, como una gastrectomía subtotal con esofagogastroyeyunostomía en Y de Roux (técnica de Csende). Una operación menos drástica consiste en realizar antrectomía, biopsia intraoperatoria de la úlcera y vagotomía (técnica de Kelling-Madlener), y puede estar indicada en pacientes debilitados con úlcera gástrica alta. Con esta técnica la tasa de recidiva de la úlcera se aproxima a 30 por ciento.

Complicaciones relacionadas con la cirugía. Las complicaciones que se observan después de la cirugía de la úlcera péptica están relacionadas principalmente con la extensión de la modificación anatómica realizada. La alteración mínima (vagotomía supraselectiva) se asocia con la tasa más alta de recidivas de la úlcera, y la más baja de trastornos gastrointestinales. Las técnicas quirúrgicas más radicales presentan una tasa más baja de recidivas de la úlcera, pero la mayor incidencia de disfunciones gastrointestinales. En conjunto, la morbilidad y la mortalidad relacionadas con estas técnicas son bastante bajas. La morbilidad asociada con la vagotomía y antrectomía o piloroplastia es ≤5%, y la mortalidad, de casi 1%. La vagotomía supraselectiva tiene tasas de morbilidad y mortalidad más bajas, de 1 y 0.3%, respectivamente.

Además de las posibles consecuencias precoces de cualquier operación intraabdominal (hemorragia, infección, tromboembolia) se pueden producir gastroparesia, goteo del muñón duodenal y obstrucción del asa aferente.

Úlcera recurrente. El riesgo de recidiva de la úlcera está relacionado directamente con la técnica realizada. Las que reaparecen después de una resección gástrica parcial

tienden a desarrollarse en la anastomosis (úlcera anastomótica o marginal). El dolor abdominal epigástrico es el síntoma de presentación más frecuente (>90%). La intensidad y la duración del dolor tienden a ser más progresivas que las que se observan con las úlceras duodenales antes de la cirugía.

Las úlceras pueden recidivar por diversas razones, como vagotomía incompleta, antro retenido y, con menor probabilidad, persistencia o recaída de la infección por *H. pylori*. El ZES se debe haber excluido antes de la cirugía. El empleo subrepticio de NSAID es una razón de úlceras recurrentes después de la cirugía, en especial si lo que motivó la intervención inicial fue una úlcera inducida por esos fármacos. Cuando se han excluido *H. pylori* y los NSAID como factores etiológicos, es necesario explorar la posibilidad de una vagotomía incompleta o de un antro gástrico retenido. En este último caso hay que determinar los valores plasmáticos de gastrina en ayunas. Si están elevados se debe considerar la posibilidad de antro retenido o ZES (véase más adelante en este capítulo). La combinación de un análisis de secreción de ácido y de estimulación de secretina (véase más adelante) puede ayudar a realizar este diagnóstico diferencial. La vagotomía incompleta puede descartarse sólo con un análisis del ácido gástrico combinado con alimentación simulada. En esta prueba se mide la secreción de ácido gástrico mientras el paciente ve, huele y mastica una comida (sin tragarla). Con este estudio lo que se valora es la fase cefálica de la secreción gástrica, que está mediada por el neumogástrico. Un incremento de la secreción de ácido gástrico como respuesta a la comida simulada es prueba de que el nervio neumogástrico está intacto. Una elevación en las concentraciones de polipéptido pancreático sérico >50% en los 30 min siguientes a una alimentación fingida también sugieren nervio vago intacto.

El tratamiento médico con bloqueadores H_2 permitirá la cicatrización de las úlceras posoperatorias en 70 a 90% de los pacientes. La eficacia de los PPI no está completamente confirmada en este grupo de pacientes, aunque se pueden esperar tasas más altas de cicatrización que las obtenidas con los bloqueadores H_2. Tal vez sea necesario repetir la intervención quirúrgica (vagotomía completa, gastrectomía parcial) en un pequeño subgrupo de pacientes que no responden a un tratamiento médico intensivo.

Síndromes del asa aferente. Son posibles dos tipos de síndrome del asa aferente en los pacientes sometidos a resección gástrica parcial con anastomosis de Billroth II. El más común es la proliferación bacteriana en el asa aferente a causa de la estasis. Los pacientes pueden experimentar dolor abdominal posprandial, distensión abdominal y diarrea, acompañados de malabsorción de grasas y de vitamina B_{12}. Los casos resistentes a los antibióticos pueden requerir la revisión quirúrgica del asa. El otro síndrome del asa aferente, menos común, puede presentarse con dolor abdominal intenso y distensión que aparece 20 a 60 min después de las comidas. El dolor con frecuencia se sigue de náusea y vómito de material con contenido biliar. Tanto el dolor como la distensión pueden mejorar con el vómito. Se piensa que la causa de este cuadro clínico es un drenaje incompleto de la bilis y de las secreciones pancreáticas del asa aferente, que está parcialmente obstruida. Los casos rebeldes a las medidas dietéticas deben tratarse con cirugía.

Síndrome de evacuación gástrica rápida. El síndrome de evacuación gástrica rápida consiste en una serie de signos y síntomas vasomotores y gastrointestinales, y ocurre en pacientes sometidos a vagotomía y drenaje (especialmente con las técnicas de Billroth). Existen dos fases de la evacuación gástrica rápida, la precoz y la tardía. La fase precoz tiene lugar de 15 a 30 min después de las comidas, y consiste en molestias abdominales de tipo cólico, náusea, diarrea, eructos, taquicardia, palpitaciones, diaforesis, mareo ligero y, en raras ocasiones, síncope. Estos signos y síntomas se producen por el rápido vaciamiento de los contenidos gástricos hiperosmolares en el intestino delgado, lo que determina la salida de líquido hacia la luz intestinal, con contracción del volumen plasmático y distensión intestinal aguda. Se piensa que la liberación de hormonas gastrointestinales vasoactivas (polipéptido intestinal vasoactivo, neurotensina, motilina) también podría intervenir en este cuadro.

La fase tardía de la evacuación gástrica rápida se produce normalmente 90 min a 3 h después de las comidas. Durante esta fase predominan los síntomas vasomotores (mareo ligero, diaforesis, palpitaciones, taquicardia y síncope). Se cree que este componente de la evacuación gástrica rápida es secundario a la hipoglucemia producida por una liberación excesiva de insulina.

El síndrome de evacuación gástrica rápida es más llamativo después de las comidas ricas en carbohidratos simples (especialmente sacarosa) y de gran osmolaridad. La ingestión de grandes cantidades de líquidos también puede contribuir a su aparición. Hasta 50% de los pacientes con vagotomía y drenaje pueden experimentar estos síntomas en alguna medida. Los signos y síntomas con frecuencia mejoran con el tiempo, aunque en 1% de los pacientes puede producirse un cuadro grave prolongado.

Las modificaciones dietéticas son la clave del tratamiento de los pacientes con síndrome de evacuación gástrica rápida. La ingestión de comidas en pequeña cantidad y muchas veces al día (seis), compuestas por carbohidratos simples, junto con la eliminación de los líquidos de las comidas, son las medidas más importantes. Este tratamiento dietético se complementa con antidiarreicos y anticolinérgicos. La goma guar (de la planta *Cyamopsis tetragonolobus*) y la pectina, que incrementan la viscosidad del contenido intraluminal, pueden ser beneficiosas en personas más sintomáticas. En el tratamiento de las fases tardías del vaciamiento rápido ha sido benéfica la acarbosa, un inhibidor de la glucosidasa alfa que retrasa la digestión de carbohidratos ingeridos. El análogo de la somatostatina octreótido también ha sido útil en los casos resistentes a la dieta. Este fármaco se administra por vía subcutánea (50 μg cada 8 h), ajustando la dosis en función de la respuesta clínica. Una preparación de octreótido de depósito, de acción prolongada, puede administrarse cada 28 días y proporciona alivio sintomático comparable al fármaco de acción corta. Además, los pacientes aumentan de peso y la calidad de vida parece ser superior con la preparación de acción prolongada.

Diarrea posvagotomía. Hasta 10% de los pacientes pueden solicitar atención médica para el tratamiento de la diarrea posvagotomía. Esta complicación se observa con mayor frecuencia después de la vagotomía troncal. Los pacientes pueden quejarse de diarrea intermitente que suele ocurrir 1 o 2 h después de las comidas. En ocasiones, los síntomas son graves y constantes. El cuadro se debe a un trastorno de la motilidad producido por la interrupción de las fibras vagales que inervan el intestino. Otros factores pueden ser decremento de la absorción de nutrimentos (véase más adelante en este capítulo), mayor excreción de ácidos biliares y liberación de factores luminales que favorecen la secreción. La administración de difenoxilato o loperamida con frecuencia es útil para controlar los síntomas. También puede ser útil en los casos graves el agente quelante de sales biliares colestiramina. La inversión quirúrgica de un segmento de 10 cm de yeyuno reduce en grado considerable el número de deposiciones en un subgrupo de estos pacientes.

Gastropatía por reflujo biliar. Un subgrupo de los enfermos sometidos a gastrectomía parcial presenta un cuadro clínico consistente en dolor abdominal, saciedad precoz, náusea y vómito, y como único dato un eritema mucoso en el estómago restante. El estudio histológico de la mucosa gástrica revela una inflamación mínima, aunque con presencia de lesión en las células epiteliales. Este cuadro clínico se clasifica como gastropatía o gastritis por reflujo biliar o alcalino. Aunque se ha implicado al reflujo biliar como causa de este trastorno, su mecanismo es desconocido. Los fármacos procinéticos, colestiramina y sucralfato han mostrado cierta eficacia terapéutica. Los síntomas graves y resistentes en ocasiones requieren la realización de una gammagrafía con ^{99m}Tc-HIDA para demostrar la presencia de reflujo, o una prueba de sobrecarga alcalina, en la que se infunde en el estómago NaOH 0.1 *N*, a fin de reproducir los síntomas del paciente. En los casos graves se ha utilizado una derivación quirúrgica de las secreciones pancreaticobiliares, para separarlas del estómago restante mediante una gastroyeyunostomía en Y de Roux utilizando un asa larga de Roux (de 50 a 60 cm). El vómito biliar mejora, aunque pueden persistir la saciedad precoz y la distensión hasta en 50% de los casos.

Maldigestión y malabsorción. Se puede observar pérdida de peso hasta en 60% de los pacientes después de realizar una resección gástrica parcial. Un componente importante de este adelgazamiento es la disminución de la ingesta oral. Sin embargo, también puede desarrollarse esteatorrea leve. Las razones de la maldigestión o malabsorción son descenso de la síntesis de ácido gástrico, vaciamiento rápido del estómago, decremento de la dispersión de los alimentos en el estómago, menores concentración luminal de bilis y respuesta secretora pancreática a la ingesta, así como tránsito intestinal rápido.

Después de la gastrectomía parcial se puede observar descenso de los valores séricos de vitamina B_{12}. Esto generalmente no se debe a déficit de factor intrínseco (IF), dado que en la antrectomía se eliminan un número mínimo de células parietales (origen del IF). El decremento de la vitamina B_{12} puede deberse a que las bacterias en proliferación compiten por ella, o a que la hipoclorhidria impide separarla de la proteína a la que está unida.

La anemia ferropénica puede ser una consecuencia del trastorno de la absorción del hierro de la dieta en los pacientes con gastroyeyunostomía de Billroth II. La absorción de sales de hierro es normal en estos individuos, por lo que es de esperar una respuesta favorable al aporte oral de suplementos férricos. En estos pacientes también puede desarrollarse un déficit de folato con anemia concomitante. Tal déficit suele ser secundario a decremento de la absorción o de la ingesta oral.

La malabsorción de vitamina D y calcio, que produce osteoporosis y osteomalacia, es frecuente después de gastrectomía parcial y gastroyeyunostomía (Billroth II). La osteomalacia puede ocurrir como complicación tardía hasta en 25% de los pacientes sometidos a gastrectomía parcial. Las fracturas óseas son el doble de frecuentes en los varones después de cirugía gástrica en comparación con la población testigo. Pueden pasar años antes de que la radiología demuestre el decremento de la densidad ósea. En los pacientes con osteomalacia es posible encontrar elevación de la fosfatasa alcalina, reducción del calcio sérico, dolor óseo y fracturas patológicas. La gran incidencia de estos trastornos en este subgrupo de pacientes justifica tratarlos con vitamina D y suplementos de calcio por tiempo indefinido. El tratamiento reviste especial importancia en las mujeres.

Adenocarcinoma del estómago. La incidencia de adenocarcinoma en el muñón gástrico se incrementa 15 años después de la resección. Algunos autores han descrito

un aumento de cuatro o cinco veces en el cáncer gástrico 20 a 25 años después de la resección. Su patogenia no está clara, aunque pueden estar implicados reflujo alcalino, proliferación bacteriana e hipoclorhidria. No está clara la utilidad de la detección con endoscopia y la mayor parte de las guías no apoyan su uso.

TRASTORNOS RELACIONADOS

SÍNDROME DE ZOLLINGER-ELLISON (ZES)

La enfermedad ulcerosa grave secundaria a hipersecreción de ácido gástrico a causa de liberación no regulada de gastrina a partir de un tumor endocrino de células distintas de las beta (gastrinoma) define los componentes del ZES. Inicialmente esta enfermedad se consideró una ulceración agresiva y rebelde en la que la gastrectomía total proporcionaba la única posibilidad de supervivencia a largo plazo. En la actualidad, el ZES se puede curar mediante resección quirúrgica hasta en 30% de los pacientes.

Epidemiología. La incidencia de ZES oscila entre 0.1 y 1% de los individuos que presentan úlcera péptica. Los varones lo sufren con mayor frecuencia que las mujeres, y la mayoría de los pacientes se diagnostican entre los 30 y 50 años de edad. Los gastrinomas se clasifican como tumores esporádicos (los más frecuentes) y asociados a neoplasia endocrina múltiple (*multiple endocrine neoplasia*, MEN) de tipo I (véase más adelante).

Fisiopatología. La hipergastrinemia que se origina a partir de un tumor autónomo es la causa de las manifestaciones clínicas del ZES. La gastrina estimula la secreción de ácido a través de los receptores de gastrina presentes en las células parietales induciendo la liberación de histamina de las células enterocromafines. La gastrina también tiene una acción trófica sobre las células epiteliales gástricas. La hipergastrinemia de larga duración provoca un notable incremento de la secreción de ácido gástrico tanto por estimulación de las células parietales como por incremento de su masa celular. El aumento de la secreción de ácido gástrico da lugar a úlcera péptica, esofagitis erosiva y diarrea.

Distribución del tumor. Aunque los primeros estudios sugerían que la inmensa mayoría de los gastrinomas se producían en el páncreas, un significativo número de lesiones son extrapancreáticas. Alrededor de 80% de estos tumores se encuentran dentro del hipotético triángulo de los gastrinomas (confluencia de los conductos cístico y colédoco por arriba, unión de la segunda con la tercera porción del duodeno por abajo y unión del cuello y del cuerpo del páncreas medialmente). Los tumores duodenales constituyen las lesiones no pancreáticas más frecuentes; entre 50 y 70% de los gastrinomas se encuentran en esa zona. Los tumores duodenales son pequeños, de lento crecimiento y tienen menos probabilidad de causar metástasis que las lesiones pancreáticas. Otras localizaciones extrapancreáticas menos habituales son estómago, huesos, ovarios, corazón, hígado y ganglios linfáticos. Más de 60% de los tumores se consideran malignos, y de 30 a 50% de los pacientes presentan múltiples lesiones o enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico. Histológicamente las células productoras de gastrina están bien diferenciadas y expresan marcadores típicos de las neoplasias endocrinas (cromogranina, enolasa neuroespecífica).

Manifestaciones clínicas. La hipersecreción de ácido gástrico causa los signos y síntomas que se observan en los pacientes con ZES. La úlcera péptica es la manifestación clínica más frecuente, y ocurre en más de 90% de los pacientes con gastrinoma. La presentación inicial y la localización de la úlcera (bulbo duodenal) pueden ser indistinguibles de las propias de la úlcera péptica común. Las situaciones clínicas que deben hacer sospechar la presencia de un gastrinoma son las úlceras de localizaciones insólitas (segunda parte del duodeno y más abajo), las resistentes al tratamiento médico habitual, las que recidivan después de una cirugía reductora de la secreción ácida, las que presentan complicaciones evidentes (hemorragia, obstrucción y perforación), o las que ocurren en ausencia de *H. pylori* o ingestión de NSAID. Hay síntomas de origen esofágico hasta en dos tercios de los pacientes con ZES, con un espectro que oscila entre la esofagitis leve y la ulceración manifiesta con estenosis y mucosa de Barrett.

La diarrea es la siguiente manifestación clínica más común y ocurre hasta en 50% de los pacientes. Aunque a menudo se asocia a úlcera péptica puede presentarse también de manera independiente. La etiología de la diarrea es multifactorial, y consecuencia de la notable sobrecarga de volumen del intestino delgado, de la inactivación de las enzimas pancreáticas por el ácido y de la lesión de la superficie del epitelio intestinal por el ácido. La lesión epitelial puede provocar maldigestión y malabsorción leves de nutrimentos. La diarrea tiene también un componente secretor producido por el efecto estimulador directo de la gastrina sobre los enterocitos o por la cosecreción de otras hormonas por el tumor, como el péptido intestinal vasoactivo.

CUADRO 287-7 SITUACIONES EN LAS QUE ES ÚTIL MEDIR LA GASTRINA SÉRICA EN AYUNAS

Úlceras múltiples
Úlceras en sitios poco comunes; cuadro que se acompaña de esofagitis intensa; úlceras rebeldes al tratamiento, con recidivas frecuentes; en caso de no ingerir el sujeto NSAID o tener infección por *H. pylori*
Individuos con úlceras en espera de una operación
Antecedente familiar extenso de ulceropatía péptica
Lapso después de operar una úlcera recidivante
Hiperclorhidria basal
Diarrea o esteatorrea no explicada
Hipercalciemia
Antecedente familiar de tumor de islotes pancreáticos, hipófisis o paratiroides
Pliegues gástricos o duodenales prominentes

Los gastrinomas se desarrollan en presencia del síndrome MEN I (caps. 344, 345) en casi 25% de los pacientes. Este trastorno autosómico dominante afecta principalmente tres órganos: glándulas paratiroides (80 a 90%), páncreas (40 a 80%) e hipófisis (30 a 60%). El defecto genético en el MEN I está situado en el brazo largo del cromosoma 11 (11q11-q13). Dado el efecto estimulador del calcio sobre la secreción de gastrina, el hiperparatiroidismo y la hipercalciemia que se observan en los pacientes con MEN I pueden tener un efecto directo sobre la úlcera péptica. La resolución de la hipercalciemia mediante la paratiroidectomía reduce los valores de gastrina y la secreción de ácido gástrico en los pacientes con gastrinoma. Otra característica diferencial de los pacientes con ZES y MEN I es la mayor incidencia de tumores carcinoides gástricos (en comparación con los pacientes que presentan gastrinomas esporádicos). Los gastrinomas tienden a ser más pequeños, múltiples y localizados en las paredes del duodeno con mayor frecuencia que en los enfermos con ZES esporádico. El establecimiento del diagnóstico de MEN I es esencial no sólo desde el punto de vista de proporcionar consejo genético al paciente y a su familia, sino también para recomendar un tratamiento quirúrgico apropiado.

Diagnóstico. El primer paso en la evaluación de un paciente en el que se sospecha un ZES es obtener un valor de gastrina en ayunas. En el cuadro 287-7 se muestra una lista de las posibles situaciones clínicas en las que debe sospecharse este diagnóstico. Las concentraciones de gastrina en ayunas suelen ser menores de 150 pg/ml. Prácticamente todos los pacientes con gastrinoma tienen un valor de gastrina >150 a 200 pg/ml. La determinación de la gastrina en ayunas debe repetirse para confirmar la sospecha clínica.

Diversos cuadros pueden aumentar la gastrina en el sujeto en ayunas: hipoclorhidria o aclorhidria gástricas (las más frecuentes) con anemia perniciosa o sin ella; retención en el antro gástrico; hiperplasia de células G; obstrucción pilórica; insuficiencia renal; obstrucción masiva del yeyunoíleon y trastornos como artritis reumatoide, vitíligo, diabetes mellitus y feocromocitoma. El ácido gástrico inhibe por retroalimentación la liberación de gastrina. Por tanto, un descenso en la síntesis de ácido hará que la vía inhibidora de retroalimentación no funcione, dando lugar a una hipergastrinemia neta. De este modo, los valores de gastrina estarán elevados en pacientes que toman fármacos antisecretorios para el tratamiento de la úlcera péptica y la dispepsia. La infección por *H. pylori* también puede producir hipergastrinemia. Concentraciones de gastrina 10 veces por arriba de lo normal sugieren fuertemente el diagnóstico de síndrome de Zollinger-Ellison, pero casi 66% de los pacientes tienen concentraciones de gastrina en ayuno que se superponen con los niveles encontrados en trastornos comunes mencionados antes.

El siguiente paso en el diagnóstico bioquímico del gastrinoma es valorar la secreción de ácido. Si se observa un decremento de ésta no es necesario hacer nada más. Por el contrario, un valor normal o elevado implica la necesidad de pruebas adicionales. Hasta 12% de los pacientes con úlcera péptica común presentarán niveles comparables de secreción ácida. Una relación BAO/MAO >0.6 es muy sugerente de ZES, mientras que la relación <0.6 no excluye el diagnóstico. No se distribuye ya la pentagastrina en Estados Unidos, de modo que es casi imposible medir la MAO. Se ha desarrollado un método endoscópico para cuantificar la producción de ácido gástrico, pero necesita validación adicional. Si no se cuenta con alguna técnica para medir la secreción de ácido gástrico, el pH basal ≥3 del estómago descarta prácticamente la presencia de un gastrinoma.

CUADRO 287-8 SENSIBILIDAD DE LOS ESTUDIOS DE IMAGEN EN EL SÍNDROME DE ZOLLINGER-ELLISON

Estudio	Sensibilidad, %	
	Gastrinoma primario	Gastrinoma metastásico
Ecografía	21-28	14
CT	35-59	35-72
Angiografía selectiva	35-68	33-86
Muestra de vena portal	70-90	No disponible
SASI	55-78	41
MRI	30-60	71
Gammagrafía con octreótido	67-86	80-100
EUS	80-100	No disponible

Nota: CT, tomografía computadorizada; SASI, inyección arterial selectiva de secretina (*selective arterial secretin injection*); MRI, resonancia magnética; gammagrafía con octreótido, exploración con pentreótido marcado con indio-111; EUS, ecografía endoscópica.

Las pruebas de inducción de gastrina se han desarrollado para intentar distinguir las diferentes causas de hipergastrinemia, y son especialmente útiles en los pacientes con estudios secretores de ácido indeterminados. Estas pruebas son la de estimulación de secretina y el estudio de infusión de calcio. La prueba de inducción de gastrina más sensible y específica para el diagnóstico del gastrinoma es el estudio de secretina. Un incremento de la gastrina ≥200 pg en los 15 min siguientes a la inyección de secretina tiene sensibilidad y especificidad >90% para el ZES. El estudio de infusión de calcio es menos sensible y específico que la prueba de secretina, y se observa un incremento de más de 400 pg/ml en casi 80% de los pacientes con gastrinoma. La menor precisión, adicional a un estudio más molesto con mayor potencial de efectos secundarios, hace que la infusión de calcio sea menos útil. Se utiliza en casos poco comunes, cuando las características clínicas del paciente sugieren fuertemente síndrome de Zollinger-Ellison, pero la prueba de estimulación con secretina no es concluyente.

Localización del tumor. Una vez que se ha confirmado el diagnóstico bioquímico de gastrinoma es necesario localizar el tumor. Se han utilizado múltiples estudios de imagen en un esfuerzo por mejorar la capacidad de detección del tumor **(cuadro 287-8)**. La amplia gama de sensibilidades se debe a las variables tasas de éxito alcanzadas por los diferentes grupos de investigadores. La ecografía endoscópica (*endoscopic ultrasound*, EUS) permite obtener imágenes del páncreas con gran resolución (<5 mm). Esta modalidad es de particular utilidad para excluir neoplasias pequeñas en el páncreas y para valorar la presencia de ganglios linfáticos circundantes, así como afección vascular, pero no es muy sensible para encontrar lesiones duodenales. Diversos tipos de tumores endocrinos expresan receptores de superficie para la somatostatina. Esto permite localizar los gastrinomas midiendo la captación de un análogo estable de la somatostatina, el ^{111}In-pentreótido (octreoscan), que tiene sensibilidad y especificidad >75 por ciento.

Hasta 50% de los pacientes presentan enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico. El éxito en el control de la hipersecreción de ácido gástrico ha cambiado el énfasis del tratamiento a conseguir la curación mediante la cirugía. La detección del tumor primario y la exclusión de enfermedad metastásica son esenciales ante este cambio en el objetivo terapéutico. Una vez que se ha confirmado el diagnóstico bioquímico se debe realizar en primer término una tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) abdominal, resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI) o gammagrafía con octreótido (cuando esté disponible) para excluir la presencia de metástasis. Una vez descartada la enfermedad metastásica, un cirujano endocrino experimentado puede optar por hacer una laparotomía exploradora con ecografía intraoperatoria o transiluminación. En otros centros se realiza antes de la cirugía un examen cuidadoso del área peripancreática mediante una EUS, junto con una exploración endoscópica del duodeno para detectar tumores primarios. La inyección arterial selectiva de secretina puede ser un complemento diagnóstico útil para localizar los tumores en algunos pacientes.

Rx SÍNDROME DE ZOLLINGER-ELLISON

El tratamiento de los tumores endocrinos funcionales está dirigido al alivio de los signos y síntomas relacionados con la sobreproducción hormonal, a la resección curativa del tumor y a intentar controlar el crecimiento de la enfermedad metastásica.

Los PPI son el tratamiento preferido y han disminuido la necesidad de gastrectomía total. Al inicio, las dosis de PPI tienden a ser más altas que las utilizadas para el tratamiento de reflujo gastroesofágico o enfermedad ulcerosa péptica. La dosis inicial de omeprazol o lansoprazol debe encontrarse en el rango de 60 mg en dosis divididas en un periodo de 24 h. La dosificación puede ajustarse para lograr una BAO <10 meq/h (durante los efectos farmacológicos) en pacientes no sometidos a intervención quirúrgica e inferiores a 5 meq/h en individuos que han sido sometidos con anterioridad a intervención quirúrgica para disminuir la producción de ácido. Los análogos de la somatostatina tienen efectos inhibidores sobre la liberación de gastrina en tumores que poseen receptores e inhibe la secreción de ácido gástrico en cierta medida, pero los PPI tienen la ventaja de reducir la actividad de las células parietales en un menor grado. Pese a esto, el octreótido puede considerarse como tratamiento auxiliar a los PPI en pacientes con tumores que expresan receptores de somatostatina y tienen síntomas acidopépticos de difícil control con dosis altas de inhibidores de la bomba de protones.

El objetivo último de la cirugía debe ser lograr una curación definitiva. El mejor conocimiento de la distribución del tumor ha llevado a conseguir una tasa de supervivencia sin enfermedad a los 10 años de hasta 34% en los pacientes con gastrinomas esporádicos tratados con cirugía. Un resultado positivo depende en buena medida de la experiencia del equipo quirúrgico que trate estos raros tumores. El tratamiento quirúrgico de los pacientes con gastrinoma y MEN I sigue siendo motivo de controversia por la dificultad en conseguir que estos pacientes queden libres de enfermedad con la cirugía. Al contrario de los prometedores resultados posoperatorios que se obtienen en los pacientes con enfermedad esporádica, sólo 6% de los pacientes con MEN I están libres de enfermedad a los cinco años de la intervención. Algunos grupos han sugerido que tan sólo se operen los pacientes con estudios diagnósticos que demuestren la presencia de una lesión no metastásica claramente identificable. Otros autores defienden una estrategia más drástica, según la cual todos los pacientes sin metástasis hepáticas deben ser explorados, y hay que resecar todos los tumores que se detecten en el duodeno; luego se realiza enucleación de las lesiones de la cabeza pancreática, con pancreatectomía distal. Los resultados de estas dos estrategias no están claramente definidos. Las operaciones laparoscópicas pueden proporcionar opciones atractivas en el futuro.

El tratamiento de tumores endocrinos metastásicos en general es subóptimo; los gastrinomas no son la excepción. Los tratamientos médicos incluyen quimioterapia (estreptozotocina, 5-fluorouracilo y doxorrubicina), e IFN-α y embolización de la arteria hepática, lo que produce toxicidad significativa sin mejoría sustancial en la supervivencia general. Se ha utilizado el ^{111}In-pentreótido en el tratamiento de tumores neuroendocrinos metastásicos; se necesitan estudios adicionales. Se han explorado varios tratamientos novedosos, lo que incluye crioablación o ablación con radiofrecuencia de las lesiones hepáticas y se han utilizado fármacos que bloquean la vía de los receptores de crecimiento del endotelio vascular (bevacizumab, sunitinib) (cap. 344).

Los tratamientos quirúrgicos que incluyen las operaciones de citorreducción y trasplante hepático para metástasis hepáticas han producido beneficios limitados. Por tanto, la identificación y tratamiento quirúrgico tempranos son la única posibilidad de curación para esta enfermedad.

Las tasas de supervivencia globales a los cinco y 10 años de los pacientes con gastrinoma son de 62 a 75% y 47 a 53%, respectivamente. Los individuos en los que es posible resecar todo el tumor, o en los que la laparotomía es negativa, tienen tasas de supervivencia a los cinco y 10 años superiores a 90%. Los pacientes en los que se realiza una resección incompleta del tumor tienen supervivencia a los cinco y 10 años de 43 y 25%, respectivamente, mientras que los que presentan metástasis hepáticas muestran supervivencia menor de 20% a los cinco años. Los indicadores pronósticos favorables son localización de los tumores primitivos en la pared duodenal, tumores aislados de los ganglios linfáticos y tumores indetectables en la exploración quirúrgica. El pronóstico es insatisfactorio en personas cuya enfermedad ha durado menor tiempo, en casos de valores mayores de gastrina (>10 000 pg/ml), si hay grandes tumores primarios en páncreas (más de 3 cm de diámetro), si ha habido siembra metastásica en ganglios linfáticos, hígado y huesos, y en el síndrome de Cushing. La proliferación y crecimiento rápido de las metástasis en el hígado también es un signo que anticipa un resultado insatisfactorio.

LESIÓN DE LA MUCOSA RELACIONADA CON ESTRÉS

Los pacientes que sufren choque, sepsis, quemaduras masivas, traumatismos graves o traumatismos craneales pueden experimentar alteraciones erosivas agudas de la mucosa gástrica o úlceras manifiestas con hemorragia. Denominadas úlceras o gastritis de estrés, estas lesiones se observan más a menudo en las porciones del estómago productoras de ácido (fondo y cuerpo). La presentación más común suele ser la hemorragia digestiva, que puede ser mínima, pero que llega a amenazar la vida del paciente. La insuficiencia respiratoria que exige ventilación mecánica y la coagulopatía subyacente son factores de riesgo de hemorragia, que tiende a ocurrir entre 48 y 72 h después de la lesión o agresión aguda.

Histológicamente, las lesiones por estrés no contienen inflamación o *H. pylori*, de modo que el término "gastritis" es incorrecto. Aunque es posible

observar un incremento de la secreción de ácido gástrico en los pacientes con úlceras por estrés luego de traumatismos craneales (úlcera de Cushing) y quemaduras graves (úlcera de Curling), la isquemia mucosa y la rotura de las barreras protectoras normales del estómago son otros elementos patógenos importantes. El ácido debe contribuir a la lesión dado el significativo descenso de la frecuencia de hemorragias que se observa cuando se utilizan de manera profiláctica inhibidores del ácido gástrico para la gastritis por estrés.

La mejora del tratamiento general de los pacientes ingresados en las unidades de cuidados intensivos ha producido un descenso significativo de la incidencia de hemorragias digestivas secundarias a úlceras por estrés. El descenso estimado de las hemorragias es de 20 a 30% a menos de 5%. Esta mejora ha generado cierto debate en torno a la necesidad del tratamiento profiláctico. Los limitados beneficios de los tratamientos médico (endoscopia, angiografía) y quirúrgico en un paciente que presenta una hemorragia que puede producir afección hemodinámica asociada a gastritis o úlcera por estrés hacen necesario el empleo de medidas preventivas en los pacientes de alto riesgo (con ventilación mecánica, coagulopatía, fallo multiorgánico o quemaduras graves). El mantenimiento del pH gástrico por encima de 3.5 mediante la infusión continua de bloqueadores H_2 o antiácidos en forma líquida administrados cada 2 a 3 h son opciones viables. Es probable que se desarrolle tolerancia a los bloqueadores H_2; así, es importante vigilar de manera cuidadosa el pH gástrico y el ajuste de la dosis si se utilizan fármacos de este grupo. Además, la administración de antiácidos es molesta, es necesario colocar una sonda gástrica y el fármaco puede producir diarrea y anomalías electrolíticas. La administración de sucralfato en solución acuosa (1 g cada 4 a 6 h) también ha tenido cierto éxito, pero precisa de la colocación de sonda nasogástrica y puede producir estreñimiento e intoxicación por aluminio. El uso de sucralfato en pacientes con intubación endotraqueal también se ha asociado con neumonía por aspiración. Los PPI son el tratamiento preferido para la profilaxis en situaciones de tensión física. Los PPI administrados por vía oral son la mejor opción si el paciente puede tolerar la administración entérica. El pantoprazol se encuentra disponible en forma de preparación intravenosa para individuos en los cuales no es posible la administración entérica. Si ocurre hemorragia pese a estas medidas, las opciones incluyen endoscopia, administración intraarterial de vasopresina o embolización. Si todas fallan se considerará la cirugía. Pueden utilizarse la vagotomía y antrectomía, que son mejores métodos que la gastrectomía total, pues esta última tiene una alta tasa de mortalidad en estas situaciones.

GASTRITIS

El término *gastritis* debe reservarse para la inflamación histológicamente demostrada de la mucosa gástrica. La gastritis no es el eritema mucoso que se observa durante la endoscopia ni es intercambiable con el término "dispepsia". Los factores etiológicos que provocan la gastritis son múltiples y heterogéneos. La gastritis se ha clasificado sobre la base de su cronología (aguda o crónica), sus características histológicas y su distribución anatómica o mecanismo patógeno propuesto **(cuadro 287-9)**.

La correlación entre los datos histológicos de la gastritis, el cuadro clínico de dolor abdominal o dispepsia y los datos endoscópicos en la inspección de la mucosa gástrica es escasa. Por tanto, no se puede hablar de manifestaciones clínicas típicas de gastritis.

Gastritis aguda. Las causas más frecuentes de gastritis aguda son infecciosas. La infección aguda por *H. pylori* induce gastritis; sin embargo, la gastritis aguda de esta etiología no ha sido estudiada extensamente. Se describe como un cuadro de presentación brusca en forma de dolor epigástrico, náusea y vómito, y los limitados estudios histológicos de la mucosa disponibles demuestran un intenso infiltrado de neutrófilos con edema e hiperemia. Si no se trata, el cuadro avanzará a gastritis crónica. Después de la infección aguda por *H. pylori* se puede producir una hipoclorhidria que dure más de un año.

El medio gástrico intensamente ácido puede ser una de las razones por las cuales los procesos infecciosos del estómago son raros. Una infección bacteriana del estómago o gastritis flemonosa es un trastorno raro, aunque potencialmente letal, que se caracteriza por infiltrados inflamatorios agudos intensos y difusos en toda la pared del estómago, en ocasiones acompañados de necrosis. Los pacientes que la presentan con mayor frecuencia son ancianos, alcohólicos y enfermos con SIDA. Las posibles causas yatrógenas son polipectomía e inyección de tinta china en la mucosa. Los microorganismos asociados con esta entidad son estreptococos, estafilococos, *Escherichia coli, Proteus* y especies de *Haemophilus*. El fracaso de las medidas de sostén y del tratamiento antibiótico puede hacer necesaria una gastrectomía.

Otros tipos de gastritis infecciosa se presentan en pacientes inmunodeprimidos, como los enfermos con SIDA, que pueden presentar gastritis por herpes simple o citomegalovirus (CMV). En este último caso se observan inclusiones intranucleares en el estudio histológico.

Gastritis crónica. La gastritis crónica se identifica histológicamente por un infiltrado celular inflamatorio formado sobre todo por linfocitos y células plasmáticas, con muy escasos neutrófilos. La inflamación suele distribuirse en placas, y afecta inicialmente las porciones superficial y glandular de la mucosa gástrica. A veces el cuadro avanza a una destrucción glandular más grave, con atrofia y metaplasia. La gastritis crónica se ha clasificado en función de sus características histológicas: cambios atróficos superficiales y atrofia gástrica.

La fase precoz de la gastritis crónica es la *gastritis superficial*. Los cambios inflamatorios se limitan a la lámina propia de la mucosa, con edema e infiltrados celulares que separan las glándulas gástricas intactas. Otros datos son disminución del moco en las células mucosas y de figuras mitóticas en las células glandulares. La siguiente etapa es la *gastritis atrófica*. El infiltrado inflamatorio profundiza en la mucosa, con distorsión y destrucción progresivas de las glándulas. La etapa final de la gastritis crónica es la *atrofia gástrica*. Se pierden las estructuras glandulares y el infiltrado inflamatorio es escaso. Endoscópicamente, la mucosa es muy fina, lo que permite visualizar con claridad los vasos sanguíneos subyacentes.

Las glándulas gástricas pueden sufrir una transformación morfológica en la gastritis crónica. La metaplasia intestinal señala la conversión de las glándulas gástricas a un fenotipo de intestino delgado, con glándulas mucosas intestinales que contienen células caliciformes (en copa). Estos cambios metaplásicos pueden variar en cuanto a su distribución, de placas a una extensa afección del estómago. La metaplasia intestinal es un importante factor predisponente para cáncer de estómago (cap. 87).

La gastritis crónica también se clasifica con base en la localización predominante. El tipo A se refiere a la forma principal en el cuerpo (autoinmunitaria), mientras que el tipo B es la forma de predominio central (relacionada con *H. pylori*). Esta clasificación es artificial, dada la dificultad para distinguir estas dos entidades. Se ha utilizado el término *gastritis AB* para describir un cuadro mixto que afecta el antro y el cuerpo gástricos.

GASTRITIS DE TIPO A. La forma menos común de los dos tipos de gastritis afecta principalmente al fondo y el cuerpo, respetando el antro. Tradicionalmente esta forma de gastritis es la que se ha asociado con la anemia perniciosa (cap. 100) en presencia de anticuerpos circulantes contra células parietales y factor intrínseco; por tanto, se denomina también *gastritis autoinmunitaria.* La infección por *H. pylori* puede provocar una gastritis de distribución similar. Las características del cuadro autoinmunitario no están siempre presentes.

Los anticuerpos contra las células parietales se han detectado en más de 90% de los pacientes con anemia perniciosa, y hasta en 50% de los pacientes con gastritis de tipo A. Los anticuerpos anticélulas parietales están dirigidos contra la H^+,K^+-ATPasa. Las células T también están implicadas en la lesión de esta forma de gastritis.

Los anticuerpos contra células parietales y la gastritis atrófica se observan en los familiares de los pacientes con anemia perniciosa. Estos autoanticuerpos están presentes en 20% de los individuos de más de 60 años y en casi 20% de los pacientes con vitíligo y enfermedad de Addison. Alrededor de la mitad de los pacientes con anemia perniciosa presentan anticuerpos contra antígenos tiroideos, y alrededor de 30% de los casos de enfermedad tiroidea presentan anticuerpos circulantes anticélulas parietales. Los anticuerpos antifactor intrínseco son más específicos que los anteriores para la gastritis de tipo A y están presentes en casi 40% de los pacientes con anemia perniciosa. Otra característica que apoya la hipótesis de que esta gastritis es de origen autoinmunitario es la gran incidencia de los haplotipos específicos de histocompatibilidad familiar, como el antígeno leucocítico humano (*human leukocyte antigen*, HLA) B8 y el DR3.

CUADRO 287-9 CLASIFICACIÓN DE LAS GASTRITIS

I. Gastritis aguda
- A. Infección aguda por *H. pylori*
- B. Otras gastritis infecciosas agudas
  1. Bacteriana (aparte de *H. pylori*)
  2. *Helicobacter helmanni*
  3. Flegmonosa
  4. Micobacterias
  5. Sífilis
  6. Víricas
  7. Parasitarias
  8. Fúngicas

II. Gastritis atrófica crónica
- A. Tipo A: autoinmunitaria, predominante en el cuerpo
- B. Tipo B: relacionada con *H. pylori*, predominante en el antro
- C. Indeterminada

III. Formas poco frecuentes de gastritis
- A. Linfocítica
- B. Eosinófila
- C. Enfermedad de Crohn
- D. Sarcoidosis
- E. Gastritis granulomatosa aislada

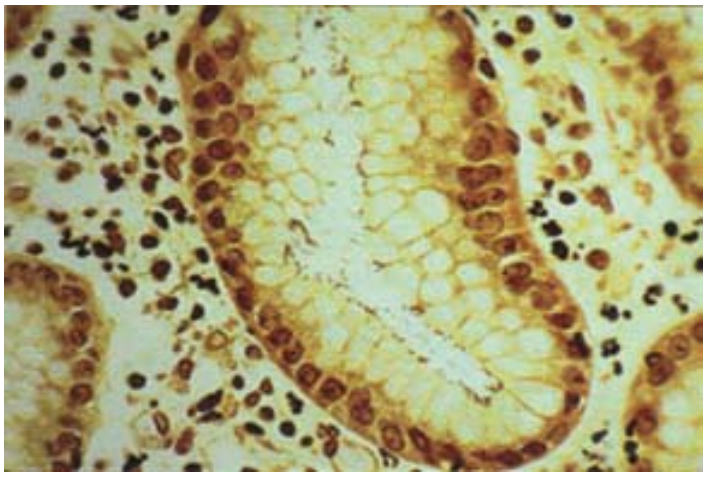

FIGURA 287-14. Gastritis crónica y *H. pylori*. La tinción argéntica de Steiner de la mucosa gástrica superficial muestra abundantes microorganismos en tonalidad oscura que recubren la porción apical de la superficie epitelial. Obsérvese que no hay invasión hística.

En esta forma de gastritis el objetivo preferente es la glándula gástrica que contiene las células parietales, lo que ocasiona aclorhidria. Las células parietales son el origen del factor intrínseco, cuya falta produce déficit de vitamina B_{12} y sus secuelas (anemia megaloblástica, disfunción neurológica).

El ácido gástrico tiene un importante cometido para inhibir por retroalimentación la liberación de gastrina de las células G. La aclorhidria, junto con el hecho de que la mucosa antral (donde se localizan las células G) está relativamente respetada en esta enfermedad, ocasiona hipergastrinemia. Los valores de gastrina pueden estar muy elevados (>500 pg/ml) en los pacientes con anemia perniciosa. La hiperplasia de las células enterocromafines, con desarrollo evidente de tumores carcinoides gástricos, puede ser otra consecuencia de los efectos tróficos de la gastrina. El cometido de la gastrina en el desarrollo de los tumores carcinoides es confirmado por el hecho de que la antrectomía provoca la regresión de estas lesiones. La hipergastrinemia con aclorhidria se puede observar también en la gastritis de tipo A no asociada a anemia perniciosa.

GASTRITIS DE TIPO B. La gastritis de tipo B, o de predominio antral, es la forma más frecuente de gastritis crónica. Se debe a infección por *H. pylori*. Aunque se ha descrito como "de predominio antral", probablemente esta denominación es errónea, ya que hay diversos estudios que demuestran el avance de la inflamación hacia el cuerpo y el fondo en los individuos infectados. La conversión a una pangastritis depende del tiempo; se estima que se precisan de 15 a 20 años. Esta forma de gastritis se incrementa con la edad y está presente hasta en 100% de las personas de más de 70 años. La histología mejora después de erradicar *H. pylori*. El número de microorganismos de esta especie presentes disminuye de manera impresionante con el avance a atrofia gástrica, y el grado de inflamación se corresponde con la cuantía de estos microorganismos. Al principio, cuando los datos son predominantemente antrales, la cantidad de *H. pylori* es máxima, y se observa un denso infiltrado inflamatorio crónico en la lámina propia, acompañado de infiltración celular epitelial con leucocitos polimorfonucleares **(fig. 287-14)**.

La gastritis atrófica multifocal y la atrofia gástrica con aparición posterior de metaplasias, se han observado en las gastritis crónicas inducidas por *H. pylori*. Esto puede finalmente inducir el desarrollo de un adenocarcinoma gástrico (fig. 287-8; cap. 87). La infección por *H. pylori* se considera ahora un factor de riesgo independiente para el cáncer de estómago. Los estudios epidemiológicos realizados en todo el mundo han demostrado una incidencia más alta de infección por *H. pylori* en los pacientes con adenocarcinoma de estómago en comparación con los testigos. La seropositividad para *H. pylori* se asocia con un incremento del riesgo de sufrir cáncer de estómago de tres a seis veces. Este riesgo puede ser de hasta nueve veces después de tener en cuenta la falta de exactitud de la prueba serológica en los ancianos. Se desconoce el mecanismo por el cual la infección por *H. pylori* produce cáncer, pero parece estar relacionada con inflamación crónica inducida por el microorganismo. La erradicación de *H. pylori* como medida preventiva general para cáncer gástrico se ha sometido a valoración, pero aún no se recomienda.

La infección por *H. pylori* se asocia también con el desarrollo de linfoma MALT gástrico, que es un linfoma B de bajo grado (cap. 105). La estimulación crónica de las células T provocada por la infección favorece la síntesis de citocinas que propician el crecimiento del tumor de células B. Debe realizarse estadificación del tumor con CT de abdomen y EUS. El crecimiento tumoral sigue dependiendo de la presencia de *H. pylori*, de tal modo que la erradicación del patógeno se asocia muchas veces con la regresión completa del tumor. Esta última puede tardar más de un año después de tratar la infección. Estos pacientes deben ser vigilados mediante EUS cada dos o tres meses. Si el tumor se estabiliza o disminuye de tamaño no es necesario ningún otro tratamiento. Si crece, puede haberse transformado en un linfoma B de gran malignidad, y en ese caso, pierde la respuesta a la erradicación de *H. pylori*.

℞ GASTRITIS CRÓNICA

El tratamiento de la gastritis crónica está dirigido a sus secuelas y no a la inflamación subyacente. A los pacientes con anemia perniciosa es necesario administrarles suplementos parenterales de vitamina B_{12} a largo plazo. No se recomienda erradicar de forma sistemática *H. pylori* a menos que exista una úlcera péptica o un linfoma MALT de escasa malignidad.

Otras formas de gastritis. La *gastritis linfocítica* se caracteriza histológicamente por una intensa infiltración del epitelio superficial por linfocitos. El proceso infiltrativo se localiza principalmente en el cuerpo del estómago y está formado por células T maduras y plasmocitos. La etiología de esta forma de gastritis crónica es desconocida. Se ha descrito en pacientes con esprue celiaco, aunque se desconoce si existe un factor común asociado a ambas entidades. La gastritis linfocítica no es sugerida por ningún síntoma específico. Algunos pacientes presentan engrosamiento de los pliegues en la endoscopia. Éstos con frecuencia están recubiertos de pequeños nódulos que contienen una depresión o erosión central; esta forma de enfermedad se denomina *gastritis varioliforme*. Es probable que *H. pylori* no tenga una participación importante en la gastritis linfocítica. El tratamiento con glucocorticoides o con cromoglicato sódico ha obtenido resultados poco claros.

Un rasgo característico de la *gastritis eosinófila* es la intensa infiltración por eosinófilos de cualquier capa del estómago (mucosa, muscularis propia y serosa). Los individuos afectados con frecuencia presentan además eosinofilia circulante y manifestaciones clínicas de alergia generalizada. La afección puede oscilar entre enfermedad gástrica aislada y gastroenteritis eosinófila difusa. Predomina la afección antral, en cuyo caso se observan en la endoscopia prominentes pliegues edematosos, que pueden provocar obstrucción del orificio de salida. Los pacientes pueden buscar atención a causa de molestias epigástricas, náusea y vómito. El tratamiento con glucocorticoides ha resultado útil.

Diversas enfermedades generales pueden asociarse a *gastritis granulomatosa*. La afección del estómago se ha observado en la enfermedad de Crohn, y puede variar desde infiltrados granulomatosos que sólo se observan en las biopsias gástricas a ulceración manifiesta con formación de estenosis. La enfermedad de Crohn gástrica suele asociarse a enfermedad del intestino delgado. Diversas infecciones raras pueden ocasionar gastritis granulomatosa, como histoplasmosis, candidosis, sífilis y tuberculosis. Otras causas raras de esta forma de gastritis son sarcoidosis, gastritis granulomatosa idiopática y gránulos eosinófilos que afectan al estómago. Establecer el agente etiológico específico de esta forma de gastritis puede resultar difícil, y en ocasiones es necesario hacer endoscopias repetidas con biopsia y citología. Algunas veces incluso se requiere una biopsia quirúrgica de todo el grosor de la pared del estómago para excluir la presencia de un tumor maligno.

ENFERMEDAD DE MÉNÉTRIER

La enfermedad de Ménétrier es una rara entidad que se caracteriza por la presencia de pliegues mucosos gástricos largos y tortuosos. El diagnóstico diferencial debe hacerse con ZES, tumores malignos, causas infecciosas (citomegalovirus [CMV], histoplasmosis, sífilis) y trastornos infiltrativos como la sarcoidosis. Los pliegues mucosos de la enfermedad de Ménétrier con frecuencia son más prominentes en el cuerpo y en el fondo. Histológicamente se observa hiperplasia foveolar masiva (hiperplasia de las células de superficie y de las mucosas glandulares), que reemplazan a gran parte de las células principales y parietales. Esta hiperplasia causa la hipertrofia de pliegues. Las fosas de las glándulas gástricas se alargan y pueden hacerse extremadamente tortuosas. Aunque la lámina propia puede contener un infiltrado inflamatorio crónico leve, la enfermedad de Ménétrier no se considera una forma de gastritis. La etiología de este raro cuadro clínico es desconocida. Puede estar implicada en

el proceso la sobrexpresión de factores de crecimiento, como el factor transformador del crecimiento alfa.

Algunas veces los pacientes con enfermedad de Ménétrier presentan dolor epigástrico acompañado de náusea, vómito, anorexia y pérdida de peso. Ocasionalmente ocurre hemorragia digestiva, aunque el sangrado evidente es raro, y cuando existe, se debe a erosiones superficiales de la mucosa. Entre 20 y 100% de los pacientes (dependiendo del momento de la presentación) terminan padeciendo una gastropatía con pérdida de proteínas acompañada de hipoalbuminemia y de edema. La secreción de ácido gástrico generalmente está reducida o ausente a causa de la sustitución de las células parietales. Los grandes pliegues gástricos son fácilmente detectables por técnicas radiológicas (papilla de bario) o endoscópicas. Es necesario realizar una endoscopia con biopsia profunda de la mucosa (y citología) para establecer el diagnóstico y excluir otras entidades que pueden presentar un aspecto similar. Una biopsia que no resulte diagnóstica exige obtener una biopsia quirúrgica de todo el grosor de la pared del estómago para excluir un tumor maligno.

℞ ENFERMEDAD DE MÉNÉTRIER

El tratamiento médico con anticolinérgicos, prostaglandinas, PPI, prednisona y antagonistas de los receptores H_2 ha obtenido resultados variables. Los anticolinérgicos disminuyen la pérdida de proteínas. A los pacientes que presentan hipoalbuminemia es necesario recomendarles una dieta rica en proteínas para sustituir las que se pierden. Las úlceras se tratan de la manera habitual. Cuando la enfermedad es grave y la pérdida de proteínas es persistente e intensa se requiere una gastrectomía total. Algunos autores realizan una gastrectomía subtotal, que se puede asociar con morbilidad y mortalidad más altas a causa de la dificultad para obtener una anastomosis permeable y duradera entre los tejidos normales y los hiperplásicos.

Agradecimiento

El autor agradece la aportación de material a este capítulo de los Dres. Lawrence Friedman y Walter Peterson de su capítulo sobre el mismo tema de la 14a. edición de Harrison.

LECTURAS ADICIONALES

Beswick EJ et al: *H. pylori* and host interactions that influence pathogenesis. World J Gastroenterol 12:5599, 2006

Chan FK et al: Preventing recurrent upper gastrointestinal bleeding in patients with *Helicobacter pylori* infection who are taking low-dose aspirin or naproxen. N Engl J Med 344:967, 2001

Chan FKL, Leung WK: Peptic-ulcer disease. Lancet 360:933, 2002

Ernst PB et al: The translation of *Helicobacter pylori* basic research to patient care. Gastroenterology 130:188, 2006

Fox JG, Wang TC: Inflammation, atrophy, and gastric cancer. J Clin Invest 117:60, 2007

Lai KC et al: Lansoprazole for the prevention of recurrences of ulcer complications from long-term low-dose aspirin use. N Engl J Med 346:2033, 2002

Laine L: Approaches to nonsteroidal anti-inflammatory drug use in the high-risk patient. Gastroenterology 120:594, 2001

———: Gastrointestinal effects of NSAIDs and coxibs. J Pain Symptom Manage 25(Suppl 2):532, 2003

Moayyedi P et al: An update of the Cochrane systematic review of *Helicobacter pylori* eradication therapy in nonulcer dyspepsia: Resolving the discrepancy between systematic reviews. Am J Gastroenterol 98:2621, 2003

Suerbaum S, Michetti P: *Helicobacter pylori* infection. N Engl J Med 347: 1175, 2002

Vilaichone RK et al: *Helicobacter pylori* diagnosis and management. Gastroenterol Clin North Am 35:229, 2006

288 Trastornos de la absorción

Henry J. Binder

Los trastornos de la absorción representan una amplia variedad de procesos con múltiples causas y diversas manifestaciones clínicas. Casi todos estos problemas clínicos se asocian a *decremento* de la absorción intestinal de uno o más nutrimentos de la dieta, y con frecuencia se les denomina *síndrome de malabsorción*. Este término no es el más correcto, ya que representa un estado fisiopatológico, pero *no* proporciona una explicación etiológica del problema subyacente, y por tanto no debe considerarse un diagnóstico final adecuado. Las únicas situaciones clínicas en que la absorción está *incrementada* son hemocromatosis y enfermedad de Wilson, en las cuales aumenta la absorción de hierro y cobre, respectivamente.

La mayor parte de estos trastornos clínicos se acompaña de *esteatorrea*, un incremento de la excreción de grasas en las heces de más de 6% de la ingestión de grasa en la dieta. Algunos trastornos de la absorción no se asocian con esteatorrea: el déficit primario de lactasa, que representa una ausencia congénita de la enzima de los disacáridos lactasa en el borde en cepillo del intestino delgado, causa tan sólo "malabsorción" de lactosa y la anemia perniciosa produce un notable descenso de la absorción intestinal de cobalamina (vitamina B_{12}) a causa de la ausencia del factor intrínseco de las células parietales gástricas, necesario para la absorción de cobalamina.

Los trastornos de la absorción deben incluirse dentro del diagnóstico diferencial de la diarrea (cap. 40). En primer lugar, la diarrea es un signo frecuente de descenso de la absorción de uno o más nutrimentos de la dieta o es consecuencia de ella. La diarrea puede ser secundaria al proceso intestinal causante de la esteatorrea, o a la propia esteatorrea. De este modo, el esprúe celiaco (véase más adelante en este capítulo) se asocia tanto con extensos cambios morfológicos en la mucosa del intestino delgado como con menor absorción de diversos nutrimentos de la dieta; por el contrario, la diarrea de la esteatorrea es el resultado del efecto de los ácidos grasos de la dieta no absorbidos sobre el transporte de iones en el intestino, habitualmente el colon. Por ejemplo, los ácidos oleico y ricinoleico (un ácido graso hidroxilado por bacterias que es también el componente activo del aceite de ricino, un laxante muy extendido) inducen la secreción activa de iones Cl en el colon, más probablemente como consecuencia del incremento del Ca intracelular. Además, la diarrea puede causar una esteatorrea leve (<11 g de excreción de grasas con una ingestión de 100 g de ésta en la dieta). En segundo lugar, dado que la diarrea es tanto un síntoma como un signo, la mayoría de los pacientes referirá diarrea, no malabsorción de grasas. En tercer lugar, muchos trastornos intestinales que se presentan con diarrea como síntoma predominante (p. ej., colitis ulcerosa, diarrea del viajero secundaria a la enterotoxina producida por *Escherichia coli*) no necesariamente conllevan decremento de la absorción de algún nutrimento de la dieta.

La diarrea como *síntoma* (es decir, cuando el paciente utiliza el término para describir el patrón de evacuación intestinal) puede deberse a menor consistencia de las heces, incremento de su volumen, aumento del número de deposiciones o una combinación de estos tres cambios. Por el contrario, la diarrea como *signo* representa un incremento cuantitativo del agua o el peso de las heces mayor de 200 a 225 ml (o gramos) en 24 h, cuando se consume una dieta de tipo occidental. En los individuos que mantienen una dieta con gran contenido de fibra, normalmente el peso de las heces será de más de 400 g/24 h. Por ello, es esencial que el médico aclare qué es lo que el paciente quiere decir cuando habla de diarrea. Alrededor de 10% de los pacientes remitidos al gastroenterólogo para el estudio de diarrea no explicada no presentan un incremento de la cantidad de agua en las heces cuando se determina cuantitativamente. Estos pacientes pueden tener deposiciones pequeñas, frecuentes y algo blandas, con tenesmo, que indican proctitis, pero no presentan un incremento del peso o el volumen de las heces.

También es esencial establecer si la diarrea de un paciente es secundaria a la menor absorción de uno o más nutrimentos de la dieta, en contraste con la diarrea que se debe a secreción de líquidos y electrólitos en intestino delgado, colon, o ambos. La primera se denomina *diarrea osmótica*, mientras que la segunda recibe el nombre de *diarrea secretora*. Por desgracia, dado que puede haber elementos secretores y osmóticos simultáneamente en el mismo trastorno, la separación de estos conceptos no siempre es posible. En todo caso, dos estudios: la determinación de los electrólitos en heces y la observación del efecto del ayuno sobre las deposiciones, pueden ayudar a realizar esta distinción.

La demostración del efecto del ayuno prolongado (>24 h) sobre las deposiciones suele ser muy eficaz para sugerir que un *nutrimento de la dieta* causa la diarrea. Una diarrea secretora asociada con la enterotoxina que causa la diarrea del viajero no se modificará con el ayuno prolongado, ya que la estimulación que la enterotoxina ejerce en la secreción de líquido y electrólitos no se modifica al comer. Por el contrario, la diarrea secundaria a malabsorción de lactosa en la carencia primaria de lactasa cesará indudablemente con un ayuno prolongado. Por ello, una disminución considerable

de las deposiciones durante el ayuno, medida a través de la colecta cuantitativa de las heces durante al menos 24 h, probablemente es un indicio de que la diarrea está relacionada con la malabsorción de un nutrimento de la dieta. La persistencia de las deposiciones durante el ayuno indica que tal vez la diarrea es secretora, y que su causa *no* es un nutrimento de la dieta. Un secretagogo luminal (p. ej., la enterotoxina de *E. coli*) o circulante (p. ej., el péptido intestinal vasoactivo) podrían ser la causa de la diarrea que no se modifica durante un ayuno prolongado. Los efectos observados del ayuno se pueden comparar y correlacionar con las determinaciones de electrólitos y osmolalidad en heces.

La determinación de los electrólitos y la osmolalidad en heces exige comparar las concentraciones de Na^+ y K^+ en las heces líquidas con la osmolalidad de las heces normales para comprobar la presencia o ausencia de la denominada brecha (o diferencia) osmótica en heces. Para ello se utiliza la siguiente fórmula:

$$2 \times ([Na^+] \text{ heces} + [K^+] \text{ heces}) \leq \text{osmolalidad en heces}$$

Las concentraciones de cationes son el doble de las concentraciones de aniones estimadas en las heces. Una brecha osmótica significativa sugiere la presencia en el agua de las heces de una o más sustancias distintas de Na, K y aniones, que probablemente son la causa de la diarrea del paciente. Al principio se medía la osmolalidad en heces, pero casi siempre fue mayor de los 290 a 300 mosmol/kg H_2O requeridos, lo que reflejaba la degradación bacteriana de los carbohidratos no absorbidos inmediatamente antes de la defecación o en el recipiente donde se recogen las heces mientras se realiza el análisis químico, aunque se conserven refrigeradas. Como consecuencia de ello, siempre se debe suponer que la osmolalidad de las heces es de 300 mosmol/kg H_2O. Una osmolalidad fecal baja (<290 mosmol/kg H_2O) refleja la adición de orina diluida o agua, lo que indica la acumulación de orina y heces en forma conjunta o la llamada diarrea artificial, una forma de síndrome de Munchausen. Cuando la diferencia calculada es >50 existe una diferencia osmótica, lo que sugiere que la diarrea se debe a un nutrimento dietético no absorbido, por ejemplo un ácido graso, un carbohidrato, o ambos. Cuando esta diferencia es menor de 25 se supone que la causa de la diarrea no es un nutrimento de la dieta. Dado que pueden concurrir tanto factores osmóticos (p. ej., malabsorción de un nutrimento), como secretores en la diarrea, esta distinción a veces es menos clara a la cabecera del paciente que cuando se utiliza como ejemplo en una exposición. De manera ideal, la presencia de una brecha osmótica se asociará a un notable descenso de la producción de heces durante un ayuno prolongado, mientras que su ausencia probablemente se asociará con los cuadros de diarrea que no se reducen en grado sustancial durante un periodo de ayuno.

DIGESTIÓN Y ABSORCIÓN DE NUTRIMENTOS

Las longitudes del intestino delgado y del colon es de 300 y 80 cm, respectivamente. Sin embargo, el área superficial funcional efectiva es unas 600 veces mayor que la de un tubo hueco debido a la presencia de pliegues, vellosidades (en el intestino delgado) y microvellosidades. El área superficial funcional del intestino delgado es algo mayor que la de una cancha de tenis para dobles. Además de la digestión y absorción de los nutrimentos, el epitelio intestinal tiene otras muchas funciones:

1. *Barrera y defensa inmunitaria*. El intestino está expuesto a un gran número de posibles antígenos, microorganismos entéricos e invasores, y es extraordinariamente eficaz para prevenir la entrada de casi todos estos agentes. La mucosa intestinal también sintetiza y secreta globulina IgA secretora.
2. *Absorción y secreción de líquidos y electrólitos*. El intestino absorbe aproximadamente de 7 a 8 L de líquido/día, incluida la ingesta de líquido de la dieta (de 1 a 2 L/día) y los líquidos salival, gástrico, pancreático, biliar e intestinal (6 a 7 L/día). Diversos estímulos, en especial bacterias y enterotoxinas bacterianas, inducen la secreción de líquidos y electrólitos, a menudo con el resultado de diarrea (cap. 122).
3. *Síntesis y secreción de diversas proteínas*. La mucosa intestinal es uno de los principales lugares de producción de proteínas, incluidas las apolipoproteínas.
4. *Producción de diversas aminas bioactivas y péptidos*. El intestino es el órgano endocrino de mayor tamaño de todo el organismo, y produce diversas aminas y péptidos que actúan como mediadores hormonales y paracrinos de la función intestinal.

El intestino delgado y el colon difieren entre sí anatómicamente en que el intestino delgado tiene vellosidades y el colon carece de ellas, y son también funcionalmente distintos porque la digestión y absorción de los nutrimentos tiene lugar en el intestino delgado, pero no en el colon. No existen marcas anatómicas precisas que separen duodeno, yeyuno e íleon, aunque ciertos nutrimentos se absorben exclusivamente en áreas específicas del intestino del gado. No obstante, las células vellosas de éste (y las del epitelio superficial del colon) y de las células de las criptas de Lieberkühn presentan características anatómicas y funcionales diferentes. Las células epiteliales intestinales se renuevan de manera continua, de modo que las células epiteliales nuevas proliferantes situadas en la base de las criptas emigran en 48 a 72 h hasta la punta de las vellosidades (o superficie del colon), donde se localizan las células epiteliales bien desarrolladas con funciones digestivas y absortivas. Esta gran velocidad de recambio celular explica la resolución relativamente rápida de las diarreas y de otros efectos secundarios sobre el tubo digestivo durante la quimioterapia, ya que con rapidez se producen células nuevas que no han estado expuestas a los agentes tóxicos. Igual importancia tiene el modelo de la separación de la función de las células vellosas o superficiales y las de las criptas: las enzimas hidrolíticas digestivas están presentes principalmente en el borde en cepillo de las células epiteliales vellosas. Las funciones absortiva y secretora están también separadas, y las células vellosas o superficiales son fundamentalmente absortivas, mientras que la función secretora está localizada en las criptas tanto del intestino delgado como del colon.

Los nutrimentos, minerales y vitaminas se absorben por uno o más mecanismos de transporte activo. Los mecanismos de transporte activo dependen de energía y están mediados por proteínas de transporte de membrana. Estos procesos de transporte darán lugar a un movimiento *neto* de una sustancia contra un gradiente de concentración electroquímico o en su ausencia. La absorción intestinal de aminoácidos y monosacáridos, por ejemplo la glucosa, es también una forma especializada de transporte activo (*transporte activo secundario*). El movimiento de estos nutrimentos transportados activamente contra un gradiente de concentración depende del sodio y se debe al gradiente de este ion a través de la membrana apical. El gradiente de sodio es mantenido por la Na^+,K^+-trifosfatasa de adenosina (*adenosine triphosphatase*, ATPasa), también denominada bomba de sodio, localizada en la membrana basolateral, que expulsa el sodio y mantiene una concentración intracelular baja de este ion, así como un gradiente de sodio en la membrana apical. Como consecuencia de ello, la absorción activa de glucosa y la absorción de Na^+ estimulada por glucosa precisan tanto de la proteína de transporte de la membrana apical, SGLT1, como de la Na^+,K^+-ATPasa basolateral. La absorción de glucosa depende de sodio, pero además la glucosa estimula a su vez la absorción de sodio y líquido, lo que constituye la base fisiológica del tratamiento de rehidratación oral en la diarrea (cap. 40). **En el capítulo 40 se analizan los mecanismos de la absorción de líquido intestinal y electrólitos, así como su secreción.**

Aunque las células del epitelio intestinal son mediadores esenciales de la absorción de iones y el flujo de agua, los diversos tipos celulares de la membrana propia (p. ej., mastocitos, macrófagos y miofibroblastos), así como el sistema nervioso entérico, interactúan con el epitelio para regular la función de las células de la mucosa. El funcionamiento del intestino es el resultado de las respuestas integradas y las interacciones entre las células epiteliales intestinales y el músculo intestinal.

CIRCULACIÓN ENTEROHEPÁTICA DE ÁCIDOS BILIARES

Los ácidos biliares no están presentes en la dieta, sino que se sintetizan en el hígado mediante una serie de pasos enzimáticos que comprenden el catabolismo del colesterol. De hecho, la interrupción de la circulación enterohepática de ácidos biliares puede reducir los valores séricos de colesterol en 10% antes de alcanzar un nuevo estado estacionario. Los ácidos biliares son primarios o secundarios: los primarios son sintetizados en el hígado a partir del colesterol, y los secundarios lo son a partir de los ácidos biliares primarios en el intestino por las enzimas bacterianas del colon. Los dos ácidos biliares primarios son el ácido cólico y el quenodesoxicólico; los ácidos biliares secundarios más abundantes son el ácido desoxicólico y el litocólico. Cada día se sintetizan en el hígado cerca de 500 mg de ácidos biliares, conjugados con taurina o con glicina para formar ácidos biliares taroconjugados o glucoconjugados, respectivamente, los cuales son secretados en el duodeno con la bilis. Las funciones principales de los ácidos biliares son: 1) favorecer el flujo biliar; 2) solubilizar el colesterol y los fosfolípidos en la vesícula biliar formando micelas mixtas, y 3) favorecer la absorción y digestión de los lípidos de la dieta formando micelas mixtas en el intestino delgado proximal.

Los ácidos biliares se absorben en mayor medida por un proceso activo dependiente de Na^+ que ocurre sólo en el íleon, aunque también pueden absorberse en menor grado mediante un proceso de transporte no mediado por transportador en yeyuno, íleon y colon. Los ácidos biliares conjugados que

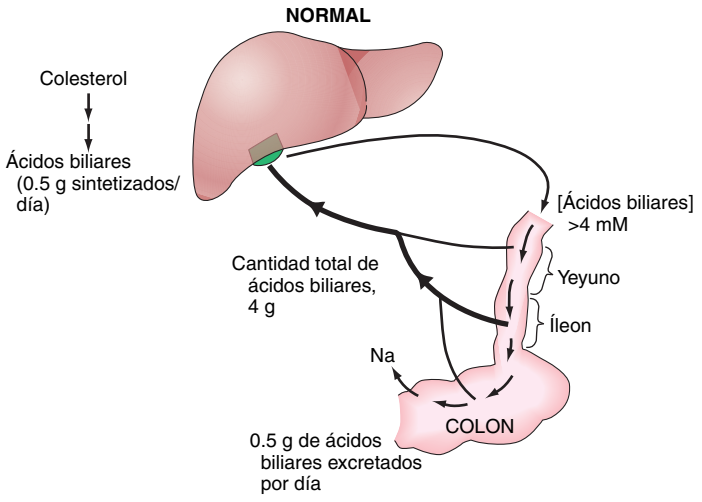

FIGURA 288-1. Representación esquemática de la circulación enterohepática de los ácidos biliares. Se sintetizan a partir del catabolismo del colesterol en el hígado. Se secretan en la bilis y se almacenan en la vesícula biliar entre las comidas y por la noche. La presencia de alimento en el duodeno induce la liberación de colecistocinina, que es un potente estimulante de la contracción vesicular, lo que hace que los ácidos biliares entren en el duodeno. Se absorben en mayor medida por un proceso de transporte dependiente de sodio (Na) localizado sólo en el íleon. Una cantidad más o menos pequeña de ácidos biliares (aproximadamente 500 mg) no se absorbe en cada periodo de 24 h y se pierde en las heces. Las pérdidas fecales de ácidos biliares se compensan con la síntesis. Por tanto, la cantidad total de ácidos biliares presente en el organismo en cualquier momento es de alrededor de 4 g y circula dos veces durante cada comida o de seis a ocho veces en un periodo de 24 horas.

penetran en el colon son desconjugados por las enzimas bacterianas del colon a ácidos biliares no conjugados, que se absorben rápidamente. Las enzimas bacterianas del colon también deshidroxilan los ácidos biliares primarios para formar los secundarios.

Los ácidos biliares absorbidos por el intestino retornan al hígado a través de la vena porta, donde son de nuevo secretados (fig. 288-1). La síntesis de ácidos biliares es autorregulada en buena medida por la 7α-hidroxilasa, que es la enzima inicial de la degradación del colesterol. Un descenso de la cantidad de ácidos biliares que retorna al hígado desde el intestino se asocia con un incremento de la síntesis de ácidos biliares y del catabolismo del colesterol, lo que ayuda a mantener la cantidad total de ácidos biliares en valores relativamente constantes. Sin embargo, existe una capacidad más o menos limitada para aumentar la síntesis de ácidos biliares: alrededor de dos a dos veces y media (véase más adelante en este capítulo). La reserva total de ácidos biliares es de alrededor de 4 g y recircula unas dos veces en cada comida a través de la circulación enterohepática, o sea de seis a ocho veces en un periodo de 24 h. Una cantidad relativamente pequeña de ácidos biliares no es absorbida y se excreta todos los días con las heces. Esta pérdida fecal es compensada por la síntesis hepática.

Los defectos en cualquiera de las etapas de la circulación enterohepática de los ácidos biliares pueden reducir la concentración duodenal de ácidos biliares conjugados, y dar como resultado esteatorrea. Por ello, la esteatorrea puede ser causada por alteraciones en la síntesis y excreción de los ácidos biliares, en su estado físico en la luz intestinal, o en su reabsorción (cuadro 288-1).

Síntesis. El descenso de la síntesis de ácidos biliares y la consiguiente esteatorrea se han demostrado en las hepatopatías crónicas, aunque la esteatorrea no suele ser una característica destacada del cuadro clínico de estos pacientes.

CUADRO 288-1 DEFECTOS EN LA CIRCULACIÓN ENTEROHEPÁTICA DE ÁCIDOS BILIARES

Proceso	Defecto fisiopatológico	Ejemplo
Síntesis	Disfunción hepática	Cirrosis
Secreción biliar	Disfunción canalicular	Cirrosis biliar primaria
Mantenimiento de los ácidos biliares conjugados	Proliferación bacteriana	Diverticulosis yeyunal
Reabsorción	Disfunción ileal	Enfermedad de Crohn

Secreción. Aunque la secreción de ácidos biliares se puede reducir o desaparece cuando hay una obstrucción biliar, la esteatorrea rara vez es un problema médico trascendental en estos pacientes. Por el contrario, la cirrosis biliar primaria representa un defecto de la excreción canalicular de los aniones orgánicos, incluidos los ácidos biliares, y no es raro que se asocie con esteatorrea y sus consecuencias, por ejemplo enfermedad ósea crónica. De este modo, la osteomalacia y otros trastornos óseos crónicos que con frecuencia están presentes en los pacientes con cirrosis biliar primaria y otros síndromes colestásicos son secundarios a la esteatorrea, que a su vez da lugar a malabsorción de calcio y vitamina D.

Mantenimiento de los ácidos biliares conjugados. En los síndromes de proliferación bacteriana asociados con diarrea, esteatorrea y anemia macrocítica ocurre un incremento en el intestino delgado de la microflora bacteriana del colon. La esteatorrea es principalmente consecuencia del decremento de los ácidos biliares conjugados secundario a su desconjugación por las bacterias del colon. Otros dos mecanismos complementarios favorecen el trastorno resultante en la formación de micelas: 1) los ácidos biliares no conjugados son absorbidos rápidamente en el yeyuno por difusión no iónica, lo que induce un descenso de su concentración duodenal, y 2) la concentración micelar crítica (CMC) de ácidos biliares no conjugados es más alta que la de conjugados, y aquéllos son menos eficaces que éstos para la formación de micelas.

Reabsorción. La disfunción ileal provocada por la enfermedad de Crohn o por una resección quirúrgica ocasiona un descenso de la reabsorción de ácidos biliares en el íleon y un *incremento* del paso de ácidos biliares al intestino grueso. Las consecuencias clínicas (diarreas con o sin esteatorrea) son determinadas por el *grado* de disfunción ileal y la *respuesta* de la circulación enterohepática a la pérdida de ácidos biliares (cuadro 288-2). Los pacientes con enfermedad o resección ileal limitada con frecuencia presentan diarrea, aunque no esteatorrea. La diarrea, que es el resultado de la secreción activa de Cl en el colon estimulada por ácidos biliares, se ha denominado *diarrea de ácidos biliares*, o enteropatía colorreica, y responde con rapidez a la colestiramina, una resina de captación de aniones. Estos pacientes no sufren esteatorrea porque la síntesis hepática de ácidos biliares se incrementa para compensar el aumento de las pérdidas fecales, lo que permite mantener la cantidad global de ácidos biliares y sus concentraciones intraduodenales. Por el contrario, los pacientes con enfermedades más graves o resecciones más extensas del íleon tendrán diarrea y esteatorrea con mayor frecuencia, que además no responde a la colestiramina. En esta situación, la enfermedad ileal se asocia también a un incremento de la cantidad de ácidos biliares que llega al colon; sin embargo, la síntesis hepática no puede aumentar lo suficiente para mantener la cantidad total de ácidos biliares. Como consecuencia, disminuye la concentración intraduodenal de ácidos biliares por debajo de la CMC, por lo que se altera la formación de micelas y ocurre esteatorrea. Esta segunda situación se denomina con frecuencia *diarrea de ácidos grasos*. Aunque la colestiramina quizá no sea eficaz (y de hecho puede incrementar la diarrea al disminuir aún más la concentración intraduodenal de ácidos biliares), sí puede resultar útil una dieta escasa en grasas que reduzca la cantidad de ácidos biliares que llega al colon. Dos factores clínicos, la longitud de íleon resecado y el grado de esteatorrea, permiten predecir si un paciente dado responderá o no a la colestiramina. Por desgracia, estos factores no tienen capacidad predictiva perfecta, y con frecuencia es necesario hacer un tratamiento de prueba con colestiramina para establecer si un paciente específico puede beneficiarse de su administración. En el cuadro 288-2 se muestran las características diferenciales de la diarrea por ácidos

CUADRO 288-2 COMPARACIÓN DE LA DIARREA POR ÁCIDOS BILIARES Y POR ÁCIDOS GRASOS

	Diarrea por ácidos biliares	Diarrea por ácidos grasos
Magnitud de la enfermedad ileal	Limitada	Extensa
Absorción ileal de ácidos biliares	Reducida	Reducida
Excreción fecal de ácidos biliares	Aumentada	Aumentada
Pérdida fecal de ácidos biliares compensada por síntesis hepática	Sí	No
Cantidad total de ácidos biliares	Normal	Reducida
Ácidos biliares intraduodenales	Normal	Reducida
Esteatorrea	No o leve	>20 g
Respuesta a la colestiramina	Sí	No
Respuesta a dieta escasa en grasas	No	Sí

CUADRO 288-3 COMPARACIÓN DE LOS DIFERENTES TIPOS DE ÁCIDOS

	Cadena larga	Cadena media	Cadena corta
Longitud de la cadena de carbonos	>12	8-12	<8
Presentes en la dieta	En grandes cantidades	En pequeñas cantidades	No
Origen	En la dieta como triglicéridos	Sólo en pequeñas cantidades en la dieta como triglicéridos	Degradación bacteriana en el colon de hidratos de carbono no absorbidos a ácidos grasos
Sitio principal de absorción	Intestino delgado	Intestino delgado	Colon
Requiere lipólisis pancreática	Sí	No	No
Requiere formación de micelas	Sí	No	No
Presencia en las heces	Mínima	No	Importante

CUADRO 288-4 DEFECTOS EN LA ABSORCIÓN Y DIGESTIÓN DE LÍPIDOS BILIARES EN LA ESTEATORREA

Fase: proceso	Defecto fisiopatológico	Ejemplo
Digestiva		
Formación de lipólisis	Disminución de la secreción de lipasa	Pancreatitis crónica
Formación de micelas	Disminución de ácidos biliares intraduodenales	Véase el cuadro 288-1
Absortiva		
Captación y reesterificación en la mucosa	Disfunción mucosa	Esprúe celiaco
Posabsortiva		
Formación de quilomicrones	Lipoproteínas beta ausentes	Abetalipoproteinemia
Salida del intestino	Linfáticos anormales	Linfangiectasia intestinal

biliares (disfunción leve del íleon) y de la diarrea por ácidos grasos (disfunción ileal grave).

LÍPIDOS

La esteatorrea es producida por uno o más defectos en la digestión y absorción de las grasas de la dieta. La cantidad media de grasas ingeridas en Estados Unidos es de 120 a 150 g/día y su absorción es lineal con la ingesta. La cantidad total de grasas que se presentan al intestino delgado es considerablemente mayor, ya que por la bilis se secretan cada día grandes cantidades de lípidos. (Véase antes la exposición de la circulación enterohepática de ácidos biliares.) Tres tipos de ácidos grasos componen las grasas: los de cadena larga (*long-chain fatty acids*, LCFA), los de cadena media (*medium-chain fatty acids*, MCFA) y los de cadena corta (*short-chain fatty acids*, SCFA) **(cuadro 288-3)**. La grasa de la dieta está compuesta exclusivamente por triglicéridos de cadena larga (*long-chain triglycerides*, LCT), es decir, glicerol unido mediante enlaces éster a tres LCFA. Aunque gran parte de los LCFA de la dieta tienen longitud de la cadena de carbono de 16 a 18, los ácidos grasos con cadenas de carbono de longitud >12 se metabolizan de la misma forma; los ácidos grasos saturados e insaturados también se manipulan de manera idéntica.

La asimilación de los lípidos de la dieta requiere tres procesos integrados: 1) una fase intraluminal o digestiva; 2) una fase mucosa o absortiva, y 3) una fase de envío, o posabsortiva. Una alteración en cualquiera de las fases de este proceso puede provocar esteatorrea **(cuadro 288-4)**. Por tanto, es esencial que cualquier paciente con esteatorrea sea estudiado para identificar el defecto fisiológico específico dentro del proceso global de absorción y digestión de los lípidos, ya que el tratamiento estará determinado por la causa de la esteatorrea.

La fase digestiva tiene dos componentes, la *lipólisis* y la *formación de micelas*. Aunque los lípidos de la dieta están en forma de LCT, la mucosa intestinal es incapaz de absorber los triglicéridos; antes es necesario hidrolizarlos **(fig. 288-2)**. El paso inicial en la digestión de los lípidos es la formación de emulsiones en que éstos se hallan finamente dispersos, lo que se consigue mediante la masticación y las contracciones gástricas. La lipólisis, que es la hidrólisis de los triglicéridos a ácidos grasos libres, monoglicéridos y glicerol por medio de la lipasa, es iniciada en el estómago por una lipasa gástrica que necesita un pH óptimo de 4.5 a 6. Entre 20 y 30% de la lipólisis total ocurre en el estómago. Este proceso es completado en el duodeno y el yeyuno proximal por la lipasa pancreática, que se inactiva a un pH <7. La lipólisis pancreática se ve intensamente potenciada por la presencia de una segunda enzima pancreática, la colipasa, la cual facilita el movimiento de la lipasa hacia el triglicérido.

La alteración de la lipólisis es una causa de esteatorrea, y puede producirse en presencia de insuficiencia pancreática secundaria a pancreatitis crónica en los adultos, o a fibrosis quística en los niños y adolescentes. La lipólisis normal se puede mantener con una secreción pancreática máxima de lipasa de casi 5%. Por ello, la esteatorrea es una manifestación tardía de estos trastornos. La reducción del pH intraluminal también puede alterar la lipólisis, ya que la lipasa pancreática se inactiva a un pH <7. Así, alrededor de 15% de los pacientes con gastrinoma (cap. 287) que presentan un incremento considerable de la secreción de ácido gástrico por la producción ectópica de gastrina (por lo común a partir de un adenoma de las células de los islotes) tienen diarrea, y algunos presentarán esteatorrea, que se considera secundaria a la inactivación de la lipasa pancreática por el ácido. De modo similar, los pacientes con pancreatitis crónica (que tienen secreción de lipasa reducida) con frecuencia presentan también decremento de la secreción pancreática de bicarbonato, lo que da lugar a un descenso del pH intraluminal, y la consiguiente inactivación de la lipasa pancreática endógena o de la administrada terapéuticamente.

Recubriendo la membrana de las microvellosidades del intestino delgado se encuentra la denominada capa de agua tranquila, una fase acuosa relativamente estancada que debe ser atravesada por los productos de la lipólisis, en su mayor parte insolubles en agua. Las micelas mixtas hidrosolubles proporcionan el mecanismo para que los productos insolubles en agua de la lipólisis alcancen la membrana plasmática luminal de las células epiteliales vellosas, que es el lugar donde se absorben los lípidos. Las micelas mixtas son agregados moleculares compuestos por ácidos grasos, monoglicéridos, fosfolípidos, colesterol y ácidos biliares conjugados. Se forman cuando la concentración de ácidos biliares conjugados es superior a la CMC, que difiere entre los diferentes ácidos grasos presentes en la luz del intestino delgado. Los ácidos grasos conjugados, sintetizados en el hígado y excretados en el duodeno con la bilis, son regulados por la circulación enterohepática (véase antes en este capítulo). La esteatorrea puede deberse a un trastorno en el movimiento de los ácidos grasos a través de la fase acuosa tranquila en dos situaciones: 1) incremento del grosor relativo de esa capa acuosa, como ocurre en los síndromes de proliferación bacteriana (véase más adelante en este capítulo) secundarios a estasis funcional (p. ej., en la esclerodermia), y 2) descenso de la concentración *duodenal* de ácidos biliares conjugados por debajo de

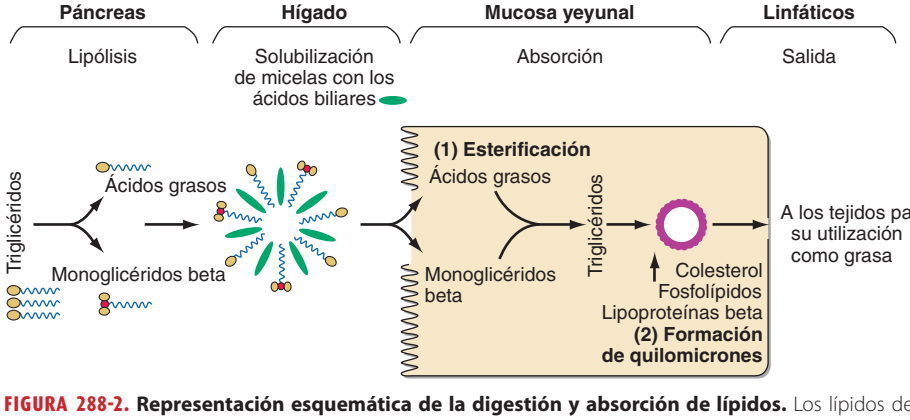

FIGURA 288-2. Representación esquemática de la digestión y absorción de lípidos. Los lípidos de la dieta están en forma de triglicéridos de cadena larga (LCT). El proceso global puede dividirse en: 1) una fase digestiva que comprende la lipólisis y la formación de micelas, y que precisa de la presencia de lipasa pancreática y de ácidos biliares conjugados, respectivamente, en el duodeno; 2) una fase absortiva de captación mucosa y reesterificación, y 3) una fase posabsortiva que comprende la formación de quilomicrones y su salida desde las células epiteliales intestinales a través de los linfáticos. (*Cortesía de John M. Dietschy, MD; con autorización.*)

su CMC, lo que altera la formación de micelas. De este modo, la esteatorrea puede ser provocada por uno o más defectos en la circulación enterohepática de ácidos biliares.

La captación y reesterificación representa la *fase absortiva* de la digestión-absorción de lípidos. Aunque se ha pensado que la responsable podría ser la difusión pasiva, es posible que exista un proceso mediado por transportador en la captación de ácidos grasos y monoglicéridos. Independientemente del proceso de captación, los ácidos grasos y monoglicéridos son reesterificados por una serie de pasos enzimáticos en el retículo endoplásmico y el aparato de Golgi para generar triglicéridos, la forma en que los lípidos salen de la célula epitelial intestinal. Los trastornos de la absorción de lípidos como consecuencia de inflamación de la mucosa (p. ej., esprúe celiaco) o por resección intestinal también pueden producir esteatorrea.

Los triglicéridos reesterificados precisan de la formación de *quilomicrones* para poder salir de las células epiteliales del intestino delgado y ser enviados al hígado a través de los *linfáticos*. Los quilomicrones están compuestos por una lipoproteína beta y contienen triglicéridos, colesterol, ésteres de colesterol y fosfolípidos; se introducen en los linfáticos y no en la vena porta. Los defectos en la *fase posabsortiva* de la digestión-absorción de lípidos también pueden producir esteatorrea, aunque estos trastornos son raros. La abetalipoproteinemia o acantocitosis es un raro proceso de alteración de la síntesis de lipoproteínas beta asociado con eritrocitos anormales (acantocitos), problemas neurológicos y esteatorrea. En los pacientes con abetalipoproteinemia la lipólisis, la formación de micelas y la captación de lípidos son normales, pero los triglicéridos reesterificados no pueden salir de las células epiteliales por la falta de producción de quilomicrones. En los pacientes con esta rara afección, las biopsias del intestino delgado realizadas en la fase posprandial revelan la presencia de células epiteliales del intestino delgado repletas de lípidos, que adquieren un aspecto perfectamente normal después de 72 a 96 h de ayuno. De modo similar, los trastornos de los linfáticos intestinales (p. ej., la linfangiectasia intestinal) también se pueden asociar con esteatorrea, así como con pérdida de proteínas (véase más adelante en este capítulo). La esteatorrea puede ser también consecuencia de los defectos de cualquiera de las diversas etapas necesarias para el proceso de digestión y absorción de lípidos.

El mecanismo antes mencionado de este proceso está limitado por la cantidad de lípidos de la *dieta*, que están casi exclusivamente en forma de LCT (cuadro 288-3). Los triglicéridos de cadena media (*medium-chain triglycerides*, MCT), compuestos de ácidos grasos con longitud de ocho a 10 carbonos, están presentes en grandes cantidades en el aceite de coco y se utilizan como suplemento nutricional. Los MCT pueden ser digeridos y absorbidos por una vía diferente de la de los LCT, y durante un tiempo resultaron prometedores como un importante tratamiento de la esteatorrea de prácticamente cualquier etiología. Por desgracia, estos efectos terapéuticos han sido menores de lo esperado porque su empleo no suele asociarse con un incremento del peso corporal, por razones que no se conocen bien.

Los MCT, al contrario que los LCT, no requieren lipólisis pancreática, ya que los triglicéridos pueden absorberse intactos en las células epiteliales intestinales. Además, no es necesaria la formación de micelas para absorber los MCT o los ácidos grasos de cadena media, si están hidrolizados por la lipasa pancreática. Los MCT se absorben de manera más eficaz que los LCT por las siguientes razones: 1) la velocidad de absorción de los MCT es mayor que la de los ácidos grasos de cadena larga; 2) los ácidos grasos de cadena media no son reesterificados después de la absorción; 3) después de la absorción los MCT son hidrolizados a ácidos grasos de cadena media; 4) los MCT no precisan de la formación de quilomicrones para salir de las células epiteliales intestinales, y 5) su vía de salida es a través de la vena porta y no por los linfáticos. Por todo ello, la absorción de MCT es mayor que la de LCT en el caso de la insuficiencia pancreática, en los trastornos con concentraciones reducidas de ácidos biliares intraduodenales, en las enfermedades de la mucosa del intestino delgado, en la abetalipoproteinemia y en la linfangiectasia intestinal.

Los SCFA no son lípidos de la dieta, sino que son sintetizados por las enzimas de las bacterias del colon a partir de los carbohidratos no absorbidos, y son los aniones presentes en concentraciones más elevadas en las heces (entre 80 y 130 m*M*). Los SCFA presentes en las heces son principalmente acetato, propionato y butirato, con longitudes de las cadenas de carbono de 2, 3 y 4, respectivamente. El butirato es el principal nutrimento de las células epiteliales del colon y su déficit se puede asociar con una o más formas de colitis. Los SCFA conservan calorías y carbohidratos, porque los que no son absorbidos en el intestino delgado no lo serán tampoco en el colon a causa de la ausencia tanto de disacaridasas como de SGLT1, la proteína de transporte que media la absorción de monosacáridos. Por el contrario, los SCFA son rápidamente absorbidos y estimulan la absorción en el colon de Na-Cl y líquido. Una gran parte de las diarreas asociadas a antibióticos no producidas por *Clostridium difficile* se deben a la supresión de la microflora del colon por los antibióticos, lo que produce un descenso de la producción de SCFA. Dado que *C. difficile* es causa de 10 a 15% de todas las diarreas asociadas a antibióticos, la causa más frecuente de este cuadro es un descenso relativo en la producción de SCFA en el colon.

Las manifestaciones clínicas de la esteatorrea son consecuencia tanto del trastorno subyacente causante de la enfermedad, como de ésta en sí. Dependiendo de su grado y del nivel de aporte dietético, la malabsorción significativa de grasa puede provocar pérdida de peso. La esteatorrea por sí sola puede causar la diarrea; si la causa primaria no se ha identificado, con frecuencia una dieta escasa en grasas alivia la diarrea al disminuir su excreción fecal. La esteatorrea se asocia a menudo a un déficit de vitaminas liposolubles, lo que puede hacer necesario complementarla con preparados hidrosolubles.

Los trastornos de la absorción también se pueden asociar con malabsorción de otros nutrimentos, la mayor parte de las veces carbohidratos, con o sin decremento de la digestión y absorción de lípidos de la dieta. Por tanto, el conocimiento del mecanismo de la digestión y absorción de los carbohidratos, las proteínas y otros minerales y vitaminas es un elemento útil en la evaluación de los pacientes con trastorno de la absorción intestinal de nutrimentos.

CARBOHIDRATOS

Los carbohidratos (o hidratos de carbono) en la dieta están presentes en forma de almidón, disacáridos (sacarosa y lactosa) y glucosa. Únicamente son absorbidos en el intestino delgado, y sólo en forma de monosacáridos. Por tanto, antes de su absorción, el almidón y los disacáridos deben ser digeridos por la amilasa pancreática y las disacaridasas del borde en cepillo intestinal a monosacáridos. La absorción de éstos se produce mediante un proceso dependiente de Na mediado por la proteína de transporte del borde en cepillo, SGLT1.

La malabsorción de lactosa es el único trastorno clínicamente importante de la absorción de los carbohidratos. La lactosa, que es el disacárido presente en la leche, tiene que ser digerida por la lactasa del borde en cepillo a sus dos monosacáridos constituyentes, glucosa y galactosa. La lactasa está presente en casi todas las especies durante el periodo posnatal, pero desaparece en todo el reino animal, excepto en el ser humano. La actividad de la lactasa persiste en muchos individuos durante toda la vida. Existen dos formas diferentes de déficit de lactasa, el primario y el secundario. En el *déficit primario de lactasa* se observa disminución o ausencia de la enzima determinada genéticamente, mientras que el resto de las características de la absorción intestinal y de las enzimas del borde en cepillo son normales. En una serie de grupos no caucásicos, la carencia primaria de lactasa es frecuente en la vida adulta. En el **cuadro 288-5** se presenta la incidencia de esta carencia primaria entre diferentes grupos étnicos. Los caucásicos del norte de Europa y de Norteamérica son el único grupo de población que mantiene la actividad de la lactasa en el intestino delgado durante la vida adulta. La persistencia de la lactasa es la anormalidad debida a un defecto en la regulación de su maduración. Por el contrario, el *déficit secundario de lactasa* se produce asociado a enfermedades de la mucosa del intestino delgado que cursan con alteraciones tanto en la estructura como en la función de otras enzimas del borde en cepillo y de los procesos de transporte. La carencia secundaria de lactasa con frecuencia se conoce como esprúe celiaco.

Dado que la digestión de la lactasa es limitante de la velocidad en comparación con la absorción de glucosa y galactosa, el déficit de lactasa se asocia con una malabsorción importante de lactosa. Algunos individuos con malabsorción de lactosa manifiestan síntomas como diarrea, dolor abdominal, cólicos

CUADRO 288-5 DÉFICIT PRIMARIO DE LACTASA EN ADULTOS DE DIFERENTES GRUPOS ÉTNICOS

Grupo étnico	Prevalencia de déficit de lactasa, %
Europeos del norte	5-15
Mediterráneos	60-85
Negros africanos	85-100
Afroestadounidenses	45-80
Caucásicos estadounidenses	10-25
Amerindios estadounidenses	50-95
Mexicanoestadounidenses	40-75
Asiáticos	90-100

Fuente: tomado de FJ Simons: Am J Dig Dis 23:963, 1978.

o flatos. La mayoría de los individuos con déficit primario de lactasa no tiene síntomas. Dado que la intolerancia a la lactosa se puede asociar con síntomas sugerentes de un síndrome de colon irritable, su persistencia en un individuo con intolerancia a la lactosa mientras mantiene una dieta estrictamente libre de lactosa debe propiciar la idea de que los síntomas están relacionados con un síndrome de colon irritable.

El desarrollo de los síntomas en la intolerancia a la lactosa está relacionado con diversos factores:

1. *Cantidad de lactosa en la dieta.*
2. *Velocidad de vaciamiento gástrico.* Los síntomas son más frecuentes cuando el estómago se vacía rápidamente que cuando el vaciamiento es más lento. Por tanto, es más probable que la leche descremada cause síntomas de intolerancia que la leche entera, ya que la velocidad de vaciamiento gástrico de la primera es más rápida. De modo similar, la diarrea que se observa después de gastrectomía subtotal a menudo es consecuencia de intolerancia a la lactosa porque el vaciamiento gástrico se acelera en los pacientes con gastroyeyunostomía.
3. *Tiempo de tránsito en el intestino delgado.* Aunque intestino delgado y colon contribuyen al desarrollo de los síntomas, muchos de los que aparecen en la carencia de lactasa están relacionados con la interacción entre las bacterias del colon y la lactosa no absorbida. Un tránsito más rápido en el intestino delgado favorece los síntomas.
4. *Compensación en el colon mediante la síntesis de SCFA a partir de la lactosa no absorbida.* Los niveles reducidos de microflora del colon, que pueden deberse a la administración de antibióticos, también se asocian con un incremento de los síntomas después de la ingestión de lactosa, especialmente en un individuo con déficit de la lactasa.

La malabsorción de glucosa-galactosa o de los monosacáridos también llega a inducir diarrea, y se debe a la ausencia congénita de SGLT1. La diarrea aparece cuando estos individuos ingieren carbohidratos que contienen monosacáridos transportados activamente (p. ej., glucosa, galactosa), pero no cuando los monosacáridos de la dieta no se transportan por un mecanismo activo (p. ej., fructosa). La fructosa es absorbida por la proteína de transporte del borde en cepillo GLUT 5, un proceso de difusión facilitada que no depende de Na y que es diferente del de la SGLT1. Por el contrario, algunos individuos experimentan diarrea después de consumir grandes cantidades de sorbitol, un azúcar utilizado en los edulcorantes para diabéticos; el sorbitol sólo se absorbe mínimamente, a causa de la falta de un mecanismo de transporte absortivo en el intestino.

PROTEÍNAS

Las proteínas están presentes en los alimentos casi exclusivamente como polipéptidos, por lo que es necesario que se sometan a una extensa hidrólisis hasta dipéptidos, tripéptidos y aminoácidos antes de poder absorberlos. La proteólisis ocurre tanto en el estómago como en el intestino delgado; es mediada por la pepsina secretada en forma de pepsinógeno por las células principales gástricas, y en forma de tripsinógeno y otras peptidasas por las células acinares pancreáticas. Estas proenzimas, el pepsinógeno y el tripsinógeno, deben ser activadas a pepsina (por la propia pepsina en presencia de pH <5) y a tripsina (por la enzima del borde en cepillo intestinal enterocinasa, y posteriormente por la tripsina). Las proteínas son absorbidas mediante sistemas de transporte separados para los dipéptidos y tripéptidos y para los diferentes tipos de aminoácidos, por ejemplo los neutros y los dibásicos. Los trastornos de la digestión y absorción de proteínas o aminoácidos son raros en clínica, incluso en presencia de extensa inflamación de la mucosa del intestino delgado. No obstante, existen tres raros trastornos genéticos que afectan la digestión-absorción de las proteínas: 1) el *déficit de enterocinasa* se debe a la ausencia de la enzima del borde en cepillo que convierte la proenzima tripsinógeno en tripsina, y se asocia con diarrea, retraso del crecimiento e hipoproteinemia; 2) el *síndrome de Hartnup*, un defecto del transporte de aminoácidos neutros, se caracteriza por un exantema de tipo pelagroide y síntomas neuropsiquiátricos, y 3) la *cistinuria*, un defecto de transporte de los aminoácidos dibásicos, se asocia con cálculos renales y pancreatitis crónica.

ESTUDIO DEL PACIENTE: Malabsorción

Las claves proporcionadas por la historia clínica, los síntomas y las observaciones preliminares iniciales tienen valor para limitar pruebas de laboratorio y estudios radiológicos extensos, inespecíficos y costosos. Por ejemplo, un médico que evalúa a un paciente con síntomas sugerentes de malabsorción que hace poco se sometió a resección extensa del intestino delgado por una isquemia mesentérica, debe dirigir la valoración inicial casi exclusivamente a decidir si un síndrome del intestino corto puede explicar todo el cuadro clínico. De modo similar, el desarrollo de un esquema de deposiciones sugerente de esteatorrea en un paciente con alcoholismo prolongado y pancreatitis crónica debe encaminarse al estudio de la función del páncreas exocrino.

El cuadro clínico clásico de la malabsorción rara vez se observa actualmente en la mayor parte de Estados Unidos. Como consecuencia de ello, las enfermedades de malabsorción deben sospecharse en individuos con signos y síntomas menos graves, y con indicios sutiles de malabsorción de un *solo* nutrimento, más que en casos con signos evidentes de malabsorción de múltiples nutrimentos.

Aunque la diarrea puede deberse a cambios en los movimientos de líquido y electrólitos en el intestino delgado o el colon, los nutrimentos de la dieta se absorben casi exclusivamente en el intestino delgado. Por tanto, la demostración de que está disminuida la absorción de un nutrimento de la dieta proporciona una prueba inequívoca de enfermedad del intestino delgado, aunque también pueda existir una disfunción del colon (p. ej., la enfermedad de Crohn puede afectar tanto al intestino delgado como al colon). La absorción de los nutrimentos de la dieta puede ser segmentaria o heterogénea a lo largo de todo el intestino delgado, y es específica de cada localización. Así, por ejemplo, calcio, hierro y ácido fólico se absorben exclusivamente por procesos de transporte activo en el intestino delgado proximal, especialmente en el duodeno; por el contrario, los mecanismos de transporte activo para la absorción de cobalamina y ácidos biliares están presentes sólo en el íleon. Por tanto, en un individuo al que años atrás se le ha practicado una resección intestinal, y cuyos detalles pueden no conocerse, la presencia de signos de malabsorción de calcio, ácido fólico y hierro, pero no de cobalamina, debe hacer pensar al médico que lo más probable es que se hayan resecado duodeno y yeyuno, pero no el íleon.

Algunos nutrimentos, como glucosa, aminoácidos y lípidos, se absorben a través de todo el intestino delgado, aunque hay indicios de que su velocidad de absorción es mayor en los segmentos proximales que en los distales. No obstante, después de la resección segmentaria del intestino delgado los segmentos restantes sufrirán una "adaptación" morfológica y funcional para favorecer la absorción. Esta adaptación es secundaria a la presencia de nutrimentos luminales y a estímulos hormonales, y en los seres humanos puede tardar varios meses en completarse después de la resección. La adaptación es esencial en los individuos que han sufrido una resección masiva del intestino delgado o del colon para posibilitar su supervivencia.

A menudo es muy difícil determinar si existe esteatorrea e identificar su causa específica. El estudio de referencia sigue siendo la determinación cuantitativa y programada de la grasa fecal. Desde un punto de vista práctico, la colecta de las heces es siempre difícil y con frecuencia incompleta, ya que a nadie le gusta manipularlas. Durante mucho tiempo se ha empleado una prueba cualitativa (la tinción de Sudán III) para establecer la presencia de un incremento de las grasas en heces. Esta prueba es rápida y económica, pero como método cualitativo no establece el grado de malabsorción de grasas y es preferible utilizarla como estudio de detección (cribado) inicial. Una gran parte de las pruebas hematológicas, de aliento e isotópicas que se han desarrollado adolecen de las siguientes limitaciones: 1) no miden directamente la absorción de grasas; 2) tienen excelente sensibilidad cuando la esteatorrea es evidente y grave pero escasa sensibilidad cuando la esteatorrea es leve (p. ej., quimotripsina fecal, elastasa, que potencialmente permite distinguir entre las causas pancreáticas y no pancreáticas de la esteatorrea), o 3) no han sobrevivido a la transición desde el laboratorio de investigación hasta su aplicación comercial.

A pesar de esta circunstancia el empleo de los estudios habituales de laboratorio (es decir, hemograma completo, tiempo de protrombina, determinación de proteínas en suero, fosfatasa alcalina) puede sugerir la presencia de una disminución de nutrimentos de la dieta, en especial hierro, folato, cobalamina y vitaminas D y K. Otros estudios adicionales son las determinaciones de los valores séricos de caroteno, colesterol, albúmina, hierro, folato y cobalamina. Las concentraciones séricas de caroteno pueden estar también reducidas si el paciente no come hortalizas de hoja.

Si se sospecha esteatorrea o trastorno de la absorción de otros nutrimentos, la anamnesis, las observaciones clínicas y las pruebas de laborato-

rio pueden ayudar a detectar el déficit de un nutrimento de la dieta, en especial de las vitaminas liposolubles A, D, E o K. De este modo, la presencia de signos de enfermedad metabólica ósea con fosfatasa alcalina elevada o valores séricos de calcio reducidos sugeriría malabsorción de vitamina D. El déficit de vitamina K se puede sospechar por un incremento del tiempo de protrombina en un individuo sin hepatopatía y que no está tomando anticoagulantes. La anemia macrocítica llevaría a pensar que puede existir malabsorción de cobalamina o ácido fólico. La presencia de anemia ferropénica en ausencia de hemorragias ocultas en el tubo digestivo en un varón o en una mujer no menstruante exigirá un estudio de malabsorción del hierro para excluir esprúe, dado que el hierro se absorbe exclusivamente en el intestino delgado proximal.

No obstante, en algunas ocasiones la colecta cuantitativa de heces durante 72 h, de preferencia con una dieta definida, es necesaria para determinar el contenido de grasas en las heces y establecer la presencia de esteatorrea. Si existe, son necesarios más estudios para establecer los procesos fisiopatológicos causantes del defecto de la digestión-absorción de los lípidos de la dieta (cuadro 288-4). Algunos de estos estudios son prueba de Schilling, prueba de la D-xilosa, biopsia de mucosa duodenal, estudio radiológico del intestino delgado y pruebas de función pancreática exocrina.

PRUEBA DE SCHILLING. Esta prueba se realiza para determinar la causa de la malabsorción de cobalamina. Dado que su absorción precisa de múltiples etapas, como los procesos gástrico, pancreático e ileal, la prueba de Schilling se puede utilizar también para valorar la integridad de estos órganos (cap. 100). La cobalamina está presente principalmente en la carne. Excepto en los vegetarianos estrictos, el déficit *dietético* de cobalamina es extraordinariamente raro. La cobalamina de la dieta se une en el estómago a una glucoproteína denominada *proteína captadora de R*, que es sintetizada tanto en el estómago como en las glándulas salivales. Este complejo, cobalamina-proteína captadora de R, se forma en el medio ácido del estómago. Para la absorción de cobalamina es imprescindible la presencia de factor intrínseco, otra glucoproteína sintetizada y liberada por las células parietales gástricas, que permite su captación por receptores específicos de cobalamina presentes en el borde en cepillo de los enterocitos del íleon. Las enzimas proteasas pancreáticas rompen el complejo cobalamina-proteína captadora de R para liberar la cobalamina en el intestino delgado proximal, donde ésta se une al factor intrínseco.

Como consecuencia, la absorción de cobalamina puede ser anormal en los siguientes procesos:

1. *Anemia perniciosa*, una enfermedad en la cual la atrofia de origen inmunitario de las células parietales gástricas provoca la ausencia tanto de ácido gástrico como de secreción de factor intrínseco.
2. *Pancreatitis crónica* como consecuencia de déficit de proteasas pancreáticas que rompan el complejo cobalamina-proteína captadora de R. Aunque se ha descrito que 50% de los pacientes con pancreatitis crónica presentan una prueba de Schilling anormal que se corrige con la reposición de las enzimas pancreáticas, la presencia de anemia macrocítica sensible a la cobalamina es extraordinariamente rara en la pancreatitis crónica. Aunque ello es probable que refleje una diferencia en la digestión y absorción de la cobalamina de los alimentos respecto a la forma cristalina, la prueba de Schilling puede seguir utilizándose para valorar la función pancreática exocrina.
3. *Aclorhidria* o ausencia de otro factor secretado con el ácido que se encargue de separar la cobalamina de las proteínas alimenticias en que se encuentra. Hasta un tercio de los individuos mayores de 60 años presenta absorción escasa de vitamina B_{12} por su incapacidad de liberar la cobalamina de los alimentos; estas personas no presentan defectos en la absorción de vitamina B_{12} cristalina.
4. *Síndromes de proliferación bacteriana*, que son habitualmente secundarios a estasis en el intestino delgado y que producen déficit de cobalamina por la utilización que de ella hacen las bacterias (proceso denominado con frecuencia *síndrome del intestino estancado*; véase más adelante en este capítulo).
5. *Disfunción ileal* (como consecuencia de inflamación o resección intestinal previa), debida a trastorno del mecanismo de captación de cobalamina-factor intrínseco por las células epiteliales del íleon.

La prueba de Schilling se realiza administrando cobalamina marcada con ^{58}Co y colectando la orina de 24 h, y exige función renal y vesical normales. La excreción urinaria de cobalamina reflejará su absorción siempre que los sitios de unión intrahepática de la cobalamina estén completamente ocupados. Para garantizar la saturación de estos sitios de unión hepática, de tal modo que toda la cobalamina radiomarcada absorbida se excrete por la orina, se administra 1 mg de cobalamina por vía intramuscular 1 h antes de la ingestión de la cobalamina radiomarcada. La prueba de Schilling puede ser anormal (definida habitualmente como una excreción en 24 h <10%) en anemia perniciosa, pancreatitis crónica, síndrome de asa ciega y enfermedades ileales **(cuadro 288-6)**. Por tanto, siempre que se encuentre una prueba de Schilling anormal, se debe repetir pasado un tiempo la administración de cobalamina marcada con ^{58}Co, en este caso unida a factor intrínseco, a enzimas pancreáticas o después de un tratamiento de cinco días con antibióticos (en general tetraciclina). Una variación en el resultado de la prueba permite detectar la falta de liberación de la cobalamina de las proteínas alimenticias. La cobalamina marcada se cocina con huevos batidos y se administra por vía oral. Los pacientes con aclorhidria eliminarán en la orina menos de 10% de la cobalamina marcada. Además de establecer la etiología del déficit de cobalamina, la prueba de Schilling permite delimitar el proceso patológico causante de la esteatorrea, ya que hace posible valorar la función ileal, pancreática e intestinal luminal. Lamentablemente, la prueba de Schilling raras veces se lleva a cabo en virtud de la falta de disponibilidad de factor intrínseco humano.

CUADRO 288-6 RESULTADOS DE LA PRUEBA DE SCHILLING EN DIVERSAS ENFERMEDADES QUE CURSAN CON MALABSORCIÓN DE COBALAMINA (CBL)

	^{58}Co-Cbl	Con factor intrínseco	Con enzimas pancreáticas	Después de 5 días de antibióticos
Anemia perniciosa	Reducida	Normal	Reducida	Reducida
Pancreatitis crónica	Reducida	Reducida	Normal	Reducida
Proliferación bacteriana	Reducida	Reducida	Reducida	Normal
Enfermedad ileal	Reducida	Reducida	Reducida	Reducida

PRUEBA URINARIA DE LA D-XILOSA. La prueba de la D-xilosa para la absorción de carbohidratos permite valorar la función de la mucosa del intestino delgado proximal. La D-xilosa, una pentosa, es absorbida casi exclusivamente en el intestino delgado proximal. La prueba de la D-xilosa suele realizarse administrando 25 g y colectando la orina durante 5 h. Una prueba anormal (excreción <4.5 g) refleja principalmente la presencia de una enfermedad de la mucosa del duodeno y el yeyuno. La prueba también puede ser anormal en pacientes con síndrome de asa ciega (como consecuencia principalmente de una mucosa intestinal anormal), así como dar un resultado falso positivo en pacientes con grandes acumulaciones de líquido en un tercer espacio (es decir, ascitis o líquido pleural). La facilidad para obtener una biopsia de la mucosa del intestino delgado proximal mediante endoscopia y la elevada tasa de falsos negativos de la prueba de la D-xilosa han hecho que disminuya su empleo. Cuando se sospecha una enfermedad de la mucosa intestinal se debe realizar una biopsia.

ESTUDIOS RADIOLÓGICOS. El estudio radiológico del intestino delgado con papilla de bario (estudio o serie intestinal) proporciona información importante en un paciente en el que se supone o sospecha malabsorción. Estos estudios suelen realizarse combinados con el examen de esófago, estómago y bulbo duodenal, y se administra una cantidad insuficiente de bario para permitir el examen adecuado de la mucosa del intestino delgado, especialmente del íleon. Por ello, muchos radiólogos especialistas en el aparato digestivo modifican la técnica del examen con bario del intestino delgado realizando una serie intestinal en la que se administra una gran cantidad de bario por vía oral, sin examinar el esófago y el estómago, o haciendo un estudio de enteroclisis en el que se introduce una gran cantidad de bario en el duodeno mediante una sonda colocada bajo control radioscópico. Además, muchas de las características diagnósticas descritas inicialmente por los radiólogos para señalar la presencia de una enfermedad del intestino delgado (p. ej., floculación o segmentación) rara vez se ven con las suspensiones de bario actuales. En cualquier caso, en manos experimentadas un examen con papilla de bario sigue aportando información importante. Por ejemplo, cuando existe afección extensa de la mucosa, se

puede observar dilatación del intestino o dilución del bario por el incremento de la secreción del líquido intestinal (fig. 288-3). Un estudio con contraste de bario normal *no* excluye enfermedad del intestino delgado. No obstante, la serie intestinal sigue siendo un medio muy útil para valorar la presencia de anomalías anatómicas, como estenosis y fístulas (como en la enfermedad de Crohn) o el síndrome de asa ciega (múltiples divertículos yeyunales), y para definir la magnitud de una resección quirúrgica previa. La endoscopia con cápsula incruenta y la enteroscopia de doble barril son auxiliares de utilidad en la valoración diagnóstica de la anatomía patológica del intestino delgado.

BIOPSIA DE LA MUCOSA DEL INTESTINO DELGADO. Una biopsia de la mucosa del intestino delgado es esencial como parte del estudio de un paciente con esteatorrea demostrada o diarrea crónica (que dura más de tres semanas) (cap. 40). El fácil acceso actual a las técnicas de endoscopia para explorar el estómago y el duodeno ha hecho que se utilicen de manera constante como método ordinario para obtener material histológico de la mucosa intestinal proximal. Las principales indicaciones de la biopsia del intestino delgado son: 1) estudio de un paciente con sospecha o demostración de esteatorrea, o con diarrea crónica, y 2) alteraciones difusas o focales de la mucosa del intestino delgado encontradas en una serie radiológica intestinal. Las lesiones que se observan en la biopsia del intestino delgado se pueden clasificar en tres grupos (cuadro 288-7):

1. *Lesiones difusas específicas.* Son relativamente escasas las enfermedades que se asocian con alteración de la absorción de nutrimentos y que presentan alteraciones histopatológicas específicas de la mucosa del intestino delgado en la biopsia. La enfermedad de Whipple se caracteriza por la presencia de macrófagos con tinción positiva mediante ácido peryódico y colorante de Schiff (*periodic acid-Schiff*, PAS) en la lámina propia, mientras que los bacilos también presentes suelen requerir identificación mediante microscopia electrónica (fig. 288-4). La *abetalipoproteinemia* se caracteriza por aspecto normal de la mucosa, excepto por la presencia de células absortivas de la mucosa que contienen lípidos en la fase posprandial y que desaparecen después de un periodo prolongado de ingestión libre de grasas o ayuno. El *déficit de inmunoglobulina* se asocia con diversos datos histopatológicos en la biopsia de la mucosa intestinal. La principal característica es ausencia o reducción considerable del número de células plasmáticas en la lámina propia; la estructura de la mucosa puede ser perfectamente normal o plana, es decir, con atrofia de las vellosidades. Dado que los pacientes con déficit de inmunoglobulinas a menudo están infectados por *Giardia lamblia*, los trofozoítos de *Giardia* muchas veces son visibles en la biopsia.
2. *Lesiones específicas en placas.* Diversas enfermedades producen una mucosa anormal en el intestino delgado con una distribución en placas. Como consecuencia, las biopsias al azar o las que se realizan en ausencia de lesiones visibles endoscópicamente pueden no revelar estas características diagnósticas. El *linfoma* intestinal a veces se diagnostica a partir de una biopsia de la mucosa al identificar la presencia de células malignas en la lámina propia y la submucosa (cap. 105). La presencia de linfáticos dilatados en la submucosa, y algunas veces también en la lámina propia, indica *linfangiectasia* asociada a hipoproteinemia secundaria a la pérdida de proteínas en el intestino. La *gastroenteritis eosinófila* representa un grupo heterogéneo de trastornos con diversas presentaciones y síntomas y que comparten la presencia de un infiltrado eosinófilo en la lámina propia, con o sin eosinofilia periférica. La naturaleza irregular del infiltrado, así como su presencia en la submucosa, hace que muchas veces no se encuentre este dato histopatológico en la biopsia. Dado que en la *enfermedad de Crohn* la afección es submucosa, y no necesariamente continua, la biopsia de la mucosa no es la técnica de elección para diagnosticar la enfermedad de Crohn duodenal (cap. 289). Los depósitos de amiloide pueden identificarse por la tinción con rojo Congo en algunos pacientes con *amiloidosis* que afecta al intestino (cap. 324).
3. Diversos microorganismos pueden identificarse mediante biopsias intestinales, lo que permite establecer un diagnóstico correcto. Muchos de ellos se asocian con diarrea en individuos inmunodeficientes, en especial los que presentan infección por VIH, y entre ellos se incluyen *Cryptosporidium, Isospora belli*, citomegalovirus, *Mycobacterium avium-intracellulare* y *G. lamblia.*
4. *Lesiones difusas inespecíficas.* El *esprúe celiaco* presenta un aspecto mucoso característico en la biopsia del duodeno o el yeyuno proximal, aunque no es diagnóstico de la enfermedad. Éste se establece mediante la respuesta clínica, histológica e inmunológica a una dieta sin gluten. El *esprúe tropical* conlleva datos histopatológicos similares a los del esprúe después de una estancia en una zona tropical o subtropical, pero no responde a la restricción de gluten; con frecuencia los síntomas mejoran con la administración de antibióticos y folato.

Los pacientes con esteatorrea requieren valoración de la *función exocrina del páncreas*, que a menudo es anormal en la pancreatitis crónica. La prueba de secretina consiste en obtener las secreciones pancreáticas

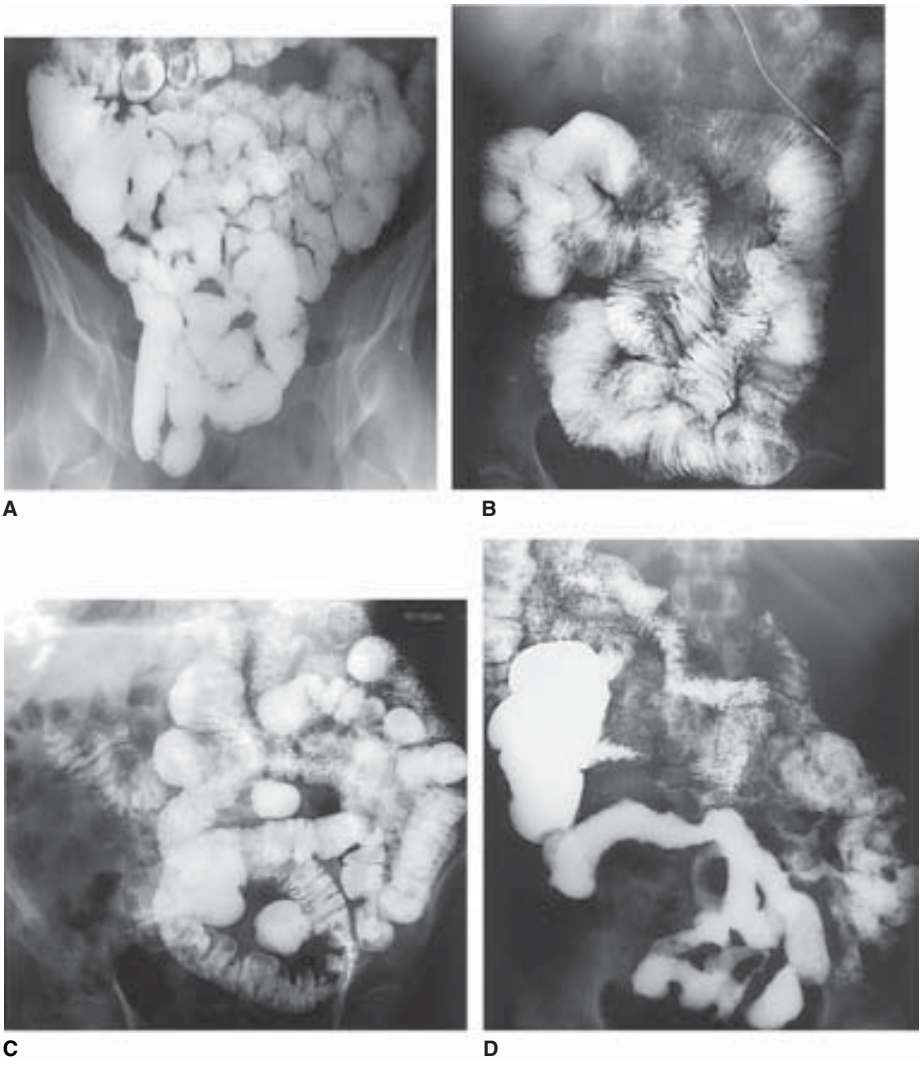

FIGURA 288-3. Exploración con contraste de bario del intestino delgado. *A.* Individuo normal. ***B.*** Esprúe celiaco. ***C.*** Diverticulosis yeyunal. ***D.*** Enfermedad de Crohn. (*Cortesía de Morton Burrell, MD, Yale University; con permiso.*)

CUADRO 288-7 ENFERMEDADES QUE PUEDEN DIAGNOSTICARSE CON BIOPSIAS DE LA MUCOSA DEL INTESTINO DELGADO

Lesiones	Datos fisiopatológicos
Difusas específicas	
Enfermedad de Whipple	La lámina propia contiene macrófagos con material PAS+
Agammaglobulinemia	Ausencia de células plasmáticas; vellosidades normales o ausentes ("mucosa plana")
Abetalipoproteinemia	Vellosidades normales; células epiteliales vacuoladas con grasa posprandialmente
Segmentarias específicas	
Linfoma intestinal	Células malignas en lámina propia y submucosa
Linfangiectasia intestinal	Linfáticos dilatados; vellosidades engrosadas
Gastroenteritis eosinófila	Infiltración por eosinófilos de la lámina propia y la mucosa
Amiloidosis	Depósitos de amiloide
Enfermedad de Crohn	Granulomas no caseificantes
Infección por uno o más microorganismos (véase el texto)	Microorganismos específicos
Mastocitosis	Infiltración por mastocitos de la lámina propia
Difusa, inespecífica	
Esprúe celiaco	Vellosidades cortas o ausentes; infiltrado mononuclear; lesión de células epiteliales; hipertrofia de criptas
Esprúe tropical	Similar al esprúe celiaco
Proliferación bacteriana	Lesión segmentaria de las vellosidades; infiltración de linfocitos
Déficit de folato	Vellosidades cortas, disminución de mitosis en las criptas; megalocitosis
Déficit de vitamina B_{12}	Similar al déficit de folato
Enteritis por radiación	Similar al déficit de folato
Síndrome de Zollinger-Ellison	Ulceración y erosión de la mucosa por el ácido
Malnutrición proteínico-calórica	Atrofia de vellosidades; proliferación bacteriana secundaria
Enteritis inducida por fármacos	Histología variable

Nota: PAS+, tinción con ácido peryódico y positiva a colorante de Schiff.

mediante intubación duodenal tras la administración intravenosa de secretina y es el único estudio que permite determinar directamente el funcionamiento exocrino pancreático y está disponible en algunos centros especializados. Los métodos endoscópicos proporcionan una valoración excelente de la anatomía de los conductos pancreáticos pero *no* permiten valorar la función exocrina (cap. 306).

En el cuadro 288-8 se resumen los resultados de la prueba de la D-xilosa, la prueba de Schilling y la biopsia de la mucosa intestinal en pacientes con cinco causas diferentes de esteatorrea.

ENFERMEDADES ESPECÍFICAS

ESPRÚE CELIACO

El esprúe celiaco es una causa común de malabsorción de uno o más nutrimentos en sujetos de raza blanca, particularmente en los que tienen ascendencia europea. La incidencia estimada en Estados Unidos puede llegar a una de cada 113 personas. Se le han dado diferentes nombres, como esprúe, esprúe no tropical, enfermedad celiaca (en niños), enfermedad celiaca del adulto y enteropatía sensible al gluten. Su etiología es desconocida, aunque los factores ambientales, genéticos e inmunitarios son importantes. Presenta manifestaciones variables, que son casi todas secundarias a la malabsorción de nutrimentos, y una evolución natural variada, con comienzo de los síntomas entre el primer y el octavo decenios de la vida.

La característica esencial del esprúe la constituyen la anormalidad de la mucosa intestinal en la biopsia (fig. 288-4), y la respuesta de los síntomas (malabsorción y cambios histológicos en la biopsia del intestino delgado) a la eliminación del gluten de la dieta. Los cambios histopatológicos tienen una distribución de gravedad creciente del intestino proximal al distal, lo que probablemente refleje la exposición de la mucosa intestinal a cantidades distintas de gluten procedente de la dieta; la intensidad de los síntomas depende de la extensión de estos cambios histopatológicos.

Los síntomas del esprúe pueden aparecer con la introducción de los cereales en la dieta del lactante, aunque con frecuencia se produce una remisión espontánea durante el segundo decenio de la vida que puede ser permanente, o ir seguida de la reaparición de los síntomas varios años después. En otros pacientes los síntomas del esprúe aparecen por primera vez a cualquier edad durante la vida adulta. En muchos casos son frecuentes las remisiones y exacerbaciones espontáneas. Los síntomas oscilan desde una importante malabsorción de múltiples nutrimentos con diarrea, esteatorrea, pérdida de peso y las consecuencias de la disminución de los nutrimentos (es decir, anemia y enfermedad metabólica ósea) hasta la ausencia de cualquier síntoma gastrointestinal, pero con signos de disminución de un único nutrimento (p. ej., déficit de hierro o folato, osteomalacia o edemas por pérdida de proteínas). Se ha identificado a familiares asintomáticos de pacientes con esprúe celiaco que son portadores de esta enfermedad, mediante biopsia del intestino delgado o estudios serológicos [p. ej., anticuerpos antiendomisiales, transglutaminasa del tejido (*tissue transglutaminase*, tTG)]. La disponibilidad de estos "estudios serológicos celiacos" ha dado por resultado un incremento sustancial en el diagnóstico del esprúe celiaco y en la actualidad el diagnóstico se está estableciendo principalmente en los pacientes sin síntomas "típicos" pero con cuadros clínicos atípicos y asintomáticos.

Etiología. La etiología del esprúe es desconocida, aunque factores ambientales, genéticos e inmunitarios parecen contribuir a su desarrollo. Un factor *ambiental* es la clara asociación de la enfermedad con la gliadina, un compuesto del gluten presente en trigo, cebada y centeno. Tal asociación se demuestra por el efecto benéfico de la restricción de gluten en el tratamiento, y porque su instilación en el recto y el íleon distal aparentemente normales de pacientes con esprúe puede provocar cambios morfológicos en cuestión de horas.

Se sospecha la presencia de un componente *inmunitario* en la etiología de la enfermedad. Hay anticuerpos séricos IgA antigliadina y antiendomisio y anti-tTG, aunque no se sabe si son primarios o secundarios a la lesión del tejido. El anticuerpo antiendomisio tiene sensibilidad y especificidad de 90 a 95%, en ese orden, y su antígeno es la transglutaminasa del tejido. A menudo se usan estudios con anticuerpos para identificar a pacientes de esprúe celiaco; se necesita una muestra de duodeno para biopsia en quienes tienen los anticuerpos mencionados. Este autoanticuerpo no se ha relacionado con un mecanismo o mecanismos patógenos que intervengan en el esprúe celiaco. No obstante, este anticuerpo es de utilidad para establecer la verdadera prevalencia del esprúe celiaco en la población general. Un tratamiento de cuatro semanas con prednisolona en un paciente con esprúe celiaco que sigue consumiendo gluten logrará una remisión y convertirá la biopsia duodenal anormal "plana" en una de aspecto más normal. Además, los péptidos de gliadina interaccionan con los linfocitos T específicos de gliadina que median la lesión de los tejidos o inducen a la liberación de una o más citocinas que producen lesiones en los tejidos.

También parecen estar implicados en el esprúe *factores genéticos*. Su incidencia varía ampliamente entre los distintos grupos de población (alta entre los blancos, baja en negros y orientales), y es de 10% en los parientes de primer grado de los pacientes con esprúe. Además, casi todos los pacientes con esprúe expresan el alelo del antígeno leucocítico humano (*human leukocyte antigen*, HLA) DQ2, mientras que sólo una minoría de todas las personas que expresan el DQ2 presentan esprúe. El no encontrar DQ2 descarta el diagnóstico de esprúe celiaco.

Diagnóstico. Es necesaria una biopsia de intestino delgado para documentar un diagnóstico de esprúe celiaco (fig. 288-4). Se lleva a cabo la biopsia en pacientes con síntomas y datos de laboratorio sugestivos de absorción deficiente, de deficiencia de nutrimentos, o ambas a la vez, y con un estudio serológico de tTG positivo. Dado que la presentación del esprúe con frecuencia es sutil, sin malabsorción o déficit nutricional evidentes, es importante no mantener criterios muy estrictos para realizar una biopsia. Es más prudente hacerla que efectuar otra prueba más de absorción intestinal, que nunca permite excluir o establecer completamente este diagnóstico.

El diagnóstico de esprúe exige la presencia de alteraciones histopatológicas características en la biopsia de intestino delgado, junto con una respuesta clínica e histológica rápida a la instauración de una dieta sin gluten. Si los estudios serológicos han detectado la presencia de anticuerpos antiendomisio IgA o anticuerpos tTG, también deben desaparecer cuando se inicia la dieta sin gluten. Los cambios que se observan en la biopsia de duodeno o yeyuno están restringidos a la mucosa y consisten en: 1) ausencia o reducción de la altura de las vellosidades, lo que confiere un aspecto aplanado; 2) mayor pérdida de células vellosas asociada a incremento de la proliferación de las células de las criptas, lo que da lugar a hiperplasia de éstas y pérdida de estructuras

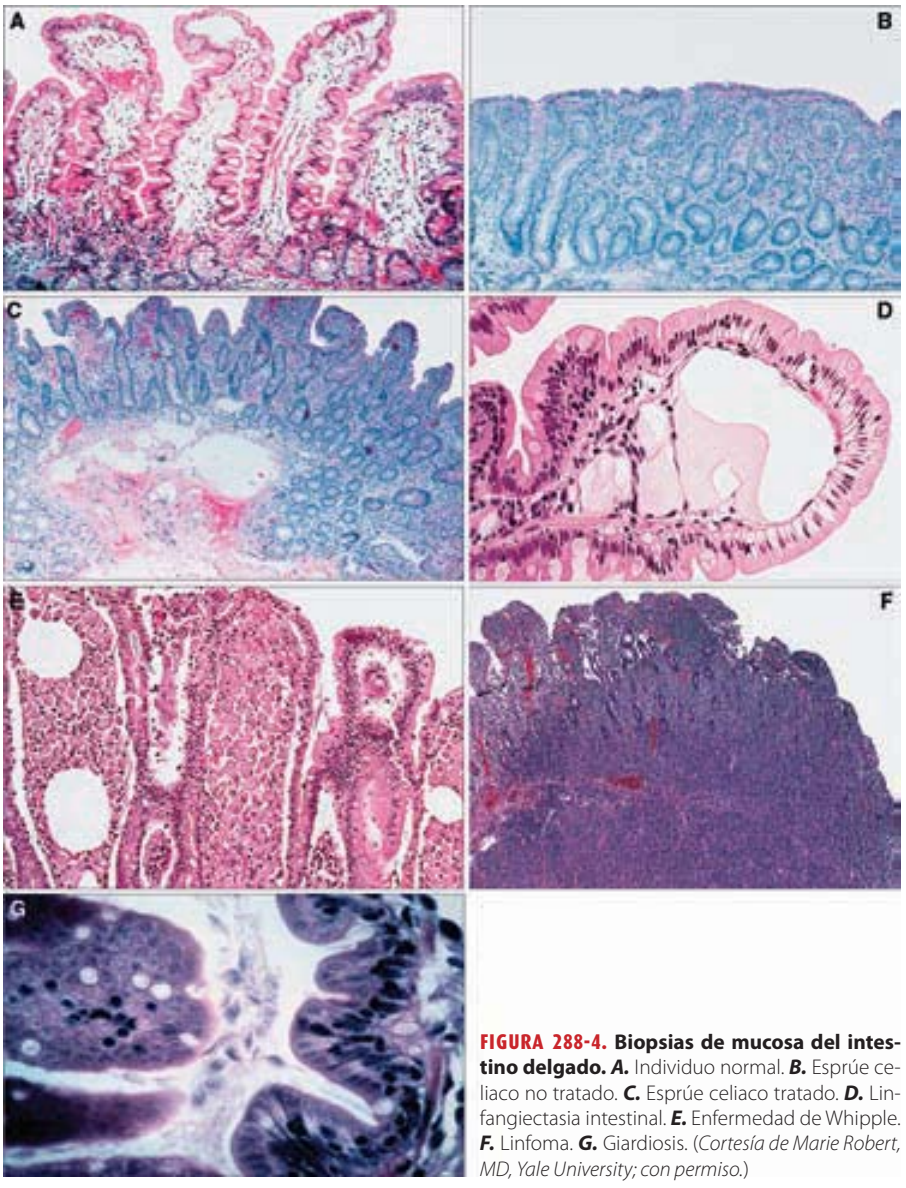

FIGURA 288-4. Biopsias de mucosa del intestino delgado. *A.* Individuo normal. ***B.*** Esprúe celiaco no tratado. ***C.*** Esprúe celiaco tratado. ***D.*** Linfangiectasia intestinal. ***E.*** Enfermedad de Whipple. ***F.*** Linfoma. ***G.*** Giardiosis. (*Cortesía de Marie Robert, MD, Yale University; con permiso.*)

vellosas, con la consiguiente atrofia de las vellosidades, pero no de la mucosa; 3) aspecto cuboide y núcleos que no están orientados basalmente en las células epiteliales superficiales, y aumento de los linfocitos intraepiteliales, y 4) aumento de los linfocitos y de las células plasmáticas en la lámina propia (fig. 288-4*B*). Aunque estas características histopatológicas son propias del esprúe celiaco, *no* son diagnósticas porque se puede encontrar un aspecto histológico similar en el esprúe tropical, la enteritis eosinófila y la intolerancia a las proteínas de la leche en niños, y ocasionalmente también en caso de linfomas, proliferación bacteriana, enfermedad de Crohn y gastrinoma con hipersecreción ácida. No obstante, la presencia de un aspecto histopatológico característico que vuelve a la normalidad después de iniciar una dieta sin gluten sí establece el diagnóstico de esprúe (fig. 288-4*C*). No es necesario volver a administrar gluten con o sin biopsia adicional de intestino delgado.

CUADRO 288-8 RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS DIAGNÓSTICOS EN DIFERENTES CASOS DE ESTEATORREA

	Prueba de D-xilosa	Prueba de Schilling	Biopsia de mucosa duodenal
Pancreatitis crónica	Normal	50% anormal; si es anormal se normaliza con enzimas pancreáticas	Normal
Síndrome de proliferación bacteriana	Normal o sólo ligeramente anormal	Con frecuencia anormal; si es anormal se normaliza después de los antibióticos	Por lo común normal
Enfermedad ileal	Normal	Anormal	Normal
Esprúe celiaco	Disminuida	Normal	Anormal; probablemente "plana"
Linfangiectasia intestinal	Normal	Normal	Anormal; "linfáticos dilatados"

Falta de respuesta a la restricción del gluten. La causa más frecuente de la persistencia de los síntomas en un paciente que cumple todos los criterios para el diagnóstico de esprúe es que siga tomando gluten. El gluten es ubicuo y es necesario un esfuerzo considerable para excluirlo totalmente de la dieta. El uso de harina de arroz en lugar de la de trigo es muy útil, y diversos grupos de apoyo proporcionan importante ayuda a los pacientes con esprúe y sus familias. Más de 90% de los pacientes con datos característicos del esprúe reaccionan a la eliminación completa del gluten de la dieta. El resto representa un grupo heterogéneo (cuyo trastorno con frecuencia se denomina *esprúe resistente*) en el que se incluyen pacientes que: 1) responden a la restricción de otras proteínas de la dieta, como las de la soya; 2) responden a los glucocorticoides; 3) son "temporales"; es decir, los datos clínicos y morfológicos desaparecen después de meses o años, o 4) no responden a ninguna de estas medidas y tienen una evolución letal, con o sin complicaciones demostradas del esprúe, como el desarrollo de linfoma intestinal de linfocitos T.

Mecanismo de la diarrea. La diarrea del esprúe tiene varios mecanismos patógenos. Puede ser secundaria a: 1) esteatorrea, que es principalmente resultado de los cambios de la función de la mucosa yeyunal; 2) déficit secundario de lactasa, como consecuencia de los cambios de la función enzimática del borde en cepillo yeyunal; 3) malabsorción de ácidos biliares, de la que resulta secreción de líquido inducida por éstos en el colon, en los casos con enfermedad más extensa que afecta al íleon, y 4) secreción endógena de líquidos como consecuencia de la hiperplasia de las criptas. Los pacientes con afección más grave por el esprúe pueden obtener una mejoría temporal *restringiendo la lactosa y las grasas de la dieta* mientras se esperan los efectos completos de la restricción del gluten, que constituye el principal tratamiento.

Enfermedades asociadas. El esprúe se asocia a dermatitis herpetiforme (DH), aunque todavía no ha sido posible explicar la causa de esta asociación. Los pacientes con DH presentan lesiones papulovesiculares características que responden a la dapsona. Casi todos los pacientes con DH tienen alteraciones histopatológicas en el intestino delgado compatibles con esprúe, aunque por lo común mucho más leves y de distribución menos difusa. La mayoría de los pacientes con DH presenta síntomas digestivos leves o permanecen asintomáticos. Por el contrario, pocos enfermos con esprúe tienen dermatitis herpetiforme.

El esprúe se vincula también con diabetes mellitus tipo 1 y con déficit de IgA. La importancia clínica del primer vínculo es que aunque la diarrea acuosa grave sin indicios de malabsorción es más frecuente en los pacientes con "diarrea diabética" (cap. 338), en ocasiones se debe considerar la posibilidad de realizar una prueba de anticuerpos antiendomisio y una biopsia de intestino delgado para excluir esta asociación.

Complicaciones. La complicación más importante del esprúe es el desarrollo de un tumor maligno. Los pacientes con esta enfermedad presentan mayor incidencia de tumores gastrointestinales y no gastrointestinales, así

como de linfomas intestinales. Por razones desconocidas la incidencia de linfomas en pacientes con esprúe es más alta en Irlanda y en el Reino Unido que en Estados Unidos. La posibilidad del linfoma debe tomarse en consideración siempre que un paciente con esprúe que previamente estaba evolucionando bien con una dieta sin gluten deje de responder a este régimen, o que un paciente que presente signos clínicos e histopatológicos compatibles con esprúe no responda a la exclusión del gluten de la dieta. Otras complicaciones posibles son el desarrollo de úlceras intestinales independientemente del linfoma, el llamado esprúe resistente (véase antes en este capítulo) y el esprúe colagenoso. En el *esprúe colagenoso* existe una capa de material de tipo colágeno por debajo de la membrana basal; estos pacientes no suelen reaccionar a la exclusión del gluten de la dieta y con frecuencia tienen mal pronóstico.

ESPRÚE TROPICAL

El esprúe tropical es un síndrome mal comprendido que afecta tanto a expatriados como a nativos de algunas regiones tropicales, y se manifiesta por diarrea crónica, esteatorrea, pérdida de peso y carencias nutricionales, entre las que se incluyen las de folato y cobalamina. Esta enfermedad afecta a 5 a 10% de la población en algunas regiones tropicales.

La diarrea crónica en un medio tropical se debe habitualmente a infecciones producidas por *G. lamblia, Yersinia enterocolitica, C. difficile, Cryptosporidium parvum* y *Cyclospora cayetanensis*, entre otros microorganismos. El esprúe tropical no debe considerarse dentro del diagnóstico diferencial mientras no se haya excluido la presencia de quistes y trofozoítos en tres muestras de heces. **Las infecciones crónicas del aparato digestivo y la diarrea en pacientes con o sin SIDA se exponen en los capítulos 122 y 182.**

La mucosa del intestino delgado en individuos que viven en zonas tropicales no es idéntica a la de los que residen en climas templados. Las biopsias revelan una modificación leve de la estructura de las vellosidades, con un discreto incremento de las células mononucleares en la lámina propia, en ocasiones tan intenso como el que se observa en el esprúe. Estos cambios se observan tanto en residentes nativos como en expatriados que viven en regiones tropicales, suelen relacionarse con disminuciones moderadas de la función absortiva y se normalizan cuando el individuo se muda o vuelve a una zona templada. Algunos autores han sugerido que los cambios que se observan en la enteropatía tropical y en el esprúe representan diferentes grados de un espectro de una sola entidad, aunque no se cuenta con pruebas convincentes que apoyen esta hipótesis.

Etiología. Dado que el esprúe tropical responde a los antibióticos, se está de acuerdo en que puede deberse a uno o más agentes infecciosos. No obstante, no se ha determinado la causa ni la patogénesis del esprúe tropical. En primer lugar, su aparición no se distribuye de manera homogénea por todas las regiones tropicales; por el contrario, ocurre en lugares específicos como el sur de la India, Filipinas y diversas islas del Caribe (p. ej., Puerto Rico, Haití), mientras que rara vez se encuentra en África, Jamaica o el sudeste asiático. En segundo lugar, un individuo ocasional no manifestará síntomas del esprúe tropical sino hasta mucho tiempo después de haber abandonado un área endémica. Esta es la razón por la que el término original para el esprúe celiaco era el de *esprúe no tropical* para distinguirlo de la forma tropical. En tercer lugar, se han identificado múltiples microorganismos en el aspirado yeyunal, aunque los datos tienen poca congruencia entre unos estudios y otros. En algunos estudios sobre el esprúe tropical se ha implicado a *Klebsiella pneumoniae, Enterobacter cloacae* o *E. coli*, mientras que otras investigaciones señalan la participación de una toxina producida por una o más de estas bacterias. En cuarto lugar, la incidencia del esprúe tropical parece haber disminuido considerablemente durante los dos últimos decenios. Se ha especulado con que esta reducción de la incidencia se debe al empleo más difundido de antibióticos en la diarrea aguda, en especial en viajeros que van a regiones tropicales desde países templados. En quinto lugar, es necesario clarificar el cometido de la carencia de ácido fólico en la patogenia del esprúe tropical. El ácido fólico se absorbe exclusivamente en el duodeno y el yeyuno proximal, y la mayoría de los pacientes con esprúe tropical presenta signos de malabsorción y decremento de folato. Aunque el déficit de folato puede provocar cambios en la mucosa del intestino delgado que se corrigen al reponerlo, los primeros estudios que comunicaron que el esprúe tropical podía curarse con ácido fólico no explicaron la "agresión" que inicialmente era causante de la malabsorción de folato.

El modelo clínico del esprúe varía en diferentes zonas del mundo (p. ej., el de la India difiere del de Puerto Rico). No es raro que los individuos de la India refieran inicialmente una enteritis aguda antes de sufrir esteatorrea y malabsorción. Por el contrario, los habitantes de Puerto Rico presentan un comienzo más gradual de los síntomas y una respuesta mejor a los antibióticos que en la enfermedad producida en otros lugares. El esprúe tropical de las diferentes regiones del mundo puede no ser la misma enfermedad; es posible que se trate de entidades clínicas similares pero con causas diferentes.

Diagnóstico. La prueba diagnóstica de elección del esprúe tropical es una biopsia intestinal, que muestra anormalidad de la mucosa en un individuo con diarrea crónica y signos de malabsorción, que reside o ha vivido recientemente en un país tropical. La biopsia del intestino delgado no presenta características patognomónicas de la enfermedad, aunque recuerda al esprúe y a veces es indistinguible de él (fig. 288-4). La biopsia del esprúe tropical presentará menos alteraciones en la estructura de las vellosidades y más infiltrado mononuclear de la lámina propia. Al contrario de lo que se observa en el esprúe celiaco, las características histológicas del esprúe tropical están presentes con intensidad similar a lo largo de todo el intestino, y la exclusión del gluten de la dieta no produce mejoría clínica ni histopatológica del cuadro.

Rx ESPRÚE TROPICAL

Los antibióticos de amplio espectro y el ácido fólico son en general curativos, en particular si el paciente abandona el área tropical y no vuelve. Deben administrarse tetraciclinas hasta por seis meses y suelen producir mejoría en una a dos semanas. El ácido fólico administrado como monoterapia induce una remisión hematológica, así como mejoría del apetito, aumento de peso y algunos cambios morfológicos en la biopsia de intestino delgado. Dada la intensa carencia de folato, habitualmente se administra ácido fólico con los antibióticos.

SÍNDROME DE INTESTINO CORTO

Éste es un término descriptivo que agrupa los muy diversos problemas clínicos que con frecuencia se producen después de la resección de longitudes variables del intestino delgado. Los factores que determinan tanto el tipo como el grado de los síntomas son: 1) el segmento específico (yeyuno o íleon) resecado; 2) la longitud del segmento resecado; 3) la integridad de la válvula ileocecal; 4) si también se reseca alguna porción del colon; 5) la presencia de enfermedad residual en el intestino restante o en el colon (p. ej., enfermedad de Crohn, isquemia mesentérica), y 6) el grado de adaptación del intestino restante. El síndrome de intestino corto puede producirse a cualquier edad; afecta desde neonatos hasta ancianos.

En los adultos tres situaciones exigen resecciones intestinales: 1) isquemia mesentérica producida por ateroesclerosis, fenómenos trombóticos y vasculitis; 2) enfermedades primarias de mucosa y submucosa, como la enfermedad de Crohn, y 3) intervenciones sin enfermedad previa del intestino delgado, como en caso de traumatismos y derivaciones yeyunoileales por obesidad.

Después de la resección del intestino delgado, el segmento residual experimenta una adaptación tanto estructural como funcional que puede requerir de seis a 12 meses. La ingesta ininterrumpida de nutrimentos y calorías de los alimentos es necesaria para estimular la adaptación a través del contacto directo con la mucosa intestinal, la liberación de una o más hormonas intestinales y las secreciones pancreáticas y de vías biliares. Por ello, es importante conservar la nutrición enteral y la administración de calorías, en particular en los comienzos del posoperatorio, incluso si se realizó una ablación intestinal amplia que obligó a usar nutrición parenteral total (*total parenteral nutrition*, TPN). Durante varios meses no se conocerá la capacidad que tienen tales enfermos de absorber nutrimentos, sino hasta que se haya completado la adaptación.

Múltiples factores, además de la ausencia de la mucosa intestinal (necesaria para la absorción tanto de lípidos como de líquidos y electrólitos), contribuyen a la diarrea y a la esteatorrea de estos pacientes. La resección del íleon, y especialmente de la válvula ileocecal, con frecuencia conlleva una diarrea más intensa que en la resección yeyunal. Cuando falta parte o la totalidad del yeyuno la diarrea puede ser producida por un incremento del ingreso de sales biliares al colon, lo que estimula la secreción de líquidos y electrólitos. La ausencia de válvula ileocecal induce también decremento del tiempo de tránsito intestinal y proliferación de bacterias procedentes del colon. La intolerancia a la lactosa como consecuencia de la resección de la mucosa que contiene lactasa, así como de la hipersecreción gástrica, contribuyen asimismo a la diarrea.

Además de diarrea o esteatorrea (o ambas), en algunos pacientes se pueden observar también otros síntomas no intestinales. En los enfermos en que se reseca el intestino delgado y queda el colon intacto se observa un in-

cremento significativo en la frecuencia de cálculos renales de oxalato cálcico a causa de la mayor absorción de oxalato en el colon, con la consiguiente hiperoxaluria (llamada *hiperoxaluria entérica*). Se han sugerido dos posibles mecanismos del aumento en la absorción de oxalatos en el colon; a saber: 1) ácidos biliares y ácidos grasos que aumentan la permeabilidad de la mucosa colónica, lo que produce un incremento en la absorción de oxalato, y 2) aumento en los ácidos grasos que fijan calcio, lo cual origina un aumento en el oxalato soluble que luego se absorbe. Dado que son relativamente pocos los alimentos ricos en oxalato (p. ej., espinacas, ruibarbo o té), la restricción dietética sola no es un tratamiento adecuado. La colestiramina (una resina de intercambio aniónico) y el calcio han demostrado ser útiles en la reducción de la hiperoxaluria. De modo similar, se observa un incremento en la incidencia de cálculos biliares de colesterol relacionado con una menor cantidad total de ácidos biliares, lo que provoca supersaturación de colesterol en la bilis vesicular. En muchos pacientes ocurre hipersecreción gástrica de ácido después de la resección de grandes porciones del intestino delgado. La etiología no está clara, pero tal vez se relacione con la pérdida de la inhibición hormonal de la secreción de ácido o con el incremento de los valores de gastrina a causa de un menor catabolismo intestinal de la gastrina circulante. La secreción de ácido gástrico resultante puede ser un factor significativo para que ocurran diarrea y esteatorrea. Un pH reducido en el duodeno puede inactivar la lipasa pancreática o precipitar los ácidos biliares duodenales, incrementado así la esteatorrea, y un aumento de la secreción gástrica puede crear una sobrecarga de volumen relativa, dada la menor capacidad absortiva del intestino delgado. Inhibir la secreción del ácido gástrico con inhibidores de la bomba de protones puede ayudar a reducir la diarrea y la esteatorrea.

Rx SÍNDROME DE INTESTINO CORTO

El tratamiento del síndrome de intestino corto depende de la gravedad de los síntomas y de la capacidad del individuo de mantener el equilibrio calórico y electrolítico sólo con la ingesta oral. El tratamiento inicial consiste en el empleo prudente de opiáceos (incluida codeína) para reducir la producción de heces y establecer una dieta eficaz. La dieta inicial debe ser pobre en grasas y rica en carbohidratos para reducir al mínimo la diarrea que resulta de la secreción de líquido en el colon estimulada por ácidos grasos. Se debe probar con MCT (véase antes en este capítulo), una dieta pobre en lactosa y diversas dietas ricas en fibra. En ausencia de válvula ileocecal, la posibilidad de proliferación bacteriana debe contemplarse y tratarse. Si la hipersecreción de ácido gástrico está contribuyendo a la diarrea y a la esteatorrea, un inhibidor de la bomba de protones puede resultar útil. Ninguna de estas maniobras terapéuticas suele proporcionar una solución instantánea, aunque sí reducirá la diarrea incapacitante.

También es necesario vigilar las concentraciones de vitaminas y minerales del paciente, e iniciar el tratamiento de reposición cuando esté indicado. Los factores más críticos y que por tanto es necesario vigilar más estrechamente, son vitaminas liposolubles, folato, cobalamina, calcio, hierro, magnesio y cinc. Si estas estrategias no son útiles, la TPN domiciliaria es un tratamiento ya establecido que se puede mantener durante muchos años. El trasplante intestinal se está convirtiendo en un posible método para individuos sometidos a resección intestinal considerable que no pueden mantenerse sin nutrición parenteral total, a lo cual suele denominarse "insuficiencia intestinal". Se ha prestado considerable atención a la potencial eficacia de las hormonas tróficas, por ejemplo, péptido glucagonoide 2 (*glucagon-like peptide 2*, GLP-2) para mejorar la función de absorción, y en algunos pacientes también se dispone de trasplante de intestino delgado.

SÍNDROME DE PROLIFERACIÓN BACTERIANA

Este síndrome comprende un grupo de trastornos que cursan con diarrea, esteatorrea y anemia macrocítica, cuya característica común es la proliferación de las bacterias del colon en el intestino delgado. Esta proliferación bacteriana se debe a la estasis causada por trastornos del peristaltismo (es decir, una *estasis funcional*), cambios en la anatomía intestinal (esto es, *estasis anatómica*) o una comunicación directa entre el intestino delgado y el colon. Estos trastornos también se han denominado *síndrome de intestino estancado* o *síndrome de asa ciega.*

Patogenia. Las manifestaciones de los síndromes de proliferación bacteriana son una consecuencia directa de la presencia de cantidades crecientes de flora bacteriana del colon, como *E. coli* o *Bacteroides*, en el intestino delgado. La *anemia macrocítica* se debe al déficit de cobalamina y no de folato. Una gran parte de las bacterias necesitan cobalamina para prosperar y a medida que aumenta la concentración bacteriana agotan la escasa cobalamina que se ingiere con la dieta. La *esteatorrea* se debe a un trastorno en la formación de micelas como consecuencia de la baja concentración intraduodenal de ácidos biliares y a la presencia de ácidos biliares no conjugados. Ciertas bacterias, por ejemplo *Bacteroides*, desconjugan los ácidos biliares conjugados a formas no conjugadas. Los ácidos biliares no conjugados se absorberán con más rapidez que los ácidos biliares conjugados y, en consecuencia, se reducirá la concentración intraduodenal de ácidos biliares. Además, la CMC de los ácidos biliares no conjugados es más alta que la de los conjugados, lo que induce un decremento de la formación de micelas. La *diarrea* se debe, al menos en parte, a la esteatorrea, cuando ésta existe. No obstante, algunos pacientes manifiestan diarrea *sin* esteatorrea, y en tal caso se supone que las bacterias del colon están produciendo una o más enterotoxinas bacterianas que son las causantes de la secreción de líquido y de la diarrea.

Etiología. La etiología de estos diferentes trastornos es la proliferación bacteriana en la luz del intestino delgado a causa de la estasis anatómica o funcional, o una comunicación entre el intestino delgado, relativamente estéril, y el colon, con sus elevadas concentraciones de bacterias aerobias y anaerobias. Se conocen múltiples ejemplos de estasis *anatómica*: 1) presencia de uno o más divertículos (tanto en el duodeno como en el yeyuno) (fig. 288-3*C*); 2) fístulas y estenosis relacionadas con la enfermedad de Crohn (fig. 288-3*D*); 3) un asa aferente duodenal proximal después de gastrectomía subtotal con gastroyeyunostomía; 4) derivación intestinal, por ejemplo para el tratamiento de la obesidad, y 5) dilatación en el sitio de una anastomosis intestinal previa. Estas alteraciones anatómicas suelen vincularse con la pérdida de la continuidad del peristaltismo propagado en uno o más segmentos del intestino, lo que origina estasis y proliferación bacteriana. Los síndromes de proliferación bacteriana excesiva también ocurren en *ausencia* de un asa anatómica ciega, en caso de estasis *funcional*. Se observan disminución del peristaltismo y proliferación bacteriana en ausencia de un asa ciega en la esclerodermia (enfermedad en que existe dismotilidad en esófago e intestino delgado) (cap. 316). La estasis funcional y la proliferación bacteriana se pueden asociar también a diabetes mellitus, o producirse en el intestino delgado cuando existe una comunicación directa con el colon, como en la resección ileocólica, o algunas veces después de realizar una anastomosis enterocólica, que permite la entrada de bacterias en el intestino delgado por la eliminación de la válvula ileocecal.

Diagnóstico. El diagnóstico debe sospecharse cuando se observa un valor sérico bajo de cobalamina combinado con uno alto de folato, ya que las bacterias entéricas con frecuencia producen compuestos de folato que se absorben en el duodeno. Lo ideal es que el diagnóstico del síndrome de proliferación bacteriana se realice demostrando un incremento de la presencia de bacterias aerobias o anaerobias de la microflora del colon en el aspirado yeyunal obtenido mediante sonda nasogástrica. No obstante, esta prueba específica rara vez está disponible, y el diagnóstico de proliferación bacteriana se realiza mediante la prueba de Schilling (cuadro 288-6), que puede ser anormal después de la administración de cobalamina marcada con ^{58}Co, con o sin factor intrínseco. Después de administrar tetraciclinas durante cinco días la prueba de Schilling da un resultado normal, lo que confirma el diagnóstico de sospecha. Se ha utilizado la medición de hidrógeno en el aliento después de administrar lactosa (disacárido no digerible) para detectar la proliferación bacteriana excesiva.

Rx SÍNDROME DE PROLIFERACIÓN BACTERIANA

El tratamiento primario debe dirigirse siempre que sea posible a la corrección quirúrgica del asa ciega anatómica. En ausencia de estasis funcional es importante definir las relaciones anatómicas de que depende la proliferación bacteriana y la estasis. Por ejemplo, la proliferación bacteriana secundaria a estenosis, la presencia de uno o más divertículos o un asa aferente proximal se pueden curar al corregir quirúrgicamente la alteración anatómica. Por el contrario, la estasis funcional de la esclerodermia o ciertas estasis anatómicas (p. ej., los divertículos yeyunales múltiples) no se pueden corregir con cirugía, y es necesario tratarlas con antibióticos de amplio espectro. La tetraciclina solía ser el tratamiento inicial de elección; debido a la resistencia creciente, no obstante, se han empleado otros antibióticos como metronidazol, amoxicilina/ácido clavulánico y cefalosporinas. El antibiótico habrá de administrarse durante aproximadamente tres semanas o hasta la remisión de los síntomas. Si bien la evolución natural de estos trastornos es crónica, no se administrarán antibióticos de manera continua. Los síntomas por lo general remiten en las primeras dos a tres semanas de la antibioticoterapia inicial. No es necesario repetir el tratamiento hasta la recidiva de los síntomas. En caso de recidivas frecuentes, existen diversas estrategias de tratamiento, pero el uso de antibióticos durante una semana por mes, se presenten o no síntomas, suele ser muy eficaz.

Por desgracia, el tratamiento del síndrome de proliferación bacteriana es básicamente empírico, y no existen ensayos clínicos en los cuales basar las decisiones para elegir un antibiótico específico, la duración del tratamiento o la mejor estrategia ante las recaídas. La proliferación bacteriana puede ocurrir también como componente de otra enfermedad crónica, como la enfermedad de Crohn, la enteritis por radiación o el síndrome de intestino corto. En estos casos el tratamiento de la proliferación bacteriana no curará el problema subyacente, aunque puede ser muy importante para aliviar los problemas clínicos que produce.

ENFERMEDAD DE WHIPPLE

La enfermedad de Whipple es un trastorno multisistémico crónico que se asocia con diarrea, esteatorrea, pérdida de peso, artralgias y problemas del sistema nervioso central (SNC) y cardiacos, producida por la bacteria *Tropheryma whipplei*. Mientras no fue posible identificarla mediante la reacción en cadena de la polimerasa, la clave de la enfermedad de Whipple era la presencia de macrófagos PAS-positivos en el intestino delgado (fig. 288-4*E*) y en otros órganos que presentaban signos de enfermedad.

Etiología. La enfermedad de Whipple es producida por un pequeño bacilo grampositivo, *T. whipplei*. El bacilo, una actinobacteria, tiene poca virulencia pero gran infecciosidad, y los síntomas que se observan son relativamente escasos considerando la gran difusión del bacilo en los tejidos.

Presentación clínica. El comienzo de la enfermedad de Whipple es gradual y se caracteriza por diarrea, esteatorrea, dolor abdominal, pérdida de peso, artropatía migratoria de grandes articulaciones y fiebre, así como síntomas oftalmológicos y del sistema nervioso central. La demencia es un síntoma relativamente tardío y de pronóstico en extremo sombrío, en especial en pacientes que recaen después de la remisión con antibióticos. Por razones desconocidas la enfermedad ocurre principalmente en varones caucásicos maduros. En estos pacientes la esteatorrea suele considerarse secundaria tanto a la lesión de la mucosa del intestino delgado como a la obstrucción linfática debida al elevado número de macrófagos PAS-positivos presentes en la lámina propia intestinal.

Diagnóstico. El diagnóstico es sugerido por la presencia de una enfermedad multisistémica en un varón con diarrea y esteatorrea. Las biopsias de intestino delgado u otros órganos que pueden estar afectados (p. ej., hígado, ganglios linfáticos, corazón, ojos, sistema nervioso central o membranas sinoviales), sobre la base de los síntomas del paciente, constituyen el recurso principal para establecer el diagnóstico de la enfermedad de Whipple. La presencia de macrófagos PAS-positivos que contienen pequeños bacilos característicos (de 0.25 × 1 a 2 mm) sugiere el diagnóstico. No obstante, existe la posibilidad de confusión con los macrófagos PAS-positivos que contienen el complejo *M. avium*, el cual puede ser causa de diarrea en el SIDA. La presencia de los bacilos *T. whipplei* fuera de los macrófagos es un indicador más importante de enfermedad activa que su presencia en el interior de estas células. En la actualidad *T. whipplei* se cultiva con éxito.

℞ ENFERMEDAD DE WHIPPLE

El tratamiento de la enfermedad de Whipple consiste en el empleo prolongado de antibióticos. En la actualidad, el fármaco de elección es trimetoprim-sulfametoxazol de doble potencia durante aproximadamente un año. Los macrófagos PAS-positivos pueden persistir después de que el tratamiento tenga éxito, y la presencia del bacilo fuera de los macrófagos indica persistencia de la infección o es un signo precoz de recaída. La recurrencia de la actividad de la enfermedad, en especial la demencia, es un signo pronóstico en extremo adverso y exige utilizar antibióticos que atraviesen la barrera hematoencefálica. Si no se tolera el trimetoprim-sulfametoxazol, la alternativa es el cloranfenicol.

ENTEROPATÍA CON PÉRDIDA DE PROTEÍNAS

La enteropatía con pérdida de proteínas no es una enfermedad específica, sino que describe un grupo de trastornos gastrointestinales y no gastrointestinales que cursan con hipoproteinemia y edema en ausencia de proteinuria o de defectos de la síntesis proteínica, por ejemplo una hepatopatía crónica. Estas enfermedades se caracterizan por pérdida excesiva de proteínas por el tubo digestivo. En condiciones normales, alrededor de 10% del catabolismo proteínico total ocurre a través del tubo digestivo. Se han obtenido pruebas de un incremento de la pérdida de proteínas por esta vía en más de 65 enfermedades distintas, que se pueden clasificar básicamente en tres grupos: 1) ulceraciones de la mucosa, en las cuales la pérdida de proteínas representa principalmente una exudación a través de la mucosa lesionada, por ejemplo en la colitis ulcerosa, los carcinomas gastrointestinales o la úlcera péptica; 2) mucosa no ulcerada pero con lesiones evidentes, de tal suerte que la pérdida de proteínas se produce por la alteración de la permeabilidad del epitelio lesionado, por ejemplo en el esprúe y en la enfermedad de Ménétrier del intestino delgado y el estómago, respectivamente, y 3) disfunción linfática, como consecuencia de una enfermedad linfática primaria o secundaria a una obstrucción linfática parcial que puede ser resultado de aumento de tamaño de los ganglios linfáticos o enfermedad cardiaca.

Diagnóstico. El diagnóstico de enteropatía con pérdida de proteínas es sugerido por la presencia de edemas periféricos y valores séricos bajos de albúmina y globulina en ausencia de enfermedad renal y hepática. Es excepcional que un paciente con enteropatía con pérdida de proteínas tenga disminución selectiva *sólo* de albúmina o *sólo* de globulinas. Por tanto, la intensa reducción de la albúmina sérica con globulinas normales no es indicativa para estudiar una posible enteropatía con pérdida de proteínas, sino que debe sugerir más bien la presencia de una enfermedad renal o hepática. Asimismo, los valores séricos reducidos de globulinas y normales de albúmina probablemente sean consecuencia de menor síntesis de globulinas más que de un incremento de su pérdida a través del intestino. La demostración del incremento de la pérdida de proteínas por vía intestinal se realiza administrando una o más proteínas radiomarcadas y cuantificándolas en las heces durante un periodo de 24 a 48 h. Por desgracia, ninguna de estas proteínas radiomarcadas está disponible para su empleo clínico sistemático. La antitripsina α_1, una proteína que representa aproximadamente 4% de las proteínas séricas totales y es resistente a la proteólisis, se puede utilizar para demostrar un aumento de la pérdida de proteínas por vía intestinal, pero no permite valorar las pérdidas gástricas, ya que se degrada en medio ácido. La depuración de antitripsina α_1 se mide determinando el volumen de las heces y las concentraciones tanto en heces como en plasma. Además de la pérdida de proteínas por linfáticos anormales y distendidos, los linfocitos periféricos también pueden perderse a partir de los linfáticos, originando una linfopenia relativa. De este modo, la presencia de linfopenia en un paciente con hipoproteinemia sugiere un incremento de la pérdida de proteínas por el tubo digestivo.

Los pacientes con aumento de la pérdida proteínica por vía gastrointestinal a causa de una obstrucción linfática con frecuencia presentan también esteatorrea y diarrea. La esteatorrea se debe a la alteración del flujo linfático, ya que los quilomicrones con lípidos salen de las células epiteliales intestinales a través de los linfáticos (cuadro 288-4; fig. 288-4). En ausencia de una obstrucción mecánica o anatómica linfática, la disfunción linfática intestinal intrínseca, con o sin disfunción linfática en las extremidades periféricas, se ha denominado *linfangiectasia intestinal*. Asimismo, alrededor de 50% de los individuos con enfermedad linfática periférica intrínseca (enfermedad de Milroy) presentan también linfangiectasia e hipoproteinemia. Aparte de la esteatorrea y del incremento de la pérdida de proteínas, el resto de las funciones absortivas intestinales son normales en este trastorno.

Otras causas. En los pacientes que parecen tener una enteropatía con pérdida de proteínas idiopática sin ninguna enfermedad gastrointestinal evidente, se debe explorar la presencia de una enfermedad cardiaca, en especial una valvulopatía del lado derecho con pericarditis crónica (caps. 230 y 232). En algunas ocasiones, la hipoproteinemia es la única forma de presentación de estos dos tipos de cardiopatía. La enfermedad de Ménétrier (también llamada *gastropatía hipertrófica*) es una entidad poco frecuente que afecta el cuerpo y el fondo del estómago, y se caracteriza por pliegues gástricos grandes, reducción de la secreción ácida del estómago y, en algunas ocasiones, incremento de la pérdida de proteínas por el estómago.

℞ ENTEROPATÍA CON PÉRDIDA DE PROTEÍNAS

Dado que la pérdida excesiva de proteínas por el tubo digestivo suele ser secundaria a una enfermedad específica, el tratamiento debe dirigirse principalmente a la causa subyacente y no a la hipoproteinemia. Por ejemplo, si existe una hipoproteinemia significativa con edema periférico producida por esprúe o colitis ulcerosa, el tratamiento inicial debe ser, respectivamente, dieta sin gluten o mesalamina. Cuando el aumento de la pérdida de proteínas se debe a obstrucción linfática, es esencial establecer la

CUADRO 288-9 CLASIFICACIÓN DE LOS SÍNDROMES DE MALABSORCIÓN

- Digestión inadecuada
  - Posgastrectomía[a]
  - Déficit o inactivación de lipasa pancreática
    - Insuficiencia pancreática exocrina
      - Pancreatitis crónica
      - Carcinoma de páncreas
      - Fibrosis quística
      - Insuficiencia pancreática: congénita o adquirida
    - Gastrinoma: inactivación de la lipasa por el ácido[a]
    - Fármacos: orlistat
- Reducción de la concentración intraduodenal de ácido biliar o alteración de la formación de micelas
  - Enfermedad hepática
    - Enfermedad parenquimatosa hepática
    - Enfermedad colestática hepática
  - Proliferación bacteriana en el intestino delgado:
    - Estasis anatómica
      - Estasis de asa aferente o asa ciega, estenosis, fístulas
    - Estasis funcional
      - Diabetes[a]
      - Esclerodermia[a]
      - Seudoobstrucción intestinal
  - Interrupción de la circulación enterohepática de sales biliares
    - Reacción ileal
    - Enfermedad de Crohn[a]
  - Fármacos (que se unen a las sales biliares o las precipitan): neomicina, colestiramina, carbonato cálcico
- Alteración de la absorción mucosa, pérdida o defecto de la mucosa
  - Resección intestinal o derivación[a]
  - Inflamación, infiltración o infecciones:
    - Enfermedad de Crohn[a]
    - Amiloidosis
    - Esclerodermia[a]
    - Linfoma[a]
    - Enteritis eosinófila
    - Mastocitosis
    - Esprúe tropical
    - Esprúe celiaco
    - Esprúe colagenoso
    - Enfermedad de Whipple[a]
    - Enteritis por radiación[a]
    - Déficit de folato y vitamina B_{12}
    - Infecciones: giardiosis
    - Enfermedad de injerto contra hospedador
  - Trastornos genéticos
    - Déficit de disacaridasa
    - Agammaglobulinemia
    - Abetalipoproteinemia
    - Enfermedad de Hartnup
    - Cistinuria
- Alteración del aporte de nutrimentos hacia o desde el intestino:
  - Obstrucción linfática
    - Linfoma[a]
    - Linfangiectasia
  - Trastornos circulatorios
    - Insuficiencia cardiaca congestiva
    - Pericarditis constrictiva
    - Ateroesclerosis mesentérica
    - Vasculitis
- Trastornos endocrinos y metabólicos
  - Diabetes[a]
  - Hipoparatiroidismo
  - Insuficiencia suprarrenal
  - Hipertiroidismo
  - Síndrome carcinoide

[a] La malabsorción es producida por más de un mecanismo.

causa de ésta. La radiografía permite identificar la presencia de adenopatías mesentéricas o de un linfoma. Asimismo, es importante excluir una cardiopatía como causa de la enteropatía con pérdida de proteínas mediante ecocardiografía o, en algunas ocasiones, con cateterismo derecho.

El aumento de la pérdida de proteínas que ocurre en la linfangiectasia intestinal es consecuencia de la distensión de los linfáticos asociada a malabsorción de lípidos. El tratamiento de la hipoproteinemia debe acompañarse de una dieta escasa en grasas y de la administración de MCT (cuadro 288-3), que no salen de las células epiteliales intestinales a través de los linfáticos sino a través de la vena porta.

CUADRO 288-10 FISIOPATOLOGÍA DE LAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LOS TRASTORNOS DE MALABSORCIÓN

Signo o síntoma	Mecanismo
Pérdida de peso, malnutrición	Anorexia, malabsorción de nutrimentos
Diarrea	Trastorno de la absorción o secreción de agua y electrólitos; secreción de líquido en el colon por ácidos biliares dihidroxilados y ácidos grasos no absorbidos
Flato	Fermentación bacteriana de carbohidratos no absorbidos
Glositis, queilosis, estomatitis	Déficit de hierro, vitamina B_{12}, folato y vitamina A
Dolor abdominal	Distensión o inflamación intestinal, pancreatitis
Dolor óseo	Malabsorción de calcio o vitamina D, carencia de proteínas, osteoporosis
Tetania, parestesias	Malabsorción de calcio y magnesio
Debilidad	Anemia, disminución de electrólitos (particularmente K^+)
Hiperazoemia, hipotensión	Disminución de líquidos y electrólitos
Amenorrea, disminución de la libido	Pérdida de proteínas y calorías, hipopituitarismo secundario
Anemia	Trastorno de la absorción de hierro, folato, vitamina B_{12}
Hemorragias	Malabsorción de vitamina K, hipoprotrombinemia
Ceguera nocturna, xeroftalmia	Malabsorción de vitamina A
Neuropatía periférica	Déficit de vitamina B_{12} y tiamina
Dermatitis	Déficit de vitamina A, cinc y ácidos grasos esenciales

RESUMEN

En el cuadro 288-9 se muestra una clasificación fisiopatológica de muchos trastornos que producen malabsorción. En el cuadro 288-10 se resume la fisiopatología de las diversas manifestaciones clínicas de la malabsorción.

LECTURAS ADICIONALES

American Gastroenterological Association: AGA technical review on the evaluation and management of chronic diarrhea. Gastroenterology 116:1464, 1999

Buchman AL: Etiology and initial management of short bowel syndrome. Gastroenterology 130:S5, 2006

Cook SI, Sellin JH: Short chain fatty acids in health and disease. Aliment Pharmacol Ther 12:499, 1998

Fenoller F et al: Whipple's disease. N Engl J Med 356:55, 2007

Greenberger NJ: Enzymatic therapy in patients with chronic pancreatitis. Gastroenterol Clin North Am 28:687, 1999

James S: Celiac disease: Proceedings of the NIH Consensus Conference on Celiac Disease. Gastroenterology 128:S1, 2005

Harewood GC, Murray JA: Approaching the patient with chronic malabsorption syndrome. Semin Gastrointest Dis 10:138, 1999

Kagnoff MF: Celiac disease: pathogenesis of a model immunogenetic disease. J Clin Invest 117:41, 2007

Shaw AD, Davies GJ: Lactose intolerance: Problems in diagnosis and treatment. J Clin Gastroenterol 28:208, 1999

289 Enteropatías inflamatorias

Sonia Friedman, Richard S. Blumberg

Las enteropatías inflamatorias (*inflammatory bowel disease*, IBD) representan una afección inmunitaria crónica del intestino. Sus dos tipos principales son la colitis ulcerosa (*ulcerative colitis*, UC) y la enfermedad de Crohn (*Crohn's disease*, CD).

EPIDEMIOLOGÍA

La frecuencia de las enteropatías inflamatorias varía con la zona geográfica. Tanto la enfermedad de Crohn como la colitis ulcerosa se presentan con máxima frecuencia en Europa, en el Reino Unido y en Norteamérica. En Norteamérica, las tasas de incidencia fluctúan entre 2.2 y 14.3 casos por 100 000 años-persona para la colitis ulcerosa y entre 3.1 y 14.6 casos por 100 000 años-persona para la enfermedad de Crohn **(cuadro 289-1)**. La prevalencia fluctúa entre 37 y 246 casos por 100 000 años-persona para la colitis ulcerosa y entre 26 y 199 casos por 100 000 años-persona para la enfermedad de Crohn. En Europa, la incidencia fluctúa entre 1.5 y 20.3 casos por 100 000 años-persona para la colitis ulcerosa y entre 0.7 y 9.8 casos para la enfermedad de Crohn; la prevalencia fluctúa entre 21.4 y 243 casos para la colitis ulcerosa y entre 8.3 y 214 casos por 100 000 años-persona para la enfermedad de Crohn. Las enteropatías inflamatorias han sido raras en otras regiones, excepto en Israel, Australia y Sudáfrica. La incidencia de las enteropatías inflamatorias, sobre todo de la colitis ulcerosa, está aumentando en Japón, Corea del Sur, Singapur, el norte de la India y Latinoamérica, zonas que previamente se consideraban con una baja incidencia. La mortalidad más alta en pacientes con IBD se produce durante los primeros años de la enfermedad, y a largo plazo a causa del riesgo de cáncer de colon. En un estudio de la población sueca las razones normalizadas de mortalidad de UC y CD fueron de 1.51 y 1.37, respectivamente.

La edad más frecuente para el comienzo de la enfermedad está situada entre los 15 y 30 años; se produce un segundo pico entre los 60 y 80. La proporción entre varones y mujeres es de 1:1 para la UC y de 1:1 a 1.8:1 para la CD. En Estados Unidos, Europa y Sudáfrica se ha descrito una incidencia dos a cuatro veces mayor de ambas enfermedades en la población judía. Además, la enfermedad difiere entre las diferentes poblaciones judías. La prevalencia de IBD entre los judíos asquenazíes es alrededor del doble que entre los nacidos en Israel, los sefardíes y los judíos orientales. La prevalencia disminuye progresivamente en caucásicos no judíos, afroestadounidenses, hispanos y asiáticos. Las zonas urbanas tienen prevalencia más alta de IBD que las rurales, al igual que las clases socioeconómicas más altas en comparación con las más bajas.

Los efectos del consumo de cigarrillos son diferentes sobre la UC y la CD. El riesgo de UC en fumadores es 40% más que en los no fumadores. Además, los antiguos fumadores experimentan un incremento del riesgo de 1.7 veces de sufrir una UC que las personas que nunca han fumado. Por el contrario, el tabaquismo se asocia con un incremento del riesgo del doble para la CD. Los anticonceptivos orales también están relacionados con la CD; el riesgo relativo de la enfermedad entre las usuarias de esos fármacos es de alrededor de 1.4. La apendicectomía parece proteger contra la UC pero incrementa el riesgo de enfermedad de Crohn.

La IBD se distribuye por familias. Si un paciente la padece, el riesgo a lo largo de la vida que tienen los familiares de primer grado de verse afectados por la enfermedad es de casi 10%. Si los padres tienen una enfermedad inflamatoria intestinal, cada hijo también tiene 36% de probabilidades de sufrirla. En los estudios con gemelos, 58% de los monocigotos eran concordantes para la CD y 6% para la UC, mientras que 4% de los dicigotos lo eran para la CD y ninguno era concordante para la UC. Los riesgos de presentar enteropatías inflamatorias son más elevados en familiares de primer grado de pacientes judíos por contraposición a no judíos: 7.8 frente a 5.2% para la enfermedad de Crohn y 4.5 frente a 1.6% para la colitis ulcerosa. El sitio anatómico y el tipo clínico de enfermedad de Crohn también son concordantes dentro de las familias.

Otras pruebas de la predisposición genética a padecer una enfermedad inflamatoria intestinal proceden de la asociación con ciertos síndromes genéticos; la UC y la CD se vinculan con el síndrome de Turner, y el síndrome de Hermansky-Pudlak se asocia con la colitis granulomatosa. La enfermedad por depósito del glucógeno de tipo 1b se puede presentar con lesiones de tipo Crohn en los intestinos grueso y delgado. Otras inmunodeficiencias, como la hipogammaglobulinemia, el déficit selectivo de IgA y el angioedema hereditario, también muestran asociación con la enfermedad inflamatoria intestinal.

CUADRO 289-1 EPIDEMIOLOGÍA DE LAS ENTEROPATÍAS INFLAMATORIAS

	Colitis ulcerosa	Enfermedad de Crohn
Incidencia (Norteamérica) por años-persona	2.2-14.3/100 000	3.1-14.6/100 000
Edad de inicio	15-30 y 60-80	15-30 y 60-80
Etnicidad	Judíos > caucásicos no judíos > afroestadounidenses> hispanoestadounidenses > asiáticos	
Relación varones:mujeres	1:1	1.1-1.8:1
Tabaquismo	Previene la enfermedad	Puede ocasionar la enfermedad
Anticonceptivos orales	No aumenta el riesgo	Índice de probabilidades 1.4
Apendicectomía	Protectora	No protectora
Gemelos monocigóticos	6% de concordancia	58% de concordancia
Gemelos dicigóticos	0% de concordancia	4% de concordancia

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

Una hipótesis de aceptación unánime postula que en individuos con predisposición genética, tanto los factores exógenos (p. ej., microflora luminal normal), como los factores relacionados con el hospedador (p. ej., función de barrera de la célula epitelial intestinal, función inmunitaria innata y adaptativa) producen un estado crónico de pérdida de la regulación de la función inmunitaria de las mucosas que se modifica adicionalmente por factores ambientales específicos (p. ej., tabaquismo). Aunque es posible que la activación crónica del sistema inmunitario de la mucosa represente una respuesta adecuada a un agente infeccioso crónico no identificado, la búsqueda de este presunto agente hasta el momento ha resultado infructuosa. La IBD en la actualidad debe considerarse una respuesta inadecuada a la microflora microbiana endógena intestinal, con o sin algún componente de autoinmunidad. Es importante señalar que el intestino normal contiene una concentración elevada de células inmunitarias en un estado crónico denominado de inflamación fisiológica, en el cual el intestino está preparado para una respuesta inmunitaria completa, pero tiene una restricción activa para ejecutarla. Durante el curso de las infecciones en el individuo normal se produce una activación completa del tejido linfoide asociado al intestino, que es rápidamente limitada por el estímulo inhibidor de la respuesta inmunitaria y de la reparación hística. En la IBD este proceso puede no estar regulado con normalidad.

CONSIDERACIONES GENÉTICAS. Las enteropatías inflamatorias representan trastornos polígenos que originan múltiples subgrupos clínicos de colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn. Las investigaciones de todo el genoma han demostrado loci relacionados con enfermedad en muchos cromosomas **(cuadro 289-2)**. Algunos loci guardan relación con la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn, lo que sugiere cierta superposición en la patogénesis. Las relaciones con genes específicos en su mayor parte no están definidas; sin embargo, se han identificado diversos genes predisponentes (cuadro 289-2). El dominio *CARD15* (dominio de reclutamiento de caspasas que contiene proteína 15) en el cromosoma 16 es una molécula citosólica que percibe el dipéptido muramilo bacteriano y regula la señalización intracelular. La proteína de *CARD15* es expresada por las células del epitelio intestinal, incluidas las células de Paneth, monocitos, macrófagos y células dendríticas. Las mutaciones con pérdida de la función en el dominio *CARD15* guardan una importante relación con la enfermedad de Crohn y explican hasta 10% de esta enfermedad. Los alelos de *CARD15* relacionados con la enfermedad de Crohn permiten un exceso de activación del factor nuclear kappa B (*nuclear factor-κB*, NF-κB) o disminución de la actividad antimicrobiana intestinal al reducir la producción de defensina por las células de Paneth. La homocigosidad para estos alelos mutantes confiere un riesgo de más de 40 tantos mayor para la enfermedad de Crohn fibroestenosante, sobre todo la que afecta al íleon.

Las enteropatías inflamatorias también se han relacionado con polimorfismos en DLG5 y el receptor a IL-23. Estos estudios demuestran la importancia de la inmunidad innata y adaptativa y de la intervención de muy diferentes tipos de células, entre las que se incluyen epitelio intestinal y linfocitos, en las enteropatías inflamatorias. De hecho, los pacientes con estas enfermedades y sus familiares de primer grado pueden mostrar una merma en la función de barrera de la célula epitelial intestinal.

DEFECTOS EN LA INMUNORREGULACIÓN EN LAS ENTEROPATÍAS INFLAMATORIAS

El sistema inmunitario de la mucosa normalmente no reacciona al contenido luminal debido a tolerancia oral. Cuando se administran por vía oral antígenos solubles en lugar de por vía subcutánea o intramuscular, se induce una arreactividad específica de antígeno. Están implicados múltiples mecanismos

CUADRO 289-2 LOCI GENÉTICOS REPLICADOS EN LAS ENTEROPATÍAS INTESTINALES

Locus de IBD[a]	Cromosoma	Gen[b]	Fenotipo
IBD1	16q	CARD15	CD
IBD2	12p	—	CD, UC
IBD3	6p	MHC?	CD
IBD4	14q	—	CD
IBD5	5q	OCTN?	CD
IBD6	19p	—	CD/UC
IBD7	1p	—	CD/UC
IBD8	16p	—	CD
IBD9	3p	—	CD
—	10q	DLG5	CD
—	1p	IL-23R	CD, UC
—	2q	ATG16L1	CD
—	5p	PTGER4	CD

[a] Tomado de National Center for Biotechnology Information, Online Mendelian Inheritance in Man, *http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM*
[b] CARD15, dominio de reclutamiento de caspasas que contiene proteína 15; MHC, complejo principal de histocompatibilidad (*major histocompatibility complex*); DLG5, homólogo 5 grande de discos de Drosophila (*Drosophila Discs Large Homolog 5*); OCTN, proteína transportadora de catión orgánico nueva (*organic cation transporter protein*); IL-23R, receptor a interleucina 23; ATG16L1, gen 16L1 relacionado con la autofagia (*autophagy-related 16-like 1 gen*); PTGER4, receptor a prostaglandina EP4.
Fuente: adaptado de S Vermeire, P Rutgeerts: Genes immun 6:637, 2005.

en la inducción de la tolerancia oral, como la deleción o anergia de las células T reactivas a antígenos o la activación de las células T CD4+ que suprimen la inflamación intestinal mediante la secreción de citocinas inhibidoras (IL-10, factor transformador del crecimiento beta [*transforming growth factor-beta*, TGF-β]). La tolerancia oral puede ser la causa de la falta de respuesta inmunitaria a los antígenos de la dieta y a la microflora comensal de la luz intestinal. En la IBD se altera este estado de supresión de la inflamación intensamente regulado, lo que provoca inflamación incontrolada. No se conocen íntegramente los mecanismos de esta supresión inmunitaria regulada.

Los modelos de colitis en ratón con genes inactivados (–/–) o transgénicos (Tg) han revelado que la supresión de citocinas específicas (p. ej., IL-2, IL-10, TGF-β) o sus receptores, la supresión de moléculas relacionadas con el reconocimiento de antígeno por el linfocito T (p. ej., receptores a antígeno del linfocito T) o la interferencia en la función de barrera de la célula epitelial intestinal (p. ej., supresión de la N-caderina, la glucoproteína de la mucosa o la NF-κB) desencadenan colitis o enteritis. Por consiguiente, diversas alteraciones específicas originan la activación inmunitaria y la inflamación orientada al colon en los ratones. Aún no se ha definido de qué manera éstas se relacionan con enteropatía inflamatoria humana.

Tanto en la colitis ulcerosa como en la enfermedad de Crohn, surge una vía inflamatoria por la predisposición genética en la cual los linfocitos T CD4+ activados en la lámina propia secretan citocinas inflamatorias. Algunos activan otras células inflamatorias (macrófagos y linfocitos B) y otras actúan de manera indirecta alistando otros linfocitos, leucocitos inflamatorios y células mononucleares del torrente sanguíneo hacia el intestino mediante interacciones entre receptores albergados en leucocitos (p. ej., integrina α4β7) y adresinas en el endotelio vascular (p. ej., MadCAM1). Los linfocitos T CD4+ son de tres tipos principales, todos los cuales guardan relación con la colitis en modelos animales y seres humanos: los linfocitos T_H1 [interferón (IFN) gamma], los linfocitos T_H2 (IL-4, IL-5, IL-13) y los linfocitos T_H17 (IL-17). Los linfocitos T_H1 desencadenan una inflamación granulomatosa transmural similar a la de la enfermedad de Crohn, los linfocitos T_H2 y los linfocitos T citocidas relacionados que secretan IL-13 desencadenan una inflamación superficial en la mucosa que semeja a la de la colitis ulcerosa, y los linfocitos T_H17 intervienen en el reclutamiento de neutrófilos. La vía de la citocina de T_H1 es iniciada por la IL-12, una citocina fundamental en la patogenia de los modelos experimentales de la inflamación de la mucosa. Las IL-4 e IL-23, junto con IL-6 y TGF-β, inducen a la activación de los linfocitos T_H2 y T_H17, respectivamente. Los macrófagos activados secretan factor de necrosis tumoral (*tumor necrosis factor*, TNF). Por consiguiente, el empleo de anticuerpos para bloquear las citocinas proinflamatorias (p. ej., anti-TNF, anti-IL-12, anti-IL-23, anti-IL-6, anti-IFN-γ) o las moléculas relacionadas con el alistamiento leucocítico (p. ej., anti-α4β7) o el empleo de citocinas que inhiben la inflamación y favorecen los linfocitos T reguladores (p. ej., IL-10) o promueven la función de barrera intestinal (p. ej., factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos) tienen efectos beneficiosos en el ser humano con colitis.

CASCADA INFLAMATORIA EN LA IBD

Una vez que se inicia en la IBD, la respuesta inflamatoria inmunitaria se perpetúa como consecuencia de la activación de las células T. Una cascada secuencial de mediadores inflamatorios actúa para amplificar la respuesta; cada paso es un objetivo potencial del tratamiento. Las citocinas inflamatorias, como IL-1, IL-6 y el TNF, tienen diversos efectos sobre los tejidos. Promueven la fibrogénesis, la producción de colágeno, la activación de las metaloproteinasas de los tejidos y la producción de otros mediadores inflamatorios; también activan la cascada de la coagulación en los vasos sanguíneos locales (p. ej., incrementando la producción del factor de von Willebrand). Estas citocinas son producidas normalmente como respuesta a la infección, pero por lo regular quedan desactivadas o inhibidas en el momento adecuado para limitar la lesión de los tejidos. En la IBD su actividad no está regulada, lo que produce un desequilibrio entre los mediadores proinflamatorios y antiinflamatorios. Tratamientos como los basados en los compuestos del 5-ASA (ácido 5-aminosalicílico [*5-aminosalicylic acid*]) son potentes inhibidores de estos mediadores inflamatorios, pues suprimen factores de transcripción como el NF-κB que regulan su expresión.

FACTORES EXÓGENOS

Las enteropatías inflamatorias pueden tener una causa infecciosa hasta el momento no definida. Los estudios de observación sugieren que múltiples microorganismos patógenos (p. ej., especies de los géneros *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter* y la especie *Clostridium difficile*) inician la enteropatía inflamatoria al desencadenar una respuesta inflamatoria que el sistema inmunitario de la mucosa no logra controlar. Sin embargo, en un paciente con enteropatía inflamatoria, es probable que la microflora normal sea percibida como si fueran microorganismos patógenos. Microorganismos anaerobios, en particular especies de los géneros *Bacteroides* y *Clostridium*, y algunas especies anaerobias como las del género *Escherichia*, intervienen desencadenando la inflamación. Esta noción está apoyada por la respuesta inmunitaria en pacientes con enfermedad de Crohn a antígenos bacterianos como I2, OmpC y flagelina. Además, los agentes que alteran la microflora intestinal, como metronidazol, ciprofloxacina y dietas elementales, mejoran la enfermedad de Crohn. Ésta también responde a la derivación fecal, lo que demuestra la capacidad del contenido luminal para exacerbar la enfermedad. Alternativamente, otros microorganismos, los llamados probióticos (p. ej., especies de los géneros *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* y las especies *Taenia suis* y *Saccharomyces boulardii*) inhiben la inflamación en modelos animales y en seres humanos.

Factores psicosociales pueden contribuir a la exacerbación clínica de los síntomas. Sucesos vitales importantes, como la enfermedad o muerte de un familiar, un divorcio o una separación, un conflicto interpersonal u otras pérdidas importantes, se asocian con un incremento de los síntomas de IBD, como dolor, disfunción intestinal y hemorragia. El estrés diario puede exacerbar los síntomas intestinales, incluso después de que se controlen los grandes sucesos vitales. Cuando se usa el perfil de impacto de la enfermedad, un sistema para medir el funcionamiento psicológico y físico global, se observa que los pacientes con IBD presentan una alteración funcional mayor que la media de la población atendida por una organización sanitaria, aunque menor que la de los pacientes con dolor de espalda crónico o esclerosis lateral amiotrófica.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

COLITIS ULCEROSA: CARACTERÍSTICAS MACROSCÓPICAS

La colitis ulcerosa es una enfermedad de la mucosa que suele afectar el recto y se extiende en sentido proximal hasta abarcar todo o parte del colon. De 40 a 50% de los pacientes padecen enfermedad limitada al recto y el rectosigmoide; de 30 a 40%, enfermedad que se extiende más allá del sigmoide pero sin afectar todo el colon, y 20%, colitis total. La extensión proximal se produce en contigüidad, sin dejar áreas de mucosa indemne. Cuando todo el colon está afectado, la inflamación se extiende 1 a 2 cm en el íleon terminal en 10 a 20% de los pacientes. Es la denominada *ileítis por reflujo* y tiene poca trascendencia clínica. Aunque las variaciones en la actividad macroscópica pueden sugerir que existen áreas respetadas, las biopsias de la mucosa de aspecto aparentemente normal son patológicas. Por ello, es importante realizar múltiples biopsias de la mucosa aparentemente indemne, tanto proximal como distal, durante la endoscopia.

Con inflamación leve, la mucosa aparece eritematosa y tiene una superficie granular fina que recuerda el papel de lija. En una enfermedad más grave la mucosa tiene aspecto hemorrágico, edematoso y ulcerado (**fig. 289-1**). Cuando la enfermedad es de larga evolución se forman pólipos inflamatorios (seudopólipos) como consecuencia de la regeneración del epitelio. La mucosa puede tener aspecto normal durante la remisión, pero en los pacientes con enfermedad de muchos años se ve atrófica y monótona, y todo el colon se estrecha y acorta. Los pacientes con enfermedad fulminante pueden sufrir colitis tóxica o megacolon tóxico cuando las paredes intestinales se vuelven muy finas y la mucosa está intensamente ulcerada, lo que puede provocar perforación.

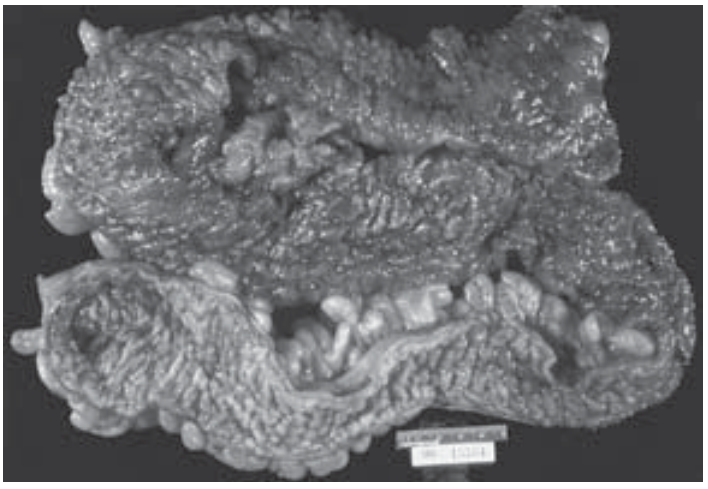

FIGURA 289-1. Colitis panulcerosa. La mucosa tiene aspecto granular y desigual por la presencia de áreas de mucosa inflamada aunque intacta, separadas por zonas ulceradas. (*Cortesía de los Dres. KE Rosado y CA Perkos, Division of Gastrointestinal Pathology, Department of Pathology, Emory University, Atlanta, Georgia; con autorización.*)

COLITIS ULCEROSA: CARACTERÍSTICAS MICROSCÓPICAS

Los datos histológicos se corresponden bien con el aspecto endoscópico y la evolución clínica de la enfermedad. El proceso está limitado a la mucosa y la submucosa superficial, y las capas más profundas permanecen respetadas, excepto en la enfermedad fulminante. En la UC, dos principales características histológicas son indicativas de cronicidad y ayudan a distinguirla de la colitis infecciosa o la aguda de curación espontánea. En primer lugar, la estructura de las criptas del colon está distorsionada; son bífidas y escasas, con frecuencia con un espacio entre la base de las criptas y la capa muscular de la mucosa. En segundo lugar, algunos pacientes presentan células plasmáticas basales y múltiples agregados linfoides basales. Se puede ver congestión vascular mucosa con edema y hemorragias focales, y un infiltrado inflamatorio compuesto por neutrófilos, linfocitos, células plasmáticas y macrófagos. Los neutrófilos invaden el epitelio, habitualmente en las criptas, lo que causa criptitis y, en última instancia, abscesos de las criptas **(fig. 289-2)**.

ENFERMEDAD DE CROHN: CARACTERÍSTICAS MACROSCÓPICAS

La enfermedad de Crohn (CD) puede afectar cualquier parte del tubo digestivo desde la boca hasta el ano. Treinta a 40% de los pacientes presentan enfermedad sólo en el intestino delgado, 40 a 55% en el intestino delgado y el colon, y 15 a 25% sólo colitis. En tres cuartas partes de los pacientes con afección del intestino delgado el íleon terminal está afectado en 90% de los casos. A

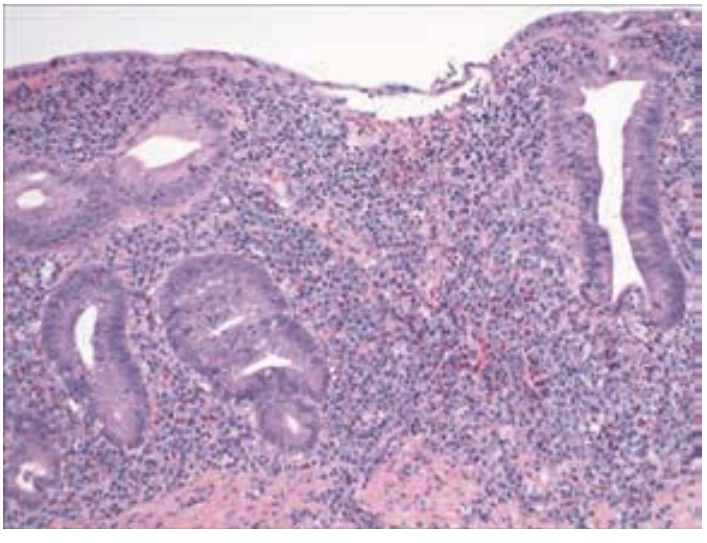

FIGURA 289-2. Vista de la mucosa colónica con resolución media en la colitis ulcerosa que muestra inflamación mixta difusa, linfoplasmacitosis basal, atrofia de criptas e irregularidad y erosión superficial. Estas características son típicas de la colitis ulcerosa activa crónica. (*Cortesía del Dr. R Odze, Division of Gastrointestinal Pathology, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts; reproducida con autorización.*)

FIGURA 289-3. Porción de colon con estenosis en un paciente con enfermedad de Crohn (CD). (*Cortesía de los Dres. KE Rosado y CA Perkos, Division of Gastrointestinal Pathology, Department of Pathology, Emory University, Atlanta, Georgia; con autorización.*)

diferencia de lo que sucede en la colitis ulcerosa (UC), en la que casi siempre está implicado el recto, dicha región a menudo se encuentra indemne en la CD. La enfermedad de Crohn es segmentaria, con zonas respetadas rodeadas de intestino enfermo **(fig. 289-3)**. En un tercio de los pacientes se forman fístulas perirrectales, fisuras, abscesos o estenosis anal, especialmente en los que tienen afección del colon. En casos raros, la CD puede abarcar también hígado y páncreas.

A diferencia de la colitis ulcerosa, la enfermedad de Crohn es un proceso transmural. Endoscópicamente, las úlceras superficiales aftosas o pequeñas caracterizan la enfermedad leve; cuando la enfermedad es más activa, las ulceraciones estrelladas se funden en sentido longitudinal y transversal para delimitar islotes de mucosa que a menudo son histológicamente normales. Este aspecto es característico de la enfermedad de Crohn, tanto endoscópicamente como en la exploración con bario. Al igual que sucede en la UC, en la enfermedad de Crohn también se pueden formar seudopólipos.

La CD activa se caracteriza por inflamación focal y formación de trayectos fistulosos que se resuelven con fibrosis y estenosis del intestino. La pared intestinal aumenta de grosor y se vuelve estrecha y fibrótica, provocando obstrucciones intestinales crónicas y recurrentes. Las proyecciones del mesenterio engrosado encapsulan el intestino ("grasa trepadora"), y la inflamación de la serosa y el mesenterio favorecen las adherencias y la formación de fístulas.

ENFERMEDAD DE CROHN: CARACTERÍSTICAS MICROSCÓPICAS

Las primeras lesiones son úlceras aftoides y abscesos crípticos focales con laxos agregados de macrófagos, que forman granulomas no caseificantes en todas las capas de la pared intestinal **(fig. 289-4)**. Los granulomas pueden verse en ganglios linfáticos, mesenterio, peritoneo, hígado y páncreas. Los granulomas constituyen una manifestación patognomónica de CD, pero rara vez se les identifica en las biopsias de mucosa. El estudio de la pieza quirúrgica extraída señala la presencia de granulomas en aproximadamente 50% de los casos. Otras características histológicas son los agregados linfoides submucosos o subserosos (en particular fuera de las áreas de ulceración), las

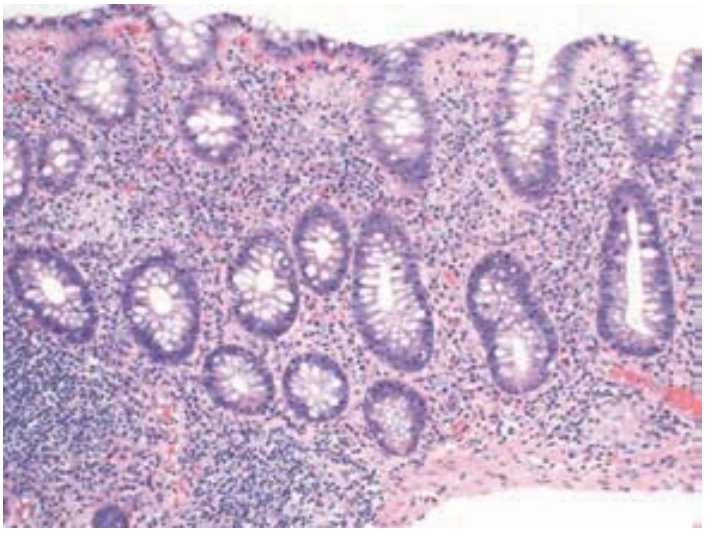

FIGURA 289-4. Vista de la colitis de Crohn con resolución mediana que muestra inflamación aguda y crónica mixta, atrofia de criptas y múltiples granulomas epitelioides pequeños en la mucosa. (*Cortesía del Dr. R Odze, Division of Gastrointestinal Pathology, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts; reproducida con autorización.*)

zonas respetadas macroscópica y microscópicamente y la inflamación transmural que se acompaña de fisuras que penetran con profundidad en la pared de intestino y algunas veces forman trayectos fistulosos o abscesos locales.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

COLITIS ULCEROSA

Signos y síntomas. Los principales síntomas de la UC son diarrea, rectorragia, tenesmo, secreción de moco y dolor abdominal de tipo cólico o retortijón. La intensidad de los síntomas depende de la extensión de la enfermedad. Aunque en general suele tener una presentación aguda, los síntomas por lo común ya han estado presentes durante semanas a meses. En ocasiones la diarrea y la hemorragia son tan intermitentes y leves, que el paciente no solicita atención médica.

Los enfermos de proctitis suelen arrojar sangre roja no modificada o moco sanguinolento, mezclados con las heces o sobre la superficie de heces formadas normales. También presentan tenesmo, o urgencia con sensación de haber evacuado de manera incompleta. Rara vez presentan dolor abdominal. Con la proctitis o la proctosigmoiditis el tránsito proximal se lentifica, lo que puede justificar el estreñimiento que es frecuente en los pacientes con enfermedad distal.

Cuando la enfermedad se extiende más allá del recto, la sangre suele mezclarse con las heces, u ocurre diarrea sanguinolenta. La motilidad del colon está alterada por la inflamación, con tránsito rápido por el intestino inflamado. Cuando la diarrea es grave las deposiciones son líquidas con sangre, pus y materia fecal. A menudo la diarrea es nocturna o posprandial. Aunque el dolor intenso no es un síntoma destacado, algunos pacientes con enfermedad activa presentan molestias abdominales inferiores vagas o retortijones centrales leves. Los retortijones y el dolor abdominal intensos se pueden asociar con crisis agudas de la enfermedad. Otros síntomas en la enfermedad moderada a grave son anorexia, náusea, vómito, fiebre y pérdida de peso.

Los signos físicos de la proctitis son tensión del conducto anal y presencia de sangre en el tacto rectal. Cuando la enfermedad es más extensa el paciente tiene dolor con la palpación directa sobre el colon. Los pacientes con colitis tóxica presentan dolor intenso y hemorragia, y en el megacolon se produce timpanismo hepático. En ambos casos puede haber signos de peritonitis si ha ocurrido perforación. La clasificación de la actividad de la enfermedad se muestra en el cuadro 289-3.

CUADRO 289-3 COLITIS ULCEROSA: PRESENTACIÓN DE LA ENFERMEDAD

	Leve	Moderada	Grave
Deposiciones	<4/día	4-6/día	>6/día
Sangre en heces	Escasa	Moderada	Intensa
Fiebre	No	Media <37.5°C	Media >37.5°C
Taquicardia	No	<90 de pulso medio	>90 de pulso medio
Anemia	Leve	>75%	≤75%
Velocidad de sedimentación	<30 mm		>30 mm
Aspecto endoscópico	Eritema, disminución del modelo vascular, granulación fina	Eritema intenso, granulación gruesa, ausencia de marcas vasculares, hemorragia de contacto, ausencia de ulceraciones	Hemorragias espontáneas, ulceraciones

Características de laboratorio, endoscópicas y radiológicas. En la enfermedad activa es posible observar incremento de reactivos de fase aguda (proteína C reactiva [*C-reactive protein*, CRP]), recuento de plaquetas y velocidad de eritrosedimentación (*erythrocyte sedimentation rate*, ESR), y descenso de la hemoglobina. Las concentraciones fecales de calprotectina se correlacionan bien con la inflamación histológica, predicen recaídas y permiten detectar bolsitis. En los pacientes graves el valor de albúmina sérica desciende con rapidez. También puede haber leucocitosis, aunque no es un indicador específico de la actividad de la enfermedad. La proctitis o la proctosigmoiditis rara vez provoca un incremento de la proteína C reactiva. El diagnóstico se basa en historia clínica del paciente; síntomas clínicos; ausencia en heces de bacterias, toxina de *Clostridium difficile* y huevos y parásitos; aspecto de la sigmoidoscopia (véase fig. 285-4*A*); e histología de la biopsia rectal o de colon.

La sigmoidoscopia se utiliza para evaluar la actividad de la enfermedad y suele practicarse antes del tratamiento. En ausencia de exacerbación aguda se utiliza la colonoscopia para evaluar la extensión y la actividad de la enfermedad. Los signos histológicos cambian con mayor lentitud que los clínicos, pero también pueden utilizarse para estadificar la actividad de la enfermedad.

El cambio radiológico más precoz de la UC en la enema de bario es la granulación fina de la mucosa (fig. 289-5). A medida que aumenta la gravedad de la enfermedad la mucosa se va engrosando y aparecen úlceras superficiales. Las úlceras profundas pueden tener aspecto de "broche de collar", lo que indica que han penetrado en la mucosa. Los pliegues haustrales pueden ser normales en los casos leves, pero a medida que avanza la actividad de la enfermedad se vuelven edematosos y engrosados. Es posible que se pierda la haustración, en especial en pacientes con enfermedad prolongada. Además, el colon se acorta y estrecha. Los pólipos del colon pueden ser posinflamatorios o seudopólipos, pólipos adenomatosos o carcinomas.

La tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) no es tan útil como la endoscopia y la enema de bario para el diagnóstico de UC, aunque sus hallazgos típicos son engrosamiento ligero de la pared (<1.5 cm), densidad heterogénea de ésta, ausencia de engrosamiento del intestino delgado, incremento de la grasa perirrectal y presacra, aspecto del recto en diana y adenopatías.

Complicaciones. Sólo 15% de los pacientes con UC presentan inicialmente una enfermedad catastrófica. La hemorragia masiva ocurre con crisis graves de la enfermedad en 1% de los pacientes, y el tratamiento de ésta en general contiene la hemorragia. No obstante, si el enfermo requiere 6 a 8 U de sangre en 24 a 48 h, está indicado realizar una colectomía. El *megacolon tóxico* se define como un colon transverso con diámetro >5 a 6 cm, con pérdida de los haustros en los pacientes con crisis graves de UC. Se produce en 5% de las crisis y puede ser precipitado por alteraciones electrolíticas y por narcóticos. Alrededor de 50% de las dilataciones agudas se resuelven con tratamiento médico solo, pero es necesario realizar una colectomía de urgencia en los casos que no mejoran. La perforación es la complicación local más peligrosa y los signos físicos de peritonitis pueden no ser evidentes, en especial si el paciente está siendo tratado con glucocorticoides. Aunque la perforación es rara, su mortalidad como complicación del megacolon tóxico es de alrededor de 15%. Además, los pacientes pueden sufrir colitis tóxica y perforaciones tan graves que éstas se manifiesten antes de que se haya dilatado el colon.

FIGURA 289-5. Enema de bario en una mujer con colitis ulcerosa aguda: inflamación de todo el colon. (*Cortesía del Dr. JM Braver, Gastrointestinal Radiology, Department of Radiology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts; con autorización.*)

Se presentan estenosis en 5 a 10% de los pacientes y casi siempre representan un problema en la colitis ulcerosa debido a la posibilidad de una neoplasia subyacente. Si bien se pueden formar estenosis benignas por la inflamación y la fibrosis que ocurre en la colitis ulcerosa, las estenosis que son infranqueables con el colonoscopio se presupondrán malignas hasta demostrar lo contrario. Una estenosis que impide el paso del colonoscopio es una indicación para el tratamiento quirúrgico. Los pacientes con UC presentan a veces fisuras anales, abscesos perianales o hemorroides, pero las lesiones perianales extensas deben sugerir más bien la presencia de una enfermedad de Crohn.

ENFERMEDAD DE CROHN

Signos y síntomas. Aunque la CD habitualmente se presenta como una inflamación aguda o crónica del intestino, el proceso inflamatorio evoluciona conforme a uno de los dos siguientes modelos de enfermedad: fibrótico-obstructivo o penetrante-fistuloso, cada uno con tratamiento y pronóstico diferentes. La localización de la enfermedad influye también en las manifestaciones clínicas.

ILEOCOLITIS. Dado que el sitio más frecuente de la inflamación es el íleon terminal, la presentación típica de la ileocolitis es la de una historia crónica de episodios recurrentes de dolor en el cuadrante superior derecho con diarrea. Algunas veces la presentación inicial recuerda una apendicitis aguda, con intenso dolor en el cuadrante inferior derecho, una masa palpable, fiebre y leucocitosis. El dolor suele ser cólico; precede a la defecación y se alivia con ella. Por lo común se observa febrícula. La fiebre en picos sugiere la formación de un absceso abdominal. La pérdida de peso es frecuente (más a menudo de 10 a 20% del peso corporal) como consecuencia de diarrea, anorexia y temor a comer.

En ocasiones se palpa una masa inflamatoria en el cuadrante inferior derecho del abdomen. Esta masa está compuesta por intestino inflamado, mesenterio adherido e indurado y adenopatías abdominales. Su aumento de tamaño puede provocar obstrucción del uréter derecho o inflamación vesical, que se manifiesta por disuria y fiebre. El edema, y el engrosamiento y la fibrosis de la pared intestinal dentro de la masa, ocasionan en la radiografía el "signo de la cuerda" de una luz intestinal estrechada.

La obstrucción intestinal puede adoptar diversas formas. En las etapas precoces de la enfermedad el edema de la pared y el espasmo producen obstrucción intermitente y síntomas progresivos de dolor posprandial. Con el transcurso de los años esta inflamación persistente avanza de manera gradual a estrechamiento y estenosis fibrótica. La diarrea disminuye y termina provocando una obstrucción intestinal crónica con estreñimiento. También se producen episodios agudos de obstrucción, desencadenados por la inflamación y el espasmo del intestino, o algunas veces por la impactación de alimento no digerido o medicamentos. Estos episodios suelen resolverse con líquidos intravenosos y descompresión gástrica.

La inflamación grave de la región ileocecal puede provocar un adelgazamiento localizado de la pared, con microperforaciones y formación de fístulas con las asas adyacentes, la piel o la vejiga urinaria, o un absceso mesentérico. De manera característica las fístulas intervesicales cursan con disuria o infecciones vesicales recurrentes, o menos a menudo, con neumaturia o fecaluria. Las fístulas enterocutáneas siguen los planos de los tejidos de menor resistencia, y por lo común drenan a través de cicatrices abdominales previas. Las fístulas enterovaginales son raras y se presentan con dispareunia o con secreción vaginal indolora y maloliente. Es poco probable que se desarrollen sin una histerectomía previa.

YEYUNOILEÍTIS. La enfermedad inflamatoria extensa se asocia con pérdida de la superficie digestiva y absortiva, lo que provoca malabsorción y esteatorrea. También da lugar a carencias nutricionales por ingesta deficiente y pérdidas entéricas de proteínas y otros nutrimentos. La malabsorción intestinal puede provocar hipoalbuminemia, hipocalciemia, hipomagnesiemia, coagulopatía e hiperoxaluria con nefrolitiasis en pacientes con el colon intacto. Las fracturas vertebrales son provocadas por una combinación de déficit de vitamina D, hipocalciemia y administración prolongada de glucocorticoides. En enfermedades extensas del segmento yeyunoileal se observa pelagra por deficiencia de niacina, y la malabsorción de la vitamina B_{12} puede originar anemia megaloblástica y síntomas neurológicos.

La diarrea es característica de la enfermedad activa; entre sus causas se encuentran: 1) proliferación bacteriana en la estasis obstructiva o la fistulización; 2) malabsorción de ácidos biliares a causa de las alteraciones o la resección del íleon terminal, y 3) inflamación intestinal, que disminuye la absorción de agua e incrementa la secreción de electrólitos.

COLITIS Y ENFERMEDAD PERIANAL. Los pacientes con colitis cursan con febrícula, malestar general, diarrea, dolor abdominal cólico y algunas veces hematoquezia. Las hemorragias macroscópicas producidas por úlceras profundas del colon no son tan frecuentes como en la UC y ocurren en alrededor de la mitad de los pacientes que tienen sólo afección del colon. Apenas 1 a 2% sufren hemorragias masivas. El dolor es producido por el paso de materia fecal a través de los segmentos estenóticos e inflamados del intestino grueso. La pérdida de la elasticidad rectal es otra causa de diarrea en los pacientes con colitis de Crohn. El megacolon tóxico se ha asociado con inflamación grave y enfermedad pasajera.

La formación de estenosis ocurre en el colon en 4 a 16% de los pacientes y ocasiona síntomas de obstrucción intestinal. Si el endoscopista no puede franquear una estenosis en la colitis de Crohn, se considerará la resección quirúrgica, sobre todo si el paciente tiene síntomas de obstrucción crónica. Asimismo, la enfermedad que afecta al colon puede fistulizar estómago o duodeno, provocando vómitos fecaloides, o a intestino delgado proximal o medio, dando lugar a malabsorción por "cortocircuito" y proliferación bacteriana. Alrededor de 10% de las mujeres con colitis de Crohn presentan una fístula rectovaginal.

La enfermedad perianal afecta aproximadamente a un tercio de los pacientes con colitis de Crohn y se manifiesta por incontinencia, hemorroides grandes, estenosis anales, fístulas anorrectales y abscesos perirrectales. No todos los pacientes con fístulas perianales presentan signos endoscópicos de inflamación en el colon.

ENFERMEDAD GASTRODUODENAL. Los signos y síntomas de la afección del tubo digestivo superior son náusea, vómito y dolor epigástrico. Los pacientes suelen tener una gastritis negativa para *H. pylori.* La segunda porción del duodeno es afectada con mayor frecuencia que el bulbo. Las fístulas que abarcan estómago o duodeno tienen su origen en el intestino delgado o el grueso, y no significan necesariamente que exista enfermedad en el tubo digestivo superior. Los pacientes con enfermedad de Crohn gastroduodenal avanzada pueden sufrir obstrucción crónica del orificio de salida gástrico.

Características de laboratorio, endoscópicas y radiológicas. Las alteraciones de laboratorio consisten en aumento de la velocidad de eritrosedimentación y de la proteína C reactiva. En las formas más graves hay también hipoalbuminemia, anemia y leucocitosis.

Los signos endoscópicos de la enfermedad de Crohn son recto normal, úlceras aftosas, fístulas y lesiones en placas. La endoscopia es útil para realizar biopsias de masas o estenosis, o para visualizar los defectos de llenado observados con enema de bario. La colonoscopia permite examinar el íleon terminal y tomar material para biopsias de él, mientras que la endoscopia superior es útil para diagnosticar afección gastroduodenal en los pacientes con síntomas de la porción superior. Las estenosis del íleon o del colon se pueden dilatar con balón a través del colonoscopio. El examen con cápsula endoscópica (*wireless capsule endoscopy*, WCE) permite la visualización directa de toda la mucosa del intestino delgado (fig. 289-6). La precisión diagnóstica para detectar lesiones que sugieren enfermedad de Crohn activa es más elevada con la cápsula endoscópica que con la enterografía mediante CT o la serie gastroduodenal. No se puede utilizar la cápsula endoscópica en el caso de una estenosis en el intestino delgado. La retención de la cápsula ocurre en menos de 1% de los pacientes en quienes se sospecha enfermedad de Crohn, pero se observan tasas de retención de 4 a 6% en individuos con enfermedad de Crohn documentada.

En la CD, los primeros datos radiológicos del intestino delgado consisten en engrosamiento de los pliegues y úlceras aftosas. El "aspecto empedrado"

FIGURA 289-6. Imagen de cápsula endoscópica en un paciente con enfermedad de Crohn del íleon que muestra ulceraciones y estenosis de la luz intestinal. (*Cortesía del Dr. S Reddy, Gastroenterology Division, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts; reproducida con autorización.*)

producido por úlceras longitudinales y transversas afecta con más frecuencia al intestino delgado. Cuando la enfermedad es más avanzada se detectan en ocasiones estenosis, fístulas, masas inflamatorias y abscesos. Los datos macroscópicos más precoces en la CD del colon son las úlceras aftosas. Estas pequeñas úlceras a menudo son múltiples y están separadas por mucosa normal. A medida que se desarrolla una enfermedad más grave las úlceras crecen, se hacen más profundas y a veces se conectan entre sí, formando úlceras longitudinales estrelladas, serpiginosas y lineales (véase la fig. 285-4*B*).

La inflamación transmural de la CD induce una disminución del diámetro de la luz y pérdida de distensibilidad. A medida que aumenta la profundidad de las úlceras pueden formar fístulas. El signo radiológico de la cuerda representa zonas largas de inflamación y fibrosis circunferencial que estrechan la luz. La naturaleza segmentaria de la CD determina que existan grandes segmentos de intestino normal o dilatado entre otros afectados.

La enterografía con CT combina una mejor resolución espacial y temporal de la CT de fila de múltiples detectores con grandes volúmenes de material de contraste entérico neutral ingerido que permite la visualización de todo el intestino delgado y su luz. A diferencia de la CT sistemática, que se emplea para detectar las complicaciones extraentéricas en la enfermedad de Crohn, como fístula y absceso, la enterografía con CT claramente ilustra la inflamación del intestino delgado por la enfermedad de Crohn al mostrar una hiperintensificación mural, estratificación y engrosamiento; ingurgitación de los vasos rectos, y cambios inflamatorios perientéricos **(figs. 289-7** y **289-8)**. La enterografía mediante CT se está convirtiendo en el estudio de primera opción para valorar la sospecha de enfermedad de Crohn y sus complicaciones. La resonancia magnética nuclear (*magnetic resonance imaging*, MRI) puede resultar superior para demostrar lesiones pélvicas como abscesos isquiorrectales.

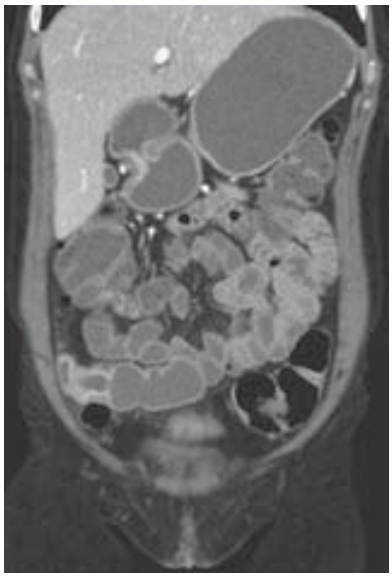

FIGURA 289-8. Imagen coronal de MDCT intensificada con medio de contraste obtenida tras la administración oral de 1 350 ml de material de contraste oral neutral, que muestra hiperintensificación de la mucosa del íleon terminal con estenosis y dilatación preestenótica leve. (*Cortesía del Dr. K Mortele, Gastrointestinal Radiology, Department of Radiology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts; reproducida con autorización.*)

Complicaciones. Dado que la CD es un proceso transmural, se forman adherencias en la serosa, las cuales proporcionan vías directas para la formación de fístulas y reducen la incidencia de perforaciones libres. Las perforaciones ocurren tan sólo en 1 a 2% de los pacientes, más a menudo en el íleon, aunque algunas veces también en el yeyuno o como complicación de un megacolon tóxico. La peritonitis de una perforación libre, especialmente del colon, puede ser letal. Los abscesos intraabdominales y pélvicos se presentan en 10 a 30% de los pacientes con enfermedad de Crohn en algún momento durante la evolución de su enfermedad. El tratamiento estándar es el drenaje percutáneo del absceso con control mediante tomografía computadorizada. Pese al drenaje adecuado, la mayoría de los pacientes requieren resección del segmento intestinal lesionado. El drenaje percutáneo conlleva una tasa de ineficacia muy alta en los abscesos de la pared abdominal. El tratamiento general con glucocorticoides aumenta el riesgo de abscesos intraabdominales y pélvicos en los pacientes con enfermedad de Crohn que nunca se han sometido a una operación. Otras complicaciones incluyen obstrucción intestinal en 40%, hemorragia masiva, absorción deficiente y enfermedad perineal grave.

FIGURA 289-7. Imagen coronal de tomografía computadorizada de multidetección (*multidetector computed tomography*, MDCT) intensificada con medio de contraste obtenida tras la administración oral de 1 350 ml de material de contraste oral neutral, la cual muestra dilatación de asas del intestino delgado; hiperintensificación segmentaria de la mucosa y fístulas entre las asas (*flecha blanca*) y filamentos de grasa mesentéricos. (*Cortesía del Dr. K Mortele, Gastrointestinal Radiology, Department of Radiology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts; reproducida con autorización.*)

Marcadores serológicos. Es posible detectar dos anticuerpos en el suero de los pacientes con enteropatía inflamatoria; se trata del anticuerpo anticitoplasma neutrofílico perinuclear (*perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibody*, pANCA) y los anticuerpos anti-*Saccharomyces cerevisiae* (*anti*-Saccharomyces cerevisiae *antibodies*, ASCA). Una serie distintiva de pANCA se relaciona con la colitis ulcerosa. No se han identificado los antígenos a los cuales se dirigen estos anticuerpos, pero son diferentes de los relacionados con la vasculitis y posiblemente representen reacciones cruzadas con antígenos bacterianos entéricos. Sesenta a 70% de los pacientes con UC son positivos a pANCA, mientras que esto sólo sucede en 5 a 10% de los pacientes con CD; 5 a 15% de los familiares en primer grado de los pacientes con UC son también positivos a pANCA, mientras que en la población general sólo lo son 2 a 3% de los individuos. Los pANCA también pueden identificar fenotipos específicos de enfermedad. La positividad para pANCA se asocia más a menudo con pancolitis, cirugía precoz, bolsitis o inflamación de la bolsa después de la anastomosis anoileal (*ileal pouch-anal anastomosis*, IPAA) con reservorio ileal en bolsa y con colangitis esclerosante primaria (*primary sclerosing cholangitis*, PSC). Los pANCA en la CD se asocian con enfermedad del colon que recuerda la colitis ulcerosa.

Los anticuerpos ASCA reconocen secuencias de manosa en la pared celular de *S. cerevisiae*. Sesenta a 70% de los pacientes con CD, 10 a 15% de los pacientes con UC y hasta 5% de los testigos sin enfermedad inflamatoria intestinal son positivos para ASCA. La sensibilidad y la especificidad de pANCA/ASCA varían con la prevalencia de la enteropatía inflamatoria en una determinada población. En un grupo de pacientes con una prevalencia combinada de colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn de 62%, el estudio serológico de pANCA/ASCA demostró una sensibilidad de 64% y una especificidad de 94%. Los valores predictivos positivos y negativos ([*positive predictive value*,

PPV] y [*negative predictive value*, NPV]) para pANCA/ASCA también varían con la prevalencia de la enteropatía inflamatoria en un determinado grupo de pacientes. En aquellos con una prevalencia de enteropatía inflamatoria de 62%, el PPV es de 94% y el NPV es de 63 por ciento.

En una población de un centro de referencia, 55% de los pacientes con enfermedad de Crohn tienen serorreacción positiva a la porina C de la membrana externa (*outer-membrane porine C*, Omp C) de *E. coli*; 50 a 54% de quienes padecen enfermedad de Crohn son positivos para anticuerpo I_2, un homólogo de las familias de factor de transcripción bacteriana de una secuencia relacionada con *Pseudomonas fluorescens*. La combinación de estos análisis diagnósticos mejora todavía más la capacidad para diagnosticar enfermedad de Crohn. En una población de pacientes con enfermedad de Crohn remitidos, 85% tuvieron un anticuerpo a por lo menos un antígeno (pANCA, ASCA, Omp C e I_2); sólo 4% respondieron a los cuatro. La positividad de anticuerpo también ayuda a predecir el fenotipo de la enfermedad. La positividad para ASCA guarda relación con una mayor frecuencia de complicaciones iniciales de la enfermedad de Crohn; los pacientes positivos para Omp C tienen más posibilidades de sufrir perforación intestinal; y los enfermos positivos para I_2 tienen más posibilidades de sufrir una enfermedad fibroestenosante. Los enfermos positivos para I_2, Omp C y ASCA son los que más probabilidades tienen de haberse sometido a una operación del intestino delgado.

La flagelina Cbir1 es un antígeno inmunodominante de la microflora microbiana entérica, al cual se dan respuestas intensas de linfocitos B y linfocitos T CD4+ en ratones colíticos. La transferencia de linfocitos T CD4+ T_H1 específicos para Cbir1 a ratones C3H/SCID genera una colitis grave dependiente de la expresión exógena de flagelina Cbir1 en el ciego y el colon. Alrededor de 50% de los pacientes con enfermedad de Crohn tienen reactividad sérica a Cbir1, en tanto que los individuos con colitis ulcerosa tienen mínima o nula reactividad a esta flagelina. La expresión de anti-Cbir1 se relaciona con afección del intestino delgado, enfermedad fibroestenosante y con perforación interna. Los niños con enfermedad de Crohn positiva para las cuatro respuestas inmunitarias (ASCA+, Omp C+, I_2+ y anti-Cbir1+) tienen una enfermedad más agresiva y una evolución más breve a las perforaciones internas o a las estenosis, o a ambas complicaciones a la vez. Además, estas pruebas de anticuerpo ayudan a determinar si un paciente con colitis indeterminada habrá de someterse a una estenosis de bolsa ileoanal, ya que los enfermos con manifestaciones predominantes de enfermedad de Crohn tienen una evolución posoperatoria más difícil.

Otros marcadores serológicos en los pacientes de IBD incluyen autoanticuerpos contra células caliciformes, autoanticuerpos pancreáticos y un autoanticuerpo contra la isoforma 5 de tropomiosina que se detecta en las células del epitelio del colon. En la CD, los anticuerpos contra los antígenos de la membrana eritrocítica que experimentan reacción cruzada con enteropatógenos como *Campylobacter* suelen vincularse con anemia hemolítica. Ninguno de dichos anticuerpos es útil en el diagnóstico y el tratamiento de personas con enfermedad inflamatoria intestinal.

CUADRO 289-4 CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES CLÍNICAS, ENDOSCÓPICAS Y RADIOLÓGICAS

	Colitis ulcerosa	Enfermedad de Crohn
Clínicas		
Sangre macroscópica en heces	Sí	Ocasional
Moco	Sí	Ocasional
Síntomas generales	Ocasionales	Frecuentes
Dolor	Ocasional	Frecuente
Masa abdominal	Rara	Sí
Dolor perineal importante	No	Frecuente
Fístulas	No	Sí
Obstrucción del intestino delgado	No	Frecuente
Obstrucción del colon	Rara	Frecuente
Respuesta a los antibióticos	No	Sí
Recaída después de la cirugía	No	Sí
ANCA-positivos	Frecuentes	Raros
ASCA-positivos	Raros	Frecuentes
Endoscópicas		
Recto respetado	Raramente	Frecuente
Enfermedad continua	Sí	Ocasional
"Empedrado"	No	Sí
Granulomas en la biopsia	No	Ocasionales
Radiológicas		
Intestino delgado claramente anormal	No	Sí
Íleon terminal anormal	Ocasionalmente	Sí
Colitis segmentaria	No	Sí
Colitis asimétrica	No	Sí
Estenosis	Ocasionales	Frecuentes

Nota: ANCA, anticuerpos anticitoplasma neutrofílico *(antineutrophil cytoplasm antibody)*; ASCA, anticuerpos anti-*Saccharomyces cerevisiae*.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE COLITIS ULCEROSA Y ENFERMEDAD DE CROHN

Las dos enfermedades tienen características similares a otras muchas. En ausencia de una prueba diagnóstica definitiva es necesario usar una combinación de datos **(cuadro 289-4)**. Una vez que se establece el diagnóstico de IBD es imposible distinguir entre la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn en hasta 15% de los casos. Éstos se denominan *colitis indeterminada*.

ENFERMEDAD INFECCIOSA

Las infecciones del intestino delgado y del colon pueden simular UC o CD. Sus causas pueden ser bacterias, hongos, virus o protozoarios **(cuadro 289-5)**. La colitis por *Campylobacter* llega a producir un aspecto endoscópico similar a la UC grave, y en ocasiones provoca la recidiva de una UC previa. *Salmonella* causa diarrea acuosa o sanguinolenta, náusea y vómito. La shigelosis provoca diarrea acuosa, dolor abdominal y fiebre seguidos de tenesmo rectal y del paso de sangre y moco por el recto. Los tres tipos de infecciones suelen remitir de manera espontánea, aunque 1% de los pacientes infectados por *Salmonella* se convierten en portadores asintomáticos. La infección por *Yersinia enterocolitica* ocurre principalmente en el íleon terminal y provoca ulceraciones de la mucosa, invasión de neutrófilos y engrosamiento de la pared ileal. Otras infecciones bacterianas que pueden simular IBD son la producida por *Clostridium difficile*, que cursa con diarrea acuosa, tenesmo, náusea y vómito, y la ocasionada por *Escherichia coli*, tres de cuyos grupos causan a veces colitis. Hay cepas de *E. coli* enterohemorrágicas, enteroinvasoras y enteroadherentes, todas las cuales pueden producir diarrea sanguinolenta e hiperestesia abdominal. El diagnóstico de colitis bacteriana se realiza enviando muestras de heces para cultivo y para análisis de toxina de *C. difficile*. La gonorrea, *Chlamydophila* y la sífilis también pueden causar proctitis.

La afección gastrointestinal por micobacterias ocurre principalmente en pacientes inmunodeprimidos, aunque puede afectar también a individuos con inmunidad normal. Predominan las localizaciones ileal, distal y cecal, y los pacientes presentan síntomas de obstrucción del intestino delgado y una masa abdominal dolorosa. El diagnóstico se realiza directamente por colonoscopia con biopsia y cultivo. La infección por el complejo *Mycobacterium avium-in-*

CUADRO 289-5 ENFERMEDADES QUE PUEDEN SIMULAR UNA IBD

Causas infecciosas

Bacterianas
- *Salmonella*
- *Shigella*
- *Escherichia coli* toxígena
- *Campylobacter*
- *Yersinia*
- *Clostridium difficile*
- Gonorrea
- *Chlamydia trachomatis*

Micobacterias
- Tuberculosis
- *Mycobacterium avium*

Parasitarias
- Amebosis
- *Isospora*
- *Trichuris trichura*
- Anquilostomosis
- *Strongyloides*

Virus
- Citomegalovirus
- Herpes simple
- VIH

Hongos
- Histoplasmosis
- *Candida*
- *Aspergillus*

Causas no infecciosas

Inflamatorias
- Apendicitis
- Diverticulitis
- Colitis derivativa
- Colitis colagenosa linfocítica
- Colitis isquémica
- Colitis-enteritis por radiación
- Úlcera rectal solitaria
- Gastroenteritis eosinófila
- Colitis neutropénica
- Síndrome de Behçet
- Enfermedad de injerto contra hospedador

Neoplásicas
- Linfoma
- Carcinoma metastásico
- Carcinoma de íleon
- Tumor carcinoide
- Poliposis familiar

Fármacos y productos químicos
- NSAID
- Fosfasoda
- Catárticos
- Oro
- Anticonceptivos orales
- Cocaína
- Quimioterapia

Nota: NSAID, fármacos antiinflamatorios no esteroideos; VIH, virus de inmunodeficiencia humana.

tracellulare se produce en los estadios avanzados de la infección por VIH y en otros estados de inmunodepresión profunda, y suele manifestarse como infección general con diarrea, dolor abdominal, pérdida de peso, fiebre y malabsorción. El diagnóstico se establece mediante frotis y cultivo para agentes acidorresistentes del material de biopsia de la mucosa.

Aunque la mayoría de los pacientes con colitis vírica tienen inmunodepresión, las proctitis por citomegalovirus (CMV) y herpes simple pueden presentarse en individuos inmunocompetentes. El CMV se detecta más a menudo en esófago, colon y recto, aunque puede afectar el intestino delgado. Los síntomas consisten en dolor abdominal, diarrea sanguinolenta, fiebre y pérdida de peso. En caso de enfermedad grave puede ocurrir necrosis y perforación. El diagnóstico se realiza identificando las inclusiones intranucleares en las células de la mucosa en la biopsia. La infección por herpes simple del tubo digestivo está limitada al esófago, la región anorrectal y el área perianal. Los síntomas consisten en dolor anorrectal, tenesmo, estreñimiento, adenopatías inguinales, dificultad para la micción y parestesias en el sacro. El diagnóstico se establece mediante biopsia rectal. El VIH por sí mismo puede provocar diarrea, náusea, vómito y anorexia. Las biopsias de intestino delgado muestran atrofia parcial de las vellosidades; también es posible observar proliferación bacteriana y malabsorción de grasas en el intestino delgado.

Entre los parásitos protozoarios se incluye *Isospora belli*, que puede provocar infección autolimitada en hospedadores sanos, pero causa diarrea acuosa profusa y crónica y pérdida de peso en los pacientes con SIDA. *Entamoeba histolytica* o especies relacionadas infectan alrededor de 10% de la población mundial; los síntomas consisten en dolor abdominal, tenesmo, heces blandas frecuentes con sangre y moco y dolorimiento abdominal. La colonoscopia revela úlceras puntiformes focales con mucosa normal entre ellas; el diagnóstico se realiza por biopsia o por determinación de anticuerpos antiameba en suero. La enterocolitis amebiana fulminante es rara, pero tiene mortalidad >50 por ciento.

Otras infecciones parasitarias que pueden simular IBD son anquilostomosis (*Necator americanus*), tricurosis (*Trichuris trichiura*) y estrongiloidosis (*Strongyloides stercoralis*). En pacientes gravemente inmunodeprimidos es posible identificar *Candida* o *Aspergillus* en la submucosa. La histoplasmosis diseminada puede afectar la zona ileocecal.

ENFERMEDADES NO INFECCIOSAS

La diverticulitis puede confundirse con una enfermedad de Crohn tanto desde el punto de vista clínico como desde el radiológico. Ambas enfermedades producen fiebre, dolor abdominal, una masa abdominal dolorosa, leucocitosis, aumento de la velocidad de eritrosedimentación, obstrucción parcial y fístulas. La enfermedad perianal o la ileítis en el tránsito gastrointestinal favorece el diagnóstico de CD. Asimismo, las alteraciones significativas en la mucosa, visibles en la endoscopia, son más probables en la CD que en la diverticulitis. La recaída endoscópica o clínica después de una resección segmentaria también favorece el diagnóstico de CD. La colitis asociada a los divertículos es similar a la de la CD, pero las alteraciones de la mucosa están limitadas a colon descendente y sigmoide.

La colitis isquémica se confunde muchas veces con una IBD. El proceso isquémico puede ser crónico y difuso como la colitis ulcerosa, o segmentario como la enfermedad de Crohn. La inflamación del colon producida por la isquemia se resuelve rápidamente o puede persistir y provocar cicatrizaciones transmurales y estenosis. Esta enfermedad se debe considerar como una posibilidad diagnóstica en los ancianos después de reparar un aneurisma aórtico abdominal o cuando el paciente presenta un estado de hipercoagulabilidad o un trastorno cardiaco o vascular periférico grave. Los pacientes suelen manifestar dolor de comienzo brusco en el cuadrante inferior izquierdo del abdomen, urgencia para defecar y deposición de sangre roja brillante. El examen endoscópico con frecuencia demuestra aspecto normal del recto y transición brusca a un área de inflamación en el colon descendente y el ángulo esplénico.

Los efectos de la radioterapia sobre el tubo digestivo pueden ser difíciles de distinguir de una IBD. Los síntomas agudos aparecen entre una y dos semanas después de comenzar la radioterapia. Cuando se irradian el recto y el sigmoide los pacientes pueden sufrir diarrea mucosa y sanguinolenta y tenesmo, como sucede en la colitis ulcerosa distal. Cuando es afectado el intestino delgado la diarrea es frecuente. Los síntomas tardíos son malabsorción y pérdida de peso. En ocasiones también ocurren estenosis por obstrucción y proliferación bacteriana. Las fístulas pueden penetrar en la vejiga, la vagina o la pared abdominal. La sigmoidoscopia revela una mucosa granular, friable, con numerosas telangiectasias y ocasionalmente úlceras escasas. La biopsia es diagnóstica.

El síndrome de úlcera rectal solitaria es raro y puede confundirse con una IBD. Ocurre en personas de todas las edades y suele ser causado por un trastorno de la evacuación y una falta de relajación de los músculos puborrectales. Las úlceras solitarias o múltiples pueden deberse a hiperactividad del esfínter anal, incremento de la presión intrarrectal durante la defecación o extracción digital de heces. Los pacientes se quejan de estreñimiento con heces duras asociadas a sangre y moco. Otros síntomas son dolor abdominal, diarrea, tenesmo y dolor perineal. La úlcera, que mide hasta 5 cm de diámetro, suele observarse en la cara anterior o anterolateral, a 3 a 15 cm del margen anal. La biopsia es diagnóstica.

Diversos tipos de colitis se han asociado con el empleo de antiinflamatorios no esteroideos (*nonsteroidal anti-inflammatory drugs*, NSAID), como la colitis *de novo*, la reactivación de una IBD y la proctitis provocada por el empleo de supositorios. La mayoría de los pacientes con colitis relacionada con NSAID cursan con diarrea y dolor abdominal, y pueden presentar complicaciones como estenosis, hemorragias, obstrucción, perforación y fístulas. Es esencial suprimir el empleo de estos fármacos, y en los casos de IBD reactivada está indicado el tratamiento tradicional.

COLITIS INDETERMINADA

Los casos de IBD que no pueden clasificarse como UC o CD se denominan *colitis indeterminada*. El seguimiento a largo plazo de estos pacientes reduce el número de casos a los que se aplica este calificativo a alrededor de 10%. La evolución de la colitis indeterminada no está clara y resulta difícil dar una recomendación sobre la cirugía, especialmente porque 20% de las bolsas fallan, haciendo necesaria una ileostomía. Se aconseja realizar una anastomosis en múltiples capas entre la bolsa ileal y el ano (la etapa inicial consiste en una colectomía subtotal con bolsa de Hartmann), efectuando una cuidadosa revisión histológica de la pieza resecada para excluir una CD. El tratamiento quirúrgico es similar al de CD y UC; la mayoría de los médicos utiliza fármacos 5-ASA, glucocorticoides e inmunorreguladores según las necesidades.

COLITIS ATÍPICAS

Dos colitis atípicas (la colitis colagenosa y la colitis linfocítica) tienen un aspecto endoscópico completamente normal. La colitis colagenosa posee dos componentes histológicos principales: el incremento de los depósitos subepiteliales de colágeno y la colitis con aumento de los linfocitos intraepiteliales. La proporción entre mujeres y varones es de 9:1, y la mayoría de los pacientes tienen entre 50 y 70 años. El principal síntoma es la diarrea crónica acuosa. El tratamiento va de sulfasalazina o mesalamina y Lomotil hasta bismuto o de budesónido a prednisona en la enfermedad resistente.

La colitis linfocítica presenta características similares a la colitis colagenosa, incluidas la edad de comienzo y la presentación clínica, aunque tiene incidencia prácticamente idéntica entre varones y mujeres y no se observan depósitos subepiteliales de colágeno en el estudio histológico. No obstante, hay mayor número de linfocitos intraepiteliales. La frecuencia de enfermedad celiaca aumenta en la colitis linfocítica y fluctúa entre 9 y 27%. La enfermedad celiaca habrá de descartarse en todos los pacientes con colitis linfocítica, en particular cuando la diarrea no responde al tratamiento estándar. El tratamiento es similar al de la colitis colagenosa, con la excepción de la dieta libre de gluten para los pacientes que tienen enfermedad celiaca.

La colitis derivativa es un proceso inflamatorio que se origina en segmentos de intestino grueso que son excluidos de la circulación fecal. Suele ocurrir en pacientes con ileostomía o colostomía cuando se ha creado una fístula mucosa o una bolsa de Hartmann. Clínicamente los pacientes presentan secreción de moco o sangre por el recto. En la endoscopia se pueden observar eritema, granulación, friabilidad y, en los casos más graves, ulceraciones. La histología muestra zonas de inflamación activa con focos de criptitis y abscesos de las criptas. La estructura de las criptas es normal y esto la diferencia de la UC. Puede ser imposible distinguirla de la CD. A veces resultan útiles las enemas de ácidos grasos de cadena corta, aunque el tratamiento definitivo es la reanastomosis quirúrgica.

MANIFESTACIONES EXTRAINTESTINALES

Hasta un tercio de los pacientes con enteropatías inflamatorias tienen por lo menos una manifestación extraintestinal.

DERMATOLÓGICAS

El eritema nudoso (EN) ocurre hasta en 15% de los pacientes con CD y en 10% de los pacientes con UC. Las crisis suelen corresponder con la actividad intestinal; las lesiones cutáneas se desarrollan una vez que han aparecido los síntomas intestinales, y con frecuencia el paciente presenta además artritis periférica. Las lesiones del EN son nódulos rojos, calientes y tensos, que miden de 1 a 5 cm de diámetro y aparecen en la cara anterior de las extremidades

inferiores, los tobillos, las pantorrillas, los muslos y los brazos. El tratamiento es el de la enfermedad subyacente.

La piodermia gangrenosa (PG) se observa en 1 a 12% de los pacientes con UC y es menos frecuente en la enfermedad de Crohn. Aunque suele ocurrir después de que se ha establecido el diagnóstico de la IBD, puede aparecer años antes de que se presenten los síntomas intestinales, tiene un curso independiente de la enfermedad intestinal, responde mal a la colectomía e incluso puede desarrollarse años después de la proctocolectomía. Por lo común se asocia a enfermedad grave. Las lesiones suelen aparecer en la cara dorsal de los pies y las piernas, aunque también pueden surgir en brazos, tórax, estoma o incluso cara. La PG empieza como una pústula que se extiende de manera concéntrica para socavar rápidamente la piel sana. Entonces las lesiones se ulceran, con bordes violáceos rodeados de un anillo de eritema. Centralmente contienen tejido necrótico con sangre y exudado. Las lesiones pueden ser únicas o múltiples y crecer hasta alcanzar los 30 cm. A veces es muy difícil tratar tales lesiones, y obligan a utilizar antibióticos y glucocorticoides por vía intravenosa, dapsona, azatioprina, talidomida, ciclosporina intravenosa o infliximab.

Otras manifestaciones dermatológicas comprenden la piodermia vegetans que aparece en áreas intertriginosas, la pioestomatitis vegetans que afecta las membranas mucosas, el síndrome de Sweet, la dermatosis neutrófila y CD metastásica, un trastorno raro que se caracteriza por la formación de granulomas cutáneos. La psoriasis afecta de 5 a 10% de los pacientes con IBD y no tiene relación con la actividad intestinal. Las manchas cutáneas perianales se encuentran en 75 a 80% de los pacientes con CD, en especial cuando hay afección del colon. Las lesiones de la mucosa bucal son frecuentes en los pacientes con CD y raras en los que padecen UC, y consisten en estomatitis aftosa y lesiones en "empedrado" de la mucosa bucal.

REUMATOLÓGICAS

Las artritis periféricas se presentan en 15 a 20% de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, más a menudo con la enfermedad de Crohn, y empeoran con las exacerbaciones de la actividad intestinal. Son asimétricas, poliarticulares y migratorias, y afectan con mayor frecuencia las articulaciones grandes y las extremidades superiores e inferiores. El tratamiento se dirige a reducir la inflamación intestinal. En la UC grave, la colectomía con frecuencia cura la artritis.

La espondilitis anquilosante (*ankylosing spondylitis*, AS) ocurre en 10% de los pacientes con IBD y es más frecuente en la CD que en la UC. Alrededor de dos tercios de los pacientes con IBD tienen una prueba de AS positiva para el antígeno HLA-B27. La actividad de la AS no se corresponde con la del intestino, y no remite con los glucocorticoides o la colectomía. Por lo común afecta la columna y la pelvis, produciendo síntomas de dolor lumbar difuso, dolor en las nalgas y rigidez matutina. Su evolución es continua y progresiva, causando lesiones permanentes y deformidades del esqueleto. El infliximab reduce la inflamación raquídea y mejora el estado funcional y la calidad de vida.

La sacroileítis es simétrica, aparece con igual frecuencia en la UC que en la CD, es muchas veces asintomática, no se corresponde con la actividad intestinal y no necesariamente avanza a AS. Otras manifestaciones reumáticas incluyen osteoartropatía hipertrófica, osteomielitis pélvica-femoral y policondritis recidivante.

OCULARES

La incidencia de complicaciones oculares en la IBD es de 1 a 10%. Las más frecuentes son conjuntivitis, uveítis-iritis anterior y episcleritis. La uveítis se asocia tanto con la colitis de la UC como con la de la CD, puede ocurrir durante periodos de remisión y en ocasiones se produce después de la resección del intestino. Los síntomas consisten en dolor ocular, fotofobia, visión borrosa y cefalea. La intervención rápida, algunas veces con glucocorticoides generalizados, es esencial para prevenir la formación de cicatrices y el deterioro de la visión. La episcleritis es un trastorno benigno que se presenta con síntomas de quemazón ocular leve. Aparece en 3 a 4% de los pacientes con IBD, sobre todo en la colitis de Crohn, y se trata con glucocorticoides por vía tópica.

HEPATOBILIARES

La esteatosis hepática es detectable en alrededor de la mitad de las biopsias hepáticas anormales de pacientes con CD y UC; clínicamente suele haber hepatomegalia. El hígado graso suele ser consecuencia de la combinación de una enfermedad crónica debilitante, malnutrición y tratamiento con glucocorticoides. La colelitiasis es más frecuente en la CD que en la UC, y ocurre en 10 a 35% de los pacientes con ileítis o resección ileal. La formación de cálculos biliares se debe a la malabsorción de los ácidos biliares a consecuencia del decremento de la cantidad total de sales biliares y la secreción de bilis litógena.

La colangitis esclerosante primaria (PSC) se caracteriza por inflamación y fibrosis de los conductos biliares intrahepáticos y extrahepáticos, y con frecuencia desemboca en cirrosis biliar e insuficiencia hepática; de 1 a 5% de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal tienen PSC, mientras que de 50 a 75% de los pacientes con PSC padecen IBD. Aunque es posible que aparezca después del diagnóstico de la enfermedad inflamatoria intestinal, la colangitis esclerosante primaria se puede detectar antes o incluso años después de la proctocolectomía. La mayoría de los pacientes no presentan síntomas en el momento del diagnóstico; cuando éstos aparecen consisten en fatiga, ictericia, dolor abdominal, fiebre, anorexia y malestar general. La prueba diagnóstica de referencia tradicional es la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (*endoscopic retrograde cholangiopancreatography*, ERCP), pero la colangiopancreatografía mediante resonancia magnética (*magnetic resonance cholangiopancreatography*, MRCP) también es sensible y específica. La MRCP es un estudio diagnóstico inicial razonable en los niños y permite visualizar irregularidades, estenosis multifocales y dilataciones en todos los niveles del árbol biliar. En los pacientes con PSC, tanto la ERCP como la MRCP demuestran múltiples estenosis en las vías biliares que alternan con segmentos relativamente normales.

El ácido ursodesoxicólico (ursodiol) reduce las concentraciones séricas de fosfatasa alcalina y aminotransferasa, pero la mejoría histológica ha sido limitada. Dosis elevadas (25 a 30 mg/kg por día) pueden disminuir el riesgo de displasia colorrectal y cáncer con colitis ulcerosa y colangitis esclerosante primaria. La aplicación endoscópica de una endoprótesis confiere un efecto paliativo en la colestasis consecutiva a obstrucción de las vías biliares. Los pacientes con afección sintomática presentan cirrosis e insuficiencia hepática en un lapso de cinco a 10 años y tarde o temprano requieren trasplante hepático. Diez por ciento de los enfermos con colangitis esclerosante primaria presentan colangiocarcinoma y en ellos no es posible el trasplante. Los individuos con IBD y PSC corren mayor riesgo de sufrir cáncer de colon y habrán de someterse a detección sistemática cada año mediante colonoscopia y biopsia. La pericolangitis es un subgrupo de colangitis esclerosante primaria que se encuentra en casi 30% de los pacientes con enteropatías inflamatorias, está circunscrita a las vías biliares pequeñas y por lo general es benigna.

UROLÓGICAS

Las complicaciones genitourinarias más frecuentes son cálculos, obstrucción uretral y fístulas. La máxima frecuencia de nefrolitiasis (10 a 20%) se da en pacientes con CD después de la resección del intestino delgado. Los cálculos de oxalato cálcico se forman como consecuencia de la hiperoxaluria, debida al incremento de la absorción de oxalato de la dieta. En condiciones normales, el calcio de la dieta se combina con el oxalato intraluminal para formar sales insolubles de oxalato cálcico, que se eliminan por las heces. Sin embargo, en los pacientes con disfunción del íleon los ácidos grasos no absorbidos se unen al calcio y dejan libre el oxalato. Éste pasa al colon, donde se absorbe con facilidad, especialmente cuando hay una inflamación de la mucosa.

OSTEOPATÍAS METABÓLICAS

La baja masa ósea ocurre en 3 a 30% de los pacientes con enteropatías inflamatorias. El riesgo aumenta con glucocorticoides, ciclosporina, metotrexato y nutrición parenteral total (*total parenteral nutrition*, TPN). La absorción deficiente y la inflamación mediadas por IL-1, IL-6 y TNF también contribuyen a una baja densidad ósea. Se ha observado un incremento en la incidencia de fracturas de cadera, columna vertebral, muñeca y costillas: 36% en la enfermedad de Crohn y 45% en la colitis ulcerosa. El riesgo absoluto de una fractura osteoporótica es de casi 1% por persona por año. Las tasas de fractura, sobre todo en la columna y la cadera, fueron máximas en los ancianos (mayores de 60 años de edad). En un estudio se advirtió un índice de probabilidades de fracturas vertebrales de 1.72 y de fracturas de cadera de 1.59. La gravedad de la enfermedad predijo el riesgo de una fractura. Sólo 13% de los pacientes con enteropatías inflamatorias que han sufrido una fractura reciben algún tipo de tratamiento para la misma. Hasta 20% de la masa ósea puede perderse por año con el empleo crónico de glucocorticoides. El efecto depende de la dosificación. El budesónido también suprime el eje hipofisario-suprarrenal y por tanto conlleva el riesgo de ocasionar osteoporosis.

La osteonecrosis se caracteriza por muerte de osteocitos y adipocitos y finalmente colapso óseo. El dolor es exacerbado por el movimiento y el edema de las articulaciones. Afecta las caderas con más frecuencia que las rodillas y hombros, y en una serie, 4.3% de los pacientes presentaron osteonecrosis al cabo de seis meses de comenzar con glucocorticoides. El diagnóstico se establece mediante gammagrafía ósea o resonancia magnética nuclear, y el tratamiento consiste en controlar el dolor, descomprimir la médula y realizar una artroplastia.

TRASTORNOS TROMBOEMBÓLICOS

Los pacientes con enteropatías inflamatorias tienen un mayor riesgo de trombosis venosa y arterial aun cuando la enfermedad no se encuentre activa. Los

factores que intervienen en el estado de hipercoagulabilidad han incluido anormalidades en la interacción de las plaquetas y el endotelio, hiperhomocisteinemia, alteraciones en la cascada de la coagulación, alteraciones en la fibrinólisis, afección de microvesículas portadoras del factor de los tejidos, alteraciones en el sistema de coagulación normal por los autoanticuerpos, así como una predisposición genética. Asimismo, se ha observado una gama de vasculitis que afecta a vasos sanguíneos pequeños, medianos y de gran calibre.

OTROS TRASTORNOS

Las manifestaciones cardiopulmonares más frecuentes son endocarditis, miocarditis, pleuropericarditis y enfermedad pulmonar intersticial. En pacientes con IBD de larga evolución puede ocurrir amiloidosis secundaria o reactiva, especialmente en la enfermedad de Crohn. El material amiloide se deposita de manera generalizada y puede producir diarrea, estreñimiento e insuficiencia renal. Ésta se trata con éxito con colquicina. La pancreatitis es una manifestación extraintestinal rara de la IBD y se debe a fístulas duodenales, enfermedad de Crohn de localización ampollar, cálculos biliares, PSC, fármacos (como 6-mercaptopurina o azatioprina o, muy raras veces, agentes del tipo del 5-ASA), pancreatitis autoinmunitaria y enfermedad de Crohn primaria del páncreas.

CUADRO 289-6 PREPARADOS ORALES DE 5-ASA

Preparados	Formulación	Liberación	Dosificación por día
Con azo de enlace			
Sulfasalazina (500 mg) (Azulfadine)	Sulfapiridina-5-ASA	Colon	3-6 g (agudo) 2-4 g (mantenimiento)
Olsalazina (250 mg) (Dipentum)	5-ASA-5-ASA	Colon	1-3 g
Balsalazida (750 mg) (Colazal)	Aminobenzoil-alanina-5-ASA	Colon	6.75-9 g
De liberación retardada			
Mesalamina (400, 800 mg) (Asacol)	Eudragit S (pH 7)	Íleon distal-colon	2.4-4.8 g (agudo) 1.6-4.8 g (mantenimiento)
Claversal/Mesasal/Salofalk (250, 500 mg)	Eudragit L (pH 6)	Íleon-colon	1.5-3 g (agudo) 1.5-3 g (mantenimiento)
De liberación persistente			
Mesalamina (250, 500, 1 000 mg) (Pentasa)	Microgránulos de etilcelulosa	Estómago-colon	2-4 g (agudo) 1.5-4 g (mantenimiento)
De liberación prolongada			
Mesalamina (1.2 g) (bajo revisión por la FDA)	Mesalamina MMX (SPD476)	Íleon-colon	2.4-4.8 (agudo) 2.4-4.8 (mantenimiento)

℞ ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

FÁRMACOS 5-ASA. La clave del tratamiento de la colitis por UC y CD leve a moderada son la sulfasalazina y los demás fármacos 5-ASA. Los agentes mencionados son eficaces para inducir la remisión en UC y CD y para conservarla en UC; no se ha dilucidado si son útiles para conservar la remisión en enfermedad de Crohn.

La sulfasalazina fue desarrollada originalmente como tratamiento antibacteriano (sulfapiridina) y antiinflamatorio (ácido 5-aminosalicílico, 5-ASA) de los tejidos conjuntivos de las articulaciones y la mucosa del colon. Su estructura molecular proporciona un adecuado acceso al colon permitiendo que la molécula intacta pase a través del intestino delgado después de sufrir tan sólo una absorción parcial, y que sea escindida en el colon por las azorreductasas bacterianas que rompen el puente azo que une las porciones sulfa y 5-ASA. La sulfasalazina es eficaz en la inducción y el mantenimiento de la remisión en la colitis e ileocolitis leve a moderada de la UC y la CD, aunque su elevada tasa de efectos secundarios limita su empleo. Si bien es más eficaz en dosis más altas, con 6 a 8 g/día hasta 30% de los pacientes experimentan reacciones alérgicas o efectos secundarios intolerables, como cefalea, anorexia, náusea y vómito, que son atribuibles a la porción sulfapiridínica. Las reacciones de hipersensibilidad, independientemente de las concentraciones de sulfapiridina, consisten en exantema, fiebre, hepatitis, agranulocitosis, neumonitis por hipersensibilidad, pancreatitis, empeoramiento de la colitis y alteraciones reversibles de los espermatozoides. La sulfasalazina puede alterar también la absorción de folato, por lo que es necesario administrar suplementos de ácido fólico durante el tratamiento.

Los preparados más modernos de aminosalicilato sin sulfamidas aportan mayores cantidades del componente farmacológicamente activo de la sulfasalazina (5-ASA, mesalamina) al lugar de actividad de la enfermedad intestinal, limitando la toxicidad general. El receptor activado por el proliferador de los peroxisomas gamma (*peroxisome proliferator activated receptor-gamma*, PPAR-γ) puede mediar la acción terapéutica del 5-ASA al regular NF-κB. Entre los preparados de aminosalicilato sin sulfamidas se incluyen los transportadores alternativos unidos a azo, los dímeros de 5-ASA, los comprimidos dependientes del pH y las preparaciones de liberación continua. Todos tienen la misma eficacia que la sulfasalazina cuando se utilizan en concentraciones equimolares. La olsalazina está compuesta por dos radicales 5-ASA unidos por un puente azo, que es escindido por reducción bacteriana en el colon y libera las dos moléculas 5-ASA. Su eficacia es similar a la de la sulfasalazina para el tratamiento de la CD y la UC, aunque hasta 17% de los pacientes experimentan diarrea no sanguinolenta por el incremento de la secreción de líquido en el intestino delgado. La balsalazida contiene un puente azo que une la mesalamina a la molécula transportadora 4-aminobenzoil-β-alanina; se activa en el colon. El claversal es una forma de 5-ASA con cubierta entérica que consiste en mesalamina rodeada de un polímero de resina de base acrílica y una cubierta de celulosa que libera la mesalamina a un pH >6, nivel que está presente a partir de la mitad del yeyuno hasta el colon distal.

El asacol es también una forma con cubierta entérica de mesalamina, aunque tiene un perfil de liberación ligeramente diferente, ya que el 5-ASA se libera a pH >7. La disgregación de Asacol es variable; la rotura completa del comprimido ocurre en muchas partes diferentes del intestino, desde el delgado hasta el ángulo esplénico; presenta mayor permanencia gástrica cuando se toma con una comida. Se utiliza Asacol para desencadenar y mantener la remisión en la colitis ulcerosa y para lograr la remisión en la ileítis, la ileocolitis y la colitis de la enfermedad de Crohn, pero los metaanálisis no han demostrado que los medicamentos que contienen 5-ASA sean superiores al placebo para mantener la remisión en la enfermedad de Crohn. En el **cuadro 289-6** se muestran las dosis adecuadas de Asacol y de los compuestos 5-ASA. Entre 50 y 75% de los pacientes con UC y CD leve a moderada mejoran cuando se tratan con 2 g/día de 5-ASA; la respuesta a la dosis se mantiene hasta al menos los 4.8 g/día. Las dosis de 1.5 a 4 g/día mantienen la remisión en 50 a 75% de los pacientes con colitis ulcerosa.

La pentasa es otra formulación de mesalamina que utiliza una cubierta de etilcelulosa para permitir la absorción de agua en los pequeños lechos que contienen la mesalamina. El agua disuelve el 5-ASA, que entonces se difunde fuera del lecho hacia la luz. La desintegración de la cápsula se produce en el estómago. Entonces las microesferas se dispersan por todo el tubo intestinal desde el intestino delgado hasta el colon distal tanto en ayunas como con alimento. Los estudios comparativos con Pentasa y Asacol en la CD activa demostraron mejoría clínica o remisión en 40 a 60% de los enfermos. Los agentes de 5-ASA pueden ser eficaces en la profilaxis posoperatoria de la enfermedad de Crohn.

Las enemas tópicas de mesalamina son eficaces en la UC y la CD distales leves a moderadas. Se obtiene respuesta clínica en 80% de los pacientes con UC que presentan colitis distal hasta el ángulo esplénico. El tratamiento combinado con mesalamina tanto en forma oral como enema es más eficaz que cualquiera de los dos tratamientos por separado tanto en la colitis ulcerosa distal como en la difusa. Los supositorios de mesalamina son eficaces para tratar la proctitis.

GLUCOCORTICOIDES. La mayoría de los pacientes con UC moderada a grave se beneficia de la administración de glucocorticoides por vía oral o parenteral. La prednisona se inicia habitualmente en dosis de 40 a 60 mg/día para la UC activa que no responde al tratamiento con 5-ASA. Por vía parenteral se puede administrar hidrocortisona intravenosa en dosis de 300 mg/día o metilprednisolona, 40 a 60 mg/día. Ocasionalmente se prefiere utilizar corticotropina (ACTH) en los pacientes que no han recibido glucocorticoides, a pesar del riesgo de hemorragia suprarrenal. La ACTH tiene eficacia equivalente a la hidrocortisona por vía intravenosa en los pacientes con CD, tanto si han recibido previamente glucocorticoides como si no ha sido así.

Los glucocorticoides de aplicación tópica también son útiles para la colitis distal, y pueden servir como tratamiento coadyuvante en los pacientes con afección rectal además de enfermedad más proximal. Las enemas o espumas de hidrocortisona controlan la enfermedad activa, aunque todavía no se ha demostrado su eficacia en el tratamiento de sostén. Estos glucocorticoides se absorben en grado significativo por el recto y pueden provocar supresión suprarrenal si se administran por tiempo prolongado. El tratamiento tópico con 5-ASA es más eficaz que el tratamiento tópico con esteroides en la colitis ulcerosa distal.

Los glucocorticoides son también eficaces para el tratamiento de la CD moderada a grave, e inducen una tasa de remisión de 60 a 70%, en comparación con 30% del placebo. Los efectos diseminados de las presentaciones corrientes de glucocorticoides obligaron a elaborar preparados más potentes que se absorben en menor grado y que

tienen un metabolismo más intenso de primer paso. Los estudios con budesónido de liberación ileal controlada han tenido resultados casi iguales a los que se logran con la prednisona en casos de CD ileocólica, con menores efectos corticoideos adversos. El budesónido se utiliza durante dos a tres meses en dosis de 9 mg/día que se disminuyen lentamente. El budesónido en dosis de 6 mg/día es eficaz para disminuir las tasas de recidiva a los tres a seis meses pero no a los 12 meses en pacientes con enfermedad de Crohn con una remisión lograda con medicamentos.

Los glucocorticoides no son eficaces en el tratamiento de sostén de la UC ni de la CD. Una vez que se ha inducido la remisión clínica se deben retirar de manera gradual según la actividad clínica, normalmente a un ritmo no superior a 5 mg/semana. Por lo común se pueden reducir hasta los 20 mg/día en cuatro o cinco semanas, aunque a veces se requieren varios meses para interrumpirlos totalmente. Los efectos secundarios son numerosos, como retención de líquidos, estrías abdominales, redistribución de grasa, hiperglucemia, cataratas subcapsulares, osteonecrosis, miopatías, trastornos emocionales y síntomas de supresión. La mayor parte de estos efectos secundarios, aparte de la osteonecrosis, están relacionados con la dosis y la duración del tratamiento.

ANTIBIÓTICOS. Los antibióticos no son útiles en el tratamiento de la UC activa o quiescente. Sin embargo, la inflamación de la bolsa ileal, que aparece en un tercio de los pacientes con UC después de la colectomía y de la anastomosis con la bolsa mencionada, suele responder al tratamiento con metronidazol o ciprofloxacina.

El metronidazol es eficaz en la CD activa inflamatoria, fistulosa y perianal, y puede evitar las recaídas después de la resección ileal. La dosis más eficaz es de 15 a 20 mg/kg/día divididos en tres dosis; normalmente se puede mantener por varios meses. Los efectos secundarios más comunes son náusea, sabor metálico y reacciones de tipo disulfiram. Es posible que ocurra neuropatía periférica con la administración prolongada (varios meses), y en raras ocasiones se vuelve permanente a pesar de interrumpir el tratamiento. La ciprofloxacina (500 mg/12 h) también es útil en el tratamiento de la CD inflamatoria, perianal y fistulosa. Estos dos antibióticos deben utilizarse como fármacos de segunda línea en la CD activa después de los fármacos con 5-ASA, y como primera línea en la CD perianal y fistulosa. La rifaximina tiene actividad modesta en la enfermedad de Crohn.

AZATIOPRINA Y 6-MERCAPTOPURINA. La azatioprina y la 6-mercaptopurina (6-MP) son análogos de purinas utilizados comúnmente para el tratamiento de la IBD dependiente de glucocorticoides. La azatioprina se absorbe con rapidez y se convierte en 6-MP, que entonces es metabolizada al producto final activo, el ácido tioinosínico, un inhibidor de la síntesis de ribonucleótidos de purina y de la proliferación celular. Estos fármacos también inhiben la respuesta inmunitaria. La eficacia del tratamiento se observa a las tres a cuatro semanas. Su cumplimiento puede vigilarse midiendo los valores de 6-tioguanina y 6-metil-mercaptopurina, un producto final del metabolismo de la 6-MP. La azatioprina (2 a 3 mg/kg/día) o la 6-MP (1 a 1.5 mg/kg/día) se han utilizado con éxito en lugar de los glucocorticoides hasta en dos tercios de los pacientes con UC y CD en los que no había sido posible suprimir los esteroides. Existe entusiasmo por el uso de estos fármacos inmunorreguladores en el tratamiento de sostén tanto de la UC como de la CD, y para tratar la enfermedad perianal activa y las fístulas en la CD. Además, 6-MP o azatioprina pueden ser eficaces en la profilaxis posoperatoria de la enfermedad de Crohn.

Aunque la azatioprina y la 6-MP suelen tolerarse bien, en 3 o 4% de los pacientes ocurre pancreatitis; normalmente se presenta en las primeras semanas del tratamiento, y es casi siempre reversible cuando se interrumpe el fármaco. Otros efectos secundarios son náusea, fiebre, exantema y hepatitis. La supresión de la médula ósea (en especial la leucopenia) es dependiente de la dosis, y con frecuencia tardía, por lo que es necesario vigilar con regularidad el hemograma. Además, uno de cada 300 individuos carece de la metiltransferasa de tiopurina, la enzima controladora del metabolismo del fármaco; otro 11% de la población es heterocigoto, con actividad intermedia de la enzima. Ambas poblaciones tienen mayor riesgo de toxicosis a causa de la acumulación de los metabolitos de la tioguanina. Aunque puede realizarse seguimiento de las concentraciones de 6-tioguanina y 6-metilmercaptopurina para determinar la dosificación correcta del medicamento y disminuir la toxicidad, la dosificación basada en el peso es una alternativa aceptable. Las biometrías hemáticas completas y las pruebas de funcionamiento hepático habrán de vigilarse con frecuencia sea cual sea el plan de dosificación. Los pacientes con enteropatías inflamatorias tratados con azatioprina/6-MP tienen un riesgo cuatro tantos mayor de presentar linfoma. Este aumento en el riesgo podría deberse a los medicamentos, la enfermedad subyacente, o a ambas cosas a la vez.

METOTREXATO. El metotrexato (MTX) inhibe la reductasa de dihidrofolato, lo que provoca una alteración de la síntesis del DNA. Otras propiedades antiinflamatorias pueden estar relacionadas con el decremento de la producción de IL-1. El MTX intramuscular o subcutáneo (25 mg/semana) es eficaz para inducir la remisión y reducir la dosis de glucocorticoides; una dosis de 15 mg/semana es eficaz como tratamiento de sostén en la CD activa. Los posibles efectos tóxicos de este fármaco son leucopenia y fibrosis hepática, por lo que periódicamente hay que hacer hemogramas de control y vigilar las enzimas hepáticas. El cometido de la biopsia hepática en los pacientes tratados a largo plazo con MTX no está claro. La neumonitis por hipersensibilidad es una complicación rara aunque grave del tratamiento.

CICLOSPORINA. La ciclosporina (CSA) es un péptido lipofílico con un efecto inhibidor sobre los sistemas inmunitarios celular y humoral. La ciclosporina bloquea la producción de IL-2 por los linfocitos T cooperadores. La ciclosporina se une a la ciclofilina, y este complejo inhibe a la calcineurina, una enzima fosfatasa citoplásmica que interviene en la activación de los linfocitos T. La ciclosporina también inhibe en forma indirecta el funcionamiento de linfocito B al bloquear los linfocitos T cooperadores. Comienza a surtir efecto con más rapidez que la 6-MP y que la azatioprina.

La CSA es más eficaz administrada en dosis de 2 a 4 mg/kg/día IV en la UC grave resistente a los glucocorticoides por vía intravenosa, con una tasa de respuesta de 82%. Puede constituir una alternativa a la colectomía. El tratamiento a largo plazo con CSA por vía oral no es tan impresionante, aunque si el enfermo empezó el tratamiento con 6-MP o azatioprina en el momento de ser dado de alta del hospital, es posible mantener la remisión. La CSA por vía intravenosa es eficaz en 80% de los pacientes con fístulas rebeldes, aunque es necesario utilizar 6-MP o azatioprina para mantener la remisión. La CSA en monoterapia oral tan sólo resulta eficaz en las dosis más altas (7.5 mg/kg/día) para la enfermedad activa, y no es útil para mantener la remisión sin 6-MP ni azatioprina. Para la dosis de 2 mg/kg, las concentraciones se determinan mediante radioinmunoanálisis monoclonal o mediante el análisis de cromatografía líquida de gran rendimiento habrá de mantenerse entre 150 y 350 ng/mililitro.

La CSA puede producir efectos tóxicos importantes y es necesario vigilar con frecuencia la función renal. Los efectos secundarios más comunes son hipertensión, hiperplasia gingival, hipertricosis, parestesias, temblores, cefaleas y alteraciones de los electrólitos. El incremento de la creatinina obliga a reducir la dosis o suspender el fármaco. Otra posible complicación del tratamiento son las convulsiones, especialmente si los valores séricos de colesterol son inferiores a 3.1 mmol/L (<120 mg/100 ml). Se han descrito infecciones oportunistas, especialmente la neumonía por *Pneumocystis carinii*, con el tratamiento inmunosupresor combinado; por este motivo es necesario administrar profilaxis.

TACROLIMÚS. El tacrolimús es un antibiótico macrólido con propiedades inmunomoduladoras similares a las de la ciclosporina. Es 100 veces más potente que esta última y no depende de la bilis o de la integridad de la mucosa para absorberse. Estas propiedades farmacológicas hacen que el tacrolimús tenga una absorción oral satisfactoria pese a la afección de la parte proximal del intestino delgado por enfermedad de Crohn. Ha mostrado eficacia en niños con enteropatía inflamatoria resistente y en adultos con afección difusa del intestino delgado. También es eficaz en adultos con colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn dependientes o resistentes a esteroides, lo mismo que en la enfermedad de Crohn fistulizante resistente al tratamiento.

ANTICUERPOS ANTIFACTOR DE NECROSIS TUMORAL. El factor de necrosis tumoral (TNF) es una citocina inflamatoria esencial y mediadora de la inflamación intestinal. La expresión de TNF está elevada en la IBD. El infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico de ser humano y ratón contra el TNF que es extraordinariamente eficaz en la CD. Bloquea el TNF en el suero y en la superficie de las células, y probablemente lisa los macrófagos y las células T que lo producen mediante fijación del complemento y citotoxicidad dependiente de anticuerpo. El 65% de los pacientes con CD activa resistente a glucocorticoides, 6-MP o 5-ASA responderán al infliximab por vía intravenosa (5 mg/kg); un tercio obtendrán una remisión completa. De los enfermos que presentan respuesta inicial, 40% conservarán la remisión cuando menos por un año con la administración repetida de infliximab por venoclisis cada ocho semanas.

El infliximab también es eficaz en sujetos con CD que tienen fístulas perianales y enterocutáneas de tratamiento difícil, con un índice de respuesta de 68% (disminución a la mitad del material drenado por la fístula) e índice de remisión completa de 50%. En muchos pacientes suele requerirse una nueva venoclisis cada ocho semanas para conservar los beneficios terapéuticos.

La aparición de anticuerpos contra infliximab (*antibodies to infliximab*, ATI) se acompaña de un mayor peligro de reacciones a la venoclisis y una menor respuesta al tratamiento. Existe una mayor posibilidad de que surjan ATI en individuos que reciben las venoclisis según las necesidades o en forma episódica, en vez de periódicamente (cada ocho semanas). Cuando se utiliza infliximab en forma episódica para las exacerbaciones, los pacientes deben utilizar inmunosupresión concomitante con AZA, 6-MP o metotrexato en dosis terapéuticas para disminuir las consecuencias clínicas de la inmunogenicidad de los anticuerpos quiméricos. Asimismo, la profilaxis con hidrocortisona antes de cada infusión de infliximab también disminuirá la formación de anticuerpos a infliximab. Los anticuerpos a infliximab generalmente son la causa cuando la calidad de la respuesta o la duración de la misma a la infusión de infliximab disminuyen. El incrementar la dosificación a 10 mg/kg restablece la eficacia del medicamento.

En los ensayos sobre la enfermedad de Crohn y artritis reumatoide (*rheumatoid arthritis*, RA) se diagnosticaron seis linfomas en 4 148 años-paciente de seguimiento por contraposición contra ninguno para 691 años-paciente con placebo. Todos los linfomas

se presentaron en enfermos tratados con inmunosupresión concomitante. Otros problemas que conlleva el infliximab son las reacciones agudas a la infusión, la enfermedad grave por el suero y el mayor riesgo de infecciones, en particular la reactivación de la tuberculosis latente. Raras veces el infliximab se ha relacionado con neuritis óptica, convulsiones, inicio reciente o exacerbaciones de síntomas clínicos y datos radiográficos de trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central, entre los que se incluyen esclerosis múltiple. Puede exacerbar los síntomas en pacientes con insuficiencia cardiaca de la clase funcional III/IV de la *New York Heart Association*.

Está demostrada la eficacia de infliximab en la colitis ulcerosa. En dos ensayos extensos aleatorizados, comparados con placebo, 37 a 49% de los pacientes respondieron a infliximab y 22 y 20% de los enfermos pudieron mantener la remisión después de 30 y 54 semanas, respectivamente. Los enfermos recibieron infliximab en las semanas cero, dos y seis y luego cada ocho semanas, hasta el término del estudio.

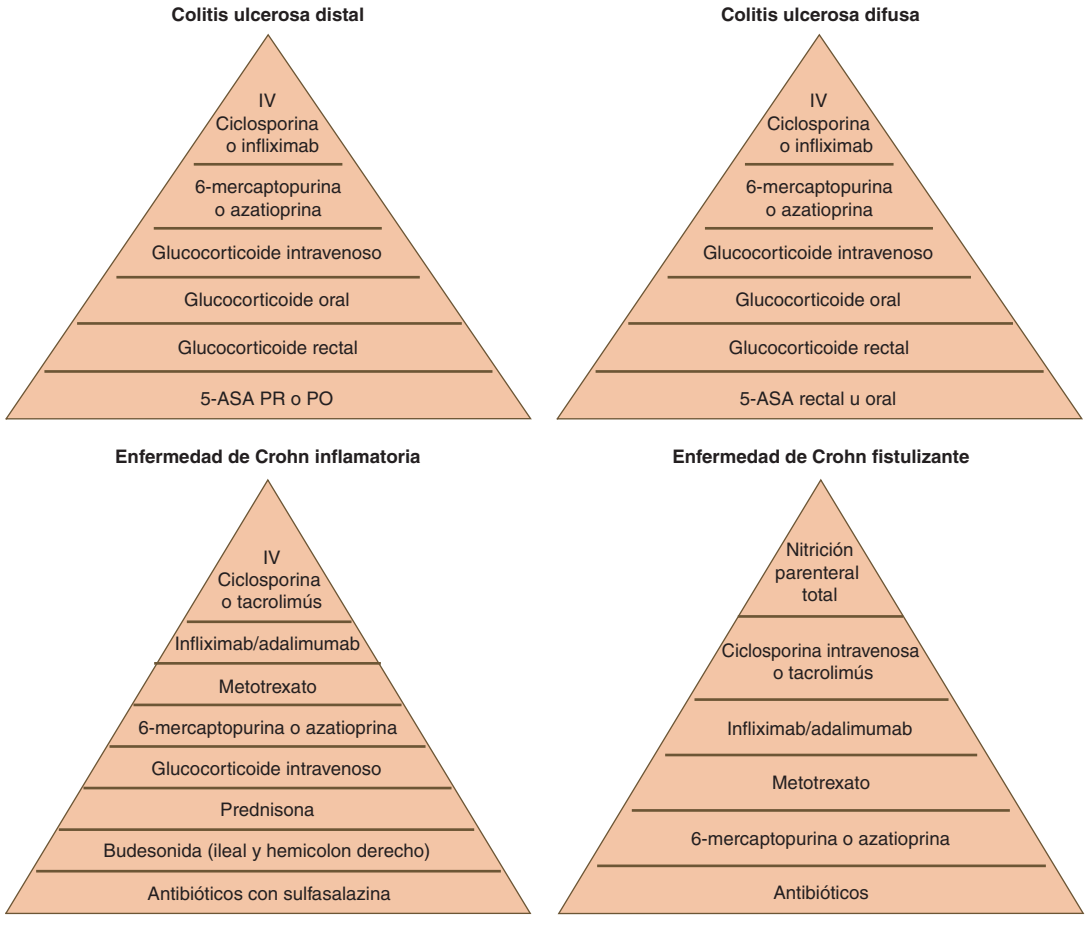

FIGURA. 289-9. Tratamiento médico de las enteropatías inflamatorias.

Tratamientos nutricionales. Los antígenos de la dieta pueden estimular la respuesta inmunitaria de la mucosa. Los pacientes con CD activa responden al reposo intestinal, al igual que a la nutrición enteral o parenteral total (TPN). El reposo intestinal y la TPN son tan eficaces como los glucocorticoides para inducir la remisión de una CD activa, pero no son útiles como tratamiento de sostén. La nutrición enteral en forma de preparados elementales o basados en péptidos también es tan eficaz como los glucocorticoides o la TPN, aunque estas dietas no tienen buen sabor. Las dietas enterales proporcionan al intestino delgado los nutrimentos vitales para el crecimiento celular y no tienen las complicaciones de la TPN. En contraste con la enfermedad de Crohn, la intervención en la dieta no disminuye la inflamación en la colitis ulcerosa. El tratamiento médico estándar de la colitis ulcerosa y de la enfermedad de Crohn se muestra en la **figura 289-9**.

NUEVOS AGENTES INMUNOSUPRESORES. Se ha demostrado que la talidomida inhibe la producción de TNF por los monocitos y otras células. La talidomida es eficaz en la enfermedad de Crohn rebelde a los glucocorticoides y la fistulosa, pero se requieren estudios comparativos aleatorizados.

El adalimumab es un anticuerpo IgG1 monoclonal humano recombinante que contiene sólo secuencias de péptido humano y que se inyecta por vía subcutánea; se une al TNF-α y neutraliza su función al bloquear la interacción entre el TNF y su receptor en la superficie celular. Por tanto, al parecer su mecanismo de acción es similar al del infliximab, pero es menor su inmunogenicidad. El adalimumab está recién aprobado para el tratamiento de la enfermedad de Crohn. Ha demostrado perspectivas favorables en el tratamiento de la enfermedad de Crohn en diversos estudios y es útil en pacientes alérgicos al infliximab.

El Certolizumab Pegol es una forma pegilada de anticuerpo anti-TNF que se administra por vía subcutánea una vez al mes; aplicado por vía SC fue eficaz para desencadenar una respuesta clínica en pacientes con enfermedad de Crohn con inflamación activa.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO. Colitis ulcerosa. Casi la mitad de los pacientes con UC crónica extensa tendrán que ser sometidos a tratamiento quirúrgico en los primeros 10 años de la enfermedad. Las indicaciones de la cirugía se enumeran en el **cuadro 289-7**. La morbilidad es de alrededor de 20% en la cirugía programada, 30% en la urgente y 40% en la proctocolectomía de urgencia. Los riesgos son principalmente hemorragias, contaminación y sepsis y lesiones nerviosas. En la IPAA la cirugía es el tratamiento de elección.

Dado que la UC es una enfermedad de la mucosa, es posible disecar la del recto y extraerla hasta la línea dentada del ano o 2 cm en sentido proximal a éste. El íleon se prepara dentro de una bolsa que sirve como neorrecto. Entonces se sutura circunferencialmente la bolsa ileal al ano de manera terminoterminal. Si se realiza con cuidado, esta intervención conserva el esfínter anal y mantiene la continencia. La morbilidad operatoria global es de 10% y la principal complicación es la obstrucción intestinal. En 5 a 10% de los pacientes la técnica falla, haciendo necesaria una ileostomía permanente. Por lo común se deja alguna pequeña porción de mucosa rectal inflamada, por lo que es necesaria la vigilancia endoscópica. En raras ocasiones se ha producido una displasia primaria de la mucosa ileal de la bolsa.

Los pacientes en los que se realiza esta intervención suelen hacer de seis a ocho deposiciones diarias. Sin embargo, utilizando índices de calidad de vida validados, refieren mejor rendimiento en los deportes y en la actividad sexual que aquellos a los que se practica la ileostomía. La complicación tardía más frecuente de esta operación es la bolsitis, que ocurre en alrededor de un tercio de los pacientes con UC. Este síndrome consiste en incremento de la frecuencia de deposiciones, diarreas acuosas, retortijones, tenesmo, goteo nocturno de heces, artralgias, mialgias y fiebre. Por medio de los resultados de las biopsias de sacabocado se puede diferenciar entre la inflamación verdadera de la bolsa ileal y CD primaria. Por lo común la inflamación reacciona a los antibióticos, pero en 3 a 5% de los pacientes es rebelde al tratamiento y obliga a "desmantelar" la bolsa artificial. Un preparado probiótico

CUADRO 289-7 INDICACIONES DE LA CIRUGÍA

Colitis ulcerosa	Enfermedad de Crohn
Enfermedad intratable	**De intestino delgado**
Enfermedad fulminante	Estenosis y obstrucción que no responden al tratamiento médico
Megacolon tóxico	Hemorragia masiva
Perforación de colon	Fístula resistente
Hemorragia cólica masiva	Absceso
Enfermedad extracólica	**De colon y recto**
Obstrucción del colon	Enfermedad intratable
Profilaxis de cáncer de colon	Enfermedad fulminante
Displasia o cáncer de colon	Enfermedad perianal que no responde al tratamiento médico
	Fístula resistente
	Obstrucción del colon
	Profilaxis del cáncer
	Displasia o cáncer de colon

muy concentrado con cuatro cepas de *Lactobacillus*, tres cepas de *Bifidobacterium* y una cepa de *Streptococcus salivarius* previene el inicio de la bolsitis cuando se toma diariamente.

Enfermedad de Crohn. La mayoría de los pacientes con CD precisan al menos una intervención quirúrgica durante su vida. La necesidad de la cirugía está relacionada con la duración de la enfermedad y el lugar afectado. Los pacientes con enfermedad en el intestino delgado tienen 80% de probabilidades de precisar intervención quirúrgica. En los que sólo tienen colitis el riesgo es de 50%. El tratamiento quirúrgico es una opción sólo cuando la farmacoterapia ha fracasado o las complicaciones obligan a su aplicación. En el cuadro 289-7 se muestran las indicaciones para el tratamiento quirúrgico.

Enfermedad del intestino delgado. Dado que la CD es crónica y recurrente, sin una curación quirúrgica clara, se debe resecar la menor cantidad posible de intestino delgado. Las alternativas quirúrgicas actuales del tratamiento de la CD obstructiva son la resección local del segmento afectado y la estenoplastia. La resección quirúrgica del segmento enfermo es la técnica que se aplica con mayor frecuencia, y en gran parte de los casos es posible realizar una anastomosis primaria para restituir la continuidad. Si se ha resecado ya una buena parte del intestino delgado y las estenosis son cortas, con zonas intermedias de mucosa normal, se debe realizar una estenoplastia para evitar un intestino de longitud funcionalmente insuficiente. El área estenosada se incide en sentido longitudinal y la incisión se sutura de manera transversal, ensanchando así la zona estenótica. Las complicaciones de esta técnica son íleo prolongado, hemorragias, fístulas, abscesos, goteo y reestenosis.

Enfermedad colorrectal. Un gran porcentaje de pacientes con CD del colon precisan cirugía por enfermedad intratable, fulminante o anorrectal. Se dispone de diversas alternativas quirúrgicas, que oscilan entre una ileostomía temporal y la resección de los segmentos enfermos del colon, o incluso de todo el colon y el recto. En los pacientes con afección segmentaria es posible realizar resecciones cólicas segmentarias con anastomosis terminoterminales. En 20 a 25% de los pacientes que presentan una colitis extensa, el recto está suficientemente respetado para poder conservarlo. La mayoría de los cirujanos consideran que la bolsa ileal con anastomosis anal está contraindicada en la CD a causa de la elevada incidencia del fracaso de la bolsa. Una colostomía derivativa puede facilitar la cicatrización de una enfermedad perianal grave o de las fístulas rectovaginales, aunque la enfermedad casi siempre reaparece con la reanastomosis. Con frecuencia en estos pacientes es necesario realizar una proctocolectomía total con ileostomía.

ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL Y EMBARAZO

Las personas con las formas quiescentes de UC y CD tienen índices normales de fecundidad; en la CD las trompas de Falopio pueden mostrar cicatrices por el proceso inflamatorio, especialmente en el lado derecho, por la cercanía al íleon terminal. Además, los abscesos perirrectales, perineales y rectovaginales y las fístulas pueden originar dispareunia. La infecundidad en los varones puede ser causada por la sulfasalazina, pero una vez que se interrumpe el tratamiento aquélla se revierte.

En los casos leves o quiescentes de UC y CD, el pronóstico fetal es casi normal. Aumentan los índices de abortos espontáneos, óbitos fetales y defectos al intensificarse la actividad de la enfermedad pero no por acción de los fármacos. La evolución de CD y UC durante el embarazo más bien se relaciona con la actividad de la enfermedad en la fecha de la concepción. Las pacientes deben estar en fase de remisión durante seis meses antes de concebir. Casi todas las mujeres con CD pueden dar a luz por vía vaginal, pero la vía preferida del parto en aquellas con abscesos y fístulas anorrectales y perirrectales puede ser la cesárea, para disminuir la posibilidad de que surjan fístulas o se extiendan a la cicatriz de episiotomía.

Sulfasalazina, mesalamina y balsalazida son seguras durante el embarazo y la lactancia, pero si se usa sulfasalazina habrá que complementar la terapia con ácido fólico. Los agentes tópicos a base de 5-ASA también son seguros en embarazo y lactancia. Por lo común los glucocorticoides son inocuos durante el embarazo y están indicados en mujeres con actividad moderada a intensa de la enfermedad. La cantidad de glucocorticoides que recibe el lactante por la leche materna es mínima. Los antibióticos más inocuos para utilizar contra la CD en el embarazo, por lapsos breves (semanas, no meses), son ampicilina y cefalosporina. El metronidazol puede usarse en el segundo o tercer trimestre. La ciprofloxacina origina lesiones de cartílago en animales inmaduros y es mejor no usarla, porque no se cuenta con datos de sus efectos en el crecimiento y el desarrollo humanos.

La 6-MP y la azatioprina plantean pocos o ningún riesgo durante el embarazo, aunque la experiencia con ellos es limitada. Si a la paciente no se le puede suprimir el tratamiento, o la enfermedad sufre una exacerbación que hace necesario utilizar 6-MP/azatioprina durante la gestación, el tratamiento debe mantenerse con el consentimiento informado de la paciente. Sus efectos durante la lactancia son desconocidos.

Existen pocos datos sobre el empleo de la ciclosporina durante el embarazo. En un pequeño número de pacientes con IBD grave tratadas con ciclosporina por vía intravenosa durante el embarazo, 80% de las gestaciones llegaron a término sin toxicosis renal, malformaciones congénitas ni defectos del desarrollo. Sin embargo, a causa de la falta de datos, probablemente se debe evitar el empleo de la ciclosporina a menos que la única alternativa sea la cirugía. El metotrexato está contraindicado en el embarazo y la lactancia. No se ha observado con el infliximab un aumento en el riesgo de mortinatos o de abortos espontáneos.

La cirugía en la UC se debe aplicar sólo para las indicaciones de urgencia, como hemorragia grave, perforación y megacolon resistente al tratamiento médico. La colectomía total con ileostomía tiene 50 a 60% de riesgo de aborto espontáneo posoperatorio. La mortalidad fetal también es elevada en la cirugía de la CD. Las mujeres con IPAA tienen mayor frecuencia de defecaciones por la noche en el embarazo, pero esto se resuelve después del parto. Hasta en 8% de las personas con ileostomía se ha observado obstrucción o íleo adinámico transitorio de intestino delgado.

CÁNCER EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

COLITIS ULCEROSA

Los pacientes con UC de larga evolución tienen mayor riesgo de presentar displasia epitelial del colon y carcinoma (fig. 289-9).

El riesgo de neoplasia en la UC crónica aumenta con la duración y extensión de la enfermedad. En los pacientes con pancolitis el riesgo de cáncer se incrementa de 0.5 a 1% por año después de los ocho a 10 años de enfermedad. El único estudio de vigilancia prospectivo comunicó una menor tasa de cáncer; 2.5% a 20 años de enfermedad, 7.6% a 30 años de la enfermedad y 10.8% a los 40 años. Las tasas de cáncer de colon son más altas que en la población general, y la vigilancia colonoscópica es la norma asistencial.

La colonoscopia anual o bianual con múltiples biopsias se recomienda en los pacientes con más de ocho a 10 años de pancolitis, o con 12 a 15 años de colitis del lado izquierdo, y se ha utilizado ampliamente para detectar y vigilar la aparición de displasia y carcinoma. Los factores de riesgo para el cáncer en la colitis ulcerosa incluyen enfermedad de duración prolongada, afección difusa, antecedente familiar de cáncer de colon, colangitis esclerosante primaria, una estenosis del colon y la detección de seudopólipos posinflamatorios en el examen colonoscópico.

ENFERMEDAD DE CROHN

Los factores de riesgo para desarrollar cáncer en la colitis de Crohn son afección de duración prolongada y difusa, segmentos colónicos derivados, estenosis del colon, colangitis esclerosante primaria y antecedente familiar de cáncer del colon. El riesgo de cáncer en la CD y en la UC probablemente es equivalente, con extensiones y duración de la enfermedad similares. En personas con colitis de Crohn extensa, 22% terminaron por mostrar displasia o cáncer en el cuarto examen de vigilancia después de que la colonoscopia de cribado no arrojó datos positivos. De esta manera, en personas con colitis crónica de Crohn se recomienda la misma vigilancia endoscópica utilizada en UC. Cabe utilizar un colonoscopio pediátrico para ir más allá de las estenosis angostas en personas con CD, pero hay que pensar en la práctica de una operación en pacientes sintomáticos con estenosis irreductibles, es decir, que no permiten el paso del colonoscopio.

TRATAMIENTO DE LA DISPLASIA Y EL CÁNCER

La displasia puede ser plana o polipoide. Si en la vigilancia colonoscópica se detecta displasia de alta gradación (*high-grade dysplasia*, HGD), el tratamiento ordinario de la UC es la colectomía, y en el caso de la CD es la colectomía o la ablación segmentaria. Si se detecta displasia plana de baja gradación (*low-grade dysplasia*, LGD) **(fig. 289-10)**, casi todos los investigadores recomiendan la colectomía inmediata. Pueden coexistir adenomas en sujetos con UC y CD y colitis crónica, y habrá que extirparlos por el endoscopio, a condición de que en la biopsia de la mucosa circundante no se identifiquen signos de displasia.

Los pacientes con enteropatías inflamatorias también tienen un mayor riesgo de otras neoplasias malignas. Los individuos con enfermedad de Crohn corren un mayor riesgo de linfoma no Hodgkin, leucemia y síndromes mielodisplásicos. La afección perianal crónica grave y complicada en los pacientes con enfermedad de Crohn guarda relación con un mayor riesgo de cáncer en la parte baja del recto y en el conducto anal (cáncer de células escamosas). Si bien el riesgo absoluto de adenocarcinoma del intestino delgado en los pa-

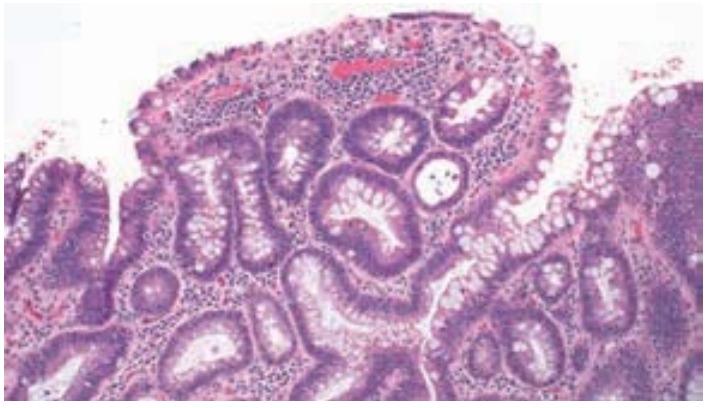

FIGURA 289-10. Vista de displasia leve con resolución mediana en un paciente con colitis ulcerosa crónica. Las criptas con displasia leve se encuentran interpuestas entre criptas en regeneración. (*Cortesía del Dr. R Odze, Division of Gastrointestinal Pathology, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts; reproducida con autorización.*)

cientes con enfermedad de Crohn es bajo (2.2% a 25 años en un estudio), los pacientes con afección crónica y difusa del intestino delgado habrán de someterse a detección sistemática.

CALIDAD DE VIDA EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

La valoración de la calidad de vida relacionada con la salud tiene un importante cometido en la evaluación y el tratamiento de los pacientes con IBD. Aunque los ensayos clínicos en general se basan en los índices tradicionales de actividad de la enfermedad, como el *Crohn's Disease Activity Index* para medir la eficacia terapéutica, estos marcadores no reflejan la calidad de vida. El *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire* es un instrumento validado específico de la enfermedad que se utiliza para medir la calidad de vida. Se trata de un cuestionario de 32 preguntas que mide la función global, los síntomas generales e intestinales, las limitaciones funcionales y sociales, y la función emocional. Cuando se comparan con la población general, los pacientes con IBD presentan un deterioro de su calidad de vida en las seis categorías. Las preocupaciones más frecuentes de los pacientes con UC son llevar una bolsa de ostomía, padecer un cáncer, los efectos de la medicación, la naturaleza incierta de su enfermedad y tener que someterse a una intervención quirúrgica. Los temores más frecuentes de los pacientes con CD son la naturaleza incierta de la enfermedad, el nivel de energía, los efectos de la medicación, tener que someterse a una intervención quirúrgica y llevar una bolsa de ostomía.

LECTURAS ADICIONALES

Abreu MT et al: Mutations in NOD2 are associated with fibrostenosing disease in patients with Crohn's disease. Gastroenterology 123(3):679, 2002

Austin G et al: Positive and negative predictive values: Use of inflammatory bowel disease serologic markers. Am J Gastroenterology 101:413, 2006

Baumgart DC, Sandborn WJ: Inflammatory bowel disease: Clinical aspects and established and evolving therapies. Lancet 369:1641, 2007

Itzkowitz S et al: Consensus conference: Colorectal cancer screening and surveillance in inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis 11(3):314, 2005

Kornbluth A et al: Ulcerative colitis practice guidelines in adults. Am J Gastroenterol 99(7):1371, 2004

Loftus EV: Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. Gastroenterology 126:1504, 2004

Rutgeerts P et al: Optimizing anti-TNF treatment in inflammatory bowel disease. Gastroenterology 126:1593, 2004

Rutter MD et al: Thirty-year analysis of a colonoscopic surveillance program for neoplasia in ulcerative colitis. Gastroenterology 130:1030, 2006

290 Síndrome de colon irritable

Chung Owyang

El síndrome de colon irritable (*irritable bowel syndrome*, IBS) es un trastorno digestivo caracterizado por alteración de los hábitos intestinales y dolor abdominal en ausencia de anormalidades estructurales detectables. No existen marcadores diagnósticos claros para esta enfermedad, por lo que su diagnóstico se basa en la presentación clínica. En el año 2006 se revisaron los criterios Roma II para el diagnóstico de IBS **(cuadro 290-1)**. Éste es uno de los trastornos más comunes en la práctica clínica, pero de los peor comprendidos. En todo el mundo, casi 10 a 20% de los adultos y adolescentes tienen síntomas compatibles con IBS y en la mayor parte de los estudios se encuentra predominio en mujeres. Los síntomas aparecen y desaparecen con el paso del tiempo y a menudo presentan superposición con otros trastornos funcionales como fibromialgias, cefaleas, dorsalgia o síntomas genitourinarios. La gravedad de los síntomas varía y puede alterar de manera significativa la calidad de vida, dando origen a altos costos por atención médica. Los avances en investigación básica, mecánica y clínica han mejorado la comprensión del trastorno y sus determinantes en psicología y fisiología. Hay participación variable en la alteración de la motilidad gastrointestinal (GI), hiperalgesia visceral, trastornos en la interacción entre encéfalo-intestino, procesamiento anormal en el sistema nervioso central, sucesos autonómicos y hormonales, factores genéticos y ambientales y trastornos psicosociales, lo que depende del individuo. Este progreso puede dar origen a mejores métodos de tratamiento.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El IBS es un trastorno que afecta a individuos de todas las edades, aunque la mayoría de los pacientes inician con síntomas antes de los 45 años de edad. Los individuos de mayor edad tienen menor frecuencia reportada. Se establece el diagnóstico de IBS en mujeres dos o tres veces más que en varones y éstas constituyen hasta 80% de la población con IBS grave. Como se menciona en el cuadro 290-1, los síntomas fundamentales para el diagnóstico de IBS incluyen dolor o molestias abdominales. Estos síntomas mejoran con la defecación, o bien pueden relacionarse con cambios en la frecuencia de las evacuaciones o con la forma de las heces. El estreñimiento o la diarrea indolora no satisfacen los criterios diagnósticos para clasificarla como IBS. Los síntomas de apoyo que no son parte de los criterios diagnósticos incluyen esfuerzo durante la defecación, urgencia, tenesmo, evacuación de moco y distensión abdominal.

Dolor abdominal. Con base en los criterios diagnósticos actuales para IBS, el dolor o molestias abdominales son prerrequisitos para el diagnóstico clínico de IBS. El dolor abdominal tiene intensidad y ubicaciones variables en gran medida. El dolor a menudo se ubica en el hipogastrio en 25% de los casos, del lado derecho en 20%, del lado izquierdo en 20% y en el epigastrio en 10% de los pacientes. Con frecuencia es episódico y de tipo retortijón, aunque es posible que se superponga a un fondo de molestia constante. Puede

CUADRO 290-1 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS PARA EL SÍNDROME DE COLON IRRITABLE[a]

Dolor o molestias abdominales recurrentes[b] por al menos tres días por mes en los últimos tres meses relacionados con *dos o más* de los siguientes datos:
1. Mejoría con la defecación
2. Inicio relacionado con cambios en la frecuencia de las evacuaciones
3. Inicio relacionado con cambio en la forma de las heces (aspecto)

[a] Los criterios se satisfacen por al menos tres meses con inicio de los síntomas al menos seis meses antes del diagnóstico.
[b] Molestia abdominal indica la sensación incómoda que no es descrita por el paciente, como dolor. En estudios clínicos e investigaciones de fisiopatología, es necesario como criterio de inclusión que la frecuencia de dolor/molestias abdominales tenga una duración de al menos dos días por semana durante el estudio.
Fuente: tomado y adaptado de Longstreth y colaboradores.

ser un dolor suficientemente leve para ser ignorado, o interferir en las actividades cotidianas. A pesar de ello, la malnutrición por ingesta inadecuada de calorías es extraordinariamente rara en el síndrome de colon irritable. La privación de sueño es también rara, porque el dolor abdominal aparece casi siempre durante las horas de vigilia. Sin embargo, los enfermos con IBS intenso suelen despertarse repetidas veces por la noche, y en consecuencia, el dolor nocturno es un factor poco útil para discriminar entre la enteropatía orgánica y la funcional. El dolor suele ser exacerbado por las comidas o el estrés emocional y aliviado por la expulsión de gases o excremento. Además, las mujeres con IBS suelen señalar que sus síntomas empeoran en las fases premenstrual y menstrual.

Hábitos intestinales alterados. La alteración de los hábitos intestinales es la característica clínica más constante del síndrome de colon irritable. Las características predominantes son el estreñimiento alternado con diarrea, por lo general con predominio de uno de los dos. Al principio, el estreñimiento suele ser episódico, pero con el tiempo se vuelve continuo y cada vez más intratable con laxantes. Por lo común las heces son duras y de calibre estrecho, posiblemente como reflejo de deshidratación excesiva provocada por retención prolongada en el colon y espasmo. La mayoría de los pacientes también experimentan una sensación de evacuación incompleta, lo que ocasiona intentos repetidos de defecación en un corto periodo. Los pacientes en los que el estreñimiento es el síntoma predominante pueden sufrirlo durante semanas o meses, interrumpido por breves lapsos de diarrea. En otros casos, es la diarrea el síntoma predominante, como deposiciones poco voluminosas de heces blandas, en general por debajo de 200 ml. En el síndrome de colon irritable no ocurre diarrea nocturna. La diarrea se puede agravar por el estrés o con la comida. A veces, la deposición se acompaña de grandes cantidades de moco; de ahí el término *colitis mucosa* utilizado con frecuencia para describir este trastorno. No obstante, es un nombre inadecuado, ya que no hay inflamación. El sangrado no es característico del síndrome de colon irritable a menos que haya hemorroides, y no ocurren malabsorción ni pérdida de peso.

Los subtipos de rasgos intestinales son muy inestables. En poblaciones de pacientes con tasas de prevalencia cercanas a 33% de IBS con predominio de la diarrea (IBS-D), IBS con predominio del estreñimiento (*IBS-constipation*, IBS-C) y IBS mixta (IBS-M) 75% de los pacientes cambiaron de subtipo y 29% cambiaron entre IBS-C y IBS-D en el lapso de un año. La heterogeneidad y evolución variable de las evacuaciones en IBS incrementa la dificultad de realizar estudios de fisiopatología y estudios clínicos.

Gas y flatulencia. Los pacientes con síndrome de colon irritable a menudo se quejan de distensión abdominal e incremento de los eructos o flatulencia, que atribuyen a un aumento del gas intestinal. Aunque algunos pacientes con estos síntomas realmente tienen mayor cantidad de gas, las determinaciones cuantitativas revelan que la mayoría de quienes expresan este síntoma no generan más cantidad de gas intestinal de la normal. Muchos de los pacientes con IBS tienen trastornos del tránsito de cargas de gases intestinales y menor tolerancia a éstas. Además, estos pacientes tienden a experimentar reflujo de gas desde la porción más distal del intestino hasta la más proximal, lo que podría explicar los eructos.

Síntomas digestivos superiores. Entre 25 y 50% de los pacientes con IBS se quejan de dispepsia, pirosis, náusea y vómito. Todo ello sugiere que pueden estar implicadas otras regiones intestinales además del colon. Los registros ambulatorios prolongados de la motilidad del intestino delgado en estos pacientes muestran una gran incidencia de alteraciones en dicho órgano durante el periodo de vigilia. Las pautas motoras nocturnas no son diferentes de las que se observan en los testigos sanos. Se advierte enorme superposición entre las características de la dispepsia y las del IBS. La prevalencia de IBS es mayor en sujetos dispépticos (31.7%) que entre quienes no señalan tales síntomas (7.9%). Por el contrario, 55.6% de individuos con IBS notifican síntomas de dispepsia. Además, los síntomas abdominales funcionales cambian con el paso del tiempo; las personas con dispepsia o IBS predominante pueden mostrar fluctuaciones entre los dos extremos. Así, dispepsia funcional y IBS pueden ser dos manifestaciones de un trastorno único más extenso del aparato digestivo. Además, los síntomas del IBS prevalecen en individuos con dolor retroesternal extracardiaco, lo cual sugiere superposición con otros trastornos intestinales funcionales.

FISIOPATOLOGÍA

La patogenia del IBS se conoce mal, aunque para explicarla se han propuesto la actividad normal motora y sensitiva del intestino, una disfunción nerviosa central, trastornos psicológicos, estrés y factores luminales.

Los estudios de la actividad mioeléctrica y motora del colon en una situación basal no estimulada no han indicado anomalías constantes en el IBS. En cambio, las anomalías motoras de dicho órgano son más notables en condiciones de estimulación en el caso de IBS. Las personas con este síndrome pueden presentar mayor actividad motora rectosigmoide incluso 3 h después de consumir una comida. De modo similar, la inflación de balones intrarrectales en individuos con IBS en que predominan la diarrea o el estreñimiento origina notable actividad contráctil desencadenada por la distensión, y dicha actividad puede ser prolongada. Los registros del colon transverso, descendente y sigmoides muestran que el índice de motilidad y la amplitud máxima de las contracciones de propagación de alta amplitud (*high-amplitude propagated contractions*, HAPC) en pacientes con IBS propensos a la diarrea fueron más elevados en comparación con los de individuos sanos y se asoció con tránsito colónico rápido y se acompañó de dolor abdominal.

Al igual que sucede en los estudios de actividad motora, estos pacientes con frecuencia tienen respuestas sensitivas excesivas a los estímulos viscerales. El dolor posprandial se ha relacionado temporalmente con la entrada del bolo alimenticio en el ciego en 74% de los enfermos. El inflado de un globo rectal produce sensaciones tanto indoloras como dolorosas con volúmenes más bajos en pacientes con síndrome de colon irritable que en los testigos sanos, sin alterar la tensión rectal, lo que sugiere una disfunción aferente visceral. Estudios similares demuestran hipersensibilidad gástrica y esofágica en pacientes con dispepsia no ulcerosa y dolor cardiaco no torácico, lo que plantea la posibilidad de que todos estos trastornos tengan una base fisiopatológica similar. Los lípidos disminuyen el nivel límite (umbral) en que por vez primera el sujeto percibe gases, molestia y dolor en caso de IBS. Además, los sujetos con IBS tienen un área mayor de dolor referido después de ingerir lípidos que no se observa en sujetos sanos. Por consiguiente, los síntomas posprandiales en sujetos con IBS podrían ser explicados en parte por un componente sensitivo muy intensificado que depende de algunos nutrimentos en la respuesta gastrocólica. A diferencia de la mayor sensibilidad del intestino, los enfermos con IBS no muestran dicha hipersensibilidad en otros sitios del cuerpo. Por tal razón, al parecer las perturbaciones de vías aferentes en el IBS muestran selectividad por la inervación visceral, y dejan indemnes vías somáticas. Actualmente se investigan los mecanismos que explicarían tal hipersensibilidad visceral. Se ha propuesto que estas respuestas excesivas podrían deberse a: 1) incremento de la sensibilidad del órgano final, con reclutamiento de nociceptores "silenciosos"; 2) hiperexcitabilidad espinal con activación de óxido nítrico, y posiblemente también de otros neurotransmisores; 3) regulación endógena (cortical y troncal) de la transmisión nociceptiva caudal, y 4) con el tiempo, posible desarrollo de una hiperalgesia a largo plazo a causa del desarrollo de neuroplasticidad, que provoca cambios permanentes o semipermanentes en las respuestas nerviosas a la estimulación visceral crónica o recurrente **(cuadro 290-2)**.

La participación de factores del sistema nervioso central (SNC) en la patogenia del síndrome de colon irritable es fuertemente sugerida por la asociación clínica de los trastornos emocionales y el estrés con la exacerbación de los síntomas, y la respuesta terapéutica a los tratamientos que actúan sobre la corteza cerebral. Los estudios de imagen funcional del encéfalo, como resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI) mostraron que en respuesta a la estimulación colónica distal, la corteza del cíngulo, una región del cerebro que participa en los procesos de atención y en la selección de respuestas, presentó mayor activación en pacientes con IBS. La modulación de esta región se asocia con cambios en la sensación de dolor. Además, los pacientes con IBS muestran también activación preferencial del lóbulo prefrontal, el cual contiene la red de vigilancia en el encéfalo que incrementa el estado de alerta. Esto puede representar una forma de disfunción cerebral que ocasiona mayor percepción del dolor visceral.

Hasta en 80% de los sujetos con IBS se identifican rasgos psiquiátricos anormales, en particular en los atendidos en centros terciarios; sin embargo, no predomina alguna entidad psiquiátrica particular. Muchos de estos enfermos tienen síntomas demasiado intensos en reacción a la distensión visceral, anormalidad que persiste incluso después de descartar factores psi-

CUADRO 290-2 MECANISMOS PROPUESTOS PARA EXPLICAR LA HIPERSENSIBILIDAD VISCERAL

Sensibilidad de órgano terminal	Hiperalgesia a largo plazo
Nociceptores "silenciosos"	Regulación cortical tónica
Modulación del SNC	Neuroplasticidad
Corteza	
Tallo encefálico	

Nota: SNC, sistema nervioso central.

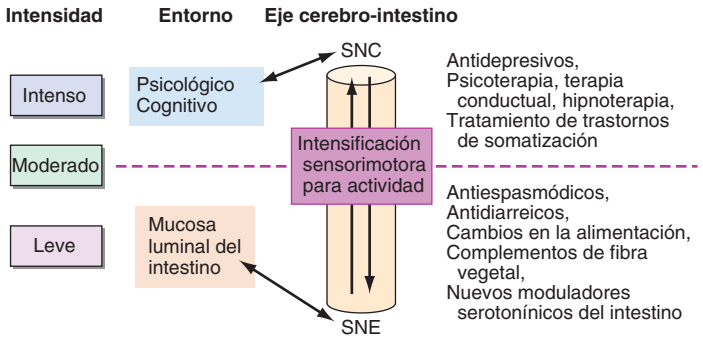

FIGURA 290-1. Sitios en donde actuarían medidas terapéuticas en el síndrome de colon irritable. Las personas con síntomas leves o moderados por lo común tienen manifestaciones intermitentes que guardan relación con alteraciones de las funciones intestinales. En estos casos el tratamiento incluye fármacos de acción intestinal como antiespasmódicos, antidiarreicos, complementos de fibra vegetal y moduladores serotonínicos de intestino. Los individuos con síntomas intensos por lo común tienen dolor constante y problemas psicosociales. Este grupo de pacientes se benefician más de antidepresivos y otros tratamientos psicológicos. SNC, sistema nervioso central; SNE, sistema nervioso entérico.

cológicos. Estos últimos factores también influyen en los umbrales del dolor en personas con IBS; el estrés altera los umbrales sensitivos. Se ha señalado un vínculo entre el abuso sexual o físico previo y la aparición de IBS. Se desconoce la relación fisiopatológica entre IBS y abuso sexual o físico. El abuso sexual no se vincula con un menor umbral del dolor en enfermos de síndrome de colon irritable.

Por lo expuesto, los enfermos de IBS suelen mostrar hiperreactividad motora de colon y yeyunoíleon a diversos estímulos, y alteraciones de la sensación visceral acompañadas de decremento de los umbrales sensitivos; todo lo anterior puede ser consecuencia de disregulación del sistema nervioso central o entérico **(fig. 290-1)**.

El IBS puede ser inducido por alguna infección de vías gastrointestinales. En un estudio de 544 enfermos con gastroenteritis bacteriana confirmada, 25% más tarde presentaron IBS. Por el contrario, alrededor de 33% de los pacientes con IBS experimentaron una enfermedad aguda "similar a gastroenteritis" desde el comienzo de su cuadro sintomático crónico de IBS; dicho IBS "posinfeccioso" afecta con mayor frecuencia a mujeres, pacientes jóvenes y personas que tienen por largo tiempo cuadros diarreicos agudos. Los microorganismos que intervienen en la infección inicial son *Campylobacter, Salmonella* y *Shigella*. Los individuos infectados de *Campylobacter* con positividad para sus toxinas tienen mayor predisposición a sufrir IBS posinfeccioso. Entre los cambios agudos posteriores a la enteritis por *Campylobacter* que podrían persistir un año o más y contribuir al IBS posinfeccioso están aumento de células enteroendocrinas en la mucosa del recto, de linfocitos T y de la permeabilidad intestinal.

El número de células enterocromafines del colon que contienen serotonina (5HT) aumenta en pacientes con IBS en quienes predomina la diarrea, en comparación con las personas sanas o con los enfermos de colitis ulcerosa. Además, en individuos con IBS en quienes predomina la diarrea son significativamente mayores los valores plasmáticos de 5HT posprandiales, en comparación con testigos sanos. La serotonina tiene un cometido importante en la regulación de la motilidad de las vías GI y la percepción visceral, de modo que el aumento en la liberación de 5HT podría contribuir a los síntomas posprandiales en tales enfermos y sentar la base teórica para utilizar antagonistas de 5HT en el tratamiento de tal trastorno.

ESTUDIO DEL PACIENTE: Síndrome de colon irritable

Dado que el síndrome de colon irritable es un trastorno para el que no se han identificado alteraciones patognomónicas, su diagnóstico se basa en la identificación de las características clínicas positivas y la eliminación de otras enfermedades orgánicas. Con frecuencia son útiles para establecer el diagnóstico una historia clínica y una exploración física minuciosas. Las características clínicas sugerentes de síndrome de colon irritable son dolor abdominal bajo recurrente con alteración de los hábitos intestinales durante un lapso sin deterioro progresivo, inicio de los síntomas durante periodos de estrés o alteración emocional, ausencia de otros síntomas generales como fiebre y pérdida de peso, y heces de pequeño volumen sin indicios de sangre.

Por otra parte, la aparición del trastorno por primera vez en la senectud, su curso progresivo desde el comienzo, la diarrea persistente después de 48 h de ayuno y la presencia de diarrea nocturna o esteatorrea van en contra del diagnóstico de colon irritable.

Dado que la mayor parte de los síntomas de este trastorno (dolor abdominal, flatulencia y alteración del hábito intestinal) son molestias frecuentes de otros muchos trastornos orgánicos digestivos, la lista de posibles diagnósticos diferenciales es larga. Calidad, localización y momento en que ocurre el dolor suelen ser útiles para sugerir un trastorno específico. El dolor debido a IBS que se produce en la región epigástrica o periumbilical debe diferenciarse de enfermedades del árbol biliar, úlcera péptica, isquemia intestinal y carcinoma de estómago y páncreas. Si el dolor aparece principalmente en el abdomen inferior es necesario descartar enfermedad diverticular del colon, enfermedad inflamatoria intestinal (colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn) y carcinoma de colon. El dolor posprandial acompañado de flatulencia, náusea y vómito sugiere gastroparesia o una obstrucción intestinal parcial. La infestación intestinal por *Giardia lamblia* u otros parásitos puede producir síntomas similares. Cuando la diarrea es el principal síntoma se deben descartar déficit de lactasa, abuso de laxantes, malabsorción, hipertiroidismo, enfermedad inflamatoria intestinal y diarrea infecciosa. Por otra parte, el estreñimiento puede ser un efecto secundario de múltiples fármacos, como anticolinérgicos, antihipertensivos y antidepresores. Las endocrinopatías como hipotiroidismo e hipoparatiroidismo también deben considerarse en el diagnóstico diferencial del estreñimiento, especialmente si están presentes otros signos o síntomas generales de estas endocrinopatías. Además, la porfiria aguda intermitente y la intoxicación por plomo pueden tener una presentación clínica similar al síndrome de colon irritable, con estreñimiento doloroso como principal síntoma. Estas posibilidades se sospechan por su presentación clínica y se confirman con los análisis de sangre y orina adecuados.

Se requieren pocos exámenes para pacientes con síntomas típicos de IBS y sin manifestaciones clínicas de alarma. Los estudios innecesarios pueden ser costosos e incluso peligrosos. La *American Gastroenterological Association* ha definido factores que deben ser tomados en cuenta cuando se seleccione la profundidad de la evaluación diagnóstica. Entre éstos se incluyen duración de los síntomas, cambio de éstos con el tiempo, edad y sexo del paciente, quién lo remite, estudios diagnósticos previos, antecedentes familiares de tumores malignos colorrectales y grado de disfunción psicosocial. De este modo, un individuo joven con síntomas leves precisa un mínimo estudio diagnóstico, mientras que una persona mayor o un individuo con síntomas rápidamente progresivos quizá deban ser sometidos a un estudio más detallado para descartar enfermedades orgánicas. En general, en la mayoría de los pacientes se realiza análisis completo de sangre y rectosigmoidoscopia; además, en quienes presentan diarrea es necesario analizar las heces en busca de huevos y parásitos. En los pacientes de más de 40 años también debe realizarse una enema de bario con doble contraste o una colonoscopia. Si los síntomas principales son diarrea y meteorismo (flatulencia), habrá que descartar la posibilidad de deficiencia de lactasa por medio de una prueba de hidrógeno en el aliento o mediante la evaluación después de consumir durante tres semanas una dieta sin lactosa. Algunos pacientes con IBS-D pueden padecer esprúe celiaco que no se diagnostica; sus síntomas responden a la dieta sin gluten y la realización de pruebas para su detección en pacientes con IBS puede evitar años de morbilidad y de costos relacionados con la atención médica. Estudios de análisis de toma de decisiones muestran que las pruebas serológicas para esprúe celiaco en pacientes con IBS-D tienen un costo aceptable cuando su prevalencia es mayor a 1% y es la estrategia dominante cuando se encuentra por arriba de 8%. En los pacientes con síntomas concurrentes de dispepsia puede ser aconsejable realizar una prueba de tránsito gastrointestinal superior o una esofagogastroduodenoscopia. En los pacientes con dolor posprandial en el cuadrante superior derecho se debe hacer una ecografía para descartar la presencia de colelitiasis. Las pruebas de laboratorio que hacen poco probable el diagnóstico de síndrome de colon irritable son las que indican anemia, velocidad de sedimentación elevada, leucocitos o sangre en heces y un volumen de heces mayor de 200 a 300 ml/día. Estos datos sugieren otros diagnósticos posibles.

℞ SÍNDROME DE COLON IRRITABLE

ORIENTACIÓN AL PACIENTE Y MODIFICACIONES DE LA DIETA. Tranquilizar al paciente y explicarle con detalle la naturaleza funcional de este trastorno

y la manera de evitar los alimentos que lo desencadenen son primeros pasos importantes para orientarlo e introducir modificaciones en la dieta. A veces, una historia dietética meticulosa puede revelar cuáles son las sustancias (como café, disacáridos, leguminosas y col) que agravan los síntomas. El consumo excesivo de fructosa y de edulcorantes artificiales, como sorbitol o manitol, puede causar diarrea, distensión abdominal, cólicos o flatulencia. Debe recomendarse un ciclo terapéutico con eliminación de los alimentos que parecen producir los síntomas. No obstante, los pacientes deben evitar el consumo de alimentos con bajo valor nutricional.

Agentes formadores de masa. Los regímenes alimentarios ricos en fibra, como el salvado o los coloides hidrofílicos, a menudo se utilizan para el tratamiento de IBS. Hay estudios que sugieren que la fibra dietética tiene múltiples efectos sobre la fisiología del colon. La retención de agua por la fibra puede contribuir a aumentar el volumen de los excrementos, por la capacidad que tiene tal material inerte de incrementar la expulsión de bacterias en las heces. La fibra también acelera el tránsito por el colon en muchas personas. En pacientes propensos a la diarrea, el tránsito por todo el colon es más rápido que el promedio; sin embargo, la fibra vegetal de alimentos puede retrasar el tránsito. Además, por sus propiedades hidrófilas, los agentes voluminógenos fijan agua y así evitan la hidratación o deshidratación excesiva de las heces. Esta última observación podría explicar la experiencia clínica que indica que una dieta con abundante fibra vegetal alivia la diarrea en algunos individuos con IBS. En fecha reciente los complementos a base de psyllium (*Plantago*) han disminuido la percepción de distensión rectal de los pacientes, lo cual denota que la fibra pudiera tener un efecto positivo en la función aferente visceral.

Los efectos beneficiosos de la fibra alimentaria en las funciones del colon sugieren que ésta sería un tratamiento eficaz en individuos con IBS, pero los estudios comparativos con fibra alimentaria han originado resultados variables. Esto no debe causar sorpresa ya que el IBS es un trastorno heterogéneo en el cual algunos enfermos tienen estreñimiento y otros predominantemente diarrea. Muchas investigaciones han indicado incremento del peso de las heces, acortamiento de los tiempos de tránsito por colon y mejoría del estreñimiento. Otros han destacado los beneficios en individuos en que alternan la diarrea y el estreñimiento, con dolor y distensión abdominal; sin embargo, muchos de los estudios no han detectado respuestas en los individuos con IBS en que predominan la diarrea o el dolor. Los diferentes preparados de fibra pueden tener efectos disímbolos en síntomas selectos del IBS. En una comparación cruzada de diferentes preparados de fibra se observó que psyllium produce mejoría más notable en la frecuencia de la defecación y en el dolor abdominal, en comparación con el salvado. Además, los preparados a base de psyllium tienden a originar distensión y timpanismo menos intensos. A pesar de los datos equívocos sobre la eficacia, muchos gastroenterólogos consideran que está justificado intentar en individuos con IBS-C el uso de agentes voluminógenos o hidrófilos.

Espasmolíticos. Los clínicos han observado que los anticolinérgicos pueden proporcionar un alivio temporal de los síntomas, como los retortijones dolorosos relacionados con los espasmos intestinales. Aunque los ensayos clínicos controlados han obtenido resultados variables, los datos en general apoyan el empleo de fármacos anticolinérgicos para el dolor. Un metaanálisis de 26 ensayos clínicos doble ciego con espasmolíticos en el síndrome de colon irritable demostró un mejor resultado en la mejoría global (62%) y la reducción del dolor abdominal (64%) en comparación con el placebo (35 y 45%, respectivamente). Los fármacos son más eficaces cuando se prescriben antes del dolor previsible. Los estudios fisiológicos demuestran que los anticolinérgicos inhiben el reflejo gastrocólico; por tanto, para el dolor posprandial es preferible administrar los espasmolíticos 30 min antes de las comidas, de modo que se alcancen concentraciones sanguíneas eficaces poco tiempo antes del momento en que previsiblemente empezará el dolor. La mayor parte de los anticolinérgicos contienen alcaloides naturales de la belladona, que pueden producir xerostomía, dificultad urinaria y retención, visión borrosa y mareos. Deben usarse con cautela en ancianos. Algunos médicos prefieren utilizar anticolinérgicos sintéticos, como la diciclomina, que actúan menos sobre las secreciones de las mucosas y por tanto producen menos efectos secundarios.

Agentes antidiarreicos. Los agentes a base de opiáceos con acción periférica son los fármacos iniciales más indicados en el IBS en que predomina la diarrea. Los estudios fisiológicos demuestran incremento de las contracciones segmentantes del colon, retraso del tránsito fecal, aumento de las presiones anales y decremento de la percepción rectal con estos fármacos. Cuando la diarrea es grave, en especial en la variante de diarrea indolora del síndrome de colon irritable, se pueden prescribir dosis bajas de loperamida, 2 a 4 mg cada 4 a 6 h hasta un máximo de 12 g/día. Estos fármacos son menos adictivos que el paregórico, la codeína o la tintura de opio. En general, el intestino no se hace tolerante a los efectos antidiarreicos de los opiáceos, y no es necesario incrementar las dosis para mantener su efecto. Estos fármacos son más útiles si se toman antes de los momentos de estrés previsibles que se sabe causan la diarrea. Otro fármaco antidiarreico que puede utilizarse en pacientes con IBS es la colestiramina, una resina fijadora de ácidos biliares.

Antidepresivos. Además de mejorar el estado de ánimo, los antidepresivos tienen diversos efectos fisiológicos que pueden ser benéficos en el síndrome de colon irritable. En los pacientes en que predomina la diarrea el antidepresivo tricíclico imipramina lentifica la propagación del complejo migratorio motor del tránsito yeyunal y retrasa el tránsito bucocecal y de todo el intestino, lo que indica que tiene un efecto inhibidor motor. Algunos estudios sugieren además que los tricíclicos también pueden modificar la actividad nerviosa aferente visceral.

Varios estudios indican que los antidepresivos tricíclicos pueden ser eficaces en algunos pacientes con IBS. En un estudio de dos meses de duración con desipramina, hubo mejoría en el dolor en 86% de los pacientes en comparación con 59% en aquellos que recibieron placebo. Otro estudio de desipramina en 28 pacientes con IBS mostró mejoría en la frecuencia de las evacuaciones, el dolor, diarrea y depresión. Cuando se estratificó con base en el síntoma predominante se observó mejoría en los pacientes con IBS-D, sin mejoría percibida en pacientes con IBS-C. Los efectos beneficiosos de los compuestos tricíclicos en el tratamiento de IBS parecen ser independientes de sus efectos sobre la depresión. Los beneficios terapéuticos de los síntomas intestinales ocurren con mayor rapidez y con dosis más bajas. La eficacia de los fármacos antidepresivos de otras clases químicas en el tratamiento de IBS no está tan bien valorada. A diferencia de los fármacos tricíclicos, la paroxetina, un fármaco del grupo de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (*selective serotonin reuptake inhibitor*, SSRI), aceleró el tránsito bucocecal, lo que incrementó la posibilidad de que este fármaco sea útil en pacientes con IBS-C. Citalopram es un SSRI que disminuye la percepción de distensión rectal y reduce la magnitud de la respuesta gastrocolónica en voluntarios sanos. Un estudio pequeño de citalopram con grupo testigo con placebo en pacientes con IBS reportó reducciones en el dolor. Mianserina es un fármaco antagonista de los receptores 5-HT2 y 5-HT3 de serotonina y es antagonista de los receptores adrenérgicos α_2 que redujo el dolor, la angustia y la incapacidad funcional en comparación con el grupo testigo. Pese a estos resultados preliminares, la eficacia de los SSRI en el tratamiento del IBS necesita estudios adicionales.

Tratamiento para la flatulencia. Rara vez es satisfactorio el tratamiento para la producción excesiva de gas, excepto cuando existe aerofagia obvia o deficiencia de disacaridasas. Se debe recomendar a los pacientes que coman con lentitud y no consuman goma de mascar o bebidas carbonatadas. La distensión puede ser de menor intensidad si se mejoran otros trastornos asociados como IBS o estreñimiento. Si la distensión abdominal se acompaña de diarrea y empeora después del consumo de lácteos, frutas frescas, vegetales o jugos, vale la pena realizar investigaciones adicionales o intentar periodos con eliminación de ciertos alimentos. Evitar los alimentos que producen flatos, el ejercicio, la pérdida de peso excesivo y el consumo de carbón activado son maniobras seguras, pero de eficacia no demostrada. Hay controversia con respecto al uso de tensoactivos como simeticona. Es poco probable que los antibióticos sean de utilidad, pero hay resultados alentadores de estudios con probióticos. Beano es una glucosidasa beta oral que se adquiere sin receta y que puede reducir la eliminación de gases a través del recto sin disminución de la distensión abdominal ni del dolor. Las enzimas pancreáticas reducen la distensión abdominal, el gas y la sensación de plenitud posprandial durante y después de la ingestión de comidas con alto contenido calórico y de grasas. Tegaserod mejora la distensión abdominal en algunas mujeres con IBS y estreñimiento.

Agonistas y antagonistas de los receptores de serotonina. Los antagonistas de los receptores de serotonina han sido estudiados como productos terapéuticos para tratar el IBS en que predomina la diarrea. La serotonina actúa en los receptores de 5-HT3 y aumenta la sensibilidad de neuronas aferentes cuyas fibras reciben estímulos del intestino. En el ser humano, un antagonista del receptor de 5-HT3 como el alosetron aplaca la percepción de los estímulos viscerales dolorosos en el IBS. También induce la relajación rectal, incrementa la distensibilidad del recto y retrasa el tránsito por el colon. En investigaciones de 12 semanas con gran número de participantes quienes recibieron alosetron y donde los testigos recibieron placebo, se observó disminución de las molestias y mejoría en la frecuencia de expulsión de heces, en su consistencia y en la urgencia para la defecación entre pacientes con IBS sin estreñimiento. Los datos de un estudio de vigilancia de 48 semanas confirmaron la eficacia a largo plazo del alosetron. Por razones poco claras, las mujeres con IBS obtuvieron mayor beneficio que los varones. Sin embargo, en la vigilancia después de la distribución comercial del fármaco se observaron 84 casos de colitis isquémica, incluidos 44 en quienes fue necesaria una intervención quirúrgica, y hubo cuatro fallecimientos. Como consecuencia, el propio fabricante retiró voluntariamente del mercado tal fármaco en 2000. Alosetron se ha introducido nuevamente bajo un nuevo programa de tratamiento de riesgo, donde se firma un acuerdo entre el paciente y el médico. Esto ha limitado de manera significativa su uso.

Los nuevos agonistas de receptor 5-HT4 como el tegaserod poseen actividad procinética al estimular el peristaltismo. En individuos con IBS y estreñimiento, el tegaserod aceleró el tránsito intestinal y por el colon ascendente. Investigaciones en donde participaron más de 4 000 pacientes con IBS con predominio del estreñimiento han indicado disminución de las molestias y mejoría del estreñimiento y el meteorismo en comparación con los que recibieron placebo. La diarrea es el principal efecto secundario. No

CUADRO 290-3 ESPECTRO DE INTENSIDAD DEL SÍNDROME DE COLON IRRITABLE

	Leve	Moderado	Intenso
Signos clínicos			
Prevalencia	70%	25%	5%
Correlación con el cuadro funcional de intestinos	+++	++	+
Los síntomas son constantes	0	+	+++
Dificultades psicosociales	0	+	+++
Problemas de atención de salud	+	++	+++
Tipo de práctica	Primaria	Especialidad	Envío a atención terciaria

obstante, tegaserod fue retirado del comercio; un metaanálisis reveló un incremento en los eventos cardiovasculares graves.

Activadores de los conductos de cloruro. Lubiprostona es un ácido graso bicíclico que estimula los conductos de cloruro en la membrana apical de las células del epitelio intestinal. La secreción de cloruro induce movimiento pasivo de sodio y agua hacia la luz intestinal y mejora la función intestinal. Los principales efectos incluyen náusea y diarrea. Lubiprostona es una nueva clase de compuesto por el tratamiento del estreñimiento crónico con o sin síndrome de intestino irritable.

CUADRO 290-4 POSIBLES FÁRMACOS CON BASE EN LOS SÍNTOMAS PREDOMINANTES EN IBS

Síntoma	Fármaco	Dosis
Diarrea	Loperamida	2-4 mg cuando sea necesario, dosis máxima de 12 g/día
	Colestiramina, resina	4 g con los alimentos
	Alosetron[a]	0.5-1 mg cada 12 h (para IBS grave, mujeres)
Estreñimiento	Cáscara de psyllium	3-4 g cada 12 h con los alimentos, después ajustar
	Metilcelulosa	2 g cada 12 h con los alimentos, después ajustar
	Policarbofilato cálcico	1 g 1-4 veces al día
	Lactulosa, jarabe	10-20 g cada 12 h
	Sorbitol a 70%	15 ml cada 12 h
	Polietilenglicol 3350	17 g en 250 ml de agua una vez al día
	Lubiprostona (Amitiza)	24 mg cada 12 h
	Hidróxido de magnesio	30-60 ml una vez al día
Dolor abdominal	Relajantes del músculo liso	1-4 veces al día
	Antidepresivos tricíclicos	Iniciar con 25-50 mg al ir a la cama por las noches y después ajustar la dosis
	Inhibidores selectivos en la recaptación de serotonina	Iniciar con dosis pequeñas, incrementar según sea necesario

[a] Disponible sólo en Estados Unidos
Fuente: tomado y adaptado de Longstreth GF y colaboradores.

RESUMEN. La estrategia terapéutica en el IBS depende de la intensidad del trastorno (cuadro 290-3). Muchos de los enfermos del síndrome en cuestión tienen síntomas de poca magnitud. Suelen ser atendidos por médicos familiares o generales, tienen escasas o nulas dificultades psicosociales y no solicitan frecuentemente los servicios de atención de la salud. El tratamiento por lo común incluye enseñanza, tranquilización verbal y cambios en la alimentación y el modo de vida. Una proporción menor presenta síntomas moderados, que suelen ser intermitentes y guardan relación con alteraciones funcionales de los intestinos, como empeoramiento con la ingestión de alimentos o con el estrés y mejoría con la defecación. El tratamiento incluye fármacos que actúan en el intestino como antiespasmódicos, antidiarreicos, complementos de fibra vegetal y los nuevos moduladores serotonínicos intestinales (cuadro 290-4). Una fracción pequeña de pacientes con IBS tienen síntomas graves y rebeldes. Por lo común se les atiende en centros terciarios y a menudo tienen dolor constante y problemas psicosociales (fig. 290-1). Los pacientes de este grupo se benefician más si se usan antidepresivos y otras terapias psicológicas (cuadro 290-4).

LECTURAS ADICIONALES

Drossman DA et al: AGA technical review on irritable bowel syndrome. Gastroenterology 123:2108, 2002

Gershon MD, Jack J: The serotonin signaling system: From basic understanding to drug development for functional GI disorders. Gastroenterology 132:397, 2007

Longstreth GF et al: Functional bowel disorders. Gastroenterology 130:1480, 2006

Mayer EA et al: Neuroimaging of the brain gut axis: From basic understanding to treatment of functional GI disorders. Gastroenterology 131:1925, 2006

Mertz H: Irritable bowel syndrome. N Engl J Med 349:2136, 2003

Owyang C: Irritable bowel syndrome, in *Textbook of Gastroenterology*, 4th ed, T Yamada (ed). Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2003, pp 1817–42

Spiegel BM et al: Testing for celiac sprue in irritable bowel syndrome with predominant diarrhea: A cost effectiveness analysis. Gastroenterology 126:1721, 2004

Talley NJ: Evaluation of drug treatment for irritable bowel syndrome. Br J Clin Pharmacol 56:362, 2003

291 Diverticulosis y trastornos anorrectales comunes

Susan L. Gearhart

DIVERTICULOSIS

Incidencia y epidemiología. Entre las poblaciones occidentales, la diverticulosis colónica afecta a casi la mitad de los individuos de más de 60 años. Por fortuna, sólo 20% de los afectados presentan síntomas. Sin embargo, en Estados Unidos, la diverticulosis produce más de 200 000 hospitalizaciones cada año, por lo cual representa el quinto trastorno gastrointestinal más costoso. La hospitalización media es de 9.7 días, con un costo promedio de 42 000 dólares por paciente. La mediana de edad a la que se presenta la enfermedad es 59 años. Si bien la prevalencia en mujeres y varones es similar, los varones tienden a presentarla a una edad más joven. La diverticulosis es rara en los países en vías de desarrollo, donde las dietas contienen más fibra y alimento no digerible. Sin embargo, poco después que migran a Estados Unidos, los inmigrantes presentan diverticulosis colónica con la misma frecuencia que los nativos estadounidenses.

Anatomía y fisiopatología. Se presentan dos tipos de divertículos en el intestino: verdaderos y falsos o seudodivertículos. Un divertículo verdadero es una herniación sacular de toda la pared intestinal, en tanto que un seudodivertículo implica sólo una protrusión de la mucosa a través de la *muscularis propria* del colon (fig. 291-1). El tipo de divertículo más común que afecta al colon es el seudodivertículo. La protrusión se presenta en un punto donde la arteria nutriente, o *vaso recto*, penetra a través de la *muscularis propria* y rompe la integridad de la pared colónica. Los divertículos suelen afectar al colon sigmoide y sólo 5% de los enfermos presentan divertículos pancólicos; ello quizá sea consecuencia de la zona de presión relativamente alta que existe en esta región del intestino grueso. Así, las contracciones de mayor amplitud, en combinación con el estreñimiento y el excremento con abundante grasa en el interior del colon sigmoide, crearían las condiciones idóneas para la aparición de divertículos. La *diverticulitis* o inflamación del divertículo nace de la retención de partículas dentro del saco y la formación de un fecalito. En consecuencia, hay compresión o erosión de algún vaso sanguíneo, que culmina en perforación o hemorragia.

Cuadro inicial, evaluación y tratamiento de la hemorragia en los divertículos. La pérdida de sangre en un divertículo del colon es la causa más frecuente de hematoquecia en personas mayores de 60 años, aunque sólo 20% de las personas con diverticulosis presentará hemorragias gastrointestinales. Los individuos expuestos a un mayor peligro de sangrado tienden a ser los hipertensos, los que tienen ateroesclerosis y quienes consumen regularmente antiinflamatorios no esteroideos. Casi todas las pérdidas hemáticas ceden por sí solas y se cohíben de manera espontánea con el reposo o la inactividad intestinal. El riesgo permanente de nueva hemorragia es de 25 por ciento.

Para localizar la hemorragia diverticular se debe practicar una colonoscopia, que puede tener utilidad diagnóstica y terapéutica en el tratamiento de la hemorragia leve a moderada de dichas anomalías. Si la persona se encuen-

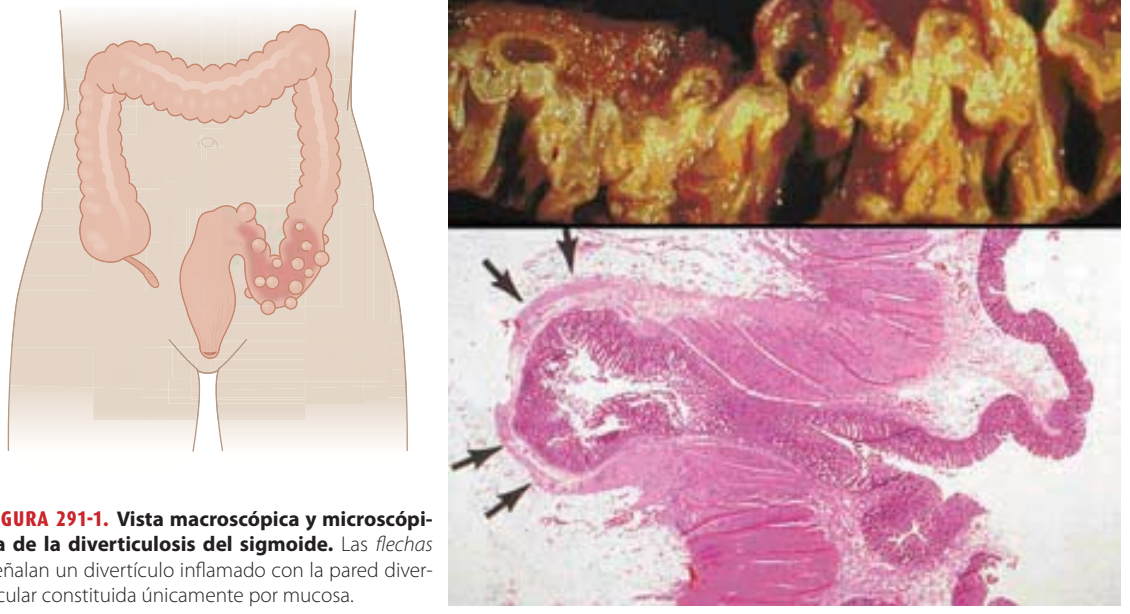

FIGURA 291-1. Vista macroscópica y microscópica de la diverticulosis del sigmoide. Las *flechas* señalan un divertículo inflamado con la pared diverticular constituida únicamente por mucosa.

tra estable, la pérdida masiva de sangre se tratará mejor por angiografía. Por medio de la angiografía mesentérica se localiza el sitio sangrante y se ocluye satisfactoriamente con una espiral en 80% de los casos. Después se efectúa seguimiento del paciente mediante exámenes colonoscópicos iterativos, si es necesario, buscando datos de isquemia colónica. Como alternativa es posible llevar a cabo una resección segmentaria del colon para eliminar el riesgo de hemorragia adicional. Esto representa una ventaja en pacientes que están recibiendo anticoagulantes en forma crónica. Sin embargo, gracias a las nuevas técnicas de embolización con espiral muy selectiva, la tasa de isquemia colónica es de menos de 10% y el riesgo de recidiva aguda de la hemorragia es <25%. Como alternativa, se puede administrar una infusión selectiva de vasopresina para detener la hemorragia aunque después se ha acompañado de complicaciones importantes, las cuales incluyen infarto miocárdico e isquemia intestinal. Asimismo, la hemorragia experimenta recidiva en 50% de los pacientes una vez que se interrumpe la infusión. Los estudios de localización indican que la hemorragia consecutiva a diverticulosis del colon es más frecuente en el hemicolon derecho. Por esta razón, los pacientes con supuesta hemorragia por diverticulosis que requiriesen tratamiento quirúrgico urgente sin localización del origen de la hemorragia habrán de someterse a una colectomía abdominal total. Si el enfermo se encuentra inestable o ha tenido una hemorragia de unas 6 U en un lapso de 24 h, las recomendaciones actuales indican cirugía. En pacientes que no tienen trastornos concomitantes graves, se puede llevar a cabo la resección quirúrgica con una anastomosis primaria. Se ha informado una tasa de filtración en las anastomosis que es más elevada en pacientes que recibieron más de 10 U de sangre.

Representación, valoración y estadificación de la diverticulitis. La diverticulitis aguda no complicada se caracteriza por fiebre, anorexia, dolor abdominal en el cuadrante inferior izquierdo y estreñimiento resistente al tratamiento (cuadro 291-1). En menos de 25% de los casos, los pacientes presentan peritonitis generalizada, que es un signo de perforación diverticular. En la exploración se pueden observar distensión del abdomen y signos de peritonitis localizada o generalizada. En los estudios de laboratorio se advertirá leucocitosis. En raras ocasiones, el paciente presenta un nivel hidroaéreo en el cuadrante inferior izquierdo en la radiografía simple de abdomen; se trata de un divertículo gigante del colon sigmoide y se corrige con ablación quirúrgica, para evitar la perforación inminente.

El diagnóstico de diverticulitis se hace mejor con la tomografía computadorizada (CT), en que se identifican los signos siguientes: divertículos en el colon sigmoide; engrosamiento de la pared del colon mayor de 4 mm; inflamación de la grasa pericólica ± acumulación de material de contraste o líquido. En 16% de los pacientes, se presenta un absceso abdominal. Los síntomas del síndrome de intestino irritable (*irritable bowel syndrome*, IBS) son similares a los de la diverticulitis. Por tanto, la diverticulitis sospechada que no cumple con los criterios en la CT o que no se acompaña de una leucocitosis o fiebre, no es una diverticulosis. Otros trastornos que semejan a la diverticulosis incluyen quiste ovárico, endometriosis, apendicitis aguda y enfermedad inflamatoria pélvica.

En casos agudos no se practican enema de bario ni colonoscopia, por el mayor riesgo de perforación del colon que surge con la insuflación o con la introducción del material de bario a presión. Un cáncer del colon puede simular enfermedad diverticular. Por tanto, se llevará a cabo un colon por enema o un examen colonoscópico aproximadamente seis semanas después de un ataque de diverticulosis.

La *diverticulosis complicada* se define como una diverticulosis que se acompaña de un absceso o perforación y con menos frecuencia de una fístula (cuadro 291-1). La diverticulosis perforada se estadifica utilizando el sistema de clasificación de Hinchey (fig. 291-2). Este sistema de estadificación fue ideado para predecir los desenlaces subsiguientes al tratamiento quirúrgico de la diverticulosis complicada. En la diverticulosis complicada con formación de fístula, los sitios comunes incluyen fístulas cutáneas, vaginales o vesiculares. Estos trastornos se manifiestan por la eliminación de heces a través de la piel o la vagina o la presencia de aire en el chorro urinario (neumaturia). Las fístulas colovaginales son más comunes en las mujeres que se han sometido a una histerectomía.

CUADRO 291-1 PRESENTACIÓN DE LA DIVERTICULOSIS

Diverticulosis no complicada, 75%
Dolor abdominal
Fiebre
Leucocitosis
Anorexia/estreñimiento
Diverticulosis complicada, 25%
Absceso, 16%
Perforación, 10%
Estenosis, 5%
Fístula, 2%

Rx DIVERTICULOSIS

TRATAMIENTO MÉDICO. La diverticulosis asintomática que se descubre en estudios de imágen o durante un examen colonoscópico se trata mejor mediante modificaciones de la dieta. Se darán instrucciones a los pacientes para que consuman una dieta enriquecida en fibra que incluya 30 g de fibra cada día. Son útiles los productos de fibra complementarios como Metamucil, Fibercon o Citrucel. Al paciente también se le darán instrucciones para que evite nueces y palomitas de maíz, las cuales obstruyen la luz de un divertículo.

La enfermedad diverticular sintomática en la cual por medio de radiografías y estudios hematológicos se confirma la presencia de inflamación e infección en el colon, debe ser tratada al principio con antibióticos y reposo intestinales. Prácticamente 75% de personas hospitalizadas por diverticulitis aguda mejorarán con las medidas no quirúrgicas si siguen un régimen antimicrobiano idóneo. El régimen de protección recomendado con antimicrobianos incluye trimetoprim-sulfametoxazol o ciprofloxacina

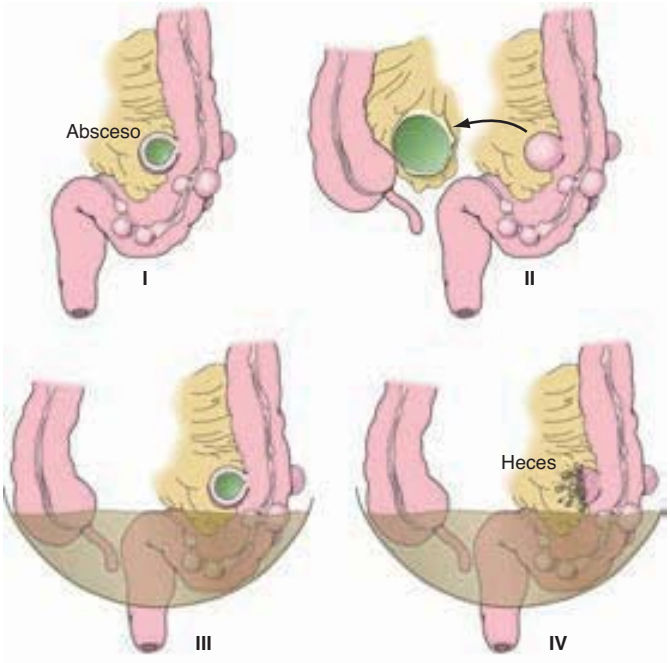

FIGURA 291-2. Clasificación de Hinchey de las diverticulitis. Estadio I: diverticulitis perforada con absceso paracólico tabicado. Estadio II: diverticulitis perforada que se cerró de modo espontáneo y a distancia se formó un absceso. Estadio III: diverticulitis perforada no comunicante, con peritonitis fecal (está obturado el cuello del divertículo y por ello no podrá expulsarse libremente el material de contraste en las imágenes radiográficas). Estadio IV: perforación y comunicación libre con peritoneo, de la cual surge peritonitis fecal.

y metronidazol, para combatir a los bacilos gramnegativos aerobios y a las bacterias anaerobias. Por desgracia, tal protección no abarca los enterococos y se recomienda agregar ampicilina al régimen en los enfermos que no mejoran con esa terapia. Como alternativa, el tratamiento con un solo agente, como una penicilina de tercera generación, por ejemplo piperacilina IV o penicilina/ácido clavulánico PO, es eficaz. La duración habitual de la antibioticoterapia es de siete a 10 días. La rifixamina (un antibiótico de amplio espectro que no se absorbe bien) en combinación con fibra, conlleva síntomas recidivantes con menos frecuencia por la diverticulosis no complicada. Los pacientes habrán de mantenerse con una dieta limitada hasta que se resuelva su dolor. No se ha documentado la utilidad de la nutrición parenteral.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO. Los factores de riesgo preoperatorios se incluyen en las fases de mortalidad posoperatoria e incluyen una clase más avanzada de la clasificación de la *American Society of Anesthesia* (ASA) y falla orgánica preexistente. A los pacientes que tienen bajo riesgo (ASA I y II) se les puede ofrecer el tratamiento quirúrgico en caso de que hayan ocurrido por lo menos dos ataques documentados de diverticulitis que requirieron operación o cuando no haya una mejoría rápida con el tratamiento médico. Los estudios indican que el tratamiento médico puede continuarse durante más de dos ataques sin un mayor riesgo de perforación que requiera una colostomía, sobre todo en los enfermos de más de 50 años. En cambio, los pacientes más jóvenes pueden experimentar una forma más agresiva de la enfermedad; por tanto, no es recomendable esperar más de dos ataques. El tratamiento quirúrgico está indicado en todos los casos de bajo riesgo quirúrgico y de diverticulosis complicada.

Entre los objetivos del tratamiento operatorio de la enfermedad diverticular está controlar la sepsis, eliminar complicaciones como fístulas u obstrucción, extirpar el segmento enfermo del colon y restaurar la continuidad intestinal. Aunque las metas en cuestión deben conseguirse, debe procurarse llevar a niveles mínimos la cifra de morbilidad, la duración de la hospitalización, los costos y procurar niveles máximos la supervivencia y de calidad de la vida. En el **cuadro 291-2** se enumera la operación que más comúnmente está indicada con base en la clasificación de Hinchey y la morbilidad y mortalidad previstas. Los objetivos quirúrgicos incluyen la resección del sigmoide afectado hasta el nivel de la unión rectosigmoidea. Si no se realiza esta operación puede haber recidiva de la enfermedad. Las opciones actuales para la diverticulosis no complicada incluyen una resección sigmoidea abierta o una resección laparoscópica de sigmoide. Los beneficios de la resección laparoscópica respecto de las técnicas quirúrgicas abiertas incluyen el alta más rápida (por lo menos un día), el menor uso de narcótico y una reanudación más pronta del trabajo. Sin embargo, la resección laparoscópica implica un procedimiento operatorio más prolongado y es más costosa. Las tasas de complicación entre la cirugía abierta y la laparoscópica son similares.

CUADRO 291-2 RESULTADOS DEL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LA ENFERMEDAD DIVERTICULAR COMPLICADA

Estadio de Hinchey	Método operatorio	Cifra (%) de fugas por la anastomosis	Morbilidad global, %
I	Extirpación con anastomosis primaria, sin estoma de derivación	3.8	22
II	Extirpación con anastomosis primaria, +/– derivación	3.8	30
III	Procedimiento de Hartmann o colostomía de derivación y colocación de un injerto de epiplón	—	Mortalidad de 0 en comparación con 6
IV	Método de Hartmann o colostomía de derivación e injerto de pedículo epiploico	—	Mortalidad de 6 en comparación con 2

Las opciones para el tratamiento quirúrgico de la diverticulosis complicada **(fig. 291-3)** incluyen las siguientes: 1) derivación proximal del contenido fecal con una ileostomía o una colostomía y sutura de un parche de epiplón con drenaje, 2) resección con colostomía y fístula de mucosa o cierre de la parte distal del intestino con la formación de un saco de Hartmann, 3) resección con anastomosis (coloproctostomía) o 4) resección con anastomosis y derivación (coloproctostomía con ileostomía de asa o colostomía). Se han utilizado las técnicas laparoscópicas en la diverticulosis complicada; sin embargo, se han comunicado mayores tasas de conversión a las operaciones abiertas.

Las personas con enfermedad en los estadios I y II de Hinchey son tratadas por medio de drenaje percutáneo, al que seguirán la ablación y práctica de anastomosis unas seis semanas después. Se recomienda el drenaje percutáneo en casos de abscesos que tengan 5 cm o más de diámetro y con una pared definida que sea accesible al tratamiento. Los abscesos paracólicos que tienen menos de 5 cm por lo común mostrarán resolución sólo con el reposo intestinal y los antibióticos. Entre las contraindicaciones para hacer el drenaje percutáneo están el neumoperitoneo y la peritonitis fecal. Se practicará una intervención operatoria de urgencia en caso de que aparezca una peritonitis generalizada, y muchos enfermos tendrán que ser tratados por medio de un procedimiento de Hartmann. En casos escogidos, cabe

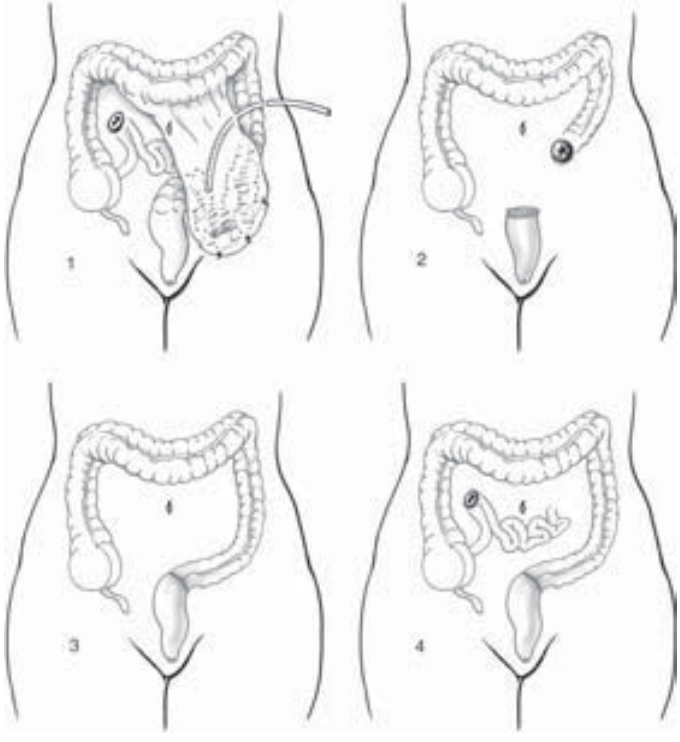

FIGURA 291-3. Métodos de tratamiento quirúrgico de la diverticulosis complicada. ***(1)*** Drenaje, colgajo de pedículo de epiplón y derivación proximal. ***(2)*** Procedimientos de Hartmann. ***(3)*** Resección sigmoidea con coloproctostomía. ***(4)*** Resección sigmoidea con coloproctostomía y derivación proximal.

pensar en medidas no operatorias. En un estudio no aleatorizado, el tratamiento no quirúrgico de abscesos paracólicos aislados (estadio I de Hinchey) se acompañó de una cifra de recidiva de apenas 20% a los dos años. Más de 80% de las personas con abscesos distantes (estadio II de Hinchey) necesitan ablación quirúrgica por recurrencia de los síntomas.

La enfermedad en estadio III de Hinchey se trata por medio de un procedimiento de Hartmann o con anastomosis primaria y derivación proximal. Si coexisten otras enfermedades graves que tornen peligrosa la intervención operatoria, se podrá realizar una técnica limitada que comprenda lavado peritoneal transoperatorio (irrigación), colocación de un parche de epiplón sobrehilado a la perforación y desviación proximal de la corriente fecal por medio de ileostomía o colostomía del colon transverso. Nunca se intentará en la enfermedad en estadio IV de Hinchey la práctica de anastomosis de tipo alguno. La estrategia limitada en estos pacientes se acompaña de menor mortalidad.

Síntomas recurrentes. En 10% de los enfermos reaparecen los síntomas abdominales después de ablación quirúrgica de la enfermedad diverticular. La enfermedad recurrente aparece cuando la extirpación quirúrgica fue insuficiente. La retención de un segmento de colon rectosigmoide enfermo genera una incidencia doble de recidivas. El colon irritable también puede causar recidivas sintomáticas. Las personas a quienes se practica ablación quirúrgica por supuesta diverticulitis y síntomas de cólicos abdominales y defecaciones irregulares con expulsión de heces blandas compatibles con colon irritable tienen resultados funcionalmente más insatisfactorios.

AFECCIONES COMUNES DE ANO Y RECTO

PROLAPSO RECTAL (PROCIDENCIA)

Incidencia y aspectos epidemiológicos. El prolapso rectal es seis veces más frecuente en mujeres que en varones. La incidencia más alta de prolapso rectal se encuentra en las mujeres mayores de 60 años. Las mujeres con dicho trastorno muestran una mayor incidencia de alteraciones del suelo pélvico que incluyen incontinencia urinaria, rectocele, cistocele y enterocele. Aproximadamente 20% de los niños con prolapso tendrán fibrosis quística. En todo menor con un cuadro inicial de prolapso se practicará la prueba de medición de cloruro en el sudor. Otras entidades asociadas con menor frecuencia comprenden el síndrome de Ehlers-Danlos, el síndrome de úlcera rectal solitaria, el hipotiroidismo congénito y la enfermedad de Hirschsprung.

Aspectos anatómicos y fisiopatológicos. El prolapso rectal (procidencia) es la protrusión circunferencial de todas las capas de la pared rectal a través del orificio anal. Suele acompañarse de redundancia del colon sigmoide, laxitud pélvica y un saco de Douglas profundo. Al principio se consideraba que el prolapso rectal se debía a una intususcepción rectal interna incipiente, lo cual ocurre en el segmento superior a medio del recto. Se consideraba que este era el primer paso en una evolución inevitable al prolapso externo de todo el espesor de la pared. Sin embargo, solamente uno de 38 pacientes con prolapso interno vigilados por más de cinco años terminó por mostrar prolapso de todas las capas del recto. Otros autores han sugerido que el prolapso con esas características es consecuencia del daño de los nervios pudendos, por distensión repetida al pujar el sujeto en la defecación. La lesión de los nervios pudendos debilitaría los músculos del suelo de la pelvis, incluidos los esfínteres anales externos. La lesión bilateral del nervio pudendo se asocia en grado más importante a prolapso e incontinencia que la lesión unilateral.

Presentación y evaluación. La mayor parte de las molestias del paciente consisten en una masa anal, rectorragia e higiene perianal deficiente. El prolapso del recto por lo general se presenta tras la defecación y se reducirá en forma espontánea o requerirá que el enfermo manualmente reduzca el prolapso. El estreñimiento se presenta en casi 30 a 67% de los pacientes con un prolapso rectal. Ocurren grados diferentes de incontinencia fecal en 50 a 70% de los casos. Otros datos asociados son obstrucción de la salida (anismus) en 30%, inercia colónica en 10% y síndrome de úlcera rectal solitaria en 12 por ciento.

La valoración en el consultorio se lleva a cabo mejor después que el paciente ha recibido un enema, lo cual permite la protrusión del prolapso. Es necesario hacer una distinción importante entre el prolapso rectal de espesor completo y el prolapso de la mucosa aislado que se asocia a hemorroides (fig. 291-4). El prolapso de la mucosa se reconoce por los surcos radiales más que por los pliegues circunferenciales alrededor del ano y se debe a un aumento

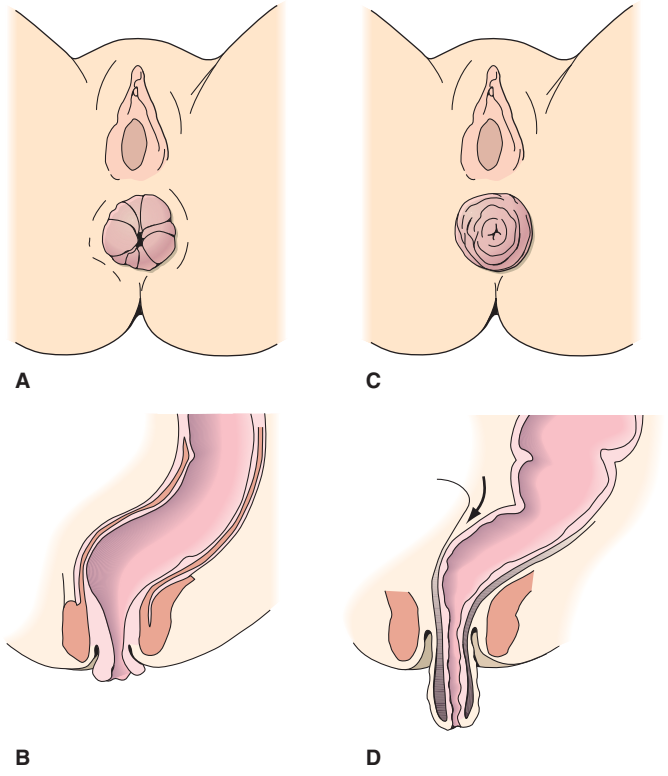

FIGURA 291-4. Magnitud del prolapso rectal. Prolapso de la mucosa únicamente (***A, B,*** vista sagital). Prolapso de todas las capas del recto, asociado a redundancia del colon rectosigmoide y fondo de saco de Douglas profundo (***C, D,*** vista sagital).

en la laxitud del tejido conjuntivo entre la submucosa y el músculo subyacente del conducto anal. La valoración del prolapso también incluirá cistoproctografía y colonoscopia. Estos exámenes permiten evaluar los trastornos concomitantes en el suelo pélvico y descartar un cáncer o un pólipo como la punta directriz del prolapso. Si el prolapso se acompaña de estreñimiento crónico, el paciente habrá de someterse a un proctograma durante la defecación y un estudio Sitzmark, el cual permitirá evaluar si hay anismus o inercia colónica. El anismus es resultado de tratar de defecar contra un suelo pélvico cerrado y también se conoce como *tubo rectal no relajante* o *discinergia del suelo pélvico.* Esto puede verse cuando no ocurre enderezamiento del recto en la fluoroscopia mientras el paciente trata de defecar. En la inercia colónica, un estudio Sitzmark demostrará retención >20% de los marcadores en la radiografía abdominal cinco días después de la deglución. En individuos con incontinencia fecal, habrá que realizar una evaluación ecográfica y manométrica endoanal que incluya el estudio de los nervios pudendos y los músculos del esfínter anal que ellos inervan antes de intervención quirúrgica para tratar el prolapso (véase "Incontinencia fecal" más adelante en este capítulo).

Rx PROLAPSO RECTAL

Las estrategias médicas para tratar el prolapso rectal se limitan e incluyen agentes voluminógenos o suplementos de fibra para facilitar el proceso de evacuación. El elemento básico del tratamiento es la corrección quirúrgica del prolapso. Por lo común se utilizan dos vías de acceso, que son la transabdominal y la transperineal. La práctica de la primera vía se ha acompañado de menores cifras de recidiva, pero la segunda es más útil en algunos individuos que tienen otras enfermedades graves coexistentes.

La vía de acceso transperineal incluye la proctectomía transanal (método de Altmeier), la proctectomía de la mucosa (técnica de Delorme) o la colocación de un alambre Tirsch que rodee el ano. Con la vía de acceso transperineal se intenta extirpar el recto y el colon sigmoide redundante. Las técnicas transabdominales comunes comprenden la sutura presacra o la rectopexia con malla (Ripstein) con ablación del sigmoide redundante (Frykman-Goldberg) o sin ella. Se pueden realizar procedimientos transabdominales en forma eficaz con técnicas laparoscópicas sin que aumente la frecuencia de recidiva. Con la técnica transabdominal se pretende restaurar la anatomía normal, al eliminar el intestino redundante, y fijar de nuevo el tejido de apoyo del recto a la aponeurosis presacra. La alternativa final sería la proctectomía abdominal con colostomía sigmoidea terminal. En términos generales, se reserva la

ablación del colon para individuos con estreñimiento y obstrucción rectoanal. Si hay inercia total del colon, definida por el antecedente de estreñimiento y positividad en el estudio transrectal (estudio de Sitzmark), posiblemente se necesite en el momento de practicar la rectopexia hacer una colectomía subtotal junto con anastomosis ileosigmoide o rectal.

INCONTINENCIA FECAL

Incidencia y aspectos epidemiológicos. La prevalencia de incontinencia fecal en Estados Unidos es de 0.5 a 11%. La mayoría de los enfermos pertenece al sexo femenino. En mujeres multíparas se observa una mayor incidencia de incontinencia. La mitad de los enfermos con dicho problema también tienen incontinencia urinaria. En la mayor parte de los casos este trastorno es consecuencia de una lesión obstétrica del suelo pélvico, producida durante el periodo de portar el feto o bien durante el parto. Los factores de riesgo durante el parto son el empleo de fórceps y la necesidad de una episiotomía. Otras causas incluyen anormalidades congénitas como ano imperforado, traumatismo o prolapso rectal.

Aspectos anatómicos y fisiopatológicos. El esfínter anal está compuesto de un anillo esfinteriano interno y otro externo. El anillo interno está formado por músculo de fibra lisa y es una continuación de las fibras circulares de la pared del recto. Recibe fibras del plexo mientérico intestinal y por ello está bajo control involuntario. El esfínter externo del ano es en realidad una continuación del músculo elevador del ano y está bajo control voluntario. Recibe inervación del nervio pudendo. La lesión obstétrica puede desgarrar las fibras musculares en sentido anterior en el momento de la expulsión del feto; ello origina un defecto anterior manifiesto que se advierte en la ecografía endoanal. La lesión también puede ser consecuencia del estiramiento de los nervios pudendos. La mayoría de las pacientes que tienen incontinencia fecal debida a una lesión obstétrica la presentan años después de haber nacido su último hijo.

Cuadro inicial y evaluación. Los afectados pueden mostrar grados diversos de incontinencia fecal. La menor o de poca intensidad incluye incontinencia para la expulsión de gases y a veces derrame de excrementos líquidos. La de tipo mayor incluye la incapacidad frecuente de controlar la expulsión de heces sólidas. Como resultado de la incontinencia, las personas tienen deficiente higiene perianal. Más allá de los problemas inmediatos que surgen con la incontinencia fecal, los enfermos suelen estar retraídos de su entorno y deprimidos. Por esta razón, componentes importantes de la evaluación de estos individuos con incontinencia fecal son los índices de calidad de vida.

La evaluación inicial de la incontinencia fecal debe comprender la anamnesis y exploración física minuciosas y estudios manométricos, valoración de la latencia motora terminal de nervio pudendo (*pudendal nerve terminal motor latency*, PNTML) y ecografía endoanal. Lamentablemente, todas estas investigaciones dependen del usuario. Los centros que atienden a los pacientes con incontinencia fecal tendrán un laboratorio de fisiología anorrectal que utiliza métodos estandarizados para valorar la fisiología anorrectal. Con la manometría anal se miden las presiones en reposo y de constricción en el conducto anal utilizando un catéter intraluminal irrigado con agua. Los estudios de los nervios pudendos valoran la función de las fibras que se distribuyen en el conducto mencionado. Las lesiones por estiramiento de los nervios en cuestión harán que la respuesta del músculo esfinteriano a un estímulo sea tardía y ello denotará una latencia prolongada. Por último, por la ecografía se valorará la magnitud de la lesión de los músculos del esfínter. Sólo por medio de PNTML se pueden predecir los resultados de una intervención operatoria.

Es raro que exista sólo un trastorno del suelo pélvico. La mayoría de los individuos con incontinencia fecal también tendrán incontinencia urinaria de algún grado. En forma semejante, la incontinencia fecal es parte de un espectro de prolapso de órganos pélvicos. Por la razón comentada, el cuadro inicial incluye a veces síntomas de obstrucción de la defecación junto a la incontinencia fecal. Es importante hacer una evaluación cuidadosa que incluya la cinedefecografía en busca de otros defectos. La reparación operatoria de la incontinencia sin corrección de otros defectos acompañantes puede disminuir los buenos resultados de la reparación.

Rx INCONTINENCIA FECAL

El modelo de oro para tratar la incontinencia fecal con un defecto aislado esfinteriano es la esfinteroplastia por superposición. El cirujano diseca y libera del tejido adiposo y el conjuntivo vecinos, en el plano anterior, los músculos del esfínter externo del ano y también el tejido cicatrizal y las fibras del esfínter interno identificables y hace una reparación por superposición para reconstruir el anillo muscular y recuperar su función. Otra estrategia nueva consiste en la aplicación de radiofrecuencia al conducto anal para permitir el desarrollo de fibras de colágeno que aporten potencia tensil a los músculos del esfínter. La estimulación del nervio sacro y el esfínter artificial son adaptaciones de técnicas creadas para combatir la incontinencia urinaria. La estimulación del nervio mencionado es idónea para las personas con esfínter anal intacto pero débil. Se coloca un estimulador de nervio transitorio en el tercer nervio sacro. Si hay una mejoría de por lo menos 50% en los síntomas, se coloca un estimulador de nervio permanente bajo la piel. El esfínter intestinal artificial es un manguito y un aparato de reservorio que permite la insuflación manual de un manguito colocado alrededor del ano, que aumenta el tono anal. Esto le permite al paciente cerrar manualmente el conducto anal hasta que sea necesario defecar.

Los resultados a largo plazo de la esfinteroplastia por superposición reflejan una cifra de ineficacia de 50% a los cinco años. Se han observado malos resultados en personas con PNTML duraderos. Son limitados los resultados a largo plazo de la estimulación sacra y del esfínter artificial. Sin embargo, este último dispositivo se ha acompañado de una cifra de infección de 30 por ciento.

ENFERMEDAD HEMORROIDAL

Incidencia y aspectos epidemiológicos. Las hemorroides sintomáticas afectan en el mundo occidental cada año a más de un millón de personas. La prevalencia de dicho trastorno no muestra preferencia por edades ni sexos. Sin embargo, se sabe que el envejecimiento tiene un efecto nocivo para el conducto anal. La prevalencia de la enfermedad hemorroidal es menor en los países subdesarrollados. La típica alimentación occidental con poca fibra vegetal y abundantes grasas se acompaña de estreñimiento, de la maniobra de Valsalva (pujar) y de la aparición de hemorroides sintomáticas.

Aspectos anatómicos y fisiopatológicos. Las almohadillas hemorroidales son parte normal del conducto anal. Los vasos que están dentro del tejido mencionado facilitan la continencia, al impedir que el músculo esfinteriano se lesione. Tres complejos hemorroidales principales atraviesan el conducto anal: el lateral izquierdo, el lateral derecho y el posterior derecho. La ingurgitación con sangre y el acto de pujar originan el prolapso de este tejido, que sobresale en el conducto anal. Con el paso del tiempo, se debilita el sistema de apoyo anatómico del complejo hemorroidal y el tejido sobresale incluso por fuera del conducto anal, donde es susceptible de sufrir lesión. Las hemorroides por lo común se clasifican en internas o externas. A pesar de que existen pequeñas almohadillas externas, la clasificación habitual de la enfermedad hemorroidal se basa en la evolución de las hemorroides desde su localización normal en posición interna hasta una posición externa de prolapso completo **(cuadro 291-3)**.

Cuadro inicial y evaluación. El enfermo acude al médico a menudo por dos razones: hemorragia y protrusión. El dolor es menos frecuente que el que surge en las grietas anales, y en caso de aparecer, se describe como una molestia sorda por ingurgitación del tejido hemorroidal. El dolor intenso puede denotar la trombosis de una hemorroide. La hemorragia hemorroidal se describe como la expulsión de sangre roja viva, en el agua del retrete o en el material con que se limpia el ano la persona. Algunos pacientes tienen como cuadro inicial una hemorragia notable que a veces origina anemia; sin

CUADRO 291-3 ESTADIFICACIÓN Y TRATAMIENTO DE LAS HEMORROIDES

Estadio	Descripción de la clasificación	Tratamiento
I	Hipertrofia con hemorragia	Suplementos de fibra vegetal Supositorios de cortisona Escleroterapia
II	Protrusión y reducción espontánea	Suplementos de fibra vegetal Supositorio de cortisona
III	Protrusión que obliga a reducción manual	Suplementos de fibra vegetal Supositorio de cortisona Colocación de bandas elásticas Hemorroidectomía quirúrgica (con grapas o tradicional)
IV	Protrusión irreducible	Suplementos de fibra Supositorio de cortisona Hemorroidectomía quirúrgica

embargo, hay que descartar la presencia de una neoplasia en el colon. El individuo con un cuadro inicial de una masa prominente se queja de que no puede mantener la higiene perianal y suele preocuparse porque pudiera tener algún cáncer.

El diagnóstico de enfermedad hemorroidal se hace en la exploración física. El médico inspecciona la región perianal en busca de signos de trombosis o excoriación y después practica un tacto cuidadoso. Al realizar la endoscopia se presta atención particular a la posición sabida de la enfermedad hemorroidal. Se pide a la persona que puje; si le resulta difícil, podrá realizar la maniobra cuando esté sentada en el retrete, avisando al médico el momento en que sobresalgan los tejidos. Es importante diferenciar entre la imagen circunferencial de un prolapso de todas las capas del recto y la naturaleza radial de las hemorroides que muestran prolapso (véase "Prolapso rectal", antes en este capítulo). Se definirán el estadio y la localización de los complejos hemorroidales.

℞ HEMORROIDES

El tratamiento de las hemorroides sangrantes se basa en el estadio de la enfermedad (cuadro 291-3). En toda persona que sangra hay que pensar en otras causas posibles. En individuos jóvenes sin el antecedente familiar de cáncer colorrectal, la enfermedad hemorroidal puede ser tratada en primer término y si persiste la hemorragia, se hará un examen colonoscópico. Los ancianos a quienes no se ha hecho un estudio de cribado en busca de cáncer colorrectal deben ser sometidos a colonoscopia o sigmoidoscopia con aparato flexible.

Con raras excepciones, las hemorroides con trombosis aguda pueden resecarse en las primeras 72 h llevando a cabo una escisión elíptica. Se emprenderán baños de asiento, consumo de fibra vegetal y reblandecedores de heces. Entre los métodos adicionales para tratar las hemorroides sangrantes están la colocación de una banda constrictiva, escleroterapia, hemorroidectomía por ablación y la misma técnica, pero con colocación de grapas. La sensibilidad comienza en la línea dentada, razón por la cual se podrá colocar una banda constrictiva o aplicar un agente esclerosante en el consultorio, sin causar molestias. Se colocan bandas elásticas alrededor del tejido ingurgitado, para que produzcan isquemia y fibrosis. Ambas son útiles para fijar el tejido en sentido proximal al conducto anal. Es posible que los pacientes manifiesten un dolor sordo durante las 24 h que siguen a la aplicación de las bandas. En la escleroterapia, se inyectan 1 a 2 ml del agente (por lo común sulfato sódico de tetradecol) con una aguja de calibre 25 en la submucosa del complejo hemorroidal. Se tendrá gran cuidado de no inyectar el agente en forma circunferencial en el conducto anal, porque si se hace tal maniobra originará estenosis. Las hemorroidectomías con sutura y con grapado tienen la misma eficacia en el tratamiento de las hemorroides sintomáticas de tercer y cuarto grados. Sin embargo, dado que la hemorroidectomía con sutura implica la resección de tejido redundante hasta el borde anal, también se resecan los mamelones anales desagradables. La hemorroidectomía con grapado conlleva menos molestia; sin embargo, este procedimiento no elimina los mamelones en la piel del ano. No deben realizarse procedimientos en hemorroides de pacientes inmunodeprimidos o que tienen proctitis activa. Asimismo, la hemorroidectomía de urgencia por hemorroides sangrantes conlleva una mayor tasa de complicaciones.

Entre las complicaciones agudas que surgen con el tratamiento de las hemorroides están dolor, infección, recidiva de la hemorragia y retención de orina. Se tendrá gran cuidado de colocar adecuadamente las bandas elásticas y evitar la hidratación excesiva en personas a quienes se practicará la hemorroidectomía operatoria. Entre las complicaciones tardías está la incontinencia fecal como consecuencia de la lesión del esfínter durante la disección. La estenosis del ano surge a veces por ablación excesiva y en ella se pierden los puentes de piel y mucosa necesarios para la nueva epitelización. Por último, puede surgir un *ectropión* (la mucosa del recto sobresale del conducto anal). Las personas con ectropión señalan "humedad" en el ano como consecuencia de que no pueden evitar la emisión de excrementos, una vez que la mucosa rectal queda al descubierto por debajo de la línea dentada.

ABSCESOS ANORRECTALES

Incidencia y aspectos epidemiológicos. La aparición de un absceso perianal es más frecuente en varones que en mujeres, a razón de 3:1. Su incidencia máxima se localiza entre los 30 y los 59 años de edad. El dolor perianal por la presencia del absceso es el que origina 15% de las visitas al consultorio del cirujano colorrectal. El trastorno es más prevalente en inmunodeficientes como los diabéticos, los que tienen algún trastorno hematológico o una enteropatía inflamatoria (*inflammatory bowel disease*, IBD) y en individuos VIH-positivos. Es necesario pensar en los trastornos recién mencionados ante toda persona que muestre infecciones perianales repetitivas.

Aspectos anatómicos y fisiopatológicos. Un absceso anorrectal es una cavidad anormal llena de líquido situada en la región mencionada. La aparición del absceso es consecuencia de la infección de las glándulas que rodean el conducto anal. En circunstancias normales, estas glándulas liberan hacia el conducto un moco que facilita la defecación. Si, de forma accidental, penetra excremento en las glándulas comentadas, se infectarán y darán lugar a abscesos. Estos últimos están situados en el área perianal en 40 a 50% de los pacientes; son isquiorrectales en 20 a 25%, interesfinterianos en 2 a 5% y proximales al elevador del ano en 2.5% de los casos (fig. 291-5).

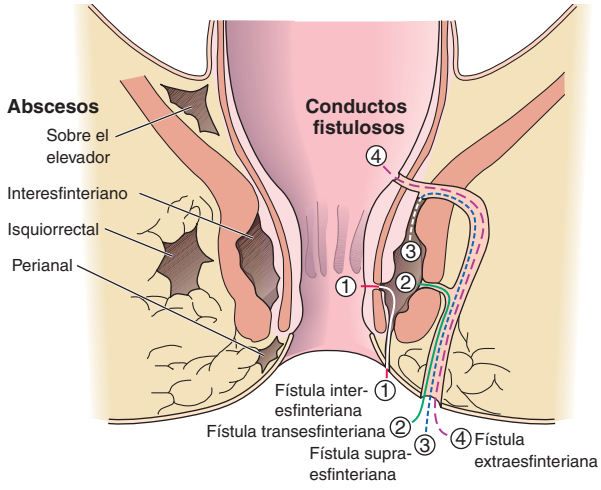

FIGURA 291-5. Localizaciones frecuentes de los abscesos anorrectales (*izquierda*) y de las fístulas anales (*derecha*).

Cuadro inicial y evaluación. El dolor perianal y la fiebre son los signos que definen el absceso. El individuo puede tener dificultad para orinar y expulsar sangre en sus excrementos. El cuadro inicial de un absceso prostático incluye signos similares, como la disuria. Las personas con el absceso prostático por lo común tienen el antecedente de enfermedades recurrentes de transmisión sexual. En la exploración física se advierte fácilmente una zona fluctuante grande. Los datos de los estudios habituales de laboratorio indican leucocitosis. Rara vez se necesitan métodos diagnósticos, salvo en la evaluación de un absceso recurrente. La tomografía computadorizada o la resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI) tienen una exactitud de 80% para identificar el drenaje incompleto. Si hay preocupación por la presencia de una enteropatía inflamatoria, podrá hacerse una exploración con un sigmoidoscopio rígido o flexible en el momento de drenar el absceso, para valorar la inflamación de la región rectosigmoide. La evaluación más completa en busca de enfermedad de Crohn comprendería la práctica de una colonoscopia completa y una serie radiográfica en yeyunoíleon.

℞ ABSCESO ANORRECTAL

El drenaje de un absceso anorrectal no complicado, en el consultorio, puede ser todo lo que se necesite. El cirujano hace una pequeña incisión cerca del borde anal e introduce en la cavidad del absceso una mecha de Mallenkot. En personas con complicaciones del absceso o que tienen diabetes o inmunodeficiencia, el drenaje se hará en el quirófano, bajo anestesia. Los pacientes con tales características están expuestos a un mayor peligro de sufrir fascitis necrosante. El ciclo de antibioticoterapia no es aceptado unánimemente, pero debe durar como mínimo dos semanas en inmunodeficientes, con prótesis valvulares cardiacas, articulaciones protésicas, diabetes o enteropatía inflamatoria.

FÍSTULA ANAL (*FISTULA IN ANO*)

Incidencia y aspectos epidemiológicos. La incidencia y la prevalencia de los cuadros fistulosos de la zona perianal corresponden a las del absceso anorrectal. En promedio, 30 a 40% de los abscesos culminarán en la aparición de una fístula anal. La mayor parte de ellas tienen origen criptoglandular, pero 10% dependen de IBD, tuberculosis, cánceres y radiación.

Aspectos anatómicos y fisiopatológicos. La fístula del ano se define como la comunicación anormal de una cavidad de absceso con un orificio interno identificable dentro del conducto anal. Dicho orificio suele estar situado al nivel de la línea dentada, donde las glándulas anales penetran en el conducto anal. Las personas que perciben la expulsión continua de material de drenaje

después de tratar un absceso perianal muy probablemente tienen una fístula anal. Estas fístulas se clasifican según su relación con los músculos del esfínter anal: 70% son interesfinterianas; 23%, transesfinterianas, 5% supraesfinterianas y 2% extraesfinterianas (fig. 291-5).

Cuadro inicial y evaluación. La persona con una fístula anal señala que percibe la salida constante de material de drenaje desde la región perianal, que se intensifica con la defecación. Es difícil conservar la higiene de dicha zona. La mejor forma de valorar a la persona y detectar una fístula es explorarla bajo anestesia. En el momento de la exploración, se practica una anoscopia en busca del orificio interno. La aplicación de peróxido de hidrógeno diluido facilitará la identificación del orificio. En vez de la anestesia, también se puede recurrir a la resonancia magnética con un electrodo endoanal que identificará el trayecto fistuloso en 80% de los casos. Después de drenar el absceso y colocar una sonda de Mallenkot, conviene practicar un fistulograma a través de la misma en busca de algún conducto fistuloso oculto. La regla de Goodsall indica que la fístula externa posterior desembocará en el conducto anal en la línea media posterior y que la anterior lo hará en la cripta más cercana. Las fístulas con orificios de salida situados a más de 3 cm del borde anal pueden tener una extensión ascendente como complicación y quizá no cumplan con la norma de Goodsall.

Rx FÍSTULA ANAL

La fístula con drenaje recién diagnosticada se trata mejor con la colocación de sedal, un asa de material de sutura para vasos o seda, colocados y anudados a través del trayecto fistuloso para así conservar el conducto abierto y amortiguar la inflamación vecina que surge con el bloqueo repetitivo del conducto anómalo. Una vez que se ha aplacado la inflamación, se podrá identificar la relación exacta del trayecto fistuloso con los esfínteres anales. En lo referente a la fístula interesfinteriana y en las transesfinterianas bajas (que abarquen menos de la tercera parte del músculo), se realiza una fistulotomía simple sin menoscabo de la continencia. En la fístula transesfinteriana más alta cabe practicar un colgajo por avance anorrectal, en combinación con drenaje con catéter o uso de fibrina como adhesivo. Los trayectos fistulosos muy largos (más de 2 cm) y angostos reaccionan mejor con la fibrina, en comparación con los más cortos. Es importante que la persona consuma agentes voluminógenos (formadores de bolo fecal), use analgésicos no narcóticos y practique baños de asiento. Entre las complicaciones tempranas de los métodos en cuestión están la retención urinaria y la hemorragia. Las complicaciones tardías comprenden incontinencias temporal y permanente. La recidiva después de la fistulotomía es de 0 a 18% y después de colocar el colgajo por avance anorrectal, de 20 a 30%, y depende de que el cirujano no haya extirpado correctamente el orificio interno ni lo haya obturado.

GRIETA ANAL (FISURA ANAL)

Incidencia y aspectos epidemiológicos. Las grietas anales afectan a personas de cualquier edad, pero son más frecuentes entre los 30 y los 59 años de edad. Constituye la causa más común de hemorragia rectal en los lactantes. Su prevalencia es igual en mujeres y varones; se asocia a estreñimiento, diarrea, infecciones causantes, traumatismo perianal y enfermedad de Crohn.

Aspectos anatómicos y fisiopatológicos. Después de la defecación puede haber traumatismo del conducto anal, en su porción anterior o, con mayor frecuencia, en su mitad posterior. La irritación causada por el traumatismo en dicha estructura hace que aumente la presión en reposo del esfínter interno. Los vasos que riegan el esfínter y la mucosa del ano penetran en sentido lateral. Por esa razón, el mayor tono del esfínter origina una isquemia relativa en la región de la grieta, y dificulta la cicatrización después de la lesión. La grieta que no está en posición posterior o anterior debe plantear la sospecha de que depende de otras causas como tuberculosis, sífilis, enfermedad de Crohn y cánceres.

Cuadro inicial y evaluación. Es fácil diagnosticar una grieta con los datos de la anamnesis solamente. El síntoma clásico es el dolor que está vinculado íntimamente con la defecación y que no cede. La expulsión de sangre roja viva en el caso de la grieta es menos abundante que la que se observa con las hemorroides. En la exploración se advierte que casi todas las grietas están en posición posterior o anterior. La que está en sentido lateral puede ser preocupante, porque quizá su naturaleza no sea tan benigna, y obliga a descartar trastornos generalizados. La grieta crónica se identifica por la presencia de una papila anal hipertrófica en el extremo proximal de la misma y una hemorroide centinela, o un papiloma cutáneo en el extremo distal. A menudo se observan dentro de la base de la grieta las fibras circulares del esfínter interno hipertrófico. Si se practica una manometría anal, signos patognomónicos serán el incremento en la presión de reposo y una deformidad "dentada" con contracciones paradójicas de los músculos esfinterianos.

Rx FISURA ANAL

El tratamiento de las grietas agudas es conservador. En personas estreñidas cabe utilizar reblandecedores de heces, aumentar la cantidad de fibra vegetal en la alimentación y usar anestésicos locales, glucocorticoides y baños de asiento; con tales medidas, sanarán de 60 a 90% de ellas. Se considera que una grieta es crónica cuando ha persistido por más de seis semanas; en ella cabe probar modalidades orientadas a disminuir la presión de reposo del conducto anal como sería el ungüento de nifedipina o nitroglicerina aplicado tres veces al día, y la toxina botulínica de tipo A en dosis incluso de 20 U inyectadas en el esfínter interno a cada lado de la grieta. El tratamiento quirúrgico comprende la dilatación anal y la esfinterotomía interna lateral. Por lo común, hay que seccionar un tercio del esfínter interno; los músculos se identifican fácilmente porque están hipertróficos. Las cifras de recidiva después del tratamiento médico son altas, pero es mayor el peligro de incontinencia después de la esfinterotomía. La esfinterotomía interna lateral más a menudo origina incontinencia en mujeres.

Agradecimiento

Agradecemos a Cory Sandore las ilustraciones que suministró para este capítulo. El Dr. Gregory Bulkley contribuyó a este capítulo en la 16a. edición.

LECTURAS ADICIONALES

Colecchia A et al: Diverticular disease of the colon: New perspectives in symptom development and treatment. World J Gastroenterol 9:1385, 2003

Janes S et al: Elective surgery after acute diverticulitis. Br J Surgery 92:133, 2005

Karulf R et al: Rectal prolapse. Curr Probl Surg 38:757, 2001

Lindsey I et al: A randomized, controlled trial of fibrin glue vs. conventional treatment for anal fistula. Dis Colon Rectum 45:1608, 2002

Stein E: Botulinum toxin and anal fissure. Curr Probl Dermatol 30:218, 2002

Sutherland LM et al: A systematic review of stapled hemorrhoidectomy. Arch Surg 137:1395, 2002

Wong WD et al: Practice parameters for the treatment of sigmoid diverticulitis—supporting documentation. Dis Colon Rectum 43:290, 2000

292 Insuficiencia vascular mesentérica

Susan L. Gearhart

ISQUEMIA INTESTINAL

Incidencia y epidemiología. La isquemia intestinal es una enfermedad vascular rara que conlleva una elevada mortalidad. Se clasifica de acuerdo con su etiología en: 1) isquemia mesentérica arteriooclusiva (*arteriooclusive mesenteric ischemia*, AOMI), 2) isquemia mesentérica no oclusiva (*nonocclusive mesenteric ischemia*, NOMI) y 3) trombosis venosa mesentérica (*mesenteric venous thrombosis*, MVT). La isquemia intestinal aguda es más común que su contraparte, la isquemia arterial crónica. Entre los factores de riesgo de isquemia intestinal aguda están la fibrilación auricular, el infarto reciente del miocardio, las valvulopatías cardiacas y el cateterismo reciente del corazón o los vasos. La mayor incidencia de isquemia intestinal en países del hemisferio occidental muestra correspondencia con la ateroesclerosis y con el número de ancianos en la población. Con excepción de la obstrucción estrangulada de intestino delgado, la colitis isquémica es la forma más común de isquemia aguda y el trastorno gastrointestinal más prevalente entre las complicaciones de la cirugía cardiovascular. La incidencia de colitis isquémica después de la reparación planeada de la aorta varía de 5 a 9%, cifra que se triplica en personas que han sido sometidas a una reparación de urgencia. Otras formas menos comunes de isquemia intestinal comprenden la angina mesentérica crónica que aparece en la enfermedad ateroesclerótica y la trombosis venosa mesentérica. Esta última entidad se acompaña de la presencia de un estado de hipercoagulabilidad que comprende la deficiencia de las proteínas C y S, la deficiencia de antitrombina III, la policitemia verdadera y los carcinomas.

Aspectos anatómicos y fisiopatológicos. La isquemia intestinal aparece cuando el tejido intestinal no recibe suficiente riego, lo que produce la lesión isquémica del mismo. El riego sanguíneo de los intestinos se muestra en la figura 292-1. Para evitar la lesión por isquemia, existen abundantes vasos colaterales entre los principales troncos mesentéricos y ramas de las arcadas mesentéricas (cuadro 292-1). Los vasos colaterales del intestino delgado son abundantes y confluyen con los del duodeno y los del lecho del páncreas. Los que están en las paredes del colon confluyen al nivel del ángulo esplénico y las porciones descendente y sigmoide del colon. Las zonas en cuestión, inherentemente expuestas al peligro de disminución de flujo sanguíneo, se conocen como *puntos de Sudeck* y *de Griffiths*, respectivamente, y son las localizaciones más comunes de la isquemia cólica (fig. 292-1, *zona sombreada*). La circulación esplácnica recibe incluso 30% del gasto cardiaco. Las respuestas protectoras para evitar la isquemia intestinal comprenden abundantes colaterales, autorregulación del flujo de sangre y capacidad para incrementar la extracción de oxígeno.

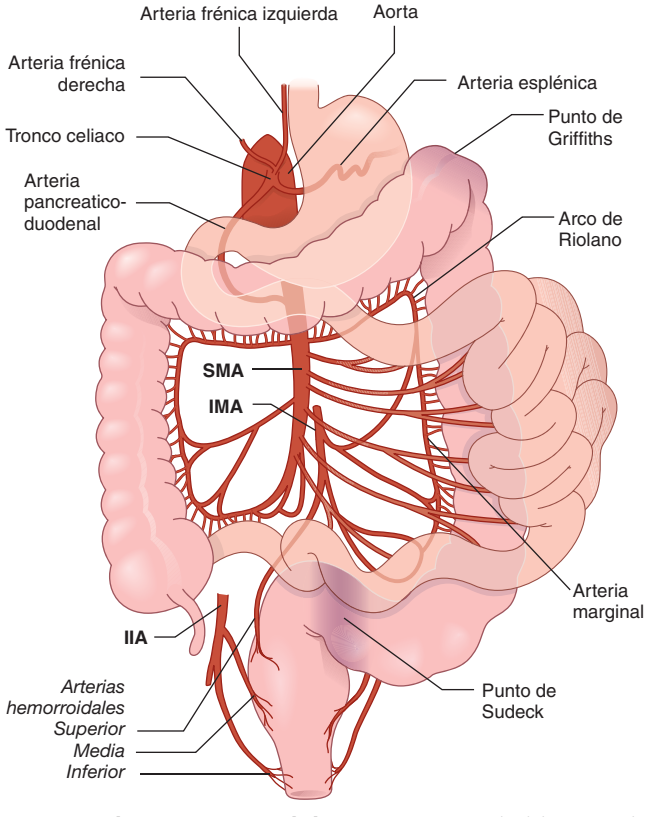

FIGURA 292-1. El riego sanguíneo de los intestinos procede del tronco celiaco, las arterias mesentéricas superior (SMA) e inferior (IMA) y ramas de la arteria iliaca interna (*internal iliac artery*, IIA). Los puntos de Sudeck y de Griffiths señalados por *zonas sombreadas* son áreas limítrofes dentro de la red de vasos del colon y localizaciones frecuentes de isquemia.

CUADRO 292-1 CORRIENTE COLATERAL DE LAS ARTERIAS INTESTINALES

Circulación implicada	Arteria mesentérica	Arteria vecina	Arteria colateral
Generalizada	Tronco celiaco	Aorta descendente	Frénica
Generalizada	IMA	Arteria hipogástrica	Hemorroidal media
Mesentérica	Tronco celiaco	SMA	Pancreaticoduodenal superior/inferior
Mesentérica	SMA	IMA	Arco de Riolano
Mesentérica	SMA	Tronco celiaco/IMA	Intramesentérica
Mesentérica	SMA	IMA	Marginal

Nota: IMA, arteria mesentérica inferior (*inferior mesenteric artery*); SMA, arteria mesentérica superior.

La isquemia oclusiva es resultado de disminución o interrupción del flujo sanguíneo por un émbolo o por trombosis progresiva en una gran arteria que lleva sangre al intestino. Los émbolos nacen del corazón en más de 75% de los casos y se alojan sobre todo inmediatamente distales al punto en que nace la arteria cólica media de la arteria mesentérica superior. Se necesita la trombosis progresiva de dos de los grandes vasos (como mínimo) que llevan sangre a los intestinos para que surja la angina intestinal crónica. La isquemia no oclusiva es una constricción exagerada de los vasos mesentéricos (vasoespasmo arteriolar) en reacción a sobrecargas fisiológicas graves como deshidratación o choque. Sin tratamiento, las úlceras tempranas agudas de la mucosa evolucionarán hasta una lesión que abarque todas las capas del intestino.

Cuadro inicial, evaluación y tratamiento. El diagnóstico de isquemia intestinal constituye uno de los más difíciles en la práctica clínica. La cifra de mortalidad por tal entidad rebasa 50%. El indicador más importante de la supervivencia es el carácter oportuno del diagnóstico y el tratamiento. En el cuadro 292-2 se incluye una revisión general del diagnóstico y el tratamiento de cada forma de isquemia intestinal.

La isquemia mesentérica aguda que proviene de un émbolo o una trombosis arterial tiene como manifestación inicial un dolor abdominal agudo e intenso que no cede y que no guarda proporción con los demás signos físicos. Los síntomas acompañantes pueden comprender náusea y vómito, diarrea transitoria y sangre en los excrementos. Con excepción de la mínima distensión abdominal y de la hipoactividad de los ruidos intestinales, no son muy notorios los signos detectados en la exploración temprana del vientre. Signos ulteriores demostrarán la aparición de peritonitis y colapso cardiovascular. En la evaluación de la isquemia intestinal aguda habrá que practicar los métodos habituales de laboratorio que incluyan biometría hemática completa, química sanguínea, perfil de coagulación, medición de gases en sangre arterial, niveles de amilasa, lipasa, ácido láctico, tipo sanguíneo y pruebas cruzadas y enzimas de origen cardiaco. Sea cual sea la necesidad de una operación urgente se recomienda el internamiento inmediato a un lecho con monitores o a la unidad de cuidados intensivos, para fluidoterapia y evaluación más minuciosa. Si se piensa en la posibilidad de que exista isquemia intestinal deberá consultarse al servicio quirúrgico.

Otras modalidades diagnósticas que son útiles pero que no deben retrasar la práctica de la operación incluyen electrocardiograma (ECG), radiografías de abdomen, tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) y angiografía mesentérica. En tiempos más recientes, la ecografía dúplex del mesenterio y la espectroscopia de luz visible durante la colonoscopia han demostrado eficacia. En el ECG se puede identificar alguna arritmia que denote el posible punto de origen de los émbolos. En la radiografía simple de abdomen se advertirán signos como aire extraperitoneal libre, que denota la perforación de una víscera hueca y la necesidad de una exploración quirúrgica de urgencia. Entre los signos más tempranos de isquemia intestinal que se iden-

CUADRO 292-2 RESUMEN DEL TRATAMIENTO DE LA ISQUEMIA INTESTINAL AGUDA

Cuadro primario	Método esencial para el diagnóstico precoz	Tratamiento de la causa primaria	Tratamiento de la lesión específica	Tratamiento de consecuencias generalizadas
Embolia arterial	Laparotomía temprana	Anticoagulantes Cardioversión Trombectomía proximal Aneurismectomía	Laparotomía Embolectomía Derivación vascular Evaluar la viabilidad del intestino y extirpar zonas desvitalizadas	Asegurar hidratación Aplicar antibióticos Revertir la acidosis Optimizar el aporte de oxígeno Apoyar el gasto cardiaco Tratar otros sitios embólicos No usar vasoconstrictores
Trombosis arterial	Ecografía dúplex Angiografía	Anticoagulantes Hidratación	Endoprótesis vascular Endarterectomía/ trombectomía o derivación vascular Evaluar la viabilidad del intestino y extirpar zonas desvitalizadas	Administrar antibióticos Revertir la acidosis Optimizar el aporte de oxígeno Apoyar el gasto cardiaco No usar vasoconstrictores
Trombosis venosa	CT espiral	Anticoagulantes Hidratación masiva	Anticoagulantes +/− laparotomía/ trombectomía/ derivación portosistémica Valorar la viabilidad del intestino y extirpar las zonas desvitalizadas	Aplicar antibióticos Revertir la acidosis Optimizar el aporte de oxígeno Apoyar el gasto cardiaco No usar vasoconstrictores
Isquemia mesentérica no oclusiva	Vasoespasmo: angiografía Deficiencia de riego: CT espiral, o colonoscopia	Asegurar la hidratación Apoyar el gasto cardiaco Evitar el uso de vasoconstrictores Anular el eje de renina/ angiotensina	Vasoespasmo: vasodilatadores por vía intraarterial Deficiencia de riego: laparotomía tardía Evaluar la viabilidad del intestino y extirpar zonas desvitalizadas	Asegurar la hidratación Administrar antibióticos Revertir la acidosis Optimizar el aporte de oxígeno Apoyar el gasto cardiaco No usar vasoconstrictores

Fuente: con autorización de GB Bulkley, en JL Cameron (ed): *Current Surgical Therapy*, 2d ed. Toronto, BC Decker, 1986.

enfermedad crónica. Si es infructuosa tal técnica se realizará una derivación que vaya de la aorta a la arteria mesentérica superior.

El cuadro inicial de la isquemia mesentérica que no es oclusiva ni vasoespástica incluye dolor abdominal generalizado, anorexia, sangre en los excrementos y distensión abdominal. A menudo, estos pacientes están obnubilados y quizá los signos físicos no sean útiles para el diagnóstico. A fin de corroborar el diagnóstico de isquemia intestinal avanzada se buscan signos como leucocitosis, acidosis metabólica, mayores niveles de amilasa o creatinfosfocinasa, acidosis láctica o estas últimas manifestaciones juntas; sin embargo, todos los signos en cuestión quizá no reflejen la presencia de isquemia reversible o de necrosis franca. Los marcadores de isquemia intestinal que se están investigando son el D-dímero, la transferasa S de glutatión, el factor activador de plaquetas (*platelet-activating factor*, PAF) y la cuantificación del pH de la mucosa. Sea cual sea la necesidad de una cirugía de urgencia, se recomienda el internamiento inmediato para atención en un lecho con monitores o en una unidad de cuidado intensivo, para fluidoterapia y mayor evaluación. Las primeras manifestaciones de la isquemia intestinal son secuestro de líquido en la pared intestinal, lo que lleva a una pérdida del volumen intersticial. Se requiere la restitución intensiva de líquido. Para optimizar el aporte de oxígeno se administra oxígeno por vía nasal y transfusiones sanguíneas. Se administran antibióticos de amplio espectro para lograr actividad suficiente contra microorganismos patógenos entéricos, entre los que se incluyen microorganismos gramnegativos y anaerobios. La medición frecuente de los signos vitales, la diuresis, los gases en sangre y los niveles de lactato son de máxima importancia y también la exploración frecuente del vientre. Es importante no utilizar agentes vasoconstrictores y dejar que la sola fluidoterapia conserve la función hemodinámica.

tifican en las radiografías de abdomen está el edema parietal intestinal, conocido como "signo de la huella digital". Al evolucionar la isquemia, se identifica aire dentro de la pared intestinal (*neumatosis intestinal*) y dentro del sistema venoso portal. Otros signos posibles son las calcificaciones de la aorta y sus tributarias que reflejan la presencia de enfermedad ateroesclerótica. Con la administración de un medio de contraste ingerido y por vía intravenosa, la CT dinámica con reconstrucción tridimensional es un método muy sensible para detectar la isquemia intestinal. En la enfermedad embólica aguda es mejor llevar a cabo la angiografía mesentérica durante la operación. Una ecografía dúplex mesentérica que demuestre una alta velocidad máxima de flujo en la arteria mesentérica superior (*superior mesenteric artery*, SMA) conlleva un valor diagnóstico, cuando es positiva, de aproximadamente 80% para la isquemia mesentérica. Lo que es más importante, una ecografía dúplex negativa prácticamente descarta el diagnóstico de isquemia mesentérica. Las imágenes dúplex sirven de estudio de detección; se requieren más investigaciones con angiografía. Pueden utilizarse técnicas endoscópicas mediante espectroscopia de luz visible para el diagnóstico de isquemia crónica.

El método de referencia para el diagnóstico y el tratamiento de enfermedad oclusiva aguda arterial es la laparotomía. No se diferirá la exploración quirúrgica si es grande la sospecha de isquemia mesentérica oclusiva aguda o se identifican signos de deterioro clínico o peritonitis franca. Con la exploración operatoria se busca extirpar las asas desvitalizadas del intestino y restaurar la corriente sanguínea. La arteriografía hecha durante la operación o en el preoperatorio y la heparinización generalizada pueden ser métodos útiles para que el cirujano vascular restablezca el riego sanguíneo al intestino en peligro de desvitalizarse. Hay que valorar la longitud total del yeyunoíleon y del colon, desde el ligamento de Treitz hacia abajo. Las características de la isquemia intestinal pueden señalar el nivel de la oclusión arterial. Si la oclusión se localiza en la arteria mesentérica superior, en que el émbolo por lo común está alojado proximal al nacimiento de la arteria cólica media, por lo regular la porción proximal del yeyuno estará indemne, en tanto que mostrará isquemia el resto del intestino delgado hasta el colon transverso. El tratamiento quirúrgico de la isquemia mesentérica aguda de yeyunoíleon incluye los intentos de embolectomía a través de la angiografía o la arteriotomía transoperatoria. La trombosis aguda se puede tratar por medio de angioplastia con colocación de una endoprótesis vascular o sin ella, aunque tal método se usa más bien en la

Si se teme una colitis isquémica habrá que realizar una colonoscopia para evaluar la integridad de la mucosa del colon. La visualización de la región rectosigmoide señalará disminución de la integridad de la mucosa, que se acompaña más a menudo de isquemia mesentérica no oclusiva o a veces de enfermedad oclusiva como resultado de la pérdida inmediata del flujo de la arteria mesentérica inferior después de operaciones en la aorta. La clasificación de la isquemia de la mucosa del colon comprende *leve*, con mínimo eritema de la mucosa, o *moderada*, con úlceras pálidas de la mucosa y manifestaciones de extensión a la capa muscular de la pared intestinal. El cuadro inicial de la colitis isquémica *grave* incluye úlceras grandes que dan a la mucosa un color oscuro o verduzco compatible con la necrosis de todas las capas de la pared intestinal. El grado de reversibilidad se puede anticipar a partir de estos signos mucosos: el eritema leve se asocia a reversibilidad casi completa (100%); el moderado, es reversible en 50% en promedio y la necrosis franca denota simplemente la muerte del intestino. La colonoscopia puede realizarse como método de vigilancia para descartar la progresión de la colitis isquémica.

La laparotomía en la isquemia mesentérica no oclusiva estará justificada si surgen signos de peritonitis o empeoran las manifestaciones endoscópicas, o si el estado del enfermo no mejora con fluidoterapia intensiva. La colitis isquémica se trata en forma óptima con ablación de la porción desvitalizada de intestino y la elaboración de un estoma proximal. Es importante no realizar anastomosis primarias en pacientes con isquemia intestinal aguda.

El cuadro inicial de la trombosis venosa mesentérica puede comenzar en forma gradual o repentina. Entre sus síntomas están dolor abdominal impreciso, náusea y vómito. Los datos de la exploración comprenden distensión del vientre con dolor leve o moderado a la palpación y signos de deshidratación. El diagnóstico de trombosis mesentérica a menudo se establece mediante to-

mografía computadorizada espiral del abdomen con medio de contraste por vía oral e intravenosa. Los signos observados con este método comprenden engrosamiento de la pared intestinal y ascitis. Por medio del contraste intravenoso se observarán retraso de la fase arterial y un coágulo en la vena mesentérica superior. Con el tratamiento se intenta llevar a un nivel óptimo la hemodinámica y corregir las anormalidades de los electrólitos, utilizando volúmenes masivos de soluciones. Hay que emprender la administración de antibióticos por vía intravenosa y también de anticoagulantes. Si se practica una laparotomía y se sospecha la trombosis de una vena mesentérica, se iniciará de inmediato la anticoagulación con heparina y se extirparán las asas de intestino claramente desvitalizadas. De todos los trastornos intestinales agudos, la insuficiencia venosa mesentérica es la que conlleva el mejor pronóstico.

La isquemia intestinal crónica se manifiesta por angina intestinal o dolor abdominal que depende de la necesidad de un mayor flujo sanguíneo a las asas del intestino. Las personas señalan cólicos y dolor abdominales después de ingerir alimentos. Pueden observarse pérdida ponderal y diarrea crónica. El dolor abdominal sin pérdida ponderal no corresponde a una angina mesentérica crónica. En la exploración física se detectará a menudo la presencia de un soplo abdominal y también otras manifestaciones de ateroesclerosis. Ha tenido gran aceptación la evaluación con ecografía dúplex de los vasos mesentéricos. En ausencia de obesidad y de intensificación de los niveles aéreos en el intestino, el radiólogo podrá identificar las perturbaciones de la corriente intravascular o la falta de respuesta vasodilatadora a los alimentos. Dicho recurso suele utilizarse como método de cribado en los pacientes con síntomas que sugieren isquemia mesentérica crónica. El método más indicado para confirmar que se encuentra presente oclusión en una arteria mesentérica es la angiografía mesentérica. La evaluación con dicho procedimiento permite identificar y emprender la posible intervención para tratar el trombo dentro del vaso y también valorar la permeabilidad de los vasos mesentéricos restantes. La angiografía mesentérica quizá no sea tan útil en caso de insuficiencia renal o alergia al medio de contraste. La angiografía por resonancia magnética será otro método por utilizar si está contraindicada la administración del medio de contraste.

El tratamiento de la isquemia intestinal crónica comprende la corrección médica de la enfermedad ateroesclerótica por medio de fármacos hipolipemiantes, ejercicio y abstención de tabaco (cigarrillos). Habrá que hacer una evaluación cardiaca completa antes de la intervención. Los nuevos métodos endovasculares ahorran a la persona la intervención quirúrgica en poblaciones de enfermos escogidos. La angioplastia con colocación de endoprótesis vascular en el tratamiento de la isquemia mesentérica crónica se acompaña con una cifra de 80% de buenos resultados a largo plazo. En individuos que necesitan exploración quirúrgica, la estrategia utilizada dependerá de los datos que aporte el angiograma mesentérico. El médico deberá valorar el yeyunoíleon y el colon en toda su longitud, desde el ligamento de Treitz. Por medio de una derivación mesentérica se logra restaurar la corriente sanguínea en el momento de practicar la laparotomía.

Durante la operación puede ser muy difícil valorar con precisión la viabilidad intestinal en personas en quienes se sospecha la isquemia de intestino. Después de la revascularización habrá que observar la pared intestinal para advertir si reaparecen el color rosa y el peristaltismo. También se palparán las principales arterias y se aplicará un flujómetro Doppler en el borde antimesentérico de la pared intestinal, aunque ninguno de los dos métodos establece de manera definitiva la viabilidad hística. En casos equívocos, se aplica 1 g de fluoresceína sódica por vía intravenosa y se observa el perfil de reperfusión intestinal con luz ultravioleta emitida por una lámpara de Wood estándar (3 600 A). Una zona de falta de fluorescencia mayor de 5 mm de diámetro indica pérdida de la viabilidad. En caso de que persistan las dudas habrá que explorar de nuevo 24 a 48 h después de la primera intervención; en ese lapso se podrán delimitar las asas no viables. Siempre es motivo de preocupación la anastomosis intestinal primaria en sujetos con isquemia intestinal y es mejor diferir la reanastomosis para la fecha en que se haga la laparotomía de revisión.

Agradecimiento

Agradecemos a Cory Sandore las ilustraciones que suministró para este capítulo. Gregory Bulkley participó en la elaboración de este capítulo en la 16a. edición.

LECTURAS ADICIONALES

Hsu H et al: Impact of etiological factors and APACHE II and POSSUM scores in management and clinical outcomes of acute intestinal ischemic disease after surgical treatment. World J Surg 30(12):2152, 2006

Matsumoto AH et al: Percutaneous transluminal angioplasty and stenting in the treatment of chronic mesenteric ischemia: Results and long-term follow-up. J Am Coll Surg 194(Suppl):S22, 2002

Mitchell EL, Moneta GL: Mesenteric duplex scanning. Perspect Vasc Surg Endovas Ther 18:175, 2006

Shih MC et al: CTA and MRA in mesenteric ischemia: Part 2, normal findings and complications after surgical and endovascular treatment. AJR Am J Roentgenol 188:462, 2007

293 Obstrucción intestinal aguda

Susan L. Gearhart, William Silen

ETIOLOGÍA Y CLASIFICACIÓN

En 75% de los pacientes, la obstrucción intestinal aguda se debe a operaciones abdominales previas a causa de adherencias o hernias internas o externas. La frecuencia de obstrucción intestinal aguda que requiere hospitalización en las primeras semanas posoperatorias es de 5 a 25%, y 10 a 50% de estos pacientes requerirán intervención quirúrgica. La frecuencia de obstrucción intestinal posoperatoria es más baja tras intervenciones quirúrgicas laparoscópicas que después de procedimientos abiertos. Sin embargo, el procedimiento laparoscópico de derivación gástrica conlleva una tasa inesperadamente elevada de obstrucción intestinal, con una tasa de reintervención más alta y se desconoce la razón de esto. Otras causas de obstrucción intestinal no relacionadas con operaciones abdominales previas incluyen lesiones *intrínsecas* a la pared intestinal, por ejemplo, diverticulitis, carcinoma, enteritis regional; y obstrucción luminal, como es el caso de obstrucción por cálculo biliar o intususcepción.

Otros dos trastornos que deben distinguirse de la obstrucción intestinal aguda son el *íleo adinámico* y la *seudoobstrucción intestinal primaria*. El íleo adinámico es mediado por el componente hormonal del sistema simpático suprarrenal y puede presentarse luego de cualquier lesión peritoneal; su duración dependerá en cierto grado del tipo de lesión peritoneal. El ácido clorhídrico, el contenido colónico y las enzimas pancreáticas son sustancias muy irritantes, en tanto que la sangre y la orina irritan en menor grado. El íleo adinámico se presenta en cierto grado después de cualquier operación abdominal. El hematoma retroperitoneal, sobre todo el que se relaciona con fracturas vertebrales, origina un íleo adinámico grave y este último puede presentarse en otros trastornos retroperitoneales, como cálculo ureteral o pielonefritis grave. Enfermedades torácicas, entre las que se encuentran neumonía de lóbulos inferiores, fracturas costales e infarto miocárdico, a menudo ocasionan íleo adinámico, lo mismo que trastornos electrolíticos, en particular la hipopotasiemia. Por último, la isquemia intestinal, sea por oclusión vascular o por la distensión intestinal en sí, perpetúan un íleo adinámico. La seudoobstrucción intestinal es un trastorno crónico de la motilidad que a menudo produce manifestaciones similares a las de la obstrucción mecánica. Este trastorno suele exacerbarse con el empleo de narcóticos. Se evitarán las operaciones innecesarias en estos pacientes.

FISIOPATOLOGÍA

La distensión intestinal es causada por la acumulación de gas y líquido proximal en el segmento obstruido y en el interior del mismo. Entre 70 y 80% del gas intestinal consta de aire deglutido, y dado que éste consiste principalmente en nitrógeno, el cual no se absorbe bien en la luz intestinal, la eliminación del aire mediante la aspiración gástrica constante es una maniobra complementaria de utilidad en el tratamiento de la distensión intestinal. La acumulación de líquido proximal en el sitio de obstrucción no sólo se debe al líquido que se ingiere, la saliva deglutida, el jugo gástrico y las secreciones biliares y pancreáticas, sino a la interferencia en el transporte normal de sodio y agua. Durante las primeras 12 a 24 h de la obstrucción ocurre una reducción notable en el flujo de sodio desde la luz intestinal hasta la sangre y en consecuencia del agua, la cual queda en el intestino proximal y lo distiende. Después de 24 h, el sodio y el agua se desplazan hacia la luz intestinal y exacerban la distensión y la pérdida de líquido. La presión intraluminal aumenta desde la cifra normal de 2 a 4 hasta 8 a 10 cmH_2O. La pérdida de líquidos y electrólitos es extrema y a menos que se restituya con rapidez sobrevendrá hipovolemia, insuficiencia renal y choque. El vómito, la acumulación de líquidos en la luz

intestinal y el secuestro de líquidos hacia la pared intestinal edematosa y la cavidad peritoneal como resultado de las alteraciones en el retorno venoso desde el intestino, son factores que contribuyen a la pérdida masiva de líquido y electrólitos.

La complicación más temida de la obstrucción intestinal aguda es un "asa cerrada". La obstrucción de asa cerrada en el intestino delgado se presenta cuando la luz intestinal es ocluida en dos puntos por un solo mecanismo como una hernia aponeurótica o una banda adhesiva, lo cual produce un asa cerrada cuya vascularización a menudo es ocluida por la hernia o también por la banda. Durante el peristaltismo, cuando existe un "asa cerrada", se alcanzan presiones de 30 a 60 cmH_2O. La estrangulación del asa cerrada es común y se acompaña de una notable distensión proximal al segmento intestinal afectado. Se presenta un tipo de obstrucción de asa cerrada cuando ocurre obstrucción completa del colon en un paciente con una válvula ileocecal competente (85% de los individuos). Aunque el aporte sanguíneo del colon no resulta afectado por el mecanismo de obstrucción, la distensión del ciego es extrema debido a su mayor diámetro (ley de Laplace), y es considerable la alteración del aporte sanguíneo intramural, con la gangrena subsiguiente de la pared del ciego. Una vez que se altera la irrigación del sistema gastrointestinal, sobreviene invasión bacteriana y peritonitis. Los efectos generales de la distensión extrema incluyen elevación del diafragma con restricción de la ventilación y atelectasia subsiguiente. También se altera el retorno venoso a través de la vena cava inferior.

SÍNTOMAS

La *obstrucción intestinal mecánica* se caracteriza por dolor abdominal tipo calambre en la parte media del abdomen, que tiende a ser más grave cuanto más alta es la obstrucción. El dolor ocurre en paroxismos y el paciente se encuentra relativamente cómodo en los intervalos entre los accesos de dolor. A menudo el enfermo advierte borborigmos audibles, los cuales son simultáneos a los paroxismos de dolor. Éste se vuelve menos intenso conforme avanza la distensión, lo que probablemente se debe a que se altera la motilidad en el intestino edematoso. Cuando hay estrangulación, el dolor suele ser más circunscrito y puede ser constante e intenso sin que tenga un componente cólico, un hecho que a menudo retarda el diagnóstico de obstrucción. El vómito es casi invariable, y aparece en una fase más temprana y en cantidad más abundante cuanto más alta sea la obstrucción. Al principio contiene bilis y moco y persiste como tal si la obstrucción se encuentra en un sitio elevado del intestino. Con la obstrucción ileal baja, el vómito se torna fecaloide, es decir, de color pardo naranja y de olor fétido, lo cual se debe a la proliferación de bacterias proximales a la obstrucción. Es común el hipo. Siempre se presenta estreñimiento e imposibilidad para expulsar gases por el recto cuando la obstrucción es completa, si bien al comenzar a instaurarse ésta algo de heces y gases pueden expulsarse en forma espontánea o tras una enema. En ocasiones se observa diarrea en caso de obstrucción parcial. La sangre en las heces es rara pero se da en pacientes con intususcepción.

En el *íleo adinámico* lo mismo que en la *seudoobstrucción colónica*, no se presenta dolor cólico y únicamente se manifiesta malestar por la distensión. El vómito es frecuente pero raras veces abundante. No siempre hay estreñimiento. El hipo es común.

DATOS FÍSICOS

La *distensión abdominal* es el dato distintivo de todos los tipos de obstrucción intestinal. Es menos intensa en casos de obstrucción elevada en el intestino delgado y muy intensa en la obstrucción colónica. En las primeras etapas de la obstrucción del intestino delgado y grueso, la hipersensibilidad y la rigidez suelen ser mínimas; la temperatura raras veces es >37.8°C. La aparición de choque, hipersensibilidad, rigidez y fiebre indican contaminación del peritoneo con contenido intestinal infectado. Siempre se examinarán cuidadosamente los orificios de hernias para detectar una masa. La auscultación revela borborigmos agudos e intensos que coinciden con el dolor tipo cólico, pero este dato no suele encontrarse en la etapa tardía de la obstrucción con estrangulación o sin estrangulación. Un abdomen inerte no elimina la posibilidad de obstrucción, ni necesariamente confirma el diagnóstico de íleo adinámico. La presentación de una masa abdominal palpable por lo general significa una obstrucción de asa cerrada del intestino delgado con estrangulación; el asa llena de líquido a tensión es la lesión palpable.

DATOS DE LABORATORIO Y RADIOGRÁFICOS

Los estudios de laboratorio y radiográficos se utilizan para distinguir dos aspectos clínicos importantes de este trastorno: estrangulación o no estrangulación y obstrucción parcial por contraposición a compleja. Cuando hay estrangulación por lo general ocurre leucocitosis, con desviación a la izquierda, pero un recuento leucocítico normal no descarta estrangulación. El incremento en la concentración sérica de amilasa se encuentra en ocasiones en todas las formas de obstrucción intestinal. Las imágenes radiográficas que demuestran distensión de asas de intestino delgado llenas de líquido y de gas por lo general dispuestas en una imagen "escalonada" con niveles hidroaéreos y la falta o la escasez de gas en el colon son datos patognomónicos de la obstrucción del intestino delgado. La falta de expulsión de gas o de heces por el recto y el no observar gas en la parte distal del intestino en la radiografía son indicios de una obstrucción completa. Se observa una opacidad general debida a líquido peritoneal y a veces una masa en forma de "grano de café" en el caso de una

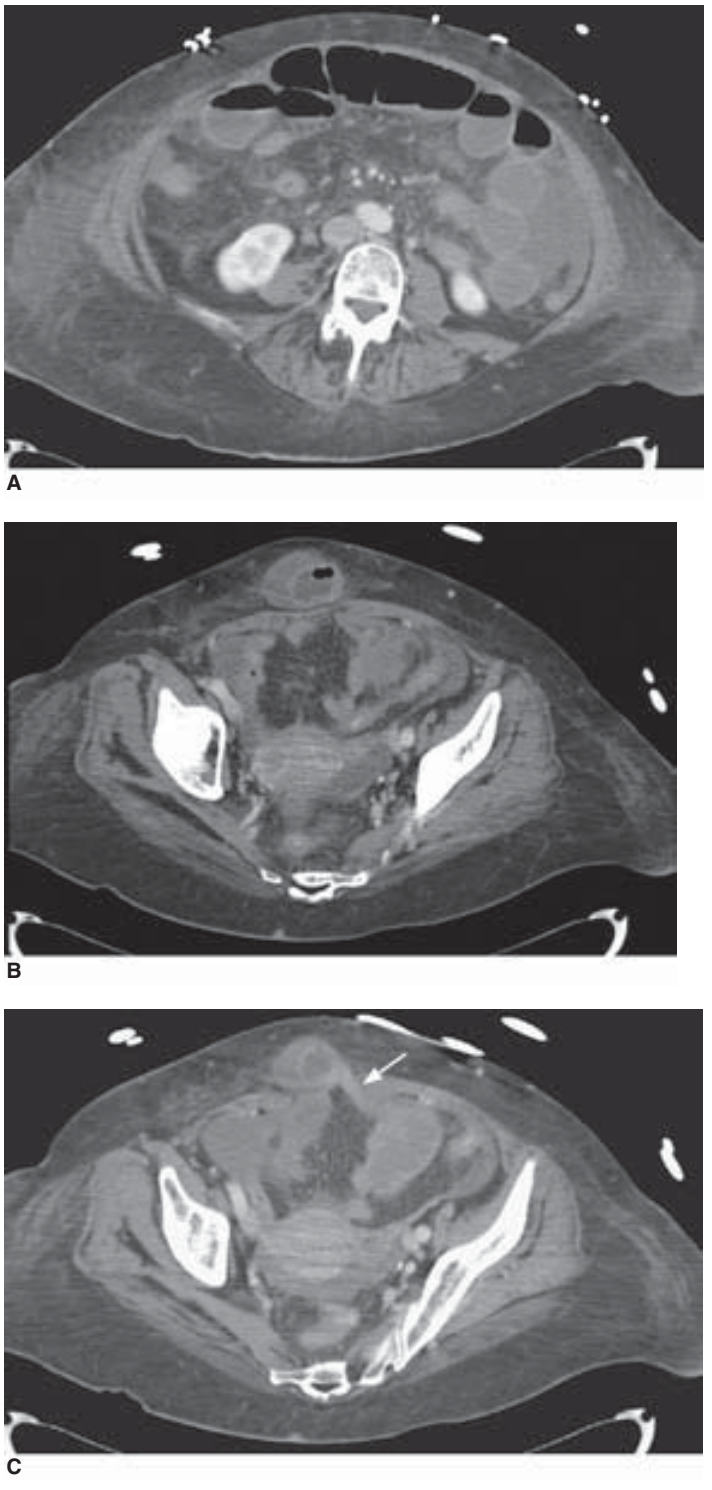

FIGURA 293-1. CT con medio de contraste oral e intravenoso que demuestra (***A***) datos de dilatación del intestino delgado con niveles hidroaéreos compatibles con una obstrucción del intestino delgado; (***B***) una obstrucción parcial del intestino delgado por una hernia ventral con incarceración (*flecha*), y (***C***) intestino descomprimido distal a la hernia (*flecha*).

obstrucción de asa cerrada con estrangulación. Una serie gastrointestinal alta con bario diluido ayudará a distinguir la obstrucción parcial de la compleja. Sin embargo, el bario concentrado administrado por vía oral habrá de evitarse cuando se considere que la obstrucción es avanzada o completa, ya que puede espesarse el sulfato de bario retenido. El estudio de tomografía computadorizada (CT) es la modalidad que más comúnmente se utiliza para valorar obstrucción intestinal en los pacientes posoperados debido a que permite distinguir íleo adinámico, obstrucción parcial y obstrucción completa **(fig. 293-1)**. Sin embargo, la sensibilidad y la especificidad de la CT en la obstrucción con estrangulación son bajas (50 y 80%, respectivamente).

Las causas comunes de obstrucción colónica pueden detectarse en la serie radiográfica abdominal. Estas radiografías demuestran un signo de "pico de ave" cuando se ha producido un vólvulo sigmoide o cuando aumenta de tamaño el ciego por torsión o levantamiento. La obstrucción colónica con una válvula ileocecal competente es fácil de reconocer debido a que la distensión con gas está circunscrita principalmente al colon. La enema con Gastrografin ayuda a demostrar una obstrucción colónica completa. Por lo demás, *nunca se administrará bario por vía oral a un paciente con una posible obstrucción colónica* hasta que tal posibilidad se haya descartado.

Rx OBSTRUCCIÓN INTESTINAL AGUDA

OBSTRUCCIÓN DEL INTESTINO DELGADO. La tasa de mortalidad global en la obstrucción del intestino delgado es de aproximadamente 10%. En tanto que la tasa de mortalidad en la obstrucción sin estrangulación es de 5 a 8%, la tasa de mortalidad en una obstrucción con estrangulación fluctúa entre 20 y 75%. Puesto que la obstrucción del intestino delgado con estrangulación debe ser completa, siempre se lleva a cabo la intervención quirúrgica en estos pacientes después de una preparación apropiada. Antes de la operación se restablecerá el equilibrio hidroelectrolítico y se instaurará descompresión por medio de una sonda nasogástrica. La restitución de potasio es muy importante debido a que la ingesta es nula y son considerables las pérdidas de líquido a través del vómito. Son pocas las indicaciones, en el mejor de los casos, para el empleo de una sonda intestinal larga. La intervención quirúrgica se lleva a cabo de manera satisfactoria mediante técnicas laparoscópicas con las cuales disminuye la frecuencia de complicaciones en la herida. Sin embargo, la lisis de adherencias por vía laparoscópica conlleva un tiempo de operación más prolongado y una frecuencia más alta de conversión de procedimiento en uno abierto en comparación con otros procedimientos laparoscópicos. Como alternativa, la lisis de adherencias puede llevarse a cabo mediante una incisión abdominal. En general, más de 50% de las adherencias formadas aparecen en el sitio de la incisión previa. El tratamiento puramente no quirúrgico es seguro sólo cuando la obstrucción es incompleta, y es mejor aplicarlo en pacientes en quienes no avanza la intensidad del dolor abdominal o la leucocitosis. La recidiva global de la obstrucción del intestino delgado es de 16%. Los estudios basados en la población demuestran que si bien el tratamiento quirúrgico de la obstrucción del intestino delgado conlleva hospitalizaciones más prolongadas, la tasa de rehospitalización por obstrucción es más baja. Sin embargo, sea cual sea el tipo de tratamiento que se aplique, tras la hospitalización índice, sólo 20% de los pacientes recibieron rehospitalización en un periodo de seguimiento de cinco años.

OBSTRUCCIÓN COLÓNICA. La tasa de mortalidad en la obstrucción colónica es de casi 20%. Al igual que en la obstrucción del intestino delgado, está contraindicado el tratamiento no quirúrgico, a menos que la obstrucción sea incompleta. La obstrucción incompleta puede tratarse mediante descompresión colonoscópica y colocación de una endoprótesis metálica si existe una lesión maligna. La tasa de éxito se acerca a 90%, lo cual depende del sitio de la obstrucción, de tal manera que las lesiones del lado izquierdo dan mejores resultados que las lesiones del lado derecho. En general, la endoprótesis colónica se considera una solución transitoria o un "puente a la operación", lo que permite la preparación colónica antes de la intervención quirúrgica. Cuando la obstrucción es completa, la intervención en fase temprana es indispensable, sobre todo si es suficiente la válvula ileocecal, por el problema de la perforación cecal. Esta complicación es más factible cuando el diámetro del ciego es mayor de 10 cm en una radiografía abdominal simple.

Las decisiones en torno al tratamiento quirúrgico de la obstrucción colónica se basan en la causa de la obstrucción y el bienestar general del paciente. En la obstrucción del lado izquierdo del colon, las estrategias de tratamiento quirúrgico incluyen descompresión mediante cecostomía y colostomía transversa o resección con formación de colostomía terminal (procedimiento de Hartmann). Se ha llevado a cabo sin riesgo la resección primaria de las lesiones obstructivas del lado izquierdo con un lavado del colon en la mesa de operaciones. En el caso de una lesión del hemicolon derecho o del colon transverso, se puede realizar la resección primaria con anastomosis sin riesgo ya que no suele haber distensión del íleon y la discrepancia consecutiva en el tamaño y el riesgo en la línea de sutura. Asimismo, el contenido bacteriano y fecal es menor en el lado derecho del colon, lo cual disminuye la posibilidad de infección.

ÍLEO ADINÁMICO. Este tipo de íleo suele responder a la descompresión no quirúrgica y al tratamiento de la enfermedad primaria. El pronóstico suele ser satisfactorio. Es necesario corregir las anormalidades electrolíticas (es decir, potasio, magnesio). La descompresión satisfactoria de un íleo colónico se ha logrado mediante colonoscopia iterativa. La neostigmina también es eficaz en los casos de íleo colónico que no han respondido a otras medidas de tratamiento conservador. Raras veces la distensión colónica adinámica alcanza tal tamaño que es necesaria la cecostomía si se teme una gangrena cecal.

LECTURAS ADICIONALES

Dubois A et al: Postoperative ileus: Physiopathology, etiology and treatment. Ann Surg 178:781, 1973

Eskelinen M et al: Contributions of history-taking, physical examination, and computer assistance to diagnosis of acute small-bowel obstruction. A prospective study of 1333 patients with acute abdominal pain. Scand J Gastroenterol 29:715, 1994

Fevang BT et al: Complications and death after surgical treatment of small bowel obstruction: A 35-year institutional experience. Ann Surg 231:529, 2000

Jackson BR: The diagnosis of colonic obstruction. Dis Colon Rectum 25:603, 1982

Silen W: *Cope's Early Diagnosis of the Acute Abdomen* , 21st ed. London, Oxford, 2005

294 Apendicitis y peritonitis agudas

Susan L. Gearhart, William Silen

APENDICITIS AGUDA

INCIDENCIA Y EPIDEMIOLOGÍA

La apendicitis es la urgencia quirúrgica abdominal más común en Estados Unidos y cada año se llevan a cabo más de 250 000 apendicectomías. La frecuencia máxima de la apendicitis aguda es en el segundo y el tercer decenios de edad; es relativamente rara en los extremos de edad. Sin embargo, la perforación es más común en la lactancia y en los ancianos, periodos durante los cuales las tasas de mortalidad son las más elevadas. Tanto varones como mujeres son afectados con la misma frecuencia, excepto entre la pubertad y los 25 años de edad, periodo en que predomina la afección de los varones en una relación de 3:2. La frecuencia de apendicitis se ha mantenido estable en Estados Unidos durante los últimos 30 años, en tanto que es mucho más baja en los países subdesarrollados, sobre todo partes de África, y en grupos socioeconómicos más bajos. La tasa de mortalidad en Estados Unidos disminuyó ocho tantos entre 1941 y 1970 pero se ha mantenido en menos uno por 100 000 a partir de entonces.

PATOGENIA

Se considera que la apendicitis se presenta como resultado de obstrucción de la luz apendicular. La obstrucción muy comúnmente es causada por un fecalito, el cual se forma por la acumulación y el espesamiento de la materia fecal alrededor de fibras vegetales. Los folículos linfoides aumentados de tamaño a causa de infecciones víricas (p. ej., sarampión), espesamiento del bario, parásitos (p. ej., *Ascaris*, oxiuros y *Taenia*) o tumores (p. ej., carcinoide o carcinoma) también obstruyen la luz apendicular. Los datos anatomopatológicos comunes incluyen ulceración apendicular. Se desconoce la causa de la ulceración, si bien se ha postulado una causa vírica. La infección con microorganismos del género *Yersinia* ocasiona la enfermedad, ya que se han encontrado concentraciones elevadas de anticuerpo de fijación de complemento hasta en 30% de los casos de apendicitis demostrada. Las bacterias

luminales se multiplican e invaden la pared del apéndice a medida que el aumento de la presión intraluminal produce congestión venosa y posterior afección arterial. Por último ocurren gangrena y perforación. Si el proceso evoluciona con lentitud, los órganos adyacentes, como el íleon terminal, el ciego o el epiplón, pueden cubrir el apéndice, con lo que se desarrolla un absceso localizado, mientras que si el avance es rápido la alteración vascular puede provocar una perforación con acceso libre a la cavidad peritoneal. La posterior rotura de un absceso apendicular primario puede producir fístulas entre el apéndice y la vejiga, el intestino delgado, el sigmoide o el ciego. En ocasiones, la apendicitis aguda es la primera manifestación de la enfermedad de Crohn.

Aunque es posible la infección crónica del apéndice por tuberculosis, amebosis o actinomicosis, un útil aforismo clínico establece que la *inflamación crónica del apéndice no suele ser la causa de un dolor abdominal prolongado de semanas o meses de duración*. Por el contrario, está claro que sí existe la apendicitis aguda recidivante, a menudo con resolución completa de los síntomas y de la inflamación entre ataques. También puede ocurrir apendicitis aguda recidivante si se deja un muñón apendicular largo en la apendicectomía inicial.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La sucesión de malestar abdominal y anorexia relacionados con la apendicitis aguda es patognomónica. El dolor se sitúa al principio en la región periumbilical y luego se desplaza hacia el cuadrante inferior derecho. La sucesión típica de síntomas ocurre únicamente en 66% de los pacientes. Sin embargo, en un varón estos síntomas son suficientes para recomendar la exploración quirúrgica. En el **cuadro 294-1** se presenta el diagnóstico diferencial del dolor periumbilical y del cuadrante inferior derecho. El dolor abdominal periumbilical es de tipo visceral, como resultado de la distensión de la luz apendicular. Este dolor es transmitido por las fibras C de conducción lenta y suele tener una ubicación vaga en la región periumbilical o en la epigástrica. En general, este dolor visceral es leve, a menudo de tipo calambre y por lo general dura de 4 a 6 h, pero pueden no advertirlo los individuos estoicos. A medida que la inflamación se difunde hacia las superficies del peritoneo parietal, el dolor se torna somático, constante y más intenso y se exacerba con el movimiento o la tos. Los nervios aferentes parietales son fibras delta A, de conducción rápida y unilaterales. Estas fibras circunscriben el dolor al *cuadrante inferior derecho*. La *anorexia* es muy común; un paciente hambriento no tiene una apendicitis aguda. La *náusea* y el *vómito* ocurren en 50 a 60% de los casos, pero el vómito suele ceder en forma espontánea. Los cambios en el hábito intestinal son de escasa utilidad diagnóstica, ya que puede observarse cualquiera o ninguna alteración, si bien la presentación de diarrea causada por un apéndice inflamado que se encuentra en yuxtaposición al sigmoide puede ocasionar dificultades para el diagnóstico. La polaquiuria y la disuria se presentan cuando el apéndice yace adyacente a la vejiga.

Los datos físicos varían con la evolución de la enfermedad y la localización del apéndice, que puede estar situado profundamente en el saco de Douglas; en la fosa iliaca derecha, asociado a peritoneo, ciego o intestino delgado; en el hipocondrio derecho (sobre todo en el embarazo); o incluso en la fosa iliaca izquierda. *No es posible establecer el diagnóstico a menos que pueda comprobarse el dolor a la palpación.* Aunque éste puede faltar en los primeros estadios viscerales de la enfermedad, siempre acaba por aparecer y puede presentarse en cualquier zona, según la situación del apéndice. Típicamente, se presenta dolor a la palpación en el punto de McBurney, situado anatómicamente en una línea imaginaria a un tercio de distancia entre la espina iliaca anterior y el ombligo. Si el apéndice es retrocecal o pélvico, puede faltar por completo la sensibilidad abdominal a la palpación, y en estos casos el único dato físico puede ser un dolor en la fosa renal o en la exploración rectal o ginecológica. El dolor de rebote referido suele presentarse y muy probablemente no ocurre en las primeras etapas de la enfermedad. La flexión de la cadera derecha y la necesidad de evitar los movimientos obedecen a la afección del peritoneo parietal. La hiperestesia de la piel de la fosa iliaca y un signo del psoas o del obturador positivos suelen ser datos tardíos y rara vez tienen valor diagnóstico.

CUADRO 294-1 ORIGEN ANATÓMICO DEL DOLOR PERIUMBILICAL EN EL CUADRANTE INFERIOR DERECHO EN EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA APENDICITIS

Periumbilical	
Apendicitis	
Obstrucción del intestino delgado	
Gastroenteritis	
Isquemia mesentérica	
Cuadrante inferior derecho	
Causas gastrointestinales	Causas ginecológicas
Apendicitis	Tumor/torsión del ovario
Enteropatía inflamatoria	Enfermedad inflamatoria pélvica
Diverticulitis del lado derecho	Causas renales
Gastroenteritis	Pielonefritis
Hernia inguinal	Absceso perinefrítico
	Nefrolitiasis

La temperatura suele ser normal o ligeramente elevada (37.2 a 38°C), y una temperatura superior a 38.3°C debe hacer pensar en la posibilidad de una perforación. La taquicardia es proporcional al aumento de la temperatura. La rigidez y el dolor a la palpación se hacen más intensos a medida que la enfermedad avanza hacia la perforación y la peritonitis localizada o difusa. La distensión es infrecuente a menos que se establezca una grave peritonitis difusa. Si ocurre una perforación localizada puede desarrollarse una tumoración que no suele detectarse sino hasta tres días después del comienzo de la enfermedad. La existencia precoz de una masa debe hacer pensar en carcinoma del ciego o en enfermedad de Crohn. La perforación es infrecuente en las primeras 24 h, pero puede llegar hasta 80% después de 48 horas.

Aunque resulta frecuente encontrar una moderada leucocitosis de 10 000 a 18 000 células/μl (con desviación proporcional a la izquierda), la ausencia de leucocitosis no excluye la posibilidad de apendicitis aguda. Una leucocitosis superior a 20 000 células/μl hace pensar en perforación. La anemia y la presencia de sangre en las heces sugieren un diagnóstico inicial de carcinoma del ciego, sobre todo en personas de edad avanzada. En los casos en que el apéndice se encuentra junto al uréter derecho o la vejiga, la orina puede contener algunos hematíes o leucocitos, pero no bacterias. El análisis de orina es de la máxima utilidad para excluir enfermedades genitourinarias que pueden simular apendicitis aguda.

El estudio radiológico no suele ser útil, salvo que muestre un fecalito radioopaco en la fosa iliaca derecha (5% de los pacientes, sobre todo niños). Por tanto, no es necesario hacer radiografías de abdomen de manera sistemática, a menos que se sospechen otros cuadros, como obstrucción intestinal o un cálculo ureteral. El diagnóstico también se establece mediante la demostración ecográfica de un apéndice aumentado de tamaño y de pared gruesa. La ecografía es de gran utilidad para descartar quistes ováricos, embarazo ectópico o absceso tuboovárico. Diversos estudios han demostrado recientemente la utilidad de la tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) intensificada con medio de contraste o no intensificada, en comparación con la ecografía y la radiografía simple, para diagnosticar apendicitis aguda. Los datos que se observan en un estudio de tomografía axial computadorizada incluyen un apéndice engrosado con filamentos periapendiculares y a menudo aunados a un fecalito (**figs. 294-1** y **294-2**). El valor diagnóstico comunicado cuando el estudio de CT es positivo es de 95 a 97% y la precisión global es de 90 a 98%. Asimismo, la falta de visualización del apéndice en la CT guarda relación con el hallazgo de un apéndice normal en 98% de los casos. El aire peritoneal libre es raro, incluso en la apendicitis con perforación.

Aunque en 50 a 60% de los casos la historia clínica y las manifestaciones físicas son características, es obvio que existe gran cantidad de modelos atípicos, sobre todo en los grupos de edades extremas y durante el embarazo. La incidencia de perforación y peritonitis generalizada en los niños menores de dos años es de 70 a 80%. Se piensa que se debe a demora en el diagnóstico. Debe sospecharse en todo lactante o niño con diarrea, vómito y dolor abdominal. La fiebre es mucho más frecuente en este grupo de edad y la distensión abdominal a menudo constituye el único signo físico. En los ancianos el dolor y la sensibilidad suelen ser poco intensos, lo que con frecuencia retrasa el establecimiento del diagnóstico y lleva a una incidencia de perforación de 30% en los pacientes mayores de 70 años. Estos pacientes suelen presentar al principio una masa ligeramente dolorosa (un absceso apendicular primario) o una obstrucción intestinal por adherencias, cinco o seis días después de una perforación no detectada del apéndice.

La apendicitis ocurre en alrededor de uno de cada 500 a 2 000 embarazos y es la alteración extrauterina que con más frecuencia requiere operación abdominal. El diagnóstico se pasa por alto o se retarda debido a la presentación frecuente de malestar abdominal leve y náusea y vómito durante el embarazo, y en virtud del desplazamiento gradual del apéndice desde el cuadrante inferior derecho, hasta el cuadrante superior derecho durante el segundo y el tercer trimestres del embarazo. La apendicitis tiende a ser más común

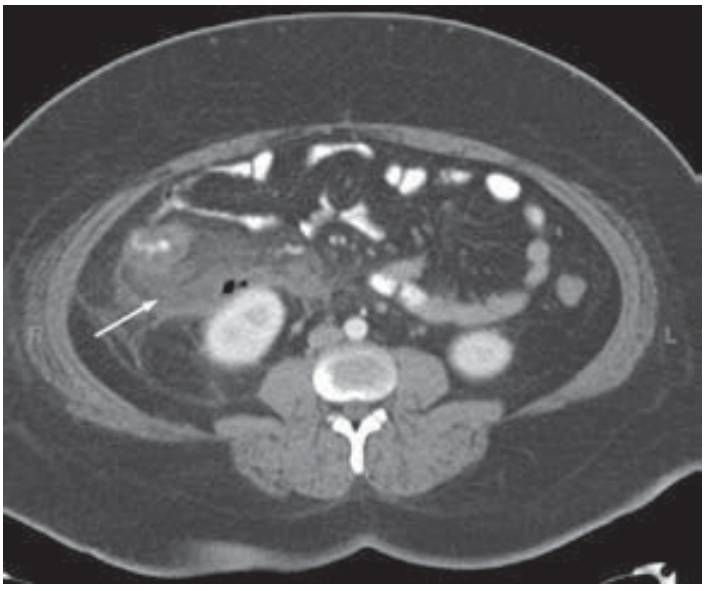

FIGURA 294-1. CT con medio de contraste oral e intravenoso en la apendicitis aguda. Se observa engrosamiento de la pared del apéndice y filamentos periapendiculares (*flecha*).

durante el segundo trimestre. La ecografía es el mejor estudio diagnóstico y tiene una precisión de 80%; sin embargo, si ya ha ocurrido perforación, la exactitud de la ecografía disminuye a 30%. Es necesaria la intervención oportuna, ya que la frecuencia de mortinato en caso de un apéndice normal es de 1.5%. En caso de perforación, la frecuencia de mortinato es de 20 a 35 por ciento.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

A la apendicitis aguda se le ha denominado la *enmascaradora* y el diagnóstico suele dificultarse más en mujeres jóvenes. El investigar muy bien los antecedentes, lo que incluye actividades sexuales y la presentación de secreción vaginal, ayudará a distinguir la apendicitis aguda de la enfermedad inflamatoria pélvica (*pelvic inflammatory disease*, PID). Una secreción vaginal maloliente y diplococos intracelulares gramnegativos son patognomónicos de la enfermedad inflamatoria pélvica. El dolor al movimiento del cuello uterino es más específico de enfermedad inflamatoria pélvica pero se presenta en la apendicitis cuando ha ocurrido perforación o cuando el apéndice yace adyacente al útero o a los anexos. La *rotura de un folículo de de Graaf* (mittelschmerz) se presenta a la mitad del ciclo y ocasionará dolor e hipersensibilidad que son más difusos y por lo general de un grado menos intenso que en la apendicitis. La *rotura de un quiste del cuerpo lúteo* es idéntica desde el punto de vista clínico a la rotura de un folículo de de Graaf pero se presenta más o menos en el tiempo de la menstruación. La existencia de una masa en los anexos, los datos de hemorragia y una prueba de embarazo positiva ayudarán a distinguir al *embarazo tubario roto*. La *torsión de quiste ovárico* y la *endometriosis* en ocasiones son difíciles de distinguir de la apendicitis. En todos estos trastornos femeninos, la ecografía y la laparoscopia son de gran utilidad.

La *linfadenitis mesentérica aguda* y la *gastroenteritis aguda* son los diagnósticos que suelen establecerse cuando se encuentran ganglios linfáticos aumentados de tamaño, levemente enrojecidos en la raíz del mesenterio y un apéndice normal al operar a un paciente que por lo general tiene dolor en el cuadrante inferior derecho. En retrospectiva, estos pacientes posiblemente hayan tenido una elevación en la temperatura, diarrea, dolor e hipersensibilidad abdominal más difusos y linfocitosis. Entre los cólicos, el abdomen está completamente relajado. Los niños al parecer son afectados con más frecuencia que los adultos. Algunos de estos pacientes tienen infección por *Y. pseudotuberculosis* o *Y. enterocolitica,* en cuyo caso el diagnóstico se establece mediante el cultivo de los ganglios mesentéricos o con las titulaciones serológicas (cap. 152). En la gastroenteritis por *Salmonella*, los hallazgos abdominales son similares, si bien el dolor es más intenso y más circunscrito, y la fiebre y los calosfríos son comunes. La presentación de síntomas similares entre otros miembros de la familia es de utilidad. La *enteritis regional* (enfermedad de Crohn) suele acompañarse de un antecedente más prolongado, a menudo con exacerbaciones previas consideradas como episodios de gastroenteritis, a menos que se haya establecido previamente el diagnóstico. A menudo es palpable una masa inflamatoria. Además, la colecistitis aguda, la úlcera perforada, la pancreatitis aguda, la diverticulitis aguda, la obstrucción intestinal con estrangulación, el cálculo ureteral y la pielonefritis plantean dificultades diagnósticas.

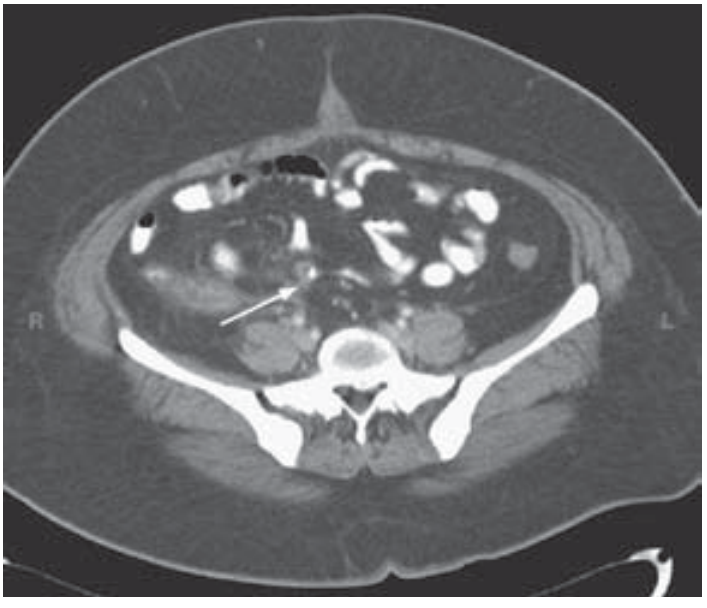

FIGURA 294-2. Fecalito apendicular (*flecha*).

Rx APENDICITIS AGUDA

Si hay dudas sobre el diagnóstico, el observar al paciente durante 4 a 6 h mediante exámenes abdominales en serie siempre resulta más beneficioso que nocivo. No se administran antibióticos cuando hay duda sobre el diagnóstico, ya que sólo encubrirán la perforación. El tratamiento de una supuesta apendicitis aguda es la operación en una fase inicial y la apendicectomía tan pronto pueda prepararse al paciente. La apendicectomía a menudo se lleva a cabo por vía laparoscópica y esta técnica conlleva menos empleo de narcóticos después de la operación y un alta más rápida. Es aceptable una frecuencia de apéndice normal de 15 a 20% en la apendicectomía, con objeto de evitar la perforación. El recurrir a una laparoscopia en las primeras etapas en vez de la observación clínica estrecha no ha demostrado un beneficio clínico en el tratamiento de los pacientes con dolor abdominal no específico.

Es conveniente un esquema diferente cuando se encuentra una masa palpable tres a cinco días después de iniciados los síntomas. Este dato suele representar un flemón o un absceso, y el intentar la resección quirúrgica a menudo conlleva complicaciones. En estos pacientes el tratamiento con antibióticos de amplio espectro, el drenaje de abscesos de más de 3 cm de diámetro, los líquidos parenterales y el reposo intestinal por lo general muestran resolución de los síntomas al cabo de una semana. La *apendicectomía diferida* puede realizarse seis a 12 semanas más tarde. Un ensayo clínico aleatorizado demostró que los antibióticos en sí representan un tratamiento eficaz de la apendicitis aguda sin perforación en 86% de los pacientes del género masculino. Sin embargo, los antibióticos como única modalidad terapéutica se acompañaron de una tasa de recidiva más elevada que la intervención quirúrgica. Si la masa aumenta de tamaño o el paciente adopta un aspecto más tóxico, se drenará el absceso. La perforación se acompaña de peritonitis generalizada y sus complicaciones, entre las cuales se encuentran abscesos subfrénicos, pélvicos o en otros sitios, y se evita si el diagnóstico se documenta de manera oportuna. La tasa de mortalidad por apendicitis sin perforación es de 0.1%, es decir, un poco mayor que el riesgo de la anestesia general; en la apendicitis con perforación, la mortalidad es de 3% (y puede alcanzar cifras de 15% en los ancianos).

PERITONITIS AGUDA

La peritonitis es la inflamación del peritoneo; puede ser circunscrita o difusa, según su ubicación; aguda o crónica en su evolución natural, e infecciosa o aséptica en su patogenia. El cuadro agudo muy a menudo es infeccioso y suele provenir de la perforación de una víscera hueca (la llamada *peritonitis secundaria*). Si no se identifica un origen bacteriano, la peritonitis infecciosa se califica como *primaria* o *espontánea*. La peritonitis aguda se acompaña de hipoactividad motora de intestinos, con lo cual se distiende el interior de dichas vísceras, con gases y líquidos. La acumulación de líquido en el interior del intestino, junto con la interrupción de la ingesta de líquidos, origina rápi-

CUADRO 294-2 SITUACIONES Y ENFERMEDADES QUE CULMINAN EN PERITONITIS BACTERIANA SECUNDARIA

Perforaciones de intestino
Traumatismos penetrantes o no penetrantes
Inflamación
Apendicitis
Diverticulitis
Úlcera péptica
Enteropatía inflamatoria
Causas yatrógenas
Perforación en endoscopia
Fugas por anastomosis
Perforación por catéter
De origen vascular
Émbolos
Isquemia
Obstrucciones
Adherencias
Hernia estrangulada
Vólvulo
Invaginación
Neoplasias
Ingestión de cuerpo extraño (palillo de dientes, espina de pescado)

Perforaciones o derrame desde otros órganos
Páncreas: pancreatitis
Vesícula: colecistitis
Vejiga: traumatismo, rotura
Hígado: fuga de bilis después de biopsia
Trompas de Falopio: salpingitis
Hemorragia al interior de la cavidad peritoneal

Pérdida de la integridad de la cavidad peritoneal
Traumatismo
Diálisis peritoneal ambulatoria y continua (catéter a permanencia)
Quimioterapia intraperitoneal
Absceso perirrenal
Yatrógena: posoperatoria, cuerpo extraño

damente agotamiento del volumen intravascular, que repercute en corazón, riñones y otros órganos y sistemas.

ASPECTOS ETIOLÓGICOS

Los agentes infecciosos penetran en la cavidad peritoneal por una víscera hueca perforada, por alguna herida penetrante del abdomen o por la introducción externa de un objeto extraño infectado o que se infecta (p. ej., un catéter para diálisis peritoneal colocado por largo tiempo). En caso de no haber deterioro inmunitario, las defensas del hospedador pueden erradicar contaminaciones leves. Los trastornos que más a menudo permiten la introducción de bacterias en el peritoneo son rotura o estallamiento del apéndice o de un divertículo, perforación de úlcera péptica, hernia encarcelada, gangrena vesicular, vólvulo, infarto de intestino, cáncer, enteropatía inflamatoria u obstrucción intestinal. Sin embargo, mecanismos de muy diversa índole pueden intervenir **(cuadro 294-2)**. La peritonitis bacteriana también suele ocurrir sin que haya una fuente identificable intraperitoneal de bacterias (peritonitis bacteriana primaria o espontánea). El cuadro en cuestión surge en casos de ascitis y cirrosis hepática en 90% de los casos, por lo común en individuos con ascitis e hipoproteinemia (<1 g/L) (cap. 302). **La peritonitis bacteriana se expone en detalle en el capítulo 121.**

La peritonitis aséptica puede deberse a irritación del peritoneo por la presencia anormal de líquidos fisiológicos (como jugo gástrico, bilis, enzimas pancreáticas, sangre u orina) o cuerpos extraños estériles (instrumentos o torundas quirúrgicas, almidón de guantes del cirujano) en la cavidad peritoneal o como complicación de enfermedades diseminadas raras, por ejemplo lupus eritematoso, porfiria y poliserositis familiar recurrente (cap. 323). La irritación del peritoneo por sustancias químicas es máxima en caso de que sea causada por el jugo ácido del estómago y las enzimas pancreáticas. En la peritonitis química existe un grave riesgo de infección bacteriana secundaria.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones cardinales de la peritonitis son dolor agudo espontáneo y a la palpación en el abdomen, por lo común con fiebre. El sitio del dolor depende de la causa primaria y de si la inflamación es localizada o generalizada. La peritonitis localizada es más frecuente en la forma no complicada de la apendicitis y la diverticulitis, y los signos físicos se circunscriben al área de la inflamación. La peritonitis generalizada se acompaña de inflamación amplia y dolor abdominal difuso a la palpación y de rebote. La rigidez de la pared abdominal es frecuente en la peritonitis localizada y generalizada. Por lo común no se detectan ruidos intestinales. A menudo hay taquicardia, hipotensión y signos de deshidratación. Son datos de laboratorio comunes la leucocitosis y la acidosis. Las radiografías simples de abdomen señalan dilatación de los intestinos grueso y delgado, con edema de la pared intestinal. Se observa aire libre subdiafragmático en casos de víscera hueca perforada. Por medio de CT, ecografía o ambas técnicas se puede identificar la presencia de líquido libre o de un absceso. En caso de ascitis es esencial practicar paracentesis con fines diagnósticos, y hacer recuento celular (>250 neutrófilos/μl es una cifra común en la peritonitis), medir proteínas y deshidrogenasa láctica, y practicar un cultivo. En los ancianos y en individuos inmunodeprimidos suele ser más difícil detectar los signos de irritación peritoneal.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

El tratamiento incluye rehidratación, corrección de anormalidades de electrólitos, administración de antibióticos y corrección quirúrgica del defecto básico. Las cifras de mortalidad son menores de 10% en caso de peritonitis no complicada que ocurre por úlcera perforada o rotura del apéndice vermiforme o de un divertículo en una persona por lo demás sana. Se han informado tasas de mortalidad ≥40% en ancianos, en personas con enfermedades primarias y cuando la peritonitis ha persistido por más de 48 horas.

LECTURAS ADICIONALES

Anderson RE: The natural history and traditional management of appendicitis revisited: Spontaneous resolution and predominance of prehospital perforations imply that a correct diagnosis is more important than an early diagnosis. World J Surg 31:86, 2007

Cheadle WG, Spain DA: The continuing challenge of intraabdominal infection. Am J Surg 186(Suppl 1):15, 2003

Flum DR et al: Has misdiagnosis of appendicitis decreased over time? A population-based analysis. JAMA 286:1748, 2001

Ganguli S et al: Right lower quadrant pain: Value of the nonvisualized appendix in patients at multidetector CT. Radiology 214:175, 2006

Gronroos JM, Gronroos P: Leucocyte count and C-reactive protein in the diagnosis of acute appendicitis. Br J Surg 86:501, 1999

Morino M et al: Acute non-specific abdominal pain: A randomized controlled study comparing early laparoscopy vs. clinical observation. Ann Surg 241:881, 2006

Styrud J et al: Appendectomy vs. antibiotic treatment in acute appendectomy: A prospective multicenter randomized controlled trial. World J Surg 30:1033, 2006

295 Estudio del paciente con enfermedad hepática

Marc Ghany, Jay H. Hoofnagle

En gran parte de los casos, el diagnóstico exacto de una enfermedad hepática se puede establecer por medio de una historia clínica cuidadosa, exploración física y algunas pruebas de laboratorio. En ciertas circunstancias, los estudios radiológicos son útiles o incluso diagnósticos. La biopsia hepática sigue siendo la piedra angular en el estudio de la enfermedad hepática, pero ahora es menos necesaria para el diagnóstico que para la determinación del grado y el estadio de la enfermedad. En este capítulo se presentan el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad hepática, revisando brevemente la estructura y la función del hígado, así como las principales manifestaciones clínicas de la enfermedad hepática y la aplicación de historia clínica, exploración física, pruebas de laboratorio, estudios radiológicos y biopsia hepática.

ESTRUCTURA Y FUNCIÓN DEL HÍGADO

El hígado es el órgano más grande del organismo, con un peso que oscila entre 1 y 1.5 kg, por lo que representa de 1.5 a 2.5% de la masa corporal magra. Su tamaño y aspecto varían y normalmente se ajustan a la forma general del cuerpo (largo y estrecho o corto y ancho). El hígado se localiza en el cuadrante superior derecho del abdomen, por debajo de la parrilla costal derecha y apoyado sobre el diafragma, proyectándose de modo variable en el cuadrante superior izquierdo. Es mantenido en su posición por medio de fijaciones ligamentarias al diafragma, peritoneo, grandes vasos y órganos gastrointestinales superiores. Recibe un doble aporte sanguíneo: alrededor de 20% del flujo sanguíneo es sangre rica en oxígeno procedente de la arteria hepática y 80% es sangre rica en nutrimentos que proviene de la vena porta que se origina en estómago, intestino, páncreas y bazo.

Gran parte de las células del hígado son hepatocitos, que constituyen dos tercios de la masa hepática. El resto de la celularidad está compuesto por células de Kupffer (miembros del sistema reticuloendotelial), células estrelladas (de Ito o almacenadoras de grasa), células endoteliales y vasos sanguíneos, células de los conductillos biliares y estructuras de soporte. Observado al microscopio de luz, el hígado aparece bien organizado en lobulillos, con áreas portales en la periferia y venas centrales en el centro de cada lobulillo. Sin embargo, desde el punto de vista funcional el hígado está organizado en ácinos que reciben sangre de la arteria hepática y de la vena porta procedente de las áreas portales o porta (zona 1), que luego fluye por los sinusoides hasta las venas hepáticas terminales (zona 3); los hepatocitos que están en el área intermedia constituyen la zona 2. La ventaja de contemplar el ácino como unidad fisiológica del hígado es que ayuda a entender los patrones morfológicos de muchas enfermedades vasculares y biliares, que no se explican con la disposición lobulillar.

Las áreas portales del hígado están formadas por pequeñas venas, arterias y conductos biliares y linfáticos, organizados en un estroma formado por una matriz de soporte y pequeñas cantidades de colágeno. La sangre que fluye por las áreas portales es distribuida a través de los sinusoides, pasando de la zona 1 a la zona 3 de los ácinos y drenando en las venas hepáticas terminales ("venas centrales"). La bilis secretada fluye a contracorriente en sentido opuesto, en un patrón de contracorriente de la zona 3 a la zona 1. Los sinusoides están tapizados por células endoteliales únicas las cuales tienen prominentes fenestraciones de tamaño variable, lo que permite el flujo libre de plasma pero no de elementos celulares. Así, el plasma puede ponerse en contacto directo con los hepatocitos en el espacio subendotelial de Disse.

Los hepatocitos tienen polaridades diferentes. El lado basolateral de los hepatocitos se alinea en el espacio de Disse y presenta en su superficie gran cantidad de microvellosidades; tiene actividad endocítica y pinocítica con captación pasiva y activa de nutrimentos, proteínas y otras moléculas. El polo apical del hepatocito forma las membranas canaliculares a través de las cuales se secretan los componentes de la bilis. Los canalículos de los hepatocitos forman una fina red, que se funde con los elementos de los conductillos biliares cerca de las áreas portales. Las células de Kupffer habitualmente se sitúan entre el espacio vascular sinusoidal y representan el principal grupo de macrófagos fijos en el cuerpo. Las células estrelladas están localizadas en el espacio de Disse, pero no son prominentes a menos que estén activadas y entonces producen colágeno y matriz. Los hematíes se mantienen en el espacio sinusoidal mientras la sangre fluye a través de los lobulillos, pero los leucocitos pueden migrar a través de las células endoteliales o alrededor de ellas hacia el espacio de Disse y desde ahí a las áreas portales, de donde pueden volver a la circulación a través de los linfáticos.

Los hepatocitos desempeñan numerosas y vitales funciones para mantener la homeostasia y la salud. Estas funciones son la síntesis de muchas de las proteínas séricas esenciales (albúmina, proteínas transportadoras, factores de coagulación, muchos factores hormonales y de crecimiento), la producción de bilis y sus transportadores (ácidos biliares, colesterol, lecitina, fosfolípidos), la regulación de los nutrimentos (glucosa, glucógeno, lípidos, colesterol, aminoácidos) y el metabolismo y conjugación de los compuestos lipófilos (bilirrubina, cationes, fármacos) para excretarlos por la bilis o la orina. Medir estas actividades para valorar la función hepática es complicado a causa de la multiplicidad y variabilidad de estas funciones. Las pruebas de "funcionamiento" hepático más utilizadas son las determinaciones de bilirrubina, albúmina y tiempo de protrombina en suero. El valor sérico de bilirrubina representa una medida de la conjugación y excreción hepáticas, mientras que las concentraciones séricas de albúmina y el tiempo de protrombina miden la síntesis de proteínas. Las alteraciones en cualesquiera de estos tres parámetros son típicas de la disfunción hepática. La insuficiencia hepática masiva es incompatible con la vida y las funciones del hígado son demasiado complejas y diversas para poder ser sustituidas por una bomba mecánica, una membrana de diálisis o una infusión de una mezcla de hormonas, proteínas y factores de crecimiento.

ENFERMEDADES DEL HÍGADO

Aunque existen muchas causas de enfermedad hepática **(cuadro 295-1)**, en la clínica generalmente se presentan agrupadas sólo en unos cuantos patrones, que por lo común se clasifican como hepatocelulares, colestáticos (obstructivos) o mixtos. En las *enfermedades hepatocelulares* (como las hepatitis víricas o la hepatopatía alcohólica) predominan lesión, inflamación y necrosis hepáticas.

En las *enfermedades colestáticas* (como colelitiasis, obstrucción maligna, cirrosis biliar primaria o muchas enfermedades hepáticas inducidas por fármacos) predominan las características de inhibición del flujo biliar. En la forma mixta se observan signos de lesiones hepatocelular y colestática (como en las formas colestáticas de la hepatitis vírica y en muchos trastornos del hígado inducidos por fármacos). El patrón de inicio y el carácter llamativo de los síntomas pueden sugerir rápidamente el diagnóstico, en especial si se tienen en cuenta los principales factores de riesgo, como edad y sexo del paciente y sus antecedentes de exposición o de conductas de riesgo.

Los síntomas típicos de presentación de la enfermedad hepática son ictericia, astenia, prurito, dolor en el cuadrante superior derecho, distensión abdominal y hemorragia intestinal. No obstante, en la actualidad en muchos casos se establece el diagnóstico de enfermedad hepática antes de que se manifiesten los síntomas porque se encuentran alteraciones en las pruebas de bioquímica hepática realizadas en forma sistemática o como técnica de detección (cribado) para donaciones de sangre, contratación de seguros o solicitudes de empleo. La amplia disponibilidad de pruebas hepáticas hace relativamente sencillo demostrar la presencia de una lesión en el hígado, así como descartarla en alguien en quien se sospeche.

El estudio de los pacientes con enfermedad hepática debe dirigirse a: 1) establecer el diagnóstico etiológico; 2) determinar la gravedad de la enfermedad (grado), y 3) establecer el estadio de la enfermedad (estadificación). El *diagnóstico* debe centrarse en el tipo de enfermedad, por ejemplo lesión hepatocelular o colestática, así como en el diagnóstico etiológico específico. El *grado* se refiere a la valoración de la gravedad o actividad de la enfermedad: activa o inactiva y leve, moderada o grave. En la *estadificación* se estima el punto de la evolución natural en que se encuentra la enfermedad, si es aguda o crónica, precoz o tardía, precirrótica, cirrótica o terminal.

El objetivo de este capítulo es introducir los conceptos generales más importantes sobre el estudio de un paciente con enfermedad hepática que

CUADRO 295-1 ENFERMEDADES HEPÁTICAS

- Hiperbilirrubinemia hereditaria
  - Síndrome de Gilbert
  - Síndrome de Crigler-Najjar, tipos I y II
  - Síndrome de Dubin-Johnson
  - Síndrome de Rotor
- Hepatitis víricas
  - Hepatitis A
  - Hepatitis B
  - Hepatitis C
  - Hepatitis D
  - Hepatitis E
  - Otras (hepatitis por mononucleosis, herpes, adenovirus)
  - Hepatitis criptógena
- Enfermedades hepáticas inmunitarias y autoinmunitarias
  - Cirrosis biliar primaria
  - Hepatitis autoinmunitaria
  - Colangitis esclerosante
  - Síndromes de superposición
  - Enfermedad de injerto contra hospedador
  - Rechazo del aloinjerto
- Enfermedades hepáticas genéticas
  - Déficit de antitripsina α_1
  - Hemocromatosis
  - Enfermedad de Wilson
  - Colestasis intrahepática recurrente benigna
  - Colestasis intrahepática familiar progresiva, tipos I-III
  - Otras (galactosemia, tirosinemia, fibrosis quística, enfermedad de Newman-Pick, enfermedad de Gaucher)
- Hepatopatía alcohólica
  - Hígado graso agudo
  - Hepatitis alcohólica aguda
  - Cirrosis de Laennec
- Hígado graso no alcohólico
  - Esteatosis
  - Esteatohepatitis
- Hígado graso agudo del embarazo
- Afección hepática en enfermedades generales
  - Sarcoidosis
  - Amiloidosis
  - Enfermedades por depósito de glucógeno
  - Esprue celiaco
  - Tuberculosis
  - *Mycobacterium avium intracellulare*
- Síndromes colestáticos
  - Colestasis posoperatoria benigna
  - Ictericia de la sepsis
  - Nutrición parenteral total: ictericia inducida
  - Colestasis del embarazo
  - Colangitis y colecistitis
  - Obstrucción biliar extrahepática (cálculos, estenosis, cáncer)
  - Atresia biliar
  - Enfermedad de Caroli
  - Criptosporidiosis
- Enfermedad hepática inducida por fármacos
  - Patrones hepatocelulares (isoniazida, paracetamol)
  - Patrones colestáticos (metiltestosterona)
  - Patrones mixtos (sulfonamidas, fenitoína)
  - Esteatosis microvesicular y macrovesicular (metotrexato, fialuridina)
- Lesión vascular
  - Enfermedad venooclusiva
  - Síndrome de Budd-Chiari
  - Hepatitis isquémica
  - Congestión pasiva
  - Trombosis de la vena porta
  - Hiperplasia nodular regenerativa
- Tumoraciones
  - Carcinoma hepatocelular
  - Colangiocarcinoma
  - Adenoma
  - Hiperplasia nodular focal
  - Tumores metastásicos
  - Abscesos
  - Quistes
  - Hemangioma

pueden ayudar a entender los diagnósticos que se exponen en capítulos ulteriores.

HISTORIA CLÍNICA

La historia clínica debe centrarse en los síntomas de la enfermedad hepática (su naturaleza, patrón de aparición y avance) y en los posibles factores de riesgo. Los síntomas de enfermedad hepática pueden ser generales, como astenia, debilidad, náusea, pérdida de apetito y malestar general, o más específicos del hígado, como ictericia, coluria, acolia, prurito, dolor abdominal y flatulencia. Los síntomas pueden sugerir también la presencia de cirrosis, enfermedad hepática terminal o complicaciones de la cirrosis, como hipertensión portal. En términos generales, el conjunto de síntomas y su patrón de inicio, más que un síntoma específico, son los que orientan hacia la causa.

La astenia o fatiga es el síntoma más frecuente y característico de la enfermedad hepática. Se describe de forma variable como letargo, debilidad, falta de atención, malestar general, aumento de la necesidad de dormir, falta de resistencia y poca energía. La astenia en la enfermedad hepática generalmente aparece después de la actividad o el ejercicio y rara vez se presenta o es grave por la mañana luego de un descanso adecuado (fatiga por la tarde en lugar de matinal). La astenia en la enfermedad hepática con frecuencia es intermitente y variable en su intensidad de una hora a otra y de un día a otro. En algunos pacientes no queda claro si la astenia se debe a la enfermedad hepática o a otros problemas como estrés, ansiedad, alteraciones del sueño o una enfermedad concurrente.

La náusea aparece en la enfermedad hepática de mayor gravedad y puede acompañar a la astenia o ser provocada por olores de los alimentos o por la ingestión de comidas grasosas. Puede haber vómito, pero rara vez es persistente o destacado. La falta de apetito con pérdida de peso es habitual en las enfermedades hepáticas agudas, pero rara en las crónicas, excepto en la cirrosis avanzada. La diarrea es poco frecuente en la enfermedad hepática, excepto cuando hay ictericia grave, en cuyo caso la falta de ácidos biliares en el intestino puede provocar esteatorrea.

La molestia o el dolor en el cuadrante superior derecho ("dolor de hígado") aparece en muchas enfermedades del hígado y suele estar marcado por la hiperestesia sobre el área hepática. El dolor se origina por la distensión o irritación de la cápsula de Glisson, que rodea el hígado y tiene una rica inervación. El dolor intenso es más frecuente en enfermedades de la vesícula biliar, abscesos hepáticos y enfermedad venooclusiva grave, aunque algunas veces acompaña a la hepatitis aguda.

El prurito aparece con la enfermedad hepática aguda, rápidamente en el caso de la ictericia obstructiva (producida por obstrucción biliar o por colestasis inducida por fármacos) y algo más tardíamente en la enfermedad hepatocelular (hepatitis aguda). También existe prurito en las enfermedades hepáticas crónicas, generalmente en las formas colestáticas, como la cirrosis biliar primaria y la colangitis esclerosante, en la que muchas veces es el síntoma de presentación, incluso antes que la ictericia. No obstante, puede haber prurito en cualquier enfermedad hepática, en especial una vez que se ha establecido la cirrosis.

La ictericia es el síntoma fundamental de la enfermedad hepática y quizás el marcador más fiable de la gravedad. Los pacientes suelen referir un oscurecimiento de la orina antes de que aparezca una ictericia clara de la esclerótica. La ictericia rara vez es detectable cuando el valor de bilirrubina es inferior a 43 µmol/L (2.5 mg/100 ml). Con la colestasis grave ocurre también depuración del color de las heces y esteatorrea. La ictericia con coluria suele indicar hiperbilirrubinemia indirecta (no conjugada) y es típica de la anemia hemolítica y de los trastornos genéticos de la conjugación de la bilirrubina, de los que la forma benigna y más frecuente es el síndrome de Gilbert y la más rara y grave el síndrome de Crigler-Najjar. El síndrome de Gilbert afecta hasta a 5% de la población; la ictericia es más notable después del ayuno y con el estrés.

Los principales factores de riesgo de enfermedad hepática que deben buscarse en la historia clínica son alcohol, fármacos (incluidos remedios herbolarios, píldoras anticonceptivas y medicamentos de venta libre), hábitos personales, actividad sexual, viajes, exposición a personas ictéricas o con otros factores de riesgo, empleo de drogas inyectadas, cirugía reciente, transfusiones antiguas o recientes de sangre y hemoderivados, ocupación, exposición accidental a sangre o a agujas y antecedentes familiares de enfermedad hepática.

Para valorar el riesgo de hepatitis aguda tiene particular importancia una historia cuidadosa de la actividad sexual, en la que se debe incluir el número de parejas sexuales a lo largo de la vida y en los varones, los antecedentes de relaciones homosexuales. La exposición sexual es una vía frecuente de transmisión de la hepatitis B, aunque rara para la hepatitis C. También es importante el antecedente familiar de hepatitis, hepatopatía y cáncer hepático. Ocurre la transmisión maternofetal en los dos tipos de hepatitis. La transmisión vertical de la hepatitis B puede ahora prevenirse por medio de la inmunización pasiva y activa del lactante en el momento del nacimiento. Por el contrario, la transmisión vertical de la hepatitis C es poco frecuente, aunque no existe un solo método conocido para evitarla. La transmisión es más común en madres infectadas simultáneamente con VIH y también tiene relación con el trabajo de parto prolongado y difícil, la rotura prematura de membranas y la vigilancia fetal con dispositivos internos. Los antecedentes de drogas inyectadas, incluso en un pasado remoto, son de gran importancia para valorar el riesgo de hepatitis B y C. La inyección de drogas es en la actualidad el factor de riesgo individual más frecuente de hepatitis C. La transfusión con sangre o hemoderivados ya no es un factor de riesgo importante para la hepatitis vírica aguda. Sin embargo, las transfusiones sanguíneas recibidas antes de la introducción de inmunoanálisis enzimáticos sensibles para los anticuerpos del virus de hepatitis C (*antibody to hepatitis C virus*, anti-HCV) en 1992 constituyen un factor de riesgo importante de hepatitis crónica C.

Las transfusiones de sangre anteriores a 1986, cuando se introdujo el cribado de anticuerpos para el antígeno central (*core*) de la hepatitis B (*antibody to hepatitis B core antigen*, anti-HBc) es también un factor de riesgo de la hepatitis B. El viaje a una región subdesarrollada del mundo, la exposición a personas con ictericia y la exposición a niños pequeños en guarderías son

factores de riesgo para la hepatitis A. La hepatitis E es rara en Estados Unidos; sin embargo, es una de las causas más frecuentes de ictericia en Asia y África. Los tatuajes y las perforaciones (factores de riesgo para las hepatitis B y C) y la ingestión de mariscos (factor de riesgo para la hepatitis A) se mencionan muchas veces, pero en realidad son formas poco frecuentes de exposición a las hepatitis adquiridas.

Los antecedentes de abuso de alcohol son importantes para valorar la causa de la enfermedad hepática, al igual que para planificar el tratamiento y las recomendaciones. En Estados Unidos, por ejemplo, al menos 70% de los adultos beben algo de alcohol, aunque el consumo intenso es menos frecuente; en los estudios de población sólo 5% toman más de dos copas al día y el consumo promedio se sitúa entre 11 y 15 g. La intensidad de consumo de alcohol asociado con un incremento de la tasa de hepatopatía alcohólica probablemente radique en más de dos copas (22 a 30 g) al día en las mujeres y tres copas (33 a 45 g) en los varones. La mayoría de los pacientes con cirrosis alcohólica presentan un consumo diario mucho mayor y han bebido en exceso durante 10 años o más antes de que aparezca la enfermedad hepática.

Para valorar el consumo de alcohol, la historia clínica debe centrarse también en si existe abuso o dependencia. El alcoholismo se define habitualmente a partir de los patrones de comportamiento y las consecuencias del consumo de alcohol, no en función de la cantidad de alcohol ingerida. El *abuso* se define por un patrón repetitivo de consumo de alcohol que tiene efectos adversos sobre las actividades sociales, familiares, laborales o de salud del individuo. Por su parte, la *dependencia* se define como una conducta de búsqueda de alcohol, a pesar de sus efectos adversos. Muchos alcohólicos muestran tanto dependencia como abuso y la dependencia se considera la forma más grave y avanzada de alcoholismo. Una estrategia clínicamente útil para diagnosticar dependencia y abuso de alcohol es el cuestionario CAGE **(cuadro 295-2)**, que se recomienda aplicar en todas las historias clínicas.

Los antecedentes familiares pueden ser útiles para valorar la enfermedad hepática. Las causas familiares de alteración hepática son enfermedad de Wilson, hemocromatosis y déficit de antitripsina α_1 (α_1AT), y enfermedades hepáticas pediátricas hereditarias poco frecuentes como colestasis intrahepática familiar, colestasis intrahepática recurrente benigna y síndrome de Alagille. La aparición de enfermedad hepática grave en la infancia o la adolescencia, con antecedentes familiares de enfermedad hepática o trastornos neuropsiquiátricos, debe llevar a investigar una posible enfermedad de Wilson. Una historia familiar de cirrosis, diabetes o insuficiencias endocrinas y la aparición de enfermedad hepática en la edad adulta deben sugerir hemocromatosis y motivar la investigación del estado del hierro. En los pacientes con estudios anormales del hierro se debe hacer un genotipo del gen *HFE* para buscar las mutaciones C282Y y H63D típicas de la hemocromatosis familiar. Los antecedentes familiares de enfisema deben llevar a investigar los valores de α_1AT y si son bajos, el fenotipo Pi.

EXPLORACIÓN FÍSICA

La exploración física rara vez muestra signos de disfunción hepática en un paciente sin síntomas o datos de laboratorio y pocos signos de enfermedad hepática son específicos de un diagnóstico. Por ello, la exploración física en lugar de sustituir, complementa otras pruebas diagnósticas. En muchos pacientes, la exploración física es normal a menos que la enfermedad sea aguda o grave y avanzada. En cualquier caso, la exploración física es importante porque puede ser la primera prueba de insuficiencia hepática, hipertensión portal o descompensación hepática. Además, la exploración física puede revelar signos que apunten a un diagnóstico específico, un factor de riesgo o una enfermedad asociada.

Los datos físicos típicos de enfermedad hepática son ictericia, hepatomegalia, hiperestesia hepática, esplenomegalia, telangiectasias (angiomas en araña), eritema palmar y excoriaciones. Los signos de enfermedad avanzada son pérdida de masa muscular, ascitis, edema, dilatación de las venas abdominales, hedor hepático, asterixis, confusión mental, estupor y coma. En varones con cirrosis, en particular la relacionada con el consumo de alcohol, se identifican a veces signos de hiperestrogenemia como ginecomastia, atrofia testicular y pérdida de la distribución capilar masculina.

La ictericia se aprecia mejor explorando la esclerótica del ojo bajo luz natural. En individuos de piel clara el color amarillo de la piel puede ser evidente, mientras que en los sujetos de piel oscura es posible detectar la ictericia en las mucosas debajo de la lengua. La ictericia rara vez es detectable si la concentración sérica de bilirrubina es menor de 43 µmol/L (2.5 mg/100 ml), aunque sí suele serlo por debajo de este valor durante el periodo de recuperación (a causa de la unión a las proteínas y los tejidos de la bilirrubina conjugada).

Las telangiectasias y el eritema plantar se producen tanto en la enfermedad hepática aguda como en la crónica y son especialmente notables en las personas con cirrosis, aunque pueden aparecer en individuos normales y son frecuentes durante el embarazo. Los angiomas en araña son arteriolas superficiales y tortuosas y a diferencia de las telangiectasias simples, generalmente se llenan desde el centro hacia la periferia. Ocurren sólo en brazos, cara y parte superior del torso; pueden ser pulsátiles y difíciles de detectar en individuos con piel oscura.

La hepatomegalia no es un signo muy fiable de enfermedad hepática, a causa de la variabilidad del tamaño y forma del hígado y de las dificultades físicas para valorar el tamaño hepático por medio de percusión y palpación. La hepatomegalia intensa es típica de cirrosis, enfermedad venooclusiva, metástasis o cánceres primarios de hígado y hepatitis alcohólica. La valoración cuidadosa del borde hepático también puede mostrar dureza inusual, irregularidad en su superficie o nódulos evidentes. Quizás el dato físico más fiable en la exploración sea la hiperestesia hepática. La molestia al tocar o presionar la región hepática debe investigarse cuidadosamente, comparando con percusión los dos cuadrantes superiores (derecho e izquierdo).

La esplenomegalia se presenta en muchos trastornos médicos, aunque puede ser un signo físico sutil pero importante en la enfermedad hepática. La disponibilidad actual de la ecografía (*ultrasound*, US) permite confirmar el dato físico.

Los signos de enfermedad hepática avanzada son pérdida de masa muscular y de peso, así como hepatomegalia, soplos, ascitis y edema. La ascitis se aprecia mejor al intentar detectar la matidez cambiante por medio de percusión. La ecografía permite confirmar la ascitis en los casos dudosos. Los edemas periféricos pueden aparecer con o sin ascitis. En los pacientes con enfermedad hepática avanzada otros factores que contribuyen con frecuencia al edema son hipoalbuminemia, insuficiencia venosa, insuficiencia cardiaca y medicamentos.

La insuficiencia hepática se define como la aparición de signos y síntomas de encefalopatía hepática en la persona con enfermedad hepática aguda o crónica grave. El primer signo de encefalopatía puede ser sutil e inespecífico: cambios en el patrón de sueño, modificaciones de la personalidad, irritabilidad y torpeza mental. Después aparecen confusión, desorientación, estupor y, finalmente, coma. En la insuficiencia hepática aguda puede haber hiperexcitabilidad y manía. Los datos físicos comprenden asterixis y temblor alterante en el cuerpo y la lengua. El *hedor hepático* hace referencia a un olor ligeramente dulce y amoniacal que es frecuente en los pacientes con insuficiencia hepática, en especial si existe un cortocircuito portal-venoso o sangre alrededor del hígado. Es necesario excluir otras causas de coma y confusión, principalmente desequilibrios electrolíticos, empleo de sedantes e insuficiencia respiratoria o renal. La aparición de encefalopatía hepática durante la hepatitis aguda es el principal criterio para el diagnóstico de hepatitis fulminante e indica un pronóstico desfavorable. En la hepatopatía crónica, la encefalopatía suele ser desencadenada por una complicación médica, como hemorragia gastrointestinal, diuresis excesiva, uremia, deshidratación, desequilibrio electrolítico, infección, estreñimiento o empleo de analgésicos narcóticos.

Una medida útil en la encefalopatía hepática es hacer un examen cuidadoso del estado mental y utilizar una prueba de formación de series, que consiste en una serie de 25 círculos numerados que el paciente debe conectar entre sí tan rápidamente como le sea posible con un lápiz. En condiciones normales, la prueba se realiza en 15 a 30 s y se prolonga considerablemente en pacientes con encefalopatía hepática precoz. Otras pruebas son dibujar objetos abstractos o comparar una firma con otras previas. Estudios más refinados como la electroencefalografía y los potenciales evocados visuales permiten detectar formas leves de encefalopatía, pero raras veces son de utilidad clínica.

CUADRO 295-2 CUESTIONARIO CAGE[a]

Acrónimo	Pregunta
C	¿Ha sentido alguna vez la necesidad de dejar de beber (*Cut*)?
A	¿Le han irritado (*Annoyed*) las críticas de las personas acerca de su modo de beber?
G	¿Se ha sentido alguna vez culpable (*Guilty*) o mal por lo que bebe?
E	¿Ha necesitado tomar una copa al levantarse para calmar los nervios o para quitarse una resaca [para "activarse" (*Eyeopener*)]?

[a] Una respuesta afirmativa debe despertar sospechas sobre problemas con el alcohol y más de una es clara indicación de que existe abuso o dependencia.

Otros signos de enfermedad hepática avanzada son hernia umbilical por ascitis, venas prominentes en el abdomen y la *cabeza de medusa*, que son venas colaterales que se irradian desde el ombligo como consecuencia de la recanalización de la vena umbilical. En los pacientes con cirrosis a veces se observa ensanchamiento de la presión diferencial y signos de circulación hiperdinámica como consecuencia de retención de líquido y sodio, aumento del gasto cardiaco y reducción de las resistencias periféricas. Las personas con cirrosis e hipertensión portal prolongadas son propensas a desarrollar el síndrome hepatopulmonar, definido por la tríada de hepatopatía, hipoxemia y cortocircuitos arteriovenosos pulmonares. Este síndrome se caracteriza por platipnea y ortodesoxia, que representan dificultad para respirar y desaturación de oxígeno que, de manera paradójica, se presentan cuando el sujeto asume la posición erecta.

En la enfermedad hepática se producen diversos trastornos y cambios cutáneos. La hiperpigmentación es frecuente en las enfermedades colestáticas crónicas avanzadas, como la cirrosis biliar primaria y la colangitis esclerosante. En estos mismos trastornos, como consecuencia de la retención y los elevados valores séricos de lípidos y colesterol se producen xantelasma y xantomas del tendón. En la hemocromatosis, si los valores de hierro permanecen elevados durante un periodo prolongado se produce también una pigmentación gris pizarra. Las vasculitis mucocutáneas con púrpura palpable, en especial de las extremidades inferiores, son típicas de la crioglobulinemia de la hepatitis C crónica, pero también pueden ocurrir en la hepatitis B crónica.

Algunos signos físicos apuntan a enfermedades hepáticas específicas. Los anillos de Kayser-Fleischer se producen en la enfermedad de Wilson y consisten en un pigmento de cobre color dorado-marrón que se deposita en la membrana de Descemet en la periferia de la córnea; se observa mejor con lámpara de hendidura. La contractura de Dupuytren y el crecimiento de la parótida sugieren alcoholismo crónico y hepatopatía alcohólica. En el hígado metastásico o en el carcinoma hepatocelular primario los síntomas de caquexia y consunción pueden ser notables, al igual que una hepatomegalia dura o un soplo hepático.

PRUEBAS DE LABORATORIO

El diagnóstico de enfermedad hepática se facilita en gran medida con las pruebas sensibles y fiables de función y lesión hepáticas actualmente disponibles. Una típica batería de pruebas sanguíneas utilizada como valoración inicial de enfermedad hepática es la determinación de los valores de aminotransferasas de alanina y aspartato ([*alanine aminotransferase*, ALT] y [*aspartate aminotransferase*, AST]), fosfatasa alcalina, bilirrubina directa y total, albúmina y tiempo de protrombina. El patrón de las alteraciones generalmente apunta a una enfermedad hepática hepatocelular o colestática y ayuda a decidir si la alteración es aguda o crónica y si hay cirrosis e insuficiencia hepática. Basándose en estos resultados se pueden solicitar pruebas diagnósticas adicionales. Otras pruebas de laboratorio de gran utilidad son determinación de glutamiltranspeptidasa gamma (*gamma-glutamyl transpeptidase*, GGT), para establecer si las elevaciones de la fosfatasa alcalina se deben a enfermedad hepática; serología de hepatitis, para definir el tipo de hepatitis vírica y marcadores autoinmunitarios, para diagnosticar cirrosis biliar primaria (anticuerpos antimitocondrias [*antimitochondrial antibody*, AMA]), colangitis esclerosante (anticuerpo anticitoplasma neutrofílico perinuclear [*peripheral antineutrophil cytoplasmic antibody*, P-ANCA]), hepatitis autoinmunitaria (anticuerpos antinucleares, antimúsculo liso y antimicrosomas hepáticos-renales). En el **cuadro 295-3** se enumeran alteraciones de laboratorio y enfermedades hepáticas comunes. **En el capítulo 296 se resume el empleo y la interpretación de las pruebas de funcionamiento hepático.**

DIAGNÓSTICO POR IMAGEN

Se han producido grandes avances en la visualización del hígado, aunque ningún método es suficientemente exacto para demostrar una cirrosis subyacente. Existen muchas modalidades para visualizar el hígado. Ecografía, tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) e imágenes por resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI) son las más utilizadas y se complementan entre sí. En general, la ecografía y la CT tienen gran sensibilidad para detectar dilataciones de las vías biliares y son las técnicas de elección para investigar al paciente en quien se sospeche una ictericia obstructiva. Ambas detectan un hígado graso, que en ambos casos aparece brillante. Los métodos de elección para visualizar el árbol biliar son la colangiopancreatografía por resonancia magnética (*magnetic resonance cholangiopancreatography*, MRCP) y la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (*endoscopic retrograde cholangiopancreatography*, ERCP). El primero posee algunas ventajas en relación con el segundo; no necesita medio de contraste ni aplicación de radiación ionizante, las imágenes se generan con mayor rapidez, depende menos de los operadores y no conlleva el riesgo de pancreatitis. La MRCP es mejor que la US y la CT para detectar coledocolitiasis, aunque es menos específica. Es útil en el diagnóstico de obstrucción de conductos biliares y anormalidades congénitas de estas vías, pero la ERCP es más útil para valorar las lesiones de la ampolla de Vater y la colangitis esclerosante primaria. La ERCP permite visualizar la ampolla y el colédoco y obtener muestras de biopsia en forma directa y también realizar ecografía intraductal. Asimismo, permite realizar diversas técnicas terapéuticas en pacientes con ictericia obstructiva, como esfinterotomía, extracción de cálculos y colocación de catéteres nasobiliares y endoprótesis biliares. La ecografía Doppler y la MRI se utilizan para estudiar la vascularización y la hemodinámica hepática, así como para vigilar las derivaciones vasculares colocadas con técnicas quirúrgicas o radiológicas, como las derivaciones portosistémicas intrahepáticas transyugulares. La CT y la MRI están indicadas para identificar, evaluar y estatificar tumoraciones hepáticas y hacer el estudio preoperatorio. Con respecto a las tumoraciones, la sensibilidad de las técnicas radiológicas sigue incrementándose; por desgracia, su especificidad sigue siendo un problema y con frecuencia se necesitan dos o más estudios antes de poder establecer un diagnóstico. En tiempos recientes, se han desarrollado métodos que utilizan la elastrografía para determinar la rigidez hepática como un medio de evaluar la fibrosis hepática. La elastrografía ecosonográfica en la actualidad se está evaluando para determinar su capacidad en la detección de diferentes grados de fibrosis hepática y evitar la necesidad de la biopsia hepática para valorar la etapa de la enfermedad. Si resulta fiable, la elastrografía hepática será un medio apropiado para evaluar periódicamente la fibrosis y la evolución de la enfermedad. Finalmente, las técnicas de radiología intervencionista permiten realizar biopsias de lesiones solitarias, introducir drenajes en los abscesos hepáticos y crear derivaciones vasculares en pacientes con hipertensión portal. La elección de la técnica depende de factores como su disponibilidad, su costo y la experiencia del radiólogo con cada una de ellas.

CUADRO 295-3 PRUEBAS DIAGNÓSTICAS IMPORTANTES EN LAS ENFERMEDADES HEPÁTICAS MÁS FRECUENTES

Enfermedad	Prueba diagnóstica
Hepatitis A	IgM anti-HAV
Hepatitis B	
Aguda	HBsAg e IgM anti-HBc
Crónica	HBsAg y HBeAg y/o DNA del HBV
Hepatitis C	Anti-HCV y RNA del HCV
Hepatitis D (delta)	HBsAg y anti-HDV
Hepatitis E	Anti-HEV
Hepatitis autoinmunitaria	ANA o SMA, valores elevados de IgG e histología compatible
Cirrosis biliar primaria	Anticuerpos antimitocondriales, valores de IgM elevados e histología compatible
Colangitis esclerosante primaria	P-ANCA, colangiografía
Enfermedad hepática inducida por fármacos	Antecedente de ingestión de fármacos
Hepatopatía alcohólica	Antecedente de consumo excesivo de alcohol e histología compatible
Esteatohepatitis no alcohólica	Datos ecográficos o de CT de hígado graso e histología compatible
Enfermedad por déficit de antitripsina α_1	Valores reducidos de antitripsina α_1, fenotipos PiZZ o PiSZ
Enfermedad de Wilson	Disminución de ceruloplasmina sérica y elevación del cobre urinario; aumento del cobre hepático
Hemocromatosis	Aumento de la saturación de hierro y la ferritina sérica; pruebas genéticas de mutaciones del gen *HFE*
Cáncer hepatocelular	Valor de fetoproteína α >500; tumoración en ecografía o CT

Nota: HAV, HBV, HCV, HDV, HEV: virus de las hepatitis A, B, C, D o E; HBsAg, antígeno de superficie de la hepatitis B; anti-HBc, anticuerpo contra antígeno central de la hepatitis B; HBeAg, antígeno e de la hepatitis B (*hepatitis B e antigen*); ANA, anticuerpos antinucleares (*antinuclear antibodies*); SMA, anticuerpos antimúsculo liso (*smooth-muscle antibody*); P-ANCA, anticuerpo anticitoplasma neutrofílico perinuclear.

BIOPSIA HEPÁTICA

La biopsia hepática sigue siendo la piedra angular en la evaluación de los pacientes con enfermedad hepática, en particular con hepatopatías crónicas. En casos seleccionados, la biopsia hepática es necesaria para establecer el diagnóstico, pero habitualmente es más útil para valorar la gravedad (grado) y el

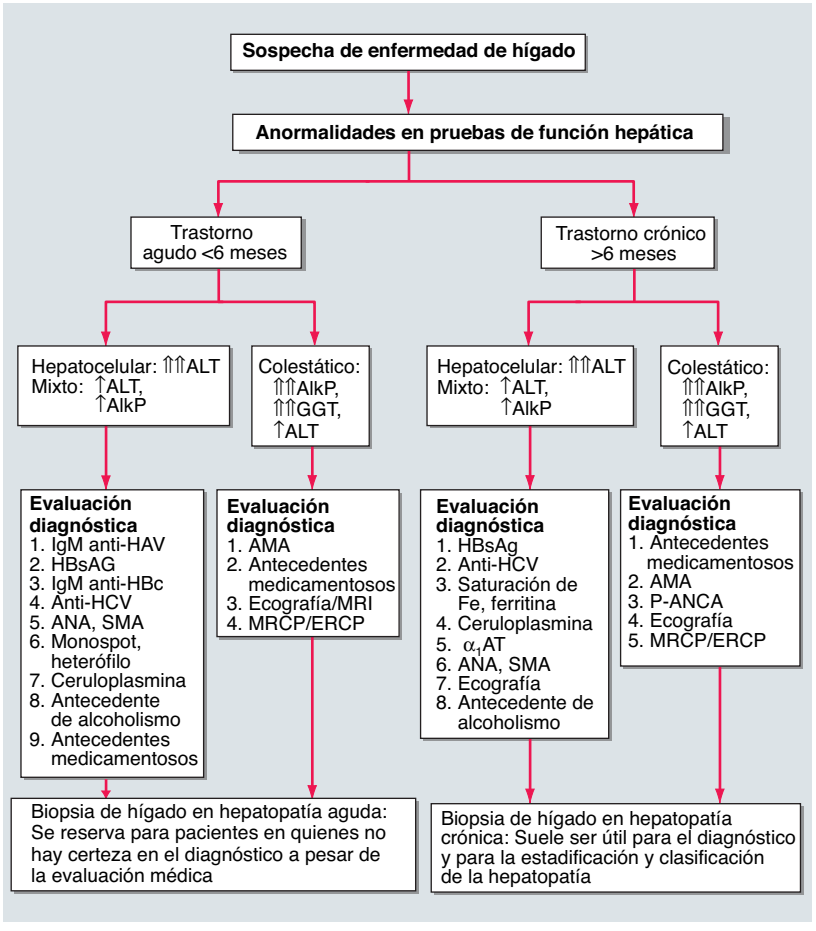

FIGURA 295-1. Algoritmo para evaluar pruebas anormales de función hepática. En caso de sospechar hepatopatía, una estrategia adecuada para la evaluación sería la práctica inicial de las pruebas ordinarias de función hepática como cuantificaciones de bilirrubina, albúmina, aminotransferasa de alanina (ALT), aminotransferasa de aspartato (AST) y fosfatasa alcalina (*alkaline phosphatase*, AlkP). Los resultados obtenidos (complementados a veces por la medición de la glutamiltranspeptidasa gamma; GGT) determinarán si el perfil de las anormalidades es hepatocelular, colestático o mixto. Además, la duración de los síntomas o las anormalidades indicará si la enfermedad es aguda o crónica. Si el trastorno es agudo y si los datos de anamnesis, métodos de laboratorio y estudios imagenológicos no orientan en el diagnóstico, convendrá realizar biopsia de hígado para definir el diagnóstico. Si la enfermedad es crónica, la biopsia de hígado será útil no sólo para el diagnóstico, sino para estadificar la actividad y el estado de evolución de la enfermedad. Esta estrategia se aplica en gran medida a personas sin deficiencias inmunitarias. En caso de pacientes infectados de VIH o después de un trasplante de médula ósea u órgano sólido, se valorará la búsqueda de infecciones por microorganismos oportunistas (adenovirus, citomegalovirus, coccidioidomicosis y otros) y también trastornos vasculares inmunitarios (enfermedad venooclusiva, enfermedad de rechazo inverso e injerto contra hospedador). HAV, HCV: virus de hepatitis A o C; HBsAg, antígeno de superficie de hepatitis B; anti-HBc, anticuerpos contra el antígeno central de la hepatitis B; ANA, anticuerpos antinucleares; SMA, anticuerpo contra músculo de fibra lisa; MRI, imágenes por resonancia magnética; MRCP, colangiopancreatografía por resonancia magnética; ERCP, colangiopancreatografía retrógrada endoscópica; α_1AT, antitripsina α_1; AMA, anticuerpo antimitocondria (*antimitochondrial antibody*); P-ANCA, anticuerpo citoplásmico neutrofílico perinuclear.

estadio de la lesión hepática, predecir el pronóstico y supervisar la respuesta al tratamiento.

El tamaño de la biopsia hepática es un factor importante que determina su fiabilidad; es necesaria una longitud de 1.5 a 2 cm para la valoración exacta de la fibrosis. En lo futuro, los medios incruentos para valorar la actividad de la enfermedad (estudios sanguíneos) y fibrosis (elastrografía y marcadores de fibrosis) reemplazarán la biopsia hepática en la evaluación de la etapa y el grado de la enfermedad.

DIAGNÓSTICO DE HEPATOPATÍA

Las causas principales de hepatopatía y los signos diagnósticos clave se enumeran en el cuadro 295-3 y el algoritmo para evaluar a la persona de quien se sospecha la enfermedad de hígado, en la **figura 295-1**. En capítulos ulteriores se exponen puntos específicos del diagnóstico. Las causas más frecuentes de enfermedad hepática aguda son hepatitis víricas (en particular las hepatitis A, B y C), lesiones inducidas por fármacos, colangitis y hepatopatía alcohólica. La biopsia hepática no suele ser necesaria para diagnosticar y tratar las enfermedades hepáticas agudas, con la excepción de las situaciones en que el diagnóstico sigue sin aclararse a pesar de una investigación clínica y de laboratorio exhaustiva. La biopsia hepática puede ser útil para el diagnóstico de las enfermedades inducidas por fármacos y para diagnosticar la hepatitis alcohólica aguda.

Las causas más frecuentes de enfermedad hepática crónica en orden de frecuencia son hepatitis C crónica, hepatopatía alcohólica, esteatohepatitis no alcohólica, hepatitis B crónica, hepatitis autoinmunitaria, colangitis esclerosante, cirrosis biliar primaria, hemocromatosis y enfermedad de Wilson. No se han establecido criterios diagnósticos estrictos para gran parte de las enfermedades hepáticas, aunque la biopsia es importante para establecer el diagnóstico de hepatitis autoinmunitarias, cirrosis biliar primaria, esteatohepatitis alcohólica y no alcohólica y enfermedad de Wilson (con un valor hepático cuantitativo de cobre).

DETERMINACIÓN DEL GRADO Y ESTADIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD HEPÁTICA

El grado hace referencia a la valoración de la gravedad o actividad de la enfermedad hepática, dividiéndola en aguda o crónica, activa o inactiva y leve, moderada o grave. La biopsia hepática es el método más exacto para valorar la gravedad, particularmente en la hepatopatía crónica. Se han utilizado los valores séricos de aminotransferasas como una forma conveniente y no invasora de vigilar la actividad de la enfermedad, pero no siempre reflejan de manera confiable su gravedad. Por ello, un valor sérico normal de aminotransferasas en pacientes con antígeno de superficie de hepatitis B (*hepatitis B surface antigen*, HBsAg) en suero puede indicar el estado de portador inactivo del HBsAg o reflejar una hepatitis B crónica leve o una hepatitis B con actividad fluctuante. Las pruebas serológicas para el antígeno e de la hepatitis B y para el DNA del virus de la hepatitis B pueden ayudar a aclarar estos diferentes patrones, aunque estos marcadores también pueden fluctuar y cambiar con el tiempo. De modo similar, en la hepatitis C crónica las aminotransferasas séricas pueden ser normales a pesar de que exista una actividad moderada de la enfermedad.

Finalmente, tanto en la esteatohepatitis alcohólica como en la no alcohólica, las aminotransferasas son poco fiables como reflejo de la gravedad. En estos trastornos la biopsia hepática es útil como guía del tratamiento y las recomendaciones terapéuticas, particularmente si el tratamiento es difícil, prolongado y costoso, como sucede en el caso de las hepatitis víricas crónicas. Existen diversas escalas numéricas bien verificadas para graduar la actividad de la hepatopatía crónica; las más utilizadas son el índice de actividad histológica y la escala histológica de Ishak.

La biopsia hepática es también el método más exacto para valorar el estadio de la enfermedad como precoz o avanzada, precirrótica y cirrótica. La estadificación es aplicable principalmente a las enfermedades hepáticas crónicas, en las que es posible el avance a cirrosis y enfermedad hepática terminal, que pueden tardar años o decenios en desarrollarse. Las características clínicas, los estudios bioquímicos y las técnicas de imagen son útiles para determinar el estadio, pero en general sólo son anormales en los estadios intermedios o finales de la cirrosis. Los métodos no cruentos que sugieren la presencia de fibrosis avanzada incluyen elevaciones pequeñas de la bilirrubina; prolongación del tiempo de protrombina; disminuciones leves de la albúmina sérica y trombocitopenia moderada (que suele ser el primer signo que denota el agravamiento de la fibrosis). Se han utilizado combinaciones de resultados de análisis de sangre para crear modelos que permitan predecir la hepatopatía avanzada, pero éstos no son tan fiables para utilizarse con regularidad y únicamente distinguen la afección avanzada de la incipiente. En tiempo reciente se ha propuesto la elastrografía como un medio para detectar las primeras etapas de la fibrosis, pero aún no se ha documentado su fiabilidad y reproducibilidad. Por consiguiente, por el momento las etapas incipientes de la fibrosis son detectables sólo por medio de biopsia hepática. Para evaluar el estadio de la enfermedad, el grado de fibrosis suele usarse como un índice cuantitativo. Este grado suele clasificarse en 0 a 4+ (índice de actividad histológica) o 0 a 6+ (escala de Ishak). La estadificación es importante en ma-

yor medida para el pronóstico y para orientar el tratamiento de las complicaciones. Los pacientes con cirrosis son candidatos para métodos de cribado y vigilancia en busca de várices esofágicas y carcinoma hepatocelular. Los que no tienen cirrosis avanzada no necesitan someterse a cribado.

La cirrosis también se puede estadificar desde el punto de vista clínico. Un sistema fiable es la clasificación modificada de Child-Pugh, que consiste en un sistema de puntuación de 5 a 15: puntuaciones de 5 y 6 corresponden a la clase A de Child-Pugh ("cirrosis compensada"), las puntuaciones de 7 a 9 indican clase B y las puntuaciones de 10 a 15, clase C **(cuadro 295-4)**. Este sistema de puntuación inicialmente se diseñó para estratificar a los pacientes en grupos de riesgo antes de someterlos a cirugía descompresiva portal. El sistema de puntuación de Child-Pugh es un método pronóstico razonablemente fiable de supervivencia en muchas enfermedades hepáticas y predice la probabilidad de complicaciones graves de la cirrosis, como hemorragias por várices y peritonitis bacteriana espontánea. Se le utilizó para evaluar el pronóstico en la cirrosis y como criterio estándar para clasificar al paciente como candidato para trasplante de hígado (clase B, Child-Pugh). En fechas recientes ha sido sustituido por el modelo de hepatopatía en etapa terminal (*model for end-stage liver disease*, MELD), que permite valorar la necesidad de trasplante hepático. La puntuación MELD es un sistema obtenido en forma prospectiva cuya finalidad es anticipar el pronóstico de individuos con hepatopatía e hipertensión portal. Se calcula a partir de tres variables obtenidas por métodos no invasores: el tiempo de protrombina expresado como razón normalizada internacional (*international normalized ratio*, INR) y la bilirrubina y la creatinina séricas *(http://www.unos.org/resources/meldPeldCalculator.asp)*.

CUADRO 295-4 CLASIFICACIÓN DE CHILD-PUGH DE LA CIRROSIS

Factor	Unidades	1	2	3
Bilirrubina sérica	μmol/L mg/100 ml	<34 <2.0	34-51 2.0-3.0	>51 >3.0
Albúmina sérica	g/L g/100 ml	>35 >3.5	30-35 3.0-3.5	<30 <3.0
Tiempo de protrombina	INR prolongada al segundo	0-4 <1.7	4-6 1.7-2.3	>6 >2.3
Ascitis		Ninguna	Control fácil	Control inadecuado
Encefalopatía de origen hepático		Ninguna	Mínima	Fase avanzada

Nota: la puntuación de Child-Pugh se calcula sumando las puntuaciones de los cinco factores y varía de 5 a 15 puntos. La clase de Child-Pugh es A (puntuación de 5 a 6); B (7 a 9), o C (10 o más). La descompensación denota la presencia de cirrosis con una puntuación de 7 o más de Child-Pugh (clase B). Este nivel ha sido el criterio aceptado para incluir al paciente en la lista de espera de trasplante de hígado.

El MELD constituye un procedimiento más objetivo para evaluar la intensidad de la enfermedad, tiene menor variación interinstitucional que la puntuación de Child-Pugh y presenta un intervalo más amplio de valores. Se le utiliza actualmente para definir las prioridades en la lista de espera de trasplante de hígado en Estados Unidos. En los niños menores de 12 años de edad (PELD) se utiliza un sistema similar que se basa en factores como bilirrubina, índice internacional normalizado, albúmina en suero, edad y estado de nutrición.

Así, la biopsia hepática es útil no sólo para establecer el diagnóstico, sino también para planificar el tratamiento de las enfermedades hepáticas crónicas y para determinar el pronóstico. Dado que la biopsia hepática es una técnica cruenta y no carente de complicaciones, sólo debe realizarse cuando vaya a contribuir al tratamiento y a la toma de decisiones terapéuticas.

ASPECTOS INESPECÍFICOS EN EL TRATAMIENTO DE INDIVIDUOS CON HEPATOPATÍA

En capítulos ulteriores se consideran aspectos específicos del tratamiento de formas diferentes de enfermedad aguda o crónica del hígado, pero algunos puntos son aplicables por igual a cualquier individuo con hepatopatía; comprenden orientación en cuanto al consumo de bebidas alcohólicas, medicamentos, vacunas y vigilancia en busca de las complicaciones de la hepatopatía. La persona con hepatopatía debe consumir muy poco o nada de alcohol. Todos los individuos cuya hepatopatía fue causada por el alcohol, cirróticos y pacientes que reciben terapia a base de interferón contra hepatitis B o C deben ser instados a abstenerse del consumo de bebidas alcohólicas. En lo que se refiere a inmunizaciones, todo individuo con hepatopatía debe recibir la vacuna contra hepatitis A y los que presenten factores de riesgo, la vacuna contra hepatitis B. También hay que instar a que se apliquen vacunas contra influenza y neumococos. Las personas con hepatopatía deben tener gran cuidado en el uso de cualquier medicamento, salvo los más necesarios. Los efectos tóxicos farmacoinducidos en el hígado pueden simular muchas formas de hepatopatía y originar exacerbaciones de hepatitis y cirrosis crónicas; hay que sospechar el efecto de fármacos en cualquier situación en que se desconozca el origen de la exacerbación. Por último, hay que considerar la práctica de vigilancia en busca de complicaciones de la hepatopatía crónica, como hemorragia de várices y carcinoma hepatocelular. En los cirróticos está justificada la endoscopia de la porción superior del aparato digestivo para valorar la presencia de várices y recibirán por largo tiempo bloqueadores beta en caso que se detecten várices de grueso calibre. En los cirróticos también se justifica el cribado y la vigilancia a largo plazo para detectar la aparición de carcinoma hepatocelular. No se ha definido el régimen óptimo de esta vigilancia, pero una estrategia adecuada es realizar ecografía del hígado a intervalos de seis a 12 meses.

LECTURAS ADICIONALES

Boyer TD, Wright TL, Manns MP (eds): *Zakim and Boyer's Hepatology*: *A Textbook of Liver Disease,* 5th ed. Philadelphia, Saunders, 2006

Castera L et al: Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. Gastroenterology 128:343, 2005

Kaplowitz N, DeLeve LD (eds): *Drug-Induced Liver Disease*. New York, Marcel Dekker, 2003

Kleiner DE: The liver biopsy in chronic hepatitis C: A view from the other side of the microscope. Semin Liver Dis 25:52, 2005

Saini S: Imaging of the hepatobiliary tract. N Engl J Med 336:1880, 1997

Wiesner R et al: United Network for Organ Sharing Liver Disease Severity Score Committee. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. Gastroenterology 124:91:2003

296 Estudio de la función hepática

Daniel S. Pratt, Marshall M. Kaplan

Diversas pruebas bioquímicas son útiles para estudiar y tratar a los pacientes con alteración de la función hepática. Estas pruebas pueden utilizarse para: 1) detectar la presencia de enfermedad hepática; 2) distinguir algunos tipos de trastornos del hígado; 3) valorar la magnitud de una lesión hepática conocida, y 4) vigilar la respuesta al tratamiento.

Las pruebas hepáticas tienen sus limitaciones. Pueden ser normales en los pacientes con enfermedades hepáticas graves y anormales en individuos con trastornos que no afectan el hígado. Rara vez sugieren un diagnóstico específico; en lugar de ello, hacen pensar en un grupo general de enfermedades hepáticas, como la hepatocelular o la colestática, lo que sirve para dirigir estudios posteriores.

El hígado lleva a cabo miles de funciones bioquímicas, aunque la mayoría no pueden ser fácilmente medidas con las pruebas sanguíneas. Por tanto, las pruebas de laboratorio tan sólo miden un número limitado de estas funciones. De hecho, muchas de estas pruebas, como las de aminotransferasas o la de fosfatasa alcalina, no miden la función hepática, sino que detectan la presencia de lesión celular hepática o interferencias en el flujo biliar. Por ello, no existe una sola prueba que permita al médico valorar con exactitud la capacidad funcional total del hígado.

Para incrementar tanto la sensibilidad como la especificidad de las pruebas de laboratorio de detección de enfermedad hepática es preferible utilizarlas

como una batería. Las más utilizadas en la práctica clínica son las pruebas de bilirrubina, aminotransferasas, fosfatasa alcalina, albúmina y tiempo de protrombina. Cuando más de una de estas pruebas es anormal o cuando la alteración persiste en determinaciones seriadas, la probabilidad de que exista una enfermedad hepática es elevada. Si todos los resultados son normales, la probabilidad de haber pasado por alto una enfermedad hepática oculta es baja.

Al estudiar a un paciente con un trastorno hepático es útil agrupar estas pruebas en categorías generales. A continuación se presenta la clasificación que desde nuestro punto de vista resulta más útil.

PRUEBAS BASADAS EN LAS FUNCIONES DE DESTOXIFICACIÓN Y EXCRETORIA

Bilirrubina sérica. (Véase también cap. 43.) La bilirrubina, un producto de la rotura del anillo de porfirina de las proteínas que contienen hemo, se encuentra en la sangre en forma de dos fracciones, conjugada y no conjugada. La fracción no conjugada, también conocida como *fracción indirecta*, es insoluble en agua y se une a la albúmina en sangre. La fracción de bilirrubina conjugada (directa) es hidrosoluble y por tanto puede ser eliminada por el riñón. Cuando se mide con el método original de van den Bergh, la cifra de bilirrubina sérica total normal es inferior a 17 µmol/L (1 mg/100 ml). Hasta 30%, o 5.1 µmol/L (0.3 mg/100 ml) de la bilirrubina total es directa (o conjugada).

El aumento de la fracción no conjugada de la bilirrubina rara vez se debe a una enfermedad hepática. Una elevación aislada puede observarse principalmente en los trastornos hemolíticos y en algunas enfermedades genéticas, como los síndromes de Gilbert y Crigler-Najjar (cap. 43). La hiperbilirrubinemia no conjugada aislada (bilirrubina elevada, aunque por debajo de 15% de la directa) obliga a investigar la presencia de hemólisis (fig. 296-1). En ausencia de ésta, una hiperbilirrubinemia no conjugada aislada puede atribuirse a síndrome de Gilbert y no se necesitan más estudios.

Por el contrario, la hiperbilirrubinemia conjugada casi siempre implica enfermedad hepática o de las vías biliares. El paso limitante de la velocidad en el metabolismo de la bilirrubina no es la conjugación, sino el transporte de la bilirrubina conjugada a los canalículos biliares. De este modo, el aumento de la fracción conjugada puede verse en cualquier tipo de enfermedad hepática. En muchas de ellas se elevan tanto la fracción conjugada como la no conjugada. Excepto cuando existe hiperbilirrubinemia no conjugada pura, el fraccionamiento de la bilirrubina rara vez es útil para determinar la causa de la ictericia.

Bilirrubina urinaria. La bilirrubina no conjugada se une siempre a la albúmina en suero y no es filtrada por el riñón. Por tanto, cualquier cantidad de bilirrubina que aparezca en la orina es conjugada; su presencia implica que existe enfermedad hepática. Una prueba de orina con tira reactiva teóricamente puede aportar la misma información que el fraccionamiento de la bilirrubina sérica. Esta prueba tiene exactitud de 100%. Las fenotiazinas pueden dar una lectura falsa positiva en la prueba con comprimidos Ictotest. En pacientes que se recuperan de ictericia, la bilirrubina urinaria desaparece antes que la bilirrubina sérica.

Amoniaco sanguíneo. El amoniaco es producido por el organismo durante el metabolismo normal de las proteínas y también por las bacterias intestinales, principalmente las del colon. El hígado es esencial para destoxificar el amoniaco y convertirlo en urea, que se elimina por los riñones. El músculo estriado también participa en la destoxificación del amoniaco, que se combina con ácido glutámico para formar glutamina. Los pacientes con enfermedad hepática avanzada por lo general tienen pérdida de masa muscular, lo que probablemente contribuye a su hiperamoniemia. Algunos médicos utilizan el amoniaco sanguíneo para detectar la presencia de encefalopatía o para vigilar la función de síntesis hepática, aunque su empleo para cualesquiera de estas indicaciones plantea algunos problemas. Apenas hay correlación entre la presencia o el grado de encefalopatía aguda y la elevación del amoniaco sanguíneo; ocasionalmente es útil para identificar hepatopatía oculta en pacientes con trastornos del estado mental. También hay poca correlación entre el amoniaco sérico en sangre y la función hepática. El amoniaco puede estar elevado en los pacientes con hipertensión portal grave y cortocircuitos portales que evitan el hígado, incluso con una función hepática normal o casi normal. Las concentraciones elevadas de amoniaco en sangre arterial se han correlacionado con el pronóstico en la insuficiencia hepática fulminante.

Enzimas séricas. El hígado contiene miles de enzimas, algunas de las cuales están presentes en el suero en concentraciones muy bajas. Estas enzimas no tienen una función conocida en el suero y se comportan como otras proteínas séricas. Están distribuidas en el plasma y en el líquido intersticial y presentan vidas medias características, generalmente de días. Se sabe muy poco sobre el catabolismo de las enzimas séricas, aunque probablemente sean eliminadas por las células del sistema reticuloendotelial. La elevación de la actividad de una enzima determinada en el suero se considera principalmente un reflejo del incremento de su velocidad de entrada en el suero desde las células hepáticas dañadas.

Las pruebas de enzimas hepáticas se pueden agrupar en tres grupos: 1) enzimas cuya elevación sérica refleja lesión de los hepatocitos; 2) enzimas cuya elevación sérica refleja colestasis, y 3) enzimas que no siguen con exactitud ninguno de estos patrones.

ENZIMAS QUE REFLEJAN DAÑO DE LOS HEPATOCITOS. Las aminotransferasas (transaminasas) son indicadores sensibles de lesión de la célula hepática y son los

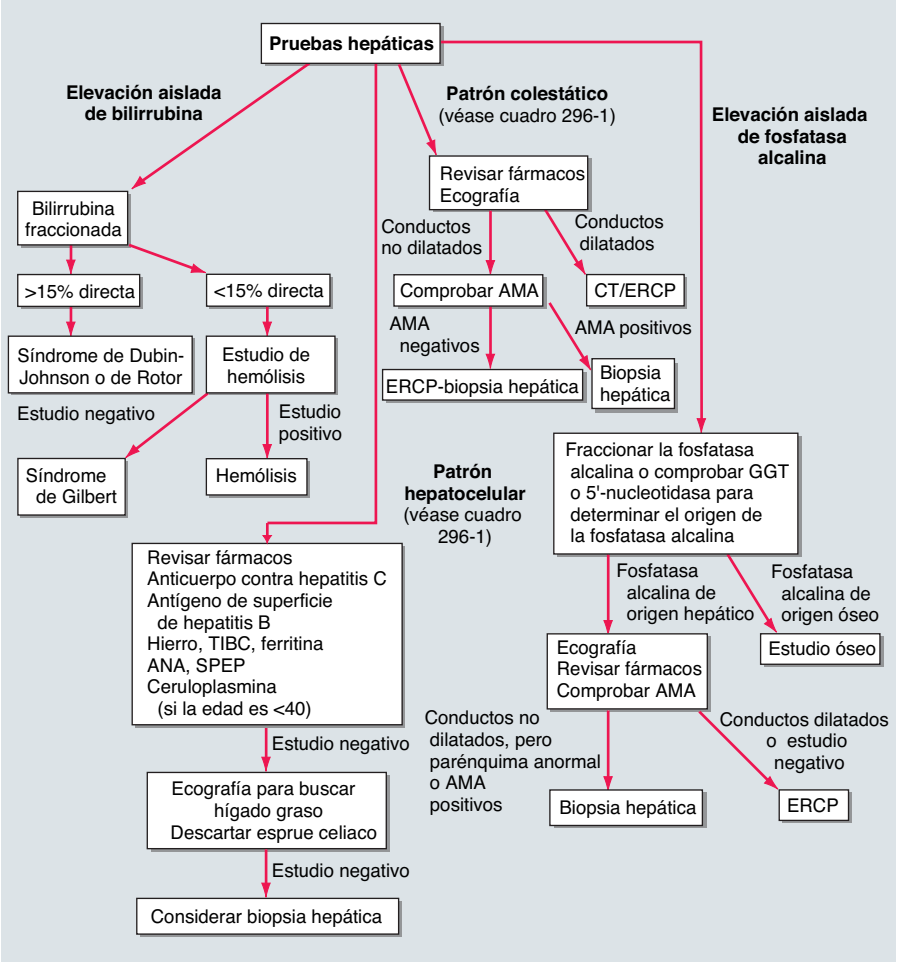

FIGURA 296-1. Algoritmo para la evaluación de resultados crónicamente anormales de pruebas hepáticas. ERCP, colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (*endoscopic retrograde cholangiopancreatography*); CT, tomografía computadorizada (*computed tomography*); AMA, anticuerpos antimitocondria (*antimitochondrial antibody*); ANA, anticuerpos antinucleares (*antinuclear antibodies*); SPEP, electroforesis de proteínas séricas (*serum protein electrophoresis*); TIBC, capacidad total de captación de hierro (*total iron-binding capacity*); GGT, glutamiltranspeptidasa gamma.

más útiles para detectar enfermedades hepatocelulares agudas, como las hepatitis. Éstas son la aminotransferasa de aspartato (*aspartate aminotransferase*, AST) y la aminotransferasa de alanina (*alanine aminotransferase*, ALT). La AST se encuentra en hígado, músculo cardiaco, músculo esquelético, riñones, cerebro, páncreas, pulmones, leucocitos y eritrocitos, en orden decreciente de concentración. Por su parte, la ALT se localiza principalmente en el hígado. Las aminotransferasas suelen estar presentes en el suero en bajas concentraciones. Estas enzimas son liberadas a la sangre en mayores cantidades cuando se lesiona la membrana de la célula hepática, provocando aumento de su permeabilidad. No es necesario que se produzca necrosis de las células hepáticas para que se liberen las aminotransferasas, por lo que existe poca correlación entre el grado de lesión hepática celular y el valor de las aminotransferasas. Por ello, su elevación absoluta no tiene significado pronóstico en los trastornos hepatocelulares agudos.

Cualquier tipo de lesión celular hepática puede producir elevaciones ligeras de las aminotransferasas séricas. Valores de hasta 300 U/L son inespecíficos y pueden aparecer en cualquier trastorno hepático. Las elevaciones mínimas de ALT en donadores de sangre asintomáticos raras veces indican hepatopatía grave; los estudios han demostrado que la esteatosis hepática es la explicación más probable. Las elevaciones intensas (es decir, por encima de 1 000 U/L) se producen casi exclusivamente en los trastornos asociados a lesión hepatocelular extensa, como: 1) hepatitis víricas, 2) lesión hepática isquémica (hipotensión prolongada o insuficiencia cardiaca aguda) o 3) lesiones hepáticas inducidas por toxinas o fármacos.

El patrón de elevación de las aminotransferasas puede ser útil desde el punto de vista diagnóstico. En la mayor parte de los trastornos hepatocelulares agudos la ALT es más alta o igual que la AST. Una relación AST:ALT >2:1 es sugerente, mientras que una >3:1 hace muy probable una hepatopatía alcohólica. La AST rara vez supera las 300 U/L en la hepatopatía alcohólica, mientras que la ALT con frecuencia es normal. Un valor bajo de ALT en suero se debe al déficit de fosfato de piridoxal inducido por el alcohol.

En la ictericia obstructiva las aminotransferasas no suelen estar muy elevadas. Una excepción notable ocurre durante la fase aguda de la obstrucción biliar provocada por el paso de un cálculo al colédoco. En esta situación, las aminotransferasas pueden elevarse brevemente hasta las 1 000 a 2 000 U/L. Sin embargo, estos valores disminuyen con rapidez y las pruebas de función hepática evolucionan hacia un patrón de colestasis.

ENZIMAS QUE REFLEJAN COLESTASIS. En la colestasis, las actividades de las enzimas fosfatasa alcalina, 5′-nucleotidasa y glutamiltranspeptidasa gamma (*gamma glutamyl transpeptidase*, GGT) suelen estar elevadas. Las dos primeras se encuentran en la membrana canalicular biliar de los hepatocitos o cerca de ella, mientras que la GGT se localiza en el retículo endotelial y en las células epiteliales de los conductos biliares. Como reflejo de su localización más difusa en el hígado, la elevación sérica de la GGT es menos específica de colestasis que la de las otras dos enzimas. Algunos han recomendado el empleo de la GGT para identificar a los pacientes que beben alcohol de manera oculta. Su falta de especificidad hace que su aplicación en este contexto sea dudosa.

La fosfatasa alcalina sérica normal está formada por muchas isoenzimas distintas procedentes de hígado, hueso, placenta y menos a menudo, intestino delgado. Los pacientes de más de 60 años pueden tener una elevación leve de la fosfatasa alcalina (una a 1.5 veces el valor normal), mientras que los individuos con los grupos sanguíneos O y B a veces presentan elevaciones de la fosfatasa alcalina sérica después de ingerir una comida grasosa a causa del paso de la fosfatasa alcalina intestinal a la sangre. También está elevada de manera no patológica en los niños y adolescentes en crecimiento óseo rápido y en la última etapa de los embarazos normales a causa del influjo de fosfatasa alcalina placentaria.

La elevación de la fosfatasa alcalina de origen hepático no es totalmente específica de colestasis y un incremento inferior a tres veces el valor normal puede observarse en casi cualquier tipo de enfermedad hepática. Las elevaciones superiores a cuatro veces el valor normal se producen principalmente en los pacientes con trastornos hepáticos colestáticos; enfermedades hepáticas infiltrativas, como el cáncer y trastornos óseos caracterizados por un rápido recambio de hueso (p. ej., enfermedad de Paget). En las enfermedades óseas la elevación se debe a aumento de las isoenzimas óseas. En las enfermedades hepáticas la elevación casi siempre es secundaria al aumento de la isoenzima hepática.

Si una fosfatasa alcalina sérica elevada es el único dato anormal en una persona aparentemente sana o si el grado de elevación es mayor de lo esperado por el contexto clínico, es útil identificar el origen de la isoenzima elevada (fig. 296-1). Este problema se puede abordar de diversas formas. En primer lugar, la más precisa es el fraccionamiento de la fosfatasa alcalina por medio de electroforesis. La segunda estrategia se basa en la observación de que las fosfatasas alcalinas de los distintos tejidos difieren en cuanto a su sensibilidad a la inactivación por calor. El dato de una fosfatasa alcalina sérica elevada en un paciente con una fracción estable al calor es muy sugerente de que el origen es placentario o tumoral. La vulnerabilidad a la inactivación por calor se incrementa de manera progresiva en las fosfatasas alcalinas de origen intestinal, hepático y óseo; esta última es la más sensible. El tercer método, que es además el que tiene sustento más sólido y el más extendido, consiste en medir la 5′-nucleotidasa o la GGT en suero. Estas enzimas rara vez se elevan en otros trastornos que no sean las enfermedades hepáticas.

En ausencia de ictericia o aminotransferasas elevadas, un incremento de la fosfatasa alcalina de origen hepático con frecuencia sugiere colestasis temprana y con menor frecuencia, infiltración hepática por tumor o granulomas. Otros trastornos que causan elevaciones aisladas de la fosfatasa alcalina son enfermedad de Hodgkin, diabetes, hipertiroidismo, insuficiencia cardiaca congestiva y enfermedad inflamatoria intestinal.

El valor sérico de fosfatasa alcalina no es útil para distinguir entre la colestasis intrahepática y la extrahepática. Esencialmente no hay diferencias entre los valores que se encuentran en la ictericia obstructiva producida por cáncer, un cálculo en el colédoco, colangitis esclerosante o estenosis del conducto biliar. Los valores se elevan de manera similar en los pacientes con colestasis intrahepática producida por hepatitis secundaria a fármacos, cirrosis biliar primaria, rechazo de trasplante hepático y, más raramente, esteatonecrosis inducida por alcohol. Los valores también están muy elevados en los trastornos hepatobiliares que se observan en los pacientes con SIDA (p. ej., colangiopatía del SIDA a causa de citomegalovirus o infección por criptosporidiosis y tuberculosis con afección hepática).

PRUEBAS QUE MIDEN LA FUNCIÓN BIOSINTÉTICA DEL HÍGADO

Albúmina sérica. La albúmina sérica se sintetiza casi exclusivamente en los hepatocitos. Es una proteína con semivida larga, de 18 a 20 días y se degrada alrededor de 4% por día. Dado su lento recambio, la albúmina sérica no es un buen indicador de disfunción hepática aguda o leve; en los trastornos hepáticos agudos, como las hepatitis víricas, en la hepatotoxicidad producida por fármacos y en la ictericia obstructiva se observan cambios mínimos de la albúmina sérica. En la hepatitis, los valores de albúmina por debajo de 3 g/100 ml deben hacer pensar en la posibilidad de hepatopatía crónica. La hipoalbuminemia es más frecuente en los trastornos hepáticos crónicos, como la cirrosis y habitualmente refleja lesión hepática grave y descenso de la síntesis de albúmina. La excepción la constituyen los pacientes con ascitis, en quienes la síntesis puede ser normal o incluso estar elevada, pero los valores son bajos a causa del incremento del volumen de distribución. Sin embargo, la hipoalbuminemia no es específica de enfermedad hepática y puede producirse en la malnutrición proteínica de cualquier causa, así como en las enteropatías con pérdida de proteínas, el síndrome nefrótico y las infecciones crónicas que se asocian a incrementos prolongados de la interleucina 1 o el factor de necrosis tumoral en suero, que inhiben la síntesis de albúmina. La albúmina sérica no debe utilizarse como prueba de cribado en los pacientes en quienes no se sospecha enfermedad hepática. Un estudio clínico de pacientes consecutivos en los que no había indicaciones para medir la albúmina sérica determinó que mientras 12% tenían pruebas anormales, tan sólo se encontraron datos de importancia clínica en 0.4% de los casos.

Globulinas séricas. Las globulinas del suero son un grupo de proteínas formadas por globulinas gamma (inmunoglobulinas), producidas por los linfocitos B y por globulinas alfa y beta, producidas principalmente en los hepatocitos. Las gammaglobulinas están elevadas en las enfermedades hepáticas crónicas, como hepatitis crónica y cirrosis. En ésta el incremento de la concentración sérica de gammaglobulina se debe a un aumento de la síntesis de anticuerpos, algunos de los cuales están dirigidos contra las bacterias intestinales. Esto se debe a que el hígado cirrótico es incapaz de eliminar los antígenos bacterianos que normalmente alcanzan el hígado a través de la circulación hepática.

Los incrementos en la concentración de isotipos específicos de gammaglobulinas con frecuencia son útiles para detectar determinadas enfermedades hepáticas crónicas. Las elevaciones policlonales difusas de IgG son frecuentes en la hepatitis autoinmunitaria; los incrementos superiores a 100% deben alertar al médico sobre esta posibilidad. El incremento de los valores de IgM es frecuente en la cirrosis biliar primaria, mientras que la IgA se eleva en la enfermedad hepática alcohólica.

CUADRO 296-1 PATRONES DE PRUEBAS HEPÁTICAS EN LOS TRASTORNOS HEPATOBILIARES

Tipo de trastorno	Bilirrubina	Aminotransferasas	Fosfatasa alcalina	Albúmina	Tiempo de protrombina
Hemólisis, síndrome de Gilbert	Normal hasta 86 μmol/L (5 mg/100 ml) 85% por fracciones indirectas No hay bilirrubinuria	Normal	Normal	Normal	Normal
Necrosis hepatocelular aguda (hepatitis vírica y por fármacos, hepatotoxinas, insuficiencia cardiaca aguda)	Ambas fracciones pueden estar elevadas El pico habitualmente sigue a las aminotransferasas Bilirrubinuria	Elevadas, con frecuencia >500 UI ALT >AST	Normal a <3 veces elevación normal	Normal	Generalmente normal. Si >5X sobre el control y no se corrige con vitamina K parenteral, sugiere mal pronóstico
Trastornos hepatocelulares crónicos	Ambas fracciones pueden estar elevadas Bilirrubinuria	Elevada, pero generalmente <300 UI	Normal a <3 veces elevación normal	Con frecuencia disminuida	Con frecuencia prolongado No se corrige con vitamina K parenteral
Hepatitis alcohólica Cirrosis	Ambas fracciones pueden estar elevadas Bilirrubinuria	AST:ALT >2 sugiere hepatitis o cirrosis alcohólicas	Normal a <3 veces elevación normal	Con frecuencia disminuida	Con frecuencia prolongado No se corrige con vitamina K parenteral
Colestasis intrahepática y extrahepática (Ictericia obstructiva)	Ambas fracciones pueden estar elevadas Bilirrubinuria	Elevación normal a moderada Raramente >500 UI	Elevada, con frecuencia >4 veces elevación normal	Normal, a menos que sea crónica	Normal Si está prolongado se corregirá con vitamina K parenteral
Enfermedades infiltrativas (tumor, granulomas); obstrucción parcial de vía biliar	Habitualmente normal	Normal o ligeramente elevada	Elevada, con frecuencia >4 veces elevación normal Fraccionar, o confirmar origen hepático con 5′-nucleotidasa o glutamiltranspeptidasa gamma	Normal	Normal

FACTORES DE LA COAGULACIÓN

Excepto por el factor VIII, los factores de la coagulación se producen exclusivamente en los hepatocitos. Sus semividas séricas son mucho más cortas que las de la albúmina, pues oscilan entre 6 h del factor VII y los cinco días del fibrinógeno. A causa de este rápido recambio, la determinación de los factores de la coagulación es la mejor técnica individual para medir la función de la síntesis hepática y resulta útil tanto para establecer el diagnóstico como para determinar el pronóstico de las enfermedades hepáticas parenquimatosas agudas. Para este propósito es útil la determinación del *tiempo de protrombina sérico*, que mide en conjunto los factores II, V, VII y X. La biosíntesis de los factores II, VII, IX y X depende de la vitamina K. El tiempo de protrombina puede estar elevado en la hepatitis y en la cirrosis, al igual que en los trastornos que provocan un déficit de vitamina K, como la ictericia obstructiva o la malabsorción de grasas de cualquier causa. En las hepatitis víricas agudas y en otras enfermedades hepáticas agudas y crónicas, una prolongación considerable del tiempo de protrombina (superior a 5 s por encima del testigo) que no se corrige con la administración parenteral de vitamina K es un signo de mal pronóstico.

OTRAS PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

Aunque las pruebas pueden guiar al médico hacia un determinado grupo de enfermedades hepáticas, para realizar el diagnóstico correcto son necesarias otras pruebas radiográficas y de otro tipo, como se muestra en la figura 296-1. A continuación se revisan las pruebas más utilizadas.

Biopsia hepática percutánea. La biopsia percutánea del hígado es una técnica segura que se puede realizar fácilmente en la cabecera del paciente con anestesia local. La biopsia del hígado tiene utilidad demostrada en las siguientes situaciones: 1) enfermedad hepatocelular de causa incierta; 2) hepatitis prolongada con posibilidad de transformación en hepatitis crónica activa; 3) hepatomegalia no explicada; 4) esplenomegalia no explicada; 5) defectos de llenado hepático en las técnicas radiográficas; 6) fiebre de origen desconocido, y 7) estadificación del linfoma maligno. La biopsia hepática es más exacta en los trastornos que producen cambios difusos en todo el hígado y es susceptible de errores de muestreo en los trastornos infiltrativos focales, como las metástasis hepáticas. La biopsia hepática no debe ser la primera técnica diagnóstica en el estudio de la colestasis. Primero es necesario valorar la situación del árbol biliar en busca de signos de obstrucción. Las contraindicaciones para llevar a cabo una biopsia hepática percutánea incluyen ascitis grave y prolongación del índice internacional normalizado. En estas circunstancias se puede realizar la biopsia por medio de una vía de acceso transyugular.

Ecografía. La ecografía es la primera prueba que debe utilizarse en los pacientes en quienes se sospeche colestasis con base en las pruebas hepáticas, en busca de dilatación de vías biliares intrahepáticas o extrahepáticas o de cálculos. Además, esta técnica revela lesiones ocupativas dentro del hígado, permite al médico distinguir entre lesiones quísticas y tumoraciones sólidas y facilita la realización de biopsias percutáneas. La ecografía con Doppler permite determinar la permeabilidad de la vena porta, la arteria hepática y las venas hepáticas, así como la dirección del flujo sanguíneo. Es la primera prueba que se debe realizar en los pacientes en quienes se sospeche síndrome de Budd-Chiari.

APLICACIÓN DE LAS PRUEBAS HEPÁTICAS

Por tanto, la mejor manera de incrementar la sensibilidad y la especificidad de las pruebas de laboratorio en la determinación de las enfermedades hepáticas es realizar una serie de pruebas que incluya las de aminotransferasas, fosfatasa alcalina, bilirrubina, albúmina y tiempo de protrombina, así como el empleo prudente de las demás pruebas descritas en este capítulo. En el **cuadro 296-1** se muestra cómo los parámetros de las pruebas hepáticas pueden conducir al médico hacia una categoría de enfermedades, a partir de la cual realizar otros estudios. Sin embargo, es importante recordar que ningún grupo de pruebas hepáticas proporcionará necesariamente un diagnóstico. Con frecuencia, para que surja un patrón diagnóstico es necesario repetir estas pruebas en diferentes ocasiones a lo largo de días o semanas. La figura 296-1 es un algoritmo para la evaluación de las pruebas hepáticas crónicamente anormales.

LECTURAS ADICIONALES

Bhatia V et al: Predictive value of arterial ammonia for complications and outcome in acute liver failure. Gut 55:98, 2006

Bosma PJ et al: The genetic basis of the reduced expression of bilirubin UDP-glucuronosyltransferase 1 in Gilbert's syndrome. N Engl J Med 333:1171, 1995

Pratt DS, Kaplan MM: Evaluation of abnormal liver-enzyme tests in the asymptomatic patient. N Engl J Med 342:1266, 2000

———, ———: Laboratory tests, in *Schiff's Diseases of the Liver,* 9th ed, ER Schiff et al (eds). Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2003

Torezan-Filho MA et al: Clinical significance of elevated alanine aminotransferase in blood donors: A follow-up study. Liver International 24:575, 2004

297 Hiperbilirrubinemias

Allan W. Wolkoff

METABOLISMO DE LA BILIRRUBINA

Los detalles del metabolismo de la bilirrubina se describen en el capítulo 43, "Ictericia". Sin embargo, las hiperbilirrubinemias se entienden mejor si se les considera como alteraciones en aspectos específicos del metabolismo y transporte de este pigmento, lo que aquí se revisa de manera somera, como se muestra en la **figura 297-1**.

La bilirrubina es el producto final de la degradación del grupo hemo. Se ha observado que de 70 a 90% de ella proviene de la degradación de la hemoglobina de eritrocitos viejos. La bilirrubina producida en la periferia es transportada al hígado en el plasma; aquí, debido a la insolubilidad de la bilirrubina en soluciones acuosas, está fuertemente unida a la albúmina. En circunstancias normales la bilirrubina abandona de manera rápida y eficaz la circulación, al ser extraída por los hepatocitos. Su transferencia de la sangre a la bilis comprende cuatro fases diferentes pero interrelacionadas (fig. 297-1):

1. *Captación hepatocelular*: la captación de la bilirrubina por el hepatocito sigue una cinética regulada por el portador. Se han señalado diversos transportadores de bilirrubina como "candidatos posibles" pero no se ha identificado a la sustancia real.
2. *Unión intracelular*: dentro del hepatocito, la bilirrubina es mantenida en solución al unirse como ligando (no sustrato) a algunas de las glutatión-S-transferasas, llamadas anteriormente ligandinas.
3. *Conjugación*: la bilirrubina es conjugada con una o dos fracciones de ácido glucurónido por acción de un uridindifosfato (*uridine-diphosphate,* UDP)-glucuronosiltransferasa, para formar monoglucurónido y diglucurónido de bilirrubina, respectivamente. En la conjugación se rompe el enlace de hidrógeno interno que limita la solubilidad de la bilirrubina en las soluciones y los conjugados de glucurónido resultantes son muy solubles en agua. La conjugación es indispensable para la excreción de bilirrubina a través de la membrana del conductillo hepático y de ahí a la bilis. Las UDP-glucuronosiltransferasas han sido clasificadas en familias génicas con base en el grado de homología entre mRNA de diversas isoformas. Las variantes que conjugan la bilirrubina y otros sustratos han sido llamadas familia *UGT1*; son expresadas a partir de un complejo génico único por el uso de un promotor alternativo. Este complejo génico contiene múltiples primeros exones específicos de sustrato llamados A1, A2, etc. **(fig. 297-2)**, cada uno de los cuales posee su propio promotor y cada uno codifica la mitad amino terminal de una isoforma específica. Además, se conocen cuatro exones comunes (exones 2 a 5) que codifican la mitad carboxilo terminal compartida por todas las isoformas de *UGT1*. Los primeros exones codifican los sitios específicos de unión del sustrato aglicónico para cada isoforma, en tanto que los exones compartidos codifican el sitio de unión para el donante glúcido, el ácido UDP-glucurónico y el dominio transmembrana. El exón A1 y los cuatro exones comunes, llamados colectivamente gen *UGT1A1* (fig. 297-2), codifican la enzima de máxima importancia fisiológica, la UDP-glucuronosiltransferasa de bilirrubina (UGT1A1). Un corolario funcional de la organización del gen *UGT1* es que la mutación de uno de los primeros exones modificará solamente una isoforma de enzima. En cambio, la mutación de los exones 2 a 5 alterará todas las isoformas codificadas por el complejo génico *UGT1*.
4. *Excreción en la bilis*: los monoglucurónidos y los diglucurónidos de bilirrubina son excretados a través de la membrana plasmática de los conductillos y de ahí pasan a los propios conductos biliares, por un fenómeno de transporte dependiente de trifosfato de adenosina (*adenosine triphosphate*, ATP) regulado por una proteína de la membrana de los conductillos llamada *proteína 2 vinculada con la resistencia a múltiples fármacos* (*multidrug resistance-associated protein 2*, MRP2). Las mutaciones de MRP2 ocasionan el síndrome de Dubin-Johnson (véase más adelante en este capítulo).

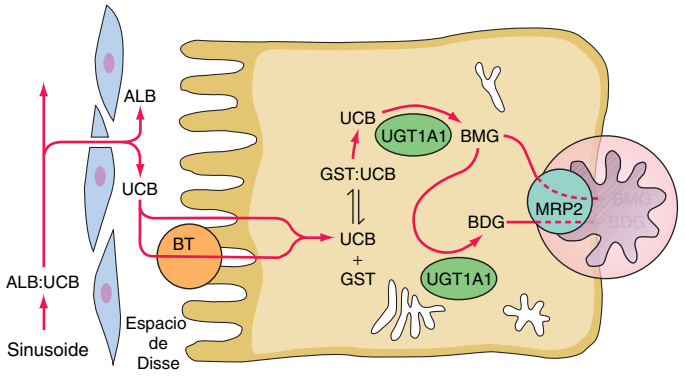

FIGURA 297-1. Transporte hepatocelular de la bilirrubina. La bilirrubina unida a albúmina en la sangre sinusoidal pasa a través de las células endoteliales fenestradas para alcanzar la superficie del hepatocito, entrando en la célula por medio de procesos de difusión facilitada y simple. Dentro de la célula se une a glutatión-S-transferasas y es conjugada por la UDP-glucuronosiltransferasa de bilirrubina (UGT1A1) a monoglucurónidos y diglucurónidos, que son transportados activamente a través de la membrana canalicular hacia la bilis. ALB, albúmina; UCB, bilirrubina no conjugada (*unconjugated bilirubin*); UGT1A1, UDP-glucuronosiltransferasa de bilirrubina; BMG, monoglucurónido de bilirrubina (*bilirubin monoglucuronide*); GST, glutatión-S-transferasa; MRP2, proteína asociada a multirresistencia a fármacos 2; BDG, diglucurónido de bilirrubina (*bilirubin diglucuronide*); BT, transportador de bilirrubina propuesto (*bilirubin transporter*).

ASPECTOS EXTRAHEPÁTICOS DE LA ELIMINACIÓN DE LA BILIRRUBINA

Bilirrubina en los intestinos. Después de su secreción en la bilis, la bilirrubina conjugada llega al duodeno y pasa por el tracto gastrointestinal sin ser reabsorbida por la mucosa intestinal. Una fracción importante es transformada por el metabolismo bacteriano en el intestino hasta formar urobilinógeno, un compuesto incoloro hidrosoluble. Éste pasa por ciclos enterohepáticos; el que no es captado por el hepatocito llega a la circulación general y una parte de él es eliminada por los riñones. Por lo común la bilirrubina no conjugada no llega al intestino, excepto en los neonatos o por vías alternativas poco conocidas, en casos de hiperbilirrubinemia no conjugada grave [como el síndrome de Crigler-Najjar tipo I (CN-I)]. La bilirrubina no conjugada que llega al intestino es reabsorbida parcialmente y así amplifica cualquier hiperbilirrubinemia subyacente. Informes recientes sugieren que la administración oral de fosfato de calcio con o sin el inhibidor de lipasa orlistat, constituye un medio eficiente para interrumpir la circulación enterohepática de bilirrubina y reduce las concentraciones séricas de bilirrubina en esta situación; sin embargo, esto aún no se ha validado en ensayos clínicos a mayor escala.

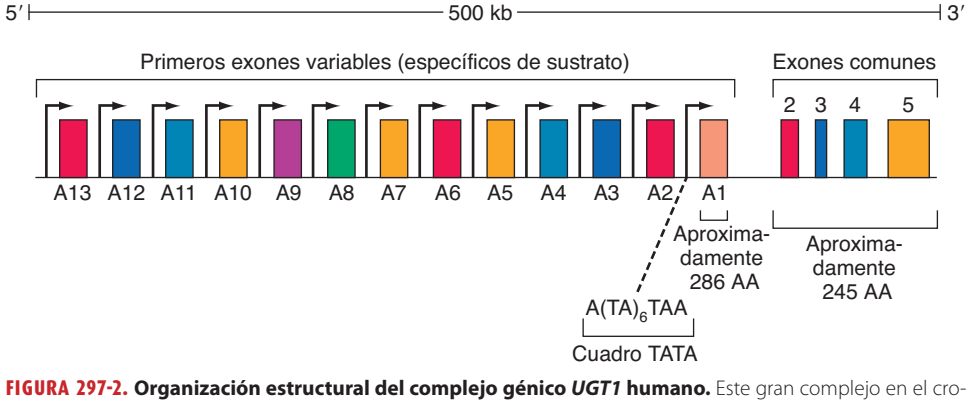

FIGURA 297-2. Organización estructural del complejo génico *UGT1* humano. Este gran complejo en el cromosoma 2 contiene como mínimo 13 primeros exones específicos de sustrato (A1, A2, etc.). Cuatro de ellos son seudogenes, por lo cual se expresan nueve isoformas de UGT1 con diferentes especificidades de sustrato. Cada exón 1 posee su propio promotor y codifica los casi 286 aminoácidos con especificidad de sustrato en el extremo amino terminal de las diversas isoformas codificadas por *UGT1*, y los exones comunes 2 a 5 que codifican los 245 aminoácidos del extremo carboxilo terminal comunes a todas las isoformas. Los mRNA de las isoformas específicas se ensamblan por empalme de un primer exón particular (como sería el exón A1 específico de bilirrubina) a los exones 2 a 5. El mensaje resultante codifica una enzima completa, en este caso la UDP-glucuronosiltransferasa de bilirrubina (UGT1A1). Las mutaciones del primer exón afectan sólo a una isoforma. Las que ocurren en los exones 2 a 5 afectan todas las enzimas codificadas por el complejo UGT1.

Excreción de conjugados de bilirrubina por los riñones. La bilirrubina no conjugada no es excretada en la orina porque está unida muy fuertemente a la albúmina para su filtración eficaz por los glomérulos y no existe un mecanismo tubular para que sea secretada por los riñones. En cambio, los conjugados de bilirrubina son filtrados fácilmente en el glomérulo y aparecen en la orina en enfermedades que se caracterizan por una mayor cantidad de estos conjugados en la circulación.

TRASTORNOS DEL METABOLISMO DE BILIRRUBINA QUE ORIGINAN HIPERBILIRRUBINEMIA NO CONJUGADA

MAYOR PRODUCCIÓN DE BILIRRUBINA

Hemólisis. La mayor destrucción de eritrocitos hace que aumente el recambio de bilirrubina y surja hiperbilirrubinemia no conjugada; en caso de que la función hepática sea normal, este signo suele ser poco intenso. En particular, la médula ósea sólo es capaz de incrementar de manera sostenida ocho veces la producción de eritrocitos en reacción a factores hemolíticos de sobrecarga. En consecuencia, la sola hemólisis no origina hiperbilirrubinemia sostenida de más de casi 68 µmol/L (4 mg/100 ml). Cifras más altas denotan la presencia de disfunción hepática concomitante. Cuando la hemólisis es la única alteración en un individuo por lo demás sano, el resultado es una hiperbilirrubinemia no conjugada pura, en la cual la fracción directa medida en un laboratorio clínico típico es ≤15% de la bilirrubina sérica total. En presencia de una enfermedad generalizada, que puede producir cierto grado de disfunción hepática, la hemólisis puede dar lugar a un componente de hiperbilirrubinemia conjugada además de un incremento de la concentración sérica de bilirrubina no conjugada. La hemólisis prolongada provoca la precipitación de sales de bilirrubina en la vesícula o el árbol biliar, induciendo la formación de cálculos en los que la bilirrubina, en lugar del colesterol, es el principal componente. Estos cálculos pigmentarios pueden producir colecistitis aguda o crónica, obstrucción biliar o cualquier otra consecuencia sobre el árbol biliar de la enfermedad calculosa.

Eritropoyesis ineficaz. Durante la maduración de los eritrocitos se pueden perder pequeñas cantidades de hemoglobina en el momento de la extrusión nuclear y una fracción de los hematíes en desarrollo se destruye dentro de la médula. Estos procesos normalmente explican una pequeña proporción de la bilirrubina producida. En diversos trastornos, como talasemia mayor, anemias megaloblásticas por déficit de folato o vitamina B_{12}, porfiria congénita eritropoyética, intoxicación por plomo y diversas anemias diseritropoyéticas congénitas y adquiridas, la fracción de bilirrubina total producida procedente de la eritropoyesis ineficaz se eleva, alcanzando hasta 70% del total, lo que puede ser suficiente para producir grados leves de hiperbilirrubinemia no conjugada.

Varios. La degradación de la hemoglobina de los cúmulos extravasculares de eritrocitos, como los que se producen en los infartos masivos de tejido o los grandes hematomas, puede provocar hiperbilirrubinemia no conjugada transitoria.

DECREMENTO DE LA CAPTACIÓN DE BILIRRUBINA POR EL HÍGADO

Menor captación por hepatocitos. Se piensa que la menor captación de bilirrubina por el hígado contribuye a la hiperbilirrubinemia no conjugada del síndrome de Gilbert (*Gilbert's syndrome*, GS), aunque no se ha dilucidado la base molecular de esta alteración (véase más adelante en este capítulo). Como ya se dijo, algunos fármacos inhiben la captación de bilirrubina como ácido flavaspídico, novobiocina y algunos medios de contraste usados en colecistografía. La hiperbilirrubinemia no conjugada resultante cede cuando se interrumpe el uso del medicamento.

Menor conjugación • ***ICTERICIA NEONATAL FISIOLÓGICA.*** La bilirrubina producida por el feto es eliminada por la placenta y también por el hígado de la madre. Inmediatamente después del nacimiento, el hígado del neonato asume la depuración y eliminación de la bilirrubina. Sin embargo, muchos aspectos de la fisiología hepática todavía no están del todo desarrollados en ese momento. Los valores de UGT1A1 son bajos y vías alternativas permiten el paso de bilirrubina no conjugada al intestino. Dado que la microflora intestinal que convierte la bilirrubina en urobilinógeno tampoco está todavía desarrollada, se produce una circulación enterohepática de bilirrubina no conjugada. En consecuencia, la mayoría de los neonatos experimenta una hiperbilirrubinemia no conjugada leve entre los días dos a cinco después del nacimiento. Los valores máximos generalmente son inferiores a 85 a 170 µmol/L (5 a 10 mg/100 ml) y disminuyen hasta las concentraciones normales del adulto en el transcurso de dos semanas a medida que maduran los mecanismos de eliminación de la bilirrubina. La premadurez, en la cual la inmadurez de la función hepática es más profunda o existe hemólisis, como sucede en la eritroblastosis fetal, provoca concentraciones más altas de hiperbilirrubinemia no conjugada. Un rápido incremento de la concentración de bilirrubina no conjugada o valores absolutos superiores a 340 µmol/L (20 mg/100 ml), suponen para el lactante un riesgo de encefalopatía por bilirrubina o kernícterus, en el que la bilirrubina atraviesa la barrera hematoencefálica inmadura y se precipita en los ganglios basales y en otras áreas del encéfalo. Las consecuencias de este hecho varían desde daño neurológico grave y la muerte. Las principales opciones terapéuticas son la fototerapia, que convierte la bilirrubina en fotoisómeros hidrosolubles que se eliminan fácilmente por la bilis sin conjugar y la exsanguinotransfusión. Los mecanismos canaliculares responsables de la excreción de bilirrubina también son inmaduros en el momento del nacimiento y en ocasiones su maduración ocurre más tarde que la propia de la UGT1A1. Esto puede producir hiperbilirrubinemia neonatal conjugada transitoria, en especial en los lactantes con hemólisis.

DEFECTOS ADQUIRIDOS DE LA CONJUGACIÓN. En la hepatitis avanzada o la cirrosis se puede observar un ligero decremento de la capacidad de conjugación de la bilirrubina. No obstante, en este contexto la conjugación se conserva mejor que otros aspectos de la eliminación de la bilirrubina, como la excreción canalicular. Diversos fármacos, como pregnanediol, novobiocina, cloranfenicol y gentamicina, pueden producir hiperbilirrubinemia no conjugada al inhibir la actividad de UGT1A1. Por último, la conjugación de bilirrubina puede ser inhibida por algunos ácidos grasos presentes en la leche materna, pero no en el suero de madres cuyos lactantes tienen hiperbilirrubinemia neonatal excesiva (*"ictericia por leche materna"*). La patogenia de la ictericia de la lactancia materna parece ser diferente de la propia de la hiperbilirrubinemia neonatal familiar transitoria (síndrome de Lucey-Driscoll), en la que el inhibidor de UGT1A1 está en el suero materno.

DEFECTOS HEREDITARIOS EN LA CONJUGACIÓN DE LA BILIRRUBINA

Se han identificado tres trastornos familiares caracterizados por diferentes grados de hiperbilirrubinemia no conjugada. Las características clínicas que definen cada uno de ellos se exponen más adelante **(cuadro 297-1)**. Aunque se sabe desde hace decenios que estos trastornos reflejan diferentes grados de déficit en la capacidad de conjugar la bilirrubina, los recientes avances en la biología molecular del complejo génico *UGT1* han aclarado sus interrelaciones y clarificado algunas características que antes eran desconcertantes.

Síndrome de Crigler-Najjar tipo I El CN-I es un trastorno que se caracteriza por una intensa hiperbilirrubinemia no conjugada de entre 340 y 765 µmol/L (20 a 45 mg/100 ml) que aparece en el periodo neonatal y persiste durante toda la vida. Otras pruebas bioquímicas hepáticas ordinarias, como las aminotransferasas séricas y la fosfatasa alcalina, son normales, y no hay indicios de hemólisis. La histología hepática es también esencialmente normal, excepto en ocasiones por la presencia de cúmulos de bilis en los canalículos. Los glucurónidos de bilirrubina están muy reducidos o ausentes en la bilis y no hay expresión constitutiva detectable de la actividad de UGT1A1 en el tejido hepático. Ni la actividad de UGT1A1 ni la concentración sérica de bilirrubina responden a la administración de fenobarbital o de otros inductores enzimáticos. A falta de conjugación, la bilirrubina no conjugada se acumula en el plasma, del que se elimina muy lentamente por vías alternativas como el paso directo a la bilis y al intestino delgado. Esto favorece la presencia de pequeñas cantidades de urobilinógeno en heces. En la orina no se encuentra bilirrubina. Descrita por primera vez en 1952, esta enfermedad es rara (con prevalencia estimada de 0.6 a 1.0 por millón). Muchos pacientes proceden de comunidades geográficas o socialmente aisladas en que la consanguinidad es común y el análisis del árbol genealógico sugiere un patrón de herencia autosómica recesiva. La mayoría de los pacientes (tipo IA) tiene defectos de la conjugación de glucurónidos de diversos sustratos, además de la bilirrubina, como varios fármacos y otros xenobióticos. Estos individuos presentan una mutación en uno de los exones comunes (2 a 5) del gen *UGT1* (fig. 297-2). En un subgrupo más pequeño (tipo IB) el defecto está limitado principalmente a la conjugación de la bilirrubina y la mutación causante se sitúa en el exón A1 específico de la bilirrubina. La glucuronidación de estrógeno es regulada por UGT1A1 y es defectuosa en todos los pacientes con CN-I. Se han identificado más de 30 mutaciones diferentes de *UGT1A1* responsables del CN-I, como deleciones (supresiones), inserciones, alteraciones en los sitios intrónicos de empalme entre donante y receptor, "salto" de exones y mutaciones puntuales que introducen codones de interrupción prematura o alteran aminoácidos

CUADRO 297-1 PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES ENTRE LOS SÍNDROMES DE GILBERT Y DE CRIGLER-NAJJAR

Característica	Síndrome de Crigler-Najjar		Síndrome de Gilbert
	Tipo I	Tipo II	
Bilirrubina sérica total, μmol/L [mg/100 ml]	310-755 (comúnmente >345) [18-45 (comúnmente >20)]	100-430 (comúnmente ≤345) [6-25 (comúnmente ≤20)]	Generalmente ≤70 μmol/L (≤4 mg/100 ml) en ausencia de ayuno o hemólisis
Pruebas de función hepática habituales	Normal	Normal	Normal
Respuesta al fenobarbital	Ninguna	Disminuye la bilirrubina >25%	Disminuye la bilirrubina a la normalidad
Kernícterus	Común	Rara	No
Histología hepática	Normal	Normal	Comúnmente normal; aumento del pigmento lipofucsina en algunos casos
Características de la bilis			
Color	Pálida o incolora	Pigmentada	Color negro normal
Fracciones de bilirrubina	>90% no conjugada	Principal fracción (media: 57%) monoconjugados	Principalmente diconjugados, aunque los monoconjugados están elevados (media 23%)
Actividad de UDP-glucuronosiltransferasa de bilirrubina	Por lo común ausente; vestigios en algunos pacientes	Intensamente reducida: 0 a 10% de lo normal	Reducida: generalmente 10-33% de lo normal
Herencia (todas autosómicas)	Recesiva	Predominantemente recesiva	Mutación promotora: recesiva Mutación de sentido erróneo: 7-8 dominantes; 1 se describió como recesiva

importantes. La característica común es que todos ellos codifican proteínas sin actividad enzimática de UDP-glucuronosiltransferasa de bilirrubina o con actividad mínima.

Antes de que existiera la fototerapia, la mayoría de los pacientes con CN-I moría de encefalopatía bilirrubínica (*kernícterus*) en la lactancia o la infancia temprana. Algunos vivían hasta el principio de la edad adulta sin lesiones neurológicas manifiestas, aunque pruebas más sensibles solían indicar una lesión cerebral leve pero progresiva. En todos estos casos, en ausencia de trasplante hepático, la muerte era el desenlace a causa de una encefalopatía tardía por bilirrubina, con frecuencia después de una enfermedad febril inespecífica. Si bien se ha utilizado solamente el trasplante de hepatocitos en un pequeño número de casos de CN-I, el trasplante hepático en las primeras etapas (cap. 304) sigue ofreciendo la mejor esperanza para prevenir la lesión cerebral y la muerte.

Síndrome de Crigler-Najjar tipo II (CN-II). En 1962 se reconoció a este trastorno como una entidad propia y se caracterizó por la presencia de hiperbilirrubinemia no conjugada intensa, sin que existieran anormalidades detectadas por otras pruebas hepáticas comunes o estudios histológicos de hígado, ni hemólisis. Se diferencia del CN-I por varias características específicas (cuadro 297-1): 1) aunque existe considerable superposición, las concentraciones medias de bilirrubina son más bajas en el CN-II; 2) por esta razón, el CN-II se asocia pocas veces con kernícterus; 3) la bilis está intensamente coloreada y están presentes glucurónidos de bilirrubina, con un intenso incremento de monoglucurónidos; 4) suele haber UGT1A1 en el hígado en concentraciones reducidas (generalmente ≤10% de lo normal), si bien puede ser indetectable con métodos más antiguos o menos sensibles, y 5) aunque habitualmente se detecta en la infancia, en algunos casos la hiperbilirrubinemia no se reconoce sino hasta etapas más tardías de la vida y en un caso, hasta los 34 años de edad. Al igual que en el CN-I, la mayor parte de los casos de CN-II muestra alteraciones en la conjugación de otros compuestos, como salicilamida y mentol, pero a veces el defecto se limita a la bilirrubina. La reducción de las concentraciones séricas de bilirrubina en más de 25% como respuesta a los inductores enzimáticos como el fenobarbital distingue al CN-II del CN-I, si bien esta respuesta puede no obtenerse en la infancia precoz y con frecuencia no se acompaña de una inducción cuantificable de UGT1A1. Las concentraciones de bilirrubina en la administración de fenobarbital no retornan a la normalidad, sino que es frecuente que se mantengan en el intervalo de 51 a 86 μmol/L (3 a 5 mg/100 ml). Aunque la incidencia de kernícterus en el CN-II es baja, se han producido algunos casos no sólo en lactantes sino también en adolescentes y adultos, con frecuencia en el contexto de enfermedad intercurrente, ayuno o cualquier otro factor que eleve temporalmente la concentración sérica de bilirrubina por encima del nivel basal y se reducen las concentraciones séricas de albúmina. Por esta razón, en general se recomienda utilizar fenobarbital; una dosis única en el momento de acostarse suele ser suficiente para mantener las concentraciones plasmáticas de bilirrubina dentro de límites clínicamente seguros.

Se han identificado más de 77 mutaciones diferentes en el gen *UGT1* como causa de CN-I o CN-II. Se ha encontrado que las mutaciones sin sentido son más comunes en pacientes con CN-II de lo que cabría esperar en este fenotipo menos grave. Su característica común es que codifican UDP-glucuronosiltransferasa de bilirrubina con actividad enzimática muy reducida, aunque detectable. El espectro de actividad enzimática residual explica los diferentes niveles de gravedad fenotípica de la hiperbilirrubinemia resultante. El análisis molecular ha demostrado que una gran mayoría de los pacientes con CN-II es homocigota o heterocigota compuesta para las mutaciones CN-II y que los individuos portadores de un alelo mutado y otro completamente normal presentan concentraciones normales de bilirrubina.

Síndrome de Gilbert. Este síndrome se caracteriza por hiperbilirrubinemia no conjugada leve, valores normales del resto de las pruebas hepáticas e histología hepática normal, así como un ligero incremento del pigmento lipofucsina en algunos pacientes. Las concentraciones séricas de bilirrubina suelen ser menores de 51 μmol/L (<3 mg/100 ml), aunque son frecuentes valores tanto más altos como más bajos. El espectro de la hiperbilirrubinemia se superpone al del CN-II en los valores de 86 a 136 μmol/L (5 a 8 mg/100 ml). En el otro extremo de la escala, la diferencia entre los casos leves de síndrome de Gilbert (GS) y un estado normal con frecuencia son difíciles de determinar. Las concentraciones de bilirrubina fluctúan mucho en un mismo individuo y al menos 25% de los pacientes presentan concentraciones temporalmente normales durante un seguimiento prolongado. Las concentraciones más elevadas se asocian con situaciones de estrés, fatiga, consumo de alcohol, reducción de la ingesta calórica y enfermedades intercurrentes, mientras que el aumento de la ingesta calórica o la administración de inductores enzimáticos reduce los valores de bilirrubina. El síndrome de Gilbert suele diagnosticarse en la pubertad, poco después o durante la vida adulta por medio de estudios rutinarios en los que se incluyen análisis bioquímicos. La actividad de UGT1A1 está normalmente reducida de 10 a 35% de lo normal y los pigmentos biliares en la bilis muestran un característico aumento de monoglucurónidos de bilirrubina. Los estudios de cinética de radiobilirrubina indican que en promedio la depuración hepática de bilirrubina está reducida a un tercio de lo normal. La administración de fenobarbital normaliza tanto la concentración sérica de bilirrubina como la depuración hepática. Sin embargo, la falta de mejoría de la actividad de UGT1A1 en muchos casos sugiere la posible coexistencia de un defecto adicional. El análisis compartimental de los datos de la cinética de la bilirrubina sugiere que los pacientes con síndrome de Gilbert tienen un defecto tanto en la captación como en la conjugación de bilirrubina. En algunos pacientes se observan defectos de la captación hepática de otros aniones orgánicos, que al menos parcialmente comparten un mecanismo de captación con la bilirrubina, como la sulfobromoftaleína y el verde indocianina (*indocyanine green*, ICG). El metabolismo y el transporte de ácidos biliares, que no utilizan el mecanismo de captación de la bilirrubina, son normales. La magnitud de los cambios en la concentración plasmática de bilirrubina inducida por las pruebas de provocación, como el ayuno de 48 h o la administración intravenosa de ácido nicotínico, se ha descrito como una ayuda para distinguir a los pacientes con síndrome de Gilbert de los individuos normales. Otros estudios, sin embargo, contradicen esta afirmación. Además, desde el punto de vista teórico, los resultados de estos estudios no deberían proporcionar más información que las simples determinaciones de las concentraciones plasmáticas basales de bilirrubina. Los estudios familiares indican que el síndrome de Gilbert y las anemias hemolíticas hereditarias, como la esferocitosis hereditaria, el déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa y el rasgo talasémico beta se distribuyen de manera independiente. Los informes de hemólisis hasta en 50% de los pa-

cientes con síndrome de Gilbert probablemente reflejen una mejor detección de casos, ya que los pacientes que comparten estos dos trastornos presentan concentraciones más altas de bilirrubina y es más probable que estén ictéricos que los pacientes que sólo tienen uno de los dos defectos.

El síndrome de Gilbert es frecuente y muchas series sitúan su prevalencia en 8% o más. El predominio masculino sobre el femenino se describe entre 1.5:1 y más de 7:1. Sin embargo, estas proporciones pueden ser en buena medida artefactos, ya que los varones normales tienen valores medios de bilirrubina más altos que las mujeres normales y el diagnóstico del síndrome de Gilbert con frecuencia se basa en la comparación con los valores normales establecidos para los varones. La gran prevalencia de esta enfermedad en la población general puede explicar la frecuencia descrita de hiperbilirrubinemia no conjugada leve en los receptores de trasplante hepático. En gran parte de los estudios publicados, la distribución, metabolismo y eliminación de la mayor parte de los xenobióticos metabolizados por glucuronización parecen ser normales en el síndrome de Gilbert, al igual que el metabolismo oxidativo de fármacos. La principal excepción es el metabolismo del antitumoral irinotecán (CPT-11). Su metabolito activo (SN-38) es glucuronizado específicamente por la UDP-glucuronosiltransferasa de bilirrubina. La administración de CPT-11 a pacientes con síndrome de Gilbert ha provocado diversos efectos tóxicos como diarrea intratable y mielosupresión. Algunos artículos sugieren también que la eliminación de mentol, benzoato de estradiol, paracetamol, tolbutamida y rifampicina SV en esta enfermedad puede ser anormal. Aunque algunos de estos estudios han sido criticados y no se han comunicado complicaciones clínicas por el empleo de esas sustancias en estos pacientes, se debe ser prudente al prescribirlas (así como cualquier otro fármaco metabolizado principalmente por glucuronización) a pacientes con síndrome de Gilbert. También se debe hacer notar que los inhibidores de la proteasa de VIH indinavir y atazanavir (cap. 182) inhiben la UGT1A1, lo que produce hiperbilirrubinemia más acentuada en pacientes con GS preexistente.

Los primeros estudios de árboles genealógicos en el síndrome de Gilbert eran congruentes con una transmisión autosómica dominante con expresividad variable. Sin embargo, los estudios del gen *UGT1* en esta enfermedad han señalado diversas bases genéticas moleculares para el trastorno fenotípico y distintos tipos de herencia. Los estudios realizados con pacientes europeos y estadounidenses detectaron que la mayoría de los pacientes con síndrome de Gilbert tenían regiones de codificación normales de UGT1A1, aunque era homocigota para la inserción de un TA extra (es decir, $A[TA]_7TAA$ en lugar de $A[TA]_6TAA$) en la región promotora del primer exón. Esta base genética parece ser necesaria, aunque no suficiente, para la expresión clínica de la enfermedad, ya que 15% de los testigos normales también eran homocigotos para esta variante. Aunque normales conforme a los criterios habituales, estos individuos presentaban concentraciones ligeramente más altas de bilirrubina que los demás testigos estudiados. Los heterocigotos para esta anomalía tenían concentraciones de bilirrubina idénticas a los homocigotos para el alelo $A[TA]_6TAA$. La prevalencia del alelo $A[TA]_7TAA$ en la población general occidental es de 30%, en cuyo caso 9% sería homocigota. Esta proporción es un poco mayor que la prevalencia de la enfermedad en función de parámetros puramente fenotípicos. Se ha sugerido que otras variables, como una hemólisis leve o un defecto en la captación de bilirrubina, podrían intervenir potenciando la expresión fenotípica del defecto.

La expresión fenotípica de la enfermedad de Gilbert debida sólo a una anomalía del promotor $A[TA]_7TAA$ se hereda como un rasgo autosómico recesivo. Se han identificado varias cohortes de CN-II en las que existe también un alelo que contiene una región codificadora normal pero la anomalía del promotor $A[TA]_7TAA$. Los heterocigotos para CN-II que tienen el promotor $A[TA]_6TAA$ son fenotípicamente normales, mientras que los que poseen $A[TA]_7TAA$ expresan el trastorno fenotípico de la enfermedad de Gilbert. El síndrome de Gilbert en estos niños podría ser también el resultado de la homocigosidad para la anomalía del promotor $A[TA]_7TAA$. En individuos japoneses se han encontrado siete mutaciones diferentes con sentido erróneo en el gen *UGT1* que producen síndrome de Gilbert con patrón de herencia dominante. Otra paciente japonesa con hiperbilirrubinemia no conjugada leve era homocigota para la mutación de sentido erróneo en el exón 5. El síndrome de Gilbert parecía ser recesivo en la familia de esta paciente. Las mutaciones de sentido erróneo que provocan síndrome de Gilbert no se han descrito fuera de determinadas poblaciones asiáticas.

TRASTORNOS DEL METABOLISMO DE LA BILIRRUBINA QUE PROVOCAN HIPERBILIRRUBINEMIA MIXTA O PREDOMINANTEMENTE CONJUGADA

En la hiperbilirrubinemia producida por enfermedad hepática adquirida (p. ej., hepatitis aguda, cálculos en el colédoco) suele haber elevaciones de las concentraciones séricas tanto de bilirrubina conjugada como no conjugada. Aunque la obstrucción del árbol biliar o la lesión colestásica hepatocelular en ocasiones pueden presentarse con una hiperbilirrubinemia predominantemente conjugada, en general no es posible distinguir las causas de ictericia intrahepáticas de las extrahepáticas basándose en los valores séricos o las proporciones relativas de bilirrubina no conjugada y conjugada. La principal razón para determinar las cantidades de ambos tipos de bilirrubina en suero es hacer una diferenciación inicial de los trastornos parenquimatosos hepáticos y obstructivos (que cursan con hiperbilirrubinemia mixta conjugada y no conjugada) de los trastornos hereditarios y hemolíticos, antes expuestos, que se asocian con hiperbilirrubinemia no conjugada.

DEFECTOS FAMILIARES EN LA FUNCIÓN EXCRETORA HEPÁTICA

Síndrome de Dubin-Johnson. Este trastorno benigno, más o menos raro, se caracteriza por una hiperbilirrubinemia predominantemente conjugada de baja intensidad **(cuadro 297-2)**. Las concentraciones totales de bilirrubina generalmente se sitúan entre 34 y 85 µmol/L (2 y 5 mg/100 ml), aunque en algunas ocasiones son normales o alcanzan valores de hasta 340 a 430 µmol/L (20 a 25 mg/100 ml) y pueden fluctuar mucho en cada paciente. El grado de hiperbilirrubinemia puede aumentar por la presencia de enfermedades intercurrentes, anticoncepción oral y embarazo. Dado que la hiperbilirrubinemia se debe predominantemente a un incremento de la bilirrubina conjugada, por lo general hay bilirrubinuria. Aparte del incremento de los valores séricos de bilirrubina, el resto de los parámetros bioquímicos hepáticos son normales. La exploración física suele ser normal, excepto por la presencia de ictericia, aunque ocasionalmente hay hepatoesplenomegalia.

Los pacientes con síndrome de Dubin-Johnson (*Dubin-Johnson syndrome*, DJS) suelen encontrarse asintomáticos, aunque algunos refieren síntomas generales vagos. Es común que estos últimos pacientes ya hayan sido sometidos a extensos (y con frecuencia innecesarios) estudios diagnósticos por una ictericia no explicada y presentan gran ansiedad. En las mujeres el trastorno puede ser subclínico hasta que se embarazan o empiezan a tomar anticonceptivos orales, momento en que la hiperbilirrubinemia bioquímica se convierte en ictericia manifiesta. Incluso en estas situaciones son normales el resto de las pruebas de función hepática, incluidas las de fosfatasa alcalina y actividades de transaminasas.

Una característica esencial del síndrome de Dubin-Johnson es que en los lisosomas de los hepatocitos centrolobulillares se acumula un pigmento granular muy negro. En consecuencia el hígado también puede verse negro a simple vista. Se cree que este pigmento procede de los metabolitos de la adrenalina que no se excretan normalmente. Puede desaparecer durante los brotes de hepatitis vírica, para volver a acumularse poco a poco después de la recuperación.

En el síndrome de Dubin-Johnson está afectada la excreción biliar de una serie de compuestos aniónicos, como varias sustancias colecistográficas, así como de la sulfobromoftaleína (*Bromsulphalein*, BSP), un colorante sintético utilizado antiguamente en una prueba de función hepática. En esta prueba se determinaba la tasa de desaparición de la BSP después de administrar un bolo intravenoso. La BSP se conjuga con glutatión en el hepatocito; en condiciones normales el conjugado resultante se excreta con rapidez en el canalículo. Los pacientes con síndrome de Dubin-Johnson muestran un incremento característico de su concentración plasmática 90 min después de la inyección, a causa del reflujo de la BSP conjugada hacia la circulación desde los hepatocitos. Colorantes como el verde de indocianina (ICG), que son captados por los hepatocitos pero que no sufren ninguna metabolización antes de su excreción biliar, no muestran este fenómeno de reflujo. Los estudios con infusión continua de BSP sugieren que existe una reducción del $t_{máx}$ de excreción biliar. También en este síndrome es normal la eliminación de ácidos biliares, incluida la captación hepatocelular y la excreción biliar. Estos pacientes tienen concentraciones séricas y biliares normales de ácidos biliares y no presentan prurito.

Por analogía con lo observado en diversas cepas de ratas mutantes, se ha descubierto que el defecto selectivo en la excreción biliar de los conjugados de bilirrubina y de algunos otros compuestos orgánicos (pero no de los ácidos biliares) que caracteriza al síndrome de Dubin-Johnson refleja expresiones defectuosas de MRP2, un transportador de membrana canalicular dependiente de ATP. Varias mutaciones diferentes del gen *MRP2* producen el fenotipo de Dubin-Johnson, que tiene un patrón de herencia autosómico recesivo. Aunque sin duda el MRP2 es importante en la excreción biliar de bilirrubina conjugada, el hecho de que el pigmento siga excretándose en ausencia del transportador sugiere que otras proteínas transportadoras, todavía desconocidas, intervienen de manera secundaria en este proceso.

Los pacientes con síndrome de Dubin-Johnson también tienen una anomalía diagnóstica en la eliminación urinaria de coproporfirina. Existen dos isómeros naturales de coproporfirina, I y III. En condiciones normales, alrededor de 75% de la coproporfirina en orina es el isómero III. Sin embargo, en la

CUADRO 297-2 PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES DE TRASTORNOS HEREDITARIOS EN LA FUNCIÓN DE LOS CANALÍCULOS BILIARES

	DJS	Rotor	PFIC1	BRIC1	PFIC2	BRIC2	PFIC3
Gen	*ABCCA*	¿?	*ATP8B1*	*ATP8B1*	*ABCB11*	*ABCB11*	*ABCB4*
Proteína	MRP2	¿?	FIC1	FIC1	BSEP	BSEP	MDR3
Colestasis	No	No	Sí	Episódico	Sí	Episódica	Sí
Glutamiltransferasa gamma en suero	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	↑↑
Ácidos biliares en suero	Normal	Normal	↑↑	↑↑ durante los episodios	↑↑	↑↑ durante los episodios	↑↑
Manifestaciones clínicas	Hiperbilirrubinemia conjugada leve; por lo demás función hepática normal; pigmento oscuro en el hígado, valores característicos de coproporfirinas urinarias	Hiperbilirrubinemia conjugada leve; por lo demás funcionamiento hepático normal; hígado sin pigmentación anormal	Colestasis grave que inicia en la infancia	Episodios recidivantes de colestasis que inician a cualquier edad	Colestasis grave que inicia en la infancia	Episodios recidivantes de colestasis que inician a cualquier edad	Colestasis grave que inicia en la infancia; disminución en los fosfolípidos biliares

Nota: DJS, síndrome de Dubin-Johnson; PFIC, colestasis intrahepática familiar progresiva *(progressive familial intrahepatic cholestasis);* MRP2, proteína 2 relacionada con resistencia a múltiples medicamentos; BSEP, proteína excretora de sales biliares; BRIC, colestasis intrahepática recidivante benigna; ↑↑, aumentada.

orina de los pacientes con síndrome de Dubin-Johnson, aunque el contenido total de coproporfirina es normal, más de 80% es isómero I. Los heterocigotos para el síndrome muestran un patrón intermedio. La base molecular de este fenómeno sigue sin dilucidarse.

Síndrome de Rotor. Este trastorno autosómico recesivo benigno es clínicamente similar al síndrome de Dubin-Johnson, aunque se observa todavía con menos frecuencia (cuadro 297-2). Una de las principales diferencias fenotípicas es que el hígado de los pacientes con síndrome de Rotor no presenta aumento de la pigmentación y su aspecto es totalmente normal. La única anomalía en las pruebas habituales de laboratorio es un incremento de la bilirrubina sérica total debido a un aumento predominante de la bilirrubina conjugada. Esto se acompaña de bilirrubinuria. Existen otras características que diferencian los síndromes de Rotor y Dubin-Johnson. En el de Rotor, la vesícula biliar suele visualizarse con la colecistografía oral, al contrario de lo que sucede en el síndrome de Dubin-Johnson. El patrón de eliminación urinaria de coproporfirina también es diferente. El del síndrome de Rotor es similar al de muchos trastornos adquiridos de la función hepatobiliar, en los que la coproporfirina I, el principal isómero en la bilis, refluye del hepatocito hacia la circulación y se elimina por la orina. Así, en el síndrome de Rotor, la eliminación urinaria total de coproporfirina está muy incrementada, en contraste con los valores normales que se observan en el síndrome de Dubin-Johnson. Aunque la fracción de coproporfirina I está elevada en la orina, suele ser menor de 70% del total, en comparación con 80% o más del síndrome de Dubin-Johnson. Ambas enfermedades pueden distinguirse también por sus patrones de excreción de BSP. Aunque el aclaramiento de la BSP del plasma en el síndrome de Rotor está retrasado, no hay reflujo de BSP conjugada hacia la circulación como se observa en el síndrome de Dubin-Johnson. Los análisis cinéticos de los estudios de infusión plasmática de BSP sugieren la presencia de un defecto en el almacenamiento intrahepatocelular de este compuesto. Esto nunca se ha demostrado directamente y la base molecular del síndrome de Rotor sigue siendo desconocida.

Colestasis intrahepática recurrente benigna. La colestasis intrahepática recurrente benigna (*benign recurrent intrahepatic cholestasis*, BRIC) es un trastorno poco común que se caracteriza por crisis recurrentes de prurito e ictericia. El episodio típico comienza con malestar leve e incremento de los valores séricos de aminotransferasas, seguido rápidamente de aumento de la fosfatasa alcalina y la bilirrubina y aparición de ictericia y prurito. Los primeros episodios pueden diagnosticarse erróneamente como hepatitis vírica aguda. Los episodios colestásicos, que pueden comenzar en la infancia o en la vida adulta, tienen duración variable entre varias semanas y algunos meses, después de los cuales la resolución clínica y bioquímica es completa. Los intervalos entre las crisis pueden variar desde varios meses hasta varios años. Entre los episodios la exploración física es normal, al igual que los valores séricos de ácidos biliares, bilirrubina, transaminasas y fosfatasa alcalina. El trastorno es familiar y tiene un patrón de herencia autosómico recesivo. La BRIC se considera una enfermedad benigna en tanto que no produce cirrosis ni enfermedad hepática terminal. Sin embargo, los episodios de ictericia y prurito pueden ser prolongados y debilitantes y muchos pacientes han sido sometidos a trasplante hepático para aliviar los síntomas intratables e invalidantes. El tratamiento durante el episodio colestásico es sintomático; no existe un tratamiento específico para evitar o acortar la aparición de los episodios.

Recientemente se identificó un gen denominado *FIC1*, que se ha descubierto se encuentra mutado en los pacientes con esta enfermedad. Resulta curioso que este gen se expresa intensamente en el intestino delgado, pero tan sólo de forma débil en el hígado. La proteína codificada por *FIC1* tiene poca similitud con los genes que son importantes en la excreción canalicular biliar de diversos compuestos. Por el contrario, parece ser miembro de una familia de trifosfatasa de adenosina (*adenosine triphosphatase*, ATPasa) de tipo P que transporta aminofosfolípidos de la cara externa a la interna en diversas membranas celulares. No se ha dilucidado la relación que guarda con la biopatología de la enfermedad. Se ha descrito una segunda forma de BRIC genotípicamente idéntica, denominada BRIC tipo 2, que resulta de mutaciones en la proteína excretora de sales biliares (*bile salt excretory protein*, BSEP), la proteína se encuentra defectuosa en la colestasis intrahepática familiar progresiva tipo 2 (cuadro 297-2). Se desconoce de qué manera algunas mutaciones en esta proteína producen el fenotipo de BRIC episódico.

Colestasis intrahepática familiar progresiva. El término colestasis intrahepática familiar (*familial intrahepatic cholestasis*, FIC) progresiva se aplica a tres síndromes fenotípicamente relacionados (cuadro 297-2). El tipo 1 (enfermedad de Byler) se presenta en la infancia temprana en forma de colestasis que inicialmente puede ser episódica. Sin embargo, en contraste con la BRIC, la enfermedad de Byler avanza a malnutrición, retraso del crecimiento y hepatopatía terminal durante la infancia. Este trastorno es también consecuencia de una mutación en *FIC1*. La relación funcional entre la proteína de FIC1 y la patogenia de la colestasis en estos trastornos es desconocida. Se han descrito otros dos tipos de FIC progresiva (tipos 2 y 3). El tipo 2 se asocia a una mutación en la proteína denominada *hermana de la p-glucoproteína*, que es el principal exportador canalicular biliar de ácidos biliares y se conoce también como *proteína excretora de sales biliares* (BSEP). Como se mencionó con anterioridad, algunas mutaciones de esta proteína tienen relación con BRIC tipo 2, más que con el fenotipo FIC progresivo tipo 2. El tipo 3 se ha asociado a una mutación en MDR3, una proteína que es esencial para la excreción canalicular biliar normal de los fosfolípidos. Aunque los tres tipos de FIC tienen fenotipos clínicos similares, sólo el tipo 3 se vincula a valores séricos elevados de glutamiltransferasa gamma. Por el contrario, la actividad de esta enzima es normal y sólo está ligeramente elevada en la BRIC y en los tipos 1 y 2 de FIC progresiva.

LECTURAS ADICIONALES

Bosma P et al: The genetic basis of the reduced expression of bilirubin-UDP-glucuronosyltransferase 1 in Gilbert's syndrome. N Engl J Med 333:1171, 1995

Burchell B: Genetic variation of human UDP-glucuronosyltransferase: Implications in disease and drug glucuronidation. Am J Pharmacogenomics 3:37, 2003

Harris MJ et al: Progressive familial intrahepatic cholestasis: Genetic disorders of biliary transporters. J Gastroenterol Hepatol 20:807, 2005

Jansen PL: Diagnosis and management of Crigler-Najjar syndrome. Eur J Pediatr 158:S89, 1999

Van Mil SW et al: Benign recurrent intrahepatic cholestasis type 2 is caused by mutations in ABCB11. Gastroenterology 127:379, 2004

298 Hepatitis vírica aguda

Jules L. Dienstag

La hepatitis vírica aguda es una infección generalizada que afecta sobre todo al hígado. Casi todos los casos de hepatitis vírica aguda son causados por uno de estos cinco microorganismos víricos: virus de la hepatitis A (*hepatitis A virus*, HAV), virus de la hepatitis B (*hepatitis B virus*, HBV), virus de la hepatitis C (*hepatitis C virus*, HCV), microorganismo delta asociado al HBV o virus de la hepatitis D (*hepatitis D virus*, HDV) y virus de la hepatitis E (*hepatitis E virus*, HEV). También se han identificado otros microorganismos transmitidos por transfusiones, por ejemplo, los virus de la "hepatitis G" y el virus "TT", pero no producen hepatitis. Todos estos virus de las hepatitis humanas son virus de RNA, excepto el de la hepatitis B, que es un virus de DNA. Aunque se diferencian por sus propiedades antigénicas y moleculares, desde el punto de vista clínico todos los virus de la hepatitis producen enfermedades similares. Éstas oscilan, por una parte, entre la enfermedad asintomática que pasa inadvertida y la infección aguda fulminante y fatal en todos los tipos y por otra, en las infecciones persistentes subclínicas y la hepatopatía crónica rápidamente progresiva, con cirrosis e incluso hepatocarcinoma, en el de los tipos transmitidos por vía hematológica (HBV, HCV y HDV).

VIROLOGÍA Y ETIOLOGÍA

Hepatitis A. El virus de la hepatitis A es un virus de RNA sin cubierta, de 27 nm y resistente al calor, ácido y éter, que se integra dentro del género hepatovirus de la familia picornavirus (fig. 298-1). Su virión contiene cuatro polipéptidos en la cápside, denominados VP1 a VP4, que se generan por escisión postraduccional desde el producto poliproteínico de un genoma de 7 500 nucleótidos. La actividad vírica se anula por medio de ebullición durante 1 min, por contacto con formaldehído o cloro o con radiación ultravioleta. A pesar de que existe una variación de hasta 20% en la secuencia de nucleótidos de diferentes especímenes de HAV, todas las cepas de este virus son indistinguibles desde el punto de vista inmunológico y forman un solo serotipo. La hepatitis A tiene un periodo de incubación aproximado de cuatro semanas. El virus sólo se reproduce en el hígado, pero está presente en hígado, bilis, heces y sangre durante la fase final del periodo de incubación y en la fase aguda preictérica de la enfermedad. A pesar de la persistencia del virus en el hígado, su paso a las heces, la viremia y la infecciosidad disminuyen rápidamente una vez que la ictericia se hace evidente. El HAV puede cultivarse *in vitro* de manera reproducible.

Se pueden detectar anticuerpos contra el HAV (anti-HAV) durante la enfermedad aguda, cuando está elevada la actividad de las aminotransferasas séricas y aún hay virus en las heces. Esta respuesta precoz se debe sobre todo a los anticuerpos de tipo IgM y se mantiene durante varios meses, raras veces más de seis a 12. Durante la convalecencia, sin embargo, los anticuerpos anti-HAV que predominan son de tipo IgG (fig. 298-2). Por tanto, el diagnóstico de hepatitis A durante la fase aguda de la enfermedad se basa en la demostración de anti-HAV de tipo IgM. Una vez superada la enfermedad aguda, los anti-HAV de tipo IgG se detectan en forma indefinida y los pacientes con anti-HAV son inmunes a la reinfección. La actividad de anticuerpos neutralizantes es paralela a la aparición de anti-HAV y la IgG anti-HAV presente en las inmunoglobulinas es responsable de la protección que éstas confieren contra la infección por virus de la hepatitis A.

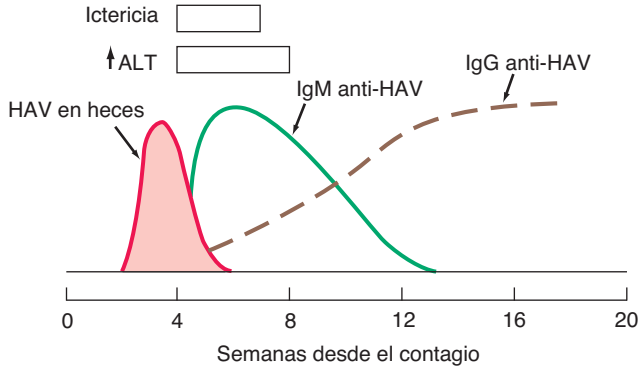

FIGURA 298-2. Esquema de los datos clínicos y de laboratorio típicos de la hepatitis vírica A.

Hepatitis B. El virus de la hepatitis B es un virus DNA con estructura genómica muy compacta; a pesar de su pequeño tamaño, de 3 200 pares de bases dispuestos en forma circular, el DNA del HBV codifica la síntesis de cuatro grupos de productos víricos y tiene una compleja estructura multiparticulada. El HBV consigue su economía genómica gracias a una eficaz estrategia de codificación de proteínas por cuatro genes superpuestos: S, C, P y X (fig. 298-3), como se explicará más adelante. Aunque antes se consideraba que el HBV era un virus singular, ahora se incluye dentro de una familia de virus de animales, los hepadnavirus (virus DNA hepatotropos) y se clasifica como hepadnavirus de tipo 1. Hay virus similares que infectan algunas especies de marmotas, ardillas terrestres y arbóreas y al pato de Pekín, por citar sólo los más conocidos. Lo mismo que el HBV, todos estos virus muestran las tres variedades morfológicas características, tienen equivalentes de los antígenos de la envoltura y de la nucleocápside del HBV, se multiplican dentro del hígado pero están presentes fuera de él, contienen su propia polimerasa de DNA endógena, tienen genomas que en parte son bicatenarios y en parte monocatenarios, se asocian con hepatitis agudas y crónicas, así como con carcinoma hepatocelular y disponen de una estrategia de multiplicación única entre los virus DNA pero característica de los retrovirus. En lugar de duplicar directamente su DNA a partir de una plantilla de DNA, los hepadnavirus dependen de una transcripción inversa (efectuada por la polimerasa de DNA) de una cadena de DNA de polaridad negativa a partir de un RNA pregenómico intermediario. Después, la polimerasa de DNA dependiente de DNA transcribe una cadena de DNA de polaridad positiva desde la plantilla de polaridad negativa y en el núcleo del hepatocito esa cadena positiva es convertida en DNA circular cerrado por un enlace covalente. A su vez, ese DNA circular sirve de plantilla para el RNA mensajero y el RNA pregenómico. Las proteínas víricas son traducidas por el RNA mensajero y las proteínas y el genoma son empacados en viriones y secretados fuera del hepatocito. Aunque el HBV es difícil de cultivar *in vitro* según el procedimiento tradicional a partir de muestras clínicas, se ha conseguido transfectar varias líneas celulares con DNA del virus de la hepatitis B. Estas células transfectadas favorecen la multiplicación *in vitro* del virus completo y de sus proteínas constituyentes.

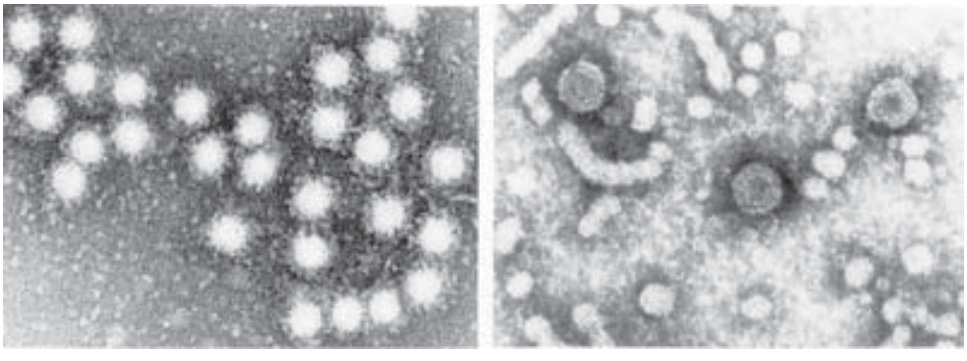

FIGURA 298-1. Microfotografías electrónicas de partículas de virus de la hepatitis A y suero de un paciente con hepatitis B. ***Izquierda:*** partículas de virus de la hepatitis A de 27 nm purificadas de las heces de un paciente con hepatitis A aguda y agregadas por medio de anticuerpos al virus de la hepatitis A. ***Derecha:*** suero concentrado de un paciente con hepatitis B, que demuestra los viriones de 42 nm, con formas tubulares y partículas esféricas de 22 nm de antígeno de superficie de la hepatitis B. 132 000 ×. (La hepatitis D semeja a los viriones de 42 nm de la hepatitis B pero es más pequeña, 35 a 37 nm; la hepatitis E se semeja al virus de la hepatitis A pero es levemente más grande, de 32 a 34 nm; se ha visualizado la hepatitis C como una partícula de 55 nm.)

PROTEÍNAS Y PARTÍCULAS VÍRICAS. De los tres tipos de partículas del HBV (cuadro 298-1), las más abundantes son las partículas de 22 nm, que pueden presentar forma esférica o de filamentos largos; antigénicamente no difieren de la proteína superficial externa o la proteína de la envoltura del HBV y se considera que re-

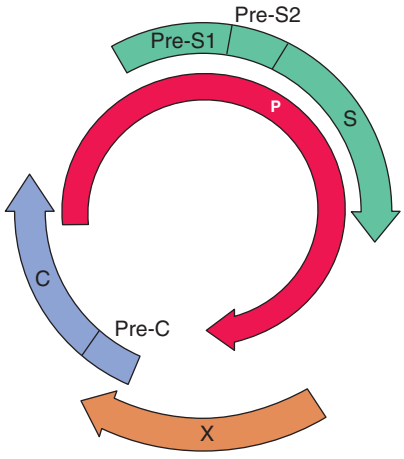

FIGURA 298-3. Estructura genómica compacta del HBV. Esta estructura, con genes superpuestos, permite al HBV codificar la síntesis de múltiples proteínas. El gen S codifica la proteína "mayor" de la envoltura, HBsAg. Los genes pre-S1 y pre-S2, situados antes ("corriente arriba") del gen S, se combinan con éste para codificar dos proteínas muy grandes, la proteína "intermedia", producto de pre-S2 + S y la proteína "grande", producto de pre-S1 + pre-S2 + S. El gen de mayor tamaño es el P, que codifica la polimerasa de DNA. El gen C codifica dos proteínas de la nucleocápside: HBeAg, una proteína soluble secretada (inicio a partir de la región pre-C del gen) y HBcAg, la proteína intracelular del núcleo (inicio después de pre-C). El gen X codifica la síntesis de HBxAg, que puede transactivar la transcripción de genes víricos y celulares; su importancia clínica se desconoce, pero puede contribuir a la carcinogenia al unirse a p53.

presentan un exceso de proteína de la envoltura vírica. En una proporción en suero 100 o 1 000 veces menor que las esferas y túbulos, se encuentran unas partículas más grandes (de 42 nm), esféricas, con doble cubierta, que son viriones íntegros del HBV (fig. 298-1). La proteína de la envoltura que se expresa en la superficie externa del virión y en las estructuras tubulares y esféricas de menor tamaño se denomina *antígeno de superficie de la hepatitis B* (*hepatitis B surface antigen*, HBsAg). La concentración de HBsAg y de partículas víricas en la sangre puede alcanzar 500 μg/ml y 10 trillones de partículas/ml, respectivamente. La proteína de la envoltura o HBsAg es el producto del gen S del virus de la hepatitis B.

Se han identificado varios subdeterminantes del HBsAg. Existe un antígeno reactivo de grupo en común, el *a*, presente en todos los especímenes de HBsAg. Además, el HBsAg puede contener uno de varios antígenos específicos de subtipo, denominados *d* o *y*, *w* o *r*, así como otros identificados más recientemente. Las cepas de hepatitis B forman uno de al menos ocho subtipos y ocho genotipos (A-H). La distribución geográfica de genotipos y sus subtipos es variable: los genotipos A (que corresponden al subtipo *adw*) y D (*ayw*) predominan en Estados Unidos y en Europa, en tanto que los genotipos B (*adw*) y C (*adr*) predominan en Asia. La evolución clínica y el pronóstico son independientes del subtipo, pero informes preliminares sugieren que el genotipo B se vincula con una hepatopatía de evolución menos rápida y una menor posibilidad (o la aparición tardía) de carcinoma hepatocelular, en comparación con el genotipo C. Los pacientes con genotipo A parecen tener más posibilidades de eliminar la viremia y lograr la seroconversión de HBsAg, tanto en forma espontánea como en respuesta al tratamiento antivírico. Además, las mutaciones "prenucleares" son favorecidas por determinados genotipos (véase más adelante en este capítulo).

Antes del gen S se encuentran los genes pre-S (fig. 298-3), que codifican los productos génicos pre-S, entre los que figuran los receptores de superficie del HBV para la albúmina sérica humana polimerizada y para las proteínas de la membrana hepatocítica. La región pre-S en realidad está constituida por dos componentes, pre-S1 y pre-S2. Dependiendo de dónde se inicie el proceso de traducción del gen pueden sintetizarse tres productos diferentes del gen HBsAg. El producto proteínico del gen S es el HBsAg (*proteína mayor*), el producto de la región S más la región adyacente pre-S2 es la *proteína intermedia* y el producto de las regiones pre-S1 más pre-S2 más S es la *proteína grande*. En comparación con las partículas pequeñas, esféricas y tubulares, del HBV, el virión completo de 42 nm contiene una mayor proporción de proteína grande. Durante la infección por el HBV se pueden detectar tanto las proteínas pre-S como sus respectivos anticuerpos y el periodo de antigenemia pre-S parece coincidir con la síntesis de otros marcadores de multiplicación vírica, como se explicará más adelante.

El virión intacto de 42 nm contiene una partícula interna de la nucleocápside, de 27 nm. La síntesis de las proteínas de la nucleocápside es codificada por el gen C. El antígeno que se expresa en la superficie de la nucleocápside se denomina *antígeno central del virus de la hepatitis B* (*hepatitis B core antigen*, HBcAg), cuyo anticuerpo correspondiente es el anti-HBc. Un tercer antígeno del HBV es el *antígeno e del virus de la hepatitis B* (*hepatitis B e antigen*, HBeAg), una proteína soluble de la nucleocápside que no forma partículas y que difiere inmunológicamente del HBcAg, aunque también es un producto del gen C. El gen C tiene dos codones iniciadores, una región precentral y una región central (fig. 298-3). Si la traducción se inicia en la región precentral, el producto proteínico es el HBeAg, que tiene un péptido señalizador que lo fija al retículo endoplásmico liso y permite la secreción del antígeno a la circulación. Si la traducción se inicia en la región central, el producto proteínico es el HBcAg, que carece de péptido señalizador y no se secreta, sino que se ensambla dentro de las partículas de la nucleocápside que se unen al RNA, incorporándolo y que finalmente contienen el DNA del HBV. En la nucleocápside también se acomoda una polimerasa de DNA que controla la multiplicación y la reparación del DNA del HBV. Cuando se completa el empaque dentro de las proteínas víricas cesa la síntesis de la cadena de polaridad positiva incompleta; este hecho explica la zona discontinua monocatenaria y las variaciones en la longitud de esta zona. Las partículas del HBcAg permanecen en el hepatocito, donde fácilmente se identifican por medio de tinciones histoquímicas y son exportadas tras su encapsulamiento por una cubierta de HBsAg. Por tanto, en el suero no circulan partículas centrales desnudas. La proteína de la nucleocápside que sí se secreta, el HBeAg, constituye un marcador cualitativo conveniente y fácilmente detectable de multiplicación del HBV y del grado de infecciosidad relativa.

Un suero HBsAg-positivo que contenga HBeAg tiene muchas más probabilidades de ser muy infeccioso y de acompañarse de la presencia de viriones de hepatitis B y de DNA del HBV, como se explicará más adelante, que un suero HBeAg-negativo o anti-HBe-positivo. Por ejemplo, las mujeres embarazadas portadoras de HBsAg que son HBeAg-positivas transmiten de manera casi constante (en más de 90% de los casos) la infección por el virus de la hepatitis B a sus hijos, mientras que las mujeres portadoras de HBsAg con anti-HBe lo hacen en raras ocasiones (10 a 15% de los casos).

En los primeros momentos de la evolución de la hepatitis B aguda aparece HBeAg de manera transitoria; su desaparición augura una mejoría clínica y la resolución de la infección. En una infección aguda, la persistencia del HBeAg en el suero durante más de tres meses puede indicar que se va a desarrollar una infección crónica, mientras que su presencia durante la hepatitis B crónica se asocia a multiplicación vírica activa, infecciosidad y lesión inflamatoria del hígado.

El tercero de los genes del HBV, el gen P (fig. 298-3), es el más grande y codifica la síntesis de la polimerasa de DNA; como ya se dijo, esta enzima posee actividades de la polimerasa del DNA dependiente de DNA y de transcriptasa inversa dependiente del RNA. El cuarto gen es el X, que codifica la síntesis de una proteína pequeña que no forma partículas, *antígeno x de hepatitis B* (*hepatitis B x antigen*, HBxAg) y que ha mostrado su capacidad de transactivar la transcripción de genes víricos y celulares (fig. 298-3). En el citoplasma, el HBxAg efectúa la liberación de calcio (posiblemente de la mitocondria), que activa las vías de transducción de señales que a fin de cuentas estimulan la transcripción inversa del HBV y la réplica del DNA del HBV. La transactivación mencionada quizá intensifique la réplica del HBV, lo cual ocasiona la "asociación" clínica observada entre la expresión del HBxAg y los anticuerpos contra este antígeno en individuos con hepatitis crónica grave y carcinoma hepatocelular. La actividad transactivadora puede intensificar la transcripción y la réplica de otros virus además del HBV, como el VIH. Los elementos celulares transactivados por X incluyen el gen del interferón gamma humano y los genes de histocompatibilidad mayor de clase I; existe la posibilidad de que tales efectos contribuyan a la mayor susceptibilidad de los hepatocitos infectados por HBV a la acción de linfocitos T citolíticos. La expresión de X también induce la muerte celular programada (apoptosis).

MARCADORES SEROLÓGICOS Y VÍRICOS. Posterior a la infección con HBV, el primer marcador vírico detectable en el suero en las primeras 12 semanas, por lo general entre las ocho y las 12 semanas, es el HBsAg **(fig. 298-4)**. La presencia de HBsAg circulante precede a las elevaciones de la actividad de aminotransferasas séricas y a los síntomas clínicos por dos a seis semanas y se sigue detectando durante toda la fase ictérica o sintomática de la hepatitis B aguda e incluso después. En los casos típicos, el HBsAg deja de detectarse al cabo de uno o dos meses de la aparición de la ictericia y raras veces persiste más de seis meses. Una vez que desaparece el HBsAg, se detecta en el suero el an-

CUADRO 298-1 NOMENCLATURA Y CARACTERÍSTICAS DE LOS VIRUS DE LA HEPATITIS

Tipo de hepatitis	Partícula vírica, nm	Morfología	Genoma[a]	Clasificación	Antígeno(s)	Anticuerpos	Datos destacables
HAV	27	Icosaédrico, sin envoltura	RNA de 7.5 kb, lineal, ss, +	Hepatovirus	HAV	Anti-HAV	Excreción temprana por las heces Diagnóstico: IgM anti-HAV Infección previa: IgG anti-HAV
HBV	42	Virión de doble capa (superficie y núcleo) esférico	DNA de 3.2 kb circular, ss/ds	Hepadnavirus	HBsAg HBcAg HBeAg	Anti-HBs Anti-HBc Anti-HBe	Virus transmitido por la sangre; estado de portador Diagnóstico fase aguda: HBsAg, IgM anti-HBc Diagnóstico fase crónica: IgG anti-HBc, HBsAg Marcadores de multiplicación: HBeAg, DNA del HBV Hígado, linfocitos, otros órganos
	27	"Núcleo" y nucleocápside			HBcAg HBeAg	Anti-HBc Anti-HBe	La nucleocápside contiene DNA y polimerasa de DNA; presente en el núcleo de los hepatocitos; el HBcAg no circula; el HBeAg (soluble, no forma partículas) y el DNA del HBV circulan: correlación con la infecciosidad y con viriones completos
	22	Esférico y filamentoso; representa material en exceso de la cubierta vírica			HBsAg	Anti-HBs	HBsAg detectable en >95% de los pacientes con hepatitis B aguda; se encuentra en suero, líquidos corporales y citoplasma de los hepatocitos; el anti-HBs aparece después de la infección: anticuerpo protector
HCV	40-60, aproxima-damente	Con envoltura	RNA de 9.4 kb, lineal, ss, +	Hepacivirus	HCV C100-3 C33c C22-3 NS5	Anti-HCV	Microorganismo de transmisión sanguínea, anteriormente denominado virus de la hepatitis no A, no B Diagnóstico fase aguda: anti-HCV (C33c, C22-3, NS5), RNA del HCV Diagnóstico fase crónica: anti-HCV (C100-3, C33c, C22-3, NS5) y RNA del HCV; localización citoplásmica en los hepatocitos
HDV	35-37	Partícula híbrida con envoltura de HBsAg y centro del HDV	RNA de 1.7 kb, circular, ss, –	Se parece a los viroides y a los virus satélites de las plantas	HBsAg Antígeno del HDV	Anti-HBs Anti-HDV	Virus RNA defectuoso, necesita la función auxiliar del HBV (hepadnavirus); el antígeno del HDV está presente en el núcleo de los hepatocitos Diagnóstico: anti-HDV, RNA del HDV; coinfección HBV-HDV; IgM anti-HBc y anti-HDV; sobreinfección por HDV: IgG anti-HBc y anti-HDV
HEV	32-34	Icosaédrico sin envoltura	RNA de 7.6 kb, lineal, ss, +	Hepevirus	Antígeno del HEV	Anti-HEV	Microorganismo de hepatitis de transmisión entérica; raro en Estados Unidos; se detecta en Asia, países mediterráneos y Centroamérica Diagnóstico: IgM-IgG anti-HEV (métodos en desarrollo); virus en heces, bilis, citoplasma de los hepatocitos

[a] ss, monocatenario (*single-strand*); ss/ds, parcialmente monocatenario, parcialmente bicatenario (*single-strand/double strand*); –, polaridad negativa; +, polaridad positiva.

ticuerpo contra HBsAg (anti-HBs), que a partir de entonces persiste indefinidamente. Dado que el HBcAg está enclaustrado dentro de una cubierta del HBsAg, no se detecta con los métodos habituales en el suero de los pacientes con infección por el HBV. Por otra parte, el anti-HBc es fácil de detectar en el suero al cabo de una a dos semanas de la aparición del HBsAg y semanas o meses antes de que existan concentraciones detectables de anti-HBs. Dado que existe variabilidad en el momento de aparición de anti-HBs tras la infección por el HBV, en ocasiones hay un espacio de varias semanas o mayor, entre la desaparición del HBsAg y la aparición de anti-HBs. Durante este periodo de "discontinuidad" o "ventana", el anti-HBc puede constituir una prueba serológica de infección actual o reciente por HBV; de hecho, la sangre con anti-HBc en ausencia de HBsAg o de anti-HBs ha transmitido la hepatitis B postransfusional. Sin embargo, debido en parte a que la sensibilidad de los inmunoanálisis para HBsAg y anti-HBs ha mejorado, este periodo de ventana es raro en la actualidad. En algunas personas, transcurridos varios años desde la infección por el HBV el anti-HBc puede persistir en la sangre durante más tiempo que el anti-HBs. Por tanto, la detección aislada de anti-HBc no indica necesariamente multiplicación vírica activa; la mayor parte de las veces en que se detecta sólo anti-HBc, la infección por el virus de la hepatitis B ocurrió en un pasado lejano. En raras ocasiones, sin embargo, la presencia aislada de anti-HBc es signo de un bajo nivel de viremia de hepatitis B en el que el HBsAg está por debajo del umbral de detección; a veces el anti-HBc representa una reactividad inmunitaria cruzada o falsa positiva. La diferenciación entre infección reciente o antigua por el HBV puede lograrse determinando el tipo de inmunoglobulina que constituye el anti-HBc. El anti-HBc de tipo IgM (IgM anti-HBc) predomina más o menos los seis primeros meses después de producida la infección aguda, mientras que la IgG anti-HBc es el tipo predominante de anti-HBc transcurrido este periodo. Por tanto, los pacientes con hepatitis B actual o reciente, incluidos los que están en la fase de ventana de anti-HBc, tienen IgM anti-HBc en el suero. En aquellos pacientes que se

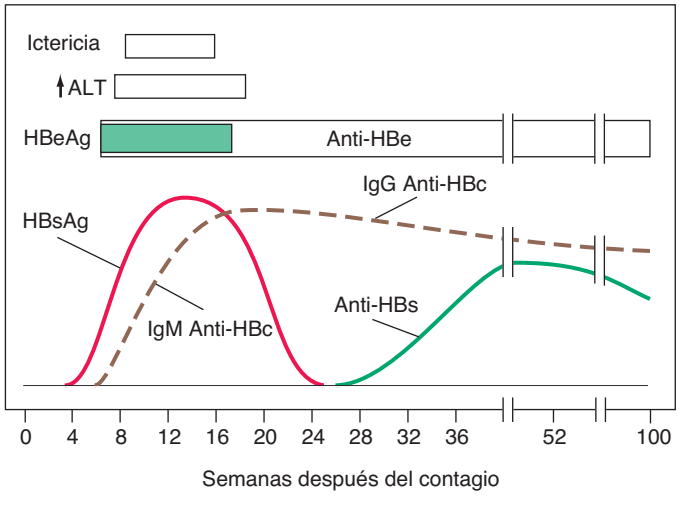

FIGURA 298-4. Esquema de los rasgos clínicos y de laboratorio característicos de la hepatitis vírica aguda de tipo B.

recuperaron de hepatitis B en un pasado lejano y en los portadores de infección crónica por el HBV, el anti-HBc es sobre todo de tipo IgG. En raras ocasiones (en no más de 1 a 5% de los enfermos con infección aguda por el HBV), la concentración de HBsAg resulta demasiado baja para ser detectada; en estos casos, la presencia de IgM anti-HBc sirve para establecer el diagnóstico de hepatitis B aguda. En los escasos pacientes con hepatitis B crónica en los que aparece anti-HBc de forma aislada porque la concentración de HBsAg se halla por debajo del umbral de sensibilidad de los inmunoanálisis disponibles (portadores de bajo nivel), el anti-HBc es de tipo IgG. En general, la positividad de anti-HBs y anti-HBc en las personas que se han recuperado de hepatitis B persiste indefinidamente.

La asociación temporal entre la aparición de anti-HBs y la resolución de la infección por el HBV, junto con la observación de que las personas con anti-HBs en el suero están protegidas contra la reinfección por el HBV, sugiere que el *anticuerpo protector es el anti-HBs.* Por tanto, las estrategias de prevención de la infección por el HBV se basan en dotar a las personas vulnerables de anti-HBs circulante (véase más adelante en este capítulo). En ocasiones, en 10 a 20% de los pacientes con hepatitis B crónica se detectan anti-HBs de baja afinidad en bajas concentraciones. Este anticuerpo está dirigido contra un determinante de subtipo diferente del que presenta el HBsAg que porta el paciente; se considera que su presencia refleja el estímulo de un clon relacionado de células productoras de anticuerpos, pero carece de significado clínico y no es un anuncio de la resolución inminente de la hepatitis B. Estos pacientes con HBsAg y los anti-HBs no neutralizantes se deben clasificar como portadores de una infección de HBV crónica.

El otro marcador serológico fácilmente detectable de la infección por HBV, HBeAg, aparece en forma concomitante a HBsAg o poco después. Su aparición coincide temporalmente con los altos grados de replicación del virus y refleja la presencia de viriones intactos en la circulación y DNA de HBV detectable (con la notable excepción de pacientes con mutaciones prenucleares que no pueden sintetizar HBeAg, véase más adelante en este capítulo "Variantes moleculares"). Durante los periodos de máxima multiplicación también se expresan las proteínas pre-S1 y pre-S2, pero los métodos de detección de estos productos génicos no están disponibles de manera sistemática. En las infecciones de evolución limitada por el HBV, el HBeAg deja de detectarse poco tiempo después de que el aumento de la actividad de aminotransferasas alcance el máximo y antes de que desaparezca el HBsAg; a continuación aparece el anti-HBe, coincidiendo con un periodo de infecciosidad relativamente más bajo (fig. 298-4). Dado que los marcadores de multiplicación del HBV aparecen de manera transitoria durante la infección aguda, la determinación de estos marcadores tiene poca utilidad en los casos típicos de infección aguda por el HBV. Por el contrario, los marcadores de multiplicación vírica proporcionan valiosa información en los pacientes con infecciones prolongadas.

Tomando como punto de partida el perfil típico de marcadores de las infecciones agudas por el HBV, en la infección crónica el HBsAg continúa detectándose más de seis meses, el anti-HBc es sobre todo del tipo IgG y el anti-HBs no se detecta o sólo en concentraciones reducidas (véase "Datos de laboratorio" más adelante en este capítulo) **(fig. 298-5)**. Durante el periodo inicial de la infección crónica por el HBV se puede observar DNA del HBV tanto en el suero como en los núcleos de los hepatocitos, donde está presente en forma libre o episómica. Esta *fase multiplicativa* de la infección por el HBV corresponde al periodo de mayor infecciosidad y de máxima lesión hepática; el HBeAg es un marcador cualitativo y el DNA del HBV un marcador cuantitativo de esta fase multiplicativa, durante la cual circulan las tres formas de HBV, incluidos los viriones íntegros. Con el paso del tiempo, la fase multiplicativa de la infección crónica por el HBV da cabida a una *fase* relativamente *no multiplicativa.* Esto ocurre a un ritmo de aproximadamente 10% anual y se acompaña de seroconversión del HBeAg-positivo a anti-HBe-positivo.

En la mayoría de los casos, esta seroconversión coincide con un aumento agudo y transitorio, similar a una hepatitis aguda, de la actividad de las aminotransferasas, que se atribuye a la eliminación regulada por inmunidad celular de los hepatocitos infectados por el virus. En la fase no multiplicativa de la infección crónica, si se detecta el DNA del HBV en el núcleo de los hepatocitos, suele estar integrado en el genoma del hospedador. En esta fase sólo circulan formas esféricas y tubulares del HBV, pero *no viriones íntegros* y el daño hepático tiende a mejorar. Muchos de estos pacientes serían clasificados como *portadores asintomáticos del HBV*. En realidad, las designaciones *replicativa* y *no replicativa* son relativas; aun en la fase no replicativa, puede detectarse replicación del HBV a niveles de aproximadamente $\leq 10^3$ viriones con sondas de amplificación muy sensibles como la reacción en cadena de polimerasa (*polymerase chain reaction*, PCR); por debajo de este umbral de replicación, la lesión hepática y la infecciosidad del HBV se limitan a un grado insignificante. Aún así, las distinciones son significativas desde el punto de vista fisiopatológico y clínico. En ocasiones, la infección no replicativa por HBV se convierte de nuevo en infección replicativa. Tales reactivaciones espontáneas se acompañan de la reexpresión del HBeAg y el DNA del HBV y en ocasiones IgM anti-HBc, lo mismo que por exacerbaciones de la lesión hepática. En virtud de que pueden reaparecer altos títulos de IgM anti-HBc durante las exacerbaciones agudas de la hepatitis crónica B, no siempre es fiable basarse en la IgM anti-HBc por contraposición a la IgG anti-HBc para distinguir entre la infección por hepatitis B aguda y crónica, respectivamente; en tales casos, son muy útiles los antecedentes del paciente para ayudar a distinguir entre la hepatitis B aguda *de novo* y la exacerbación aguda de una infección por hepatitis B crónica.

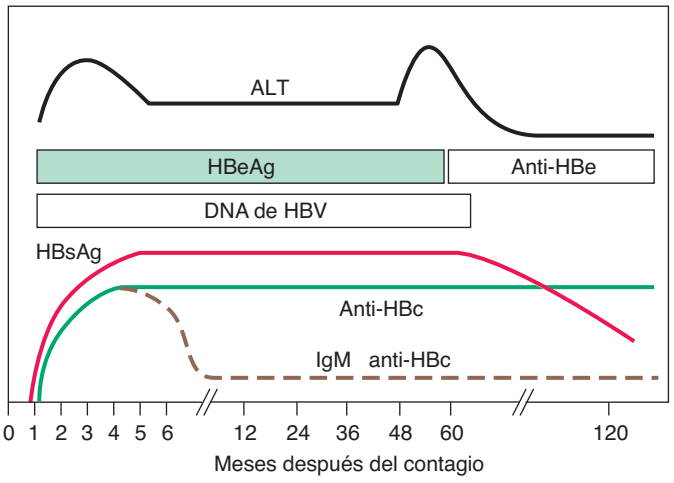

FIGURA 298-5. Esquema de los rasgos de laboratorio típicos de la hepatitis vírica B crónica. El HBeAg y el DNA del HBV se pueden detectar en el suero durante la *fase multiplicativa* de la infección crónica, que se acompaña de infecciosidad y lesión hepática. La seroconversión de la fase multiplicativa en la *fase no multiplicativa* se produce a un ritmo aproximado de 10% al año y va precedida de una elevación de la actividad de ALT similar a la de la hepatitis aguda; durante la fase no multiplicativa, la infecciosidad y el daño hepático son limitados. En la hepatitis B crónica, negativa para HBeAg y asociada a mutaciones en la región precentral del genoma del HBV, la hepatitis B crónica replicativa ocurre sin que haya antígeno e de hepatitis B (HBeAg).

VARIANTES MOLECULARES. Ocurren variaciones en cualquier punto del genoma del HBV y las variantes del HBV aisladas en casos clínicos en que no se expresan proteínas víricas típicas se han atribuido a mutaciones únicas o múltiples de diversos loci génicos. Por ejemplo, se han identificado variantes que carecen de proteínas de la nucleocápside, de la envoltura o de ambas. Hay dos tipos de mutaciones del HBV que han merecido una atención especial; una de ellas se identificó inicialmente en los países mediterráneos, en pacientes con un perfil serológico poco habitual. Estos enfermos padecían una infección crónica grave por el HBV y el DNA del virus era detectable, pero tenían anti-HBe en lugar de HBeAg. Se comprobó que estos pacientes estaban infectados por un HBV mutado que albergaba una mutación en la región precentral que hacía que el virus fuera incapaz de codificar la síntesis de HBeAg. Aunque se conocen varios puntos de posible mutación en la región pre-C, la región del gen C necesaria para que se exprese el HBeAg (véase antes en este capítulo "Virología y etiología"), la más frecuente en estos enfermos es una sustitución de una única base, G por A, en el nucleótido 1896 del antepenúltimo codón del gen pre-C. Esta sustitución origina el cambio de codón TGG para el triptófano por el codón de detención (*TAG*), lo cual impide que se traduzca el HBeAg. Otra mutación en la región promotora del centro ("núcleo" o *core*) impide que se transcriba la región que codifica la síntesis del HBeAg y da lugar a un fenotipo negativo para el HBeAg. Los pacientes con estas mutaciones en la región precentral, incapaces de segregar HBeAg, tienden a sufrir una enfermedad hepática grave que evoluciona rápidamente hacia la cirrosis. En un mismo paciente pueden coexistir un HBV "tipo normal" con un HBV con mutaciones en la región precentral o puede emerger un HBV mutado durante la infección por el HBV normal. Además, en Israel y Japón se han producido brotes epidémicos de hepatitis B fulminante atribuidos a una fuente común de infección por un mutante precentral. Sin embargo, en Estados Unidos y en Europa occidental la hepatitis B fulmi-

nante se produce en pacientes infectados por el tipo normal del HBV, sin que haya mutantes precentrales y tanto éstos como otros virus con mutaciones en otras regiones del genoma del HBV aparecen con cierta frecuencia en los pacientes con formas más leves, típicas y de evolución limitada de infección por el HBV. La hepatitis crónica negativa para HBeAg con mutaciones en la región prenuclear es en la actualidad la forma de hepatitis B más frecuente en países del Mediterráneo y Europa. En Estados Unidos, donde prevalece el genotipo A del HBV (menos propenso a la mutación G1896A), el HBV mutante prenuclear es mucho menos común; sin embargo, como resultado de la inmigración desde Asia y Europa, la proporción de individuos infectados con hepatitis B negativos para HBeAg ha aumentado en Estados Unidos y hoy en día representan alrededor de 33% de los pacientes con hepatitis B crónica. Es característico de la hepatitis B crónica negativa para HBeAg la menor concentración de DNA de HBV (por lo general $\leq 10^5$ réplicas/ml) y uno de varios tipos de actividad de aminotransferasa, elevaciones persistentes, fluctuaciones periódicas por arriba del intervalo normal y fluctuaciones periódicas en el intervalo normal y elevado.

La segunda variedad importante de mutantes del HBV son los *mutantes de escape*, en los que ocurre la sustitución de un solo aminoácido, arginina por glicina, en la posición 145 del determinante inmunodominante *a*, compartido por todos los subtipos de HBsAg. Esta modificación del HBsAg tiene como consecuencia un cambio crítico en la conformación, que da lugar a la pérdida de la actividad neutralizante del anti-HBs. Este mutante específico HBV/*a* se ha observado en dos situaciones, de inmunización activa y pasiva, en las que la presión inmunitaria humoral puede favorecer una modificación evolutiva ("escape") en el virus en un pequeño número de receptores de vacuna de la hepatitis B que adquieren la infección por el HBV a pesar de la aparición previa de anti-HBs neutralizante y en receptores de un trasplante hepático que fueron sometidos a éste como consecuencia de una hepatitis B y que fueron tratados con una preparación muy potente de anti-HBs monoclonal humano. Aunque estas mutaciones no se han observado con frecuencia, el que ocurran hace temer que puedan complicar las estrategias de vacunación y el diagnóstico serológico. **Diferentes tipos de mutaciones surgen durante el tratamiento antivírico de la hepatitis B crónica con análogos nucleósidos; tales mutaciones "YMDD" y otras similares en el motivo de polimerasa de HBV se describen en el capítulo 300.**

LOCALIZACIONES EXTRAHEPÁTICAS. Los antígenos de la hepatitis B y el DNA del HBV se han identificado fuera del hígado, en sitios como ganglios linfáticos, médula ósea, linfocitos circulantes, bazo y páncreas. Aunque el virus no parece asociarse a lesión hística (tisular) en cualesquiera de estas localizaciones extrahepáticas, se ha aducido su presencia en estos reservorios "remotos" para explicar la recurrencia de la infección por el HBV después de un trasplante hepático ortotópico. No se sabe aún lo suficiente sobre la importancia clínica del HBV extrahepático.

Hepatitis D. El microorganismo delta de la hepatitis, o HDV, es un virus de RNA defectuoso que coinfecta con el HBV (o con otros hepadnavirus) y que necesita de su ayuda funcional para multiplicarse y expresarse. El microorganismo delta es un virus sensible al formol ligeramente más pequeño que el HBV (mide 35 a 37 nm) y tiene estructura híbrida. Su nucleocápside expresa el antígeno delta, que no muestra analogía con ninguno de los antígenos del HBV y contiene el genoma vírico. El núcleo del virus delta está "encapsulado" dentro de un envoltorio externo del HBsAg que no se diferencia del de HBV, salvo por la proporción de las proteínas mayor, intermedia y grande del HBsAg. El genoma es pequeño (1 700 nucleótidos), circular, constituido por RNA monocatenario (de polaridad negativa), sin analogía con el DNA del HBV (excepto en una pequeña zona del gen de la polimerasa), pero con características propias del modelo de multiplicación circular giratoria frecuente en los genomas de los virus satélites de las plantas o viroides. El RNA del HDV contiene muchas zonas de complementariedad interna; por tanto, puede plegarse sobre sí mismo por medio de pareado interno de bases para formar una estructura alargada, poco común y muy estable. El RNA del HDV necesita de la polimerasa II de RNA del hospedador para multiplicarse, vía la síntesis de RNA dirigida por RNA, por transcripción del RNA genómico en un RNA antigenómico complementario (cadena positiva); a su vez, el RNA antigenómico sirve de plantilla para la síntesis ulterior del RNA genómico. Entre los RNA genómico y antigenómico del HDV se identifican regiones codificadoras de nueve proteínas. El antígeno delta, producto de la cadena antigenómica, existe en dos formas, una especie pequeña con 195 aminoácidos que facilita la réplica del RNA de HDV y otra especie grande de 214 aminoácidos que al parecer suprime la réplica, pero que se necesita para el ensamblado del antígeno en los viriones. Se ha demostrado que los antígenos delta se unen directamente a la polimerasa II del RNA y con ello estimulan la transcripción. Aunque el apoyo funcional del HBV resulta esencial para que se originen los viriones completos de hepatitis D y se produzca el daño hepático, la multiplicación intracelular del RNA del HDV es posible sin que haya HBV. Se ha descrito la existencia de heterogeneidad genómica en muestras de HDV, pero no se ha señalado que esta diversidad genética tenga algunas consecuencias fisiopatológicas o clínicas.

El HDV puede infectar a una persona simultáneamente con el HBV (*coinfección*) o sobreinfectar a un individuo que ya está infectado por el HBV (*sobreinfección*); cuando la infección por el HDV es transmitida por un individuo con un subtipo HBsAg determinado a un receptor positivo para HBsAg que tiene un subtipo diferente, el HDV asume el subtipo de HBsAg del receptor y no el del donante. Dado que el HDV depende por completo del HBV, la duración de la infección por el HDV es determinada por la duración de la infección por el HBV (y no puede rebasarla). El antígeno del HDV se expresa sobre todo en los núcleos de los hepatocitos y ocasionalmente aparece en el suero. Durante la fase aguda de la infección por el HDV predomina el anti-HDV de tipo IgM y pueden transcurrir 30 a 40 días desde la aparición de los síntomas antes de que pueda detectarse anti-HDV. En la infección de curación espontánea, el anti-HDV está presente en títulos bajos y de manera transitoria; raras veces continúa tras la desaparición del HBsAg y del antígeno del HDV. En la infección crónica por el HDV, el anti-HDV circula en concentraciones elevadas y se detectan anti-HDV de tipo IgM e IgG. Durante la multiplicación del HDV se pueden detectar antígeno del HDV en el hígado y RNA del HDV en el suero y el hígado.

Hepatitis C. El virus de la hepatitis C, que antes de ser identificado se denominaba "de la hepatitis no A, no B", es un virus de RNA de 9 600 nucleótidos, con "sentido positivo", monocatenario y lineal, cuyo genoma es semejante en organización al de los flavivirus y pestivirus; es el único miembro del género *Hepacivirus* en la familia Flaviviridae. El genoma del HCV contiene un solo marco de lectura abierto de gran tamaño (gen) que codifica una poliproteína vírica de aproximadamente 3 000 aminoácidos, la cual es desdoblada después de la traducción para generar 10 proteínas víricas. El extremo 5′ del genoma consiste en una región no traducida (que contiene un sitio de entrada en el ribosoma interno) adyacente a los genes para cuatro proteínas estructurales, la proteína central de la nucleocápside, C; dos glucoproteínas de membrana, E1 y E2; y una proteína de membrana, p7. La región 5′ no traducida y el gen central se conservan en alto grado entre los genotipos, pero las proteínas de membrana son codificadas por la región hipervariable, que varía de una cepa a otra y que permite al virus evadir la contención inmunitaria del hospedador dirigida a las proteínas de membrana del virus que son accesibles. El extremo 3′ del genoma también incluye una región no traducida y contiene los genes de seis proteínas no estructurales (*nonstructural*, NS) NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A y NS5B. La proteasa de cisteína de NS2 desdobla NS3 a partir de NS2 y la proteasa de serina NS3-4A desdobla todas las proteínas previas a la poliproteína. Las proteínas NS importantes que intervienen en la replicación del virus incluyen la helicasa de NS3, la proteasa de serinas NS3-NS4A y la polimerasa de RNA dependiente NS5B RNA **(fig. 298-6)**. Dado que el HCV no se replica por medio de un intermediario de DNA, no se integra en el genoma del hospedador. Puesto que el HCV tiende a circular en títulos relativamente bajos, 10^3 a 10^7 viriones/ml, sigue siendo difícil visualizar las partículas de virus, que se estiman en un diámetro de 40 a 60 nm. Sin embargo, la tasa de replicación del HCV es muy elevada, 10^{12} viriones por día, y su semivida es de 2.7 h. El chimpancé es un modelo de animal útil pero de difícil manejo. Aunque se carece de un modelo de animal pequeño robusto y reproducible, se ha documentado la replicación del HCV en un modelo de ratón inmunodeficiente que contiene trasplantes de hígado humano y en ratón transgénico y modelos de rata. Aunque ha sido difícil la replicación *in vitro* se han descrito linajes celulares derivados de carcinoma hepatocelular (sistemas de replicón) que apoyan la replicación del RNA del HCV genéticamente manipulada, truncada o de longitud completa (pero no viriones intactos). En tiempos recientes se ha descrito la replicación completa del HCV y de viriones de 55 nm intactos en sistemas de cultivo celular. Datos preliminares sugieren que las ganancias del HCV entran en el hepatocito a través del receptor de CD81.

Por medio de secuenciación de nucleótidos se han identificado al menos seis genotipos diferentes del HCV y más de 50 subtipos. Los genotipos difieren uno de otro en su homología de secuencia en 30% o más. Como las divergencias entre los especímenes del HCV pertenecientes a un genotipo o un subtipo y aislados en un mismo hospedador pueden no ser suficientes para definir un genotipo diferente, estas diferencias intragenotípicas se denominan *cuasiespecies* y difieren en su homología de secuencia tan sólo en un pequeño

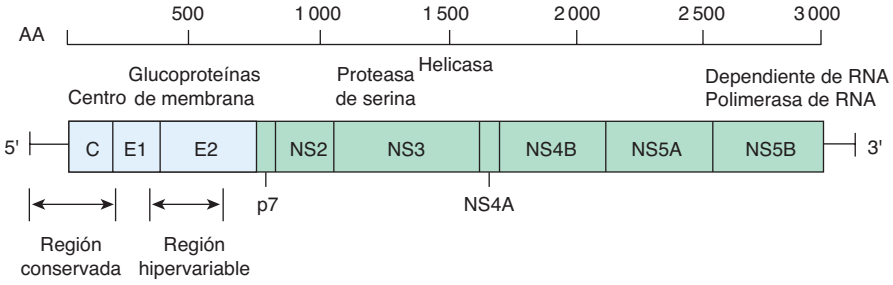

FIGURA 298-6. Organización del genoma del virus de la hepatitis C y sus proteínas de 3 000 aminoácidos (AA) relacionadas. Los tres genes estructurales en el extremo 5′ son la región central, C, que codifica la nucleocápside y las regiones de la membrana, E1 y E2, que codifican las glucoproteínas de membrana. La región 5′ no traducida y la región C se conservan en alto grado entre las cepas, en tanto que el dominio de membrana E2 contiene la región hipervariable. Adyacente a las proteínas estructurales se encuentra p7, una proteína de membrana que al parecer funciona como un canal iónico. En el extremo 3′ se encuentran seis regiones no estructurales (NS), NS2, que codifica una proteasa de cisteína; NS3, que codifica una proteasa de serina y una helicasa de RNA; NS4 y NS4B; NS5A y NS5B, que codifica una polimerasa de RNA dependiente de RNA. Después de la traducción de toda la poliproteína, las proteínas individuales son desdobladas por proteasas del hospedador y víricas.

porcentaje. La diversidad de genotipos y cuasiespecies del HCV, debida a su elevada tasa de mutación, interfiere en una inmunidad humoral eficaz. Se ha demostrado la existencia de anticuerpos neutralizantes contra el HCV, pero suelen ser de breve duración y no se ha probado que la infección por el HCV induzca inmunidad duradera contra la reinfección por diferentes especímenes víricos o incluso por el mismo espécimen. Por tanto, tras la infección aguda por el HCV no parece que se desarrolle inmunidad *heteróloga* ni *homóloga*. Algunos genotipos del HCV están presentes en todo el mundo, mientras que otros muestran una mayor limitación geográfica (véase más adelante en este capítulo "Epidemiología y manifestaciones globales"). Además, existen diferencias en los genotipos en cuanto a su capacidad de reacción a los antivíricos; sin embargo, no han sido corroborados los primeros informes de diferencias en la capacidad patógena de un genotipo a otro.

Los inmunoanálisis de tercera generación actualmente disponibles, que incorporan proteínas del núcleo, NS3 y regiones NS5, detectan anticuerpos anti-HCV durante la infección aguda. El indicador más sensible de la infección por HCV es la presencia de RNA del HCV, que requiere amplificación molecular por medio de PCR o amplificación regulada por transcripción (*transcription-mediated amplification,* TMA) (fig. 298-7). Para permitir la estandarización de la cuantificación de RNA del HCV en los análisis de laboratorio y comerciales, el RNA del HCV se notifica en unidades internacionales (UI) por mililitro; se dispone de análisis cuantitativos que permiten detectar RNA del HCV con una sensibilidad de hasta 5 UI/ml. El RNA del HCV se puede detectar al cabo de pocos días de haber sufrido la exposición al virus, mucho antes de que aparezca el anti-HCV y tiende a persistir mientras dure la infección por el HCV; sin embargo, en los pacientes con infección crónica por el HCV es posible que el RNA del HCV se detecte sólo de manera intermitente. La utilización de sondas moleculares sensibles para el RNA del HCV ha puesto de manifiesto la existencia del HCV con actividad multiplicativa en los linfocitos de la sangre periférica de personas infectadas; sin embargo, igual que ocurre con la presencia del HBV en los linfocitos, se ignora la trascendencia clínica de la infección linfocítica por el virus de la hepatitis C.

Hepatitis E. La hepatitis por HEV, anteriormente denominada *no A, no B, epidémica* o *de transmisión entérica*, es una enfermedad infecciosa transmitida por vía entérica que ocurre principalmente en India, Asia, África y Centroamérica; en estas zonas geográficas, el HEV es la causa más común de hepatitis aguda. Este microorganismo, que tiene características epidemiológicas que semejan a las de la hepatitis A, es un virus semejante al HAV de 32 a 34 nm, sin membrana, con un genoma de 7 600 nucleótidos, de una sola tira de RNA de sentido positivo. El HEV tiene tres marcos de lectura (*open reading frames*, ORF) (genes), de los cuales el de mayor tamaño, *ORF1,* codifica la síntesis de proteínas no estructurales que intervienen en la replicación del virus. Un gen de tamaño intermedio, *ORF2,* codifica la proteína de la nucleocápside y el más pequeño, *ORF3*, codifica una proteína estructural cuya función aún no se ha determinado. Todas las cepas de HEV al parecer pertenecen a un solo serotipo, pese a la heterogeneidad genómica de hasta 25% y la existencia de cinco genotipos, de los cuales sólo cuatro se han detectado en seres humanos; los genotipos 1 y 2 al parecer son más virulentos, en tanto que los genotipos 3 y 4 son más atenuados y contribuyen a las infecciones asintomáticas. Los reservorios animales contribuyen a perpetuar este virus, más notablemente los cerdos. Sin embargo, no hay homología genómica o antigénica entre HEV y HAV u otros picornavirus; y el HEV, aunque semeja a los calicivirus, tiene diferencias respecto de cualquier microorganismo conocido que merece una nueva clasificación por sí mismo como un género único, *Hepevirus,* dentro de la familia Hepeviridae. El virus se ha detectado en heces, bilis e hígado y se excreta por las heces en la fase final del periodo de incubación; se producen respuestas inmunitarias contra antígenos víricos desde fases muy tempranas de la infección aguda. Se detectan anticuerpos anti-HEV IgM e IgG, pero disminuyen rápidamente tras la infección aguda hasta alcanzar valores muy bajos al cabo de nueve a 12 meses. En la actualidad no hay métodos serológicos para detectar la infección por el HEV disponibles en la práctica clínica habitual.

PATOGENIA

En circunstancias normales, no hay constancia de que ninguno de los virus de la hepatitis sea directamente citopático para los hepatocitos. Los datos disponibles sugieren que las manifestaciones clínicas y la evolución que siguen a la lesión hepática aguda propia de una hepatitis vírica son determinadas por las respuestas inmunitarias del hospedador. De las hepatitis víricas se ha estudiado más ampliamente la inmunopatogénesis de las hepatitis B y C.

Hepatitis B. Para el HBV, la existencia de portadores de hepatitis B inactivos con características histológicas y función hepáticas normales sugiere que el virus no es directamente citopático. El hecho de que pacientes con deficiencias en la inmunocompetencia celular sean más proclives a permanecer infectados crónicamente que a eliminar el virus, respalda la importancia de las respuestas inmunitarias celulares en la patogenia de la lesión hepática secundaria al virus de la hepatitis B. El modelo con mayor base experimental está constituido por células T citolíticas sensibilizadas específicamente para reconocer antígenos del hospedador y del virus B de la hepatitis en la superficie de las células hepáticas. Algunos datos de laboratorio hacen pensar que son proteínas de la nucleocápside (HBcAg y posiblemente, HBeAg), presentes en la membrana celular en mínimas cantidades, los antígenos diana víricos que, junto con antígenos del hospedador, inducen a las células T citolíticas a destruir los hepatocitos infectados por el HBV. Se han invocado diferencias en la intensidad de la respuesta de las células T citolíticas CD8+ y en la elaboración de las citocinas antivíricas por las células T para explicar las diferencias evolutivas en los pacientes que se recuperan tras sufrir una hepatitis aguda y aquéllos que evolucionan hacia una hepatitis crónica y las existentes en los que sufren una hepatitis leve y los afectados por una forma grave (fulminante) de infección aguda por el virus de hepatitis B.

Aunque durante la hepatitis B aguda se produce una intensa reacción citolítica T que elimina las células hepáticas infectadas por el virus, en chimpancés infectados experimentalmente se ha encontrado que más de 90% del DNA del HBV desaparece del hígado y de la sangre antes de que se produzca la infiltración máxima del hígado por las células T y antes de que aparezcan la mayor parte de los indicios bioquímicos e histológicos de lesión hepática.

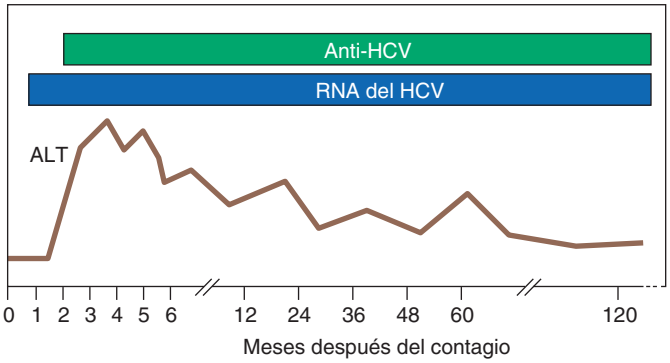

FIGURA 298-7. Esquema de los datos de laboratorio característicos de la hepatitis C aguda con evolución hacia la cronicidad. El RNA del HCV es el dato inicial, que precede a la elevación de la ALT y a la aparición de antígeno del virus de hepatitis C.

Esta observación sugiere que las citocinas inflamatorias, independientemente de los mecanismos antivíricos citopáticos, participan en la inmunorreacción temprana a la infección por el HBV; se ha demostrado que este efecto representa la eliminación de los productos intermedios multiplicativos del HBV del citoplasma y del DNA vírico circular (cerrado por enlace covalente) del núcleo de los hepatocitos infectados. Por último, se considera que las respuestas de linfocitos T citolíticos específicos de HBV-antígeno leucocítico humano (*human leukocyte antigen,* HLA) del sistema inmunitario adaptativo son las que intervienen en la recuperación después de la infección por virus de hepatitis B (HBV).

Continúa el debate sobre la importancia relativa de los factores víricos y del hospedador en la patogenia de la lesión hepática asociada con el HBV y su evolución. Como ya se dijo, las mutaciones genéticas del HBV en la región precentral se han vinculado con las formas evolutivas más graves de la infección por el HBV (hepatitis crónica grave y hepatitis fulminante), lo que sugiere que, en determinadas circunstancias, el grado de capacidad patógena depende del virus, no del hospedador. El hecho de que la infección concomitante por el HDV y el HBV se asocie a una lesión hepática más grave que la infección aislada por el HBV y que las células transfectadas *in vitro* con el gen del antígeno del HDV (delta) expresen el antígeno del HDV y a continuación sufran necrosis en ausencia de cualquier influencia inmunitaria, son argumentos a favor de un efecto vírico sobre la capacidad patógena. Del mismo modo, en los pacientes sometidos a trasplante hepático por infección crónica por el HBV en fase terminal, a veces se produce una lesión hepática rápidamente progresiva en el nuevo hígado. Esta evolución clínica se asocia con un aspecto histológico poco habitual del nuevo hígado, la *hepatitis colestática fibrosante*, que, desde el punto de vista ultraestructural, representa un rebosamiento celular por cantidades ingentes de HBsAg. Esta observación sugiere que, bajo la influencia de los potentes fármacos inmunodepresores necesarios para impedir el rechazo del injerto, el HBV puede tener un efecto citopático directo sobre las células del hígado, independiente del sistema inmunitario.

Aunque no se conoce todavía el mecanismo exacto de la lesión hepática en la infección por el HBV, los estudios sobre las proteínas de la nucleocápside han arrojado cierta luz sobre la profunda tolerancia inmunológica al HBV en los niños nacidos de madres con infección crónica por el HBV con alta tasa de multiplicación (positivas para el HBeAg). En ratones transgénicos que expresan el HBeAg, la exposición intrauterina al HBeAg, que es lo suficientemente pequeño como para atravesar la placenta, induce tolerancia en las células T a las dos proteínas de la nucleocápside. A su vez, esto puede explicar por qué, cuando la infección se produce a una edad tan temprana de la vida, no tiene lugar la eliminación inmunitaria y se origina una infección larvada o indefinida.

Es preciso establecer una distinción importante entre la infección por HBV adquirida al nacimiento, común en zonas endémicas, como el Lejano Oriente y la infección adquirida en la vida adulta, común en Occidente. La infección en el periodo neonatal tiene relación con la adquisición de tolerancia inmunitaria al HBV, la falta de presentación de una hepatitis aguda, pero el establecimiento casi invariable de infección crónica a menudo de por vida. La infección por HBV adquirida durante el periodo neonatal puede culminar decenios más tarde en cirrosis y carcinoma hepatocelular (véase más adelante en este capítulo "Complicaciones y secuelas"). En contraste, cuando la infección por HBV se adquiere durante la adolescencia o las primeras etapas de la vida adulta, la respuesta inmunitaria del hospedador a los hepatocitos infectados por HBV tiende a ser intensa, una enfermedad semejante a la hepatitis aguda es la regla y la falta de recuperación es la excepción. Después de la infección adquirida en la vida adulta, es rara la cronicidad y el riesgo de carcinoma hepatocelular es muy bajo. Con base en estas observaciones, algunos expertos clasifican la infección por HBV en una fase "inmunotolerante", una fase "inmunorreactiva" y una fase inactiva.

Esta formulación un poco simplista no es aplicable del todo al adulto típico en Occidente con la hepatitis B aguda autolimitada, en quien no ocurre un periodo de tolerancia inmunitaria. Incluso entre aquellos con infección por HBV adquirida durante el periodo neonatal, en quienes la intolerancia inmunitaria se establece en forma definitiva, los brotes intermitentes de actividad necroinflamatoria hepática puntualizan el periodo durante los primeros decenios de vida en el cual la lesión hepática parece encontrarse quiescente (designada por algunos autores como la fase "inmunotolerante"). Además, aun cuando en los decenios ulteriores surja lesión hepática clínicamente manifiesta y fibrosis progresiva (la llamada fase inmunorreactiva o de inmunotolerancia), sigue siendo sustancial el grado de tolerancia inmunitaria al HBV. Con más precisión, en los pacientes con infección por HBV adquirida durante la fase neonatal, existe un equilibrio dinámico entre la tolerancia y la intolerancia, cuyo desenlace determina la expresión clínica de la infección crónica.

Hepatitis C. Las inmunorreacciones celulares y la elaboración por los linfocitos T de citocinas antivíricas contribuyen a contener la infección y la patogenia de la lesión hepática asociada con la hepatitis C. Quizá la infección por el HCV de las células linfoides también participe en la moderación de la respuesta inmunitaria al virus. En los pacientes con hepatitis C crónica se ha demostrado la presencia intrahepática de células citolíticas T restringidas al antígeno leucocítico humano (HLA) de clase I dirigidas contra los antígenos de la nucleocápside, la envoltura y la proteína vírica no estructural. Sin embargo, estas respuestas de los linfocitos T citolíticos específicas contra el virus no se corresponden adecuadamente con el grado de lesión hepática o con la recuperación. Aun así, ha surgido un consenso en pro de la participación, en la patogenia de la lesión de hígado vinculada con HCV, de las células T auxiliadoras CD4 activadas por virus, que a través de las citocinas que elaboran estimulan a las células T citotóxicas CD8 específicas de HCV. Las respuestas mencionadas al parecer son más intensas en sujetos que se recuperan del ataque de HCV que en quienes tienen infección crónica. Diversos alelos del HLA se han asociado con la hepatitis C de evolución limitada, aunque estas asociaciones no son de aplicación universal. Se ha prestado atención también a la inmunidad adaptativa; el establecimiento de una infección persistente se correlaciona con la deficiencia de las respuestas inmunitarias adaptativas al HCV. Asimismo, está demostrado que las proteínas del HCV interfieren en la inmunidad innata al ocasionar bloqueo de las respuestas de interferón tipo 1 e inhibir la señalización de interferón y de las moléculas efectoras en la cascada de señalización del interferón. También se ha demostrado que contribuyen a limitar la infección por HCV las células citocidas del sistema inmunitario innato, que entran en función cuando no se expresan en grado suficiente las moléculas de HLA de clase 1 necesarias para la inmunidad adaptativa satisfactoria. Se debe notar que el surgimiento de la diversidad de cuasiespecies víricas sustanciales permite
al virus evadir los intentos del hospedador de contener inmunitariamente la infección por virus de hepatitis C (HCV).

Por último, se ha invocado la reactividad cruzada entre los antígenos víricos (HCV NS3 y NS5A) y los autoantígenos del hospedador (citocromo P450 2D6) para explicar la relación entre la hepatitis C y un subgrupo de pacientes con hepatitis autoinmunitaria y anticuerpos al antígeno microsómico hepatorenal (*liver-kidney microsomal,* LKM) (anti-LKM) (cap. 300).

MANIFESTACIONES EXTRAHEPÁTICAS

La lesión hística regulada por inmunocomplejos parece tener un efecto patógeno en las manifestaciones extrahepáticas de la hepatitis B aguda. El síndrome ocasional prodrómico similar a la enfermedad del suero observado en la hepatitis B aguda al parecer depende del depósito de inmunocomplejos circulantes del HBsAg-anti-HBs en las paredes de vasos sanguíneos de los tejidos, lo cual activa el sistema de complemento y disminuye sus valores séricos.

Los pacientes con hepatitis B crónica pueden sufrir otras enfermedades por inmunocomplejos. Ocasionalmente se detecta una glomerulonefritis con síndrome nefrótico; en la membrana basal glomerular se han hallado depósitos de HBsAg, inmunoglobulinas y C3. Aunque la poliarteritis nudosa ocurre en mucho menos de 1% de los enfermos con infección por el HBV, de 20 a 30% de los enfermos con poliarteritis nudosa tienen HBsAg en el suero (cap. 319). En estos pacientes se ha comprobado que las arteriolas afectadas de mediano y pequeño tamaños contienen HBsAg, inmunoglobulinas y componentes del complemento. Otra manifestación extrahepática de la hepatitis vírica, la crioglobulinemia mixta esencial (*essential mixed cryoglobulinemia*, EMC), al principio se consideró asociada con la hepatitis B. Este trastorno se caracteriza clínicamente por artritis y vasculitis cutánea (púrpura palpable) y serológicamente por la presencia de inmunocomplejos circulantes capaces de precipitar en frío, que contienen más de un tipo de inmunoglobulina (caps. 277 y 319). Muchos sujetos con el síndrome tienen enfermedad crónica de hígado, pero es poco el vínculo con la infección por HBV; en vez de ello, una proporción sustancial muestra infección crónica por HCV, con complejos inmunitarios circulantes que contienen RNA de HCV. Otra manifestación extrahepática identificada de la hepatitis C crónica es la glomerulonefritis por inmunocomplejos.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Las lesiones morfológicas típicas de todos los tipos de hepatitis vírica son similares y consisten en infiltrado panlobulillar de células mononucleares,

necrosis de hepatocitos, hiperplasia de las células de Kupffer y grados variables de colestasis. Hay regeneración de hepatocitos, que se pone de manifiesto por numerosas figuras de mitosis, células multinucleadas y formación de "rosetas" o "seudoácinos". El infiltrado mononuclear está constituido sobre todo por linfocitos pequeños, aunque ocasionalmente se observan células plasmáticas y eosinófilos. La lesión celular hepática consiste en degeneración y necrosis de los hepatocitos, colapsos celulares, abombamiento de las células y degeneración acidófila de los hepatocitos (que forman los denominados cuerpos de Councilman). En la infección crónica por el HBV, pero no en la aguda, pueden observarse hepatocitos grandes con citoplasma de aspecto similar al vidrio esmerilado; se ha comprobado que estas células contienen HBsAg y se les puede identificar histoquímicamente con orceína o fucsina aldehídica. En la hepatitis vírica no complicada, la red de reticulina está conservada.

En la hepatitis C, la lesión histológica destaca a menudo por la escasa presencia de inflamación, el marcado incremento de la activación de las células del revestimiento sinusoidal, la existencia de cúmulos linfoides y de grasa (frecuente en el genotipo 3 y ligado al aumento de fibrosis) y a veces, por lesiones de los conductos biliares cuyas células epiteliales parecen estar apiladas sin interrupción de la membrana basal. En la hepatitis D ocasionalmente se detecta esteatosis microvesicular. Un rasgo histológico frecuente en la hepatitis E es la presencia de colestasis intensa. También se ha descrito una variante colestática de hepatitis A aguda que se resuelve de manera muy lenta.

En algunos pacientes con hepatitis aguda se observa una lesión histológica más grave, la *necrosis hepática en puentes*, también denominada *necrosis subaguda* o *confluente* o *hepatitis de interfase.* La formación de "puentes" entre los lóbulos se debe a la desaparición de amplios grupos de células hepáticas, con colapso de la red de reticulina. De manera característica, el puente está formado por retículo condensado, detritos inflamatorios y células hepáticas en degeneración y une entre sí espacios portales adyacentes, espacios portales con venas centrolobulillares o estas venas en sí. Se ha considerado que esta lesión tiene significado pronóstico; muchos de los pacientes en los que se describió inicialmente siguieron una evolución subaguda que terminó en la muerte al cabo de unas semanas o meses con una hepatitis crónica grave o en una cirrosis posnecrótica. Investigaciones más recientes no han podido confirmar la asociación entre la necrosis en puentes y un pronóstico tan nefasto en los pacientes con hepatitis aguda. Por tanto, aunque la presencia de esta lesión en los pacientes con hepatitis crónica posee significado pronóstico (cap. 300), su demostración durante la hepatitis aguda tiene menos significado y ya no se realizan biopsias hepáticas en forma sistemática para identificar esta lesión en los pacientes con hepatitis aguda. En la *necrosis hepática masiva* (hepatitis fulminante, atrofia aguda amarilla), el dato más llamativo en la necropsia es la presencia de un hígado pequeño, retraído y blando. El estudio histológico pone de manifiesto necrosis masiva y desaparición de hepatocitos en la mayor parte de los lobulillos, con colapso amplio y condensación de la red de reticulina. Si se necesita corroboración histológica en el tratamiento de la hepatitis fulminante o muy grave, se debe obtener tejido para biopsia por la vía transyugular guiada angiográficamente, que se puede llevar a cabo incluso en presencia de alguna coagulopatía grave.

Por medio de estudios inmunohistoquímicos y de microscopia electrónica se han localizado HBsAg en el citoplasma y la membrana plasmática de hepatocitos infectados. A diferencia de ello, el HBcAg predomina en el núcleo, pero ocasionalmente se han identificado cantidades pequeñas en el citoplasma y en la membrana celular. El antígeno de HDV se localiza en el núcleo del hepatocito, en tanto que los antígenos de HAV, HCV y HEV se detectan en el citoplasma.

EPIDEMIOLOGÍA Y MANIFESTACIONES GLOBALES

Antes de que se dispusiera de pruebas serológicas para la identificación de los virus de la hepatitis, todos los casos de hepatitis vírica se etiquetaban como hepatitis "sérica" o "infecciosa". Sin embargo, los mecanismos de transmisión se superponen y *la diferenciación clara entre los distintos tipos de hepatitis vírica no puede basarse solamente en las características clínicas o epidemiológicas* **(cuadro 298-2)**. La forma más segura de diferenciar entre los distintos tipos de hepatitis vírica se basa en los análisis serológicos específicos.

Hepatitis A. *Este microorganismo se transmite casi exclusivamente por la vía fecal-oral.* La diseminación del HAV de una persona a otra aumenta con la higiene personal deficiente y el hacinamiento y se han detectado brotes epidémicos así como casos individuales en relación con alimentos, agua, leche, frambuesas y fresas congeladas, cebollas verdes importadas de México y mariscos. También es frecuente la diseminación intrafamiliar e intrainstitucional.

CUADRO 298-2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EPIDEMIOLÓGICAS DE LAS HEPATITIS VÍRICAS

Característica	HAV	HBV	HCV	HDV	HEV
Incubación (días)	15-45, media 30	30-180, media 60-90	15-160, media 50	30-180, media 60-90	14-60, media 40
Comienzo	Agudo	Gradual o agudo	Gradual	Gradual o agudo	Agudo
Edad más frecuente	Niños, adultos jóvenes	Adultos jóvenes (vía sexual y percutánea), niños de hasta 3-4 años	Cualquier edad, pero más frecuente en adultos	Cualquier edad (como el HBV)	Adultos jóvenes (20-40 años)
Transmisión					
Fecal-oral	+++	—	—	—	+++
Percutánea	Infrecuente	+++	+++	+++	—
Perinatal	—	+++	±[a]	+	—
Sexual	±	++	±[a]	++	—
Clínica					
Gravedad	Leve	A veces grave	Moderada	A veces grave	Leve
Fulminante	0.1%	0.1-1%	0.1%	5-20%[b]	1-2%[e]
Progresión a la cronicidad	No	Ocasional (1-10%) (90% en recién nacidos)	Frecuente (85%)	Frecuente[d]	No
Estado de portador	No	0.1-30%[c]	1.5-3.2%	Variable[f]	No
Cáncer	No	+ (infección neonatal)	+	±	No
Pronóstico	Excelente	Empeora con la edad y la debilidad	Reservado	Agudo, favorable Crónico, adverso	Favorable
Profilaxis	IG Vacuna inactivada	HBIG Vacuna recombinante	No	Vacuna del HBV (ninguna en portadores de HBV)	Vacuna
Tratamiento	No	Interferón Lamivudina Adefovir Interferón pegilado Entecavir Telbivudina	Interferón pegilado más ribavirina	Interferón ±	No

[a] Sobre todo con coinfección por el VIH y con viremia elevada en el caso inicial; el riesgo es de aproximadamente el 5 por ciento.
[b] Hasta 5% en la coinfección aguda HBV/HDV; hasta 20% en la sobreinfección por el HDV de la infección crónica por el virus de hepatitis B.
[c] Varía considerablemente en distintas zonas del mundo y en subpoblaciones dentro de cada país; véase el texto.
[d] En la coinfección aguda HBV/HDV, la frecuencia de cronicidad es la misma que para el HBV; en la sobreinfección por el HDV la cronicidad es constante.
[e] 10-20% en mujeres embarazadas.
[f] Frecuente en países mediterráneos; rara en Estados Unidos y Europa occidental.

Las primeras observaciones epidemiológicas sugirieron que la hepatitis A se manifiesta más al final del otoño y a comienzos del invierno. En las zonas templadas se han registrado brotes epidémicos cada cinco a 20 años, conforme emergían nuevos segmentos de población no inmune; sin embargo, en los países desarrollados la incidencia de la hepatitis de tipo A está disminuyendo, quizá como consecuencia de la mejoría de las condiciones sanitarias y ya no se observa este esquema cíclico. No se ha identificado un estado de portador de HAV después de la hepatitis aguda; la perpetuación del virus en la naturaleza depende supuestamente de la infección subclínica no epidémica y no manifiesta o de la contaminación vinculada con reservorios ambientales o de ambos factores a la vez.

En la población general, la prevalencia del anti-HAV, un marcador excelente de infección previa por el HAV, se incrementa con la edad y el estado socioeconómico bajo. En el decenio de 1970 se detectaban indicios serológicos de infección previa por HAV en casi 40% de la población urbana de Estados Unidos sin que la mayoría de estos sujetos recordara haber padecido una hepatitis sintomática. En los decenios siguientes, sin embargo, la prevalencia de anti-HAV ha ido disminuyendo en Estados Unidos. En los países en vías de desarrollo, la exposición, la infección y la consiguiente inmunidad son casi universales en la infancia. Conforme disminuye en los países desarrollados la frecuencia de infecciones subclínicas en la infancia, emerge una cohorte de adultos predispuestos. La hepatitis A tiende a ser más sintomática en los adultos; por tanto y paradójicamente, a medida que disminuye la frecuencia de la infección por el HAV, las enfermedades clínicamente evidentes e incluso graves causadas por él aumentan en la población adulta predispuesta. El viaje a áreas endémicas constituye una fuente habitual de infección en adultos de zonas no endémicas. Otros focos epidemiológicos de infección por el HAV identificados más recientemente son las guarderías, las unidades de cuidados intensivos neonatales, los varones homosexuales promiscuos y los adictos a drogas por vía intravenosa. Aunque la hepatitis A se contagia raras veces a través de la sangre, se han identificado varios brotes en receptores de concentrados de factores de coagulación. En Estados Unidos, la introducción de los programas de vacunación contra la hepatitis A en los niños que radican en estados con alta frecuencia, han logrado una reducción de más de 70% en la incidencia anual de nuevas infecciones por HAV y ha modificado la prevalencia de nuevas infecciones desde niños hasta adultos jóvenes.

Hepatitis B. Se sabe desde hace mucho tiempo que la vía percutánea es una de las más importantes en la transmisión de la hepatitis B, pero la denominación anticuada de "hepatitis sérica" no es adecuada para el espectro epidemiológico de la infección por HBV que hoy conocemos. Como se verá, gran parte de las hepatitis transmitidas por transfusión sanguínea no son causadas por el HBV; además, en aproximadamente dos tercios de los pacientes con hepatitis aguda de tipo B no hay antecedentes de ninguna exposición percutánea identificable. En la actualidad se acepta que muchos casos de hepatitis de tipo B se deben a formas menos evidentes de transmisión no percutánea o percutánea encubierta. Se ha detectado HBsAg en casi todos los líquidos corporales de las personas infectadas y al menos algunos de estos líquidos corporales (en especial semen y saliva) se han revelado infecciosos, aunque menos que el suero, cuando se administran por vía percutánea o no percutánea a animales de experimentación. Entre las vías no percutáneas de transmisión del HBV se ha demostrado que la oral es una ruta de contagio potencial pero ineficaz. Por otra parte, las dos vías no percutáneas cuyo impacto se considera más importante son el contacto íntimo (especialmente si es sexual) y la transmisión perinatal.

En el África subsahariana se considera que el contacto estrecho entre los niños pequeños es básico para el mantenimiento de la elevada frecuencia de hepatitis B en la población. La transmisión perinatal ocurre en niños nacidos de madres portadoras de HBsAg o de madres que padecen hepatitis B aguda durante el tercer trimestre del embarazo o en el puerperio inmediato. La transmisión perinatal es rara en Estados Unidos y en Europa occidental, pero muy frecuente en el Lejano Oriente y en los países en desarrollo, donde supone la principal forma de perpetuación del HBV. Aunque no se conoce el modo exacto en que se produce la transmisión perinatal y a pesar de que casi 10% de las infecciones pueden ser de adquisición intrauterina, los datos epidemiológicos sugieren que la mayor parte de las infecciones se presentan en el momento del parto y no tienen relación con la lactancia materna. La probabilidad de transmisión perinatal del HBV depende de la presencia de HBeAg: 90% de las madres positivas para HBeAg transmiten la infección a sus hijos, en contraste con sólo 10 a 15% de las madres anti-HBe-positivas. En casi todos los casos, la infección aguda en el recién nacido es asintomática, pero es muy probable que el niño se convierta en un portador de antígeno de superficie de hepatitis B.

Hay más de 350 millones de portadores de HBsAg en el mundo, que constituyen el principal reservorio de hepatitis B en la especie humana. La presencia de HBsAg en suero es poco frecuente (0.1 a 0.5%) en las poblaciones normales de Estados Unidos y de Europa occidental; sin embargo, en el Lejano Oriente y en algunos países tropicales se ha detectado una prevalencia de 5 a 20%, lo mismo que en las personas con síndrome de Down, lepra lepromatosa, leucemias, enfermedad de Hodgkin, poliarteritis nudosa, pacientes con nefropatías crónicas en tratamiento con hemodiálisis y drogadictos que utilizan agujas.

Otros grupos con tasas elevadas de infección por el HBV son cónyuges de personas con infección aguda, personas sexualmente promiscuas (en especial los varones homosexuales con múltiples parejas), profesionales sanitarios que están expuestos a sangre, personas que precisan transfusiones repetidas, especialmente de concentrados obtenidos de donaciones múltiples (p. ej., hemofílicos), personas que trabajan o residen en centros para pacientes con deficiencias del desarrollo, presidiarios y, en menor medida, familiares de los pacientes con infección crónica. En los donantes altruistas de sangre, la prevalencia de anti-HBs, que refleja infección previa por el HBV, oscila entre 5 y 10%, pero esta tasa es más elevada en estratos de nivel socioeconómico bajo, en ancianos y en personas (incluyendo las antes mencionadas) que están expuestas a sangre y sus derivados. Gracias a la detección sistemática del virus en la sangre de donadores que es tan sensible, el riesgo de adquirir infección por HBV a través de una transfusión sanguínea es de uno en 230 000.

La prevalencia de la infección, sus modos de transmisión y la conducta humana cooperan para regular patrones geográficos diferentes desde el punto de vista epidemiológico de la infección por el HBV. En el Lejano Oriente y en África, la hepatitis B es una enfermedad de recién nacidos y niños pequeños que se perpetúa por medio de un ciclo de transmisión materno-neonatal. En Estados Unidos y en Europa occidental, la hepatitis B es fundamentalmente una enfermedad de la adolescencia y de las primeras etapas de la vida adulta, periodos de la vida en que suelen ser más frecuentes los contactos sexuales y la exposición percutánea recreacional o laboral. La introducción de la vacuna de la hepatitis B a principios del decenio de 1980 y la adopción de políticas universales para la vacunación infantil en muchos países, originó una declinación espectacular de aproximadamente 90% en la frecuencia de nuevas infecciones por HBV en esos países, lo mismo que en las consecuencias graves de la infección crónica.

Hepatitis D. La infección por el HDV tiene distribución mundial, pero existen dos patrones epidemiológicos. En los países mediterráneos (África del norte, Europa del sur y Cercano Oriente), la infección por HDV es endémica en los sujetos con hepatitis B y se transmite sobre todo por rutas no percutáneas, en especial el contacto personal íntimo. En zonas no endémicas, como Estados Unidos y norte de Europa, la infección por el HDV está restringida a personas con exposición frecuente a sangre y sus productos, en particular drogadictos y hemofílicos. La infección por el HDV puede ser introducida en una población por drogadictos o por emigración desde zonas endémicas a otras que no lo son. Por tanto, los movimientos migratorios y las conductas humanas que facilitan el contacto percutáneo intervienen de modo importante en la introducción y propagación de la infección por el HDV. A veces, la epidemiología migratoria de la hepatitis D se pone de manifiesto a través de brotes explosivos de hepatitis grave, como los que han ocurrido en pueblos remotos de Sudamérica o en algunas ciudades de Estados Unidos. A la larga, estos brotes de hepatitis D (ya sean en coinfección con hepatitis B aguda o por sobreinfección de sujetos ya infectados por el HBV) pueden desdibujar los límites entre zonas endémicas y no endémicas. A escala global se observa un decremento en la frecuencia de infección por HDV. Incluso en Italia, área endémica de esta forma de hepatitis, las medidas de salud pública introducidas para desterrar la infección por HBV originaron en el decenio de 1990 un descenso de 1.5%/año en la prevalencia de infección por virus de hepatitis D.

Hepatitis C. La búsqueda sistemática de HBsAg en donantes de sangre y la eliminación de las donaciones retribuidas de sangre a principios del decenio de 1970 redujo la frecuencia de las hepatitis secundarias a transfusiones, pero no las eliminó. Durante ese decenio, la probabilidad de adquirir hepatitis tras recibir sangre procedente de donantes altruistas analizada para identificar HBsAg era de casi 10% para cada paciente (hasta 0.9% por unidad transfundida); 90 a 95% de estos casos se clasificaban como hepatitis "no A, no B" tomando como base criterios de exclusión serológica de las hepatitis A y B. En los pacientes que precisaban transfusión de derivados obtenidos de múltiples donaciones, como concentrados de factores de coagulación, el riesgo era aún mayor, de hasta 20 a 30 por ciento.

Durante el decenio de 1980, la autoexclusión voluntaria como donantes de sangre de las personas con factores de riesgo para el SIDA y la introducción del análisis de anti-VIH en los donantes redujo aún más la probabilidad de sufrir una hepatitis secundaria a transfusión hasta límites inferiores a 5%. A finales del decenio de 1980 y comienzos del de 1990 la aplicación, primero de marcadores indirectos de hepatitis no A no B [aminotransferasa de alanina (*alanine aminotransferase*, ALT) y anti-HBc, que identifican donantes de sangre con mayor probabilidad de transmitir la hepatitis no A no B a los receptores] y después, cuando se descubrió el HCV, de los inmunoanálisis de primera generación para el anti-HCV, redujo aún más la frecuencia de hepatitis asociada a transfusiones. Un análisis prospectivo de la hepatitis secundaria a transfusiones realizado entre 1986 y 1990 puso de manifiesto que la incidencia de hepatitis asociada a transfusión en un hospital universitario urbano había descendido desde una tasa inicial de 3.8% por paciente (0.45% por unidad transfundida) hasta 1.5% por paciente (0.19% por unidad) tras introducir los marcadores indirectos y a 0.6% por paciente (0.03% por unidad) tras la aparición de los análisis para el anti-HCV de primera generación. La introducción de los análisis anti-HCV de segunda generación redujo la frecuencia de hepatitis C relacionada con transfusiones a niveles casi imperceptibles, uno en 100 000 y estos logros se complementaron con la aplicación de pruebas de PCR automatizadas en sangre donada para determinar RNA de HCV, lo cual ha traído consigo una disminución en el riesgo de la infección con HCV por transfusiones a uno en 2.3 millones de transfusiones.

Además de contagiarse por las transfusiones, la hepatitis C puede transmitirse por medio de otras vías percutáneas, como el uso de drogas por vía intravenosa. Por otra parte, este virus también se contrae por exposición laboral a la sangre y la probabilidad de resultar infectado aumenta en las unidades de hemodiálisis. Aunque la frecuencia de hepatitis C secundaria a transfusión disminuyó gracias al control de los donantes de sangre, la frecuencia global de la hepatitis C permaneció estable hasta comienzos del decenio de 1990, momento a partir del cual la frecuencia global disminuyó 80%, paralelamente a la disminución del número de nuevos casos entre los adictos a drogas por vía intravenosa. Después la eliminación de las unidades de plasma positivas para anti-HCV del colectivo de donaciones, se han producido algunos casos esporádicos de hepatitis C en receptores de preparados de inmunoglobulinas (IG) para uso intravenoso, aunque no intramuscular.

Los datos serológicos de infección por HCV se presentan en 90% de los pacientes con un antecedente de hepatitis relacionada con transfusiones (casi todos ocurrieron antes de 1992, cuando se introdujeron los análisis para detección de HCV de segunda generación); en los hemofílicos y otros pacientes tratados con factores de la coagulación; en los usuarios de drogas intravenosas; en 60 a 70% de los pacientes con hepatitis "no A, no B" esporádicas que carecen de factores de riesgo identificables; en 0.5% de los donadores de sangre voluntarios; y según la encuesta más reciente realizada en Estados Unidos entre 1999 y 2000, en 1.6% de la población general en Estados Unidos, lo que se traduce en 4.1 millones de personas (3.2 millones con viremia). En gran parte de los países se detectan frecuencias similares de infección por HCV, es decir, 170 millones de personas infectadas, pero en algunos, como Egipto, hay una prevalencia extraordinariamente grande de infección por HCV y en él están infectadas más de 20% de las personas en algunas ciudades. La elevada frecuencia en Egipto es atribuible a uso de equipo contaminado en procedimientos médicos y a prácticas de inyección riesgosas. En Estados Unidos, los afroestadounidenses y los mexicoestadounidenses tienen mayores frecuencias de infección por HCV que los blancos. Entre 1988 y 1994, los varones adultos de 30 a 40 años de edad tuvieron la prevalencia más alta de infección por HCV; sin embargo, en una encuesta realizada entre 1999 y 2000, el decil de edad máxima se había modificado para los individuos de 40 a 49 años de edad. Por consiguiente, pese a una reducción de 80% en las nuevas infecciones por HCV durante el decenio de 1990, la prevalencia de la infección por HCV en la población fue mantenida por una cohorte envejecida que había adquirido sus infecciones 20 o 30 años antes, durante los decenios de 1960 y 1970, como resultado predominante de la autoinoculación con drogas. La hepatitis C comprende 40% de las hepatopatías crónicas, es la indicación más frecuente para trasplante de hígado y se estima que es la causa de 8 000 a 10 000 fallecimientos al año en Estados Unidos.

La distribución de los genotipos de HCV varía en las diferentes partes del mundo. En todo el mundo, el genotipo 1 es el más común. En Estados Unidos, el genotipo 1 contribuye con 70% de las infecciones por HCV, en tanto que los genotipos 2 y 3 contribuyen al 30% restante; entre los afroestadounidenses, la frecuencia del genotipo 1 es aún más alta, es decir, de 90%. El genotipo 4 predomina en Egipto; el genotipo 5 está ubicado en Sudáfrica y el genotipo 6 en Hong Kong.

La mayoría de los donantes asintomáticos de sangre que resultan tener anticuerpos contra HCV y aproximadamente 20 a 30% de los casos notificados de hepatitis C aguda no corresponden a algún grupo reconocido de riesgo; sin embargo, muchos donantes de sangre con esas características recordaron haber seguido comportamientos de riesgo cuando se les interrogó cuidadosamente.

Por ser una infección transmitida por la sangre, el HCV se puede transmitir también por vía sexual y perinatal; sin embargo, ambos modos de transmisión son ineficaces en el caso de la hepatitis C. Aunque de 10 a 15% de los pacientes con hepatitis C aguda refieren un posible contagio sexual, la mayor parte de los estudios no han podido demostrar la transmisión sexual de este microorganismo. La posibilidad de transmisión sexual y perinatal se ha estimado en casi 5%, tasas muy por debajo de las que se observan en las infecciones por VIH y HBV. Además, la transmisión sexual parece estar limitada a subgrupos como las personas con múltiples parejas sexuales y con enfermedades de transmisión sexual; la transmisión de la infección por el HCV es rara entre las parejas sexuales estables y monógamas. La lactancia materna no incrementa el riesgo de infección por el HCV entre una madre infectada y su hijo. La infección de los trabajadores sociales no es notablemente más alta que la de la población general; sin embargo, estos trabajadores tienen más probabilidades de adquirir la infección a través de punciones accidentales con agujas; la eficacia de esta vía es alrededor de 3%. La infección de los contactos domésticos del paciente también es rara.

Otros grupos que presentan frecuencia creciente de infección por HCV son los pacientes en hemodiálisis y los receptores de trasplantes de órganos, así como los que necesitan transfusiones a causa de la quimioterapia para el tratamiento del cáncer. En los individuos inmunodeprimidos, los valores de anti-HCV pueden ser indetectables y para establecer el diagnóstico tal vez sea necesario recurrir a la determinación del RNA del HCV. Aunque los nuevos casos agudos de hepatitis C son raros, son frecuentes los casos de nuevo diagnóstico entre personas por lo demás sanas que experimentaron brevemente con la administración de drogas por vía intravenosa dos o tres decenios antes. Estos casos pasan inadvertidos durante años, hasta que son descubiertos por pruebas de detección de laboratorio realizadas como parte de un examen médico sistemático para adquirir un seguro o cuando van a donar sangre.

Hepatitis E. La forma enteral de hepatitis no A no B identificada en India, Asia, África y Centroamérica se parece a la hepatitis A en su mecanismo de diseminación enteral. Los casos que se detectan habitualmente se producen por contaminación del suministro de agua, como ocurre tras las lluvias monzónicas, pero también ocurren casos esporádicos aislados. Un rasgo epidemiológico que diferencia al HEV de otros microorganismos de transmisión entérica es la baja frecuencia de la transmisión interpersonal desde los sujetos infectados a los que están en contacto estrecho con ellos. Las infecciones surgen en poblaciones inmunes al HAV y muestran predilección por los adultos jóvenes. En zonas endémicas, la prevalencia de anticuerpos para HEV es ≤40%. En zonas no endémicas del mundo, como en Estados Unidos, la hepatitis E aguda clínicamente manifiesta es muy rara; sin embargo, la prevalencia de anticuerpos a HEV puede alcanzar cifras de hasta 20% en estas regiones. En zonas no endémicas, el HEV no contribuye a alguno de los casos esporádicos de hepatitis "no A, no B"; sin embargo, en Estados Unidos se han encontrado casos importados de zonas endémicas. Diversos informes sugieren un reservorio zoonótico para HEV en cerdos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DE LABORATORIO

Síntomas y signos. La hepatitis vírica aguda aparece tras un periodo de incubación que varía con el virus responsable. Por lo general el periodo de incubación de la hepatitis A oscila entre 15 y 45 días (media de cuatro semanas), el de las hepatitis B y D entre 30 y 180 días (media de ocho a 12 semanas), el de la hepatitis C entre 15 y 160 días (media de siete semanas) y el de la hepatitis E entre 14 y 60 días (media de cinco a seis semanas). Los *síntomas prodrómicos* de la hepatitis vírica aguda son generales y bastante variables. Los síntomas que indican afección general, como anorexia, náusea, vómito, fatiga, malestar, artralgias, mialgias, cefalea, fotofobia, faringitis, tos y coriza, pueden preceder en una a dos semanas a la aparición de la ictericia. La náusea y el vómito, así como la anorexia, con frecuencia se acompañan de alteraciones del olfato y el gusto. La fiebre baja, de entre 38 y 39°C, es más frecuente en las hepatitis A y E que en las formas B o C, salvo cuando la hepatitis B va precedida de un síndrome similar a la enfermedad del suero; en raras ocasiones los síntomas generales se acompañan de fiebre de 39.5 a 40°C. El paciente puede observar orina oscura y heces del color de la arcilla uno a cinco días antes de que aparezca clínicamente la ictericia.

Al aparecer la *ictericia clínica* suele disminuir los síntomas generales prodrómicos, aunque algunos pacientes experimentan una ligera pérdida de peso (de 2.5 a 5 kg) que se mantiene durante toda la fase ictérica. El hígado está agrandado, es doloroso y pueden existir dolor y molestias en el hipocondrio derecho. En raras ocasiones, los pacientes presentan colestasis que sugiera una obstrucción biliar extrahepática. De 10 a 20% de los pacientes con hepatitis vírica presentan esplenomegalia y adenopatías cervicales. También en ocasiones poco frecuentes durante la fase ictérica aparecen algunos angiomas en araña que desaparecen durante la convalecencia. Durante la *fase de recuperación* los síntomas generales ceden pero aún suelen persistir una ligera hepatomegalia y ciertas alteraciones en la bioquímica hepática. La duración de la fase posictérica es variable, entre dos y 12 semanas y generalmente es mayor en las hepatitis B y C agudas. Es de esperar la recuperación clínica y bioquímica completa uno a dos meses después de todos los casos de hepatitis A y E y de tres a cuatro meses después del inicio de la ictericia en 75% de los casos autolimitados, no complicados, de hepatitis B y C (en adultos sanos, la hepatitis B aguda cede espontáneamente en 95 a 99% de los casos, en tanto que la hepatitis C lo hace sólo en aproximadamente 15%). En los restantes se retrasa la recuperación bioquímica. Una proporción sustancial de pacientes con hepatitis vírica nunca experimenta ictericia.

La infección por el HDV puede ocurrir en presencia de infección aguda o crónica por el HBV; la duración de la infección por el HBV determina la duración de la infección por el HDV. Cuando las infecciones agudas por el HBV y el HDV se establecen simultáneamente, las manifestaciones clínicas y bioquímicas pueden no diferir de las de la infección por el HBV aislada, aunque en ocasiones son más graves. Al contrario de lo que ocurre en los pacientes con infección *aguda* por el HBV, los pacientes con infección *crónica* por el HBV pueden mantener indefinidamente la multiplicación del HDV. Esto sucede cuando la infección aguda por el HDV se produce en el seno de una infección aguda por el HBV que no remite. Es más frecuente que la infección aguda por el HDV se haga crónica si se superpone a una infección crónica preexistente por el HBV. En estos casos, la sobreinfección por el HDV se parece a una exacerbación clínica o a un episodio similar a una hepatitis vírica aguda en un sujeto que ya está infectado en forma crónica con el HBV. La sobreinfección con el HDV de un paciente con hepatitis B crónica suele inducir deterioro clínico (véase más adelante en este capítulo).

Los episodios clínicos similares a una hepatitis aguda en las personas con hepatitis B crónica no sólo se deben a sobreinfecciones por otros microorganismos causantes de hepatitis, sino que pueden acompañar la seroconversión espontánea del HBeAg a anti-HBe o ser consecuencia de una reactivación espontánea, es decir, del retroceso desde una infección no multiplicativa a otra multiplicativa. Estas reactivaciones pueden ocurrir también en los pacientes sometidos a inmunodepresión con fines terapéuticos en caso de infección crónica por el HBV cuando se interrumpe la administración de los medicamentos citotóxicos-inmunodepresores; en estos casos, se considera que la restauración de la competencia inmunitaria permite el restablecimiento de la citólisis regulada por células de los hepatocitos infectados por el HBV, que anteriormente estaba inhibida. En ocasiones las exacerbaciones clínicas agudas de hepatitis B crónica representan la aparición de un mutante precentral (véase antes "Virología y etiología" en este capítulo) y la evolución ulterior de estos enfermos puede caracterizarse por exacerbaciones periódicas.

Datos de laboratorio. Las aminotransferasas séricas aminotransferasa de aspartato (*aspartate aminotransferase*, AST) y ALT (llamadas anteriormente transaminasa sérica glutámica oxalacética [*serum glutamic oxalo-acetic transaminase,* SGOT] y transaminasa sérica glutámica pirúvica [*serum glutamic pyruvic transaminase*, SGPT]) muestran un incremento variable durante la fase prodrómica de la hepatitis vírica aguda que precede al aumento de la concentración de bilirrubina (figs. 298-2 y 298-4). Sin embargo, la elevación aguda de estas enzimas no se correlaciona bien con el grado de lesión hepatocítica. La máxima elevación oscila entre 400 y 4 000 UI o más; estas concentraciones suelen alcanzarse cuando el enfermo presenta ictericia clínicamente evidente y disminuyen de manera progresiva durante la fase de recuperación de la hepatitis aguda. El diagnóstico de hepatitis anictérica se basa en las manifestaciones clínicas y en la elevación de las aminotransferasas.

La ictericia suele apreciarse en la esclerótica o en la piel cuando la concentración sérica de bilirrubina supera los 43 µmol/L (2.5 mg/100 ml). Cuando aparece ictericia, lo habitual es que la concentración de bilirrubina se eleve hasta límites que fluctúan entre 85 y 340 µmol/L (5 a 20 mg/100 ml). La bilirrubina sérica puede seguir elevándose a pesar de que se inicie un descenso de las concentraciones de aminotransferasas séricas. En la mayor parte de los casos la bilirrubina total se reparte de manera equitativa entre las fracciones conjugada y no conjugada. Las concentraciones de bilirrubina por encima de los 340 µmol/L (20 mg/100 ml) que persisten durante largo tiempo en el curso de la enfermedad suelen asociarse a formas graves de ésta. Sin embargo, en algunos pacientes con anemia hemolítica subyacente, como los afectados de déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa o de anemia drepanocítica, es frecuente que se detecten concentraciones elevadas de bilirrubina sérica, debido a la hemólisis sobreañadida. En estos pacientes se han observado concentraciones de bilirrubina superiores a 513 µmol/L (30 mg/100 ml), que no implican necesariamente un pronóstico desfavorable.

La neutropenia y la linfopenia son transitorias y van seguidas de linfocitosis relativa. Durante la fase aguda son frecuentes los linfocitos atípicos (entre 2 y 20%). En los pacientes con hepatitis vírica aguda es importante determinar el tiempo de protrombina (*prothrombin time*, PT), porque un aumento de este parámetro puede poner de manifiesto un grave trastorno de la función de síntesis, que a su vez indica la existencia de una necrosis hepatocelular extensa e implica un pronóstico peor. A veces puede detectarse un aumento del PT con sólo ligeras elevaciones de las concentraciones séricas de aminotransferasas y de bilirrubina. La náusea y el vómito prolongados, la ingestión insuficiente de hidratos de carbono y las reservas insuficientes de glucógeno hepático son factores que pueden contribuir a la hipoglucemia que se observa ocasionalmente en los pacientes con hepatitis vírica grave. La fosfatasa alcalina sérica puede ser normal o estar sólo ligeramente elevada, mientras que en la hepatitis vírica aguda no complicada es raro que descienda la albúmina sérica. En algunos pacientes se ha constatado esteatorrea leve y transitoria, así como ligera microhematuria y proteinuria mínima.

Durante la hepatitis vírica aguda es frecuente una difusa y ligera elevación de la globulina gamma. Durante la fase aguda de la hepatitis, las IgG e IgM séricas están aumentadas en alrededor de la tercera parte de los pacientes, aunque la elevación de IgM es más característica de la hepatitis A aguda. Durante el periodo agudo de la hepatitis vírica pueden detectarse anticuerpos contra el músculo liso y contra otros elementos celulares y ocasionalmente se comprueban títulos bajos de factor reumatoide, anticuerpos antinucleares y anticuerpo heterófilo. En las hepatitis C y D pueden aparecer anticuerpos antimicrosomas de hígado y riñón (anti-LKM); sin embargo, la clase de anticuerpos anti-LKM es diferente en cada tipo de hepatitis y en ambos casos también difiere de los que se detectan en la hepatitis crónica autoinmunitaria de tipo 2 (cap. 300). Los autoanticuerpos presentes en la hepatitis vírica son inespecíficos y pueden aparecer en el curso de otras enfermedades víricas y generales. Por el contrario, los anticuerpos específicos de virus, que aparecen durante la infección por virus de hepatitis o después de ésta, son marcadores serológicos con utilidad diagnóstica.

Como ya se dijo, actualmente se dispone de pruebas serológicas que permiten establecer el diagnóstico de hepatitis A, B, D y C, pero en la práctica clínica habitual no se dispone de pruebas para detectar el HAV en heces o en suero. Por tanto, el diagnóstico de hepatitis de tipo A se basa en la identificación de anti-HAV IgM durante la fase aguda de la enfermedad (fig. 298-2). En este análisis, el factor reumatoide puede originar falsos positivos.

Se puede diagnosticar una infección por HBV detectando HBsAg en el suero. En raras ocasiones, la concentración de HBsAg es demasiado baja para ser detectada durante la infección aguda por el virus de la hepatitis B, incluso con la actual generación de inmunoanálisis de alta sensibilidad. En estos casos, el diagnóstico puede establecerse por la presencia de IgM del antígeno central de hepatitis B.

El título del HBsAg tiene poca relación con la gravedad clínica de la enfermedad. Es más, puede existir una correlación inversa entre la concentración sérica de HBsAg y el grado de lesión hepatocelular. Por ejemplo, los títulos son más altos en pacientes inmunodeprimidos, más bajos en la hepatopatía crónica (aunque más altos en las formas leves de hepatitis crónica que en las graves) y muy bajos en la hepatitis aguda fulminante. Estas observaciones sugieren que, en la hepatitis B, el grado de lesión hepatocelular y la evolución clínica guardan quizá más relación con las variaciones en la respuesta inmunitaria del paciente frente al HBV que con la cantidad de HBsAg circulante. Sin embargo, en las personas inmunocompetentes existe una correlación entre los marcadores de *multiplicación* del HBV y la lesión hepática (véase más adelante en este capítulo).

Otro marcador serológico que puede ser valioso en los pacientes con hepatitis B es el HBeAg, que encuentra su principal utilidad clínica como índice del grado de infecciosidad. Como el HBeAg está presente de modo constante durante la fase temprana de la hepatitis B aguda, su determinación está indicada sobre todo en el seguimiento de la infección crónica.

En los pacientes con antigenemia de superficie del HBV de duración desconocida, por ejemplo donantes de sangre en los que se detecta positividad para HBsAg y que son remitidos al médico para estudio, la determinación de la IgM anti-HBc puede ser útil para diferenciar entre una infección aguda o reciente (IgM anti-HBc positiva) o una infección crónica por el HBV (IgM

CUADRO 298-3 CARACTERÍSTICAS SEROLÓGICAS MÁS COMUNES DE LA INFECCIÓN POR HEPATITIS B

HBsAg	Anti-HBs	Anti-HBc	HBeAg	Anti-HBe	Interpretación
+	−	IgM	+	−	Hepatitis B aguda de alta infectividad
+	−	IgG	+	−	Hepatitis B crónica de alta infectividad
+	−	IgG	−	+	1. Hepatitis B aguda tardía o crónica de baja infectividad 2. Hepatitis B sin el antígeno HBeAg ("mutante precentral") (crónica o rara vez aguda)
+	+	+	+/−	+/−	1. HBsAg de un subtipo y anti-HBs heterotípica (común) 2. Proceso de seroconversión de HBsAg a anti-HBs (rara)
−	−	IgM	+/−	+/−	1. Hepatitis B aguda 2. "Ventana" anti-HBc
−	−	IgG	−	+/−	1. Portador de bajo nivel de hepatitis B 2. Hepatitis B en el pasado remoto
−	+	IgG	−	+/−	Recuperación de hepatitis B
−	+	−	−	−	1. Inmunización con HBsAg (después de vacunación) 2. Hepatitis B en el pasado remoto (?) 3. Resultado positivo falso

anti-HBc negativa, IgG anti-HBc positiva). En los pacientes con títulos elevados de factor reumatoide puede existir falsa positividad para IgM del antígeno central de hepatitis B.

En los pacientes con hepatitis B *aguda* es raro detectar anti-HBs en presencia de HBsAg, pero de 10 a 20% de las personas con infección *crónica* por el HBV pueden presentar concentraciones bajas de anti-HBs. Este anticuerpo no está dirigido contra el determinante *a* común de grupo, sino contra el determinante de subtipo heterotípico (p. ej., HBsAg del subtipo *ad* con anti-HBs del subtipo *y*). En casi todos los casos este espectro serológico no puede atribuirse a infección por dos subtipos diferentes del HBV y la presencia de este anticuerpo no puede interpretarse como un anuncio de la depuración inminente del HBsAg. Cuando se detecta este anticuerpo, su presencia carece de significado clínico conocido (véase antes en este capítulo "Virología y etiología").

Tras la inmunización con la vacuna de la hepatitis B, que está compuesta sólo por HBsAg, el único marcador serológico que aparece es el anti-HBs. El **cuadro 298-3** muestra un resumen de los patrones serológicos que suelen encontrarse en relación con la hepatitis B y cómo interpretarlos. Ya se dispone de métodos para detectar DNA del HBV en el hígado y en el suero. Al igual que el HBeAg, el DNA del HBV es un indicador de multiplicación del HBV, pero los análisis de DNA del HBV son más sensibles y cuantitativos. Los análisis de hibridación de primera generación para DNA del HBV tuvieron una sensibilidad de 10^5 a 10^6 viriones/ml, un umbral relativo por debajo del cual la infecciosidad y la lesión hepática son limitadas y por lo general no es detectable HBeAg. En la actualidad, los análisis de DNA del HBV se han modificado desde la hibridación insensible hasta los análisis de amplificación, por ejemplo, el análisis basado en la PCR, que permite detectar un mínimo de 10 o 100 viriones/ml; entre los análisis de PCR disponibles en el comercio, los más útiles son aquellos con una sensibilidad más alta (5 a 10 UI/ml) y el intervalo dinámico más grande (10^0 a 10^9 UI/ml). Con el aumento de la sensibilidad, los análisis de amplificación siguen siendo positivos muy por debajo de los niveles de infectividad y lesión hepática. Estos marcadores son útiles para el seguimiento de la multiplicación del HBV en los pacientes con hepatitis B crónica que reciben quimioterapia antivírica, por ejemplo con interferón o análogos de nucleósido (cap. 300). En las personas inmunocompetentes parece existir una correlación general entre el grado de multiplicación del HBV, puesto de manifiesto por la tasa de DNA del HBV en el suero y la intensidad de la lesión hepática. Hay un paralelismo entre los títulos elevados de DNA del HBV, la expresión marcada de antígenos víricos y la actividad necroinflamatoria en el hígado, salvo que una inmunodepresión interfiera en las respuestas de las células T citolíticas frente a las células infectadas por el virus; el decremento de la multiplicación del HBV con medicamentos antivíricos tiende a asociarse a una mejora de la histología hepática. En los pacientes con hepatitis B crónica, la concentración elevada de DNA del HBV aumenta el riesgo de cirrosis, descompensación hepática y carcinoma hepatocelular (véase más adelante en este capítulo "Complicaciones y secuelas").

En los pacientes con hepatitis C es frecuente la elevación intermitente de las aminotransferasas. Se puede realizar un diagnóstico serológico específico de hepatitis C demostrando la presencia de anti-HCV en el suero. Si se utilizan inmunoanálisis de segunda o tercera generación, se puede detectar anti-HCV en la hepatitis C aguda ya durante la fase inicial de elevación de la actividad de las aminotransferasas. Este anticuerpo puede no detectarse nunca en 5 a 10% de los pacientes con hepatitis C aguda y la concentración de anti-HCV puede hacerse indetectable tras la recuperación de una hepatitis C aguda. En los pacientes con hepatitis C crónica, el anti-HCV se detecta en más de 95% de los casos. La falta de especificidad puede ocasionar confusión en los inmunoanálisis para anti-HCV, sobre todo en personas con una baja probabilidad de infección previa, como son los donadores de sangre voluntarios o en personas con factor reumatoide en la circulación, que puede unirse de manera no específica a los reactivos del análisis; en estas circunstancias se puede utilizar análisis para RNA de HCV el cual permitirá distinguir entre las determinaciones positivas verdaderas y las positivas falsas de anti-HCV. Éste es el análisis más sensible para detectar una infección por el HCV y constituye la norma para establecer un diagnóstico de hepatitis C. El RNA del HCV puede detectarse ya antes de que se produzca la elevación de la actividad de las aminotransferasas y de la aparición del anti-HCV en los pacientes con hepatitis C aguda. Además, en los pacientes con hepatitis C crónica (incluso en algunas personas con pruebas de función hepática normal, es decir, en portadores asintomáticos) el RNA del HCV sigue detectándose indefinidamente, en la mayor parte de las ocasiones de modo continuo y en otras de modo intermitente. En la pequeña minoría de pacientes con hepatitis C carentes de anti-HCV el diagnóstico puede basarse en la detección de RNA del HCV. Si todos estos análisis son negativos y el paciente presenta hepatitis tras una exposición percutánea a sangre o a sus derivados, se debe sospechar el diagnóstico de hepatitis originada por otro microorganismo aún no identificado.

Para detectar el RNA del HCV se necesitan técnicas de amplificación; actualmente se dispone de dos. Una es el análisis del DNA complementario de cadena ramificada (*branched-chain complementary DNA*, bDNA), en el que se amplifica la señal de detección (una enzima detectable colorimétricamente unida a una sonda de DNA complementario). La otra técnica entraña la amplificación del segmento en estudio, es decir, la síntesis de múltiples copias del genoma vírico; lo anterior se puede hacer con PCR o amplificación mediada por transcripción (TMA), en el cual el RNA vírico es transcrito en forma inversa en DNA complementario, para ser amplificado en ciclos repetidos de síntesis de DNA. Ambos se pueden utilizar como análisis cuantitativos y como una medida de la "carga vírica" relativa; PCR y TMA, con una sensibilidad de 10 a 10^2 UI/ml, son más sensibles que el bDNA, con una sensibilidad de 10^3 UI/ml; se dispone de análisis con un amplio intervalo dinámico (10 a 10^7 UI/ml). La determinación del valor del RNA del HCV no constituye un marcador fiable de la intensidad de la enfermedad o del pronóstico, pero es útil para anticipar la reactividad relativa a los antivíricos. Lo mismo es válido para la cuantificación del genotipo del HCV (cap. 300).

Algunos pacientes con hepatitis C tienen anti-HBc aislado en sangre, algo que pone de manifiesto la frecuencia con que determinados grupos de población están expuestos a diversos microorganismos productores de hepatitis y transmitidos por la sangre. En estos casos, el anti-HBc es casi invariablemente del tipo IgG y suele indicar una infección por HBV ocurrida en un pasado remoto (DNA de HBV indetectable) y raras veces una infección actual por el HBV con un nivel bajo de viremia.

La existencia de infección por el HDV puede identificarse demostrando en el hígado el antígeno del HDV o lo que es más práctico, poniendo de manifiesto la seroconversión del anti-HDV (aumento del título o aparición *de novo* de anti-HDV). El antígeno del HDV circulante, también diagnóstico de infección aguda, sólo es detectable, si acaso, durante un breve periodo. Dado que el anti-HDV deja de detectarse una vez que desaparece el HBsAg, es difícil realizar un diagnóstico serológico retrospectivo de infección aguda autolimitada simultánea por HBV y HDV. El diagnóstico precoz de la infección aguda se puede ver dificultado por el retraso en la aparición de anti-HDV, que quizá sea de hasta 30 o 40 días.

Cuando un paciente con hepatitis aguda tiene HBsAg y anti-HDV en el suero, la determinación del tipo de anti-HBc es útil para establecer la relación entre las infecciones por el HBV y el HDV. Aunque la IgM anti-HBc no diferencia de manera *absoluta* la infección aguda por el HBV de la crónica, su presencia es un índice fiable de infección reciente y su ausencia, de infección en un pasado remoto. En la infección aguda simultánea por el HBV y el HDV

CUADRO 298-4 ESTUDIO DIAGNÓSTICO SIMPLIFICADO EN PACIENTES CON HEPATITIS AGUDA

Análisis serológicos en el suero del paciente				
HBsAg	**IgM anti-HAV**	**IgM anti-HBc**	**Anti-HCV**	**Interpretación diagnóstica**
+	−	+	−	Hepatitis B aguda
+	−	−	−	Hepatitis B crónica
+	+	−	−	Hepatitis A aguda superpuesta a hepatitis B crónica
+	+	+	−	Hepatitis A y B agudas
−	+	−	−	Hepatitis A aguda
−	+	+	−	Hepatitis A y B agudas (HBsAg por debajo del umbral de detección)
−	−	+	−	Hepatitis B aguda (HBsAg por debajo del umbral de detección)
−	−	−	+	Hepatitis C aguda

se detectará IgM anti-HBc, mientras que en la infección aguda por el HDV sobreañadida a infección crónica por el HBV, el anti-HBc será del tipo inmunoglobulina G.

Los análisis para detectar RNA del HDV ayudan a establecer si existe multiplicación activa del HDV y el grado de infecciosidad. En algunos países fuera de Estados Unidos se dispone en el comercio de métodos diagnósticos de hepatitis E; en ese país las técnicas diagnósticas se realizan en los *Centers for Disease Control and Prevention*.

Raras veces se precisa o está indicada la biopsia hepática en la hepatitis vírica aguda, salvo cuando hay dudas diagnósticas o clínicas sugerentes de una hepatitis crónica.

Para evaluar la hepatitis vírica aguda se puede aplicar un algoritmo diagnóstico. Un paciente con hepatitis aguda debe ser sometido a cuatro pruebas serológicas: HBsAg, IgM anti-HAV, IgM anti-HBc y anti-HCV **(cuadro 298-4)**. La presencia de HBsAg, con o sin IgM anti-HBc, indica infección por HBV. Si hay IgM anti-HBc, la infección por HBV es aguda. Si no existe IgM anti-HBc, la infección por el HBV se considera crónica. Se puede establecer el diagnóstico de hepatitis B aguda en ausencia de HBsAg si se detecta IgM anti-HBc. El diagnóstico de hepatitis A aguda se basa en la presencia de IgM anti-HAV. Si la IgM anti-HAV coexiste con HBsAg puede establecerse el diagnóstico de infección simultánea por el HAV y el HBV. Si se detecta IgM anti-HBc (con o sin HBsAg), el paciente padece simultáneamente hepatitis A y B agudas, mientras que si no se detecta IgM anti-HBc el paciente padece una hepatitis A aguda sobreañadida a una infección crónica por el HBV. Si se detecta y se confirma la presencia de anti-HCV hay bases para diagnosticar una hepatitis C aguda. En ocasiones, para establecer el diagnóstico es necesario determinar el RNA del HCV o repetir los análisis de anti-HCV a lo largo de la evolución de la enfermedad. La ausencia de cualquier marcador serológico apoya el diagnóstico de hepatitis "no A, no B, no C" si el contexto epidemiológico es el adecuado.

En los pacientes con hepatitis crónica, los análisis iniciales deben ser HBsAg y anti-HCV. La presencia de anti-HCV apoya y la determinación del RNA del HCV confirma, el diagnóstico de hepatitis C crónica. Si se establece un diagnóstico serológico de hepatitis B crónica, para valorar el grado de infecciosidad está indicado realizar análisis de HBeAg y anti-HBe. La determinación de DNA del HBV en estos pacientes proporciona un método más sensible y cuantitativo para valorar la multiplicación vírica y resulta, por tanto, muy útil durante el tratamiento antivírico (cap. 300). En pacientes con hepatitis B crónica, sin HBeAg y actividad normal de aminotransferasa, a menudo se requieren análisis seriados para distinguir entre la portación inactiva y la hepatitis B crónica negativa para HBeAg con actividad vírica y necroinflamatoria fluctuante. En los pacientes con hepatitis B, la determinación de anti-HDV parece útil en las siguientes circunstancias: casos graves y fulminantes, casos crónicos graves, casos de exacerbación similar a una hepatitis aguda en los pacientes con hepatitis B crónica, personas con exposiciones percutáneas frecuentes y personas que viven en zonas donde la infección por HDV es endémica.

PRONÓSTICO

Casi todos los pacientes previamente sanos con hepatitis A se recuperan por completo de su enfermedad sin ninguna secuela clínica. Del mismo modo, en la hepatitis B aguda, de 95 a 99% de los pacientes siguen una evolución favorable y se recuperan por completo. Existen no obstante determinados rasgos clínicos y de laboratorio que anuncian una evolución más complicada y prolongada. Los pacientes de edad avanzada y con enfermedades subyacentes graves pueden seguir una evolución prolongada y tienen más probabilidades de sufrir una hepatitis grave. La aparición como rasgos clínicos iniciales de ascitis y edema periférico o de síntomas de encefalopatía hepática sugiere un mal pronóstico. Además, el alargamiento del PT, la concentración baja de albúmina sérica, la hipoglucemia o tasas muy elevadas de bilirrubina, sugieren afección hepatocelular grave. Los pacientes con estas características clínicas y de laboratorio requieren ingreso hospitalario inmediato. La mortalidad en las hepatitis A y B es muy baja (casi 0.1%) pero aumenta en los pacientes de edad avanzada o con enfermedades debilitantes subyacentes. La tasa de mortalidad en los pacientes con hepatitis B aguda cuya situación clínica requiere su ingreso es de 1%. La hepatitis C es menos grave durante la fase aguda que la hepatitis B y la posibilidad de que sea anictérica es mayor; la mortalidad es infrecuente pero se desconoce su tasa exacta. En epidemias de hepatitis E transmitidas a través del agua en India y en el resto de Asia la tasa de mortalidad es de 1 a 2% y hasta de 10 a 20% en mujeres embarazadas. Los pacientes con hepatitis B y D agudas simultáneas no presentan necesariamente una mayor tasa de mortalidad que los afectados sólo por hepatitis B aguda; sin embargo, en varios brotes epidémicos recientes de infección aguda simultánea por HBV y HDV en drogadictos, la tasa de mortalidad ha sido de aproximadamente 5% del total de casos. En los casos de sobreinfección por HDV en una persona con hepatitis B crónica, la probabilidad de sufrir una hepatitis fulminante y de morir aumenta en grado considerable. Aunque la tasa de mortalidad de la hepatitis D no se ha definido con exactitud, en brotes epidémicos de sobreinfección grave por el HDV de poblaciones concretas con alta tasa de portadores de hepatitis B, la tasa de mortalidad ha superado el 20 por ciento.

COMPLICACIONES Y SECUELAS

Una pequeña proporción de pacientes con hepatitis A sufre una *recaída de la hepatitis* al cabo de semanas o meses de haberse recuperado aparentemente de la hepatitis aguda. Las recaídas se caracterizan por recurrencia de los síntomas, elevación de las aminotransferasas, en ocasiones ictericia y eliminación fecal del HAV. Otra forma poco habitual de hepatitis A es la *hepatitis colestática*, caracterizada por ictericia colestática prolongada y prurito. En raras ocasiones las alteraciones en los resultados de las pruebas hepáticas persisten durante muchos meses, incluso más de un año; pero aunque se produzcan estas complicaciones, la hepatitis A es una enfermedad limitada que no evoluciona a hepatopatía crónica. Durante la fase prodrómica de la hepatitis B aguda, aparece en 5 a 10% de los pacientes un síndrome similar a la enfermedad del suero que se caracteriza por artralgias o artritis, erupción, angioedema y en raras ocasiones, hematuria y proteinuria. Este síndrome se produce antes de que emerja clínicamente la ictericia y con frecuencia se diagnostica de manera errónea como enfermedades reumatológicas. El diagnóstico se establece determinando la concentración de aminotransferasas séricas, que prácticamente siempre están elevadas y el HBsAg en el suero. Como ya se dijo, la EMC es un trastorno por inmunocomplejos que complica la hepatitis C crónica y es parte del espectro de las enfermedades linfoproliferativas por linfocitos B, que en raras situaciones evolucionan hasta transformarse en linfoma de células B (cap. 105). También se ha concedido atención a los vínculos entre la hepatitis C y los trastornos cutáneos como la porfiria cutánea tarda y el liquen plano. Se desconoce si existe algún mecanismo de tales vínculos.

La complicación más temible de la hepatitis vírica es la *hepatitis fulminante* (necrosis masiva del hígado), que por fortuna es rara. Se observa predominantemente en las hepatitis B y D y también en la E, pero algunos casos fulminantes raros de hepatitis A ocurren más a menudo en adultos mayores y en personas con alguna hepatopatía crónica subyacente, que incluye, según algunas notificaciones, hepatitis B y C crónicas. La hepatitis B comprende más de 50% de los casos de hepatitis fulminante y una proporción considerable de ellos están vinculados con la infección por HDV y otros casos, con la hepatitis C crónica subyacente. La hepatitis fulminante es rara en la hepatitis C, pero como ya se dijo complica 1 a 2% de todos los casos de hepatitis E y hasta 20% de los casos en mujeres gestantes. Los pacientes suelen presentar signos y síntomas precoces de encefalopatía hepática que puede desembocar en coma profundo. El hígado suele ser pequeño y el PT está muy aumentado. La combinación de decremento rápido del tamaño del hígado, aumento muy rápido de la concentración de bilirrubina y prolongación marcada del PT, incluso con decremento de la concentración de aminotransferasas, junto

con signos clínicos de confusión, desorientación, somnolencia, ascitis y edema, indica que el paciente sufre insuficiencia hepática con encefalopatía. Es frecuente el edema cerebral. Los acontecimientos terminales habituales son compresión del tronco encefálico, hemorragia digestiva, sepsis, insuficiencia respiratoria, colapso cardiovascular e insuficiencia renal. La mortalidad es muy elevada (superior a 80% en los pacientes en coma profundo), pero los enfermos que sobreviven pueden experimentar una recuperación bioquímica e histológica completas. Si se localiza a tiempo un hígado de donante, el trasplante hepático puede salvar la vida a los enfermos con hepatitis fulminante (cap. 304).

Es muy importante documentar la desaparición del HBsAg después de la aparente recuperación de una hepatitis B aguda. Antes de que se dispusiera de métodos de laboratorio adecuados para distinguir entre hepatitis aguda y exacerbaciones agudas de una hepatitis B crónica (*reactivaciones espontáneas*), los datos disponibles sugerían que alrededor de 10% de los pacientes mantenían la positividad del HBsAg durante más de seis meses desde el comienzo clínicamente aparente de una hepatitis B aguda. En la mitad de estas personas, en los años siguientes se comprobaba la desaparición del antígeno de la circulación, pero el otro 5% seguía siendo HBsAg positivo de forma crónica. Observaciones más recientes sugieren que la tasa real de infección crónica posterior a una hepatitis B aguda clínicamente manifiesta es de 1% en adultos jóvenes, normales e inmunocompetentes. Es posible que las estimaciones más elevadas de antes hayan estado sesgadas por la inclusión inadvertida de casos de exacerbación aguda en pacientes infectados crónicamente; estos pacientes con positividad crónica para HBsAg antes de sufrir la exacerbación raras veces experimentan tras ella la seroconversión a la negatividad del HBsAg. Independientemente de que la tasa de cronicidad sea de 10 o 1%, estos pacientes tienen anti-HBc en el suero; el anti-HBs puede no detectarse o detectarse sólo en títulos bajos dirigidos contra el subtipo antigénico de especificidad opuesta (véase antes "Datos de laboratorio", en este capítulo). Estos pacientes pueden 1) ser portadores asintomáticos; 2) presentar una hepatitis crónica leve, o 3) padecer una hepatitis moderada a grave, con o sin cirrosis. La probabilidad de convertirse en portador de HBsAg después de haber sufrido una infección aguda por el HBV es especialmente elevada en recién nacidos, personas con síndrome de Down, pacientes en hemodiálisis crónica y sujetos inmunodeprimidos, incluidos los infectados por el virus de inmunodeficiencia humana.

La *hepatitis crónica* es una complicación tardía importante de la hepatitis B aguda que se presenta en una pequeña proporción de los pacientes con afección aguda pero que es más común en quienes presentan infección crónica sin haber experimentado una enfermedad aguda, como ocurre típicamente después de una infección neonatal o tras una infección en un hospedador inmunodeprimido (cap. 300). Hay ciertos datos clínicos y de laboratorio que sugieren la progresión de una hepatitis aguda hacia una hepatitis crónica: 1) ausencia de resolución completa de síntomas clínicos como anorexia, pérdida de peso y fatiga, así como persistencia de hepatomegalia; 2) presencia de necrosis en puentes o multilobulillar en la biopsia hepática coincidiendo con una hepatitis prolongada y grave; 3) ausencia de normalización completa de aminotransferasas, bilirrubina y globulinas en el suero en los seis a 12 meses que siguen a la enfermedad aguda, y 4) presencia mantenida de HBeAg por más de tres meses y de HBsAg durante más de seis meses después de iniciada la hepatitis aguda.

Aunque la hepatitis D aguda no aumenta el riesgo de paso a la cronicidad de una hepatitis B aguda simultánea, la hepatitis D puede incrementar la gravedad de la hepatitis B crónica. La sobreinfección por hepatitis D puede transformar una hepatitis B crónica asintomática o leve en una hepatitis crónica grave y progresiva y cirrosis; también puede acelerar la evolución de la hepatitis B crónica. Algunas sobreinfecciones por el HDV en pacientes con hepatitis B crónica originan hepatitis fulminante. Aunque las infecciones por el HDV y el HBV se asocian con afección hepática grave, en algunos pacientes solamente producen una hepatitis leve e incluso un estado de portador asintomático y la enfermedad puede volverse indolente después los primeros años de la infección.

Después de infección aguda por HCV, la posibilidad de que persista en la forma de *infección* crónica va de 85 a 90%. Muchos pacientes con hepatitis C crónica no tienen síntomas, pero puede surgir cirrosis hasta en 20% luego de 10 a 20 años de acaecida la enfermedad aguda; en algunas series de casos se notificó cirrosis incluso en la mitad de los enfermos de hepatitis C crónica. A pesar de que esta última forma de la enfermedad comprende como mínimo 40% de los casos de hepatopatía crónica y de enfermos a quienes se realiza un trasplante del hígado por hepatopatía terminal en Estados Unidos y Europa, en la mayoría de los enfermos de hepatitis C crónica las cifras de morbilidad y mortalidad son limitadas en los primeros 20 años de haber comenzado la infección. Es posible que la evolución de la hepatitis mencionada sea influida por genotipos de la hepatitis C, fecha de contagio, duración de la infección, inmunodepresión, consumo excesivo de bebidas alcohólicas como trastorno coexistente, otras infecciones por virus de hepatitis y coinfección por VIH. De hecho, en sujetos con infección por VIH (cap. 182) se identifican con frecuencia cada vez mayor casos de hepatitis B y C crónicas de evolución rápida. En cambio, el HAV o HEV no originan hepatopatía crónica.

Algunas *complicaciones raras* de la hepatitis vírica son pancreatitis, miocarditis, neumonía atípica, anemia aplásica, mielitis transversa y neuropatía periférica. Las personas con hepatitis B crónica, en especial aquéllas que adquirieron la infección durante los primeros años de su vida y en especial quienes son portadores de HBeAg y altas concentraciones de DNA de HBV, tienen un riesgo elevado de padecer carcinoma hepatocelular. El riesgo de carcinoma hepatocelular está también incrementado en los pacientes con hepatitis C crónica, en los cuales está restringido prácticamente a los que tienen cirrosis y aparece varios decenios, casi siempre tres, después del comienzo de la enfermedad (cap. 88). En los niños, la hepatitis B cursa en raras ocasiones como una hepatitis anictérica con una erupción papulosa no pruriginosa en cara, nalgas y extremidades, junto con linfadenopatía (acrodermatitis papular de la infancia o síndrome de Gianotti-Crosti).

Raras veces la hepatitis autoinmunitaria (cap. 300) es desencadenada por un ataque de hepatitis aguda que cede espontáneamente, como sucede después de una hepatitis A, B y C agudas.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Ciertas enfermedades víricas, como la mononucleosis infecciosa o las debidas a citomegalovirus, herpes simple y virus coxsackie, así como la toxoplasmosis, pueden compartir determinadas características clínicas con la hepatitis vírica y originar una elevación de las aminotransferasas séricas y con menor frecuencia, de la concentración de bilirrubina sérica. Análisis como la determinación de anticuerpos heterófilos y las pruebas serológicas para identificar estos microorganismos pueden ser útiles en el diagnóstico diferencial si las determinaciones de HBsAg, anti-HBc, IgM anti-HAV y anti-HCV son negativas. Casi todas las infecciones víricas generales pueden producir elevaciones de las aminotransferasas; otras causas raras de lesión hepática que se confunden con hepatitis vírica son las infecciones por *Leptospira, Candida, Brucella, Mycobacteria* y *Pneumocystis.* Es muy importante recoger con cuidado los antecedentes de toma de medicamentos, puesto que muchos fármacos y algunos anestésicos pueden producir hepatitis aguda o colestasis (cap. 299). La misma importancia tienen los antecedentes inexplicables de "episodios repetidos" de hepatitis aguda, que deben alertar al médico sobre la posibilidad de que el trastorno subyacente sea una hepatitis crónica.

También se requiere tener presente la hepatitis alcohólica, aunque las concentraciones de aminotransferasas séricas no suelen estar tan elevadas y se observan otros estigmas de alcoholismo. La presencia en la biopsia hepática de infiltración grasa, reacción inflamatoria neutrófila y "hialina alcohólica" son datos que apoyan un origen alcohólico de la lesión hepática más que vírico. Dado que la hepatitis aguda puede manifestarse con dolor en el hipocondrio derecho, náusea, vómito, fiebre e ictericia, es frecuente confundirla con colecistitis aguda, coledocolitiasis o colangitis ascendente. Los pacientes con hepatitis aguda toleran mal la cirugía y por tanto es importante excluir este diagnóstico, y en casos poco claros, puede ser necesario realizar una biopsia hepática percutánea antes de la laparotomía. En los ancianos, la hepatitis vírica a menudo se diagnostica como ictericia obstructiva secundaria a coledocolitiasis o a carcinoma del páncreas. Dado que la hepatitis aguda en el anciano puede ser bastante grave y que la mortalidad operatoria es elevada, es necesario realizar un estudio exhaustivo que incluya análisis bioquímicos, estudios radiográficos del árbol biliar e incluso una biopsia hepática para excluir una hepatopatía parenquimatosa primaria. Otra situación clínica que puede remedar una hepatitis aguda es la insuficiencia ventricular derecha con congestión hepática pasiva o los síndromes de hipoperfusión, como el que acompaña a choque, hipotensión grave o insuficiencia ventricular izquierda. En esta amplia gama de trastornos hay que incluir también todos aquéllos que interfieren en el retorno venoso al corazón, como el mixoma auricular, la pericarditis constrictiva, la obstrucción de las venas suprahepáticas (síndrome de Budd-Chiari) o la enfermedad venooclusiva. Las manifestaciones clínicas suelen diferenciar estos trastornos vasculares de la hepatitis vírica. Durante el embarazo pueden confundirse con la hepatitis vírica el hígado graso agudo del embarazo, la colestasis del embarazo, la eclampsia y el síndrome HELLP

(*h*emólisis, alteración de los análisis hepáticos [*elevated liver tests*] y descenso (*l*ow) de las *p*laquetas). En muy raras ocasiones, los tumores con metástasis hepáticas pueden remedar una hepatitis vírica aguda e incluso fulminante. En ocasiones se confunden con la hepatitis trastornos genéticos o metabólicos del hígado (como la enfermedad de Wilson o la deficiencia de antitripsina α_1) y también el hígado graso no alcohólico.

Rx HEPATITIS VÍRICA AGUDA

En la hepatitis B, casi 99% de los adultos previamente sanos que presentan un cuadro clínico evidente de hepatitis aguda se recuperan completamente; por lo tanto, es poco probable que el tratamiento antivírico mejore las tasas de recuperación y no es necesario emplearlo. En los casos raros de hepatitis B aguda grave, se ha intentado con éxito el tratamiento con lamivudina (en dosis de 100 mg/día por vía oral), uno de los análogos de nucleósido empleados para el tratamiento de la hepatitis B crónica (cap. 300). Aunque no se han realizado estudios clínicos para documentar la eficacia de este método y a pesar de que la hepatitis B aguda grave no representa una indicación aprobada para el tratamiento y no se ha determinado la duración de éste, la mayoría de los expertos recomienda instaurar tratamiento antivírico en la hepatitis B aguda grave, pero no en la leve a moderada. En los casos típicos de hepatitis C aguda, la recuperación es rara y la evolución a la hepatitis crónica es la norma; los metaanálisis de pequeños estudios clínicos sugieren que el tratamiento con interferón alfa (tres millones de unidades por vía subcutánea tres veces por semana) es benéfico, pues reduce considerablemente la tasa de cronicidad al inducir respuestas mantenidas en 30 a 70% de los pacientes. En un estudio multicéntrico de 44 sujetos con hepatitis C sintomática aguda en Alemania, la administración intensiva de interferón alfa (cinco millones de unidades en plano subcutáneo todos los días durante cuatro semanas, para seguir con la misma dosis tres veces por semana, otras 20 semanas) en un promedio de tres meses después de la infección, produjo un índice de respuesta virológica sostenida de 98%. En este estudio se recomienda tratar la hepatitis C aguda, pero no se precisa la duración del tratamiento ni el momento para iniciarlo. Muchos expertos optan por el régimen de 24 semanas (iniciando dos a tres meses después del inicio) identificado como el mejor tratamiento de la hepatitis C crónica, que es la administración de interferón pegilado de larga acción más ribavirina, un análogo de nucleósido. La eficacia de esta combinación es mayor que la de la monoterapia estándar a base de interferón (véanse las dosis en el cap. 300). Dada la intensa reducción que se ha producido en los dos últimos decenios en la frecuencia de la hepatitis C aguda, ya son raras las oportunidades para identificar y tratar a los pacientes con esta enfermedad, excepto en usuarios de drogas inyectadas. No obstante, los epidemiólogos de los hospitales todavía deberán atender a profesionales sanitarios que se pinchan accidentalmente con agujas contaminadas con hepatitis C; vigilando la elevación de los niveles de ALT y del RNA del HCV después de estos accidentes es posible identificar la aparición de la hepatitis C aguda (riesgo de casi 3%) y en este caso debe iniciarse el tratamiento.

Aparte de estas consideraciones terapéuticas específicas, en gran parte de los casos de hepatitis vírica aguda típica no suele ser necesario ningún tratamiento específico. Aunque las formas clínicas graves exigen hospitalización, la mayoría de los pacientes no precisa atención hospitalaria. El reposo en cama estricto y prolongado no es esencial para la recuperación total, pero muchos pacientes mejoran con una restricción de la actividad física. Es deseable que la dieta sea hipercalórica y dado que muchos pacientes sienten náusea al final del día, el aporte calórico principal se tolera mejor por la mañana. La nutrición intravenosa es necesaria en la fase aguda si el paciente sufre vómito persistente y no puede alimentarse adecuadamente por vía oral. Hay que evitar los medicamentos que causan reacciones adversas, como colestasis y aquéllos que son metabolizados por el hígado. Si surge prurito intenso es útil la colestiramina, resina que secuestra sales biliares. El tratamiento con glucocorticoides no es de utilidad en la hepatitis vírica aguda, incluso en los casos graves que se acompañan de *necrosis conectora* y puede ser nocivo e incluso aumentar el riesgo de cronicidad (p. ej., para la hepatitis C aguda).

Casi nunca es necesario el aislamiento físico de los pacientes con hepatitis en una habitación y baño individual, salvo en los casos de hepatitis A o E con incontinencia fecal o de hepatitis B (con o sin hepatitis D concomitante) o C con hemorragia profusa y no controlada. Debido a que la mayoría de los pacientes hospitalizados con hepatitis A no excretan el HAV por las heces o lo hacen en muy pequeña cantidad, la posibilidad de que transmitan el HAV durante su ingreso es baja. Por tanto, las incómodas *precauciones enterales no se recomiendan actualmente*. Deben utilizarse guantes para manejar los cómodos o la materia fecal de los pacientes con hepatitis A, pero estas precauciones no difieren de las que se recomiendan en todos los pacientes hospitalizados. En los pacientes con hepatitis B y C hay que hacer hincapié en las precauciones con la sangre, evitando el contacto directo con sangre y otros líquidos corporales por medio del uso de guantes. No son necesarias las precauciones enterales. Nunca se insistirá lo suficiente en la importancia de las precauciones higiénicas sencillas, como el lavado de manos. Las precauciones que se toman con todos los pacientes deben aplicarse a los que tienen hepatitis vírica.

Los pacientes hospitalizados deben ser dados de alta cuando se haya producido una mejoría clínica apreciable, acompañada de un descenso significativo de las cifras de aminotransferasas y de bilirrubina séricas y la normalización del PT. Una elevación ligera de las aminotransferasas no contraindica que el paciente reanude gradualmente su actividad normal.

En la *hepatitis fulminante*, el objetivo del tratamiento es mantener al paciente con vida a través del control del equilibrio hidroelectrolítico, el apoyo circulatorio y respiratorio, el control de la hemorragia, la corrección de la hipoglucemia y el tratamiento de otras complicaciones de la situación de coma, en la esperanza de que se produzca la regeneración y la recuperación del hígado. Se debe restringir el consumo de proteínas y administrar lactulosa o neomicina. Los estudios controlados han demostrado que el tratamiento con glucocorticoides no es eficaz. Asimismo, la exsanguinotransfusión, plasmaféresis, circulación cruzada, perfusión cruzada de hígado porcino, hemoperfusión y los dispositivos de asistencia hepática extracorporales, no han demostrado mejorar las tasas de sobrevida; sin embargo, los cuidados intensivos minuciosos como la antibioticoterapia profiláctica representan un factor que parece mejorarla. Se recurre al trasplante hepático ortotópico cada vez con más frecuencia y los resultados son excelentes en pacientes con hepatitis fulminante (cap. 304).

PROFILAXIS

Ya que las posibilidades terapéuticas en la hepatitis vírica aguda son limitadas y que el tratamiento antivírico de la hepatitis vírica crónica sólo resulta eficaz en algunos enfermos (cap. 300), el énfasis se centra en la prevención por medio de la inmunización. El planteamiento de la profilaxis es diferente para cada tipo de hepatitis vírica. En el pasado, la inmunoprofilaxis se basaba únicamente en la inmunización pasiva con preparaciones de globulinas que contenían anticuerpos y que habían sido sometidas a purificación por medio de fraccionamiento con etanol en frío a partir del plasma de centenares de donantes normales. En la actualidad, las vacunas para la inmunización activa contra las hepatitis A y B son el método preferido de prevención.

Hepatitis A. Se dispone de inmunización pasiva con inmunoglobulina (Ig) y de inmunización activa con una vacuna de virus muertos. Todas las preparaciones de Ig contienen una concentración suficiente de anti-HAV para ser protectoras. Cuando se administra antes de la exposición o durante la fase inicial del periodo de incubación, la Ig previene la hepatitis A clínicamente manifiesta. Para la profilaxis posexposición de contactos íntimos (en el hogar, la actividad sexual o en instituciones) de personas con hepatitis A, se recomienda administrar 0.02 ml/kg tan pronto como sea posible después de la exposición; este proceder es eficaz hasta dos semanas después de la exposición. No es necesario establecer una profilaxis para los contactos ocasionales (oficina, fábrica, colegio u hospital), en la mayoría de las personas mayores, que probablemente serán inmunes, ni en los portadores conocidos de anti-HAV en suero. En guarderías (centros de atención diurna), la detección de casos de hepatitis A en los niños o el personal debe estimular la aplicación de inmunoprofilaxis en el centro y en los familiares de los niños. Cuando se detecta la mayor parte de los brotes epidémicos de hepatitis A que tienen un mismo origen, el periodo de incubación suele estar demasiado avanzado para que la Ig sea eficaz; sin embargo, la profilaxis puede reducir la frecuencia de casos secundarios. En las personas que viajan a zonas tropicales, países en desarrollo o a otras zonas que no forman parte de las rutas turísticas habituales, antes de que se dispusiera de una vacuna se recomendaba la profilaxis con Ig. Cuando el viaje duraba menos de tres meses se administraban 0.02 ml/kg; para viajes más largos, o cuando la residencia se fijaba en estas zonas, se recomendaba una dosis de 0.06 ml/kg cada cuatro a seis meses. La administración de globulina derivada de plasma es inocua; todos los lotes contemporáneos de Ig se someten a procedimientos de inactivación vírica y deben estar libres de RNA de HCV, según lo indiquen los métodos de PCR. La administración intramuscular del lote de Ig no se ha acompañado de transmisión de HBV, HCV ni virus de inmunodeficiencia humana.

Se ha comprobado que una vacuna inactivada con formol, obtenida a partir de una cepa del HAV atenuada en cultivo de tejidos, es inocua, inmunógena y eficaz para prevenir la hepatitis A. Está aprobado su empleo en personas de al menos un año de edad y parece conferir protección adecuada al cabo de cuatro semanas de la primera dosis. Si puede administrarse al menos cuatro semanas antes de que se vaya a producir una posible exposición, como

un viaje a una zona endémica, la vacuna contra la hepatitis A constituye el método de elección para la inmunoprofilaxis *preexposición*. Si el viaje es más inminente, debe administrarse Ig (0.02 ml/kg) en un punto de inyección distinto, junto con la primera dosis de vacuna. Dado que la vacuna proporciona una protección muy duradera (pueden mantenerse concentraciones protectoras de anti-HAV hasta 20 años después de la vacunación), las personas en riesgo permanente (p. ej., que viajen con frecuencia a áreas endémicas o que residan en ellas durante periodos prolongados) deben vacunarse; la vacuna elimina la necesidad de administrar inyecciones repetidas de Ig. Poco después de su introducción, la vacuna de la hepatitis A se recomendaba en los niños que vivían en comunidades con una alta frecuencia de infección por HAV; en 1999, esta recomendación se extendió para incluir a todos los niños que vivían en estados, países y comunidades con elevadas tasas de infección por HAV. Ya desde 2006, el Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización del *U.S. Public Health Service* recomendaba la *vacunación sistemática para la hepatitis A en todos los niños*. Otros candidatos a recibir la vacuna de la hepatitis A son personal militar, poblaciones con brotes epidémicos cíclicos de hepatitis A (p. ej., los nativos de Alaska), empleados de centros de atención diurna, cuidadores de primates, trabajadores de laboratorio expuestos a la hepatitis A o a muestras de heces, niños de comunidades con gran frecuencia de hepatitis A y pacientes con hepatopatía crónica.

Dado el incremento del riesgo de hepatitis A fulminante (observada en algunas experiencias, pero no confirmada por otras) en los pacientes con hepatitis C crónica, este grupo también se ha señalado como candidato para recibir la vacuna de la hepatitis A. Otros grupos de población que presenten un aumento del riesgo de sufrir la infección también deben ser vacunados, como los varones homosexuales, los adictos a drogas por vía parenteral y los pacientes con trastornos de la coagulación que precisan de la administración frecuente de concentrados de factores de coagulación. Las recomendaciones en cuanto a dosis y frecuencia varían según los dos preparados disponibles (**cuadro 298-5**); ambos se administran por vía intramuscular. Se ha descrito que la vacuna de la hepatitis A es eficaz para prevenir los casos secundarios de hepatitis A aguda en los contactos domésticos (convivientes) del paciente, aunque su utilidad como profilaxis en otras situaciones posexposición todavía no se ha demostrado.

Hepatitis B. Hasta 1982, la prevención de la hepatitis B se basaba en la inmunoprofilaxis *pasiva*, ya fuera con Ig ordinaria, con bajo contenido de anti-HBs o con inmunoglobulina de la hepatitis B (*hepatitis B immune, globulin*, HBIG), con título elevado de anti-HBs. Nunca se ha demostrado y sigue siendo cuestionable, la eficacia de la Ig ordinaria; se ha puesto incluso en duda la eficacia de la HBIG, demostrada en varios ensayos clínicos y su contribución parece limitarse a reducir la frecuencia de la *enfermedad* clínica, no a prevenir la *infección*. La primera vacuna para la inmunización *activa*, que apareció en 1982, se obtuvo a partir de partículas esféricas de 22 nm purificadas no infecciosas de HBsAg, extraídas del plasma de portadores sanos de HBsAg. En 1987, la vacuna obtenida del plasma fue sustituida por una vacuna obtenida por ingeniería genética a partir de una levadura recombinante. Esta última vacuna está formada por partículas de HBsAg no glucosiladas, pero por lo demás indistinguibles del HBsAg natural; en Estados Unidos existen dos vacunas recombinantes autorizadas. Las recomendaciones actuales para su empleo profiláctico pueden dividirse en función de que se apliquen antes o después de la exposición.

CUADRO 298-5 CALENDARIO DE VACUNACIÓN CONTRA HEPATITIS A

Edad en años	Núm. de dosis	Dosis	Calendario en meses
HAVRIX (GlaxoSmithKline)[a]			
1-18	2	720 ELU[b] (0.5 ml)	0, 6-12
≥19	2	1 440 ELU (1.0 ml)	0, 6-12
VAQTA (Merck)			
1-18	2	25 U (0.5 ml)	0, 6-18
≥19	2	50 U (1.0 ml)	0, 6-18

[a] Una combinación de esta vacuna de hepatitis A y la vacuna de la hepatitis B, TWINRIX, está indicada para la protección simultánea contra estos dos virus en los adultos (edad ≥18 años). Cada dosis de 1.0 ml contiene 720 ELU[b] de vacuna de la hepatitis A y 20 μg de vacuna de la hepatitis B. Estas dosis son recomendadas en los meses cero, uno y seis.
[b] Unidades de enzimoinmunoanálisis (*enzyme-linked immunoassay units*).

CUADRO 298-6 ESQUEMAS DE VACUNACIÓN CONTRA LA HEPATITIS B DESPUÉS DE LA EXPOSICIÓN

Edad en años	Número de dosis	Dosis	Esquema, meses
RECOMBIVAX-HB (Merck)[a]			
Lactantes, niños (<1-10 años)	3	5 μg (0.5 ml)	0, 1-2, 4-6
Adolescentes (11-19 años)	3 o 4	5 μg (0.5 ml)	0-2, 1-4, 4-6 *o* 0, 12, 24 *o* 0, 1, 2, 12
	o		
	2	10 μg (1.0 ml)	0.4-6 (edad 11-15)
Adultos (≥20 años)	3	10 μg (1.0 ml)	0-2, 1-4, 4-6
Pacientes en hemodiálisis[b]			
<20 años	3	5 μg (0.5 ml)	0, 1, 6
≥20 años	3	40 μg (4.0 ml)	0, 1, 6
ENGERIX-B (GlaxoSmithKline			
Lactantes, niños (<1-10 años)	3 o 4	10 μg (0.5 ml)	0, 1-2, 4-6 *o* 0, 1, 2, 12
Adolescentes (10-19 años)	3 o 4	10 μg (0.5 ml)	0, 1-2, 4-6 *o* 0, 12, 24 *o* 0, 1, 2, 12
Adultos (≥20 años)	3 o 4	20 μg (1.0 ml)	0-2, 1-4, 4-6 0, 1, 2, 12
Pacientes en hemodiálisis[b]			
<20 años	4	10 μg (0.5 ml)	0, 1, 2, 6
≥20 años	4	40 μg (2.0 ml)	0, 1, 2, 6

[a] Este laboratorio fabrica una combinación autorizada de vacuna de la hepatitis B y vacuna contra *Haemophilus influenzae* tipo B y *Neisseria meningitidis*, Comvax, para utilizarse en lactantes y niños pequeños. Sírvase consultar en el instructivo del producto la dosis y el esquema.
[b] Este grupo también incluye otras personas inmunodeficientes.
[c] Este laboratorio fabrica dos vacunas de la hepatitis B combinada: 1) Twinrix, vacuna de la hepatitis B recombinante más vacuna de la hepatitis A inactivada, que está indicada para la protección simultánea contra estos dos virus en los adultos (edad ≥18 años). Cada dosis de 1.0 ml contiene 720 ELU[b] de vacuna de la hepatitis A y 20 μg de vacuna de la hepatitis B. Estas dosis se recomiendan en los meses cero, uno y seis. 2) Pediatrix, vacuna de la hepatitis B recombinante más difteria y toxoide tetánico, tos ferina y poliovirus inactivado, está indicada para utilizarse en lactantes y niños pequeños. Sírvase consultar en el instructivo del producto dosis y esquemas.

La profilaxis contra la hepatitis B *previa a la exposición* en situaciones de exposición frecuente (profesionales sanitarios con riesgo de contacto con sangre, pacientes y personal de unidades de hemodiálisis, personas que viven o trabajan en instituciones dedicadas a la atención de minusválidos, drogadictos por vía parenteral, presos con largas condenas de reclusión, varones homosexuales y personas heterosexuales promiscuas, enfermos que, como los hemofílicos, precisan tratamiento prolongado con cantidades elevadas de derivados sanguíneos, contactos domésticos y sexuales de portadores de HBsAg, personas que viven en zonas endémicas o que viajan con frecuencia a éstas, niños menores de 18 años que no hayan sido vacunados y niños no vacunados nativos de Alaska o de las islas del Pacífico o que convivan con inmigrantes de la primera generación procedentes de países endémicos) debe realizarse con tres inyecciones intramusculares (en el deltoides, no en el glúteo) de vacuna contra la hepatitis B en los meses cero, uno y seis (en el **cuadro 298-6** se resumen otros programas opcionales). El embarazo *no* supone una contraindicación para recibir la vacuna. En zonas poco endémicas para HBV, como Estados Unidos, la estrategia de vacunar a las personas pertenecientes a grupos de alto riesgo no se ha mostrado eficaz a pesar de que se dispone de vacunas contra la hepatitis B seguras y eficaces. La incidencia de nuevos casos de hepatitis B continúa aumentando en Estados Unidos después de la introducción de las vacunas; menos de 10% de las personas incluidas en los grupos de alto riesgo han sido vacunadas realmente y casi 30% de las personas que contraen hepatitis B aguda esporádica no pertenecen a ningún grupo de alto riesgo. Por tanto, para influir sobre la frecuencia de la infección por el HBV en una zona poco endémica, como Estados Unidos, se aconseja la vacunación universal en la infancia. En los niños no vacunados nacidos después de la implantación de la vacunación universal en la primera infancia se aconseja vacunar al comienzo de la adolescencia, a los 11 o 12 años de edad; esta recomendación se ha extendido hasta incluir a todos los niños no vacunados entre los cero y 19 años. En áreas en que es hiperendémico el HBV, como Asia, la vacunación universal de los niños ha originado una disminución notable (10 a 15 años) en el índice de hepatitis B y sus complicaciones.

Hay dos vacunas recombinantes contra la hepatitis B que son comparables. Una de ellas contiene 10 μg de HBsAg (Recombivax-HB) y la otra, 20 μg de HBsAg (Engerix-B). Las dosis recomendadas para cada inyección difieren en-

tre ambos preparados (cuadro 298-6). También se dispone de combinaciones de vacuna de la hepatitis B con otras vacunas infantiles (cuadro 298-6).

En las personas no vacunadas que se exponen al HBV se recomienda realizar profilaxis *después de la exposición* por medio de una combinación de HBIG (para obtener rápidamente títulos elevados de anti-HBs circulante) y de vacuna contra la hepatitis B (para conseguir una inmunidad duradera y aprovechar la posible eficacia de la vacuna para atenuar la enfermedad clínica si se administra tras el contagio). En el caso de la exposición *perinatal* de niños nacidos de madres HBsAg-positivas se debe administrar por vía intramuscular una dosis única de 0.5 ml de HBIG en el muslo *inmediatamente después del nacimiento*, seguida de un tratamiento completo con tres inyecciones de vacuna recombinante contra la hepatitis B (véanse antes en este capítulo las dosis), la primera de las cuales se administrará dentro de las primeras 12 h de vida. En las personas que hayan sufrido una inoculación percutánea directa o una exposición transmucosa a sangre o líquidos corporales positivos para HBsAg (p. ej., *pinchazos accidentales con aguja*, otras inoculaciones a través de una mucosa o ingestión), se administrará lo antes posible una dosis única intramuscular de 0.06 ml/kg de HBIG, seguida de un tratamiento completo de vacunación contra la hepatitis B que se iniciará antes de que transcurra una semana. En las personas que hayan sufrido una exposición por *contacto sexual* con un enfermo con hepatitis B aguda, debe administrarse una dosis única por vía intramuscular de 0.06 ml/kg de HBIG antes de que hayan pasado 14 días desde la exposición, seguida de un tratamiento completo de vacunación. Si se recomienda aplicar HBIG y vacuna contra la hepatitis B pueden administrarse simultáneamente pero en lugares separados.

No se sabe cuánto dura exactamente la protección de la vacuna contra la hepatitis B; sin embargo, alrededor de 80 o 90% de los sujetos inmunocompetentes que han sido vacunados conservan tasas protectoras de anti-HBs durante al menos cinco años y de 60 a 80% durante 10 años. Después, incluso si deja de detectarse el anti-HBs, persiste la protección contra la hepatitis B clínicamente manifiesta, contra la antigenemia de superficie de la hepatitis B y contra la infección crónica por el HBV. En la actualidad no se recomienda administrar de forma sistemática dosis de *refuerzo*, salvo en las personas inmunodeprimidas en las que no se detecte anti-HBs o en las personas inmunocompetentes que sigan expuestas a posibles inoculaciones con material HBsAg-positivo tras la desaparición de anti-HBs. En concreto, en el caso de los pacientes en hemodiálisis se recomienda la determinación anual de anti-HBs tras la vacunación; se aconseja administrar dosis de recuerdo cuando la concentración de anti-HBs desciende por debajo de 10 mUI/ml. Como ya se dijo, para personas expuestas al riesgo de presentar hepatitis A y B, se cuenta con una vacuna combinada que contiene 720 U de enzimoinmunoensayo ligado a enzima de HAV inactivada y 20 μg de HBsAg obtenido por bioingeniería (se aplica en los meses cero, uno y seis).

Hepatitis D. La infección por hepatitis D puede prevenirse vacunando contra la hepatitis B a las personas predispuestas. No hay un solo producto disponible para realizar inmunoprofilaxis de la sobreinfección por el HDV en los portadores de HBsAg; en estos casos se recomienda evitar las exposiciones percutáneas y excluir los contactos íntimos con personas que padezcan la infección por el virus de hepatitis D.

Hepatitis C. Se ha comprobado que la Ig no previene eficazmente la hepatitis C y ya no se recomienda su uso en la profilaxis posexposición en casos de exposición perinatal, por pinchazo o por vía sexual. Aunque se ha obtenido un prototipo de vacuna que induce anticuerpos contra las proteínas de la envoltura del HCV, actualmente en la práctica no se debe utilizar ninguna vacunación contra la hepatitis C. La heterogeneidad marcada por el genotipo y las cuasiespecies, así como la celeridad con que este virus evade los anticuerpos neutralizantes a consecuencia de la rapidez de sus mutaciones, hacen que este virus constituya un objetivo difícil para conseguir la inmunoprofilaxis con una vacuna. Se ha logrado prevenir la hepatitis C postransfusional por medio de una serie de medidas aplicadas a lo largo del tiempo: exclusión de los donantes retribuidos y utilización del suministro proporcionado por donantes voluntarios; estudio sistemático de la sangre donada con marcadores sustitutos, como la ALT (que ya no se recomienda) y el anti-HBc, que son marcadores que identifican un segmento de la población de donantes con un riesgo elevado de sufrir infecciones de transmisión sanguínea; exclusión de donantes pertenecientes a grupos de alto riesgo de SIDA y aplicación de pruebas de cribado de anti-VIH y análisis progresivamente más sensibles para detectar infecciones por virus de hepatitis C.

En ausencia de inmunización activa o pasiva, la prevención de la hepatitis C se basa en cambios de conducta y toma de precauciones para limitar la exposición a personas infectadas. Las recomendaciones emitidas para identificar a los pacientes con hepatitis clínicamente asintomática como candidatos a recibir tratamiento médico tiene como beneficio secundario el permitir identificar a las personas cuyos contactos podrían estar en riesgo de infectarse. Se ha recomendado un programa para identificar a las personas que fueron transfundidas antes de 1992 con sangre de donantes en los que posteriormente se detectó hepatitis C. Además, se aconseja realizar una determinación de anti-HCV en cualquier persona que recibiera una transfusión de sangre o fuera sometida a un trasplante de órgano antes de la introducción de las pruebas de cribado de segunda generación en 1992, en las personas adictas a drogas parenterales, en los pacientes en hemodiálisis crónica, en quienes presentan trastornos de la coagulación tratados antes de 1987 con factores de coagulación obtenidos de múltiples donantes, en las personas con valores elevados de aminotransferasas, en los profesionales sanitarios expuestos a sangre o agujas contaminadas HCV-positivas y en los niños nacidos de madres HCV-positivas.

En el caso de las parejas sexuales monógamas y estables, la transmisión sexual de la hepatitis C es poco probable y no se recomienda emplear métodos preventivos de barrera. En las personas con múltiples parejas sexuales o con enfermedades de transmisión sexual, el riesgo de adquirir la hepatitis C es mayor, por lo que se recomienda el empleo de métodos de barrera (preservativos de látex). Una persona con hepatitis C no debe compartir con sus parejas sexuales y los miembros de su familia instrumentos como navajas de afeitar, cepillos de dientes y cortauñas. No se recomiendan precauciones especiales en el caso de los niños nacidos de madres con hepatitis C y no es necesario restringir la lactancia materna.

Hepatitis E. No se ha dilucidado si la Ig evita la hepatitis E. Se ha elaborado una vacuna por bioingeniería y está en fase de evaluación en seres humanos.

LECTURAS ADICIONALES

Blum HE, Marcellin P: EASL Consensus Conference on Hepatitis B. J Hepatol 39(Suppl 1):1, 2003

Centers for Disease Control and Prevention: Updated U.S. Public Health Service guidelines for the management of occupational exposures to HBV, HCV, and HIV and recommendations for postexposure prophylaxis. MMWR 50(RR-11):1, 2001

———: General recommendations on immunization: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices and the American Academy of Family Physicians. MMWR 51(RR-2):1, 2002

Chen CJ et al: Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. JAMA 295:65, 2006

Chu C-J et al: Hepatitis B virus genotype B is associated with earlier HBeAg seroconversion compared with hepatitis B virus genotype C. Gastroenterology 122:1756, 2002

Consensus Statement: EASL International Consensus Conference on Hepatitis C. J Hepatol 30:956, 1999

Dienstag JL, McHutchison JG: American Gastroenterological Association technical review on the management of hepatitis C. Gastroenterology 130:231, 2006

Ferrari C et al: Immunopathogenesis of hepatitis B. J Hepatol 39(Suppl 1): S36, 2003

Gish RG, Locarnini SA: Chronic hepatitis B: Current testing strategies. Clin Gastroenterol Hepatol 4:666, 2006

Hadziyannis SJ, Vassilopoulos D: Hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. Hepatology 34:617, 2001

Jaeckel E et al: Treatment of acute hepatitis C with interferon alfa-2b. N Engl J Med 345:1452, 2001

Lauer GM, Walker BD: Medical progress: Hepatitis C virus infection. N Engl J Med 345:41, 2001

Lok ASF, McMahon BJ: Chronic hepatitis B. Hepatology 34:1225, 2001

Margolis HS et al (eds): *Viral Hepatitis and Liver Disease.* Atlanta/London, International Medical Press, 2002

Pawlotsky J-M: Molecular diagnosis of viral hepatitis. Gastroenterology 122:1554, 2002

Rehermann B: Immune response in hepatitis B virus infection. Semin Liver Dis 23:21, 2003

Schreiber GB et al: The risk of transfusion-transmitted viral infection. N Engl J Med 334:1685, 1996

Seeff LB: Natural history of chronic hepatitis C. Hepatology 36(Suppl 1):S35, 2002
Strader DB et al: Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C (AASLD practice guidelines). Hepatology 39:1147, 2004
Thimme R et al: Viral and immunological determinants of hepatitis C virus clearance, persistence, and disease. Proc Natl Acad Sci USA 99:15661, 2002
Yang H-I et al: Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma. N Engl J Med 347:168, 2002

299 Hepatitis por sustancias tóxicas y medicamentos

Jules L. Dienstag

La inhalación, ingestión o administración parenteral de muchos fármacos y productos químicos pueden causar lesión hepática. Algunos de estos productos son sustancias tóxicas industriales (p. ej., tetracloruro de carbono, tricloroetileno y fósforo amarillo), octapéptidos termoestables bicíclicos tóxicos de determinadas especies de *Amanita* y *Galerina* (envenenamiento por setas hepatotóxicas) y lo que es más frecuente, medicamentos utilizados para tratar algunas enfermedades. Es fundamental interrogar con detalle a todo paciente con ictericia o alteraciones de la bioquímica hepática sobre el posible contacto con productos químicos en el trabajo o en casa, sobre el uso de medicamentos con o sin receta médica y de remedios herbales o medicina alternativa. Los productos hepatotóxicos dañan al hepatocito de manera directa, por ejemplo, a través de un radical libre o un producto intermedio del metabolismo que causa peroxidación de los lípidos de la membrana y lesiona a la célula. Otra posibilidad es que el fármaco o alguno de sus metabolitos distorsionan la membrana celular u otras moléculas de la célula, bloquean vías bioquímicas o alteran la integridad celular. La interrupción de las bombas de los canalículos biliares permite la acumulación de ácidos biliares endógenos, que lesionan al hígado. Estas lesiones, a su vez, producen necrosis de los hepatocitos; lesionan a los conductos biliares, provocando colestasis o bloquean las vías en las que se desplazan los lípidos, inhiben la síntesis de proteínas o alteran la oxidación mitocondrial de los ácidos grasos, causando acumulación de triglicéridos (lo que se traduce desde el punto de vista histológico en esteatosis microvesicular). En algunos casos, el fármaco sensibiliza a los hepatocitos lábiles a ciertas citocinas tóxicas y las diferencias entre receptores sensibles e insensibles al medicamento se pueden atribuir a polimorfismos en la elaboración de citocinas protectoras que compiten, como se sugirió en el caso de los efectos hepatotóxicos del paracetamol (véase más adelante en este capítulo). Se ha postulado que la lesión hepática gobernada por factores inmunitarios representa otro mecanismo de los efectos tóxicos medicamentosos (véase más adelante en este capítulo). Además, se ha demostrado que la activación de los transportadores nucleares, como el receptor de androstano constitutivo (*constitutive androstane receptor*, CAR), participa en la inducción de los efectos hepatotóxicos de los fármacos. En términos generales se han identificado dos grandes tipos de hepatotoxicidad química: 1) tóxica directa y 2) idiosincrásica.

La mayor parte de los fármacos, que son insolubles en agua, sufren una serie de pasos de transformación metabólica que culminan en una forma hidrosoluble adecuada para su eliminación renal o biliar. Este proceso comienza con la oxidación o la metilación, regulada inicialmente por las oxigenasas de función mixta del citocromo P450 (reacción de fase I), seguida de la glucuronización o sulfatación (reacción de fase II) o la inactivación por el glutatión. La mayor parte de la hepatotoxicidad producida por fármacos es regulada por un metabolito tóxico de la fase I, aunque también puede contribuir la disminución de glutatión, lo que impide la inactivación de compuestos nocivos por la S-transferasa de glutatión.

Según se muestra en el **cuadro 299-1**, la hepatitis por toxicidad directa se manifiesta de manera predecible en los individuos expuestos a la sustancia nociva y depende de la dosis. El periodo de latencia entre la exposición a la sustancia tóxica y la lesión hepática suele ser corto (a menudo unas cuantas horas), aunque las manifestaciones clínicas tardan a veces hasta 24 o 48 h. Los productos que causan hepatitis tóxicas suelen ser venenos o son transformados en el hígado en metabolitos tóxicos. Las sustancias hepatotóxicas directas originan alteraciones morfológicas que son relativamente características y reproducibles para cada uno. Por ejemplo, el tetracloruro de carbono y el tricloroetileno generalmente originan una necrosis zonal centrolobulillar, mientras que la lesión típica de la intoxicación por fósforo amarillo es periportal. Los octapéptidos hepatotóxicos de *Amanita phalloides* suelen producir necrosis hepática masiva. La dosis letal de esta toxina es de 10 mg, aproximadamente la cantidad contenida en el sombrerillo de una sola seta. La tetraciclina, administrada en dosis superiores a 1.5 g/día por vía intravenosa, origina cúmulos microvesiculares de grasa en el hígado. La alteración hepática, que a menudo sólo es una parte de la toxicosis producida por las sustancias hepatotóxicas directas, puede no detectarse sino hasta que aparece la ictericia.

De las reacciones idiosincrásicas por medicamentos, la hepatitis suele ser poco frecuente (uno en 10^3 a 10^5 pacientes) e impredecible, la respuesta no tiene relación con la dosis y puede suceder en cualquier momento durante la exposición o al poco tiempo después de ella. Además de la dificultad de predecir o identificar la hepatotoxicidad idiosincrásica a fármacos, está la aparición de incrementos leves y transitorios no progresivos de aminotransferasas séricas, que muestran resolución si se continúa el uso del fármaco. Esta "adaptación", que sucede por un mecanismo desconocido, se observa en fármacos como isoniazida, valproato, fenilhidantoína e inhibidores de reductasa de 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) (estatinas). En cerca de 25% de los pacientes con reacciones hepatotóxicas idiosincrásicas a medicamentos se producen manifestaciones extrahepáticas de hipersensibilidad, como erupción cutánea, fiebre, leucocitosis y eosinofilia; este hecho, junto con la imposibilidad de predecir la hepatotoxicidad idiosincrásica de los medicamentos, refuerza la hipótesis de que este tipo de reacciones inducidas por fármacos son reguladas inmunitariamente. Sin embargo, datos más recientes sugieren que, en la mayor parte de los casos, incluso las reacciones idiosincrásicas se deben a hepatotoxicidad directa, en este caso de los metabolitos de los medicamentos y no del compuesto original. Los prototipos de las reacciones hepatotóxicas idiosincrásicas, la hepatitis por halotano y la hepatotoxicidad por isoniazida, que con cierta frecuencia se acompañan de manifestaciones de hipersensibilidad, se consideran actualmente reguladas por metabolitos tóxicos que lesionan de manera directa los hepatocitos. En la actualidad, se considera que gran parte de las reacciones idiosincrásicas se deben a diferencias en la reactividad

CUADRO 299-1 PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES ENTRE LOS SÍNDROMES DE GILBERT Y DE CRIGLER-NAJJAR

	Modelos de efecto tóxico directo[a]		Modelos de reacción idiosincrásica[a]			Otros[a]
Características	**(Tetracloruro de carbono)**	**(Paracetamol)**	**(Halotano)**	**(Isoniazida)**	**(Clorpromazina)**	**(Anticonceptivos orales)**
Toxicidad predecible y dependiente de la dosis	+	+	0	0	0	+
Periodo de latencia	Corto	Corto	Variable	Variable	Variable	Variable
Artralgias, fiebre, erupción cutánea, eosinofilia	0	0	+	0	+	0
Morfología hepática	Necrosis, infiltración grasa	Necrosis centrolobulillar	Similar a hepatitis vírica	Similar a hepatitis vírica	Colestasis *con* inflamación portal	Colestasis *sin* inflamación portal, lesiones vasculares

[a] Los fármacos enumerados son ejemplos típicos.

metabólica a sustancias específicas; la susceptibilidad del hospedador es mediada por la cinética de la generación de metabolitos tóxicos, que difiere entre los individuos, probablemente mediada por polimorfismos genéticos en las vías que metabolizan fármacos. Sin embargo, a veces es difícil pasar por alto la existencia de manifestaciones clínicas de una reacción alérgica (eosinofilia hística intensa, autoanticuerpos, etc.). Se han descrito modelos *in vitro* de citotoxicidad linfocítica contra hepatocitos de conejo alterados por medio de incubación con el medicamento potencialmente lesivo. Además, diversos casos de hepatotoxicidad mediada por fármacos se asocian con la aparición de autoanticuerpos, incluido un tipo de anticuerpos contra los microsomas hepáticos y renales, los anti-LKM2, dirigidos contra una enzima del citocromo P450. De modo similar, en algunos casos se ha demostrado que un medicamento o su metabolito se unen a un componente celular del individuo afectado para formar un hapteno; se considera que la respuesta inmunitaria contra este "neoantígeno" interviene en la patogenia de la lesión hepática. Por tanto, algunos expertos subdividen la hepatotoxicosis idiosincrásica por medicamentos en dos tipos: por hipersensibilidad (alérgica) y "metabólica". No obstante, salvo algunas excepciones, es difícil admitir que en la mayor parte de los casos idiosincrásicos de lesión hepática inducida por medicamentos exista una auténtica alergia a fármacos.

Las reacciones idiosincrásicas originan un espectro morfológico más variable que las debidas a tóxicos directos; con frecuencia un mismo medicamento es capaz de originar diferentes lesiones, aunque algunas predominan. Dependiendo del producto implicado, la hepatitis idiosincrásica puede consistir en un cuadro clínico y morfológico indistinguible de la hepatitis vírica (p. ej., halotano) o simular una obstrucción extrahepática de las vías biliares, con datos morfológicos propios de colestasis. La colestasis inducida por fármacos oscila entre los siguientes tipos, ordenados por gravedad creciente: 1) colestasis en banda con lesión hepatocelular limitada (p. ej., los estrógenos, andrógenos 17,α-sustituidos); 2) colestasis inflamatoria (p. ej., fenotiazinas, amoxicilina-ácido clavulánico, oxacilina, eritromicina estolato); 3) colangitis esclerosante (p. ej., después de la infusión intrahepática del quimioterapéutico fluxoridina para el tratamiento de las metástasis hepáticas del carcinoma primitivo de colon), y 4) desaparición de los conductos biliares, colestasis "ductopénica", similar a la que se observa en el rechazo crónico después del trasplante hepático (p. ej., carbamazepina, clorpromazina, antidepresivos tricíclicos). La colestasis puede surgir al unirse los fármacos a transportadores de membrana de los conductillos, al acumularse ácidos biliares tóxicos como consecuencia de la ineficacia de la bomba canalicular o provenir de defectos genéticos en las proteínas de los transportadores canaliculares. También se pueden encontrar alteraciones morfológicas a manera de necrosis hepática confluente (p. ej., metildopa) o, más raramente, granulomas hepáticos (p. ej., sulfamidas). Hay sustancias que provocan esteatosis macrovesicular o microvesicular o esteatohepatitis, que en algunos casos se asocia con disfunción mitocondrial y peroxidación de lípidos. La hepatotoxicosis grave asociada a la esteatohepatitis, muy probablemente producida por toxicosis mitocondrial, se está identificando con frecuencia creciente entre los pacientes que reciben tratamiento antirretrovírico con inhibidores de la transcriptasa inversa (p. ej., zidovudina, didanosina) o inhibidores de proteasa (p. ej., indinavir, ritonavir) para la infección por el VIH (cap. 182). En términos generales es reversible la hepatotoxicidad mitocondrial de estos antirretrovíricos, pero la hepatotoxicidad no reversible e impresionante acompañada de lesión mitocondrial (inhibición de la polimerasa gamma de DNA) fue la causa de insuficiencia hepática aguda detectada en los primeros estudios de fialuridina en seres humanos, un análogo pirimidínico fluorado con potente actividad contra el virus de la hepatitis B. Otro "punto" en que puede surgir la hepatotoxicidad idiosincrásica a fármacos son las células del revestimiento sinusoidal; si son lesionadas, como después de usar dosis altas de quimioterapéuticos (como la ciclofosfamida, el melfalán y el busulfán) administradas antes del trasplante de médula ósea, puede surgir enfermedad venooclusiva.

No todas las reacciones adversas a medicamentos pueden clasificarse como tóxicas o idiosincrásicas. Por ejemplo, los anticonceptivos orales que combinan estrógenos y progestágenos en ocasiones alteran los análisis hepáticos y ocasionalmente producen ictericia. Sin embargo, no causan necrosis ni infiltración grasa, suelen faltar las manifestaciones de hipersensibilidad y la vulnerabilidad a la colestasis inducida por anticonceptivos orales parece estar determinada genéticamente. Esta colestasis inducida por estrógenos es más común en mujeres con colestasis gravídica, trastorno vinculado con defectos genéticos en las proteínas del transportador canalicular vinculado con resistencia a múltiples fármacos. Se han identificado otros casos de hepatotoxicidad por fármacos determinada genéticamente. Por ejemplo, alrededor de 10% de la población tiene un rasgo autosómico recesivo asociado con la ausencia de la enzima 2D6 en el citocromo P450 y presenta un trastorno de la actividad de la enzima debrisoquina-4-hidroxilasa. Como consecuencia de ello, no pueden metabolizar ciertos compuestos como la desipramina, el propranolol y la quinidina, por lo que tienen mayor riesgo de sufrir hepatotoxicosis por estos compuestos.

Algunas formas de hepatotoxicosis medicamentosa son tan raras, es decir, surgen en menos de un caso por 10 000 receptores, que no se manifiestan en estudios clínicos que abarcan sólo algunos miles de receptores y se realizan para lograr el registro de un medicamento. Un ejemplo de hepatotoxicosis medicamentosa idiosincrásica rara pero grave surgió después de la aprobación y el uso generalizado de la troglitazona (un agonista de receptores activador gamma y proliferador peroxisómico), que fue la primera sustancia sensibilizadora a insulina de la familia de la tiazolidinediona en comercializarse. Esta situación de hepatotoxicidad medicamentosa se identificó sólo después que se introdujo en el mercado al fármaco, lo cual destaca la importancia de la vigilancia después de la comercialización, para identificar fármacos tóxicos y tener la opción de retirarlos del mercado. Por fortuna, esta hepatotoxicidad no es característica de las sustancias sensibilizantes a la insulina de segunda generación derivadas de la tiazolidinediona, rosiglitazona y pioglitazona. En estudios clínicos, la secuencia de elevaciones en la aminotransferasa en pacientes tratados con estos medicamentos no fue diferente de la observada en receptores de placebo y los informes aislados de lesión hepática en los pacientes que reciben el medicamento son muy raros.

Debido a que el diagnóstico de hepatitis inducida por medicamentos suele ser de presunción y ya que hay otros muchos trastornos que inducen un cuadro clínico y anatomopatológico similar, puede ser difícil establecer con seguridad la relación causal entre el uso de un medicamento y la aparición subsiguiente de lesión hepática. Esta relación es más convincente en el caso de las hepatotoxinas directas, que con gran frecuencia originan una alteración hepática después de un periodo de latencia breve. En algunas ocasiones pueden reproducirse las reacciones idiosincrásicas administrando de nuevo el medicamento tras un periodo asintomático y comprobando la recurrencia de los síntomas y los signos, así como las alteraciones morfológicas y bioquímicas. Sin embargo, esta medida es éticamente inviable por las reacciones graves potenciales.

En términos generales, la hepatotoxicosis medicamentosa no es más frecuente en personas con hepatopatía crónica subyacente. Las excepciones notificadas son los casos de ácido acetilsalicílico, metotrexato, isoniazida (sólo en algunos casos) y antirretrovíricos contra la infección por virus de la inmunodeficiencia humana.

Rx HEPATOPATÍA TÓXICA Y POR MEDICAMENTOS

El tratamiento en gran parte es de apoyo, excepto en la hepatotoxicidad por paracetamol (véase más adelante en este capítulo). El trasplante hepático salva la vida de pacientes con hepatitis fulminante consecutiva a hepatotoxicidad medicamentosa (cap. 304). Ante las primeras manifestaciones de una reacción adversa se debe interrumpir la administración del medicamento sospechoso. En el caso de sustancias hepatotóxicas directas, la afección hepática no debe hacer que se pase por alto la función del riñón o la de otros órganos, que también pueden poner en riesgo la vida. Nunca se ha demostrado la eficacia de los glucocorticoides para combatir la hepatotoxicosis medicamentosa con signos alérgicos; de la silibinina en casos de intoxicación hepatotóxica por setas y del ácido ursodesoxicólico para tratar la hepatotoxicosis por fármacos colestásicos y por ello no se les recomienda.

En el **cuadro 299-2** se enumeran varios tipos de productos químicos junto con ejemplos del tipo de lesión hepática que producen. Algunos medicamentos provocan lesiones hepáticas tanto agudas como crónicas. Así, oxifenisatina, metildopa e isoniazida se han relacionado con hepatitis crónica moderada o grave y el halotano y metotrexato con algunos casos de cirrosis. Después del tratamiento con clorpromazina, metiltestosterona, tolbutamida y otros fármacos, se ha descrito un síndrome similar a la cirrosis biliar primaria. Las alteraciones de la estructura hepática producidas por la vitamina A, la intoxicación por arsénico, la exposición industrial a cloruro de vinilo o la administración de dióxido de torio pueden causar hipertensión portal en ausencia de cirrosis. Estos tres últimos productos se han relacionado también con el angiosarcoma hepático. Los anticonceptivos orales se han visto implicados en la aparición de adenomas hepáticos y en raras ocasiones, de carcinoma hepatocelular y obstrucción de las venas suprahepáticas (síndrome de Budd-Chiari). Se ha observado otra lesión poco frecuente, la púrpura hepática (quistes de contenido hemático dentro del hígado), en algunos pacientes tratados con esteroides anabólicos. La existencia de estas alteraciones en el hígado amplía el espectro de las lesiones hepáticas inducidas por productos químicos y refuerza la necesidad de realizar una anamnesis exhaustiva de la toma de medicamentos en todos los pacientes con disfunción hepática.

CUADRO 299-2 PRINCIPALES ALTERACIONES EN LA MORFOLOGÍA HEPÁTICA QUE PRODUCEN ALGUNOS MEDICAMENTOS DE USO COMÚN Y SUSTANCIAS QUÍMICAS[a]

Principal cambio morfológico	Clase de fármaco	Ejemplo
Colestasis	Esteroides anabólico	Metiltestosterona
	Antibiótico	Estolato de eritromicina, nitrofurantoína, rifampicina, amoxicilina-ácido clavulánico, oxacilina
	Anticonvulsivo	Carbamazina
	Antidepresor	Duloxetina, mirtazapina, antidepresivos tricíclicos
	Antiinflamatorio	Sulindac
	Antiplaquetario	Clopidogrel
	Antihipertensivo	Irbesartán
	Antitiroides	Metimazol
	Bloqueador de los canales del calcio	Nifedipina, verapamilo
	Inmunosupresor	Ciclosporina
	Lipidorreductor	Ezetimibe
	Oncoterapéutico	Esteroides anabólicos, busulfán, tamoxifén, irinotecán
	Anticonceptivo oral	Noretinodrel con mestranol
	Hipoglucemiante oral	Clorpropamida
	Tranquilizante	Clorpromazina[b]
Esteatosis hepática	Antiarrítmico	Amiodarona
	Antibiótico	Tetraciclina (dosis elevada, intravenosa)
	Anticonvulsivo	Ácido valproico
	Antivírico	Didesoxinucleósidos (p. ej., zidovudina), inhibidores de proteasa (p. ej., indinavir, ritonavir)
	Oncoterapéutico	Asparaginasa, metotrexato
Hepatitis	Anestésico	Halotano[c]
	Antiandrógeno	Flutamida
	Antibiótico	Isoniazida,[c] rifampicina, nitrofurantoína, telitromicina, minociclina, pirazinamida, trovafloxacina[d]
	Anticonvulsivo	Difenilhidantoína, carbamazina
	Antidepresivo	Iproniazida, amitriptilina, imipramina, trazodona, venlafaxina, fluoxetina, paroxetina, duloxetina, sertralina, nefazodona[d]
	Antimicótico	Cetoconazol, fluconazol, itraconazol
	Antihipertensivo	Metildopa,[c] captopril, enalapril, lisinopril, losartán
	Antiinflamatorio	Ibuprofeno, indometacina, diclofenaco, sulindaco, bonfenaco
	Antipsicótico	Risperidona
	Antivírico	Zidovudina, didanosina, estavudina, nevirapina, ritonavir, indinavir
	Bloqueador de los canales del calcio	Nifedipina, verapamilo, diltiazem
	Inhibidor de la colinesterasa	Tacrina
	Diurético	Clorotiazida
	Laxante	Oxifenisatina[c,d]
	Inhibidor de la recaptura de noradrenalina	Atomoxetina
	Hipoglucemiante oral	Troglitazona,[d] acarbosa
Hepatitis/colestasis mixta	Antibiótico	Amoxicilina-ácido clavulánico, trimetoprim-sulfametoxazol
	Antimicótico	Terbinafina
	Inmunosupresor	Azatioprina
	Lipidorreductores	Ácido nicotínico, lovastatina, ezetimida
Tóxico (necrosis)	Analgésicos	Paracetamol
	Hidrocarburos	Tetracloruro de carbono
	Metales	Fósforo amarillo
	Hongos	*Amanita phalloides*
	Solventes	Dimetilformamida
Granulomas	Antiarrítmicos	Quinidina, diltiazem
	Antibióticos	Sulfonamidas
	Anticonvulsivos	Carbamazina
	Antiinflamatorios	Fenilbutazona
	Inhibidor de la xantina oxidasa	Alopurinol

[a] Algunos fármacos producen más de un tipo de lesión hepática y aparecen bajo más de una categoría.
[b] Raras veces se asocia a lesión semejante a la cirrosis biliar primaria.
[c] En ocasiones se relaciona con hepatitis crónica o necrosis hepática conectora o cirrosis.
[d] Ya no se utiliza debido a que produce hepatotoxicidad grave.

A continuación se describen los tipos de reacciones adversas hepáticas causadas por algunos medicamentos.

HEPATOTOXICOSIS POR PARACETAMOL (FÁRMACO TÓXICO DIRECTO)

El paracetamol produce necrosis hepática centrolobulillar grave cuando se ingieren grandes cantidades en intentos de suicidio o de manera accidental por los niños; en Estados Unidos y en Inglaterra, la hepatotoxicidad por paracetamol es la causa más común de insuficiencia hepática aguda. Una sola dosis de 10 a 15 g, en ocasiones menos, produce datos clínicos de lesión hepática. Para que se produzca un trastorno letal y fulminante se requieren 25 g o más, aunque no necesariamente. La concentración sanguínea de paracetamol está relacionada con la intensidad del daño hepático (una concentración superior a 300 µg/ml a las 4 h de la ingestión anuncia lesión grave, mientras que una concentración por debajo de 150 µg/ml indica que la probabilidad de que se produzca lesión hepática es muy baja). En 4 a 12 h después de la ingestión, aparecen manifestaciones como náusea, vómito, diarrea, dolor abdominal y choque. Transcurridas 24 a 48 h, cuando estos síntomas iniciales están desapareciendo, se hace evidente el daño hepático. Las anormalidades máximas y la insuficiencia hepática pueden manifestarse hasta cuatro a seis días después de la ingestión y no son raras las concentraciones de aminotransferasa cercanas a 10 000 U, es decir, concentraciones que sobrepasan con mucho a las observadas en pacientes con hepatitis vírica. Puede haber insuficiencia renal y lesión miocárdica.

El paracetamol se metaboliza principalmente por una reacción de fase II a metabolitos sulfato y glucurónido inocuos; sin embargo, una pequeña proporción se metaboliza en una reacción de fase I a un metabolito hepatotóxico formado a partir del compuesto inicial por CYP2E1 del citocromo P450. Este metabolito, la *N*-acetil-benzoquinona-imida (NAPQI), se neutraliza cuando se une al glutatión "hepatoprotector" para convertirse en el inocuo e hidrosoluble ácido mercaptopúrico, que se elimina por la orina. Cuando se forman cantidades excesivas de NAPQI o cuando las concentraciones de glutatión son bajas, se agotan estas últimas y permiten la unión covalente a las macromoléculas del hepatocito nucleofílico que forman aductos de paracetamol y proteína. Estos aductos, que pueden determinarse en suero por medio de cromatografía líquida de gran sensibilidad y ofrecen perspectivas favorables como marcadores diagnósticos de la hepatotoxicidad por paracetamol. La fijación de paracetamol a las macromoléculas del hepatocito se considera que ocasionan necrosis hepatocítica; se desconocen la secuencia y el mecanismo precisos. La lesión hepática es agravada por la administración previa de alcohol, fenobarbital, isoniazida u otros fármacos; por trastornos que estimulan el sistema de la oxidasa de función mixta o por trastornos como la consunción que reduce las concentraciones hepáticas de glutatión. Se ha demostrado que el receptor xenobiótico (ambiental, sustancia exógena) CAR en un modelo de ratón con hepatotoxicidad al paracetamol, produce enzimas que metabolizan paracetamol y de esta manera, regula y aumenta la hepatotoxicidad. La cimetidina, que inhibe las enzimas del sistema P450, reduce la generación del metabolito tóxico. El alcohol induce a la enzima CYP2E1 del citocromo P450; en consecuencia, las mayores concentraciones del metabolito tóxico NAPQI se producen en alcohólicos crónicos tras la ingestión de paracetamol. Además, el alcohol suprime la producción hepática de glutatión. Por tanto, en alcohólicos crónicos, la dosis tóxica de paracetamol puede ser de un mínimo de 2 g y habrá que advertirles a los pacientes alcohólicos es-

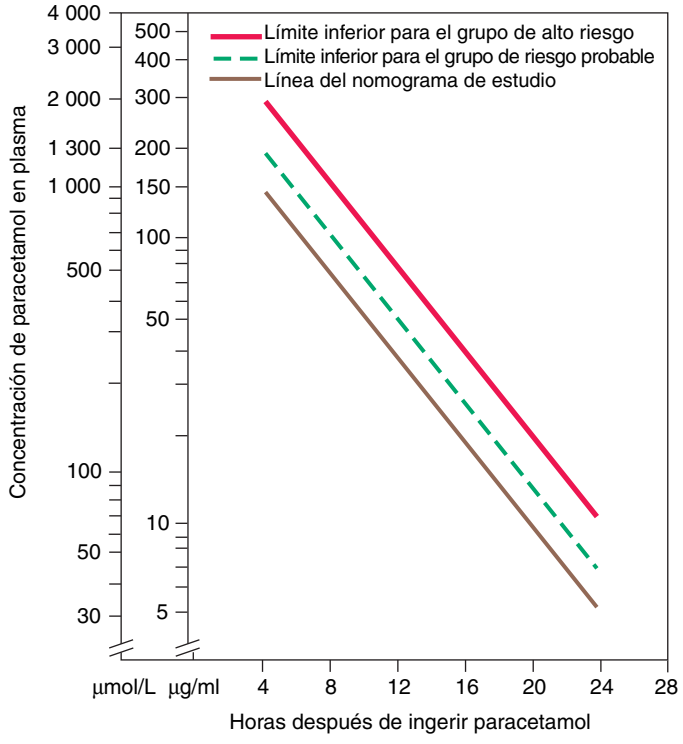

FIGURA 299-1. Nomograma para definir el riesgo de toxicidad del paracetamol en hígado, según la concentración inicial plasmática de este fármaco. *(Con permiso de BH Rumack, H Matthew, Pediatrics 55:871, 1975.)*

pecíficamente sobre los riesgos incluso de dosis estándar de este medicamento. Estos "percances terapéuticos" también se presentan en ocasiones en pacientes con enfermedades febriles graves o síndromes dolorosos; en estas circunstancias, varios días de anorexia y casi ayuno aunados a la administración regular de paracetamol de potencia adicional dan lugar a una combinación de agotamiento de glutatión y concentraciones relativamente elevadas de NAPQI sin que haya un antecedente de sobredosis de paracetamol. En tiempos recientes se identificaron elevaciones de la aminotransferasa en 31 a 44% de sujetos normales tratados durante 14 días con la dosis máxima recomendada de paracetamol, 4 g/día (administradas solas o como parte de una combinación de paracetamol/opiáceos). Resulta irónico que en los pacientes con hepatopatía no alcohólica, el paracetamol administrado en las dosis recomendadas sea el analgésico/antipirético más seguro.

Rx SOBREDOSIS DE PARACETAMOL

El tratamiento de la sobredosis de paracetamol consiste en lavado gástrico, medidas de sostén y administración oral de carbón activado o de colestiramina para impedir la absorción del medicamento residual. Ninguna de estas medidas parece eficaz si se emprenden más de 30 min después de la ingestión del paracetamol; si se aplican, el lavado gástrico debe realizarse antes de la administración oral de los productos citados. A partir de un nomograma (factible en todo servicio de urgencias) **(fig. 299-1)** de los valores de paracetamol en plasma, en función de las horas transcurridas desde la ingestión es posible deducir si la hepatotoxicidad es posible, probable o de alto riesgo. En los pacientes con concentraciones sanguíneas elevadas de paracetamol (>200 µg/ml a las 4 h o >100 µg/ml a las 8 h después de la ingestión), la administración de compuestos con grupos sulfhidrilo (p. ej., cisteamina, cisteína o *N*-acetilcisteína) parece reducir la intensidad de la necrosis hepática. Estos productos proporcionan una reserva de grupos sulfhidrilo que se unen a los metabolitos tóxicos o estimulan la síntesis y la recuperación del glutatión hepático. El tratamiento debe iniciarse antes de transcurridas 8 h desde la ingestión, pero puede ser eficaz incluso si se administra al cabo de 24 o 36 h de la sobredosis. La administración más tardía de compuestos sulfhidrílicos es de dudosa eficacia. El empleo sistemático de *N*-acetilcisteína ha reducido en grado sustancial la frecuencia de la hepatotoxicidad letal por paracetamol. Si se administra por vía oral, la *N*-acetilcisteína se diluye como solución al 5%. Se debe dar una dosis inicial de 140 mg/kg, seguida de otra de 70 mg/kg cada 4 h hasta un total de 15 a 20 dosis. Siempre que se sospeche que un paciente puede tener hepatotoxicosis por paracetamol, se debe buscar ayuda en el centro de toxicología local. El tratamiento debe interrumpirse cuando la concentración plasmática de paracetamol indica que el riesgo de lesión hepática es bajo. Si surgen signos de insuficiencia hepática (como ictericia progresiva, coagulopatía o confusión) a pesar de administrar *N*-acetilcisteína para contrarrestar los efectos tóxicos del paracetamol, quizá la única opción será el trasplante hepático. Datos preliminares sugieren que las concentraciones iniciales de lactato en sangre arterial en los pacientes con insuficiencia hepática aguda permitirán diferenciar a quienes tienen mayor probabilidad de requerir un trasplante de hígado (valores de lactato >3.5 mmol/L) de aquéllos que es probable que sobrevivan sin necesitarlo.

Los que sobreviven a una sobredosis aguda de paracetamol no muestran indicios de secuelas hepáticas. En un pequeño número de pacientes, la administración prolongada o repetida de paracetamol en dosis terapéuticas causa hepatitis crónica y cirrosis.

EFECTOS TÓXICOS DEL HALOTANO EN HÍGADO (REACCIÓN IDIOSINCRÁSICA)

Los efectos tóxicos de este anestésico, aunque ahora son muy raros, constituyeron uno de los ejemplos mejor estudiados y prototípicos de las reacciones tóxicas idiosincrásicas a medicamentos. La administración de halotano, un hidrocarburo anestésico fluorado no explosivo de estructura similar al cloroformo, puede originar necrosis hepática grave en una pequeña proporción de sujetos, muchos de los cuales ya habían estado expuestos a este producto. La imposibilidad de inducir lesiones hepáticas similares en animales, la rareza de la afección hepática en los seres humanos y la aparición tardía de la lesión hepática sugieren que el halotano no es un gas tóxico hepático directo, sino un producto sensibilizante. Sin embargo, las manifestaciones de hipersensibilidad sólo se dan en menos de 25% de los casos. Se ha sugerido la existencia de una predisposición genética que origina reactividad metabólica idiosincrásica y éste parece el mecanismo más verosímil de la hepatotoxicidad por halotano. Los adultos (más que los niños), las personas obesas y las mujeres parecen estar particularmente predispuestos. Durante la semana que sigue a la administración de halotano pueden aparecer fiebre, leucocitosis moderada y eosinofilia. La ictericia suele detectarse al cabo de siete a 10 días después, pero puede aparecer antes en pacientes ya expuestos con anterioridad. La aparición de la ictericia va precedida de náusea y vómito. La hepatomegalia suele ser ligera, pero es frecuente que el hígado sea doloroso a la palpación. Las concentraciones de las aminotransferasas séricas están elevadas. Las alteraciones anatomopatológicas detectadas en la necropsia no difieren de la necrosis masiva del hígado secundaria a hepatitis vírica. La tasa de mortalidad de la hepatitis por halotano se desconoce, pero en los casos con afección grave del hígado oscila entre 20 y 40%. Los pacientes que presentan fiebre elevada de origen no identificado, especialmente si es de aparición tardía o ictericia después de recibir halotano, no deben volver a utilizar este producto. Ya que se han comunicado reacciones cruzadas entre el halotano y el metoxifluorano, este último tampoco debe utilizarse después de las reacciones por halotano. Los hidrocarburos anestésicos halogenados de última generación, que han sustituido al halotano, salvo en contadas excepciones (p. ej., ciertos tipos de cirugía torácica) se asocian con un riesgo menor de hepatotoxicidad.

HEPATOTOXICOSIS POR METILDOPA (REACCIÓN TÓXICA E IDIOSINCRÁSICA)

Alrededor de 5% de los pacientes tratados con este antihipertensivo presentan alteraciones hepáticas leves. Es habitual que estas alteraciones triviales desaparezcan a pesar de seguir administrando el fármaco. En menos de 1% de los pacientes y de una a 20 semanas después de iniciado el tratamiento, se observa una forma aguda de alteración hepática que se parece a una hepatitis vírica crónica o en raras ocasiones, a una reacción colestásica; en la mitad de los casos, el intervalo es de menos de cuatro semanas. En los días que preceden a la ictericia puede haber fiebre, anorexia y malestar general. Es raro que haya erupción cutánea, linfadenopatías, artralgias y eosinofilia. Pocas veces se detectan marcadores serológicos de autoinmunidad y menos de 5% de los pacientes presentan anemia hemolítica con prueba de Coombs positiva. Alrededor de 15% de los enfermos con hepatotoxicidad por metildopa presentan rasgos clínicos, bioquímicos e histológicos propios de una hepatitis crónica moderada o grave, con o sin necrosis en puentes y cirrosis macronodular. Al suspender el medicamento, el trastorno suele remitir. En la actualidad se usa poco la metildopa, pero se han definido con toda exactitud sus efectos tóxicos en el hígado. Algunos antihipertensivos de uso difundido, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (*angiotensin-converting enzyme*, ACE) como el captoprilo y el enalaprilo se han considerado la causa de efectos tóxicos en el hígado (predominantemente colestasis y hepatitis colestásica, pero también lesión hepatocelular). Los antagonistas de los receptores de angiotensina II, como el losartán, probablemente no tengan efectos tóxicos en el hígado, aunque existen informes de que podrían tenerlos.

HEPATOTOXICOSIS POR ISONIAZIDA (REACCIÓN TÓXICA E IDIOSINCRÁSICA)

En aproximadamente 10% de los adultos que reciben el fármaco antituberculoso isoniazida, durante las primeras semanas del tratamiento se producen elevaciones de las aminotransferasas séricas; este fenómeno parece representar una respuesta de adaptación a un metabolito tóxico del medicamento. Ya sea que se mantenga o se interrumpa la administración de isoniazida, estas cifras (casi siempre por debajo de 200 U) se normalizan en pocas semanas. En alrededor de 1% de los pacientes tratados se produce una enfermedad indistinguible de una hepatitis vírica; cerca de 50% de estos episodios aparecen durante los dos primeros meses de tratamiento, mientras que en los demás la enfermedad clínicamente manifiesta puede tardar muchos meses. La biopsia hepática pone de manifiesto alteraciones morfológicas similares a las de la hepatitis vírica o a las de la necrosis hepática. La enfermedad puede ser grave, con una tasa de mortalidad de 10%. La gravedad de la lesión hepática parece relacionarse con la edad y aumenta en grado notable a partir de los 35 años; la mayor frecuencia se da en quienes rebasan los 50 años y la más baja, en los menores de 20. Incluso en los pacientes mayores de 50 años vigilados cuidadosamente durante el tratamiento, sólo en cerca de 2% de los casos se produce hepatotoxicidad, muy por debajo del riesgo estimado en las primeras experiencias. La hepatotoxicidad por isoniazida se ve potenciada por alcohol, rifampicina y pirazinamida. Son raras las manifestaciones de alergia a fármacos, como fiebre, erupción cutánea, eosinofilia u otras. La lesión hepática puede ser producida por un metabolito reactivo de la acetilhidrazina, que a su vez es un metabolito de la isoniazida. Los pacientes que acetilan el medicamento en forma rápida serían más propensos a esta alteración. Contra lo que podría intuirse, en algunos informes se menciona que ocurre lo opuesto; hay mayor probabilidad de que los enfermos que acetilan en forma lenta el fármaco presenten efectos tóxicos en hígado y que éstos sean mucho más graves que los observados en los acetiladores rápidos. A diferencia de lo señalado en reportes anteriores, algunas investigaciones recientes sugieren que los efectos tóxicos en hígado de la isoniazida, así como de las combinaciones de antituberculosos que incluyan a este fármaco, surgen con mayor frecuencia en individuos con hepatitis B crónica subyacente. En unos cuantos pacientes se ha observado una enfermedad que se asemeja a la hepatitis crónica. En individuos que reciben isoniazida es conveniente la vigilancia cuidadosa por medio de estudios de función hepática.

HEPATOTOXICOSIS POR VALPROATO SÓDICO (REACCIÓN TÓXICA E IDIOSINCRÁSICA)

El valproato sódico, un anticonvulsivo útil en el tratamiento del *petit mal* y de otros trastornos convulsivos, se ha relacionado con la aparición de toxicidad hepática grave y en raras ocasiones con muertes, principalmente en niños pero también en adultos. Hasta en 45% de la población de pacientes tratados se han observado elevaciones asintomáticas de las aminotransferasas séricas. Sin embargo, estos cambios "adaptativos" parecen no tener importancia clínica puesto que en la mayoría de los pacientes no se produce hepatotoxicidad grave aunque se continúe el tratamiento. En los pocos pacientes que manifiestan ictericia, encefalopatía y signos de insuficiencia hepática, el estudio del tejido hepático muestra depósito microvesicular de grasa y necrosis hepática en puentes, que son más marcados en la zona centrolobulillar. También puede observarse lesión de los conductos biliares. Lo más probable es que el valproato sódico no sea directamente hepatotóxico, sino que el causante de la lesión hepática sea un metabolito suyo, el ácido 4-pentenoico. Los efectos tóxicos del valproato en el hígado son más comunes en personas con deficiencias de enzimas mitocondriales, y pueden mejorar si se administra carnitina por vía intravenosa, aminoácido que se agota con la administración de valproato.

HEPATOTOXICOSIS POR FENITOÍNA (REACCIÓN IDIOSINCRÁSICA)

La fenitoína (antes difenilhidantoína) es fundamental en el tratamiento de los trastornos convulsivos y en raras ocasiones se ha relacionado con una lesión hepática similar a la hepatitis grave que causa insuficiencia hepática fulminante. En muchos pacientes la hepatitis se acompaña de fiebre elevada, linfadenopatía, erupción cutánea (síndrome de Stevens-Johnson o dermatitis exfoliativa), leucocitosis y eosinofilia, lo que sugiere un mecanismo de hipersensibilidad regulado inmunitariamente. A pesar de estas observaciones hay datos que orientan a que la idiosincrasia metabólica puede ser la causa de la lesión hepática. En el hígado, la fenitoína es transformada por el sistema del citocromo P450 en metabolitos, entre los que figuran óxidos de hidrocarburos aromáticos, electrófilos y muy reactivos. Estos metabolitos son normalmente procesados a su vez por las hidrolasas de epóxido. Una deficiencia (genética o adquirida) de la actividad de estas enzimas permitiría la formación de enlaces covalentes entre óxidos de arena y macromoléculas hepáticas, lo que provocaría la lesión hepática. Independientemente del mecanismo, la alteración hepática suele presentarse antes de dos meses desde el comienzo del tratamiento con fenitoína. Con excepción de la abundancia de eosinófilos en el hígado, el cuadro clínico, bioquímico e histológico se parece al de la hepatitis vírica. En raras ocasiones, el aspecto más destacado de la hepatotoxicosis por fenitoína es la lesión de los conductos biliares, con rasgos llamativos de colestasis intrahepática. En una proporción significativa de pacientes que reciben tratamiento prolongado con fenitoína se han observado elevaciones asintomáticas de aminotransferasas y de fosfatasa alcalina. Algunos consideran que estas alteraciones hepáticas reflejan la gran capacidad que tiene la fenitoína de inducir las enzimas hepáticas y se acompañan histológicamente de tumefacción de los hepatocitos en ausencia de actividad necroinflamatoria o de signos de alteración hepática crónica.

HEPATOTOXICOSIS POR AMIODARONA (REACCIÓN TÓXICA E IDIOSINCRÁSICA)

De 15 a 50% de los pacientes tratados con este potente antiarrítmico presentan ligeras elevaciones de las aminotransferasas séricas, que permanecen estables o disminuyen aunque se mantenga el tratamiento. Estas alteraciones pueden presentarse al cabo de unos días de iniciado el tratamiento o muchos meses más tarde. Parte de los pacientes con elevación de aminotransferasas sufren hepatomegalia y en menos de 5% ocurre una hepatopatía clínica. El rasgo indicativo de un efecto directo del medicamento sobre el hígado, frecuente en la mayoría de los sujetos tratados durante periodos prolongados, es la fosfolipidosis ultraestructural, que no se acompaña de hepatopatía clínica e interferencia en el metabolismo hepático de otros medicamentos, cuando es catalizado por el sistema de oxidasas de función mixta. El fármaco anfifílico catiónico y su principal metabolito, la desetilamiodarona, se acumula en los lisosomas y las mitocondrias de los hepatocitos y en el epitelio de los conductos biliares. La elevación relativamente frecuente de la concentración de aminotransferasas séricas se considera también un efecto hepatotóxico directo, predecible y dependiente de la dosis. Por otra parte, en los raros casos en que ocurre una enfermedad hepática clínicamente evidente y sintomática, se observa una lesión hepática similar a la de la hepatopatía alcohólica. La también llamada lesión hepática seudoalcohólica puede oscilar de la esteatosis a la cirrosis, pasando por una infiltración por neutrófilos con presencia hialina de Mallory, parecida a la hepatitis alcohólica. La identificación por medio de microscopia electrónica de cuerpos laminares lisosómicos cargados de fosfolípidos puede ayudar a distinguir la hepatotoxicidad por amiodarona de la hepatitis alcohólica típica. Este tipo de lesión hepática parece deberse a una idiosincrasia metabólica que motiva la generación de metabolitos hepatotóxicos. Es poco frecuente que sobrevenga un cuadro de lesión hepatocelular aguda de tipo idiosincrásico parecido a hepatitis vírica o colestásica. A veces se han observado granulomas hepáticos. Dado que la amiodarona tiene una semivida muy prolongada, la lesión hepática puede persistir durante meses una vez después de suspender el medicamento.

HEPATOTOXICOSIS POR ERITROMICINA (REACCIÓN IDIOSINCRÁSICA COLESTÁSICA)

El efecto adverso más importante relacionado con la eritromicina, más frecuente en los niños que en los adultos, es una reacción colestásica rara. Aunque la mayor parte de estas reacciones se han asociado con el estolato de eritromicina, existen otros compuestos de eritromicina que también pueden ser la causa. La reacción suele comenzar la segunda o tercera semana del tratamiento y consiste en náusea, vómito, fiebre, dolor en hipocondrio derecho, ictericia, leucocitosis y elevación moderada de las concentraciones de aminotransferasas. El cuadro clínico recuerda una colecistitis aguda o a una colangitis bacteriana. La biopsia hepática pone de manifiesto un grado variable de colestasis, inflamación portal con linfocitos, leucocitos polimorfonucleares y eosinófilos, así como focos dispersos de necrosis de hepatocitos. Los síntomas y las alteraciones de laboratorio suelen ceder al cabo de pocos días de suspendido el tratamiento y durante el seguimiento posterior no se ha apreciado evolución hacia una hepatopatía crónica. El mecanismo exacto de esta reacción no se conoce bien.

HEPATOTOXICOSIS POR ANTICONCEPTIVOS ORALES (REACCIÓN COLESTÁSICA)

La administración de anticonceptivos orales basados en combinaciones de esteroides estrogénicos y progestágenos, origina en una pequeña proporción de pacientes, colestasis intrahepática con prurito e ictericia al cabo de semanas o meses de uso. La predisposición aumenta en las pacientes con ictericia recurrente idiopática del embarazo y prurito intenso del embarazo o con antecedentes familiares de estos trastornos. Los análisis de laboratorio son normales, salvo las pruebas de función hepática y no hay manifestaciones extrahepáticas de hipersensibilidad. La biopsia hepática revela colestasis con

trombos biliares dentro de los canalículos dilatados y una llamativa coloración por bilirrubina de las células hepáticas. Al contrario de lo que sucede en la colestasis inducida por clorpromazina, no hay inflamación portal. La lesión revierte al suspender el medicamento. Los dos componentes esteroideos parecen actuar de manera sinérgica sobre la función hepática, aunque el fármaco responsable principal parece ser el estrógeno. Los anticonceptivos orales están contraindicados en las pacientes con antecedentes de ictericia recurrente del embarazo. Otros procesos relacionados con el tratamiento con anticonceptivos orales son las neoplasias primarias del hígado, casi siempre benignas pero en algunas ocasiones malignas, así como la obstrucción de las venas suprahepáticas y la dilatación periférica de los sinusoides. La hiperplasia nodular focal del hígado no es más frecuente entre mujeres que consumen anticonceptivos.

ESTEROIDES ANABÓLICOS SUSTITUTOS DEL 17,α-ALQUIL (REACCIÓN COLESTÁSICA)

En la mayoría de los pacientes que utilizan estos fármacos (cuya principal indicación terapéutica es la insuficiencia de la médula ósea, pero que son usados subrepticiamente y sin prescripción médica por deportistas con el fin de mejorar su rendimiento) aparecen alteraciones hepáticas leves. El trastorno predominante afecta la función excretoria, pero su mecanismo exacto se desconoce. La ictericia, que parece estar relacionada con la dosis, sólo ocurre en una pequeña proporción de pacientes y puede ser la única manifestación clínica de hepatotoxicidad, aunque pueden observarse también anorexia, náusea y malestar general. El prurito no constituye un síntoma destacado. Las aminotransferasas séricas suelen estar por debajo de 100 U y la concentración de fosfatasa alcalina puede ser normal, estar ligeramente elevada o en menos de 5% de los casos, ser del triple o más del límite máximo de la normalidad. La histología hepática revela colestasis sin inflamación ni necrosis. En algunos pacientes se ha observado dilatación de los sinusoides hepáticos y púrpura hepática. El trastorno colestásico suele corregirse al suspender el tratamiento, aunque se han producido muertes secundarias a la peliosis. Se ha vinculado con adenomas hepáticos y carcinomas hepatocelulares.

HEPATOTOXICOSIS POR TRIMETOPRIM-SULFAMETOXAZOL (REACCIÓN IDIOSINCRÁSICA)

Este antibiótico es de uso común en las infecciones del aparato urinario en personas inmunocompetentes y en la profilaxis y el tratamiento de la neumonía por *Pneumocystis carinii* en personas inmunodeprimidas (receptores de trasplantes, enfermos de SIDA). Conforme se ha incrementado su empleo, ha aumentado también la frecuencia con que se detecta su hepatotoxicidad ocasional. El riesgo es impredecible, pero cuando aparece hepatotoxicidad por trimetoprim-sulfametoxazol, se observa un periodo de latencia relativamente constante de varias semanas y, más tarde, eosinofilia, erupción cutánea y otras características de una reacción de hipersensibilidad. Predomina la necrosis aguda hepatocelular, tanto bioquímica como histológicamente, pero los rasgos de colestasis son bastante frecuentes. A veces se detecta colestasis sin necrosis y muy rara vez, una lesión hepática con colangiolitis intensa. En la mayor parte de los casos la lesión hepática cura de manera espontánea, pero se han comunicado algunas muertes. Esta hepatotoxicidad es atribuible al sulfametoxazol incluido en el medicamento y es de características similares a la que se observa con otras sulfamidas; pueden apreciarse eosinofilia hística y granulomas. El riesgo de efectos tóxicos de trimetoprim-sulfametoxazol en el hígado aumenta en sujetos con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana.

INHIBIDORES DE LA REDUCTASA DE HIDROXI-METILGLUTARIL-COENZIMA A (HMG-COA) (ESTATINAS) (REACCIÓN IDIOSINCRÁSICA MIXTA HEPATOCELULAR Y COLESTÁSICA)

Entre 1 y 2% de los pacientes que toman lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina o alguna de las estatinas actuales para el tratamiento de la hipercolesterolemia experimentan elevaciones (más de tres veces) asintomáticas y reversibles de la actividad de la aminotransferasa. En varios casos se han descrito alteraciones histológicas del tipo de la hepatitis aguda, necrosis centrolobulillar y colestasis centrolobulillar. En una proporción mayor de pacientes, durante las primeras semanas de tratamiento aparecen elevaciones menores de la aminotransferasa. La vigilancia cuidadosa por medio de pruebas de laboratorio permite distinguir a los pacientes con cambios transitorios menores, que pueden continuar el tratamiento, de los que presentan alteraciones más profundas y mantenidas, que deben suspenderlo. Dado que las elevaciones clínicamente significativas de la aminotransferasa son tan raras después del empleo de una estatina, un grupo de hepatólogos expertos recomendó a la *National Lipid Association's Safety Task Force* que no era necesaria la vigilancia por medio de pruebas hepáticas en pacientes tratados con estatina y que no era necesario suspender el tratamiento en pacientes que solamente presentaban elevaciones asintomáticas de la aminotransferasa durante el tratamiento. La hepatotoxicidad de las estatinas no es más acentuada en enfermos con hepatitis C crónica o esteatosis hepática y las estatinas se pueden utilizar sin riesgo en estos casos.

NUTRICIÓN PARENTERAL TOTAL (ESTEATOSIS, COLESTASIS)

Con frecuencia la nutrición parenteral total (*total parenteral nutrition*, TPN) se complica con hepatitis colestásica atribuible a esteatosis, colestasis o colelitiasis (o barro biliar). La esteatosis o la esteatohepatitis puede deberse a un exceso de calorías procedentes de los hidratos de carbono en estos preparados nutricionales y es la forma predominante de hepatopatía asociada a la TPN en los adultos. La frecuencia de esta complicación se ha reducido sustancialmente con la introducción de fórmulas de TPN más equilibradas, que como fuente alternativa de calorías contienen lípidos. La colestasis y la colelitiasis, producidas por la falta de estímulo de la secreción y el flujo biliar que produce la alimentación oral, es la forma predominante de hepatopatía asociada a TPN en los niños, en especial los neonatos prematuros. Con frecuencia, la colelitiasis en estos neonatos es multifactorial y contribuyen a ella otros factores como sepsis, hipoxemia e hipotensión; ocasionalmente, la colestasis inducida por la TPN en neonatos culmina en hepatopatía crónica e insuficiencia hepática. Cuando se producen alteraciones en las pruebas de función hepática asociadas a la TPN en los adultos, la primera intervención debe ser corregir la fórmula de la TPN para aumentar la proporción de lípidos. En los lactantes con colestasis asociada a TPN la adición de alimentación oral puede aliviar el problema. Otras acciones terapéuticas sugeridas, pero de eficacia no comprobada, son la administración de colecistocinina, ácido ursodesoxicólico, *S*-adenosilmetionina y taurina.

"MEDICINA ALTERNATIVA" (HEPATITIS IDIOSINCRÁSICA, ESTEATOSIS)

La popularidad equívoca de productos fitoterapéuticos cuya eficacia no ha sido probada científicamente y la falta de supervisión prospectiva y segura por organismos normativos han dado como resultado casos ocasionales de efectos tóxicos en el hígado; entre algunos de los remedios herbales que pueden ocasionar hepatitis tóxica están Jin Bu Huan (cap. 10), xiao-chai-hu-tang, camedrio, caminera, sen, muérdago, escutelaria, genciana, consuelda (que contiene alcaloides pirrolizidínicos), Ma huang, polen de abeja, raíz de valeriana, aceite de poleo, kawa, celidonia, Impila (*Callilepsis laureaola*), LipoKinetix, Hyroxycut e infusiones herbales. Están bien caracterizadas las lesiones histológicas agudas similares a las de la hepatitis después del consumo de Jin Bu Huan: necrosis hepatocelular focal, infiltración mixta de la tríada porta por mononucleares, necrosis coagulativa, degeneración apoptósica de hepatocitos, eosinofilia hística y esteatosis microvesicular. Las megadosis de vitamina A lesionan el hígado y también lo hacen los alcaloides pirrolizidínicos que suelen contaminar los preparados chinos fitoterapéuticos y que pueden originar una lesión venoocluyente que culmina en obstrucción de los sinusoides de la vena hepática. Algunos medicamentos alternativos inducen efectos tóxicos por medio de sus metabolitos activos, razón por la cual el alcohol y los fármacos que estimulan las enzimas del citocromo P450 pueden intensificar la toxicidad de algunos de estos productos. Por el contrario, algunos medicamentos alternativos también estimulan la acción del citocromo P450 y como consecuencia pueden causar o intensificar los efectos tóxicos de hepatotoxinas medicamentosas reconocidas. Dado el uso generalizado de preparados fitoterapéuticos de los que no se tienen especificaciones precisas es posible que ocurra hepatotoxicidad con frecuencia cada vez mayor; por esta razón, el interrogatorio en busca de los antecedentes medicamentosos en individuos con hepatopatía aguda o crónica debe incluir el uso de estos "productos alternativos" y otros preparados que se adquieren sin receta en las llamadas tiendas naturistas.

TRATAMIENTO CON ANTIRRETROVÍRICOS MUY ACTIVOS CONTRA LA INFECCIÓN POR VIH (EFECTOS TÓXICOS MITOCONDRIALES, IDIOSINCRÁSICOS Y ESTEATOSIS; HEPATOCELULARES, COLESTÁSICOS Y MIXTOS)

La identificación de los efectos tóxicos en el hígado de personas con infección por VIH es complicada, por las otras causas de daño hepático (hepatitis vírica crónica, infiltración grasa, trastornos infiltrativos, infección por micobacterias, etc.), pero la hepatotoxicidad por fármacos que se usan en el tratamiento con antirretrovíricos muy activos (*highly active antiretroviral therapy*, HAART) es un tipo cada vez más frecuente de daño de la glándula en personas afectadas por VIH (cap. 182). No se ha identificado algún antivírico individual como hepatotoxina potente, pero los regímenes combinados, que

incluyen inhibidores de la transcriptasa inversa y de la proteasa, ocasionan hepatotoxicidad en alrededor de 10% de los pacientes tratados. Los medicamentos implicados con más frecuencia son combinaciones de los inhibidores de análogos nucleósidos de la transcriptasa inversa, zidovudina, didanosina y en menor grado, estavudina; inhibidores de proteasa ritonavir e indinavir (y amprenivir cuando se utiliza junto con ritonavir); inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa nevirapina y en menor grado, efavirenz. Estos medicamentos producen sobre todo lesión hepatocelular debido también a la lesión colestática y el empleo prolongado (más de seis meses) de los inhibidores de la transcriptasa inversa se ha relacionado con lesión mitocondrial, esteatosis y acidosis láctica. La hiperbilirrubinemia indirecta, como resultado de la inhibición directa de la actividad conjugadora de bilirrubina por uridindifosfato (*uridine-diphosphate*, UDP)-glucuroniltransferasa, por lo general sin elevación de la aminotransferasa o de las actividades de fosfatasa alcalina, se presenta en casi 10% de los pacientes tratados con el inhibidor de la proteasa indinavir. Es un reto distinguir la repercusión de la hepatotoxicidad por HAART en pacientes con infección por VIH e infección simultánea por virus de la hepatitis a causa de lo siguiente: 1) tanto la hepatitis B crónica como la hepatitis C afectan la evolución natural de la infección por VIH y la respuesta a HAART y 2) HAART tiene una influencia importante en la hepatitis vírica crónica. Por ejemplo, la reconstitución inmunitaria con HAART produce lesión hepatocítica mediada por factores inmunitarios en pacientes que tienen una infección concomitante por hepatitis B crónica si se retira el tratamiento con un antirretrovírico para la hepatitis B, por ejemplo, el análogo nucleósido lamivudina o si surge resistencia al análogo nucleósido. La infección por VIH, sobre todo con bajos recuentos de linfocitos T CD4+, aumenta la frecuencia de fibrosis hepática relacionada con hepatitis C crónica y el tratamiento con HAART incrementa las concentraciones de aminotransferasa sérica y de RNA del virus de la hepatitis C en pacientes que tienen una infección concomitante con hepatitis C.

AGRADECIMIENTO

Kurt J. Isselbacher, MD, colaboró en este capítulo en ediciones previas de la obra de Harrison.

LECTURAS ADICIONALES

BISSELL DM et al: Drug-induced liver injury: Mechanisms and test systems. Hepatology 33:1009, 2001

FARRELL GC, LIDDLE C (guest eds.): Hepatotoxicity in the twenty-first century. Semin Liver Dis 22:109, 2002

KAPLOWITZ N, DELEVE LD (eds): *Drug-Induced Liver Disease.* New York, Marcel Dekker, 2002

LEE WM: Drug-induced hepatotoxicity. N Engl J Med 349:474, 2003

NAVARRO VJ, SENIOR JR: Drug-related hepatotoxicity. N Engl J Med 354:731, 2006

NOLAN CM et al: Hepatotoxicity associated with isoniazid preventive therapy. JAMA 281:1014, 1999

SCHMIDT LE et al: Acute versus chronic alcohol consumption in acetaminophen-induced hepatotoxicity. Hepatology 35:876, 2002

SULKOWSKI MS et al: Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with human immunodeficiency virus and the role of hepatitis C or B virus infection. JAMA 283:74, 2000

ZHANG J et al: Modulation of acetaminophen-induced hepatotoxicity by the xenobiotic receptor CAR. Science 298:422, 2002

ZIMMERMAN HJ et al: Drug-induced liver disease, in *Schiff 's Diseases of the Liver,* 8th ed, E Schiff et al (eds). Philadelphia, Lippincott-Raven, 1999, p 973

300 Hepatitis crónica

Jules L. Dienstag

La hepatitis crónica comprende a varios trastornos hepáticos de causa y gravedad variables que se caracterizan por inflamación y necrosis hepáticas que persisten durante más de seis meses. Las variedades leves no avanzan o lo hacen lentamente, en tanto que las más graves se acompañan de cicatrización y organización estructural que, en fases avanzadas, culminan en cirrosis. Se han identificado varios tipos de hepatitis crónica: vírica, medicamentosa (cap. 299) y autoinmunitaria. En muchos casos los datos clínicos y de laboratorio son insuficientes para clasificar un caso dentro de una de estas tres categorías; estos casos "idiopáticos" se asignan también al grupo de hepatitis crónica autoinmunitaria. Por último, ocasionalmente se observan rasgos clínicos y de laboratorio propios de una hepatitis crónica en los pacientes con trastornos hereditarios o metabólicos como enfermedad de Wilson (exceso de cobre) e incluso en los pacientes con hepatopatía alcohólica (cap. 301). Si bien todas las variedades de hepatitis crónica comparten algunas características clínicas, bioquímicas e histopatológicas, las hepatitis crónicas víricas y autoinmunitarias difieren entre sí lo suficiente como para describirse por separado. **Véase la descripción de la hepatitis aguda en el capítulo 298.**

CLASIFICACIÓN DE LAS HEPATITIS CRÓNICAS

Las hepatitis crónicas comparten una serie de características histopatológicas según el sitio y la extensión de la lesión. La lesión varía desde las formas más leves, antiguamente denominadas *hepatitis crónica persistente* y *hepatitis crónica lobulillar*, hasta la forma más grave, antes conocida como *hepatitis crónica activa*. Cuando se propusieron estas denominaciones se pensaba que tenían importancia para el pronóstico, lo que ha sido cuestionado por observaciones más recientes. La clasificación de la hepatitis crónica basada principalmente en las características histopatológicas ha sido sustituida por una clasificación más informativa que se basa en una combinación de variables clínicas, serológicas e histológicas. La clasificación de las hepatitis crónicas se basa en: 1) la *causa*, 2) la actividad histológica o *grado* y 3) la magnitud del avance o *estadio.* Por lo tanto, ni las características clínicas ni los rasgos histológicos (que requieren de una biopsia hepática) considerados por separado bastan para definir y diferenciar las distintas categorías de hepatitis crónica.

CLASIFICACIÓN SEGÚN SU CAUSA

Las características clínicas y serológicas permiten establecer el diagnóstico de *hepatitis vírica crónica* causada por virus de hepatitis B, hepatitis B más D o hepatitis C; *hepatitis autoinmunitaria*, que comprende dos subcategorías, I y II (tal vez III), con base en sus características serológicas; *hepatitis crónica medicamentosa*; y una categoría de causa desconocida o *hepatitis crónica criptógena* **(cuadro 300-1)**. Más adelante se describen éstas con más detalle.

Clasificación en grados

El grado de actividad necroinflamatoria histológica se basa en el examen de la biopsia hepática. Los rasgos histológicos hepáticos más importantes son el grado de *necrosis periportal* y la rotura de la placa limitante de hepatocitos periportales por células inflamatorias (denominada *necrosis en sacabocados* o *hepatitis de interfaz*); el grado de necrosis confluente que enlaza o forma puentes entre las estructuras vasculares (entre venas porta o, lo que es más importante, entre venas porta y venas centrolobulillares) y que se denomina *necrosis en puentes*; el grado de degeneración y necrosis focal hepatocítica en el seno del lobulillo hepático y el grado de *inflamación portal.* Se han ideado varios sistemas de calificación que toman en cuenta estas características histológicas y los más difundidos son el índice de actividad histológica (*histologic activity index*, HAI) y la calificación METAVIR **(cuadro 300-2)**. Teniendo en cuenta la presencia y la intensidad de estos aspectos de la actividad histológica, la hepatitis crónica puede clasificarse como leve, moderada o grave.

CLASIFICACIÓN EN ESTADIOS

Para establecer el estadio de la hepatitis crónica, que refleja el grado de avance de la enfermedad, se toma en consideración el grado de fibrosis. Cuando la fibrosis es tan extensa que los tabiques fibrosos delimitan nódulos de

CUADRO 300-1 MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DE LABORATORIO DE LA HEPATITIS CRÓNICA

Tipo de hepatitis	Estudio(s) para el diagnóstico(s)	Autoanticuerpos	Tratamiento
Hepatitis B crónica	HBsAg, IgG anti-HBc, HBeAg, DNA del HBV	Raros	IFN-α, PEG IFN-α, lamivudina, adefovir, entecavir
Hepatitis C crónica	Anti-HCV, RNA del HCV	Anti-LKM1[a]	PEG IFN-α más ribavirina
Hepatitis D crónica	Anti-HDV, RNA del HDV, HBsAg, IgG anti-HBc	Anti-LKM3	IFN-α, PEG IFN-α[b]
Hepatitis autoinmunitaria	ANA[c] (homogéneos), anti-LKM1 (±), hiperglobulinemia	ANA, anti-LKM1, anti-SLA[d]	Prednisona, azatioprina
Medicamentosa	—	Raros	Suspensión de medicamento
Criptógena	Todos negativos	Ninguno	Prednisona (?), azatioprina (?)

[a] Anticuerpos contra microsomas hepáticos renales tipo 1 (hepatitis autoinmunitaria tipo II y algunos casos de hepatitis C).
[b] Los estudios clínicos sugieren eficacia del tratamiento con IFN-α o con interferón alfa pegilado.
[c] Anticuerpo antinuclear (hepatitis autoinmunitaria tipo I).
[d] Anticuerpos contra antígeno hepático soluble (hepatitis autoinmunitaria tipo III).
Nota: HBc, núcleo de hepatitis B (*hepatitis B core*); HBeAg, antígeno de la hepatitis B; HBsAg, antígeno de superficie de la hepatitis B; HBV, virus de la hepatitis B; HCV, virus de la hepatitis C; HDV, virus de la hepatitis D; IFN-α, interferón alfa; IgG, inmunoglobulina G; LKM, microsoma hepatorrenal; PEG IFN-α, interferón alfa pegilado; SLA, antígeno hepático soluble (*soluble liver antigen*).

parénquima y alteran la estructura normal del lobulillo hepático la lesión histológica se define como *cirrosis*. La estadificación se basa en el grado de fibrosis según se clasifica en una escala numérica de 0 a 6 (HAI) o de 0 a 4 (METAVIR) (cuadro 300-2).

HEPATITIS CRÓNICA VÍRICA

Ambas variedades de hepatitis vírica de transmisión fecal-oral, las variantes A y E, curan de manera espontánea y no causan hepatitis crónica (a pesar de que existen informes de casos aislados en que la hepatitis A ha desencadenado una hepatitis autoinmunitaria en pacientes con predisposición genética). Por el contrario, en los pacientes con hepatitis B y C crónicas, así como en los portadores de hepatitis D crónica superpuesta a una hepatitis B crónica, se observa toda la gama clinicopatológica de la variedad crónica.

HEPATITIS B CRÓNICA

La probabilidad de que una hepatitis B aguda se convierta en hepatitis crónica varía con la edad. La infección adquirida al nacer es una hepatitis aguda asintomática, pero la probabilidad de que se transforme en una infección crónica es de 90%, mientras que la infección de un adulto joven e inmunocompetente casi siempre causa una hepatitis aguda con manifestaciones clínicas claras pero con riesgo de cronicidad de tan sólo 1%. Sin embargo, la mayor parte de los casos de hepatitis B crónica en adultos se da en pacientes que nunca han padecido un episodio clínicamente manifiesto de hepatitis vírica aguda. La dimensión de la lesión hepática (grado) en los pacientes con hepatitis B crónica es variable y fluctúa desde la ausencia de lesión en los portadores asintomáticos hasta un daño leve o incluso grave. Los datos histológicos en los adultos con hepatitis B crónica son importantes para el pronóstico. En un estudio extenso de pacientes con hepatitis B crónica, los investigadores establecieron que la supervivencia a los cinco años era de 97% en las personas con hepatitis persistente (hepatitis crónica leve), de 86% en los pacientes con hepatitis crónica activa (hepatitis crónica moderada o grave) y de sólo 55% en quienes presentaban hepatitis crónica activa con cirrosis posnecrótica. La supervivencia a 15 años en este grupo fue de 77, 66 y 40%, respectivamente. Por otra parte, varios estudios más recientes impiden ser tan optimistas respecto del pronóstico de los pacientes con hepatitis crónica leve: más de 25% de los pacientes que antiguamente se clasificaban como portadores de hepatitis crónica persistente degeneró en variedades más graves de hepatitis crónica y cirrosis a lo largo de un seguimiento de uno a 13 años.

En los pacientes con hepatitis B crónica la velocidad de reproducción del virus de hepatitis B (*hepatitis B virus*, HBV) es más importante que las características histológicas. Tal y como se describió en el capítulo 298, la infección crónica por HBV no siempre se acompaña de antígeno de hepatitis B en el suero (*hepatitis B e antigen*, HBeAg) y, en general, en el caso de la hepatitis B crónica con HBeAg y sin HBeAg la concentración de DNA del HBV se correlaciona con la lesión hepática y el riesgo de avance. En la *hepatitis B crónica con HBeAg* se han reconocido dos fases con base en el grado relativo de reproducción del HBV. La *fase relativamente reproductiva* se caracteriza por una concentración sérica del HBeAg y DNA del HBV superior a los 10^5 a 10^6 viriones/ml, por la presencia en el hígado de antígenos identificables de la nucleocápside intrahepatocítica [principalmente antígeno central de la hepatitis B (*hepatitis B core antigen*, HBcAg)], por ser muy contagiosa y por la lesión hepática concomitante. En cambio, la *fase relativamente no reproductiva* se caracteriza por la ausencia del marcador sérico ordinario de la reproducción del HBV (HBeAg), la aparición de anticuerpos anti-HBe, concentraciones de DNA del HBV por debajo de un umbral de aproxima-

CUADRO 300-2 GRADOS HISTOLÓGICOS Y ESTADIFICACIÓN DE LA HEPATITIS CRÓNICA

	Índice de actividad histológica (HAI)[a]		METAVIR[b]	
Característica histológica	**Gravedad**	**Calificación**	**Gravedad**	**Calificación**
Actividad necroinflamatoria (grado)				
Necrosis periportal, que comprende necrosis en sacabocados (PN) y/o necrosis en puentes (BN)	Ninguna	0	Ninguna	0
	Leve	1	Leve	1
	Leve/moderada	2	Moderada	2
	Moderada	3	Grave	3
	Grave	4		
			Puentes de necrosis	Sí
				No
Necrosis intralobulillar				
Confluente	-Ninguna	0	Ninguna o leve	0
	-Focal	1		
	-Zona 3 algunos	2	Moderada	1
	-Zona 3 la mayoría	3	Grave	2
	-Zona 3 + BN pocos	4		
	-Zona 3 + BN múltiples	5		
	-Panacinar/multiacinar	6		
Focal	-Ninguna	0		
	-≤1 foco/10 × campo	1		
	-2-4 focos/10 × campo	2		
	-5-10 focos/10 × campo	3		
	->10 focos/10 × campo	4		
Inflamación portal	Ninguna	0		
	Leve	1		
	Moderada	3		
	Moderada/intensa	3		
	Intensa	4		
	Total	0-18		A0-A3[c]
Fibrosis (etapa)				
Ninguna		0		F0
Fibrosis portal–algunos		1		F1
Fibrosis portal–la mayoría		2		F1
Puentes de fibrosis–escasos		3		F2
Puentes de fibrosis–muchos		4		F3
Cirrosis incompleta		5		F4
Cirrosis		6		F4
	Total	6		4

[a] J Hepatol 22:696, 1995.
[b] Hepatology 24:289, 1996.
[c] Grado de necroinflamación: A0-ninguno; A1, leve; A2, moderada; A3, grave.

damente 10^3 viriones/ml, la ausencia de HBcAg intrahepatocítico, por ser poco contagiosa y por la lesión hepática mínima. Durante la fase reproductiva la hepatitis crónica tiende a ser más grave, en tanto que en la fase no reproductiva es mínima o leve e incluso algunos pacientes son portadores inactivos; sin embargo, las diferencias de la reproducción del HBV y la categoría histológica no siempre coinciden. La probabilidad de que un paciente con hepatitis B crónica con HBeAg experimente conversión espontánea de la fase relativamente reproductiva a la fase sin reproducción es de casi 10 a 15% anual. En los pacientes con infección por HBV crónica con HBeAg, principalmente cuando se adquiere al nacer o en los primeros años de vida, como sucede con frecuencia en Asia, es común observar una dicotomía entre reproducción profusa del HBV y una lesión hepática insignificante. A pesar del carácter relativamente inmediato y en apariencia benigno de la hepatopatía por muchos decenios en esta población, los individuos con infección por HBV adquirida en la infancia son los que finalmente tienen un mayor riesgo ulterior de padecer cirrosis y carcinoma hepatocelular (*hepatocellular carcinoma*, HCC) (cap. 88). **En el capítulo 298 se muestra un análisis de la patogenia de la lesión hepática en los pacientes con hepatitis B crónica.**

La *hepatitis B crónica sin HBeAg*, es decir, la infección crónica por HBV con reproducción vírica activa, DNA del HBV fácilmente identificable pero sin HBeAg (anticuerpos anti-HBe positivos) es más común que la hepatitis B crónica con HBeAg en los países del Mediterráneo, Europa y Asia (y, de manera correspondiente, de otros genotipos del HBV diferentes al A). Frente a los pacientes con hepatitis B crónica con HBeAg, los sujetos con hepatitis B crónica sin HBeAg tienen concentraciones de DNA del HBV que son varias decenas de unidades menores (no más que 10^5 a 10^6 viriones/ml) que las observadas en el subgrupo positivo para HBeAg. Gran parte de estos casos representan mutaciones prenucleares o del promotor central que se adquieren en una etapa tardía de la historia natural de la enfermedad (principalmente de inicio precoz; intervalo de edad de 40 a 55 años, a una edad más avanzada que en la hepatitis B crónica con HBeAg); estas mutaciones impiden la traducción del HBeAg del componente prenuclear del genoma del HBV (mutantes prenucleares) o se caracterizan por la transcripción del mRNA prenuclear (mutantes de promotor nuclear; cap. 298) moderada por descenso. Aunque la concentración de DNA del HBV tiende a ser menor que la que se observa en los pacientes con hepatitis B crónica con HBeAg, los enfermos con hepatitis B crónica sin HBeAg manifiestan una lesión hepática progresiva (complicada por cirrosis y HCC) y experimentan reactivación episódica de la hepatopatía que se refleja en los niveles fluctuantes de la actividad de la aminotransferasa ("brotes"). La actividad bioquímica e histológica de la infección sin HBeAg tiende a correlacionarse íntimamente con los grados de reproducción del HBV, a diferencia del caso antes mencionado de los pacientes asiáticos con hepatitis B crónica con HBeAg durante los primeros decenios de su infección por HBV. Un aspecto importante que vale la pena reiterar es la observación de que el grado de reproducción del HBV es el factor de riesgo más importante para la manifestación final de cirrosis y HCC en pacientes tanto con HBeAg como sin él. A pesar de que la concentración de DNA del HBV es menor y se desvanece con mayor facilidad hasta alcanzar una cifra indetectable en la hepatitis B crónica sin HBeAg (frente a la que se acompaña del HBeAg), es menor la probabilidad de suspender el tratamiento antivírico ante una respuesta persistente en los pacientes sin HBeAg (véase más adelante en este capítulo). Los portadores inactivos son individuos con antígeno de superficie de hepatitis B (*hepatitis B surface antigen*, HBsAg) circulantes, concentración sérica normal de aminotransferasa, HBeAg no identificable y DNA del HBV indetectable o $\leq 10^3$ viriones/ml. Estas características serológicas aparecen no sólo en los portadores inactivos sino también en pacientes con hepatitis B crónica sin HBeAg durante periodos de inactividad relativa; para distinguir entre ambas es necesario realizar un seguimiento bioquímico y virológico durante muchos meses.

El espectro de las *manifestaciones clínicas* de la hepatitis B crónica es amplio y va desde la infección asintomática hasta una enfermedad debilitante que degenera incluso en insuficiencia hepática terminal y fatal. Como ya se dijo, el comienzo de la enfermedad en la mayoría de los pacientes suele ser insidioso, con las muy contadas excepciones en las que la enfermedad crónica representa el fracaso terapéutico de una hepatitis B aguda clínicamente manifiesta. **Las características clínicas y de laboratorio que acompañan la conversión de una hepatitis B aguda en la variedad crónica se analizan en el capítulo 298.**

La *astenia* es un síntoma frecuente y en los casos más graves o avanzados también lo es la *ictericia* continua o intermitente. Estos pacientes tienen fases intermitentes de ictericia pronunciada, recrudecimiento del malestar general y la anorexia y aumento de la astenia que recuerdan a la hepatitis aguda; estas exacerbaciones aparecen de manera espontánea y a menudo coinciden con signos de reactivación virológica, aceleran la evolución de la lesión hepática y, si se trata de un sujeto con cirrosis establecida, originan descompensación hepática. En la fase final de la hepatitis crónica aparecen complicaciones de la cirrosis como ascitis, edema, várices gastroesofágicas hemorrágicas, encefalopatía hepática, coagulopatía o hiperesplenismo. En ocasiones son estas complicaciones las que llevan al paciente a buscar atención médica por primera vez. Las complicaciones extrahepáticas de la hepatitis B crónica, similares a las que se observan durante la fase prodrómica de la hepatitis B aguda, son directamente proporcionales al depósito de inmunocomplejos circulantes formados por antígenos del virus B y sus anticuerpos correspondientes. Estas alteraciones comprenden artralgias y artritis, que son bastante frecuentes, y menos a menudo lesiones purpúreas cutáneas (vasculitis leucocitoclástica), glomerulonefritis por inmunocomplejos y vasculitis generalizada (poliarteritis nudosa) (caps. 298 y 319).

Los *datos de laboratorio* de la hepatitis B crónica no permiten diferenciar adecuadamente las variedades histológicas más peligrosas de las menos graves. En la variedad B crónica la elevación de las aminotransferasas suele ser discreta, pero en ocasiones oscila entre 100 y 1 000 U. Lo mismo que en la hepatitis B aguda, la aminotransferasa de alanina (*alanine aminotransferase*, ALT) suele elevarse más que la aminotransferasa de aspartato (*aspartate aminotransferase*, AST); sin embargo, una vez que se ha establecido la cirrosis, la AST tiende a superar a la ALT. La actividad de la fosfatasa alcalina suele ser normal o ligeramente elevada. En los casos graves se detecta una elevación moderada de la bilirrubina sérica [51.3 a 171 µmol/L (3 a 10 mg/100 ml)]. En los casos graves o terminales aparecen hipoalbuminemia y alargamiento del tiempo de protrombina. Al contrario de lo que sucede en la hepatitis autoinmunitaria, en la hepatitis B crónica es característica la ausencia de hiperglobulinemia y autoanticuerpos circulantes identificables. **Los marcadores víricos de la infección crónica por el HBV se describen con detalle en el capítulo 298.**

℞ HEPATITIS B CRÓNICA

Es más probable que la hepatitis B avance hasta llegar a cirrosis crónica grave que las variedades leves o moderadas, pero todas las variedades de esta hepatitis crónica pueden ser progresivas, principalmente en individuos con reproducción activa del HBV. Además, en las poblaciones de enfermos con hepatitis B crónica con riesgo de padecer carcinoma hepatocelular (cap. 88) el riesgo es mayor en aquellos que muestran una reproducción incesante y profusa del HBV. Por esta razón, la finalidad del tratamiento de la hepatitis B crónica es suprimir la velocidad de reproducción de los virus. Hasta la fecha se han autorizado cinco medicamentos para tratar la hepatitis B crónica: el interferón (INF) alfa inyectable; el interferón pegilado [IFN de acción prolongada unido a polietilenglicol (PEG), conocido como *PEG IFN*]; y los fármacos orales lamivudina, adefovir, dipivoxil y entecavir. Otros medicamentos, como emtricitabina, tenofovir, telbivudina, pradefovir y clevudina se están sometiendo a estudios clínicos de eficacia.

El tratamiento antivírico de la hepatitis B ha evolucionado rápidamente desde mediados del decenio de 1990, lo mismo que la sensibilidad de las pruebas para DNA del HBV. Cuando se investigaron el IFN y la lamivudina en estudios clínicos, se midió el DNA del HBV por medio del análisis de hibridación intensivo con umbrales de detección de 10^5 a 10^6 viriones/ml; al investigar al adefovir, entecavir y PEG IFN se midió el DNA del HBV por medio del análisis de amplificación sensible (reacción en cadena de la polimerasa [*polymerase chain reaction*, PCR]) con umbrales de detección de 10^2 a 10^3 viriones/ml. Es útil reconocer estas diferencias para comparar los resultados de los estudios clínicos que establecieron la eficacia de estos tipos de tratamiento (descritos más adelante en orden cronológico de publicación de los estudios de eficacia).

INTERFERÓN. El IFN-α fue el primer medicamento aprobado para la hepatitis B crónica. En los adultos inmunocompetentes con hepatitis B crónica con HBeAg (que tiende a acompañarse de una concentración elevada de DNA del HBV [$>10^5$ a 10^6 viriones/ml] y datos histológicos de hepatitis crónica en la biopsia hepática), un esquema de interferón por vía subcutánea durante 16 semanas a una dosis diaria de 5 millones de U o de 10 millones de U tres veces por semana, logra un descenso del HBeAg y del DNA del HBV identificable por medio de hibridación (es decir, una reducción a valores por debajo de 10^5 a 10^6 viriones/ml) aproximadamente en 30% de los pacientes con una mejoría concomitante en los datos histológicos hepáticos. Se observa seroconversión del HBeAg a anti-HBe en casi 20% y en los primeros estudios el antígeno de superficie de hepatitis B (HBsAg) desaparecía aproximadamente en 8% de los enfermos. Los buenos resultados con el interferón y la seroconversión a menudo se acompañan de un aumento repentino en la actividad de aminotransferasa similar al que se observa en la hepatitis aguda; se dice que la causa es que se fomenta a los linfocitos T citolíticos para que fagociten los hepatocitos infectados por HBV. Después

de un tratamiento exitoso rara vez se producen recidivas (1 o 2%). La posibilidad de reaccionar al interferón es mayor en los individuos con una menor concentración de DNA del HBV y elevación considerable de ALT. Los niños reaccionan igual que los adultos, la administración de IFN en pequeños de corta edad infectados al nacer los resultados son poco satisfactorios. Asimismo, el tratamiento con IFN no ha sido eficaz en sujetos inmunodeprimidos, en asiáticos con elevación mínima o leve de ALT o en individuos con hepatitis B crónica descompensada (en quienes este tratamiento incluso puede ser nocivo puesto que algunas veces desencadena descompensación y se acompaña de efectos adversos graves). En los pacientes en quienes desaparece el antígeno HBe durante el tratamiento, el seguimiento a largo plazo ha demostrado que 80% terminan por perder el antígeno de superficie (HBsAg), es decir, todos los marcadores serológicos de infección, y su ALT se normaliza en un lapso de nueve años después del tratamiento. Además, entre los que mejoran con el interferón se ha corroborado una supervivencia más prolongada sin complicaciones, así como una menor frecuencia de carcinoma hepatocelular, lo que refuerza la conclusión de que el tratamiento con interferón mejora el curso natural de la hepatitis B crónica.

La repetición del tratamiento a base de interferón en los pacientes que no mejoran, es decir, la aplicación de otro ciclo del producto terapéutico, acentúa en cierta forma los índices de la respuesta; sin embargo, en la actualidad muchos de los especialistas optan por ofrecer a los que no mejoran con IFN alguno de los tratamientos nuevos administrados por vía oral.

Los resultados de los primeros estudios con la administración breve de IFN en sujetos con *hepatitis B crónica sin antígeno HBe* (*Ag-negativos*) fueron desalentadores; durante el tratamiento se suprimió la reproducción del HBV en forma transitoria, pero casi nunca se obtuvieron respuestas antivíricas sostenidas. No obstante, en las investigaciones nuevas con interferón en individuos con el mismo tipo de hepatitis sin el antígeno HBe se informa que los tratamientos más largos, hasta de 18 meses, produjeron remisiones sostenidas con supresión del DNA del HBV y la actividad de aminotransferasa aproximadamente en 20% de los enfermos.

Algunas de las complicaciones del tratamiento con IFN son síntomas generalizados similares a la gripe, supresión de la médula ósea, labilidad emocional (por lo general irritabilidad y pocas veces depresión), reacciones autoinmunitarias (en particular tiroiditis autoinmunitaria) y efectos adversos varios como alopecia, erupciones, diarrea, insensibilidad y hormigueo de las extremidades. Con la posible excepción de la tiroiditis autoinmunitaria, todos esos efectos adversos son reversibles al disminuir la dosis o interrumpir el tratamiento.

Ya sea que el interferón compita o no con la nueva generación de antivíricos, fue el primer antivírico que obtuvo buenos resultados y se convirtió en la norma con la que se comparan los fármacos nuevos: obtención de respuestas virológicas, serológicas, bioquímicas e histológicas duraderas; consolidación del beneficio virológico y bioquímico en los años que siguieron a su administración y mejoría en el curso natural de la hepatitis B crónica. Para fines prácticos, el IFN ordinario ha sido sustituido por el PEG IFN de acción prolongada (véase más adelante en este capítulo).

LAMIVUDINA. El primero de los análogos de nucleósido que fue aprobado, el didesoxinucleósido lamivudina, inhibe la actividad de la transcriptasa inversa del VIH y HBV y es un fármaco potente y eficaz en los pacientes con hepatitis B crónica. En estudios clínicos realizados en pacientes con hepatitis B crónica con HBeAg, el tratamiento con 100 mg diarios de lamivudina durante 48 a 52 semanas suprimió el DNA del HBV en una mediana de casi 5.5 $\log_{10}$ réplicas/ml y logró concentraciones no identificables, según se determinó por medio de análisis de amplificación de PCR, en casi 40% de los pacientes. El tratamiento redujo el HBeAg en 32 a 33% de los casos; la seroconversión del HBeAg (es decir, la conversión de positivo para HBeAg a anti-HBe positivo) en 16 a 21%; normalización de la ALT en 40 a 75%; mejora en las características histológicas en 50 a 60%; retraso en la aparición de fibrosis en 20 a 30%; y prevención del avance hacia cirrosis.

Se observan respuestas del HBeAg aun en subgrupos que muestran resistencia a IFN (p. ej., aquellos con altas concentraciones de DNA del HBV) o que no respondieron con anterioridad al mismo. De la misma manera que para el tratamiento de la hepatitis B crónica con IFN, los pacientes con una actividad de ALT casi normal no tienden a experimentar respuestas del HBeAg (pese a la supresión del DNA del HBV) y aquellos con niveles de ALT cinco veces mayores que el límite superior normal pueden esperar tasas de seroconversión del HBeAg a un año de 50 a 60%. En general, la seroconversión del HBeAg está limitada a pacientes que logran la supresión del DNA del HBV a $<10^4$ genomas/ml. En la gran mayoría (>80) de los pacientes con una respuesta del HBeAg durante el tratamiento de un año de duración y en quienes la respuesta persiste durante cuatro a seis meses después de suspender el tratamiento, la respuesta es perdurable a partir de entonces; por lo tanto, la respuesta del HBeAg constituye un momento idóneo para suspender el tratamiento. En algunos estudios de pacientes asiáticos se habla de una durabilidad reducida; sin embargo, en casi todos los grupos de pacientes estudiados en Occidente y Asia la regla es observar respuestas perdurables del HBeAg lo cual, por lo menos en los individuos occidentales, se acompaña de un índice de seroconversión del HBsAg después del tratamiento comparable al que se observa después de las respuestas del HBeAg obtenidas con interferón. Cuando el HBeAg no se modifica con la lamivudina, la tendencia actual es continuar el tratamiento hasta que ocurra una respuesta del HBeAg, pero algunas veces se necesita un tratamiento prolongado para suprimir la reproducción del HBV y, a su vez, limitar la lesión hepática; la seroconversión del HBeAg aumenta hasta 50% después de cinco años de tratamiento. El restablecimiento histológico persiste con el tratamiento después del primer año; tras un esquema acumulado de tres años de tratamiento con lamivudina, la actividad necroinflamatoria disminuye en la mayoría de los pacientes y se ha demostrado que incluso la cirrosis retrocede a etapas precirróticas.

Durante el primer año de tratamiento con lamivudina la reducción del HBsAg ha sido mínima y esta observación se considera como una ventaja del interferón frente a la lamivudina; sin embargo, al comparar directamente al interferón ordinario y la monoterapia con lamivudina se observó una reducción del HBsAg poco frecuente en ambos grupos. Los estudios administrando lamivudina e interferón combinados no mostraron ninguna ventaja del tratamiento combinado frente a la monoterapia con lamivudina ni en los pacientes que nunca habían recibido tratamiento ni en los que previamente no habían respondido al interferón.

En los enfermos con *hepatitis B crónica sin HBeAg*, es decir, en aquellos con mutaciones prenucleares y de promotor nuclear del HBV, el tratamiento con lamivudina durante un año suprime al DNA del HBV y normaliza la ALT en 75% de los pacientes y provoca recuperación histológica en casi dos tercios. Está demostrado que el tratamiento suprime al DNA del HBV aproximadamente 4.5 $\log_{10}$ réplicas/ml (las cifras de DNA del HBV de referencia son menores que en los pacientes con hepatitis B positiva para HBeAg) y a cifras no identificables en 70%, según análisis sensibles de amplificación de PCR. Al carecer del HBeAg desde el principio, los pacientes con hepatitis B crónica sin HBeAg no pueden alcanzar una respuesta del HBeAg, que es el punto en el que se suspende el tratamiento en los pacientes con HBeAg; invariablemente, cuando se suspende el tratamiento, la enfermedad se reactiva. Por tanto, estos pacientes necesitan un tratamiento prolongado; en los años sucesivos aumenta la proporción con DNA del HBV suprimido y con ALT normal.

Los efectos adversos de la lamivudina tanto en la clínica como en los análisis son insignificantes, prácticamente idénticos a los observados en quienes reciben placebo. Durante la administración de dicho fármaco, 25% de los pacientes exhibe elevación transitoria de la ALT similar a la que se observa durante la administración de IFN y durante las seroconversiones espontáneas del HBeAg a anti-HBe. Estas elevaciones de ALT quizá son consecuencia de la reactivación de los linfocitos T citolíticos al suprimir la reproducción del HBV. Sin embargo, se observan elevaciones similares en esta enzima con frecuencia idéntica en quienes reciben placebo, pero las elevaciones de ALT que acompañan a la seroconversión del HBeAg se limitan sólo a los sujetos que reciben lamivudina. Cuando se suspende la administración de lamivudina un año después de utilizarla, entre 20 y 30% de los pacientes exhiben elevaciones de dos o tres tantos de la ALT, lo cual representa una "renovación" de la lesión del hepatocito conforme el HBV se reproduce de nuevo. Estas exacerbaciones después del tratamiento casi siempre son transitorias y leves, aunque se han observado exacerbaciones pronunciadas en unos cuantos casos, especialmente en cirróticos, lo que obliga al seguimiento clínico y virológico minuciosa y constantemente después de interrumpir el tratamiento. Varios expertos opinan que no se debe suspender el tratamiento en los cirróticos puesto que las exacerbaciones resultantes pueden desencadenar una descompensación.

La monoterapia a largo plazo con lamivudina se acompaña de mutaciones de metionina a valina (M204V) o de metionina a isoleucina (M204I), principalmente en el aminoácido 204 del motivo tirosina-metionina-aspartato-aspartato (YMDD) de la polimerasa de DNA del HBV, de manera análoga a las mutaciones que ocurren en los pacientes con VIH que reciben este medicamento. Durante un año de tratamiento, entre 15 y 30% de los pacientes exhiben estas mutaciones de YMDD; la frecuencia aumenta con cada año de tratamiento y alcanza 70% en el quinto año. Si bien la resistencia a la lamivudina no desencadena una anulación inmediata del efecto antivírico, los pacientes con mutantes YMDD finalmente experimentan degradación de las respuestas químicas, bioquímicas e histológicas. Por estas razones, si el tratamiento consta exclusivamente de lamivudina, la aparición de YMDD variante, que se refleja en clínica por elevación del DNA del HBV y de ALT que se encontraban a nivel de supresión, se combate agregando otro antivírico al que sean sensibles los YMDD variantes (como adefovir, véase más adelante en este capítulo).

En la actualidad, si bien la lamivudina es muy segura y todavía se utiliza ampliamente en otras partes del mundo, en Estados Unidos y Europa ha sido sustituida por otros antivíricos más potentes que tienen mejores características de resistencia (véase más adelante en este capítulo). No obstante, como primer antivírico oral eficaz contra la hepatitis B, la lamivudina ha demostrado que los inhibidores de la polimerasa producen beneficios virológico, serológico, bioquímico e histológico. Además, está demostrado que la lamivudina es eficaz en el tratamiento de los pacientes con hepatitis B descompensada (en quienes está contraindicado el IFN), en algunos de los cuales mejora la descompensación. Asimismo, en pacientes cirróticos o con fibrosis avanzada, se ha comprobado que la lamivudina es eficaz para disminuir el riesgo de avance hacia descompensación hepática y, en cierto grado, el riesgo de carcinoma hepatocelular.

La administración de lamivudina aislada provoca invariablemente la aparición rápida de YMDD variantes en los pacientes con infección por el VIH, por lo cual habrá que buscar en todo sujeto con hepatitis B crónica anticuerpos anti-VIH antes del tratamiento; si se identifica esta infección, está contraindicado administrar la lamivudina aislada a dosis diaria de 100 mg que se usa contra el HBV. Estos pacientes deben recibir tres antirretrovíricos que incluyan una dosis diaria de 300 mg de lamivudina (cap. 182). Todavía no se sabe si la lamivudina es segura durante el embarazo, pero no es teratógena en roedores y se ha utilizado sin peligro en mujeres embarazadas con infección por el VIH y el HBV. Algunos estudios incluso sugieren que la administración de lamivudina durante el último mes de la gestación a madres con gran viremia por hepatitis B reduce la posibilidad de transmisión perinatal de la infección.

DIPIVOXILO DE ADEFOVIR. El dipivoxilo de adefovir, nucleótido análogo acíclico, es el profármaco del adefovir y es un potente antivírico que en dosis diarias orales de 10 mg reduce el DNA del HBV de 3.5 a 4 $\log_{10}$ viriones/ml y es igualmente eficaz en personas que no han recibido tratamiento y en quienes no reaccionan al interferón. En el caso de la hepatitis B crónica con HBeAg, utilizando un ciclo de 48 semanas a base de dipivoxilo de adefovir se obtuvo mejoría histológica (reducción del avance hacia fibrosis) y normalización de la ALT en la mitad de los pacientes; seroconversión del HBeAg en 12%; desaparición del antígeno HBe en 23% y supresión del DNA del HBV a nivel no identificable en 20 a 30% de los casos, calculado por medio de PCR. El dipivoxilo de adefovir, a semejanza del IFN y la lamivudina, probablemente origina una respuesta del HBeAg en los pacientes que desde el primer análisis tienen una ALT elevada; por ejemplo, en 25% de los individuos que recibieron adefovir y tienen una ALT cinco veces mayor que el límite normal superior se observó seroconversión del HBeAg. La permanencia de las respuestas del HBeAg provocadas por el adefovir es prolongada (91% en un estudio); por tanto, se puede confiar en la respuesta del HBeAg como un punto de referencia para suspender el tratamiento con adefovir. Aunque la información sobre la repercusión del tratamiento adicional después de un año es limitada, los desenlaces bioquímicos, serológicos y virológicos mejoran paulatinamente a medida que se prolonga el tratamiento.

En los pacientes con *hepatitis B crónica sin HBeAg*, la administración de 10 mg diarios de dipivoxilo de adefovir durante 48 semanas produjo mejoría histológica en 66%, normalización de la ALT en 75% y supresión del DNA del HBV hasta niveles no identificables por PCR en 50%. Como ocurrió con la lamivudina, ante la imposibilidad de obtener en este grupo respuestas del HBeAg (punto para suspender el tratamiento), cuando se interrumpe la administración de adefovir la infección se reactiva, por lo que es necesario prolongar el tratamiento por tiempo indefinido. Después del primer año, el tratamiento consolida los logros obtenidos durante este lapso; después de cinco años de tratamiento se ha observado mejoría en la inflamación hepática y la resolución de la fibrosis en 75% de los pacientes; la concentración de ALT fue normal en 70% y no se detectó DNA del HBV en casi 70 por ciento.

El adefovir contiene un enlazador acíclico flexible en lugar del anillo L-nucleósido de la lamivudina y así se evita el bloqueo estérico que originan los aminoácidos mutados. Además, la estructura molecular del adefovir fosforilado es muy similar a la de su sustrato natural; por esta razón, las mutaciones para el adefovir también afectarían la unión del sustrato natural, el dATP. Supuestamente éstas son algunas de las razones por las que es menos probable la resistencia al dipivoxilo de adefovir que a la lamivudina; durante un año de tratamiento en un estudio clínico no se observó resistencia. Sin embargo, en los siguientes años posteriores empezó a surgir resistencia al adefovir [asparagina a treonina en el aminoácido 236 (N236T) y alanina a valina o treonina en el aminoácido 181 (A181V/T) principalmente], con una frecuencia de 2.5% después de dos años pero de 29% después de cinco años de tratamiento. Entre los pacientes infectados simultáneamente con el HBV y el VIH y que tienen recuentos normales de linfocitos T CD4+, el dipivoxilo de adefovir suprimió eficazmente al HBV (5 $\log s_{10}$ en un estudio). Además, el dipivoxilo de adefovir es eficaz en los pacientes infectados con mutantes YMDD del HBV resistentes a la lamivudina y se puede utilizar cuando surgen estas variantes desencadenadas por la lamivudina. Ante la resistencia a la lamivudina, los expertos no se han puesto de acuerdo si se debe adicionar adefovir o cambiar a adefovir; sin embargo, la adición de este medicamento conservando la lamivudina para prevenir la resistencia al adefovir, aparentemente es el método preferido. En este contexto, los pacientes con infección por el HBV mutante al adefovir casi siempre responden a la lamivudina. Antiguamente, cuando se estudiaba el adefovir como tratamiento de la infección por el VIH, se necesitaban dosis de 60 a 120 mg para suprimir al VIH y a estas dosis el medicamento era nefrotóxico. Incluso a dosis de 30 mg/día la creatinina se elevó hasta 44 μmol/L (0.5 mg/100 ml) en 10% de los pacientes; sin embargo, si se utiliza una dosis eficaz contra HBV de 10 mg rara vez la creatinina se eleva. Los efectos nefrotóxicos, cuando aparecen, lo hacen antes de que transcurran los primeros seis a ocho meses de tratamiento. Si bien la lesión de los túbulos renales es un efecto secundario raro y se recomienda vigilar la creatinina durante el tratamiento, el índice terapéutico del dipivoxilo de adefovir es elevado y sus efectos nefrotóxicos en los estudios clínicos a dosis más elevada fueron reversibles. En los pacientes con nefropatía de fondo se recomienda reducir la dosis de dipivoxilo de adefovir: en los pacientes con depuración de creatinina de 20 a 49 ml/min se redujo la administración hasta cada 48 h; hasta cada 72 h cuando la depuración de creatinina era de 10 a 19 ml/min y una vez por semana después de la diálisis en los sujetos sometidos a hemodiálisis. El dipivoxilo de adefovir es bastante bien tolerado y las elevaciones de la ALT durante el tratamiento y después de suspenderlo son similares a las observadas y descritas antes en los estudios clínicos de la lamivudina. La ventaja del adefovir son sus características de resistencia relativamente favorables; sin embargo, no es tan potente como los demás fármacos orales aprobados, no suprime el DNA del HBV con la misma rapidez o uniformidad que los otros y una pequeña proporción de los pacientes carece de respuestas demostrables al medicamento (pacientes que no responden bien al tratamiento).

INTERFERÓN PEGILADO. Una vez que se demostró la eficacia del PEG IFN de acción prolongada en el tratamiento de la hepatitis C (véase más adelante en este capítulo) se le evaluó en el tratamiento de la hepatitis B crónica. Los estudios preliminares demostraron que el PEG IFN administrado una vez por semana es más eficaz que el IFN ordinario administrado con más frecuencia, después de lo cual se realizaron diversos estudios a gran escala en pacientes con hepatitis B crónica con y sin HBeAg.

En la hepatitis B crónica con HBeAg se llevaron a cabo dos estudios a gran escala, uno con PEG IFN-α2b (100 μg cada semana durante 32 semanas, luego 50 μg cada semana durante otras 20 semanas hasta completar un total de 52 semanas y el grupo testigo recibió una combinación de PEG IFN con lamivudina oral) en 307 sujetos; en el otro estudio, 814 pacientes principalmente asiáticos con una concentración de ALT ≥2 × el límite superior normal, recibieron PEG IFN-α2a (180 μg cada semana durante 48 semanas), y el grupo testigo recibió únicamente lamivudina y una combinación de PEG IFN más lamivudina. Al final del tratamiento (48 a 52 semanas), los grupos que recibieron exclusivamente PEG IFN, mostraron reducción del HBeAg en casi 30%, seroconversión del HBeAg en 22 a 27%, DNA del HBV no identificable (<400 réplicas/ml por medio de PCR) en 10 a 25%, valores normales de ALT en 34 a 39% y una reducción media de DNA del HBV de 2 $\log_{10}$ réplicas/ml (PEG IFN-α2b) a 4.5 $\log_{10}$ réplicas/ml (PEG IFN-α2a). Seis meses después de concluir el tratamiento a base de PEG IFN en estos estudios se observó reducción del HBeAg en casi 35%, seroconversión del HBeAg en casi 30%, DNA del HBV no identificable en 7 a 14%, ALT normal en 32 a 41% y reducción media del DNA del HBV de 2 a 2.4 $\log_{10}$ réplicas/ml. Si bien la combinación de PEG IFN y lamivudina fue superior al final del tratamiento en una o más variables serológicas virológicas o bioquímicas, ni el grupo que recibió la combinación de medicamentos (en ambos estudios) ni el grupo de pacientes que recibió únicamente lamivudina (en el estudio de PEG IFN-α2a) mostró algún beneficio frente a los grupos que recibieron monoterapia a base de PEG IFN seis meses después del tratamiento. Asimismo, ocurrió seroconversión para HBsAg en 3 a 7% de los pacientes que recibieron PEG IFN (con o sin lamivudina); algunas de estas seroconversiones se identificaron hacia el final del tratamiento, pero muchas se observaron durante el periodo de seguimiento después del tratamiento. La posibilidad de reducir el HBeAg en los pacientes con este antígeno que reciben PEG IFN es directamente proporcional al genotipo del HBV A > B > C > D.

Con base en estos resultados, algunos expertos llegaron a la conclusión de que la monoterapia a base de PEG IFN debe ser el tratamiento de primera elección en la hepatitis B crónica con HBeAg; sin embargo, esta conclusión ha provocado incertidumbre. Si bien un esquema limitado de un año de PEG IFN obtiene un mayor índice de respuesta persistente (seis meses después del tratamiento) que la que se logra con el tratamiento a base de análogos nucleósidos/nucleótidos orales, la comparación se confunde por el hecho de que los fármacos orales no se suspendieron al final de un año. En cambio, los medicamentos orales carecen de efectos secundarios y el tratamiento se puede extender por tiempo indefinido o hasta después de que ocurre la respuesta del HBeAg. El índice de respuesta del HBeAg después de dos años de tratamiento con fármacos orales es cuando menos tan elevada, o incluso mayor, que la que se obtiene con PEG IFN después de un año; otro factor a favor de los fármacos orales son la ausencia de inyecciones y de efectos secundarios difíciles de tolerar, así como los costos médicos directos e indirectos más reducidos y la comodidad de la administración. Las respuestas del HBsAg que origina el tratamiento con PEG IFN son tan insignificantes que se cuestiona si todos deben recibir PEG IFN por su utilidad tan limitada en relación con las respuestas del HBsAg durante el tratamiento o inmediatamente después. Además, varios años después del tratamiento aparecen respuestas del HBsAg en una proporción comparable de pacientes que reciben nucleósidos/nucleótidos. Desde luego, tal resistencia no es un problema durante el tratamiento con PEG IFN, pero el riesgo de resistencia es mucho menor con los nuevos fármacos (ninguna después de dos años en pacientes que recibieron entecavir y que previamente no habían recibido tratamiento; véase más adelante en este capítulo). Por último, el grado de inhibición del DNA del HBV que se puede alcanzar con los fármacos más nuevos, incluso con la lamivudina, supera o se puede lograr con PEG IFN, en algunos casos en varias decenas de unidades.

En la hepatitis B crónica sin HBeAg, un estudio sobre el PEG IFN-α2a (180 μg cada semana durante 48 semanas frente a 564 testigos que recibieron monoterapia a base

CUADRO 300-3 COMPARACIÓN DE INTERFERÓN (PEG IFN), LAMIVUDINA, ADEFOVIR Y ENTECAVIR EN EL TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS B CRÓNICA[a]

Característica	PEG IFN[b]	Lamivudina	Adefovir	Entecavir
Vía de administración	Inyección subcutánea	Oral	Oral	Oral
Duración del tratamiento[c]	48-52 semanas	≥52 semanas	≥48 semanas	≥48 semanas
Tolerancia	Mal tolerado	Bien tolerada	Bien tolerado; se recomienda vigilar la creatinina	Bien tolerado
Reducción del HBeAg a un año	29-30%	20-33%	23%	22%
Seroconversión a HBeAg				
Un año de Rx	18-20%	16-21%	12%	21%
>1 año de Rx	NA	Hasta 50% a 5 años	43% a 3 años[d]	31% a 2 años
Seroconversión a HBeAg si ALT es >5 × normal	No comunicado	>50%	21%	No comunicado
Reducción de DNA del HBV en log_{10} (media de réplicas/ml)				
Con HBeAg	4.5	5.5	Mediana 3.5-5	6.9
Sin HBeAg	4.1	4.4-4.7	Mediana 3.5-3.9	5.0
DNA del HBV negativa en PCR (<300-400 réplicas/ml; <1 000 réplicas/ml para adefovir) al final de un año				
Con HBeAg	10-25%	36-40%	12-21%	69% (80% a 2 años)
Sin HBeAg	63%	39-73%	51% (79% a 3 años)	90%
Normalización de ALT al término del primer año				
Con HBeAg	39%	41-75%	58% (81% a 3 años)	78%
Sin HBeAg	34-38%	62-79%	48% (69% a 3 años)	78%
Reducción del HBsAg durante el primer año	0-7%	0-4%	0% (1-2% a 2 años)	2% (5% a 2 años)
Reducción del HBsAg después del tratamiento	3-7% después de 6 meses	23% después de 2 años	No comunicada	No comunicada
Mejoría histológica (reducción de ≥2 puntos en HAI) al primer año				
Con HBeAg	38% 6 meses después	51-62%	53%	62%
Sin HBeAg	48% 6 meses después	61-66%	64%	70%
Resistencia al tratamiento antivírico	Ninguno	15-30% a un año 70% a 5 años	Ninguno a 1 año 29% a 5 años	Ninguno a 2 años[e]
Durabilidad de la respuesta 4-6 meses después del tratamiento[f]				
Con HBeAg	Datos limitados	70-80%	91%	82%
Sin HBeAg	36%	23-35%	Baja	48%
Costo (dólares estadounidenses) por un año	~ 18 000	~ 2 500	~ 6 500	~ 8 700[g]

[a] En general estas comparaciones están basadas en datos sobre cada medicamento analizado en forma individual comparado con placebo en los estudios clínicos que se realizan para la autorización del medicamento. Con raras excepciones, estas comparaciones no están basadas en análisis directos de estos medicamentos y de ahí que deban interpretarse con precaución las ventajas y desventajas relativas.
[b] Si bien el interferón alfa ordinario administrado diariamente o tres veces por semana está autorizado como tratamiento de la hepatitis B crónica, ha sido reemplazado por el interferón pegilado (PEG IFN), el cual se administra una vez por semana y es más eficaz. El interferón ordinario no ofrece ventajas frente al interferón pegilado.
[c] Duración del tratamiento en estudios sobre eficacia clínica; su uso en la práctica es variable.
[d] Debido a un error de aleatorización generado por la computadora que dio origen a la asignación errónea del medicamento por contraposición al placebo durante el segundo año del tratamiento en el estudio clínico, la frecuencia de seroconversión para HBeAg después del primer año es un estimado (análisis de Kaplan-Meier) basal en el pequeño subgrupo en el que se administró correctamente el adefovir.
[e] 7% durante un año de tratamiento (9% durante dos años) en pacientes resistentes a lamivudina.
[f] En pacientes con HBeAg, la durabilidad de la seroconversión para HBeAg; en pacientes sin HBeAg, la durabilidad de la respuesta virológica (DNA del HBV no identificable por medio de PCR) y bioquímica (ALT normal).
[g] Casi 17 400 para los pacientes resistentes a lamivudina.
Nota: ALT, aminotransferasa de alanina; HAI, índice de actividad histológica; HBeAg, antígeno e de la hepatitis B; HBsAg, antígeno de superficie de la hepatitis B; HBV, virus de la hepatitis B; NA, no aplicable; Rx, tratamiento; PCR, reacción en cadena de polimerasa.

de lamivudina o tratamiento combinado) demostró que la monoterapia con PEG IFN al final del tratamiento producía supresión de DNA del HBV en una media de 4.1 log_{10} réplicas/ml, DNA del HBV no identificable (<400 réplicas/ml por medio de PCR) en 63% y ALT normal en 38%. Si bien la monoterapia con lamivudina o el tratamiento combinado a base de lamivudina y PEG IFN fueron superiores al PEG IFN al final del tratamiento, no se demostró una sola ventaja de la monoterapia con lamivudina o de la terapéutica combinada frente a la monoterapia con PEG IFN seis meses después del tratamiento en cuanto a supresión de DNA del HBV en una media de 2.3 log_{10} réplicas/ml, DNA del HBV no identificable en 19% y ALT normal en 59%. Al igual que en el tratamiento de pacientes sin HBeAg con IFN ordinario, después de un periodo más prolongado de observación tras el tratamiento con PEG IFN, los índices de respuesta persistente disminuyeron considerablemente, lo que ha llevado a cuestionar la utilidad de un tratamiento con PEG IFN durante un tiempo limitado en estos pacientes.

ENTECAVIR. El entecavir es un análogo de la guanosina inhibidor de la polimerasa que se administra por vía oral, al parecer es el más potente de los antivíricos contra el HBV y su tolerancia es similar a la de la lamivudina. En un estudio clínico de 709 sujetos seleccionados entre pacientes con HBeAg, se comparó la administración oral de 0.5 mg/día de entecavir con la de 100 mg/día de lamivudina. A las 48 semanas, el entecavir resultó ser superior a la lamivudina para suprimir el DNA del HBV un promedio 6.9 frente a 5.5 log_{10} réplicas/ml y para reducir el DNA del HBV no identificable (<300 réplicas/ml por medio de PCR) en 67 frente a 36%; una recuperación histológica (≥2 puntos en la calificación de HAI necroinflamatoria) de 72 frente a 62%; y una concentración normal de ALT (68 frente a 60%). El resultado de ambos tratamientos fue idéntico en cuanto al porcentaje de reducción del HBeAg (22 frente a 20%) y seroconversión (21 frente a 18%). En 80% de los pacientes que recibieron entecavir durante 96 semanas no se detectó DNA del HBV en forma acumulada (mientras que en los que recibieron lamivudina esta cifra fue de 39%) y se produjo seroconversión para HBeAg en 31% (frente a 26% de los que recibieron lamivudina). Asimismo, en un estudio clínico de 638 sujetos seleccionados entre pacientes sin HBeAg, a la semana 48 la administración de 0.5 mg/día de entecavir oral resultó ser superior a la de 100 mg/día de lamivudina para suprimir el DNA del HBV, con una media de 5.0 frente a 4.5 log_{10} réplicas/ml y en el porcentaje de DNA del HBV no identificable, que fue de 90 frente a 72%; recuperación histológica, 78 frente a 71% y concentración normal de ALT, 68 frente a 60%. Durante las 96 semanas de tratamiento no se observaron mutaciones de resistencia en los pacientes que recibieron entecavir y que no se habían tratado con anterioridad.

El entecavir también es eficaz contra la infección por HBV resistente a la lamivudina. En un estudio de 286 pacientes con resistencia a la lamivudina, el entecavir, a una dosis diaria más elevada de 1.0 mg, resultó ser superior a la lamivudina a las 48 semanas para suprimir el DNA del HBV (media de 5.1 frente a 0.48 log_{10} réplicas/ml); DNA del HBV no identificable en 72 frente a 19%; concentración normal de ALT, de 61 frente a 15%; reducción del HBeAg en 10 frente a 3%; y seroconversión del HBeAg en 8 frente a 3%. No obstante, en este grupo de pacientes tratados anteriormente con lamivudina apareció resistencia al entecavir en 7% a las 48 semanas y en 9% a las 96 semanas. Por tanto, el entecavir no es una opción tan atractiva como el adefovir (o el tenofovir con indicación extraoficial) en los pacientes con hepatitis B resistente a la lamivudina.

Al término de dos años de tratamiento con entecavir en los estudios clínicos de pacientes con HBeAg, se observó seroconversión del HBsAg en 5% (≤2% durante el primer año). Además, en los pacientes que reciben entecavir es raro observar brotes de ALT elevada, que suelen ser leves.

En el cuadro 300-3 se muestra una comparación de los cuatro antivíricos que se utilizan en la actualidad.

TRATAMIENTO COMBINADO. Si bien la combinación de lamivudina y PEG IFN suprime mejor al DNA del HBV que la monoterapia con cualquiera de AMBOS medicamentos por separado (y tiene menos probabilidades de acompañarse de resistencia

CUADRO 300-4 RECOMENDACIONES PARA EL TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS B CRÓNICA

Estado del HBeAg	Clínicas	DNA del HBV (réplicas/ml)	ALT	Recomendación
Positivo para HBeAg	[a]	$<10^5$	Normal (≤2 por ULN)[b]	Mismo tratamiento, vigilancia
	Hepatitis crónica	$\geq 10^5$	Normal (≤2 por ULN)[b,c]	Ningún tratamiento, tratamiento actual de eficacia limitada (algunos sugieren biopsia hepática y tratamiento si resulta anormal)
	Hepatitis crónica	$\geq 10^5$	Elevada (>2 por ULN)[b]	Tratamiento[d]
	Cirrosis compensada	+ o −[e]	Normal o elevada	Tratamiento[e] con fármacos orales,[f] no PEG IFN
	Cirrosis descompensada	+ p −[e]	Normal o elevada	Tratamiento[e] con fármacos orales,[g] no PEG IFN; remisión para trasplante hepático
Negativo para HBeAg	[a]	$<10^4$ o 10^5[h]	Normal (≤2 por ULN)[b]	Portador inactivo; no es necesario el trasplante
	Hepatitis crónica	$\geq 10^4$ o 10^5[h]	Normal	Considérese biopsia hepática; tratamiento si la biopsia es anormal
	Hepatitis crónica	$\geq 10^4$ o 10^5[h] (>2 por ULN)[b]	Elevada	Tratamiento[i]
	Cirrosis compensada	+ o −	Elevada o normal	Tratar con fármacos orales/no PEG IFN (algunos expertos recomiendan el seguimiento o el tratamiento de pacientes con DNA del HBV $<10^4$ réplicas/ml)
	Cirrosis descompensada	+ o −	Elevada o normal	Tratar con fármacos orales[j] no PEG IFN (algunos expertos harían seguimiento sin tratamiento para DNA del HBV no identificable; remitir para trasplante hepático)

[a] La hepatopatía puede ser leve o clínicamente inactiva, muchos de estos pacientes no se someten a biopsia hepática.
[b] Según algunas directrices, las categorías de ALT son normales o están elevadas; en otras, las categorías de ALT son ≤ o >2 campos el límite superior de lo normal.
[c] Patrón típico en la infección adquirida durante la infancia, común en poblaciones asiáticas.
[d] Cualesquiera de los medicamentos orales (lamivudina, adefovir, entecavir) o PEG IFN se puede utilizar como tratamiento de primera elección (véase texto); aunque todavía se utiliza ampliamente en algunas partes del mundo, la lamivudina ha sido reemplazada en algunos países como tratamiento de primera elección en virtud de sus características de resistencia. Los fármacos orales, pero no PEG IFN habrán de utilizarse en los pacientes que no toleran o que son resistentes al interferón o en los inmunodeficientes. Se administra PEG IFN cada semana por medio de una inyección subcutánea durante un año; se administran los fármacos orales diariamente durante al menos un año y se continúan por tiempo indefinido o hasta por lo menos seis meses después de la seroconversión para antígeno e de hepatitis B.
[e] El tratamiento o la vigilancia sin tratamiento son opciones para los pacientes con DNA del HBV $<10^4$ o $<10^5$ réplicas/mililitro.
[f] Algunos expertos observarían al paciente sin darle tratamiento si el DNA del HBV no fuera identificable ($<10^4$ réplicas/ml), en tanto que otros darían tratamiento sea cual sea el estado del DNA del HBV. La monoterapia con lamivudina no es una opción atractiva debido a sus características de resistencia.
[g] Algunos expertos recomiendan el tratamiento sea cual sea el estado del DNA del HBV, en tanto que otros sugieren remitir al paciente para trasplante hepático sin tratamiento, para aquellos con un DNA del HBV no identificable ($<10^5$ réplicas/ml). La lamivudina es una opción menos atractiva debido a sus características de resistencia. Dado que el surgimiento de resistencia puede originar la pérdida de la eficacia antitratamiento antivírico y un mayor deterioro en la cirrosis descompensada, algunos expertos recomiendan el tratamiento combinado (p. ej., lamivudina o entecavir más adefovir) en los pacientes con cirrosis descompensada.
[h] Algunos autores se basan en un umbral de 10^4 réplicas/ml, en tanto que otros optan por un valor de 10^5 réplicas/mililitro.
[i] Dado que la seroconversión para HBeAg no es una opción, el objetivo del tratamiento es suprimir el DNA del HBV y mantener una ALT normal. Aunque cualesquiera de los fármacos orales o el PEG IFN pueden utilizarse como tratamiento de primera línea, la lamivudina es menos recomendada debido a su característica de resistencia y la necesidad, en la gran mayoría de los casos, de tratamiento a largo plazo. El PEG IFN se administra por medio de inyección subcutánea cada semana durante un año (es necesario tener precaución al basarse en un intervalo de seis meses después del tratamiento para definir una respuesta persistente; la mayoría de estas respuestas se pierden a partir de entonces). El adefovir y el entecavir se administran diariamente, en general por tiempo indefinido o hasta que las respuestas virológicas y bioquímicas se acompañan de una seroconversión para HBsAg, lo cual ocurre muy raras veces.
[j] Se recomienda el esquema de baja resistencia (es decir, adefovir o entecavir, no lamivudina) por tiempo indefinido.
Nota: ALT, aminotransferasa de alanina; HBeAg, antígeno e de la hepatitis B; HBsAg, antígeno de superficie de la hepatitis B; HBV, virus de la hepatitis B; ULN, límites superiores de lo normal (*upper limits of normal*); PEG IFN, interferón pegilado.

a la lamivudina), esta combinación utilizada durante un año no es mejor que el tratamiento con PEG IFN durante el mismo periodo para lograr respuestas persistentes. Hasta el momento, las combinaciones de nucleósidos/nucleótidos orales no han superado la eficacia virológica, serológica o bioquímica del más potente de los medicamentos combinados administrados en forma individual. Por otra parte, al combinar fármacos que no producen resistencia cruzada (p. ej., lamivudina y adefovir) existe la posibilidad de reducir el riesgo o incluso de prevenir la resistencia medicamentosa. Probablemente en el futuro el paradigma terapéutico cambie de la monoterapia secuencial utilizada en la actualidad a un tratamiento combinado preventivo; se requieren estudios clínicos.

RECOMENDACIONES TERAPÉUTICAS. Diversos países desarrollados y grupos de médicos expertos han emitido recomendaciones terapéuticas para los pacientes con hepatitis B crónica. Si bien las recomendaciones difieren en algunos aspectos, existe cierto consenso en relación con los más importantes **(cuadro 300-4)**. No existe un tratamiento recomendable o disponible para los portadores de hepatitis B inactiva "sin reproducción" (HBeAg no identificable con una concentración normal de ALT y DNA del HBV $<10^4$ réplicas/ml, documentadas en forma sucesiva). En los pacientes con HBeAg identificable y DNA del HBV $\geq 10^5$ réplicas/ml se recomienda administrar tratamiento cuando la ALT es elevada (algunos expertos consideran que una elevación del doble del límite superior normal es obligatoria). En los pacientes con ALT normal (o ≤2 × el límite superior normal), en quienes no es probable obtener una respuesta persistente y que requerirán tratamiento por varios años, actualmente no se recomienda administrar tratamiento antivírico. En los pacientes con hepatitis B crónica sin HBeAg, ALT elevada (≥2 × el límite superior normal según algunos expertos) y DNA del HBV $\geq 10^4$ (o 10^5 según algunos expertos) réplicas/ml, se recomienda administrar tratamiento antivírico. Cuando los valores de DNA del HBV son $<10^4$ a 10^5 y la concentración de ALT es normal (o casi normal) no es recomendable administrar tratamiento; sin embargo, si los valores de DNA del HBV son $\geq 10^4$ réplicas/ml pero la concentración de ALT es normal o casi normal, algunos recomiendan considerar la biopsia hepática y basar la decisión terapéutica en la presencia de lesión hepática sustancial.

Puesto que se ha demostrado que el tratamiento antivírico retarda la evolución clínica de la cirrosis, en los pacientes con cirrosis compensada muchos expertos optarían por dar tratamiento sean cuales sean el estado del HBeAg, los valores de DNA del HBV y las concentraciones de ALT; sin embargo, algunos expertos prefieren recurrir al seguimiento sin tratamiento en los pacientes con valores de DNA del HBV $<10^4$ réplicas/ml. En los pacientes con cirrosis descompensada, algunos expertos recomiendan administrar tratamiento sea cual sea el estado serológico, virológico y bioquímico; sin embargo, otros expertos no recomiendan el tratamiento si el DNA del HBV no es identificable o si es reducido ($<10^5$ réplicas/ml). Al mismo tiempo, estos pacientes deben ser estudiados como posibles candidatos de un trasplante hepático.

De los cinco medicamentos disponibles para el tratamiento de la hepatitis B, el PEG IFN ha sustituido al IFN ordinario. Dado que el entecavir ha resultado superior a la lamivudina en los estudios clínicos, en algunos países el primero ha sustituido a la segunda. Tanto el PEG IFN como la lamivudina, el adefovir y el entecavir se pueden utilizar cada uno como tratamiento de primera elección (cuadro 300-3). El PEG IFN se administra durante un tiempo limitado, logra la tasa más alta de respuesta del HBeAg después de un año de tratamiento y no favorece las mutaciones víricas, pero requiere de inyecciones subcutáneas, es incómodo de aplicar y no es bien tolerado. La lamivudina, el adefovir y el entecavir se administran durante un tiempo prolongado en la mayoría de los pacientes; si se administran solos, la lamivudina es la que favorece más el surgimiento de mutaciones víricas, el adefovir mucho menos y el entecavir raras veces, excepto en pacientes que ya han recibido lamivudina. Estos fármacos orales no se inyectan, son bastante bien tolerados, mejoran la recuperación histológica en 50 a 90% de los pacientes, suprimen mejor al DNA del HBV que el PEG IFN y son eficaces incluso en pacientes que no responden al tratamiento a base de IFN. Aunque es menos probable obtener una respuesta del HBeAg durante el primer año de tratamiento con estos fármacos orales, en comparación con el PEG IFN, este tipo de terapia tiende a extenderse más allá del primer año y, hacia el final del segundo año, logra respuesta de HBeAg (e incluso respuestas a HBsAg) comparables a las que se obtienen después de un año con PEG IFN (y sin sus efectos secundarios). Si bien el adefovir es seguro, es recomendable vigilar la creatinina. La experiencia obtenida hasta ahora con lamivudina durante el embarazo

(véase antes en este capítulo) no ha detectado efectos teratógenos. Al parecer, el IFN ordinario no causa anomalías congénitas, pero no se dispone de datos sobre la seguridad del PEG IFN durante el embarazo. El adefovir durante el embarazo no se ha acompañado de defectos congénitos; sin embargo, existe mayor riesgo de producir un aborto espontáneo. No se han publicado datos sobre la seguridad del entecavir durante el embarazo. En general, durante el embarazo no se deben utilizar antivíricos para la hepatitis B con excepción quizá de lamivudina o se utilizarán con extrema precaución.

Como se mencionó antes, algunos médicos prefieren comenzar con PEG IFN, en tanto que otros galenos y pacientes prefieren recurrir a los fármacos orales como tratamiento de primera elección. En los pacientes con cirrosis descompensada, la posibilidad de resistencia provoca deterioro adicional y pérdida de la eficacia antivírica. Por lo tanto, en este subgrupo de enfermos, el umbral para optar por una terapéutica con características de resistencia muy favorables (p. ej., entecavir) o por el tratamiento combinado (p. ej., lamivudina o entecavir con adefovir o tenofovir, que aún no ha sido aprobado) es bajo. No se debe utilizar PEG IFN en pacientes con cirrosis compensada o descompensada.

En los pacientes con hepatitis B crónica terminal que se someten a un trasplante hepático, la infección del hígado trasplantado casi siempre reincide cuando no se da tratamiento antivírico. La mayoría de los pacientes se convierte en portador virémico de alto grado con lesión hepática mínima. Antes de que existiera el tratamiento antivírico, una proporción impredecible experimentaba lesión hepática grave por hepatitis B, en ocasiones por una hepatitis similar a la fulminante y otras veces por la repetición rápida de la hepatitis B crónica grave original (cap. 304). Sin embargo, en la actualidad se ha logrado prevenir la hepatitis B recidivante después del trasplante de hígado gracias a la *combinación* de inmunoglobulina de hepatitis B con uno de los análogos nucleósidos o nucleótidos orales (lamivudina, adefovir o entecavir) (cap. 304).

Algunos pacientes con infección concomitante por HBV-VIH exhiben una hepatopatía progresiva por HBV y, en ocasiones, una exacerbación grave de la hepatitis B como resultado de la reconstitución inmunitaria subsiguiente al tratamiento antirretrovírico de gran actividad. No se debe utilizar la lamivudina como monoterapia en los pacientes con infección por HBV-VIH puesto que rápidamente surge resistencia para ambos virus. Por otro lado, el adefovir y el entecavir se han utilizado a satisfacción para tratar la hepatitis B crónica en pacientes infectados simultáneamente con HBV-VIH. Tanto el tenofovir como la combinación de tenofovir y emtricitabina en un solo comprimido constituyen fármacos autorizados para el tratamiento de la infección por VIH y representan opciones excelentes para tratar la infección por HBV en los pacientes con infección por HBV y virus de la inmunodeficiencia humana.

Los pacientes con hepatitis B crónica que se someten a quimioterapia citotóxica como tratamiento de neoplasias malignas experimentan una mayor reproducción del HBV y una mayor expresión vírica en las membranas de los hepatocitos durante la quimioterapia acompañada de supresión de la inmunidad celular. Cuando se retira la quimioterapia, estos pacientes corren el riesgo de sufrir una reactivación de la hepatitis B, a menudo grave y en ocasiones fatal. Tal reactivación de rebote representa el restablecimiento de la función del linfocito T citolítico contra un órgano diana enriquecido en la expresión del HBV. Se ha demostrado que el tratamiento preventivo con lamivudina antes de iniciar la quimioterapia reduce el riesgo de tal reactivación. Con toda probabilidad, los antivíricos más nuevos y potentes que se utilizan por vía oral funcionarán con la misma eficacia y con menor riesgo de resistencia al antivírico. Se desconoce la duración óptima del tratamiento antivírico tras concluir la quimioterapia, pero algunos expertos sugieren que es de tres meses.

ANTIVÍRICOS NUEVOS Y PLANES DE TRATAMIENTO. Además de los cinco antivíricos autorizados para el tratamiento de la hepatitis B se están evaluando otros en diversos estudios clínicos, según se menciona en el **cuadro 300-5**. La telbivudina, análogo de la citosina, al parecer es tan eficaz como el entecavir, pero su potencia es ligeramente menor al suprimir el DNA del HBV y conlleva un cierto grado de resistencia (M204I, sin mutaciones M204V). El uso de este medicamento fue autorizado en octubre de 2006. Aproximadamente en 20% de los casos aparecen mutaciones que producen resistencia después de dos años de tratamiento. El tenofovir, análogo de nucleótido, es similar al adefovir pero más potente para suprimir el DNA del HBV y lograr respuestas de HBeAg; tiene una gran actividad contra el HBV de tipo silvestre, también es resistente a la lamivudina y es activo en pacientes sin una respuesta primaria al adefovir. Sus características de seguridad y resistencia también son muy favorables; con toda probabilidad reemplazará al adefovir una vez que concluyan los estudios clínicos comparativos. La emtricitabina es un análogo fluorado de la citosina con estructura, eficacia y perfil de resistencia muy similares a los de la lamivudina. El uso de una combinación de emtricitabina y tenofovir está aprobada para el tratamiento de la infección por VIH y es un tratamiento combinado atractivo para la hepatitis B; sin embargo, ni la emtricitabina ni la combinación han sido autorizadas todavía para aplicarse en la hepatitis B. La clevudina es un análogo nucleósido de la pirimidina cuya potencia en el modelo de hepatitis B en marmota es mayor que la de cualquier otro antivírico; sin embargo, en estudios con seres humanos, la supresión máxima de DNA del HBV ha sido de 5 $\log_{10}$ réplicas/ml; después del tratamiento con clevudina, el DNA del HBV experimental rebota con más lentitud que tras la suspensión de otros fármacos. Dado que los antivíricos de acción directa han tenido tanto éxito en el tratamiento de la hepatitis B crónica, es poco probable que otros métodos menos estandarizados (p. ej., manipulación inmunitaria o genética) representen una competencia. Por último, inicialmente la evolución del tratamiento antivírico de la hepatitis B se concentraba sobre todo en la monoterapia; sin embargo, en el futuro es probable que los esquemas de tratamiento combinado que previenen la resistencia se conviertan en la norma, con o sin eficacia aditiva o sinérgica.

CUADRO 300-5 NUEVOS ANTIVÍRICOS QUE SE ESTÁN ESTUDIANDO PARA EL TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS B CRÓNICA

Telbivudina[a]	Emtricitabina (FTC)
Tenofovir[b]	Clevudina (L-MFAU)

[a] Aprobada en octubre de 2006.
[b] Activa contra la mutante YMDD del HBV por lamivudina. (YMDD, tirosina-metionina-aspartato-aspartato).

HEPATITIS D CRÓNICA (HEPATITIS DELTA)

Algunas veces la hepatitis D crónica es consecutiva a la coinfección aguda por el HBV, pero no con más frecuencia que en el caso de la infección aislada por el HBV. Es decir, aunque la coinfección por el virus de la hepatitis D (*hepatitis D virus*, HDV) aumenta la gravedad de la hepatitis B aguda, el HDV no acelera el avance hacia la cronicidad. Sin embargo, cuando ocurre sobreinfección por el HDV en una persona con infección crónica previa por el HBV, la regla es una infección prolongada por HDV y su consecuencia lógica es el recrudecimiento de la hepatopatía. Salvo por su mayor gravedad, las hepatitis B y D crónicas comparten características clínicas y de laboratorio similares a las que se observan en la hepatitis B. La hepatitis por lo general es crónica y relativamente grave con o sin cirrosis y la excepción es la hepatitis crónica leve. En ocasiones se observa hepatitis leve y en algunos casos raros se produce un estado de portador inactivo en sujetos con hepatitis B y D crónicas y observaciones recientes sugieren que la enfermedad puede tornarse insidiosa después de varios años de infección. Un rasgo serológico que distingue a la hepatitis D crónica es la presencia en la circulación de anticuerpos contra los microsomas hepáticos y renales (*antibodies to liver-kidney microsomes*, anti-LKM); sin embargo, los anti-LKM detectados en la hepatitis D se denominan anti-LKM3, están dirigidos contra la glucuronosiltransferasa de uridindifosfato y difieren de los anti-LKM1 que se observan en los pacientes con hepatitis autoinmunitaria y en un subgrupo de pacientes con hepatitis C crónica (véase más adelante en este capítulo). **Las características clínicas y de laboratorio de la infección crónica por el virus de la hepatitis D (HDV) se exponen en el capítulo 298.**

Rx HEPATITIS D CRÓNICA

El tratamiento no está bien establecido. Los glucocorticoides son ineficaces y no se emplean. Los estudios clínicos preliminares con interferón alfa sugieren que las dosis habituales administradas durante el tiempo acostumbrado sólo reducen los índices de RNA del HDV y la actividad de las aminotransferasas mientras dura el tratamiento, pero carecen de efecto sobre la evolución de la enfermedad. Por el contrario, las dosis elevadas de interferón alfa (9 millones de U tres veces por semana) durante 12 meses se acompaña del cese persistente de la reproducción del HDV y de mejoría clínica hasta en 50% de los pacientes. Asimismo, se ha observado que la eficacia del tratamiento persiste durante 15 años y que esto conlleva una reducción en el grado de necrosis e inflamación hepáticas, resolución de la fibrosis avanzada (mejora en la etapa) y eliminación de RNA del HDV en algunos pacientes. Uno de los métodos terapéuticos recomendados es el interferón en dosis elevadas y a largo plazo cuando menos durante un año y, en quienes responden, el tratamiento se prolonga hasta eliminar al RNA del HDV y al HBsAg. La experiencia con interferón pegilado en el tratamiento de la hepatitis D crónica es muy limitada, pero si los estudios en lo futuro confirman su equivalencia o superioridad respecto del interferón ordinario, es probable que el interferón pegilado se convierta en un sustituto más cómodo del interferón ordinario. Ninguno de estos nuevos antivíricos para la hepatitis B (lamivudina, adefovir, entecavir) es eficaz en la hepatitis D; sin embargo, los resultados preliminares en el modelo de marmota de hepatitis B indican que quizá es la clevudina. El trasplante hepático ha tenido éxito en los pacientes con hepatopatía terminal secundaria a hepatitis D crónica. Si la hepatitis D recurre en el hígado nuevo sin que se exprese la hepatitis B (un perfil serológico poco habitual en las personas inmunocompetentes pero frecuente en los pacientes trasplantados), la lesión hepática será limitada. De hecho, los resultados del trasplante en la hepatitis D crónica son mejores que los que se obtienen en la hepatitis B crónica (cap. 304).

HEPATITIS C CRÓNICA

Independientemente del mecanismo epidemiológico por medio del cual se adquiere la infección por el virus de la hepatitis C (*hepatitis C virus*, HCV), en 50 a 70% de los casos la hepatitis crónica es consecutiva a una hepatitis aguda; a pesar de que la aminotransferasa se normalice después de una hepatitis C aguda, a menudo surge una infección crónica, que aumenta la probabilidad hasta en 85% de una infección crónica por el HCV después de una hepatitis C aguda. Además, aproximadamente en 20% de los pacientes con hepatitis crónica secundaria a una transfusión que han permanecido estables durante 10 a 20 años la infección degenera en cirrosis. Esto se da incluso en los pacientes con hepatitis crónica relativamente leve desde el punto de vista clínico, incluso en los que no tienen síntomas y sólo muestran ligeras elevaciones de la actividad de las aminotransferasas y una hepatitis crónica leve en la biopsia hepática. De hecho, en los grupos de pacientes con hepatitis C crónica compensada (sin complicaciones propias de las hepatopatías crónicas y con una síntesis hepática normal), la prevalencia de cirrosis alcanza hasta 50%. La mayoría de los casos de hepatitis C se diagnostica en pacientes asintomáticos sin antecedente de hepatitis C aguda. Es el caso de los que se descubren cuando el sujeto desea donar sangre, adquirir un seguro de vida o se somete a una serie de análisis de rutina. En muchos de estos casos el origen de la infección por HCV se desconoce, aunque en una gran proporción de pacientes es posible establecer el antecedente de exposición percutánea, tan olvidado en el pasado, y probablemente contribuye a la mayor parte de las infecciones; casi todas estas infecciones fueron adquiridas en los decenios de 1960 y 1970, pero recibieron atención clínica varios decenios después.

Aproximadamente en 33% de las personas con hepatitis C crónica la actividad de la aminotransferasa es normal o casi normal; a pesar de que de 33 a 50% de estos pacientes exhiben hepatitis crónica en la biopsia de hígado, en general la magnitud de la lesión hepática y el estadio de la fibrosis tienden a ser reducidos. En algunos casos la lesión hepática es más grave e incluso puede degenerar en cirrosis, probablemente como resultado de la actividad histológica previa. En las personas que han demostrado una actividad normal de la aminotransferasa durante cinco a 10 años o más se ha demostrado que la patología histológica no avanza; sin embargo, alrededor de 25% de estos pacientes finalmente cursan con elevación de la aminotransferasa y daño histológico progresivo una vez que se reanuda la actividad bioquímica anormal. Por lo tanto, se recomienda el seguimiento clínico constante, incluso en los pacientes con actividad normal de la aminotransferasa.

Pese a este índice tan elevado de avance de la hepatitis C crónica y de que ésta puede degenerar en insuficiencia hepática, el pronóstico a largo plazo en la mayoría de los pacientes es relativamente benigno. La mortalidad a los 10 y 20 años de los pacientes con hepatitis C crónica por una transfusión no difiere de la que se observa en una población comparable de pacientes transfundidos que no sufrieron hepatitis C. Aunque en el grupo de hepatitis es mayor la probabilidad de muerte por insuficiencia hepática y alrededor de 15% de estos pacientes sufre descompensación hepática en un periodo de 10 años, la mayoría (casi 60%) de los enfermos permanecen asintomáticos y compensados, sin secuelas clínicas de hepatopatía crónica.

De esta manera, las hepatitis C crónicas consideradas como grupo tienden a avanzar de manera lenta e insidiosa en la gran mayoría de los pacientes, pero en 25% de los casos degenera en cirrosis avanzada. De hecho, en virtud de la prevalencia tan importante de la infección por HCV y de que una parte de los pacientes evoluciona inexorablemente hacia la hepatopatía terminal, la hepatitis C es la indicación más frecuente para el trasplante hepático (cap. 304). El sesgo de remisión explica los desenlaces más graves descritos en cohortes de pacientes denunciados por los centros de atención terciaria (evolución a 20 años de 20%), frente a los desenlaces más benignos en cohortes de pacientes vigilados desde el principio de la hepatitis aguda por productos hemáticos o identificados en la comunidad (evolución a 20 años de sólo 4 a 7%). Sin embargo, aún no se explican los márgenes tan amplios del avance hacia cirrosis que se han descrito y que varían desde 2% en 17 años en una población de mujeres con hepatitis C por inmunoglobulina anti-D contaminada, hasta 30% en un periodo igual o menor de 11 años en receptores de inmunoglobulina intravenosa contaminada.

Se ha publicado que es más probable que la hepatopatía en los pacientes con hepatitis C crónica avance a mayor edad, cuando su duración es más prolongada, su etapa y grado histológico son avanzados, en el genotipo 1, ante una diversidad de semiespecies más complejas, a mayor hierro hepático, en presencia de trastornos hepáticos concomitantes (hepatopatía alcohólica, hepatitis B crónica, hemocromatosis, deficiencia de antitripsina α_1 y esteatohepatitis), en presencia de infección por VIH y obesidad. Sin embargo, entre las variables la principal es la duración de la infección y muchas otras probablemente reflejan en cierta medida la duración de la enfermedad (p. ej., la diversidad de las semiespecies, la acumulación hepática de hierro). Ninguna otra característica epidemiológica o clínica de la hepatitis C crónica (p. ej., gravedad de la hepatitis aguda, grado de actividad de la aminotransferasa, cantidad de RNA del HCV, presencia o ausencia de ictericia durante la hepatitis aguda) permite predecir el desenlace final. Pese al carácter relativamente benigno de la hepatitis C crónica en muchos pacientes, la cirrosis sucesiva se ha vinculado con la aparición tardía (varios decenios después) de HCC (cap. 88); la tasa anual de HCC en los pacientes cirróticos con hepatitis C es de 1 a 4% y ocurre principalmente en enfermos que han tenido infección por HCV durante 30 años o más.

Quizá el mejor indicador pronóstico en la hepatitis C crónica son las características histopatológicas del hígado; la velocidad con que aparece la fibrosis hepática puede ser lenta, moderada o rápida. Los pacientes con necrosis e inflamación leve, así como los que presentan fibrosis limitada, tienen un pronóstico excelente y avance limitado hacia la cirrosis. Por el contrario, en los pacientes con actividad necroinflamatoria o fibrosis moderada o grave (que comprende puentes o tabiques fibrosos) es muy probable que la infección degenere en cirrosis en el transcurso de 10 a 20 años. Entre los pacientes con cirrosis compensada por hepatitis C la supervivencia a 10 años es cercana a 80%; la tasa anual de mortalidad es de 2 a 6% anual, la de descompensación es de 4 a 5% anual y, como ya se dijo, la de carcinoma hepatocelular es de 1 a 4% anual.

Las *manifestaciones clínicas* de la hepatitis C crónica son similares a las de la hepatitis B crónica. En general, el síntoma más frecuente es la *astenia*; la ictericia es rara. En la hepatitis C crónica son menos frecuentes las complicaciones extrahepáticas gobernadas por inmunocomplejos que en la hepatitis B crónica (a pesar de que en los pacientes con hepatitis C crónica los análisis para inmunocomplejos suelen ser positivos), con la excepción de la crioglobulinemia mixta esencial (cap. 298). Además, la hepatitis C crónica se ha vinculado con complicaciones extrahepáticas independientes de la lesión por complejos inmunitarios. Éstas comprenden al síndrome de Sjögren, al liquen plano y la porfiria cutánea tardía.

Los *datos de laboratorio* de la hepatitis C crónica son similares a los que se observan en los pacientes con hepatitis B crónica, pero la concentración de la aminotransferasa tiende a fluctuar más (el perfil característico intermitente de la actividad de la aminotransferasa) y es más baja, especialmente en los pacientes con hepatitis de larga evolución. Un dato interesante y que en ocasiones induce a error en los pacientes con hepatitis C crónica es la presencia de autoanticuerpos. En raras ocasiones, los pacientes con hepatitis autoinmunitaria (véase más adelante en este capítulo) e hiperglobulinemia exhiben resultados falsamente positivos en los inmunoanálisis con anti-HCV. Por otra parte, algunos pacientes con hepatitis C crónica confirmada por métodos serológicos poseen anticuerpos anti-LKM circulantes. Estos anticuerpos son de tipo anti-LKM1, como los que se detectan en los pacientes con hepatitis autoinmunitaria tipo 2 (véase más adelante en este capítulo) y están dirigidos contra una secuencia de 33 aminoácidos del P450 IID6.

La aparición de anti-LKM1 en algunos pacientes con hepatitis C crónica obedece a la analogía parcial de la secuencia entre el epitopo reconocido por los anti-LKM1 y dos segmentos de la poliproteína del HCV. Además, la presencia de este autoanticuerpo en algunos pacientes con hepatitis C crónica sugiere que quizá la autoinmunidad contribuye a la patogenia de la hepatitis C crónica. **Los rasgos histopatológicos de la hepatitis C crónica, especialmente aquellos que la diferencian de la hepatitis B, se describen en el capítulo 298.**

℞ HEPATITIS C CRÓNICA

En los 15 años que han transcurrido desde que se introdujo el interferón alfa para combatir a la hepatitis C crónica, la terapéutica de la enfermedad ha evolucionado sustancialmente. Una vez que se aprobó el uso del interferón se administraba por inyección subcutánea tres veces por semana durante seis meses, obteniendo una respuesta virológica sostenida en menos de 10% de los casos (reducción de RNA del HCV a valores no detectados por PCR cuando se medía seis meses o más después de haber completado el tratamiento). La duplicación y la duración del tratamiento (sin aumentar la dosis ni cambiar los preparados de IFN) incrementaron la respuesta virológica sostenida a casi 20% y la adición diaria de ribavirina (un nucleósido oral de guanosina) aumentó las respuestas virológicas sostenidas a 40%. La ribavirina aislada carece de eficacia y no reduce la concentración de RNA del HCV, pero acentúa la eficacia del interferón al disminuir la posibilidad de recidiva virológica una vez que se ha alcanzado la respuesta final al tratamiento (respuesta evaluada durante el tratamiento y que se conservó hasta el final de éste). Los mecanismos propuestos para explicar la acción de la ribavirina

comprenden la reducción directa sutil de la reproducción del HCV, inhibición de la actividad del monofosfato de inosina del hospedador (y el vaciamiento concomitante de los depósitos de guanosina), inmunomodulación e inducción de una catástrofe mutacional virológica.

De la experiencia con el uso de interferón solo y en combinación con ribavirina se obtuvieron varias enseñanzas en cuanto al uso de antivíricos contra la hepatitis C crónica. Incluso en ausencia de respuestas bioquímicas y virológicas se observa mejoría histológica aproximadamente en 75% de los pacientes que reciben tratamiento. A diferencia de lo que ocurre en la hepatitis B, en la hepatitis C crónica las reacciones al tratamiento no se acompañan de elevación transitoria de la aminotransferasa similar a la de la hepatitis aguda; en su lugar, la ALT disminuyó repentinamente durante el tratamiento. Casi 90% de las respuestas virológicas se observan en las primeras 12 semanas del tratamiento y posteriormente son ocasionales. La mayor parte de las recurrencias ocurre en las 12 semanas que siguen al tratamiento. Las respuestas virológicas sostenidas son duraderas; de cinco a seis años después del tratamiento exitoso se ha corroborado que la ALT es normal, el cuadro histológico mejoró, no se detectó acido ribonucleico del HCV en el suero y el hígado y prácticamente no han aparecido recidivas dos años después de la respuesta sostenida. Por ello, las respuestas virológicas sostenidas a los antivíricos en caso de hepatitis C crónica equivalen a la curación.

Las variables del paciente que tienden a correlacionarse con una reactividad virológica persistente al interferón son el genotipo favorable (genotipos 2 y 3, frente a los genotipos 1 y 4), una concentración inicial reducida de RNA del HCV (<2 millones de réplicas/ml, lo cual equivale aproximadamente a 800 000 UI/ml, que es el valor de referencia utilizado en la actualidad), la hepatitis leve y la fibrosis mínima en el examen histológico, edad menor de 40 años, ausencia de obesidad y sexo femenino. Los individuos con cirrosis pueden reaccionar, aunque es muy poco probable. Los resultados de los estudios con la combinación de IFN-ribavirina demostraron de manera concluyente que en personas con el genotipo 1, el tratamiento se debe prolongar como mínimo un año, en tanto que en los enfermos con los genotipos 2 y 3 basta un ciclo de seis meses de tratamiento. El índice de respuesta de los afroestadounidenses es asombrosamente pequeño por razones desconocidas. Por último, es probable que aparezca una respuesta sostenida si el enfermo cumple fielmente el régimen medicamentoso, es decir, si recibe 80% o más de las dosis de IFN y ribavirina y si prolonga el tratamiento durante 80% o más de la duración prevista. Otras variables que se han relacionado con un mayor índice de respuesta son la duración breve de la infección, la diversidad reducida de cuasiespecies del HCV, la inmunocompetencia y el contenido bajo de hierro en el hígado. La concentración elevada de RNA del HCV, una hepatopatía más evolucionada desde el punto de vista histológico y una gran diversidad de cuasiespecies actúan en conjunto con la duración prolongada de la infección, que es la variable individual más importante al predecir la capacidad de respuesta al interferón. Lo más irónico es que los pacientes cuya enfermedad corre menos riesgo de avanzar son los que *más* probabilidades tienen de responder al interferón y viceversa. Por último, en los pacientes con genotipo 1b, la respuesta al interferón aumenta en los portadores de mutaciones por sustitución de aminoácidos en el gen de la proteína no estructural 5A.

Los efectos adversos del interferón se describieron en la sección sobre tratamiento de la hepatitis B crónica. El más prominente es la hemólisis; es posible predecir que la hemoglobina descenderá hasta 2 o 3 g y el hematócrito entre 5 y 10%. Una fracción pequeña e impredecible de pacientes manifiesta hemólisis pronunciada y profunda que origina anemia sintomática; por esta razón es importante realizar biometrías hemáticas seriadas y conviene evitar la ribavirina en los pacientes con anemia, hemoglobinopatías y arteriopatía coronaria o enfermedad vascular cerebral, en quienes la anemia puede desencadenar un problema isquémico. Ante una anemia sintomática la dosis del antivírico se reduce o se agrega eritropoyetina para mejorar las cifras eritrocíticas. Además, puesto que la ribavirina se excreta por vía renal no se debe usar en personas con insuficiencia renal; también es teratógena y por tal motivo es imposible usarla durante el embarazo y se necesitan medidas anticonceptivas eficaces durante el tratamiento en mujeres.

La ribavirina provoca también congestión nasal y del pecho, prurito y desencadena gota. La combinación de interferón y ribavirina es más difícil de tolerar que el interferón aislado. En un estudio grande en seres humanos en que se utilizó la combinación y se le comparó con la monoterapia, de los que formaron el grupo terapéutico durante un año, 21% de los que recibieron la combinación (pero sólo 14% del grupo con monoterapia) debió interrumpir el tratamiento, en tanto que 26% del grupo que recibió la combinación (sólo 9% del grupo sometido a monoterapia) requirió de una dosis menor.

Los estudios sobre cinética vírica han demostrado que a pesar de que la semivida del virión en suero es de sólo 2 o 3 h, la concentración del HCV se mantiene por un índice elevado de reproducción de 10^{12} viriones de hepatitis C por día. El interferón alfa bloquea la reproducción o liberación del virión con una eficacia que se incrementa con la dosis; además, la mortalidad calculada a partir de las células infectadas durante el tratamiento con interferón es inversamente proporcional a la viremia: los pacientes con una mortalidad más rápida de los hepatocitos infectados son los que tienen más probabilidad de reducir el RNA del HCV hasta cifras no identificables a los tres meses; el hecho de lograr este objetivo no supone que la respuesta posterior vaya a mantenerse. Por tanto, para eliminar rápidamente al virus del suero y el hígado se ha propuesto el *tratamiento de inducción con dosis elevadas*. Sin embargo, en la práctica esta estrategia no ha conseguido un índice de respuestas sostenidas más elevado.

TRATAMIENTO DE ELECCIÓN. En el tratamiento de la hepatitis C crónica los interferones ordinarios han sido reemplazados ahora por los interferones pegilados. La eliminación de éstos es hasta siete veces más prolongada que la de los interferones ordinarios, es decir, tienen una semivida sustancialmente más prolongada y alcanzan concentraciones duraderas, que permiten administrarlo una vez por semana (en lugar de tres veces). Los interferones de acción breve se administran con frecuencia, originando una concentración máxima frecuente (que es directamente proporcional a los efectos secundarios) y una concentración mínima (cuando no se encuentra medicamento), mientras que la administración de los interferones pegilados da lugar a concentraciones que son más estables y consistentes en el tiempo. La monoterapia a base de interferón pegilado una vez por semana es dos veces más eficaz que la monoterapia con interferón ordinario y casi tan eficaz como la combinación de interferón ordinario y ribavirina; son tolerados casi igual que los interferones ordinarios pero sin la trombocitopenia y leucopenia difíciles de corregir que acompañan a los interferones ordinarios. Sin embargo, la norma actual es una combinación de interferón pegilado y ribavirina.

Existen dos tipos de interferones pegilados, α2b y α2a. En el estudio inicial para el registro de la combinación de IFN-α2b pegilado y ribavirina, el mejor régimen resultó ser el de 48 semanas a base de 1.5 μg de interferón pegilado/kg de peso una vez a la semana y además 800 mg diarios de ribavirina. El análisis ulterior demostró que hubiera sido más eficaz usar dosis de ribavirina basadas en el peso y no la dosis fija de 800 mg en el estudio. El primer estudio para el registro de la combinación de INF-α2a pegilado y ribavirina, el mejor régimen comprendió 48 semanas utilizando 180 μg de IFN pegilado y además 1 000 mg de ribavirina para pacientes que pesaban menos de 75 kg (hasta 1 200 mg para personas que pesaban 75 kg o más). En ambos estudios se observaron respuestas virológicas sostenidas, de 54 y 56%, respectivamente; otro estudio ulterior de IFN-α2a pegilado y ribavirina indicó que en el caso de sujetos con genotipos 2 y 3 bastó que el tratamiento se prolongara durante seis meses con una dosis de ribavirina de 800 mg. En los tres estudios, para los pacientes en el grupo terapéutico óptimo, los índices de respuesta sostenida de individuos con genotipo 1 fueron de 42 a 51% y en pacientes con genotipos 2 y 3, de 76 a 82%. Los estudios subsiguientes han demostrado que, en los pacientes con genotipos 2 y 3, si el RNA del HCV no es identificable a las cuatro semanas ("respuesta virológica rápida"), la duración total del tratamiento que se requiere para lograr una respuesta virológica sostenida puede ser desde 12 hasta 16 semanas, principalmente en pacientes con genotipo 2 (menos que para aquellos con genotipo 3). Sin embargo, estos estudios clínicos utilizando un tratamiento corto fueron realizados con dosis completas de ribavirina según el peso de los pacientes más que en la norma actual de la posología uniforme y simple de 800 mg; aún no se han realizado estudios de un tratamiento corto con dosificación simple de ribavirina en pacientes con genotipos 2 y 3. De los genotipos 2 y 3, el genotipo 3 es un poco más resistente y algunos expertos prolongarían el tratamiento durante otras 48 semanas en los pacientes con este genotipo, en especial si tienen fibrosis o cirrosis hepática avanzada, una concentración elevada de RNA del HCV o ambos.

En los estudios iniciales para el registro de la combinación de IFN pegilado y ribavirina, ambos regímenes combinados se compararon con el de interferón α2b ordinario y ribavirina. Los efectos adversos del régimen combinado (IFN-α2b pegilado) fueron similares a los obtenidos con el régimen combinado con interferón ordinario; sin embargo, cuando se comparó la combinación del régimen de IFN-α2a pegilado con el de IFN-α2b ordinario en combinación, la frecuencia de síntomas gripales y depresión fue menor en el grupo que recibió la combinación con IFN pegilado. Los dos regímenes combinados con este tipo de interferón no fueron sometidos a comparaciones directas, pero cada uno fue comparado con la combinación de IFN-α2b ordinario y ribavirina; sin embargo, al parecer la combinación de IFN-α2a pegilado y ribavirina se toleró mejor. En el **cuadro 300-6** se muestran las dosis recomendadas de ambos interferones pegilados y la ribavirina y otras combinaciones entre ambos tratamientos.

Salvo que esté contraindicada la ribavirina (véase antes en este capítulo), el ciclo recomendado de tratamiento comprende la combinación de IFN pegilado y ribavirina (24 semanas en los genotipos 2 y 3 y 48 semanas en el genotipo 1). Es conveniente medir el RNA del HCV a las 12 semanas para orientar el tratamiento; si para esa fecha se ha reducido 2 $\log_{10}$, la probabilidad de lograr una respuesta virológica sostenida es mínima. Si el RNA del HCV a las 12 semanas ha descendido 2 $\log_{10}$ ("respuesta virológica incipiente"), la probabilidad de lograr una respuesta virológica sostenida al final del tratamiento es de dos tercios aproximadamente; si el RNA del HCV no es identificable a las 12 semanas, la probabilidad de lograr una respuesta virológica sostenida es mayor de 80%. Si el objetivo es lograr esta respuesta, el hecho de que no se logre la disminución de 2 $\log_{10}$, de RNA del HCV a las 12 semanas puede tomarse como señal para interrumpir el tratamiento, en especial en personas que no toleran satisfactoriamente los fármacos. Como cabe pensar, aun algunos enfermos pueden lograr beneficio histológico sin que se obtenga una respuesta virológica y algunos clínicos se

CUADRO 300-6 INTERFERÓN-α2a Y α-2b PEGILADO EN LA HEPATITIS C CRÓNICA

	PEG IFN-α2b	PEG IFN-α2a
Tamaño de la molécula de PEG	12 kD lineal	40 kD ramificada
Semivida de eliminación	54 h	65 h
Semivida	725 ml/h	60 ml/h
Monoterapia con dosis mejorada[a]	1.0 μg/kg (según el peso)	180 μg
Tratamiento combinado con dosis mejorada	1.5 μg/kg (según el peso)	180 μg
Almacenamiento	Temperatura ambiente	Refrigerado
Dosis de ribavirina		
Genotipo 1	800 mg[b]	1 000-1 200 mg[c]
Genotipo 2/3	800 mg	800 mg
Duración del tratamiento		
Genotipo 1	48 semanas	48 semanas
Genotipo 2/3	48 semanas[d]	24 semanas
Eficacia de la combinación Rx[e]	54%	56%
Genotipo 1	42%	46-51%
Genotipo 2/3	82%	76-78%

[a] Se reserva para los pacientes en quienes está contraindicada la ribavirina o que no la toleran.
[b] En el estudio para la autorización de PEG IFN-α2b con ribavirina, el esquema óptimo fue de 1.5 μg de PEG IFN más 800 mg de ribavirina; sin embargo, el análisis posterior de este estudio sugiere que conviene utilizar dosis más elevadas de ribavirina. Además, los resultados del estudio de PEG IFN-α2a apoyaron la posología según el peso, 1 000 mg (en pacientes que pesan menos de 75 kg) y 1 200 mg (en pacientes que pesan ≥75 kg) para el genotipo 1. Por tanto, se recomienda utilizar dosis más elevadas de ribavirina en ambos tipos de PEG IFN en pacientes con genotipo 1.
[c] 1 000 mg en pacientes que pesan <75 kg; 1 200 mg en pacientes que pesan ≥75 kilogramos.
[d] En el estudio para la autorización de PEG IFN-α2b y ribavirina, los pacientes recibieron tratamiento durante 48 semanas; sin embargo, los resultados de otros estudios sobre interferones ordinarios y los demás PEG IFN demostraron que basta un periodo de 24 semanas en los pacientes con genotipos 2 y 3. En los enfermos con genotipo 3 y fibrosis avanzada/cirrosis y/o RNA del HCV elevado, es preferible un periodo completo de 48 semanas.
[e] Hasta la fecha no se han comunicado comparaciones directas de ambos PEG IFN. Los intentos por comparar ambos preparados de PEG IFN con base en el resultado de los estudios clínicos para su autorización se confunden por las diferencias entre los estudios de los dos fármacos en cuanto a detalles metodológicos (diferentes dosis de ribavirina, diferentes métodos para registrar la depresión y otros efectos secundarios) y la composición de los grupos estudiados (diferente proporción con puentes de fibrosis/cirrosis, proporción de estadounidenses frente a otras nacionalidades, peso medio, proporción con genotipo 1 y proporción de RNA del HCV elevado).
Nota: RNA del HCV, RNA del virus de la hepatitis C; PEG, polietilenglicol; PEG IFN, interferón pegilado.

deciden por continuar el tratamiento incluso sin que a las 12 semanas haya disminuido 2 $\log_{10}$ el RNA del HCV. Están en marcha estudios para dilucidar si pese a la ausencia de una respuesta virológica la terapia de mantenimiento con interferón pegilado reduce la velocidad de la evolución histológica y clínica de la hepatitis C.

Varios estudios sugieren que la frecuencia de las respuestas virológicas persistentes al tratamiento con interferón pegilado/ribavirina mejoran aumentando la dosis de ribavirina (si es tolerada o complementada con eritropoyetina) o ajustando el tratamiento antivírico según la respuesta del virus al prolongar la eliminación vírica antes de suspender el tratamiento antivírico, es decir, extendiendo el tratamiento de 48 a 72 semanas en los pacientes con genotipo 1 y una respuesta virológica lenta, o sea, aquellos cuyo RNA del HCV no ha descendido rápidamente a valores no identificables en un lapso de cuatro semanas (ausencia de una "respuesta virológica rápida"). Se esperan estudios que confirmen estos datos. El tratamiento también se ajusta según la cinética de la reducción del RNA del HCV para acortar el tratamiento en pacientes con genotipo 1. Los resultados de diversos estudios clínicos sugieren que en los pacientes con genotipo 1 y una respuesta virológica rápida a las cuatro semanas pero únicamente en el subgrupo con un RNA del HCV de referencia reducido, bastan 24 semanas de tratamiento con interferón pegilado y ribavirina según el peso del paciente y se obtienen tasas de respuesta persistente equiparables a las logradas con el tratamiento de 48 semanas. De nuevo, si bien los organismos oficiales en Europa han adoptado este método de tratamiento, se requieren estudios que confirmen su eficacia para adoptar más ampliamente este enfoque.

INDICACIONES PARA EL TRATAMIENTO ANTIVÍRICO. En los pacientes con hepatitis C crónica con RNA del HCV en suero y hepatitis crónica de grado y etapa por lo menos moderados (fibrosis portal o puentes de fibrosis) es adecuado el tratamiento antivírico con interferón pegilado más ribavirina. La mayoría de los expertos recomiendan administrar 800 mg de ribavirina en los pacientes con genotipos 2 y 3 y de 1 000 a 1 200 mg con base en el peso en los sujetos con genotipo 1 (y 4) para ambos tipos de interferón pegilado, a menos que esté contraindicada la

CUADRO 300-7 INDICACIONES Y RECOMENDACIONES PARA EL TRATAMIENTO ANTIVÍRICO DE LA HEPATITIS C CRÓNICA

Indicaciones ordinarias para el tratamiento
RNA del HCV identificable (con o sin elevación de la ALT)
Fibrosis portal, puentes de fibrosis y hepatitis moderada a grave en la biopsia hepática

Se recomienda repetir el tratamiento
Recaídas después de un esquema previo de monoterapia con interferón ordinario o tratamiento combinado con interferón ordinario más ribavirina
Un esquema de PEG IFN más ribavirina
Pacientes que no respondieron a un esquema previo de monoterapia ordinaria con IFN o tratamiento combinado a base de IFN ordinario más ribavirina
Un esquema de PEG IFN más ribavirina, más factible de alcanzar una respuesta virológica sostenida en pacientes caucásicos sin tratamiento previo con ribavirina, con valores de referencia bajos de RNA del HCV, con una reducción en el RNA del HCV de 2 $\log_{10}$ durante el tratamiento previo, con genotipos 2 y 3 y sin reducción en la dosis de ribavirina

No se recomienda sistemáticamente el tratamiento antivírico pero las decisiones terapéuticas son individuales
Niños (edad <18 años)
Edad >60
Hepatitis leve en la biopsia hepática

Es recomendable el tratamiento de mantenimiento a largo plazo
Vasculitis cutánea y glomerulonefritis asociada a hepatitis C crónica
El tratamiento de mantenimiento a largo plazo se está evaluando en estudios clínicos
Pacientes con recaídas
Pacientes que no responden

No se recomienda el tratamiento antivírico
Cirrosis descompensada
Embarazo (teratogenicidad de la ribavirina)

Esquemas terapéuticos
Tratamiento de primera elección: PEG IFN por vía subcutánea una vez a la semana más ribavirina diaria por vía oral
Genotipos del HCV 1 y 4: 48 semanas de tratamiento
PEG IFN-α2a, 180 μg cada semana más ribavirina, 1 000 mg/día (peso <75 kg) a 1 200 mg/día (peso ≥75 kg) o
PEG IFN-α2b 1.5 μg/kg cada semana más ribavirina, 800 mg/día (la dosis utilizada en los estudios clínicos para su autorización, pero se recomienda utilizar dosis más elevadas de ribavirina según el peso del paciente antes mencionadas para ambos tipos de PEG IFN)
Genotipos del HCV 2 y 3: 24 semanas de tratamiento
PEG IFN-α2a, 180 μg cada semana más ribavirina, 800 mg/día o
PEG IFN-α2b, 1.5 μg/kg cada semana más ribavirina, 800 mg/día (en pacientes con genotipo 3 que tienen fibrosis avanzada y/o RNA del HCV elevado se prefiere utilizar un esquema complejo de tratamiento durante 48 semanas)
Esquema alternativo: PEG IFN (α2a, 180 μg o α2b, 1.0 μg/kg) por vía subcutánea una vez por semana (principalmente en pacientes en quienes está contraindicada o no es bien tolerada la ribavirina) durante 24 (genotipos 2 y 3) o 48 (genotipos 1 y 4) semanas
En pacientes con infección simultánea por HCV-HIV: 48 semanas, sea cual sea el genotipo, de tratamiento semanal de PEG IFN–α2a (180 μg) o PEG IFN-α2b (1.5 μg/kg) más una dosis diaria de ribavirina por lo menos de 600-800 mg, hasta completar una dosificación de 1 000-1 200 mg según el peso si es que se tolera

Características vinculadas a una respuesta reducida
Genotipo 1
RNA del HCV muy elevado (>2 millones de réplicas/ml o >800 000 UI/ml)
Fibrosis avanzada (puentes de fibrosis, cirrosis)
Enfermedad de larga duración
Edad >40
Gran diversidad de semiespecies del HCV
Inmunosupresión
Afroestadounidenses
Obesidad
Esteatosis hepática
Menor cumplimiento terapéutico (menores dosis de medicamento y menor duración del tratamiento)

Nota: ALT, aminotransferasa de alanina; HCV, virus de la hepatitis C; IFN, interferón; PEG IFN, interferón pegilado; UI, unidades internacionales (1 UI/ml equivale aproximadamente a 2.5 réplicas/ml).

ribavirina **(cuadro 300-7)**. Si bien los pacientes con actividad de ALT constantemente normal no tienden a evolucionar desde el punto de vista histológico, responden al tratamiento antivírico igual que los individuos con elevación de la ALT; por lo tanto, aunque pueden permanecer bajo observación sin tratamiento, conviene administrar tratamiento antivírico. Se ha demostrado que el tratamiento con interferón alarga la supervivencia con y sin complicaciones y reduce la velocidad con que la infección avanza hacia fibrosis.

Antes del tratamiento se debe establecer el genotipo del HCV, lo que define la duración del tratamiento: un año (48 semanas) para los pacientes con genotipo 1; seis meses (24 semanas) para los individuos con genotipos 2 y 3 y quizá entre 12 y 16 semanas para los enfermos con genotipo 2 cuyo RNA del HCV es identificable en un término de cuatro semanas. Como ya se dijo, el hecho de que el RNA del HCV no descienda 2 $\log_{10}$ hacia la semana 12 (*respuesta virológica temprana*) constituye un elemento de gran peso que merma la posibilidad de obtener una respuesta virológica sostenida incluso prolongando el tratamiento durante el año restante; por tal razón, se recomienda medir sistemáticamente el RNA del HCV en la primera sesión y a las 12 semanas, especialmente en los sujetos con genotipo 1. Según los expertos, el tratamiento se debe interrumpir cuando no se obtiene una respuesta virológica temprana; sin embargo, se pueden obtener algunos beneficios histológicos incluso sin una respuesta virológica. Además, si las investigaciones actuales demuestran que la terapia de sostén reduce la velocidad con que avanza la hepatitis C crónica, será posible identificar a las personas que carecen de una respuesta virológica temprana para excluirlos como posibles candidatas para terapéutica de sostén; existe interés por conocer los resultados de dichos estudios. Los índices de respuesta son menores en los individuos que manifiestan ciertas variables previas al tratamiento, pero la selección de los candidatos no se debe basar en los síntomas, el genotipo, el RNA del HCV, el mecanismo de contagio de la hepatitis C o la presencia de fibrosis hepática avanzada. Los cirróticos pueden reaccionar aún y no se les debe descartar como candidatos terapéuticos.

En los pacientes con recaídas después de un esquema de monoterapia a base de interferón se recomienda repetir el tratamiento con interferón pegilado más ribavirina (es decir, se requiere un esquema de tratamiento más eficaz). En las personas que no han mejorado con un ciclo previo de interferón aislado probablemente no se obtendrá una respuesta virológica sostenida repitiendo el tratamiento con interferón solo o combinado con ribavirina; sin embargo, quizá conviene intentar la administración de interferón pegilado y ribavirina. En estas situaciones se observan a veces respuestas virológicas típicas de final del tratamiento, incluso de 40%, pero en menos de 15 a 20% de los enfermos se obtiene una respuesta virológica sostenida. Este tipo de respuesta es más frecuente en los sujetos que no recibieron ribavirina en el pasado, en quienes poseen genotipos 2 y 3 y en los pacientes con RNA del HCV reducido antes del tratamiento y es menos frecuente en afroestadounidenses, personas que no mostraron una reducción sustancial del RNA del HCV en el ciclo previo de tratamiento y en individuos que necesitaron disminuciones de la dosis de ribavirina. Las opciones para mejorar la respuesta al PEG IFN y ribavirina en los pacientes sin mejoría previa son un tratamiento más prolongado; dosis más altas de interferón pegilado, ribavirina o de ambos fármacos a la vez, y un preparado distinto de interferón. Sin embargo, ninguno de estos métodos tiene una eficacia demostrada.

El tratamiento anticipado está indicado en las personas con hepatitis C aguda (cap. 298). La hepatitis C crónica que es leve desde el punto de vista bioquímico e histológico avanza con lentitud, de manera que una opción terapéutica es el seguimiento sin tratamiento; sin embargo, estos pacientes responden a la combinación de interferón pegilado más ribavirina igual que los que manifiestan elevación de la ALT o hepatitis más grave desde el punto de vista histológico. Por lo tanto, en estos casos se debe contemplar la posibilidad de administrar tratamiento con base en una serie de factores tales como motivación del paciente, genotipo, etapa de la fibrosis, edad y trastornos concomitantes. Una biopsia hepática previa al tratamiento para valorar el grado y la etapa histológicos brindan información sustancial sobre la evolución previa de la hepatitis C y es de utilidad para pronosticar el avance futuro. A medida que ha mejorado el tratamiento de los pacientes con grados histológicos diversos conforme se han difundido los marcadores incruentos de fibrosis, algunos expertos le han otorgado menos utilidad a las biopsias hepáticas previas al tratamiento. Por otra parte, los marcadores séricos de fibrosis no se consideran lo suficientemente precisos y los datos histológicos proporcionan información importante para el pronóstico tanto para el médico como para el paciente. Por lo tanto, en gran parte de los casos todavía se recomienda realizar una biopsia hepática previa al tratamiento.

Algunas personas con cirrosis compensada mejoran con el tratamiento, aunque la posibilidad de obtener respuesta sostenida es menor que en los que carecen de cirrosis. Todavía no se establece si en los cirróticos se prolonga la supervivencia después del tratamiento satisfactorio con antivíricos. Asimismo, a pesar de que algunos estudios retrospectivos sugieren que la administración de antivíricos en los cirróticos con hepatitis C crónica reduce la frecuencia de carcinoma hepatocelular (HCC), la infección menos avanzada en los pacientes con cirrosis que reciben tratamiento, mas no el tratamiento mismo, es quizá el factor que explica mejor la menor frecuencia de dicho carcinoma observado en este grupo; se están llevando a cabo estudios prospectivos para dilucidar ese dilema. Los pacientes con cirrosis descompensada no son candidatos para recibir antivíricos a base de interferón, sino que deben someterse a un trasplante de hígado. En algunos centros de trasplante hepático se ha estudiado el tratamiento a base de dosis reducidas de antivírico que se aumentan gradualmente para erradicar la viremia de la hepatitis C antes del trasplante; sin embargo, los datos apoyando este método son muy limitados. Después del injerto la hepatitis C suele recurrir y avanza con más rapidez que en personas inmunocompetentes (cap. 304). En casi todos los pacientes el tratamiento actual con IFN pegilado y ribavirina es poco satisfactorio, pero los intentos de reducir al mínimo la inmunodepresión son provechosos. La vasculitis cutánea y renal de la crioglobulinemia mixta esencial que acompaña al HCV (cap. 298) responde al interferón, aunque las respuestas sostenidas son raras después de interrumpir el tratamiento; por tanto, en este grupo se recomienda un tratamiento prolongado y quizá por tiempo indefinido. Algunas publicaciones aisladas sugieren que los antivíricos pueden ser eficaces en la porfiria cutánea tardía o el liquen plano que acompaña a la hepatitis C.

En los pacientes con una infección concomitante por HCV/VIH, la hepatitis C es más progresiva y grave que en los que sólo padecen del HCV. Aunque los enfermos con infección concomitante por HCV y VIH responden al tratamiento antivírico de la hepatitis C, no responden tan bien como los que sólo padecen HCV. En cuatro estudios nacionales e internacionales a gran escala sobre el tratamiento antivírico de pacientes con infección simultánea por HCV y VIH se demostró que el interferón pegilado (tanto α2a como α2b) más ribavirina (dosis diarias que fluctuaron desde 600-800 mg hasta 1 000/1 200 mg según el peso del paciente) es superior a los esquemas de interferón ordinario; sin embargo, los índices de respuesta sostenida fueron menores que en los pacientes con monoinfección por HCV, fluctuando entre 14 y 38% para los enfermos con genotipos 1 y 4 y entre 44 y 73% para los pacientes con genotipos 2 y 3. En los tres estudios más grandes todos los sujetos, incluso aquellos con genotipos 2 y 3, recibieron tratamiento durante un total de 48 semanas. Además, la tolerancia al tratamiento fue menor que en los individuos monoinfectados con HCV; en estos estudios clínicos se suspendió el tratamiento en virtud de los efectos secundarios en 12 a 39% de los pacientes. Con base en estos estudios se recomienda administrar interferón pegilado cada semana combinado con ribavirina a dosis diaria de 600 a 800 mg hasta dosis completas según el peso del paciente durante 48 semanas, sea cual sea el genotipo de la persona. La Conferencia Europea para Consenso emitió una recomendación alternativa para las dosis de ribavirina la cual consta de 1 000 a 1 200 mg, según el peso, para los genotipos 1 y 4, pero de 800 mg para los genotipos 2 y 3. En los pacientes infectados por HCV y VIH, la ribavirina resalta los efectos adversos de la didanosina, por lo que no se deben combinar.

La hepatitis crónica de los drogadictos y alcohólicos puede tratarse satisfactoriamente, de preferencia combinada con programas terapéuticos para su problema de fondo. Dado que la ribavirina es excretada por vía renal, los pacientes con nefropatía terminal, incluso los que se someten a diálisis (que no elimina la ribavirina), no son candidatos para recibir tratamiento con ribavirina. Algunos informes esporádicos sugieren que se pueden utilizar dosis reducidas de ribavirina, pero la frecuencia de anemia es muy elevada y los datos sobre su eficacia son limitados. Además, el laboratorio que fabrica el interferón pegilado α2a recomienda reducir la dosis desde 180 hasta 135 μg/día en pacientes con insuficiencia renal. En esta población no se han documentado ni el esquema óptimo ni la eficacia del tratamiento.

ANTIVÍRICOS NUEVOS. Uno de los métodos antivíricos más modernos es el que utiliza antivíricos directos (la llamada terapéutica antivírica con destinatario específico) que comprenden a los inhibidores orales de la polimerasa y proteasa. Por ejemplo, en estudios preliminares con unos cuantos sujetos, se demostró que uno de los inhibidores de la proteasa utilizado como monoterapia suprime al RNA del HCV 4 $\log_{10}$ en 14 días, combinado con inyecciones de interferón pegilado suprime al RNA del HCV 5.5 $\log_{10}$ en 14 días y en 12 de 12 sujetos tratados durante 28 días con interferón pegilado y ribavirina suprime al RNA del HCV a concentraciones no identificables. Puesto que se ha previsto y observado resistencia a estos fármacos orales cuando se utilizan solos, se están evaluando los inhibidores de la polimerasa y la proteasa combinados con interferón pegilado (con o sin ribavirina) para prevenir el surgimiento de resistencia. Es posible que en el futuro se utilicen combinaciones de antivíricos con destinatarios moleculares específicos en combinaciones farmacoterapéuticas que tal vez reemplacen por completo a los esquemas a base de interferón.

HEPATITIS AUTOINMUNITARIA

DEFINICIÓN

La hepatitis autoinmunitaria (antiguamente llamada hepatitis crónica activa autoinmunitaria) es un trastorno crónico caracterizado por necrosis hepatocelular sostenida e inflamación, por lo general con fibrosis, que tiende a degenerar en cirrosis e insuficiencia hepática. Cuando reúne todos los criterios de gravedad, este tipo de hepatitis crónica alcanza una tasa de mortalidad a

seis meses hasta de 40%. Con base en los estimados actuales de la historia natural de la hepatitis autoinmunitaria tratada, los índices de supervivencia a 10 años son de 80 a 90%. La importancia de las manifestaciones extrahepáticas de la autoinmunidad, al igual que las anormalidades seroinmunitarias de este trastorno, apoyan un proceso inmunitario como base de su patogenia; este concepto se refleja en los calificativos de *hepatitis lúpica,* de *células plasmáticas* o *autoinmunitaria*. Sin embargo, no siempre aparecen autoanticuerpos y otras características típicas de la autoinmunidad; muchas de las categorías más amplias de hepatitis crónica "idiopática" o criptógena, quizá la mayoría, probablemente son de origen autoinmunitario. Los casos en que se ha excluido la posibilidad de un virus hepatotrópico, trastornos metabólicos o genéticos y fármacos hepatotóxicos representan una gama de trastornos hepáticos heterogéneos de origen desconocido, gran parte de los cuales posiblemente corresponden a hepatitis autoinmunitaria.

INMUNOPATOGENIA

La contundencia de las pruebas sugiere que la lesión hepática gradual en los pacientes con hepatitis autoinmunitaria es resultado de un ataque inmunitario gobernado por células y dirigido contra los hepatocitos. Con toda probabilidad, la predisposición a la autoinmunidad es heredada, en tanto que la especificidad hepática de esta lesión se desencadena por factores ambientales (p. ej., químicos o víricos). En este sentido, se han comunicado casos de pacientes en que episodios de hepatitis A, B o C aguda aparentemente benignos desembocaron en una hepatitis autoinmunitaria, quizá por predisposición genética. Las pruebas que apoyan que este tipo de hepatitis tiene una patogenia autoinmunitaria son los siguientes: 1) las lesiones histopatológicas hepáticas constan principalmente de células T citotóxicas y células plasmáticas; 2) son frecuentes los autoanticuerpos circulantes (antinucleares, antifibra lisa, antitiroideos, etc.; véase más adelante en este capítulo), el factor reumatoide y la hiperglobulinemia; 3) la frecuencia de otras enfermedades autoinmunitarias (como tiroiditis, artritis reumatoide, anemia hemolítica autoinmunitaria, colitis ulcerosa, glomerulonefritis proliferativa, diabetes mellitus juvenil y síndrome de Sjögren) es mayor en los pacientes con hepatitis autoinmunitaria y en sus familiares; 4) en los pacientes con hepatitis autoinmunitaria son frecuentes determinados haplotipos de histocompatibilidad que acompañan a ciertas enfermedades autoinmunitarias, como antígeno leucocítico humano (*human leukocyte antigen*, HLA) B1, B8, DR3 y DR4 y DRB1, y 5) este tipo de hepatitis crónica responde al tratamiento con glucocorticoides e inmunodepresores, que son eficaces en numerosos trastornos autoinmunitarios.

En la patogenia de la hepatitis autoinmunitaria al parecer son importantes los mecanismos de inmunidad celular. Estudios *in vitro* han sugerido que, en los pacientes con esta enfermedad, los linfocitos se sensibilizan frente a proteínas de la membrana de los hepatocitos y destruyen las células hepáticas. Quizá también influyen determinadas alteraciones de la inmunorregulación de los linfocitos citotóxicos (alteraciones de las influencias reguladoras de las células T CD4+ CD25+). Los estudios sobre la predisposición genética a la hepatitis autoinmunitaria han demostrado que existen determinados haplotipos que se asocian con este trastorno, como ya se mencionó. Todavía no se definen bien los factores desencadenantes, las influencias genéticas, ni los mecanismos citotóxicos e inmunorreguladores que participan en este tipo de lesión hepática.

En los pacientes con hepatitis crónica se ha observado una prevalencia elevada de autoanticuerpos circulantes, lo que ha originado una serie de interrogantes sobre la patogenia de esta enfermedad. Entre los anticuerpos detectados en estos pacientes figuran los dirigidos contra los núcleos [los denominados anticuerpos antinucleares (ANA), generalmente con un patrón homogéneo] y el músculo liso (denominados anticuerpos antifibra lisa, dirigidos contra la actina), los antiLKM (véase más adelante en este capítulo), los anticuerpos contra el "antígeno hepático/hepático-pancreático soluble" (dirigido contra la proteína supresora de RNA de transferencia de uracilo-guanina-adenina), así como los anticuerpos contra el receptor de asialoglucoproteína específico del hígado (o "lectina hepática") y contra otras proteínas de la membrana hepatocítica. Aunque algunos de estos anticuerpos son marcadores útiles para el diagnóstico, su participación en la patogenia de la hepatitis autoinmunitaria no está establecida.

Se ha comprobado que los mecanismos de inmunidad humoral intervienen en la génesis de las manifestaciones extrahepáticas de la hepatitis autoinmunitaria-idiopática. Las artralgias, artritis, vasculitis cutáneas y glomerulonefritis que ocurren en los pacientes con hepatitis autoinmunitaria parecen ser gobernadas por el depósito de inmunocomplejos circulantes en los vasos del tejido afectado, seguido de la activación del complemento, inflamación y lesión hística. Mientras que en la hepatitis vírica aguda y crónica se pueden identificar complejos víricos antígeno-anticuerpo específicos, en la hepatitis autoinmunitaria no se ha establecido la naturaleza de los inmunocomplejos.

Muchas de las *manifestaciones clínicas* de la hepatitis autoinmunitaria son similares a las descritas en la hepatitis vírica crónica. El comienzo de la enfermedad puede ser gradual o brusco; la enfermedad inicialmente puede comportarse como una hepatitis aguda y confundirse con ella y no es raro recoger una historia de brotes recurrentes que habían sido calificados de *hepatitis aguda*. Un subgrupo de pacientes con hepatitis autoinmunitaria manifiesta características diferentes. Estos enfermos suelen ser mujeres jóvenes o de edad madura con hiperglobulinemia pronunciada y una concentración elevada de ANA circulantes. Éste es el grupo con fenómeno de lupus eritematoso (LE) positivo (hepatitis inicialmente denominada "lupoide") en el que son frecuentes otras manifestaciones de autoinmunidad. A menudo se acompaña de astenia, malestar general, anorexia, amenorrea, acné, artralgias e ictericia. Algunas veces aparecen artritis, erupciones maculopapulosas (como vasculitis cutáneas), eritema nudoso, colitis, pleuritis, pericarditis, anemia, hiperazoemia y síndrome seco (queratoconjuntivitis, xerostomía). En otros casos, la causa que obliga al paciente a solicitar atención médica es una complicación de la cirrosis, como ascitis o edema (por hipoalbuminemia), encefalopatía, hiperesplenismo, coagulopatía o várices sangrantes.

La evolución de la hepatitis autoinmunitaria es variable. En los pacientes con enfermedad leve o con lesiones histológicas limitadas (p. ej., necrosis en sacabocados sin puentes), el avance hacia cirrosis es poco frecuente. En los pacientes con una hepatitis autoinmunitaria sintomática y grave (concentración de aminotransferasa 10 veces mayor que lo normal; hiperglobulinemia marcada; lesiones histológicas "agresivas", como necrosis en puentes, colapso multilobulillar o cirrosis), la mortalidad a los seis meses sin tratamiento puede alcanzar 40%. Este nivel de gravedad sólo se da en 20% de los casos; la evolución de la enfermedad leve es variable, a veces marcada por remisiones y exacerbaciones espontáneas. Entre los signos que implican un mal pronóstico figuran la presencia de colapso multilobulillar cuando se establece el diagnóstico y la bilirrubina que no desciende al cabo de dos semanas de tratamiento. El paciente muere por insuficiencia hepática, coma hepático, otras complicaciones de la cirrosis (p. ej., hemorragia por várices esofágicas) o una infección intercurrente. En los pacientes con cirrosis ya establecida, el carcinoma hepatocelular constituye una complicación tardía (cap. 88).

Los *datos de laboratorio* de la hepatitis autoinmunitaria son similares a los que se observan en la hepatitis vírica crónica. Las determinaciones de la bioquímica hepática están siempre alteradas, pero no guardan relación con la gravedad clínica o los datos histopatológicos de cada caso concreto. Muchos pacientes con hepatitis autoinmunitaria tienen resultados normales de la bilirrubina sérica, fosfatasa alcalina y globulinas gamma, con elevación mínima de la aminotransferasa. La concentración sérica de AST y ALT es elevada y oscila entre 100 y 1 000 U. En los casos graves, la bilirrubina sérica se eleva moderadamente [51 a 171 µmol/L (3 a 10 mg/100 ml)]. En los pacientes con hepatitis muy activa o avanzada aparece hipoalbuminemia. La concentración sérica de la fosfatasa alcalina se eleva ligeramente o es casi normal. En un pequeño porcentaje de pacientes la actividad de la fosfatasa alcalina aumenta considerablemente; en ellos, los datos clínicos y de laboratorio se superponen con los de la cirrosis biliar primaria (cap. 302). El tiempo de protrombina con frecuencia se acelera, especialmente en las fases avanzadas o activas de la enfermedad.

En la hepatitis autoinmunitaria es frecuente encontrar hipergammaglobulinemia (>2.5 g/100 ml), factor reumatoide y, como ya se dijo, autoanticuerpos circulantes. Los más característicos son los ANA, con un patrón de tinción homogéneo. Los anticuerpos antimúsculo liso son menos específicos, pues también se detectan con frecuencia en la hepatitis vírica crónica. La gran concentración de gammaglobulinas en la sangre de algunos pacientes con hepatitis autoinmunitaria provoca que reaccionen inespecíficamente con los inmunoanálisis de fase sólida para detectar anticuerpos víricos. Esto ha ocurrido sobre todo en los análisis de anticuerpos contra el virus de la hepatitis C, como ya se señaló. En la práctica, los estudios de autoanticuerpos en la hepatitis autoinmunitaria han permitido identificar nuevas variedades de esta enfermedad. La *hepatitis autoinmunitaria tipo 1* es el síndrome típico, aparece en mujeres jóvenes y se acompaña de hiperglobulinemia pronunciada, manifestaciones lúpicas y ANA en la circulación, además de que se acompaña de los haplotipos HLA-DR3 o HLA-DR4. La hepatitis autoinmunitaria tipo 1 también se acompaña de autoanticuerpos contra la actina y anticuerpos anticitoplasma neutrofílicos perinucleares (*perinuclear antineutrophilic cytoplasmic antibodies*, pANCA) atípicos.

La *hepatitis autoinmunitaria tipo II*, frecuente en los niños y las poblaciones del Mediterráneo, se acompaña de los haplotipos HLA-DRB1 y HLA-DQB1 y está vinculada con los anti-LKM, no con los ANA. De hecho, los anticuerpos anti-LKM representan un grupo heterogéneo de anticuerpos. En la hepatitis autoinmunitaria tipo II el anticuerpo es anti-LKM1 dirigido contra el citocromo P450 2D6. Éste es el mismo anticuerpo anti-LKM que se observa en algunos pacientes con hepatitis C crónica. En la hepatitis medicamentosa se observa el anticuerpo anti-LKM2 y en los pacientes con hepatitis D crónica aparece el anti-LKM3. Otro autoanticuerpo que se identifica en la hepatitis autoinmunitaria tipo II se dirige contra la ciclodesaminasa de formiminotransferasa del citosol hepático (anti-citosol hepático 1). Se ha reconocido otro tipo de hepatitis autoinmunitaria, la *hepatitis autoinmunitaria tipo III*. Estos pacientes carecen de anticuerpos ANA y anti-LKM1 pero poseen anticuerpos circulantes contra el antígeno hepático soluble y el antígeno hepatopancreático. La mayoría de estas personas son mujeres y tienen manifestaciones clínicas similares, quizá más graves, que las de los pacientes con hepatitis autoinmunitaria tipo 1. Todavía no se sabe si la hepatitis autoinmunitaria tipo III representa en realidad una categoría distintiva o forma parte de la gama de trastornos representados por la hepatitis autoinmunitaria tipo 1 y esta subcategoría no ha sido adoptada por un consenso de expertos internacionales.

Las anormalidades histopatológicas de la biopsia hepática son similares a las descritas en la hepatitis vírica crónica. Se observa un infiltrado a base de mononucleares que expande la tríada portal y que va más allá de la lámina de los hepatocitos periportales hasta penetrar en el parénquima (la llamada *hepatitis de interfaz* o *necrosis segmentaria*) y en la hepatitis autoinmunitaria comprende la presencia de plasmacitos. La actividad necroinflamatoria es el signo que caracteriza al parénquima lobulillar y las pruebas de regeneración hepatocelular se reflejan en la formación de "rosetas", engrosamiento de las láminas de hepatocitos y "seudolobulillos" regenerativos. Con frecuencia se observa fibrosis septal y fibrosis que forma puentes y cirrosis. Rara vez se identifica lesión de los conductos biliares y granulomas; sin embargo, un subgrupo de enfermos con hepatitis autoinmunitaria exhibe signos histológicos, bioquímicos y serológicos que se superponen con los de la cirrosis biliar primaria (cap. 302).

CRITERIOS PARA EL DIAGNÓSTICO

Un grupo internacional ha propuesto un conjunto de criterios para corroborar el diagnóstico de hepatitis autoinmunitaria. La exclusión de trastornos hepáticos causados por alteraciones genéticas, hepatitis vírica, efectos hepatotóxicos de los medicamentos y alcoholismo se vincula con criterios de diagnóstico de inclusión como hiperglobulinemia, autoanticuerpos y signos histológicos característicos. Dicho grupo internacional también ha propuesto un sistema integral de calificación diagnóstica que rara vez se necesita en los casos típicos pero que puede ser de gran utilidad cuando no existen estos rasgos típicos. Los factores que favorecen el diagnóstico son: sexo femenino; elevación predominante de la aminotransferasa; elevación de las globulinas; presencia de autoanticuerpos antinucleares, contra músculo de fibra lisa y LKM1; coexistencia con otras enfermedades autoinmunitarias; signos histológicos característicos (hepatitis de interfaz, plasmacitos y rosetas); marcadores de HLA DR3 o DR4 y respuesta al tratamiento (véase más adelante en este capítulo). Algunos de los elementos que no confirman el diagnóstico son elevación predominante de la fosfatasa alcalina, anticuerpos antimitocondriales, marcadores de hepatitis vírica, uso de fármacos hepatotóxicos o abuso de bebidas alcohólicas; cambios biliares histológicos o algunos signos histológicos atípicos como infiltración grasa, sobrecarga de hierro e inclusiones víricas.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En sus fases iniciales, la hepatitis crónica es similar a una *hepatitis vírica aguda* típica. Sin un estudio histológico es difícil distinguir únicamente con base en los criterios clínicos o analíticos a una hepatitis crónica grave de otra variedad más leve. En la adolescencia, la *enfermedad de Wilson* puede manifestarse con los rasgos propios de una hepatitis crónica mucho antes de que aparezcan las manifestaciones neurológicas y los anillos de Kayser-Fleischer; en este grupo de edad, ceruloplasmina sérica y el cobre sérico y urinario, además de la concentración hepática de cobre, permiten establecer correctamente el diagnóstico. La *cirrosis posnecrótica* o *criptógena* y la *cirrosis biliar primaria* comparten rasgos clínicos con la hepatitis autoinmunitaria; el estudio bioquímico, serológico e histológico suele bastar para distinguir a estas patologías de la hepatitis autoinmunitaria. Por supuesto, la diferenciación entre hepatitis crónica autoinmunitaria ("idiopática") y vírica no siempre es sencilla, en especial cuando se detectan anticuerpos antivíricos en pacientes con enfermedad autoinmunitaria o cuando aparecen autoanticuerpos en pacientes con enfermedad vírica. Además, la presencia de alteraciones extrahepáticas como artritis, vasculitis cutánea o pleuritis (por no mencionar la presencia de autoanticuerpos circulantes) provoca cierta confusión con algunas *enfermedades reumáticas* como artritis reumatoide o lupus eritematoso diseminado. Los datos clínicos y bioquímicos de lesión necroinflamatoria progresiva del hígado permiten distinguir la hepatitis crónica de estas otras enfermedades, que no se acompañan de afección grave del hígado.

Por último, en ocasiones los signos de hepatitis autoinmunitaria se superponen con los de algunos trastornos biliares autoinmunitarios como cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria o, incluso en casos más raros, colangitis autoinmunitaria sin anticuerpos antimitocondriales. Estos síndromes de "superposición" son difíciles de clasificar y a menudo el factor diferenciador que permite confirmar el diagnóstico es su respuesta al tratamiento.

Rx HEPATITIS AUTOINMUNITARIA

La base del tratamiento de la hepatitis autoinmunitaria o idiopática (no vírica) son los glucocorticoides. Varios estudios clínicos han demostrado que este tratamiento induce una mejoría sintomática, clínica, bioquímica e histológica y prolonga la supervivencia. En 80% de los pacientes cabe esperar una respuesta terapéutica. Por desgracia, la terapéutica no evita la evolución final hasta la cirrosis, pero se han señalado casos de reversión de la fibrosis y la cirrosis en individuos que reaccionan y mejoran con el tratamiento. Aunque algunos expertos recomiendan utilizar prednisolona, que es el metabolito hepático de la prednisona, esta última es igualmente eficaz y es la preferida por la mayoría de los autores. El tratamiento puede iniciarse con 20 mg/día, pero en Estados Unidos el esquema más común consiste en una dosis inicial de 60 mg/día. Esta dosis se va reduciendo gradualmente a lo largo de un mes hasta alcanzar una dosis de mantenimiento de 20 mg/día. Otra opción igualmente eficaz es comenzar con la mitad de la dosis de prednisona (30 mg/día) y azatioprina (50 mg/día). La azatioprina se administra a razón de 50 mg/día mientras se reduce la prednisona a lo largo de un mes hasta alcanzar una dosis de mantenimiento de 10 mg/día. La ventaja de este esquema combinado es que se reducen las complicaciones graves del tratamiento con esteroides (que en ocasiones ponen en peligro la vida) de 66 a menos de 20% de los casos a lo largo de los 18 meses previstos de tratamiento. Cuando se utilizan esquemas combinados, la 6-mercaptopurina puede sustituir a su profármaco azatioprina, pero rara vez es necesario. La azatioprina aislada no induce la remisión, ni tampoco el tratamiento con esteroides en días alternos. Se ha demostrado que es eficaz contra la hepatitis autoinmunitaria grave (AST ≥10 veces mayor que el límite superior normal o cinco veces mayor que el límite superior normal con una globulina sérica del doble o más de lo normal; necrosis en puentes o multilobulillar en la biopsia hepática; presencia de síntomas), pero no está indicada en las variedades leves de hepatitis crónica (las llamadas antes hepatitis persistente y lobulillar crónica) y no se ha definido su eficacia en la hepatitis autoinmunitaria leve o asintomática.

Al cabo de pocos días o semanas de iniciado el tratamiento mejoran la astenia, anorexia, malestar general e ictericia; la mejoría bioquímica comienza en un lapso de varias semanas o meses, con descenso de la bilirrubina y gammaglobulinas séricas y elevación de la albúmina sérica. La concentración sérica de la aminotransferasa suele disminuir pronto, pero el descenso aislado de la AST o ALT no constituye un indicio fiable de recuperación; la mejoría histológica, caracterizada por disminución del infiltrado mononuclear y de la necrosis hepatocelular, se demora entre seis y 24 meses. Sin embargo, la concentración de la aminotransferasa, interpretada con precaución, es un indicador válido del grado de actividad de la enfermedad y muchos autores *evitan* las biopsias hepáticas seriadas para confirmar el éxito del tratamiento, modificarlo o suspenderlo. El tratamiento debe durar al menos 12 a 18 meses. Tras reducirlo gradualmente hasta su suspensión, la probabilidad de una recaída asciende, como mínimo, a 50%, incluso aunque la histología hepática haya mejorado hasta mostrar sólo hepatitis crónica leve y la mayoría de los pacientes precisa un tratamiento de mantenimiento indefinido. La administración aislada de azatioprina (2 mg/kg de peso corporal al día) tras suspender el tratamiento con prednisona reduce la frecuencia de las recaídas.

En los pacientes refractarios a las medidas médicas el tratamiento se refuerza con dosis elevadas de glucocorticoides como monoterapia (60 mg/día) o combinados (30 mg/día), y dosis elevadas de azatioprina (150 mg/día). Después de un mes la dosis de prednisona se reduce 10 mg mensuales y la de azatioprina se reduce 50 mg mensuales hasta alcanzar las dosis de mantenimiento ordinarias finales. Las personas que no mejoran con dicho régimen pueden ser tratadas con ciclosporina, tacrolimús o mofetil de micofenolato; sin embargo, hasta la fecha sólo existen algunas publicaciones esporádicas apoyando estos métodos. Si el tratamiento médico resulta ineficaz o si la hepatitis crónica evoluciona a cirrosis y se acompaña de complicaciones potencialmente fatales por descompensación hepática, la única opción es el trasplante hepático

(cap. 304); si la bilirrubina no mejora después de dos semanas de tratamiento se deberá contemplar la posibilidad de un trasplante hepático. La recidiva de la hepatitis autoinmunitaria en el hígado nuevo es rara en la mayor parte de las publicaciones, pero en algunas alcanza hasta 35-40 por ciento.

AGRADECIMIENTO

Kurt J. Isselbacher, MD, colaboró en este capítulo en ediciones previas de la obra de Harrison.

LECTURAS ADICIONALES

BENHAMOU Y, SALMON D (guest ed): Proceedings of the 1st European consensus conference on the treatment of chronic hepatitis B and C in HIV co-infected patients. J Hepatol 44(Suppl 1):S1, 2006

CHANG T-T et al: A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. N Engl J Med 354:1001, 2006

CZAJA AJ, FREESE DK: AASLD practice guidelines: Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis. Hepatology 36:479, 2002

DIENSTAG JL, MCHUTCHISON JG: American Gastroenterological Association technical review on the management of hepatitis C. Gastroenterology 130:231, 2006

———: American Gastroenterological Association medical position statement on the management of hepatitis C. Gastroenterology 130:225, 2006

EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER: EASL Consensus Conference on Hepatitis B. J Hepatol 39(Suppl 1):S1, 2003

FUNG SK, LOK ASF: Treatment of chronic hepatitis B: Who to treat, what to use, and for how long? Clin Gastroenterol Hepatol 2:839, 2004

KRAWITT EL: Autoimmune hepatitis. N Engl J Med 354:54, 2006

LAI C-L et al: Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. N Engl J Med 354:1011, 2006

LIAW Y-F et al: Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: A 2005 update. Liver International 25:472, 2005

LOCARNINI SA (guest ed): The control of hepatitis B: The role for chemoprevention. Semin Liver Dis 26:1, 2006

NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH CONSENSUS DEVELOPMENT CONFERENCE: Management of hepatitis C. Hepatology 36(Suppl 1):1S, 2002

PAWLOTSKY J-M: Therapy of hepatitis C: From empiricism to eradication. Hepatology 43:S207, 2006

PEARLMAN BL: Chronic hepatitis C therapy: Changing the rules of duration. Clin Gastroenterol Hepatol 4:963, 2006

STRADER DB et al: AASLD practice guideline: Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. Hepatology 39:1147, 2004

301 Hepatopatía alcohólica

Mark E. Mailliard, Michael F. Sorrell

El consumo excesivo y prolongado de bebidas alcohólicas es una de las principales causas de hepatopatía. Los signos patológicos de la hepatopatía alcohólica comprenden tres lesiones importantes que rara vez ocurren de manera aislada: 1) esteatosis hepática (hígado graso); 2) hepatitis alcohólica, y 3) cirrosis. El primero de estos signos aparece en más de 90% de quienes beben intensamente y lo han hecho por largos periodos (crónicos). Un porcentaje mucho menor de estos bebedores evolucionarán hasta presentar hepatitis alcohólica, que se piensa es precursora de la cirrosis. El pronóstico de la hepatopatía alcohólica grave es sombrío; la mortalidad de los sujetos que tienen la hepatitis alcohólica y cirrosis es de alrededor de 60% a los cuatro años. Se considera al alcohol una hepatotoxina directa, pero sólo de 10 a 20% de los alcohólicos terminarán por mostrar hepatitis alcohólica. No se ha dilucidado esta paradoja, pero entraña la interacción de factores facilitadores y coexistentes como género (sexo), herencia e inmunidad.

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

La cantidad y la duración de la ingesta de alcohol son los factores de riesgo más importantes implicados en el desarrollo de la hepatopatía alcohólica (cuadro 301-1). El tipo de bebida y patrón de consumo son menos claros. El avance hacia la lesión hepática más allá del estadio de hígado graso parece requerir de factores de riesgo adicionales que todavía no están claramente definidos. Las mujeres están más predispuestas a la lesión hepática alcohólica que los varones; desarrollan enfermedad hepática avanzada con un consumo de alcohol sustancialmente menor que los varones. Los varones hispanoamericanos tienen una tasa de mortalidad ajustada a la edad mucho más alta en Estados Unidos por cirrosis alcohólica que los blancos no hispanoamericanos y los negros. En general, el tiempo que tarda en desarrollarse la enfermedad hepática está directamente relacionado con la cantidad de alcohol consumido. Es útil estimar el consumo de alcohol para entender que una cerveza, 113.6 ml de vino o 28.4 ml de licor con 80% de alcohol contienen todos aproximadamente 12 g de alcohol. El umbral para desarrollar una enfermedad hepática alcohólica grave en los varones es un consumo superior a los 60 a 80 g/día de alcohol durante 10 años, mientras que las mujeres tienen mayor riesgo de experimentar niveles similares de lesión hepática consumiendo tan sólo de 20 a 40 g/día. La ingestión de 160 g/día se acompaña de un incremento en el riesgo de 25 veces para desarrollar cirrosis alcohólica. Las diferencias entre los géneros en el metabolismo gástrico y hepático del alcohol, junto con factores hormonales mal conocidos, probablemente contribuyan a esta mayor predisposición de las mujeres a la lesión hepática inducida por el alcohol. Se han propuesto factores sociales, nutricionales, inmunológicos y del hospedador para explicar en parte el desarrollo de este proceso patógeno.

CUADRO 301-1 FACTORES DE RIESGO DE HEPATOPATÍA ALCOHÓLICA

Factor de riesgo	Comentarios
Cantidad	En los varones, 40-80 g de etanol/día originan hígado graso; 160 g/día durante 10-20 años causan hepatitis o cirrosis. Solamente 15% de los alcohólicos terminan por sufrir hepatopatía por alcohol.
Género	Las mujeres presentan mayor susceptibilidad a la hepatopatía alcohólica si consumen más de 20 g de alcohol/día; dos bebidas al día probablemente no son dañinas.
Hepatitis C	La infección por HCV que coexiste con hepatopatía alcohólica se asocia a edad más temprana de inicio de signos de gravedad, daño citoestructural más avanzado y acortamiento de la supervivencia.
Aspectos genéticos	Los polimorfismos génicos pueden incluir a deshidrogenasa alcohólica, citocromo P4502E1 y los asociados a alcoholismo (estudios en gemelos).
Malnutrición	El daño por alcohol no necesita de la malnutrición, pero pudieran intervenir la obesidad y el hígado graso por el efecto de los carbohidratos en el control transcriptivo de la síntesis y el transporte de lípidos. El paciente debe recibir atención absoluta al apoyo nutricional.

La infección crónica por el virus de hepatitis C (*hepatitis C virus*, HCV) (cap. 300) es una enfermedad coexistente importante en la evolución de la hepatopatía alcohólica hasta originar cirrosis en personas que beben crónicamente en exceso. La ingesta de alcohol incluso moderada de 20 a 50 g/día aumenta el riesgo de cirrosis y cáncer hepatocelular en individuos infectados con HCV. Los pacientes con lesión hepática alcohólica e infección por HCV desarrollan hepatopatía descompensada a una edad más joven y tienen una sobrevida global más desfavorable. El incremento en las reservas hepáticas de hierro y raras veces, la porfiria cutánea tardía, se presentan como consecuencia de los procesos nocivos superpuestos secundarios al consumo excesivo de alcohol y la infección por HCV. Además, la ingesta de alcohol >50 g/día por los pacientes infectados con HCV disminuye la eficacia del tratamiento antivírico a base de interferón.

Nuestro conocimiento sobre la patogenia de la enfermedad hepática alcohólica es incompleto. El alcohol es una hepatotoxina directa, pero su ingestión inicia diversas reacciones metabólicas que influyen en la respuesta hepatotóxica final. El concepto inicial de la malnutrición como un mecanismo patógeno

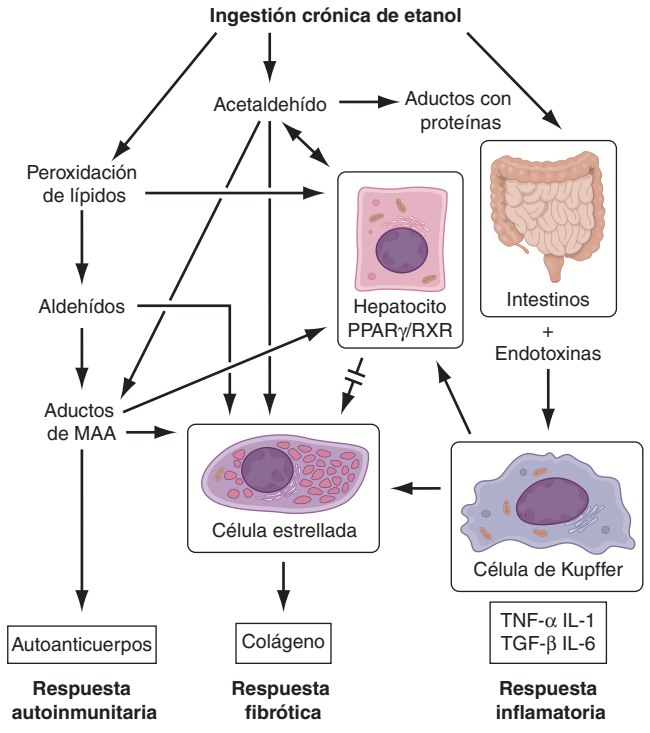

FIGURA 301-1. Patogenia biomédica y celular de la lesión del hígado que es consecuencia del consumo prolongado de etanol. MAA, malondialdehído-acetaldehído; TNF, factor de necrosis tumoral; TGF, factor transformador de crecimiento (*transforming growth factor*); IL, interleucina; PPAR, receptor de peroxisoma activado por proliferador (*peroxisome proliferator-activated receptor*); RXR, receptores X de ácido retinoico.

importante ha dado lugar al concepto actual de que el metabolismo del alcohol por el hepatocito inicia una cascada de acontecimientos que implican producción de conglomerados de proteína-aldehído, peroxidación de lípidos, acontecimientos inmunitarios y liberación de citocinas (fig. 301-1). La compleja interacción de diferentes tipos de hepatocitos es crucial en la hepatopatía mediada por alcohol. El factor de necrosis tumoral alfa (*tumor necrosis factor-alpha*, TNF-α) y la endotoxemia derivada del intestino favorece la apoptosis y necrosis del hepatocito. La activación de células estrelladas y la producción de colágeno son fenómenos fundamentales en la fibrogénesis hepática. La fibrosis resultante es el elemento que rige la magnitud de las perturbaciones citoestructurales del hígado después de la ingestión de bebidas alcohólicas por largo tiempo.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

El hígado tiene un repertorio limitado de reacciones a la lesión. El hígado graso es la respuesta histológica inicial más frecuente al incremento del consumo de alcohol. La acumulación de grasa en los hepatocitos perivenulares coincide con la localización de la deshidrogenasa de alcohol, la principal enzima responsable del metabolismo de esta sustancia. El consumo continuo de alcohol da lugar a la acumulación de grasa en todo el lobulillo hepático. A pesar de los extensos cambios grasos y de la distorsión de los hepatocitos con grasa macrovesicular, la interrupción del consumo de alcohol normaliza la estructura hepática y el contenido de grasa del hígado. La hepatopatía alcohólica tradicionalmente se ha considerado como completamente benigna, pero al igual que en la gama de trastornos que representa la esteatosis hepática no alcohólica (cap. 303), la aparición de esteatohepatitis y determinadas características patológicas como mitocondrias gigantes, fibrosis perivenular y grasa macrovesicular, se relacionan con una lesión hepática progresiva.

La transición entre el hígado graso y el desarrollo de hepatitis alcohólica es poco clara. La característica fundamental de la hepatitis alcohólica es la lesión de los hepatocitos, que se manifiesta por degeneración en balón, necrosis en placas, infiltración polimorfonuclear y fibrosis en los espacios perivenular y perisinusoidal de Disse. En los casos floridos, los cuerpos de Mallory están presentes con frecuencia pero ni son específicos ni representan una condición necesaria para establecer el diagnóstico. Se piensa que la hepatitis alcohólica es la precursora del desarrollo de la cirrosis. No obstante, al igual que el hígado graso, es potencialmente reversible cuando se interrumpe el consumo de alcohol. Ocurre cirrosis hasta en 50% de los pacientes con hepatitis alcohólica demostrada por biopsia.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas del hígado graso alcohólico son sutiles y generalmente se detectan como consecuencia de la visita al médico por un problema no relacionado. Con frecuencia el único dato físico es una hepatomegalia previamente no sospechada, aunque en ocasiones los pacientes con hígado graso presentan molestias en el cuadrante superior derecho, hepatomegalia sensible, náusea e ictericia. La distinción entre el hígado graso alcohólico y no alcohólico es difícil a menos que pueda verificarse el consumo de alcohol. En todos los casos en que existe enfermedad hepática es necesario hacer un interrogatorio cuidadoso y exhaustivo sobre el consumo de alcohol. Por medio de preguntas estándares se detectan de manera precisa los problemas relacionados con alcohol. La hepatitis alcohólica se asocia con un amplio espectro de manifestaciones clínicas. Se piensa que la producción de citocinas es el elemento que rige las manifestaciones generalizadas de la hepatitis por alcohol. El extremo del espectro está representado por fiebre, arañas vasculares, ictericia y dolor abdominal que simula abdomen agudo, aunque muchos pacientes se encuentran completamente asintomáticos. La hipertensión portal, la ascitis o la hemorragia por varices se presenta en pacientes no cirróticos. El reconocimiento de las manifestaciones clínicas de la hepatitis alcohólica es central para el inicio de una estrategia diagnóstica y terapéutica eficaz y apropiada. Es importante reconocer que los pacientes con cirrosis alcohólica a menudo tienen manifestaciones clínicas idénticas a otras causas de cirrosis.

CARACTERÍSTICAS DE LABORATORIO

Los pacientes con hígado graso alcohólico con frecuencia se identifican a través de las pruebas de cribado habituales. Las alteraciones típicas de laboratorio son inespecíficas y consisten en elevaciones ligeras de las aminotransferasas de aspartato (*aspartate aminotransferase*, AST), de alanina (*alanine aminotransferase*, ALT) y la glutamiltranspeptidasa gamma (*gamma-glutamyl transpeptidase*, GGTP), acompañadas de hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia y, ocasionalmente, hiperbilirrubinemia. En la hepatitis alcohólica, al contrario de lo que sucede en el hígado graso, la AST y la ALT suelen estar elevadas entre dos y siete veces. Rara vez superan las 400 UI y la relación AST/ALT es mayor de uno (cuadro 301-2). La hiperbilirrubinemia es frecuente y se acompaña de incrementos moderados de la fosfatasa alcalina. Las alteraciones en la función sintética del hepatocito indican una enfermedad más grave. La hipoalbuminemia y la coagulopatía son frecuentes en la enfermedad hepática avanzada. La ecografía es útil para detectar la infiltración grasa del hígado y su tamaño. La demostración por medio de ecografía de inversión del flujo venoso portal, ascitis y presencia de colaterales abdominales indica lesión hepática grave, con menos capacidad de recuperación completa.

PRONÓSTICO

Los individuos en estado crítico que tienen hepatitis por alcohol presentan índices de mortalidad a breve plazo (30 días) >50%. La hepatitis grave por alcohol es antecedida por coagulopatías (tiempo de protrombina >5 s), anemia, concentraciones de albúmina sérica menores de 25 g/L (2.5 mg/100 ml)

CUADRO 301-2 DIAGNÓSTICO DEL HÍGADO GRASO ALCOHÓLICO Y LA HEPATITIS ALCOHÓLICA CON BASE EN DATOS DE LABORATORIO

Estudio	Comentario
AST	Aumento de dos a siete veces, menor de 400 U/L; aumento mayor que ALT
ALT	Aumento dos a siete veces, menor de 400 U/L
AST/ALT	Por lo común es mayor de uno
GGTP	No es específico del alcohol, se puede inducir fácilmente y aumenta en todas las formas de hígado graso
Bilirrubina	Puede haber incremento extraordinario en la hepatitis alcohólica a pesar de aumento leve en el valor de fosfatasa alcalina
PMN	Si el número excede de 5 500 células/μl anticipa la presencia de hepatitis alcohólica grave cuando la función discriminativa rebasa los 32 puntos

Nota: AST, aminotransferasa de aspartato; ALT, aminotransferasa de alanina; GGTP, glutamiltranspeptidasa gamma; PMN, polimorfonucleares.

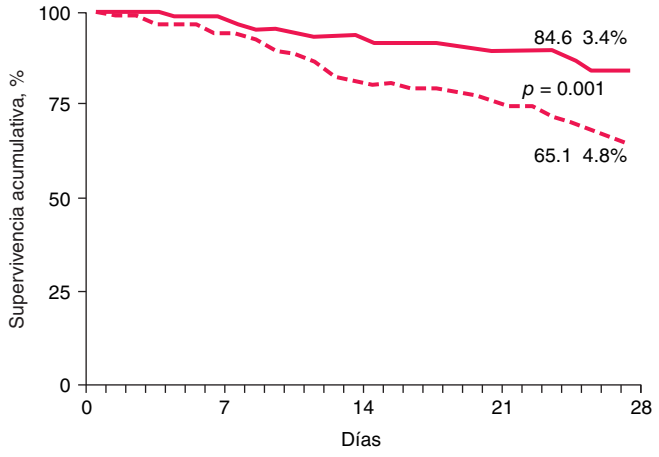

FIGURA 301-2. Efecto de la corticoterapia en la supervivencia a corto plazo en la hepatitis alcohólica intensa: resultado de un metaanálisis de datos individuales obtenidos de tres investigaciones. La prednisona está señalada por la *línea continua* y el placebo, por la *discontinua. (Adaptada de Mathurin et al., con autorización de Elsevier Science.)*

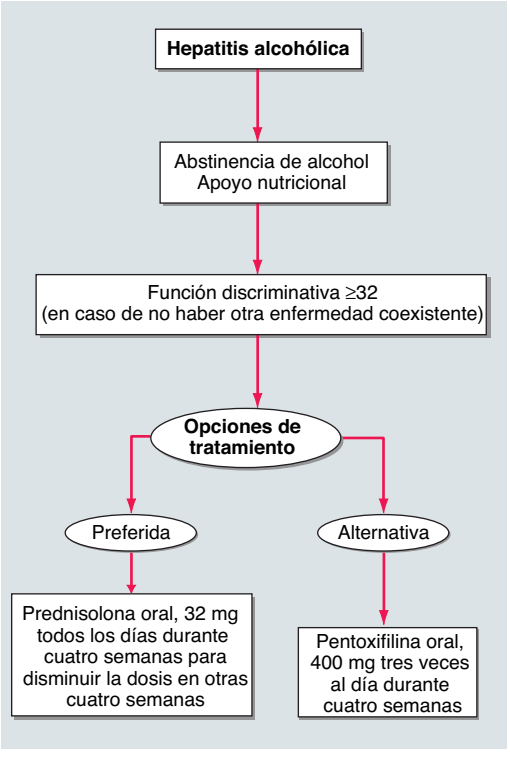

FIGURA 301-3. Algoritmo del tratamiento de la hepatitis alcohólica. Como se ha identificado por la función discriminativa calculada mayor de 32 (consúltese el texto), los individuos con hepatitis alcohólica grave que no presentan hemorragia o infección de vías gastrointestinales son candidatos para recibir glucocorticoides o pentoxifilina.

y de bilirrubina sérica mayores de 137 µmol/L (8 mg/100 ml), insuficiencia renal y ascitis. Una función discriminatoria, calculada por medio de la fórmula 4.6 × [tiempo de protrombina testigo (segundos)] + bilirrubina sérica (mg/100 ml), permite identificar a los pacientes con mal pronóstico (función discriminatoria >32). La presencia de ascitis, hemorragias por várices, encefalopatía profunda o síndrome hepatorrenal predice un pronóstico ominoso. El estado patológico de la lesión puede ser útil como factor pronóstico. La biopsia hepática debe realizarse siempre que sea posible para confirmar el diagnóstico, establecer la capacidad de reversión de la enfermedad hepática y como guía para tomar decisiones terapéuticas.

℞ HEPATOPATÍA ALCOHÓLICA

La abstinencia completa del alcohol es la clave del tratamiento de la hepatopatía alcohólica. La abstinencia absoluta mejora las tasas de supervivencia y la capacidad de reversión de las lesiones histológicas, independientemente de la presentación clínica. Es esencial remitir a estos pacientes a consejeros con experiencia en alcoholismo o a programas de tratamiento de alcohólicos. Durante la evaluación y el tratamiento la atención debe dirigirse a los estados nutricional y psicológico. Dado que los datos sugieren que los mecanismos patógenos de la hepatitis alcohólica implican la liberación de citocinas y la perpetuación de la lesión por medio de procesos inmunitarios, se ha estudiado extensamente la utilidad de los glucocorticoides en el tratamiento de la hepatitis alcohólica. En un estudio realizado en pacientes con hepatitis alcohólica grave, definida como una función de discriminación >32, se administró prednisona, 40 mg/día y prednisolona, 32 mg/día durante cuatro semanas, siguiendo luego con un régimen descendente **(fig. 301-2)**. Los criterios de exclusión fueron hemorragia digestiva activa, sepsis, insuficiencia renal o pancreatitis. Las mujeres con encefalopatía por hepatitis alcohólica grave son candidatas para recibir glucocorticoides.

Los nuevos conocimientos sobre la importancia de la expresión del TNF-α en la hepatopatía alcohólica y la experiencia reciente con la inhibición del factor de necrosis tumoral por pentoxifilina, han originado que se incluya en fecha reciente a este fármaco en vez de los glucocorticoides en el tratamiento de la hepatitis alcohólica grave **(fig. 301-3)**. Los ensayos preliminares del anticuerpo monoclonal neutralizante específico para TNF han sido desalentadores en virtud del incremento en las defunciones a consecuencia de infección. Debido a las tasas anormales de mortalidad quirúrgica y los elevados porcentajes de recidiva después del trasplante, los pacientes con hepatitis alcohólica no son candidatos al trasplante hepático inmediato. Para llegar a serlo deben ser estudiados de nuevo después de un periodo definido de abstinencia.

LECTURAS ADICIONALES

Akriviadis E et al: Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: A double blind placebo controlled trial. Gastroenterology 119:1637, 2000

Bell H et al: Long-term prognosis of patients with alcoholic liver cirrhosis: A 15-year follow-up study of 100 Norwegian patients admitted to one unit. Scand J Gastroenterol 9: 858, 2004

Levitsky J, Mailliard ME: Diagnosis and therapy of alcoholic liver disease. Semin Liver Dis 24:233, 2004

Mathurin P et al: Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis (AH): Individual data analysis of the last three randomized placebo controlled double blind trials of corticosteroids in severe AH. J Hepatol 36:480, 2002

Safdar K, Schiff ER: Alcohol and hepatitis C. Semin Liver Dis 24:305, 2004

302 Cirrosis y sus complicaciones

Bruce R. Bacon

La cirrosis es un trastorno que se define por sus características histopatológicas y tiene muchas manifestaciones clínicas y complicaciones, algunas de las cuales son potencialmente fatales. En el pasado se consideraba que la cirrosis nunca era reversible; sin embargo, es evidente que cuando se elimina la agresión fundamental que ha producido la cirrosis, se puede resolver la fibrosis. Esto es más evidente con el tratamiento satisfactorio de la hepatitis C crónica; sin embargo, la resolución de la fibrosis también se observa en pacientes con hemocromatosis que se han tratado satisfactoriamente y enfermos con hepatopatía alcohólica que han suspendido el consumo de alcohol.

Sea cual sea la causa de la cirrosis, las características patológicas consisten en la aparición de fibrosis de un grado tal que se produce una distorsión

CUADRO 302-1 CAUSAS DE CIRROSIS

- Alcoholismo
- Hepatitis vírica crónica
  - Hepatitis B
  - Hepatitis C
- Hepatitis autoinmunitaria
- Esteatohepatitis no alcohólica
- Cirrosis biliar
  - Cirrosis biliar primaria
  - Colangitis esclerosante primaria
  - Colangiopatía autoinmunitaria
- Cirrosis cardiaca
- Hepatopatía metabólica hereditaria
  - Hemocromatosis
  - Enfermedad de Wilson
  - Deficiencia de antitripsina α_1
  - Fibrosis quística
- Cirrosis criptógena

estructural y se forman nódulos de regeneración. Esto da por resultado una disminución en la masa hepatocelular y por tanto en la función, lo mismo que alteraciones en el flujo sanguíneo. La estimulación de la fibrosis ocurre cuando se activan las células estrelladas hepáticas lo cual conlleva la formación de mayores cantidades de colágeno y otros compuestos de la matriz extracelular.

Las manifestaciones clínicas de la cirrosis son resultado de cambios patológicos y reflejan la gravedad de la hepatopatía. La mayoría de los hepatólogos valoran el grado y la estadificación de la lesión analizando muestras de biopsia hepática. Estos esquemas de clasificación por grados y etapas varían entre los estados patológicos y se han ideado para la mayoría de los trastornos, como la hepatitis vírica crónica, la hepatopatía no alcohólica y la cirrosis biliar primaria. La fibrosis avanzada por lo general presenta puentes de fibrosis con formación de nódulos que se designan como etapa 3 y la cirrosis que se designa como etapa 4. Los pacientes con cirrosis tienen grados variables de compensación en la función hepática y es preciso distinguir entre los que presentan una cirrosis estable y compensada y los que tienen una cirrosis descompensada. Los enfermos que han desarrollado complicaciones de su hepatopatía y que se han descompensado deben considerarse para un trasplante hepático. Muchas de las complicaciones de la cirrosis requerirán tratamiento específico. La *hipertensión portal* es una complicación importante de la cirrosis descompensada e interviene en la aparición de la ascitis y la hemorragia por várices esofagogástricas, dos complicaciones que significan una cirrosis descompensada. La disfunción hepatocelular origina ictericia, trastornos de la coagulación e hipoalbuminemia y contribuye a la encefalopatía portosistémica. Las complicaciones de la cirrosis básicamente son las mismas sea cual sea la causa. No obstante, es útil clasificar a los pacientes según la causa de su hepatopatía **(cuadro 302-1)**; a los enfermos se les divide en los siguientes grupos generales: cirrosis alcohólica, cirrosis debida a hepatitis vírica crónica, cirrosis biliar y otras causas menos comunes como cirrosis cardiaca, cirrosis criptógena y demás causas diversas.

CIRROSIS ALCOHÓLICA

El consumo crónico y excesivo de bebidas alcohólicas ocasiona diferentes tipos de hepatopatía crónica, como la hepatopatía alcohólica, hepatitis alcohólica y cirrosis alcohólica. Asimismo, el consumo excesivo de alcohol contribuye a la lesión hepática en pacientes con otras hepatopatías, como hepatitis C, hemocromatosis y en los enfermos con esteatosis hepática relacionada con la obesidad. El consumo crónico de alcohol produce fibrosis sin que ocurra inflamación o necrosis concomitantes. La fibrosis puede ser centrolobulillar, pericelular o periportal. Cuando la fibrosis alcanza cierto grado, se destruye la estructura normal del hígado y se reemplazan los hepatocitos con nódulos regenerativos. En la cirrosis alcohólica, los nódulos suelen tener un diámetro <3 mm; esta forma de cirrosis se conoce como *micronodular.* Al suspender el consumo de alcohol se pueden formar nódulos de mayor tamaño, dando origen a una cirrosis micronodular y macronodular mixta.

Patogenia. El alcohol es la droga que más comúnmente se utiliza en Estados Unidos y más de 66% de los adultos lo consumen cada año. Treinta por ciento han tenido una ingestión alcohólica en el último mes y más de 7% de los adultos consumen con regularidad más de dos bebidas por día. Lamentablemente, más de 14 millones de adultos en Estados Unidos cumplen con los criterios diagnósticos de abuso o dependencia alcohólica. En Estados Unidos, la hepatopatía crónica es la décima causa más común de defunción en los adultos y la cirrosis alcohólica contribuye a casi 40% de los decesos por cirrosis.

El etanol se absorbe principalmente por el intestino delgado y en menor grado, a través del estómago. La deshidrogenasa alcohólica gástrica (*alcohol dehydrogenase*, ADH) inicia el metabolismo del alcohol. Tres sistemas enzimáticos contribuyen al metabolismo del alcohol en el hígado e incluyen ADH citosólica, el sistema microsómico oxidante de etanol (*microsomal ethanol-oxidizing system,* MEOS) y la catalasa peroxisómica. La mayor parte de la oxidación del etanol ocurre por medio de la ADH para formar acetaldehído, el cual es una molécula muy reactiva que puede tener múltiples efectos. Finalmente, el acetaldehído es metabolizado a acetato por la deshidrogenasa de aldehído (*aldehyde dehydrogenase*, ALDH). La ingesta de etanol incrementa la acumulación intracelular de triglicéridos al aumentar la captación de ácidos grasos y reducir la oxidación de ácidos grasos y la secreción de lipoproteína. Se altera la síntesis de proteína, la glucosilación y la secreción. La lesión oxidativa de las membranas del hepatocito ocurre a consecuencia de la formación de especies de oxígeno reactivo; el acetaldehído es una molécula muy reactiva que se combina con proteínas para formar aductos de proteína y acetaldehído, los cuales interfieren en las actividades enzimáticas específicas, entre las que se incluyen la formación de microtúbulos y el tránsito de proteína hepática. Después de la lesión del hepatocito mediada por acetaldehído, determinadas especies de oxígeno reactivo desencadenan la activación de las células de Kupffer. En consecuencia, se producen citocinas profibrinógenas que inician y perpetúan la activación de la célula estrellada, con la producción resultante de un exceso de colágeno y matriz extracelular. El tejido conjuntivo aparece en las zonas periportales y pericentrales y tarde o temprano conecta las tríadas portales con venas centrales formando nódulos regenerativos. Se produce una lisis de hepatocitos y con el aumento en la producción y depósito de colágeno, aunado a una destrucción constante del hepatocito, el hígado se contrae y se retrae. Este proceso generalmente tarda de años a decenios y requiere de lesiones repetidas.

Manifestaciones clínicas. El diagnóstico de hepatopatía alcohólica requiere de un interrogatorio preciso respecto a la cantidad y duración del consumo de alcohol. Los pacientes con hepatopatía alcohólica presentan síntomas no específicos como dolor vago en el cuadrante superior derecho, fiebre, náusea y vómito, diarrea, anorexia y malestar. Otra posibilidad es que presenten complicaciones más específicas de la hepatopatía crónica, como son ascitis, edema o hemorragia de la porción superior del aparato digestivo. Muchos casos se descubren en forma incidental en la necropsia o durante una cirugía electiva. Otras manifestaciones clínicas comprenden el desarrollo de ictericia o encefalopatía. La instauración súbita de cualesquiera de estas complicaciones puede ser el fenómeno que orille al paciente a procurar atención médica. A otros enfermos se les identifica durante el curso de una valoración de los estudios de laboratorio sistemáticos que se encuentran anormales. En la exploración física, el hígado y el bazo suelen estar aumentados de tamaño y el borde hepático es firme y nodular. Otros datos frecuentes incluyen ictericia de la esclerótica, eritema palmar, hemangiomas aracniformes, crecimiento de la glándula parótida, hipocratismo digital, emaciación muscular o la aparición de edema y ascitis. Los hombres pueden tener una disminución del pelo corporal y ginecomastia lo mismo que atrofia testicular, lo cual es consecuencia de anormalidades hormonales o de un efecto tóxico directo del alcohol sobre los testículos. En las mujeres con cirrosis alcohólica avanzada, suelen ocurrir irregularidades menstruales y algunas mujeres pueden presentar amenorrea. Los cambios suelen ser reversibles después que se suspende el consumo de alcohol.

Los estudios de laboratorio son normales en pacientes con cirrosis alcohólica compensada en fase incipiente. Como otra posibilidad, en la hepatopatía avanzada suelen presentarse muchas anormalidades. Es posible que ocurra anemia por hemorragia gastrointestinal crónica, deficiencias nutricionales o hiperesplenismo causado por la hipertensión portal o como un efecto supresor directo del alcohol sobre la médula ósea. Una forma singular de anemia hemolítica (con células en espolón y acantocitos) denominado *síndrome de Zieve* puede presentarse en pacientes con hepatitis alcohólica grave. Los recuentos de plaquetas suelen estar reducidos en las primeras etapas de la enfermedad, lo que refleja la hipertensión portal con hiperesplenismo. La bilirrubina total sérica es normal o está elevada en caso de enfermedad avanzada. La bilirrubina directa a menudo se encuentra un poco elevada en pacientes con bilirrubina total normal, pero es típico que la anormalidad evolucione conforme se agrava la enfermedad. Los tiempos de protrombina a menudo están prolongados y por lo general no responden a la administración de vitamina K parenteral. Las concentraciones séricas de sodio suelen ser normales a no ser que los pacientes tengan ascitis, en cuyo caso están reducidas, lo cual en gran parte se debe a la ingestión de un exceso de agua libre. Es típica la elevación de las aminotransferasas séricas (aminotransferasa de alanina

[*alanine aminotransferase*, ALT], aminotransferasa de aspartato [*aspartate aminotransferase*, AST]), sobre todo en enfermos que siguen bebiendo, de manera que las concentraciones de AST son más elevadas que las de ALT, por lo general con una relación de 2:1.

Diagnóstico. Los pacientes que tienen alguna de las manifestaciones clínicas antes mencionadas, datos de la exploración física o estudios de laboratorio, se considerarán como portadores de una hepatopatía alcohólica. Sin embargo, para el diagnóstico es necesario el conocimiento preciso de que el paciente continúa utilizando y consumiendo alcohol en forma excesiva. Asimismo, es necesario considerar o descartar otras formas de hepatopatía crónica (p. ej., hepatitis vírica crónica, enfermedades hepáticas metabólicas o autoinmunitarias) o si ya existe, valorar una relación causal con el consumo de alcohol. La biopsia hepática es útil para confirmar un diagnóstico, pero por lo general cuando los pacientes presentan hepatitis alcohólica y todavía continúan su hábito alcohólico, se pospone la biopsia hepática hasta que se haya mantenido la abstinencia por lo menos durante seis meses, a fin de determinar si hay una enfermedad residual no reversible.

En los pacientes que han tenido complicaciones de cirrosis y que siguen bebiendo, la sobrevida a cinco años es <50%. En cambio, en los que pueden conservar la abstinencia, el pronóstico es significativamente más favorable. En los individuos con hepatopatía avanzada, el pronóstico sigue siendo desfavorable; sin embargo, en los que logran mantenerse abstemios, el trasplante hepático es una opción viable.

Rx CIRROSIS ALCOHÓLICA

La abstinencia es parte fundamental del tratamiento de pacientes con hepatopatía alcohólica. Además, los enfermos requieren un buen estado de nutrición y supervisión médica a largo plazo a fin de tratar las complicaciones subyacentes que puedan presentarse. Complicaciones como la ascitis y el edema, la hemorragia por varices o la encefalopatía portosistémica requieren atención y tratamiento específicos. En ocasiones, cuando no hay infección, se utilizan glucocorticoides en pacientes con hepatitis alcohólica grave. Se ha demostrado mejoría de la sobrevida en algunos estudios. El tratamiento se restringe a los pacientes con un valor de función discriminante (*discriminant function*, DF) >32. La DF se calcula como la bilirrubina total sérica más la diferencia en el tiempo de protrombina del paciente en comparación con el testigo (en segundos) multiplicado por 4.6. En los pacientes en quienes este valor es >32 hay una mejor sobrevida a los 28 días con el empleo de glucocorticoides.

Otros tratamientos que se han utilizado son la pentoxifilina oral, que disminuye la producción del factor de necrosis tumoral alfa (*tumor necrosis factor-alpha*, TNF-α) y otras citocinas proinflamatorias. En contraste con los glucocorticoides, que se acompañan de complicaciones, la pentoxifilina es relativamente fácil de administrar y tiene escasos efectos secundarios. Se han intentando diversos tratamientos nutricionales con alimentación parenteral o enteral; sin embargo, no está claro si cualesquiera de estas modalidades ha mejorado en grado importante la sobrevida.

En estudios recientes se han utilizado inhibidores del TNF-α administrados por vía parenteral, como infliximab o etanercept. Los primeros resultados no han demostrado efectos adversos; no obstante, no se observó una mejoría en la sobrevida. Se han utilizado esteroides anabólicos, propiltiouracilo, antioxidantes, colquicina y penicilamina pero no muestran alguna ventaja clara y no se recomiendan.

Como se mencionó con anterioridad, la parte fundamental del tratamiento es suspender el consumo de alcohol. Experiencias recientes con medicamentos que disminuyen la avidez por el alcohol, como el acamprosato cálcico, han sido favorables. Muchos pacientes pueden tomar otros medicamentos necesarios aun cuando tengan cirrosis. El empleo de paracetamol no suele ser recomendable en pacientes con hepatopatía. Sin embargo, si se consumen no más de 2 g de este fármaco al día, en general no hay problemas.

CIRROSIS DEBIDA A HEPATITIS VÍRICA CRÓNICA B O C

De los pacientes expuestos al virus de la hepatitis C (*hepatitis C virus*, HCV), casi 80% llegan a presentar hepatitis C crónica y de ellos, cerca de 20 a 30% presentarán cirrosis en un lapso de 20 a 30 años. Muchos de estos individuos han consumido bebidas alcohólicas en forma concomitante de manera que se desconoce la verdadera incidencia de la cirrosis consecutiva únicamente a hepatitis C. No obstante, ésta representa un número importante de pacientes. Se debe esperar que un porcentaje incluso más alto continúe y desarrolle cirrosis en un periodo largo. En Estados Unidos, aproximadamente cinco millones de personas han estado expuestas al virus de la hepatitis C y casi 3.5 a cuatro millones tienen viremia crónica. En todo el mundo, casi 170 millones de individuos tie-nen hepatitis C y en algunas zonas del mundo (p. ej., Egipto) llega hasta 15% la población infectada. El virus de la hepatitis C es un virus no citopático y la lesión hepática posiblemente es regulada por factores inmunitarios. El avance de la hepatopatía consecutiva a hepatitis C crónica se caracteriza por fibrosis de base portal con puentes de fibrosis y formación de nódulos, que culmina tarde o temprano en la aparición de la cirrosis. En la cirrosis debida a hepatitis C crónica, el hígado se encuentra pequeño y retraído y en la biopsia hepática se ven las manifestaciones características de una mezcla de cirrosis micronodular y macronodular. Además del aumento en la fibrosis que se observa en la cirrosis consecutiva a la hepatitis C se encuentra un infiltrado inflamatorio en zonas portales con hepatitis de la interfaz y en ocasiones lesión e inflamación hepatocelular de los lóbulos. En los pacientes con genotipo 3 del HCV, a menudo se presenta esteatosis.

Se observan datos similares en pacientes con cirrosis debida a hepatitis B crónica. De los pacientes expuestos a la hepatitis B, casi 5% presentan hepatitis B crónica y cerca de 20% de estos pacientes desarrollará cirrosis. Las tinciones especiales para antígeno HBc (antígeno central de la hepatitis B [*hepatitis B core*]) y HBs (superficie de la hepatitis B [*hepatitis B surface*]) serán positivas y se encontrarán hepatocitos en vidrio esmerilado que representan HBsAg (antígeno de superficie de la hepatitis B [*hepatitis B surface antigen*]). En Estados Unidos hay cerca de 1.25 millones de portadores de la hepatitis B, en tanto que en otras partes del mundo donde el virus de la hepatitis B (*hepatitis B virus*, HBV) es endémico (es decir, sureste de Asia, África subsahariana), hasta 15% de la población está infectada y ha adquirido la infección en forma vertical al momento del nacimiento. Por consiguiente, se considera que entre 300 y 400 millones de individuos tienen hepatitis B en todo el mundo. Alrededor de 25% de estas personas finalmente desarrollarán cirrosis.

Manifestaciones clínicas y diagnóstico. Los pacientes con cirrosis debida a hepatitis C o B crónica presentan los síntomas y signos habituales de la hepatopatía crónica. Son manifestaciones frecuentes: fatiga, malestar, dolor vago en el cuadrante superior derecho y anormalidades de laboratorio. Para el diagnóstico es necesaria una valoración de laboratorio meticulosa, que incluye pruebas de RNA de HCV cuantitativas y análisis de genotipo de HCV, o estudios serológicos de la hepatitis B que incluyen HBsAg, anti-HBs, HBeAg (antígeno e de la hepatitis B [*hepatitis B e antigen*]), anti-HBe y determinación cuantitativa de las concentraciones de DNA del virus de hepatitis B.

Rx CIRROSIS DEBIDA A HEPATITIS VÍRICA CRÓNICA B O C

El tratamiento de las complicaciones de la cirrosis gira en torno al tratamiento específico de la que se presente, se trate de hemorragia por varices esofágicas, ascitis y edema o encefalopatía. En pacientes con hepatitis B crónica, múltiples estudios han demostrado efectos benéficos del tratamiento antivírico, el cual es eficaz para la supresión vírica, según se manifiesta por una disminución en las concentraciones de DNA de HBV y una mejora en las características histológicas al disminuir la inflamación y la fibrosis. Diversos estudios clínicos y series de casos han demostrado que los pacientes con hepatopatía descompensada pueden compensarse con el empleo del tratamiento antivírico orientado contra la hepatitis B. En la actualidad el tratamiento disponible incluye lamivudina, adefovir, entecavir y tenofovir. También se utiliza interferón alfa para tratar la hepatitis B, pero no debe utilizarse en cirróticos.

El tratamiento de los pacientes con cirrosis debida a hepatitis C es un poco más difícil en virtud de que los efectos secundarios del interferón pegilado y del tratamiento con ribavirina a menudo son difíciles de tratar en los cirróticos. Las citopenias que limitan las dosis (de plaquetas, leucocitos y eritrocitos) o los efectos secundarios graves pueden obligar a suspender el tratamiento. No obstante, si los pacientes pueden tolerar el tratamiento y éste tiene éxito, el beneficio es mayor y se reduce la evolución de la enfermedad.

CIRROSIS POR HEPATITIS AUTOINMUNITARIA Y ESTEATOSIS HEPÁTICA NO ALCOHÓLICA

Otras causas de cirrosis poshepatítica son la hepatitis autoinmunitaria y la cirrosis consecutiva a esteatohepatitis no alcohólica. Muchos pacientes con hepatitis autoinmunitaria (*autoimmune hepatitis*, AIH) presentan cirrosis ya establecida. Es típico que no se beneficien del tratamiento inmunosupresor con glucocorticoides o azatioprina en virtud de que la AIH se ha "extinguido". En estos casos, la biopsia hepática no demuestra un infiltrado inflamatorio im-

portante. El diagnóstico requiere de marcadores inmunitarios positivos como anticuerpo antinuclear (ANA) o anticuerpos contra músculo liso (*anti-smooth-muscle antibody*, ASMA). Cuando los pacientes con AIH presentan cirrosis e inflamación activa acompañada de elevación en las enzimas hepáticas, el empleo de inmunosupresores conlleva un beneficio considerable.

Cada vez es más frecuente que los pacientes con esteatohepatitis no alcohólica evolucionen a la cirrosis. Dada la epidemia de obesidad que continúa en los países occidentales, se identifica a un número mayor de pacientes con esteatosis hepática no alcohólica. De éstos, un subgrupo importante padece esteatohepatitis no alcohólica y evolucionan a una fibrosis y cirrosis acentuadas. En los últimos años, cada vez se ha reconocido más que muchos enfermos que se consideraban portadores de cirrosis criptógena de hecho tienen esteatohepatitis no alcohólica. A medida que avanza su cirrosis se tornan catabólicos y luego pierden los signos indicativos de esteatosis que se observan en la biopsia. El tratamiento de las complicaciones de la cirrosis consecutiva a AIH o de la esteatohepatitis no alcohólica es similar al de otras formas de cirrosis.

CIRROSIS BILIAR

La cirrosis biliar tiene características patológicas que son diferentes de la cirrosis alcohólica o de la cirrosis poshepatítica y, sin embargo, las manifestaciones de la hepatopatía terminal son las mismas. La hepatopatía colestásica es resultado de lesiones necroinflamatorias, procesos congénitos o metabólicos o compresión externa de las vías biliares. Por consiguiente, dos categorías reflejan los sitios anatómicos de la retención anormal de bilis: *intrahepática* y *extrahepática*. Es importante la distinción por razones terapéuticas evidentes. La obstrucción extrahepática se beneficia de la descompresión quirúrgica o endoscópica de las vías biliares, en tanto que los procesos colestásicos intrahepáticos no mejorarán con estas intervenciones y requieren un enfoque diferente.

Las principales causas de los síndromes de colestasis crónica son la cirrosis biliar primaria (*primary biliary cirrhosis*, PBC), la colangitis autoinmunitaria, la colangitis esclerosante primaria (*primary sclerosing cholangitis*, PSC) y la ductopenia idiopática del adulto. Estos síndromes por lo general se distinguen clínicamente entre sí por las pruebas de anticuerpos, los datos colangiográficos y la presentación clínica. Sin embargo, todos comparten las manifestaciones histopatológicas de la colestasis crónica, como estasis de colato, depósito de cobre, transformación xantomatosa de los hepatocitos y fibrosis biliar irregular. Además, puede haber inflamación portal crónica, actividad de la interfaz e inflamación lobular crónica. La ductopenia es resultado de esta enfermedad progresiva ya que los pacientes desarrollan cirrosis.

CIRROSIS BILIAR PRIMARIA

La PBC se presenta en casi 100 a 200 individuos por millón y hay una fuerte preponderancia en las mujeres con una mediana de edad de casi 50 años al momento del diagnóstico. Se desconoce la causa de la cirrosis biliar primaria; se caracteriza por inflamación y necrosis portal de los colangiocitos en las vías biliares de calibre pequeño y mediano. Prevalecen las manifestaciones colestásicas y la cirrosis biliar se caracteriza por una elevación en la concentración de bilirrubina e insuficiencia hepática progresiva. El trasplante hepático es el tratamiento indicado en pacientes con cirrosis descompensada debida a PBC. Se han propuesto diversos tratamientos, pero el ácido ursodesoxicólico (*ursodeoxycholic acid*, UDCA) es el único tratamiento aprobado que tiene cierto grado de eficacia ya que reduce la rapidez de avance de la enfermedad.

Los anticuerpos antimitocondriales (*antimitochondrial antibodies*, AMA) se presentan en casi 90% de los pacientes con cirrosis biliar primaria. Estos autoanticuerpos reconocen proteínas de la membrana intermitocondrial que son enzimas del complejo de la deshidrogenasa de piruvato (*pyruvate dehydrogenase complex*, PDC), el complejo enzimático de la 2-oxoácido deshidrogenasa de cadena ramificada y el complejo de la 2-oxoglutarato deshidrogenasa. La mayor parte se relacionan con la deshidrogenasa de piruvato. Estos autoanticuerpos no son patógenos sino más bien marcadores útiles para establecer un diagnóstico de cirrosis biliar primaria.

Anatomía patológica. Los análisis histopatológicos de las biopsias hepáticas de pacientes con cirrosis biliar primaria han resultado en la identificación de cuatro etapas distintivas de la enfermedad. La lesión incipiente se denomina *colangitis destructiva no supurante crónica* y es un proceso inflamatorio necrosante de las vías portales. Las vías biliares medianas y pequeñas son infiltradas con linfocitos y experimentan destrucción de los conductos. Puede ocurrir fibrosis leve y a veces estasis biliar. Conforme avanza, el infiltrado inflamatorio se vuelve menos intenso, pero se reduce el número de vías biliares y hay proliferación de conductillos biliares más pequeños. El aumento de la fibrosis sobreviene con la expansión de la fibrosis periportal hacia la fibrosis conectora. Finalmente, sobreviene cirrosis, que puede ser micronodular o macronodular.

Manifestaciones clínicas. En la actualidad, a la mayoría de los pacientes con cirrosis biliar primaria se les establece el diagnóstico mucho antes de las manifestaciones terminales de la enfermedad y la mayoría de ellos en realidad no presentan síntomas. Cuando ocurren éstos, los más destacados consisten en un grado importante de fatiga desproporcionada a lo que cabría esperar por la gravedad de la enfermedad hepática o la edad del paciente. Se presenta prurito en casi 50% de los enfermos al momento del diagnóstico y llega a ser debilitante. Puede ser intermitente y por lo general es muy molesto por las noches. En algunos casos, el prurito se desarrolla hacia el término del embarazo y hay casos a los que se les ha diagnosticado colestasis gestacional más que cirrosis biliar primaria. El prurito que se presenta antes de la aparición de la ictericia indica enfermedad grave y un pronóstico desfavorable.

La exploración física puede mostrar ictericia y otras complicaciones de la hepatopatía crónica que incluyen hepatomegalia, esplenomegalia, ascitis y edema. Otras manifestaciones que son específicas de la PBC incluyen hiperpigmentación, xantelasma y xantoma, que están relacionados con las alteraciones en el metabolismo del colesterol que se observan en esta enfermedad. La hiperpigmentación se manifiesta en el tronco y en los brazos y se observa en zonas de exfoliación y liquenificación relacionadas con el rascado progresivo a causa del prurito. La ostalgia resultante de la osteopenia o la osteoporosis a veces se presenta al momento del diagnóstico.

Datos de laboratorio. Los datos de laboratorio en la cirrosis biliar primaria muestran anormalidades colestáticas en las enzimas hepáticas con elevación en la glutamiltranspeptidasa gamma y la fosfatasa alcalina (*alkaline phosphatase*, ALP) junto con elevación leve en las aminotransferasas (ALT y AST). Las inmunoglobulinas típicamente están elevadas, en particular la IgM. La hiperbilirrubinemia por lo general se presenta una vez que ha aparecido la cirrosis. La trombocitopenia, la leucopenia y la anemia se observan en pacientes con hipertensión portal e hiperesplenismo. La biopsia hepática muestra las manifestaciones antes descritas y resultan evidentes a todo hepatólogo experimentado. Hasta 10% de los pacientes con cirrosis biliar primaria característica tendrán manifestaciones de AIH también y se definen como portadores de un síndrome "superpuesto". A estos enfermos se les trata como a los pacientes con cirrosis biliar primaria y pueden evolucionar a la cirrosis con la misma frecuencia que los pacientes típicos con cirrosis biliar primaria.

Diagnóstico. La cirrosis biliar primaria habrá de considerarse en pacientes con anormalidades crónicas en las enzimas hepáticas colestáticas. A menudo se presenta en mujeres de mediana edad. Los estudios de anticuerpos antimitocondriales (AMA) son negativos y habrá de recordarse que hasta en 10% de los sujetos con PBC son negativos los AMA. La biopsia hepática es muy importante en estos pacientes con cirrosis biliar primaria negativa para AMA. En los que son negativos para AMA con enzimas hepáticas colestáticas se descartará colangitis esclerosante primaria por medio de una colangiografía.

Rx CIRROSIS BILIAR PRIMARIA

El tratamiento de las manifestaciones típicas de la cirrosis es diferente para la cirrosis biliar primaria que para otras formas de cirrosis. Se ha demostrado que el ácido ursodesoxicólico mejora las manifestaciones bioquímicas e histológicas de la enfermedad. La mejoría es mayor cuando el tratamiento se instaura en una etapa incipiente; la posibilidad de una mejoría importante con el ácido ursodesoxicólico es reducida en pacientes con cirrosis biliar primaria que presentan manifestaciones de cirrosis. El ácido ursodesoxicólico se administra en dosis de 13 a 15 mg/kg por día; no suele tolerarse bien el medicamento y algunos enfermos tienen prurito que se agrava con el inicio del tratamiento. Una pequeña proporción presentará diarrea o cefalea como efecto secundario del medicamento. Está demostrado que el ácido ursodesoxicólico reduce la velocidad de la evolución de la cirrosis biliar primaria, pero no la resuelve ni cura la enfermedad. Los pacientes con cirrosis biliar primaria requieren seguimiento a largo plazo por un médico experimentado en la enfermedad. En algunos pacientes se considera el trasplante hepático en caso de descompensación hepática.

Los principales síntomas de la cirrosis biliar primaria son fatiga y prurito y es importante el tratamiento sintomático. Se han intentado diferentes formas de tratar la fatiga, pero ninguna de ellas ha dado resultado; se fomentarán las siestas frecuentes. El prurito se trata con antihistamínicos, antagonistas de receptores opiáceos (naltrexona) y rifampicina. La colestiramina, un medicamento fijador de sales biliares, ha sido de utilidad en algunos pacientes pero es difícil de tomar. Se ha utilizado la plasmaféresis algunas veces en pacientes con prurito intratable grave. Hay una mayor frecuencia de

osteopenia y osteoporosis en pacientes con hepatopatía colestásica y deben realizarse estudios de la densidad ósea. El tratamiento con un bisfosfonato se instaurará cuando se identifique la enfermedad ósea.

COLANGITIS ESCLEROSANTE PRIMARIA

Al igual que en la cirrosis biliar primaria, aún se desconoce la causa de la colangitis esclerosante primaria. Este trastorno es un síndrome colestásico crónico que se caracteriza por inflamación difusa y fibrosis que afecta a todo el árbol biliar y que origina una colestasis crónica. Este proceso patológico tarde o temprano produce obstrucción del árbol biliar intrahepático y extrahepático, lo que desencadena cirrosis biliar, hipertensión portal e insuficiencia hepática. Todavía no se conoce la causa de la colangitis esclerosante primaria pese a muchas investigaciones sobre los diversos mecanismos relacionados con infecciones bacterianas y víricas, toxinas, predisposición genética y mecanismos inmunitarios, todos los cuales se ha postulado que contribuyen a la patogenia y la evolución de este síndrome.

Los cambios patológicos que se presentan en la colangitis esclerosante primaria muestran proliferación de las vías biliares lo mismo que ductopenia y colangitis fibrosa (pericolangitis). A menudo, los cambios de la colangitis esclerosante primaria que se observan en la biopsia hepática no son patognomónicos y para establecer el diagnóstico deben obtenerse estudios de imágenes de las vías biliares. A veces se observa fibrosis periductal en especímenes de biopsia y es de gran utilidad para establecer el diagnóstico. A medida que avanza la enfermedad, la cirrosis biliar es la manifestación terminal final de la colangitis esclerosante primaria.

Manifestaciones clínicas. Las manifestaciones clínicas habituales de la colangitis esclerosante primaria son las que se encuentran en la hepatopatía colestátsica y consisten en fatiga, prurito, esteatorrea, deficiencias de vitaminas liposolubles y las consecuencias relacionadas. Al igual que en la cirrosis biliar primaria, la fatiga es intensa y no específica. El prurito a veces es debilitante y está relacionado con la colestasis. La intensidad del prurito no se correlaciona con la gravedad de la enfermedad. Se puede presentar osteopatía metabólica, como la que se observa en la cirrosis biliar primaria y debe tratarse (véase antes en este capítulo).

Datos de laboratorio. Es típico que a los pacientes con colangitis esclerosante primaria se les identifique durante el curso de una evaluación de las enzimas hepáticas anormales. La mayoría de los enfermos tienen un incremento mínimo del doble en los valores de ALP y también pueden tener elevación en las aminotransferasas. Las concentraciones de albúmina están reducidas y los tiempos de protrombina prolongados en una proporción sustancial de los casos al momento del diagnóstico. Puede corregirse en cierto grado el tiempo de protrombina prolongado con la vitamina K parenteral. Un pequeño subgrupo de enfermos tiene elevaciones en la aminotransferasa de más de cinco tantos el límite superior de lo normal y en ocasiones manifestaciones de hepatitis autoinmunitaria en la biopsia. Se considera que estos individuos aquejan un síndrome superpuesto de colangitis esclerosante primaria y hepatitis autoinmunitaria. Los autoanticuerpos a menudo son positivos en pacientes con el síndrome superpuesto pero es típico que sean negativos en los que sólo tienen colangitis esclerosante primaria. Un autoanticuerpo, el anticuerpo anticitoplasma neutrofílico perinuclear (*perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibody,* P-ANCA) es positivo en casi 65% de los pacientes con colangitis esclerosante primaria. Más de 50% de los individuos con esta última enfermedad también presentan colitis ulcerosa (*ulcerative colitis*, UC); por consiguiente, una vez que se establece un diagnóstico de colangitis esclerosante primaria se llevará a cabo la colonoscopia para buscar datos de colitis ulcerosa.

Diagnóstico. El diagnóstico definitivo de colangitis esclerosante primaria requiere estudios colangiográficos. Durante los últimos años, la colangiopancreatografía por resonancia magnética (*magnetic resonance cholangiopancreatography*, MRCP) se ha utilizado como el estudio de preferible para la evaluación inicial. Una vez que se detecta a los pacientes de esta manera, algunos investigadores consideran que también debe realizarse la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (*endoscopic retrograde cholangiopancreatography*, ERCP) para asegurarse de si existe o no una estenosis dominante. Los datos colangiográficos típicos en la colangitis esclerosante primaria son la formación de estenosis multifocales y la formación de cuentas que afectan tanto las vías biliares intrahepáticas como las extrahepáticas. Sin embargo, aunque la afección puede ser únicamente de las vías biliares intrahepáticas o de las extrahepáticas, lo común es que ambas resulten afectadas. Por lo general estas estenosis son cortas y con segmentos interpuestos de vías biliares normales o levemente dilatadas que tienen una distribución difusa y que producen el aspecto típico de rosario. La vesícula biliar y el cístico pueden estar afectados hasta en 15% de los casos. Los pacientes con estenosis difusa de las vías biliares intrahepáticas de grado avanzado tienen un pronóstico global desfavorable. En forma gradual sobreviene cirrosis biliar y los enfermos evolucionan a una hepatopatía descompensada con todas las manifestaciones de la ascitis, la hemorragia por várices esofágicas y la encefalopatía.

Rx COLANGITIS ESCLEROSANTE PRIMARIA

No hay un tratamiento específico para la colangitis esclerosante primaria, aunque en la actualidad se están realizando estudios con el empleo de ácido ursodesoxicólico en dosis elevadas (20 mg/kg por día) para determinar su beneficio. La dilatación endoscópica de las estenosis dominantes es de utilidad, pero el tratamiento final es el trasplante hepático. Una complicación temida de la colangitis esclerosante primaria es el desarrollo de colangiocarcinoma, que es una contraindicación relativa al trasplante hepático. Son comunes los síntomas de prurito y el enfoque de tratamiento es el mencionado con anterioridad para este problema en pacientes con cirrosis biliar primaria (véase antes en este capítulo).

CIRROSIS CARDIACA

Definición. Los pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva crónica del lado derecho desarrollan lesiones hepáticas crónicas y cirrosis cardiaca. Ésta es una causa cada vez más rara de hepatopatía crónica dados los adelantos logrados en los pacientes con insuficiencia cardiaca.

Etiología y patología. En el caso de la insuficiencia cardiaca derecha prolongada se presenta una elevación en la presión venosa que se transmite por la vena cava inferior y las venas hepáticas a los sinusoides hepáticos, los cuales se dilatan y se congestionan de sangre. El hígado aumenta de tamaño y se edematiza y con la congestión pasiva prolongada y la isquemia relativa a causa de la deficiente circulación, los hepatocitos centrolobulillares experimentan necrosis, lo cual ocasiona una fibrosis pericentral. La fibrosis puede extenderse hacia la periferia del lóbulo hasta que ocurre una fibrosis de distribución similar que ocasiona cirrosis.

Manifestaciones clínicas. Es típico que los pacientes tengan signos de insuficiencia cardiaca congestiva y presenten un hígado firme y aumentado de tamaño en la exploración física. Las concentraciones de ALP se elevan en forma característica y las aminotransferasas pueden estar normales o levemente aumentadas de manera que la AST por lo general está más elevada que la ALT. Es poco probable que los pacientes presenten hemorragia por várices o encefalopatía.

Diagnóstico. El diagnóstico suele establecerse en una persona con enfermedad cardiaca clara que tiene elevación de la ALP y hepatomegalia. La biopsia hepática muestra un patrón de fibrosis que puede reconocer un hepatólogo experimentado. Se puede diferenciar del síndrome de Budd-Chiari (*Budd-Chiari syndrome*, BCS) al observar la extravasación de eritrocitos en este último síndrome, pero no en la hepatopatía cardiaca. La flebopatía obstructiva también afecta el flujo de salida hepático y tiene manifestaciones características en la biopsia de hígado. La flebopatía obstructiva puede observarse en circunstancias de preparación para el trasplante de médula ósea con radioterapia y quimioterapia; también puede verse con la ingestión de determinados preparados herbolarios lo mismo que con alcaloides de la pirrolizidina. Es típico que esto se observe en países del Caribe y raras veces en Estados Unidos. El tratamiento se basa en la atención de la enfermedad cardiaca subyacente.

OTROS TIPOS DE CIRROSIS

Hay otras causas menos comunes de hepatopatía crónica que pueden evolucionar a la cirrosis e incluyen hepatopatías metabólicas hereditarias como la hemocromatosis, la enfermedad de Wilson, la deficiencia de antitripsina α_1 (α_1AT) y la fibrosis quística. En todos estos trastornos, las manifestaciones de la cirrosis son similares, con algunas variaciones menores a las observadas en otros pacientes con otras causas de cirrosis.

La *hemocromatosis* es un trastorno hereditario del metabolismo del hierro que produce un aumento progresivo en el depósito hepático de este metal, lo cual, con el tiempo, desencadena una fibrosis portal que evoluciona a la cirrosis, la insuficiencia hepática y el cáncer hepatocelular. Si bien la frecuencia de hemocromatosis es relativamente común, con una susceptibilidad genética

que ocurre en uno de cada 250 individuos, la frecuencia de las manifestaciones terminales debidas a la enfermedad es relativamente baja y menos de 5% de los pacientes que son genotípicamente susceptibles evolucionarán a la hepatopatía grave por hemocromatosis. El diagnóstico se establece con los estudios séricos de hierro que muestran una elevación en la saturación de transferrina y un aumento en la concentración de ferritina, aunados a anormalidades identificadas por medio del análisis de la mutación de *HFE*. El tratamiento es simple y consiste en flebotomías terapéuticas que se realizan con regularidad.

La *enfermedad de Wilson* es un trastorno hereditario de la homeostasis del cobre con incapacidad para excretar cantidades excesivas de cobre, lo que lleva a su acumulación en el hígado. Este trastorno es relativamente raro y afecta a uno de cada 30 000 individuos. Es típico que afecte a adolescentes y adultos jóvenes. El diagnóstico rápido, antes que las manifestaciones terminales se vuelvan irreversibles, puede llevar a una mejoría clínica significativa. Para establecer el diagnóstico es necesario determinar las concentraciones de ceruloplasmina, las cuales se encuentran bajas; las concentraciones de cobre en orina de 24 h, que están elevadas; los datos típicos en la exploración física, como son los anillos corneales de Kayser-Fleischer y los datos característicos en la biopsia hepática. El tratamiento es con medicamentos que producen quelación del cobre.

La *deficiencia de* α_1*AT* se debe a un trastorno hereditario que produce un plegamiento anormal de la proteína α_1AT, lo que imposibilita la secreción de esta proteína por el hígado. No se sabe cómo la proteína retenida desencadena hepatopatía. Los pacientes con deficiencia de α_1AT con máximo riesgo para desarrollar hepatopatía crónica tienen el genotipo ZZ, pero sólo 10 a 20% de estos individuos la manifestará. El diagnóstico se establece determinando las concentraciones de α_1AT y el genotipo. En la biopsia hepática se observan glóbulos característicos resistentes a la diastasa que son positivos para la tinción del ácido peryódico de Schiff (*periodic acid-Schiff*, PAS). El único tratamiento eficaz es el trasplante hepático, que es curativo.

La *fibrosis quística* es un trastorno hereditario raro que afecta a caucásicos que descienden de europeos del norte. Se puede presentar una cirrosis tipo biliar y algunos pacientes obtienen el beneficio del empleo crónico del ácido ursodesoxicólico.

PRINCIPALES COMPLICACIONES DE LA CIRROSIS

La evolución clínica de los pacientes con cirrosis avanzada a menudo se complica por el número de secuelas importantes que puede ocasionar la enfermedad, sea cual sea la causa fundamental de la hepatopatía. Éstos incluyen hipertensión portal y sus consecuencias de hemorragia por várices gastroesofágicas, esplenomegalia, ascitis, encefalopatía hepática, peritonitis bacteriana espontánea (*spontaneous bacterial peritonitis*, SBP), síndrome hepatorrenal y carcinoma hepatocelular **(cuadro 302-2)**.

HIPERTENSIÓN PORTAL

La *hipertensión portal* se define como la elevación del gradiente de presión venosa hepática (*hepatic venous pressure gradient*, HVPG) a >5 mmHg. La hipertensión portal es causada por una combinación de dos procesos hemodinámicos que ocurren en forma simultánea: 1) un aumento en la resistencia intrahepática al paso del flujo sanguíneo a través del hígado como consecuencia de cirrosis y nódulos regenerativos y 2) un incremento en el flujo sanguíneo esplácnico consecutivo a vasodilatación en el lecho vascular esplácnico. La hipertensión portal es la causa directa de las dos principales complicaciones de la cirrosis, la hemorragia por várices y la ascitis. La *hemorragia por várices* es un problema potencialmente fatal inmediato con una mortalidad de 20 a 30% asociada a cada episodio hemorrágico. El sistema venoso portal normalmente drena la sangre de estómago, intestino, bazo, páncreas y vesícula biliar, en tanto que la vena porta se forma por la confluencia de las venas mesentérica superior y esplénica. La sangre desoxigenada del intestino delgado drena hacia la vena mesentérica superior junto con la sangre de la cabeza del páncreas, el colon ascendente y parte del colon transverso. A la inversa, la vena esplénica drena el bazo y el páncreas y a ella se une la vena mesentérica superior, que trae sangre del colon transverso y de la porción descendente del colon y también de los dos tercios superiores del recto. Por consiguiente, la vena porta normalmente recibe sangre de casi todo el sistema digestivo.

CUADRO 302-2 COMPLICACIONES DE LA CIRROSIS

- Hipertensión portal
  - Várices gastroesofágicas
  - Gastropatía hipertensiva portal
  - Esplenomegalia, hiperesplenismo
  - Ascitis
    - Peritonitis bacteriana espontánea
- Síndrome hepatorrenal
  - Tipo 1
  - Tipo 2
- Encefalopatía hepática
- Síndrome hepatopulmonar
- Hipertensión portopulmonar
- Desnutrición
- Coagulopatía
  - Deficiencia de factor
  - Fibrinólisis
  - Trombocitopenia
- Osteopatía
  - Osteopenia
  - Osteoporosis
  - Osteomalacia
- Anormalidades hematológicas
  - Anemia
  - Hemólisis
  - Trombocitopenia
  - Neutropenia

CUADRO 302-3 CLASIFICACIÓN DE LA HIPERTENSIÓN PORTAL

- Prehepática
  - Trombosis de la vena porta
  - Trombosis de la vena esplénica
  - Esplenomegalia masiva (síndrome de Banti)
- Hepática
  - Presinusoidal
    - Esquistosomosis
    - Fibrosis hepática congénita
  - Sinusoidal
    - Cirrosis: muchas causas
    - Hepatitis alcohólica
  - Postsinusoidal
    - Obstrucción sinusoidal hepática (síndrome venooclusivo)
- Poshepática
  - Síndrome de Budd-Chiari
  - Membranas en la vena cava inferior
  - Causas cardiacas
    - Miocardiopatía restrictiva
    - Pericarditis constrictiva
    - Insuficiencia cardiaca congestiva grave

Las causas de la hipertensión portal suelen subclasificarse como prehepáticas, intrahepáticas y poshepáticas **(cuadro 302-3)**. Las causas prehepáticas de la hipertensión portal son las que afectan al sistema venoso portal antes que entre en el hígado; incluyen trombosis de la vena porta y trombosis de la vena esplénica. Las causas poshepáticas comprenden las que afectan las venas hepáticas y el drenaje venoso del corazón; incluyen síndrome de Budd-Chiari, flebopatía obstructiva y congestión cardiaca crónica del lado derecho. Las causas intrahepáticas contribuyen a más de 95% de los casos de hipertensión portal y están representadas por las principales formas de la cirrosis. Las causas intrahepáticas de la hipertensión portal pueden subdividirse en presinusoidales, sinusoidales y postsinusoidales. Estas últimas comprenden flebopatía obstructiva, en tanto que las presinusoidales comprenden fibrosis hepática congénita y esquistosomosis. Las causas sinusoidales están relacionadas con la cirrosis por diversas causas.

La cirrosis es la causa más común de hipertensión portal en Estados Unidos y se encuentra hipertensión portal clínicamente significativa en >60% de los cirróticos. La obstrucción de la vena porta puede ser idiopática o presentarse junto con cirrosis o con infección, pancreatitis o traumatismo abdominal.

Los trastornos de la coagulación que pueden originar trombosis de la vena porta son policitemia verdadera; trombocitosis idiopática; deficiencias en proteína C, proteína S, antitrombina 3 y factor V de Leiden, así como anormalidades en el gen que regula la producción de protrombina. Algunos pacientes tienen un trastorno mieloproliferativo que no llega a producir síntomas.

Manifestaciones clínicas. Las tres principales complicaciones de la hipertensión portal son las várices gastroesofágicas con hemorragia, ascitis e hiperesplenismo. Por consiguiente, los pacientes pueden presentar hemorragia gastrointestinal alta causada por várices esofágicas o gástricas identificadas en el examen endoscópico, con la aparición de ascitis y edema periférico o esplenomegalia y plaquetopenia y leucopenia concomitantes en los estudios de laboratorio sistemáticos.

VÁRICES ESOFÁGICAS. En el último decenio se ha acostumbrado la detección sistemática de várices esofágicas en cirróticos conocidos por medio del examen endoscópico. Estos estudios de detección sistemática han demostrado que casi 33% de los pacientes con cirrosis confirmada en el examen histopatológico presentan várices. Aproximadamente 5 a 15% de los cirróticos por año desarrollan várices y se estima que gran parte de ellos presentarán várices durante su vida. Asimismo, se prevé que casi 33% de los pacientes con várices presentarán hemorragia. Diversos factores predicen el riesgo de hemorragia y entre ellos figuran la gravedad de la cirrosis (clase de Child); la intensidad de la presión en cuña de la vena hepática, el tamaño de las várices, la ubicación de las mismas y determinados estigmas endoscópicos, como signos de verdugones, manchas

hematocísticas, eritema difuso, color azulado, manchas de color rojo cereza o manchas blancas en pezón. Los pacientes con ascitis a tensión también tienen un mayor riesgo de hemorragia por várices.

Diagnóstico. En los cirróticos en quienes se realiza un seguimiento crónico, la aparición de hipertensión portal suele manifestarse por trombocitopenia, presentación de esplenomegalia o surgimiento de ascitis, encefalopatía o várices esofágicas con o sin hemorragia. En pacientes previamente no diagnosticados, cualesquiera de estas manifestaciones será motivo para la evaluación adicional a fin de determinar si existe hipertensión portal y hepatopatía. Las várices se identificarán por medio del examen endoscópico. Los estudios de imágenes abdominales, sean tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) o imágenes por resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI), son de utilidad para demostrar un hígado nodular y encontrar cambios de hipertensión portal con circulación colateral intraabdominal. Si es necesario se pueden realizar procedimientos de radiología intervencionista para determinar las presiones en cuña y libre de la vena hepática, las cuales permitirán el cálculo del gradiente de presión en cuña a presión libre, el cual es equivalente a la presión portal. El gradiente promedio normal de presiones en cuña libre es de 5 mmHg y los pacientes con un gradiente >12 mmHg corren el riesgo de hemorragia por várices.

Rx HEMORRAGIA POR VÁRICES

El tratamiento de la hemorragia por várices como una complicación de la hipertensión portal se divide en dos categorías principales: 1) profilaxis primaria y 2) prevención de la recidiva de la hemorragia una vez que se ha presentado una hemorragia por várices. La profilaxis primaria requiere de la detección sistemática por medio de endoscopia de todos los pacientes con cirrosis. Una vez que se identifican las várices con mayor riesgo de sangrar, se puede efectuar la profilaxis primaria a través del bloqueo adrenérgico beta selectivo por medio de la ligadura de las várices con bandas elásticas. Se han comunicado en la literatura múltiples ensayos clínicos comparativos con placebo sobre el propranolol o el nadolol. Los estudios más rigurosos fueron los que sólo incluyeron a los pacientes con un incremento significativo en las várices o con gradientes de presión de la vena hepática >12 mmHg. Los enfermos tratados con bloqueadores beta adrenérgicos tienen un menor riesgo de hemorragia por várices que los tratados con placebo en un periodo de uno y dos años de seguimiento. También hay una disminución en la mortalidad relacionada con la hemorragia por várices. Lamentablemente, la sobrevida global mejoró en sólo un estudio. Estudios adicionales han demostrado que el grado de reducción de la presión portal es una característica significativa para determinar el éxito del tratamiento. Por tanto, se ha sugerido que se puede recurrir a las mediciones repetidas de la presión de la vena hepática como guía para la farmacoterapia; sin embargo, esto tiene un costo demasiado alto. En diversos estudios se ha valorado la ligadura de las várices con bandas elásticas y la escleroterapia de las várices como métodos para efectuar la profilaxis primaria.

La ligadura endoscópica de las várices (*endoscopic variceal ligation*, EVL) ha alcanzado un nivel de éxito y comodidad entre la mayoría de los gastroenterólogos que atienden a pacientes con estas complicaciones de la hipertensión portal. Por consiguiente, es recomendable que los cirróticos que se someten a detección sistemática de hipertensión portal y se encuentran con várices de gran tamaño, reciban bloqueo adrenérgico beta o profilaxis primaria por medio de ligadura endoscópica de las várices.

El enfoque en los pacientes una vez que han presentado hemorragia por várices estriba primero en tratar la hemorragia aguda, que puede ser letal y después prevenir la hemorragia adicional. La prevención de la hemorragia adicional suele lograrse con la ligadura de las várices con banda elástica en forma repetida hasta que se obliteren las várices. El tratamiento de la hemorragia aguda requiere restitución de líquido y de productos hemáticos así como la prevención de la hemorragia subsiguiente con ligadura endoscópica de las várices.

El tratamiento de la hemorragia aguda por várices implica el empleo de vasoconstrictores, por lo general somatostatina u octreótido. La vasopresina se utilizó con anterioridad pero ya no suele emplearse. El taponamiento con globo (sonda de Sengstaken-Blakemore o sonda de Minnesota) se puede utilizar en pacientes que no se someten a tratamiento endoscópico inmediato o que requieren estabilización previa al tratamiento endoscópico. El control de la hemorragia se logra en la gran mayoría de los casos; sin embargo, la hemorragia recidiva en casi todos los pacientes si no se ha instaurado el tratamiento endoscópico definitivo. El octreótido, un vasoconstrictor esplácnico directo, se administra en dosificaciones de 50 a 100 μg/h en infusión continua. La cirugía endoscópica se utiliza como tratamiento de primera opción para controlar la hemorragia aguda. Algunos endoscopistas utilizan la escleroterapia como tratamiento inicial, sobre todo cuando la hemorragia es abundante. La ligadura de las várices con banda se utiliza para controlar la hemorragia aguda en >90% de los casos y se repetirá hasta que se haya logrado la obliteración de todas las várices. Cuando las várices esofágicas se extienden hacia la parte proximal del estómago, la ligadura con banda tiene menos éxito. En estas situaciones, cuando se aplique la hemorragia de las várices gástricas, se considerará la derivación portosistémica intrahepática transyugular (*transjugular intrahepatic portosystemic shunt*, TIPS). Con esta técnica se crea una derivación portosistémica por medio de un acceso percutáneo utilizando una endoprótesis metálica expansible, que se avanza bajo control angiográfico hasta las venas hepáticas y luego a través del parénquima hepático para crear un cortocircuito portocaval directo. Esto ofrece una alternativa al tratamiento quirúrgico de la descompresión aguda de la hipertensión portal. La encefalopatía puede presentarse hasta en 20% de los pacientes después de la TIPS y es muy problemática en pacientes de edad avanzada y en los que ya han tenido encefalopatía. La derivación portosistémica intrahepática transyugular se reservará para los individuos en quienes el tratamiento endoscópico o médico no da resultados o en aquellos que representan un riesgo quirúrgico elevado. A veces se utiliza como una medida transitoria mientras se realiza el trasplante. La transección esofágica quirúrgica es un procedimiento que raras veces se utiliza y que en general se acompaña de un pronóstico desfavorable.

PREVENCIÓN DE LA HEMORRAGIA RECIDIVANTE. **(Fig. 302-1.)** Una vez que los pacientes han presentado una hemorragia aguda y se han tratado satisfactoriamente, se prestará atención a la prevención de la hemorragia recidivante. Para esto suele requerirse una ligadura de las várices con banda elástica en forma repetida hasta que se obliteren las várices. El bloqueo adrenérgico beta confiere un beneficio complementario en los pacientes que se están sometiendo de manera recurrente a ligaduras de las várices con banda; sin embargo, una vez que se han obliterado las várices, disminuye la necesidad de bloqueo adrenérgico beta. Pese a la obliteración satisfactoria de las várices, muchos enfermos tendrán gastropatía hipertensiva portal que se complica con hemorragia. El bloqueo adrenérgico beta no selectivo es útil para prevenir la hemorragia adicional por gastropatía hipertensiva portal después que se han obliterado las várices.

El procedimiento de derivación portosistémica se realiza con menos frecuencia desde el advenimiento de la derivación portosistémica intrahepática transyugular; no obstante, este procedimiento se considerará en los pacientes con una función de síntesis hepática satisfactoria que podrían beneficiarse de una cirugía de descompresión portal.

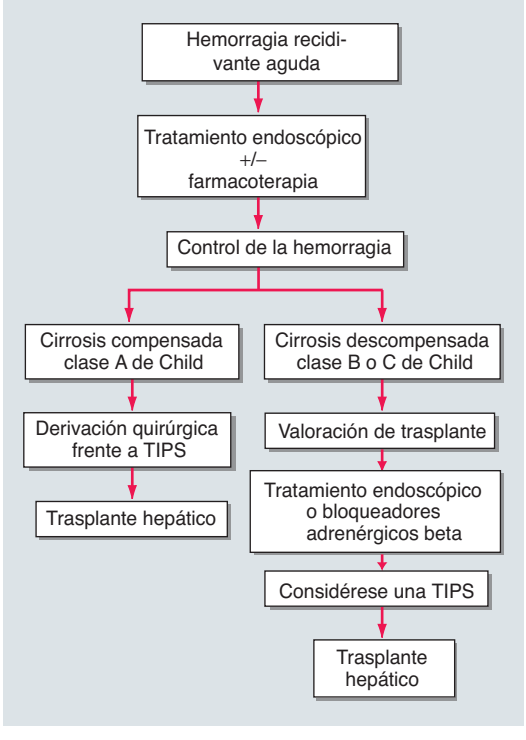

FIGURA 302-1. Tratamiento de la hemorragia recidivante por várices. Este algoritmo describe un enfoque al tratamiento de los pacientes con hemorragias recidivantes por várices esofágicas. El tratamiento inicial generalmente implica a la endoscopia a menudo complementada con farmacoterapia. Con el control de la hemorragia es necesario tomar la decisión respecto a si los pacientes deberán someterse a una derivación quirúrgica o a una TIPS (si corresponden a la clase A de Child) y considerarse para trasplante o si deberán someterse a una TIPS y considerarse para trasplante (si son clase B o C de Child). TIPS, derivación portosistémica intrahepática transyugular.

La esplenomegalia congestiva es común en pacientes con hipertensión portal. Las manifestaciones clínicas incluyen la presentación de esplenomegalia en la exploración física y la aparición de trombocitopenia y leucopenia en cirróticos. Algunos enfermos tendrán dolor abdominal importante en el cuadrante superior izquierdo o en el lado izquierdo a causa de la esplenomegalia con ingurgitación del bazo. La esplenomegalia por sí misma no suele requerir tratamiento específico, si bien la esplenectomía se puede realizar satisfactoriamente en circunstancias muy especiales.

El hiperesplenismo con la aparición de trombocitopenia es una manifestación común en los cirróticos y suele ser el primer signo de hipertensión portal.

ASCITIS

Definición. La ascitis es la acumulación de líquido en la cavidad peritoneal. Resulta sorprendente que con mucho la causa más común de ascitis es la hipertensión portal relacionada con cirrosis; sin embargo, habrá que recordar que también pueden concurrir las causas malignas o infecciosas de la ascitis y naturalmente la diferenciación cuidadosa de otras causas es importante en la asistencia al paciente.

Patogenia. La presencia de hipertensión portal contribuye a la aparición de ascitis en los cirróticos (fig. 302-2). Hay un incremento en la resistencia intrahepática, que produce un aumento en la presión portal, pero también hay vasodilatación del sistema arterial esplácnico, lo cual, a su vez, produce un aumento en la afluencia venosa portal. Estas dos anormalidades ocasionan un aumento en la producción de linfa esplácnica. Los factores vasodilatadores como el óxido nítrico son causa del efecto vasodilatador. Estos cambios hemodinámicos originan retención de sodio al desencadenar la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona y la aparición de hiperaldosteronismo. Los efectos renales de un aumento en la aldosterona que conduce a la retención de sodio también contribuyen a la aparición de la ascitis. La retención de sodio produce acumulación de líquido y expansión del volumen de líquido extracelular, lo cual conlleva la formación de edema periférico y ascitis. La retención de sodio es la consecuencia de la respuesta homeostática causada por el llenado insuficiente de la circulación arterial a consecuencia de la vasodilatación arterial en el lecho vascular esplácnico. Debido a que el líquido retenido constantemente se está filtrando fuera del compartimiento intravascular hacia la cavidad peritoneal, no se logra la sensación de llenado vascular y continúa el proceso. La hipoalbuminemia y la reducción en la presión oncótica plasmática también contribuyen a la difusión de líquido del compartimiento vascular hacia la cavidad peritoneal. La hipoalbuminemia se debe a una merma en la función sintética del hígado cirrótico.

Manifestaciones clínicas. Los pacientes típicamente advierten un incremento en el perímetro abdominal que a menudo se acompaña de la aparición de edema periférico. La aparición de ascitis suele ser insidiosa y es muy sorprendente que algunos enfermos esperen tanto tiempo y se distiendan tanto antes de buscar atención médica. Los pacientes por lo general tienen un mínimo de 1 a 2 L de líquido en el abdomen antes de percatarse que está aumentando su perímetro abdominal. Si el líquido ascítico es masivo se altera la función respiratoria y los individuos se quejan de disnea. También puede ocurrir hidrotórax hepático en estas circunstancias y contribuir a los síntomas respiratorios. Los pacientes con ascitis masiva a menudo están desnutridos y presentan emaciación muscular y fatiga y debilidad excesiva.

Diagnóstico. El diagnóstico de ascitis se realiza por medio de la exploración física y a menudo se complementa con los estudios de imágenes abdominales. Los pacientes tendrán flancos prominentes, pueden tener una onda líquida o presentar matidez cambiante. Esto se determina haciendo que los enfermos desde una posición supina se volteen sobre su lado izquierdo o derecho y observando el movimiento de la matidez con la percusión. Se pueden detectar grados sutiles de ascitis por medio de ecografía o tomografía computadorizada (CT). El hidrotórax hepático es más común en el lado derecho e implica una abertura en el diafragma con el flujo libre de líquido ascítico hacia la cavidad torácica.

Cuando los pacientes presentan ascitis por primera vez se recomienda llevar a cabo una paracentesis diagnóstica a fin de caracterizar el líquido. Esto incluirá la determinación del contenido de proteína total y de albúmina, recuentos eritrocíticos con cuenta diferencial y cultivos. En las condiciones apropiadas se determina la amilasa y se lleva a cabo el estudio citológico. En los cirróticos, la concentración de proteína del líquido ascítico es muy baja y la mayoría de los enfermos tienen una concentración de proteína en líquido ascítico <1 g/100 ml. La aparición del gradiente de albumina entre suero y ascitis (*serum ascites-to-albumin gradient*, SAAG) ha reemplazado a la descripción del líquido exudativo o trasudativo. Cuando el gradiente entre la concentración sérica de albúmina y la concentración de albúmina en líquido ascítico >1.1 g/100 ml, entonces la causa de la ascitis muy probablemente es la hipertensión portal; esto suele ser el caso en los cirróticos. Cuando el gradiente es <1.1 g/100 ml se considerarán las causas infecciosas o malignas de la ascitis. Si las concentraciones de proteína en líquido ascítico son muy bajas, los pacientes corren un mayor riesgo de desarrollar una peritonitis bacteriana espontánea (SBP). Una alta concentración de eritrocitos en el líquido ascítico significa una punción traumática, un cáncer hepatocelular o rotura de una várice epiploica. Cuando el valor absoluto de leucocitos polimorfonucleares >250 mm^3 se considerará la posibilidad de infección de líquido de ascitis. Se obtienen cultivos del líquido ascítico utilizando la inoculación de los medios de cultivo a la cabecera del enfermo.

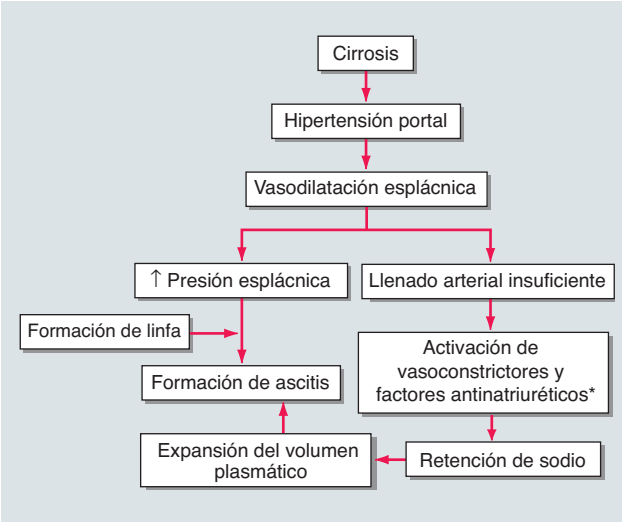

FIGURA 302-2. Aparición de la ascitis en la cirrosis. Este flujograma ilustra la importancia de la hipertensión portal con la vasodilatación esplácnica en la patogenia de la ascitis. *Factores antinatriuréticos incluyen el sistema renina-angiotensina-aldosterona y el sistema nervioso simpático.

℞ ASCITIS

Los pacientes con pequeños volúmenes de ascitis por lo general pueden tratarse con restricción de sodio de la dieta. Gran parte de las dietas promedio en Estados Unidos contienen 6 a 8 g de sodio por día y si los pacientes comen en restaurantes o en restaurantes de comida rápida, la cantidad de sodio de su dieta sobrepasa esta cantidad. Por consiguiente, es muy difícil que los enfermos modifiquen sus hábitos alimentarios para ingerir <2 g de sodio por día, que es la cantidad recomendable. Los pacientes a menudo se sorprenden de darse cuenta la cantidad de sodio que contiene la dieta estándar estadounidense y por consiguiente es importante hacerles llegar folletos didácticos. A menudo, una recomendación sencilla radica en consumir alimentos frescos o congelados, evitar alimentos enlatados o procesados, que por lo general se conservan con sodio. Cuando hay una cantidad moderada de ascitis, por lo general se requiere de diuréticos. Tradicionalmente, se inicia la espironolactona a dosis de 100 a 200 mg/día en una sola toma y se puede añadir furosemida a una dosis de 40 a 80 mg/día sobre todo en caso de edema periférico. En los enfermos que nunca antes han recibido diuréticos, la ineficacia de las dosificaciones antes mencionadas sugiere que no están cumpliendo con una dieta baja en sodio. Si se confirma el cumplimiento de la prescripción y no se está movilizando el líquido ascítico se aumenta la espironolactona a 400 a 600 mg/día y se incrementa la furosemida a 120 a 160 mg/día. Si todavía persiste la ascitis con estas dosificaciones de diuréticos en quienes cumplen con una dieta baja en sodio, entonces se considera que se trata de una *ascitis refractaria* y se contemplarán otros tratamientos como paracentesis repetidas de gran volumen o un procedimiento de derivación portosistémica intrahepática transyugular (fig. 302-3). Estudios recientes han demostrado que este procedimiento, si bien permite controlar la ascitis, no mejora la sobrevida en estos pacientes. Lamentablemente, la TIPS suele acompañarse de una mayor frecuencia de

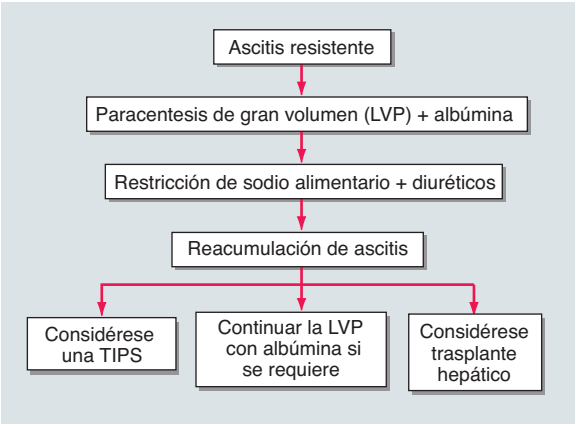

FIGURA 302-3. Tratamiento de la ascitis refractaria. De los pacientes que presentan hiperazoemia durante el curso de la administración de diuréticos en el tratamiento de su ascitis, algunos requerirán paracentesis de gran volumen (*large-volume paracentesis*, LVP) repetidas, algunos pueden considerarse para la derivación portosistémica intrahepática transyugular (TIPS) y en otros más el trasplante hepático sería una opción adecuada. Todas estas decisiones habrán de individualizarse.

encefalopatía hepática y debe considerarse cuidadosamente analizando cada caso. El pronóstico en los cirróticos con ascitis es desfavorable y algunos estudios han demostrado que menos de 50% de los pacientes sobreviven dos años después de iniciada la ascitis. Por consiguiente se considerará el trasplante hepático en los enfermos que comienzan con ascitis.

PERITONITIS BACTERIANA ESPONTÁNEA

La peritonitis bacteriana espontánea es una complicación común y grave de la ascitis que se caracteriza por infección espontánea del líquido ascítico sin un origen intraabdominal. En los cirróticos con ascitis tan grave que requieren hospitalización, la peritonitis bacteriana espontánea puede presentarse hasta en 30% de los individuos y conllevar una tasa de mortalidad intrahospitalaria de 25%. La translocación bacteriana es el supuesto mecanismo del desarrollo de peritonitis bacteriana espontánea y consiste en que la microflora intestinal atraviesa el intestino hacia los ganglios linfáticos mesentéricos y esto ocasiona bacteriemia y siembra bacteriana en el líquido ascítico. Los microorganismos más comunes son *Escherichia coli* y otras bacterias intestinales; sin embargo, también se encuentran bacterias grampositivas como *Streptococcus viridans, Staphylococcus aureus* y especies del género *Enterococcus.* Si se identifican más de dos microorganismos se considerará la peritonitis bacteriana secundaria debida a una víscera perforada. El diagnóstico de peritonitis bacteriana espontánea se establece cuando la muestra de líquido tiene una cuenta absoluta >250/mm^3. Se obtendrán cultivos a la cabecera del paciente cuando se obtenga líquido ascítico por medio de punción. Los enfermos con ascitis presentan fiebre, alteraciones en el estado mental, elevación en el recuento leucocítico y dolor o malestar abdominal o pueden no presentar alguna de estas manifestaciones. Por tanto, es necesario tener un alto grado de sospecha clínica y las punciones peritoneales son importantes para establecer el diagnóstico. El tratamiento es con una cefalosporina de segunda generación, de manera que la cefotaxima es el antibiótico que se utiliza con más frecuencia. En los pacientes con hemorragia por várices aumenta la frecuencia de peritonitis bacteriana espontánea y se recomienda la profilaxis cuando un enfermo presente hemorragia de la porción superior del aparato gastrointestinal. Asimismo, en los individuos que han tenido uno o varios episodios de peritonitis bacteriana espontánea y que se han recuperado, se utiliza la administración de antibióticos una vez por semana en caso de peritonitis bacteriana espontánea.

SÍNDROME HEPATORRENAL

El síndrome hepatorrenal (*hepatorenal syndrome*, HRS) es una forma de insuficiencia renal funcional sin patología renal que ocurre en casi 10% de los pacientes con cirrosis avanzada o insuficiencia hepática aguda. Se presentan alteraciones notables en la circulación renal arterial en los sujetos con el síndrome hepatorrenal; éstas incluyen un aumento en la resistencia vascular que se acompaña de una reducción en la resistencia vascular periférica. La causa de la vasoconstricción renal probablemente es multifactorial y no se ha dilucidado bien. El diagnóstico suele establecerse cuando hay una gran cantidad de ascitis en personas que tienen un aumento progresivo en la creatinina. El síndrome hepatorrenal tipo 1 se caracteriza por una alteración gradual en el funcionamiento renal y una disminución importante en la depuración de creatinina en una a dos semanas después de la presentación. El síndrome hepatorrenal tipo 2 se caracteriza por una disminución en la tasa de filtración glomerular y una elevación en la concentración sérica de creatinina, pero es muy estable y conlleva un mejor pronóstico que el síndrome hepatorrenal tipo 1.

El síndrome hepatorrenal suele presentarse en pacientes con ascitis resistente y requiere la exclusión de otras causas de insuficiencia renal aguda. Lamentablemente el tratamiento ha sido difícil y en el pasado se utilizaban dopamina o análogos de la prostaglandina como medicamentos vasodilatadores renales. Los estudios cuidadosamente realizados no han logrado demostrar un beneficio claro con estos enfoques terapéuticos. En la actualidad, los pacientes se tratan con midodrina, un agonista alfa, junto con octreótido y albúmina intravenosa. El mejor tratamiento para el síndrome hepatorrenal es el trasplante hepático; la recuperación del funcionamiento renal es típica en estas circunstancias. En los sujetos con el síndrome hepatorrenal tipo 1 o tipo 2, el pronóstico es desfavorable, a menos que se lleve a cabo el trasplante en un periodo breve.

ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA

La encefalopatía portosistémica es una complicación grave de la hepatopatía crónica y se define en términos generales como una alteración en el estado mental y en el funcionamiento cognitivo que se presenta en pacientes con insuficiencia hepática. En la lesión hepática aguda con insuficiencia hepática fulminante, la aparición de encefalopatía es un requisito para el diagnóstico de una insuficiencia fulminante. La encefalopatía es mucho más común en sujetos con hepatopatía crónica. Las neurotoxinas derivadas del intestino que no son eliminadas por el hígado debido a los cortocircuitos vasculares y la disminución en la masa hepática llegan al cerebro y ocasionan los síntomas que conocemos como encefalopatía hepática. Es típico encontrar elevadas las concentraciones de amoniaco en pacientes con encefalopatía hepática, pero la correlación entre la gravedad de la hepatopatía y la magnitud de elevación de las concentraciones de amoniaco a menudo no es satisfactoria y la mayoría de los hepatólogos no se basan en las concentraciones de amoniaco para establecer un diagnóstico. Otros compuestos y metabolitos que contribuyen a la aparición de encefalopatía incluyen algunos neurotransmisores falsos y mercaptanos.

Manifestaciones clínicas. En la insuficiencia hepática aguda, los cambios en el estado mental ocurren en un lapso de semanas a meses. Se observa edema cerebral en estos pacientes, con encefalopatía grave que se acompaña de edema de la sustancia gris. La herniación cerebral es una complicación temida del edema cerebral en la insuficiencia hepática aguda y el tratamiento tiene como propósito disminuir el edema con manitol y la administración prudente de líquidos intravenosos.

Los cirróticos a menudo presentan encefalopatía como resultado de fenómenos desencadenantes como hipopotasiemia, infección, un incremento en la carga de proteína alimentaria o trastornos electrolíticos. Los pacientes pueden estar confusos o mostrar un cambio en la personalidad. De hecho se muestran muy violentos y difíciles de tratar; como alternativa, pueden estar soñolientos y difíciles de estimular. Debido a que son tan comunes los episodios desencadenantes deben investigarse minuciosamente. Si los pacientes tienen ascitis se efectuará punción para descartar la infección. Se buscarán datos de hemorragia gastrointestinal y se hidratará en forma apropiada a los enfermos. Los electrólitos deben determinarse y las anormalidades corregirse. En los enfermos con encefalopatía, suele haber asterixis. Ésta se desencadena haciendo que el paciente extienda los brazos y doble las muñecas hacia atrás. Con esta maniobra, los pacientes con encefalopatía presentan asterixis, es decir, el movimiento súbito de la muñeca hacia delante. Para esto se requiere que los pacientes cooperen con el médico que los examina y obviamente no se puede realizar en pacientes con encefalopatía grave o que se encuentran en coma hepático.

El diagnóstico de encefalopatía hepática es clínico y requiere de un médico experimentado para reconocer y conjuntar todas las manifestaciones. A menudo cuando los pacientes tienen encefalopatía por primera vez, no se percatan de lo que ocurre, pero una vez que han pasado por la experiencia pueden identificar cuándo esto se está desarrollando y a menudo se automedican para modificar el desarrollo o el agravamiento de la encefalopatía.

℞ ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA

El tratamiento es multifactorial e incluye tratar los factores desencadenantes mencionados con anterioridad. A veces lo único que se requiere es la hidratación y la correc-

ción del desequilibrio electrolítico. Antiguamente, se consideraba la restricción de la proteína alimentaria en individuos con encefalopatía; sin embargo, se considera que la repercusión negativa de esta medida en la nutrición global supera el beneficio de tratar de la encefalopatía y por tanto no es recomendable. Puede obtenerse cierto beneficio con reemplazar la proteína animal con proteína vegetal en algunos pacientes con encefalopatía difícil de tratar. La parte fundamental del tratamiento de la encefalopatía, además de corregir los factores desencadenantes, es utilizar lactulosa, un disacárido no absorbible, que produce acidificación del medio colónico. Sobreviene catarsis, la cual contribuye al desarrollo de la encefalopatía. La meta del tratamiento con lactulosa es fomentar dos a tres deposiciones blandas por día. Se les pide a los pacientes que ajusten la cantidad de lactulosa que ingieren para lograr el efecto adecuado. Los antibióticos que no se absorben bien a menudo se utilizan como fármacos complementarios en pacientes que han tenido dificultades con la lactulosa. La administración de neomicina y metronidazol se ha empleado para reducir los efectos secundarios individuales de cada uno: la neomicina para la insuficiencia renal y la ototoxicidad y el metronidazol por la neuropatía periférica. En tiempos más recientes, la rifaximina ha sido muy eficaz para tratar la encefalopatía sin que se acompañe de los efectos secundarios conocidos del metronidazol o de la neomicina. La complementación con cinc a veces es útil en pacientes con encefalopatía y es relativamente inocua. La aparición de encefalopatía en enfermos con hepatopatía crónica es un signo de pronóstico desfavorable, pero puede tratarse en la mayor parte de los casos.

DESNUTRICIÓN EN LA CIRROSIS

Dado que el hígado interviene principalmente en la regulación del metabolismo proteínico y energético del organismo, no es de sorprender que los pacientes con hepatopatía avanzada suelan presentar desnutrición. Una vez que los enfermos presentan cirrosis, son más catabólicos y se metaboliza la proteína muscular. Existen múltiples factores que contribuyen a la desnutrición en la cirrosis, como la deficiente ingesta de alimentos, las alteraciones en la absorción intestinal de nutrimentos y los trastornos en el metabolismo de las proteínas. La complementación alimentaria en los cirróticos es útil para evitar el catabolismo.

ANORMALIDADES EN LA COAGULACIÓN

La coagulopatía se presenta en casi todos los cirróticos. Disminuye la síntesis de los factores de la coagulación y se altera la depuración de anticoagulantes. Además, es posible que ocurra trombocitopenia por el hiperesplenismo consecutivo a la hipertensión portal. Los factores de la coagulación dependientes de la vitamina K son los factores II, VII, IX y X. La vitamina K requiere excreción biliar para su absorción subsiguiente; por consiguiente, en los pacientes con síndromes colestásicos crónicos, a menudo disminuye la absorción de esta vitamina y su administración intravenosa o intramuscular puede corregir rápidamente esta anormalidad. Es más común que disminuya la síntesis de factores de la coagulación dependientes de la vitamina K debido a una disminución en la masa hepática y en estas circunstancias, la administración de vitamina K por vía parenteral no mejora los factores de la coagulación ni el tiempo de protrombina. La función plaquetaria suele ser anormal en pacientes con hepatopatía crónica, además de disminuir la concentración a consecuencia del hiperesplenismo.

OSTEOPATÍA EN LA CIRROSIS

La osteoporosis es común en pacientes con hepatopatía colestásica crónica debido a la absorción deficiente de vitamina D y a una disminución en la ingestión de calcio. La tasa de resorción ósea sobrepasa la de formación de hueso nuevo en los cirróticos y produce una pérdida de hueso. La absorciometría por rayos X de doble nivel de energía (*dual-energy X-ray absorptiometry*, DEXA) es un método útil para documentar osteoporosis u osteopenia en pacientes con hepatopatía crónica. Cuando una DEXA muestra disminución de la masa ósea, el tratamiento consistirá en administrar bisfosfonatos que son eficaces para inhibir la resorción de hueso y para el tratamiento de la osteoporosis.

ANORMALIDAES HEMATOLÓGICAS EN LA CIRROSIS

Existen múltiples manifestaciones hematológicas en la cirrosis, como anemia por diversas causas como hiperesplenismo, hemólisis, deficiencia de hierro y tal vez deficiencia de folato por desnutrición. La macrocitosis es una anormalidad común en la morfología eritrocítica que se observa en pacientes con hepatopatía crónica y puede verse neutropenia como resultado del hiperesplenismo.

LECTURAS ADICIONALES

Arroyo V, Colmenero J: Ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis: Pathophysiological basis of therapy and current management. J Hepatol 38: S69, 2003

Blei AT, Cordoba J: Hepatic encephalopathy. Am J Gastroenterol 96:1968, 2001

Cárdenas A, Arroyo V: Mechanisms of water and sodium retention in cirrhosis and the pathogenesis of ascites. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 17:607, 2003

de Franchis R: Updating consensus in portal hypertension: Report of the Baveno III Consensus Workshop on definitions, methodology, and therapeutic strategies in portal hypertension. J Hepatol 33:846, 2000

Fernandez J et al: Diagnosis, treatment, and prevention of spontaneous bacterial peritonitis. Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol 14:975, 2000

Gines P et al: Management of cirrhosis and ascites. N Engl J Med 350:1646, 2004

——— et al: Hyponatremia in cirrhosis: From pathogenesis to treatment. Hepatology 28:851, 1998

Halsted CH: Nutrition and alcoholic liver disease. Semin Liver Dis 24:289, 2004

Krowka MJ et al: Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension: A report of the multicenter liver transplant database. Liver Transpl 10:174, 2004

303 Enfermedades genéticas, metabólicas e infiltrantes que afectan al hígado

Bruce R. Bacon

Existen diversos trastornos hepáticos que encajan en las categorías de las enfermedades genéticas, metabólicas e infiltrantes. Algunos de los trastornos hereditarios son la hemocromatosis, la enfermedad de Wilson, la deficiencia de antitripsina α_1 (α_1AT) y la fibrosis quística. La hemocromatosis es el trastorno más común que afecta a poblaciones caucásicas y la susceptibilidad genética a la enfermedad se identifica en uno de cada 250 individuos. En los últimos 10 años, cada vez ha resultado más evidente que la esteatosis hepática no alcohólica (*nonalcoholic fatty liver disease*, NAFLD) es la causa más común de elevación de las enzimas hepáticas en la población estadounidense. Dada la epidemia de obesidad existente en Estados Unidos se estima que 20% de la población tiene anormalidades en las enzimas hepáticas a causa de la NAFLD y es posible que 30% padezcan esteatohepatitis no alcohólica (*nonalcoholic steatohepatitis*, NASH). Los trastornos infiltrantes del hígado son relativamente raros.

ENFERMEDADES HEPÁTICAS GENÉTICAS

Hemocromatosis hereditaria. La hemocromatosis hereditaria (HH) es un trastorno hereditario común que afecta el metabolismo del hierro (cap. 351). Nuestros conocimientos de la enfermedad y su expresión fenotípica se han modificado desde 1996 cuando se identificó el gen para HH, denominado *HFE*, lo cual permitió realizar análisis genéticos de las dos principales mutaciones (C282Y, H63D) que intervienen en la hemocromatosis hereditaria relacionada con la *HFE*. Ulteriormente se han identificado diversos genes/proteínas adicionales que intervienen en la regulación de la homeostasis del hierro, contribuyendo a un mejor conocimiento de la captación y la li-

CUADRO 303-1 CLASIFICACIÓN DE LOS SÍNDROMES DE HEMOCROMATOSIS

Hemocromatosis hereditaria (HH)
Relacionada con *HFE* (tipo 1)
C282Y/C282Y
C282Y/H63D
Otras mutaciones de *HFE*
No relacionada con *HFE*
HH juvenil
HJV-hemojuvelina (tipo 2a)
HAMP-hepcidina (tipo 2b)
HH relacionada con TfR2 (tipo 3)
HH relacionada con ferroportina (tipo 4)
Hemocromatosis africana
Hemocromatosis secundaria
Anemias por hemocromatosis
Hemocromatosis parenteral
Hepatopatía crónica
Diversos
Sobrecarga de hierro neonatal
Aceruloplasminemia
Atransferrinemia congénita

Nota: HJV, hemojuvelina; HAMP, hepcidina; TfR2, receptor 2 a la transferrina.

beración de este elemento por las células y la caracterización de las causas adicionales de la hemocromatosis (cuadro 303-1). Todos estos síndromes hereditarios producen una absorción inadecuadamente elevada de hierro en la mucosa gastrointestinal, lo que lleva al depósito excesivo de hierro en las células parenquimatosas de hígado, corazón, páncreas y otros órganos. Por último, el depósito parenquimatoso de hierro origina lesión celular e hística y la aparición de fibrosis e insuficiencia funcional. El hígado siempre es el principal sitio donde se deposita la mayor parte del exceso de hierro que se absorbe y este órgano siempre interviene en la hemocromatosis sintomática. Estudios recientes han demostrado la importancia central de la hepcidina, un péptido de 25 aminoácidos que interviene en la regulación de la captación de hierro por los enterocitos y del hierro liberado por las células reticuloendoteliales.

La mayoría de los pacientes con hemocromatosis hereditaria son asintomáticos; sin embargo, cuando presentan síntomas, a menudo no son específicos e incluyen debilidad, fatiga, letargia y adelgazamiento. Los síntomas relacionados con órganos específicos comprenden dolor abdominal, artralgias y síntomas y signos de hepatopatía crónica. Cada vez es más frecuente que la mayoría de los pacientes se identifiquen antes que tengan síntomas, ya sea a través de estudios familiares o por medio de los análisis para la detección sistemática de hierro. Diversos estudios de población prospectivos han demostrado que la homocigosidad C282Y se encuentra en casi uno de cada 250 individuos que descienden de personas originarias del norte de Europa y la frecuencia de heterocigotos se observa en casi uno de cada 10 individuos (cuadro 303-2). Cuando en los estudios sistemáticos de las clínicas de artritis o de diabetes se ha investigado específicamente la hemocromatosis hereditaria, se han identificado casos antes no diagnosticados, a menudo para la sorpresa del clínico. Estos estudios ponen de manifiesto la necesidad de considerar este padecimiento en pacientes con síntomas y signos que se presentan en la hemocromatosis hereditaria documentada. En series más antiguas de enfermos con hemocromatosis hereditaria, cuando se identificaba a los sujetos por los síntomas o por los datos objetivos de la enfermedad, las mujeres típicamente se presentaban unos 10 años después que los varones y con una frecuencia casi 10 veces mayor en los varones que en las mujeres, tal vez por el efecto "protector" de la hemorragia menstrual y la pérdida de hierro durante el embarazo.

En tiempos más recientes, en los que se han identificado mayores proporciones de pacientes por medio de los análisis sanguíneos para la detección sistemática o con los estudios de detección familiar, la edad a la que se establece el diagnóstico en las mujeres se encontró más o menos equivalente a la de los varones y el número que se identificó de éstos fue más o menos equivalente al de las mujeres.

Ante la presencia de estudios de hierro en suero anormales, no hay que esperar a que se presenten síntomas o datos típicos de la hemocromatosis hereditaria antes de considerar el diagnóstico. Sin embargo, una vez sospechado éste, ya sea por estudios anormales en la detección de hierro, en el contexto de estudios de alguna familia, en un paciente con un estudio genético anormal o en la evaluación de un enfermo con alguno de los síntomas o datos clínicos, típicos, el diagnóstico definitivo es relativamente simple. Se deben obtener los valores de saturación de transferrina en ayuno [hierro sérico dividido entre la capacidad total de fijación de hierro (*total iron-binding capacity,* TIBC) o transferrina, por 100%] y las concentraciones de ferritina. Ambos se encuentran elevados en pacientes sintomáticos. Hay que recordar que la ferritina es un reactivo de fase aguda y puede aumentar en otros trastornos inflamatorios diversos, como artritis reumatoide o en diversas enfermedades neoplásicas, como linfoma u otras neoplasias malignas. Asimismo, la ferritina sérica se encuentra elevada en la mayoría de los pacientes con NASH, aun cuando no haya hemocromatosis.

En la actualidad, si los pacientes tienen una elevación en la saturación de transferrina o en la concentración de ferritina, se llevarán a cabo pruebas genéticas; si son homocigotos C282Y o heterocigotos compuestos (C282Y/H63D) se confirma el diagnóstico. Si la ferritina tiene valores de más de 1 000 µg/L se considerará al paciente para biopsia hepática, ya que es más frecuente la fibrosis avanzada en estos individuos. Cuando se lleva a cabo una biopsia hepática se encuentra depósito de hierro en una distribución periférica con un gradiente periportal a pericentral; se detecta hierro predominantemente en células parenquimatosas y las células de Kupffer se encuentran ilesas.

℞ HEMOCROMATOSIS HEREDITARIA

El tratamiento de la hemocromatosis hereditaria es relativamente simple y consiste en flebotomías semanales para reducir las reservas de hierro, sabiendo que cada unidad de sangre contiene 250 mg de hierro. Si se diagnostica y se trata a los pacientes antes que presenten fibrosis hepática, se podrán evitar todas las complicaciones de la enfermedad. Es necesaria la flebotomía de mantenimiento en gran parte de los afectados y por lo general se logra extrayendo una unidad de sangre cada dos a tres meses. Es necesario llevar a cabo estudios de la familia los cuales consisten en saturación de transferrina, ferritina y pruebas genéticas que se ofrecen a todos los pacientes de primer grado.

Enfermedad de Wilson. La enfermedad de Wilson es un trastorno hereditario de la homeostasis del cobre descrito inicialmente en 1912 (cap. 354). El gen de la enfermedad de Wilson se identificó en 1993 con la identificación de *ATP7B.* Esta trifosfatasa de adenosina (*adenosine triphosphatase*, ATPasa) tipo P interviene en el transporte del cobre y es necesaria para la extracción del cobre desde el hepatocito. Por consiguiente, en los pacientes con mutaciones del gen de *ATP7B,* el cobre es retenido en el hígado, lo cual lleva a un mayor almacenamiento de cobre y finalmente hepatopatía consecutiva. Si bien la hemocromatosis se encuentra en uno de cada 250 individuos, la enfermedad de Wilson es mucho menos común, observándose en uno de cada 30 000 individuos.

La presentación clínica de la enfermedad de Wilson es variable e incluye hepatitis crónica, esteatosis hepática y cirrosis en adolescentes y adultos jóvenes. Las manifestaciones neurológicas indican que existe enfermedad hepática e incluyen trastornos del lenguaje y diversas alteraciones en el movimiento. El diagnóstico comprende la demostración de una concentración reducida de ceruloplasmina, un aumento en la excreción urinaria de cobre, la presentación de anillos de Kayser-Fleischer en la córnea de los ojos y una elevación en la concentración hepática de cobre, en el contexto clínico apropiado. Si bien las pruebas genéticas son de utilidad para establecer el diagnóstico de hemocromatosis es difícil el diagnóstico genético de enfermedad de Wilson en virtud de que se han descrito más de 200 mutaciones

CUADRO 303-2 PREVALENCIA DE HOMOCIGOTOS C282Y SIN HEMOCROMATOSIS EN ESTUDIOS PARA LA DETECCIÓN SISTEMÁTICA DE LA POBLACIÓN

Muestra de población	País	*n*	Prevalencia de homocigotos	Homocigotos C282Y con una ferritina normal, %
Registro electoral	Nueva Zelanda	1 064	1 en 213	40
Atención primaria	Estados Unidos	1 653	1 en 276	50
Encuesta epidemiológica	Australia	3 011	1 en 188	25
Donadores de sangre	Canadá	4 211	1 en 327	81
Público general	Estados Unidos	41 038	1 en 270	33
Atención primaria	Norteamérica	44 082	1 en 277	25
		Total: 95 059	**Promedio:** 1 en 250	42

en el gen de *ATP7B* con diferentes grados de frecuencia y penetración en determinadas poblaciones.

℞ ENFERMEDAD DE WILSON

El tratamiento consiste en administrar medicamentos para la quelación del cobre como D-penicilamina y trientina. También se ha comprobado la utilidad del cinc, el cual compite con la absorción del cobre en el intestino e induce a la formación de una metalotioneína en el intestino que luego secuestra cobre. El tratamiento médico es de por vida y suelen presentarse recaídas graves que desencadenan insuficiencia hepática y muerte cuando se suspende el tratamiento. El trasplante hepático es curativo con respecto al defecto metabólico subyacente y restablece el fenotipo normal con relación a la homeostasis del cobre.

Deficiencia de antitripsina α_1. La deficiencia de α_1AT fue descrita inicialmente a finales del decenio de 1960 en pacientes con neumopatía grave. Poco después se descubrió que era una causa de hepatopatía neonatal y en la actualidad se sabe que es causa de enfermedad hepática en la lactancia, en las primeras etapas de la infancia, en la adolescencia y en los adultos. La historia natural de la hepatopatía en la deficiencia de α_1AT es muy variable. Muchos individuos con el genotipo ZZ nunca presentan la enfermedad durante toda su vida. La deficiencia de α_1AT se pone de manifiesto en los adultos debido a la detección sistemática de enfermedades hepáticas en individuos que presentan anormalidades en las pruebas de funcionamiento hepático. El único indicio del diagnóstico es la neumopatía concomitante a una edad relativamente joven o un antecedente familiar de hepatopatía o neumopatía o de ambas a la vez. El diagnóstico se establece determinando una concentración sérica reducida de α_1AT y también por medio de la determinación del genotipo α_1AT. El genotipo ZZ se encontró en casi uno de cada 2 000 individuos; sin embargo, hay que recordar que la hepatopatía puede encontrarse en personas con el genotipo SZ y en ocasiones en aquellos con el genotipo MZ. La biopsia hepática en una enfermedad por α_1AT muestra en la periferia del lóbulo hepático los típicos glóbulos resistentes a la diastasa que son positivos para el ácido peryódico de Schiff (*periodic acid-Schiff*, PAS).

℞ DEFICIENCIA DE ANTITRIPSINA α_1

El tratamiento de la α_1AT no es específico y consiste en medidas de apoyo. El trasplante hepático logra la curación. Se ha utilizado AT recombinante administrada por vía intravenosa en pacientes con neumopatía crónica debida a deficiencia de α_1AT pero no se obtiene beneficio en pacientes con hepatopatía por antitripsina α_1.

Fibrosis quística. La fibrosis quística (*cystic fibrosis*, CF) también debe considerarse como una forma hereditaria de hepatopatía crónica, si bien las principales manifestaciones de la CF incluyen neumopatía crónica e insuficiencia pancreática (cap. 253). Un pequeño porcentaje de los pacientes con CF que sobreviven a la adultez tienen un tipo de fibrosis biliar que se caracteriza por anormalidades colestásicas en las enzimas hepáticas y el desarrollo de hepatopatía crónica. El ácido ursodesoxicólico en ocasiones es útil para mejorar las anormalidades en las pruebas hepáticas y para reducir los síntomas. La enfermedad es de evolución lenta.

ENFERMEDADES HEPÁTICAS METABÓLICAS

Esteatosis hepática no alcohólica. La NAFLD fue descrita inicialmente en el decenio de 1950 cuando se caracterizó la esteatosis en un grupo de pacientes obesos. En 1980, Ludwig *et al*., en la Clínica Mayo, describieron 20 enfermos obesos, diabéticos, no alcohólicos que tuvieron datos similares en la biopsia hepática a los de individuos con hepatopatía alcohólica y se introdujo el término esteatohepatitis no alcohólica. La prevalencia de NAFLD en Estados Unidos y en Europa fluctúa entre 14 y 20%. Esta mayor prevalencia tiene una relación directa con la epidemia de obesidad que se observa en estas poblaciones. En Estados Unidos se considera que la NASH se presenta en casi 3% de la población general y la fibrosis debida a NASH se presenta en >40% de los pacientes con obesidad importante. La gama de trastornos que constituyen la NAFLD incluye esteatosis hepática simple, que con el tiempo evoluciona a la NASH y la aparición subsiguiente de fibrosis y cirrosis. En el cuadro 303-3 se enumeran las causas de esteatosis macrovesicular. En la actualidad se sabe que muchos pacientes con fibrosis "criptógena" hasta ahora identificados tienen de hecho enfermedad hepática con base en la NASH y la esteatosis se resuelve una vez que los pacientes experimentan catabolismo a consecuencia de la fibrosis.

CUADRO 303-3 CAUSAS DE ESTEATOSIS MICROVESICULAR

Resistencia a la insulina, hiperinsulinemia
Obesidad centrípeta
Diabetes tipo 2
Medicamentos
Glucocorticoides
Estrógenos
Tamoxifén
Amiodarona
Nutricional
Inanición
Deficiencia de proteína (kwashiorkor)
Deficiencia de colina
Enfermedades hepáticas
Enfermedad de Wilson
Hepatitis crónica C: genotipo 3
Cirrosis infantil de los indios
Derivación yeyunoileal

La mayoría de los enfermos que acuden a atención médica con NAFLD se identifican como resultado del descubrimiento incidental de las enzimas hepáticas elevadas (aminotransferasa de alanina [*alanine aminotransferase*, ALT], aminotransferasa de aspartato [*aspartate aminotransferase*, AST]). Cuando los pacientes manifiestan síntomas, éstos incluyen fatiga o un malestar vago en el cuadrante superior derecho. La ALT en general está más elevada que la AST y las aminotransferasas sólo presentan una elevación leve (uno y medio a dos tantos del límite superior normal). Estudios recientes han demostrado que muchos pacientes tienen NASH avanzada e incluso cirrosis debida a NASH de manera que las enzimas hepáticas normales indican que la prevalencia de la enfermedad puede incluso ser mayor que lo sospechado con anterioridad. La NASH a menudo se presenta junto con otros componentes del síndrome metabólico (hipertensión, diabetes mellitus, elevación de los lípidos y obesidad), considerándose la NAFLD la manifestación hepática de este síndrome (cap. 236). La resistencia a la insulina es el vínculo fundamental entre los diversos trastornos y múltiples estudios han demostrado que prácticamente todos los pacientes con NASH muestran resistencia a la insulina. Se observan valores de ferritina anormales en casi 50% de los individuos con NASH y una elevación en la concentración de ferritina es un indicador de resistencia a la insulina en la esteatohepatitis no alcohólica.

Para el diagnóstico de NAFLD se requiere investigar con cuidado los antecedentes para determinar la cantidad de alcohol que se consume. La mayoría de los investigadores en el campo de la esteatosis hepática considera que es obligatorio el consumo <20 g/día de alcohol para excluir esteatosis hepática alcohólica. Asimismo se llevarán a cabo estudios de laboratorio para identificar hepatitis B y C, análisis de hierro y exámenes serológicos autoinmunitarios. Los estudios de imágenes permiten demostrar las manifestaciones características de la esteatosis hepática, pero el diagnóstico final de esteatosis hepática o NASH requiere biopsia hepática. La biopsia hepática muestra esteatosis macrovesicular característica y en ocasiones se identifica grasa en microvesículas. Se encuentra un infiltrado inflamatorio mixto con una distribución lobular. Las características histológicas de la NASH son muy similares a las observadas en la hepatopatía alcohólica; puede observarse hialina de Mallory en ambos trastornos, si bien el número de hepatocitos que contienen hialina de Mallory a menudo es mayor en la hepatopatía alcohólica que en la NASH. La fibrosis que ocurre en esta última tiene una distribución perivenular y perisinusoidal característica. La mayoría de los estudios demuestra que hasta 30 a 40% de los pacientes con NASH presentan fibrosis avanzada, identificándose cirrosis en 10 a 15% de los individuos. Cada vez se identifica más pacientes con cirrosis criptógena que muy probablemente tuvieron NASH por decenios. Estos enfermos presentan insuficiencia hepática y requieren trasplante hepático y algunos evolucionan hacia el cáncer hepatocelular.

℞ ESTEATOSIS HEPÁTICA NO ALCOHÓLICA

La parte fundamental del tratamiento de la esteatosis hepática es la reducción de peso y el ejercicio, que a menudo es difícil de lograr en este grupo de pacientes. Como un auxiliar para la reducción de peso, el orlistat, que es un inhibidor reversible de la lipasa gástrica y pancreática, ha logrado un pequeño decremento en el peso corporal y por lo general es muy bien tolerado. Se han utilizado los procedimientos de cirugía bariátrica y sus resultados son muy favorables, pero desde luego son una medida relativamente

drástica para inducir la reducción de peso. Estudios recientes se han enfocado a la presentación de la resistencia a la insulina como centro de los mecanismos fisiopatológicos de la NAFLD. Los medicamentos derivados de la tiazolidinediona son inhibidores del receptor gamma activador proliferador de peroxisoma (*peroxisome proliferator activated receptor,* PPAR), que mejoran la sensibilidad a la insulina en el adipocito y en el músculo esquelético al regular por incremento de cinasas de proteína específicas que intervienen disminuyendo la síntesis de ácidos grasos. En la actualidad se dispone de dos medicamentos (la pioglitazona y la rosiglitazona) y se están valorando como opciones terapéuticas potenciales en el tratamiento de la NASH. También se han empleado antioxidantes y estudios a pequeña escala han demostrado un beneficio con la vitamina E complementaria. Está demostrado que el tratamiento de la hiperlipidemia con fármacos del tipo de las estatinas mejora las enzimas hepáticas, pero no se han valorado sus efectos en el aspecto histológico. Se ha utilizado el ácido ursodesoxicólico y mejora las enzimas hepáticas en pacientes con múltiples hepatopatías, pero no ha sido de utilidad definida en la esteatosis hepática. En la actualidad, las medidas habrán de enfocarse a motivar a los pacientes con NAFLD para que adelgacen.

Lipidosis. Hay una serie de lipidosis que afectan al hígado, algunas de las cuales son trastornos hereditarios como de la enfermedad de Gaucher y la enfermedad de Niemann-Pick (cap. 356). Otros trastornos raros incluyen abetalipoproteinemia, enfermedad de Tangier, enfermedad de Fabry e hiperlipoproteinemia tipos I y V. La hepatomegalia se presenta a causa de un aumento en el depósito de grasas y se encuentra un incremento de glucógeno en el hígado.

Porfirias. Las porfirias representan un grupo de trastornos metabólicos en los cuales hay defectos en la biosíntesis del grupo hemo, necesario para la incorporación de múltiples hemoproteínas como hemoglobina, mioglobina, catalasa y los citocromos (cap. 352). Las porfirias pueden presentarse como enfermedades agudas o crónicas y el trastorno agudo produce ataques recidivantes de dolor abdominal, en tanto que los trastornos crónicos se caracterizan por lesiones cutáneas dolorosas. La porfiria cutánea tardía (PCT) es la porfiria más frecuente. Los pacientes presentan lesiones vesiculares características en zonas de la piel expuestas al sol, principalmente el dorso de las manos, los vértices de las orejas o los carrillos. Alrededor de 40% de los enfermos de PCT presentan mutaciones en el gen de la hemocromatosis (*HFE*) y casi 50% aquejan hepatitis C; por consiguiente, los estudios del hierro y el análisis de la mutación de *HFE* al igual que los análisis de hepatitis C habrán de considerarse en todos los pacientes con porfiria cutánea tardía, la cual también se relaciona con un exceso de consumo de alcohol y algunos medicamentos, muy notablemente estrógenos.

Rx PORFIRIAS

El aspecto fundamental del tratamiento de la PCT es la reducción de hierro por medio de flebotomía terapéutica, que da resultado para resolver las lesiones cutáneas en la mayoría de los pacientes. Si se presenta hepatitis C, también se debe tratar. La porfiria intermitente aguda se manifiesta por dolor abdominal y el diagnóstico se establece evitando determinados factores desencadenantes como la inanición o algunas dietas. Se ha utilizado para tratamiento el hemo de la hematina por vía intravenosa.

TRASTORNOS INFILTRANTES

Amiloidosis. La amiloidosis es una tesaurosis metabólica que origina el depósito de proteínas insolubles que tienen plegamiento anómalo y que se ensamblan y luego se depositan en diversos tejidos (cap. 324). La amiloidosis se divide en dos tipos, primaria y secundaria, dependiendo de los conceptos amplios de la asociación a mieloma (primario) o enfermedades inflamatorias crónicas (secundarias). La enfermedad en general se considera rara, aunque es más común en determinados estados patológicos o en algunas poblaciones. Por ejemplo, cuando se relaciona con fiebre mediterránea familiar, se observa con una elevada frecuencia en judíos sefarditas y en armenios que viven en Armenia y con menos frecuencia en judíos asquenazíes, turcos y árabes. La amiloidosis a menudo afecta a pacientes que sufren de tuberculosis y lepra y se diagnostica hasta en 10 a 15% o más de los pacientes con espondilitis anquilosante, artritis reumatoide o enfermedad de Crohn. En una serie de casos de patología quirúrgica se encontró amiloide en <1% de los casos. El hígado suele resultar afectado en individuos con amiloidosis generalizada, pero a menudo no resulta clínicamente evidente y sólo se documenta en la necropsia. Los datos patológicos en el hígado incluyen positividad con la tinción histoquímica rojo del Congo, observándose una birrefringencia de color verde manzana bajo la luz polarizante.

Granulomas. Los granulomas a menudo se encuentran en el hígado al evaluar a los pacientes por anormalidades en las enzimas hepáticas colestáticas. Pueden verse granulomas en la cirrosis biliar primaria, pero hay otros datos clínicos y de laboratorio característicos que permiten un diagnóstico definitivo de este trastorno. La infiltración granulomatosa también se observa como la principal manifestación hepática de la sarcoidosis y ésta es la presentación más común de los granulomas hepáticos (cap. 322). La gran mayoría de estos enfermos no requiere tratamiento específico, a no ser por lo que normalmente se utilizaría para el tratamiento de la sarcoidosis. Sin embargo, un pequeño subgrupo presenta una reacción desmoplástica muy molesta, con un incremento importante en la fibrosis, que puede evolucionar a la cirrosis y a la insuficiencia hepática. Estos pacientes requieren tratamiento inmunosupresor y pueden requerir trasplante hepático. En los enfermos con granulomas hepáticos no relacionados con sarcoidosis, raras veces es necesario el tratamiento.

Para el diagnóstico se necesita la biopsia hepática y es importante establecerlo de manera que se pueda identificar con cuidado una causa de la elevación en las enzimas hepáticas. Algunos medicamentos ocasionan infiltración granulomatosa del hígado, de los cuales el más notable es el alopurinol.

Linfoma. La afección hepática por linfoma a veces consiste en tumoraciones voluminosas pero también puede ser un trastorno infiltrante difícil de diagnosticar que no muestra algún dato característico en los estudios de imágenes abdominales (cap. 105). Los pacientes presentan hepatopatía grave, ictericia, hipoalbuminemia, elevación leve a moderada en las aminotransferasas y una elevación en la fosfatasa alcalina.

Se requiere biopsia hepática para el diagnóstico y se considerará cuando las pruebas sanguíneas sistemáticas no permiten establecer un diagnóstico de la disfunción hepática.

LECTURAS ADICIONALES

Ala A, Schilsky ML: Wilson disease: Pathophysiology, diagnosis, treatment, and screening. Clin Liver Dis 8:787, 2004

Fleming R, Bacon BR: Orchestration of iron homeostasis. N Eng J Med 352:1741, 2005

Harrison SA, Neuschwander-Tetri BA: Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. Clin Liver Dis 8:861, 2004

O'Neill J, Powell L: Clinical aspects of hemochromatosis. Semin Liver Dis 25:381, 2005

Perlmutter DH: Alpha-1-antitrypsin deficiency: Diagnosis and treatment. Clin Liver Dis 8:839, 2004

304 Trasplante hepático

Jules L. Dienstag, Raymond T. Chung

El trasplante hepático, que es la sustitución del hígado original (natural) enfermo por un órgano sano (aloinjerto), ha progresado desde ser un procedimiento experimental que se realizaba en individuos muy graves, hasta una técnica que salva la vida y que se realiza mucho antes de llegar a la hepatopatía terminal. La estrategia más avanzada técnicamente y la preferida es el *trasplante ortotópico*, en que se extrae el órgano original y se coloca el órgano donado, en el mismo sitio anatómico. Practicado inicialmente en el decenio de 1960 por Starzl en la Universidad de Colorado y más tarde en la Universidad de Pittsburgh y por Calne en Cambridge, Inglaterra, el trasplante hepático se realiza de manera rutinaria en todo el mundo. Los buenos resultados, medidos por la supervivencia anual, han mejorado de alrededor de 30% en el decenio de 1970 a casi 90% hoy en día. Estas mayores posibilidades de prolongar la vida, que se comenzaron a observar en los comienzos del decenio de 1980, fueron consecuencia de refinamientos en la técnica operatoria, mejoría en la obtención y conservación de órganos, progresos en

la terapia inmunosupresora y quizá de mayor trascendencia, la selección del paciente y el momento de la cirugía. A pesar de la morbilidad y la mortalidad perioperatorias y de los aspectos técnicos y asistenciales del método y sus costos, el trasplante de hígado se ha vuelto el procedimiento de elección en individuos escogidos cuya hepatopatía aguda o crónica es progresiva y letal y que no mejora con tratamiento médico. Con base en el nivel actual de buenos resultados logrados, cada año aumenta el número de trasplantes de hígado; en 2005, en Estados Unidos unos 6 000 pacientes recibieron aloinjertos de hígado. Aun así, es todavía mayor la demanda de estas glándulas que su disponibilidad; en el mismo periodo mencionado y en ese país, >17 000 personas quedaron en la lista de espera de un hígado donado. En reacción a esta escasez de órganos, muchos centros de trasplante han comenzado a complementar el injerto de hígado obtenido de cadáver con el injerto de un órgano de donante vivo.

INDICACIONES

Los posibles candidatos para recibir un trasplante hepático son niños y adultos que, en ausencia de contraindicaciones (véase más adelante en este capítulo), sufren una enfermedad hepática grave e irreversible para la que no hay o se han agotado los tratamientos médicos y quirúrgicos alternativos. *El momento de realizar la cirugía es de importancia fundamental.* De hecho, se considera que el perfeccionamiento de los criterios de selección de los pacientes y de programación de la cirugía contribuyó más al aumento de los éxitos del trasplante hepático en el decenio de 1980 que el conjunto de importantes avances técnicos e inmunológicos logrados. Aunque la enfermedad debe estar avanzada y haya que dar oportunidad a que se produzca su estabilización o mejoría, de modo espontáneo o inducido por el tratamiento, el trasplante debe realizarse lo suficientemente pronto para que el procedimiento quirúrgico tenga probabilidades de éxito. Lo ideal es considerar el trasplante en pacientes con enfermedad hepática avanzada que sufran o hayan sufrido una descompensación hepática que ponga o haya puesto en riesgo su vida o cuya calidad de vida se haya degradado a niveles inaceptables. Aunque los pacientes con cirrosis bien compensada pueden vivir muchos años, un gran número de enfermos con hepatopatías crónicas casi estables padecen una enfermedad mucho más avanzada de lo que parece. Como se señala más adelante, cuanto mejor sea la situación del paciente antes del trasplante, tanto mayores serán las posibilidades de éxito. La decisión sobre *cuándo* trasplantar es complicada y requiere la valoración conjunta de un equipo experimentado de hepatólogos, cirujanos de trasplantes, anestesistas y especialistas en tratamientos de sostén, por no mencionar la necesidad de disponer de un consentimiento bien informado del paciente y de su familia.

TRASPLANTE EN NIÑOS

Las indicaciones del trasplante en la infancia se reseñan en el **cuadro 304-1**. La más frecuente es la *atresia biliar*. Los *trastornos hereditarios o genéticos del metabolismo* asociados con insuficiencia hepática constituyen otra indicación importante de trasplante en niños y adolescentes. En la enfermedad de Crigler-Najjar de tipo I y en determinados trastornos hereditarios del ciclo de la urea o del metabolismo de los aminoácidos o del par lactato-piruvato, el trasplante puede ser el único modo de prevenir el deterioro progresivo de la función del sistema nervioso central (SNC), a pesar de que el hígado original sea estructuralmente normal. El trasplante combinado de hígado y corazón ha conseguido mejorías espectaculares de la función cardiaca y de las concentraciones de colesterol en niños con hipercolesterolemia homocigótica familiar; se ha realizado con éxito el trasplante combinado de hígado y riñón en pacientes con hiperoxaluria primaria tipo I. En hemofílicos con hepatitis secundaria a transfusiones e insuficiencia hepática, el trasplante hepático ha tenido como consecuencia la normalización de la síntesis de factor VIII.

CUADRO 304-1 INDICACIONES DEL TRASPLANTE HEPÁTICO

Niños	Adultos
Atresia biliar	Cirrosis biliar primaria
Hepatitis neonatal	Cirrosis biliar secundaria
Fibrosis hepática congénita	Colangitis esclerosante primaria
Enfermedad de Alagille[a]	Hepatitis autoinmunitaria
Enfermedad de Byler[b]	Enfermedad de Caroli[c]
Déficit de antitripsina α_1	Cirrosis criptógena
Trastornos congénitos del metabolismo	Hepatitis crónica con cirrosis
Enfermedad de Wilson	Trombosis de las venas suprahepáticas
Tirosinemia	Hepatitis fulminante
Enfermedades por depósito de glucógeno	Cirrosis alcohólica
Enfermedades por depósito lisosómico	Hepatitis vírica crónica
Protoporfiria	Tumores malignos hepatocelulares primarios
Enfermedad de Crigler-Najjar de tipo I	Adenomas hepáticos
Hipercolesterolemia familiar	Esteatohepatitis no alcohólica
Hiperoxaluria primaria tipo I	Polineuropatía amiloide familiar
Hemofilia	

[a] Displasia arteriohepática con escasez de conductos biliares y malformaciones congénitas, como estenosis pulmonar.
[b] Colestasis intrahepática, insuficiencia hepática progresiva, retraso mental y del crecimiento.
[c] Dilataciones quísticas múltiples en los conductos biliares intrahepáticos.

TRASPLANTE EN ADULTOS

El trasplante hepático está indicado en las *cirrosis avanzadas* de cualquier etiología (cuadro 304-1). En la *colangitis esclerosante* y en la *enfermedad de Caroli* (múltiples dilataciones quísticas del árbol biliar intrahepático), las infecciones y sepsis recurrentes, debidas a la obstrucción fibrótica o inflamatoria de las vías biliares, pueden ser una indicación de trasplante. Dado que la cirugía previa en la vía biliar puede dificultar el trasplante hepático y constituir una contraindicación relativa de esta intervención, la derivación quirúrgica de las vías biliares ha quedado proscrita en los pacientes con colangitis esclerosante. En los pacientes sometidos a trasplante por *trombosis de las venas suprahepáticas* (*síndrome de Budd-Chiari*), es esencial establecer un tratamiento anticoagulante en el posoperatorio; los trastornos mieloproliferativos subyacentes deben ser tratados con anterioridad, pero no contraindican el trasplante hepático. Los pacientes con hepatitis fulminante son candidatos a recibir un trasplante hepático si se obtiene un órgano con rapidez, antes de que se establezcan complicaciones que amenacen la vida, incluido el edema cerebral. Los candidatos más frecuentes para trasplante de hígado son los sujetos con *cirrosis alcohólica*, *hepatitis vírica crónica* y *cánceres hepatocelulares primarios*. Las tres categorías son consideradas como de riesgo alto, pero es posible plantear y realizar el trasplante en sujetos perfectamente escogidos y las indicaciones más comunes para hacerlo son en la actualidad la hepatitis C crónica y la hepatopatía alcohólica, que abarcan 40% de todos los candidatos adultos para este procedimiento. En los pacientes con cirrosis alcohólica se considera una opción adecuada el trasplante si se cumplen los criterios estrictos de abstinencia y de reformación; sin embargo, estos criterios no previenen la recidiva hasta en 25% de los pacientes. En los individuos con hepatitis C crónica las tasas de sobrevida del aloinjerto y del paciente son equiparables a las de otros subgrupos de enfermos que se han sometido a trasplante; sin embargo, es invariable la recidiva de la infección en el órgano donador, la hepatitis C recidivante tiene una evolución insidiosa, la repercusión del tratamiento antivírico es limitada, la cirrosis del aloinjerto sobreviene en 20 a 30% a los cinco años y la cirrosis y la insuficiencia del órgano en una etapa tardía se están presentando cada vez con más frecuencia después de los cinco años. En individuos con hepatitis B crónica y en ausencia de medidas para impedir la recurrencia de la misma, la sobrevida después del trasplante disminuye de 10 a 20%; sin embargo, el empleo profiláctico del concentrado de inmunoglobulina de hepatitis (*hepatitis B immune globulin*, HBIg) durante el injerto y después de éste, mejora las posibilidades de buenos resultados hasta un nivel similar al observado en individuos con causas no víricas de la descompensación hepática. Los fármacos antivíricos orales específicos lamivudina, adefovir, dipivoxil y entecavir (cap. 300) se pueden utilizar tanto para la profilaxis como para tratar la hepatitis B recidivante, facilitando más el tratamiento de los pacientes sometidos a trasplante hepático por hepatitis B en etapa terminal; en la mayoría de los centros de trasplante se utiliza una combinación de HBIg y fármacos antivíricos para tratar a los pacientes con hepatitis B. Más adelante se describen con detalle los aspectos relacionados con la recidiva de la enfermedad. Los pacientes con tumores hepatobiliares primarios no metastáticos, carcinoma hepatocelular primario (*hepatocellular carcinoma*, HCC), colangiocarcinoma, hepatoblastoma, angiosarcoma, hemangioendotelioma epitelioide y adenomas hepáticos múltiples o masivos se han sometido a trasplante hepático; sin embargo, en algunas neoplasias hepatobiliares malignas, la sobrevida global es significativamente más baja que para otras categorías de enfermedades hepáticas. En la mayoría de los centros de trasplante se han comunicado tasas de sobrevida libres de recidiva a cinco años en pacientes con carcinoma hepatocelular no resecable por tumores individuales <5 cm de diámetro o por tres o menos lesiones, todas <3 cm, comparables a las observadas en pacientes sometidos a trasplante por indicaciones no malignas. En consecuencia, el trasplante hepático en la actualidad está restringido a los sujetos cuyas neoplasias hepáticas malignas cumplen con estos criterios. Se está evaluando ampliar los criterios para los individuos con carcinoma hepatocelular. Dado que la probabilidad

CUADRO 304-2 CONTRAINDICACIONES DEL TRASPLANTE DE HÍGADO

Absolutas	Relativas
Infección extrahepatobiliar no erradicada	Edad >70 años
Sepsis activa no tratada	Operaciones hepatobiliares extensas previas
Anomalías congénitas no corregibles que acortan la vida	Trombosis de vena porta
Toxicomanías o abuso de alcohol	Insuficiencia renal
Enfermedad cardiopulmonar avanzada	Cáncer extrahepático previo (excepto cáncer cutáneo no melanomatoso)
Cánceres extrahepatobiliares (excepto cáncer cutáneo no melanomatoso)	Obesidad mórbida
Metástasis cancerosas en el hígado	Malnutrición o consunción intensa
Colangiocarcinoma	Incumplimiento de órdenes médicas
SIDA	Seropositividad de VIH
Enfermedades generalizadas fatales	Sepsis intrahepática
	Hipoxemia intensa a consecuencia de cortocircuitos intrapulmonares de derecha a izquierda (P_{O_2}<50 mmHg)
	Hipertensión pulmonar grave (presión PA media >35 mmHg)
	Trastorno psíquico no controlado

de recidiva del colangiocarcinoma es muy elevada, sólo en algunos pacientes muy seleccionados con enfermedad circunscrita se está evaluando el trasplante después de quimioterapia intensiva y radioterapia.

CONTRAINDICACIONES

Las *contraindicaciones absolutas* para el trasplante incluyen enfermedades multiorgánicas potencialmente letales, infecciones bacterianas o micóticas extrahepáticas, enfermedades cardiovasculares o pulmonares avanzadas preexistentes, anomalías congénitas múltiples potencialmente fatales o no corregibles, cáncer metastásico y consumo excesivo de drogas o de alcohol **(cuadro 304-2)**. Dado que los pacientes muy bien seleccionados en su sexto o incluso séptimo decenio de vida se han sometido a trasplante con resultados satisfactorios, la edad avanzada en sí ya no se considera una contraindicación absoluta; sin embargo, en los individuos de edad más avanzada se llevará a cabo una evaluación preoperatoria más minuciosa para descartar cardiopatía isquémica y otros trastornos concomitantes. No obstante, habrá de considerarse la edad avanzada (>70 años) como una *contraindicación relativa*, esto es, un factor a tomar en cuenta junto con otras contraindicaciones relativas, algunas de las cuales son trombosis de la vena porta, infección por VIH, nefropatía preexistente no relacionada con hepatopatía, sepsis intrahepática o biliar, hipoxemia grave (P_{O_2} <50 mmHg) como resultado de cortocircuitos intrapulmonares de derecha a izquierda, hipertensión portopulmonar con presiones medias de la arteria pulmonar (>35 mmHg), cirugía hepatobiliar extensa previa, cualquier trastorno psiquiátrico grave no controlado y falta de suficiente apoyo social. Cualesquiera de estas contraindicaciones relativas es insuficiente por sí misma para impedir el trasplante. Por ejemplo, el problema de la trombosis de la vena porta puede superarse si se confecciona un injerto de la vena porta del hígado donador y se trasplanta a la vena mesentérica superior del receptor. Ahora que el tratamiento antirretrovírico de gran actividad ha mejorado considerablemente la sobrevida de personas con infección por VIH (cap. 182) y dado que la hepatopatía en etapa terminal causada por las hepatitis C y B crónicas ha surgido como una fuente importante de morbilidad y mortalidad en la población infectada por VIH, el trasplante hepático en la actualidad se ha realizado con éxito en algunas personas con infección por VIH que tienen un control excelente de la infección por este virus. En la actualidad un consorcio multicéntrico de los *National Institutes of Health* (NIH) está analizando los desenlaces del trasplante hepático en receptores infectados con virus de inmunodeficiencia humana.

CONSIDERACIONES TÉCNICAS

SELECCIÓN DEL ÓRGANO DONADO (CADÁVER)

El hígado de un cadáver para trasplante se obtiene predominantemente de personas que han muerto por traumatismo craneoencefálico. El hígado de este tipo de donantes que sean menores de 60 años es aceptable si cumple con los criterios siguientes: estabilidad hemodinámica, oxigenación adecuada, ausencia de infección por bacterias u hongos; ausencia de traumatismos abdominales y de disfunción hepática y negatividad serológica para virus de hepatitis B y C y VIH. En ocasiones se utiliza el órgano de donantes con hepatitis B y C, como el caso de receptores que han padecido las dos formas de hepatitis, respectivamente. Rara vez se usa el órgano donado que posee anticuerpos contra el antígeno central de hepatitis B (*antibody to hepatitis B core antigen*, anti-HBc) y se usa si es urgente la necesidad de contar con él y es posible tratar de manera profiláctica con HBIg y otros antivíricos a quienes reciben estos órganos. Se conservan artificialmente las funciones cardiovasculares y respiratorias hasta que se extrae el hígado. El trasplante de donadores enfermos que han fallecido por enfermedades cardiacas puede realizarse con buenos resultados cuando se minimiza el tiempo de isquemia y se conservan las características fisiológicas del hígado. Otros de los aspectos importantes en la selección del donante son la compatibilidad de los grupos sanguíneos ABO y el volumen del órgano, es decir, la comparación entre el donante y el receptor; sin embargo, en situaciones de urgencia o extraordinaria escasez de órganos, se pueden utilizar hígados con incompatibilidad de ABO o usar la mitad de la víscera. No se necesita la tipificación hística para la compatibilidad del antígeno leucocítico humano (*human leukocyte antigen*, HLA) y la presencia de anticuerpos citotóxicos preformados contra HLA no impide que se realice el trasplante. Después de perfundir con una solución fría de electrólitos el hígado donado se extrae y se empaca en hielo. El uso de la solución de la Universidad de Wisconsin (UW), con abundante lactobionato y rafinosa, ha permitido retardar la crioisquemia a 20 h; sin embargo, un límite más razonable podrían ser 12 h. Las mejores técnicas para la obtención de múltiples órganos del mismo donante ha ampliado la posibilidad de disponer del hígado, pero todavía el número de órganos es rebasado con mucho por la demanda que se tiene de ellos. En la actualidad, en Estados Unidos todos los hígados donados se distribuyen a través de una red nacional de órganos [*United Network of Organ Sharing* (UNOS)] para distribuir los órganos disponibles con base en consideraciones regionales y situación aguda del receptor. Los receptores que necesitan cuidados intensivos son los que tienen la prioridad absoluta, pero siguen evolucionando las estrategias de asignación y distribución que equilibran las urgencias máximas con los mejores resultados en cuanto a la distribución de órganos de cadáveres. La asignación basada en la puntuación de Child-Turcotte-Pugh (CTP), que utiliza cinco variables clínicas (etapa de la encefalopatía, ascitis, bilirrubina, albúmina y tiempo de protrombina) y el tiempo de espera, ha sido sustituida por la asignación basada en la sola urgencia, calculada con base en la puntuación del *Model for End Stage Liver Disease* (MELD). La puntuación mencionada se basa en un modelo matemático que incluye bilirrubina, creatinina y tiempo de protrombina expresados en una relación internacional normalizada (*international normalized ratio*, INR) **(cuadro 304-3)**. No se toman en consideración el tiempo de espera (excepto como elemento de desempate entre dos receptores con las mismas puntuaciones MELD), ni los resultados después del trasplante, pero se ha demostrado que la puntuación MELD es

CUADRO 304-3 CRITERIOS DE LA RED UNIDA PARA COMPARTIR ÓRGANOS (UNOS) APLICABLES A LA LISTA DE ESPERA PARA TRASPLANTE HEPÁTICO

Estado 1	Insuficiencia hepática fulminante (lo que incluye ningún funcionamiento primario del injerto y trombosis de la arteria hepática en los primeros siete días después del trasplante al igual que enfermedad de Wilson con descompensación aguda)[a]

La calificación del Modelo para la Hepatopatía en Etapa Terminal (MELD), en una escala contínua,[b] determina la asignación del resto de los órganos de donador. Este modelo está basado en el siguiente cálculo:

$3.78 \times \log_e$ bilirrubina (mg/100 ml) + $11.2 \times \log_e$ índice internacional normalizado (INR) + $9.57 \times \log_e$ creatinina (mg/100 ml) + 6.43 (× 0 por hepatopatía alcohólica y colestática, × 1 por todos los tipos de hepatopatía).[c,d,e]

Se dispone de cálculos en línea para determinar las calificaciones de MELD, como el siguiente: *www.unos.org/resources/meldPeldCalculator.asp*

[a] En niños <18 años de edad, el estado 1 incluye insuficiencia hepática aguda o crónica más hospitalización en una unidad de cuidados intensivos o errores congénitos del metabolismo. El estado 1 se utiliza en las personas con insuficiencia hepática fulminante y supera a la calificación del *Model for End Stage Liver Disease* (MELD).

[b] La escala del MELD es continua, con 34 niveles que fluctúan entre 6 y 40. Los órganos de donador por lo general no están disponibles, a menos que la calificación del MELD supere 20.

[c] Los pacientes con carcinoma hepatocelular en etapa T2 reciben 22 puntos específicos de enfermedad. Un nivel de fetoproteína alfa igual a 500 ng/ml se considera como un carcinoma hepatocelular en etapa I aun sin datos de algún tumor en los estudios de imágenes.

[d] Incluye la creatinina en virtud de que la función renal es un factor validado para predecir la sobrevida en pacientes con hepatopatía. En los adultos sometidos a diálisis dos veces por semana, la creatinina en la ecuación se establece en una cifra de 4 mg/100 mililitros.

[e] En niños de menos de 18 años de edad se utiliza la escala del *Pediatric End-Stage Liver Disease* (PELD). Esta escala está basada en albúmina, bilirrubina, INR, deficiencia de crecimiento y edad. El estado 1 se retiene, pero la PELD reemplaza al estado 2 y al estado 3.

el mejor elemento predictivo de la mortalidad previa al trasplante, satisface el criterio actual de que las necesidades médicas deben ser el factor determinante y decisivo y elimina los aspectos subjetivos que conlleva el sistema de puntuación CTP (presencia y grado de ascitis y encefalopatía hepática) y las diferencias en los lapsos de espera en diferentes regiones de Estados Unidos. En el sistema de la calificación de CTP o de MELD, la máxima prioridad (estado 1) siguió reservándose a los pacientes con insuficiencia hepática fulminante. Los candidatos para trasplante de hígado que tienen carcinoma hepatocelular quizá no tengan descompensación suficiente para competir por un órgano donado, con base en los criterios de urgencia y la espera larga de un órgano de cadáver origina a menudo proliferación del tumor más allá de los límites aceptables para hacer el trasplante; en esa situación se asigna a esos pacientes puntos MELD adicionales (cuadro 304-3).

TRASPLANTE DE DONANTE VIVO

En ocasiones y en particular en el caso del trasplante hepático en niños, puede fraccionarse el órgano de cadáver entre dos receptores (un adulto y un niño). Otra alternativa más viable que ha tenido aceptación cada vez mayor es trasplantar el lóbulo derecho del hígado de un adulto sano a otro adulto. El trasplante del lóbulo izquierdo (segmento lateral izquierdo) del donante vivo, que se introdujo en los comienzos de 1990 para aliviar la escasez extraordinaria de órganos donados para niños de corta edad, en la actualidad constituye alrededor de 33% de todos los trasplantes en niños. Debido a la escasez de órganos de cadáver, se está considerando cada vez con mayor frecuencia en los adultos, el trasplante de donador viviente con un lóbulo derecho de mayor tamaño; sin embargo, no es de esperar que el trasplante hepático de donador viviente resuelva la escasez de órganos. Aproximadamente 300 de estos procedimientos se llevaron a cabo en 2005, representando sólo alrededor de 5% de todas las operaciones de trasplante hepático realizadas en Estados Unidos.

El trasplante de un órgano de donante vivo puede acortar el lapso de espera y el tiempo de crioisquemia; se hace en circunstancias planeadas y no en una situación de urgencia y puede salvar la vida en individuos que no pueden esperar un órgano de cadáver. Por supuesto, el aspecto contrario es el riesgo que conlleva para el donante sano (con una media de 10 semanas de discapacidad médica; complicaciones de vías biliares en alrededor de 5%; complicaciones posoperatorias como infección de la incisión, obstrucción del yeyunoíleon y eventraciones en 9 a 19% e incluso la muerte en 0.2 a 0.4% de los donantes), así como la mayor frecuencia de complicaciones de vías biliares (15 a 32%) y vasculares (10%) en el receptor. Los donantes deben participar voluntariamente sin necesidad de coerción y el personal del trasplante debe realizar esfuerzos para descartar factores coercitivos sutiles o psicológicos inapropiados, así como para definir con cuidado al donante y al receptor los posibles beneficios y riesgos del método. Los donantes deben tener de 18 a 60 años de edad; tipo sanguíneo compatible con el del receptor; no tener problemas médicos crónicos ni antecedentes de una cirugía abdominal importante; mostrar relación genética o emocional con el receptor y superar una serie de evaluaciones clínicas, bioquímicas y serológicas para identificar trastornos médicos que los inhabilitarían. El receptor debe cumplir con los mismos criterios de la UNOS que quienes recibirán el aloinjerto de un cadáver. El estudio multicéntrico NIH A2ALL está recopilando datos completos en torno a los desenlaces de trasplante hepático de donador viviente de adulto a adulto *(http://www.nih-a2all.org/)*.

TÉCNICA QUIRÚRGICA

La extracción del órgano nativo del receptor es técnicamente difícil, en particular si hay hipertensión portal con circulación colateral y várices grandes y más aún si se observan cicatrices de intervenciones quirúrgicas previas sobre el abdomen. La combinación de hipertensión portal y coagulopatía (tiempo de protrombina alargado y trombocitopenia) se traduce en elevadas necesidades de transfusión de derivados sanguíneos. Después de disecar la vena porta y las venas cavas inferiores infrahepática y suprahepática, el cirujano diseca la arteria hepática y el colédoco. Como paso siguiente extrae el hígado original y coloca el órgano donado. Durante la fase anhepática ocurren coagulopatía, hipoglucemia, hipocalciemia e hipotermia, que deben ser corregidas por el equipo de anestesiología. Las anastomosis entre las venas cavas, las venas portas, las arterias hepáticas y las vías biliares se realizan en este orden; en el caso de los conductos biliares se practica una sutura término-terminal de ambos conductos o si el conducto biliar del receptor no se puede utilizar para la reconstrucción, como ocurre en la colangitis esclerosante, se hace una coledocoyeyunostomía de asa en Y de Roux. Una cirugía habitual de trasplante dura 8 h, pero oscila entre 6 y 18 h. Dada la hemorragia excesiva a veces se necesitan grandes volúmenes de sangre, hemoderivados y expansores volumétricos; las mejorías en la técnica quirúrgica y la experiencia han hecho que disminuyan en gran medida las necesidades de sangre.

Como ya se dijo, entre las nuevas alternativas del trasplante ortotópico de hígado se incluyen el empleo de un segmento de la glándula, en la cual un órgano donado se divide y se coloca en dos receptores, así como métodos de donantes vivos, en los cuales se obtienen del donante los lóbulos izquierdo (para niños) o derecho (para adultos) para colocarlos en el receptor. En la técnica que se hace en adultos, una vez que se extrae del donante el lóbulo derecho, se anastomosa la vena hepática derecha del órgano donado al segmento residual del mismo vaso del receptor, seguido de las anastomosis de vena porta y de arteria hepática entre el órgano donado y el receptor. Por último, se practican las anastomosis de conductos biliares, conducto a conducto (si se considera una maniobra práctica) o a través de una anastomosis en Y de Roux. El trasplante ortotópico en que el hígado donado se coloca sin extraer el hígado original no ha tenido buenos resultados y poca aceptación, excepto en unos cuantos centros. Para apoyar a individuos en estado muy grave hasta contar con un órgano donado idóneo, varios centros de la especialidad estudian métodos de perfusión extracorporal con cartuchos bioartificiales, hechos de hepatocitos fijados en sistemas de fibra hueca y que se utilizan como dispositivos de auxilio hepático temporal, pero no se ha definido su eficacia. Para superar la escasez de órganos donados, se investiga el trasplante de hepatocitos y el xenotrasplante con órganos de origen no humano (p. ej., porcinos) genéticamente modificados.

EVOLUCIÓN Y TRATAMIENTO POSOPERATORIO

TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR

La aparición de la ciclosporina en 1980 como medicamento inmunosupresor contribuyó en forma importante al aumento de la supervivencia después del trasplante. La ciclosporina, un inhibidor de calcineurina, inhibe la activación precoz de los linfocitos T y actúa específicamente sobre las funciones de las células T que derivan de su interacción con su receptor y que utilizan la vía de transducción de señales dependiente del calcio; como consecuencia de ello, la actividad de la ciclosporina inhibe la activación del gen de la linfocina y bloquea las interleucinas 2, 3 y 4, el factor de necrosis tumoral alfa y otras linfocinas. La ciclosporina inhibe también funciones de las células B. Este proceso ocurre sin afectar las células de división rápida de la médula ósea, lo que puede estar relacionado con la baja frecuencia de infecciones generalizadas tras el trasplante. El efecto secundario más frecuente e importante de la ciclosporina es su nefrotoxicidad. Este medicamento origina una lesión tubular que depende de la dosis e induce directamente vasoespasmo arterial renal. Por tanto, es de gran importancia vigilar la función renal para controlar el tratamiento con ciclosporina, lo cual incluso puede ser un indicador más fidedigno que la determinación de las concentraciones sanguíneas del medicamento. La nefrotoxicosis es reversible y puede controlarse reduciendo la dosis. Otros efectos adversos del tratamiento con ciclosporina son hipertensión, hiperpotasiemia, temblor, hirsutismo, intolerancia a la glucosa e hiperplasia gingival.

El tacrolimús (denominado inicialmente *FK 506*) es un antibiótico macrólido lactónico aislado de un hongo japonés del suelo, *Streptomyces tsukubaensis.* Tiene el mismo mecanismo de acción que la ciclosporina, pero es de 10 a 100 veces más potente. Utilizado inicialmente como tratamiento de "rescate" en los pacientes en quienes se producía rechazo a pesar del empleo de ciclosporina, el tacrolimús ha mostrado (en dos estudios clínicos a gran escala, multicéntricos y aleatorizados) que se asocia con una frecuencia menor de rechazo agudo, rechazo refractario y rechazo crónico. Aunque la supervivencia del paciente y la del injerto son las mismas con ambos medicamentos, las ventajas que ofrece el tacrolimús en cuanto a reducir los episodios de rechazo, la necesidad de dosis suplementarias de glucocorticoides y el riesgo de infecciones bacterianas o por citomegalovirus (CMV), han simplificado el tratamiento de los pacientes sometidos a trasplante hepático. Además, la absorción oral de tacrolimús es más predecible que la de ciclosporina, especialmente durante el posoperatorio inmediato, cuando el tubo de drenaje en T interfiere en la circulación enterohepática de la ciclosporina. Como consecuencia, el tacrolimús ha sustituido a la ciclosporina en la mayor parte de los centros de trasplante para la inmunodepresión primaria y en muchas instituciones se utiliza por vía oral desde el principio, sin recurrir a la vía intravenosa. Los centros de trasplante que prefieren la ciclosporina disponen actualmente de un nuevo preparado microemulsionado que se absorbe mejor.

Aunque el tacrolimús es más potente que la ciclosporina, también es más tóxico y las probabilidades de que deba suspenderse por acontecimientos adversos son mayores. El espectro de toxicidad del tacrolimús es similar al de la ciclosporina. Los efectos adversos más habituales son nefrotoxicosis y neurotoxicosis; esta última (temblor, convulsiones, alucinaciones, psicosis, coma) es más frecuente y más grave en los pacientes tratados con tacrolimús. Ambos medicamentos inducen diabetes mellitus, pero el tacrolimús no provoca hirsutismo ni hiperplasia gingival. Dado que existe superposición entre la toxicidad de ciclosporina y tacrolimús, especialmente en lo que se refiere a la nefrotoxicidad y teniendo en cuenta que el tacrolimús reduce la eliminación de ciclosporina, no se deben usar juntos ambos medicamentos. El 99% del tacrolimús se metaboliza en el hígado, por lo que la disfunción hepática reduce su eliminación; en la insuficiencia primaria del injerto (cuando, por razones técnicas o por daño isquémico previo a su implantación el órgano trasplantado es defectuoso y no funciona normalmente desde el principio), la dosis de tacrolimús debe reducirse de manera sustancial, en particular en los niños. Ambos fármacos, ciclosporina y tacrolimús, son metabolizados por el sistema del citocromo P450 IIIA y por tanto, los medicamentos que inducen el citocromo P450 (p. ej., fenitoína, fenobarbital, carbamazepina o rifampicina) disminuyen la disponibilidad de ciclosporina y tacrolimús, en tanto que los que inhiben el sistema P450 (p. ej., eritromicina, fluconazol, cetoconazol, clotrimazol, itraconazol, verapamilo, diltiazem, nicardipina, cimetidina, danazol, metoclopramida, bromocriptina y el inhibidor de proteasa de VIH ritonavir) incrementan las concentraciones sanguíneas de ciclosporina y tacrolimús. De hecho, el itraconazol se usa comúnmente para ayudar a incrementar las concentraciones de tacrolimús. Lo mismo que la azatioprina, tanto el tacrolimús como la ciclosporina parecen aumentar el riesgo de procesos linfoproliferativos malignos (véase más adelante en este capítulo), que es más probable que ocurran antes con ciclosporina y tacrolimús que con azatioprina. Teniendo en cuenta estos efectos secundarios es preferible basar el tratamiento inmunosupresor en la combinación de ciclosporina y tacrolimús con prednisona y azatioprina, todos ellos en dosis reducidas.

En los pacientes con disfunción renal previa a la cirugía o que sufren un deterioro renal en su transcurso o inmediatamente después, el tratamiento con tacrolimús o ciclosporina a veces no es adecuado; en estas circunstancias puede ser conveniente inducir o mantener la inmunodepresión con anticuerpos monoclonales OKT3 contra las células T. El tratamiento con OKT3 ha resultado especialmente eficaz para corregir el rechazo agudo en la fase postrasplante y constituye el tratamiento ordinario ("convencional") del rechazo agudo que no responde a dosis masivas de metilprednisolona. La infusión intravenosa de OKT3 puede complicarse con fiebre transitoria, escalofríos y diarrea o con edema pulmonar, que puede ser letal. Cuando se emplea este medicamento para inducir la inmunodepresión, ya sea inicialmente o como "rescate" en los pacientes que sufren rechazo a pesar del tratamiento "convencional", la incidencia de infecciones bacterianas, fúngicas y sobre todo, por citomegalovirus, aumenta durante y después del tratamiento. En algunos centros se utiliza de manera sistemática el tratamiento profiláctico antivírico con ganciclovir junto con el OKT3. Este último es un potente fármaco inmunosupresor, por lo cual su uso muestra mayor propensión a inducir complicaciones como infecciones por oportunistas o trastornos linfoproliferativos; por esa causa y dada la disponibilidad de otros fármacos inmunosupresores, actualmente se le utiliza con menor frecuencia. Otro medicamento inmunosupresor que se emplea en los pacientes sometidos a trasplante hepático es el ácido micofenólico, un inhibidor no nucleosídico del metabolismo de las purinas que se obtiene como producto de fermentación de varias especies de *Penicillium*. El micofenolato se ha mostrado superior a la azatioprina cuando se emplea en asociación con otros medicamentos inmunosupresores de uso habitual en la prevención del rechazo tras un trasplante renal y se ha aprobado su uso en el trasplante hepático. Los efectos adversos más frecuentes del micofenolato son leucopenia y manifestaciones gastrointestinales. La rapamicina, un inhibidor de fenómenos ulteriores en la activación del linfocito T, está aprobada para utilizarse en el trasplante renal pero no para usarse en receptores de trasplante hepático, debido a la relación con una mayor frecuencia de trombosis de la arteria hepática en el primer mes después del trasplante. Se están llevando a cabo estudios para analizar la seguridad y la eficacia de la conversión de inhibidores de la calcineurina en rapamicina. Debido a sus efectos antiproliferativos intensos, también se ha sugerido la rapamicina como un fármaco inmunosupresor de utilidad en pacientes con antecedente previo o evolución actual de una neoplasia maligna, como carcinoma hepatocelular. Se requieren más evaluaciones.

El principio más importante de la inmunosupresión es que el método ideal implica un equilibrio entre la inmunosupresión y la competencia inmunitaria. En general, dada la inmunosupresión suficiente, casi siempre es reversible el rechazo agudo del aloinjerto hepático. Por otra parte, el rechazo agudo tratado en forma incompleta predispone a la aparición del rechazo crónico, lo cual pone en riesgo la sobrevida del injerto. Por otra parte, si la dosis acumulada del tratamiento inmunosupresor es demasiado alta, el paciente puede sucumbir a una infección oportunista. En la hepatitis C, el tratamiento con la administración intermitente de glucocorticoides o de OKT3 acelera la hepatitis del aloinjerto recidivante. Para complicar las cosas, el rechazo agudo es difícil de distinguir desde el punto de vista histológico de la hepatitis C recidivante. Por tanto, los fármacos inmunosupresores deben de utilizarse con cautela, prestando estricta atención a las consecuencias infecciosas de este tratamiento y la confirmación cuidadosa del diagnóstico de rechazo agudo. En este tenor, se ha hecho lo posible por minimizar el empleo de glucocorticoides, una parte fundamental de los esquemas de inmunosupresión y en algunos casos se puede lograr la inmunosupresión sin esteroides. En este sentido, los pacientes que experimentan trasplante hepático por enfermedades autoinmunitarias, cirrosis biliar primaria, hepatitis autoinmunitaria y colangitis esclerosante primaria, tienen menos posibilidades de evitar los esteroides.

COMPLICACIONES POSOPERATORIAS

Las complicaciones del trasplante hepático pueden dividirse en hepáticas y no hepáticas (**cuadros 304-4** y **304-5**). Además, pueden aparecer de forma inmediata o tardía. En general, los pacientes que se someten a un trasplante hepático llevan enfermos mucho tiempo y pueden estar desnutridos y emaciados. La repercusión de estas enfermedades crónicas y la insuficiencia multiorgánica que acompaña a la insuficiencia hepática siguen requiriendo atención en el periodo posoperatorio. Debido a las pérdidas y a los desplazamientos masivos de líquidos que se producen durante la cirugía, los pacientes pueden experimentar una sobrecarga de líquido en el posoperatorio inmediato, lo que deteriora la reserva funcional cardiovascular; este efecto puede verse incrementado por una disfunción renal transitoria y por una alteración de la permeabilidad capilar en el lecho vascular pulmonar. Es de extraordinaria importancia mantener una vigilancia continua de las funciones cardiovascular y pulmonar, tomar medidas conducentes a mantener la integridad del compartimiento intravascular y tratar la sobrecarga extravascular de volumen, a la vez que se presta atención rigurosa a fuentes y focos potenciales de infección. La inestabilidad cardiovascular también se debe al desequilibrio electrolítico que puede acompañar al restablecimiento de la irrigación del hígado del donador y al restablecimiento de la resistencia vascular periférica tras el implante. La función pulmonar puede verse aún más afectada si existe una parálisis del

CUADRO 304-4 COMPLICACIONES NO HEPÁTICAS DEL TRASPLANTE HEPÁTICO

Sobrecarga de líquidos	
Inestabilidad cardiovascular	Arritmias
	Insuficiencia cardiaca congestiva
	Miocardiopatía
Afección pulmonar	Neumonía
	Permeabilidad de los capilares vasculares pulmonares
	Sobrecarga de líquidos
Disfunción renal	Hiperazoemia prerrenal
	Lesión por hipoperfusión (necrosis tubular aguda)
	Nefrotoxicosis por medicamentos
	↓Irrigación renal secundaria a ↑presión intraabdominal
Hematológicas	Anemia secundaria a hemorragia gastrointestinal o intraabdominal
	Anemia hemolítica, aplásica
	Trombocitopenia
Infecciones	Bacterianas: infecciones precoces, frecuentes en el posoperatorio
	Fúngicas/parasitarias: infecciones oportunistas tardías
	Víricas: infecciones oportunistas tardías, recidiva de la hepatitis
Neuropsiquiátricas	Convulsiones
	Encefalopatía metabólica
	Depresión
	Dificultades del ajuste psicosocial
Trastornos del donante	Infecciones
	Tumores
Tumores malignos	Linfoma de células B (trastornos linfoproliferativos postrasplante)
	Neoplasias *de novo* (en especial carcinoma cutáneo de células escamosas)

CUADRO 304-5 COMPLICACIONES HEPÁTICAS DEL TRASPLANTE HEPÁTICO

Disfunciones hepáticas frecuentes después de cirugía mayor	
Prehepáticas	Depósitos pigmentados
	Hemólisis
	Acumulaciones de sangre (hematomas, derrames abdominales)
Intrahepáticas	
Precoces	Hepatotoxicosis por medicamentos y anestesia
	Hipoperfusión (hipotensión, choque, sepsis)
	Colestasis benigna posoperatoria
Tardías	Hepatitis secundaria a transfusión
	Exacerbación de hepatopatía primaria
Poshepáticas	Obstrucción biliar
	↓Aclaramiento renal de la bilirrubina conjugada (disfunción renal)
Disfunciones hepáticas exclusivas del trasplante hepático	
Fracaso primario del injerto	
Afección vascular	Obstrucción de la vena porta
	Trombosis de la arteria hepática
	Goteo de las anastomosis con hemorragia intraabdominal
Trastornos de los conductos biliares	Estenosis, obstrucción, goteo
Rechazo	
Recidiva de la hepatopatía primaria	

hemidiafragma derecho por lesión del nervio frénico. La situación hiperdinámica con aumento del gasto cardiaco, característica de los pacientes con insuficiencia hepática, desaparece rápidamente después de realizar con éxito un trasplante hepático.

Otras situaciones que requieren control inmediato son las que originan disfunción renal. La hiperazoemia prerrenal, la lesión aguda del riñón secundaria a la hipoperfusión (necrosis tubular aguda) y la toxicosis renal por antibióticos, tacrolimús o ciclosporina, son frecuentes en el periodo posoperatorio y a veces exigen diálisis. El síndrome urémico hemolítico puede presentarse con la ciclosporina, el tacrolimús o el OKT3. En ocasiones, la hemorragia intraperitoneal posoperatoria es suficiente para incrementar la presión intraabdominal, lo que a su vez reduce la irrigación renal. Este efecto se corrige con rapidez cuando se reduce la distensión abdominal realizando una laparotomía exploradora con el fin de identificar y ligar el sitio sangrante y eliminar la sangre acumulada en el peritoneo.

Es posible también que ocurra anemia como consecuencia de hemorragia del tubo digestivo superior o por hemólisis transitoria, que puede ser autoinmunitaria, sobre todo si se trasplanta un hígado del grupo sanguíneo O a un receptor del grupo A o B. Esta anemia hemolítica autoinmunitaria es mediada por linfocitos intrahepáticos del donante que reconocen los antígenos A o B en los hematíes del receptor. Este proceso es transitorio y se resuelve una vez que el hígado injertado se repuebla de linfocitos procedentes de la médula ósea del receptor; la hemólisis puede tratarse transfundiendo hematíes del grupo sanguíneo O administrando dosis elevadas de glucocorticoides. También es frecuente detectar una trombocitopenia transitoria. La anemia aplásica es un acontecimiento tardío y poco frecuente, pero se ha registrado casi en 30% de los pacientes que reciben un trasplante hepático por hepatitis aguda grave de causa desconocida.

Las infecciones bacterianas, fúngicas o víricas son frecuentes en el posoperatorio y pueden poner en riesgo la vida. Al poco tiempo de realizado el trasplante predominan las infecciones posoperatorias habituales (neumonía, infecciones de la herida, derrames intraabdominales, infecciones urinarias e infecciones de catéteres intravenosos) sobre las infecciones oportunistas; pueden afectar las vías biliares y el propio hígado. Una vez transcurrido el primer mes de posoperatorio, se pone de relieve el precio que hay que pagar por la inmunodepresión y predominan las infecciones oportunistas: por citomegalovirus y virus del herpes, fúngicas (*Aspergillus, Candida*, enfermedad por criptococos), por micobacterias, parasitarias (*Pneumocystis, Toxoplasma*) y bacterianas (*Nocardia, Legionella* y *Listeria*). En raras ocasiones las infecciones de aparición precoz se transmiten a través del hígado del donante, ya fueran padecidas por el propio donante o adquiridas durante la extracción y manipulación del órgano. Las hepatitis víricas *de novo* adquiridas a través del hígado del donante o de manera excepcional en la actualidad, por los hemoderivados transfundidos, aparecen al cabo de los periodos de incubación típicos para los fármacos responsables (que superan ampliamente el mes). Es claro que las infecciones que ocurren en un receptor inmunodeprimido han de ser identificadas y tratadas con prontitud; se administra tratamiento antibiótico profiláctico de manera sistemática en el posoperatorio inmediato. El empleo de trimetoprim-sulfametoxazol reduce la incidencia de neumonía posoperatoria por *Pneumocystis carinii*. La profilaxis antivírica para CMV con ganciclovir debe administrarse a pacientes con riesgo elevado (p. ej., cuando el órgano del donador seropositivo para CMV se implanta en un receptor seronegativo para CMV).

Como complicaciones neuropsiquiátricas pueden presentarse convulsiones (generalmente en relación con toxicidad por ciclosporina o tacrolimús), encefalopatía, depresión y dificultades del ajuste psicosocial. En raras ocasiones se transmiten enfermedades del donante al receptor a través del injerto. Además de las infecciones víricas y bacterianas se han registrado casos de tumores malignos procedentes del donante. Las enfermedades linfoproliferativas postrasplante, en especial los linfomas de células B, son una complicación bien conocida del uso de medicamentos inmunosupresores, como azatioprina, tacrolimús y ciclosporina (véase antes en este capítulo). Se ha comprobado que el virus de Epstein-Barr contribuye a la génesis de algunos de estos tumores, que pueden reducirse al disminuir el tratamiento inmunosupresor. Las neoplasias nuevas aparecen cada vez con más frecuencia después del trasplante hepático, en particular los carcinomas de células escamosas de la piel. Se debe llevar a cabo una detección sistemática.

Algunas de las complicaciones a largo plazo del trasplante hepático, atribuibles más bien a fármacos inmunosupresores, son la diabetes mellitus (por glucocorticoides) así como hipertensión, hiperlipidemia e insuficiencia renal crónica por el uso de ciclosporina y tacrolimús. Un componente común de la atención después del trasplante es la vigilancia seriada y el tratamiento de estos trastornos; en algunos casos mejoran con modificaciones del régimen inmunosupresor, en tanto que en otros habrá que iniciar el tratamiento específico del trastorno.

COMPLICACIONES HEPÁTICAS

La disfunción hepática que puede ocurrir después de un trasplante del hígado se parece a las complicaciones hepáticas que se presentan luego de intervenciones de cirugía mayor abdominal o cardiotorácica. Sin embargo, pueden producirse además complicaciones como fracaso primario del injerto, afección vascular, defecto u obstrucción de la anastomosis biliar y rechazo. Lo mismo que en otros tipos de cirugía, puede aparecer ictericia posoperatoria por causas prehepáticas, hepáticas y poshepáticas. Las causas *prehepáticas* son las que originan una sobrecarga masiva de pigmento hemoglobínico procedente de transfusiones, hemólisis, hematomas, equimosis y otras acumulaciones de sangre. La afección *intrahepática precoz* se debe a los efectos de los medicamentos hepatotóxicos y de la anestesia, a la lesión por hipoperfusión secundaria a hipotensión, sepsis y choque y a la colestasis benigna posoperatoria. Las causas *intrahepáticas tardías* de afección hepática son las hepatitis postransfusionales y la recaída de la enfermedad primitiva. Las causas *poshepáticas* de disfunción del hígado son obstrucción biliar y decremento de la eliminación renal de la bilirrubina conjugada. Las complicaciones hepáticas exclusivas del trasplante hepático son fracaso primario del injerto debido a lesión isquémica del órgano durante su extracción; afección vascular secundaria a trombosis o a estenosis en las anastomosis de la vena porta o de la arteria hepática; goteo de las anastomosis vasculares; estenosis, obstrucción o goteo de la anastomosis del conducto biliar común; recidiva del trastorno hepático primitivo (véase más adelante en este capítulo) y rechazo.

RECHAZO DEL INJERTO

A pesar del empleo de inmunosupresores, el rechazo del hígado trasplantado sigue ocurriendo en la mayoría de los enfermos y comienza después de una o dos semanas de la intervención. Los signos clínicos que sugieren el rechazo son fiebre, dolor en hipocondrio derecho y decremento del volumen y de la concentración de pigmentos de la bilis. Puede aparecer leucocitosis, pero los indicadores más fiables son los aumentos en las concentraciones séricas de bilirrubina y de aminotransferasas. Dada la falta de sensibilidad de estos análisis, puede resultar difícil diferenciar entre el rechazo y la obstrucción biliar, el fracaso primario del injerto, la afección vascular, la hepatitis vírica, la infección por citomegalovirus, la hepatotoxicosis por medicamentos y la recidiva de la enfermedad primitiva. La visualización radiográfica de las vías biliares o la biopsia hepática percutánea puede ayudar a establecer el diagnóstico correcto. Los rasgos morfológicos de rechazo agudo son infiltración portal, lesión de los conductos biliares e inflamación endotelial ("endotelialitis"). Algunos de estos datos recuerdan a los de la enfermedad de injerto contra hospedador, la cirrosis biliar primaria o la hepatitis C recidivante del injerto. Tan pronto como se sospeche rechazo del trasplante, el tratamiento debe consistir en dosis masivas repetidas de metilprednisolona por vía intravenosa; si este tratamiento no consigue eliminar el rechazo, muchos centros

utilizan anticuerpos antilinfocíticos, como los OKT3 o globulina policlonal antilinfocítica. Se debe tener precaución al tratar el rechazo agudo con la administración intermitente de glucocorticoides en pacientes con infección por el virus de la hepatitis C (*hepatitis C virus*, HCV) en virtud del alto riesgo de desencadenar una hepatitis C recidivante en el aloinjerto.

El rechazo crónico es una posibilidad evolutiva relativamente rara que puede seguir a brotes repetidos de rechazo agudo u ocurrir sin que haya habido episodios previos de rechazo. Desde el punto de vista morfológico, el rechazo crónico se caracteriza por colestasis progresiva, necrosis parenquimatosa focal, infiltración por mononucleares, lesiones vasculares (fibrosis de íntima, células espumosas bajo la íntima, necrosis fibrinoide) y fibrosis. Este proceso puede manifestarse como ductopenia (síndrome de los conductos biliares evanescentes). La reversibilidad del rechazo crónico es limitada; en los pacientes con rechazo crónico resistente al tratamiento, el nuevo trasplante ha ofrecido resultados esperanzadores.

EVOLUCIÓN

SUPERVIVENCIA

La supervivencia de los pacientes sometidos a trasplante hepático ha mejorado gradualmente desde 1983. La tasa de supervivencia anual ha pasado de casi 70% a comienzos del decenio de 1980 a entre 85 y 90% de 2000 a 2006. En la actualidad, la supervivencia a los cinco años se aproxima a 60%. Un punto importante es la relación entre el estado clínico previo al trasplante y la evolución. En los pacientes sometidos a trasplante cuando su nivel de compensación es alto (p. ej., aún estaban trabajando o sólo estaban parcialmente incapacitados), lo habitual es que la tasa de supervivencia al año sea >85%. En aquéllos cuyo nivel de descompensación obligaba a un tratamiento hospitalario continuo antes del trasplante, la tasa de supervivencia al año es de aproximadamente 70%, mientras que en aquellos pacientes tan descompensados que precisaban soporte vital en una unidad de cuidados intensivos, la tasa de supervivencia al año es de alrededor de 50%. Desde que en 2002 la UNOS adoptó el sistema MELD para la asignación de órganos, se ha observado que la sobrevida después del trasplante ha resultado afectada en forma adversa para los receptores potenciales con calificaciones de MELD >25, en los que se considera una enfermedad muy grave. Por consiguiente, independientemente del esquema de asignación, la elevada gravedad de la enfermedad previa al trasplante se corresponde con una menor sobrevida después del mismo. Otro aspecto importante al analizar la supervivencia es la distinción entre pacientes de alto y de bajo riesgos. En los pacientes que no se catalogan como de "alto riesgo" se han registrado tasas de supervivencia de 85 y 80% al cabo de uno y cinco años, respectivamente. Por el contrario, en los pacientes considerados de alto riesgo (cáncer, hepatitis fulminante, hepatitis B, edad >65 años, insuficiencia renal asociada, necesidad de asistencia respiratoria, trombosis de la vena porta o antecedentes de cortocircuito portocava o de múltiples intervenciones en el hipocondrio derecho), las estadísticas de supervivencia descienden a 60% al año y a 35% a los cinco años. La supervivencia del nuevo trasplante efectuado por fracaso primario del injerto es de casi 50%. Las causas de fracaso del trasplante hepático cambian a lo largo del tiempo. Durante los tres primeros meses se debe sobre todo a complicaciones de tipo técnico, infecciones posoperatorias y hemorragias. Transcurrido este plazo, lo más probable es que se deba a infección, rechazo o recidiva de la enfermedad primaria (como tumor o hepatitis vírica).

RECIDIVA DE LA ENFERMEDAD PRIMARIA

Las manifestaciones de hepatitis autoinmunitaria, colangitis esclerosante primaria y cirrosis biliar primaria suelen superponerse a las del rechazo o la lesión de conductos biliares después del trasplante. No se ha dilucidado si la hepatitis autoinmunitaria y la colangitis esclerosante reaparecen después del trasplante de hígado; los datos en pro de la hepatitis autoinmunitaria recurrente (incluso en 33% de enfermos en algunas series) son más convincentes que los que se han aducido a favor de la colangitis esclerosante recurrente. De modo similar, existen informes de cirrosis biliar primaria recurrente después de trasplante de hígado; sin embargo, los signos histológicos de este tipo de cirrosis y el rechazo agudo son prácticamente idénticos y aparecen con la misma frecuencia en individuos con cirrosis biliar primaria que en sujetos a quienes se practica trasplante por otras causas. La presentación de una lesión inflamatoria florida en las vías biliares es muy sugestiva de la recidiva de la cirrosis biliar primaria, pero esta lesión puede observarse en el rechazo agudo. Algunos trastornos hereditarios como enfermedad de Wilson y deficiencia de antitripsina α_1 no han reaparecido después del trasplante; sin embargo, en algunas personas con hemocromatosis se ha observado reaparición de las alteraciones del metabolismo del hierro. Puede reaparecer la trombosis de la vena hepática (síndrome de Budd-Chiari); el problema se puede llevar al mínimo si se tratan los trastornos linfoproliferativos primarios y también con el uso de anticoagulantes. Dado que casi siempre el colangiocarcinoma experimenta recidiva, en la actualidad en pocos centros se ofrece el trasplante a estos pacientes; sin embargo, algunos pacientes muy bien seleccionados con colangiocarcinomas en etapa I o II confirmado durante la cirugía de trasplante hepático en combinación con quimioterapia y radioterapia neocomplementarias experimentan pronósticos excelentes. En los enfermos con carcinoma hepatocelular intrahepático que cumplen con los criterios para trasplante, las tasas de sobrevida a uno y a cinco años son similares a las observadas en pacientes con enfermedades no malignas que se someten a trasplante hepático. Por último, los trastornos metabólicos como la esteatohepatitis no alcohólica a menudo experimentan recidiva, sobre todo si no se altera la predisposición metabólica subyacente.

La hepatitis A reaparece después del trasplante en casos de hepatitis A fulminante, pero la reinfección aguda no impone secuelas clínicas graves. En la hepatitis B fulminante no es la norma la reaparición; sin embargo, en ausencia de medidas profilácticas la hepatitis B suele reaparecer después del trasplante por hepatitis B crónica terminal. Antes de que se contara con antivíricos profilácticos, la terapia inmunosupresora que bastaba para evitar el rechazo de aloinjerto de manera inevitable originaba incrementos extraordinarios en el número de partículas víricas de hepatitis B, independientemente de las cifras previas al trasplante. La supervivencia global del injerto y del paciente eran muy insatisfactorias y algunos enfermos presentaban recapitulación rápida de lesiones graves (hepatitis crónica grave o incluso fulminante) después del trasplante. Antes de que se dispusiese de regímenes antivíricos un problema identificado era la *hepatitis colestásica fibrótica*, que era una lesión rápidamente evolutiva acompañada de intensa hiperbilirrubinemia, prolongación sustancial del tiempo de protrombina (sin proporción con los incrementos relativamente pequeños de la actividad de aminotransferasa) e insuficiencia hepática de evolución rápida. Se sugirió que esta lesión representaba un "ahogamiento" del hepatocito por la densidad abrumadora de proteínas del virus de hepatitis B (*hepatitis B virus*, HBV). También se observaban con mayor frecuencia complicaciones como sepsis y pancreatitis en individuos que recibieron hígado en trasplante a causa de hepatitis B antes de que se introdujeran los antivíricos. La introducción de la profilaxis a largo plazo con HBIg revolucionó el trasplante que se hacía en la hepatitis B crónica. No se ha demostrado la eficacia de la vacuna contra hepatitis B en el preoperatorio, de la administración de interferón antes o después de la cirugía y de la profilaxis a corto plazo (dos meses o menos) a base de HBIg, pero el análisis retrospectivo de datos de cientos de pacientes europeos vigilados tres años después del trasplante ha demostrado que la profilaxis a largo plazo (seis meses o más) con HBIg se acompañó de decremento del riesgo de reinfección por HBV (de alrededor de 75 a 35%) y reducción de la mortalidad de alrededor de 50 a 20 por ciento.

Gracias al empleo a largo plazo de la HBIg después del trasplante hepático por hepatitis crónica B, en Estados Unidos también se han observado mejorías similares en la evolución de estos pacientes, con una tasa de supervivencia al año entre 75 y 90%. Actualmente, con la profilaxis con HBIg, la evolución del trasplante hepático por hepatitis crónica B es indistinguible de la evolución del trasplante por otras hepatopatías no asociadas con esa infección vírica; esencialmente, esta estrategia ha conseguido eliminar todos los problemas médicos específicos del trasplante por hepatitis B crónica. La inmunoprofilaxis pasiva con HBIg se inicia durante la fase anhepática de la intervención y se repite diariamente durante los seis primeros días del posoperatorio, para seguir después con infusiones a intervalos regulares de cuatro a seis semanas o alternativamente, cuando la concentración de anti-HBs desciende por debajo de 100 mUI/ml. La estrategia actual que se sigue en muchos centros es continuar la administración de HBIg indefinidamente, lo que incrementa unos 20 000 dólares al año el costo de la atención; algunos centros han valorado regímenes que permiten la administración menos frecuente o la aplicación intramuscular en el periodo ulterior al trasplante. Aun así, a veces ocurren infecciones por HBV a manera de recaídas.

La disponibilidad de antivíricos como lamivudina, dipivoxilo de adefovir y entecavir (cap. 300) ha mejorado todavía más el pronóstico del trasplante de hígado por hepatitis B crónica. Cuando estos fármacos se administran a sujetos con hepatopatía descompensada, una fracción de ellos mejoran en grado suficiente para diferir el inminente trasplante de la glándula. Además, se puede utilizar este fármaco para evitar la recidiva de la infección por HBV cuando se administra *antes del trasplante*, para tratar la hepatitis B que reaparece *después del injerto*, que incluye a individuos que recaen a pesar de la profilaxis con HBIg y para revertir la evolución de la hepatitis colestática fibrótica por lo demás fatal. Las investigaciones en seres humanos han demostrado que el tratamiento antivírico con lamivudina disminuye sustan-

cialmente el grado de réplica de HBV, que a veces culmina en la desaparición del antígeno de superficie de hepatitis B (*hepatitis B surface antigen*, HBsAg); reduce los niveles de aminotransferasa de alanina (*alanine aminotransferase*, ALT) y mejora las manifestaciones histológicas de necrosis e inflamación. El uso a largo plazo de lamivudina es seguro y eficaz, pero después de algunos meses una fracción de enfermos presenta resistencia al medicamento a consecuencia de mutaciones en el motivo de polimerasa de HBV YMDD (tirosina-metionina-aspartato-aspartato) (cap. 300). En cerca de 50% de esos pacientes resistentes puede haber deterioro del hígado. Por fortuna se cuenta con el dipivoxilo de adefovir, que se utiliza para tratar variantes YMDD propias de la lamivudina. De este modo se "rescata" eficazmente a enfermos que han presentado descompensación hepática después de la recaída a pesar del uso de lamivudina. En la actualidad, muchos de los centros en que se trasplanta hígado combinan HBIg con lamivudina o adefovir y también se han introducido más antivíricos nuevos. Están en marcha estudios en seres humanos para definir la aplicación óptima de estos fármacos en el tratamiento de pacientes a quienes se practicará trasplante de hígado por hepatitis B crónica; es concebible que en el futuro la HBIg sea reemplazada por combinaciones de antivíricos por vía oral.

Las estrategias profilácticas aplicadas a pacientes a los que se trasplantará el hígado por hepatitis B crónica también se aplican en sujetos sin hepatitis B que reciben ese órgano de donantes con anticuerpos contra HBc. Aquéllos que recibirán el hígado por la combinación de hepatitis crónica B y D tienen mayor posibilidad de presentar lesión recurrente de la glándula que los enfermos a quienes se hace el trasplante por la sola hepatitis B; aun así, hay que plantear la terapia profiláctica ordinaria después del trasplante contra hepatitis B a los individuos con los dos tipos de virosis.

La indicación más frecuente para el trasplante de hígado es la hepatopatía terminal por hepatitis C crónica, que comprende hasta 40% de todos los procedimientos de trasplante hepático. Se puede corroborar en casi todos los enfermos la reaparición del virus de hepatitis C (HCV) después del trasplante, si se utilizan marcadores víricos suficientemente sensibles. Las consecuencias clínicas de la hepatitis C recidivante son limitadas durante los primeros cinco años después del trasplante; no obstante, pese a la benignidad clínica relativa de la hepatitis C recidivante en los primeros años después del trasplante hepático y pese a la repercusión insignificante en la sobrevida del paciente durante estos primeros años, los estudios histológicos han documentado la presentación de hepatitis crónica moderada a grave en más de la mitad de los pacientes y puentes de fibrosis o cirrosis en aproximadamente 10%. Es más, es todavía más común la evolución a la cirrosis en un término de cinco años, presentándose hasta en 66% de los pacientes cuando se detecta hepatitis moderada en una biopsia obtenida en el lapso de un año. Por consiguiente, no resulta sorprendente que en los enfermos que se someten a trasplante por hepatitis C, las tasas de sobrevida del aloinjerto y del paciente disminuyen sustancialmente entre los cinco y los 10 años después del trasplante. En una proporción de los sujetos, incluso durante el periodo inicial consecutivo al trasplante, la hepatitis C recidivante puede ser tan grave desde los puntos de vista bioquímico e histológico que requiera tratamiento antivírico. El tratamiento con interferón pegilado *suprime* la lesión hepática relacionada con HCV pero raras veces origina un beneficio *persistente.* Las respuestas víricas persistentes son la excepción y la tolerabilidad reducida suele ser el factor que limita la dosis. El tratamiento antivírico combinado en forma preventiva con interferón pegilado y el análogo nucleosídico ribavirina inmediatamente después del trasplante no parecen conferir alguna ventaja en comparación con el tratamiento instaurado después que ha ocurrido la hepatitis clínica. Asimismo, si bien en pacientes con hepatopatía descompensada no se recomienda el tratamiento antivírico basado en el interferón, algunos centros han experimentado con el tratamiento antivírico previo al trasplante para tratar de erradicar la replicación del HCV antes del trasplante; los resultados preliminares son favorables, pero el tratamiento de los pacientes con hepatopatía en etapa terminal con interferón puede agravar la descompensación hepática y la infección por HCV ha experimentado recidiva después del trasplante en algunos de estos receptores. No se han obtenido buenos resultados en las investigaciones iniciales con preparados inmunoglobulínicos de hepatitis C para evitar la reaparición de esta forma de hepatitis después del trasplante de hígado.

Un pequeño número de pacientes sucumbe a la lesión hepática precoz inducida por el HCV y en raras ocasiones se ha observado un síndrome reminiscente de hepatitis fibrosante colestásica (véase antes en este capítulo). Dado que los pacientes con más episodios de rechazo reciben más tratamiento inmunosupresor y ya que éste favorece la replicación del HCV, los pacientes con episodios graves o múltiples de rechazo son los que tienen un mayor riesgo de sufrir una recaída precoz de la hepatitis C después del trasplante. Tanto la carga vírica elevada como la edad avanzada del donador se han vinculado con la hepatopatía recidivante provocada por HCV y con una recidiva de la enfermedad más rápida después del trasplante.

Los pacientes que reciben un trasplante hepático por cirrosis alcohólica avanzada corren el riesgo de reanudar su consumo de alcohol tras el trasplante, lo cual supone un riesgo potencial de recurrencia de la lesión hepática alcohólica. En la actualidad, la hepatopatía alcohólica es una de las indicaciones más frecuentes de trasplante hepático (20 a 25% de todos los trasplantes) y gran parte de los centros de trasplante investigan de manera meticulosa a los candidatos para predecir quiénes van a mantenerse abstemios. La recidiva es más frecuente en aquellos pacientes cuya abstinencia previa al trasplante duró menos de seis meses. En los pacientes con cirrosis alcohólica que mantienen la abstinencia el trasplante hepático puede llevarse a cabo con éxito y los resultados son comparables a los que se obtienen en los demás grupos de pacientes con hepatopatía crónica; para ello es necesario abordar el tratamiento con un equipo interdisciplinario, en el que estén integrados expertos en el consejo sobre adicciones.

CALIDAD DE VIDA DESPUÉS DEL TRASPLANTE

La mayoría de los pacientes que sobreviven a los primeros meses después del trasplante y que escapan del rechazo crónico o de las infecciones incontrolables obtienen una rehabilitación completa. El desajuste psicosocial interfiere en el cumplimiento del tratamiento en un pequeño número de pacientes, pero la mayoría se adaptan y siguen los regímenes terapéuticos inmunosupresores, que deben mantenerse por tiempo indefinido. En un estudio, 85% de los pacientes que sobrevivieron al trasplante reanudaron actividades remuneradas. De hecho, algunas mujeres se han embarazado y han tenido gestaciones a término después del trasplante, sin que se detecten alteraciones en sus hijos.

LECTURAS ADICIONALES

Berenguer M: Treatment of hepatitis C after liver transplantation. Clin Liver Dis 9:579, 2005

Brown RS Jr et al: A survey of liver transplantation from living adult donors in the United States. N Engl J Med 348:818, 2003

Carithers RL Jr: Liver transplantation. Liver Transpl 6:122, 2000

Fishman JA, Rubin RH: Infection in organ-transplant recipients. N Engl J Med 338:1741, 1998

Keeffe EB et al: Liver transplantation: Current status and novel approaches to liver replacement. Gastroenterology 120:749, 2001

Kulkarni S et al: Living donor liver transplantation for pediatric and adult recipients. Nat Clin Prac Gastro Hep 3:149, 2006

Post DJ et al: Immunosuppression in liver transplantation. Liver Transplant 11:1307, 2005

Schreibman IR, Schiff ER: Prevention and treatment of recurrent hepatitis B after liver transplantation: The current role of nucleoside and nucleotide analogues. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 5:8, 2006

Sorrell MF (ed): Liver transplantation in the new millennium. Semin Liver Dis 20:409, 2000

Vargas HE et al: A concise update on the status of liver transplantation for hepatitis B virus: The challenges in 2002. Liver Transpl 8:2, 2002

Webb K et al: Transplantation for alcoholic liver disease: Report of a consensus meeting. Liver Transplant 12:301, 2006

Wiesner R: Patient selection in an era of donor liver shortage: Current US policy. Nat Clin Prac Gastro Hep 2:24, 2005

305 Enfermedades de la vesícula biliar y las vías biliares

Norton J. Greenberger, Gustav Paumgartner

FISIOLOGÍA DE LA PRODUCCIÓN Y EL FLUJO DE BILIS

SECRECIÓN Y COMPOSICIÓN DE LA BILIS

La bilis formada en los lobulillos hepáticos es segregada en una compleja red de canalículos, conductillos y conductos biliares que discurren al lado de los linfáticos, de las ramas de la vena porta y de la arteria hepática en los espacios portales situados entre los lobulillos hepáticos. Estos conductos biliares interlobulillares confluyen en otros conductos de mayor calibre, que a su vez se reúnen para formar los conductos hepáticos izquierdo y derecho; finalmente, éstos se unen en el conducto hepático común. Cuando se unen el conducto cístico y el hepático común dan lugar al conducto colédoco (*common bile duct*, CBD), que desemboca en el duodeno (a menudo tras haberse unido con el conducto pancreático principal) a través de la ampolla de Vater.

La bilis hepática es un líquido isotónico cuya composición electrolítica es similar a la del plasma. La composición electrolítica de la bilis vesicular difiere de la de la bilis hepática porque gran parte de los aniones inorgánicos, cloruro y bicarbonato, han sido eliminados por reabsorción a través del epitelio de la vesícula biliar. Como resultado de la reabsorción de agua, la concentración de solutos totales en la bilis aumenta de 3 a 4 g/100 ml en la bilis hepática y 10 a 15 g/100 ml en la vesicular.

Los principales solutos que componen la bilis, según su porcentaje molar, son los ácidos biliares (80%), lecitina y cantidades menores de otros fosfolípidos (16%) y colesterol no esterificado (4.0%). En el estado litógeno la cifra de colesterol puede llegar a 8 o 10%. Otros constituyentes son la bilirrubina conjugada, proteínas (inmunoglobulinas, albúmina, metabolitos de hormonas y otras proteínas metabolizadas en el hígado), electrólitos, moco y a menudo fármacos y sus metabolitos.

La secreción total diaria de bilis hepática es de aproximadamente 500 a 600 ml. Muchas sustancias captadas o sintetizadas por los hepatocitos se secretan en los canalículos biliares. La membrana canalicular forma microvellosidades y se asocia con microfilamentos de actina, microtúbulos y otros elementos contráctiles. Previamente a su secreción en la bilis, muchas sustancias captadas por los hepatocitos se conjugan, en tanto que otras, como los fosfolípidos, una parte de los ácidos biliares primarios y parte del colesterol, son sintetizados *de novo.* Hay tres mecanismos importantes para la regulación del flujo biliar: 1) transporte activo de los ácidos biliares de los hepatocitos a los canalículos; 2) transporte activo de otros aniones orgánicos, y 3) secreción colangiocelular. Este último fenómeno es regulado por secretina y depende del monofosfato de adenosina (*adenosine monophosphate*, AMP) cíclico y en última instancia induce la secreción de sodio y bicarbonato al interior del conductillo.

La secreción vectorial activa de los constituyentes biliares desde la sangre porta al interior de los conductillos biliares es impulsada por un conjunto preciso de sistemas de transporte polarizados en los dominios basolateral (sinusoidal) y canalicular de la membrana plasmática del hepatocito. En el ser humano se han clonado dos sistemas de captación de sales biliares por sinusoides, el cotransportador de sodio/taurocolato (Na^+/*taurocholate cotransporter*, NTCP) y las proteínas que transportan aniones orgánicos (*organic anion transporting proteins*, OATP) que también portan muy diversos aniones orgánicos que no corresponden a sales biliares. Se han identificado varios sistemas de transporte que dependen de trifosfato de adenosina (*adenosine triphosphate*, ATP) en conductillos ("bombas de exportación") y de ellos los más importantes son: la bomba de "exportación" de sales biliares (*bile salt export pump*, BSEP); la bomba de exportación de conjugados (MRP2), que regula la excreción canalicular de diversos conjugados anfífilos formados por la conjugación de fase II (monoglucurónidos y diglucurónidos de bilirrubina); la bomba de exportación de múltiples fármacos (MDR1), que actúa en compuestos catiónicos hidrófobos y la bomba de exportación de fosfolípidos (MDR3). Dos hemitransportadores ABCG5/G8, que actúan en pareja, constituyen el principal transportador de colesterol y fitosterol canaliculares. La F1C1 (ATP8B1) es una transferasa de aminofosfolípido ("flipasa") esencial para mantener la asimetría del lípido de la membrana canalicular. La membrana de los conductillos también contiene sistemas de transporte independientes de ATP, como la isoforma 2 del intercambiador de aniones Cl^-/HCO_3 para la secreción de bicarbonato por los conductillos.

En el caso de la mayoría de los transportadores se han identificado defectos genéticos que se manifiestan por diversas formas de colestasis o defectos de la excreción de bilis. La F1C1 se encuentra defectuosa en la enfermedad de Byler y produce ablación de todas las funciones de transportador dependiente de ATP. El transportador BSEP es defectuoso en la colestasis intrahepática familiar progresiva (*progressive familial intrahepatic cholestasis*, PFIC) y en la colestasis intrahepática recurrente benigna (*benign recurrent intrahepatic cholestasis,* BRIC) tipo 2 que también es secundaria a mutaciones menores en F1C1 (ATP8B1). Las mutaciones de MRP2 producen el síndrome de Dubin-Johnson, una forma hereditaria de hiperbilirrubinemia conjugada (cap. 297). Una MDR3 defectuosa origina PFIC-3. ABCG5/G8, los semitransportadores canaliculares del colesterol y otros esteroles neutrales, se encuentran defectuosos en la sitosterolemia. El regulador transmembrana de la fibrosis quística (*cystic fibrosis transmembrane regulator*, CFTR) situado en las células epiteliales de las vías biliares pero no en las membranas canaliculares se encuentra defectuoso en la fibrosis quística, lo cual se acompaña de alteraciones en la regulación del pH colangiocelular durante la formación de bilis en los conductillos y hepatopatía colestásica crónica, lo que en ocasiones produce cirrosis biliar.

ÁCIDOS BILIARES

Los ácidos biliares primarios, cólico y quenodesoxicólico (*chenodeoxycholic acid*, CDCA), se sintetizan en el hígado a partir de colesterol, son conjugados con glicina o taurina y se excretan a la bilis. Los ácidos biliares secundarios, desoxicolato y litocolato, se forman en el colon como metabolitos bacterianos de los ácidos biliares primarios. Sin embargo, el ácido litocólico se absorbe mucho menos en el colon que el ácido desoxicólico. Otro ácido biliar secundario, que normalmente se detecta en muy pequeñas cantidades, es el ácido ursodesoxicólico (*ursodeoxycholic acid*, UDCA), un estereoisómero del quenodesoxicolato. En la bilis normal, la proporción entre conjugados de glicina y taurina es de alrededor de 3:1.

Los ácidos biliares son moléculas parecidas a detergentes que en solución acuosa y por encima de una concentración crítica de alrededor de 2 m*M* forman agregados moleculares denominados *micelas.* El colesterol solo es poco soluble en medios acuosos y su solubilidad en la bilis depende tanto de la concentración de lípidos como de la relación molar porcentual de ácidos biliares y lecitina. Los índices normales de estos componentes favorecen la formación de *micelas mixtas* solubilizantes, en tanto que los índices anormales favorecen la precipitación de cristales de colesterol en la bilis a través de una fase de cristal líquido intermedio.

Además de facilitar la excreción biliar de colesterol, los ácidos biliares son necesarios para que se absorban normalmente en el intestino las grasas de la dieta, por medio de un mecanismo de transporte micelar (cap. 288). Los ácidos biliares son también un promotor fisiológico del flujo biliar hepático y un estímulo para el transporte de agua y de electrólitos en el intestino delgado y el colon.

CIRCULACIÓN ENTEROHEPÁTICA

En condiciones normales, el organismo conserva eficazmente los ácidos biliares. Los ácidos biliares no conjugados y en menor grado también los conjugados, se absorben por *difusión pasiva* a lo largo de todo el intestino; sin embargo, cuantitativamente es mucho más importante para la recirculación de las sales biliares el mecanismo de *transporte activo* de ácidos biliares conjugados en el íleon distal (cap. 288). Los ácidos biliares reabsorbidos penetran en la sangre portal y son captados rápidamente por los hepatocitos, que los vuelven a conjugar y a excretar a la bilis (circulación enterohepática).

La cantidad total de ácidos biliares en el organismo es de 2 a 4 g. Durante la digestión de una comida, esta dotación sufre al menos uno o más ciclos enterohepáticos, dependiendo del volumen y la composición de la comida. Normalmente, la reserva de ácidos biliares circula casi cinco a 10 veces al día. En el intestino se absorben aproximadamente 95% de los ácidos biliares, de modo que la pérdida fecal de éstos oscila entre 0.2 y 0.4 g/día. En el estado estable esta pérdida fecal se compensa con una síntesis equivalente de ácidos biliares en el hígado, por lo que el contenido corporal total de ácidos biliares permanece estable. Los ácidos biliares que vuelven al hígado frenan la síntesis hepática de ácidos biliares primarios a partir del colesterol, al inhibir la enzima limitante de la velocidad 7-hidroxilasa de colesterol. Aunque la pérdida de sales biliares por las heces suele ser compensada por un aumento de la síntesis hepática, la capacidad máxima de síntesis es de alrededor de 5 g/día, y puede resultar insuficiente para reponer las reservas de ácidos biliares si existe un trastorno pronunciado de la reabsorción intestinal de sales biliares.

FUNCIONES DE LA VESÍCULA BILIAR Y DE LOS ESFÍNTERES

Durante el ayuno, el esfínter de Oddi constituye una zona de resistencia de alta presión al paso de la bilis desde el conducto colédoco al duodeno. Esta contracción tónica sirve para: 1) impedir el reflujo del contenido duodenal a los conductos biliar y pancreático y 2) permitir que la vesícula se llene de bilis. El principal factor que controla el vaciamiento de la vesícula es la hormona peptídica colecistocinina (*cholecystokinin*, CCK), que es liberada por la mucosa duodenal en respuesta a la ingestión de grasas y aminoácidos. Los efectos de la CCK son: 1) contracción potente de la vesícula; 2) disminución de la resistencia del esfínter de Oddi, y 3) estímulo del flujo de bilis al duodeno.

La bilis hepática es "concentrada" en la vesícula por un proceso de absorción de agua y electrólitos a través de la mucosa que consume energía. Casi toda la reserva de ácidos biliares puede estar acumulada en la vesícula tras una noche de ayuno, para ser liberada al duodeno con la primera comida del día. La capacidad normal de la vesícula es de casi 30 ml de bilis.

ENFERMEDADES DE LA VESÍCULA BILIAR

ANOMALÍAS CONGÉNITAS

Las anomalías de las vías biliares se observan con alguna frecuencia e incluyen las que afectan el número, tamaño y forma de la vesícula (agenesia vesicular, duplicaciones, vesícula rudimentaria o "gigante" y divertículos). La vesícula en *gorro frigio* es una entidad clínicamente inocua consistente en un tabique (o un pliegue) parcial o completo que separa el fondo y el cuerpo de la vesícula. No son raras las anomalías de la posición o de la suspensión de la vesícula, como su situación a la izquierda o intrahepática, su emplazamiento posterior o la "vesícula flotante". Este último trastorno predispone a la torsión aguda, el vólvulo o la herniación de la vesícula.

LITIASIS BILIAR

Patogenia. La litiasis biliar tiene una notable prevalencia en la mayor parte de los países occidentales. En Estados Unidos, los estudios necroscópicos han demostrado litiasis biliar al menos en 20% de las mujeres y 8% de los varones de más de 40 años y hasta 40% de las mujeres mayores de 65 años. Se calcula que hay cuando menos 25 millones de personas con litiasis biliar en Estados Unidos y alrededor de un millón de casos nuevos al año.

Los cálculos biliares se forman por la concreción o la acreción de componentes normales o anormales de la bilis. Se dividen en dos tipos principales; los cálculos mixtos y de colesterol representan 80% del total, mientras que los cálculos pigmentarios suponen el 20% restante. Los cálculos biliares de colesterol por lo general contienen más que 50% de monohidrato de colesterol además de una mezcla de sales biliares, pigmentos biliares, proteínas y ácidos grasos, estos últimos formando cálculos de pigmento "pardo". Los cálculos pigmentados constan principalmente de bilirrubinato de calcio; contienen <20% de colesterol y se clasifican en tipos "negros" y "pardos" y estos últimos se forman a consecuencia de infecciones biliares crónicas.

CÁLCULOS DE COLESTEROL Y BARRO BILIAR. El colesterol es relativamente insoluble en agua y debe experimentar una dispersión acuosa en el seno de las micelas o de las vesículas, para lo cual necesita de la participación de un segundo lípido que lo solubilice. El colesterol y los fosfolípidos son secretados en la bilis en forma de vesículas bicapa unilaminares, que se convierten en micelas mixtas formadas por ácidos biliares, fosfolípidos y colesterol por la acción de los ácidos biliares. Si existe un exceso de colesterol en proporción con la cantidad de fosfolípidos y ácidos biliares, las vesículas inestables de colesterol permanecen, agregándose en grandes vesículas multilaminares a partir de las cuales precipitan los cristales de colesterol (fig. 305-1).

Hay varios mecanismos importantes en la producción de bilis litógena (formadora de cálculos). El más importante es el incremento de la secreción biliar de colesterol. Esto puede ocurrir en caso de obesidad, dietas hipercalóricas y ricas en colesterol o uso de medicamentos (p. ej., clofibrato) y puede ser consecuencia de: 1) aumento de la actividad de la reductasa de hidroxi-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA), la enzima limitadora de la síntesis hepática de colesterol y de incremento de la captación hepática de colesterol desde la sangre. En los pacientes con cálculos biliares el colesterol de la dieta *incrementa* la secreción de colesterol biliar. Esto no ocurre en los pacientes sin colelitiasis que consumen dietas ricas en colesterol. Además de factores ambientales como dietas ricas en calorías y en colesterol, los factores genéticos desempeñan una función importante en las enfermedades de las vías biliares. Un estudio extenso sobre los cálculos biliares asintomáticos en gemelos suecos proporcionó datos sólidos indicativos de la intervención

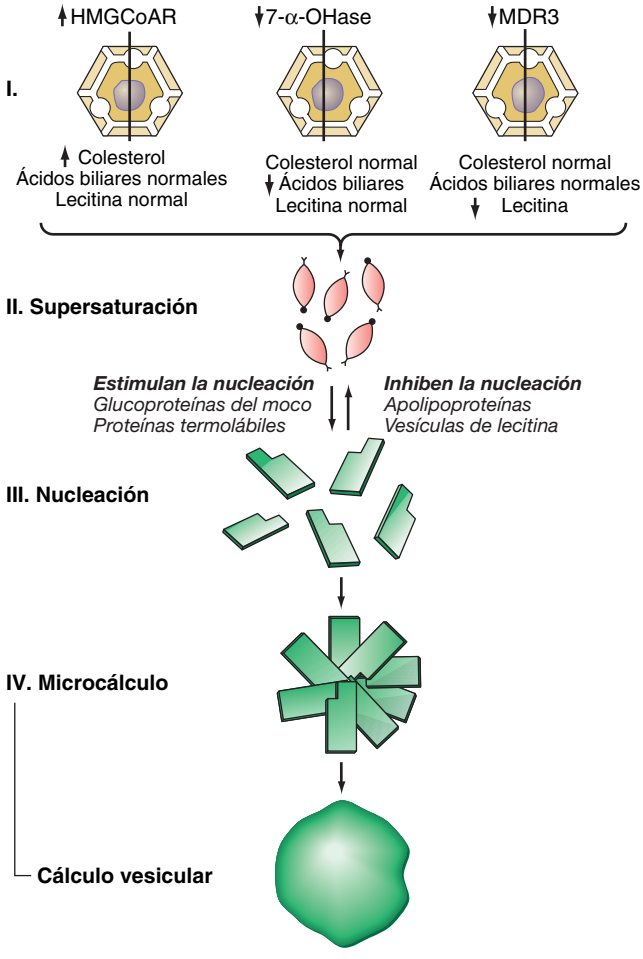

FIGURA 305-1. Esquema de la patogenia de la formación de cálculos vesiculares de colesterol. Las situaciones o factores que aumentan la proporción entre el colesterol por una parte y los ácidos biliares y los fosfolípidos (lecitina) por la otra, facilitan la formación de cálculos. HMG-CoAR, reductasa de hidroximetilglutaril-coenzima A (*hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase*); 7-α-OHase, 7α-hidroxilasa de colesterol; MDR3, proteína 3 vinculada con la resistencia a múltiples fármacos (*multidrug resistance*), llamada también bomba de exportación de fosfolípidos.

de factores genéticos en la patogenia de la litiasis biliar. Los factores genéticos contribuyeron con 25%, los factores ambientales compartidos con 13% y los factores ambientales individuales con 62% de la variación fenotípica entre gemelos monocigotos. Se encuentra una alta prevalencia de colelitiasis entre los familiares de primer grado de pacientes que la padecen, así como en ciertos grupos étnicos, como los indígenas estadounidenses y chilenos y los hispanos chilenos. Se ha identificado un rasgo genético común en estas poblaciones por medio del análisis del DNA mitocondrial. En algunos pacientes se observa a veces menor conversión hepática del colesterol en ácidos biliares, lo cual aumenta la relación litógeno/ácidos biliares. Si bien la mayoría de los cálculos de colesterol tienen un fundamento poligénico, hay causas monogénicas (mendelianas) raras. Recientemente se ha descrito una mutación del gen *CYP7A1* que origina deficiencia de la 7-hidroxilasa de colesterol, enzima que cataliza la fase inicial del catabolismo del colesterol y la síntesis de ácidos biliares. El estado homocigoto se acompaña de hipercolesterolemia y cálculos vesiculares. El fenotipo se expresa en el estado heterocigoto, por lo cual las mutaciones en el gen *CYP7A1* pueden contribuir a la susceptibilidad a la calculopatía por colesterol en la población. Las mutaciones en el gen *MDR3* que codifica la bomba de exportación de fosfolípido en la membrana canalicular del hepatocito pueden originar deficiente secreción de fosfolípidos en la bilis, con lo cual ocurre sobresaturación del colesterol en ella y formación de cálculos de colesterol en la vesícula y en los conductos biliares. Por esta razón, el exceso de colesterol biliar respecto a los ácidos biliares y los fosfolípidos depende predominantemente de la hipersecreción del colesterol, pero también puede contribuir la hiposecreción de los dos elementos mencionados (ácidos o fosfolípidos). Otro trastorno más del metabolismo de ácidos biliares que posiblemente contribuye a la sobresaturación de bilis con colesterol es la mayor conversión de ácido cólico en ácido desoxicólico, lo

cual sustituye el fondo común de ácido cólico por un mayor fondo de ácido desoxicólico. Esto puede ser consecuencia de una mayor deshidroxilación del ácido cólico y una mayor absorción del ácido desoxicólico recién formado. La mayor secreción de desoxicolato se acompaña de hipersecreción de colesterol en la bilis.

Aunque la saturación de colesterol en la bilis es un requisito importante para la formación de cálculos, no basta por sí sola para desencadenar la precipitación del colesterol *in vivo*. La mayoría de las personas con bilis sobresaturada no generan cálculos, porque el tiempo requerido para que los cristales de colesterol sufran nucleación y aumenten de tamaño es mayor que el tiempo que permanece la bilis en la vesícula.

Un importante mecanismo es la *nucleación* de los cristales de colesterol monohidratado, que está notablemente acelerada en la bilis litógena humana. La nucleación acelerada del colesterol monohidratado en la bilis puede deberse a un *exceso de factores pronucleadores* o a un *déficit de factores antinucleadores*. Algunas glucoproteínas mucínicas y no mucínicas parecen actuar como factores pronucleadores, mientras que las apolipoproteínas AI y AII y otras glucoproteínas se comportan como factores antinucleadores. La nucleación y el crecimiento de los cristales de colesterol monohidratado probablemente ocurren en el seno de una capa de gel de mucina. La fusión de las vesículas produce cristales líquidos que, a su vez, se nuclean generando cristales sólidos de colesterol monohidratado. El crecimiento mantenido de los cristales ocurre por nucleación directa de moléculas de colesterol procedentes de las vesículas biliares sobresaturadas, unilaminares o multilaminares.

Un tercer mecanismo importante en la formación de los cálculos de colesterol es la *hipomotilidad de la vesícula biliar*. Si la vesícula vaciara completamente toda la bilis sobresaturada o que contiene cristales, los cálculos no podrían crecer. Un alto porcentaje de pacientes con cálculos biliares presentan alteraciones en el vaciamiento vesicular. Los estudios ecográficos demuestran que estos pacientes presentan un mayor volumen vesicular durante el ayuno y también después de una comida de prueba (volumen residual) y que el vaciamiento fraccional después de la estimulación vesicular es menor. El vaciamiento de la vesícula es uno de los principales factores determinantes de la reaparición de los cálculos en los pacientes a los que se realiza litotripsia biliar.

El barro biliar es un material mucoso espeso que al microscopio presenta cristales de lecitina-colesterol, cristales de monohidrato de colesterol, bilirrubinato cálcico y hebras de mucina o un gel mucoso. Es característico que el barro biliar se disponga como una capa en forma de media luna en la zona más declive de la vesícula y se identifique por generar ecos característicos en la ecografía (véase más adelante en este capítulo). La presencia de barro biliar implica la existencia de dos alteraciones: 1) un trastorno del equilibrio normal entre la secreción vesicular de mucina y su eliminación y 2) nucleación de los solutos biliares. Hay varias observaciones que indican que el barro biliar es un precursor de la litiasis biliar. En un estudio en el cual se realizó un seguimiento prospectivo de 96 pacientes con barro biliar por medio de ecografías seriadas, se observó que en 18% el barro biliar desapareció y no recidivó durante al menos dos años; en 60% el barro biliar desapareció para reaparecer posteriormente; se formaron cálculos biliares en 14% (8% asintomáticos, 6% sintomáticos) y 6% experimentaron dolor biliar intenso, con o sin pancreatitis aguda. Se realizó colecistectomía en 12 pacientes, en seis por dolor biliar secundario a la colelitiasis y en tres por la presencia de síntomas en sujetos que habían sufrido episodios anteriores de pancreatitis y que tenían barro biliar sin colelitiasis; la pancreatitis no recidivó en ningún caso después de la colecistectomía. Hay que hacer hincapié en que el barro biliar puede aparecer en relación con trastornos que originen hipomotilidad de la vesícula, como intervenciones quirúrgicas, quemaduras, nutrición parenteral total, embarazo y empleo de anticonceptivos orales, todos los cuales se acompañan de un riesgo mayor de colelitiasis. Sin embargo, el barro biliar implica supersaturación de la bilis con colesterol o bilirrubinato de calcio.

Hay otras dos situaciones que se asocian con la formación de cálculos de colesterol o de barro biliar. Son el embarazo y una dieta hipocalórica. Durante la gestación se producen dos cambios fundamentales que contribuyen a crear un "estado colelitógeno": 1) notable incremento de la saturación de colesterol en el tercer trimestre y 2) contracción lenta de la vesícula en respuesta a comidas ordinarias, con lo cual es menor su vaciamiento. La relación causal directa entre el embarazo y estas alteraciones queda refrendada por varios estudios que demuestran la desaparición de éstas después del parto. Durante el embarazo aparece barro biliar en 20 a 30% de las mujeres y colelitiasis en 5 a 12%. Si bien el barro biliar es un dato frecuente durante la gestación, suele ser asintomático y por lo general desaparece de manera espontánea después del parto. Los cálculos biliares son menos frecuentes y suelen ocasionar cólicos biliares; también pueden desaparecer después del parto, al disolverse espontáneamente cuando la bilis vuelve a estar insaturada de colesterol en el puerperio.

CUADRO 305-1 FACTORES PREDISPONENTES A LA FORMACIÓN DE CÁLCULOS DE COLESTEROL Y DE PIGMENTO

Cálculos de colesterol

1. Factores demográficos/genéticos. Prevalencia más alta en indios estadounidenses, indios chilenos e hispanoamericanos chilenos, originarios de Europa del norte, Norteamérica y Asia; es más baja su frecuencia en Japón; predisposición familiar, aspectos hereditarios
2. Obesidad: posa y secreción de ácidos biliares normales pero incremento en la secreción biliar de colesterol
3. Adelgazamiento: movilización del colesterol de los tejidos que lleva a un aumento en la secreción de colesterol mientras disminuye la circulación enterohepática de ácidos biliares
4. Hormonas sexuales femeninas
   a. Los estrógenos estimulan a los receptores de lipoproteína en el hígado, aumentan la captación del colesterol de la dieta e incrementan la secreción biliar de colesterol
   b. Los estrógenos naturales, otros estrógenos y los anticonceptivos orales originan una disminución en la secreción de sales biliares y una menor conversión de colesterol en ésteres de colesterilo
5. Edad creciente: aumento de la secreción biliar de colesterol, disminución del tamaño de la posa de ácidos biliares, menor secreción de sales biliares
6. Hipomotilidad de la vesícula biliar que ocasiona estasis y formación de barro biliar
   a. Nutrición parenteral prolongada
   b. Ayuno
   c. Embarazo
   d. Medicamentos como octreótido
7. Tratamiento con clofibrato: mayor secreción biliar de colesterol
8. Disminución en la secreción de ácidos biliares
   a. Cirrosis biliar primaria
   b. Defecto genético del gen *CYP7A1*
9. Disminución de la secreción de fosfolípido: defecto genético del gen *MDR3*
10. Diversos
    a. Dieta rica en calorías y grasas
    b. Lesiones de la médula espinal

Cálculos de pigmento

1. Factores demográficos/genéticos: Asia, condiciones rurales
2. Hemólisis crónica
3. Cirrosis alcohólica
4. Anemia perniciosa
5. Fibrosis quística
6. Infección crónica de las vías biliares, infecciones parasitarias
7. Edad cada vez mayor
8. Enfermedades ileales, resección ileal o derivación intestinal

Alrededor de 10 a 20% de las personas que experimentan una reducción rápida del peso corporal inducida por una dieta muy hipocalórica sufren litiasis biliar. En un estudio realizado con 600 pacientes que siguieron una dieta de 520 kcal/día durante 16 semanas, la administración de ácido ursodesoxicólico (UDCA) en dosis de 600 mg/día resultó muy eficaz para prevenir la formación de cálculos biliares; sólo 3% de los que recibieron UDCA presentaron cálculos, en contraste con 28% de los pacientes tratados con placebo.

En resumen, la colelitiasis de colesterol se produce como consecuencia de una serie de trastornos: 1) sobresaturación de la bilis por colesterol; 2) nucleación de colesterol monohidratado con retención posterior de cristales y crecimiento del cálculo, y 3) alteración de la función motora de la vesícula con retraso en su vaciamiento y estasis biliar. En el **cuadro 305-1** se señalan otros factores importantes que predisponen a la formación de cálculos de colesterol.

CÁLCULOS DE PIGMENTO. Los cálculos de pigmento negro están compuestos de bilirrubinato cálcico puro o complejo similares a polímeros con calcio y glucoproteínas de mucina. Son más frecuentes en individuos que tienen estados hemolíticos crónicos (con aumento de la bilirrubina conjugada en la bilis), cirrosis hepática, síndrome de Gilbert y fibrosis quística. Los cálculos vesiculares en individuos con enfermedades o extirpación del íleon o derivaciones de este segmento por lo común son también de pigmento negro. La recirculación enterohepática de bilirrubina contribuye a su patogenia. Los cálculos pardos están compuestos de sales de calcio con bilirrubina no conjugada y diversas cantidades de colesterol y proteínas. Son producto de la

CUADRO 305-2 VALORACIÓN DIAGNÓSTICA DE LA VESÍCULA BILIAR

Ventajas diagnósticas	Limitaciones diagnósticas	Comentarios
Ecografía de la vesícula biliar		
Rápida Identificación exacta de los cálculos biliares (>95%) Visón simultánea de la vesícula, hígado, conductos biliares y páncreas La gammagrafía "en tiempo real" permite valorar el volumen de la GB y su contractilidad No es limitada por la ictericia ni por el embarazo Permite detectar cálculos muy pequeños	Gas intestinal Obesidad mórbida Ascitis	Procedimiento de elección para la detección de cálculos
Radiografía abdominal simple		
Bajo costo Fácilmente disponible	Diagnósticos positivos relativamente escasos ¿Contraindicada en embarazo?	Datos patognomónicos en: cálculos biliares calcificados Bilis caliza, GB en porcelana Colecistitis enfisematosa Íleo biliar
Colecistografía oral: reemplazada por la GBUS		
Gammagrafía (HIDA, DIDA, etc.)		
Identificación exacta de la obstrucción del cístico Valoración simultánea de las vías biliares	¿Contraindicada en embarazo? Bilirrubina sérica >103-205 µmol/L (6-12 mg/100 ml) Colecistografía de baja resolución	Indicada para la confirmación de una sospecha de colecistitis aguda; menos sensible y menos específica en la colecistitis crónica; útil para el diagnóstico de colecistopatía alitiásica, sobre todo si se administra con CCK para valorar el vaciamiento de la vesícula biliar

Nota: GB, vesícula biliar (*gallbladder*); CCK, colecistocinina; GBUS, ecografía de la vesícula biliar (*gallbladder ultrasound*).

presencia de mayores cantidades de bilirrubina no conjugada insoluble en la bilis, que se precipita para formar cálculos. La desconjugación del monoglucurónido o el diglucurónido de bilirrubina, ambos compuestos solubles, puede estar regulada por la glucuronidasa beta endógena, pero también suele deberse a hidrólisis alcalina espontánea. A veces, la enzima también se genera cuando la bilis está infectada crónicamente por bacterias y estos cálculos son pardos. La formación de cálculos biliares pigmentarios es especialmente llamativa en personas de origen asiático y con frecuencia se asocia a infecciones del árbol biliar (cuadro 305-1).

Diagnóstico. Los métodos diagnósticos disponibles para el diagnóstico de colelitiasis y de otras enfermedades de la vesícula biliar se detallan en el **cuadro 305-2**. La ecografía de la vesícula es un método muy fiable para el diagnóstico de colelitiasis y tiene varias ventajas sobre la colecistografía oral **(fig. 305-2*A*)**. Es posible identificar con seguridad cálculos biliares de hasta 2 mm de diámetro, siempre que se apliquen criterios firmes (p. ej., "sombreado" acústico de las opacidades presentes en el interior de la vesícula que se modifica por efecto de la gravedad cuando el paciente se mueve). En los centros médicos de referencia, las tasas de falsos positivos y de falsos negativos de la ecografía en los pacientes con cálculos biliares oscilan entre 2 y 4%. El barro biliar es un material de baja actividad ecógena que tiene como característica la formación de una capa en la zona más declive de la vesícula. Esta capa se mueve con los cambios posturales pero no genera sombra acústica; estas dos características diferencian el barro biliar de los cálculos. La ecografía también puede utilizarse para evaluar el vaciamiento de la vesícula.

La radiografía simple de abdomen puede detectar cálculos biliares si contienen el suficiente calcio para ser radiopacos (10 a 15% de los cálculos de colesterol y mixtos y aproximadamente 50% de los cálculos pigmentarios). La radiografía simple también puede ser útil para el diagnóstico de colecistitis enfisematosa, vesícula de porcelana, "leche cálcica" e íleo biliar.

Históricamente, la colecistografía oral (*oral cholecystography*, OCG) fue un método útil para diagnosticar cálculos vesiculares, aunque ha sido sustituida en gran medida por la ecografía. Se puede usar para valorar el libre tránsito en el conducto cístico y el vaciamiento vesicular. Además, por medio de esta técnica se puede definir el tamaño y el número de los cálculos y saber si están calcificados.

Los radiofármacos del tipo de los ácidos iminodiacéticos *N*-conjugados (HIDA, DIDA, DISIDA, etc.) marcados con ^{99m}Tc son extraídos rápidamente de la sangre y excretados a través del árbol biliar en grandes concentraciones, incluso en presencia de elevaciones ligeras o moderadas de

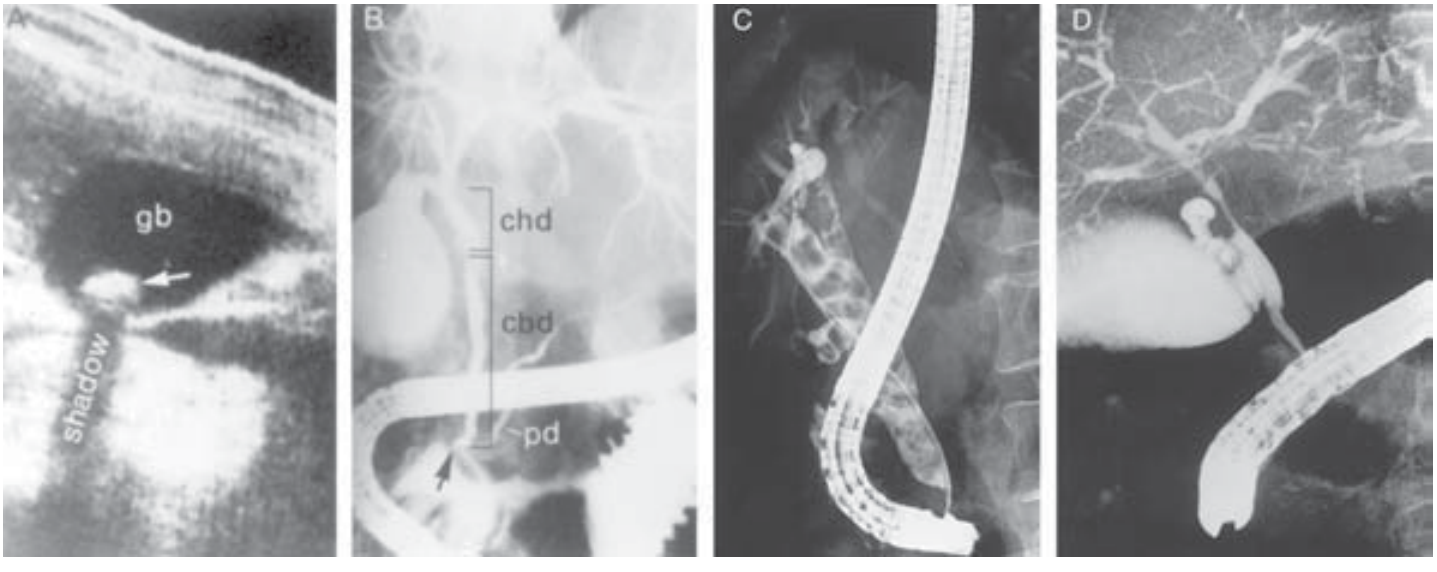

FIGURA 305-2. Ejemplos de estudios ecográficos y radiográficos de las vías biliares. *A.* Ecograma donde se observa distensión de la vesícula que contiene un gran cálculo solitario (*flecha*) que genera una sombra acústica (*shadow*). ***B.*** Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (ERCP) en que se identifican rasgos normales de la anatomía de vías biliares. Además del endoscopio y de la gran vesícula vertical llena de material de contraste, se observan el conducto hepático (*common hepatic duct*, chd), el colédoco (*common bile duct*, cbd) y el conducto de Wirsung o pancreático (*pancreatic duct*, pd); la *flecha* señala la ampolla de Vater. ***C.*** Colangiograma retrógrado endoscópico (*endoscopic retrograde cholangiogram*, ERC) donde se detecta coledocolitiasis. Las vías biliares están dilatadas e incluyen múltiples cálculos radiolúcidos. ***D.*** ERCP que indica colangitis esclerosante. El colédoco presenta zonas con estenosis y angostamientos.

bilirrubina sérica. La imposibilidad de rellenar la vesícula aunque se consiga visualizar las vías biliares puede indicar obstrucción del conducto cístico, colecistitis aguda o crónica o ausencia quirúrgica de la vesícula. Estas pruebas de imagen encuentran su mejor aplicación en el diagnóstico de la colecistitis aguda.

Síntomas de colelitiasis. Los cálculos biliares suelen producir síntomas si originan inflamación u obstrucción después de emigrar hasta el conducto cístico o alcanzar el conducto colédoco. El signo más específico de la litiasis vesicular es el cólico biliar, que frecuentemente es un dolor constante y prolongado (véase más adelante). La obstrucción del conducto cístico o colédoco por un cálculo produce un aumento de la presión intraluminal y distensión de la víscera, que no puede aliviarse por contracciones biliares reiteradas. El dolor visceral resultante suele ser intenso y sostenido o se manifiesta como una sensación de presión en el epigastrio o en el hipocondrio derecho (*right upper quadrant*, RUQ), que con frecuencia se irradia hacia la región interescapular, la escápula derecha o el hombro.

El cólico vesicular o biliar surge en forma muy repentina y su gran intensidad persiste a veces de 30 min a 5 h, para ceder poco a poco o con rapidez. Es constante y no intermitente, como sugeriría el término *cólico*, que en realidad habría que considerar como un nombre equívoco aunque de uso muy amplio. El episodio de dolor vesicular que persiste más de 5 h debe despertar la sospecha de colecistitis aguda (véase más adelante en este capítulo). Los episodios de dolor vesicular suelen acompañarse de náusea y vómito. La elevación de la bilirrubina sérica, la fosfatasa alcalina o de ambas sugiere la presencia de un cálculo en el colédoco. La fiebre o los escalofríos con dolor vesicular suelen señalar una complicación como colecistitis, pancreatitis o colangitis. Es importante no confundir con este dolor, la presencia de plétora epigástrica vaga, dispepsia, eructos o flatulencia, en particular después de consumir una comida grasosa. Estos síntomas pueden ser referidos por personas con calculopatía vesicular o sin ella, pero no son específicos de los cálculos biliares. El cólico vesicular puede ser desencadenado por el consumo de una comida grasosa, por comer en abundancia después de un ayuno prolongado o por una comida normal; suele ser nocturno y ocurre a las pocas horas de acostarse.

Evolución. El descubrimiento de colelitiasis en un paciente asintomático o cuyos síntomas no son atribuibles a la propia colelitiasis es un problema clínico habitual. La evolución de los cálculos biliares asintomáticos o "silenciosos" ha sido objeto de un profundo debate. Un estudio realizado en pacientes (la mayoría varones) con cálculos asintomáticos sugiere que el riesgo acumulado de presentar síntomas o complicaciones que precisan cirugía es relativamente bajo: 10% a los cinco años, 15% a los 10 años y 18% a los 15 años. Se comprobó que los pacientes que permanecían asintomáticos al cabo de 15 años raras veces presentaban síntomas en el seguimiento posterior y la mayoría de los enfermos que experimentaron complicaciones de su colelitiasis presentaron síntomas *previos* de alarma. En pacientes diabéticos con cálculos asintomáticos se ha llegado a conclusiones similares. El análisis de decisiones ha sugerido que: 1) el riesgo acumulado de muerte por colelitiasis en la que se mantiene una actitud expectante es pequeño y 2) no se recomienda la colecistectomía profiláctica.

Las complicaciones que requieren colecistectomía son mucho más frecuentes en personas con litiasis biliar que han presentado síntomas de cólico biliar. Los pacientes en quienes se detectaron los cálculos en la juventud son más propensos a presentar síntomas de colelitiasis que aquéllos en que el diagnóstico inicial se realizó después de los 60 años. Los sujetos con diabetes mellitus y colecistitis tal vez sean más vulnerables a las complicaciones infecciosas, pero la cuantía del riesgo de complicaciones biliares sépticas en los pacientes diabéticos no está completamente definida.

Rx COLELITIASIS

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO. El riesgo de que aparezcan síntomas o complicaciones que precisen tratamiento quirúrgico es bastante bajo (del orden de 1 a 2% anual) en la mayoría de los pacientes colelitiásicos asintomáticos. Por tanto, la recomendación de someterse a una colecistectomía en caso de colelitiasis quizá debe basarse en el análisis de tres factores: 1) presencia de síntomas lo suficientemente frecuentes o intensos como para interferir en las actividades normales del paciente; 2) la existencia en una complicación previa de la enfermedad litiásica, como colecistitis aguda, pancreatitis, fístula biliar, etcétera, o 3) la existencia de una o más enfermedades que expongan al paciente a un riesgo elevado de complicaciones de la colelitiasis (p. ej., vesícula calcificada o de porcelana, o un episodio previo de colecistitis aguda con independencia de la situación sintomática en el momento en que se realiza la valoración). Los pacientes con cálculos muy grandes (de más de 3 cm de diámetro) o los que albergan cálculos en una vesícula con una anomalía congénita deben considerarse también posibles candidatos a una colecistectomía profiláctica. Aunque la edad temprana es un factor preocupante en sujetos con colelitiasis asintomática, en la actualidad pocos expertos recomendarían la colecistectomía sistemática en todos los pacientes jóvenes con cálculos biliares asintomáticos. La colecistectomía laparoscópica es un método mínimamente invasor para extirpar la vesícula y su contenido litiásico. Debido a que reduce mucho la estancia hospitalaria y a su bajo costo, éste es el método de elección en la mayoría de los enfermos propuestos para colecistectomía programada.

Del análisis de varios estudios, que incluyeron en total a más de 4 000 pacientes a quienes se practicó una colecistectomía laparoscópica, se desprenden las siguientes conclusiones: 1) ocurren complicaciones en casi 4% de los pacientes; 2) es necesario realizar una laparotomía abierta en 5% de los casos; 3) la mortalidad es notablemente baja (<0.1%), y 4) son poco frecuentes las lesiones de las vías biliares (de 0.2 a 0.5%) pero más frecuente que con la colecistectomía abierta. Estos datos indican por qué la colecistectomía laparoscópica se ha convertido en el método de elección para tratar la colelitiasis sintomática.

TRATAMIENTO MÉDICO: DISOLUCIÓN DE LOS CÁLCULOS. El UDCA disminuye la saturación de colesterol de la bilis y al parecer también produce una fase cristalina laminar líquida en la bilis que favorece la dispersión del colesterol de los cálculos por mecanismos fisicoquímicos. El UDCA puede retrasar asimismo la nucleación de los cristales de colesterol. En pacientes cuidadosamente seleccionados con vesícula funcional y con cálculos radiotransparentes de diámetro <10 mm puede lograrse una disolución completa en alrededor de 50% de los casos al cabo de seis meses a dos años de tratamiento con UDCA en dosis de 8 a 10 mg/kg/día. La mayor tasa de éxitos (>70%) se obtiene en pacientes con cálculos pequeños (<5 mm), radiotransparentes y flotantes. Quizá no más de 10% de los pacientes con colelitiasis *sintomática* son candidatos para este tratamiento. En ellos, además, se agrega el frustrante problema de la recidiva de los cálculos (30 a 50% en un seguimiento de tres a cinco años) y el inconveniente de tener que tomar un medicamento costoso hasta por dos años. Las ventajas y el éxito de la colecistectomía laparoscópica han reducido en gran medida la disolución de los cálculos en aquellos pacientes que no desean la cirugía o no son candidatos adecuados para someterse a una colecistectomía programada. Sin embargo, los pacientes con cálculos biliares de colesterol que presentan coledocolitiasis recidivante después de una colecistectomía deben recibir tratamiento prolongado con ácido ursodesoxicólico.

COLECISTITIS AGUDA Y CRÓNICA

Colecistitis aguda. La inflamación aguda de la pared vesicular suele presentarse tras la obstrucción del conducto cístico por un cálculo. La respuesta inflamatoria puede desencadenarse por tres factores: 1) *inflamación mecánica* producida por el aumento de la presión intraluminal y la distensión, con la subsiguiente isquemia de la mucosa y de la pared vesicular; 2) *inflamación química* originada por la liberación de lisolecitina (debida a la acción de la fosfolipasa sobre la lecitina de la bilis) y por otros factores hísticos locales, y 3) *inflamación bacteriana*, que puede intervenir en 50 a 85% de los pacientes con colecistitis aguda. Los microorganismos identificados con mayor frecuencia en los cultivos de la bilis de estos pacientes son *Escherichia coli* y especies de *Klebsiella*, *Streptococcus* y *Clostridium*.

A menudo, la colecistitis aguda comienza como un cólico biliar que empeora de manera progresiva. Aproximadamente de 60 a 70% de los pacientes refieren haber padecido ataques anteriores que se resolvieron de manera espontánea. Conforme avanza el episodio, el dolor de la colecistitis aguda se hace más generalizado y afecta todo el cuadrante superior derecho del abdomen. Como en el cólico biliar, el dolor de la colecistitis puede irradiarse a la zona interescapular, a la escápula derecha o al hombro. A veces resultan evidentes los signos de inflamación peritoneal, como el incremento del dolor con la percusión o al respirar hondo. El paciente está anoréxico y con frecuencia tiene náusea. El vómito es relativamente frecuente y puede causar síntomas y signos de reducción de volumen vascular y extravascular. La ictericia es poco común al comienzo de la colecistitis aguda, aunque es posible que se presente cuando el edema inflamatorio afecta las vías biliares y los ganglios linfáticos circundantes.

Es característica la fiebre baja, pero no son raros los escalofríos. La palpación del hipocondrio derecho es dolorosa casi siempre. En 25 a 50% de los pacientes se palpa una vesícula biliar distendida y dolorosa. La inspiración profunda o la tos mientras se está realizando la palpación subcostal en el hipocondrio derecho suele aumentar el dolor y detener los movimientos respi-

ratorios (signo de Murphy). Es frecuente que exista signo de rebote localizado en el hipocondrio derecho, lo mismo que distensión abdominal y disminución de los ruidos intestinales, como consecuencia de íleo paralítico, pero no suele haber signos peritoneales generalizados ni rigidez abdominal, salvo que haya ocurrido perforación.

El diagnóstico de colecistitis aguda suele basarse en una anamnesis característica y en la exploración física. La tríada de dolor en hipocondrio derecho de comienzo brusco, fiebre y leucocitosis es muy sugerente. Lo habitual es detectar una leucocitosis de 10 000 a 15 000 células/μl con desviación a la izquierda de la fórmula leucocítica. La bilirrubina sérica se eleva ligeramente [<85.5 μmol/L (5 mg/100 ml)] en menos de la mitad de los pacientes, mientras que alrededor de 25% muestran ligeras elevaciones de las aminotransferasas séricas (generalmente menos de cinco veces el máximo normal). La ecografía muestra cálculos en 90 a 95% de los casos y es de utilidad para detectar signos de inflamación de la vesícula biliar, algunos de los cuales son engrosamiento de la pared, líquido pericolecistítico y dilatación de las vías biliares. La gammagrafía biliar (p. ej., con HIDA) puede confirmar el diagnóstico si se visualiza la vía biliar sin que aparezca la vesícula.

Alrededor de 75% de los pacientes sometidos a tratamiento médico experimentan remisión de los síntomas agudos al cabo de dos a siete días tras la hospitalización. En el 25% restante, sin embargo, aparece alguna complicación de la colecistitis a pesar del tratamiento conservador (véase más adelante en este capítulo). En estas circunstancias hay que proceder rápidamente a la intervención quirúrgica. Alrededor de la cuarta parte de 75% de los pacientes con colecistitis aguda que experimentaron remisión de los síntomas sufre una recidiva de la colecistitis antes de que transcurra un año y 60% sufrirán al menos un nuevo ataque de colecistitis en los seis años siguientes. En vista de la evolución de la enfermedad, la colecistitis aguda exige tratamiento quirúrgico precoz siempre que sea posible.

El *síndrome de Mirizzi* es una complicación rara en la que un cálculo vesicular se impacta en el conducto cístico o el cuello de la vesícula, con lo cual comprime el colédoco, lo obstruye y origina ictericia. En la imagen ecográfica se identifican cálculos que están por fuera del conducto hepático. Por medio de la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (*endoscopic retrograde cholangiopancreatography*, ERCP) o la colangiografía transhepática percutánea (*percutaneous transhepatic cholangiography*, PTC) o colangiopancreatografía por resonancia magnética (*magnetic resonance cholangiopancreatography* MRCP) por lo común se podrá demostrar la compresión extrínseca y característica del colédoco. La intervención quirúrgica consiste en extraer el conducto cístico, la vesícula afectada y el cálculo impactado. El diagnóstico preoperatorio del síndrome es importante para no lesionar el colédoco.

COLECISTITIS ALITIÁSICA. En 5 a 10% de pacientes con colecistitis aguda no se detecta en la intervención quirúrgica obstrucción alguna del conducto cístico por un cálculo. En más de la mitad de estos casos no se encuentra alguna explicación para esta inflamación alitiásica. Existe un riesgo especialmente elevado de sufrir una colecistitis alitiásica asociado a traumatismos o quemaduras graves, en el puerperio de un parto prolongado o en el posoperatorio de cirugías grandes, ortopédicas o de otro tipo, que no involucren al árbol biliar. Puede complicar periodos de hiperalimentación parenteral prolongados. En algunos de estos enfermos la causa es barro biliar en el conducto cístico. Otros factores desencadenantes son vasculitis, adenocarcinoma obstructivo de la vesícula, diabetes mellitus, torsión de la vesícula, infecciones bacterianas "inusuales" de la vesícula (p. ej., por *Leptospira*, *Streptococcus*, *Salmonella* o *Vibrio cholerae*) e infestaciones parasitarias vesiculares. También puede ocurrir colecistitis alitiásica en otros procesos generalizados (sarcoidosis, enfermedades cardiovasculares, tuberculosis, sífilis, actinomicosis, etc.).

Aunque las manifestaciones clínicas de la colecistitis alitiásica son indiferenciables de las de la colecistitis con cálculos, el cuadro de una enfermedad grave subyacente complicada con inflamación aguda de la vesícula es característico de la enfermedad alitiásica. La ecografía, la tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) y los estudios gammagráficos que ponen de manifiesto una vesícula agrandada, tensa y estática, sin ningún cálculo y con vaciamiento deficiente por periodos largos, pueden ser útiles para el diagnóstico en algunos casos. La frecuencia de complicaciones en la colecistitis alitiásica es mayor que en la litiásica. El éxito del tratamiento de la colecistitis alitiásica aguda depende sobre todo del diagnóstico y la intervención quirúrgica precoces, prestando especial atención a los cuidados posoperatorios.

COLECISTOPATÍA ALITIÁSICA. La dismotilidad de la vesícula biliar puede originar dolor recurrente en individuos sin cálculos vesiculares. Se puede utilizar el octapéptido de CCK en goteo intravenoso para medir la fracción de expulsión vesicular durante la colegammagrafía. Los datos quirúrgicos han incluido anormalidades como colecistitis crónica, hipertrofia de músculo vesicular, notable estrechamiento del conducto cístico o estas dos últimas anormalidades juntas. Algunos de los pacientes pudieran tener también el antecedente de vesiculopatía. Pueden emplearse los siguientes criterios para identificar a los pacientes con colecistopatía alitiásica: 1) episodios recidivantes de dolor en hipocondrio derecho con las características del dolor de origen biliar; 2) gammagrafía vesicular con CCK anormal, con una fracción de eyección vesicular inferior a 40%, y 3) la infusión de CCK provoca la reaparición del dolor en el paciente. Un dato suplementario sería la identificación de una vesícula agrandada en la ecografía. Por último, hay que señalar que la disfunción del esfínter de Oddi puede producir también dolor recidivante en el hipocondrio derecho y alteraciones en la gammagrafía vesicular con colecistocinina.

COLECISTITIS ENFISEMATOSA. Se considera que la denominada colecistitis enfisematosa comienza como una colecistitis aguda (litiásica o alitiásica), seguida de isquemia o gangrena de la pared vesicular y de infección por microorganismos productores de gas. Las bacterias cultivadas con mayor frecuencia en estas circunstancias son anaerobias, como *Clostridium welchii* o *Clostridium perfringens* y aerobias, como *E. coli.* Esta enfermedad ocurre con mayor frecuencia en varones ancianos y en pacientes con diabetes mellitus. Las manifestaciones clínicas son prácticamente indistinguibles de las de la colecistitis no gaseosa. El diagnóstico suele hacerse por medio de radiografía simple de abdomen, que muestra gas en el interior de la luz vesicular el cual diseca la pared vesicular y forma un anillo gaseoso o bien se extiende a los tejidos perivesiculares. La morbimortalidad de la colecistitis enfisematosa es considerable. Es obligado el tratamiento quirúrgico inmediato, junto con la antibioticoterapia adecuada.

Colecistitis crónica. La inflamación crónica de la pared vesicular se asocia casi siempre a la presencia de cálculos en la vesícula y se considera una consecuencia de episodios repetidos de colecistitis aguda o subaguda o de la irritación mecánica persistente de la pared vesicular. Se detectan bacterias en la bilis en más de 25% de pacientes con colecistitis crónica. La presencia de bilis infectada en un sujeto con colecistitis *crónica* a quien se practica colecistectomía planeada probablemente no agrava el riesgo operatorio. La colecistitis crónica puede ser asintomática durante años, evolucionar hasta una vesiculopatía sintomática o colecistitis aguda o acompañarse de complicaciones en el inicio (véase más adelante en este capítulo).

Complicaciones de la colecistitis • ***EMPIEMA E HIDROPESÍA.*** El empiema de la vesícula suele ser consecuencia del avance de la colecistitis aguda con obstrucción persistente del conducto cístico hacia la sobreinfección de la bilis estancada por una bacteria piógena. El cuadro clínico es similar al de la colangitis, con fiebre elevada, dolor intenso en el hipocondrio derecho, marcada leucocitosis y, a menudo, postración. El empiema de la vesícula implica un riesgo elevado de sepsis por gramnegativos o perforación vesicular. Debe efectuarse una intervención quirúrgica urgente con la adecuada cobertura antibiótica en cuanto se sospeche el diagnóstico.

La hidropesía o mucocele vesicular puede deberse también a la obstrucción prolongada del conducto cístico, generalmente por un cálculo único de gran tamaño. En este caso, la luz de la vesícula obstruida se distiende de manera gradual, ya sea por la acumulación de moco (mucocele) o de un trasudado líquido (hidropesía) producido por las células del epitelio de la mucosa. La exploración física muestra una masa visible, fácilmente palpable e indolora, que con frecuencia rebasa el hipocondrio derecho y llega hasta la fosa iliaca derecha. El paciente con hidropesía vesicular suele estar asintomático, aunque también puede presentar dolor crónico en el hipocondrio derecho. Está indicada la colecistectomía puesto que el trastorno puede complicarse con empiema, perforación o gangrena.

GANGRENA Y PERFORACIÓN. La gangrena de la vesícula se debe a isquemia de su pared y a necrosis hística completa o en focos. Suele ser consecuencia de distensión acentuada de la vesícula, vasculitis, diabetes mellitus, empiema o torsión que origina oclusión arterial. A menudo la gangrena facilita la perforación de la vesícula, pero esta alteración puede aparecer sobre una colecistitis crónica sin que existan signos premonitorios de alarma. Casi siempre las *per-*

foraciones localizadas son limitadas por el epiplón o por adherencias generadas por episodios recurrentes de inflamación de la vesícula. La sobreinfección bacteriana del contenido extravasado de la vesícula induce la formación de abscesos. El mejor tratamiento en la mayoría de los pacientes es la colecistectomía, pero algunos sujetos gravemente enfermos pueden controlarse con colecistostomía y drenaje del absceso. La *perforación libre* es menos frecuente, pero tiene una tasa de mortalidad aproximada de 30%. Estos pacientes pueden experimentar un alivio brusco pero transitorio del dolor en el hipocondrio derecho cuando se descomprime la vesícula distendida, seguido de signos de peritonitis generalizada.

FORMACIÓN DE FÍSTULAS E ÍLEO BILIAR. La inflamación con formación de adherencias puede originar la *fistulización* de un órgano adyacente que se haya adherido a la vesícula. Las fístulas del duodeno son las más frecuentes, seguidas por las que afectan al ángulo hepático del colon, el estómago o el yeyuno, la pared abdominal y la pelvis renal. Se han detectado fístulas bilioentéricas clínicamente "silenciosas" que complican la colecistitis crónica hasta en 5% de los enfermos sometidos a colecistectomía. Las fístulas colecistoentéricas asintomáticas pueden diagnosticarse en ocasiones al detectar gas en el árbol biliar en radiografías simples de abdomen. Los estudios con contraste de bario o la endoscopia del tubo digestivo superior o del colon pueden poner de manifiesto la fístula. El tratamiento en los pacientes sintomáticos suele ser la colecistectomía, con exploración del conducto colédoco y cierre del trayecto fistuloso.

El *íleo biliar* es una obstrucción intestinal mecánica debida al paso de un gran cálculo biliar a la luz intestinal. El cálculo suele penetrar en el duodeno a través de una fístula colecistoentérica establecida a ese nivel. El lugar donde se produce la obstrucción por el cálculo impactado suele ser la válvula ileocecal, siempre que el calibre del intestino delgado sea normal. La mayoría de los pacientes no refieren antecedentes de síntomas biliares ni manifiestan alteraciones sugerentes de colecistitis o fistulización. Se considera que los cálculos de gran tamaño (mayores de 2.5 cm de diámetro) predisponen a la formación de fístulas debido a la erosión gradual del fondo vesicular. En algunas ocasiones el diagnóstico se confirma por medio de radiografía simple de abdomen (p. ej., en caso de obstrucción de intestino delgado con gas en el árbol biliar y un cálculo biliar calcificado ectópico) o estudio gastrointestinal con bario (fístula colecistoduodenal con obstrucción del intestino delgado a la altura de la válvula ileocecal). La laparotomía con extracción del cálculo (o propulsión de éste hacia el colon) es el procedimiento preferido para aliviar la obstrucción. Debe realizarse también la evacuación de los cálculos de gran tamaño que contenga la vesícula. En general, no se debe actuar sobre la vesícula y su conexión con el intestino.

LECHE CÁLCICA Y VESÍCULA DE PORCELANA. Pueden segregarse sales de calcio a la luz vesicular en concentración suficiente para que el calcio precipite y se produzca una opacificación difusa e imprecisa de la bilis, o bien un efecto de velo en la radiografía simple de abdomen. Esta alteración, conocida como leche cálcica o bilis calcárea, suele carecer clínicamente de interés, pero de detectarse se recomienda realizar una colecistectomía porque la leche cálcica suele depositarse en vesículas hidrópicas. En la alteración denominada *vesícula de porcelana* se puede detectar en la radiografía simple de abdomen el depósito de sales de calcio en el seno de la pared de una vesícula afectada por una inflamación crónica. Se recomienda la colecistectomía en todos los pacientes con vesícula de porcelana porque en un porcentaje elevado de casos este dato parece tener relación con el desarrollo posterior de carcinoma de la vesícula biliar.

Rx COLECISTITIS AGUDA

TRATAMIENTO MÉDICO. Aunque la base del tratamiento de la colecistitis aguda y de sus complicaciones sigue siendo la cirugía, puede ser necesario un periodo de estabilización en el hospital antes de llevar a cabo la colecistectomía. Hay que eliminar la ingesta oral y pueden estar indicadas la aspiración nasogástrica, la reposición de la pérdida de volumen extracelular y la corrección de las alteraciones electrolíticas. La analgesia suele tratarse con meperidina o antiinflamatorios no esteroideos (*nonsteroidal anti-inflammatory drugs,* NSAID), puesto que estos medicamentos parecen producir menos espasmo del esfínter de Oddi que fármacos como la morfina. En general está indicado administrar antibioticoterapia por vía intravenosa a los pacientes con colecistitis aguda grave, incluso aunque en las fases iniciales del proceso inflamatorio no se haya producido aún la sobreinfección bacteriana de la bilis. La antibioticoterapia se guía por la identidad de los microorganismos más comunes que quizá intervengan, que son *E. coli,* especies de *Klebsiella* y especies de *Streptococcus.* Los antibióticos eficaces son ureidopenicilinas como la piperacilina o la mezlocilina, ampicilina-sulbactam, ciprofloxacina, moxifloxacina y las cefalosporinas de la tercera generación. Conviene agregar un fármaco como el metronidazol, que es activo contra anaerobios, si se sospecha colecistitis gangrenosa o enfisematosa. El imipenem/meropenem es un antibiótico parenteral potente que tiene una cobertura de amplio espectro contra bacterias que ocasionan colangitis ascendente. Sin embargo, debe reservarse para las infecciones letales más graves cuando han fracasado otros esquemas (cap. 143). Las complicaciones posoperatorias como infección de la herida, formación de absceso o sepsis se reducen en pacientes tratados con antibióticos.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO. El momento óptimo para la intervención quirúrgica en los pacientes con colecistitis aguda depende de su estabilización. La tendencia predominante es la intervención inmediata, en parte debido a las presiones para reducir la estancia hospitalaria. Tal vez la colecistectomía o la colecistostomía de urgencia son adecuadas en la mayoría de los enfermos en los que existe la sospecha o la certeza de que se ha producido una complicación de la colecistitis aguda, como empiema, colecistitis enfisematosa o perforación. Hasta 30% de los pacientes con colecistitis aguda no complicada no ven resueltos sus síntomas con un tratamiento médico adecuado y la progresión de la enfermedad o una complicación conducen a la cirugía inmediata (en las 24 a 72 h siguientes al inicio). Las complicaciones técnicas de la cirugía no aumentan si el paciente se somete a una colecistectomía precoz, al contrario de lo que ocurre si ésta se demora. Es preferible practicar una intervención tardía en: 1) pacientes cuya situación clínica global implique un riesgo inaceptable en caso de cirugía precoz y 2) pacientes en quienes el diagnóstico de colecistitis aguda sea dudoso. La colecistectomía precoz es el tratamiento de elección en la mayoría de los enfermos con colecistitis aguda. Las estadísticas de mortalidad de la colecistectomía de urgencia en gran parte de los centros rondan 3%, en tanto que el riesgo de muerte por colecistectomía programada o precoz se aproxima a 0.5% en los pacientes de menos de 60 años. Por supuesto, el riesgo quirúrgico aumenta si existen enfermedades de otros órganos o sistemas relacionadas con la edad y en presencia de complicaciones a corto o a largo plazo de la enfermedad vesicular. Los pacientes debilitados o gravemente enfermos con colecistitis deben ser tratados con colecistostomía y colocación de un tubo de drenaje en la vesícula. La colecistectomía programada puede entonces aplazarse.

Complicaciones poscolecistectomía. Las complicaciones que aparecen poco después de la colecistectomía son atelectasias y otras alteraciones pulmonares, formación de abscesos (a menudo subfrénicos), hemorragias internas o externas, fístulas bilioentéricas y escapes de bilis. La ictericia puede poner de manifiesto la absorción de la bilis contenida en una acumulación de líquido intraabdominal tras un escape biliar o una obstrucción mecánica del conducto colédoco por un cálculo retenido, coágulos de sangre en su luz o compresión extrínseca. La práctica sistemática de una colangiografía intraoperatoria durante la colecistectomía ha contribuido a reducir la incidencia de estas complicaciones precoces.

En términos generales, la colecistectomía es una cirugía muy eficaz que consigue un alivio completo o casi completo de los síntomas preoperatorios en 75 a 90% de los pacientes. La causa más frecuente de síntomas persistentes después de la colecistectomía es una enfermedad extrabiliar que no había sido detectada (p. ej., esofagitis por reflujo, úlcera péptica, pancreatitis o más frecuentemente, síndrome de intestino irritable). En un pequeño porcentaje de pacientes, sin embargo, es una alteración de la vía biliar extrahepática la responsable de la persistencia de los síntomas. Estos síndromes poscolecistectomía pueden obedecer a: 1) estenosis biliares; 2) cálculos biliares retenidos; 3) síndrome de muñón del conducto cístico; 4) estenosis o discinesia del esfínter de Oddi, o 5) diarrea o gastritis inducida por sales biliares.

SÍNDROME DE MUÑÓN DEL CONDUCTO CÍSTICO. Cuando la colangiografía no mostraba los cálculos retenidos en pacientes sometidos a colecistectomía, era frecuente atribuirlos a una enfermedad en un muñón largo (>1 cm) del conducto cístico (síndrome de muñón del conducto cístico), la presencia de síntomas similares a los del cólico biliar o la colecistitis. Sin embargo, un análisis cuidadoso revela que las alteraciones poscolecistectomía son imputables a otras causas en la mayoría de los pacientes a quienes el complejo sintomático se atribuyó inicialmente a la existencia de un muñón largo del conducto cístico. Así, hay que investigar exhaustivamente otros factores en la producción de los síntomas poscolecistectomía antes de adscribirlos al síndrome de muñón largo del conducto cístico.

DISFUNCIÓN PAPILAR, ESTENOSIS PAPILAR, ESPASMO DEL ESFÍNTER DE ODDI Y DISCINESIA BILIAR. Todas estas alteraciones pueden producir síntomas de cólico biliar acompañados por signos de obstrucción biliar intermitente y recidivante. Se considera que la estenosis papilar se debe a inflamación aguda o crónica de la ampolla de Vater o a hiperplasia glandular del segmento papilar. Se han propuesto cinco criterios para definir la estenosis papilar: 1) dolor de la porción superior del abdomen, generalmente en hipocondrio derecho o epigastrio; 2) pruebas hepáticas anormales; 3) dilatación de la vía biliar principal en el estudio con colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (ERCP); 4) retraso (>45 min) en el vaciamiento del material de contraste del conducto biliar, y 5) incremento de la presión basal del esfínter de Oddi, dato cuya importancia puede ser escasa. Una buena alternativa a la ERCP es la colangiografía con resonancia magnética (*magnetic resonance cholangiography*, MRC), en especial si la ERCP o la manometría biliar no están disponibles o son de difícil realización. En pacientes con estenosis papilar, la gammagrafía hepatobiliar cuantitativa ha puesto de manifiesto un retraso del tránsito desde el conducto biliar principal hasta el intestino, dilatación ductal y alteraciones del perfil temporal de la actividad dinámica. Esta técnica puede utilizarse también antes y después de la esfinterotomía para comprobar la mejora del vaciamiento biliar. El tratamiento consiste en esfinteroplastia endoscópica o quirúrgica para garantizar la completa permeabilidad de las porciones distales de los conductos biliar y pancreático. Cuantos más criterios de los previamente expuestos estén presentes, tanto mayor es la probabilidad de que un paciente tenga un grado de estenosis papilar que justifique su corrección. Los factores que generalmente se consideran como indicaciones para la esfinterotomía son: 1) duración prolongada de los síntomas; 2) falta de respuesta al tratamiento sintomático; 3) existencia de limitaciones graves, y 4) que el paciente la prefiera a la cirugía (siempre que comprenda claramente los riesgos de uno y otro métodos).

Los criterios para diagnosticar discinesia del esfínter de Oddi son aún más controvertidos que los de la estenosis papilar. Los posibles mecanismos son espasmo del esfínter, desnervación sensitiva que origina hipertonía y alteraciones en la secuencia o la frecuencia de las ondas de contracción esfinteriana. Cuando un estudio exhaustivo no ha logrado detectar otras causas del dolor y los datos colangiográficos y manométricos sugieren un diagnóstico de discinesia biliar, se ha propuesto el tratamiento médico con nitritos o anticolinérgicos para inducir la relajación farmacológica del esfínter. La esfinterotomía biliar endoscópica (*endoscopic biliary sphincterotomy*, EBS) o la esfinteroplastia quirúrgica está indicada en los pacientes que no responden a un intento de tratamiento médico de dos o tres meses, en especial si las presiones basales del esfínter de Oddi están elevadas. Esta técnica se ha convertido en un procedimiento ampliamente aceptado para extraer cálculos de la vía biliar y para tratar otros problemas biliares y pancreáticos.

Diarrea y gastritis inducidas por sales biliares. Los pacientes sometidos a colecistectomía pueden presentar signos y síntomas de gastritis que se han atribuido a reflujo duodenogástrico de la bilis. Sin embargo, no existen datos seguros de que aumente la incidencia de gastritis biliar con la extirpación quirúrgica de la vesícula. La colecistectomía induce cambios persistentes en el tránsito intestinal, que afectan notablemente los hábitos intestinales. La colecistectomía acorta el tiempo de tránsito intestinal al acelerar el paso del bolo fecal a través del colon, en especial el ascendente, provocando así un incremento de la pérdida fecal de ácidos biliares y un cambio de su composición hacia ácidos biliares secundarios que favorecen la aparición de diarrea. La diarrea que es suficientemente intensa (más de tres deposiciones líquidas por día) se puede clasificar como diarrea poscolecistectomía y se observa en 5 a 10% de los pacientes sometidos a esta cirugía de forma programada. El tratamiento con un fármaco secuestrador de ácidos biliares, como la colestiramina, con frecuencia es eficaz para aliviar la diarrea.

COLECISTOSIS HIPERPLÁSICAS

La denominación *colecistosis hiperplásicas* se utiliza para definir un grupo de alteraciones de la vesícula caracterizadas por proliferación excesiva de componentes hísticos normales.

La *adenomiomatosis* se caracteriza por proliferación benigna del epitelio de la superficie vesicular, que muestra combinaciones variables de formaciones glanduloides, senos extramurales, estenosis transversales o formación de nódulos fúndicos ("adenoma" o "adenomioma"). En la colecistografía oral pueden apreciarse evaginaciones de la mucosa, denominadas *senos de Rokitansky-Aschoff*, junto con aumento de la concentración del medio de contraste. También pueden observarse unos característicos defectos de repleción en puntos.

La *colesterolosis* se caracteriza por el depósito anormal de lípidos, especialmente ésteres de colesterol, dentro de los macrófagos en la lámina propia de la pared vesicular. En su forma difusa ("vejiga en fresa"), la mucosa vesicular tiene color rojo ladrillo salpicado de manchitas lipídicas de color amarillo intenso. La forma localizada muestra "pólipos colesterólicos" únicos o múltiples, que tachonan la pared vesicular. Existen cálculos vesiculares de colesterol casi en la mitad de los casos. Tanto en la adenomiomatosis como en la colesterolosis está indicada la colecistectomía si son sintomáticas o si hay colelitiasis.

La prevalencia de pólipos vesiculares en la población de adultos es de alrededor de 5% y predomina notablemente en varones. Se han observado en un lapso quinquenal pocos cambios significativos en sujetos asintomáticos con pólipos vesiculares menores de 10 mm de diámetro. Se recomienda practicar colecistectomía en enfermos sintomáticos y también en pacientes asintomáticos mayores de 50 años de edad o en aquéllos cuyos pólipos tienen más de 10 mm de diámetro o se acompañan de cálculos o crecimiento de pólipos en la ecografía seriada.

ENFERMEDADES DE LAS VÍAS BILIARES

ALTERACIONES CONGÉNITAS

Atresia e hipoplasia biliar. Las lesiones atrésicas e hipoplásicas de los conductos biliares extrahepáticos y de los intrahepáticos de mayor calibre son las alteraciones biliares con trascendencia clínica más frecuentes en la primera infancia. El cuadro clínico es el de una ictericia obstructiva grave durante el primer mes de vida, con heces pálidas. Si se sospecha atresia de vías biliares con base en los datos clínicos, de laboratorio e imagenológicos, el diagnóstico se confirma con la exploración quirúrgica y la colangiografía operatoria. Alrededor de 10% de los casos de atresia biliar son susceptibles de tratamiento con coledocoyeyunostomía en Y de Roux, mientras que en el resto se realiza un procedimiento de Kasai (portoenterostomía hepática) en un intento por restablecer parcialmente el flujo biliar. La mayoría de los pacientes, incluso aquéllos en quienes la anastomosis enterobiliar tuvo éxito, acaban por presentar colangitis crónica, fibrosis hepática extensa e hipertensión portal.

Quistes del colédoco. El conducto colédoco puede presentar una dilatación quística que afecta su porción libre, lo que origina un quiste, o bien su segmento intraduodenal, lo que induce la formación de un divertículo. En esta última situación, el reflujo crónico de jugo pancreático hacia el árbol biliar puede producir inflamación y estenosis de los conductos biliares extrahepáticos, lo que ocasiona colangitis u obstrucción biliar. Dado que el proceso puede ser gradual, alrededor de 50% de los pacientes inician sus síntomas después de los 10 años de edad. El diagnóstico puede hacerse por medio de ecografía, CT abdominal, MRC o colangiografía. Sólo la tercera parte de los pacientes muestran la tríada clásica de dolor abdominal, ictericia y masa abdominal. La detección ecográfica de un quiste separado de la vesícula debe sugerir el diagnóstico de quiste de colédoco, que puede confirmarse demostrando la entrada de los conductos biliares extrahepáticos en el seno del quiste. El tratamiento quirúrgico consiste en la extirpación del "quiste" y en el establecimiento de una anastomosis bilioentérica. Los pacientes con quistes del colédoco corren un gran riesgo de padecer ulteriormente un colangiocarcinoma.

Ectasia biliar congénita. La dilatación de los conductos biliares intrahepáticos puede afectar los conductos biliares de mayor calibre (enfermedad de Caroli), los conductos interlobulillares e intralobulillares (fibrosis hepática congénita), o unos y otros. En la enfermedad de Caroli, las manifestaciones clínicas consisten en colangitis recurrente, formación de abscesos en el seno y alrededor de los conductos afectados y, en ocasiones, formación de cálculos en el interior de los conductos biliares intrahepáticos ectásicos. La ecografía, resonancia magnética (MRC) y la tomografía computadorizada (CT) son de gran utilidad diagnóstica para demostrar dilatación quística de los conductos intrahepáticos. Por lo regular se inicia antibioticoterapia inmediata en un intento de limitar la frecuencia y gravedad de las crisis recurrentes de colangitis. Es muy frecuente que la enfermedad evolucione hasta cirrosis biliar secundaria con hipertensión portal, obstrucción biliar extrahepática, colangiocarcinoma o episodios recurrentes de sepsis con formación de absceso en el hígado.

COLEDOCOLITIASIS

Fisiopatología y manifestaciones clínicas. Alrededor de 10 a 15% de los pacientes con colelitiasis experimentan el paso de cálculos al conducto co-

lédoco. La incidencia de cálculos en éste aumenta con la edad, de modo que hasta 25% de los pacientes geriátricos pueden tener cálculos en el colédoco cuando se realiza la colecistectomía. Tras la colecistectomía quedan cálculos no detectados en las vías biliares en casi 1 a 5% de los pacientes. La inmensa mayoría de estos cálculos son de colesterol, que una vez formados en la vesícula emigran a las vías biliares extrahepáticas a través del conducto cístico. Los cálculos primarios que aparecen *de novo* en los conductos por lo común son de pigmento y se observan en individuos con: 1) parasitismo hepatobiliar o colangitis recurrente crónica; 2) anormalidades congénitas de los conductos biliares (en particular enfermedad de Caroli); 3) dilatación, esclerosis o estenosis de los conductos, o 4) un defecto del gen *MDR3* que disminuye la secreción de fosfolípidos por la bilis. Los cálculos del colédoco pueden permanecer asintomáticos durante años, ser expulsados espontáneamente al duodeno o, con mayor frecuencia, en la presentación inicial pueden originar cólicos vesiculares o alguna otra complicación.

Complicaciones • ***COLANGITIS.*** La colangitis puede ser aguda o crónica y sus síntomas se deben a la inflamación, que generalmente requiere que exista una obstrucción al menos parcial del flujo de la bilis. En alrededor de 75% de los cultivos de bilis de los pacientes con colangitis aguda se recuperan bacterias al poco tiempo de aparecer los síntomas. La presentación característica de la colangitis aguda consiste en cólico biliar, ictericia y fiebre séptica con escalofríos (tríada de Charcot). Los hemocultivos suelen ser positivos y es típico que haya leucocitosis. La *colangitis aguda no supurativa* es la forma más habitual y puede responder de manera relativamente rápida a las medidas de apoyo y al tratamiento antibiótico. En la *colangitis aguda supurativa*, sin embargo, la presencia de pus a presión en un sistema ductal completamente obstruido origina síntomas de toxicosis grave: estupor, bacteriemia y choque séptico. La respuesta a los antibióticos como tratamiento exclusivo en estas circunstancias es relativamente escasa; con frecuencia aparecen abscesos hepáticos múltiples y la mortalidad se aproxima a 100%, salvo que por medio de endoscopia o cirugía se elimine rápidamente la causa de la obstrucción y se drene la bilis infectada. El tratamiento endoscópico de la colangitis bacteriana es tan eficaz como la intervención quirúrgica. La ERCP con esfinterotomía endoscópica es segura y constituye el procedimiento de primera elección tanto para establecer un diagnóstico definitivo como para proporcionar una terapéutica eficaz.

ICTERICIA OBSTRUCTIVA. La obstrucción gradual del conducto colédoco a lo largo de semanas o meses suele producir prurito o ictericia como manifestaciones iniciales, sin que existan síntomas de cólico biliar o de colangitis. Puede aparecer ictericia indolora en pacientes con coledocolitiasis, pero esta manifestación es mucho más característica de la obstrucción biliar secundaria a un tumor maligno de la cabeza del páncreas, los conductos biliares o la ampolla de Vater.

En los pacientes cuya obstrucción biliar es secundaria a coledocolitiasis es muy común encontrar colecistitis crónica litiásica asociada y en esta situación la vesícula biliar es relativamente poco distensible. La ausencia de una vesícula palpable en la mayoría de los pacientes con obstrucción biliar por cálculos en la vía biliar es la base de la *ley de Courvoisier*; esto es, que la presencia de una vesícula palpable y agrandada hace pensar que la obstrucción biliar es secundaria a un tumor maligno más que a una enfermedad litiásica. La obstrucción biliar provoca dilatación progresiva de los conductos biliares intrahepáticos conforme aumenta la presión dentro del árbol biliar. El flujo de la bilis hepática se ve interrumpido y la regurgitación de la bilirrubina conjugada a la sangre produce ictericia asociada con orina oscura (bilirrubinuria) y heces poco pigmentadas (acolia).

Se debe sospechar la existencia de cálculos en el conducto colédoco en todo paciente con colecistitis cuya concentración sérica de bilirrubina rebase los 85.5 µmol/L (5 mg/100 ml). La concentración máxima de bilirrubina no suele superar los 256.5 µmol/L (15 mg/100 ml) en pacientes con coledocolitiasis, salvo que exista una hepatopatía asociada o algún otro trastorno que favorezca la hiperbilirrubinemia intensa. Concentraciones de bilirrubina sérica de 342 µmol/L (20 mg/100 ml) o mayores deben sugerir la posibilidad de obstrucción neoplásica. La fosfatasa alcalina sérica está elevada casi siempre en la obstrucción biliar. Con frecuencia, el aumento de la fosfatasa alcalina precede a la aparición clínica de la ictericia y puede ser la única anormalidad en los análisis habituales de función hepática. Las transaminasas pueden elevarse de dos a 10 veces, en especial si la obstrucción ha sido de inicio agudo. Después de eliminar el proceso obstructivo, las elevaciones de las aminotransferasas suelen normalizarse de manera rápida, mientras que la concentración sérica de bilirrubina puede tardar de una a dos semanas en llevarlo a cabo. El incremento de la fosfatasa alcalina suele ceder lentamente y se mantiene más tiempo que las tasas elevadas de bilirrubina en suero.

PANCREATITIS. Las alteraciones del árbol biliar son los procesos detectados con mayor frecuencia en los pacientes con pancreatitis aguda no alcohólica. Los signos bioquímicos de inflamación pancreática complican 15% de los casos de colecistitis aguda y >30% de los de coledocolitiasis; el factor común en ambos casos parece ser el paso de cálculos a través del conducto biliopancreático. Se debe sospechar pancreatitis concomitante en pacientes con síntomas de colecistitis en los que hay: 1) dolor de espalda o a la izquierda de la línea abdominal media; 2) vómito prolongado con íleo paralítico, o 3) derrame pleural, especialmente si es izquierdo. El tratamiento quirúrgico de la litiasis biliar suele acompañarse de la resolución de la pancreatitis.

CIRROSIS BILIAR SECUNDARIA. La cirrosis biliar secundaria puede complicar la obstrucción prolongada o intermitente de las vías biliares, haya o no colangitis recurrente. Aunque esta complicación puede apreciarse en pacientes con coledocolitiasis, es más frecuente en casos de obstrucción prolongada por estenosis o neoplasia. Una vez establecida, la cirrosis biliar secundaria puede seguir avanzando aunque se elimine el proceso obstructivo y su progresión a cirrosis hepática grave puede originar hipertensión portal o insuficiencia hepática y muerte. La obstrucción biliar prolongada puede verse complicada también por déficit clínicamente importantes de las vitaminas liposolubles A, D, E y K.

Diagnóstico y tratamiento. El diagnóstico de la coledocolitiasis suele hacerse por medio de colangiografía **(cuadro 305-3)** ya sea preoperatoria, con ERCP, o intraoperatoria en el curso de la colecistectomía. Hasta 15% de los pacientes sometidos a colecistectomía tienen cálculos en la vía biliar principal. Cuando se sospechan cálculos en el colédoco antes de la colecistectomía laparoscópica, el método preferido es la ERCP preoperatoria con papilotomía endoscópica y extracción del cálculo. No sólo permite eliminar los cálculos sino también ayuda a definir la anatomía del árbol biliar en relación con el cístico. Los cálculos del colédoco se sospechan en pacientes con litiasis biliar que tienen algunos de los siguientes factores de riesgo: 1) un antecedente de ictericia o pancreatitis, 2) pruebas anormales de funcionamiento hepático y 3) datos ecográficos de dilatación del colédoco o cálculos en el conducto. Como alternativa, cuando la colangiografía transoperatoria revela retención de cálculos, se lleva a cabo la ERCP posoperatoria. Es de esperar que se reduzca más la necesidad de la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica preoperatoria a medida que mejoran las técnicas laparoscópicas para la exploración de las vías biliares.

El uso generalizado de la colecistectomía laparoscópica y de la ERCP ha reducido la incidencia de alteraciones complicadas del árbol biliar y la necesidad de realizar coledocolitotomías, así como de drenar por medio de un tubo en T los conductos biliares. La esfinterotomía endoscópica seguida de la salida espontánea o bien de la extracción de los cálculos representa el método de elección en el tratamiento de los pacientes con cálculos en la vía biliar principal, especialmente en los ancianos o en los de alto riesgo.

TRAUMATISMOS, ESTENOSIS Y HEMOBILIA

Las estenosis benignas de los conductos biliares extrahepáticos son consecuencia de traumatismos quirúrgicos en la mayoría de los casos y acontecen en una de cada 500 colecistectomías. Las estenosis pueden manifestarse como pérdida de bilis o formación de abscesos en el posoperatorio inmediato o como obstrucción biliar o colangitis hasta dos o más años después del traumatismo responsable. El diagnóstico se efectúa por medio de colangiografía endoscópica o percutánea. El cepillado endoscópico de las estenosis biliares es un método eficaz para establecer la naturaleza de la lesión y es más fiable que la citología biliar aislada. Cuando se obtiene una citología exfoliativa positiva, el diagnóstico de estenosis neoplásica queda confirmado. Este método cobra especial importancia en pacientes con colangitis esclerosante primaria (*primary sclerosing cholangitis*, PSC), que están predispuestos a padecer colangiocarcinomas. Normalmente, un cirujano experto logra corregir el trastorno por medio de una anastomosis entre el conducto y el intestino, aunque las tasas de mortalidad por complicaciones quirúrgicas, colangitis recurrente o cirrosis biliar secundaria son elevadas.

La hemobilia puede ser consecuencia de una lesión traumática o quirúrgica del hígado o de las vías biliares, de la rotura intraductal de un absceso hepático o de un aneurisma de la arteria hepática, de la hemorragia de un tumor biliar o hepático, o de complicaciones mecánicas de coledocolitiasis o de parasitosis hepatobiliares. Procedimientos diagnósticos como biopsia

CUADRO 305-3 VALORACIÓN DIAGNÓSTICA DE LAS VÍAS BILIARES

Ventajas diagnósticas	Limitaciones diagnósticas	Contraindicaciones	Complicaciones	Comentario
Ecografía hepatobiliar				
Rápida Gammagrafía simultánea de la vesícula biliar, el hígado, las vías biliares y el páncreas Identificación precisa de las vías biliares dilatadas No limitada por ictericia o embarazo Control para la biopsia con aguja fina	Gas intestinal Obesidad masiva Ascitis Bario Obstrucción parcial de las vías biliares Visualización deficiente de la porción distal del colédoco	Ninguna	Ninguna	Procedimiento inicial de elección para investigar posible obstrucción de las vías biliares
Tomografía computadorizada				
Gammagrafía simultánea de vesícula biliar, hígado, vías biliares y páncreas Identificación precisa de conductos biliares dilatados y masas No limitada por ictericia, gas, obesidad, o ascitis Imágenes de gran resolución Control para la biopsia con aguja fina	Caquexia extrema Artefacto de movimiento Íleo Obstrucción parcial de las vías biliares	Embarazo	Reacción al medio de contraste yodado, si se utiliza	Indicado para valorar tumoraciones hepáticas o pancreáticas Procedimiento de elección en la investigación de posibles obstrucciones biliares si las limitaciones diagnósticas impiden la ecografía hepatobiliar
Colangiopancreatografía con resonancia magnética				
Modalidad útil para visualizar conductos pancreáticos y biliares Tiene una sensibilidad excelente para dilatación de las vías biliares, estenosis biliar y anormalidades intraductales Permite identificar dilatación del conducto pancreático o estenosis, estenosis del conducto pancreático y páncreas divisum	No permite ofrecer intervención terapéutica Costo elevado	Claustrofobia Determinados metales (hierro)	Ninguna	
Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica				
Pancreatografía simultánea Mejor visualización de la porción distal de las vías biliares Citología biliar o pancreática Esfinterotomía endoscópica y extracción de cálculos Manometría biliar	Obstrucción gastroduodenal ¿Anastomosis bilioentérica en Y de Roux?	Embarazo ¿Pancreatitis aguda? ¿Enfermedades cardiopulmonares graves?	Pancreatitis Colangitis, sepsis Seudoquiste pancreático infectado Perforación (rara) Hipoxemia, aspiración	Colangiografía de elección en: Ninguna dilatación de conductos ¿Enfermedad pancreática, ampollosa o gastroduodenal? Cirugía biliar previa La esfinterotomía endoscópica es una posibilidad de tratamiento
Colangiografía transhepática percutánea				
De gran utilidad cuando las vías biliares están dilatadas Mejor visualización de la parte proximal de las vías biliares Citología/cultivo biliar Drenaje transhepático percutáneo	Conductos no dilatados o escleróticos	Embarazo Coagulopatía no corregible Ascitis masiva ¿Absceso hepático?	Hemorragia Hemobilia Peritonitis biliar Bacteriemia, sepsis	Indicada cuando está contraindicada o fracasa la ERCP
Ecografía endoscópica				
Método más sensible para detectar cálculos en la ampolla de Vater				

hepática o colangiografía percutánea transhepática o la inserción transhepática de un catéter de drenaje biliar, pueden producir también hemobilia. Los pacientes presentan a menudo, con la tríada clásica de cólico biliar, ictericia obstructiva y melena, o al menos sangre oculta en las heces. El diagnóstico se basa a veces en los signos colangiográficos de coágulos de sangre en el árbol biliar, pero puede ser necesario confirmarlo por medio de una angiografía selectiva. Aunque los casos leves de hemobilia pueden resolverse sin necesidad de cirugía, con frecuencia hay que proceder a la ligadura quirúrgica del vaso sangrante.

COMPRESIÓN EXTRÍNSECA DE LAS VÍAS BILIARES

En ocasiones se puede producir una obstrucción biliar parcial o completa como consecuencia de la compresión extrínseca de las vías biliares. La causa más frecuente de esta modalidad de ictericia obstructiva es el carcinoma de la cabeza del páncreas. También puede producirse obstrucción biliar como complicación de una pancreatitis aguda o crónica o debido a la afección de los ganglios linfáticos del hilio hepático por un linfoma o un carcinoma metastásico. Este último trastorno debe diferenciarse de la colestasis secundaria a la infiltración tumoral masiva del hígado.

PARASITOSIS HEPATOBILIARES

La infestación del árbol biliar por helmintos adultos o sus huevos puede producir una colangitis piógena crónica recurrente, con o sin abscesos hepáticos múltiples, cálculos biliares u obstrucción biliar. Esta alteración es relativamente rara, pero se observa en habitantes del sur de China y otras zonas del sudeste asiático. Los parásitos más habituales son trematodos, como *Clonorchis sinensis, Opisthorchis viverrini* u *Opisthorchis felineus* y *Fasciola hepatica.* El árbol biliar puede verse también afectado por la migración intraductal de individuos adultos de *Ascaris lumbricoides* desde el duodeno o por la rotura dentro de su luz de quistes hidatídicos hepáticos, producidos por variedades de *Echinococcus.* El diagnóstico se realiza por medio de colangiografía y por la presencia de los huevos característicos en el análisis de las heces. Cuando hay obstrucción, el tratamiento preferido es la laparotomía bajo cobertura antibiótica, con exploración de la vía biliar principal y un procedimiento de drenaje biliar.

COLANGITIS ESCLEROSANTE

La colangitis esclerosante primaria o idiopática es un trastorno caracterizado por un proceso progresivo de tipo inflamatorio, esclerosante y obliterante que

afecta los conductos biliares extrahepáticos o intrahepáticos. La enfermedad ocurre hasta en 75% de los casos asociada a una enfermedad inflamatoria intestinal, especialmente colitis ulcerosa. También puede asociarse, aunque raras veces, con síndromes de fibroesclerosis multifocal, como la fibrosis retroperitoneal, mediastínica o periureteral, la tiroiditis de Riedel o el seudotumor de la órbita.

Los pacientes con colangitis esclerosante primaria suelen mostrar síntomas y signos de obstrucción biliar crónica o intermitente, ictericia, prurito, dolor en el hipocondrio derecho o colangitis aguda. En fases tardías pueden aparecer obstrucción biliar completa, cirrosis biliar secundaria, insuficiencia hepática o hipertensión portal con várices sangrantes. El diagnóstico suele realizarse al detectar estenosis multifocales, difusamente distribuidas, con segmentos intermedios de conductos normales o dilatados, lo que produce en la colangiografía un aspecto de rosario (fig. 305-2*D*). La técnica colangiográfica de elección si se sospecha este trastorno es probablemente la ERCP. Una vez establecido el diagnóstico de colangitis esclerosante es necesario investigar la existencia de posibles enfermedades asociadas, en especial de enfermedad inflamatoria intestinal crónica.

En un estudio reciente se describe la historia natural y la evolución de 305 pacientes de origen sueco con colangitis esclerosante primaria; 134 (44%) se encontraban asintomáticos en el momento del diagnóstico y como parece lógico, tuvieron una tasa de supervivencia significativamente más alta. Los factores independientes predictivos de mal pronóstico fueron edad, concentración de bilirrubina sérica y presencia de cambios histológicos hepáticos. Se encontró un colangiocarcinoma en 24 pacientes (8%). La enfermedad inflamatoria intestinal estaba estrechamente asociada con la colangitis esclerosante primaria y su prevalencia en la población de este estudio fue de 81 por ciento.

La PSC de conductos finos se define por la presencia de colestasis crónica y una imagen histológica hepática compatible con PSC pero con datos normales en el colangiograma. La PSC de conductos finos se detecta en alrededor de 5% de los individuos con PSC y puede representar una etapa más temprana de PSC que conlleva un pronóstico significativamente mejor a largo plazo. Sin embargo, la enfermedad puede evolucionar hasta la forma clásica de PSC, hepatopatía terminal o ambas posibilidades y obligar más adelante a realizar trasplante de hígado.

En individuos con SIDA, por medio de colangiopancreatografía es posible demostrar cambios de muy diversa índole en las vías biliares, así como obstrucción de conductos pancreáticos y a veces pancreatitis (cap. 182). Además, las lesiones en las vías biliares en el SIDA incluyen infección y cambios colangiopancreatográficos semejantes a los de la colangitis esclerosante primaria (PSC). Algunos cambios son: 1) ataque difuso exclusivamente de los conductos biliares intrahepáticos; 2) afección de los conductos intrahepáticos y extrahepáticos por igual; 3) estenosis de la ampolla de Vater; 4) estenosis de la porción intrapancreática del colédoco, y 5) afección del conducto de Wirsung o pancreático. Los microorganismos infecciosos que participan incluyen *Cryptosporidium*, *Mycobacterium avium-intracellulare*, citomegalovirus, *Microsporidia* e *Isospora*. Además, hasta en 10% de los enfermos se detecta colecistitis acalculosa. La esfinterotomía por ERCP, aunque a veces conlleva algunos riesgos, permite aplacar notablemente el dolor en individuos con estenosis ampollar en el SIDA. La colangitis esclerosante secundaria puede constituir una complicación a largo plazo de coledocolitiasis, colangiocarcinoma, lesión operatoria o traumática de vías biliares o procesos inflamatorios contiguos.

Rx COLANGITIS ESCLEROSANTE

El tratamiento con colestiramina puede ayudar a controlar sintomáticamente el prurito y los antibióticos son útiles si el cuadro clínico se complica con colangitis. Los aportes de vitamina D y de calcio pueden ayudar a prevenir la pérdida de masa ósea que se observa con frecuencia en los pacientes con colestasis crónicas. No se ha demostrado eficacia con el tratamiento de glucocorticoides, metotrexato y ciclosporina en la PSC. El UDCA en dosis altas (20 mg/kg) mejora las pruebas séricas de función hepática, pero no se ha demostrado su efecto en la supervivencia. En los casos con obstrucción biliar completa o avanzada (estenosis dominante) pueden estar indicadas la dilatación con balón, la colocación de endoprótesis o, raramente, la intervención quirúrgica. Sólo raras veces está indicada la cirugía. Los intentos de realizar una anastomosis bilioentérica o de colocar una endoprótesis de tubo expansible (*stent*) pueden verse complicados por colangitis recurrentes y acelerar, de hecho, el proceso estenosante. El pronóstico es desfavorable, con supervivencia media de nueve a 12 años después de realizado el diagnóstico, sin importar el tratamiento empleado. Hay cuatro variables que predicen la supervivencia en los pacientes con colangitis esclerosante primaria (edad, concentración de bilirrubina sérica, estadio histológico y presencia de esplenomegalia) y que sirven de base para una puntuación que expresa el nivel de riesgo. La colangitis esclerosante primaria es una de las indicaciones más frecuentes de trasplante hepático.

LECTURAS ADICIONALES

Apstein MD, Carey MC: Pathogenesis of cholesterol gallstones: A parsimonious hypothesis. Eur J Clin Invest 26:343, 1996

Broome U et al: Natural history and outcome in 32 Swedish patients with small duct primary sclerosing cholangitis (PSC). J Hepatol 36:586, 2002

Lammert F, Sauerbruch T: Mechanisms of disease: The genetic epidemiology of gallbladder stones. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol 2: 423, 2005

Paumpartner G: Nonsurgical management of gallstone disease, in *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*, 7th ed, M Feldman et al (eds). Philadelphia, Saunders, 2002, pp 1107–1115

Portincasa P et al: Cholesterol gallstone disease. Lancet 368:230, 2006

Ransohoff DF, Gracie WA: Treatment of gallstones. Ann Intern Med 119:606, 1993

Zacks SL et al: A population-based cohort study comparing laparoscopic cholecystectomy and open cholecystectomy. Ann J Gastroenterol 97:334, 2002

SECCIÓN 3 TRASTORNOS DEL PÁNCREAS

306 Estudio del paciente con enfermedad pancreática

Phillip P. Toskes, Norton J. Greenberger

CONSIDERACIONES GENERALES

Las manifestaciones clínicas de la pancreatitis aguda, la pancreatitis crónica y la insuficiencia pancreática son variables. Así, los pacientes pueden presentar hipertrigliceridemia, malabsorción de vitamina B_{12}, hipercalciemia, hipocalciemia, hiperglucemia, ascitis, derrames pleurales y dolor abdominal crónico con valores normales de amilasa en sangre. En realidad, si sólo se considera la pancreatitis como posible diagnóstico en presencia de los síntomas clásicos (dolor epigástrico constante e intenso que se extiende hacia la espalda y aumento de la amilasa sérica), sólo se diagnosticará correctamente una minoría de casos.

Como se señala en el capítulo 307, no sólo las manifestaciones clínicas de la pancreatitis, sino también sus causas, son muy variadas. Aunque se reconoce que la pancreatitis a menudo es secundaria al abuso de alcohol y a enfermedades de las vías biliares, también puede ser causada por fármacos, traumatismos e infecciones víricas y puede asociarse a trastornos metabólicos y del tejido conjuntivo. Además, en casi 30% de los pacientes con pancreatitis aguda y en 25 a 40% de los enfermos con pancreatitis crónica no se determina la causa.

Aunque hay datos suficientes acerca de la frecuencia de la pancreatitis aguda (alrededor de 5 000 casos nuevos al año en Estados Unidos, con tasa de mortalidad aproximada de 10%), el número de pacientes que padecen pancreatitis recidivante aguda o crónica es muy impreciso. Estas estadísticas no han cambiado en los últimos 25 años. Sólo disponemos de un estudio prospec-

tivo sobre la incidencia de la pancreatitis crónica; éste mostró una incidencia de 8.2 casos nuevos por 100 000 habitantes al año y una prevalencia de 26.4 casos por 100 000. Es probable que estas cifras infravaloren considerablemente la incidencia y la prevalencia verdaderas ya que se ignoró en gran medida la pancreatitis no inducida por alcohol. En necropsias, la prevalencia de la pancreatitis crónica oscila entre 0.04 y 5%. La relativa inaccesibilidad del páncreas a la exploración directa y la falta de especificidad del dolor abdominal asociado a la pancreatitis dificultan el diagnóstico de esta enfermedad, que suele depender del aumento de los valores sanguíneos de amilasa. Muchos pacientes con pancreatitis crónica no presentan este aumento. Algunos presentan signos y síntomas de insuficiencia pancreática exocrina, lo que permite demostrar de manera objetiva una pancreatopatía. Sin embargo, existe una gran reserva funcional exocrina pancreática. Debe afectarse más de 90% del páncreas para que se manifieste la maldigestión de grasas y proteínas. Incluso la prueba de estimulación con secretina, que es el método más sensible para valorar la función pancreática exocrina, probablemente sólo sea anormal cuando se ha perdido más de 60% de la función. Es mucho más probable que las pruebas indirectas incruentas de función exocrina pancreática (bentiromida, tripsinógeno sérico) sean anormales en pacientes con enfermedad pancreática manifiesta, esto es, calcificación pancreática, esteatorrea o diabetes mellitus, que en pacientes con enfermedad oculta. Por tanto, se desconoce la cifra de pacientes con disfunción exocrina subclínica (es decir, con una pérdida de función inferior a 90%).

PRUEBAS DE UTILIDAD PARA EL DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDAD PANCREÁTICA

Diversas pruebas han resultado útiles al evaluar la función pancreática exocrina. En el **cuadro 306-1** y la **figura 306-1** se presentan ejemplos de pruebas específicas y de su utilidad en el diagnóstico de las pancreatitis aguda y crónica. En la mayor parte de las instituciones, las pruebas de función pancreática se realizan si el diagnóstico de enfermedad pancreática sigue siendo una posibilidad después de que las pruebas incruentas [ecografía, tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT)] y las pruebas cruentas [colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (*endoscopic retrograde cholangiopancreatography*, ERCP), ecografía endoscópica (*endoscopic ultrasonography*, EUS)] son normales o no concluyentes. A este respecto, las pruebas que emplean la estimulación *directa* del páncreas son las más sensibles.

Enzimas pancreáticas en líquidos corporales. La concentración sérica de amilasa se usa ampliamente como prueba de detección sistemática para la pancreatitis aguda en el paciente que presenta dolor abdominal agudo o dolor de espalda. Los valores tres veces mayores que el límite superior de lo normal prácticamente confirman el diagnóstico si se descarta perforación o infarto intestinal. En caso de no encontrarse datos objetivos de pancreatitis por medio de ecografía abdominal, tomografía computadorizada, colangiopancreatografía retrógrada endoscópica o ecografía endoscópica, las elevaciones leves a moderadas de la amilasa o de la lipasa o de ambas enzimas a la vez, son problemáticas para establecer un diagnóstico de pancreatitis. En la pancreatitis aguda, la amilasa sérica suele aumentar en las primeras 24 h del proceso y permanece elevada durante uno a tres días. Las cifras retornan a la normalidad en tres a cinco días, salvo en el caso de que exista necrosis pancreática extensa, obstrucción incompleta de los conductos o formación de un seudoquiste. Alrededor de 85% de los pacientes con pancreatitis aguda presentan un aumento de la amilasa sérica. No obstante, puede haber valores normales si: 1) se retrasa (de dos a cinco días) la obtención de muestras de sangre; 2) el trastorno subyacente es una pancreatitis crónica en vez de una pancreatitis aguda, y 3) hay hipertrigliceridemia. Se ha observado que los pacientes con hipertrigliceridemia y pancreatitis comprobada presentan valores falsamente bajos de amilasa y de actividad de lipasa.

La amilasa sérica suele aumentar en otros procesos **(cuadro 306-2)**, en parte porque la enzima se encuentra en muchos órganos además del páncreas (glándulas salivales, hígado, intestino delgado, riñón, trompa de Falopio) y en parte porque puede ser producida por diversos tumores (carcinoma de pulmón, esófago, mama y ovario). A este respecto, resulta útil recurrir a un análisis del tripsinógeno sérico (realizado por varios laboratorios comerciales). Dado que esta enzima es secretada específicamente por el páncreas, un valor de tripsinógeno sérico normal en un paciente con elevación mínima de la amilasa sérica prácticamente excluye la pancreatitis aguda. Las cuantificaciones de la amilasa urinaria, incluida la tasa de depuración de amilasa-creatinina, no superan en sensibilidad ni en especificidad la determinación de los valores sanguíneos de amilasa. Las determinaciones de isoamilasa no permiten distinguir con exactitud la elevación de las concentraciones sanguíneas de amilasa debida a pancreatitis efectiva, de la elevación de las concentraciones sanguíneas de amilasa consecutiva a un origen no pancreático, sobre todo cuando la concentración sanguínea de amilasa sólo está levemente elevada.

La elevación de la amilasa en el líquido de ascitis ocurre en la pancreatitis aguda y en: 1) la ascitis pancreatógena producida por rotura del conducto pancreático principal o un seudoquiste con escape del contenido y 2) otros trastornos abdominales que simulan pancreatitis (p. ej., obstrucción intestinal, infarto intestinal y úlcera péptica perforada). Se produce un aumento de la amilasa en el líquido pleural en casos de pancreatitis aguda, pancreatitis crónica, carcinoma de pulmón y perforación esofágica.

La lipasa puede ser ahora la enzima más indicada para establecer un diagnóstico de pancreatitis aguda. Los avances en los sustratos y la tecnología ofrecen al médico mejores opciones, en especial cuando se recurre a un análisis turbidométrico. Los nuevos análisis de lipasa utilizan colipasa como cofactor y están totalmente automatizados.

El análisis de tripsinógeno (o de inmunorreactividad de tipo tripsina) presenta una ventaja teórica sobre los análisis de amilasa y lipasa por el hecho de que el páncreas es el único órgano que contiene esta enzima. Esta prueba parece ser útil en el diagnóstico tanto de la pancreatitis aguda como de la crónica. La sensibilidad y la especificidad son comparables a las determinaciones de amilasa y lipasa. Dado que el tripsinógeno también se excreta por el riñón, se encuentran cifras elevadas en la insuficiencia renal, al igual que sucede con la amilasa y la lipasa séricas. *Ninguna prueba sanguínea aislada es fiable para el diagnóstico de pancreatitis aguda en los pacientes con insuficiencia renal.* Determinar si un paciente con insuficiencia renal y dolor abdominal tiene pancreatitis continúa siendo un problema clínico difícil. Un estudio reciente comprobó que en pacientes con disfunción renal, la concentración sérica de amilasa se elevaba sólo cuando la depuración de creatinina era inferior a 0.8 ml/s (<50 ml/min). En tales pacientes, la concentración sérica de amilasa era invariablemente menor de 8.3 µkat/L (<500 UI/L) en ausencia de pruebas objetivas de pancreatitis aguda. En ese estudio, las concentraciones séricas de lipasa y tripsina discurrían paralelas a los valores de amilasa sérica.

Un estudio reciente evaluó la sensibilidad y la especificidad de cinco análisis utilizados para diagnosticar pancreatitis aguda: dos análisis de amilasa, uno de lipasa, uno de inmunorreactividad de tipo tripsina (*trypsin-like immunoreactivity*, TLI) y uno de isoamilasa pancreática. Los datos obtenidos: 1) demuestran que si se utiliza el mejor valor discriminatorio, todos estos análisis tienen especificidades similares y 2) sugieren que la amilasa sérica total es un indicador de pancreatitis aguda tan adecuado como los demás. Sin embargo, muchos de estos estudios presentan el problema de que la identificación y el diagnóstico de la pancreatitis aguda se basan en detectar un aumento de la amilasa sérica. La duda reside en si es posible demostrar que el resultado de cualquier prueba diagnóstica es superior al valor de amilasa sérica total cuando se requiere que exista hiperamilasemia para el diagnóstico. En otros estudios, cuando se ha necesitado una confirmación "objetiva" del diagnóstico clínico de pancreatitis (con ecografía, CT, laparotomía), la sensibilidad de la amilasa sérica ha tenido un reducido valor de 68%. Teniendo en cuenta estas limitaciones, las pruebas de detección que se recomiendan en la pancreatitis aguda son la *amilasa sérica total* y la *lipasa sérica.* Los valores de amilasa mayores del triple de lo normal son sumamente específicos.

Estudios relacionados con la estructura del páncreas • ***PRUEBAS RADIOGRÁFICAS.*** Las radiografías simples de abdomen proporcionan información útil en los pacientes con pancreatitis aguda. Las alteraciones más frecuentes son: 1) íleo localizado que suele afectar el yeyuno ("asa centinela"); 2) íleo generalizado con niveles hidroaéreos; 3) "signo del colon interrumpido", que se debe a la distensión aislada del colon transverso; 4) distensión duodenal con niveles hidroaéreos, y 5) una tumoración que con frecuencia es un seudoquiste. En la pancreatitis crónica, un signo radiográfico importante es la calcificación pancreática, que de manera característica se localiza adyacente o superpuesta a la segunda vértebra lumbar (fig. 307-3*A*).

Las *radiografías de la porción superior del tubo digestivo* pueden revelar el desplazamiento del estómago por la tumoración retroperitoneal (fig. 307-2*A*) o el ensanchamiento y borramiento del marco duodenal, que también sugiere la presencia de una tumoración pancreática de carácter inflamatorio, quístico o neoplásico. Sin embargo, se ha visto desplazada en gran medida por la ecografía.

CUADRO 306-1 MÉTODOS ÚTILES PARA DIAGNOSTICAR PANCREATITIS AGUDA Y CRÓNICA Y TUMORES PANCREÁTICOS

Método	Principio	Comentario
Enzimas pancreáticas en líquidos corporales		
Amilasa		
1. Suero	La inflamación del páncreas hace que aumenten los valores de enzimas pancreáticas	Método sencillo; puede generar 20-40% de resultados negativos y positivos falsos; fiable si los resultados de la prueba son tres veces mayores que el límite superior de lo normal
2. Orina	En la pancreatitis aguda aumenta la eliminación de amilasa por riñones	Puede ser anormal incluso si los valores séricos son normales; genera resultados negativos y positivos falsos
3. Líquido ascítico	La lesión de la glándula o del conducto de Wirsung hace que aumente la concentración de amilasa	Permite definir el diagnóstico de pancreatitis; en caso de obstrucción intestinal surgen resultados positivos falsos
4. Líquido pleural	En la pancreatitis hay derrame pleural exudativo	Resultados positivos falsos con el carcinoma de pulmón y la perforación esofágica
5. Isoenzimas	El valor de isoamilasas P aumenta desde el páncreas; las isoamilasas S provienen de otras fuentes	Resultados más específicos que la amilasa sérica total para el diagnóstico de pancreatitis aguda; útil para identificar causas extrapancreáticas de hiperamilasemia
Lipasa sérica	La inflamación del páncreas hace que aumenten los valores de la enzima	Los nuevos métodos han simplificado enormemente la cuantificación; es positiva en 70-85% de los casos
Tripsinógeno sérico	La inflamación del páncreas hace que aumenten los valores de la enzima	*Incremento* en la pancreatitis aguda; *decremento* en la pancreatitis crónica *con* esteatorrea; datos normales en pancreatitis crónica *sin* esteatorrea y en la esteatorrea con función pancreática normal
Estudios anatomohistológicos del páncreas		
Métodos radiográficos y con radionúclidos		
1. Radiografías simples de abdomen	Anormal en pancreatitis aguda y crónica	Método sencillo; resultados normales en más de 50% de los casos de pancreatitis aguda y crónica
2. Serie gastroduodenal	Engrosamiento anormal de los pliegues duodenales; el desplazamiento del estómago o el ensanchamiento de la curvatura duodenal sugieren la presencia de una tumoración en el páncreas (inflamatoria, neoplásica o quística)	Método sencillo; frecuentemente normal; ha sido rebasado en gran medida por US y CT
3. Ecografía (US)	Puede aportar datos de edema, inflamación, calcificación, seudoquistes y tumoraciones patológicas	Método sencillo, no cruento; es factible hacer estudios seriados; útil en el diagnóstico de seudoquiste
4. Tomografía computadorizada	Permite la visualización detallada del páncreas y estructuras vecinas	Útil en el diagnóstico de calcificación pancreática, dilatación de los conductos del páncreas y tumores de la glándula; con él no se puede diferenciar entre las tumoraciones inflamatorias y las neoplásicas
5. Angiografía selectiva	Permite identificar neoplasias del páncreas: 1) al "rodear" el tumor las ramas del tronco celiaco o la mesentérica superior o 2) al "penetrar" el medio de contraste en el tumor; desplazamiento de vasos por el tumor	Su práctica está indicada: 1) en casos de sospecha de tumores de células insulares y 2) antes de la ablación pancreática o duodenal; muchos signos fiables indican la presencia de cáncer no extirpable del páncreas
6. Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (ERCP)	La canulación del conducto de Wirsung y el colédoco permite visualizar la porción ductal del sistema pancreático-biliar	Aporta datos diagnósticos en 60-85% de los casos; es difícil a veces diferenciar entre la pancreatitis crónica y el carcinoma de páncreas
7. Ecografía endoscópica (EUS)	El transductor de alta frecuencia utilizado en la EUS produce imágenes de muy alta resolución y señala los cambios en el conducto de Wirsung y el parénquima en mayor detalle	No se ha definido con precisión la utilidad exacta de la EUS en comparación con ERCP y CT; están en estudio su sensibilidad y especificidad
8. Colangiopancreatografía por resonancia magnética	La técnica tridimensional se ha utilizado para producir imágenes muy satisfactorias del conducto de Wirsung por una técnica no cruenta	Puede utilizarse para valorar enfermos que se considera presentan riesgos elevados para la práctica de ERCP, como los ancianos; puede sustituir a esta última técnica como método diagnóstico, aunque se necesitan más estudios comparativos a gran escala
Toma de muestra de páncreas para biopsia, guiada por US o CT	Obtención de fragmentos de biopsia por vía percutánea con aguja fina y localización de lesiones por US	Es alto el índice de confirmación diagnóstica; con su práctica se evita la laparotomía; se necesita capacidad técnica especial
Pruebas de función exocrina del páncreas		
Estimulación directa del páncreas con análisis del contenido duodenal		
1. Prueba de secretina-pancreozimina (CCK)	La secretina hace que se genere un mayor volumen de jugo pancreático y HCO_3^-; la CCK hace que aumente la secreción de enzimas pancreáticas; la respuesta secretoria del páncreas depende de la masa funcional de tejido pancreático	Método lo suficientemente sensible para detectar enfermedad oculta; incluye intubación duodenal y fluoroscopia; no hay una definición precisa de la respuesta enzimática normal. Hay superposición de datos con la pancreatitis crónica; gran capacidad de reserva secretoria del páncreas
Medición de productos de digestión intraluminal		
1. Estudio microscópico de heces en busca de fibras de carne y grasas no digeridas	La ausencia de enzimas proteolíticas y lipolíticas vuelve deficiente la digestión de fibras de carnes y triglicéridos	Método sencillo y fiable; no posee la sensibilidad suficiente para detectar casos menos graves de insuficiencia pancreática
2. Estimación cuantitativa de grasas en las heces	La ausencia de enzimas lipolíticas torna deficiente la digestión de las grasas	Métodos de referencia y fiable para definir la intensidad de la malabsorción; no diferencia entre digestión y absorción deficientes
3. Nitrógeno en heces	La ausencia de enzimas proteolíticas torna incompleta la digestión de proteínas, con lo que aumenta el nitrógeno en las heces	No diferencia entre digestión y absorción deficientes; escasa sensibilidad
Medición de enzimas pancreáticas en heces		
1. Elastasa	Secreción pancreática de enzimas proteolíticas	Especificidad excelente; sensibilidad similar a la del tripsinógeno sérico
Métodos diversos		
1. Método de Schilling con doble marca	Se administran juntos factor intrínseco-[^{57}CO] cobalamina y proteína R Hog-[^{58}CO] cobalamina. Las proteasas son necesarias para desdoblar la proteína R, por lo cual la proporción de cobalamina marcada que se excreta en la orina constituye un índice de la disfunción exocrina	Método lento y costoso

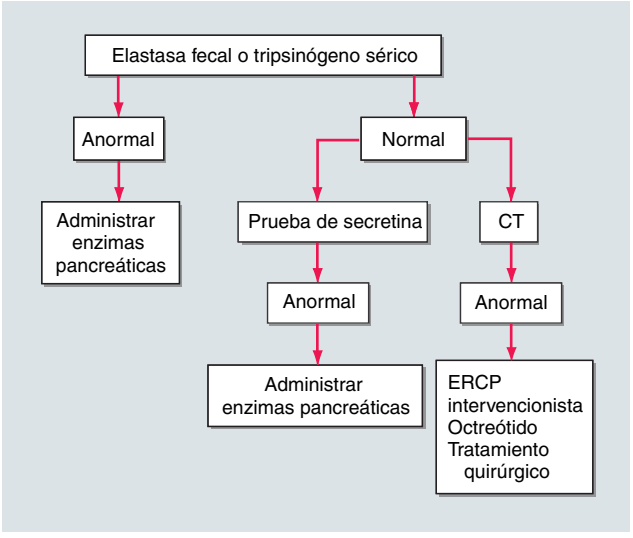

FIGURA 306-1. El estudio del paciente con sospecha de pancreatitis crónica. La ecografía endoscópica y la colangiopancreatografía por medio de resonancia magnética son alternativas diagnósticas apropiadas. ERCP, colangiopancreatografía retrógrada endoscópica.

La *ecografía* puede aportar información importante en casos de pancreatitis aguda, pancreatitis crónica, calcificación pancreática, seudoquiste y carcinoma de páncreas. Las imágenes ecográficas pueden indicar la presencia de edema, inflamación y calcificación (no tan evidente en las radiografías simples de abdomen), así como de seudoquistes, tumoraciones y cálculos biliares (figs. 307-2*B* y 307-3*B*). En la pancreatitis aguda existe un agrandamiento característico del páncreas. En el seudoquiste pancreático, el aspecto habitual es el de una acumulación de líquido redonda, lisa y que no produce eco. El carcinoma de páncreas distorsiona los puntos de referencia habituales y las tumoraciones mayores de 3 cm suelen detectarse como lesiones sólidas, localizadas y anecoicas. La ecografía suele ser el procedimiento inicial en la mayoría de los pacientes en quienes se sospecha enfermedad pancreática. No obstante, la obesidad, el exceso de gas intestinal y la realización reciente de exploraciones con bario interfieren en las ecografías.

La CT es el mejor método de diagnóstico por imagen para la evaluación inicial de un posible trastorno pancreático crónico y de las complicaciones de la pancreatitis aguda y crónica. Es especialmente útil para detectar tumores pancreáticos, lesiones de contenido líquido como seudoquistes y abscesos y depósitos de calcio (figs. 307-3*C* y 307-4*A*). La mayoría de las lesiones se caracterizan por: 1) aumento de tamaño de la silueta pancreática; 2) distorsión del contorno pancreático, y 3) lesiones de contenido líquido con coeficientes de atenuación distintos de los del páncreas normal. Sin embargo, a veces es difícil distinguir las lesiones inflamatorias de las neoplásicas. Se pueden utilizar medios de contraste hidrosolubles para opacificar el estómago y el duodeno durante las CT, con lo cual se logra una mejor delimitación de los diversos órganos y posibles tumoraciones. Las CT dinámicas (con administración intravenosa rápida de material de contraste) son útiles para determinar el grado de necrosis pancreática y para predecir la morbilidad y la mortalidad. La CT espiral (helicoidal) proporciona imágenes de gran definición con mucha mayor rapidez y elimina en esencia el artefacto provocado por el movimiento del paciente (fig. 307-2*D*).

La *ecografía endoscópica* (EUS) proporciona imágenes de alta resolución del parénquima y el conducto pancreático por medio de un transductor fijo a un endoscopio que puede colocarse directamente encima de la superficie del páncreas a través del estómago o el duodeno. La EUS ha sustituido a la ERCP con fines diagnósticos en muchos centros. La EUS permite al médico obtener información del conducto de Wirsung y del parénquima pancreático y no se acompaña de complicaciones, a diferencia de la cifra de 5 a 20% de pancreatitis observada después de practicar ERCP. La EUS también es muy útil para detectar cálculos en el colédoco. Con ella es posible obtener fragmento de biopsia de tumoraciones pancreáticas y también realizar bloqueos de nervios. Aunque los criterios para valorar las alteraciones de la enfermedad pancreática grave en la EUS están establecidos, la sensibilidad y especificidad reales de esta técnica todavía no se han determinado. En la actualidad la pancreatitis crónica se diagnostica por medio de ecografía endoscópica si se encuentran tres o más criterios de los enumerados en el cuadro 306-3. Recientemente este concepto se ha puesto en tela de juicio ya que individuos normales y pacientes con dispepsia no ulcerosa pueden tener una ecografía endoscópica anormal con base en sólo tres anormalidades. Muchos expertos en ecografía endoscópica en la actualidad establecen como obligatorias cinco o más anormalidades para poder diagnosticar pancreatitis crónica. Estudios recientes en los que se compara la ecografía endoscópica con la prueba de secretina en enfermos con dolor abdominal inexplicable en quienes se sospecha pancreatitis crónica, muestran una sensibilidad y una especificidad significativamente mayores para la prueba con secretina que para la ecografía endoscópica en la detección de los cambios iniciales de la pancreatitis crónica. Aún no se ha definido la utilidad exacta de la ecografía endoscópica en comparación con la tomografía computadorizada, la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica o las pruebas de funcionamiento pancreático.

La *colangiopancreatografía por resonancia magnética* (*magnetic resonance cholangiopancreatography*, MRCP) está siendo utilizada para visualizar los conductos biliar y pancreático. Se están empleando técnicas de interrupción de la respiración y de eco de espín turbo en tres dimensiones para producir excelentes imágenes. El conducto pancreático principal y el colédoco se visualizan bien, pero queda pendiente el aspecto de si puede detectar consistentemente alteraciones en los conductos secundarios. La MRCP puede ser especialmente útil para evaluar el conducto pancreático en pacientes de alto riesgo, como los ancianos, dado que es una técnica no cruenta.

Tanto la EUS como la MRCP pueden reemplazar a la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (ERCP) en algunos pacientes. A medida que estas técnicas se vayan refinando, bien pueden convertirse a futuro en las pruebas diagnósticas de elección para valorar el conducto pancreático. Sin embargo, la ERCP todavía es necesaria para llevar a cabo el tratamiento de las lesiones de las vías biliares y el conducto pancreático.

CUADRO 306-2 CAUSAS DE HIPERAMILASEMIA E HIPERAMILASURIA

Enfermedades pancreáticas

I. Pancreatitis
  A. Aguda
  B. Crónica: obstrucción ductal
  C. Complicaciones de la pancreatitis
    1. Seudoquiste pancreático
    2. Ascitis pancreatógena
    3. Absceso pancreático
    4. Necrosis pancreática
II. Traumatismo pancreático
III. Carcinoma pancreático

Trastornos no pancreáticos

I. Insuficiencia renal
II. Lesiones de las glándulas salivales
  A. Parotiditis
  B. Cálculo
  C. Sialadenitis por radiación
  D. Cirugía maxilofacial
III. Hiperamilasemia "tumoral"
  A. Carcinoma de pulmón
  B. Carcinoma de esófago
  C. Carcinoma de mama o de ovario
IV. Macroamilasemia
V. Quemaduras
VI. Cetoacidosis diabética
VII. Embarazo
VIII. Trasplante renal
IX. Traumatismo cerebral
X. Drogas: morfina

Otros trastornos abdominales

I. Enfermedad de vías biliares: colecistitis, coledocolitiasis
II. Enfermedad intraabdominal
  A. Úlcera péptica perforada o penetrante
  B. Obstrucción o infarto intestinales
  C. Rotura de embarazo ectópico
  D. Peritonitis
  E. Aneurisma aórtico
  F. Hepatopatía crónica
  G. Hiperamilasemia posoperatoria

CUADRO 306-3 CRITERIOS ECOSONOGRÁFICOS ENDOSCÓPICOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE PANCREATITIS CRÓNICA

Ductal	Parenquimatosa
Cálculos	Filamentos ecógenos
Paredes ductales ecógenas	Focos ecógenos
Paredes ductales irregulares	Calcificaciones
Estenosis	Contorno globular
Ramas laterales visibles	Quiste
Dilatación de conductillos	

El *cateterismo selectivo* las arterias celiaca y la mesentérica superior, combinado con el cateterismo supraselectivo de otros vasos, como las arterias hepática, esplénica y gastroduodenal, permite visualizar el páncreas y detectar neoplasias y seudoquistes pancreáticos. Las neoplasias del páncreas se identifican como una tumoración que rodea los vasos sanguíneos (fig. 307-1*D*). Los tumores pancreáticos productores de hormonas tienen una tendencia particular a presentar un aumento de la vascularización y la tinción tumoral. En muchos pacientes con carcinoma pancreático se observan alteraciones angiográficas, infrecuentes en los enfermos sin pancreatopatía. La angiografía complementa a la ecografía y a la ERCP en los casos de posible lesión pancreática y se puede llevar a cabo cuando la ERCP fracasa o no establece el diagnóstico.

La ERCP suele aportar información útil sobre el estado de los conductos pancreáticos y, por tanto, sirve de ayuda en el diagnóstico diferencial de las enfermedades pancreáticas (figs. 307-1*C*, 307-3*D* y 307-4*B*). El carcinoma de páncreas se caracteriza por estenosis u obstrucción del conducto pancreático o del colédoco; ambos suelen presentar alteraciones. En la pancreatitis crónica, las alteraciones de la ERCP son: 1) estrechamiento de la luz; 2) irregularidades en los conductos con estenosis, dilatación, saculación y ectasia, y 3) obstrucción del conducto pancreático por depósitos de calcio. La presencia de estenosis e irregularidad de los conductos puede dificultar la diferenciación entre pancreatitis crónica y carcinoma. Es importante tener en cuenta que los cambios de la ERCP interpretados como indicativos de pancreatitis crónica pueden deberse en realidad a los efectos del envejecimiento sobre el conducto pancreático o al hecho de que el procedimiento se llevó a cabo pasadas varias semanas de un episodio de pancreatitis aguda. Aunque el envejecimiento puede causar alteraciones ductales llamativas, no modifica los resultados de las pruebas de función pancreática (es decir, la prueba de la secretina). En 25 a 75% de los pacientes se ha visto elevación de las concentraciones séricas y/o urinarias de amilasa después de la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica y pancreatitis clínica en 5 a 20% de los enfermos. No se puede prevenir con medicamentos la pancreatitis provocada por la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica, pese a que se han sugerido y evaluado muchos fármacos. La mejor forma de prevenir la pancreatitis provocada por la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica es no llevar a cabo este procedimiento para fines diagnósticos en pacientes con alto riesgo, los cuales incluyen mujeres con pancreatitis aguda recidivante en quienes no hay datos de obstrucción biliar y pacientes con dolor abdominal inexplicable pero sin otras anormalidades. Si no se encuentra una lesión en los conductos biliares o pancreáticos en un paciente con episodios repetidos de pancreatitis aguda, pueden estar indicados los estudios manométricos del esfínter de Oddi. Sin embargo, estos estudios aumentan el riesgo de pancreatitis aguda pos-ERCP/manometría. Este tipo de pancreatitis es más frecuente en los pacientes con el conducto pancreático no dilatado.

BIOPSIA PANCREÁTICA CON GUÍA RADIOGRÁFICA. La biopsia por aspiración percutánea de una tumoración pancreática suele distinguir un proceso inflamatorio de una neoplasia pancreática.

PRUEBAS DE FUNCIÓN PANCREÁTICA EXOCRINA

Las pruebas de función pancreática (cuadro 306-1) se pueden dividir en las siguientes categorías:

1. *Estimulación directa del páncreas* con la administración intravenosa de secretina o secretina más colecistocinina (*cholecystokinin*, CCK), recolectando y midiendo el contenido duodenal.
2. Estudio de los *productos intraluminales de la digestión*, como las fibras musculares sin digerir, la grasa en las heces y el nitrógeno fecal.
3. *Medición de enzimas pancreáticas en las heces*, como la elastasa.

La prueba de la secretina, utilizada para detectar enfermedades pancreáticas difusas, se basa en el principio fisiológico de que la respuesta secretoria pancreática es directamente proporcional a la masa funcional de tejido pancreático. En la determinación ordinaria se administra secretina por vía intravenosa en dosis de 0.2 µg/kg tanto sintética o porcina, bien en bolo, bien en inyección continua. Los valores normales de la prueba ordinaria son: 1) volumen producido >2 ml/kg/h; 2) concentración de bicarbonato (HCO_3^-) >80 mmol/L, y 3) bicarbonato producido >10 mmol/L en 1 h. La medición más reproducible con el mayor nivel de discriminación entre sujetos normales y pacientes con pancreatitis crónica parece ser la concentración máxima de bicarbonato.

Puede haber disociación entre los resultados de la prueba de la secretina y otras pruebas de función absortiva. Por ejemplo, los pacientes con pancreatitis crónica suelen tener una producción anormalmente baja de HCO_3^- después de la secretina, pero conservan normal la excreción de grasa fecal. Por tanto, la prueba de la secretina mide la capacidad secretoria del epitelio de los conductos, mientras que la excreción de grasa fecal refleja indirectamente la actividad lipolítica intraluminal. La esteatorrea no aparece sino hasta que las concentraciones intraluminales de lipasa disminuyen considerablemente, lo que subraya el hecho de que sólo son necesarias pequeñas cantidades de enzimas para las actividades digestivas intraluminales. Una prueba de secretina anormal sólo indica que existe una lesión pancreática crónica; no siempre logrará distinguir entre pancreatitis crónica y carcinoma de páncreas.

La *concentración sérica de tripsinógeno*, que se determina por radioinmunoanálisis, también tiene gran especificidad, pero poca sensibilidad. Consiste en una prueba sanguínea simple que puede detectar una lesión grave del páncreas exocrino. Los valores normales están entre 28 y 58 ng/ml y cualquier valor por debajo de 20 ng/ml refleja esteatorrea pancreática.

La medición de los *productos intraluminales de la digestión*, es decir, las fibras musculares no digeridas, la grasa en las heces y el nitrógeno fecal, se estudia en el capítulo 288. La cantidad de elastasa en heces refleja la producción pancreática de esta enzima proteolítica. En pacientes con pancreatitis crónica y fibrosis quística se ha descrito decremento de la actividad de la elastasa en las heces. **En los capítulos 288 y 307 también se describen las pruebas útiles en el diagnóstico de la insuficiencia pancreática exocrina y en el diagnóstico diferencial de la malabsorción.**

307 Pancreatitis aguda y crónica

Norton J. Greenberger, Phillip P. Toskes

ASPECTOS BIOQUÍMICOS Y FISIOLÓGICOS DE LA SECRECIÓN PANCREÁTICA EXOCRINA

CONSIDERACIONES GENERALES

El páncreas secreta de 1 500 a 3 000 ml de líquido isoosmótico alcalino (pH >8) al día, que contiene cerca de 20 enzimas y cimógenos. Las secreciones pancreáticas proporcionan las enzimas necesarias para la mayor parte de la actividad digestiva del aparato digestivo y aportan un pH óptimo para la función de estas enzimas.

REGULACIÓN DE LA SECRECIÓN PANCREÁTICA

La función exocrina del páncreas recibe influencias de los sistemas hormonal y nervioso en íntima interacción. El *ácido estomacal* es el estímulo para la liberación de secretina, que a su vez estimula la secreción pancreática que posee mucha agua y electrólitos. La liberación de colecistocinina (*cholecystokinin*, CCK) del duodeno y el yeyuno es activada en gran medida por ácidos grasos de cadena larga, algunos aminoácidos esenciales (triptófano, fenilalanina, valina, metionina) y el propio ácido estomacal. La CCK desencadena en el páncreas una secreción en que abundan las enzimas. El *sistema nervioso parasimpático* (a través del nervio vago) ejerce un control significativo sobre la secreción pancreática. La secreción provocada por la secretina y la CCK depende de funciones permisivas de vías vagales aferentes y eferentes. Esto es en especial cierto en el caso de la secreción enzimática, mientras que la secreción de agua y bicarbonato depende en gran medida de los efectos hormonales de la secretina y la CCK. Además, el estímulo vagal libera péptido intestinal vasoactivo (*vasoactive intestinal peptide*, VIP), un agonista de la secretina. Las sales biliares también estimulan la secreción pancreática, integrando de esta forma las funciones de las vías biliares, el páncreas y el intestino delgado.

La secreción exocrina del páncreas recibe la influencia de neuropéptidos inhibidores como somatostatina, polipéptido pancreático, péptido YY, neuropéptido Y, encefalina, pancreastatina, péptidos vinculados con el gen de calcitonina, glucagon y galanina. El polipéptido pancreático y el péptido YY pueden actuar fundamentalmente en nervios fuera del páncreas, pero la somatostina actúa en múltiples sitios. Un neurotransmisor importante es el óxido nítrico. No se ha definido con exactitud el mecanismo de acción de estos diversos factores.

SECRECIÓN DE AGUA Y ELECTRÓLITOS

El bicarbonato es el ion de importancia fisiológica capital en la secreción pancreática. Las células de los conductos lo secretan, proveniente predominantemente del plasma (93%) y no del metabolismo intracelular (7%). Este ion penetra a través del cotransportador de bicarbonato de sodio, gracias a la despolarización causada por la salida de cloruro a través del regulador de conductancia transmembrana de la fibrosis quística (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*, CFTR). La secretina y el VIP, que incrementan el monofosfato de adenosina (*adenosine monophosphate*, AMP) del cíclico intracelular, actúan en las células de los conductos abriendo el regulador de CFTR y activando la secreción. La colecistocinina, que actúa como neuromodulador, potencia en gran medida los efectos estimulantes de la secretina. La acetilcolina también interviene de manera importante en la secreción de las células de los conductos. El bicarbonato ayuda a neutralizar el ácido estomacal y crear así el pH apropiado para que actúen las enzimas pancreáticas.

SECRECIÓN ENZIMÁTICA

La célula acinar es una estructura dividida en compartimientos precisos y se ocupa de secretar las enzimas pancreáticas. Las proteínas sintetizadas por el retículo endoplásmico rugoso son preparadas en el aparato de Golgi para ser "destinadas" al sitio adecuado, dentro de los gránulos de cimógeno, los lisosomas u otros compartimientos celulares. El páncreas secreta enzimas amilolíticas, lipolíticas y proteolíticas. Las primeras (*amilolíticas*), como la amilasa, hidrolizan los almidones en oligosacáridos y el disacárido maltosa. Las segundas (*lipolíticas*) comprenden lipasa, fosfolipasa A y esterasa de colesterol. Las sales biliares inhiben la lipasa aislada; sin embargo, la colipasa, que es otro constituyente de la secreción pancreática, se fija a la lipasa e impide su inhibición. Las sales biliares activan la fosfolipasa A y la esterasa de colesterol. Las terceras (*proteolíticas*) incluyen endopeptidasas (tripsina, quimotripsina), que actúan en los enlaces peptídicos internos de las proteínas y los polipéptidos; las exopeptidasas (carboxipeptidasas, aminopeptidasas), que actúan en los extremos carboxilo y amino terminales libres de los péptidos, respectivamente, y la elastasa. Las enzimas proteolíticas son secretadas en la forma de precursores inactivos (cimógenos). También hay secreción de ribonucleasas (desoxirribonucleasas, ribonucleasa). La *enterocinasa*, enzima que está en la mucosa del duodeno, rompe el enlace lisina-isoleucina del tripsinógeno para formar tripsina; esta última, a su vez, activa los otros cimógenos proteolíticos en un fenómeno en cascada. Todas las enzimas pancreáticas poseen pH óptimos dentro de los límites de alcalinidad. El sistema nervioso inicia la secreción de las enzimas pancreáticas. La estimulación neurológica es colinérgica e incluye la inervación extrínseca por parte del neumogástrico y la subsecuente en que actúan nervios colinérgicos intrapancreáticos. Los neurotransmisores estimulantes son la acetilcolina y los péptidos liberadores de gastrina. Estos neurotransmisores activan los sistemas del segundo mensajero que dependen de calcio y así se liberan los gránulos de cimógeno. El VIP está presente en los nervios intrapancreáticos y potencia el efecto de la acetilcolina. A diferencia de lo observado en otras especies, no hay receptores de CCK en las células acinares del ser humano. La colecistocinina en concentraciones fisiológicas estimula la secreción pancreática al actuar en nervios neumogástricos a nivel central e intrapancreáticos.

AUTOPROTECCIÓN DEL PÁNCREAS

La autodigestión del páncreas se evita por la envoltura de precursores de proteasas y por la síntesis de inhibidores de proteasa, es decir, inhibidor de tripsina secretoria pancreática (*pancreatic secretory trypsin inhibitor*, PSTI) e inhibidor de proteasa de serina, tipo 1 de Kasal (*serine protease inhibitor, Kasal type 1*, SPINK1). Estos inhibidores de proteasa se encuentran en la célula acinar, en las secreciones pancreáticas y en las fracciones de globulina α_1 y α_2 del plasma. Además, las bajas concentraciones de calcio en el páncreas disminuyen la actividad de tripsina. La pérdida de cualesquiera de estos mecanismos protectores conduce a la activación de cimógeno, autodigestión y pancreatitis aguda.

RELACIONES EXOCRINAS-ENDOCRINAS

La presencia de la insulina parece ser necesaria localmente para que la secretina y la CCK promuevan la secreción exocrina; de este modo, ejerce una función permisiva para estas dos hormonas.

EJE ENTEROPANCREÁTICO E INHIBICIÓN POR REALIMENTACIÓN

La secreción enzimática del páncreas es controlada, al menos en parte, por un mecanismo de realimentación (retroalimentación) negativa inducido por la presencia de proteasas de serina activas en el duodeno, como queda ilustrado por el hecho de que la perfusión de fenilalanina en la luz duodenal produce un aumento inmediato de los valores de CCK en plasma, así como una secreción mayor de quimotripsina. Sin embargo, la perfusión simultánea con tripsina amortigua ambas respuestas. En cambio, la perfusión de inhibidores de proteasa en la luz duodenal incluso induce hipersecreción enzimática. Las pruebas de que se dispone actualmente apoyan el concepto de que el duodeno contiene un péptido denominado *factor liberador de CCK* (*CCK-releasing factor*, CCK-RF) que está implicado en la estimulación de la liberación de CCK. Al parecer las proteasas de serina inhiben la secreción pancreática al actuar en el péptido liberador de CCK en la luz del intestino delgado. Por todo lo expuesto, el resultado integrativo de la secreción de bicarbonato y de enzimas depende de un fenómeno de realimentación en lo que toca a este ion y las enzimas del páncreas. La acidificación del duodeno libera secretina, que estimula vías vagovagales y nerviosas de otro tipo para activar las células de los conductos pancreáticos, que secretan bicarbonato. Este ion a su vez neutraliza el ácido duodenal, con lo que se completa el ciclo de realimentación. Las proteínas duodenales hacen que disminuyan las proteasas libres y con ello aumenta el valor de CCK-RF libre. Después, este factor es liberado en la sangre en concentraciones fisiológicas y actúa predominantemente a través de las vías nerviosas (vagovagales). Todo lo anterior permite la secreción de enzimas pancreáticas regulada por acetilcolina. La secreción de proteasas pancreáticas continúa hasta que son digeridas las proteínas en el interior del duodeno y el factor liberador de CCK. En ese punto, aumenta de nuevo la concentración de proteasas duodenales libres y se completa esta fase en el proceso de realimentación.

PANCREATITIS AGUDA

CONSIDERACIONES GENERALES

La enfermedad inflamatoria del páncreas puede clasificarse como 1) pancreatitis aguda y 2) pancreatitis crónica. El espectro anatomopatológico de la pancreatitis aguda varía desde la *pancreatitis intersticial*, que suele ser un trastorno leve y de evolución limitada, hasta la *pancreatitis necrosante*, en la cual el grado de necrosis del páncreas guarda relación con la gravedad del ataque y con sus manifestaciones generales.

La incidencia de la pancreatitis varía según los países y depende de la causa, por ejemplo consumo de alcohol, cálculos biliares, factores metabólicos y fármacos **(cuadro 307-1)**. La incidencia calculada en Inglaterra es de 5.4 por 100 000 personas al año; en Estados Unidos es de 79.8 por 100 000 sujetos al año y como consecuencia cada año surgen >200 000 casos nuevos de pancreatitis aguda.

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

La pancreatitis aguda tiene innumerables causas (cuadro 307-1), pero no se han identificado los mecanismos por los cuales estas situaciones anormales desencadenan la inflamación del páncreas. Los cálculos vesiculares siguen siendo la causa principal de pancreatitis aguda en muchas series (30 a 60%). El alcohol constituye la segunda causa y origina de 15 a 30% de los casos de pancreatitis en Estados Unidos. La incidencia de pancreatitis en alcohólicos es sorprendentemente baja (5/100 000), lo cual denota que además del volumen del alcohol ingerido, otros factores desconocidos afectan la susceptibilidad de la persona a sufrir lesión del páncreas. No se conoce a fondo el mecanismo de la lesión. La hipertrigliceridemia es la causa de pancreatitis aguda en 1.3 a 3.8% de los casos; los valores de triglicéridos séricos por lo común son mayores de 11.3 mmol/L (>1 000 mg/100 ml). Muchos de los sujetos con hipertrigliceridemia, cuando se les explora en mayor detalle, muestran signos de una perturbación básica en el metabolismo de lípidos, quizá sin relación con la pancreatitis. Los individuos con diabetes mellitus o que reciben algunos fármacos en particular también pueden presentar hipertrigliceridemia. La pancreatitis aguda se observa en 5 a 20% de las personas que han sido sometidas a colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (*endoscopic retrograde cholangiopancreatography*, ERCP). Se sabe que 2 a 5% de los casos de pancreatitis aguda son causados por fármacos; el mecanismo causal puede ser una reacción de hipersensibilidad o la generación de un metabolito tóxico, aunque en algunos casos no se sabe cuál de los dos mecanismos interviene (cuadro 307-1).

La autodigestión es una teoría sobre la patogenia, según la cual ocurre pancreatitis cuando las enzimas proteolíticas (como tripsinógeno, quimotripsinógeno, proelastasa y fosfolipasa A) son activadas en el páncreas y no en el interior del intestino. Se piensa que las proenzimas mencionadas son activadas por diversos factores (como endotoxinas, exotoxinas, infecciones víricas, isquemia, anoxia y traumatismo directo). Las enzimas proteolíticas activadas y en particular la tripsina, además de digerir los tejidos pancreáticos y peripancreáticos, también activan otras enzimas como elastasa y fosfolipasa.

CUADRO 307-1 CAUSAS DE PANCREATITIS AGUDA

Causas comunes

Litiasis vesicular (incluida la microlitiasis)
Alcohol (alcoholismo agudo y crónico)
Hipertrigliceridemia
Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (ERCP), en particular después de la práctica de manometría de vías biliares
Traumatismo (en particular el no penetrante del abdomen)
Estado posoperatorio (estado ulterior a operaciones abdominales y no abdominales)
Fármacos (azatioprina, 6-mercaptopurina, sulfonamidas, estrógenos, tetraciclina, ácido valproico, fármacos contra VIH)
Disfunción del esfínter de Oddi

Causas poco comunes

Causas vasculares y vasculitis (estados de isquemia-hipoperfusión después de operaciones del corazón)
Enfermedades de tejido conjuntivo y púrpura trombocitopénica trombótica
Cáncer de páncreas
Hipercalciemia
Divertículo periampollar
Páncreas dividido
Pancreatitis hereditaria
Fibrosis quística
Insuficiencia renal

Causas raras

Infecciones (parotiditis, por virus coxsackie o citomegalovirus, echovirus y parásitos)
Autoinmunitarias (como síndrome de Sjögren)

Causas por considerar en personas con crisis recurrentes de pancreatitis aguda sin un origen evidente

Enfermedad oculta de vías biliares o conductos pancreáticos, en particular microlitiasis, sedimento
Fármacos
Hipertrigliceridemia
Páncreas dividido
Cáncer pancreático
Disfunción del esfínter de Oddi
Fibrosis quística
Causas idiopáticas

ACTIVACIÓN DE ENZIMAS PANCREÁTICAS EN LA PATOGENIA DE LA PANCREATITIS AGUDA

Estudios recientes han sugerido que la pancreatitis es una enfermedad que surge y evoluciona en tres fases. La primera o inicial se caracteriza por la activación intrapancreática de enzimas digestivas y por la lesión de células acinares. La activación del cimógeno al parecer es regulada por hidrolasas lisosómicas como la catepsina B, que termina por "compartir" dentro de los organelos celulares un sitio con las enzimas digestivas; se piensa hoy día que la lesión de las células acinares es consecuencia de la activación del cimógeno. La segunda fase comprende la activación, quimioatracción y secuestro de neutrófilos en el páncreas, que origina una reacción inflamatoria intrapancreática de intensidad variable. Se ha demostrado que la depleción de estas células inducida por la administración previa de un suero antineutrófilo disminuye la intensidad de la pancreatitis experimental. También hay datos en pro del concepto de que el secuestro de neutrófilos activa el tripsinógeno. Por todo lo expuesto, la activación del tripsinógeno en las células acinares del interior del páncreas pudiera ser un fenómeno bifásico, es decir, con una fase que no depende de neutrófilos y otra que depende de ellos. La tercera fase de la pancreatitis se debe a los efectos de las enzimas proteolíticas y de mediadores activados, liberados por el páncreas inflamado, en órganos distantes. Las enzimas proteolíticas activadas y en particular la tripsina, además de digerir tejidos pancreáticos y peripancreáticos, también activan otras enzimas como la elastasa y la fosfolipasa. Como paso siguiente las enzimas activas digieren las membranas celulares y originan proteólisis, edema, hemorragia intersticial, daño vascular, necrosis coagulativa y de tipo graso y necrosis de células del parénquima. El daño y la muerte de las células hacen que se liberen péptidos de bradicinina, sustancias vasoactivas e histamina, que originarán vasodilatación, mayor permeabilidad vascular y edema, con profundos efectos en muchos órganos, en particular el pulmón. Pueden ocurrir como consecuencia de la cascada de efectos locales y a distancia el síndrome de respuesta inflamatoria generalizada (*systemic inflammatory response syndrome*, SIRS), el síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (*acute respiratory distress syndrome*, ARDS) y la falla de múltiples órganos.

La evolución de la pancreatitis aguda al parecer es modificada por factores genéticos que aumentan la susceptibilidad o modifican la gravedad de la lesión pancreática. Se han identificado cuatro genes de susceptibilidad: 1) mutaciones de tripsinógeno catiónico (PRSS1m, R122Hm y N291), 2) inhibidor de tripsina secretoria pancreática (SPINK1), 3) regulador de conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR) y 4) proteína quimiotáctica de monocito (*monocyte chemotactic protein*, MCP-1). Datos experimentales y clínicos indican que la MCP-1 es un mediador inflamatorio importante en el proceso patológico incipiente de la pancreatitis aguda, un factor que determina la gravedad de la respuesta inflamatoria y que favorece la insuficiencia orgánica. La MCP-1 ayuda a activar la respuesta inflamatoria tras la lesión pancreática. El polimorfismo del alelo G en la región promotora 2518 del gen MCP-1 es un promotor de ganancia de función que incrementa la expresión de MCP-1. En un estudio reciente, 14 pacientes con pancreatitis grave tuvieron elevaciones en los valores de la MCP-1 y el valor medio fue ocho tantos mayor que en 116 testigos y también ocho tantos mayor que en 63 pacientes con pancreatitis leve; cinco de los 14 fallecieron. El alelo G en la posición 2518 de la MCP-1 constituye un factor de riesgo para la pancreatitis aguda grave. Los valores de MCP-1 determinados en las primeras fases de la pancreatitis aguda al parecer predicen con precisión la gravedad y la posibilidad de defunción.

ESTUDIO DEL PACIENTE: Cuadro clínico

El *dolor abdominal* es el síntoma principal de la pancreatitis aguda. El dolor puede variar desde una molestia leve y tolerable hasta un dolor intenso, constante e incapacitante. De manera característica el dolor, que es constante y terebrante, se localiza en el epigastrio y la región periumbilical y a menudo se irradia hacia espalda, tórax, flancos y región inferior del abdomen. El dolor suele ser más intenso cuando el paciente se encuentra en decúbito supino y aliviarse cuando se sienta con el tronco flexionado y las rodillas recogidas. También son frecuentes náusea, vómito y distensión abdominal, debidos a la hipomotilidad gástrica e intestinal y a la peritonitis química.

La exploración física suele mostrar un paciente angustiado e inquieto. Son bastante frecuentes febrícula, taquicardia e hipotensión. No es raro el choque, que puede deberse a: 1) hipovolemia secundaria a la exudación de proteínas sanguíneas y plasmáticas hacia el espacio retroperitoneal ("quemadura retroperitoneal"); 2) mayor formación y liberación de péptidos de cininas que producen vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular, y 3) efectos generalizados de las enzimas proteolíticas y lipolíticas liberadas en la circulación. La ictericia es rara y cuando se presenta suele deberse a edema de la cabeza del páncreas, que comprime la porción intrapancreática del conducto colédoco. Pueden aparecer nódulos eritematosos en la piel por necrosis de la grasa subcutánea. En 10 a 20% de los pacientes existen signos pulmonares, como estertores basales, atelectasias y derrame pleural; este último es más frecuente en el lado izquierdo. Hay diversos grados de hipersensibilidad y rigidez muscular en el abdomen, pero pueden resultar insignificantes en comparación con el intenso dolor. Los ruidos intestinales suelen estar disminuidos o ausentes. En la región superior del abdomen se puede palpar un seudoquiste pancreático. A veces se observa una coloración azul pálido alrededor del ombligo (signo de Cullen) debida al hemoperitoneo y una coloración azul, roja o morada o verde-parda en los flancos (signo de Turner) secundaria al catabolismo hístico de la hemoglobina. Estos dos signos son poco frecuentes y revelan pancreatitis necrosante grave.

DATOS DE LABORATORIO

El diagnóstico de la pancreatitis aguda suele establecerse por la detección de un aumento en las concentraciones séricas de amilasa. Valores tres o más veces por encima del normal prácticamente aseguran el diagnóstico si se excluyen enfermedad manifiesta de las glándulas salivales y perforación o infarto intestinal. Sin embargo, no parece que exista una relación clara entre la gravedad de la pancreatitis y el grado de elevación de la amilasa sérica. Los valores de la amilasa sérica total tienden a normalizarse tras 48 a 72 h, incluso cuando persisten los signos de pancreatitis. No obstante, los valores de isoamilasa y de lipasa pancreáticas pueden permanecer elevados de siete

CUADRO 307-2 FACTORES DE RIESGO QUE AFECTAN DE MANERA ADVERSA LA SOBREVIDA EN LA PANCREATITIS AGUDA

Pancreatitis aguda grave
1. Asociada a falla orgánica y/o complicaciones locales como necrosis
2. Manifestaciones clínicas
a. Obesidad con BMI >30
b. Hemoconcentración (hematócrito >44%)
c. Edad >70
3. Falla orgánica[a]
a. Choque
b. Insuficiencia pulmonar (Po_2 <60)
c. Insuficiencia renal (CR >2.0 mg%)
d. Hemorragia gastrointestinal
4. ≥3 criterios de Ransom (no completamente utilizables hasta las 48 h)
5. Calificación APACHE II >8 (complicada)

[a] Por lo general se manifiesta poco después del inicio.

a 14 días. Es importante recordar que las elevaciones en las amilasas sérica y urinaria ocurren en muchas otras enfermedades además de la pancreatitis (cuadro 306-2). Hay que señalar que los pacientes con *acidemia* (pH arterial ≤7.32) pueden tener elevaciones falsas de la amilasa sérica. En un estudio, 12 de 33 pacientes acidémicos tenían valores elevados de amilasa sérica, pero sólo uno tenía aumentada la lipasa; en nueve casos, la amilasa de tipo salival fue la isoamilasa sérica predominante. Este dato explica por qué los pacientes con cetoacidosis diabética pueden tener importantes elevaciones de la amilasa sérica sin ningún otro signo de pancreatitis aguda. La actividad de la lipasa sérica aumenta en forma paralela a la actividad de la amilasa. La determinación de estas dos enzimas es importante, ya que la amilasa en suero tiende a ser más elevada en la pancreatitis biliar y la lipasa sérica es más alta en la pancreatitis relacionada con alcohol. Los valores elevados al triple de lipasa o de tripsina sérica suelen ser diagnósticos de pancreatitis aguda; estas pruebas son especialmente útiles en los pacientes con hiperamilasemia de origen no pancreático **(cuadro 307-2)**. Cuando están presentes, los valores muy elevados de amilasa en el líquido peritoneal o en el pleural [>1 500 nmol/L (>5 000 U/100 ml)] también son muy útiles para establecer el diagnóstico.

Con frecuencia existe *leucocitosis* (15 000 a 20 000 leucocitos/μl). En los casos más graves puede haber hemoconcentración con valores de hematócrito >44%, debido a la pérdida de plasma hacia el espacio retroperitoneal y la cavidad peritoneal. La hemoconcentración puede ser el precursor de una enfermedad más grave, como necrosis pancreática. Es frecuente la *hiperglucemia* secundaria a múltiples factores, entre los que están la menor producción de insulina, el aumento de liberación de glucagon y la mayor producción de glucocorticoides y de catecolaminas suprarrenales. Alrededor de 25% de los casos presentan *hipocalciemia* y no se conoce bien su patogenia. Aunque estudios anteriores indicaban que la respuesta de las glándulas paratiroides a la disminución del calcio en el suero está alterada, observaciones posteriores no han podido confirmarlo. A veces ocurre saponificación intraperitoneal del calcio por los ácidos grasos en zonas de necrosis grasa, con grandes cantidades (hasta 6 g) disueltas o suspendidas en el líquido ascítico. Esta "formación de jabón" también puede ser significativa en pacientes con pancreatitis e hipocalciemia leve y poca o ninguna ascitis. Hay *hiperbilirrubinemia* [bilirrubina sérica >68 μmol/L (>4 mg/100 ml)] en casi 10% de los pacientes. Sin embargo, la ictericia es transitoria y los valores de bilirrubina sérica retornan a la normalidad en cuatro a siete días. Las concentraciones de fosfatasa alcalina y de aminotransferasa de aspartato (*aspartate aminotransferase*, AST) en el suero también se encuentran elevadas de manera transitoria y paralelamente a los valores de bilirrubina. Los valores muy altos de deshidrogenasa láctica (*lactic dehydrogenase*, LDH) en suero [>8.5 μmol/L (>500 U/100 ml)] indican un mal pronóstico. Alrededor de 10% de los casos presentan disminución de los valores séricos de albúmina a 30 g/L (3 g/100 ml), que se asocia a pancreatitis más grave y a una tasa de mortalidad más alta (cuadro 307-2). En 15 a 20% de los casos hay *hipertrigliceridemia* y los valores séricos de amilasa en estos pacientes a menudo son falsamente normales (cap. 306). Alrededor de 25% de los pacientes presentan *hipoxemia* (PO_2 arterial ≤60 mmHg), que puede presagiar síndrome apneico del adulto. Por último, a veces el electrocardiograma es anormal en la pancreatitis aguda, con alteraciones en el segmento ST y en la onda T similares a las observadas en la isquemia miocárdica.

La tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) puede confirmar la sospecha clínica de pancreatitis aguda incluso en caso de valores normales de amilasa sérica. Es de destacar el hecho de que la CT es bastante útil para indicar la gravedad de la pancreatitis aguda y el riesgo de morbilidad y de mortalidad (véase más adelante en este capítulo). La ecografía es de utilidad en la pancreatitis aguda para valorar la vesícula biliar. **En el capítulo 306 se describen estudios radiográficos de utilidad para el diagnóstico de la pancreatitis aguda, mismos que se enumeran en el cuadro 306-1.**

DIAGNÓSTICO

Cualquier dolor agudo intenso en el abdomen o la espalda debe sugerir una pancreatitis aguda. Se suele considerar el diagnóstico cuando un paciente con posible predisposición a la pancreatitis presenta dolor abdominal intenso y constante, náusea, vómito, fiebre, taquicardia y signos anormales en la exploración abdominal. Los análisis de laboratorio a menudo revelan leucocitosis, radiografías anormales de abdomen y de tórax, hipocalciemia e hiperglucemia. El diagnóstico se confirma habitualmente al encontrar un valor elevado al triple o más de amilasa o lipasa en suero. No todos estos datos han de estar presentes para establecer el diagnóstico. Los indicadores importantes son hemoconcentración (hematócrito >44%) y signos de falla orgánica múltiple (cuadro 307-2).

El *diagnóstico diferencial* debe hacerse con los siguientes trastornos: 1) víscera perforada, sobre todo úlcera péptica, 2) colecistitis aguda y cólico biliar, 3) obstrucción intestinal aguda, 4) oclusión vascular mesentérica, 5) cólico renal, 6) infarto de miocardio, 7) aneurisma disecante de aorta, 8) enfermedades del tejido conjuntivo con vasculitis, 9) neumonía y 10) cetoacidosis diabética. La úlcera duodenal perforante por lo común puede identificarse mediante radiografía o endoscopia de la porción superior del tubo digestivo. Una úlcera duodenal perforada se diagnostica con facilidad por la presencia de aire intraperitoneal libre. Puede resultar difícil diferenciar la colecistitis aguda de la pancreatitis aguda, ya que ambas enfermedades se pueden acompañar de valores elevados de amilasa sérica. El dolor originado en las vías biliares es de comienzo lento, está lateralizado hacia la derecha y no se suele acompañar de íleo; la ecografía y la gammagrafía con radionúclidos son útiles para establecer el diagnóstico de colelitiasis y de colecistitis. La obstrucción intestinal por factores mecánicos se puede diferenciar de la pancreatitis por el antecedente de dolor de tipo cólico, datos en la exploración abdominal y cambios característicos de obstrucción mecánica en las radiografías de abdomen. La oclusión vascular mesentérica aguda suele ser evidente en ancianos debilitados con leucocitosis intensa, distensión abdominal y diarrea sanguinolenta, en los que la paracentesis permite obtener un líquido sanguíneo y la arteriografía muestra oclusión vascular. Sin embargo, en los pacientes con infarto intestinal están aumentados los valores de amilasa tanto del suero como del líquido peritoneal. El lupus eritematoso generalizado y la poliarteritis nudosa se pueden confundir con pancreatitis, sobre todo porque esta última puede presentarse como una complicación de esas enfermedades. La cetoacidosis diabética a menudo se acompaña de dolor abdominal y de valores elevados de amilasa sérica total, por lo que se asemeja bastante a la pancreatitis; sin embargo, en la cetoacidosis diabética los valores de lipasa sérica no están elevados.

EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD Y COMPLICACIONES

Es importante identificar a las personas con pancreatitis aguda que tienen un mayor riesgo de fallecer. Son difíciles de utilizar los sistemas de puntuación de múltiples factores (Ranson, Imrie, Apache II), tienen escasa capacidad predictiva y los clínicos no los han aceptado unánimemente. En el cuadro 307-2 se presentan los indicadores básicos de un ataque grave de pancreatitis; entre ellos se incluyen >70 años de edad, índice de masa corporal (*body mass index*, BMI) >30, valor hematócrito >44% y proteína C reactiva en la hospitalización >150 mg/L. Sin embargo, es la falla de órganos, en que predomina la insuficiencia pulmonar (PO_2 <60 mmHg), el que rige el pronóstico en la mayoría de los enfermos difíciles de tratar. Otros factores clave son la presencia de choque (tensión sistólica <90 mmHg o taquicardia >130 latidos por minuto [lpm]), insuficiencia renal [creatinina sérica >177 μmol/L (>2.0 mg/100 ml)] y hemorragia de vías gastrointestinales (pérdida de más de 500 ml/24 h). El elevado índice de mortalidad en estos pacientes graves se debe en gran medida a la infección y justifica la intervención y vigilancia radiográfica intensiva o el uso de medios radiográficos y quirúrgicos, como se expondrá en detalle.

En el **cuadro 307-3** se enumeran las complicaciones locales y generales de la pancreatitis aguda. Los pacientes a menudo presentan una tumoración inflamatoria en las primeras dos o tres semanas después de la pancreatitis. Esto puede deberse a necrosis pancreática (con o sin infección) o puede tratarse de un absceso o un seudoquiste. Posteriormente se forma un absceso pancreático, por lo general luego de seis semanas. Algunas complicaciones generalizadas

CUADRO 307-3 COMPLICACIONES DE LA PANCREATITIS AGUDA

Locales

- Necrosis
  - Estéril
  - Infectada
  - Organizada
- Acumulación de líquido pancreático
  - Absceso pancreático
  - Seudoquiste pancreático
    - Dolor
    - Rotura
    - Hemorragia
    - Infección
    - Obstrucción del tubo digestivo (estómago, duodeno, colon)
- Ascitis pancreática
  - Rotura del conducto pancreático principal
  - Seudoquiste con escape
- Afección de órganos vecinos por pancreatitis necrosante
  - Hemorragia intraperitoneal masiva
  - Trombosis de vasos sanguíneos (vena esplénica, vena porta)
  - Infarto intestinal
- Ictericia obstructiva

Generales

- Pulmonares
  - Derrame pleural
  - Atelectasia
  - Absceso mediastínico
  - Neumonitis
  - Síndrome apneico del adulto
- Cardiovasculares
  - Hipotensión
  - Hipovolemia
  - Muerte súbita
  - Cambios inespecíficos de ST-T en el electrocardiograma que simulan infarto de miocardio
- Derrame pericárdico
- Hematológicas
  - Coagulación intravascular diseminada
- Hemorragia digestiva
  - Úlcera péptica
  - Gastritis erosiva
  - Necrosis pancreática hemorrágica con erosión hacia grandes vasos sanguíneos
  - Trombosis de la porta, várices hemorrágicas
- Renales
  - Oliguria
  - Hiperazoemia
  - Trombosis de arteria o vena renal
  - Necrosis tubular aguda
- Metabólicas
  - Hiperglucemia
  - Hipertrigliceridemia
  - Hipocalciemia
  - Encefalopatía
  - Ceguera súbita (retinopatía de Purtscher)
- Sistema nervioso central
  - Psicosis
  - Embolia grasa
- Necrosis grasa
  - Tejido subcutáneo (nódulos eritematosos)
  - Hueso
  - Varios (mediastino, pleura, sistema nervioso)

son alteraciones pulmonares, cardiovasculares, hematológicas, renales, metabólicas y del sistema nervioso central. La pancreatitis y la hipertrigliceridemia constituyen una asociación en la que aún no se comprenden bien la causa y el efecto. Sin embargo, es posible extraer varias conclusiones razonables. En primer lugar, la hipertrigliceridemia puede preceder y aparentemente causar, la pancreatitis. En segundo lugar, la gran mayoría de los pacientes con pancreatitis aguda (>80%) no presentan hipertrigliceridemia. Tercero, casi todos los pacientes con pancreatitis e hipertrigliceridemia tienen alteraciones previas en el metabolismo de las lipoproteínas. Cuarto, muchos de los enfermos con esta asociación tienen hipertrigliceridemia persistente tras recuperarse de la pancreatitis y son propensos a padecer episodios recurrentes de pancreatitis. En quinto lugar, cualquier factor (p. ej., fármacos o alcohol) que provoque un aumento brusco de los valores séricos de triglicéridos hasta más de 11 mmol/L (1 000 mg/100 ml) puede desencadenar un ataque de pancreatitis posiblemente asociado a complicaciones importantes e incluso resultar letal. Para prevenir el riesgo de desencadenar una pancreatitis, antes de iniciar un tratamiento hormonal sustitutivo con estrógenos en mujeres posmenopáusicas se deben determinar los triglicéridos séricos en ayuno. Los valores en ayuno <3.4 mmol/L (300 mg/100 ml) no conllevan riesgo alguno, en tanto que los que rebasan 8.5 mmol/L (750 mg/100 ml) tienen elevada probabilidad de que surja pancreatitis. Por último, los sujetos con deficiencia de apolipoproteína CII tienen mayor incidencia de pancreatitis; esta apolipoproteína activa la lipoproteinlipasa, que es importante en la eliminación de quilomicrones de la corriente sanguínea.

La *retinopatía de Purtscher*, una complicación relativamente rara, se manifiesta por pérdida de visión repentina y grave en un paciente con pancreatitis aguda. Se caracteriza por un aspecto peculiar del fondo del ojo, con manchas algodonosas y hemorragias circunscritas a un área limitada por la papila óptica y la mácula; se cree que se debe a la oclusión de la arteria retiniana posterior con agregados de granulocitos.

Las dos causas más frecuentes de pancreatitis aguda son alcoholismo y enfermedad de las vías biliares; otras causas se enumeran en el cuadro 307-1. El riesgo de pancreatitis aguda en pacientes con al menos un cálculo menor de 5 mm de diámetro es cuatro veces mayor que el de pacientes con cálculos grandes. Sin embargo, después de un estudio habitual no se identificará una causa específica en alrededor de 30% de los pacientes.

En una serie de 31 pacientes diagnosticados inicialmente de pancreatitis aguda idiopática, se comprobó que 23 tenían colelitiasis oculta. De este modo, alrededor de 66% de los pacientes con pancreatitis aguda recurrente sin causa obvia tienen en realidad colelitiasis oculta debida a microlitiasis. Otras enfermedades de las vías biliares y de los conductos pancreáticos que pueden causar pancreatitis aguda son coledococele, tumores ampollares, páncreas dividido, cálculos, estenosis y tumores del conducto pancreático. Alrededor de 2 a 4% de los pacientes con carcinoma de páncreas se presentan con pancreatitis aguda.

Pancreatitis recurrente. Cerca de 25% de los enfermos que han presentado un ataque de pancreatitis aguda sufren recidivas. Los dos factores etiológicos más comunes son alcoholismo y colelitiasis. En individuos con pancreatitis recurrente sin una causa manifiesta se debe descartar una enfermedad oculta de vías biliares, incluyendo microlitiasis, hipertrigliceridemia, farmacoterapia, cáncer de páncreas, disfunción del esfínter de Oddi, páncreas dividido, fibrosis quística y cáncer pancreático (cuadro 307-1).

Pancreatitis en pacientes con SIDA. La incidencia de pancreatitis aguda es mayor en los pacientes con SIDA por dos razones: 1) la gran incidencia de infecciones que afectan al páncreas, como las causadas por citomegalovirus, *Cryptosporidium* y el complejo *Mycobacterium avium* y 2) el uso frecuente de medicamentos como didanosina, pentamidina, trimetoprim-sulfametoxazol e inhibidores de proteasa en los pacientes con SIDA (cap. 182).

Rx PANCREATITIS AGUDA

En la mayoría de los pacientes (85 a 90%) con pancreatitis aguda, la enfermedad es de evolución limitada y cede espontáneamente, en general tres a siete días después de instaurado el tratamiento. Las medidas habituales son: 1) analgésicos para el dolor, 2) líquidos y coloides intravenosos para mantener un volumen intravascular normal y 3) no dar alimentos por vía oral. En estudios controlados se ha demostrado que la aspiración nasogástrica no ofrece ventajas claras en el tratamiento de las pancreatitis leve a moderadamente grave. Por tanto, su uso deberá considerarse de elección y no obligado.

En cuatro modelos experimentales distintos de pancreatitis aguda se demostró que prácticamente se suprime la secreción pancreática estimulada por CCK. Esto probablemente explica por qué los fármacos inhibidores de la secreción pancreática en la pancreatitis aguda no aportan algún efecto terapéutico beneficioso. Por ésta y por otras razones, los fármacos anticolinérgicos no están indicados en la pancreatitis aguda. Además de la aspiración nasogástrica y de los fármacos anticolinérgicos, otros tratamientos destinados a "poner a descansar al páncreas" por inhibición de la secreción pancreática no han modificado el curso de la enfermedad.

UTILIDAD DE LOS ANTIBIÓTICOS. El beneficio de la profilaxis con antibióticos en el tratamiento de la pancreatitis aguda necrosante sigue siendo controversial. En un análisis de la base de datos Cochrane, en cuatro estudios comparativos aleatorizados (218 pacientes) se comparó la antibioticoterapia con la farmacoterapia de apoyo. La profilaxis con antibióticos redujo la mortalidad por todas las causas de 17 a 6% y la sepsis pancreática de 32 a 21%, pero no fue diferente del tratamiento de apoyo en cuanto a tasas de infección extrapancreática, tratamiento quirúrgico, infección micótica o duración de la hospitalización. Sin embargo, ninguno de los cuatro estudios fue doble ciego y fue variable la mezcla de los casos y la elección y duración de la antibioticoterapia.

En un estudio doble ciego comparativo con placebo realizado recientemente, se investigó el efecto de la ciprofloxacina y el metronidazol sobre la evolución y el desenlace de 114 pacientes con pancreatitis aguda grave prevista. Si bien se presentaron menos casos de falla orgánica múltiple e infecciones extrapancreáticas en el grupo tratado con antibióticos, este estudio no detectó algún beneficio de la profilaxis con antibióticos en lo referente al riesgo de que apareciera necrosis pancreática infectada. Sin embargo, la alta tasa de cruzamiento hacia la antibioticoterapia en 21 de 56 pacientes del grupo placebo tal vez contribuyó a los resultados negativos.

Si bien no se han definido por completo los medicamentos óptimos y la duración del tratamiento, en la actualidad en los pacientes con pancreatitis aguda necrosante se recomienda el empleo de un antibiótico general como imipenem cilastatina, 500 mg tres veces por día durante siete días.

La infección intraabdominal por *Candida* durante la pancreatitis necrosante aguda cada vez es más frecuente y conlleva un mayor empleo de antibióticos. En un estudio representativo, la infección intraabdominal por *Candida* se encontró en 13 de 37 casos y se acompañó de una tasa de mortalidad cuatro veces mayor que la inherente a la infección bacteriana intraabdominal sola. Dado el impacto de la infección candidósica en la tasa de mortalidad en la pancreatitis necrosante y el beneficio ostensible de los antibióticos profilácticos, estos datos sugieren que se utilice un antimicótico fungicida en una etapa más incipiente.

Se han evaluado otros medicamentos por medio de estudios comparativos prospectivos y han resultado eficaces en el tratamiento de la pancreatitis aguda. La lista, que de ninguna manera es completa, incluye glucagon, antagonistas de los receptores H_2, inhibidores de la proteasa como aprotinina, glucocorticoides, calcitonina, antiinflamatorios no esteroideos (*nonsteroidal anti-inflammatory drugs*, NSAID) y lexipafant, un inhibidor del factor activador de plaquetas. Un metaanálisis reciente del empleo de somatostatina, octreótido y la antiproteasa mesilato de gabexato en el tratamiento de la pancreatitis aguda sugirió: 1) una disminución en la tasa de mortalidad pero ningún cambio en las complicaciones con el octreótido y 2) ningún efecto sobre la mortalidad pero reducción de la lesión pancreática con gabexato.

Una tomografía computadorizada, sobre todo una CT dinámica intensificada con medio de contraste (*contrast-enhanced CT*, CECT), proporciona información valiosa sobre la gravedad y el pronóstico de la pancreatitis aguda **(fig. 307-1)**. En particular, una CECT permite estimar la presentación y la magnitud de la necrosis pancreática. Estudios recientes sugieren que es insignificante la posibilidad de pancreatitis prolongada o de una complicación grave cuando el índice de gravedad en la CT es de 1 o 2 y bajo con calificaciones de 3 a 6. Sin embargo, los pacientes con calificaciones de 7 a 10 tuvieron una tasa de morbilidad de 92% y una tasa de mortalidad de 17%. La necrosis se presenta en 12 a 20% de los enfermos de pancreatitis aguda. Los que padecen necrosis tienen una tasa de morbilidad de 50% y una tasa de mortalidad de 20%, en tanto que aquellos sin necrosis presentan una tasa de morbilidad <10% y una tasa de mortalidad insignificante. Algunos estudios retrospectivos han planteado la preocupación de que el empleo de contraste por vía intravenosa de las primeras etapas de la pancreatitis aguda podría intensificar la necrosis pancreática. Sin embargo, puesto que no se dispone de estudios humanos prospectivos, es razonable reservar la CECT para los pacientes con pancreatitis grave o en quienes se sospechan complicaciones sépticas locales.

El paciente con pancreatitis leve a moderada por lo general requiere tratamiento con líquidos intravenosos y ayuno. Entre el tercer y sexto días a menudo se comienza a implementar una dieta a base de líquidos claros y entre el quinto y el séptimo días una dieta normal. La decisión de reiniciar la ingesta por la boca suele basarse en los criterios siguientes: 1) decremento o resolución del dolor abdominal; 2) el paciente siente hambre y, 3) alivio de la disfunción de órganos en caso de estar presente. La elevación de los valores de amilasa-lipasa séricos o la persistencia de cambios inflamatorios detectados en la CT no deben ser elementos en contra de alimentar a un sujeto asintomático y hambriento. En este sentido, quizá durante semanas o meses no se normalicen los cambios inflamatorios en la CT y persistan las elevaciones en la amilasa-lipasa sérica. El individuo con *pancreatitis fulminante* sin remisión por lo común necesita volúmenes extraordinarios de líquidos y atención muy precisa de complicaciones como colapso cardiovascular, insuficiencia respiratoria e infección pancreática; esta última se tratará con una combinación de técnicas radiográficas y quirúrgicas (véase más adelante en este capítulo). Algunos estudios no comparativos sugirieron que era útil en la pancreatitis grave el *lavado peritoneal* a través de un catéter percutáneo para diálisis, pero nuevas investigaciones indican que esta estrategia no influye en la culminación de los ataques. Hay que realizar el desbridamiento quirúrgico intensivo del páncreas (extirpación de tejido necrótico) poco después de que se confirme la presencia de necrosis infectada y a veces se necesitan múltiples cirugías. El índice de mortalidad en la pancreatitis necrosante aguda estéril es de alrededor de 10%, por lo cual habrá que pensar en la realización de laparotomía con drenaje adecuado y extracción del tejido necrótico, si con las medidas ordinarias no se frena ni evita el deterioro del paciente. El empleo de nutrición parenteral total (*total parenteral nutrition*, TPN) permite el apoyo y sostén nutricionales en casos de pancreatitis grave, aguda o tardía, en sujetos que no pueden ingerir normalmente alimentos. Se ha sugerido que la alimentación enteral con un tubo nasoyeyunal es preferible a la nutrición parenteral total en virtud de que disminuye la tasa de infección. Los alimentos enterales menos costosos satisfacen casi sólo 50% de los requerimientos nutricionales en tanto que la nutrición parenteral total satisface 90% de tales necesidades. No existen estudios a gran escala, bien controlados, en los que se comparen los alimentos enterales con la nutrición parenteral total en pacientes con pancreatitis aguda grave. Sólo un pequeño porcentaje de los pacientes con pancreatitis aguda requieren hiperalimentación.

Los pacientes con pancreatitis grave debida a cálculos biliares pueden mejorar de manera impresionante si se realiza una papilotomía en las primeras 36 a 72 h del inicio. Estudios recientes indican que sólo los pacientes con pancreatitis por cálculos biliares que pertenecen al grupo de los muy graves deben ser considerados candidatos para una ERCP de urgencia. Por último, el tratamiento de los pacientes con pancreatitis asociada a hipertrigliceridemia consiste en las siguientes medidas: 1) pérdida de peso hasta el ideal, 2) dieta baja en grasas, 3) ejercicio, 4) evitar el alcohol y los fármacos que puedan elevar los triglicéridos séricos (es decir, estrógenos, vitamina A, tiazidas y propranolol) y 5) control de la diabetes.

NECROSIS PANCREÁTICA INFECTADA, ABSCESO Y SEUDOQUISTE DE PÁNCREAS

Es preciso diferenciar la necrosis pancreática infectada del absceso pancreático. El primer trastorno es una infección difusa de un páncreas necrótico con

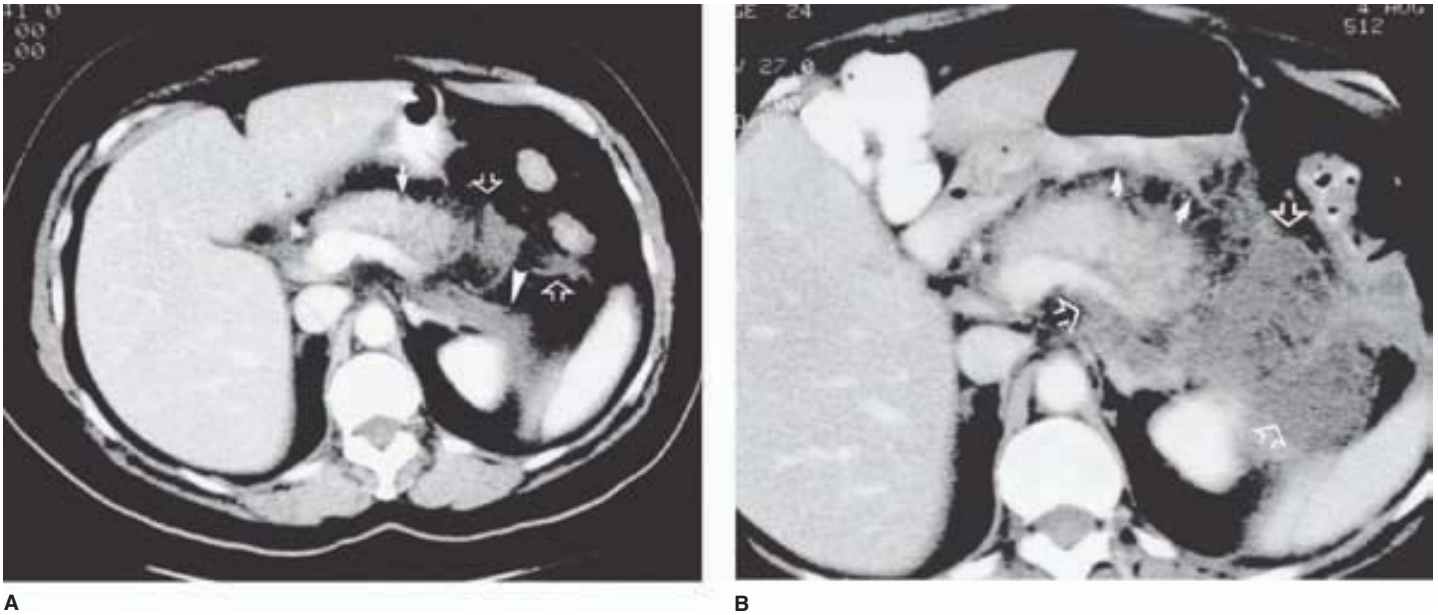

A B

FIGURA 307-1. Pancreatitis aguda: evolución seguida mediante CT. *A.* CT abdominal con realce de contraste, obtenida al ingreso de un paciente con signos clínicos de pancreatitis aguda. Obsérvese la densidad ligeramente disminuida del cuerpo del páncreas a la izquierda de la línea media (*flecha*). Hay algunas hebras lineales en la grasa peripancreática, que hacen pensar en inflamación (*flechas abiertas*). Se aprecia una pequeña cantidad de líquido en el espacio perirrenal anterior (*punta de flecha*). ***B.*** Nueve días después del ingreso hay un notable empeoramiento con inflamación importante del páncreas, que se manifiesta por desplazamiento anterior de la pared posterior del estómago (*flechas*), mayor inflamación de la grasa peripancreática y aumento del derrame pancreático en el espacio perirrenal anterior y alrededor de la vena esplénica (*flechas abiertas*). (*Cortesía del Dr. PR Ros, University of Florida College of Medicine, con autorización.*)

inflamación aguda, que ocurre en las dos primeras dos a cuatro semanas siguientes al inicio de una pancreatitis. En cambio, el absceso pancreático es una acumulación líquida de pus de escasa definición que evoluciona a lo largo de un periodo más prolongado, a menudo en cuatro a seis semanas. Tiende a ser menos grave para el paciente y se asocia a una tasa inferior de mortalidad quirúrgica. La necrosis pancreática infectada debe tratarse mediante desbridamiento quirúrgico, debido a que el componente sólido del páncreas infectado no puede tratarse con evacuación percutánea con guía radiográfica. El absceso pancreático puede tratarse mediante cirugía o, en casos concretos, mediante drenaje percutáneo. En 20 a 35% de los pacientes el páncreas necrótico contrae una infección secundaria, generalmente por bacterias gramnegativas de origen alimentario. El hecho de si se produce o no la infección depende de varios factores, entre ellos el alcance de la necrosis pancreática y peripancreática, el grado de isquemia e hipoperfusión pancreáticas y la presencia de insuficiencia orgánica o multiorgánica.

Se puede lograr el diagnóstico precoz de la infección pancreática mediante aspiración con aguja guiada por CT. En un estudio se llevó a cabo una investigación de 60 pacientes (5% de todos los ingresos por pancreatitis aguda) en los que se sospechaba una infección pancreática, basándose en la existencia de fiebre, leucocitosis y CT anormal (seudoquiste o acumulación de líquido extrapancreático). Es de destacar que 60% de estos pacientes tuvieron una infección pancreática y que 55% de estas infecciones se produjeron en las tres primeras semanas. Estos datos indican que sólo la aspiración dirigida permite distinguir de forma fiable la necrosis pancreática estéril de la infectada. Se menciona a continuación un conjunto de directrices para los pacientes que satisfacen los criterios de selección mencionados: 1) los seudoquistes habrán de aspirarse de inmediato en pacientes muy graves en virtud de que más de la mitad pueden estar infectados, en tanto que esto no necesariamente ocurre con los seudoquistes asintomáticos; 2) no es necesario aspirar con rapidez las acumulaciones de líquido extrapancreático, en virtud de que la mayoría son estériles; 3) si se encuentra inicialmente un páncreas necrótico estéril pero persisten la fiebre y la leucocitosis, se permitirán cinco a siete días de observación antes de considerar la reaspiración, ya que a menudo ocurre mejoría clínica, y 4) si hay recidiva de la fiebre y de la leucocitosis después de un intervalo de bienestar, se considerará repetir la aspiración.

La pancreatitis grave en presencia de tres o más factores de riesgo, la pancreatitis posoperatoria, el restablecimiento de la alimentación por vía oral antes de tiempo, la realización prematura de la laparotomía y el uso tal vez imprudente de antibióticos predisponen al desarrollo de un absceso pancreático, que ocurre en 3 a 4% de los pacientes con pancreatitis aguda. El absceso pancreático también puede aparecer por una comunicación entre un seudoquiste y el colon, después de drenaje quirúrgico insuficiente o la aspiración de un seudoquiste. Los signos característicos del absceso son fiebre, leucocitosis, íleo y rápido deterioro de un paciente que se recuperaba de la pancreatitis. Sin embargo, en ocasiones las únicas manifestaciones son fiebre persistente y signos de inflamación pancreática ininterrumpida. El drenaje de abscesos pancreáticos (en la actualidad menos frecuente) mediante técnicas percutáneas, utilizando tomografía computadorizada como control, a menudo tiene éxito para resolver el absceso en 50 a 60% de los pacientes. A veces se requiere de laparotomía y el drenaje radical con dren de doble luz y posiblemente resección de tejido necrótico.

Los *seudoquistes* del páncreas son acumulaciones de tejido, líquido, detritos, enzimas pancreáticas y sangre que se forman en cuatro a seis semanas después del inicio de la pancreatitis aguda y que aparecen en casi 15% de los pacientes. A diferencia de los verdaderos quistes, los seudoquistes carecen de revestimiento epitelial y las paredes están compuestas de tejido necrótico, tejido de granulación y tejido fibroso. Muchas lesiones que en los métodos imagenológicos dan el aspecto de un seudoquiste en realidad consisten en necrosis organizada. Es frecuente la rotura del sistema de conductos pancreáticos. Sin embargo, la evolución posterior de esta rotura es notablemente variable, desde la curación espontánea al escape continuo de jugo pancreático, responsable de una ascitis a tensión. Los seudoquistes están precedidos de pancreatitis en 90% de los casos y de un traumatismo en 10%. Alrededor de 85% de los seudoquistes se localizan en el cuerpo o la cola del páncreas y 15% en la cabeza. Algunos pacientes tienen dos o más de ellos. El síntoma de presentación habitual es dolor abdominal con irradiación a la espalda o sin ella. En la porción media o izquierda de la región superior del abdomen suele encontrarse una tumoración palpable e hipersensible. La amilasa sérica aumenta en 75% de los pacientes en algún momento de su enfermedad y puede presentar notables fluctuaciones.

En 75% de los casos, los seudoquistes desplazan alguna parte del aparato digestivo en las radiografías **(fig. 307-2)**. Sin embargo, la ecografía es fiable para detectar seudoquistes. Esta técnica también diferencia un páncreas edematoso de uno inflamado, que puede originar una tumoración palpable y un seudoquiste verdadero. Además, los estudios ecográficos seriados indican si se ha resuelto un seudoquiste. La CT complementa el uso de la ecografía en el diagnóstico del seudoquiste pancreático (fig. 307-2), sobre todo cuando éste se infecta.

En los estudios previos con ecografía se observaba la resolución de los seudoquistes en 25 a 40% de los pacientes. Los seudoquistes >5 cm de diámetro pueden persistir durante más de seis semanas. Estudios recientes sobre la evolución natural del proceso indican que el tratamiento expectante no intervencionista es la mejor conducta en pacientes específicos con síntomas mínimos y sin signos de consumo activo de alcohol, en los que el seudoquiste parece maduro en la radiografía y no se asemeja a una neoplasia quística. Un número significativo de estos seudoquistes se resuelve espontáneamente transcurridas más de seis semanas de su formación. Además, estos estudios demuestran que un seudoquiste grande no constituye una indicación absoluta para el tratamiento intervencionista y que muchas acumulaciones peripancreáticas de líquido detectadas en la CT en casos de pancreatitis aguda se resuelven por sí solas. En los casos en que no se produce la resolución espontánea pueden aparecer complicaciones graves, como: 1) dolor causado por la expansión de la lesión y la presión sobre otras vísceras, 2) rotura, 3) hemorragia y 4) absceso. La rotura de un seudoquiste pancreático es una complicación particularmente grave. Casi siempre sobreviene choque y la mortalidad varía desde 14% si la rotura no se asocia a hemorragia, hasta más de 60% si se produce esta asociación. La rotura y la hemorragia son las principales causas de mortalidad en el seudoquiste pancreático. Debe sospecharse una hemorragia por seudoquiste ante la tríada de datos de aumento del tamaño de la tumoración, soplo localizado en la tumoración y disminución repentina de la hemoglobina y del hematócrito sin signos evidentes de pérdida externa de sangre. Por tanto, está indicado el tratamiento conservador en los enfermos estables y sin complicaciones y en los que los estudios seriados con ecografía muestran una disminución del volumen del seudoquiste. En cambio, si éste aumenta de volumen y se complica con rotura, hemorragia o absceso se debe intervenir quirúrgicamente. Mediante guía ecográfica o de CT, los seudoquistes crónicos estériles se pueden tratar de manera segura con aspiración por aguja, única o repetida, o mediante drenaje más prolongado con catéter, con una tasa de resultados satisfactorios de 45 a 75%. En los seudoquistes infectados, esta tasa es considerablemente menor (40 a 50%). Los enfermos que no responden al drenaje requieren tratamiento quirúrgico, que consiste en drenaje interno o externo del quiste.

Se desarrollan seudoaneurismas hasta en 10% de los pacientes con pancreatitis aguda en lugares que reflejan la distribución de los seudoquistes y las acumulaciones de líquido (fig. 307-2*D*). La arteria esplénica es la afectada con mayor frecuencia, seguida de las arterias pancreáticas duodenales inferior y superior. El diagnóstico debe sospecharse en pacientes con pancreatitis que presentan hemorragia de la porción superior del aparato digestivo sin una causa evidente o en aquéllos en que se demuestra una lesión realzada con contraste dentro de un posible seudoquiste o junto a él por medio de cortes finos de CT. Para confirmar el diagnóstico y hacer posible el tratamiento es necesaria la arteriografía.

ASCITIS PANCREÁTICA Y DERRAMES PLEURALES DEL PÁNCREAS

La ascitis pancreática suele deberse a la rotura del conducto pancreático principal, que a menudo se asocia a una fístula interna entre el conducto y la cavidad peritoneal o a un seudoquiste que deja escapar su contenido (cap. 44). Debe sospecharse ascitis pancreática en un paciente que presenta aumento de la amilasa sérica, que también tiene cifras elevadas de albúmina [>30 g/L (>3 g/100 ml)] y un aumento notable de amilasa en el líquido ascítico. El líquido de la ascitis pancreática verdadera suele tener concentración de amilasa >20 000 U/L a consecuencia del conducto roto o del escape del seudoquiste. Pueden encontrarse elevaciones de menor importancia en el líquido peritoneal de pacientes con pancreatitis aguda. Además, la ERCP suele demostrar el paso del material de contraste desde el conducto pancreático principal o un seudoquiste, a la cavidad peritoneal. Hasta 15% de los pacientes con seudoquistes tienen ascitis pancreática concurrente. En el diagnóstico diferencial es preciso descartar carcinomatosis intraperitoneal, peritonitis tuberculosa, pericarditis constrictiva y síndrome de Budd-Chiari.

℞ ASCITIS PANCREÁTICA Y DERRAMES PLEURALES PANCREÁTICOS

Si el desgarro del conducto pancreático se encuentra en un sitio posterior, puede formarse una fístula interna entre el conducto pancreático y el espacio pleural y

A

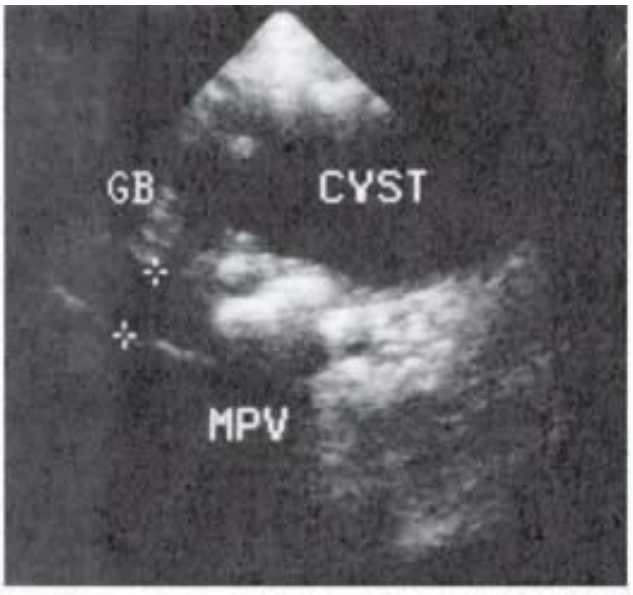

B

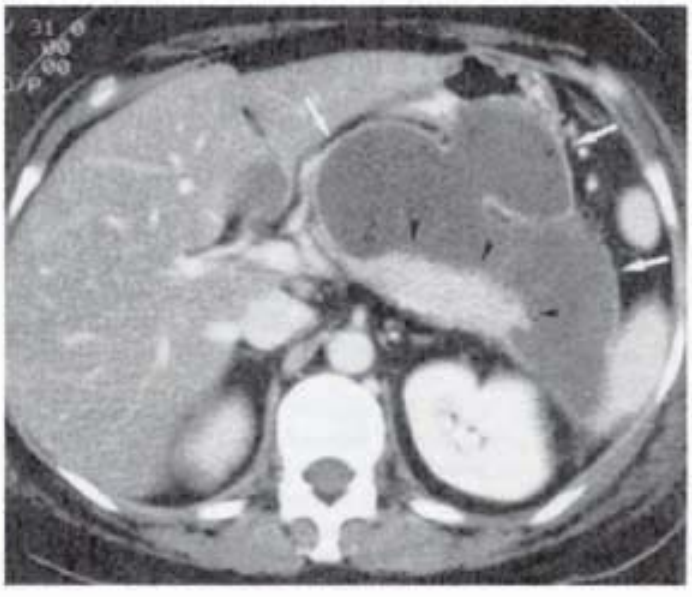

C

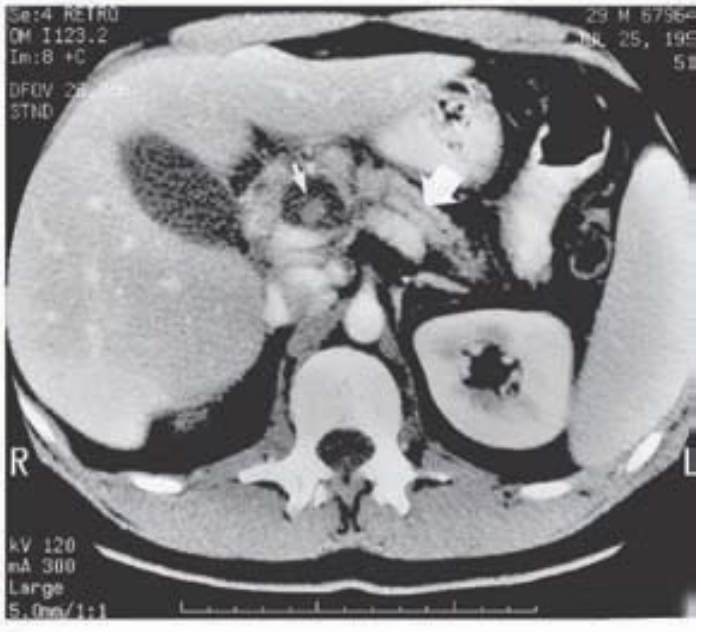

D

FIGURA 307-2. Seudoquiste de páncreas. *A.* Radiografía de la porción superior del tubo digestivo que muestra el desplazamiento del estómago por el seudoquiste. ***B.*** Ecografía que muestra un seudoquiste (*cyst*). GB, vesícula biliar (*gallbladder*); MPV, vena porta (*portal vein*). Por detrás del gran seudoquiste se ve la cabeza calcificada del páncreas. Se visualiza un conducto colédoco (*asterisco*) dilatado. ***C.*** CT que muestra un seudoquiste. Adviértase la gran acumulación de líquido lobulado (*flechas*) que rodea la cola del páncreas (*puntas de flechas*). Obsérvese también el delgado anillo denso en la periferia que representa la cápsula fibrosa del seudoquiste. ***D.*** CT espiral que muestra un seudoquiste (*flecha pequeña*) con un seudoaneurisma (área clara en el seudoquiste). Obsérvese la demostración del conducto pancreático principal (*flecha grande*), aunque este conducto está mínimamente dilatado por la ERCP. *(A y B, cortesía del Dr. CE Forsmark, University of Florida College of Medicine; C y D, cortesía del Dr. PR Ros, University of Florida College of Medicine; con autorización.)*

ocasionar un derrame pleural, que por lo general es del lado izquierdo y a menudo masivo. Esta complicación se trata mejor mediante ERCP y la colocación de una endoprótesis, raras veces requiere toracocentesis o drenaje con sonda pleural. Si el desgarro del conducto pancreático está ubicado en un lugar anterior se acumula líquido peritoneal rico en amilasa y lipasa. La ERCP y la endoprótesis son el método inicial preferido.

El tratamiento suele consistir en aspiración nasogástrica y alimentación parenteral para disminuir la secreción pancreática. Además, se realiza una paracentesis para eliminar el líquido de la cavidad abdominal y probablemente para sellar la fuga. El análogo de la somatostatina de acción larga octreótido, que inhibe la secreción pancreática, también es útil en la ascitis y el derrame pleural pancreático. Si la ascitis sigue reapareciendo al cabo de dos a tres semanas de tratamiento médico, se debe intervenir quirúrgicamente al paciente, previa pancreatografía para definir la anatomía del conducto anormal. En los casos en que la ERCP identifica dos o más lugares de extravasación es poco probable que el paciente responda al tratamiento conservador o a la colocación de un tubo expansible.

PANCREATITIS CRÓNICA E INSUFICIENCIA PANCREÁTICA EXOCRINA

FISIOPATOLOGÍA

La pancreatitis crónica es un proceso patológico caracterizado por lesión irreversible del páncreas a diferencia de los cambios reversibles que se observan en la pancreatitis aguda. El trastorno se define mejor por la presentación de anormalidades histológicas, que incluyen inflamación crónica, fibrosis y destrucción progresiva del tejido exocrino y finalmente endocrino. Una serie de causas pueden ocasionar pancreatitis crónica, pero todas tarde o temprano desencadenan lesión morfológica irreversible del páncreas y estas causas ocasionan las complicaciones fundamentales de la pancreatitis crónica, como dolor abdominal, esteatorrea y diabetes mellitus.

Aún no se han dilucidado bien los fenómenos que inician el proceso inflamatorio en el páncreas. Las observaciones experimentales y clínicas actuales han demostrado que el alcohol tiene un efecto tóxico directo sobre el páncreas. Si bien los pacientes con pancreatitis provocada por alcohol general-

mente consumen una gran cantidad de bebidas alcohólicas, algunos consumen muy poco, un mínimo ≤50 g/día. El consumo prolongado de cantidades de alcohol socialmente aceptables es compatible con la presentación de pancreatitis crónica. El encontrar fibrosis pancreática difusa en pacientes que fallecieron durante su primer ataque de pancreatitis aguda clínica provocada por alcohol apoya el concepto de que estos enfermos ya tenían una pancreatitis crónica.

Se continúa analizando los mecanismos bioquímicos y moleculares que son importantes en la patogenia de la pancreatitis crónica. También se ha comunicado la sobrexpresión de fibroblastos y factores de crecimiento en el tejido de pacientes con pancreatitis crónica. Se han documentado altas concentraciones de factor transformador del crecimiento alfa y su proteína receptora factor de crecimiento epidérmico en pacientes con pancreatitis crónica. Aún no se ha determinado si estas observaciones son pertinentes en la patogenia de la pancreatitis crónica.

CONSIDERACIONES ETIOLÓGICAS

En los adultos estadounidenses, el alcoholismo es la causa más frecuente de pancreatitis crónica clínicamente manifiesta, en tanto que la fibrosis quística es la causa más frecuente en los niños. Se desconoce la causa de la pancreatitis crónica en hasta 25% de los adultos de Estados Unidos. Es decir, se les diagnostica *pancreatitis crónica idiopática*. Estudios recientes han señalado que hasta 15% de los pacientes con pancreatitis idiopática tienen pancreatitis consecutiva a defectos genéticos **(cuadro 307-4)**.

Whitcomb *et al*. estudiaron varias familias extensas con pancreatitis crónica hereditaria y pudieron identificar un defecto genético que afecta al gen que codifica la síntesis de tripsinógeno. Asimismo, se han descrito diversos defectos adicionales de este gen. El defecto permite al tripsinógeno ser resistente al efecto del inhibidor de la tripsina, activarse en forma espontánea y mantenerse activado. Se ha planteado la hipótesis de que esta activación persistente de las enzimas digestivas dentro de la glándula desencadena una lesión aguda y, finalmente, pancreatitis crónica. En este grupo de investigadores también se ha comunicado que una segunda variante de la pancreatitis crónica hereditaria tiende a presentarse en una etapa ulterior, predomina en las mujeres y a menudo desencadena pancreatitis crónica.

Otros grupos de investigadores han documentado mutaciones del gen *CFTR*. Este gen funciona como un canal para el cloruro regulado por el AMP cíclico. En los pacientes con fibrosis quística, la elevada concentración de macromoléculas bloquea los conductos pancreáticos. Sin embargo, debe tenerse presente que hay un alto grado de heterogeneidad en la relación con el defecto del gen *CFTR*. Se han identificado más de 1 000 mutaciones putativas del gen *CFTR*. Los esfuerzos por dilucidar la relación entre el genotipo y las manifestaciones pancreáticas se han visto dificultados por el número de mutaciones. La capacidad para detectar mutaciones en el gen *CFTR* ha llevado al reconocimiento de que la gama clínica de la enfermedad es más amplia de lo que se consideraba con anterioridad. En dos estudios recientes se ha esclarecido la relación entre las mutaciones del gen *CFTR* y otra forma monosintomática de la fibrosis quística, es decir, la pancreatitis crónica. Se estima que en los pacientes con pancreatitis idiopática, la frecuencia de una sola mutación de *CFTR* es 11 tantos mayor que la frecuencia esperada y que la frecuencia de dos alelos mutantes es 80 tantos mayor que la frecuencia esperada. En estos estudios, los pacientes eran adultos cuando se estableció el diagnóstico de pancreatitis; ninguno había tenido algún dato clínico de enfermedad pulmonar y los resultados en la prueba del sudor no fueron diagnósticos de fibrosis quística. No se ha determinado la prevalencia de estas mutaciones y ciertamente se requieren estudios adicionales. Además, aún no se han dilucidado las implicaciones terapéuticas y para el pronóstico que estos resultados puedan tener en la atención médica de la pancreatitis. Se requiere el seguimiento a largo plazo de los pacientes afectados. Las mutaciones de *CFTR* son comunes en la población general. No está claro si la mutación de *CFTR* por sí sola puede desencadenar la pancreatitis como una enfermedad autosómica recesiva. En un estudio reciente se valoró a 39 pacientes con pancreatitis crónica idiopática para analizar el riesgo implícito a estas mutaciones. En los individuos con dos mutaciones de *CFTR* (heterocigotos compuestos) se demostró que la función de *CFTR* se encontraba entre lo observado en la fibrosis quística típica y los portadores de fibrosis quística y tenía un riesgo 40 veces más para pancreatitis. Una mutación *N34S* en el gen *SPINK1* incrementaba el riesgo 20 tantos. Una combinación de dos mutaciones del gen *CFTR* y una mutación *N34S* en el gen *SPINK1* incrementaba 900 tantos el riesgo de pancreatitis. En el cuadro 307-4 se enumeran las causas reconocidas de pancreatitis crónica y de insuficiencia exocrina pancreática.

CUADRO 307-4 PANCREATITIS CRÓNICA E INSUFICIENCIA EXOCRINA PANCREÁTICA: SISTEMA DE CLASIFICACIÓN TIGAR-O

Tóxica-metabólica
- Alcohólica
- Tabaquismo
- Hipercalciemia
- Hiperlipidemia
- Insuficiencia renal crónica
- Medicamentos-abuso de fenacetina
- Toxinas-compuestos de organotina (p. ej., DBTC)

Idiopáticas
- Instauración inicial
- Instauración tardía
- Tropical

Genética
- Pancreatitis hereditaria
- Tripsinógeno catiónico
- Mutaciones del gen CFTR
- Mutaciones del gen SPINK1

Autoinmunitarias
- CP autoinmunitaria aislada
- CP autoinmunitaria asociada a
  - Síndrome de Sjögren
  - Enteropatía inflamatoria
  - Cirrosis biliar primaria

Pancreatitis recidivante y aguda grave
- Posnecrótica (pancreatitis aguda grave)
- Pancreatitis aguda recidivante
- Enfermedades vasculares/isquemia
- Consecutiva a radiación

Obstructivas
- Páncreas dividido
- Trastornos del esfínter de Oddi (controversial)
- Obstrucción ductal (p. ej., tumor)
- Quistes preampollosos de la pared duodenal
- Cicatrices postraumáticas del conducto pancreático

Nota: CP, pancreatitis crónica (*chronic pancreatitis*); TIGAR-O, tóxicas-metabólicas, idiopáticas, genéticas, autoinmunitarias, pancreatitis recidivante y aguda grave, obstructiva.

PANCREATITIS AUTOINMUNITARIA

La pancreatitis autoinmunitaria (*autoimmune pancreatitis*, AIP) es un trastorno cada vez más reconocido de posible causa autoinmunitaria que se acompaña de datos clínicos, histológicos y morfológicos característicos **(cuadro 307-5)**. Se le ha designado con diversos nombres como *pancreatitis esclerosante*, *pancreatitis tumefacta* y *pancreatitis destructiva no alcohólica*, lo que depende, en parte, de los datos patológicos específicos y de la presentación de manifestaciones extrapancreáticas. Sin embargo, en general se considera que la heterogeneidad patológica refleja diferentes etapas o manifestaciones de la misma enfermedad.

Manifestaciones clínicas de la pancreatitis crónica. Los pacientes con pancreatitis crónica procuran atención médica sobre todo a causa de dos síntomas: dolor abdominal o digestión anormal. El dolor abdominal es muy variable en cuanto a sitio, intensidad y frecuencia. Puede ser constante o intermitente con intervalos analgésicos frecuentes. El consumo de alimentos exacerba el dolor, lo que desencadena un temor a comer y esto se acompaña de adelgazamiento. El dolor abdominal fluctúa desde leve hasta muy intenso con dependencia a narcóticos como consecuencia frecuente. La digestión anormal se manifiesta como diarrea crónica, esteatorrea, adelgazamiento y fatiga. Los

CUADRO 307-5 MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA PANCREATITIS AUTOINMUNITARIA (AIP)

- Síntomas leves, por lo general dolor abdominal, pero sin ataques frecuentes de pancreatitis, los cuales son raros
- Presentación con ictericia obstructiva
- Edema difuso y crecimiento del páncreas, sobre todo la cabeza y este último semeja al carcinoma pancreático
- Estenosis irregular y difusa del conducto pancreático en la ERCP
- Mayores concentraciones de gammaglobulinas séricas, sobre todo IgG_4
- Presentación de otros autoanticuerpos (ANA) factor reumatoideo
- Puede presentarse con otras enfermedades autoinmunitarias, síndrome de Sjögren, PSC, UC, artritis reumatoide
- Cambios en las vías biliares extrapancreáticas como estenosis del colédoco y de los conductos intrahepáticos
- Ninguna calcificación o quiste en el páncreas
- Las biopsias pancreáticas revelan fibrosis excesiva e infiltración linfoplasmacítica
- Los glucocorticoides son eficaces para aliviar los síntomas, disminuyendo el tamaño del páncreas e invirtiendo los cambios histopatológicos
- Dos tercios de los pacientes presentan ictericia obstructiva o una "tumoración" en la cabeza del páncreas que semeja carcinoma

CUADRO 307-6 PANCREATITIS CRÓNICA DE CONDUCTOS GRANDES POR CONTRAPOSICIÓN A PANCREATITIS CRÓNICA DE CONDUCTOS PEQUEÑOS

	Conductos grandes	Conductos pequeños
Predominio de género sexual	Hombres	Mujeres
Estudios diagnósticos		
Prueba de secretina	Anormal	Anormal
Tripsinógeno en suero	A menudo anormal	Por lo general normal
Elastasa fecal	A menudo anormal	Por lo general normal
Calcificación pancreática en la radiografía simple del abdomen	Frecuente	Poco frecuente
ERCP	A menudo muy anormal	De mínimamente anormal a normal
Evolución natural		
Evolución a la esteatorrea	Frecuente	Rara
Tratamiento del dolor		
Enzimas pancreáticas	Respuesta deficiente	Respuesta favorable a excelente
Procedimientos quirúrgicos	A veces de utilidad	Por lo general no está indicada

pacientes con dolor abdominal no siempre evolucionan a la digestión anormal y aproximadamente 20% de ellos presentan síntomas de mala digestión sin un antecedente de dolor abdominal. Los pacientes con pancreatitis crónica tienen una morbilidad y una mortalidad significativas y utilizan cantidades considerables de recursos de la sociedad. Pese a la esteatorrea, son raras las deficiencias clínicamente manifiestas de vitaminas liposolubles. Los datos físicos en estos pacientes por lo general no son llamativos de manera que existe una disparidad entre la gravedad del dolor abdominal y los signos físicos, que por lo general consisten en hipersensibilidad leve y elevaciones ligeras en la temperatura.

Es útil distinguir la pancreatitis crónica en sus diferentes formas. Una delimitación evidente es si el paciente tiene afección de conductos pequeños o grandes. En el **cuadro 307-6** se describen las manifestaciones que distinguen estas dos clases de pancreatitis. La patogénesis, el estudio diagnóstico, la evolución clínica y los resultados del tratamiento son muy variables entre estas dos formas de pancreatitis crónica. En contraste con la pancreatitis aguda, las concentraciones séricas de amilasa y lipasa por lo general no están elevadas en la pancreatitis crónica. La elevación de la bilirrubina sérica y de la fosfatasa alcalina indica colestasis consecutiva a inflamación crónica o estenosis alrededor del colédoco o ambos problemas a la vez. Muchos pacientes presentan alteración en la tolerancia a la glucosa con elevación en los valores de glucemia en ayuno. El estudio diagnóstico con la mejor sensibilidad y especificidad es la prueba de estimulación hormonal utilizando secretina. Se vuelve anormal cuando se pierde ≥60% de la función exocrina pancreática. Esto suele correlacionarse bien con la aparición del dolor abdominal crónico. Alrededor de 40% de los pacientes con pancreatitis crónica tienen absorción deficiente de cobalamina (vitamina B_{12}). Ésta se puede corregir mediante la administración de enzimas pancreáticas orales. Las pruebas de tripsinógeno en suero y de excreción de D-xilosa son de utilidad en pacientes con esteatorrea pancreática. En estos casos la concentración de tripsinógeno y la excreción de D-xilosa por lo general son normales. Una disminución en la concentración sérica de tripsinógeno de hasta <20 mg/ml es muy sugestiva de insuficiencia exocrina pancreática grave, lo mismo que una elastasa fecal <100 μg por gramo de heces.

Mediante el empleo de técnicas radiográficas **(figs. 307-3** y **307-4)** se puede demostrar que las calcificaciones difusas observadas en la radiografía simple del abdomen por lo general indican una lesión pancreática de aproximadamente 80%. Si bien el consumo de alcohol es con mucho la causa más común de calcificación pancreática, esta calcificación puede observarse en caso de desnutrición proteinicocalórica grave, pancreatitis hereditaria, pancreatitis postraumática, pancreatitis hipercalciémica, tumores de células de los islotes y pancreatitis crónica idiopática. La ecografía abdominal, la tomografía computadorizada y la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica son de gran ayuda para el diagnóstico de pancreatitis (fig. 307-3). Además de descartar un seudoquiste y cáncer pancreático, la ecografía y la tomografía computadorizada muestran calcificaciones, dilatación de conductos o atrofia del páncreas. La colangiopancreatografía retrógrada endoscópica o la colangiopancreatografía por resonancia magnética (*magnetic resonance cholangiopancreatography*, MRCP) proporciona una imagen directa del conducto pancreático y puede evidenciar un seudoquiste que pasa inadvertido en la ecografía o la CT. Todavía se está definiendo la utilidad de la ecografía endoscópica (*endoscopic ultrasonography*, EUS) en el diagnóstico de la pancreatitis crónica incipiente. La ecografía endoscópica complementa las pruebas de funcionamiento pancreático y una prueba de funcionamiento con estimulación hormonal junto con ecografía endoscópica es la forma más completa de valorar si existe una pancreatitis crónica y su magnitud (cap. 306). Es controvertible si la ecografía endoscópica permite detectar pancreatitis crónica en las primeras etapas, es decir, enfermedad de pequeños conductos, con el mismo grado de precisión que la prueba de estimulación con hormona. Los datos recientes en los que se han comparado estas modalidades de manera directa indican que la ecografía endoscópica no es un estudio sensible para detectar pancreatitis crónica incipiente (cap. 306) y puede originar resultados falsos positivos en pacientes con dispepsia o incluso en sujetos testigo normales.

Complicaciones de la pancreatitis crónica. Las complicaciones de la pancreatitis crónica son de índole diversa y se enumeran en el **cuadro 307-7**. Si bien la mayoría de los pacientes muestra alteraciones en la tolerancia a la glucosa, son raros la cetoacidosis diabética y el coma. Asimismo, también es rara la lesión de órganos terminales (retinopatía, neuropatía y nefropatía). Una retinopatía no diabética puede deberse a deficiencia de vitamina A o de cinc, o de ambos a la vez. La hemorragia gastrointestinal puede presentarse por ulceración péptica, gastritis, un seudoquiste que erosiona el duodeno o rotura de várices consecutiva a trombosis de la vena esplénica por inflamación de la cola del páncreas. Puede presentarse ictericia, colestasis y cirrosis biliar por la reacción inflamatoria crónica alrededor de la porción infrapancreática del colédoco. Veinte años después del diagnóstico de pancreatitis crónica, el riesgo acumulado de carcinoma pancreático es de 4%. Los pacientes con pancreatitis hereditaria tienen un riesgo de cáncer pancreático 10 veces mayor.

Rx PANCREATITIS CRÓNICA

El tratamiento de la esteatorrea con enzimas pancreáticas es sencillo aunque es raro que se logre corregir por completo la esteatorrea. La enzimoterapia por lo general permite controlar la diarrea y restablece la absorción de grasa a un nivel aceptable. Por consiguiente, las enzimas pancreáticas, en gran parte de origen porcino, han sido el elemento fundamental del tratamiento. En el tratamiento de la esteatorrea, es importante utilizar una formulación pancreática potente que haga llegar suficiente lipasa al duodeno para corregir la digestión anormal y disminuir la esteatorrea **(cuadro 307-8)**.

El tratamiento del dolor en pacientes con pancreatitis crónica es problemático. En los enfermos con enfermedad de grandes conductos por lo general a causa de pancreatitis crónica provocada por el alcohol, la descompresión de los conductos ha sido el tratamiento de elección. Entre estos pacientes, 80% al parecer obtienen alivio inmediato; sin embargo, al término de tres años, la mitad de los pacientes tienen recidiva del dolor. Datos preliminares sugieren que dosis altas de octreótido disminuyen el dolor en individuos con afección de conductos de gran tamaño.

El octreótido al principio se seleccionó y se evaluó para el tratamiento del dolor abdominal asociado a pancreatitis crónica de grandes conductos. Es un análogo de la somatostatina que inhibe la secreción pancreática y reduce las concentraciones sanguíneas de CCK. Un estudio multicéntrico, doble ciego, comparativo con placebo y con dosis fluctuantes, demostró que 200 μg de octreótido administrados por vía subcutánea tres veces por día era superior al placebo y disminuía el dolor abdominal de los pacientes. El octreótido alivia en grado importante el dolor en algunos enfermos de pancreatitis crónica grave resistente a otras formas de tratamiento, entre las que se incluyen el quirúrgico.

En los pacientes con enfermedad de pequeños conductos, los preparados estándar de enzimas sin recubrimiento entérico que contienen altas concentraciones de proteasa de serina alivian el dolor. El paciente que responde mejor a estas proteasas es el que tiene una prueba de estimulación con hormona anormal o cambios mínimos en la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica y una absorción de grasa normal. Al parecer estas proteasas séricas alivian el dolor al catabolizar un péptido liberador de CCK que finalmente lleva a una menor concentración de CCK en la sangre y por tanto, menos estimulación pancreática. Este mecanismo de inhibición de la realimentación al parecer opera en la parte alta del intestino delgado. Las enzimas sin recubrimiento entérico son preferibles porque cuando se administran con un inhibidor de la bomba de protones, estas enzimas que evaden la destrucción de ácido en el estómago llegan directamente al duodeno, donde opera el principio de la realimentación. Las enzimas con recubrimiento entérico, si bien son apropiadas para tratar la esteatorrea, no son

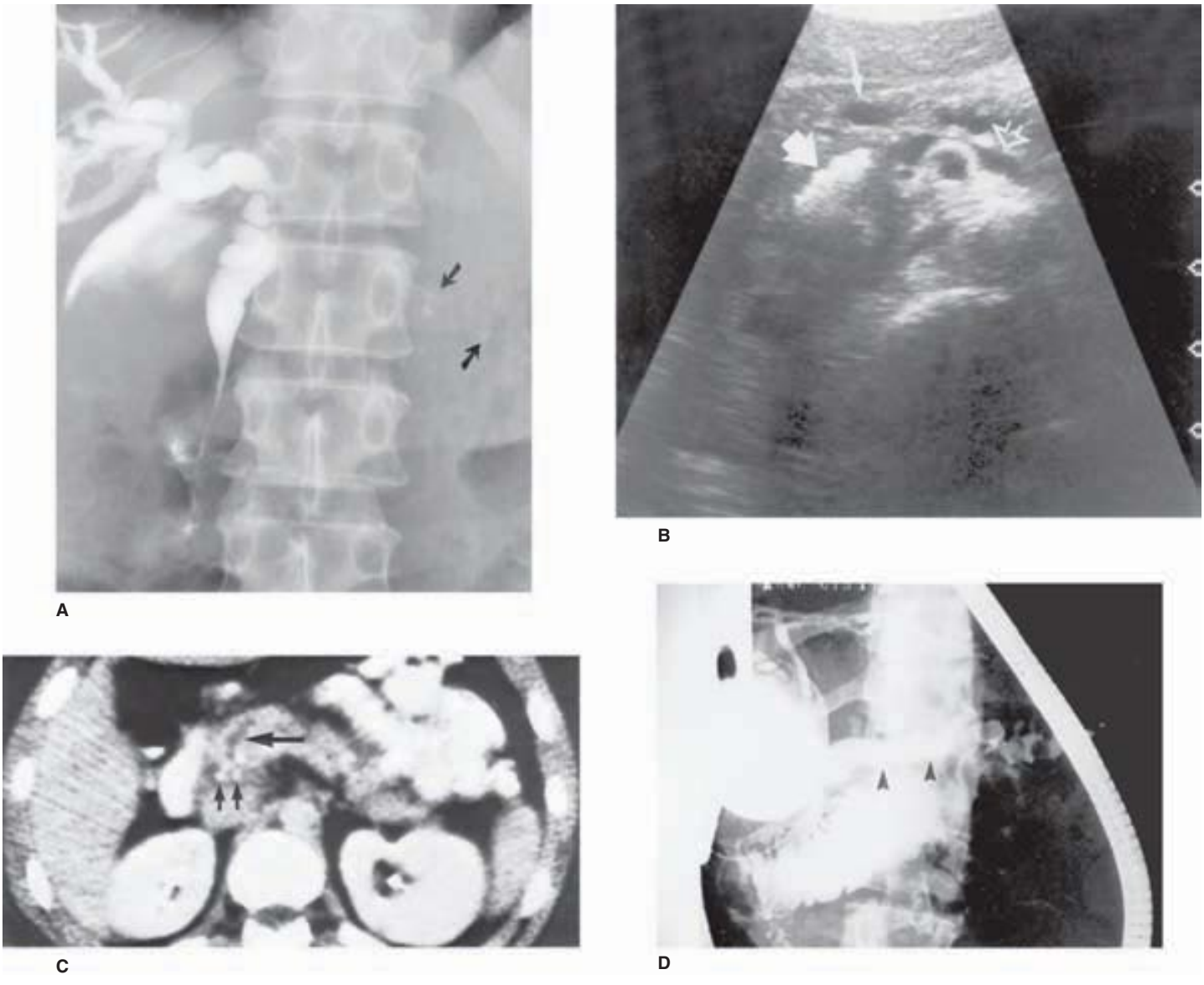

FIGURA 307-3. Alteraciones radiográficas en la pancreatitis crónica. *A.* Calcificación pancreática (*flechas*) y estenosis (estrechamiento) de la porción intrapancreática del colédoco demostrada por colangiografía transhepática percutánea. ***B.*** Calcificación pancreática (*flecha blanca gruesa*) demostrada por ecografía. Adviértase el conducto pancreático dilatado (*flecha blanca fina*) y la vena esplénica (*flecha abierta*). ***C.*** Calcificación pancreática (*flechas verticales*) y conducto pancreático dilatado (*flecha horizontal*) demostrada mediante CT. ***D.*** La colangiopancreatografía retrógrada endoscópica muestra una gran dilatación de los conductos pancreáticos (*puntas de flecha*) en un paciente con pancreatitis crónica.

las enzimas preferibles en el tratamiento del dolor abdominal en virtud de que se ha demostrado que los compuestos con recubrimiento entérico se desprenden de su capa entérica cuando pasan más allá del duodeno hacia la parte media del intestino delgado. Este principio de la realimentación no opera en esa porción del intestino. El preparado ideal de enzima pancreática será el que contenga lipasa con recubrimiento entérico y proteasas libres. Las proteasas libres entrarían en el duodeno y desencadenarían un mecanismo de control de la realimentación positivo, en tanto que la lipasa con recubrimiento entérico se liberaría más allá del duodeno y mejoraría la absorción de las grasas. En el cuadro 307-8 se enumeran los preparados de enzimas pancreáticas que suelen utilizarse en Estados Unidos.

La gastroparesia también es muy común en pacientes con pancreatitis crónica, sobre todo los que cursan con pancreatitis crónica dolorosa que afecta a conductillos pequeños. Es importante reconocer esto en virtud de que el tratamiento enzimático simplemente fracasará a causa de que la gastroparesia impide la descarga apropiada de enzimas en la porción superior del intestino donde pueden ejercer su acción mediante un proceso de inhibición de la realimentación. En pacientes con pancreatitis crónica de conductillos y dolorosa, es importante valorar el vaciamiento gástrico y si se encuentra alterado, llevar a cabo el vaciamiento apropiado con fármacos procinéticos. En estas circunstancias hay más posibilidades que el tratamiento enzimático tenga éxito.

El tratamiento endoscópico del dolor de la pancreatitis crónica puede implicar esfinterotomía, aplicación de endoprótesis, extracción de cálculos y drenaje de un seudoquiste pancreático. El tratamiento dirigido al conducto pancreático al parecer sería más apropiado en caso de una estenosis dominante, si es que un cálculo en el conducto ha originado obstrucción. No se ha demostrado en algún estudio comparativo la utilidad del empleo de endoprótesis endoscópicas en pacientes con dolor crónico pero sin una estenosis dominante. En la actualidad se sabe que pueden presentarse complicaciones importantes por la aplicación de la endoprótesis, es decir, hemorragia, colangitis, migración de endoprótesis y coagulación de la endoprótesis. Todos éstos pueden desencadenar pancreatitis. Es importante hacer notar que la lesión del conducto pancreático y el parénquima pancreático puede presentarse sin la endoprótesis.

En algunos pacientes con pancreatitis crónica y dolor abdominal resistente al tratamiento estándar se ha utilizado la pancreatectomía total y el autotrasplante de células de los islotes. Los enfermos que más se han beneficiado hasta la fecha tienen pancreatitis crónica sin cirugía pancreática previa o datos de insuficiencia de células de los islotes. La utilidad de este procedimiento aún no se ha definido del todo pero es una opción en vez de la cirugía para descompresión de los conductillos o la resección pancreática en pacientes con enfermedad dolorosa e intratable de los pequeños conductos, sobre todo porque los procedimientos quirúrgicos estándar tienden a reducir la obtención de células de los islotes.

PANCREATITIS HEREDITARIA

La pancreatitis hereditaria es una enfermedad poco frecuente que se parece a la pancreatitis crónica, salvo por la temprana edad de comienzo y presencia de

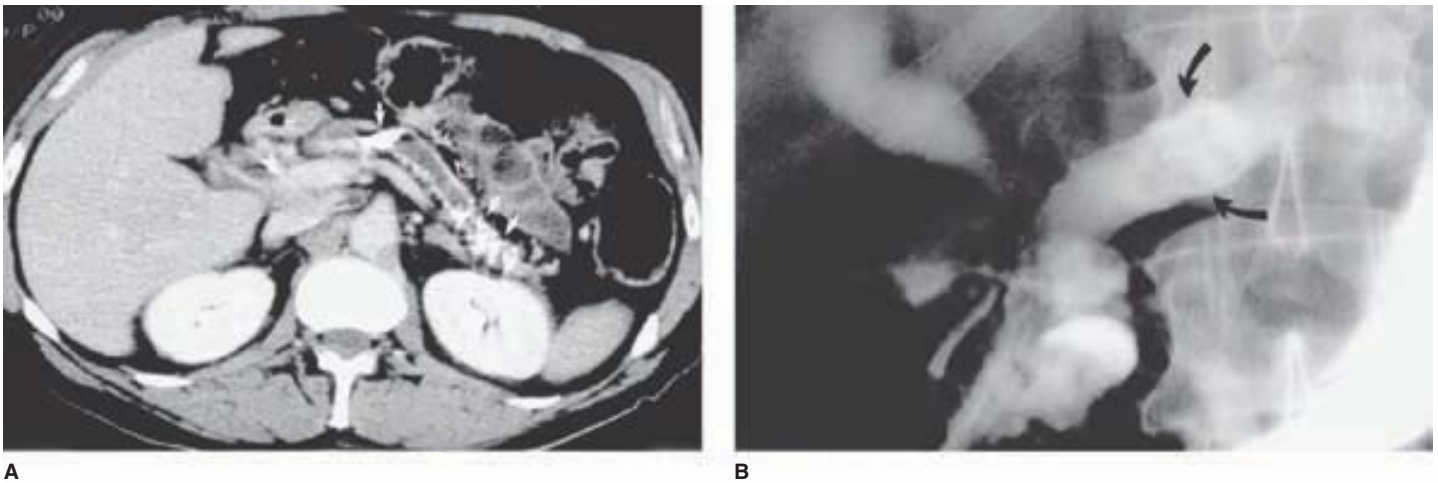

A B

FIGURA 307-4. Pancreatitis crónica y cálculos pancreáticos: imágenes de CT y de ERCP. ***A.*** En esta CT abdominal con contraste hay signos de atrofia pancreática con múltiples calcificaciones (*flechas*). Obsérvese la notable dilatación del conducto pancreático en este corte del cuerpo y la cola (*flechas abiertas*). ***B.*** En el mismo paciente, la ERCP demuestra la dilatación del conducto pancreático y el cálculo que hay en su interior (*flechas*). Estos signos se correlacionan bien con la imagen de la tomografía computadorizada.

factores hereditarios (participa un gen autosómico dominante con penetrancia incompleta). Una investigación amplia del genoma utilizando análisis de estirpe genética permitió identificar el gen de la pancreatitis hereditaria en el cromosoma 7. Las mutaciones en los codones de iones 29 (exón 2) y 122 (exón 3) del gen de tripsinógeno catiónico originan formas dominantes autosómicas de pancreatitis hereditaria. Las mutaciones del codón 122 originaron sustitución de la arginina correspondiente por otro aminoácido, por lo regular histidina. La sustitución, cuando ocurre, elimina un sitio de autodestrucción de tripsina de seguridad, necesario para eliminar la tripsina que es activada prematuramente en el interior de la célula acinar. Estos pacientes sufren ataques repetitivos de dolor abdominal intenso que dura días a semanas. En los ataques agudos puede haber aumento de los valores séricos de amilasa y lipasa, pero por lo común son normales. Los enfermos terminan por presentar calcificación del páncreas, diabetes mellitus y esteatorrea, y además tienen mayor incidencia de carcinoma pancreático (la incidencia acumulativa llega a 40% a los 70 años de edad). Tales pacientes suelen necesitar descompresión de conductos para aliviar el dolor. Las molestias abdominales en parientes de sujetos con pancreatitis hereditaria deben despertar la sospecha de una pancreatopatía.

Mutaciones del gen del inhibidor de tripsina secretorio pancreático. El inhibidor de tripsina secretorio pancreático (*pancreatic secretory trypsin inhibitor*, PSTI) o SPINK1 es un péptido de 56 aminoácidos que inhibe específicamente la tripsina al bloquear físicamente su sitio activo. Este inhibidor actúa como el mecanismo de defensa de primera línea contra la activación prematura del tripsinógeno en la célula acinar. Recientemente se demostró que la frecuencia de mutaciones de SPINK1 en individuos con pancreatitis crónica idiopática aumenta en grado notable, lo cual sugiere que esas mutaciones podrían vincularse con la pancreatitis.

TUMORES ENDOCRINOS DEL PÁNCREAS

Los tumores endocrinos del páncreas se exponen en el capítulo 344.

OTRAS AFECCIONES

PÁNCREAS ANULAR

Cuando el primordio ventral del páncreas no experimenta la migración adecuada con el fin de establecer contacto con el primordio dorsal, un anillo de tejido pancreático rodea el duodeno. Este páncreas anular puede producir obstrucción intestinal en el recién nacido o en el adulto. Algunos posibles síntomas como pesadez posprandial, dolor epigástrico, náusea y vómito se presentan durante años antes de que se plantee este diagnóstico. Los datos radiográficos son dilatación simétrica de la porción proximal del duodeno con abultamiento de los recesos a cada lado de la banda anular, borramiento de la mucosa duodenal sin destrucción de ésta, acentuación de los datos en posición oblicua anterior derecha y ausencia de cambios en exploraciones repetidas. El diagnóstico diferencial debe establecerse con membranas duodenales, tumores del páncreas y el duodeno, úlcera péptica posbulbar, enteritis regional y adherencias. Los enfermos con páncreas anular presentan mayor incidencia de pancreatitis y úlcera péptica. Debido a éstas y a otras posibles complicaciones, el tratamiento es quirúrgico, incluso aunque la afección haya estado presente durante años. La duodenoyeyunostomía retrocólica es el método de elección, aunque algunos cirujanos recomiendan la gastrectomía de tipo Billroth II, la gastroenterostomía y la vagotomía.

PÁNCREAS DIVIDIDO

El páncreas dividido ocurre cuando los primordios embriológicos dorsal y ventral del páncreas no se fusionan, de modo que el drenaje pancreático se efectúa principalmente a través de la papila accesoria. Este trastorno es la variante anatómica congénita más frecuente del páncreas humano. Datos actuales indican que esta anomalía no es un factor predisponente para el desarrollo de

CUADRO 307-7 COMPLICACIONES DE LA PANCREATITIS CRÓNICA

Toxicomanía	Hemorragia gastrointestinal
Alteración en la tolerancia a la glucosa	Ictericia
Gastroparesia	Colangitis y/o cirrosis biliar
Absorción deficiente de cobalamina	Necrosis adiposa subcutánea
Retinopatía no diabética	Ostalgia
Derrames con alto contenido de amilasa	Cáncer pancreático

CUADRO 307-8 PREPARADOS DE ENZIMAS PANCREÁTICAS FRECUENTEMENTE UTILIZADOS

	Proteasa[a] (× 1 000)	Lipasa[a] (× 1000)
Sin recubrimiento entérico		
Viokase 8 (Axcan Scandipharm, Birmingham, AL)	30	8
Viokase 16 (Axcan Scandipharm)	60	16
Kuzyme HP (Schwartz, Milwaukee, WI)	30	8
Cotazym (Organon, East Orange, NJ)	30	8
Con recubrimiento entérico		
Creon 5 (Solvay, Marietta, GA)	18.75	5
Creon 10 (Solvay)	37.5	10
Creon 20 (Solvay)	75	20
Pancrease MT4 (McNeil Pharmaceuticals, Ft. Washington, PA)	12	4
Pancrease MT10 (McNeil Pharmaceuticals)	30	10
Pancrease MT16 (McNeil Pharmaceuticals)	48	16
Ultrase 12 (Scandipharm, Birmingham, AL)	39	12
Ultrase 18 (Scandipharm)	58.5	18
Ultrase 20 (Scandipharm)	65	20
Cotazym-S (Organon)	20	5

[a] Unidades de la *United States Pharmacopea* por comprimido o cápsula.
Los fabricantes y sus ubicaciones se presentan después de los nombres de los medicamentos. Para el tratamiento del dolor, cuatro a ocho comprimidos sin recubrimiento entérico cuatro veces por día. Para el tratamiento de la digestión anormal, una a dos cápsulas con recubrimiento entérico con cada comida.

pancreatitis en la gran mayoría de los enfermos que la presentan. No obstante, la combinación de páncreas dividido y orificio accesorio de pequeño tamaño podría producir una obstrucción del conducto dorsal. El problema es identificar al grupo de pacientes que presentan esta obstrucción dorsal. La canulación del conducto dorsal mediante ERCP no es tan sencilla como la del conducto ventral. Los pacientes con pancreatitis y páncreas dividido, demostrado mediante ERCP, deben recibir tratamiento con medidas conservadoras. En muchos de estos pacientes la pancreatitis es idiopática y no está relacionada con el páncreas dividido. La intervención quirúrgica o endoscópica sólo está indicada cuando fracasan los métodos anteriores. Si se puede demostrar la existencia de una notable dilatación del conducto dorsal se debe efectuar la descompresión quirúrgica de este conducto. Todavía no se ha definido el tratamiento adecuado para los pacientes sin dilatación del conducto dorsal. Es preciso subrayar que el aspecto en la ERCP de un páncreas dividido (un conducto ventral de pequeño calibre con un patrón arborescente) se puede confundir con una obstrucción del conducto pancreático principal por una tumoración.

MACROAMILASEMIA

En la macroamilasemia, la amilasa circula en la sangre en una forma polimérica demasiado grande para ser excretada con facilidad por el riñón. El paciente con este trastorno tiene aumento de la amilasa sérica, decremento de la amilasa urinaria y una proporción C_{am}/C_{cr} inferior a 1%. La presencia de macroamilasa se puede demostrar por cromatografía sérica. La prevalencia de la macroamilasemia es de 1.5% de la población hospitalaria adulta global no alcohólica. Esta afección suele descubrirse de manera fortuita y no guarda relación con enfermedades del páncreas o de otros órganos.

En la actualidad se ha documentado la presencia de macrolipasemia en varios pacientes con cirrosis o con linfoma no Hodgkin. La ecografía y la CT del páncreas de estos pacientes eran normales. Se comprobó que la lipasa formaba complejos con la inmunoglobulina A. Por tanto, debe tenerse en cuenta la posibilidad de que haya *al mismo tiempo* macroamilasemia y macrolipasemia en pacientes con concentraciones sanguíneas elevadas de estas enzimas.

Agradecimiento

Este capítulo representa una versión revisada del capítulo de los Dres. Norton J. Greenberger, Phillip P. Toskes y Kurt J. Isselbacher de las ediciones anteriores de este libro.

LECTURAS ADICIONALES

Gupta V, Toskes PP: Diagnosis and management of chronic pancreatitis. Postgrad Med J 81:491, 2005

Isenman R et al: Prophylactic antibiotic treatment in patients with predicted severe acute pancreatitis: A placebo controlled, double-blinded trial. Gastroenterology 126:997, 2004

Somogyi L et al: Recurrent acute pancreatitis: An algorithmic approach to identification and elimination of inciting factors. Gastroenterology 120:708, 2001

Thomson A: Enteral versus parenteral nutritional support in acute pancreatitis: A clinical review. J Gastroenterol Hepatol 21:22, 2006

Yaday Y et al: A critical evaluation of laboratory tests in acute pancreatitis. Am J Gastroenterol 97:1309, 2002

PARTE 14: Trastornos del sistema inmunitario, el tejido conjuntivo y las articulaciones

SECCIÓN 1 EL SISTEMA INMUNITARIO EN LA SALUD Y EN LA ENFERMEDAD

308 Introducción al sistema inmunitario

Barton F. Haynes, Kelly A. Soderberg, Anthony S. Fauci

DEFINICIONES

- *Adaptativo, sistema inmunitario:* sistema de respuestas inmunitarias de desarrollo reciente mediado por los linfocitos T y B. Las respuestas inmunitarias que producen estas células se basan en el reconocimiento de antígenos específicos mediante receptores clonotípicos, que son productos de genes que se reordenan durante el desarrollo y en toda la vida del microorganismo. Entre las células del sistema inmunitario adaptativo se encuentran diversos tipos de células presentadoras de antígenos.
- *Anticuerpos:* moléculas producidas por las células B que están codificadas por genes que se reordenan durante el desarrollo de estas células. Los anticuerpos están constituidos por las cadenas pesadas y ligeras de las inmunoglobulinas, que a la vez forman el componente central de los receptores de antígenos de las células B. Los anticuerpos pueden encontrarse como moléculas de reconocimiento de antígenos en la superficie de las células B o como moléculas secretadas en el plasma y otros líquidos orgánicos **(cuadro 308-11)**.
- *Antígenos:* moléculas extrañas o propias que son reconocidas por los sistemas inmunitarios innato y adaptativo, y dan origen a la activación de las células de la inmunidad innata y de las células T, así como a la producción de anticuerpos en las células B.
- *Antimicrobianos, péptidos:* pequeños péptidos de menos de 100 aminoácidos que están producidos por células del sistema inmunitario innato y que poseen actividad antiinfecciosa **(cuadro 308-2)**.
- *Apoptosis:* es el proceso de la *muerte celular programada*, a través del cual las señales de diversos "receptores de muerte" ubicados en la superficie celular [p. ej., receptores de factor de necrosis tumoral (*tumor necrosis factor*, TNF), CD95] originan una secuencia que incluye la activación de la familia de moléculas de la caspasa, ocasionando división del DNA y muerte celular. La apoptosis, que no induce una inflamación excesiva, debe distinguirse de la *necrosis celular*, que sí induce respuestas inflamatorias.
- *CD de los antígenos de diferenciación de los linfocitos humanos, clasificación:* gracias a los adelantos en la tecnología de anticuerpos monoclonales fue posible descubrir múltiples moléculas nuevas en la superficie de los leucocitos. En 1982, en el Primer Taller Internacional sobre Antígenos de Diferenciación Leucocítica (*First International Workshop on Leukocyte Differentiation Antigens*) se estableció la nomenclatura de las moléculas ubicadas en la superficie de los leucocitos del ser humano. La clasificación de *conglomerados de diferenciación* (*cluster of differentiation*, CD) de los antígenos leucocíticos proviene de éste y otros talleres subsiguientes sobre la diferenciación de los leucocitos **(cuadro 308-1)**.
- *Células B, receptores de antígenos de las:* complejos de moléculas de superficie que se reordenan durante el desarrollo posnatal de las células B, formados por inmunoglobulinas (Ig) de superficie que, vinculadas a moléculas de las cadenas αβ de la Ig, reconocen antígenos mediante regiones variables de las cadenas pesada y ligera de las Ig, y originan señales para la diferenciación definitiva de las células B encaminadas a fabricar anticuerpos específicos de antígeno **(fig. 308-8)**.
- *Células T:* linfocitos derivados del timo que median las respuestas inmunitarias celulares adaptativas, incluidas las funciones celulares efectoras de los linfocitos T colaboradores, reguladores y citotóxicos **(figs. 308-2, 308-3, 308-6)**.
- *Células T, receptores de antígenos de las:* complejos de moléculas de superficie que se reordenan durante el desarrollo posnatal de las células T, formados por las cadenas alfa y beta del receptor de células T (*T cell receptor*, TCR) clonotípico que se encuentran vinculadas al complejo CD3 formado por cadenas invariables gamma (γ), delta (δ), épsilon (ε), dseta (ζ) y eta (η). Las cadenas alfa y beta del TCR clonotípico reconocen fragmentos peptídicos de antígenos proteínicos unidos físicamente a moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (*major histocompatibility complex,* MHC) de clase I o II de células presentadoras de antígenos, dando lugar a la formación de señales mediante el complejo CD3, para mediar las funciones efectoras **(fig. 308-7)**.
- *Citocinas:* proteínas solubles que interaccionan con receptores celulares específicos que participan en la regulación del crecimiento y la activación de las células inmunitarias, y median las respuestas inflamatorias e inmunitarias normales y patológicas **(cuadros 308-6, 308-8 y 308-9)**.
- *Citolíticas, células:* linfocitos granulares grandes que destruyen las células diana que expresan pocas o no expresan moléculas del antígeno leucocítico humano (*human leukocyte antigen*, HLA) de clase I, como las células con transformación maligna y las infectadas por virus. Las células citolíticas (asesinas naturales) (*natural killer,* NK) expresan receptores que inhiben la función de las células citolíticas cuando está presente el MHC de clase I propio **(fig. 308-4)**.
- *Coestimuladoras, moléculas:* moléculas de las células presentadoras de antígenos (como B7-1 y B7-2 o CD40) que inducen la activación de la célula T cuando se unen a ligandos de las células T activadas (como CD28 o ligando de CD40) **(fig. 308-7)**.
- *Complemento:* serie de proteínas efectoras y enzimas plasmáticas cuya función consiste en destruir microorganismos patógenos y señalarlos para que sean fagocitados por las células de la estirpe de monocitos-macrófagos y los neutrófilos del sistema reticuloendotelial **(fig. 308-5)**.
- *Configuración, receptores de reconocimiento de* (PRR): receptores codificados por líneas germinales y expresados por células del sistema inmunitario innato que reconocen los modelos moleculares vinculados a patógenos **(cuadro 308-3)**.
- *Dendríticas, células:* células presentadoras de antígenos del sistema inmunitario adaptativo de estirpe mieloide o linfoide. Las células dendríticas inmaduras, o precursores de células dendríticas, son componentes esenciales del sistema inmunitario innato, ya que responden a las infecciones produciendo cantidades grandes de citocinas. Las células dendríticas son inductores fundamentales de la respuesta inmunitaria innata mediante la producción de citocinas, y de la respuesta inmunitaria adaptativa mediante la presentación de antígenos a los linfocitos T **(figs. 308-2 y 308-3; cuadro 308-5)**.
- *Grandes, linfocitos granulares:* linfocitos del sistema inmunitario innato con gránulos citotóxicos azurófilos que tienen actividad de células NK y son capaces de destruir células extrañas y células hospedadoras que carezcan de moléculas propias del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) de clase I **(fig. 308-4)**.
- *Innato, sistema inmunitario:* sistema primitivo de reconocimiento inmunitario de células hospedadoras que presenta receptores de reconocimiento de configuración (*pattern recognition receptors*, PRR) codificados por líneas germinales que reconocen patógenos y activan diversos mecanismos para la eliminación de éstos. Las células del sistema inmunitario innato son linfocitos citolíticos (NK), monocitos-macrófagos, precursores de células dendríticas o células dendríticas inmaduras, neutrófilos, basófilos, eosinófilos, mastocitos y células epiteliales **(cuadros 308-2, 308-3, 308-4, 308-5, 308-10)**.
- *Linfocitos B:* linfocitos derivados de la médula ósea o de la equivalente bolsa de Fabricio que expresan inmunoglobulinas de superficie (receptores de antígenos de las células B) y secretan anticuerpos específicos tras su interacción con el antígeno **(figs. 308-2 y 308-6)**.
- *Patógenos, modelos moleculares vinculados a* (*pathogen-associated molecular patterns*, PAMP): estructuras moleculares invariables expresadas por grupos extensos de microorganismos que son reconocidas por los receptores de reconocimiento de modelos de las células hospedadoras por mediación de la inmunidad innata **(fig. 308-1)**.
- *Quimiocinas*: moléculas solubles que dirigen y determinan el movimiento y las vías de circulación de las células inmunitarias.

- *Tolerancia:* es la falta de respuesta de las células B y T a los antígenos, resultante de su encuentro con otros antígenos extraños o propios, en ausencia de la expresión de moléculas coestimuladoras y presentadoras de antígenos. La tolerancia a los antígenos se puede inducir y mantener por medio de varios mecanismos, a nivel central (en el timo para las células T y médula ósea para células B) o periférico, por todo el sistema inmunitario.

INTRODUCCIÓN

El sistema inmunitario humano ha evolucionado durante millones de años a partir de organismos invertebrados y vertebrados, hasta desarrollar unos mecanismos de defensa refinados y muy específicos frente a los microorganismos patógenos invasores y sus factores de virulencia. El sistema inmunitario normal tiene tres propiedades fundamentales: un repertorio muy diverso de receptores de antígeno que permite reconocer una gama casi infinita de microorganismos patógenos; memoria inmunitaria, para generar las respuestas inmunitarias de memoria rápida; y tolerancia inmunitaria, para evitar la lesión inmunitaria a los tejidos normales propios. De los invertebrados, los seres humanos han heredado el sistema inmunitario innato, un sistema de defensa primitivo que utiliza proteínas codificadas por líneas germinales para reconocer patógenos. Las células del sistema inmunitario innato, como los macrófagos y los linfocitos NK, reconocen modelos moleculares vinculados a patógenos (PAMP) con secuencias moleculares patógenas sumamente conservadas en muchos microbios y utilizan un conjunto diverso de receptores de reconocimiento de configuraciones (PRR). Los componentes principales del reconocimiento de los microbios por el sistema inmunitario innato son: 1) reconocimiento por moléculas del hospedador codificadas por líneas germinales, 2) reconocimiento de los factores de virulencia fundamentales del microbio, pero no reconocimiento de las moléculas propias y 3) ausencia de reconocimiento de moléculas o microbios extraños que sean benignos. Los macrófagos y las células NK, tras el contacto con los microorganismos patógenos, pueden destruir a éstos de manera directa o bien activar una serie de acontecimientos que retardan la infección y reclutan la rama del sistema inmunitario humano que se ha desarrollado más recientemente, el sistema inmunitario adaptativo.

La inmunidad adaptativa, que se encuentra exclusivamente en los vertebrados, se basa en la generación de receptores antigénicos en los linfocitos T y B por medio de reajustes genéticos de la línea germinativa, de manera que cada célula T o B expresa en su superficie receptores antigénicos únicos que pueden reconocer de manera específica diversos antígenos de la gran variedad de microorganismos presentes en el ambiente. Aunados a los mecanismos de reconocimiento específico finamente armonizados que protegen la tolerancia (falta de reacción) a los autoantígenos, los linfocitos T y B ofrecen tanto *especificidad* como *memoria inmunitaria* a las defensas de los vertebrados.

En el presente capítulo se describen los componentes celulares, las moléculas **(cuadro 308-1)** y los mecanismos que componen los sistemas inmunitarios innato y adaptador, y se describe cómo las respuestas inmunitarias innatas reclutan a la inmunidad adaptadora para la defensa del hospedador. Es fundamental considerar las bases celulares y moleculares de las respuestas inmuni-

CUADRO 308-1 ANTÍGENOS DE SUPERFICIE DE LOS LEUCOCITOS HUMANOS: CLASIFICACIÓN CD DE LOS ANTÍGENOS QUE DISTINGUEN A LOS LEUCOCITOS

Antígenos de superficie (otros nombres)	Familia	Peso molecular, kD[a]	Distribución	Ligandos	Función
CD1a (T6, HTA-1)	Ig	49	CD, timocitos corticales, células dendríticas de tipo Langerhans	Células T TCRγδ	Existen moléculas CD1 en los antígenos grasos de las bacterias intracelulares como *M. leprae* y *M. tuberculosis* contra las células T TCRγδ
CD1b	Ig	45	CD, timocitos corticales, células dendríticas de tipo Langerhans	Células T TCRγδ	
CD1c	Ig	43	DC, timocitos corticales, subgrupos de células B, células dendríticas de tipo Langerhans	Células T TCRγδ	
CD1d	Ig	?	Timocitos corticales, epitelio intestinal, células dendríticas de tipo Langerhans	Células T TCRγδ	
CD2 (T12, LFA-2)	Ig	50	T, NK	CD58, CD48, CD59, CD15	Activación alternativa de las células T, anergia de las células T, producción de citocinas por medio de las células T, citólisis mediada por las células T o NK, apoptosis de las células T, adherencia celular
CD3 (T3, Leu-4)	Ig	γ:25-28, δ:21-28, ϵ:20-25, η:21-22, ζ:16	T	Vinculado con el TCR	Activación y función de las células T; ζ es la señal de los componentes de transducción del complejo CD3
CD4 (T4, Leu-3)	Ig	55	T, mieloide	MHC-II, VIH, gp120, IL-16, SABP	Selección de células T, activación de células T, transducción de la señal con p56*Lck*, que es el receptor primario de VIH
CD7 (3A1, Leu-9)	Ig	40	T, NK	K-12 (CD7L)	Transducción de la señal de las células T y NK y regulación de la producción de IFN-γ, TNF-α
CD8 (T8, Leu-2)	Ig	34	T	MHC-I	Selección de las células T, activación de las células T, transducción de la señal con p56*Lck*
CD14 (receptor-LPS)	LRG	53-55	M, G (débil), no por progenitores mieloides	Endotoxina (lipopolisacárido), ácido lipoteicoico, PI	TLR4 media con LPS y otra activación de PAMP de la inmunidad innata
CD19B4	Ig	95	B (excepto células plasmáticas), FDC	Desconocido	Vinculado con CD21 y CD81 para formar un complejo que participa en la transducción de señales en el desarrollo, activación y diferenciación de las células B
CD20 (B1)	No asignada	33-37	B (excepto células plasmáticas)	Desconocido	Señales celulares; probable importancia para la activación y proliferación de las células B
CD21 (B2, CR2, EBV-R, C3dR)	RCA	145	B maduras, FDC, subgrupo de timocitos	C3d, C3dg, iC3b, CD23, EBV	Vinculado con CD19 y CD81 para formar un complejo que participa en la transducción de señales para el desarrollo, la activación y diferenciación de las células B; receptor del virus de Epstein-Barr
CD22 (BL-CAM)	Ig	130-140	B maduras	CDw75	Adherencia celular; señales a través de su relación con p72*sky*, p53/56*lyn*, cinasa de PI3, SHP1, fLCγ
CD23 (FcεRII, B6, Leu-20, BLAST-2)	Lectina de tipo C	45	B, M, FDC	IgE, CD21, CD11b, CD11c	Regula la síntesis de IgE, liberación de los monocitos de citocina

(continúa)

CUADRO 308-1 ANTÍGENOS DE SUPERFICIE DE LOS LEUCOCITOS HUMANOS: CLASIFICACIÓN CD DE LOS ANTÍGENOS QUE DISTINGUEN A LOS LEUCOCITOS (*CONTINUACIÓN*)

Antígenos de superficie (otros nombres)	Familia	Peso molecular, kD[a]	Distribución	Ligandos	Función
CD28	Ig	44	T, células plasmáticas	CD80, CD86	Coestimulante para la activación de células T; participa en la decisión entre la activación y anergia de las células T
CD40	TNFR	48-50	B, DC, EC, epitelio del timo, MP, cánceres	CD154	Activación, proliferación y diferenciación de las células B, formación de los GC, cambio de isotipo, rescate de la apoptosis
CD45 (LCA, T200, B220)	PTP	180, 200, 210, 220	Todos los leucocitos	Galectina-1, CD2, CD3, CD4	Activación de células T y B, desarrollo de los timocitos, transducción de señales, apoptosis
CD45RA	PTP	210, 220	Subgrupo T, timocitos medulares, T "inocentes"	Galectina-1, CD2, CD3, CD4	Isoformas de CD45 que contienen exón 4 (A); limitado a un subgrupo de células T
CD45RB	PTP	200, 210, 220	Todos los leucocitos	Galectina-1, CD2, CD3, CD4	Isoformas de CD45 que contienen a exón 5 (B)
CD45RC	PTP	210, 220	Subgrupo T, timocitos medulares, T "inocentes"	Galectina-1, CD2, CD3, CD4	Isoformas de CD45 que contienen a exón 6 (C); limitado a un subgrupo de células T
CD45RO	PTP	180	Subgrupo T, timocitos corticales, T de "memoria"	Galectina-1, CD2, CD3, CD4	Isoformas de CD45 que no contienen exones divididos; limitado a un subgrupo de células T
CD80 (B7-1, BB1)	Ig	60	Células B y T activadas, MP, DC	CD28, CD152	Corregulador de la activación de células T; sus señales a través de CD28 estimulan y por medio de CD152 inhiben la activación de células T
CD86 (B7-2, B70)	Ig	80	Subgrupo B, DC, EC, T activadas, epitelio del timo	CD28, CD152	Corregulador de la activación de células T; a través de CD28 sus señales estimulan la activación de células T y a través de CD152 la inhiben
CD95 (APO-1, Fas)	TNFR	135	T y B activadas	Ligando de Fas	Media la apoptosis
CD152 (CTLA-4)	Ig	30-33	T activadas	CD80, CD86	Inhibe la proliferación de células T
CD154 (CD40L)	TNF	33	Células T CD4+ activadas, subgrupo T CD8+, NK, M, basófilos	CD40	Coestimulante de la activación de las células T, proliferación y diferenciación de las células B

Nota: CTLA, proteína citotóxica ligada a los linfocitos T (*cytotoxic T lymphocyte-associated protein*); DC, células dendríticas; EBV, virus de Epstein-Barr (*Epstein- Barr virus*); EC, células endoteliales (*endothelial cells*); FDC, células dendríticas foliculares (*follicular dendritic cells*); G, granulocitos; GC, centro germinativo (*germinal center*); HTA, antígeno timocítico humano (*human thymocyte antigen*); Ig, inmunoglobulina; LCA, antígeno leucocítico común (*leukocyte common antigen*); LPS, lipopolisacárido; MHC-I, complejo principal de histocompatibilidad clase I; MP, macrófagos (*macrophages*); NK, células citolíticas; PI, fosfatidilinositol (*phosphotidylinositol*); PTP, tirosinfosfatasa de proteína (*protein tyrosine phosphatase*); TCR, receptor de células T; TNF, factor de necrosis tumoral; TNFR, receptor del factor de necrosis tumoral. Para obtener una lista más completa de los antígenos humanos del conglomerado de diferenciación (CD), véase Harrison's Online, en: *http://harrisons.accessmedicine.com*; asimismo, puede obtenerse una lista completa de los antígenos humanos del CD del taller más reciente sobre Antígenos de Diferenciación Leucocítica (VII), véase *http://www.ncbi.nlm.nih.gov/prow/guide.*

Fuente: recopilado, con autorización, de T Kishimoto et al (eds): *Leukocyte Typing VI*, New York, Garland Publishing 1997; R Brines et al: Immunology Today 18S:1, 1997; and S Shaw (ed): Protein Reviews on the Web *http://www.ncbi.nlm.nih.gov/prow/guide*

tarias innata y adaptadora para comprender la patogenia de las enfermedades inflamatorias, autoinmunitarias, infecciosas y por inmunodeficiencia.

SISTEMA INMUNITARIO INNATO

Todos los microorganismos multicelulares, incluido el ser humano, han desarrollado una cantidad limitada de moléculas codificadas por la línea germinativa que reconocen a múltiples grupos de microorganismos patógenos. Puesto que la variedad de microorganismos patógenos para el ser humano es enorme, las moléculas del sistema inmunitario humano innato perciben "señales peligrosas" y reconocen a los PAMP, que son las estructuras moleculares comunes compartidas por muchos microorganismos, o bien reconocen a las moléculas de las células del hospedador producidas por reacción a la infección, como proteínas de choque térmico y fragmentos de la matriz extracelular. Los PAMP deben permanecer como estructuras vitales para la virulencia y supervivencia del microorganismo, como la endotoxina bacteriana, de manera que los microorganismos no puedan mutar las moléculas de los PAMP para evadir las respuestas inmunitarias innatas del hospedador. Los PRR son proteínas del hospedador del sistema inmunitario innato que reconocen a los PAMP o a las moléculas de las señales peligrosas **(cuadros 308-2** y **308-3)**. Por consiguiente, el reconocimiento de las células tanto hematopoyéticas como no hematopoyéticas de moléculas patógenas, induce la activación/producción de la secuencia del complemento, citocinas y péptidos antimicrobianos como moléculas efectoras. Además, los PAMP patógenos y las moléculas de señales peligrosas del hospedador activan a las células dendríticas para que maduren y expresen moléculas en la superficie de las células dendríticas que mejoran la presentación del antígeno para responder a los antígenos extraños.

RECONOCIMIENTO DE MODELOS

Las principales familias de proteínas PRR son las lectinas de tipo C, las proteínas ricas en leucina, las proteínas del receptor barredor (*scavenger*) de los macrófagos, las pentraxinas plasmáticas, la transferasa lipídica y las integrinas (cuadro 308-3). Un grupo importante de glucoproteínas colágenas de PRR con dominios lectina de tipo C recibe el nombre de *colectinas*, y entre ellas están la proteína sérica lectina fijadora de manosa (*mannose-binding lectin*, MBL). Ésta y otras colectinas, así como otras dos familias de proteínas [las pentraxinas (como la proteína C reactiva y el componente amiloideo P del suero) y los receptores barredores de los macrófagos] tienen la propiedad de opsonizar (recubrir) a las bacterias para su fagocitosis por los macrófagos, y también pueden activar la cascada del complemento para destruir bacterias. Las integrinas son moléculas de adherencia de la superficie celular que señalan a las células una vez que éstas se unen al lipopolisacárido (LPS) bacteriano y activan a los fagocitos para que ingieran a los patógenos.

Varios descubrimientos recientes revelaron los mecanismos de unión entre los sistemas inmunitarios innato y adaptativo, entre ellos: 1) una proteína plasmática de unión de LPS, que enlaza y transfiere LPS hasta el receptor de LPS del macrófago, CD14; y 2) una familia de proteínas del ser humano, llamadas *proteínas tipo peaje* (*toll-like receptor*, TLR), que están vinculadas con CD14, LPS de enlace, células epiteliales emisoras de señales, células dendríticas y macrófagos para producir citocinas y mejorar a las moléculas de superficie celular emisoras de señales sobre el inicio de las respuestas inmunitarias adaptativas **(fig. 308-1**; cuadros 308-3 y **308-4)**. Las proteínas TLR (TLR 1-10) se expresan en los macrófagos, células dendríticas y células B, así como en una gran variedad de células no hematopoyéticas como las células epiteliales respiratorias

CUADRO 308-2 PRINCIPALES COMPONENTES DEL SISTEMA INMUNITARIO INNATO

Receptores de reconocimiento de configuraciones (PRR)	Lectinas de tipo C, proteínas ricas en leucina, receptores "barredores" (*scavenger receptors*), pentraxinas, transferasas lipídicas, integrinas
Péptidos antimicrobianos	Defensinas alfa, defensinas beta, catelina, protegrina, granulosina, histatina, inhibidor de la leucoproteasa secretora y probióticos
Células	Macrófagos, células dendríticas, células NK, células NK-T, neutrófilos, eosinófilos, mastocitos, basófilos y células epiteliales
Componentes del complemento	Vía clásica y vía alternativa, y proteínas que unen componentes del complemento
Citocinas	Citocinas autocrinas, paracrinas y endocrinas que median la inflamación y la defensa del hospedador, así como el reclutamiento, la dirección y la regulación de las respuestas inmunitarias de adaptación

Nota: células NK, células citolíticas.

CUADRO 308-3 PRINCIPALES RECEPTORES DE RECONOCIMIENTO DE CONFIGURACIONES (PRR) DEL SISTEMA INMUNITARIO INNATO

Familia de proteínas PRR	Lugares de expresión	Ejemplos	Ligando (PAMP)	Funciones de PRR
Receptores tipo peaje	Múltiples tipos celulares	TLR2-10	(Véanse fig. 308-1 y cuadro 308-4) Carbohidratos bacterianos y víricos	Activa células de inmunidad innata para reaccionar a múltiples patógenos e iniciar inmunorreacciones de adaptación
Lectinas de tipo C	Proteínas plasmáticas	Colectinas		Opsonización de bacterias y virus, activación del complemento
Humoral			Manosa terminal	
Celular	Macrófagos, células dendríticas	Receptor de manosa del macrófago	Hidrato de carbono en moléculas de HLA	Fagocitosis de patógenos
	Células citolíticas (NK)	NKG2-A		Inhibe la destrucción de las células hospedadoras que expresan HLA péptidos propios
Proteínas ricas en leucina	Macrófago, células dendríticas, células epiteliales	CD14	Lipopolisacárido (LPS)	Une LPS y proteínas receptoras de citocinas pirógenas
Receptores "barredores"	Macrófago	Receptores barredores del macrófago	Paredes celulares bacterianas	Fagocitosis de bacterias
Pentraxinas	Proteína plasmática	Proteínas C reactivas	Fosfatidilcolina	Opsonización de bacterias, activación del complemento
	Proteína plasmática	Componente amiloideo P del suero	Paredes celulares bacterianas	Opsonización de bacterias, activación del complemento
Transferasas lipídicas	Proteína plasmática	Proteína de unión al LPS	LPS	Se une a LPS, transfiere LPS a CD14
Integrinas	Macrófagos, células dendríticas, células NK	CD11b,c; CD18	LPS	Señala células, activa la fagocitosis

Nota: PAMP, patrones moleculares vinculados a patógenos.
Fuente: adaptado con permiso de R Medzhitov, CA Janeway, innate immunity: Impact on the adaptive immune response. Curr Opin Immunol 9:4, 1997.

(cuadros 308-4 y 308-5). Tras la unión al LPS, estos receptores activan una serie de acontecimientos intracelulares que originan la destrucción de las bacterias, así como al reclutamiento y posterior activación de los linfocitos T y B específicos de antígeno (fig. 308-1). Cabe destacar que la señalización que produce cantidades masivas de LPS por medio de los TLR4 ocasiona la liberación de grandes cantidades de citocinas que median el choque inducido por LPS. Las mutaciones de las proteínas TLR4 en los ratones protegen del choque por LPS, y las mutaciones de las proteínas TLR en los seres humanos protegen de manera similar frente a las enfermedades inflamatorias producidas por LPS, como el asma inducida por LPS (fig. 308-1).

Las células de los invertebrados y de los vertebrados producen péptidos pequeños antimicrobianos que contienen menos de 100 aminoácidos y que pueden funcionar como anticuerpos endógenos (cuadro 308-2). Algunos de estos péptidos son producidos por el epitelio de revestimiento de varios órganos, mientras que otros se hallan en los macrófagos o los neutrófilos que ingieren patógenos. Se han identificado péptidos antimicrobianos que destruyen bacterias, como especies de *Pseudomonas*, *Escherichia coli* y *Mycobacterium tuberculosis*.

CÉLULAS EFECTORAS DE LA INMUNIDAD INNATA

En el cuadro 308-5 se describen las células del sistema inmunitario innato y sus funciones como primera línea defensiva del hospedador. De igual importancia en cuanto a la mediación de las respuestas inmunitarias innatas son las funciones que desempeña cada tipo celular en el reclutamiento de linfocitos T y B del sistema inmunitario adaptativo para tomar parte en las respuestas específicas contra los patógenos.

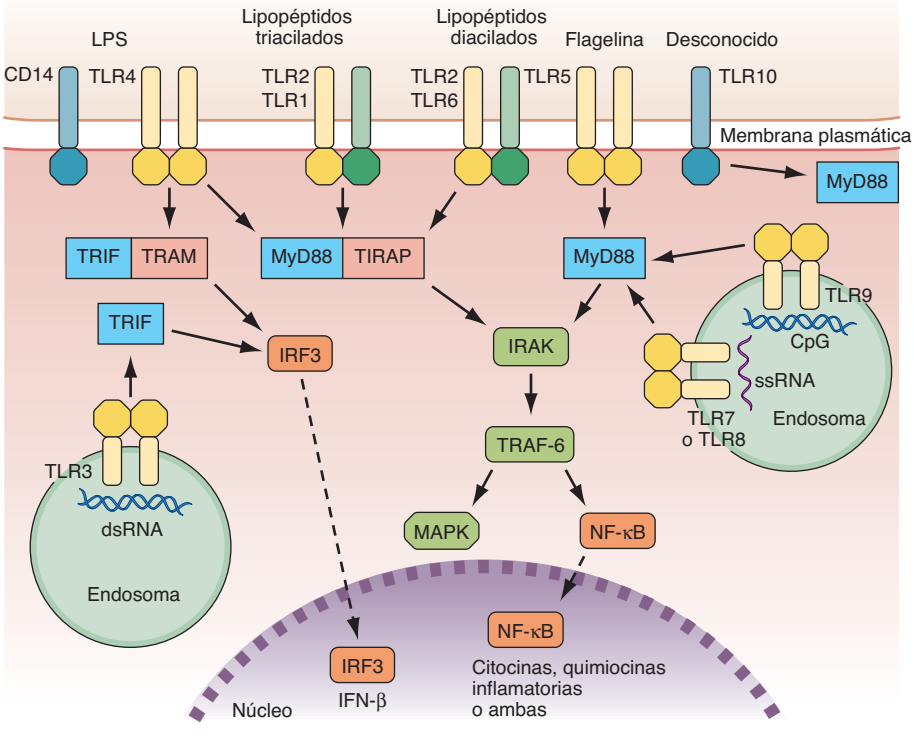

FIGURA 308-1. Panorama de las principales vías de señalización de TLR. Todas las TLR señalizan a través de MyD88, con la excepción de TRL3. La TLR4 y la subfamilia de TLR2 (TLR1, TLR2, TLR6) también fijan TIRAP. La TLR3 señala a través de TRIF. También se utiliza TRIF junto con TRAM en la vía independiente de TLR4-MyD88. Las *flechas discontinuas* indican translocación hacia el núcleo. TLR, proteínas receptoras tipo peaje (citosinas pirógenas); LPS, lipopolisacárido; dsRNA, RNA de doble tira; ssRNA, RNA de una tira; MAPK, cinasa proteínica activada por mitógenos (*mitogen-activated protein kinase*); NF-κB, factor nuclear-κB; IRF3, factor regulador de interferón 3 (*interferon regulatory factor 3*); IRAK, cinasa relacionada con el receptor de interleucina 1 (*interleukin-1 receptor-associated kinase*); TRAF-6, factor 6 relacionado con el receptor del factor de necrosis tumoral (*tumor necrosis factor receptor-associated factor 6*). (*Adaptada de D van Duin, R Medzhitov, AC Shaw, 2005, con autorización.*)

Monocitos-macrófagos. Los monocitos proceden de células precursoras de la médula ósea (fig. 308-2) y su semivida en la circulación sanguínea es de uno a tres días. Los monocitos abandonan la circulación periférica marginándose en los capilares y migrando a la gran reserva extravascular. Los macrófagos hísticos surgen de la migración de los monocitos de la circulación y de la proliferación de los precursores de los macrófagos en los tejidos. Las localizaciones habituales de los macrófagos hísticos (y algunas de sus formas especializadas) son los ganglios linfáticos; el bazo; la médula ósea; el tejido conectivo perivascular; las cavidades serosas, como el peritoneo y la pleura; el tejido conjuntivo cutáneo; el pulmón (macrófagos alveolares); el hígado (células de Kupffer); el hueso (osteoclastos); el sistema nervioso central (microglia), y las membranas sinoviales (células de revestimiento de tipo A).

En general, los monocitos-macrófagos se encuentran en la primera línea de defensa relacionada con la inmunidad innata e ingieren y destruyen microorganismos mediante la liberación de productos tóxicos, como peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y óxido nítrico (*nitric oxide*, NO). Los mediadores inflamatorios producidos por macrofagos atraen algunas células efectoras adicionales, como neutrófilos, al sitio

CUADRO 308-4 LA INTERVENCIÓN DE LAS PRR EN LA MODULACIÓN DE LAS RESPUESTAS DE LINFOCITO T

Familia de PRR	PRR	Ligando	Respuesta de citocina de macrófago o de DC	Respuesta inmunitaria adaptativa
TLR	TLR2 (heterodímero con TLR1 o 6)	Lipopéptidos Pam-3-cys (TLR2/1) MALP (TLR2/6)	IL-12p70 baja IL-10 elevada IL-6	T_H1 T_H2 T regulador
	TLR3	dsRNA	IL-12p70 IFN-α IL-6	T_H1
	TLR4	LPS de *E. coli*	IL-12p70 elevada IL-10 intermedia IL-6	T_H1
	TLR5	Flagelina	IL-12p70 elevada IL-12p70 baja	T_H1 T_H2
	TLR7/8	ssRNA Imidazoquinolinas	IL-12p70 elevada IFN-α IL-6	T_H1
	TLR9	CpG DNA	IL-12p70 elevada IL-10 baja IL-6 IFN-α	T_H1
	TLR10	?	?	?
Lectinas tipo C	DC-SIGN	Env de VIH; proteína central de HCV; componentes de *M. tuberculosis, H. pylori,* Ag de Lewis	*H. pylori,* Ag de Lewis Suprime IL-12p70 Supresión de la señalización de TLR en las DC	T_H2 T regulador
NOD	NOD2	Dipéptido muramilo de peptidoglucano	Induce a IL-10 en las DC	Respuesta débil del linfocito T (¿tolerógena?)
Receptor de manosa	Receptor de manosa	Lipoarabinomananos manosilados de bacilo de Calmette-Guérin y *M. tuberculosis*	Supresión de IL-12 y señalización de TLR en las DC	¿Respuesta débil de linfocito T? (¿tolerógena?)

Nota: dsRNA, RNA de doble tira (*double-strand RNA*); ssRNA, RNA de una sola tira (*single-strand RNA*); LPS, lipopolisacárido; T_H2 y T_H1, linfocitos T cooperadores; CpG, secuencias en DNA reconocidas por TLR-9; MALP, lipopéptido activador de macrófago (*macrophage-activating lipopeptide*); DC-SIGN, lectina tipo C específica de DC; NOD, dominio de proteína NOTCH; TLR, receptor similar a citocinas pirógenas (tipo Toll); VIH, virus de la inmunodeficiencia humana; HCV, virus de la hepatitis C (*hepatitis C virus*).
Fuente: recopilado con autorización de B Pulendran, J Immunol 174:2457-2465, 2005.

CUADRO 308-5 CÉLULAS DEL SISTEMA INMUNITARIO INNATO Y SUS FUNCIONES PRINCIPALES DESENCADENANDO LA INMUNIDAD ADAPTATIVA

Tipo celular	Función principal en la inmunidad innata	Función principal en la inmunidad adaptativa
Macrófagos	Fagocitan y eliminan bacterias; producen péptidos antimicrobianos; se enlazan con el lipopolisacárido (LPS); producen citocinas inflamatorias	Producen interleucina (IL)1 y factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α) para aumentar las moléculas de adherencia linfocítica y las quimiocinas, con el fin de atraer a los linfocitos específicos para cada antígeno; producen IL-12 para reclutar respuestas de las células T colaboradoras T_H1; aumentan las moléculas coestimulantes y MHC para facilitar el reconocimiento de los linfocitos T y B y su activación; los macrófagos y las células dendríticas, después de la señal del LPS, aumentan las moléculas coestimulantes B7-1 (CD80) y B7-2 (CD86) necesarias para activar a las células T antipatógenas específicas para cada antígeno; además existen proteínas tipo peaje en las células B y las células dendríticas que, después de enlazar el LPS inducen a CD80 y CD86 en estas células para la presentación del antígeno a las células T
Células dendríticas (DC) plasmocitoides de línea linfoide	Producen grandes cantidades de interferón alfa (IFN-α), que posee actividad antitumoral y antivírica y se encuentran en las zonas de células T de los órganos linfoides; circulan en la sangre	IFN-α es un activador potente de los macrófagos y las DC maduras para que fagociten a los microorganismos patógenos invasores y presenten a los antígenos patógenos a las células B y T
Las células dendríticas mieloides son de dos tipos: intersticiales y derivadas de las células de Langerhans	Las DC intersticiales producen abundante IL-12 e IL-10 y se ubican en las zonas de células T de los órganos linfáticos, circulan en la sangre y existen en los intersticios del pulmón, corazón y riñón; las DC de Langerhans producen abundante IL-12; se ubican en las zonas de células T de los ganglios linfáticos, epitelio cutáneo y médula del timo; circulan en la sangre	Las DC intersticiales son activadores potentes de macrófagos y DC para que fagociten patógenos invasores y presenten antígenos patogénicos a células B y T
Células citolíticas (NK)	Eliminan células extrañas y hospedadoras que poseen una concentración reducida de péptidos MHC propios. Expresan receptores NK que inhiben la función de las células citolíticas en presencia de una hiperexpresión del MHC	Producen TNF-α e IFN-γ que reúnen respuestas de las células T colaboradoras T_H1
Células T-NK	Linfocitos con marcadores de superficie de células T y NK que reconocen los antígenos grasos de las bacterias intracelulares como *M. tuberculosis* a través de moléculas CD1, y eliminan las células hospedadoras infectadas por bacterias intracelulares	Producen IL-4 para obtener respuesta de las células T colaboradoras T_H2, producción de IgG1 e IgE
Neutrófilos	Fagocitan y eliminan bacterias, producen péptidos antimicrobianos	Producen sintasa de óxido nítrico y óxido nítrico, que inhibe la apoptosis en los linfocitos y puede prolongar las respuestas inmunitarias adaptativas
Eosinófilos	Eliminan parásitos invasores	Producen IL-5 que reúne respuestas de anticuerpos específicos para cada inmunoglobulina
Células cebadas y basófilos	Liberan TNF-α, IL-6, IFN-γ por reacción a una gran variedad de PAMP bacterianos	Producen IL-4 que reúne respuestas de las células T colaboradoras T_H2 y reclutan respuestas de anticuerpos específicas de IgG1 e IgE
Células epiteliales	Producen péptidos antimicrobianos; su epitelio específico para cada tejido produce un mediador de inmunidad innata local; por ejemplo, las células epiteliales pulmonares producen proteínas de surfactante (proteínas dentro de la familia de las colectinas) que se unen a los microorganismos y facilitan su eliminación por los pulmones	Producen TGF-β que desencadena respuestas de anticuerpos específicas de IgA

Nota: LPS, lipopolisacárido; PAMP, patrones moleculares vinculados a patógenos; TNF-α, factor de necrosis tumoral alfa; IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 e IL-12, interleucina 4, 5, 6, 10 ó 12, respectivamente; MHC, complejo principal de histocompatibilidad.
Fuente: adaptado con autorización de R Medzhitov, CA Janeway: innate immunity; Impact on the adaptive immune response. Curr Opinion Immunol 9:4-9, 1997a.

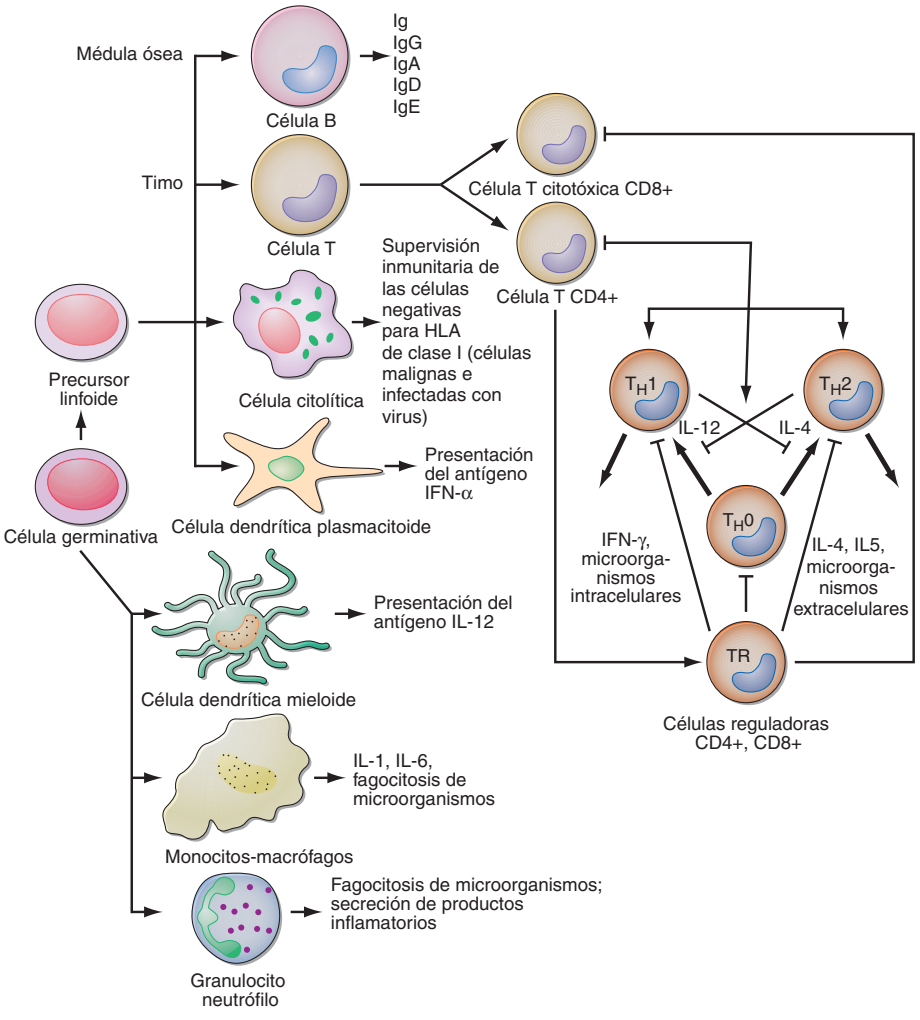

FIGURA 308-2. Modelo esquemático de las interacciones intracelulares de las células del sistema inmunitario adaptador. En esta figura, las *flechas* indican que las células se desarrollan a partir de células precursoras o producen citocinas o anticuerpos; las *líneas perpendiculares* señalan las interacciones intercelulares. Los citoblastos totipotentes se diferencian en células T, células dendríticas presentadoras de antígenos, células citolíticas, macrófagos, granulocitos o células B. Las células dendríticas procesan los antígenos extraños y los fragmentos peptídicos de estos antígenos se presentan a las células T CD4+ y/o CD8+. La activación de las células T CD8+ da lugar a la inducción de linfocitos T citotóxicos (*cytotoxic T lymphocyte*, CTL) o a la generación de células T citolíticas, así como a la inducción de células T citotóxicas CD8+ productoras de citocinas. Para la producción de anticuerpos frente al mismo antígeno, el antígeno activo se une a la inmunoglobulina de la superficie (sIg) en el complejo receptor de las células B y dirige la maduración de célula B a células plasmáticas que secretan Ig. Las células T CD4+, ya sea T_H1 o T_H2 que producen interleucina (IL) 4, IL-5 o interferón (IFN) gamma, regulan el cambio de la clase de Ig y definen el tipo de anticuerpo que se produce. Las células reguladoras T CD4+, CD25+ producen IL-10 y disminuyen las respuestas de la célula T y B una vez que el microorganismo ha sido eliminado. HLA, antígeno leucocítico humano.

de infección. Los mediadores del macrófago incluyen prostaglandinas; leucotrienos; factor activador de plaquetas; citocinas como la interleucina (IL) 1, el factor de necrosis tumoral (TNF)α, IL-6 e IL-12; y las quimiocinas (cuadros 308-6 a 308-9).

Aunque en un principio se pensó que los monocitos-macrófagos eran las principales células presentadoras de antígenos (*antigen-presenting cells*, APC) del sistema inmunitario, en la actualidad resulta evidente que las APC más eficaces y potentes del organismo son las células dendríticas (véase más adelante en este capítulo). Los monocitos-macrófagos median funciones efectoras de la inmunidad innata, como la destrucción de bacterias, células tumorales e incluso células hematopoyéticas normales (en ciertos tipos de citopenias autoinmunitarias) cubiertas de anticuerpos. Los monocitos-macrófagos fagocitan bacterias o son infectados por virus, lo cual suele causar su apoptosis. Las células dendríticas reconocen a los macrófagos que son "agredidos" por estos microorganismos intracelulares, como células infectadas y apoptósicas, y las fagocitan. De esta manera, las células dendríticas "presentan en forma cruzada" a los antígenos del microorganismo de los macrófagos a las células T. Además, los macrófagos activados pueden funcionar como mediadores de la actividad lítica inespecífica para los antígenos y eliminar algunos tipos de células como las de ciertos tumores en ausencia de anticuerpos. Esta actividad está regida en gran parte por las citocinas (p. ej., TNF-α e IL-1). Los monocitos-macrófagos expresan moléculas específicas para cada linaje (p. ej., receptor de LPS de la superficie celular, CD14) y receptores de superficie para varias moléculas, como la región Fc de IgG, algunos componentes del complemento activado y diversas citocinas (cuadro 308-6).

Células dendríticas. Las células dendríticas (*dendritic cells*, DC) humanas son heterogéneas y contienen dos subgrupos, células dendríticas mieloides y células dendríticas plasmacitoides. Las mieloides se diferencian en macrófagos/monocitos o bien células dendríticas específicas de tejido como las células de Langerhans en la piel. Las células dendríticas plasmacitoides son células ineficientes para presentar antígeno pero potentes secretoras de interferón (IFN) tipo I (p. ej., INF-α) en respuesta a las infecciones víricas. La mutación de las células dendríticas es regulada por el contacto intercelular y factores solubles, en tanto que las células dendríticas atraen efectores inmunitarios mediante la secreción de quimiocinas.

Cuando las células dendríticas entran en contacto con productos bacterianos, proteínas víricas o proteínas del hospedador liberadas como señales de peligro por las células del hospedador en riesgo (figs. 308-2 y 308-3), las moléculas del agente infeccioso se unen a diversas TLR y activan células dendríticas para liberar citocinas y quimiocinas que estimulan la activación de las células del sistema inmunitario innato, el cual responde al microorganismo invasor, y alistan linfocitos T y B del sistema inmunitario adquirido para responder. Las células dendríticas plasmacitoides producen interferón alfa que es antivírico y activa la destrucción de las células infectadas por microorganismos patógenos por las células citolíticas (NK); también activa a los linfocitos T para que maduren y se conviertan en linfocitos T que destruyen microorganismos patógenos. Tras el contacto con estos últimos, las células dendríticas tanto plasmacitoides como mieloides generan quimiocinas que atraen a linfocitos T cooperadores, linfocitos B, células polimorfonucleares y linfocitos T no sensibilizados y con memoria, así como linfocitos T reguladores para que finalmente moderen la respuesta inmunitaria, tan pronto se controla el microorganismo patógeno. La ocupación de las TLR en las células dendríticas regula por incremento los antígenos MHC de clase II de la célula dendrítica, B7-1 (CD80) y B7-2 (CD86), lo cual intensifica la presentación de antígeno específico e induce a la producción de citocina por la célula dendrítica (cuadro 308-1). Así, las células dendríticas son puentes importantes entre la inmunidad incipiente (innata) y la ulterior (adaptativa). Las DC modulan y determinan los tipos de respuestas inmunitarias desencadenadas por microorganismos patógenos a través de las TLR expresadas en las DC (TLR7-9 en las DC plasmacitoides, TLR4 en las DC monocitoides) y a través de las proteínas adaptadoras a TLR que son estimuladas para unirse a las TLR (fig. 308-1, cuadro 308-4). Además, otros receptores de reconocimiento de configuraciones (PRR), como las lectinas tipo C, NOD y receptores a la manosa, al vincularse con productos del microorganismo patógeno, activan células del sistema inmunitario adaptativo y, al igual que la estimulación de las TLR, mediante diversos factores, determinan el tipo y la calidad de la respuesta inmunitaria adaptativa que se desencadena (cuadro 308-4).

Linfocitos granulares grandes y células citolíticas. Los linfocitos granulares grandes (*large granular lymphocytes*, LGL) o células NK constituyen casi 5 y 10% de los linfocitos de la sangre periférica y son células no adherentes NK, no fagocíticas con grandes gránulos citoplásmicos azurófilos. Expresan receptores de superficie para la porción Fc de la IgG (CD16) y para NCAM-1 (CD56), y muchos de ellos expresan algunos marcadores de la estirpe T, en particular CD8, y proliferan por reacción a la IL-2. Las células NK surgen del microambiente de la médula ósea y el timo.

CUADRO 308-6 CITOCINAS Y RECEPTORES A CITOCINA

Citocina	Receptor	Origen celular	Células diana	Actividad biológica
IL-1α,β	IL-1r tipo I, IL-1r tipo II	Monocitos/macrófagos, linfocitos B, fibroblastos, la mayor parte de las células epiteliales, incluidas las del epitelio del timo, células endoteliales	Todas las células	Expresión de la molécula de adhesión con regulación por incremento, migración de neutrófilos y macrófagos, semeja choque, fiebre, producción de proteína hepática de fase aguda con regulación por incremento, facilita la hematopoyesis
IL-2	IL-2rα, β, γ común	Linfocitos T	Linfocitos T, linfocitos B, células citolíticas, monocitos/macrófagos	Activación del linfocito T y proliferación, proliferación de linfocito B, proliferación y activación de la célula citolíticas intensificación de la actividad citolítica de monocitos/macrófagos
IL-3	IL-3r, β común	Linfocitos T, células citolíticas, mastocitos	Monocitos/macrófagos, mastocitos, eosinófilos, progenitores de médula ósea	Estimulación de progenitores hemopoyéticos
IL-4	IL-4rα, γ común	Linfocitos T, mastocitos, basófilos	Linfocitos T, linfocitos B, células citolíticas, monocitos/macrófagos, neutrófilos, eosinófilos, células endoteliales, fibroblastos	Estimula la diferenciación y la proliferación del linfocito T cooperador T_H2. Estimula el cambio de clase de Ig del linfocito B a IgG1 y la acción antiinflamatoria de IgE sobre los linfocitos T, monocitos
IL-5	IL-5rα, γ común	Linfocitos T, mastocitos y eosinófilos	Eosinófilos, basófilos, linfocitos B de murino	Regula la migración y la activación del eosinófilo
IL-6	IL-6r, gp130	Monocitos/macrófagos, linfocitos B, fibroblastos, la mayor parte de los epitelios incluido el epitelio tímico, células endoteliales	Linfocitos T, linfocitos B, células epiteliales, hepatocitos, monocitos/macrófagos	Induce a la producción de proteínas de fase aguda, diferenciación y proliferación de linfocito T y B, crecimiento de la célula del mieloma, proliferación y activación del osteoclasto
IL-7	IL-7rα, γ común	Células de la médula ósea, células epiteliales del timo	Linfocitos T, linfocitos B, células de la médula ósea	Diferenciación de precursores de los linfocitos B y T y de la célula citolítica, activación de los linfocitos T y de las células citolíticas
IL-8	CXCR1, CXCR2	Monocitos/macrófagos, linfocitos T, neutrófilos, fibroblastos, células endoteliales, células epiteliales	Neutrófilos, linfocitos T, monocitos/macrófagos, células endoteliales, basófilos	Induce a la migración del neutrófilo, el monocito y el linfocito T, induce a la adherencia del neutrófilo a las células endoteliales, la liberación de histaminas por basófilos, estimula la angiogénesis. Suprime las proliferaciones de precursores hepáticos
IL-9	IL-9rα, γ común	Linfocitos T	Progenitores de la médula ósea, linfocitos B, linfocitos T, mastocitos	Induce a la proliferación y la función del mastocito, tiene acción sinérgica con IL-4 en la producción de IgG e IgE, proliferación del linfocito T, activación y diferenciación
IL-10	IL-10r	Monocitos/macrófagos, linfocitos T, linfocitos B, queratinocitos, mastocitos	Monocitos/macrófagos, linfocitos T, linfocitos B, células citolíticas, mastocitos	Inhibe la producción de citocina proinflamatoria del macrófago, regula por decremento el antígeno clase II de la citocina y la expresión de B7-1 y B7-2, inhibe la diferenciación de la célula T cooperadora T_H1, inhibe la función de la célula citolítica, estimula la proliferación y el funcionamiento del mastocito, la activación y la diferenciación del linfocito B
IL-11	IL-11, gp130	Células del estroma de la médula ósea	Megacariocitos, linfocitos B, hepatocitos	Induce a la formación de colonias de megacariocito y a su maduración, intensifica las respuestas de anticuerpo, estimula la producción de proteína de fase aguda
IL-12 (subunidades de 35 y 40 kD)	IL-12r	Macrófagos activados, células dendríticas, neutrófilos	Linfocitos T, células citolíticas	Induce a la formación de linfocito T cooperador T_H1 y la formación de célula citolítica activada por linfocina. Aumenta la actividad citolítica de CTL de CD8+; ↓ IL-17, ↑ IFN-γ
IL-13	IL-13/IL-4	Linfocitos T (T_H2)	Monocitos/macrófagos, linfocitos B, células endoteliales, queratinocitos	Regulación por incremento de la expresión de quimiocina VCAM-1 y C-C en células endoteliales, activación y diferenciación de linfocito B, inhibe la producción de citocinas proinflamatoria por los macrófagos
IL-14	Desconocido	Linfocitos T	Linfocitos B normales y malignos	Induce a la proliferación de linfocito B
IL-15	IL-15rα, γ común, IL2rβ	Monocitos/macrófagos, células epiteliales, fibroblastos	Linfocitos T, células citolíticas	Activación y proliferación de linfocito T, favorece la angiogénesis, y las células citolíticas
IL-16	CD4	Mastocitos, eosinófilos, linfocitos T CD8+, epitelio respiratorio	Linfocitos T CD4+, monocitos/macrófagos, eosinófilos	Quimiotaxina de linfocitos T CD4+, monocitos y eosinófilos. Inhibe la replicación de VIH. Inhibe la activación del linfocito T a través del receptor de CD3/linfocito T
IL-17	IL17r	Linfocitos T CD4+	Fibroblastos, endotelio, epitelio	Intensifica la secreción de citocina
IL-18	IL-18r (proteína relacionada con IL-1r)	Queratinocitos, macrófagos	Linfocitos T, linfocitos B, células citolíticas	Regulación por incremento de la producción de IFN-γ, intensificación de la citotoxicidad de la célula citolítica
IL-21	IL-cadena δγ/IL-21R	Linfocitos T CD4	Células citolíticas	Regula por decremento las moléculas de activación de la célula citolítica, NKG2D/DAP10
IL-23	IL-12Rb1/IL23R	Macrófagos, otros tipos de células	Linfocitos T	Efectos opuestos de IL-12 (↓ IL-17, ↑ IFN-γ)
IFNα	Receptor a interferón tipo I	Todas las células	Todas las células	Actividad antivírica. Estimula la actividad de linfocito T, macrófago y célula citolítica. Efectos antitumorales directos Regula por incremento la expresión de antígeno de MHC de clase I. Se utiliza con fines terapéuticos en trastornos víricos y autoinmunitarios
IFNβ	Receptor a interferón tipo I	Todas las células	Todas las células	Actividad antivírica. Estimula la actividad de linfocito T, macrófago y célula citolítica. Efectos antitumorales directos Regula por incremento la expresión de antígeno de MHC de clase I. Se utiliza con fines terapéuticos en trastornos víricos y autoinmunitarios

(continúa)

CUADRO 308-6 CITOCINAS Y RECEPTORES A CITOCINA (*CONTINUACIÓN*)

Citocina	Receptor	Origen celular	Células diana	Actividad biológica
IFNγ	Receptor a interferón tipo II	Linfocitos T, células citolíticas	Todas las células	Regula las activaciones del macrófago y de la célula citolítica. Estimula la secreción de inmunoglobulina por los linfocitos B. Inducción de los antígenos de histocompatibilidad de clase II. Diferenciación T_H1 del linfocito T
TNFα	TNFrI, TNFrII	Monocitos/macrófagos, mastocitos, basófilos, eosinófilos, células citolíticas, linfocitos B, linfocitos T, queratinocitos, fibroblastos, células epiteliales del timo	Todas las células excepto eritrocitos	Fiebre, anorexia, choque, síndrome de fuga capilar, intensificación de la citotoxicidad del leucocito, intensificación del funcionamiento de la célula citolítica, síntesis de proteína de fase aguda, inducción de citocina proinflamatoria
TNFβ	TNFrI, TNFrII	Linfocitos T, linfocitos B	Todas las células excepto eritrocitos	Citotoxicidad celular, desarrollo de ganglios linfáticos y del bazo
LTβ	LTβR	Linfocitos T	Todas las células excepto eritrocitos	Citotoxicidad celular, desarrollo normal de ganglios linfáticos
G-CSF	G-CSFr; gp130	Monocitos/macrófagos, fibroblastos, células endoteliales, células epiteliales del timo, células del estroma	Células mieloides, células endoteliales	Regula la mielopoyesis. Intensifica la sobrevida y la función de neutrófilos. Aplicaciones clínicas en el restablecimiento de la neutropenia después de quimioterapia citotóxica
GM-CSF	GM-CSFr, β común	Linfocitos T, monocitos/macrófagos, fibroblastos, células endoteliales, células epiteliales del timo	Monocitos/macrófagos, neutrófilos, eosinófilos, fibroblastos, células endoteliales	Regula la mielopoyesis. Identifica la actividad bactericida y tumoricida del macrófago. Mediador de la maduración de la célula dendrítica y su función. Regula por incremento la función de la célula citolítica. Se utiliza clínicamente para revertir la neutropenia después de la quimioterapia citotóxica
M-CSF	M-CSFr (protooncogén *c-fms*)	Fibroblastos, células endoteliales, monocitos/macrófagos, linfocitos T, linfocitos B, células epiteliales que incluyen epitelio tímico	Monocitos/macrófagos	Regula la producción y la función de monocito y macrófago
LIF	LIFr; gp130	Linfocitos T activados, células del estroma de la médula ósea, epitelio tímico	Megacariocitos, monocitos, hepatocitos, posiblemente subgrupos de linfocitos	Induce a la producción de proteínas hepáticas de fase aguda. Estimula la diferenciación del macrófago. Favorece la proliferación de células del mieloma y progenitores hematopoyéticos. Estimula la tromboyesis
OSM	OSMr; LIFr; gp130	Monocitos/macrófagos activados y linfocitos T, células del estroma de la médula ósea, algunas líneas celulares del carcinoma de mama, células del mieloma	Neuronas, hepatocitos, monocitos/macrófagos, adipocitos, células del epitelio alveolar, células madre embrionarias, melanocitos, células endoteliales, fibroblastos, células del mieloma	Induce a la producción de proteína hepática de fase aguda. Estimula la diferenciación del macrófago. Favorece la proliferación de las células del mieloma y los progenitores hemopoyéticos. Estimula la tromboyesis. Estimula la proliferación de las células del sarcoma de Kaposi
SCF	SCFr (protooncogén *c-kit*)	Células del estroma de la médula ósea y fibroblastos	Células madre embrionarias, precursores mieloides y linfoides, mastocitos	Estimula la proliferación de la célula progenitora hemopoyética, la proliferación del mastocito, favorece la migración de la célula madre embriónica
TGFβ (3 isoformas)	Receptor a TGFβ tipos I, II, III	La mayor parte de los tipos de células	La mayor parte de los tipos de células	Regula por decremento las respuestas de linfocito T, macrófago y granulocito. Estimula la síntesis de proteína de la matriz. Estimula la angiogénesis
Linfotactina/ SCM-1	Desconocido	Células citocidas, mastocitos, timocitos negativos dobles, linfocitos T CD8+ activados	Linfocitos T, células citolíticas	Quimiotaxina para los linfocitos. Es la única quimiocina de la clase C conocida
MCP-1	CCR2	Fibroblastos, células de músculo liso, PBMC activados	Monocitos/macrófagos, células citolíticas, células T con memoria, basófilos	Quimiotaxina para monocitos, linfocitos T con memoria activados y células citolíticas. Induce a la liberación de gránulos para linfocito T CD8+ y células citolíticas. Potente factor de liberación de histamina para los basófilos. Suprime la proliferación de precursores hemopoyéticos. Regula la producción de proteasa de monocito
MCP-2	CCR1, CCR2	Fibroblastos, PBMC activados	Monocitos/macrófagos, linfocitos T, eosinófilos, basófilos, células citolíticas	Quimiotaxina para monocitos, linfocitos T con memoria e insensibilizados, eosinófilos ¿células citolíticas? Activa basófilos y eosinófilos. Regula la producción de proteasa por el monocito
MCP-3	CCR1, CCR2	Fibroblastos, PBMC activados	Monocitos/macrófagos, linfocitos T, eosinófilos, basófilos, células citolíticas, células dendríticas	Quimiotaxina para monocitos, linfocitos T con memoria e insensibilizados, células dendríticas, eosinófilos, ¿células citolíticas? Activa basófilos y eosinófilos. Regula la producción de proteasa por el monocito
MCP-4	CCR2, CCR3	Células de pulmón, colon y epitelio del intestino delgado, células endoteliales activadas	Monocitos/macrófagos, linfocitos T, eosinófilos, basófilos	Quimiotaxina para monocitos, linfocitos T, eosinófilos y basófilos
Eotaxina	CCR3	Células epiteliales pulmonares, corazón	Eosinófilos, basófilos	Potente quimiotaxina para eosinófilos y basófilos. Induce a enfermedad alérgica de las vías respiratorias. Ejerce su acción junto con IL-5 para activar eosinófilos. Los anticuerpos a eotaxina inhiben la inflamación de las vías respiratorias

(continúa)

CUADRO 308-6 CITOCINAS Y RECEPTORES A CITOCINA (*CONTINUACIÓN*)

Citocina	Receptor	Origen celular	Células diana	Actividad biológica
TARC	CCR4	Timo, células dendríticas, linfocitos T activados	Linfocitos T, células citolíticas	Quimiotaxina para linfocitos T y células citolíticas
MDC	CCR4	Monocitos/macrófagos, células dendríticas, timo	Linfocitos T activados	Quimiotaxina para linfocitos T activados, inhibe la infección con VIH citótropo para linfocito T
MIP-1α	CCR1, CCR5	Monocitos/macrófagos, linfocitos T	Monocitos/macrófagos, linfocitos T, células dendríticas, células citolíticas, eosinófilos, basófilos	Quimiotaxina para monocitos, linfocitos T, células dendríticas, células citolíticas y quimiotaxina débil para eosinófilos y basófilos. Activa la función de la célula citolítica. Suprime la proliferación de precursores hemopoyéticos. Necesaria para la miocarditis relacionada con la infección por el virus Coxsackie. Inhibe la infección con VIH monocitótropo
MIP-1β	CCR5	Monocitos/macrófagos, linfocitos T	Monocitos/macrófagos, linfocitos T, células citolíticas, células dendríticas	Quimiotaxina para monocitos, linfocitos T y células citolíticas. Activa el funcionamiento de la célula citolítica. Inhibe la infección con VIH monocitótropo
RANTES	CCR1, CCR2, CCR5	Monocitos/macrófagos, linfocitos T, fibroblastos, eosinófilos	Monocitos/macrófagos, linfocitos T, células citolíticas, células dendríticas, eosinófilos, basófilos	Quimiotaxina para monocitos/macrófagos, linfocitos T CD4+ CD45Ro+, linfocitos T CD8+, células citolíticas, eosinófilos y basófilos. Induce a la liberación de histamina por basófilos. Inhibe infecciones con VIH monocitótropo
LARC/MIP-3α/ Exodus-1	CCR6	Células dendríticas, hepatocitos fetales, linfocitos T activados	Linfocitos T, linfocitos B	Quimiotaxina para linfocitos
ELC/MIP-3β	CCR7	Timo, ganglio linfático, apéndice	Linfocitos T y linfocitos B activados	Quimiotaxinas para linfocitos B y T. Regulación por incremento del receptor en los linfocitos B infectados por EBV y en los linfocitos T infectados por HSV
I-309/TCA-3	CCR8	Linfocitos T activados	Monocitos/macrófagos, linfocitos T	Quimiotaxina para monocitos. Previene la apoptosis provocada por glucocorticoides en algunas líneas de linfocito T.
SLC/TCA-4/ Exodus-2	Desconocido	Células epiteliales del timo, ganglio linfático, apéndice y bazo	Linfocitos T	Quimiotaxina para linfocitos T. Inhibe la hematopoyesis.
DC-CK1/PARC	Desconocido	Células dendríticas en tejidos linfoides secundarios	Linfocitos T no sensibilizados	Desempeña una función en la inducción de las respuestas inmunitarias
TECK	Desconocido	Células dendríticas, timo, hígado, intestino delgado	Linfocitos T, monocitos/ macrófagos, células dendríticas	Citocina derivada de la célula dendrítica tímica, que posiblemente interviene en el desarrollo del linfocito T
GROα/MGSA	CXCR2	Granulocitos activados, monocito/ macrófagos y células epiteliales	Neutrófilos, células epiteliales, ¿células endoteliales?	Quimiotaxina y activador del neutrófilo. Mitógena para algunas líneas de células del melanoma. Suprime la proliferación de precursores hematopoyéticos. Actividad angiógena
GROβ/MIP-2α	CXCR2	Granulocitos activados y monocitos/macrófagos	Neutrófilos y ¿células endoteliales?	Quimiotaxina y activador de neutrófilo. Actividad angiógena.
NAP-2	CXCR2	Plaquetas	Neutrófilos, basófilos	Derivado de proteína básica plaquetaria. Quimiotaxina y activador de neutrófilo.
IP-10	CXCR3	Monocitos/macrófagos, linfocitos T, fibroblastos, células endoteliales, células epiteliales	Linfocitos T activados, linfocitos infiltrantes de tumor, ¿células endoteliales?, ¿células citolíticas?	Proteína inducible por IFNγ que es quimiotaxina para linfocitos T. Suprime la proliferación de precursores hematopoyéticos
MIG	CXCR3	Monocitos/macrófagos, linfocitos T, fibroblastos	Linfocitos T activados, linfocitos infiltrativos de tumor	Proteína inducible por IFNγ que es quimiotaxina para linfocitos T. Suprime la proliferación de precursores hematopoyéticos
SDF-1	CXCR4	Fibroblastos	Linfocitos T, células dendríticas, ¿basófilos?, ¿células endoteliales?	Quimiotaxina de linfocito T de baja potencia y de gran eficacia. Se requiere para el desarrollo de linfocito B. Previene la infección de células CD4+, CXCR4+ por VIH citótropo de linfocito T.
Fractalquina	CX3CR1	Células endoteliales activadas	Células citocidas, linfocitos T, monocitos/macrófagos	Quimiocina de superficie celular/molécula híbrida de mucina que funciona como quimiotaxina, activador leucocítico y molécula de adhesión celular
PF-4	Desconocido	Plaquetas, megacariocitos	Fibroblastos, células endoteliales	Quimiotaxina de fibroblastos. Suprime la proliferación de precursores hematopoyéticos. Inhibe la proliferación de la célula endotelial y la angiogénesis

Nota: IL, interleucina; NK, célula citolítica (asesina natural); T_H1 y T_H2, subgrupos de linfocitos T cooperadores; Ig, inmunoglobulina; CXCR, receptor de quimiocina tipo CXC; B7-1, CD80, B7-2, CD86; PBMC, células mononucleares de sangre periférica (*peripheral blood mononuclear cells*); VCAM, molécula de adherencia de célula vascular; IFN, interferón; MHC, complejo principal de histocompatibilidad; TNF, factor de necrosis tumoral; G-CSF, factor estimulante de colonia de granulocito; GM-CSF, factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos; M-CSF, factor estimulante de colonias de macrófagos (*macrophage colony-stimulating factor*); VIH, virus de la inmunodeficiencia humana; LIF, factor inhibidor de la leucemia (*leukemia inhibitory factor*); OSM, oncoestatina M (*oncostatin M*); SCF, factor de la célula germinativa (*stem cell factor*); TGF, factor transformador de crecimiento; MCP, proteína quimiotáctica de monocito (*monocyte chemotactic protein*); CCR, receptor a quimiocina tipo CC; TARC, quimiocina del timo y de activación regulada (*thymus and activation-regulated chemokine*); MDC, quimiocina derivada de macrófago (*macrophage-derived chemokine*); MIP, proteína inflamatoria de macrófago (*macrophage inflammatory protein*); RANTES, expresada y secretada normalmente por la activación de las células T (*regulated on activation normally T cell expressed and secreted*); LARC, quimiocina hepática y regulada por medio de activación (*liver and activation-regulated chemokine*); EBV, virus de Epstein-Barr; ELC, quimiocina de ligando-11 de Epstein-Barr (*Epstein-Barr 11-ligand chemokine*) (MIP-1β); HSV, virus del herpes simple (*herpes simplex virus*); TCA, proteína de activación por el linfocito T (*T-cell activation protein*); DC-CK, quimiocinas de célula dendrítica (*dendritic cell chemokine*); PARC, quimiocina pulmonar y de activación regulada (*pulmonary and activation-regulated chemokine*); SLC, quimiocina del tejido linfoide secundario (*secondary lymphoid tissue chemokine*); TECK, quimiocina expresada por el timo (*thymus-express chemokine*); GRP, péptido relacionado con el crecimiento (*growth-related peptide*); MGSA, actividad estimulante del crecimiento del melanoma (*melanoma growth-stimulating activity*); NAP, proteína activadora de neutrófilo (*neutrophil-activating protein*); IP-10, proteína 10 inducible por IFN-γ; MIG, monoteína inducida por IFN-γ; SDF, factor derivado de célula del estroma (*stromal cell-derived factor*); PF, factor plaquetario (*platelet factor*).

Fuente: reproducido con autorización de Sundy JS, Patel DD, and Haynes BF; Appendix B, in *Inflammation, Basic Principles and Clinical Correlates,* 3rd ed, J Gallin and R Snyderman (eds). Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 1999.

CUADRO 308-7 FAMILIAS DE QUIMIOCINAS CC, CXC[1], CX[3], C[1] Y XC Y RECEPTORES A QUIMIOCINA[a]

Receptor a quimiocina	Ligandos de quimiocina	Tipos de células	Relación con enfermedades
CCR1	CCL3 (MIP-1α), CCL5 (RANTES), CCL7 (MCP-3), CCL14 (HCC1)	Linfocitos T, monocitos, eosinófilos, basófilos	Artritis reumatoide, esclerosis múltiple
CCR2	CCL2 (MCP-1), CCL8 (MCP-2), CCL7 (MCP-3), CCL13 (MCP-4), CCL16 (HCC4)	Monocitos, células dendríticas (inmaduras), linfocitos T con memoria	Ateroesclerosis, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, resistencia a microorganismos patógenos intracelulares, diabetes mellitus tipo 2
CCR3	CCL11 (eotaxina), CCL13 (eotaxina-2), CCL7 (MCP-3), CCL5 (RANTES), CCL8 (MCP-2), CCL13 (MCP-4)	Eosinófilos, basófilos, mastocitos, T_H2, plaquetas	Asma alérgica y rinitis
CCR4	CCL17 (TARC), CCL22 (MDC)	Linfocitos T (T_H2), células dendríticas (maduras), basófilos, macrófagos, plaquetas	Infección parasitararia, rechazo de injerto, hospedaje de linfocito T en la piel
CCR5	CCL3 (MIP-1α), CCL4 (MIP-1β), CCL5 (RANTES), CCL11 (eotaxina), CCL14 (HCC1), CCL16 (HCC4)	Linfocitos T, monocitos	Correceptor de VIH-1 (cepas citótropas de linfocito T), rechazo de trasplante
CCR6	CCL20 (MIP-3β, LARC)	Linfocitos T (T reguladores y con memoria), linfocitos B, células dendríticas	Inmunidad humoral de la mucosa, asma alérgica, hospedaje de linfocito T intestinal
CCR7	CCL19 (ELC), CCL21 (SLC)	Linfocitos T, células dendríticas (maduras)	Transporte de linfocitos T y células dendríticas a ganglios linfáticos, presentación de antígeno e inmunidad celular
CCR8	CCL1 (1309)	Linfocitos T (T_H2), monocitos, células dendríticas	Migración de célula dendrítica a ganglio linfático, inmunidad celular tipo 2, formación de granuloma
CCR9	CCL25 (TECK)	Linfocitos T, células plasmática IgA+	Hospedaje de linfocitos T y células plasmáticas IgA+ en el intestino, enteropatía inflamatoria
CCR10	CCL27 (CTACK, CCL28, MEC)	Linfocitos T	Hospedaje de linfocito T en intestino y piel
CXCR1	CXCL8 (interleucina 8), CXCL6 (GCP2)	Neutrófilos, monocitos	Neumopatía inflamatoria, neumopatía obstructiva crónica (COPD)
CXCR2	CXCL8, CXCL1 (GROα), CXCL2 (GROβ), CXCL3 (GROγ), CXCL5 (ENA-78), CXCL6	Neutrófilos, monocitos, células endoteliales microvasculares	Neumopatía inflamatoria, COPD, angiógeno para crecimiento de tumor
CXCR3-A	CXCL9 (MIG), CXCL10 (IP-10), CXCL11 (I-TAC)	Células cooperadores tipo 1, mastocitos, células del mesangio	Dermopatía inflamatoria, esclerosis múltiple, rechazo de trasplante
CXCR3-B	CXCL4 (PF4); CXCL9 (MIG), CXCL10 (IP-10), CXCL11 (I-TAC)	Células endoteliales microvasculares, células neoplásicas	Angiopática para crecimiento de tumor
CXCR4	CXCL12 (SDF-1)	Ampliamente expresadas	Correceptor de VIH-1 (citótropo de linfocito T), metástasis tumorales, hematopoyesis
CXCR5	CXCL13 (BCA-1)	Linfocitos B, linfocitos T cooperadores foliculares	Formación de folículos de linfocitos B
CXCR6	CXCL16 (SR-PSOX)	Linfocitos T CD8+, células citolíticas y linfocitos T CD4+ con memoria	Hepatopatía inflamatoria, ateroesclerosis (CXCL16)
CX_3CR1	CX3CL1 (fractalquina)	Macrófagos, células endoteliales, células de músculo liso	Ateroesclerosis
XCR1	XCL1 (linfotactina), XCL2	Linfocitos T, células citolíticas	Artritis reumatoide, nefropatía por IgA, respuesta tumoral

[a] MIP, proteína inflamatoria de macrófago; MCP, proteína quimiotáctica de monocito; HCC, quimiocina de hemofiltrado (*hemofiltrate chemokine*); T_H2, linfocitos T cooperadores tipo 2; TARC, quimiocina del timo y de activación regulada; MDC, quimiocina derivada de macrófago; LARC, quimiocina hepática y regulada por medio de activación; ELC, quimiocina de ligando-11 de Epstein-Barr; SLC, quimiocina del tejido linfoide secundario; TECK, quimiocina expresada por el timo; CTACK, quimiocina cutánea atrayente de linfocito T (*cutaneous T-cell-attracting chemokine*); MEC, quimiocina mamaria enriquecida (*mammary-enriched chemokine*). GCP, proteína quimiotáctica de granulocito (*granulocyte chemotactic protein*); COPD, neumopatía obstructiva crónica (*chronic obstructive pulmonary disease*); GRO, oncogén regulado por el crecimiento (*growth-regulated oncogene*); ENA péptido activador de neutrófilo derivado de célula epitelial (*epithelial-cell-derived neutrophil-activating peptide*); MIG, monocina inducida por interferón gamma; IP-10, proteína 10 inducible por interferón; I-TAC, quimiotaxina alfa de linfocito T inducible por interferón (*interferon-inducible T-cell alpha chemoattractant*); PF, factor plaquetario; SDF, factor derivado de célula del estroma; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana; BCA-1, quimiotaxina 1 de linfocito B (*B-cell chemoattractant 1*); SR-PSOX, receptor de depurador para lípidos oxidados que contienen fosfatidilserina (*scavenger receptor for phosphatidylserine-containing oxidized lipids*).
Fuente: de Charo y Ramsohoff, 2006, con autorización.

Funcionalmente, las células NK comparten algunas características con los monocitos-macrófagos y con los neutrófilos: median la citotoxicosis celular dependiente de anticuerpos (*antibody-dependent cellular cytotoxicity*, ADCC) y la actividad citolítica (o actividad NK). La ADCC es la unión de una célula diana opsonizada (recubierta de anticuerpos) a una célula efectora portadora de un receptor del Fc por medio de la región Fc del anticuerpo, lo que da lugar a la lisis de la célula diana por la célula efectora. La actividad celular citolítica es la destrucción no inmunitaria (es decir, sin contacto previo de la célula efectora con la célula diana), sin restricción por MHC y no mediada por anticuerpos de las células diana, por lo común células malignas, células extrañas trasplantadas o células infectadas por virus. Por consiguiente, la actividad de la célula NK es importante en la vigilancia y destrucción de células anfitrionas malignas e infectadas por virus. Se ha observado también una menor capacidad de respuesta de las células NK en los pacientes con el *síndrome de Chédiak-Higashi*, una enfermedad autosómica recesiva vinculada a la fusión de los gránulos citoplásmicos y con una desgranulación defectuosa de los lisosomas en los neutrófilos.

La capacidad de las células NK para destruir células diana guarda una relación inversa con la expresión en las células diana de moléculas del MHC de clase I. Así, las células NK destruyen las células diana con niveles bajos o negativos de expresión de MHC de clase I y se les impide que destruyan células diana con niveles altos de expresión de MHC de clase I. Las células NK tienen receptores del tipo de inmunoglobulina citolítica (*killer immunoglobulin-like receptor,* KIR) de superficie, inhibidores que se unen a las moléculas clásicas de MHC de clase I en una forma polimórfica e inhiben la destrucción de las células positivas para antígeno leucocítico humano (*human leukocyte antigen,* HLA) por la célula citolítica. La inactivación de la célula NK por los KIR es un mecanismo central para prevenir la lesión a las células anfitrionas normales. Sin embargo, para eliminar las células malignas y las infectadas por virus, las células NK también requieren activación mediante reconocimiento de las moléculas de activación citolítica en la superficie de las células diana **(fig. 308-4)**. Existen tres moléculas en las células citolíticas (NKp46, NKp30 y NKp44) que se denominan en forma colectiva *receptores de la citotoxicidad natural* (*natural cytotoxicity receptors*, NCR) y median la activación de la célula citolítica contra las células diana; aún se desconocen los ligandos a los cuales se unen en las células diana. Además, dos correceptores en las células citolíticas, 2B4 y NTB-A, sirven como activadores o inhibidores de estas células, lo que depende del ligando y de las vías de señalación que se activen. En consecuencia, el señalamiento de la célula NK consiste en una serie muy coordinada de códigos inhibidores y activadores que se coordinan para todas las células citolíticas, de manera que no respondan a células propias no infectadas y no malignas, pero que se activan para atacar células malignas e infectadas con virus. Información reciente sugiere que las células citolíticas, aunque no poseen genes de redisposición para reconocimiento inmunitario, pueden mediar respuestas de memoria a determinadas reacciones inmunitarias como la hipersensibilidad por contacto.

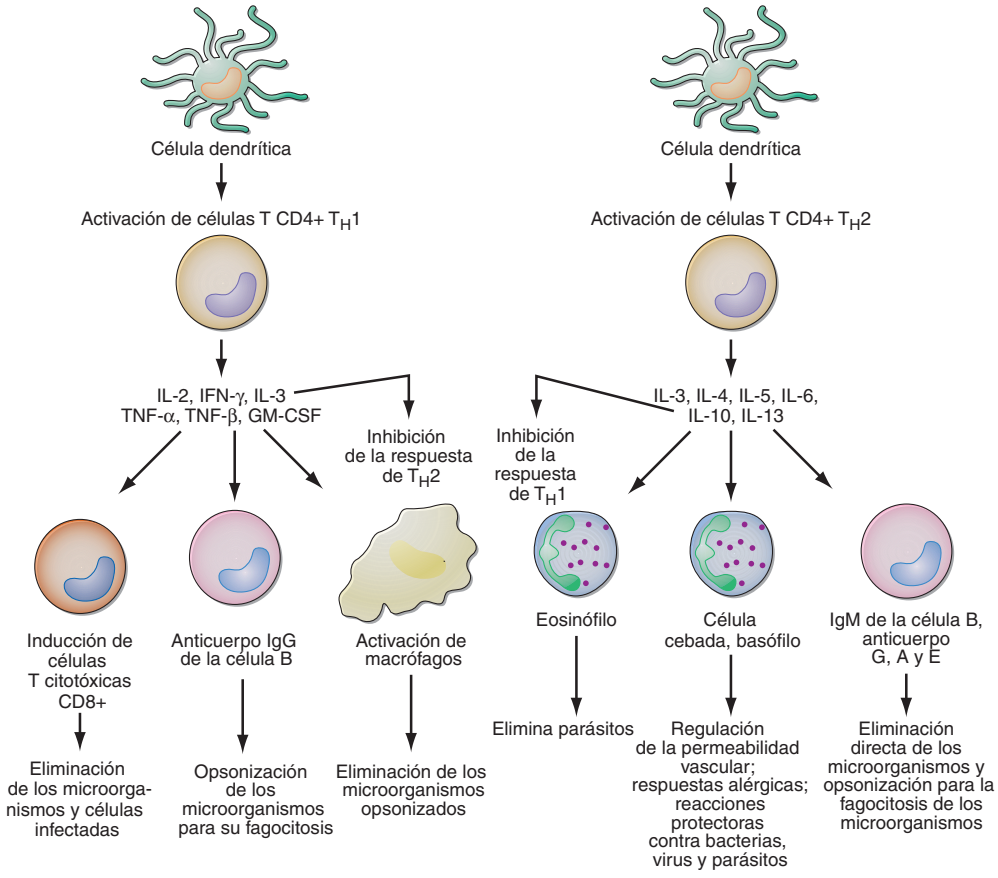

FIGURA 308-3. Las células T1 colaboradoras CD4+ (T_H1) y T_H2 secretan grupos distintos, pero superpuestos de citocinas. Las células T_H1 CD4+ a menudo se activan en las reacciones inmunitarias e inflamatorias contra bacterias o virus intracelulares, mientras que las células T_H2 CD4+ suelen activarse cuando se producen ciertos tipos de anticuerpos contra parásitos y bacterias encapsuladas extracelulares; también se activan en los procesos alérgicos. GM-CSF, factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos; IFN, interferón; IL, interleucina; TNF, factor de necrosis tumoral. [*Adaptada de S Romagnani: CD4 effector cells, en J Gallin, R Snyderman (eds): Inflammation: Basic Principles and Clinical Correlates, 3d ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 1999; con autorización.*]

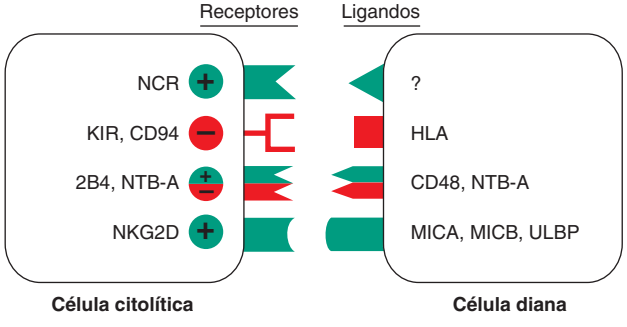

FIGURA 308-4. Receptores y ligandos que intervienen en la citotoxicidad mediada por la célula citolítica. La activación de la célula citolítica (NK) es el resultado final de la participación de una serie de receptores que tienen funciones opuestas. Se muestra un modelo simplificado de los receptores de superficie y sus ligandos que intervienen en la activación de la célula citolítica (*verde*) o en su inactivación (*rojo*). Los KIRS son receptores citocidas semejantes a la inmunoglobulina (*killer immunoglobulin-like receptors*). Cuando no hay señales inhibidoras, la activación de la unión del receptor a la célula citolítica con moléculas en la célula diana, activa a la célula citolítica y dirige la lisis de la célula. Este fenómeno ocurre en células de MHC de clase I con HLA defectuoso, como las células tumorales o las infectadas por virus. En el caso de células normales que expresan MHC de la clase I, la interacción entre los receptores inhibidores y MHC de clase I libera señales que superan la detonación de la célula citolítica y, por tanto, evitan la lisis de la célula diana. Si bien aún no se han identificado los ligandos de receptores citotóxicos naturales (*natural cytotoxic receptor*, NCR) celulares, los ligandos para NG2D están representados por MICA, MICB y ULBP inducibles por estrés. El ligando para 2B4 es CD48, el cual es expresado por células hematopoyéticas, en tanto que el ligando para NTB-A se encuentra en las células diana. Los símbolos + y – denotan señales activadoras o inhibidoras, respectivamente. (*Reproducida de Moretta A. et al. Nature Immunol., vol. 3, 2002; con autorización.*)

Algunas células citolíticas expresan CD3 y se denominan *células NK/T*. Las células NK/T también expresan formas oligoclonales de TCR para antígeno que pueden reconocer moléculas de lípido de bacterias intracelulares cuando se presentan en el contexto de las moléculas CD1 en las células presentadoras de antígenos (APC). Este modo de reconocimiento de bacterias intracelulares como *Listeria monocytogenes* y *M. tuberculosis* por los linfocitos T citocidas desencadena la activación de las células dendríticas y se considera que es un mecanismo de defensa importante contra estos microorganismos.

Neutrófilos, eosinófilos y basófilos. Los granulocitos están presentes en casi todas las formas de inflamación y son amplificadores y efectores de las respuestas inmunitarias innatas (fig. 308-3). La acumulación y activación incontroladas de estas células pueden lesionar los tejidos del hospedador, como sucede en la *vasculitis necrosante diseminada* mediada por neutrófilos y eosinófilos. Los granulocitos derivan de las células madre de la médula ósea. Cada tipo de granulocito (neutrófilo, eosinófilo o basófilo) deriva de una subclase diferente de célula progenitora que prolifera por la acción de los factores estimuladores de colonias (cuadro 308-6). Durante la maduración final de los granulocitos se observa la aparición de las características morfológicas nucleares con especificidad de clase y de los gránulos citoplásmicos, que permiten la identificación histológica del tipo de granulocito.

Los neutrófilos expresan receptores del Fc para la IgG (CD16) y para componentes activados del complemento (C3b o CD35). Debido a la interacción de los neutrófilos con bacterias opsonizadas o inmunocomplejos, se liberan los gránulos azurófilos (que contienen mieloperoxidasa, lisozima, elastasa y otras enzimas) y los gránulos específicos (que contienen lactoferrina, lisozima, colagenasa y otras enzimas) y se generan radicales superóxido (O_2^-) microbicidas en la superficie del neutrófilo. La generación de superóxidos produce inflamación por lesión directa de los tejidos y por la alteración de macromoléculas como la colágena y el ácido desoxirribonucleico.

CUADRO 308-8 PRINCIPALES FAMILIAS ESTRUCTURALES DE CITOCINAS

Cuatro interleucinas de la familia del haz helicoidal alfa	Subfamilia de la interleucina 2 (IL-2): Interleucinas: IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-9, IL-11, IL-12, IL-13, IL-15, IL-21, IL-23 No llamadas interleucinas: factor estimulador de colonia 1 (CSF-1), factor estimulador de colonia de granulocito-macrófago (CSF-2), ligando de Flt-3, eritropoyetina (EPO), trombopoyetina (THPO), factor inhibidor leucocítico (LIF) No interleucinas: hormona de crecimiento (GH1), prolactina (PRL), leptina (LEP), cardiotropina (CTF1), factor neurotrófico ciliar (CNTF), factor 1 semejante a receptor de citocina (CLC o CLF) Subfamilia del interferón (IFN): IFN-β, IFN-α Subfamilia de las IL-10: IL-10, IL-19, IL-20, IL-22, IL-24 e IL-26
Familia de las IL-1	IL-1α, (IL1A), IL-1β (IL1B), IL-18 (IL18) y parálogas, IL-17A, IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E, IL-17F
Quimiocinas	IL-8, MCP-1, MCP-2, MCP-3, MCP-4, eotaxina, TARC, LARC/MIP-3α, MDC, MIP-1α, MIP-1β, RANTES, MIP-3β, I-309, SLC, PARC, TECK, GROα, GROβ, NAP-2, IP-19, MIG, SDF-1, PF4

Nota: GRO, péptido relacionado con el crecimiento (*growth*); IL interleucina; IP, proteína inducible por INF-γ; LARC, quimiocina hepática y regulada por medio de activación; MCP, proteína quimiotáctica de monocito; MDC, quimiocina derivada de macrófago; MIG, monoteína inducida por IFN-γ; MIP, proteína inflamatoria de macrófago; NAP, proteína activadora de neutrófilo; PARC, quimiocina pulmonar y de activación regulada; PF4, factor plaquetario; RANTES, expresada y secretada normalmente por la activación de las células T; SDF, factor derivado de célula del estroma; SLC, quimiocina del tejido linfoide secundario; THPO, trombopoyetina (*thrombopoietin*); LIF, factor inhibidor de leucocitos (*leukocyte inhibitory factor*); GH, hormona de crecimiento (*growth hormone*); CNTF, factor neurotrófico ciliar (*ciliary neurotrophic factor*); CLF, factor 1 semejante a receptor de citocina (*cytokine receptor-like factor 1*).
Fuente: adaptado con autorización de JW Schrader, Trends Immunology 23:573, 2002.

CUADRO 308-9 FAMILIAS DE CITOCINAS AGRUPADAS POR SIMILITUD ESTRUCTURAL

Hematopoyetinas	IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-9, IL-11, IL-12, IL-15, IL-16, IL-17, IL-21, IL-23, EPO, LIF, GM-CSF, G-CSF, OSM, CNTF, GH y TPO
	TNF-α, LT-α, LT-β, CD40L, CD30L, CD27L, 4-1BBL, OX40, OPG y FasL
IL-1	IL-1α, IL-1β, IL-1ra, IL-18, bFGF, aFGF y ECGF
PDGF	PDGF A, PDGF B y M-CSF
TGF-β	TGF-β y BMP (1, 2, 4, etc)
Quimiocinas C-X-C	IL-8, Gro-α/β/γ, NAP-2, ENA78, GCP-2, PF4, CTAP-3, Mig e IP-10
Quimiocinas C-C	MCP-1, MCP-2, MCP-3, MIP-1α, MIP-1β, RANTES

Nota: aFGF, factor de crecimiento de fibroblasto acídico (*acidic fibroblast growth factor*); 4-1 BBL, ligando 401 BB; bFGF, factor de crecimiento de fibroblasto básico (*basic fibroblast growth factor*); BMP, proteínas morfogenéticas de la médula ósea (*bone marrow morphogenetic proteins*); C-C, cisteína-cisteína; CD, conglomerado de diferenciación; CNTF, factor neurotrófico ciliar; CTAP, péptido activador de tejido conjuntivo (*connective tissue activating peptide*); C-X-C, cisteína-X-cisteína; ECGF, factor de crecimiento de la célula endotelial (*endothelial cell growth factor*); EPO, eritropoyetina; FasL, ligando Fas; GCP-2, proteína quimiotáctica de granulocito 2; G-CSF, factor estimulante de colonia de granulocito; GH, hormona de crecimiento; GM-CSF, factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos; Gro, productos génicos relacionados con el crecimiento (*growth*); IL, interleucina; IP, proteína inducible por interferón gamma; LIF, factor inhibidor de la leucemia; LT, linfotoxina; MCP, proteína quimiotáctica de monocito; M-CSF, factor estimulante de colonias de macrófagos; Mig, monocina inducida por interferón gamma; MIP, proteína inflamatoria de macrófago; NAP-2, proteína activadora de neutrófilo 2; OPG, osteoprotegerina; OSM, oncoestatina M; PDGF, factor de crecimiento derivado de plaquetas; PF, factor plaquetario; RANTES, expresada y secretada normalmente por la activación de las células T; TGF, factor transformador de crecimiento; TNF, factor de necrosis tumoral; TPO, tiroperoxidasa.

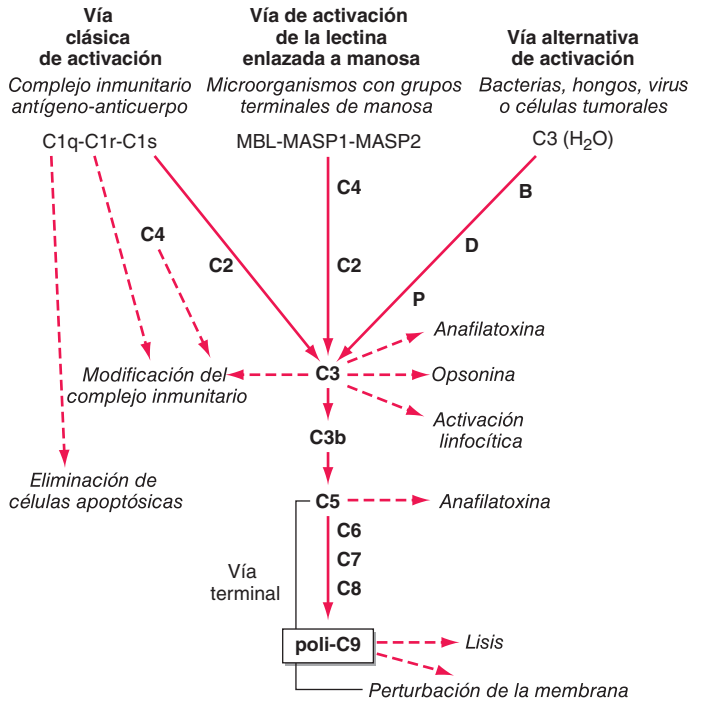

FIGURA 308-5. Las cuatro vías y los mecanismos efectores del sistema del complemento. Las *flechas punteadas* indican las funciones de los componentes de la vía. (*De BJ Morley, MJ Walport: The Complement Facts Books. London, Academic Press, Chap 2, 2000; con autorización.*)

Los eosinófilos expresan receptores del Fc para la IgG (CD32) y son potentes células efectoras citotóxicas para varios organismos parasitarios. En la infección helmíntica por *Nippostrongylus brasiliensis*, los eosinófilos constituyen las células efectoras citotóxicas principales para eliminar a los parásitos. Uno de los elementos primordiales para la regulación de la citotoxicosis de los eosinófilos contra *N. brasiliensis* es la célula T colaboradora específica para el antígeno y productora de IL-4, que ofrece un ejemplo de regulación de las respuestas inmunitarias innatas por medio de las células T específicas para los antígenos de la inmunidad adaptativa. El contenido intracitoplásmico de los eosinófilos, como la proteína mayor básica, la proteína catiónica del eosinófilo y la neurotoxina derivada del eosinófilo, son capaces de lesionar directamente los tejidos y pueden ser causa, en parte, de la disfunción orgánica de los *síndromes hipereosinófilos* (cap. 61). Dado que el gránulo del eosinófilo contiene enzimas de tipo antiinflamatorio (histaminasa, arilsulfatasa, fosfolipasa D), los eosinófilos pueden atenuar o interrumpir reacciones inflamatorias activas en la homeostasia normal de la inflamación.

Los basófilos y las células cebadas de los tejidos son potentes reservorios de citocinas como IL-4 y pueden responder a bacterias y virus con producción de citocina antipatógena a través de múltiples TLR que se expresan en su superficie. Las células plasmáticas y los basófilos también median la inmunidad a través de la fijación de anticuerpos antipatógenos. El anterior es un mecanismo de defensa del hospedador muy importante contra las enfermedades parasitarias. Los basófilos expresan receptores de superficie de gran afinidad para IgE (FcRI) y, al vincularse en forma cruzada con IgE unida al basófilo mediante el antígeno, pueden liberar histamina, factor quimiotáctico de la anafilaxis del eosinófilo y proteasa neutral (todos los mediadores de las reacciones de hipersensibilidad inmediata alérgica [anafilaxia]) **(cuadro 308-10)**. Además, los basófilos expresan receptores de superficie para los componentes del complemento activado (C3A, C5a), a través de los cuales puede efectuarse directamente la liberación de mediadores. Por consiguiente, los basófilos, al igual que la mayoría de las células del sistema inmunitario, pueden activarse para ayudar a la defensa del hospedador contra los microorganismos patógenos, o pueden activarse para la liberación de mediación y causar respuestas patógenas en enfermedades alérgicas e inflamatorias. **En el capítulo 311 se describen con más detalles las células cebadas de los tejidos.**

CUADRO 308-10 EJEMPLOS DE MEDIADORES LIBERADOS POR LOS MASTOCITOS Y LOS BASÓFILOS HUMANOS

Mediador	Acciones
Histamina	Contracción del músculo liso, aumento de la permeabilidad vascular
Sustancia de reacción lenta de la anafilaxis (SRSA) (leucotrienos C4, D4, E4)	Contracción del músculo liso
Factor quimiotáctico de eosinófilos de la anafilaxis (ECF-A)	Atracción quimiotáctica de eosinófilos
Factor activador de plaquetas	Activa a las plaquetas para secretar serotonina y otros mediadores; contracción del músculo liso; induce permeabilidad vascular
Factor quimiotáctico de neutrófilos (NCF)	Atracción quimiotáctica de neutrófilos
Actividad leucotáxica (leucotrieno B4)	Atracción quimiotáctica de neutrófilos
Heparina	Anticoagulante
Calicreína del basófilo de la anafilaxis (BK-A)	Degrada el cininógeno para formar bradicinina

Abreviaturas: SRSA, sustancia de reacción lenta de la anafilaxis *(slow-reacting substance of anaphylaxis);* ECF-A, factor quimiotáctico de eosinófilos de la anafilaxis *(eosinophil chemotactic factor of anaphylaxis);* NCF, factor quimiotáctico de neutrófilos *(neutrophil chemotactic factor);* BK-A, calicreína del basófilo de la anafilaxis *(basophil kallikrein of anaphylaxis).*

El sistema del complemento. El sistema del complemento, un importante componente soluble del sistema inmunitario innato, está compuesto por una serie de enzimas plasmáticas, proteínas reguladoras y proteínas que se activan en forma de cascada, que dan lugar a la lisis celular. El sistema del complemento tiene cuatro vías: la vía clásica de activación, que es estimulada por complejos inmunitarios antígeno-anticuerpo, la vía de activación de la lectina fijadora de manosa (MBL) (colectina sérica; cuadro 308-3) estimulada por los microorganismos con grupos terminales de manosa, la vía alterna de activación, que es estimulada por microorganismos o células tumorales, y la vía terminal, que es común para las tres primeras vías y origina el complejo de ataque de la membrana que lisa a las células **(fig. 308-5)**. Las enzimas del sistema del complemento son proteasas de serina.

La activación de la vía clásica del complemento por medio de complejos inmunitarios que se unen a C1q enlaza a los sistemas innato y adaptativo a través del anticuerpo específico en el complejo inmunitario. Esta vía alterna de activación del complemento es independiente de los anticuerpos y es activada por la unión directa de C3 con el microorganismo y con "lo propio alterado", como las células tumorales. En la inflamación del glomérulo renal, llamada *nefropatía por IgA*, la IgA activa a la vía alterna del complemento lesionando al glomérulo y dañando la función renal. La activación de la vía clásica del complemento a través de C1, C4 y C2 y la activación de la vía alterna por medio de los factores D, C3 y factor B induce la segmentación y activación de C3, fragmentos de activación de C3, cuando se unen a la superficie destinataria, como es la de bacterias y otros antígenos extraños. Estos elementos son indispensables para la opsonización (revestimiento por medio del anticuerpo y el complemento) en preparación para la fagocitosis. La vía MBL sustituye a las proteasas de serina relacionadas con MBL (*MBL-associated serine proteases*,

MASP) 1 y 2 por C1q, C1r y C1s para activar a C4. La vía de MBL se activa por la presencia de manosa en la superficie de las bacterias y virus.

Las tres vías para la activación del complemento convergen en la vía terminal común. La segmentación de C3 por cada vía induce la activación de C5, C6, C7, C8 y C9, originando el complejo de ataque de la membrana que se inserta en la membrana de las células o bacterias destinatarias, para lisarlas.

Por tanto, la activación del complemento constituye un componente crítico de la inmunidad innata, para responder a las infecciones microbianas. En la figura 308-5 se muestran las consecuencias funcionales de la activación del complemento por medio de estas tres vías inductoras y la vía terminal. En general, los productos de la división de los componentes del complemento facilitan la eliminación de microbios y células dañadas (C1q, C4, C3), impulsa la activación y la intensidad de la inflamación (anafilatoxinas, C3a, C5a) y promueve la lisis de los microorganismos o células opsonizadas (complejo de ataque a la membrana).

CITOCINAS

Las citocinas son proteínas solubles producidas por muy diversos tipos celulares hematopoyéticos y no hematopoyéticos (cuadros 308-6 a 308-9). Su importancia es crucial para las respuestas inmunitarias innata y adaptativa que se desarrollen con normalidad, y su expresión puede alterarse en gran parte de las enfermedades inmunitarias, inflamatorias e infecciosas.

Las citocinas participan en la regulación del crecimiento y el desarrollo, así como en la activación de las células del sistema inmunitario y en la mediación de la reacción inflamatoria. En general, las citocinas se caracterizan por una considerable redundancia, en el sentido de que diferentes citocinas comparten idénticas funciones. Además, muchas citocinas son pleiotrópicas, es decir, son capaces de actuar sobre muy diversos tipos de células. Este pleiotropismo deriva de la expresión en múltiples tipos celulares de receptores para la misma citocina (véase más adelante en este capítulo), lo que origina la formación de "redes de citocinas". La acción de las citocinas puede ser: 1) autocrina, cuando la célula diana es la misma célula que secreta la citocina, 2) paracrina, cuando la célula diana se localiza en las proximidades y 3) endocrina, cuando la citocina se secreta en la circulación y actúa en un lugar distante de su fuente.

Las citocinas han sido designadas según los supuestos objetivos o funciones. Las citocinas cuyo supuesto objetivo principal son los leucocitos se denominan interleucinas (IL-1, -2, -3, etc.). Muchas de las citocinas que originalmente se describieron con determinada función han conservado esos nombres (factor estimulante de colonias de granulocitos [*granulocyte colony-stimulating factor*, G-CSF], etc.). Las citocinas pertenecen en general a tres familias estructurales principales: la familia de la hemopoyetina; las familias del factor de necrosis tumoral (TNF), IL-1, factor de crecimiento derivado de plaquetas (*platelet-derived growth factor,* PDGF) y factor transformador de crecimiento (*transforming growth factor,* TGF) beta; y las familias de las quimiocinas CXC y c-c (cuadro 308-8). Las quimiocinas son citocinas que regulan el movimiento y el tránsito celular; ejercen su acción a través de receptores acoplados a proteína G y tienen una estructura tridimensional distintiva. La IL-8 es la única quimiocina que anteriormente se denominaba interleucina (cuadro 308-6).

En general, las citocinas ejercen sus efectos influyendo en la activación de los genes que originan la activación, el crecimiento y la diferenciación celular, así como la expresión de moléculas de superficie de células funcionales y la función de las células efectoras. En este sentido, las citocinas pueden tener efectos espectaculares sobre la regulación de las respuestas inmunitarias y la patogenia de diversas enfermedades. De hecho, las células T se han clasificado en función del modelo de citocinas que secretan, y que producen una respuesta inmunitaria humoral (linfocitos T colaboradores tipo 2 [*helper T type 2*, T_H2]) o una respuesta inmunitaria mediada por células (T_H1) (fig. 308-3).

Los *receptores de citocinas* pueden agruparse en cinco familias generales, en función de las similitudes en sus secuencias de aminoácidos extracelulares y en sus dominios estructurales conservados. La *superfamilia de las inmunoglobulinas* (Ig) representa un gran número de proteínas de superficie celular, así como de proteínas secretadas. Los receptores de IL-1 (tipo 1, tipo 2) constituyen ejemplos de receptores de citocinas con dominios de Ig extracelulares.

La característica esencial de la familia de los *receptores de tipo 1 del factor de crecimiento hematopoyético* es que las regiones extracelulares de cada receptor contienen dos secuencias conservadas. Una de ellas, situada en el extremo N terminal, es rica en residuos de cisteína. La otra se localiza en el extremo C-terminal, proximal a la región transmembranosa, y comprende cinco residuos de aminoácidos, triptófano-serina-X-triptófano-serina (WSXWS). Esta familia puede agruparse, además, en función del número de subunidades de receptores que poseen y de la utilización de las subunidades compartidas. Diversos receptores de citocinas, por ejemplo los de IL-6, IL-11, IL-12 y el factor inhibidor de la leucemia, se encuentran emparejados con gp130. Además, los receptores de IL-3, IL-5 y factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (*granulocyte-macrophage colony-stimulating factor,* GM-CSF) comparten una subunidad común de 150 kDa. La cadena gamma (γ_c) del receptor de IL-2 es común a los receptores de IL-2, IL-4, IL-7, IL-9 e IL-15. Por consiguiente, del receptor específico de citocinas depende la unión específica de ligando, mientras que subunidades del tipo de gp130, la subunidad de 150 kDa y la subunidad γ_c son importantes para la transducción de la señal. El gen de γ_c se localiza en el cromosoma X y las mutaciones en la proteína γ_c dan lugar a la forma del *síndrome de inmunodeficiencia combinada grave ligada al cromosoma X* (*X-linked form of severe combined immune deficiency syndrome*, X-SCID) (cap. 310).

Los miembros de la *familia de receptores (tipo II) del interferón* son los receptores de IFN-γ y de IFN-β, que comparten un dominio de unión similar de 210 aminoácidos con pares de cisteína conservados tanto en el extremo amino como en el extremo carboxilo. Los miembros de la *familia de receptores (tipo III) del TNF* comparten un dominio de unión común compuesto de regiones repetidas ricas en cisteína. Son miembros de esta familia los receptores p55 y p75 del TNF (TNFR1 y TNFR2, respectivamente); el antígeno CD40, que es un importante marcador de superficie de las células B implicado en el cambio de isotipos de inmunoglobulinas; fas/Apo-1, cuya activación estimula la apoptosis (muerte celular programada); CD27 y CD30, que se encuentran en las células B y T activadas; y el receptor del factor de crecimiento nervioso.

La secuencia común de la *familia de siete hélices transmembranosas* se encontró originalmente en los receptores que están ligados a las proteínas de unión a trifosfato de guanosina (*guanosine triphosphate*, GTP). Esta familia se compone de receptores de quimiocinas (cuadro 308-7), receptores adrenérgicos beta y rodopsina retiniana. Cabe destacar que se ha comprobado que dos de los miembros de la familia de los receptores de las quimiocinas, el de tipo 4 de quimiocinas CXC (CXCR4) y el de tipo 5 de quimiocinas beta (CCR5), actúan como los dos correceptores principales de la unión y entrada del VIH en las células hospedadoras que expresan CD4 (cap. 182).

Se han realizado importantes adelantos en la definición de las vías de señalización mediante las cuales las citocinas ejercen sus efectos en el interior de las células. La familia Janus de cinasas de proteintirosina (*Janus kinases*, JAK) constituye un elemento crucial de la señalización mediante los receptores de hematopoyetina. Cuatro cinasas JAK, las JAK1, JAK2, JAK3 y Tyk2, se unen de manera preferente a las diferentes subunidades del receptor. La unión de la citocina a su receptor coloca las subunidades en aposición y permite que dos JAK se transfosforilen y se activen mutuamente. A continuación, las JAK fosforilan los residuos de tirosina del receptor y permiten que las moléculas de señalización se unan al receptor, donde dichas moléculas pueden a su vez ser fosforiladas. Las moléculas de señalización se pueden unir al receptor debido a que tienen dominios (SH2, o dominios de homología src 2) que son capaces de unirse a los residuos de tirosina fosforilados. Existen diversas e importantes moléculas de señalización que se unen al receptor, como la molécula SHC de adaptación, que puede acoplar el receptor a la activación de la vía de la proteincinasa activada por mitógenos. Además, una clase de sustratos de las JAK de gran importancia la constituye la familia de factores de transcripción, constituida por los transductores de señal y activadores de la transcripción (*signal transducers and activators of transcription*, STAT). Los STAT tienen dominios SH2 que les permiten unirse a los receptores fosforilados, donde a continuación son fosforilados por las JAK. Al parecer, las diferentes STAT presentan especificidad para diferentes subunidades de receptor. A continuación, los STAT se disocian del receptor y se translocan al núcleo, se unen a secuencias de DNA que ellos reconocen, y regulan la expresión de los genes. Los STAT se unen de modo preferente a secuencias de DNA que son ligeramente diferentes entre sí, y de esta forma tal vez controlan la transcripción de genes específicos. La importancia de esta vía afecta en particular al desarrollo linfoide. Las mutaciones de la propia JAK3 producen también un trastorno idéntico a la X-SCID; sin embargo, dado que la JAK3 se localiza en el cromosoma 19 y no en el cromosoma X, la deficiencia de JAK3 afecta a niños de ambos sexos (cap. 310).

SISTEMA INMUNITARIO ADAPTATIVO

El sistema inmunitario adaptativo se caracteriza por respuestas específicas para cada antígeno contra los antígenos o microorganismos patógenos extraños. Una característica importante de este tipo de inmunidad es que después del contacto inicial con el antígeno (*sensibilización inmunitaria*) el siguiente contacto con el mismo antígeno origina una respuesta inmunitaria más rápida e intensa (*memoria inmunitaria*). El sistema inmunitario adaptador cons-

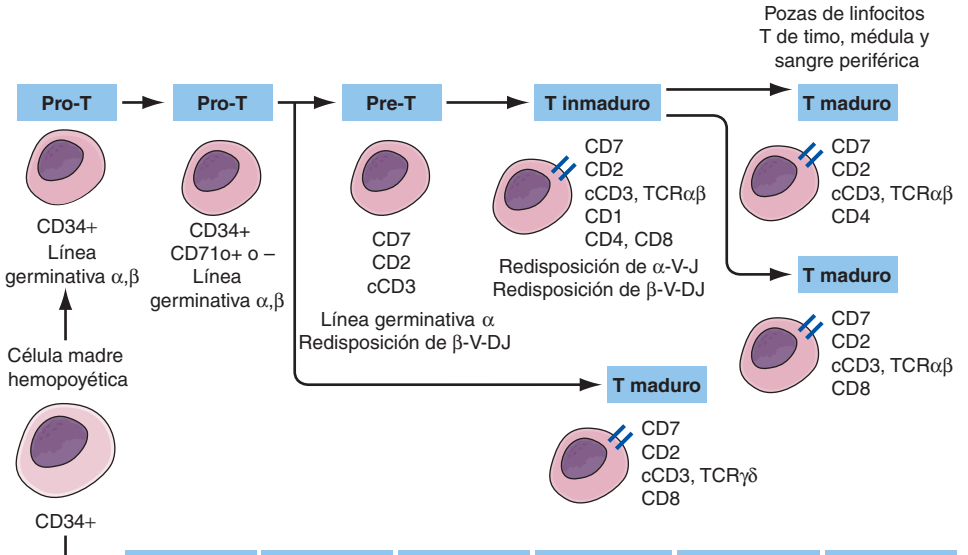

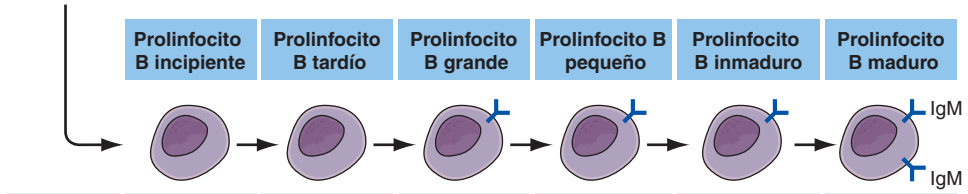

Genes para cadena alta	Redisposición DJ	Redisposición VDJ	Redisposición VDJ	Redisposición VDJ	Redisposición VDJ	Redisposición VDJ
Genes para cadena baja	Línea germinativa	Línea germinativa	Línea germinativa	Redisposición VDJ	Redisposición VDJ	Redisposición VDJ
Ig de superficie	Ausente	Ausente	Microcadena H en la superficie como parte de receptor pre−β	Microcadena H en el citoplasma y en la superficie	IgM expresada en la superficie celular	IgD e IgM generada a partir de transcriptos de cadena H empalmados en forma alternativa
Proteínas marcadoras de superficie	CD34 CD10 CD19 CD38	CD10 CD19 CD20 CD38 CD40	CD19 CD20 CD38 CD40	CD19 CD20 CD38 CD40	CD19 CD20 CD40	CD19 CD20 CD21 CD40

FIGURA 308-6. Etapas de desarrollo de los linfocitos T y B. Se muestran de manera esquemática los elementos del receptor antigénico de los linfocitos T y B en desarrollo. La clasificación en diversas etapas del desarrollo del linfocito B se define principalmente por la redisposición de los genes para la cadena pesada (*heavy*, H) y ligera (L) de la inmunoglobulina (Ig) y por la ausencia o presencia de marcadores de superficie específicos. [*Adaptado de CA Janeway et al, (eds): Immunobiology. The Immune Systemic Health and Disease, 4th ed, New York, Garland, 1999; con autorización.*] La clasificación de las etapas de desarrollo del linfocito T se define principalmente por la expresión de proteína marcadora en la superficie celular (sCD3, expresión de CD3 de superficie; cCD3, expresión de CD3 citoplásmica; TCR, receptor de células T).

ta de dos ramas, la inmunidad celular y la inmunidad humoral. Los efectores principales de la inmunidad celular son los linfocitos T, mientras que los de la inmunidad humoral son los linfocitos B. Los linfocitos T y los linfocitos B proceden de una célula madre común (fig. 308-6).

La proporción y la distribución de las células inmunocompetentes en los diferentes tejidos reflejan el tránsito celular, los esquemas de migración a lugares preferentes (*homing*) y las capacidades funcionales. La médula ósea es el lugar principal de maduración de las células B, los monocitos-macrófagos y los granulocitos y contiene células madre pluripotentes que, bajo la influencia de diversos factores estimuladores de colonias, son capaces de originar todos los tipos de células hematopoyéticas. Los precursores de las células T también se originan de las células madre hematopoyéticas y migran al timo para completar su maduración. Los linfocitos T, los linfocitos B, los monocitos y las células dendríticas y de Langerhans maduros penetran en la circulación y migran a los órganos linfoides periféricos (ganglios linfáticos, bazo) y tejido linfoide vinculado a la superficie de mucosas (intestino, sistema genitourinario y vías respiratorias), así como a la piel y las mucosas, en espera de ser activados por un antígeno extraño.

Células T. La reserva de las células T efectoras se establece en el timo en las fases iniciales de la vida y se mantiene a lo largo de ella mediante la producción de células T nuevas en el timo y la expansión dirigida por antígenos de células T periféricas vírgenes a células T "de memoria" que residen en los órganos linfoides periféricos. El timo exporta al día cerca de 2% del total de timocitos durante toda la vida y el número total de estos timocitos disminuye cerca de 3% cada año durante los primeros cuatro decenios de la vida.

Los linfocitos T maduros constituyen 70 a 80% de los linfocitos normales presentes en la sangre periférica (tan sólo 2% de los linfocitos del organismo se encuentran en sangre periférica), 90% de los linfocitos del conducto torácico, 30 a 40% de las células de los ganglios linfáticos y 20 a 30% de las células linfoides del bazo. En los ganglios linfáticos, las células T ocupan las regiones paracorticales profundas alrededor de los centros germinales de las células B y en el bazo se encuentran en las zonas periarteriolares de la pulpa blanca (cap. 60). Las células T son los efectores básicos de la inmunidad celular, con subgrupos de células T que maduran a células T citotóxicas CD8+ capaces de lisar las células extrañas o infectadas por virus (células T efectoras efímeras). Dos grupos de células T con memoria prolongada son desencadenados por las infecciones: los linfocitos T de memoria efectora y de memoria central. Los linfocitos T de memoria efectora residen en órganos no linfoides y responden con rapidez a infecciones patógenas repetidas con la producción de citocinas y funciones citotóxicas para destruir a las células infectadas con virus. Los linfocitos T con memoria central residen en órganos linfoides donde restituyen a los linfocitos T con memoria prolongada, breve y efectora según se requiera.

En general, las células T CD4+ son también las células reguladoras básicas de la función de los linfocitos T y B, y de los monocitos, mediante la producción de citocinas y el contacto celular directo (fig. 308-2). Además, las células T regulan la maduración de las células eritroides en la médula ósea, y mediante el contacto celular (ligando de CD40) desempeñan una función destacada en la activación de las células B y en la inducción del cambio de isotipo de inmunoglobulina.

Las células T humanas expresan proteínas de superficie celular que marcan los estadios de maduración de las células T en el timo o que identifican subpoblaciones funcionales específicas de células T maduras. Muchas de estas moléculas median o participan en importantes funciones de las células T (cuadro 308-1; fig. 308-6).

Los primeros precursores de las células T identificables en la médula ósea son las células pro-T CD34+ (es decir, células en las que los genes de TCR no están reordenados ni se expresan). En el timo, los precursores de las células T CD34+ comienzan la síntesis citoplásmica (c) de los componentes del complejo CD3 de moléculas vinculadas al TCR (fig. 308-6). Dentro de los precursores de las células T, el reordenamiento del gen del TCR da lugar a dos líneas de células T, que expresan cadenas TCRαβ o bien cadenas TCRγδ. Las células T que expresan las cadenas TCRαβ comprenden la mayoría de las células T periféricas de la sangre, los ganglios linfáticos y el bazo, para al final diferenciarse en células CD4+ o en células CD8+. Las células que expresan las cadenas TCRγδ circulan en minoría por la sangre; aunque poco conocidas, se les adscriben funciones de vigilancia inmunitaria en las superficies epiteliales y de defensa celular contra micobacterias y otras bacterias intracelulares a través del reconocimiento de lípidos bacterianos.

En el timo, el reconocimiento de péptidos propios sobre las células epiteliales, los macrófagos y las células dendríticas desempeña una función importante en la configuración del repertorio de células T para el reconocimiento de antígenos extraños (*selección positiva*) y en la eliminación de células T muy autorreactivas (*selección negativa*). A medida que los timocitos corticales inmaduros comienzan a expresar TCR en su superficie, los timocitos auto-

reactivos se destruyen (selección negativa), los timocitos con TCR capaz de interaccionar con los péptidos antigénicos extraños en el contexto de antígenos de MHC propios son activados y maduran (selección positiva), y los timocitos con TCR incapaz de unirse a los antígenos de MHC propios mueren por agotamiento (*ausencia de selección*). Los timocitos maduros seleccionados positivamente son células T colaboradoras CD4+ o células T citotóxicas (citolíticas) restringidas por MHC de clase II, o bien son células T CD8+ destinadas a ser células T citotóxicas restringidas o MHC de clase I. El que las células T sean *restringidas por MHC de clase I o clase II* significa que las células T reconocen fragmentos antigénicos peptídicos como inmunógenos sólo cuando son presentados en el lugar de reconocimiento del antígeno de una molécula del MHC de clase I o II, respectivamente (cap. 309).

Después de su maduración y selección, los timocitos CD4 y CD8 abandonan el timo y emigran hasta el sistema inmunitario periférico. El timo sigue contribuyendo al sistema inmunitario periférico bien entrada la edad adulta, tanto normalmente como cuando se daña la reserva periférica de células T, como sucede en el SIDA y durante la quimioterapia por cáncer.

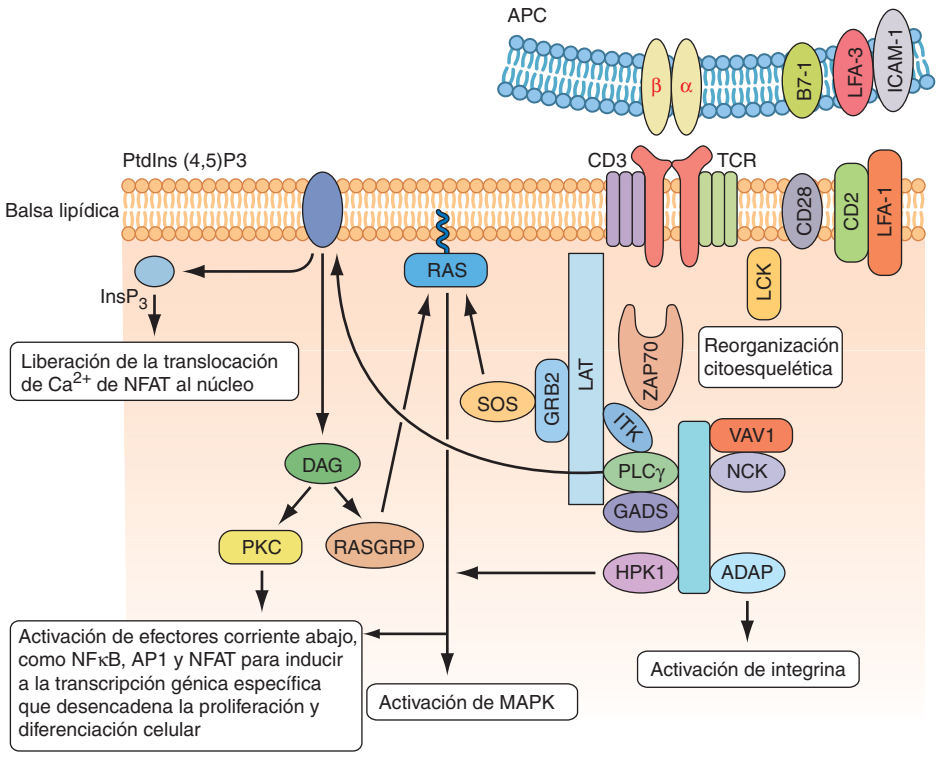

FIGURA 308-7. Señalización a través del receptor del linfocito T. Las señales de activación son mediadas a través de secuencias de activación del inmunorreceptor vía tirosina (ITAM) en las cadenas LAT y CD3 (*barras azules*) que se unen a enzimas y transducen señales de activación al núcleo a través de las vías de activación intracelular indicadas. La unión del receptor de células T (TCR) por MHC que forma complejos con antígenos desencadena la activación sucesiva de LCK y de proteína de cinasa relacionada con la cadena g de 70 kDA (ZAP70). ZAP70 fosforila varios objetivos corriente abajo, incluido LAT (ligador para la activación de células T [*linker for activation of T cells*]) y SLP76 [proteína leucocítica de 76 kDa que contiene el dominio de homología 2 de SCR (SH2)]. SLP76 es reclutado a LAT ligado a membrana a través de su interacción constitutiva con GADS (proteína adaptadora relacionada con GRB2). En conjunto, SLP76 y LAT forman en el núcleo un complejo de señalización multimolecular, que induce a una serie de respuestas corriente abajo, que incluye flujo de calcio, cinasa proteínica activada por mitógenos (MAPK), activación de integrina y reorganización del citoesqueleto. APC, células presentadoras de antígenos; PKC, proteincinasa C (*protein kinase C*); DAG, diacilglicerol; GRB2, proteína unida al receptor para factor de crecimiento 2 (*growth-factor-receptor-bound protein 2*). [*Adaptado de GA Koretzki, F Abtahaian, MA Silverman, Nature 6(1):67-78, 2006; con autorización.*]

BASE MOLECULAR DEL RECONOCIMIENTO DEL ANTÍGENO POR LA CÉLULA T. El receptor de antígeno de la célula T es un complejo de moléculas que consta de un heterodímero de cadenas αβ o γδ, lugar de unión al antígeno, unido de forma no covalente a cinco subunidades del CD3 (gamma, delta, épsilon, dseta y eta) **(fig. 308-7)**. Las cadenas CD3 dseta son homodímeros con puentes disulfuro (CD3-ζ_2) o heterodímeros con puentes disulfuro compuestos de una cadena dseta y una cadena eta. Las moléculas TCRαβ o TCRγδ, deben estar vinculadas a moléculas CD3 para poder insertarse en la membrana de superficie de la célula T; el TCRα se empareja con el TCRβ, y el TCRγ con el TCRδ. Las moléculas del complejo CD3 median la transducción de señales de activación de la célula T procedentes de sus receptores, mientras que las moléculas alfa y beta o gamma y delta del TCR se combinan para formar el lugar de unión al antígeno del receptor de células T (TCR).

Las moléculas receptoras de antígenos alfa, beta, gamma y delta de la célula T presentan homologías en la secuencia de aminoácidos y similitudes estructurales con las cadenas ligeras y pesadas de las inmunoglobulinas y, por consiguiente, junto con otras moléculas funcionalmente importantes de las células inmunitarias, son miembros de las moléculas de la *superfamilia de genes de las inmunoglobulinas*. Los genes que codifican las moléculas del TCR se encuentran codificados como grupos de segmentos genéticos que se reordenan durante el curso de la maduración de las células T. Esto crea un mecanismo eficaz y compacto para albergar las necesidades de diversidad de las moléculas de los receptores de antígenos. La cadena alfa del TCR se localiza en el cromosoma 14 y contiene regiones V (variable), J (de unión, del inglés *joining*) y C (constante). La cadena beta del TCR se encuentra en el cromosoma 7 y consta de múltiples loci para TCRα V, D (de diversidad), J y C. La cadena gamma del TCR se encuentra en el cromosoma 7 y la cadena delta del TCR en medio del locus TCRα en el cromosoma 14. De este modo, las moléculas del TCR presentan regiones constantes (esqueleto) y regiones variables, y los segmentos génicos que codifican las cadenas alfa, beta, gamma y delta de estas moléculas se combinan y seleccionan en el timo, culminando en la síntesis de la molécula completa. En los precursores de las células T y B (véase más adelante en este capítulo), los reordenamientos del DNA de los genes que codifican el receptor del antígeno comprenden las mismas enzimas, gen activador de la recombinasa (*recombinase activating gene*, RAG) 1 y RAG2, ambas proteincinasas dependientes de ácido desoxirribonucleico.

La diversidad de los TCR se origina por los diferentes segmentos V, D y J que son posibles para cada cadena de receptor, por las muchas permutaciones de las combinaciones de segmentos V, D y J, por la "diversificación de la región N" debida a la adición de nucleótidos en la unión de segmentos génicos reordenados y el emparejamiento de cadenas individuales para formar un dímero TCR. A medida que las células T maduran en el timo, el repertorio de células T reactivas frente a los antígenos se modifica mediante procesos de selección que eliminan muchas células T autorreactivas, potencian la proliferación de células T reactivas que funcionan correctamente con moléculas auto-MHC y antígenos, y propician la muerte de las células T con reordenamientos de TCR no productivos.

Las células TCRαβ no reconocen antígenos proteínicos, hidrocarbonados ni lipídicos en su forma nativa. En su lugar, las células T sólo reconocen fragmentos peptídicos cortos (casi 9 y 13 aminoácidos) derivados de antígenos proteínicos captados o producidos por las células presentadoras de antígenos (APC). Los antígenos extraños pueden ser captados por endocitosis, incluidos en vesículas intracelulares acidificadas y degradados a péptidos pequeños que se asocian con moléculas del MHC de clase II (vía exógena de presentación del antígeno). Otros antígenos extraños surgen de manera endógena en el citosol (como sucede a partir de los virus que se multiplican) y son degradados hasta formar péptidos pequeños que se enlazan con moléculas del MHC de clase I (vía endógena de presentación del antígeno). Por tanto, las APC degradan las proteínas extrañas y muestran los fragmentos peptídicos enclavados en los lugares de reconocimiento del antígeno del MHC de clase I o II, donde los fragmentos peptídicos extraños se unen a las cadenas TCRαβ o TCRγδ de las células T reactivas. Las moléculas CD4 actúan como adhesivos y, mediante la unión directa a las moléculas del MHC de clase II (DR, DQ o DP), estabilizan la interacción del TCR con el antígeno peptídico (fig. 308-7). De forma similar, las moléculas CD8 también actúan como adhesivos y estabilizan la interacción TCR-antígeno mediante su unión directa a moléculas del MHC de clase I (A, B o C).

Los antígenos que se originan en el citosol y son procesados mediante la vía endógena de presentación de antígenos son escindidos en pequeños péptidos por acción de un complejo de proteasas denominado *proteasoma*. A partir del proteasoma, los fragmentos peptídicos del antígeno son transportados desde

el citosol hasta la luz del retículo endoplásmico por un complejo heterodímero denominado *transportadores asociados con el procesamiento antigénico*, o proteínas TAP (*transporters associated with antigen processing*). Allí, las moléculas del MHC de clase I de la membrana del retículo endoplásmico se asocian físicamente con los péptidos citosólicos procesados. Tras la vinculación de los péptidos con las moléculas de clase I, los complejos péptidos-MHC de clase I son exportados al aparato de Golgi, y de ahí a la superficie celular, para el reconocimiento por parte de las células T CD8+.

Los antígenos captados en el espacio extracelular por medio de endocitosis hacia las vesículas intracelulares acidificadas son degradados por proteasas vesiculares para formar fragmentos peptídicos. Las vesículas intercelulares que contienen moléculas de MHC de clase II se fusionan con vesículas que contienen péptidos y así permiten a los fragmentos peptídicos unirse físicamente a las moléculas de MHC clase II. Los complejos peptídicos de MHC clase II son luego transportados a la superficie celular para su reconocimiento por los linfocitos T CD4+ (cap. 309).

Si bien en general existe acuerdo en que el receptor TCRαβ reconoce los antígenos peptídicos en las moléculas del MHC de clase I o II, los lípidos de la pared celular de las bacterias intracelulares, como *M. tuberculosis*, pueden presentarse también a una amplia variedad de células T, incluidos subgrupos de células T TCRαβ CD4, CD8, células T TCRγδ y un subgrupo de células T TCRαβ CD8+. Es de destacar el hecho de que los antígenos lipídicos de las bacterias no son presentados en el contexto de moléculas del MHC de clase I o II, sino en el contexto de moléculas CD1 relacionadas con MHC. Algunas células T γδ que reconocen antígenos lipídicos mediante moléculas CD1 presentan un uso del TCR muy restringido, no necesitan un cebador de antígeno para responder a los lípidos de las bacterias y, en realidad, pueden ser una forma de inmunidad innata, más que adquirida, frente a bacterias intracelulares.

De la misma manera que los antígenos extraños se degradan y sus fragmentos peptídicos se presentan en el contexto de las moléculas del MHC de clase I o II en las APC, también las proteínas propias endógenas se degradan y sus fragmentos peptídicos se presentan a las células T en el contexto de las moléculas del MHC clase I o II en las APC. En los órganos linfoides periféricos existen células T que son capaces de reconocer fragmentos de proteínas propias, pero que normalmente son *anérgicas* o *tolerantes*, es decir, no responden al estímulo por antígenos propios, por carecer de antígenos propios que estimulen *moléculas coestimuladoras* de APC como B7-1 (CD80) y B7-2 (CD86) (véase más adelante en este capítulo).

Una vez que se produce la unión del TCR de la célula T madura con el péptido extraño en el contexto de las moléculas de MHC propias de clase I o clase II, la unión de pares de ligandos de adherencia no específicos de antígeno como CD54-CD11/CD18 y CD58-CD2 estabiliza la unión MHC-péptido-TCR y la expresión de estas moléculas de adherencia sufre una regulación positiva (fig. 308-7). Tras la unión del antígeno con el TCR, la membrana de la célula T se divide en *microdominios de membrana lipídica* o *grupos lipídicos* que combinan el complejo TCR/CD3 de las moléculas de señalización esenciales, CD28, CD2, ligador para la activación de células T (*linker for activation of T cells*, LAT), tirosincinasas de proteína (*protein tyrosine kinase,* PTK) de la familia src activadas (desfosforiladas) intracelulares y proteína-70 vinculada a CD3ζ (ZAP-70) (fig. 308-7). Cabe destacar que durante la activación de las células T la molécula desfosforiladora CD45, con actividad de fosfatasa de PTK, se separa del complejo TCR para permitir que se produzcan los fenómenos de fosforilación activadora. La coalescencia de moléculas de señalización de linfocitos T activados en *microdominios* ha sugerido que las interacciones célula T-APC pueden considerarse *sinapsis inmunitarias*, similares al funcionamiento de las sinapsis neuronales.

Una vez que la unión TCR-MHC se estabiliza, se transmiten señales de activación a través de la célula hasta el núcleo que originan la expresión de productos génicos importantes para la mediación de la gran diversidad de funciones de las células T, como por ejemplo, la secreción de IL-2. El TCR no posee actividad de señalización intrínseca, sino que está unido a diversas vías de señalización por medio de secuencias de activación del inmunorreceptor vía tirosina (*immunoreceptor tyrosine-based activation motifs,* ITAM), expresadas en diferentes cadenas de CD3, que se unen a enzimas que median la transducción de la señal. Cada una de las vías induce la activación de determinados factores de transcripción que controlan la expresión de genes de citocinas y de genes de receptores de citocinas. De esta forma, la unión del antígeno-MHC al TCR induce la activación de PTK de la familia src, fyn y lck (lck se vincula con moléculas coestimuladoras CD4 o CD8); la fosforilación de la cadena CD3ζ; la activación de las tirosincinasas relacionadas ZAP-70 y syk; y la activación a favor de corriente de la vía de la calcineurina dependiente del calcio, la vía ras y la vía de la proteincinasa C. Cada una de estas vías origina la activación de familias específicas de factores de transcripción (incluidos NF-AT, fos y jun, y rel/NF-κB) que forman heteromultímeros capaces de inducir la expresión de IL-2, receptor de IL-2, IL-4, TNF-α y otros mediadores de células T.

Además de las señales enviadas hacia las células T desde el complejo TCR y las células CD4 y CD8, ciertas moléculas de las células T, como CD28, el coestimulante inducible (*inducible co-stimulator*, ICOS) y otras moléculas en las células dendríticas como B7-1 (CD80) y B7-2 (CD86) también envían señales coestimulantes importantes que aumentan la producción de citocinas en la célula T y son indispensables para activarlas. Cuando no se envían señales desde CD28 o ICOS, o cuando CD28 se encuentra bloqueado, las células T se tornan anérgicas (es decir, sin respuesta o tolerantes) en lugar de activarse. (Véase bajo "Tolerancia inmunitaria y autoinmunidad", más adelante en este capítulo.)

SUPERANTÍGENOS DE CÉLULAS T. Los antígenos convencionales se unen a moléculas del MHC de clase I o II en la hendidura del heterodímero αβ, y se unen a las células T mediante las regiones V de las cadenas alfa y beta del TCR. En cambio, los superantígenos se unen directamente a la porción lateral a las cadenas TCRβ y de la molécula del MHC de clase II beta y estimulan a las células T basados sólo en el segmento génico Vβ utilizado con independencia de las secuencias D, J y Vα presentes. Los *superantígenos* son moléculas proteínicas capaces de activar hasta 20% del fondo común de las células T periféricas, mientras que los antígenos convencionales activan menos de uno por 10 000 células T. Las enterotoxinas estafilocócicas y otros productos bacterianos son superantígenos de células T. La estimulación de las células T periféricas humanas por superantígenos se produce en el *síndrome del choque tóxico estafilocócico*, que origina una superproducción de citocinas por las células T; esto a su vez ocasiona hipotensión y choque (cap. 129).

Células B. Las células B maduras comprenden 10 a 15% de los linfocitos sanguíneos periféricos humanos, 20 a 30% de las células de los ganglios linfáticos, 50% de los linfocitos esplénicos y cerca de 10% de los linfocitos de la médula ósea. Las células B expresan en su superficie moléculas de inmunoglobulinas (Ig) intramembranosas que funcionan como receptores de antígeno de las células B (*B cell receptors*, BCR) en un complejo de moléculas señalizadoras alfa y beta vinculadas a la Ig, con propiedades similares a las descritas para las células T **(fig. 308-8)**. A diferencia de las células T, que sólo reconocen fragmentos peptídicos procesados de antígenos convencionales incluidos en las hendiduras antigénicas de las moléculas del MHC de clases I y II de las APC, las células B son capaces de reconocer y proliferar por reacción a antígenos nativos enteros y no procesados mediante la unión del antígeno a los receptores de inmunoglobulinas de la superficie (*surface Ig*, sIg) de las células B. Las células B también expresan en su superficie receptores para la región Fc y las moléculas de IgG (CD32) y también los componentes activados del complemento (C3d o CD21, C3b o CD35). La función básica de las células B es la producción de anticuerpos. Las células B también sirven como APC y son muy eficaces en el procesamiento de los antígenos. Su función de presentación de antígeno se ve potenciada por diversas citocinas. Las células B maduras derivan de células precursoras de la médula ósea que surgen constantemente a lo largo de la vida (fig. 308-6).

El desarrollo de los linfocitos B puede separarse en dos fases: el desarrollo independiente de antígeno y el desarrollo dependiente de antígeno. El primero se produce en los órganos linfoides primarios, como el hígado fetal y la médula ósea, y comprende todos los estadios de maduración de la célula B hasta la célula B madura con sIg positivo. El segundo está dirigido por la interacción del antígeno con la sIg+ de la célula B, lo que propicia la inducción de células B de memoria, cambio de clase de Ig y formación de células plasmáticas. Los estadios de la maduración dependiente de antígeno de las células B se producen en los órganos linfoides secundarios, como los ganglios linfáticos, el bazo y las placas de Peyer del intestino. Al contrario que el repertorio de células T, generado en su mayor parte en el timo antes del contacto con antígenos extraños, el repertorio de células B que expresa diversos lugares reactivos con el antígeno se transforma por nuevas modificaciones de los genes de las Ig tras el contacto con el antígeno (un proceso denominado *mutación somática*) que tiene lugar en los centros germinales de los ganglios linfáticos.

Durante el desarrollo de las células B, la diversidad de la región variable del lugar de unión al antígeno de la Ig se genera por una serie de reordenamientos genéticos similares a los de los genes del TCR alfa, beta, gamma y delta. Para la cadena pesada se produce en primer lugar un reordenamiento de los segmentos D respecto de los segmentos J, seguido del reordenamiento de un segmento V respecto de la secuencia recién formada D-J; el segmento C se alinea al complejo V-D-J para dar lugar a un gen de cadena pesada de Ig funcional (V-D-J-C). Durante los últimos estadios se genera un gen de cadena ligera kappa o lambda, mediante el reordenamiento de un segmento V respecto de un segmento J, dando lugar al final a una molécula de Ig intacta compuesta de cadenas pesadas y ligeras.

El proceso de reordenamiento de los genes de Ig es regulado de manera que resulte una especificidad de anticuerpo única producida por cada célula B, con

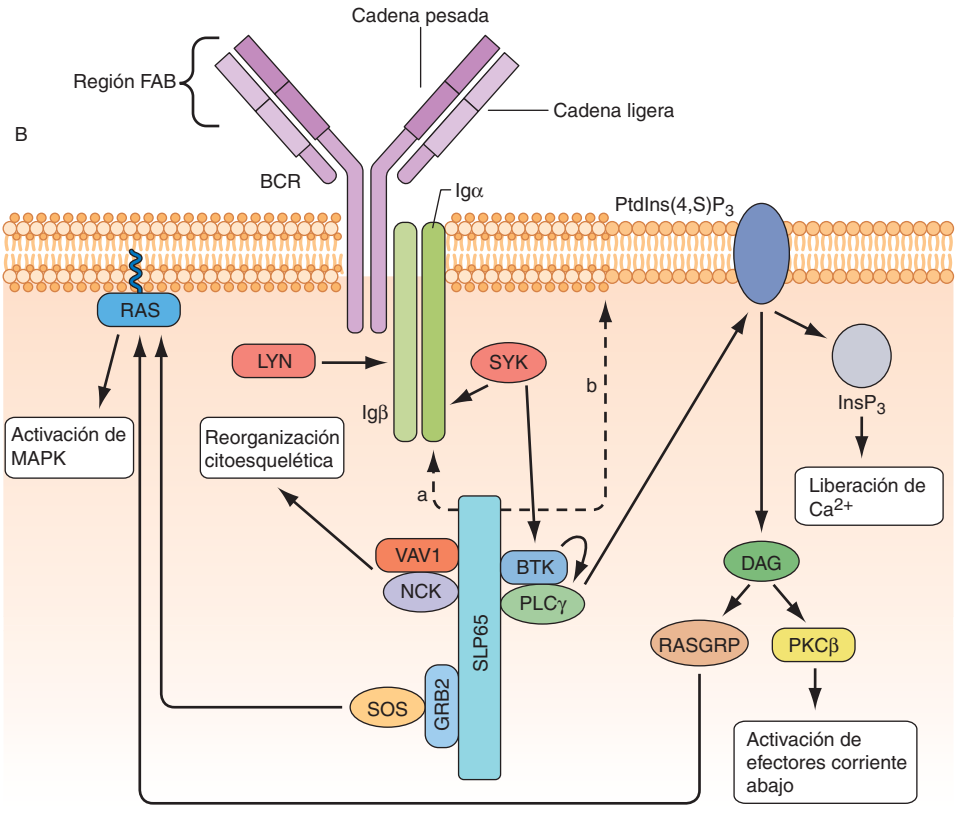

FIGURA 308-8. La activación de los receptores de antígeno de las células B (BCR) produce la activación sucesiva de cinasas de proteína de tirosina, que dan por resultado la formación de complejo de señalación y activación de las vías corriente abajo que se muestran. Si bien SLP76 es reclutado a la membrana a través de GADS y LAT, no está claro el mecanismo de reclutamiento de SLP65. Los estudios han indicado dos mecanismos: (a) fijación directa del complejo BCR mediante el dominio SH2 de SLP65 a la inmunoglobulina (Ig) o (b) reclutamiento de membrana a través de una cremallera de leucina en el término amino de SLP65 y una pareja de unión que se desconoce. BTK, tirosincinasa de Bruton (*Bruton's tyrosine kinase*); DAG, diacilglicerol; GRB2, proteína unida al receptor para factor de crecimiento 2; $InsP_3$, inositol-1, 4,5-trifosfato (*inositol-1,4,5-triphosphate*); NCK, región no catalítica de la tirosincinasa (*non-catalytic region of tyrosine kinase*); PKC, proteincinasa C; PLC, fosfolipasa C (*phospholipase C*); $PtdIns(4,5)P_3$, fosfatidil inositol-4,5-bisfosfonato (*phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate*); RASGRP, proteína liberadora de guanilo de RAS (*RAS guanyl-releasing protein*); SOS, homólogo de proteína hijo de *sevenless* (*son of sevenless homologue*); SYK, tirosincinasa esplénica (*spleen tyrosine kinase*). [*Con adaptaciones de GA Koretzky, F Abtahian, MA Silverman, Nat Rev Immunol 6(1):67-78, 2006, con autorización.*]

En ocasiones, los reordenamientos aleatorios de los genes de Ig dan lugar a anticuerpos autoreactivos y deben ponerse en funcionamiento mecanismos para corregir esos errores. Uno de estos mecanismos es el "corrector" de BCR (*BCR editing*), mediante el cual se mutan los BCR autorreactivos para que no reaccionen con antígenos propios. Si el corrector de BCR no consigue eliminar las células B autorreactivas, entonces estas células B autorreactivas sufren una selección negativa en la médula ósea mediante la inducción de la apoptosis tras el encuentro del BCR con el antígeno propio.

Una vez que abandonan la médula ósea, las células B pueblan los lugares de células B periféricos, como los ganglios linfáticos y el bazo, y esperan el contacto con antígenos extraños que reaccionen con cada receptor clonotípico de las células B. A medida que se produce la activación de las células B dirigida por antígeno, a través del BCR, tiene lugar un proceso denominado *hipermutación somática*, mediante el cual las mutaciones puntuales en los genes H y L reordenados producen un aumento de las moléculas sIg mutantes, algunas de las cuales se unen al antígeno mejor que las moléculas sIg originales. Por consiguiente, la hipermutación somática es un proceso mediante el cual las células B de memoria en los órganos linfoides periféricos tienen los anticuerpos de mejor unión o de mayor afinidad. Este proceso global de generar los mejores anticuerpos se denomina *maduración de la afinidad de los anticuerpos*.

Los linfocitos que sintetizan IgG, IgA e IgE proceden de células B maduras sIgM+ e sIgD+. El cambio de clase de Ig se produce en los ganglios linfáticos y otros centros germinales de tejidos linfoides periféricos. El CD40 en las células B y el ligando de CD40 en las células T constituyen una pareja crítica coestimulante del receptor-ligando de moléculas inmunitarias-estimulantes. Los pares de células B con CD40+ y células T con ligando de CD40 se unen y dirigen el cambio de Ig de la célula B mediante citocinas producidas por la célula T, como IL-4 y TGF-β. IL-1, IL-2, IL-4, IL-5 e IL-6 actúan de manera sinérgica para dirigir las células B maduras para proliferar y diferenciarse en células secretoras de inmunoglobulina (Ig).

cada molécula de Ig compuesta de un tipo de cadena ligera y un tipo de cadena pesada. Aunque cada célula B contiene dos copias de genes de cadenas ligera y pesada de Ig, sólo se reordena y expresa de forma productiva un gen de cada de tipo en cada célula B, un proceso denominado *exclusión alélica*.

Existen alrededor de 300 genes V_κ y cinco genes J_κ, con lo que el emparejamiento de los genes V_κ y J_κ da lugar a más de 1 500 combinaciones diferentes de cadenas ligeras. El número de cadenas ligeras kappa diferentes que puede generarse se ve incrementado por mutaciones somáticas en los genes V_κ y J_κ, de forma que a partir de una cantidad limitada de información genética de una línea germinal se crea un gran número de especificidades posibles. Como se ha señalado anteriormente, en el reordenamiento de los genes de las cadenas pesadas de Ig, el dominio VH se crea por la unión de tres tipos de genes de líneas germinales denominados V_H, D_H y J_H, lo que incluso permite una mayor diversidad en la región variable de las cadenas pesadas que en las ligeras.

Los precursores de las células B más inmaduros (células pro-B precoces) carecen de Ig citoplásmicas (*cytoplasmic Ig*, cIg) y de sIg (fig. 308-6). Las células pre-B grandes se caracterizan por la adquisición de pre-BCR de superficie compuesto de cadenas mu pesadas (*heavy*, H) y una cadena ligera pre-B, denominada ψLC. El ψLC es un receptor de cadena ligera sustitutivo codificado por el locus de la cadena ligera λ5 (el pre-BCR) y el segmento V pre-B no reordenado. Las señales procedentes del estroma de la médula ósea, en particular IL-7, dirigen la proliferación y la maduración de las células pro-B y pre-B. El reordenamiento de la cadena ligera se produce en el estadio de célula pre-B pequeña, de modo que el BCR total se expresa en el estadio de célula B inmadura. Las células B inmaduras han reordenado los genes de cadenas ligeras de las Ig y expresan sIgM. A medida que las células B inmaduras evolucionan a células B maduras, expresan sIgD, así como sIgM. En este momento, el desarrollo de la estirpe B en la médula ósea se ha completado, y las células B salen a la circulación periférica y migran a los órganos linfoides secundarios para encontrar antígenos específicos.

Mediadores humorales de la inmunidad adaptativa: inmunoglobulinas. Las inmunoglobulinas son los productos de las células B diferenciadas y son las mediadoras del componente humoral de la reacción inmunitaria. Las funciones principales de los anticuerpos son la unión específica al antígeno y la inactivación o eliminación de toxinas, microbios, parásitos y otras sustancias extrañas nocivas para el organismo. La base estructural de la función de las moléculas de Ig y de la organización de los genes que las codifican, ha aportado nuevos puntos de vista sobre la participación de los anticuerpos en la inmunidad protectora normal, la lesión anatomopatológica mediada por inmunocomplejos y la formación de autoanticuerpos contra determinantes del hospedador.

Todas las inmunoglobulinas tienen una estructura básica de dos cadenas pesadas y dos cadenas ligeras (fig. 308-8). El isotipo de la inmunoglobulina (es decir, G, M, A, D, E) se determina por el tipo de cadena pesada presente. Los isotipos IgG e IgA pueden dividirse a su vez en subclases (G1, G2, G3, G4 y A1, A2) en función de determinantes antigénicos específicos de las cadenas pesadas. Las características de las inmunoglobulinas humanas se describen en el cuadro 308-11. Las cuatro cadenas se unen de forma covalente por medio de puentes disulfuro. Cada cadena se compone de una región V y de varias regiones C (también denominadas *dominios*), formadas a su vez por unidades de unos 110 aminoácidos. Las cadenas ligeras tienen una región variable (V_L) y una región constante (C_L); las cadenas pesadas tienen una región variable (V_H) y tres o cuatro constantes (C_H), dependiendo del isotipo. Como su nombre lo indica, las regiones C están formadas por secuencias homólogas y comparten la misma estructura primaria con todas las demás cadenas de iso-

CUADRO 308-11 PROPIEDADES FÍSICAS, QUÍMICAS Y BIOLÓGICAS DE LAS INMUNOGLOBULINAS HUMANAS

Propiedad	IgG	IgA	IgM	IgD	IgE
Forma molecular habitual	Monómero	Monómero, dímero	Pentámero, hexámero	Monómero	Monómero
Otras cadenas	Ninguna	Cadena J, SC	Cadena J	Ninguna	Ninguna
Subclases	G1, G2, G3, G4	A1, A2	Ninguna	Ninguna	Ninguna
Alotipos de cadenas pesadas	Gm (= 30)	No A1, A2m (2)	Ninguna	Ninguna	Ninguna
Masa molecular, kDa	150	160, 400	950, 1 150	175	190
Constante de sedimentación, Sw20	6.6S	7S, 11S	19S	7S	8S
Contenido de hidratos de carbono, %	3	7	10	9	13
Nivel sérico en el adulto medio, mg/ml	9.5-12.5	1.5-2.6	0.7-1.7	0.04	0.0003
Porcentaje de Ig sérica total	75-85	7-15	5-10	0.3	0.019
Semivida sérica, días	23	6	5	3	2.5
Tasa de síntesis, mg/kg/día	33	65	7	0.4	0.016
Valencia de anticuerpo	2	2, 4	10, 12	2	2
Activación de la vía clásica del complemento	+(G1, 2?, 3)	–	++	–	–
Activación de la vía alternativa del complemento	+(G4)	+	–	+	–
Unión celular mediante Fc	Macrófagos, neutrófilos, linfocitos granulares grandes	Linfocitos	Linfocitos	Ninguna	Mastocitos, basófilos, células B
Propiedades biológicas	Transferencia placentaria, Ab secundario de gran parte de las respuestas antipatógenas	Inmunoglobulina secretora	Respuesta primaria de Ab	Marcador de células B maduras	Alergia, respuestas antiparasitarias

Fuente: adaptado de L Carayannopoulos y JD Capra, en WE Paul. (ed): *Fundamental Immunology,* 2d ed. New York, Raven, 1989, con autorización.

tipo y subclase semejantes. Las regiones constantes participan en las funciones biológicas de las moléculas de Ig. El dominio C_{H2} de la IgG y las unidades C_{H4} de la IgM están implicados en la unión de la porción C1q del C1 durante la activación del complemento. La región C_H situada en el extremo carboxílico de la molécula de IgG, es decir, la región Fc se une a los receptores de Fc (CD16, CD32, CD64) de la superficie de macrófagos, células dendríticas, células NK, células B, neutrófilos y eosinófilos.

Las regiones variables (V_L y V_H) constituyen la región de la molécula que se une al anticuerpo (Fab). Dentro de ambas se encuentran las regiones hipervariables (secuencias de variabilidad extrema) que constituyen lugares de unión al antígeno únicos de cada molécula de Ig. El idiotipo se define como la región específica de la porción Fab de la molécula de Ig a la que se une el antígeno. Los anticuerpos contra el idiotipo de la molécula de anticuerpo se denominan *anticuerpos antiidiotipo*. La formación de tales anticuerpos *in vivo* durante una respuesta normal de anticuerpos de células B puede generar una señal negativa (*off*) para que éstas dejen de producir anticuerpos.

La IgG comprende casi 75 a 85% del total de las inmunoglobulinas séricas. Las cuatro subclases de IgG se enumeran en función de su concentración sérica, siendo la IgG1 la más abundante y la IgG4 la menos. Las subclases de IgG tienen interés clínico por su distinta capacidad de unirse a los receptores para el Fc de los macrófagos y neutrófilos, y activar el complemento (cuadro 308-11). Además, los déficit selectivos de ciertas subclases de IgG ocasionan síndromes clínicos en los que el paciente es en particular vulnerable a las infecciones bacterianas. Los anticuerpos IgG suelen ser el anticuerpo predominante tras la nueva inducción (prueba de provocación) del hospedador con el antígeno (respuesta de anticuerpos secundaria).

Los anticuerpos IgM circulan normalmente como pentámeros de 950 kDa formados por monómeros bivalentes de 160 kDa unidos por una molécula llamada *cadena J*, una molécula de 15 kDa diferente de las inmunoglobulinas que también polimeriza las moléculas de IgA. La IgM es la primera inmunoglobulina que aparece en la reacción inmunitaria (respuesta de anticuerpos primaria) y el tipo inicial de anticuerpo sintetizado por el recién nacido. La IgM de membrana en forma monomérica también actúa como un importante receptor de antígeno en la superficie de las células B maduras (fig. 308-8). La IgM es un componente importante de los inmunocomplejos en las enfermedades autoinmunitarias. Por ejemplo, los anticuerpos IgM contra las moléculas de IgG (factor reumatoide) están presentes en títulos altos en la *artritis reumatoide*, otras enfermedades de la colágena y algunas enfermedades infecciosas (*endocarditis bacteriana subaguda*).

La IgA constituye sólo 7 a 15% de las inmunoglobulinas séricas, pero es la clase de inmunoglobulina predominante en las secreciones. La IgA en las secreciones (lágrimas, saliva, secreciones nasales y del aparato digestivo y leche humana) se encuentra en forma de IgA secretora (sIgA), un polímero que consta de dos IgA monoméricas, una molécula de unión llamada cadena J y una glucoproteína denominada *proteína secretora*. De las dos subclases de IgA, la IgA1 se encuentra básicamente en el suero, mientras que la IgA2 es más prevalente en las secreciones. La IgA fija el complemento a través de la vía alternativa y tiene una potente actividad antivírica en los seres humanos al evitar la unión de los virus a las células epiteliales respiratorias y gastrointestinales.

La IgD se encuentra en cantidades mínimas en el suero y junto con la IgM es uno de los principales receptores de antígeno de la superficie de la célula B. Presente en el suero en concentraciones muy bajas, la IgE es la principal clase de inmunoglobulina implicada en "armar" a los mastocitos y los basófilos, uniéndose a estas células a través de la región Fc. La unión cruzada del antígeno con varias moléculas de IgE presentes en la superficie de los basófilos y mastocitos da lugar a la liberación de los mediadores de la respuesta de hipersensibilidad inmediata (cuadro 308-11).

INTERACCIONES CELULARES EN LA REGULACIÓN DE LA RESPUESTA INMUNITARIA NORMAL

El resultado neto de la activación de los componentes humorales (células B) y celulares (células T) del sistema inmunitario adaptador por antígenos extraños es la eliminación de los mismos por las células T efectoras específicas, directamente o en combinación con anticuerpos específicos. La figura 308-2 es un diagrama esquemático simplificado de las respuestas de las células T y B que ilustra algunas de estas interacciones celulares.

La expresión de la función de las células del sistema inmunitario adaptador es el resultado de una serie compleja de fenómenos inmunorreguladores que tienen lugar en fases. Tanto los linfocitos T como los linfocitos B realizan funciones inmunitarias, y cada uno de ellos, cuando recibe las señales adecuadas, pasa a través de estadios, desde la activación y la inducción, hasta las funciones efectoras, pasando por la proliferación y la diferenciación. La función efectora expresada puede ser el punto final de una respuesta, como la secreción de anticuerpos por una célula plasmática diferenciada, o actuar como función reguladora que module otras funciones, como sucede en los linfocitos T CD4+ inductores o CD8+, que regulan la diferenciación de las células B y la activación de las células T citotóxicas CD8+.

Las células T CD4 colaboradoras (o inductoras) pueden subdividirse en función de las citocinas que producen (fig. 308-2). Las células T colaboradoras del tipo T_H1 activadas secretan IL-2, IFN-γ, IL-3, TNF-α, GM-CSF y TNF-β, mientras que las células T colaboradoras del tipo T_H2 activadas secretan IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 e IL-13. Las células T CD4+ T_H1, mediante la producción de IFN-γ, desempeñan una función primordial en la mediación de la destrucción intracelular por diversos patógenos. Las células T CD4+ T_H1 también ayudan a las células T en la generación de células citotóxicas y algunos tipos de anticuerpos opsonizantes, y por lo general responden a antí-

genos que inducen respuestas inmunitarias de hipersensibilidad retardada para muchas bacterias y virus intracelulares (como el VIH o *M. tuberculosis*). En cambio, las células T_H2 desempeñan una función fundamental en la regulación de la inmunidad humoral y el cambio de isotipo. Además, las células T_H2, mediante la producción de IL-4 e IL-10, regulan la intensidad de las respuestas proinflamatorias mediadas por células T_H1 (cuadro 308-2). Además, las células T CD4+ T_H2 cooperan con las células B en la producción de Ig específicas y responden a antígenos que precisan grandes concentraciones de anticuerpos para su eliminación (bacterias encapsuladas extracelulares como *Streptococcus pneumoniae* y ciertas infecciones parasitarias). El tipo de respuesta de la célula T generada en una respuesta inmunitaria depende de los modelos moleculares vinculados a patógenos (PAMP) del microorganismo, que son presentados a las células dendríticas, de los TLR de las células dendríticas que se activan y los tipos de células dendríticas activadas, así como de las citocinas producidas (cuadro 308-4). Por lo general, las células dendríticas mieloides producen IL-12 y activan las respuestas de la célula T T_H1 que propician la inducción de IFN-γ y de células T citotóxicas, así como el producto de las células dendríticas plasmacitoides IFN-α, originando respuestas de T_H2 que inducen la producción de IL-4 y aumentan las respuestas hacia los anticuerpos.

Como se muestra en las figuras 308-2 y 308-3, tras la activación por las células dendríticas, se generan subgrupos de células T reguladoras que producen IL-2, IL-3, IFN-γ y/o IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 e IL-13, que ejercen influencias positivas y negativas en las células T y B efectoras. Para las células B, los efectos tróficos están mediados por diferentes citocinas, ante todo las IL-3, IL-4, IL-5 e IL-6 derivadas de las células T, que actúan en estadios secuenciales de la maduración de las células B y dan lugar a la proliferación, diferenciación y, por último, secreción de anticuerpos de las células B. Para las células T citotóxicas, los factores tróficos comprenden la secreción por las células T inductoras de IL-2, IFN-γ e interleucina 12.

Una variedad importante de célula T inmunomoduladora que regula las respuestas inmunitarias es la *célula T reguladora CD4+* y *CD8+*. Estas células expresan la cadena alfa del receptor IL-2 (CD25), producen grandes cantidades de IL-10 y pueden suprimir las respuestas de las células tanto T como B. Las células T reguladoras son inducidas por las células dendríticas inmaduras y tienen una función muy importante en conservar la tolerancia hacia los autoantígenos en la periferia. La pérdida de estas células T reguladoras es la causa de la autoinmunidad específica para cada órgano en los ratones como tiroiditis, adrenalitis u ovaritis autoinmunitarias (véase "Tolerancia inmunitaria y autoinmunidad", más adelante en este capítulo). Además, las células T reguladoras participan en la regulación de la magnitud y duración de las respuestas inmunitarias a los microorganismos. En condiciones normales, una vez que la respuesta inmunitaria inicial ha eliminado al microorganismo, las células T reguladoras se activan para suprimir la respuesta antimicroorganismo y prevenir el daño del hospedador. Algunos microorganismos se han adaptado para inducir la activación de las células T reguladoras en el sitio de la infección y facilitar la infección y supervivencia de los parásitos. En la infección por *Leishmania*, el parásito local induce la formación de células T regulares en el sitio de la infección cutánea y amortigua la respuesta de las mismas células T contra *Leishmania* impidiendo de esta manera la eliminación del parásito. Se piensa que muchas infecciones crónicas, como la causada por *M. tuberculosis*, conllevan una activación anormal de las células T reguladoras que impide la eliminación del microorganismo.

Aunque las células B reconocen los antígenos nativos por medio de los receptores de Ig de su superficie, requieren la ayuda de las células T para generar anticuerpos de gran afinidad de isotipos múltiples que serán los más eficaces para eliminar el antígeno extraño. Esta dependencia de las células T probablemente intervenga en la regulación de las respuestas de las células B y en la protección frente a una producción excesiva de autoanticuerpos. Las interacciones célula T-célula B que originan la producción de anticuerpos de gran afinidad requieren: 1) procesamiento por las células B de un antígeno nativo y expresión de fragmentos peptídicos en su superficie para su presentación a las células T_H, 2) unión de las células B tanto al complejo receptor de células T como a su ligando de CD40, 3) inducción del proceso denominado *cambio de isotipo de anticuerpo* en clones de células B específicos de antígenos y 4) inducción del proceso de maduración de la afinidad de los anticuerpos en los centros germinales de los folículos de células B de los ganglios linfáticos y el bazo.

Las células B vírgenes expresan IgD e IgM de superficie celular, y el contacto inicial del antígeno con estas células se produce mediante la unión de la IgM de su superficie al antígeno nativo. Las citocinas de las células T, liberadas tras el contacto de la célula T_H2 con las células B o mediante un efecto de "espectador", inducen cambios en la conformación de los genes de las Ig que promueven la recombinación de éstos. Dichos acontecimientos generan entonces el "cambio" de la expresión de los exones de la cadena pesada en una célula B estimulada, y ello conlleva la secreción de anticuerpos de tipo IgG, IgA o, en algunos casos, IgE, con la misma especificidad de antígeno de región V que el anticuerpo IgM original, por reacción a una amplia variedad de bacterias extracelulares, protozoarios y helmintos. La expresión del ligando de CD40 por las células T activadas resulta esencial para la inducción del cambio de isotipo de anticuerpos de las células B y para la respuesta de las células B a las citocinas. Los pacientes con mutaciones en el ligando de CD40 de las células T tienen células B que son incapaces de desarrollar un cambio isotípico, lo que se traduce en la ausencia de producción de células B de memoria y en el síndrome de inmunodeficiencia denominado *síndrome de hiper-IgM ligado al cromosoma X* (cap. 310).

TOLERANCIA INMUNITARIA Y AUTOINMUNIDAD

La *tolerancia inmunitaria* se define como la falta de activación de la autorreacción patógena. Las *enfermedades autoinmunitarias* son síndromes causados por la activación de células T o B o ambas, sin que haya indicios de otras causas como infección o cáncer (cap. 312). Antiguamente se pensaba que la tolerancia inmunitaria y la autoinmunidad se excluían mutuamente, pero ahora se sabe que ambas existen en las personas sanas y, cuando son anormales, representan extremos de lo normal. Por ejemplo, ahora se sabe que es necesario que existan células T y B poco reactivas con los autoantígenos de la periferia para su supervivencia. De igual forma, se necesita una autorreacción reducida y un reconocimiento mínimo de los timocitos contra los autoantígenos en el timo para que: 1) las células T normales sean seleccionadas en forma positiva para sobrevivir y abandonen al timo para responder a los microorganismos extraños en la periferia y 2) las células T altamente reactivas a los autoantígenos sean seleccionadas en forma negativa y mueran para evitar su presencia en la periferia (tolerancia central). Sin embargo, no todos los autoantígenos se expresan en el timo para eliminar a las células T altamente autorreactivas y existen también mecanismos para inducir la tolerancia periférica de las células T. A diferencia de la presentación de los antígenos microbianos por medio de células dendríticas maduras, la presentación de los autoantígenos por medio de células dendríticas inmaduras no activa ni madura a las células dendríticas para que expresen moléculas altamente coestimuladoras como B7-1 (CD80) o B7-2 (CD86). Cuando las células dendríticas que expresan autoantígenos en el contexto de moléculas de HLA estimulan a las células T periféricas, lo hacen de tal manera que permanecen vivas pero anérgicas, es decir, sin respuesta, hasta que tienen contacto con una célula dendrítica con múltiples moléculas coestimuladoras que expresan antígenos microbianos. En este último contexto, las células T normales se activan para responder al microorganismo. Si las células B poseen BCR altamente reactivos, por lo regular sufren la edición de los receptores para expresar un receptor autoreactivo menos o se induce su muerte. Aunque muchas de las enfermedades autoinmunitarias se caracterizan por la producción de autoanticuerpos anormales o patógenos **(cuadro 308-12)**, la mayor parte es causada por una reacción excesiva y combinada de células T y B.

Varios factores contribuyen a la génesis de las enfermedades autoinmunitarias clínicas, como son la predisposición genética **(cuadro 308-13)**, algunos estimulantes inmunitarios ambientales como fármacos (p. ej., procainamida y fenitoína con lupus eritematoso diseminado medicamentoso), desencadenantes infecciosos (como virus de Epstein-Barr y producción de autoanticuerpos contra eritrocitos y plaquetas) y pérdida de células T reguladoras (originando tiroiditis, adrenalitis y ovaritis).

Inmunidad en las superficies de mucosas. La mucosa que reviste los sistemas respiratorio, digestivo y urogenital, la conjuntiva, el oído interno y los conductos de todas las glándulas exocrinas contienen células del sistema inmunitario de la mucosa innato y adaptativo que protege estas superficies contra microorganismos patógenos. En el adulto sano, el tejido linfoide relacionado con la mucosa (*mucosa-associated lymphoid tissue,* MALT) contiene 80% de todas las células inmunitarias del organismo y constituye el órgano linfoide más grande de los mamíferos.

El MALT tiene tres funciones principales: 1) proteger las mucosas contra microorganismos patógenos invasores, 2) prevenir la captación de antígenos extraños de los alimentos, microorganismos comensales y microorganismos patógenos y partículas de materia presentes en el aire y 3) prevenir las respuestas inmunitarias patológicas de antígenos extraños si atraviesan las barreras mucosas del cuerpo.

El MALT es un sistema de compartimientos de células inmunitarias que funciona de manera independiente de los órganos inmunitarios generales. En tanto que los órganos inmunitarios generales básicamente se encuentran estériles en condiciones normales y responden enérgicamente a microorganismos patógenos, las células inmunitarias del MALT continuamente entran en

CUADRO 308-12 AUTOANTÍGENOS RECOMBINANTES O PURIFICADOS RECONOCIDOS POR LOS AUTOANTICUERPOS VINCULADOS CON LAS ENFERMEDADES AUTOINMUNITARIAS EN EL SER HUMANO

Autoantígeno	Enfermedades autoinmunitarias	Autoantígeno	Enfermedad autoinmunitaria
Autoinmunidad específica contra ciertas células u organos			
Acetilcolina, receptor de	Miastenia grave	Glucoproteína vinculada a la mielina (MAG)	Polineuropatía
Actina	Hepatitis crónica activa, cirrosis biliar primaria	Glutamato, descarboxilasa de (GAD65)	Diabetes de tipo 1, síndrome del hombre rígido
Actina F	Hepatitis autoinmunitaria	Glutamato, receptor de (GLUR)	Encefalitis de Rasmussen
Adenina, traductor del nucleótido (ANT)	Miocardiopatía dilatada, miocarditis	17α-Hidroxilasa (CYP17)<20>	Síndrome poliglandular autoinmunitario de tipo 1
Adrenérgico beta, receptor	Miocardiopatía dilatada	21-Hidroxilasa (CYP21)	Enfermedad de Addison
Antígeno asociado a la función leucocítica (LFA-1)	Artritis de Lyme resistente al tratamiento	Hidroxilasa de tirosina	Síndrome poliglandular autoinmunitario de tipo 1
Aromática de L-aminoácido, descarboxilasa	Síndrome poliendocrino autoinmunitario de tipo 1 (APS-1)	Hidroxilasa de triptófano	Sindrome poliglandular autoinmunitario de tipo 1
Asialoglucoproteína, receptor de	Hepatitis autoinmunitaria	IA-2 (ICA512)	Diabetes de tipo 1
ATPasa H/K	Gastritis autoinmunitaria	Insulina	Diabetes de tipo 1, síndrome hipoglucémico por insulina (enfermedad de Hirata)
Bactericida-intensificadora de la permeabilidad, proteína (Bpi)	Vasculitis de fibrosis quística	Miosina	Fiebre reumática
Calcio, receptor sensible al	Hipoparatiroidismo adquirido	Peroxidasa tiroidea	Tiroiditis autoinmunitaria de Hashimoto
Citocromo P450 2D6 (CYP2D6)	Hepatitis autoinmunitaria	Proteína básica de mielina	Esclerosis múltiple, enfermedades desmielinizantes
Coactivador p75 de la transcripción	Dermatitis atópica	Proteína compartida por el tiroides y los músculos del ojo	Oftalmopatía vinculada al tiroides
Colágena de tipo IV, cadena α3 de	Síndrome de Goodpasture	Receptor insulínico	Resistencia a la insulina de tipo B, acantosis, lupus eritematoso generalizado (SLE)
Colesterol, enzima separadora de la cadena lateral del (CYPIIa)	Síndrome poliglandular autoinmunitario de tipo 1	Receptor de trotropina	Enfermedad de Graves
Colina p-80	Dermatitis atópica	SOX-10	Vitíligo
Complejo de deshidrogenasa de piruvato E2 (PDC-E2)	Cirrosis biliar primaria	Tiroglobulina	Tiroiditis autoinmunitaria
Cotransportador unidireccional de yoduro de sodio (NIS)	Enfermedad de Graves, hipotiroidismo autoinmunitario	Tirosinasa	Vitíligo, melanoma metastásico
Desmina	Enfermedad de Crohn, coronariopatía	Transglutaminasa hística	Enfermedad celiaca
Desmogleína 1	Pénfigo foliáceo		
Desmogleína 3	Pénfigo vulgar		
Factor intrínseco de tipo 1	Anemia perniciosa		
Gangliósidos GM	Síndrome de Guillain-Barré		
Glucoproteína oligodendrocítica de mielina (MOG)	Esclerosis múltiple		
Autoinmunidad sistémica			
ACTH	Deficiencia de ACTH	Hemidesmosómica 180, proteína	Penfigoide buloso, herpes gestacional, penfigoide cicatrizal
Aminoacil-tRNA histidilo, sintetasa de	Miositis, dermatomiositis	Histona H2A-H2B-DNA	SLE
Aminoacil-tRNA, sintetasa de (varias)	Polimiositis, dermatomiositis	Mieloperoxidasa	Glomerulonefritis necrosante o semilunar (NCGN), vasculitis sistémica
Cardiolipina	SLE, síndrome antifosfolípido	Nucleoproteína Ku,	Síndrome del tejido conjuntivo
Carbónica II, anhidrasa	SLE, enfermedad de Sjögren, esclerosis sistémica	Polimerasa de RNA I-III (RNP)	Esclerosis sistémica, SLE
Centrómero, proteínas vinculadas con el	Esclerosis sistémica	Proteinasa 3 (PR3)	Granulomatosis de Wegener, síndrome de Churg-Strauss
Choque térmico, proteína de	Diversos trastornos inmunitarios	Proteína de reconocimiento de señales (SRP54)	Polimiositis
Cinasa de la proteína Ku-DNA	SLE	Queratina	RA
Colágena (varios tipos)	Artritis reumatoide (RA), SLE, esclerosis sistémica progresiva	Receptor de IgE	Urticaria idiopática crónica
DNA, ATPasa estimulada por la nucleosina y dependiente de	Dermatomiositis	Topoisomerasa-1 (Scl-70)	Esclerodermia, síndrome de Raynaud
Fibrilarina	Esclerodermia	Tublina	Hepatopatía crónica, leishmaniosis visceral
Fibronectina	SLE, RA, morfea	Vimentina	Enfermedad autoinmunitaria sistémica
Fosfoproteína La (La 55-B)	Síndrome de Sjögren		
Glucosa-6-fosfato, isomerasa de	RA		
β2-Glucoproteína I (B2-GPI)	Síndrome primario de antifosfolípidos		
Golgina (95, 97, 160, 180	Síndrome de Sjögren, SLE, RA		
Proteínas plasmáticas y autoinmunidad por citocinas			
C1, inhibidor de	Deficiencia autoinmunitaria de C1	IgA	Inmunodeficiencia acompañada de SLE, anemia perniciosa, tiroiditis, síndrome de Sjögren y hepatitis crónica activa
C1q	SLE, glomerulonefritis membranoproliferativa (MPGN)	LDL oxidada (OxLDL)	Ateroesclerosis
Citocinas (IL-1α, IL-1β, IL-6, IL-10, LIF)	RA, esclerosis generalizada, individuos sanos		
Factor II, factor V, factor VII, factor VIII, factor IX, factor X, factor XI, trombina vWF	Tiempo de coagulación prolongado		
Glucoproteína IIb/IIIg y Ib/IX	Púrpura trombocitopénica autoimunitaria		
Cáncer y autoinmunidad paraneoplásica			
Anfifisina	Neuropatía, cáncer pulmonar de células pequeñas	Proteína Ri	Opsoclono-mioclono-ataxia paraneoplásica
Canales del calcio regulados por voltaje	Síndrome miasténico de Lambert-Eaton	Proteína Yo	Degeneración cerebelosa paraneoplásica
Ciclina B1	Carcinoma hepatocelular	Recoverina	Retinopatía por cáncer
Desmoplaquina	Pénfigo paraneoplásico	Sinaptotagmina	Síndrome miasténico de Lambert-Eaton
DNA, topoisomerasa II de	Cáncer hepático		
Espectrina βIV	Síndrome de la neurona motora inferior		
Gefirina	Síndrome paraneoplásico del hombre rígido		
Hu, proteínas	Encefalomielitis paraneoplásica		
Neuronal de acetilcolina nicotínica, receptor	Neuropatía autonómica subaguda, cáncer		
p53	Cáncer, SLE		
p62 (proteína de unión de IGF-II mRNA)	Carcinoma hepatocelular (China)		

Abreviaturas: ANT, traductor del nucleótido de adenina (*adenine nucleotide translator);* Bpi, proteína bactericida-intensificadora de la permeabilidad (*bactericidal/permeability-increasing protein);* GAD, descarboxilasa de glutamato (*glutamate decarboxylase);* GLUR, receptor de glutamato (*glutamate receptor);* ACTH, hormona adrenocorticotrópica (*adrenocorticotropic hormone);* ATPasa, trifosfatasa de adenosina; vWF, factor de von Willebrand; APS-1, síndrome poliendocrino autoinmunitario de tipo 1 (*autoimmune polyendocrine syndrome);* SLE, lupus eritematoso generalizado (*systemic lupus erythematosus);* RA, artritis reumatoide (*rheumatoid arthritis);* MPGN, glomerulonefritis membranoproliferativa (*membranoproliferative glomerulonephritis*);LFA-1, antígeno asociado a la función leucocítica (*leukocyte function-associated antigen);* MAG, glucoproteína vinculada a la mielina (*myelin-associated glycoprotein);* MOG, glucoproteína oligodendrocítica de mielina (*myelin oligodendrocyte glycoprotein);* NIS, cotransportador unidireccional de yoduro de sodio (*sodium iodide symporter);* PDC-E2, complejo de deshidrogenasa de piruvato E2 (*pyruvate dehydrogenase complex-E2);* NCGN, glomerulonefritis necrosante o semilunar (*necrotizing and crescentic glomerulonephritis*).
Fuente: de A Lernmark et al: J Clin Invest 108:1091, 2001; con autorización.

CUADRO 308-13 DEFECTOS MOLECULARES DEL SISTEMA INMUNITARIO EN ANIMALES O SERES HUMANOS, QUE ORIGINAN SÍNDROMES AUTOINMUNITARIOS O MALIGNOS

Proteína	Defecto	Enfermedad o síndrome	Observacion en modelos animales o humanos
Citocinas y proteínas indicadoras			
Factor de necrosis tumoral (TNF)α	Hiperexpresión	Enfermedad inflamatoria intestinal (IBD), artritis, vasculitis	Ratones
TNF-α	Hipoexpresión	Lupus eritematoso generalizado (SLE)	Ratones
Antagonista del receptor de interleucina 1	Hipoexpresión	Artritis	Ratones
IL-2	Hiperexpresión	IBD	Ratones
IL-7	Hiperexpresión	IBD	Ratones
IL-10	Hiperexpresión	IBD	Ratones
Receptor de IL-2	Hiperexpresión	IBD	Ratones
Receptor de IL-10	Hiperexpresión	IBD	Ratones
IL-3	Hiperexpresión	Síndrome desmielinizante	Ratones
Interferón δ	Hiperexpresión cutánea	SLE	Ratones
STAT-3	Hipoexpresión	IBD	Ratones
STAT-4	Hiperexpresión	IBD	Ratones
Factor transformador del crecimiento (TGF) β	Hipoexpresión	Síndrome de desgaste sistémico y IBD	Ratones
Receptor de TGF-β en las células T	Hipoexpresión	SLE	Ratones
Muerte programada (PD-1)	Hipoexpresión	Síndrome similar a SLE	Ratones
Linfocitos citotóxicos T, antigeno 4 (CTLA-4)	Hipoexpresión	Enfermedad linfoproliferativa sistémica	Ratones
IL-10	Hipoexpresión	IBD (ratón) Diabetes de tipo 1, enfermedad tiroidea, primaria (humanos)	Ratones y humanos
Moléculas del locus mayor de histocompatibilidad[a]			
HLA B27	Expresión o sobrexpresión de alelos	Enfermedad inflamatoria intestinal	Ratas y humanos
Deficiencia de complemento de C1, 2, 3 o 4	Hipoexpresión		Humanos
LIGHT (superfamilia de TNF 14)	Hiperexpresión	Enfermedad linfoproliferativa sistémica (ratón) y autoinmunidad	Ratones
HLA de clase II DQB10301, DQB10302	Expresión de alelos	Diabetes juvenil	Humanos
HLA de clase II DQB10401, DQB10402	Expresión de alelos	Artritis reumatoide	Humanos
HLA de clase I B27	Expresión de alelos	Espondilitis anquilosante, IBD	Ratas y humanos
Proteínas apoptósicas			
Receptor del factor TNF 1 (TNF-R1)	Hipoexpresión	Síndrome de fiebre periódica familiar	Humanos
Fas (CD95; Apo-1)	Hipoexpresión	Síndrome proliferativo autoinmunitario de tipo 1 (ALPS 1); linfoma maligno; cáncer vesical	Humanos
Ligando de Fas	Hipoexpresión	SLE (sólo un caso indentificado)	Humanos
Perforina	Hipoexpresión	Linfohistiocitosis hemofagocítica familiar (FHL)	Humanos
Caspasa 10	Hipoexpresión	Síndrome linfoproliferativo autoinmunitario de tipo II (ALPS II)	Humanos
bcl-10	Hipoexpresión	Linfoma no hodgkiniano	Humanos
P53	Hipoexpresión	Varias neoplasias malignas	Humanos
Bax	Hipoexpresión	Cáncer de colon; cáncer hematopoyético	Humanos
bcl-2	Hipoexpresión	Linfoma no hodgkiniano	Humanos
c-IAP2	Hipoexpresión	Linfoma MALT de bajo grado	Humanos
NAIP1	Hipoexpresión	Atrofia muscular espinal	Humanos

[a] Muchas enfermedades autoinmunitarias conllevan una gran variedad de alelos genéticos del complejo principal de histocompatibilidad (HLA). Aquí se muestran como ejemplos.
Nota: MALT, tejido linfoide vinculado a la mucosa; CTLA-4, linfocitos citotóxicos T, antigeno 4 (*cytotoxic T lymphocyte, antigen 4*); PD-1, muerte programada (*programmed death*); IBD, enfermedad inflamatoria intestinal (*inflammatory bowel disease*); SLE, lupus eritematoso generalizado (*systemic lupus erythematosus*); ALPS, síndrome proliferativo autoinmunitario (*autoimmune lymphoproliferative syndrome*); FHL, linfohistiocitosis hemofagocítica familiar (*familial hemophagocytic lymphohistiocytosis*).
Fuente: adaptado de L Mullauer et al: Mutat Res 488:211, 2001; A Davidson, B Diamond: N Engl J Med 345:340, 2001; con autorización.

contacto con proteínas extrañas y bacterias comensales, y deben seleccionar a los antígenos patógenos que es necesario eliminar. El MALT contiene centros de células inmunitarias anatómicamente definidos en intestino, amígdalas, apéndice y zonas peribronquiales que son sitios donde se desencadenan las respuestas inmunitarias de la mucosa. A partir de estos sitios, los linfocitos T y B inmunitarios se desplazan a sitios efectores en el parénquima de la mucosa y las glándulas exocrinas donde las células inmunitarias de la mucosa eliminan células infectadas por microorganismos patógenos. Además de las respuestas inmunitarias de la mucosa, todos los sitios de mucosas tienen barreras mecánicas y químicas potentes y funciones de limpieza para repeler a los microorganismos patógenos.

Los componentes fundamentales del MALT incluyen células epiteliales especializadas denominadas células de "membrana" o "M" que captan antígenos y los presentan a las células dendríticas u otras células presentadoras de antígeno (APC). Las células efectoras en el MALT incluyen linfocitos B que producen anticuerpos neutralizantes antipatógenos de IgA secretora, así como isotipo IgG, y los linfocitos T producen citocinas similares a las de la respuesta general del sistema inmunitario, así como linfocitos T cooperadores y T citotóxicos que responden a células infectadas por microorganismos patógenos.

La IgA secretora se produce en cantidades >50 mg/kg de peso corporal por 24 h y funciona inhibiendo la adherencia bacteriana, inhibe la absorción de macromoléculas en el intestino, neutraliza virus e intensifica la eliminación de antígeno en el tejido al unirse a IgA y mediante el transporte mediado por receptor de complejos inmunitarios a través de las células epiteliales.

Estudios recientes han demostrado la importancia del intestino comensal y otras bacterias de la mucosa para la salud del sistema inmunitario humano. La flora comensal normal desencadena fenómenos antiinflamatorios en el intestino y protege a las células epiteliales de microorganismos patógenos a través de los TLR y señalación de otros receptores de reconocimiento de configuraciones (PRR). Cuando el intestino sufre agotamiento de la flora comensal normal, el sistema inmunitario se vuelve anormal, con pérdida de la función T_H1 de los linfocitos T. El restablecimiento de la microflora intestinal normal restaura el equilibrio en los índices de linfocito T cooperador que caracterizan al sistema inmunitario normal. Cuando la barrera intestinal se encuentra intacta, o los antígenos no atraviesan el epitelio intestinal, o cuando existen microorganismos patógenos, una respuesta inmunitaria de MALT autolimitada y protectora elimina el microorganismo patógeno **(fig. 308-9)**. Sin embargo, si se destruye la barrera intestinal, las respuestas inmunitarias a los antígenos de la flora comensal producen enteropatía inflamatoria como *enfermedad de Crohn* y, tal vez, *colitis ulcerosa* (fig. 308-9) (cap. 289). Las respuestas inmunitarias del MALT no controladas a antígenos alimentarios, como el gluten, pueden causar *enfermedad celiaca* (cap. 289).

REGULACIÓN CELULAR Y MOLECULAR DE LA MUERTE CELULAR PROGRAMADA

El proceso de la apoptosis (muerte celular programada) cumple una función crítica en la regulación de las respuestas inmunitarias normales al antígeno. En general, existe una gran variedad de estímulos que desencadena una de

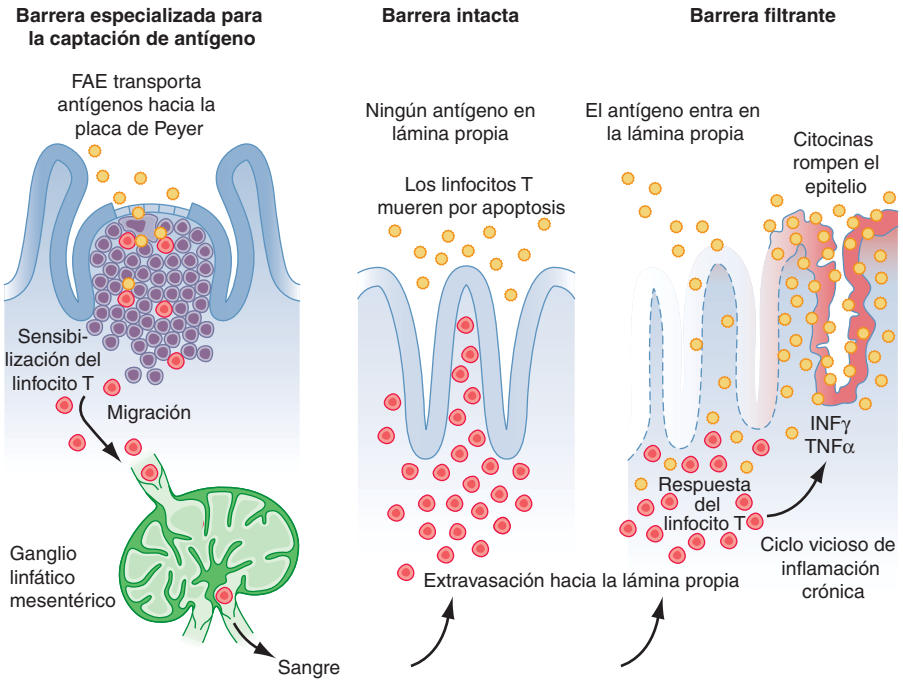

FIGURA 308-9. El aumento en la permeabilidad epitelial es importante para el desarrollo de la inflamación intestinal crónica mediada por el linfocito T. Los linfocitos T CD4 activados por antígenos intestinales en las placas de Peyer migran a la lámina propia (LP). En individuos sanos, estas células mueren por apoptosis. El incremento en la permeabilidad epitelial permite que suficiente antígeno entre a la LP para detonar la activación de linfocito T, romper la tolerancia mediada por citocinas inmunosupresoras y tal vez linfocitos T reguladores. Las citocinas proinflamatorias aumentan asimismo la permeabilidad epitelial, estableciendo un ciclo vicioso de inflamación crónica. (*Reproducida, con autorización, de T MacDonald, G Monteleone: Science 307:1924, 2005.*)

pida y eficaz de dichos microbios. En estas situaciones, las armas clásicas del sistema inmunitario adaptativo (células T, células B) interaccionan con células (macrófagos, células dendríticas, neutrófilos, células NK, eosinófilos, basófilos) y productos solubles (péptidos microbianos, pentraxinas, sistemas del complemento y de la coagulación) del sistema inmunitario innato (caps. 61 y 311).

Existen cinco fases generales en la defensa del hospedador: 1) migración de leucocitos a los lugares en los que se localiza el antígeno; 2) reconocimiento inespecífico de los antígenos de patógenos por los macrófagos y otras células y sistemas del sistema inmunitario innato; 3) reconocimiento específico de los antígenos extraños mediado por los linfocitos T y B; 4) amplificación de la reacción inflamatoria con el reclutamiento de células efectoras específicas e inespecíficas por los componentes del complemento, las citocinas, las cininas, los metabolitos del ácido araquidónico y los productos de los mastocitos y los basófilos, y 5) participación de macrófagos, neutrófilos y linfocitos en la destrucción del antígeno, con la eliminación final de las partículas del antígeno por fagocitosis (por macrófagos o neutrófilos) o por un mecanismo citotóxico directo (que implica a macrófagos, neutrófilos, células dendríticas [DC] y linfocitos). En circunstancias normales, el avance ordenado de los sistemas de defensa a través de estas fases da lugar a una reacción inmunitaria e inflamatoria bien controlada que protege al hospedador del antígeno nocivo. Sin embargo, una disfunción de cualesquiera de estos sistemas de defensa puede lesionar los tejidos del hospedador e inducir el desarrollo de una enfermedad clínica. Además, en el caso de ciertos patógenos y antígenos, la propia respuesta inmunitaria puede contribuir de forma sustancial a la lesión hística. Por ejemplo, la respuesta inmunitaria e inflamatoria en el cerebro ante ciertos patógenos, como *M. tuberculosis*, puede causar gran parte

las vías apoptósicas para eliminar a las células infectadas con microorganismos, eliminar a las células con un DNA dañado o eliminar a las células inmunitarias activadas que ya no se necesitan (fig. 308-10). La familia mejor conocida de "receptores de muerte" es la del receptor del factor de necrosis tumoral (*tumor necrosis factor receptor*, TNF-R) [TNF-R1, TNF-R2, Fas (CD95), receptor de muerte 3 (*death receptor 3*, DR3), receptor de muerte 4 (DR4, TRAIL-R1) y receptor de muerte 5 (DR5, TRAIL-R2)]; sus ligandos se encuentran en la familia del TNF-α. La unión de los ligandos con estos receptores de muerte origina una secuencia de señales que incluye la activación de la familia de moléculas de la *caspasa*, induciendo la división del DNA y la muerte celular. Las otras dos vías de muerte celular programada comprenden a *p53* nuclear en la eliminación de las células con un DNA anormal y *citocromo c mitocondrial* para inducir la muerte celular en las células dañadas (fig. 308-10). Se han descrito varias enfermedades del ser humano que resultan o se acompañan de genes de apoptosis mutados (cuadro 308-13). Comprenden mutaciones de TNF-R1 en la *fiebre periódica hereditaria (fiebre familiar del Mediterráneo)* (cap. 291), Fas y ligando Fas en los síndromes autoinmunitarios y linfoproliferativos, y varias asociaciones de mutaciones genéticas en la vía apoptósica con síndromes malignos.

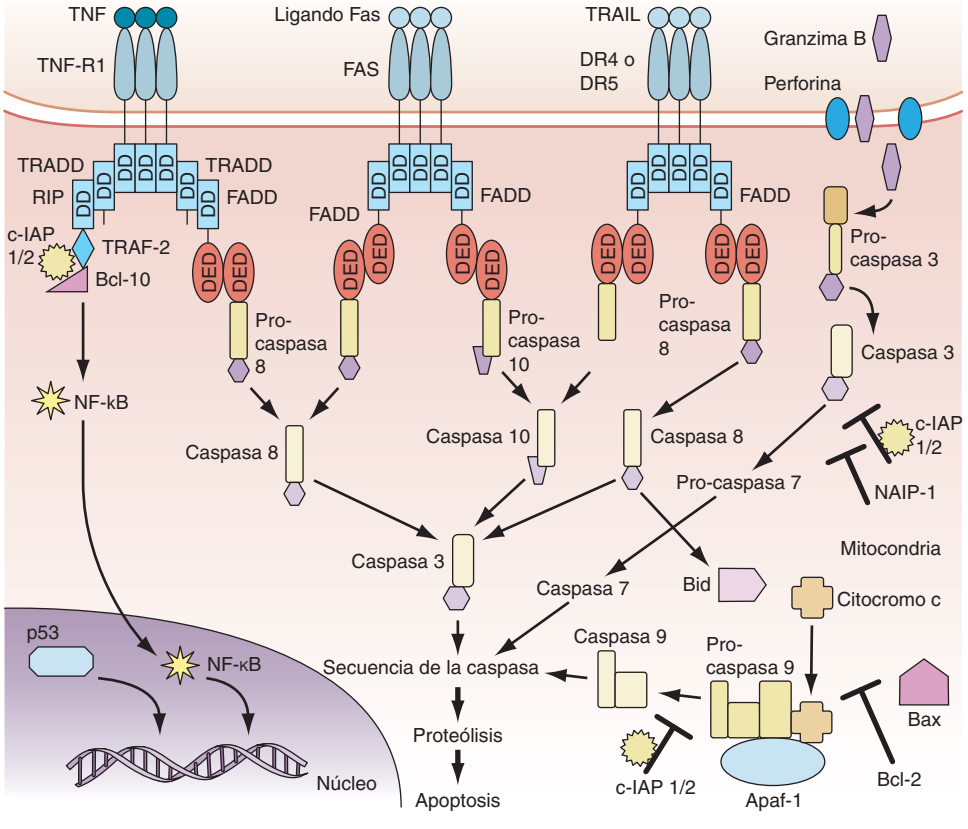

FIGURA 308-10. Esquema de las principales vías de apoptosis. DD, dominio de muerte (*death domain*); DED, dominio efector de muerte (*death effector domain*); TRAIL, ligando inductor de apoptosis relacionado con el TNF (*TNF-related apoptosis-inducing ligand*). (*De L Mullauer et al: Mutat Res 488:211, 2001; con autorización.*)

MECANISMOS DE LAS LESIONES INMUNITARIAS EN MICROBIOS O TEJIDOS DEL HOSPEDADOR

Varias respuestas de los sistemas inmunitarios innato y adaptador del hospedador ante microbios extraños culminan con la eliminación rá-

de la morbilidad de tal microorganismo en este sistema orgánico (cap. 158). Además, la morbilidad vinculada a determinadas neumonías, como la causada por *Pneumocystis carinii*, puede asociarse más a los infiltrados inflamatorios que a los efectos destructivos sobre los tejidos del microorganismo en sí (cap. 200).

Base molecular de las interacciones linfocito-célula endotelial. El control de los modelos de circulación de los linfocitos entre el torrente sanguíneo y los órganos linfoides periféricos opera en las interacciones linfocito-célula endotelial para controlar la especificidad del subgrupo de linfocitos que entra en estos órganos. De forma similar, las interacciones linfocito-célula endotelial regulan la entrada de los linfocitos en los tejidos inflamados. La expresión de las moléculas de adherencia en los linfocitos y las células endoteliales regula la retención y posterior salida de los linfocitos dentro de los lugares de estimulación antigénica en los tejidos, retrasando la salida de las células de los tejidos y evitando la reentrada a la reserva de los linfocitos circulantes (fig. 308-11). Todos los tipos de migración de los linfocitos comienzan con la unión del linfocito a regiones especializadas de los vasos, denominadas *vénulas endoteliales altas* (*high endothelial venules*, HEV). Un concepto importante es que las moléculas de adhesión por lo general no se unen a sus ligandos hasta un cambio conformacional (activación de ligando) en la molécula de adherencia que permita su unión al ligando. La inducción de un determinante dependiente de la conformación en una molécula de adherencia se puede conseguir por medio de las citocinas o mediante la unión de otras moléculas de adherencia a la célula.

La primera fase de las interacciones linfocito-célula endotelial, la fase de *fijación y movimiento*, se produce cuando los leucocitos abandonan la corriente del flujo de células sanguíneas en una vénula poscapilar y se mueven pegados a sus células endoteliales (fig. 308-11). Este movimiento está mediado por la L-selectina (LECAM-1, LAM-1, CD62L) y disminuye el tiempo de tránsito celular a través de las vénulas, proporcionando tiempo para la activación de las células adherentes.

La segunda fase de las interacciones linfocito-célula endotelial, el *reposo estable dependiente de activación de la adherencia firme*, precisa la activación de los linfocitos por quimiotaxinas o por citocinas derivadas de las células endoteliales. Las citocinas que se cree intervienen en la activación de las células adherentes son los miembros de la familia IL-8, el factor de activación plaquetaria, el leucotrieno B_4 y el C5a. Además, las vénulas endoteliales altas expresan quimiocinas, SLC (CCL21) y ELC (CCL19), las cuales participan en este proceso. Tras la activación por quimiotaxinas, los linfocitos liberan la L-selectina de su superficie y aumentan las moléculas CD11b/18 (MAC-1) o CD11a/18 (LFA-1), lo que da lugar a la fijación firme de los linfocitos a las vénulas endoteliales altas.

El hospedaje del linfocito en los ganglios linfáticos periféricos implica la adhesión de L-selectina a los ligandos de glucoproteína de las vénulas endoteliales altas, que en forma colectiva se les conoce como *adresina (o direcciocina) de ganglio periférico* (*peripheral node addressin*, PNAd), en tanto que el hospedaje de linfocitos en placas de Peyer del intestino implica principalmente la adhesión de la integrina α4,β7 a la molécula 1 de adhesión celular de adresina de la mucosa (*mucosal addressin cell adhesion molecule-1*, MAdCAM-1) en las vénulas endoteliales altas de la placa de Peyer. Sin embargo, para la migración a los agregados linfoides de las placas de Peyer de la mucosa, los linfocitos vírgenes utilizan fundamentalmente la L-selectina, mientras que los linfocitos de memoria utilizan la integrina α4,β7. Las interacciones integrina α4,β1 (CD49d/CD29, VLA-4)-molécula 1 de adherencia de las células vasculares (*vascular cell adhesion molecule-1*, VCAM-1) son importantes en la interacción inicial de los linfocitos de memoria con las HEV de múltiples órganos en los lugares de inflamación (cuadro 308-14).

La tercera fase de la migración leucocítica en las HEV corresponde a la *adherencia y detención*. La adherencia de los linfocitos a las células endoteliales y su detención en el sitio donde se adhieren están gobernadas principalmente por la unión de una integrina LFA-1 αL, β2 y el ligando de integrina de la molécula 1 de adherencia intercelular (*intercellular adhesion molecule 1*, ICAM-1) en las HEV. Así como las tres primeras fases de la fijación de los linfocitos a las HEV transcurren en tan sólo unos segundos, la cuarta fase de la migración linfocítica, la *migración transendotelial*, tarda unos 10 min. Aunque los me-

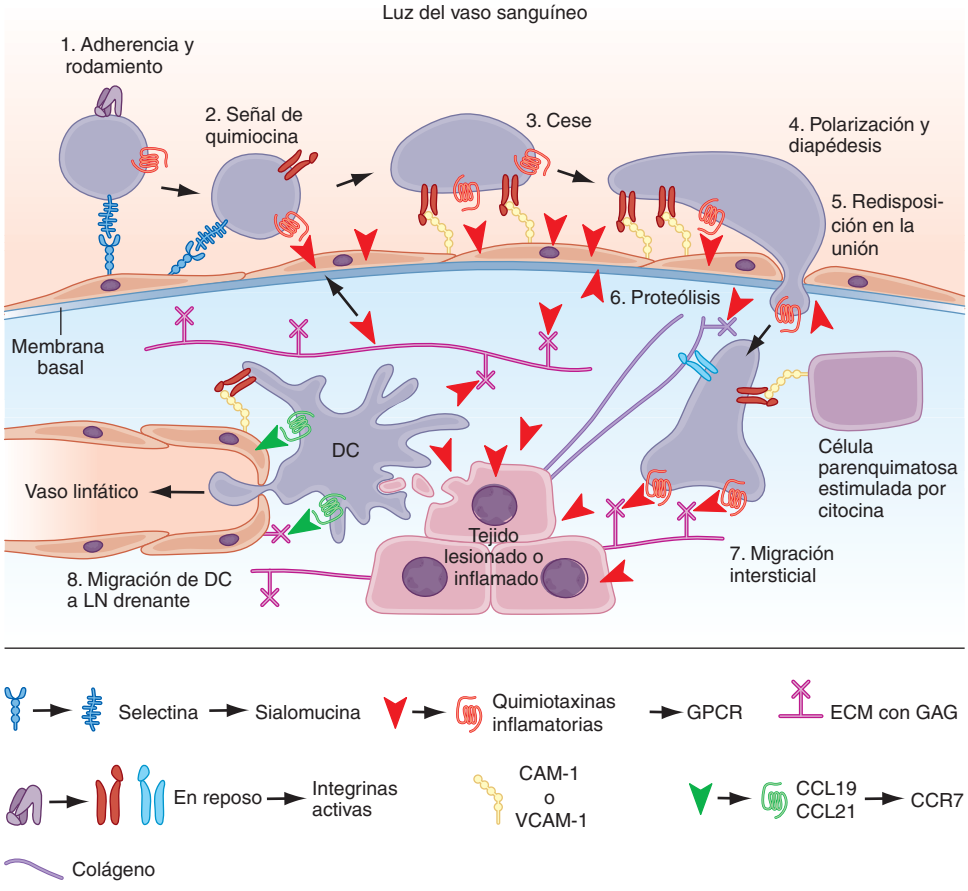

FIGURA 308-11. Pasos fundamentales en la migración de células inmunitarias en los sitios de inflamación. La inflamación debida a lesión de los tejidos o infección induce a la liberación de citocinas (no mostradas) y quimiotaxinas inflamatorias (*puntas de flecha rojas*) de las células del estroma en tensión y centinelas "profesionales", como los mastocitos y los macrófagos (no mostrados). Las señales inflamatorias inducen a la regulación por incremento de selectinas endoteliales y miembros de la "superfamilia" de la inmunoglobulina, en particular la molécula 1 de adherencia intercelular (ICAM-1) o molécula 1 de adherencia de las células vasculares (VCAM-1), o ambas a la vez. Las quimiotaxinas, sobre todo las quimiocinas, son producidas o transferidas a través de células endoteliales de las vénulas y se presentan en la luz a los leucocitos rodantes. Los leucocitos que expresan la serie apropiada de moléculas de tránsito experimentan una cascada de adhesión de múltiples pasos (pasos 1 a 3) y luego se polarizan y se mueven mediante diapédesis a través de la pared venular (pasos 4 y 5). La diapédesis implica desensamble transitorio de las uniones endoteliales y penetración a través de la membrana basal subyacente (paso 6). Una vez en el espacio extravascular (intersticial), la célula migratoria utiliza diferentes integrinas para afianzarse a las fibras de colágeno y otras moléculas de matriz extracelular (*extracellular matrix*, ECM), como laminina y fibronectina, y a la ICAM-1 inducida por la inflamación y que se encuentra en la superficie de las células parenquimatosas (paso 7). La célula migratoria recibe mensajes de guía de diferentes series de quimiotaxinas, en particular, quimiocinas, que son inmovilizadas en los glucosaminoglucanos (GAG) y que "decoran" muchas moléculas de ECM y células del estroma. Las señales inflamatorias también inducen a las células dendríticas (DC) residentes de los tejidos a experimentar maduración. Una vez que las DC procesan material de los tejidos lesionados y los microorganismos patógenos invasores, regulan por incremento CCR7, lo que les permite entrar a los vasos linfáticos drenantes que expresan ligando CCL21 (y CCL19) de CCR7. En los ganglios linfáticos (*lymph nodes*, LN), estas DC maduras cargadas con antígeno activan linfocitos T no sensibilizados y expanden series de linfocitos efectores, que entran en la sangre y emigran de nuevo al sitio de inflamación. Los linfocitos T en los tejidos también utilizan esta vía dependiente de CCR7 para migrar de los sitios periféricos a los ganglios linfáticos drenantes a través de los linfáticos aferentes. [*Adaptado de AD Luster, R Alon, UH von Adrian, Nat Immunol 6(12):1182-1190, 2005; con autorización.*]

CUADRO 308-14 TRÁNSITO DE MOLÉCULAS QUE INTERVIENEN EN LOS PROCESOS DE ENFERMEDADES INFLAMATORIAS

Enfermedad	Célula efectora clave	Receptores leucocíticos propuestos para las señales de tránsito endotelial: L-selectina, ligando	GPCR	Integrina[a]
Inflamación aguda				
Infarto de miocardio	Neutrófilo	PSGL-1	CXCR1, CXCR2, PAFR, BLT1	LFA-1, Mac-1
Accidente cerebrovascular isquemia-restablecimiento de riego sanguíneo	Neutrófilo	L-selectina, PSGL-1	CXCR1, CXCR2, PAFR, BLT1	LFA-1, Mac-1
	Neutrófilo	PSGL-1	CXCR1, CXCR2, PAFR, BLT1	LFA-1, Mac-1
Inflamación con T_H1				
Ateroesclerosis	Monocito	PSGL-1	CCR1, CCR2, BLT1, CXCR2, CX3CR1	VLA-4
	T_H1	PSGL-1	CXCR3, CCR5	VLA-4
Esclerosis múltiples	T_H1	PSGL-1 (?)	CXCR3, CXCR6	VLA-4, LFA-1
	Monocito	PSGL-1 (?)	CCR2, CCR1	VLA-4, LFA-1
Artritis reumatoide	Monocito	PSGL-1	CCR1, CCR2	VLA-1, VLA-2, VLA-4, LFA-1
	T_H1	PSGL-1	CXCR3, CXCR6	VLA-1, VLA-2, VLA-4, LFA-1
	Neutrófilo	L-selectina, PSGL-1	CXCR2, BLT1	LFA-1[b]
Psoriasis	Hospedaje en piel T_H1	CLA	CCR4, CCR10, CXCR3	VLA-4,[c] LFA-1
Enfermedad de Crohn	Hospedaje en intestino T_H1	PSGL-1	CCR9, CXCR3	$\alpha_4\beta_7$, LFA-1
Diabetes tipo 1	T_H1	PSGL-1 (?)	CCR4, CCR5	VLA-4, LFA-1
	CD8	L-selectina (?), PSGL-1 (?)	CXCR3	VLA-4, LFA-1
Rechazo de aloinjerto	CD8	PSGL-1	CXCR3, CX3CR1, BLT1	VLA-4, LFA-1
	Linfocito B	L-selectina, PSGL-1	CXCR5, CXCR4	VLA-4, LFA-1
Hepatitis	CD8	PSGL-1	CXCR3, CCR5, CXCR6	VLA-4
Lupus	T_H1	Ninguna	CXCR6	VLA-4[d]
	DC plasmacitoide	L-selectina, CLA	CCR7, CXCR3, ChemR23	LFA-1, Mac-1
	Linfocito B	CLA (?)	CXCR5, CXCR4	LFA-1
Inflamación con T_H2				
Asma	T_H2	PSGL-1	CCR4, CCR8, BLT1	LFA-1
	Eosinófilo	PSGL-1	CCR3, PAFR, BLT1	VLA-4, LFA-1
	Mastocitos	PSGL-1	CCR2, CCR3, BLT1	VLA-4, LFA-1
Dermatitis atópica	Hospedaje en piel T_H2	CLA	CCR4, CCR10	VLA-4, LFA-1

[a] Diversas integrinas β_1 se han vinculado de diferentes maneras en la lámina basal y en la migración intersticial de tipos celulares y condiciones inflamatorias distintivas.
[b] En algunas circunstancias, Mac-1 se ha vinculado con transmigración.
[c] CD44 puede actuar junto con VLA-4 en modelos específicos de cese leucocítico.
[d] Las células T_H2 requieren VAP-1 para transitar al hígado inflamado.
Fuente: de AD Luster, UH von Adrian: *Nature Immunol* vol. 6, 2005, con autorización.

canismos moleculares que controlan la migración linfocítica transendotelial no se han definido por completo, se piensa que la molécula CD44 de la HEV y las moléculas del glucocáliz de la HEV (matriz extracelular) desempeñan importantes funciones de regulación en este proceso (fig. 308-11). Por último, la expresión de metaloproteasas de la matriz capaces de digerir la membrana basal subendotelial, rica en colágena no fibrilar, parece ser necesaria para la penetración de las células linfoides en lugares extravasculares.

Se ha relacionado la inducción anormal de la formación de la HEV y el uso de las moléculas mencionadas anteriormente con la inducción y la conservación de la inflamación en diversas enfermedades inflamatorias crónicas. En modelos animales de diabetes mellitus tipo 1 se ha demostrado la alta expresión de MadCAM-1 y GlyCAM-1 en las HEV de los islotes pancreáticos inflamados, y el tratamiento de estos animales con inhibidores de la función de la L-selectina y de la integrina α4 bloqueó el desarrollo de diabetes mellitus tipo 1 (cap. 338). Se ha sugerido un papel similar para la inducción anómala de las moléculas de adherencia de la migración linfocítica en la *artritis reumatoide* (cap. 314), la *tiroiditis de Hashimoto* (cap. 335), la *enfermedad de Graves* (cap. 335), la *esclerosis múltiple* (cap. 375), la *enfermedad de Crohn* (cap. 289) y la *colitis ulcerosa* (cap. 289).

Formación de inmunocomplejos. La eliminación del antígeno mediante la formación de inmunocomplejos entre el antígeno y el anticuerpo es un mecanismo muy eficaz de defensa del hospedador. Sin embargo, dependiendo de la cantidad de inmunocomplejos formados y de sus propiedades fisicoquímicas, los inmunocomplejos pueden producir o no una lesión de la célula propia y extraña. Después del contacto con el antígeno, ciertos tipos de complejos solubles de antígeno-anticuerpo circulan libremente y, si no son eliminados por el sistema reticuloendotelial, se depositan en las paredes vasculares y en otros tejidos, como el glomérulo renal, originando un síndrome de *vasculitis* o *glomerulonefritis* (caps. 277 y 319).

Reacciones de hipersensibilidad inmediata. Las células T colaboradoras que dirigen las respuestas de tipo IgE contra el alergeno suelen ser células T inductoras del tipo T_H2 que secretan IL-4, IL-5, IL-6 e IL-10. Los mastocitos y los basófilos tienen receptores de gran afinidad para la porción Fc de la IgE (FcRI) y la IgE antialergeno unida a la célula "arma" eficazmente a basófilos y mastocitos. La liberación de los mediadores se desencadena por la interacción del antígeno (alergeno) con el receptor de Fc unido a la IgE; los mediadores liberados son causa de los cambios fisiopatológicos de las *enfermedades alérgicas* (cuadro 308-10). Los mediadores liberados por los mastocitos y los basófilos pueden dividirse en tres amplias categorías funcionales: 1) aquellos que incrementan la permeabilidad vascular y contraen el músculo liso (histamina, factor activador plaquetario, SRS-A, BK-A); 2) aquellos que son quimiotácticos o activan otras células inflamatorias (ECF-A, NCF, leucotrieno B_4), y 3) los que regulan la liberación de otros mediadores (BK-A, factor activador plaquetario) (cap. 311).

Reacciones citotóxicas mediadas por anticuerpos. En este tipo de lesión inmunitaria, los anticuerpos fijadores del complemento (que se unen a C1) frente a células o tejidos normales o extraños (IgM, IgG1, IgG2, IgG3) se unen al complemento por la vía clásica e inician una secuencia de acontecimientos similar a la que desencadena el depósito de inmunocomplejos, y que culmina con la citólisis o la lesión hística. Ejemplos de estas reacciones de citotoxicosis mediada por anticuerpos son la lisis de eritrocitos de las *reacciones transfusionales*, el *síndrome de Goodpasture* con la formación de anticuerpos antimembrana basal glomerular y el *pénfigo vulgar* con anticuerpos epidérmicos que inducen la enfermedad cutánea ampollosa.

Reacciones clásicas de hipersensibilidad retardada. Las reacciones inflamatorias emprendidas por los leucocitos mononucleares y no sólo por los anticuerpos se han denominado *reacciones de hipersensibilidad retardada*. El término *retardada* se ha utilizado para distinguir la respuesta celular secundaria que aparece 48 a 72 h después de la exposición al antígeno de la respuesta de hipersensibilidad *inmediata* que se observa por lo general en las 12 h siguientes a la inducción (prueba de provocación) con el antígeno y que se inicia por la liberación de mediadores de los basófilos o los anticuerpos preformados. Por ejemplo, en un individuo que en el pasado haya sufrido una infección por *M. tuberculosis*, la aplicación intradérmica de un derivado proteínico purificado de tuberculina como prueba cutánea de estimulación determina al cabo de 48 a 72 h la aparición de una zona indurada en la piel, lo que indica que ha existido una exposición previa a la tuberculosis.

Los acontecimientos celulares que dan lugar a la clásica respuesta de hipersensibilidad retardada se centran alrededor de las células T (predominantemente colaboradoras del tipo T_H1 que secretan IFN-γ, IL-2 y TNF-α) y los macrófagos. En tiempos recientes se ha sugerido que las células citolíticas intervienen de manera importante en la hipersensibilidad retardada que ocurre tras el contacto cutáneo con inmunógenos. En primer lugar, las respuestas inmunitarias e inflamatorias locales en el lugar del antígeno extraño aumentan la expresión de las moléculas de adherencia en las células endoteliales,

promoviendo la acumulación de linfocitos en el tejido. En los esquemas generales que se muestran en las figuras 308-2 y 308-3, el antígeno es procesado por las células dendríticas o por los monocitos-macrófagos y presentado a una pequeña cantidad de células T CD4+ que expresan un TCR específico del antígeno. La IL-12 producida por la APC induce la producción de IFN-γ por las células T (respuesta de T_H1). Los macrófagos a menudo sufren una transformación celular epitelioide y se fusionan para formar células gigantes multinucleadas por reacción a IFN-γ. Este tipo de infiltrado mononuclear se denomina *inflamación granulomatosa*. Algunos ejemplos de enfermedades en que la hipersensibilidad retardada tiene una influencia importante son las micosis (*histoplasmosis*; cap. 192), infecciones micobacterianas (*tuberculosis, lepra*; caps. 158 y 159), infecciones por clamidia (*linfogranuloma venéreo*; cap. 169), infecciones helmínticas (*esquistosomosis*; cap. 212), reacciones a toxinas (*beriliosis*; cap. 250) y reacciones de hipersensibilidad a polvos orgánicos (*neumonitis por hipersensibilidad*; cap. 249). Además, la hipersensibilidad de tipo retardado participa en la lesión hística de las enfermedades autoinmunitarias, como *artritis reumatoide, arteritis temporal* y *granulomatosis de Wegener* (caps. 314 y 319).

EVALUACIÓN CLÍNICA DE LA FUNCIÓN INMUNITARIA

La valoración clínica de la inmunidad precisa el estudio de los cuatro componentes principales del sistema inmunitario que participan en la defensa del hospedador y en la patogenia de las enfermedades autoinmunitarias: 1) la inmunidad humoral (células B), 2) la inmunidad mediada por células (células T, monocitos), 3) las células fagocíticas del sistema reticuloendotelial (macrófagos), así como leucocitos polimorfonucleares y 4) el complemento. Entre los problemas clínicos que exigen valorar el estado de la inmunidad se encuentran las infecciones crónicas, las infecciones recurrentes, los agentes infecciosos raros y ciertos síndromes de autoinmunidad. El tipo de síndrome clínico en proceso de valoración puede aportar información acerca de los posibles defectos inmunitarios (cap. 310). Los defectos de la inmunidad celular por lo general dan lugar a infecciones por virus, micobacterias y hongos. Un ejemplo extremo del déficit de la inmunidad celular es el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) (cap. 182). Los déficit de anticuerpos causan infecciones bacterianas recurrentes, con frecuencia por microorganismos como *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* (cap. 310). Las alteraciones de la función fagocítica a menudo se manifiestan por infecciones cutáneas recurrentes, frecuentemente originadas por *Staphylococcus aureus* (cap. 61). Por último, los déficit de los primeros y últimos componentes del complemento se vinculan con fenómenos autoinmunitarios e infecciones recurrentes por *Neisseria* **(cuadro 308-15)**. **En el capítulo 310 se resumen las pruebas iniciales útiles para la evaluación sistemática de la función inmunitaria.**

INMUNOTERAPIA

La mayor parte de los tratamientos actuales para las enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias conlleva el uso de fármacos inmunorreguladores o inmunodepresores inespecíficos, como los glucocorticoides y los fármacos citotóxicos. El objetivo del desarrollo de nuevos tratamientos para las enfermedades mediadas por mecanismos inmunitarios es diseñar mecanismos de interrupción específica de las respuestas inmunitarias patológicas, dejando intactas las respuestas inmunitarias normales. Algunas de las formas de interrumpir las respuestas inmunitarias patológicas que se están investigando son: la utilización de citocinas antiinflamatorias o de inhibidores específicos de citocinas como antiinflamatorios; el uso como agentes terapéuticos de anticuerpos monoclonales frente a linfocitos T o B; la inducción de anergia mediante la administración de proteína CTLA-4 soluble; el empleo de Ig intravenosa para ciertas infecciones y enfermedades mediadas por inmunocomplejos; la utilización de citocinas específicas para reconstituir los componentes del sistema inmunitario; y el trasplante de médula ósea para reemplazar sistema inmunitario patógeno por sistema inmunitario normal **(cuadro 308-16)** (caps. 61, 182 y 310).

CUADRO 308-15 DÉFICIT DEL COMPLEMENTO Y ENFERMEDADES ASOCIADAS

Componente	Enfermedades asociadas
Vía clásica	
C1q, C1r, C1s, C4	Síndromes por inmunocomplejos,[a] infecciones piógenas
C2	Síndromes por inmunocomplejos,[a] pocos de ellos padecen infecciones piógenas
Inhibidor de C1	Enfermedades raras por inmunocomplejos, pocas de ellas conllevan infecciones piógenas
C3 y vía alternativa C3	
C3	Síndromes por inmunocomplejos,[a] infecciones piógenas
D	Infecciones piógenas
Properdina	Infecciones por *Neisseria*
I	Infecciones piógenas
H	Síndrome hemolítico-urémico
Complejo de ataque a la membrana	
C5, C6, C7, C8	Infecciones recurrentes por *Neisseria*, enfermedades por inmunocomplejos
C9	Infecciones infrecuentes por *Neisseria*

[a] Los síndromes por inmunocomplejos comprenden el lupus eritematoso generalizado (SLE) y síndromes similares al lupus, las glomerulonefritis y los síndromes de vasculitis.
Fuente: adaptado de JA Schifferli, DK Peters: Lancet 88:957, 1983, con autorización.

Citocinas e inhibidores de citocinas. Recientemente un anticuerpo monoclonal (*monoclonal antibody*, MAb) anti-TNF-α de ratón humanizado se ha probado en el tratamiento de la artritis reumatoide y la colitis ulcerosa. Esta terapéutica se ha relacionado con mejoría clínica de los pacientes afectados por estas enfermedades y ha abierto el camino para el uso de TNF-α en el tratamiento de otras formas graves de enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias. El bloqueo del TNF-α ha resultado bastante eficaz en la *artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad de Crohn* y *espondilitis anquilosante*. De hecho, el anticuerpo monoclonal contra TNF-α (infliximab) ya ha sido aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA), de Estados Unidos, para el tratamiento de los pacientes con artritis reumatoide.

Otros inhibidores de citocinas en investigación son los receptores (R) del TNF-α solubles recombinantes combinados con Ig humana y receptor de IL-1 soluble (denominado *antagonista del receptor IL-1*, o IL-1 ra). El TNF-αR (etanercept) y la IL-1 ra solubles inhiben la actividad de las citocinas patógenas en la artritis reumatoide, es decir, TNF-α e IL-1, respectivamente. De igual modo, anti-IL-6, IFN-β e IL-11 inhiben las citocinas proinflamatorias patógenas. Anti-IL-6 inhibe la actividad de la IL-6, mientras que IFN-β e IL-11 disminuyen la producción de IL-1 y factor de necrosis tumoral (TNF).

Cabe destacar el resultado satisfactorio obtenido con el uso del IFN-γ en el tratamiento del déficit de células fagocíticas existente en la *enfermedad granulomatosa crónica* (cap. 61). Las infusiones intermitentes de IL-2 en individuos infectados por el VIH en fases tempranas o intermedias de la enfermedad han producido un aumento importante y mantenido de las células T CD4+.

Anticuerpos monoclonales frente a las células T y B. El MAb OKT3 frente a células T humanas se ha utilizado durante varios años como agente inmunodepresor específico de células T que puede reemplazar a la globulina antitimocito (*anti-thymocyte globulin*, ATG) en el tratamiento del rechazo de órganos sólidos trasplantados. El OKT3 produce menos reacciones alérgicas que ATG, pero induce anticuerpos Ig anti-ratón humanos, lo que limita su uso. El tratamiento con MAb anti-CD4 ha resultado ser un tratamiento útil en los ensayos realizados en pacientes con artritis reumatoide. Dado que induce una inmunodepresión notable, el tratamiento con MAb anti-CD4 también produce una predisposición importante a padecer infecciones graves. Se está investigando el tratamiento de los pacientes con un MAb frente al ligando CD40 de las células T (CD154) para inducir tolerancia al trasplante de órganos, y en estudios realizados con animales se han obtenido resultados promisorios. Los anticuerpos monoclonales al receptor de CD25 (IL-2α) se están utilizando para el tratamiento de la enfermedad injerto contra hospedador en el trasplante de médula ósea, y se está sometiendo a prueba anti-CD20 MAb (rituximab) para el tratamiento antilinfocito B en la *vasculitis relacionada con anticuerpo anticitoplasma neutrofílico* (cap. 319). Se está poniendo a prueba el anticuerpo monoclonal anti-IgE (omalizumab) para bloquear la IgE específica de antígeno que produce *fiebre del heno* y *rinitis alérgica* (cap. 311).

Inducción de tolerancia. Con la introducción de la proteína CTLA-4 soluble en los ensayos clínicos ha surgido una nueva era para la inmunoterapia específica. El uso de esta molécula para bloquear la activación de las células T mediante la unión TCR/CD28 durante el trasplante de órganos o de médula ósea ha mostrado resultados promisorios en animales y en las primeras fases de los

CUADRO 308-16 ESTADO ACTUAL DEL DESARROLLO DE AGENTES INMUNOMODULADORES

Agentes	Acción	Situación
Citocina e inhibidores de citocina para inhibir las respuestas inmunitarias y la inflamación		
Anticuerpo monoclonal anti-TNF-α; MAb quimérico de ratón humanizado, infliximab, MAb completamente humanizado, adalimumab	Inhibe TNF-α	La FDA lo aprobó para artritis reumatoide, enfermedad de Crohn (infliximab); aprobado por la FDA para artritis reumatoide (adalimumab)
Proteína de fusión de Ig a receptor de TNF recombinante (etanercept)	Inhibe TNF-α	Aprobado por la FDA para artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil, psoriasis
IL-1 recombinante, antagonista de receptor (IL-1Ra) (anakinra)	Inhibe IL-1α y –β	Aprobado por FDA para artritis reumatoide
Anticuerpos monoclonales o toxinas contra linfocitos T o B		
Anti-CD3 y anticuerpo monoclonal murino de linfocito T (OKT3)	Inhibe funcionamiento del linfocito T; induce a linfopenia de linfocito T	Aprobado por la FDA para tratamiento de rechazo a aloinjerto cardiaco y renal
Proteína de fusión de toxina de difteria-IL2	Destruye linfocitos T activados	Aprobado por la FDA para repertorio de GVHD y trasplante; en estudio para destruir linfocito T regulador y abarcar eficacia de vacuna tumoral
Anticuerpo monoclonal anti-CD3 humanizado (hOKT3 gamma-1)	Elimina linfocitos T autorreactivos	En estudio humano en diabetes tipo 1, psoriasis
Anticuerpo monoclonal anti-CD25 humanizado (IL-2R) (daclizumab)	Elimina linfocitos T activados	Aprobado por la FDA para enfermedad del injerto contra hospedador; se están realizando estudios en colitis ulcerosa
Anticuerpo monoclonal anti-ligando de CD40 (CD154)	Inhibe la interacción de CD40–ligando de CD40; induce a tolerancia de linfocito T	En estudios en primates para la prevención de rechazo de aloinjerto renal
Anticuerpo monoclonal anti-CD20 (antilinfocito B) humanizado (rituximab)	Elimina linfocitos B autorreactivos	Se están realizando estudios humanos para el tratamiento de vasculitis por ANCA+
Anticuerpo monoclonal anti-IgE humanizado (omalizumab)	Bloquea IgE causante de alergia	Se están realizando estudios humanos para alergia (fiebre del heno, rinitis alérgica)
Molécula de linfocito T soluble		
Proteína de CTLA-4 soluble	Inhibe interacciones de CD28-B7-1 y B7-2; induce a tolerancia a injertos de órgano; inhibe reactividad de linfocito T autoinmunitario y enfermedades autoinmunitarias	En estudio para prevenir GVHD en trasplante de médula ósea y para el tratamiento de la psoriasis y el lupus eritematoso generalizado
Inmunoglobulina intravenosa		
IVIg	Bloqueo de célula reticuloendotelial; inhibición del complemento; regulación de anticuerpos idiotipo/anti-idiotipo; modulación de producción de citocinas; modulación de producción de linfocito	Aprobado por la FDA para la enfermedad de Kawasaki y la púrpura trombocitopénica inmunitaria; tratamiento de GVHD, esclerosis múltiple, miastenia grave, síndrome de Guillain-Barré y polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica apoyado por ensayos clínicos
Citocinas para reconstitución inmunitaria		
IL-2	Induce a la proliferación de linfocitos T CD4+ y CD8+ con memoria periféricos	En estudio para el tratamiento de la infección por VIH
IL-7	Induce a timopoyesis renovada	Considerándose para el tratamiento de enfermedad relacionada con deficiencia de linfocito T
Trasplante de célula madre hematopoyética		
Trasplante de célula madre hematopoyética para reconstitución inmunitaria	Retira sistema inmunitario autorreactivo patológico y lo reemplaza con inmunidad menos autorreactiva	En ensayos clínicos para lupus eritematoso generalizado, esclerosis múltiple y esclerodermia

Nota: FDA, *Food and Drug Administration*; GVHD, enfermedad de injerto contra hospedador (*graft-versus-host disease*); ANCA, anticuerpo citoplásmico antineutrófilo (*anti-neutrophil cytoplasmic antibody*).

ensayos clínicos con seres humanos. De manera específica, el tratamiento de la médula ósea con la proteína CTLA-4 reduce el rechazo del injerto en el trasplante de médula ósea incompatible con antígeno leucocítico humano (HLA). Además, se han observado resultados esperanzadores con CTLA-4 soluble en la regulación negativa de las respuestas de las células T autoinmunitarias en el tratamiento de la psoriasis; están en curso nuevos estudios clínicos del fármaco para el tratamiento del lupus eritematoso sistémico (cap. 313).

Inmunoglobulina intravenosa (IVIg). La inmunoglobulina intravenosa (*intravenous immunoglobulin*, IVIg) se ha empleado con éxito en el bloqueo de la función de las células reticuloendoteliales y en la depuración de inmunocomplejos en distintas citopenias inmunitarias, como la trombocitopenia inmunitaria (cap. 109). Además, la IVIg es útil para evitar la lesión hística que se produce en ciertos síndromes inflamatorios como la enfermedad de Kawasaki (cap. 319) y en el tratamiento de sustitución de Ig en algunos tipos de déficit de inmunoglobulinas (cap. 310). Asimismo, ensayos clínicos controlados respaldan el uso de la IVIg en los pacientes seleccionados con enfermedad de injerto contra hospedador, esclerosis múltiple, miastenia grave, síndrome de Guillain-Barré y polineuropatía desmielinizante crónica (cuadro 308-16).

Trasplante de células germinativas. El trasplante de células germinativas hematopoyéticas (*stem cell transplantation*, SCT) se está estudiando de manera exhaustiva como tratamiento de una serie de enfermedades autoinmunitarias como lupus eritematoso generalizado, esclerosis múltiple y esclerodermia. La finalidad de la preparación inmunitaria en las enfermedades autoinmunitarias es restituir el sistema inmunitario disfuncional con un repertorio de células inmunitarias que reaccionen normalmente. Los resultados preliminares en los pacientes con esclerodermia y lupus son bastante alentadores. En Estados Unidos y Europa se están realizando estudios clínicos comparativos en estas tres enfermedades para cotejar la toxicidad y eficacia de la inmunodepresión convencional con la del SCT autólogo mieloablativo.

De este modo, diversos puntos de vista de reciente aparición, en cuanto a la función del sistema inmunitario, han dado origen a un nuevo campo, la inmunoterapia intervencionista, y han aumentado las perspectivas para el desarrollo de tratamientos específicos y no tóxicos de las enfermedades inmunitarias e inflamatorias.

LECTURAS ADICIONALES

Andreakos ETH et al: Role of cytokines, in *Rheumatoid Arthritis,* EW St. Clair et al (eds). Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2004, pp 134–149

Backhed F et al: Host-bacterial mutualism in the human intestine. Science 307:1915, 2005

Blander JM et al: Toll-dependent selection of microbial antigens for presentation by dendritic cells. Nature 440:808, 2006

Colonna M et al: Dendritic cells at the host-pathogen interface. Nat Immunol 7:117, 2006

Davidson A, Diamond B: Autoimmune diseases. N Engl J Med 345:340, 2001

Diamond B et al: The immune tolerance network and rheumatic disease: Immune tolerance comes to the clinic. Arthritis Rheum 44:1730, 2001

Drayton DL et al: Lymphoid organ development: From ontogeny to neogenesis. Nat Immunol 7:344, 2006

Haynes BF et al: The role of the thymus in immune reconstitution in aging bone marrow transplantation and AIDS. Annu Rev Immunol 18:529, 2000
Holmgren J et al: Mucosal immunity and vaccines. Nat Med 11(4 Suppl): S45, 2005
Janeway CA et al (eds): *Immunobiology. The Immune System in Health and Disease,* 5th ed. New York, Garland, 1999
Kelley WN et al (eds): *Textbook of Rheumatology,* 4th ed. Philadelphia, Saunders, 1993, chaps. 6, 7, 10, 13, 15, 16
Koretzky GA et al: SLP76 and SLP65: Complex regulation of signalling in lymphocytes and beyond. Nat Rev Immunol 6:67, 2006
Lernmark A: Autoimmune diseases: Are markers ready for prediction? J Clin Invest 108:1091, 2001
Luster AD et al: Immune cell migration in inflammation: Present and future therapeutic targets. Nat Immunol 6:1182, 2005
MacDonald TT et al: Immunity, inflammation, and allergy in the gut. Science 307:1920, 2005
Moretta A et al: Major histocompatibility complex class I–specific receptors on human natural killer and T lymphocytes. Immunol Rev 155:105, 1997
——— et al: What is a natural killer cell? Nat Immunol 3:6, 2002
Moretta L et al: Human natural killer cells: Molecular mechanisms controlling NK cell activation and tumor cell lysis. Immunol Lett 100:7, 2005
Morley BJ, Walport MJ: *The Complement Facts Books.* London, Academic Press, 2000, chap. 2
Mullauer L et al: Mutations in apoptosis genes: A pathogenetic factor for human disease. Mutat Res 488:211, 2001
Rivera J et al: Molecular regulation of mast cell activation. J Allergy Clin Immunol 6:1214, 2006
Romagnani S: CD4 effector cells, in *Inflammation: Basic Principles and Clinical Correlates*, 3d ed, J Gallin, R Snyderman (eds). Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 1999, pp 177–184
Sakaguchi S: Regulatory T cells: Mediating compromises between host and parasite. Nat Immunol 4:10, 2003
Schrader JW: Interleukin is as interleukin does. Trends Immunol 23:573, 2002
Shevach EM: Regulatory T cells in autoimmunity. Annu Rev Immunol 18:423, 2000
Shinkai K et al: Helper T cells regulate type-2 innate immunity in vivo. Nature 420:825, 2002
Sartor RB: Therapeutic manipulation of the enteric microflora in inflammatory bowel diseases: Antibiotics, probiotics, and prebiotics. Gastroenterology 6:1620, 2004
van Duin D et al: Triggering TLR signaling in vaccination. Trends Immunol 27:49, 2006
Yokoyama WM: Contact hypersensitivity: Not just T cells! Nat Immunol 7:437, 2006

309 El complejo principal de histocompatibilidad

Gerald T. Nepom

EL COMPLEJO HLA Y SUS PRODUCTOS

El complejo principal de histocompatibilidad (*major histocompatibility complex*, MHC) del ser humano, que en general se denomina complejo de antígenos leucocíticos humanos (*human leukocyte antigen*, HLA), es una región de 4 megabases (Mb) situada en el cromosoma 6 (6p21.3) que contiene gran cantidad de genes expresados. De estos genes, los más conocidos son los del HLA de clases I y II, cuyos productos resultan esenciales para la especificidad inmunitaria y la histocompatibilidad de los trasplantes; desempeñando una función importante en la predisposición a diversas enfermedades autoinmunitarias. Otros muchos genes de la región HLA también son fundamentales para el funcionamiento del sistema inmunitario innato y específico de antígeno. La región HLA se muestra muy conservada con respecto al MHC de otros mamíferos en cuanto a la organización genómica, la secuencia de genes, y la estructura y función de las proteínas. Gran parte de nuestro conocimiento sobre el MHC proviene de la investigación del mismo en los ratones, en los que recibe el nombre de *complejo H-2*, y en menor medida de los estudios realizados con otras especies. No obstante, el presente capítulo se centrará en el estudio del MHC de los seres humanos.

Los *genes del HLA de clase I* se localizan en un segmento del DNA de 2 Mb en el telómero de la región HLA (fig. 309-1). Los loci clásicos (MHC de clase Ia) HLA-A, HLA-B y HLA-C, cuyos productos participan de forma integral en la respuesta inmunitaria frente a las infecciones intracelulares, los tumores y los aloinjertos, se expresan en todas las células nucleadas y son muy polimorfos en la población. El *polimorfismo* se refiere a un grado alto de variación alélica en un locus genético, que da lugar a una gran variedad entre individuos distintos que expresan alelos diferentes. Se han identificado más de 450 alelos en HLA-A, 780 en HLA-B y 230 en HLA-C en distintas poblaciones de seres humanos, por lo que constituye el segmento más polimórfico conocido dentro del genoma humano. Cada alelo de estos loci codifica una *cadena pesada* (también denominada *cadena alfa*) que se asocia mediante un enlace no covalente a la cadena ligera no polimorfa *microglobulina* β_2, codificada en el cromosoma 15.

La nomenclatura de los genes del HLA y de sus productos pone de manifiesto la injerencia de la información actual sobre la secuencia del DNA en el antiguo sistema basado en la serología. Entre los genes de la clase I, los loci de los alelos del HLA-A, -B y -C se identificaron por primera vez en los decenios de 1950, 1960 y 1970 mediante antisueros humanos, ante todo procedentes de mujeres multíparas que durante el embarazo normal producen anticuerpos contra antígenos paternos expresados en las células fetales. Los alotipos serológicos se denominaron mediante números consecutivos, por ejemplo, HLA-A1, HLA-B8. Hoy en día, según la nomenclatura de la Organización Mundial de la Salud (OMS), los alelos de la clase I reciben una única designación que indica el locus, la especificidad serológica y el subtipo basado en la secuencia. Por ejemplo, HLA-A*0201 hace referencia al subtipo 1 del alelo HLA-A2 definido mediante serología. A los subtipos que difieren entre sí en los nucleótidos, pero no en la secuencia de aminoácidos, se les nombra con una cifra más; por ejemplo, HLA-B*07021 y HLA-B*07022 son dos variantes del HLA-B702 subtipo de HLA-B*07. La nomenclatura de los genes de la clase II, que se comentará más adelante, es más complicada, debido a que las dos cadenas de una molécula de clase II están codificadas por loci de HLA estrechamente ligados, que pueden ser polimorfos, y por la presencia de números diferen-

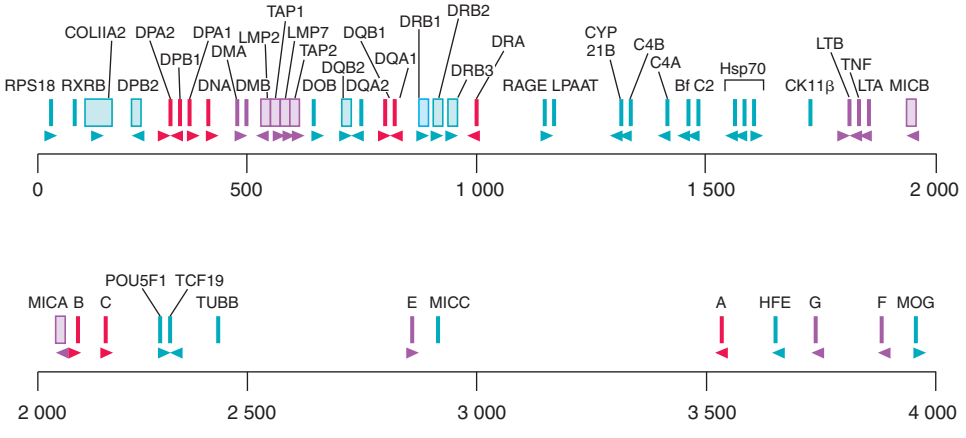

FIGURA 309-1. Mapa físico de la región HLA que muestra los loci de clases I y II, otros loci importantes desde el punto de vista inmunitario y una muestra de otros genes situados en esta región. La orientación de los genes se indica mediante cabezas de flecha. La escala se muestra en kilobases (kb). La distancia genética aproximada desde DP a A es 3.2 cM. Esto incluye 0.8 cM entre A y B (incluidos 0.2 cM entre C y B), 0.4 a 0.8 cM entre B y DR-DQ, y 1.6 a 2.0 cM entre DR-DQ y DP.

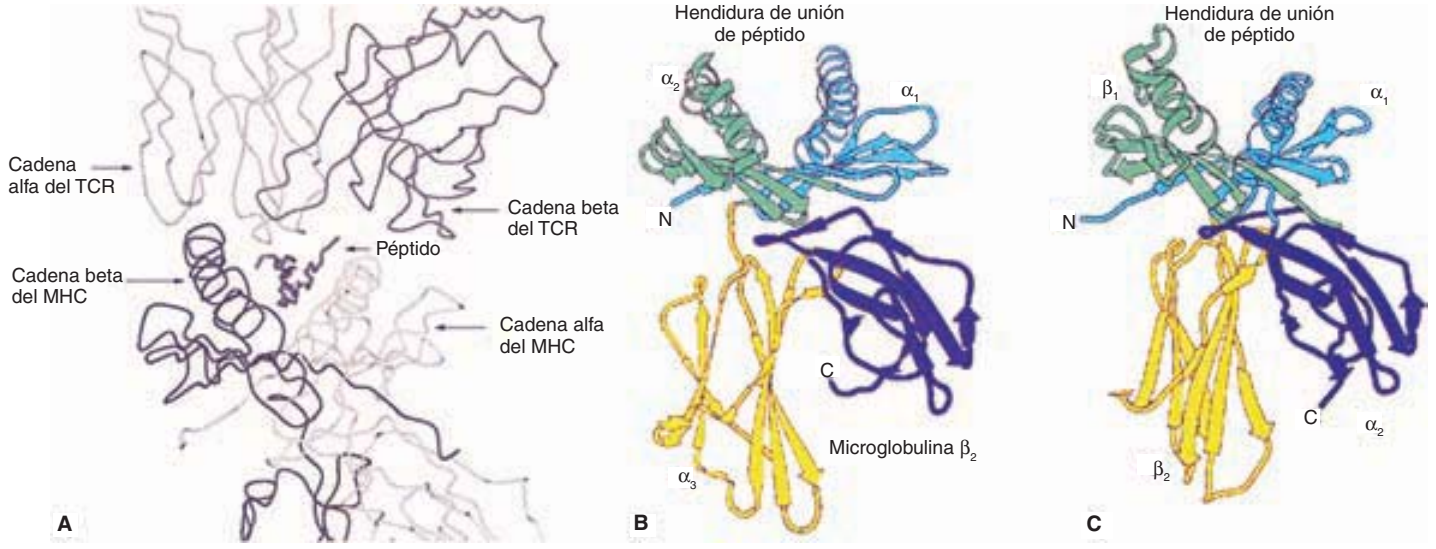

FIGURA 309-2. *A.* El complejo trimolecular del TCR *(arriba)*, molécula del MHC *(abajo)* y péptido unido forman los determinantes estructurales del reconocimiento de antígeno específico. Otros grupos (***B*** y ***C***) demuestran la estructura de dominio de las moléculas del MHC de clase I (*B*) y clase II (*C*). Los dominios α_1 y α_2 de clase I y los dominios α_1 y β_1 del clase II forman una plataforma de lámina beta que constituye el piso del surco fijador de péptido, y las hélices α que forman las partes laterales del surco. Los dominio α_3 (*A*) y β_2 (*B*) se proyectan desde la superficie celular y forman los sitios de contacto para CD8 y CD4, respectivamente. (*Adaptada de EL Reinhertz et al: Science 286:1913, 1999; y C Janeway et al: Immunobiology Bookshelf, 2d ed, Garland Publishing, New York, 1997; con autorización.*)

tes de locus de DRB isotípico en individuos diferentes. Se ha hecho evidente que la genotipificación precisa del HLA requiere el análisis de la secuencia del DNA, y la identificación de los alelos en la secuencia del DNA ha contribuido en gran medida a comprender la participación de las moléculas del HLA como ligandos de unión a péptidos, al análisis de asociaciones de alelos de HLA con ciertas enfermedades, al estudio de la genética de poblaciones de HLA, y a entender mejor la contribución de las diferencias del HLA en el rechazo de aloinjertos y en la enfermedad de injerto contra hospedador. Las bases de datos actuales del HLA de las clases I y II se pueden consultar a través de la red (p. ej., desde la base de datos IMGT/HLA, *http://www.ebi.ac.uk/imgt/hla*) y en varias revistas se publican actualizaciones frecuentes de la memoria genética del antígeno leucocítico humano.

La importancia biológica de esta diversidad genética de MHC, que origina una extrema variación en la población humana, resulta evidente desde la perspectiva de la estructura de las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad. Según se muestra en la **figura 309-2**, los genes de MHC de la clase I y la clase II codifican las moléculas de MHC que se unen a péptidos pequeños, y junto con este complejo (pMHC; péptido-MHC) forma el ligando para el reconocimiento por los linfocitos T, a través del receptor del linfocito T de antígeno específico. Hay una vinculación directa entre la variación genética y esta interacción estructural: los cambios alélicos en la secuencia genética producen diversificación de las capacidades de fijación de péptido de cada molécula del MHC así como diferencias para la fijación de receptores de células T (*T cell receptors,* TCR) específicos. Por consiguiente, diferentes complejos de pMHC fijan diferentes antígenos y representan objetivos de reconocimiento por diferentes linfocitos T.

Las estructuras del MHC de clase I y MHC de clase II, que se muestran en las figuras 309-2*B* y 309-2*C*, están muy relacionadas desde el punto de vista estructural, si bien existen algunas diferencias fundamentales. Aunque ambas fijan péptidos y los presentan a los linfocitos T, los sacos de fijación tienen diferentes formas, lo cual influye en los tipos de respuestas inmunitarias que se presentan (se analizan más adelante en este capítulo). Además, hay sitios de contacto estructural para las moléculas de linfocito T que se conocen como CD8 y CD4, que se expresan en los dominios proximales de la membrana clase I o clase II, respectivamente. Esto garantiza que cuando los antígenos peptídicos son presentados por las moléculas clase I, los linfocitos T que responden son predominantemente de la clase CD8 y, asimismo, que los linfocitos T que responden a los complejos pMHC clase II son sobre todo CD4.

Las moléculas del MHC no clásicas, o clase Ib, denominadas HLA-E, -F y -G son mucho menos polimórficas que el MHC Ia y parecen tener funciones distintas. La molécula del HLA-E, que posee un repertorio de péptidos limitado a péptidos indicadores derivados de moléculas clásicas del tipo I del MHC, es el principal objetivo de autorreconocimiento para los receptores inhibidores de las células citolíticas (*natural killer*, NK) NKG2A o NKG2C emparejados con CD94 (véase más adelante en este capítulo y el cap. 308); se conocen cuatro alelos del antígeno leucocítico E. El HLA-G se expresa de manera selectiva en los trofoblastos extravellosos, la población de células fetales que está en contacto directo con los tejidos maternos. Se une a una amplia variedad de péptidos, se expresa en seis formas con empalmes alternativos y proporciona señales inhibidoras a las células NK y a las células T, probablemente para mantener la tolerancia maternofetal. La función del HLA-F sigue siendo en gran parte desconocida.

Se han identificado otros genes similares a los de la clase I, algunos vinculados a HLA y otros codificados en otros cromosomas, que tienen una homología lejana con las moléculas de las clases Ia y Ib, pero que comparten la misma estructura tridimensional de la clase I. Los que se ubican en el cromosoma 6p21 son MIC-A y MIC-B, que se codifican en forma centromérica a HLA-B y HLA-HFE, ubicado entre 3 y 4 cM (centiMorgan) teloméricos de HLA-F. MIC-A y MIC-B no enlazan péptidos pero se expresan en el intestino y otros epitelios de manera inducible por el estrés y sirven como señales de activación para ciertas células T $\gamma\delta$, células citolíticas, células T CD8 y macrófagos activados, actuando a través de los receptores activadores de NKG2D. Se conocen 61 alelos de MIC-A y 25 de MIC-B y además existe una mayor diversificación por las secuencias repetidas variables de alanina en dominio transmembrana. El HLA-HFE codifica el gen defectuoso en la hemocromatosis hereditaria (cap. 351). Entre los genes similares a la clase I que no son HLA, el término CD1 se refiere a una familia de moléculas que poseen glucolípidos u otros ligandos no peptídicos para determinadas células T, incluidas las que tienen actividad citolítica; FcRn se enlaza con la IgG dentro de los lisosomas y la protege del catabolismo (cap. 308); la glucoproteína 1 Zn-α_2 se enlaza con un ligando no peptídico y aumenta el catabolismo de los triglicéridos en el tejido adiposo. Al igual que las cadenas pesadas HLA-A, -B, -C, -E, -F y -G, cada una de las cuales forma un heterodímero con la microglobulina β_2 (fig. 309-2), las moléculas similares a la clase I, HLA-HFE, FcRn y CD1 también se enlazan con la microglobulina β_2, pero MIC-A, MIC-B y la glucoproteína 1 Zn-α_2 no lo hacen.

En la figura 309-1 también se muestra la *región HLA de clase II*. Múltiples genes de clase II se disponen en el interior del segmento de 1 Mb centromérico de la región HLA, formando haplotipos distintos. Un *haplotipo* es un conjunto de alelos de loci polimorfos situados a lo largo de un segmento cromosómico. Múltiples genes de clase II se presentan en un único haplotipo, agrupados en tres subregiones principales: HLA-DR, -DQ y -DP. Cada una de estas subregiones contiene por lo menos un locus alfa (A) y un locus beta (B) funcionales. En conjunto, codifican proteínas que forman las cadenas polipeptídicas alfa y beta de una molécula del HLA de clase II madura. De este modo, los genes DRA y DRB codifican una molécula del HLA-DR; los productos de los genes DQA1 y DQB1 forman una molécula del HLA-DQ, y los genes DPA1 y DPB1 codifican una molécula del HLA-DP. Existen varios genes DRB (DRB1, DRB2 y DRB3, etc.), de modo que dos moléculas DR expresadas se codifican en la mayor parte de los haplotipos mediante la combinación del producto de cadena alfa del gen DRA con cadenas beta separadas. Se han identificado

más de 438 alelos en el locus HLA-DRB1 y la mayor parte de las variantes ocurre dentro de segmentos limitados que codifican residuos que interactúan con los antígenos. El análisis detallado de las secuencias y la distribución de la población de estos alelos sugiere que esta diversidad es seleccionada por las presiones ambientales vinculadas con la diversidad de microorganismos patógenos.

Al principio, la región de clase II recibió el nombre de *región-D*. Los productos génicos de los alelos se detectaron por primera vez gracias a su capacidad para estimular la proliferación de linfocitos mediante la *reacción linfocítica mixta*, y se denominaron Dw1, Dw2, etcétera. Más tarde se utilizó la serología para identificar los productos génicos en células B de sangre periférica y los antígenos recibieron el nombre *DR* (*D-related*). Una vez que se identificaron otros loci de clase II se cambió la nomenclatura a DQ y DP. En la región DQ, tanto DQA1 como DQB1 son polimórficos, con 34 alelos DQA1 y más de 71 alelos DQB1. La nomenclatura actual es análoga a la que se describe antes para la clase I, utilizando el convencionalismo "locus * alelo". Por tanto, los subtipos de la especificidad definida DR4, codificada por el locus DRB1, se denominan DRB1*0401, -0402, etc. Además del polimorfismo alélico, los productos de diferentes alelos DQA1 pueden, con ciertas limitaciones, emparejarse con productos de distintos alelos DQB1 mediante emparejamientos en *cis* y *trans* para dar origen a una complejidad de combinaciones y ampliar el número de moléculas de clase II expresadas. Debido a la extraordinaria diversidad alélica en la población general, la mayoría de los individuos son heterocigotos en todos los loci de clases I y II. De este modo, casi todos los individuos expresan seis moléculas de clase I clásicas (dos de cada HLA-A, -B y -C) y alrededor de ocho moléculas de clase II, dos DP, dos DR (más en el caso de haplotipos con otros genes DRB funcionales) y hasta cuatro DQ (dos *cis* y dos *trans*).

OTROS GENES DEL MHC

Además de los genes para las clases I y II en sí, hay múltiples genes interpuestos entre los loci de HLA que tienen funciones inmunitarias interesantes e importantes. Nuestro concepto actual de la función de los genes del MHC en la actualidad comprenden muchos de estos genes adicionales, algunos de los cuales también son muy polimórficos. De hecho, la comparación directa de las secuencias completas del DNA para dos de las regiones enteras del MHC de 4 Mb de diferentes haplotipos demuestran >18 000 variaciones, las cuales codifican un potencial extremadamente elevado para la diversidad biológica. Ejemplos específicos incluyen los genes TAP y LMP, que se describen con detalle más adelante en este capítulo, los cuales codifican moléculas que participan en pasos intermedios en la vía biosintética del HLA de la clase I. Otro grupo de genes del HLA, DMA y DMB, realiza una función similar en la vía de la clase II. Estos genes codifican una molécula intracelular que facilita la formación adecuada de complejos entre moléculas del HLA de clase II y antígenos (véase más adelante en este capítulo). Recibe el nombre de *región HLA de clase III* un conjunto de genes situados entre los complejos de clase I y de clase II, entre los que se encuentran genes que codifican dos citocinas estrechamente relacionadas, el factor de necrosis tumoral (*tumor necrosis factor,* TNF) alfa y la linfotoxina (TNF-β); los componentes del complemento C2, C4 y Bf; la proteína del choque térmico (*heat shock protein*, HSP) 70, y la enzima 21-hidroxilasa.

Los genes del HLA-A, -B y -C de la clase I se expresan en todas las células nucleadas, aunque por lo general en mayor grado en los leucocitos que en los que no son leucocitos. Al contrario, los genes de la clase II tienen una distribución más limitada: los genes HLA-DR y HLA-DP se expresan en la mayor parte de las células de tipo mieloide, mientras que las tres familias de la clase II (HLA-DR, -DQ y -DP) son inducibles por medio de ciertos estímulos que ofrecen las citocinas inflamatorias como interferón gamma. Dentro del linaje linfoide, la expresión de estos genes de la clase II es de tipo constitutivo en las células B e inducible en las células T del ser humano. La mayor parte de las células endoteliales y epiteliales en el organismo, incluidos endotelio vascular y epitelio intestinal, también son inducibles para la expresión de los genes de clase II. Por tanto, si bien estos tejidos somáticos por lo regular expresan únicamente genes de la clase I, durante la inflamación los estímulos de las citocinas provocan la expresión de genes de la clase II, convirtiéndose en participantes activos de las respuestas inmunitarias. La expresión de los genes de la clase II es regulada en gran parte a nivel de la transcripción por un grupo de elementos promotores que interactúan con una proteína denominada *CIITA*. El método principal por el que se regula la expresión específica de los genes del HLA es la inducción de CIITA dominada por las citocinas. Otros genes que participan en la respuesta inmunitaria, como TAP y LMP, también son sensibles a ciertas señales como el interferón gamma. La secuencia completa de la región HLA se puede consultar en la red (p. ej., *http://www.sanger.ac.uk/HGP/Chr6/MHC*). Se han descubierto muchos genes nuevos, cuyas funciones aún se deben definir, así como múltiples regiones microsatelitales y otros elementos genéticos. La densidad genética de la región de la clase II es muy alta, con una proteína codificada cada 30 kb, y la de las regiones de las clases I y III es incluso mayor, con una proteína codificada cada 15 kilobases.

DESEQUILIBRIO DE LIGAMIENTO

Además del amplio polimorfismo de los loci de las clases I y II, otro rasgo característico del complejo HLA es el *desequilibrio de ligamiento*, el cual se describe formalmente como desviación del equilibrio de Hardy-Weinberg para alelos de loci ligados. Esto se manifiesta por tasas de recombinación muy bajas entre ciertos loci del HLA. Por ejemplo, la recombinación entre los loci DR y DQ casi nunca se observa en estudios familiares, y en todas las poblaciones se encuentran haplotipos característicos con disposiciones concretas de alelos DR y DQ. De modo similar, los componentes del complemento C2, C4 y Bf se heredan juntos en forma casi invariable, y los alelos de estos loci se encuentran en haplotipos característicos. En cambio, hay puntos en los que es más frecuente la recombinación entre DQ y DP, que están separados por una distancia genética de 1 a 2 cM, a pesar de su gran proximidad física. Con frecuencia se observan algunos haplotipos extendidos que comprenden el intervalo desde DQ a la región de clase I, siendo el más notable el haplotipo DR3-B8-A1, que se encuentra, totalmente o en parte, en 10 a 30% de la población de raza blanca del norte de Europa. Se ha formulado la hipótesis de que las presiones selectivas pueden mantener ciertos haplotipos, pero esto aún no se ha demostrado. Tal y como se describe más adelante al tratar las enfermedades inmunitarias y el HLA, una consecuencia del desequilibrio de ligamiento ha sido la dificultad que genera para asignar asociaciones de enfermedad y HLA a un alelo único en un locus único.

ESTRUCTURA Y FUNCIÓN DEL MHC

Las moléculas de clases I y II presentan una estructura característica que contiene dominios funcionales especializados y es causa de las peculiares propiedades genéticas e inmunitarias del complejo HLA. La principal función conocida de las moléculas del HLA de clases I y II consiste en unirse a péptidos antigénicos con el fin de presentar el antígeno a una célula T apropiada. La capacidad que tiene un péptido concreto para unirse a una molécula del HLA particular de manera satisfactoria tiene relación directa con el ajuste entre los residuos de aminoácidos del péptido y los residuos de aminoácidos de la molécula del HLA. El péptido unido forma una estructura terciaria denominada *complejo MHC-péptido*, que se comunica con los linfocitos T mediante la unión a la molécula del receptor de células T (TCR). El primer lugar en que se produce la interacción TCR-MHC-péptido en la vida de una célula T es el timo, en el cual se presentan los péptidos propios a timocitos en desarrollo mediante moléculas del MHC expresadas en el epitelio tímico y en las células presentadoras de antígenos de origen hematopoyético, que ante todo son las que determinan la selección positiva y negativa, respectivamente (cap. 308). Por consiguiente, la población de complejos de MHC del linfocito T que se expresan en el timo constituye el repertorio de TCR. Los linfocitos T maduros encuentran moléculas del MHC en la periferia tanto en el mantenimiento de la tolerancia (cap. 312) como en el inicio de las respuestas inmunitarias. La interacción MHC-péptido-TCR es el fenómeno central en el inicio de la mayor parte de las respuestas inmunitarias de antígeno específico, ya que es el determinante estructural de la especificidad. En el caso de los péptidos con potencial inmunógeno, la capacidad de un péptido dado para ser generado y unido por una molécula del HLA es un determinante primario para que se origine o no una respuesta inmunitaria frente a tal péptido; el repertorio de péptidos que las moléculas del HLA de un individuo concreto pueden unir ejerce una influencia fundamental sobre la especificidad de la respuesta inmunitaria de ese individuo.

Cuando una molécula del TCR se une a un complejo HLA-péptido crea contactos intermoleculares con el péptido antigénico y con la propia molécula del HLA. El resultado final de este proceso de reconocimiento depende de la densidad y de la duración de la interacción, lo que representa la necesidad de especificidad doble para la activación de la célula T. Así, el TCR debe ser específico para el péptido antigénico y para la molécula del HLA. La naturaleza polimorfa de las moléculas que se presentan y la influencia que ésta ejerce en el repertorio peptídico de cada molécula, da lugar al fenómeno de *restricción por el MHC* de la especificidad de la célula T para un péptido dado. La unión de las

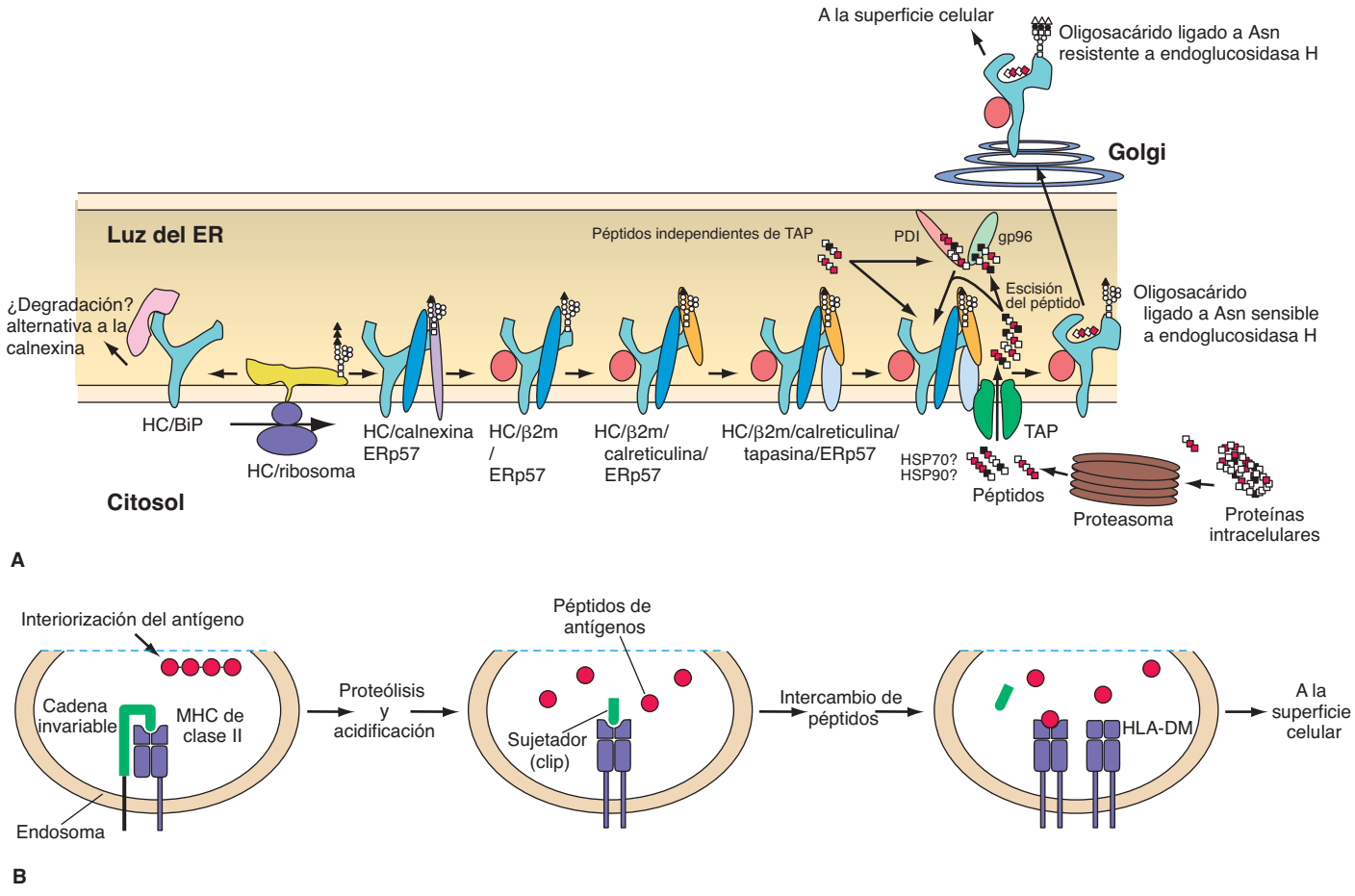

FIGURA 309-3. Biosíntesis de moléculas de clase I *(A)* y clase II *(B)*. *A.* La cadena pesada (*heavy chain*, HC) naciente se vincula con la microglobulina β_2 (β2m) y al péptido mediante interacciones con un conjunto de chaperonas. Los TAP transportan los péptidos generados por el proteasoma al retículo endoplásmico (ER). Los péptidos sufren una escisión N-terminal en el ER y se relacionan con chaperonas, como gp96 y PDI. Una vez que el péptido se une a HC-β2m, el complejo trimérico HC-β2m-péptido abandona el ER y es transportado por la vía secretora a la superficie celular. En el aparato de Golgi, el oligosacárido unido al N madura, con adición de residuos de ácido siálico. En esta figura las moléculas no están representadas necesariamente a escala. ***B.*** Vía del ensamblaje de la molécula del HLA de clase II y procesamiento antigénico. Tras el transporte por el aparato de Golgi y el compartimiento pos-Golgi, el complejo clase II-cadena invariable se dirige a un endosoma acídico, donde la cadena invariable se escinde mediante proteólisis en fragmentos y es desplazada por péptidos antigénicos, proceso facilitado por interacciones con la proteína chaperona DMA-DMB. Este complejo molécula de clase II-péptido se transporta a continuación a la superficie celular.

moléculas CD8 y CD4 a la molécula de clase I o de clase II, respectivamente, también contribuye a la interacción entre la célula T y el complejo HLA-péptido, facilitando la activación selectiva de la célula T apropiada.

ESTRUCTURA DE LAS MOLÉCULAS DE CLASE I

(Fig. 309-2*B.*) Como ya se ha mencionado anteriormente, las moléculas del MHC de clase I deparan la exposición en la superficie celular de péptidos derivados de proteínas intracelulares; también aportan la señal para el autoreconocimiento por las células NK. Las moléculas de clase I expresadas en la superficie se componen de una cadena pesada glucoproteínica de 44 kD codificada por MHC, una cadena ligera de 12 kD, la microglobulina β_2, no codificada por MHC, y un péptido antigénico, que de modo característico tiene de ocho a 11 aminoácidos de longitud y deriva de proteínas producidas intracelularmente. La cadena pesada presenta una hendidura de unión de péptidos. En las moléculas HLA-A y -B, esta hendidura mide cerca de 3 nm de largo por 1.2 nm de amplitud máxima (30 × 12 Å), mientras que en las moléculas HLA-C aparentemente es más ancha. Los péptidos antigénicos se enlazan en forma no covalente y en conformación extendida dentro de esta hendidura y sus extremos terminales tanto N como C anclados en un bolsillo dentro de la fisura (bolsillos A y F), respectivamente y, en muchos casos, con un rizo o curvatura más o menos a un tercio del camino desde la terminal N que eleva a la cadena peptídica principal del piso de la hendidura.

Una propiedad destacable de la unión del péptido por moléculas del MHC es la capacidad para formar complejos muy estables con una amplia serie de secuencias peptídicas. Esto se lleva a cabo mediante una combinación de uniones independientes y dependientes de la secuencia peptídica. Las uniones independientes constan de puentes de hidrógeno e interacciones van der Waals entre residuos conservados en la hendidura de unión al péptido y átomos con carga o polares a lo largo del esqueleto del péptido. Las uniones dependientes de la secuencia peptídica son dependientes en los seis bolsillos laterales, que están formados por la superficie irregular producida por prominencias de cadenas laterales de aminoácidos que parten del interior de la hendidura de unión. Las cadenas laterales que recubren los bolsillos interaccionan con algunas de las cadenas laterales del péptido. El polimorfismo de la secuencia entre diferentes alelos e isotipos de clase I afecta de manera predominante a los residuos que recubren estos bolsillos, y las interacciones de estos residuos con los residuos peptídicos constituyen la unión dependiente de la secuencia, que confiere una "secuencia" concreta en la gama de péptidos que pueden unirse a cualquier molécula del complejo principal de histocompatibilidad.

BIOSÍNTESIS DE LAS MOLÉCULAS DE CLASE I

(Fig. 309-3*A.*) La biosíntesis de las moléculas del MHC de clase I clásicas pone de manifiesto su participación en la presentación de péptidos endógenos. La cadena pesada se inserta cotranslacionalmente en la membrana del retículo endoplásmico (*endoplasmic reticulum*, ER), donde se glucosila y se asocia de manera secuencial a las proteínas de la chaperona calnexina y ERp57. Posteriormente forma un complejo con la microglobulina β_2 y este complejo se acompaña de calreticulina de la chaperona y la tapasina de la molécula codificada por el MHC, que enlaza al complejo de la clase I con TAP, el transportador codificado por el MHC vinculado con el preparado del antígeno. Mientras tanto, los péptidos que han sido generados dentro del citosol a partir de las proteínas intracelulares por el complejo multicatalítico de proteasoma y formado por subunidades múltiples, son transportados de manera activa hacia el ER por medio de TAP, donde son podados por una peptidasa

denominada *ERAAP* (ER aminopeptidasa relacionada con la preparación del antígeno [*ER aminopeptidase associated with antigen processing*]). En este punto, los péptidos que poseen una secuencia similar se enlazan a moléculas específicas de la clase I para formar complejos completos y doblados de microglobulina β_2 de cadena pesada-trímero peptídico. Éstos son transportados rápidamente desde el ER, a través del aparato de Golgi *cis* y *trans*, donde el oligosacárido ligado a N es procesado aún más y de ahí se desplaza hasta la superficie celular.

La mayor parte de los péptidos que transportan TAP son producidos por el citosol mediante el ajuste proteolítico de las proteínas intracelulares por el complejo de subunidades múltiples, el complejo multicatalítico (proteasoma) e inhibidores de éste que reducen de manera espectacular la expresión de los péptidos antigénicos presentados por la clase I. Al parecer, la oxidorreductasa dependiente de tiol Erp57, que gobierna la redisposición de los puentes disulfuro, también contribuye en grado importante a plegar el complejo clase I-péptido para formar una molécula estable de componentes múltiples. Las subunidades LMP2 y LMP7 del proteasoma codificadas por MHC quizá modifican el espectro de péptidos producidos, pero no son indispensables para la función del proteasoma.

FUNCION DE LA CLASE I

Presentación del antígeno peptídico. En ciertas células, las moléculas de la clase I ocurren en cada 100 000 a 200 000 copias, y enlazan desde varios cientos hasta varios millares de especies diferentes de péptidos. La generalidad de éstos son péptidos propios, para los que el sistema inmunitario del hospedador es tolerante gracias a uno o más de los mecanismos que mantienen la tolerancia, por ejemplo, deleción clonal en el timo, anergia clonal o rechazo clonal en la periferia (caps. 308 y 312). Sin embargo, las moléculas de clase I portan péptidos extraños expresados en un contexto inmunitario permisivo que activan células T CD8, las cuales, si son vírgenes, se diferenciarán después en linfocitos T citolíticos (*cytolytic T lymphocytes*, CTL). Estas células T y su progenie, mediante los receptores de células T αβ, pueden tener capacidad citotóxica mediada por Fas/CD95 o perforina y capacidad secretora de citocinas (cap. 308) en un encuentro posterior con la combinación molecular de clase I-péptido que originalmente las activó, y también con otras combinaciones de moléculas de clase I más péptido que presentan un estímulo inmunoquímico similar al TCR. Como se señaló antes, este fenómeno mediante el cual las células T reconocen antígenos extraños en el contexto de alelos del MHC específicos se denomina *restricción por el MHC* y la molécula del MHC específica recibe el nombre de *elemento de restricción*. La fuente más habitual de péptidos extraños presentados por moléculas de clase I la constituyen las infecciones víricas, en las que los péptidos procedentes de las proteínas del virus entran en la vía de la clase I. La generación de una respuesta de CTL poderosa que destruya las células infectadas por el virus representa una defensa específica de antígeno importante frente a muchas infecciones víricas (cap. 308). En ciertas infecciones producidas por virus, por ejemplo la hepatitis B, se piensa que la apoptosis de la célula diana inducida por CTL es un mecanismo de lesión hística más importante que cualquier efecto citopático directo del propio virus. La importancia de la vía de clase I en la defensa frente a las infecciones por virus se ve acentuada por la identificación de diversos productos víricos que interfieren en la vía biosintética normal de clase I y, de ese modo, bloquean la expresión inmunogenética de los antígenos del virus.

Otros ejemplos de péptidos generados intracelularmente que pueden ser presentados por las moléculas de clase I de una manera inmunógena son los péptidos derivados de agentes infecciosos intracelulares no víricos (p. ej., *Listeria, Plasmodium*), antígenos tumorales, antígenos secundarios de histocompatibilidad y, tal vez, ciertos autoantígenos. También existen situaciones en las que se piensa que las moléculas de clase I expresadas en la superficie celular adquieren y presentan péptidos exógenos.

Receptores de clase HLA I y reconocimiento de la célula NK. (Cap. 308.) Las células NK, que desempeñan una función importante en las respuestas inmunitarias innatas, se activan en cuanto a su citotoxicidad y secreción de citocinas mediante el contacto con células que no expresan el MHC de clase I, y esta activación resulta inhibida por las células que expresan el MHC de clase I. En los seres humanos, el reconocimiento de las moléculas de clase I por las células NK lo llevan a cabo tres clases de familias de receptores, la familia del receptor inhibidor de células citolíticas (*killer cell-inhibitory cell receptor*, KIR), la familia del receptor semejante a Ig leucocítico (*leukocyte Ig-like receptor*, LIR) y la familia CD94/NKG2. La familia KIR, llamada también CD158, se codifica en el cromosoma 19q13.4. La nomenclatura del gen de KIR se basa en el número de dominio (2D o 3D) y la presencia de dominios citoplásmicos largos (L) o cortos (*short*, S). Las moléculas KIR2DL y S1 reconocen principalmente alelos de HLA-C, que poseen una lisina en la posición 80 (HLA-Cw2, -4, -5 y -6), en tanto que en las familias KIR2DL2/S2 y KIR2DL3/S3 reconocen principalmente alelos de HLA-C con asparagina en esta posición (HLA-Cw1, -3, -7 y -8). Las moléculas KIR3D L1 y S1 reconocen de manera predominante alelos HLA-B que corresponden a la clase HLA-Bw4 determinada por los residuos 77 a 83 en el dominio α_1 de la cadena pesada, en tanto que la molécula KIR3DL2 es un receptor inhibidor para HLA-A*03. Se sabe que uno de los productos de KIR, KIR2DL4, es un receptor activador para HLA-G. El haplotipo KIR más frecuente en caucásicos contiene un gen para KIR y seis genes KIR inhibidores, aunque hay una gran diversidad en la población y se han identificado más de 100 diferentes combinaciones. Al parecer, la mayoría de los individuos tienen un KIR inhibidor para una molécula de HLA propia de la clase I, lo cual proporciona una base estructural para la especificidad del objetivo de la célula citolítica, que ayuda a evitar que las células NK ataquen a las células normales.

La familia de genes LIR (CD85, llamada también ILT) es codificada centromérica al locus KIR en 19q13.4 y codifica una gran variedad de receptores inhibidores semejantes a la inmunoglobulina que se expresan en varios linajes de linfocitos y otros linajes hematopoyéticos. La interacción de LIR-1 (ILT2) con las células citolíticas o células T inhibe la activación y la citotoxicidad, gobernada por varias moléculas distintas de la clase I del HLA, incluido HLA-G. Al parecer, HLA-F también interactúa con las moléculas LIR, aunque todavía no se conoce el contexto funcional de este fenómeno.

La tercera familia de receptores citolíticos para HLA es codificada en el complejo citolítico del cromosoma 12p12.3-13.1 y consta de CD94 y cinco genes NKG2, A/B, C, E/H, D y F. Estas moléculas son lectinas de tipo C (enlazadoras de calcio) y la mayor parte funciona como heterodímeros con puentes disulfuro entre CD94 y una de las glucoproteínas NKG2. El ligando principal de los receptores CD94/NKG2A es la molécula HLA-E, que forma un complejo con un péptido derivado de la secuencia de señales de las moléculas clásicas del HLA de clase I y HLA-G. Por tanto, de manera análoga a como los receptores KIR reconocen al HLA-C, el receptor NKG2 vigila la autoexpresión de la clase I, si bien indirectamente a través del reconocimiento de los péptidos en el contexto de HLA-E. Al parecer, NKG2C, -E y -H poseen una especificidad similar, pero actúan como receptores activadores. El NKG2D se expresa como homodímero y funciona como receptor activador expresado en las células NK, células T γδ TCR y células T CD8 activadas. Al formar un complejo con un adaptador llamado DAP10, NKG2D reconoce a las moléculas MIC-A y MIC-B y activa su respuesta citolítica. El NKG2D también se enlaza con una clase de moléculas denominada *ULBP*, similar desde el punto de vista estructural a las moléculas de la clase I, pero no codificada en el MHC. **La función de las células NK en las respuestas inmunitarias se describe en el capítulo 308.**

ESTRUCTURA DE LAS MOLÉCULAS DE CLASE II

(Fig. 309-2*C*.) Un ejemplo de molécula de clase II con una estructura funcional especializada similar a la de las moléculas de clase I puede verse en la figura 309-2*C*; la hendidura de unión al antígeno presenta por arriba un andamio de apoyo que extiende la hendidura hacia el ambiente celular externo. Sin embargo, a diferencia de la estructura molecular del HLA de clase I, la microglobulina β_2 no se vincula con las moléculas de clase II. En su lugar, la molécula de clase II es un heterodímero compuesto de una cadena alfa de 29 kD y una cadena beta de 34 kD. Los dominios amino terminal de cada cadena forman los elementos de unión al antígeno, que al igual que en la molécula de clase I "acunan" al péptido unido en una hendidura unida mediante bucles de hélice alfa extendidos, uno codificado por el gen A (cadena alfa) y otro por el gen B (cadena beta). Al igual que la hendidura de clase I, la hendidura de clase II de unión al antígeno está interrumpida por bolsillos que contactan con las cadenas laterales de los residuos aminoácidos del péptido unido; a diferencia de la de clase I, esta hendidura se encuentra abierta por los dos extremos. Por consiguiente, la longitud de los péptidos unidos por moléculas de clase II varía mucho, ya que las dos terminaciones N y C de los péptidos pueden extenderse a través de los extremos de sus hendiduras. Alrededor de 11 aminoácidos del interior del péptido unido forman contactos íntimos con la propia molécula de clase II, con un esqueleto de enlaces de hidrógeno e interacciones de cadenas laterales específicas que, respectivamente, se combinan para aportar estabilidad y especificidad a la unión **(fig. 309-4)**.

Los polimorfismos genéticos que distinguen los diferentes genes de clase II se corresponden con cambios en la composición de aminoácidos de la molécula de clase II, y estas partes variables se agrupan predominantemente alre-

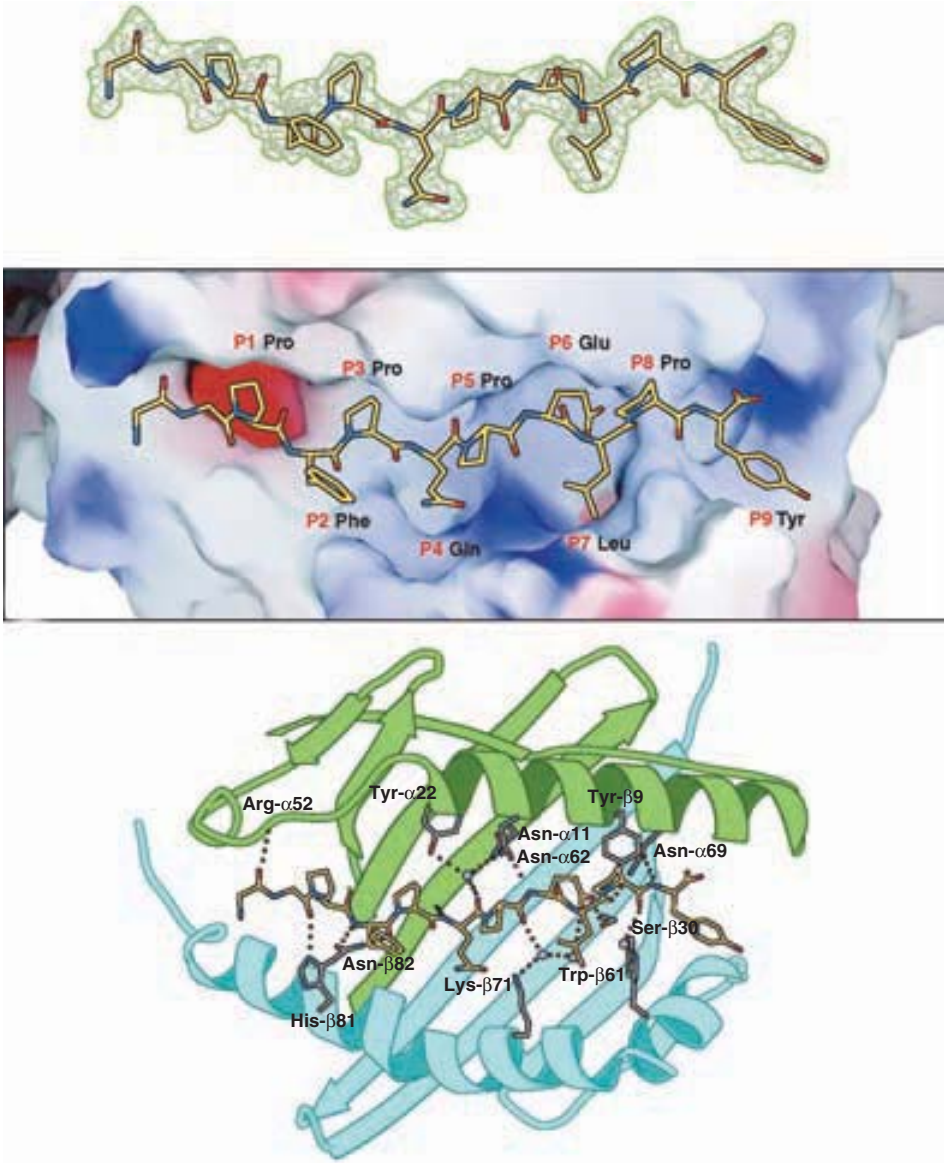

FIGURA 309-4. Interacciones intermoleculares específicas determinan la unión a péptido para las moléculas de MHC de clase II. Una secuencia de péptido breve derivada de la alfa-gliadina (***A***) es acomodada dentro del surco de fijación de MHC de clase II por interacciones específicas entre las cadenas laterales del péptido (los residuos P1 a P9 ilustrados en ***B***) y sacos correspondientes en la estructura del MHC de clase II. Los últimos están determinados por los polimorfismos genéticos del gen del MHC, en este caso codificando la síntesis de una molécula de HLA-DQ2. ***C.*** Esta ilustración muestra el enlace de hidrógeno extenso y la red de puentes de sal que constriñen de manera tensa el complejo pMHC y presenta el complejo de antígeno y el elemento de restricción para el reconocimiento por el linfocito T CD4. (*De C Kim et al.*)

dedor de las estructuras de bolsillo situadas en la hendidura de unión al antígeno. Al igual que en la clase I, se trata de una característica de importancia crucial de la molécula de clase II, que explica cómo individuos genéticamente diferentes tienen moléculas HLA con funcionamiento distinto.

BIOSÍNTESIS Y FUNCIÓN DE LAS MOLÉCULAS DE CLASE II

(Fig. 309-3*B.*) El ensamblaje intracelular de las moléculas de clase II se produce dentro de una vía con compartimientos y especializada, que es muy distinta de la vía de clase I antes descrita. Como se representa en la figura 309-3*B*, la molécula de clase II se ensambla en el ER vinculada a una molécula chaperona, denominada *cadena invariable*. La cadena invariable desempeña por lo menos dos funciones. En primer lugar, se une a la molécula de clase II y bloquea la hendidura de unión al péptido, evitando así que se unan péptidos antigénicos. Esta participación de la cadena invariable parece ser la causa de una de las diferencias más importantes entre la vía del MHC de las clases I y II, ya que puede explicar la razón de que las moléculas de clase I presenten péptidos endógenos de proteínas recién sintetizadas en el ER, pero las moléculas de clase II no suelen hacerlo. En segundo lugar, la cadena invariable contiene señales de localización molecular que dirigen el tráfico de la molécula de clase II a los compartimientos pos-Golgi, llamados *endosomas*, que evolucionan a compartimientos ácidos especializados donde las proteasas escinden la cadena invariable y los péptidos antigénicos pueden ahora ocupar la hendidura de clase II. Al parecer, la especificidad y distribución de estas proteasas en los tejidos es un método importante por medio del cual el sistema inmunitario regula el acceso a la hendidura de unión de péptidos y las células T se exponen a los diversos autoantígenos. Quizá las diferencias de la expresión de proteasa en el timo y la periferia determinan, por lo menos en parte, la razón por la que la secuencia específica de péptidos abarca el repertorio periférico para el reconocimiento de las células T. Es en esta fase de la vía intracelular, después de separar la cadena invariable, donde la molécula DM codificada por el MHC facilita en forma catalítica el intercambio de péptidos dentro de la hendidura de la clase II y ayuda a mejorar la especificidad y estabilidad del complejo formado por MHC-péptido.

Una vez que este complejo MHC-péptido se deposita en el exterior de la membrana celular, se convierte en la diana para el reconocimiento de las células T mediante un TCR específico expresado en los linfocitos. Dado que el ambiente del endosoma contiene proteínas en su interior recuperadas del ambiente extracelular, el complejo clase II-péptido a menudo contiene antígenos de unión que originariamente derivaron de proteínas extracelulares. De esta forma, la vía que transporta péptidos de clase II proporciona un mecanismo para la vigilancia inmunitaria del espacio extracelular. Parece ser que esto constituye una característica importante que permite a la molécula de clase II unirse a péptidos extraños de una forma distinta de la vía endógena de presentación mediada por clase I.

IMPORTANCIA DEL HLA EN LOS TRASPLANTES

El desarrollo de los modernos trasplantes clínicos a partir del decenio de 1950 supuso un impulso importante para dilucidar el sistema del HLA, en el sentido de que la supervivencia de los aloinjertos es mayor cuando el donante y el receptor tienen HLA idénticos. Si bien muchos acontecimientos moleculares participan en el rechazo del trasplante, las diferencias alogénicas en los loci de clases I y II tienen una participación destacada. Las moléculas de clase I pueden promover las respuestas de células T por mecanismos diferentes. En los casos de aloinjertos en los que existe discordancia entre uno o más loci de clase I del hospedador y del donante, las células T del hospedador pueden activarse mediante la *aloreactividad directa* clásica, mediante la cual los receptores de antígenos de las células T del hospedador reaccionan con la molécula de clase I extraña expresada en el aloinjerto. En esta situación, la respuesta de cualquier TCR dado puede estar dominada por la molécula del MHC alogénica, el péptido unido a ella, o una combinación de ambos. Otro tipo de respuesta de células T del hospedador dirigida contra el injerto supone la captación y el procesamiento de antígenos del MHC del donante por células presentadoras de antígenos del hospedador y la subsiguiente presentación de los péptidos resultantes por las moléculas del MHC del hospedador. Este mecanismo recibe el nombre de *alorreactividad indirecta*.

En el caso de las moléculas de clase I de los aloinjertos que son compartidas por el hospedador y el donante, aún puede desencadenarse una respuesta de células T, debido a péptidos que son presentados por las moléculas de clase I del injerto pero no del hospedador. La base más común para la existencia de estos péptidos antigénicos endógenos, denominados *antígenos menores de histocompatibilidad*, es una diferencia genética entre el donante y el hospedador en un locus no perteneciente al MHC que codifica el gen estructural para la proteína de la cual deriva el péptido. Estos loci se denominan loci *secundarios*

de histocompatibilidad y los individuos no idénticos se diferencian, de manera característica, en muchos de tales loci. Las células T CD4 reaccionan a las variantes análogas de la clase II, de maneras tanto directa como indirecta, y las diferencias aisladas de la clase II bastan para originar el rechazo a los aloinjertos.

RELACIÓN ENTRE LOS ALELOS DE HLA Y LA PREDISPOSICIÓN A LAS ENFERMEDADES

Desde hace tiempo se ha postulado que los microorganismos infecciosos constituyen la fuerza desencadenante de la diversificación alélica que se observa en el sistema HLA. Un corolario importante de esta hipótesis es que la resistencia a determinados microorganismos patógenos difiere en los individuos con el genotipo HLA. Las observaciones de genes específicos de HLA vinculados con la resistencia al paludismo o al dengue, la persistencia de la hepatitis B y el avance del SIDA en la infección por VIH concuerdan con este modelo. Por ejemplo, la imposibilidad para eliminar una infección vírica persistente por los virus de la hepatitis B o C refleja la incapacidad de moléculas del HLA específicas para presentar con eficacia antígenos víricos a los linfocitos T. Asimismo, se han descrito relaciones alélicas de HLA tanto protectoras como susceptibles para la neoplasia cervicouterina relacionada con el virus del papiloma humano, lo que implica que el MHC influye mediando la depuración vírica en este tipo de cáncer.

Es probable que la diversidad de los microorganismos patógenos constituya también un factor selectivo importante que apoya la heterocigosidad del HLA. La extraordinaria diversidad alélica del HLA aumenta la probabilidad de que algunas moléculas de HLA reconozcan a los microorganismos patógenos nuevos, ayudando a la inmunidad del hospedador. Sin embargo, otra consecuencia de la diversificación es que algunos alelos se tornan selectivos para reconocer también un conjunto de autoantígenos. De hecho, ciertos alelos del HLA están muy relacionados con determinadas enfermedades, en particular de tipo autoinmunitario (cap. 312). Se han identificado >100 de estas relaciones comparando las frecuencias de los alelos en los pacientes con determinada enfermedad y en poblaciones testigo; algunas de éstas se enumeran en el **cuadro 309-1**. La fuerza de esta relación genética se refleja en el término *riesgo relativo*, que constituye un cociente de probabilidad estadística que representa el riesgo de que una persona con un marcador genético específico padezca una enfermedad, en comparación con el riesgo correspondiente en los individuos que carecen de este marcador. La nomenclatura que se muestra en el cuadro 309-1 refleja tanto el serotipo (p. ej., DR3, DR4) como el genotipo del HLA (p. ej., DRB1*0301, DRB1*0401). Es probable que los alelos de las clases I y II constituyan los alelos verdaderos de predisposición para estas relaciones. Sin embargo, debido al gran desequilibrio de enlace entre los loci DR y DQ, en algunos casos ha sido difícil definir el locus específico o la combinación de loci de la clase II que participan. En algunos casos, el gen de predisposición es uno de los genes ligados al HLA ubicado cerca de la región de la clase I o II, pero no el gen HLA mismo y en otros casos el gen de predisposición es un gen no HLA, como un factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α), que se encuentra cerca. De hecho, en vista de que el desequilibrio en el enlace de algunos haplotipos se extiende a través de extensos segmentos de la región del MHC, es muy posible que combinaciones de genes contribuyan a las relaciones específicas de haplotipos de HLA con enfermedades. Por ejemplo, en algunos haplotipos relacionados con artritis reumatoide, ambos alelos del HLA-DRB1 y un polimorfismo particular relacionado con el locus del TNF contribuyen al riesgo para la enfermedad. Otras moléculas putativas para los efectos epistáticos similares son el gen IKBL y el locus MICA, potencialmente en combinación con los alelos de riesgo clásico de HLA de clase II.

Como cabe esperar por la función conocida de los productos génicos de las clases I y II, casi todas las enfermedades ligadas a alelos específicos de HLA poseen algún componente inmunitario en su patogenia. Se debe señalar que incluso los nexos poderosos del HLA con ciertas enfermedades (aquellos nexos con un riesgo relativo ≥10) suponen alelos normales, en lugar de defectuosos. La mayoría de las personas con estos genes de predisposición no expresan la enfermedad vinculada; de esta manera, este gen específico del HLA es permisivo para la enfermedad, pero necesita otros factores ambientales (p. ej., la presencia de antígenos específicos) o genéticos para que su penetrancia sea completa. En cada caso estudiado, incluso en las enfermedades con nexos muy potentes de HLA, la concordancia de la enfermedad en gemelos monocigóticos es mayor que en los gemelos dicigóticos con un HLA idéntico o que en otros pares de hermanos, lo que indica que los genes no HLA también contribuyen a la predisposición y pueden modificar en grado considerable el riesgo atribuible a éste.

Otro grupo de enfermedades está ligado genéticamente al HLA, no por la función inmunitaria de alelos de HLA, sino porque están producidos por alelos anómalos autosómicos dominantes o recesivos en loci que se localizan en la región HLA o cerca de ella. Ejemplos de estas enfermedades son el déficit de 21-hidroxilasa (cap. 336), la hemocromatosis (cap. 351) y la ataxia espinocerebelosa (cap. 369).

ASOCIACIONES ENTRE ENFERMEDAD Y MOLÉCULAS DE CLASE I

Aunque las asociaciones entre la enfermedad humana y los haplotipos o alelos HLA concretos implican principalmente a la región de clase II, también exis-

CUADRO 309-1 PRINCIPALES ASOCIACIONES DE LOS HLA DE CLASES I Y II CON CIERTAS ENFERMEDADES

	Marcador	Genes	Solidez del nexo
Espondiloartropatías			
Espondilitis anquilosante	B27	B*2702, -04, -05	++++
Síndrome de Reiter	B27		++++
Uveítis aguda anterior	B27		+++
Artritis reactiva (*Yersinia, Salmonella, Shigella, Chlamydia*)	B27		+++
Espondilitis psoriásica	B27		+++
Colagenopatías vasculares			
Artritis juvenil, pauciarticular	DR8		++
	DR5		++
Artritis reumatoide	DR4	DRB1*0401, -04, -05	+++
Síndrome de Sjögren	DR3		++
Lupus eritematoso generalizado			
Caucásico	DR3		+
Japonés	DR2		++
Enfermedades autoinmunitarias del intestino y la piel			
Enteropatía por gluten (enfermedad celiaca)	DQ2	DQA1*0501 DQB1*0201	+++
Hepatitis activa crónica	DR3		++
Dermatitis herpetiforme	DR3		+++
Psoriasis vulgar	Cw6		++
Pénfigo vulgar	DR4	DRB1*0402	+++
	DQ1	DQB1*0503	
Variante penfigoide vesiculosa	DQ7	DQB1*0301	+
Enfermedades endocrinas autoinmunitarias			
Diabetes mellitus tipo 1	DR4	DQB1*0302	+++
	DQ8	DRB1*0401, -04	
	DR3		++
	DR2	DQB1*0602	—[a]
Hipertiroidismo	B8		+
(enfermedad de Graves)	DR3		+
Hipertiroidismo (japonés)	B35		+
Insuficiencia suprarrenal	DR3		++
Enfermedades neurológicas autoinmunitarias			
Miastenia grave	B8		+
	DR3		+
Esclerosis múltiple	DR2	DRB1*1501 DRB5*0101	++
Otras			
Enfermedad de Behçet	B51		++
Hiperplasia suprarrenal congénita	B47	21-OH (Cyp21B)	+++
Narcolepsia	DR2	DQB1*0602	++++
Síndrome de Goodpasture (anti-GBM)	DR2		++

[a] Fuerte relación negativa, es decir, vinculación genética con protección contra la diabetes.

ten asociaciones importantes entre enfermedad y los alelos de clase I. Entre estas asociaciones se encuentran las de la enfermedad de Behçet (cap. 320) con el HLA-B51, la psoriasis vulgar (cap. 53) con el HLA-Cw6 y, de manera más destacada, las espondiloartropatías (cap. 318) con el HLA-B27. Existen 25 alelos del locus HLA-B, llamados HLA-B*2701 a B*2725, que codifican la familia de las moléculas B27 de la clase I. Todos los subtipos comparten un bolsillo B común en la hendidura de unión de péptidos, que es un bolsillo profundo y con carga negativa con una gran predilección por enlazarse con la cadena lateral de la arginina. Además, B27 es una de las cadenas pesadas del HLA de clase I, con una carga más negativa, y su predilección global está destinada a péptidos con carga positiva. El HLA-B*2705 es el subtipo predominante entre los caucásicos y las demás poblaciones que no son orientales y este subtipo está muy relacionado con la espondilitis anquilosante (*ankylosing spondylitis*, AS) (cap. 318), tanto en su variedad idiopática como si se acompaña de enfermedad inflamatoria crónica o psoriasis vulgar. También está vinculado con la artritis reactiva (*reactive arthritis*, ReA) (cap. 318), otras variedades idiopáticas de artritis periférica (espondiloartropatía no diferenciada) y con la uveítis anterior aguda recurrente. B27 se encuentra en 50 a 90% de las personas con estas enfermedades, comparada con una prevalencia de casi 7% de los caucásicos estadounidenses. La prevalencia de B27 en los pacientes con espondilitis anquilosante idiopática es de 90% y en la de los individuos con espondilitis anquilosante complicada con iritis o insuficiencia aórtica esta cifra se acerca a 100%. El riesgo absoluto de espondiloartropatía en individuos B27+ es de 2 a 13% y de más de 20% cuando un familiar en primer grado B27+ sufre la enfermedad. El índice de concordancia de espondilitis anquilosante en gemelos idénticos es muy alto, por lo menos de 65%. Por tanto, se puede concluir que la molécula B27 participa en la patogenia de ciertas enfermedades, con base en la evidencia obtenida a partir de estudios epidemiológicos clínicos y de la presencia de una enfermedad similar a una espondiloartropatía en ratas transgénicas HLA-B27. Tanto la espondilitis anquilosante como la artritis reactiva están vinculadas con los subtipos de B27: B*2702, -04 y -05, además de que existen informes anecdóticos de su relación con los subtipos B*2701, -03, -07, -08, -10 y -11.

Probablemente el vínculo entre B27 y estas enfermedades deriva de la especificidad de determinado péptido o familia de péptidos unidos a B27 o de algún otro mecanismo que es independiente de la especificidad de los péptidos de B27. La primera alternativa puede subdividirse en mecanismos que comprenden el reconocimiento de las células T de los complejos peptídicos B27 y aquéllas que no lo hacen. Se ha postulado una gran variedad de funciones de B27 en la patogenia de ciertas enfermedades, incluyendo la similitud molecular o antigénica entre B27 y ciertas bacterias y la menor capacidad citolítica de las bacterias intracelulares en las células que expresan a B27. También se ha demostrado que HLA-B27 forma homodímeros de cadena pesada, utilizando el residuo de cisteína en la posición 67 de la cadena alfa de B57. Estos homodímeros se expresan en la superficie de los linfocitos y monocitos de los pacientes con espondilitis anquilosante y los receptores como KIR3DL1, KIR3DL2 e ILT4 pueden enlazarse con ellos. No se sabe si tales interacciones contribuyen a la predisposición o patogenia de estas enfermedades.

ASOCIACIONES ENTRE LA CLASE II Y CIERTAS ENFERMEDADES

Como se puede observar en el cuadro 309-1, la mayor parte de las asociaciones entre HLA y las enfermedades guardan relación con los alelos de la clase II. Varios padecimientos tienen asociaciones genéticas con el complejo del antígeno leucocítico humano.

Enfermedad celiaca. En el caso de la enfermedad celiaca (cap. 288) es probable que los genes del HLA-DQ sean la base principal de la vinculación con la enfermedad. Los genes del HLA-DQ presentes en los haplotipos DR3 y DR7 que se vinculan con la enfermedad celiaca son el gen DQB1*0201, y en estudios más detallados se ha documentado un dímero αβ específico de clase II codificado por los genes DQA1*0501 y DQB1*0201; estos genes parecen casar la contribución genética del HLA a la predisposición a la enfermedad celiaca. Dicha vinculación del HLA específico con la enfermedad celiaca puede tener una explicación sencilla: los péptidos derivados de la gliadina del gluten del trigo están unidos a la molécula codificada por DQA1*0501 y DQB1*0201 y son presentados a las células T. Un péptido derivado de gliadina que se ha relacionado con esta activación inmunitaria se une mejor al dímero de clase II DQ cuando el péptido contiene una sustitución de la glutamina por ácido glutámico. Se ha propuesto que la transglutaminasa hística, una enzima presente en gran cantidad en las células intestinales de los pacientes celiacos cataliza la conversión de glutamina a ácido glutámico en la gliadina, creando péptidos capaces de ser unidos por la molécula DQ2 y presentados a las células T.

Pénfigo vulgar. En el caso del pénfigo vulgar (cap. 55) hay dos genes de HLA asociados a esta enfermedad, DRB1*0402 y DQB1*0503. Los péptidos derivados de desmogleína 3, un autoantígeno epidérmico, se unen a moléculas de HLA codificadas por DRB1*0402 y DQD1*0503, y esta combinación de enlace peptídico específico y moléculas de clase II relacionadas con enfermedades basta para estimular los linfocitos T específicos en desmogleína. Una variante clínica del penfigoide buloso, que no implica el reconocimiento de desmogleína, se ha encontrado relacionada con antígeno leucocítico humano DQB1*0301.

Artritis juvenil. La artritis juvenil oligoarticular (cap. 314) es una enfermedad autoinmunitaria vinculada a genes del locus DRB1 así como a genes del locus DPB1. Los pacientes con DPB1*0201 y un alelo de predisposición DRB1 (por lo común DRB1*08 o *05) presentan un mayor riesgo relativo del esperado por el efecto aditivo de estos genes. En los pacientes jóvenes que padecen enfermedad poliarticular con factor reumatoide positivo, los heterocigotos que portan DRB1*0401 y *0404 presentan un riesgo relativo superior a 100, lo que pone de manifiesto un sinergismo aparente en individuos que heredan estos dos genes de predisposición.

Diabetes mellitus tipo 1. La diabetes mellitus tipo 1 (autoinmunitaria) (cap. 338) guarda relación con genes MHC en más de un haplotipo. La presencia de los dos haplotipos DR3 y DR4 en un individuo confieren un incremento en el riesgo de 20 tantos para la diabetes tipo 1; la relación individual más sólida es con DQB1*0302, y todos los haplotipos que portan un gen para DQB1*0302 se relacionan con diabetes tipo 1, en tanto que los haplotipos relacionados que portan un gen para DQB1 diferente no están relacionados con esta enfermedad. Sin embargo, el riesgo relativo aunado a la herencia de este gen puede modificarse, dependiendo de otros genes del HLA presentes en el mismo o en un segundo haplotipo. Por ejemplo, la presencia de un haplotipo DR2 positivo que contiene un gen DQB1*0602 conlleva menor riesgo. Este gen, DQB1*0602, se considera "protector" frente a la diabetes de tipo 1. Incluso algunos genes DRB1 que pueden existir en el mismo haplotipo que DQB1*0302 pueden regular el riesgo, de modo que los individuos con el haplotipo DR4 que contiene DRB1*0403 están menos predispuestos a la diabetes de tipo 1 que los individuos con otros haplotipos DR4-DQB1*0302.

Si bien la presencia de un haplotipo DR3 junto con el haplotipo DR4-DQB1*0302 es una combinación de riesgo muy alto para predisposición a la diabetes, el gen específico del haplotipo DR3 que causa este sinergismo aún no se ha identificado. Hay algunas características estructurales típicas de la molécula DQ relacionada con la diabetes codificada por DQB1*0302, sobre todo la capacidad para fijar péptidos que tienen aminoácidos de carga negativa cerca de sus terminaciones C. Esto indica que intervienen péptidos antigénicos específicos o interacciones con linfocito T en la respuesta inmunitaria a las proteínas relacionadas con los islotes pancreáticos.

HLA y artritis reumatoide. Los genes del HLA que se asocian más estrechamente a la artritis reumatoide (*rheumatoid arthritis*, RA) (cap. 314) codifican una secuencia de aminoácidos característica de los codones 67 a 74 de la molécula DRβ; las moléculas de clase II vinculadas a la RA contienen en esta región la secuencia LeuLeuGluGlnArgArgAlaAla o LeuLeuGluGlnLysArgAlaAla, en tanto que los genes no asociados a la RA portan una o más diferencias en esta región. Estos residuos forman una porción de la molécula que se sitúa en el medio de la porción hélice alfa de la molécula de clase II codificada por DRB1, denominada *epítopo compartido*.

El máximo riesgo para la susceptibilidad a la artritis reumatoide se observa en individuos que son portadores de un gen DRB1*0401 y DRB1*0404. Estos alelos relacionados con la artritis reumatoide y positivos para DR4 son más frecuentes en pacientes con enfermedad erosiva más grave. Se han propuesto varios mecanismos que vinculan el epítopo compartido con la reactividad inmunitaria en la artritis reumatoide. Dicha porción de la molécula clase II permite la fijación preferencial de un péptido artritógeno, favorece la expansión de un tipo de linfocito T autorreactivo, o por sí mismo representa parte del ligando pMHC reconocido por el receptor de células T (TCR) que inicia el reconocimiento del tejido sinovial.

MECANISMOS MOLECULARES DE LAS ASOCIACIONES ENTRE EL HLA Y LA ENFERMEDAD

Como se comentó anteriormente, las moléculas del HLA participan de manera fundamental en la selección y el establecimiento del repertorio de células T específicas de antígeno, y tienen una función principal en la activación subsiguiente de estas células T durante la inducción de una respuesta inmunitaria. Los polimorfismos genéticos exactos característicos de alelos individuales dictan la especificidad de estas interacciones y, por consiguiente, forman y guían los acontecimientos inmunitarios específicos de antígeno. Así, estas mismas vías determinadas genéticamente están implicadas en la patogenia de la enfermedad, al tiempo que genes del HLA específicos controlan la predisposición a la enfermedad autoinmunitaria.

El destino de las células T que se desarrollan en el timo viene determinado por la afinidad de la interacción entre el TCR y las moléculas del HLA que albergan péptidos propios; de esta manera, los tipos de HLA particulares de cada individuo controlan la especificidad precisa del repertorio de células T (cap. 308). La base principal para la predisposición a la enfermedad vinculada al HLA puede recaer en esta vía de maduración tímica. La selección positiva de células T potencialmente autorreactivas, basada en la presencia de genes de predisposición HLA específicos, puede establecer el umbral del riesgo de enfermedad en un individuo concreto.

Al iniciar una respuesta inmunitaria posterior, la función principal de la molécula del HLA consiste en unir el péptido y presentarlo a las células T específicas de antígeno. Por consiguiente, el complejo HLA puede considerarse como un determinante genético de codificación de acontecimientos de activación inmunitaria precisos. Los péptidos antigénicos que unen moléculas del HLA concretas son capaces de estimular respuestas inmunitarias de células T; los péptidos que no se unen no son presentados a las células T y no son inmunógenos. Este control genético de la respuesta inmunitaria está mediado por los lugares polimorfos de la hendidura de unión al antígeno del HLA, que interaccionan con los péptidos unidos. En las enfermedades autoinmunitarias y en las mediadas por mecanismos inmunitarios, es probable que antígenos hísticos específicos, que son dianas para los linfocitos patógenos, formen complejos con las moléculas del HLA codificadas por alelos de predisposición específicos. En las enfermedades autoinmunitarias con una causa infecciosa es probable que las respuestas inmunitarias a péptidos derivados del patógeno inductor sean unidas y presentadas por moléculas del HLA concretas para activar a linfocitos T que desempeñan una función activadora o colaboradora en la patogenia de la enfermedad. La idea de que los acontecimientos precoces al principio de la enfermedad son desencadenados por un complejo péptido-HLA específico ofrece ciertas esperanzas para la intervención terapéutica, dado que es posible diseñar compuestos que interfieran en la formación o función de las interacciones HLA específico-péptido-receptor de células T.

Al considerar los mecanismos de las asociaciones del HLA con la respuesta inmunitaria y con la enfermedad, hay que recordar que al igual que la genética del HLA es compleja, es probable que también los mecanismos sean heterogéneos. La enfermedad mediada por mecanismos inmunitarios es un proceso de múltiples pasos, en el cual una de las funciones vinculadas al HLA consiste en establecer un repertorio de células T potencialmente reactivas, mientras que otra función vinculada al HLA es proporcionar la especificidad de unión al péptido esencial para el reconocimiento de las células T. En enfermedades con asociaciones genéticas HLA múltiples es posible que estas interacciones se produzcan y tengan efectos sinérgicos para fomentar una vía de enfermedad acelerada.

LECTURAS ADICIONALES

Colbert RA: The immunobiology of HLA-B27: Variations on a theme. Curr Mol Med 4:21, 2004

Hertl M et al: T cell control in autoimmune bullous skin disorders. J Clin Invest 116:1159, 2006

Jones EY et al: MHC class II proteins and disease: A structural perspective. Nat Rev Immunol 6:271, 2006

Kim C et al: Structural basis for HLA-DQ2-mediated presentation of gluten epitopes in celiac disease. Proc Natl Acad Sci USA 101:4175, 2004

Martin M, Carrington M: Immunogenetics of viral infections. Curr Opin Immunol 17:510, 2005

Nepom GT: Major histocompatibility complex-directed susceptibility to rheumatoid arthritis. Adv Immunol 68:315, 1998

———, Kwok WW: Molecular basis for HLA-DQ associations with IDDM. Diabetes 47:1177, 1998

Shiina T et al: An update of the HLA genomic region, locus information and disease associations: 2004. Tissue Antigens 64:631, 2004

Trowsdale J: HLA genomics in the third millennium. Curr Opin Immunol 17:498, 2005

310 Inmunodeficiencias primarias

Max D. Cooper, Harry W. Schroeder, Jr.

Cada respuesta inmunitaria adaptativa específica es mediada por familias de linfocitos T que son independientes desde el punto de vista evolutivo, pero que interactúan desde el punto de vista funcional. Los linfocitos T median la inmunidad celular, mientras que los linfocitos B y su progenie de células plasmáticas producen anticuerpos para brindar la inmunidad humoral. Las actividades de las células B y T y sus productos en las defensas del hospedador están integradas con las funciones inmunitarias innatas de otras células del sistema reticuloendotelial. Los macrófagos, las células dendríticas y las células de Langerhans de la piel desempeñan misiones importantes en el atrapamiento y la presentación de los antígenos a las células B y T para que se inicie la respuesta inmunitaria. Los macrófagos también se convierten en células efectoras, ante todo cuando son activados por las citocinas producidas por los linfocitos. La actividad depuradora de los macrófagos y los leucocitos polimorfonucleares está dirigida y especificada por los anticuerpos en unión con las citocinas y el sistema del complemento. Las células citolíticas (*natural killer*, NK), una población de linfocitos granulosos con receptores específicos para las moléculas de clase I del complejo principal de histocompatibilidad (*major histocompatibility complex*, MHC), pueden eliminar espontáneamente a células tumorales o infectadas por virus, actividad potenciada por las citocinas secretadas por las células inmunitarias e inflamatorias. Los anticuerpos IgG también pueden dirigir la actividad de las células NK, ya que éstas disponen en su superficie de receptores para aquéllos. En el capítulo 311 se estudia la interacción de los basófilos y las células cebadas de los tejidos con los anticuerpos IgE para la producción de la hipersensibilidad de tipo inmediato. La consideración de estas interrelaciones es una parte importante del análisis de los pacientes en los que se sospecha una inmunodeficiencia.

DIFERENCIACIÓN DE LAS CÉLULAS T Y B

Resulta útil considerar a las deficiencias funcionales que se producen en las inmunodeficiencias congénitas y adquiridas como causadas por defectos en varios puntos a lo largo de las vías de diferenciación de las células inmunocompetentes. Los precursores linfoides derivados de las células germinativas hematopoyéticas emigran al timo para iniciar el desarrollo de las células T o permanecer en el hígado fetal o la médula ósea, donde ingresan en las vías evolutivas de las células B y NK **(fig. 310-1)**. Las células T y B inmaduras emigran entonces por la circulación hasta el bazo, los ganglios linfáticos, el intestino y otros órganos linfoides periféricos. En estas ubicaciones pueden encontrarse con antígenos presentados por células dendríticas o con macrófagos y responder con proliferación, diferenciación y mediación de respuestas inmunitarias. En el capítulo 308 se proporciona una visión general de la importancia que desempeñan en la inmunidad celular y humoral.

La diferenciación de los linfocitos T o B puede interrumpirse en su fase primaria o secundaria. Como reflejo de las complejas interacciones celulares implicadas en las respuestas inmunitarias y de la función central desempeñada por los linfocitos T, las inmunodeficiencias que afectan primariamente a estas últimas células suelen asociarse también a una alteración funcional de las células B.

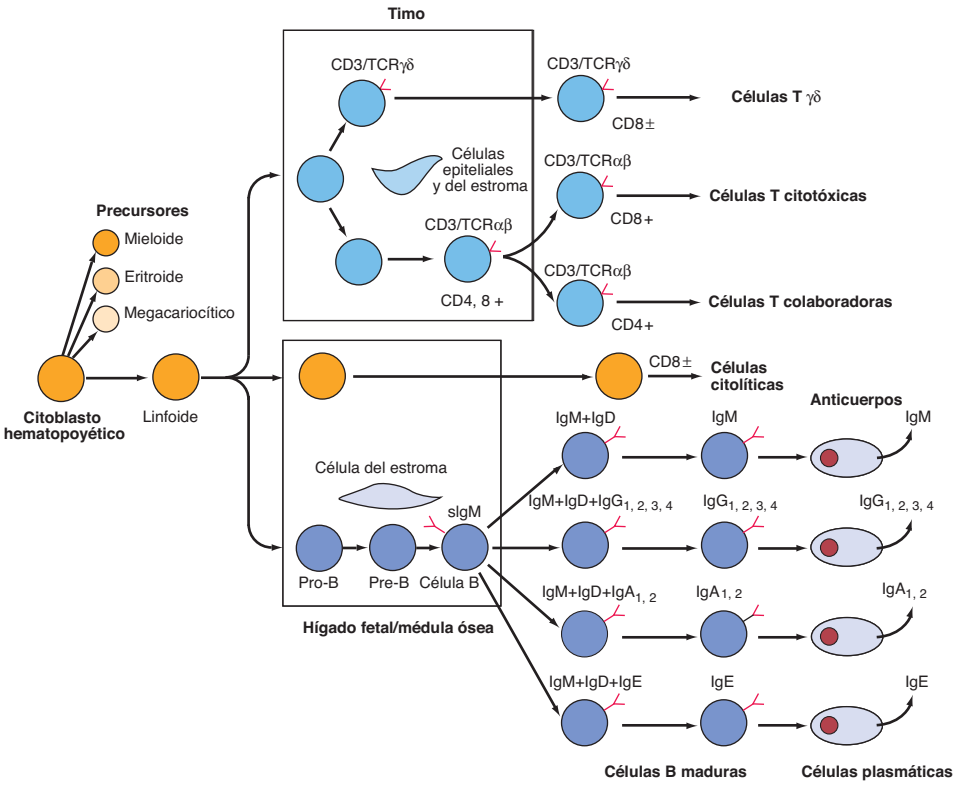

FIGURA 310-1. Modelo hipotético de la diferenciación de las células precursoras hematopoyéticas a lo largo de las estirpes celulares T, B y NK. Las células dendríticas presentadoras de antígeno, que no se muestran aquí, derivan de progenitores tanto linfoides como mieloides. La falta de desarrollo de células T o B puede ser consecuencia de un defecto de las células precursoras o de errores metabólicos innatos que afecten a ambos tipos celulares. En raras ocasiones pueden faltar también otras estirpes hematopoyéticas. La ausencia de células T o B indica una función anormal de los tejidos linfoides centrales, incluidos el timo y el complejo hígado fetal-médula ósea. La deficiencia de células B puede ser secundaria a un fallo de la generación de células pre-B a partir de sus precursores o de una alteración que impida que estas células den lugar a su progenie normal de linfocitos B. De la misma forma, en la estirpe de células T, la diferenciación puede interrumpirse a distintos niveles; en algunos pacientes con inmunodeficiencia se ha observado la detención en el timocito y la imposibilidad de desarrollar la subpoblación colaboradora. A pesar de la presencia de un número normal de células B o T circulantes, pueden encontrarse agammaglobulinemia y deficiencias de algunas funciones de las células T. El fallo de los linfocitos B para diferenciarse hacia células plasmáticas puede deberse a alteraciones celulares intrínsecas o a una anomalía en la regulación que deben efectuar las células T.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS COMUNES DE LAS INMUNODEFICIENCIAS

Los síndromes de inmunodeficiencia, tanto congénitos como adquiridos de manera espontánea o yatrógena, se caracterizan por una predisposición excesiva a la infección y, a menudo, al desarrollo de enfermedades autoinmunitarias y de neoplasias linforreticulares malignas. Es frecuente que el tipo de infección proporcione el primer indicio sobre la naturaleza del defecto inmunitario.

Los pacientes con *defectos de la inmunidad humoral* sufren infecciones senopulmonares, meningitis y bacteriemias, crónicas o de repetición, causadas ante todo por bacterias piógenas como *Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae* y *Staphylococcus aureus*. Éstos y otros microorganismos piógenos producen también infecciones frecuentes en personas con neutropenia o con deficiencias del tercer componente del complemento (C3). La colaboración tripartita de los anticuerpos, el complemento y los fagocitos en la defensa frente a los microorganismos piógenos hace necesario valorar los tres sistemas en los pacientes con una predisposición inusitada a las infecciones bacterianas.

Los pacientes con deficiencias de anticuerpos en los que la inmunidad celular se mantiene intacta desarrollan una respuesta interesante frente a las infecciones víricas. La evolución clínica de la infección primaria por ciertos virus, como el de la varicela zoster o el de la rubéola, no difiere mayormente de la que pueda presentar una persona normal, salvo que exista una infección bacteriana que complique el cuadro. Sin embargo, es posible que no se desarrolle una inmunidad duradera y, como consecuencia, que puedan producirse brotes múltiples de varicela o de sarampión. Estas observaciones indican que las células T intactas pueden ser suficientes para controlar las infecciones víricas establecidas, pero que los anticuerpos desempeñan un papel importante en la limitación de la diseminación inicial del virus y proporcionan protección duradera. Cada vez se conocen más excepciones a esta regla. Los pacientes con agammaglobulinemia no pueden eliminar el virus de la hepatitis B de su circulación, así que la evolución de la enfermedad es progresiva y, a menudo, fatal. Algunos pacientes contraen una poliomielitis tras la vacunación con virus vivos. Notablemente, los pacientes con deficiencia de anticuerpo pueden infectarse crónicamente y seguir excretando grandes cantidades de virus por años. La encefalitis crónica, que puede avanzar a lo largo de meses o años, es una amenaza para los niños con agammaglobulinemia congénita. Se han aislado echovirus y adenovirus en el encéfalo, el líquido cefalorraquídeo y otros tejidos de estos pacientes.

La aparición de una infección grave poco habitual, por ejemplo, la meningitis por *H. influenzae* en un niño mayor o un adulto, obliga a descartar una inmunodeficiencia humoral. Las neumonías bacterianas de repetición también constituyen motivo para pensar en esta posibilidad. La otitis media crónica es frecuente en enfermos con hipogammaglobulinemia, lo que tiene importancia debido a su relativa rareza en los adultos normales. La pansinusitis, aunque presente casi siempre en las deficiencias de inmunoglobulinas, es un dato menos útil, ya que tampoco es rara en personas aparentemente normales. Las infecciones bacterianas de la piel o de las vías urinarias constituyen un problema menos frecuente en los pacientes con hipogammaglobulinemia. La infestación por el parásito intestinal *Giardia lamblia* es una causa frecuente de diarrea en pacientes con deficiencias de anticuerpos.

Las *alteraciones de la inmunidad celular T* predisponen a la diseminación de las infecciones víricas, ante todo por virus latentes como el *herpes simple* (cap. 172), el de la *varicela-zoster* (cap. 173) y el citomegalovirus (cap. 175). Además, los pacientes con este tipo de alteración adquieren de manera casi sistemática candidosis mucocutáneas y, a menudo, contraen infecciones micóticas diseminadas, siendo también frecuente la neumonía causada por *Pneumocystis carinii* (cap. 200). Las enteritis graves por *Cryptosporidium* pueden extenderse al conducto biliar provocando una colangitis esclerosante.

La deficiencia de células T va acompañada siempre de algunas anomalías de la respuesta de anticuerpos (fig. 310-1), aunque es posible que ello no se refleje en una hipogammaglobulinemia. Esto explica, en parte, por qué los pacientes con defectos primarios de las células T sufren también infecciones bacterianas fulminantes.

La forma más grave de inmunodeficiencia se produce en pacientes en los que faltan tanto la función inmunitaria humoral como la celular. Los enfermos con inmunodeficiencia combinada grave (*severe combined immunodeficiency*, SCID) son susceptibles a una amplia gama de agentes infecciosos, entre ellos algunos microorganismos que por lo común no se consideran patógenos. A menudo se producen infecciones simultáneas por virus, bacterias y hongos. Como estos pacientes no pueden rechazar los linfocitos del donante, las transfusiones de sangre provocan en ellos una enfermedad de injerto contra hospedador letal.

ESTUDIO DE LOS PACIENTES CON INMUNODEFICIENCIAS

Una historia clínica y una exploración física completas suelen indicar si el problema fundamental afecta al sistema anticuerpos-complemento-fagocitos o a la inmunidad celular. Un antecedente de dermatitis de contacto por zumaque venenoso indica que la inmunidad celular está intacta. La candidosis mucocutánea persistente sugiere un defecto de la inmunidad celular. La linfopenia y la ausencia de ganglios linfáticos palpables pueden ser datos importantes. Sin embargo, algunos pacientes con inmunodeficiencias graves presentan hiperplasias linfoides difusas. La mayor parte de las inmunodeficiencias pueden diagnosticarse recurriendo a las pruebas disponibles en los laboratorios

CUADRO 310-1 ESTUDIO ANALÍTICO DEL ESTADO DE LAS DEFENSAS

Análisis iniciales de detección sistemática[a]

Fórmula y recuento sanguíneo completos con frotis diferencial
Niveles séricos de las inmunoglobulinas: IgM, IgG, IgA, IgD, IgE

Otros estudios fácilmente accesibles

Cuantificación de las poblaciones de células mononucleares sanguíneas mediante análisis de inmunofluorescencia utilizando anticuerpos monoclonales como marcadores[b]
- Células T: CD3, CD4, CD8, TCRαβ, TCRγδ
- Células B: CD19, CD20, CD21, Ig (μ, δ, γ, α, κ, λ), moléculas vinculadas a Ig (α, β)
- Marcadores de activación: HLA-DR, CD25, CD80 (células B), CD154 (células T)
- Células NK: CD16/CD56
- Monocitos: CD15

Valoración funcional de las células T
1. Pruebas cutáneas de hipersensibilidad retardada (PPD, *Candida*, histoplasmina, toxoide tetánico)
2. Respuesta proliferativa frente a mitógenos (anticuerpo anti-CD3, fitohemaglutinina, concanavalina A) y a células alógenas (respuesta linfocítica mixta)
3. Producción de citocinas

Valoración funcional de las células B
1. Anticuerpos naturales o de adquisición habitual: isohemaglutininas, anticuerpos frente a virus frecuentes (gripe, sarampión, rubéola) y a toxinas bacterianas (difteria, tétanos)
2. Respuesta a la vacunación con antígenos proteínicos (toxoide tetánico) y carbohidratos (vacuna neumocócica, *H. influenzae* B)
3. Determinaciones cuantitativas de las subclases de IgG

Complemento
1. Análisis de CH_{50} (vías clásica y alternativa)
2. C3, C4 y otros componentes

Función fagocítica
1. Reducción del nitroazul de tetrazolio
2. Análisis de quimiotaxis
3. Actividad bactericida

[a] Junto con la historia y a la exploración física, estos análisis permiten identificar a más de 95% de los pacientes con inmunodeficiencias primarias.
[b] La batería de marcadores anticuerpos monoclonales puede ampliarse o restringirse para centrarse en cuestiones clínicas prácticas.

clínicos locales o regionales. No obstante, una valoración más precisa de las funciones inmunitarias y del tratamiento obliga a recurrir a centros especializados. En el **cuadro 310-1** se presenta un resumen de los estudios analíticos más utilizados.

INMUNIDAD HUMORAL

Con raras excepciones, la deficiencia de la inmunidad humoral va acompañada de una menor concentración sérica de una o varias clases de inmunoglobulinas. Los valores normales varían con la edad. La IgM alcanza sus concentraciones adultas (1.0 ± 0.4 g/L) hacia el primer año de edad, la IgG (10.0 ± 3.0 g/L) a los cinco a seis años y la IgA (2.5 ± 1.0 g/L), en la pubertad (véase cap. 308). Además, la amplia variabilidad de los valores normales del adulto crea dificultades para definir los límites inferiores de la normalidad. Una aproximación razonable de los valores normales inferiores son 0.4 g/L para la IgM, 5 g/L para la IgG y 0.5 g/L para la IgA. Ante una hipogammaglobulinemia limítrofe, adquiere una importancia especial la capacidad del paciente para producir anticuerpos específicos. Las isohemaglutininas son análisis convencionales útiles, en tanto que las determinaciones de los títulos previos y posteriores a la inmunización vinculadas al toxoide tetánico, al toxoide diftérico, al polisacárido capsular de *H. influenzae* y a los serotipos de *S. pneumoniae* proporcionan una valoración completa de la capacidad de respuesta humoral.

El cálculo de los números de linfocitos B y T circulantes es útil para evaluar la patogenia de algunos tipos de deficiencia inmunitaria. Los linfocitos B se identifican por la presencia de inmunoglobulinas unidas a la membrana, de sus unidades de cadenas alfa y beta asociadas y por otras moléculas específicas de la estirpe existentes en su superficie (cuadro 310-1) que pueden identificarse y numerarse con ayuda de anticuerpos monoclonales específicos.

Como la deficiencia de componentes del complemento puede simular clínicamente una deficiencia de anticuerpos, la medición del complemento hemolítico total (CH_{50}) debe formar parte del estudio de la defensa del hospedador. La medición exclusiva de C3 no es adecuada como método de detección sistemática, ya que las deficiencias de componentes tanto iniciales como finales del complemento pueden predisponer a la infección bacteriana (cap. 308).

INMUNIDAD CELULAR

Los linfocitos T pueden identificarse a través de la expresión del complejo de moléculas de superficie del receptor de células T (*T cell receptor*, TCR)/CD3 (donde TCR se refiere a los receptores presentes en la superficie de los linfocitos T). La molécula CD4 sirve como marcador de las células T colaboradoras, aunque también los macrófagos la expresan en niveles relativamente bajos. Al contrario, las células T citotóxicas expresan los heterodímeros CD8α/β. Estas moléculas de la superficie celular se encuentran asimismo en algunas células T γδ y en las células NK, aunque por lo general como moléculas CD8αα homodiméricas.

Unos niveles de inmunoglobulinas séricas y una capacidad de respuesta de anticuerpos normales indican que la función de las células T colaboradoras está intacta. La función de los linfocitos T puede medirse directamente mediante la prueba cutánea de hipersensibilidad retardada, utilizando diversos antígenos frente a los que la mayoría de los adultos y de los niños mayores están sensibilizados. Un antígeno por lo común útil para estas pruebas cutáneas es una dilución 1:5 de toxoide tetánico administrado mediante una inyección intradérmica, ya que casi todas las personas estarían sensibilizadas. El derivado proteínico purificado (*purified protein derivative*, PPD), la histoplasmina, el antígeno de la parotiditis y los extractos de *Candida* o de *Trichophyton* son asimismo productos que pueden utilizarse.

La función de los linfocitos T puede estudiarse *in vitro* por su capacidad para proliferar por reacción a antígenos frente a los que se ha sensibilizado el paciente, frente a linfocitos de un donante no compatible, frente a anticuerpos que establecen reacciones cruzadas con el complejo CD3/TCR o frente a mitógenos de las células T, como la fitohemaglutinina y la concanavalina A. La respuesta suele cuantificarse tres días más tarde, midiendo la incorporación de timidina radiactiva en el DNA recién sintetizado. También es posible medir la producción de citocinas (o interleucinas) por parte de las células T activadas. Asimismo, puede estudiarse la capacidad de dichas células para lisar las células diana en el cultivo linfocítico mixto. Por último, existen análisis para detectar los defectos de los receptores de la superficie de las células T y de elementos específicos de las vías de transducción de la señal a los que activan en las respuestas de las células T.

CLASIFICACIÓN

Las *inmunodeficiencias primarias* pueden ser congénitas o adquiridas, y en la actualidad se clasifican según el modo de transmisión hereditaria y en función de si el defecto afecta a las células T, a las B, o a ambos tipos **(cuadro 310-2)**. La exposición siguiente se centra en tres conceptos relacionados: 1) que la forma más lógica de contemplar las inmunodeficiencias consiste en considerarlas defectos de la diferenciación celular, 2) que estos defectos pueden afectar al desarrollo primario de las células T o B o a la fase de diferenciación dependiente de los antígenos y 3) que los defectos de la diferenciación de las células B pueden reflejar, en algunos casos, una falta de colaboración T-B.

Las *inmunodeficiencias secundarias* son las que no se deben a anomalías intrínsecas del desarrollo o de la función de las células T o B. La mejor conocida de ellas es el SIDA, que puede seguir a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (cap. 182). Otros ejemplos son las inmunodeficiencias vinculadas a la malnutrición, a la enteropatía con pérdida de proteínas o a la linfangiectasia intestinal. También se consideran secundarias las inmunodeficiencias resultantes de estados hipercatabólicos, como los que se producen en la distrofia miotónica o la vinculada a las neoplasias malignas linforreticulares y a la derivada de la radioterapia, suero antilinfocítico o fármacos inmunodepresores.

INCIDENCIA

En conjunto, las inmunodeficiencias primarias son relativamente frecuentes y la más habitual, la deficiencia aislada de IgA, afecta a alrededor de uno de cada 600 habitantes en Europa y Estados Unidos. Le sigue en frecuencia la inmunodeficiencia variable común, un trastorno caracterizado por panhipogammaglobulinemia. Ambos tipos de inmunodeficiencia se manifiestan clínicamente en los adultos jóvenes.

Las formas más graves de inmunodeficiencia primaria son relativamente raras, se descubren en las primeras fases de la vida y todas ellas suelen provocar con demasiada frecuencia la muerte durante la infancia. Sin embargo, las inmunodeficiencias pueden manifestarse a cualquier edad y los pacientes con hipogammaglobulinemia congénita pueden sobrevivir hasta edades medias o incluso más allá con un tratamiento restitutivo de anticuerpos. En un centro de referencia para pacientes con inmunodeficiencias, aproximadamente dos terceras partes de los atendidos son adultos.

CUADRO 310-2 INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS: DATOS DE LABORATORIO Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS

	Linfocitos			Inmunidad celular	Inmunidad humoral: Inmunoglobulinas séricas				Respuestas de anticuerpo	
Inmunodeficiencia combinada grave (SCID)	**B**	**T**	**NK**		**M**	**G**	**A**	**E**		**Infecciones comunes**
Adenosina, deficiencia de desaminasa de (ADA)	–	–	+	–	↓	↓	↓	↓	–	Bacterias, virus y hongos
Artemis, deficiencia de (SCIDA)	–	–	+	–	↓	↓	↓	↓	–	Bacterias, virus y hongos
CD45, deficiencia de	+	–	–	–	↓	↓	↓	↓	–	Bacterias, virus y hongos
Cernunnos, deficiencia de	–	–	+	–	↓	↓	↓	↓	–	Bacterias, virus y hongos
DNA IV (LIG4), deficiencia de ligasa de	–	–	+	–	↓	↓	↓	↓	–	Bacterias, virus y hongos
Interleucina, deficiencia de cadena gamma de receptor a (SCID ligada a X)	+	–	–	–	N	↓	↓	↓	–	Bacterias, virus y hongos
Janus, deficiencia de cinasa 3 relacionada con (JAK3)	+	–	–	–	N	↓	↓	↓	–	Bacterias, virus y hongos
Recombinasa, deficiencia de gen activador de (RAG 1/2)	–	–	+	–	↓	↓	↓	↓	–	Bacterias, virus y hongos
Reticular, disgenesia	–	–	–	–	↓	↓	↓	↓	–	Bacterias, virus y hongos
TAP-1 o TAP-2, deficiencia de (deficiencia de MHC de clase I)	+	±	+	–	N	N	N	N	+	Bacterias, virus y hongos
Deficiencia primaria de linfocito T										
Deficiencia de CD8	+	±	+	±	N	N	N	N	+	Bacterias
Síndrome de diGeorge	+	–	+	–	N	N	N	N	±	Bacterias, virus y hongos
Deficiencia de receptor alfa a interleucina 7 (IL7RA)	+	–	+	–	N	N	N	N	±	Bacterias, virus y hongos
Deficiencia de MHC de clase II	+	±	+	+	N	↓	↓	↓	±	Bacterias, virus y hongos
Deficiencia de LCK	+	±	+	+	N	↓	↓	↓	±	Bacterias, virus y hongos
Deficiencia de Orai1	+	+	±	–	↑	N/↑	↑		±	Bacterias, virus y hongos
Síndrome atímico (deficiencia del gen *wing helix nude*)	+	–	+	–	N	N/↓	N/↓	N/↓	±	Bacterias, virus y hongos
Deficiencia de fosforilasa de nucléotido de purina	+	–	+	–	N	↓	↓	↓	±	Bacterias, virus y hongos
Deficiencia de receptor de linfocito T (deficiencias de CD3γ, δ, ε y ζ)	+	±	+	–	N	N	N	N	±	Bacterias, virus y hongos
Deficiencia de tirosincinasa de Zap70	+	±	+	–	N	N/↓	N/↓	N/↓	±	Bacterias, virus y hongos
Deficiencia predominante de anticuerpo										
Deficiencia de subclase IgG	+	+	+	+	N	N/↓	N/↓	N	±	Bacterias
Agammaglobulinemia autosómica (recesiva: deficiencia de λ5, Igβ o BLNK; dominante: LRRC8)	–	+	+	+	↓	↓	↓	↓	–	Bacterias, *Giardia lamblia*
Deficiencia inmunitaria variable común (relacionada con MHC, ICOS, TACI, BAFFR, CD19)	+	+	+	+	N/↓	↓	↓	↓	–	Bacterias, *Giardia lamblia*
Deficiencia selectiva de IgA (relacionada con MHC, TACI)	+	+	+	+	N	N	N	N	±	Bacterias, *Giardia lamblia*
Agammaglobulinemia ligada a X	–	+	+	+	↓	↓	↓	↓	–	Bacterias, *Giardia lamblia*
Síndrome de hiper-IgM										
Deficiencia de desaminasa de citidina provocada por activación (AID)	+	+	+	+	N/↑	↓	↓	↓	±	Bacterias
Deficiencia de glucosilasa de uracilo-DNA (UNG)	+	+	+	+	N/↑	↓	↓	↓	±	Bacterias
Deficiencia de ligando de CD40 ligada a X	+	+	+	+	N/↑	↓	N/↓	↓	±	Bacterias, virus y hongos
Deficiencia de IKK-γ (NEMO) ligada a X	+	+	+	+	N/↑	↓	↓	↓	±	Bacterias, virus y hongos
Deficiencia de CD40	+	+	+	+	N/↑	↓	N/↓	↓	±	Bacterias, virus y hongos
Otros síndromes de inmunodeficiencia bien definidos										
Síndrome de hiper-IgE	+	+	+	+	N	N	N	↑↑↑	+	Bacterias
Síndrome de Wiskott-Aldrich	+	±	+	±	↓	N	↑	↑	±	Bacterias
Deficiencia de receptor a interferón gamma	+	+	+	+	N	N	N	N	+	Micobacterias, virus
Deficiencia de cinasa 4 relacionada con receptor de interleucina 1	+	+	+	+	N	N	N	N	±	Bacterias, hongos
Deficiencia de interleucina 12 y de receptor de interleucina 12	+	+	+	+	N	N	N	N	+	Micobacterias, *Salmonella*
Síndrome de Whim	+	+	+	+	N/↓	↓	N/↓		+	Bacterias, verrugas
Síndrome linfoproliferativo ligado a X	+	+	+	+	N	N/↓	N/↓	N/↓	±	Virus de Epstein-Barr

Nota: B, linfocitos B; N, normal; NK, linfocitos citolíticos (células citolíticas); T, linfocitos T; +, niveles normales; –, niveles reducidos o nulos.

INMUNODEFICIENCIA COMBINADA GRAVE

El síndrome de la SCID se caracteriza por una importante alteración funcional de la inmunidad, tanto humoral como celular, y por la predisposición a infecciones devastadoras causadas por hongos, bacterias o virus. Estos lactantes heredan la enfermedad en forma de defecto ligado a X o autosómico recesivo y rara vez sobreviven después del primer año de vida sin tratamiento.

La frecuencia de la SCID es de uno en 100 000 a uno en un millón. El síndrome se ha aunado a varios defectos del desarrollo de las células inmunocompetentes por mutaciones en genes cuyos productos son necesarios para la normal diferenciación de las células T, B y, en ocasiones, las células citolíticas (NK). Las deficiencias genéticas en Orai1, un componente vital del canal del calcio en los linfocitos T, y de CD45, una fosfatasa de tirosina que es esencial para la señalización y el desarrollo del TCR, puede originar un fenotipo $T^{-}B^{+}NK^{+}$ SCID. Un fenotipo como éste puede deberse a una mutación con pérdida de función en el gen de la *cadena alfa del receptor de IL-7* (*IL-7 receptor alpha chain*, IL7RA), ya que la producción y la supervivencia del linfocito T depende de la estimulación por interleucina 7.

En una variante autosómica recesiva de SCID caracterizada por linfopenia intensa, el fallo del desarrollo de los linfocitos tanto T como B se debe a mutaciones de los genes *RAG-1* o *RAG-2*, cuyas actividades combinadas son necesarias para la recombinación V(D)J. En el ratón con SCID existe una mutación de los genes de la *tirosincinasa dependiente del DNA, Artemis, ligasa IV (LIG4)* o el *Cernunnos* que implican la pérdida de su función, y ello es asimismo posible como causa de SCID en el ser humano, ya que ésta es otra enzima esencial en el proceso de reordenamiento del gen V(D)J. Alrededor de 50% de los pacientes con SCID autosómica recesiva tienen déficit de una enzima que interviene en el metabolismo de la purina, la desaminasa de adenosina (ADA), por mutaciones puntuales del gen *ADA*. La diferenciación linfoide abortiva que acompaña a la deficiencia de ADA deriva de la acumulación intracelular de adenosina y nucleótidos de desoxiadenosina que desencadenan la apoptosis de las células T y B inmaduras.

La SCID también puede presentarse con un modelo de herencia ligado al cromosoma X. En la SCID ligada al X se observa una diferenciación abortiva de los timocitos y una ausencia de células T periféricas y de células NK. La cantidad de linfocitos B es normal, pero su función es defectuosa. El gen alterado codifica una cadena gamma común de los receptores para interleucina (IL)-2, IL-4, IL-7, IL-9 e IL-15, lo que altera la acción de un grupo importante de linfocinas. El fenotipo $T^{-}NK^{-}B^{+}$ que se encuentra en la SCID ligada al

cromosoma X puede heredarse como enfermedad autosómica recesiva debida a mutaciones en el gen de la cinasa de proteína JAK3. Esta enzima se vincula con la cadena gamma común de los receptores para IL-2, IL-4, IL-7, IL-9 e IL-15, formando un elemento esencial para las vías de transducción de la señal.

INMUNODEFICIENCIA COMBINADA GRAVE

Los defectos celulares de los pacientes con SCID residen lógicamente en las células madre (citoblastos) hematopoyéticas pluripotentes y en su progenie linfoide. De acuerdo con esto, los diferentes tipos de deficiencias inmunitarias en pacientes con SCID han sido corregidos mediante el trasplante de médula ósea histocompatible como fuente de citoblastos, lo que implica que los microambientes del estroma de estas personas están intactos y son capaces de sostener el desarrollo de las células T y B. Sin embargo, el déficit de anticuerpos que precisa un tratamiento restitutivo con inmunoglobulinas puede persistir durante años en los pacientes con déficit de γc, JAK3, IL-7Rα, Orai-1 y CD45, salvo que antes del trasplante se eliminen de la médula las células B defectuosas para permitir su sustitución por las células B normales procedentes del donante. La inserción *ex vivo* de un *γc* en los precursores de la médula ósea ha permitido corregir la inmunodeficiencia de los pacientes con SCID ligada a X. Sin embargo, se debe señalar que la inserción del transgén *γc* cerca de un gen supresor tumoral se acompañó de un trastorno linfoproliferativo de las células T en varios pacientes que recibieron este tratamiento. En aquellos con deficiencia de ADA y sin un donador histocompatible de médula ósea, la administración de ADA exógena (conjugada por polietilenglicol para prolongar su semivida) mejora la función inmunitaria y el estado clínico. También se han obtenido resultados satisfactorios con el tratamiento genético a base de células germinativas hematopoyéticas en el tratamiento de los pacientes con SCID y deficiencia de ADA; sin embargo, se requirió un tratamiento mieloablativo a fin de crear un espacio en la médula ósea para las células con ADA. Los pacientes con SCID deben tratarse en centros con un gran interés en investigación sobre este problema. Es indispensable reconocer y tratar a dichos pacientes en las primeras etapas. También es importante evitar el uso de vacunas de virus vivos y de transfusiones sanguíneas, ya que pueden causar infecciones fatales y enfermedad de injerto contra hospedador en tales enfermos.

INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS DE CÉLULAS T

Dada la diversidad de funciones de las células T, las alteraciones de su desarrollo pueden ser causa de una amplia variedad de inmunodeficiencias, entre las que se encuentran la inmunodeficiencia combinada, los defectos selectivos de la inmunidad celular y los síndromes que se manifiestan por deficiencias de anticuerpos. Estas alteraciones pueden ser tanto adquiridas (cap. 182) como congénitas.

Síndrome de DiGeorge. Este clásico ejemplo de deficiencia aislada de células T se debe a una alteración del desarrollo de los elementos epiteliales del timo derivados de la tercera y de la cuarta bolsas faríngeas. El defecto genético se ha ubicado en el cromosoma 22q11 en la mayoría de los pacientes y en el cromosoma 10p en otros. Las anomalías del desarrollo de órganos dependientes de células procedentes de la cresta neural embrionaria consisten en cardiopatías congénitas, ante todo las que afectan a los grandes vasos, tetania hipocalciémica por desarrollo defectuoso de las paratiroides y ausencia de un timo normal. Las malformaciones faciales pueden consistir en orejas anormales, filtro acortado, micrognatia e hipertelorismo. A menudo, las concentraciones séricas de inmunoglobulinas son normales, pero la respuesta de anticuerpos, ante todo de los isotipos IgG e IgA, suele estar alterada. Los niveles de células T son bajos, en tanto que los de células B son normales. Los pacientes suelen tener un timo pequeño e histológicamente normal situado cerca de la base de la lengua o en el cuello, lo que permite a la mayoría de ellos desarrollar células T funcionales en un número que puede no ser suficiente para ofrecer unas defensas adecuadas.

Síndrome del linfocito desnudo. La enfermedad humana equivalente a la llamada de ratón *desnudo* también se debe a mutaciones del gen *whn* (*winged-helix-nude*) que dan lugar a un trastorno del folículo piloso y del epitelio del timo. El fenotipo *desnudo* humano se caracteriza por calvicie congénita, distrofia ungueal e inmunodeficiencia intensa de células T.

Deficiencia del receptor de células T. Como la expresión y la función de los receptores de células T (TCR) específicos del antígeno depende de su contrapartida y de las cadenas CD3γ, δ, ε y ζ, las alteraciones de los genes de cualesquiera de estos componentes del receptor pueden variar el desarrollo y la función de las células T. Las mutaciones de CD3γ dan lugar a un déficit selectivo de células T CD8, en tanto que las CD3ε provocan una reducción preferente de células T CD4, lo que implica diferencias en la función de transducción de la señal de cada uno de los componentes CD3. Las deficiencias de CD3δ y de CD3ζ pueden causar ausencia total de desarrollo de células T.

Deficiencia de MHC de clase II. Puesto que para responder a la mayoría de los antígenos las células B requieren la presencia de las células T, cualquier defecto genético o adquirido que interfiera en el desarrollo de estas últimas y en la inmunidad celular alterará también la producción de anticuerpos y la inmunidad humoral. La deficiencia del MHC de clase II provoca una inmunodeficiencia en la que el TCRαβ debe ver a los antígenos proteínicos como fragmentos peptídicos mantenidos dentro de los surcos helicoidales alfa de las moléculas de clases I y II codificados por el MHC. Las células presentadoras de antígenos de los pacientes con esta rara alteración no expresan las moléculas de clase II DP, DQ y DR en su superficie. Si bien algunos individuos afectados producen linfocitos T portadores de CD4 en su timo, éstos no pueden reconocer apropiadamente antígeno para funcionar como linfocitos T cooperadores. La función defectuosa de linfocito T desencadena infecciones broncopulmonares recidivantes, diarrea crónica e infecciones víricas graves que por lo general resultan fatales antes de los cuatro años de edad. Esta enfermedad por inmunodeficiencia se debe a mutaciones en los genes codificadores de factores de transcripción esenciales que se unen a elementos promotores de los genes *MHC de clase II*. Un subgrupo de estos pacientes presenta una mutación del gen transactivador de clase II (*class II transactivator*, CIITA), mientras que en otras familias las causativas del desarrollo y de la función defectuosos de las células T CD4 son mutaciones de los genes *RFX* (*RFXANK* en el subgrupo B, *RFX5* en el subgrupo C y *RFXAP* en el subgrupo D) que, a su vez, codifican otros factores de transcripción de los genes del *MHC de clase II*.

Deficiencia de tirosincinasa ZAP70. En los pacientes con deficiencia de tirosincinasa ZAP70, un componente esencial de la cascada de transducción de la señal TCR/CD3, las infecciones oportunistas y recidivantes comienzan en el primer año de la vida. La rara transmisión hereditaria de mutaciones de ambos alelos del gen *ZAP70* da lugar a una deficiencia selectiva de células T CD8 y a una alteración funcional de las CD4, aunque el número de estas últimas es normal. La consecuencia inevitable es una inmunodeficiencia grave.

Deficiencia de la fosforilación del nucleósido purina. Las mutaciones con pérdida de función del gen de la *fosforilasa del nucleósido purina* (*purine nucleoside phosphorylase*, PNP) se vinculan con una deficiencia de la función de los linfocitos T, a menudo grave y selectiva. Esta enzima actúa en la misma vía de rescate de la purina que la ADA; los efectos tóxicos de la deficiencia de PNP podrían estar relacionados con la acumulación intracelular de trifosfato de desoxiguanosina.

Ataxia-telangiectasia. La ataxia-telangiectasia (AT) es un trastorno genético autosómico recesivo que se caracteriza por ataxia cerebelosa, telangiectasia oculocutánea e inmunodeficiencia. Existen similitudes de secuencias entre el gen *ATM* mutante y las cinasas de fosfatidilinositol-3 que intervienen en la transducción de la señal. El gen *ATM* pertenece a una familia de genes conservada que controla la reparación del DNA y coordinan su síntesis durante la división celular. Los efectos perjudiciales del gen *ATM* son muy amplios. La aparición de ataxia del tronco suele comenzar durante la lactancia y es progresiva. La telangiectasia, representada fundamentalmente por vasodilatación en la esclerótica ocular, una zona en mariposa en la cara y las orejas, es una característica diagnóstica precoz. La inmunodeficiencia puede manifestarse clínicamente por una infección senopulmonar crónica o de repetición que produce bronquiectasias, aunque no todos los pacientes presentan una inmunodeficiencia manifiesta. También es frecuente la agenesia ovárica. La persistencia de niveles muy altos de proteínas oncofetales en el suero, entre ellas la fetoproteína alfa y el antígeno carcinoembrionario, pueden ayudar a

establecer el diagnóstico. Las causas más frecuentes de muerte son la enfermedad pulmonar crónica y las neoplasias malignas, ante todo los linfomas, aunque también ocurren carcinomas.

Parece que las alteraciones inmunitarias guardan relación con el desarrollo defectuoso del timo. Éste presenta una hipoplasia importante y su aspecto es similar al del timo embrionario. La reserva de células T periféricas suele ser de escaso tamaño, ante todo en los compartimientos correspondientes al tejido linfoide. Son frecuentes la anergia cutánea y el rechazo tardío de injertos de piel. Aunque el desarrollo de los linfocitos B es normal, la mayoría de los pacientes presenta deficiencias de IgE e IgA séricas y en un cierto porcentaje de ellos el nivel sérico de IgG es bajo, ante todo de las subclases IgG2 e inmunoglobulina G4.

El defecto de los mecanismos de reparación del DNA de estos pacientes hace que sus células sean muy vulnerables a la lesión cromosómica provocada por la radiación y se traduce en una alta incidencia de neoplasias malignas. La AT es un trastorno raro, con una incidencia de uno por 10 000 a 100 000, pero 1% de la población es heterocigótica para una mutación de la AT. Esto tiene importancia porque el estado de heterocigoto también aumenta la sensibilidad celular a la radiación y la predisposición a padecer cáncer, en particular el de mama en las mujeres (cap. 368).

Rx INMUNODEFICIENCIA PRIMARIA DE CÉLULAS T

Aparte del tratamiento sintomático, las opciones terapéuticas para este grupo de pacientes son limitadas. Siempre se deben evitar las vacunas de virus vivos y las transfusiones de sangre que contengan células T viables. Los pacientes con AT deben protegerse de la exposición a los rayos X. La actuación terapéutica en forma de trasplante de epitelio tímico debería reparar el déficit de células T en los pacientes con síndrome del linfocito desnudo y en los casos más graves del síndrome de DiGeorge, en el cual hay ausencia de células T. En los pacientes con deficiencia de PNP y MHC de clase II el tratamiento con trasplante de médula ósea algunas veces tiene resultados satisfactorios después del tratamiento mieloablativo. Hay que considerar el tratamiento profiláctico frente a *P. carinii* con trimetoprim-sulfametoxazol. En los pacientes con déficit de células T con una deficiencia grave de anticuerpos que se manifiesta por unos niveles séricos muy bajos de IgG también están recomendados los goteos intravenosos de inmunoglobulinas.

SÍNDROMES DE DEFICIENCIAS DE INMUNOGLOBULINAS

Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X. Los varones con este síndrome suelen comenzar a sufrir infecciones bacterianas de repetición al final del primer año de vida, cuando desaparecen las inmunoglobulinas procedentes de la madre. Los pacientes tienen muy pocos linfocitos B con inmunoglobulinas circulantes y no poseen folículos linfoides primarios ni secundarios. Las mutaciones del gen para *tirosincinasa de Bruton* (*Bruton's tyrosine kinase*, Btk) son causa de la agammaglobulinemia ligada a X. El bloqueo del desarrollo debido a la deficiencia de esta enzima de señalización de pre-BCR y BCR es evidente a nivel del linfocito pre-B (fig. 310-1). Los linfocitos B en las mujeres portadoras heterocigotas utilizan exclusivamente el cromosoma X con el gen *Btk* normal, en tanto que el uso fortuito del cromosoma X ocurre en los linfocitos T y en las células mieloides. Una variante del trastorno, la *agammaglobulinemia ligada a X con deficiencia de hormona del crecimiento,* se ha relacionado con mutaciones de *Btk* que dan por resultado un mensaje truncado.

El nombre de agammaglobulinemia no es afortunado, ya que la mayoría de los pacientes sintetiza una cierta cantidad de inmunoglobulinas. Dentro de la misma familia, algunos varones afectados presentan niveles sustanciales de IgM, IgG e IgA, mientras que otros son casi agammaglobulinémicos. Todos los pacientes con alteraciones de Btk tienen una gran deficiencia de linfocitos B circulantes. Los pocos linfocitos B que escapan al bloqueo en la diferenciación pre-B muestran una alteración en la sensibilidad a la estimulación antigénica, de modo que el tratamiento restitutivo en estos pacientes es esencial.

Las infecciones senopulmonares constituyen el problema clínico más frecuente. En estos pacientes, las infecciones por *Mycoplasma* pueden dar lugar a artritis. La encefalitis crónica de origen vírico puede ser una complicación letal. Algunos de estos pacientes presentan una dermatomiositis asociada. La frecuencia de todas estas complicaciones disminuye cuando se administra un tratamiento apropiado con inmunoglobulinas intravenosas.

Agammaglobulinemia autosómica. Este síndrome puede deberse a mutaciones en una gran variedad de genes cuyos productos son necesarios para la diferenciación de la estirpe B. Las mutaciones homocigotas con pérdida de la función en cualesquiera de los genes que codifican los componentes del receptor pre-B (*cadena pesada mu, cadena ligera sustitutiva [VpreB y VLL1],* Igα e Igβ) pueden bloquear la diferenciación pre-linfocito B y con ello originar una falta de linfocitos B, agammaglobulinemia e infecciones bacterianas recidivantes. La perturbación del desarrollo del linfocito B también ocurre como consecuencia de mutaciones en los genes que codifican elementos fundamentales en la vía de señalización del receptor de pre-B, por ejemplo la proteína ligadora del linfocito B (*B-cell linker*, BLNK) adaptador. El truncamiento de *LRRC8*, un gen de función desconocida que se expresa en linfocitos B progenitores, también lleva a una falta de linfocitos B maduros en individuos heterocigotos.

Hipogammaglobulinemia transitoria de la lactancia. Este diagnóstico se reserva para los raros casos en los que la hipogammaglobulinemia fisiológica normal de los lactantes es excesivamente prolongada e intensa. Entre los tres y seis meses de edad, y debido al catabolismo de la IgG procedente de la madre, los niveles de esta globulina descienden a 3.0 a 4.0 g/L. Más tarde se elevan de nuevo, como reflejo de la producción de anticuerpo por el propio lactante. Para diferenciar la hipogammaglobulinemia transitoria de otras formas de deficiencia de anticuerpos son necesarias valoraciones inmunitarias periódicas. El aporte sustitutivo de anticuerpos sólo se recomienda en casos de infecciones graves o recidivantes.

Deficiencia de IgA. La deficiencia de IgA y la inmunodeficiencia variable común (*common variable immunodeficiency*, CVID) representan extremos polares de una gama clínica que se debe al (los) mismo(s) defecto(s) del gen subyacente en un gran subgrupo de estos pacientes. Estos dos trastornos manifiestan interrupciones similares en la diferenciación del linfocito B, y sólo difieren en el grado de las deficiencias de la clase de inmunoglobulina. Durante un periodo de años, los pacientes con deficiencia de IgA avanzan al fenotipo de la panhipogammaglobulinemia característico de la CVID, y viceversa. Ambos fenotipos de deficiencia de inmunoglobulina se encuentran en la misma familia.

La incapacidad para producir anticuerpos de las subclases IgA1 e IgA2 aparece aproximadamente en uno de cada 600 individuos de origen europeo, una incidencia mucho mayor que la observada en otras inmunodeficiencias primarias. La deficiencia de IgA y la inmunodeficiencia variable común a menudo se relacionan con haplotipos del MHC que son más comunes en caucásicos. Por consiguiente, la deficiencia de IgA es mucho menos común en personas originarias de África subsahariana y de Asia oriental. En Japón, por ejemplo, la frecuencia es de aproximadamente uno en 18 500. Las mutaciones con pérdida de función en diversos genes no MHC se han definido en familias con miembros que tienen deficiencias de IgA e inmunodeficiencia variable común. Éstos incluyen los genes para ICOS, una molécula coestimuladora inmunitaria que utilizan los linfocitos T para activar los linfocitos B en los centros germinativos, BAFFR y TACI, los receptores para el factor activador del linfocito B (BAFF) y CD19, el receptor coestimulador del linfocito B.

Las personas con deficiencia aislada de IgA pueden parecer sanas o presentar una mayor incidencia de infecciones respiratorias agudas y crónicas que dan lugar a bronquiectasias. También puede encontrarse diarrea crónica. En algunas personas con deficiencia de la IgA las reducciones en las subclases IgG2 e IgG4 se vinculan con un mayor número de infecciones. La incidencia de asma y de otras enfermedades atópicas es alta en los pacientes con deficiencia de IgA y a la inversa, la incidencia de deficiencia de IgA en los niños atópicos es más de 20 veces superior a la de la población normal. También existe una asociación significativa entre la deficiencia de IgA y ciertas enfermedades autoinmunitarias como la artritis (cap. 314) y el lupus eritematoso generalizado (cap. 313). Los pacientes con deficiencia de IgA con frecuencia producen autoanticuerpos. Cuando reciben transfusiones de sangre o de hemoderivados pueden desarrollar niveles relevantes de anticuerpos frente a la IgA y sufrir reacciones anafilácticas graves.

Las consecuencias clínicas de la deficiencia de IgA se aprecian mejor mediante un estudio durante toda la vida de los individuos afectados. Entre 204 adultos jóvenes sanos cuya deficiencia de IgA fue identificada cuando acudieron a donar sangre, se observó que 80% experimentaban episodios de infecciones, alergia a fármacos, trastornos autoinmunitarios o enfermedades atópicas durante los 20 años siguientes. Estaban más predispuestos a padecer neumonía y episodios recurrentes de infecciones respiratorias y presentaban una incidencia más alta de enfermedades autoinmunitarias como el vitíligo, la tiroiditis autoinmunitaria y, posiblemente, la artritis reumatoide.

Si bien la deficiencia de IgA suele ser familiar, también puede presentarse relacionada con infecciones intrauterinas congénitas, como toxoplasmosis, rubéola e infección por citomegalovirus. Puede ocurrir tras el tratamiento con difenilhidantoína, penicilamina u otros medicamentos en individuos genéticamente susceptibles.

El tratamiento de la deficiencia de IgA es básicamente sintomático. La IgA no se puede reemplazar eficazmente con inmunoglobulina exógena o plasma, y el empleo de una u otro aumenta el riesgo de que aparezcan anticuerpos contra IgA. Sin embargo, las infusiones de inmunoglobulina benefician a individuos con deficiencia de IgA en quienes las deficiencias de subclases de IgG2 e IgG4 se relacionan con infecciones graves. A los pacientes con deficiencia de IgA que requieren transfusiones, se les deberá someter a detección sistemática para determinar si son portadores de anticuerpos contra IgA y, en condiciones ideales, recibirán sangre sólo de donadores con deficiencia de inmunoglobulina A.

Inmunodeficiencia variable común. Con este diagnóstico se designa a un grupo heterogéneo de pacientes, varones y mujeres en su mayoría adultos, que tienen en común manifestaciones clínicas de una producción deficiente de todas las clases principales de inmunoglobulinas. Estos pacientes hipogammaglobulinémicos suelen tener un número normal de linfocitos B de origen clonal diverso pero fenotípicamente inmaduros. Los linfocitos B de estos enfermos pueden reconocer a los antígenos y proliferar por reacción a ellos, pero no se diferencian hacia células plasmáticas maduras. Este patrón de diferenciación abortiva origina la frecuente aparición de hiperplasia nodular linfoide B, con esplenomegalia e hiperplasia linfoide intestinal, a veces de proporciones masivas.

En los adultos con infecciones pulmonares crónicas, algunos de los cuales pueden presentar bronquiectasias no explicadas, es importante tener en cuenta el diagnóstico de inmunodeficiencia variable común. Las enfermedades intestinales, entre ellas la giardiosis crónica, la malabsorción intestinal y la gastritis atrófica con anemia perniciosa, son frecuentes en este grupo de pacientes. Los enfermos con inmunodeficiencia variable común pueden presentar también signos y síntomas sumamente sospechosos de neoplasias linfoides malignas, como fiebre, pérdida de peso, anemia, trombocitopenia, esplenomegalia, adenopatías generalizadas y linfocitosis. El estudio histológico habitual de los tejidos linfoides suele revelar una hiperplasia de los centros germinales que puede resultar difícil de distinguir de un linfoma nodular (cap. 105). La demostración de un cociente de cadena ligera κ/λ normal y otros datos de policlonalidad de linfocitos B en la circulación y en los tejidos sirve para distinguir a estos pacientes de los que tienen un cáncer de linfocito B monoclonal con hipogammaglobulinemia secundaria. La administración de inmunoglobulina intravenosa en las dosis adecuadas (véase más adelante en este capítulo) es una parte esencial en la prevención y el tratamiento de todas estas complicaciones.

Deficiencias de las subclases de IgG. En algunos pacientes con infecciones de repetición pueden encontrarse deficiencias graves de una o varias de las cuatro subclases de IgG. La deficiencia de estas subclases puede pasar fácilmente inadvertida cuando se mide el nivel sérico total de IgG, ya que el conjunto de IgG2, IgG3 e IgG4 sólo constituye 30 a 40% de los anticuerpos IgG. No obstante, la disponibilidad de anticuerpos monoclonales específicos frente a las subclases de la inmunoglobulina G permite una medición precisa de los niveles de cada una de sus subclases.

Las eliminaciones (*deletions*) homocigotas de genes que codifican la región constante de las diferentes cadenas gamma constituyen la base de la deficiencia de las subclases de IgG en algunas personas. Por ejemplo, la eliminación de los genes para $C\alpha1$, $C\gamma2$, $C\gamma4$ y $C\varepsilon$ en los loci de la cadena pesada de ambos cromosomas 14 era la causa de la incapacidad en una persona para producir IgA1, IgG2, IgG4 e IgE. Curiosamente, las personas que presentan éste y otros modelos de eliminaciones de genes por C_H pueden no sufrir infecciones poco habituales.

La mayoría de los pacientes con deficiencia de subclases de IgG que sufren infecciones de repetición parecen tener defectos de regulación que impiden la diferenciación normal de las células B. El defecto puede extenderse a otros isotipos. La deficiencia de IgA puede acompañar a las deficiencias de las subclases IgG2 e IgG4 (véase "Deficiencia de IgA" anteriormente en este capítulo), mientras que la incapacidad para producir anticuerpos IgM frente a antígenos polisacarídicos suele ser consecuencia de un defecto más amplio de la respuesta de anticuerpos. Aunque la administración de inmunoglobulina puede resultar beneficiosa, para identificar al número relativamente escaso de enfermos que necesitan este tratamiento, es necesario proceder a una valoración completa de la inmunidad humoral.

Inmunodeficiencia ligada al cromosoma X con aumento de los niveles de IgM. En este síndrome, los niveles de IgG e IgA son muy bajos, en tanto que los de IgM pueden ser muy altos, normales o incluso bajos. El desarrollo normal de los linfocitos B que llevan IgM e IgD en ausencia de linfocitos IgG e IgA indica un defecto del cambio de isotipo. En la mayoría de estos pacientes, el gen defectuoso codifica una molécula expresada transitoriamente sobre las células T activadas que es el ligando para la molécula *CD40L* (*CD154*) de las células dendríticas (D) y los linfocitos B. Las mutaciones genéticas que impiden la expresión normal del ligando CD40 dificultan la cooperación normal entre las células T y B, la formación de centros germinales, hipermutación somática por diversificación de la región V y el cambio de isotipo. Las respuestas de las células T también están afectadas en estos pacientes con defectos del ligando CD40 porque sus células T están privadas de un importante estímulo de activación a causa de la interacción defectuosa entre las células T, D y B (cap. 308). El resultado es que estos pacientes experimentan infecciones más graves que las que aparecen en los estados hipogammaglobulinémicos. Además de las infecciones bacterianas recurrentes, puede haber neumonía causada por *P. carinii*, citomegalovirus, *Aspergillus*, *Cryptosporidium* y otros microorganismos infrecuentes. La enteritis secundaria a la infección por *Cryptosporidium* se puede propagar al conducto biliar y provocar una colangitis esclerosante y cirrosis hepática. En los varones afectados es frecuente la neutropenia, que aumenta su vulnerabilidad a las infecciones. La inmunodeficiencia con hiper-IgM también se observa en pacientes de uno u otro sexo que tienen mutaciones con pérdida de función del gen para *CD40* o genes que codifican componentes de las vías de señalación de CD40/CD40L. La alteración en la señalación a través de la vía del factor nuclear kappa B (*nuclear factor-κB*, NF-κB) debida a las mutaciones del *modulador esencial del NF-κB* (*NF-κB essential modulator*, NEMO) puede ocasionar una hiper-IgM ligada a X y un síndrome de displasia ectodérmica anhidrótica (*X-linked hyper-IgM and anhidrotic ectodermal dysplasia*, XHM-ED) con o sin osteopetrosis y linfedema.

El síndrome de hiper-IgM también se debe a mutaciones con pérdida de la función de los genes para la *desaminasa de citidina inducida por activación* (*activation-induced cytidine deaminase*, AID) o de la *glucosilasa de uracilo-DNA* (*uracil-DNA glycosylase*, UNG). Tanto AID, que se expresa únicamente en linfocitos B, como la UNG, que retira uracilo en el DNA como resultado de la desaminación de citosina, intervienen directamente en la hipermutación somática de la región variable de la inmunoglobulina y la recombinación de cambio de clase, pero no contribuyen a la función inmunitaria del linfocito T. Los anticuerpos IgM elaborados por pacientes con deficiencia de AID son de una afinidad relativamente baja debido a la hipermutación somática defectuosa. La deficiencia inmunitaria en los pacientes con deficiencia de AID y UNG es similar a la observada en otros estados de hipergammaglobulinemia pura.

℞ SÍNDROMES DE DEFICIENCIA DE INMUNOGLOBULINA

El tratamiento restitutivo con inmunoglobulina humana es el pilar del tratamiento de los pacientes con déficit de anticuerpos que padecen infecciones de repetición y que presentan un déficit de IgG. Manteniendo los niveles séricos de IgG por encima de 6.0 g/L se evitará la mayoría de las infecciones sistémicas en estos pacientes. Estos valores séricos suelen alcanzarse mediante la administración intravenosa de inmunoglobulina, 400 a 500 mg/kg, en intervalos de tres a cuatro semanas. La administración subcutánea de inmunoglobulina es un medio de tratamiento alternativo viable, sobre todo en pacientes con riesgo de efectos adversos durante la administración intravenosa o en situaciones en las que resulta difícil el acceso a personal médico. En pacientes con deficiencia de IgG leve a moderada (3.0 a 5.0 g/L) o deficiencias aisladas de subclase IgG, la decisión para tratar se basará en la valoración de los síntomas clínicos y las respuestas de anticuerpo al reto antigénico. Puesto que los preparados de inmunoglobulina constan casi por completo de anticuerpos IgG, no son de utilidad para reparar deficiencias de inmunoglobulinas que no sean las de IgG. Las infusiones de inmunoglobulinas tampoco son benignas. Los brotes previos de infecciones por el virus de la hepatitis C en pacientes hipogammaglobulinémicos que han recibido preparados de inmunoglobulina contaminados han dado lugar a mejoras en las medidas de seguridad para los preparados comerciales actuales. Algunos pacientes con déficit de inmunoglobulinas durante la administración de éstas manifiestan síntomas como diaforesis, taquicardia, dolor en la fosa renal e hipotensión. Esta reacción se soluciona reduciendo la velocidad con que se administran las inmunoglobulinas. También se han notificado

otras complicaciones trombóticas como apoplejía, infarto del miocardio y embolias pulmonares al administrar pronto las inmunoglobulinas. Asimismo, puede haber reacciones anafilácticas graves a causa de los anticuerpos producidos por el paciente contra las inmunoglobulinas del donador, en particular contra IgA (cap. 107). La posibilidad de una reacción adversa grave amerita la administración inicial de la inmunoglobulina bajo supervisión médica en un hospital.

En los pacientes con deficiencias de inmunoglobulinas resulta esencial tener un alto índice de sospecha de infecciones. También es muy importante identificar los microorganismos causantes para poder seleccionar los antibióticos, antiparasitarios o antivíricos apropiados. En virtud de que las infusiones de inmunoglobulinas no bastan para eliminar infecciones senopulmonares crónicas con *H. influenzae* y otros microorganismos, puede requerirse la antibioticoterapia prolongada para tratar estas infecciones con eficacia y prevenir el avance a la fibrosis pulmonar y a la bronquiectasia. El drenaje postural periódico con percusión torácica es muy importante en el tratamiento de estos sujetos. La infestación por *G. lamblia,* una causa frecuente de diarrea crónica en los pacientes con déficit de anticuerpos, responde al tratamiento con metronidazol.

Las infecciones por *Cryptosporidium* en los pacientes con déficit del ligando de CD40 pueden responder al tratamiento prolongado con anfotericina B y flucitosina. La neutropenia que a menudo acompaña a las infecciones de estos pacientes puede resolverse o no al mejorar la infección y con el tratamiento restitutivo de anticuerpos. En los niños con esta inmunodeficiencia devastadora, el trasplante de médula ósea después de una mielodepresión previa puede ser curativo. La probabilidad de éxito de este tratamiento es mucho mayor cuando se realiza durante la infancia.

OTROS SÍNDROMES DE INMUNODEFICIENCIA

La infección por *Candida albicans* es el acompañante casi universal de las deficiencias graves de la inmunidad celular T. La *candidosis mucocutánea crónica* es distinta, ya que la candidosis superficial suele ser la única manifestación de inmunodeficiencia en este síndrome. Los pacientes rara vez contraen infecciones sistémicas por *Candida* o por otros agentes micóticos y no suelen ser vulnerables a enfermedades víricas o bacterianas. Los defectos inmunitarios identificados en estos pacientes no son uniformes. La inmunidad humoral, incluida la capacidad para producir anticuerpos anti-*Candida*, suele resultar normal. Algunos pacientes son anérgicos, sea ante diversos antígenos o sólo frente a *Candida*. Este síndrome suele ser congénito y puede asociarse a endocrinopatías simples o múltiples, así como a ferropenia. El tratamiento de los procesos asociados puede conseguir una mejoría de la infección por *Candida* o incluso su curación. En algunos enfermos, el tratamiento intensivo con anfotericina B combinado con la extirpación quirúrgica de las uñas afectadas han logrado mejorías mantenidas. Los antimicóticos orales, como el fluconazol y el itraconazol, también pueden resultar eficaces.

Un trastorno genético bien definido, *poliendocrinopatía autoinmunitaria-candidosis-distrofia ectodérmica* (*autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy,* APECED), se debe a mutaciones en un gen regulador autoinmunitario (*autoimmune regulator,* AIRE). El factor de transcripción AIRE regula por incremento la expresión tímica de muchas proteínas específicas de tejidos extratímicos, como la insulina, con el propósito de inducir a la tolerancia del linfocito T a los autoantígenos. Los pacientes que experimentan los tres principales síntomas de APECED suelen presentar candidosis, hipoparatiroidismo y enfermedad de Addison en orden cronológico durante la infancia, aunque sólo dos de estas manifestaciones son necesarias para el diagnóstico. Síntomas menos comunes, como diabetes mellitus dependiente de insulina, enfermedades tiroideas autoinmunitarias, gastritis atrófica crónica, hepatitis activa crónica, vitíligo y colelitiasis, aparecen en etapa tardía, en el quinto o el sexto decenio de vida.

Deficiencia de receptor a interferón gamma. Esta inmunodeficiencia se caracteriza por infecciones importantes causadas por la vacuna del bacilo de Calmette-Guérin (BCG) y micobacterias no tuberculosas ambientales. En una minoría de los casos se presentan infecciones salmonelósicas concomitantes. Este síndrome puede deberse a mutaciones en los genes para la *cadena de transducción de señal del receptor a interferón gamma* (*IFNGR2*) o para la *cadena fijadora de ligando del receptor a interferón gamma* (*IFNGR1*). Las mutaciones nulas en ambos alelos del *IFNGR1* son las causativas de una variedad autosómica recesiva más grave. Una variedad menos grave, heredada bajo un esquema autosómico dominante, se debe a mutaciones del *IFNGR1* en un pequeño punto caliente de deleción que da lugar a una cadena del receptor truncada que carece de cola citoplásmica. La acumulación de receptores truncados en la superficie de los macrófagos afecta a sus respuestas al interferón (IFN) gamma y la destrucción de las micobacterias ingeridas.

Deficiencia del receptor de la interleucina 12. Este síndrome puede deberse a mutaciones en el gen que codifica la subunidad β1 del receptor de la IL-12. Los pacientes afectados padecen infecciones micobacterianas diseminadas atribuibles al bacilo de Calmette-Guérin y a micobacterias no tuberculosas, y en algunos casos a infecciones por salmonelas no tifoídicas. Aunque las manifestaciones clínicas suelen ser menos intensas en los pacientes con una deficiencia IFNGR1 completa, la deficiencia del receptor de la IL-12 puede predisponer también a los enfermos a una tuberculosis clínica. Los pacientes con deficiencia de receptor a IL-12 muestran una producción deficiente de IFN-γ por sus células citolíticas y linfocitos T por lo demás normales, pero el empleo terapéutico de interferón gamma puede curar su infección micobacteriana.

Inmunodeficiencia con timoma. La hipogammaglobulinemia relacionada con el timoma de células fusiformes suele observarse en una etapa relativamente tardía de la adultez. Las infecciones bacterianas y la diarrea grave a menudo reflejan la deficiencia de anticuerpo, en tanto que las infecciones micóticas y víricas son complicaciones raras. Las cantidades de linfocitos T y la inmunidad mediada por células suelen ser normales, pero estos pacientes tienen una importante deficiencia de linfocitos B en la circulación y células pre-B en la médula ósea. A menudo presentan eosinopenia y también pueden desarrollar aplasia eritroide. Es menos común la insuficiencia de médula ósea completa. La relación entre el timoma y las alteraciones de las células madre hematopoyéticas sigue siendo desconocida, y el tratamiento se limita a la administración de inmunoglobulinas y al tratamiento sintomático.

Síndrome de Wiskott-Aldrich. Esta enfermedad ligada a X se caracteriza por eccema, trombocitopenia e infecciones repetidas y es causada por mutaciones en el gen codificador de *WASP*. La proteína WASP se expresa en células de todos los linajes hemopoyéticos, aunque desempeña una función organizadora del citoesqueleto para señalación de los elementos que son muy importantes en las plaquetas y en los linfocitos T. Las plaquetas con deficiencia de WASP son pequeñas y tienen una semivida abreviada. Los lactantes masculinos afectados a menudo presentan hemorragia, y la mayoría no sobrevive a la adultez porque mueren por complicaciones de hemorragia, infecciones o cáncer linforeticular. Los defectos inmunitarios incluyen concentraciones séricas bajas de IgM, en tanto que las IgA e IgG son normales, a menudo se encuentra elevada la IgE. Si bien el número y la distribución de clases de linfocitos B suelen ser normales, estos pacientes no logran formar anticuerpos contra antígenos de polisacárido en condiciones normales, y las respuestas a antígenos de proteína se alteran en las etapas avanzadas de la enfermedad. La mayoría de estos individuos tarde o temprano adquieren una deficiencia grave de linfocitos T, por lo que se vuelven vulnerables a las infecciones fulminantes con el virus del herpes simple y otros agentes infecciosos.

En varios pacientes el trasplante de médula ósea histocompatible de un hermano donante después de un tratamiento mieloablativo ha corregido las alteraciones tanto hematológicas como inmunitarias. Cuando no se cuenta con un donante apropiado, las infusiones de inmunoglobulinas o la esplenectomía pueden mejorar los recuentos plaquetarios y reducir el riesgo de hemorragias graves. Debido al aumento del riesgo de bacteriemia por neumococos es probable que en los pacientes esplenectomizados deba administrarse penicilina profilácticamente.

Síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X. Se trata de una enfermedad en la que parece existir una alteración selectiva de la eliminación inmunitaria del virus de Epstein-Barr (*Epstein-Barr virus*, EBV). En 50% de los varones afectados que sufren una infección por el EBV, la evolución es fulminante o letal. En 30% de los casos la hipogammaglobulinemia es el resultado final y 25% de los pacientes infectados sufren neoplasias malignas de células B. La enfermedad puede manifestarse desde una edad temprana según el momento en que se produzca la infección por el EBV. Las mujeres portadoras superan las infecciones del EBV con normalidad. El mecanismo primario del control de la infección por el EBV en las personas normales es, aparentemente, la generación de células T citotóxicas y citolíticas. En los varones con síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X, este proceso está elevado a causa de las mutaciones del gen que codifica un elemento de la señal para las células T y citolíticas (NK) que se denomina SH2D1A o SAP. Los varones afectados que padecen hipogammaglobulinemia deben recibir inmunoglobulinas intravenosas. El trasplante de médula ósea de un donante HLA compatible puede ser curativo, en particular en los niños menores con este síndrome. El tratamiento mieloablativo es un requisito necesario para que el trasplante tenga éxito, lo cual aumenta el riesgo de este procedimiento.

Síndrome de hiper-IgE. El síndrome de hiper-IgE (cap. 61) se caracteriza por abscesos de repetición que afectan piel, pulmones y otros órganos, junto con niveles muy altos de IgE. En cerca de 20% de los adultos afectados las cifras de IgE pueden disminuir con el tiempo hasta alcanzar valores normales. En todos estos pacientes son habituales las infecciones estafilocócicas, pero también lo son las causadas por otros microorganismos piógenos. Las alteraciones de la quimiotaxis de los neutrófilos son un dato inconstante y en algunos pacientes se ha observado una disminución de las respuestas de anticuerpos frente a las vacunaciones. Las características no inmunitarias son: alteraciones en la muda de los dientes de leche, fracturas óseas recurrentes, hiperlaxitud articular y escoliosis. Los varones y las mujeres presentan una configuración hereditaria que apunta hacia un defecto autosómico dominante de penetrancia variable. Para evitar las infecciones por estafilococos se recomienda enérgicamente la profilaxis con penicilinas o con cefalosporinas resistentes a la penicilinasa. El neumatocele, una complicación frecuente de las neumonías, puede necesitar extirpación quirúrgica.

ALTERACIONES METABÓLICAS VINCULADAS A INMUNODEFICIENCIAS

Ya se ha tratado la relación existente entre las deficiencias de las enzimas de rescate de la desaminasa de adenosina y fosforilasa del nucleósido purina y las inmunodeficiencias. El síndrome de *acrodermatitis enteropática* consiste en graves lesiones cutáneas descamativas, una diarrea resistente al tratamiento, síntomas neurológicos extraños, inmunodeficiencia variable combinada y una evolución a menudo fatal. La causa de la enfermedad consiste, aparentemente, en una metabolopatía congénita que se traduce en malabsorción del cinc de los alimentos y que puede ser tratada eficazmente administrando grandes dosis orales y parenterales del elemento. La deficiencia de cinc podría justificar en parte la inmunodeficiencia que acompaña a la desnutrición grave. La deficiencia hereditaria de transcobalamina II, la molécula transportadora de la que depende el transporte de vitamina B_{12} en el suero hacia los tejidos, se vincula con una deficiente producción de inmunoglobulinas, además de anemia megaloblástica, leucopenia, trombocitopenia y malabsorción grave. Todas las alteraciones encontradas en esta rara enfermedad ceden cuando se administra vitamina B_{12}. Por último, las inmunodeficiencias primarias conllevan un conjunto de enfermedades, o bien, son secundarias a éstas (**cap. e26**).

CONCLUSIÓN

En gran parte de las inmunodeficiencias primarias actualmente reconocidas se han identificado genes defectuosos (**cap. e26**). Es de esperar que se determinen otros muchos tipos de mutaciones génicas en otras personas con predisposición alta a la infección. La identificación de los genes mutantes es el primer paso para conocer más a fondo la patogenia de las inmunodeficiencias y para mejorar las estrategias terapéuticas. El objetivo final en estos pacientes es conseguir la reparación génica con éxito.

LECTURAS ADICIONALES

Bonilla FA, Geha RS: Update on primary immunodeficiency diseases. J Allergy Clin Immunol 117:S435, 2006

Buckley RH: Molecular defects in human severe combined immunodeficiency and approaches to immune reconstitution. Ann Rev Immunol 22:625, 2004

Chinen J, Puck JM: Successes and risks of gene therapy in primary immunodeficiencies. J Allergy Clin Immunol 113:595, 2004

Ochs HD et al (eds): *Primary Immunodeficiency Diseases: A Molecular and Cellular Approach,* 2d ed. New York, Oxford University Press, 2006

Orange JS: Use of intravenous immunoglobulin in human disease: A review of evidence by members of the Primary Immunodeficiency Committee of the American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology. J Allergy Clin Immunol 117:S525, 2006

Salzer U, Grimbacher B: TACItly changing tunes: Farewell to a yin and yang of BAFF receptor and TACI in humoral immunity? New genetic defects in common variable immunodeficiency. Curr Opin Allergy Clin Immunol 5:496, 2005

Shearer WT, Fischer A: The last 80 years in primary immunodeficiency: How far have we come, how far need we go? J Allergy Clin Immunol 117:748, 2006

SECCIÓN 2 TRASTORNOS POR LESIÓN INMUNITARIA

311 Cuadros alérgicos, anafilaxia y mastocitosis sistémica (generalizada)

K. Frank Austen

El término *alergia atópica* implica una tendencia familiar a la aparición, aislada o combinada, de trastornos como asma, rinitis, urticaria y dermatitis eccematosa (dermatitis atópica). Sin embargo, los pacientes sin antecedentes atópicos también pueden experimentar reacciones de hipersensibilidad, ante todo urticaria y anafilaxia, asociadas con el mismo tipo de anticuerpo (IgE) que se observa en los individuos atópicos. Teniendo en cuenta que la célula cebada representa la célula efectora esencial de la respuesta biológica en la rinitis alérgica, la urticaria, la anafilaxia y la mastocitosis generalizada, en la introducción a estos problemas clínicos se consideran la biología evolutiva, las vías de activación, el perfil de productos sintetizados y los tejidos diana de tal tipo celular.

La fijación de IgE a las células cebadas y basófilos del ser humano, proceso denominado *sensibilización*, prepara a estas células para su activación específica ante cada antígeno. La sensibilidad del receptor Fc altamente afín por IgE, llamado FcεRI, también estabiliza la expresión celular del receptor. El FcεRI está formado por una cadena alfa, una beta y dos cadenas gamma unidas por un enlace disulfuro que atraviesan juntas la membrana plasmática en siete ocasiones. La cadena alfa es la que provoca el enlace de IgE, mientras que las cadenas beta y gamma transmiten la señal de transducción una vez que el polímero antigénico se agrega a los receptores tetraméricos. La transducción de señales comienza por la acción de una cinasa de tirosina emparentada con la familia Src, llamada *Lyn*, que guarda relación constitutiva con la cadena beta. Lyn transfosforila a los temas acordes de activación basados en el inmunorreceptor de tirosina (*immunoreceptor tyrosine-based activation motifs*, ITAM) de las cadenas beta y gamma del receptor, provocando el reclutamiento de más Lyn activo hacia la cadena beta de la tirosincinasa Syk. Las tirosinas fosforiladas en los ITAM funcionan como sitios de enlace para la secuencia homóloga de *src* dos dominios (*src homology two*, SH2) dentro de Syk. Syk activa no sólo fosfolipasa Cγ, la cual se asocia al vinculador de los linfocitos T activados en la membrana plasmática, sino también con cinasa de fosfatidilinositol 3 para producir trifosfato de fosfatidilinositol-3,4,5, el cual permite que la cinasa Btk de la familia de Tec se dirija específicamente a la membrana y su activación por Lyn. Además, la tirosincinasa Fyn de la familia Src se activa tras la agregación de receptores a IgE y fosforila la proteína adaptadora Gab2 que intensifica la activación de la cinasa de fosfatidilinositol 3. De hecho, esta participación adicional es esencial para la activación de los mastocitos, pero es inhibida parcialmente por Lyn, lo que indica que el grado de activación del mastocito en parte es regulado por la interacción entre estas cinasas de la familia src. La fosfolipasa Cγ activada desdobla sustratos de la membrana de fosfolípidos para generar inositol-1,4,5-trifosfato (*inositol-1,4,5-triphosphate* IP_3) y 1,2-diacilgliceroles (1,2-DAG) de manera que movi-

liza el calcio intracelular y activa a la cinasa de proteína C, respectivamente. La abertura subsiguiente de los canales activados regulados por el calcio produce elevaciones persistentes en el calcio intracelular requerido para reclutar las cinasas de proteína activadas por mitógeno, ERK, JNK y p38 (cinasas de serina/treonina), lo cual proporciona cascadas para aumentar la liberación de ácido araquidónico y para mediar la translocación nuclear de factores de transcripción para diversas citocinas. La activación de las fosfolipasas dependiente del ion calcio fragmenta la membrana de los fosfolípidos y favorece la generación de lisofosfolípidos que, al igual que 1,2-DAG, tienen carácter fusógeno y pueden facilitar la fusión de la membrana perigranular del gránulo secretor con la membrana celular, un mecanismo que provoca la liberación de los gránulos sin membrana que contienen los mediadores preformados o primarios de las células cebadas.

El gránulo secretor de la célula cebada (mastocito) humana presenta una estructura cristalina, a diferencia de lo que ocurre en las células cebadas de especies inferiores, y la activación celular dependiente de la IgE se puede caracterizar morfológicamente por la solubilización y el agrandamiento del contenido de los gránulos durante el primer minuto tras la perturbación del receptor; esta reacción determina la ordenación de los filamentos intermedios alrededor del gránulo tumefacto, su movimiento hacia la superficie celular y la fusión de la membrana perigranular con la de los demás gránulos y con la membrana plasmática para formar canales extracelulares con el fin de conseguir la liberación del mediador, mientras se mantiene la viabilidad celular.

Además de la exocitosis, la agregación de FcεRI inicia otros dos mecanismos o vías para la generación de productos bioactivos, es decir, los mediadores lipídicos y las citocinas. Las etapas bioquímicas implicadas en la expresión de estas citocinas, como el factor de necrosis tumoral alfa (*tumor necrosis factor-alpha*, TNF-α), las interleucinas (IL)-1, -6, -4, -5, -13, el factor estimulante de las colonias de granulocitos y macrófagos (*granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*, GM-CSF) y otras, incluido un grupo de quimiocinas, no se han definido específicamente para las células cebadas. No obstante, los estudios de inhibición de la producción de citocinas (IL-1β, TNF-α e IL-6) en células cebadas de ratón utilizando ciclosporina o FK506 revelan la fijación a la inmunofilina específica de ligando y la atenuación de la fosfatasa de serina/treonina dependiente del ion calcio y la calmodulina, calcineurina.

La generación de mediadores lipídicos **(fig. 311-1)** comprende la translocación de la fosfolipasa A_2 citosólica dependiente del ion calcio hacia la membrana externa del núcleo, con liberación ulterior de ácido araquidónico cuya preparación metabólica se realiza a través de las vías específicas del prostanoide y el leucotrieno. La sintasa integrante del endoperóxido de prostaglandina (PGHS-1/ciclooxigenasa 1) y la PGHS-2 inducible reciente (ciclooxigenasa 2) convierten al ácido araquidónico liberado en sus intermediarios secuenciales, prostaglandinas G_2 y H_2. La sintasa de prostaglandina hematopoyética D_2 dependiente del glutatión (PGD_2), a su vez, convierte a PGH_2 en PGD_2, que es el prostanoide predominante de la célula cebada. Los receptores a PGD_2, DP_1 y DP_2 se distribuyen en el músculo liso al igual que en linfocitos T_H2, eosinófilos y basófilos implicados en la inflamación alérgica.

Para la vía biosintética del leucotrieno, el ácido araquidónico liberado es metabolizado por la 5-lipooxigenasa (5-LO) en presencia de una proteína integral de la membrana nuclear, la proteína activadora 5-LO (*5-LO activating protein*, FLAP). La translocación dependiente del ion calcio de 5-LO a la membrana nuclear convierte al ácido araquidónico en sus intermediarios secuenciales, ácido 5-hidroxiperoxieicosatetraenoico y leucotrieno (LT) A_4. El LTA_4 se conjuga con el glutatión reducido por medio de la sintasa de LTC_4, proteína integral de la membrana nuclear homóloga a FLAP. El LTC_4 intracelular es liberado por un paso específico para cada portador de conversión extracelular a LTD_4 y LTE_4 al eliminar en forma secuencial ácido glutámico y glicina. Al contrario, la hidrolasa del LTA_4 citosólico convierte una parte del LTA_4 en dihidroxileucotrieno LTB_4, que también es exportado en forma específica. Existen dos receptores para LTB_4, BLT_1 y BLT_2, que median la quimiotaxia de los neutrófilos en el ser humano. Asimismo, existen dos receptores para los leucotrienos cisteinílicos $CysLT_1$ y $CysLT_2$, en el músculo liso de las vías aéreas y la microvasculatura, al igual que en las células hematopoyéticas como eosinófilos y células cebadas. Mientras que $CysLT_1$ tiene cierta predilección por el LTD_4 y es bloqueado por los antagonistas de receptores en el uso clínico, $CysLT_2$ responde igual al LTC_4 y no se modifica por estos antagonistas. El lisofosfolípido formado durante la liberación de ácido araquidónico a partir de 1-*O*-alquil-2-acil-*sn*-gliceril-3-fosforilcolina puede acetilarse en la segunda posición para formar factor activador plaquetario (*platelet-activating factor*, PAF).

A diferencia de las demás células de origen medular, las células cebadas abandonan la médula y circulan en forma de precursores que carecen de gránulos secretores definidos y FcεRI característico. Estos precursores expresan al receptor c-*kit* para el factor de la célula germinativa (*stem cell factor*, SCF) y, a diferencia de otros linajes, conservan y aumentan su expresión al madurar. La interacción de SCF con c-*kit* es un requisito absoluto para el desarrollo de células cebadas que residen en la piel y el tejido conjuntivo, y para la comitogénesis dependiente de las células T_H2 que proporciona células cebadas a las superficies mucosas. De hecho, en las deficiencias clínicas de células T no existen células cebadas en la mucosa intestinal, pero sí aparecen en la submucosa. Basados en la inmunodetección de proteasas neutras de los gránulos secretores, las células cebadas en el parénquima pulmonar y la mucosa intestinal expresan de manera selectiva triptasa y las de la submucosa intestinal y de las vías aéreas, la piel, los ganglios linfáticos y el parénquima mamario expresan triptasa, quimasa y carboxipeptidasa A (CPA). Los gránulos secretores de las células cebadas que son positivos para la triptasa presentan rollos cerrados con una periodicidad sugestiva de una estructura cristalina bajo el microscopio electrónico; por el contrario, los gránulos secretores de las células cebadas con proteasas múltiples poseen muy pocos rollos y su aspecto es amorfo o como enrejado.

Las células cebadas se distribuyen en la superficie cutánea o mucosa y en el tejido submucoso de las vénulas y probablemente influyen en la penetración de ciertas sustancias extrañas gracias a su capacidad de respuesta muy rápida **(fig. 311-2)**. La histamina y las hidrolasas ácidas se solubilizan gracias a la activación específica para cada estímulo y a la exocitosis de los gránulos secretores, mientras que las proteasas neutras, que son catiónicas, permanecen formando complejos con los proteoglucanos aniónicos, la heparina y el condroitinsulfato E, de manera que funcionan en concierto. La histamina y los distintos mediadores lipídicos (PGD_2, $LTC_4/D_4/E_4$, PAF) alteran la permeabilidad de las vénulas, permitiendo la entrada de ciertas proteínas plasmáticas, como el complemento y las inmunoglobulinas, mientras que el LTB_4 gobierna la adherencia de los leucocitos a las células endoteliales y su desplazamiento dirigido ulterior (quimiotaxia). La acumulación de leucocitos y opsoninas plasmáticas facilita la defensa del microambiente. También la reacción inflamatoria puede ser nociva, como sucede en el asma bronquial, donde la actividad constrictora del músculo liso de los leucotrienos cisteinílicos resulta evidente y mucho más potente que la de la histamina.

Las citocinas y quimiocinas derivadas de la célula cebada incrementan y sostienen el componente celular de la reacción inflamatoria gobernada por

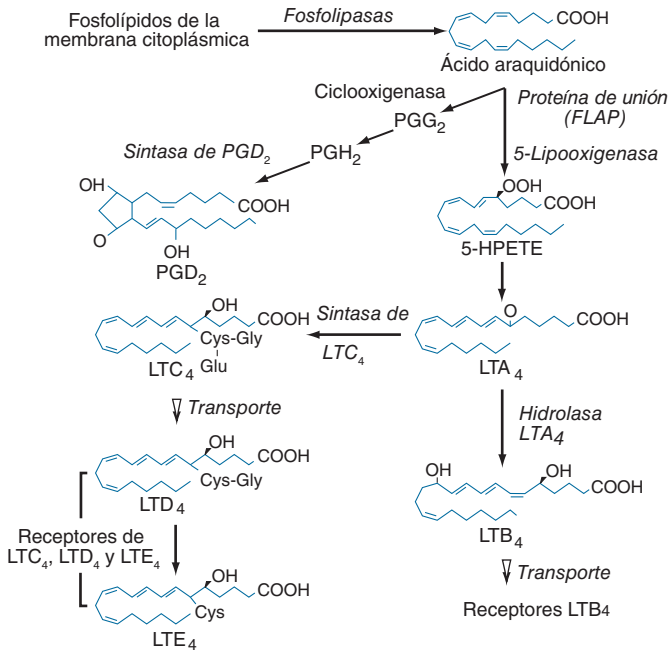

FIGURA 311-1. Vías de biosíntesis y liberación de los mediadores lipídicos derivados de la membrana de las células cebadas (mastocitos). El leucotrieno A_4 (LTA_4) es el producto intermedio de la vía de la 5-lipooxigenasa, a partir del cual se generan los productos finales leucotrieno C_4 (LTC_4) y leucotrieno B_4 (LTB_4), por efecto de las enzimas de la vía terminal; los productos finales abandonan la célula a través de sistemas de transporte saturables e independientes. La transpeptidasa de glutamilo gamma y una dipeptidasa escinden después el ácido glutámico y la glicina del LTC_4 para formar LTD_4 y LTE_4, respectivamente, que poseen en apariencia un receptor común. El único producto de las células cebadas de la vía de la ciclooxigenasa es prostaglandina D_2.

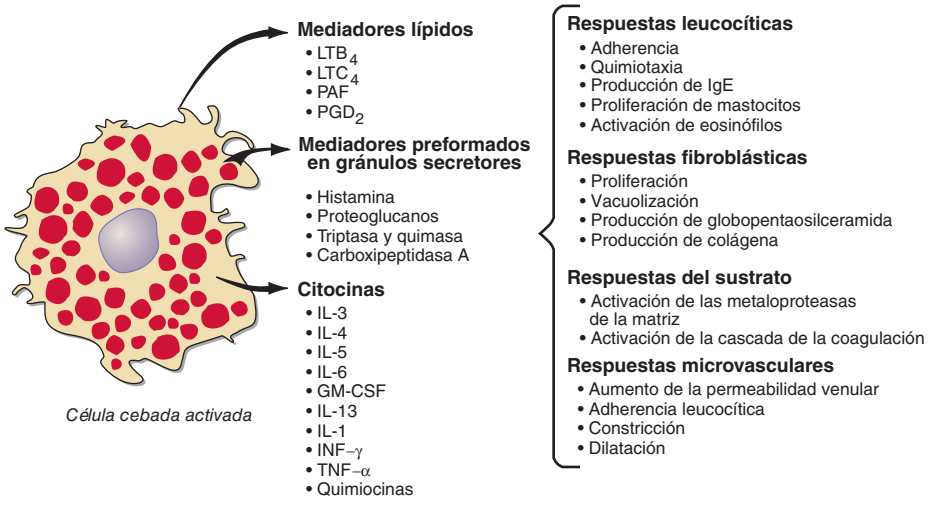

FIGURA 311-2. Los mediadores bioactivos de las tres categorías generados por la activación dependiente de la IgE de las células cebadas de ratón pueden inducir efectos comunes y secuenciales en las células efectoras, desencadenando respuestas inflamatorias agudas y mantenidas. LT, leucotrieno; PAF, factor activador de plaquetas; PGD_2, prostaglandina D_2; IL, interleucina; GM-CSF, factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos; INF, interferón; TNF, factor de necrosis tumoral.

células cebadas. La activación de las células cebadas cutáneas dependiente de la IgE provoca la producción y liberación del TNF-α, que a su vez induce respuestas de las células endoteliales que favorecen la adherencia leucocítica. Asimismo, la activación de las células cebadas pulmonares y purificadas o las células cebadas cultivadas *in vitro* a partir de la sangre del cordón provocan la producción considerable de citocinas proinflamatorias (TNF-α) e inmunomoduladoras (IL-4, IL-5, IL-13) así como de quimiocinas. La biopsia bronquial de los pacientes con asma bronquial revela que las células cebadas son positivas desde el punto de vista inmunohistoquímico para IL-4 e IL-5, pero que la ubicación predominante de IL-4, IL-5 y GM-CSF es en las células T, definidas como T_H2 por este perfil. La IL-4 modula el fenotipo de las células T para formar el subtipo T_H2, define el cambio del isotipo a IgE (al igual que IL-13) y aumenta la expresión gobernada por FcεRI de las citocinas a través de las células cebadas.

Es posible inducir una inflamación alérgica de fase celular inmediata y tardía en la piel, nariz o pulmón de algunos seres humanos alérgicos, por medio de un desafío con un alergeno. En la fase inmediata del desafío local aparece prurito y secreción nasal, broncoespasmo y secreción mucosa en los pulmones y una respuesta de ámpulas y enrojecimiento, con prurito en la piel. La reducción de la permeabilidad nasal, la función pulmonar disminuida o el eritema evidente con edema de la piel en el sitio de una respuesta tardía entre 6 y 8 h después, se acompaña en la biopsia de un infiltrado y activación de células T tipo T_H2, eosinófilos, basófilos e incluso algunos neutrófilos. Esta inflamación alérgica que avanza desde la primera activación de las células cebadas hasta la infiltración celular tardía se ha utilizado como sustitutivo experimental de la rinitis perenne o el asma bronquial. No obstante, en el asma bronquial existe una hiperreacción variable e intrínseca de las vías aéreas.

Al estudiar el mecanismo de la hipersensibilidad inmediata en el ser humano se ha examinado en gran parte el reconocimiento dependiente de IgE de ciertas sustancias que no son tóxicas. Una región del cromosoma 5 (5q23-31) contiene genes implicados en la regulación de la concentración de IgE, incluyendo a IL-4 e IL-13, así como IL-3 e IL-9, que participan en la hiperplasia reactiva de las células cebadas e IL-5 y GM-CSF, importantes en el desarrollo de los eosinófilos y su viabilidad en los tejidos. Los genes ligados a las respuestas específicas de las IgE a ciertos alergenos son aquellos que codifican al complejo principal de histocompatibilidad (*major histocompatibility complex*, MHC) y ciertas cadenas de los receptores de células T ([*T cell receptor*, TCR]-αδ). La complejidad de la atopia y las enfermedades vinculadas comprenden predisposición, gravedad y respuestas terapéuticas, cada una de las cuales se encuentra dentro de las variables gobernadas por los estímulos inmunitarios tanto innatos como adaptativos.

El desencadenamiento de enfermedades alérgicas requiere la sensibilización de un individuo predispuesto a un alergeno específico. La mayor propensión al desarrollo de alergia atópica ocurre durante la infancia y en las primeras fases de la adolescencia. El alergeno es procesado por células presentadoras de antígeno del linaje del monocito ubicadas en todo el organismo en superficies que establecen contacto con el medio externo, como nariz, pulmones, ojos, piel e intestino. Estas células presentadoras de antígeno muestran péptidos portadores de epítopo a través de su MHC a subgrupos de linfocitos T cooperadores específicos. La respuesta del linfocito T depende tanto del reconocimiento afín a través de diversas interacciones de ligando/receptor, como del microambiente de citocina, en el que la IL-4 dirige una respuesta de T_H2 y el interferón (IFN) gamma un perfil de T_H1. La respuesta T_H2 se vincula con la activación de células B específicas que se transforman en células plasmáticas para la producción de anticuerpos. La síntesis y la liberación en el suero de IgE con especificidad de alergeno por parte de las células plasmáticas determinan la sensibilización de las células portadoras de receptores FcεRI para la IgE (como células cebadas y basófilos) que luego pueden activarse tras la exposición al alergeno específico. En ciertas enfermedades, como las que conllevan atopia, las poblaciones de eosinófilos y monocitos pueden expresar el receptor trimérico de alta afinidad FcεRI que carece de la cadena beta pero que, no obstante, responde a su agregación.

ANAFILAXIA

DEFINICIÓN

La respuesta anafiláctica, que puede ser letal en una persona sensibilizada, aparece a los pocos minutos de la administración de un antígeno específico y se manifiesta por dificultad respiratoria, edema laríngeo y broncoespasmo intenso que suele evolucionar hacia colapso vascular o hacia un choque sin dificultades respiratorias previas. Las manifestaciones cutáneas como el prurito y la urticaria, con o sin angioedema, son características de estas reacciones anafilácticas generalizadas. Las manifestaciones gastrointestinales consisten en náusea, vómito, dolor abdominal espasmódico y diarrea.

FACTORES PREDISPONENTES Y ETIOLOGÍA

No existen pruebas convincentes de que la edad, el sexo, la raza, la profesión o la localización geográfica predispongan a la anafilaxia, excepto por la exposición a algún inmunógeno. Según la mayor parte de los estudios realizados, la atopia no predispone a los pacientes a la anafilaxia frente al tratamiento con penicilina o el veneno inyectado por la picadura de un insecto, pero sí es un factor de riesgo para los alergenos contenidos en los alimentos y para el látex.

Las sustancias capaces de producir una reacción anafiláctica generalizada en el ser humano son las siguientes: proteínas heterólogas en forma de hormonas (insulina, vasopresina, hormona paratiroidea), enzimas (tripsina, quimiotripsina, penicilinasa, estreptocinasa), extractos de polen (ambrosía, gramíneas, árboles), extractos distintos del polen (ácaros del polvo, caspa de los gatos, perros, caballos y animales de laboratorio), alimentos (cacahuates, leche, huevos, mariscos, nueces, cereales, judías, gelatina en cápsulas), antisuero (gammaglobulina antilinfocítica), productos de origen laboral (como derivados del caucho) y veneno de Hymenoptera (avispa ordinaria, abejones, polistes, abejas, hormigas de fuego importadas); polisacáridos como el dextrano y el tiomerosal, utilizado como conservador de las vacunas y, en general, medicamentos del tipo de la protamina o los antibióticos (penicilinas, cefalosporinas, anfotericina B, nitrofurantoína, quinolonas); agentes quimioterápicos (carboplatino, paclitaxel, doxorrubicina), anestésicos locales (procaína, lidocaína), relajantes musculares (suxametonio, gallamina, pancuronio), vitaminas (tiamina, ácido fólico), medios diagnósticos (deshidrocolato sódico, bromosulftaleína) y compuestos químicos utilizados por profesionales (óxido de etileno) que posiblemente actúan como haptenos formando conjugados inmunógenos con las proteínas del hospedador. El hapteno conjugado puede ser un compuesto precursor, un producto de almacenamiento derivado por vía no enzimática o un metabolito producido por el hospedador.

FISIOPATOLOGÍA Y MANIFESTACIONES

Existe una gran variabilidad en cuanto al momento de aparición de los síntomas y signos, aunque el dato característico de la reacción anafiláctica es la aparición de alguna de las manifestaciones segundos o minutos después de la introducción del antígeno, por lo general mediante inyección o, con menos frecuencia, mediante ingestión. Se puede producir una obstrucción de las vías

respiratorias superiores o de las inferiores. El edema laríngeo se puede experimentar como la presencia de una "bola" en la garganta, ronquera o estridor, mientras que la obstrucción bronquial provoca una sensación de tirantez en el tórax o la aparición de sibilancias audibles. Los pacientes con asma bronquial tienen predisposición a la afección grave de las vías respiratorias inferiores. Puede ocurrir rubor con eritema difuso y una sensación de calor. Un síntoma característico es la erupción cutánea formada por pápulas cutáneas bien circunscritas con bordes eritematosos, altos y serpiginosos, y con una zona central más clara. Esta erupción urticariana es muy pruriginosa y puede presentar una distribución circunscrita o difusa. Las pápulas pueden unirse y formar ronchas gigantes, y no suelen durar más de 48 h. También puede aparecer un angioedema, que es un proceso edematoso profundo de la piel, circunscrito y que no deja huella tras la presión. Puede ser asintomático o provocar una sensación de quemazón o de pinchazo.

En los casos fatales con obstrucción bronquial clínica, los pulmones muestran una importante hiperinflación en el examen macroscópico y microscópico. No obstante, las alteraciones microscópicas en los bronquios se limitan a secreciones luminales, congestión peribronquial, edema submucoso e infiltración por eosinófilos; el enfisema agudo se atribuye a un broncoespasmo incoercible que desaparece tras la muerte. El angioedema de la epiglotis y la laringe causa el fallecimiento del paciente por obstrucción mecánica, aunque este proceso también resulta evidente en la hipofaringe y, en cierto grado, en la tráquea; en el examen microscópico se observa una amplia separación entre las fibras de colágena y los elementos glandulares; también se observa congestión vascular e infiltración por eosinófilos. Los pacientes que fallecen por colapso vascular sin hipoxia previa secundaria a insuficiencia respiratoria presentan congestión visceral con una supuesta pérdida de volumen sanguíneo intravascular. Las alteraciones electrocardiográficas asociadas, con o sin infarto, observadas en algunos pacientes pueden ser reflejo de una alteración cardiaca primaria, o bien ser secundarias a una disminución crítica del volumen plasmático.

Las manifestaciones angioedematosas y urticarianas del síndrome anafiláctico se han atribuido a la liberación de histamina endógena. Parece probable que los leucotrienos cisteinílicos desempeñen algún papel en la alteración mecánica del pulmón, ya que causan una importante constricción bronquiolar. El colapso vascular sin dificultad respiratoria, por reacción a la estimulación experimental con el veneno de himenópteros, se asocia no sólo con una elevación intensa y prolongada del nivel sérico de histamina, sino también con signos de coagulación intravascular y síntesis de cininas. Basándose en la observación de que los pacientes con mastocitosis generalizada e hipotensión episódica que evoluciona hacia colapso vascular excretan grandes cantidades de PGD_2 además de histamina, y que se controlan con la administración de un fármaco no esteroideo pero no con los antihistamínicos solos, es posible que la PGD_2 también sea importante en las reacciones anafilácticas de carácter hipotensor. Asimismo, las acciones de la serie de mediadores derivados del mastocito son aditivas o sinérgicas en los tejidos diana.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de una reacción anafiláctica depende de un antecedente que revele el inicio de los síntomas y signos a los pocos minutos después de tener contacto con el material causal. Es apropiado descartar una reacción de complejo inmunitario mediada por complemento, una reacción idiosincrásica a un antiinflamatorio no esteroideo (*nonsteroidal anti-inflammatory drugs*, NSAID), o el efecto directo de determinados medicamentos o agentes diagnósticos sobre los mastocitos. La administración intravenosa de un agente químico que produzca desgranulación del mastocito, lo que incluye derivados opiáceos y medios de contraste radiográficos, desencadena urticaria generalizada, angioedema y una sensación de opresión retroesternal con o sin broncoconstricción clínicamente detectable o hipotensión. El ácido acetilsalicílico y otros NSAID como indometacina, aminopirina y ácido mefenámico, desencadenan un episodio potencialmente letal de obstrucción de las vías respiratorias altas o bajas, sobre todo en pacientes asmáticos, que es indistinguible desde el punto de vista clínico de la anafilaxia pero que no se relaciona con la presencia de IgE específica o elevación de la triptasa sanguínea. Este síndrome, que se suele asociar con poliposis nasal, se debe a la inhibición de la PGHS-1 por la correspondiente síntesis amplificada y no regulada de leucotrienos cisteinílicos a través de la vía de la 5-lipooxigenasa/LTC_4 sintasa. En la reacción anafiláctica transfusional que se produce en los pacientes con déficit de IgA, la especificidad causativa reside en las IgG o IgE anti-IgA; el mecanismo de la reacción mediada por la IgG anti-IgA se supone que es la activación del complemento con participación secundaria de las células cebadas.

En el examen de necropsia se ha demostrado la presencia de una IgE específica en la sangre del corazón de pacientes que fallecieron de anafilaxia generalizada, mediante transferencia pasiva intradérmica de suero a un receptor normal, realizando a las 24 h una estimulación antigénica en la misma zona; seguidamente aparecieron ronchas y eritema, es decir, la *reacción de Prausnitz-Küstner*. Con objeto de evitar los peligros de la transferencia de la hepatitis al receptor u otras infecciones, es preferible utilizar el suero para inducir la sensibilización pasiva de una suspensión de leucocitos humanos enriquecida con basófilos para la liberación de histamina inducida por el antígeno. Además, se ha demostrado mediante radioinmunoanálisis con antígenos purificados la presencia de IgE sérica específica en pacientes con reacciones anafilácticas. Las elevaciones de los niveles de triptasa beta en el suero implican la activación de las células cebadas en una reacción generalizada adversa y son especialmente indicativas de episodios de hipotensión durante la anestesia general o cuando se ha producido una evolución fatal.

℞ ANAFILAXIA

Es imprescindible el diagnóstico precoz de una reacción anafiláctica debido a que la muerte se produce minutos u horas después de los primeros síntomas. Los síntomas leves, como el prurito y la urticaria, pueden controlarse con la administración de 0.3 a 0.5 ml de adrenalina a 1:1 000 (1.0 mg/ml) por vía subcutánea o intramuscular, repitiendo la dosis siempre que sea necesario con intervalos de 5 a 20 min en las reacciones más graves. Cuando el material antigénico se inyectó en una extremidad, la tasa de absorción se puede reducir con la aplicación rápida de un torniquete proximal a la zona de reacción, administrando 0.2 ml de adrenalina a 1:1 000 en la zona afectada, y eliminando el aguijón del insecto (en los casos en que esté presente) sin comprimir el tejido. Se debe iniciar un goteo intravenoso para permitir la administración de 2.5 ml de adrenalina, diluida a 1:10 000, con intervalos de 5 a 10 min, expansores del volumen y fármacos vasopresores como la dopamina, si se produce una hipotensión refractaria. La reposición del volumen intravascular debido al exudado venular poscapilar puede requerir varios litros de solución salina. La adrenalina posee efectos tanto alfa como adrenérgicos beta que determinan vasoconstricción, relajación del músculo liso bronquial y atenuación del aumento en la permeabilidad de las vénulas. Cuando no es posible controlar la situación con adrenalina se debe considerar la posibilidad de una hipoxia por obstrucción de las vías respiratorias, por alguna arritmia cardiaca, o por ambas. En algunos casos es útil administrar oxígeno por una cánula nasal o mediante presión positiva intermitente con albuterol inhalado o nebulizado, pero cuando la hipoxia es progresiva es necesario recurrir a la intubación endotraqueal o a una traqueostomía. Existen otros fármacos auxiliares como el antihistamínico difenhidramina en una dosis de 50 a 100 mg por vía intramuscular o intravenosa, y la aminofilina, en dosis de 0.25 a 0.5 g por vía intravenosa (IV), que son apropiados para el tratamiento de la urticaria-angioedema y el broncoespasmo, respectivamente. Los corticoesteroides (0.5 a 1.0 mg/kg de medrol) por vía intravenosa no son eficaces en la fase aguda, aunque se debe considerar su administración en los casos de broncoespasmo, urticaria e hipotensión persistentes.

PREVENCIÓN

La prevención de la anafilaxia debe tener en cuenta la sensibilidad del receptor, la dosis y el carácter del agente diagnóstico o terapéutico, así como el efecto de la vía de administración sobre la tasa de absorción. Los bloqueadores adrenérgicos beta están relativamente contraindicados en personas con riesgo de reacciones anafilácticas, sobre todo las sensibles a veneno de Hymenoptera o las que se someten a inmunoterapia por alergia del sistema respiratorio. Cuando hay un antecedente definido de una reacción anafiláctica previa, incluso aunque sea leve, es recomendable seleccionar un agente estructuralmente no relacionado. Es crítico un conocimiento de la reactividad cruzada entre los agentes, por ejemplo, las cefalosporinas tienen una estructura de anillo de reacción cruzada con las penicilinas. Una prueba cutánea de punción o de excoriación deberá anteceder a una prueba cutánea intradérmica, ya que esta última conlleva un mayor riesgo de producir anafilaxia. Estas pruebas se realizarán antes de la administración de determinados materiales que tienden a desencadenar reacciones anafilácticas, como los extractos alergénicos. Las pruebas cutáneas para antibióticos o agentes quimioterapéuticos se realizarán únicamente en pacientes con un antecedente clínico positivo compatible con una reacción mediada por IgE y con necesidad inminente del antibiótico en cuestión; las pruebas cutáneas no son de utilidad en las erupciones no mediadas por IgE. Con respecto a la penicilina, las dos terceras partes de los pacientes con antecedentes de reacciones positivas y prueba positiva a la inyección cutánea intradérmica de bencilpeniciloil-polilisina (BPL) o a la mezcla determinante menor (*minor determinant mixture*, MDM) de productos de bencilpenicilina presentan reacciones alérgicas al recibir este tratamiento; dichas reacciones en

los pacientes con reactividad al determinante menor son casi siempre de tipo anafiláctico. Incluso los individuos sin antecedentes de reacción clínica previa muestran una incidencia de 2 a 6% de pruebas cutáneas positivas frente a estas dos sustancias, y alrededor de 3 por 1 000 de los pacientes con antecedentes negativos experimentan anafilaxia al recibir el tratamiento penicilínico, con una mortalidad cercana a uno por cada 100 000.

La desensibilización con la mayoría de los antibióticos se puede efectuar por vía intravenosa, subcutánea u oral. Por lo regular se administran cantidades gradualmente mayores del antibiótico por la vía seleccionada hasta alcanzar una dosis terapéutica. Debido al riesgo de anafilaxia generalizada durante la fase de desensibilización, este procedimiento se debe realizar sólo cuando haya un equipo de reanimación y se mantenga una vía intravenosa. Es decisivo administrar el agente terapéutico a intervalos periódicos durante todo el lapso de tratamiento para evitar el restablecimiento de un grupo importante de células sensibilizadas.

Una forma diferente de protección implica el desarrollo de anticuerpo bloqueador de la clase IgG, que confiere protección contra la anafilaxia provocada por veneno de Hymenoptera al interaccionar con antígeno, de manera que una menor cantidad de éste llega a los mastocitos de los tejidos sensibilizados. El riesgo máximo para las reacciones anafilácticas generalizadas en personas con sensibilidad a Hymenoptera ocurre en relación con una prueba cutánea actualmente positiva. Si bien sólo ocurre una reactividad cruzada leve entre los venenos de la abeja de miel y de avispa de tintas amarillas, hay un alto grado de reactividad cruzada entre el veneno de estas últimas y el resto de los venenos de véspidos (avispones y avispas amarillas o de cabeza calva). La prevención implica modificar las actividades en exteriores para evitar andar con los pies desnudos, utilizar cosméticos perfumados, consumir alimentos en zonas que son atractivas para los insectos, recortar hierbas o maleza y descartar basura o fruta caída. De la misma manera que con cada sensibilidad anafiláctica, el individuo habrá de utilizar un brazalete informativo y tener acceso inmediato a un estuche de adrenalina autoinyectable que no esté caduca. Las limitaciones en el estilo de vida y la compulsión psicológica pueden abordarse mediante la inmunoterapia con veneno. Aunque se ha recomendado que el tratamiento antiveneno se continúe por tiempo indefinido o hasta que se normalicen las pruebas cutáneas y las pruebas específicas de IgE sérica, existen pruebas de que cinco años de tratamiento inducen un estado de resistencia frente a las reacciones por picadura independiente de los niveles séricos de IgG o IgE específica. La posibilidad de avance hacia manifestaciones respiratorias o vasculares graves en los niños con una reacción limitada a la piel es muy escasa y, por este motivo, no se recomienda la inmunoterapia.

URTICARIA Y ANGIOEDEMA

DEFINICIÓN

La urticaria y el angioedema pueden aparecer por separado o juntos, en forma de manifestaciones cutáneas de edema local que no deja fóvea. En las superficies mucosas de las vías respiratorias superiores o del aparato digestivo se puede producir un proceso similar. La *urticaria* afecta sólo a la porción superficial de la dermis y origina pápulas bien circunscritas con bordes eritematosos, altos y serpiginosos, y con un centro blanquecino, que pueden coalescer y formar ronchas gigantes. El *angioedema* es un edema circunscrito y bien delimitado que afecta a las capas profundas de la piel, incluido el tejido celular subcutáneo. Los episodios recurrentes de urticaria o angioedema que duran menos de seis semanas se consideran agudos, mientras que los episodios que persisten más de este periodo se consideran crónicos.

FACTORES PREDISPONENTES Y CAUSA

Probablemente, la aparición de urticaria y angioedema es más frecuente de lo que se ha descrito debido a la naturaleza evanescente y limitada de estas erupciones cutáneas, que rara vez requieren atención médica cuando se limitan a la piel. Aunque la urticaria y el angioedema agudo o crónico pueden afectar a personas de cualquier grupo de edad, son más frecuentes tras la adolescencia, y su incidencia es mayor en individuos en el tercer decenio de la vida; en efecto, en un estudio realizado con universitarios se observó que 15 a 20% habían presentado alguna reacción urticariana pruriginosa.

La clasificación de la urticaria-angioedema que aparece en el **cuadro 311-1** subraya los diferentes mecanismos que causan la enfermedad clínica y que son importantes para el diagnóstico diferencial; no obstante, la mayor parte de los casos de urticaria crónica son idiopáticos. La urticaria y el angioedema que aparecen durante la estación adecuada en pacientes con alergia respiratoria estacional, o por efecto de la exposición a animales o moho, se atribuye a la inhalación de pólenes, caspa de animales y esporas de hongos, respectivamente. No obstante, la urticaria y el angioedema secundarios a inhalación son relativamente infrecuentes en comparación con los secundarios a la ingestión de fruta fresca; mariscos; productos lácteos; pescado; chocolate; legumbres, incluidos los cacahuates; y diferentes fármacos, que pueden ocasionar no sólo el síndrome anafiláctico con síntomas gastrointestinales importantes, sino también una urticaria crónica.

CUADRO 311-1 CLASIFICACIÓN DE LA URTICARIA Y EL ANGIOEDEMA

1. Dependientes de IgE
   a. Sensibilidad a antígenos específicos (pólenes, alimentos, medicamentos, hongos, veneno de himenópteros, helmintos)
   b. Físicos: dermografismo, frío, solar
   c. Autoinmunitarios
2. Regidos por bradicininas
   a. Angioedema hereditario: deficiencia de inhibidor de C1: desnudo (tipo 1) y disfuncional (tipo 2)
   b. Angioedema adquirido: deficiencia de inhibidor de C1: inhibidor anti-idiotipo y anti-C1
   c. Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
3. Regidos por el complemento
   a. Vasculitis necrosante
   b. Enfermedad del suero
   c. Reacciones a los productos hematológicos
4. No inmunitaria
   a. Sustancias liberadoras de células cebadas (opiáceos, curare, antibióticos, D-tubocurarina, medios de contraste)
   b. Sustancias que modifican el metabolismo del ácido araquidónico (ácido acetilsalicílico y antiinflamatorios no esteroideos, colorantes azo y benzoatos)
5. Idiopática

Otros mecanismos causales son los estímulos físicos como el frío, el calor, la radiación solar, el ejercicio y la irritación mecánica. Las urticarias físicas se diferencian por el factor desencadenante y otros aspectos de la presentación clínica. El *dermografismo*, que se produce en 1 a 4% de la población, se define como la aparición de un habón lineal en un lugar que haya sido golpeado con un objeto duro o que muestre una configuración adaptada al factor desencadenante. El dermografismo muestra una incidencia máxima en los decenios segundo y tercero de la vida. No depende de la diátesis atópica y su duración suele ser inferior a cinco años. La *urticaria por presión*, que suele acompañar al dermografismo o a la urticaria idiopática crónica, se manifiesta por la respuesta a un estímulo mantenido, como una cincha o cinturón colocado en el hombro, la carrera (pies) o los trabajos manuales (manos). La *urticaria colinérgica* se diferencia en que los habones pruriginosos son de pequeño tamaño (1 a 2 mm) y están rodeados de una gran zona de eritema; los ataques suelen desencadenarse por fiebre, un baño o ducha caliente, o el ejercicio, y posiblemente guardan relación con una mayor temperatura corporal central. La *anafilaxia por ejercicio* es desencadenada por el ejercicio aislado, o bien, es secundaria al consumo previo de ciertos alimentos. El cuadro clínico se limita en ocasiones a la presencia de eritema y urticaria pruriginosa, pero en otras comprende angioedema de la cara, bucofaringe, laringe o intestino e incluso colapso vascular; se distingue de la urticaria colinérgica por la presencia de ámpulas de tamaño convencional y por la ausencia de fiebre o rubor. La *urticaria por frío*, que puede ser adquirida o hereditaria, se manifiesta localmente en el lugar de la exposición (cubo de hielo) o en las zonas del cuerpo expuestas (temperatura ambiental), pero si se produce la inmersión en agua fría (natación) puede avanzar hasta el colapso vascular. La *urticaria solar* se subdivide en tres grupos, según la respuesta a determinadas bandas del espectro lumínico. El *angioedema vibratorio* puede producirse después de varios años de exposición profesional o de manera idiopática, y a veces conlleva urticaria colinérgica. Otras formas raras de alergia física, que se definen siempre por la inducción específica del estímulo, comprenden la *urticaria local por calor*, la *urticaria acuagénica* por contacto con el agua (con independencia de su temperatura y en ocasiones vinculada a policitemia vera) y la *urticaria de contacto*, por interacción directa con algún compuesto químico.

El angioedema sin urticaria se produce en el déficit del inhibidor C1 (*C1 inhibitor*, C1INH), que puede tener un carácter hereditario de tipo autosómico dominante o una naturaleza adquirida a través de la formación de un autoanticuerpo. Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (*angiotensin-converting enzyme*, ACE) llegan a provocar una presentación clínica similar en 0.1 a 0.5% de hipertensos debido a la degradación atenuada de la bradicinina. La urticaria y el angioedema asociados con la enfermedad del suero clásica o con vasculitis necrosante cutánea idiopática parecen ser enfer-

medades por depósitos de inmunocomplejos en los casos en los que también existe hipocomplementemia. Las reacciones farmacológicas idiosincrásicas a los agentes liberadores de los gránulos de células cebadas y a los antiinflamatorios no esteroideos pueden ser generales, simulando una anafilaxia, o bien pueden limitarse a zonas cutáneas concretas.

FISIOPATOLOGÍA Y MANIFESTACIONES

Las erupciones urticarianas son distintivamente pruriginosas, afectan cualquier zona del cuerpo desde el cuero cabelludo hasta las plantas, y aparecen en conglomerados de 12 a 36 h de duración, con lesiones antiguas que desaparecen conforme aparecen nuevas. La mayor parte de las urticarias físicas (por frío, colinérgicas, dermatografismo) representan una excepción con lesiones individuales que duran menos de 2 h. Los sitios más frecuentes son las extremidades, los genitales externos y la cara, ante todo la región de los ojos y los labios. Aunque de duración limitada, el angioedema de las vías respiratorias superiores puede ser potencialmente letal debido a la obstrucción laríngea, mientras que la afección gastrointestinal puede producir un cólico abdominal, a veces aunado a náusea y vómito, y en ocasiones motiva emprender intervenciones quirúrgicas innecesarias. La urticaria y el angioedema no producen manchas residuales en la piel, a menos que exista un proceso subyacente que cause una extravasación eritrocítica superpuesta.

La anatomía patológica se caracteriza por edema de la dermis superficial en la urticaria y del tejido subcutáneo y de la dermis profunda en el angioedema. Los haces de colágeno en las zonas afectadas están ampliamente separados, y las vénulas a veces están dilatadas. Todo infiltrado perivenular consta de linfocitos, eosinófilos y neutrófilos que se presentan en combinaciones y números variables.

Quizá el ejemplo mejor estudiado de urticaria y angioedema mediados por células cebadas e IgE es la *urticaria por frío*. En ocasiones se puede detectar la presencia de crioglobulinas, aunque esto no es así en la mayoría de los pacientes. La inmersión de una extremidad en agua helada produce angioedema en la porción distal, con urticaria en la zona de interfase con el aire, al cabo de unos minutos de exposición. Los estudios anatomopatológicos revelan una importante desgranulación de las células cebadas, que concurre con edema en la dermis y el tejido celular subcutáneo. La sangre venosa de la extremidad estimulada con frío y angioedematosa muestra un incremento importante del contenido plasmático de histamina, mientras que la sangre venosa de la extremidad normal contralateral no contiene ninguno de estos mediadores. Se han detectado niveles altos de histamina en el contenido plasmático del flujo venoso y en el líquido de las vesículas producidas experimentalmente en pacientes con dermografismo, urticaria por presión, angioedema vibratorio, urticaria lumínica y urticaria por calor. El análisis ultraestructural revela que el patrón de desgranulación de las células cebadas en la urticaria por frío se asemeja a la respuesta mediada por IgE, con solubilización del contenido de los gránulos, fusión de las membranas perigranulosa y celular, y secreción del contenido del gránulo; en la lesión por dermografismo se observa una desgranulación zonal superpuesta (en sacabocados). Se ha observado también una mayor histamina plasmática con desgranulación de las células cebadas, confirmado en la biopsia, en las crisis generalizadas de *urticaria colinérgica* y de *anafilaxia inducida por el ejercicio*, desencadenados de manera experimental durante el ejercicio en un tapiz rodante con una camiseta húmeda; sin embargo, sólo en la urticaria colinérgica se produce una disminución asociada de la función pulmonar.

Hasta 40% de los pacientes con urticaria crónica posee autoanticuerpos contra IgE o contra la cadena alfa de FcεRI. En estos pacientes, el suero autólogo inyectado en la propia piel induce un brote de ronchas con activación de células cebadas. Se ha observado una relación con anticuerpos contra peroxidasa microsómica o tiroglobulina, o ambos a la vez, a menudo en los pacientes con tiroiditis de Hashimoto clínicamente importante. Los estudios *in vitro* revelan que estos autoanticuerpos median la desgranulación del basófilo y el suero intensifica la reacción como fuente del fragmento anafilatóxico, C5a.

El angioedema hereditario es una enfermedad autosómica dominante causada por la deficiencia de C1INH (tipo 1) en casi 85% de los pacientes y por una proteína disfuncional (tipo 2) en el resto. En la variedad adquirida se consume en forma excesiva C1INH, a causa de los complejos inmunitarios formados entre los anticuerpos antiidiotípicos e IgG monoclonal presentado por linfomas de células B o por un autoanticuerpo dirigido contra C1INH. C1INH bloquea la función catalítica del factor XII activado (factor de Hageman) y de la calicreína, así como de los componentes C1r/C1s de C1. Durante la crisis de angioedema, los pacientes con deficiencia de C1INH presentan elevación de la concentración plasmática de bradicininas, especialmente en la sangre venosa de la extremidad afectada, y menor concentración de precalicreína y cininógeno de alto peso molecular, a partir de la cual se fragmenta la bradicinina. La reducción paralela de los sustratos del complemento, C4 y C2, reflejan la acción de C1 activado durante estas crisis. Los ratones con disociación deliberada del gen para C1INH presentan una mayor permeabilidad vascular crónica. La biopatología se agrava al administrar algún inhibidor de ACE (captoprilo) y se atenúa cruzando a la cepa sin C1INH con una cepa con receptor de bradicinina 2 (*bradykinin 2 receptor*, Bk2R). Puesto que la ACE también se describe como cininasa II, el empleo de bloqueadores dificulta la degradación de la bradicinina y explica la razón por la que aparece angioedema en forma idiosincrásica en los pacientes hipertensos con un C1INH normal.

DIAGNÓSTICO

El comienzo rápido y la naturaleza limitada de las erupciones urticarianas y angioedematosas son características distintivas. Otros rasgos adicionales son la aparición de brotes de lesiones urticarianas en diferentes estadios evolutivos y la distribución asimétrica del angioedema. La urticaria y el angioedema producidos por mecanismos dependientes de la IgE suelen estar relacionados con antecedentes del paciente en los que participan alergenos específicos o estímulos físicos, con la incidencia estacional y con la exposición a determinados ambientes. La reproducción directa de la lesión mediante un estímulo físico tiene un valor especial, ya que con frecuencia establece la causa de la lesión. El diagnóstico de un alergeno ambiental determinado mediante la historia clínica se puede confirmar con una prueba cutánea o con la medición en suero de la IgE específica para el alergeno. La urticaria y el angioedema mediados por IgE pueden estar asociados o no con una elevación de la IgE total o con eosinofilia periférica. No se observan fiebre, leucocitosis ni elevación de la velocidad de sedimentación.

La clasificación de los estados urticarianos y angioedematosos del cuadro 311-1, en función de sus posibles mecanismos, incluye necesariamente algunos puntos de diagnóstico diferencial. La hipocomplementemia no se observa en los procesos de células cebadas mediados por IgE y puede reflejar una anomalía adquirida (atribuida a la formación de inmunocomplejos) o una deficiencia genética de C1INH. La urticaria crónica recidivante (por lo común en mujeres) relacionada con artralgias, elevación de la velocidad de sedimentación y normo o hipocomplementemia, sugiere una vasculitis necrosante cutánea subyacente. En condiciones normales, la urticaria vasculítica persiste más de 72 h, mientras que la urticaria convencional suele durar menos de 24 a 48 h. La confirmación depende de la biopsia, en la que se observa infiltración celular, restos nucleares y necrosis fibrinoide de las vénulas. Este mismo proceso biopatológico explica la urticaria que se vincula con enfermedades como el lupus eritematoso generalizado o la hepatitis vírica, con o sin arteritis asociada. La enfermedad del suero, por sí sola, o una entidad clínica similar producida por medicamentos comprende no sólo la urticaria, sino también la pirexia, la linfadenopatía, las mialgias y artralgias o la artritis. Las reacciones urticarianas a los hemoderivados o al tratamiento intravenoso con inmunoglobulina se definen por los antecedentes y por lo general no avanzan a menos que el receptor sufra un déficit de IgA en el primer caso o se agregue el reactivo en el segundo.

El diagnóstico de angioedema hereditario se sospecha no sólo por los antecedentes heredofamiliares, sino por la ausencia de prurito y de urticaria, la gravedad de las crisis recurrentes de cólico y los accesos de edema laríngeo. El diagnóstico por laboratorio está sujeto a la demostración de una deficiencia en el antígeno C1INH (tipo 1) o de una proteína no funcional (tipo 2) por medio de un análisis catalítico de inhibición. Si bien la concentración de C1 es normal, sus sustratos, C4 y C2, son muy reducidos y descienden todavía más durante las crisis por la activación de C1 adicional. Las variedades adquiridas de deficiencia de C1INH tienen el mismo cuadro clínico, pero difieren en cuanto a la ausencia de un elemento familiar y conllevan hipofunción de C1, de la proteína C1q y de C1INH, C4 y C2. La deficiencia congénita y adquirida de C1INH y el angioedema por inhibidores de la ACE conllevan concentraciones elevadas de bradicinina.

La urticaria y el angioedema se deben diferenciar de la sensibilidad de contacto, una erupción vesicular aguda que evoluciona hacia un engrosamiento crónico de la piel tras una exposición alergénica mantenida. También se pueden diferenciar de la dermatitis atópica, un trastorno que se presenta como eritema, edema, pápulas, vesículas y salida de líquido, y que evoluciona hacia una fase subaguda y crónica en la que las vesículas son menos notables o incluso faltan, y en la que predominan la descamación con fisuras y la liquenificación con una distribución que característicamente afecta a las superficies flexoras. En la mastocitosis cutánea aparecen máculas y pápulas de coloración marrón-rojiza (características de la urticaria pigmentosa) que causan prurito con los traumatismos; en la mastocitosis generalizada, con o sin urticaria pig-

mentosa, se producen episodios de enrojecimiento cutáneo generalizado, con o sin urticaria, aunque sin angioedema.

URTICARIA Y ANGIOEDEMA

La identificación del factor (o factores) causales y su eliminación constituyen el programa terapéutico más satisfactorio; este método es factible en distintos grados en las reacciones mediadas por IgE frente a alergenos o estímulos físicos. En la mayor parte de las formas de urticaria, los antihistamínicos H_1, como la clorfeniramina y la difenhidramina, incluida la clase no sedante representada por loratadina, desloratadina, fexofenadina o cetirizina, alivian tanto la urticaria como el prurito. La ciproheptadina, en dosificaciones que comienzan en 8 mg y que fluctúan hasta en 32 mg/día y sobre todo hidroxizina en dosificaciones que inician con 40 mg y que ascienden hasta 200 mg/día, han resultado eficaces cuando los antihistamínicos H_1 han sido inadecuados. La adición de un antagonista de los receptores H_2, como la cimetidina, la ranitidina o la famotidina, en dosis estándar, añaden beneficio cuando son inadecuados los antihistamínicos H_1. La doxepina, un compuesto tricíclico derivado de la dibenzoxepina, que tiene actividad antagonista de los receptores H_1 y H_2, es aun una alternativa más. Un antagonista de $CysLT_1$, como el montelukast, en dosis de 10 mg/día, o zafirlukast, 20 mg dos veces por día, puede ser un tratamiento complementario. Los glucocorticoides tópicos carecen de utilidad y los glucocorticoides por vía generalizada suelen evitarse en las urticarias idiopáticas, físicas o inducidas por alergenos por su toxicidad prolongada. Sin embargo, son útiles en el tratamiento de los pacientes con urticaria por presión, urticaria vasculítica (en especial con predominio de eosinófilos), en el angioedema idiopático con o sin urticaria y en la urticaria crónica que responde mal al tratamiento convencional. En el caso de urticaria vasculítica persistente, puede añadirse hidroxicloroquina o colquicina después de la hidroxizina y antes o al mismo tiempo que los glucocorticoides por vía generalizada. La ciclosporina es eficaz en pacientes con urticaria autoinmunitaria crónica o idiopática crónica que es grave y que no responde bien a otras modalidades o cuando es excesivo el requerimiento de glucocorticoide, o en ambas circunstancias a la vez.

El tratamiento de la deficiencia congénita de C1INH se ha simplificado gracias a que los andrógenos atenuados corrigen el defecto bioquímico y ofrecen protección profiláctica; su eficacia se atribuye a que el gen normal produce C1INH en cantidad suficiente como para regular la activación espontánea de C1. El antifibrinolítico ácido aminocaproico épsilon puede utilizarse como profilaxis preoperatoria pero está contraindicado en los pacientes con tendencia trombótica o isquemia por ateroesclerosis arterial. Se está valorando para mitigar los ataques la infusión de proteína C1INH aislada y la administración subcutánea de un antagonista del receptor a la bradicinina 2.

MASTOCITOSIS GENERALIZADA

DEFINICIÓN

La *mastocitosis generalizada* se define como una hiperplasia de células cebadas (mastocitos), a menudo de evolución lenta y no neoplásica. La expansión de mastocitos suele detectarse en la médula ósea y en las localizaciones periféricas de distribución normal, como la piel, la mucosa gastrointestinal, el hígado y el bazo. La mastocitosis se produce a cualquier edad y muestra un ligero predominio en los varones. La prevalencia de la mastocitosis generalizada se desconoce, no se ha observado ningún tipo de incidencia familiar y la atopia no aumenta.

CLASIFICACIÓN Y FISIOPATOLOGÍA

Según una reciente clasificación de consenso de la mastocitosis generalizada, existen cuatro formas diferentes (cuadro 311-2). La *mastocitosis generalizada indolente* (*indolent systemic mastocytosis*, ISM) provoca la mayor parte de los casos; implica que no hay indicios de un trastorno hematológico, hepatopatía o linfadenopatía asociados y, en principio, no altera la esperanza de vida. La *mastocitosis generalizada vinculada a trastornos hematológicos clonales de línea celular no cebada (systemic mastocytosis associated with clonal hematologic non-mast cell lineage disease*, SM-AHNMD), depende de la naturaleza del trastorno, que varía desde la dismielopoyesis hasta la leucemia. En la *mastocitosis generalizada agresiva* (*aggressive systemic mastocytosis,* ASM), la infiltración y proliferación de mastocitos en múltiples órganos como hígado, bazo, intestino, sistema nervioso central (SNC) y tejido óseo, da por resultado un pronóstico desfavorable; un subgrupo de estos pacientes tiene eosinofilia prominente con hepatoesplenomegalia y linfadenopatía. La variedad más rara de esta enfermedad es la *leucemia de células cebadas*, que aún hoy es letal; la sangre periférica contiene células cebadas atípicas que se tiñen en forma metacromática.

CUADRO 311-2 CLASIFICACIÓN DE LA MASTOCITOSIS

- Mastocitosis cutánea
  - Urticaria pigmentosa-mastocitosis cutánea maculopapular
  - Variedades: variedad en placas, variedad nodular, telangiectasia macular eruptiva persistente; mastocitocis cutánea difusa
  - Mastocitoma solitario de la piel
- Mastocitosis generalizada indolente
- Mastocitosis generalizada vinculada a trastornos hematológicos clonales de línea celular no cebada (SM-AHNMD)
- Mastocitosis generalizada agresiva
  - Variedad: mastocitosis linfadenopática con eosinofilia
- Leucemia de células cebadas
- Sarcoma de células cebadas

Fuente: modificado de P Valent et al, en ES Jaffee et al (eds): *World Health Organization Classification of Tumors: Pathology and Genetics in Tumors of Hematopoietic and Lymphoid Tissues,* Lyon, IARC Press, 2001.

En varios linajes celulares de los pacientes con mastocitosis se observa una mutación puntual de A a T en el codón 816 del gen c-*kit* que provoca la sustitución de ácido aspártico por valina, lo que indica una mutación somática con beneficios en la función. Esta sustitución, así como otras mutaciones raras de c-*kit*, es característica de los adultos con SM-AHNMD pero también se observa en los pacientes con mastocitosis generalizada indolente y mastocitosis cutánea, ya que las células cebadas en cualquier sitio provienen de la médula ósea. En los lactantes y niños con manifestaciones cutáneas, en especial con urticaria pigmentosa o lesiones bulosas, casi nunca existen alteraciones viscerales y por lo general se resuelve porque son raras las mutaciones con beneficios en la función.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de la mastocitosis generalizada, aparte de las complicaciones leucémicas, se deben a la ocupación de los tejidos por la masa de células cebadas, a la respuesta hística frente a esta ocupación, y a la liberación de sustancias bioactivas en zonas locales y distantes. Las manifestaciones farmacológicas inducidas por estos mediadores comprenden prurito, sofocos (bochornos), palpitaciones y colapso vascular, molestias gástricas, dolor espasmódico en la porción inferior del abdomen y cefalalgia recidivante. El aumento de la masa celular se traduce en la presencia de las lesiones de la urticaria pigmentosa en ciertos lugares de la piel, pero también contribuye al dolor óseo y a la malabsorción. Los cambios fibróticos mediados por las células cebadas se hallan limitados a hígado, bazo y médula ósea, y posiblemente guardan relación con las características funcionales de las células cebadas que aparecen en estas zonas, a diferencia de lo que sucede en otros focos sin fibrosis como el tejido gastrointestinal o la piel. El análisis por inmunofluorescencia de la médula ósea y de las lesiones de la piel en la mastocitosis generalizada indolente, y del bazo, los ganglios linfáticos y la piel en la mastocitosis generalizada agresiva, muestran únicamente un fenotipo de células cebadas, a saber, células cebadas con pocas estructuras enrolladas que expresan triptasa, quimasa y carboxipeptidasa A.

Las lesiones cutáneas de la urticaria pigmentosa son máculas o pápulas de color marrón que responden a los traumatismos con eritema y ronchas (signo de Darier). Al parecer su frecuencia es ≥90% en los pacientes con mastocitosis indolente y <50% en aquellos con SM-AHNMD o mastocitosis agresiva. Alrededor de 1% de los pacientes con mastocitosis indolente sufren lesiones cutáneas que se manifiestan por máculas de color pardo-alquitrán con un eritema en placas llamativo y telangiectasias asociadas (telangiectasia maculosa eruptiva persistente). En la porción superior del tubo digestivo, el problema más frecuente es la hipersecreción mediada por la histamina, que produce gastritis y úlcera péptica. En la porción inferior, la diarrea y el dolor abdominal, atribuidos a la afección del intestino delgado, pueden agravarse por la malabsorción con insuficiencia nutricional y osteomalacia secundarias. La fibrosis periporta, que se vincula con infiltración por células cebadas y elevación de los eosinófilos, puede causar hipertensión portal con ascitis. En algunos enfermos, los bochornos y el colapso vascular recidivante se agravan sobremanera como consecuencia de la respuesta idiosincrásica a las dosis mínimas de antiinflamatorios no esteroideos. Las alteraciones neuropsiquiátricas suelen expresarse como trastornos de la memoria para hechos recientes, disminución de la atención y cefalalgias "jaquecosas". Los pacientes pueden sufrir una exacerbación de un determinado signo o síntoma clínico tras ingerir alcohol, utilizar narcóticos que interaccionan con las células cebadas o tomar antiinflamatorios no esteroideos.

CUADRO 311-3 CRITERIOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE MASTOCITOSIS GENERALIZADA[a]

Mayores: infiltrados multifocales densos de células cebadas en la médula ósea u otros tejidos extracutáneos confirmados por medio de la inmunodetección de triptasa o metacromasia
Menores: morfología anormal de las células cebadas con forma de huso o núcleo multilobulado o excéntrico
Fenotipo aberrante de la superficie de las células cebadas con expresión de CD25 y CD2 (receptor de IL-2) además de C117 (*c-kit*)
Detección de mutación del codón 816 en las células de la sangre periférica, células de la médula ósea o tejido de lesiones
Triptasa sérica total (principalmente alfa) mayor de 20 ng/ml

[a] Para el diagnóstico se necesita un criterio mayor y uno menor o tres criterios menores.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de mastocitosis casi siempre se sospecha por la historia clínica y la exploración física, se respalda con los resultados de laboratorio y se confirma únicamente por medio de un examen histopatológico. Hay consenso reciente en que el diagnóstico de mastocitosis generalizada se facilita con una biopsia de médula ósea, para cumplir con el criterio de una característica mayor y una menor o tres menores **(cuadro 311-3)**. La médula ósea proporciona el criterio mayor al revelar conglomerados de células cebadas, a menudo en ubicación paratrabecular o perivascular con linfocitos y eosinófilos, así como los criterios menores de una morfología anormal de las células cebadas, inmunofenotipo aberrante de la membrana de las células cebadas o mutación en el codón 816 de cualquier tipo celular. Otras pruebas incruentas que son útiles antes de realizar la biopsia de médula ósea son la concentración sérica total de triptasa, la orina de 24 h para medir la histamina, los metabolitos de histamina o los metabolitos de PGD_2. La variedad alfa de triptasa se eleva en más de 50% de los pacientes con mastocitosis generalizada y constituye un criterio menor; la variedad beta se eleva en los pacientes que sufren una reacción anafiláctica. Otros estudios que se llevan a cabo según el cuadro clínico son una gammagrafía ósea o un estudio del esqueleto completo; estudios con medio de contraste del aparato digestivo hasta el intestino delgado, tomografía computadorizada o endoscopia y una evaluación neuropsiquiátrica, incluido un electroencefalograma.

El diagnóstico diferencial obliga a descartar otras alteraciones que conllevan sofocos. Para descartar un tumor carcinoide o un feocromocitoma, es necesario medir el ácido 5-hidroxiindolacético y las metanefrinas en orina de 24 h. La mayoría de los enfermos con anafilaxia recidivante, incluidos los del grupo idiopático, presentan angioedema que no constituye una manifestación de mastocitosis generalizada.

℞ MASTOCITOSIS SISTÉMICA

El tratamiento de la mastocitosis generalizada debe realizarse de manera escalonada, en función de los signos y los síntomas; se puede administrar un antihistamínico H_1 para combatir los sofocos y el prurito y un antihistamínico H_2 o un inhibidor de la bomba de protones para controlar la hipersecreción de ácido gástrico clorhídrico. El cromoglicato sódico oral controla la diarrea y el dolor abdominal, y el ácido acetilsalicílico ayudan a prevenir los sofocos más intensos que se vinculan con colapso vascular, a pesar de utilizar antihistamínicos H_1 y H_2 para bloquear la biosíntesis de PGD_2. Los glucocorticoides generalizados alivian, en principio, la malabsorción. Las cefalalgias se suelen tratar con antidepresivos tricíclicos u otros fármacos que modifican los niveles de neurotransmisores. El cetotifén se ha utilizado para aliviar los sofocos en los pacientes que no toleran los antiinflamatorios no esteroideos y en los pacientes con dolor óseo o cefalalgias que no responden al tratamiento. La eficacia del interferón alfa en la mastocitosis generalizada enérgica es controvertida y ello puede obedecer a la dificultad para alcanzar la dosis necesaria en algunos pacientes, a causa de sus efectos adversos. En la mastocitosis agresiva a veces es útil administrar hidroxiurea, para reducir el número de precursores del linaje de células cebadas. Conviene recurrir a la quimioterapia en el caso de una leucemia franca. Aunque c-*kit* es una tirosincinasa de receptor, la mutación de aumento de función del codón 816 no es inhibida por mesilato de imatinib.

RINITIS ALÉRGICA

DEFINICIÓN

La rinitis alérgica se caracteriza por estornudos, rinorrea, obstrucción de las vías nasales, prurito conjuntival, nasal y faríngeo, y lagrimeo; todos estos síntomas guardan relación cronológica con la exposición al alergeno. Aunque suele tener carácter estacional debido a su relación con los pólenes transportados por el aire, en un entorno de exposición crónica puede ser perenne. La incidencia de rinitis alérgica en Norteamérica es cercana a 7%, y alcanza un valor máximo en la infancia y la adolescencia. La prevalencia en Estados Unidos es cercana a 20 por ciento.

FACTORES PREDISPONENTES Y ETIOLOGÍA

La rinitis alérgica suele aparecer en personas atópicas, es decir, en individuos con antecedentes familiares de un complejo sintomático similar o relacionado y con antecedentes personales de alergia colateral expresada en forma de dermatitis eccematosa, urticaria o asma (cap. 248). Hasta 40% de los pacientes con rinitis manifiestan asma, mientras que aproximadamente 70% de los que tienen asma experimentan rinitis. Los síntomas casi siempre aparecen antes del cuarto decenio de vida y tienden a disminuir en forma gradual con la edad, aunque son raras las remisiones espontáneas completas. Algunas hierbas que se polinizan gracias al viento y no a los insectos, al igual que algunos pastos y árboles, producen suficiente polen como para extenderse ampliamente mediante las corrientes de aire, provocando rinitis alérgica estacional. La fecha de polinización de estas especies varía muy poco año con año en cada localidad, pero difiere en los diversos climas. En las zonas templadas de Norteamérica, la polinización de los árboles ocurre entre marzo y mayo, la de los pastos entre junio y principios de julio y la de la hierba entre mediados de agosto y principios de octubre. Los mohos son universales, puesto que se forman en la tierra y en la materia orgánica en descomposición y propagan sus esporas dependiendo del clima. La rinitis alérgica perenne ocurre por reacción a los alergenos que existen durante todo el año, como el epitelio que se descama en la caspa de los animales, proteínas derivadas de las cucarachas, esporas de mohos o polvo, que tienen ácaros como *Dermatophagoides farinae* y *D. pteronyssinus*. Los ácaros del polvo se alimentan de escamas de la piel humana y revisten el material digerido con una proteína específica para cada ácaro antes de excretarlo. Hasta en 50% de los pacientes con rinitis perenne no es posible encontrar un alergeno como causa. La capacidad de cada alergeno para producir rinitis en lugar de síntomas de la vía respiratoria baja puede atribuirse a su tamaño, de 10 a 100 μm, y a su retención en la nariz.

FISIOPATOLOGÍA Y CUADRO CLÍNICO

Las principales características de la rinitis alérgica son rinorrea episódica, estornudos, obstrucción de las vías nasales con lagrimeo y prurito conjuntival, de la mucosa nasal y la bucofaringe. La mucosa nasal se encuentra pálida y turbia, la conjuntiva se encuentra congestionada y edematosa y la faringe no suele mostrar signos. El edema de los cornetes y las mucosas con obstrucción de los orificios sinusales y las trompas de Eustaquio origina infecciones secundarias de los senos paranasales y el oído medio, respectivamente. Los pólipos nasales, que representan protrusiones de la mucosa que contienen líquido edematoso con números variables de eosinófilos, incrementan los síntomas obstructivos y al mismo tiempo pueden aumentar en la nasofaringe o en los senos paranasales. Los pólipos nasales ocurren independientes de la rinitis alérgica en pacientes con la tríada de rinosinusitis y asma intolerantes al ácido acetilsalicílico.

Las fosas nasales presentan una gran superficie mucosa en los pliegues de los cornetes, lo que permite controlar la temperatura y humedad del aire inhalado y para filtrar las partículas inspiradas. Las vías nasales contorneadas filtran fácilmente las partículas con un tamaño superior a 10 μm, fijándolas en una "manta" de moco; más tarde, la acción de los cilios elimina las partículas atrapadas hacia la faringe. La retención del polen y la digestión de su cubierta externa por las enzimas mucosas, como la lisozima, producen la liberación de alergenos proteínicos que suelen tener un peso molecular de 10 000 a 40 000. La interacción inicial se produce entre el alergeno y las células cebadas intraepiteliales sensibilizadas con IgE específica, y después afecta a las células cebadas que se localizan por debajo de la superficie mucosa en zonas perivenulares y que también están sensibilizadas con IgE específica. Durante la estación sintomática, cuando la mucosa ya está tumefacta e hiperémica, se produce una mayor reactividad adversa al polen estacional y a los pólenes antigénicamente no relacionados para los que existe una hipersensibilidad subyacente. Este efecto de cebado se atribuye a una mayor penetración de los alergenos en las células cebadas perivenulares más profundas. Las muestras de biopsia de la mucosa nasal durante una reacción alérgica episódica se caracterizan por un edema submucoso importante con infiltración inflamatoria, ante todo por eosinófilos, aunque también se observan algunos basófilos y neutrófilos.

El líquido de la superficie mucosa contiene no sólo IgA (presente debido a su pieza secretora) sino también IgE, que, al parecer, llega a esta zona median-

te difusión a partir de las células plasmáticas distribuidas en la proximidad de las superficies mucosas. La IgE se fija a las células cebadas de la mucosa y la submucosa, y la intensidad de la respuesta clínica a los alergenos inhalados guarda relación cuantitativamente con la dosis definida de polen a la que queda expuesto el paciente de forma natural. En las personas sensibles, la introducción del alergeno en las fosas nasales provoca estornudos, congestión nasal y rinorrea, y el líquido que se elimina contiene histamina, PGD_2 y leucotrienos. Por tanto, las células cebadas del tejido de los pólipos nasales y de la mucosa y submucosa nasales sintetizan y liberan mediadores a través de reacciones dependientes de IgE que son capaces de producir edema hístico e infiltración eosinófila.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de rinitis alérgica estacional depende básicamente de la historia clínica, en la que se relata la aparición del cuadro coincidiendo con la polinización de las hierbas, las plantas o los árboles causantes. El carácter continuo de la rinitis alérgica perenne producida por la contaminación del hogar o del lugar de trabajo dificulta el análisis de la historia clínica, aunque puede existir una variabilidad en los síntomas relacionada con la exposición a caspa de los animales, alergenos de los ácaros del polvo, caspa de las cucarachas o alergenos relacionados con el trabajo, como el látex. A menudo los pacientes con rinitis perenne tienen este problema en su vida adulta y presentan pólipos nasales y secreción posnasal vinculada con engrosamiento de las membranas sinusales en la radiografía. La rinitis no alérgica perenne que se relaciona con eosinófilos nasales (*nonallergic rhinitis associated with nasal eosinophils*, NARES) ocurre en los decenios medios de edad y se caracteriza por obstrucción nasal, anosmia, sinusitis crónica e intolerancia frecuente al ácido acetilsalicílico. El término *rinitis vasomotora* designa un proceso de mayor reactividad de la nasofaringe en el que se produce un complejo sintomático similar al de la rinitis alérgica perenne con estímulos inespecíficos y sin eosinofilia hística. Otras entidades que habrán de excluirse son las anormalidades estructurales de la nasofaringe; exposición a sustancias irritantes; rinitis gustativa o provocada por etanol; hipotiroidismo; infecciones respiratorias altas; embarazo con edema de la mucosa nasal prominente; uso tópico prolongado de agentes adrenérgicos alfa que contienen gotas nasales (rinitis medicamentosa); y el empleo de determinados agentes terapéuticos como rauwolfia, antagonistas adrenérgicos beta, estrógenos, progesterona, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), ácido acetilsalicílico y NSAID, así como medicamentos para tratar la disfunción eréctil (inhibidores de la fosfodiesterasa-5).

Las secreciones nasales de los pacientes alérgicos son ricas en eosinófilos y es frecuente la eosinofilia periférica. La presencia de neutrofilia local o generalizada implica infección. La IgE sérica total suele estar elevada, pero la demostración de especificidad inmunitaria para la IgE es vital para el diagnóstico etiológico. Una prueba cutánea por vía epicutánea (raspado o punción) con los alergenos de interés permite identificar con rapidez y seguridad la IgE con especificidad de alergeno que ha sensibilizado a las células cebadas cutáneas. Una prueba intracutánea positiva, con una razón peso:volumen de 1:10 a 1:20 de extracto tiene un gran valor predictivo respecto a la presencia de alergia. Más tarde, cuando está indicado por la historia clínica o por una prueba intracutánea negativa, se realiza una prueba intradérmica utilizando 0.05 ml a una dilución de 1:500 a 1:1 000; si bien este método es más sensible, también resulta menos confiable por la reacción que manifiestan algunas personas asintomáticas a la dosis de prueba. Las pruebas intracutáneas en busca de alergenos alimentarios ayudan a corroborar la historia clínica. También es posible demostrar una alergia alimentaria por medio de un reto comparativo con placebo y doble ciego, pero esta técnica conlleva cierto riesgo de provocar una reacción anafiláctica. Es más seguro recurrir a una dieta de eliminación, pero también es más tediosa y menos definitiva. La alergia alimentaria es una causa rara de rinitis alérgica.

Los métodos más modernos para detectar IgE total, como la prueba de inmunoadsorbente ligado a enzimas (*enzyme-linked immunosorbent assay*, ELISA), en la que se utiliza anti-IgE adherida a una partícula de fase sólida o de fase líquida, constituyen técnicas rápidas y baratas. También es posible medir de manera específica la anti-IgE en el suero a través de su unión a un alergeno, y más tarde se calcula la captación de anti-IgE adherida. En comparación con la prueba cutánea, el análisis de IgE específica en el suero es menos sensible pero más específico.

PREVENCIÓN

La forma más eficaz de controlar las enfermedades alérgicas es no exponerse al alergeno causativo; pueden requerirse en este sentido la eliminación de las mascotas o cachorros de las casas a fin de evitar su caspa, la utilización de filtros de aire para reducir al mínimo las concentraciones de polen en el aire, la eliminación de la caspa de las cucarachas mediante destrucción química del insecto y la cuidadosa conservación de los alimentos, el desplazamiento hacia zonas en las que no existe polinización durante los periodos más críticos, e incluso el cambio de domicilio para eliminar las esporas de los mohos. El control de ácaros del polvo evitando el alergeno incluye el empleo de cubrecolchones, almohadas y cojines recubiertos de plástico; el empleo de una aspiradora equipada con filtro; el lavar la ropa de cama y las prendas de vestir a temperaturas de más de 54.5°C; y la eliminación de alfombras y cortinas.

℞ RINITIS ALÉRGICA

El método más barato para corregir la rinitis alérgica es evitar el contacto con el alergeno, pero el método tradicional ante una rinitis alérgica estacional o perenne es el tratamiento farmacológico. Los antihistamínicos de la clase H_1 por vía oral son eficaces para el prurito nasofaríngeo, los estornudos, la rinorrea y algunas manifestaciones oculares, como prurito, lagrimeo y eritema, pero no son eficaces para la congestión nasal. Los antihistamínicos antiguos son sedantes e inducen alteraciones psicomotoras, como una menor coordinación oculomanual y deficiencia para conducir vehículos. Sus efectos anticolinérgicos (muscarínicos) comprenden alteraciones visuales, retención urinaria y estreñimiento. Los antihistamínicos H_1 más modernos, como fexofenadina, loratadina, desloradina, cetirizina y azelastina son menos lipofílicos y más sensibles, atraviesan con menos facilidad la barrera hematoencefálica y, por tanto, sus efectos tanto sedantes como anticolinérgicos son mínimos. Su eficacia en el alivio de la coriza y los estornudos es muy similar. Los antihistamínicos orales tienen muy pocos efectos en la congestión. La azelastina en aerosol nasal produce cierta mejoría en las personas con rinitis vasomotora no alérgica, pero en algunos pacientes tiene el efecto adverso de la disgeusia (gusto pervertido). Dado que los antihistamínicos tienen escaso efecto sobre la congestión, por lo general se utilizan tópicamente agentes adrenérgicos alfa como la fenilefrina o la oximetazolina para aliviar la congestión nasal y la obstrucción. Sin embargo, la duración de su eficacia es limitada debido a la rinitis de rebote (es decir, su uso durante siete a 14 días puede desencadenar rinitis medicamentosa) y reacciones generales como hipertensión. Los descongestivos agonistas adrenérgicos alfa que contienen seudoefedrina, por vía oral, representan agentes estándar para el tratamiento de la congestión nasal, por lo general en combinación con un antihistamínico. Estos productos que contienen también seudoefedrina pueden ocasionar insomnio y están contraindicados en pacientes con glaucoma de ángulo cerrado, retención urinaria, hipertensión grave, arteriopatía coronaria acentuada o un embarazo de primer trimestre. El bloqueador de CysLT1, montelukast, está aprobado tanto para la rinitis estacional como la perenne. El cromoglicato sódico, una pulverización nasal, básicamente está desprovisto de efectos secundarios y se utiliza como profilaxis de manera continua durante la estación. La eficacia clínica del cromoglicato sódico utilizado en forma profiláctica es menor que las de antihistamínicos orales de segunda generación. Los glucocorticoides intranasales de gran potencia son los medicamentos más potentes disponibles para el alivio de la rinitis establecida, estacional o perenne, y son eficaces para aliviar la congestión nasal. Proporcionan eficacia con efectos secundarios sustancialmente reducidos en comparación con esta misma clase de agentes administrados por vía oral. Su efecto secundario más frecuente es la irritación local, y la proliferación de *Candida* es una complicación rara. Los glucocorticoides intranasales disponibles en la actualidad (beclometasona, flunisólido, budesónido, fluticasona y mometasona), tienen la misma eficacia clínica, alcanzando un alivio global de los síntomas de hasta 70% con ciertas variaciones en el periodo necesario para el inicio de su beneficio. El ipratropio tópico es un agente anticolinérgico eficaz para reducir la rinorrea, incluida la observada en pacientes con síntomas perennes, y puede ser también eficaz cuando se combina con esteroides intranasales. El tratamiento local con cromoglicato sódico es eficaz en la conjuntivitis alérgica leve. Antihistamínicos tópicos como olopatadina, azelastina o epinastina, brindan alivio rápido del prurito y el eritema y son más eficaces que los antihistamínicos orales.

La *inmunoterapia*, a menudo denominada *hiposensibilización*, consiste en administrar por vía subcutánea y de manera repetida inyecciones del alergeno considerado causa del síndrome clínico, en concentraciones gradualmente crecientes. Los estudios controlados realizados en la rinitis alérgica a la ambrosía y las gramíneas revelan que este tratamiento corrige parcialmente los síntomas. La duración de esta forma de inmunoterapia es de tres a cinco años, y su interrupción está basada en la aparición de síntomas mínimos durante dos estaciones de exposición consecutivas. Al parecer, se obtienen más beneficios clínicos administrando una dosis alta del alergeno pertinente, que se aumenta a intervalos semanales o mensuales. El paciente debe permanecer en el sitio donde se aplica el tratamiento por lo menos durante 20 min para poder atender cualquier reacción anafiláctica. Es frecuente observar reacciones circunscritas con eritema e induración, que persisten uno o tres días. La inmunoterapia está contraindicada en los pacientes con problemas cardiovasculares graves o asma inestable, y se debe tener especial cautela en los pacientes que

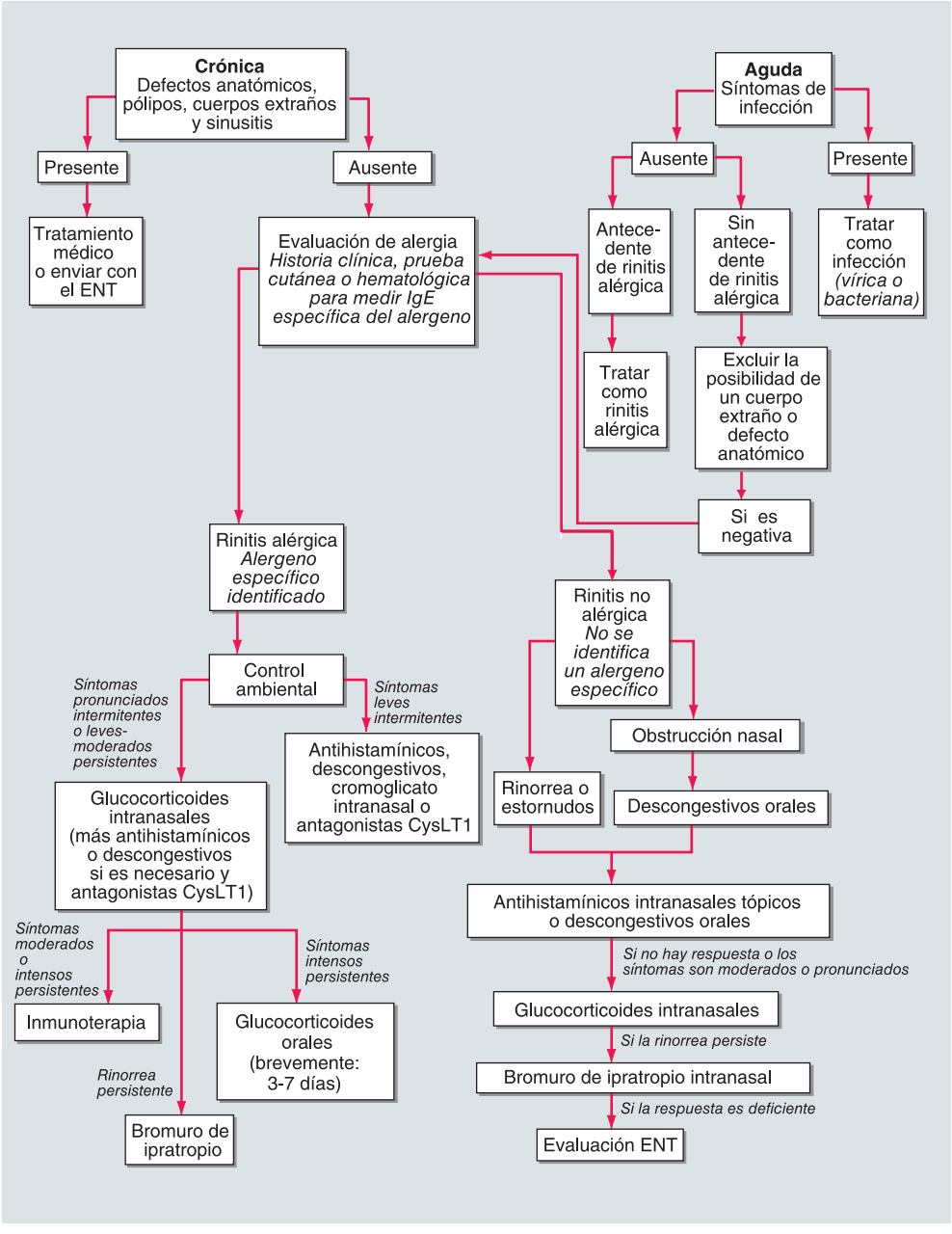

FIGURA 311-3. Algoritmo para el diagnóstico y tratamiento de la rinitis. ENT, otorrinolaringólogo (*ear, nose, and throat surgeon*).

necesitan bloqueadores adrenérgicos beta, por la dificultad que representa cualquier complicación anafiláctica. La respuesta a la inmunoterapia se origina por una combinación de efectos celulares y humorales en los que las células T probablemente modulen la producción de las citocinas. La inmunoterapia debe reservarse para la rinitis estacional o perenne comprobada y causada por el contacto definitivo con cierto alergeno confirmado por la presencia de IgE específica. Los primeros estudios sugieren que el tratamiento de acción general con un anticuerpo monoclonal contra IgE (omalizumab) que bloquee la sensibilización del mastocito tiene eficacia en la rinitis alérgica y se puede emplear con inmunoterapia para mejorar la seguridad y la eficacia. Sin embargo, en la actualidad sólo está aprobado para tratar a pacientes con asma alérgica persistente que no se controla mediante el tratamiento con glucocorticoides inhalados. A continuación se describe la secuencia para el tratamiento de la rinitis alérgica o perenne a un alergeno específico según lo requiere el alivio sintomático: 1) identificar el alergeno causal por medio de la historia clínica y confirmarlo por la presencia de IgE específica mediante una prueba cutánea o análisis en suero; 2) evitar el alergeno causal, y 3) tratamiento médico escalonado **(fig. 311-3)**. Los síntomas leves e intermitentes de rinitis alérgica se corrigen con antihistamínicos por vía oral, antagonistas de CysLT1 igual por vía oral, antihistamínicos intranasales o cromoglicato sódico intranasal. La rinitis alérgica moderada o grave se corrige con glucocorticoides intranasales y antihistamínicos por vía oral, antagonistas CysLT1 por vía oral o combinaciones de antihistamínicos y descongestivos. La rinitis alérgica persistente que obliga a aplicar glucocorticoides intranasales diariamente y a añadir otros medicamentos como antihistamínicos por vía oral, combinaciones de descongestivos o ipratropio tópico, amerita inmunoterapia específica contra el alergeno. En algunos casos está indicado incluso administrar un esquema de prednisona por vía oral.

LECTURAS ADICIONALES

Austen KF, Kanaoka Y: *Lipids,* in SHE Kaufmann, R Medzhitov, S Gordon (eds): *The Innate Immune Response to Infection.* Washington, DC, ASM Press, 2004, pp 417–431

Benoist C, Mathis D: Mast cells in autoimmune disease. Nature 420:875, 2002

Galli SJ et al: Mast cells in the development of adaptive immune responses. Nat Immunol 6:135, 2005

Soter NA, Kaplan AP: Urticaria and angioedema, in IM Freedberg et al (eds): *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine,* 6th ed. New York, McGraw-Hill, 2003, pp 1129–1139

Valentine MD: Insect venom allergy, in KF Austen et al (eds): *Immunologic Diseases*, 6th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001

Worobec A, Metcalfe DD: Anaphylactic syndrome, in KF Austen et al (eds): *Immunologic Diseases,* 6th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001

312 Autoinmunidad y enfermedades autoinmunitarias

Peter E. Lipsky, Betty Diamond

Una de las características del sistema inmunitario tradicionalmente aceptada es su capacidad para distinguir lo propio de lo ajeno. La mayor parte de los animales son capaces de reconocer una amplia serie de materiales extraños y de generar reacciones contra ellos, pero en circunstancias normales no ponen en marcha respuestas inmunitarias contra los antígenos propios, por lo cual se toleran a sí mismos. El reconocimiento de lo propio desempeña una función importante en la génesis de los receptores inmunitarios de los linfocitos T y B y una función primordial en el reconocimiento de los antígenos nominales por los linfocitos T pero, en general, se evita el desarrollo de respuestas inmunitarias potencialmente nocivas contra los autoantígenos. La autoinmunidad, por tanto, representa el resultado final del fracaso de uno o más de los mecanismos básicos que regulan la tolerancia inmunitaria.

La característica esencial de este tipo de enfermedades es que la lesión hística se debe a una reacción inmunitaria del organismo con sus propios tejidos. Por otra parte, la autoinmunidad significa simplemente la presencia de autoanticuerpos o de linfocitos T que reaccionan contra los autoantígenos y no implica necesariamente que el desarrollo de autorreactividad tenga consecuencias patológicas.

Las personas sanas pueden padecer autoinmunidad, en especial los ancianos. Además, muchas enfermedades infecciosas despiertan reacciones contra lo propio. La expresión de la autoinmunidad puede ser autolimitada, como sucede en muchas infecciones, o bien, persistente. Cuando es inducida por un evento incitante, como una infección o daño hístico por un traumatismo o infarto, en ocasiones conlleva ciertas alteraciones patológicas. Incluso en presencia de enfermedad orgánica, suele ser difícil definir si el daño es causado por una autorreacción. Así, la presencia de una autorreacción puede ser tanto causa como consecuencia de un proceso patológico.

MECANISMOS DE LA AUTOINMUNIDAD

Desde que en el año 1900 Ehrlich propusiera por primera vez la existencia de mecanismos que evitan la generación de autorreactividad, los conceptos sobre la naturaleza de esta inhibición han ido evolucionando de manera paralela a la adquisición de conocimientos sobre el sistema inmunitario. La teoría de la selección clonal de Burnet señalaba que la interacción de las células linfoides con sus antígenos específicos durante la vida fetal o posnatal precoz conduciría a la eliminación de dichos "clones prohibidos". Esta idea, sin embargo, fue rechazada cuando varios investigadores demostraron que las enfermedades autoinmunitarias podían ser inducidas por procedimientos de inmunización simple, que en la circulación de las personas normales podían demostrarse fácilmente células que se unen a los autoantígenos, y que era frecuente que durante las infecciones se desarrollaran fenómenos autoinmunitarios pasajeros. Estas observaciones indicaban que los clones de células capaces de responder a los autoantígenos estaban presentes en el repertorio de células reactivas a los antígenos en los adultos normales e insinuaban que había mecanismos añadidos a la eliminación (deleción) clonal responsables de evitar la activación de tales células.

Hoy en día se piensa que existen tres procesos generales implicados en la conservación de la insensibilidad selectiva a los autoantígenos **(cuadro 312-1)**: 1) el secuestro de los autoantígenos, haciéndolos inaccesibles al sistema inmunitario; 2) la insensibilidad específica (tolerancia o anergia) de los linfocitos T o B pertinentes, y 3) la limitación de la reactividad potencial por mecanismos reguladores.

Los trastornos de estos procesos normales pueden predisponer al desarrollo de autoinmunidad **(cuadro 312-2)**. En general, estas respuestas anormales guardan relación con el estímulo procedente de agentes exógenos, por lo común bacterianos o víricos, o con anomalías endógenas en las células del sistema inmunitario. Los superantígenos microbianos, como la proteína A estafilocócica y las enterotoxinas estafilocócicas, son sustancias que pueden estimular una gama variada de linfocitos T y B según interacciones específicas con familias seleccionadas de receptores autoinmunitarios, con independencia de su especificidad antigénica. La autoinmunidad podría desarrollarse si los linfocitos T o B reactivos frente a los autoantígenos expresan dichos receptores. Por otra parte, el mimetismo molecular o reactividad cruzada entre un producto microbiano y un autoantígeno podría desencadenar la activación de linfocitos autorreactivos. Uno de los mejores ejemplos de autorreactividad y enfermedad autoinmunitaria por mimetismo molecular es la fiebre reumática, en la que los anticuerpos contra la proteína M de los estreptococos muestran una reactividad cruzada con la miosina, la laminina y otras proteínas de la matriz. El depósito de estos autoanticuerpos en el corazón desencadena una reacción inflamatoria. Se ha descrito el mimetismo molecular entre las proteínas microbianas y los tejidos del hospedador en enfermedades como la diabetes mellitus tipo 1, la artritis reumatoide y la esclerosis múltiple. La predisposición al desarrollo de autoinmunidad a causa de la estimulación inespecífica del sistema inmunitario ha sido investigada en múltiples modelos; uno de ellos está sustentado en el efecto de factores coadyuvantes sobre la producción de la autoinmunidad. Los autoantígenos adquieren una inmunogenicidad mayor cuando se administran con coadyuvantes. Se supone que los microorganismos infecciosos pueden superar la autotolerancia gracias a que poseen moléculas, como endotoxina bacteriana, con efectos cuasicoadyuvantes en el sistema inmunitario, al estimular a las células mediante los receptores tipo peaje.

Los trastornos endógenos del sistema inmunitario también pueden contribuir a la pérdida de la tolerancia inmunitaria (anergia) contra los autoantígenos y al desarrollo de autoinmunidad (cuadro 312-2). Muchos autoantígenos residen en localizaciones de privilegio inmunitario como el cerebro y la cámara anterior del ojo. Estas estructuras se caracterizan por la incapacidad del tejido injertado para desencadenar respuestas inmunitarias. El privilegio inmunitario es consecuencia de un conjunto de hechos, como la limitación de la entrada de proteínas en el sistema linfático a partir de dichas localizaciones; la producción local de citocinas inmunodepresoras, como el factor transformador del crecimiento beta, y la expresión local de moléculas, como el ligando Fas, que induce la apoptosis de los linfocitos T activados. Las células linfoides permanecen en un estado de ignorancia inmunitaria (ni activados ni anérgicos) contra las proteínas expresadas exclusivamente en las zonas de privilegio inmunitario. Cuando estas estructuras son dañadas por traumatismos o por una inflamación, o si los linfocitos T se activan en cualquier lugar, las proteínas expresadas en la zona de privilegio pueden convertirse en las dianas de asalto inmunitario. Esto puede suceder en la esclerosis múltiple y la oftalmía simpática, en las que los antígenos expresados sólo en el cerebro y el ojo, respectivamente, se convierten en las dianas de los linfocitos T activados.

Las alteraciones en la presentación del antígeno también contribuyen a la autoinmunidad. Esto puede suceder por el despliegue de epítopos, en el que los determinantes proteínicos (*epítopos*) que no detectan sistemáticamente los linfocitos (*epítopos crípticos*) son reconocidos a causa de la reactividad inmunitaria contra las moléculas asociadas. Por ejemplo, en los animales inmunizados con un componente proteínico del espliceosoma se puede inducir la producción de anticuerpos contra los otros componentes del sistema. Por último, la inflamación, la exposición a fármacos o la senectud normal pue-

CUADRO 312-1 MECANISMOS QUE EVITAN LA AUTOINMUNIDAD

1. Secuestro de autoantígenos
2. Generación y mantenimiento de la tolerancia
   a. Supresión central de linfocitos autorreactivos
   b. Anergia periférica de linfocitos autorreactivos
   c. Sustitución de receptores por linfocitos autorreactivos
3. Mecanismos reguladores

CUADRO 312-2 MECANISMOS DE AUTOINMUNIDAD

I. Exógenos
   A. Mimetismo molecular
   B. Estimulación superantigénica
   C. Coadyuvantes microbianos
II. Endógenos
   A. Alteración de la presentación del antígeno
      1. Pérdida del privilegio inmunitario
      2. Presentación de epítopos nuevos o crípticos (despliegue de epítopos)
      3. Alteración de autoantígenos
      4. Hiperfunción de las células de presentación del antígeno
         a. Expresión de la molécula coestimuladora
         b. Producción de citocinas
   B. Aumento de la ayuda de los linfocitos T
      1. Producción de citocinas
      2. Moléculas coestimuladoras
   C. Aumento de la función de los linfocitos B
   D. Defectos de la apoptosis
   E. Desequilibrio de citocinas
   F. Alteración de la inmunorregulación

den causar una alteración química primaria en las proteínas que da lugar a la génesis de respuestas inmunitarias que tienen reacción cruzada con las autoproteínas normales. Las alteraciones en la disponibilidad y la presentación de los autoantígenos pueden ser importantes para la inmunorreactividad en ciertos modelos de enfermedades autoinmunitarias específicas de un órgano. Asimismo, estos factores pueden ayudar a comprender la patogenia de los diferentes procesos autoinmunitarios inducidos por fármacos. Sin embargo, la diversidad de la autorreactividad que se observa en las enfermedades autoinmunitarias sistémicas sin especificidad de órgano indica que estos procesos pueden deberse a una activación más general del sistema inmunitario y no a una alteración de los autoantígenos.

Diversos modelos experimentales han mostrado que la estimulación intensa de los linfocitos T puede producir señales inespecíficas que evitan la necesidad de linfocitos T colaboradores con especificidad de antígeno y originan una activación policlonal de linfocitos B y la formación de autoanticuerpos múltiples. Por ejemplo, durante la reacción de injerto contra hospedador crónica se producen anticuerpos antinucleares, antieritrocíticos y antilinfocíticos. Asimismo, las enfermedades autoinmunitarias verdaderas, como la anemia hemolítica autoinmunitaria y la glomerulonefritis mediada por inmunocomplejos, pueden inducirse de este modo. Parece claro que esta activación difusa de los linfocitos T colaboradores puede generar autoinmunidad, pero la estimulación inespecífica de los linfocitos B también puede producir autoanticuerpos. Así pues, la administración de activadores de linfocitos B policlonales, como la endotoxina bacteriana, a ratones normales desencadena la producción de un conjunto de autoanticuerpos entre los que están aquellos dirigidos contra el DNA y la IgG (factor reumatoide).

La selección anómala del repertorio del linfocito B o T al momento de la expresión del receptor a antígeno también predispone a la autoinmunidad. Por ejemplo, la inmunodeficiencia del linfocito B causada por la falta de cinasa relacionada con receptor de linfocito B, tirosincinasa de Bruton, origina una agammaglobulinemia ligada a X. Este síndrome se caracteriza por una disminución en la activación del linfocito B, pero también por una reducción en la selección negativa de los linfocitos B autorreactivos, lo que origina un aumento en la autorreactividad en un repertorio de linfocito B deficiente. Asimismo, la selección negativa de los linfocitos T autorreactivos en el timo requiere la expresión del gen regulador autoinmunitario (*autoimmune regulator*, AIRE) que posibilita la expresión de proteínas de tejidos específicos en las células epiteliales medulares del timo. Los péptidos de estas proteínas se expresan en el contexto de las moléculas de complejo principal de histocompatibilidad (*major histocompatibility complex*, MHC) y median la eliminación de los linfocitos T autorreactivos. La falta de expresión génica de AIRE lleva a una deficiencia de selección negativa de las células autoreactivas, producción de autoanticuerpo y destrucción inflamatoria grave de múltiples órganos. Los individuos con deficiencia en la expresión génica de AIRE desarrollan poliendocrinopatía autoinmunitaria-candidosis-distrofia ectodérmica (*autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy,* APECED).

Las alteraciones primarias en la actividad de los linfocitos T o B, o ambos, los desequilibrios de las citocinas y los defectos de los circuitos inmunorreguladores también pueden contribuir a la aparición de autoinmunidad. Por ejemplo, la disminución de la apoptosis que se observa en animales con defectos en la Fas, o en el ligando Fas (CD95), o en pacientes con trastornos relacionados, puede estar vinculada con el desarrollo de autoinmunidad. Igualmente, se ha asociado la autoinmunidad con la disminución de la producción de factor de necrosis tumoral (*tumor necrosis factor*, TNF) y de interleucina (IL) 10.

Otras veces la autoinmunidad es consecuencia de una anormalidad de los mecanismos inmunorreguladores. Las observaciones realizadas en enfermedades autoinmunitarias del ser humano y modelos animales sugieren que los defectos en la generación y expresión de la actividad de las células T reguladoras permiten la aparición de autoinmunidad. En tiempos recientes se ha constatado que el síndrome IPEX (inmunodesregulación, poliendocrinopatía, enteropatía ligada a X) se debe a la falta de expresión del gen para FOXP3, que codifica una molécula decisiva en la diferenciación de los linfocitos T reguladores. La administración de células T o factores reguladores normales derivados de ellos puede impedir la aparición del trastorno autoinmunitario en modelos de roedores de autoinmunidad.

No existe un mecanismo simple que explique todas las manifestaciones de la autoinmunidad. Además, la evaluación genética ha demostrado que por lo general se necesita la convergencia de varias anormalidades para inducir una respuesta autoinmunitaria. Otros factores importantes en la inducción de la autoinmunidad son la edad, el sexo (muchas enfermedades autoinmunitarias son mucho más frecuentes en la mujer), los antecedentes genéticos, el contacto con microorganismos infecciosos y los contactos ambientales. En la actualidad se está investigando la manera como cada uno de estos factores facilita las autorreacciones.

CONSIDERACIONES GENÉTICAS. Los indicios, en el ser humano, de genes de predisposición a la autoinmunidad provienen de estudios realizados en familias y, en particular, de estudios realizados en gemelos. Los estudios sobre la diabetes mellitus de tipo 1, la artritis reumatoide, la esclerosis múltiple y el lupus eritematoso generalizado (*systemic lupus erythematosus*, SLE) demuestran que entre 15 y 30% de los pares de gemelos monocigóticos presentan concordancia en la enfermedad, en comparación con menos de 5% en los gemelos dicigóticos. La presencia de distintas enfermedades autoinmunitarias en la misma familia sugiere que existen ciertos genes de predisposición que aumentan la tendencia a padecer una gran variedad de enfermedades autoinmunitarias. Gracias al mapeo genético han empezado a identificarse regiones cromosómicas que predisponen a padecer ciertas enfermedades autoinmunitarias. Un gen es una fosfatasa expresada por diversas células hemopoyéticas que regulan por decremento la estimulación mediada por receptor a antígeno, PTPN22. Un polimorfismo con pérdida de función de este gen se relaciona con la diabetes mellitus tipo 1 lo mismo que con la artritis reumatoide en algunos grupos de pacientes. Además de estos datos observados en el ser humano, hay ciertas cepas endogámicas de ratón que desarrollan enfermedades autoinmunitarias específicas espontáneas o inducidas experimentalmente y de forma reproducible, mientras que otras cepas no lo hacen. Todos estos datos han motivado que se lleve a cabo una extensa investigación sobre los genes que determinan la predisposición a las enfermedades autoinmunitarias.

El nexo más firme con la predisposición a enfermedad autoinmunitaria corresponde al complejo principal de histocompatibilidad (MHC). Se ha insinuado que el vínculo entre el genotipo del MHC y la enfermedad autoinmunitaria se encuentra en las diferencias en la capacidad de las distintas variantes alélicas de las moléculas del MHC para presentar los péptidos autoantigénicos a los linfocitos T autorreactivos. Una hipótesis alternativa señala la trascendencia de los alelos del MHC en la configuración del repertorio de los linfocitos T durante la ontogenia de estos linfocitos en el timo. Asimismo, determinados productos de los genes del MHC pueden ser el origen de péptidos que serían reconocidos por los linfocitos T. La reactividad cruzada entre los péptidos del MHC y los péptidos derivados de las proteínas producidas por los microbios comunes puede desencadenar la autoinmunidad por mimetismo molecular. No obstante, el genotipo del MHC, por sí solo, no determina el desarrollo de autoinmunidad. Los gemelos idénticos tienen mucha más probabilidad de padecer la misma enfermedad autoinmunitaria que los hermanos no gemelos con idéntico MHC, lo cual sugiere la existencia de otros factores genéticos, aparte del MHC, que también influyen en la predisposición a la enfermedad. Estudios recientes sobre la genética de la diabetes tipo 1, el SLE y la esclerosis múltiple en el ser humano y el ratón han puesto de manifiesto la existencia de varios *loci* de predisposición a la enfermedad, además del MHC, que actúan independientemente.

Existen indicios de otra serie de genes importantes en el aumento de la predisposición a la enfermedad autoinmunitaria. En el ser humano, el déficit homocigoto congénito de las primeras proteínas de la vía clásica del complemento (C1, C4 o C2) está íntimamente relacionado con el desarrollo de SLE. En ratones y en seres humanos, las anormalidades en los genes que codifican proteínas que intervienen en la regulación de la apoptosis, entre los que se incluyen Fas (CD95, superfamilia del receptor de factor de necrosis tumoral 6) y ligando de Fas (ligando de CD95; CD178, superfamilia del ligando de factor de necrosis tumoral 6), se relacionan en alto grado con la aparición de autoinmunidad. También existen indicios de que la variación hereditaria del grado de expresión de ciertas citocinas como el TNF o la IL-10 puede aumentar la predisposición a la enfermedad autoinmunitaria.

Otro factor trascendente para la predisposición a la enfermedad es el estado hormonal del paciente. Muchas enfermedades autoinmunitarias muestran un importante sesgo en función del sexo que, en la mayor parte de los casos, parece estar en relación con el estado hormonal de la mujer.

MECANISMOS INMUNOPATÓGENOS DE LAS ENFERMEDADES AUTOINMUNITARIAS

En las enfermedades autoinmunitarias, los mecanismos de lesión de los tejidos pueden dividirse en procesos mediados por anticuerpos y procesos mediados por células. En el **cuadro 312-3** se enumera un conjunto de ejemplos representativos.

Los autoanticuerpos pueden actuar mediante diversos mecanismos, como la opsonización de factores solubles o de células, la activación de una cascada inflamatoria a través del sistema del complemento, y la interferencia en la función fisiológica de las moléculas solubles o de las células.

En la púrpura trombocitopénica autoinmunitaria, las plaquetas opsonizadas se convierten en diana para su eliminación por los macrófagos. Del mismo

CUADRO 312-3 MECANISMOS DE LESIÓN HÍSTICA EN LA ENFERMEDAD AUTOINMUNITARIA

Efector	Mecanismo	Objetivo	Enfermedad
Autoanticuerpo	Bloqueo o desactivación	Cadena alfa del receptor nicotínico de la acetilcolina	Miastenia grave
		Complejo fosfolípido-β_2-glucoproteína 1	Síndrome antifosfolípido
		Receptor de insulina	Diabetes mellitus resistente a la insulina
		Factor intrínseco	Anemia perniciosa
	Estimulación	Receptor de TSH (LATS)	Enfermedad de Graves
		Proteinasa-3 (ANCA)	Granulomatosis de Wegener
		Cadherina$_1$ epidérmica	Pénfigo vulgar
		Desmogleína 3	
	Activación del complemento	Cadena α_3 de la colágena IV	Síndrome de Goodpasture
	Formación de inmunocomplejos	DNA bicatenario	Lupus eritematoso generalizado
		Ig	Artritis reumatoide
	Opsonización	GpIIb:IIIa plaquetaria	Púrpura trombocitopénica autoinmunitaria
		Antígenos Rh, antígeno I	Anemia hemolítica autoinmunitaria
	Citotoxicosis celular dependiente de anticuerpos	Peroxidasa tiroidea, tiroglobulina	Tiroiditis de Hashimoto
Linfocitos T	Producción de citocinas	?	Artritis reumatoide, esclerosis múltiple, diabetes mellitus tipo 1
	Citotoxicosis celular	?	Diabetes mellitus tipo 1

Nota: ANCA, anticuerpo citoplásmico antineutrófilo (*antineutrophil cytoplasmic antibody*); LATS, estimulador tiroideo de larga duración (*long-acting thyroid stimulator*); TSH: hormona estimulante de la tiroides (*thyroid-stimulating hormone*).

modo, la unión de la inmunoglobulina a las membranas de los eritrocitos en la anemia autoinmunitaria, desencadena la fagocitosis y la lisis de la célula opsonizada. El síndrome de Goodpasture, una enfermedad caracterizada por hemorragia pulmonar y glomerulonefritis grave, representa un ejemplo de unión de anticuerpos que origina la activación local del complemento y la acumulación y activación de neutrófilos. En esta enfermedad, el autoanticuerpo se une a la cadena α_3 de la colágena de tipo IV de la membrana basal. La activación de la cascada del complemento en los lugares del glomérulo renal donde se deposita la inmunoglobulina es un mecanismo fundamental de la lesión renal en el lupus eritematoso generalizado.

Los autoanticuerpos también pueden interferir en la fisiología normal de las células o de los factores solubles. En ocasiones, los autoanticuerpos dirigidos contra los receptores hormonales provocan la estimulación de las células o la inhibición de la función celular porque interfieren en la señalización de dichos receptores. En la enfermedad de Graves, por ejemplo, existen estimuladores tiroideos de larga duración, que son autoanticuerpos que se unen al receptor de la hormona estimulante de la tiroides (*thyroid-stimulating hormone,* TSH) y actúan como agonistas haciendo que la tiroides responda como si hubiera un exceso de hormona estimulante de la tiroides. Los anticuerpos contra el receptor de la insulina pueden ocasionar una diabetes mellitus resistente a la insulina porque bloquean el receptor. En 85 a 90% de los pacientes en la miastenia grave se pueden detectar autoanticuerpos dirigidos contra el receptor de la acetilcolina, responsables de la debilidad muscular. La localización exacta del epítopo antigénico, la valencia y la afinidad del anticuerpo, y quizá otra serie de características, determinan que la unión del anticuerpo provoque una activación o un bloqueo.

Los anticuerpos antifosfolípidos guardan relación con los procesos tromboembólicos de los síndromes antifosfolípido primario y secundario, así como con el desgaste fetal. El anticuerpo principal está dirigido contra el complejo fosfolípido-β_2-glucoproteína I y parece ejercer un efecto procoagulante. En el pénfigo vulgar, los autoanticuerpos se unen a un componente del desmosoma de la célula epidérmica, la desmogleína 3, y participan en la inducción de esta enfermedad mediante la rotura de las uniones intercelulares a través de la estimulación de la producción de proteasas epiteliales que dan lugar a la formación de ampollas. El anticuerpo anticitoplasma de los neutrófilos (*cytoplasmic antineutrophil cytoplasmic antibody*, c-ANCA), que aparece en la granulomatosis de Wegener, es un anticuerpo destinado contra un antígeno intracelular, la proteasa de la serina de 29 kDa (proteinasa-3). Los experimentos *in vitro* han demostrado que el c-ANCA IgG provoca la activación celular y la desgranulación de los neutrófilos sensibilizados.

Conviene señalar que los autoanticuerpos de una determinada especificidad sólo pueden provocar enfermedades en los hospedadores genéticamente predispuestos, como se ha demostrado en los modelos experimentales de miastenia grave. Por último, algunos autoanticuerpos parecen comportarse como marcadores de enfermedad, pero su potencial patógeno aún se desconoce.

ENFERMEDAD AUTOINMUNITARIA

Las manifestaciones de la autoinmunidad aparecen en un gran número de procesos patológicos. Sin embargo, su presencia no implica necesariamente que se trate de una enfermedad autoinmunitaria. Se ha intentado en varias ocasiones establecer diferentes criterios formales para el diagnóstico de este tipo de enfermedades, pero ninguno goza de aceptación universal. En el cuadro 312-4 se muestra un conjunto de criterios que debe servir simplemente como orientación en el estudio del problema.

Para clasificar una enfermedad como autoinmunitaria es necesario comprobar que la respuesta inmunitaria contra un autoantígeno provoca el trastorno observado. Al principio se consideró que la posibilidad de detectar anticuerpos contra el tejido afectado en el suero de los pacientes con diversas enfermedades era un indicio de que dichas enfermedades tenían una base autoinmunitaria. Sin embargo, estos autoanticuerpos también se observan cuando existe una lesión hística debida a un traumatismo o una infección, y su aparición es secundaria al daño del tejido. Así pues, antes de clasificar una enfermedad como autoinmunitaria es necesario demostrar que la autoinmunidad es patógena.

Si los autoanticuerpos son patógenos, su administración a los animales de experimentación transfiere la enfermedad y provoca en el receptor el desarrollo ulterior de un proceso similar al observado en el paciente del que se extrajeron los anticuerpos. Esto se ha demostrado, por ejemplo, en la enfermedad de Graves. Algunas enfermedades autoinmunitarias pueden transmitirse de la madre al feto y se observan en los recién nacidos de mujeres enfermas. En el recién nacido, los síntomas suelen desaparecer a medida que disminuye la concentración de los anticuerpos maternos. Una excepción es el bloqueo cardiaco congénito, en el cual la lesión del sistema de conducción cardiaca en desarrollo, por efecto de la transferencia de anticuerpos anti-Ro de la madre, provoca un bloqueo cardiaco permanente.

En la mayor parte de las situaciones no se han descrito los factores esenciales que determinan cuándo el desarrollo de autoinmunidad provoca la aparición de una enfermedad autoinmunitaria. La conexión entre la autoinmunidad y el desarrollo de una enfermedad puede estar relacionada con la especificidad fina de los anticuerpos o de los linfocitos T, o con sus capacidades como efectores específicos. Son muchos los casos en los que no se han establecido los mecanismos del potencial patógeno de los autoanticuerpos. En algunas enfermedades autoinmunitarias, la producción sesgada de citocinas por parte de los linfocitos T colaboradores (*helper T*, T_H) puede tener su lugar en la patogenia. A este respecto, los linfocitos T se pueden diferenciar hacia células efectoras especializadas que producen predominantemente interferón gamma (T_H1) o

CUADRO 312-4 ENFERMEDADES AUTOINMUNITARIAS EN SERES HUMANOS: SIGNOS DE SOSPECHA DE PATOGENIA INMUNITARIA

Criterios principales

1. Presencia de autoanticuerpos o datos de reactividad celular contra lo propio
2. Documentación de autoanticuerpos o infiltrados linfocíticos relacionados en la lesión anatomopatológica
3. Demostración de que los autoanticuerpos o los linfocitos T relacionados pueden provocar lesión hística
   a. Transmisión transplacentaria
   b. Transferencia adaptable a los animales
   c. Efecto en la función celular *in vitro*

Datos a favor

1. Modelo animal razonable
2. Efecto beneficioso de los fármacos inmunodepresores
3. Vínculo con otros indicios de autoinmunidad
4. Ausencia de indicios de infección o de otra causa obvia

CUADRO 312-5 ALGUNAS ENFERMEDADES AUTOINMUNITARIAS

Específica de órgano	
Enfermedad de Graves	Vitíligo
Tiroiditis de Hashimoto	Anemia hemolítica autoinmunitaria
Síndrome poliglandular autoinmunitario	Púrpura trombocitopénica autoinmunitaria
Diabetes mellitus tipo 1	Anemia perniciosa
Diabetes mellitus resistente a la insulina	Miastenia grave
Infecundidad por mecanismo inmunitario	Esclerosis múltiple
Enfermedad de Addison autoinmunitaria	Síndrome de Guillain-Barré
Pénfigo vulgar	Síndrome del ser humano rígido
Pénfigo foliáceo	Fiebre reumática aguda
Dermatitis herpetiforme	Oftalmía simpática
Alopecia autoinmunitaria	Síndrome de Goodpasture
No específica de órgano (sistémica)	
Lupus eritematoso generalizado	Granulomatosis de Wegener
Artritis reumatoide	Síndrome antifosfolípido
Vasculitis necrosante sistémica	Síndrome de Sjögren

IL-4 (T_H2) (cap. 308). Las primeras facilitan la activación de los macrófagos y la inmunidad celular clásica, mientras que las últimas parecen ejercer una función reguladora y participan en la resolución de las respuestas inmunitarias normales, así como en el desarrollo de respuestas frente a una gran variedad de parásitos. En múltiples enfermedades autoinmunitarias, como la artritis reumatoide, la esclerosis múltiple, la diabetes mellitus de tipo 1 y la enfermedad de Crohn, parece haber una diferenciación sesgada de los linfocitos T_H1 que ocasiona una lesión orgánica.

ENFERMEDADES AUTOINMUNITARIAS ESPECÍFICAS DE ÓRGANO FRENTE A GENERALIZADAS

Las enfermedades autoinmunitarias constituyen un espectro amplio que abarca desde aquéllas que afectan específicamente a un solo órgano, hasta los trastornos generalizados con afección de varios órganos **(cuadro 312-5)**. La tiroiditis de Hashimoto probablemente sea el ejemplo mejor estudiado de enfermedad autoinmunitaria específica de órgano (cap. 335). En este trastorno, existe una lesión concreta de la tiroides relacionada con la infiltración de células mononucleares y la lesión de las células de los folículos. Prácticamente en todos los casos es posible demostrar la presencia de anticuerpos contra los constituyentes de la tiroides. Otros trastornos autoinmunitarios con especificidad de órgano o de tejido son el pénfigo vulgar, la anemia hemolítica autoinmunitaria, la púrpura trombocitopénica idiopática, el síndrome de Goodpasture, la miastenia grave y la oftalmía simpática. Una característica importante de algunas de estas enfermedades con especificidad orgánica es la tendencia a superponerse, de modo que una persona con un síndrome específico tiene mayor probabilidad de padecer un segundo síndrome. Por ejemplo, las personas que padecen tiroiditis autoinmunitaria presentan una incidencia alta de anemia perniciosa. Más sorprendente es la propensión de los pacientes que presentan este tipo de enfermedades a presentar otra serie de manifestaciones de autoinmunidad sin que aparezca una enfermedad orgánica asociada. De este modo, hasta 50% de las personas con anemia perniciosa presenta anticuerpos contra los constituyentes de la tiroides que no son consecuencia de una reacción cruzada, mientras que aquellos con miastenia grave pueden desarrollar anticuerpos antinucleares, anticuerpos antitiroideos, factor reumatoide, anticuerpos antilinfocíticos e hipergammaglobulinemia policlonal. Esto puede explicarse en parte por los elementos genéticos que comparten las personas con estas enfermedades diferentes.

Las enfermedades autoinmunitarias sistémicas difieren de las específicas de órgano en que las lesiones afectan a órganos y tejidos múltiples y diferentes. La característica distintiva de estos procesos es la demostración de las manifestaciones autoinmunitarias pertinentes asociadas, que probablemente constituyan la causa de la alteración orgánica. El prototipo por sus abundantes fenómenos autoinmunitarios es el lupus eritematoso generalizado (SLE).

El SLE es una enfermedad con manifestaciones que por lo general afectan a los riñones, las articulaciones, la piel, las superficies serosas, los vasos sanguíneos y el sistema nervioso central (cap. 313). Se vincula con una amplia gama de autoanticuerpos cuya producción parece formar parte de una hiperreactividad generalizada del sistema inmunitario humoral. Otras características del SLE son una hipersensibilidad generalizada de los linfocitos B, la hipergammaglobulinemia policlonal y un aumento de los títulos de anticuerpos contra los antígenos víricos más frecuentes.

℞ ENFERMEDADES AUTOINMUNITARIAS

El tratamiento de las enfermedades autoinmunitarias está encaminado a suprimir la inducción de la autoinmunidad, restableciendo los mecanismos reguladores normales, o bien, a inhibir los mecanismos efectores. Con el fin de eliminar a las células autoreactivas, casi siempre se administra tratamiento inmunosupresor o de ablación. En los últimos años se ha demostrado que el bloqueo con citocinas resulta eficaz para prevenir la activación inmunitaria en algunas enfermedades. Hoy en día se están utilizando terapéuticas nuevas en una serie de estudios clínicos cuyo destinatario específico son las células linfoides, ya sea mediante bloqueo de la señal coestimulante necesaria para la activación de las células T o B, o mediante eliminación de las células T o B efectoras o el empleo del autoantígeno mismo para inducir tolerancia. Un adelanto importante en la inhibición de los mecanismos efectores es la introducción del bloqueo de citocina, cuyos objetivos son TNF o IL-1, y al parecer reduce el daño orgánico en algunas enfermedades. Los agentes biológicos que ejercen su acción en la activación del linfocito T (abatacept) o que producen agotamiento de linfocitos B (rituximab) en tiempo reciente fueron aprobados para el tratamiento de la artritis reumatoide. En las enfermedades autoinmunitarias, los tratamientos que previenen el daño orgánico o protegen la función de los órganos destinatarios siguen siendo una medida terapéutica importante.

LECTURAS ADICIONALES

Bechler EC et al: Gene Expression profiling in human autoimmunity. Immunol Rev 210:120, 2006

Fijinami RS et al: Molecular mimicry, bystander activation, or viral persistence: Infections and autoimmune disease. Clin Microbiol Rev 19:80, 2006

Geuld SB et al: Silencing of autoreactive B cells by anergy: A fresh perspective. Curr Opin Immunol 18:292, 2006

Kang HK, Datta SK: Regulatory T cells in lupus. Int Rev Immunol 25(1–2):5, 2006

Kirou KA et al: Soluble mediators as therapeutic targets in systemic lupus erythematosus: Cytokines, immunoglobulin receptors, and the complement system. Rheum Dis Clin North Am 32:103, 2006

Notarangelo LD et al: Immunodeficiencies with autoimmune consequences. Adv Immunol 89:321, 2006

Seelen MA et al: Role of complement in innate and autoimmunity. J Nephrol 18:642, 2005

Shepahelovich D, Shoenfeld Y: Prediction and prevention of autoimmune diseases: Additional aspects of the mosaic of autoimmunity. Lupus 15:183, 2006

Sigal LH: Protecting against autoimmunity-tolerance: Mechanisms of negative selection in the thymus. J Clin Rheumatol 12:99, 2006

Youinou P et al: B lymphocytes on the front line of automimmunity. Autoimmun Rev 5:215, 2006

313 Lupus eritematoso generalizado

Bevra Hannahs Hahn

DEFINICIÓN Y PREVALENCIA

El lupus eritematoso generalizado (*systemic lupus erythematosus*, SLE) es una enfermedad autoinmunitaria en la que los órganos, tejidos y células se dañan por la adherencia de diversos autoanticuerpos y complejos inmunitarios. Hasta 90% de los casos corresponden a mujeres en edad reproductiva, pero existe predisposición en ambos sexos, en todas las edades y en todos los grupos étnicos. Su prevalencia en Estados Unidos es de 15 a 50 por 100 000 habitantes; es mayor en personas de ascendencia africana.

PATOGENIA Y CAUSA

Los mecanismos patógenos propuestos para el SLE se ilustran en la figura 313-1. Las interacciones entre los genes de susceptibilidad y factores ambientales dan por resultado respuestas inmunitarias anormales. Tales respuestas incluyen: 1) activación de la inmunidad innata (células dendríticas) por DNA de CpG, DNA en complejos inmunitarios y RNA en autoantígenos de RNA/proteína; 2) disminución de los umbrales de activación de las células que intervienen en la inmunidad adaptativa (linfocitos T y B antigenoespecíficos); 3) linfocitos T CD4+ y CD8+ con mecanismos de regulación e inhibición ineficaces, y 4) disminución de la tolerancia de células apoptósicas y de complejos inmunitarios. Los autoantígenos (DNA-proteína de nucleosomas; RNA/proteína en Sm, Ro y La; fosfolípidos) están disponibles para su reconocimiento por el sistema inmunitario en burbujas de superficie de las células apoptósicas; por consiguiente, antígenos, autoanticuerpos y complejos inmunitarios persisten por periodos prolongados y permiten el desarrollo de inflamación y de enfermedad. La activación inmunitaria de las células en la circulación y ligadas a los tejidos se acompaña de un incremento en la secreción del factor de necrosis tumoral (*tumor necrosis factor*, TNF) alfa proinflamatorio e interferones (IFN) tipos 1 y 2, y el estimulador de las citocinas de linfocito B que activan al linfocito B (*B lymphocyte stimulator*, BLyS) y la interleucina (IL) 10. La regulación por incremento de genes inducidos por interferones es una "rúbrica" genética del SLE. Sin embargo, los linfocitos T y las células citocidas (*natural killer*, NK) del lupus no logran producir suficiente IL-2 y factor transformador de crecimiento (*transforming growth factor,* TGF) para inducir a la actividad de los linfocitos T CD4+ reguladores y CD8+ inhibidores. El resultado de estas anormalidades es la producción prolongada de autoanticuerpos patógenos (referidos en la fig. 313-1 y descritos en el cuadro 313-1) y complejos inmunitarios, que se unen a tejidos diana, con activación del complemento y de células fagocíticas que reconocen células sanguíneas de la circulación recubiertas de inmunoglobulina (Ig). La activación del complemento y de las células inmunitarias desencadena la liberación de quimiotaxinas, citocinas, quimiocinas, péptidos vasoactivos y enzimas destructivas. En caso de inflamación crónica, la acumulación de factores del crecimiento y productos de la oxidación crónica contribuyen al daño hístico irreversible en glomérulos, arterias, pulmones y otros tejidos.

El SLE es una enfermedad multigénica. En la mayoría de los individuos genéticamente susceptibles, los alelos normales de múltiples genes normales contribuyen cada uno con una pequeña cantidad de respuestas inmunitarias anormales; si se acumulan suficientes variaciones, sobreviene enfermedad. En la figura 313-1 se enumeran algunos genes predisponentes confirmados en por lo menos dos cohortes independientes. Las deficiencias homocigotas de los componentes iniciales del complemento (C1q,r,s; C2; C4) confieren una importante predisposición al SLE, pero tales deficiencias son raras. Cada uno de los demás genes enunciados incrementa el riesgo para SLE en sólo 1.5 a tres tantos. Algunos alelos génicos probablemente contribuyen a la susceptibilidad a la enfermedad al influir en la depuración de células apoptósicas (G1q, MBL) o complejos inmunitarios (FcR 2A y 3A), presentación de antígeno leucocítico humano ([*human leukocyte antigen,* HLA]-DR2,3,8), maduración de linfocitos B (IL-10), activación del linfocito T (PTPN22) o quimiotaxis (MCP-1). Ninguna de estas hipótesis se ha corroborado. Además de influir en la susceptibilidad a la enfermedad en diversos grupos étnicos, algunos genes influyen en las manifestaciones clínicas de la enfermedad (p. ej., FcR2A/3A, MBL, PDCD1 para nefritis; MCP-1 para artritis y vasculitis). Una región en el cromosoma 16 contiene genes que predisponen a lupus eritematoso generalizado, artritis reumatoide, psoriasis y enfermedad de Crohn, lo que sugiere la existencia de "genes de la autoinmunidad" que, cuando interaccionan con otros genes, predisponen a diferentes enfermedades autoinmunitarias. Es probable que sean también alelos génicos protectores. Todas estas combinaciones de genes influyen en las respuestas inmunitarias al medio externo e interno. Cuando tales respuestas son demasiado elevadas o demasiado prolongadas, sobreviene enfermedad autoinmunitaria.

El sexo femenino es permisivo en cuanto al SLE; las hembras de varias especies de mamíferos elaboran respuestas con más anticuerpos que los varones. Las mujeres que han recibido anovulatorios orales con estrógenos u hormonoterapia sustitutiva tienen mayor riesgo de padecer lupus eritematoso generalizado (en un factor de 1.2 a 2). El estradiol se une a los receptores de los linfocitos T y B, amplificando su activación y supervivencia, con lo que favorece una respuesta inmunitaria prolongada.

Varios estímulos ambientales intensifican el SLE (fig. 313-1). Por ejemplo, la luz ultravioleta provoca exacerbación del lupus en 70% de los pacientes al incrementar la apoptosis en los queratinocitos y otras células o al alterar el DNA y las proteínas intracelulares de manera que se tornen antigénicas. Es probable que algunas infecciones induzcan a una respuesta inmunitaria normal que madura para contener algunos linfocitos T y B que reconocen autoantígenos; tales células no son reguladas en forma apropiada, y ocurre producción de autoanticuerpo. La mayoría de los pacientes con lupus eritematoso generalizado presentan autoanticuerpos durante tres años o más antes de manifestar los primeros síntomas de la enfermedad, lo que sugiere que la regulación controla el grado de autoinmunidad por años antes que cantidades y calidades de autoanticuerpos y linfocitos B y T patógenos causen la enfermedad clínica efectiva. El virus de Epstein-Barr (*Epstein-Barr virus*, EBV) tal vez sea uno de los agentes infecciosos que puede desencadenar lupus eritematoso generalizado en individuos susceptibles. Los niños y los adultos con SLE son más proclives a infectarse con el EBV que testigos de edad, sexo y características étnicas equiparables, una observación confirmada en adultos afroestadounidenses en otro grupo de población. El EBV activa e infecta los linfocitos B y sobrevive en estas células por decenios; también contiene secuencias de aminoácidos que mime-

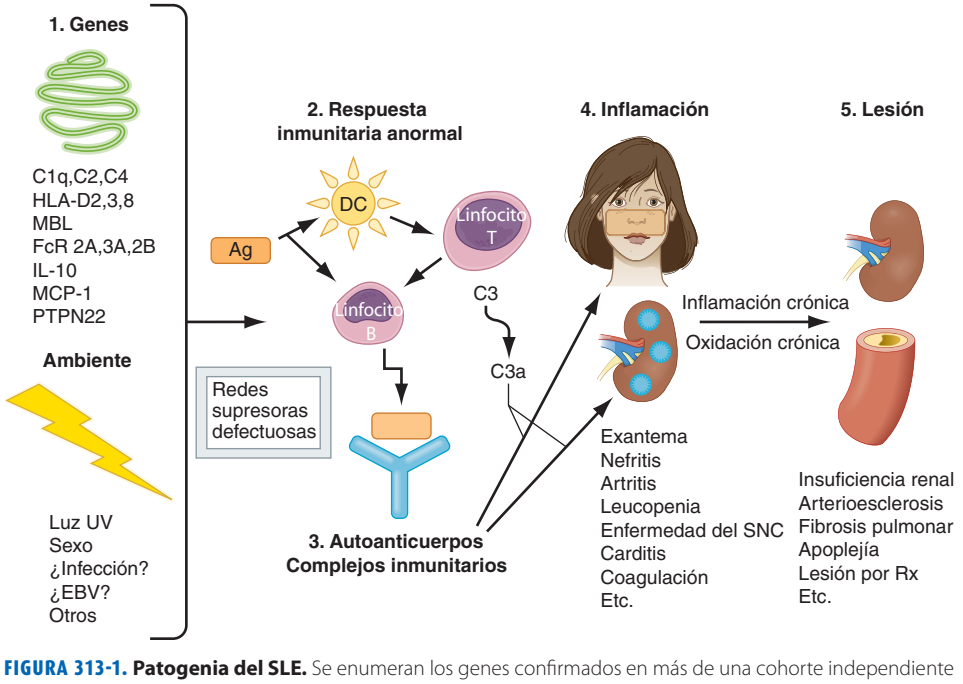

FIGURA 313-1. Patogenia del SLE. Se enumeran los genes confirmados en más de una cohorte independiente con mayor susceptibilidad al SLE o a la nefritis lúpica. Las interacciones genéticas y ambientales en las respuestas inmunitarias anormales que generan autoanticuerpos patógenos y complejos inmunitarios que se depositan en tejido, activan complemento, producen inflamación y con el tiempo originan lesión irreversible de órganos. AG, antígeno; C1q, sistema de complemento; C3, componente del complemento; SNC, sistema nervioso central; DC, célula dendrítica (*dendritic cell*); EBV, virus de Epstein-Barr (*Epstein-Barr virus*); HLA, antígeno leucocítico humano (*human leukocyte antigen*); FcR, receptor de unión a Fc de inmunoglobulina; IL, interleucina; MBL, ligando fijador de manosa (*mannose-binding ligand*); MCP, proteína quimiotáctica de monocito (*monocyte chemotactic protein*); PTPN, fosfatasa de fosfotirosina (*phosphotyrosine phosphatase*); UV, luz ultravioleta.

CUADRO 313-1 AUTOANTICUERPOS DEL LUPUS ERITEMATOSO GENERALIZADO (SLE)

Anticuerpo	Prevalencia, %	Antígeno reconocido	Utilidad clínica
Antinucleares, anticuerpos	98	Nucleares múltiples	Es el mejor estudio de detección; los resultados negativos reducen la probabilidad de SLE
Anti-dsDNA	70	DNA (doble hebra)	La concentración alta es específica de SLE y en algunos pacientes se correlaciona con la actividad de la enfermedad, la nefritis y la vasculitis
Anti-Sm	25	Proteína formando un complejo con 6 especies de U1 RNA nuclear	Específica para SLE; no tiene una correlación clínica definida; la mayoría de los pacientes posee también anti-RNP; más común en estadounidenses de ascendencia africana y asiáticos que en caucásicos
Anti-RNP	40	Proteína formando un complejo con el U1 RNAγ	No es específico de SLE; su concentración alta se correlaciona con ciertos síndromes que tienen características similares a las de los síndromes reumáticos, incluido el SLE; más frecuente en estadounidenses de ascendencia africana que en caucásicos
Anti-Ro (SS-A)	30	Proteína formando un complejo con el hY RNA, principalmente de 60 y 52 kDa	No es específico para SLE; correlación con síndrome de Sjögren, lupus cutáneo subagudo y lupus neonatal con bloqueo cardiaco congénito; menor riesgo de padecer nefritis
Anti-La (SS-B)	10	Proteína de 47 kDa formando un complejo con hY RNA	Casi siempre conlleva anti-Ro; menor riesgo de padecer nefritis
Antihistona	70	Histonas vinculadas a DNA (en el nucleosoma, cromatina)	Más frecuente en el lupus medicamentoso que en el SLE
Antifosfolípido	50	Fosfolípidos, cofactor de β_2 glucoproteína 1, protrombina	Existen tres pruebas: dos tipos de ELISA para cardiolipina y β_2G1, tiempo sensible de protrombina (DRVVT); predispone a hipercoagulación, abortos, trombocitopenia
Antieritrocito	60	Membrana eritrocítica	Se mide como prueba de Coombs directa; una pequeña proporción desarrolla hemólisis manifiesta
Antiplaquetario	30	Antígenos citoplásmicos alterados y de superficie plaquetaria	Conlleva trombocitopenia pero su sensibilidad y especificidad no son suficientes; no constituye una prueba clínica útil
Antineuronal (incluye el anticuerpo antirreceptor de glutamato)	60	Antígenos de superficie neuronales y linfocíticos	En algunas series, el resultado positivo en el LCR se correlaciona con lupus activo del SNC
Antirribosómico P	20	Proteína de los ribosomas	En algunas series, el resultado positivo en suero se correlaciona con depresión o psicosis por lupus del SNC

Nota: ELISA, prueba de inmunoabsorbente ligado a enzimas; DRVVT, tiempo del veneno diluido de víbora de Russell (*dilute Russell viper venom time*); LCR, líquido cefalorraquídeo; SNC, sistema nervioso central.

tizan las secuencias en empalmosomas humanos (antígenos de RNA/proteína a menudo reconocidos por autoanticuerpos en personas con lupus eritematoso generalizado). Por consiguiente, la interacción entre susceptibilidad genética, medio ambiente, género sexual y respuestas inmunitarias anormales da por resultado autoinmunidad (cap. 312).

PATOLOGÍA

En el SLE, la biopsia de la piel enferma revela depósitos de Ig en la unión dermoepidérmica (*dermal-epidermal junction*, DEJ), lesión de los queratinocitos basales e inflamación con predominio de linfocitos T en la unión dermoepidérmica, alrededor de los vasos y de los apéndices dérmicos. La piel sana a la inspección macroscópica también presenta depósitos de Ig en la unión dermoepidérmica.

En las biopsias renales, el patrón de la lesión es importante para el diagnóstico y para seleccionar el tratamiento ideal. En la mayor parte de los estudios clínicos publicados sobre la nefritis lúpica se ha utilizado la clasificación de la nefritis lúpica establecida por la Organización Mundial de la Salud (OMS). Sin embargo, la *International Society of Nephrology* (ISN) y la *Renal Pathology Society* (RPS) han publicado una nueva clasificación similar **(cuadro 313-2)** que probablemente reemplazará a la de la OMS. Una ventaja de la clasificación de ISN/RPS es la adición del vocablo "a" para activo y "c" para los cambios crónicos, lo que brinda al médico información respecto a la reversibilidad potencial de la enfermedad. Todos los sistemas de clasificación se enfocan a la enfermedad glomerular, si bien la presencia de enfermedad de los intersticios tubulares y de los vasos es importante para los desenlaces clínicos. En general, la enfermedad de clases III y IV, lo mismo que la de clase V acompañada de enfermedad de clase III o IV, habrán de tratarse mediante inmunosupresión intensiva de ser posible, ya que hay un riesgo elevado de nefropatía en etapa terminal (*end-stage renal disease,* ESRD) si los pacientes no se atienden o se tratan de manera inadecuada. No es recomendable el tratamiento de la nefritis lúpica en sujetos con enfermedad de clase I o II o que presentan cambios irreversibles difusos. En los niños se puede establecer un diagnóstico de SLE con base en las características histológicas renales sin que se cumplan criterios diagnósticos adicionales **(cuadro 313-3)**.

Las anormalidades histológicas en los vasos sanguíneos también determinan el tratamiento. Los esquemas de vasculitis no son específicos para SLE pero indican enfermedad activa: es muy común la vasculitis leucocitoclástica (cap. 319).

Las biopsias de ganglios linfáticos suelen llevarse a cabo para descartar infección o neoplasias malignas. En el SLE, muestran inflamación crónica difusa no específica.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de SLE se basa en las manifestaciones clínicas características y los autoanticuerpos. En el cuadro 313-3 se muestran los criterios actuales (2006) para la clasificación (se están formulando nuevos criterios), y en la **figura 313-2** se muestra un algoritmo para el diagnóstico y el tratamiento inicial. Los criterios tienen como propósito confirmar el diagnóstico de SLE en pacientes incluidos en los estudios; el autor los utiliza en casos individuales para estimar la probabilidad de que una enfermedad sea lupus eritematoso generalizado. Cualquier combinación de cuatro o más de 11 criterios, bien documentados en cualquier momento, vuelve probable que el paciente tenga SLE. La especificidad y la sensibilidad son alrededor de 95 y 75%, respectivamente. En muchos pacientes, los criterios se acumulan con el tiempo. Los anticuerpos antinucleares (ANA) son positivos en >98% de los individuos durante el curso de la enfermedad; las pruebas negativas repetidas sugieren que el diagnóstico no es SLE, a menos que encuentren otros autoanticuerpos (fig. 313-2). Los anticuerpos IgG en títulos elevados contra DNA de doble tira y los anticuerpos contra antígeno Sm son específicos para SLE y, por tanto, favorecen el diagnóstico y la presentación de manifestaciones clínicas compatibles. El encontrar en un individuo múltiples autoanticuerpos sin síntomas clínicos no debe considerarse diagnóstico de SLE, aunque tales personas corren un riesgo elevado, ya que el SLE clínico comienza en la mayoría de los pacientes años después que aparecen los autoanticuerpos.

INTERPRETACIÓN DEL CUADRO CLÍNICO

Al establecer el diagnóstico de SLE es importante valorar su gravedad y reversibilidad potencial, además de calcular las posibles consecuencias de las diversas acciones terapéuticas. En los párrafos siguientes la descripción de algunas de las manifestaciones comienza con problemas relativamente leves y avanza hasta los más peligrosos.

Manifestaciones diseminadas. Al principio el SLE suele dañar uno o varios órganos o sistemas, pero con el tiempo aparecen más manifestaciones (cuadros 313-3 y **313-4**). Para cuando aparecen las manifestaciones clínicas, ya existe la mayor parte de los autoanticuerpos característicos de cada persona (cuadros 313-1 y 313-3). El lupus eritematoso generalizado puede ser desde muy leve hasta muy grave y fulminante. La mayoría de los pacientes experimenta exacerbaciones que se alternan con periodos de remisión relativa; no obstante, es raro que remita completa y permanentemente (falta de síntomas sin tratamiento). La mayor parte del tiempo manifiestan síntomas generalizados como fatiga, mialgias y artralgias. En algunos casos se trata de una enfer-

CUADRO 313-2 CLASIFICACIÓN DE LA NEFRITIS LÚPICA (*INTERNATIONAL SOCIETY OF NEPHROLOGY* Y *RENAL PATHOLOGY SOCIETY*)

Clase I: nefritis lúpica con afección mínima del mesangio
Glomérulos normales en el examen con microscopio de luz, pero depósitos inmunitarios en el mesangio en el examen con inmunofluorescencia

Clase II: nefritis lúpica con proliferación del mesangio
Hipercelularidad únicamente del mesangio de cualquier grado o expansión de la matriz del mesangio en el examen con microscopio de luz, con depósitos inmunitarios en el mesangio. Algunos depósitos subepiteliales o subendoteliales aislados son visibles mediante inmunofluorescencia o con el examen con microscopio electrónico, pero no en el examen con microscopio de luz.

Clase III: nefritis lúpica focal
Glomerulonefritis focal, segmentaria o global endocapilar o extracapilar, activa o inactiva, que afecta <50% de todos los glomérulos, típicamente con depósitos inmunitarios circunscritos en el subendotelio, con o sin alteraciones del mesangio
- Clase III(A): lesiones activas, nefritis lúpica proliferativa focal
- Clase III(A/C): lesiones activas y crónicas, proliferación focal y nefritis lúpica esclerosante
- Clase III(C): lesiones inactivas crónicas con cicatrices glomerulares, nefritis lúpica esclerosante circunscrita

Clase IV: nefritis lúpica difusa
Glomerulonefritis endocapilar o extracapilar activa o inactiva, difusa, segmentaria o global, que afecta 50% de todos los glomérulos, típicamente con depósitos inmunitarios difusos en el subendotelio, con o sin alteraciones en el mesangio. Esta clase se divide en nefritis lúpica segmentaria difusa (IV-S) cuando 50% de los glomérulos afectados tienen lesiones segmentarias, y nefritis lúpica difusa global (IV-G) cuando 50% de los glomérulos afectados tienen lesiones globales. *Segmentario* se define como una lesión glomerular que afecta menos de la mitad del penacho glomerular. Esta clase incluye casos con depósitos difusos en asa de alambre pero con proliferación glomerular escasa o nula.
- Clase IV-S (A): lesiones activas, nefritis lúpica proliferativa segmentaria difusa
- Clase IV-G (A): lesiones activas, nefritis lúpica proliferativa global difusa
- Clase IV-S (A/C): lesiones activas y crónicas, nefritis lúpica proliferativa y esclerosante segmentaria difusa
- Clase IV-G (A/C): lesiones activas y crónicas, nefritis lúpica proliferativa global difusa y esclerosante
- Clase IV-S (C): lesiones inactivas crónicas con cicatrices, nefritis lúpica esclerosante segmentaria difusa
- Clase IV-G (C): lesiones crónicas inactivas con cicatrices, nefritis lúpica esclerosante global

Clase V: nefritis lúpica membranosa
Depósitos inmunitarios subepiteliales globales o segmentarios o sus secuelas morfológicas en el examen microscópico de luz o en el examen de inmunofluorescencia o con microscopio electrónico, con o sin alteraciones en el mesangio. La nefritis lúpica clase V puede presentarse en combinación con clase III o IV, en cuyo caso ambas se diagnosticarán. La nefritis lúpica clase V mostrará esclerosis avanzada.

Clase VI: nefritis lúpica esclerótica avanzada
≥90% de glomérulos globalmente esclerosados sin actividad residual

Se indica el grado (leve, moderado, grave) y si existe atrofia tubular, inflamación intersticial y fibrosis, gravedad de la arterioesclerosis u otras lesiones vasculares.
Fuente: JJ Weening et al: Kidney Int 65:521, 2004. Reimpreso con permiso de Macmillan Publishers Ltd., Copyright 2004.

medad diseminada grave que requiere la administración de glucocorticoides y que se acompaña de fiebre, postración, pérdida de peso y anemia, además de otras manifestaciones específicas de los órganos afectados.

Manifestaciones musculoesqueléticas. La mayoría de los individuos con SLE padece poliartritis intermitente, leve o discapacitante, caracterizada por edema de los tejidos blandos e hipersensibilidad articular, casi siempre de las manos, muñecas y rodillas. Sólo 10% de los pacientes manifiesta deformidades articulares (manos y pies). Es raro observar erosiones en las radiografías y su presencia sugiere una artropatía inflamatoria distinta del lupus como artritis reumatoide (cap. 314); algunos expertos consideran que es posible que ocurran erosiones en el SLE. Si el dolor persiste en una sola articulación como la rodilla, el hombro o la cadera, se debe considerar la posibilidad de una necrosis ósea isquémica, en especial si no conlleva otras manifestaciones de SLE activo. La prevalencia de necrosis isquémica de hueso es mayor en el lupus eritematoso generalizado, sobre todo en los pacientes que reciben glucocorticoides por vía diseminada. Algunas veces aparece miositis con debilidad muscular clínica, elevación de la creatincinasa, datos positivos en la resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI) y datos de necrosis e inflamación muscular en la biopsia, pero en la mayor parte de los casos únicamente existen mialgias sin miositis franca. Los glucocorticoides y, en raras ocasiones, los antipalúdicos provocan debilidad muscular; estos efectos adversos deben distinguirse de la enfermedad activa.

Manifestaciones cutáneas. La dermatitis por lupus se clasifica en lupus eritematoso discoide (*discoid lupus erythematosus*, DLE), eritema generalizado, lupus eritematoso cutáneo subagudo (*subacute cutaneous lupus erythematosus*, SCLE) y "otros". Las lesiones discoides son circulares, con bordes eritematosos, hiperpigmentados, escamosos y ligeramente elevados con centros atróficos y despigmentados donde existe destrucción permanente de los apéndices dérmicos. Las lesiones llegan a causar desfiguración, en particular en la cara y el cuero cabelludo. El tratamiento consiste en la aplicación local de glucocorticoides y la administración generalizada de antipalúdicos. Sólo 5% de las personas con lupus discoide padecen lupus eritematoso generalizado (si bien 50% tienen ANA positivos); no obstante, hasta 20% de los individuos con SLE presenta DLE. El eritema más común del SLE es un exantema fotosensible un poco elevado, en ocasiones escamoso, en la cara (principalmente en las mejillas y la nariz, el eritema en mariposa), pabellones auriculares, mentón, región en V del cuello, tercio superior de la espalda y superficies extensoras de los brazos. Las exacerbaciones de la enfermedad suelen acompañarse de recrudecimiento del eritema. El lupus eritematoso cutáneo subagudo consta de placas escamosas y rojizas similares a las de la psoriasis o crisis de lesiones circulares, con bordes rojos. Los pacientes con estas manifestaciones son muy fotosensibles; la mayoría poseen anticuerpos contra Ro (SS-A). Otros eritemas en el SLE son urticaria recurrente, una dermatitis similar al liquen plano, bulas y paniculitis ("lupus profundo"). Los eritemas del SLE pueden ser desde tenues hasta pronunciados y en ocasiones constituyen una de las principales manifestaciones de la enfermedad. Con frecuencia se observan pequeñas úlceras dolorosas en la mucosa bucal, que simulan úlceras aftosas.

Manifestaciones renales. La nefritis suele ser la manifestación más grave del lupus, puesto que ésta y las infecciones constituyen las principales causas de mortalidad durante los primeros 10 años de evolución. La nefritis es asintomática en casi todos los pacientes con lupus, de manera que es importante realizar un examen general de orina en todo paciente con sospecha de esta enfermedad. La clasificación de la nefritis por lupus es básicamente histológica (véanse "Patología" antes en este capítulo y cuadro 313-2). La biopsia renal es útil para planear el tratamiento actual y futuro. Los pacientes con un daño glomerular proliferativo y peligroso (ISN III y IV) casi siempre presentan hematuria y proteinuria (>500 mg/24 h); casi 50% desarrollan síndrome nefrótico y la mayoría padecen hipertensión. Si la glomerulonefritis proliferativa difusa (*diffuse proliferative glomerulonephritis,* DPGN) no se corrige, casi todos los pacientes desarrollan nefropatía en etapa terminal (ESRD) en un lapso de dos años. Por tanto, está indicado administrar un tratamiento enérgico con inmunosupresores (casi siempre glucocorticoides y algún citotóxico), a menos que el daño sea irreversible (fig. 313-2, cuadro 313-5). La tendencia a padecer nefropatía terminal es mayor entre los estadounidenses de ascendencia africana que entre los caucásicos, incluso con los tratamientos más modernos. En Estados Unidos, aproximadamente 20% de los individuos con glomerulonefritis proliferativa mueren

CUADRO 313-3 CRITERIOS PARA CLASIFICAR EL DIAGNÓSTICO DE SLE

Eritema malar	Eritema fijo, plano o en relieve, sobre las eminencias malares
Eritema discoide	Placas circulares eritematosas en relieve con descamación queratósica adherente y tapones foliculares; en ocasiones conlleva cicatrices atróficas
Fotosensibilidad	La exposición a la luz ultravioleta provoca un eritema
Úlceras bucales	Comprende las úlceras bucales y nasofaríngeas que observa el médico
Artritis	Artritis no erosiva de dos o más articulaciones periféricas con hipersensibilidad, edema o derrame
Serositis	Pleuritis o pericarditis demostradas por medio de ECG o frote o signos de derrame
Trastornos renales	Proteinuria >0.5 g/día o ≥3+, o cilindros celulares
Trastornos neurológicos	Convulsiones o psicosis sin más causas
Trastornos hematológicos	Anemia hemolítica o leucopenia (<4 000/μl) o linfopenia (<1 500/μl) o trombocitopenia (<100 000/μl) en ausencia de fármacos agresores
Trastornos inmunitarios	Anti-dsDNA, anti-Sm o antifosfolípidos
Anticuerpos antinucleares	Concentración anormal de ANA por inmunofluorescencia o un análisis similar en cualquier momento en ausencia de fármacos que inducen la formación de ANA

La presencia ≥4 criterios demostrados, en cualquier momento de la vida del paciente, probablemente indica que se trata de SLE. Su especificidad es de aproximadamente 95% y su sensibilidad es de casi 75 por ciento.
Nota: ECG, electrocardiograma; dsDNA, DNA de doble hebra; ANA, anticuerpos antinucleares.
Fuente: criterios publicados por EM Tan et al: Arthritis Rheum 25:1271, 1982; actualizados por MC Hochberg, Arthritis Rheum 40:1725, 1997.

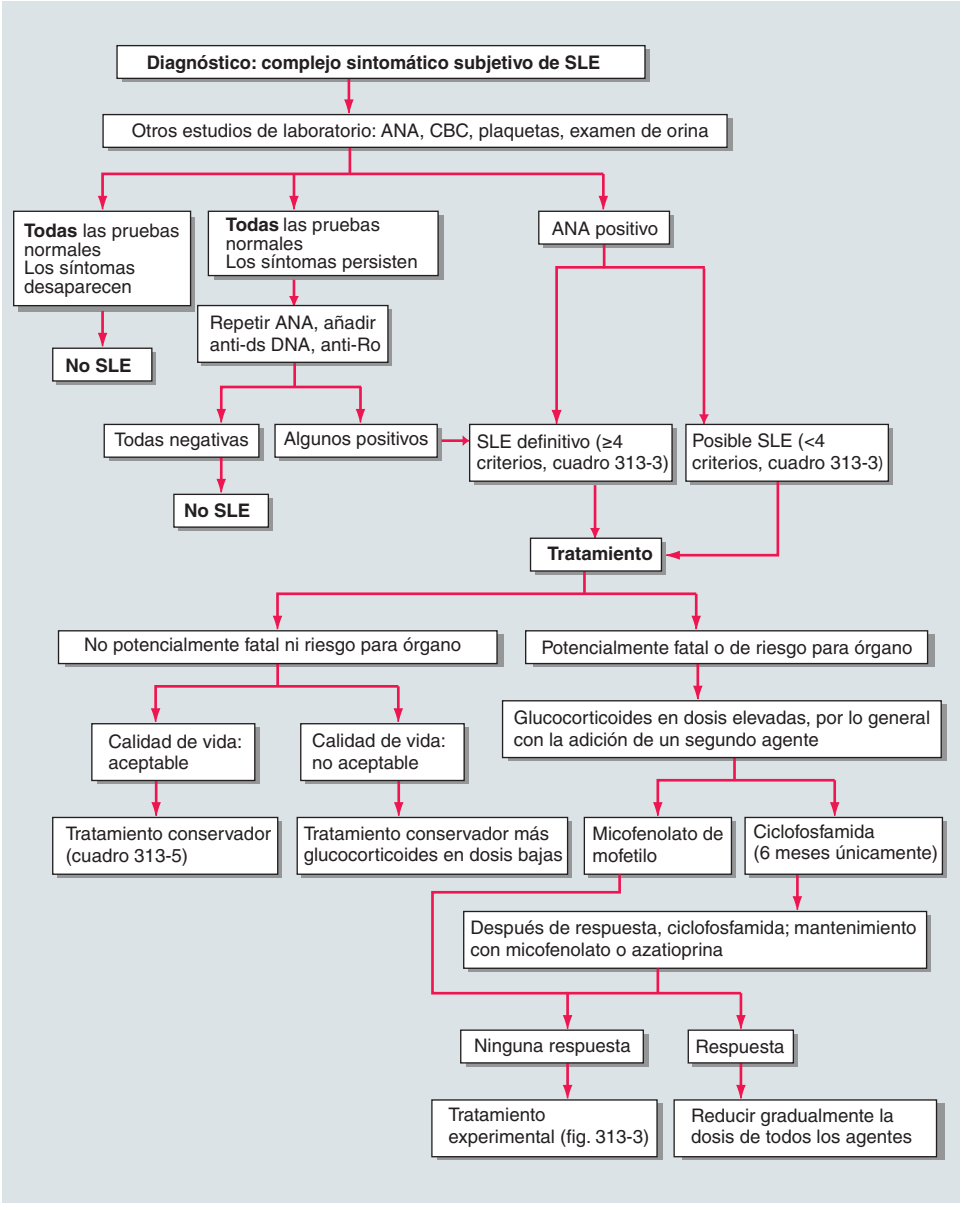

FIGURA 313-2. Algoritmo para el diagnóstico y el tratamiento inicial del SLE. ANA, anticuerpos antinucleares; CBC, biometría hemática completa (*complete blood count*).

o desarrolla nefropatía terminal dentro de los primeros 10 años que siguen al diagnóstico. Estos pacientes requieren tratamiento enérgico del lupus y de las complicaciones renales y terapéuticas. Unos cuantos pacientes con SLE y proteinuria (por lo general nefrótica) presentan cambios glomerulares membranosos sin proliferación en la biopsia renal. Su pronóstico es mejor que el de los individuos con glomerulonefritis proliferativa difusa, pero es menos probable que la proteinuria mejore si recibe el tratamiento inmunosupresor necesario para la nefritis por lupus. La nefritis por lupus tiende a prolongarse, con exacerbaciones que requieren tratamiento, durante varios años. En la mayoría de las personas con nefritis lúpica, la ateroesclerosis acelerada se vuelve importante después de varios años de la evolución de la enfermedad; es necesario prestar atención para controlar la presión arterial, la hiperlipidemia y la hiperglucemia.

Manifestaciones del sistema nervioso central. El lupus eritematoso generalizado conlleva varias manifestaciones del sistema nervioso central (SNC) y periférico; en algunos casos incluso constituye la principal causa de morbilidad y mortalidad. En primer lugar, se debe aclarar si los síntomas son consecuencia del SLE o de otra enfermedad (como una infección en un individuo inmunodeprimido). Si los síntomas son causados por SLE se debe definir si el origen es un proceso difuso o una vasculopatía obstructiva. La manifestación más frecuente del lupus difuso del SNC es la disfunción cognoscitiva, en particular problemas de la memoria y el razonamiento. También son frecuentes las cefalalgias; cuando son muy intensas indican una exacerbación de lupus y cuando son leves son difíciles de distinguir de la migraña y la cefalalgia tensional. El lupus puede suscitar convulsiones de cualquier tipo; su tratamiento casi siempre consta de un anticonvulsivo y un inmunosupresor. Algunas veces la manifestación dominante del SLE es una psicosis; es importante distinguirla de la psicosis por glucocorticoides. Esta última casi siempre aparece durante la primera semana del tratamiento con estos fármacos, utilizando 40 mg, o más, de prednisona o su equivalente, y desaparece varios días después de reducir o suspender los glucocorticoides. La mielopatía no es rara y a menudo es invalidante; el tratamiento inmunosupresor rápido que se inicia con glucocorticoides es la norma asistencial.

Obstrucción vascular. En los pacientes con SLE aumenta la prevalencia de crisis de isquemia transitoria, apoplejía e infarto del miocardio. Estos incidentes vasculares son más abundantes, pero no exclusivos, en los pacientes con lupus y anticuerpos contra fosfolípidos (*antibodies to phospholipids*, aPL). Es probable que los anticuerpos antifosfolípido se asocien a hipercoagulabilidad y complicaciones trombóticas agudas, en tanto que la enfermedad crónica se acompaña de ateroesclerosis acelerada. La isquemia cerebral es causada por obstrucción focal (ya sea inflamatoria o por vasculitis) o por embolias provenientes de una placa en la carótida o de vegetaciones fibrinosas en la endocarditis de Libman-Sacks. En estos pacientes se realizan estudios especiales para medir los aPL (véase más adelante en este capítulo) y para buscar el origen de las embolias con el fin de valorar la necesidad, intensidad y duración del tratamiento con antiinflamatorios o anticoagulantes. En el SLE, los infartos del miocardio suelen ser manifestaciones de una ateroesclerosis acelerada. El riesgo elevado de complicaciones vasculares es de siete a 10 tantos en general, y es mayor en mujeres de <45 años de edad con lupus eritematoso generalizado. Las características relacionadas con un mayor riesgo para ateroesclerosis incluyen edad avanzada, hipertensión, dislipidemia, lipoproteínas de gran densidad proinflamatorias disfuncionales, calificaciones elevadas para la actividad en la enfermedad que se repiten; dosis acumuladas o diarias altas de glucocorticoides y altas concentraciones de homocisteína. Cuando es muy probable que una complicación sea resultado de la coagulación, está indicado el tratamiento anticoagulante a largo plazo. Deben ocurrir dos procesos a la vez (vasculitis más obstrucciones vasculares blandas) en cuyo caso es apropiado dar tratamiento anticoagulante más inmunosupresor. Se está investigando la utilidad del tratamiento con estatina en el lupus eritematoso generalizado.

Manifestaciones pulmonares. La manifestación pulmonar más común de SLE es la pleuritis, con y sin derrame pleural. Esta manifestación, cuando es leve, responde al tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (*nonsteroidal anti-inflammatory drugs*, NSAID); en los casos más graves es necesario administrar un esquema breve a base de glucocorticoides. Otro dato de lupus activo lo constituyen infiltrados pulmonares, que son difíciles de distinguir de una infección en los estudios imagenológicos. Las manifestaciones pulmonares potencialmente fatales incluyen inflamación intersticial que ocasiona fibrosis, síndrome de pulmón retráctil, hemorragia intraalveolar; todas éstas probablemente requieren tratamiento inmunosupresor intensivo en las primeras etapas, así como asistencia médica de apoyo.

Manifestaciones cardiacas. La manifestación cardiaca más frecuente es la pericarditis; casi siempre responde al tratamiento con antiinflamatorios y rara vez origina taponamiento. Los problemas cardiacos más graves son la miocarditis y endocarditis fibrinosa de Libman-Sacks. El trastorno endocárdico origina insuficiencia valvular, casi siempre de la mitral o aórtica, o bien incidentes embólicos. No se ha comprobado que los glucocorticoides u otros inmunosupresores mejoren la miocarditis o endocarditis por lupus, pero normalmente se administra un esquema a base de dosis altas de esteroides, combinado con el

CUADRO 313-4 MANIFESTACIONES DISEMINADAS DEL SLE Y PREVALENCIA DURANTE SU EVOLUCIÓN[a]

Manifestaciones	Prevalencia, %
Diseminadas: fatiga, malestar general, fiebre, anorexia, pérdida de peso	95
Musculoesqueléticas	95
Artralgias y mialgias	95
Poliartritis no erosiva	60
Deformidades de las manos	10
Miopatía y miositis	25/5
Necrosis isquémica de hueso	15
Cutáneas	80
Fotosensibilidad	70
Eritema malar	50
Úlceras orales	40
Alopecia	40
Eritema discoide	20
Eritema por vasculitis	20
Otras (p. ej., urticaria, lupus cutáneo subagudo)	15
Hematológicas	85
Anemia (de enfermedades crónicas)	70
Leucopenia (<4 000/μl)	65
Linfopenia (<1 500/μl)	50
Trombocitopenia (<100 000/μl)	15
Linfadenopatía	15
Esplenomegalia	15
Anemia hemolítica	10
Neurológicas	60
Trastornos cognoscitivos	50
Alteraciones emocionales	40
Cefalalgia	25
Convulsiones	20
Mononeuropatía y polineuropatía	15
Apoplejía, isquemia transitoria	10
Confusión aguda o trastornos del movimiento	2-5
Meningitis aséptica, mielopatía	<1
Cardiopulmonares	60
Pleuritis, pericarditis, derrames	30-50
Miocarditis, endocarditis	10
Neumonitis por lupus	10
Arteriopatía coronaria	10
Fibrosis intersticial	5
Hipertensión pulmonar, ARDS, hemorragia	<5
Síndrome de encogimiento pulmonar	<5
Renales	30-50
Proteinuria >500 mg/24 h, cilindros celulares	30-50
Síndrome nefrótico	25
Nefropatía terminal	5-10
Digestivas	40
Inespecíficas (náusea, dolor leve, diarrea)	30
Enzimas hepáticas anormales	40
Vasculitis	5
Trombosis	15
Venosa	10
Arterial	5
Oculares	15
Síndrome de Sjögren	15
Conjuntivitis, episcleritis	10
Vasculitis	5

[a] Los números indican el porcentaje de pacientes que padecen la manifestación en algún momento durante la evolución de la enfermedad.
Nota: ARDS, síndrome de dificultad respiratoria aguda (*acute respiratory distress syndrome*).

tratamiento correspondiente de la insuficiencia cardiaca, arritmias o episodios embólicos. Según se mencionó con anterioridad, los pacientes con SLE tienen un mayor riesgo de infarto miocárdico, por lo general debido a la ateroesclerosis acelerada, que probablemente se debe a inflamación crónica o a lesión oxidativa crónica, o a ambos factores a la vez, de líquidos y órganos.

Manifestaciones hematológicas. La manifestación hematológica más frecuente del SLE es la anemia, por lo general de tipo normocítico normocrómico, lo que refleja la presencia de una enfermedad crónica. En algunos casos la hemólisis comienza pronto y es muy intensa, por lo que debe administrarse una dosis alta de glucocorticoides, casi siempre con resultado positivo. También es común observar leucopenia, que suele consistir en linfopenia, no en granulocitopenia; rara vez predispone a padecer infecciones y no necesita tratamiento. No obstante, la trombocitopenia puede ser un problema recurrente. Si el recuento plaquetario es mayor de 40 000/μl y no hay hemorragia anormal no es necesario administrar tratamiento alguno. Sin embargo, para los primeros episodios de trombocitopenia o en los casos graves se administran dosis altas de glucocorticoides (p. ej., 1 mg/kg/día de prednisona o su equivalente). La anemia hemolítica o la trombocitopenia prolongada, recurrente o que requiere una dosis excesiva de glucocorticoides debe tratarse por medio de otra estrategia (véase el apartado de tratamiento más adelante en este capítulo).

Manifestaciones gastrointestinales. Náusea, a veces con vómito y diarrea, son manifestaciones de una exacerbación del lupus eritematoso generalizado, lo mismo que el dolor abdominal difuso causado por peritonitis autoinmunitaria o vasculitis intestinal, o ambos problemas a la vez. Los incrementos en las concentraciones séricas de aminotransferasa de aspartato (*aspartate aminotransferase,* AST) y aminotransferasa de alanina (*alanine aminotransferase,* ALT) son comunes cuando el lupus eritematoso generalizado se encuentra activo. Estas manifestaciones mejoran de inmediato al administrar glucocorticoides por vía generalizada. La vasculitis intestinal puede ser muy peligrosa; algunas de sus complicaciones son perforaciones, isquemia, hemorragia y sepsis. Su tratamiento consiste en administrar un esquema inmunosupresor enérgico a base de glucocorticoides en dosis altas; si recurre es necesario buscar otros tipos de terapéutica.

Manifestaciones oculares. El SLE se acompaña frecuentemente de síndrome de Sjögren (cap. 317) y conjuntivitis inespecífica, pero éstos rara vez ponen en peligro la vista. Por el contrario, la vasculitis retiniana y la neuritis óptica son manifestaciones graves: pueden provocar ceguera en un lapso de días a semanas. Se recomienda administrar un tratamiento enérgico a base de inmunosupresores, si bien no existen estudios clínicos comparativos que demuestren su eficacia. Dos complicaciones del tratamiento con glucocorticoides son las cataratas (frecuente) y el glaucoma.

ANÁLISIS DE LABORATORIO

Los estudios de laboratorio ayudan a: 1) establecer o descartar el diagnóstico; 2) vigilar la evolución de la enfermedad, en particular para prever que está ocurriendo una exacerbación o lesión orgánica, y 3) para identificar algún efecto adverso del tratamiento.

Pruebas de autoanticuerpos (cuadros 313-1 y 313-3). Desde el punto de vista del diagnóstico, los autoanticuerpos más importantes por identificar son los anticuerpos antinucleares (ANA), puesto que la prueba resulta positiva en más de 95% de los pacientes, casi siempre al principio de los síntomas. En unos cuantos pacientes los ANA aparecen al año de iniciados los síntomas; es por esta razón que conviene repetir el estudio. También existe el lupus sin ANA, pero es muy raro en los adultos y suele acompañarse de otros autoanticuerpos (anti-Ro o anti-DNA). Los anticuerpos IgG contra el DNA de doble hebra (*double-stranded DNA*, dsDNA) (pero no contra el DNA de una sola hebra) son específicos de SLE. No existe una prueba internacional estandarizada para los ANA; las variaciones entre los diversos laboratorios es muy amplia. La prueba de inmunoabsorbente ligada a enzimas (*enzyme-linked immunosorbent assay*, ELISA) y las reacciones inmunofluorescentes del suero con el dsDNA en el flagelado *Crithidia luciliae* tienen una sensibilidad de aproximadamente 60% para SLE; la identificación de anti-dsDNA intensamente ávido en el análisis de Farr no es tan sensible, pero se correlaciona mejor con el riesgo de nefritis. La concentración de anti-dsDNA varía con el tiempo. En algunos pacientes la elevación de anti-dsDNA presagia una exacerbación, en especial de nefritis o vasculitis. Los anticuerpos contra Sm también son específicos de SLE y ayudan al diagnóstico; sin embargo, no se correlacionan con la actividad de la enfermedad ni con las manifestaciones clínicas. Los anticuerpos contra fosfolípidos (aPL) no son específicos de lupus, pero su presencia constituye uno de los criterios utilizados para su clasificación e identifica a los pacientes con mayor riesgo de padecer obstrucción venosa o arterial, trombocitopenia y abortos. Existen dos pruebas aceptadas que miden diversos anticuerpos (anticardiolipina y anticoagulante de lupus): 1) ELISA para anticardiolipina (estandarizado internacionalmente con buen potencial de reproducción) y 2) un tiempo de protrombina activada sensible basado en fosfolípidos como el de la prueba del veneno diluido de víbora de Russell (*Vipera russelli*). En algunas instituciones también se recomienda medir los anticuerpos contra la glucoproteína 1 β_2, cofactor proteínico sérico que es el destinatario de la mayor parte de los anticuerpos contra la cardiolipina y algunos anticoagulantes del lupus. La concentración alta de IgG anticardiolipina (>50 UI) indica un gran riesgo de padecer un episodio clínico de coagulación. La cantidad de aPL varía con el tiempo; por tanto, está justificado repetir las pruebas cuando aparecen manifestaciones clínicas de síndrome de anticuerpos antifosfolípido (*antiphospholipid antibody syndrome*, APS). Para establecer el diagnóstico de este síndrome, con o sin SLE, es necesario que exista coagulación o abortos repetidos y por lo menos dos pruebas positivas para aPL con diferencia mínima de 12 semanas.

CUADRO 313-5 MEDICAMENTOS PARA EL TRATAMIENTO DEL LUPUS ERITEMATOSO GENERALIZADO

Medicamento	Intervalo de dosificación	Interacciones medicamentosas	Efectos adversos importantes o comunes
NSAID, salicilatos (Ecotrin[a] y ácido acetilsalicílico de St. Joseph[a] aprobado por la FDA para utilizarse en el SLE)	Suelen requerirse dosis hacia los límites superiores del intervalo recomendado	A2R/inhibidores de la ACE, glucocorticoides, fluconazol, metotrexato, tiazidas	NSAID; mayor frecuencia de meningitis aséptica, transaminitis, disfunción renal, vasculitis de piel; toda la clase, sobre todo inhibidores específicos de la COX-2, pueden aumentar el riesgo de infarto miocárdico Salicilatos; ototoxicidad, acúfenos Ambos: complicaciones y síntomas gastrointestinales, reacciones alérgicas, dermatitis, mareos, insuficiencia renal aguda, edema, hipertensión
Glucocorticoides tópicos	De potencia media para la cara; de potencia leve a elevada en otras zonas	Ninguna conocida	Atrofia cutánea, dermatitis por contacto, foliculitis, hipopigmentación, infecciones
Protectores solares tópicos	SPF 15 por lo menos; 30+ de preferencia	Ninguna conocida	Dermatitis por contacto
Hidroxicloroquina[a] (se puede añadir quinacrina o sustituirse)	200-400 mg cada 24 h (100 mg/día)	Ninguna conocida	Lesión retiniana, agranulocitosis, anemia aplásica, ataxia, miocardiopatía, mareos, miopatía, ototoxicidad, neuropatía periférica, pigmentación de la piel, convulsiones, trombocitopenia La quinacrina por lo general produce una coloración amarilla difusa de la piel
DHEA (deshidroepiandrosterona)	200 mg/día	No se han dilucidado	Acné, irregularidades menstruales, concentraciones séricas elevadas de testosterona
Metotrexato B (para dermatitis, artritis)	10-25 mg una vez por semana, PO o SC, con ácido fólico; se disminuye la dosis si la CrCl <60 ml/min	Acitretina, leflunomida, NSAID y salicilatos, penicilinas, probenecid, sulfonamidas, trimetoprim	Anemia, supresión de la médula ósea, leucopenia, trombocitopenia, hepatotoxicidad, nefrotoxicidad, infecciones, neurotoxicidad, fibrosis pulmonar, neumonitis, dermatitis grave, convulsiones
Glucocorticoides, orales[a] (varias marcas específicas están aprobadas por la FDA para utilizarse en el SLE)	Prednisona, prednisolona: 0.5-1 mg/kg por día en el SLE grave 0.07-0.3 mg/kg por día o cada tercer día en enfermedad más leve	A2R/antagonistas de ACE, antiarrítmicos clase III, β_2, ciclosporina, NSAID y salicilatos, fenotiazinas, difenilhidantoína, quinolonas, rifampicina, risperidona, tiazidas, sulfonilureas, warfarina	Infección, infección por VZV, hipertensión, hiperglucemia, hipopotasiemia, acné, reacciones alérgicas, ansiedad, necrosis aséptica de hueso, cambios cushingoides, insuficiencia cardiaca congestiva, piel frágil, insomnio, irregularidades menstruales, fluctuaciones del talante, osteoporosis, psicosis
Metilprednisolona, succinato sódico, IV[a] (aprobada para la nefritis lúpica)	Para la enfermedad grave, 1 g IV cada 24 h durante 3 días	Igual que para glucocorticoides orales	Igual que para los glucocorticoides orales (si se utiliza en forma repetida); anafilaxia
Ciclofosfamida[b] IV Oral	7-25 mg/kg cada mes x 6; considérese administración de mesna con la dosis 1.5-3 mg/kg por día Se disminuye la dosis ante una CrCl de <25 ml/min	Alopurinol, supresores de la médula ósea, factores estimulantes de colonia, doxorrubicina, rituximab, succinilcolina, zidovudina	Infección, infección por VZV, supresión de la médula ósea, leucopenia, anemia, trombocitopenia, cistitis hemorrágica (menos con administración IV), carcinoma de la vejiga, alopecia, náusea, diarrea, malestar, cáncer, insuficiencia ovárica y testicular
Micofenolato de mofetilo[b]	2-3 g/día PO; se disminuye la dosis si CrCl <25 ml/min	Aciclovir, antiácidos, azatioprina, resinas fijadoras de ácido biliar, ganciclovir, hierro, sales, probenecid, anticonceptivos orales	Infecciones, leucopenia, anemia, trombocitopenia, linfoma, trastornos linfoproliferativos, cáncer, alopecia, tos, diarrea, fiebre, síntomas gastrointestinales, cefalea, hipertensión, hipercolesterolemia, hipopotasiemia, insomnio, edema periférico, transaminitis, temblor, exantema
Azatioprina[b]	2-3 mg/kg por día PO; se disminuye la frecuencia de la dosis si la CrCl <50 ml/min	Inhibidores de ACE, alopurinol, supresores de médula ósea, interferones, micofenolato de mofetilo, rituximab, warfarina, zidovudina	Infecciones, infección por VZV, supresión de la médula ósea, leucopenia, anemia, trombocitopenia, pancreatitis, hepatotoxicidad, cáncer, alopecia, fiebre, enfermedad seudogripal, síntomas gastrointestinales

[a] Indica que el medicamento está aprobado para utilizarse en el SLE por la *Food and Drug Administration* (FDA) de Estados Unidos.
[b] Indica que el medicamento se ha utilizado con glucocorticoides en los estudios que muestran eficacia.

Nota: A2R, receptor a la angiotensina 2 (*angiotensin 2 receptor*); ACE, enzima convertidora de angiotensina (*angiotensin converting enzyme*); CrCl, depuración de creatinina (*creatinine clearance*); COX-2, ciclooxigenasa 2; NSAID, fármacos antiinflamatorios no esteroideos; SPF, factor de protección solar (*sun protection factor*); VZV, virus de varicela zoster (*varicella-zoster virus*); IV, vía intravenosa; PO, vía oral.

Una prueba de autoanticuerpo adicional con valor pronóstico cuando es positiva (no se utiliza para el diagnóstico) detecta anti-Ro, lo cual indica un mayor riesgo de lupus neonatal, síndrome de Sjögren y SCLE. Las mujeres en edad de procrear y con SLE deberán de someterse a detección sistemática de aPL y anti-Ro.

Pruebas tradicionales para el diagnóstico. En la biometría hemática completa, recuento plaquetario y examen general de orina se identifican anormalidades que contribuyen a establecer el diagnóstico y ayudan a tomar decisiones terapéuticas.

Pruebas para vigilar la evolución. Es conveniente vigilar ciertos signos que indican el estado del daño orgánico conocido durante las exacerbaciones del SLE. Destacan entre ellas la concentración de hemoglobina, el recuento plaquetario, el examen general de orina y la concentración sérica de creatinina o albúmina. También es muy atractivo conocer otros indicadores de la actividad de la enfermedad. Algunos de éstos son la concentración de anticuerpos anti-DNA, varios componentes del complemento (el más utilizado es C3), productos activados del complemento (incluidos los que unen al receptor C4d sobre los eritrocitos), genes inducibles de interferón (IFN), interleucina-2 (IL-2) soluble y adiponectina urinaria o proteína 1 quimiotáctica de monocitos en orina. Ninguno coincide de manera uniforme como un indicador confiable de la exacerbación o de la respuesta a las intervenciones terapéuticas. El médico habrá de determinar en cada paciente si ciertos cambios en las pruebas de laboratorio predicen una exacerbación. Si tal es el caso, está demostrado que modificar el tratamiento en respuesta a estos cambios previene las exacerbaciones. Además, dada la mayor prevalencia de ateroesclerosis en el lupus eritematoso generalizado, es recomendable seguir las recomendaciones del *National Cholesterol Education Program* para las pruebas y el tratamiento, lo que incluye la calificación del lupus eritematoso generalizado como un factor de riesgo independiente, de un modo similar a la diabetes mellitus.

Rx LUPUS ERITEMATOSO GENERALIZADO

No existe curación para el SLE y las remisiones sostenidas completas son muy raras. Por tanto, el médico debe concentrarse en reducir las exacerbaciones agudas, para

más tarde diseñar estrategias de mantenimiento destinadas a suprimir los síntomas lo más posible y evitar el daño orgánico. Casi todos los pacientes se resignan a padecer algunos efectos secundarios de los medicamentos. La elección terapéutica depende de: 1) si las manifestaciones de la enfermedad ponen en peligro la vida o pueden causar daño orgánico, lo que justifica un tratamiento enérgico; 2) si las manifestaciones son potencialmente reversibles, y 3) el mejor método para prevenir las complicaciones del SLE y su tratamiento. En el cuadro 313-5 se describen los diversos tratamientos, dosis y efectos adversos.

TERAPIA CONSERVADORA PARA EL TRATAMIENTO DEL SLE QUE NO ES POTENCIALMENTE LETAL. En los pacientes con fatiga, dolor y autoanticuerpos de SLE pero sin daño orgánico importante, el objetivo terapéutico principal será suprimir los síntomas. Los medicamentos más utilizados son los analgésicos y antipalúdicos. Los NSAID son analgésicos/antiinflamatorios de utilidad, sobre todo en caso de artritis/artralgias. Sin embargo, dos aspectos principales en la actualidad indican precaución con el empleo de los NSAID. En primer lugar, los pacientes con lupus eritematoso generalizado en comparación con la población general tienen mayor riesgo de sufrir meningitis aséptica provocada por los NSAID, elevación de las transaminasas séricas, hipertensión y disfunción renal. En segundo lugar, todos los NSAID, en particular los que inhiben específicamente la ciclooxigenasa-2, incrementan el riesgo de infarto miocárdico. La administración de paracetamol para controlar el dolor es una medida satisfactoria, pero los NSAID son más eficaces en algunos pacientes, y no se han documentado los riesgos relativos de los NSAID en comparación con el tratamiento a base de glucocorticoides en dosis bajas. Los antipalúdicos (hidroxicloroquina, cloroquina y quinacrina) a menudo reducen la dermatitis, la artritis y la fatiga. Un ensayo aleatorizado, prospectivo y comparado con placebo, demostró que la hidroxicloroquina reduce el número de exacerbaciones de la enfermedad; también disminuye con el tiempo la acumulación de lesión de los tejidos. Dada la potencial toxicidad renal, los pacientes que reciben antipalúdicos habrán de someterse a exámenes oftalmológicos por lo menos cada año. Un ensayo prospectivo comparado con placebo sugiere que la administración de dehidroepiandrosterona disminuye la actividad en la enfermedad. Si la calidad de vida es inadecuada pese a estas medidas conservadoras, será necesario el tratamiento con dosis bajas de glucocorticoides de acción general.

SLE POTENCIALMENTE LETAL: VARIEDADES PROLIFERATIVAS DE NEFRITIS POR LUPUS. La base del tratamiento de cualquier manifestación del SLE potencialmente letal o que puede dañar un órgano, es la administración generalizada de glucocorticoides (de 0.5 a 2 mg/kg/día por vía oral o 1 000 mg de succinato sódico de metilprednisolona por vía intravenosa diariamente durante tres días seguido de 0.5 a 1 mg/kg/día de prednisona o su equivalente). La evidencia de que los glucocorticoides salvan la vida de estos pacientes deriva de una serie de estudios retrospectivos que se realizaron antes de la era de la diálisis; la supervivencia es bastante más prolongada en los individuos con glomerulonefritis proliferativa difusa que reciben dosis altas de glucocorticoides (de 40 a 60 mg de prednisona diariamente durante cuatro a seis meses) que en los que reciben dosis menores. En la actualidad, las dosis altas se utilizan durante un periodo breve; los estudios clínicos más recientes sobre las acciones realizadas ante un SLE agresivo utilizan estas dosis durante cuatro a seis semanas. Más tarde, se reducen de manera gradual pero con la mayor rapidez que permita la situación clínica, hasta obtener una dosis de mantenimiento de 5 a 10 mg/día de prednisona o su equivalente o entre 10 y 20 mg cada tercer día. La mayoría de los pacientes con un episodio de lupus agresivo necesita varios años de terapéutica de mantenimiento con dosis reducidas de glucocorticoides, que pueden aumentarse para prevenir o tratar las exacerbaciones. No obstante, se recomienda reducir gradualmente los glucocorticoides, puesto que casi siempre provocan efectos adversos graves (cuadro 313-5). Los estudios prospectivos con testigos sobre la nefritis activa por lupus demuestran que la administración de una dosis alta de glucocorticoides (1 000 mg/día de metilprednisolona durante tres días) por vía intravenosa comparada con la vía oral acorta varias semanas el tiempo que transcurre hasta lograr la mejoría máxima, pero al final la función renal no mejora. El método tradicional es comenzar el tratamiento del SLE potencialmente letal con bolos de glucocorticoides intravenosos en dosis altas, basados en los estudios sobre nefritis por lupus. Este sistema debe tener en cuenta una variedad de factores, como la presencia de otras enfermedades que se agravan con los glucocorticoides (infección, hiperglucemia, hipertensión, osteoporosis, etc.).

Los agentes citotóxicos/inmunosupresores que se añaden a los glucocorticoides son recomendables para tratar el lupus eritematoso generalizado importante. Casi todos los ensayos comparativos prospectivos en el lupus eritematoso generalizado que implican agentes citotóxicos se han realizado en pacientes con nefritis lúpica, y siempre en combinación con glucocorticoides. Por tanto, las siguientes recomendaciones son aplicables al tratamiento de la nefritis; se cuenta con escasa información respecto a la eficacia del micofenolato de mofetilo en otras formas de lupus eritematoso generalizado. La ciclofosfamida (un alquilante) o el micofenolato de mofetilo (un inhibidor relativamente específico del linfocito que tiene acción sobre la monofosfatasa de inosina y por tanto en la síntesis de purina) es una opción aceptable para la inducción de la mejoría en pacientes graves. La azatioprina (un análogo de purina y antimetabolito específico de ciclo) es eficaz pero más lenta para influir en la respuesta. En los pacientes cuyas biopsias renales muestran enfermedad de ISN grado III o IV, el tratamiento en las primeras fases con combinaciones de glucocorticoides y ciclofosfamidas reduce el avance a la ESRD y mejora la sobrevida. Los estudios a corto plazo con glucocorticoides más micofenolato de mofetilo muestran que este esquema es más seguro y no inferior a la ciclofosfamida para inducir a la mejoría, y que el micofenolato (o la azatioprina) es más seguro que la ciclofosfamida para mantener la mejoría después de una fase de inducción de seis meses. Si se utiliza ciclofosfamida, la dosis recomendada es de 500 a 750 mg/m^2 por vía intravenosa, cada mes durante tres a seis meses, luego la suspensión con introducción de micofenolato o azatioprina. La frecuencia de insuficiencia ovárica, un efecto común del tratamiento con ciclofosfamida, puede reducirse mediante el tratamiento con un agonista de hormona liberadora de gonadotropina antes de cada dosis de ciclofosfamida. Los estudios europeos han sugerido que la ciclofosfamida en dosis totales de 500 mg cada dos semanas hasta seis dosis tiene la misma eficacia que las dosis más altas y duraciones más prolongadas antes recomendadas, durante un periodo de cinco a siete años. La mayoría de los pacientes eran caucásicos; no está claro si los datos son aplicables a todos los grupos de enfermos estadounidenses. Las respuestas a la ciclofosfamida y al micofenolato comienzan tres a 16 semanas después de iniciar el tratamiento, en tanto que las respuestas a glucocorticoide comienzan en las primeras 24 h. Los pacientes con elevadas concentraciones séricas de creatinina [p. ej., ≥265 μmol/L (≥3.0 mg/100 ml)] durante muchos meses de duración y con calificaciones de cronicidad elevadas en la biopsia renal posiblemente no responderán. En lo referente a la eficacia del micofenolato en comparación con la ciclofosfamida, gran parte de los estudios del primero son breves (menos de cinco años). Estos datos son de utilidad pero no describen en forma adecuada la utilidad global de ese enfoque, ya que la ciclofosfamida en comparación con los glucocorticoides solos reduce la ESRD, un cambio que puede detectarse en cohortes de estudio de aproximadamente cinco años después de iniciado el tratamiento. Es controvertible la duración recomendada del tratamiento con ciclofosfamida. Se dispone de datos que apoyan el tratamiento 1) una vez por mes por vía intravenosa durante seis meses seguido de dos años más de dosis trimestrales, 2) durante 12 semanas seguido de azatioprina y 3) durante seis meses seguido de azatioprina o micofenolato. En general, la ciclofosfamida puede suspenderse cuando resulta claro que un paciente está mejorando; la posibilidad de exacerbación de la enfermedad se reduce si se continúa el tratamiento con uno de los agentes citotóxicos/inmunosupresores antes mencionados. La respuesta de la nefritis lúpica a la ciclofosfamida y los glucocorticoides es mejor en grupos de pacientes caucásicos que en afroestadounidenses. El micofenolato es una mejor opción para estos últimos, pero se requieren los resultados de estudios a largo plazo antes que se pueda validar esta recomendación. Los efectos adversos que más probablemente influyen en la opción del paciente en contra del empleo de ciclofosfamida son una tasa elevada de insuficiencia ovárica o testicular irreversible con dosis acumuladas crecientes, náusea y malestar que a menudo acompañan a cada dosis intravenosa, alopecia e infecciones frecuentes.

Puesto que el tratamiento con glucocorticoide más ciclofosfamidas tienen muchos efectos adversos y a menudo son desagradables para los pacientes, se han investigado diferentes tratamientos que sean menos tóxicos; esto llevó al estudio reciente y al empleo del micofenolato. La azatioprina (un antagonista de purina) añadida a glucocorticoides probablemente reduce el número de exacerbaciones de lupus eritematoso generalizado y la necesidad de glucocorticoide de mantenimiento; también ayuda a mantener la mejoría obtenida con tratamientos de acción más rápida (glucocorticoides más micofenolato o ciclofosfamida). Los pacientes que tienen deficiencia homocigota de la enzima TMPT, que es necesaria para metabolizar el producto 6-mercaptopurina de la azatioprina, no recibirán azatioprina en virtud de que corren un mayor riesgo de supresión de la médula ósea. La azatioprina oral diaria tiene menos efectos adversos que la ciclofosfamida. Ocurre una mejoría satisfactoria en cerca de 80% de los pacientes con nefritis lúpica que reciben ciclofosfamida o micofenolato a uno a dos años de seguimiento. Sin embargo, por lo menos 50% de estos individuos tienen exacerbaciones de nefritis en los siguientes cinco años, y es necesario repetir el tratamiento. El clorambucilo es un agente alquilante que puede sustituir a la ciclofosfamida; este agente conlleva un mayor riesgo de supresión irreversible de la médula ósea. El metotrexato (un antagonista de ácido folínico) es de utilidad en el tratamiento de la artritis y la dermatitis pero probablemente no en la enfermedad potencialmente letal. En pacientes con lupus eritematoso generalizado se está estudiando la utilidad de la leflunomida, un antagonista de pirimidina con acción relativamente específica sobre el linfocito, autorizado para utilizarse en la artritis reumatoide. No se ha estudiado en ensayos comparativos prospectivos en pacientes con lupus eritematoso generalizado la ciclosporina, que inhibe la producción de IL-2 e inhibe las funciones del linfocito T, pero no obstante, algunos clínicos la utilizan. Puesto que tiene nefrotoxicidad potencial, pero ningún efecto tóxico sobre la médula ósea, el autor la utiliza (en dosis de 3 a 5 mg/kg por día PO) en pacientes con citopenia por SLE resistentes a corticoesteroides o resistentes a corticoesteroides que han presentado supresión de la médula ósea tras la administración de los agentes citotóxicos estándar.

Es importante hacer notar que se dispone de escasos estudios aleatorizados, comparativos y prospectivos sobre cualquier agente en el lupus eritematoso generalizado potencialmente letal que no incluyan nefritis. Por consiguiente, el empleo de glucocorticoides más ciclofosfamida o micofenolato en otros trastornos en potencia fatales se basa en los estudios realizados en pacientes con nefritis.

SITUACIONES ESPECIALES EN EL SLE QUE REQUIEREN OTRAS TERAPÉUTICAS. Embarazo y lupus. El índice de fertilidad en los varones y mujeres con SLE es probablemente normal. Sin embargo, el índice de abortos es mayor (del doble o triple) en las mujeres con SLE. Asimismo, la muerte fetal es mayor en las madres con una gran actividad del lupus, anticuerpos antifosfolípidos o nefritis. La actividad de la enfermedad se puede suprimir con glucocorticoides por vía diseminada. Existe una enzima placentaria llamada 11-β-deshidrogenasa 2 que desactiva a los glucocorticoides; es más eficaz para desactivar a la prednisona y prednisolona que los glucocorticoides fluorados dexametasona y betametasona. Por consiguiente, el lupus materno debe tratarse con prednisona o prednisolona utilizando la menor dosis eficaz durante el periodo más breve posible. Algunos de los efectos adversos de los glucocorticoides (principalmente betametasona) en el feto son bajo peso al nacer, anormalidades en el desarrollo del sistema nervioso central (SNC) y predisposición a síndrome metabólico de adulto. En algunos estudios comparativos prospectivos se ha encontrado que, en las pacientes con SLE, aPL (por lo menos en dos ocasiones) y abortos previos, el tratamiento con heparina (clásica o de bajo peso molecular) y una dosis reducida de ácido acetilsalicílico aumenta considerablemente la proporción de recién nacidos vivos. Un problema adicional en el feto es la presencia de anticuerpos contra Ro, en ocasiones acompañados de lupus neonatal (eritema y bloqueo cardiaco congénito). Este último es potencialmente letal, de manera que la presencia de anti-Ro obliga a vigilar la frecuencia cardiaca fetal y a intervenir de inmediato en caso de sufrimiento. Las mujeres con SLE casi siempre toleran bien el embarazo sin exacerbaciones. No obstante, un número pequeño desarrolla exacerbaciones enérgicas que requieren glucocorticoides abundantes o de un parto de pretérmino. El desenlace materno es más desfavorable en las mujeres con nefritis activa o lesión orgánica irreversible de los riñones, cerebro o corazón.

Lupus y síndrome de anticuerpo antifosfolípido. Los pacientes con lupus eritematoso generalizado que tienen coagulación sanguínea venosa o arterial, o abortos espontáneos repetidos, o ambos casos a la vez, y que presentan por lo menos dos pruebas positivas para aPL, tienen síndrome de anticuerpo antifosfolípido (APS) y habrán de tratarse mediante tratamiento anticoagulante a largo plazo. Es recomendable un índice internacional normalizado (*International Normalized Ratio*, INR) elegido como objetivo de 2.0 a 2.5 en pacientes con un episodio de coagulación venosa; se recomienda un INR de 3.0 a 3.5 en pacientes con coágulos recidivantes o coagulación arterial, sobre todo a nivel del sistema nervioso central. Las recomendaciones están basadas en estudios retrospectivos y prospectivos de los episodios de coagulación después del tratamiento y efectos adversos por el tratamiento anticoagulante.

Crisis trombótica microvascular (púrpura trombocitopénica trombótica, síndrome urémico hemolítico). Este síndrome caracterizado por hemólisis, trombocitopenia y trombosis microvascular en los riñones, cerebro y otros tejidos, tiene un índice alto de mortalidad y es más frecuente en personas jóvenes con nefritis por lupus. Los análisis de laboratorio de mayor utilidad son la identificación de esquistocitos en los frotis de sangre periférica y la concentración sérica alta de deshidrogenasa láctica. El intercambio de plasma o la plasmaféresis salvan la vida de estos pacientes; no existen pruebas sobre la eficacia de los glucocorticoides ni de los citotóxicos.

Dermatitis por lupus. Los pacientes con cualquier variedad de dermatitis por lupus deben reducir al mínimo su exposición a la luz ultravioleta, vistiendo ropa adecuada y bloqueadores solares con un factor protector mínimo de 15. Los glucocorticoides y antipalúdicos (como hidroxicloroquina) tópicos son bastante eficaces para reducir las lesiones en la mayoría de los pacientes y son relativamente inocuos. El tratamiento general con ácido retinoico es una medida de utilidad en pacientes con mejoría inadecuada tras glucocorticoides tópicos y antipalúdicos; los efectos adversos pueden ser graves (en particular las anormalidades fetales) y hay requerimientos de notificación estrictos para su empleo en Estados Unidos. Las dermatitis extensas, pruriginosas, ampollosas o ulcerativas casi siempre mejoran de inmediato al aplicar glucocorticoides por vía diseminada; no obstante, al reducir la dosis las lesiones a menudo se exacerban, obligando a administrar otro medicamento como hidroxicloroquina, retinoides o algún citotóxico como metotrexato o azatioprina. Se han publicado algunos casos de dermatitis por lupus resistente al tratamiento que mejora con tacrolimús tópico (debe tenerse precaución debido al posible aumento del riesgo de sufrir neoplasias) o dapsona o talidomida por vía generalizada (el gran peligro que representa la talidomida para el feto obliga a pedir autorización y supervisión del fabricante).

TRATAMIENTO PREVENTIVO. Para prevenir las complicaciones del SLE se deben aplicar las vacunas correspondientes (se ha estudiado la administración de vacuna neumocócica y contra gripe en los pacientes con SLE; las exacerbaciones son similares a las de los individuos que reciben placebo) y suprimir las infecciones urinarias recurrentes. Además, se deben iniciar las estrategias destinadas a prevenir la osteoporosis en la mayoría de los pacientes que necesitan glucocorticoides por tiempo prolongado o que tienen factores predisponentes. También es importante controlar la hipertensión y prevenir la ateroesclerosis, vigilar y corregir las dislipidemias, tratar la hiperglucemia y reducir la obesidad.

TRATAMIENTOS EXPERIMENTALES. La **figura 313-3** muestra los objetivos de varios agentes biológicos nuevos, y del micofenolato, todos los cuales en la actualidad se encuentran en ensayos clínicos. La mayor parte de las estrategias de tratamiento están orientadas a los linfocitos T o B, en particular los que experimentan activación, más que a todos los grupos celulares. Algunos tratamientos, según se indica en los dibujos amarillos, están autorizados por la *Food and Drug Administration* (FDA) de Estados Unidos para utilizarse en enfermedades diferentes al lupus eritematoso generalizado. En diversos estudios se ha empleado inmunosupresión enérgica con ciclofosfamida en dosis elevadas más esquemas de tratamiento antilinfocito T, con trasplante de citoblastos hemopoyéticos autólogos como último recurso para el tratamiento del lupus eritematoso generalizado grave y resistente. Un informe reciente demostró una tasa de mortalidad estimada a más de cinco años de 15% y una remisión prolongada en 50%. Es de esperar que en la próxima edición de esta obra se recomienden métodos más eficaces y menos tóxicos para el tratamiento del lupus eritematoso generalizado con base en algunas de tales estrategias

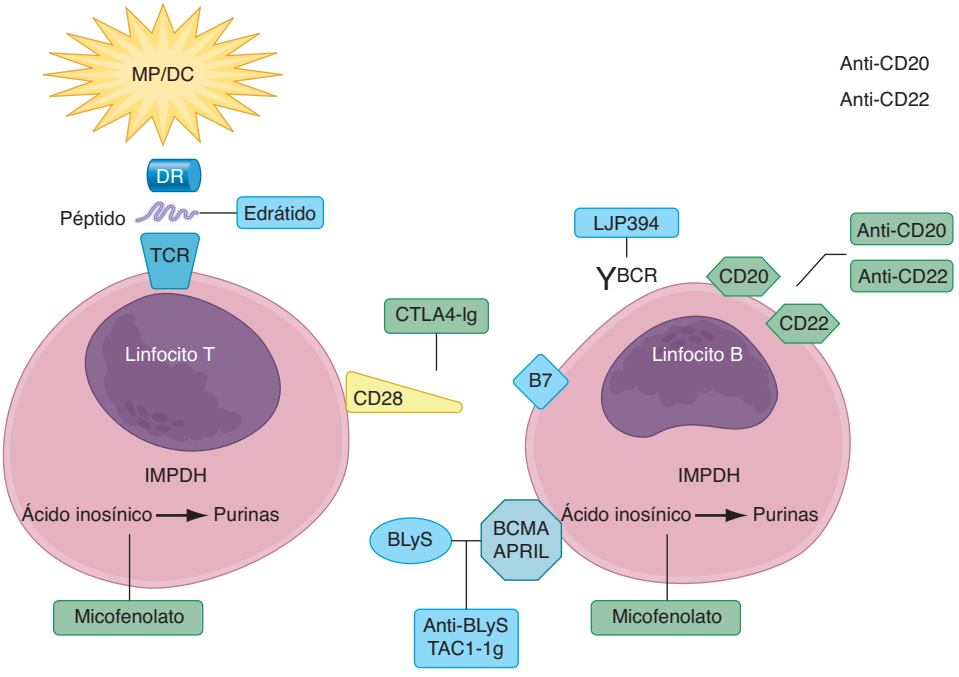

FIGURA 313-3. Tratamientos experimentales del SLE en ensayos clínicos realizados en 2006. Los *recuadros verdes* engloban intervenciones que están autorizadas por la FDA de Estados Unidos para utilizarse en enfermedades diferentes al lupus eritematoso generalizado. Los *recuadros azules* engloban productos experimentales no autorizados para utilizarse en alguna enfermedad. APRIL, un ligando que induce a la proliferación; BCMA, antígeno de maduración de linfocito B (*B cell maturation antigen*); BCR, receptor de linfocito B (*B cell receptor*); BLyS, estimulador de linfocito B (*B lymphocyte stimulator*); CTLA4, antígeno linfocítico citotóxico 4 de linfocito T (*cytotoxic T cell lymphocyte antigen 4*); DR, molécula de antígeno leucocítico humano; IMPDH, deshidrogenasa de monofosfato de inosina (*inosine monophosphate dehydrogenase*); MP (*macrophage*)/DC (*dentritic cell*), macrófago/célula dendrítica; TCR, receptor del linfocito T (*T cell receptor*).

DESENLACES CLÍNICOS, PRONÓSTICO Y SOBREVIDA

La sobrevida en pacientes con lupus eritematoso generalizado en Estados Unidos, Canadá, Europa y China es de aproximadamente 95% a cinco años, 90% a 10 años y 78% a 20 años. En Estados Unidos, los afroestadounidenses y los hispanoestadounidenses con herencia mestiza tienen un peor pronóstico que los caucásicos, en tanto que los africanos que viven en África y los hispanoestadounidenses de origen puertorriqueño no lo tienen. Se desconoce la importancia relativa de las mezclas de genes y las diferencias ambientales que contribuyen a las diferencias étnicas. En sociedades donde la atención médica moderna (y trasplante de órganos) está disponible sólo para quienes pueden pagar, los tratamientos con glucocorticoide por lo general representan el único tratamiento del lupus grave; el pronóstico es peor que en los países desarrollados. Un pronóstico desfavorable (alrededor de 50% de mortalidad en 10 años) en la mayoría de las series se asocia (al momento del diagnóstico) a elevadas concentraciones de creatinina en suero [>124 µmol/L (>1.4 mg/100 ml)], hipertensión, síndrome nefrótico (excreción de proteína en orina de 24 h de >2.6 g), anemia [hemoglobina <124 g/L (<12.4 g/100 ml)], hipoalbuminemia, hipocomplementemia, aPL, género sexual masculino y etnicidad (afroamericanos, hispanoamericanos y de ascendencia mestiza). Los datos relacionados con los desenlaces clínicos en los pacientes con lupus eritematoso generalizado sometidos a trasplante renal muestran resultados combinados. Algunas series refieren un incremento de dos tantos en el rechazo de injerto en comparación a los pacientes con otras causas de nefropatía en etapa terminal (ESRD), en tanto que otros no muestran diferencias. La sobrevida global de los enfermos es equiparable (85% a los dos años). La nefritis lúpica se presenta en casi 10% de los riñones trasplantados. La invalidez en pacientes con lupus eritematoso generalizado es común y se debe principalmente a fatiga crónica, artritis y dolor, lo mismo que a nefropatía. Hasta 25% de pacientes pueden experimentar remisiones, a veces por pocos años, aunque raras veces permanentes. Las causas principales de muerte en el primer decenio de la enfermedad son actividad de enfermedad generalizada, insuficiencia renal e infecciones; después, accidentes tromboembólicos que se tornan en causas de mortalidad de frecuencia creciente.

LUPUS MEDICAMENTOSO

Se trata de un síndrome de ANA positivo que se acompañan de fiebre, malestar general, artritis o artralgias o mialgias intensas, serositis, eritema o cualquier combinación de éstas. Este síndrome comienza durante el tratamiento con ciertos medicamentos y sustancias biológicas; predomina en individuos de raza blanca, es menos común en mujeres que el SLE, rara vez daña los riñones o el encéfalo, poquísimas veces conlleva anti-dsDNA, a menudo se asocia con anticuerpos contra las histonas y suele resolverse en un lapso de algunas semanas después de suspender el medicamento causal. La lista de fármacos que pueden causar este síndrome es extensa. Algunos de los más comunes son los antiarrítmicos procainamida, disopiramida y propafenona; los antihipertensivos hidralazina, varios inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los bloqueadores adrenérgicos beta; el antitiroideo propiltiouracilo; los antipsicóticos clorpromazina y litio; los anticonvulsivos carbamazepina y fenilhidantoína; los antimicrobianos isoniazida, minociclina y macrodantina; el antirreumático sulfasalazina; el diurético hidroclorotiazida; los antihiperlipidémicos lovastatina y simvastatina; y los interferones biológicos e inhibidores del factor de necrosis tumoral. Por lo general los ANA preceden a los síntomas, pero muchos de los fármacos antes mencionados inducen la formación de ANA en pacientes que jamás manifiestan síntomas de lupus medicamentoso. Conviene realizar un análisis de ANA a la primera indicación o síntoma sugestivo y utilizar los resultados de la prueba para decidir si se debe suspender el medicamento sospechoso.

LECTURAS ADICIONALES

Dooley MA, Ginzler EM: Newer therapeutic approaches for SLE: Immunosuppressive agents. Rheum Dis Clin North Am 32:91, 2006

Kasitanon N et al: Predictors of survival in systemic lupus erythematosus. Medicine (Baltimore) 85:147, 2006

Krishnan S et al: Autoimmunity in systemic lupus erythematosus: Integrating genes and biology. Semin Immunol 18:230, 2006

Wallace DJ, Hahn BH (eds): *Dubois' Lupus Erythematosus*, 7th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2006

314 Artritis reumatoide

Peter E. Lipsky

La artritis reumatoide (*rheumatoid arthritis*, RA) es una enfermedad crónica y multiorgánica de causa desconocida. Aunque existe una amplia gama de manifestaciones diseminadas en esta enfermedad, la alteración característica de la RA es una sinovitis inflamatoria persistente que por lo común afecta a las articulaciones periféricas con una distribución simétrica. El signo esencial de la enfermedad es la capacidad de la inflamación sinovial para producir una destrucción del cartílago con erosiones óseas y deformidades articulares en fases posteriores. A pesar de su potencial destructor, la evolución de la RA puede ser muy variable. Algunos pacientes pueden presentar únicamente un proceso oligoarticular de breve duración y con lesiones articulares mínimas, mientras que otros padecen una poliartritis progresiva e imparable que evoluciona hacia la aparición de deformidades articulares importantes.

EPIDEMIOLOGÍA Y GENÉTICA

La prevalencia de la RA es cercana a 0.8% de la población (intervalo, 0.3 a 2.1%); las mujeres se afectan con una frecuencia casi tres veces más alta que los varones. La prevalencia aumenta con la edad y las diferencias entre los sexos disminuyen en el grupo de población de edad avanzada. La RA se observa en todo el mundo y afecta a todas las razas. Sin embargo, la incidencia y la gravedad son aparentemente menores en regiones rurales de África subsahariana y en las personas de raza negra del Caribe. Su inicio es más frecuente durante el cuarto y quinto decenios de la vida, de forma que 80% de todos los pacientes contrae la enfermedad entre los 35 y los 50 años de edad. La incidencia de RA en las mujeres de 60 a 64 años de edad es más de seis veces mayor que en las de 18 a 29 años. Datos recientes indican que la incidencia de RA podría estar descendiendo. Asimismo, al parecer está disminuyendo la gravedad de la enfermedad, si bien no se ha determinado si esto refleja intervenciones terapéuticas más intensivas.

Los estudios familiares indican una predisposición genética. Por ejemplo, la RA grave se observa con una frecuencia aproximadamente cuatro veces mayor de la esperada en los familiares en primer grado de los pacientes con RA relacionada con la presencia del autoanticuerpo, el factor reumatoide; aproximadamente 10% de los pacientes con RA tiene un familiar de primer grado que sufre la enfermedad. Además, los gemelos monocigotos muestran una concordancia cuatro veces mayor para la RA que los dicigotos, cuyo riesgo de RA es similar al de los hermanos no gemelos. Sin embargo, sólo 15 a 20% de los gemelos monocigotos son concordantes para la RA, lo que implica que debe haber otros factores (aparte de los genéticos) etiopatógenos importantes. A pesar de lo anterior, se considera que los factores genéticos explican aproximadamente 60% de la susceptibilidad a la enfermedad. Es destacable el alto riesgo de concordancia para la RA que se observa en los gemelos que presentan los dos alelos del antígeno leucocítico humano (*human leukocyte antigen*, HLA)-DRB1 vinculados a la propia RA. Los principales factores de riesgo genético conocidos para la RA son el alelo HLA-DR4 (DRβ1*0401) y los alelos relacionados del complejo principal de histocompatibilidad de clase II. En los estudios iniciales se demostró que hasta 70% de los pacientes con RA clásica o definida expresan HLA-DR4 en comparación con sólo 28% de los individuos control. Esta relación es muy importante en los individuos que presentan artritis reumatoide relacionada con anticuerpos a polipéptidos citrulinados cíclicos (*cyclic citrullinated polypeptides*, CCP). Se ha observado una relación con HLA-DR4 en muchos grupos de población, pero no en todos. No obstante, en algunas poblaciones, que incluyen judíos israelitas, indios asiáticos e indios Yakima de Norteamérica, se observa una relación entre la aparición de artritis reumatoide y HLA-DR4. En estos individuos, hay una asociación entre artritis reumatoide y el HLA-DR1 (DRβ1*0101) estrechamente relacionado. Se ha utilizado el término *epítopo compartido* para designar los alelos HLA-β1 que parecen conferir un mayor riesgo para la aparición de artritis reumatoide en virtud de que tienen aminoácidos similares en la tercera región hipervariable de la hendidura de unión a péptido de la molécula. Se calcula que el riesgo de padecer artritis reumatoide en una persona con DRβ1*0401 o DRβ1*0404 es de 1 por cada 35 y 1 por cada 20, respectivamente, mientras que la presencia de ambos alelos eleva incluso más el riesgo. En algunos grupos de pacientes no parece existir una relación clara entre los epítopos relacionados con HLA-DR4 y la RA. Por tanto, casi 75% de los pacientes de raza negra con RA carece de este elemento genético. Además, en los pacientes de origen español e italiano se observa un vínculo con HLA-DR10 (DRβ1*1001); en los

de origen chileno con HLA-DR9 (DRβ1*0901), y en los de origen árabe con HLA-DR3 (DRβ1*0301).

Otros genes en el complejo HLA-D también confieren alteraciones en la susceptibilidad a la artritis reumatoide. Éstos incluyen porciones de la región de HLA fuera de las regiones de codificación de moléculas de HLA-DR que aumentan el riesgo. Además, determinados alelos HLA-DR, que incluyen HLA-DR5 (DRβ1*1101), HLA-DR2 (DRβ1*1501), HLA-DR3 (DRβ1*0301) y HLA-DR7 (DRβ1*0701), protegen contra el desarrollo de artritis reumatoide por cuanto tienden a encontrarse con menos frecuencia en pacientes con esta enfermedad. Una clasificación reciente de los alelos HLA-β1 basada en la secuencia de la tercera región hipervariable, que codifica una porción de la hendidura de enlace a péptido, ha establecido una jerarquía de susceptibilidad a la enfermedad. Los alelos de un grupo que contenía una lisina en la posición 71 confirieron el riesgo más elevado, en tanto que los alelos de un grupo que contenía una arginina en la posición 71 también otorgaron un mayor riesgo en comparación con todos los demás alelos HLA-β1. Se estima que los genes de HLA contribuyen a casi un tercio de la susceptibilidad genética para la artritis reumatoide. Por consiguiente, los genes externos al complejo HLA también contribuyen. Mediante análisis recientes se ha identificado PTPN22, una fosfatasa que interviene en la señalación de receptor a antígeno en los linfocitos; FcRL3, una molécula que interviene regulando la activación del linfocito B; PADI4, una enzima que interviene en la conversión de citrulina en arginina en las proteínas; y CTLA4, una molécula que interviene en la regulación de la activación del linfocito T, como genes de susceptibilidad para la artritis reumatoide, por lo menos en algunos grupos de pacientes. Con excepción de PADI4, estos genes también parecer conferir riesgo para otras enfermedades autoinmunitarias.

Los factores de riesgo genético no explican en su totalidad la incidencia de la RA, lo que sugiere la participación de factores ambientales en su etiología. Así se ha demostrado en particular en los estudios epidemiológicos efectuados en África, según los cuales el clima y el nivel de urbanización causan un gran impacto en la incidencia y gravedad de la RA en grupos con una base genética similar. Se ha identificado claramente el tabaquismo como un riesgo de artritis reumatoide en personas que expresan un alelo de susceptibilidad a HLA-β1. Tales personas tienen mayor riesgo de presentar artritis reumatoide grave relacionada con anticuerpos a polipéptidos citrulinados cíclicos (CCP).

ETIOLOGÍA

La causa de la RA sigue siendo desconocida. Se ha sugerido que es una manifestación de la respuesta del hospedador con predisposición genética a un agente infeccioso. Dada la distribución mundial de la RA, se piensa que el microorganismo infeccioso debería ser ubicuo. Entre los diferentes microorganismos propuestos se encuentran *Mycoplasma*, virus de Epstein-Barr (*Epstein-Barr virus*, EBV), citomegalovirus, parvovirus y virus de la rubéola, aunque no existe ninguna prueba concluyente de que éstos u otros agentes infecciosos produzcan la RA. El proceso por el que el agente infeccioso podría desencadenar la artritis inflamatoria crónica es también desconocido.

ANATOMÍA PATOLÓGICA Y PATOGENIA

La lesión microvascular y el aumento en el número de células del revestimiento sinovial parecen ser las lesiones más precoces en la sinovitis reumatoide. La naturaleza de la lesión que provoca esta respuesta es desconocida. Más tarde, se observa un mayor número de células de revestimiento sinovial junto con inflamación perivascular por células mononucleares. Antes de que se inicien los síntomas clínicos el infiltrado perivascular está constituido predominantemente por células mieloides, mientras que en la artritis sintomática se pueden encontrar células T cuyo número no guarda relación con los síntomas. A medida que evoluciona el proceso, la sinovial aparece edematosa y sobresale en la cavidad articular con proyecciones vellosas.

El examen con microscopio óptico pone de relieve el característico conjunto de alteraciones, entre las que cabe citar hiperplasia e hipertrofia de las células de revestimiento sinovial, alteraciones vasculares locales o segmentarias (como lesión microvascular, trombosis y neovascularización), edema e infiltración por células mononucleares, que con frecuencia forman acumulaciones alrededor de los vasos sanguíneos de pequeño calibre (fig. 314-1). Las células endoteliales del tejido sinovial reumatoide tienen el aspecto de las vénulas endoteliales altas de los órganos linfáticos y se modifican tras la exposición a las citocinas, facilitando la entrada de las células en los tejidos. Las células endoteliales sinoviales reumatoides expresan una cantidad mayor de diversas moléculas de adherencia que intervienen en este proceso. Aunque este cuadro

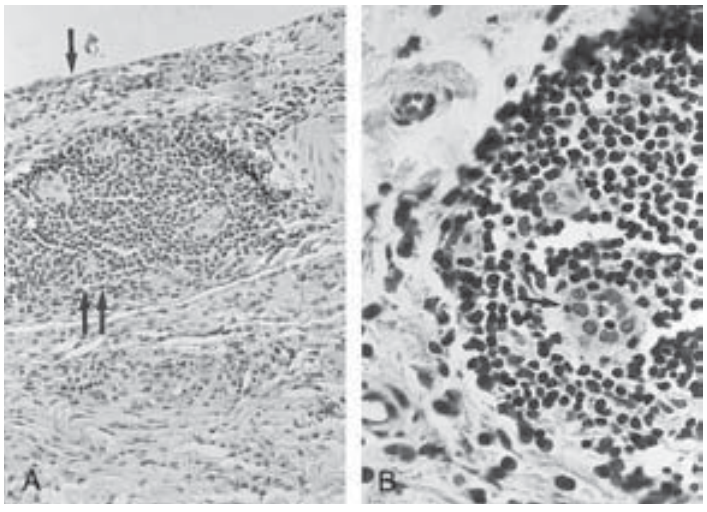

FIGURA 314-1. Histología de la sinovitis reumatoide. *A.* Características típicas de la inflamación reumatoide con hiperplasia del revestimiento sinovial (*flecha*) e infiltrados mononucleares en el tejido conjuntivo bajo este revestimiento (*flecha doble*). ***B.*** Imagen a mayor aumento del infiltrado inflamatorio constituido predominantemente por linfocitos T CD4+, alrededor de las vénulas poscapilares (*flecha*).

anatomopatológico es típico de la RA, se puede observar también en otras artritis inflamatorias crónicas. Las acumulaciones de células mononucleares tienen una composición y un tamaño variables. La célula infiltrante predominante es el linfocito T. Las células T CD4+ predominan sobre las células T CD8+ y suelen hallarse muy próximas a los macrófagos HLA-DR+ y a las células dendríticas. En el tejido sinovial se ha observado un número creciente de un subgrupo de células T que expresan la forma γδ del receptor de la célula T, si bien sigue siendo una población minoritaria y se desconoce su importancia en la RA. La población principal de células T en la sinovial reumatoide está constituida por células T CD4+ de memoria, que representan la mayoría de las células que se acumulan alrededor de las vénulas poscapilares. También se observan células T CD8+ diseminadas por el tejido. Ambas poblaciones expresan el antígeno de activación inicial CD69. Aparte de la acumulación de células T, la sinovitis reumatoide se caracteriza también por la infiltración de un gran número de células B que se diferencian localmente hacia células plasmáticas productoras de anticuerpos. En la enfermedad avanzada se observan estructuras similares a centros germinativos de órganos linfoides secundarios en la sinovia, pero únicamente en una pequeña fracción de los pacientes. Tanto la inmunoglobulina policlonal como el factor reumatoide de autoanticuerpo se producen en el tejido sinovial, lo cual lleva a la formación local de complejos inmunitarios. Los anticuerpos para componentes del tejido sinovial también contribuyen a la inflamación. Pruebas recientes sugieren que los anticuerpos a CCP, que se generan dentro de la membrana sinovial, contribuyen a sinovitis por artritis reumatoide. Asimismo, existe mayor número de células cebadas activadas en la membrana sinovial reumatoide. La liberación local del contenido de sus gránulos puede contribuir a la inflamación. Por último, los fibroblastos sinoviales en la artritis reumatoide demuestran activación en el sentido de que producen varias enzimas como colagenasa y catepsinas que degradan a los componentes de la matriz articular. Estos fibroblastos activados abundan en particular en la capa de revestimiento y en la interfase con el hueso y cartílago. Los osteoclastos también predominan en los sitios de erosión ósea. En la membrana sinovial reumatoide se pueden observar células del estroma mesenquimatoso activadas, similares a las que se observan en la médula ósea normal.

La membrana sinovial reumatoide se caracteriza por la presencia de varios productos secretados por los linfocitos, macrófagos y fibroblastos activados. Al parecer, la producción local de estas citocinas y quimiocinas constituye la causa de varias manifestaciones patológicas y clínicas de la enfermedad. Estas moléculas efectoras comprenden a las que derivan de los linfocitos T, de las células mieloides activadas y las que son secretadas por otros tipos de células en la membrana sinovial, como fibroblastos y células endoteliales. La actividad de estas quimiocinas y citocinas parece explicar muchas de las características de la sinovitis reumatoide, como la inflamación hística sinovial, la inflamación del líquido sinovial, la proliferación sinovial y la lesión cartilaginosa y ósea, así como las manifestaciones generales de la RA. Además de la producción de moléculas efectoras que propagan el proceso inflamatorio, los factores que se producen a escala local tienden a detener la inflamación, destacando los inhibidores específicos de

la acción de las citocinas y citocinas adicionales, como el factor transformador del crecimiento beta (*transforming growth factor-beta*, TGF-β), que inhiben muchas de las características de la sinovitis reumatoide, entre ellas la activación y proliferación de células T, la diferenciación de células B y la migración de células hacia la zona de inflamación, y tal vez participen para generar una población de células T reguladoras, como un medio de controlar la inflamación.

Estas características han sugerido que la propagación de la RA es un fenómeno mediado inmunitariamente, aunque el estímulo inductor original todavía no se ha caracterizado. Un punto de vista es que el proceso inflamatorio en el tejido está basado en las células T CD4+ que infiltran la membrana sinovial. En apoyo de esta hipótesis cabe citar: 1) el predominio de células T CD4+ en la membrana sinovial; 2) el aumento del nivel de receptores solubles de interleucina (IL)-2, un producto de las células T activadas, en sangre y en el líquido sinovial de los pacientes con RA activa, y 3) la atenuación de la enfermedad al eliminar a las células T por medio de drenaje del conducto torácico o linfaféresis periférica, o bien suprimiendo su proliferación o función con medicamentos como ciclosporina, leflunomida o anticuerpos monoclonales no deficientes contra CD4 o inhibidores de la activación de las células T como antagonistas de la estimulación de las células T, CTLA-4•Ig (abatacept). Además, el vínculo de la RA con ciertos alelos HLA-DR, cuya única función conocida es configurar el repertorio de células T CD4+ durante la ontogenia en el timo y fijar y presentar los péptidos antigénicos a las células T CD4+ en la sangre periférica, sugiere claramente un papel destacado de las células T CD4+ en la patogenia de la enfermedad. Dentro de la sinovial reumatoide, las células T CD4+ se diferencian predominantemente en células efectoras semejantes a linfocitos T colaboradores (*helper T*, T_H1) que producen el interferón (IFN) gamma (γ) de citocina proinflamatoria y parece tener diferenciación deficiente en células efectoras semejantes a T_H2 capaces de producir citocina antiinflamatoria IL-4. Por efecto de la secreción mantenida de interferón gamma (IFN-γ) sin la influencia reguladora de la IL-4, los macrófagos son activados y sintetizan las citocinas proinflamatorias IL-1 y factor de necrosis tumoral (*tumor necrosis factor*, TNF), incrementando también la expresión de moléculas HLA. Asimismo, el contacto directo entre las células T activadas y las células mieloides provoca que estas últimas produzcan citocinas proinflamatorias. Además, los linfocitos T expresan moléculas de superficie como CD154 (ligando CD40) y también producen diversas citocinas que estimulan la proliferación de células B y su diferenciación hacia células productoras de anticuerpos, facilitando por tanto la estimulación local de las células B. La síntesis consiguiente de inmunoglobulinas y factor reumatoide da origen a la aparición de inmunocomplejos, con la activación posterior del complemento y la exacerbación del proceso inflamatorio, al producirse las anafilatoxinas C3a y C5a y el factor quimiotáctico C5a. Además, es posible producir anticuerpos contra autoantígenos, como polipéptidos citrulinados cíclicos (CCP), distintos de los que contribuyen a la patogenia de la enfermedad. La inflamación hística recuerda a las reacciones de hipersensibilidad tardía que se producen por reacción a antígenos solubles o microorganismos, aunque se ha demostrado que el número de células T que producen citocinas, como el IFN-γ, es menor que el que se observa en las reacciones de hipersensibilidad retardada típicas, quizá debido a la gran cantidad de especies reactivas del oxígeno que se producen a nivel local en la membrana sinovial y que pueden amortiguar la función de las células T o la acción de células reguladoras locales. Se ignora si la actividad persistente de las células T se trata de una respuesta a un antígeno exógeno persistente o bien a autoantígenos modificados del tipo de la colágena, inmunoglobulina, una de las proteínas del choque térmico o CCP. Otra posibilidad es que se tratara de una respuesta persistente a células autógenas activadas, como podría ocurrir después de la infección por el virus de Epstein-Barr o de una respuesta persistente a un antígeno o superantígeno extraños del tejido sinovial. Por último, la inflamación reumatoide podría reflejar una estimulación persistente de las células T por antígenos derivados del tejido sinovial que muestran reacción cruzada con determinantes introducidos durante exposiciones previas a antígenos extraños o a microorganismos infecciosos. La contribución tan importante que realizan los linfocitos B al proceso inflamatorio crónico destaca por la observación de que el tratamiento con un anticuerpo monoclonal contra el marcador de células B, CD20 (rituximab), provocó la evacuación inmediata de los linfocitos B, descenso de los títulos de factor reumatoide sérico y atenuación parcial de los signos y síntomas de inflamación.

Superpuesto a la inflamación crónica en el tejido sinovial se puede observar un proceso inflamatorio agudo en el líquido sinovial. El líquido sinovial de carácter exudativo contiene más leucocitos polimorfonucleares (*polymorphonuclear leukocytes*, PMNL) que células mononucleares. En la estimulación de la exudación de líquido sinovial pueden desempeñar un papel destacado diferentes mecanismos. Los inmunocomplejos producidos a escala local pueden activar el complemento y generar anafilatoxinas y factores quimiotácticos. La producción local, por parte de diversos tipos celulares, de quimiocinas y citocinas con actividad quimiotáctica, así como de mediadores de la inflamación como el leucotrieno B_4 y productos derivados de la activación del complemento puede atraer los neutrófilos. Además, muchos de estos agentes pueden estimular las células endoteliales de las vénulas poscapilares y aumentan su eficacia de unión a las células circulantes. El resultado neto es la estimulación de la migración de los leucocitos polimorfonucleares hacia el tejido sinovial. Además, diversos mediadores vasoactivos, como la histamina producida por las células cebadas que infiltran la sinovial reumatoide, también pueden facilitar la exudación de células inflamatorias hacia el líquido sinovial. Por último, los efectos vasodilatadores de la prostaglandina E_2 sintetizada a escala local también pueden facilitar la llegada de células inflamatorias hacia la zona de inflamación. Una vez en el líquido sinovial, los leucocitos polimorfonucleares pueden ingerir inmunocomplejos, con la producción resultante de metabolitos reactivos del oxígeno y otros mediadores inflamatorios, añadiendo mayor complejidad al medio inflamatorio. Las citocinas y las quimiocinas producidas a escala local pueden estimular de forma adicional a los leucocitos polimorfonucleares. La producción de grandes cantidades de productos del ácido araquidónico a través de las vías de la ciclooxigenasa y la lipooxigenasa, por parte de las células del tejido y líquido sinoviales, acentúa todavía más los signos y los síntomas de la inflamación.

No se conoce del todo el mecanismo exacto mediante el cual se produce la destrucción ósea cartilaginosa. Aunque el líquido sinovial contiene diferentes enzimas que en principio son capaces de degradar el cartílago, la mayor parte de la destrucción se produce en yuxtaposición a la membrana sinovial inflamada (paño sinovial o tejido de granulación sinovial), que se extiende hasta cubrir el cartílago articular. Este tejido de granulación vascular está formado por fibroblastos proliferantes, vasos sanguíneos de pequeño tamaño y un número variable de células mononucleares, y produce una gran cantidad de enzimas de degradación, como colagenasa y estromelisina, que facilitan la lesión hística. Las citocinas IL-l y TNF desempeñan una función importante en la estimulación de las células del paño sinovial para la liberación de colagenasa y de otras proteasas neutras. Estas mismas dos citocinas activan también los condrocitos *in situ*, estimulándolos para producir enzimas proteolíticas que pueden degradar localmente el cartílago, e inhibiendo también la síntesis de nuevas moléculas de la matriz. Por último, ambas citocinas, entre ellas IL-6, pueden contribuir a la desmineralización local del hueso a través de la activación de los osteoclastos que se acumulan en las zonas de resorción ósea local. La prostaglandina E_2 producida por los fibroblastos y los macrófagos también contribuye a la desmineralización ósea. Es probable que la vía final común de la erosión ósea implique la activación de los osteoclastos que están presentes en grandes cantidades en estas zonas. Las manifestaciones generales de la RA se explican por la liberación de moléculas efectoras inflamatorias del tejido sinovial, entre las que se encuentran IL-1, TNF e IL-6. Es probable que estas moléculas expliquen muchas de las manifestaciones de la RA activa, como el malestar general, la fatiga y el aumento de los reactivos séricos de la fase aguda. La importancia del TNF en la aparición de estas manifestaciones queda subrayada por el rápido alivio de los síntomas tras la administración de un anticuerpo monoclonal frente al TNF o de un complejo Ig-TNF soluble a los pacientes con RA. Esto guarda relación con una menor producción de otras citocinas proinflamatorias, como IL-1 e IL-6. Otras citocinas también contribuyen al medio inflamatorio y entre ellas se incluyen IL-17. Además, los inmunocomplejos producidos dentro del tejido sinovial, que entran en la circulación, probablemente originan otras manifestaciones de la enfermedad como la vasculitis generalizada.

Como se observa en la **figura 314-2**, en la RA las alteraciones anatomopatológicas evolucionan durante toda esta enfermedad crónica. La alteración inicial parece ser una reacción inflamatoria inespecífica que se inicia por un estímulo desconocido y que se caracteriza por la acumulación de macrófagos y de otras células mononucleares en el tejido conjuntivo que queda inmediatamente por debajo del revestimiento sinovial. La actividad de estas células se demuestra por el incremento de las citocinas sintetizadas por macrófagos, como TNF, IL-1β e IL-6. Más tarde, se induce una activación de las células T CD4+ presumiblemente por reacción a los péptidos antigénicos presentados por diversas células con capacidad de presentación de antígeno en el tejido sinovial. Las células T de memoria activadas pueden producir citocinas, en particular IFN-γ, que amplifican y perpetúan la inflamación. La presencia de células T activadas que expresan CD154 (ligando CD40) puede inducir el estímulo de las células B policlonales y la diferenciación de las células B de memoria y de las células plasmáticas que producen autoanticuerpos en

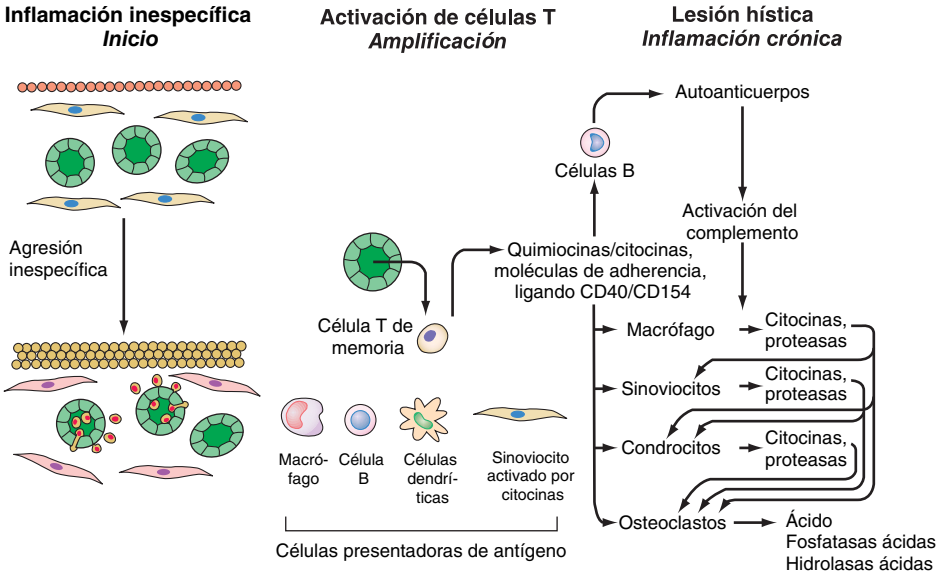

FIGURA 314-2. Avance de la sinovitis reumatoide. En la figura se ilustran la evolución de los mecanismos patógenos y los cambios patológicos finales implicados en el desarrollo de la sinovitis reumatoide. Las fases propuestas para la artritis reumatoide son una fase de inicio de la inflamación inespecífica, seguida de una fase de amplificación debida a la activación de las células T, para terminar con una fase final de inflamación crónica con lesión hística. La fase inicial de inflamación inespecífica puede ser inducida por diversos estímulos, y puede durar un periodo prolongado de manera asintomática o con síntomas leves. Cuando se activan las células T de memoria por reacción a diversos péptidos presentados por las células presentadoras de antígeno en personas con predisposición genética, se amplifica la inflamación con estímulo de la producción local de factor reumatoide e incremento en la capacidad de mediación de la lesión hística.

la propia zona. La cascada de citocinas producidas en la membrana sinovial activa diversas células de la propia membrana, del hueso y del cartílago que sintetizan moléculas efectoras que dan lugar a la lesión hística característica de la inflamación crónica. Es importante subrayar que no existe ninguna manera para establecer la evolución desde una fase de la inflamación hasta la siguiente y que, una vez establecida, cada fase puede influir en las demás. Características importantes de este modelo son las siguientes: 1) en esta enfermedad crónica los principales acontecimientos patológicos varían con el transcurso del tiempo; 2) el tiempo necesario para progresar de un paso al siguiente varía con el paciente y los acontecimientos, una vez establecidos, pueden persistir simultáneamente; 3) ya que se establecen, los principales acontecimientos patógenos operativos en un paciente concreto llegan a diferir en cada momento; 4) el proceso es crónico y reiterativo, con episodios sucesivos que estimulan la amplificación progresiva de la inflamación, y 5) una vez que se han generado células T y B de memoria, el tratamiento con antiinflamatorios y anticitocinas puede suprimir las manifestaciones de la enfermedad, pero no impedir su recurrencia una vez que se interrumpe el tratamiento. Estos hechos tienen consecuencias importantes en la elección del tratamiento ideal.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Presentación. Característicamente, la RA es una poliartritis crónica. Aproximadamente en las dos terceras partes de los pacientes comienza de forma gradual con fatiga, anorexia, debilidad generalizada y síntomas musculoesqueléticos vagos, hasta que se hace evidente la sinovitis. Este periodo prodrómico puede persistir durante semanas o meses y no permite establecer el diagnóstico. Los síntomas específicos por lo común aparecen de manera gradual con una afección poliarticular, en especial de manos, muñecas, rodillas y pies, y por lo general en forma simétrica. En aproximadamente 10% de los pacientes el inicio es más agudo y conlleva la aparición rápida de una poliartritis que se suele acompañar de síntomas generales como fiebre, linfadenopatía y esplenomegalia. En una tercera parte de los pacientes los síntomas pueden estar limitados al principio a una o varias articulaciones. Aunque el modelo de afección articular puede permanecer asimétrico en algunos pacientes, es mucho más frecuente el modelo de afección simétrica.

Signos y síntomas de la afección articular. Al principio, el dolor, la tumefacción y la sensibilidad pueden no situarse específicamente en las articulaciones. La manifestación más frecuente de la RA establecida es el dolor en las articulaciones afectadas, que se agrava con el movimiento. Este dolor tiene un modelo correspondiente a la afección articular, aunque no siempre guarda relación con el grado de inflamación aparente. Es frecuente la rigidez generalizada, que suele ser mayor tras los periodos de inactividad. La rigidez matutina que dura más de 1 h es una característica casi invariable de la artritis inflamatoria. Sin embargo, datos recientes sugieren que la presencia de rigidez matutina no distingue con seguridad la artritis inflamatoria crónica de la artritis no inflamatoria, ya que también suele aparecer en esta última. La mayoría de los pacientes presenta síntomas generales como debilidad, fatigabilidad fácil, anorexia y pérdida de peso. Aunque en ocasiones la fiebre alcanza los 40°C, es rara la elevación de la temperatura por encima de los 38°C, y en estos casos se debe descartar la presencia de un proceso intercurrente, como una infección.

Desde el punto de vista clínico, la inflamación sinovial es causa de edema, hipersensibilidad y limitación de los movimientos. Al principio, el dolor y la inflamación reducen la función física y una característica frecuente de la artritis reumatoide agresiva es la incapacidad que origina. Por lo general, en la exploración física resulta evidente el calor sobre la articulación, en particular cuando se examinan articulaciones de gran tamaño como la rodilla; no obstante, es raro que aparezca eritema. El dolor se origina predominantemente en la cápsula articular, que está muy inervada por fibras dolorosas y es muy sensible a la distensión o al estiramiento. La tumefacción articular se debe a la acumulación de líquido sinovial, a la hipertrofia de la membrana sinovial y al engrosamiento de la cápsula articular. Al principio, la movilidad está limitada por el dolor. La articulación inflamada suele permanecer en flexión para alcanzar el grado máximo de volumen articular y reducir al mínimo la distensión de la cápsula. Luego, la fibrosis y la anquilosis ósea, o bien las contracturas de partes blandas, originan deformidades de carácter fijo.

Aunque la inflamación puede afectar a cualquier articulación diartrodial, la RA causa con mayor frecuencia una artritis simétrica que afecta característicamente a ciertas articulaciones específicas como las interfalángicas proximales y las metacarpofalángicas. Las articulaciones interfalángicas distales se afectan de manera infrecuente. La sinovitis de las articulaciones de la muñeca es una característica prácticamente constante de la RA y puede causar limitación de la movilidad, deformidad y atrapamiento del nervio mediano (síndrome del túnel carpiano). La sinovitis de la articulación del codo suele ocasionar contracturas por flexión que aparecen en las fases iniciales de la enfermedad. La articulación de la rodilla se afecta con frecuencia y presenta hipertrofia sinovial, derrame crónico y laxitud ligamentosa. La aparición de dolor y tumefacción por detrás de la rodilla puede deberse a una extensión de la inflamación sinovial hacia el espacio poplíteo (quiste de Baker). La artritis en la mitad anterior del pie, los tobillos y las articulaciones subtalares puede producir un dolor muy intenso al caminar, así como diferentes deformidades. La afección axil suele estar limitada a la región cervical superior. Nunca se afecta la región lumbar y el dolor en la parte baja de la espalda no puede atribuirse a inflamación reumatoide. Ocasionalmente, la inflamación de la membrana sinovial articular y de las bolsas sinoviales de la región cervical superior origina una subluxación atlantoaxoidea. Por lo común, esta subluxación produce dolor en el occipucio, aunque en algunas ocasiones puede comprimir la médula espinal.

Cuando la inflamación es persistente aparecen diferentes deformidades características. Estas deformidades se pueden atribuir a diversas alteraciones, como laxitud de las estructuras de apoyo de las partes blandas, destrucción o debilitamiento de ligamentos, tendones y cápsula articular, destrucción del cartílago, desequilibrio muscular y desequilibrio de las fuerzas físicas en relación con el uso de las articulaciones afectadas. Las deformidades características de la mano son: 1) desviación radial a nivel de la muñeca, con desviación cubital de los dedos, a menudo con subluxación palmar de las falanges proximales (deformidad "en Z"); 2) hiperextensión de las articulaciones interfalángicas proximales con flexión compensadora de las articulaciones interfalángicas distales (deformidad en cuello de cisne); 3) deformidad por flexión de las articulaciones interfalángicas proximales y, por extensión, de las interfalángicas dis-

tales (deformidad "en botón"), y 4) hiperextensión de la primera articulación metacarpofalángica, con la consiguiente pérdida de movilidad del pulgar y de su capacidad de prensión. Las deformidades típicas se pueden observar en los pies, como eversión de la mitad posterior del pie (articulación subtalar), subluxación plantar de las cabezas de los metatarsianos, ensanchamiento de la mitad anterior del pie, deformidad en valgo del dedo gordo y desviación lateral con subluxación dorsal de los dedos de los pies. En las etapas siguientes, la incapacidad es casi siempre producida por daño estructural de las articulaciones.

Manifestaciones extraarticulares. La artritis reumatoide es una enfermedad multiorgánica con diversas manifestaciones extraarticulares. Se estima que hasta 40% de los pacientes tienen este tipo de manifestaciones clínicas, y en casi 15% éstas son graves. En ocasiones, las manifestaciones extraarticulares son el principal dato de la actividad en la enfermedad y fuente de morbilidad y requieren tratamiento por sí mismas. En general, las manifestaciones ocurren en individuos con títulos elevados de autoanticuerpos para el componente Fc de la inmunoglobulina G (factores reumatoideos) o con anticuerpos para CCP. Si bien la frecuencia de pacientes con manifestaciones extraarticulares graves al parecer está disminuyendo, estos enfermos muestran un aumento en la mortalidad en comparación con otras personas que padecen artritis reumatoide o testigos de edad equiparable.

Los *nódulos reumatoides* aparecen en 20 a 30% de los pacientes con RA. Por lo común surgen sobre estructuras periarticulares, superficies extensoras u otras zonas sujetas a presión mecánica, aunque pueden aparecer en cualquier parte, como la pleura y las meninges. Entre las localizaciones más frecuentes se incluyen la bolsa olecraneana, la parte proximal del cúbito, el tendón de Aquiles y el occipucio. El tamaño y la consistencia de los nódulos varían; no suelen ser sintomáticos, aunque en ocasiones se rompen por traumatismos o se infectan. Casi de forma invariable aparecen en pacientes con factor reumatoide circulante. Desde el punto de vista anatomopatológico, los nódulos reumatoides están formados por una zona central de material necrótico que comprende fibrillas de colágena, filamentos no colagenosos y restos celulares, una zona media con macrófagos en empalizada que expresan antígenos HLA-DR y una zona externa de tejido de granulación. El examen de los nódulos en sus fases más precoces sugiere que el fenómeno inicial suele ser una vasculitis local. En algunos pacientes, el tratamiento con metotrexato puede aumentar de manera espectacular el número de nódulos.

Son frecuentes la debilidad clínica y la atrofia muscular esquelética. La atrofia muscular puede ser evidente a las pocas semanas del inicio de la RA y suele ser más llamativa en la musculatura proximal a las articulaciones afectadas. La biopsia muscular puede mostrar una atrofia de fibras de tipo II y necrosis de fibras musculares, con o sin existencia de un infiltrado mononuclear.

La *vasculitis reumatoide* (cap. 319), que puede afectar a casi cualquier órgano o sistema, se observa en pacientes con RA grave y títulos altos de factor reumatoide circulante. La vasculitis reumatoide es muy infrecuente en los pacientes afroestadounidenses. En su forma más agresiva, la vasculitis reumatoide puede causar polineuropatía o mononeuritis múltiple, ulceración cutánea con necrosis dérmica, gangrena digital e infarto visceral. Aunque esta vasculitis diseminada es muy infrecuente, no lo son tanto las formas más limitadas, ante todo en los pacientes de raza blanca con elevadas concentraciones de factor reumatoide. La afección neurovascular aparece como una neuropatía sensorial distal leve, o bien como una mononeuritis múltiple, y puede constituir el único signo de vasculitis. La vasculitis cutánea por lo común da origen a pequeñas acumulaciones de máculas de coloración marrón en los lechos subungueales, en los pliegues ungueales y en las yemas de los dedos. También pueden aparecer úlceras isquémicas de mayor tamaño, en particular en las extremidades inferiores. Se han observado casos de infarto miocárdico secundario a vasculitis reumatoide, así como casos de afección vasculítica de pulmones, intestino, hígado, bazo, páncreas, ganglios linfáticos y testículos. La vasculitis renal es rara.

Las *manifestaciones pleuropulmonares*, que son más frecuentes en los varones, consisten en pleuritis, fibrosis intersticial, nódulos pleuropulmonares, neumonitis y arteritis. En la necropsia se observan con frecuencia signos de pleuritis, aunque la afección sintomática durante la vida del paciente es poco frecuente. En condiciones normales, el líquido pleural contiene niveles muy bajos de glucosa en ausencia de infección. La concentración de complemento en el líquido de derrame pleural también es baja, en comparación con la concentración sérica, aunque en ambos compartimientos la concentración proteínica total es similar. La fibrosis pulmonar puede producir una alteración de la capacidad de difusión pulmonar. Los nódulos pulmonares suelen aparecer aislados o en grupos. Cuando aparecen en pacientes con neumoconiosis se puede desarrollar un proceso fibrosante nodular y difuso (síndrome de Caplan). En ocasiones, los nódulos pulmonares logran cavitar y ocasionar neumotórax o fístulas broncopleurales. Rara vez se puede observar hipertensión pulmonar secundaria a la obliteración de la vascularización pulmonar. Además de la afección pleuropulmonar, en ocasiones se produce una obstrucción de las vías respiratorias debida a artritis cricoaritenoidea o a la presencia de nódulos laríngeos.

Clínicamente, la cardiopatía sintomática atribuida al proceso reumatoide es rara, aunque 50% de los casos en la necropsia se observa una pericarditis asintomática. El líquido de derrame pericárdico presenta un nivel bajo de glucosa y con frecuencia se vincula con la aparición de derrame pleural. Aunque la pericarditis suele ser asintomática, en algunos casos raros se ha producido el fallecimiento del paciente por taponamiento cardiaco. También se puede producir una pericarditis constrictiva crónica. En fechas más recientes, un aumento en la frecuencia de insuficiencia cardiaca congestiva y defunciones por enfermedades cardiovasculares se ha relacionado con la artritis reumatoide. Esto se relaciona con el grado de actividad de la enfermedad y se puede mitigar mediante el tratamiento antiinflamatorio apropiado.

La RA suele respetar el sistema nervioso central de forma directa, aunque la vasculitis puede causar neuropatía periférica. Las *manifestaciones neurológicas* también pueden deberse a subluxaciones atlantoaxoideas o de la parte media de la región cervical. El atrapamiento de nervios secundario a la sinovitis proliferativa o a las deformidades articulares puede dar origen a neuropatías de los nervios mediano, cubital, radial (rama interósea) o tibial anterior.

En menos de 1% de los pacientes el proceso reumatoide afecta al *ojo*. Las personas afectadas suelen presentar una RA de larga evolución, con nódulos. Las dos manifestaciones principales son epiescleritis, que suele ser leve y transitoria, y escleritis, que afecta a las capas profundas del ojo y que constituye un trastorno inflamatorio más grave. Desde el punto de vista anatomopatológico, la lesión es similar al nódulo reumatoide y puede causar adelgazamiento y perforación del globo ocular (escleromalacia perforante). Quince a 20% de los pacientes con RA experimentan síndrome de Sjögren, con la consiguiente queratoconjuntivitis seca.

El *síndrome de Felty* consiste en RA crónica, esplenomegalia, neutropenia y, en ocasiones, anemia y trombocitopenia. Es más frecuente en los pacientes en que la RA tiene una larga evolución. Estos enfermos con frecuencia presentan títulos altos de factor reumatoide, nódulos subcutáneos y otras manifestaciones de afección reumatoide diseminada. El síndrome de Felty es muy infrecuente en los afroestadounidenses. Puede aparecer después de que ha remitido la inflamación articular. A menudo, estos pacientes presentan inmunocomplejos circulantes y signos de consumo de componentes del complemento. La leucopenia es una neutropenia selectiva con un recuento de leucocitos polimorfonucleares menor de 1 500 células/μl y, en ocasiones, menor de 1 000/μl. En el examen de la médula ósea se suele observar una hipercelularidad moderada con escasos neutrófilos maduros. No obstante, la médula ósea puede resultar normal, hiperactiva o hipoactiva; se puede observar detención de la maduración. Se ha propuesto al hiperesplenismo como una de las causas de la leucopenia, aunque la esplenomegalia no es una alteración invariable en la RA, y la esplenectomía no siempre corrige esta alteración. La marginación excesiva de los granulocitos debido a los anticuerpos frente a estas células, la activación del complemento o la fijación de los inmunocomplejos pueden contribuir a la granulocitopenia. Los pacientes con síndrome de Felty presentan una mayor incidencia de infecciones, por lo común vinculadas a neutropenia. La causa de la mayor predisposición a las infecciones guarda relación con alteración en la función de los leucocitos polimorfonucleares y con una disminución cuantitativa del número de células.

La *osteoporosis* secundaria a la afección reumatoide es frecuente y se puede agravar por el tratamiento con glucocorticoides. Este tratamiento suele ocasionar una pérdida significativa de masa ósea, especialmente al principio, incluso cuando se emplean dosis bajas. La osteopenia afecta al hueso yuxtaarticular y a los huesos largos alejados de las articulaciones afectadas. La RA se vincula con una reducción discreta de la masa ósea media y a un aumento moderado del riesgo de fractura. La masa ósea se afecta, en principio, negativamente por la alteración funcional y por la inflamación activa, ante todo en las primeras fases de la enfermedad.

La artritis reumatoide aumenta la frecuencia de linfoma, en particular de células B grandes. Es importante señalar que este fenómeno es más común en los pacientes con inflamación persistente.

RA en el anciano. La incidencia de RA sigue aumentando después de los 60 años de edad. Se ha sugerido que la RA de inicio en el anciano podría

tener un pronóstico peor con una actividad más persistente, signos radiológicos más frecuentes de deterioro, mayor incidencia de afección generalizada y un declive funcional más rápido. La enfermedad de carácter enérgico se observa principalmente en los pacientes con elevadas concentraciones de factor reumatoide. Por el contrario, aquellos de edad avanzada que inician una RA y que no muestran títulos altos de factor reumatoide (enfermedad seronegativa) por lo general presentan un proceso menos grave, a menudo de curso limitado.

DATOS DE LABORATORIO

No se dispone de pruebas específicas para el diagnóstico de artritis reumatoide. Sin embargo, los factores reumatoideos, que son autoanticuerpos reactivos con la porción Fc de la IgG, se encuentran en más de dos tercios de los adultos con enfermedad y clínicamente se han utilizado para valorar a los pacientes con artritis reumatoide. Las pruebas más utilizadas detectan principalmente factores reumatoides IgM. La presencia de factor reumatoide no es específica de la RA. Los factores reumatoides se pueden detectar en 5% de las personas sanas. La frecuencia del factor reumatoide en la población general aumenta con la edad, y 10 a 20% de las personas mayores de 65 años presenta una prueba positiva para la presencia de factor reumatoide. Además, aparte de la RA existen diferentes trastornos que se asocian con positividad para el factor reumatoide. Entre ellos cabe citar el lupus eritematoso generalizado, el síndrome de Sjögren, las hepatopatías crónicas, la sarcoidosis, la fibrosis pulmonar intersticial, la mononucleosis infecciosa, la hepatitis B, la tuberculosis, la lepra, la sífilis, la endocarditis bacteriana subaguda, la leishmaniosis visceral, la esquistosomosis y el paludismo. Además, el factor reumatoide puede aparecer en forma transitoria en personas normales tras una vacunación o una transfusión, y también se puede detectar en familiares de pacientes con artritis reumatoide.

La presencia de factor reumatoide no establece el diagnóstico de RA, dado que su valor predictivo es escaso. Así, menos de la tercera parte de los pacientes no seleccionados con positividad para el referido factor presentan realmente la enfermedad. Por tanto, la valoración del factor reumatoide no es útil como procedimiento de detección. Sin embargo, su presencia puede tener significación pronóstica debido a que aquellas personas con elevadas concentraciones suelen presentar una enfermedad más grave y progresiva, con manifestaciones extraarticulares. El factor reumatoide se detecta de manera constante en los pacientes con nódulos o vasculitis. En resumen, se puede realizar una prueba para detectar el factor reumatoide con objeto de confirmar el diagnóstico en las personas con una presentación clínica sugerente y, si está presente en títulos altos, podría considerarse que estos pacientes presentan riesgo de enfermedad diseminada grave.

Los autoanticuerpos para CCP (designados anti-CCP) también se pueden utilizar para valorar a los pacientes con artritis reumatoide. Si bien estos anticuerpos se encuentran con más frecuencia en pacientes positivos para factor reumatoideo, en ocasiones se pueden detectar sin que exista un factor tal. Además, la prueba anti-CCP tiene una sensibilidad similar y una mejor especificidad para la artritis reumatoide que el factor reumatoideo y, por tanto, hay quienes han recomendado su empleo para valorar a los pacientes con artritis reumatoide en vez del factor reumatoideo. Este es el caso sobre todo en individuos con artritis reumatoide incipiente, en quienes la valoración de anticuerpo anti-CCP es muy útil para confirmar el diagnóstico y establecer un posible pronóstico. La presencia de anti-CCP es muy común en personas con enfermedad agresiva, con una tendencia al desarrollo de erosiones óseas. La aparición de anti-CCP es más frecuente en individuos con un alelo HLA-β1 relacionado con artritis reumatoide y en aquellos que fuman cigarrillos, y puede presentarse antes de la aparición de las manifestaciones clínicas de artritis reumatoide. Sin embargo, al igual que con el factor reumatoideo, la presencia de anti-CCP no es de utilidad para predecir la aparición de artritis reumatoide en virtud de que puede encontrarse en aproximadamente 1.5% de individuos normales, la mayoría de los cuales no desarrollarán artritis reumatoide, y en ocasiones en personas con otras enfermedades reumáticas. No obstante, es de utilidad la prueba para confirmar un diagnóstico de artritis reumatoide y para estimar el pronóstico.

En la RA activa es frecuente que haya una anemia normocrómica y normocítica. Se supone que refleja una alteración de la eritropoyesis; en la médula ósea se pueden detectar grandes acumulaciones de hierro. En términos generales, la anemia y la trombocitosis guardan relación con la actividad del proceso. El recuento leucocítico suele resultar normal, aunque puede haber una leucocitosis leve. También es posible observar una leucopenia fuera del contexto del síndrome del Felty florido. En los casos en que se descubre, la eosinofilia suele reflejar una afección generalizada grave.

En casi todos los pacientes con RA activa, la velocidad de sedimentación eritrocítica (*erythrocyte sedimentation rate,* ESR) está aumentada. También están elevados otros reactivos de fase aguda, como la ceruloplasmina y la proteína C reactiva, y por lo común estas elevaciones guardan relación con la actividad de la enfermedad y con la probabilidad de lesión articular progresiva.

El análisis del líquido sinovial confirma la presencia de artritis inflamatoria, aunque ninguna de las alteraciones observadas es específica. Este líquido suele ser turbio, con disminución de la viscosidad, aumento del contenido proteínico y una ligera disminución o normalidad en la concentración de glucosa. El recuento leucocítico oscila entre 5 y 50 000 células/μl; predominan los leucocitos polimorfonucleares. Un líquido sinovial con un recuento leucocítico de más de 2 000 células/μl y con más de 75% de leucocitos polimorfonucleares es muy característico de artritis inflamatoria, aunque no diagnóstico de RA. El complemento hemolítico total, el C3 y el C4 están muy disminuidos en el líquido sinovial en relación con la concentración proteínica total, lo que se debe a la activación de la vía clásica del complemento por inmunocomplejos producidos a escala local.

EVALUACIÓN RADIOLÓGICA

En las fases iniciales de la enfermedad, las radiografías de las articulaciones afectadas no suelen resultar útiles para establecer el diagnóstico. En ellas se observa únicamente lo que ya resulta evidente en la exploración física, es decir, signos de tumefacción de partes blandas y de derrame articular. A medida que evoluciona la enfermedad, las alteraciones radiológicas se hacen más pronunciadas, aunque ninguna de ellas es diagnóstica de RA. No obstante, el diagnóstico puede insinuarse por una configuración característica de alteraciones, entre ellas la tendencia a la afección articular simétrica. La osteopenia yuxtaarticular puede ser evidente al cabo de varias semanas desde el comienzo de la enfermedad. La pérdida del cartílago articular y las erosiones óseas se producen al cabo de meses de actividad mantenida. El valor principal de la radiología consiste en establecer la intensidad de la destrucción del cartílago y de la erosión ósea, en particular al controlar el tratamiento con fármacos modificadores de la evolución de la enfermedad o bien con intervención quirúrgica. Otras técnicas de imagen, como la gammagrafía ósea con bisfosfonatos marcados con tecnecio-99m y la resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI), detectan los cambios inflamatorios iniciales, pero rara vez se requieren en la valoración sistemática de los enfermos con artritis reumatoide.

EVOLUCIÓN CLÍNICA Y PRONÓSTICO

La evolución de la artritis reumatoide es muy variable y difícil de predecir en un paciente individual. El enfoque terapéutico actual consistente en la intervención intensiva incipiente, al parecer ha mitigado la evolución clínica de esta enfermedad y ha resultado en inflamación menos persistente, invalidez, lesión articular y mortalidad. La mayoría de los pacientes habían experimentado actividad persistente pero fluctuante de la enfermedad, acompañada de un grado variable de anormalidades articulares y de alteraciones funcionales. Después de 10 a 12 años, menos de 20% de los pacientes no tuvieron datos de invalidez o de anormalidades articulares. Asimismo, al cabo de 10 años, cerca de 50% de los enfermos tenían invalidez para trabajar. Se considera que todos estos desenlaces son influidos de manera positiva con la intervención terapéutica intensiva en las primeras fases de la enfermedad. Diversos factores tienen correlación con una mayor posibilidad de anormalidades articulares o invalidez; incluyen inflamación en más de 20 articulaciones, elevación notable en la tasa de eritrosedimentación, datos radiográficos de erosiones óseas, presencia de nódulos reumatoideos, títulos elevados de factor reumatoideo en el suero o anticuerpos anti-CCP, invalidez funcional, inflamación persistente, inicio de la enfermedad a edad avanzada, trastornos concomitantes, estado socioeconómico o nivel de educación bajos, o la presencia de HLA-DRβ1*0401 o -DRβ*0404. La presentación de una o más de estas manifestaciones implica una enfermedad más agresiva que conlleva una mayor posibilidad de anormalidades articulares e invalidez progresivas. La elevación persistente en la tasa de eritrosedimentación, la invalidez y el dolor en el seguimiento longitudinal son factores de pronóstico satisfactorios respecto a la invalidez laboral, en tanto que la sinovitis persistente de más de 12 semanas conlleva una mayor posibilidad de que se presenten erosiones óseas. Los pacientes que carecen de estos factores presentan cuadros más indolentes que evolucionan más lentamente hacia las alteraciones articulares y la incapacidad. El patrón de inicio del proceso no parece tener valor predictivo con respecto a la aparición de la incapacidad. Alrededor de 15% de los pacientes con RA presenta un proceso inflamatorio

de corta duración que remite sin causar incapacidad importante. Estos pacientes no suelen presentar las características mencionadas y que se vinculan con los cuadros más agresivos.

Existen varias características en los pacientes con RA que parecen tener importancia pronóstica. Las remisiones en la actividad de la enfermedad son más probables durante el primer año. Las mujeres de raza blanca suelen presentar una sinovitis más persistente con evolución hacia la erosión, en comparación con los varones. Las personas que presentan títulos altos de factor reumatoide, de anticuerpos anti-CCP, de proteína C reactiva y de haptoglobina también tienen un pronóstico peor, al igual que aquellos con nódulos subcutáneos o signos radiológicos de erosiones en el momento de la valoración inicial. La actividad mantenida de la enfermedad durante más de un año implica una mala evolución y la elevación persistente de los reactivos de fase aguda parece relacionarse fuertemente con el avance radiológico. Antes del tratamiento intensivo en las primeras etapas de la enfermedad, una gran proporción de las articulaciones inflamadas manifestaban erosiones en los primeros dos años, en tanto que la evolución subsiguiente de las erosiones era muy variable; sin embargo, en general, el daño radiográfico parece evolucionar a una velocidad constante en pacientes con artritis reumatoide. Las articulaciones de los pies son afectadas con más frecuencia que las de las manos. Pese a la disminución en la rapidez del daño articular gradual, la invalidez funcional, que sobreviene en una etapa incipiente del padecimiento, continúa agravándose con la misma rapidez, si bien la tasa más rápida de pérdida de la función ocurre en los primeros dos años de la enfermedad. En las primeras etapas de la evolución de la artritis reumatoide, la invalidez se acompaña más de dolor e inflamación, en tanto que en etapas más avanzadas de la enfermedad la lesión a las estructuras articulares contribuye en mayor grado.

La mediana de esperanza de vida de personas con artritis reumatoide se acorta de tres a siete años. Del incremento de 2.5 tantos en la tasa de mortalidad, la artritis reumatoide en sí es una manifestación contribuyente en 15 a 30% de los casos. El aumento en la tasa de mortalidad al parecer está limitado a pacientes con artropatía más grave y puede atribuirse en gran parte a la infección y a la hemorragia gastrointestinal así como a un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares. También se ha demostrado recientemente que las enfermedades cardiovasculares contribuyen al aumento de la mortalidad en los pacientes con artritis reumatoide, lo que al parecer disminuye con un tratamiento antiinflamatorio eficaz. El tratamiento farmacológico también puede desempeñar alguna función en el aumento de la tasa de mortalidad que presentan estos pacientes. Los factores relacionados con la muerte precoz son la discapacidad, la duración o gravedad de la enfermedad, la administración de corticoesteroides, la edad al inicio y el bajo nivel socioeconómico o de escolaridad.

CUADRO 314-1 CRITERIOS REVISADOS EN 1987 PARA LA CLASIFICACIÓN DE LA ARTRITIS REUMATOIDE

1. Líneas básicas para la clasificación
   a. Se necesitan cuatro de los siete criterios para clasificar a un paciente como afectado de artritis reumatoide (RA)
   b. Los pacientes con dos o más diagnósticos clínicos no quedan excluidos
2. Criterios[a]
   a. Rigidez matutina: rigidez en y alrededor de las articulaciones que dura 1 h antes de que se alcance la mejoría funcional máxima
   b. Artritis de tres o más zonas articulares: por lo menos tres zonas articulares, observadas simultáneamente por un médico, con tumefacción de partes blandas o derrame articular, no sólo sobre zonas con hipertrofia ósea. Las 14 zonas articulares que se pueden afectar son interfalángicas proximales derecha e izquierda, metacarpofalángica, muñeca, codo, rodilla, tobillo y metatarsofalángica
   c. Artritis de las articulaciones de la mano: artritis de la muñeca, articulación metacarpofalángica o articulación interfalángica proximal
   d. Artritis simétrica: afección simultánea de las mismas zonas articulares en ambos lados del cuerpo
   e. Nódulos reumatoides: nódulos subcutáneos sobre las prominencias óseas, superficies extensoras o regiones yuxtaarticulares, observados por un médico
   f. Factor reumatoide sérico: demostración de concentraciones séricas anómalas de factor reumatoide por cualquier método con el que el resultado haya sido positivo en menos de 5% de personas de control normales
   g. Alteraciones radiológicas: alteraciones típicas de RA en radiografías posteroanteriores de mano y muñeca, como erosiones o descalcificación ósea inequívoca, ubicadas (o más intensas) en las zonas adyacentes a las articulaciones afectadas

[a] Los criterios a a d deben estar presentes durante por lo menos seis semanas. Los criterios b a e deben ser observados por un médico.
Fuente: tomado de Arnett y colaboradores.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de artritis reumatoide puede retrasarse debido al carácter inespecífico de los síntomas iniciales. El diagnóstico de artritis reumatoide se establece fácilmente en personas con enfermedad típica documentada. El cuadro clínico típico de poliartritis inflamatoria simétrica y bilateral con afección de articulaciones pequeñas y grandes, tanto en extremidades superiores como inferiores, respetando el esqueleto axil con la excepción de la región cervical, sugiere el diagnóstico. Las alteraciones generales indicativas de la naturaleza inflamatoria del proceso, como la rigidez matutina, apoyan el diagnóstico. La demostración de nódulos subcutáneos es una característica diagnóstica útil. El diagnóstico es respaldado adicionalmente por la presencia de factor reumatoide, anticuerpos anti-CCP, líquido de derrame sinovial inflamatorio con aumento del número de polimorfonucleares y las alteraciones radiológicas de desmineralización y erosión ósea yuxtaarticular en las articulaciones afectadas.

Este diagnóstico es más difícil de establecer en las fases iniciales de la evolución, cuando el paciente presenta únicamente síntomas generales o bien artralgias o artritis intermitentes con distribución asimétrica. Antes de establecer el diagnóstico puede requerirse un periodo de observación. El diagnóstico definitivo de RA depende básicamente de las alteraciones clínicas características y de la exclusión de otros procesos inflamatorios. La observación aislada de una prueba positiva para el factor reumatoide, anticuerpo anti-CCP o de una elevación en la velocidad de sedimentación o proteína C reactiva (*C-reactive protein*, CRP), ante todo en las personas de edad avanzada con dolores articulares, no debe utilizarse como prueba de la artritis reumatoide.

En 1987, el *American College of Rheumatology* revisó los criterios para la clasificación de la artritis reumatoide **(cuadro 314-1)**. Los nuevos criterios son más sencillos de aplicar que los anteriores y muestran una sensibilidad de 91 a 94% y una especificidad de 89% cuando se utilizan para clasificar a los pacientes con RA, en comparación con los enfermos que presentan otros trastornos reumáticos diferentes de la RA. Aunque estos criterios se han desarrollado para clasificar la enfermedad por motivos epidemiológicos, constituyen una guía útil para establecer el diagnóstico. No obstante, el hecho de no cumplir estos criterios, ante todo durante las primeras fases de la enfermedad, no excluye el diagnóstico. De hecho, estos criterios no permiten distinguir a los pacientes con artritis reumatoide de nueva aparición de los que padecen alguna otra forma de artritis inflamatoria. Además, en los pacientes con una artritis inicial, estos criterios no permiten diferenciar de manera fiable a quienes padecerán una enfermedad persistente, incapacitante o erosiva, de aquellos que no la presentarán.

℞ ARTRITIS REUMATOIDE

PRINCIPIOS GENERALES. Los objetivos del tratamiento en la RA son: 1) alivio del dolor, 2) disminución de la inflamación, 3) protección de las estructuras articulares, 4) mantenimiento de la función y 5) control de la afección diseminada. Debido a que la causa de la RA es desconocida, su patogenia permanece en el terreno de lo especulativo y todavía se desconocen los mecanismos de acción de muchos de los fármacos utilizados; el tratamiento, por tanto, sigue siendo de tipo empírico. Ninguna de las intervenciones terapéuticas tiene carácter curativo y, por ello, todas deben ser contempladas como medidas paliativas encaminadas al alivio de los signos y los síntomas de la enfermedad. Los diferentes tratamientos utilizados están dirigidos a la supresión inespecífica del proceso inflamatorio con la esperanza de mitigar los síntomas, y a la prevención de la lesión progresiva de las estructuras articulares.

El tratamiento de los pacientes con RA implica un método interdisciplinario con el que se intentan superar los diferentes problemas que presentan dichos enfermos, tanto en la esfera funcional como en el plano psicosocial. Para aliviar los síntomas de la RA existen diferentes formas de fisioterapia. El reposo alivia las manifestaciones clínicas y puede ser un componente importante del programa terapéutico total. Además, puede resultar útil la colocación de férulas para disminuir los movimientos no deseados de las articulaciones inflamadas. El ejercicio dirigido al mantenimiento de la fuerza muscular y de la movilidad articular, sin exacerbar la inflamación articular, constituye también un aspecto importante del régimen terapéutico. Hay diferentes dispositivos ortopédicos que pueden resultar útiles para mantener y alinear las articulaciones deformadas con objeto de disminuir el dolor y mejorar la función. La educación del paciente y su familia es un componente importante del plan terapéutico para ayudar a todos los implicados a conocer el impacto potencial de la enfermedad y a establecer las modificaciones más adecuadas en su modo de vida a fin de maximizar la satisfacción y reducir la sobrecarga de las articulaciones.

El tratamiento médico de la RA se basa en cinco medidas generales. La primera es la utilización de antiinflamatorios no esteroideos (*nonsteroidal anti-inflammatory drugs*, NSAID) y analgésicos simples, para controlar los síntomas y los signos del proceso inflamatorio local. Estos fármacos actúan pronto a la hora de mitigar los signos y síntomas, aunque parecen tener un efecto muy escaso sobre la evolución de la enfermedad. Recientemente se han desarrollado inhibidores específicos de las isoformas de la ciclooxigenasa (COX) que aparece incrementada en las zonas de inflamación (COX-2). Los inhibidores de COX (llamados Coxibs), que inhiben de manera selectiva a COX-2 pero no a COX-1, son tan eficaces como los antiinflamatorios no esteroideos clásicos, que inhiben a ambas isoformas de COX, pero causan mucho menos úlceras digestivas. Sin embargo, estos agentes se acompañan de un mayor riesgo de complicaciones cardiovasculares y, por tanto, su uso debe basarse en la valoración cuidadosa del cociente riesgo/beneficio. Una segunda línea de tratamiento implica el empleo de glucocorticoides orales en dosis bajas. Si bien se han utilizado ampliamente en dosis bajas para suprimir signos y síntomas de inflamación, pruebas recientes indican que también retrasan el desarrollo y la evolución de las erosiones óseas. Asimismo, el empleo de glucocorticoides en dosis bajas incrementa los efectos antiinflamatorios de agentes como metotrexato, así como el efecto protector de estos agentes sobre las lesiones óseas. Se considerará un esquema inicial de glucocorticoides en dosis bajas en pacientes de manera individual o cuando se considere el tratamiento mediante antirreumáticos con capacidad de modificación de la enfermedad (*disease modifying anti-rheumatic drugs*, DMARD). Los glucocorticoides intraarticulares a menudo brindan un alivio sintomático transitorio cuando la farmacoterapia multiorgánica no ha logrado resolver la inflamación. La tercera línea de agentes incluye los DMARD, que se acaban de mencionar; al parecer son capaces de reducir las concentraciones elevadas de reactivos de fase aguda en los pacientes tratados y, por tanto, se considera que modifican el componente inflamatorio de la artritis reumatoide y como consecuencia su capacidad destructiva. Estos agentes incluyen metotrexato, sulfasalazina, hidroxicloroquina, sales de oro o D-penicilamina, aunque raras veces se utilizan los últimos dos en la actualidad. Las combinaciones de DMARD al parecer son más eficaces que los agentes individuales para controlar los signos y síntomas de artritis reumatoide. Un cuarto grupo de agentes lo constituyen los biológicos, que incluyen neutralizantes de TNG (infliximab, etanercept y adalimumab), neutralizantes de IL-1 (anakinra), los que producen disminución de linfocitos B (rituximab) e interfieren en la activación del linfocito T (abatacept). Está demostrado que estos agentes tienen una repercusión importante en los signos y en los síntomas de artritis reumatoide y también tornan lento el daño progresivo de estructuras articulares. El quinto grupo de medicamentos lo conforman los inmunodepresores y los citotóxicos, incluida leflunomida, ciclosporina, azatioprina y ciclofosfamida, que en algunos pacientes han conseguido el alivio del proceso. En un intento de controlar los signos y síntomas de la RA se han utilizado otros métodos terapéuticos. La sustitución de los ácidos grasos esenciales omega-6 de la dieta por ácidos grasos omega-3, como el ácido eicosapentaenoico, que se encuentra en ciertos aceites de pescado, ha producido una mejoría sintomática en los pacientes con RA. Existen otras medidas que también se han señalado como eficaces en el tratamiento de la RA, como dietas, extractos vegetales y animales, vacunas, hormonas y preparados tópicos de diferentes clases. Muchas de estas medidas son económicamente muy costosas y ninguna de ellas ha demostrado su utilidad. No obstante, la fe en su eficacia asegura su utilización continua por parte de algunos pacientes.

MEDICAMENTOS. Antirreumáticos capaces de modificar la enfermedad. La experiencia clínica ha delimitado una serie de agentes, los DMARD, que al parecer tienen la capacidad para alterar la evolución de la artritis reumatoide. A pesar de que no tienen similitudes químicas o farmacológicas, en la práctica estos agentes comparten una serie de características. Ejercen efectos antiinflamatorios o analgésicos no específicos y directos mínimos, y por tanto, los NSAID deben continuarse durante su administración, excepto en algunos casos donde se obtienen verdaderas remisiones con ellos. La aparición del beneficio con el tratamiento mediante DMARD suele retardarse semanas o meses. Hasta dos tercios de los pacientes presentan alguna mejoría clínica como resultado del tratamiento con cualquiera de estos agentes, si bien es rara la obtención de remisiones efectivas. Además de la mejoría clínica, a menudo hay mejoras en los datos serológicos de actividad de la enfermedad, y es frecuente que declinen los títulos de factor reumatoideo y de proteína C reactiva, así como la tasa de eritrosedimentación. Asimismo, el tratamiento con DMARD, sobre todo en las primeras fases de la evolución de la enfermedad, retrasa la aparición de erosiones óseas.

No existen características especiales en los pacientes que pronostiquen su respuesta a los antirreumáticos con capacidad de modificación de la enfermedad (DMARD). Tampoco se han definido las indicaciones para emprender el tratamiento con alguno de estos fármacos. Hace poco se obtuvieron pruebas que demuestran que la administración de DMARD al principio de la artritis reumatoide reduce las erosiones óseas e impide el avance de la incapacidad. Ahora se sabe que este tipo de tratamiento debe iniciarse tan pronto como se establece el diagnóstico de artritis reumatoide, en particular en los pacientes con datos de una artritis agresiva y un pronóstico sombrío.

Sigue en controversia cuál DMARD sería el fármaco de primera opción, y los estudios no han logrado demostrar una ventaja uniforme de uno respecto a otro. Pese a esto, el metotrexato ha surgido como el DMARD de elección, sobre todo en individuos con factores de riesgo para presentar erosiones óseas o sinovitis persistente de más de tres meses de duración, debido a su inicio de acción relativamente rápido, su capacidad para efectuar una mejoría prolongada con el tratamiento constante, y el mayor grado de apego del paciente al tratamiento. Por lo general se utiliza metotrexato en un esquema semanal de 7.5 a 25 mg administrados por vía oral en dosis fraccionadas o, si es necesario, por vía subcutánea o intramuscular para evitar efectos tóxicos gastrointestinales. En ensayos recientes se ha documentado la eficacia de metotrexato y se ha señalado que su inicio de acción es más rápido que el de otros DMARD, y los pacientes tienden a mantener el tratamiento con metotrexato por más tiempo de lo que permanecen con otros DMARD, en virtud de mejores respuestas clínicas y menos efectos tóxicos. Los ensayos a largo plazo han indicado que el metotrexato no induce remisiones, sino que suprime los síntomas mientras se administra. Se observa una mejoría máxima después de seis meses de tratamiento, y a partir de entonces escasa mejoría adicional. Los principales efectos tóxicos incluyen trastornos gastrointestinales, ulceración oral y anormalidades en el funcionamiento hepático que al parecer guardan relación con la dosis y son reversibles, y fibrosis hepática que puede ser muy insidiosa y requerir biopsia hepática para su detección en las primeras etapas. Asimismo, se ha comunicado neumonitis provocada por medicamentos. Se recomienda la biopsia hepática en individuos con anormalidades persistentes o hiperactivas en el funcionamiento hepático. La administración concomitante de ácido fólico y ácido folínico disminuye la frecuencia de algunos efectos secundarios, aunque su eficacia se reduce un poco. En este sentido, cada uno de los DMARD se acompaña de efectos tóxicos y, por tanto, es necesario vigilar con cuidado al paciente. Los efectos tóxicos de los diversos agentes también se han vuelto importantes para determinar cuál es el medicamento de primera opción. Cabe notar que la falta de respuesta o la aparición de efectos tóxicos por un DMARD no disminuyen la respuesta a otro. Por consiguiente, un porcentaje similar de pacientes con artritis reumatoide que no han respondido a un DMARD responderán a otro cuando se administra como el segundo medicamento modificador de enfermedad.

TRATAMIENTO CON GLUCOCORTICOIDE. El tratamiento con glucocorticoide de acción general constituye un tratamiento sintomático eficaz en pacientes con artritis reumatoide. La prednisona en dosis bajas (<7.5 mg/día) es un tratamiento complementario útil para controlar los síntomas. Asimismo, pruebas recientes sugieren que el tratamiento con glucocorticoide en dosis bajas retrasa el avance de las erosiones óseas y que un esquema inicial de glucocorticoides en dosis baja tendrá un efecto protector a largo plazo contra la lesión ósea. La administración mensual intermitente de glucocorticoides en dosis altas es de utilidad en algunos pacientes y acelera la respuesta cuando se inicia el tratamiento con un DMARD. Por último, un esquema a base de glucocorticoides orales en dosis bajas en combinación con tratamiento mediante un DMARD resultará beneficioso para el rápido control de signos y síntomas y lograr el retraso de la erosión ósea a largo plazo.

AGENTES BIOLÓGICOS. En tiempos recientes se ha contado con agentes que fijan y neutralizan el factor de necrosis tumoral (TNF). Uno de éstos es un receptor a TNF tipo II fusionado a IgG1 (etanercept), el segundo es un anticuerpo monoclonal de roedor/humano quimérico contra TNF (infliximab) y el tercero es un anticuerpo contra TNF completamente humano (adalimumab). Ensayos clínicos han demostrado que la administración parenteral de cualquiera de estos agentes neutralizantes del factor de necrosis tumoral es notablemente eficaz para controlar los signos y los síntomas de artritis reumatoide en pacientes en quienes no ha resultado eficaz el tratamiento con DMARD, lo mismo que en pacientes que nunca han recibo un DMARD. El tratamiento iterativo con estos agentes es eficaz con o sin metotrexato concomitante, si bien el tratamiento de combinación con metotrexato u otro DMARD al parecer confiere el máximo beneficio. Estos agentes no sólo son eficaces para el control persistente de los signos y síntomas de la artritis reumatoide en la mayor parte de los casos, sino también se ha demostrado que desaceleran el avance de la lesión articular, según se valora en las radiografías, y mejoran la invalidez. Los efectos secundarios incluyen el potencial de un mayor riesgo de infecciones importantes. Es notable en particular la capacidad del bloqueo del factor de necrosis tumoral para aumentar el riesgo de que se presente reactivación de una tuberculosis latente. Es prudente llevar a cabo pruebas cutáneas de tuberculina y, si es necesario, otros estudios con radiografías torácicas antes de comenzar el tratamiento con un agente anti-TNF para limitar la posibilidad de desencadenar una reactivación de la tuberculosis. El tratamiento anti-TNF también tiene el potencial de incrementar el riesgo de linfoma y posiblemente otras neoplasias malignas en los pacientes tratados. Asimismo, el tratamiento neutralizante del TNF puede inducir la formación de anticuerpos anti-DNA, pero rara vez conlleva signos y síntomas de lupus eritematoso generalizado. Otros efectos secundarios son reacciones en el sitio de la inyección o la aplicación de la solución y rara vez una enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central. A pesar de que estos efectos

secundarios son raros, obligan a que este tipo de tratamiento sea supervisado por médicos con experiencia.

El anakinra es un antagonista recombinante de los receptores de IL-1 que bloquean de manera competitiva el enlace de IL-1β e IL-1α con el receptor de IL-1, por lo cual inhibe la actividad de estas dos citocinas proinflamatorias. Se ha demostrado que el anakinra mejora los signos y síntomas de la artritis reumatoide, disminuye la incapacidad y reduce la rapidez del deterioro articular concurrente según las radiografías. Se puede administrar aislado o combinado con metotrexato. Su principal efecto secundario es la presencia de reacciones en el sitio de la inyección. En general, el impacto clínico de anakinra al parecer es menor que el del tratamiento neutralizante de factor de necrosis tumoral, pero se puede utilizar en pacientes en quienes no es posible tal tratamiento. Raras veces es eficaz en quienes ha fracasado el tratamiento neutralizante del factor de necrosis tumoral.

La combinación de anakinra con un agente bloqueador del factor de necrosis tumoral no incrementa la eficacia y conlleva una mayor frecuencia de infecciones, por tanto no es recomendable. El rituximab, un anticuerpo quimérico dirigido a CD20 que produce agotamiento de linfocitos B maduros, se ha aprobado para tratar a los pacientes con artritis reumatoide en quienes no ha resultado eficaz el tratamiento anti-TNF. En combinación con metotrexato, este tratamiento mejora los signos y los síntomas en estos casos y también retarda el avance de la lesión ósea. Los principales efectos adversos guardan relación con las reacciones a la transfusión que pueden controlarse con glucocorticoides. Si bien no se ha establecido el esquema óptimo, el tratamiento se puede repetir por lo general a intervalos de seis meses, cuando regresan los linfocitos B de la circulación.

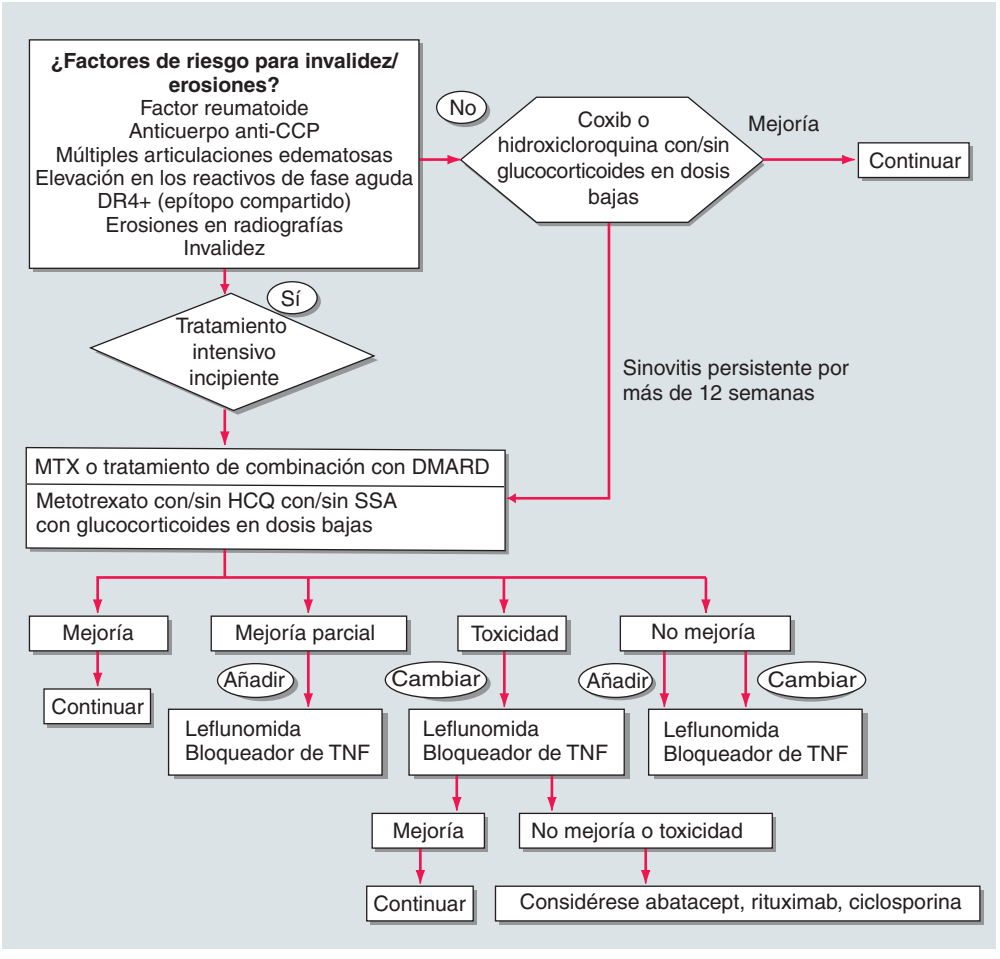

FIGURA 314-3. Algoritmo para la farmacoterapia de la artritis reumatoide. Coxib, inhibidores de la COX-2; DMARD, fármacos antirreumáticos con capacidad de modificación de la enfermedad; CCP, polipéptido citrulinado cítrico; MTX, metotrexato; SSA, sulfasalazina; TNF, factor de necrosis tumoral.

Abatacept es una proteína de fusión que consta de CTLA4 y la porción Fc de IgG1. Inhibe la activación de linfocito T al impedir en forma competitiva la estimulación concomitante de los linfocitos T que resulta de la interacción de CD28 expresado por el linfocito T y CD80/86 expresado por las células presentadoras de antígeno. Se puede utilizar con o sin metotrexato, aunque su eficacia es mayor como tratamiento concomitante con dicho medicamento. Tiene un posible efecto sobre los signos y los síntomas de la artritis reumatoide y también retrasa la lesión ósea progresiva. Suele reservarse para los pacientes en quienes el tratamiento neutralizante de factor de necrosis tumoral no ha resultado eficaz o en aquellos que tienen contraindicaciones para el bloqueo de factor de necrosis tumoral. Abatacept es tolerado muy bien; combinado con un agente bloqueador del factor de necrosis tumoral no aumenta la eficacia, y se acompaña de una mayor cantidad de reacciones adversas, entre las que se incluyen infecciones importantes y, por tanto, no es recomendable.

TRATAMIENTO INMUNODEPRESOR. Se ha demostrado que los fármacos inmunodepresores azatioprina, leflunomida, ciclosporina y ciclofosfamida son eficaces en el tratamiento de la RA y que ejercen un efecto terapéutico similar al de los DMARD. No obstante, estos agentes no son más eficaces que los DMARD. Además, producen diferentes efectos adversos tóxicos y la ciclofosfamida parece predisponer a la aparición de tumores malignos. Por tanto, estos fármacos se deben reservar para los pacientes que claramente no responden al tratamiento con DMARD y agentes biológicos. En ocasiones la afección extraarticular, como la vasculitis reumatoide, puede requerir el tratamiento con estos fármacos citotóxicos inmunodepresores.

La leflunomida se metaboliza hasta formar un metabolito activo que actúa inhibiendo a la deshidrogenasa de dihidrorotato, enzima indispensable para la biosíntesis de la pirimidina. Su acción principal es inhibir la proliferación de los linfocitos T. Se ha demostrado que la leflunomida reduce los signos y síntomas de la artritis reumatoide y la velocidad del daño articular, con la misma eficacia que el metotrexato. Se puede administrar sola o combinada con metotrexato y es el inmunosupresor más utilizado en el tratamiento de los pacientes con artritis reumatoide. Se utiliza como monoterapia en los pacientes que han tenido reacciones adversas al metotrexato o no responden al mismo. Su principal efecto secundario es la elevación de las enzimas hepáticas en 5% de los pacientes que reciben leflunomida sola y en más de 50% de los individuos que la combinan con metotrexato.

CIRUGÍA. La cirugía desempeña un papel importante en el tratamiento de los pacientes con articulaciones gravemente lesionadas. Aunque las artroplastias y las sustituciones articulares totales pueden efectuarse en diferentes articulaciones, los mejores resultados se obtienen en caderas, rodillas y hombros. Los objetivos realistas de estos procedimientos son el alivio del dolor y la disminución de la incapacidad. La cirugía reconstructora de la mano puede conseguir una mejoría estética y un cierto beneficio funcional. La sinovectomía abierta o artroscópica puede resultar útil en algunos pacientes con monoartritis persistente, ante todo en la rodilla. La sinovectomía se vincula con un alivio inmediato de los síntomas, pero no existe ningún dato de que retrase la destrucción ósea o la evolución natural de la enfermedad. Además, la tenosinovectomía precoz de la muñeca puede impedir la rotura tendinosa.

ESTUDIO DEL PACIENTE: Artritis reumatoide

El método básico del tratamiento médico de los pacientes con artritis reumatoide se recoge en la figura 314-3. Los principios básicos del tratamiento de estos pacientes reflejan la variabilidad de la enfermedad, la naturaleza persistente de la inflamación y su potencial para producir incapacidad, la relación entre la inflamación mantenida y las erosiones óseas, la necesidad de evaluar frecuentemente al paciente para comprobar la respuesta sintomática al tratamiento, la evolución de la incapacidad y de las lesiones articulares, y los efectos adversos del tratamiento. Al principio de la enfermedad es difícil pronosticar la evolución natural en un paciente concreto. Por tanto, el método habitual es intentar aliviar los síntomas del enfermo con NSAID o Coxibs. Algunos pacientes pueden presentar una afección leve que no requiera ningún tratamiento

adicional. Sin embargo, la mayoría requerirá tratamiento adicional, y el médico tratante debe mantenerse a la expectativa y estar preparado para instaurar el tratamiento apropiado tan pronto como esté indicado. Casi todos los pacientes se beneficiarán de un esquema de glucocorticoides en dosis bajas, y esto se considerará en forma sistemática. Si el enfermo tiene datos de enfermedad agresiva, según se describió con anterioridad, o sinovitis persistente por más de tres meses, se considerará tan pronto como sea factible el tratamiento con DMARD. Al parecer, en los pacientes con artritis reumatoide existe una ventana de oportunidad al principio de la enfermedad, durante la cual el inicio de un tratamiento enérgico tendrá un mayor efecto en el daño ulterior a las estructuras articulares y la incapacidad.

En algún momento durante la evolución de la mayoría de los pacientes, se contempla la posibilidad de iniciar el tratamiento con DMARD. La confluencia de factores de riesgo para la lesión ósea o la invalidez o la sinovitis persistente de más de tres meses de duración, constituyen indicaciones habituales para iniciar el tratamiento con DMARD. La decisión de iniciar un tratamiento con DMARD, dosis bajas de glucocorticoides por vía oral, o ambas cosas, requiere una vigilancia cuidadosa de la tumefacción articular y de la actividad funcional, así como un conocimiento de la tolerancia al dolor del paciente y de las expectativas del tratamiento. En este contexto, el paciente debe recibir toda la información posible y debe desempeñar un papel muy activo en la decisión de emprender el tratamiento con DMARD o glucocorticoides en dosis bajas, tras una cuidadosa revisión del potencial tóxico y terapéutico de los diferentes fármacos. Cuando el tratamiento con DMARD, casi siempre metotrexato, no reduce los signos y síntomas de la artritis reumatoide, se podrá considerar la adición de alguna anticitocina. Estos medicamentos son potentes contra los signos y síntomas de la artritis reumatoide, reducen el ritmo de deterioro de las estructuras articulares y limitan la incapacidad, pero son muy caros y tienen una variedad de efectos adversos. Para utilizarlos es necesario tener suficiente experiencia y criterio, y obtener el consentimiento informado del paciente.

Cuando el enfermo responde a uno de los DMARD, el tratamiento debe continuar con una cuidadosa vigilancia para evitar la toxicidad. Todos los DMARD ejercen un efecto supresor y, por tanto, requieren una administración prolongada. Incluso cuando el tratamiento resulta eficaz, puede requerirse la inyección local de glucocorticoides para disminuir la inflamación que persiste en un número limitado de articulaciones. Además, los NSAID o Coxibs pueden requerirse para mitigar los síntomas. Incluso después de que la inflamación haya desaparecido totalmente, la presencia de síntomas debidos a la pérdida del cartílago y a la afección articular degenerativa subsiguiente, o las propias deformidades, pueden requerir un tratamiento adicional. La cirugía también puede requerirse para aliviar el dolor o para disminuir la alteración funcional secundaria a las alteraciones en la función articular.

LECTURAS ADICIONALES

Arnett FC et al: The American Rheumatism Association 1987 Revised Criteria for the Classification of Rheumatoid Arthritis. Arthritis Rheum 31:315, 1988

Berglin E et al: Radiological outcome in rheumatoid arthritis is predicted by presence of antibodies against cyclic citrullinated peptide before and at disease onset, and by IgA-RF at disease onset. Ann Rheum Dis 65(4):453, 2006

Bongartz T et al: Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: Systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. JAMA 295(19):2275, 2006

Breedveld FC et al: The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. Arthritis Rheum 54(1):26, 2006

Cohen SB et al: A multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial of anakinra (Kineret), a recombinant interleukin 1 receptor antagonist, in patients with rheumatoid arthritis treated with background methotrexate. Ann Rheum Dis 63(9):1062, 2004 Epub 2004 Apr 13

Costenbader KH et al: Smoking intensity, duration, and cessation, and the risk of rheumatoid arthritis in women. Am J Med 119(6):503, 2006

Da Silva JA et al: Safety of low-dose glucocorticoid treatment in rheumatoid arthritis: Published evidence and prospective trial data. Ann Rheum Dis 65(3):285, 2006 Epub 2005 Aug 17. Review

Emery P et al: The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment. Arthritis Rheum 54(5):1390, 2006

Finckh A et al: The effectiveness of anti-tumor necrosis factor therapy in preventing progressive radiographic joint damage in rheumatoid arthritis: a population-based study. Arthritis Rheum 54(1):54, 2006

Goldbach-Mansky R, Lipsky PE: New concepts in the treatment of rheumatoid arthritis. Annu Rev Med 54:197, 2003 Epub 2001 Dec 3. Review

Kuhn KA et al: Antibodies against citrullinated proteins enhance tissue injury in experimental autoimmune arthritis. J Clin Invest 116(4):961, 2006

Lipsky PE et al: Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. N Engl J Med 343(22):1594, 2000

Messori A et al: New drugs for rheumatoid arthritis. N Engl J Med 351(9):937, 2004

Smolen JS et al and the Active-Controlled Study of Patients Receiving Infliximab for the Treatment of Rheumatoid Arthritis of Early Onset (ASPIRE) Study Group: Predictors of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis treated with high-dose methotrexate with or without concomitant infliximab: results from the ASPIRE trial. Arthritis Rheum 54(3):702, 2006

Turesson C, Matteson EL: Genetics of rheumatoid arthritis. Mayo Clin Proc 81(1):94, 2006

315 Fiebre reumática aguda

Jonathan R. Carapetis

La fiebre reumática aguda (*acute rheumatic fever*, ARF) es una enfermedad multiorgánica debida a una reacción autoinmunitaria a la infección por estreptococos del grupo A. Aunque resultan afectadas muchas partes del organismo, casi todas las manifestaciones se resuelven en su totalidad. La excepción es la lesión de las válvulas cardiacas [cardiopatía reumática (*rheumatic heart disease*, RHD)], que puede persistir después que han desaparecido otras manifestaciones.

La fiebre reumática aguda y la cardiopatía reumática son enfermedades de la pobreza. Fueron muy comunes en todos los países hasta principios del siglo XX, que fue cuando comenzó a disminuir su incidencia en los países industrializados. Esta disminución en gran parte fue debida a mejores condiciones de vida (en particular menor hacinamiento y mejores condiciones higiénicas) lo cual dio lugar a una disminución en la transmisión de los estreptococos del grupo A. El advenimiento de los antibióticos y las mejoras en los sistemas de atención médica tuvieron un efecto complementario. Los brotes epidémicos recidivantes de fiebre reumática aguda comenzaron en el decenio de 1980 en los estados de las Montañas Rocosas de Estados Unidos, donde persisten tasas elevadas.

La práctica desaparición de la fiebre reumática aguda y la disminución de la incidencia de la cardiopatía reumática en los países industrializados durante el siglo XX lamentablemente no se reprodujeron en los países en vías de desarrollo (pobres), donde estas enfermedades persisten. La cardiopatía reumática es la causa más común de enfermedades cardiacas en los niños de estos países y es una causa importante de mortalidad y morbilidad también en los adultos. En tiempos recientes se estimó que en todo el mundo entre 15 y 19 millones de personas son afectadas por cardiopatía reumática y casi un cuarto de millón de defunciones se presenta cada año. Alrededor de 95% de los casos de fiebre reumática aguda y de defunciones por cardiopatía reumática en la actualidad ocurren en los países pobres.

Si bien la fiebre reumática aguda y la cardiopatía reumática son relativamente comunes en todos los países pobres, ocurren con tasas muy elevadas en determinadas regiones. Estos "puntos calientes" son África subsahariana, los países del Pacífico, Oceanía y el subcontinente Indú **(fig. 315-1)**.

CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS

La fiebre reumática aguda es sobre todo una enfermedad de los niños de cinco a 14 años de edad. Los episodios iniciales se volvieron menos comunes en adolescentes mayores y en adultos jóvenes y son raros en personas de más de 30 años de edad. En cambio, los episodios recidivantes de fiebre reumática aguda siguen siendo relativamente comunes en adolescentes y adultos jóvenes. Esta pauta contrasta con la prevalencia de la cardiopatía reumática, que alcanza su

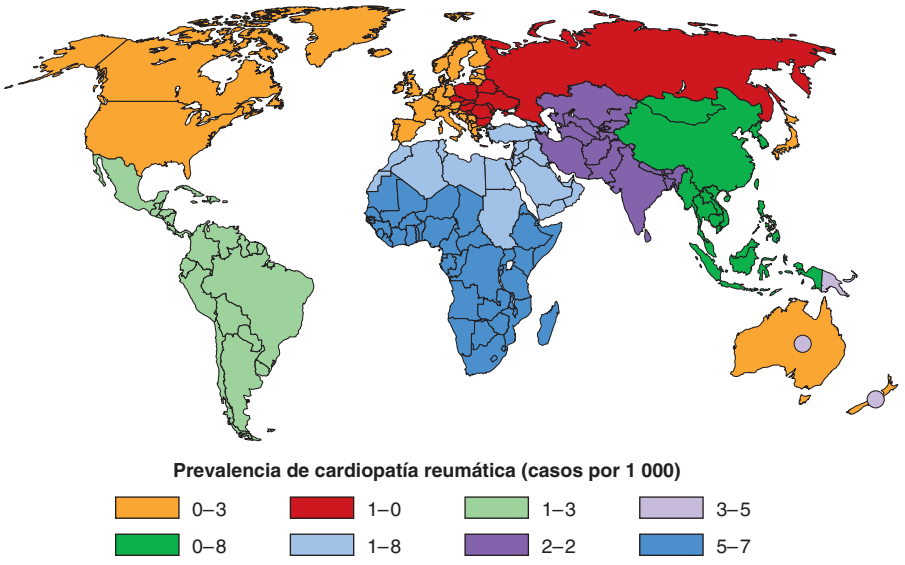

FIGURA 315-1. Prevalencia de cardiopatía reumática en niños de 5 a 14 años de edad. Los círculos en Australia y en Nueva Zelanda representan poblaciones indígenas, y también isleños del Pacífico en Nueva Zelanda. *(Reimpresa con autorización de JR Carapetis et al: Lancet Infect Dis.)*

máximo entre los 25 y los 40 años de edad. No hay una relación clara respecto al género sexual para la fiebre reumática aguda, pero la cardiopatía reumática afecta con más frecuencia a las mujeres, a veces hasta el doble de frecuencia que a los varones.

PATOGENIA

Factores relacionados con el microorganismo. Con base en los datos disponibles, la fiebre reumática aguda es causada exclusivamente por la infección de la parte alta del sistema respiratorio por estreptococos del grupo A. En la actualidad se considera que cualquier cepa de estreptococo del grupo A tiene el potencial de ocasionar fiebre reumática aguda. Hoy en día se está investigando la posible intervención de las infecciones cutáneas y de los estreptococos de los grupos C y G. Se ha postulado que se requiere una serie de infecciones estreptocócicas precedentes para "preparar" al sistema inmunitario antes de la infección final que produce directamente la enfermedad.

Factores relacionados con el hospedador. Aproximadamente 3 a 6% de toda población es susceptible a la fiebre reumática aguda, y esta proporción no varía mucho entre las poblaciones. Las observaciones del agrupamiento familiar de casos y concordancia en gemelos monocigóticos (en particular para la corea) confirman que la susceptibilidad a la fiebre reumática aguda es una característica hereditaria. Alelos del antígeno leucocítico humano (*human leukocyte antigen*, HLA) de la clase II específicos, al parecer guardan una importante relación con la susceptibilidad. Asimismo, se han referido relaciones con altos niveles de lectina fijadora de manosa en la circulación sanguínea y pleomorfismos del gen del factor transformador del crecimiento β_1 y los genes para la inmunoglobulina. La expresión en alto grado de un determinado aloantígeno presente en los linfocitos B, D8-17, se ha observado en pacientes con un antecedente de fiebre reumática aguda en muchas poblaciones, con una expresión de grado intermedio en los familiares de primer grado, lo cual sugiere que éste es un marcador de susceptibilidad hereditaria.

La respuesta inmunitaria. Cuando un hospedador susceptible encuentra un estreptococo del grupo A, sobreviene una reacción autoinmunitaria, la cual lesiona tejidos humanos como resultado de la reactividad cruzada entre epítopos en el organismo y en el hospedador (fig. 315-2).

Los epítopos presentes en la pared celular, la membrana celular y las regiones repetidas A, B y C de la proteína M estreptocócica son similares desde el punto de vista inmunológico a las moléculas que se encuentran en miosina, tropomiosina, queratina, actina, laminina, vimentina y *N*-acetilglucosamina del ser humano. Este mimetismo molecular constituye la base de la respuesta autoinmunitaria que desencadena fiebre reumática aguda. Se ha planteado la hipótesis de que moléculas humanas (sobre todo epítopos en la miosina cardiaca) originan una sensibilización en el linfocito T. Estos linfocitos T luego son alistados después de la exposición subsiguiente a estreptococos del grupo A que comparten epítopos similares desde el punto de vista inmunológico.

Sin embargo, la reactividad cruzada de la miosina con la proteína M no explica la lesión valvular que es el dato distintivo de la carditis reumática, dado que la miosina no se encuentra en el tejido valvular. El enlace puede ser con la laminina, otra proteína de hélice enrollada helicoidal alfa parecida a la miosina y a la proteína M, que se encuentra en el endotelio cardiaco y es reconocida por los linfocitos T antimiosina, antiproteína M. Es más, los anticuerpos contra el tejido valvular cardiaco reaccionan en forma cruzada con la *N*-acetilglucosamina de carbohidratos del estreptococo del grupo A, y hay ciertos datos de que estos anticuerpos intervienen en la lesión valvular.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Hay un periodo de latencia de una a cinco semanas (en promedio tres semanas) entre la infección por estreptococo del grupo A desencadenante y la aparición de las manifestaciones clínicas de la fiebre reumática aguda. Las excepciones son corea y carditis indolente, que pueden presentarse tras periodos de latencia prolongados que persisten hasta por seis meses. Si bien muchos pacientes refieren una faringitis previa, el grupo precedente de infecciones por estreptococos del grupo A no suele ser sintomático; en estos casos sólo se confirma utilizando pruebas de anticuerpo estreptocócico. La presentación clínica más común de la fiebre reumática aguda es la poliartritis y la fiebre. La primera se presenta en 60 a 75% de los casos y la carditis en 50 a 60%. La prevalencia de la corea en la fiebre reumática aguda varía sustancialmente con la población y fluctúa de <2 a 30%. El eritema marginal y los nódulos subcutáneos en la actualidad son raros y se encuentran en <5% de los casos.

Afección cardiaca. Hasta 60% de los pacientes con fiebre reumática aguda evolucionan a la cardiopatía reumática. El endocardio, el pericardio o el miocardio resultan afectados. La lesión valvular es el dato distintivo de la carditis reumática. La válvula mitral casi siempre resulta afectada, a veces junto con la válvula aórtica; la afección aislada de la válvula aórtica es rara. La lesión valvular incipiente desencadena insuficiencia. En los años subsiguientes, por lo general como resultado de los episodios recidivantes, sobrevienen engrosamiento de las valvas, cicatrización, calcificación y estenosis valvular. La pe-

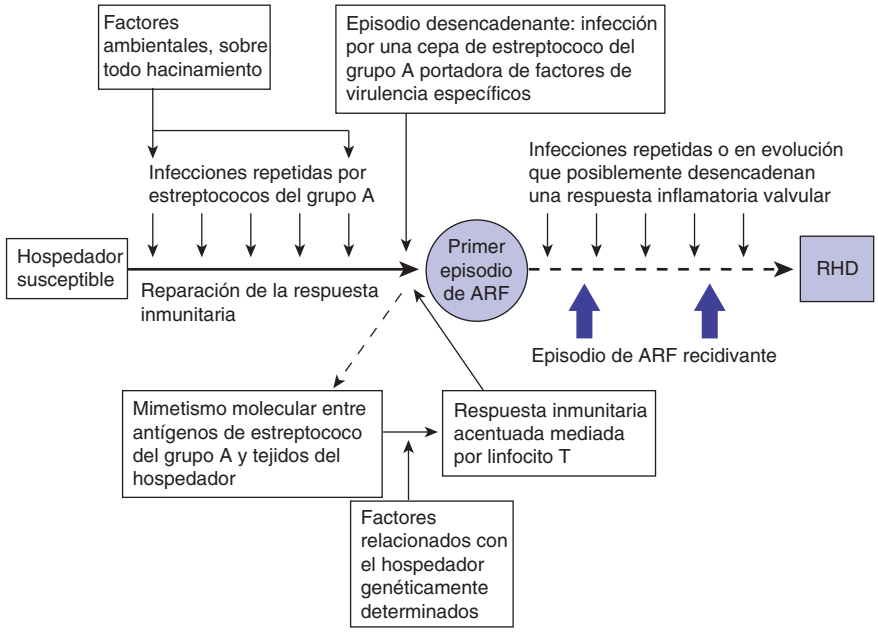

FIGURA 315-2. Vía patógena de la fiebre reumática aguda y la cardiopatía reumática. *(Reimpresa con autorización de Lancet 366:155, 2005.)*

ricarditis muy comúnmente produce una fricción o un derrame pequeño en la ecocardiografía y en ocasiones origina dolor torácico central de carácter pleurítico. La afección miocárdica casi nunca es la causa en sí de la insuficiencia cardiaca. Por tanto, la manifestación característica de la carditis en los individuos previamente no afectados es la insuficiencia mitral, que a veces se acompaña de insuficiencia aórtica. La inflamación miocárdica puede afectar las vías de conducción eléctrica, lo que lleva a una prolongación de intervalo P-R (bloqueo auriculoventricular [AV] de primer grado o raras veces bloqueo avanzado) y atenuamiento del primer ruido cardiaco.

Afección articular. Para que cumpla los requisitos como manifestación principal, la afección articular en la fiebre reumática aguda debe ser artrítica, es decir, dato objetivo de inflamación, con calor, edema e hiperemia o dolor de las articulaciones y afección de más de una (es decir, poliartritis). La artritis típica es migratoria, desplazándose de una articulación a otra en un periodo de horas. La fiebre reumática aguda casi siempre afecta a las articulaciones de gran tamaño (muy comúnmente las rodillas, los tobillos, las caderas y los codos) y es asimétrica. El dolor es intenso y por lo general invalidante hasta que se comienzan los medicamentos antiinflamatorios.

La afección articular menos grave también es relativamente común pero cumple los requisitos únicamente de una manifestación leve. La artralgia sin inflamación articular objetiva por lo general afecta las grandes articulaciones con la misma pauta migratoria que la poliartritis. En algunas poblaciones, la monoartritis aséptica representa una manifestación de la fiebre reumática aguda. Esto puede ocurrir debido a que se comienza a administrar pronto un medicamento antiinflamatorio antes que se establezca la distribución migratoria típica.

Las manifestaciones articulares de la fiebre reumática aguda responden muy bien a los salicilatos y a otros antiinflamatorios no esteroideos (*nonsteroidal anti-inflammatory drugs*, NSAID). De hecho, es improbable que la afección articular que persiste más de uno o dos días después de iniciar la administración de salicilatos se deba a fiebre reumática aguda. A la inversa, si se inician los salicilatos en las primeras etapas de la enfermedad, antes que se manifiesten la fiebre y la poliartritis migratoria, es difícil establecer un diagnóstico de fiebre reumática aguda. Por esta razón, habrán de retenerse los salicilatos y otros NSAID (y el dolor tratarse con paracetamol y codeína) hasta que se confirme el diagnóstico.

Corea. La corea de Sydenham suele presentarse sin alguna otra manifestación, se da tras un periodo de latencia prolongado después de una infección por estreptococo del grupo A y se encuentra principalmente en mujeres. Los movimientos coreiformes afectan sobre todo la cabeza (ocasionando movimientos característicos de la lengua) y las extremidades superiores (cap. 367). Pueden ser generalizados o estar restringidos a un lado del cuerpo (hemicorea). La gravedad de la corea es variable. En los casos leves se pone de manifiesto sólo con el examen cuidadoso, en tanto que en los casos más graves los individuos afectados no pueden realizar actividades cotidianas y corren el riesgo de lesionarse a sí mismos. La corea tarde o temprano se resuelve del todo, por lo general en las primeras seis semanas.

Manifestaciones cutáneas. El exantema típico en la fiebre reumática aguda es el *eritema marginal* (cap. 18), el cual comienza como máculas rosadas que tienen un aspecto claro en la parte central y que dejan un borde difuso serpiginoso. El exantema es evanescente, aparece y desaparece ante los ojos del examinador. Por lo general se presenta en el tronco, a veces en las extremidades, pero casi nunca en la cara.

Los *nódulos subcutáneos* consisten en masas indoloras móviles y pequeñas (0.5 a 2 cm) bajo la piel superpuesta a prominencias óseas, en particular en manos, pies, codos, occipucio y, en ocasiones, en las vértebras. Representan una manifestación tardía, que aparece dos a tres semanas después de iniciada la enfermedad, dura sólo algunos días a tres semanas y comúnmente se asocia a carditis.

Otras manifestaciones. En la gran parte de los casos de fiebre reumática aguda hay fiebre, aunque raras veces en pacientes con corea pura. Si bien la fiebre elevada (≥39°C) es la regla, no son raras las elevaciones de menor cuantía en la temperatura. En la mayor parte de los casos se encuentran elevados los reactantes de fase aguda. La proteína C reactiva (*C-reactive protein*, CRP) y la tasa de eritrosedimentación (*erythrocyte sedimentation rate*, ESR) a menudo tienen valores muy altos. En ocasiones, hay una elevación leve en el recuento leucocítico de sangre periférica.

Datos de una infección previa por estreptococos del grupo A. Con excepción de la corea y de la carditis leve, las cuales se manifiestan muchos meses más tarde, es esencial el dato de una infección previa por estreptococos del grupo A para establecer el diagnóstico de fiebre reumática aguda. Ya que en la mayor parte de los casos no se tiene un cultivo positivo de frotis faríngeo o una prueba de antígeno rápida, por lo general se requieren datos serológicos. Las pruebas serológicas más comunes son las concentraciones de antiestreptolisina O (ASO) y de anti-DNasa B (ADB). Cuando sea posible, se determinarán los intervalos de referencia específicos de edad en una población local de personas sanas que no tengan una infección reciente por estreptococos del grupo A.

Otros síndromes posestreptocócicos que pueden confundirse con fiebre reumática. La artritis reactiva posestreptocócica (*post-streptococcal reactive arthritis*, PSRA) se distingue de la fiebre reumática aguda con base en: 1) afección de articulaciones pequeñas que a menudo es simétrica; 2) un periodo breve de latencia después de una infección estreptocócica (por lo general menor a una semana); 3) causada a veces por una infección debida a estreptococos hemolíticos beta que no son del grupo A; 4) reactividad más lenta a los salicilatos, y 5) la ausencia de otras manifestaciones de fiebre reumática aguda, en particular carditis.

El término *Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal infection* (PANDAS) vincula una gama de trastornos de tics y síntomas obsesivo-compulsivos con infecciones por estreptococos del grupo A. Se dice que las personas con PANDAS no corren riesgo de carditis, a diferencia de los pacientes con corea de Sydenham. Los diagnósticos de PANDAS y PSRA raras veces se establecerán en poblaciones con una alta incidencia de fiebre reumática aguda.

Confirmación del diagnóstico. Dado que no existe una prueba definitiva, el diagnóstico de fiebre reumática aguda se basa en la presencia de una combinación de manifestaciones clínicas típicas junto con datos de una infección previa por estreptococos del grupo A, y la exclusión de otros diagnósticos. Esta incertidumbre hizo que en 1944 el Dr. T. Duckett Jones estableciera una serie de criterios (ulteriormente conocidos como los *criterios de Jones*) para ayudar a establecer el diagnóstico. Un grupo de expertos asignados por la Organización Mundial de la Salud (OMS) esclareció el empleo de los criterios de Jones en las recidivas de la fiebre reumática aguda **(cuadro 315-1)**. Estos criterios incluyen una infección previa por estreptococo del tipo A, así como alguna combinación de manifestaciones principales y secundarias.

℞ FIEBRE REUMÁTICA AGUDA

A los pacientes con posible fiebre reumática aguda se les efectuará un seguimiento estrecho para garantizar que se confirme el diagnóstico, se trate la insuficiencia cardiaca y otros síntomas y se inicien medidas preventivas que comprendan el comienzo de la profilaxis secundaria, entre lo que se incluye un registro de fiebre reumática aguda, y educación para la salud. Se lleva a cabo la ecocardiografía en todos los posibles casos para ayudar a establecer el diagnóstico y determinar la gravedad al inicio de cualquier carditis. En el **cuadro 315-2** se enumeran otros estudios que habrán de realizarse.

No hay algún tratamiento para la fiebre reumática aguda que haya demostrado alterar la probabilidad del desarrollo, o la gravedad, de la cardiopatía reumática. Con la excepción del tratamiento de la insuficiencia cardiaca, que puede salvar la vida en caso de carditis grave, el tratamiento de la fiebre reumática aguda es sintomático.

ANTIBIÓTICOS. Todos los pacientes con fiebre reumática aguda habrán de recibir antibióticos suficientes para tratar la infección por estreptococos del grupo A desencadenante (cap. 130). La penicilina es el medicamento de elección y se puede administrar por vía oral (penicilina, 500 mg PO dos veces por día durante 10 días) o como una sola dosis de 1.2 millones de U de penicilina G benzatínica por vía intramuscular. En pacientes con alergia a la penicilina se puede utilizar eritromicina, 250 mg cada 12 h. Dado que se requerirá la profilaxis secundaria a largo plazo (y la penicilina es el medicamento de elección para esto) se confirmará la alergia a la penicilina notificada, de preferencia mediante la interconsulta a un alergólogo.

SALICILATOS Y ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS (NSAID). Éstos se pueden utilizar para tratar la artritis, la artralgia y la fiebre, una vez que se confirma el diagnóstico. No son de utilidad en el tratamiento de la carditis o de la corea. El ácido acetilsalicílico es el medicamento de elección. A menudo se requiere una dosis inicial de 80 a 100 mg/kg por día en los niños (4 a 8 g/día en los adultos) en cuatro a cinco dosis fraccionadas durante los primeros días hasta las dos semanas. Se utilizará una dosis más baja si surgieran síntomas de toxicidad por los salicilatos, por ejemplo: náusea, vómito o acúfenos. Cuando se resuelven sustancialmente los síntomas agudos, la dosis puede reducirse a 60 a 70 mg/kg por día durante otras dos a cuatro semanas. La fiebre, las manifestaciones articulares y la elevación de los reactivos de fase aguda a veces requiere hasta tres semanas después que se suspende el medicamento. Esto no indica una recidiva y se puede tratar reiniciando los salicilatos durante un breve periodo. Aunque se han estudiado en menor grado se ha comunicado que el naproxén en dosis de 10 a 20 mg/kg/día logra una respuesta sintomática satisfactoria.

CUADRO 315-1 CRITERIOS DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (2002-2003) PARA EL DIAGNÓSTICO DE FIEBRE REUMÁTICA Y CARDIOPATÍA REUMÁTICA (CON BASE EN LOS CRITERIOS DE JONES DE 1992 MODIFICADOS)

Categorías diagnósticas	Criterios
Episodio primario de fiebre reumática[a]	Dos manifestaciones principales o una principal y dos secundarias más datos de infección previa por estreptococo del grupo A
Ataque recidivante de fiebre reumática en un paciente sin cardiopatía reumática documentada	Dos manifestaciones principales o una principal y dos secundarias más datos de una infección previa por estreptococo del grupo A
Ataque recidivante de fiebre reumática en un paciente con cardiopatía reumática documentada[b]	Dos manifestaciones menores más datos de infección precedente por estreptococo del grupo A[c]
Corea reumática	No se requieren otras manifestaciones principales o datos de infección por estreptococo del grupo A
Carditis reumática de instauración insidiosa[b]	
Lesiones valvulares crónicas de cardiopatía reumática (pacientes que se presentan por primera vez con estenosis mitral pura, valvulopatía mitral mixta o valvulopatía aórtica)[d]	No se requiere algún otro criterio para diagnosticar cardiopatía reumática
Manifestaciones principales	Carditis Poliartritis Corea Eritema marginal Nódulos subcutáneos
Manifestaciones secundarias	Clínicos: fiebre, poliartralgia Laboratorio: tasa de eritrosedimentación elevada o aumento en el recuento leucocítico[e] Electrocardiograma: intervalo P-R prolongado
Datos que respaldan una infección estreptocócica precedente en los últimos 45 días	Elevación o aumento en la antiestreptolisina O u otro anticuerpo estreptocócico, *o* Un cultivo faríngeo positivo *o* Prueba de antígeno rápido para estreptococo del grupo A *o* Fiebre escarlatina reciente[e]

[a] Los pacientes pueden presentar poliartritis (o únicamente poliartralgia o monoartritis) y otras manifestaciones (tres o más) secundarias diversas, junto con datos de infección reciente por estreptococo del grupo A. Algunos de estos casos más tarde pueden resultar en fiebre reumática. Es prudente considerarlos como casos de "fiebre reumática probable" (una vez que se hayan descartado otros diagnósticos) y aconsejar la profilaxis secundaria con regularidad. Estos pacientes requieren seguimiento estrecho y examen periódico del corazón. Dicho enfoque cauteloso es muy apropiado en los pacientes de grupos de edad vulnerables en circunstancias de alta incidencia.
[b] Habrá de excluirse endocarditis infecciosa.
[c] Algunos pacientes con ataques recidivantes pueden no cumplir con estos criterios.
[d] Se descartará cardiopatía congénita.
[e] Los criterios de Jones modificados en 1992 no incluyen elevación del recuento leucocítico como una manifestación de laboratorio secundaria (pero incluyen aumento en la proteína C reactiva) ni fiebre escarlatina reciente como dato que respalde una infección estreptocócica reciente.
Fuente: reimpreso con autorización de WHO Expert Consultation on Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease (2001: Ginebra, Suiza): *Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease Report of a WHO Expert Consultation* (WHO Tech Rep Ser, 923). Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2004.

INSUFICIENCIA CARDIACA CONGESTIVA. Glucocorticoides. El empleo de glucocorticoides en la fiebre reumática aguda sigue siendo controvertible. Dos metaanálisis no han logrado demostrar un beneficio de los glucocorticoides en comparación con placebo o salicilatos para mejorar el pronóstico de la carditis a corto o a más largo plazo. Sin embargo, los estudios incluidos en estos metaanálisis tuvieron lugar hace más de 40 años y no se emplearon medicamentos que se usan comúnmente en la actualidad. Muchos clínicos tratan los casos de carditis grave (que producen insuficiencia cardiaca) con glucocorticoides en la creencia de que pueden reducir la inflamación aguda y ocasionar una resolución más rápida de la insuficiencia. Sin embargo, los beneficios potenciales de este tratamiento habrán de sopesarse considerando los posibles efectos adversos, entre los que se incluyen hemorragia gastrointestinal y retención de líquido. Si se utilizan, se recomienda la prednisona o la prednisolona en dosis de 1 a 2 mg/kg por día (máximo, 80 mg). La metilprednisolona por vía intravenosa se puede utilizar en los casos de carditis muy grave. Los glucocorticoides a menudo sólo se requieren durante algunos días o hasta por un máximo de tres semanas.

TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA. Véase el capítulo 227.

REPOSO EN CAMA. Las recomendaciones tradicionales para el reposo en cama a largo plazo, que en un tiempo fueron parte fundamental del tratamiento, ya no suelen ponerse en práctica. Más bien, el reposo en cama se prescribirá según se requiera mientras haya artritis y artralgia, y en los pacientes con insuficiencia cardiaca. Una vez que se controlan bien los síntomas se puede iniciar la movilización según se tolere.

COREA. Los medicamentos para controlar los movimientos anormales no alteran la duración o el desenlace de la corea. Los casos más leves por lo general se tratan proporcionando un ambiente tranquilo. En los pacientes con corea grave, la carbamazepina o el valproato sódico son preferibles al haloperidol. Es posible que no se observe una respuesta durante una a dos semanas, y una respuesta satisfactoria sólo consistirá en reducir más que en resolver los movimientos anormales. Los medicamentos habrán de continuarse durante una a dos semanas después de que cedan los síntomas.

INMUNOGLOBULINA INTRAVENOSA. Estudios a pequeña escala han sugerido que el magnesio puede llevar a una resolución más rápida de la corea pero no han demostrado un beneficio en el pronóstico a corto o a largo plazo de la carditis en la fiebre reumática aguda sin corea. Ante la falta de mejores datos, no se recomienda la inmunoglobulina intravenosa (*intravenous immunoglobulin*, IVIg) excepto en casos de corea grave resistente a otros tratamientos.

PRONÓSTICO

Cuando no se trata, la fiebre reumática aguda tiene una duración promedio de 12 semanas. Con el tratamiento, los pacientes por lo general son dados de alta del hospital en un lapso de una a dos semanas. Se vigilarán los marcadores inflamatorios cada una a dos semanas hasta que se hayan normalizado (por lo general en las primeras cuatro a seis semanas) y se lleva a cabo una ecocardiografía después de un mes para determinar si ha habido un avance hacia la carditis. Los casos con carditis más grave requieren vigilancia clínica y ecocardiográfica estrecha a largo plazo.

Una vez que se ha resuelto el episodio agudo, la prioridad en el tratamiento es garantizar el seguimiento clínico a largo plazo y apegarse a un esquema de profilaxis secundaria. Los pacientes habrán de entrar en el registro local de fiebre reumática aguda (si se dispone de él) y se establecerá contacto con los médicos de atención primaria para garantizar un plan de seguimiento y administración de profilaxis secundaria antes de darlos de alta. A los enfermos y a sus familias también se les informará sobre su enfermedad, resaltando la importancia de cumplir con el esquema de profilaxis secundaria. Si existe carditis, también se les informará sobre la necesidad de profilaxis con antibiótico contra la endocarditis en caso de procedimientos dentales y quirúrgicos.

PREVENCIÓN

Prevención primaria. En condiciones ideales, la prevención primaria comprenderá la eliminación de los principales factores de riesgo para la infección

CUADRO 315-2 ESTUDIOS RECOMENDADOS EN CASOS DE POSIBLE FIEBRE REUMÁTICA AGUDA

Recomendados en todos los casos
- Recuento leucocítico
- Tasa de eritrosedimentación
- Proteína C reactiva
- Hemocultivos si hay fiebre
- Electrocardiograma (se repite en dos semanas y dos meses si hay prolongación del intervalo P-R u otra anormalidad en el ritmo)
- Radiografía torácica si hay datos clínicos o ecocardiográficos de carditis
- Ecocardiograma (considérese repetir después de un mes si es negativo)
- Frotis faríngeo (de preferencia antes de administrar antibiótico), cultivo para estreptococo del grupo A
- Estudio serológico antiestreptocócico: tanto concentraciones de antiestreptolisina O como de anti-DNasa B, si están disponibles (se repiten 10 a 14 días más tarde si la primera prueba no confirma el diagnóstico)

Estudios para diagnósticos alternativos, lo que depende de las manifestaciones clínicas
- Hemocultivos repetidos ante una posible endocarditis
- Aspirado articular (examen microscópico y cultivo) para una posible artritis séptica
- Cobre, ceruloplasmina, anticuerpo antinuclear, detección de fármacos por movimientos coreiformes
- Estudio serológico y marcadores autoinmunitarios para artritis por arbovirus, autoinmunitaria o reactiva

Fuente: reimpreso con autorización del *National Heart Foundation of Australia*.

CUADRO 315-3 DURACIÓN SUGERIDA DE LA PROFILAXIS SECUNDARIA[a]

Categoría de paciente	Duración de la profilaxis
Paciente sin carditis demostrada	Durante 5 años después del último ataque o 18 años de edad (lo que sea más prolongado)
Pacientes con carditis (insuficiencia mitral leve o carditis cicatrizada)	Durante 10 años después del último ataque, o 25 años de edad (lo que sea más prolongado)
Valvulopatía más grave	De por vida
Cirugía valvular	De por vida

[a] Se trata sólo recomendaciones y deben modificarse conforme a la necesidad de las circunstancias individuales.
Fuente: reimpreso con autorización de WHO Expert Consultation on Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease (2001: Ginebra, Suiza); *Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease Report of a WHO Expert Consultation* (WHO Tech Rep Ser, 923). Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2004.

estreptocócica, en particular el hacinamiento y la infraestructura higiénica inadecuada. Esto es difícil en la mayor parte de los lugares donde es común la fiebre reumática aguda.

Por tanto, la base de la prevención primaria de la fiebre reumática aguda sigue siendo la profilaxis primaria, es decir, el tratamiento oportuno y completo de la faringitis por estreptococos del grupo A con antibióticos. Si se comenzó en los primeros nueve días después de iniciada la faringitis, un esquema de 10 días con penicilina V (500 mg cada 12 h por vía oral en los adultos) o una sola inyección intramuscular de 1.2 millones de U de penicilina G benzatínica evitará casi todos los casos de fiebre reumática aguda que por lo demás podrían presentarse. Esta importante estrategia está condicionada a que los individuos se presenten para recibir atención médica cuando tienen una faringitis, la disponibilidad de personal sanitario y de microbiología capacitado junto con los materiales y la infraestructura para tomar los frotis faríngeos, así como un aporte fiable de penicilina. Lamentablemente, muchos de estos elementos no se dan en los países pobres. Asimismo, la mayor parte de los casos de fiebre reumática aguda no se presentan tras una faringitis tan grave que obligue al paciente a buscar atención médica.

Prevención secundaria. La base fundamental del control de la fiebre reumática aguda y la cardiopatía reumática es la prevención secundaria. Dado que los pacientes con fiebre reumática aguda tienen un riesgo considerablemente mayor que la población general de desarrollar un episodio adicional de fiebre reumática aguda después de una infección por estreptococo del grupo A, habrán de recibir profilaxis con penicilina a largo plazo para prevenir las recidivas. El mejor antibiótico para la profilaxis secundaria es la penicilina G benzatínica (1.2 millones de U, o 600 000 U si el paciente pesa <30 kg) que se administran cada cuatro semanas o con más frecuencia (p. ej., cada tres semanas o incluso cada dos semanas) a personas que se consideran con un riesgo más elevado. En cambio, la penicilina V oral (250 mg) se puede administrar dos veces por día, pero es un poco menos eficaz que la penicilina G benzatínica. Los pacientes alérgicos a la penicilina pueden recibir eritromicina (250 mg) dos veces por día.

La duración de la profilaxis secundaria es determinada por muchos factores, en particular la duración desde el último episodio de fiebre reumática aguda (las recidivas son menos probables conforme aumenta el tiempo), la edad (las recidivas son menos probables a medida que aumenta la edad) y la gravedad de la cardiopatía reumática (si es grave, es prudente incluso evitar un riesgo muy pequeño de recidiva por lo peligroso de las consecuencias potenciales) **(cuadro 315-3)**. Es conveniente aplicar la profilaxis secundaria como parte de un programa coordinado para el control de la cardiopatía reumática, basado en torno a un registro de pacientes. Los registros mejoran la capacidad para el seguimiento de los pacientes y para identificar a los que no reciben adecuadamente la profilaxis e instaurar estrategias para mejorar el cumplimiento.

LECTURAS ADICIONALES

Carapetis JR et al: Acute rheumatic fever. Lancet 366:155, 2005

Carapetis JR et al: The global burden of group A streptococcal diseases. Lancet Infect Dis 5:685, 2005

Cilliers AM: Rheumatic fever and its management. BMJ 333:1153, 2006

Guilherme L et al: Molecular mimicry in the autoimmune pathogenesis of rheumatic heart disease. Autoimmunity 39:31, 2006

National Heart Foundation of Australia: *Diagnosis and Management of Acute Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease in Australia: Complete Evidence-Based Review and Guideline.* Melbourne, National Heart Foundation of Australia, 2006

Special Writing Group of the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease of the American Heart Association: Guidelines for the diagnosis of acute rheumatic fever: Jones criteria, 1992 update. JAMA 268:2069, 1992

316 Esclerosis (esclerodermia) generalizada y trastornos relacionados

John Varga

DEFINICIÓN

La esclerosis generalizada (*systemic sclerosis,* SSc) es un trastorno multiorgánico crónico de causa desconocida. Se caracteriza por engrosamiento de la piel (esclerodermia) y afección distintiva de múltiples órganos internos, muy notablemente pulmones, sistema gastrointestinal, corazón y riñones. Las primeras etapas de la enfermedad, que se acompañan de manifestaciones inflamatorias prominentes, van sucedidas de la aparición de alteraciones funcionales y estructurales difusas en múltiples lechos vasculares y disfunción gradual de órganos viscerales a consecuencia de la fibrosis. El engrosamiento de la piel (esclerodermia) distingue a la esclerosis generalizada de otras enfermedades del tejido conjuntivo. La induración de la piel esclerodermoide se presenta en diversos trastornos, lo mismo que la esclerodermia circunscrita **(cuadro 316-1)**, y es importante distinguir con precisión tales alteraciones de la esclerosis generalizada. La enfermedad es muy heterogénea. Los pacientes con esclerosis generalizada se clasifican en dos subgrupos distintos que se definen por el tipo de distribución y la magnitud de la afección cutánea, lo mismo que por otras manifestaciones clínicas y de laboratorio **(cuadro 316-2)**. La esclerosis generalizada cutánea difusa (*diffuse cutaneous systemic sclerosis*, dcSSc) se presenta con induración cutánea progresiva, que comienza en los dedos y asciende desde la parte distal hasta la proximal de las extremidades, el rostro y el tronco. Estos pacientes corren riesgo de sufrir fibrosis pulmonar en las primeras etapas y de afección renal aguda. En la esclerosis generalizada cutánea limitada (*limited cutaneous systemic sclerosis*, lcSSc), los pacientes por lo general presentan un fenómeno de Raynaud crónico antes que aparezcan otras manifestaciones de esclerosis generalizada. La induración cutánea se circunscribe a los dedos (esclerodactilia), la parte distal de las extremidades y la cara, en tanto que el tronco no resulta afectado. Un subgrupo de pacientes con lcSSc presenta calcinosis cutánea prominente, fenómeno de Raynaud, dismotilidad esofágica, esclerodactilia y telangiectasia, una serie de manifestaciones que se denominan *síndrome CREST* (*calcinosis, Raynaud's phenomenon, esophageal dysfunction, sclerodactyly, and telangiectasia*). Sin embargo, estas manifestaciones también se observan en pacientes con esclerosis generalizada cutánea difusa. La afección de órganos viscerales en la lcSSc tiende a mostrar una evolución insidiosa. Si bien el pronóstico a largo plazo en la lcSSc es mejor que en la dcSSc, en las etapas tardías de la primera se presenta hipertensión arterial pulmonar (*pulmonary arterial hypertension*, PAH), hipotiroidismo y cirrosis biliar primaria. En algunos pacientes, el fenómeno de Raynaud y otras manifestaciones típicas de esclerosis generalizada se presentan sin que ocurra un engrosamiento cutáneo detectable. A este síndrome se le ha denominado *esclerosis generalizada sin esclerodermia.*

EPIDEMIOLOGÍA

La esclerosis generalizada es una enfermedad esporádica adquirida con una distribución mundial y que afecta a individuos de todas las razas. En Estados Unidos, la frecuencia es de nueve a 19 casos por millón por año. La única encuesta basada en la comunidad sobre la esclerosis generalizada reveló una prevalencia de 286 casos por millón de población. Se calcula que existen 100 000 casos de esclerosis generalizada en Estados Unidos, si bien esta cifra puede ser un poco más elevada si también se incluyen los pacientes que no cumplen con los criterios de clasificación estrictos. Estudios realizados en Inglaterra, Australia y Japón demostraron tasas de esclerodermia generalizada más bajas que en Estados Unidos. La edad, el sexo y las características étnicas son factores importantes que determinan la susceptibilidad a la enfermedad. Al igual que otras enfermedades del tejido conjuntivo, la esclerodermia generalizada muestra un predominio en mujeres, máximo en la edad reproductiva y que disminuye después de la menopausia. Si bien la

CUADRO 316-1 TRASTORNOS RELACIONADOS CON INDURACIÓN ESCLERODÉRMICA

- Esclerosis generalizada
  - Esclerosis generalizada cutánea limitada
  - Esclerosis generalizada cutánea difusa
- Esclerodermia circunscrita
  - Morfea gustativa, morfea difusa
  - Esclerodermia lineal, esclerodermia en sablazo, atrofia hemifacial
- Síndromes superpuestos
  - Enfermedad mixta del tejido conjuntivo
  - Esclerosis generalizada/polimiositis
- Enfermedades indiferenciadas del tejido conjuntivo
- Escleredema y escleredema diabético
- Escleromixedema (mucinosis papilar)
- Síndrome fibrosante nefrógeno (dermatopatía fibrosante nefrógena)
- Enfermedad injerto contra hospedador crónica
- Fascitis difusa con eosinofilia (enfermedad de Shulman, fascitis eosinofílica)
- Síndrome de eosinofilia y mialgia
- Trastornos esclerodérmicos provocados por sustancias químicas
  - Enfermedad provocada por cloruro de vinilo
  - Fibrosis cutánea provocada por pentazocina
- Síndrome paraneoplásico

esclerosis generalizada puede presentarse a cualquier edad, la edad más frecuente a la que se inicia es del orden de 30 a 50 años. Los afroestadounidenses tienen una mayor frecuencia que los individuos de raza blanca y el inicio de la enfermedad se presenta a una edad más joven. Por otra parte, los afroestadounidenses tienen más posibilidades de presentar la forma cutánea difusa de la esclerodermia generalizada con afección pulmonar intersticial y también con un pronóstico más desfavorable.

CONSIDERACIONES GENÉTICAS. La esclerodermia generalizada muestra una herencia no mendeliana. La tasa de concordancia para la esclerosis generalizada en gemelos es baja (4.7%), aunque la concordancia para la presencia de anticuerpos antinucleares es significativamente mayor. Una contribución genética a la susceptibilidad a la enfermedad se refleja en el hecho de que 1.6% de los pacientes con esclerosis generalizada tienen un familiar de primer grado con la enfermedad. También aumenta el riesgo de otras enfermedades autoinmunitarias, entre las que se incluyen lupus eritematoso diseminado (cap. 313) y artritis reumatoide (cap. 314). Entre los nativos americanos Choctau, la prevalencia de la esclerosis generalizada se ha comunicado en cifras elevadas del orden de 4 690 por millón. Las investigaciones genéticas en la esclerosis generalizada hasta el momento se han enfocado a los polimorfismos de genes putativos, en particular los que intervienen en la inmunidad y la inflamación, la función vascular y la homeostasis del tejido conjuntivo. Se han comunicado asociaciones de polimorfismo de un solo nucleótido (*single nucleotide polymorphism*, SNP) para la esclerosis generalizada en los genes que codifican la enzima convertidora de angiotensina (*angiotensin-converting enzyme*, ACE); la endotelina 1 y la sintasa de óxido nítrico; marcadores de linfocito B (CD19); quimiocinas (proteína quimiotaxina del monocito 1) y receptores a quimiocina; citocinas [interleucina 1α, IL-4 y factor de necrosis tumoral alfa (*tumor necrosis factor-alpha*, TNF-α)]; factores de crecimiento y sus receptores [factor de crecimiento del tejido conjuntivo (*connective tissue growth factor*, CTGF) y factor transformador del crecimiento beta (*transforming growth factor-beta*, TGF-β)]; y proteínas de la matriz extracelular [fibronectina, fibrilina y proteína acídica secretada rica en cisteína (*secreted protein acidic-rich in cysteine*, SPARC)].

FACTORES AMBIENTALES

Los pacientes con esclerosis generalizada tienen un aumento en los anticuerpos séricos contra el citomegalovirus humano (*human cytomegalovirus*, hCMV), y autoanticuerpos antitopoisomerasa-I (Scl-70) reconocen epítopos antigénicos presentes en las proteínas derivadas de hCMV, lo que sugiere un mimetismo molecular como una posible vinculación mecanicista entre la infección por hCMV y la esclerosis generalizada. También se han presentado datos de infección por parvovirus humano B19 en pacientes con esclerodermia generalizada; sin embargo, todavía no se ha demostrado la importancia etiológica de los virus. No se han fundamentado mediante investigaciones cuidadosas los informes del agrupamiento geográfico de casos de esclerodermia generalizada que sugieran exposiciones a factores ambientales. En el decenio de 1980 ocurrió en España una epidemia de un síndrome nuevo con características sugestivas de esclerosis generalizada. El brote epidémico, denominado *síndrome por aceite tóxico* y que afectó a más 20 000 individuos, se relacionó con el consumo de aceites de semilla de nabo contaminados utilizados para cocinar. Un decenio más tarde, en Estados Unidos ocurrió un brote epidémico similar, denominado *síndrome de eosinofilia y mialgia* (*eosinophilia-myalgia syndrome*, EMS). Los individuos afectados presentaron eosinofilia periférica notable y mialgia grave, que se acompañaron de la aparición de lesiones cutáneas crónicas esclerodermoides. La epidemia se vinculó con el consumo de lotes importados de L-triptófano usado como complemento alimentario. La tasa de frecuencia de casos nuevos de EMS demostró una declinación formidable tras la retirada de los productos con L-triptófano en todo el país. Si bien estos dos síndromes toxicoepidémicos al parecer nuevos se caracterizaron por lesiones cutáneas esclerodermoides crónicas y afección variable de órganos viscerales, sus manifestaciones clínicas, anatomopatológicas y de laboratorio claramente los distingue de la esclerosis generalizada. La frecuencia de esta última enfermedad es mayor en mineros expuestos a silicio. Otras sustancias a las que se está expuesto en el trabajo y que tentativamente guardan relación con la esclerodermia generalizada incluyen cloruro de polivinilo, resinas epóxicas e hidrocarburos aromáticos, entre los que se encuentran tolueno y tricloroetileno. Los medicamentos implicados en enfermedades similares a la esclerosis generalizada incluyen bleomicina, pentazocina y cocaína, y supresores del apetito vinculados a la hipertensión pulmonar. Los informes de casos y series que describen esclerosis generalizada en mujeres con implantes mamarios de silicona han planteado dudas respecto a la posible importancia etiológica de la silicona en la esclerosis generalizada. Sin embargo, investigaciones epidemiológicas a gran escala no han demostrado datos de un aumento en el riesgo de esclerodermia generalizada.

PATOGENIA

En un análisis completo de la patogenia de la esclerodermia generalizada hay que tomar en cuenta las tres manifestaciones fundamentales de la enfermedad; a saber: 1) vasculopatía, 2) inmunidad celular y humoral y 3) fibrosis visceral y vascular progresiva en múltiples órganos (fig. 316-1). La autoinmunidad y las alteraciones en la función de la célula endotelial y la reactividad vascular representan las manifestaciones más incipientes de la esclerosis generalizada. Se considera que la interacción compleja entre estos procesos inicia y luego amplifica y mantiene el proceso fibrótico.

Modelos animales de la enfermedad. No existe un solo modelo animal que reproduzca los tres procesos fundamentales inherentes a la patogenia de la esclerosis generalizada, pero algunos modelos recapitulan algunas características de la enfermedad. El ratón de piel tensa es un modelo de fibrosis natural que se caracteriza por un engrosamiento espontáneo de la piel. La mutación que origina el fenotipo, una duplicación en el gen de la fibrilina 1, produce un ensamble de matriz extracelular defectuoso y la activación anómala de TGF-β. No se han descrito mutaciones en el gen de la fibrilina 1 en pacientes con esclerosis generalizada. La fibrosis crónica en la piel y los pulmones es desencadenada en los ratones por las inyecciones de bleomicina y por el trasplante de médula ósea del antígeno leucocítico humano (*human leukocyte antigen*, HLA) incompatible o de células esplénicas. Cada vez es más frecuente manipular los ratones mediante mutagénesis o modificaciones genéticas específicamente orientadas, como la inactivación de genes o la transgénesis para crear nuevos modelos de esclerosis generalizada y analizar la manera en que las moléculas individuales intervienen en los procesos subyacentes. Por ejemplo, la manipulación genética específica de Smad3, un transductor de señal de TGF-β intracelular, o de la proteína-1 quimiotáctica de monocito (*monocyte chemoattractant protein-1*, MCP-1) generó ratones que eran resistentes a la esclerodermia provocada por la bleomicina.

CUADRO 316-2 SUBGRUPOS DE ESCLEROSIS GENERALIZADA (SSC): SSC CUTÁNEA CIRCUNSCRITA FRENTE A SSC CUTÁNEA DIFUSA

Características	SSc cutánea circunscrita	SSc cutánea difusa
Afección cutánea	Limitada a los dedos de las manos, distal a los codos, la cara; evolución lenta	Difusa: dedos de las manos, extremidades, cara, evolución rápida en el tronco
Fenómeno de Raynaud	Antecede a la afección cutánea, se acompaña de isquemia crítica	Inicio concomitante a la afección cutánea
Fibrosis pulmonar	Puede presentarse, moderada	Frecuentes, incipiente y grave
Hipertensión arterial pulmonar	Frecuente, tardía, puede ser aislada	Puede presentarse, asociada a fibrosis pulmonar
Crisis renal esclerodérmica	Muy rara	Ocurre en 15%; incipiente
Calcinosis cutánea	Frecuente, prominente	Puede presentarse, leve
Autoanticuerpos característicos	Anticentrómero	Antitopoisomerasa I (Scl-70)

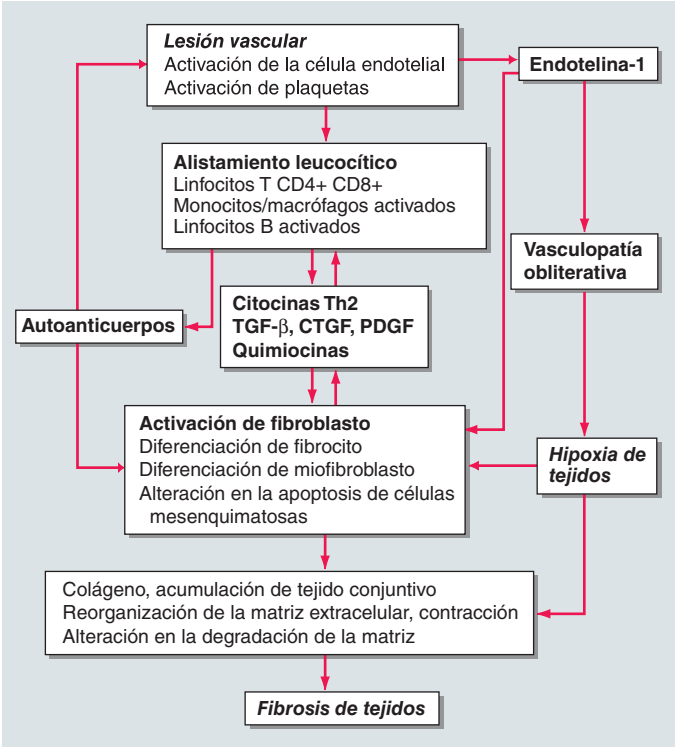

FIGURA 316-1. La patogenia de la esclerosis generalizada. La lesión vascular inicial en individuos genéticamente susceptibles origina alteraciones vasculares funcionales y estructurales, inflamación y autoinmunidad. Las respuestas inflamatorias e inmunitarias inician y mantienen la activación y la diferenciación del fibroblasto, dando por resultado fibrogénesis patológica y lesión hística irreversible.

Vasculopatía. La afección vascular en la esclerosis generalizada es considerable y tiene consecuencias clínicas importantes. El fenómeno de Raynaud, una manifestación inicial, se caracteriza por alteraciones en la respuesta del flujo sanguíneo a los estímulos fríos. La anormalidad vascular inicialmente reversible conlleva alteraciones en los sistemas nerviosos autónomo y periférico, con alteraciones en la producción de neuropéptidos, como el péptido relacionado con el gen para la calcitonina de nervios aferentes sensoriales, y un incremento en la sensibilidad de los receptores adrenérgicos α_2 en las células de músculo liso vascular. Si bien el fenómeno de Raynaud aislado es relativamente benigno y no avanza, en los pacientes con esclerosis generalizada se acompaña de cambios morfológicos y funcionales reversibles. Los virus, los radicales superóxido y los factores citotóxicos vasculares, como las proteasas séricas, el complemento y los autoanticuerpos anticélula endotelial en la circulación sanguínea, contribuyen a la lesión de la célula endotelial en las primeras fases de la esclerosis generalizada. La lesión endotelial da por resultado la producción no regulada de sustancias vasodilatadoras derivadas del endotelio (óxido nítrico y prostaciclina) y vasoconstrictoras (endotelina 1), así como una mayor expresión de la molécula de adherencia intercelular 1 (*intercellular adhesion molecule-1,* ICAM-1) y otras moléculas de adhesión a la superficie. Los microvasos muestran un aumento en la permeabilidad y en la diapédesis leucocítica transendotelial, activación de las cascadas de la coagulación y fibrinolítica y agregación plaquetaria. Las células de la mioíntima semejantes a las de músculo liso proliferan, la membrana basal se engrosa y se reduplica, y sobreviene fibrosis de las capas adventicias. El proceso vasculopático afecta capilares, arteriolas e incluso grandes vasos en muchos órganos, lo que ocasiona una disminución en el flujo sanguíneo y alteraciones en la oxigenación de los tejidos.

La oclusión luminal gradual a consecuencia de la hipertrofia de la íntima y de la media y de fibrosis de la adventicia, en combinación con el daño persistente y la apoptosis de la célula endotelial, establecen un ciclo vicioso que culmina en la falta notable de vasos sanguíneos en la angiografía de las manos y los riñones de pacientes con enfermedades en etapa terminal. El endotelio lesionado favorece la agregación de plaquetas con la liberación de gránulos alfa plaquetarios que incluyen tromboxano, un vasoconstrictor potente y un factor de crecimiento derivado de plaquetas (*platelet-derived growth factor,* PDGF). La afección vascular se agrava más por la fibrinólisis defectuosa. El estrés oxidativo consecutivo a la isquemia y el restablecimiento del riesgo sanguíneo se acompañan de la generación de radicales libres que lesionan más el endotelio a través de la peroxidación de lípidos de la membrana. Paradójicamente, el proceso de revascularización que en condiciones normales restablece el flujo sanguíneo al tejido isquémico es defectuoso en la esclerosis generalizada. La insuficiencia de la vasculogénesis se presenta en un contexto de elevación en las concentraciones séricas del factor de crecimiento endotelial vascular (*vascular endothelial growth factor,* VEGF) y otros factores angiógenos. El número de células progenitoras endoteliales CD34+ CD133+ derivadas de la médula ósea se reduce sobremanera en la circulación, y se altera su diferenciación *in vitro* en células endoteliales maduras. Por consiguiente, la vasculopatía obliterativa difusa y la imposibilidad de reparar vasos lesionados son datos distintivos de la esclerodermia generalizada.

Autoinmunidad celular y humoral. En las primeras etapas de la esclerosis generalizada, los linfocitos T activados y los monocitos/macrófagos se acumulan en la piel lesionada, en los pulmones y en otros órganos afectados. Los linfocitos T infiltrativos expresan CD45 y marcadores de activación HLA-DR y despliegan señales de receptor restringidas que indican expansión oligoclonal en respuesta a antígenos (desconocidos). Los linfocitos T CD4+ en la circulación sanguínea muestran concentraciones elevadas de receptores a quimiocina y moléculas de adhesión de integrina α_1 que contribuyen a su mayor capacidad para unirse al endotelio y a los fibroblastos. Las células endoteliales expresan ICAM-1 y otras moléculas de adhesión que facilitan la diapédesis leucocítica. Los macrófagos activados y los linfocitos T muestran una respuesta inmunitaria polarizada a linfocitos T colaboradores (*helper T,* T_H2) y secretan IL-4 e IL-13. Las citocinas de T_H2 desencadenan la producción de TGF-β y favorecen la síntesis de colágeno y otras respuestas profibróticas, en tanto que el interferón gamma (IFN-γ) de la la citocina de T_H1 inhibe la síntesis de colágeno y bloquea la activación de fibroblasto mediado por citocina. Dado que TGF-β estimula su propia síntesis, así como la de CTGF (también denominado CCN2) y otras citocinas, TGF-β establece un circuito estimulador autocrino/paracrino que mantiene la activación de fibroblastos y otras células efectoras (caps. 308 y 312).

Los autoanticuerpos en la circulación sanguínea se presentan prácticamente en todos los pacientes con esclerosis generalizada. Estos autoanticuerpos mutuamente exclusivos son muy específicos para la esclerodermia generalizada y muestran una importante relación con fenotipos de enfermedades individuales y haplotipos de HLA genéticamente determinados. Las concentraciones de autoanticuerpos se correlacionan con la gravedad de la enfermedad, y los títulos fluctúan con la actividad de la enfermedad. Algunos autoanticuerpos específicos de la esclerosis generalizada son antinucleares y están dirigidos contra proteínas que intervienen en la mitosis, como la topoisomerasa I, centrómero y las polimerasas de RNA; otros están dirigidos contra antígenos de la superficie celular o proteínas secretadas. Si bien los autoanticuerpos tienen una utilidad clínica documentada como marcadores diagnósticos o del pronóstico, aún no se ha dilucidado su importancia patogénica en las manifestaciones clínicas de la esclerosis generalizada. Los autoanticuerpos de topoisomerasa I pueden fijarse directamente a los fibroblastos, y los autoanticuerpos a los fibroblastos, células endoteliales, receptores de superficie celular PDGF, fibrilina 1, y se han descrito enzimas metaloproteinasas de la matriz en pacientes con esclerodermia generalizada. Algunos de estos autoanticuerpos desempeñan una función directa en la lesión hística.

Se han propuesto múltiples mecanismos para explicar la generación de autoanticuerpos en la esclerodermia generalizada. De acuerdo con una teoría, en los pacientes con esta enfermedad, algunas proteínas experimentan modificaciones como desdoblamiento proteolítico, expresión acentuada o alteraciones en la ubicación subcelular, lo que da por resultado su reconocimiento por el sistema inmunitario. Por ejemplo, la proteasa granzima B es liberada por los linfocitos T citotóxicos, desdobla péptidos y genera nuevos epítopos potenciales que pueden destruir la tolerancia inmunitaria. Estudios recientes implican a los linfocitos B tanto en las respuestas autoinmunitarias como en las fibróticas de los pacientes con esclerosis generalizada. Además de su importancia reconocida en la producción de anticuerpos, los linfocitos B también presentan antígeno, producen IL-6 y TGF-β y modulan la función del linfocito T y de la célula dendrítica. En los pacientes con esclerosis generalizada, los linfocitos B muestran una expresión elevada del receptor a membrana CD19, que expande el compartimiento de linfocito B no sensibilizado, y se reducen los números de linfocitos B con memoria y de células plasmáticas iniciales. La determinación de las características de la expresión génica de la piel lesionada ha identificado señales de expresión de mRNA características de los linfocitos B activados.

Fibrosis. La fibrosis que afecta múltiples órganos distingue a la esclerodermia generalizada de otras enfermedades del tejido conjuntivo. Es característico que sobrevenga fibrosis y se considera que es una consecuencia de la autoinmunidad y la lesión vascular. El proceso, caracterizado por el reemplazo gradual de la estructura normal del tejido con tejido conjuntivo denso, contribuye

a la morbilidad y la mortalidad considerables que se observan en la esclerosis generalizada. Los fibroblastos son células mesenquimatosas que intervienen en el mantenimiento de la integridad funcional y estructural del tejido conjuntivo. Cuando son activados por TGF-β y factores relacionados, los fibroblastos proliferan, emigran, elaboran colágeno y matriz extracelular, secretan factores de crecimiento y citocinas y expresan receptores de superficies para ellos, y se transdiferencian en miofibroblastos. En conjunto, estas respuestas permiten a los fibroblastos reparar la lesión hística en condiciones normales. Si bien el programa de reparación fibroblástica es rápido y cede espontáneamente en condiciones fisiológicas, la activación de los fibroblastos en la fibrosis anormal es persistente y acentuada, lo que da lugar a que se intensifique la remodelación de la matriz y la formación de cicatriz.

Además de los fibroblastos de tejido conjuntivo residentes, las células progenitoras mesenquimatosas que se originan en la médula ósea y que se encuentran en la circulación también contribuyen a la fibrosis. Aún se desconocen los factores que regulan la producción de las células progenitoras mesenquimatosas en la médula ósea y su tránsito desde la circulación hasta el tejido lesionado, y que favorecen su diferenciación *in situ* en fibrocitos adhesivos y contráctiles que producen matriz. Los fibroblastos experimentan la transdiferenciación en miofibroblastos semejantes al músculo liso. Si bien los miofibroblastos pueden detectarse transitoriamente durante la cicatrización normal de las heridas, persisten en el tejido cuando la fibrogénesis es anormal, lo cual posiblemente se debe a una resistencia anormal a la apoptosis. Los miofibroblastos contribuyen a la formación de cicatriz gracias a su capacidad para producir colágeno y TGF-β y para contraer la matriz extracelular circundante, convirtiéndola en una cicatriz densa.

Los fibroblastos explantados de tejidos lesionados por la esclerosis generalizada despliegan un fenotipo anormal en cultivo indicativo de activación autónoma. En comparación con los fibroblastos normales, los fibroblastos de los pacientes con esclerosis generalizada se caracterizan por un aumento variable en las tasas de transcripción génica de colágeno. Asimismo, expresan fibras tensoras de actina de músculo liso; mayor síntesis y secreción de moléculas de la matriz extracelular, citocinas y factores de crecimiento; expresión de receptores a la quimiocina y moléculas de adherencia de superficie celular; resistencia a la apoptosis y señalización autocrina constitutiva de TGF-β. El "fenotipo de esclerodermia" anormal persiste durante el paso sucesivo de estas células *in vitro*. Se desconocen los mecanismos subyacentes al fenotipo activado de manera autónoma; es posible que intervenga la activación persistente del fibroblasto a través de circuitos estimuladores autocrinos en los que interviene TGF-β, selección de subgrupos de fibroblasto activados estimulados por la hipoxia o factores inmunitarios, anormalidades intrínsecas en los fibroblastos de la esclerosis generalizada y alteraciones en la interacción de la célula y la matriz. Estudios recientes indican que el bloqueo intracelular de la señalización de TGF-β puede "normalizar" parcialmente el fenotipo activado en los fibroblastos de las lesiones de esclerodermia generalizada, lo que sugiere que la señalización autocrina de TGF-β contribuye al fenotipo fibrógeno persistente de los fibroblastos en la esclerodermia generalizada. Los resultados de los análisis del transcriptoma global de los fibroblastos de la esclerosis generalizada muestran la expresión diferencial de muchos genes de la matriz extracelular, entre los que se incluyen colágenos, fibronectina y fibrilina. La mayor parte de los genes de expresión anormal podrían vincularse de una manera mecanicista con las respuestas de TGF-β, pero en la esclerodermia generalizada también operan otras vías de señalización fibrógena.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

El dato patológico distintivo de la esclerodermia generalizada es la combinación de la vasculopatía obliterativa difusa de pequeñas arterias y arteriolas y fibrosis en la piel y los órganos internos. En tanto que en la esclerodermia generalizada establecida estas lesiones se presentan sin que ocurra inflamación, durante las etapas relativamente iniciales de la enfermedad pueden detectarse infiltrados celulares perivasculares en múltiples órganos antes de la aparición de fibrosis. En la piel, los infiltrados están ubicados en la dermis reticular y constan principalmente de linfocitos T CD4+. Además, pueden detectarse linfocitos T CD8+, monocitos/macrófagos, células plasmáticas, mastocitos y en ocasiones linfocitos B. En los pulmones, la mayor parte de los linfocitos T infiltrantes son CD8+. Se observan datos de desgranulación del eosinófilo aunados a la falta de eosinófilos ilesos. La lesión vascular se caracteriza por proliferación de la íntima en las arterias de pequeño y mediano calibres, lo que produce una estenosis de la luz vascular. La vasculopatía obliterativa es el dato tardío más notable en corazón, pulmones, riñones y sistema intestinal. Se encuentra fibrosis de tejidos en piel, pulmones, sistema gastrointestinal, corazón, vaina tendinosa, tejido perifascicular que rodea al músculo esquelético y algunos órganos endocrinos. En estos tejidos, la acumulación de tejido conjuntivo que consta de colágeno, fibronectina, proteoglucanos y otras macromoléculas estructurales desencadena el reemplazo gradual de la estructura normal de los tejidos, lo que origina una alteración funcional de los órganos afectados.

Piel. En la piel, la fibrosis produce expansión dérmica masiva y obliteración de los folículos pilosos, las glándulas sudoríparas y otros apéndices (fig. 316-2*A*). La acumulación de fibras de colágeno es notable en la dermis reticular y el proceso fibrótico invade la capa adiposa subyacente con atrapamiento de los adipocitos. La epidermis es atrófica y se observa aplanamiento de la red de proyecciones epidérmicas.

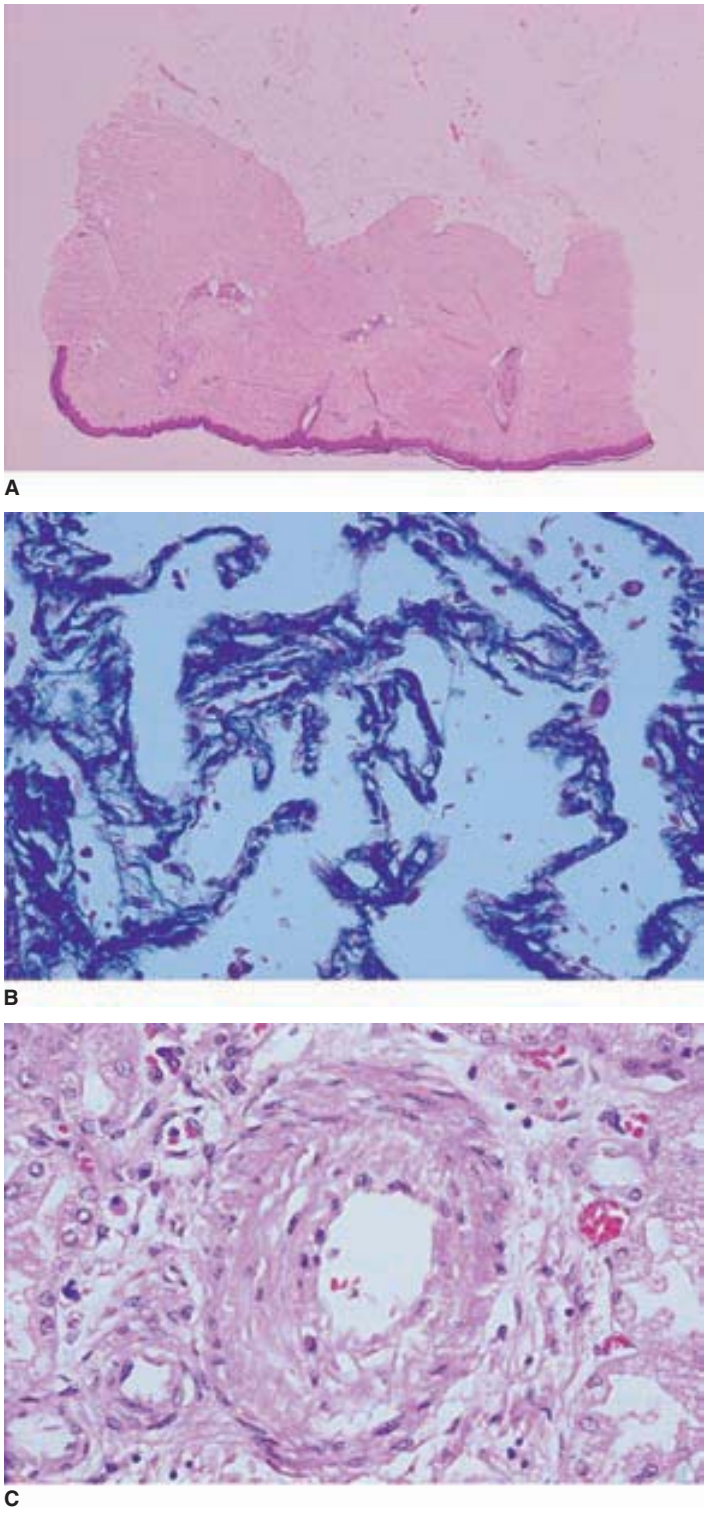

FIGURA 316-2. Datos anatomopatológicos en la esclerosis generalizada. ***A.*** Esclerosis dérmica. La piel está engrosada debido a la notable expansión de la dermis. Haces gruesos de colágeno densamente conglomerados reemplazan a los apéndices cutáneos. ***B.*** Neumopatía intersticial incipiente. Fibrosis difusa de los tabiques alveolares y un infiltrado crónico de células inflamatorias. Tinción tricrómica. ***C.*** Vasculopatía obliterativa arterial pulmonar. Hiperplasia notable de la íntima y estenosis de la luz de una arteria pulmonar pequeña, con fibrosis intersticial mínima, en un paciente con esclerosis generalizada cutánea circunscrita.

Pulmones. La infiltración en placas de las paredes alveolares con linfocitos CD8+, macrófagos y eosinófilos se presenta en las primeras fases de la enfermedad. Conforme avanza el cuadro anatomopatológico, predominan la fibrosis intersticial y la lesión vascular, y a menudo coexisten en las mismas lesiones en pacientes con esclerosis generalizada cutánea difusa (dcSSc). La fibrosis pulmonar se caracteriza por expansión del intersticio alveolar, con acumulación de colágeno y otras proteínas del tejido conjuntivo. El patrón histológico más frecuente es la neumonitis intersticial no específica (fig. 316-2*B*). El engrosamiento gradual de los tabiques alveolares produce obliteración de los espacios aéreos y formación de panal de abeja, así como pérdida de vasos sanguíneos pulmonares. Este proceso altera el intercambio de gases y contribuye al agravamiento de la hipertensión pulmonar. El engrosamiento de la íntima de las arterias pulmonares, que se observa mejor mediante la tinción para elastina, subyace a la hipertensión pulmonar (fig. 316-2*C*) y, en la necropsia, a menudo se relaciona con múltiples émbolos pulmonares y datos de fibrosis miocárdica.

Sistema gastrointestinal. Se encuentran cambios patológicos en cualquier segmento desde la boca hasta el recto. A menudo resulta afectada la parte baja del esófago, observándose una fibrosis intensa de la lámina propia y la submucosa, al igual que atrofia de las capas musculares; por lo general no es afectado el músculo estriado del tercio superior del esófago. A menudo se presentan lesiones vasculares características. El reemplazo de la estructura normal del sistema intestinal origina una actividad peristáltica desordenada lo cual se acompaña de reflujo gastroesofágico, trastornos en la motilidad y obstrucción del intestino delgado. El reflujo crónico conlleva inflamación del esófago, ulceraciones y formación de estenosis en este órgano y da por resultado metaplasia de Barrett premaligna.

Riñones. En los riñones predominan las lesiones en las arterias interlobulillares, pero es rara la glomerulonefritis. La isquemia renal crónica se relaciona con retracción de los glomérulos. Los pacientes con crisis renal esclerodérmica muestran cambios formidables en las arterias renales pequeñas con reduplicación de la lámina elástica, notable proliferación de la íntima y estenosis de la luz, que suelen acompañarse de trombosis y hemólisis microangiopática.

Corazón. El corazón a menudo es afectado, de manera especial miocardio y pericardio. Las lesiones arteriolares características consistentes en proliferación de la íntima y estenosis de la luz vascular se acompañan de necrosis de una banda de contracción, lo que refleja lesión por isquemia y restablecimiento del riego sanguíneo, lo mismo que fibrosis miocárdica en placas que también afecta al sistema de conducción.

Otros órganos. La sinovitis se encuentra en las primeras etapas de la esclerodermia generalizada; sin embargo, a medida que avanza la enfermedad, la membrana sinovial se vuelve fibrótica. La fibrosis de las vainas tendinosas y la fascia produce roces palpables y a veces audibles de tendones. La miositis inflamatoria y, en las etapas avanzadas, la atrofia muscular y la fibrosis son datos comunes. Puede observarse fibrosis de la glándula tiroides y de las glándulas salivales menores.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Generalidades. La esclerosis generalizada afecta prácticamente a todos los órganos (cuadro 316-3). La expresión clínica de la enfermedad varía mucho de un paciente a otro. Los pacientes pueden clasificarse en uno de dos subgrupos importantes que se definen por el grado de afección clínica de la piel (cuadro 316-2). En la dcSSc, la afección de órganos internos es rara y a menudo gradual. En cambio, la esclerosis generalizada cutánea limitada (lcSSc) se manifiesta por un fenómeno de Raynaud crónico, conlleva una piel indolente, una afección limitada de órganos internos y un mejor pronóstico. Aunque es de utilidad la clasificación de la esclerosis generalizada en subgrupos cutáneos difusos y limitados, la expresión de la enfermedad es mucho más compleja, y dentro de cada grupo se reconocen varios genotipos distintivos. Por ejemplo, 10 a 15% de los pacientes con lcSSc presentan hipertensión grave de la arteria pulmonar sin neumopatía intersticial (*interstitial lung disease*, ILD) importante. Otros pacientes tienen manifestaciones generales de esclerodermia generalizada sin afección cutánea apreciable (SSc sin esclerodermia). Los fenotipos clínicos singulares de la esclerodermia generalizada se asocian a autoanticuerpos específicos (cuadro 316-4). Los pacientes con "imbricación" tienen manifestaciones típicas de la esclerodermia generalizada aunadas a datos clínicos y de laboratorio de otra enfermedad autoinmunitaria, como polimiositis, tiroiditis autoinmunitaria, síndrome de Sjögren, poliartritis, hepatopatía autoinmunitaria o lupus eritematoso diseminado.

El término *esclerodermia* alude a una esclerodermia localizada y se utiliza para describir un grupo de trastornos cutáneos fibrosantes circunscritos que afectan principalmente a niños (cuadro 316-1). En contraste con la esclerodermia generalizada, la circunscrita raras veces se acompaña de afección de órganos internos. La morfea se presenta como placas circulares solitarias múltiples de piel engrosada y, con menos frecuencia, induración difusa (morfea generalizada), que respetan los dedos de las manos. La esclerodermia lineal (estrías de piel engrosadas, típicamente en una o en ambas extremidades inferiores) afecta los tejidos subcutáneos con fibrosis y atrofia de estructuras de apoyo, músculo y hueso. En los niños se retrasa el crecimiento de los huesos largos afectados. Cuando las lesiones esclerodérmicas lineales cruzan articulaciones se presentan contracturas importantes.

CUADRO 316-3 AFECCIÓN DE ÓRGANOS INTERNOS: FORMAS CUTÁNEA CIRCUNSCRITA Y CUTÁNEA DIFUSA DE LA ESCLEROSIS GENERALIZADA

Características	SSc cutánea circunscrita (%)	SSc cutánea difusa (%)
Afección cutánea	90[a]	100
Fenómeno de Raynaud	99	98
Afección esofágica	90	80
Fibrosis pulmonar	35	65
Hipertensión arterial pulmonar	25	15
Miopatía	11	23
Afección cardiaca	9	12
Crisis renal esclerodérmica	2	15

[a] 10% de los pacientes con lcSSc tienen SSc sin esclerodermia.

CUADRO 316-4 AUTOANTICUERPOS EN ESCLEROSIS GENERALIZADA (SSC)

Antígeno diana	Subgrupo SSc	Características clínicas relacionadas
Topoisomerasa I	dcSSc	Neumopatía intersticial, afección cardiaca, crisis renal esclerodérmica
Proteínas centroméricas	lcSSc	Isquemia digital, calcinosis, hipertensión arterial pulmonar aislada
U3-RNP	dcSSc	Hipertensión arterial pulmonar, neumopatía intersticial, crisis renal esclerodérmica, miositis
Th/T0	lcSSc	Neumopatía intersticial, hipertensión arterial pulmonar
PM/Scl	lcSSc	Calcinosis, miositis
U1-RNP	MCTD	Hipertensión arterial pulmonar
Polimerasa de RNA III	dcSSc	Afección difusa de la piel, crisis renal esclerodérmica

Nota: dcSSc, esclerosis generalizada cutánea difusa; lcSSc, esclerosis generalizada cutánea limitada.

Cuadro clínico inicial. El cuadro clínico inicial es muy diferente en las formas cutáneas difusas y limitadas de la enfermedad. En la dcSSc, el intervalo entre el fenómeno de Raynaud y la aparición de otras manifestaciones por lo general es breve (de semanas a meses). El edema de los tejidos blandos y el prurito intenso son signos de la fase "edematosa" inflamatoria inicial de la dcSSc. Suele resultar afectada primeramente la piel de los dedos de las manos, las manos, la parte distal de las extremidades y la cara. Los pacientes notan una hiperpigmentación difusa. Puede presentarse el síndrome del túnel del carpo. Las artralgias son comunes y se asocian a debilidad muscular y disminución de la movilidad articular. Durante las semanas a meses subsiguientes, la fase edematosa inflamatoria se desarrolla hacia la fase "fibrótica". La fibrosis comienza en la dermis y se acompaña de la pérdida de pelo, disminución en la producción de los aceites cutáneos y una disminución en la capacidad de sudación. El tejido subcutáneo resulta afectado, y se observa atrofia adiposa y fibrosis de la fascia subyacente, músculo y otras estructuras de tejidos blandos. Sobrevienen contracturas de los dedos de las manos por flexión progresiva. También son afectados muñecas, codos, hombros, cinturón de la cadera, rodillas y tobillos, debido a la fibrosis de las estructuras articulares de soporte. Si bien la afección cutánea que avanza es la manifestación más visible de las primeras etapas de la dcSSc activa, ocurre una afección gradual de órganos internos durante esta etapa. Los cuatro años iniciales de la enfermedad constituyen el periodo de evolución rápida de la afección multiorgánica; si no se presenta insuficiencia de órganos durante este periodo, entonces el proceso multiorgánico se estabiliza sin mayor avance.

La evolución de la enfermedad en la lcSSc es más indolente y relativamente benigna. El periodo entre el inicio del fenómeno de Raynaud y las manifestaciones adicionales, como reflujo gastroesofágico, telangiectasia o calcinosis suele ser de varios años. El fenómeno de Raynaud tiende a ser más grave en la lcSSc y a menudo se acompaña de isquemia crítica de los dedos, ulceraciones y autoamputaciones espontáneas. Si bien es rara la afección renal importante o

la fibrosis pulmonar, la hipertensión aislada de la arteria pulmonar sobreviene en 10 a 15% de los pacientes con lcSSc. La imbricación de la esclerosis generalizada con otros síndromes autoinmunitarios, que incluyen el complejo seco, poliartritis, vasculitis cutánea y cirrosis biliar, se presenta principalmente en el subgrupo de pacientes con esclerosis generalizada cutánea limitada.

AFECCIÓN DE ÓRGANOS

Fenómeno de Raynaud. El fenómeno de Raynaud, definido como vasoconstricción episódica en los dedos de las manos y los pies, se presenta prácticamente en todo paciente con esclerosis generalizada. En algunos, los episodios también afectan el vértice de la nariz y los lóbulos de las orejas. Los ataques son desencadenados por la exposición al frío, una disminución en la temperatura, estrés emocional y la vibración. En climas más fríos, los pacientes suelen experimentar un aumento en la frecuencia y la gravedad de los episodios durante los meses de invierno. Los ataques típicos comienzan con palidez, seguida de cianosis de duración variable. Tarde o temprano sobreviene eritema espontáneo o con el recalentamiento de los dedos. El avance de las tres fases de color refleja los mecanismos patógenos subyacentes de la vasoconstricción, isquemia y restablecimiento del riesgo sanguíneo. Algunos pacientes con fenómeno de Raynaud experimentan sólo palidez o cianosis.

Hasta 3 a 5% de la población general presenta el fenómeno de Raynaud, y éste es más frecuente en las mujeres. Cuando no se presentan signos o síntomas concomitantes de algún trastorno subyacente, el fenómeno de Raynaud se clasifica como primario y representa una respuesta fisiológica acentuada al frío. El fenómeno de Raynaud secundario se da como una complicación de la esclerodermia generalizada y de otras enfermedades del tejido conjuntivo, trastornos hematológicos y endocrinos, trastornos ocupacionales, así como junto con el empleo de bloqueadores adrenérgicos beta (p. ej., atenolol), antineoplásicos (p. ej., como cisplatino y bleomicina), y otros diversos medicamentos. El distinguir el fenómeno de Raynaud primario del secundario plantea dificultades diagnósticas. La falta de una causa subyacente del fenómeno de Raynaud a juzgar por los antecedentes y la exploración física; un antecedente familiar positivo de fenómeno de Raynaud, la falta de necrosis de los tejidos de los dedos, ulceración o gangrena; y una prueba negativa para los anticuerpos antinucleares apoyan el diagnóstico de fenómeno de Raynaud primario. El secundario tiende a presentarse a una mayor edad (>30 años), clínicamente es más grave (los episodios son más frecuentes, prolongados y dolorosos) y a menudo se asocian a lesiones isquémicas e infarto en los dedos de las manos (fig. 316-3). Los capilares cutáneos en el lecho ungueal pueden visualizarse bajo una gota de aceite de inmersión grado B utilizando un microscopio estereoscópico de baja resolución. El examen microscópico del pliegue ungueal es de utilidad en el fenómeno de Raynaud; los pacientes con este fenómeno tienen capilares normales con un aspecto de asas vasculares paralelas espaciadas a intervalos regulares, en tanto que en la esclerosis generalizada y en otras enfermedades del tejido conjuntivo, los capilares del lecho ungueal están distorsionados con asas ensanchadas e irregulares, luz dilatada y zonas de "deserción" vascular. En los pacientes con esclerodermia generalizada, la reactividad vascular anormal semejante al fenómeno de Raynaud puede afectar a múltiples lechos vasculares, y se ha documentado vasoespasmo episódico provocado por el frío en las circulaciones pulmonar, renal, gastrointestinal y coronaria.

FIGURA 316-3. Necrosis de los dedos. Necrosis bien delimitada de las yemas de los dedos en un paciente con esclerosis generalizada cutánea circunscrita.

FIGURA 316-4. Esclerodactilia. Adviértase la induración cutánea y las contracturas por flexión constante en las articulaciones interfalángicas proximales en un paciente con esclerosis generalizada cutánea circunscrita.

Manifestaciones cutáneas. El engrosamiento de la piel clínicamente evidente es el dato distintivo de la esclerosis generalizada que la distingue de otras enfermedades del tejido conjuntivo. La distribución del engrosamiento de la piel por lo general es simétrica y bilateral. En las primeras etapas de la dcSSc, el edema gradualmente es reemplazado por el engrosamiento de la piel, que de manera característica avanza desde la parte distal hasta la proximal de las extremidades en forma centrípeta ascendente. En las zonas afectadas, la piel está firme, correosa y engrosada. Las extremidades y el tronco tienen una pigmentación oscura. En algunos pacientes, el bronceado difuso sin exposición a la luz solar es una manifestación muy incipiente de la afección cutánea. En los pacientes de tez oscura puede presentarse una hipopigmentación vitiligoide. Dado que la pérdida de pigmento respeta las zonas perifoliculares, se podrá observar un aspecto de "sal y pimienta" de la piel; esta distribución es más común en el cuero cabelludo, la parte superior del dorso y el tórax. La esclerosis dérmica debida a la acumulación de colágeno produce obliteración de los folículos pilosos, las glándulas sudoríparas y las glándulas sebáceas, lo cual ocasiona pérdida de pelo, disminución de la sudación y sequedad de la piel. Los pliegues transversos en el dorso de los dedos desaparecen (fig. 316-4). En los dedos se presentan contracturas por flexión constante, que ocasionan una disminución en la movilidad de la mano y atrofia muscular. El engrosamiento de la piel en combinación con fibrosis de los tendones subyacentes contribuye a las contracturas de muñecas, codos y rodillas. Las arrugas gruesas del cuello debido a la adherencia firme de la piel al músculo subcutáneo subyacente interfieren en la extensión del cuello. La cara asume un aspecto de "cabeza de ratón" característico con piel tensa y brillante, pérdida de las arrugas y en ocasiones un rostro inexpresivo debido a la disminución en la movilidad de los párpados, las mejillas y la boca. El adelgazamiento de los labios con la acentuación de los dientes incisivos centrales y arrugas finas (surco radial) alrededor de la boca completan el cuadro clínico. La abertura de la boca se reduce considerablemente; la microstomía interfiere en la ingestión de alimentos y en la higiene oral. La nariz asume un aspecto pinchado, en forma de pico de ave.

En la esclerodermia generalizada establecida de larga duración, la piel afectada está firmemente unida a la grasa subcutánea (adherida) y experimenta engrosamiento y atrofia. Es frecuente la telangiectasia macular de 2 a 20 mm de diámetro, sobre todo en la lcSSc. Estas lesiones cutáneas, que semejan a las de la telangiectasia observada en la hemorragia hereditaria, son prominentes en cara, manos, labios y cavidad oral. La degradación de la piel atrófica origina úlceras de cicatrización lenta que son más comunes en las superficies extensoras de las articulaciones interfalángicas proximales. Otros sitios de ulceraciones cutáneas incluyen los cojinetes volares de los dedos de las manos y las prominencias óseas como los codos y los maléolos. Las úlceras crónicas son indoloras y experimentan infección secundaria, lo cual produce osteomielitis. La cicatrización de las ulceraciones isquémicas de las yemas de los dedos deja "hendiduras" características en los dedos. La pérdida de tejido blando en las yemas digitales debida a isquemia es frecuente y se acompaña de una resorción notable de las falanges terminales (acroosteólisis) (fig. 316-5).

Los depósitos de calcio se presentan en la piel y en los tejidos blandos, sobre todo en pacientes con lcSSc que son positivos para los anticuerpos anticentrómero. Los depósitos, que varían de tamaño, desde pequeñísimas lesiones punteadas hasta grandes masas conglomeradas, constan de cristales de hidroxiapatita de calcio y fácilmente se visualizan en las radiografías simples. Las lesiones frecuentes incluyen los cojinetes de los dedos, palmas, superficies extensoras de los antebrazos y el olécranon y las bolsas prerrotulianas (fig. 316-6). Las calcificaciones pararraquídeas originan complicaciones neurológicas. Los depósitos calcificados generalmente se observan como masas subcutáneas firmes, no dolorosas, persistentes y en ocasiones se ulceran a través de la piel superpuesta, produciendo secreción de un material blanco cretáceo, dolor e inflamación local.

FIGURA 316-5. Acroosteólisis. Adviértase la disolución de las falanges terminales en un paciente con esclerosis generalizada cutánea circunscrita crónica.

Manifestaciones pulmonares. La afección pulmonar se documenta en la mayoría de los pacientes con esclerodermia generalizada y en la actualidad es la principal causa de decesos. Los dos principales tipos de afección pulmonar importantes son la neumopatía intersticial (ILD) y la hipertensión arterial pulmonar (PAH); muchos pacientes presentan cierto grado de ambas complicaciones. Es menos frecuente que las manifestaciones pulmonares incluyan neumonitis por broncoaspiración que complica al reflujo gastroesofágico, hemorragia pulmonar debida a telangiectasia endobronquial, bronquiolitis obliterativa, reacciones pleurales, defecto ventilatorio restrictivo debido a fibrosis de la pared torácica y neumotórax espontáneo. La frecuencia de cáncer pulmonar, sobre todo carcinoma broncoalveolar, aumenta en pacientes con esclerosis generalizada.

La afección pulmonar se mantiene asintomática hasta que se encuentra en una etapa avanzada. Los síntomas de presentación más frecuente de la afección pulmonar: disnea de esfuerzo, fatiga y reducción en la tolerancia al ejercicio, a menudo son sutiles y lentamente progresivos. Es posible que se presente una tos seca y crónica. La exploración física revela crepitaciones de tipo "velcro" en los vasos pulmonares. Las pruebas de funcionamiento pulmonar (*pulmonary function testing*, PFT) son un método sensible para detectar la afección pulmonar inicial en pacientes asintomáticos. Las anormalidades más comunes son reducciones en la capacidad vital forzada (*forced vital capacity,* FVC) o en la capacidad de difusión en una sola respiración (capacidad de difusión del monóxido de carbono en el pulmón [*carbon monoxide diffusing capacity of the lung,* DLCO]). Una reducción en la DLCO significativamente desproporcionada a la reducción de la capacidad vital forzada, sugiere una vasculopatía pulmonar, pero también se debe a anemia. Con el ejercicio los pacientes muestran una disminución en la presión parcial de oxígeno (P_{O_2}).

NEUMOPATÍA INTERSTICIAL (ILD). Se encuentran ciertos datos de neumopatía intersticial en la necropsia de hasta 90% de los casos de esclerosis generalizada y en la tomografía computadorizada de alta resolución (*high-resolution computed tomography,* HRCT) de corte delgado en 85%. La neumopatía intersticial y la fibrosis pulmonar producen neumopatía restrictiva con alteraciones en el intercambio de gas, que se caracterizan en las pruebas de funcionamiento pulmonar por disminución de la capacidad vital forzada y de la DLCO pero sin afección de las tasas de flujo. La neumopatía intersticial clínicamente importante sobreviene en 16 a 43% de los pacientes con esclerodermia generalizada, y la frecuencia depende del método de detección que se utilice y de las características de la población de los pacientes. Los factores de riesgo incluyen sexo masculino, raza negra, afección difusa de la piel, reflujo gastrointestinal grave y la presencia de autoanticuerpos de topoisomerasa I, así como una capacidad vital forzada o una DLCO bajas al inicio del cuadro clínico. En los pacientes que presentan neumopatía intersticial importante, el avance más rápido en la neumopatía ocurre en las etapas incipientes de la evolución de la enfermedad (en los primeros tres años), cuando la capacidad vital forzada declina un promedio de 32% por año.

Las radiografías torácicas son útiles para descartar infecciones y otras causas de afección pulmonar, pero son relativamente insensibles para detectar neumopatía intersticial incipiente. La HRCT del tórax es más sensible y muestra opacidades lineales reticulares de predominio en los nódulos inferiores, incluso en los pacientes asintomáticos **(fig. 316-7)**. Los datos adicionales incluyen linfadenopatía mediastínica, nódulos y defectos en panal de abeja. La opacificación en vidrio esmerilado, que se observa en 50% de los pacientes, no es específica para identificar alveolitis o predecir una neumopatía de evolución rápida. El lavado broncoalveolar (*bronchoalveolar lavage,* BAL) es útil para identificar la inflamación en la parte baja del sistema respiratorio y descartar infecciones. En algunos estudios, una proporción elevada de neutrófilos (>2%) o de eosinófilos (>3%), o de ambas células a la vez, en el líquido obtenido mediante lavado bronquial, se relacionó con una neumopatía más difusa, una declinación más rápida en la capacidad vital forzada y una disminución en la sobrevida. La biopsia pulmonar está indicada únicamente en pacientes con datos atípicos en las radiografías torácicas y se utilizará con control toracoscópico. Las características histológicas en la biopsia pulmonar son útiles para predecir el riesgo de la evolución de la neumopatía intersticial. La configuración más común en la esclerodermia generalizada, la neumonitis intersticial no específica, conlleva un mejor pronóstico que la neumonitis intersticial habitual. Estudios recientes sugieren que la determinación de los marcadores séricos como KL-6, una glucoproteína que se encuentra en los neumocitos tipo II y los macrófagos alveolares, son de utilidad para la detección y la vigilancia serial de la neumopatía intersticial en pacientes con esclerodermia generalizada.

HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR (PAH). La hipertensión arterial pulmonar, que se define como una media de presión arterial pulmonar de >25 mmHg en reposo, según se determina mediante cateterismo del hemicardio derecho, cada vez se reconoce más como una complicación importante de la esclerosis generalizada. Aproximadamente 12 a 25% de los pacientes con esclerosis ge-

FIGURA 316-6. Calcinosis cutánea. Adviértase la rotura transcutánea de depósitos calcificados en un paciente con esclerosis generalizada cutánea circunscrita.

FIGURA 316-7. Tomografía computadorizada de alta resolución pulmonar. Obsérvense las opacificaciones reticulonodulares bilaterales y periféricas en los lóbulos inferiores de los pulmones en un paciente con esclerosis generalizada cutánea difusa.

neralizada tienen datos de hipertensión arterial pulmonar. En ellos tal hipertensión se presenta simultáneamente con la neumopatía intersticial o con una anormalidad pulmonar independiente. La evolución natural de la hipertensión arterial pulmonar relacionada con la esclerosis generalizada es variable, pero muchos pacientes tienen una evolución de agravamiento inexorable con la aparición de insuficiencia cardiaca derecha y una mortalidad significativa. Los factores de riesgo para la aparición de hipertensión pulmonar arterial incluyen afección cutánea limitada con anticuerpos anticentrómero, edad tardía al inicio de la enfermedad, fenómeno de Raynaud grave y la presencia de anticuerpos U1-RNP, U3-RNP (fibrilarina) y B23.

Los pacientes con hipertensión arterial pulmonar incipiente por lo general no aquejan síntomas. El síntoma inicial típicamente es la disnea de esfuerzo y la disminución en la capacidad de ejercicio. Conforme avanza, aparece angina de pecho, síncope de esfuerzo inminente y síntomas y signos de insuficiencia cardiaca derecha. La exploración física muestra taquipnea, un segundo ruido cardiaco pulmonar prominente (S2), levantamiento palpable del ventrículo derecho, elevación de la presión venosa yugular y edema gravitacional. La ecocardiografía Doppler permite estimar las presiones sistólicas de la arteria pulmonar y también indica si hay anormalidades valvulares o disfunción sistólica o diastólica del ventrículo izquierdo que podría causar hipertensión pulmonar debido a la elevación en las presiones venosas pulmonares. Las estimaciones ecocardiográficas de las presiones sistólicas de la arteria pulmonar que sobrepasan 40 mmHg en reposo sugieren hipertensión arterial pulmonar. Las pruebas de funcionamiento pulmonar mostrarán una disminución de la DLCO sola o combinada con una pauta funcional restrictiva. Es necesario el cateterismo del hemicardio derecho para confirmar una hipertensión arterial pulmonar y valorar con exactitud su gravedad. Estudios recientes indican que la elevación en las concentraciones séricas del péptido natriurético cerebral (*brain natriuretic peptide,* BNP) y el BNP N-terminal se correlacionan con la presentación y la gravedad de la hipertensión arterial pulmonar, lo que sugiere la posible utilidad de las determinaciones de BNP para la detección sistemática de hipertensión arterial pulmonar en los pacientes con esclerodermia generalizada y para vigilar la respuesta al tratamiento. El pronóstico de la hipertensión arterial pulmonar está determinado por el grado de elevación de la tensión arterial pulmonar.

Afección gastrointestinal. El sistema gastrointestinal es afectado hasta en 90% de los pacientes con esclerodermia generalizada y puede ser asintomático o manifestarse por merma ponderal inexplicable. La afección gastrointestinal se caracteriza por una motilidad anormal de esófago, estómago e intestinos delgado y grueso. Las manifestaciones patológicas son similares en todo el sistema gastrointestinal, siendo prominentes la atrofia y la fibrosis de músculo liso, la mucosa intacta y la vasculopatía obstructiva de vasos pequeños. Las manifestaciones orofaríngeas son frecuentes y se deben a una combinación de xerostomía, disminución de la apertura de la boca y enfermedad periodontal. Los síntomas de reflujo gastroesofágico (*gastroesophageal reflux disease,* GERD) sobrevienen en las primeras etapas. La mayoría de los pacientes presentan pirosis, regurgitación y disfagia. Una combinación de descenso de la presión del esfínter esofágico inferior, alteraciones de la depuración esofágica del contenido gástrico que refluye debidas a disminución de la motilidad de los dos tercios distales del esófago, y el retardo del vaciamiento gástrico, constituyen la causa del reflujo gastroesofágico. En pacientes con síntomas mínimos es posible encontrar una esofagitis erosiva grave en el examen endoscópico. Éste es necesario para descartar infecciones oportunistas por *Candida*, herpesvirus y citomegalovirus. El reflujo gastroesofágico crónico puede complicarse con estenosis esofágicas y esófago de Barrett. Dado que el esófago de Barrett se asocia a adenocarcinoma, los pacientes con esclerodermia generalizada que tienen esta lesión deben someterse a exámenes endoscópicos periódicos y biopsia. Se presentan manifestaciones extraesofágicas del reflujo gastroesofágico, como son disfonía y tos crónica, así como neumonitis por broncoaspiración que agrava a la neumopatía intersticial.

La gastroparesia es común y puede ocasionar saciedad incipiente, dolor abdominal y distensión, así como agravamiento de los síntomas de reflujo. La presentación y la gravedad de la gastroparesia se valoran mediante estudios de vaciamiento gástrico con gammagrafía. La ectasia vascular gástrica se presenta en el antro. Estas lesiones subepiteliales, que son parte de la vasculopatía difusa que afecta a vasos pequeños en la esclerodermia generalizada, dan un aspecto de sandía en el examen endoscópico. Los pacientes con estómago en sandía tienen episodios recidivantes de hemorragia gastrointestinal oculta, que da por resultado una anemia inexplicable. Las pruebas manométricas muestran anormalidades en la parte alta del intestino delgado en la mayoría de los individuos con esclerosis generalizada. La alteración en la motilidad ocasiona absorción deficiente y diarrea crónica consecutiva a proliferación bacteriana. Sobreviene absorción deficiente de grasas y proteínas y deficiencia de vitamina B_{12} y vitamina D, que a veces culmina en una desnutrición grave. Los trastornos en la función motora intestinal también ocasionan seudoobstrucción intestinal. Los pacientes presentan episodios recidivantes de dolor abdominal agudo, náusea y vómito. Los estudios radiográficos muestran obstrucción intestinal aguda, y el principal reto diagnóstico radica en diferenciar entre la seudoobstrucción, que responde a los cuidados de apoyo y complementos nutricionales intravenosos, y la obstrucción mecánica. La afección colónica produce estreñimiento, incontinencia fecal y prolapso rectal. En la esclerosis generalizada en las etapas tardías se presentan divertículos de boca amplia en el colon, los cuales pueden perforarse y sangrar. Un dato radiológico ocasional es la neumatosis quística intestinal que se debe al atrapamiento de aire en la pared intestinal, misma que puede romperse y ocasionar un neumoperitoneo benigno. La cirrosis biliar primaria puede presentarse simultáneamente con la esclerosis generalizada.

Afección renal. La hipertensión y la proteinuria crónica no progresiva son frecuentes en la esclerosis generalizada. La crisis renal esclerodérmica, que es la complicación más temida de la esclerosis generalizada, se presenta en 20 a 25% de los pacientes, muy comúnmente en los primeros cuatro años de iniciada la enfermedad. Hasta el advenimiento de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), la sobrevida a corto plazo en los pacientes con crisis renal esclerodérmica era de <10%. La patogenia de la crisis renal esclerodérmica implica una vasculopatía obliterativa de las arterias corticales renales. La reducción gradual en el flujo sanguíneo renal, que se agrava con vasoespasmo, lleva a hiperplasia del aparato yuxtaglomerular, secreción de renina y activación del eje renina-angiotensina, con una vasoconstricción renal adicional que origina un ciclo vicioso, el cual culmina en una hipertensión maligna. Los factores que afectan más el flujo sanguíneo renal ya de por sí alterado, como son la deshidratación y la hipotensión, son importantes para desencadenar una crisis renal esclerodérmica. Los factores de riesgo comprenden raza negra, sexo masculino, afección cutánea difusa y de evolución rápida y autoanticuerpos contra polimerasa de RNA III. La detección de roces de tendones mediante palpación, derrame pericárdico, una anemia reciente inexplicable y trombocitopenia, permiten predecir una crisis renal esclerodérmica inminente. A los pacientes con riesgo elevado habrá de vigilárseles estrechamente y aconsejárseles que se midan todos los días la presión arterial. Los pacientes con lcSSc raras veces desarrollan crisis renal esclerodérmica. Dado que hay una relación significativa entre el empleo de glucocorticoides y el inicio de crisis renal esclerodérmica, se evitará la prednisona en pacientes con esclerosis generalizada que tienen un riesgo elevado.

Es característico que los pacientes presenten hipertensión maligna de instauración brusca. Se quejan de cefalea intensa, visión borrosa y dolor torácico y presentan una elevación notable en la presión arterial. En casi 10% de los pacientes, la presión arterial se mantiene normal (crisis renal con normotensión). El examen de orina muestra proteinuria y hematuria microscópica; se observa trombocitopenia y datos de una hemólisis microangiopática con eritrocitos fragmentados. Por lo general sobreviene una insuficiencia renal oligúrica de evolución rápida. En algunos pacientes, la crisis renal esclerodérmica se diagnostica erróneamente como púrpura trombocitopénica trombótica. Un valor de creatinina de >3 mg/100 ml en la presentación predice un pronóstico desfavorable, con hemodiálisis permanente y una mortalidad elevada. El tratamiento intensivo rápido con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina para lograr el control de la presión arterial antes de la insuficiencia renal permite obtener un pronóstico significativamente mejor.

Afección cardiaca. La afección cardiaca se manifiesta por miocardiopatía y pericardiopatía y anormalidades en el sistema de conducción. La afección cardiaca también es consecutiva a la hipertensión arterial pulmonar y a la crisis renal esclerodérmica. Pese a la presentación de vasculopatía obliterativa difusa en la esclerosis generalizada, no está elevada la frecuencia de arteriopatía coronaria clínica o patológica. La mayoría de los pacientes con afección cardiaca se mantienen asintomáticos hasta que ocurre insuficiencia cardiaca o arritmia grave. Los signos manifiestos de afección cardiaca en la esclerosis generalizada se acompañan de un aumento en la mortalidad. Los estudios de perfusión con talio documentan un riesgo sanguíneo cardiaco anormal en la mayoría de los pacientes. Se ha descrito un vasoespasmo episódico de las arterias coronarias similar al fenómeno de Raynaud. Son frecuentes los datos ecocardiográficos de la disfunción diastólica del ventrículo izquierdo. La disfunción diastólica puede deberse a hipertensión o fibrosis miocárdica, pero no está clara su importancia clínica. La miocarditis sobreviene asociada a polimiositis inflamatoria. Son frecuentes los defectos en la conducción y las arritmias consecutivas a fibrosis o isquemia del sistema de conducción. Se presentan derrames pericárdicos que ocasionan síntomas y, raras veces, taponamiento.

Complicaciones musculoesqueléticas. A menudo se presenta el síndrome del túnel y puede ser una manifestación de la esclerosis generalizada. La artralgia y la rigidez generalizada destacan en las primeras fases de la enfermedad. La movilidad de las articulaciones se altera en forma progresiva, sobre todo en pacientes con dcSSc. Resultan afectadas con más frecuencia las manos, en las que sobrevienen contracturas en las articulaciones interfalángicas proximales y en las muñecas, que a veces se acompañan de roces de tendones caracterizados por crepitación correosa que puede escucharse o palparse con el movimiento pasivo. Los roces de los tendones se deben a la fibrosis difusa y a la adherencia de las vainas tendinosas y los planos aponeuróticos de la articulación afectada. A menudo está reducido el movimiento de codos, hombros y rodillas. Es rara la inflamación articular verdadera; sin embargo, uno que otro paciente desarrolla características de artritis reumatoide y, raras veces, poliartritis asimétrica erosiva grave de las articulaciones en las manos. La debilidad muscular refleja descondicionamiento, atrofia por desuso y desnutrición. Es menos común que ocurra miositis inflamatoria indistinguible de la polimiositis idiopática. En algunos pacientes con esclerosis generalizada en etapa tardía se observa una miopatía no inflamatoria crónica caracterizada por atrofia y fibrosis sin que se observen elevaciones en las concentraciones de las enzimas musculares. La resorción ósea, una complicación tardía frecuente, es más común en las falanges terminales, donde produce pérdida de los penachos distales (acroosteólisis) (fig. 316-5). La acroosteólisis de los cóndilos mandibulares origina dificultades en la oclusión. La osteólisis también afecta a las costillas y la parte distal de las clavículas.

Otras manifestaciones de la enfermedad. Muchos pacientes con esclerosis generalizada desarrollan sequedad de los ojos y de la boca (complejo de sequedad). La biopsia de glándulas salivales menores muestra fibrosis en vez de infiltración linfocítica focal característica del síndrome de Sjögren primario (cap. 317). El hipotiroidismo es común y por lo general se debe a fibrosis de la glándula tiroides. Si bien no suele resultar afectado el sistema nervioso central en la esclerosis generalizada, puede presentarse una neuropatía del trigémino sensorial a consecuencia de fibrosis o vasculopatía, que se manifiesta por la instauración gradual de dolor y entumecimiento. El embarazo en las mujeres con esclerosis generalizada se acompaña de una tasa elevada de mortinatos. Asimismo, puede ocurrir agravamiento de la afección cardiopulmonar durante el embarazo y se ha descrito la instauración reciente de crisis renal esclerodérmica. Es frecuente la disfunción eréctil en varones con esclerosis generalizada y puede ser la manifestación inicial de la enfermedad. La imposibilidad para lograr o mantener la erección del pene se debe a insuficiencia vascular y fibrosis.

DATOS DE LABORATORIO

La anemia es frecuente en pacientes con esclerosis generalizada y puede obedecer a diferentes causas. Es muy común la anemia normocítica o microcítica leve debida a inflamación crónica. Las concentraciones séricas de hierro son bajas o normales, en tanto que las de ferritina se encuentran elevadas. La anemia ferropénica indica hemorragia gastrointestinal causada por estómago en sandía o esofagitis crónica. La anemia macrocítica, que indica un trastorno en la maduración, es causada por deficiencia de folato y vitamina B_{12} a causa de la proliferación bacteriana en el intestino delgado y de la absorción deficiente, o de los medicamentos que interfieren en el metabolismo celular de DNA, como el metotrexato o los alquilantes. La anemia hemolítica microangiopática aguda, causada por el traumatismo mecánico y la fragmentación de los eritrocitos durante su paso a través de vasos microscópicos cubiertos de fibrina o de trombos plaquetarios, a menudo acompaña a la crisis renal esclerodérmica. La trombocitopenia y la leucopenia son raras y por lo general indican toxicidad de fármacos. En contraste con otras enfermedades del tejido conjuntivo, la tasa de eritrosedimentación (*erythrocyte sedimentation rate,* ESR) en general es normal; una elevación indica miositis o cáncer concomitante.

Los autoanticuerpos antinucleares se detectan en casi todos los pacientes con esclerosis generalizada y se presentan al inicio de la enfermedad. Algunos de estos autoanticuerpos, como los dirigidos contra la topoisomerasa I (Scl-70) y el centrómero, tienen una gran especificidad para la esclerosis generalizada y son mutuamente excluyentes. Asimismo, un perfil de autoanticuerpo específico del paciente se mantiene estable en el transcurso del tiempo. Cada uno de los ocho autoanticuerpos distintivos descritos en la esclerosis generalizada muestra una relación intensa con un fenotipo de enfermedad particular (cuadro 316-4). Se detectan anticuerpos a topoisomerasa I en 31% de los pacientes con dcSSc, pero en sólo 13% de los pacientes con lcSSc; por el contrario, se detectan anticuerpos anticentrómero en 38% de los pacientes con lcSSc, pero en sólo 2% de los pacientes con dcSSc. Los anticuerpos contra topoisomerasa I por lo general se presentan en pacientes con dcSSc y neumopatía intersticial de inicio reciente. Los anticuerpos anticentrómero se presentan en pacientes con lcSSc con hiperpresión arterial pulmonar, en tanto que la afección cardiaca y renal y la neumopatía intersticial significativa son raras en estos pacientes. Los enfermos con anticuerpo de topoisomerasa I tienen una menor sobrevida en comparación con los que no tienen este anticuerpo, en tanto que los pacientes con anticuerpo anticentrómero tienen una mejor sobrevida que aquellos que no presentan este anticuerpo. El modelo de inmunofluorescencia nucleolar característico en la esclerosis generalizada que se detecta en las pruebas serológicas, se debe al reconocimiento de U3-RNP (fibrilarina) por anticuerpo, Th/To y PM/Scl. No se ha documentado alguna intervención patogénica directa de los autoanticuerpos relacionados con la esclerosis generalizada; sin embargo, estudios recientes indican que los títulos de anticuerpo se correlacionan con la gravedad de la enfermedad y fluctúan con la actividad de ésta.

Diagnóstico. El diagnóstico de esclerosis generalizada se establece principalmente con base en los datos clínicos y por lo general es directo en pacientes con enfermedad documentada. La induración cutánea, con una distribución simétrica característica asociada a manifestaciones típicas de órganos viscerales, permite establecer el diagnóstico con un alto grado de certeza. Aunque los trastornos enumerados en el cuadro 316-1 se acompañan de induración cutánea variable, la distribución de estas lesiones, la ausencia del fenómeno de Raynaud y la falta de manifestaciones típicas de órganos viscerales o de autoanticuerpos específicos para esclerosis generalizada, ayudan a distinguir estos trastornos de la esclerosis generalizada. En ocasiones está indicada la biopsia cutánea de todo el espesor de la piel para establecer el diagnóstico de esclerodermia, escleromixedema o fibrosis generalizada nefrógena. En la lcSSc un antecedente de fenómeno de Raynaud y de síntomas de reflujo gastroesofágico, aunado a la presentación de esclerodactilia, a menudo en combinaciones con telangiectasia y calcinosis cutánea, ayuda a documentar el diagnóstico. El encontrar cicatrices punteadas en las yemas de los dedos y datos radiográficos de fibrosis pulmonar en los lóbulos inferiores es de gran ayuda diagnóstica. El fenómeno de Raynaud primario es un trastorno común que debe diferenciarse de la esclerosis generalizada incipiente o limitada. El examen microscópico del pliegue ungueal es muy útil en esta situación, ya que en el fenómeno de Raynaud primario los capilares del pliegue ungueal son normales, en tanto que en la esclerosis generalizada pueden detectarse anormalidades capilares aun antes de otras manifestaciones de la edad.

El documentar un diagnóstico de esclerosis generalizada en las primeras etapas de la enfermedad puede representar un reto. En los pacientes con dcSSc, los síntomas iniciales a menudo no son específicos y guardan relación con la inflamación. El fenómeno de Raynaud puede no presentarse en esta etapa, y los pacientes se quejan de fatiga, edema, dolor vago y rigidez; la debilidad muscular y el adelgazamiento pueden ser intensos. La exploración física revela edema difuso e hinchazón de los dedos de las manos. A los pacientes a veces se les diagnostica artritis reumatoide incipiente, lupus eritematoso generalizado, miositis o, con más frecuencia, alguna enfermedad del tejido conjuntivo no diferenciada. En un término de semanas a meses, sobreviene el fenómeno de Raynaud, y la enfermedad asume sus manifestaciones clínicas características con una induración cutánea que avanza. La presentación de autoanticuerpos antinucleares y específicos de la esclerosis generalizada, muy comúnmente anticentrómero o antitopoisomerasa I, confiere un alto grado de especificidad diagnóstica. El fenómeno de Raynaud con ulceraciones en las puntas de los dedos u otros datos de isquemia digital, aunado a telangiectasia, dismotilidad de la porción distal del esófago, neumopatía intersticial inexplicable o hipertensión arterial pulmonar, o hipertensión maligna con insuficiencia renal sin que haya una induración cutánea, sugiere el diagnóstico de esclerosis generalizada sin esclerodermia. Estos pacientes por lo general tienen anticuerpos anticentrómero.

℞ ESCLEROSIS GENERALIZADA

GENERALIDADES. Hasta el momento, no se ha demostrado que algún tratamiento modifique en grado importante la evolución natural en la esclerosis generalizada. En contraste, las múltiples intervenciones son muy eficaces para aliviar los síntomas y tornar lento el avance de la lesión acumulada de órganos. Se ha observado una reducción significativa en la mortalidad relacionada con la enfermedad durante los últimos 25 años. Debido a la heterogeneidad notable en los cuadros clínicos, los pacientes con esclerosis generalizada requieren investigación cuidadosa, y la evaluación y los enfoques terapéuticos deben ajustarse en forma individual de acuerdo con las necesidades específicas de cada paciente. El tratamiento óptimo incorpora los siguientes principios: diagnóstico rápido y preciso; clasificación y estratificación del riesgo con base en la valoración clínica y los datos de laboratorio; reconocimiento de las complicaciones de órganos en las primeras etapas y valoración de su magnitud, gravedad y posibilidad de deterioro; vigilancia periódica constante para valorar evolución, actividad

de la enfermedad y respuesta al tratamiento; y formación constante del paciente. Para minimizar la lesión orgánica irreversible debe asumirse una actitud activa en el control de las complicaciones potencialmente fatales, con detección sistemática periódica e instauración de intervenciones terapéuticas apropiadas a la mayor brevedad posible. En vista de la naturaleza tan compleja y multiorgánica de la esclerosis generalizada, es mejor un enfoque integral que incorpore la asistencia por especialistas de múltiples disciplinas. La mayoría de los pacientes se tratan con combinaciones de medicamentos que ejercen su acción en diferentes aspectos de la enfermedad. Es importante que los pacientes se familiaricen con toda la gama de complicaciones potenciales, que comprendan con detalle las opciones terapéuticas y la evolución natural de la enfermedad y que se les estimule para que colaboren con sus médicos en su tratamiento. Es típico que esto requiera de una relación a largo plazo entre el paciente y el médico, con asesoría y estímulo constante.

Modalidades de tratamiento para modificar la enfermedad. Los agentes inmunosupresores que son eficaces para controlar otras enfermedades del tejido conjuntivo en general, han mostrado una ventaja modesta o nula en el tratamiento de la esclerosis generalizada. Los glucocorticoides disminuyen la rigidez y el dolor en los pacientes con dcSSc en las etapas iniciales pero no influyen en el avance de la afección de la piel o de órganos internos. Asimismo, el empleo de glucocorticoides en dosis altas conlleva un mayor riesgo de crisis renal esclerodérmica. Por tanto, se evitará en lo posible los glucocorticoides; cuando sea absolutamente necesario se administrarán a la dosis más baja posible y sólo por periodos breves. Se ha estudiado bastante la ciclofosfamida, dada su eficacia en el tratamiento de la vasculitis (cap. 319), el lupus eritematoso generalizado (cap. 313) y otras enfermedades autoinmunitarias (cap. 312). En una serie de estudios clínicos retrospectivos no comparativos se valoró la eficacia de la ciclofosfamida oral diaria e intravenosa intermitente en la neumopatía intersticial relacionada con esclerosis generalizada. Estos estudios, al igual que un ensayo clínico multicéntrico reciente comparativo con placebo, demostraron que la ciclofosfamida disminuía el avance de la neumopatía intersticial en pacientes con enfermedad sintomática incipiente, logrando la estabilización y, raras veces, una mejoría modesta en las anormalidades del funcionamiento pulmonar y en los datos observados en la tomografía computadorizada de alta resolución (HRCT). Asimismo, se ha observado una mejoría en la magnitud de la induración cutánea. Los pacientes con esclerosis generalizada en etapa incipiente y datos de afección pulmonar progresiva al parecer son aptos parar recibir tratamiento a base de ciclofosfamida. Ésta en general se administra durante seis a 12 meses, pero no se ha establecido la duración óptima del tratamiento. Los beneficios de la ciclofosfamida deben sopesarse considerando su toxicidad potencial. Los efectos adversos reconocidos incluyen supresión de la médula ósea, infecciones oportunistas, cistitis hemorrágica y cáncer vesical, insuficiencia ovárica prematura y tumores malignos secundarios de aparición tardía.

En ensayos clínicos a pequeña escala, el metotrexato, un antimetabolito utilizado ampliamente en el tratamiento de la artritis reumatoide, demostró un beneficio terapéutico modesto. Los efectos profibróticos potenciales del metotrexato, manifestados como cirrosis hepática rara y neumopatía intersticial, despiertan preocupación en torno a su empleo en un trastorno fibrótico. El tratamiento con mofetilo de micofenolato se relacionó con una mejoría en la induración de la piel en estudios no comparativos y en general fue bien tolerado. La inmunomodulación terapéutica con el empleo de ciclosporina, azatioprina, fotoforesis extracorporal, talidomida o rapamicina en la actualidad no está bien respaldada por los estudios publicados en la literatura sobre el tema. Se ha llevado a cabo la ablación inmunitaria utilizando quimioterapia en dosis elevadas, seguida de la reconstitución con célula madre periférica análoga, en pacientes con esclerosis generalizada. Dado que estudios no comparativos han demostrado que el trasplante de célula madre en enfermos de esclerosis generalizada difusa y un pronóstico desfavorable se acompañó de una respuesta clínica variable, esta forma de intervención en la actualidad se está sometiendo a valoración mediante estudios clínicos prospectivos aleatorizados. En vista de su sustancial morbilidad y mortalidad, el trasplante autólogo de célula madre en la esclerosis generalizada todavía se considera en etapa experimental.

En virtud de que la fibrosis generalizada de los tejidos produce lesión orgánica progresiva en la dcSSc, los fármacos que interfieren en el proceso fibrótico representan un enfoque razonable en el tratamiento. Se ha utilizado ampliamente la D-penicilamina en la esclerosis generalizada como un agente fibrótico. Estudios retrospectivos indicaron que, debido a su actividad inmunosupresora y capacidad para prevenir el enlace cruzado de fibras de colágeno extracelular, la D-penicilamina estabilizó y mejoró la induración de la piel, previno la nueva afección de órganos internos y mejoró la sobrevida. Sin embargo, un ensayo clínico aleatorizado y comparativo en la esclerosis generalizada activa incipiente no demostró diferencia en la magnitud de la afección cutánea entre pacientes tratados con dosis estándar (750 mg/día) o dosis muy bajas (125 mg cada tercer día) de D-penicilamina. La minociclina, la relaxina recombinante y el interferón gamma no han demostrado un beneficio clínico significativo en estudios a pequeña escala.

El objetivo del tratamiento vascular es controlar los episodios de fenómeno de Raynaud, prevenir la aparición e intensificar la curación de las complicaciones isquémicas y lentifica el avance de la vasculopatía obliterativa. A los pacientes con fenómeno de Raynaud se les recomendará utilizar prendas tibias, reduzcan al mínimo la exposición al frío o el estrés y eviten medicamentos que pudieran desencadenar o exacerbar los episodios vasoespásticos. Algunos enfermos responden a la psicoterapia de biorrealimentación. Los bloqueadores de los canales del calcio como la nifedipina o el diltiazem suelen utilizarse pero muestran únicamente una eficacia moderada, y su empleo a menudo es limitado por sus efectos secundarios (palpitaciones, edema gravitacional, mareos). Si bien los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina no son eficaces para reducir la frecuencia o la gravedad de los episodios, los antagonistas del receptor a la angiotensina II como el losartán, son eficaces y por lo general bien tolerados. Los tratamientos vasoactivos adicionales para el fenómeno de Raynaud incluyen antagonistas del receptor adrenérgico α_1 (p. ej., prazosina), inhibidores de la 5-fosfodiesterasa (p. ej., sildenafilo), inhibidores de la recaptación de serotonina (p. ej., fluoxetina), nitroglicerina tópica y prostaglandinas intravenosas. El ácido acetilsalicílico en dosis bajas y el dipiridamol previenen la agregación plaquetaria y es posible que sean de utilidad como agentes auxiliares. En los pacientes con ulceraciones isquémicas en los dedos de las manos, el antagonista del receptor a la endotelina 1 bosentano disminuye la aparición de nuevas úlceras. La simpatectomía digital es eficaz en algunos pacientes con fenómeno de Raynaud grave asociado a isquemia. El tratamiento empírico a largo plazo con estatinas y antioxidantes puede retardar la evolución de la lesión vascular y la obliteración.

Tratamiento de complicaciones gastrointestinales. Debido a que el reflujo gastroesofágico es muy común, todos los pacientes con esclerosis generalizada habrán de tratarse de esta complicación. El reflujo significativo se presenta aun cuando no haya síntomas. Se recomendará a los pacientes que eleven la cabecera de la cama y que ingieran comidas pequeñas y frecuentes. Los inhibidores de la bomba de protones y los antagonistas de los receptores H2 son eficaces y es necesario administrarlos en dosis relativamente elevadas. La hemorragia recidivante por ectasia vascular en el antro gástrico (estómago en sandía) es susceptible de tratamiento mediante fotocoagulación con láser. La proliferación bacteriana debida a dismotilidad del intestino delgado produce meteorismo y diarrea y puede llevar a absorción deficiente y desnutrición grave. El tratamiento intensivo con esquemas breves de antibióticos de amplio espectro que se rotan, como metronidazol, eritromicina y tetraciclina, permite erradicar la proliferación bacteriana. La hiperalimentación parenteral está indicada cuando sobreviene desnutrición. La hipomotilidad crónica del intestino delgado responde a las inyecciones de octreótido.

Tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar. A los pacientes con esclerosis generalizada se les vigilará con regularidad para detectar la presentación de hipertensión arterial pulmonar. Cuando la hipertensión arterial pulmonar es sintomática, se iniciará el tratamiento con un antagonista del receptor a la endotelina 1 por vía oral. La mayoría de los pacientes también recibirán diuréticos, anticoagulantes orales y digoxina cuando sea apropiado. Se ha demostrado que los antagonistas del receptor a la endotelina 1, como el bosentano, mejoran la tolerancia al ejercicio y ralentizan el deterioro clínico en la hipertensión arterial pulmonar. Si se documenta la hipoxemia se administrará oxígeno complementario mediante cánula nasal para evitar la vasoconstricción pulmonar secundaria desencadenada por la hipoxia. Está demostrado que los inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (p. ej., sildenafilo) son eficaces a corto plazo en la hipertensión arterial pulmonar y se pueden utilizar combinados con bosentano. Si se observa una respuesta clínica inadecuada o el avance de la enfermedad, se utilizarán análogos de la prostaciclina por vía parenteral. El epoprostenol o el treprostinilo se administra por vía intravenosa o mediante infusión subcutánea continua, y el iloprost mediante inhalación frecuente. El trasplante pulmonar sigue siendo una opción en algunos casos de esclerosis generalizada que no responden al tratamiento.

Tratamiento de la crisis renal. La crisis renal esclerodérmica representa una urgencia médica en virtud de que su pronóstico depende en gran parte de la magnitud de la lesión renal en el momento que se inicia el tratamiento intensivo. Por tanto, es esencial el reconocimiento inmediato de la crisis renal esclerodérmica inminente o incipiente, y se hará lo posible por evitar su presentación. A los pacientes con esclerosis generalizada incipiente y con alto riesgo y afección cutánea difusa y progresiva se les instruirá para que se vigilen diariamente la tensión arterial y comuniquen de inmediato alteraciones significativas a su médico. Habrán de evitarse antiinflamatorios no esteroideos (*nonsteroidal anti-inflammatory drugs*, NSAID) y glucocorticoides. Cuando ocurre una crisis renal esclerodérmica, el tratamiento habrá de iniciarse de inmediato con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE). La biopsia renal raras veces está indicada en estas circunstancias. La diálisis a corto plazo es apropiada, sobre todo porque puede ocurrir una recuperación renal sustancial después de la crisis renal, y es posible que los pacientes puedan suspender la diálisis. El trasplante renal se considera en los enfermos que no pueden interrumpir la diálisis después de uno a dos años.

Cuidados cutáneos. Dado que la afección de la piel en la esclerosis generalizada nunca es potencialmente fatal, se estabiliza y puede incluso experimentar regresión espontánea con el tiempo, el tratamiento global de la enfermedad no estará determinado por sus manifestaciones cutáneas. Los síntomas inflamatorios de la afección cutánea incipiente pueden controlarse eficazmente con antihistamínicos generales y el

empleo cauteloso de glucocorticoides en dosis bajas (<5 mg/día de prednisona) por periodos breves. Los estudios retrospectivos han demostrado que la D-penicilamina redujo la magnitud y la evolución de la induración cutánea; sin embargo, estos beneficios no pudieron fundamentarse en un ensayo prospectivo comparativo. Asimismo, se ha demostrado que la ciclofosfamida y el metotrexato tienen efectos modestos en la induración de la piel. Debido a que la induración se asocia a sequedad, los pacientes habrán de utilizar ungüentos hidrofílicos y aceites de baño. El masaje cutáneo con regularidad es útil. La telangiectasia plantea un problema estético, sobre todo cuando ocurre en la cara. El tratamiento a base de láser con colorante pulsado es eficaz. Las ulceraciones en las yemas de los dedos habrán de protegerse mediante apósitos oclusivos para favorecer la cicatrización y evitar la infección. Las úlceras cutáneas infectadas se tratan con antibióticos tópicos. El desbridamiento quirúrgico en ocasiones es necesario. No se ha demostrado que algún tratamiento sea eficaz para prevenir la formación de depósitos de calcio en los tejidos blandos o para favorecer su disolución.

EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO

La evolución natural de la esclerosis generalizada es muy variable y difícil de predecir, sobre todo en las primeras etapas, cuando no está claro el subtipo de enfermedad específica, forma cutánea difusa o limitada. Los pacientes con dcSSc tienen una enfermedad de evolución más rápida y un peor pronóstico que aquellos con esclerosis generalizada cutánea limitada.

En la dcSSc, los síntomas inflamatorios iniciales como fatiga, edema, artralgias y prurito, tienden a desaparecer dos a cuatro años después del inicio de la enfermedad, y el grado de engrosamiento de la piel alcanza una meseta después de la cual por lo general muestra una regresión lenta. Durante la etapa edematosa incipiente, que por lo general dura menos de tres años, sobreviene y avanza la afección de órganos viscerales. Si bien la afección de órganos viscerales, como la fibrosis pulmonar, puede seguir avanzando, la afección de órganos nuevos es rara después que la afección cutánea alcanza su máximo grado. La crisis renal esclerodérmica casi siempre ocurre en los primeros cuatro años de iniciada la enfermedad. En los pacientes con dcSSc en etapa tardía (más de seis años), la piel suele ser blanda y atrófica. Es característico que ocurra regresión de la lesión cutánea en un orden que es inverso a la afección inicial, con reblandecimiento en el tronco seguido de la parte proximal y luego distal de las extremidades. La esclerodactilia y las contracturas de los dedos de las manos por lo general persisten. Son comunes la telangiectasia cutánea y la calcinosis, por lo que es difícil diferenciar la dcSSc de la lcSSc en etapa tardía. Es rara la recaída o la recidiva del engrosamiento de la piel después de alcanzado el máximo de afección cutánea. Los pacientes con lcSSc tienen una evolución clínica muy diferente de la que se observa en la dcSSc, y la lcSSc conlleva un mejor pronóstico. En este subgrupo de esclerosis generalizada, es típico que el fenómeno de Raynaud anteceda a otras manifestaciones de la enfermedad por años e incluso decenios. Las complicaciones de órganos viscerales como la hipertensión arterial pulmonar generalmente sobrevienen en una etapa tardía y tienden a una evolución lenta.

La esclerosis generalizada conlleva un aumento sustancial en el riesgo de deceso prematuro, y las tasas de mortalidad ajustadas para edad y género sexual son cinco a ocho tantos más elevadas que en la población general. En un estudio poblacional de pacientes con esclerosis generalizada con todas las formas de la enfermedad, la mediana de sobrevida fue 11 años. En los pacientes con dcSSc, las tasas de sobrevida a cinco y a 10 años son de 70 y 55%, respectivamente, en tanto que en los pacientes con lcSSc, las tasas de sobrevida a cinco y a 10 años son de 90 y 75%, respectivamente. El pronóstico de la esclerosis generalizada se correlaciona con la magnitud de la afección cutánea, la cual en sí es un sustitutivo de la afección de órganos viscerales. Las principales causas de defunción en la esclerosis generalizada son hipertensión arterial pulmonar, fibrosis pulmonar, afección gastrointestinal, afección cardiaca y crisis renal esclerodérmica. El cáncer pulmonar y los decesos excesivos por causas cardiovasculares también contribuyen a un aumento en la mortalidad. Los indicadores de un pronóstico más desfavorable son sexo masculino, edad de inicio de la enfermedad más avanzada, raza negra, engrosamiento difuso de la piel con afección troncal, datos de afección significativa o progresiva de órganos viscerales y la presentación de anticuerpos de topoisomerasa I. Los datos adicionales demostrables en la valoración inicial que conllevan un aumento en la mortalidad incluyen una elevación en la tasa de eritrosedimentación, anemia y proteinuria. En un estudio, los pacientes con esclerosis generalizada y con afección cutánea difusa, una capacidad vital pulmonar de <55% respecto de la prevista, afección gastrointestinal importante (seudoobstrucción o absorción deficiente), datos de afección cardiaca (arritmias o insuficiencia cardiaca congestiva) o crisis renal esclerodérmica, tuvieron una sobrevida a nueve años acumulada de <40%. La gravedad de la hipertensión arterial pulmonar por sí sola guarda una importante relación con la mortalidad, y los pacientes con esclerosis generalizada que tuvieron una presión arterial ≥45 mmHg mostraron una sobrevida a tres años de 33%. El advenimiento de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina a principios del decenio de 1980 tuvo una repercusión formidable en la sobrevida de los pacientes con crisis renal esclerodérmica, de una sobrevida a un año de <20% en la época previa al tratamiento a una sobrevida a un año de >70% en la actualidad.

ENFERMEDADES DE TEJIDO CONJUNTIVO MIXTO

Los pacientes con manifestaciones de lcSSc concomitante a manifestaciones de lupus eritematoso diseminado, polimiositis y artritis reumatoide pueden tener una enfermedad mixta del tejido conjuntivo (*mixed connective tissue disease,* MCTD). Este síndrome superpuesto por lo general se acompaña de la presentación de concentraciones elevadas de autoanticuerpos contra U1-RNP. La presentación inicial característica es el fenómeno de Raynaud asociado a dedos abotagados y mialgias. En forma gradual, sobrevienen las manifestaciones de la lcSSc consistentes en esclerodactilia, calcinosis y telangiectasias cutáneas. Se presentan exantemas sugestivos de lupus eritematoso diseminado (exantema malar, fotosensibilidad) o de la dermatomiositis (exantema heliotropo en los párpados, exantema eritematoso en los nudillos). Aunque la artralgia es común, algunos pacientes presentan poliartritis erosiva. Sobreviene fibrosis pulmonar e hipertensión arterial pulmonar aislada o secundaria. Otras manifestaciones incluyen dismotilidad esofágica, pericarditis, síndrome de Sjögren y nefropatía, sobre todo glomerulonefritis membranosa. La valoración de laboratorio indica características de la inflamación con elevación de la tasa de eritrosedimentación e hipergammaglobulinemia. Si bien se detectan anticuerpos anti-U1RNP en el suero en títulos elevados, no se encuentran autoanticuerpos específicos de la esclerosis generalizada. En contraste con la esclerosis generalizada, los pacientes con MCTD a menudo muestran una respuesta satisfactoria al tratamiento con glucocorticoides, y el pronóstico a largo plazo es mejor que para la esclerosis generalizada. Todavía es motivo de controversia si la MCTD es una entidad verdaderamente distintiva o es, más bien, un subgrupo de lupus eritematoso diseminado o de esclerosis generalizada.

FASCITIS EOSINOFÍLICA

La fascitis eosinofílica es un trastorno idiopático raro que se acompaña de induración esclerodérmica de la piel que por lo general sobreviene con rapidez y afecta las extremidades superiores. Los adultos son los afectados principalmente. La piel tiene un aspecto de empedrado burdo de "cáscara de naranja". En contraste con la esclerosis generalizada, la afección de órganos internos es rara en la fascitis eosinofílica, y no se presenta el fenómeno de Raynaud. Asimismo, la afección cutánea respeta los dedos de las manos. La biopsia de todo el espesor de la piel lesionada revela una fibrosis subcutánea intensa y engrosamiento de las capas faciales subcutáneas. La inflamación y la infiltración eosinofílica en la fascia son variables. En la fase aguda de la enfermedad, por lo general se presenta eosinofilia sanguínea periférica pero puede ser transitoria. No se presentan autoanticuerpos. El tratamiento con glucocorticoides lleva a la resolución rápida de la eosinofilia, pero los cambios cutáneos muestran sólo una mejoría lenta y variable. El pronóstico de los pacientes con fascitis eosinofílica es favorable.

LECTURAS ADICIONALES

Abraham DJ, Varga J: Scleroderma: From cell and molecular mechanisms to disease models. Trends Immunol 26:587, 2005

Feghali-Bostwick C et al: Analysis of systemic sclerosis in twins reveals low concordance for disease and high concordance for the presence of antinuclear antibodies. Arthritis Rheum 48:1956, 2003

Kuwana M et al: Defective vasculogenesis in systemic sclerosis. Lancet 364:603, 2004

Mayes MD et al: Prevalence, incidence, survival, and disease characteristics of systemic sclerosis in a large US population. Arthritis Rheum 48:2246, 2003

Sato S et al: Altered blood B lymphocyte homeostasis in systemic sclerosis: Expanded naive B cells and diminished but activated memory B cells. Arthritis Rheum 50:1918, 2004

Scussel-Lonzetti L et al: Predicting mortality in systemic sclerosis: Analysis of a cohort of 309 French Canadian patients with emphasis on features at diagnosis as predictive factors for survival. Medicine (Baltimore) 81:154, 2002

Tashkin DP et al: Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. N Engl J Med 354:2655, 2006

Whitfield ML et al: Systemic and cell type-specific gene expression patterns in SSc skin. Proc Natl Acad Sci U S A 100:12319, 2003

317 Síndrome de Sjögren

Haralampos M. Moutsopoulos

DEFINICIÓN, INCIDENCIA Y PREVALENCIA

El síndrome de Sjögren es una enfermedad autoinmunitaria crónica y de avance lento caracterizada por una infiltración linfocítica de las glándulas exocrinas que acaba produciendo xerostomía y sequedad ocular. Un tercio aproximadamente de los pacientes presenta además manifestaciones generales. En un número pequeño pero relevante de casos pueden aparecer linfomas malignos. La enfermedad puede verse aisladamente (síndrome de Sjögren primario) o vinculada a otras enfermedades reumáticas autoinmunitarias (síndrome de Sjögren secundario) **(cuadro 317-1)**.

La enfermedad afecta fundamentalmente a mujeres de mediana edad (proporción mujer-varón de 9:1), aunque puede observarse en todas las edades, incluida la infancia. La prevalencia del síndrome de Sjögren primario es, aproximadamente, de 0.5 a 1.0%. Además del síndrome primario, 30% de los pacientes con enfermedad reumática de origen inmunitario presenta un síndrome de Sjögren secundario.

PATOGENIA

El síndrome de Sjögren se caracteriza por infiltración de linfocitos T en las glándulas exocrinas e hiperreactividad del linfocito B. Hasta en 25% de los pacientes resulta evidente un proceso de linfocito B oligomonoclonal, que se caracteriza por inmunoglobulinas monoclonales crioprecipitables con actividad de factor reumatoide.

El suero de los pacientes con síndrome de Sjögren contiene varios autoanticuerpos dirigidos contra antígenos inespecíficos de órgano, como son ciertas inmunoglobulinas (factores reumatoides) y los antígenos nucleares y citoplásmicos (Ro/SS-A, La/SS-B) extraíbles. El autoantígeno Ro/SS-A está formado por dos cadenas polipeptídicas (de 52 y 60 kDa) unidas a RNA citoplásmicos, mientras que la proteína La/SS-B, de 48 kDa se une a los productos transcritos por la polimerasa III de RNA. Por lo general, al momento del diagnóstico se identifican autoanticuerpos contra Ro/SS-A y antígenos La/SS-B, los cuales se relacionan con un comienzo más precoz de la enfermedad, mayor duración de ésta, hipertrofia de las glándulas salivales, mayor infiltración linfocítica de las glándulas salivales menores y ciertas manifestaciones extraglandulares. En el suero de los pacientes con la enfermedad de Sjögren se han identificado anticuerpos contra fodrina alfa (120 kDa), proteína específica de las glándulas salivales. Las principales células que infiltran a las glándulas exocrinas son linfocitos T y B activados. Rara vez se observan macrófagos y células citolíticas. En las lesiones crónicas, un número pequeño pero persistente de células dendríticas aparecen en formaciones similares a folículos linfoides que semejan centros germinativos. Las células epiteliales glandulares experimentan apoptosis inducidas por mecanismos extracelulares (Fas/ligando Fas y perforina/granzimas) e intracelulares (incremento en las moléculas apoptósicas por contraposición a las antiapoptósicas, p. ej., Bax frente a Bcl-2). Los linfocitos infiltrativos no sólo proporcionan mensajes apoptósicos a las células epiteliales sino también tienden a ser resistentes a la apoptosis. Las células epiteliales de los conductos y acinares al parecer son importantes en la iniciación y perpetuación de la lesión autoinmunitaria. Expresan complejo principal de histocompatibilidad (*major histocompatibility complex*, MHC) de clase II y moléculas coestimuladoras y, por tanto, pueden brindar señales esenciales para la activación linfocítica. Los autoantígenos que normalmente son intracelulares son descubiertos en la superficie de las células, probablemente a través de los mecanismos apoptósicos antes mencionados. Por último, producen en forma inapropiada citocinas proinflamatorias y quimiocinas linfoatrayentes necesarias para mantener la lesión autoinmunitaria o evolucionar a la formación de centros germinativos ectópicos más refinados. Estudios recientes han demostrado que, de una manera similar a los linfocitos T, los linfocitos B CD40+ también tienen tendencia a resistir a la apoptosis. Se ha encontrado elevado el factor activador de linfocito B (*B cell activating factor*, BAFF) en pacientes con síndrome de Sjögren, sobre todo en aquellos con hipergammaglobulinemia, y probablemente contribuye a este efecto antiapoptósico. Resulta interesante que las células epiteliales de las glándulas desempeñen una función activa en la producción de BAFF. El factor desencadenante de la activación epitelial al parecer es una infección enterovírica persistente (posiblemente por cepas del virus Coxsackie).

Se ha propuesto un defecto en la actividad colinérgica mediada a través del receptor M3, que lleva a la disfunción neuroepitelial y a una disminución en las secreciones glandulares. Por último, la observación de que la proteína de los canales de agua acuaporina 5 se redistribuye desde las membranas apicales hasta el citoplasma de las células epiteliales de los acinos ofrece una teoría alternativa para la patogenia del síndrome de Sjögren.

Estudios inmunogenéticos han demostrado que HLA-B8, -DR3 y -DRw52 prevalecen en pacientes con síndrome de Sjögren primario. El análisis molecular de genes de HLA de clase II ha revelado que los pacientes con síndrome de Sjögren, sea cual sea su origen étnico, están muy relacionados con el alelo de HLA DQA1*0501, lo cual señala que la predisposición genética desempeña una función importante.

CUADRO 317-1 VINCULACIÓN DEL SÍNDROME DE SJÖGREN A OTRAS ENFERMEDADES AUTOINMUNITARIAS

Artritis reumatoide
Lupus eritematoso generalizado
Esclerodermia
Enfermedad mixta del tejido conjuntivo
Cirrosis biliar primaria
Vasculitis
Hepatitis crónica activa

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de los pacientes con síndrome de Sjögren tiene síntomas relacionados con la disminución de función de las glándulas lagrimales y salivales. En la mayoría de los pacientes, la forma primaria de la enfermedad evoluciona de manera lenta y benigna. Las primeras manifestaciones pueden ser inespecíficas o consistir en sequedad de las mucosas, y transcurren ocho a 10 años desde los primeros síntomas hasta que la enfermedad se desarrolla por completo.

El principal síntoma bucal del síndrome de Sjögren es la sequedad (xerostomía). El paciente lo describe como dificultad para deglutir el alimento, incapacidad para hablar sin interrupciones, sensación de quemazón, intensificación de la caries dental y problemas para llevar dentadura postiza completa. La exploración física demuestra una mucosa bucal seca, eritematosa y pegajosa. Hay atrofia de las papilas filiformes del dorso de la lengua, y la saliva de las glándulas principales es turbia o no puede recogerse. En dos tercios de los pacientes con síndrome de Sjögren primario, las parótidas u otras glándulas salivales principales están agrandadas, pero esto es raro en la forma secundaria del síndrome. Las pruebas complementarias del diagnóstico son la sialometría, la sialografía y la gammagrafía. Una biopsia de las glándulas salivales menores que se encuentran en los labios permite confirmar histopatológicamente la presencia de infiltrados linfocíticos focales.

La afección ocular es la otra manifestación importante del síndrome de Sjögren. Los pacientes suelen quejarse de sequedad de los ojos, que perciben como una sensación de arenilla bajo los párpados. También hay sensación de quemazón, acumulación de secreción espesa en forma de hebras en el ángulo interno de los ojos, menor producción de lágrimas, enrojecimiento, picor y fatiga ocular, así como aumento de la fotosensibilidad. Estos síntomas son atribuibles a la destrucción del epitelio conjuntival que cubre la córnea y el globo ocular; reciben la denominación de *queratoconjuntivitis seca*. La evaluación diagnóstica de la queratoconjuntivitis seca consiste en medir el flujo lagrimal con la prueba de Schirmer I y en precisar la composición de las lágrimas determinando el tiempo de disolución de la lágrima o su contenido de lisozima. El examen con lámpara de hendidura de la córnea y la conjuntiva después de teñir con rosa de Bengala descubre la existencia de úlceras corneales puntiformes y de filamentos unidos al epitelio corneal.

Con menos frecuencia se observa afección de otras glándulas exocrinas, como es la menor secreción de las glándulas mucosas de la parte superior e inferior del árbol respiratorio, lo que origina sequedad de la nariz, la garganta y la tráquea (xerotráquea), disminución de la secreción de las glándulas del tubo digestivo, lo que produce atrofia de la mucosa esofágica, gastritis atrófica y pancreatitis subclínica. También puede haber sequedad de la piel y dispareunia por sequedad de los genitales externos.

Las manifestaciones extraglandulares (generales) aparecen en 33% de los pacientes con síndrome de Sjögren **(cuadro 317-2)**, aunque son muy raras en los casos de síndrome de Sjögren aunado a artritis reumatoide. Estos pacientes se quejan fundamentalmente de fatigarse con facilidad, febrícula, fenómeno de Raynaud, mialgias y artralgias. La mayoría de los pacientes con síndrome de Sjögren primario presenta por lo menos un episodio de artritis no erosiva durante la evolución de su enfermedad. Son frecuentes las manifestaciones derivadas de la afección pulmonar, aunque es raro que adquieran

CUADRO 317-2 INCIDENCIA DE LAS MANIFESTACIONES EXTRAGLANDULARES DEL SÍNDROME DE SJÖGREN PRIMARIO

Manifestación clínica	Porcentaje
Artralgias o artritis	60
Fenómeno de Raynaud	37
Linfadenopatías	14
Afección pulmonar	14
Vasculitis	11
Afección renal	9
Afección hepática	6
Linfomas	6
Esplenomegalia	3
Neuropatía periférica	2
Miositis	1

importancia clínica. La manifestación más destacada es la tos, que se atribuye a enfermedad de la pequeña vía respiratoria. La afección renal consiste en una nefritis intersticial que se manifiesta clínicamente por hiposteruria y trastornos de la función tubular renal, con o sin acidosis. La acidosis no tratada puede acabar produciendo nefrocalcinosis. La glomerulonefritis es una manifestación rara que aparece en los pacientes con vasculitis generalizada o crioglobulinemia, o cuando hay superposición del síndrome de Sjögren con el lupus eritematoso generalizado. La vasculitis afecta a los vasos de pequeño y mediano calibres. Sus manifestaciones clínicas más habituales son púrpura, urticaria recidivante, úlceras cutáneas, glomerulonefritis y mononeuritis múltiple. La sordera neurosensitiva observada en la mitad de los pacientes con síndrome de Sjögren se ha correlacionado con la presentación de anticuerpos anticardiolipina, en tanto que la positividad anti-Ro/SSA se relaciona con bloqueo cardiaco congénito.

Se ha señalado que el síndrome de Sjögren primario con vasculitis también puede manifestarse por una afección multifocal, recidivante y progresiva del sistema nervioso en forma de hemiparesia, mielopatía transversa, déficit hemisensoriales, convulsiones y trastornos de los movimientos. También se han descrito en estos pacientes meningitis aséptica y esclerosis múltiple.

Los linfomas son manifestaciones bien conocidas del síndrome de Sjögren, que aparecen en fases avanzadas de la enfermedad. Un agrandamiento persistente de la glándula parótida, adenopatías, vasculitis cutánea, neuropatía periférica, linfopenia, crioglobulinemia y niveles bajos del complemento C4 son manifestaciones que sugieren la aparición de linfoma. Resulta interesante que los mismos factores de riesgo contribuyan a la glomerulonefritis y que sean los que confieren un aumento en la mortalidad. La mayor parte de los linfomas son extraganglionares, de origen en las células B de la zona marginal, y de bajo grado de malignidad. Por lo general los linfomas poco malignos se identifican en forma accidental al valorar una biopsia labial. Los ganglios linfáticos afectados son casi siempre periféricos. La supervivencia es menor en los pacientes con síntomas B, ganglios linfáticos mayores de 7 cm de diámetro y un grado histológico alto o intermedio.

Los estudios sistemáticos de laboratorio revelan anemia normocrómica, normocítica y, en aproximadamente 70% de los pacientes, elevación de la velocidad de sedimentación eritrocítica.

CUADRO 317-3 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DEL SÍNDROME DE SJÖGREN

Xerostomía	Xeroftalmía	Hipertrofia parotídea bilateral
Infecciones víricas	Inflamación	Infecciones víricas
Fármacos	Síndrome de Stevens-Johnson	Parotiditis
Psicoactivos	Penfigoide	Gripe
Parasimpaticolíticos	Conjuntivitis crónica	Virus de Epstein-Barr
Hipotensores	Blefaritis crónica	Coxsackievirus A
Psicógena	Síndrome de Sjögren	Citomegalovirus
Irradiación	Fenómenos tóxicos	VIH
Diabetes mellitus	Quemaduras	Sarcoidosis
Traumatismos	Fármacos	Amiloidosis
Síndrome de Sjögren	Procesos neurológicos	Síndrome de Sjögren
	Trastornos funcionales de las glándulas lagrimales	Procesos metabólicos
	Trastornos de la función palpebral	Diabetes mellitus
	Otros	Hiperlipoproteinemias
	Traumatismos	Pancreatitis crónica
	Hipovitaminosis A	Cirrosis hepática
	Anomalías del parpadeo	Causas endocrinas
	Cicatrices palpebrales	Acromegalia
	Anestesia corneal	Hipogonadismo
	Irregularidad epitelial	

CUADRO 317-4 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DEL SÍNDROME DE SJÖGREN

Infección por el VIH y síndrome de Sjögren	Síndrome de Sjögren	Sarcoidosis
Predominio en varones jóvenes	Predominio en mujeres de mediana edad	No se modifica
Ausencia de antoanticuerpos Ro/SS-A o La/SS-B	Presencia de autoanticuerpos	Ausencia de autoanticuerpos contra Ro/SS-A o La/SS-B
Infiltración de las glándulas salivales por linfocitos CD8+	Infiltración linfoide de las glándulas salivales por linfocitos CD4+	Granulomas en las glándulas salivales
Vinculación de HLA-DR5	Vinculación a los HLA-DR3 y -DRw52	Se desconoce
Pruebas serológicas para el VIH positivas	Pruebas serológicas para el VIH negativas	Pruebas serológicas para el VIH negativas

DIAGNÓSTICO ESPECÍFICO Y DIFERENCIAL

El diagnóstico de síndrome primario de Sjögren se establece cuando el paciente manifiesta xeroftalmía y sequedad bucal, queratoconjuntivitis seca, manifestaciones clásicas bucales y reacción del suero con los autoantígenos Ro/SS-A y La/SS-B. Cuando el diagnóstico es incierto, o bien, para descartar otros problemas que generan xerostomía, xeroftalmía o hipertrofia de las glándulas parótidas, se realiza una biopsia labial **(cuadros 317-3** y **317-4)**. En un estudio europeo se estableció una serie de criterios para el diagnóstico, que han sido mejorados por un grupo de estudio europeo-americano **(cuadro 317-5)**. Es necesario descartar infección por el virus de la hepatitis C, pues aparte de las pruebas serológicas, las partes restantes del cuadro clínico patológico son casi idénticas a las del síndrome de Sjögren.

CUADRO 317-5 CRITERIOS INTERNACIONALES PARA CLASIFICAR EL SÍNDROME DE SJÖGREN[a,b,c]

I. Síntomas oculares: respuesta afirmativa por lo menos a una de las preguntas siguientes:
   1. ¿Ha padecido usted de sequedad ocular diaria y persistente por lo menos durante tres meses?
   2. ¿Ha tenido usted sensación recurrente de arena en los ojos?
   3. ¿Utiliza sustitutivos de lágrimas más de tres veces al día?

II. Síntomas orales: respuesta afirmativa por lo menos a una de las preguntas siguientes:
   1. ¿Ha sentido diariamente la boca seca durante más de tres meses?
   2. ¿Ha padecido de hipertrofia de las glándulas salivales recurrente o persistente como adulto?
   3. ¿A menudo bebe líquidos para ayudarse a deglutir alimentos secos?

III. Signos oculares: evidencia objetiva de daño ocular, que se define como el resultado positivo en por lo menos una de las dos pruebas siguientes:
   1. Prueba I de Shirmer, realizada sin anestesia (≤5 mm en 5 min)
   2. Rosa de Bengala o alguna otra calificación con colorante ocular (≥4 de acuerdo con el sistema de clasificación de van Bijsterveld)

IV. Histopatología: en las glándulas salivales menores, sialoadenitis linfocítica focal con una calificación ≥1.

V. Lesiones de las glándulas salivales: evidencia objetiva de daño de las glándulas salivales, que se define por el resultado positivo en por lo menos una de las pruebas siguientes:
   1. Secreción salival sin estímulo (≤1.5 ml en 15 min)
   2. Sialografía parotídea
   3. Gammagrafía de las glándulas salivales

VI. Anticuerpos séricos contra los antígenos Ro/SS-A o La/SS-B o ambos

[a] Criterios de exclusión: radioterapia previa de cabeza y cuello, hepatitis C, SIDA, linfoma, sarcoidosis, enfermedad del injerto contra el hospedador, anticolinérgicos.
[b] Síndrome primario de Sjögren: cualesquiera de cuatro de los seis elementos señalados, a condición de que el elemento IV (histopatología) o el VI (serología) sean positivos, o cualesquiera de los tres o cuatro criterios objetivos (elementos III, IV, V y VI).
[c] En los pacientes con otra posible enfermedad (p. ej., otra enfermedad conocida del tejido conjuntivo), la presencia de los elementos I o II sumada a dos de los elementos III, IV y V puede considerarse indicativa de síndrome secundario de Sjögren.
Fuente: tomado de Vitali C y colaboradores.

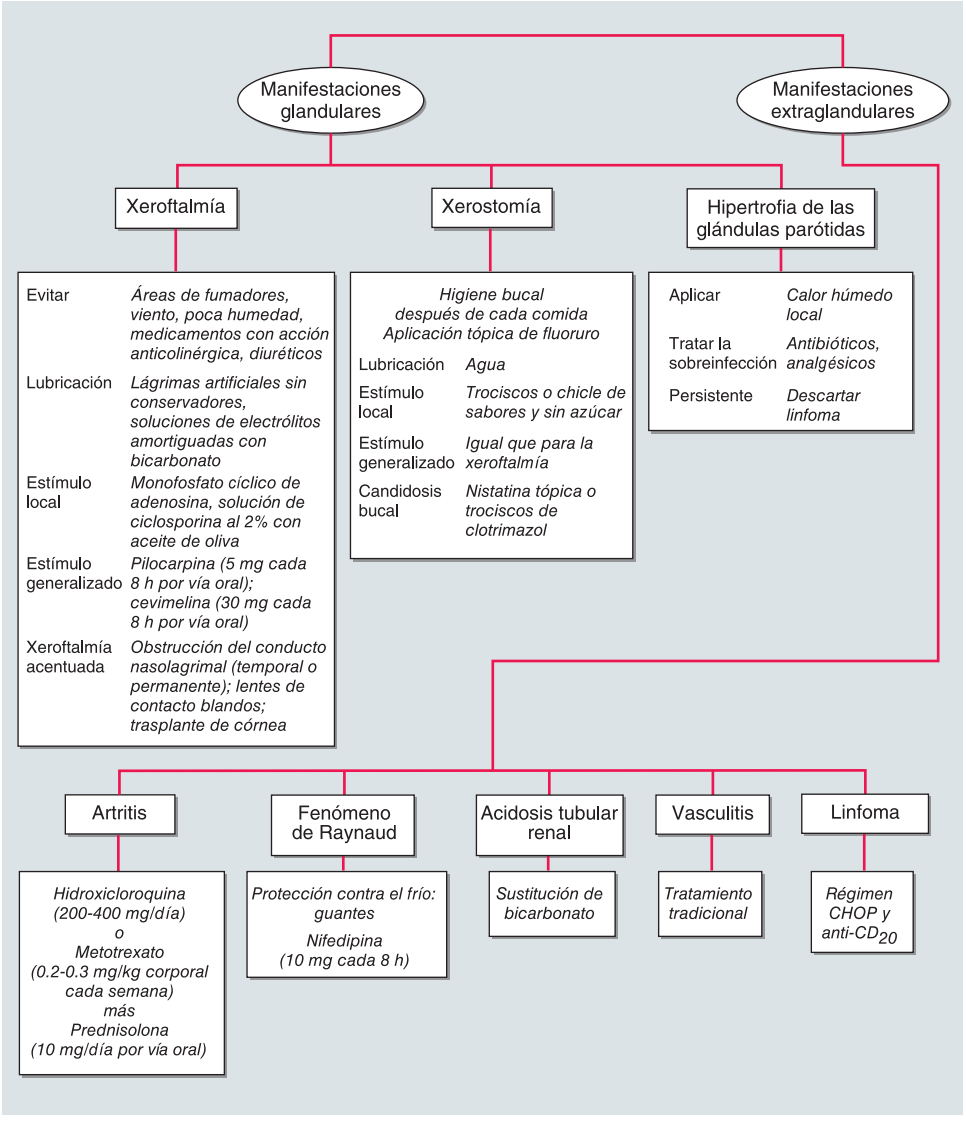

FIGURA 317-1. Algoritmo para el tratamiento del síndrome de Sjögren.

Rx SÍNDROME DE SJÖGREN

El tratamiento en el síndrome de Sjögren pretende aliviar los síntomas y limitar los efectos nocivos circunscritos de la xerostomía crónica y la queratoconjuntivitis seca al sustituir o simular las secreciones ausentes (fig. 317-1).

Existen varios preparados oftálmicos (Tearisol; Liquifilm; metilcelulosa al 0.5%; Hypo Tears) para subsanar la ausencia de lágrimas. En caso de que existan úlceras corneales se recomienda cubrir el ojo y aplicar una pomada a base de ácido bórico. Es importante evitar ciertos medicamentos que acentúan la hipofunción lagrimal y salival como los diuréticos, los antihipertensivos, anticolinérgicos y los antidepresivos.

El mejor sustitutivo en la xerostomía es el agua. En el caso de sequedad vaginal se pueden utilizar geles a base de ácido propiónico. Para estimular las secreciones se administra pilocarpina (5 mg cada 8 h) o cevimelina (30 mg cada 8 h) por vía oral; ambas mejoran la sequedad y son bastante bien toleradas. La hidrocloroquina (200 mg) es útil para las artralgias.

En los pacientes con acidosis tubular renal se administra bicarbonato de sodio por vía oral (0.5 a 2.0 mmol/kg cada 6 h). Los glucocorticoides (1 mg/kg/día) y los inmunosupresores (p. ej., ciclofosfamida) sólo están indicados para el tratamiento de la vasculitis generalizada. Los agentes anti-TNF al parecer son ineficaces, en tanto que el tratamiento con anticuerpo monoclonal anti-CD20 en combinación con un esquema de CHOP (ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina [Oncovin] y prednisolona) típico origina un aumento en la sobrevida en pacientes con linfoma.

LECTURAS ADICIONALES

Kassan S, Moutsopoulos HM: Clinical manifestations and early diagnosis of Sjögren syndrome. Arch Intern Med 164:1275, 2004

Mavragani CP et al: The management of Sjögren's syndrome. Nat Clin Pract Rheum 2:252, 2006

Mitsias DI et al: The role of epithelial cells in the initiation and perpetuation of autoimmune lesion: Lessons from Sjögren's syndrome (autoimmune epithelitis). Lupus 15:255, 2006

Pijpe J et al: Rituximab treatment in patients with primary Sjögren's syndrome: An open-label phase II study. Arthritis Rheum 52: 2740, 2005

Triantafyllopoulou A et al: Evidence for coxsackievirus infection in primary Sjögren's syndrome. Arthritis Rheum 50:2897, 2004

Vitali C et al: Classification criteria for Sjögren's syndrome: A revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. Ann Rheum Dis 61:554, 2002

318 Espondiloartritis

Joel D. Taurog

Las espondiloartritis constituyen un grupo de enfermedades que tienen en común determinadas características clínicas y relaciones genéticas. Entre ellas están la espondilitis anquilosante, la artritis reactiva, la artritis y la espondilitis psoriásicas (soriásicas), la artritis y la espondilitis enteropáticas, la espondiloartritis juvenil y la espondiloartritis indiferenciada. Sus similitudes en cuanto al cuadro clínico y la predisposición genética sugieren que estas enfermedades tienen mecanismos patógenos muy similares.

ESPONDILITIS ANQUILOSANTE

La espondilitis anquilosante (*ankylosing spondylitis*, AS) es un proceso inflamatorio de causa desconocida que ataca principalmente al esqueleto axial, pero que también puede afectar a las articulaciones periféricas y a las estructuras extraarticulares. Esta enfermedad suele comenzar en los decenios segundo y tercero de la vida; su prevalencia es unas dos a tres veces mayor en los varones que en las mujeres. Otros nombres antiguos son *enfermedad de Marie-Strümpell* o *enfermedad de Bechterew.*

EPIDEMIOLOGÍA

La AS muestra una estrecha relación con el antígeno de histocompatibilidad HLA-B27 y se observa en todo el mundo en proporciones aproximadas a las de ese antígeno (cap. 309). En caucásicos estadounidenses la prevalencia de B27 es de 7%, en tanto que en pacientes con espondiloartritis es de 90%, independientemente de la gravedad de la enfermedad.

En encuestas realizadas en poblaciones, las espondiloartritis se presentan en 1 a 6% de los adultos que heredan el antígeno HLA-B27, en tanto que la prevalencia es de 10 a 30% en parientes adultos de primer grado B27+ de probandos de espondiloartritis. La tasa de concordancia en gemelos idénticos es aproximadamente 65%. Al parecer la susceptibilidad a la espondiloartritis está determinada en gran parte por factores genéticos, de manera tal que B27 comprende alrededor de un tercio del componente genético. Se ha encontrado un vínculo probable con el conglomerado de genes de la interleucina 1 (IL-1) en el cromosoma 2 y con otras regiones genómicas diversas.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Los sitios de inflamación axial en la espondiloartritis son inaccesibles a la biopsia sistemática y raras veces se puede tener acceso a ellos mediante procedimientos quirúrgicos. Por consiguiente, el conocimiento de la histopatología axial se basa en un número limitado de casos en su mayor parte avanzados. La sacroilitis constituye a menudo la primera manifestación de espondiloartritis. Se encuentra sinovitis, paño, médula mixoide, tejido de granulación subcondral y edema de la médula, entesitis y diferenciación condroide. Hay prevalencia de los macrófagos, los linfocitos T y los osteoclastos. Pero tarde o temprano los bordes articulares horadados son reemplazados gradualmente por regeneración de fibrocartílago y luego por osificación. La articulación se oblitera en su totalidad.

En la columna, la lesión inicial consiste en la aparición de tejido de granulación de carácter inflamatorio en la unión formada por el anillo fibroso del cartílago discal y el borde del hueso vertebral. Las fibras más externas del anillo resultan erosionadas y acaban siendo sustituidas por hueso, formándose así el esbozo de un sindesmofito óseo; más tarde éste sigue creciendo por osificación encondral continuada y acaba formando un puente con los cuerpos vertebrales adyacentes. La evolución progresiva de este proceso en dirección ascendente da lugar a la imagen radiográfica de la columna "en caña de bambú". Otras lesiones de la columna son: osteoporosis difusa, erosión de los cuerpos vertebrales en el borde del disco, aspecto cuadrangular de las vértebras e inflamación y destrucción del borde osificado del disco. Con frecuencia hay artritis inflamatoria de las articulaciones interapofisarias, con erosión del cartílago por el paño sinovial, seguida a menudo de anquilosis ósea.

En el transcurso de la evolución de la enfermedad disminuye sobremanera la densidad mineral ósea en la columna vertebral y el fémur proximal, antes de que produzca inmovilización importante.

La sinovitis periférica en los pacientes con espondiloartritis anquilosante muestra una intensa vascularidad, hiperplasia de la capa de revestimiento, infiltraciones linfoides y formación de paño. Las erosiones cartilaginosas centrales causadas por la proliferación de tejido de granulación subcondral son comunes.

La inflamación de la entesis fibrocartilaginosa, la región donde un tendón, ligamento o cápsula articular se adhieren al tejido óseo, es una lesión característica en la espondilitis anquilosante y en otras espondiloartritis (*spondyloarthritides*, SpA), tanto en sitios axiales como en periféricos. La entesitis se acompaña de edema notable de la médula ósea adyacente y a menudo se caracteriza por lesiones erosivas que tarde o temprano experimentan osificación.

PATOGENIA

No se comprende bien la patogenia de la espondilitis anquilosante pero es casi seguro que sea mediada por factores inmunitarios. Existe un debate acalorado en torno al principal sitio de inicio de la enfermedad. Un concepto unificador es que el proceso de la espondilitis anquilosante comienza en sitios donde cartílago articular, ligamentos y otras estructuras se adhieren al hueso. La respuesta formidable de la enfermedad al bloqueo terapéutico del factor de necrosis tumoral alfa (*tumor necrosis factor-alpha*, TNF-α) indica que esta citocina desempeña una función central en la inmunopatogenia de la espondilitis anquilosante. La articulación sacroiliaca inflamada es infiltrada con linfocitos T CD4+ y CD8+ y macrófagos, y muestra altos niveles de TNF-α, sobre todo en las primeras etapas de la evolución de la enfermedad. Se ha encontrado factor transformador del crecimiento beta (*transforming growth factor-beta*, TGF-β) abundante en lesiones más avanzadas. La sinovitis periférica en la espondilitis anquilosante y otras espondiloartritis se caracteriza por neutrófilos, macrófagos que expresan CD68 y CD163, linfocitos T CD4+ y CD8+, lo mismo que linfocitos B. Hay una tinción intensa para molécula de adherencia intercelular 1 (*intercellular adhesion molecule 1,* ICAM-1), molécula de adherencia de las células vasculares 1 (*vascular cell adhesion molecule 1,* VCAM-1), metaloproteinasa de la matriz 3 (*matrix metalloproteinase-3,* MMP-3) y proteínas 8 y 14 relacionadas con mieloide ([*myeloid-related protein*, MRP]-8 y MRP-14). A diferencia de la membrana sinovial en la artritis reumatoide (*rheumatoid arthritis*, RA), no se encuentran proteínas citrulinadas ni complejos de cartílago gp39 péptido-complejo principal de histocompatibilidad (*major histocompatibility complex,* MHC).

No se ha identificado algún fenómeno específico o algún agente exógeno que desencadene el inicio de la enfermedad, aunque las características superpuestas a la artritis reactiva y la enteropatía inflamatoria (*inflammatory bowel disease,* IBD) sugieren que las bacterias entéricas desempeñan una función importante. Son comunes las elevaciones en los títulos séricos de anticuerpos para determinadas bacterias entéricas en los pacientes con espondilitis anquilosante, pero no se ha identificado alguna función de estos anticuerpos en la patogenia de la enfermedad. Pruebas sólidas de que el antígeno HLA-B27 interviene directamente las proporcionan los estudios epidemiológicos genéticos y la observación de que ratas transgénicas para B27 desarrollan espontáneamente artritis y espondilitis considerable. Aún no se ha determinado si la intervención del antígeno B27 implica la presentación típica del antígeno peptídico a los linfocitos T CD8+ o algún otro mecanismo, o ambos a la vez. En términos más generales, aún no se ha determinado el grado relativo de la participación de la inmunidad innata y adaptativa.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los primeros síntomas de la enfermedad suelen advertirse al final de la adolescencia o al comienzo de la edad adulta; en los países occidentales la mediana de edad es de 23 años. En 5% de los pacientes los síntomas comienzan pasados los 40 años de edad. El primer síntoma suele ser el dolor sordo, de comienzo insidioso, que se percibe profundamente en los glúteos y la región lumbar baja, y que conlleva rigidez lumbar matutina de varias horas de duración que mejora con el ejercicio y reaparece después de un periodo de inactividad. A los pocos meses del comienzo, el dolor se vuelve más prolongado y es bilateral. Pueden ser frecuentes las exacerbaciones nocturnas del dolor, que obligan al paciente a levantarse y a moverse.

En algunos pacientes, los dolores y la rigidez de espalda conllevan hipersensibilidad ósea con el contacto y la presión (lo que tal vez refleje entesitis), mientras que en otros este último síntoma puede ser la molestia predominante. Las localizaciones más frecuentes del dolor óseo provocado son las articulaciones esternocostales, las apófisis espinosas, las crestas iliacas, el trocánter mayor de ambos fémures, las tuberosidades isquiáticas, las espinas tibiales y los talones. En ocasiones, los dolores óseos del tórax son la primera manifestación. Se observa artritis de caderas y hombros (articulaciones de las "raíces" de los miembros) en 25 a 35% de los pacientes, muchas veces en estadios precoces de la enfermedad. La afección de otras articulaciones periféricas distintas de las caderas y los hombros suele ser asimétrica y aparece hasta en 30% de los pacientes en cualquier momento de la enfermedad. El dolor y la rigidez del cuello por afección de la región cervical suelen ser manifestaciones muy tardías. Alguno que otro paciente, ante todo del grupo de edad más avanzada, presenta síntomas preferentemente generales.

La espondilitis anquilosante (AS) en los países en vías de desarrollo suele ser una enfermedad de comienzo juvenil. Suele predominar la artritis periférica y la entesitis, mientras que los síntomas axiales sobrevienen al final de la adolescencia.

Al principio, los signos de la exploración física reflejan la existencia del proceso inflamatorio. Los datos más específicos consisten en pérdida de la movilidad de la columna, limitación de los movimientos de flexión-extensión hacia delante y a los lados a nivel de la región lumbar, y menor amplitud de las dilataciones respiratorias. La limitación de los movimientos suele ser desproporcionada con respecto al grado de anquilosis ósea, debido a la existencia de un espasmo muscular secundario al dolor y la inflamación. El dolor de las articulaciones sacroiliacas se puede desencadenar ejerciendo compresión directa o con maniobras de distensión articular. Además, suele haber hipersensibilidad con la palpación en las zonas con sensibilidad ósea sintomática y espasmo de los músculos paraespinales.

La prueba de Schober es útil para medir el grado de flexión de la región lumbar. Con el paciente en pie y los talones juntos se trazan marcas en la columna 5 cm por debajo y 10 cm por encima de la unión lumbosacra (determinada por una línea horizontal que pasa por las espinas iliacas posterosuperiores). Luego, el paciente se inclina al máximo hacia delante, y entonces se mide la distancia entre ambas marcas. Esa distancia debe aumentar en 5 cm o más cuando la movilidad de la columna es normal, y es menor de 4 cm cuando esa movilidad está disminuida. La amplitud de las dilataciones torácicas se mide por la diferencia que existe entre la inspiración máxima y la espiración forzada máxima a nivel del cuarto espacio intercostal en los varones, o inmediatamente por debajo de las mamas en las mujeres. La expansión normal del tórax es de 5 cm o más.

Si esas articulaciones están afectadas suele haber limitación o dolor con los movimientos de caderas o de hombros. Hay que advertir que en las primeras fases evolutivas de los casos leves, los síntomas pueden ser sutiles e inespecíficos, y que la exploración física puede ser completamente normal.

El curso de la enfermedad es sumamente variable, desde los casos con rigidez ligera y unos signos radiográficos de sacroileítis ambiguos hasta los pacientes que presentan fusión completa de la columna y una artritis intensa de ambas caderas acompañadas posiblemente de artritis periférica y de manifestaciones extraarticulares. El dolor tiende a persistir al comienzo de la enfermedad para volverse luego intermitente, con periodos alternados de exacerbaciones y remisiones. En un caso grave y típico sin tratamiento, en el que la espondilitis avanza hasta que se forman sindesmofitos, la postura del paciente sufre una serie de cambios característicos, con lordosis lumbar, atrofia de los glúteos y xifosis torácica pronunciada. En ocasiones el cuello se curva en sentido anterógrado o aparecen contracturas de flexión en la cadera, que son compensadas por la flexión de las rodillas. La evolución de la enfermedad puede estimarse clínicamente por la disminución de la estatura, la limitación

de la expansión torácica y de la flexión raquídea y la distancia de occipucio a pared. Algunos individuos resultan con datos físicos avanzados que refieren nunca haber tenido síntomas importantes.

Para un determinado paciente, la rapidez de la evolución de la lesión demostrable en las radiografías es lineal en el transcurso de decenios. En algunos estudios, el inicio de la enfermedad en la adolescencia y la afección incipiente de la cadera se correlacionan con un peor pronóstico. La enfermedad en las mujeres tiende a evolucionar con menos frecuencia hacia la anquilosis raquídea, si bien hay ciertos datos de una mayor prevalencia de anquilosis cervical aislada y artritis periférica en las mujeres. En países industrializados, la artritis periférica (distal a las caderas y los hombros) se presenta en forma general en menos de la mitad de los pacientes con espondilitis anquilosante, por lo general como una manifestación tardía, en tanto que en los países en vías de desarrollo, la prevalencia es mucho más elevada, y es típico que el inicio sea en las primeras etapas de la evolución de la enfermedad. El embarazo no tiene un efecto uniforme sobre la espondilitis anquilosante, de manera tal que los síntomas mejoran, permanecen igual o se deterioran en casi un tercio de las pacientes embarazadas, respectivamente.

La complicación más importante de la enfermedad raquídea es la fractura de las vértebras, que puede presentarse incluso con el traumatismo menor de la columna osteoporótica rígida. La parte baja de la columna cervical es la afectada con más frecuencia. Estas fracturas suelen estar desplazadas y ocasionar lesión de la médula ósea. Una encuesta reciente sugirió un riesgo de fractura de por vida de >10%. En ocasiones, la fractura a través de una unión discovertebral y un arco neural adyacente, denominada *seudoartrosis* y que se presenta con más frecuencia en la columna toracolumbar, puede ser una fuente no reconocida de dolor circunscrito persistente o de disfunción neurológica, o de ambos problemas a la vez. La deformación en cuña de las vértebras dorsales es común y se correlaciona con una cifosis acentuada.

La manifestación extraarticular más frecuente es la uveítis aguda anterior, que aparece en 40% de los pacientes y en ocasiones precede a la espondilitis. Los episodios son unilaterales y se caracterizan por dolor, fotofobia y lagrimeo. Estas crisis tienden a recurrir, a menudo en el ojo opuesto. Tanto las cataratas como el glaucoma secundario constituyen secuelas relativamente frecuentes. Hasta 60% de los pacientes padece inflamación del colon o el íleon. Ésta suele ser asintomática, pero la enteropatía inflamatoria (IBD) declarada se presenta en 5 a 10% de los pacientes con espondilitis anquilosante (véase más adelante en este capítulo "Artritis enteropática"). Casi 10% de los pacientes que cumplen con los criterios para el diagnóstico de espondilitis anquilosante presentan psoriasis (véase más adelante en este capítulo "Artritis psoriásica"). La insuficiencia aórtica, que en ocasiones produce síntomas de insuficiencia cardiaca congestiva, se presenta en un bajo porcentaje de los pacientes, en ocasiones en las primeras fases de la afección raquídea pero por lo general después de la enfermedad prolongada. El bloqueo cardiaco de tercer grado puede presentarse en forma independiente o aunado a insuficiencia aórtica. Las lesiones pulmonares asintomáticas y la disfunción cardiaca son relativamente comunes. El síndrome de cauda equina y la fibrosis del lóbulo pulmonar superior son complicaciones tardías raras. La fibrosis retroperitoneal es un trastorno concomitante raro. Se ha comunicado que la prostatitis tiene una mayor prevalencia. La amiloidosis es rara (cap. 324).

Recientemente se han creado varias escalas validadas de medida de la actividad de la enfermedad y el resultado funcional. A pesar de la cronicidad de la enfermedad, la mayoría de los pacientes con AS puede desempeñar un trabajo retribuido. Algunos estudios, pero otros no, sugieren que acorta la supervivencia, comparada con la de la población general. La mortalidad atribuible a la enfermedad se debe en gran medida a traumatismos sobre la columna, insuficiencia aórtica, insuficiencia respiratoria, nefropatía amiloidea o complicaciones del tratamiento, como son las hemorragias digestivas altas.

ANÁLISIS DE LABORATORIO

No existe un estudio de laboratorio que permita diagnosticar espondilitis anquilosante. En la mayor parte de los grupos étnicos, 90% de los pacientes con esta enfermedad posee B27. A menudo conlleva aumento en la tasa de eritrosedimentación (*erythrocyte sedimentation rate*, ESR) y la proteína C reactiva (*C-reactive protein*, CRP). En ocasiones aparece anemia leve. Cuando la enfermedad es grave se eleva la fosfatasa alcalina. También se incrementa la IgA sérica. El factor reumatoideo, y los anticuerpos antipolipéptidos citrulinados cíclicos (*cyclic citrullinated polypeptides*, CCP) y antinucleares en gran parte no se encuentran a menos que sean causados por una enfermedad concomitante, si bien esta última puede aparecer con el tratamiento anti-TNF. El líquido sinovial de las articulaciones periféricas en la espondilitis anquilosante presenta inflamación inespecífica. Cuando la motilidad de la pared torácica es limitada, frecuentemente disminuye la capacidad vital y aumenta la capacidad residual funcional, pero en general las medidas de la corriente aérea son normales al igual que la ventilación.

SIGNOS RADIOGRÁFICOS

En la AS suele haber una sacroilitis radiográficamente demostrable. La primera alteración de las articulaciones sacroiliacas que se pone de manifiesto en la radiografía simple es la borrosidad del borde cortical del hueso subcondral, seguida de erosiones y esclerosis. El empeoramiento de las erosiones produce "seudoensanchamiento" del espacio articular; cuando sobreviene la anquilosis, primero fibrosa y luego ósea, las articulaciones pueden acabar por obliterarse. Las lesiones y su tendencia a empeorar suelen ser bilaterales y simétricas.

En la región lumbar, el avance de la enfermedad produce un enderezamiento secundario a la desaparición de la lordosis, y existe una esclerosis reactiva causada por la osteítis del borde anterior de los cuerpos vertebrales seguida de erosión, lo que da lugar a una imagen de cuerpos vertebrales "cuadrados". La osificación progresiva de las capas superficiales del anillo fibroso conduce al final a la formación de sindesmofitos marginales, visibles en la radiografía simple como puentes óseos superiores de un cuerpo vertebral a otro por delante y por los lados.

En los casos leves pueden transcurrir años antes de que las alteraciones inequívocas de las articulaciones sacroiliacas sean evidentes en la radiografía simple. La tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) y las imágenes por resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI) pueden detectar fielmente las alteraciones en un estadio más temprano de la enfermedad que la radiografía simple. La resonancia magnética nuclear dinámica con saturación de grasa, sea mediante recuperación de inversión tau corta (*short tau inversion recovery*, STIR) secuencia o imágenes ponderadas en T1 con intensificación de contraste, es muy sensible y específica para identificar la inflamación intraarticular en las primeras etapas, cambios en el cartílago y edema subyacente de la médula ósea en la sacroilitis **(fig. 318-1)**. Estas técnicas también son muy sensibles para valorar los cambios agudos y crónicos **(fig. 318-2)**.

La disminución de la densidad mineral ósea se puede detectar por absorciometría de fotón doble del cuello femoral o la región lumbar. Las lecturas erróneamente altas en relación con la osificación de la columna se pueden evitar empleando una proyección lateral del cuerpo vertebral de L3.

DIAGNÓSTICO

Es importante documentar el diagnóstico de espondilitis anquilosante en una fase temprana antes que aparezca la deformidad irreversible. Esta meta plantea un reto por varias razones: 1) la dorsalgia es muy común, pero la espondilitis anquilosante es mucho menos frecuente; 2) un diagnóstico presuntivo incipiente a menudo se basa en información clínica que requieren experiencia considerable; 3) los individuos jóvenes con espondilitis anquilosante incipiente a menudo se muestran renuentes a buscar asistencia médica. Los criterios de Nueva York modificados se utilizan ampliamente (1984), representan una clasificación más que criterios diagnósticos, y son insensibles en los casos incipientes o leves. Consisten en lo siguiente: 1) un antecedente de dorsalgia inflamatoria (véase más adelante en este capítulo), 2) limitación del movimiento de la columna lumbar tanto en los planos sagital como frontal, 3) expansión torácica limitada y 4) sacroilitis radiográfica definitiva. El criterio 4 más algu-

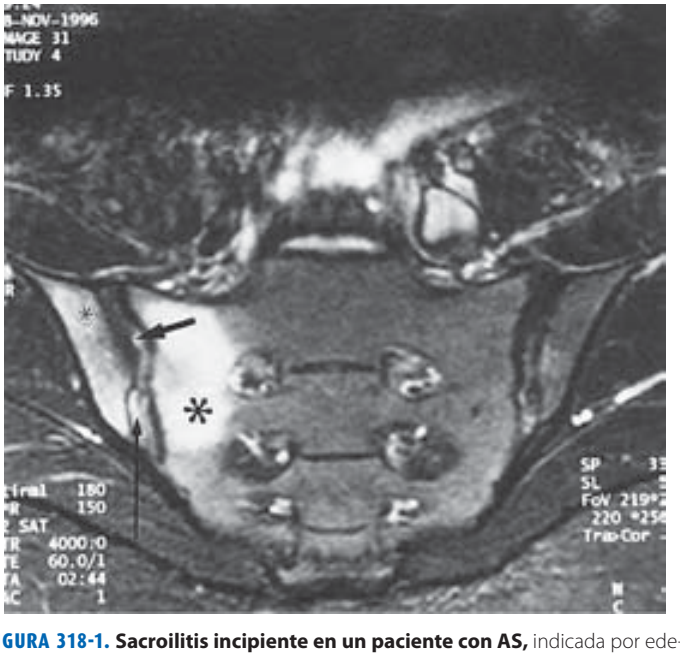

FIGURA 318-1. Sacroilitis incipiente en un paciente con AS, indicada por edema prominente de la médula ósea del sacro (*asteriscos*) en una imagen de resonancia magnética nuclear en plano oblicuo coronal STIR (de recuperación de la inversión tau corta). (*Reproducida de DS Levine et al: Clin Radiol 59:400, 2004.*)

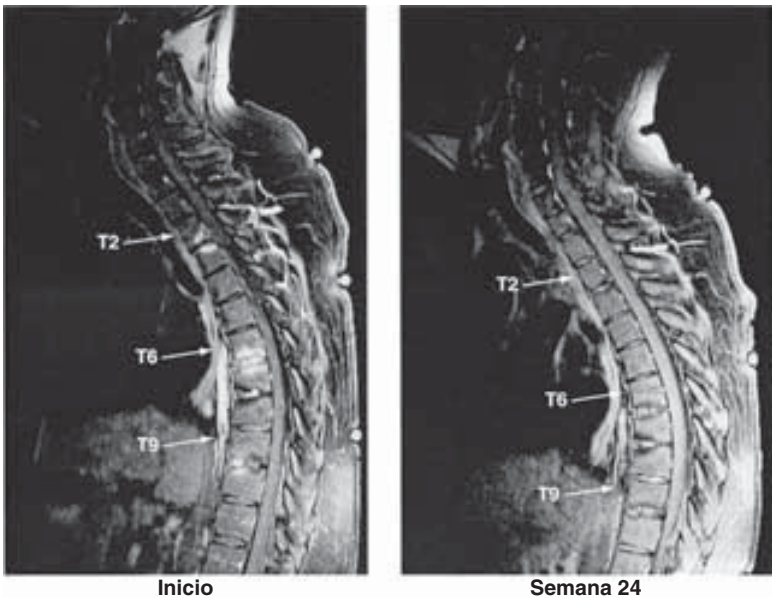

FIGURA 318-2. Inflamación raquídea (espondilodisquitis) en un paciente con AS y su respuesta espectacular al tratamiento con infliximab. Imágenes de resonancia magnética ponderadas en T1 intensificadas con gadolinio, con saturación de grasa, al inicio y después de 24 semanas del tratamiento con infliximab. (*De J Braun et al.*)

no de los otros tres es suficiente para un diagnóstico de espondilitis anquilosante definitiva. La resonancia magnética nuclear dinámica es definitivamente más sensible que las radiografías simples. Si bien aún no se ha definido su sensibilidad y especificidad exactas es recomendable en casos sospechosos en los cuales las radiografías simples no muestran cambios definitivos o no son convenientes (p. ej., en mujeres jóvenes o en niños).

La presencia del antígeno HLA-B27 no es necesaria ni suficiente para el diagnóstico. Sin embargo, de acuerdo con el teorema de Bayes, la presencia o ausencia de este antígeno aumenta o disminuye bastante, respectivamente, la probabilidad de espondilitis anquilosante en pacientes con datos clínicos equívocos que no tienen anormalidades radiográficas. Asimismo, el no observar antígeno HLA-B27 en un caso típico de espondilitis anquilosante aumenta en grado significativo la probabilidad de enteropatía intestinal concomitante.

La espondilitis anquilosante debe distinguirse de otras múltiples causas de lumbalgia, algunas mucho más comunes que la espondilitis anquilosante propiamente dicha. Durante varios decenios se han utilizado las siguientes cinco características para distinguir la dorsalgia inflamatoria de la espondilitis anquilosante: 1) edad de inicio de menos de 40, 2) inicio insidioso, 3) duración de más de tres meses antes de procurar atención médica, 4) rigidez matutina y 5) mejoría con el ejercicio o la actividad. Las causas más comunes de dorsalgia diferentes a la espondilitis anquilosante son mecánicas o degenerativas más que principalmente inflamatorias y no muestran conglomerado de estas manifestaciones. Una revaloración reciente ha llevado a los siguientes criterios propuestos para la dorsalgia inflamatoria en adultos de 50 años de edad o menores: 1) rigidez matutina de más de 30 min, 2) mejoría con el ejercicio pero no con el reposo, 3) el despertarse a causa de la dorsalgia solamente durante la segunda mitad de la noche y 4) dolor alternante en la nalga.

Asimismo, es necesario distinguir de la espondilitis anquilosante causas metabólicas, infecciosas y malignas de dorsalgia que son menos comunes, entre las que se incluyen espondilitis infecciosa, espondilodisquitis y sacroiliitis. La ocronosis produce un fenotipo que desde el punto de vista clínico y radiográfico es similar a la espondilitis anquilosante. La calcificación y la osificación de los ligamentos pararraquídeos ocurre en la *hiperostosis esquelética idiopática difusa* (*diffuse idiopathic skeletal hyperostosis,* DISH), la cual ocurre en personas de mediana edad y ancianos y por lo general no es sintomática. La calcificación ligamentosa da el aspecto de "escurrimiento de cera" en los cuerpos anteriores de las vértebras. Se conservan los espacios de los discos intervertebrales, y las articulaciones sacroiliacas y apofisiarias tienen aspecto normal, lo que ayuda a distinguir a la DISH de la espondilosis y de la espondilitis anquilosante, respectivamente.

ESPONDILITIS ANQUILOSANTE

Todo tratamiento de la espondilitis anquilosante incluirá un programa de ejercicio ideado para mantener la postura y el arco de movilidad. Hasta en tiempos recientes, los antiinflamatorios no esteroideos (NSAID) han constituido la base fundamental de la farmacoterapia de la espondilitis anquilosante. Reducen el dolor y la hipersensibilidad e incrementan la movilidad en muchos pacientes con espondilitis anquilosante. Asimismo, en un ensayo aleatorizado y comparativo reciente de dos años de duración, la evolución radiográfica de la espondilitis anquilosante fue significativamente más lenta en los pacientes que tomaban NSAID todos los días que en los que sólo los tomaban cuando lo requerían por el dolor intenso o la rigidez. Sin embargo, muchos enfermos de espondilitis anquilosante siguen con síntomas y desarrollan deformidades pese al tratamiento con NSAID. A partir del año 2000 se comunicaron respuestas formidables al tratamiento con anti-TNF-α en pacientes con espondilitis anquilosante y otras espondiloartritis. Los sujetos con espondilitis anquilosante tratados con infliximab (anticuerpo monoclonal anti-TNF-α humano/de ratón quimérico), etanercept (proteína soluble de fusión de receptor p75 TNF-α-IgG) o adalimumab (anticuerpo monoclonal anti-TNF-α humano) han demostrado reducciones rápidas, intensas y prolongadas en todos los indicadores clínicos y de laboratorio de la actividad de la enfermedad. Los pacientes con enfermedad crónica e incluso algunos con anquilosis raquídea completa han demostrado una mejoría notable tanto en indicadores objetivos como en subjetivos de la actividad de la enfermedad y la función, lo que incluía rigidez matutina, dolor, movilidad raquídea, edema de articulaciones periféricas, proteína C reactiva y tasa de eritrosedimentación. Los estudios de resonancia magnética nuclear indican la resolución sustancial del edema de la médula ósea, la entesitis y los derrames articulares en las articulaciones sacroiliacas, la columna vertebral y las articulaciones periféricas (fig. 318-2). Se han obtenido resultados similares en ensayos comparativos aleatorizados de gran alcance de estos tres agentes y en muchos estudios abiertos. Si bien la mitad de los pacientes logran una reducción de ≥50% en el *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI), el indicador más común de la actividad en la enfermedad. Se observa un aumento en la densidad mineral ósea desde las primeras 24 semanas después de iniciado el tratamiento. Aún no se define si se ralentiza la evolución de las alteraciones radiográficas de la enfermedad.

Las dosificaciones de estos agentes utilizadas en pacientes con espondilitis anquilosante por lo general han sido similares a las aplicadas en la artritis reumatoide. Se administra infliximab mediante una infusión intravenosa, típicamente a una dosis de 3 a 5 mg/kg de peso corporal y luego se repite dos semanas más tarde, de nuevo seis semanas después y a partir de entonces a intervalos de ocho semanas. Se ha logrado cierto éxito con intervalos más prolongados, entre los que se incluyen la infusión únicamente tras la recidiva de los síntomas. Se administra etanercept mediante inyección subcutánea en dosis de 25 mg dos veces por semana o 50 mg una vez por semana; adalimumab mediante inyección subcutánea en dosis de 40 mg cada dos semanas.

Si bien estos agentes inmunosupresores potentes hasta el momento han sido relativamente seguros, no son raros siete tipos de efectos secundarios; a saber: 1) infecciones importantes, que incluyen tuberculosis diseminada; 2) trastornos hematológicos, como pancitopenia; 3) trastornos desmielinizantes; 4) exacerbación de insuficiencia cardiaca congestiva; 5) autoanticuerpos relacionados con el lupus eritematoso generalizado y sus manifestaciones clínicas; 6) reacciones de hipersensibilidad por infusión o inyección, y 7) hepatopatía grave. El aumento en la frecuencia de cáncer es de importancia teórica pero no se ha observado en pacientes con espondilitis anquilosante tratados hasta por cinco años.

Debido a los efectos secundarios elevados, potencialmente graves, y a los efectos desconocidos a largo plazo de estos agentes, su uso se restringirá a los pacientes con un diagnóstico definitivo, y enfermedad activa (BASDAI ≥4 de 10 y opinión de experto) que no responde en forma adecuada al tratamiento por lo menos con dos NSAID diferente. Antes del inicio del tratamiento anti-TNF, todos los pacientes serán sometidos a pruebas de reactividad a la tuberculina, y los que tengan reacción positiva (≥5 mm) serán tratados con antifímicos. Las contraindicaciones incluyen infección activa o riesgo elevado de infección; cáncer o trastornos premalignos; y antecedente de lupus eritematoso generalizado, esclerosis múltiple o autoinmunidad relacionada. El embarazo y la alimentación al seno materno son contraindicaciones relativas. La continuación después de 12 semanas de tratamiento requiere una reducción de 50% en BASDAI (o reducción absoluta de 2 de 10) y la opinión favorable de un experto. La sulfasalazina, en dosis de 2 a 3 g/día ha demostrado un beneficio modesto, principalmente en la artritis periférica. Un ensayo terapéutico con este agente antecederá a cualquier empleo de agentes anti-TNF en pacientes con artritis predominantemente periférica. El metotrexato, aunque se utiliza ampliamente, no ha demostrado algún beneficio en la espondilitis anquilosante, ni se ha documentado que el oro o los glucocorticoides orales tengan alguna utilidad terapéutica. Se ha comunicado un beneficio potencial en la espondilitis anquilosante para la talidomida, 200 mg/día, que tal vez actúa a través del inhibidor del factor de necrosis tumoral alfa.

La indicación más frecuente de la cirugía en los pacientes con AS es la artritis grave de la cadera, donde el dolor y la rigidez se alivian de forma espectacular con una artroplastia total. Hay un pequeño número de pacientes que puede mejorar corrigiendo quirúrgicamente las deformidades extremas en flexión de la columna o la subluxación atlantoaxial.

Los brotes de uveítis suelen tratarse con buenos resultados aplicando glucocorticoides y midriáticos por vía tópica, aunque algunos casos requieren glucocorticoides por vía general, o incluso inmunodepresores y, rara vez, infliximab. Los inhibidores del TNF reducen la frecuencia de ataques de uveítis en pacientes con espondilitis anquilosante. Algunos individuos han presentado uveítis reciente o recidivante tras el empleo de un inhibidor de TNF, sobre todo etanercept.

En algunos casos, los problemas cardiacos concomitantes requieren un marcapasos o una sustitución valvular aórtica. En la actualidad el tratamiento de la osteoporosis del esqueleto axial es el mismo que en la osteoporosis primaria, ya que no existen datos específicos para la espondilitis anquilosante.

ARTRITIS REACTIVA

El término *artritis reactiva* (*reactive arthritis*, ReA) se aplica a una artritis aguda no supurada que aparece como complicación de una infección localizada en otro sitio del organismo. En los últimos años, este nombre se ha utilizado para referirse a las espondiloartropatías que siguen a infecciones entéricas o urogenitales. **Otras formas de artritis que no se vinculan con el B27 y que ofrecen un espectro distinto de manifestaciones clínicas, como la fiebre reumática o la enfermedad de Lyme, se tratan en los capítulos 315 y 166.**

ANTECEDENTES HISTÓRICOS

Desde hace siglos se conoce el vínculo entre la artritis aguda y los accesos de diarrea o uretritis. Durante la Primera y la Segunda Guerras Mundiales se observaron muchos casos que centraron la atención en la tríada de artritis, uretritis y conjuntivitis, que se conoció con el nombre de *síndrome de Fiessenger-Leroy-Reiter* y que a menudo coexistía con otras lesiones mucocutáneas. Este epónimo reviste sólo interés histórico en la actualidad.

Al identificarse las especies bacterianas capaces de desencadenar el cuadro clínico y ante el dato de que muchos pacientes eran portadores del antígeno HLA-B27 surgió la idea unitaria de la ReA como un síndrome clínico provocado por agentes causales específicos que actúan en un hospedador genéticamente vulnerable. Hay varias manifestaciones clínicas parecidas que pueden aparecer consecutivamente a infecciones intestinales causadas por algunas especies de *Shigella*, *Salmonella*, *Yersinia* y *Campylobacter*, de infecciones genitales originadas por *Chlamydia trachomatis* y, posiblemente, también por otros agentes. La tríada de artritis, uretritis y conjuntivitis es sólo parte del espectro del cuadro clínico de la artritis reactiva. Para los fines del presente capítulo, el término *artritis reactiva* se limitará a los casos de espondiloartritis en que existen por lo menos pruebas preliminares de una infección precedente y relacionada. En los pacientes con un cuadro clínico de artritis reactiva pero sin información que demuestre antecedente infeccioso, se considerará el diagnóstico de *espondiloartritis indiferenciada*, que se describe más adelante en este capítulo.

EPIDEMIOLOGÍA

Tras los primeros informes de la relación de la artritis reactiva con el antígeno HLA-B27, en la mayor parte de las series hospitalarias en las cuales *Shigella, Yersinia* o *Chlamydia* fueron los agentes infecciosos desencadenantes, se observó que 60 a 85% de los pacientes eran positivos para B27, y una menor prevalencia de artritis reactiva desencadenada por *Salmonella* y *Campylobacter.* En la mayor parte de los estudios epidémicos basados en la comunidad o de fuentes comunes, la prevalencia del antígeno B27 a menudo se ha observado en menos de 50%, y en algunos casos ni siquiera se ha elevado. El intervalo de edad más común es de 18 a 40 años, pero la artritis reactiva puede presentarse tanto en niños de más de cinco años de edad como en adultos de edad avanzada.

La relación de grupo sexual en la artritis reactiva tras la infección entérica es de casi 1:1, en tanto que la artritis reactiva adquirida por transmisión venérea se presenta de manera predominante en los varones. La prevalencia y la incidencia globales de la artritis reactiva son difíciles de valorar debido a la prevalencia variable de las infecciones desencadenantes y factores de susceptibilidad genética en diferentes poblaciones. En países escandinavos se ha comunicado una frecuencia anual de 10 a 28/100 000. Las espondiloartritis anteriormente casi no se conocían en África subsahariana. Sin embargo, la artritis reactiva y otras espondiloartritis periféricas en la actualidad se han convertido en las enfermedades reumáticas más comunes en africanos al florecimiento de la epidemia de SIDA, sin relación con el antígeno B27, el cual es muy raro en tales poblaciones. La espondiloartritis en los africanos infectados por VIH casi siempre aparece en individuos con el estadio I de la enfermedad (según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud). A menudo constituye la primera manifestación de la infección y remite cuando la enfermedad avanza. Al contrario, los pacientes caucásicos y occidentales con VIH y espondiloartritis casi siempre poseen el gen B27 y la artritis recrudece conforme el SIDA avanza.

PATOLOGÍA

La histología sinovial es similar a la de otras artropatías inflamatorias. La entesitis presenta mayor vascularidad e infiltración de macrófagos en el fibrocartílago. En ocasiones se observan datos histopatológicos microscópicos de inflamación en el colon y el íleon de los pacientes con artritis reactiva posvenérea, que es mucho menos común que la artritis reactiva posintestinal. Las lesiones cutáneas de la queratodermia blenorrágica, ligada principalmente a la artritis reactiva venérea, son idénticas desde el punto de vista histológico a las lesiones de la psoriasis.

CAUSA Y PATOGENIA

De las cuatro especies de *Shigella*, *S. sonnei, S. boydii, S. flexneri* y *S. dysenteriae, S. flexneri* se ha encontrado en la mayor parte de los casos de artritis reactiva, tanto esporádica como epidémica. Datos recientes sugieren que *S. sonnei* y *S. dysenteriae* desencadenan algunos casos de artritis reactiva.

Otras bacterias identificadas definitivamente como detonantes de la artritis reactiva incluyen diversas especies de *Salmonella*, *Yersinia enterocolitica*, *Y. pseudotuberculosis*, *Campylobacter jejuni* y *Chlamydia trachomatis.* Asimismo, cada vez hay más información que involucra a *Clostridium difficile*, *Campylobacter coli*, determinadas cepas toxígenas de *E. coli* y posiblemente *Ureaplasma urealyticum* y *Mycoplasma genitalium.* Asimismo, se ha implicado la infección respiratoria con *Chlamydia pneumoniae.* Hay múltiples informes aislados de artritis aguda precedida de otras infecciones bacterianas, víricas o parasitarias, pero aún no se ha determinado si los microorganismos causales son verdaderos detonantes de la artritis reactiva.

Tampoco se ha determinado si la ReA se produce por el mismo mecanismo patógeno consecutivo a la infección por cada uno de estos microorganismos, ni está plenamente aclarado ese mecanismo con ninguno de los agentes bacterianos que lo desencadenan. La mayor parte, si no todos los microorganismos desencadenantes, produce lipopolisacárido (LPS), tienen capacidad para atacar a las mucosas, invadir las células hospedadoras y permanecer vivos en su interior. Se ha comprobado que en la sinovial de los pacientes con ReA existen antígenos de *Chlamydia*, *Yersinia*, *Salmonella* y *Shigella* que persisten mucho tiempo después de un ataque agudo de la enfermedad. En la ReA desencadenada por *Y. enterocolitica*, años después de activada la infección, en eritrocitos periféricos se han observado LPS bacterianos y antígenos de proteína por choque térmico. El DNA de *Yersinia* y DNA y RNA de *C. trachomatis* se han detectado en tejido sinovial de pacientes con artritis reactiva, lo que sugiere la presencia de microorganismos viables pese a un fracaso invariable para cultivar el microorganismo en estos especímenes. La forma latente de *C. trachomatis* que persiste en la sinovia regula por incremento la transcripción de muchos genes ortólogos a los genes regulados por incremento en la infección por *M. tuberculosis.*

En la sinovial inflamada de los pacientes con ReA, pero no en la sangre periférica, se encuentran células T que responden específicamente a los antígenos del microorganismo causal. Estas células T son ante todo CD4+, pero también se han aislado células T CD8+ citolíticas específicas para las bacterias restringidas al B27 en la ReA inducida por *Yersinia* y por *C. trachomatis.* En las células T sinoviales con restricción de B27 provenientes de pacientes con artritis reactiva se ha identificado una secuencia única de receptores antígenos de las células T. A diferencia de los linfocitos CD4 sinoviales en la artritis reumatoide, que son predominantemente del fenotipo de linfocitos T colaboradores (*helper T,* T_H1) los que se encuentran en la artritis reactiva, también muestran un fenotipo T_H2. Asimismo, se ha encontrado un fenotipo T regulador 1 (Tr1) con elevación de la IL-10 y el TGF-β en linajes de linfocitos T, B y de macrófagos en la membrana sinovial de pacientes con artritis reactiva. Se ha observado que los haplotipos promotores de IL-10 difieren en grado importante en los pacientes con artritis reactiva a diferencia de los testigos B27+.

El HLA-B27 al parecer se relaciona con formas de artritis reactiva más graves y crónicas, pero aún no se ha determinado su participación patógena. La presencia de HLA-B27 prolonga considerablemente la supervivencia intracelular de *Y. enterocolitica* y *S. enteritidis* en las líneas celulares de ser humano y ratón. Esta larga supervivencia bacteriana, que es facilitada por B27 y otros factores, permite el desplazamiento de los leucocitos infectados desde el sitio primario de la infección hasta las articulaciones, donde la respuesta de las células T a los antígenos bacterianos persistentes produce artritis.

CUADRO CLÍNICO

Las manifestaciones clínicas de la artritis reactiva constituyen una gama que fluctúa desde las monoartritis aisladas transitorias, hasta la enfermedad multiorgánica grave. Una historia clínica cuidadosa por lo general revelará datos de una infección precedente una a cuatro semanas antes del inicio de los síntomas de la artritis reactiva. Sin embargo, en una minoría considerable no es posible encontrar datos clínicos ni de laboratorio sobre una infección previa.

En muchos casos de artritis reactiva adquirida presuntamente a través de una infección venérea, consta un cambio reciente de pareja sexual, aunque no existan datos de laboratorio propios de la infección.

Los síntomas generales son frecuentes, como fatiga, malestar, fiebre y pérdida de peso. Los síntomas musculoesqueléticos suelen ser de comienzo agudo. La artritis suele ser asimétrica y aditiva, es decir, se afectan nuevas articulaciones aparte de las previamente enfermas en un plazo de días a una a dos semanas. Las más afectadas son las articulaciones de los miembros inferiores, en particular las rodillas, los tobillos y las articulaciones subastragalinas, metatarsofalángicas e interfalángicas de los dedos del pie, pero también pueden afectarse la muñeca y los dedos de las manos. Es una artritis bastante dolorosa, no siendo raros los derrames articulares a tensión, en particular en la rodilla. Muchos pacientes no pueden caminar sin apoyo. Una característica distintiva de la artritis reactiva y de otras espondiloartritis periféricas es la dactilitis, o "dedo de salchicha", que se caracteriza por el edema difuso de un solo dedo de las manos o los pies; sin embargo, esta manifestación también puede observarse en la gota poliarticular y la sarcoidosis. La tendinitis y la fascitis son lesiones especialmente características que producen dolor en múltiples puntos de inserción, ante todo en la inserción del tendón de Aquiles, la fascia plantar y diversos puntos a lo largo del esqueleto axial. Los dolores de espalda y de la región lumbar son bastante frecuentes y pueden deberse a inflamación de las inserciones, espasmo muscular, sacroilitis aguda o, supuestamente, artritis de las articulaciones intervertebrales.

Suele haber infecciones urogenitales durante todo el curso de la enfermedad. Los varones pueden tener una uretritis intensa o relativamente asintomática bien como un elemento concurrente de la infección desencadenante o bien por efecto de la fase reactiva de la enfermedad. También es frecuente la prostatitis. De igual modo, en las mujeres puede haber cervicitis o salpingitis debidas al agente infeccioso desencadenante o al proceso reactivo estéril.

La afección ocular es frecuente y varía desde una conjuntivitis asintomática y transitoria, hasta una uveítis anterior agresiva, en ocasiones resistente al tratamiento, y que puede acabar en ceguera.

Las lesiones mucocutáneas son frecuentes. En la boca hay úlceras superficiales, transitorias y, muchas veces, asintomáticas. La lesión cutánea característica es la *queratodermia blenorrágica*, constituida por vesículas que se vuelven hiperqueratósicas y acaban formando costras antes de desaparecer. Son más frecuentes en las palmas de las manos y las plantas de los pies, pero también pueden aparecer en cualquier otra parte. En los pacientes infectados por el VIH, estas lesiones suelen ser muy extensas y sumamente graves, hasta el punto de dominar el cuadro clínico (cap. 182). A menudo hay lesiones del glande, que se denominan *balanitis circinadas*; consisten en vesículas que pronto se rompen para formar erosiones superficiales indoloras; en los individuos circuncidados pueden formar costras parecidas a las de la queratodermia blenorrágica. A menudo hay lesiones ungueales consistentes en onicólisis, coloración amarillenta de la parte distal de las uñas e hiperqueratosis en capas superpuestas.

Son manifestaciones menos frecuentes o raras de la ReA los defectos de conducción cardiacos, la insuficiencia aórtica, las lesiones del sistema nervioso central o periférico y los infiltrados pleuropulmonares.

Es típico que la artritis persista durante tres a cinco meses, pero puede haber evoluciones de hasta un año. Los síntomas articulares crónicos persisten en casi 15% de los pacientes y en hasta 60% en series basadas en hospitales. Asimismo, son comunes las recidivas del síndrome agudo. La incapacidad para trabajar o los cambios forzados en el tipo de ocupación son comunes en pacientes con síntomas articulares persistentes. El dolor crónico en el talón suele ser muy molesto. También son secuelas comunes la lumbalgia, la sacroilitis y la espondilitis anquilosante declarada. En la mayor parte de los estudios, los pacientes positivos para HLA-B27 han mostrado un peor pronóstico que los pacientes B27-negativos. Los enfermos con artritis provocada por *Yersinia* tienen una enfermedad menos crónica que los que presentan un episodio inicial luego de una shigelosis epidémica.

HALLAZGOS DE LABORATORIO Y RADIOGRÁFICOS

La tasa de eritrosedimentación (ESR) por lo general se incrementa durante la fase aguda de la enfermedad. En ocasiones conlleva anemia leve y los reactivos de la fase aguda tienden a elevarse. El líquido sinovial presenta inflamación inespecífica. En la mayor parte de los grupos étnicos, alrededor de la mitad de los pacientes posee el gen B27. Es raro que la infección desencadenante persista en el sitio de la infección mucosa primaria hasta que comienza el problema reactivo, pero en ocasiones es posible cultivar al microorganismo, por ejemplo, en el caso de *Yersinia* o *Chlamydia.* Otras veces aparecen datos serológicos de una infección reciente, como elevación de los anticuerpos contra *Yersinia*, *Salmonella* o *Chlamydia*. Se dice que la reacción en cadena de la polimerasa (*polymerase chain reaction,* PCR) en muestras de orina del chorro inicial para detectar DNA de *Chlamydia* tiene gran sensibilidad.

Es posible que al comienzo de la enfermedad o en los casos leves no haya signos radiográficos o que éstos se reduzcan a una osteoporosis yuxtaarticular. En las formas persistentes y de larga evolución pueden verse erosiones marginales y desaparición del espacio articular. Lo característico de la enfermedad es, como en todas las espondiloartropatías, la periostitis con formación secundaria de hueso nuevo. En la inserción de la fascia plantar son frecuentes los espolones óseos.

También puede haber sacroilitis y espondilitis como secuelas tardías. La sacroilitis es asimétrica con mayor frecuencia que en la espondilitis anquilosante (AS), y la espondilitis en lugar de ascender simétricamente desde los segmentos lumbares inferiores, puede empezar a cualquier altura de la región lumbar. A veces los sindesmofitos son bastos y no nacen a partir de los bordes sino a partir de la parte media de los cuerpos vertebrales, hecho que rara vez se observa en la AS primaria. Es raro el empeoramiento progresivo de las fusiones vertebrales como secuela de la artritis reactiva.

DIAGNÓSTICO

La ReA es un diagnóstico clínico y no existen signos radiográficos ni de laboratorio que tengan valor diagnóstico definitivo. La enfermedad debe sospecharse en todo paciente que presente una tendinitis o artritis aditiva, inflamatoria aguda y asimétrica. La evaluación de esos pacientes debe consistir en un interrogatorio dirigido a descubrir un proceso anterior desencadenante, como un episodio de diarrea o de disuria. En la exploración física hay que prestar mucha atención a la distribución de las lesiones articulares o tendinosas y a los tejidos/órganos extraarticulares que posiblemente estén afectados, como los ojos, las mucosas, la piel, las uñas y los genitales. La aspiración y el análisis del líquido sinovial pueden servir para excluir una artritis séptica o cristalina. Cultivo, serología o métodos moleculares ayudan a identificar una infección desencadenante.

Aunque no es necesario tipificar el B27 para confirmar el diagnóstico en los casos evidentes, este estudio tiene importancia pronóstica sobre la gravedad, cronicidad y tendencia hacia la espondilitis y la uveítis. Asimismo, si es positiva, es de utilidad diagnóstica en casos atípicos, pero una prueba negativa es de escasa utilidad diagnóstica. Las pruebas para VIH a menudo están indicadas y suelen requerirse para poder seleccionar el tratamiento apropiado.

Es importante distinguir la artritis reactiva de la gonococia diseminada (cap. 137), puesto que ambas se pueden adquirir por transmisión venérea y concurren con uretritis. A diferencia de la artritis reactiva, la artritis y tenosinovitis gonocócicas tienden a abarcar por igual a las extremidades superiores e inferiores, no conllevan molestias en la espalda y se manifiestan por lesiones vesiculares características en la piel. La presencia de un cultivo gonocócico positivo de la uretra o el cuello uterino no excluye el diagnóstico de artritis reumática pero el cultivo del gonococo a partir de la sangre, una lesión cutánea o la capa sinovial establece el diagnóstico de gonococia diseminada. El estudio de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), para detectar *Neisseria gonorrheae* y *C. trachomatis* suele ser útil. En ocasiones el único método para distinguir entre ambas es administrar un esquema terapéutico de antibióticos.

La artritis reactiva comparte muchas de las características de la artropatía por psoriasis. Sin embargo, la artritis psoriásica casi siempre comienza en forma gradual; la artritis tiende a ubicarse principalmente en las extremidades superiores; conlleva menos periartritis y no suelen aparecer úlceras bucales, uretritis o síntomas intestinales.

℞ ARTRITIS REACTIVA

La mayoría de los pacientes con artritis reactiva se benefician en cierto grado con los NSAID, si bien los síntomas agudos raras veces se mitigan por completo, y algunos enfermos no logran siquiera responder. La indometacina en dosis fraccionadas de 75 a 150 mg/día constituye el tratamiento de elección inicial, pero se puede intentar con otros antiinflamatorios no esteroideos.

La antibioticoterapia apropiada y rápida de la uretritis por *Chlamydia* aguda o de la infección entérica previene el surgimiento de la artritis reactiva. Sin embargo, en diversos estudios comparativos no se ha demostrado algún beneficio de la antibioticoterapia que se inicia después que comienza la artritis. Un estudio de seguimiento a largo plazo sugirió que si bien la antibioticoterapia no tenía algún efecto sobre el episodio agudo de la artritis reactiva, ayudaba a evitar la espondiloartritis crónica subsiguiente. Otro de estos estudios no demostró algún beneficio a largo plazo.

Ensayos multicéntricos han sugerido que la sulfasalazina, en dosis fraccionadas de hasta 3 g/día, confiere beneficio a los pacientes con artritis reactiva persistente.* Los individuos con enfermedad persistente responden a la azatioprina, en dosificación de

*Hasta el momento de esta publicación, la *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) no había aprobado la azatioprina, metotrexato, sulfasalazina, pamidronato y talidomida para estos fines.

1 a 2 mg/kg por día, o al metotrexato, en dosis de hasta 20 mg por semana. Aunque no se han comunicado ensayos sobre anti-TNF-α en la artritis reactiva, pruebas anecdóticas apoyan el empleo de estos agentes en casos crónicos graves, si bien también se ha observado una falta de respuesta.

La tendinitis y otras lesiones de la entesis pueden mejorar en ocasiones mediante infiltraciones de glucocorticoides en el interior de las lesiones. La uveítis puede exigir un tratamiento enérgico con glucocorticoides para evitar secuelas graves. Por lo general, las lesiones cutáneas sólo requieren un tratamiento sintomático. Los pacientes con ReA e infectados por el VIH, muchos de los cuales tienen lesiones cutáneas graves, parecen responder al tratamiento con antirretrovíricos. Las complicaciones cardiacas se combaten con el tratamiento convencional y el tratamiento de las complicaciones neurológicas es sintomático.

Un tratamiento completo debe ocuparse de asesorar a los pacientes para que eviten las enfermedades de transmisión sexual y la exposición a los patógenos intestinales, y para que hagan un uso apropiado de la fisioterapia; del asesoramiento profesional y de la vigilancia continua de las complicaciones a largo plazo, como la espondilitis anquilosante.

ARTRITIS PSORIÁSICA

El término *artritis psoriásica* (*psoriatic arthritis*, PsA) se refiere a una artritis inflamatoria que aparece en los individuos con psoriasis.

ANTECEDENTES HISTÓRICOS

La relación existente entre la artritis y la psoriasis se identificó desde el siglo XIX. En el decenio de 1960, a partir de información epidemiológica y clínica, se supo que a diferencia de la artritis reumatoide, la ligada a la psoriasis suele ser seronegativa, a menudo abarca las articulaciones interfalángicas distales (*distal interphalangeal*, DIP), las sacroiliacas y de la columna, tiene características radiográficas distintivas y presenta una agregación familiar considerable. En el decenio de 1970, la artritis psoriásica se incluyó dentro de la categoría de las espondiloartritis por poseer características similares a las de la espondilitis anquilosante y la artritis reactiva.

EPIDEMIOLOGÍA

Las estimaciones de la prevalencia de la artritis psoriásica en los individuos con psoriasis fluctúan entre 5 y 30%. En las poblaciones caucásicas se calcula que la psoriasis tiene una prevalencia de 1 a 3%. La psoriasis y la artritis psoriásica son menos frecuentes en otras razas en ausencia de infección por VIH. Los familiares en primer grado de los pacientes con artritis psoriásica tienen mayor riesgo de padecer psoriasis, artritis psoriásica y otras variedades de espondiloartritis. De los pacientes con psoriasis, 30% tiene algún familiar de primer grado enfermo. En los gemelos monocigotos, la concordancia para psoriasis es ≥65% y para artritis psoriásica ≥30%. Se ha identificado una gran variedad de asociaciones con el antígeno leucocítico humano (*human leukocyte antigen,* HLA). El HLA-Cw6 tiene una relación estrecha con la psoriasis, en particular con la de tipo familiar juvenil (tipo I). El HLA-B27 está muy ligado a la espondilitis psoriásica (véase más adelante en este capítulo). Los HLA-DR7, -DQ3 y -B57 están vinculados con la artritis psoriásica por el desequilibrio de enlace con Cw6. Otras asociaciones comprenden a HLA-B13, -B37, -B38, -B39 y DR4. Hace poco también se publicó que existe cierta relación entre el alelo MIC-A-A9 y el locus ligado a HLA-B MIC-A con la artritis psoriásica, así como ciertos alelos de receptores de ciertas inmunoglobulinas citolíticas (*killer immunoglobulin-like receptor*, KIR). Estos patrones tan complejos de herencia de la psoriasis y la artritis psoriásica sugieren que se necesitan varios loci de alelos independientes para producir predisposición. Sin embargo, sólo el complejo de histocompatibilidad mayor (MHC) ha demostrado una relación constante en los diversos estudios.

PATOLOGÍA

La membrana sinovial inflamada en la artritis psoriásica es similar a la de la artritis reumatoide, pero con menos hiperplasia y celularidad que en ésta y con una mayor vascularidad. Algunos estudios indican que en la artritis psoriásica la tendencia a la fibrosis sinovial es mayor. A diferencia de la artritis reumatoide, la artritis psoriásica presenta entesitis prominente, con una histología similar a la de otras espondiloartritis.

PATOGENIA

La artritis psoriásica casi seguramente es mediada por factores inmunitarios y tal vez comparte mecanismos patógenos con la psoriasis. La membrana sinovial en la artritis psoriásica muestra infiltración con linfocitos T, linfocitos B, macrófagos y células que expresan receptor de células citocidas (*natural killer*, NK), con regulación por incremento de los receptores de hospedaje leucocítico. Los linfocitos T CD8+ de expansión clonal son frecuentes en la artritis psoriásica. La producción de citocina en la membrana sinovial de pacientes con artritis psoriásica semeja a la observada en las lesiones cutáneas psoriásicas y en la membrana sinovial de la artritis reumatoide, teniendo un modelo de T_H1 predominante. Se ha encontrado interleucina (IL) 2, interferón gamma, TNF-α e IL-1β, -6, -8, -10, -12, -13 y -15 en la sinovia o el líquido sinovial de pacientes con artritis psoriásica. En congruencia con las lesiones óseas considerables de la artritis psoriásica, los pacientes con esta enfermedad han mostrado un aumento notable de los precursores osteoclásticos en sangre periférica y regulación por incremento de RANKL (receptor activador de ligando NF-κβ [*receptor activator of NF-κβ ligand*]) en la capa de revestimiento sinovial.

CUADRO CLÍNICO

En 60 a 70% de los casos, la psoriasis precede al trastorno articular. En 15 a 20%, ambas manifestaciones aparecen con un año de diferencia. En 15 a 20% de los casos la artritis precede a la psoriasis y en ocasiones constituye un reto desde el punto de vista de diagnóstico. La frecuencia en varones y mujeres es casi idéntica, aunque los esquemas de la enfermedad difieran con el sexo. Este padecimiento puede empezar en la niñez o en etapas tardías de la vida, pero típicamente comienza entre el cuarto y quinto decenios, a un promedio de 37 años de edad.

La gama de cuadros de artropatía relacionados con la psoriasis es muy amplia. Se han propuesto muchos esquemas de clasificación. En el esquema original de Wright y Moll se describieron cinco tipos: 1) artritis de las articulaciones interfalángicas distales; 2) oligoartritis asimétrica; 3) poliartritis simétrica similar a la artritis reumatoide; 4) afección axial (articulaciones de la columna y sacroiliacas), y 5) artritis mutilante, una forma de enfermedad muy destructiva. Estos patrones no son constantes, y el tipo que persiste en forma crónica a menudo difiere de la presentación inicial. Un esquema más simple que se utiliza recientemente contiene tres tipos; a saber: oligoartritis, poliartritis y artritis axial.

En 90% de los pacientes con artritis psoriásica aparecen cambios ungueales, comparado con sólo 40% de los pacientes con psoriasis sin artritis y se dice que la psoriasis pustulosa conlleva una artritis más grave. Varias características articulares distinguen a la artritis psoriásica de otros trastornos articulares. Más de 30% de los pacientes manifiestan dactilitis; la entesitis y la tenosinovitis también son frecuentes y probablemente aparecen en la mayor parte de los casos, aunque a menudo no se aprecian en la exploración física. El acortamiento digital por osteólisis de fondo es especialmente característico de la artritis psoriásica y existe una tendencia mucho mayor que en la artritis reumatoide a padecer tanto anquilosis fibrosa como ósea de las articulaciones pequeñas. No es raro encontrar una anquilosis rápida de una o más articulaciones interfalángicas proximales (*proximal interphalangeal,* PIP) desde el principio del padecimiento. En la artritis psoriásica a menudo se observa dolor y rigidez de espalda y cuello.

En 15% de los casos predomina una artropatía confinada a las articulaciones interfalángicas distales. Casi siempre conlleva cambios ungueales en los dedos afectados. Estas articulaciones a menudo padecen otros modelos de la artritis psoriásica. Cerca de 30% de los pacientes presentan oligoartritis asimétrica. Dicho modelo abarca una rodilla u otra articulación grande con algunas articulaciones pequeñas de los dedos de las manos o los pies, frecuentemente con dactilitis. En 40% de los pacientes con artritis psoriásica aparece al principio poliartritis simétrica. A pesar de que es muy parecida a la artritis reumatoide en cuanto a las articulaciones afectadas, casi siempre conlleva otras características clásicas de la artritis psoriásica. En general, las articulaciones periféricas en la artritis psoriásica tienden a ser más dolorosas que en la artritis reumatoide, si bien no existen signos de inflamación. Esta enfermedad se ubica casi en cualquier articulación periférica. En 5% de los pacientes conlleva artropatía axial sin lesiones periféricas. En ocasiones es idéntica a la espondilitis anquilosante idiopática, aunque es característico encontrar más lesiones en el cuello y menos daño de la columna toracolumbar, y en la espondilitis anquilosante no existen cambios ungueales. Cerca de 5% de los pacientes con artritis psoriásica padece de artritis mutilante, que se caracteriza por acortamiento extenso de los dedos ("en telescopio"), en ocasiones acompañado de anquilosis y contracturas en otros dedos.

Se conocen seis tipos de lesiones ungueales: punteadas, rugosidades horizontales, onicólisis, coloración amarillenta de los bordes ungueales, hiperqueratosis distrófica y combinaciones de éstas. También son comunes otras manifestaciones extraarticulares de las espondiloartritis. Las lesiones oculares, ya sea conjuntivitis o uveítis, tienen una frecuencia de 7 a 33% de los casos de artritis psoriásica. A diferencia de la uveítis que acompaña a la espondilitis anquilosante, la uveítis en la artritis psoriásica tiende más a ser bilateral, crónica o posterior. Se ha observado insuficiencia valvular aórtica en menos de 4% de los pacientes, casi siempre después de una enfermedad prolongada.

El desenlace clínico de la artritis psoriásica es muy variable. En el peor de los casos, la artritis psoriásica con artritis mutilante es por lo menos tan incapaci-

tante y letal como la artritis reumatoide grave. Sin embargo, a diferencia de ésta, muchos pacientes con artritis psoriásica tienen remisiones temporales. En general, la mayoría desarrolla una artritis erosiva, la variedad progresiva con deformidad e incapacidad es muy común y en algunas series grandes publicadas se encontró que la mortalidad es bastante mayor que en la población general.

La psoriasis y la artropatía concomitante que se observa en los individuos con VIH tienden a ser graves y aparecen en poblaciones con muy poca psoriasis en los individuos no infectados. Conlleva entesopatía pronunciada, dactilitis y destrucción articular de rápido avance, aunque rara vez se ubica en el esqueleto axial. Este problema se previene o responde bastante bien al tratamiento antirretrovírico.

HALLAZGOS DE LABORATORIO Y RADIOGRÁFICOS

No existe un análisis de laboratorio diagnóstico de artritis psoriásica. Por lo general la tasa de eritrosedimentación (ESR) y la proteína C reactiva (CRP) se elevan. En un pequeño porcentaje de pacientes la concentración de factor reumatoide o de anticuerpos antinucleares es reducida. Cuando la psoriasis es extensa se eleva el ácido úrico. En 50 a 70% de los pacientes con lesiones del esqueleto axial aparece HLA-B27, lo que sólo sucede en ≤15 a 20% de los individuos con lesiones de las articulaciones periféricas.

Las lesiones periféricas y del esqueleto axial en la artritis psoriásica presentan un conjunto de características radiográficas que las distinguen de la artritis reumatoide y la espondilitis anquilosante, respectivamente. Algunas de las características de la artritis psoriásica son lesiones en las articulaciones interfalángicas distales, incluida la deformidad de "lápiz en taza"; erosiones marginales con proliferación ósea adyacente ("bigotes"); anquilosis de las articulaciones pequeñas, osteólisis de los huesos falángicos y metacarpianos, con dedos en telescopio; y periostitis y proliferación de hueso neoformado en los sitios de la entesitis (fig. 318-3). Una de las características de la artritis psoriásica del esqueleto axial es la sacroileítis asimétrica; comparada con la espondilitis anquilosante, se observa menos artritis articular cigoapofisaria, menos sindesmofitos simétricos y delicados; hiperostosis esponjosa en los cuerpos vertebrales anteriores; lesiones agresivas de la región cervical, con tendencia a la subluxación atlantoaxial sin abarcar a la columna toracolumbar; y osificación paravertebral. La ecografía y la resonancia magnética presentan fácilmente la entesitis y los derrames de las vainas tendinosas, que son difíciles de valorar en la exploración física. En un estudio reciente con resonancia magnética nuclear (MRI), en 68 pacientes con artritis psoriásica se encontró sacroilitis en 35%, no relacionada con el alelo HLA-B27 pero sí correlacionada con una restricción en el movimiento de la columna vertebral.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de artritis psoriásica es sobre todo clínico, basándose en la presentación de síntomas, signos, datos e imágenes característicos de psoriasis en articulaciones periféricas o vertebrales. El diagnóstico es difícil cuando la artritis precede a la psoriasis, si ésta no se diagnostica o es difícil de identificar, o la afección articular semeja bastante a otro tipo de artritis. En cualquier paciente con una artropatía inflamatoria sin diagnóstico se necesita un alto grado de sospecha. Dentro de la historia clínica se buscan antecedentes de psoriasis en el paciente y sus familiares. Se le debe pedir desnudarse para la exploración física en busca de lesiones psoriasiformes en el cuero cabelludo, pabellones auriculares, ombligo y pliegues glúteos, además de otros sitios más accesibles; las uñas de los dedos de manos y pies se examinan en forma minuciosa. Otras claves de gran utilidad son los síntomas o signos del esqueleto axial, dactilitis, entesitis, anquilosis, el patrón de las lesiones articulares y los cambios radiográficos característicos. El diagnóstico diferencial de las lesiones aisladas en las articulaciones interfalángicas distales es pequeño. La osteoartritis (nódulos de Heberden) no suele ser inflamatoria; la gota que abarca a varias articulaciones interfalángicas distales a menudo se extiende hasta otros sitios y conlleva tofos; la reticulohistiocitosis multicéntrica, enfermedad rara, se extiende hasta otras articulaciones y conlleva nódulos cutáneos periungueales pequeños y aperlados característicos; por último, en la osteoartritis inflamatoria, también rara, no se observan los cambios ungueales de la artritis psoriásica. La radiografía resulta útil en todos estos casos y para distinguir entre espondilitis psoriásica y espondilitis anquilosante idiopática. Se dice que el signo traumático en la articulación enferma previo a la artritis es más frecuente en la artritis psoriásica que en otras variedades de artritis, lo que quizá refleja el fenómeno de Koebner, en el que se pueden formar lesiones cutáneas psoriásicas en los sitios donde la piel se traumatiza.

FIGURA 318-3. Lesiones características en la artritis psoriásica. La inflamación es prominente en las articulaciones interfalángicas distales (5a, 4a y 2a izquierdas; 3a y 5a derechas) y las articulaciones interfalángicas proximales (2a izquierda, 2a derecha, 4a y 5a). Se observa dactilitis en el segundo dedo y en el pulgar del lado izquierdo, con efectos de desplazamiento longitudinal acentuado del segundo dedo izquierdo. La distrofia ungueal (hiperqueratosis y onicólisis) afecta a cada uno de los dedos, excepto el tercer dedo izquierdo, que es el único dedo sin artritis. (*Cortesía de Donald Raddatz, MD.*)

℞ ARTRITIS PSORIÁSICA

El método ideal es tratar simultáneamente las lesiones cutáneas y las articulares. Como se explicó en el caso de la espondilitis anquilosante, los anti-TNF-α prometen revolucionar el tratamiento de la artritis psoriásica. La resolución rápida y espectacular de la artritis y las lesiones cutáneas se han observado en ensayos comparativos aleatorizados extensos sobre etanercept, infliximab y adalimumab. Muchos de los pacientes que respondieron tenían enfermedad crónica que había resistido todos los tratamientos anteriores, lo mismo que afección cutánea difusa. La respuesta clínica es más espectacular que en la artritis reumatoide, y en las radiografías se ha demostrado el retraso en la evolución de la enfermedad. Asimismo, el agente biológico antilinfocito T alefacept, combinado con metotrexato, ha resultado eficaz tanto en la artritis psoriásica como en la psoriasis.

Otro método para tratar la artritis psoriásica consiste en la administración de medicamentos eficaces contra la artritis reumatoide o la psoriasis. En algunos estudios clínicos comparativos se ha demostrado que el metotrexato, en dosis de 15 a 25 mg por semana, y la sulfasalazina (casi siempre en dosis de 2 a 3 g/día) son eficaces desde el punto de vista clínico, pero ninguna detiene el avance de las erosiones articulares. Otros fármacos que son eficaces en la psoriasis y han dado resultados positivos en la artritis psoriásica son la ciclosporina, los derivados del ácido retinoico y el psoraleno combinado con luz ultravioleta (*psoralen plus ultraviolet light*, PUVA). La eficacia del oro y los antipalúdicos en la artritis psoriásica es motivo de controversia, si bien se utilizan de manera extensa en la artritis reumatoide. Se ha demostrado que el inhibidor de la sintetasa de pirimidina, leflunomida, es eficaz tanto en la psoriasis como en la artritis psoriásica, de acuerdo con un ensayo comparativo aleatorizado.

Todos estos tratamientos deben ser supervisados. En la artritis psoriásica que acompaña al VIH está indicado el uso de inmunosupresores con mucha cautela.

En una serie prospectiva extensa, 7% de los pacientes con artritis psoriásica necesitaron una cirugía musculoesquelética a los 13 años de iniciada la enfermedad (promedio). Las indicaciones quirúrgicas son similares a las de la artritis reumatoide, aunque al parecer los resultados en la artritis psoriásica son menos satisfactorios.

ESPONDILOARTRITIS INDIFERENCIADA Y JUVENIL

Muchos pacientes, casi siempre adultos jóvenes, manifiestan algunas de las características de las espondiloartritis antes descritas, pero carecen de los criterios para establecer estos diagnósticos. Por ejemplo, un paciente presenta sinovitis inflamatoria de una rodilla, tendinitis de Aquiles y dactilitis de un dedo o sacroilitis en ausencia de otros criterios de espondilitis anquilosante. En ellos se considera que se trata de una espondilitis indiferenciada, o simplemente de una espondilitis, como la define el *European Spondyloarthropathy Study Group* (criterios del ESSG, fig. 318-4). Algunos pacientes padecen de artritis reactiva con una infección desencadenante silenciosa. En otros casos el paciente al final manifiesta enfermedad inflamatoria intestinal, psoriasis o cumple con los criterios de espondilitis anquilosante. Cerca de 50% de los individuos con espondiloartritis indiferenciada posee HLA-B27 y, por tanto, la ausencia de B27 carece de utilidad para establecer o excluir el diagnóstico. En los casos familiares, que casi siempre conllevan B27, el problema por lo general avanza hasta convertirse en espondilitis anquilosante.

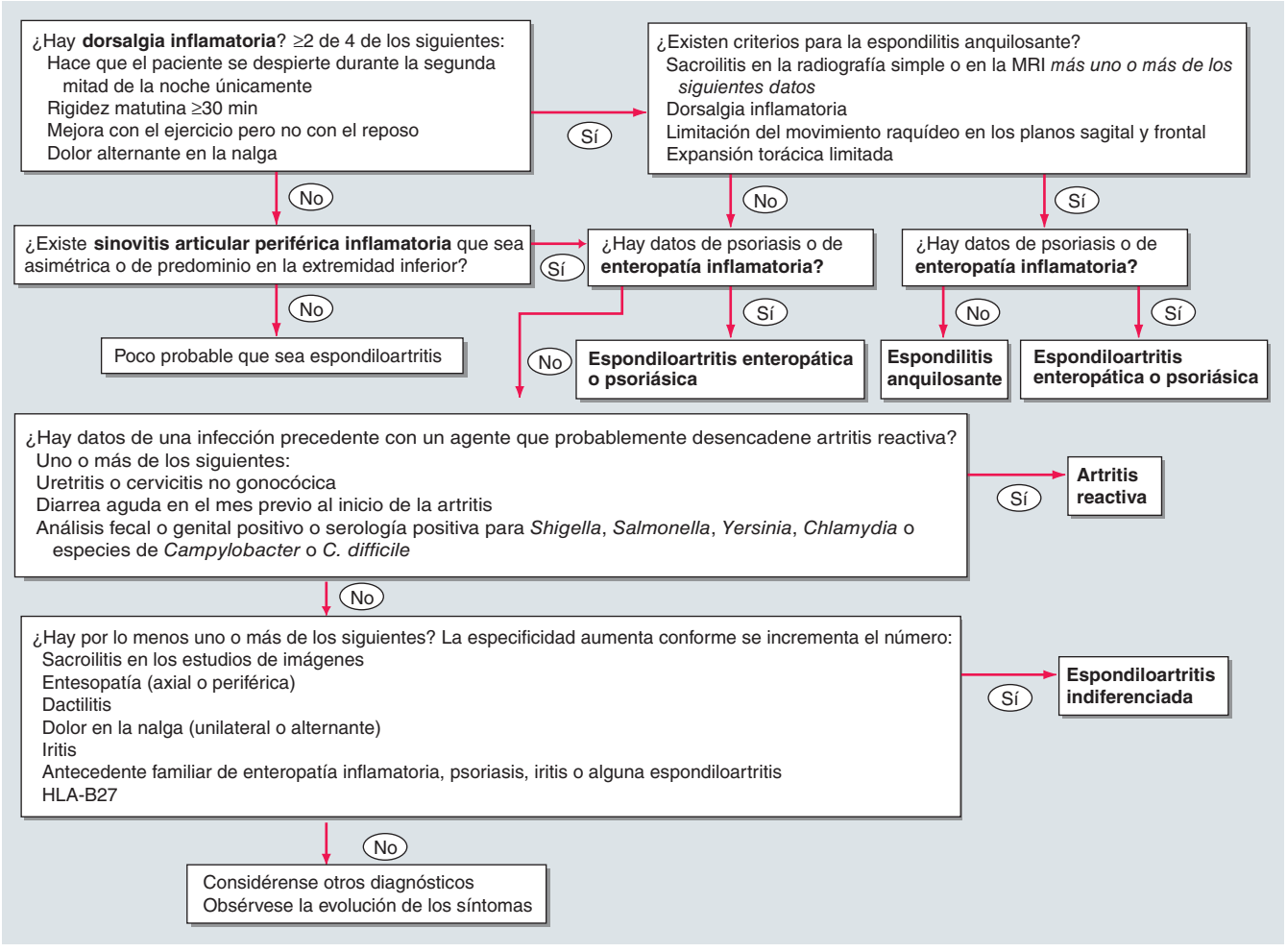

FIGURA 318-4. Algoritmo para el diagnóstico de las espondiloartritis, adaptada de los criterios del *European Spondyloarthropathy Study Group* y los criterios de Amor (*M Dougados et al: Arthritis Rheum 34:1218, 1991; B Amor: Rev Rhum Mal Osteoartic 57:85, 1990*). La sensibilidad y la especificidad para cualquier grupo de decisión determinado son de aproximadamente 80%, si se establece un diagnóstico de artropatía psoriásica, artritis reactiva o espondiloartritis indiferenciada con base en la artropatía periférica, entonces es necesario considerar la infección por virus de inmunodeficiencia humana.

La espondiloartritis juvenil comienza entre los siete y 16 años de edad, predomina en niños (de 60 a 80% de los casos) y aparece en forma de oligoartritis asimétrica de una sola extremidad inferior con entesitis y sin características extraarticulares. La prevalencia de B27 en este trastorno, que se ha denominado síndrome seronegativo de entesopatía y artropatía (*seronegative, enthesopathy, arthropathy*, SEA), es cercana a 80%. Muchos de estos pacientes acaban por desarrollar espondilitis anquilosante al final de la adolescencia o en la madurez.

El tratamiento de la espondiloartritis indiferenciada es similar al de otras espondiloartritis. Se han publicado casos que responden al tratamiento con anti-TNF-α, pero éste sólo se utiliza en los casos más agresivos, que no responden a otras terapéuticas. Hay un estudio reciente que comunicó un beneficio importante en pacientes con espondiloartropatía indiferenciada crónica tratada durante nueve meses con doxiciclina y rifampicina. Aún no se ha confirmado tal información.

Consúltense los libros de texto pediátricos y revistas más actuales para obtener información sobre el tratamiento de la espondiloartritis juvenil. En la figura 318-4 se muestra un algoritmo para el diagnóstico de las espondiloartritis en el adulto.

ARTRITIS ENTEROPÁTICA

HISTORIA

En el decenio de 1930 se observó que existía cierta relación entre la artritis y la enfermedad inflamatoria intestinal (IBD). En los decenios de 1950 y 1960 se definió mejor esta relación por medio de estudios epidemiológicos y en el de 1970 se introdujo el concepto de las espondiloartritis.

EPIDEMIOLOGÍA

Ambas variedades de enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerosa (*ulcerative colitis*, UC) en enfermedad de Crohn (*Crohn's disease*, CD) (cap. 289) conllevan espondiloartritis. Tanto la colitis ulcerosa como la enfermedad de Crohn tienen una prevalencia aproximada de 0.05 a 0.1% y se piensa que la frecuencia de cada una ha aumentado en los últimos decenios. La espondilitis anquilosante y la artritis periférica guardan una relación estrecha con la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn. La frecuencia de esta relación es muy variable en los estudios publicados. En una serie reciente se diagnosticó espondilitis anquilosante en 1 a 10%, y artritis periférica en 10 a 50% de los pacientes con enteropatía inflamatoria. Son comunes la dorsalgia inflamatoria y la entesopatía, y muchos pacientes tienen sacroilitis en los estudios de imágenes.

Se cree que la prevalencia de colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn en los pacientes con espondilitis anquilosante es de 5 a 10%. No obstante, al estudiar enfermos de espondiloartritis por medio de una ileocolonoscopia, se observó que entre 33 y 66% de los pacientes con espondilitis anquilosante padece de inflamación intestinal subclínica que se manifiesta desde el punto de vista macroscópico o histológico. Estas lesiones también se han observado en los pacientes con espondiloartritis indiferenciada o artritis reactiva (ambas adquiridas por vía entérica y urogenital).

Tanto la colitis ulcerosa como la enfermedad de Crohn tienden a la agregación familiar, principalmente esta última. Las asociaciones con HLA son débiles e inconstantes. En 70% de los pacientes con enfermedad inflamatoria y espondilitis anquilosante se puede aislar HLA-B27, lo que sólo sucede en 15%, o menos, de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal aislada o con artritis periférica. Se observaron tres alelos del gen *NOD2/CARD15* en el cromosoma 16 hasta en 50% de los pacientes con enfermedad de Crohn. Estos alelos no están relacionados con las espondiloartritis en sí. Sin embargo, se encuentran con una frecuencia significativamente mayor en 1) pacientes con enfermedad de Crohn que tienen sacroilitis que en aquellos que no la presentan y 2) más en pacientes con espondiloartritis (Spa) con lesiones inflamatorias crónicas del intestino que en aquellos con características histológicas del intestino normales. Estas relaciones son independientes del alelo del antígeno leucocítico humano B27.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Los datos disponibles para la artritis periférica relacionada con enteropatía inflamatoria sugieren un cuadro histológico sinovial similar al de otras espondiloartritis. La correlación con una artropatía no modifica la histología intestinal de la colitis ulcerosa o la enfermedad de Crohn (cap. 289). Las lesiones inflamatorias subclínicas en el colon y tercio distal del íleon que conllevan espondiloartritis se clasifican en agudas o crónicas. Las primeras simulan una enteritis bacteriana aguda, donde gran parte de la arquitectura se encuentra intacta y aparece infiltración de neutrófilos en la lámina propia. La segunda es similar a las lesiones de la enfermedad de Crohn, con distorsión de las vellosidades y criptas, úlceras aftoides e infiltración de células mononucleares en la lámina propia.

PATOGENIA

Tanto la enfermedad inflamatoria intestinal como las espondiloartropatías son mediadas por el sistema inmunitario, pero los mecanismos patógenos específicos todavía no se conocen bien y la relación entre ambas es incierta. La enfermedad inflamatoria intestinal es un fenotipo común en varios linajes de roedores con hiperexpresión transgénica o supresión deliberada de los genes que participan en los procesos inmunitarios. Dos de estos modelos de enfermedad inflamatoria intestinal conllevan artritis como característica concomitante importante, las ratas y ratones transgénicos para HLA-B27 e hiperexpresión constitutiva de TNF-α; en ambos también destaca la disregulación inmunitaria. Varias líneas de comprobación indican desplazamiento de los leucocitos entre el intestino y la articulación. Se ha demostrado que los leucocitos de la mucosa en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal se fijan con avidez a la vasculatura sinovial a través de diversas moléculas de adherencia. En las lesiones inflamatorias del intestino y la membrana sinovial de los pacientes con espondiloartritis predominan los macrófagos que expresan a CD163.

CUADRO CLÍNICO

La espondilitis anquilosante que acompaña a la enfermedad inflamatoria intestinal es idéntica desde el punto de vista clínico a la variedad idiopática. Su evolución es independiente del problema intestinal y en muchos casos incluso precede varios años a la enfermedad intestinal. La artritis periférica no rara vez comienza antes del inicio de la enteropatía manifiesta. La gama de presentaciones de la artritis periférica incluye ataques agudos de oligoartritis que ceden espontáneamente y que a menudo coinciden con recaídas de enteropatía inflamatoria, y artritis poliarticular más crónica y simétrica que tiene una evolución independiente de la actividad de la enteropatía inflamatoria. Los tipos de afección articular son similares en la colitis ulcerosa y en la enfermedad de Crohn. En general, las erosiones y deformidades son bastante raras en la artritis periférica de la enfermedad inflamatoria intestinal y casi nunca se necesita cirugía articular. Asimismo, la dactilitis y la entesopatía son ocasionales. Además de alrededor de 20% de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y espondiloartritis, un porcentaje similar padece artralgias o fibromialgias.

También se observan otras manifestaciones extraintestinales de enfermedad inflamatoria intestinal además de la artropatía como uveítis, piodermia gangrenosa, eritema nudoso y dedos hipocráticos, los cuales son más comunes en la enfermedad de Crohn que en la colitis ulcerosa. La uveítis comparte las características ya descritas a propósito de la uveítis que acompaña a la artritis psoriásica.

ANÁLISIS DE LABORATORIO Y DATOS RADIOGRÁFICOS

Los resultados de los análisis de laboratorio reflejan las manifestaciones inflamatorias y metabólicas de la enfermedad inflamatoria intestinal. El líquido articular es casi siempre ligeramente inflamatorio. De los pacientes con espondilitis anquilosante y enfermedad inflamatoria intestinal, 30 a 70% poseen el gen HLA-B27, en comparación con más de 90% de los pacientes con espondilitis anquilosante aislada y 50 a 70% de aquellos con espondilitis y psoriasis. Por tanto, la espondilitis anquilosante definitiva o probable en un individuo sin B27 en ausencia de psoriasis obliga a buscar enfermedad inflamatoria intestinal oculta. Los datos radiográficos en el esqueleto axial son los mismos que los que se observan en la espondilitis anquilosante no complicada. Es raro observar erosiones en las artritis periféricas, pero llegan a aparecer ante todo en las articulaciones metatarsofalángicas. También se ha descrito destrucción aislada de la cadera.

DIAGNÓSTICO

Tanto la diarrea como la artritis son manifestaciones comunes que coexisten por diversas razones. Cuando existe una relación etiopatógena, las causas más comunes son la artritis reactiva y la artritis que acompaña a la enfermedad inflamatoria intestinal. Otras causas raras son enfermedad celiaca, síndromes de asa ciega y enfermedad de Whipple. Por lo general, el diagnóstico depende de la investigación del problema intestinal.

Rx ARTRITIS ENTEROPÁTICA

Al igual que con las espondiloartritis, el tratamiento de la enfermedad de Crohn ha experimentado cambios con el advenimiento de los agentes anti-TNF. El infliximab y adalimumab son eficaces para la inducción y el mantenimiento de la remisión clínica en la enfermedad de Crohn, y se ha demostrado que infliximab es eficaz en las fístulas que se presentan en pacientes con enfermedad de Crohn. La artritis relacionada con enteropatía inflamatoria también responde a estos agentes. Los tratamientos adicionales para la enfermedad inflamatoria intestinal, como la sulfasalazina y fármacos similares, los glucocorticoides por vía sistémica y los inmunosupresores, también son útiles para tratar la artritis periférica concomitante. Asimismo, los NSAID resultan útiles y se toleran bastante bien, pero en algunos casos precipitan exacerbaciones de la enfermedad inflamatoria.

SÍNDROME DE SAPHO

El síndrome que comprende sinovitis, acné, pustulosis, hiperostosis y osteítis (SAPHO) se caracteriza por una gran variedad de manifestaciones cutáneas y musculoesqueléticas. Algunas de las manifestaciones dermatológicas son pustulosis palmoplantar, acné conglobado, acné fulminante e hidroadenitis supurativa. Las características musculoesqueléticas principales son hiperostosis esternoclavicular y espinal, focos crónicos y recurrentes de osteomielitis estéril y en ocasiones artritis periférica. Probablemente la regla general comprende casos con una o unas cuantas manifestaciones. La tasa de eritrosedimentación casi siempre se eleva, en ocasiones de manera dramática. En algunos casos, las bacterias, con más frecuencia *Propionibacterium acnes*, se han cultivado de muestras de biopsia ósea y en ocasiones de otros sitios. La enteropatía inflamatoria se presentó simultáneamente en 8% de los pacientes en una serie extensa. Se encontró el alelo HLA-B27 sólo en una pequeña minoría de los casos. Tanto la gammagrafía ósea como la tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) son de utilidad para el diagnóstico. Los NSAID en dosis elevadas brindan alivio al dolor óseo. Recientemente apareció una serie de casos no comparados y de informes de casos respecto al tratamiento exitoso sobre pamidronato u otros bisfosfonatos. Asimismo, se ha observado respuesta al tratamiento con anti-TNF-α, aunque en algunos casos esto se ha acompañado de una exacerbación de las manifestaciones cutáneas. También se ha comunicado sobre la antibioticoterapia prolongada satisfactoria.

ENFERMEDAD DE WHIPPLE

La enfermedad de Whipple (véase también el cap. 288) es una infección bacteriana crónica, principalmente de varones maduros de raza blanca, producida por *Tropheryma whippelii*. Por lo menos 75% de los enfermos desarrollan oligoartritis o poliartritis. Las manifestaciones articulares casi siempre preceden a los demás síntomas de la enfermedad cinco años o más; son especialmente importantes porque el tratamiento con antimicrobianos es curativo, mientras que la enfermedad que no se trata es letal. Este trastorno se ubica en las articulaciones periféricas grandes y pequeñas e incluso en las sacroiliacas. La artritis comienza repentinamente, es de tipo migratorio y tiene una duración de unas cuantas horas o días, para luego desaparecer por completo. En ocasiones conlleva poliartritis crónica y pérdida del espacio articular en la radiografía, pero estos datos no son típicos. Por último, conllevan diarrea prolongada, malabsorción y pérdida de peso. Otras manifestaciones sistémicas son fiebre, edema, serositis, endocarditis, neumonía, hipotensión, linfadenopatía, hiperpigmentación, nódulos subcutáneos, dedos hipocráticos y uveítis. Hasta en 80% de los pacientes que no reciben tratamiento aparecen síntomas del sistema nervioso central con cambios cognoscitivos, cefalalgia, diplopía y papiledema, y a menudo hay signos en la resonancia magnética. Se dice que la miorritmia oculomasticatoria y oculofacial-esquelética, acompañadas de parálisis supranuclear de la mirada vertical son patognomónicas. Los resultados de laboratorio se caracterizan por anemia y cambios por malabsorción. Si existe relación con HLA-B27, a lo sumo es débil. El líquido sinovial es casi siempre inflamatorio. En ciertos casos la radiografía revela erosiones articulares, pero en ocasiones muestra sacroileítis. La tomografía abdominal revela linfadenopatía. En la biopsia de intestino delgado, membrana sinovial, ganglios linfáticos y otros tejidos se observan macrófagos espumosos que contienen vestigios bacterianos que se tiñen con ácido peryódico de Schiff (*periodic acid-Schiff*, PAS).

En el año 2003 se publicó la secuencia genómica completa de *T. whippelii*. El diagnóstico se establece mediante la amplificación de las secuencias del gen ribosómico 16S u otros genes de *T. whippelii* en el tejido obtenido mediante biopsia con análisis de reacción en cadena de la polimerasa (PCR). En lo futuro, esto sustituirá o complementará a los estudios serológicos. Este síndrome responde al tratamiento con penicilina (o ceftriaxona) y estreptomicina durante dos semanas, seguido de trimetoprim-sulfametoxazol durante uno a dos años. Es muy importante vigilar si aparecen recidivas del sistema nervioso central.

LECTURAS ADICIONALES

Borenstein D: Inflammatory arthritides of the spine: Surgical versus nonsurgical treatment. Clin Orthop Relat Res 443:208, 2006

Braun J et al: Major reduction in spinal inflammation in patients with ankylosing spondylitis after treatment with infliximab: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled magnetic resonance imaging study. Arthritis Rheum 54:1646, 2006

Feldtkeller E et al: Prevalence and annual incidence of vertebral fractures in patients with ankylosing spondylitis. Rheumatol Int 26:234, 2006

Kim TH et al: Pathogenesis of ankylosing spondylitis and reactive arthritis. Curr Opin Rheumatol 17:400, 2005

Leirisalo-Repo M: Reactive arthritis. Scand J Rheumatol 34:251, 2005

Mease PJ et al: Alefacept in combination with methotrexate for the treatment of psoriatic arthritis: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Arthritis Rheum 54:1638, 2006

Reveille JD, Arnett FC: Spondyloarthritis: Update on pathogenesis and management. Am J Med 118:592, 2005

Rudwaleit M et al: Inflammatory back pain in ankylosing spondylitis: A reassessment of the clinical history for application as classification and diagnostic criteria. Arthritis Rheum 54:569, 2006

Taylor W et al: Classification criteria for psoriatic arthritis. Development of new criteria from a large international study. Arthritis Rheum, 54:2665, 2006

Zochling J et al: ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis 65:442, 2006

319 Síndromes de las vasculitis

Carol A. Langford, Anthony S. Fauci

DEFINICIÓN

La *vasculitis* es un proceso anatomoclínico caracterizado por inflamación y lesión de los vasos sanguíneos. Suele haber afección de la luz vascular vinculada con isquemia de los tejidos que reciben su riego sanguíneo del vaso implicado. Tal proceso puede dar lugar a un amplio y heterogéneo grupo de síndromes, porque es capaz de afectar a los vasos de cualquier clase, calibre y localización. Las vasculitis y sus consecuencias pueden ser la principal o la única manifestación de una enfermedad; otras veces, la vasculitis constituye un fenómeno secundario a alguna enfermedad primaria. Además, las vasculitis pueden circunscribirse a un solo órgano, como la piel, o afectar simultáneamente a varios órganos y aparatos.

CLASIFICACIÓN

Una característica importante del conjunto de los síndromes vasculíticos es la gran heterogeneidad y, al mismo tiempo, una considerable superposición entre todos ellos. Dos factores que han entorpecido la creación de un sistema coherente para clasificar a estas enfermedades son la diversidad y la superposición, además de los conocimientos insuficientes sobre la patogenia de estos síndromes. En el cuadro 319-1 se enumeran los principales síndromes de las vasculitis; posteriormente se describirán sus características distintivas y compartidas.

FISIOPATOLOGÍA Y PATOGENIA

En general, se supone que la mayor parte de los síndromes de las vasculitis son mediados, por lo menos en parte, por mecanismos inmunopatogénicos que ocurren por reacción a ciertos estímulos antigénicos (cuadro 319-2). Sin embargo, las pruebas que respaldan esta hipótesis son casi en su totalidad indirectas y quizá reflejen epifenómenos, en lugar de una verdadera relación causal. Además, no se conoce la razón de que algunos individuos desarrollan vasculitis en respuesta a ciertos estímulos antigénicos, y no así otros. Lo más probable es que participen varios factores en la expresión final de un síndrome de vasculitis. Comprenden a la predisposición genética, el contacto ambiental y los mecanismos reguladores de la respuesta inmunitaria a ciertos antígenos.

CUADRO 319-1 SÍNDROMES DE VASCULITIS

Síndromes primarios de vasculitis	Síndromes secundarios de vasculitis
Granulomatosis de Wegener	Vasculitis medicamentosa
Síndrome de Churg-Strauss	Enfermedad del suero
Poliarteritis nudosa	Vasculitis acompañada de otras enfermedades primarias
Poliangitis microscópica	Infección
Arteritis de células gigantes	Cáncer
Arteritis de Takayasu	Enfermedad reumática
Púrpura de Henoch-Schönlein	
Vasculitis cutánea idiopática	
Crioglobulinemia mixta esencial	
Síndrome de Behçet	
Vasculitis aislada del sistema nervioso central	
Síndrome de Cogan	
Enfermedad de Kawasaki	

CUADRO 319-2 MECANISMOS POSIBLES DE LESIÓN VASCULAR EN LOS SÍNDROMES VASCULÍTICOS

- Formación o depósito de complejos inmunitarios patógenos
  - Púrpura de Henoch-Schönlein
  - Vasculitis vinculada a enfermedades vasculares de la colágena
  - Enfermedad del suero y síndromes de vasculitis cutánea
  - Crioglobulinemia mixta esencial vinculada a hepatitis C
  - Poliarteritis nudosa vinculada a hepatitis B
- Producción de anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos
  - Granulomatosis de Wegener
  - Síndrome de Churg-Strauss
  - Poliangitis microscópica
- Respuesta patógena de los linfocitos T y formación de granulomas
  - Arteritis de células gigantes
  - Arteritis de Takayasu
  - Granulomatosis de Wegener
  - Síndrome de Churg-Strauss

Fuente: adaptado de Sneller y Fauci.

Formación de inmunocomplejos patógenos. En general, las vasculitis se incluyen dentro del amplio grupo de las *enfermedades por inmunocomplejos* que abarcan la enfermedad del suero y ciertas enfermedades del tejido conjuntivo cuyo prototipo es el lupus eritematoso generalizado (cap. 313). El mecanismo más comúnmente admitido en las vasculitis es el depósito de complejos inmunitarios en las paredes de los vasos, aunque no está demostrado claramente la importancia causal de los complejos inmunitarios en la mayor parte de los síndromes vasculíticos. Los complejos inmunitarios circulantes no tienen que depositarse de manera necesaria en los vasos sanguíneos y producir seguidamente la vasculitis, y hay muchos pacientes con vasculitis en actividad que no tienen complejos inmunitarios demostrables en la circulación ni depositados en los vasos. Sólo rara vez se ha identificado el antígeno que realmente forma parte de los complejos inmunitarios. A este respecto, se sabe que hay un subgrupo de pacientes con vasculitis generalizada, más concretamente en la poliarteritis nudosa (PAN; véase más adelante en este capítulo), donde el antígeno de la hepatitis B forma parte de los complejos inmunitarios que circulan y se depositan en los vasos. El síndrome de crioglobulinemia mixta esencial guarda una relación estrecha con el virus de la hepatitis C; se han identificado viriones de hepatitis C y complejos antígeno-anticuerpo con el virus de hepatitis C en los crioprecipitados de estos pacientes (véase más adelante en este capítulo).

El mecanismo de la lesión hística en las vasculitis mediadas por complejos inmunitarios es similar al descrito en la enfermedad del suero. En este modelo se forman complejos antígeno-anticuerpo con exceso de antígeno que se depositan en las paredes de los vasos, cuya permeabilidad aumenta por la acción de las aminas vasoactivas como la histamina, la bradicinina y los leucotrienos liberados por las plaquetas o los mastocitos consecutivamente a mecanismos desencadenados por la IgE. El depósito de los complejos produce activación de los factores del complemento, especialmente de C5a, con un efecto quimiotáctico intenso para los neutrófilos. De inmediato, estas células infiltran las paredes de los vasos, fagocitan a los complejos inmunitarios y liberan enzimas intracitoplásmicas que lesionan la pared vascular. Cuando el proceso se vuelve subagudo o crónico, las células mononucleares infiltran las paredes de los vasos. El denominador común del cuadro resultante es la disminución de la luz de los vasos seguida de lesiones isquémicas en los tejidos cuyo riego sanguíneo depende de los vasos afectados. Diversas variables ayudan a explicar por qué únicamente algunos tipos de complejos inmunitarios causan vasculitis y sólo algunos vasos se lesionan en cada paciente. Entre ellas está la capacidad del sistema reticuloendotelial para eliminar los complejos circulantes de la sangre, el tamaño y la propiedad fisicoquímica de los complejos inmunitarios, el grado relativo de turbulencia de la sangre circulante, la presión hidrostática intravascular en los distintos vasos y la integridad previa del endotelio vascular.

Anticuerpos antineutrófilos citoplásmicos. Los anticuerpos antineutrófilos citoplásmicos (*antineutrophil cytoplasmic antibodies*, ANCA) son anticuerpos dirigidos contra ciertas proteínas de los gránulos citoplásmicos de los neutrófilos y monocitos. Estos autoanticuerpos abundan en los pacientes con ciertos síndromes vasculíticos generalizados, especialmente la granulomatosis de Wegener y la poliangitis microscópica, así como en los pacientes con glomerulonefritis necrosante semilunar. Existen dos categorías principales de ANCA según los objetivos de los anticuerpos. El término *ANCA citoplásmico* (c-ANCA) se refiere al modelo difuso y granular con el que se tiñe el citoplasma bajo el microscopio inmunofluorescente cuando los anticuerpos séricos se fijan a los neutrófilos indicadores. El antígeno principal de c-ANCA es la proteinasa 3, que es la proteinasa neutra de serina de 29 kDa presente en los gránulos azurófilos de los neutrófilos. Más de 90% de los pacientes con granulomatosis típica activa de Wegener posee anticuerpos identificables contra la proteinasa 3 (véase más adelante en este capítulo). El término *ANCA perinuclear* (p-ANCA) se refiere al patrón de tinción perinuclear o nuclear más circunscrito de los neutrófilos indicadores. El objetivo principal de p-ANCA es la enzima mieloperoxidasa; otros objetivos que originan un modelo de p-ANCA son la elastasa, catepsina G, lactoferrina, lisozima y proteína bactericida y amplificadora de la permeabilidad. Sin embargo, únicamente los anticuerpos contra la mieloperoxidasa se han ligado de manera convincente a las vasculitis. Se ha publicado que en distintos porcentajes de pacientes con poliangitis microscópica, síndrome de Churg-Strauss, glomerulonefritis semilunar, síndrome de Goodpasture y granulomatosis de Wegener (véase más adelante en este capítulo) aparecen anticuerpos antimieloperoxidasa. El modelo de tinción de p-ANCA que no es producido por anticuerpos antimieloperoxidasa se ha vinculado con algunas enfermedades no vasculíticas como trastornos autoinmunitarios reumáticos y no reumáticos, enfermedad inflamatoria intestinal, algunos medicamentos e infecciones como endocarditis e infecciones respiratorias bacterianas en pacientes con fibrosis quística.

No se conoce la razón por la que los pacientes con estos síndromes desarrollan anticuerpos contra la mieloperoxidasa o proteinasa 3, siendo que estos anticuerpos son muy raros en otras enfermedades inflamatorias y autoinmunitarias. Existen varias observaciones *in vitro* que sugieren los posibles mecanismos por los que estos anticuerpos contribuyen a la patogenia de estos síndromes. La proteinasa 3 y la mieloperoxidasa residen en gránulos azurofílicos y lisosomas de los neutrófilos y monocitos en reposo, donde parecen ser inaccesibles a los anticuerpos séricos. No obstante, cuando los neutrófilos o monocitos son preparados por el factor de necrosis tumoral (*tumor necrosis factor*, TNF) alfa o la interleucina-1 (IL-1), la proteinasa 3 y mieloperoxidasa se trasladan hasta la membrana celular, donde pueden interactuar con el ANCA extracelular. A continuación los neutrófilos se desgranulan y producen una especie de oxígeno reactivo que suele dañar a los tejidos. Además, los neutrófilos activados por ANCA se pueden adherir a las células endoteliales *in vitro* y eliminarlas. Asimismo, la activación de neutrófilos y monocitos a través de ANCA induce la liberación de citocinas proinflamatorias como IL-1 e IL-8. Los experimentos recientes de transferencia adoptiva en ratones creados por medio de ingeniería genética aportan más pruebas sobre la participación directa de ANCA *in vivo* en la patogenia de esta enfermedad. Sin embargo, también existen varias observaciones tanto clínicas como de laboratorio que van en contra de la participación primaria de ANCA en este sentido. Algunos pacientes padecen de granulomatosis activa de Wegener en ausencia de ANCA; la concentración absoluta de anticuerpos no se correlaciona con la actividad de la enfermedad; muchos pacientes con granulomatosis de Wegener en remisión siguen teniendo una concentración alta de antiproteinasa 3 (c-ANCA) durante varios años (véase más adelante en este capítulo). Por tanto, todavía no se conoce la participación de estos autoanticuerpos en la patogenia de la vasculitis generalizada.

Respuestas patógenas de los linfocitos T y formación de granulomas. Además de los mecanismos clásicos mediados por complejos inmunitarios y los ANCA en las vasculitis, hay otros mecanismos inmunopatógenos que pueden contribuir a las lesiones vasculares. Los más destacados son la hipersensibilidad retardada y la lesión mediada por la inmunidad celular, como se refleja en el cuadro histopatológico de la vasculitis granulomatosa. Ahora bien, los propios complejos inmunitarios pueden inducir respuestas granulomatosas. Las células endoteliales de los vasos pueden expresar las moléculas del antígeno leucocítico humano (*human leukocyte antigen*, HLA) de la clase II después de ser activadas por citocinas como el interferón (IFN) gamma. Ello permite a estas células participar en las reacciones inmunitarias, como es la interacción con los linfocitos T CD4+, de manera parecida a como actúan los macrófagos que presentan los antígenos. Las células endoteliales pueden secretar IL-1, que es capaz de activar a los linfocitos T e iniciar o propagar los procesos inmunitarios *in situ* en el interior de la pared vascular. Además, la IL-1 y el TNF-α son potentes inductores de la molécula de adherencia del leucocito al endotelio 1 (*endothelial-leukocyte adhesion molecule 1*, ELAM-1) y de la molécula de adherencia a las células vasculares 1 (*vascular cell adhesion molecule 1*, VCAM-1), que favorecen la adherencia leucocítica a las células endoteliales de la pared vascular.

Se han sugerido otros mecanismos en ciertas clases de lesiones vasculares como son la citotoxicidad celular directa, los anticuerpos dirigidos contra los componentes de los vasos o la citotoxicosis celular dependiente de anticuerpos. Pero no hay pruebas convincentes de que influyan en la patogenia de alguno de los síndromes vasculíticos conocidos.

ESTUDIO DEL PACIENTE: Vasculitis

El diagnóstico de vasculitis casi siempre se sospecha ante el paciente con una enfermedad generalizada inexplicable. Sin embargo, existen algunas anormalidades clínicas que cuando aparecen solas o combinadas sugieren este diagnóstico. Entre ellas cabe mencionar púrpura palpable, infiltrados pulmonares y hematuria microscópica, sinusitis inflamatoria crónica, mononeuritis múltiple, incidentes isquémicos inexplicables y glomerulonefritis con datos de una enfermedad que abarca sistemas múltiples. Varias enfermedades que no son vasculitis también causan algunas de estas anomalías. Por tanto, el primer paso ante el paciente con sospecha de vasculitis es excluir otras enfermedades que originan un cuadro clínico similar al de la vasculitis **(cuadro 319-3)**. Una de las medidas más importantes es excluir alguna infección con características que se superponen a las de la vasculitis, especialmente cuando el paciente se deteriora pronto y se contempla la posibilidad de administrar algún inmunosupresor empírico.

Una vez que se excluyen las enfermedades similares a la vasculitis se sigue una serie de pasos para establecer el diagnóstico y definir, cuando sea posible, la categoría del síndrome de que se trata **(fig. 319-1)**. Este paso es de gran importancia, puesto que varios de los síndromes vasculíticos requieren tratamiento enérgico con glucocorticoides y citotóxicos, mientras que otros se resuelven espontáneamente y sólo necesitan tratamiento sintomático. El diagnóstico definitivo de las vasculitis se logra mediante biopsia del tejido afectado. El rendimiento de las biopsias "ciegas" de órganos sin datos subjetivos u objetivos de afección es muy bajo y debe evitarse. Cuando se sospechan procesos como la poliarteritis nudosa (PAN) clásica, la arteritis de Takayasu, o la vasculitis aislada en el sistema nervioso central (SNC), debe realizarse una angiografía de los órganos supuestamente afectados. Pero no deben efectuarse angiografías sistemáticas en los pacientes con vasculitis cutánea circunscrita que no tengan signos clínicos de participación visceral.

CUADRO 319-3 ENFERMEDADES QUE PUEDEN SIMULAR UNA VASCULITIS

- Enfermedades infecciosas
  - Endocarditis bacteriana
  - Gonococia diseminada
  - Histoplasmosis pulmonar
  - Coccidioidomicosis
  - Sífilis
  - Enfermedad de Lyme
  - Fiebre moteada de las Montañas Rocosas
  - Enfermedad de Whipple
- Coagulopatías o microangiopatías trombóticas
  - Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos
  - Púrpura trombocitopénica trombótica
- Neoplasias
  - Mixoma auricular
  - Linfoma
  - Carcinomatosis
- Toxicidad medicamentosa
  - Cocaína
  - Anfetaminas
  - Alcaloides del cornezuelo de centeno
  - Metisergida
  - Arsénico
- Sarcoidosis
- Ateroembolias
- Síndrome de Goodpasture
- Amiloidosis
- Jaqueca
- Criofibrinogenemia

La constelación de datos clínicos, analíticos, radiográficos e histopatológicos suele permitir la clasificación e identificación correcta de un síndrome vasculítico concreto, y su tratamiento apropiado debe iniciarse de acuerdo con esta información (véase más adelante, en este capítulo, cada uno de los síndromes). Si se encuentra un antígeno nocivo capaz de desencadenar la vasculitis, en lo posible debe eliminarse. Cuando la vasculitis se vincula con una enfermedad subyacente, como una infección, una neoplasia o una enfermedad del tejido conjuntivo, hay que combatir el proceso de fondo. Si el síndrome no se resuelve después de eliminar al antígeno causal o de corregir la enfermedad de fondo, o cuando no exista una enfermedad reconocible, se iniciará el tratamiento de acuerdo con la categoría del síndrome vasculítico. Las opciones terapéuticas se describen en los apartados referentes a cada síndrome (véase más adelante en este capítulo) y los principios generales del tratamiento se explican al final del capítulo.

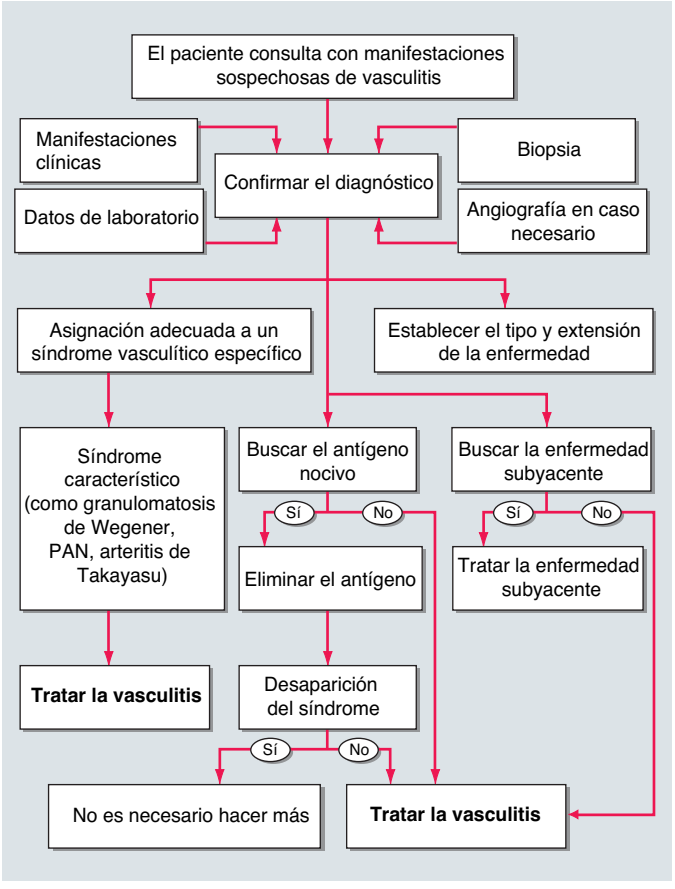

FIGURA 319-1. Algoritmo de la conducta que se debe seguir en un paciente diagnosticado de probable vasculitis. PAN, poliarteritis nudosa.

GRANULOMATOSIS DE WEGENER

Definición. La *granulomatosis de Wegener* es una entidad anatomoclínica especial caracterizada por una vasculitis granulomatosa de las vías respiratorias superiores e inferiores, acompañada de glomerulonefritis. Además, puede existir una vasculitis diseminada de intensidad variable que afecta a las arterias y venas de pequeño calibre.

Incidencia y prevalencia. La granulomatosis de Wegener es una enfermedad poco frecuente con prevalencia estimada de tres en 100 000. Es sumamente rara en la raza negra en comparación con la blanca; la proporción varón/mujer es de 1:1. Puede observarse a cualquier edad; alrededor de 15% de los pacientes tiene menos de 19 años, y sólo rara vez aparece antes de la adolescencia; la edad promedio de aparición es de 40 años.

Fisiopatología y patogenia. Los rasgos histopatológicos característicos de la granulomatosis de Wegener son la vasculitis necrosante de las arterias y venas de pequeño calibre, y la formación de granulomas que pueden ser intravasculares o extravasculares (fig. 319-2). La afección pulmonar aparece normalmente en forma de múltiples infiltrados nodulares cavitados y bilaterales (fig. 319-3), que en la biopsia típica casi siempre muestran vasculitis granulomatosa necrosante. Las lesiones de las vías respiratorias superiores, especialmente las de los senos paranasales y la nasofaringe, por lo general revelan inflamación, necrosis y formación de granulomas con o sin vasculitis.

En su forma más precoz, las lesiones renales se caracterizan por una glomerulitis local y segmentaria que puede evolucionar a una glomerulonefritis de rápido avance, con formación de semilunas. En la biopsia renal es raro observar granulomas. A diferencia de otras variedades de glomerulonefritis, en la lesión renal de la granulomatosis de Wegener no se encuentran signos del depósito de complejos inmunitarios. Junto con la clásica tríada de afección renal y de vías respiratorias superiores e inferiores, prácticamente todos los órganos del cuerpo pueden estar afectados por la vasculitis, los granulomas, o por ambas lesiones.

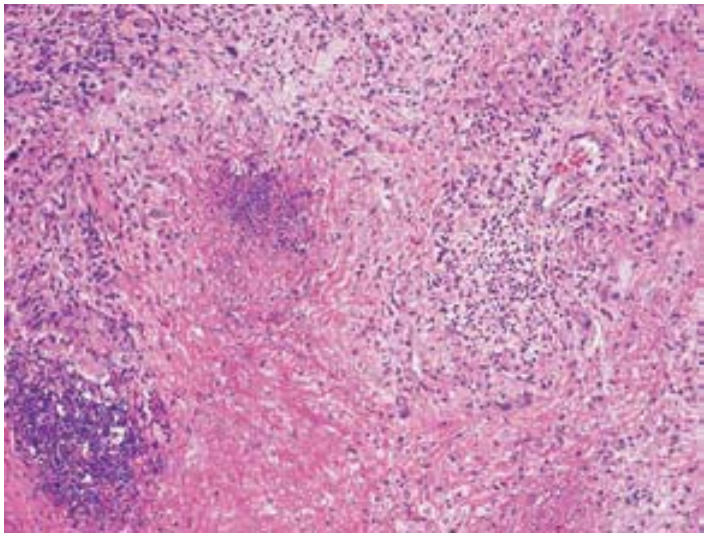

FIGURA 319-2. Características histológicas pulmonares en la granulomatosis de Wegener. Esta zona de necrosis regional tiene un borde serpiginoso de histiocitos y células gigantes que rodean una zona necrótica central. La vasculitis también se presenta con neutrófilos y linfocitos que infiltran la pared de una arteriola pequeña (*arriba a la derecha*). (*Cortesía de William D. Travis, MD.*)

FIGURA 319-3. Tomografía computadorizada de un paciente con granulomatosis de Wegener. El paciente presentaba múltiples infiltrados bilaterales cavitados.

No están claros los fenómenos inmunitarios que intervienen en la patogenia de esta enfermedad, aunque la afección de las vías respiratorias superiores sugiere una reacción de hipersensibilidad anómala a algún antígeno exógeno, e incluso endógeno, que penetraría o residiría en las vías respiratorias altas. Se ha informado que el hecho de ser portador nasal crónico de *Staphylococcus aureus* se vincula con mayores tasas de recidivas en la granulomatosis de Wegener; pero no hay pruebas de que este agente contribuya a la patogenia del proceso.

Las células mononucleares de sangre periférica obtenidas de pacientes con granulomatosis de Wegener muestran una mayor secreción de IFN-γ pero no de IL-4, IL-5 o IL-10, cuando se comparan con testigos normales. Además, está aumentada la producción de factor de necrosis tumoral alfa por los mononucleares de sangre periférica y por los linfocitos T CD4+. Más aún, los monocitos de los pacientes con granulomatosis de Wegener producen cantidades superiores de IL-12. Estos datos indican un modelo desequilibrado de tipo linfocitos T colaboradores (*helper T*, T_H1) de citocinas de linfocitos T en esta enfermedad, que puede tener implicaciones patógenas y, quizá en último término, terapéuticas.

Un gran porcentaje de pacientes con granulomatosis de Wegener desarrolla ANCA, autoanticuerpos que quizá participen en la patogenia de la enfermedad (véase más adelante en este capítulo).

CUADRO 319-4 GRANULOMATOSIS DE WEGENER: FRECUENCIA DE LAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS EN 158 PACIENTES ESTUDIADOS EN LOS *NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH*

Manifestación	Al comienzo de la enfermedad	Durante toda la evolución de la enfermedad
Riñón		
Glomerulonefritis	18	77
Otorrinolaringología	73	92
Sinusitis	51	85
Lesiones nasales	36	68
Otitis media	25	44
Sordera	14	42
Estenosis subglótica	1	16
Dolor de oídos	9	14
Lesiones de la boca	3	10
Pulmón	45	85
Infiltrados pulmonares	25	66
Nódulos pulmonares	24	58
Hemoptisis	12	30
Pleuritis	10	28
Ojos		
Conjuntivitis	5	18
Dacriocistitis	1	18
Escleritis	6	16
Proptosis	2	15
Dolor ocular	3	11
Pérdida de la visión	0	8
Lesiones retinianas	0	4
Lesiones corneales	0	1
Iritis	0	2
Otras[a]		
Artralgias o artritis	32	67
Fiebre	23	50
Tos	19	46
Alteraciones de la piel	13	46
Pérdida de peso (más de 10% del peso corporal)	15	35
Neuropatía periférica	1	15
Afección del sistema nervioso central	1	8
Pericarditis	2	6
Hipertiroidismo	1	3

[a] Menos de 1% tenía afección de parótidas, arteria pulmonar, mamas o aparato genitourinario inferior (uretra, vagina, cuello uterino, testículos).
Fuente: Hoffman et al.

Cuadro clínico y análisis de laboratorio. En 95% de los pacientes con granulomatosis de Wegener aparecen lesiones del aparato respiratorio superior. Muchos de ellos manifiestan signos y síntomas importantes de tal aparato, como dolor y secreción de los senos paranasales, secreción purulenta o sanguinolenta por vía nasal, con o sin úlceras de la mucosa nasal (cuadro 319-4). En algunos casos el tabique nasal se perfora, originando una deformidad en silla de montar. También puede haber otitis media serosa, por obstrucción de la trompa de Eustaquio. Cerca de 16% de los pacientes manifiestan estenosis traqueal subglótica a causa de la enfermedad activa o de la formación de cicatrices y ésta puede obstruir las vías aéreas.

Las lesiones pulmonares se manifiestan en forma de infiltrados asintomáticos o por tos, hemoptisis, disnea y dolor precordial. Entre 85 y 90% de los pacientes padecen estas lesiones. El trastorno endobronquial, ya sea en su variedad activa o a causa de las cicatrices fibrosas, origina obstrucción con atelectasias.

La afección ocular (52% de los pacientes) puede oscilar entre una conjuntivitis leve y una dacriocistitis, epiescleritis, escleritis, esclerouveítis granulomatosa, vasculitis de los vasos ciliares y lesiones retroorbitarias ocupantes de espacio que dan lugar a proptosis.

Las lesiones cutáneas (46% de los casos) aparecen en forma de pápulas, vesículas, púrpura palpable, úlceras o nódulos subcutáneos; la biopsia descubre lesiones de vasculitis, granulomas, o ambas. La afección cardiaca (8% de los pacientes) se manifiesta por pericarditis, vasculitis coronaria o, rara vez, por miocardiopatía. Las manifestaciones del sistema nervioso (23% de los pacientes) consisten en neuritis de los pares craneales, mononeuritis múltiple y, en raras ocasiones, vasculitis o granulomas cerebrales.

La nefropatía (77% de los pacientes) predomina con frecuencia en el cuadro clínico y, si se deja sin tratar, justifica de manera directa o indirecta la mayor parte de los casos letales de esta enfermedad. Aunque en algunos casos puede limitarse a una glomerulitis leve con proteinuria, hematuria y cilindros hemáticos, resulta evidente que en cuanto se produce un deterioro clínico de la función renal, suele desarrollarse una insuficiencia renal progresiva, salvo que se instituya un tratamiento apropiado.

Cuando la enfermedad se mantiene en actividad, la mayoría de los pacientes tiene síntomas y signos inespecíficos, como malestar, debilidad, artralgias, anorexia y pérdida de peso. La fiebre puede indicar actividad del proceso subyacente, pero es más frecuente que sea un signo de infección secundaria, por lo general de las vías respiratorias superiores.

Los datos característicos de laboratorio consisten en la tasa de eritrosedimentación (*erythrocyte sedimentation rate*, ESR) intensamente alta, anemia ligera con leucocitosis, hipergammaglobulinemia discreta (especialmente de la IgA) y un título un poco alto de factor reumatoide. Puede haber trombocitosis como reactivo de fase aguda. Cerca de 90% de los pacientes con granulomatosis activa de Wegener poseen ANCA antiproteinasa 3. No obstante, en ausencia de actividad, la sensibilidad desciende hasta casi 60 a 70%. Un pequeño porcentaje de pacientes con granulomatosis de Wegener posee anticuerpos antimieloperoxidasa en lugar de antiproteinasa 3.

Se ha observado que los pacientes con granulomatosis de Wegener tienen una mayor frecuencia de complicaciones trombóticas venosas. Si bien no es recomendable el tratamiento anticoagulante sistemático en todos los pacientes, conviene tener muy presente cualesquiera manifestaciones clínicas que sugieran trombosis venosa profunda o émbolos pulmonares.

Diagnóstico. El diagnóstico de granulomatosis de Wegener se establece al demostrar una vasculitis granulomatosa necrosante en la pieza de biopsia de un paciente con un cuadro clínico compatible. El tejido pulmonar es el que produce mayor rendimiento diagnóstico, ya que revela casi constantemente la vasculitis granulomatosa. En la biopsia de las vías respiratorias superiores suele encontrarse una inflamación granulomatosa con necrosis, pero a veces no se descubre la vasculitis. En la biopsia renal se confirma la existencia de glomerulonefritis.

La especificidad de un título positivo de antiproteinasa 3 ANCA es muy alta en la granulomatosis de Wegener, especialmente si hay glomerulonefritis en actividad. Sin embargo, la existencia de ANCA debe ser un dato coadyuvante o complementario y, salvo muy raras excepciones, no debería sustituir al diagnóstico histológico. Se ha descrito la aparición de títulos falsamente positivos de ANCA en algunas infecciones y neoplasias.

En su forma habitual de presentación, el complejo anatomoclínico clásico de la granulomatosis de Wegener suele diferenciarse fácilmente de otros procesos. Sin embargo, si todas las manifestaciones típicas no se presentan a la vez, es necesario distinguir este proceso de otras vasculitis, del síndrome de Goodpasture (cap. 277), de la policondritis recurrente (cap. 321), de los tumores de las vías respiratorias superiores y del pulmón y ciertas enfermedades infecciosas como la histoplasmosis (cap. 192), las leishmaniosis mucocutáneas (cap. 205) y el rinoescleroma (cap. 31), así como de las enfermedades granulomatosas no infecciosas.

De especial interés es la distinción con el *granuloma de la línea media* y con las *neoplasias de las vías respiratorias superiores*, que forman parte del amplio grupo de las *enfermedades destructivas de la línea media.* Estos procesos causan una extraordinaria destrucción y mutilación de los tejidos de las vías respiratorias superiores situados en la línea media, los senos paranasales entre ellos; con frecuencia se produce erosión de la piel de la cara, un fenómeno que es sumamente raro en la granulomatosis de Wegener. Aunque los vasos sanguíneos pueden resultar afectados por la intensa reacción inflamatoria y la necrosis, rara vez se observa una vasculitis primaria. Cuando la enfermedad se generaliza, suele manifestarse como un proceso neoplásico. A este respecto, es probable que el granuloma de la línea media sea parte de un espectro de *lesiones inmunoproliferativas angiocéntricas*, que se considera representan a un conjunto de lesiones proliferativas de las células T postímicas, y que deben ser tratadas como tales (cap. 105). El término *idiopático* ha sido aplicado al granuloma de la línea media cuando, después de aplicar un amplio abanico de pruebas diagnósticas y de hacer múltiples biopsias, no se consigue más que demostrar la inflamación y la necrosis. En esas circunstancias es posible que haya células neoplásicas ocultas, o encubiertas por la intensa reacción inflamatoria. Esos casos han respondido a la irradiación local con 50 Gy (5 000 rad). En la granulomatosis de Wegener, las lesiones de las vías respiratorias nunca deben irradiarse. La lesión de los tejidos provocada por la cocaína es otro trastorno importante que mimetiza a la granulomatosis de Wegener en pacientes que presentan enfermedad destructiva aislada en la línea media. El ANCA dirigido a la elastasa de neutrófilo humano puede encontrarse en personas con lesiones destructivas de la línea media provocadas por la cocaína y confundir la diferenciación respecto de la granulomatosis de Wegener.

La granulomatosis de Wegener también debe distinguirse de la *granulomatosis linfomatoide*, que consiste en la proliferación de células B positivas para virus de Epstein-Barr que conlleva una reacción exuberante de células T. La granulomatosis linfomatoide se caracteriza por lesiones pulmonares, cutáneas, del sistema nervioso central y renales donde un grupo de células linfocitoides y plasmacitoides atípicas infiltran al tejido no linfoide en forma angioinvasora. A este respecto difiere claramente de la granulomatosis de Wegener en el sentido de que no es una vasculitis inflamatoria clásica, sino una infiltración vascular con células mononucleares atípicas; algunas veces se forman granulomas en los tejidos afectados. Hasta 50% de los pacientes desarrollan un linfoma maligno verdadero.

Rx GRANULOMATOSIS DE WEGENER

INDUCCIÓN DE CICLOFOSFAMIDA PARA ENFERMEDAD GRAVE. Antiguamente, la granulomatosis de Wegener era siempre fatal, en general pocos meses después de comenzar las manifestaciones evidentes de afección renal. Los glucocorticoides solos producían una ligera mejoría de los síntomas, pero tenían pocos efectos en la evolución final de la enfermedad. Se ha comprobado claramente que el tratamiento preferente en esta enfermedad es la ciclofosfamida administrada en dosis de 2 mg/kg/día, por vía oral, junto con glucocorticoides. Durante el tratamiento hay que vigilar de cerca el recuento de leucocitos y ajustar las dosis para que la cifra de leucocitos se mantenga por encima de 3 000/μl, lo que equivale a un número aproximado de neutrófilos de 1 500/μl. De ese modo por lo común se puede inducir y mantener una remisión clínica sin producir leucopenia intensa ni exponerse al riesgo asociado de infecciones. Según se estudió originalmente, el régimen de la ciclofosfamida se prolongó durante un año después de inducir la remisión completa y se redujo gradualmente hasta suspenderlo.

Al principio del tratamiento deben administrarse glucocorticoides junto con la ciclofosfamida. Puede usarse prednisona en dosis iniciales de 1 mg/kg/día, con tomas diarias durante el primer mes, pasando luego gradualmente a una pauta de esteroides en días alternos; por último se disminuyen en forma paulatina las dosis hasta interrumpir el fármaco al cabo de casi seis meses.

Con esta pauta terapéutica el pronóstico de la enfermedad es excelente: hay mejoría intensa en más de 90% de los pacientes, y se obtienen remisiones completas en 75% de los casos. Algunos pacientes que evolucionaban hacia la insuficiencia renal irreversible, pero que con este tratamiento lograron una remisión, se han sometido con éxito al trasplante renal.

A pesar de la notable remisión inducida por la pauta antes citada, la vigilancia de los pacientes a largo plazo ha demostrado que alrededor de 50% de las remisiones se asocian más adelante a una o más recidivas. Casi siempre se logra inducir otra nueva remisión, pero un alto porcentaje de pacientes acaba sufriendo cierta morbilidad debido a las manifestaciones irreversibles del proceso, como insuficiencia renal de intensidad variable, sordera, estenosis traqueal, deformidad nasal en silla de montar y trastornos crónicos de la función de los senos paranasales. Para diagnosticar una recidiva es necesario contar con datos objetivos de actividad descartando otros trastornos con un aspecto semejante, como infecciones, intoxicación medicamentosa o secuelas de una enfermedad crónica. En ocasiones, la concentración de ANCA produce confusión. Muchos pacientes que logran la remisión siguen con títulos altos durante años. Además, más de 40% de los pacientes que se encontraban en remisión y presentaron un aumento al cuádruplo en el título de ANCA no sufrieron recidiva de la enfermedad. A menudo se producen recidivas varios meses o años después de la elevación inicial de ANCA. Por tanto, la elevación de ANCA no pronostica una recidiva y su presencia no debe ser la causa de sustituir ni aumentar la dosis del tratamiento inmunosupresor. No obstante, este dato debe persuadir al médico de examinar en forma minuciosa al paciente en busca de datos objetivos de actividad y de vigilarlo.

Los efectos secundarios tóxicos del tratamiento causan varios tipos de morbilidad. Algunos efectos adversos de los glucocorticoides son diabetes mellitus, cataratas, complicaciones graves de las infecciones, osteoporosis grave y rasgos cushingoides pronunciados. El riesgo de sufrir estas manifestaciones se puede reducir administrando los glucocorticoides cada tercer día, como ya se mencionó. La toxicidad de la ciclofosfamida es más frecuente y agresiva. Por lo menos 30% de los pacientes padecen cistitis, 6% cáncer vesical y 2% mielodisplasia, además de que existe un riesgo alto de infecundidad permanente, tanto para varones como para mujeres.

Algunas publicaciones han descrito éxitos terapéuticos con efectos secundarios menos frecuentes y graves empleando dosis intermitentes de ciclofosfamida intravenosa (1 g/m^2 por mes) en lugar de la administración diaria. Sin embargo, otros y los propios autores de este capítulo, han encontrado una frecuencia mayor de recidivas con la ciclofosfamida intravenosa. Por tanto, se recomienda vivamente emplear el fármaco en forma de dosis diarias por vía oral.

En los pacientes con una enfermedad potencialmente letal, como la glomerulonefritis de rápido avance, el tratamiento preferente para inducir la remisión consiste con claridad en administrar a diario ciclofosfamida y glucocorticoides. Sin embargo, una vez que se alcance la remisión, lo cual ocurre en tres a seis meses, la ciclofosfamida deberá suspenderse y sustituirse por metotrexato o azatioprina, para prolongar la remisión. La finalidad de este método es reducir la toxicidad de la ciclofosfamida en administración prolongada. El metotrexato se administra por vía oral, empezando con una dosis de 0.3 mg/kg una vez por semana y sin pasar de 15 mg semanales. Si el paciente tolera el tratamiento después de una o dos semanas, la dosis se incrementa 2.5 mg por semana hasta alcanzar entre 20 y 25 mg semanales. Este esquema se prolonga hasta dos años después de la remisión, para luego reducir 2.5 mg cada mes hasta la interrupción total. Para reducir su toxicidad, por lo general se administra con ácido fólico, 1 mg/día, o ácido folínico, de 5 a 10 mg una vez por semana 24 h después del metotrexato. También la azatioprina, en dosis de 2 mg/kg/día, ha prolongado la remisión en algunos pacientes, después de inducirla con ciclofosfamida diaria. Hasta la fecha no existen estudios donde se compare el metotrexato con la azatioprina para prolongar la remisión. En ausencia de estos datos, la elección del fármaco depende de su perfil de toxicidad, ya que el metotrexato no debe administrarse en pacientes con insuficiencia renal o hepatopatía crónica. En los pacientes que no pueden recibir metotrexato o azatioprina o que han recaído después de tal tratamiento, se han estado descubriendo datos que sugieren que el micofenolato de mofetilo, en dosificación de 1 000 mg dos veces por día, también mantiene la remisión después de la inducción con ciclofosfamida en algunos pacientes.

INDUCCIÓN CON METOTREXATO EN ENFERMEDAD NO GRAVE. En casos donde la enfermedad no pone en peligro la vida, y en aquellos en que ha habido efectos tóxicos de la ciclofosfamida, otra opción es administrar metotrexato con glucocorticoides en las dosis antes descritas, como tratamiento inicial.

TRATAMIENTO CON AGENTES BIOLÓGICOS. Los agentes biológicos se han investigado cada vez más en la granulomatosis de Wegener. El etanercept, una proteína de fusión dimérica que contiene el receptor a TNF 75 kDa unido a IgG1 humana, no mantuvo la remisión cuando se utilizó en forma complementaria al tratamiento estándar y no debe utilizarse en el tratamiento de la granulomatosis de Wegener. Se han comunicado resultados preliminares favorables con el empleo de rituximab (anti-CD20) en la granulomatosis de Wegener. Sin embargo, mientras no se investigue más este agente por medio de estudios prospectivos rigurosos, no se utilizará rituximab en lugar de los agentes estándar que tienen eficacia demostrada.

TRIMETOPRIM-SULFAMETOXAZOL. Aunque algunas publicaciones afirman que la combinación trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX) es de utilidad en el tratamiento de la granulomatosis de Wegener, no existen resultados sólidos para comprobarlo, especialmente en los pacientes con problemas renales y pulmonares graves. En un estudio en el que se examinaron los efectos de trimetoprim-sulfametoxazol en las recidivas, éstas cedieron únicamente en lo referente a los problemas respiratorios, sin que hubiera diferencia en la frecuencia de recidivas de los órganos principales. Por tanto, la combinación trimetoprim-sulfametoxazol no debe utilizarse en forma aislada como tratamiento de la granulomatosis activa de Wegener fuera de las vías respiratorias.

TRATAMIENTO ESPECÍFICO DE ÓRGANO. No todas las manifestaciones de la granulomatosis de Wegener requieren o responden al tratamiento con citolíticos. Al enfrentarse a un problema de algún órgano que no es mayor, como los senos paranasales, articulaciones o la piel, es importante ponderar el riesgo del tratamiento contra sus beneficios. En vista de la toxicidad potencial de este fármaco, el uso de ciclofosfamida rara vez se justifica en el tratamiento de la sinusitis aislada por granulomatosis de Wegener. Si bien estos pacientes mejoran con citotóxicos, se debe vigilar la posibilidad de que la enfermedad se extienda hacia los pulmones, riñones y otros órganos importantes. Dos ejemplos de manifestaciones que no responden a los inmunosupresores por vía generalizada son la estenosis traqueal subglótica y la estenosis endobronquial.

SÍNDROME DE CHURG-STRAUSS

Definición. El síndrome de Churg-Strauss, llamado también *angitis y granulomatosis alérgicas*, fue descubierto en 1951 por Churg y Strauss. Se caracteriza por la presencia de asma, eosinofilia hística y periférica, formación de granulomas extravasculares y vasculitis de varios órganos y sistemas.

Frecuencia y prevalencia. El síndrome de Churg-Strauss es una enfermedad rara con una frecuencia anual aproximada de uno a tres por millón de habitantes. Puede ocurrir a cualquier edad, con la posible excepción de los lactantes. La edad promedio de inicio es de 48 años y es más frecuente en mujeres que en varones con una relación de 1.2:1.

Patología y patogenia. La vasculitis necrosante del síndrome de Churg-Strauss abarca a las arterias musculares de pequeño y mediano calibres, capilares, venas y vénulas. Una característica histopatológica del síndrome de Churg-Strauss es la formación de reacciones granulomatosas en los tejidos o incluso dentro de las paredes vasculares. Por lo general conllevan infiltración hística de eosinófilos. Este proceso ocurre en cualquier órgano del cuerpo, con mayor predilección por los pulmones, seguidos de piel, aparato cardiovascular, riñones, sistema nervioso periférico y aparato digestivo. Aunque no se conoce la patogenia exacta de esta enfermedad, su relación tan estrecha con el asma y sus manifestaciones clinicopatológicas, como eosinofilia, granulomas y vasculitis, indican que se trata de un fenómeno inmunitario aberrante.

Cuadro clínico y análisis de laboratorio. Los pacientes con síndrome de Churg-Strauss a menudo manifiestan síntomas inespecíficos, como fiebre, malestar general, anorexia y pérdida de peso, que son características de una enfermedad que abarca varios aparatos y sistemas. En el cuadro clínico destacan los datos pulmonares, con crisis asmáticas intensas e infiltrados pulmonares. La segunda manifestación más común es la mononeuritis múltiple, que ocurre hasta en 72% de los casos. Hasta en 61% se observan rinitis y sinusitis alérgica, casi siempre al principio de la enfermedad. En casi 14% de los pacientes conlleva cardiopatía reconocible, que es causa importante de mortalidad. En alrededor de 51% de los casos hay también lesiones cutáneas, como púrpura y nódulos tanto cutáneos como subcutáneos. Las lesiones renales en el síndrome de Churg-Strauss son menos frecuentes y agresivas que en la granulomatosis de Wegener y la poliangitis microscópica.

El dato de laboratorio característico en casi todos los pacientes con síndrome de Churg-Strauss es la eosinofilia pronunciada, que alcanza hasta más de 1 000 células/μl en más de 80% de los pacientes. En 81% de los casos aparece evidencia de inflamación, que se traduce por ESR acelerada, aumento del fibrinógeno o de las globulinas α_2. Los demás resultados de laboratorio reflejan los órganos y aparatos afectados. Alrededor de 48% de los pacientes con síndrome de Churg-Strauss posee ANCA circulante, casi siempre antimieloperoxidasa.

Diagnóstico. El mejor método para establecer el diagnóstico de síndrome de Churg-Strauss es la biopsia en el paciente con un cuadro clínico característico (véase antes en este capítulo), pero algunas veces la confirmación histológica es difícil, puesto que las características patognomónicas no aparecen simultáneamente. Para establecer el diagnóstico, el paciente debe tener datos de asma, eosinofilia en la sangre periférica y un cuadro clínico compatible con vasculitis.

Rx SÍNDROME DE CHURG-STRAUSS

El pronóstico de los pacientes con síndrome de Churg-Strauss no tratado es sombrío, con una supervivencia a cinco años de 25%. Con tratamiento, el pronóstico es muy favorable y en un estudio se publica una supervivencia a 78 meses de 72%. La causa más común de muerte son las lesiones miocárdicas, que explican 39% de la mortalidad. En muchos pacientes los glucocorticoides aislados son eficaces. Sin embargo, la reducción de las dosis se limita por el asma y muchos pacientes necesitan una dosis disminuida de prednisona por asma persistente durante varios años después de la recuperación clínica de la vasculitis. Cuando los glucocorticoides fracasan en los pacientes con una enfermedad fulminante que abarca varios aparatos y sistemas, el tratamiento preferente es un esquema combinado de ciclofosfamida y prednisona (véase antes en este capítulo "Granulomatosis de Wegener" donde se ofrece una descripción detallada de este esquema terapéutico).

PANARTERITIS NUDOSA

Definición. La *panarteritis nudosa* (PAN), llamada también *PAN clásica*, fue descrita por primera vez en 1866 por Kussmaul y Maier. Es una vasculitis necrosante extensa de las arterias musculares de pequeño y mediano calibres que se caracteriza por la participación de las arterias renales y viscerales. No se extiende hasta las arterias pulmonares, aunque en ocasiones afecta a los vasos bronquiales; no se observan granulomas, eosinofilia importante ni diátesis alérgica.

Frecuencia y prevalencia. Es difícil establecer con precisión la frecuencia de la PAN, puesto que las publicaciones anteriores incluyen a la PAN y la poliangitis microscópica, así como otras vasculitis similares. La PAN, como se define en la actualidad, parece ser una enfermedad sumamente rara.

Patología y patogenia. La lesión vascular en la panarteritis nudosa es la inflamación necrosante de las arterias musculares de pequeño y mediano calibres. Estas lesiones son segmentarias y tienden a extenderse hasta las bifurcaciones y ramificaciones arteriales. Algunas veces se extienden de manera circunferencial hasta abarcar a las venas adyacentes. Sin embargo, no llegan hasta las vénulas y, cuando esto sucede, significa que se trata de una poliangitis microscópica (véase más adelante en este capítulo). Durante la fase aguda de la enfermedad, aparecen neutrófilos polimorfonucleares infiltrando todas las capas de la pared vascular y las zonas perivasculares, con lo que la capa íntima prolifera y la pared vascular degenera. Conforme las lesiones evolucionan hacia las fases subaguda y crónica, la zona es infiltrada por mononucleares. A continuación los vasos sufren necrosis fibrinoide, con reducción de la luz,

trombosis, infarto de los tejidos irrigados por el vaso enfermo y, en algunos casos, hemorragia. Durante la fase de cicatrización se deposita colágena, que obstruye aún más la luz vascular. Una característica de la PAN es la dilatación aneurismática de hasta 1 cm a lo largo de las arterias afectadas. No es frecuente observar granulomas ni eosinofilia pronunciada con infiltración eosinófila de los tejidos y, si se observa, sugiere síndrome de Churg-Strauss (véase antes en este capítulo).

Esta enfermedad se extiende hacia varios órganos y sistemas y los datos clínicos y patológicos reflejan el grado y la ubicación de las lesiones vasculares y los cambios isquémicos resultantes. Como ya se mencionó, en la panarteritis nudosa no se lesionan las arterias pulmonares y rara vez abarca las arterias bronquiales. La patología del riñón en la panarteritis nudosa clásica es la de una arteritis sin glomerulonefritis. En los pacientes con hipertensión es posible observar características patológicas típicas de glomeruloesclerosis. Además, también se pueden percibir las secuelas patológicas de la hipertensión en otros sitios del organismo.

La presencia de antigenemia de hepatitis B en alrededor de 10 a 30% de los pacientes con vasculitis diseminada, especialmente de tipo PAN, combinada con la presencia de complejos inmunitarios circulantes formados por antígeno de hepatitis B e inmunoglobulina y la demostración por medio de inmunofluorescencia de antígeno contra hepatitis B, IgM y complemento en las paredes vasculares, sugiere la participación de una serie de fenómenos inmunitarios en la patogenia de esta enfermedad. La panarteritis nudosa en ocasiones conlleva leucemia de tricoleucocitos; no se conocen los mecanismos patógenos de esta relación.

Manifestaciones clínicas y análisis de laboratorio. Las características de la panarteritis nudosa son signos y síntomas inespecíficos. En más de 50% de los casos se observa fiebre, pérdida de peso y malestar general. La mayoría de los pacientes se queja de síntomas vagos, como debilidad, malestar general, cefalalgia, dolor abdominal y mialgias que en ocasiones evolucionan rápidamente hasta degenerar en una enfermedad fulminante. En ocasiones ciertas molestias específicas causadas por la lesión vascular en determinado órgano o sistema dominan el cuadro clínico e incluso la evolución completa de la enfermedad **(cuadro 319-5)**. En la panarteritis nudosa, la lesión renal suele manifestarse en forma de hipertensión, insuficiencia renal o hemorragia por microaneurismas.

No existen pruebas serológicas para diagnosticar esta enfermedad. En más de 75% de los casos existe leucocitosis con predominio de neutrófilos. La eosinofilia es rara y, cuando es alta, sugiere el diagnóstico de síndrome de Churg-Strauss. Otras veces conlleva una anemia por ser una enfermedad crónica y la tasa de eritrosedimentación casi siempre está aumentada. Los demás resultados de los análisis de laboratorio reflejan el órgano afectado. Algunas veces existe hipergammaglobulinemia y hasta en 30% de los pacientes la prueba de antígenos de superficie de hepatitis B es positiva. Rara vez conlleva anticuerpos contra mieloperoxidasa o proteinasa 3 (ANCA).

Diagnóstico. El diagnóstico de panarteritis nudosa depende de demostrar los datos característicos de vasculitis en la biopsia de los órganos afectados.

CUADRO 319-5 MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LAS LESIONES DE DIVERSOS ÓRGANOS Y SISTEMAS EN LA PANARTERITIS NUDOSA CLÁSICA

Órgano o sistema	Frecuencia, porcentaje	Manifestaciones clínicas
Renal	60	Insuficiencia renal, hipertensión
Musculoesquelético	64	Artritis, artralgias, mialgias
Sistema nervioso periférico	51	Neuropatía periférica, mononeuritis múltiple
Aparato digestivo	44	Dolor abdominal, náusea y vómito, hemorragia, infarto y perforación intestinal, colecistitis, infarto hepático, infarto pancreático
Piel	43	Eritema, púrpura, nódulos, infartos cutáneos, *livedo reticularis*, fenómeno de Raynaud
Cardiaco	36	Insuficiencia cardiaca congestiva, infarto del miocardio, pericarditis
Genitourinario	25	Dolor testicular, ovárico o del epidídimo
Sistema nervioso central	23	Enfermedad vascular cerebral, alteraciones mentales, convulsiones

Fuente: tomado de TR Cupps, AS Fauci: *The Vasculitides.* Philadelphia, Saunders, 1981.

En ausencia de un tejido fácilmente accesible para la biopsia, basta con demostrar por un método angiográfico los vasos afectados, especialmente en forma de aneurismas de las arterias de pequeño y mediano calibres en la vasculatura renal, hepática y visceral. Los aneurismas vasculares no son patognomónicos de PAN; de hecho, no es necesario que haya aneurismas y a veces los datos angiográficos se limitan a segmentos estenosados y obliteración vascular. El mayor rendimiento diagnóstico se obtiene de la biopsia de los órganos afectados como lesiones nodulares en la piel, testículos dolorosos y nervios/músculos.

Rx POLIARTERITIS NUDOSA

El pronóstico de la PAN no tratada es sombrío y la supervivencia a cinco años es de 10 a 20%. Estos pacientes casi siempre mueren por complicaciones digestivas, especialmente infartos y perforaciones intestinales y causas cardiovasculares. La hipertensión refractaria produce disfunción en otros órganos y sistemas como los riñones, el corazón y el sistema nervioso central, originando una mayor mortalidad y morbilidad tardía. Con el tratamiento la supervivencia aumenta en grado considerable. Se han publicado resultados favorables con una combinación de prednisona y ciclofosfamida (véase antes en este capítulo "Granulomatosis de Wegener" para obtener una descripción detallada de este esquema terapéutico). En los casos menos graves de PAN, los glucocorticoides aislados producen remisión. También se han obtenido resultados favorables en la PAN por virus de hepatitis B con tratamiento antirretrovírico combinado con glucocorticoides y plasmaféresis. El tratamiento de la hipertensión reduce la morbilidad y mortalidad tardía vinculadas con las complicaciones renales, cardiacas y del sistema nervioso central de esta enfermedad. Después de un tratamiento satisfactorio, se calcula que las recidivas tienen una frecuencia de únicamente 10 por ciento.

POLIANGITIS MICROSCÓPICA

Definición. El término *poliarteritis microscópica* fue acuñado en la literatura por Davson en 1948 al reconocer la presencia de glomerulonefritis en los pacientes con panarteritis nudosa. En 1992, la *Chapel Hill Consensus Conference on the Nomenclature of Systemic Vasculitis* adoptó el término *poliangitis microscópica* para referirse a una vasculitis necrosante con escasos complejos inmunitarios que afecta a los vasos de pequeño calibre (capilares, vénulas o arteriolas). Esta enfermedad suele acompañarse de glomerulonefritis y capilaritis pulmonar. Se dice que la ausencia de inflamación granulomatosa en la poliangitis microscópica la distingue de la granulomatosis de Wegener.

Frecuencia y prevalencia. Todavía no se establece con certeza la frecuencia de la poliangitis microscópica por su inclusión previa como parte de la panarteritis nudosa. La edad promedio de inicio es de casi 57 años y es un poco más frecuente en varones que en mujeres.

Patología y patogenia. La lesión vascular en la poliangitis microscópica es similar desde el punto de vista histológico a la de la PAN. A diferencia de ésta, en la vasculitis de la poliangitis microscópica existe cierta predilección por los capilares y vénulas además de las arterias de pequeño y mediano calibres. La tinción inmunohistoquímica revela escasez de depósitos de inmunoglobulina en la lesión vascular de la poliangitis microscópica, lo que sugiere que la formación de complejos inmunitarios no participa en la patogenia de este síndrome. La lesión renal que se observa en esta enfermedad es idéntica a la de la granulomatosis de Wegener. Al igual que ésta, la poliangitis microscópica se correlaciona con la presencia de ANCA, que probablemente interviene en la patogenia de este síndrome (véase antes en este capítulo).

Cuadro clínico y análisis de laboratorio. Por su predilección por los vasos pequeños, la poliangitis microscópica y la granulomatosis de Wegener comparten un cuadro clínico similar. La enfermedad con frecuencia se inicia de manera gradual con fiebre, pérdida de peso y dolor musculoesquelético. Sin embargo, frecuentemente es aguda. En por lo menos 79% de los casos conlleva glomerulonefritis que suele ser de rápido avance, produciendo insuficiencia renal. En ocasiones la hemoptisis constituye el primer síntoma de

una hemorragia alveolar, que tiene una frecuencia de 12% de los casos. Otras manifestaciones son mononeuritis múltiple y vasculitis digestiva y cutánea. En la poliangitis microscópica no suele haber alteraciones de las vías aéreas superiores ni nódulos pulmonares, de manera que, cuando aparecen, sugieren granulomatosis de Wegener.

Algunas veces se observan características inflamatorias como tasa de eritrosedimentación alta, anemia, leucocitosis y trombocitosis. En 75% de los pacientes aparecen ANCA en los pacientes con poliangitis microscópica y predominan los anticuerpos antimieloperoxidasa.

Diagnóstico. El diagnóstico se establece al encontrar datos histológicos de vasculitis o glomerulonefritis pausiinmunitaria en un paciente con un cuadro clínico compatible. A pesar de que esta enfermedad está muy relacionada con los ANCA, no existen estudios que establezcan la especificidad y sensibilidad de estos anticuerpos en dicha enfermedad.

Rx POLIANGITIS MICROSCÓPICA

La supervivencia a cinco años para los pacientes con poliangitis microscópica es de 74%; la muerte es producida por hemorragia alveolar o trastornos digestivos, cardiacos o renales. Hasta la fecha, la información sobre el tratamiento de la poliangitis microscópica es muy limitada. La información disponible combinada con la predilección de esta enfermedad por los vasos pequeños apoya un método terapéutico similar al que se emplea en la granulomatosis de Wegener. En los casos más graves se utiliza una combinación de prednisona y ciclofosfamida diaria (véase antes en este capítulo "Granulomatosis de Wegener" para obtener una descripción más detallada de este esquema terapéutico). Se observan recidivas en por lo menos 34% de los pacientes, y se atienden de manera similar a como se trata el cuadro inicial, dependiendo del sitio y la gravedad del problema.

ARTERITIS DE CÉLULAS GIGANTES Y POLIMIALGIA REUMÁTICA

Definición. La *arteritis de células gigantes*, llamada también *arteritis craneal* o *arteritis temporal*, es la inflamación de las arterias de mediano y gran calibres. Se extiende de manera característica hasta una o más ramas de la arteria carótida, especialmente la arteria temporal. Sin embargo, es una enfermedad multiorgánica que afecta arterias en múltiples sitios, sobre todo la aorta y sus principales ramas.

La arteritis de células gigantes está íntimamente relacionada con la *polimialgia reumática,* la cual se caracteriza por rigidez, dolor sordo y dolor en los músculos de cuello, hombros, parte baja del dorso, caderas y muslos. Es muy común que la polimialgia reumática ocurra en forma aislada, pero puede verse en 40 a 50% de los pacientes con arteritis de células gigantes. Además, alrededor de 10 a 20% de los enfermos que en un principio presentan manifestaciones de polimialgia reumática aislada más tarde experimentan arteritis de células gigantes. Esta importante relación clínica junto con datos derivados de estudios fisiopatológicos ha apoyado cada vez más la arteritis de células gigantes y la polimialgia reumática representa cuadros clínicos diversos de un mismo proceso patológico.

Frecuencia y prevalencia. La arteritis de células gigantes es casi exclusiva de personas mayores de 50 años de edad. Es más frecuente en mujeres que en varones y es muy rara en las personas de raza negra. Su frecuencia varía en los diversos estudios y las distintas regiones geográficas. Se ha encontrado una frecuencia muy alta en Escandinavia y las regiones de Estados Unidos con una población importante de escandinavos, mientras que la frecuencia en el sur de Europa es mucho menor. Los índices de frecuencia anual en personas de 50 años o más varían de 6.9 a 32.8 por 100 000 habitantes. Se ha descrito acumulación de casos en una misma familia, así como su vinculación con el HLA-DR4. Además, los estudios de ligamiento genético han demostrado que la arteritis de la temporal se relaciona con los alelos del locus HLA-DRB1, especialmente a las variedades del HLA-DRB1*04. En el condado de Olmsted, Minnesota, la incidencia anual de la polimialgia reumática en las personas de 50 años o más, es de 58.7 por 100 000 habitantes.

Fisiopatología y patogenia. Aunque la arteria temporal es la que más veces se afecta en esta enfermedad, es frecuente que los pacientes tengan una vasculitis generalizada de las arterias de mediano y grueso calibres, que puede pasar inadvertida. Por sus características histopatológicas, la enfermedad consiste en una panarteritis que conlleva infiltrados inflamatorios formados por células mononucleares situados en el seno de la pared vascular y acompañados con frecuencia de la formación de células gigantes. Hay proliferación de la íntima y rotura de la lámina elástica interna. Las manifestaciones fisiopatológicas que aparecen en los órganos se deben a la isquemia que ocasionan los vasos afectados.

Datos experimentales apoyan que la arteritis de células gigantes es una enfermedad provocada por antígeno en la cual linfocitos T activados, macrófagos y células dendríticas desempeñan una función decisiva en la patogenia de la enfermedad. El análisis de la secuencia del receptor del linfocito T de las células T que infiltran tejidos en lesiones de arteritis de células gigantes, indica una expansión clonal restringida, lo que sugiere la presencia de un antígeno que reside en la pared arterial. Se considera que la arteritis de células gigantes es iniciada en la adventicia, en tanto que los linfocitos T CD4+ se activan y coordinan la diferenciación del macrófago. Los linfocitos T adheridos hacia las lesiones vasculíticas en pacientes con arteritis de células gigantes producen predominantemente IL-2 e IFN-γ, y se ha sugerido que este último interviene en el avance a la arteritis manifiesta.

Manifestaciones clínicas y de laboratorio. La arteritis de células gigantes se caracteriza clínicamente por el complejo consistente en fiebre, anemia, tasa de eritrosedimentación elevada y cefaleas en un paciente de más de 50 años de edad. Otras manifestaciones incluyen malestar, fatiga, anorexia, adelgazamiento, sudaciones, artralgias y polimialgia reumática asociada.

En los pacientes con afección de la arteria temporal, el síntoma más destacado es la cefalalgia, que puede asociarse a la presencia de una arteria engrosada, con nódulos palpables, y dolorosa con el contacto y la presión, que conserva las pulsaciones al comienzo del proceso, pero que acaba ocluyéndose más adelante. Puede haber también dolor del cuero cabelludo y claudicación de la mandíbula y la lengua. Una complicación bien conocida y temible de la arteritis de la temporal, especialmente en los pacientes que no reciben tratamiento, es la afección ocular, que consiste fundamentalmente en una neuritis óptica isquémica capaz de producir síntomas visuales graves e incluso en algunos casos una ceguera de aparición súbita. Sin embargo, la mayoría de los pacientes se queja de molestias relacionadas con la cabeza o los ojos antes de que exista pérdida visual. Prestando atención a estos síntomas e iniciando tempranamente el tratamiento apropiado (véase más adelante en este capítulo) suele evitarse esta complicación. Se ha descrito también claudicación de los miembros, ictus, infarto del miocardio, así como diversas vísceras. Debe señalarse que la arteritis de la temporal conlleva un incremento notable del riesgo de aneurisma de la aorta, que es una complicación tardía y que puede llevar al aneurisma disecante y ser una causa de muerte.

Los datos de laboratorio característicos, junto con la tasa de eritrosedimentación (ESR) alta, son anemia normocrómica o ligeramente hipocrómica, así como frecuentes alteraciones de la función hepática, que suelen conllevar elevación especial de los niveles de fosfatasa alcalina. Se ha señalado aumento de IgG y del complemento. Las enzimas que indican lesión muscular, como la creatincinasa, no se elevan.

Diagnóstico. El diagnóstico de arteritis de la temporal y del síndrome anatomoclínico asociado suele hacerse demostrando el cuadro clínico típico de fiebre, anemia, ESR alta con o sin síntomas de polimialgia reumática en un paciente de más de 50 años de edad. El diagnóstico se confirma por medio de biopsia de la arteria temporal. Las lesiones vasculares algunas veces son segmentarias, de manera que el rendimiento positivo se incrementa si se toma un segmento para la biopsia de 3 a 5 cm y varios cortes seriados. Se ha descrito que la ecografía de la arteria temporal ayuda a establecer el diagnóstico. Además, cuando existen signos y síntomas oculares la biopsia arterial debe practicarse lo antes posible y, en esas circunstancias, el tratamiento no debe demorarse en espera de la biopsia. En relación con esto se ha informado que las biopsias de la arteria temporal pueden mostrar vasculitis, incluso pasados 14 días de un tratamiento con glucocorticoides. Asimismo, una respuesta espectacular a un tratamiento de prueba con glucocorticoides puede servir para confirmar el diagnóstico.

La polimialgia reumática aislada es un diagnóstico clínico establecido por la presentación de síntomas típicos como rigidez, dolor vago y dolor en los músculos de la cadera y el cinturón del hombro, un aumento en la tasa de eritrosedimentación, la falta de manifestaciones clínicas sugestivas de arteritis

de células gigantes, y una respuesta terapéutica inmediata o rápida a la prednisona administrada en dosis bajas.

℞ ARTERITIS DE CÉLULAS GIGANTES Y POLIMIALGIA REUMÁTICA

La muerte por arteritis de células gigantes es muy rara, pero llega a suceder por enfermedad vascular cerebral, infarto del miocardio o rotura de aneurisma aórtico.

La finalidad del tratamiento es reducir los síntomas y, principalmente, prevenir la pérdida visual. La arteritis de células gigantes y sus síntomas son muy sensibles a los glucocorticoides. El tratamiento comienza con prednisona, de 40 a 60 mg/día durante casi un mes, seguida de su reducción gradual. En caso de signos y síntomas oculares es importante emprender el tratamiento o ajustarlo hasta que aquéllos disminuyen. Todavía no se establece la duración óptima del tratamiento con glucocorticoides, pero en la mayor parte de las series se ha encontrado que los pacientes lo necesitan durante dos años, o más. La recidiva de los síntomas durante la disminución gradual de la dosis de prednisona ocurre en 60 a 85% de los pacientes con arteritis de células gigantes, lo cual requiere un incremento en la dosificación. La tasa de eritrosedimentación constituye un indicador útil de la actividad inflamatoria para supervisar y reducir el tratamiento y se puede emplear para definir la velocidad con la que se reduce la prednisona. No obstante, algunas veces la tasa de eritrosedimentación se incrementa ligeramente al reducir los glucocorticoides, lo que no necesariamente refleja una exacerbación de la arteritis, en especial si no aparecen síntomas. En estas circunstancias la prednisona se sigue reduciendo pero con cautela. Entre 35 y 65% de los pacientes sufre los efectos tóxicos de los glucocorticoides, que constituyen una causa importante de morbilidad. Se ha observado que el ácido acetilsalicílico disminuye la presentación de complicaciones isquémicas cefálicas en la arteritis de células gigantes y se administra, además de los glucocorticoides, en pacientes que no tienen contraindicaciones. Se ha analizado el empleo de metotrexato semanal como un agente para evitar el uso de glucocorticoide, en dos ensayos comparativos con placebo aleatorizados que llegaron a conclusiones contrapuestas.

Los pacientes con polimialgia reumática aislada responden rápidamente a la prednisona, la cual puede iniciarse a una dosis más baja de 10 a 20 mg/día. De un modo similar a la arteritis de células gigantes, la tasa de eritrosedimentación sirve de indicador útil para la vigilancia y para reducir la prednisona. Los síntomas de polimialgia recidivantes se presentan en la mayoría de los pacientes durante la reducción gradual de la dosis de prednisona. En un estudio acerca del metotrexato semanal se encontró que el empleo de este medicamento disminuía la dosis de prednisona en promedio sólo 1 mg y no disminuía los efectos secundarios relacionados con la prednisona.

ARTERITIS DE TAKAYASU

Definición. La *arteritis de Takayasu* es una enfermedad inflamatoria y estenosante de las arterias de mediano y grueso calibres que muestra gran predilección por el cayado aórtico y sus ramas. Por este motivo se suele conocer como *síndrome del cayado aórtico.*

Frecuencia y prevalencia. La arteritis de Takayasu es una enfermedad rara con una frecuencia anual de 1.2 a 2.6 casos por millón de habitantes. Predomina en mujeres adolescentes y jóvenes. Si bien es más común en Asia, no se circunscribe a ninguna raza ni zona geográfica.

Fisiopatología y patogenia. La enfermedad ataca a las arterias de tamaño mediano y grueso, con marcada preferencia por el cayado aórtico y sus ramas; la arteria pulmonar también puede afectarse. En el cuadro 319-6 se citan las arterias con mayor frecuencia implicadas según los estudios angiográficos. La afección de las ramas principales de la aorta es mucho más intensa en su origen que distalmente. El proceso consiste en una panarteritis con infiltrados inflamatorios por mononucleares y, en ocasiones, con células gigantes. Hay intensa proliferación y fibrosis de la íntima, cicatrización y vascularización de la media, y rotura y degeneración de la lámina elástica. La luz del vaso sufre un estrechamiento acompañado o no de trombosis. Con frecuencia los vasos vasculares están afectados. Se observan lesiones anatomopatológicas en diversos órganos secundarias al menor flujo sanguíneo que atraviesa los vasos afectados.

En esta enfermedad se sospecha la existencia de mecanismos inmunopatogénicos, cuya naturaleza exacta no está clara. Al igual que en otros síndromes vasculíticos se ha demostrado la presencia de complejos inmunitarios circulantes, pero no está clara su significación patógena.

CUADRO 319-6 FRECUENCIA DE LOS SIGNOS ARTERIOGRÁFICOS Y DE LAS POSIBLES MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE AFECCIÓN ARTERIAL EN LA ENFERMEDAD DE TAKAYASU

Arteria	Porcentaje de alteraciones arteriográficas	Posibles manifestaciones clínicas
Subclavia	93	Claudicación de los brazos, fenómeno de Raynaud
Carótida común	58	Trastornos visuales, síncope, ataques isquémicos transitorios, ictus
Aorta abdominal[a]	47	Dolor abdominal, náusea, vómito
Renales	38	Hipertensión, insuficiencia renal
Cayado y raíz de la aorta	35	Insuficiencia aórtica, insuficiencia cardiaca congestiva
Vertebrales	35	Alteraciones visuales, mareos
Eje celiaco[a]	18	Dolor abdominal, náusea, vómito
Mesentérica superior[a]	18	Dolor abdominal, náusea, vómito
Iliacas	17	Claudicación de las piernas
Pulmonares	10-40	Dolor precordial atípico, disnea
Coronarias	<10	Dolor precordial, infarto del miocardio

[a] Las lesiones arteriográficas en esas localizaciones suelen ser asintomáticas pero pueden causar síntomas.
Fuente: Kerr et al.

Manifestaciones clínicas y de laboratorio. La arteritis de Takayasu es una enfermedad diseminada, con síntomas generales y locales. Los primeros consisten en malestar, fiebre, sudores nocturnos, artralgias, anorexia y pérdida de peso, todos los cuales pueden aparecer antes de que haya una evidente afección vascular. Estos síntomas se combinan con los que son causados por las alteraciones vasculares y la isquemia orgánica. Los pulsos de los vasos lesionados se encuentran ausentes, especialmente de la arteria subclavia. En el cuadro 319-6 aparece la frecuencia de las anormalidades arteriográficas y las manifestaciones clínicas potenciales. Entre 32 y 93% de los pacientes padece de hipertensión, que contribuye a las lesiones cardiacas, renales y cerebrales.

Los datos de laboratorio característicos son ESR alta, anemia ligera y niveles altos de inmunoglobulinas.

Diagnóstico. El diagnóstico de la enfermedad de Takayasu debe sospecharse fundadamente en una mujer joven que presenta disminución o desaparición de las pulsaciones arteriales, desigualdad de la presión arterial y soplos arteriales. El diagnóstico se confirma por los signos característicos de la arteriografía, como irregularidad de las paredes vasculares, estenosis, dilataciones posestenóticas, formación de aneurismas, oclusiones y aumento de la circulación colateral. Se debe realizar una aortografía completa, salvo que exista contraindicación por el riñón, con el fin de observar totalmente la distribución e intensidad de las lesiones arteriales. La demostración histopatológica de los vasos inflamados es otro dato de confirmación; sin embargo, pocas veces resulta fácil obtener tejido para su estudio.

℞ ARTERITIS DE TAKAYASU

El resultado a largo plazo de los pacientes con arteritis de Takayasu varía con el estudio. En dos publicaciones estadounidenses se encontró que la supervivencia global es de 94%, o más, si bien la mortalidad a cinco años en otros estudios varía de 0 a 35%. La muerte es ocasionada principalmente por insuficiencia cardiaca congestiva, enfermedad vascular cerebral, infarto del miocardio, rotura de un aneurisma o insuficiencia renal. Incluso en ausencia de una enfermedad potencialmente letal, la arteritis de Takayasu puede acompañarse de una morbilidad considerable. La evolución de la enfermedad es también variable y aunque puede haber remisiones espontáneas, suele ser crónica y recurrente. Los glucocorticoides, a razón de 40 a 60 mg de prednisona por día, reducen los síntomas pero no existen estudios convincentes comprobando que aumenten la supervivencia. La combinación de glucocorticoides para los signos y síntomas agudos y de un tratamiento quirúrgico o angioplástico enérgico en los vasos estenosados ha mejorado en grado considerable el desenlace y reducido la morbilidad al disminuir el riesgo de apoplejía, corregir la hipertensión

por estenosis de la arteria renal y mejorar la irrigación de las vísceras y extremidades isquémicas. A menos que se requiera con urgencia, las arterias estenosadas se deberán operar únicamente cuando el proceso inflamatorio se ha regulado por medio de un tratamiento médico. En los casos refractarios o cuando no es posible reducir los glucocorticoides, el metotrexato en dosis de hasta 25 mg por semana ha producido resultados alentadores.

PÚRPURA DE HENOCH-SCHÖNLEIN

Definición. La *púrpura de Henoch-Schönlein*, también denominada *púrpura anafilactoide*, es un cuadro de vasculitis generalizada singular que se caracteriza por la presencia de púrpura palpable (distribuida principalmente en las nalgas y los miembros inferiores), artralgias, signos y síntomas gastrointestinales y glomerulonefritis. Es una vasculitis de los vasos de pequeño calibre.

Incidencia y prevalencia. La púrpura de Henoch-Schönlein se suele observar en niños; la mayoría de los pacientes tiene de cuatro a siete años, pero también puede verse en lactantes y adultos. No es una enfermedad infrecuente: en una serie dio lugar a un total de cinco a 24 ingresos anuales en un hospital infantil. La proporción varón-mujer es de 1.5:1. Se han registrado variaciones estacionales, siendo máxima su incidencia en la primavera.

Fisiopatología y patogenia. El supuesto mecanismo patógeno de la púrpura de Henoch-Schönlein es el depósito de complejos inmunitarios. Se sospecha que existen múltiples antígenos desencadenantes, como las infecciones de las vías respiratorias superiores, diversos fármacos, alimentos, picaduras de insectos e inmunizaciones. Los anticuerpos que con mayor frecuencia forman parte de los complejos inmunitarios pertenecen a la clase IgA, cuya presencia se ha demostrado también en las biopsias renales de estos pacientes.

Cuadro clínico y análisis de laboratorio. En la población pediátrica, la púrpura palpable se observa en casi todos los pacientes; la mayoría desarrolla poliartralgias en ausencia de artritis franca. Los trastornos digestivos, que se ven en cerca de 70% de los pacientes pediátricos, se caracterizan por dolor abdominal de tipo cólico, acompañado de náusea, vómito, diarrea o estreñimiento, y frecuentemente también por expulsión de sangre y moco por el recto; puede haber invaginación intestinal. Entre 10 y 50% de los pacientes padecen lesiones renales, caracterizados por glomerulonefritis leve que origina proteinuria y hematuria microscópica, con cilindros de eritrocitos en la mayor parte de los casos (cap. 277); casi siempre se resuelve espontáneamente sin tratamiento. En raras ocasiones degenera en glomerulonefritis progresiva. En los adultos los síntomas casi siempre reflejan las lesiones cutáneas y articulares y las molestias intestinales son menos comunes. Aunque según algunos estudios la nefropatía es más grave en los adultos, esto no siempre es así. Sin embargo, la evolución de la afección renal en los adultos puede ser más insidiosa, por lo cual exige un seguimiento más estricto. En los adultos puede haber participación miocárdica, pero es rara en los niños.

Los datos de laboratorio por lo general muestran una leucocitosis ligera, una cifra normal de plaquetas y, en ocasiones, eosinofilia. Los factores del complemento en el suero son normales, y en cerca de 50% de los pacientes la IgA está elevada.

Diagnóstico. El diagnóstico de púrpura de Henoch-Schönlein se basa en los signos y síntomas clínicos. La biopsia cutánea es de utilidad para confirmar una vasculitis leucocitoclástica con depósito de IgA y C3 en el estudio con inmunofluorescencia. Rara vez se necesita biopsia renal para el diagnóstico, pero a veces proporciona información de gran utilidad.

℞ PÚRPURA DE HENOCH-SCHÖNLEIN

El pronóstico de la púrpura de Henoch-Schönlein es excelente. La mortalidad es muy rara y entre 1 y 5% de los niños sufren nefropatía terminal. La mayoría de los pacientes se recupera completamente y algunos no necesitan tratamiento. Éste es similar en adultos y niños. Cuando se necesitan glucocorticoides se utiliza prednisona en dosis de 1 mg/kg de peso/día, que se reduce gradualmente según la respuesta clínica; se ha demostrado que es útil para reducir el edema hístico, las artralgias y el dolor abdominal. Sin embargo, no se ha comprobado que mejore las lesiones cutáneas ni renales y tampoco acorta la duración de la enfermedad activa ni disminuye la probabilidad de recurrencia. Existen publicaciones anecdóticas de pacientes con glomerulonefritis de rápido avance que mejoran con una plasmaféresis intensiva, combinada con citotóxicos. Se han observado recurrencias en 10 a 40% de los pacientes.

VASCULITIS CUTÁNEA IDIOPÁTICA

Definición. El término *vasculitis cutánea* se refiere a la inflamación de los vasos sanguíneos de la dermis. A causa de su heterogenicidad, este trastorno se ha descrito con una gran variedad de términos, como *vasculitis por hipersensibilidad* y *angitis leucocitoclástica cutánea*. No obstante, la vasculitis cutánea no es una enfermedad específica sino una manifestación que se puede observar en gran variedad de circunstancias. En más de 70% de los casos forma parte de una vasculitis diseminada primaria o constituye una vasculitis secundaria por algún elemento incitador o una enfermedad de fondo (véase más adelante en este capítulo "Vasculitis secundarias"). En la proporción restante, de 30% de los casos, la vasculitis cutánea es idiopática.

Frecuencia y prevalencia. La vasculitis cutánea es la vasculitis más común en la práctica médica. Su frecuencia precisa no se ha definido por su tendencia a acompañar a otra enfermedad de fondo y por su evolución clínica tan variable.

Patología y patogenia. La característica histopatológica clásica de la vasculitis cutánea es la presencia de vasculitis en los vasos pequeños. Los vasos más afectados son las vénulas poscapilares; con menos frecuencia aparece en los capilares y arteriolas. Esta vasculitis se caracteriza por una *leucocitoclasia*, término que se refiere a los restos nucleares que quedan de los neutrófilos que han infiltrado a los vasos durante la fase aguda. En la fase subaguda o crónica, predominan los mononucleares; en algunos subgrupos se observa infiltración de eosinófilos. Los eritrocitos a menudo se salen de los vasos lesionados, originando púrpura palpable.

Cuadro clínico y análisis de laboratorio. El sello distintivo de la vasculitis cutánea idiopática es el predominio de las lesiones cutáneas. Tienen el aspecto típico de púrpura palpable, pero en ocasiones conllevan otras manifestaciones cutáneas, como máculas, pápulas, vesículas, ampollas, nódulos subcutáneos, úlceras y una urticaria recurrente crónica. Estas lesiones cutáneas son en ocasiones pruriginosas o incluso dolorosas, con sensación urente. Casi siempre aparecen en las extremidades inferiores en el paciente ambulatorio o en la región sacra en los pacientes confinados a la cama por los efectos de la fuerza hidrostática sobre las vénulas poscapilares. Otras lesiones conllevan edema y a menudo aparece hiperpigmentación en las zonas donde se forman lesiones recurrentes o crónicas.

No existen análisis específicos de laboratorio para diagnosticar vasculitis cutánea idiopática. Es característico encontrar una leucocitosis ligera con o sin eosinofilia, al igual que una tasa de eritrosedimentación incrementada. El objetivo de los análisis de laboratorio debe ser descartar ciertas características que sugieren alguna enfermedad de fondo o vasculitis diseminada.

Diagnóstico. El diagnóstico de vasculitis cutánea se establece al observar vasculitis en la biopsia. Un principio importante para el diagnóstico en los pacientes con vasculitis cutánea es buscar la causa del problema, ya sea un elemento exógeno como un medicamento o una infección o un problema endógeno, como una enfermedad de fondo (fig. 319-1). Además, se debe realizar exploración física y una evaluación completa de laboratorio para descartar la posibilidad de vasculitis diseminada. Al principio se realizan los estudios menos cruentos y solamente cuando haya indicación clínica se procederá a los más cruentos.

℞ VASCULITIS CUTÁNEA IDIOPÁTICA

Cuando se reconoce un estímulo antigénico como factor desencadenante de la vasculitis cutánea, éste se debe eliminar; si se trata de un microorganismo se administra el tratamiento correspondiente con antimicrobianos. Cuando la vasculitis acompaña a otra enfermedad de fondo, el tratamiento de ésta producirá la resolución de la primera. Cuando la enfermedad parezca autolimitada, no estará indicado tratamiento alguno, con la posible excepción de terapéutica sintomática. Cuando la vasculitis cutánea persiste y no existen datos de un elemento incitante, enfermedad concomitante o vasculitis diseminada de fondo, la decisión de prescribir tratamiento deberá ponderar el grado de los síntomas y el riesgo del tratamiento. Algunos casos de vasculitis cutánea idiopática se resuelven espontáneamente, mientras que otros remiten y recaen. En los pacientes con vasculitis persistente se ha intentado una gran variedad de esquemas terapéuticos con resultados variables. En general, ha sido poco satisfactorio. Afortunadamente, esta enfermedad se limita a la piel, así que la falta de una respuesta constante al tratamiento no origina situaciones que pongan en peligro la vida. Uno de los tratamientos más comunes de la vasculitis cutánea son los glucocorticoides. Casi siempre se empieza con prednisona, 1 mg/kg/día y la dosis se reduce poco a poco (a condición de que la enfermedad lo permita), ya sea de modo directo hasta suspender el medicamento o por un esquema alternativo que igualmente desemboca en la interrupción medicamentosa. En los casos refractarios a los glucocorticoides se puede intentar un esquema a base de citotóxicos. Algunos pacientes con vasculitis crónica circunscrita a las vénulas cutáneas responden de manera espectacular a cualquier esquema terapéutico, de modo que en ellos los citotóxicos se utilizan como único recurso. En estos casos se han utilizado metotrexato y azatioprina pero las publicaciones son anecdóticas. La ciclofosfamida constituye el tratamiento más eficaz para la vasculitis diseminada, pero casi nunca se utiliza en los casos cutáneos idiopáticos, por su toxicidad. Otros medicamentos de eficacia anecdótica son dapsona, colquicina y los antiinflamatorios no esteroideos.

CRIOGLOBULINEMIA MIXTA ESENCIAL

Definición. Las crioglobulinas son inmunoglobulinas monoclonales o policlonales que se precipitan con el frío. La crioglobulinemia se acompaña en ocasiones de una vasculitis diseminada que se caracteriza por púrpura palpable, artralgias, debilidad, neuropatía y glomerulonefritis. Aunque este fenómeno puede observarse en una gran cantidad de trastornos de fondo como mieloma múltiple, trastornos linfoproliferativos, enfermedades del tejido conjuntivo, infecciones y hepatopatías, en muchos casos es de tipo idiopático. Este trastorno se llama *crioglobulinemia mixta esencial* por la ausencia aparente de una enfermedad de fondo y la presencia de crioprecipitado que contiene inmunoglobulinas oligoclonales/policlonales. Desde que se descubrió la hepatitis C se ha establecido que en la generalidad de los casos la crioglobulinemia mixta esencial está muy relacionada con una respuesta inmunitaria aberrante a la hepatitis C crónica.

Frecuencia y prevalencia. Todavía no se conoce la frecuencia de la crioglobulinemia mixta esencial. Sin embargo, se calcula que 5% de los pacientes con hepatitis C crónica desarrollará este síndrome.

Patología y patogenia. La biopsia cutánea en la crioglobulinemia mixta esencial revela un infiltrado inflamatorio alrededor de las paredes vasculares con necrosis fibrinoide, hiperplasia de células endoteliales y hemorragia. A menudo se depositan inmunoglobulinas y complemento. La piel sana presenta también anormalidades como alteraciones de la membrana basal y depósitos en las paredes vasculares. En este síndrome, 80% de las lesiones renales corresponde a glomerulonefritis membranoproliferativa.

La relación existente entre la hepatitis C y la crioglobulinemia mixta esencial se basa en la frecuencia tan alta de hepatitis C demostrada, la presencia de anticuerpos contra el RNA de la hepatitis C y antihepatitis C en los crioprecipitados del suero, la evidencia de antígenos de hepatitis C en las lesiones vasculíticas y la eficacia del tratamiento antivírico (véase más adelante en este capítulo). Las pruebas más actuales sugieren que en la mayor parte de los casos la crioglobulinemia mixta esencial aparece cuando una respuesta inmunitaria aberrante a la hepatitis C produce la formación de complejos inmunitarios que constan de antígenos de hepatitis C, IgG policlonal específica para hepatitis C y factor reumatoide monoclonal de IgM. El depósito de estos complejos inmunitarios en las paredes vasculares desencadena una secuencia inflamatoria cuyo resultado es el síndrome clínico llamado crioglobulinemia mixta esencial.

Cuadro clínico y análisis de laboratorio. Las manifestaciones clínicas más frecuentes de la crioglobulinemia mixta esencial son vasculitis cutánea, artritis, neuropatía periférica y glomerulonefritis. Entre 10 y 30% de los pacientes padece de trastornos renales. Rara vez se produce una glomerulonefritis o vasculitis del sistema nervioso central (SNC), aparato digestivo o corazón que es de rápido avance y pone en peligro la vida.

El dato fundamental en este síndrome es la presencia de crioprecipitados circulantes. Casi siempre concurre con factor reumatoide, que constituye una clave importante para establecer el diagnóstico cuando no se identifican crioglobulinas. En 90% de los casos conlleva hipocomplementemia. La tasa de eritrosedimentación a menudo se incrementa y existe anemia. En todo paciente se debe investigar la presencia de hepatitis C, realizando pruebas en busca de anticuerpos contra hepatitis C y RNA de hepatitis C.

℞ CRIOGLOBULINEMIA MIXTA ESENCIAL

La mortalidad aguda por crioglobulinemia mixta esencial es muy rara, pero la presencia de glomerulonefritis constituye un signo de pronóstico sombrío para estos pacientes. De éstos, 15% evoluciona a nefropatía terminal y 40% sufre más tarde algún episodio cardiovascular, infección o insuficiencia hepática que les produce la muerte. Como se señaló antes, la mayor parte de los casos concurre con hepatitis C. En estos enfermos algunas veces es útil el tratamiento con IFN-α y ribavirina (cap. 298). La mejoría clínica con tratamiento antirretrovírico depende de la respuesta virológica. Cuando se elimina la hepatitis C de la sangre mejora la vasculitis desde el punto de vista objetivo y disminuye la concentración de crioglobulinas circulantes, IgM y factor reumatoide. No obstante, un gran número de pacientes con hepatitis C no presenta una respuesta virológica sostenida al tratamiento y la vasculitis recae cuando se restablece la viremia. Los glucocorticoides producen mejoría transitoria, pero sólo se observa una respuesta completa en 7% de los casos. También se han utilizado la plasmaféresis y los citotóxicos en algunas publicaciones anecdóticas. Sus resultados no han sido confirmados y además estas terapéuticas conllevan un riesgo alto.

SÍNDROME DE BEHÇET

El *síndrome de Behçet* es una entidad clinicopatológica que se caracteriza por episodios recurrentes de úlceras orales y genitales, iritis y lesiones cutáneas. El proceso patológico de fondo es una venulitis leucocitoclástica, aunque también se extiende a los vasos de cualquier tamaño y a cualquier órgano. **Este trastorno se describe en detalle en el capítulo 320.**

VASCULITIS AISLADA DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

La *vasculitis aislada del sistema nervioso central* también llamada *angitis primaria del SNC* es una entidad clinicopatológica rara que se caracteriza por vasculitis limitada a los vasos del SNC, sin más lesiones aparentes. Predomina en las arteriolas, pero puede extenderse hacia los vasos de cualquier calibre. El proceso inflamatorio consta de infiltrados mononucleares con o sin formación de granulomas.

Estos pacientes manifiestan cefalalgia intensa, alteraciones mentales y defectos neurológicos focales. No suelen manifestar síntomas generalizados. Algunas veces presentan anormalidades neurológicas devastadoras, dependiendo del grado de la lesión vascular. Las imágenes anormales en el estudio de resonancia magnética nuclear (*magnetic resonance imaging*, MRI) del cerebro, una punción lumbar anormal o la demostración de anormalidades características de los vasos en la arteriografía, o los tres tipos de datos a la vez, sugieren el diagnóstico (fig. 319-4), pero se confirma mediante biopsia del parénquima cerebral y las leptomeninges. En ausencia de biopsia cerebral se debe tener cuidado de no confundirla con las anormalidades angiográficas de vasculitis producidas por otra causa. El diagnóstico diferencial comprende infecciones, embolias ateroescleróticas, enfermedades del tejido conjuntivo, sarcoidosis, cáncer, vasoespasmo y otras causas medicamentosas. El pronóstico es sombrío, pero se ha afirmado que los glucocorticoides, solos o combinados con ciclofosfamida, como se mencionó anteriormente en este capítulo, inducen remisión clínica sostenida en algunos pacientes.

SÍNDROME DE COGAN

El *síndrome de Cogan* se caracteriza por queratitis intersticial y síntomas vestibuloauditivos. En ocasiones conlleva vasculitis diseminada, en especial aor-

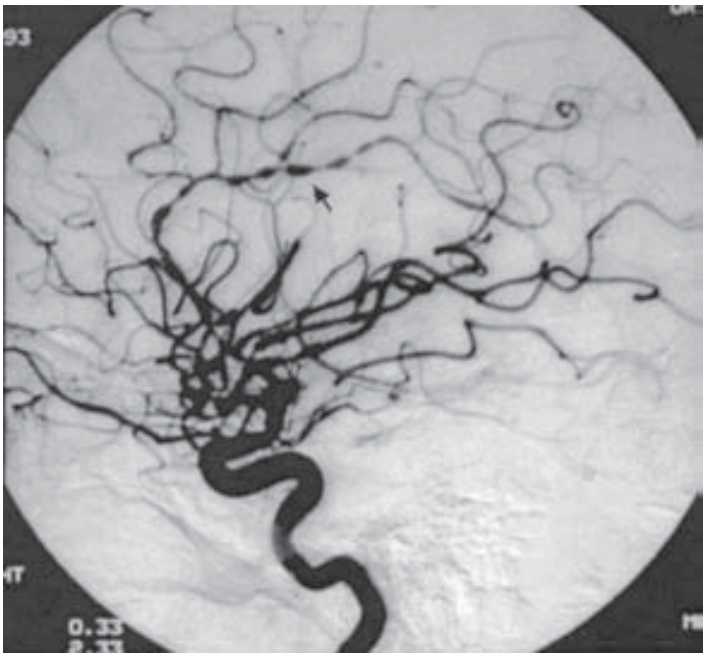

FIGURA 319-4. Angiografía cerebral de un varón de 32 años de edad con vasculitis del sistema nervioso central. Se observa la gran cantidad de cuentas típica (*flecha*) de la vasculitis.

titis que se extiende hasta la válvula aórtica. El tratamiento, que consiste en la administración de glucocorticoides, debe iniciarse a la brevedad, para mejorar el pronóstico de la pérdida auditiva.

ENFERMEDAD DE KAWASAKI

La *enfermedad de Kawasaki*, llamada también *síndrome de los ganglios linfáticos mucocutáneos*, es una enfermedad aguda y febril de los niños que se extiende a varios aparatos y sistemas. Cerca de 80% de los casos ocurren antes de los cinco años, pero su frecuencia máxima es a los dos años de edad, o antes. Se caracteriza por adenitis cervical no supurada y alteraciones en la piel y las mucosas del tipo de edema, congestión conjuntival, eritema de la cavidad bucal, labios y palmas de las manos, así como descamación de la piel de las puntas de los dedos. Suele ser un proceso benigno que cura espontáneamente, pero en casi 25% de los casos se vincula con la aparición de aneurismas en las arterias coronarias; la tasa de mortalidad global varía de 0.5 a 2.8%. Estas complicaciones suelen aparecer hacia la tercera o cuarta semana de evolución de la enfermedad, durante la fase de convalecencia. En casi todos los casos letales sometidos a necropsia se observa la existencia de vasculitis de las arterias coronarias. Hay una proliferación típica de la íntima e infiltración de las paredes vasculares por células mononucleares. A lo largo de la arteria pueden verse aneurismas en rosario y trombosis. Otras manifestaciones consisten en pericarditis, miocarditis, isquemia, infarto del miocardio y cardiomegalia.

Aparte de 2.8% de pacientes que, como máximo, sufren complicaciones fatales, la probabilidad de recuperarse sin incidentes en esta enfermedad es excelente. Se ha comprobado la eficacia de la gammaglobulina intravenosa en dosis altas (2 g/kg en goteo único administrado durante 10 h) más la toma de ácido acetilsalicílico (100 mg/kg/día, durante 14 días, seguido de 3 a 5 mg/kg/día durante varias semanas); esta pauta disminuye la prevalencia de alteraciones de las arterias coronarias cuando se administra en las primeras fases de la enfermedad.

SÍNDROMES MIXTOS DE POLIANGITIS

Algunos pacientes con vasculitis diseminada manifiestan características clinicopatológicas que no cuadran exactamente con ninguna enfermedad específica, pero que tienen características mixtas de distintas vasculitis. La vasculitis diseminada activa en estos casos tiene las mismas posibilidades de causar daño orgánico irreversible que cuando acontece en alguno de los síndromes enumerados en el cuadro 319-1. La conducta diagnóstica-terapéutica y el pronóstico en estos pacientes dependen de los sitios y la gravedad de la vasculitis activa. Los pacientes con vasculitis que puede causar daño irreversible en un órgano importante se deben tratar como se describe en el apartado "Granulomatosis de Wegener".

VASCULITIS SECUNDARIAS

VASCULITIS MEDICAMENTOSA

La vasculitis que acompaña a las reacciones medicamentosas casi siempre se manifiesta en forma de púrpura palpable generalizada o circunscrita a las extremidades inferiores u otras zonas declives; no obstante, también puede haber urticaria, úlceras y ámpulas hemorrágicas (cap. 56). Los signos y síntomas se circunscriben a la piel, pero en algunos casos aparecen manifestaciones generalizadas como fiebre, malestar general y poliartralgias. Si bien la piel es el órgano principal afectado, la vasculitis diseminada puede ser consecuencia de una reacción medicamentosa. Los fármacos que pueden causar vasculitis son el alopurinol, las tiazidas, el oro, las sulfonamidas, la fenilhidantoína y la penicilina (cap. 56).

Cada vez se publican más fármacos que pueden causar vasculitis con ANCA y antimieloperoxidasa. De éstos, la mejor relación causal es la que existe para la hidralazina y el propiltiouracilo. Las manifestaciones clínicas de la vasculitis medicamentosa con ANCA varían desde lesiones cutáneas hasta glomerulonefritis y hemorragia pulmonar. Fuera de suspender el fármaco, el tratamiento depende de la gravedad de la vasculitis. Los pacientes con vasculitis de vasos pequeños potencialmente letal deben recibir desde el principio glucocorticoides y ciclofosfamida, como se describe para la granulomatosis de Wegener. Una vez que mejoran desde el punto de vista clínico, los medicamentos se empezarán a reducir en forma gradual.

ENFERMEDAD DEL SUERO Y REACCIONES SIMILARES A LA ENFERMEDAD DEL SUERO

Estas reacciones se caracterizan por la aparición de fiebre, urticaria, poliartralgias y linfadenopatía entre siete y 10 días después del contacto primario y entre dos y cuatro días después del contacto secundario con una proteína heteróloga (enfermedad del suero clásica) o un fármaco no proteínico como penicilina o sulfa (reacción similar a la enfermedad del suero). La mayor parte de las manifestaciones no es causada por una vasculitis; sin embargo, en algunos pacientes existe venulitis cutánea típica que evoluciona rara vez hasta convertirse en vasculitis diseminada.

VASCULITIS ACOMPAÑADA DE OTRAS ENFERMEDADES PRIMARIAS DE FONDO

Ciertas *infecciones* desencadenan directamente una vasculitis inflamatoria. Por ejemplo, las ricketsias pueden invadir y proliferar las células endoteliales de los vasos pequeños produciendo una vasculitis (cap. 167). Además, la reacción inflamatoria alrededor de los vasos sanguíneos que acompaña a algunas micosis generalizadas como histoplasmosis (cap. 192) simula en ocasiones una vasculitis primaria. La vasculitis leucocitoclástica que afecta principalmente a la piel y en ocasiones a otros órganos y sistemas forma parte de muchas otras infecciones. Algunas de éstas son *endocarditis bacteriana subaguda*, *infección por virus de Epstein-Barr*, *infección por VIH* y otras.

También algunos *cánceres* pueden acompañarse de una vasculitis, especialmente las neoplasias linfoides o reticuloendoteliales. El dato más común es la venulitis leucocitoclásica confinada a la piel, pero también puede haber vasculitis diseminada. Es importante subrayar la relación existente entre la *leucemia de tricoleucocitos* (cap. 105) y panarteritis nudosa.

Muchas *enfermedades del tejido conjuntivo* conllevan vasculitis como manifestación secundaria del proceso primario de fondo. Las principales son el *lupus eritematoso generalizado* (cap. 313), *artritis reumatoide* (cap. 314), *miositis inflamatoria* (cap. 383), *policondritis recurrente* (cap. 321) y *síndrome de Sjögren* (cap. 317). La variedad de vasculitis más común en estos padecimientos es la venulitis de vasos pequeños de la piel. No obstante, algunos pacientes desarrollan una vasculitis necrosante diseminada fulminante.

También se han observado vasculitis secundarias en la *colitis ulcerativa*, *deficiencia congénita de diversos componentes del complemento*, *fibrosis retroperitoneal*, *cirrosis biliar primaria*, *deficiencia de antitripsina* α_1 y *derivación intestinal quirúrgica*.

PRINCIPIOS DEL TRATAMIENTO

Una vez establecido el diagnóstico de vasculitis hay que tomar decisiones sobre la estrategia terapéutica que se debe aplicar (fig. 319-1). Los síndromes vasculíticos constituyen un amplio grupo de enfermedades de gravedad variable. Como

CUADRO 319-7 PRINCIPALES EFECTOS TÓXICOS DE LOS FÁRMACOS DE USO HABITUAL EN EL TRATAMIENTO DE LAS VASCULITIS GENERALIZADAS

Glucocorticoides	
Osteoporosis	Supresión del crecimiento en los niños
Cataratas	Hipertensión arterial
Glaucoma	Necrosis óseas avasculares
Diabetes mellitus	Miopatía
Alteraciones electrolíticas	Alteraciones del estado de ánimo
Trastornos metabólicos	Psicosis
Supresión de las respuestas inflamatorias e inmunitarias, lo que favorece las infecciones oportunistas	Seudotumor cerebral
	Predisposición a la úlcera péptica
	Pancreatitis
Rasgos cushingoides	
Ciclofosfamida	
Supresión de la médula ósea	Hipogammaglobulinemia
Cistitis	Fibrosis pulmonar
Carcinoma de vejiga	Mielodisplasia
Supresión gonadal	Oncogenia
Intolerancia digestiva	Teratogenicidad
	Infecciones oportunistas
Metotrexato	
Intolerancia digestiva	Neumonitis
Estomatitis	Efectos teratógenos
Supresión de la médula ósea	Infecciones oportunistas
Hepatotoxicosis capaz de culminar en fibrosis o cirrosis	

los efectos secundarios potencialmente tóxicos de algunas pautas terapéuticas son importantes, hay que ponderar con todo cuidado la relación riesgo/beneficio de cualquier método terapéutico. Ya se han descrito las pautas terapéuticas específicas indicadas en cada uno de los síndromes vasculíticos; pero hay unos principios generales que deben tenerse en cuenta para todas ellas. Por un lado, los glucocorticoides o los inmunodepresores deben instituirse de inmediato en las enfermedades donde está plenamente confirmada la aparición de trastornos funcionales irreversibles de órganos y aparatos, y una alta morbilidad y mortalidad. La granulomatosis de Wegener es el prototipo de las vasculitis generalizadas de carácter grave que exigen esa clase de actitud terapéutica (véase anteriormente en este capítulo). Por otro lado, debe evitarse en lo posible un tratamiento enérgico de las manifestaciones vasculíticas que rara vez producen trastornos funcionales irreversibles de órganos y sistemas, y que no suelen responder al tratamiento. Por ejemplo, la vasculitis exclusivamente cutánea se resuelve en principio con medidas sintomáticas, y los ciclos prolongados de glucocorticoides pocas veces consiguen mejorías clínicas. No se ha comprobado que los citotóxicos tengan efectos beneficiosos en la vasculitis cutánea idiopática y sus efectos secundarios tóxicos casi siempre superan cualquier posible efecto beneficioso. En las vasculitis que no pueden clasificarse de manera específica o para las que no existe un tratamiento establecido, se deben administrar glucocorticoides; los citotóxicos se añaden únicamente si no se obtiene una respuesta satisfactoria o si la única manera de lograr la remisión y mantenerla es con un esquema demasiado tóxico de glucocorticoides. Una vez que se logra la remisión se debe hacer lo posible por reducir gradualmente la dosis de corticoesteroides hasta administrarlos cada tercer día e interrumpirlos en cuanto sea posible. Cuando se decide utilizar citotóxicos, el fármaco elegido depende de la información disponible sobre su eficacia terapéutica en esta enfermedad, el sitio y la gravedad de la lesión orgánica y el perfil tóxico del fármaco.

Los médicos deben conocer los efectos secundarios tóxicos de los medicamentos que utilizan (cuadro 319-7). La frecuencia y duración de muchos de los efectos secundarios de los glucocorticoides se pueden reducir si se administran cada tercer día en lugar de diariamente. Cuando se da ciclofosfamida durante un tiempo largo en dosis de 2 mg/kg/día (entre uno y varios años), la frecuencia de cistitis es de al menos 30% y la de cáncer vesical llega a cerca de 6%. El cáncer vesical puede aparecer varios años después de suspender el tratamiento con ciclofosfamida, de manera que en los pacientes que reciben ciclofosfamida diariamente durante un tiempo prolongado es importante vigilar de manera continua la posibilidad del referido cáncer. Un método para reducir el riesgo de lesión vesical es pedir al enfermo que tome toda la dosis de ciclofosfamida por la mañana y beba gran cantidad de líquidos durante el día para mantener una orina diluida. Cuando se utilizan dosis reducidas por largo tiempo es raro que produzca alopecia. Sin embargo, puede haber infertilidad permanente tanto en varones como en mujeres. Un efecto tóxico importante de la ciclofosfamida es la supresión medular, que algunas veces se observa al disminuir en forma progresiva los glucocorticoides o bien con el tiempo, incluso después de un periodo estable. Una manera de prevenir la citopenia es vigilando la biometría hemática completa cada una o dos semanas mientras el paciente reciba ciclofosfamida. Si los leucocitos permanecen por arriba de 3 000/μl y el paciente no recibe glucocorticoides cada día, la frecuencia de infecciones oportunistas potencialmente fatales es muy baja. Sin embargo, los leucocitos no permiten calcular con precisión el riesgo de todas las infecciones oportunistas; puede haber infección por *Pneumocystis jiroveci* y ser vistos algunos hongos a la par de leucocitos normales, especialmente en los pacientes que reciben glucocorticoides. Los pacientes con vasculitis que no son alérgicos a las sulfas y que reciben diariamente glucocorticoides combinados con citotóxicos, deben recibir también trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX), en profilaxis de infección por *P. jiroveci*.

Por último, se debe subrayar que cada paciente es único y que las decisiones deben ser individuales. El resumen anterior debe servir sólo como guía acerca de los métodos terapéuticos pero es importante tener flexibilidad para obtener la mayor eficacia terapéutica con la menor cantidad de efectos secundarios tóxicos en cada paciente.

LECTURAS ADICIONALES

Guillevin L et al: Microscopic polyangiitis. Clinical and laboratory findings in eighty-five patients. Arthritis Rheum 42:421, 1999

Hoffman GS, Specks U: Antineutrophil cytoplasmic antibodies. Arthritis Rheum 41:1521, 1998

——— et al: Wegener's granulomatosis: An analysis of 158 patients. Ann Intern Med 116:488, 1992

Jennette JC et al: Nomenclature of systemic vasculitis. Proposal of an international consensus conference. Arthritis Rheum 37:187, 1994

Kerr G et al: Takayasu arteritis. Ann Intern Med 120:919, 1994

Langford CA et al: Use of cytotoxic agents and cyclosporine in the treatment of autoimmune disease. Part 2: Inflammatory bowel disease, systemic vasculitis, and therapeutic toxicity. Ann Intern Med 129:49, 1998

——— et al: Use of a cyclophosphamide-induction methotrexate-maintenance regimen for the treatment of Wegener's granulomatosis: extended follow-up and rate of relapse. Am J Med 114:463, 2003

Ludviksson BR et al: Active Wegener's granulomatosis is associated with HLA-DR+ CD4+ T cells exhibiting an unbalanced Th-1 type T cell cytokine pattern: Reversal with IL-10. J Immunol 160:3602, 1998

Sneller MC, Fauci AS: Pathogenesis of vasculitis syndromes. Med Clin North Am 81:221, 1997

320 Síndrome de Behçet

Haralampos M. Moutsopoulos

DEFINICIÓN, INCIDENCIA Y PREVALENCIA

El síndrome de Behçet es un trastorno multiorgánico que se manifiesta por la aparición de úlceras bucales y genitales y por afección ocular. El diagnóstico es clínico y se basa en los criterios diagnósticos acordados internacionalmente (cuadro 320-1).

Este síndrome afecta a varones y mujeres jóvenes de las regiones del Mediterráneo y Medio y Lejano Oriente, lo que sugiere cierta relación con el antiguo Camino de la Seda. Su frecuencia es la misma en varones y mujeres, pero en ellos es más agresivo. Muy rara vez son afectados individuos de raza negra.

PATOGENIA

La etiología y la patogenia de este síndrome aún no se han dilucidado. La principal lesión anatomopatológica es la perivasculitis generalizada con infiltración incipiente de neutrófilos, edema endotelial y necrosis fibrinoide. Además de los neutrófilos se observa un mayor número de linfocitos Tγδ infiltrantes. Los autoanticuerpos contra enolasa alfa de las células endoteliales y los *anticuerpos anti-Sacharomyces cerevisiae* ([*anti*-Sacharomyces cerevisiae *antibodies*, ASCA], característicos de la enfermedad de Crohn) se encuentran en la circulación sanguínea en las etapas avanzadas de la enfermedad. Una tendencia hacia la formación de trombos venosos contribuye a las múltiples consecuencias del síndrome de Behçet, aunque no está claro si se debe a factores trombofílicos adicionales (p. ej., mutación de factor V de Leiden, disminución en las concentraciones de proteína C activada) o la vasculitis inflamatoria en sí. Por último, la asociación importante con antígeno leucocítico humano (*human leukocyte antigen*, HLA)-B5 (B51) (presente casi exclusivamente en las regiones de la ruta de la seda antes mencionada) y el hecho de que casi uno de cada 10 pacientes tenga un pariente afectado subraya el fundamento genético del síndrome de Behçet.

CUADRO CLÍNICO

La característica principal para establecer el diagnóstico es la presencia de úlceras aftosas recurrentes. Se trata de úlceras dolorosas, poco profundas o profundas con una base necrótica central amarillenta, que aparecen en forma aislada o en brotes y se ubican en cualquier sitio de la cavidad bucal. Persisten durante una a dos semanas y desaparecen sin dejar cicatrices. Las úlceras genitales son menos comunes, más específicas, no se ubican en el glande ni en la uretra y dejan cicatrices en el escroto.

En la piel se observan foliculitis, eritema nudoso, un exantema afín al acné y, pocas veces, vasculitis. Una manifestación frecuente y específica del proceso es la reactividad inflamatoria inespecífica de la piel a cualquier erosión o a la inyección intradérmica de solución salina (prueba de patergia).

La complicación más temida es la lesión ocular con una panuveítis bilateral y cicatrizante que a veces degenera rápidamente en ceguera. El problema ocular casi siempre aparece al principio, pero a veces en los primeros años. Además de iritis también se puede observar uveítis posterior, obstrucción de los vasos retinianos y neuritis óptica en algunos pacientes con este síndrome. La uveítis por hipopión es una manifestación específica, pero rara, que consta de una capa de células inflamatorias visibles por los efectos de la gravedad; casi siempre indica una vasculopatía retiniana agresiva.

La artritis del síndrome de Behçet no es deformante y afecta a rodillas y tobillos.

En la cuarta parte de los pacientes se observan trombosis venosas superficiales y profundas. Las embolias pulmonares son una complicación rara. En ocasiones hay obstrucción de la vena cava superior que produce un cuadro clínico espectacular. Con poca frecuencia se observa afección arterial que se manifiesta por aortitis o aneurismas de las arterias periféricas y trombosis arteriales. En tiempos recientes, en 5% de los pacientes se han comunicado vasculitis de la arteria pulmonar que se manifiesta por disnea, tos, dolor torácico, hemoptisis e infiltrados en las radiografías torácicas, y deben diferenciarse de la enfermedad tromboembólica ya que requiere tratamiento antiinflamatorio y no trombolítico.

CUADRO 320-1 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LA ENFERMEDAD DE BEHÇET

Úlceras recidivantes de la boca, más dos de las siguientes manifestaciones:
- Úlceras genitales recidivantes
- Lesiones oculares
- Lesiones cutáneas
- Prueba de patergia

La lesión neurológica (de 5 a 10%) es básicamente una variedad parenquimatosa (80%); conlleva lesiones en el tallo encefálico y su pronóstico es sombrío (*síndrome de Behçet del sistema nervioso central* [SNC]). Los trombos en el seno de la duramadre (20%) concurren con cefalalgia e hipertensión intracraneal. Las imágenes por resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI) o la espectroscopia de resonancia magnética con protones (*magnetic resonance spectroscopy*, MRS) son muy sensibles y se utilizarán cuando se sospeche síndrome de Behçet del sistema nervioso central.

La afección gastrointestinal consiste en ulceraciones de la mucosa intestinal que semejan a la enfermedad de Crohn.

Los hallazgos de laboratorio son principalmente indicadores no específicos de inflamación, como leucocitosis y elevación en la tasa de eritrosedimentación, lo mismo que en las concentraciones de proteína C reactiva; se encuentran autoanticuerpos (véase antes en este capítulo).

Rx SÍNDROME DE BEHÇET

La gravedad del síndrome suele ceder con el tiempo. Aparte de los pacientes con síndrome de Behçet del SNC y enfermedad de los grandes vasos, la esperanza de vida parece normal y la única complicación grave es la ceguera.

La afección de las mucosas puede mejorar con la aplicación local de glucocorticoides en forma de colutorios o de pasta. En casos más graves resulta eficaz la talidomida (100 mg/día). La tromboflebitis se trata con ácido acetilsalicílico, 325 mg/día. La colquicina puede ser beneficiosa en las manifestaciones mucocutáneas de este síndrome. La uveítis y la afección del sistema nervioso central exigen un tratamiento con glucocorticoides por vía general (prednisona, 1 mg/kg/día) y azatioprina, 2 a 3 mg/kg/día. Se ha demostrado que el interferón es muy eficaz no sólo para el síndrome de Behçet del SNC, sino también para la uveítis resistente al tratamiento. Los resultados preliminares sugieren que otro método terapéutico para la panuveítis es el bloqueo del factor de necrosis tumoral. La administración inmediata de azatioprina tiende a mejorar el pronóstico a largo plazo de esta enfermedad.

LECTURAS ADICIONALES

International Study Group for Behçet's Disease: Criteria for diagnosis of Behçet's disease. Lancet 335:1078, 1990

Kural-Seyahi E et al: The long-term mortality and morbidity of Behçet syndrome: A 2-decade outcome survey of 387 patients followed at a dedicated center. Medicine (Baltimore) 82:60, 2003

Lee KH et al: Human alpha-enolase from endothelial cells as a target antigen of anti-endothelial cell antibody in Behçet's disease. Arthritis Rheum 48:2025, 2003

Melikoglu M et al: Short-term trial of etanercept in Behçet's disease: A double blind, placebo controlled study. J Rheumatol 32:98, 2005

Verity DH et al: Behçet's disease: From Hippocrates to the third millennium. Br J Ophthalmol 87:1175, 2003

Yurdakul S et al: Behçet syndrome. Curr Opin Rheumatol 16:38, 2004

321 Policondritis recidivante

Carol A. Langford, Bruce C. Gilliland†

La policondritis recidivante es un trastorno inflamatorio poco frecuente y de causa desconocida que se caracteriza por afectar preferentemente al cartílago del pabellón auricular, de la nariz y del árbol laringotraqueobronquial, y que evoluciona de manera episódica y por lo general progresiva. Se observan además otras manifestaciones como escleritis, sordera neurosensitiva, poliartritis, vasculitis, alteraciones cardiacas, lesiones cutáneas y glomerulonefritis. Su incidencia es máxima entre los 40 y 50 años, pero la policondritis recidivante puede aparecer también en niños y ancianos. Se observa en todas las razas, afecta por igual a ambos sexos y no presenta tendencia familiar. El antígeno leucocítico humano (*human leukocyte antigen*, HLA)-DR4 se encuentra con más frecuencia en los pacientes con policondritis recidivante que en los individuos normales, pero no se ha observado predominio de ningún subgrupo de alelo(s) del HLA-DR4. Alrededor de 30% de los pacientes con policondritis recidivante padecen otro trastorno reumático, el más frecuente de los cuales es una vasculitis seguida de artritis reumatoide, lupus eritematoso generalizado (*systemic lupus erythematosus*, SLE), síndrome de Sjögren o espondilitis anquilosante. Los trastornos no reumáticos que se asocian a la policondritis recidivante son la enfermedad inflamatoria intestinal, la cirrosis biliar primaria y los síndromes mielodisplásicos **(cuadro 321-1)**.

Hace más de 20 años que McAdam *et al.* sugirieron unos criterios diagnósticos que Damiani y Levine modificaron años después, y que todavía siguen utilizándose en la práctica clínica. McAdam *et al.* propusieron los siguientes: 1) condritis recidivante de ambos pabellones auriculares; 2) artritis inflamatoria no erosiva; 3) condritis del cartílago nasal; 4) inflamación de las estructuras oculares manifestada por conjuntivitis, queratitis, escleritis/episcleritis y uveítis; 5) condritis de la laringe y de los cartílagos traqueales, y 6) lesiones cocleares y vestibulares que producen sordera neurosensitiva, acúfenos y vértigos. El diagnóstico se establece cuando existen tres o más de esas características, aunadas a una biopsia positiva de cartílago auricular, nasal o respiratorio. Más adelante, Damiani y Levine sugirieron que el diagnóstico podría establecerse sólo con uno o más de esos datos si la biopsia era positiva, si había inflamación del cartílago en dos o más sitios separados que respondían a los glucocorticoides o a la dapsona, o si existían tres o más de los datos citados. En la mayoría de los pacientes no se necesita la biopsia cuando la enfermedad resulta clínicamente evidente.

ANATOMÍA PATOLÓGICA Y FISIOPATOLOGÍA

La alteración histológica que sucede primero en el cartílago es la pérdida focal o difusa de la tinción basófila, que indica el agotamiento de los proteoglucanos en la matriz del cartílago afectado. Éste contiene infiltrados inflamatorios formados principalmente por mononucleares y alguna que otra célula plasmática. En las formas agudas del trastorno puede haber también leucocitos polimorfonucleares. La destrucción del cartílago se inicia por su borde externo y avanza hacia el centro. Se observan fisuras lagunares y desaparición de los condrocitos. El cartílago degenerado es sustituido por tejido de granulación y luego por fibrosis y zonas de calcificación focal. A veces se observan pequeños focos de regeneración del cartílago. Los estudios de inmunofluorescencia han demostrado la presencia de inmunoglobulinas y de complemento en las zonas afectadas. El material granular extracelular que se observa al microscopio electrónico en la matriz cartilaginosa degenerada se supone que es formado por enzimas, inmunoglobulinas o proteoglucanos.

En la patogenia de la policondritis recidivante intervienen mecanismos inmunitarios. En los lugares inflamados existen depósitos de inmunoglobulinas y de complemento. Además, en el suero de algunos pacientes se detectan inmunocomplejos y anticuerpos contra colágena de tipo II y la matrilina 1. La posibilidad de que una respuesta inmunitaria contra colágena de tipo II sea un factor patógeno importante está basada en la aparición experimental de condritis auricular en las ratas que han sido inmunizadas con colágena de tipo II. En el suero de estos animales se encuentran anticuerpos dirigidos contra colágena de tipo II, y en los sitios inflamados de la oreja se detectan depósitos inmunitarios. En algunos pacientes se ha demostrado que hay respuestas de la inmunidad humoral y celular a colágena, matrilina 1 y proteína de matriz oligomérica de cartílago de los tipos IX y XI. En un estudio se observó que las ratas vacunadas con matrilina 1 desarrollaban estridor inspiratorio pronunciado y edema del tabique nasal. Estas ratas mostraban inflamación con erosiones del cartílago afectado, que se caracterizaba por un mayor número de células T CD4+ y CD8+ en las lesiones. No había lesiones en el cartílago de las articulaciones y los pabellones auriculares. Todas ellas tenían anticuerpos IgG contra la matrilina 1. Esta sustancia es una proteína no colagenosa que existe en la matriz extracelular del cartílago. Su concentración en la tráquea es alta y también aparece en el tabique nasal, pero no en el cartílago articular. En un estudio subsecuente se encontraron anticuerpos séricos contra matrilina 1 aproximadamente en 13% de los pacientes con policondritis recurrente; cerca de 70% de estos individuos padecía síntomas respiratorios. También es probable que la lesión de los tejidos sea causada por inmunidad de tipo celular, ya que es posible demostrar transformación linfocítica cuando los linfocitos de los pacientes tienen contacto con extractos de cartílago. En algunos enfermos se han observado células T específicas de colágena de tipo II y en los sitios de inflamación cartilaginosa se observan células T CD4+. Estos resultados sugieren que la inmunidad tanto humoral como celular tiene una participación importante en la patogenia de la policondritis recurrente.

En los conejos jóvenes se puede disolver la matriz del cartílago inyectando por vía intravenosa papaína, una enzima proteolítica que en 4 h provoca colapso de las orejas normalmente rígidas de estos animales. La matriz se regenera en los siete días siguientes. En la policondritis recidivante tal vez la desaparición de la matriz del cartílago se deba también a la acción de las enzimas proteolíticas de los condrocitos, de los leucocitos polimorfonucleares y de los monocitos activados por los mediadores de la inflamación.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

A menudo, la policondritis recidivante comienza de manera súbita, con inflamación del cartílago en uno o dos sitios. Hay fiebre, cansancio y pérdida de peso que pueden preceder en varias semanas a los signos clínicos de la policondritis. Este trastorno puede pasar inadvertido durante meses o incluso años en los pacientes que al principio tienen sólo dolor o hinchazón articular intermitente, o que presentan de manera inexplicable inflamación ocular, sordera, una cardiopatía valvular o síntomas pulmonares. El tipo de afección del cartílago y la frecuencia de los episodios varían mucho con el paciente.

La condritis auricular es la manifestación inicial más frecuente de la policondritis recidivante en 40% de los pacientes, y en último término se encuentra en 85% de los casos aproximadamente **(cuadro 321-2)**. Se afectan uno o ambos pabellones auriculares en forma sucesiva o simultánea. Los pacientes presentan dolor de comienzo brusco, con hipersensibilidad local excesiva e hinchazón de la porción cartilaginosa del pabellón auricular **(fig. 321-1)**. Los lóbulos de la oreja están respetados porque carecen de cartílago. La piel suprayacente toma un color rojo oscuro o violáceo. Los episodios prolongados o recurrentes acaban dejando unas orejas flácidas o caídas a causa de la destrucción del cartílago. La hinchazón puede ocluir la trompa de Eustaquio (produciendo otitis media) o el conducto auditivo externo, con deterioro ulterior de la audición. La inflamación de la arteria auditiva interna o de su rama coclear produce sordera, vértigo, ataxia, náusea y vómito. El vértigo casi siempre se acompaña de pérdida auditiva. El cartílago de la nariz se inflama durante el primer ataque o en los siguientes; al final, hay afección de la nariz en 50% de los casos. Los pacientes pueden experimentar congestión nasal, rinorrea y epistaxis. El dorso de la nariz está hinchado y enrojecido, con dolor por el contacto y la presión y puede hundirse produciendo una deformidad en silla de montar **(fig. 321-2)**. En algunos casos, esta deformidad se desarrolla insidiosamente sin franca inflamación. La nariz en silla de montar se observa con mayor frecuencia en pacientes jóvenes, en particular en las mujeres.

CUADRO 321-1 TRASTORNOS ACOMPAÑADOS DE POLICONDRITIS RECURRENTE[a]

Vasculitis sistémica
Artritis reumatoide
Lupus eritematoso generalizado
Síndrome de Sjögren
Espondiloartropatías
Síndrome de Behçet
Enfermedad inflamatoria intestinal
Cirrosis biliar primaria
Síndrome mielodisplásico

[a] La vasculitis sistémica es la más común, seguida de artritis reumatoide, lupus eritematoso generalizado y síndrome de Sjögren.
Fuente: modificado de Michet.

† Fallecido. Colaborador a partir de la 11a. edición de esta obra, el doctor Gilliland murió el 17 de febrero de 2007.

CUADRO 321-2 MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA POLICONDRITIS RECIDIVANTE

Signo clínico	Frecuencia, %	
	Cuadro inicial	Cifra acumulativa
Condritis auricular	43	89
Artritis	32	72
Condritis nasal	21	61
Inflamación ocular	18	59
Síntomas laringotraqueales	23	55
Hipoacusia	7	40
Deformidad de nariz en "silla de montar"	11	25
Signos cutáneos	4	25
Estenosis laringotraqueal	15	23
Vasculitis	2	14
Aumento de creatinina	7	13
Regurgitación aórtica o mitral	0	12

Fuente: con autorización de Kent *et al.*

La artritis es la primera manifestación de la policondritis recidivante en aproximadamente un tercio de los casos y puede preceder en varios meses a los demás signos de esta enfermedad. Al final, 50% de los pacientes tienen artritis, que suele ser asimétrica, es oligoarticular o poliarticular y afecta más a las grandes articulaciones periféricas. Los episodios de artritis duran de días a semanas y desaparecen espontáneamente sin deformidad articular residual. Estos ataques artríticos puede que no coincidan en el tiempo con las demás manifestaciones de la policondritis recidivante. Las articulaciones están calientes, dolorosas e hinchadas. Se ha descrito que el líquido articular tiene caracteres inflamatorios. Además de las articulaciones periféricas, la inflamación puede afectar a los cartílagos costocondrales, esternoclaviculares y del manubrio esternal. La destrucción de estos cartílagos puede ir seguida de una deformidad en tórax en embudo, e incluso de flacidez de la pared torácica anterior. La policondritis recidivante puede aparecer en pacientes previamente diagnosticados de artritis reumatoide, síndrome de Reiter, artritis psoriásica o espondilitis anquilosante.

Las manifestaciones oculares aparecen en 50% de los pacientes y consisten en conjuntivitis, episcleritis, escleritis, iritis y queratitis. La afección ocular raras veces es el signo de presentación. Puede haber úlceras y perforación de la córnea seguida de ceguera. También se observa edema palpebral y periorbitario, exoftalmía (exoftalmos), cataratas, neuritis óptica, parálisis de los músculos extraoculares, vasculitis retiniana y oclusión de las venas renales.

Existe participación laringotraqueobronquial en cerca de 50% de los pacientes. Los síntomas consisten en ronquera, tos sin expectoración y sensibilidad local excesiva en la laringe y la tráquea proximal. El edema de la mucosa, con estrechez e incluso colapso del cartílago laríngeo o traqueal

FIGURA 321-1. *Izquierda.* El pabellón auricular está eritematoso, edematoso e hipersensible. No se muestra el lóbulo auricular, que no presenta datos patológicos porque no posee cartílago. ***Derecha.*** El pabellón auricular se encuentra engrosado y deformado. La destrucción del cartílago origina un pabellón auricular flexible. (*Reimpresa de Clinical Slide Collection on the Rheumatic Diseases, © 1991, 1995, 1997, 1998, 1999. Con autorización del American College of Rheumatology.*)

FIGURA 321-2. Esta nariz en silla de montar es resultado de la destrucción y el colapso del cartílago nasal. (*Reimpresa de Clinical Slide Collection on the Rheumatic Diseases, © 1991, 1995, 1997, 1998, 1999. Con autorización del American College of Rheumatology.*)

produce a veces estridor y obstrucción de las vías respiratorias con amenaza para la vida, que obliga a realizar una traqueostomía. El colapso de los cartílagos bronquiales da lugar a neumonía y, cuando es extenso, a insuficiencia respiratoria.

Alrededor de 5% de los pacientes tienen insuficiencia de la válvula aórtica, que se debe a la dilatación progresiva del anillo aórtico o a la destrucción de las cúspides valvulares. La mitral y demás válvulas cardiacas se afectan con menos frecuencia. Otras manifestaciones cardiacas son pericarditis, miocarditis y trastornos de la conducción. Puede haber aneurismas de la aorta proximal, torácica o abdominal, aun en la ausencia de condritis activa, que en ocasiones se rompen.

La policondritis recidivante puede asociarse a una vasculitis generalizada, como la vasculitis leucocitoclástica, la poliarteritis, la arteritis de la temporal y la arteritis de Takayasu (cap. 319). Suele haber alteraciones neurológicas secundarias a la vasculitis subyacente, que se manifiestan por convulsiones, ictus, ataxia y neuropatías periféricas y de los pares craneales. Por lo general se lesionan los pares craneales II, III, VI y VII. Cerca de 25% de los pacientes presentan lesiones cutáneas, ninguna de las cuales es característica de policondritis recurrente, que refleja la vasculitis concomitante. Se observan púrpura, eritema nudoso, eritema multiforme, angioedema-urticaria, *livedo reticularis* y paniculitis. En algunos pacientes sin vasculitis se ha observado una glomerulonefritis necrosante segmentaria con formación de semilunas, por lo común asociada a poliangitis microscópica, pero puede ocurrir en la ausencia de vasculitis sistémica.

La evolución de la enfermedad es muy variable, y los episodios duran días o semanas para remitir luego espontáneamente. Los ataques se repiten con intervalos de semanas a meses. En otros pacientes, la enfermedad tiene un curso crónico y lento. A veces, la enfermedad se agota después de uno o dos episodios de inflamación del cartílago. En un estudio se ha calculado una supervivencia de 74% a los cinco años y de 55% a los 10 años. A diferencia de las primeras series, sólo cerca de 50% de las muertes podrían atribuirse a la policondritis recidivante o a las complicaciones del tratamiento. Las complicaciones pulmonares explican sólo 10% de todas las defunciones. En general, los pacientes con formas más extensas de la enfermedad tienen peor pronóstico.

ANÁLISIS DE LABORATORIO

A menudo se acompaña de leucocitosis moderada y anemia normocítica normocrómica. En 10% de los casos se advierte eosinofilia. La tasa de eritrosedimentación y la proteína C reactiva se elevan. Las pruebas de factor reumatoide y anticuerpo antinuclear a veces son positivas en concentraciones bajas. En menos de 50% de los casos se aíslan anticuerpos contra colágena de tipo II, que son específicos. También es posible identificar complejos inmunitarios circulantes, ante todo al principio de la enfermedad activa. Puede haber elevación de las globulinas gamma. En algunos pacientes también se

observan anticuerpos anticitoplasma de antineutrófilos (*antineutrophil cytoplasmic antibodies*, ANCA), ya sea citoplásmicos (C-ANCA) o perinucleares (P-ANCA). Las vías aéreas superiores e inferiores se examinan utilizando algunas técnicas imagenológicas como tomografía lineal, laringotraqueografía y tomografía computadorizada (CT) y por medio de una broncoscopia. La resonancia magnética (MRI) es útil para evaluar la laringe y la tráquea. Asimismo, se realiza una broncografía para demostrar la presencia de estenosis bronquial. De igual forma la obstrucción de las vías aéreas intratorácicas se puede evaluar por medio de estudios de flujo inspiratorio-espiratorio. La radiografía de tórax presenta estenosis traqueal, del bronquio principal o ambas, crecimiento de la aorta ascendente o descendente por un aneurisma y cardiomegalia cuando se acompaña de insuficiencia aórtica. En caso de dilatación aneurismática de la aorta se realiza una resonancia magnética. Las radiografías presentan calcificación en los sitios de daño cartilaginoso previo en los oídos, nariz, laringe o tráquea.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basa en la observación de las manifestaciones clínicas típicas. La biopsia del cartílago lesionado de las orejas, la nariz o las vías respiratorias confirma el diagnóstico, pero sólo se necesita cuando las manifestaciones clínicas no son típicas. Los pacientes con granulomatosis de Wegener pueden tener nariz en silla de montar y lesiones pulmonares pero se distinguen porque no están afectados los pabellones auriculares y hay lesiones granulomatosas en el árbol traqueobronquial. Los pacientes con síndrome de Cogan tienen queratitis intersticial y alteraciones auditivas y vestibulares, pero este síndrome no afecta a las vías respiratorias ni a las orejas. El síndrome de Reiter se parece al principio a la policondritis recidivante por la artritis oligoarticular y la afección ocular, pero se distingue con el tiempo al aparecer la uretritis y las lesiones mucocutáneas características y por la falta de lesiones del cartílago nasal y auricular. Al principio, la artritis reumatoide se parece a la policondritis recidivante por la artritis y la inflamación ocular, pero las lesiones articulares de la artritis reumatoide son erosivas y simétricas. Además, los títulos del factor reumatoide suelen ser más altos que en la policondritis recidivante. Las infecciones bacterianas del pabellón auricular se pueden confundir con la policondritis recidivante, pero se diferencian porque sólo afectan a uno de ellos, incluido el lóbulo. Por último, el cartílago auricular también puede sufrir lesiones por traumatismos y por congelación.

La policondritis recidivante puede aparecer en los pacientes afectados por diversos trastornos autoinmunitarios, como el SLE, la artritis reumatoide, el síndrome de Sjögren y las vasculitis. En general, estos trastornos preceden casi siempre en meses o años a las manifestaciones de la policondritis. Es probable que estos pacientes tengan un trastorno de la inmunidad que les predisponga a la aparición de esta serie de trastornos inmunitarios.

℞ POLICONDRITIS RECIDIVANTE

En los pacientes con condritis activa la administración de prednisona, 40 a 60 mg/día, resulta eficaz para suprimir la actividad de la enfermedad; la dosis se reduce de manera gradual una vez que desaparecen los síntomas. En algunos pacientes es posible interrumpir la prednisona, pero en otros es necesario seguir administrando de 10 a 15 mg/día para controlar el problema. También se ha usado dapsona en lugar de prednisona para suprimir la inflamación en algunos pacientes. Los inmunosupresores del tipo del metotrexato, ciclofosfamida, azatioprina o ciclosporina deben reservarse para los pacientes que no responden a la prednisona o que necesitan dosis muy altas para regular la actividad de la enfermedad. Los pacientes con inflamación ocular importante suelen necesitar esteroides intraoculares además de dosis altas de prednisona. A veces es necesario sustituir una válvula cardiaca o reparar un aneurisma aórtico. Cuando hay obstrucción intensa es necesaria la traqueostomía, y el colapso traqueobronquial puede resolverse colocando una endoprótesis.

LECTURAS ADICIONALES

Kent PD et al: Relapsing polychondritis. Curr Opin Rheumatol 16:56, 2004

Letko E et al: Relapsing polychondritis: A clinical review. Semin Arthritis Rheum 31:384, 2002

Michet CJ et al: Relapsing polychondritis. Survival and predictive role of early disease manifestations. Ann Intern Med 104:74, 1986

Staats BA et al: Relapsing polychondritis. Semin Respir Crit Care Med 23: 145, 2002

Trentham DE, Le CH: Relapsing polychondritis. Ann Intern Med 129:114, 1998

322 Sarcoidosis

Robert P. Baughman, Elyse E. Lower

DEFINICIÓN

La sarcoidosis es una enfermedad inflamatoria caracterizada por la presencia de granulomas no caseosos. Suele afectar múltiples órganos y sistemas, y para confirmar el diagnóstico específico se necesita que haya afección de dos o más de ellos. El hallazgo de granulomas no es un signo específico de sarcoidosis y hay que descartar otros trastornos que los originan. Entre estos últimos están infecciones por micobacterias y hongos, cánceres y agentes ambientales como el berilio. La sarcoidosis puede afectar prácticamente cualquier órgano, pero el que sufre el ataque con mayor frecuencia es el pulmón. Otros órganos afectados a menudo son hígado, piel y ojos. El pronóstico clínico de la sarcoidosis es variable y en más de la mitad de los pacientes se observan remisiones en término de unos años de haber hecho el diagnóstico; sin embargo, en el grupo restante aparece una enfermedad crónica que dura decenios.

CAUSA

A pesar de múltiples investigaciones se desconoce la causa de la sarcoidosis. Se piensa hoy día que muy probablemente interviene un agente infeccioso o no infeccioso del entorno que desencadena una respuesta inflamatoria en un hospedador genéticamente susceptible. Entre los posibles agentes infecciosos los estudios cuidadosos han señalado una incidencia mucho mayor de *Propionibacter acnes* en los ganglios linfáticos de personas con sarcoidosis, en comparación con los testigos. En un modelo animal se observó que dicho microorganismo induce una respuesta granulomatosa en ratones similar a la de sarcoidosis. Otras investigaciones refuerzan la posibilidad de la intervención de una micobacteria atípica, dato que no ha sido confirmado en estudios con anonimato y testigos adecuados. Investigaciones recientes han demostrado la presencia de una proteína de micobacteria [la catalasa-peroxidasa de *Mycobacterium tuberculosis* (mKatG)] en los granulomas de sujetos sarcoidóticos. Dicha proteína es muy resistente a la degradación y pudiera constituir el antígeno persistente en la enfermedad. Las exposiciones ambientales a insecticidas y mohos se han vinculado con un mayor peligro de que aparezca la enfermedad. Además, el personal asistencial al parecer está expuesto a un mayor peligro de presentar el trastorno. Algunos autores han sugerido que la enfermedad no es causada por un solo agente sino que constituye una reacción de un hospedador particular a diversos agentes. Una estrategia interesante para detectar el origen de la sarcoidosis es relacionar las exposiciones ambientales, con marcadores genéticos. Los datos de los estudios en cuestión han reforzado la hipótesis de que el factor fundamental en la enfermedad es el hospedador genéticamente susceptible.

INCIDENCIA Y PREVALENCIA

La sarcoidosis afecta a nivel mundial y se ha notificado su prevalencia máxima en poblaciones nórdicas (de Europa). En Estados Unidos ha habido notificaciones más frecuentes en sujetos de raza negra que en los de raza blanca, y la proporción entre uno y otro grupos varía de 3:1 a 17:0. Al parecer las mujeres son un poco más susceptibles que los varones. La cifra más baja se obtuvo de un estudio reciente de una gran organización de conservación de la salud en Detroit. Los primeros estudios en Estados Unidos detectaron que la mayor incidencia en negros podría estar influida porque tal grupo poblacional al parecer presenta neumopatías más extensas y crónicas. Muchas clínicas de sarcoidosis son atendidas por neumólogos y quizá haya ocurrido un sesgo o error de selección. A nivel

mundial, la prevalencia de la enfermedad varía de 20 a 60 por 100 000 personas en lo que toca a muchos grupos como japoneses, italianos y blancos estadounidenses. Se observa una cifra mayor en Irlanda y países del norte de Europa. En una comunidad observada con minuciosidad en Suecia, fue de 3% el riesgo "permanente" de que apareciera sarcoidosis.

La sarcoidosis suele afectar a adultos jóvenes por lo demás sanos. Es poco común diagnosticarla en personas menores de 18 años. Sin embargo, se ha advertido que alrededor de los 60 años se observa un segundo pico en su incidencia. En una investigación de más de 700 sujetos con sarcoidosis recién diagnosticada en Estados Unidos, la mitad tenían 40 años o más en la fecha del diagnóstico.

Muchos casos de la enfermedad son esporádicos, pero existe una forma familiar de la misma. Como mínimo, 5% de personas con sarcoidosis contarán con un pariente también con la enfermedad. Los sujetos sarcoidóticos irlandeses o afroestadounidenses al parecer tienen una cifra de enfermedad familiar dos a tres veces mayor.

FISIOPATOLOGÍA E INMUNOPATOGENIA

El granuloma es el signo patológico de la sarcoidosis y una manifestación peculiar de la misma en la acumulación local de células inflamatorias. Los estudios extensos por empleo de material de lavado broncoalveolar (*bronchoalveolar lavage*, BAL) han señalado que la respuesta inflamatoria inicial es una penetración de linfocitos T auxiliadores. Además, hay acumulación de monocitos activados. En la **figura 322-1** se incluye un modelo propuesto para la enfermedad. Por empleo del complejo HLA-CD4, las células presentadoras de antígeno realizan su función al presentarlo al linfocito T auxiliador. Los estudios han esclarecido que los haplotipos del antígeno leucocítico humano (*human leukocyte antigen*, HLA) específicos como HLA-DRB1*1101 se acompañan de un mayor peligro de que surja sarcoidosis. Además, los diferentes haplotipos del HLA se acompañan de resultados clínicos distintos.

El cúmulo de macrófagos/linfocitos T auxiliadores origina la activación y con ello una mayor liberación de citocinas; entre ellas están la interleucina (IL) 2, liberada de la célula T, e interferón y factor de necrosis tumoral (*tumor necrosis factor*, TNF), por parte del macrófago. La célula T es un elemento necesario de la respuesta inflamatoria inicial. En la infección avanzada y no tratada por VIH la persona que no tiene células T auxiliadoras rara vez presenta sarcoidosis. A diferencia de ello, algunos señalamientos confirman que la sarcoidosis termina por manifestarse conforme los sujetos infectados por VIH reciben antirretrovíricos, con restauración ulterior de su sistema inmunitario. A diferencia de ello, el tratamiento de la sarcoidosis pulmonar establecida, con ciclosporina, que minusregula la respuesta de células T auxiliadoras, al parecer tiene escaso efecto en la sarcoidosis.

La respuesta granulomatosa propia de la sarcoidosis muestra resolución con tratamiento o sin él. Sin embargo, en 20% de los individuos sarcoidóticos, como mínimo, aparece la forma crónica; esta forma persistente se acompaña de la secreción de niveles altos de IL-8. También, algunas investigaciones han señalado que en personas con la forma crónica de la enfermedad, en las áreas de inflamación son liberadas cantidades excesivas de factor de necrosis tumoral (TNF).

En los comienzos a veces es difícil conocer la culminación clínica definitiva de la enfermedad. Una forma de ella, el llamado *síndrome de Löfgren*, incluye eritema nudoso, adenopatía hiliar en las radiografías de tórax y uveítis. El síndrome en cuestión conlleva un buen pronóstico y más de 90% de quienes lo muestran presentan resolución de la enfermedad en término de dos años. Estudios recientes han demostrado que la presencia de HLA-DQB1*0201 guarda un vínculo importante con el síndrome de Löfgren. A diferencia de lo mencionado, rara vez presentan remisión de su enfermedad los sujetos con lupus pernio, dermatosis desfigurante o afecciones del corazón o el sistema nervioso.

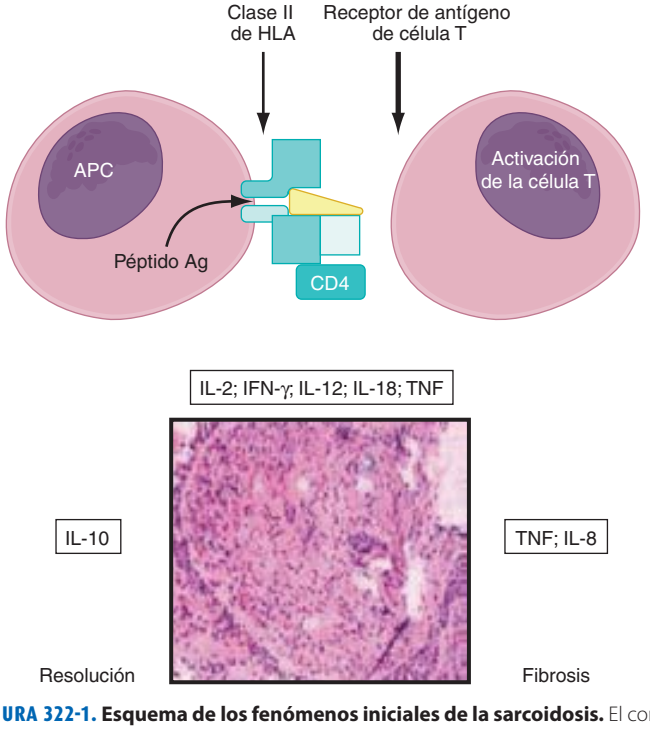

FIGURA 322-1. Esquema de los fenómenos iniciales de la sarcoidosis. El complejo formado por la célula presentadora de antígeno y el linfocito auxiliador T hace que se liberen múltiples citocinas y así se forma un granuloma. Con el tiempo este último puede mostrar resolución o culminar en un cuadro crónico que incluya fibrosis. APC, célula presentadora de antígeno (*antigen-presenting cell*); IFN-γ, interferón gamma.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El cuadro inicial de la enfermedad varía desde ausencia de síntomas hasta la aparición de insuficiencia de órganos. No se ha dilucidado la frecuencia con que surge la enfermedad sin síntomas. En países en donde se practican radiografías sistemáticas de tórax como método de cribado, 20 a 30% de los casos pulmonares se detectan en sujetos asintomáticos. La imposibilidad de identificar otras formas asintomáticas de la enfermedad podría sugerir que incluso 33% de los individuos con sarcoidosis no tienen síntomas.

Los síntomas iniciales más comunes son las molestias de vías respiratorias como tos y disnea. En muchos casos la persona acude al médico inicialmente con el antecedente de haber mostrado ambos síntomas durante dos a cuatro semanas. Por desgracia, ante la inespecificidad de dichos síntomas pulmonares la persona puede acudir a varios médicos incluso 12 meses antes de confirmar el diagnóstico. El diagnóstico de la enfermedad suele ser sugerido sólo cuando se realiza una radiografía de tórax.

Los dos síntomas que siguen en frecuencia son los de ataque de la piel y de ojos. Las lesiones cutáneas suelen ser inespecíficas. Sin embargo, dado que se observan fácilmente, el paciente y su médico a menudo tienen certeza del diagnóstico. A diferencia de las personas con el ataque de los pulmones, los individuos con lesiones cutáneas tienen mayor posibilidad de ser diagnosticados en término de seis meses de aparecer sus síntomas.

Entre los síntomas generales inespecíficos están fatiga fácil, fiebre, sudores nocturnos y pérdida ponderal. La fatiga quizá constituya el síntoma general más frecuente en los pacientes mencionados. Por la naturaleza insidiosa del problema la persona por lo regular no se percata del vínculo con la sarcoidosis, hasta que la enfermedad muestra resolución.

El **cuadro 322-1** registra la incidencia global de sarcoidosis para la fecha del diagnóstico y el ataque final de órganos comunes. Con el paso del tiempo se manifiestan más las lesiones en piel, ojos y sistema nervioso. En Estados Unidos la frecuencia de ataque de órganos específicos al parecer depende de la edad, la raza y el género. Por ejemplo, el ataque ocular es más común en sujetos de raza negra. En personas menores de 40 años afecta con mayor fre-

CUADRO 322-1 FRECUENCIA DE AFECCIÓN FRECUENTE DE ÓRGANOS Y PELIGRO DURANTE TODA LA VIDA[a]

	Cuadro inicial, %[b]	Revisiones de vigilancia, %[c]
Pulmones	95	94
Piel	24	43
Ojos	12	29
Ganglio linfático extratorácico	15	16
Hígado	12	14
Bazo	7	8
Sistema nervioso	5	16
Corazón	2	3

[a] Es posible que los pacientes tuvieran varios órganos afectados.
[b] Obtenido del estudio ACCESS de 736 pacientes evaluados en término de seis meses del diagnóstico.
[c] Tomado de datos de vigilancia de 1 024 individuos con sarcoidosis atendidos en la *University of Cincinnati Interstitial Lung Disease and Sarcoidosis Clinic*, de 2002 a 2006.

FIGURA 322-2. Radiografía posteroanterior de tórax en donde se observa en ambos lados adenopatía hiliar, propia de enfermedad en etapa 1.

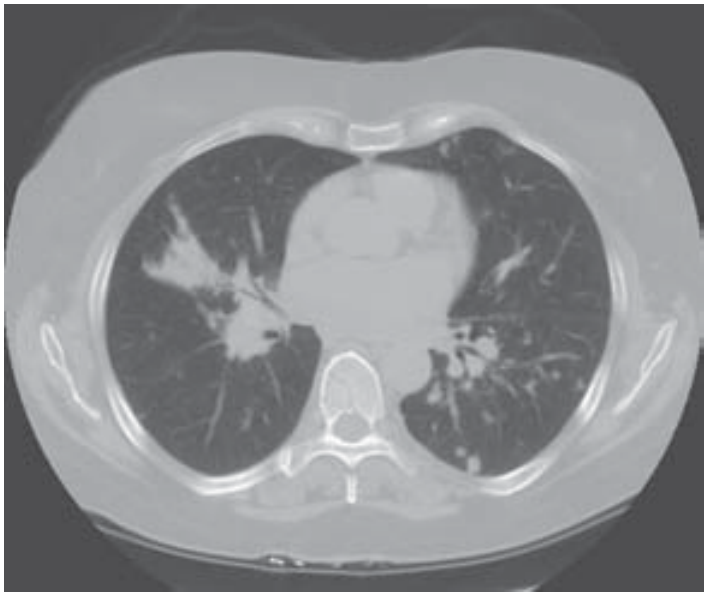

FIGURA 322-3. CT de alta resolución del tórax en donde se advierten nódulos reticulares dispersos que incluyen zonas de confluencia.

cuencia a mujeres. Sin embargo, entre quienes el diagnóstico se hace después de los 40 años, la afección ocular es más frecuente en varones.

PULMONES

En más de 90% de individuos con sarcoidosis hay afección de pulmones. El método más usado para detectar la neumopatía sigue siendo la radiografía de tórax. La **figura 322-2** corresponde a una radiografía de tórax de un sujeto con sarcoidosis con adenopatía en ambos hilios pulmonares. La tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) ha modificado la estrategia diagnóstica del ataque intersticial de pulmones, pero esta última técnica por lo común no se usa como instrumento de vigilancia seriada en los individuos con sarcoidosis. La **figura 322-3** señala algunos de los signos característicos observados en la CT que incluyen engrosamiento peribronquial y cambios nodulares reticulares predominantemente subpleurales. El engrosamiento peribronquial observado en la CT al parecer explica la gran identificación de granulomas en los fragmentos de biopsia bronquial realizados para el diagnóstico.

La tomografía computadorizada es un método más sensible, pero el sistema cuantitativo corriente descrito por Scadding en 1961 de radiografías de tórax sigue siendo el preferido para identificar y clasificar la afección torácica. La etapa 1 incluye la sola adenopatía hiliar (fig. 322-2), a menudo con ataque paratraqueal derecho. La etapa 2 es una combinación de adenopatía e infiltrados, en tanto que la etapa 3 indica la presencia de infiltrados solos. La etapa 4 consiste en fibrosis. Por lo común los infiltrados en la sarcoidosis se localizan predominantemente en el lóbulo superior. Sólo en unas cuantas enfermedades no infecciosas se advierte el predominio en dicho lóbulo. Además de la sarcoidosis, las entidades por incluir en el diagnóstico diferencial de ataque del lóbulo superior incluyen neumonitis por hipersensibilidad, silicosis e histiocitosis de células de Langerhans. En el caso de enfermedades infecciosas, los signos iniciales de tuberculosis y neumonitis por *Pneumocystis* pueden ser de ataque del lóbulo superior.

Los datos de volúmenes pulmonares, mecánica y difusión de gases son útiles para valorar enfermedades intersticiales del pulmón, como la sarcoidosis. La capacidad de difusión del monóxido de carbono en el pulmón (*carbon monoxide diffusing capacity of the lung*, D_{LCO}) es el método más sensible para identificar enfermedad intersticial del pulmón. La disminución de los volúmenes pulmonares refleja el ataque restrictivo del pulmón observado en la sarcoidosis. Sin embargo, 33% de enfermos cuyo cuadro inicial es de sarcoidosis tendrán aún volúmenes pulmonares dentro de límites normales a pesar de anormalidades en las radiografías de tórax y disnea.

En aproximadamente la mitad de los enfermos de sarcoidosis, el cuadro inicial incluye enfermedad obstructiva que se refleja por la disminución en la proporción de la capacidad vital forzada, espirada en el intervalo *t* (capacidad espiratoria forzada [*forced expiratory capacity*, $FEV]_t$/capacidad vital forzada [*forced vital capacity*, FVC]). La tos es un síntoma muy frecuente. En muchos de los sarcoidóticos la tos se debe al ataque de vías respiratorias, que origina grados diversos de obstrucción. Sin embargo, la hiperreactividad de dichas vías, tal como se identifica por la prueba de estimulación con metacolina, será positiva en algunos de los pacientes. Unos cuantos sujetos con tos mejorarán con los broncodilatadores tradicionales como forma única de tratamiento. En algunos casos es útil usar glucocorticoides inhalados, en dosis altas, como único fármaco.

En al menos 5% de enfermos de sarcoidosis se ha señalado hipertensión de arteria pulmonar; el ataque vascular directo o las consecuencias de los cambios fibróticos en el pulmón pueden originar dicha forma de hipertensión. En sujetos con sarcoidosis con fibrosis terminal, que están en la lista de espera de trasplantes de pulmón, 70% mostrarán hipertensión de arteria pulmonar; ésta es una cifra de incidencia mucho mayor que la publicada respecto a otras enfermedades fibróticas del pulmón. En los sujetos en una etapa menos avanzada pero aún sintomáticos se ha observado en más de la mitad de los casos hipertensión de arteria pulmonar. Dicha forma de hipertensión vinculada con sarcoidosis pudiera mejorar con tratamiento, por lo cual hay que pensar en su detección y evaluación en individuos que persistentemente muestran síntomas.

PIEL

El ataque de la piel se identifica en más de 33% de pacientes con sarcoidosis. Las clásicas lesiones incluyen eritema nudoso, lesiones maculopapulosas, hiperpigmentación e hipopigmentación, formación de queloides y nódulos subcutáneos. Se conoce como *lupus pernio* **(fig. 322-4)** a un complejo específico que incluye afección del puente de la nariz, la zona retroorbitaria y los carrillos, y corrobora la presencia de la forma crónica de la sarcoidosis.

A diferencia de ello, el eritema nudoso es una erupción transitoria que a veces acompaña a la adenopatía hiliar y la uveítis (síndrome de Löfgren). El

FIGURA 322-4. Lesiones inflamatorias crónicas en nariz, ojos y carrillos, conocidas como lupus pernio.

FIGURA 322-5. Lesiones maculopapulosas en el tronco de un sujeto con sarcoidosis.

eritema mencionado es más frecuente en mujeres y en algunos grupos demográficos autodescriptivos como sujetos de raza blanca y puertorriqueños. En Estados Unidos las demás manifestaciones de la sarcoidosis cutánea, en particular el lupus pernio, son más frecuentes en aquellos de raza negra que en los de raza blanca.

Las lesiones maculopapulosas provenientes de sarcoidosis constituyen la forma crónica más común de la enfermedad (fig. 322-5). El paciente y el médico a menudo no las identifican porque son crónicas y no duelen. En el comienzo las lesiones incluyen pápulas violáceas con 1 cm de elevación y menos de 3 cm de diámetro. Pueden confluir e infiltran grandes zonas de la piel. Con tratamiento, el color y la induración pueden disminuir. Las lesiones son causadas por granulomas no caseosos y por ello en una biopsia de piel se puede confirmar fácilmente el diagnóstico de la enfermedad.

OJOS

La frecuencia de manifestaciones oculares en la sarcoidosis varía con las razas. En Japón, más de 70% de los sujetos afectados terminan por mostrar alguna oculopatía, en tanto que en Estados Unidos la tienen únicamente 30% de los sujetos, y es un problema más frecuente en individuos de raza negra que en los blancos. La manifestación más común es la uveítis anterior, pero más de 25% de los enfermos tendrán inflamación en la cámara posterior del ojo que incluye retinitis y la inflamación de la pars plana. A veces se observan manifestaciones como fotofobia, visión borrosa y epífora, pero algunos sujetos asintomáticos aún tendrán inflamación activa. Los individuos que no tienen síntomas en los comienzos pero muestran sarcoidosis ocular, terminarán por padecer ceguera. Por tal razón, se recomienda practicar una exploración oftalmológica detallada a todo individuo con la enfermedad. El síndrome seco aparece en más de la mitad de los individuos con sarcoidosis crónica. La xeroftalmía al parecer refleja el ataque de la glándula lagrimal. Es posible que el paciente ya no tenga inflamación activa, pero la sequedad de los ojos puede obligar al uso de lágrimas artificiales o de otros lubricantes.

HÍGADO

Por medio de biopsias para identificar enfermedad granulomatosa se detecta afección del hígado en más de la mitad de los sujetos con sarcoidosis. Sin embargo, si se emplean solamente los estudios de función de la víscera sólo 20 a 30% de los individuos mostrarán signos de ataque de la misma. La anormalidad más frecuente de la función del hígado es el mayor nivel de fosfatasa alcalina, congruente con un perfil de obstrucción. Además, a veces se observan aumentos de los niveles de transaminasa. El mayor nivel de bilirrubina es un marcador de la hepatopatía más avanzada. En forma global, sólo 5% de los sujetos con sarcoidosis mostrarán síntomas suficientes de su hepatopatía como para necesitar una terapia específica. Las manifestaciones pueden provenir de hepatomegalia, pero los síntomas más frecuentes son consecuencia de colestasis intrahepática extensa que origina hipertensión porta. En tal situación, surgen ascitis y várices esofágicas. Rara vez un individuo con sarcoidosis necesitará trasplante de hígado, porque incluso el que tiene cirrosis por sarcoidosis mejorará con la terapia sistémica. Como medida precautoria será mejor que los individuos con sarcoidosis y hepatitis C no reciban interferón α, por el vínculo que guarda con la aparición o el empeoramiento de la enfermedad granulomatosa.

MÉDULA ÓSEA Y BAZO

En muchos sujetos con sarcoidosis es posible identificar una o más manifestaciones de la médula ósea. El problema hematológico más frecuente es la linfopenia, que refleja el secuestro de los linfocitos dentro de las áreas de inflamación. Se observa anemia en 20% de los enfermos y es menos común la leucopenia. El estudio de la médula ósea indicará granulomas en aproximadamente 33% de los pacientes. Se detecta esplenomegalia en 5 a 10% de los enfermos, pero la biopsia de bazo indicará la presencia de granulomas en 60% de los pacientes. Los datos de la tomografía computadorizada pueden ser relativamente específicos del ataque sarcoidótico del bazo (fig. 322-6). La afección de médula ósea y del bazo es más frecuente en sujetos de raza negra que en los de raza blanca. Las manifestaciones aisladas mencionadas rara vez constituyen indicación para emprender tratamiento. A veces está indicada la esplenectomía si hay esplenomegalia sintomática masiva o pancitopenia profunda.

METABOLISMO DEL CALCIO

En aproximadamente 10% de las personas con sarcoidosis se observa hipercalciemia, hipercalciuria o ambos signos. Es más frecuente en sujetos blancos que en los negros, y en los varones. El mecanismo del metabolismo anormal de calcio incluye la mayor producción de 1,25-hidroxivitamina D por el propio granuloma. Dicha forma de la vitamina D intensifica la absorción de calcio por el intestino y ello ocasiona hipercalciemia con supresión del nivel de hormona paratiroidea (*parathyroid hormone*, PTH) (cap. 347). El problema se exacerba a veces si aumenta el aporte de vitamina D exógena en los alimentos o la exposición a la luz solar. Es importante medir el nivel de calcio sérico como parte de la evaluación inicial de todo enfermo sarcoidótico, y puede ser útil repetir la cuantificación durante los meses de verano en que aumenta la exposición a la luz solar. En personas con antecedente de cálculos renales habrá que hacer una medición de calcio en orina de 24 h. Si se planea administrar suplementos de calcio a un paciente sarcoidótico con el antecedente de cálculos renales, habrá que repetir la medición del nivel de calcio en orina de 24 horas.

NEFROPATÍA

En menos de 5% de los pacientes con sarcoidosis hay afección directa de los riñones; se vincula con granulomas en tales órganos y puede ocasionar nefritis. Sin embargo, la hipercalciemia es la causa más probable de la nefropatía propia de la sarcoidosis. En 1 a 2% de los sujetos que manifiestan la enfermedad, como resultado de la hipercalciemia, se puede detectar insuficiencia renal aguda. La terapia de la hipercalciemia con glucocorticoides y otras modalidades suele mejorar la disfunción renal, pero no la corrige del todo.

SISTEMA NERVIOSO

Se ha señalado ataque del sistema nervioso en 5 a 10% de las personas con sarcoidosis y al parecer ataca con igual frecuencia a todos los grupos étnicos.

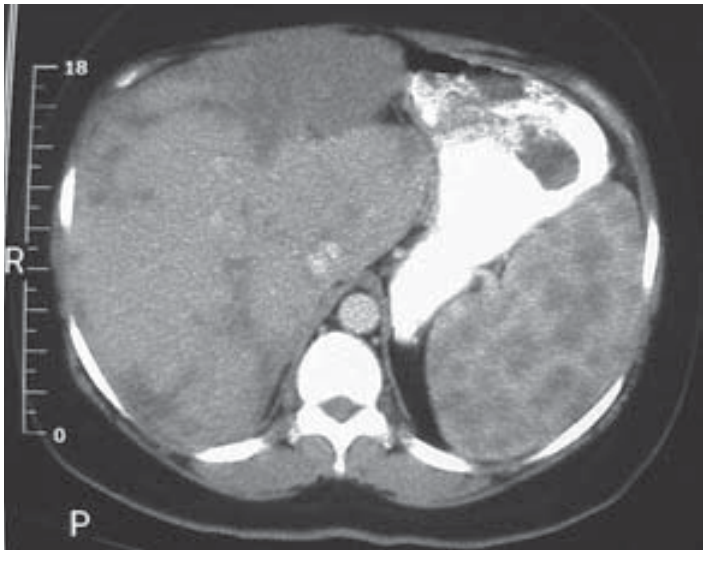

FIGURA 322-6. CT del abdomen después de administración oral e intravenosa de medios de contraste. El estómago está comprimido por el bazo agrandado y dentro de este último se identifican zonas de hipodensidad e hiperdensidad.

Puede afectar a cualquier zona del sistema nervioso central o el periférico. La presencia de la inflamación granulomatosa suele detectarse en estudios de imágenes por resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI). En la MRI con contraste a base de gadolinio se pueden demostrar lesiones expansivas pero la resonancia a veces no aporta datos, por la pequeñez de las lesiones o el efecto de la terapia sistémica que aplaca la inflamación. Los signos en el líquido cefalorraquídeo (LCR) incluyen meningitis linfocítica con incremento leve en el nivel de proteínas. La glucosa en el LCR suele ser normal, aunque a veces disminuye. En la neurosarcoidosis a menudo hay ataque de algunas zonas precisas del sistema nervioso; comprenden los pares craneales, la inflamación meníngea basilar, mielopatía y enfermedad hipotalámica anterior con diabetes insípida concomitante (cap. 334). Se observan también convulsiones y cambios en la esfera cognitiva. De los pares craneales, la parálisis del séptimo puede ser transitoria y a veces se le califica erróneamente de parálisis de Bell (parálisis idiopática del séptimo par). Dicha forma de neurosarcoidosis suele mostrar resolución en término de semanas y no reaparece; por ello, puede haber surgido antes de que se haga el diagnóstico definitivo de la enfermedad. La neuritis óptica es otra manifestación de sarcoidosis en otros pares craneales; tal signo es más crónico y por lo común obliga a emprender tratamiento sistémico por largo tiempo. Se acompaña de uveítis anterior y posterior. A veces es difícil diferenciar entre neurosarcoidosis y esclerosis múltiple. En ambas enfermedades puede haber inflamación del nervio óptico. En algunos individuos con sarcoidosis, por medio de MRI se detectan múltiples anormalidades de mayor intensidad de la sustancia blanca, lo cual sugiere esclerosis múltiple. En tales casos, la presencia de intensificación de la imagen meníngea o ataque hipotalámico sugiere neurosarcoidosis, al igual que pruebas de enfermedad extraneurológica, como el ataque de pulmones o de piel que también sugiere sarcoidosis. La reacción de la neurosarcoidosis a los glucocorticoides y los citotóxicos es diferente de la observada en la esclerosis múltiple, y es importante diferenciar entre una y otra enfermedades.

CORAZÓN

La afección del corazón es un problema en donde influye la raza. En promedio, 25% de los japoneses con sarcoidosis terminan por mostrar cardiopatía, en tanto que en Estados Unidos y en Europa sólo 5% de los individuos sarcoidóticos terminaron por mostrar tal complicación. Sin embargo, no hay una diferencia neta entre los de raza blanca y los de raza negra. La cardiopatía suele aparecer en la forma de insuficiencia cardiaca congestiva o arritmias. Las dos manifestaciones son consecuencia de infiltración del miocardio por granulomas. La afección granulomatosa difusa de dicha capa muscular puede hacer que las fracciones de expulsión sean menores de 10%. Incluso en tal situación, la terapia sistémica puede mejorar la fracción mencionada. Las arritmias también pueden surgir con la infiltración difusa o con el ataque más irregular del miocardio. Si hay infiltración del nudo auriculoventricular (AV) puede surgir bloqueo; tal anomalía se detecta por electrocardiografía corriente. Entre las causas frecuentes de muerte están las arritmias ventriculares y el fallecimiento repentino por taquicardia ventricular. Las arritmias se detectan mejor con el monitoreo ambulatorio durante 24 h. Dado que las arritmias ventriculares suelen ser multifocales por múltiples granulomas dispersos en el corazón, no es útil la ablación terapéutica. Hay que pensar en la implantación de un desfibrilador en sujetos con notables arritmias ventriculares, estrategia que al parecer ha disminuido el índice de fallecimientos en la sarcoidosis cardiaca. La terapia sistémica puede ser útil para tratar las arritmias, pero los pacientes aún pueden mostrar las de tipo maligno, incluso seis meses después de comenzar el tratamiento satisfactorio, y siempre que disminuye poco a poco la dosis de los fármacos surge el peligro de que reaparezcan las arritmias.

APARATO MUSCULOESQUELÉTICO

En aproximadamente 10% de los sujetos con sarcoidosis puede haber afección directa granulomatosa de hueso y músculo, como se corrobora en las radiografías, la resonancia magnética **(fig. 322-7)**, el gammagrama con galio o la biopsia. Sin embargo, un porcentaje mayor de individuos con el trastorno se quejan de mialgias y artralgias; ambas son similares a las señaladas por sujetos con otras enfermedades inflamatorias que incluyen infecciones crónicas como la mononucleosis. La fatiga que acompaña a la sarcoidosis puede ser abrumadora en muchos enfermos. Estudios recientes han señalado en la sarcoidosis un vínculo entre la fatiga y el ataque de fibras nerviosas finas y en la periferia.

AFECCIÓN DE OTROS ÓRGANOS

La sarcoidosis puede afectar cualquier órgano del cuerpo, pero rara vez lo hace con mamas, testículos, ovarios o estómago. Ante la rareza de la afección, una masa en cualesquiera de los órganos señalados obliga a la práctica de biopsia para descartar otras enfermedades, incluido el cáncer. Por ejemplo, en un estudio de problemas mamarios en mujeres sarcoidóticas hubo mayor posibilidad de que la lesión en las mamas incluyera granulomas sarcoidóticos y no cáncer de tal glándula. Sin embargo, los signos en la exploración física o en el mamograma no permiten diferenciar con certidumbre entre una y otra lesiones. De mayor importancia, conforme envejecen las mujeres con sarcoidosis, se torna más frecuente el cáncer mamario. Por tal razón, se recomienda como método de cribado sistemático la mamografía con otros estudios imagenológicos (ecograma, MRI) o biopsia, según esté indicada clínicamente.

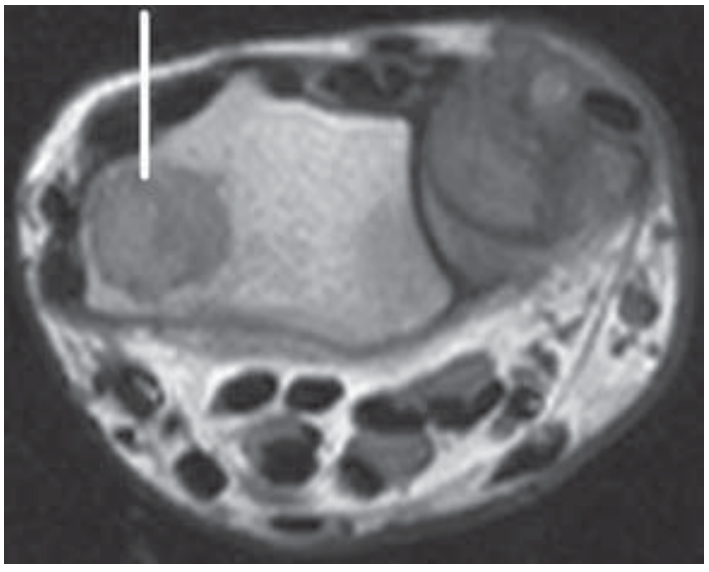

FIGURA 322-7. MRI de la muñeca en que se identifica un gran quiste en una persona con sarcoidosis (*línea*).

COMPLICACIONES

La sarcoidosis por lo común es un trastorno que no amenaza la vida y que cede por sí solo. A pesar de ello puede haber afección que amenace algún órgano. Las complicaciones en cuestión incluyen ceguera, paraplejía o insuficiencia renal. En 5% de individuos atendidos en las clínicas terciarias de sarcoidosis, la muerte proviene de esa causa. El origen corriente del fallecimiento por sarcoidosis incluye afección de pulmones, corazón, sistema nervioso o hígado. En la insuficiencia respiratoria, la mayor presión de aurícula derecha constituye un signo de mal pronóstico. Las complicaciones pulmonares también incluyen infecciones como el micetoma que culminarán en hemorragia masiva. Además, el empleo de inmunosupresores puede incrementar la incidencia de infecciones graves.

DATOS DE ESTUDIOS DE LABORATORIO

La radiografía de tórax sigue siendo el instrumento más usado para evaluar el ataque de los pulmones en la sarcoidosis. Como se señaló, la radiografía mencionada permite clasificar la afección en cuatro etapas, y en ellas la primera y la segunda incluyen adenopatía hiliar y paratraqueal. La tomografía computadorizada se ha utilizado con frecuencia cada vez mayor para evaluar la neumopatía intersticial. En la sarcoidosis, la presencia de adenopatía y un infiltrado nodular no es específica de tal entidad. En otras neumopatías inflamatorias como la fibrosis pulmonar idiopática también se detecta adenomegalia incluso de 2 cm. Sin embargo, el ataque de ganglios que sobrepasa los 2 cm en el eje corto refuerza el diagnóstico de sarcoidosis en relación con otras neumopatías intersticiales.

El gammagrama con galio-67 se ha utilizado durante años para detectar la actividad inflamatoria en diversas zonas del cuerpo. Si sus resultados son negativos pueden ser interpretados fácilmente de modo erróneo, porque tal estudio puede normalizarse rápidamente durante la corticoterapia. Además, el estudio obliga a que el paciente retorne al departamento de medicina nuclear dos a cuatro días después. En fecha reciente se ha obtenido información similar a la que se obtiene con el gammagrama de galio, con la tomografía por emisión de positrones (*positron emission tomography*, PET) en que se emplea la fluorodesoxiglucosa marcada con isótopo, como marcador. La sensibilidad de la PET no se ha evaluado en forma exhaustiva en la sarcoidosis, pero es importante advertir que la positividad de sus resultados pudiera depender de granulomas sarcoidóticos y no de cáncer diseminado.

Los niveles séricos de la enzima convertidora de angiotensina (*angiotensin-converting enzyme*, ACE) son útiles en el diagnóstico de la sarcoidosis; sin

embargo, tal evaluación tiene sensibilidad y especificidad pequeñas. Según señalamientos, los mayores niveles de la ACE se observan en 60% de personas con la enfermedad aguda y sólo en 20% de los que tienen la forma crónica. Se han identificado algunas causas del incremento leve de la ACE, que incluyen diabetes, pero los incrementos mayores de 50% respecto al límite superior de lo normal aparecen sólo en unos cuantos cuadros que incluyen sarcoidosis, lepra, enfermedad de Gaucher, hipertiroidismo e infecciones granulomatosas diseminadas como la tuberculosis miliar. El nivel de la ACE en el linfoma suele ser menor de lo normal y permite hacer una diferenciación útil con la sarcoidosis. Se ha observado un polimorfismo de inserción/deleción (I/D) del gen *ACE* en que, en opinión de expertos, reside en la porción no crítica del gen. Se advierte una diferencia fenotípica de los niveles de la ACE, y el polimorfismo II tiene el menor nivel y el polimorfismo DD los mayores niveles de la ACE en sujetos sarcoidóticos y en testigos sanos. No hay un vínculo neto entre el fenotipo de la ACE y las manifestaciones clínicas de la enfermedad. El nivel de la enzima convertidora se mide por un ensayo biológico, razón por la cual el empleo concomitante de un inhibidor de la ACE como el lisinoprilo hará que disminuya a niveles bajísimos el de la enzima convertidora de angiotensina.

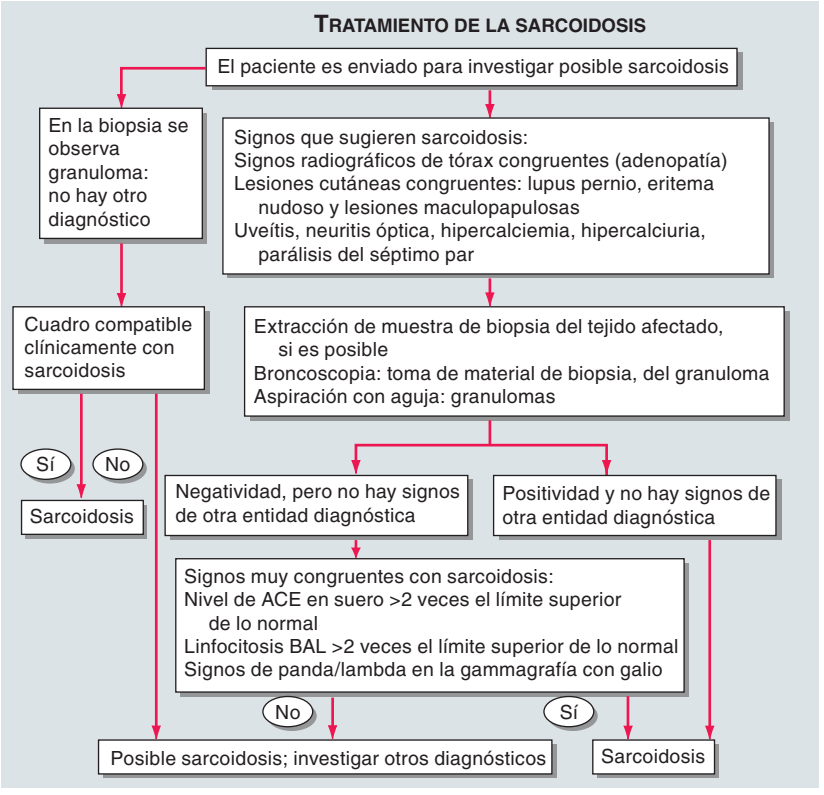

FIGURA 322-8. Algoritmo propuesto para el tratamiento del sujeto con posible sarcoidosis. Presencia de uno o más de los signos siguientes refuerza el diagnóstico de sarcoidosis: uveítis, neuritis óptica, hipercalciemia, hipercalciuria, parálisis del séptimo par craneal y diabetes insípida.

DIAGNÓSTICO

Para diagnosticar sarcoidosis se requiere compatibilidad de signos clínicos y datos histopatológicos. La causa del problema no se ha dilucidado y por ello es imposible hacer con certeza 100% el diagnóstico. A pesar de ello es posible realizarlo con certeza razonable, con base en datos de interrogatorio y signos físicos, junto con datos de estudios de laboratorio e histopatológicos.

Los pacientes suelen ser evaluados en busca de posible sarcoidosis, en dos situaciones (fig. 322-8). En la primera se puede extraer tejido para biopsia en donde se advierta un granuloma no caseoso en un pulmón o un órgano extrapulmonar. Si el cuadro inicial es congruente con sarcoidosis y no hay otra causa de los granulomas, se pensará que el paciente tiene sarcoidosis.

En la segunda situación, los signos y los síntomas que sugieren la sarcoidosis, como la presencia de adenopatía bilateral, se pueden detectar en una persona por lo demás asintomática o en un paciente de uveítis o una erupción compatible con sarcoidosis. En este punto habrá que hacer un método diagnóstico. En el caso de una lesión cutánea compatible habrá que pensar en la obtención de un fragmento de piel para biopsia. Otras biopsias por considerar incluyen las de hígado, ganglio linfático extratorácico o músculo. En algunos casos no es fácil obtener un fragmento del órgano afectado para la biopsia (como el encéfalo o una lesión de médula espinal). En otros casos, como el de la biopsia de endomiocardio, es poca la posibilidad de obtener resultados positivos. Ante la frecuencia grande de ataque pulmonar en tales casos, podría ser más fácil abordar al pulmón por medio de broncoscopia. Durante tal método se pueden obtener fragmentos de tejido transbronquial, bronquial o una aspiración transbronquial con aguja, de un ganglio mediastínico agrandado.

Si en la biopsia se advierten granulomas habrá que descartar otra entidad diagnóstica como infección o cáncer. El líquido de lavado obtenido por broncoscopia se envía para cultivos en busca de hongos y bacilos tuberculosos. En lo que toca al patólogo, mientras se le suministre más tejido, más certeza habrá del diagnóstico de sarcoidosis. La aspiración con aguja puede ser adecuada en un cuadro por lo demás clásico de sarcoidosis, pero quizá no sea suficiente en una persona en quien otra posibilidad sería linfoma o micosis. Se pueden identificar granulomas en el borde de un linfoma, razón por la cual la presencia de unos cuantos de ellos, en el material de aspiración con aguja, quizá no baste para esclarecer el diagnóstico. La mediastinoscopia sigue siendo el método más indicado para confirmar la presencia o ausencia de linfoma en el mediastino. Como otra posibilidad, en muchos enfermos, las manifestaciones de enfermedad extratorácica (caso de la afección de ojos) pudieran reforzar el diagnóstico de sarcoidosis.

En individuos en quienes los estudios histopatológicos son negativos, la positividad de métodos de "apoyo" podría incrementar la posibilidad del diagnóstico de sarcoidosis. Tales métodos incluyen elevación del nivel de la ACE, que también puede aumentar en otras enfermedades granulomatosas, pero no en cánceres. La positividad de un gammagrama con galio puede reforzar el diagnóstico si se advierte mayor actividad del núclido en las parótidas y las glándulas lagrimales (*signo del panda*) o en la zona paratraqueal derecha e hiliar izquierda (*signo de lambda*). Por lo regular se practica un lavado broncoalveolar (BAL) durante la broncoscopia. El aumento en el porcentaje de linfocitos en dicho líquido refuerza el diagnóstico de sarcoidosis. Cabe recurrir a los marcadores linfocíticos CD4 y CD8 para conocer la proporción CD4/CD8 del incremento de linfocitos en el líquido obtenido por BAL. La proporción mayor de 3.5 sugiere fuertemente sarcoidosis, pero es menos sensible que el incremento en el número de linfocitos solo. En términos generales, el incremento de linfocitos en el líquido de BAL refuerza el diagnóstico, pero no hay que olvidar otras enfermedades.

Los métodos de apoyo anteriores, si se combinan con los signos clínicos que a menudo surgen con la enfermedad, pero que no son diagnósticos de sarcoidosis, pueden mejorar la probabilidad diagnóstica. Los signos no diagnósticos en cuestión incluyen uveítis, cálculos renales, hipercalciemia, parálisis del séptimo par craneal y eritema nudoso.

El *método de Kviem-Siltzbach* es un instrumento diagnóstico específico de sarcoidosis. Una preparación tisular especial obtenida del bazo de un sujeto con sarcoidosis diagnosticada se inyecta en plano intradérmico y cuatro a seis semanas después de la inyección se extrae un fragmento de biopsia. Si se identifican granulomas no caseosos, se tiene un dato muy específico para diagnosticar sarcoidosis. Por desgracia, no se cuenta en el comercio con el reactivo de Kviem-Siltzbach y algunos lotes preparados localmente tienen menor especificidad. Por tal motivo, el método tiene sólo interés histórico y rara vez se le utiliza en la práctica clínica.

El diagnóstico de sarcoidosis nunca será totalmente certero, pero con el tiempo pueden surgir otros signos que orienten hacia otra entidad diagnóstica. Por otra parte, al final los signos de ataque de nuevos órganos pueden confirmar el diagnóstico de sarcoidosis.

PRONÓSTICO

El peligro de muerte o de pérdida de la función de un órgano por lo común es pequeño en la sarcoidosis. El mal pronóstico por lo regular se observa en sujetos que acuden al médico por primera vez en fase avanzada de la enfermedad y en quienes el tratamiento al parecer tiene escasa trascendencia. En dichas situaciones a menudo se han producido cambios fibróticos irreversibles.

En la gran mayoría de los pacientes el cuadro inicial se manifiesta durante la fase granulomatosa de la enfermedad, como se muestra en la figura 322-1. Se sabe que la enfermedad muestra resolución en muchos pacientes en un plazo de dos a cinco años; en ellos se califica a la sarcoidosis como aguda y que

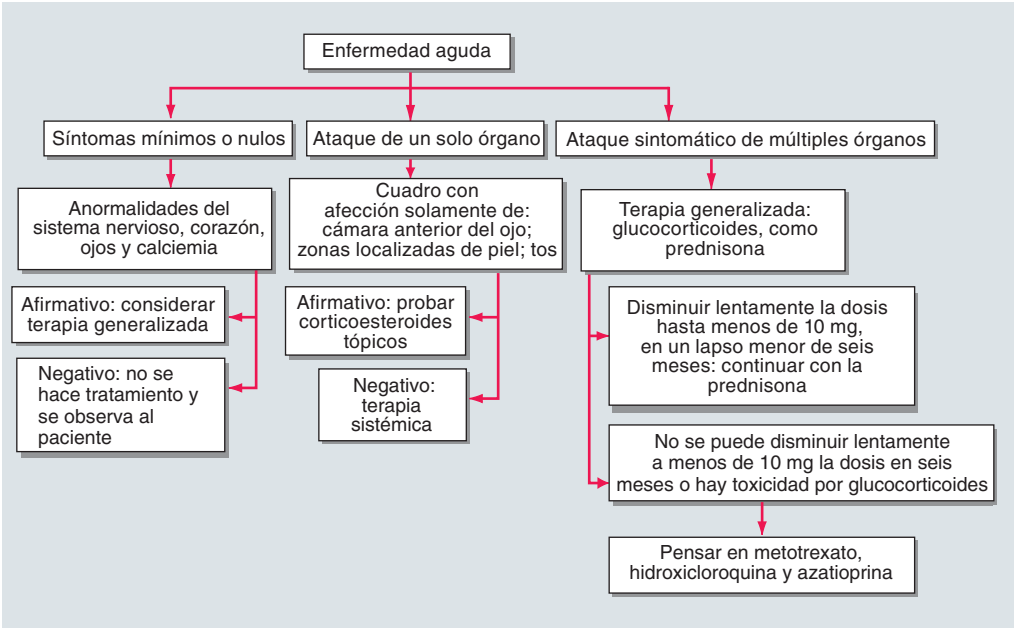

FIGURA 322-9. El tratamiento de la sarcoidosis aguda se basa en el nivel de los síntomas y la magnitud del ataque de órganos. En caso de síntomas leves no se necesita tratamiento alguno, salvo que surjan manifestaciones específicas.

cede por sí sola. Por otra parte, se conoce una forma de la enfermedad que no muestra resolución en los primeros dos a cinco años. Los pacientes crónicos pueden identificarse desde el inicio, por medio de algunos factores de riesgo como fibrosis en la radiografía de tórax, presencia de lupus pernio, quistes óseos, afección de corazón o sistema nervioso (excepto la parálisis aislada del séptimo par) y la presencia de cálculos renales por hipercalciuria. Estudios recientes indican también que los individuos que necesitan glucocorticoides contra cualquier manifestación de su enfermedad en los primeros seis meses de que aparecieron síntomas, tienen una posibilidad mayor de 50% de presentar la enfermedad crónica. A diferencia de ello, menos de 10% de individuos que necesitan terapia sistémica en los primeros seis meses, requerirán terapia por largo tiempo.

Rx SARCOIDOSIS

Las indicaciones para tratar la enfermedad deben basarse en síntomas. La persona con incremento de las cifras de las pruebas de función hepática o anormalidades en la radiografía de tórax probablemente no se beneficiará del tratamiento. A pesar de ello, habrá que hacer vigilancia seriada de tales pacientes en busca de enfermedad progresiva, sintomática.

En las **figuras 322-9** y **322-10** se resumen las estrategias terapéuticas. A grandes rasgos se ha dividido tal situación en el tratamiento de la enfermedad aguda, en comparación con la forma crónica. En el caso de la primera (aguda), ningún tratamiento constituye una opción viable para pacientes asintomáticos o con manifestaciones leves. Si los síntomas se circunscriben a un solo órgano, es preferible la terapia tópica. En el caso de ataque de múltiples órganos o enfermedad demasiado extensa y que no se puede emprender la terapia tópica, se perfila una estrategia para la terapia sistémica. Los glucocorticoides siguen siendo los fármacos más indicados contra esta enfermedad. Sin embargo, la decisión de seguir utilizándolos o agregar agentes que ahorren corticoesteroides depende de la tolerancia, la duración y la dosis de tales fármacos. En el **cuadro 322-2** se resumen la dosis y la vigilancia de algunos fármacos de uso común. Según datos publicados de investigaciones se hacen algunas recomendaciones basadas en evidencia; muchas de ellas corresponden a neuropatías, porque muchas de las investigaciones se hicieron sólo en caso de enfermedad pulmonar. Las recomendaciones terapéuticas contra la enfermedad extrapulmonar suelen ser similares, con escasas modificaciones. Por ejemplo, la dosis de glucocorticoides suele ser mayor en el caso de la neurosarcoidosis, y menor si hay ataque cutáneo. Se han hecho algunas sugerencias de que las dosis más altas serían beneficiosas en la sarcoidosis cardiaca, pero en una investigación se observó que las dosis iniciales mayores de 40 mg/día de prednisona se acompañaban de un peor pronóstico.

Muchos sujetos reciben glucocorticoides como terapia sistémica inicial, pero los efectos tóxicos con su empleo duradero suelen culminar en la búsqueda de otros preparados que ahorren esteroides. Los antipalúdicos como la hidroxicloroquina son más eficaces contra la afección de la piel que en la de los pulmones. La minociclina también se ha utilizado en la sarcoidosis cutánea. En el ataque de pulmones y otras zonas extrapulmonares a menudo se han empleado los citotóxicos como metotrexato, azatioprina, clorambucilo o ciclofosfamida. El agente citotóxico más usado ha sido el metotrexato; actúa en aproximadamente 66% de los individuos con sarcoidosis, sean cuales sean las manifestaciones de la enfermedad. Como se señala en el cuadro 322-2, se han planteado algunas directrices específicas para la vigilancia seriada del tratamiento. En un número reducido de casos también se han utilizado moduladores de citocina como la talidomida y la pentoxifilina.

En fecha reciente se han estudiado en la sarcoidosis los agentes contra factor de necrosis tumoral (TNF), y se han completado algunas investigaciones aleatorizadas prospectivas con etanercept e infliximab. El primero tiene escasa utilidad como agente ahorrador de corticoesteroides. Por otra parte, el infliximab suele mejorar la función pulmonar si se le administra a personas con enfermedad crónica y que ya recibían glucocorticoides y agentes citotóxicos. La diferencia en la respuesta a los dos fármacos es semejante a la observada en la enfermedad de Crohn en donde el infliximab es eficaz, pero no lo es el etanercept. Además, con el uso de infliximab, en comparación con etanercept, aumentan los peligros de que se reactive la tuberculosis. La cifra de respuesta diferencial puede explicarse por diferencias en el mecanismo de acción, dado que el etanercept es un antagonista de receptor al TNF y el infliximab es un anticuerpo monoclonal contra TNF. La dosis máxima del fármaco también pudiera ser diferente, dado que el etanercept se aplica por vía subcutánea, en tanto que el infliximab se administra por vía intravenosa (IV). Una dosis máxima más alta puede originar una mayor penetración intracelular y de este modo afectar el TNF transmembrana. A diferencia del etanercept, el infliximab se liga al TNF en la superficie de algunas células que liberan tal factor y ello pudiera ocasionar lisis celular; tal efecto se ha corroborado también en la enfermedad de Crohn.

Aún está en estudio la utilidad de nuevos agentes terapéuticos contra la sarcoidosis. Sin embargo, estas terapias con un fin determinado confirman que el TNF pudiera ser un elemento importante al que se orienten los esfuerzos, especialmente en el tratamiento de la enfermedad crónica. No obstante, en la mayor parte de los casos no se necesitó tratamiento o fue posible controlarla con glucocorticoides y agentes citotóxicos.

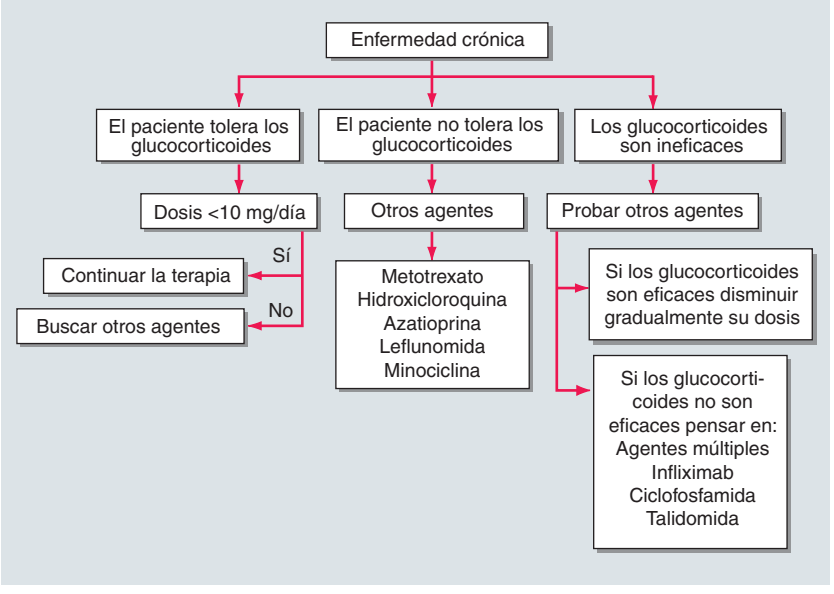

FIGURA 322-10. Algoritmo para el tratamiento de la sarcoidosis crónica que se basa en la tolerancia o la intolerancia a la corticoterapia.

CUADRO 322-2 FÁRMACOS DE USO COMÚN CONTRA LA SARCOIDOSIS

Fármaco	Dosis inicial	Dosis de sostén (mantenimiento)	Estudios de vigilancia	Efectos tóxicos	Tratamiento de sostén[a]	Elementos de refuerzo de la vigilancia[a]
Prednisona	20-40 mg/día	Disminuir de 5-10 mg	Mediciones de glucosa, presión arterial y densidad de huesos	Diabetes, osteoporosis	A: pulmonar agudo D: extrapulmonar	
Hidroxicloroquina	200-400 mg/día	400 mg/día	Examen oftalmológico cada 6-12 meses	Ojos	B: alguna forma de la enfermedad	D: exploración ocular sistemática
Metotrexato	10 mg cada semana	2.5-15 mg cada semana	CBC, renal, hepático cada dos meses	Hematológicos, náuseas, hígado y pulmones	B: ahorro de esteroides C: algunas formas de enfermedad crónica	D: vigilancia seriada y sistemática de estudios en sangre, riñones e hígado
Azatioprina	50-150 mg/día	50-200 mg/día	CBC, estudios de riñón cada dos meses	Hematológicos, náuseas	C: algunas formas de enfermedad crónica	D: vigilancia hematológica sistemática
Infliximab	3-5 mg/kg cada dos semanas, en un total de dos dosis	3-10 mg/kg cada 4-8 semanas	PPD inicial	Infecciones, reacciones alérgicas, o carcinógeno	B: enfermedad crónica pulmonar	C: cautela en individuos con tuberculosis latente o insuficiencia cardiaca congestiva avanzada

[a] Grado A: datos reforzados de dos investigaciones con testigos y aleatorizadas doblemente anónimas, como mínimo; grado B: reforzado por estudios de cohorte prospectivos; grado C: reforzado más bien por dos o más estudios retrospectivos; grado D: sólo cuando un estudio retrospectivo se basa en la experiencia con otras enfermedades.

Nota: CBC, biometría hemática completa (*complete blood count*); PPD, prueba con derivado proteínico purificado de tuberculosis (*purified protein derivative*).
Fuente: adaptado de Baughman y Selroos.

LECTURAS ADICIONALES

Baughman RP, Selroos O: Evidence-based approach to treatment of sarcoidosis, in PG Gibson et al (eds): *Evidence-Based Respiratory Medicine*. Oxford, BMJ Books Blackwell, 2005, pp 491–508

——— et al: Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis. Am J Respir Crit Care Med 164:1885, 2001

Hunninghake GW et al: ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. American Thoracic Society/European Respiratory Society/World Association of Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 16:149, 1999

Judson MA and the ACCESS Research group: Defining organ involvement in sarcoidosis: The ACCESS proposed instrument. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 16:75, 1999

Newman LS et al: A case control etiologic study of sarcoidosis: Environmental and occupational risk factors. Am J Respir Crit Care Med 170:1324, 2004

Rossman MD et al: HLA-DRB1*1101: A significant risk factor for sarcoidosis in blacks and whites. Am J Hum Genet 73:720, 2003

Sato H et al: HLA-DQB1*0201: A marker for good prognosis in British and Dutch patients with sarcoidosis. Am J Respir Cell Mol Biol 27:406, 2002

Song Z et al: Mycobacterial catalase-peroxidase is a tissue antigen and target of the adaptive immune response in systemic sarcoidosis. J Exp Med 201:755, 2005

Yeager H et al: Pulmonary and psychosocial findings at enrollment in the ACCESS study. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 22:147, 2005

Ziegenhagen MW et al: Exaggerated TNF-alpha release of alveolar macrophages in corticosteroid resistant sarcoidosis. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 19:185, 2002

323 Poliserositis familiar recurrente

Daniel L. Kastner

La poliserositis familiar recurrente, fiebre mediterránea familiar (*familial Mediterranean fever*, FMF) o poliserositis paroxística familiar, entre otros nombres, es el prototipo de un grupo de enfermedades hereditarias (cuadro 323-1) caracterizadas por accesos repetitivos de fiebre con inflamación de las serosas, membranas sinoviales o piel y en algunas personas, por la aparición de amiloidosis diseminada AA (cap. 324) en algún momento de su vida. Ante la poca frecuencia (relativa) con que se detectan títulos altos de autoanticuerpos o linfocitos T con especificidad antigénica, se ha propuesto el uso del término *autoinflamatorias* para describir a estas enfermedades.

ASPECTOS ÉTNICOS Y FISIOPATOLÓGICOS

La FMF fue identificada por primera vez en armenios, árabes, turcos y judíos no asquenazíes (preferentemente del norte de África y de Irak). Con el advenimiento de métodos genéticos se ha corroborado la presencia de FMF con frecuencia creciente en judíos asquenazíes e italianos y confirmado la aparición de casos aislados, incluso sin que la persona tenga antepasados mediterráneos. La poliserositis tiene un mecanismo de herencia recesivo pero, particularmente en países en que las familias son pequeñas, sólo en cerca de 50% de los casos se puede identificar el antecedente positivo familiar. El estudio del DNA señala frecuencias de portador incluso de 1:3 en las poblaciones afectadas, lo cual sugiere una ventaja heterocigótica.

El gen FMF codifica una proteína de 781 aminoácidos y casi 95 kDa denominada *pirina* (o *marenostrina*) que se expresa en los granulocitos, eosinófilos, monocitos, células dendríticas y fibroblastos sinoviales y peritoneales. El extremo N terminal de 92 aminoácidos de la pirina define un motivo que es el dominio PYRIN, cuya estructura es similar a los dominios de apoptosis, a los dominios efectores de apoptosis (muerte) y a los de reclutamiento de caspasa. Los dominios PYRIN median las interacciones interproteínicas homotípicas y se han identificado en otras proteínas como la criopirina, que muestra mutación en otros tres síndromes de "fiebre recurrente". Por medio de la interacción de dicho dominio con la proteína adaptadora intermedia, la pirina regula la caspasa 1 [enzima convertidora de interleucina (IL) 1β] y con ello la secreción de IL-1β. Los ratones con deficiencia de pirina muestran una sensibilidad muy grande a endotoxinas, producción excesiva de IL-1β y trastornos en la apoptosis de los monocitos.

ATAQUES AGUDOS

Los accesos de fiebre de la FMF pueden comenzar incluso en los inicios de la lactancia; 90% de los pacientes han tenido ya su primer ataque a los 20 años de edad. Los accesos típicos persisten por lo común entre 24 y 72 h, y los ataques artríticos tienden a prolongarse un poco más. En algunos enfermos los accesos surgen con gran regularidad, pero la frecuencia de los ataques varía con el paso del tiempo y va desde lapsos de pocos días hasta remisiones que duran años. La aparición de los ataques suele ser impredecible, aunque algunas personas los vinculan con el ejercicio, el estrés o la menstruación; el embarazo se acompaña a veces de remisión.

Cuando se mide la temperatura se advierte casi siempre fiebre durante el tiempo que dura el ataque de FMF. En los lactantes se detectan en ocasiones hiperpirexia intensa e incluso convulsiones de origen febril y la fiebre a veces es la única manifestación de la enfermedad en los niños de corta edad.

Más de 90% de las personas con FMF presentan ataques abdominales en algún momento de su evolución. La intensidad de las crisis varía de dolor sordo, molesto y distensión leve a la palpación directa, hasta dolor intenso y generalizado con silencio intestinal (desaparición de ruidos), rigidez, adolorimiento de rebote y niveles hidroaéreos en radiografías con el sujeto erecto. Por medio

CUADRO 323-1 SÍNDROMES DE FIEBRES PERIÓDICAS HEREDITARIAS

	FMF	TRAPS	HIDS	MWS	FCAS	NOMID
Etnia	Judíos, árabes, turcos, armenios, italianos	Cualquier grupo étnico	Predominantemente holandeses, norte de Europa	Cualquier grupo étnico	Cualquier grupo étnico	Cualquier grupo étnico
Mecanismo de herencia	Recesivo	Dominante	Recesivo	Dominante	Dominante	Por lo común mutaciones *de novo*
Gen/cromosoma	*MEFV*/16p13.3	*TNFRSF1A*/12p13	*MVK*/12q24	*CIAS1*/1q44	*CIAS1*/1q44	*CIAS1*/1q44
Proteína	Pirina	Receptor p55 de TNF	Cinasa de mevalonato	Criopirina	Criopirina	Criopirina
Duración del ataque	1-3 días	A menudo >7 días	3-7 días	1-2 días	Minutos a 3 días	Continuo, con exacerbaciones
Serosa afectada	Pleuritis, peritonitis, derrames pericárdicos asintomáticos	Pleuritis, peritonitis, pericarditis	Dolor abdominal pero pocas veces peritonitis; rara vez pleuritis y pericarditis	Es frecuente el dolor abdominal; rara vez pleuritis y pericarditis	Rara	Rara
Piel	Eritema erisipeloide	Eritema migratorio centrífugo	Erupción maculopapulosa difusa; úlceras en boca	Erupción urticarioide difusa	Erupción urticarioide inducida por frío	Erupción urticarioide difusa
Articulaciones	Monoartritis aguda; artritis crónica coxofemoral (rara)	Monoartritis aguda, artralgias	Artralgias, oligoartritis	Artralgias, oligoartritis que afecta a grandes articulaciones	Poliartralgias	Hipertrofia epifisaria y rotuliana, acropaquia (dedos hipocráticos)
Músculos	Es común la mialgia inducida por ejercicio; rara la mialgia febril prolongada	Mialgias migratorias	Poco común	Son comunes las mialgias	A veces mialgias	A veces mialgia
Ojos y oídos	Poco común	Edema periorbitario, conjuntivitis, rara vez uveítis	Poco común	Conjuntivitis, episcleritis, edema del disco óptico; pérdida auditiva neurosensorial	Conjuntivitis	Conjuntivitis, uveítis, edema del disco óptico, ceguera, hipoacusia neurosensorial
SNC	Rara la meningitis aséptica	Cefalalgia	Cefalalgia	Cefalalgia	Cefalalgia	Meningitis aséptica, convulsiones
Amiloidosis	Muy común en homocigotos M694V	15% de los casos, en promedio	No se ha descrito	En promedio 25% de los casos	Poco común	Como complicación tardía
Tratamiento	Profilaxis con colquicina oral	Glucocorticoides, etanercept	NSAID contra la fiebre; IL-1β e inhibidores de TNF en fase de investigación	Anakinra (antagonista de receptores de IL-1)	Anakinra	Anakinra

Abreviaturas: FMF, poliserositis familiar recurrente; TNF, factor de necrosis tumoral; TRAPS, síndrome periódico vinculado con receptor de TNF; HIDS, hiperglobulinemia D con síndrome de fiebre periódica; MWS, síndrome de Muckle-Wells; FCAS, síndrome autoinflamatorio familiar por frío; NOMID; enfermedad inflamatoria multiorgánica que comienza en la vida neonatal; SNC, sistema nervioso central; NSAID, antiinflamatorios no esteroideos (*nonsteroidal anti-inflammatory drugs*).

de la tomografía computadorizada (*computer tomography*, CT) se ha podido demostrar la presencia de un volumen pequeño de líquido en la cavidad abdominal. Si se efectúa en los pacientes la laparotomía exploradora se identificará un exudado peritoneal estéril con abundantes neutrófilos, a veces con adherencias que quedaron de crisis pasadas. Rara vez hay ascitis.

Los ataques pleurales por lo común se manifiestan por dolor retroesternal unilateral, cruento y transfictivo. Las radiografías pueden indicar la aparición de atelectasia y a veces derrame; por medio de toracocentesis se obtiene un líquido exudativo con abundantes neutrófilos. Después de ataques repetidos puede haber engrosamiento pleural.

La artritis de la FMF es más frecuente en personas que son homocigotas en relación con la mutación M694V, situación especialmente frecuente en judíos no asquenazíes. La artritis aguda de la FMF por lo común afecta a una sola articulación, ante todo a la rodilla, el tobillo o la cadera, aunque son posibles otras características o perfiles, particularmente en niños. Es frecuente identificar derrames intraarticulares de gran volumen con líquido sinovial estéril donde abundan los neutrófilos, aunque no hay eritema ni calor como signos correspondientes. Incluso después de ataques artríticos repetidos, pocas veces surgen cambios radiográficos. Antes de que se contara con la colquicina como profiláctico, cerca de 5% de los sujetos artríticos por FMF desarrollaban artritis crónica de las rodillas o las caderas. La sacroilitis crónica se observa a veces en la FMF, independientemente del antígeno leucocítico humano (*human leukocyte antigen*, HLA) B27, incluso en personas que reciben colquicina. En Estados Unidos hay una propensión mucho mayor a que los individuos con FMF presenten artralgia y no artritis.

La manifestación cutánea característica de la FMF es el eritema erisipeloide, que es una erupción eritematosa aplanada sobresaliente que aparece con mayor frecuencia en el dorso de los pies, en los tobillos o en las piernas, sola o en combinación con dolor abdominal, pleuritis o artritis. En la biopsia se advierten infiltrados de granulocitos y monocitos alrededor de los vasos. La erupción se observa con mayor frecuencia en homocigotos para M694V y es relativamente rara en Estados Unidos.

Las mialgias inducidas por ejercicio (no febriles) son comunes y un pequeño porcentaje de enfermos tiende a desarrollar una mialgia febril prolongada que dura varias semanas. Rara vez hay afección sintomática del pericardio, aunque algunos pacientes muestran pequeños derrames en esa capa, como dato ecocardiográfico accidental. La inflamación unilateral y aguda del escroto puede observarse en varones prepúberes. Se ha señalado la aparición de meningitis aséptica, pero no hay consenso en cuanto a su relación causal. En la FMF podría haber una mayor frecuencia de vasculitis como la púrpura de Henoch-Schönlein y la periarteritis nudosa (cap. 319).

Los datos de los métodos de laboratorio en ataques de FMF son congruentes con la presencia de inflamación aguda e incluyen aumento de la tasa de eritrosedimentación; leucocitosis; trombocitosis (en niños), y elevaciones en los niveles de proteína C reactiva, fibrinógeno, haptoglobina e inmunoglobulina sérica. A veces se detectan albuminuria y hematuria transitorias.

AMILOIDOSIS

Antes de que se usara la colquicina como fármaco profiláctico, la amiloidosis diseminada era una complicación frecuente de la FMF. Es causada por el depósito de un fragmento del amiloide A sérico (reactivo de fase aguda), en riñones, suprarrenales, intestinos, bazo, pulmones y testículos (cap. 324). Hay que sospechar la presencia de amiloidosis en personas con proteinuria entre uno y otro ataques; casi siempre se emplea la biopsia renal o del recto para corroborar el diagnóstico. Entre los factores de peligro están el genotipo homocigoto M694V, el antecedente familiar positivo (independientemente del estado mutacional de FMF), el genotipo SAA 1, el sexo masculino, no recibir colquicina por incumplimiento de órdenes terapéuticas y haber nacido y haberse criado en Oriente Medio.

DIAGNÓSTICO

En los casos típicos, el médico experto puede corroborar el diagnóstico basado en los solos signos clínicos. Se ha demostrado que los criterios clínicos

para detectar FMF poseen notorias sensibilidad y especificidad en zonas del planeta en donde la probabilidad de FMF (antes de practicar pruebas) es grande. Los métodos genéticos constituyen un complemento útil en casos ambiguos o cuando el médico no posee experiencia en la detección de la FMF. Gran parte de las mutaciones de la FMF vinculadas con la enfermedad se localizan en el exón 10 del gen y otro grupo menor de ellas en el exón 2. En la página de Internet *http://fmf.igh.cnrs.fr/infevers/* se incluye una lista actualizada de mutaciones de FMF y otras fiebres periódicas hereditarias.

Los métodos genéticos de estudio han ensanchado el espectro clínico y la distribución geográfica de la FMF y pueden tener utilidad pronóstica. Casi todos los estudios indican que los homocigotos M694V tienen enfermedad de comienzo más temprano y una mayor frecuencia de artritis, erupciones y amiloidosis. En cambio, la mutación E148Q suele acompañarse de una enfermedad más benigna. E148Q a veces aparece en posición *cis* con mutaciones del exón 10, lo cual complica la interpretación de los resultados de los métodos genéticos. Sólo alrededor de 70% de los pacientes con la FMF clínicamente típica poseen dos mutaciones identificables en posición *trans*, lo cual sugiere que los métodos de cribado actual no detectan todas las mutaciones importantes o que puede bastar una sola mutación para que surja la enfermedad en determinadas circunstancias. En los casos mencionados es muy importante el criterio clínico del médico y, a veces, un lapso de prueba con colquicina con fines terapéuticos es útil para confirmar el diagnóstico. Los estudios genéticos de personas no afectadas no son recomendables, dada la posibilidad de falta de penetrancia y la trascendencia posible de un resultado positivo para la capacidad de suscribir seguros en lo futuro.

Si se atiende a la persona en su primer ataque, las entidades que intervienen en el diagnóstico diferencial son muchas, aunque delimitadas por la afección de órganos específicos. Después de algunos ataques, en el diagnóstico diferencial se pueden incluir los otros síndromes de fiebre periódica hereditaria (cuadro 323-1); el síndrome de fiebre periódica con úlceras aftosas, faringitis y adenopatía cervical (*periodic fever with aphthous ulcers, pharyngitis, and cervical adenopathy*, PFAPA); la artritis reumatoide juvenil de comienzo generalizado o la enfermedad de Still del adulto; porfiria; angioedema hereditario; enteropatía inflamatoria; y, en mujeres, trastornos ginecológicos.

Rx POLISEROSITIS FAMILIAR RECURRENTE

El tratamiento más indicado de la FMF comprende la ingestión diaria de colquicina, fármaco que disminuye la frecuencia y la intensidad de los ataques e impide que surja amiloidosis en los sujetos colaboradores. La administración intermitente cuando se inicia el ataque no tiene tanta eficacia como la profilaxis diaria y no se ha corroborado su utilidad para impedir la amiloidosis. La dosis usual de colquicina para el adulto es de 1.2 a 1.8 mg/día, que permite la disminución sustancial de los síntomas en 66% de los enfermos y una mejoría moderada en más de 90% de ellos. Los niños pueden necesitar dosis menores, aunque no en forma proporcional a su peso corporal.

Entre las reacciones adversas frecuentes de la colquicina están la distensión y los cólicos abdominales, la intolerancia a la lactosa y la diarrea, y todas ellas podrán llevarse al mínimo si se comienza su uso con dosis bajas y se aumentan poco a poco según la tolerancia, si se fracciona la dosis, con el uso de simeticona para combatir la flatulencia y la abstinencia de consumir productos lácteos. Si uno u otro progenitores la usan hacia la fecha de la concepción, la colquicina podría hacer que aumentara moderadamente el peligro de trisomía 21 (síndrome de Down). En ancianos con insuficiencia renal, el fármaco puede originar una mioneuropatía que se caracteriza por debilidad de músculos proximales y elevación de la cinasa de creatinina. La ciclosporina inhibe la excreción de la colquicina por el hígado, al ejercer efectos en el sistema de transporte MDR-1, lo cual a veces ocasiona lesiones tóxicas por el fármaco (colquicina) en personas que han recibido un riñón de trasplante por amiloidosis. En términos generales, será mejor no administrar el preparado intravenoso a personas que ya reciben colquicina por vía oral, porque en tal situación a veces surgen reacciones tóxicas que pueden ser fatales.

No se cuenta con otros medios profilácticos para el corto número de enfermos que no mejoran con la colquicina o que no toleran sus dosis terapéuticas, aunque están en fase de investigación los receptores de IL-1, antagonista e inhibidores del interferón alfa y el factor de necrosis tumoral (*tumor necrosis factor*, TNF). Se ha sugerido el trasplante de médula ósea para los casos de FMF rebeldes, pero es inaceptable hoy en día en razón de su cociente riesgo/beneficio.

OTRAS FIEBRES RECURRENTES HEREDITARIAS

A cinco años de haberse descubierto el gen de la FMF se identificaron tres genes más que originaban cinco síndromes de fiebre periódica hereditaria diferentes, lo cual fue el punto de partida de un cambio paradigmático en el diagnóstico y el tratamiento de estos trastornos.

SÍNDROME PERIÓDICO VINCULADO CON EL RECEPTOR TNF. El síndrome periódico vinculado con el receptor TNF (*TNF receptor-associated periodic syndrome*, TRAPS) es causado por las mutaciones que se heredan por mecanismos dominantes en los dominios extracelulares del receptor de TNF de 55-kDa (TNFRSF1A, p55). Fue descrito originalmente en una gran familia irlandesa (de la cual tomó su nombre de *fiebre familiar de Hibernia*), pero el síndrome tiene una amplia distribución étnica. Los accesos suelen comenzar en la niñez y la duración de los mismos va de uno a dos días a varias semanas y en casos graves, los síntomas pueden ser casi continuos. Además de los ataques de tipo peritoneal, pleural y sinovial semejantes a los observados en la FMF, los individuos con TRAPS a menudo tienen inflamación ocular (muy a menudo conjuntivitis, edema periorbitario o ambos signos) y una mialgia migratoria característica, con eritema doloroso suprayacente. Los sujetos con TRAPS por lo común reaccionan mejor a los glucocorticoides que a la colquicina administrados con fines profilácticos. En promedio, 15% terminan por desarrollar amiloidosis. El diagnóstico de TRAPS se basa en la demostración de mutaciones de tipo *TNFRSF1A* en presencia de los síntomas característicos. Los leucocitos de pacientes con ciertas mutaciones TRAPS muestran un defecto en el desprendimiento de receptores del TNF, lo que tal vez afecte la homeostasis normal. Sin embargo, está surgiendo un cuadro más complejo con varias anomalías funcionales, algunas de las cuales son independientes al ligando, lo que contribuye al fenotipo autoinflamatorio. Etanercept es un inhibidor del TNF que aminora las crisis TRAPS, aunque no se ha demostrado su efecto sobre la amiloidosis.

Hiperinmunoglobulinemia D con síndrome de fiebre periódica (HIDS). La HIDS es un síndrome de fiebre recurrente que se hereda por mecanismos recesivos y que se identifica más bien en personas cuyos antepasados provinieron del norte de Europa. Es causado por mutaciones de la cinasa de mevalonato (*mevalonate kinase*, MVK), que codifica una enzima que interviene en la síntesis de colesterol e isoprenoides no esterólicos. Los ataques por lo común comienzan en la lactancia y duran de tres a cinco días. Las características clínicas distintivas incluyen adenopatía cervical dolorosa, exantema maculopapular difuso que en ocasiones afecta palmas y plantas, así como aftas; la pleuresía es poco común, al igual que la amiloidosis. La actividad clínica y patológica, a pesar de que se definió originalmente por el incremento persistente de IgD sérica, no guarda relación con dicho nivel y algunos sujetos con FMF o TRAPS pueden tener valores séricos levemente mayores de dicha inmunoglobulina. Además, algunos enfermos con mutaciones *MVK* y fiebre periódica tienen niveles de IgD normales. Todos los pacientes con mutaciones tienen elevación notable de las concentraciones de mevalonato durante sus crisis febriles, aunque sus manifestaciones inflamatorias tal vez se deban a deficiencia de isoprenoides más que a exceso de mevalonato. No existe un tratamiento establecido para hiperinmunoglobulinemia D con síndrome de fiebre periódica.

Criopirinopatías. Tres síndromes febriles hereditarios, que son el síndrome autoinflamatorio familiar por frío (*familial cold autoinflammatory syndrome*, FCAS), el síndrome de Muckle-Wells (*Muckle-Wells syndrome*, MWS) y la enfermedad inflamatoria multiorgánica que comienza en la fase neonatal (*neonatal-onset multisystem inflammatory disease*, NOMID), son causados por mutaciones en el gen *C1AS1* que codifica la criopirina (o NALP3) y que representan un espectro clínico de enfermedades. Las personas con FCAS tienen escalofríos, fiebre, cefalalgia, artralgias, conjuntivitis y una erupción similar a la urticaria como reacción a la exposición generalizada al frío. En el MWS se advierte una erupción similar, aunque no suele ser inducida por el frío. Los individuos con MWS también presentan fiebre, dolor abdominal y de extremidades, artritis, conjuntivitis, y con el paso del tiempo, pérdida auditiva neurosensorial. La NOMID es la más grave de las tres entidades e incluye meningitis aséptica crónica, una artropatía característica y una erupción urticarioide. Al igual que la proteína FMF, la pirina, la criopirina tiene un dominio de PIRINA aminoterminal. La criopirina regula la producción de IL-1β a través de la formación de un complejo macromolecular conocido como *inflamasoma*. Los macrófagos de ratones con deficiencia en criopirina muestran disminución en la producción de IL-1β en respuesta a ciertas bacterias grampositivas, RNA bacteriano y cristales de urato monosódico. Los pacientes con las tres pirinopatías muestran una respuesta espectacular a las inyecciones diarias de anakinra, el antagonista de los receptores de interleucina 1.

LECTURAS ADICIONALES

Hoffman HM et al: Prevention of cold-associated acute inflammation in familial cold autoinflammatory syndrome by interleukin-1 receptor antagonist. Lancet 364:1779, 2004

Hull KM et al: The TNF receptor–associated periodic syndrome (TRAPS). Emerging concepts of an autoinflammatory disorder. Medicine (Baltimore) 81:349, 2002

Lobito AA et al: Abnormal disulfide-linked oligomerization results in ER retention and altered signaling by TNFR1 mutants in TNFR1-associated periodic fever syndrome (TRAPS). Blood 108:1320, 2006
Mandey SH et al: A role for geranylgeranylation in interleukin-1β secretion. Arthritis Rheum 54:3690, 2006
Mariathasan S, Monack DM: Inflammasome adaptors and sensors: Intracellular regulators of infection and inflammation. Nat Rev Immunol 7:31, 2007
Masters SL et al: Recent advances in the molecular pathogenesis of hereditary recurrent fevers. Curr Opin Allergy Clin Immunol 6:428, 2006

324 Amiloidosis

David C. Seldin, Martha Skinner

PRINCIPIOS GENERALES

El término *amiloidosis* se ha aplicado a enfermedades que surgen por el depósito extracelular de fibrillas insolubles de una proteína polimérica en tejidos y órganos. Constituyen un subgrupo de un conjunto cada vez mayor de trastornos causados por el "plegamiento" equivocado de proteínas; entre ellas están la enfermedad de Alzheimer y otros trastornos degenerativos, las enfermedades transmisibles por priones y algunos trastornos genéticos causados por mutaciones que originan el plegamiento equivocado y la pérdida de función de proteínas, como en el caso de algunas de las mutaciones de la fibrosis quística. Las fibrillas de amiloide comparten una conformación estructural común de hojas con plegamiento beta que les confiere propiedades peculiares de tinción. El término *amiloide* se atribuye al patólogo Virchow, quien en 1854 pensó que los depósitos en cuestión se asemejaban a la celulosa.

Las enfermedades por amiloide se definen por la naturaleza bioquímica de la proteína en los depósitos de fibrilla, y se clasifican con base en si muestran ataque sistémico o localizado, si son adquiridas o hereditarias o por sus características clínicas (cuadro 324-1). La nomenclatura aceptada es *AX*, en que la *A* indica amiloidosis y la *X* representa la proteína en la fibrilla. *AL* es el amiloide compuesto de cadenas ligeras (*light chain*, LC) de inmunoglobulina (Ig) y ha recibido el nombre de *amiloidosis sistémica primaria*; aparece en trastornos clonales de células B, por lo común el mieloma. *AF* comprende las amiloidosis familiares, muy a menudo causadas por transtiretina, proteína de transporte de hormona tiroidea y proteína ligadora de retinol. El amiloide *AA* está compuesto de la proteína A sérica, reactivo de fase aguda y aparece dentro del cuadro de inflamación crónica o de enfermedades infecciosas. Las enfermedades vinculadas con el amiloide AA se han llamado *amiloidosis secundarias*. *$A\beta_2M$* es el amiloide compuesto de microglobulina β_2 y aparece en sujetos con nefropatía terminal (*end-stage renal disease*, ESRD) de larga duración. La *Aβ* es la forma más común de amiloidosis localizada. Aβ está en el encéfalo en la enfermedad de Alzheimer y proviene de "preparación" proteolítica anormal de la proteína precursora de amiloide (*amyloid precursor protein*, APP).

El diagnóstico y el tratamiento de las amiloidosis se fundan en el diagnóstico histopatológico de depósitos de amiloide y en la identificación inmunohistoquímica o bioquímica del tipo de tales depósitos (fig. 324-1). En las amiloidosis generalizadas se puede obtener un fragmento de los órganos afectados, pero los depósitos de amiloide pueden identificarse en cualquier tejido. Desde el punto de vista histórico se estudiaban los vasos sanguíneos de las encías o la mucosa rectal, pero el tejido más accesible que genera resultados positivos en más de 80% de individuos con la forma sistémica es la grasa. Después de anestesia local, la grasa aspirada con aguja de la pared abdominal se puede expulsar en una laminilla y se tiñe, de modo que no haya necesidad de hacer incluso un mínimo método quirúrgico. Si no se obtienen resultados positivos con tal material, cabe pensar en la obtención de fragmentos de riñón, endomiocardio, hígado o una biopsia por endoscopia.

La estructura corriente de la lámina beta de los depósitos de amiloide presenta una birrefringencia verde peculiar en el microscopio de luz polarizada cuando se tiñen con rojo Congo; con microscopio electrónico se pueden identificar las fibrillas de 10 nm de diámetro. Una vez detectado el amiloide habrá que identificar el tipo de proteína, por lo común por inmunohistoquímica o microscopia inmunoelectrónica. El tipo de amiloide se puede conocer por la evaluación cuidadosa del perfil del paciente y el cuadro inicial, incluidos edad y origen étnico, ataque de órganos y sistemas, trastornos primarios y antecedentes familiares.

No hay consenso en cuanto a los mecanismos de formación de fibrillas y efectos tóxicos en tejidos. Un mecanismo común fundamental sería la formación de dímeros intermoleculares por interacción *trans* de láminas beta de APP parcialmente no plegadas que contribuirían a la formación de multímeros y polímeros de orden alto. Los factores que contribuyen a la fibrillogénesis incluyen estructuras variantes o inestables de proteínas; conformación extensa de láminas beta de la proteína precursora; preparación proteolítica de la proteína precursora; vínculo con componentes del suero o de la matriz o extracelular (como el componente P amiloide; el "factor de estimulación amiloide" en extractos de bazo, la apolipoproteína E o los glucosaminoglucanos) y propiedades físicas locales como el pH de los tejidos. Una vez que la fibrilla llega a un tamaño crítico se torna insoluble y se deposita en tejidos extracelulares; los depósitos macromoleculares mencionados interfieren en la

CUADRO 324-1 PROTEÍNAS DE FIBRILLAS AMILOIDES Y SUS PRECURSORES

Proteína del amiloide	Precursor	Forma sistémica (S) o localizada (L)	Síndrome o tejidos afectados
AL	Cadena ligera de inmunoglobulina	S, L	Primaria Vinculada con mieloma
AH	Cadena pesada de inmunoglobulina	S, L	Primaria Vinculada con mieloma
ATTR	Transtiretina	S ¿L?	Familiar Sistémica senil Tenosinovial
$A\beta_2M$	Microglobulina β_2	S ¿L?	Hemodiálisis Articulaciones
AA	AA (Apo)sérica	S	Secundaria, reactiva
AApoAI	Apolipoproteína AI	S L	Familiar Aórtica
AApoAII	Apolipoproteína AII	S	Familiar
AGel	Gelsolina	S	Familiar
ALys	Lisozima	S	Familiar
AFib	Cadena alfa de fibrinógeno	S	Familiar
ACys	Cistatina C	S	Familiar
ABri[a]	ABriPP	¿L,S?	Demencia familiar, inglesa
ADan[a]	*ADanPP*	*L*	*Demencia familiar, danesa*
Aβ	Precursor de proteína Aβ (AβPP)	L	Enfermedad de Alzheimer, envejecimiento
APrP	Proteína de prión	L	Encefalopatías espongiformes
ACal	(Pro)calcitonina	L	Tumores tiroideos de células C
AIAPP	Polipéptido de amiloide de islotes	L	Islotes de Langerhans Insulinomas
AANF	Factor natriurético auricular	L	Aurículas del corazón
APro	Prolactina	L	Hipófisis en envejecimiento Prolactinomas
AIns	Insulina	L	Yatrógena
AMed	Lactadherina	L	Aorta senil, capa media
AKer	Queratoepitelina	L	Córnea; familiar
A(tbn)[b]	*tbn*[b]	*L*	*Tumores de Pindborg*
ALac	*Lactoferrina*	*L*	*Córnea; familiar*

[a] ADan proviene del mismo gen que ABri y su secuencia N-terminal es idéntica; seguramente se generarán discusiones en cuanto a si hay que incluir a ADan en la nomenclatura como proteína separada (consultar el texto).
[b] Se le dará nombre.
Nota: las proteínas en *cursivas* son preliminares.
Fuente: con autorización de P Westermark et al: A primer of amyloid nomenclature 14(3):179-183, 2007. Con autorización de Taylor & Francis Ltd. *(http://www.tandf.co.uk/journals).*

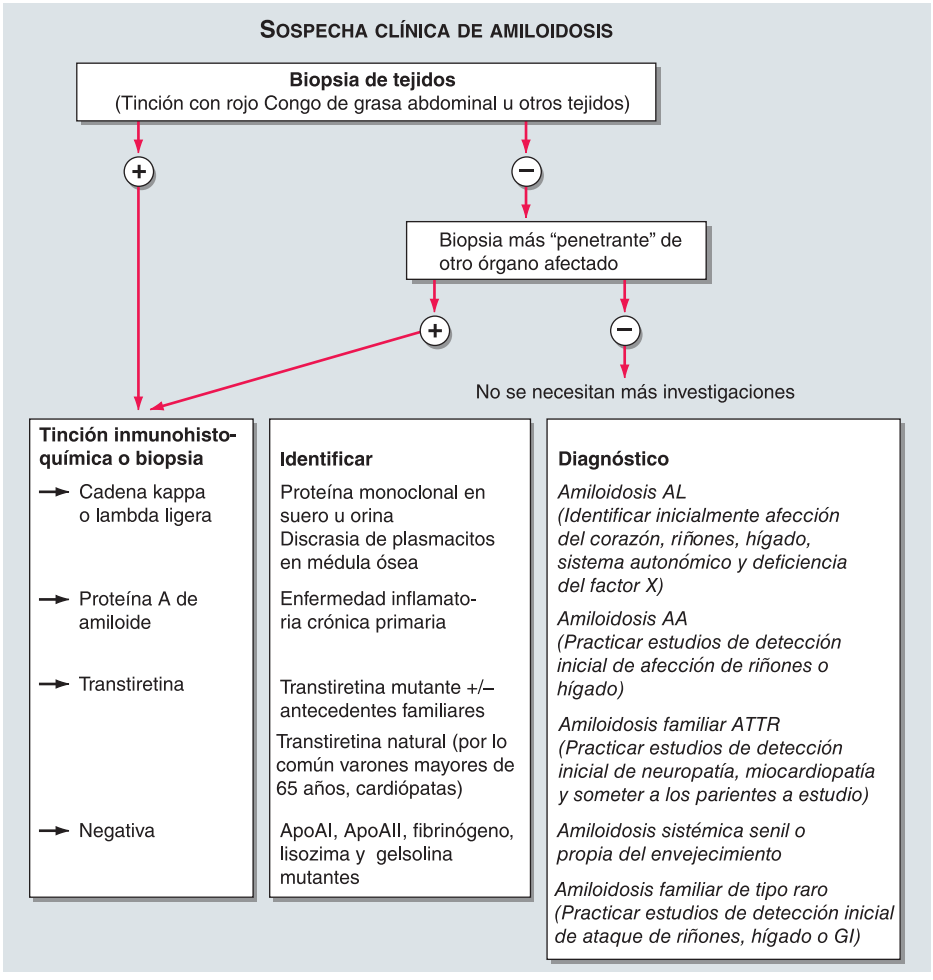

FIGURA 324-1. Algoritmo para el diagnóstico de amiloidosis e identificación de su tipo: sospecha clínica: casos inexplicados de nefropatía, miocardiopatía, neuropatía, enteropatía, artropatía y macroglosia. ApoAI, apolipoproteína AI; ApoAII, apolipoproteína AII; GI, vías gastrointestinales.

función de órganos, y ello se debe, al menos en parte, a la captación celular de precursores amiloides oligoméricos que originan toxicidad de las células en las que se depositan.

Los síndromes clínicos de las amiloidosis se acompañan de alteraciones relativamente inespecíficas en los métodos corrientes de laboratorio. La biometría hemática suele ser normal, aunque a menudo hay incremento de la velocidad de eritrosedimentación. Los sujetos con afección de riñón por lo común tendrán proteinuria que puede llegar incluso a 30 g/día y producir así hipoalbuminemia con niveles menores de 1 g/100 ml. Las personas con afección de corazón a menudo mostrarán incremento del nivel de péptido natriurético cerebral (*brain natriuretic peptide,* BNP), pro-BNP y troponina; las sustancias mencionadas pueden ser útiles para la vigilancia seriada de la actividad de la enfermedad y se han propuesto como factores pronósticos; pueden mostrar elevación falsa en presencia de disfunción renal. Las personas con afección de hígado, incluso en fase avanzada, por lo común presentan colestasis con incremento del nivel de fosfatasa alcalina, pero elevación mínima de las transaminasas y conservación de la función de síntesis. En la amiloidosis AL pueden surgir endocrinopatías y los estudios de laboratorio señalar la presencia de hipotiroidismo, hipoadrenalismo e incluso hipopituitarismo. Los datos anteriores no son específicos de amiloidosis. El diagnóstico de la enfermedad depende de dos elementos básicos: la identificación de depósitos de fibrillas en los tejidos y la tipificación del amiloide.

AMILOIDOSIS AL

CAUSAS E INCIDENCIA

La amiloidosis AL suele ser causada por la expansión clonal de plasmacitos en la médula ósea, secretores de LC de Ig clonal que se deposita en la forma de fibrillas de amiloide en tejidos. Es totalmente aleatorio o casual que los plasmacitos clonales produzcan una LC que se pliegue erróneamente y produzca amiloidosis AL o los plegamientos en realidad, y permitan que las células se expandan inexorablemente con el paso del tiempo y terminen por generar un mieloma múltiple (cap. 106). También es posible que los dos mecanismos tengan diferentes causas moleculares. La amiloidosis AL puede aparecer en el mieloma múltiple y otras enfermedades linfoproliferativas B incluido el linfoma no-Hodgkin (cap. 105) y la macroglobulinemia de Waldeström (cap. 106). La amiloidosis AL es el tipo más frecuente de la variante sistémica en Estados Unidos. Se ha calculado que su incidencia es de 4.5 casos por 100 000 personas; sin embargo, la identificación sigue siendo inadecuada y la incidencia real pudiera ser mucho mayor. La amiloidosis mencionada, a semejanza de otras enfermedades de plasmacitos, suele atacar después de los 40 años y su evolución es rápida y letal si no es tratada. Aparece en aproximadamente 15% de los mielomas. En promedio, 20% de todos los sujetos con amiloidosis AL tienen mieloma; el resto tiene otras enfermedades de células B.

DIAGNÓSTICO

La identificación de una discrasia plasmacítica clonal permite diferenciar AL de otros tipos de amiloidosis. En más de 90% de los enfermos se detecta por electroforesis de inmunofijación una proteína Ig monoclonal en suero u orina (fig. 324-2*A*) o por un método de cadenas ligeras libres. La electroforesis de proteínas séricas (*serum protein electrophoresis,* SPEP) y la que se hace de proteínas en orina (*urine protein electrophoresis,* UPEP) no son métodos útiles de detección inicial, porque la Ig clonal en la amiloidosis AL, a diferencia de lo observado en el mieloma múltiple, no suele estar en cantidades suficientes en el suero para producir un pico "M" monoclonal en tales pruebas. Un método nefelométrico disponible en el comercio cuantifica con exactitud LC normales que circulan sin tener cadenas pesadas, en el mieloma múltiple y la amiloidosis AL. En AL, en 75% de los pacientes se observan mayores niveles de LC libre con un cambio a la proporción normal entre kappa/lambda libres. LC lambda es más común que LC kappa en la amiloidosis AL. Es esencial analizar tal proporción porque en la insuficiencia renal disminuye la eliminación de cadenas ligeras libres y habrá aumento de ambos tipos de LC. Además, en 90% de los enfermos, aproximadamente, surge un mayor porcentaje de plasmacitos en la médula ósea; tales células son monoclonales según la tinción inmunohistoquímica en busca de kappa y lambda (fig. 324-2*B*) o por un seleccionador de células activadas por fluorescencia. No obstante, la sola proteína sérica monoclonal no confirma el diagnóstico de amiloidosis porque en ancianos es frecuente observar una gammapatía monoclonal de significación incierta (*monoclonal gammopathy of uncertain significance,* MGUS) (cap. 106). Sin embargo, cuando MGUS aparece en una persona con amiloidosis corroborada por biopsia, se sospecha fuertemente que se trata del tipo AL. La tinción inmunohistoquímica de los depósitos de amiloide es útil si ligan un anticuerpo de cadena ligera, de preferencia a otro; algunos depósitos de AL ligan muchos antisueros de modo inespecífico. Puede ser más fiable la microscopia inmunoelectrónica, pero no se practica ampliamente. La microsecuenciación basada en espectrometría de masas, de pequeñas cantidades de proteína extraída de depósitos de fibrillas al final, quizá constituya el método más fiable para identificar los componentes de estas últimas. En casos ambiguos habrá que descartar con toda minuciosidad otras formas de amiloidosis.

SIGNOS HISTOPATOLÓGICOS Y CLÍNICOS

Los depósitos de amiloide aparecen en forma extensa y abundante en la amiloidosis AL, y a veces están en el espacio intersticial de todos los órganos, excepto el sistema nervioso central. Los depósitos de fibrilla de amiloide están hechos de cadenas ligeras intactas de Ig monoclonal de 23 kDa o fragmentos más pequeños de 11 a 18 kDa que representan la sola región variable (V) o esta última y parte de la región constante (C). A pesar de que todos los subtipos kappa y lambda de cadena ligera (LC) se han identificado en fibrillas de amiloide AL, predominan los subtipos lambda, y el subtipo lambda VI al parecer posee propiedades estructurales peculiares que lo predisponen a la formación de fibrillas, a menudo en los riñones.

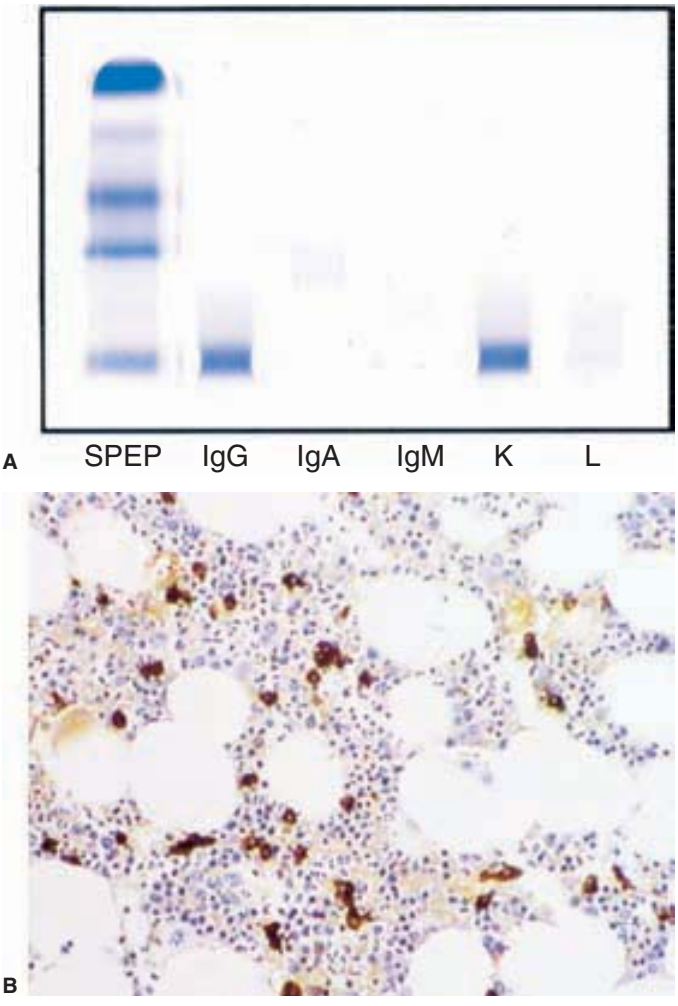

FIGURA 324-2. Signos de laboratorio de amiloidosis AL. ***A.*** Por electroforesis de inmunofijación se advierte una proteína monoclonal IgGκ; los datos de electroforesis proteínica en suero suelen ser normales. ***B.*** La muestra de biopsia de médula ósea en otro paciente, teñida con anticuerpo contra la cadena ligera lambda (λ), y revelada con peroxidasa de rábano picante mostró plasmacitos clonotípicos positivos a λ (400×); la tinción de anticuerpos en busca de kappa (κ) permitiría detectar algunas células positivas a κ o ninguna de ellas. (*Cortesía de C. O'Hara.*)

La amiloidosis AL suele ser un trastorno de evolución rápida cuyos cuadros iniciales incluyen síndromes característicos cuya identificación es fundamental para corroborar el diagnóstico. Los síntomas iniciales como fatiga y enflaquecimiento son comunes, pero el diagnóstico rara vez se confirma hasta que surgen síntomas atribuibles a un órgano específico. Los riñones constituyen los órganos afectados con mayor frecuencia (80%). La amiloidosis renal suele manifestarse por proteinuria que suele estar dentro de los límites nefróticos y que se acompaña de notable hipoalbuminemia y edema o anasarca; en raras ocasiones, el depósito de amiloide en túbulos y no en glomérulos produce hiperazoemia sin proteinuria significativa. El cuadro inicial que ocupa el segundo lugar en frecuencia es el de síntomas de corazón (40%), pero la disfunción de tal órgano origina la muerte en 75% de los pacientes. El electrocardiograma puede incluir voltaje bajo con un trazo de seudoinfarto. Con la afección importante del corazón, el electrocardiograma mostrará engrosamiento concéntrico de los ventrículos (el espesor del tabique interventricular es un parámetro útil para vigilar) y disfunción diastólica; sin embargo, la función sistólica se conserva hasta etapas tardías de la enfermedad. Las características del ataque del sistema nervioso comprenden neuropatía sensitiva periférica (18%), síndrome de túnel carpiano (25%), disfunción de sistema autónomo con perturbaciones de la motilidad de vías gastrointestinales (o ambos problemas) (saciedad temprana, diarrea y estreñimiento) e hipotensión ortostática (16%). Un signo patognomónico de la amiloidosis AL es la macroglosia en la cual la lengua está agrandada, con indentaciones o inmóvil y aparece en 10% de los pacientes. La hepatomegalia identificada en 34% de los pacientes puede ser masiva, con anormalidades colestásicas de la función del hígado, aunque pocas veces hay insuficiencia de tal órgano. El bazo a menudo es atacado y puede haber hipoesplenismo funcional sin que exista esplenomegalia notable. Muchas personas señalan que fácilmente presentan "moretones" por depósito de amiloide en capilares y deficiencia del factor X de coagulación; aparecen equimosis en la piel en particular en zonas perioculares y así surge el signo de "ojo de mapache". Otros signos incluyen distrofia de uñas, alopecia y artropatía por amiloide con engrosamiento de membranas sinoviales (fig. 324-3).

Rx AMILOIDOSIS AL

La amiloidosis de ese tipo se caracteriza por el ataque extenso de múltiples órganos y sistemas y la mediana de supervivencia sin tratamiento es de unos 12 meses desde la fecha del diagnóstico. Las terapias actuales se centran en los plasmacitos clonales de médula ósea y para ello utilizan técnicas usadas en el mieloma múltiple. La administración cíclica de melfalán y prednisona orales disminuye el número de plasmacitos, pero origina una remisión hematológica completa sólo en un porcentaje pequeño de individuos y mínimas respuestas de órganos y mejoría en la supervivencia (como mediana, dos años). La sustitución de prednisona por dosis elevadas de dexametasona en forma breve e intermitente origina una cifra mayor de respuesta y remisiones más duraderas, aunque dicho corticoesteroide no siempre es tolerado de modo adecuado por personas con edema o cardiopatía importante. La administración intravenosa del melfalán en dosis alta seguida del trasplante de hemoblastos autólogos es mucho más eficaz que el melfalán y la prednisona ingeribles. Los índices de respuesta hematológica completa se acercan a 40%, según como se evalúa por la pérdida completa de plasmacitos clonales en la médula ósea y la desaparición de LC monoclonal por medio de electroforesis de inmunofijación. En individuos sin una respuesta hematológica completa suele observarse mejoría significativa en parámetros hematológicos. También se observan índices similares de mejoría en la función de órganos y calidad de vida, y la prolongación de la supervivencia rebasa la que se observó alguna vez en esta enfermedad. Las respuestas hematológicas completas al parecer son más duraderas que las identificadas en el mieloma múltiple y pueden incluso denotar cura, porque se han corroborado incluso remisiones de más de 10 años. Por desgracia, sólo la mitad, aproximadamente, de los sujetos con amiloidosis AL son candidatos para dicho tratamiento intensivo e incluso en los centros especializados la mortalidad peritrasplante es mayor que la de otras enfermedades hematológicas, por la deficiente función de algunos órganos. El exceso de morbilidad y mortalidad depende de la miocardiopatía por amiloide, del estado nutricional deficiente, por el deterioro del estado funcional por enfermedades de múltiples órganos. La diátesis hemorrágica por adsorción del factor X de coagulación a fibrillas de amiloide también conlleva elevada mortalidad durante la terapia mielosupresora; sin embargo, dicho síndrome aparece sólo en un pequeño porcentaje de los pacientes. La edad como factor solo o la insuficiencia renal no tiene enorme trascendencia en las cifras de mortalidad o en los resultados, y dichos factores

FIGURA 324-3. Signos clínicos de amiloidosis AL. ***A.*** Macroglosia. ***B.*** Equimosis periorbitarias. ***C.*** Distrofia de uñas.

solos no deben ser pretexto para negar el tratamiento a los pacientes. En personas escogidas el trasplante en tándem puede generar una cifra todavía mayor de respuesta hematológica.

En el caso de sujetos con función cardiaca deficiente o arritmias por ataque amiloidótico del miocardio, la mediana de supervivencia es sólo de unos seis meses sin tratamiento, y son peligrosas la movilización de hemoblastos y los quimioterápicos en altas dosis. En los pacientes en cuestión podría realizarse un trasplante de corazón seguido de la administración de dosis altas de melfalán, y rescate a base de hemoblastos para evitar que se deposite amiloide en el corazón trasplantado o en otros órganos. La talidomida y la lenalidomida son activas y la segunda es tolerada en forma razonable, particularmente en combinación con dexametasona, produce remisiones hematológicas completas y mejoría en la función de órganos. Los agentes nuevos como bortezomib, inhibidor de proteasomas, también está en investigación contra la amiloidosis AL.

Las medidas de apoyo son importantes para individuos con cualquier tipo de amiloidosis. En el caso del síndrome nefrótico, los diuréticos y las medias elásticas pueden mejorar el edema; cabe recurrir con cautela a los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, y no lentifican la evolución de la nefropatía. La insuficiencia cardiaca congestiva por la miocardiopatía por amiloide se trata mejor con diuréticos; hay que destacar que están contraindicados relativamente digitálicos, bloqueadores de conductos de sodio y bloqueadores beta porque interactúan con fibrillas de amiloide y producen bloqueo cardiaco y empeoran la insuficiencia cardiaca. La amiodarona ha sido utilizada contra arritmias auriculares y ventriculares. Los desfibriladores implantables automáticos tienen poca eficacia, a causa del engrosamiento del miocardio. La ablación auricular es otra técnica eficaz en la fibrilación auricular. En el caso de anormalidades de conducción puede intentarse la estimulación ventricular exógena (marcapasos). La disfunción contráctil auricular es frecuente en la miocardiopatía por amiloide y es una contraindicación para usar anticoagulantes. La neuropatía autonómica se puede tratar con agonistas alfa, como la midodrina, para apoyar la presión arterial; la disfunción gastrointestinal puede reaccionar a agentes cinéticos o hidrófilos. También es importante el enriquecimiento nutricional por vía oral o parenteral.

En AL localizada, la infiltración de algunos sitios locales en vías respiratorias, vejiga, piel o ganglios linfáticos por plasmacitos clonales, puede generar depósitos de amiloide (cuadro 324-1), y ellos pueden mejorar por la intervención quirúrgica o la radioterapia; por lo común no conviene el tratamiento sistémico. Habría que enviar a los enfermos a un centro que tenga experiencia con el tratamiento de estas manifestaciones raras de amiloidosis.

AMILOIDOSIS AA

CAUSAS E INCIDENCIA

La amiloidosis AA puede surgir prácticamente con cualquier estado inflamatorio crónico (como artritis reumatoide, lupus, o enfermedad de Crohn), o infecciones crónicas como la tuberculosis o la endocarditis bacteriana subaguda. En Estados Unidos y Europa dicha forma de amiloidosis se ha tornado poco común y se observa en menos de 1% de pacientes de tales enfermedades, quizá por los progresos en la terapia antiinflamatoria y antimicrobiana. Sin embargo, en Finlandia hay notificaciones de que la amiloidosis AA es la causa más frecuente de síndrome nefrótico en personas con artritis reumatoide. Dicha amiloidosis también es más frecuente en Turquía y el Cercano Oriente, en donde aparece junto con la poliserositis familiar recurrente (cap. 323). Es el único tipo de amiloidosis sistémica que afecta a niños.

SIGNOS HISTOPATOLÓGICOS Y CLÍNICOS

En la amiloidosis AA los depósitos son más limitados que en la variedad AL; por lo común comienzan en los riñones. Al evolucionar la enfermedad surgen hepatomegalia, esplenomegalia y neuropatía autonómica; en raras ocasiones hay miocardiopatía. Los síntomas y los signos son similares a los descritos en la amiloidosis AL. Las fibrillas de amiloide AA por lo común están compuestas de una porción *N*-terminal de 76 aminoácidos de 8 kDa, de una proteína precursora de 12 kDa, que es amiloide A sérico (*serum amyloid A*, SAA). Esta última es una apoproteína de fase aguda sintetizada en el hígado y transportada por la lipoproteína de alta densidad (*high-density lipoprotein*) HDL3 en el plasma. Algunos años de un trastorno inflamatorio primario que origina elevación crónica de SAA también antecede a la formación de fibrillas, si bien las infecciones producen con mayor rapidez el depósito de fibras AA. En modelos murinos y tal vez en personas puede acelerarse la formación de fibrilla AA gracias a la acción de un factor intensificador de amiloide que aparece en elevada concentración en el bazo (que pueden ser agregados o depósitos tempranos de SAA), por el proteoglucano sulfato de heparano de la membrana basal o por siembra con fibrillas AA o heterólogas.

Rx AMILOIDOSIS AA

La terapia primaria en la amiloidosis AA es combatir la enfermedad inflamatoria o infecciosa primaria. Las medidas que suprimen o eliminan la inflamación o la infección también disminuyen la concentración de proteína SAA. En el caso de la poliserositis familiar recurrente, el fármaco adecuado es la colquicina en dosis de 1.2 a 1.8 mg/día. Dicho fármaco no ha sido útil en la amiloidosis AA de otras causas o en otros tipos de amiloidosis. En fecha reciente se terminó un estudio multicéntrico aleatorizado de fase III con el uso de eprodisato, cuyo objetivo fue interferir con la interacción de proteína amiloide AA con glucosaminoglucanos en tejidos, y así evitar o perturbar la formación de fibrillas. El fármaco en cuestión es tolerado de modo satisfactorio y al parecer retrasa en grado extraordinario la evolución de la nefropatía por AA, independientemente del cuadro inflamatorio primario. El eprodisato es el primer inhibidor prediseñado contra enfermedades del plegamiento erróneo y el depósito de proteínas.

AMILOIDOSIS AF

Las amiloidosis AF hereditarias son enfermedades dominantes autosómicas en donde la proteína plasmática variante forma depósitos de amiloide; comienzan en la etapa media de la vida. Son enfermedades raras con una incidencia calculada menor de un caso por 100 000 personas. La forma más común de AF es causada por mutación de la transtiretina, abundante proteína plasmática (TTR, conocida también como *prealbúmina*). Se han identificado más de 100 mutaciones de TTR y muchas se vinculan con la amiloidosis ATTR. Una variante, Ile122, tiene una frecuencia de portador que puede llegar a 4% en la población de raza negra y se vincula con la amiloidosis cardiaca de comienzo tardío. La incidencia real de la enfermedad en la población mencionada ha sido tema de investigaciones clínicas constantes, pero sería prudente incluirla en el diagnóstico diferencial de individuos de raza negra con un cuadro inicial de hipertrofia cardiaca concéntrica y signos de disfunción diastólica, tengan o no antecedente de hipertensión. Incluso la transtiretina (TTR) de tipo natural forma fibrillas y ello origina la llamada amiloidosis sistémica senil (*senile systemic amyloidosis*, SSA) en ancianos. Se le detecta incluso en 25% de necropsias en sujetos mayores de 80 años y puede generar un síndrome clínico de miocardiopatía por amiloide semejante al que aparece en personas más jóvenes con TTR mutante. Otras amiloidosis familiares causadas por apolipoproteínas AI o AII variantes, gelsolina, fibrinógeno Aα o lisozima, según señalamientos, afectan sólo unas cuantas familias a nivel mundial.

En ATTR y otras formas de amiloidosis familiar la estructura variante de la proteína precursora es el factor decisivo en la formación de fibrillas. Es desconcertante la participación del envejecimiento, porque las personas que nacen con las proteínas variantes no tienen enfermedad clínica manifiesta hasta la etapa media de la vida, a pesar de que durante toda su vida tuvieron proteínas anormales. Otra prueba de que hay un elemento de "desencadenamiento" propio de la senectud es la aparición de SSA en los ancianos causado por el depósito de fibrillas derivadas de TTR normal.

SIGNOS CLÍNICOS

La amiloidosis AF tiene un cuadro inicial variable, pero suele ser constante dentro de familias afectadas con la misma proteína mutante. El antecedente familiar hace que AF sea más probable, pero se sabe de muchos pacientes que de manera esporádica tienen un cuadro inicial de nuevas mutaciones. La aparición de ATTR suele incluir un síndrome de polineuropatía o miocardiopatía amiloidótica familiar; en el seno de la familia casi siempre es constante la edad en que comienza la enfermedad. La neuropatía periférica comienza con ataque sensitivo y motor de extremidad pélvica y termina por abarcar las extremidades escapulares. La neuropatía autonómica se manifiesta por los síntomas gastrointestinales de diarrea y enflaquecimiento e hipotensión ortostática. Las personas con TTR Met-30, que es la mutación más frecuente, tienen imágenes ecocardiográficas normales, pero pueden mostrar defectos de conducción y necesitar un marcapasos. Los individuos con TTR Ala-60 y otras mutaciones muestran engrosamiento del miocardio semejante al causado por la amiloidosis AL, aunque es menos frecuente la insuficiencia cardiaca y el pronóstico es mejor. Las opacidades del vítreo causadas por depósitos de amiloide son un signo patognomónico de la amiloidosis ATTR.

Otros síndromes AF incluyen los que dependen de mutaciones hereditarias en la apolipoproteína AI (AApoAI), la apolipoproteína II (AApoAII), el fibrinógeno (AFib), la lisozima (*lysozyme*) (ALys) y la gelsolina (AGel) que causan depósito de fibrillas amiloides. Son trastornos rarísimos que incluyen

la disfunción de evolución lenta de riñones, hígado, vías gastrointestinales y en el caso de la gelsolina, anormalidades de pares craneales y córnea.

El cuadro inicial en sujetos con amiloidosis AF incluye síndromes clínicos que se parecen a los observados en sujetos con AL. Los pacientes que no muestran un trastorno de plasmacitos deben ser sometidos a métodos de identificación inicial de AF; ello asume importancia particular en poblaciones étnicas con una elevada frecuencia de portador de alelos AF (pacientes de extracción portuguesa o de raza negra). Por lo común se detectan las proteínas TTR variantes por enfocamiento isoeléctrico, pero el establecimiento de la secuencia de DNA es la norma estándar para diagnosticar ATTR y las demás mutaciones AF.

Rx AMILOIDOSIS ATTR

Sin intervención, la supervivencia después de diagnosticar enfermedad ATTR es de cinco a 15 años. El trasplante ortotópico de hígado elimina la fuente principal de la producción de TTR variante y la sustituye por otra de TTR normal; también frena la evolución del trastorno y permite mejorar la neuropatía autonómica y periférica en algunas personas. La miocardiopatía a menudo no mejora y en algunos individuos incluso empeora después de trasplante de hígado, quizá por el depósito de TTR, natural, como se observa en SSA. Se han identificado compuestos que estabilizan TTR en una conformación tetramérica no patógena. El primero de ellos, el diflunisal, ha sido estudiado en una investigación multicéntrica de fase III y están en marcha métodos de cribado en busca de otros agentes.

AMILOIDOSIS $A\beta_2M$

La amiloidosis $A\beta_2M$ está compuesta de microglobulina β_2, la cadena fija o invariante de los antígenos leucocíticos humanos de clase I y produce manifestaciones reumatológicas en personas sometidas a hemodiálisis por largo tiempo. La microglobulina β_2 es excretada por los riñones y aumentan sus niveles en caso de nefropatía terminal (ESRD). La masa molecular de β_2M es 11.8 kDa por arriba del nivel de masa molecular de algunas membranas de diálisis. Con las nuevas técnicas dializantes al parecer ha disminuido la incidencia de dicha enfermedad.

El cuadro inicial de la amiloidosis $A\beta_2M$ suele ser el síndrome de túnel carpiano, derrames articulares persistentes, espondiloartropatía y lesiones quísticas en huesos. El síndrome mencionado (del túnel carpiano) suele ser la primera manifestación de la enfermedad. En épocas pasadas se observaban incluso en la mitad de individuos sometidos a diálisis por más de 12 años, los derrames articulares persistentes acompañados de molestias leves. La afección es bilateral y las articulaciones grandes más afectadas son las de hombros, rodillas, muñecas y cadera. El líquido sinovial no es inflamatorio y en el sedimento se identifican depósitos de amiloide β_2M, si se tiñe con rojo Congo. Los depósitos viscerales de amiloide β_2M, aunque menos frecuentes, suelen observarse en las vías gastrointestinales, corazón, tendones y tejido subcutáneo de los glúteos. No se cuenta con terapia específica contra este tipo de amiloidosis, pero puede obtenerse mejoría sintomática cuando se interrumpe la diálisis después de colocación de un aloinjerto de riñón.

RESUMEN

El clínico debe pensar en la amiloidosis como entidad por considerar en casos no explicados de nefropatía, miocardiopatía (en particular con disfunción diastólica), neuropatía (periférica o autonómica), enteropatía y signos patognomónicos de partes blandas como macroglosia y equimosis periorbitaria. Es posible la identificación histopatológica de fibrillas de amiloide; el método más adecuado para usar inicialmente en casi todos los pacientes es la tinción con rojo Congo, de la grasa abdominal aspirada. Es esencial la tipificación precisa con una combinación de métodos inmunológicos, bioquímicos y genéticos para seleccionar la terapia apropiada (consúltese el algoritmo de investigación, fig. 324-1). En casos difíciles, los centros de tercer nivel cuentan con técnicas de diagnóstico especializadas y posibilidad de investigaciones clínicas.

LECTURAS ADICIONALES

Akar H et al: Quantitative serum free light-chain assay in the diagnostic evaluation of AL amyloidosis. Amyloid J Protein Folding Disorders 12:210, 2005

Benson M: Amyloidosis, in *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, 8th ed, CR Scriver et al (eds). New York, McGraw-Hill, 2001, pp 5345–5378

Dember LM et al: Effect of intravenous melphalan and autologous blood stem cell transplant on AL amyloidosis–associated renal disease. Ann Intern Med 134:746, 2001

Merlini G, Bellotti V: Molecular mechanisms of amyloidosis. N Engl J Med 349:583, 2003

Rajkumar SV, Gertz MA: Advances in the treatment of amyloidosis. N Engl J Med 356:2413, 2007

Seldin DC et al: Improvement in quality of life of patients with AL amyloidosis treated with high-dose melphalan and autologous stem cell transplantation. Blood 104:1888, 2004

——— et al: Successful treatment of AL amyloidosis with high-dose melphalan and autologous stem cell transplantation in patients over age 65. Blood 108:3945, 2006

Skinner M et al: High-dose melphalan and autologous stem-cell transplantation in patients with AL amyloidosis: An 8-year study. Ann Intern Med 140:85, 2004

SECCIÓN 3 TRASTORNOS DE ARTICULACIONES Y TEJIDOS ADYACENTES

325 Estudio de las enfermedades articulares y musculoesqueléticas

John J. Cush, Peter E. Lipsky

Los síntomas del aparato musculoesquelético causan más de 315 millones de consultas externas cada año. Encuestas recientes de los Centros para el Control y Prevención de las Enfermedades (*Centers for Disease Control and Prevention*), de Estados Unidos, indican que 33% (69.9 millones) de la población estadounidense sufre de artritis o de algún otro trastorno articular. Muchos de éstos son problemas autolimitados que necesitan una evaluación mínima y tratamiento sintomático. Sin embargo, en algunos casos los síntomas musculoesqueléticos anuncian la presencia de otra enfermedad más grave que necesita una evaluación más detallada y una serie de análisis de laboratorio para confirmar el diagnóstico o demostrar el grado y la naturaleza del proceso patológico. El objetivo de la evaluación musculoesquelética es formular un diagnóstico diferencial para establecer el diagnóstico preciso y el tratamiento oportuno, evitando los estudios excesivos y el tratamiento innecesario **(cuadro 325-1)**. Existen varios trastornos urgentes que se deben diagnosticar con rapidez a fin de evitar secuelas importantes o la muerte. Estos diagnósticos de "alarma" son artritis séptica, artritis aguda inducida por cristales (p. ej., gota) y fracturas. Todas ellas se deben sospechar si existe una molestia monoarticular o focal de comienzo agudo (véase más adelante en este capítulo).

Los pacientes con molestias musculoesqueléticas deben ser valorados de una manera lógica y uniforme, mediante historia clínica completa, explora-

CUADRO 325-1 ESTUDIO DE LOS PACIENTES CON MOLESTIAS MUSCULOESQUELÉTICAS

- Objetivos
  - Diagnóstico exacto
  - Instauración del tratamiento en el momento adecuado
  - Evitar pruebas diagnósticas innecesarias
- Estudio
  - Localización anatómica de las molestias (articular o no articular)
  - Determinación de la naturaleza del proceso patológico (inflamatorio o no inflamatorio)
  - Determinación de la amplitud de la afección (monoarticular, poliarticular, focal, diseminada)
  - Determinación de la cronología (aguda o crónica)
  - Consideración primaria de los trastornos más comunes
  - Formulación de un diagnóstico diferencial

ción física exhaustiva y en los casos adecuados, estudios complementarios. En la primera visita se debe determinar si las molestias musculoesqueléticas son: 1) de origen *articular* o *extraarticular*, 2) de naturaleza *inflamatoria* o *no inflamatoria*, 3) *agudas* o *crónicas* y 4) *localizadas* o *diseminadas* (*sistémicas*).

Con este enfoque y conociendo la fisiopatología de los procesos que determinan las molestias musculoesqueléticas, en la mayoría de los casos puede hacerse un diagnóstico adecuado. Sin embargo, algunos pacientes no encajan inmediatamente en una categoría diagnóstica concreta. Muchos trastornos musculoesqueléticos se parecen entre sí y algunos tardan semanas o meses en evolucionar hacia una entidad diagnóstica fácilmente identificable. Esta consideración debe atemperar el deseo de establecer siempre un diagnóstico definitivo en la primera visita.

LOCALIZACIÓN PRIMARIA ARTICULAR O NO ARTICULAR

La valoración musculoesquelética debe discriminar la localización anatómica donde se originan las molestias del paciente. Por ejemplo, el dolor de tobillo puede ser consecuencia de diversos cuadros patológicos que afectan estructuras anatómicas dispares, como artritis gonocócica, fractura del calcáneo, tendinitis del tendón de Aquiles, celulitis o neuropatía periférica. Para distinguir entre un trastorno articular y uno no articular es importante realizar una exploración física meticulosa. Las estructuras articulares comprenden a la membrana sinovial, cartílago sinovial, cartílago articular, ligamentos intraarticulares, cápsula articular y hueso yuxtaarticular. La lesión en ocasiones se extiende hasta las estructuras no articulares (o periarticulares) como los ligamentos extraarticulares, tendones, bolsas, músculos, fascia, hueso, nervios y piel. Las molestias del aparato locomotor (musculoesquelético) suelen manifestarse en las articulaciones, pero la causa más frecuente son trastornos extraarticulares (no articulares). Diferenciar entre los posibles orígenes del dolor puede ser una tarea muy difícil para el explorador inexperto. Los trastornos articulares a menudo se caracterizan por dolor profundo o difuso, limitación del arco de movimiento tanto pasivo como activo, edema (por proliferación sinovial, derrame o hiperplasia ósea), crepitación, inestabilidad, "trabazón" o deformidad. Por el contrario, los trastornos que no son articulares tienden a ser dolorosos durante los movimientos activos mas no en los pasivos, se acompañan de hipersensibilidad focal en otras regiones fuera de las estructuras articulares y exhiben signos físicos lejos de la cápsula articular. Además, rara vez se acompañan de crepitación, inestabilidad o deformidad.

ENFERMEDADES INFLAMATORIAS O NO INFLAMATORIAS

Durante la evaluación del sistema musculoesquelético el explorador debe identificar la naturaleza del proceso patológico primario y si existen o no signos de inflamación. Los trastornos inflamatorios pueden ser infecciosos (infecciones por *Neisseria gonorrhoeae* o *Mycobacterium tuberculosis*), provocados por cristales (gota, seudogota), de tipo inmunitario [artritis reumatoide (*rheumatoid arthritis*, RA), lupus eritematoso generalizado (*systemic lupus erythematosus*, SLE)], reactivos (fiebre reumática, síndrome de Reiter) o idiopáticos. Los trastornos inflamatorios pueden identificarse por la existencia de algunos o todos los signos cardinales de la inflamación (rubor [eritema], calor, dolor, tumor), por síntomas generales (fatiga, fiebre, erupciones, pérdida de peso) o por signos analíticos de inflamación (elevación de la tasa de eritrosedimentación [*erythrocyte sedimentation rate*, ESR] o de la proteína C reactiva [*C-reactive protein*, CRP], trombocitosis, anemia de los trastornos crónicos, hipoalbuminemia). En los trastornos musculoesqueléticos crónicos es frecuente la rigidez articular. Sin embargo, la cronología y la magnitud de esta rigidez pueden tener importancia para el diagnóstico. La rigidez matutina relacionada con trastornos inflamatorios (como la RA o polimialgia reumática) es precipitada por reposo prolongado, a menudo persiste durante varias horas y tiende a mejorar con la actividad y la medicación antiinflamatoria. Por el contrario, la rigidez intermitente asociada a los cuadros no inflamatorios, como la artrosis (*osteoarthritis*, OA), sucede durante periodos de reposo breves, suele durar menos de 60 min y se exacerba con la actividad. Algunas veces la fatiga acompaña a la inflamación (como en la artritis reumatoide y la polimialgia reumática) y también puede ser una característica de fibromialgia (un trastorno no inflamatorio), anemia, insuficiencia cardiaca, endocrinopatías, nutrición deficiente, sueño anormal o depresión. Los trastornos no inflamatorios son causados por traumatismos (laceración del manguito de los rotadores), reparación deficiente (artrosis), neoplasias (sinovitis villonodular pigmentada) o amplificación del dolor (fibromialgia). Los trastornos no inflamatorios a menudo se caracterizan por dolor sin tumefacción ni calor, ausencia de características inflamatorias o diseminadas, rigidez matutina mínima o ausente y análisis de laboratorio normales (para la edad) o negativos.

La identificación de la naturaleza del proceso subyacente y la localización de las molestias permitirán al médico reducir las posibilidades diagnósticas y valorar la necesidad de intervenciones diagnósticas o terapéuticas inmediatas, o de mantener la observación. En la **figura 325-1** se muestra un enfoque lógico para el estudio de los pacientes con molestias musculoesqueléticas.

En el planteamiento del diagnóstico diferencial el explorador debe tener presente las causas más comunes de molestias musculoesqueléticas **(fig. 325-2)**. Por tal razón, conocer la prevalencia de tales problemas en la población general puede facilitar el diagnóstico oportuno. Entre las causas más comunes del cuadro inicial están traumatismos, fracturas y fibromialgia y hay que pensar en ellas durante la entrevista inicial. La frecuencia de los problemas mencionados se esclarece al clasificar a los pacientes de acuerdo con su edad. Sobre tal base, los que tienen menos de 60 años suelen sufrir trastornos repetitivos de uso/abuso o sobrecarga (varones solamente), artritis reumatoide, espondiloartritis y artritis infecciosa. Los individuos mayores de 60 años suelen sufrir el ataque de osteoartrosis, artritis por cristales (gota y seudogota), polimialgia reumática, fractura por osteoporosis y artritis séptica.

ANTECEDENTES PERSONALES

Algunos datos adicionales de la anamnesis pueden aportar pistas importantes para el diagnóstico. Estos datos pueden ser los aspectos del perfil del paciente, la cronología de los síntomas, la magnitud de la afección de articulaciones y la presencia de factores desencadenantes. Algunas entidades son más frecuentes en distintos grupos por *edades* (fig. 325-2). El lupus eritematoso generalizado y la artritis reactiva aparecen con mayor frecuencia en personas jóvenes, en tanto que la fibromialgia y la artritis reumatoide afectan individuos en la etapa media de la vida y la osteoartrosis y la polimialgia reumática son más prevalentes en ancianos. También existen claves diagnósticas evidentes cuando se toman en cuenta el *sexo* y la *raza*. La gota y las espondiloartropatías (como la espondilitis anquilosante) son más frecuentes en varones, en tanto que patologías como artritis reumatoide, fibromialgias y lupus muestran mayor predilección por mujeres. En esta situación pudieran influir las *predilecciones raciales*. De esta manera, la polimialgia reumática, la arteritis de células gigantes y la granulomatosis de Wegener son más frecuentes en los individuos de raza blanca, mientras que la sarcoidosis y el lupus eritematoso generalizado son más comunes entre los afroestadounidenses. Otras enfermedades muestran cierta *agregación familiar*, como espondilitis anquilosante, gota, artritis reumatoide y nódulos de Heberden de la artrosis.

La cronología de los síntomas es un rasgo importante para el diagnóstico que puede dividirse en *inicio*, *evolución* y *duración*. El inicio de ciertos trastornos como artritis séptica o gota tiende a ser repentino, mientras que artrosis, artritis reumatoide y fibromialgia comienzan en forma más insidiosa. Los síntomas pueden mostrar una evolución diferente y se clasifican en crónicos (OA), intermitentes (artritis por cristales o de Lyme), migratorios (fiebre reumática, artritis gonocócica o vírica), o aditivos (RA, artritis psoriásica). En forma típica se clasifica a los cuadros musculoesqueléticos en agudos o crónicos, según la duración de algún síntoma que sea menor o mayor de seis semanas, respectivamente. Las artropatías agudas tienden a ser infecciosas, inducidas por cristales o reactivas. Los cuadros crónicos incluyen artritis no inflamatorias o de origen inmunitario (como OA, RA) y trastornos no articulares (como la fibromialgia).

La *magnitud* o *extensión* del ataque articular es un dato que suele orientar en el diagnóstico. Los trastornos articulares se clasifican con base en el número de articulaciones afectadas, en *monoarticulares* (una articulación), oligoarticulares (dos o tres articulaciones) o *poliarticulares* (más de tres articulaciones). Las artritis por cristales y la infecciosa suelen ser monoarticulares

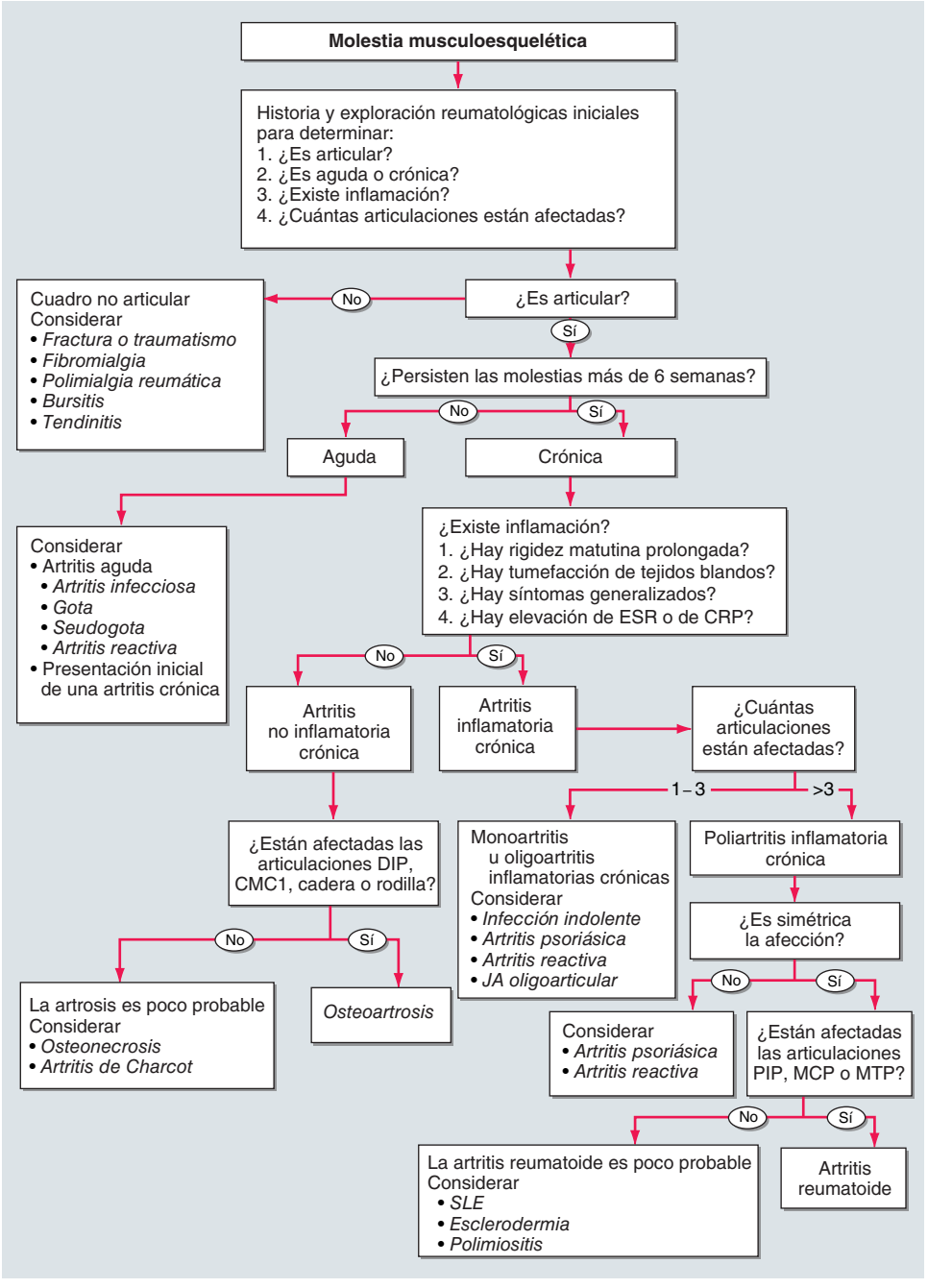

FIGURA 325-1. Algoritmo para el diagnóstico de los trastornos musculoesqueléticos. Método para la formulación de un diagnóstico diferencial (*en cursivas*). (ESR, velocidad de eritrosedimentación; CRP, proteína C reactiva; DIP, interfalángica distal; CMC, carpometacarpiana; PIP, interfalángica proximal; MCP, metacarpofalángica; MTP, metatarsofalángica [*metatarsophalangeal*]; PMR, polimialgia reumática; SLE, lupus eritematoso generalizado; JA, artritis juvenil [*juvenile arthritis*].)

u oligoarticulares, pero son poliarticulares la osteoartrosis y la artritis reumatoide. Los trastornos no articulares se clasifican en focales o diseminados. Las molestias secundarias a un traumatismo y a la gota son focales o monoarticulares, mientras que otras, como las de polimiositis, artritis reumatoide y fibromialgia son más difusas o poliarticulares. La lesión articular en la artritis reumatoide tiende a ser simétrica y en espondiloartropatías y gota son asimétricas y oligoarticulares. La artritis reumatoide y la osteoartrosis a menudo abarcan las extremidades superiores, en tanto que la artritis de las extremidades inferiores es característica de la artritis reactiva y la gota en sus etapas iniciales. Tanto la artrosis como la espondilitis anquilosante suelen extenderse hasta el esqueleto axial, lo que es raro en la artritis reumatoide con la excepción notable de la columna vertebral cervical.

La historia clínica también permite identificar los *eventos precipitantes* como traumatismos, medicamentos (cuadro 325-2) o enfermedades previas o concomitantes que contribuyen a las molestias del paciente. Algunas enfermedades coexistentes pueden predisponer a la aparición de secuelas de tipo musculoesquelético; ello se observa en particular con la diabetes mellitus (síndrome del túnel carpiano); insuficiencia renal (gota); psoriasis (artritis psoriásica); mieloma (lumbalgia); cáncer (miositis); osteoporosis (fracturas) o cuando se utilizan algunos fármacos como los glucocorticoides (osteonecrosis, artritis séptica) y los diuréticos o quimioterápicos (gota). Por último, gracias a la *revisión reumatológica de aparatos y sistemas* es posible identificar algunos signos diagnósticos útiles. Diversos trastornos musculoesqueléticos pueden acompañarse de manifestaciones generales como fiebre (SLE, infección); erupciones (SLE, artritis psoriásica), anormalidades de uñas (artritis psoriásica o reactiva); mialgias (fibromialgia, miopatía), o debilidad (polimiositis, neuropatía). Además, algunas patologías se acompañan de ataque de otros órganos y sistemas, incluidos los ojos (enfermedad de Behçet, sarcoidosis, espondiloartritis), aparato gastrointestinal (esclerodermia, enteropatías inflamatorias), aparato genitourinario (artritis reactiva, gonococemia), sistema nervioso (enfermedad de Lyme, vasculitis).

Como último punto, el explorador debe evaluar la intensidad del dolor y la limitación física que acompaña a tal síntoma. Es posible cuantificar la intensidad del dolor, la rigidez o la debilidad, en una escala del 0 al 10, en forma verbal o con el empleo de una escala analógica visual de 10 cm (el 0 corresponde a la ausencia del dolor y el 10 al peor dolor). Es importante identificar y dejar constancia escrita de la limitación funcional y la discapacidad para comparaciones futuras. Se cuenta con algunos índices funcionales validados que son fáciles de incorporar en la evaluación del aparato musculoesquelético, como el llamado Cuestionario Modificado de Evaluación Funcional (fig. 325-3).

EVALUACIÓN REUMATOLÓGICA DEL ANCIANO

La frecuencia de las enfermedades reumáticas aumenta con la edad, de tal forma que 58% de los individuos mayores de 65 años tienen alguna molestia articular. Los trastornos musculoesqueléticos con frecuencia no se diagnostican en el anciano, puesto que los signos y síntomas son insidiosos, crónicos o enmascarados por otras enfermedades concomitantes. A estas dificultades se suman la menor fiabilidad de las pruebas de laboratorio en este grupo de edad, debido a la mayor variabilidad no patológica. Por ejemplo, la tasa de eritrosedimentación (ESR) puede ser engañosamente elevada, mientras que se pueden ver títulos bajos de factor reumatoide o de anticuerpos antinucleares (ANA) hasta en 15% de los ancianos. Aunque los ancianos pueden sufrir casi todos los trastornos reumáticos, algunas enfermedades o alteraciones provocadas por fármacos son especialmente comunes en ellos (cuadro 325-2). El médico debe abordar al anciano en la misma forma que lo hace con otros pacientes que padecen problemas musculoesqueléticos, pero prestará atención especial al identificar las posibles consecuencias reumáticas de enfermedades clínicas coexistentes o tratamientos. La osteoartrosis, osteoporosis, gota, seudogota, polimialgia reumática, vasculitis, lupus eritematoso inducido por fármacos y toxicosis crónica por salicilatos son más frecuentes en los ancianos que en los demás grupos de edad. La exploración física debe identificar la naturaleza de las manifestaciones musculoesqueléticas así como las enfermedades coexistentes que puedan influir en el diagnóstico y en la elección del tratamiento.

EXPLORACIÓN FÍSICA

El objetivo de la exploración física consiste en determinar cuáles son las estructuras afectadas, la naturaleza de la enfermedad subyacente, la magni-

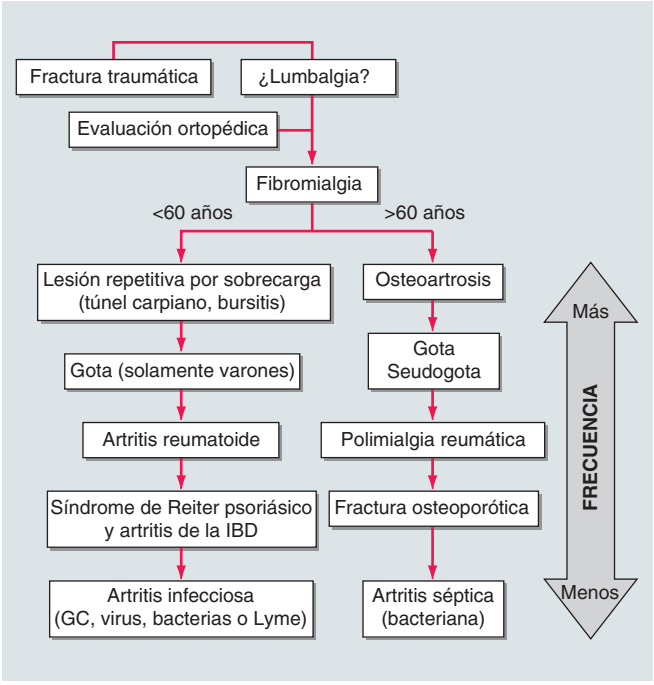

FIGURA 325-2. Algoritmo para detección de los trastornos musculoesqueléticos más comunes. (IBD, enteropatía inflamatoria [*inflammatory bowel disease*]; GC, gonocócica.)

tud y las consecuencias funcionales del proceso, así como la presencia de manifestaciones generalizadas o extraarticulares. Para identificar las localizaciones de afección primaria y diferenciar los trastornos articulares de los no articulares, es necesario conocer la anatomía topográfica. La exploración musculoesquelética depende en gran medida de una inspección y palpación cuidadosas y de distintas maniobras físicas específicas que ponen al descubierto signos diagnósticos (cuadro 325-3). Aunque la mayoría de las articulaciones del esqueleto apendicular pueden ser examinadas de esta forma, en muchas articulaciones axiles (p. ej., las interapofisarias) no es posible llevar a cabo una inspección y palpación adecuadas; además, existen articulaciones que son totalmente inaccesibles (sacroiliacas o caderas). En estos casos, las maniobras específicas y las técnicas de imagen proporcionarán una valoración mucho más fiable.

CUADRO 325-2 CUADROS MUSCULOESQUELÉTICOS FARMACOINDUCIDOS

Artralgias
Quinidina, cimetidina, quinolonas, aciclovir por largo tiempo, interferón, interleucina 2, nicardipina, vacunas, rifabutina, inhibidores de aromatasa y de proteasa de VIH

Mialgias/miopatías
Glucocorticoides, penicilamina, hidroxicloroquina, AZT, lovastatina, simvastatina, pravastatina, clofibrato, interferón, IL-2, alcohol, cocaína, taxol, docetaxel, colchicina, quinolonas y ciclosporina

Rotura tendinosa
Quinolonas y glucocorticoides

Gota
Diuréticos, ácido acetilsalicílico, citotóxicos, ciclosporina, alcohol, whisky destilado clandestinamente, etambutol

Lupus farmacoinducido
Hidralazina, procainamida, quinidina, fenilhidantoína, carbamazepina, metildopa, isoniazida, clorpromazina, litio, penicilamina, tetraciclinas, inhibidores del TNF, inhibidores de la ACE y ticlopidina.

Osteonecrosis
Glucocorticoides, alcohol, radiación, bisfosfonatos

Osteopenia
Glucocorticoides, heparina por largo tiempo, fenilhidantoína y metotrexato

Esclerodermia
Cloruro de vinilo, bleomicina, pentazocina, solventes orgánicos, carbidopa, triptófano, aceite de colsa

Vasculitis
Alopurinol, anfetaminas, cocaína, tiazidas, penicilamina, propiltiouracilo, montelukast, inhibidores del TNF; vacuna contra hepatitis B, trimetoprim-sulfametoxazol

Nota: AZT, azidotimidina o zidovudina; IL-2, interleucina 2; TNF, factor de necrosis tumoral (*tumor necrosis factor*); ACE, enzima convertidora de angiotensina (*angiotensin-converting enzyme*).

Cuestionario de evaluación funcional modificada				
El día de hoy usted puede (señale la casilla en blanco)	Sin dificultad	Dificultad moderada	Dificultad grande	Incapacidad total
Vestirse por sí mismo, que incluya atar agujetas o abotonarse				
Acostarse o levantarse de la cama				
Llevar a la boca una taza o vaso lleno				
Caminar al aire libre en suelo plano				
Lavar y secar todo el cuerpo				
Flexionar la cintura hacia delante y levantar ropas del suelo				
Girar los grifos corrientes, para abrirlos y cerrarlos				
Entrar y salir de un automóvil				

FIGURA 325-3. Cuestionario modificado de evaluación funcional. (*Con autorización de T Pincus et al: Arthritis Rheum 26:1346, 1983.*)

La exploración de las articulaciones dañadas y sanas definirá si existe *dolor, calor, eritema* o *edema*. También es importante establecer la ubicación y el grado de dolor que se provoca con la palpación o los movimientos. Un ejemplo sería contar el número de articulaciones que duelen a la palpación, de las 28 articulaciones de exploración fácil [interfalángicas proximales (*proximal interphalangeals*, PIP); metacarpofalángicas (*metacarpophalangeals*, MCP), muñecas, codos, hombros y rodillas] (con límites de 0 a 28). En forma semejante, hay que contar y dejar constancia escrita del número de articulaciones inflamadas (0 a 28). Por medio de la exploración minuciosa es necesario diferenciar entre el verdadero edema articular (causado por derrame o proliferación sinovial) y el ataque extraarticular (o periarticular) que por lo común abarca zonas más allá de los bordes articulares normales. El derrame sinovial se distingue de la hipertrofia sinovial o la hipertrofia ósea por medio de palpación o realizando ciertas maniobras. Por ejemplo, un derrame pequeño o moderado de la rodilla se identifica por medio del "signo del abultamiento" o "peloteo de la rótula". Los derrames bursales (esto es, derrames del olécranon o la bolsa prerrotuliana) se ubican sobre las prominencias óseas y son fluctuantes con bordes bien definidos. La *estabilidad* articular se valora por medio de la palpación y aplicando tensión manual. La *subluxación* o *luxación*, que puede ser secundaria a una fuerza traumática, mecánica o inflamatoria, se valora por medio de inspección y palpación. El *edema* o *volumen* articular se define por medio de la palpación. La distensión de la cápsula articular produce dolor y tumefacción evidente. El paciente intentará reducir el dolor manteniendo la articulación en la posición con la

CUADRO 325-3 GLOSARIO DE TÉRMINOS

Crepitación
Sensación palpable (menos a menudo audible) de vibración o crujido desencadenada por el movimiento articular; es frecuente una crepitación suave y a menudo carece de importancia en grandes articulaciones; la crepitación fuerte indica alteraciones avanzadas del cartílago y degeneración (como sucede en la artrosis)

Subluxación
Alteración del alineamiento articular, de modo que la aproximación de las superficies articulares entre sí es incompleta

Luxación
Desplazamiento anormal de las superficies articulares, de modo que sus superficies no están en contacto

Arco de movimiento
En las articulaciones diartrodiales, el arco de movimientos mensurables a través del cual la articulación se desplaza en un solo plano

Contractura
Pérdida del movimiento completo debida a una resistencia fija por un espasmo tónico del músculo (reversible) o por fibrosis de las estructuras periarticulares (permanente)

Deformidad
Forma o tamaño anormal de una estructura; puede ser secundaria a hipertrofia ósea, a mala alineación de los componentes articulares o a lesión de las estructuras periarticulares de sostén

Entesitis
Inflamación de las inserciones tendinosas o ligamentosas en un hueso

Epicondilitis
Infección o inflamación que afecta al epicóndilo

menor presión intraarticular y el mayor volumen, casi siempre en flexión parcial. Es por esta causa que los derrames inflamatorios pueden originar contracturas en flexión. Desde el punto de vista clínico, este problema se manifiesta por edema evidente, deformidad voluntaria o fija en flexión o reducción del arco de movimiento, en especial en extensión, cuando los volúmenes articulares se reducen. Los *arcos de movimiento* tanto activos como pasivos se valoran en todos los planos, con comparación contralateral. La motilidad articular se evalúa en forma seriada con un goniómetro para medir el arco de movimiento. Cada articulación se examina a lo largo de todo su arco de movimiento (incluyendo, cuando corresponda, flexión, extensión, rotación, abducción, aducción, inclinación lateral, inversión, eversión, supinación, pronación, desviación medial o lateral, flexión plantar o inclinación). Los movimientos suelen limitarse por derrames, dolor, deformidad o contractura. Cuando el movimiento pasivo excede al movimiento activo se debe pensar en la posibilidad de un trastorno periarticular (p. ej., rotura de un tendón o miopatía). Las *contracturas* reflejan a menudo inflamación o traumatismo sinovial previo. Durante la palpación algunas veces se percibe *crepitación* articular, que en la artrosis es prominente. Las *deformidades* articulares indican un proceso patológico agresivo o prolongado. Estas deformidades pueden ser causadas por destrucción ligamentosa, contractura de tejidos blandos, hipertrofia ósea, anquilosis, trastornos erosivos o subluxación. Al explorar los músculos se evaluará su fuerza, atrofia, dolor o espasmo. La debilidad de los músculos apendiculares debe definirse en proximal o distal. La potencia muscular se valora al observar las actividades de la persona (como caminar, levantarse de una silla, tomar con la mano o escribir). La fuerza muscular se califica en una escala de cinco puntos: cero para la ausencia de movimiento; uno para movimientos mínimos; dos para movimientos eliminando la gravedad; tres para movimientos únicamente en contra de la gravedad; cuatro para movimientos en contra de la gravedad y con resistencia, y cinco para la fuerza normal. El explorador debe buscar cuidadosamente la afección no articular o periarticular, sobre todo en ausencia de datos objetivos referidos a las cápsulas articulares que justifiquen las molestias. La identificación del dolor musculoesquelético que se origina en los tejidos blandos (dolor no articular) evitará estudios adicionales no justificados y a menudo, costosos. Existen maniobras especiales que pueden poner de manifiesto anomalías no articulares, como un síndrome de túnel carpiano (que puede identificarse gracias a los signos de Tinel o de Phalen). Otros ejemplos de alteraciones de los tejidos blandos son bursitis del olécranon, epicondilitis (codo de tenista), entesitis (p. ej., del tendón de Aquiles) y puntos desencadenantes (o "puntos gatillo") asociados a la fibromialgia.

ESTUDIO DEL PACIENTE CON MOLESTIAS REUMÁTICAS REGIONALES

Aunque la valoración de todos los pacientes debe hacerse de manera lógica y completa, muchos casos de molestias musculoesqueléticas locales se deben a trastornos frecuentes que muestran un patrón previsible en cuanto a su aparición, evolución y localización y permite establecer el diagnóstico de manera inmediata a partir de información anamnésica limitada y de maniobras o pruebas seleccionadas. Aunque este tipo de enfoque puede aplicarse a casi todas las articulaciones se revisa aquí la valoración de cuatro regiones anatómicas frecuentemente afectadas: mano, hombro, cadera y rodilla.

DOLOR DE MANO

El dolor focal o unilateral de una mano puede ser consecuencia de traumatismo, sobreuso, infección y artritis reactiva o por cristales. Por el contrario, el dolor bilateral sugiere un trastorno degenerativo (p. ej., artrosis), generalizado o inflamatorio-inmunitario (p. ej., artritis reumatoide). La distribución o el patrón del daño articular sugiere fuertemente ciertas enfermedades (fig. 325-4). Así, la artrosis (o artritis degenerativa) puede manifestarse como dolor articular interfalángico distal (*distal interphalangeal*, DIP) o interfalángico proximal (PIP) con una hipertrofia ósea suficiente para producir, respectivamente, nódulos de Heberden o de Bouchard. El dolor (con o sin tumefacción ósea) que afecta la base del pulgar (primera articulación carpometacarpiana) es también muy típico de la artrosis. Por el contrario, la RA tiende a afectar las articulaciones interfalángicas proximales, las metacarpofalángicas, las intercarpianas y las carpometacarpianas (muñeca), con dolor, rigidez prolongada e hipertrofia palpable del tejido sinovial. La artritis psoriásica puede remedar el ataque articular propio de la osteoartrosis (articulaciones DIP y PIP), pero es posible diferenciarla por la presencia de signos inflamatorios (eritema, calor, edema sinovial), con ataque del carpo o sin él, depresiones ungueales u onicólisis. Hay que pensar en la posibilidad de hemocromatosis cuando en la segunda y tercera articulaciones MCP se observan cambios degenerativos (hipertrofia de huesos), que se acompaña de condrocalcinosis o de artritis inflamatoria y episódica del carpo.

Es posible que la tumefacción del tejido blando afecte el dorso de la mano y la muñeca, e indique una tenosinovitis del tendón extensor causada, posiblemente, por infección gonocócica, gota o artritis inflamatoria (p. ej., RA). El calor y el edema locales sugieren el diagnóstico de tenosinovitis, que se confirma provocando dolor cuando se mantiene la muñeca en una posición neutra fija y se flexionan los dedos por las articulaciones distales a las metacarpofalángicas, de modo que se distiendan las vainas de los tendones extensores.

El dolor focal en la muñeca localizado en la cara radial puede deberse a una tenosinovitis de De Quervain secundaria a la inflamación de las vainas de los tendones y que afecta el abductor largo y el extensor corto del pulgar (fig. 325-4). Este cuadro suele ser consecuencia de uso excesivo o se desarrolla después de un embarazo, y puede diagnosticarse con la prueba de Finkelstein. Dicha prueba es positiva cuando el dolor local de la muñeca aparece tras flexionar el pulgar sobre la palma de la mano y colocarlo dentro del puño cerrado mientras el paciente mueve la mano hacia abajo con la muñeca en desviación cubital. El síndrome de túnel carpiano es otro trastorno frecuente de la extremidad superior y se debe a la compresión del nervio mediano en el interior del túnel carpiano, lo que se traduce en parestesias del pulgar, de los dedos segundo y tercero y de la mitad radial del cuarto, así como, a veces, atrofia de la musculatura tenar. El síndrome de túnel carpiano suele asociarse a embarazo, edema, traumatismos, artrosis, artritis inflamatoria y trastornos infiltrativos (p. ej., amiloidosis). La positividad de los signos de Tinel o Phalen corrobora este diagnóstico. En ambas pruebas, el golpeteo repetido con el pulgar de la cara palmar de la muñeca (signo de Tinel) o la presión sobre las superficies extensoras de las dos muñecas flexionadas una contra otra (signo de Phalen) provoca o aumenta las parestesias de distribución mediana.

DOLOR DE HOMBRO

Durante el estudio de los trastornos del hombro, el médico debe buscar cuidadosamente antecedentes de traumatismos, infecciones, enfermedades inflamatorias, riesgos laborales o enfermedades cervicales previas. Además, hay que preguntar al paciente sobre las actividades o movimientos que desencadenan el dolor. Es frecuente que el dolor de hombro proceda de la columna cervical, aunque también puede hacerlo desde lesiones intratorácicas (p. ej., un tumor de Pancoast) o de enfermedades que afectan vesícula biliar, hígado o diafragma. El médico sospechará la presencia de fibromialgia cuando el dolor glenohumeral se acompaña de dolor periarticular difuso

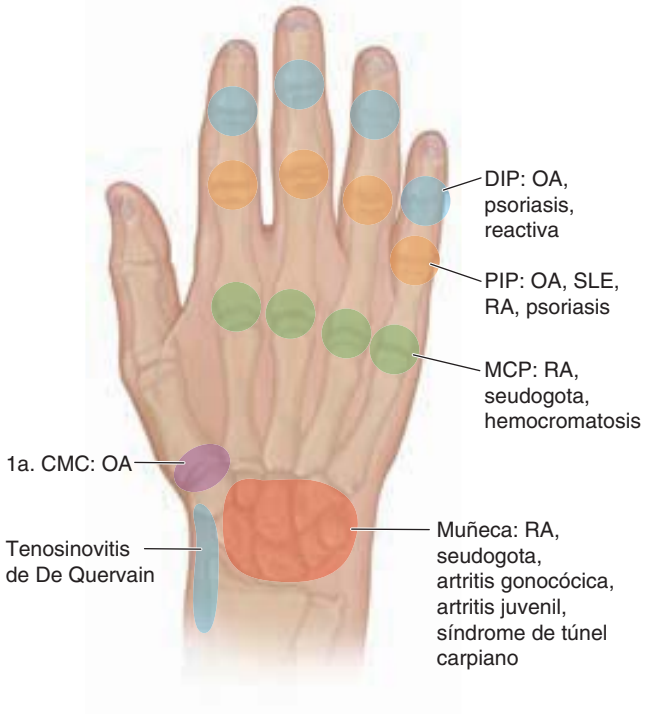

FIGURA 325-4. Lugares de afección de la mano o la muñeca y sus posibles asociaciones con enfermedades. (DIP, interfalángica distal; OA, artrosis; PIP, interfalángica proximal; SLE, lupus eritematoso generalizado; RA, artritis reumatoide; MCP, metacarpofalángica; CMC, carpometacarpiana). (*De Cush et al, con autorización.*)

(p. ej., subacromial o bicipital) y puntos hiperalgésicos (en el trapecio o el supraespinoso). Hay que desplazar el hombro por todo su arco de movimiento, tanto de manera activa como pasiva (con ayuda del explorador): flexión hacia delante, extensión, abducción, aducción y rotación. La inspección manual de las estructuras periarticulares suele proporcionar información diagnóstica útil. El médico debe aplicar presión manual directa sobre la bolsa subacromial, que se encuentra por fuera e inmediatamente debajo del acromion. La bursitis subacromial es una causa frecuente de dolor en el hombro. Por delante de la bolsa subacromial, el tendón bicipital sigue su trayecto en el surco bicipital. La mejor forma de identificarlo es por palpación en el surco haciendo que el paciente rote el húmero hacia dentro y fuera. La presión directa sobre el tendón puede inducir un dolor indicativo de tendinitis bicipital. La palpación de la articulación acromioclavicular puede desencadenar dolor local o revelar hipertrofia ósea o tumefacción sinovial. Aunque la artrosis y la RA suelen afectar la articulación acromioclavicular, es poco frecuente que la artrosis afecte la articulación glenohumeral, a menos que se deba a una causa traumática o laboral. La mejor forma de palpar la articulación glenohumeral es por delante, colocando el pulgar sobre la cabeza del húmero (inmediatamente por dentro y por debajo de la apófisis coracoides) y haciendo que el paciente rote el húmero hacia dentro y fuera. El dolor localizado en esta región indica la presencia de una afección glenohumeral. Raramente puede palparse un derrame articular o tejido, pero en tal caso debe pensarse en infección, RA o desgarro agudo del manguito de los rotadores.

La tendinitis o el desgarro del manguito de los rotadores son causas muy frecuentes de dolor en el hombro. El manguito de los rotadores está formado por los tendones de los músculos supraespinoso, infraespinoso, redondo menor y subescapular. El dolor con la abducción activa (pero no con abducción pasiva), el dolor sobre la parte lateral del músculo deltoides, el dolor nocturno y la aparición de un signo de pinzamiento indican tendinitis del manguito de los rotadores. El signo de pinzamiento consiste en que el médico eleve el brazo del paciente en flexión forzada al mismo tiempo que estabiliza la escápula, evitando que rote. Si el dolor aparece antes de llegar a los 180° de flexión hacia delante, el signo es positivo. Un desgarro completo del manguito de los rotadores, frecuente consecuencia de traumatismos, puede manifestarse de la misma forma, aunque es menos común que la tendinitis. La prueba del brazo caído, que consiste en pedir al paciente que mantenga el brazo extendido mientras se lleva a cabo su abducción pasiva, sugiere este diagnóstico. Si el paciente no puede mantener el brazo en esta posición cuando alcanza una abducción de 90°, la prueba será positiva. La tendinitis o el desgarro del manguito de los rotadores puede confirmarse con imágenes por resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI) o ultrasonido.

DOLOR DE RODILLA

La historia clínica detallada permitirá establecer la cronología del dolor de rodilla y la presencia de algún factor predisponente, traumatismo o medicamento que pudiera ser la causa de la molestia. Así, un trastorno rotuliano femoral (p. ej., artrosis) puede originar dolor en la cara anterior de la rodilla que aumenta al subir escaleras. También es importante observar la marcha del paciente. Hay que inspeccionar de manera cuidadosa la rodilla en posición de pie (cargando) y en decúbito prono y descartar tumefacción, eritema, contusiones, heridas o alteraciones de la alineación. Las formas más frecuentes de alineación viciosa de la rodilla son el *genu varo* (piernas en paréntesis) y el *genu valgo* (piernas en X). La tumefacción ósea de la articulación de la rodilla suele ser secundaria a alteraciones óseas hipertróficas, comunes en trastornos como artrosis y artropatía neuropática. La tumefacción causada por la hipertrofia de las estructuras intrasinoviales (aumento del tamaño de la sinovial o derrame articular) puede manifestarse con fluctuación, peloteo o como un aumento del tejido blando en la bolsa suprarrotuliana (reflexión superior de la cavidad sinovial) o en la zona interna o externa de la rodilla. Los derrames articulares pueden detectarse también por el peloteo de la rótula hacia abajo por el surco femoral, o explorando el "signo del bulto". Con la rodilla extendida, el examinador comprime manualmente, u "ordeña", el líquido sinovial en sentido inferior desde la bolsa suprarrotuliana a un lado de la rótula. Al aplicar presión manual lateral a la rótula se puede observar la desviación de líquido sinovial (abultamiento) hacia la cara medial. Es importante tener en cuenta que esta maniobra sólo es eficaz para detectar un derrame pequeño o moderado (<100 ml). Muchos trastornos inflamatorios como artritis reumatoide, gota, seudogota y artritis reactiva se extienden hasta la articulación de la rodilla originando dolor, rigidez, tumefacción o calor. La mejor forma de palpar un *quiste poplíteo de Baker* es con la rodilla parcialmente flexionada; dicho quiste se observa mejor con el paciente de pie y las rodillas completamente extendidas para observar la presencia de hinchazón poplítea desde la proyección posterior.

La bursitis anserina es un trastorno que frecuentemente se pasa por alto y que puede causar dolor de rodilla en los adultos. La bolsa anserina se encuentra por debajo del tendón semimembranoso y a veces se inflama después de traumatismo, sobreuso o inflamación. En los pacientes con fibromialgia casi siempre es dolorosa. La bursitis anserina se manifiesta sobre todo como un punto de sensibilidad a la palpación situado por debajo y por dentro de la rótula, sobre la parte interna de la meseta tibial. Es posible que no existan tumefacción ni eritema. Otras bursitis se pueden presentar también con dolor de rodilla. La bolsa prerrotuliana es superficial y se encuentra sobre la parte inferior de la rótula. La bolsa infrarrotuliana es más profunda; se halla por debajo del ligamento rotuliano, antes de su inserción en la tuberosidad anterior de la tibia.

Las alteraciones internas de la rodilla pueden ser debidas a traumatismos o a procesos degenerativos. La lesión del cartílago del menisco (interno o externo) suele manifestarse con dolor crónico o intermitente en la rodilla. Debe pensarse en esta lesión en caso de un antecedente traumático o de actividad deportiva y cuando el paciente relata síntomas de bloqueo, chasquidos o sensación de que la articulación "cede". El dolor puede detectarse durante la palpación directa sobre la línea articular interna o externa. Asimismo, debe pensarse en este diagnóstico cuando el dolor aparece sobre la línea articular homolateral al someter a tensión interna o externa la articulación. La prueba de McMurray positiva puede indicar un desgarro del menisco. Para realizarla, se fija la rodilla en flexión de 90° y entonces se extiende la pierna, al mismo tiempo que se rota hacia dentro o afuera. Un chasquido doloroso durante la rotación interna puede indicar rotura del menisco externo, y el dolor durante la rotación externa, rotura del menisco interno. Por último, si el paciente tiene un dolor de aparición brusca, posiblemente con tumefacción, antecedentes de traumatismo o un aspirado de líquido sinovial macroscópicamente hemático, deberá sospecharse una lesión de los ligamentos cruzados. La mejor manera de explorar estos ligamentos consiste en provocar el signo del cajón. Con el paciente en decúbito supino se flexiona parcialmente la rodilla y se estabiliza el pie sobre una superficie. El médico debe intentar desplazar manualmente la tibia hacia delante o atrás en relación con el fémur. Si se detecta un movimiento anterior es probable que la lesión afecte el ligamento cruzado anterior. Por el contrario, un movimiento significativo hacia atrás indica lesión del ligamento cruzado posterior. La comparación con el lado opuesto ayuda a valorar el significado del desplazamiento anterior o posterior.

DOLOR DE CADERA

La mejor forma de valorar la cadera es observando la marcha del paciente y explorando la amplitud de sus movimientos. La inmensa mayoría de enfermos que se quejan de "dolor de cadera" lo localizan en un solo lado y en la parte posterior, o en la musculatura glútea **(fig. 325-5)**. Dicho dolor puede asociarse o no a dolor lumbar y tiende a irradiar hacia abajo, por la cara posterolateral del muslo. Esta presentación suele ser secundaria a una artritis degenerativa de la columna lumbosacra y habitualmente sigue una distribución por dermatomas, con afección de las raíces nerviosas que nacen entre L5 y S1. Otros pacientes localizan el "dolor de cadera" lateralmente al área que cubre la bolsa trocantérica. Debido a la profundidad de esta bolsa, no suelen encontrarse tumefacción ni calor. El diagnóstico de bursitis trocantérica puede confirmarse comprobando la sensibilidad al dolor en un punto sobre aquélla. El dolor glúteo y trocantérico también puede indicar fibromialgia subyacente. Es posible que el dolor limite el arco de movimiento. El dolor en la articulación de la cadera es menos frecuente y tiende a localizarse por delante, sobre el ligamento inguinal; puede irradiarse hacia dentro, en dirección a la ingle, o a lo largo de la cara anteromedial del muslo. En raras ocasiones, la bursitis del iliopsoas simula un verdadero dolor de cadera. Una historia de traumatismo o de artritis inflamatoria permite sugerir el diagnóstico de bursitis del iliopsoas. El dolor asociado a este tipo de bursitis tiende a empeorar con la hiperextensión de la cadera, y muchos pacientes prefieren flexionar y rotar externamente la cadera para reducir el dolor provocado por una bolsa distendida.

PRUEBAS DE LABORATORIO

La inmensa mayoría de los trastornos musculoesqueléticos pueden diagnosticarse fácilmente por medio de historia clínica y exploración física completas. Otro objetivo de la visita inicial consiste en determinar si son necesarios estudios adicionales o se requiere instaurar un tratamiento inmediato. Existen varias características que señalan la necesidad de proseguir el estudio. Los cuadros monoarticulares obligan a continuarlo, lo mismo que sucede con las

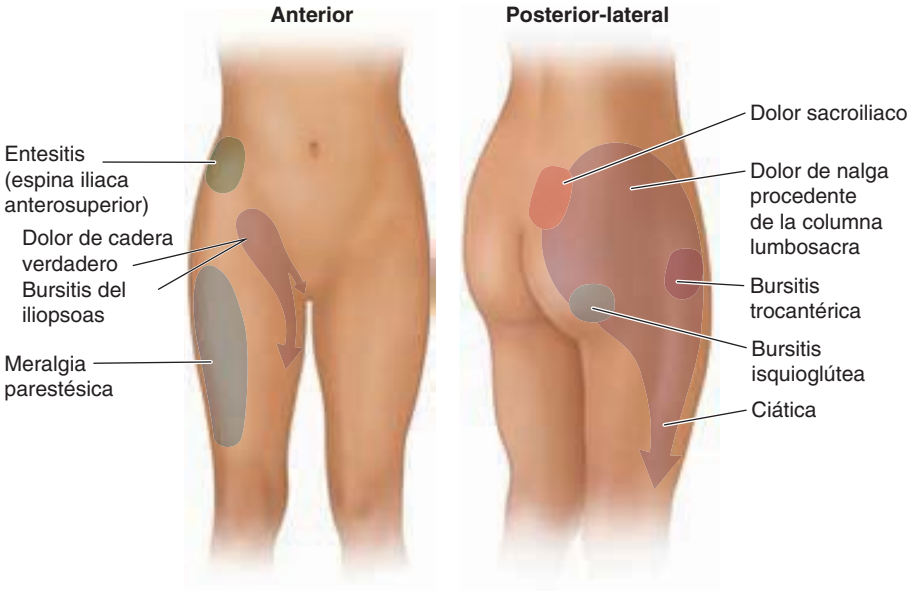

FIGURA 325-5. Origen del dolor y las disestesias de cadera. (*Tomada de Cush et al, con autorización.*)

lesiones traumáticas o inflamatorias y las que van acompañadas de cambios neurológicos o de manifestaciones generalizadas de enfermedad grave. Por último, los pacientes con síntomas crónicos (más de seis semanas de duración), sobre todo cuando no han respondido a las medidas sintomáticas, son candidatos a un estudio más profundo. La amplitud y naturaleza de las pruebas adicionales deben estar guiadas por las manifestaciones clínicas y por la sospecha diagnóstica inicial. Los resultados de los análisis de laboratorio se utilizan para confirmar un diagnóstico clínico específico y no como herramienta de detección ni para valorar a los pacientes con molestias reumáticas vagas. El uso indiscriminado de extensas baterías de pruebas diagnósticas y de procedimientos radiológicos rara vez es un medio útil y económicamente racional de establecer un diagnóstico.

Junto con una biometría hemática completa con fórmula leucocítica, el estudio sistemático debe incluir la determinación de un indicador de fase aguda, como la tasa de eritrosedimentación (ESR) o la proteína C reactiva, que puede ayudar a discriminar los trastornos musculoesqueléticos inflamatorios de los no inflamatorios. Las dos determinaciones son económicas y fáciles de hacer; sus valores suelen aumentar en infecciones, inflamación, trastornos autoinmunitarios, neoplasias, embarazo, insuficiencia renal y edad avanzada.

Las determinaciones de ácido úrico en el suero sólo son útiles cuando se ha diagnosticado gota y se piensa en la posibilidad de instaurar un tratamiento. El ácido úrico, producto terminal del metabolismo de purinas, se excreta predominantemente por la orina. Sus valores séricos varían de 238 a 516 µmol/L (4.0 a 8.6 mg/100 ml) en varones; las cifras menores [178 a 351 µmol/L (3.0 a 5.9 mg/100 ml)] en mujeres son producto de los efectos uricosúricos de estrógenos. La concentración en orina normalmente es menor de 750 mg/24 h. La hiperuricemia [en particular concentraciones mayores de 535 µmol/L (9 mg/100 ml)] tiene relación con una mayor incidencia de gota y nefrolitiasis, aunque no muestra una correlación precisa con la intensidad de la enfermedad. La concentración de ácido úrico (y el peligro de gota) puede aumentar por errores innatos del metabolismo (síndrome de Lesch-Nyhan), cuadros patológicos (insuficiencia renal, enfermedades mieloproliferativas o psoriasis) o drogas-fármacos (alcohol, citotóxicos o tiazídicos). Casi todos los gotosos en algún momento de su enfermedad presentarán hiperuricemia, pero incluso 40% de individuos durante un ataque agudo de dicho trastorno mostrarán concentración normal de ácido úrico en suero. La cuantificación seriada en suero puede ser útil para evaluar la respuesta a los hipouricemiantes o los quimioterápicos.

Las pruebas serológicas de factor reumatoide, anticuerpos contra péptido citrulinado cíclico (*cyclic citrullinated peptide,* CCP), anticuerpos antinucleares (ANA), concentración de complemento, anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (*antineutrophil cytoplasmic antibodies,* ANCA) o anti-Lyme y la concentración de antiestreptolisina O (ASO) únicamente se realizan cuando existen datos clínicos que sugieren un diagnóstico pertinente, puesto que tienen un valor predictivo muy reducido cuando se utilizan con fines de detección, en especial cuando la probabilidad antes del estudio es baja. Si bien entre 4 y 5% de la población sana tendrá resultados positivos en las pruebas de factor reumatoide y ANA, sólo 1% y <0.4% de la población padecerán artritis reumatoide o lupus eritematoso generalizado (SLE), respectivamente. La IgM de factor reumatoide (autoanticuerpos contra la porción Fc de la IgG) se observa en 80% de los pacientes con artritis reumatoide y en concentración reducida también en los pacientes con infecciones crónicas (*tuberculosis*, lepra); otras enfermedades autoinmunitarias (lupus eritematoso generalizado, síndrome de Sjögren) y enfermedades crónicas pulmonares, hepáticas o renales. Si se piensa en artritis reumatoide (RA), los anticuerpos contra CCP tienen una sensibilidad similar a la del factor reumatoide, pero son más específicos. En la RA, la detección de los anticuerpos contra CCP y del factor reumatoide pudiera conllevar un mayor peligro de que exista poliartritis erosiva más grave. En casi todos los individuos con SLE se identifican anticuerpos antinucleares (ANA) y también pueden detectarse en sujetos con otras enfermedades autoinmunitarias (polimiositis, esclerodermia, síndrome antifosfolípidos); lupus farmacoinducido (consecuencia del consumo de hidralazina, procainamida, quinidina, tetraciclinas o inhibidores del factor de necrosis tumoral); hepatopatías o nefropatías crónicas y senectud. El ANA aparece en 5% de los adultos, e incluso en 14% de los ancianos o en sujetos con enfermedades crónicas. La detección de dicho anticuerpo es muy sensible pero poco específica para la detección de lupus, porque la sola enfermedad ocasionará menos de 5% de todos los resultados positivos. La interpretación de una prueba positiva de ANA pudiera depender de la magnitud del título y de las características observadas en la microscopia de inmunofluorescencia **(cuadro 325-4)**. Las imágenes difusas y "moteadas" son menos específicas, en tanto que la imagen periférica o de "aureola" (vinculada con autoanticuerpos contra DNA nativo de doble cordón) es muy específica y sugerente de lupus. Las imágenes centroméricas se identifican en individuos con esclerodermia limitada (síndrome CREST, calcinosis cutánea, fenómeno de Raynaud, trastorno de la motilidad esofágica, esclerodactilia y telangiectasia [*calcinosis, Raynaud's phenomenon, esophageal dysfunction, sclerodactyly, and telangiectasia*]) o esclerosis primaria de vías biliares y las imágenes nucleolares se observan en individuos con esclerosis sistémica difusa o miositis inflamatoria.

La aspiración y el análisis de líquido sinovial siempre están indicados en la monoartritis aguda o si se sospecha una artropatía infecciosa o inducida por cristales. Las características de dicho líquido permitirán diferenciar entre cuadros no inflamatorios e inflamatorios, por el análisis de su aspecto, viscosidad y número de células. No se recomiendan las pruebas para medir glucosa, proteínas, deshidrogenasa láctica, ácido láctico o los autoanticuerpos en el líquido sinovial ya que no tienen utilidad diagnóstica. El líquido sinovial normal es claro, de color pajizo pálido y viscoso, fundamentalmente por los altos valores de hialuronato. El líquido sinovial no inflamatorio es claro, viscoso y de color ámbar, con recuento leucocítico <2 000/µl en el que predominan células mononucleares. La viscosidad del líquido sinovial se valora haciendo que drene de la jeringa gota a gota; normalmente se observa un efecto de filancia, ya que la gota deja una larga cola tras de sí. Los derrames debidos a artrosis o a traumatismos suelen tener esta viscosidad típica. Por el contrario, el líquido inflamatorio es turbio y amarillento, con aumento del número de leucocitos (2 000 a 50 000 células/µl) y predominio de polimorfonucleares; su viscosidad es menor, su concentración de hialuronato es baja y no forma cola o ésta es muy pequeña cuando se deja caer una gota. Los derrames de ese tipo se observan en la artritis reumatoide, la gota y otras artritis inflamatorias. El líquido séptico es opaco y purulento y el número de leucocitos por lo común es mayor de 50 000 células/µl con predominio de polimorfonucleares (>75%) y poca viscosidad. El derrame de ese tipo es característico de la artritis séptica, pero también puede acaecer en la RA o la gota. El líquido sinovial hemorrágico puede surgir en traumatismos, hemartrosis o artritis neuropática. En la **figura 325-6** se incluye un algoritmo para la aspiración y el análisis del líquido sinovial. Es importante el análisis inmediato de tal material, para detectar su aspecto, viscosidad y número de células. Los cristales de urato monosódico (propios de la gota) se identifican por microscopio polarizado, son largos, acuiformes, con birrefringencia negativa y por lo común intracelulares. En la condrocalcinosis y la seudogota los cristales de pirofosfato cálcico dihidratado por lo común son cortos, romboidales y con birrefringencia positiva. Siempre que se sospeche una infección deberán hacerse una tinción de Gram y un cultivo del líquido sinovial. Si la sospecha es de artritis gonocócica, lo indicado es sembrar inmediatamente el líquido en un medio de cultivo adecuado. En el líquido de las monoartritis crónicas

CUADRO 325-4 IMÁGENES DE ANTICUERPOS ANTINUCLEARES (ANA) Y CORRESPONDENCIA CLÍNICA

Imagen de ANA	Antígeno identificado	Correlación clínica
Difusa	Desoxirribonucleoproteínas	Inespecífica
	Histonas	Lupus farmacoinducido, lupus y 50% de los casos de lupus eritematoso generalizado (específico)
Periférica (aureola)	ds-DNA	
Moteada	U1-RNP	>90% de MCTD
	Sm	30% de SLE (específico)
	Ro (SS-A)	60% de casos de síndrome de Sjögren; SCLE, lupus neonatal y lupus con negatividad de ANA
	La (SS-B)	50% de síndrome de Sjögren y 15% de lupus
	Scl-70	40% de esclerodermia difusa
	PM-1	Polimiositis (PM) y dermatomiositis
	Jo-1	PM con/neumonitis y artritis
Nucleolar	Polimerasa I de RNA, otros	40% de PSS
Centrómera	Cinetocoro	75% de CREST (esclerodermia limitada)

Nota: SLE, lupus eritematoso generalizado; MCTD, enfermedad mixta de tejido conjuntivo (*mixed connective tissue disease*); SCLE, lupus eritematoso cutáneo subagudo (*subacute cutaneous lupus erythematosus*); PSS, esclerosis sistémica progresiva (*progressive systemic sclerosis*); CREST, calcinosis cutánea, fenómeno de Raynaud, trastorno de la motilidad esofágica; esclerodactilia y telangiectasia.

deben hacerse cultivos para *M. tuberculosis* y hongos. Por último, hay que señalar que a veces una misma articulación puede sufrir a la vez una artritis inducida por cristales e infecciosa.

DIAGNÓSTICO POR IMAGEN EN LAS ENFERMEDADES ARTICULARES

Las radiografías simples son una herramienta valiosa para el diagnóstico y la estadificación de los trastornos articulares. Cuando existen antecedentes de traumatismos, sospecha de infección crónica, incapacidad progresiva o afección monoarticular, si se considera la posibilidad de alteraciones terapéuticas o cuando se desea una valoración inicial de lo que parece un proceso crónico, las radiografías simples son de gran utilidad. Sin embargo, en la mayor parte de las enfermedades inflamatorias, las radiografías iniciales rara vez ayudan a establecer el diagnóstico y pueden mostrar únicamente tumefacción de las partes blandas o desmineralización yuxtaarticular. A medida que la enfermedad avanza pueden desarrollarse calcificaciones (de tejidos blandos, cartílago o hueso), reducción del espacio articular, erosiones, anquilosis ósea, neoformación ósea (esclerosis, formación de osteofitos o periostitis) o quistes subcondrales, que pueden sugerir entidades específicas. La consulta al radiólogo ayudará a determinar la técnica y posición adecuadas y evitará la necesidad de estudios ulteriores.

Las nuevas técnicas de imagen mejoran la sensibilidad diagnóstica y facilitan el diagnóstico precoz en un número limitado de trastornos articulares, por lo que están indicadas en circunstancias concretas en que las radiografías ordinarias no resultan suficientes o no tienen valor diagnóstico **(cuadro 325-5)**. La *ecografía* es útil para detectar alteraciones de los tejidos blandos que no pueden apreciarse bien en la exploración clínica. Aunque la ecografía es económica y fácil de realizar, sólo es el método de elección en un número limitado de situaciones. La aplicación fundamental de la ecografía es en el diagnóstico de los quistes sinoviales (de Baker), aunque también los desgarros del manguito de los rotadores y diversas lesiones tendinosas pueden estudiarse con ella, siempre que sea realizada por una persona con experiencia. La *gammagrafía con radioisótopos* proporciona información útil relativa al estado metabólico del hueso y, junto con la radiografía, resulta adecuada para la valoración corporal total de la amplitud y distribución de las alteraciones musculoesqueléticas; es muy sensible, aunque poco específica, en el diagnóstico de las alteraciones inflamatorias y metabólicas del hueso y de las estructuras periarticulares formadas por tejidos blandos. La limitada resolución hística de la gammagrafía puede dificultar la distinción entre los procesos óseos y periarticulares, lo que obliga a recurrir a MRI adicional. La gammagrafía con ^{99m}Tc, ^{67}Ga, o leucocitos marcados con ^{111}In se ha utilizado para estudiar diversos procesos articulares, con resultados variables (cuadro 325-5). La gammagrafía con pertecnetato o difosfato (^{99m}Tc) **(fig. 325-7)** puede ser útil para identificar infecciones, neoplasias, inflamaciones o incrementos de la vascularidad en huesos, remodelación o formación de hueso ectópico o necrosis vascular, pero en muchos casos se prefiere la resonancia magnética (MRI). La poca especificidad del gammagrama con ^{99m}Tc ha frenado en gran medida su empleo y lo ha limitado a rastreos en busca de metástasis y enfermedad de Paget, en huesos. El método con galio utiliza ^{67}Ga, que se liga a la transferrina y la lactoferrina de suero y células, y es captada preferentemente por neutrófilos, macrófagos, bacterias y células tumorales (como el linfoma). Este método se utiliza en especial en la identificación de una infección o un cáncer oculto. Se ha utilizado el "rastreo" con leucocitos marcados con ^{111}In para detectar poliomielitis y artritis infecciosas inflamatorias. A pesar de ello, el empleo de cualquiera de los dos métodos comentados (Indio o Galio) ha sido sustituido en gran medida por MRI, excepto si se sospecha que hay una infección en las prótesis articulares.

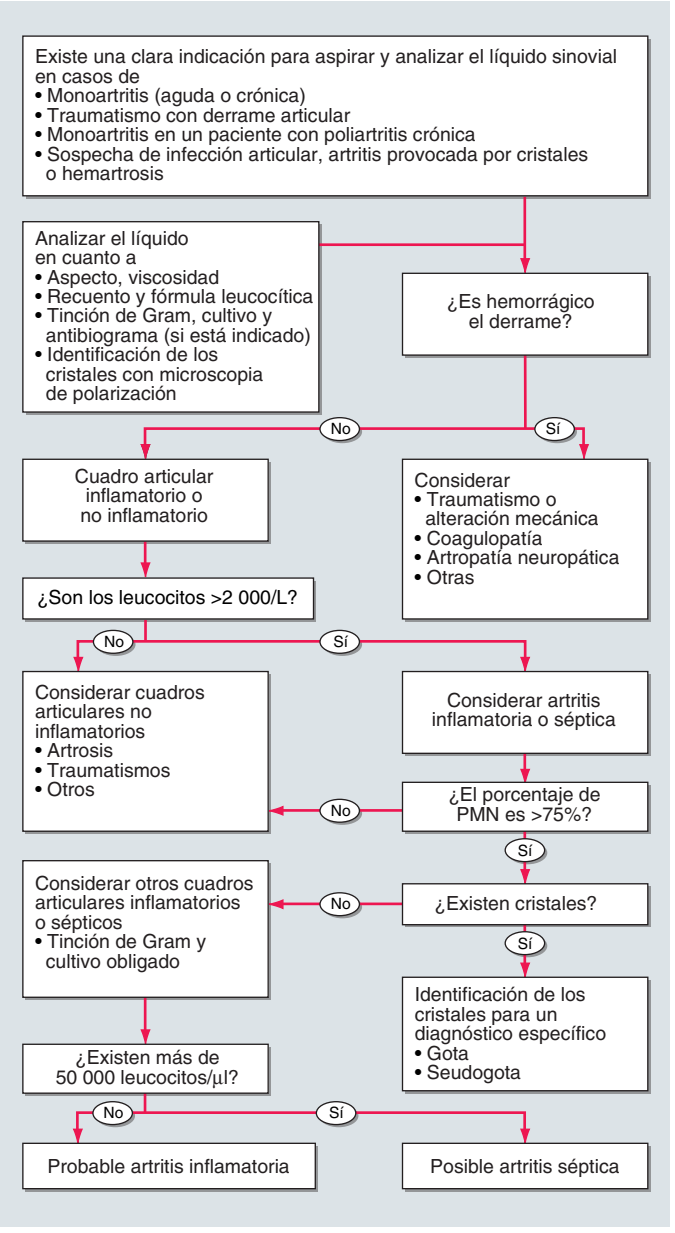

FIGURA 325-6. Algoritmo para el uso y la interpretación de la aspiración y el análisis del líquido sinovial. [PMN, leucocitos polimorfonucleares.]

Por medio de la *tomografía computadorizada* (*computed tomography*, CT) se logra una visualización detallada del esqueleto axial. Con ella es posible evaluar de modo eficaz articulaciones que eran difíciles de visualizar por radiografía (como la cigoapofisaria, las sacroiliacas, esternoclaviculares y de la cadera). La CT ha sido útil en el diagnóstico de síndromes de lumbalgia (p. ej., para diferenciar entre estenosis raquídea y la hernia de disco), sacroilitis, osteoma osteoide y fracturas por fatiga. Una nueva técnica que es rápida, con eficacia proporcional a su costo y sensible para el diagnóstico de embolia pulmonar o fracturas poco manifiestas, a menudo dentro del marco de signos inicialmente equívocos, es la CT helicoidal o espiral (con angiografía de contraste o sin ella). Es posible recomendar la CT de alta resolución para evaluar alguna neumopatía infiltrante sospechada o confirmada (como esclerodermia o pulmón reumatoide). El empleo reciente de técnicas combinadas [tomo-

CUADRO 325-5 TÉCNICAS IMAGENOLÓGICAS PARA EL DIAGNÓSTICO DE TRASTORNOS MUSCULOESQUELÉTICOS

Método	Tiempo de realización en horas	Costo[a]	Indicaciones actuales
Ecografía[b]	<1	+	Quistes sinoviales Desgarros en el manguito de rotadores Lesión tendinosa
Gammagrama con radionúclidos			
^{99m}TC	1-4	++	Rastreo en busca de metástasis en huesos Evaluación de enfermedad de Paget Osteomielitis aguda y crónica
111In-leucocitos	24	+++	Infección aguda Infección de prótesis Osteomielitis aguda
^{67}Ga	24-48	++++	Infecciones agudas y crónica Osteomielitis aguda
Tomografía computadorizada	<1	+++	Hernia de disco intervertebral Sacroileítis Estenosis raquídea Traumatismo espinal Osteoma osteoide Fractura por fatiga
Imágenes por resonancia magnética	1/2-2	+++++	Necrosis avascular Osteomielitis Perturbaciones intraarticulares y lesión de partes blandas Perturbaciones del esqueleto axil y la médula espinal Hernia de disco intervertebral Sinovitis villonodular pigmentada Alteraciones inflamatorias y metabólicas del músculo

[a] Costo relativo para el estudio imagenológico.
[b] Los resultados dependen del operador.

grafía con emisión de positrones (*positron emission tomography,* PET)/CT o CT de emisión monofotónica ({*single photon emission computed tomography,* SPECT}/CT)] en la evaluación en busca de metástasis ha incorporado a la tomografía computadorizada para obtener una mejor localización anatómica de las anormalidades detectadas por gammagrafía.

La *resonancia magnética* (MRI) ha ampliado notablemente la capacidad de visualizar estructuras musculoesqueléticas. Tiene la ventaja de generar imágenes en múltiples planos con detalle anatómico fino y resolución por contraste (fig. 325-8), que mejora sensiblemente la posibilidad de visualizar la médula ósea y estructuras periarticulares blandas. A pesar de que es más cara y tiene un tiempo de realización más largo que la CT, la resonancia se ha vuelto la técnica preferida en evaluación de trastornos musculoesqueléticos complejos.

Por medio de la resonancia magnética se pueden obtener imágenes de aponeurosis, vasos, nervios, músculos, cartílagos, ligamentos, tendones, pannus, derrames sinoviales y médula ósea. La visualización de estructuras particulares se puede mejorar si se altera la secuencia de pulsos para generar un espín-eco con predominio de T1 o T2, un eco de gradiente o recuperación de la inversión [incluida la recuperación de la inversión Tau breve (*short tau inversion recovery,* STIR)]. La MRI, por su sensibilidad para identificar cambios de la grasa medular, es una técnica sensible pero inespecífica para la detección de osteonecrosis, osteomielitis e inflamación de médula que denote sinovitis u osteítis suprayacentes (fig. 325-8). Esta técnica, al mejorar la resolución de partes blandas, es más sensible que la artrografía o la CT en el diagnóstico de lesiones de tales estructuras (desgarros de meniscos y del manguito de rotadores); perturbaciones intraarticulares; anormalidades de médula ósea (osteonecrosis, mieloma) y daño de médula espinal o raíces nerviosas, o sinovitis.

LECTURAS ADICIONALES

Avouac J et al: Diagnostic and predictive value of anticyclic citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: A systematic literature review. Ann Rheum Dis 65(7):845, 2006

Cush JJ et al: Evaluation of musculoskeletal complaints, in *Rheumatology: Diagnosis and Therapeutics*, 2d ed, JJ Cush, A Kavanaugh, CM Stein (eds). Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2005, pp 3–20

Hootman JM, Helmick CG: Projections of US prevalence of arthritis and associated activity limitations. Arthritis Rheum 54(1):226, 2006

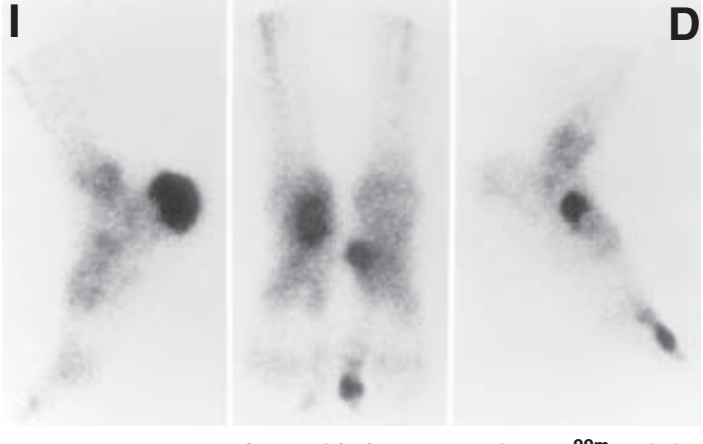

FIGURA 325-7. Gammagrafía con difosfonato marcado con [^{99m}Tc] de los pies de un varón de raza negra de 33 años con artritis reactiva, caracterizada por sacroileítis, uretritis, uveítis, oligoartritis asimétrica y entesitis. Esta gammagrafía ósea demuestra un aumento de captación indicativo de entesitis de las inserciones del tendón de Aquiles izquierdo, la aponeurosis plantar y el tendón del tibial posterior derecho, así como artritis de la primera articulación interfalángica derecha.

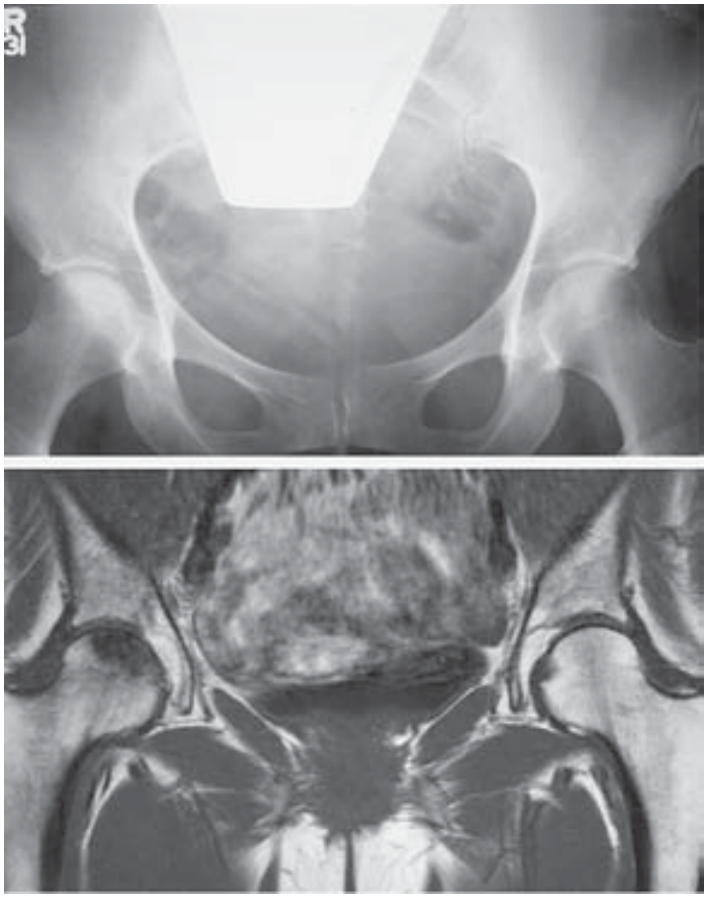

FIGURA 325-8. Sensibilidad superior de la resonancia magnética en el diagnóstico de osteoporosis de la cabeza femoral. Una mujer de 45 años tratada con glucocorticoides en dosis altas experimentó dolor en la cadera derecha. Las radiografías ordinarias (*arriba*) mostraron sólo una esclerosis leve de la cadera femoral derecha. La MRI ponderada en T1 (*abajo*) reveló una señal de baja densidad en la cadera femoral derecha, diagnóstica de osteonecrosis.

KAVANAUGH A: The utility of immunologic laboratory tests in patients with rheumatic diseases. Arthritis Rheum 44:2221, 2001
ORY PA: Radiography in the assessment of musculoskeletal conditions. Best Pract Res Clin Rheumatol 17(3):495, 2003
RUDWALEIT M et al: How to diagnose axial spondyloarthritis early. Ann Rheum Dis 63(5):535, 2004
SHMERLING RH et al: Synovial fluid tests: What should be ordered? JAMA 264:1009, 1990
SIVA C et al: Diagnosing acute monoarthritis in adults: A practical approach for the family physician. Am Fam Physician 68(1):83, 2003

326 Osteoartrosis

David T. Felson

La osteoartrosis (OA) es el tipo más frecuente de artritis. Su elevada prevalencia, en particular en los ancianos, y el alto índice de discapacidad que origina, han hecho que ocupe el primer lugar como trastorno invalidante en ese segmento de la población. Ante el envejecimiento de las poblaciones de países industrializados y la obesidad, que constituye un importante factor de riesgo, se han detectado aumentos de su prevalencia y por ello tal tendencia persistirá en forma cada vez más grande. En Estados Unidos, la prevalencia de osteoartrosis aumentará de 66 a 100% para 2020.

La osteoartrosis afecta algunas articulaciones, pero no todas (fig. 326-1); entre las más afectadas están la columna cervical y la lumbosacra, las caderas, las rodillas y la primera articulación metatarsofalángica (*metatarsal phalangeal*, MTP). En las manos el ataque predomina en las articulaciones interfalángicas distales y proximales y la base del pulgar. El trastorno por lo común no afecta la muñeca, el codo y el tobillo. Las articulaciones surgieron con una finalidad evolutiva y funcional, en una etapa en que los humanos aún utilizaban los brazos con fines utilitarios. Por tal razón, surge OA en articulaciones cuyo diseño no ha sido totalmente adecuado para tales funciones, es decir, las que intervienen en las maniobras de pinzamiento de los dedos y las articulaciones de extremidades pélvicas, que participan en la bipedestación. Algunas articulaciones, como los tobillos (tarso) no sufren el ataque porque su cartílago articular tiene extraordinaria resistencia a las cargas considerables.

La osteoartrosis se diagnostica con base en anormalidades estructurales, o por los síntomas que ellas desencadenan. Con base en estudios hechos en cadáveres, en los ancianos surgen de manera casi indefectible los cambios estructurales de OA; comprenden pérdida del cartílago (como se advierte por el angostamiento del espacio interarticular en las radiografías), y la aparición de osteofitos. Muchos sujetos con signos radiográficos de la enfermedad no tienen síntomas articulares, y si bien la prevalencia de anormalidades estructurales es útil para conocer la patogenia del problema, el aspecto que más importa desde la perspectiva clínica y sanitaria es la prevalencia de OA sintomática. Las manifestaciones, que suelen incluir dolor articular, son las que rigen la magnitud de la discapacidad, las visitas a los clínicos y los costos de la enfermedad.

En 12%, aproximadamente, de personas de 60 años y mayores en Estados Unidos y en 6% de todos los adultos de 30 años y mayores surge osteoartrosis sintomática de la rodilla (dolor en forma casi diaria en los últimos 30 días en la articulación además de signos radiográficos de osteoartrosis en ella). En promedio la osteoartrosis sintomática de la cadera (articulación coxofemoral) muestra una frecuencia de 33%, en comparación con la observada en la rodilla. La osteoartrosis radiográficamente manifiesta en las manos y el aspecto de engrosamiento óseo (hipertrofia) de las articulaciones afectadas en ellas (fig. 326-2) son signos muy frecuentes en ancianos, pero muchos casos a menudo son asintomáticos. Incluso en tal situación, estudios recientes sugieren que la osteoartrosis sintomática de las manos afecta a 10%, en promedio, de ancianos, y suele originar limitación funcional y física mensurable.

La prevalencia de la osteoartrosis guarda una relación neta con el envejecimiento. Sea cual sea la forma en que se la define, la enfermedad es poco común en adultos menores de 40 años y su prevalencia es grande en quienes tienen más de 60 años. También es una enfermedad que, cuando menos en personas en etapa media de la vida y en ancianos, afecta con mayor frecuencia a mujeres que a varones, y hay diferencias entre un sexo y otro en el incremento de la prevalencia con el envejecimiento.

Los signos radiográficos de la osteoartrosis son frecuentes en la zona lumbar y en el cuello, pero la lumbalgia y la cervicalgia no guardan relación indefectible con los signos mencionados. Por tal razón ambas formas de dolor son tratadas de manera separada (cap. 16).

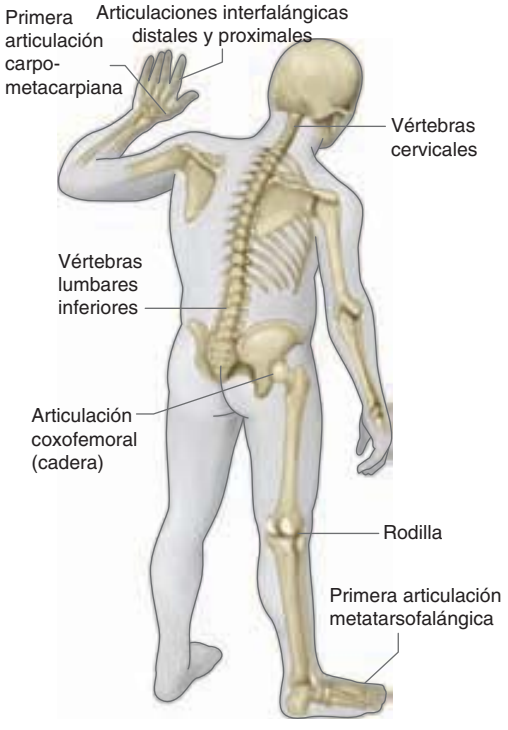

FIGURA 326-1. Articulaciones más afectadas por la osteoartrosis.

DEFINICIÓN

La osteoartrosis es un cuadro de deficiencia y deterioro articular, trastorno en el cual todas las estructuras de la articulación muestran cambios patológicos a menudo simultáneamente. El signo patológico del trastorno es la pérdida del cartílago hialino de la articulación, que en el comienzo surge en zonas focales y de modo desordenado; ello se acompaña de engrosamiento y esclerosis de la lámina subcondral, con aparición de osteofitos en el borde articular, distensión de la capsular articular, sinovitis leve en muchas articulaciones afectadas y debilidad de músculos periarticulares. En las rodillas, la degeneración de los

FIGURA 326-2. Osteoartrosis intensa de las manos que ataca las articulaciones interfalángicas distales (nódulos de Heberden) y las proximales (nódulos de Bouchard); no se advierte hipertrofia neta de otro sitio frecuente en las manos, que es la base del pulgar.

meniscos es parte del trastorno. Se conocen innumerables factores que culminan en la deficiencia articular, pero la primera fase suele ser el daño articular, al ser ineficaces los mecanismos protectores.

MECANISMOS DE PROTECCIÓN DE LA ARTICULACIÓN Y SU INEFICACIA

Los elementos protectores de la articulación incluyen: su cápsula y ligamentos, músculos, fibras aferentes sensitivas y huesos subyacentes. La cápsula y los ligamentos actúan como protectores al fijar límites a movimientos (excursión) y de este modo fijar el arco cinético de la articulación.

El líquido sinovial aminora la fricción entre las superficies del cartílago de la articulación y se constituye en un elemento de protección mayor contra el desgaste del cartílago inducido por la fricción; dicha función de lubricación depende de la molécula *lubricina*, glucoproteína mucinosa secretada por los fibroblastos sinoviales cuya concentración disminuye después del daño articular, y también en casos de inflamación sinovial.

Los ligamentos, junto con la piel suprayacente y los tendones, contienen fibras aferentes sensitivas con mecanorreceptores y estos últimos son activados con frecuencias diferentes en todo el arco de movimiento de la articulación y así envían señales de retroalimentación a la médula espinal, a músculos y tendones. Como consecuencia, estas últimas estructuras deben asumir la tensión justa en las articulaciones adecuadas en el movimiento de la estructura, para actuar como elementos óptimos de protección, y anticipar la carga que soportará.

Los músculos y los tendones que constituyen los elementos expuestos alrededor de la articulación son los que fundamentalmente la protegen. Las contracciones concertadas en el momento exacto del movimiento permiten contar con la fuerza y la aceleración apropiadas para que la extremidad realice sus funciones. El estrés focal por la articulación es llevado al mínimo por contracción de músculos, que desaceleran la articulación antes del impacto y aseguran que una vez que se produce este último, se distribuye en forma amplia en toda la superficie articular.

El hueso que está debajo del cartílago también tiene una función de absorción de choque, porque puede distenderse sutilmente ante la carga del impulso que le llega.

La ineficacia de los elementos de protección agrava el peligro de lesión articular y con ello de aparición de osteoartrosis. Por ejemplo, en los animales surge a muy breve plazo el trastorno cuando se secciona un nervio sensitivo que va a la articulación y se induce daño en ella. En forma semejante, la artropatía de Charcot que es OA grave y de evolución rápida, aparece cuando se produce una lesión pequeña en la articulación en presencia de neuropatía periférica de la columna posterior de la médula. Otro ejemplo de la ineficacia del elemento protector es la rotura de los ligamentos, causa perfectamente identificada de la osteoartrosis de aparición temprana.

Cartílago y su participación en la ineficacia articular. Además de que el cartílago constituye un tejido que fácilmente puede lesionarse, también actúa como protector de la articulación. Es una estructura en forma de borde fino hístico en los extremos de dos huesos en puntos opuestos y es lubricada por líquido sinovial, con lo cual se tiene la superficie prácticamente con deslizamiento total, por ella se mueven los dos huesos. La compresibilidad coriácea del cartílago en comparación con la del hueso, hace que la articulación tenga capacidad de absorber impacto. La superficie uniforme y deslizante y la compresividad recién mencionada del cartílago son mecanismos de protección que impiden la lesión articular.

Los cambios incipientes de la osteoartrosis pueden surgir en el cartílago, y las anormalidades en ese sitio aceleran la aparición de la enfermedad; por tales razones, el conocimiento de la estructura y las funciones del cartílago es de importancia decisiva para entender la patogenia de la enfermedad. Las dos grandes macromoléculas en el cartílago son el colágeno de tipo 2 que confiere a tal tejido su potencia tensil, y el agrecano, una macromolécula de proteoglucano emparentada con el ácido hialurónico, que está compuesta de glucosaminoglucanos con fuerte carga negativa. En el cartílago normal, el entramado del colágeno tipo 2 es muy cerrado y atrapa las moléculas de agrecano entre los intersticios que están entre los cordones de colágeno, de tal forma que obligan a estas moléculas con fuerte carga negativa a estar en muy íntima cercanía. La molécula de agrecano, por repulsión electrostática de sus cargas negativas, confiere al cartílago su compresividad coriácea (rigidez compresiva). Los condrocitos, células dentro del tejido avascular, sintetizan todos los elementos de la matriz. Además, producen enzimas que degradan la matriz, y citocinas y factores de crecimiento que a su vez se encargan de la retroalimentación autocrina/paracrina que modula la síntesis de moléculas de la matriz **(fig. 326-3)**. La síntesis de matriz del cartílago y su catabolia están en equilibrio dinámico, influido por el entorno de citocinas y factor de crecimiento y por las cargas mecánicas. Los condrocitos sintetizan innumerables enzimas, en particular las metaloproteinasas de matriz (*matrix metalloproteinases*, MMP), pero sólo unas cuantas tienen importancia decisiva para regular la degradación del cartílago. El cartílago de tipo 2 es degradado predominantemente por MMP-13 (colagenasa 3), en tanto que otras enzimas de ese tipo desempeñan una función menor. La degradación de agrecano es compleja, pero al parecer en parte es consecuencia de la activación de la agrecanasa 1 (ADAMTS-4) y tal vez de MMP. La colagenasa y la agrecanasa actúan fundamentalmente en la matriz territorial que rodea los condrocitos; sin embargo, conforme aparece y evoluciona el proceso osteoartrósico, sus actividades y efectos se propagan a toda la matriz, en particular en las capas superficiales del cartílago.

La membrana sinovial y los condrocitos sintetizan innumerables factores de crecimiento y citocinas; entre ellos destacan la interleucina (IL) 1, que tiene efectos transcriptivos en los condrocitos, estimula la producción de proteinasas y suprime la síntesis de matriz del cartílago. En modelos animales de osteoartrosis el bloqueo de IL-1 impide la pérdida del cartílago. El factor de necrosis tumoral (*tumor necrosis factor*, TNF) alfa tiene una función similar a la de IL-1. Tales citocinas inducen a los condrocitos a sintetizar prostaglandina E_2, óxido nítrico y la proteína morfógena del hueso 2 (*bone morphogenic protein 2*, BMP-2), que concertadamente ejercen efectos complejos en la síntesis y la degradación de la matriz. El óxido nítrico inhibe la síntesis de agrecano e intensifica la actividad de proteinasa, en tanto que la BMP-2 es un potente estimulante de la actividad anabólica. En las fases iniciales de la respuesta de la matriz a la lesión y en la reacción sana a las cargas, el efecto neto de la estimulación de citocina pudiera ser la renovación de la matriz, pero, en definitiva, el exceso de interleucina 1 desencadena un proceso de degradación de dichas sustancias. Los inhibidores de la activación son los que frenan la acción de las enzimas en la matriz e incluyen el inhibidor hístico de la metaloproteinasa (*tissue inhibitor of metalloproteinase*, TIMP). Los factores de crecimiento también son parte de esta red compleja, y entre ellos destacan, para estimular la anabolia por parte de condrocitos, el factor de crecimiento tipo insulina 1 y el factor transformador del crecimiento beta.

En tanto el metabolismo del cartílago sano es perezoso, la renovación de la matriz es lenta y también hay un equilibrio neto entre la síntesis y la degradación, el cartílago en la fase inicial de la osteoartrosis o después de una lesión muestra enorme actividad metabólica. En esta última situación, los condrocitos estimulados sintetizan enzimas y moléculas de nueva matriz, y las enzimas mencionadas son activadas en el tejido matricial, de modo que el agrecano y el colágeno de tipo 2 degradados pasan al cartílago y de ahí al líquido sinovial. El cartílago en la osteoartrosis se caracteriza por el agotamiento gradual de agrecano, un desenrollamiento de la matriz de colágeno entretejida íntimamente, y la pérdida del colágeno de tipo 2. Con los cambios anteriores el cartílago muestra vulnerabilidad cada vez mayor, pues ha perdido sus propiedades compresivas (coriáceas).

FACTORES DE RIESGO

La vulnerabilidad y las cargas que soporta el cartílago constituyen los dos factores principales que contribuyen a la génesis de OA. Por una parte, la articulación vulnerable cuyos elementos de protección son disfuncionales puede presentar OA con mínimos niveles de carga, quizá incluso con los que surgen durante las actividades diarias. Por otra parte, en la articulación de un joven con elementos de protección competentes, se necesita una grave lesión aguda o una sobrecarga por largo tiempo para desencadenar la enfermedad. Es posible conocer mejor los factores de riesgo de que surja OA, por medio de su efecto en la vulnerabilidad o en las cargas que soporta la articulación **(fig. 326-4)**.

Factores generalizados de riesgo. El envejecimiento constituye el factor de riesgo más potente de que surja OA y conforme la persona envejece aumentan impresionantemente la prevalencia y la incidencia de la enfermedad. Los signos radiográficos de OA son raros en personas menores de 40 años; sin embargo, en algunas articulaciones como las de las manos se advierte osteoartrosis en más de la mitad de individuos que tienen más de 70 años. El envejecimiento intensifica la vulnerabilidad de la articulación, por varios mecanismos. La carga dinámica de las articulaciones estimula la síntesis de matriz de cartílago por los condrocitos en los tejidos del joven, pero el cartílago del anciano reacciona menos a tales estímulos. En consecuencia, ante la poca capacidad de respuesta a dichos estímulos por parte del cartílago envejecido, son menos útiles y más difíciles las operaciones de trasplante de cartílago en los ancianos, que en sujetos jóvenes. La situación anterior en parte se debe a que el cartílago ya no sintetiza matriz por el estímulo de las cargas, se adelgaza con la edad y el cartílago más delgado soporta mayores cargas de cizallamiento en sus capas basales y está expuesto a un mayor peligro de sufrir lesión. El envejecimiento también agrava la posibilidad de que sean deficientes los principales elementos protectores de la articulación. Los músculos que rodean y apoyan la articulación se debilitan con la edad y también reaccionan con mayor lentitud a los impulsos

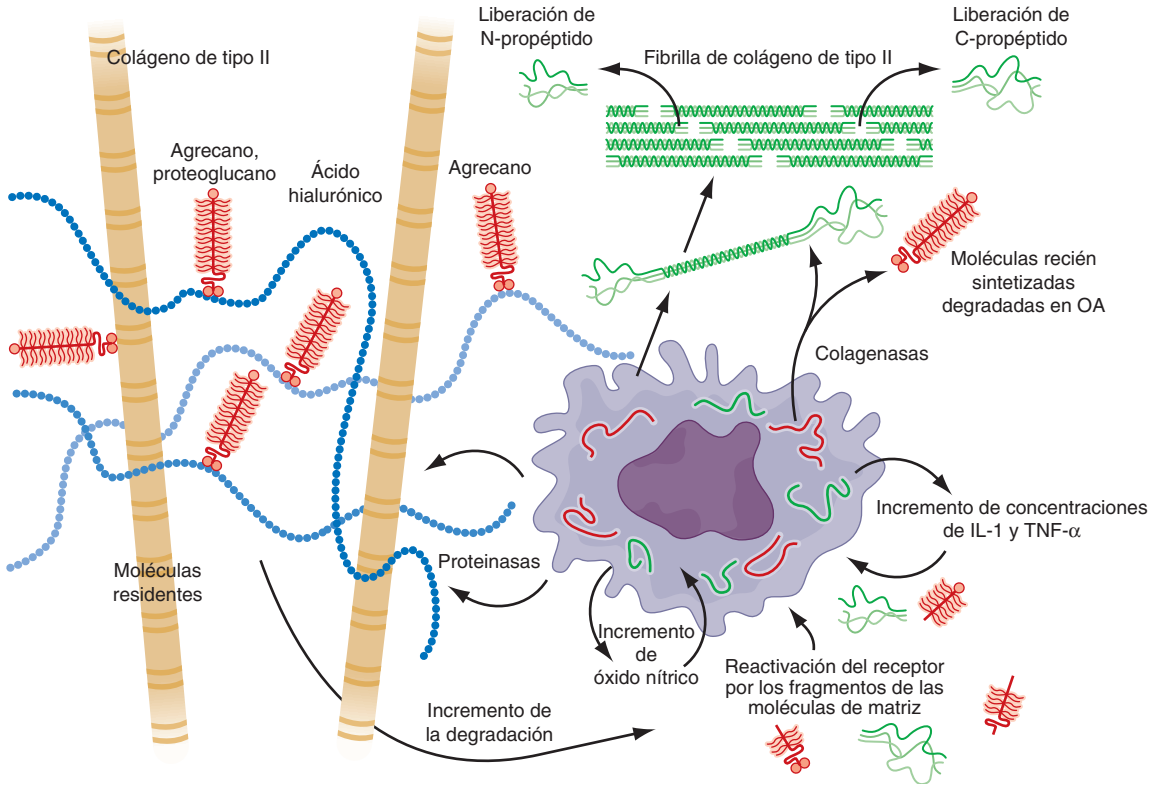

FIGURA 326-3. Condrocitos y sus productos, colágeno de tipo II, agrecano y enzimas que degradan tales estructuras, junto con moléculas que estimulan a dichas células. [*Con autorización de AR Poole et al: Ann Rheum Dis 61(S): ii78, 2002.*]

que les llegan. Los impulsos sensitivos se lentifican con el envejecimiento y retardan la acción del bucle de retroalimentación de los mecanorreceptores a músculos y tendones, que dependen de su tensión y posición. Los ligamentos se distienden con la edad y con ello son menos capaces de absorber impulsos. La combinación de todos los factores mencionados actúa concertadamente para incrementar la vulnerabilidad de articulaciones de personas más viejas, a la osteoartrosis.

Las ancianas están expuestas a un elevado riesgo de presentar enfermedad de todas las articulaciones, que se manifiesta después de los 60 años de vida. Las deficiencias hormonales que acompañan a la menopausia pueden contribuir a dicho riesgo, pero son escasos los conocimientos sobre la vulnerabilidad de las articulaciones de las ancianas a la osteoartrosis.

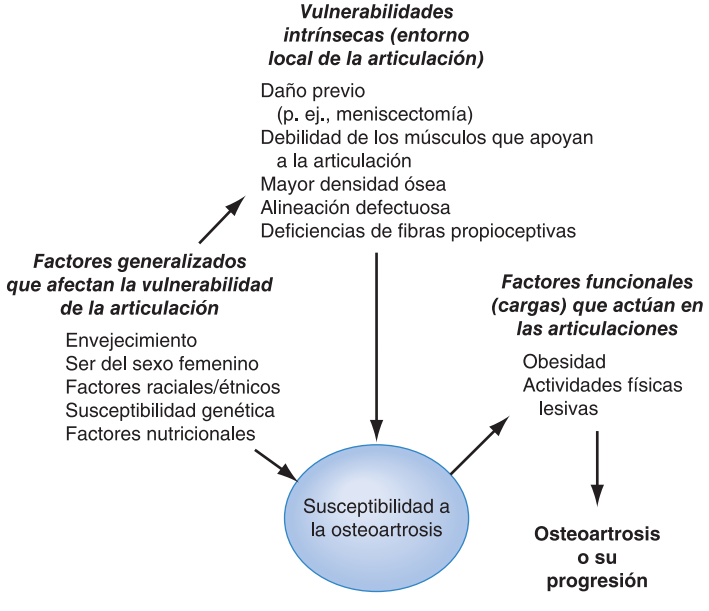

FIGURA 326-4. Los factores de peligro de que surja osteoartrosis contribuyen a la susceptibilidad de la articulación (factores generalizados o aquellos en el entorno local de la articulación) o que incrementan el riesgo por el gran peso que imponen a las articulaciones. En combinación, los factores ponderales y los de susceptibilidad deben combinarse para originar la enfermedad o su progresión.

Aspectos hereditarios y genéticos. La osteoartrosis es una enfermedad fácilmente heredable, pero tal posibilidad varía con cada articulación. La mitad de la frecuencia del ataque de manos y cadera en la población comunitaria podría atribuirse a mecanismos hereditarios, es decir, la enfermedad también afecta a otros miembros de la familia. Sin embargo, la fracción del ataque de rodillas, de origen hereditario, en el mejor de los casos es de 30%, y algunos estudios sugieren que no existe el factor hereditario absolutamente. Muchos sujetos tienen la enfermedad en múltiples articulaciones, pero este fenotipo de "osteoartrosis generalizada" rara vez se hereda y muy a menudo es más bien consecuencia del envejecimiento.

Datos que han surgido recientemente sugieren que las personas con mutaciones genéticas en proteínas que regulan la transcripción de las grandes moléculas de cartílago están expuestas a un elevado riesgo de presentar OA. Un gen que al parecer interviene en dichas situaciones *FRZB*, y su mutación impone a las mujeres un mayor peligro de la enfermedad en la cadera. *FRZB* es un gen que codifica la proteína Frizzle que antagoniza un ligando Wnt extracelular, y la vía de señales de Wnt interviene decisivamente en la síntesis de la matriz y el desarrollo de la articulación.

Consideraciones globales. La osteoartrosis coxofemoral es rara en China y en personas que migran de dicho país a Estados Unidos. Sin embargo, la enfermedad en las rodillas prácticamente tiene la misma frecuencia (y quizá sea mayor) en chinos que en los sujetos blancos estadounidenses y el ataque en dicha articulación constituye una causa importante de discapacidad en China. Las diferencias anatómicas entre las articulaciones coxofemorales de chinos y personas de raza blanca pudieran explicar gran parte de la divergencia en la prevalencia, y la articulación mencionada en sujetos blancos presentaría una frecuencia mayor de predisposiciones anatómicas a que surja osteoartrosis. Los individuos provenientes de África, pero no los afroestadounidenses, también pueden tener una frecuencia muy pequeña de OA coxofemoral.

Factores de riesgo en el entorno articular. Algunos factores de riesgo incrementan la vulnerabilidad de la articulación, por medio de los efectos locales en el entorno articular. Por ejemplo, el cambiar la anatomía de la articulación, las cargas que a ellas se imponen no se distribuyen de modo uniforme en la superficie articular, sino que más bien aumentan las sobrecargas en puntos precisos (focales). En la articulación coxofemoral (cadera) aparecen desde la vida fetal o en la niñez tres anormalidades poco comunes del desarrollo que son la displasia congénita, la enfermedad de Legg-Perthes y la epifisiolistesis

capital femoral, y de este modo los niños muestran deformidades en la anatomía de la articulación mencionada que suelen culminar en osteoartrosis en etapas ulteriores de la vida. Las niñas son afectadas predominantemente por la displasia acetabular, una forma benigna de luxación congénita, en tanto que las demás anormalidades afectan con mayor frecuencia a los niños. Con base en la gravedad de las anormalidades anatómicas aparecerá osteoartrosis de la cadera en el comienzo de la vida adulta (anormalidades graves) o en la etapa media de la vida adulta (anormalidades leves).

Las lesiones graves de una articulación también pueden originar anormalidades anatómicas que la vuelven susceptible de mostrar OA. Por ejemplo, la fractura por la superficie articular suele causar OA en articulaciones en donde normalmente no son afectadas por el trastorno, como el tarso y el carpo. La necrosis avascular puede ocasionar el colapso del hueso desvitalizado que está debajo de la superficie articular y así generar irregularidades anatómicas y más adelante osteoartrosis.

El desgarro de ligamentos que protegen las articulaciones como el ligamento cruzado anterior en la rodilla y el borde acetabular en la articulación coxofemoral, incrementa la susceptibilidad de dichas estructuras y suele culminar en osteoartrosis prematura. Los desgarros de meniscos pueden agravar el peligro de que surja la enfermedad, pero las meniscectomías que incluyen algunas selectivas, incrementan el peligro de trastornos ulteriores, quizá independientemente del desgarro que justificó la operación. Incluso lesiones que no causan el daño diagnosticado en la articulación pueden agravar el peligro de OA, tal vez porque oportunamente no se detectó la lesión estructural. Por ejemplo, en los sujetos del estudio Framingham, en varones con el antecedente de una lesión importante de la rodilla pero no operados, hubo un incremento 3.5 veces mayor del riesgo de que más adelante presentaran osteoartrosis en tal articulación.

Otro factor causal de la anormalidad anatómica es la alineación defectuosa en la articulación **(fig. 326-5)**; tal factor ha sido estudiado mejor en la rodilla que es el fulcro (punto de apoyo) del brazo de palanca más largo del cuerpo. Las rodillas en varo con osteoartrosis están expuestas a un riesgo altísimo de destrucción de cartílago en el compartimiento interno de tal articulación, en tanto que la alineación en valgo predispone a dicha pérdida rápida en el compartimiento externo. La alineación defectuosa origina dichos problemas al disminuir el área de contacto durante las cargas al incrementar las sobrecargas en zonas focales o cartílago, que pierden su continuidad. Hay datos de que la alineación defectuosa de la rodilla, además de originar destrucción del cartílago, daña el hueso subyacente y en él produce lesiones medulares que se identifican en la resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI).

Es probable que la debilidad de los músculos que refuerzan la articulación agrave el peligro de OA en ella, pero no hay pruebas definitivas en ese sentido.

Las personas con OA de la rodilla muestran disminución de la propiocepción en tal zona, lo cual puede predisponerlas a la evolución del padecimiento. No se conoce en detalle la participación del hueso como absorbente de los impactos y su carga, pero quienes tienen mayor densidad ósea están expuestos al riesgo alto de OA, lo cual sugiere que en la génesis de la enfermedad posiblemente intervenga la resistencia del hueso a los impactos durante el empleo de las articulaciones.

Factores ponderales • ***OBESIDAD.*** En la posición simple de bipedestación, la rodilla soporta tres a seis veces el peso corporal. Cualquier aumento ponderal puede multiplicarse por dicho factor para así conocer la fuerza excesiva que se impone en ella durante la marcha en individuos con sobrepeso. La obesidad es un factor perfectamente identificado y potente de riesgo para que surja OA de rodilla y, en menor grado, de la cadera. El exceso de peso antecede a la aparición de la enfermedad y no es simplemente consecuencia de la inactividad de quienes tienen el padecimiento. El exceso ponderal es un factor más grave de riesgo de que la enfermedad ataque a mujeres, y no a varones, y en ellas la relación del peso con el riesgo de enfermedad es lineal, de tal modo que con cualquier incremento ponderal hay el aumento correspondiente en los riesgos. La pérdida ponderal en mujeres disminuye el peligro de que surja la enfermedad sintomática. Además de la obesidad como factor de riesgo de OA en articulaciones de las extremidades inferiores, los obesos también tienen síntomas más graves por su padecimiento.

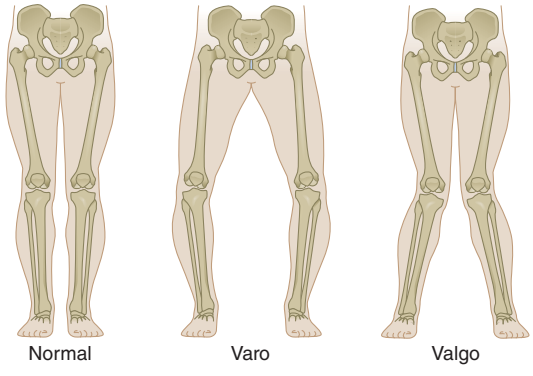

FIGURA 326-5. Los dos tipos de alineación defectuosa de extremidades, en el plano frontal: varo, en donde las grandes cargas se imponen en el compartimiento interno de la articulación de la rodilla; valgo, en donde dichas cargas se imponen en el compartimiento lateral de esa articulación.

El efecto de la obesidad en la génesis y la progresión de la enfermedad son mediados más bien por el incremento de la carga en las articulaciones que soportan peso (columna vertebral, caderas y extremidades pélvicas) en individuos con sobrepeso. Sin embargo, la relación pequeña de la obesidad con un mayor peligro de OA de manos sugiere que pudiera haber un factor metabólico generalizado, en la circulación de obesos, que también modifica el riesgo de padecer la enfermedad.

EMPLEO REPETITIVO DE LA ARTICULACIÓN. Se conocen dos categorías de empleo repetitivo de una articulación, que son la ocupacional y las actividades físicas por recreo. Los trabajadores que realizan tareas repetitivas como parte de sus ocupaciones durante muchos años están expuestos a un elevado peligro de mostrar OA en las articulaciones de uso repetido. Por ejemplo, los granjeros tienen el gran peligro de padecer OA de cadera; los mineros tienen frecuencias grandes de la enfermedad en rodillas y columna y los trabajadores de astilleros y muelles, tienen una mayor prevalencia del trastorno en rodillas y dedos de la mano que quienes laboran en oficinas. Incluso al operar la máquina de hilados, las mujeres que necesitan potencia para la prensión fina [que incrementa la carga por las articulaciones interfalángicas (*interphalangeal*, IP)] tienen una frecuencia mayor de OA en articulaciones IP distales (*distal interphalangeal*, DIP) que aquellas de la misma edad cuya ocupación les obliga a prensión potente y repetida, movimiento que no impone cargas a las articulaciones DIP. Las personas cuya ocupación les obliga a la genuflexión regular o a alzar o transportar cargas importantes, tienen una frecuencia grande de OA de rodillas. Una de las causas por las que ellos pueden enfermarse es que durante largas jornadas laborales los músculos poco a poco se agotan y dejan de ser protectores eficaces de las articulaciones.

El ejercicio es el principal elemento para la terapia de la OA, pero algunos tipos de ellos, como cosa paradójica, pueden agravar el peligro del padecimiento. Los corredores aficionados no están expuestos a un mayor peligro de OA de rodillas, pero algunos estudios sugieren que sí muestran un riesgo levemente mayor de ataque en las caderas. Sin embargo, los individuos que han sufrido grandes lesiones de la rodilla están expuestos a un mayor peligro de OA progresiva de dicha articulación, como consecuencia de las carreras. Los corredores de élite (profesionales y los de equipos olímpicos) en comparación con los no corredores, están expuestos a un elevado riesgo de mostrar OA de rodilla y cadera. Ante la recomendación muy difundida de adoptar un modo de vida más sano y con la práctica de más ejercicios, los estudios estadísticos longitudinales de esta actividad incluyen notas precautorias. Por ejemplo, las mujeres con mayores niveles de actividad física en su adolescencia o a la edad de 50 años, tienen un mayor peligro de presentar coxopatía sintomática en etapa ulterior de su vida que aquellas que son sedentarias. Otras actividades deportivas que imponen elevado riesgo de daño articular, como el fútbol, también predisponen a la aparición de osteoartropatía.

PATOLOGÍA

En el cuadro patológico de OA hay signos de ataque panarticular. En el comienzo, el cartílago muestra la disposición en fibrillas e irregularidades en su superficie. Al evolucionar el trastorno, en ellas surgen erosiones focales que poco a poco se extienden hasta el hueso subyacente. Al evolucionar el cuadro todavía más, la erosión del cartílago que llega hasta el hueso se amplía para afectar una proporción más grande de la superficie articular, a pesar de que la OA sigue siendo un trastorno focal con la pérdida irregular de cartílago **(fig. 326-6)**.

Después del daño del cartílago, los condrocitos muestran mitosis y agrupamientos. Es grande la actividad metabólica de tales agrupamientos, pero el efecto neto de dicha actividad es estimular la disminución de proteoglucanos en la matriz que rodea los condrocitos; ello se debe a que la catabolia es mayor que la síntesis. Al evolucionar la enfermedad hay daño de la matriz de colágeno, quedan al descubierto las cargas negativas de los proteoglucanos y el cartílago muestra turgencia por atracción iónica de moléculas de agua. Los proteoglucanos dañados del cartílago se alejan y dejan de estar en gran proximidad, y por ello el cartílago no recupera su forma (pierde su elasticidad) después de soportar una carga como ocurre cuando está sano, y tal estructura se torna vulnerable a nuevas lesiones. Los condrocitos a nivel basal del cartílago presentan apoptosis.

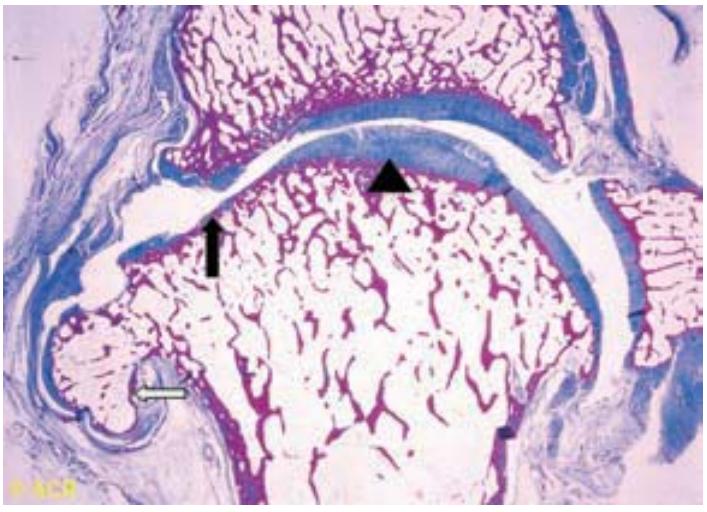

FIGURA 326-6. Cambios patológicos de la osteoartrosis en la articulación de un dedo del pie. Se destaca la pérdida irregular no uniforme de cartílago (*puntas de flecha*, en comparación con *flechas completas*); el mayor espesor de la cubierta de hueso subcondral (*flecha negra*) y el osteofito (*flecha blanca*). (*Con autorización de American College of Rheumatology.*)

Al destruirse el cartílago surgen alteraciones en el hueso subcondral. Los osteoclastos y los osteoblastos en la lámina ósea exactamente debajo del cartílago, estimulados por factores de crecimientos y citocinas, se activan. La osteogénesis origina engrosamiento y rigidez de la lámina subcondral que surge antes de que el cartílago se ulcere. El traumatismo del hueso durante las cargas articulares pudiera ser el factor primario que desencadene dicha respuesta ósea, con cicatrización después de lesión (que incluye microhendiduras) que generan rigidez. Por lo común surgen zonas pequeñas de osteonecrosis en articulaciones con ataque avanzado. La necrosis de hueso puede ser causada por el traumatismo a dicho tejido con corte de vasos finos por cizallamiento, con lo cual se interrumpe el riego a algunas zonas de hueso.

En los bordes de la articulación, cerca de las zonas donde se perdió cartílago, se forman osteofitos. Comienzan como excrecencias del nuevo cartílago y al invadir nervios y vasos del hueso, el cartílago se osifica. Los osteofitos constituyen un signo radiográfico patognomónico de la osteoartrosis. En las articulaciones que han perdido su alineación, los osteofitos crecen más hacia el lado de la articulación sometida a muchas de las grandes cargas (como en el caso de las rodillas en varo, los osteofitos asumen mayor tamaño en el lado interno).

La membrana sinovial genera líquidos lubricantes que llevan al mínimo las cargas por cizallamiento durante el movimiento. En las articulaciones sanas, la membrana sinovial consiste en una sola capa discontinua llena de lipocitos, que incluye dos tipos de células que son los macrófagos y los fibroblastos, pero en la osteoartrosis a veces muestra edema e inflamación. Se advierte migración de macrófagos de la periferia al centro del tejido y proliferan las células que revisten la membrana sinovial. Las enzimas secretadas por dicha membrana digieren la matriz del cartílago que ha sido desprendida de la superficie de tal tejido.

En la cápsula se observan más cambios patológicos, con estiramiento, edema y al final fibrosis.

El cuadro patológico de OA no es idéntico de una articulación a otra. En las manos con OA grave, por ejemplo, a menudo hay erosiones de cartílago en el centro de la articulación posiblemente producidas por la presión ósea que proviene de la mitad contraria de la articulación. La remodelación ósea es el signo notable de OA de la mano, en parte por el cartílago delgado en cada articulación de dicho órgano. En la OA de la mano se han observado cambios patológicos en zonas de inserción de ligamentos, que pueden permitir la propagación de la enfermedad.

En el estudio microscópico de muchas articulaciones con osteoartrosis terminal se identifican cristales de fosfato de calcio básico y de pirofosfato cálcico dihidratado. No se ha dilucidado su participación en el cartílago osteoartrósico, pero la liberación de ellas del cartílago y su paso al espacio y al líquido articulares muy posiblemente desencadenen inflamación de la sinovial, la cual, a su vez hará que se liberen enzimas y se desencadene la estimulación de nociceptores.

ORÍGENES DEL DOLOR

El cartílago no posee fibras nerviosas, y por ello al desaparecer en una articulación, no surge dolor. Por tal razón, el dolor en la osteoartrosis posiblemente nace de estructuras fuera del cartílago. Entre aquellas inervadas en la articulación están la membrana sinovial, los ligamentos, la cápsula articular, los músculos y el hueso subcondral. Gran parte de tales estructuras no son visualizadas en las radiografías, y la intensidad de los cambios radiográficos en la osteoartrosis no guarda una relación precisa con la intensidad del dolor.

Con base en los estudios hechos con MRI en rodillas osteoartrósicas, en comparación con las que tuvieron dolor o no lo tuvieron y con arreglo a estudios que localizaron gráficamente el dolor a la palpación en articulaciones no anestesiadas, entre los orígenes posibles del dolor estuvieron inflamación sinovial, derrames articulares y edema de médula ósea. Se observa sinovitis leve en muchas de las articulaciones osteoartrósicas, aunque no en todas. Algunas articulaciones afectadas no tienen sinovitis en tanto que otras presentan inflamación de la membrana sinovial que es similar a la de articulaciones con artritis reumatoide (cap. 314). La identificación de la sinovitis en MRI guarda relación con la presencia e intensidad del dolor de la rodilla. La distensión capsular por acción del mayor volumen de líquido sinovial estimula las fibras nociceptivas en tal región e induce dolor. La mayor carga focal como parte de la enfermedad daña el cartílago y también probablemente el hueso subyacente. Como consecuencia, en MRI se identifica edema de médula ósea; en su imagen histológica dicho signo puede denotar la presencia de microhendiduras y cicatrices que son las consecuencias del traumatismo. Las lesiones mencionadas pueden estimular las fibras nociceptivas de hueso. Asimismo, la presión hemostática intraósea aumenta en la OA y la hipertensión misma puede estimular fibras nociceptivas y ocasionar dolor. Por último, los propios osteofitos pueden causar dolor. Al crecer ellos, los nervios finos y los vasos penetran por la base del hueso al cartílago y de ahí al de osteofito en desarrollo.

El dolor puede provenir de estructuras extraarticulares también, incluidas las bolsas junto a las articulaciones. Las entidades frecuentes en esta situación, cerca de la rodilla, son la bursitis anserina (pata de ganso) y el síndrome de la banda iliotibial.

CUADRO CLÍNICO

El dolor articular por OA depende de la actividad. Surge durante el empleo de la articulación o poco después de su uso, para mostrar resolución gradual. Entre los ejemplos estarían el dolor de la rodilla o de la cadera al subir o bajar escaleras; el que aparece en las articulaciones de extremidades pélvicas que soportan peso, con la marcha, y en el caso de la osteoartrosis de la mano, el dolor después de preparar alimentos (cocinar). En los comienzos el dolor es episódico y surge a menudo uno o dos días después de la hiperactividad de alguna articulación enferma, como el caso de la persona con osteoartrosis de rodilla que camina mucho y percibe el dolor días después. Al evolucionar la enfermedad, la molestia se torna continua e incluso causa desazón por la noche. La rigidez de la articulación afectada puede ser notable, pero la que surge por la mañana suele ser breve (menos de 30 min).

En las rodillas puede haber flexión lateral por la debilidad de los músculos alrededor de la articulación. Los síntomas mecánicos como serían la flexión mencionada, la trabazón repetida o el bloqueo también pueden denotar subluxación interna, como serían los desgarros de meniscos, que es necesario evaluar. En las rodillas, el dolor por actividades que obligan a la flexión articular como ascender escaleras o levantarse desde una silla suele surgir en el compartimiento rotulofemoral de la zona que no se articula activamente, hasta que se llega a una flexión aproximada de 35 grados.

La OA es la causa más frecuente de dolor crónico de rodillas en personas mayores de 45 años, pero la lista de entidades en el diagnóstico diferencial es grande. En este entorno es probable que haya artritis inflamatoria si se advierte notable rigidez matinal y otras articulaciones muestran afección. La bursitis a menudo aparece alrededor de rodillas y caderas. La exploración física debe orientarse a dilucidar si la hipersensibilidad (dolor a la palpación) se localiza sobre la línea articular (en la unión de los dos huesos alrededor de la cual se efectúa la articulación) o por fuera de ella. La bursitis anserina, en sentido interno y distal a la rodilla, es una causa muy frecuente de dolor crónico en tal zona, pero puede mejorar con la inyección de glucocorticoides. El dolor predominantemente nocturno e intenso en ausencia de OA en fase terminal obliga a usar métodos de investigación diferentes. En el caso del dolor coxofemoral cabe detectar OA por la pérdida de rotación interna con el movimiento pasivo, y el dolor circunscrito a una zona por fuera de la articulación coxofemoral por lo común traduce la presencia de bursitis trocantérica.

Ningún método hematológico está indicado sistemáticamente en el estudio de personas con osteoartrosis, salvo que los signos y los síntomas sugieran artritis inflamatoria. El examen de líquido sinovial suele aportar datos más útiles en el diagnóstico que la simple radiografía. Si el recuento leucocítico en dicho líquido excede de 1 000 células/μl es probable que haya artritis inflamatoria, gota o seudogota; estas dos últimas entidades se identifican por la presencia de cristales.

Los estudios radiográficos están indicados para evaluar el dolor crónico de la mano y el dolor coxofemoral que al parecer es causado por la osteoartrosis, dado que no es fidedigno el diagnóstico si no se confirma por imágenes radiográficas. En el caso de dolor de la rodilla habrá que practicar radiografías si los

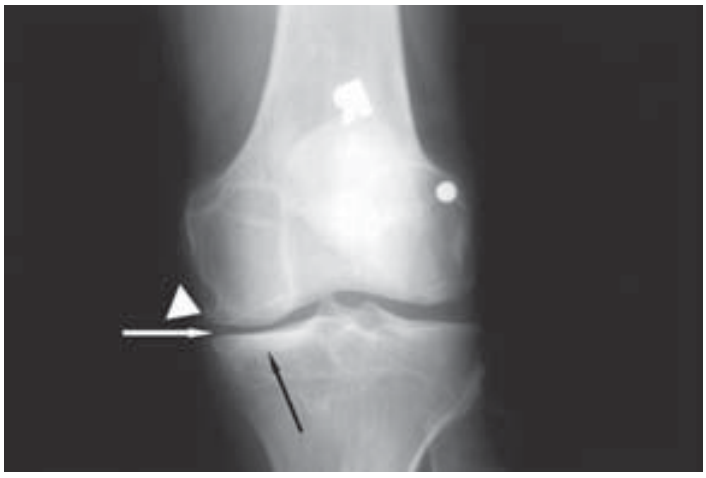

FIGURA 326-7. Radiografía de la rodilla con osteoartrosis del compartimiento interno. Se destaca el angostamiento del espacio intraarticular en el lado interno de la articulación únicamente (*flecha blanca*), la esclerosis del hueso en el mismo compartimiento, que denota engrosamiento cortical (*flecha negra*) y los osteofitos en la mitad interna del fémur (*triangulito blanco*).

signos o los síntomas no son típicos de osteoartrosis o si el dolor persiste después de tratamiento eficaz. En la osteoartrosis los signos radiográficos (fig. 326-7) casi no guardan relación con la presencia e intensidad del dolor. Además, los signos radiográficos pueden ser normales en la enfermedad incipiente, porque no perciben la desaparición del cartílago y otras manifestaciones tempranas.

La MRI puede denotar la magnitud de las alteraciones en una articulación osteoartrósica, pero no está indicada su práctica como parte de la investigación diagnóstica. En muchos sujetos con OA de la rodilla se advierten signos como desgarros del menisco en cartílagos y lesiones óseas, pero casi nunca justifican cambios en la terapéutica.

℞ OSTEOARTROSIS

Los objetivos del tratamiento de la osteoartrosis son aliviar el dolor y llevar al mínimo la pérdida de la función física. Ambos factores son consecuencias de inflamación, de debilidad extraarticular, de laxitud e inestabilidad, razones por las cuales las terapias de la enfermedad se enfocan por separado a cada uno de ellos. La terapia integral consiste en una estrategia multimodal que incluye elementos no farmacológicos y farmacológicos.

Las personas cuyos síntomas son ligeros e intermitentes quizá sólo necesiten tranquilización verbal o elementos no farmacológicos. Los que padecen dolor constante y discapacitante quizá necesiten las dos modalidades terapéuticas.

Los tratamientos de osteoartrosis de la rodilla han sido evaluados en forma más exhaustiva que los correspondientes a la enfermedad de caderas, manos u otras articulaciones. De este modo, los principios terapéuticos son idénticos en todas las articulaciones, pero este capítulo se centra en el tratamiento de la enfermedad de rodillas, con recomendaciones específicas para el ataque de otras articulaciones, en particular cuando hay diferencias de la afección rotuliana.

MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS. La osteoartrosis es una enfermedad en la cual intervienen elementos mecánicos y por ello un aspecto básico del tratamiento es modificar las cargas por la articulación dolorosa y cambiar la función de los elementos protectores de la articulación para así distribuir mejor las fuerzas en todas las estructuras. Entre los mecanismos para disminuir la carga focal por la articulación están:

1) no emprender actividades que sobrecarguen la articulación, tal como se manifiesta por el dolor que causan;
2) mejorar la potencia y el condicionamiento de los músculos alrededor de la articulación para llevar a plano óptimo su función; y
3) aliviar de cargas la articulación, es decir por redistribución de la carga intraarticular por medio de una ortesis o una férula o por descarga durante la bipedestación con empleo de un bastón o una muleta.

El tratamiento más sencillo y eficaz en muchos pacientes es no emprender actividades que desencadenen el dolor. Por ejemplo, la persona en etapa intermedia de la vida cuya marcha por largas distancias desencadena los síntomas en la rodilla, podría aliviar con una forma menos intensiva de actividad locomotora. En el anciano cuyas acostumbradas caminatas de subir y bajar colinas desencadenan el dolor de la rodilla, los síntomas pueden disminuir o desaparecer si se siguen otras vías menos onduladas.

Cada libra de peso corporal incrementa tres a seis veces la carga que se impone a las rodillas. El adelgazamiento puede tener el efecto multiplicador correspondiente y eliminar peso de rodillas y caderas. Por tal razón, la pérdida ponderal, en particular si es importante, puede aminorar los síntomas de osteoartrosis de rodillas y caderas.

En las articulaciones de las manos afectadas por OA, la colocación de férulas, al limitar el movimiento, lleva el dolor al mínimo en quienes muestran afección en la base del pulgar o en las articulaciones DIP o IP proximales. Con el apoyo apropiado se puede conservar la función. Las articulaciones que soportan peso (que intervienen en la bipedestación) como las rodillas y las caderas pueden ser aligeradas si se utiliza un bastón en la mano contraria a la de la articulación afectada, y así se descarga parcialmente el peso. Un fisioterapeuta será útil para enseñar al paciente la forma de utilizar de manera óptima el bastón, incluido asegurar que su altura sea la más adecuada para la descarga ponderal. Las muletas o las andaderas pueden generar un beneficio similar.

Ejercicio. El dolor osteoartrósico en las rodillas o las caderas durante la bipedestación origina inactividad y escasa movilidad y dado que es muy frecuente la enfermedad, dicha inactividad representa un problema de salud pública, porque agrava el riesgo de enfermedades cardiovasculares y de obesidad. La capacidad aeróbica es deficiente en muchos ancianos con osteoartrosis sintomática de las rodillas, peor que en otros coetáneos.

La aparición de debilidad de músculos que sostienen las articulaciones osteoartrósicas tiene origen multifactorial. En primer lugar, con el envejecimiento disminuye su potencia; en segundo lugar, con la escasa movilidad, aparece atrofia por desuso. En tercer lugar, los individuos con dolor de rodillas o caderas por osteoartrosis alteran la marcha para disminuir el peso que se impone a la articulación afectada, situación que disminuye todavía más el uso de los músculos. En cuarto lugar surge a veces "inhibición artrógena" y, con ello, la contracción de los músculos que apoyan la articulación es inhibida por el bucle aferente nervioso de retroalimentación que surge en la cápsula articular hinchada y distendida; tal situación impide que se llegue a la potencia máxima voluntaria. La potencia y el condicionamiento musculares adecuados son de importancia decisiva para la protección de la articulación, razón por la cual la debilidad en algún músculo que soporte alguna articulación enferma hace que ella se vuelva más susceptible a lesión y dolor más intensos. El grado de debilidad guarda relación neta con la intensidad del dolor y el grado de limitación física. Uno de los elementos cardinales del tratamiento de la osteoartrosis es mejorar la función de los músculos que rodean la articulación.

En lo que toca a la osteoartrosis de rodilla, cuando menos, datos de investigaciones han indicado que el ejercicio aminora el dolor y mejora la función física. Los regímenes ergométricos más eficaces consisten en ejercicios aeróbicos, contra resistencia, o de ambos tipos, y estos últimos tienen como objetivo reforzar los músculos periarticulares. Es posible que se logre eficacia con los ejercicios, en particular si se ejercitan aquellos que intervienen en actividades diarias de la persona. Algunos ejercicios en realidad agravan el dolor articular y es mejor no practicarlos, y es importante individualizar el régimen para cada paciente y así llevar a lo óptimo su eficacia y al mínimo las molestias. Los ejercicios en el arco de movimiento que no refuerzan los músculos y los isométricos que sí lo hacen pero no en todo el arco mencionado, posiblemente no sean eficaces en sí mismos. El reforzamiento isocinético e isotónico (reforzamiento que surge cuando la persona flexiona o extiende las rodillas contra resistencia) siempre ha demostrado su eficacia. Los ejercicios de bajo impacto como los aeróbicos acuáticos y ejercicios acuáticos contra resistencia, son tolerados mejor que los ejercicios con carga de impacto como la carrera o los que se hacen en banda sin fin. Habría que enviar a la persona para que participe en una clase o con un terapeuta que elabore un régimen individualizado y de este modo pueda practicar en el hogar dicho régimen.

No hay pruebas de gran peso de que los individuos con osteoartrosis de cadera o mano se beneficien del ejercicio terapéutico, si bien habrá que probar en toda persona con la enfermedad programas ergométricos individualizados. El cumplimiento del programa por largo tiempo es el principal problema con que se topa una prescripción ergométrica. En estudios practicados en pacientes con osteoartrosis de rodilla interesados en el tratamiento ergométrico, a los seis meses 33 a 50% de los individuos habían dejado de ejercitarse. Menos de 50% continuaron regularmente el ejercicio a los 12 meses. El elemento de predicción de mayor peso de la perseverancia en un paciente es el antecedente personal de que se ejercitaba de modo satisfactorio. Los médicos deben insistir y reforzar esta prescripción en cada visita a la clínica, auxiliar al paciente a identificar barreras que se opongan a su ejercicio diario, y también señalar momentos cómodos para hacerlo sistemáticamente. La combinación de ejercicio y restricción calórica es particularmente eficaz para aplacar el dolor.

Los datos de una investigación clínica han sugerido que en personas con osteoartrosis muy temprana, la participación en un programa de ejercicios de reforzamiento y multimodales mejoró las características bioquímicas del cartílago, tal como se identificó en la MRI. Sin embargo, no han surgido otras pruebas de que el reforzamiento u otros ejercicios influyan en la estructura articular.

Corrección de la alineación defectuosa. La alineación defectuosa en el plano frontal (varo-valgo) incrementa extraordinariamente las cargas que soporta la articulación, lo cual ocasiona a veces que la enfermedad evolucione y culmine en dolor y discapacidad (fig. 326-5). La corrección de la alineación defectuosa, por medios quirúrgicos u ortesis, puede aliviar el dolor en sujetos que tienen la alineación mencionada en las rodillas. Las deficiencias de la alineación surgen con el paso de años como consecuencia de alteraciones anatómicas graduales en la articulación y los huesos, y

su corrección suele ser muy difícil. Una forma sería usar una ortesis adaptada que incluya a la rodilla osteoartrósica en varo al reforzarla haciendo que las cargas en valgo se distribuyan por la articulación. Por desgracia, muy pocos pacientes tienen la voluntad de utilizar una ortesis de realineación de rodilla, no se diga los obesos, porque las ortesis se deslizan con el uso y pierden su efecto de realineación. Están indicadas para individuos convencidos de que pueden aprender a colocarlas en forma correcta y en quienes no se deslizan o cambian de sitio.

Otras formas de corregir la alineación defectuosa en la rodilla incluyen el empleo de ortesis en el calzado. Por desgracia, son muy pocos sus efectos en la alineación de la rodilla, y las investigaciones, en consecuencia, no han demostrado la eficacia de una ortesis en cuña lateral, en comparación con los placebos cuneiformes.

El dolor que nace del compartimiento rotulofemoral de la rodilla puede ser causado por basculación de la rótula o alineación defectuosa de este hueso, en que él se desplaza hacia fuera (o con menor frecuencia hacia dentro), en la escotadura intercondílea. El empleo de una prótesis para realinear la rótula o una cinta adherente para devolverla a la escotadura mencionada o aminorar su desviación en comparación con la colocación de cintas a manera de placebo en estudios en seres humanos, ha aplacado el dolor rotulofemoral. Sin embargo, para los pacientes es difícil aplicarse cintas adhesivas y es frecuente que la piel se irrite. Los dispositivos ortopédicos para rótula que se expenden en el comercio pudieran resolver el problema, pero no han sido estudiados adecuadamente.

Los manguitos de neopreno para cubrir la rodilla disminuyen el dolor, su uso es fácil y los pacientes los aceptan, pero es cuestionable su utilidad para corregir la alineación defectuosa. No se tiene una explicación clara de su efecto terapéutico en el dolor.

En personas con osteoartrosis de la rodilla, con la acupuntura se obtiene leve analgesia en comparación con agujas de tipo placebo y pudiera ser una medida complementaria.

CUADRO 326-1 FARMACOTERAPIA CONTRA LA OSTEOARTROSIS

Tratamiento	Dosis	Comentarios
Paracetamol	Incluso 1 g qid	Prolonga la semivida de la warfarina
NSAID[a]		Ingerir después de alimentos. Frecuencia grande de efectos adversos de vías gastrointestinales que incluyen úlceras y hemorragia. Es importante que toda persona con gran peligro de mostrar efectos adversos gastrointestinales ingiera un inhibidor de la bomba de protones o misoprostol.[b] Ha aumentado la preocupación en cuanto a las reacciones adversas (vías gastrointestinales o hemorragia) cuando se combinan los fármacos con ácido acetilsalicílico. También pueden originar edema e insuficiencia renal.
Naproxén	375-500 mg bid	
Salsalato	1 500 mg bid	
Ibuprofén	600-800 mg 3-4 veces al día	
Inhibidores de ciclooxigenasa 2 Celecoxib	100-200 mg/día	Las dosis altas se acompañan de un mayor riesgo de infarto del miocardio y accidente vascular cerebral. A veces originan edema y disfunción renal.
Opiáceos	Diversos	Entre los efectos adversos frecuentes están mareos, sedación, náusea o vómito, xerostomía, estreñimiento, retención de orina y prurito. A veces surge depresión respiratoria y del sistema nervioso central.
Capsaicina	Crema, 0.025-0.075% 3-4 veces al día	Irrita a veces las membranas mucosas.
Inyecciones intraarticulares		
Hialuronanos	Varía de 3-5 inyecciones semanales según la preparación	Dolor leve a moderado en el sitio de inyección. No hay consenso en cuanto a su eficacia.
Corticoesteroides		

[a] NSAID, antiinflamatorios no esteroideos.
[b] Las personas expuestas a gran peligro son aquellas que han tenido problemas de vías gastrointestinales; quienes tienen 60 años o más de vida y los que reciben glucocorticoides. Los estudios han demostrado la eficacia de los inhibidores de la bomba de protones y del misoprostol para evitar úlceras y hemorragia. El uso del misoprostol se acompaña de diarrea y cólicos con gran frecuencia, razón por la cual se utilizan más los inhibidores mencionados para aplacar los síntomas de vías gastrointestinales vinculados con el uso de antiinflamatorios no esteroideos.
Fuente: con autorización de Felson.

FARMACOTERAPIA. Las modalidades no farmacológicas constituyen uno de los elementos básicos de la terapia, pero los fármacos son un complemento importante en el tratamiento de la OA. Ellos se administran por vías oral, tópica e intraarticular.

Paracetamol, antiinflamatorios no esteroideos (NSAID) e inhibidores de la COX-2. El paracetamol (acetaminofén) es el fármaco inicial más indicado al que se recurre en casos de osteoartrosis de rodillas, caderas o manos. En algunos pacientes es adecuado controlar los síntomas y por tal razón será mejor no utilizar productos más tóxicos como los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (*nonsteroidal anti-inflammatory drugs*, NSAID). Cabe utilizar dosis incluso de 1 g cuatro veces al día **(cuadro 326-1)**.

Los antiinflamatorios no esteroideos son los productos de uso más difundido para combatir el dolor de osteoartrosis. En estudios en personas generan una mejoría casi 30% mayor en el dolor que el paracetamol en dosis altas. Algunos pacientes que reciben los antiinflamatorios mencionados muestran alivio extraordinario del dolor, en tanto que en otros la mejoría es mínima. En el comienzo el paciente los usará "según sean necesarios", porque los efectos adversos son menos frecuentes con dosis intermitentes pequeñas que pueden ser muy eficaces. En ocasiones los fármacos no son lo suficientemente eficaces y conviene utilizarlos todos los días y en este caso se escoge una dosis con propiedades antiinflamatorias (cuadro 326-1). Hay que recordar al enfermo que reciba dosis pequeñas de ácido acetilsalicílico y de NSAID en momentos diferentes para eliminar las interacciones medicamentosas.

Los antiinflamatorios no esteroideos generan efectos adversos, intensos y frecuentes y de ellos los más comunes son los de tipo tóxico en vías gastrointestinales altas, que incluyen dispepsia, náusea, timpanismo, hemorragia de vías gastrointestinales y ulceropatías. Se sabe que 30 a 40% de los pacientes que presentan dichos efectos en las vías mencionadas (GI) los tienen de intensidad tal que ellos obligan a interrumpir la farmacoterapia. Las estrategias para evitar o llevar al mínimo el peligro de efectos adversos en vías GI por los fármacos no esteroideos, comprenden:

- Consumir los fármacos después de comidas
- No usar dos NSAID
- Utilizar un fármaco relativamente inocuo. En términos de los efectos tóxicos en vías GI, los metaanálisis han sugerido que entre los productos más inocuos están los salicilatos no acetilados, ibuprofén y nabumetona; entre los más peligrosos están piroxicam, cetorolaco y cetoprofén.
- En casos de sujetos con gran peligro de mostrar hemorragias de vías GI, complicaciones o ambos problemas, administrar un agente gastroprotector (cuadro 326-1)

Los principales efectos adversos en vías GI por NSAID se observan en personas que no señalan los síntomas en esa zona del aparato digestivo. En un estudio de sujetos hospitalizados por hemorragia de vías GI, 81% no tuvieron síntomas premonitorios.

Se han identificado otros efectos adversos frecuentes de NSAID, incluida la tendencia a producir edema, por la inhibición del aporte de sangre aferente a los glomérulos renales (por acción de la prostaglandina) y por razones similares, una predilección a ocasionar insuficiencia renal reversible. La presión arterial puede aumentar levemente en algunos individuos que reciben antiinflamatorios no esteroideos.

Otros antiinflamatorios son los inhibidores de la ciclooxigenasa 2 (COX-2). El número e intensidad de efectos adversos en vías GI con ellos puede ser menor que en el caso de los NSAID corrientes, pero es semejante la capacidad que ellos tienen de originar edema e insuficiencia renal. Además, los inhibidores de la COX-2, especialmente en dosis grandes, agravan el riesgo de infarto del miocardio y accidente vascular cerebral; ello se debe a que los inhibidores selectivos de la COX-2 disminuyen la producción de PgI_2 por parte del endotelio vascular, pero no inhiben la producción de tromboxano A_2 plaquetario, con lo cual se agrava el peligro de trombosis intravascular.

Inyecciones intraarticulares: glucocorticoides y ácido hialurónico. Es posible que la inflamación de la membrana sinovial constituya una causa principal de dolor en individuos con OA, razón por la cual las terapias antiinflamatorias locales por vía intraarticular pudieran ser eficaces para aplacar el dolor, cuando menos de modo temporal. Los glucocorticoides en inyección intraarticular son eficaces en este sentido, pero su acción es mayor solamente durante una o dos semanas, que las inyecciones de placebo; ello quizá se deba a que no se modifica el elemento mecánico de la enfermedad, y cuando la persona comienza a utilizar la articulación, reaparecen los factores ponderales que indujeron el dolor. Las inyecciones de glucocorticoides son útiles para que las personas superen exacerbaciones agudas del dolor y pueden estar especialmente indicadas si con la osteoartrosis hay alguna enfermedad por depósitos de cristales, en particular los de pirofosfato cálcico dihidratado (cap. 327). No hay datos de que las inyecciones repetidas de los medicamentos en cuestión en el interior de la articulación sean peligrosas.

Se aplican inyecciones de ácido hialurónico para tratar los síntomas en la osteoartrosis de rodillas y caderas, pero no hay consenso en cuanto a si son más eficaces respecto al placebo (cuadro 326-1).

La terapia óptima contra OA a veces se logra por ensayo y error (tanteo), pues cada paciente muestra respuestas de idiosincrasia a tratamientos específicos. Si han sido ineficaces las medidas médicas y hay una disminución inaceptable de la calidad de vida, dolor y discapacidad constantes, en lo que se refiere a la osteoartrosis de rodillas y caderas, cuando menos conviene la artroplastia total.

CIRUGÍA. En la terapia de la osteoartrosis de rodillas se dispone de algunas operaciones, y entre las más aceptadas, cuando menos en Estados Unidos, están el desbridamiento y el lavado por artroscopia. Los datos de un estudio perfectamente realizado y aleatorizado que valoró dicha operación indicaron que su eficacia no era mayor que la de cirugía ficticia en el alivio del dolor y la incapacidad. No ha cesado la controversia en cuanto a si los síntomas mecánicos como la flexión lateral, que es muy común en individuos con OA de las rodillas, mejoran con el desbridamiento con artroscopia. El signo mencionado por lo común proviene de debilidad de músculos, pero el antecedente de lesión reciente junto con síntomas de trabazón o bloqueos repetitivos pudieran sugerir un desgarro de meniscos como elemento que contribuye a tal molestia. En los casos mencionados pudiera estar justificado el desbridamiento artroscópico con extirpación parcial de meniscos.

En el caso de OA de rodilla circunscrita solamente al compartimiento interno, las operaciones para realinear la articulación y aminorar las cargas en el compartimiento interno pueden aliviar el dolor; incluyen osteotomía tibial alta en que se secciona la tibia por debajo de los platillos y se realinea para que la carga se ejerza en el compartimiento externo indemne, o la sustitución de un compartimiento con realineación. Cada operación puede brindar alivio del dolor por varios años, antes de que se necesite el reemplazo total de rodilla.

Por último, si han sido ineficaces las modalidades médicas en la OA de rodilla o cadera y subsiste el dolor con limitaciones de la función física que deterioran la calidad de la vida, cabe enviar al paciente para que se le practique artoplastia total de rodilla o cadera. Son operaciones muy eficaces que alivian el dolor y mejoran la función en una gran mayoría de pacientes. Los índices actuales de ineficacia son de 1% al año, aproximadamente, aunque las cifras son mayores en obesos. Las posibilidades de buenos resultados con las operaciones son mayores en centros que cada año realizan como mínimo 50 operaciones de ese tipo o el paciente es atendido por cirujanos que realizan un número similar por año. La fecha en que se practica el reemplazo de rodilla o cadera es de suma importancia. Si la persona ha sufrido durante muchos años hasta que disminuyó su estado funcional notablemente, en que hay debilidad intensa de músculos, es posible que después de la operación su estado funcional no alcance el nivel que lograron otros pacientes que fueron operados en fecha más temprana de su padecimiento.

Regeneración del cartílago. No ha sido eficaz el trasplante de condrocitos en OA, quizá porque la enfermedad incluye alteraciones de la mecánica articular que no se corrigen con los trasplantes de tales células. En forma similar, no se ha estudiado adecuadamente la artroplastia por abrasión (condroplastia) en cuanto a su eficacia de OA, pero genera fibrocartílago en vez del cartílago hialino lesionado. Es muy posible que los dos intentos quirúrgicos para regenerar y reconstituir el cartílago auricular sean eficaces en los comienzos de la enfermedad en que aún no han surgido la alineación defectuosa y otras anormalidades extracartilaginosas que caracterizan a la osteoartrosis.

LECTURAS ADICIONALES

Bennell K, Hinman R: Exercise as a treatment for osteoarthritis. Curr Opin Rheumatol 17:634, 2005

Brandt K et al (eds): *Osteoarthritis*, 2d ed. Oxford, Oxford University Press, 2003

Felson DT: Osteoarthritis of the knee. N Engl J Med 354:841, 2006

Krohn K: Footwear alterations and bracing as treatments for knee osteoarthritis. Curr Opin Rheumatol 17:653, 2005

Lo G et al: Intraarticular hyaluronic acid in treatment of knee osteoarthritis. A meta-analysis. JAMA 290:3115, 2003

327 Gota y otras artropatías por cristales

H. Ralph Schumacher, Lan X. Chen

El empleo del microscopio con luz polarizada durante el análisis de líquido sinovial en 1961, por McCarty y Hollander, y la aplicación ulterior de otras técnicas cristalográficas como la microscopia electrónica, el análisis elemental con dispersión de energía y la difracción radiográfica, permitió a los investigadores identificar la intervención de los microcristales como los de urato monosódico (*monosodium urate,* MSU), pirofosfato cálcico dihidratado (*calcium pyrophosphate dihydrate,* CPPD), apatita y oxalato de calcio (*calcium oxalate,* CaOx), como inductores de artritis o periartritis agudas o crónicas. Los fenómenos clínicos que son consecuencia del depósito de MSU, CPPD, apatita y CaOx guardan muchas semejanzas, pero también tienen diferencias importantes. Antes de que se aplicaran técnicas cristalográficas en la reumatología, muchos de los casos considerados como artritis gotosa de hecho no lo eran. Dado el cuadro clínico inicial muy semejante, siempre se insistirá en la necesidad de emprender análisis de líquido sinovial para diferenciar el tipo de cristales lesivos. La sola técnica de microscopia con luz polarizada permite identificar muchos de los cristales típicos, aunque la apatita es una excepción. La aspiración y el análisis de derrames también son importantes para evaluar la posibilidad de infección. Salvo la identificación de materiales microcristalinos o microorganismos específicos, las características del líquido sinovial en las enfermedades por cristales son inespecíficas y puede tener carácter inflamatorio o no inflamatorio. En el cuadro 327-1 se incluye una lista de posibles manifestaciones musculoesqueléticas de artritis por cristales.

CUADRO 327-1 MANIFESTACIONES MUSCULOESQUELÉTICAS DE LA ARTRITIS INDUCIDA POR CRISTALES

Monoartritis o poliartritis agudas	Artropatías destructivas
Bursitis	Seudoartritis reumatoide
Tendinitis	Seudoespondilitis anquilosante
Entesitis	Estenosis raquídea
Depósitos tofáceos	Síndrome de la apófisis odontoides
Un tipo peculiar de osteoartritis	Síndrome del túnel carpiano
Osteocondromatosis sinovial	Rotura de tendones

GOTA

La gota es una enfermedad metabólica que afecta más a menudo a varones en la etapa media de la vida o ancianos y a posmenopáusicas. Es consecuencia del incremento del fondo común de uratos en el organismo, que surge con la hiperuricemia. De manera típica se caracteriza por episodios de artritis aguda o crónica por depósito de cristales de MSU en articulaciones y por tofos en tejido conjuntivo, así como el peligro de depósito en el plano intersticial de riñones o la aparición de nefrolitiasis por ácido úrico (cap. 353).

ARTRITIS AGUDA Y CRÓNICA

La artritis aguda es la manifestación inicial más frecuente de la gota. Por lo común en el comienzo afecta sólo una articulación, pero en episodios siguientes puede haber ataque poliarticular agudo. La articulación metatarsofalángica del primer dedo del pie es la más afectada, pero también el trastorno puede manifestarse en articulaciones tarsianas, tobillos y rodillas. También puede haber ataque de articulaciones de los dedos de la mano, particularmente en ancianos o en fases avanzadas de la enfermedad. La primera manifestación de la artritis gotosa podría ser la aparición de nódulos de Heberden o de Bouchard. El primer episodio de artritis gotosa agudo suele comenzar por la noche, con artralgia e hinchazón impresionantes. A muy breve plazo las articulaciones se tornan calientes, enrojecidas y dolorosas al tacto y la imagen clínica suele recordar la de celulitis. Los ataques en el comienzo tienden a ceder de manera espontánea en término de tres a 10 días y muchos sujetos tienen intervalos variables sin síntomas residuales, hasta que surge el siguiente episodio. Algunos factores pueden desencadenar la artritis gotosa aguda: excesos alimentarios, traumatismos, operaciones, ingestión excesiva de etanol, terapia hipouricemiante y enfermedades médicas graves como el infarto del miocardio y el accidente vascular cerebral.

Después de muchos ataques monoarticulares u oligoarticulares agudos una fracción de los gotosos puede presentar sinovitis crónica no simétrica, lo cual a veces origina confusiones con el cuadro de artritis reumatoide (cap. 314). Con menor frecuencia la artritis gotosa crónica será la única manifestación del trastorno y en ocasiones más raras, el problema se manifestará sólo en la forma de depósitos tofáceos periarticulares sin sinovitis. Las mujeres comprenden sólo 5 a 20% de todas las personas con gota. La gota en la fase premenopáusica es rara; ataca más bien personas con el antecedente familiar neto de la enfermedad. Se han descrito grupos familiares de gota temprana en mujeres jóvenes, causada por la menor eliminación de uratos por riñones, y la insuficiencia de tales órganos. Muchas mujeres con artritis gotosa son posmenopáusicas y ancianas, tienen osteoartritis e hipertensión arterial que ocasiona insuficiencia renal leve, y por lo común consumen diuréticos.

Diagnóstico por métodos de laboratorio. Incluso si el cuadro clínico sugiere fuertemente gota, habrá que confirmar el diagnóstico por medio de la aspiración de las articulaciones con ataque agudo o crónico o los depósitos tofáceos, con una aguja. El cuadro clínico inicial puede ser muy similar en el

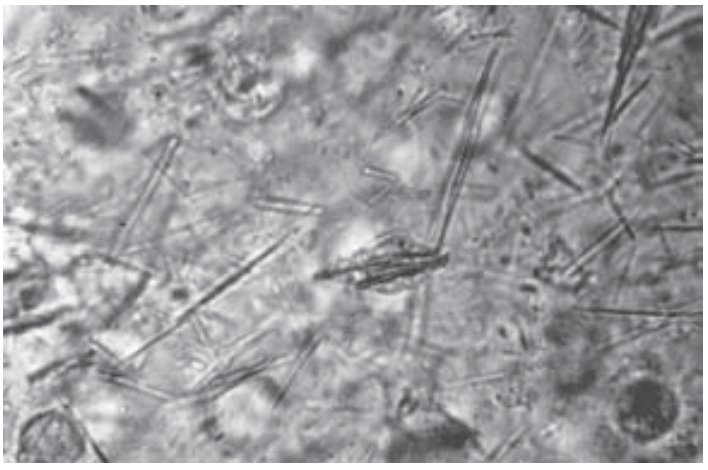

FIGURA 327-1. Cristales extracelulares e intracelulares de urato monosódico, como se observan en una preparación reciente del líquido sinovial, que señala la diferencia entre los cristales birrefringentes fuertemente negativos, en forma de aguja y cilíndricos (microscopio de luz polarizada compensada, 400×).

caso de artritis séptica aguda, algunas de las demás artropatías por cristales, reumatismo palindrómico y artritis psoriásica. Durante los ataques gotosos agudos se identifican de manera típica dentro y fuera de las células (fig. 327-1) los cristales de MSU fuertemente birrefringentes y en forma de aguja. El número de células en el líquido sinovial aumenta de 2 000 a 60 000/μl. El líquido sinovial tiene aspecto turbio, porque en él hay un mayor número de leucocitos. Las grandes cantidades de cristales a veces hacen que el líquido sinovial sea muy espeso o de consistencia gredácea. La infección bacteriana suele coexistir con los cristales de urato en el líquido sinovial; si hay alguna sospecha de artritis séptica también se hará cultivo de dicho líquido.

Los cristales de MSU a menudo se demuestran en la primera articulación metatarsofalángica y en rodillas afectadas por un cuadro gotoso no agudo. La artrocentesis en dichas estructuras es una técnica útil para confirmar el diagnóstico interepisódico de gota.

Los niveles séricos de ácido úrico son normales o menores en el momento del ataque agudo, porque las citocinas inflamatorias pueden ser uricosúricas y el comienzo eficaz de la terapia hipouricemiante desencadena los ataques; ello aminora la utilidad de las cuantificaciones de ácido úrico en suero, para el diagnóstico de gota. A pesar de ello, los niveles de urato en suero casi siempre aumentan en algún momento y las cifras son importantes para "vigilar" la evolución y resultados de la terapia hipouricemiante. En algunos casos la detección de ácido úrico en orina de 24 h es útil para evaluar la posibilidad de cálculos, para investigar la producción excesiva o la excreción disminuida de ácido úrico y para decidir si sería conveniente emprender la administración de uricosúricos (cap. 353). La excreción de más de 800 mg de ácido úrico durante 24 h con el consumo de una dieta corriente sugiere que hay que pensar en la hiperproducción de purina como causa del problema. También hay que hacer análisis de orina, mediciones de creatinina sérica, hemoglobina, recuento leucocítico, pruebas de función hepática y nivel de lípidos en suero por secuelas patológicas posibles de gota u otras enfermedades coexistentes que necesitan tratamiento y como una cifra inicial para evaluar los posibles efectos adversos del tratamiento contra la gota.

Signos radiográficos. En los comienzos de la enfermedad los estudios radiográficos pueden confirmar sólo la hinchazón clínicamente manifiesta. Entre los signos radiográficos característicos de la gota tofácea crónica avanzada están cambios quísticos, erosiones perfectamente definidas con bordes escleróticos (a menudo con bordes óseos en plano superior) y masas en partes blandas.

Rx GOTA

ARTRITIS GOTOSA AGUDA. El elemento básico del tratamiento durante un ataque agudo lo constituyen los fármacos antiinflamatorios como los antiinflamatorios no esteroideos (*nonsteroidal anti-inflammatory drugs*, NSAID), colquicina o glucocorticoides. Los NSAID se usan muy a menudo en personas sin otros cuadros coexistentes de complicación. La colquicina y los NSAID a veces no son tolerados y pueden ser peligrosos en el anciano y en presencia de insuficiencia renal y trastornos gastrointestinales. Si el ataque abarca una o dos articulaciones, a veces se prefieren las inyecciones intraarticulares de glucocorticoides y son eficaces. También se obtiene a veces algún beneficio con la aplicación de compresas heladas y el reposo de articulaciones afectadas. El tratamiento tradicional y eficaz, si se utiliza en fase temprana del ataque, es la colquicina ingerida. Pueden administrarse uno o dos comprimidos de 0.6 mg cada 6 a 8 h durante varios días, con una disminución progresiva de las dosis; el esquema anterior suele ser mejor tolerado que el antiguo régimen de administrar el fármaco cada hora. Se necesita interrumpir a breve plazo el uso del fármaco, cuando aparece el primer signo de diarrea o heces laxas, y contra ellas se emprenderá tratamiento sintomático. A veces se utiliza la colquicina por vía endovenosa, como en el caso de la profilaxia preoperatoria o posoperatoria, en dosis de 1 a 2 mg en individuos que no pueden ingerir fármacos. Se han descrito con la administración de más de 4 mg/día IV de colquicina efectos tóxicos que pueden ser letales y muerte repentina. La colquicina por vía IV debe administrarse de manera lenta en un catéter venoso ya colocado, en un lapso de 10 min en un soluset. La dosis total nunca excederá de 4 miligramos.

Los NSAID en dosis antiinflamatorias completas son eficaces en 90%, aproximadamente, de los pacientes, y en cuestión de cinco a ocho días por lo regular logran la resolución de signos y síntomas. Los fármacos más eficaces son cualesquiera de los que tienen una semivida breve, e incluyen indometacina, en dosis de 25 a 50 mg tres veces al día; ibuprofén, 800 mg tres veces al día o diclofenaco, 50 mg tres veces al día. A veces en la gota poliarticular son útiles los glucocorticoides ingeridos como prednisona, a razón de 30 a 50 mg/día como dosis inicial, para disminuirla poco a poco conforme el ataque muestre resolución. En el caso de que el ataque abarque una articulación o pocas, ha sido eficaz y bien tolerado el acetónido de triamcinolona intraarticular a razón de 20 a 40 mg o la metilprednisolona, en dosis de 25 a 50 mg. También es eficaz la hormona adrenocorticotrópica (*adrenocorticotropic hormone*, ACTH) en individuos con gota poliarticular aguda refractaria o en aquellos que tienen alguna contraindicación para utilizar colquicina o NSAID, en una inyección intramuscular de 40 a 80 UI en dosis única o cada 12 h, durante uno a dos días.

TERAPIA HIPOURICEMIANTE. El control definitivo de la gota obliga a corregir el defecto básico, que es la hiperuricemia. Los intentos de normalizar el nivel de ácido úrico a menos de 300 a 360 μmol/L (5.0 a 6.0 mg/100 ml) para evitar los ataques recurrentes de la enfermedad y eliminar los depósitos tofáceos, obliga a que durante largo tiempo la persona siga regímenes y use fármacos hipouricemiantes, de manera permanente. Habrá que considerar la terapia hipouricemiante (como ocurre en muchos enfermos), si la hiperuricemia no se corrige con medidas sencillas (control de peso corporal, dieta con poca purina, aumento del ingreso de líquidos, limitación del consumo de etanol y evitar el uso de diuréticos). La decisión de emprender la terapia mencionada por lo común toma en consideración el número de ataques agudos (la disminución de uratos puede ser una maniobra cuya eficacia sea proporcional a su costo, después de dos ataques); los niveles de ácido úrico en suero (la evolución es más rápida en individuos con ácido úrico sérico >535 μmol/L [>9.0 mg/100 ml]), buena voluntad del paciente para seguir toda su vida el tratamiento, o la presencia de cálculos de ácido úrico. La terapia hipouricemiante debe emprenderse en toda persona que tenga ya tofos o artritis gotosa crónica. Los agentes uricosúricos como el probenecid se utilizarán en individuos con función renal satisfactoria, pero que excretan deficientemente ácido úrico, es decir, menos de 600 mg en una muestra de orina de 24 h. El volumen de orina debe conservarse por la ingestión de 1 500 ml de agua todos los días. Se comenzará a usar el probenecid en dosis de 250 mg dos veces al día, que se aumentará poco a poco según sea necesario, hasta llegar a 3 g y así conservar el ácido úrico sérico en nivel <300 μmol/L (5 mg/100 ml). El probenecid por lo común no es eficaz en individuos con niveles de creatinina sérica mayores de 177 μmol/L (2.0 mg/100 ml). Los pacientes en cuestión pueden necesitar alopurinol o benzbromarona (no se distribuye en Estados Unidos); esta última es otro uricosúrico que es más eficaz en sujetos con insuficiencia renal. Señalamientos recientes han identificado que losartán, fenofibrato y amlodipina tienen efectos uricosúricos débiles.

El alopurinol, inhibidor de oxidasa de xantina, es el hipouricemiante más utilizado y el mejor para disminuir el nivel de uratos séricos en personas que los producen de manera excesiva, en quienes forman cálculos de urato y en individuos con alguna nefropatía. Se puede administrar una sola dosis matinal de 100 a 300 mg en el comienzo y aumentar a 800 mg si es necesario. En individuos con una nefropatía crónica habrá que disminuir la dosis inicial de dicho fármaco y ajustarla con base en la concentración sérica de creatinina; por ejemplo, en caso de que la depuración de creatinina sea de 10 ml/min, el médico por lo común podría utilizar 100 mg cada 48 h. Las dosis se pueden aumentar poco a poco hasta llegar a un nivel preescogido de ácido úrico; sin embargo, se necesitan más estudios para aportar orientación exacta. Las personas con ataques agudos frecuentes también necesitan a veces dosis iniciales menores, para evitar las exacerbaciones. Se han identificado con frecuencia cada vez mayor los efectos tóxicos del alopurinol en individuos con insuficiencia renal que utilizan diuréticos tiazídicos y en pacientes alérgicos a la penicilina y la ampicilina. Los efectos adversos más graves incluyen erupción cutánea, que evoluciona hasta la necrólisis epidérmica tóxica letal; la vasculitis sistémica; la supresión de médula ósea, la hepatitis granulomatosa y la insuficiencia renal. Las personas con reacciones cutáneas leves al alopurinol pueden considerar más adelante el empleo de un uricosúrico o intentar la desensibilización al

fármaco. También pueden prestar atención cada vez mayor a la alimentación y conocer otros nuevos agentes en investigación (véase más adelante en este capítulo). Los agentes hipouricemiantes por lo común no se administran durante ataques agudos, pero sí después de que se estabilizó la situación del enfermo y se inició el uso de dosis bajas de colquicina para disminuir el peligro de exacerbaciones que a menudo aparecen cuando se disminuye el nivel de uratos. Por lo común se continúa la profilaxia con dosis de 0.6 mg de colquicina una a dos veces al día, junto con la terapia hipouricemiante, hasta que la persona sea normouricémica y no tenga ataques de gota durante seis meses o durante el tiempo en que no desaparezcan los tofos. Entre los nuevos hipouricemiantes en investigación están la uricasa PEGilada y un nuevo inhibidor de oxidasa de xantina específico, el febuxostat.

ENFERMEDAD POR DEPÓSITO DE PIROFOSFATO CÁLCICO DIHIDRATADO (CPPD)

PATOGENIA

El depósito de cristales de CPPD en tejidos articulares es más frecuente en el anciano, y se detecta en 10 a 15% de individuos de 65 a 75 años y en 30 a 50% de los que tienen más de 85 años. En muchos casos el fenómeno no genera síntomas y no se sabe la causa por la que se depositan CPPD. Dado que más de 80% de los pacientes rebasan los 60 años y en 70% hay daño articular persistente por otros trastornos, es posible que los cambios bioquímicos en el cartílago que envejece o está enfermo, estimulen la nucleación de cristales. En sujetos con artritis por CPPD hay una mayor producción de pirofosfato inorgánico y menores niveles de pirofosfatasas en extractos de cartílago. Las mutaciones en el gen *ANKH* descritas en casos familiares y esporádicos puede intensificar la elaboración y el transporte extracelular de pirofosfato. El aumento en la producción de tal sustancia al parecer se vincula con una mayor actividad de pirofosfohidrolasa y 5′-nucleotidasa de trifosfato de adenosina (*adenosine triphosphate*, ATP), que catalizan la reacción de ATP a pirofosfato y adenosina. Dicho pirofosfato podría combinarse con calcio hasta formar cristales de CPPD en vesículas de matriz, o en fibras de colágeno. Se observan menores niveles de glucosaminoglucanos de cartílago, que normalmente inhiben y regulan la aparición de núcleos de cristales. Estudios *in vitro* han demostrado que el factor transformante de crecimiento β_1 y el del crecimiento epidérmico, pueden estimular la producción de pirofosfato en cartílago articular y de este modo contribuir al depósito de cristales de pirofosfato cálcico dihidratado.

Después de que los cristales de CPPD quedan libres en el espacio articular, monocitos-macrófagos y neutrófilos se encargan de fagocitarlos, células que reaccionan al liberar sustancias quimiotácticas e inflamatorias.

Un corto número de individuos con artropatía por CPPD tienen anormalidades metabólicas o la enfermedad de CPPD hereditaria **(cuadro 327-2)**. Las relaciones mencionadas sugieren que diferentes productos metabólicos podrían intensificar el depósito de CPPD al alterar de manera directa las pirofosfatasas inorgánicas de cartílago o inhibidoras; entre los trastornos en cuestión podemos incluir hiperparatiroidismo, hemocromatosis, pirofosfatasia e hipomagnesiemia. La presencia de artritis por CPPD en personas menores de 50 años debe hacer que el médico piense en dichas enfermedades metabólicas y en formas hereditarias de enfermedad, incluidas las identificadas en diversos grupos étnicos (cuadro 327-2). Los estudios de DNA genómico hechos en grupos familiares diferentes han señalado un posible sitio de defectos genéticos en los cromosomas 8q o 5p, en una región que expresa el gen del conducto de pirofosfato de membrana (gen *ANKH*). La mutación descrita en el gen comentado en grupos familiares con artritis por CPPD puede aumentar el nivel extracelular de pirofosfato e inducir la formación de cristales de CPPD.

CUADRO 327-2 TRASTORNOS QUE ACOMPAÑAN A LA ENFERMEDAD POR PIROFOSFATO CÁLCICO DIHIDRATADO

Envejecimiento
Enfermedad por CPPD que acompaña a
Hiperparatiroidismo primario
Hemocromatosis
Hipofosfatasia
Hipomagnesiemia
Gota crónica
Estado ulterior a menisectomía
Displasias epifisarias
Hereditarias: eslovaca-húngara, española, española-estadounidense (argentina,[a] colombiana y chilena), francesa,[a] sueca, holandesa, canadiense, mexicana-estadounidense, italiana-estadounidense,[a] germana-estadounidense, japonesa, tunecina, judía e inglesa[a]

[a] Mutaciones en el gen *ANKH*.

El estudio de pacientes más jóvenes con depósito de tales cristales debe incluir búsqueda de pruebas de agregación familiar y evaluación de calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, magnesio, hierro y transferrina séricos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La artropatía por CPPD puede ser asintomática, presentar un cuadro agudo, subagudo o crónico u originar sinovitis aguda sobreañadida a articulaciones con afección crónica. Originalmente, McCarty *et al.* dieron el nombre de *seudogota* a la artritis aguda por CPPD, por su gran semejanza con la gota. Otras manifestaciones clínicas del depósito de CPPD incluyen: 1) inducción o agravamiento de formas peculiares de osteoartritis; 2) inducción de enfermedad destructiva grave, que en su imagen radiográfica puede remedar la artritis neuropática; 3) producción de sinovitis proliferativa simétrica, similar en su cuadro a la artritis reumatoide que a menudo surge en formas familiares de comienzo temprano; 4) calcificación de discos y ligamentos intervertebrales con restricción de la movilidad espinal, que recuerda la espondilitis anquilosante (también aparece en formas hereditarias), y 5) en raras ocasiones estenosis raquídea (más frecuentemente en el anciano) (cuadro 327-1).

La rodilla es la articulación más afectada en la artropatía por CPPD; otros sitios incluyen las muñecas, el hombro, el tobillo, el codo y las manos. En contadas ocasiones también hay ataque de la articulación temporomandibular y el ligamento amarillo del conducto raquídeo. Los signos clínicos y radiográficos señalan que el depósito de CPPD es poliarticular, como mínimo, en 66% de los pacientes. Si el cuadro clínico se asemeja al de la osteoartritis de evolución lenta, puede ser difícil el diagnóstico. La distribución del ataque articular puede aportar pistas importantes que sugieran enfermedad por CPPD. Por ejemplo, la osteoartritis primaria rara vez afecta las articulaciones metacarpofalángicas, de la muñeca, el codo, el hombro o el tobillo. Si en las radiografías se observan depósitos radiodensos multiformes, lineales, o de ambos tipos en los meniscos fibrocartilaginosos o el cartílago hialino articular (*condrocalcinosis*), se refuerza la posibilidad diagnóstica de ataque por CPPD. Para el *diagnóstico definitivo* se necesita demostrar la presencia de los cristales típicos en líquido sinovial o tejido articular **(fig. 327-2)**. En caso de no haber derrame sinovial o indicaciones para obtener tejido para biopsia de membrana sinovial, la condrocalcinosis es un cuadro presuncional del depósito de CPPD. Una excepción sería la condrocalcinosis por CaOx en algunas personas con insuficiencia renal crónica.

Los ataques agudos de artritis por CPPD pueden ser desencadenados por traumatismos. La disminución rápida de la calciemia, que a veces se observa en cuadros médicos graves o después de operaciones (en particular después de paratiroidectomía) también puede culminar en ataques de seudogota.

Incluso en la mitad de los enfermos, los episodios de inflamación inducida por CPPD se acompañan de febrícula y, a veces, la temperatura puede llegar a 40°C. Se advierta o no algún signo radiográfico de condrocalcinosis en las articulaciones afectadas, son esenciales el análisis de líquido sinovial y el cultivo microbiano del mismo para descartar la posibilidad de infección. La infección en una articulación con un cuadro por depósito de microcristales

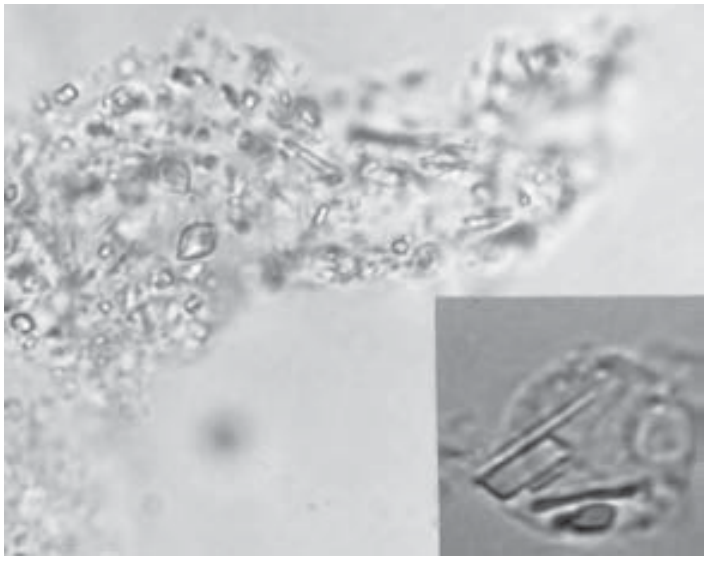

FIGURA 327-2. Cristales intracelulares y extracelulares de pirofosfato cálcico dihidratado, según se observan en una preparación reciente de líquido sinovial donde se identifican los cristales birrefringentes débilmente positivos, rectangulares, cilíndricos o romboides (microscopia de luz polarizada compensada, 400×).

puede originar su "desprendimiento" y sinovitis ulterior por cristales y algún microorganismo. El líquido sinovial en la enfermedad aguda por CPPD posee características inflamatorias. El recuento leucocítico puede variar de miles a 100 000 células/μl, con una media de 24 000 células/μl, aproximadamente, y la célula predominante es el neutrófilo. Por microscopia con luz polarizada se suele observar la presencia de cristales romboides, cuadrados o de tipo cilíndrico, con una birrefringencia débil positiva dentro de los fragmentos hísticos y coágulos de fibrina y en neutrófilos (fig. 327-2). Los cristales de CPPD pueden coexistir con MSU y apatita en algunos casos.

℞ ENFERMEDAD POR DEPÓSITO DE CPPD

Sin tratamiento, los ataques agudos pueden durar días o incluso un mes. La aspiración articular y el empleo de NSAID o la inyección intramuscular de glucocorticoides pueden hacer que en 10 días o menos la situación vuelva al estado original. En pacientes con ataques recurrentes frecuentes de seudogota, puede ser útil la administración profiláctica diaria de dosis pequeñas de colquicina, para disminuir la frecuencia de los ataques. Los ataques poliarticulares intensos por lo común necesitan de la administración de glucocorticoides en ciclos breves. Por desgracia, no hay una forma eficaz de eliminar los depósitos de cristales en el cartílago y la membrana sinovial. Estudios no comparativos sugieren que la administración de antipalúdicos o incluso de metotrexato puede ser útil para controlar la sinovitis persistente. Los individuos con una artropatía destructiva y progresiva de una gran articulación a veces necesitan reemplazo de la misma.

ENFERMEDAD POR DEPÓSITO DE APATITA CÁLCICA

PATOGENIA

La apatita es el mineral primario de huesos y dientes normales. En áreas de daño hístico (calcificación distrófica) puede haber acumulación anormal; también puede haberla en estados de hipercalciemia o hiperparatiroidismo (calcificación metastásica) y en algunas situaciones de causa desconocida **(cuadro 327-3)**. En la insuficiencia renal crónica la hiperfosfatemia puede contribuir al depósito extenso de apatita en el interior y en el exterior de las articulaciones. Rara vez se advierte agregación de casos en familias; hasta la fecha no se han descrito vínculos con mutaciones de *ANKH*. Los cristales de apatita se depositan preferentemente en vasos de la matriz. Las alteraciones poco esclarecidas de proteoglucanos de matriz, fosfatos, hormonas y citocinas probablemente influyen en la formación de cristales.

Los agregados de apatita aparecen a menudo en líquido sinovial en casos de artropatía crónica fuertemente destructiva del anciano, que más a menudo afecta hombros (hombro de Milwaukee), y en un proceso similar, caderas, rodillas y también osteoartritis erosiva de dedos de la mano. La destrucción articular se acompaña de daño del cartílago y estructuras de sostén, con lo cual surgen inestabilidad y deformidades. La evolución tiende a ser indolente y el recuento de leucocitos en líquido sinovial por lo regular es menor de 2 000 células/μl. Los síntomas varían de mínimos a dolor y discapacidad intensos, que pueden obligar a alguna operación de reemplazo articular. No se sabe si los casos de individuos con fuerte afección representan simplemente una respuesta extrema del tejido sinovial a los cristales de apatita, que son tan frecuentes en la osteoartritis. En los cultivos de células de la membrana sinovial expuestas a cristales de apatita (o CPPD), aumenta extraordinariamente la liberación de colagenasas y proteasas neutras, lo cual destaca la posibilidad de destrucción de células anormalmente estimuladas de la membrana sinovial.

CUADRO 327-3 CUADROS QUE SE ACOMPAÑAN DE ENFERMEDAD POR DEPÓSITO DE APATITA

Envejecimiento
Osteoartritis
Derrames hemorrágicos en el hombro del anciano (hombro de Milwaukee)
Artropatía destructiva
Tendinitis, bursitis
Calcinosis tumoral (casos esporádicos)
Depósitos que acompañan a enfermedades
Hiperparatiroidismo
Síndrome de leche y alcalinos
Insuficiencia renal/diálisis permanente
Enfermedades de tejido conjuntivo (como esclerosis sistémica, miositis idiopática o SLE)
Calcificación heterotópica después de catástrofes neurológicas (como accidente vascular cerebral o lesión de médula espinal)
Hereditarias
Bursitis, artritis
Calcinosis tumoral
Fibrodisplasia osificante progresiva

Nota: SLE, lupus eritematoso generalizado (*systemic lupus erythematosus*).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los depósitos de cristales pueden observarse alrededor o dentro de las articulaciones, y acompañarse a veces de inflamación reversible aguda, lesión crónica de cápsula articular, tendones, bolsas o superficies articulares o varios de estos sitios de consuno. Los sitios más frecuentes de depósito de apatita incluyen las bolsas y tendones en el interior de rodillas, hombros, caderas y dedos de mano o alrededor de los mismos. Las manifestaciones clínicas comprenden anormalidades radiográficas sin síntomas; sinovitis aguda, bursitis, tendinitis y artropatía destructiva crónica. La verdadera incidencia de artritis por apatita no se conoce, pero 30 a 50% de individuos con osteoartritis tienen microcristales de dicho mineral en su líquido sinovial. Los cristales a menudo se identifican en las articulaciones osteoartríticas clínicamente estables, pero muy probablemente el médico los descubra en sujetos en quienes hay empeoramiento agudo o subagudo del dolor y la hinchazón articulares. El número de leucocitos en líquido sinovial en la artritis por apatita suele ser bajo (<2 000 células/μl), a pesar de síntomas impresionantes, con predominio de mononucleares.

DIAGNÓSTICO

En las radiografías se identifican a veces calcificaciones en el interior, en el exterior de las articulaciones, o en ambos sitios, con cambios erosivos, destructivos o hipertróficos o sin ellos **(fig. 327-3)**. Es importante diferenciar los cambios mencionados de las calcificaciones lineales que son típicas de la enfermedad por depósito de pirofosfato cálcico dihidratado.

El diagnóstico definitivo de la artropatía por apatita depende de identificar cristales en líquido o tejidos sinoviales (fig. 327-3). Los cristales individuales que por lo común contienen más bien apatita con sustitución de carbonato, son pequeñísimos y se identifican sólo por microscopia electrónica. Los cúmulos de ellos pueden asumir la forma de glóbulos o agregados no birrefringentes en el interior o el exterior de las células, brillantes, de 1 a 20 μm, que captan el color violeta con el colorante de Wright y rojo vivo con rojo S de alizarina. La identificación absoluta depende de la microscopia electrónica con análisis elemental con dispersión de energía, difracción de rayos X o espectroscopia infrarroja, pero por lo común no se necesitan en el diagnóstico clínico.

℞ ENFERMEDAD POR DEPÓSITO DE APATITA CÁLCICA

El tratamiento de la artritis o la periartritis por apatita es inespecífico. Los ataques agudos de bursitis o de sinovitis pueden ceder por sí solos en cuestión de días o semanas. Al parecer, la duración y la intensidad del cuadro disminuyen con la aspiración de los derrames y el empleo de NSAID o colquicina ingerible durante dos semanas, o la inyección intraarticular o periarticular de un glucocorticoide en su presentación de depósito. Los depósitos de apatita periarticulares pueden reabsorberse y los ataques mostrar resolución. Los agentes que disminuyen la hiperfosfatemia pueden ocasionar resorción de depósitos en la insuficiencia renal, en sujetos sometidos a hemodiálisis. En enfermos con cambios articulares destructivos básicos graves no es tan satisfactoria la respuesta a la terapia médica.

ENFERMEDAD POR DEPÓSITO DE OXALATO DE CALCIO (CaOx)

PATOGENIA

La *oxalosis primaria* es un raro trastorno metabólico hereditario (cap. 358). La mayor producción de ácido oxálico puede ser consecuencia de dos defectos enzimáticos diferentes que ocasionan hiperoxalemia y depósito de cristales de oxalato de calcio en los tejidos. La nefrocalcinosis, la insuficiencia renal y la muerte suelen acaecer antes de los 20 años de vida. La artritis por CaOx de tipos aguda, crónica o ambos, pueden complicar la oxalosis primaria durante años ulteriores de la enfermedad.

La *oxalosis secundaria* es más frecuente que el cuadro primario. Es una de las muchas anormalidades metabólicas que complican la nefropatía terminal. En la enfermedad crónica de riñones se han identificado desde hace mucho depósitos de oxalato de calcio en vísceras, vasos sanguíneos, huesos e incluso en cartílago. Sin embargo, apenas en 1982 se demostró que los depósitos en cuestión eran una de las causas de artritis en la insuficiencia renal crónica. Hasta la fecha los casos publicados han dependido de la hemodiálisis o la diálisis peritoneal por largo tiempo (cap. 275) y muchos enfermos han recibido suplementos de ácido ascórbico. Dicho ácido es metabolizado hasta la forma de oxalato que no es eliminado del todo en la uremia, ni por diálisis. Los suplementos en cuestión por lo común no se usan en programas de diálisis ante el peligro de agravar la hiperoxalosis y sus secuelas.

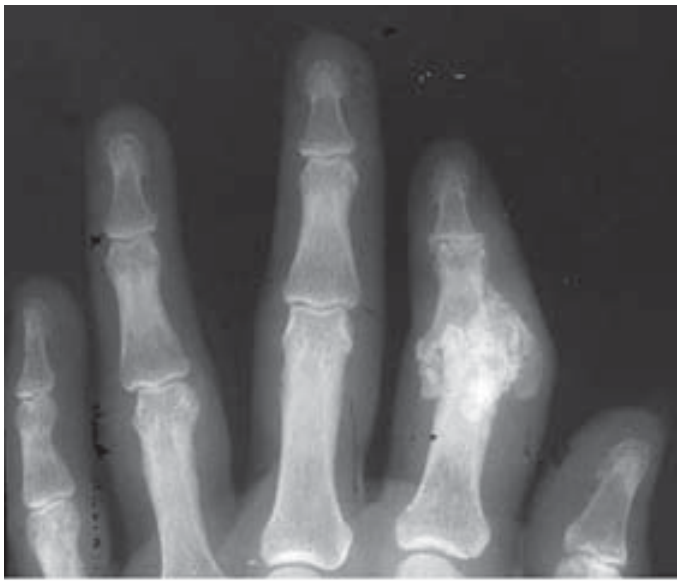

A

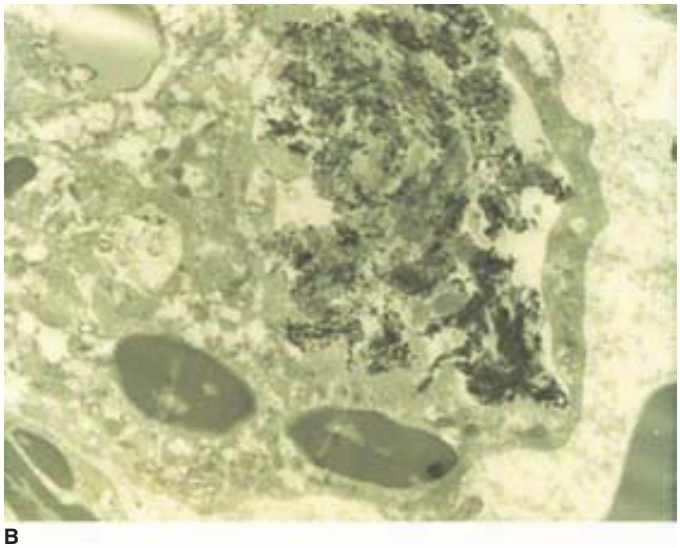

B

FIGURA 327-3. *A.* Radiografía en donde se identifica calcificación por cristales de apatita alrededor de una articulación erosionada. ***B.*** Micrografía electrónica en donde se observan cristales de apatita en forma de aguja y oscuros dentro de una vacuola de una célula mononuclear en líquido sinovial (30 000×).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Los agregados de oxalato de calcio pueden identificarse en tejido óseo, cartílago articular, membrana sinovial y zonas periarticulares. Desde esos sitios los cristales pueden desprenderse y originar sinovitis aguda. Los agregados persistentes de CaOx pueden, a semejanza de la apatita y del CPPD, estimular la proliferación de células sinoviales y la liberación de enzimas, de lo cual resulta destrucción articular progresiva. También se ha corroborado la presencia de depósitos en dedos de la mano, muñecas, codos, rodillas, tobillos y pies.

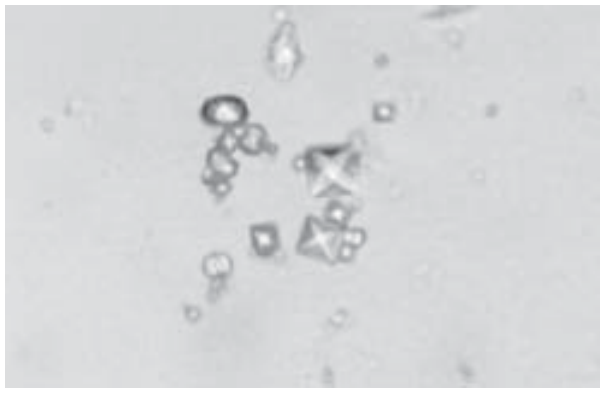

FIGURA 327-4. Los cristales de oxalato de calcio polimorfos pequeños y bipiramidales, en líquido sinovial, constituyen el hallazgo clásico en la artropatía por CaOx (microscopio corriente, 400×).

Los signos clínicos de la artritis aguda por CaOx quizá sean idénticos a los causados por el urato sódico, el CPPD o la apatita. Las radiografías pueden señalar condrocalcinosis o calcificaciones de tejidos blandos. Los derrames sinoviales inducidos por oxalato de calcio comúnmente no son inflamatorios, tienen menos de 2 000 leucocitos/μl o causan inflamación leve. Predominan neutrófilos o mononucleares. Los cristales mencionados tienen forma variable y birrefringencia diversa en la luz polarizada. Las formas reconocidas más comúnmente son bipiramidales, tienen birrefringencia intensa (fig. 327-4) y se tiñen con rojo de alizarina S.

℞ ENFERMEDAD POR DEPÓSITO DE OXALATO DE CALCIO

El tratamiento de la artropatía por CaOx mediante NSAID, colquicina, glucocorticoides intraarticulares, y una mayor frecuencia de diálisis (o varios de estos elementos juntos) ha ocasionado sólo mejoría leve de la oxalosis primaria, y el trasplante de hígado ha inducido una notable disminución en los depósitos de dichos minerales (cap. 358).

AGRADECIMIENTO

El artículo presente fue revisado en la versión original escrita por el Dr. Antonio Reginato, de las ediciones previas de Principios de Medicina Interna de Harrison.

LECTURAS ADICIONALES

CHOI HK et al: Pathogenesis of gout. Ann Intern Med 143:499-516, 2005

MALDONADO I et al: Oxalate crystal deposition disease. Curr Rheumatol Rep 4:257, 2002

MOLLOY ES, MCCARTHY GM: Hydroxyapatite deposition disease of the joint. Curr Rheumatol Rep 5:215, 2003

SCHUMACHER HR, CHEN LX: Newer therapeutic approaches: Gout. Rheum Dis Clin North Am 32:235, 2006

WORTMANN RL et al (eds): *Crystal-Induced Arthropathies: Gout, Pseudogout and Apatite-Associated Syndromes*. New York, Taylor & Francis, 427 pp, 2006

ZAKA R, WILLIAMS CJ: Genetics of chondrocalcinosis. Osteoarthritis Cartilage, 13:745, 2005

328 Artritis infecciosa

Lawrence C. Madoff

INTRODUCCIÓN

Así como *Staphylococcus aureus, Neisseria gonorrhoeae* y otras bacterias son los agentes que más a menudo producen artritis infecciosas, hay también diversas micobacterias, espiroquetas, hongos y virus que pueden infectar las articulaciones (cuadro 328-1). Dado que las infecciones bacterianas agudas pueden destruir rápidamente el cartílago articular es indispensable evaluar sin demora todas las articulaciones inflamadas para descartar los procesos no infecciosos y para determinar el tratamiento antimicrobiano y las técnicas de drenaje que tendrán que aplicarse. El lector debe consultar los capítulos que tratan de estos microorganismos para obtener información más detallada sobre las artritis infecciosas causadas por ellos.

La infección bacteriana aguda suele afectar una sola o unas pocas articulaciones. En caso de monoartritis u oligoartritis subaguda o crónica se debe sospechar infección micobacteriana o fúngica; la evolución en forma

CUADRO 328-1 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LOS SÍNDROMES ARTRÍTICOS

Artritis monoarticular aguda	Artritis monoarticular crónica	Artritis poliarticular
Staphylococcus aureus	*Mycobacterium tuberculosis*	*Neisseria meningitidis*
Streptococcus pneumoniae	Micobacterias no tuberculosas	*N. gonorrhoeae*
Estreptococos hemolíticos beta	*Borrelia burgdorferi*	Artritis bacteriana no gonocócica
Bacilos gramnegativos	*Treponema pallidum*	Endocarditis bacteriana
Neisseria gonorrhoeae	Especies de *Candida*	Especies de *Candida*
Especies de *Candida*	*Sporothrix schenckii*	Enfermedad de Poncet (reumatismo tuberculoso)
Artritis inducida por cristales	*Coccidioides immitis*	Virus de la hepatitis B
Fracturas	*Blastomyces dermatitidis*	Parvovirus B19
Hemartrosis	Especies de *Aspergillus*	VIH
Cuerpos extraños	*Cryptococcus neoformans*	Virus linfotrópico T humano de tipo I
Artrosis	Especies de *Nocardia*	Virus de la rubéola
Necrosis isquémica	Especies de *Brucella*	Virus transmitidos por artrópodos
Artritis reumatoide monoarticular	Enfermedad de Legg-Calvé-Perthes	Brotes de drepanocitosis
	Artrosis	Artritis reactivas
		Enfermedad del suero
		Fiebre reumática aguda
		Enfermedad inflamatoria intestinal
		Lupus eritematoso generalizado
		Artritis reumatoide-enfermedad de Still
		Otras vasculitis
		Sarcoidosis

de brotes de inflamación articular se observa en sífilis, enfermedad de Lyme y artritis reactiva que sigue a infecciones intestinales y a uretritis por clamidias. La inflamación poliarticular aguda ocurre como una reacción inmunitaria en el curso de endocarditis, fiebre reumática, infección gonocócica generalizada y hepatitis B aguda. En ocasiones, las bacterias y los virus infectan muchas articulaciones, y las primeras atacan sobre todo a personas con artritis reumatoide.

ESTUDIO DEL PACIENTE: Artritis infecciosa

La aspiración del líquido sinovial, un elemento esencial para el estudio de las articulaciones potencialmente infectadas, se puede realizar sin problemas en gran parte de los casos introduciendo una aguja de grueso calibre en el punto donde se percibe la máxima fluctuación o dolor con el contacto y la presión, o siguiendo la vía de más fácil acceso. Se puede recurrir a la ecografía o a la fluoroscopia para dirigir la punción-aspiración en los derrames de difícil acceso, como los de la cadera y, en ocasiones, los del hombro y de otras articulaciones. El líquido sinovial normal contiene <180 células/μl (mononucleares predominantemente). En las infecciones bacterianas agudas, el número de células en el líquido sinovial es, por término medio, de 100 000/μl (intervalo de 25 000 a 250 000/μl) con >90% de neutrófilos. La artritis reumatoide, las artropatías inducidas por cristales y otras artritis inflamatorias no infecciosas suelen cursar con <30 000 a 50 000 células/μl; los recuentos de 10 000 a 30 000/μl con 50 a 70% de neutrófilos y el resto de linfocitos son frecuentes en las infecciones por micobacterias y por hongos. El diagnóstico seguro de un proceso infeccioso se basa en la identificación del patógeno causal en los frotis teñidos del líquido sinovial, en su aislamiento en los cultivos de sangre o líquido sinovial, o en la detección de los ácidos nucleicos y proteínas microbianos mediante análisis basados en la reacción en cadena de polimerasa (*polymerase chain reaction*, PCR) y técnicas inmunológicas.

ARTRITIS BACTERIANA AGUDA

Patogenia. Las bacterias llegan a la articulación llevadas por la corriente sanguínea; desde un foco contiguo de infección situado en el hueso o los tejidos blandos; o por inoculación directa durante intervención quirúrgica, inyección o traumatismo. En la infección hematógena, las bacterias atraviesan fácilmente los capilares sinoviales, que carecen de membrana basal, y en cuestión de horas provocan infiltración neutrófila de la membrana sinovial. Los neutrófilos y las bacterias penetran en el espacio articular y, luego, las bacterias se adhieren al cartílago articular. La degradación del cartílago comienza en las 48 h siguientes como consecuencia del aumento de la presión intraarticular, la liberación de proteasas y citocinas por los condrocitos y macrófagos sinoviales, y la invasión del cartílago por las bacterias y las células inflamatorias. En el estudio histológico se observa la presencia de bacterias que recubren la sinovial y el cartílago, y de abscesos que se extienden por la sinovial, por el cartílago y, en casos graves, por el hueso subcondral. La proliferación de la sinovial da lugar a la formación del paño sinovial que recubre al cartílago y a esto se suma la trombosis de los vasos sinoviales inflamados. Los factores bacterianos que parecen ser importantes en la patogenia de la artritis infecciosa son varias adhesinas de superficie elaboradas por *S. aureus* que favorecen su adherencia al cartílago, y las endotoxinas que contribuyen a la destrucción del cartílago mediada por los condrocitos.

Microbiología. La infección hematógena es la vía más frecuente en todos los grupos de edad y casi cualquier bacteria patógena es capaz de causar artritis séptica. En los lactantes, los patógenos habituales son estreptococos del grupo B, bacilos intestinales gramnegativos y *S. aureus*. Desde que se obtuvo la vacuna contra *Haemophilus influenzae*, las bacterias que han predominado en niños menores de cinco años son *S. aureus, Streptococcus pyogenes* (*Streptococcus* del grupo A) y en algunos centros *Kingella kingae*. En adultos jóvenes y adolescentes, *N. gonorrhoeae* es el microorganismo causal más frecuente. *S. aureus* causa la mayor parte de las infecciones que sufren los adultos de cualquier edad cuando no se aíslan gonococos; por su parte, bacilos gramnegativos, neumococos y estreptococos hemolíticos beta (especialmente de los grupos A y B, pero también de los grupos C, G y F) están implicados hasta en un tercio de los casos observados en adultos de edad avanzada, en particular los que padecen otras enfermedades subyacentes.

Las infecciones secundarias a una intervención quirúrgica o a lesiones penetrantes se deben principalmente a *S. aureus* y, en ocasiones, a otras bacterias grampositivas o a bacilos gramnegativos. Las infecciones por estafilococos coagulasanegativos son poco frecuentes salvo después de artroscopia o de colocar una prótesis articular. Los agentes anaerobios, a menudo asociados a bacterias aerobias o facultativas, se observan después de mordeduras humanas y cuando una úlcera por decúbito o un absceso intraabdominal se extienden a una articulación adyacente. Las infecciones polimicrobianas complican lesiones traumáticas muy contaminadas. Las mordeduras y arañazos de gatos y otros animales pueden introducir *Pasteurella multocida* en las articulaciones, y las mordeduras de otros humanos pueden introducir *Eikenella corrodens* u otros componentes de la flora oral.

Artritis bacteriana no gonocócica • ***EPIDEMIOLOGÍA.*** Aunque en personas sanas se observan infecciones hematógenas por microorganismos virulentos como *S. aureus*, *H. influenzae* y los estreptococos piógenos, en la mayor parte de los casos de artritis séptica existe una predisposición subyacente en el hospedador. La artritis infecciosa, debida casi siempre a *S. aureus*, alcanza su máxima incidencia en los pacientes con artritis reumatoide como resultado de inflamación articular crónica, tratamiento con glucocorticoides, rotura frecuente de nódulos reumatoides, úlceras secundarias a vasculitis y deformidad de la piel que cubre las articulaciones. Igual ocurre con diabetes mellitus, administración de glucocorticoides, neoplasias malignas y hemodiálisis, factores todos que aumentan el riesgo de infecciones por *S. aureus* y por bacilos gramnegativos. Los inhibidores del factor de necrosis tumoral (*tumor necrosis factor*, TNF) (etanercept e infliximab), cada vez más utilizados en el tratamiento de la artritis reumatoide, predisponen a las infecciones micobacterianas y quizá a otras infecciones bacterianas piógenas, además de que posiblemente facilitan la artritis séptica en esta población. Las infecciones neumocócicas complican alcoholismo, déficit de la inmunidad humoral y hemoglobinopatías. Los neumococos, *Salmonella* y *H. influenzae* producen artritis sépticas en personas infectadas por el VIH. Los pacientes con déficit primario de inmunoglobulinas están expuestos a padecer una artritis por micoplasmas que provoca una lesión articular permanente si no se instaura un tratamiento inmediato con tetraciclina y se repone la inmunoglobulina por vía intravenosa (*intravenous immunoglobulin*, IVIg). Quienes usan drogas inyectadas adquieren infecciones por estafilococos y estreptococos de su propia microflora, y se infectan por

FIGURA 328-1. Artritis séptica aguda de la articulación esternoclavicular. Varón en el quinto decenio de la vida con antecedente de cirrosis que acudió con fiebre de inicio reciente y dolor en cuello. No existe el antecedente de consumo de drogas intravenosas o colocación previa de catéter. A la exploración física era evidente la ictericia y un área inflamada dolorosa sobre la articulación esternoclavicular izquierda. Los hemocultivos obtenidos al momento de la hospitalización reportaron estreptococo del grupo B. El paciente presentó recuperación después del tratamiento con penicilina intravenosa. (*Cortesía de Francisco M. Marty, MD, Brigham & Women's Hospital, Boston; con autorización*).

seudomonas y otros agentes gramnegativos que contaminan las drogas y el equipo de inyección.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS. En alrededor de 90% de los pacientes está afectada una sola articulación, sobre todo la rodilla, y con menos frecuencia la cadera, y todavía menos el hombro, la muñeca o el codo. Las pequeñas articulaciones de las manos y los pies son afectadas más a menudo después de una mordedura o por inoculación directa. Las personas que se inyectan drogas por vía intravenosa presentan infecciones de columna, articulaciones sacroiliacas o esternoclaviculares **(fig. 328-1)** con más frecuencia que en las articulaciones de los miembros. La infección poliarticular predomina en los pacientes con artritis reumatoide y puede confundirse con un brote de la enfermedad subyacente.

Las manifestaciones habituales consisten en dolor moderado o intenso que es homogéneo alrededor de toda la articulación, con derrame, espasmo muscular y limitación de los movimientos. Suele haber fiebre de 38.3 a 38.9°C y a veces más alta, pero puede faltar, en particular en pacientes con artritis reumatoide, insuficiencia hepática o renal, o en los procesos que requieren tratamiento con inmunodepresores. En la exploración se observa una clara inflamación e hinchazón articular salvo en el caso de las articulaciones profundas, como la cadera, el hombro o las articulaciones sacroiliacas. La artritis séptica debe distinguirse de celulitis, bursitis y osteomielitis aguda, procesos que pueden dar un cuadro clínico parecido, pero donde la limitación de los movimientos es menor y la hinchazón no se extiende a toda la circunferencia articular. Hay que buscar siempre un foco infeccioso extraarticular, como un forúnculo o una neumonía. En la sangre periférica suele haber leucocitosis con desviación a la izquierda y aumento de la velocidad de eritrosedimentación (*erythrocyte sedimentation rate*, ESR) o de la proteína C reactiva.

En las radiografías simples se encuentran signos de hinchazón de los tejidos blandos, ensanchamiento del espacio articular y desplazamiento de los planos hísticos debido a la distensión de la cápsula articular. El estrechamiento del espacio articular y las erosiones óseas son signos de infección avanzada y de mal pronóstico. La ecografía es útil para detectar derrames de la cadera, y la tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) o la resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI) pueden descubrir las infecciones de las articulaciones sacroiliacas, esternoclaviculares y de la columna vertebral.

DATOS DE LABORATORIO. Es necesario obtener muestras de la sangre periférica y del líquido sinovial antes de iniciar la administración de antibióticos. Los hemocultivos son positivos hasta en 50 a 70% de las infecciones por *S. aureus*, pero bastante menos en las debidas a otros microorganismos. El líquido sinovial es turbio, serosanguinolento o francamente purulento. Los frotis teñidos con técnica de Gram demuestran la presencia de abundantes neutrófilos. Las concentraciones de proteínas totales y de deshidrogenasa láctica en el líquido sinovial están elevadas, y la glucosa está disminuida; sin embargo, estos datos no son específicos de infección, ni tampoco se necesitan para establecer el diagnóstico. En el líquido sinovial deben buscarse cristales, porque la gota y la seudogota pueden producir un cuadro clínico parecido al de la artritis séptica, y en ocasiones coexisten infección y enfermedad articular inducida por cristales. Se descubren microorganismos en los frotis de líquido sinovial en alrededor de 75% de las infecciones por *S. aureus* y por estreptococos, y en 30 a 50% de los casos debidos a agentes gramnegativos o a otras bacterias. El cultivo del líquido sinovial es positivo en >90% de los casos. Cuando el líquido sinovial se siembra en un frasco que contiene el medio líquido utilizado para los hemocultivos se incrementa el porcentaje de resultados positivos, en especial si el patógeno es un microorganismo difícil de cultivar ("trofoespecífico") o si el paciente está tomando antibióticos. Los análisis del DNA bacteriano mediante la PCR no están ampliamente disponibles todavía, pero servirán para diagnosticar a los pacientes parcialmente tratados o con cultivos bacterianos negativos.

℞ ARTRITIS BACTERIANA NO GONOCÓCICA

La administración inmediata de antibióticos por vía general y el drenaje de la articulación enferma pueden evitar la destrucción del cartílago, la artropatía degenerativa posinfecciosa, la inestabilidad y la deformidad articular. Una vez obtenidas las muestras de sangre y de líquido sinovial para realizar los cultivos, deben administrarse los antibióticos presuntamente eficaces contra las bacterias detectadas en los frotis o contra los patógenos probables, teniendo en cuenta la edad del paciente y los factores de riesgo. Al principio se utilizarán bactericidas por vía intravenosa; no es preciso instilar antibióticos directamente en la articulación para obtener concentraciones suficientes en el tejido y el líquido sinovial. En la mayor parte de las infecciones extrahospitalarias de los adultos donde los frotis no han descubierto los microorganismos causales, se consigue una cobertura suficiente con una cefalosporina de tercera generación por vía intravenosa, como cefotaxima (1 g cada 8 h) o bien ceftriaxona (1 a 2 g cada 24 h) por vía intravenosa. Si en los frotis se encuentran cocos grampositivos se emplean oxacilina o nafcilina (2 g cada 4 h). Si el posible patógeno es *S. aureus* resistente a meticilina, como ocurre cuando éste prevalece en la comunidad o en pacientes hospitalizados, debe darse vancomicina intravenosa (1 g cada 12 h). Además, en los usuarios de drogas por vía intravenosa o en los casos en que el agente causante puede ser *Pseudomonas aeruginosa* se debe añadir un aminoglucósido o cefalosporina de tercera generación.

El tratamiento definitivo se basa en la identidad y la sensibilidad a los antibióticos de las bacterias aisladas en los cultivos. Las infecciones por estafilococos se tratan con oxacilina, nafcilina o vancomicina durante cuatro semanas. Las infecciones neumocócicas y estreptocócicas por cepas sensibles a la penicilina responden a la administración durante dos semanas de bencilpenicilina (penicilina G) (2 millones de U cada 4 h por vía intravenosa); las infecciones causadas por *H. influenzae* o por cepas de *S. pneumoniae* resistentes a la penicilina se tratan con ceftriaxona o cefotaxima durante dos semanas. Una gran parte de las infecciones por agentes intestinales gramnegativos se cura en tres a cuatro semanas con una cefalosporina de segunda o tercera generación inyectada por vía intravenosa o con una fluoroquinolona, como la levofloxacina (500 mg por vía intravenosa o por vía oral cada 24 h). Las infecciones por *P. aeruginosa* deben tratarse al menos durante dos semanas con un aminoglucósido combinado con una penicilina de amplio espectro, como la mezlocilina (3 g por vía intravenosa cada 4 h) o con una cefalosporina antiseudomonas, como la ceftazidima (1 g por vía intravenosa cada 8 h). Si se tolera bien, esta pauta se mantiene durante dos semanas más; otra posibilidad es dar una fluoroquinolona, como ciprofloxacina (750 mg por vía oral cada 12 h), sola o junto con la penicilina o la cefalosporina en lugar del aminoglucósido.

Para obtener un pronóstico favorable es necesario drenar el pus y los restos necróticos en el momento oportuno. En las articulaciones de fácil acceso, como la rodilla, puede bastar la punción-aspiración con aguja si no hay loculaciones ni partículas sólidas en la articulación que impidan el vaciamiento y la descompresión completos. También se puede realizar drenaje y lavado por artroscopia desde el primer momento o días después de advertir que, incluso repitiendo las aspiraciones con aguja, los síntomas no se alivian, que el volumen del derrame y el número de leucocitos en el líquido sinovial no disminuyen y que las bacterias no desaparecen de los frotis ni de los cultivos. En algunos casos es necesaria la artrotomía para suprimir las loculaciones y desbridar la sinovial, el cartílago o el hueso infectados. La artrotomía es el mejor recurso para tratar la artritis séptica de la cadera, en especial en los niños pequeños, donde la infección amenaza la viabilidad de la cabeza femoral. En las artritis sépticas no es necesaria la inmovilización, salvo para aliviar el dolor antes de que el tratamiento consiga atenuar

los síntomas. Hay que evitar la carga o el apoyo sobre la articulación enferma hasta que remitan los signos de la inflamación, pero está indicado realizar precozmente movimientos pasivos para conservar la máxima movilidad. En las artritis por *S. aureus* de animales de experimentación, el pronóstico mejora añadiendo glucocorticoides al tratamiento citado, pero en los seres humanos no se han realizado ensayos clínicos para valorar ese tratamiento.

Artritis gonocócica • ***EPIDEMIOLOGÍA.*** Si bien su incidencia ha descendido en los últimos años, la artritis gonocócica (cap. 137) provoca hasta 70% de los episodios de artritis infecciosa en individuos menores de 40 años de edad en Estados Unidos. La artritis por *N. gonorrhoeae* es el resultado de la bacteriemia por la infección gonocócica o, con más frecuencia, de la colonización gonocócica asintomática de las mucosas de uretra, cuello uterino o faringe. Las mujeres están más expuestas durante la menstruación o en el embarazo y tienen dos a tres veces más probabilidades de padecer infecciones diseminadas gonocócicas (*disseminated gonococcal infection*, DGI) y artritis gonocócicas que los varones. Los pacientes con déficit del complemento, en especial de los últimos factores, tienden a sufrir episodios repetidos de gonococemia. Las cepas de gonococos que causan infecciones diseminadas con mayor frecuencia son las que producen colonias transparentes en los cultivos, las que tienen la proteína de tipo IA en la membrana externa o las del tipo auxótrofo AUH.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DATOS DE LABORATORIO. Las manifestaciones más frecuentes de infección gonocócica diseminada son fiebre, escalofríos, erupción cutánea y síntomas articulares. En el tronco y la superficie de extensión de la parte distal de los miembros aparece un pequeño número de pápulas que se convierten en pústulas hemorrágicas. Destaca mucho una artritis migratoria con tenosinovitis de rodillas, manos, muñecas, pies y tobillos. Se supone que las lesiones cutáneas y las manifestaciones articulares se deben a una reacción inmunitaria dirigida contra los gonococos circulantes y al depósito de inmunocomplejos en los tejidos. Por eso, los cultivos del líquido sinovial son constantemente negativos, y los hemocultivos son positivos en <45% de los pacientes. A veces es difícil extraer el líquido sinovial de las articulaciones inflamadas, que habitualmente sólo contiene de 10 000 a 20 000 leucocitos por microlitro.

La artritis séptica gonocócica genuina es menos frecuente que el síndrome de infección diseminada descrito previamente, y siempre sigue a una infección generalizada que no se diagnostica en un tercio de los pacientes. Por lo común sólo está afectada una articulación, como la cadera, la rodilla, el tobillo o la muñeca. El líquido sinovial, que contiene >50 000 leucocitos/μl, es fácil de obtener; el gonococo sólo se descubre alguna que otra vez en los frotis teñidos con técnica de Gram, y el cultivo del líquido sinovial es positivo en <40% de los casos. Los hemocultivos son casi siempre negativos.

Dada la dificultad de aislar los gonococos en el líquido sinovial y la sangre, las muestras para el cultivo deben obtenerse de los puntos de las mucosas posiblemente infectados. De cuando en cuando, los cultivos y los frotis de las lesiones cutáneas teñidas con técnica de Gram dan resultados positivos. Todas las muestras destinadas al cultivo y tomadas a la cabecera de la cama deben sembrarse directamente en una placa con agar de Thayer-Martin o en un medio especial de transporte para llevarlas de inmediato al laboratorio de microbiología en una atmósfera de CO_2 a 5%, como la que produce una vela dentro de una vasija. Los análisis basados en la PCR tienen mucha sensibilidad para detectar el DNA gonocócico en el líquido sinovial. Si los cultivos son negativos, el diagnóstico clínico del síndrome de infección gonocócica diseminada se consolida mucho más cuando 12 a 24 h después de iniciar un tratamiento antibiótico correcto se observa alivio impresionante de los síntomas.

Rx ARTRITIS GONOCÓCICA

El tratamiento inicial consiste en administrar ceftriaxona (1 g IV o intramuscular [IM] cada 24 h) para abarcar los microorganismos resistentes a la penicilina. Una vez que los signos locales y generalizados empiezan a mejorar y si lo permite la sensibilidad de la cepa aislada, el esquema de siete días se completa por vía oral, por ejemplo con ciprofloxacina (500 mg cada 12 h). En caso de aislar microorganismos sensibles a la penicilina se puede administrar amoxicilina (500 mg cada 8 h). La artritis supurativa casi siempre responde a la aspiración con aguja combinada con un esquema de antimicrobianos con duración de siete a 14 días. Rara vez es necesario recurrir al lavado artroscópico o la artrotomía. Los pacientes con infección gonocócica diseminada deben recibir tratamiento contra *Chlamydia trachomatis* a menos que se descarte esta infección por medio de las pruebas correspondientes.

Vale la pena señalar que la meningococemia se acompaña de síntomas de artritis similares a los de DGI. Se han descrito varios cuadros clínicos: síndrome de dermatitis-artritis, monoartritis purulenta y poliartritis reactiva. Todas responden al tratamiento con penicilina intravenosa.

ARTRITIS POR ESPIROQUETAS

Enfermedad de Lyme. La enfermedad de Lyme (cap. 166), debida a infección por la espiroqueta *Borrelia burgdorferi*, produce artritis hasta en 70% de las personas no tratadas. Días a semanas después de la inoculación de esta espiroqueta por la garrapata *Ixodes* aparecen artralgias y mialgias intermitentes, pero no una verdadera artritis. Más tarde se configuran tres clases de afección articular: 1) 50% de las personas no tratadas sufren brotes intermitentes de monoartritis u oligoartritis que afectan la rodilla y otras articulaciones grandes. Los síntomas aparecen y desaparecen sin tratamiento en un periodo de meses, y cada año hay 10 a 20% de pacientes que refieren la desaparición de los síntomas articulares. 2) El 20% de los casos no tratados presentan un cuadro de artralgias que se acentúan y atenúan a intervalos. 3) El 10% de los pacientes padecen una sinovitis inflamatoria crónica consecutiva a las lesiones erosivas y a la destrucción de la articulación. En más de 90% de las personas con artritis de Lyme son positivas las pruebas serológicas que detectan los anticuerpos IgG dirigidos contra *B. burgdorferi* y en 85% de los casos los análisis basados en la PCR detectan el DNA de *Borrelia*.

Rx ARTRITIS DE LYME

En general, la artritis de Lyme responde bien al tratamiento. Se aconseja un régimen a base de doxiciclina oral (100 mg cada 12 h durante 30 días), amoxicilina oral (500 mg cada 6 h durante 30 días), o ceftriaxona parenteral (2 g/día durante dos a cuatro semanas). Los pacientes que no mejoran después de dos meses de tratamiento oral o de un mes de tratamiento parenteral es poco probable que se alivien con más antibióticos y deben tratarse con antiinflamatorios o someterse a sinovectomía. Los fracasos terapéuticos se asocian a ciertas características del hospedador, como genotipo del antígeno leucocítico humano (*human leukocyte antigen*, HLA)-DR4, reactividad persistente a la OspA (proteína A de la superficie externa [*outer-surface protein A*]) y presencia de hLFA-1 (antígeno asociado a la función leucocítica humana 1 [*human leukocyte function-associated antigen 1*]), que muestra reacción cruzada con la proteína A de la superficie externa.

Artritis sifilítica. En los distintos periodos de la sífilis se observan manifestaciones articulares (cap. 162). En la sífilis congénita precoz hay hinchazón periarticular e inmovilidad de los miembros afectados (seudoparálisis de Parrot) que complican la osteocondritis de los huesos largos. Entre los ocho y 15 años de edad aparece la articulación de Clutton, una manifestación tardía de la sífilis congénita que consiste en sinovitis crónica indolora con derrames en las articulaciones grandes, especialmente las rodillas y los codos. La sífilis secundaria puede asociarse con artralgias, con artritis simétrica de rodillas y tobillos y en ocasiones de hombros y muñecas, y con sacroileítis. La artritis sigue una evolución subaguda o crónica, con pleocitosis mixta en el líquido sinovial por mononucleares y neutrófilos (en general con cifras de 5 000 a 15 000/μl). Es posible que mecanismos inmunitarios contribuyan a la artritis y los síntomas suelen mejorar en seguida con la penicilina. En la sífilis terciaria, las articulaciones de Charcot son secundarias a la pérdida de la sensibilidad producida por la tabes dorsal. En estos casos no es útil la penicilina.

ARTRITIS POR MICOBACTERIAS

La artritis tuberculosa (cap. 158) representa aproximadamente 1% de todos los casos de tuberculosis y 10% de las formas extrapulmonares de esta enfermedad. La manifestación más frecuente es una monoartritis granulomatosa crónica. La enfermedad de Poncet es un cuadro bastante raro de poliartritis reactiva simétrica que afecta a los pacientes con formas viscerales o diseminadas de la tuberculosis. En las articulaciones no se encuentran micobacterias y los síntomas desaparecen con los fármacos antituberculosos.

A diferencia de la osteomielitis tuberculosa (cap. 120), que suele afectar las porciones columnares dorsal y lumbar (50% de los casos), la artritis tuberculosa ataca principalmente articulaciones grandes que soportan peso, sobre todo caderas, rodillas y tobillos, y sólo de cuando en cuando articulaciones pequeñas que no soportan cargas. En el curso de meses a años se observan dolor e hinchazón progresivos de una sola articulación, y los síntomas gene-

FIGURA 328-2. Artritis crónica causada por ***Histoplasma capsulatum*** en la rodilla izquierda. ***A.*** Varón en el séptimo decenio de la vida originario de El Salvador quien acudió con antecedente de dolor progresivo en la rodilla y dificultad para caminar de varios años de evolución. Fue sometido a artroscopia por desgarro de meniscos siete años antes (sin alivio de los síntomas) y recibió varias inyecciones intraarticulares de glucocorticoides. El paciente desarrolló deformidad significativa de la rodilla con el paso del tiempo, lo que incluyó un gran derrame en la cara externa. ***B.*** Radiografía de la rodilla que muestra múltiples anomalías, lo que incluye estrechamiento grave del espacio articular femorotibial, varios quistes subcondrales grandes en la tibia y en el compartimiento patelofemoral, con derrame articular suprapatelar grande y una gran masa de tejidos blandos que se proyecta hacia fuera sobre la rodilla. ***C.*** La MRI define estas anomalías y demostró la naturaleza quística de la anomalía en la cara externa de la rodilla. La biopsia sinovial demostró inflamación crónica con células gigantes y en los cultivos creció *H. capsulatum* después de tres semanas de incubación. Todas las lesiones clínicas y el derrame se resolvieron después de un año de tratamiento con itraconazol. El paciente fue sometido a reemplazo total de rodilla izquierda para tratamiento definitivo. (*Cortesía de Francisco M. Marty, MD, Brigham & Women's Hospital, Boston; con autorización.*)

rales aparecen sólo en la mitad de los casos. La artritis tuberculosa ocurre durante la diseminación que sigue a la infección primaria o en una reactivación posterior, sobre todo en las personas infectadas por el VIH o portadoras de alguna otra inmunodepresión. Es raro que coexista una tuberculosis pulmonar activa.

En la punción-aspiración de la articulación enferma se obtiene líquido con 20 000 células/μl por término medio y casi 50% de neutrófilos. La tinción de los bacilos acidorresistentes en el líquido es positiva en menos de un tercio de los casos y los cultivos son positivos en 80%. En las muestras del tejido sinovial tomado por biopsia, el cultivo es positivo en alrededor de 90% de los casos y en la mayoría se encuentra una inflamación granulomatosa. Los métodos de amplificación del DNA, como la PCR, pueden reducir a uno o dos días el plazo de espera del diagnóstico. En las radiografías se observan erosiones periféricas en los puntos de fijación de la sinovial, osteopenia periarticular y, al final, estrechamiento del espacio articular. El tratamiento de la artritis tuberculosa es igual al de la tuberculosis pulmonar y exige la administración de varios fármacos durante seis a nueve meses. En los pacientes inmunodeprimidos, como los infectados por el VIH, hay que prolongar más el tratamiento.

Hay varias micobacterias atípicas (cap. 160) que residen en el agua y en el suelo y que pueden producir una artritis insidiosa crónica. Este proceso es secundario a un traumatismo y a la inoculación directa que ocurre al practicar tareas agrícolas, jardinería o actividades acuáticas. Las articulaciones más afectadas suelen ser las pequeñas de los dedos, muñecas y rodillas. Es típica la participación de las bolsas sinoviales y las vainas tendinosas. Las especies de micobacterias que intervienen son *Mycobacterium marinum*, *M. avium-intracellulare, M. terrae, M. kansasii, M. fortuitum* y *M. chelonae*. En las personas infectadas por el VIH o que toman fármacos inmunodepresores se han descrito infecciones articulares después de la diseminación hematógena de *M. kansasii, M. avium-intracellulare* y *M. haemophilum*. El diagnóstico exige habitualmente biopsias y cultivos, y el tratamiento debe basarse en las pruebas de sensibilidad a los antimicobacterianos.

ARTRITIS MICÓTICA

Raras veces, los hongos producen una artritis monoarticular crónica. Los hongos dimórficos endémicos *Coccidioides immitis, Blastomyces dermatitidis* e *Histoplasma capsulatum* (menos a menudo) **(fig. 328-2)** producen una infección articular granulomatosa secundaria a siembra hematógena o a propagación directa desde las lesiones óseas que presentan las personas con formas diseminadas de la enfermedad. También se observan lesiones articulares con muy poca frecuencia como complicación de la esporotricosis (infección por *Sporothrix schenckii*) en los jardineros y otras personas que trabajan con tierra o musgos (género *Sphagnum*). La esporotricosis articular es seis veces más frecuente en los varones que en las mujeres, y los alcohólicos y otros sujetos debilitados están expuestos a padecer una infección poliarticular.

Las infecciones por *Candida* que afectan una sola articulación, en especial rodilla, cadera u hombro, son secundarias a intervenciones quirúrgicas, inyecciones intraarticulares o a diseminación hematógena (en pacientes muy graves con enfermedades debilitantes, como diabetes mellitus, o con insuficiencia hepática o renal, y en los pacientes que siguen un tratamiento inmunodepresor). En quienes usan drogas por vía intravenosa, las infecciones por *Candida* suelen afectar columna vertebral, articulaciones sacroiliacas u otras articulaciones fibrocartilaginosas. En los pacientes inmunodeprimidos, los casos infrecuentes de artritis debidas a especies de *Aspergillus, Cryptococcus neoformans, Pseudallescheria boydii* y a hongos dematiáceos se producen por inoculación directa o por infección hematógena diseminada.

El líquido sinovial de las artritis fúngicas suele contener de 10 000 a 40 000 células/μl, con casi 70% de neutrófilos. Las muestras del tejido sinovial teñidas y cultivadas confirman con frecuencia el diagnóstico de artritis fúngica cuando los análisis del líquido sinovial resultan negativos. El tratamiento consta de drenaje y lavado de la articulación combinados con la administración de algún antimicótico específico. La dosis y duración del tratamiento son iguales que en los casos diseminados (véase la Parte 7, Sección 16). La anfotericina B se ha aplicado por medio de goteo intraarticular además de la vía intravenosa clásica.

ARTRITIS VÍRICA

Los virus producen artritis al infectar el tejido sinovial en el curso de la infección generalizada o provocan una reacción inmunitaria que ataca las articulaciones. En los tres días de la erupción que sigue a la infección espontánea por el virus de la rubéola y en las dos a seis semanas siguientes a la aplicación de la vacuna con virus vivos de la rubéola, hasta 50% de las mujeres afectadas experimentan artralgias persistentes y 10% presentan una artritis manifiesta. Es raro que los episodios de inflamación simétrica de dedos de las manos, muñecas y rodillas reaparezcan tras un periodo superior a un año, pero existe un síndrome de fatiga crónica, febrícula, cefaleas y mialgias que puede persistir durante meses o años. En casos seleccionados puede ser beneficiosa la administración intravenosa de inmunoglobulinas. En las dos semanas que dura una parotiditis puede observarse una monoartritis o poliartritis migratoria que desaparece espontáneamente; esta secuela es más frecuente en los varones que en las mujeres. Alrededor de 10% de los niños y 60% de las mujeres presentan artritis después de la infección por el parvovirus B19. En los adultos, la artropatía cursa a veces sin fiebre ni erupción. Se observa dolor y rigidez, además de hinchazón menos notoria (principalmente en las manos, pero también en rodillas, muñecas, y tobillos), síntomas que suelen desaparecer en semanas, aunque un pequeño porcentaje de pacientes sufren una artropatía crónica.

Hasta 10% de los pacientes con hepatitis B aguda presentan, unas dos semanas antes de que aparezca la ictericia, una reacción mediada por inmunocomplejos que se parece a la enfermedad del suero y que se manifiesta por una erupción maculopapulosa, urticaria, fiebre y artralgias. Menos a menudo se observa artritis simétrica de manos, muñecas, codos o tobillos con rigidez matutina que se confunde con un brote de artritis reumatoide. Los síntomas se resuelven al aparecer la ictericia. Muchas personas con hepatitis C crónica se quejan de artralgias o artritis persistentes, tengan o no crioglobulinemia. También hay artritis, con dolor de las articulaciones grandes y a menudo acompañada de fiebre y de una erupción, en varias infecciones debidas a virus transmitidos por artrópodos, como los virus chikunguña, O'nyong-nyong, Ross River, Mayaro y Barmah Forest. Durante la convalecencia de la infección por el virus de la coriomeningitis linfocitaria puede aparecer una artritis simétrica de manos y muñecas. Los pacientes infectados por enterovirus se quejan con frecuencia de artralgias y se han aislado echovirus en los pacientes con poliartritis aguda.

Algunos cuadros de artritis se asocian a la infección por el VIH. El síndrome de Reiter, con oligoartritis dolorosa de los miembros inferiores, suele seguir a un episodio de uretritis en personas infectadas por el VIH. El síndrome de Reiter asociado al VIH parece ser sumamente frecuente en las personas que tienen el haplotipo HLA-B27, pero es rara la afección de las articulaciones sacroiliacas y en la mayoría de los casos se observa principalmente en ausencia del HLA-B27. Hasta un tercio de las personas con psoriasis que están infectadas por el VIH presentan artritis psoriásica. En ocasiones, la infección por el VIH se complica con monoartropatía indolora y con poliartropatía simétrica persistente. En las mujeres infectadas por el virus linfotrópico de células T humanas de tipo I ocurre oligoartritis crónica persistente de hombros, muñecas, manos y rodillas. Se caracteriza por engrosamiento sinovial, destrucción del cartílago articular y presencia de linfocitos atípicos de aspecto leucémico en el líquido sinovial, pero es rara la evolución hacia una leucemia de células T.

ARTRITIS PARASITARIA

Las artritis debidas a infección parasitaria son raras. El gusano *Dracunculus medinensis* puede provocar lesiones articulares destructivas en los miembros inferiores cuando las hembras grávidas de esta filaria emigran e invaden las articulaciones o causan úlceras en los tejidos blandos adyacentes que se infectan secundariamente. Los quistes hidatídicos se localizan en los huesos en 1 a 2% de los casos de infección por *Echinococcus granulosus*. Las lesiones quísticas, que son expansivas y destructivas, pueden destruir las articulaciones vecinas, en especial cadera y pelvis. En casos raros se ha observado sinovitis crónica asociada a la presencia de huevos de esquistosomas en la biopsia sinovial. En niños con filariosis linfática se observa artritis monoarticular que responde al tratamiento con dietilcarbamazina incluso en ausencia de microfilarias en el líquido sinovial. Se han descrito casos de artritis reactiva atribuidos a la infección por uncinarias, *Strongyloides, Cryptosporidium* y *Giardia*, pero es necesario confirmar esta asociación.

ARTRITIS POSINFECCIOSA O REACTIVA

El síndrome de Reiter es una poliartritis reactiva que ocurre en alrededor de 1% de los pacientes unas semanas después de haber padecido una uretritis no gonocócica y en 2% de los pacientes que han contraído infecciones intestinales, en especial las producidas por *Yersinia enterocolitica*, *Shigella flexneri*, *Campylobacter jejuni* y especies de *Salmonella*. Sólo una minoría de estos pacientes presentan los demás datos del síndrome de Reiter clásico, a saber uretritis, conjuntivitis, uveítis, úlceras de la boca y erupción cutánea. En los estudios se ha detectado la presencia de antígenos o del DNA microbiano en el líquido sinovial o en la sangre, a pesar de lo cual no se conoce bien la patogenia de este proceso.

El síndrome de Reiter es más frecuente en varones jóvenes (salvo después de infecciones por *Yersinia*) y se ha relacionado con el locus HLA-B27 como posible factor genético predisponente. Los pacientes presentan oligoartritis dolorosa y asimétrica que afecta principalmente rodillas, tobillos y pies. Es frecuente el dolor lumbar y cuando la enfermedad es prolongada aparecen signos radiográficos de sacroileítis. La mayoría de los pacientes se recuperan en seis meses, pero hay formas recidivantes prolongadas de la enfermedad que son más frecuentes en los casos que siguen a una uretritis por clamidias. Los antiinflamatorios ayudan a aliviar los síntomas, pero hay controversia sobre la eficacia del tratamiento antibiótico prolongado para eliminar al antígeno microbiano de la sinovial.

En los adultos, las manifestaciones habituales de la fiebre reumática aguda consisten en poliartritis migratoria acompañada de fiebre (cap. 315). Esta forma de presentación es distinta de la propia de la artritis reactiva posestreptocócica, que también ocurre después de una infección por *Streptococcus* del grupo A, pero no es migratoria, dura más de las tres semanas del lapso máximo típico de la fiebre reumática aguda, y apenas responde al ácido acetilsalicílico.

INFECCIONES DE PRÓTESIS ARTICULARES

Estas infecciones se observan como complicación de 1 a 4% de todas las prótesis articulares. La mayoría de esas infecciones se adquieren en el acto operatorio o inmediatamente después, debido a infección o a dehiscencia de la herida; menos a menudo, afectan más tardíamente la prótesis articular y son secundarias a siembra hematógena o a inoculación directa. Las manifestaciones pueden ser agudas, con fiebre, dolor y signos inflamatorios locales, en especial en las infecciones por *S. aureus*, estreptococos piógenos y bacilos intestinales. Otras veces, cuando intervienen microorganismos menos virulentos como estafilococos coagulasanegativos o difteroides, la infección persiste meses o años sin provocar síntomas generales. Por lo común estas infecciones insidiosas se adquieren al realizar el implante articular y se descubren al evaluar un dolor crónico inexplicable o después de tomar una radiografía donde se demuestra la laxitud de la prótesis; la velocidad de eritrosedimentación y la proteína C reactiva suelen estar elevadas en esos casos.

El diagnóstico se establece por punción-aspiración de la articulación; hay que evitar a toda costa introducir microorganismos de manera accidental al aspirar. La infección se sospecha cuando en el líquido sinovial se encuentra pleocitosis y predominio de los polimorfonucleares neutrófilos, puesto que otros procesos inflamatorios rara vez afectan las prótesis articulares. El cultivo y la tinción de Gram suelen permitir aislar el patógeno causativo. A veces, cuando los cultivos sistemáticos y los dirigidos al aislamiento de anaerobios son negativos, es necesario emplear medios especiales para cultivar patógenos poco frecuentes, como hongos, micobacterias atípicas y *Mycoplasma*.

℞ INFECCIONES DE ARTICULACIONES PROTÉSICAS

El tratamiento incluye intervención quirúrgica y dosis elevadas de antibióticos por vía parenteral, que se administran durante cuatro a seis semanas porque el hueso suele estar afectado. Casi siempre hay que sustituir la prótesis por otra para curar la infección. Lo mejor es implantar la nueva prótesis con unas semanas o meses de retraso, porque durante ese plazo son más frecuentes las recidivas de la infección. En algunos casos es imposible el reimplante, y el paciente pierde esa articulación o queda con una fusión articular, o se necesita incluso amputar. En ocasiones, la infección se puede curar sin eliminar la prótesis cuando los microorganismos infecciosos son estreptococos o neumococos y no hay signos radiológicos de laxitud o desprendimiento de la prótesis. En esos casos se debe emprender el tratamiento antibiótico unos días después de comenzar la infección, y hay que efectuar un drenaje articular enérgico por artrotomía o por artroscopia. En ciertos casos, cuando el paciente prefiere evitar la morbilidad vinculada con la extracción y el reimplante de la articulación, una meta razonable es suprimir la infección con antimicrobianos. Se ha descrito una elevada tasa de conservación de la prótesis cuando se emplea un tratamiento combinado de rifampicina y ciprofloxacina por vía oral durante tres a seis meses en las personas con infecciones estafilocócicas de la prótesis de breve duración. Se necesitan ensayos prospectivos que confirmen la eficacia de esta pauta, que se basa en la fase de crecimiento estacionario y en la capacidad de la rifampicina de destruir los microorganismos que se adhieren al material extraño de la prótesis.

Prevención. Para evitar las consecuencias desastrosas de la infección, los candidatos a una prótesis articular deben ser seleccionados de manera meticulosa. Las infecciones son especialmente frecuentes en los pacientes con artritis reumatoide, en los sometidos a una intervención previa de esa misma articulación y en las personas con procesos patológicos que exigen tratamiento con inmunodepresores. La profilaxis perioperatoria con antibióticos (generalmente con cefazolina) y las medidas para reducir las contaminaciones intraoperatorias, como el empleo de un flujo laminar, han disminuido las tasas de infección perioperatoria a <1% en muchos centros. Después del implante, hay que tomar medidas para prevenir o tratar con rapidez las infecciones extraarticulares capaces de generar siembras hematógenas que pueden llegar hasta la prótesis. No está demostrada la eficacia de los antibióticos profilácticos en la prevención de las infecciones hematógenas después de someterse a manipulaciones dentales; en realidad, los estreptococos viridans y otros agentes de la microflora bucal son causas en extremo raras de infección de una prótesis articular. Por ello, la *American Dental Association* y la *American Academy of Orthopaedic Surgeons* no aconsejan la profilaxis antibiótica en la mayoría de los pacientes con problemas dentales que se someten a sustituciones articulares completas. En cambio, recomiendan esa profilaxis a los pacientes muy expuestos a sufrir una infección hematógena, como en caso de artropatías infla-

matorias, inmunodepresión, diabetes mellitus de tipo 1, sustitución articular en plazo de dos años, infección previa de una prótesis articular, desnutrición o hemofilia. El régimen aconsejado es a base de amoxicilina (2 g por vía oral) 1 h antes de efectuar las manipulaciones dentales asociadas a elevada incidencia de bacteriemia. La clindamicina (600 mg) por vía oral está indicada en los pacientes con alergia a la penicilina.

Agradecimiento

Se reconocen y agradecen las contribuciones de James H. Maguire y Scott J. Thaler a este capítulo en ediciones previas.

LECTURAS ADICIONALES

Bardin T: Gonococcal arthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol 17:201, 2003

Donatto KC: Orthopedic management of septic arthritis. Rheum Dis Clin North Am 24:275, 1998

Franssila R, Hedman K: Infection and musculoskeletal conditions: Viral causes of arthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol 20:1139, 2006

Harrington JT: Mycobacterial and fungal arthritis. Curr Opin Rheumatol 10:335, 1998

Medina Rodriguez F: Rheumatic manifestations of human immunodeficiency virus infection. Rheum Dis Clin North Am 29:145, 2003

Meehan AM et al: Outcome of penicillin-susceptible streptococcal prosthetic joint infection treated with debridement and retention of the prosthesis. Clin Infect Dis 36:845, 2003

Shirtliff ME, Mader JT: Acute septic arthritis. Clin Microbiol Rev 15:527, 2002

Stengel D et al: Systematic review and meta-analysis of antibiotic therapy for bone and joint infections. Lancet Infect Dis 1:175, 2001

Tarkowski A: Infection and musculoskeletal conditions: Infectious arthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol 20:1029, 2006

Zimmerli W et al: Prosthetic-joint infections. N Engl J Med 351:145, 2004

329 Fibromialgia

Carol A. Langford, Bruce C. Gilliland†

La fibromialgia es una enfermedad común caracterizada por dolor musculoesquelético diseminado, rigidez, parestesias, alteraciones del sueño y fatiga además de numerosos sitios dolorosos de distribución extensa y simétrica. Es más frecuente en mujeres que en varones, con una proporción de nueve a uno. Esta enfermedad existe en casi todos los países, la mayor parte de los grupos étnicos y en cualquier tipo de clima. Su prevalencia en la población general de una comunidad estadounidense según los criterios de clasificación de 1990, del *American College of Rheumatology* (ACR) (véase más adelante en este capítulo) es de 3.4% en mujeres y de 0.5% en varones. Al contrario de lo que se afirmaba antes, ahora se sabe que predomina en mujeres de 50 años de edad o más y no en jóvenes. Su prevalencia aumenta con la edad y alcanza 7.4% en las mujeres de 70 a 79 años. Aunque no es lo común, se han observado algunos casos en niños. La prevalencia de la fibromialgia en algunas clínicas de reumatología es hasta de 20%. La mayoría de los pacientes tienen entre 30 y 50 años de edad.

PATOGENIA

Se han postulado varios mecanismos causales para explicar la percepción anormal del dolor y se han sugerido diversas anormalidades del sistema nervioso central. Uno de los factores que supuestamente participa en la patogenia son las alteraciones del sueño. La mayoría de los pacientes con fibromialgia se quejan de un sueño poco reparador o de despertar cansados. Los estudios electroencefalográficos en estos individuos exhiben interrupción de la fase 4 de sueño normal [sueño de movimientos no rápidos (*non-rapid eye movement*, NREM)] por la intromisión de varias ondas alfa. La idea de que la privación de la fase 4 del sueño participa en la patogenia de esta enfermedad se ratificó al observar síntomas de fibromialgia en personas sanas con interrupción artificial de la fase 4 del sueño interponiendo ondas alfa inducidas. No obstante, se ha demostrado que esta alteración de sueño se produce en individuos sanos; en personas con trastornos emocionales; y en pacientes con apnea del sueño, fiebre, osteoartritis o artritis reumatoide. También se ha informado que existe una concentración reducida de metabolitos de la serotonina en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de los pacientes con fibromialgia, lo que sugiere la posible participación de la deficiencia de serotonina, neurotransmisor que regula el dolor y el sueño NREM, en la patogenia de esta enfermedad. Algunos investigadores han publicado que los pacientes con fibromialgia, como grupo, tienen una concentración reducida de hormona del crecimiento, que es importante para la reparación muscular y la fuerza. Normalmente la hormona del crecimiento se secreta durante la fase 4 del sueño, que es anormal en los pacientes con fibromialgia. Esta reducción de la hormona del crecimiento explicaría los periodos prolongados de dolor muscular que padecen estos pacientes después de hacer ejercicio. También se ha dicho que la concentración del neurotransmisor llamado sustancia P se eleva en el LCR de los pacientes con fibromialgia y que este fenómeno quizá ayuda a diseminar el dolor muscular. Además, estos pacientes tienen una respuesta amortiguada del cortisol al estrés. El cortisol urinario reducido y la respuesta amortiguada del cortisol a la hormona liberadora de corticotropina sugieren alguna anormalidad en el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenales. También se ha expresado que la disfunción autónoma interviene en la patogenia de la fibromialgia. Algunos pacientes exhiben hipotensión ortostática en la prueba de inclinación y aumento de la frecuencia cardiaca de reposo en posición supina. De igual forma, ciertas alteraciones del sistema nervioso autónomo y periférico quizá explican la xeroftalmía, la xerostomía, la sensibilidad al frío y los síntomas similares al fenómeno de Raynaud en los pacientes con fibromialgia. La tomografía computadorizada con emisión monofotónica (*single photon emission computed tomography*, SPECT) ha demostrado reducción de la irrigación en tálamo, núcleo caudado y techo protuberancial, que son áreas que participan en la formación de señales dolorosas, su integración y modulación. Hay pruebas de que los pacientes con fibromialgia perciben como dolorosos ciertos estímulos, como calor o presión, con un menor grado de estimulación que las personas sanas. El umbral real para percibir estímulos es similar en los enfermos y los individuos sanos. Algunos estudios también han sugerido que los pacientes con fibromialgia tienen anormalidades psicofisiológicas en su capacidad para inhibir la estimulación somatosensorial irrelevante.

Muchos pacientes con fibromialgia sufren anormalidades psicológicas; todavía no se sabe si estas anomalías representan reacciones al dolor crónico o si los síntomas de la fibromialgia reflejan una alteración psiquiátrica. Cerca de 30% de los pacientes se ajustan a un diagnóstico psiquiátrico, principalmente depresión, ansiedad, somatización e hipocondriasis. Los estudios también muestran una gran prevalencia de abuso sexual y físico y de trastornos de la alimentación. No obstante, la fibromialgia también afecta a pacientes sin problemas psiquiátricos importantes.

Puesto que los pacientes perciben dolor proveniente de los músculos y las uniones musculotendinosas, se han realizado numerosos estudios de los músculos, tanto desde el punto de vista estructural como fisiológico. No se han encontrado inflamación ni anormalidades específicas del músculo. Los datos indican falta de acondicionamiento muscular y los pacientes sienten dolor mucho más intenso después del ejercicio que las personas sanas. Se necesitan más estudios para comprender mejor esta enfermedad.

CUADRO CLÍNICO

Los síntomas se caracterizan por dolor musculoesquelético generalizado, rigidez y fatiga. Estos pacientes se quejan de lumbalgia, que en ocasiones se radia hacia nalgas y piernas. Otros refieren dolor y rigidez de cuello y hombros. También se quejan de dolor muscular después de realizar incluso un ejercicio muy leve y constantemente sienten algún grado de dolor. Algunos describen el dolor como tipo urente o lacerante; otros, como dolor sordo, rigidez o dolor persistente. En ocasiones comienza en una región, como hombros, cuello y región lumbar (cap. 330), para finalmente extenderse. Otras veces el paciente se queja de dolor articular y percibe edema de las articulaciones, pero en la exploración física no se observan anormalidades. La rigidez casi siempre es mayor por la mañana al levantarse y mejora con el transcurso de las horas, pero en algunos casos persiste todo el día. Muchos pacientes manifiestan adormecimiento de manos y pies, y algunos incluso sienten más frío que las demás personas que habitan en la misma casa; algunos presentan un fenómeno similar al de Raynaud o bien el fenómeno real de Raynaud. Muchos de ellos se sienten cansados y exhaustos desde que despiertan. Con frecuencia despiertan

† Fallecido. Colaborador de *Principios de medicina interna de Harrison* desde la 11a. ed., el Dr. Gilliland murió el 17 de febrero de 2007.

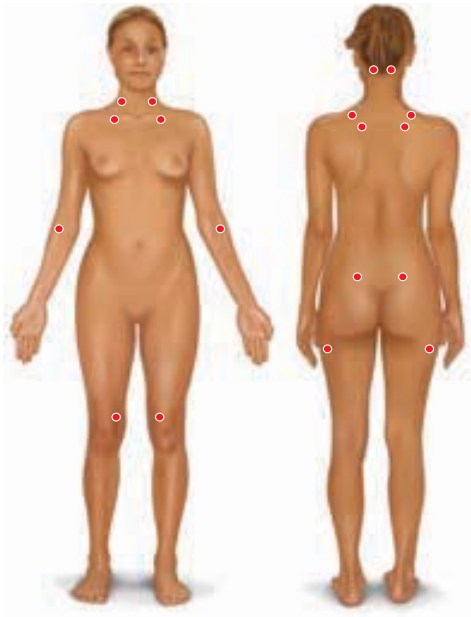

FIGURA 329-1. Puntos dolorosos en la fibromialgia. Inserción del músculo suboccipital en la base del cráneo; cara anterior de los espacios entre las apófisis transversas de C5-C7; punto medio del borde superior del músculo trapecio; por encima de la espina escapular junto al borde interno de la escápula; segunda unión condrocostal; epicóndilo externo; cuadrante superoexterno de las nalgas; cara posterior de la prominencia trocantérea; almohadilla adiposa interna de la rodilla (todos bilateralmente). (*Tomada del folleto "Fibromyalgia", Arthritis Information, Advise and Guidance, Disease Series. Utilizado con autorización de la Arthritis Foundation.*)

en medio de la noche y tienen dificultad para conciliar de nuevo el sueño. Algunas veces padecen deterioro cognitivo, con dificultad para el pensamiento y pérdida de la memoria de hechos recientes. Otro síntoma común es la cefalea, pero también puede haber mareo, ansiedad o depresión. Los síntomas empeoran con el estrés o la ansiedad, el frío, la humedad y el ejercicio excesivo. Estos pacientes mejoran durante el clima cálido y las vacaciones.

La característica principal en la exploración física es la presencia de sitios o puntos específicos que son más dolorosos que en las personas sanas. Los criterios de fibromialgia del ACR definen 18 puntos dolorosos **(fig. 329-1)**. La ubicación de estos puntos dolorosos es muy constante. Al palparlos con los dedos se debe utilizar un grado constante y moderado de presión. Como principio para reducir las variaciones en la interpretación de la hipersensibilidad en estos puntos, la fuerza aplicada debe ser de 4 kg (casi 9 lb), que corresponde a la fuerza necesaria que hace palidecer la uña del dedo gordo de la persona que realiza el examen. Esta presión no produce dolor o hipersensibilidad significativos en las personas sanas. Algunos investigadores recomiendan palpar el punto doloroso utilizando un movimiento de rodillo, que en ocasiones es más eficaz para despertar dolor. Los sitios dolorosos también pueden examinarse con un dolorímetro, que es un calibrador de presión con un resorte; empero, la presión digital al parecer es igual de eficaz y precisa. Varios investigadores han medido el grado de hipersensibilidad o dolor, pero el número de puntos dolorosos tiene más valor diagnóstico. Algunos pacientes sienten dolor en todo el cuerpo, aunque de cualquier forma manifiestan hipersensibilidad o más dolor en ciertos puntos específicos.

Puede haber dolor al pellizcar la piel, sobre todo en la región escapular alta. En los puntos dolorosos se palparán nódulos subcutáneos. Las personas normales tienen también nódulos en esos sitios, pero no son dolorosos.

La fibromialgia puede ser inducida por una serie de factores, como tensión emocional, infecciones y otras enfermedades, cirugía, hipotiroidismo y traumatismos. Se ha observado en algunos pacientes con hepatitis C, VIH, parvovirus B19 o enfermedad de Lyme. En esta última circunstancia, la fibromialgia suele persistir pese al tratamiento de la enfermedad de Lyme con antimicrobianos y es posible que los pacientes especialmente aprensivos crean que todavía sufren la infección. Algunos trastornos que se acompañan a menudo de fibromialgia son colon irritable, vejiga irritable, cefalea (incluyendo la jaqueca), dismenorrea, síndrome premenstrual, síndrome de piernas inquietas, dolor de la articulación temporomandibular, precordialgia que no es de origen cardiaco, fenómeno de Raynaud y síndrome de Sjögren.

La evolución de la fibromialgia es variable. En algunos pacientes, los síntomas aparecen y desaparecen a intervalos, pero otros tienen dolores y fatiga continuas independientemente del tratamiento. Estudios realizados en centros de tercer nivel indican que el pronóstico es desfavorable en la mayoría de los pacientes, pero puede ser algo mejor en los casos tratados en el medio extrahospitalario. En un estudio extrahospitalario se publicó que después de dos años de tratamiento, 24% de los pacientes estaban en remisión y 47% ya no cumplían los criterios de la fibromialgia exigidos por el *American College of Rheumatology*.

DIAGNÓSTICO

La fibromialgia se diagnostica por el antecedente de dolor musculoesquelético generalizado cuando menos durante tres meses y la demostración de hipersensibilidad o dolor cuando menos en 11 de los 18 puntos clásicos durante la palpación digital (fig. 329-1). Los criterios del ACR son de utilidad para estandarizar el diagnóstico, pero no todos los pacientes con fibromialgia satisfacen estos criterios **(cuadro 329-1)**. Algunos pacientes tienen menos puntos dolorosos y más dolor regional pero se considera que padecen de fibromialgia.

En estos pacientes las exploraciones musculoesquelética y neurológica son normales y no existen anormalidades en los resultados de laboratorio. Puede haber fibromialgia en los pacientes con artritis reumatoide, lupus eritematoso diseminado (*systemic lupus erythematosus*, SLE), otras colagenopatías y diferentes enfermedades. En la actualidad ya no se distingue entre fibromialgia primaria y secundaria (la que coincide con otra enfermedad), puesto que los signos y síntomas son similares. La fibromialgia y el síndrome de fatiga crónica comparten varias similitudes (cap. 384). Ambos se acompañan de fatiga, sueño anormal, dolor musculoesquelético, memoria y concentración deficientes y alteraciones psiquiátricas como depresión y ansiedad leves. No obstante, los pacientes con síndrome de fatiga crónica tienden a padecer otros síntomas sugerentes de infección vírica como febrícula, odinofagia y dolor en los ganglios linfáticos axilares y cervicales anteriores y posteriores. Este síndrome casi siempre comienza repentinamente; de hecho, los pacientes suelen ser capaces de señalar la fecha. Si bien muchos individuos con síndrome de fatiga crónica tienen puntos hipersensibles o dolorosos, el diagnóstico no requiere de su presencia. El diagnóstico de fibromialgia puede confundirse con SLE o síndrome de Sjögren, puesto que estos trastornos se acompañan de dolor musculoesquelético, xeroftalmía, manos frías y fatiga. La prueba de anticuerpos antinucleares (*antinuclear antibodies*, ANA) puede ser positiva. Sin embargo, la frecuencia de una prueba de ANA positiva en los pacientes con fibromialgia es similar a la de los testigos sanos de iguales edad y sexo, de manera que su valor predictivo en ausencia de síntomas y datos objetivos característicos es muy reducido. Por consiguiente, se recomienda cautela antes de solicitar

CUADRO 329-1 CRITERIOS DE 1990 DEL *AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY* PARA LA CLASIFICACIÓN DE LA FIBROMIALGIA[a]

1. Antecedente de dolor difuso. El dolor se considera difuso cuando se cumplen todos los requisitos siguientes:
   a. Dolor del lado izquierdo del cuerpo
   b. Dolor del lado derecho del cuerpo
   c. Dolor por encima de la cintura
   d. Dolor por debajo de la cintura
   e. Dolor en el esqueleto axial (columna cervical, parte anterior del tórax, columna dorsal o columna lumbar)
2. Dolor a la palpación digital en al menos 11 de los 18 puntos dolorosos siguientes (véase fig. 329-1):
   a. Occipucio: bilateralmente, en la inserción del músculo suboccipital
   b. Cervical inferior: bilateralmente, en la cara anterior de los espacios intertransversos a nivel de C5-C7
   c. Trapecio: bilateralmente, en el punto medio del borde superior
   d. Supraespinoso: bilateralmente, en su origen, por encima de la espina escapular, junto al borde interno
   e. Segunda costilla: bilateralmente, a nivel de la segunda unión costocondral, inmediatamente por fuera de la unión, en la superficie superior
   f. Epicóndilo externo: bilateralmente, 2 cm más allá del epicóndilo
   g. Glúteo: bilateralmente, en el cuadrante superoexterno de la nalga
   h. Trocánter mayor: bilateralmente, detrás de la prominencia trocantérea
   i. Rodilla: bilateralmente, en la almohadilla adiposa interna proximalmente a la interlínea articular

La palpación digital debe realizarse ejerciendo compresión moderada. Para considerar positivo un punto, el paciente debe afirmar que la palpación ha sido dolorosa. "Hipersensible" no se considera equivalente a doloroso.

[a] A efectos de la clasificación se dice que los pacientes tienen fibromialgia si se cumplen ambos criterios. El dolor difuso o generalizado debe existir al menos durante tres meses. La presencia de algún otro proceso patológico no excluye el diagnóstico de fibromialgia.
Fuente: modificado de F Wolfe et al: Arthritis Rheum 33:171, 1990.

una prueba de ANA. Algunos pacientes con fibromialgia se quejan de debilidad muscular, pero en la prueba de fuerza muscular exhiben debilidad "por capitulación" a causa del dolor. La debilidad muscular proximal y las enzimas musculares elevadas la distinguen de la polimiositis. La polimialgia reumática se distingue de la fibromialgia en el anciano por la presencia de rigidez y dolor muscular más proximal y por la elevada velocidad de eritrosedimentación. Es importante buscar hipotiroidismo, que puede acompañar a la fibromialgia o bien simularla. Los pacientes con apnea del sueño y síndrome de piernas inquietas manifiestan también alteraciones del sueño, dolor musculoesquelético y fatiga. Un rasgo distintivo de la apnea del sueño es la considerable somnolencia diurna. Estos pacientes deben ser remitidos a un laboratorio del sueño para su evaluación y tratamiento. El síndrome de dolor miofascial, ubicado en los hombros o el cuello, quizá representa una variedad circunscrita de fibromialgia (cap. 330). Algunos pacientes con este síndrome evolucionan hasta padecer fibromialgia.

El diagnóstico de fibromialgia ha adquirido una dimensión más compleja por sus repercusiones en el ámbito laboral e industrial. El tema se ha vuelto importante al publicarse que de 10 a 25% de estos pacientes no pueden trabajar a ningún nivel, mientras que otros necesitan alguna modificación de sus tareas. La evaluación de la incapacidad en la fibromialgia es un asunto polémico. No todos aceptan el diagnóstico de fibromialgia. Es difícil evaluar las percepciones del paciente sobre su propia incapacidad para desenvolverse. La detección de los puntos dolorosos también puede adolecer de subjetividad tanto del médico como del paciente, en especial cuando se trata de obtener una indemnización. A los pacientes también les resulta difícil conseguir que su enfermedad sea reconocida como una incapacidad. Los médicos han tenido que asumir indebidamente la tarea de valorar la incapacidad del paciente en su puesto de trabajo, cuando realmente no están calificados para cuantificarla; sería mejor que esa tarea la realizara un especialista en peritaje laboral. Es evidente que se necesitan mejores instrumentos para determinar la incapacidad, en particular en los pacientes con fibromialgia.

℞ FIBROMIALGIA

Es importante explicar al paciente que su enfermedad no es incapacitante, deformante o degenerativa y que existe tratamiento. El primer paso es mejorar la calidad del sueño. Los tricíclicos del tipo de amitriptilina (10 a 50 mg), nortriptilina (10 a 75 mg) y doxepina (10 a 25 mg) o una sustancia farmacológicamente similar, la ciclobenzaprina (10 a 40 mg), 1 o 2 h antes de acostarse, inducen un sueño reparador (fase 4 del sueño), con lo que el paciente mejora desde el punto de vista clínico. La dosis inicial debe ser reducida, e incrementarse de manera gradual conforme sea necesario. Su empleo es limitado por los efectos colaterales de los tricíclicos y la ciclobenzaprina, como estreñimiento, xerostosis, aumento de peso, somnolencia y dificultad para pensar. La trazodona y el zolpidem también mejoran la calidad del sueño. En pacientes con síndrome de piernas inquietas, el clonazepam suele ser eficaz. La depresión y la ansiedad se corrigen con los medicamentos apropiados y, cuando está indicado, con consulta psiquiátrica. Se ha demostrado que la duloxetina, un inhibidor de la recaptación de serotonina/noradrenalina, resulta beneficiosa en el tratamiento de los síntomas relacionados con la fibromialgia en pacientes con o sin un trastorno depresivo importante.

Fluoxetina, sertralina, paroxetina, citalopram y otros inhibidores selectivos de la captación de serotonina se utilizan como antidepresivos. Trazodona y venlafaxina también son antidepresivos eficaces. Alprazolam y lorazepam son excelentes ansiolíticos. Muchos pacientes se sienten mejor realizando ejercicios aeróbicos con regularidad, que se inician una vez que han mejorado el sueño, el dolor y la fatiga. El ejercicio debe ser de bajo impacto comenzando con un nivel moderado. Con el tiempo el paciente deberá realizar 20 o 30 min de ejercicio tres o cuatro veces por semana. También es importante que realice ejercicios de estiramiento de manera regular. Los salicilatos y otros antiinflamatorios no esteroideos (*nonsteroidal anti-inflammatory drugs*, NSAID) mejoran los síntomas sólo parcialmente. Los glucocorticoides tampoco producen una mejoría notable y no se deben utilizar en estos enfermos. Los analgésicos opiáceos se deben evitar. Para reducir el dolor se utiliza paracetamol o tramadol. La gabapentina (300 a 1 200 mg/día divididos en varias dosis) también disminuye el dolor. Las medidas locales como calor, masaje, inyección de esteroides o lidocaína en los puntos dolorosos y acupuntura proporcionan alivio temporal de los síntomas. Existen otros métodos terapéuticos que ayudan en grado variable, como biorretroalimentación, modificación de la conducta, hipnoterapia, manejo del estrés y técnicas de relajación. Hay que detectar los factores de estrés que influyen en la vida del paciente y comentarlos con él, para ayudarle a afrontarlos. Los pacientes pueden mejorar con los servicios de un equipo interdisciplinario formado por un profesional de la salud mental, un fisioterapeuta y un especialista en rehabilitación. La terapia de grupo puede ser beneficiosa. Los pacientes deben estar bien informados sobre su trastorno y hay que enseñarles la importancia de la autoayuda. En muchas poblaciones existen grupos de apoyo para estos pacientes. Aunque el tratamiento de la fibromialgia es eficaz en algunos casos, otros continúan con un proceso crónico que sólo se alivia parcialmente.

LECTURAS ADICIONALES

Bradley LA, Alarcon GS: Fibromyalgia, in *Arthritis and Allied Conditions*, 15th ed, WJ Koopman (ed). Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2005, pp 1869–1910

Burkham J: Fibromyalgia, in *Kelley's Textbook of Rheumatology*, 7th ed, ED Harris et al (eds). Philadelphia, Saunders, 2005, pp 522–536

Goldenberg DL: Fibromyalgia syndrome a decade later: What have we learned? Arch Intern Med 159:777, 1999

Wolfe F et al: The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population. Arthritis Rheum 38:19, 1995

330 Artritis de las enfermedades generalizadas y otras artropatías

Carol A. Langford, Bruce C. Gilliland†

ARTRITIS DE LAS ENFERMEDADES GENERALIZADAS

ARTROPATÍA DE LA ACROMEGALIA

La causa de la acromegalia es la producción excesiva de hormona del crecimiento por un adenoma del lóbulo anterior de la hipófisis (cap. 333). Afecta sobre todo a personas de mediana edad. La secreción excesiva de hormona del crecimiento y de factor del crecimiento afín a la insulina de tipo I estimula la proliferación del cartílago, de tejido conjuntivo periarticular y de hueso, provocando una serie de alteraciones musculoesqueléticas como artrosis, dolor de espalda, debilidad muscular y síndrome de túnel del carpo.

Un signo frecuente es una artropatía similar a la artrosis que se ubica principalmente en rodillas, hombros, caderas y manos. Abarca a una sola o a varias articulaciones. Al principio, el crecimiento excesivo de cartílago genera ensanchamiento del espacio articular. El cartílago recién sintetizado no se encuentra bien estructurado y es más propenso a sufrir fisuras, úlceras y cambios destructivos. La laxitud de los ligamentos articulares secundaria al crecimiento de tejido conjuntivo favorece también a la artrosis. Con la destrucción y pérdida de cartílago, el espacio articular disminuye y en las radiografías aparecen esclerosis subcondral y osteofitos. Al explorar la articulación se perciben crepitaciones pronunciadas y aumento de la movilidad. El líquido articular no es inflamatorio. En algunos casos de artropatía acromegálica, el cartílago contiene cristales de pirofosfato cálcico dihidratado y cuando esos cristales se extienden por la articulación originan ataques de seudogota. La condrocalcinosis también es visible en las radiografías. Alrededor de la mitad de los pacientes con acromegalia padecen dolores de espalda de predominio lumbosacro. La movilidad excesiva de la columna favorece esta molestia. En las radiografías se observan espacios intervertebrales normales o abiertos, osteofitos anteriores y calcificación de los ligamentos. Estos cambios se parecen a los observados en los pacientes con hiperostosis esquelética idiopática difusa. La cifosis dorsal, combinada con la elongación de las costillas, favorece el desarrollo del tórax toneliforme que presentan los pacientes con acromegalia. Las manos y los pies crecen a causa de la proliferación de los tejidos blandos. Los dedos de las manos son gruesos y sus extremos adquieren forma de pala. En un tercio de los pacientes el talón también es grueso y alrededor de 25% exhibe fenómeno de Raynaud.

El síndrome de túnel del carpo ocurre en la mitad de los pacientes. El nervio mediano queda comprimido en el túnel del carpo por el crecimiento excesivo

† Fallecido. Colaborador de *Principios de medicina interna de Harrison* desde la 11a. ed., el Dr. Gilliland murió el 17 de febrero de 2007.

del tejido conjuntivo. El nervio mediano también crece. Además, los pacientes con acromegalia manifiestan debilidad muscular proximal supuestamente por acción de la hormona del crecimiento sobre el músculo. La electromiografía y el análisis de las enzimas musculares dan resultados normales. En la biopsia muscular se aprecian fibras musculares de tamaño variable sin cambios inflamatorios.

ARTROPATÍA DE LA HEMOCROMATOSIS

La hemocromatosis es un trastorno del depósito de hierro. En el intestino se absorben cantidades excesivas de hierro, que se deposita en las células parenquimatosas con la consiguiente lesión hística y deterioro de la función de los órganos afectados (cap. 351). Los síntomas de la hemocromatosis comienzan generalmente entre los 40 y 60 años, pero pueden surgir antes. Entre 20 a 40% de los pacientes manifiestan artritis casi siempre después de los 50 años de edad y en ocasiones ésta constituye el primer signo clínico de la hemocromatosis. La artropatía es un trastorno inflamatorio similar a la artrosis que inicialmente se ubica en las articulaciones pequeñas de las manos y posteriormente abarca articulaciones más grandes como rodillas, tobillos, hombros y caderas. Las primeras articulaciones afectadas son muchas veces las metacarpofalángicas segunda y tercera de ambas manos y esto puede ser una pista importante para sospechar la hemocromatosis. Los pacientes se quejan de dolor y rigidez; la rigidez matutina suele durar menos de media hora. Las articulaciones enfermas están agrandadas y algo dolorosas; no se aprecia aumento del tejido sinovial. En las radiografías aparece estrechamiento irregular del espacio articular, esclerosis subcondral y quistes subcondrales. Hay proliferación yuxtaarticular de hueso y frecuentes osteofitos en forma de gancho. El líquido sinovial no es inflamatorio y en la membrana sinovial hay proliferación leve o moderada de las células de revestimiento, fibrosis y un escaso número de células inflamatorias que son mononucleares. En casi 50% de los pacientes hay indicios de enfermedad por depósito de pirofosfato de calcio (*calcium pyrophosphate deposition disease*, CPPD) y muchos de ellos padecen episodios de seudogota. Se puede observar hierro en las células que revisten la membrana sinovial y en los condrocitos.

El hierro daña el cartílago articular de varias maneras. Cataliza la peroxidación de lípidos dependiente de superóxido, lo que probablemente participa en el daño articular. En modelos animales se ha demostrado que el hierro férrico interfiere en la formación de colágeno. También se ha comprobado que el hierro incrementa la liberación de enzimas lisosómicas por las células en la membrana sinovial. Es posible que participe asimismo en el desarrollo de la condrocalcinosis. El hierro inhibe la pirofosfatasa del tejido sinovial *in vitro* y, por tanto, puede inhibirla *in vivo*, con la consiguiente condrocalcinosis. En las células sinoviales, el hierro puede inhibir también la liberación de pirofosfato cálcico por la articulación.

Rx ARTROPATÍA DE LA HEMOCROMATOSIS

La hemocromatosis se trata con sangrías repetidas. Por desgracia, este tratamiento influye poco en la artritis, la cual junto con la condrocalcinosis, suele seguir evolucionando. El tratamiento de esta artritis se basa en administrar paracetamol y fármacos antiinflamatorios no esteroideos (*nonsteroidal anti-inflammatory drugs*, NSAID). Los episodios de seudogota aguda se tratan con dosis superiores de NSAID o con un esquema breve de glucocorticoides. En los casos avanzados se han obtenido buenos resultados sustituyendo la cadera o rodilla con una prótesis.

ARTROPATÍA HEMOFÍLICA

La hemofilia es un proceso genético recesivo ligado al cromosoma X caracterizado por ausencia o déficit de factor VIII (hemofilia A o clásica) o factor IX (hemofilia B o enfermedad de Christmas) (cap. 110). La hemofilia A es mucho más frecuente, pues representa 85% de los casos. Las hemartrosis espontáneas son el problema habitual de ambos tipos de hemofilia y pueden ir seguidas de artritis deformante crónica. La frecuencia y gravedad de las hemartrosis dependen del grado de déficit de los factores procoagulantes. Las hemartrosis no son frecuentes en otros trastornos hereditarios de la coagulación, como la enfermedad de von Willebrand o el déficit de factor V.

Las hemartrosis se manifiestan pasado el primer año de edad, cuando el niño comienza a caminar y a correr. Las articulaciones más afectadas son, en orden de frecuencia, rodillas, tobillos, codos, hombros y caderas. Las pequeñas articulaciones de las manos y los pies son atacadas también de cuando en cuando.

En la primera fase de la artropatía, la hemartrosis produce calor, hinchazón tensa y dolor articular. El paciente mantiene la articulación enferma en flexión y evita cualquier movimiento. La sangre derramada en la articulación permanece en estado líquido dada la falta de factores intrínsecos de la coagulación y la ausencia de tromboplastina hística en la sinovial. Esta sangre se reabsorbe a lo largo de una semana o más, según su volumen. La función articular suele recuperarse en unas dos semanas.

Con la repetición de las hemartrosis se desarrolla una artritis crónica, donde las articulaciones enfermas permanecen hinchadas y quedan deformadas en flexión. En las fases tardías de la artropatía hay limitación de los movimientos y restricción intensa del funcionamiento articular. Anquilosis, subluxación y laxitud articular son signos del estadio final de la enfermedad.

Las hemorragias en los músculos y tejidos blandos también provocan trastornos musculoesqueléticos. En la hemorragia del músculo psoas iliaco, la cadera permanece en flexión a causa del dolor, dando lugar a una contractura en flexión de ésta. La rotación de la cadera se conserva, lo cual distingue este problema de la hemorragia intraarticular. Si el hematoma aumenta puede haber compresión del nervio femoral, con la consiguiente neuropatía. Otro problema es el acortamiento del tendón de Aquiles secundario a una hemorragia del músculo gemelo. El derrame de sangre en un espacio cerrado como el compartimiento de la cara palmar del antebrazo puede causar necrosis muscular, neuropatía y deformidades en flexión de la muñeca y los dedos. Cuando la hemorragia afecta periostio o hueso, se forma una masa seudotumoral. En los niños estas masas se forman distalmente a los codos o las rodillas y mejoran al tratar la hemofilia. La intervención quirúrgica está indicada si el seudotumor sigue aumentando de tamaño. En los adultos, estos hematomas aparecen en el fémur y en la pelvis y suelen ser rebeldes al tratamiento. En las hemorragias musculares pueden formarse quistes dentro de la masa muscular y la aspiración de esos quistes con aguja está contraindicada porque puede provocar una nueva hemorragia.

La hemofilia se acompaña a veces de artritis séptica, que es difícil de distinguir de una hemartrosis aguda en la exploración física. Cuando se sospecha que se trata de una articulación infectada, ésta se debe aspirar de inmediato para cultivar el material extraído y administrar antimicrobianos de amplio espectro mientras se tiene el resultado del estudio. Antes de pinchar la articulación es importante administrar el factor deficiente de la coagulación para reducir el peligro de una hemorragia ulterior.

Los signos radiográficos varían según el estadio de la enfermedad. En las primeras fases se encuentra solamente distensión de la cápsula; después aparecen osteopenia yuxtaarticular, erosiones marginales y quistes subcondrales. Al final se estrecha el espacio articular y hay proliferación ósea. Estas alteraciones se parecen a las observadas en la artrosis. Los signos característicos de la artropatía hemofílica son ensanchamiento de la muesca intercondílea femoral, aumento de tamaño de la parte proximal del radio y forma cuadrangular del extremo distal de la rótula.

La hemartrosis recidivante produce hipertrofia e hiperplasia sinovial. El cartílago queda cubierto por el paño sinovial y sufre lesiones debidas a la acción de la colagenasa y otras enzimas de degradación liberadas por las células mononucleares de la sinovial suprayacente. En las células del revestimiento sinovial, en la subsinovial y en los condrocitos se encuentra hemosiderina que, posiblemente, interviene también en la destrucción del cartílago.

Rx HEMARTROSIS

El tratamiento de la hemartrosis consiste en administrar los factores VIII o IX en goteo ante el primer signo de hemorragia articular o muscular. Se coloca al paciente en la cama, con la mayor extensión posible de la articulación enferma que el paciente sea capaz de tolerar. Dosis analgésicas de NSAID y hielo local pueden aliviar el dolor. Los NSAID se pueden usar sin riesgo durante breves periodos a pesar de su efecto estabilizador de las plaquetas. Se ha demostrado la ausencia de alteraciones importantes de la función plaquetaria o del tiempo de hemorragia en los hemofílicos tratados con ibuprofeno. Los inhibidores de la ciclooxigenasa 2 no interfieren en la función plaquetaria y se pueden administrar de manera inocua contra el dolor, si en opinión del médico su empleo es seguro y conveniente, con base en la razón de riesgos y beneficios. La sinovectomía artroscópica o abierta puede estar indicada en los pacientes con proliferación sinovial crónica y hemartrosis recidivantes. La sinovial hipertrófica está muy vascularizada y es propensa a sangrar. Las dos técnicas de la sinovectomía reducen la frecuencia de las hemartrosis y retrasan el empeoramiento de las lesiones radiográficas de la artropatía hemofílica. Sin embargo, la sinovectomía quirúrgica abierta produce cierta limitación de los movimientos. También ha sido eficaz la radiosinovectomía con silicato de itrio-90 o con un coloide de fósforo-31 y puede ser otra alternativa cuando la sinovectomía quirúrgica no es una solución práctica. Si existe destrucción articular grave y dolor incapacitante está indicada la sustitución completa de la articulación. Dada la corta edad de los pacientes hemofílicos puede ser necesario sustituir las prótesis articulares totales más de una vez a lo largo de su vida.

ARTROPATÍAS ASOCIADAS A LAS HEMOGLOBINOPATÍAS

Drepanocitosis. La drepanocitosis (cap. 99) se asocia a varias alteraciones musculoesqueléticas (cuadro 330-1). Los niños menores de cinco años pueden sufrir hinchazón difusa, hipersensibilidad y calor en las manos y los pies durante una a tres semanas. Este proceso, llamado *dactilitis drepanocítica* o *síndrome mano-pie*, se ha observado en la drepanocitosis y en la drepanotalasemia. Se supone que la dactilitis se debe al infarto de la médula ósea y del hueso cortical, que ocasiona periostitis e hinchazón de los tejidos blandos. En las radiografías se observa elevación del periostio, formación de neohueso subperióstico y zonas radiotransparentes y de densidad aumentada dispersas en metacarpianos, metatarsianos y falanges proximales. Estos cambios óseos desaparecen al cabo de unos meses. El proceso deja pocas o ninguna lesión residual. Como la hematopoyesis desaparece de estos pequeños huesos de manos y pies con la edad, este síndrome se observa rara vez pasados los cuatro o cinco años de edad y nunca en adultos.

Las crisis drepanocíticas suelen asociarse a derrames articulares y dolor periarticular. La articulación y los tejidos periarticulares están calientes y dolorosos. Rodillas y codos son los más frecuentemente afectados, pero pueden serlo otras articulaciones. Los derrames no son inflamatorios y contienen <1 000 leucocitos/μl, con predominio de mononucleares. Se han descrito casos de derrame inflamatorio estéril con recuentos celulares elevados formados principalmente por leucocitos polimorfonucleares. En la biopsia de sinovial se comprueba una ligera proliferación de las células de revestimiento y trombosis de la microcirculación. En la gammagrafía se observa menor captación en la médula ósea adyacente a la articulación enferma. Se supone que el derrame articular y el dolor periarticular son secundarios a la isquemia y al infarto de la sinovial y del hueso y la médula ósea adyacentes. El tratamiento es el de toda crisis drepanocítica (cap. 99).

Los pacientes con drepanocitosis también pueden padecer osteomielitis, que suele afectar los huesos largos (cap. 120). Estos pacientes tienen especial susceptibilidad a las infecciones bacterianas, en particular las causadas por *Salmonella*, que se detecta en más de la mitad de los casos. El microorganismo que se aísla con más frecuencia es *S. typhimurium* (cap. 146). Las radiografías del sitio afectado muestran al principio elevación del periostio, seguida de rotura de la cortical ósea. Al combatir la infección, la lesión ósea se cura. La drepanocitosis se asocia también a infartos óseos consecutivos a las trombosis debidas a la falciformación de los eritrocitos. También puede haber infartos óseos en la enfermedad de hemoglobina drepanocítica y en la drepanotalasemia (cap. 99). El dolor óseo de las crisis drepanocíticas se debe a los infartos óseos y de la médula ósea. En los niños, el infarto del cartílago epifisario altera el crecimiento normal del miembro afectado. Radiográficamente, el infarto de la cortical ósea produce elevación del periostio y engrosamiento irregular de la corteza ósea. Los infartos de la médula ósea producen osteólisis, fibrosis y formación de hueso nuevo.

La necrosis avascular de la cabeza femoral se observa en casi 5% de los pacientes. También afecta la cabeza del húmero y con menos frecuencia fémur distal, cóndilos tibiales, radio distal, cuerpos vertebrales y otros sitios extraarticulares. El mecanismo de la necrosis avascular probablemente es el mismo que el del infarto óseo. La hemorragia subcondral puede influir en el deterioro del cartílago articular. La irregularidad de la cabeza femoral o de otras superficies óseas dañadas por la necrosis avascular produce finalmente una artropatía degenerativa. En las radiografías de la articulación afectada pueden verse áreas transparentes alternando con zonas de densidad aumentada seguidas de aplanamiento del hueso. La resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI) es una técnica sensible para detectar precozmente la necrosis avascular o los infartos. La sustitución total de la cadera o la colocación de prótesis en otras articulaciones puede mejorar la función y aliviar el dolor de los pacientes que tienen destrucciones articulares importantes.

En ocasiones, la drepanocitosis se complica con artritis séptica (cap. 328). Se pueden infectar muchas articulaciones, por siembra hematógena o a partir de una osteomielitis contigua. Entre los microorganismos aislados están *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus, Escherichia coli* y *Salmonella*. Este último no se encuentra tan a menudo como en las osteomielitis. La artritis gotosa aguda es rara en la drepanocitosis, aunque 40% de los pacientes tienen hiperuricemia. Ésta se debe a la sobreproducción de ácido úrico secundaria al mayor recambio del metabolismo de las purinas. Los ataques, cuando ocurren, suelen ser poliarticulares.

En la drepanocitosis, la hiperplasia de la médula ósea se debe a ensanchamiento de las cavidades medulares, adelgazamiento de la corteza, engrosamiento de las trabéculas y excavación central de los cuerpos vertebrales. Estas alteraciones se observan también aunque con menor intensidad en la enfermedad de la hemoglobina drepanocítica y en la drepanotalasemia. En las personas normales, la médula ósea asienta principalmente en el esqueleto axial, pero en la drepanocitosis se encuentra médula ósea en los huesos de los miembros e incluso en los huesos del tarso y del carpo. La compresión de las vértebras puede producir cifosis dorsal y el reblandecimiento óseo del acetábulo puede causar prominencia acetabular.

CUADRO 330-1 ALTERACIONES MUSCULOESQUELÉTICAS EN LA DREPANOCITOSIS

Dactilitis drepanocítica	Necrosis avascular
Derrames articulares durante las crisis drepanocíticas	Lesiones óseas secundarias a hiperplasia de la médula ósea
Osteomielitis	Artritis séptica
Infartos óseos	Artritis gotosa
Infartos de la médula ósea	

Talasemia. La talasemia beta es un trastorno congénito de la síntesis de hemoglobina que se caracteriza por síntesis insuficiente de las cadenas beta de la hemoglobina (cap. 99). La talasemia beta produce alteraciones óseas y articulares que son más frecuentes en las formas mayor e intermedia. En un estudio, casi 50% de los pacientes con talasemia tenían signos de artropatía simétrica de los tobillos que se manifestó por dolor sordo y profundo de intensidad variable, agravado con el apoyo y que apareció principalmente en los decenios segundo y tercero de la vida. En algunos casos, el dolor de los tobillos se resolvía espontáneamente y sólo ocurría después de realizar ejercicio intenso pero persistía varios días o semanas. Otros pacientes tenían dolores crónicos que empeoraban al caminar; finalmente, los síntomas desaparecieron con el tiempo en algunos casos. A veces, la compresión del tobillo, del calcáneo o del antepié provocaba el dolor en algunos pacientes. El líquido sinovial no tuvo caracteres inflamatorios en dos. En las radiografías de los tobillos se advirtió osteopenia, ensanchamiento de los espacios medulares, delgadez de la cortical ósea y trabéculas toscas. Estas alteraciones se debieron en gran parte a la expansión de la médula ósea. El espacio articular estaba conservado. Las muestras de hueso de tres pacientes mostraron osteopenia, osteomalacia y microfracturas. En la superficie del hueso se encontró aumento de los osteoblastos y de los focos de reabsorción ósea. Con las tinciones para hierro se detectó este metal en las trabéculas óseas, en la matriz osteoide y en las líneas de cemento. En la sinovial se observó hiperplasia de las células de revestimiento, que contenían depósitos de hemosiderina. Se consideró que la artropatía estaba relacionada con la afección ósea subyacente. Se desconoce la participación de la sobrecarga de hierro o el trastorno del metabolismo óseo en la patogenia de esta artropatía. El tratamiento consistió en el empleo de férulas y analgésicos. También se transfundió sangre a los pacientes para disminuir la hematopoyesis y la expansión de la médula ósea.

En los pacientes con talasemia beta mayor e intermedia son afectadas también otras articulaciones, como rodillas, caderas y hombros. En los pacientes con talasemia se ha descrito hemocromatosis adquirida acompañada de la correspondiente artropatía. También pueden aparecer artritis gotosa y artritis séptica. La necrosis avascular no es un dato propio de la talasemia porque no existe falciformación capaz de provocar trombosis e infartos.

La talasemia beta menor (rasgo talasémico) se asocia también a manifestaciones articulares. Se ha descrito una oligoartritis crónica seronegativa que afecta predominantemente tobillos, muñecas y codos. Estos pacientes tienen sinovitis persistente leve sin grandes derrames y, al parecer, sin erosiones articulares. También se ha informado de una artritis aguda asimétrica con episodios recidivantes que duran menos de una semana y que pueden afectar rodillas, tobillos, hombros, codos, muñecas y articulaciones metacarpofalángicas. Se desconoce la patogenia de esta artropatía. El tratamiento con fármacos no esteroideos no fue particularmente eficaz.

TRASTORNOS MUSCULOESQUELÉTICOS ACOMPAÑADOS DE HIPERLIPIDEMIA

(Véase también cap. 350.) Algunas veces la primera indicación de una enfermedad hereditaria del metabolismo de las lipoproteínas son ciertas manifestaciones musculoesqueléticas. Muchos pacientes con hipercolesterolemia familiar (antiguamente llamada *hiperlipoproteinemia tipo II*) sufren poliartritis migratoria recurrente de las rodillas y otras articulaciones periféricas grandes y, en menor grado, de las articulaciones pequeñas. En unos cuantos, la artritis es monoarticular. En ocasiones la artritis se acompaña de fiebre. El dolor puede ser moderado, muy intenso o incluso incapacitante. Las articulaciones afectadas se encuentran calientes, eritematosas, edematizadas e hipersensibles. La artritis casi siempre comienza de manera repentina, tiene duración de unos cuantos días a dos semanas y no provoca daño articular.

Los episodios sugieren una crisis de gota aguda y ocurren varios ataques al año. El líquido sinovial de las articulaciones afectadas no es inflamatorio, contiene leucocitos escasos y carece de cristales. La lesión articular a menudo representa una periartritis o peritendinitis inflamatoria y no un problema intraarticular. La naturaleza transitoria y recurrente de la artritis sugiere la posibilidad de fiebre reumática, en especial en vista de que en los pacientes con hiperlipoproteinemia la velocidad de eritrosedimentación es elevada y existe elevación falsa de la antiestreptolisina O. Algunos pacientes manifiestan además tendinitis de Aquiles, que suele ser muy dolorosa. Los episodios de tendinitis son graduales y duran unos cuantos días. No se acompañan de fiebre y los pacientes a menudo se encuentran asintomáticos entre los episodios. Durante la crisis, el tendón de Aquiles se encuentra caliente, eritematoso, edematoso y doloroso a la palpación. La tendinitis de Aquiles y otras manifestaciones articulares suelen preceder a los xantomas y en ocasiones constituyen la primera indicación clínica de una hiperlipoproteinemia. Algunas crisis de tendinitis ocurren después del tratamiento con un fármaco hipolipidemiante. Este trastorno se acompaña también de xantomas en los tendones de Aquiles, rotuliano y extensores de las manos (sobre los nudillos) y los pies. Asimismo, se han observado xantomas en el tendón peroneal, la aponeurosis plantar y el periostio que cubre el tercio distal de la tibia. Estos xantomas se ubican dentro de las fibras tendinosas. Los xantomas tuberosos son tumores subcutáneos situados en las superficies extensoras de codos, rodillas y manos, así como en las nalgas. Aparecen durante la infancia en los pacientes homocigotos y después de los 30 años en los heterocigotos. Algunos pacientes con elevación de lipoproteínas de muy baja densidad (*very low-density lipoprotein*, VLDL) y triglicéridos (antiguamente llamada *hiperlipoproteinemia tipo IV*) también exhiben a veces artritis inflamatoria leve de las articulaciones grandes y pequeñas, casi siempre con un patrón asimétrico que abarca unas cuantas articulaciones a la vez. La artritis suele empezar durante la madurez y puede ser persistente o recurrente; los episodios duran de unos cuantos días a varias semanas. En algunos pacientes el dolor articular es intenso, en otros existe rigidez matutina y en otros más hay hipersensibilidad articular, hiperestesia periarticular y engrosamiento sinovial. El líquido sinovial no suele ser inflamatorio y carece de cristales, pero puede contener leucocitos abundantes con predominio de mononucleares. Su aspecto en ocasiones es lechoso. Las radiografías muestran osteopenia yuxtaarticular y lesiones quísticas. En unos cuantos casos se han observado grandes quistes óseos, pero tanto los xantomas como los quistes óseos aparecen también en otros trastornos de las lipoproteínas. La patogenia de la artritis en los pacientes con hipercolesterolemia familiar o elevación de VLDL y triglicéridos no se conoce muy bien. Los salicilatos, otros NSAID o analgésicos por lo general alivian los síntomas. Algunos pacientes mejoran con el tratamiento hipolipidemiante; sin embargo, los que reciben una reductasa de 3-hidroxi-3-metilglutaril/coenzima A (HMG-CoA) experimentan mialgias y unos cuantos desarrollan polimiositis o incluso rabdomiólisis. Asimismo, se han publicado casos de miositis con el uso de niacina (cap. 384).

OTRAS ARTROPATÍAS

ARTROPATÍA NEUROPÁTICA

La artropatía neuropática (articulación de Charcot) es una artritis destructiva progresiva que se asocia a la pérdida de la sensibilidad dolorosa, propioceptiva, o ambas. Además, están atenuados los reflejos musculares normales que regulan los movimientos articulares. Cuando se pierden estos mecanismos defensivos, las articulaciones quedan sometidas a la acción repetida de los traumatismos y sufren lesiones progresivas del cartílago y el hueso. En 1868, Jean-Martin Charcot fue el primero en describir la artropatía neuropática en los pacientes de tabes dorsal. El término *articulación de Charcot* suele utilizarse como sinónimo de *articulación neuropática*. En la actualidad, la diabetes mellitus es la causa más frecuente de artropatía neuropática (**fig. 330-1**). Otros procesos que se asocian a esta artropatía son lepra, pian, siringomielia, mielomeningocele, indiferencia congénita al dolor, atrofia muscular peroneal (enfermedad de Charcot-Marie-Tooth) y amiloidosis. Se ha observado una artritis parecida a la articulación neuropática en los pacientes que se tratan con inyecciones repetidas de glucocorticoides en las articulaciones que soportan pesos y en los pacientes con enfermedad por depósito de cristales de pirofosfato cálcico. Las lesiones se distribuyen en las distintas articulaciones dependiendo del proceso neurológico subyacente (**cuadro 330-2**). En la tabes dorsal, son afectados sobre todo rodillas, caderas y tobillos; en la siringomielia, lo son articulación glenohumeral, codos y muñecas; y en la diabetes mellitus, las articulaciones tarsales y tarsometatarsianas.

Anatomía patológica y fisiopatología. Las lesiones de la artropatía neuropática se parecen a las observadas en la artrosis grave. El cartílago articular se fragmenta y al final desaparece, mientras que el hueso subyacente sufre una condensación ebúrnea. En los bordes de la articulación se forman osteofitos. En las fases avanzadas aparecen erosiones en la superficie articular. También puede haber fracturas, hueso desvitalizado y cuerpos libres intraarticulares. En el tejido sinovial se encuentran fragmentos microscópicos de cartílago y de hueso.

FIGURA 330-1. Artropatía de Charcot que surge en la diabetes mellitus. La radiografía lateral del pie señala pérdida completa del arco, por fragmentación ósea y luxación en el mesopié. (*Por cortesía de los Dres. Andrew Neckers y Jean Schils.*)

Se supone que hay al menos dos mecanismos principales que intervienen en la patogenia de la artritis neuropática. Una alteración del sistema nervioso vegetativo podría aumentar el riego sanguíneo articular que seguidamente produciría reabsorción del hueso. La pérdida de hueso puede ser la primera manifestación, en especial en el pie diabético. Al perderse la sensibilidad profunda propioceptiva y los reflejos neuromusculares defensivos, la articulación sufre repetidas lesiones, como desgarros ligamentosos y fracturas óseas. Se supone que la patogenia de las lesiones consecutivas a las inyecciones intraarticulares frecuentes de glucocorticoides estriba en la acción analgésica de los esteroides la cual lleva al uso excesivo de una articulación ya dañada, lo cual induce lesión acelerada del cartílago. No se sabe por qué la artritis neuropática ocurre sólo en algunos pacientes afectados por neuropatías.

Manifestaciones clínicas. La artropatía neuropática suele comenzar en una sola articulación y al empeorar ataca otras, dependiendo del proceso neurológico subyacente. La articulación enferma aumenta progresivamente de tamaño a causa del crecimiento óseo excesivo y al derrame sinovial. En la cavidad articular se pueden palpar cuerpos libres; después ocurren inestabilidad articular, subluxación y crepitaciones conforme el proceso empeora. Las lesiones de la artropatía neuropática pueden producirse rápidamente y en cuestión de semanas o meses se puede encontrar una articulación totalmente desorganizada con numerosos fragmentos óseos. La intensidad del dolor que experimenta el paciente es menor de lo que podría suponerse por el grado de afección articular. Los pacientes pueden sufrir dolores articulares bruscos debidos a las fracturas intraarticulares de los osteofitos o de los cóndilos.

La artritis neuropática se observa más a menudo en la diabetes mellitus, donde su incidencia es del orden de 0.5%. Suele atacar a pacientes ≥50 años de edad, después de varios años de diabetes, pero hay excepciones. Las articulaciones más afectadas suelen ser las tarsometatarsianas, seguidas por las metatarsofalángicas y las tibioastragalinas. En contadas ocasiones se afectan las rodillas y la columna. En 20% de los casos hay artritis neuropática en ambos pies. Los pacientes suelen atribuir sus primeros dolores de los pies a un traumatismo antiguo, como la torcedura de un pie. Las lesiones neuropáticas pueden ocurrir rápidamente después de una fractura o una luxación del pie. Muchas veces hay hinchazón del pie y el tobillo. El colapso hacia abajo de los huesos del tarso produce convexidad de la planta, conocida como "pie en mecedora". A veces se observan grandes osteofitos que sobresalen en el dorso del pie y se forman callos en la cabeza de los metatarsianos que pueden ir seguidos de úlceras infectadas y de osteomielitis. En las radiografías puede haber reabsorción y afilamiento de la parte distal de los metatarsianos. A veces se utiliza el término *fractura-luxación de Lisfranc* para describir las lesiones destructivas de las articulaciones tarsometatarsianas.

CUADRO 330-2 PROCESOS ASOCIADOS A LA ARTROPATÍA NEUROPÁTICA

Diabetes mellitus	Amiloidosis
Tabes dorsal	Lepra
Mielomeningocele	Indiferencia congénita al dolor
Siringomielia	Atrofia muscular peronea

Diagnóstico. El diagnóstico de artritis neuropática se basa en los datos clínicos y en los signos radiográficos de un paciente que padece una neuropatía sensitiva subyacente. El diagnóstico diferencial de la artritis neuropática debe hacerse con osteomielitis, osteonecrosis, artrosis avanzada, fracturas por sobrecarga y enfermedad por depósito de cristales de pirofosfato cálcico dihidratado (CPPD). Los primeros signos radiográficos de la artritis neuropática son los de una artrosis, con estrechamiento del espacio articular, esclerosis ósea subcondral, osteofitos y derrame articular, seguidos por intensas lesiones destructivas e hipertróficas. En las formas avanzadas hay hinchazón de los tejidos blandos, reabsorción ósea, fracturas, grandes osteofitos, fragmentos óseos extraarticulares y subluxaciones. Los datos radiográficos de la artritis neuropática pueden ser difíciles de distinguir de los de una osteomielitis, en especial en el pie diabético, pero los bordes de una articulación neuropática suelen estar bien dibujados, mientras que en la osteomielitis son borrosos. Para excluir la osteomielitis hay que recurrir con frecuencia a las técnicas de imagen y a los cultivos del líquido y el tejido articular. La resonancia magnética también sirve para diferenciar estos procesos. Otra técnica útil es la gammagrafía ósea con leucocitos (o inmunoglobulina G) marcados con indio-111, que demuestra la mayor captación del isótopo en la osteomielitis, pero no en la articulación neuropática; la gammagrafía con tecnecio no es de utilidad, porque la captación está aumentada en ambos procesos. El líquido articular de la artritis neuropática no es de carácter inflamatorio; puede ser xantocrómico o sanguinolento; y puede contener fragmentos de la sinovial, del cartílago y de hueso. La observación de cristales de pirofosfato cálcico dihidratado sugiere una artropatía microcristalina asociada a la artropatía neuropática. Cuando hay abundantes leucocitos en ausencia de estos cristales debe sospecharse una osteomielitis.

℞ ARTROPATÍA NEUROPÁTICA

El primer objetivo del tratamiento es proporcionar estabilidad a la articulación. Aunque se trate con éxito el proceso subyacente, la artropatía no suele modificarse. Son útiles las férulas y dispositivos ortopédicos, pero su empleo exige vigilancia, pues los pacientes son incapaces de percibir la presión excesiva de un aparato mal colocado. En los diabéticos, el diagnóstico y el tratamiento precoces de un pie de Charcot, prohibiendo cargar peso sobre el pie durante ocho semanas como mínimo, quizá pueda evitar la aparición de lesiones graves. La fusión de las articulaciones muy inestables puede mejorar la capacidad funcional, pero la seudoartrosis es frecuente, en especial cuando la inmovilización ha sido insuficiente.

OSTEOARTROPATÍA HIPERTRÓFICA Y ACROPAQUIAS

La osteoartropatía hipertrófica (*hypertrophic osteoarthropathy*, HOA) se caracteriza por la presencia de acropaquias digitales y, en fases más avanzadas, por la formación de hueso perióstico nuevo y la aparición de derrames sinoviales. Hay formas primarias y familiares de HOA. El proceso suele comenzar en la niñez. La forma secundaria se asocia a neoplasias malignas intratorácicas, enfermedades supuradas del pulmón, cardiopatías congénitas y otros procesos y es más frecuente en los adultos. Las acropaquias son casi siempre un signo de HOA, pero también pueden aparecer aisladamente **(fig. 330-2)** y entonces se supone en general que representan una fase temprana o un elemento del espectro de la HOA. Las acropaquias como anormalidad única en un paciente suelen tener la misma significación clínica que la osteoartropatía hipertrófica.

Anatomía patológica y fisiopatología. En la HOA, las alteraciones óseas de la parte distal de los miembros comienzan como una periostitis seguida de la formación de hueso nuevo. En esta fase se puede observar un área radiolúcida entre el hueso perióstico nuevo y la cortical subyacente. A medida que avanza el proceso se van depositando varias capas de hueso nuevo que, superpuestas a las de la corteza, producen un engrosamiento de la cortical. La parte externa del hueso tiene aspecto laminado y superficie irregular. Al principio, la formación de neohueso perióstico afecta la zona distal de la diáfisis de tibia, peroné, radio y cúbito y, con menos frecuencia, fémur, húmero, metacarpo, metatarso y falanges. En ocasiones se afectan también escápulas, clavículas, costillas y huesos de la pelvis. En las formas de larga duración, las lesiones se extienden hasta afectar las metáfisis y las inserciones musculotendinosas. Las membranas interóseas adyacentes pueden llegar a osificarse. Las alteraciones óseas suelen ser bilaterales y simétricas. Puede haber engrosamiento de los tejidos blandos que cubren el tercio distal de los brazos y las piernas y a veces hay infiltración de mononucleares en el tejido blando adyacente. En el lecho ungueal y el lado palmar de los dedos se observa proliferación del tejido conjuntivo, que imparte a las falanges un aspecto abombado. Los pequeños vasos sanguíneos de estos dedos "en palillo de tambor" están dilatados y tienen las

FIGURA 330-2. Acropaquias de los dedos de la mano. (*Reproducida de la Clinical Slide Collection on the Rheumatic Diseases, Copyright, 1991, 1995. Utilizada con autorización del American College of Rheumatology.*)

paredes engrosadas. En la sinovial de las articulaciones afectadas se observa edema, proliferación de los sinoviocitos de intensidad variable, engrosamiento de la subsinovial, congestión vascular, obstrucción vascular por trombos y un pequeño número de infiltrados linfocíticos.

Varias teorías tratan de explicar la patogenia de la HOA, pero gran parte de ellas han sido refutadas o sus argumentos son insuficientes para justificar las acropaquias en todos los procesos que cursan con HOA. Se considera que las antiguas teorías neurógenas y humorales ya no puedan explicar la HOA. La teoría neurógena se basaba en que la vagotomía producía una mejoría sintomática en un pequeño número de pacientes portadores de tumores pulmonares y de HOA. Se defendía que los estímulos vagales procedentes del sitio del tumor inducían de manera refleja impulsos nerviosos eferentes que se descargaban en la parte distal de los miembros, produciendo la HOA. Pero esta teoría no explicaba la HOA de procesos donde no existían impulsos vagales, como en las cardiopatías congénitas cianóticas o en los aneurismas arteriales. La teoría humoral propugnaba que ciertas sustancias solubles que normalmente eran desactivadas o eliminadas a su paso por los pulmones entraban en la circulación general y estimulaban la aparición de las HOA. Entre esas sustancias estaban prostaglandinas, ferritina, bradicinina, estrógenos y hormona del crecimiento. Pero es poco probable que esas sustancias sean las responsables, ya que sus valores sanguíneos en los pacientes con HOA se superponen con los observados en individuos sin HOA. Además, esas sustancias no explican la HOA localizada asociada a los aneurismas arteriales o a los injertos arteriales infectados.

Recientemente se ha propuesto que las plaquetas intervienen en la aparición de la HOA. Se ha observado que los megacariocitos y las partículas plaquetarias de gran tamaño presentes en la circulación venosa se disgregan al atravesar el pulmón normal. En los pacientes con cardiopatías congénitas cianóticas y otros procesos asociados a un cortocircuito de izquierda a derecha, estas grandes partículas plaquetarias pueden eludir su paso por el pulmón y llegar a la parte distal de los miembros, donde interactúan con las células endoteliales. Se ha comprobado que en la endocarditis bacteriana se depositan masas de plaquetas en las válvulas cardiacas infectadas y lo mismo ocurre en la pared de los aneurismas arteriales y en los injertos arteriales infectados. Estas partículas plaquetarias también pueden llegar a los miembros y reaccionar con las células endoteliales. Tras la reacción plaqueta-endotelio podrían liberarse el factor de crecimiento derivado de plaquetas (*platelet-derived growth factor*, PDGF) y otros factores que estimularían la proliferación del tejido conjuntivo y el periostio. El PDGF y el factor transformador de crecimiento beta estimulan los fibroblastos, favoreciendo su proliferación y la síntesis de colágeno. En los pacientes con las formas primaria y secundaria de HOA se han encontrado valores plasmáticos elevados del antígeno del factor de von Willebrand, lo que indica que hay activación o lesión del endotelio. En la piel afectada de los pacientes con HOA primaria se han detectado alteraciones de la síntesis del colágeno; se ha observado que los fibroblastos de la piel afectada incrementan su producción de colágeno, tienen aumento del mRNA del procolágeno $\alpha 1(I)$ y muestran signos de regulación al alza de la transcripción del colágeno. Sin duda intervienen otros factores en la patogenia de la HOA y se necesitan más estudios para comprender mejor este proceso.

Manifestaciones clínicas. La HOA primaria o familiar, llamada también *paquidermoperiostitis* o *síndrome de Touraine-Solente-Golé*, suele comenzar de manera insidiosa en la pubertad, salvo en un número menor de pacientes donde ocurre en el primer año de la vida. Este proceso se hereda con carácter

autosómico dominante con expresión variable y es nueve veces más frecuente en los niños que en las niñas. Alrededor de un tercio de los pacientes tienen antecedentes familiares de HOA primaria.

La HOA primaria se caracteriza por acropaquias, periostitis y signos cutáneos infrecuentes. En un pequeño número de pacientes, las acropaquias no se manifiestan. Las lesiones cutáneas y la periostitis son signos muy destacados de este síndrome: la piel se vuelve gruesa y tosca, aparecen pliegues nasolabiales muy marcados y en la frente se forman arrugas. Los pacientes pueden tener ptosis y engrosamiento de los párpados. La piel suele ser grasienta y hay sudación excesiva de manos y pies. Además, puede observarse acné vulgar, seborrea y foliculitis. En algunos pacientes, la piel del cuero cabelludo engrosada forma ondulaciones, un signo que se ha descrito con el término de *cutis verticis gyrata*. La parte distal de los miembros, sobre todo de las piernas, se engruesa a causa de la neoformación de hueso y de tejido blando; cuando el proceso es extenso, la porción distal de los miembros inferiores adquiere un aspecto elefantiásico. La periostitis no suele ser dolorosa, como puede serlo en la HOA secundaria. Las acropaquias en los dedos de las manos pueden ser extensas y producir grandes deformidades bulbosas que entorpecen la manipulación. También puede haber acropaquias en los dedos de los pies. A veces, los pacientes tienen dolores articulares y periarticulares, especialmente en los tobillos y las rodillas y la movilidad articular puede estar algo restringida a causa del crecimiento excesivo del hueso periarticular. En muñecas, rodillas y tobillos ocurren derrames no inflamatorios; tampoco hay hipertrofia sinovial. Las alteraciones asociadas que se observan en los pacientes con HOA primaria son gastropatía hipertrófica, insuficiencia de la médula ósea, distribución femenina del vello púbico, ginecomastia y defectos de las suturas craneales. En los pacientes con HOA primaria, los síntomas desaparecen al llegar a la edad adulta.

La HOA secundaria a una enfermedad subyacente es más común que la HOA primaria. Se asocia a diversos procesos y puede anticiparse en meses a las manifestaciones clínicas del proceso acompañante. En esta forma secundaria son más frecuentes las acropaquias aisladas que el síndrome completo de la HOA. Como las acropaquias tardan meses en desarrollarse y a menudo son asintomáticas, suele ser el médico y no el paciente el primero en reconocerlas. A veces, los pacientes se quejan de una sensación quemante en las puntas de los dedos. Las acropaquias consisten en ensanchamiento de las puntas de los dedos, con engrosamiento de la parte distal de la almohadilla palmar, convexidad de las uñas y pérdida del ángulo normal de 15° que forma la zona proximal de la uña con la cutícula. El dedo es más grueso en la base de la uña que en la articulación interfalángica distal. Una valoración objetiva de la acropaquia consiste en medir el diámetro en la base de la uña y en la articulación interfalángica distal de los 10 dedos. Se considera que hay acropaquias cuando la suma de los cocientes de cada uno de los dedos es >10. A la cabecera de la cama, las acropaquias se descubren haciendo que el paciente muestre juntas la superficie dorsal de los cuartos dedos. Normalmente, en esa posición existe un área visible entre los dedos opuestos, pero cuando hay acropaquias, ese espacio libre deja de ser visible. Al comprimir la base de la uña se percibe una sensación esponjosa y es fácil hacer bascular la uña sobre su lecho. A menudo hay intenso eritema periungueal. En las acropaquias avanzadas, el dedo tiene un aspecto en palillo de tambor y puede haber hiperextensión de la articulación interfalángica distal. La afección del periostio de la parte distal de los miembros puede producir dolor de carácter quemante, o bien sordo y profundo, que a veces causa considerable discapacidad y se agrava al dejar el miembro en declive, pero se alivia al elevarlo. Puede haber hinchazón del tejido blando suprayacente y eritema leve de la piel. La compresión de la parte distal de los antebrazos y las piernas puede resultar bastante dolorosa.

Es posible que haya también dolor articular, sobre todo en tobillos, muñecas y rodillas. A veces hay derrames articulares que suelen ser escasos y sin signos inflamatorios. Rara vez se afectan las pequeñas articulaciones de las manos. A veces, el primer síntoma de una neoplasia maligna del pulmón es un intenso dolor articular u óseo, que puede ir seguido de acropaquias. Además, la evolución progresiva de la HOA suele ser más rápida cuando se asocia a un proceso maligno, principalmente al carcinoma broncógeno. A diferencia de lo que ocurre en la HOA primaria, en la forma secundaria no son frecuentes la sudación excesiva, la seborrea cutánea ni el engrosamiento de la piel de la cara.

La HOA se observa en 5 a 10% de los pacientes con neoplasias malignas intratorácicas, de las cuales las más frecuentes son carcinoma broncógeno y tumores pleurales **(cuadro 330-3)**. La HOA se asocia pocas veces a metástasis pulmonares. También se observa HOA en las infecciones intratorácicas, como absceso de pulmón, empiemas, bronquiectasias, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y raras veces tuberculosis pulmonar. La HOA también puede encontrarse en neumonitis intersticial crónica, sarcoidosis y fibrosis quística. En esta última son más frecuentes las acropaquias que el síndrome completo de HOA. Otras causas de acropaquias son cardiopatías congénitas con comunicación de derecha a izquierda, endocarditis bacteriana, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, esprúe y neoplasias de esófago, hígado, intestino delgado y colon. En los casos de cardiopatías congénitas con comunicación de derecha a izquierda son más frecuentes las acropaquias aisladas que el síndrome completo de osteoartropatía hipertrófica.

Se han observado acropaquias unilaterales en los aneurismas de las arterias principales de los miembros, en los injertos arteriales infectados y en las fístulas arteriovenosas de los vasos braquiales. El aneurisma infectado de la aorta abdominal y el conducto arterioso persistente se han asociado a acropaquias de los dedos de los pies, pero no de las manos. Está descrita la acropaquia de un solo dedo en la gota tofácea y en la sarcoidosis después de un traumatismo. Aunque las acropaquias aisladas son más frecuentes que el síndrome completo en gran parte de las enfermedades, también se ha observado periostitis sin acropaquias en el miembro afectado de un paciente con injertos arteriales infectados.

En ocasiones, el hipertiroidismo (enfermedad de Graves), tratado o sin tratar, se asocia a acropaquias y a periostitis de los huesos de las manos y los pies. Este proceso se denomina *acropaquia tiroidea*. La periostitis es asintomática y aparece en el tercio medio de la diáfisis de los huesos del metacarpo y las falanges. Rara vez se afectan los huesos largos de los miembros. En el suero de estos pacientes hay valores elevados de la sustancia estimuladora de la tiroides de acción prolongada.

Datos de laboratorio. Las alteraciones de laboratorio corresponden a las del proceso subyacente. El líquido sinovial de las articulaciones enfermas contiene <500 leucocitos/ml, con predominio de los mononucleares. Las radiografías muestran una fina línea radiolúcida por debajo del nuevo hueso perióstico en el extremo distal de los huesos largos. Estas alteraciones son más frecuentes en tobillos, muñecas y rodillas. En la punta de las falanges distales puede observarse reabsorción ósea. En los estudios radioisotópicos se detecta captación lineal pericortical a lo largo del borde de los huesos largos, un signo que puede verse antes que cualquier cambio radiográfico.

℞ OSTEOARTROPATÍA HIPERTRÓFICA

La finalidad del tratamiento de la HOA es identificar el proceso asociado y tratarlo correctamente. Los síntomas y signos de la HOA pueden desaparecer del todo si se extirpa o se aplica una quimioterapia eficaz al tumor subyacente, o si se realiza tratamiento antibiótico y drenaje de cualquier infección pulmonar crónica. La vagotomía o el bloqueo percutáneo del nervio vago consiguen aliviar sintomáticamente a algunos pacientes. Los síntomas de la HOA pueden combatirse con ácido acetilsalicílico, con otros antiinflamatorios no esteroideos (NSAID) o con analgésicos.

SÍNDROME DE DISTROFIA SIMPÁTICA REFLEJA

El síndrome de distrofia simpática refleja se denomina actualmente *síndrome del dolor regional complejo de tipo 1* según la nueva Clasificación de la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (*Classification of the International Association for the Study of Pain*). Se caracteriza por dolor e hinchazón, habitualmente localizados en la porción distal de un miembro, que se acompañan de labilidad vasomotora, alteraciones tróficas de la piel y desmineralización ósea de desarrollo rápido. El síndrome de distrofia simpática refleja, incluido su tratamiento, se estudia con más detalle en el capítulo 371.

CUADRO 330-3 PROCESOS ASOCIADOS A OSTEOARTROPATÍA HIPERTRÓFICA

Pulmonares	Cardiovasculares
Carcinoma broncógeno y otras neoplasias	Cardiopatías congénitas cianóticas
Abscesos de pulmón, empiema, bronquiectasias	Endocarditis bacteriana subaguda
Neumonitis intersticial crónica	Injertos arteriales infectados[a]
Fibrosis quística	Aneurisma aórtico[b]
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	Aneurisma de una arteria principal de un miembro[a]
Sarcoidosis	Conducto arterioso persistente[b]
Gastrointestinales	Fístula arteriovenosa de vasos importantes de un miembro[a]
Enfermedad inflamatoria intestinal	Tiroideos (acropaquias tiroideas)
Esprúe	Hipertiroidismo (enfermedad de Graves)
Neoplasias de esófago, hígado, intestino	

[a] Afección unilateral.
[b] Afección bilateral de los miembros inferiores.

SÍNDROME DE TIETZE Y COSTOCONDRITIS

El síndrome de Tietze se manifiesta por hinchazón dolorosa de una o más articulaciones condrocostales. Suele aparecer antes de los 40 años y afecta ambos sexos por igual. En la mayoría de los pacientes sólo enferma una articulación, que suele ser la segunda o la tercera costocondral. El dolor puede comenzar de forma brusca o paulatina; se irradia a los brazos o a los hombros y se acentúa con estornudos, tos, inspiración profunda o movimientos de giro del tórax. Se usan indistintamente los términos *costocondritis* y *síndrome de Tietze*, pero algunos autores sólo aplican el primero al dolor de las articulaciones condrocostales, sin hinchazón. La costocondritis se observa en pacientes de más de 40 años y más; tiende a afectar las articulaciones costocondrales tercera, cuarta y quinta; es frecuente en las mujeres. Ambos procesos simulan los dolores de origen cardiaco o de procesos de la parte superior del abdomen. Artritis reumatoide, espondilitis anquilosante y síndrome de Reiter pueden afectar las articulaciones condrocostales, pero se distinguen fácilmente por sus otras manifestaciones clínicas. Otros procesos dolorosos del esqueleto de la pared anterior del tórax son la xifoidalgia y el síndrome de la costilla flotante, que suele afectar la décima costilla. Ciertas neoplasias malignas como cáncer de mama, cáncer de próstata, plasmocitoma y sarcoma pueden invadir las costillas, la columna dorsal o la pared del tórax y producir síntomas que se parecen a los del síndrome de Tietze, pero es fácil distinguirlos en las radiografías y con la biopsia. Los síntomas se suelen aliviar con analgésicos, antiinflamatorios e inyecciones locales de glucocorticoides.

SÍNDROME DEL DOLOR MIOFASCIAL

Este síndrome se caracteriza por dolor musculoesquelético localizado y por hipersensibilidad en los puntos de desencadenamiento (puntos "gatillo") asociados. El dolor es sordo y profundo y puede acompañarse de sensación quemante. El dolor miofascial (o mioaponeurótico) puede aparecer después de un traumatismo, por uso excesivo o por contracciones estáticas prolongadas de un músculo o un grupo muscular, como cuando se está leyendo, escribiendo en un pupitre o trabajando en una computadora. Además, este proceso puede asociarse a artrosis subyacente del cuello o la región lumbar. Los puntos de desencadenamiento son un signo diagnóstico de este síndrome, pues su palpación reproduce o acentúa el dolor. Estos puntos "gatillo" suelen localizarse en el centro de una masa muscular, pero también en otros sitios, como las articulaciones esternocostales, el apéndice xifoides, las inserciones tendinosas o ligamentosas, las fascias (aponeurosis) y las zonas adiposas. Las zonas de los puntos gatillo de los músculos se perciben como zonas de dureza y tensión y al palparlas puede provocarse un tirón o espasmo muscular. Sin embargo, se ha comprobado que estos datos no son exclusivos del síndrome de dolor miofascial, pues en un estudio comparativo los tenían también pacientes con fibromialgia y personas normales. El dolor miofascial afecta sobre todo parte posterior del cuello, hombros, tórax y región lumbar. En el dolor crónico de los músculos de la parte posterior del cuello puede haber también dolor referido desde el punto gatillo situado en el músculo erector del cuello o en la parte superior del trapecio, lo que da lugar a cefaleas persistentes que pueden durar días. Los puntos gatillo en los músculos paravertebrales de la región lumbar pueden causar dolor referido en las nalgas. El dolor puede irradiarse por la pierna hacia abajo desde un punto desencadenante situado en el glúteo medio, confundiéndose con una ciática. Un punto gatillo situado en el músculo infraespinoso puede producir dolor local y referido en la cara externa del deltoides y por fuera y hacia abajo del brazo hasta la mano. La inyección de un anestésico local, como lidocaína a 1% en el sitio del punto gatillo, a menudo alivia el dolor. Otra técnica útil es nebulizar primero con cloruro de etilo la zona desencadenante y el área de dolor referido y, luego, estirar el músculo, maniobra que a veces es necesario repetir varias veces. También pueden ser beneficiosos el masaje y una ecografía sobre el área afectada. Hay que informar al paciente sobre los métodos para evitar los sobresfuerzos musculares derivados del trabajo y las actividades recreativas. Las posturas correctas y la posición de reposo son importantes para evitar las tensiones musculares. El pronóstico es bueno para la mayoría de los pacientes. En ciertos casos, el síndrome de dolor miofascial puede evolucionar hacia una fibromialgia (cap. 329). Se piensa que los pacientes en riesgo de sufrir esta última son los que tienen ansiedad, depresión, fatiga y ausencia de sueño reparador.

TUMORES ARTICULARES

Los tumores primarios y los procesos de tipo tumoral de la sinovial son poco frecuentes, pero deben tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial de las artropatías monoarticulares. Además, las metástasis óseas y los tumores primarios del hueso próximo a una articulación pueden producir síntomas articulares. **Véanse más detalles en el capítulo 94.**

La *sinovitis villonodular pigmentada* se caracteriza por proliferación exuberante y progresiva pero benigna del tejido sinovial, que suele afectar una sola articulación. Por lo común ocurre en el tercer decenio de la vida y afecta algo más a las mujeres que a los varones. Se desconoce su etiología.

La sinovial es de color castaño y muestra numerosas vellosidades grandes con aspecto de digitaciones cuya fusión produce nódulos pediculados. Hay marcada hiperplasia de las células sinoviales en el estroma de las vellosidades. En el tejido intersticial y en el citoplasma de los macrófagos se encuentran lípidos y granulaciones de hemosiderina. Puede haber células multinucleadas gigantes. La sinovial en proliferación crece hacia el tejido subsinovial e invade el cartílago y el hueso adyacente.

El cuadro clínico de la sinovitis villonodular pigmentada se caracteriza por hinchazón y dolor de comienzo insidioso en una sola articulación, principalmente la rodilla. Otras articulaciones afectadas son caderas, tobillos, articulaciones calcaneocuboideas, codos y pequeñas articulaciones de los dedos de las manos y los pies. El proceso puede afectar también la vaina del flexor común de la mano o de los dedos y con menos frecuencia las vainas tendinosas de muñeca, tobillo o pie. Los síntomas pueden ser leves o intermitentes y a veces transcurren años antes de que el paciente acuda al médico. En las radiografías puede observarse estrechamiento del espacio articular, erosiones y quistes subcondrales. El líquido articular contiene sangre y su color es rojo oscuro o casi negro; en él pueden encontrarse macrófagos cargados de lípidos. Sin embargo, el líquido puede ser claro si no se han producido hemorragias.

El tratamiento de la sinovitis villonodular pigmentada es la sinovectomía completa. Si la resección es incompleta, el proceso recidiva y el tejido crece aún más rápido que al principio. En algunos pacientes ha dado buen resultado la radioterapia de la articulación afectada.

La *condromatosis sinovial* consiste en numerosos focos de proliferación metaplásica de un cartílago de aspecto normal en la sinovial o en las vainas tendinosas. Se desprenden porciones del cartílago que quedan sueltas y siguen creciendo como cuerpos libres intraarticulares. Cuando esos cuerpos se calcifican y osifican, el proceso se conoce como *osteocondromatosis sinovial*. Esta entidad suele ser monoarticular y se observa en personas jóvenes o maduras. La rodilla es la articulación más afectada, seguida por cadera, codo y hombro. Los síntomas son dolor, hinchazón y menor movilidad articular. En las radiografías se aprecian varias calcificaciones redondeadas dentro de la cavidad articular. El tratamiento es la sinovectomía, pero el proceso puede recidivar.

Los *hemangiomas* aparecen en la sinovial y en las vainas tendinosas. Se localizan sobre todo en la rodilla. Los síntomas de dolor e hinchazón articular comienzan en la niñez en forma de episodios recidivantes. El líquido articular es sanguinolento. El tratamiento consiste en extirpar la lesión. Los *lipomas* aparecen sobre todo en la rodilla y se originan en la grasa subsinovial situada a ambos lados del tendón rotuliano. También aparecen lipomas en las vainas tendinosas de manos, muñecas, pies y tobillos. En algunos casos es necesario extirparlos quirúrgicamente.

El *sarcoma sinovial* es una neoplasia maligna que suele formarse cerca de una articulación grande en cualesquiera de los cuatro miembros, pero es más frecuente en las extremidades inferiores. Rara vez comienza dentro de la propia articulación. Los sarcomas sinoviales constituyen 10% de todos los sarcomas. Se supone que el tumor se forma a partir del tejido mesenquimatoso primitivo que luego se diferencia bien en elementos epiteliales o en células fusiformes. Pueden encontrarse focos pequeños de calcificación en la masa del tumor. Se observa más a menudo en adultos jóvenes y predomina en el sexo masculino. El tumor se manifiesta como una masa implantada profundamente junto a una articulación; crece con lentitud y no es muy doloroso. Se localiza con mayor frecuencia en la zona de la rodilla, seguida por pie, tobillo, codo y hombro. Otras localizaciones primarias son nalgas, pared abdominal, área retroperitoneal y mediastino. Al crecer, el tumor se extiende por los planos hísticos. La localización más frecuente de las metástasis viscerales es el pulmón. El diagnóstico se establece por biopsia y el tratamiento consiste en la resección amplia del tumor junto con el músculo adyacente y los ganglios linfáticos regionales, seguida de radioterapia y quimioterapia. En la actualidad se emplean como fármacos antineoplásicos doxorrubicina, ifosfamida y cisplatino. A veces es necesaria la amputación del miembro afectado. La quimioterapia antineoplásica es útil en algunos pacientes con metástasis; las metástasis pulmonares aisladas se pueden extirpar quirúrgicamente. La supervivencia a cinco años con tratamiento varía según el estadio del tumor, pero puede ser de 25 a 60% o más. Los sarcomas sinoviales tienden a recurrir en el mismo sitio y finalmente envían metástasis hacia los ganglios linfáticos regionales, los pulmones y el esqueleto.

LECTURAS ADICIONALES

Altman RD, Tenenbaum J: Hypertrophic osteoarthropathy, in *Kelley's Textbook of Rheumatology*, 7th ed, ED Harris et al (eds). Philadelphia, Saunders, 2005, pp 1748–1753

Cronin ME: Rheumatic aspects of endocrinopathies, in *Arthritis and Allied Conditions*, 15th ed, WJ Koopman (ed). Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2005, pp 2559–2576

Heck LW Jr: Arthritis associated with hematologic disorders, storage diseases, disorders of lipid metabolism, and dysproteinemias, in *Arthritis and Allied Conditions*, 15th ed, WJ Koopman (ed). Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2005, pp 1969–1990

331 Trastornos periarticulares de las extremidades

Carol A. Langford, Bruce C. Gilliland†

Algunas enfermedades periarticulares se han hecho cada vez más frecuentes en los dos o tres últimos decenios en parte por un mayor número de personas de distinta edad que participan en actividades recreativas. En este capítulo se estudian algunos de los procesos periarticulares de las extremidades observadas con más frecuencia.

BURSITIS

La bursitis es la inflamación de una bolsa sinovial, que es un saco de paredes delgadas, revestido de tejido sinovial. La función de la bolsa es favorecer el movimiento de los tendones y los músculos sobre las prominencias óseas. Las fuerzas de fricción excesivas, traumatismos, infecciones o algunas enfermedades generales (p. ej., artritis reumatoide, gota) pueden producir bursitis. La *bursitis subacromial* (bursitis subdeltoidea) es la forma más frecuente. La bolsa subacromial, que está junto a la bolsa subdeltoidea, se encuentra entre la superficie inferior del acromion y la cabeza del húmero y está cubierta por el músculo deltoides. La bursitis se produce al realizar movimientos repetidos con los brazos por encima de la cabeza y muchas veces se acompaña de tendinitis del manguito de los rotadores. Otra forma de bursitis que se observa con frecuencia es la *bursitis trocantérea*, que afecta la bolsa que rodea la inserción del glúteo medio en el trocánter mayor del fémur. Los pacientes presentan dolor en la cara externa de la cadera y en la parte superior del muslo y tienen hipersensibilidad en la cara posterior del trocánter mayor. La rotación externa y la abducción de la cadera contra resistencia inducen el dolor. La *bursitis del olécranon* ocurre sobre la cara posterior del codo y cuando la región se inflama es importante excluir la posibilidad de gota o infección aspirando la bolsa y realizando tinción de Gram y cultivo del líquido, además de buscar cristales de urato en éste. La *bursitis aquílea* afecta la bolsa situada por encima de la inserción del tendón del calcáneo y se debe a uso excesivo y a los roces que produce un calzado ajustado. La *bursitis retrocalcánea* es la inflamación de la bolsa situada entre el calcáneo y la superficie posterior del tendón de Aquiles. El dolor se percibe en la parte posterior del talón y aparece edema en la cara interna o externa del tendón. Se observa en espondiloartropatías, artritis reumatoide, gota o traumatismos. La *bursitis isquiática* (nalgas de tejedor) afecta la bolsa que separa el glúteo medio de la tuberosidad isquiática y aparece después de estar mucho tiempo sentado girando sobre una superficie dura. La *bursitis del psoas iliaco* afecta la bolsa que se encuentra entre el músculo psoas iliaco y la articulación de la cadera y por fuera de los vasos femorales. El dolor se localiza en esa zona y empeora con la flexión y extensión de la cadera. La *bursitis anserina* es una inflamación de la bolsa del músculo sartorio situada en la cara interna de la tibia inmediatamente por debajo de la rodilla y del tendón conjunto, y se manifiesta por dolor al subir escaleras. Existe sensibilidad excesiva al contacto y la presión en la inserción del tendón común del sartorio, del recto interno y del semitendinoso. La *bursitis prerrotuliana* (rodilla de fregona) se localiza en la bolsa situada entre la rótula y la piel suprayacente y ocurre al permanecer arrodillado sobre una superficie dura. También puede haber gota o infección en este sitio. El tratamiento de la bursitis consiste en prevenir la situación agravante, dar reposo a la región enferma, administrar un antiinflamatorio no esteroideo (*nonsteroidal anti-inflammatory drugs*, NSAID) o inyectar un glucocorticoide en el sitio de la inflamación.

TENDINITIS DEL MANGUITO DE LOS ROTADORES Y SÍNDROME DE COMPRESIÓN Y ATRAPAMIENTO

La tendinitis del manguito de los rotadores es la causa principal del dolor de hombro y actualmente se cree que obedece a la inflamación de uno o más tendones. El manguito de los rotadores está formado por los tendones de los músculos supraespinoso, infraespinoso, subescapular y redondo menor, y se inserta en las tuberosidades del húmero. De todos estos tendones, el del supraespinoso es el afectado con más frecuencia, tal vez porque queda atrapado y pinzado repetidamente (*síndrome de atrapamiento*) entre la cabeza del húmero y la superficie inferior del tercio anterior del acromion y del ligamento acromiocoracoideo situado por encima y porque el riego sanguíneo del tendón disminuye durante la abducción del brazo **(fig. 331-1)**. Con menos frecuencia se lesiona el tendón del infraespinoso o el de la porción larga del bíceps. El proceso comienza con edema y hemorragia del manguito de los rotadores, que evolucionan a engrosamiento fibroso y finalmente degeneración del manguito junto con desgarros del tendón y espolones óseos. Este proceso se acompaña también de una bursitis subacromial. Los síntomas suelen aparecer después de alguna lesión o del uso excesivo, en especial cuando se realizan movimientos de elevación del brazo con cierto grado de flexión hacia delante. El síndrome de compresión-atrapamiento ocurre en personas que practican béisbol, tenis o natación o que trabajan en tareas que obligan a elevar el brazo. Son especialmente susceptibles los individuos mayores de 40 años. Los pacientes se quejan de dolor sordo en el hombro que en ocasiones dificulta el sueño. El dolor se agudiza al realizar movimientos de abducción activa con el brazo para colocarlo por encima de la cabeza. El arco comprendido entre los 60 y 120° es especialmente doloroso. Existe hipersensibilidad en la cara externa de la cabeza del húmero inmediatamente por debajo del acromion. Los NSAID, la inyección local de glucocorticoides y la fisioterapia pueden aliviar los síntomas. En los pacientes que no responden a las medidas conservadoras se deberá realizar una desbridación quirúrgica del espacio subacromial.

A veces se produce un desgarro del tendón del supraespinoso al caer con el brazo extendido o levantar un objeto pesado. Los síntomas consisten en dolor con debilidad para la abducción y la rotación externa del hombro; después aparece atrofia del músculo supraespinoso. El diagnóstico se confirma por artrografía, ecografía o resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI). En ocasiones es necesaria la reparación quirúrgica en los pacientes que no mejoran con las medidas conservadoras. La cirugía está indicada en los pacientes que tienen desgarros moderados o intensos acompañados de pérdida funcional.

TENDINITIS CALCIFICADA

Este proceso se caracteriza por el depósito de sales de calcio, principalmente hidroxiapatita, en un tendón. No se conoce bien el mecanismo de esa calcificación pero quizá se inicie por efecto de la isquemia o de la degeneración del tendón. El tendón del supraespinoso es el afectado más a menudo porque sufre atrapamiento o compresión con mayor frecuencia, además de experimentar decremento de su riego sanguíneo durante la abducción del brazo. Este proceso suele verse en personas de más de 40 años. La calcificación tendinosa puede inducir inflamación aguda causante de dolor agudo e intenso en el hombro. Sin embargo, también puede ser asintomática o no guardar relación con los síntomas del paciente.

TENDINITIS Y ROTURA DEL TENDÓN DEL BÍCEPS

La tendinitis o tenosinovitis bicipital se debe a la fricción que sufre el tendón de la porción larga del bíceps a su paso por el surco bicipital. Cuando la inflamación es aguda, los pacientes presentan dolor en la parte anterior del hombro que se irradia hacia abajo por el bíceps hasta el antebrazo. Hay dolor y movilidad limitada al efectuar los movimientos de abducción y rotación externa. El surco bicipital es muy doloroso a la palpación. Se puede provocar dolor a lo largo del tendón realizando con el antebrazo un movimiento de supinación contra resistencia, mientras el codo permanece en flexión de 90° (signo de la supinación de Yergason). Un esfuerzo enérgico con el brazo puede provocar la rotura brusca del tendón, que suele ser dolorosa. Si el paciente es joven, esta lesión debe repararse quirúrgicamente; en las personas mayores, la rotura del tendón produce dolor escaso o nulo y se reconoce por la presencia de hinchazón persistente del bíceps (músculo de "Popeye") que se debe a retracción de la porción larga del bíceps. En estos casos no suele ser necesaria la cirugía.

† Fallecido. Colaborador de *Principios de medicina interna de Harrison* desde la 11a. ed., el Dr. Gilliland murió el 17 de febrero de 2007.

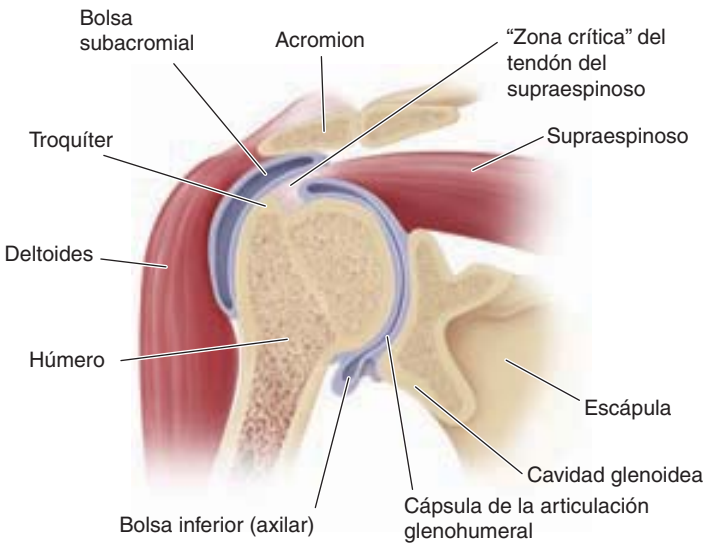

FIGURA 331-1. Sección coronal del hombro, que ilustra las relaciones de la articulación glenohumeral, la cápsula articular, la bolsa subacromial y el manguito de los rotadores (tendón supraespinoso). (*De F Kozin, en Arthritis and Allied Conditions, 13th ed, WJ Koopman [ed]. Baltimore, Williams & Wilkins, 1997, con autorización.*)

TENOSINOVITIS DE DE QUERVAIN

En este trastorno, la inflamación se extiende hasta el abductor largo del pulgar y el extensor corto del pulgar en el sitio donde atraviesan una vaina fibrosa a nivel de la apófisis estiloides del radio. La causa es por lo general la rotación repetitiva de la muñeca. Puede ocurrir durante el embarazo y también en las madres de niños pequeños por cargarlos con el pulgar extendido. Estos pacientes sienten dolor como de pinchazo al tomar algo con el pulgar. A menudo se acompaña de edema e hipersensibilidad sobre la apófisis estiloides del radio. El signo de Finkelstein es positivo; éste se induce pidiendo al paciente que apoye el pulgar sobre la palma de la mano y luego que cierre los dedos. A continuación gira la muñeca en sentido cubital, lo que provoca dolor en la vaina tendinosa afectada en la región de la apófisis estiloides del radio. El tratamiento inicial consiste en la aplicación de una férula en la muñeca y la administración de NSAID. Si el dolor es intenso o refractario al tratamiento conservador, la inyección de glucocorticoides suele ser muy eficaz.

TENDINITIS ROTULIANA (RODILLA DEL SALTARÍN)

Esta tendinitis abarca el tendón rotuliano y su unión con el extremo inferior de la rodilla. Los pacientes sienten dolor al saltar jugando baloncesto, subir escaleras o hacer sentadillas. Se acompaña de hipersensibilidad a la exploración física del extremo inferior de la rodilla. El tratamiento consiste en reposo, aplicación de hielo y administración de NSAID, seguidos de ejercicios de estiramiento y flexibilidad.

CAPSULITIS ADHESIVA

Llamada habitualmente "hombro congelado", la capsulitis adhesiva se caracteriza por dolor y limitación de los movimientos del hombro, en ausencia casi siempre de una enfermedad intrínseca de éste. A menudo hay dolor nocturno en el hombro afectado. Sin embargo, la capsulitis adhesiva puede aparecer después de una bursitis o tendinitis del hombro o asociarse a ciertos procesos generales, como enfermedades pulmonares crónicas, infarto de miocardio y diabetes mellitus. La inmovilidad prolongada del brazo favorece el desarrollo de capsulitis adhesiva y se supone que la distrofia simpática refleja es un factor patógeno de ella. La cápsula del hombro está engrosada y puede haber un infiltrado inflamatorio poco intenso acompañado de fibrosis.

La capsulitis adhesiva ocurre más a menudo en mujeres mayores de 50 años. El dolor y la rigidez suelen aparecer de manera paulatina durante varios meses a un año, pero en algunos pacientes empeora con rapidez. El dolor puede dificultar el sueño. El hombro es doloroso a la palpación y hay limitación de los movimientos activos y pasivos. Las radiografías del hombro muestran osteopenia. El diagnóstico se confirma con artrografía porque sólo se puede inyectar a presión una pequeña cantidad de medio de contraste, por lo general <15 ml, en la articulación del hombro.

En la mayor parte de los casos, este trastorno mejora de manera espontánea entre uno y tres años después de su inicio. Si bien el dolor suele disminuir, casi siempre queda cierta limitación en la motilidad del hombro. La movilización precoz del brazo después de sufrir la lesión puede evitar el desarrollo de esta enfermedad. La inyección lenta pero forzada del medio de contraste en la articulación es capaz de lisar las adherencias y de conseguir la distensión de la cápsula, aumentando así la amplitud de los movimientos. En algunos pacientes es útil la manipulación forzada del hombro bajo anestesia. Una vez consolidado el proceso, el tratamiento influye poco en su evolución natural. Las inyecciones locales de glucocorticoides, los NSAID y la fisioterapia pueden aliviar los síntomas.

EPICONDILITIS LATERAL (CODO DE TENISTA)

Esta patología dolorosa, bastante frecuente en los jugadores de tenis, afecta los tejidos blandos de la cara externa del codo. El dolor se origina en el sitio de unión de los extensores comunes al epicóndilo o muy cerca del mismo y se irradia hacia el antebrazo y el dorso de la muñeca. Se supone que este proceso doloroso se debe a pequeños desgarros de la aponeurosis de los extensores, que resultan de contracciones repetidas contra resistencia de los músculos extensores del antebrazo. El dolor suele aparecer después de un trabajo o actividad recreativa que obliga a realizar movimientos repetidos de extensión y supinación de la muñeca contra resistencia. La mayoría de los pacientes se lesionan cuando realizan esfuerzos ajenos al tenis, como desyerbar, llevar maletas o portafolios, o usar un destornillador. En el tenis, la lesión suele producirse al golpear de revés con el codo en flexión. Movimientos como estrechar la mano al saludar o abrir una puerta pueden reproducir el dolor y lo mismo ocurre si la parte externa del codo se golpea con un objeto duro.

El tratamiento suele consistir en reposo junto con la administración de un NSAID. Ecocardiografía, hielo y masajes de fricción también ayudan a calmar el dolor. Cuando éste es intenso, conviene colocar el codo en flexión de 90° en un cabestrillo o una férula. Si el dolor es agudo y bien localizado, puede ser eficaz una inyección de glucocorticoides con aguja fina. Después, se aconseja al paciente que deje el brazo en reposo durante un mes como mínimo y que evite las actividades que agravarían el proceso. Una vez que remiten los síntomas, el paciente debe iniciar un proceso de rehabilitación para aumentar la flexibilidad y fortalecer los músculos extensores antes de reanudar las actividades ordinarias con el brazo. La colocación de una banda de 2.5 a 5 cm en el antebrazo, por debajo del codo, ayuda a disminuir la tensión de los músculos extensores a nivel de su inserción en el epicóndilo. El paciente debe restringir los movimientos que exigen extensión y supinación forzadas de la muñeca. La mejoría puede tardar meses. A veces el paciente sigue quejándose de dolores leves, pero con el tratamiento suele evitarse la reaparición de un dolor incapacitante. En alguno que otro paciente es necesario liberar con cirugía la aponeurosis de los extensores.

EPITROCLEITIS (EPICONDILITIS MEDIAL)

La epitrocleitis es un síndrome debido al uso excesivo, que produce dolor en la parte interna del codo con irradiación al antebrazo. Se considera que su causa estriba en la ejecución repetida de movimientos de flexión y pronación de la muñeca contra alguna resistencia, los cuales dan lugar a microdesgarros y la aparición de tejido de granulación en el sitio de origen del pronador redondo y de los flexores del antebrazo, en especial del palmar mayor. Este síndrome de fatiga suele observarse en pacientes >35 años y es mucho menos frecuente que la epicondilitis lateral. Aparece sobre todo con los movimientos repetidos relacionados con ciertos trabajos pero también se observa en algunas actividades recreativas, como en los movimientos de *swinging* del golf (codo del jugador de golf) o en los lanzamientos del béisbol. En la exploración física se provoca dolor palpando distalmente a la epitróclea, en el origen de los flexores del antebrazo. El dolor se puede reproducir al realizar movimientos de flexión y pronación de la muñeca contra resistencia, mientras se mantiene el codo en extensión. Las radiografías suelen ser normales. El diagnóstico diferencial de los pacientes con síntomas de la epitróclea debe hacerse con los desgarros del pronador redondo y con el desgarro agudo y la inestabilidad del ligamento colateral interno. La neuritis del cubital se ha encontrado en 25 a 50% de los pacientes con epitrocleítis, y produce sensibilidad excesiva al contacto y la presión sobre el nervio cubital a nivel del codo, así como hipoestesia y parestesias en el lado cubital de la mano.

El tratamiento inicial de la epitrocleítis es conservador y consiste en reposo, NSAID, fricciones, ultrasonidos y aplicación de hielo. Algunos pacientes requieren la colocación de una férula. Las inyecciones de glucocorticoides en el

sitio del dolor también pueden ser eficaces. Se le indica al paciente descansar por lo menos un mes. Además, los pacientes deben empezar a hacer fisioterapia una vez que ha remitido el dolor. En los pacientes con epitrocleítis debilitante crónica que siguen sin mejorar después de un año de tratamiento como mínimo, puede ser necesario liberar quirúrgicamente el músculo flexor en su origen, cirugía que suele dar buenos resultados.

FASCITIS PLANTAR

La fascitis plantar es causa frecuente de podalgia en adultos y su incidencia máxima se observa entre 40 y 60 años. Aparece con mayor frecuencia en poblaciones jóvenes que comprenden corredores, personas que practican danza, ejercicios aeróbicos y bailarines de ballet. El dolor se origina en el sitio en que la fascia plantar se une a la tuberosidad interna del calcáneo. La aponeurosis plantar es una banda fibrosa gruesa que se extiende en sentido distal y se divide en cinco lengüetas que se insertan en cada cabeza de los metatarsianos. Actúa para tensionar y elevar el arco longitudinal y también para invertir la mitad trasera del pie durante la fase de "impulsión" de la marcha. Se cree que la fascitis plantar es consecuencia de microtraumatismos repetitivos del tejido. El cuadro histopatológico de la aponeurosis afectada indica degeneración de tejido fibroso con proliferación de fibroblastos e inflamación crónica o sin ella. Algunos de los factores que agravan el riesgo de padecer fascitis plantar son obesidad, pie plano (pronación excesiva del pie), pie cavo (con arco alto), limitación de la dorsiflexión del tobillo, permanecer de pie durante un tiempo prolongado, caminar en superficies duras y calzado deficiente. En los corredores, la carrera excesiva o un cambio a una superficie más dura para correr pueden desencadenar la fascitis mencionada.

El diagnóstico de fascitis plantar por lo común se hace con base en la anamnesis y la exploración física. El comienzo del dolor de la fascitis plantar en el talón en forma típica es gradual, pero en algunas personas es repentino. El individuo siente dolor intenso con los primeros pasos al levantarse por la mañana o después de inactividad durante el día. La molestia suele disminuir con la actividad de pie durante el día y empeora al continuarla. También empeora cuando la persona camina descalza o sube escaleras. En la exploración existe dolor a la palpación en la porción inferior del talón, que corresponde al sitio de inserción de la aponeurosis plantar.

Los estudios imagenológicos están indicados si no se corrobora el diagnóstico. En la radiografía simple se pueden detectar espolones calcáneos, que tienen poca importancia diagnóstica porque pueden existir en sujetos con fascitis plantar o sin ella. También en la radiografía simple se detecta en ocasiones una fractura por fatiga del calcáneo; sin embargo, el gammagrama óseo es más sensible. Este estudio en la fascitis plantar señala una mayor captación del núclido en el punto de inserción de la aponeurosis plantar al calcáneo. La ecografía en esta enfermedad puede demostrar engrosamiento de la aponeurosis e hipoecogenicidad difusa, que denota edema en el punto de inserción de la aponeurosis con el hueso. La resonancia magnética (MRI) es un método sensible para detectar la fascitis, pero por lo común no es necesaria para corroborar el diagnóstico.

Entre las enfermedades por incluir en el diagnóstico diferencial del dolor calcáneo están fracturas por fatiga del calcáneo, espondiloartritis, artritis reumatoide, gota, cuadros neoplásicos infiltrantes de hueso y síndromes de compresión/atrapamiento de nervios. El diagnóstico de estos casos se hace en signos clínicos, datos de estudios imagenológicos e información de estudios de laboratorio, para así diferenciarlos de la fascitis plantar.

En estudios a largo plazo se ha observado que los síntomas desaparecen en 12 meses en más de 80% de los individuos. Una vez que se hace el diagnóstico el tratamiento debe comenzar inmediatamente. Se orienta a la persona a que disminuya o interrumpa actividades que exacerban la fascitis. Las medidas iniciales consisten en la aplicación de hielo o calor, masajes y estiramiento. Por lo común se recurre al estiramiento de la aponeurosis plantar y los músculos de la pantorrilla y puede ser beneficioso. Las ortesis permiten el apoyo del arco interno y a veces son eficaces para reducir los síntomas. Con frecuencia colocan bandas o cintas en los pies y algunos pacientes benefician de una férula nocturna para conservar el tobillo en posición neutra. Para aliviar los síntomas se puede recurrir por un lapso breve a los NSAID en individuos en que los beneficios son mayores que los riesgos. También se ha demostrado eficacia de inyecciones locales de glucocorticoides, pero pudieran conllevar un mayor peligro de que se rompa la aponeurosis plantar. La fasciotomía plantar se reserva para individuos que no han mejorado después de utilizar tratamiento conservador durante seis a 12 meses, como mínimo.

LECTURAS ADICIONALES

Buchbinder R: Plantar fasciitis. N Engl J Med 350:2159, 2004

Frieman BG et al: Rotator cuff disease: A review of diagnosis, pathophysiology, and current trends in treatment. Arch Phys Med Rehabil 75:604, 1994

Husni EM, Donohue JP: Painful shoulder and reflex sympathetic dystrophy syndrome, in *Arthritis and Allied Conditions*, 15th ed, WJ Koopman (ed). Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2005, pp 2133–2152

Martin SD, Thornhill TS: Shoulder pain, in *Kelley's Textbook of Rheumatology*, 7th ed, ED Harris et al (eds). Philadelphia, Saunders, 2005, pp 557–587

Neer CS II: Impingement lesions. Clin Orthop 173:70, 1983

SECCIÓN 1 ENDOCRINOLOGÍA

332 Principios de endocrinología

J. Larry Jameson

El tratamiento de los trastornos endocrinos obliga a conocer áreas tan dispares como el metabolismo intermediario, la fisiología de la reproducción, el metabolismo óseo y el crecimiento. Por tanto, la práctica de la endocrinología está íntimamente vinculada al marco conceptual del conocimiento de la secreción hormonal, la acción hormonal y los principios de los sistemas de regulación por retroalimentación. El sistema endocrino se investiga fundamentalmente a través de las determinaciones de la concentración hormonales, que proporcionan al médico información diagnóstica muy útil. Casi todos los trastornos del sistema endocrino pueden tratarse de forma eficaz, una vez establecido el diagnóstico; los cuadros relacionados con el exceso de hormonas, generalmente debidos a adenomas glandulares benignos, se tratan mediante la extirpación quirúrgica del tumor o reduciendo la concentración hormonal con procedimientos médicos.

ÁMBITO DE LA ENDOCRINOLOGÍA

La especialidad de la endocrinología abarca el estudio de las glándulas y de las hormonas que éstas producen. El término *endocrino* fue acuñado por Starling para marcar el contraste entre las hormonas de secreción interna (endocrinas) y las de secreción externa (*exocrinas*) o secretadas hacia una luz, por ejemplo, las del aparato digestivo. El término *hormona* procede de una frase en griego que significa "poner en movimiento" y describe las acciones dinámicas de estas sustancias circulantes que despiertan respuestas celulares y regulan los procesos fisiológicos a través de mecanismos de retroalimentación.

A diferencia de lo que sucede en otras especialidades médicas, no es posible definir a la endocrinología siguiendo líneas anatómicas estrictas. Las glándulas endocrinas clásicas (hipófisis, tiroides, paratiroides, islotes pancreáticos, suprarrenales y gónadas) establecen amplias comunicaciones con otros órganos a través del sistema nervioso, las hormonas, las citocinas y los factores de crecimiento. Además de sus tradicionales funciones sinápticas, el encéfalo produce una amplia gama de péptidos hormonales que constituyen la base de la disciplina de la neuroendocrinología. Mediante la producción de factores liberadores hipotalámicos, el sistema nervioso central (SNC) ejerce una importante influencia reguladora sobre la secreción de las hormonas hipofisarias (cap. 333). El sistema nervioso periférico estimula a la médula suprarrenal. También existe una estrecha interrelación entre los sistemas inmunitario y endocrino. El glucocorticoide suprarrenal cortisol es un potente inmunosupresor. Las citocinas e interleucinas (IL) ejercen efectos profundos sobre las funciones de la hipófisis, suprarrenales, tiroides y gónadas. Ciertas enfermedades endocrinas frecuentes, como las autoinmunitarias de la tiroides o la diabetes mellitus de tipo 1, se deben a una alteración en la regulación de la vigilancia y tolerancia inmunitarias. Otras enfermedades menos comunes, como insuficiencia poliglandular, enfermedad de Addison e hipofisitis linfocítica, tienen también una base inmunitaria.

La confluencia de la endocrinología con los procesos fisiológicos de otras especialidades diluye el papel desempeñado por las hormonas. Así, éstas participan activamente conservando la presión arterial, el volumen intravascular y la resistencia periférica del aparato cardiovascular. Las sustancias vasoactivas como las catecolaminas, angiotensina II, endotelina y óxido nítrico, además de las múltiples funciones que ejercen en otros tejidos, intervienen en los cambios dinámicos del tono vascular. El corazón es la fuente principal del péptido natriurético auricular, que actúa por un mecanismo endocrino clásico induciendo la natriuresis en un órgano destinatario distante (el riñón). La eritropoyetina, hormona circulante tradicional, se produce en el riñón y estimula la eritropoyesis en la médula ósea (cap. 58). El riñón participa de manera integral en el eje renina-angiotensina (cap. 336) y constituye el objetivo importante de varias hormonas, como la paratiroidea (*parathyroid hormone*, PTH), los mineralocorticoides y la vasopresina. El aparato digestivo produce un número sorprendente de hormonas peptídicas como colecistocinina, gastrina, secretina y péptido intestinal vasoactivo, entre muchas otras. Los carcinoides y tumores de los islotes pueden secretar cantidades excesivas de estas hormonas, provocando síndromes clínicos específicos (cap. 344). Muchas de estas hormonas digestivas se producen también en el sistema nervioso central, donde su función es mal conocida. A medida que se descubren nuevas hormonas, como sucede con la inhibina, la ghrelina y la leptina, se integran en la ciencia y práctica de la medicina con base en sus funciones en lugar de hacerlo por sus estructuras de origen.

La caracterización de los receptores hormonales suele revelar relaciones inesperadas con factores propios de disciplinas no endocrinológicas. Por ejemplo, los receptores de hormona del crecimiento (*growth hormone*, GH) y de leptina pertenecen a la familia de receptores de las citocinas. Los receptores acoplados a la proteína G (*G protein-coupled receptors*, GPCR), mediadores de las acciones de muchas hormonas peptídicas, participan también en numerosos procesos fisiológicos, entre los que se encuentran la vista, el olfato y la neurotransmisión.

NATURALEZA DE LAS HORMONAS

Las hormonas pueden dividirse en cinco grupos principales: 1) *derivadas de aminoácidos* como dopamina, catecolaminas y hormona tiroidea (*thyroid hormone,* TH); 2) *neuropéptidos pequeños* como hormona liberadora de gonadotropina (*gonadotropin-releasing hormone*, GnRH), hormona liberadora de tirotropina (*thyrotropin-releasing hormone*, TRH), somatostatina y vasopresina; 3) *grandes proteínas* como insulina, hormona luteinizante (*luteinizing hormone*, LH) y PTH, producidas por glándulas endocrinas clásicas; 4) *hormonas esteroideas* como cortisol y estrógenos, sintetizadas a partir de precursores derivados del colesterol, y 5) *derivados de vitaminas* como retinoides (vitamina A) y vitamina D. Numerosos *factores de crecimiento peptídicos*, la mayor parte de los cuales actúa en forma local, comparten una serie de acciones con las hormonas. Por regla general, las hormonas derivadas de los aminoácidos y las peptídicas establecen interacciones con receptores situados en la membrana de superficie de las células. Los esteroides, las hormonas tiroideas, la vitamina D y los retinoides son liposolubles y ejercen su acción sobre ciertos receptores nucleares intracelulares.

FAMILIAS DE HORMONAS Y RECEPTORES

Muchas hormonas y receptores pueden agruparse en familias que reflejan sus similitudes estructurales **(cuadro 332-1)**. La evolución de estas familias genera vías diversas, aunque sumamente específicas, para la acción hormonal. El conocimiento de estas relaciones permite extrapolar la información referente a una hormona o a un receptor hacia los demás miembros de esa familia.

La familia de hormonas glucoproteínicas, formada por la hormona estimulante de la tiroides (*thyroid-stimulating hormone*, TSH), la hormona estimulante del folículo (*follicle-stimulating hormone*, FSH), la LH y la gonadotropina coriónica humana (*human chorionic gonadotropin*, hCG), ilustra muchas de las características de las hormonas emparentadas. Estas hormonas glucoproteínicas son heterodímeros que tienen en común una subunidad alfa; las subunidades beta son distintas y son las que les confieren sus acciones biológicas específicas. La estructura tridimensional global de las subunidades beta es similar, reflejando la localización de los enlaces disulfuro conservados y que mantienen la configuración de la proteína. La clonación de los genes de las subunidades beta de muchas especies indica que esta familia surgió a partir de un gen ancestral común, probablemente por duplicación genética, con divergencia posterior para evolucionar hacia nuevas funciones biológicas.

Para que aparezcan nuevas funciones biológicas a medida que las familias de hormonas aumentan y divergen, sus receptores deben evolucionar con ellas. Por ejemplo, para cada hormona glucoproteínica el GPCR correspondiente debió evolucionar. Estos receptores tienen una estructura similar y cada uno de ellos está acoplado a la vía de señalización $G_s\alpha$. Sin embargo, la superposición del enlace hormonal es mínima. Así, la TSH se une de forma

CUADRO 332-1 FAMILIAS DE RECEPTORES DE MEMBRANA Y VÍAS DE SEÑALIZACIÓN

Receptores	Efectores	Vías de señalización
Receptores de siete pasos transmembrana acoplados a la proteína G (GPCR)		
Adrenérgicos beta LH, FSH, TSH Glucagon	$G_s\alpha$, ciclasa de adenilato	Estimulación de la producción de AMP cíclico, proteína A de cinasa
PTH, PTHrP ACTH, MSH GHRH, CRH	Canales de Ca^{2+}	Calmodulina, cinasas dependientes del Ca^{2+}
Adrenérgicos alfa Somatostatina	$G_i\alpha$	Inhibición de la producción de AMP cíclico Activación de los canales del K^+ y Ca^{2+}
TRH, GnRH	G_q, G_{11}	Fosfolipasa C, diacilglicerol, IP_3, proteína C de cinasa, canales del Ca^{2+} dependientes del voltaje
Cinasa de tirosina receptora		
Insulina, IGF-1	Cinasa de tirosina, IRS	Cinasas de MAP, PI 3-cinasa, AKT, también llamada cinasa de proteína B, PKB
EGF, NGF	Cinasa de tirosina, ras	Raf, cinasas de MAP, RSK
Receptor de citocina, unido a cinasa		
GH, PRL	Cinasa de tirosina, JAK	STAT cinasa de MAP, PI 3-cinasa, IRS-1
Cinasa de serina		
Activina, TGF-β, MIS	Cinasa de serina	Smad

Nota: IP_3, trifosfato de inositol (*inositol triphosphate*); IRS, sustratos del receptor de insulina (*insulin receptor substrates*); MAP, proteína activada por mitógenos (*mitogen-activated protein*); MSH, hormona estimulante de melanocitos (*melanocyte-stimulating hormone*); NGF, factor de crecimiento nervioso (*nerve growth factor*); PI, fosfatidilinositol (*phosphatylinositol*); RSK, cinasa S6 ribosómica (*ribosomal S6 kinase*); TGF-β, factor de transformación del crecimiento beta (*transforming growth factor beta*). Para las demás abreviaturas, véase el texto.

muy específica con el receptor TSH, si bien su interacción con los receptores de LH o FSH es débil. No obstante, la reactividad cruzada de las hormonas con receptores que no son específicos para ellas tiene consecuencias fisiológicas sutiles. La concentración elevada de hCG durante el embarazo estimula al receptor de TSH y eleva la concentración de TH, lo que provoca un descenso compensador en la concentración de hormona estimulante de la tiroides.

La insulina, el factor de crecimiento insuliniforme (similar a la insulina) (*insulin-like growth factor*, IGF)-I y el IGF-II comparten similitudes estructurales que se hacen más evidentes cuando se comparan las formas precursoras de las proteínas. Al contrario del elevado grado de especificidad que muestran las hormonas glucoproteínicas, entre los miembros de la familia insulina/IGF se producen reacciones cruzadas moderadas. Las concentraciones elevadas de un precursor de IGF-II producido por determinados tumores (p. ej., sarcomas) pueden provocar hipoglucemia, en parte porque este factor se une a los receptores de la insulina e IGF-I (cap. 96). La concentración elevada de insulina también facilita su unión con el receptor de IGF-I, lo que quizá justifique algunas de las manifestaciones clínicas observadas en la resistencia insulínica pronunciada.

Otro ejemplo importante de reacción cruzada con el receptor es el de la PTH y el péptido relacionado con la hormona paratiroidea (*parathyroid hormone-related peptide*, PTHrP) (cap. 347). La PTH se forma en las glándulas paratiroides, mientras que el PTHrP se expresa abundantemente durante el desarrollo y es también fabricado por diversos tipos de tumores (cap. 96). Las secuencias de aminoácidos de estas hormonas muestran similitudes, sobre todo en sus regiones aminoterminales. Las dos se unen a un solo receptor de la PTH que se expresa en el riñón y el hueso. Por tanto, la producción excesiva de cualquiera de estas sustancias hormonales puede provocar hipercalciemia e hipofosfatemia, de tal manera que cuando sólo se dispone del estudio del suero es difícil distinguir entre hiperparatiroidismo e hipercalciemia por cáncer. No obstante, en la actualidad existen análisis sensibles y específicos para la PTH y el PTHrP que permiten diferenciar con mayor facilidad ambos trastornos.

Según su especificidad para los sitios de unión con el DNA, la familia de receptores nucleares se subdivide en receptores tipo 1 (receptor de glucocorticoides [*glucocorticoid receptor*, GR], MR, receptor de andrógenos [*androgen receptor*, AR], receptor de estrógenos [*estrogen receptor*, ER], PR) que enlazan esteroides y receptores tipo 2 (receptor de hormona tiroidea [*thyroid hormone receptor*, TR], receptor de vitamina D [*vitamin D receptor*, VDR, receptor de ácido retinoico [*retinoic acid receptor*, RAR] y receptor del proliferador peroxisómico activado [*peroxisome proliferator activated receptor*, PPAR]) que enlazan TH, vitamina D, ácido retinoico o derivados de los lípidos. Algunos dominios funcionales de los receptores nucleares, como los dominios digitales de cinc para la unión al DNA, están muy conservados. No obstante, estos dominios muestran diferencias selectivas en aminoácidos, de las que deriva su especificidad para la secuencia del DNA. Los dominios de unión a las hormonas son más variables, proporcionando una gran diversidad a la disposición de moléculas pequeñas que pueden unirse a distintos receptores nucleares. Con pocas excepciones, la unión a las hormonas es muy específica para cada tipo de receptor nuclear. Una excepción la constituyen los receptores de los glucocorticoides y los mineralocorticoides, que están muy relacionados. Como el receptor de mineralocorticoides tiene también gran afinidad por los glucocorticoides, existe una enzima (la deshidrogenasa de 11β-hidroxiesteroide), ubicada en los túbulos renales, que inactiva a estos últimos y permite las respuestas selectivas a los mineralocorticoides como la aldosterona. Sin embargo, cuando la concentración de glucocorticoides es elevada, como sucede en el síndrome de Cushing, la vía de degradación se satura, lo que hace posible que la concentración elevada de cortisol ejerza un efecto tipo mineralocorticoide (retención de sodio, pérdida de potasio). Este fenómeno es especialmente importante en los síndromes de secreción ectópica de corticotropina (*adrenocorticotropic hormone*, ACTH) (cap. 336). Otro ejemplo de relajación de la especificidad de receptor nuclear es el del receptor de estrógenos, al que también pueden unirse distintos compuestos, algunos de los cuales tienen poco parecido estructural con el ligando de alta especificidad, el estradiol. Esta característica del receptor estrogénico permite su activación a través de "estrógenos ambientales" como resveratrol, octilfenol y otros hidrocarburos aromáticos. Por otra parte, esta falta de especificidad nos permite sintetizar una notable serie de antagonistas clínicamente útiles (p. ej., el tamoxifén) y de moduladores de la respuesta estrógena selectiva (*selective estrogen response modulators*, SERM), como el raloxifén. Estas sustancias generan conformaciones distintas que alteran las interacciones del receptor con los componentes de la maquinaria de la transcripción (véase más adelante en este capítulo), lo que les confiere sus peculiares acciones.

SÍNTESIS Y TRANSFORMACIÓN DE LAS HORMONAS

La síntesis de las hormonas peptídicas y de sus receptores tiene lugar por la vía clásica de la expresión de los genes: transcripción → mRNA → proteína → transformación postraducción de la proteína → clasificación intracelular, integración en la membrana o secreción (cap. 62).

Muchas hormonas forman parte de polipéptidos precursores de mayor tamaño que, sometidos a una transformación proteolítica, dan lugar a la hormona activa. Como ejemplos puede citarse a proopiomelanocortina (POMC) → ACTH; proglucagon → glucagon; proinsulina → insulina; pro-PTH → PTH. En muchos casos, como sucede con la POMC y el proglucagon, los precursores generan varios péptidos con actividad biológica. Es interesante observar que los precursores de las hormonas son inactivos, lo que probablemente sirve para añadir un nivel adicional de control regulador. Este mecanismo no sólo es evidente en las hormonas peptídicas, sino también en determinadas hormonas esteroides (testosterona → dihidrotestosterona) y la hormona tiroidea ([tiroxina] T_4 → [triyodotironina] T_3).

La transformación de los precursores hormonales está íntimamente vinculada a las vías de clasificación intracelular que transportan las proteínas a las vesículas y enzimas adecuadas, dando lugar a procesos de división específicos a los que sigue el plegamiento de las proteínas y su paso a las vesículas de secreción. Las hormonas destinadas a la secreción se trasladan a través del retículo endoplásmico bajo la dirección de una secuencia aminoterminal de señalización que posteriormente se degrada. Los receptores de la superficie celular se insertan en la membrana por medio de segmentos cortos de aminoácidos hidrófobos que permanecen incluidos en la capa doble de lípidos. Durante el traslado a través del aparato de Golgi y el retículo endoplásmico, las hormonas y los receptores están sometidos también a distintas modificaciones postraducción del tipo de glucosilación o fosforilación que pueden alterar su conformación, variar su semivida circulante o modificar su actividad biológica.

La síntesis de gran parte de las hormonas esteroides depende de modificaciones de su precursor, el colesterol. Para la síntesis de testosterona (cap. 340), estradiol (cap. 341), cortisol (cap. 336) y vitamina D (cap. 346) se requieren varios pasos enzimáticos regulados. Este gran número de pasos en la síntesis facilita la aparición de múltiples trastornos de la esteroidogénesis, tanto genéticos como adquiridos.

Aunque los genes endocrinos contienen elementos reguladores del DNA similares a los de muchos otros genes, su regulación estricta a través de otras hormonas requiere también de la presencia de elementos de respuesta hormonal específica. Por ejemplo, la acción de las hormonas tiroideas sobre su receptor (TR), miembro de la familia de receptores nucleares, reprime direc-

tamente a los genes de la TSH. Para que los genes de las enzimas esteroidógenas puedan expresarse, se necesitan factores de transcripción específicos tales como el factor esteroidógeno 1 (*steroidogenic factor-1*, SF-1), que actúan en combinación con las señales transmitidas por las hormonas tróficas (p. ej., ACTH o LH). Para algunas hormonas, la regulación más importante ocurre a nivel de la eficacia de la traslación. Así, la regulación de la biosíntesis de insulina, aunque precisa una transcripción continua del gen, se realiza sobre todo a nivel de la traslación, como respuesta a la elevación de la concentración de glucosa y aminoácidos.

SECRECIÓN, TRANSPORTE Y DEGRADACIÓN DE LAS HORMONAS

La concentración circulante de una hormona depende de su velocidad de secreción y de su semivida en la circulación. Tras la transformación de la proteína, las hormonas peptídicas (GnRH, insulina, GH) se almacenan en gránulos de secreción. Cuando los gránulos maduran se sitúan bajo la membrana plasmática a la espera de su inminente liberación hacia la circulación. En la mayor parte de los casos, el estímulo para la secreción de la hormona comprende a un factor de liberación o una señal nerviosa que induce cambios rápidos en la concentración intracelular de calcio, haciendo que los gránulos de secreción se fusionen con la membrana plasmática y liberen su contenido hacia el ambiente extracelular y la circulación. Por el contrario, las hormonas esteroides se difunden hacia la circulación a medida que son sintetizadas. Por lo tanto, su ritmo de secreción es directamente proporcional a su síntesis. Por ejemplo, la ACTH y la LH inducen la esteroidogénesis por medio del estímulo de la actividad de la proteína de regulación inmediata de la esteroidogénesis (*steroidogenic acute regulatory*, StAR) (que transporta el colesterol al interior de las mitocondrias), junto con otros pasos limitadores de la velocidad de síntesis (p. ej., la enzima CYP11A1, que separa a la cadena lateral del colesterol) en la vía de la esteroidogénesis.

El transporte y la degradación de las hormonas determinan la rapidez con que decae su señal. Algunas señales hormonales son evanescentes (p. ej., la de la somatostatina), mientras que otras son más duraderas (p. ej., la de la TSH). Puesto que la somatostatina ejerce sus efectos prácticamente en todos los tejidos, su semivida breve permite regular su concentración local y sus acciones. Las modificaciones estructurales que obstaculizan la degradación de la somatostatina han permitido producir análogos terapéuticos de acción prolongada como el octreótido (cap. 333). Por otra parte, la TSH ejerce sus acciones de forma muy específica sobre la glándula tiroides. Su semivida prolongada le permite mantener una concentración sérica relativamente constante, a pesar de que su secreción se lleva a cabo mediante pulsos lentos.

Conocer la semivida de las hormonas en la circulación es importante para poder efectuar una sustitución fisiológica, ya que la frecuencia de administración y el intervalo necesarios para lograr un estado de equilibrio están íntimamente relacionados con la velocidad de decaimiento de la hormona. Por ejemplo, la semivida plasmática de T_4 es de siete días. Por tanto, para alcanzar un nuevo estado de equilibrio se necesitará más de un mes, pero para lograr un nivel hormonal constante sólo habrá que administrar una toma al día. Por el contrario, la semivida de T_3 es de un día. Su administración origina concentraciones séricas más dinámicas y se debe administrar dos o tres veces al día. De igual forma, la semivida de los glucocorticoides sintéticos es muy variable; los de mayor duración (p. ej., la dexametasona) suprimen mejor al eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (*hypothalamic-pituitary-adrenal axis*, HPA). Casi todas las hormonas proteínicas (p. ej., ACTH, GH, prolactina [PRL], PTH, LH) tienen una semivida relativamente corta (<20 min), con picos bruscos de secreción y decaimiento. La única forma exacta de establecer el perfil de la frecuencia y amplitud de los pulsos es midiendo la concentración en varias muestras de sangre obtenidas con gran frecuencia (cada 10 min o menos) y durante un periodo prolongado (8 a 24 h). Esta medida no resulta práctica en clínica, de manera que una estrategia alternativa consiste en reunir tres o cuatro muestras extraídas a intervalos de unos 30 min, aunque la secreción pulsátil dificulta el establecimiento de límites normales estrechos. La disminución rápida de las hormonas resulta útil en determinadas situaciones clínicas. Por ejemplo, la semivida corta de la PTH permite utilizarla durante el transoperatorio para confirmar si se ha extirpado de manera satisfactoria un adenoma. Este procedimiento es especialmente útil para el diagnóstico cuando se sospecha de una enfermedad multicéntrica o hiperplasia paratiroidea, como sucede en la neoplasia endocrina múltiple (*multiple endocrine neoplasia*, MEN) o en la insuficiencia renal.

Muchas hormonas circulan unidas a proteínas séricas de enlace. Algunas son: 1) T_4 y T_3, unidas a la globulina de unión con la tiroxina (*thyroxine-binding globulin*, TBG), y a la albúmina y prealbúmina de unión a la tiroxina (*thyroxine-binding prealbumin*, TBPA); 2) el cortisol, unido a la globulina de transporte de cortisol (*cortisol-binding globulin*, CBG); 3) los andrógenos y estrógenos, que se unen a la globulina de transporte de las hormonas sexuales (*sexual hormone-binding globulin*, SHBG) (también llamada globulina de unión a la testosterona [*testosterone-binding globulin*, TeBG]); 4) IGF-I y II, que circulan unidos a diversas proteínas fijadoras de IGF (*IGF-binding proteins*, IGFBP); 5) la GH, que se une a la proteína de unión a la GH (*GH-binding proteins*, GHBP), que es un fragmento circulante del dominio extracelular del receptor de GH, y 6) la activina, que se une a la folistatina. Estas interacciones proporcionan un reservorio hormonal, evitan la degradación rápida de las hormonas no unidas, limitan el acceso de las hormonas a determinadas localizaciones (p. ej., las IGFBP) y regulan la concentración de hormonas no unidas o "libres". Aunque se han identificado diversas anomalías de las proteínas de transporte, casi todas ellas tienen pocas consecuencias clínicas, a no ser por las dificultades diagnósticas que crean. Por ejemplo, la deficiencia de TBG reduce considerablemente la concentración total de hormona tiroidea, pero la concentración libre de T_4 y T_3 permanece normal. Las enfermedades hepáticas y determinados fármacos también modifican la concentración de las proteínas transportadoras (p. ej., los estrógenos aumentan el nivel de la TBG) o bien desplazan a las hormonas de sus proteínas transportadoras (p. ej., el salsalato desplaza a T_4 de la TBG). En general, sólo las hormonas libres pueden unirse a sus receptores y despertar una respuesta biológica. Las alteraciones inmediatas de las proteínas de enlace modifican la concentración de hormona libre, lo que a su vez induce adaptaciones complementarias a través de los mecanismos de retroalimentación. Los cambios de la SHBG en la mujer son una excepción a este mecanismo autocorrector. Cuando la SHBG disminuye por resistencia insulínica o debido a exceso de andrógenos, la concentración de testosterona libre aumenta, lo que provoca hirsutismo (cap. 50). Esta concentración elevada de testosterona libre no desencadena una corrección compensadora adecuada por retroalimentación, ya que son los estrógenos, y no la testosterona, los reguladores fundamentales del eje reproductor.

Otra excepción de la hipótesis de la hormona libre no unida es la de la megalina, miembro de la familia de lipoproteínas receptoras de baja densidad (*low-density lipoprotein,* LDL), que actúa como receptor endocítico de las vitaminas A y D, unidas a los andrógenos y estrógenos unidos a SHBG. Una vez dentro, las proteínas del portador son degradadas en lisosomas y liberan los ligandos (antes unidos) hacia el interior de las células. La deficiencia de megalina en ratones frena el descenso testicular que depende de andrógeno y la abertura de la vagina mediada por estrógeno, lo cual confirma su importancia funcional en estos fenómenos esteroidodependientes.

ACCIÓN HORMONAL A TRAVÉS DE LOS RECEPTORES

Los receptores hormonales se dividen en dos clases: de membrana y nucleares. Los *receptores de membrana* se unen fundamentalmente a las hormonas peptídicas y las catecolaminas. Los *receptores nucleares* se unen a moléculas pequeñas que pueden difundirse a través de la membrana celular, como la hormona tiroidea, los esteroides y la vitamina D. Existen algunos principios generales aplicables a las interacciones entre las hormonas y sus receptores, independientemente de la clase a que pertenezcan estos últimos. Las hormonas se unen a sus receptores de manera específica y con gran afinidad, que habitualmente coincide con los límites dinámicos de la concentración de hormona circulante. La concentración reducida de hormona libre (en general 10^{-12} a 10^{-9} *M*) permite la unión y separación rápidas entre la hormona y el receptor en una reacción bimolecular, de forma que la ocupación de un receptor en un momento determinado depende de la concentración de la hormona y de la afinidad del receptor por ella. El número de receptores varía en los distintos tejidos, lo que constituye uno de los principales factores que determinan las respuestas celulares específicas a las hormonas circulantes. Por ejemplo, los receptores de ACTH ocupan casi de manera exclusiva la corteza suprarrenal, mientras que los de FSH se alojan únicamente en las gónadas. Por el contrario, la distribución de los receptores de insulina y hormona tiroidea es muy amplia, lo que refleja la necesidad de suscitar respuestas metabólicas en todo el organismo.

RECEPTORES DE MEMBRANA

Los receptores hormonales de membrana se dividen en varios grupos principales: 1) siete receptores transmembrana unidos a la proteína G (GPCR), 2) receptores de cinasa de tirosina, 3) receptores de citocina y 4) receptores de cinasa de serina **(fig. 332-1)**. La *familia de los siete GPCR transmembrana* se une a un nutrido conjunto de hormonas que comprenden proteínas de gran tamaño (p. ej., LH, PTH), péptidos pequeños (p. ej., TRH, somatostatina), catecolaminas (adrenalina, dopamina) e incluso minerales (p. ej., calcio). Los dominios extracelulares de los GPCR tienen un tamaño muy variable y constituyen el lugar principal para la unión de las hormonas de gran tamaño.

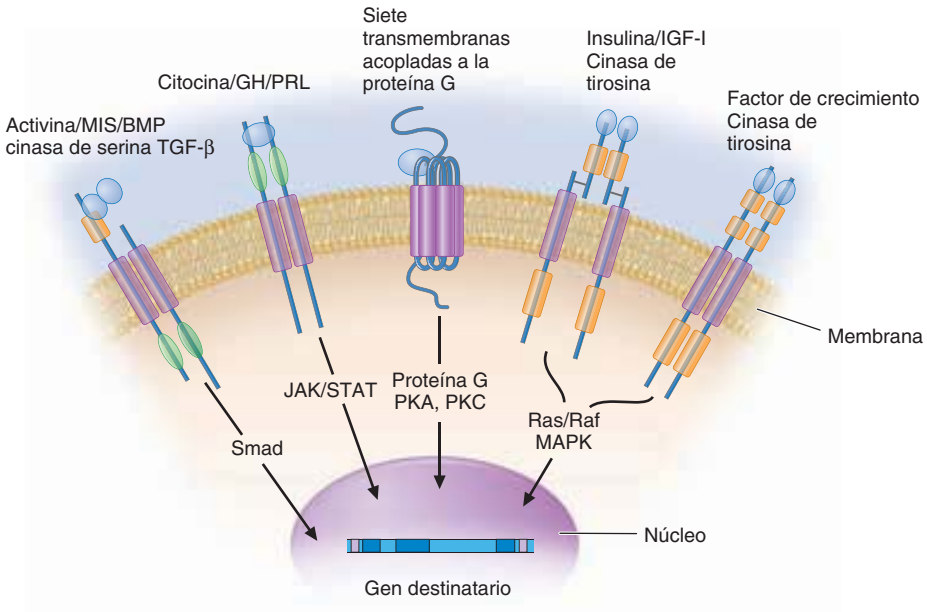

FIGURA 332-1. Señalización del receptor de membrana. MAPK, cinasa proteínica activada por mitógenos (*mitogen-activated protein kinase*); PKA y PKC, cinasas de proteínas A y C (*protein kinase A, C*); TGF, factor transformador del crecimiento. Para aclarar otras abreviaturas, véase el texto.

Las regiones que se expanden a través de la membrana están formadas por dominios helicoidales alfa que atraviesan la capa doble de lípidos. Al igual que otros canales, estos dominios son circulares y forman una bolsa hidrófoba a la que se adaptan determinados ligandos pequeños. La unión con las hormonas provoca cambios en la conformación de estos dominios y los consiguientes cambios estructurales en el dominio intracelular, que es el lugar donde se fijan las proteínas G.

La gran familia de *proteínas G*, así llamadas porque se unen a nucleótidos guanina (trifosfato de guanosina [*guanosine triphosphate,* GTP], difosfato de guanosina [*guanosine diphosphate,* GDP]), ofrece gran diversidad para el acoplamiento de los receptores a diferentes vías de señalización. Las proteínas G forman un complejo heterotrimérico compuesto por varias subunidades alfa y βγ. La subunidad alfa posee un sitio de unión para el nucleótido guanina e hidroliza el GTP → GDP. La subunidad βγ se encuentra muy ligada y regula la actividad de la subunidad alfa, además de intervenir en sus propias vías de señalización del efector. La actividad de la proteína G es regulada por un ciclo que incluye la hidrólisis de GTP e interacciones dinámicas entre las subunidades alfa y βγ. La unión de la hormona con el receptor provoca la disociación de GDP, permitiendo que Gα se una al GTP y se disocie del complejo βγ. En estas condiciones, la subunidad Gα se activa e interviene en la traslación de la señal a través de varias enzimas como adenilciclasa o fosfolipasa C. La hidrólisis del GTP a GDP permite que pueda unirse de nuevo a las subunidades βγ, restableciéndose al estado de inactividad. Como se describirá más adelante, las mutaciones de la proteína G o las de los receptores que modifican sus interacciones con las proteínas G pueden dar lugar a diversas endocrinopatías.

Existen más de una docena de isoformas de la subunidad Gα. La $G_s\alpha$ estimula y la $G_i\alpha$ inhibe a la adenilciclasa. Ésta es una enzima generadora del segundo mensajero, monofosfato de adenosina (*adenosine monophosphate*, AMP) cíclico, que induce la activación de la cinasa de proteína A (cuadro 332-1). Las subunidades G_q se unen a la fosfolipasa C para generar diacilglicerol y trifosfato de inositol, con la consiguiente activación de la proteína C de cinasa y liberación de calcio intracelular.

Los *receptores de la cinasa de tirosina* traducen las señales de la insulina y de distintos factores de crecimiento como IGF-1, factor de crecimiento epidérmico (*epidermal growth factor*, EGF), factor de crecimiento nervioso, factor de crecimiento derivado de las plaquetas y factor de crecimiento de los fibroblastos. Los dominios de unión a ligandos extracelulares ricos en cisteína poseen sitios de unión para los factores de crecimiento. Tras su unión con el ligando, este tipo de receptor se autofosforila, induciendo interacciones con las proteínas adaptadoras intracelulares tipo Shc y los sustratos del receptor insulínico. En cuanto al receptor insulínico se activan varias cinasas, entre las que se encuentran las vías Raf-Ras-cinasa proteínica activada por mitógenos (*mitogen-activated protein kinase*, MAPK) y Akt/ cinasa de proteína B. Los receptores de cinasa de tirosina desempeñan un papel destacado en el crecimiento y la diferenciación celular y en el metabolismo intermediario.

Los receptores GH y PRL pertenecen a la familia de *citocinas receptoras* (cap. 308). Al igual que sucede con las cinasas de tirosina receptoras, la unión al ligando induce la interacción del receptor con las cinasas intracelulares (cinasas Janus [*Janus kinases*, JAK] que fosforilan a miembros de las familias de transducción de la señal y activadores de la transcripción [*signal transduction and activators of transcription*, STAT]), así como a otras vías de señalización (Ras, cinasa de fosfatidilinositol-3 [*phosphotidylinositol 3-kinase*, PI3-K], MAPK). Las proteínas STAT activadas pasan al núcleo y estimulan la expresión de sus genes destinatarios.

Los *receptores de cinasa de serina* intervienen en las acciones de las activinas, el factor transformador del crecimiento beta, la sustancia inhibidora mülleriana ([*müllerian-inhibiting substance*, MIS], también conocida como hormona anti-mülleriana [*anti-müllerian hormone*, AMH]) y las proteínas morfogenéticas del hueso (*bone morphogenic proteins*, BMP). Esta familia de receptores (formados por subunidades tipos I y II) envían la señal a través de proteínas llamadas *smad* (fusión de los términos *Caenorhabditis elegans* sma + *mammalian mad*). Al igual que las proteínas STAT, las smad ejercen una función doble, interviniendo en la traslación de la señal del receptor y actuando como factores de transcripción. Las acciones diversas de estos factores de crecimiento indican que actúan sobre todo en el nivel local (actividad paracrina o autocrina). Las proteínas de enlace, como la folistatina (que se une a la activina y a otros miembros de esta familia), actúan inactivando a los factores de crecimiento y limitando su distribución.

RECEPTORES NUCLEARES

La familia de los receptores nucleares ha crecido hasta alcanzar casi 100 miembros, muchos de los cuales siguen estando clasificados como receptores huérfanos pues sus ligandos, si existen, no han sido aún identificados (fig. 332-2). Por lo demás, casi todos los receptores nucleares se clasifican según la naturaleza de sus ligandos. Aunque, en último término, todos los receptores nucleares actúan facilitando o dificultando la transcripción de los genes, algunos (p. ej., el receptor de glucocorticoides) ocupan fundamentalmente el citoplasma, mientras que otros (p. ej., el receptor de hormona tiroidea) permanecen en el núcleo. Tras la unión con el ligando, los receptores citoplásmicos pasan al núcleo. Cada vez son más las pruebas de que ciertos receptores nucleares (p. ej., de glucocorticoides, de estrógenos) pueden también activar o reprimir las vías de traslación de señales, proporcionando un mecanismo para la comunicación cruzada entre los receptores de la membrana y los nucleares.

Las estructuras de los receptores nucleares han sido ampliamente estudiadas, incluso con cristalografía de rayos X. El dominio de unión al DNA, formado por dos dedos de cinc, establece contacto específico con secuencias de reconocimiento del DNA situadas en los genes destinatarios. La mayor parte de los receptores nucleares se une al DNA en forma de dímeros. Por lo tanto, cada monómero reconoce una secuencia individual de DNA al que se denomina "sitio medio". Los receptores de esteroides, incluidos los de los glucocorticoides, estrógenos, progesterona y andrógenos, se unen al DNA como homodímeros. De acuerdo con esta simetría doble, sus reconocimientos de los sitios medios del DNA son palindrómicos. Los receptores de hormona tiroidea, retinoide, proliferador de peroxisoma activado y vitamina D se unen al DNA, sobre todo como heterodímeros y en combinación con receptores de ácido retinoico (*retinoid X receptors*, RXR). Los sitios medios del DNA se disponen formando repeticiones directas. La especificidad de los receptores por las secuencias de DNA depende de: 1) la secuencia del sitio medio, 2) la orientación de los medios lugares (palindrómica, repetición directa) y 3) el espacio existente entre los sitios medios. Así, los receptores de vitamina D, hormona tiroidea y retinoide reconocen sitios medios repetidos en hileras similares (TAAGTCA), pero estas repeticiones del DNA están separadas por tres, cuatro y cinco nucleótidos, respectivamente.

El dominio carboxilo terminal de unión a la hormona interviene en la regulación de la transcripción. En los receptores tipo II, como el receptor de hormona tiroidea (TR) y el receptor del ácido retinoico (RAR), las proteínas correpresoras se unen al receptor en ausencia de ligando y silencian la transcripción de los genes. La unión a la hormona induce cambios en la

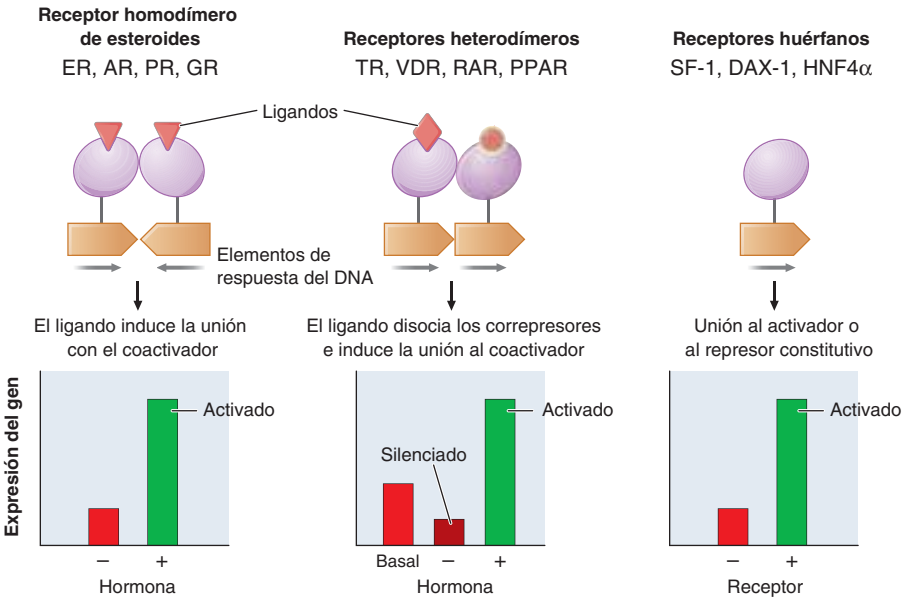

FIGURA 332-2. Señalización de los receptores nucleares. ER, receptor de estrógenos; AR, receptor de andrógenos; PR, receptor de progesterona; GR, receptor de glucocorticoides; TR, receptor de hormona tiroidea; VDR, receptor de vitamina D; RAR, receptor de ácido retinoico; PPAR, receptor del proliferador peroxisómico activado; SF-1, factor esteroidógeno-1; DAX, inversión sexual sensible a la dosis, hipoplasia suprarrenal congénita, cromosoma X (*dosage sensitive sex-reversal, adrenal hypoplasia congenita, X-chromosome*); HNF4α, factor nuclear hepático 4α (*hepatic nuclear factor* 4α).

conformación que desencadenan la liberación de correpresores e induce el reclutamiento de coactivadores que estimulan la transcripción. Por tanto, estos receptores pueden producir cambios espectaculares en el grado de actividad de los genes. Algunas enfermedades son consecuencia de defectos en la regulación de estos acontecimientos. Por ejemplo, las mutaciones del receptor de la hormona tiroidea impiden la disociación del correpresor, lo que se traduce en una resistencia hormonal de tipo dominante (cap. 335). En la leucemia promielocítica, la fusión de RARα y otras proteínas nucleares origina un gen aberrante silenciador e impide la diferenciación celular normal. El tratamiento con ácido retinoico invierte esta represión y permite la diferenciación y apoptosis de las células. La mayor parte de los receptores tipo 1 no establecen interacciones con los correpresores, pero la unión con los ligandos sigue interviniendo en las interacciones con diversos coactivadores. La cristalografía con rayos X demuestra que varios moduladores de la respuesta estrógena selectiva (SERM) hacen que los receptores adopten conformaciones distintas. Las respuestas específicas del tejido causadas por estos agentes en la mama, el hueso y el útero parecen consecuencia de las diversas interacciones con los coactivadores. El complejo receptor-coactivador estimula la transcripción de los genes a través de varios mecanismos, por ejemplo: 1) el reclutamiento de enzimas (acetiltransferasas de histonas) que modifican la estructura de la cromatina, 2) interacciones con otros factores de la transcripción sobre el gen destinatario y 3) interacciones directas con ciertos componentes del aparato general de la transcripción para potenciar la velocidad de la transcripción mediada por la polimerasa II del ácido ribonucleico (RNA). Los estudios sobre transcripción mediada por los receptores nucleares indican que estos son fenómenos dinámicos que comprenden ciclos relativamente rápidos (30 a 60 min) de complejos de transcripción en determinado gen destinatario.

FUNCIONES DE LAS HORMONAS

En los capítulos siguientes se describen con detalle las funciones de cada una de las hormonas. Sin embargo, es importante señalar que muchas respuestas biológicas requieren de la integración de varias vías hormonales distintas. Las funciones de las hormonas se dividen en tres áreas generales: 1) crecimiento y diferenciación, 2) mantenimiento de la homeostasis y 3) reproducción.

CRECIMIENTO

En el complejo fenómeno del crecimiento intervienen muchas hormonas y factores nutritivos (cap. 333). La talla corta puede deberse a deficiencia de GH, hipotiroidismo, síndrome de Cushing, pubertad precoz, desnutrición u otras enfermedades crónicas o a anomalías genéticas que dañan las placas de crecimiento epifisarias (p. ej., mutaciones *FGFR3* o *SHOX*). Muchos factores (GH, IGF-I, hormona tiroidea) estimulan el crecimiento, mientras que otros (esteroides sexuales) provocan el cierre de las epífisis. Para poder diagnosticar y tratar los trastornos del crecimiento es importante conocer estas interacciones hormonales. Por ejemplo, el hecho de aplazar la exposición a concentraciones elevadas de esteroides sexuales aumenta la eficacia del tratamiento con hormona del crecimiento.

MANTENIMIENTO DE LA HOMEOSTASIS

Casi todas las hormonas influyen en la homeostasis, pero las más importantes a este respecto son las siguientes:

1. Hormona tiroidea (TH), que regula alrededor del 25% del metabolismo basal de gran parte de los tejidos
2. Cortisol, que, además de sus efectos directos propios, ejerce una acción permisiva para otras muchas hormonas
3. PTH, que regula la concentración de calcio y fósforo
4. Vasopresina, que gradúa la osmolaridad sérica regulando la eliminación renal de agua libre
5. Mineralocorticoides, que regulan el volumen vascular y la concentración de los electrólitos séricos (Na^+, K^+)
6. Insulina, que mantiene la euglucemia de ayuno y posprandial

La defensa frente a la hipoglucemia es un ejemplo impresionante de la acción integrada de las hormonas (cap. 339). En respuesta al ayuno y a la caída de la glucemia, la secreción de insulina se inhibe, lo que reduce la captación de glucosa e incrementa la glucogenólisis, lipólisis, proteólisis y gluconeogénesis para movilizar los depósitos de energía. Ante un cuadro de hipoglucemia (generalmente por la administración de insulina o sulfonilureas), se pone en marcha una respuesta orquestada de contrarregulación en la que el glucagon y la adrenalina estimulan rápidamente la glucogenólisis y gluconeogénesis, mientras que la GH y el cortisol actúan a lo largo de varias horas para elevar la concentración de glucosa y oponerse a la acción de la insulina.

Si bien la regulación de la eliminación de agua libre depende fundamentalmente de la vasopresina, también el cortisol y la hormona tiroidea son importantes a este respecto, ya que facilitan las respuestas de los túbulos renales a los efectos de aquélla (cap. 334). La PTH y la vitamina D actúan de manera interdependiente regulando el metabolismo del calcio (cap. 346). La PTH estimula la síntesis renal de 1,25 dihidroxivitamina D, que facilita la absorción de calcio en el aparato digestivo y favorece la acción de la PTH sobre el hueso. La concentración elevada de calcio, en conjunto con la vitamina D, inhibe la secreción de PTH y mantiene así el balance del calcio.

Dependiendo del grado del esfuerzo o tensión y de su duración (agudo o crónico), se activan múltiples vías endocrinas y de citocinas para poner en marcha una respuesta fisiológica adecuada. En el estrés agudo grave como sucede, por ejemplo, en caso de traumatismo o choque, el sistema nervioso simpático se activa y hay liberación de catecolaminas, todo lo cual incrementa el gasto cardiaco y prepara al aparato locomotor. Las catecolaminas elevan también la presión arterial media y favorecen la producción de glucosa. En el hipotálamo convergen varias vías inducidas por el estrés, estimulando la secreción de diversas hormonas entre las que se encuentran la vasopresina y la hormona liberadora de corticotropina (*corticotropin-releasing hormone*, CRH). Dichas hormonas, junto con determinadas citocinas (factor de necrosis tumoral alfa, IL-2, IL-6), aumentan la producción de ACTH y GH. A su vez, la ACTH estimula a la glándula suprarrenal para inducir la producción de cortisol, que contribuye a mantener la presión arterial y reduce la respuesta inflamatoria. El incremento de la concentración de vasopresina actúa conservando el agua libre.

REPRODUCCIÓN

Las fases de la reproducción son: 1) determinación sexual en el desarrollo fetal (cap. 343), 2) maduración sexual durante la pubertad (caps. 340 y 341), 3) concepción, embarazo, lactancia y crianza de los hijos (cap. 341) y 4) cese de la capacidad reproductora en la menopausia (cap. 342). Cada una de estas fases implica la interrelación orquestada de múltiples hormonas, fenómeno bien

ilustrado por los cambios hormonales dinámicos que tienen lugar a lo largo del ciclo menstrual de 28 días. Al comienzo de la fase folicular, la secreción pulsátil de LH y FSH estimula la maduración progresiva del folículo ovárico. Esto se traduce en un aumento gradual de la concentración de estrógenos y progesterona, que incrementan la sensibilidad de la hipófisis a la GnRH; esta mayor sensibilidad, combinada con una aceleración de la secreción de GnRH, desencadena la oleada de LH y la rotura del folículo maduro. La inhibina, una proteína producida por las células de la granulosa, facilita el crecimiento folicular y establece un mecanismo de retroalimentación con la hipófisis para inhibir de forma selectiva a la FSH, sin afectar a la LH. Los factores de crecimiento como el EGF y el IGF-I regulan la respuesta del folículo a las gonadotropinas. El factor de crecimiento vascular y las prostaglandinas intervienen en la vascularización y en la rotura del folículo.

Durante el embarazo, el aumento de la producción de prolactina, junto con los esteroides producidos por la placenta (estrógenos y progesterona), preparan a la mama para la lactancia. Los estrógenos inducen la formación de receptores de progesterona para incrementar la capacidad de respuesta a esta hormona. Además de estas y otras hormonas que intervienen en la producción láctea, el sistema nervioso y la oxitocina participan también en la respuesta a la succión y a la liberación de la leche.

SISTEMAS DE REGULACIÓN HORMONAL POR RETROALIMENTACIÓN

El *control por retroalimentación*, tanto positiva como negativa, es una característica fundamental de los sistemas endocrinos. Cada uno de los principales ejes hipotalámicos-hipofisarios-hormonales depende de una retroalimentación negativa, proceso que mantiene la concentración hormonal dentro de límites relativamente estrechos (cap. 333). Los mecanismos de retroalimentación negativa hipotálamo-hipofisarios son: 1) las hormonas tiroideas sobre el eje TRH-TSH, 2) el cortisol sobre el eje CRH-ACTH, 3) los esteroides gonadales sobre el eje GnRH-LH/ FSH y 4) el IGF-I sobre el eje de la hormona liberadora de hormona del crecimiento (*growth hormone-releasing hormone*, GHRH)-GH (fig. 332-3). Estas asas de regulación tienen componentes tanto positivos (p. ej., TRH, TSH) como negativos (p. ej., T_4, T_3), lo que permite un estrecho control de la concentración hormonal. Por ejemplo, una pequeña reducción de la concentración de hormona tiroidea desencadena un aumento rápido de la secreción de TRH y de TSH, con la consiguiente estimulación de la glándula tiroides e incremento de la producción de hormona tiroidea. Cuando ésta alcanza un nivel normal, actúa de nuevo inhibiendo la secreción de TRH y de TSH para alcanzar así un nuevo estado de equilibrio. La regulación por retroalimentación también actúa sobre sistemas endocrinos en los que no interviene la hipófisis, como sucede con la retroalimentación ejercida por el calcio sobre la PTH, la inhibición de la secreción de insulina por la glucosa o la acción de la leptina sobre el hipotálamo. El conocimiento de la regulación por retroalimentación proporciona información importante sobre los modelos de las pruebas endocrinas (véase más adelante en este capítulo).

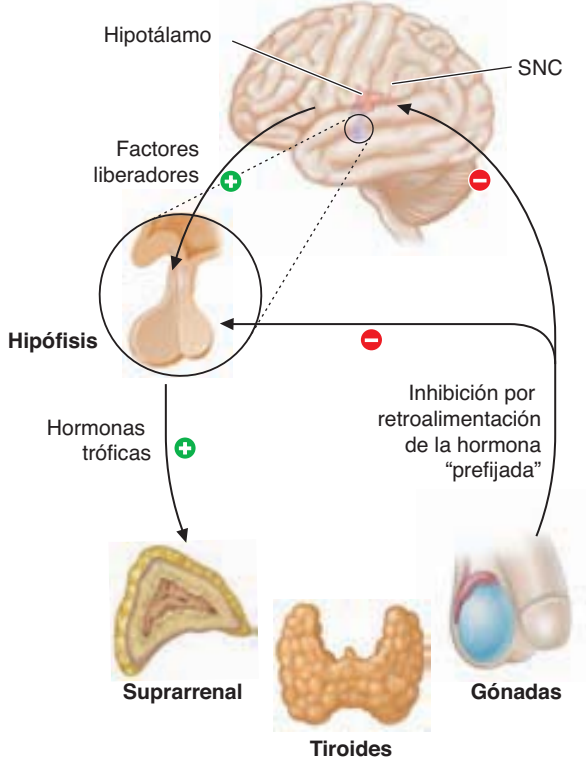

FIGURA 332-3. Regulación por retroalimentación de los ejes endocrinos. SNC, sistema nervioso central.

También hay un control de retroalimentación positiva, pero éste no se ha dilucidado del todo. El ejemplo principal es la estimulación mediada por estrógenos de la fase rápida de secreción de LH de la mitad del ciclo. La concentración baja sostenida de estrógenos ejercen un efecto inhibidor, pero el aumento gradual de su concentración estimula la secreción de LH. Este efecto, que es ilustrativo de un ritmo endocrino (véase más adelante en este capítulo), abarca activación del generador de pulsos de la GnRH hipotalámica. Además, los gonadotropos cebados por estrógenos son extraordinariamente sensibles a la GnRH, lo que tiene como consecuencia una amplificación de 10 a 20 veces de la liberación de hormona luteinizante.

CONTROL PARACRINO Y AUTOCRINO

Los ya mencionados ejemplos de control por retroalimentación afectan a las vías endocrinas clásicas, en las que una glándula libera hormonas que actúan sobre otras glándulas destinatarias localizadas a distancia. Sin embargo, cada vez se reconocen más sistemas de regulación local en los que, a menudo, intervienen factores de crecimiento. La *regulación paracrina* se refiere a los factores liberados por una célula para que actúen sobre células vecinas del mismo tejido. Por ejemplo, la secreción de somatostatina por las células delta de los islotes pancreáticos inhibe la secreción de insulina en las células beta próximas. La *regulación autocrina* consiste en la acción de un factor sobre la misma célula que lo produce. El IGF-I actúa sobre muchas de las células que lo fabrican, entre las que pueden citarse los condrocitos, el epitelio mamario y las células gonadales. A diferencia de las acciones endocrinas, el control paracrino y autocrino resulta difícil de documentar, pues no es fácil medir la concentración local de los factores de crecimiento.

Las relaciones anatómicas de los sistemas glandulares también tienen influencia importante sobre la exposición a las hormonas; así, la organización física de las células de los islotes facilita sus comunicaciones intercelulares; la vascularización portal del sistema hipotálamo-hipofisario expone a la hipófisis a concentraciones elevadas de los factores liberadores del hipotálamo; los túbulos seminíferos del testículo están expuestos a las altas concentraciones de testosterona producidas por las células de Leydig interdigitadas; el páncreas recibe información sobre los nutrientes desde el aparato digestivo, y el hígado es el objetivo proximal de la acción de la insulina gracias al drenaje portal del páncreas.

RITMOS HORMONALES

Los sistemas de retroalimentación antes descritos se superponen a los ritmos hormonales implicados en la adaptación al entorno. Los cambios estacionales, la sucesión diaria del ciclo luz-oscuridad, el sueño, las comidas y el estrés son ejemplos de los muchos acontecimientos ambientales que influyen en los ritmos hormonales. El *ciclo menstrual* se repite cada 28 días por término medio, reflejando el intervalo necesario para la maduración del folículo y la ovulación (cap. 341). Casi todas las hormonas hipofisarias están imbricadas con el sueño y con el *ciclo circadiano* y siguen patrones reproducibles que se repiten aproximadamente cada 24 h. Por ejemplo, es característico que la producción máxima de ACTH y cortisol por el eje HPA ocurra a primeras horas de la mañana, con un nadir durante la noche. El conocimiento de estos ritmos es fundamental para el estudio y tratamiento de los trastornos endocrinos. Así, los pacientes con síndrome de Cushing muestran un aumento de la concentración del cortisol a medianoche, al contrario de lo que sucede en las personas normales (cap. 336). Sin embargo, las concentraciones matutinas de cortisol son similares en ambos grupos, pues es el momento cuando la secreción alcanza su pico máximo en las personas sanas. El eje HPA es más sensible a la supresión por los glucocorticoides administrados por la noche, que amortiguan la elevación matinal de ACTH. El conocimiento de estos ritmos permite planificar una sustitución de los corticoesteroides que imita su producción diurna, administrando dosis mayores por la mañana y menores por la tarde. Los trastornos del ritmo del sueño pueden alterar la regulación hormonal. Por ejemplo, la privación del sueño produce resistencia leve a la insulina e hipertensión, problemas que son reversibles por lo menos en el corto plazo.

Otros ritmos endocrinos se producen en una escala temporal más rápida. Muchas hormonas peptídicas se secretan en pulsos separados cada pocas horas. La secreción de LH y FSH es muy sensible a la frecuencia de las pulsaciones de la GnRH. Para mantener la sensibilidad de la hipófisis deben

CUADRO 332-2 CAUSAS DE DISFUNCIÓN ENDOCRINA

Tipo de trastorno endocrino	Ejemplos
Hiperfunción	
Neoplásicos	
Benignos	Adenomas hipofisarios, hiperparatiroidismo, nódulos tiroideos o suprarrenales autónomos, feocromocitoma
Malignos	Cáncer suprarrenal, carcinoma medular de tiroides, tumor carcinoide
Ectópico	ACTH ectópica, secreción de SIADH
Neoplasia endocrina múltiple	MEN1, MEN2
Autoinmunitarios	Enfermedad de Graves
Yatrógenos	Síndrome de Cushing, hipoglucemia
Infecciosos e inflamatorios	Tiroiditis subaguda
Mutaciones que activan al receptor	LH, TSH, Ca^{2+}, y receptores de PTH, $G_s\alpha$
Hipofunción	
Autoinmunitarios	Tiroiditis de Hashimoto, diabetes mellitus tipo 1, enfermedad de Addison, insuficiencia poliglandular
Yatrógenos	Hipopituitarismo secundario a radiación, hipotiroidismo, quirúrgicos
Infecciosos e inflamatorios	Insuficiencia suprarrenal, sarcoidosis hipotalámica
Mutaciones hormonales	GH, LHβ, FSHβ, vasopresina
Defectos enzimáticos	Deficiencia de 21-hidroxilasa
Alteraciones del desarrollo	Síndrome de Kallmann, síndrome de Turner, factores de transcripción
Nutricionales, deficiencias vitamínicas	Deficiencia de vitamina D, deficiencia de yodo
Hemorragia e infarto	Síndrome de Sheehan, insuficiencia suprarrenal
Resistencia a las hormonas	
Mutaciones de los receptores	
Membrana	GH, vasopresina, LH, FSH, ACTH, GnRH, GHRH, PTH, leptina, Ca^{2+}
Nucleares	AR, TR, VDR, ER, GR, PPARγ
Mutaciones de la vía de señalización	Osteodistrofia hereditaria de Albright
Posreceptor	Diabetes mellitus tipo 2, resistencia a leptina

Nota: AR, receptor de andrógenos; ER, receptor de estrógenos; GR, receptor de glucocorticoides; PPAR, receptor activador proliferador de peroxisoma; SIADH, síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (*syndrome of inappropriate antidiuretic hormone*); TR, receptor de hormona tiroidea; VDR, receptor de vitamina D. Para las demás abreviaturas, véase el texto

producirse pulsaciones intermitentes de GnRH y la exposición continua a esta última provoca la desensibilización de las células gonadotropas hipofisarias. Esta característica del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal es el fundamento del uso a largo plazo de los agonistas de la GnRH en el tratamiento de la pubertad precoz de origen central o para reducir la concentración de testosterona en el tratamiento del cáncer de próstata.

Cuando se relacionan las concentraciones séricas de las hormonas con los valores normales, es importante conocer la naturaleza pulsátil de las secreciones y los patrones rítmicos de la producción hormonal. En algunos casos se dispone de marcadores integrados que evitan las fluctuaciones; así sucede con las determinaciones de cortisol en muestras de orina de 24 h, el IGF-I como marcador biológico de la acción GH y la HbA1c como índice del control de la glucemia a largo plazo (semanas o meses).

A menudo, los datos endocrinológicos sólo pueden interpretarse en el contexto de otras hormonas. Por ejemplo, la concentración de la hormona paratiroidea (PTH) ha de valorarse en combinación con la concentración sérica de calcio. Un calcio sérico elevado junto a un ascenso de la PTH indica hiperparatiroidismo, mientras que esa misma concentración de calcio acompañada de supresión de la PTH suele deberse a la hipercalciemia de las enfermedades malignas o a otras causas de hipercalciemia. También, como reflejo de la reducción de la inhibición por retroalimentación, la TSH debe estar elevada cuando la concentración de T_4 y T_3 son bajas; si no es así, será preciso considerar otras alteraciones del eje hormonal como un hipotiroidismo secundario debido a un defecto hipofisario.

MECANISMOS PATOLÓGICOS DE LA ENFERMEDAD ENDOCRINA

Las enfermedades endocrinas pueden dividirse en tres tipos principales: 1) por exceso hormonal, 2) por deficiencia hormonal y 3) por resistencia a las hormonas (cuadro 332-2).

CAUSAS DE EXCESO HORMONAL

Los síndromes de exceso hormonal pueden deberse a la proliferación neoplásica de las células endocrinas, a trastornos autoinmunitarios o a la administración excesiva de hormonas. Los tumores endocrinos benignos, entre los que se encuentran los de las glándulas paratiroides y suprarrenales, suelen conservar la capacidad para producir hormonas, quizá porque están relativamente bien diferenciados. Muchos tumores endocrinos presentan defectos hasta cierto punto sutiles en sus "puntos de referencia" para la regulación por retroalimentación. Por ejemplo, en la enfermedad de Cushing, la pérdida de la inhibición de la secreción de ACTH mediante la retroalimentación induce una secreción autónoma. Sin embargo, las células tumorales no son completamente resistentes a la retroalimentación, como lo demuestra el hecho de que administrando dosis mayores de dexametasona, se llega a anular la secreción de ACTH (en la prueba con dexametasona en dosis altas) (cap. 336). Los adenomas paratiroideos y los nódulos tiroideos con función autónoma provocan alteraciones similares del punto de referencia.

Las bases moleculares de algunos tumores endocrinos, como los que aparecen en los síndromes de neoplasia endocrina múltiple (MEN) (MEN 1, 2A, 2B) proporcionan una información importante sobre la génesis tumoral (cap. 345). El síndrome MEN-1 se caracteriza, sobre todo, por la tríada de tumores paratiroideos, de los islotes pancreáticos y de la hipófisis. El síndrome MEN-2 predispone al desarrollo de carcinoma medular de la tiroides, feocromocitoma e hiperparatiroidismo. El gen *MEN1*, localizado en el cromosoma 11q13, codifica un posible gen supresor de tumores, la menina. Al igual que sucede con el primer gen modelo descrito en el retinoblastoma, las personas afectadas heredan una copia mutante del gen *MEN1* y, cuando un "segundo golpe" provoca la pérdida de la función del gen *MEN1* normal heredado (por deleción o mutación puntual), la génesis tumoral se activa.

A diferencia de lo que ocurre con la inactivación de un gen supresor del tumor, como sucede en el síndrome MEN 1 y en gran parte de los demás síndromes de cáncer hereditario, el MEN 2 se debe a mutaciones que activan un solo alelo. En este caso, las mutaciones activan al protooncogén *RET*, que codifica una cinasa de tirosina receptora, lo cual conduce a la hiperplasia de las células C de la tiroides en la infancia, antes de que tenga lugar el desarrollo del carcinoma medular de la glándula. El descubrimiento del mecanismo patógeno permite la detección genética precoz de las mutaciones *RET* en personas con riesgo de sufrir MEN 2 y, por tanto, la identificación de los que pueden beneficiarse de una tiroidectomía profiláctica y de pruebas bioquímicas destinadas a descartar la existencia de un feocromocitoma o un hiperparatiroidismo.

En varios GPCR se han identificado mutaciones que activan la señalización del receptor hormonal. Por ejemplo, las mutaciones que activan al receptor de LH producen una forma de pubertad masculina precoz debida a la estimulación prematura de la síntesis de testosterona en las células de Leydig (cap. 340), que se transmite de manera dominante. Las mutaciones activadoras de estos GPCR se encuentran sobre todo en los dominios transmembranas e inducen la unión del receptor a $G_s\alpha$, incluso en ausencia de la hormona. Ello causa la activación de la ciclasa de adenilato, con aumento del nivel de monofosfato de adenosina (AMP) cíclico, en una forma que simula a la acción de la hormona. Las mutaciones de activación de $G_s\alpha$ provocan un fenómeno similar. Si se producen en etapas tempranas del desarrollo, darán lugar a un síndrome de McCune-Albright y si sólo afectan a las células somatotropas causarán tumores secretores de GH y acromegalia (cap. 333).

En la enfermedad autoinmunitaria de Graves, las interacciones de los anticuerpos con el receptor TSH simulan la acción de la propia TSH, lo que se traduce en una producción hormonal excesiva (cap. 335). De forma análoga a las mutaciones de activación del receptor de TSH, estos anticuerpos estimulantes inducen cambios de conformación que liberan al receptor de su estado limitado, permitiendo su unión a las proteínas G.

CAUSAS DE DEFICIENCIA HORMONAL

La mayor parte de los ejemplos de deficiencia hormonal pueden atribuirse a la destrucción de las glándulas debida a autoinmunidad, cirugía, infección, inflamación, infarto, hemorragia o infiltración tumoral (cuadro 332-2). Las lesiones autoinmunitarias de la glándula tiroides (tiroiditis de Hashimoto) y de las células beta de los islotes pancreáticos (diabetes mellitus tipo 1) son causas frecuentes de trastornos endocrinos. Las mutaciones de varias hormonas, receptores hormonales, factores de transcripción, enzimas y canales también pueden provocar deficiencias hormonales.

RESISTENCIA HORMONAL

Gran parte de los síndromes de resistencia grave a las hormonas se deben a defectos hereditarios de los receptores de membrana, de los receptores nu-

cleares o de las vías por las que se trasladan las señales de los receptores. Estos trastornos se caracterizan porque la acción de la hormona es deficitaria pese a la elevación de sus niveles. Por ejemplo, en la resistencia completa a los andrógenos, las mutaciones del receptor de andrógenos hacen que varones genéticos (XY) tengan un aspecto fenotípico femenino, aun cuando sus niveles de LH y de testosterona están elevados (cap. 343). Además de estos trastornos genéticos relativamente raros, las formas adquiridas más frecuentes de resistencia funcional a las hormonas son la resistencia a la insulina en la diabetes mellitus tipo 2, la resistencia a la leptina en la obesidad y la resistencia a la GH en los estados catabólicos. La patogenia de la resistencia funcional implica una regulación a la baja del receptor y una desensibilización de las vías de señalización posteriores al receptor; las formas funcionales de resistencia suelen ser reversibles.

ESTUDIO DEL PACIENTE: Endocrinopatía

Como la endocrinología abarca numerosos sistemas fisiológicos, no existe una historia clínica o una exploración física endocrina de valor universal. Además, como gran parte de las glándulas son inaccesibles, la exploración suele centrarse en las manifestaciones del exceso o de la deficiencia, así como en la exploración directa de las glándulas palpables, como la tiroides o las gónadas. Por todo ello, es importante valorar a los pacientes teniendo en cuenta sus síntomas iniciales, la revisión de los aparatos, los antecedentes familiares y sociales y la exposición a fármacos que puedan afectar al sistema endocrino. Para detectar síntomas y signos sutiles indicativos de una enfermedad endocrina subyacente hay que desarrollar astutas habilidades clínicas. Por ejemplo, un paciente con síndrome de Cushing puede mostrar las características específicas del cuadro, como redistribución central de la grasa, estrías y debilidad muscular proximal, junto a otras que suelen encontrarse en la población general como obesidad, plétora, hipertensión o intolerancia a la glucosa. De igual forma, el comienzo insidioso del hipotiroidismo, con lentitud mental, fatiga, piel seca y otras manifestaciones, puede resultar difícil de distinguir de hallazgos similares inespecíficos comunes en la población general. Para decidir que es necesario profundizar en el estudio de estos trastornos es necesario recurrir al juicio clínico basado en el conocimiento de la fisiopatología y en la experiencia. Los estudios analíticos desempeñan un papel esencial, haciendo posible la valoración cuantitativa de la concentración y de la dinámica de las hormonas. En el diagnóstico de los trastornos endocrinos también se utilizan los estudios de imagen como la tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT), las imágenes por resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI), la gammagrafía tiroidea y la ecografía. Sin embargo, estas pruebas sólo se emplean una vez que se ha establecido la anomalía hormonal por medios bioquímicos.

DETERMINACIONES HORMONALES Y ESTUDIO ENDOCRINOLÓGICO. Los radioinmunoanálisis son las pruebas diagnósticas más importantes en endocrinología ya que permiten la determinación sensible, específica y cuantitativa del estado de equilibrio y de los cambios dinámicos de la concentración hormonales. En ellos se utilizan anticuerpos para detectar hormonas específicas. Cuando se trata de medir muchos péptidos hormonales, los estudios se encuentran configurados en la actualidad como análisis inmunorradiométricos, que emplean dos anticuerpos distintos para multiplicar la afinidad y especificidad de la unión. Son muchas las variaciones de estos análisis, aunque el formato común se basa en el uso de un anticuerpo para capturar al antígeno (hormona) sobre una superficie inmovilizada y de un segundo anticuerpo, marcado con fluoresceína o un compuesto radiactivo, para detectar al antígeno capturado. La sensibilidad de estos análisis es suficiente para detectar concentraciones hormonales plasmáticas de magnitud picomolar o nanomolar; permiten también distinguir con facilidad entre proteínas estructuralmente relacionadas, como la PTH y la PTHrP. Para medir hormonas específicas se utilizan diversas técnicas como la espectrometría de masas, varias formas de cromatografía y métodos enzimáticos; en la actualidad apenas se utilizan los bioanálisis.

Casi todas las determinaciones hormonales se hacen en muestras de suero o plasma. Sin embargo, las determinaciones urinarias siguen siendo útiles para estudiar algunas entidades. Las muestras de orina de 24 h proporcionan una valoración integrada de la producción de una hormona o un metabolito, muchos de los cuales varían a lo largo del día. Es importante asegurarse de que se ha recogido toda la orina de 24 h; la medición simultánea de la creatinina proporciona un control interno de que la orina recogida ha sido adecuada y puede utilizarse para normalizar algunas determinaciones hormonales. Una medición de cortisol libre en orina de 24 h refleja en gran medida la cantidad de cortisol no unido, proporcionando un índice razonable de la hormona biológicamente disponible. Otras determinaciones urinarias utilizadas con frecuencia son las de 17-hidroxicorticoesteroides, 17-cetoesteroides, ácido vanillilmandélico, metanefrina, catecolaminas, ácido 5-hidroxiindolacético y calcio.

El valor de las determinaciones hormonales cuantitativas reside en una correcta interpretación relacionada con el cuadro clínico. Los límites normales de la mayor parte de las hormonas son relativamente amplios y a menudo varían en un factor de dos a 10. En muchas de ellas, los límites normales dependen del género y la edad. Por tanto, para una interpretación correcta de los resultados de los análisis es indispensable utilizar los datos normativos correctos. También han de tenerse en cuenta la naturaleza pulsátil de algunas hormonas y los factores que pueden influir en su secreción, como el sueño, las comidas y los medicamentos. Los valores del cortisol aumentan hasta cinco veces entre la medianoche y el amanecer; la concentración de las hormonas sexuales varía considerablemente durante el ciclo menstrual femenino.

Mucha es la información de numerosos sistemas endocrinos que puede obtenerse a partir de las determinaciones hormonales basales, sobre todo cuando se valoran al mismo tiempo los distintos componentes de un eje endocrino determinado. Por ejemplo, una concentración baja de testosterona acompañada de elevación de LH indica que el problema primario es gonadal, mientras que en los trastornos hipotalámico-hipofisarios es más probable que tanto la LH como la testosterona estén bajas. Como la TSH es un indicador sensible de la función tiroidea se recomienda determinarla como prueba de primera línea en los trastornos de la tiroides. La elevación del nivel de la TSH se debe casi siempre a un hipotiroidismo primario, mientras que el descenso de la hormona suele relacionarse con tirotoxicosis. Estas predicciones pueden confirmarse determinando el nivel de tiroxina libre. La elevación de la concentración de calcio y PTH indica hiperparatiroidismo, mientras que en la hipercalciemia secundaria a las enfermedades malignas o granulomatosas se produce una supresión de la PTH. En los adenomas suprarrenales hiperfuncionantes se constata una disminución de la ACTH en el contexto de hipercortisolemia o de aumento del cortisol libre en la orina.

No obstante, no es raro que las concentraciones hormonales basales encontradas en los cuadros patológicos endocrinos se mantengan dentro de los límites normales. En estos casos, el estudio dinámico ayuda a establecer la separación entre los dos grupos. Existen múltiples pruebas endocrinas dinámicas, pero el fundamento de todas ellas radica en la regulación por retroalimentación y debe recordarse que casi todas las respuestas dependen de las vías que median los ejes endocrinos. Cuando se sospecha una hiperfunción endocrina se utilizan las *pruebas de supresión*, un ejemplo de las cuales es la de la supresión con dexametasona para valorar el síndrome de Cushing (caps. 333 y 336). Por el contrario, para valorar la hipofunción endocrina se recurre a las *pruebas de estimulación*. Por ejemplo, la prueba de estimulación con ACTH se usa para estudiar la respuesta de la glándula suprarrenal de los pacientes en los que se sospecha una hipofunción de dicha glándula. En otras pruebas de estimulación se utilizan factores de liberación hipotalámicos como la TRH, la GnRH, la CRH o la GHRH para valorar la reserva hormonal de la hipófisis (cap. 333). La hipoglucemia provocada por la insulina despierta las respuestas de ACTH y GH hipofisarias. En la actualidad casi no se utilizan las pruebas de estimulación basadas en la reducción o inhibición de hormonas endógenas. Entre ellas pueden citarse la inhibición con metirapona de la síntesis de cortisol y la inhibición con clomifeno de la retroalimentación de los estrógenos.

DETECCIÓN SISTEMÁTICA Y VALORACIÓN DE LOS TRASTORNOS ENDOCRINOS FRECUENTES. Muchos trastornos endocrinológicos son prevalentes en la población adulta **(cuadro 332-3)** y pueden ser diagnosticados y tratados por médicos internistas, de familia u otros profesionales de atención primaria. La elevada prevalencia y la repercusión clínica de determinadas enfermedades endocrinas justifica la búsqueda de sus características en las exploraciones físicas habituales; en determinadas poblaciones de alto riesgo está indicada la detección sistemática por medio de análisis de laboratorio.

LECTURAS ADICIONALES

DEGROOT LJ, JAMESON JL (eds): *Endocrinology*, 5th ed. Philadelphia, Elsevier, 2006

CUADRO 332-3 EJEMPLOS DE ENFERMEDADES ENDOCRINAS Y METABÓLICAS PREVALENTES EN EL ADULTO

Enfermedad	Prevalencia aproximada en adultos[a]	Recomendaciones para detección inicial por cribado/estudios[b]	Capítulo
Obesidad	31% con BMI ≥30 65% con BMI ≥25	Calcular BMI Medir la circunferencia abdominal Descartar causas secundarias Pensar en complicaciones coexistentes	75
Diabetes mellitus de tipo 2	>7%	Desde los 45 años practicar técnica de detección cada tres años o más tempranamente en grupos de alto riesgo: Glucosa plasmática en ayunas (FPG) >126 mg/100 ml Glucemia de muestras aleatorias >200 mg/100 ml Elevación de HbA1c Pensar en complicaciones coexistentes	338
Hiperlipidemia	20-25%	Detección inicial de colesterol como mínimo cada cinco años; con mayor frecuencia en grupos de alto riesgo Análisis de lipoproteína (LDL, HDL) para identificar hipercolesterolemia, CAD, diabetes Pensar en causas secundarias	350
Hipotiroidismo	5-10%, mujeres 0.5-2%, varones	TSH; confirmar con medición de T_4 libre Estudiar mujeres después de 35 años y a partir de esa fecha cada cinco años	335
Enfermedad de Graves	1-3%, mujeres 0.1%, varones	TSH, T_4 libre	335
Nódulos y neoplasias en tiroides	Palpable en 5% de los casos >25% detectados por ultrasonido	Exploración física del tiroides Biopsia por aspiración con aguja fina	335
Osteoporosis	5-10%, mujeres 2-4%, varones	Mediciones de densidad de minerales en huesos en mujeres mayores de 65 años, o en posmenopáusicas o varones en peligro Descartar causas secundarias	348
Hiperparatiroidismo	0.1-0.5% mujeres > varones	Medir calcio sérico PTH, si hay mayor nivel de calcio Buscar cuadros coexistentes	347
Infertilidad	10%, parejas	Investigar a ambos miembros de la pareja Análisis de semen en el varón Valorar los ciclos ovulatorios en la mujer Estudios específicos según estén indicados	340, 341
Síndrome de ovario poliquístico	5-10%, mujeres	Medir testosterona libre, DHEAS Pensar en cuadros coexistentes	341
Hirsutismo	5-10%	Testosterona libre, DHEAS Descartar causas secundarias Estudios adicionales según estén indicados	50
Menopausia	Mediana de edad, 51	FSH	342
Hiperprolactinemia	15% en mujeres con amenorrea o galactorrea	Nivel de PRL MRI, si no se vincula con fármacos	333
Disfunción eréctil	20-30%	Interrogatorio cuidadoso, PRL, testosterona Pensar en causas secundarias (como diabetes)	49
Ginecomastia	15%	A menudo no están indicadas pruebas Pensar en el síndrome de Klinefelter Pensar en fármacos, hipogonadismo y hepatopatías	340
Síndrome de Klinefelter	0.2%, varones	Establecer el cariotipo Testosterona	343
Síndrome de Turner	0.03%, mujeres	Establecer cariotipo Pensar en cuadros coexistentes	343

[a] La prevalencia de muchas enfermedades varía de un grupo étnico a otro y con el envejecimiento. Los datos señalados se basan fundamentalmente en la población estadounidense.
[b] Consúltense capítulos individuales en busca de información adicional para la evaluación y el tratamiento. La evaluación temprana por medio de estudios está indicada en individuos con signos y síntomas de enfermedad o los expuestos a mayor riesgo.

Nota: BMI, índice de masa corporal (*body mass index*); CAD, arteriopatía coronaria (*coronary artery disease*); DHEAS, dehidroepiandrosterona; HDL, lipoproteína de alta densidad (*high-density lipoprotein*); LDL, lipoproteína de baja densidad; FPG, glucosa plasmática en ayunas (*fasting plasma glucose*); PRL, prolactina. Respecto a otras abreviaturas, consúltese el texto.

Hammes A et al: Role of endocytosis in cellular uptake of sex steroids. Cell 122:751, 2005

Leo CP et al: Hormonal genomics. Endocr Rev 23:369, 2002

Marx SJ, Simonds WF: Hereditary hormone excess: Genes, molecular pathways, and syndromes. Endocr Rev 26:615, 2005

Smith CL et al: Coregulator function: A key to understanding tissue specificity of selective receptor modulators. Endocr Rev 25:45, 2004

Weinstein LS et al: Minireview: GNAS: Normal and abnormal functions. Endocrinology 145:5459, 2004

333 Trastornos de la adenohipófisis y el hipotálamo

Shlomo Melmed, J. Larry Jameson

La adenohipófisis se conoce con frecuencia como "glándula mediadora" pues es, con el hipotálamo, la que organiza la compleja función reguladora de muchas otras glándulas endocrinas. La adenohipófisis produce seis hormonas importantes: 1) prolactina (PRL), 2) hormona del crecimiento (*growth hormone,* GH), 3) corticotropina (hormona adrenocorticotrópica) (*adrenocorticotropin hormone,* ACTH), 4) hormona luteinizante (*luteinizing hormone*, LH), 5) hormona estimulante del folículo (*follicle-stimulating hormone*, FSH) y 6) hormona estimulante de la tiroides (*thyroid-stimulating hormone*, TSH) **(cuadro 333-1)**. La secreción de las hormonas hipofisarias es pulsátil y refleja el estímulo ejercido por un conjunto de factores liberadores hipotalámicos específicos. Cada una de estas hormonas hipofisarias provoca respuestas específicas en otros tejidos glandulares periféricos. A su vez, las hormonas producidas por estas glándulas periféricas regulan la función de la hipófisis por retroalimentación al nivel del hipotálamo y de la misma hipófisis **(fig. 333-1)**. Los tumores hipofisarios se manifiestan a través de síndromes característicos

CUADRO 333-1 EXPRESIÓN Y REGULACIÓN DE LAS HORMONAS DE LA ADENOHIPÓFISIS

Célula	Corticotropa	Somatotropa	Lactotropa	Tirotropa	Gonadotropa
Factor de transcripción específico del tejido	T-Pit	Prop-1, Pit-1	Prop-1, Pit-1	Prop-1, Pit-1, TEF	SF-1, DAX-1
Aparición en el feto	6 semanas	8 semanas	12 semanas	12 semanas	12 semanas
Hormona	POMC	GH	PRL	TSH	FSH, LH
Locus cromosómico	2p	17q	6	α-6q; β-1p	β-11p;β-19q
Proteína	Polipéptido	Polipéptido	Polipéptido	Glucoproteína alfa, subunidades beta	Glucoproteína alfa, subunidades beta
Aminoácidos	266 (ACTH 1-39)	191	199	211	210, 204
Estimuladores	CRH, AVP, citocinas gp-130	GHRH, grelina	Estrógenos, TRH, VIP	TRH	GnRH, activinas, estrógenos
Inhibidores	Glucocorticoides	Somatostatina, IGF-I	Dopamina	T_3, T_4, dopamina, somatostatina, glucocorticoides	Esteroides sexuales, inhibina
Glándula efectora	Suprarrenal	Hígado, otros tejidos	Mama, otros tejidos	Tiroides	Ovarios, testículos
Efecto trófico	Producción de esteroides	Producción de IGF-I, inducción del crecimiento, antagonismo de la insulina	Producción de leche	Síntesis y secreción de T_4	Producción de esteroides sexuales, crecimiento del folículo, maduración de las células germinales
Límites normales	ACTH, 4-22 pg/L	<0.5 μg/L[a]	M <15; F <20 μg/L	0.1-5 mU/L	M, 5-20 UI/L, F (basal), 5-20 UI/L

[a] Secreción hormonal integrada durante 24 horas.
Nota: M, varón (*male*); F, mujer (*female*); T_3, triyodotironina; para las demás abreviaturas, véase el texto.
Fuente: adaptado de I Shimon, S Melmed, en S Melmed, P Conn (eds): *Endocrinology: Basic and Clinical Principles*. Totowa, NJ, Humana, 2005.

por el exceso de hormonas. La deficiencia hormonal puede ser hereditaria o adquirida. Afortunadamente existen tratamientos eficaces para los distintos síndromes de exceso o deficiencia de las hormonas hipofisarias. Sin embargo, el diagnóstico suele ser difícil, lo que subraya la importancia de reconocer las manifestaciones clínicas sutiles y llevar a cabo los estudios de laboratorio correspondientes. **En el capítulo 334 se describen los trastornos de la hipófisis posterior o neurohipófisis.**

ANATOMÍA Y DESARROLLO

ANATOMÍA

La glándula hipófisis pesa unos 600 mg y se ubica en la silla turca, en situación ventral al diafragma; consta de dos lóbulos que difieren desde el punto de vista anatómico y funcional: anterior y posterior. En continuidad con la silla existen diversas estructuras vasculares y nerviosas como los senos cavernosos, los pares craneales y el quiasma óptico. Por tanto, los tumores expansivos de la silla turca provocan, además de su impacto endocrinológico específico, un efecto importante de masa.

Las células nerviosas del hipotálamo sintetizan hormonas específicas que estimulan o inhiben la secreción de las hormonas hipofisarias y que se secretan directamente hacia los vasos portales del tallo hipofisario. La irrigación de la hipófisis procede de las arterias hipofisarias superior e inferior (fig. 333-2). El plexo portal hipotalámico-hipofisario es la fuente principal de aporte sanguíneo a la hipófisis anterior, lo que permite una transmisión segura de las pulsaciones de péptidos hipotalámicos sin que éstos sufran una dilución significativa; así pues, las células hipofisarias se ven expuestas a picos nítidos de factores de liberación y, a su vez, liberan sus hormonas en forma de pulsaciones separadas (fig. 333-3).

La neurohipófisis es irrigada por las arterias hipofisarias inferiores. A diferencia del lóbulo anterior, el posterior recibe inervación directa de neuronas hipotalámicas (haces nerviosos supraopticohipofisario y tuberohipofisario) a través del tallo hipofisario (cap. 334). De esta forma, la producción de vasopresina (hormona antidiurética [*antiduretic hormone*, ADH]) y oxitocina en la neurohipófisis es especialmente sensible a las lesiones del tallo hipofisario o el hipotálamo.

DESARROLLO HIPOFISARIO

Tanto la diferenciación embrionaria como la maduración de las células de la hipófisis anterior se conocen con bastante detalle. El desarrollo hipofisario a partir de la bolsa de Rathke implica una compleja interrelación de factores de transcripción específicos de estirpe que se expresan en células precursoras pluripotenciales y gradientes de factores de crecimiento producidos en el ámbito local (cuadro 333-1). El factor de transcripción Pit-1 causa la expresión celular específica de GH, PRL y TSH en las células somatotropas, lactotropas y tirotropas. La expresión abundante de receptores estrogénicos en las células que contienen Pit-1 favorece la expresión de PRL, mientras que el factor em-

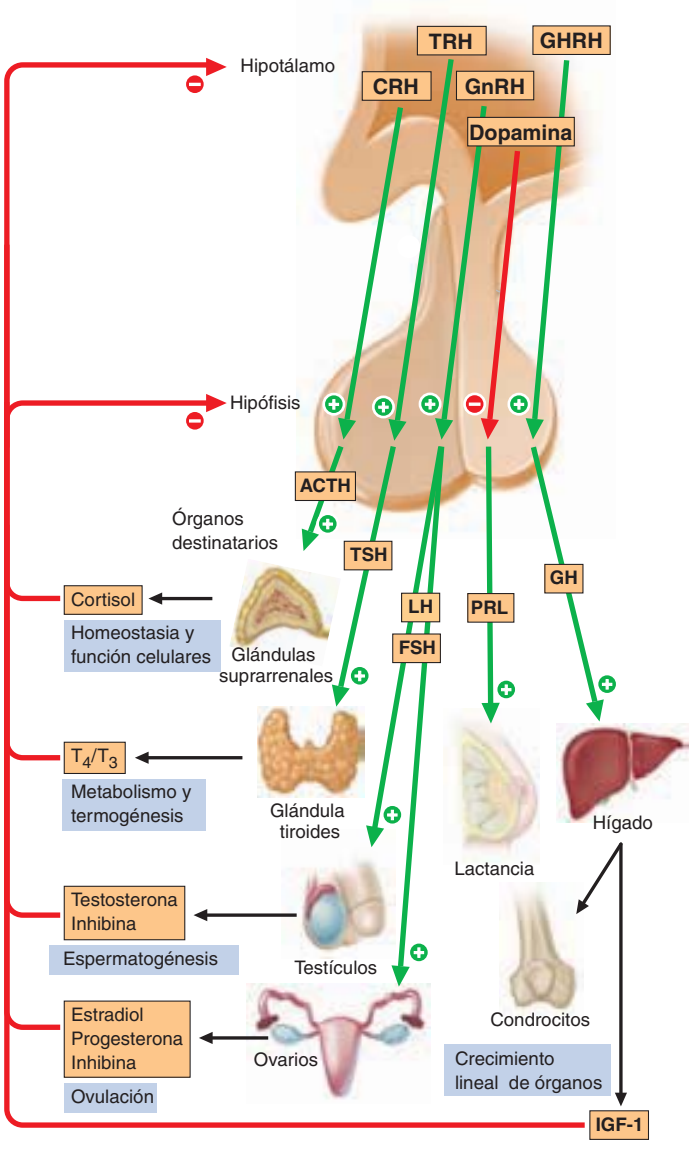

FIGURA 333-1. Diagrama de los ejes hipofisarios. Las hormonas hipotalámicas regulan las hormonas tróficas de la hipófisis anterior que, a su vez, inducen la secreción de las glándulas destinatarias. A su vez, las hormonas periféricas regulan un mecanismo de retroalimentación a las hormonas hipotalámicas e hipofisarias. Para las abreviaturas, véase el texto.

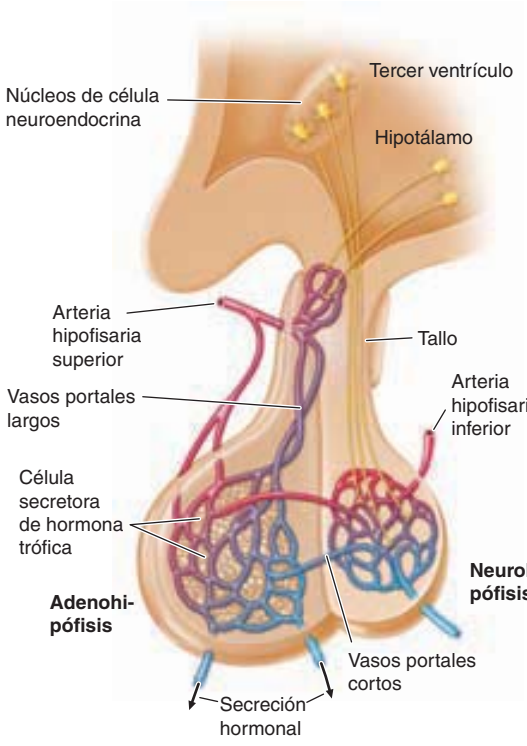

FIGURA 333-2. Diagrama de la vascularización hipotalámico-hipofisaria. Los núcleos hipotalámicos producen hormonas que atraviesan el sistema portal y llegan a las células de la adenohipófisis para regular la secreción de las hormonas hipofisarias. Las hormonas de la neurohipófisis proceden de extensiones nerviosas directas.

brionario tirotropo (*thyrotrope embrionic factor*, TEF) induce la expresión de TSH. El Pit-1 se une a elementos reguladores de los genes de GH, PRL y TSH y a los sitios de reconocimiento situados en su propio promotor, lo que constituye un mecanismo para la perpetuación de la estabilidad fenotípica hipofisaria selectiva. El factor de transcripción Prop-1 induce el desarrollo hipofisario de estirpes específicas Pit-1 y de células gonadotropas. El desarrollo de estas últimas es definido, además, por la expresión celular específica de receptores nucleares, factor esteroidogénico (*steroidogenic factor*, SF-1) y DAX-1. El desarrollo de células corticotropas, que expresan el gen de la proopiomelanocortina (POMC), precisa del factor de transcripción T-Pit. Las alteraciones del desarrollo hipofisario por mutaciones de Pit-1, Prop-1, SF-1 y DAX-1 provocan diversas deficiencias hormonales hipofisarias, selectivas o combinadas, que son poco frecuentes.

INSUFICIENCIA HIPOTALÁMICA Y ADENOHIPOFISARIA

La causa del hipopituitarismo es la falta de producción de una o varias hormonas tróficas de la adenohipófisis. La hipofunción hipofisaria es consecuencia, en ocasiones, de trastornos hereditarios, pero por lo general se trata de un efecto de masa provocada por algún tumor, inflamación o lesión vascular. Estos trastornos también alteran la síntesis o secreción de hormonas hipotalámicas, con la consiguiente insuficiencia hipofisaria (cuadro 333-2).

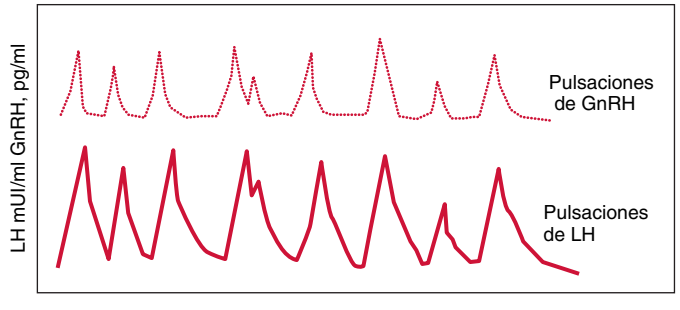

FIGURA 333-3. La secreción pulsátil de hormona hipotalámica liberadora de gonadotropina (GnRH) induce las pulsaciones de secreción de hormona luteinizante (LH).

CUADRO 333-2 CAUSAS DEL HIPOPITUITARISMO[a]

- Relacionada con el desarrollo/anatómica
  - Defecto del factor de transcripción
  - Displasia/aplasia hipofisaria
  - Tumor congénito del SNC, encefalocele
  - Silla turca vacía primaria
  - Trastornos hipotalámicos congénitos (displasia septo-óptica, síndromes de Prader-Willi, Laurence-Moon-Bield y de Kallmann)
- Traumática
  - Extirpación quirúrgica
  - Radioterapia
  - Traumatismos craneoencefálicos
- Neoplásica
  - Adenoma hipofisario
  - Tumor parasillar (meningioma, germinoma, ependimoma, glioma)
  - Quiste de Rathke
  - Craneofaringioma
  - Hamartoma hipotalámico, gangliocitoma
  - Metástasis hipofisarias (carcinomas de mama, pulmón, colon)
  - Linfomas y leucemias
  - Meningioma
- Infiltrante/inflamatoria
  - Hipofisitis linfocítica
  - Hemocromatosis
  - Sarcoidosis
  - Histiocitosis X
  - Hipofisitis granulomatosa
- Vascular
  - Apoplejía hipofisaria
  - Relacionada con el embarazo (infarto con diabetes; necrosis puerperal)
  - Drepanocitosis
  - Arteritis
- Infecciones
  - Micosis (histoplasmosis)
  - Parásitos (toxoplasmosis)
  - Tuberculosis
  - *Pneumocystis carinii*

[a] La insuficiencia de hormonas tróficas asociada a compresión o destrucción de la hipófisis suele manifestarse de forma escalonada GH > FSH > LH > TSH > ACTH. Durante la infancia, la primera manifestación suele ser el retraso del crecimiento, mientras que en los adultos lo es el hipogonadismo.

CAUSAS DE HIPOPITUITARISMO GENÉTICO Y EMBRIONARIO

Displasia hipofisaria. La displasia hipofisaria puede provocar aplasia, hipoplasia o ubicación ectópica de la hipófisis. Puesto que el desarrollo hipofisario requiere del desplazamiento de las células desde la bolsa nasofaríngea de Rathke hasta la línea media, algunos de los trastornos craneofaciales de la línea media se deben a displasia hipofisaria. La insuficiencia hipofisaria adquirida del recién nacido es secundaria a un traumatismo durante el parto como hemorragia craneal, asfixia o parto pélvico.

DISPLASIA SEPTO-ÓPTICA. La disgenesia del *septum pellucidum* o del cuerpo calloso provoca disfunción hipotalámica con hipopituitarismo. Estos niños exhiben mutaciones del gen *HESX1*, que interviene en el desarrollo precoz del prosencéfalo ventral. Manifiestan fisura palatina, sindactilia, deformidades del pabellón auricular, hipertelorismo, atrofia óptica, micropene y anosmia. La alteración funcional de la hipófisis genera diabetes insípida, deficiencia de GH, talla baja y, a veces, deficiencia de hormona estimulante de la tiroides.

Mutaciones de factores específicos de tejidos. Varios factores específicos de la transcripción de células hipofisarias, como Pit-1 y Prop-1, son esenciales para el desarrollo y la determinación funcional de estirpes celulares específicas de la hipófisis anterior. Las mutaciones Pit-1 autosómicas dominantes o recesivas producen deficiencias combinadas de GH, PRL y TSH. El crecimiento de los individuos afectados es deficiente y sufren diversos grados de hipotiroidismo. En la resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI) la hipófisis aparece hipoplásica.

La expresión de Prop-1 tiene lugar en los primeros estadios de desarrollo de la hipófisis y al parecer es necesaria para la función de Pit-1. Las mutaciones familiares o esporádicas de *PROP1* dan lugar a deficiencias combinadas de GH, PRL, TSH y gonadotropinas. Más de 80% de estos pacientes padece retraso del crecimiento; al llegar a la madurez, todos los pacientes padecen deficiencia de TSH y gonadotropinas y una fracción pequeña terminará por mostrar deficiencia de ACTH. La deficiencia de gonadotropinas detiene la pu-

bertad espontánea. En algunos casos se acompaña de hipertrofia de la hipófisis. Las mutaciones de *TPIT* originan deficiencia de ACTH, que se acompaña de hipocortisolismo.

Disfunción embrionaria hipotalámica • ***SÍNDROME DE KALLMANN.*** La causa de este síndrome es una deficiencia de la síntesis de hormona liberadora de gonadotropina (*gonadotropin-releasing hormone*, GnRH) en el hipotálamo y se acompaña de anosmia o hiposmia por la agenesia o hipoplasia de los bulbos olfatorios (cap. 340). Este síndrome se acompaña asimismo de ceguera al color, atrofia óptica, sordera nerviosa, fisura palatina, malformaciones renales, criptorquidia y anomalías neurológicas como movimientos en espejo. Los defectos del gen *KAL*, que se ubica en el cromosoma Xp22.3, evitan la emigración embrionaria de las neuronas GnRH desde la placoda olfatoria hipotalámica hasta el hipotálamo. Además de las mutaciones *KAL* existen otras anomalías genéticas que pueden provocar deficiencia aislada de GnRH, de las cuales se han descrito formas de transmisión tanto autosómica recesiva (p. ej. *GPR54*) como dominante (p. ej., *FGFR1*). La deficiencia de GnRH impide la aparición de la pubertad. Los varones manifiestan retraso de la pubertad e importantes características hipogonadales, entre ellas micropene, que probablemente son resultado de la concentración reducida de testosterona durante la lactancia. Las mujeres manifiestan amenorrea primaria e hipodesarrollo sexual secundario.

El síndrome de Kallmann y otras causas de deficiencia congénita de GnRH se caracterizan por una concentración reducida de LH, FSH y esteroides sexuales (testosterona o estradiol). En casos esporádicos de deficiencia aislada de gonadotropinas, a menudo el diagnóstico se hace por exclusión tras descartar otras causas de alteración funcional hipotalámico-hipofisaria. La administración repetitiva de GnRH restablece la respuesta normal de la hipófisis a las gonadotropinas, lo que indica que el trastorno es hipotalámico.

El tratamiento a largo plazo con gonadotropina coriónica humana (*human chorionic gonadotropin*, hCG) o testosterona restablece el desarrollo puberal y las características sexuales secundarias en los varones; en las mujeres, el tratamiento consta de estrógenos y progestágenos cíclicos. La fertilidad se restablece administrando gonadotropinas o con pulsos subcutáneos de GnRH liberados por una bomba de infusión portátil.

SÍNDROME DE BARDET-BIEDL. Es un trastorno raro y heterogéneo desde el punto de vista genético que se caracteriza por retraso mental, anormalidades renales, obesidad, hexadactilia, braquidactilia o sindactilia. Algunas veces se acompaña de diabetes insípida central. En 75% de los varones y en la mitad de las mujeres afectadas existe deficiencia de GnRH. La degeneración retiniana comienza al principio de la niñez y muchos pacientes están ciegos al cumplir 30 años. Se han identificado 10 subtipos de síndrome de Bardet-Biedl (*Bardet-Biedl syndrome*, BBS), que exhiben un enlace genético con nueve loci diferentes. Algunos de los loci codifican genes que intervienen en la función ciliar de los corpúsculos basales, lo cual explica las manifestaciones clínicas diversas.

MUTACIONES DE LA LEPTINA Y SU RECEPTOR. Las deficiencias de la leptina, o su receptor, originan anormalidades hipotalámicas diversas como hiperfagia, obesidad e hipogonadismo central (cap. 74). La menor producción de GnRH en estos pacientes provoca una menor síntesis y liberación de FSH y LH en la hipófisis.

Síndrome de Prader-Willi. Síndrome de genes contiguos que es consecuencia de la deleción de las copias paternas del gen *SNRPN* con huella genómica, el gen *NECDIN* y quizá de otros genes del cromosoma 15q. Este síndrome se acompaña de hipogonadismo hipogonadotrópico, hiperfagia-obesidad, hipotonía muscular crónica, retraso mental y diabetes mellitus del adulto (cap. 63). Además existen múltiples defectos somáticos del cráneo, ojos, oídos, manos y pies. Se ha descrito una disminución en el tamaño de los núcleos hipotalámicos productores de vasopresina y oxitocina. La observación de que el tratamiento a largo plazo con GnRH restablece la liberación hipofisaria de LH y FSH indica que existe deficiencia de hormona liberadora de gonadotropina.

HIPOPITUITARISMO ADQUIRIDO

Las deficiencias hipofisarias pueden ser consecuencia de traumatismos accidentales o neuroquirúrgicos; accidentes vasculares cerebrales; neoplasias hipofisarias o hipotalámicas como adenomas hipofisarios, craneofaringiomas, linfomas o metástasis; trastornos inflamatorios como hipofisitis linfocítica; trastornos infiltrantes como sarcoidosis, hemocromatosis (cap. 351) o tuberculosis; y radioterapia.

Un número creciente de datos sugiere que los individuos con lesión encefálica, incluso por traumatismo, hemorragia subaracnoidea y radiación, padecen hipopituitarismo transitorio y requieren de seguimiento endocrino intermitente prolongado, puesto que en 25 a 40% de ellos aparecerá disfunción permanente del hipotálamo o la hipófisis.

Trastornos infiltrantes del hipotálamo. Estas enfermedades, como sarcoidosis, histiocitosis X, amiloidosis y hemocromatosis, suelen dañar a los haces nerviosos y neuroquímicos tanto hipotalámicos como hipofisarios. Por tanto, la mitad de estos pacientes cursa con diabetes insípida. Si la secreción de GH disminuye antes del cierre puberal de las epífisis, su consecuencia será una talla baja. También son frecuentes el hipogonadismo hipogonadotrópico y la hiperprolactinemia.

Lesiones inflamatorias. Las inflamaciones crónicas como tuberculosis, micosis oportunistas por SIDA y sífilis terciaria pueden lesionar la hipófisis provocando distintos tipos de alteraciones funcionales. Otros procesos inflamatorios, como los granulomas o la sarcoidosis, en ocasiones simulan un adenoma hipofisario. Estas infecciones llegan a provocar lesiones hipotalámicas e hipofisarias extensas e insuficiencia de hormonas tróficas.

Radiación craneal. La radioterapia en la región craneal puede causar alteraciones funcionales a largo plazo del hipotálamo y la hipófisis, sobre todo en los niños y adolescentes, que son más vulnerables a la radiación terapéutica de la totalidad del encéfalo o de cabeza y cuello. Existe una estrecha relación entre el desarrollo de anomalías hormonales, las dosis de radiación y el intervalo temporal tras la finalización de la radioterapia. Tras una dosis media de 50 Gy (5 000 rad) dirigida hacia la base del cráneo, hasta dos terceras partes de los pacientes desarrollan insuficiencias hormonales. El hipopituitarismo se manifiesta al cabo de cinco a 15 años y suele deberse más a la lesión del hipotálamo que a la destrucción absoluta de las células hipofisarias. Si bien el patrón de pérdida hormonal es variable, tras la deficiencia de GH, las más frecuentes son las de gonadotropina y ACTH. En la deficiencia confirmada de una o varias hormonas es probable que también sea baja la reserva de las otras. Por tanto, en los pacientes radiados es necesario vigilar la función de la hipófisis anterior durante un tiempo prolongado e instaurar el tratamiento sustitutivo cuando proceda (véase más adelante en este capítulo).

Hipofisitis linfocítica. Ésta ocurre a menudo en mujeres durante el puerperio; por lo general se manifiesta con hiperprolactinemia y signos de una importante masa hipofisaria en la MRI que simula un adenoma, con ligera elevación de la PRL. La insuficiencia hipofisaria por infiltración linfocítica difusa puede ser transitoria o permanente, pero obliga a estudiar el caso y dar tratamiento inmediato. En raras ocasiones se han descrito insuficiencias de hormonas hipofisarias aisladas, lo que indica un proceso autoinmunitario selectivo dirigido contra tipos celulares concretos. La mayoría de las pacientes manifiesta síntomas progresivos de un tumor, como cefalea y alteraciones visuales. La velocidad de sedimentación globular suele estar elevada. Puesto la imagen de la MRI es en ocasiones idéntica a la de un adenoma hipofisario, en las puérperas con una tumoración hipofisaria recién descubierta se debe descartar la posibilidad de hipofisitis antes de someterla a una cirugía innecesaria. El proceso inflamatorio suele ceder después de varios meses de tratamiento con glucocorticoides y, dependiendo de la magnitud de la lesión, es posible que la función hipofisaria se recupere.

Apoplejía hipofisaria. Las hemorragias intrahipofisarias agudas lesionan a la hipófisis y las estructuras adyacentes a la silla turca. La apoplejía hipofisaria puede ser espontánea en el caso de un adenoma preexistente (generalmente no funcional), durante el puerperio (síndrome de Sheehan) o acompañando a la diabetes, hipertensión, drepanocitosis o choque agudo. La hiperplasia de la hipófisis durante el embarazo aumenta el riesgo de hemorragia e infarto. La apoplejía es una urgencia endocrinológica que puede provocar hipoglucemia grave, hipotensión, hemorragia en el sistema nervioso central (SNC) y muerte. Los síntomas agudos son cefaleas intensas con signos de irritación meníngea, alteraciones visuales bilaterales, oftalmoplejía variable y, en los casos graves, colapso cardiovascular y pérdida del conocimiento. La tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) o la MRI de la hipófisis revelan signos de hemorragia intratumoral o sillar, con desviación del tallo hipofisario y compresión del tejido glandular.

CUADRO 333-3 PRUEBAS ANAFILÁCTICAS PARA LA INSUFICIENCIA HIPOFISARIA

Hormona	Prueba	Muestras de sangre	Interpretación
Hormona del crecimiento	Prueba de tolerancia a la insulina: insulina regular (0.05-0.15 U/kg IV)	−30, 0, 30, 60, 120 min para la glucosa y la GH	Glucosa <40 mg/100 ml, GH debe ser >3 μg/L
	Prueba de GHRH: 1 μg/kg IV	0, 15, 30, 45, 60, 120 min para GH	Respuesta normal: GH >3 μg/L
	Prueba con L-arginina: 30 g IV en 30 min	0, 30, 60, 120 min para GH	Respuesta normal: GH >3 μ/L
	Prueba con L-dopa: 500 mg oral	0, 30, 60, 120 min para GH	Respuesta normal: GH >3 μg/L
Prolactina	Prueba con TRH: 200-500μg IV	0, 20 y 60 min para TSH y PRL	Prolactina normal >2 μg/L y aumento de 200% en relación con el valor basal
ACTH	Prueba de intolerancia a la insulina: insulina regular (0.05-0.15 U/kg IV)	−30, 0, 30, 60, 90 min para la glucosa y el cortisol	Glucosa <40 mg/100 ml El cortisol debe aumentar en >7 μg/100 ml o a >20 μg/100 ml
	Prueba con CRH: 1 μg/kg de CRH ovina IV a las 8:00 horas	0, 15, 30, 60, 90, 120 min para la ACTH y el cortisol	La ACTH basal aumenta 2-4 veces y alcanza un máximo de 20-100 pg/ml Niveles de cortisol >20-25 μg/100 ml
	Prueba con metirapona: metirapona (30 mg/kg) a media noche	11-Desoxicortisol y cortisol plasmáticos a las 8:00 horas: también puede medirse la ACTH	El cortisol plasmático debe ser <4 μg/100 ml para que la respuesta sea adecuada La respuesta normal es 11-desoxicortisol >7.5 μg/100 ml o ACTH >75 pg/ml
	Prueba de estimulación convencional de ACTH: ACTH 1-24 (Cosyntropin), 0.25 mg IM o IV	0, 30, 60 min para el cortisol y la aldosterona	Respuesta normal, cortisol >21μg/100 ml y respuesta de aldosterona >4 ng/100 ml por encima del valor basal
	Prueba de ACTH en dosis bajas: ACTH 1-24 (Cosyntropin), 1 μg IV	0, 30, 60 min para el cortisol	El cortisol debe ser >21μg/100 ml
	La prueba de estimulación con ACTH durante 3 días consiste en administrar 0.25 mg de ACTH 1-24 IV durante 8 h cada día		Cortisol >21 μg/100 ml
TSH	Pruebas basales de función tiroidea: T_4, T_3, TSH	Pruebas basales	Niveles bajos de hormona tiroidea libre junto con niveles de TSH no lo suficientemente elevados
	Prueba con TRH: 200-500 μg IV	0, 20, 60 min para TSH y PRL[a]	La TSH debe aumentar >5 mU/L a menos que la concentración de hormona tiroidea sea elevada
LH, FSH	LH, FSH, testosterona, estrógenos	Pruebas basales	En la mujer posmenopáusica, la LH y FSH deben ser elevadas Concentración reducida de testosterona acompañada de concentración reducida de LH y FSH
	Prueba con GnRH: GnRH (100 μg) IV	0, 30, 60 min para LH y FSH	En la mayoría de los adultos, la LH debe elevarse 10 UI/L y la FSH 2 UI/L Las respuestas normales son variables
Múltiples hormonas	Estudio combinado de la hipófisis anterior: GHRH (1 μg/kg), CRH (1 μg/kg), GnRH (100 μg), TRH (200 μg) administradas por vía IV	−30, 0, 15, 30, 60, 90, 120 min para GH, ACTH, cortisol, LH, FSH y TSH	Las respuestas de liberación de una o varias hormonas deben estar elevadas en el contexto de valores hormonales basales de los órganos electores y pueden no ser diagnósticas (véase texto)

[a] La respuesta evocada de PRL indica integridad lactotrópica.

Nota: véanse las abreviaturas en el texto.

Los pacientes sin signos evidentes de ceguera o alteraciones del estado de vigilia permanecen bajo observación mientras reciben tratamiento conservador con dosis elevadas de glucocorticoides. Los que sufren un deterioro visual progresivo o pronunciado, o bien pérdida del conocimiento necesitan someterse a una descompresión quirúrgica urgente. La recuperación visual después de la cirugía es inversamente proporcional al tiempo transcurrido desde el episodio agudo. Por lo tanto, la oftalmoplejía y los defectos visuales graves constituyen indicaciones para intervenir sin demora. Tras la apoplejía es muy frecuente el hipopituitarismo.

Silla vacía. El hallazgo de una silla parcial o totalmente vacía, en apariencia, suele ser un descubrimiento accidental en la MRI. En estos casos, la función hipofisaria suele ser normal, lo que implica que el anillo de tejido hipofisario periférico es completamente funcional. Sin embargo, puede evolucionar a hipopituitarismo de manera insidiosa. Algunos tumores hipofisarios sufren un infarto silencioso desde el punto de vista clínico que se manifiesta por una silla total o parcialmente vacía; la hernia de la duramadre se llena de líquido cefalorraquídeo (LCR). En casos extraordinarios se forma un adenoma hipofisario funcional a partir del anillo de tejido hipofisario, que no siempre es visible en la resonancia magnética.

CUADRO CLÍNICO Y DIAGNÓSTICO

Las manifestaciones clínicas del hipopituitarismo dependen de las hormonas deficientes y de la magnitud de las deficiencias. La falta de GH genera trastornos del crecimiento en los niños y provoca anormalidades en la composición del organismo en el adulto (véase más adelante en este capítulo). La deficiencia de gonadotropinas origina trastornos menstruales y esterilidad en las mujeres y reducción de la función sexual, esterilidad y pérdida de los caracteres sexuales secundarios en los varones. La concentración de TSH y ACTH suele disminuir en las fases más avanzadas de la insuficiencia hipofisaria. La primera ocasiona retraso del crecimiento en los niños y manifestaciones de hipotiroidismo tanto en los niños como en los adultos. La forma secundaria de insuficiencia suprarrenal causada por la deficiencia de ACTH provoca hipocortisolismo con conservación relativa de la producción de mineralocorticoides. La deficiencia de PRL se traduce en lactancia insuficiente. Cuando las lesiones se extienden hasta los haces hipofisarios posteriores aparecen poliuria y polidipsia por falta de secreción de vasopresina. Los estudios epidemiológicos reflejan mayor tasa de mortalidad en pacientes con lesiones hipofisarias de larga duración por enfermedades cardiovasculares y vasculares cerebrales.

ESTUDIOS DE LABORATORIO

El diagnóstico bioquímico de la insuficiencia hipofisaria se establece demostrando una concentración reducida de las hormonas tróficas combinada con reducción de las hormonas destinatarias. Por ejemplo, la concentración reducida de tiroxina acompañada de una TSH reducida o anormalmente normal indica hipotiroidismo secundario. De igual forma, la testosterona reducida sin elevación de las gonadotropinas permite diagnosticar un hipogonadismo hipogonadotrópico. Para valorar la reserva hipofisaria algunas veces es necesario recurrir a pruebas de estimulación **(cuadro 333-3)**. Para valorar la reserva de GH se utilizan las respuestas de GH a la hipoglucemia provocada con insulina, arginina, L-dopa, hormona liberadora de hormona de crecimiento (*growth hormone-releasing hormone*, GHRH) o péptidos liberadores de hormona del crecimiento (*growth hormone-releasing peptides*, GHRP). La administración de hormona liberadora de corticotropina (*corticotropin-releasing hormone*, CRH) estimula la liberación de ACTH y la administración de ACTH sintética (cortrosyn) induce la liberación de cortisol en las suprarrenales, por lo que es un indicador indirecto de la reserva hipofisaria de ACTH (cap. 336). La manera más fiable de valorar la reserva de ACTH es el estudio de su respuesta a la hipoglucemia inducida por la insulina. Sin embargo, esta prueba se debe

CUADRO 333-4 SUSTITUCIÓN HORMONAL EN EL HIPOPITUITARISMO DEL ADULTO[a]

Deficiencia de hormona trófica	Sustitución hormonal
ACTH	Hidrocortisona (10-20 mg a.m.; 5-10 mg, p.m.) Acetato de cortisona (25 mg a.m.; 12.5 mg p.m.) Prednisona (5 mg a.m.; 2.5 mg p.m.)
TSH	L-tiroxina (0.075-0.15 mg/día)
FSH/LH	Varones Enantato de testosterona (200 mg IM cada 2 semanas) Parches cutáneos de testosterona (5 mg/día) Mujeres Estrógenos conjugados (0.65-1.25 mg/día durante 25 días) Progesterona (5-10 mg/día) en los días 16-25 Parches cutáneos de estradiol (0.5 mg, en días alternos) Para la fertilidad: gonadotropina menopáusica, gonadotropina coriónica humana
GH	Adultos: somatotropina (0.1-1.25 mg/día SC) Niños: somatotropina (0.02-0.05 [mg/kg/día])
Vasopresina	Desmopresina intranasal (5-20 μg 2 veces al día) Oral 300-600 μg/día

[a] Todas las dosis mostradas deben individualizarse en cada paciente y revaluarse en situaciones de estrés, cirugía o embarazo. Los requerimientos para la fertilidad masculina y femenina ya se describieron en el capítulo 45.
Nota: véanse las abreviaturas en el texto.

hacer con cuidado en los pacientes con sospecha de insuficiencia suprarrenal, dado su mayor riesgo de padecer hipoglucemia e hipotensión. La hipoglucemia inducida por insulina está contraindicada en los pacientes que sufren coronariopatía o trastornos convulsivos.

Rx HIPOPITUITARISMO

El tratamiento hormonal sustitutivo con glucocorticoides, hormona tiroidea, esteroides sexuales, hormona del crecimiento o vasopresina no suele tener complicaciones. Los protocolos terapéuticos que simulan la producción fisiológica de hormonas permiten mantener una homeostasis clínica satisfactoria. En el **cuadro 333-4** se recogen las pautas posológicas eficaces. En los pacientes que necesitan un tratamiento sustitutivo con glucocorticoides se deben hacer ajustes cuidadosos de las dosis durante los episodios de estrés como las enfermedades agudas, las intervenciones dentales, los traumatismos y los ingresos hospitalarios de causa aguda (cap. 336).

TUMORES HIPOTALÁMICOS, HIPOFISARIOS Y SILLARES

TUMORES HIPOFISARIOS

Los adenomas de la hipófisis son la causa más frecuente de los síndromes de hipersecreción e hiposecreción de hormonas hipofisarias en el adulto. Representan alrededor de 15% de todas las neoplasias intracraneales. En las autopsias se observan microadenomas (<10 mm de diámetro) insospechados hasta en 25% de las hipófisis. También en los estudios de imagen de esta glándula se detectan pequeñas lesiones en al menos 10% de las personas normales.

Patogenia. Los adenomas hipofisarios son neoplasias benignas originadas en uno de los cinco tipos celulares de la hipófisis anterior. El fenotipo clínico y bioquímico de estos tumores depende del tipo celular del que proceden. Así, los derivados de las células lactotropas (PRL), somatotropas (GH), corticotropas (ACTH), tirotropas (TSH) o gonadotropas (LH, FSH) secretan un exceso de la hormona correspondiente **(cuadro 333-5)**. Los tumores plurihormonales expresan que combinaciones de GH, PRL, TSH, ACTH y de la subunidad alfa de la glucoproteína hormonal se diagnostican por medio de análisis inmunocitoquímicos o por las manifestaciones clínicas de características combinadas de estos síndromes de hipersecreción hormonal. Desde un punto de vista morfológico, estos tumores pueden originarse a partir de un solo tipo celular polisecretor o estar formados por células con funciones distintas dentro del mismo tumor.

Los tumores con actividad hormonal se caracterizan por tener secreción autónoma, con escasa respuesta a las vías fisiológicas normales de inhibición. No siempre existe correlación entre la producción hormonal y el tamaño del tumor. Los pequeños adenomas con secreción hormonal pueden producir perturbaciones clínicas importantes, mientras que otros adenomas de mayor tamaño pero productores de menores cantidades de hormonas pueden ser clínicamente silenciosos y pasar inadvertidos (si no producen efectos compresivos centrales). Alrededor de la tercera parte de todos los adenomas no son funcionales y no producen un síndrome clínico hipersecretor claro. Una gran parte proceden de células gonadotropas y pueden secretar subunidades alfa y beta de glucoproteínas de las hormonas o, en raras ocasiones, gonadotropinas intactas circulantes. Los carcinomas hipofisarios verdaderos, con metástasis extracraneales confirmadas, son extraordinariamente raros.

Casi todos los adenomas hipofisarios son de origen monoclonal, lo cual implica la adquisición de una o varias mutaciones somáticas que les confieren una ventaja selectiva de crecimiento. Además de los estudios directos sobre mutaciones de oncogenes, los análisis de desactivación del cromosoma X en los tumores de mujeres heterocigóticas para los genes ligados al cromosoma X confirman este hecho. De acuerdo con su origen clonal, la extirpación quirúrgica completa de los pequeños adenomas hipofisarios suele curar la hipersecreción hormonal. Sin embargo, las hormonas hipotalámicas, como la GHRH o la CRH, además de intervenir en la regulación endocrina, estimulan también la actividad mitótica de sus respectivas células hipofisarias destinatarias. Por tanto, los pacientes con raros tumores abdominales o torácicos secretores de GHRH o CRH ectópicas pueden presentar hiperplasias de células somatotropas o corticotropas.

En el desarrollo de los tumores hipofisarios intervienen varios acontecimientos genéticos causales. La patogenia de la acromegalia esporádica resulta especialmente informativa como modelo de tumorigénesis. La GHRH, tras unirse a su receptor somatotropo acoplado a la proteína G, utiliza al monofosfato de adenosina (*adenosine monophosphate*, AMP) cíclico como segundo mensajero para estimular la secreción de GH y la proliferación de las células somatotropas. Un subgrupo (alrededor de 35%) de los tumores hipofisarios secretores de GH contienen mutaciones en Gsα (Arg 201 → Cys o His; Gln 227 → Arg) que inhiben la actividad de la trifosfatasa de guanosina (*guanosine triphosphatase*, GTPasa) intrínseca. La consecuencia es una elevación inespecífica del AMP cíclico, inducción de Pit-1 y activación de la proteína de unión al elemento de respuesta del AMP cíclico (*cyclic AMP response element binding protein*, CREB), con la consiguiente estimulación de la proliferación de las células somatotropas y secreción de hormona del crecimiento (GH).

En los macroadenomas grandes o infiltrantes se ha observado pérdida de la heterocigosidad (*loss of heterozygosity*, LOH) característica en varios cromosomas, lo que indica la presencia de posibles genes supresores de tumores en estos loci. Hasta 20% de los tumores hipofisarios esporádicos, tanto productores de GH como de PRL o ACTH, y en algunos tumores no funcionales, aparece LOH de las regiones cromosómicas 11q13, 13 y 9.

Existen también pruebas convincentes según las cuales los factores de crecimiento estimulan la formación de los tumores hipofisarios. En la hipófisis abunda factor de crecimiento fibroblástico básico (*basic fibroblast growth factor*, bFGF) que, según se ha demostrado, estimula la mitogénesis de las células hipofisarias. Otros factores que intervienen en el comienzo y promoción de los tumores hipofisarios son la pérdida de la inhibición por retroalimentación negativa (como sucede en el hipotiroidismo o el hipogonadismo primario) y la angiogénesis paracrina o estimulada por los estrógenos. Asimismo, las características del crecimiento y comportamiento de las neoplasias quizá depende de varios oncogenes activados, como *RAS* y el gen transformador de tumores hipofisarios (*pituitary tumor transforming gene*, PTTG).

CUADRO 333-5 CLASIFICACIÓN DE LOS ADENOMAS HIPOFISARIOS[a]

Origen de célula adenomatosa	Producto hormonal	Síndrome clínico
Lactotropa	PRL	Hipogonadismo, galactorrea
Gonadotropa	FSH, LH, subunidades	Silencioso o hipogonadismo
Somatotropa	GH	Acromegalia/gigantismo
Corticotropa	ACTH	Enfermedad de Cushing
Mixto de células de la hormona del crecimiento y de la prolactina	GH, PRL	Acromegalia, hipogonadismo, galactorrea
Otras células plurihormonales	Cualquiera	Mixto
Célula precursora acidófila	PRL, GH	Hipogonadismo, galactorrea, acromegalia
Mamosomatotropa	PRL, GH	Hipogonadismo, galactorrea, acromegalia
Tirotropa	TSH	Tirotoxicosis
Célula nula	Ninguna	Insuficiencia hipofisaria
Oncocitoma	Ninguna	Insuficiencia hipofisaria

[a] Los tumores secretores de hormonas se citan en orden decreciente de frecuencia. Todos los tumores pueden producir efectos locales de presión como alteraciones visuales, parálisis de nervios craneales y cefaleas.
Nota: véanse las abreviaturas en el texto.
Fuente: adaptado de S Melmed, en JL Jameson (ed): *Principles of Molecular Medicine*, Totowa, Humana Press, 1998.

Síndromes genéticos y tumores hipofisarios. Varios síndromes familiares se acompañan de tumores hipofisarios y en algunos de ellos se han descubierto los mecanismos genéticos.

La *neoplasia endocrina múltiple* (*multiple endocrine neoplasia*, MEN) 1 es un síndrome autosómico dominante caracterizado fundamentalmente por cierta predisposición genética a padecer adenomas paratiroideos, hipofisarios y de los islotes pancreáticos (cap. 345). La causa de MEN1 es una serie de mutaciones desactivadoras en la línea germinativa de *MENIN*, gen supresor de tumores que se expresa de forma inespecífica y que se ubica en el cromosoma 11q13. La pérdida de la heterocigosidad o una mutación somática del alelo *MENIN* restante normal provoca la formación de tumores. Alrededor de la mitad de los pacientes exhibe prolactinomas y con menos frecuencia acromegalia y síndrome de Cushing.

El *síndrome de Carney* se caracteriza por máculas cutáneas pigmentadas, mixomas y tumores endocrinos, entre ellos adenomas testiculares, suprarrenales e hipofisarios. Alrededor de 20% de los pacientes sufre acromegalia. Un subgrupo de pacientes exhibe mutaciones de la subunidad reguladora R1α de la proteincinasa A (*R1α regulatory subunit of protein kinase A*, PRKAR1A).

El *síndrome de McCune-Albright* consta de displasia fibrosa poliostótica, máculas pigmentadas y diversos trastornos endocrinos como tumores hipofisarios secretores de GH, adenomas suprarrenales y función ovárica autónoma (cap. 341). La causa de la hipersecreción hormonal es la producción generalizada de AMP cíclico secundaria a la desactivación de la GTPasa de la Gsα. Las mutaciones de Gsα aparecen una vez que se forma el cigoto, por lo que la expresión de la mutación adquiere un patrón en mosaico.

La *acromegalia familiar* es un padecimiento poco frecuente caracterizado por la presencia de acromegalia o gigantismo en varios miembros de una familia. Este trastorno se acompaña de una LOH de un locus del cromosoma 11q13 distinto de *MENIN*.

OTROS TUMORES SILLARES

Los *craneofaringiomas* son tumores quísticos benignos suprasillares cuyo cuadro inicial comprende cefalea, deficiencia de los campos visuales y grados variables de hipopituitarismo. Provienen de la bolsa de Rathke y aparecen cerca del infundíbulo hipofisario; a menudo llegan al interior de la cisterna suprasillar. Los craneofaringiomas son tumores grandes, quísticos e infiltrantes localez. Muchos exhiben calcificaciones focales características en las radiografías y la CT del cráneo. Más de la mitad de los casos corresponde a jóvenes menores de 20 años, en quienes provocan signos de hipertensión intracraneal como cefaleas, vómito, papiledema e hidrocefalia. Además manifiestan alteraciones del campo visual, cambios de la personalidad y deterioro cognoscitivo, lesiones de los pares craneales, trastornos del sueño y aumento de peso. En 90% de los casos es posible corroborar la presencia de hipopituitarismo y en 10% se manifiesta como diabetes insípida. En la mitad de los niños enfermos el cuadro inicial comprende retraso del crecimiento. La MRI es superior a la CT para evaluar la estructura quística y los componentes hísticos de los craneofaringiomas. La CT es útil para identificar calcificaciones y evaluar la invasión de las estructuras óseas y senos vecinos.

El tratamiento por lo general comprende la extirpación transcraneal o transesfenoidal seguida de radioterapia del tumor residual. La cirugía aislada logra la curación en menos de 50% de los pacientes puesto que la neoplasia se adhiere a ciertas estructuras vitales o bien algunos pequeños depósitos tumorales se ubican en el hipotálamo o el parénquima cerebral. La cirugía tiene como objetivo extirpar la mayor cantidad de tejido posible evitando las complicaciones peligrosas que acompañan a los intentos de eliminar el tejido que se encuentra firmemente adherido o que se encuentra inaccesible. En ausencia de radioterapia, aproximadamente 75% de los tumores reaparece y la supervivencia a diez años es menor de 50%. Cuando la extirpación es incompleta, la radioterapia mejora a 70 a 90% la supervivencia a diez años, pero se acompaña de un mayor riesgo de padecer cánceres secundarios. Muchos pacientes deben recibir sustitución hormonal durante toda su vida.

Cuando la bolsa de Rathke no se oblitera durante el desarrollo embrionario se forman *quistes de Rathke*, pequeñas formaciones (<5 mm) rodeadas de epitelio escamoso; estos quistes se identifican aproximadamente en 20% de las autopsias. Aunque los quistes de la hendidura de Rathke no suelen crecer y a menudo se diagnostican de manera fortuita, alrededor de la tercera parte se manifiesta durante la madurez con síntomas de compresión, diabetes insípida e hiperprolactinemia por compresión del tallo. Pocas veces causan hidrocefalia interna. La visualización de la pared del quiste en la MRI, que permite distinguir a estas lesiones de los craneofaringiomas, facilita el diagnóstico presuncional previo a la cirugía. El contenido del quiste oscila entre un líquido similar al LCR y un material mucoso. Los *quistes aracnoideos* son raros y en la resonancia magnética producen una imagen isointensa con relación al líquido cefalorraquídeo.

Los *cordomas sillares* suelen manifestarse con erosiones óseas en el clivus, infiltración local y, a veces, calcificaciones. Se observa tejido hipofisario normal en la MRI, lo que permite distinguir entre cordomas y adenomas hipofisarios agresivos. La aspiración con aguja fina obtiene un material mucoso.

Los *meningiomas* originados en la región sillar pueden ser difíciles de distinguir de los adenomas hipofisarios no funcionales. Los meningiomas resaltan de manera característica en las imágenes de MRI, y pueden poner de manifiesto calcificación o erosión ósea. Los meningiomas llegan a producir síntomas de compresión.

La *histiocitosis X* abarca diversos síntomas relacionados con focos de granulomas eosinófilos. Estas lesiones granulomatosas visibles en la MRI se asocian a diabetes insípida, exoftalmos y lesiones osteolíticas en sacabocados (*enfermedad de Hand-Schüller-Christian*), así como a una erupción cutánea axilar característica. En raras ocasiones afectan al tallo hipofisario.

Aproximadamente en 3% de los pacientes con cáncer se producen *metástasis hipofisarias*. Las metástasis hematógenas se dirigen casi exclusivamente a la hipófisis posterior. Por lo tanto, la primera manifestación de una metástasis hipofisaria de un tumor pulmonar, digestivo, mamario o de otra ubicación es a menudo la diabetes insípida. Alrededor de la mitad de las metástasis hipofisarias es de cáncer de mama y 25% de las pacientes con este tipo de cáncer manifiesta metástasis hipofisarias. En raras ocasiones, la lesión del tallo hipofisario origina insuficiencia hipofisaria anterior. En la MRI es difícil distinguir una lesión metastásica de un adenoma hipofisario agresivo y en ocasiones es necesario realizar el estudio histológico del tejido tumoral extirpado para llegar al diagnóstico. En la silla pueden encontrarse también linfomas, leucemias o plasmocitomas primarios o metastásicos.

Los *hamartomas hipotalámicos* y los *gangliocitomas* nacen a partir de astrocitos, oligodendrocitos y neuronas y muestran distintos grados de diferenciación. Estos tumores pueden expresar neuropéptidos hipotalámicos como GnRH, GHRH o CRH en cantidades excesivas. En los tumores productores de GnRH, los niños padecen pubertad precoz, retraso psicomotor y convulsiones con la risa. El tratamiento médico de los hamartomas productores de GnRH con análogos a la GnRH de acción prolongada inhibe de manera eficaz la secreción de gonadotropina y regula el desarrollo puberal. En raras ocasiones los hamartomas también se acompañan de anormalidades craneofaciales; ano imperforado; alteraciones de corazón, riñones y pulmones e insuficiencia hipofisaria, como características del *síndrome de Pallister-Hall*, causado por mutaciones en la terminación carboxilo del gen *GLI3*. Los hamartomas hipotalámicos suelen ser contiguos a la hipófisis, lo que dificulta el diagnóstico por MRI antes de la cirugía. La comprobación histológica de la presencia de neuronas hipotalámicas en el tejido extirpado por cirugía transesfenoidal es a menudo la primera indicación de que se trata de una lesión hipotalámica primaria.

Los *gliomas hipotalámicos* y los *gliomas ópticos* son más frecuentes en niños y suelen manifestarse con pérdida visual. En los adultos, estos tumores son más agresivos y aproximadamente en la tercera parte de los casos se acompañanan de neurofibromatosis.

Algunos *tumores cerebrales de células germinales* se ubican en la región sillar. Un ejemplo son los *disgerminomas*, que se acompañan de diabetes insípida, ceguera y, en raras ocasiones, metástasis. También los *germinomas*, *carcinomas embrionarios*, *teratomas* y *coriocarcinomas* se ubican en ocasiones en la región parasillar y secretan hCG. Estos tumores de células germinales provocan pubertad precoz, diabetes insípida, alteraciones de los campos visuales y trastornos de la sed. Muchos pacientes tienen deficiencia de GH y talla baja.

EFECTOS METABÓLICOS DE LAS LESIONES DEL HIPOTÁLAMO

Cuando la lesión se ubica en las regiones anterior y preóptica del hipotálamo aparecen vasoconstricción paradójica, taquicardia e hipertermia. La causa de la hipertermia aguda suele ser hemorragias, aunque éstas también provocan poiquilotermia. La causa de los trastornos centrales de la termorregulación es la lesión del hipotálamo posterior. El *síndrome de hipotermia periódica* consta de episodios de temperatura rectal <30°C, diaforesis, vasodilatación, vómito y bradicardia (cap. 20). La lesión de los núcleos ventromediales por craneofaringiomas, traumatismos hipotalámicos o trastornos inflamatorios se acompaña de *hiperfagia* y *obesidad*. Al parecer en esta región existe un centro de energía-saciedad en el que la leptina, la insulina, los productos POMC y los péptidos digestivos influyen en los receptores de melanocortina (cap. 74). Las alteraciones de los osmorreceptores situados en los núcleos preópticos generan polidipsia o hipodipsia (cap. 334). Las lesiones hipotalámicas de crecimiento lento provocan somnolencia con alteración de los ciclos del sueño, así como obesidad, hipotermia y explosiones emocionales. Las lesiones del hipotálamo central estimulan a las neuronas simpáticas con elevación de las catecolaminas séricas y el cortisol. Estos pacientes tienen predisposición a padecer arritmias cardiacas, hipertensión y erosiones gástricas.

Efectos circunscritos de la compresión. Las manifestaciones clínicas de las lesiones sillares varían según la ubicación anatómica del tumor y la dirección en que se expande (cuadro 333-6). La raíz dorsal de la silla turca tiene menos resistencia a la expansión del tejido blando intrasillar; por tanto, es frecuente que los adenomas hipofisarios se extiendan en dirección suprasillar. También invade el hueso.

Las cefaleas son manifestaciones habituales de los tumores intrasillares pequeños, incluso aunque no pueda demostrarse una extensión suprasillar. A causa de la naturaleza confinada de la hipófisis, incluso los cambios pequeños de la presión intrasillar distienden la placa de duramadre; sin embargo, no existe una buena correlación entre la intensidad de las cefaleas y el tamaño o la extensión del adenoma.

La extensión suprasillar puede causar pérdida de visión por distintos mecanismos, de los que el más frecuente es la compresión del quiasma óptico, aunque también puede haber infiltración directa de los nervios ópticos u obstrucción del flujo del LCR, con trastornos visuales secundarios. La compresión del tallo de la hipófisis por un tumor intrasillar activo o desactivo desde el punto de vista hormonal puede afectar a los vasos portales, interrumpiendo el acceso de las hormonas hipotalámicas y la dopamina a la hipófisis, lo que se traduce en hiperprolactinemia con pérdida simultánea de otras hormonas hipofisarias. Este fenómeno de "sección del tallo" puede deberse también a traumatismos, lesiones de desaceleración con compresión del tallo clinoideo posterior o fracturas de la base del cráneo. La infiltración lateral por el tumor puede afectar al seno cavernoso y comprimir su contenido nervioso, causando parálisis de los pares craneales III, IV y VI y afección de las ramas oftálmica y maxilar del V par (cap. 371). Dependiendo de la amplitud de la lesión nerviosa, los pacientes presentarán diplopía, ptosis, oftalmoplejía y disminución de la sensibilidad facial. La extensión hacia el interior del seno esfenoidal indica que el tumor hipofisario ha erosionado el suelo de la silla. Los tumores agresivos también pueden invadir el techo del paladar y causar obstrucción nasofaríngea, infecciones y, en raras ocasiones, pérdida de LCR. La infiltración puede afectar tanto a los lóbulos temporales como a los frontales, con aparición de convulsiones del gancho, trastornos de la personalidad y anosmia. El aprisionamiento hipotalámico directo por un tumor hipofisario infiltrante puede producir importantes secuelas metabólicas, pubertad precoz o hipogonadismo, diabetes insípida, trastornos del sueño, distermia y alteraciones del apetito.

MRI. Las imágenes sagitales y coronales de MRI espín-eco ponderadas en T1, tomadas antes y después de la administración de gadolinio, permiten la visualización precisa de la hipófisis con clara delimitación del hipotálamo, el tallo hipofisario, el tejido glandular y las cisternas suprasillares adyacentes, los senos cavernosos, el seno esfenoidal y el quiasma óptico. La altura de la hipófisis oscila entre los 6 mm en los niños y los 8 mm en los adultos, aunque puede llegar a 10 o 12 mm durante el embarazo y la pubertad. La porción superior de la hipófisis del adulto es plana o ligeramente cóncava, pero en los adolescentes y mujeres embarazadas puede ser convexa, como reflejo del aumento fisiológico de tamaño de la glándula. El tallo debe ser vertical. La CT está indicada para delimitar la amplitud de la erosión ósea o la presencia de calcificaciones.

La consistencia blanda de la adenohipófisis adquiere una imagen algo heterogénea en MRI y la intensidad de la señal recuerda la de la sustancia encefálica en las imágenes ponderadas en T1 (fig. 333-4). La densidad de los adenomas suele ser menor que la del tejido normal vecino en las imágenes ponderadas en T1, mientras que la intensidad de la señal aumenta en las ponderadas en T2. El elevado contenido de fosfolípidos de la hipófisis posterior ocasiona la "mancha brillante hipofisaria".

Los tumores sillares suelen encontrarse de forma fortuita en los estudios de MRI y la mayor parte corresponde a adenomas hipofisarios (incidentalomas). En ausencia de hipersecreción hormonal, estas pequeñas lesiones pueden ser vigiladas sin peligro con MRI efectuadas anualmente al principio y, si no muestran signos de crecimiento, con menos frecuencia más adelante. En los macroadenomas descubiertos de manera casual debe considerarse la conveniencia de la extirpación, ya que alrededor de la tercera parte se vulven infiltrantes o producen efectos locales de compresión. Cuando existe una clara hipersecreción hormonal, está indicado el tratamiento específico. Los tumores de gran tamaño (>1 cm) deben diferenciarse de las lesiones no adenomatosas. Es frecuente que los meningiomas se acompañen de hiperostosis ósea; los craneofaringiomas pueden calcificarse y suelen ser hipointensos, mientras que los gliomas son hiperintensos en las imágenes ponderadas en T2.

Estudio oftalmológico. Como las cintillas ópticas pueden ser contiguas a una masa hipofisaria en expansión, todos los pacientes con lesiones ocupantes de espacio de la silla turca que se apoyen en el quiasma óptico deben ser sometidos a valoraciones reproducibles del campo visual con técnicas de perimetría (cap. 29). Es clásico observar hemianopsia bitemporal o defectos bitemporales superiores que reflejan la ubicación de estas cintillas dentro de la parte inferior y posterior del quiasma. Los cortes homónimos que reflejan los campos posquiasmático y monocular atraviesan las lesiones prequiasmáticas. La pérdida de la percepción del color rojo es un signo temprano de presión sobre las vías ópticas. El diagnóstico oportuno reduce el riesgo de ceguera, escotomas u otros trastornos visuales.

Estudios de laboratorio. Las manifestaciones clínicas iniciales de los adenomas hipofisarios funcionales (p. ej., acromegalia, prolactinomas o enfermedad de Cushing) deben servir de guía para los análisis (cuadro 333-7). Sin embargo, en un tumor sillar sin características clínicas evidentes de exceso

CUADRO 333-6 CARACTERÍSTICA DE LAS LESIONES OCUPANTES DE ESPACIO DE LA SILLA TURCA[a]

Estructura afectada	Efecto clínico
Hipófisis	Hipogonadismo
	Hipotiroidismo
	Crecimiento insuficiente e hiposomatotropismo del adulto
	Hiposuprarrenalismo
Tracto óptico	Pérdida de la percepción del rojo
	Hemianopsia bitemporal
	Defectos de campo bitemporales o superiores
	Escotoma
	Ceguera
Hipotálamo	Alteración de la regulación de la temperatura
	Trastornos del apetito y de la sed
	Obesidad
	Diabetes insípida
	Trastornos del sueño
	Alteraciones de la conducta
	Disfunción autónoma
Seno cavernoso	Oftalmoplejía con o sin ptosis o diplopía
	Entumecimiento facial
Lóbulo frontal	Trastorno de la personalidad
	Anosmia
Encéfalo	Cefaleas
	Hidrocefalia
	Psicosis
	Demencia
	Convulsiones con risa

[a] Cuando el tumor intrasillar comienza a crecer, comprime primero al tejido hipofisario que se ubica en la silla turca y, a continuación infiltra en sentido dorsal a través de la dura, levantando el quiasma óptico o en sentido lateral hacia los senos cavernosos. La erosión ósea es rara, al igual que la compresión directa del encéfalo. Los microadenomas pueden manifestarse con cefaleas.

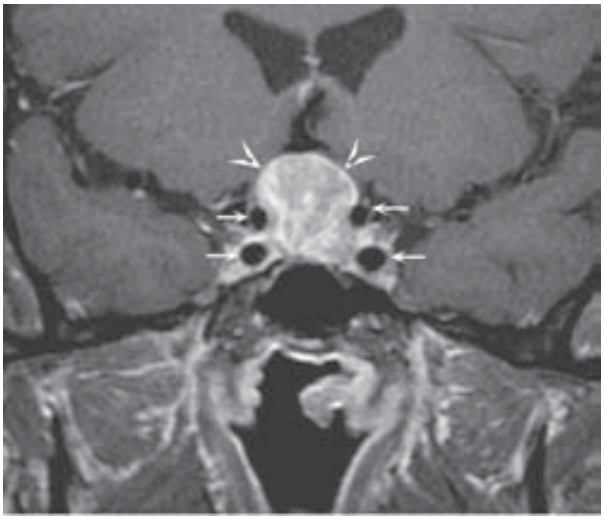

FIGURA 333-4. Adenoma hipofisario. Imagen coronal de MRI poscontraste ponderada en T1 que muestra un tumor con realce homogéneo (*puntas de flecha*) en la silla turca y en la región suprasillar, compatible con un adenoma hipofisario; las *flechas pequeñas* señalan las arterias carótidas.

CUADRO 333-7 PRUEBAS PARA DETECTAR ADENOMAS HIPOFISARIOS FUNCIONALES

	Prueba	Comentarios
Acromegalia	IGF-I sérico	Interpretar el IGF-I en relación con testigos de edad y género equivalentes
	Prueba de tolerancia a la glucosa midiendo la concentración de GH a los 0, 30 y 60 min	En los sujetos normales la hormona del crecimiento se suprime a <1 μg/L
Prolactinoma	PRL sérico	Excluir medicamentos Debe ordenarse estudio de MRI de la silla turca si está elevada la prolactina
Enfermedad de Cushing	Cortisol libre urinario de 24 h	Garantizar que la recolección de orina es total y precisa
	Dexametasona (1 mg) a las 23:00 horas y medición del cortisol plasmático en ayunas a las 8:00 horas	Los sujetos normales efectúan supresión hasta <5 μg/100 ml
	Determinación de la ACTH	Distingue al adenoma suprarrenal (ACTH suprimida) de la enfermedad por ACTH ectópica o de Cushing (ACTH normal o elevada)

Nota: consulte el texto para encontrar el significado de las abreviaturas.

hormonal, los estudios de laboratorio deben dirigirse a establecer la naturaleza del tumor y a valorar la posible presencia de hipopituitarismo. Cuando la MRI hace sospechar la presencia de un adenoma hipofisario, el estudio hormonal inicial suele incluir: 1) determinación basal de PRL, 2) factor de crecimiento similar a la insulina (*insulin-like growth factor*, IGF) I, 3) cortisol libre en orina de 24 h (*urinary free cortisol*, UFC), prueba de supresión con dexametasona oral durante una noche (1 mg) o ambas, 4) concentración de la subunidad alfa de FSH y LH y 5) pruebas de la función tiroidea. Dependiendo de los resultados de estos exámenes se realizan o no otros estudios. La historia menstrual, la concentración de testosterona, la cifra de cortisol a las 8:00 horas y las pruebas de la función tiroidea permiten identificar a los pacientes con deficiencias de hormonas hipofisarias que precisan sustitución hormonal antes de proseguir con una valoración más detallada del hipopituitarismo o de proceder a la cirugía.

Estudio histológico. La tinción inmunohistoquímica de las muestras de los tumores hipofisarios obtenida por cirugía transesfenoidal confirma el diagnóstico clínico y de laboratorio o proporciona el diagnóstico histológico cuando los estudios hormonales son dudosos y en los casos de tumores clínicamente no funcionales. A veces, para hacer el diagnóstico se requiere un estudio ultraestructural con microscopio electrónico.

Rx TUMORES HIPOTALÁMICOS E HIPOFISARIOS Y OTROS TUMORES SILLARES

RESUMEN. El tratamiento adecuado de los tumores sillares requiere un diagnóstico exacto y una selección de la modalidad terapéutica pertinente. La mayoría de los tumores hipofisarios son benignos y de crecimiento lento. Las manifestaciones clínicas se deben al efecto local de ocupación de espacio y a los síndromes de hiposecreción o hipersecreción hormonal producidos directamente por el adenoma o surgidos como consecuencia del tratamiento. Así pues, estos pacientes necesitan tratamiento y seguimiento durante el resto de su vida.

La MRI resaltada con gadolinio para observar la hipófisis, los nuevos avances de la cirugía transesfenoidal, la radioterapia estereotáctica (incluida la radioterapia con bisturí gamma) y los medicamentos más modernos han mejorado el tratamiento de los tumores hipofisarios. El objetivo de dicho tratamiento es normalizar el exceso de secreción hipofisaria, mejorar los síntomas y signos de los síndromes de hipersecreción hormonal y reducir o eliminar las grandes masas tumorales con el consiguiente alivio de la compresión de las estructuras adyacentes. Se debe conservar una función residual de la hipófisis anterior, que algunas veces se restablece una vez extraído el tumor. Lo ideal es evitar la recidiva del adenoma.

CIRUGÍA TRANSESFENOIDAL. El abordaje quirúrgico deseable para la ablación de los tumores hipofisarios es el transesfenoidal en lugar del transfrontal, salvo en los raros casos de tumores suprasillares infiltrantes que rodean las fosas media o anterior o los nervios ópticos o que invaden hacia atrás, en dirección al clivus. La microscopia transoperatoria facilita la distinción visual entre el tejido hipofisario adenomatoso y normal, así como la microdisección de los tumores pequeños que no siempre son visibles en la MRI **(fig. 333-5)**. La cirugía transesfenoidal evita también la invasión craneal y la manipulación del tejido cerebral del abordaje quirúrgico transfrontal. Las técnicas endoscópicas transoperatorias tridimensionales han mejorado la visualización y el acceso al tejido tumoral.

Además de la cirugía para corregir la hipersecreción hormonal, la cirugía de la hipófisis está indicada en las lesiones ocupantes de espacio que presionan o rodean a otras estructuras. La descompresión quirúrgica y la extirpación son necesarias en los tumores hipofisarios expansivos acompañados de cefaleas persistentes, defectos progresivos de los campos visuales, parálisis de pares craneales, hidrocefalia interna y, en ocasiones, en casos de hemorragia intrahipofisaria o apoplejía. A veces se recurre a intervenciones transesfenoidales para hacer una biopsia del tejido hipofisario destinada al estudio histológico.

Siempre que sea posible se deberá extirpar selectivamente el tumor hipofisario; el tejido sano sólo debe manipularse o extirparse cuando sea necesario para una disección eficaz. La hemihipofisectomía no selectiva y la hipofisectomía total están indicadas cuando no se identifica claramente una tumoración, existen lesiones múltiples o resulta evidente que el tejido hipofisario residual es necrótico. Esta estrategia aumenta las probabilidades de hipopituitarismo y la necesidad de administrar sustitución hormonal durante el resto de la vida.

Los signos preoperatorios de compresión local, como defectos de los campos visuales o alteraciones funcionales de la hipófisis, se corrigen con la cirugía, sobre todo cuando su evolución ha sido larga. En los tumores grandes e infiltrantes es necesario establecer el equilibrio óptimo entre la resección máxima del tumor y la conservación funcional de la hipófisis anterior, sobre todo para mantener las funciones de crecimiento y reproducción en los pacientes jóvenes. En raras ocasiones es posible curar quirúrgicamente un tumor que infiltra los tejidos que rodean a la silla turca; el cirujano deberá valorar el riesgo-beneficio de la extirpación tumoral amplia.

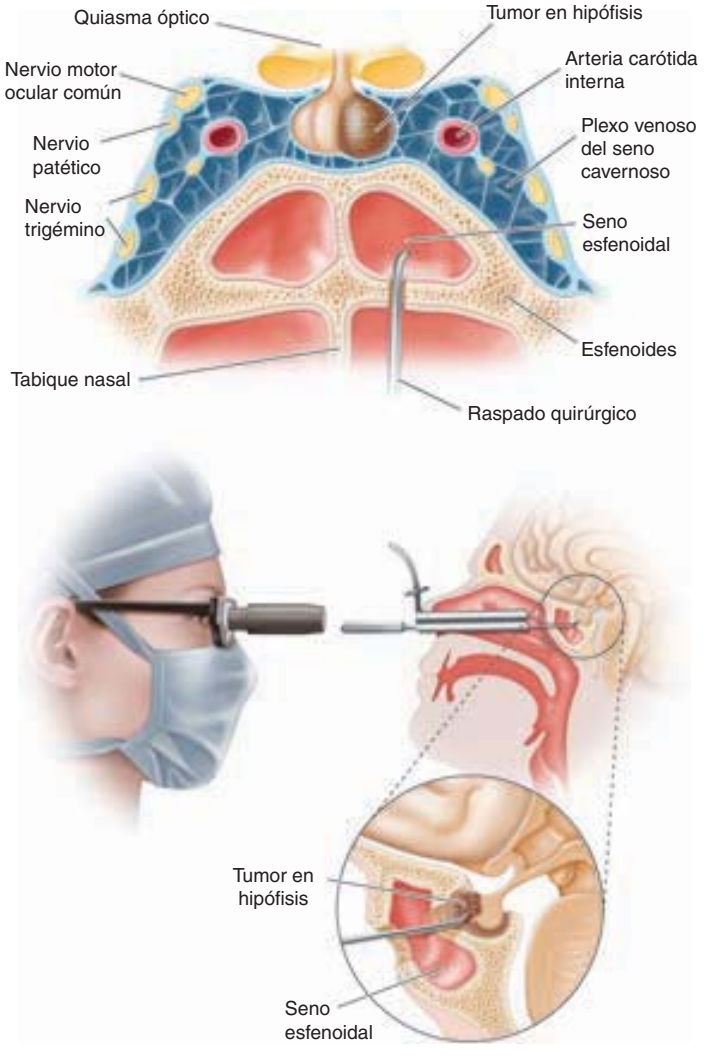

FIGURA 333-5. Extirpación transesfenoidal de un tumor hipofisario a través de un abordaje nasal. (*Adaptada de Fahlbusch R: Endocrinol Metab Clin 21:669, 1992.*)

Efectos secundarios. El tamaño del tumor y el grado de infiltración son los principales factores de los que dependen las complicaciones quirúrgicas. La mortalidad operatoria es de alrededor de 1%. Aproximadamente 20% de los pacientes padece diabetes insípida e hipopituitarismo transitorios. La diabetes insípida permanente, la lesión de los pares craneales, la perforación del tabique nasal o las alteraciones visuales llegan a afectar a 10% de los pacientes. Alrededor de 4% sufre pérdida de LCR. Otras complicaciones menos frecuentes son lesión de la arteria carótida, pérdida de visión, alteraciones hipotalámicas y meningitis. Rara vez la cirugía de los microadenomas deja secuelas permanentes.

RADIOTERAPIA. La radioterapia se utiliza como tratamiento primario de los tumores hipofisarios o parasillares o, lo que es más frecuente, como coadyuvante de la cirugía o del tratamiento farmacológico. La ubicación precisa con MRI permite enfocar la radiación enfocada con megavoltaje, usando un acelerador lineal de alto voltaje con arqueado isocéntrico exacto de rotación. Un factor importante para la exactitud del campo radiado es que la posición de la cabeza del paciente sea la misma en las sucesivas sesiones y que se mantenga la inmovilidad absoluta de la cabeza. Se administra un total de <50 Gy (5 000 rad) en fracciones de 180 cGy (180 rad) a lo largo de seis semanas. La radiocirugía estereotáctica permite administrar una gran dosis única procedente de una fuente de cobalto-60 (bisturí gamma), un acelerador lineal o un ciclotrón. Por el momento se desconocen los posibles efectos secundarios a largo plazo del bisturí gamma.

El papel de la radioterapia en el tratamiento de los tumores hipofisarios depende de múltiples factores, algunos de los cuales son la naturaleza del tumor, la edad del paciente y la posibilidad de ofrecer una cirugía y radioterapia especializadas. Puesto que el comienzo de su acción es relativamente lento, la radioterapia suele reservarse para el tratamiento posoperatorio. Como coadyuvante de la cirugía, la radiación se utiliza para tratar el tumor residual e impedir que crezca de nuevo. La radioterapia es el único método efectivo para eliminar cantidades significativas de tejido tumoral residual en los tumores no funcionales. En contraste, los tejidos de los tumores secretores de PRL, GH o ACTH son susceptibles de tratamiento farmacológico.

Efectos secundarios. A corto plazo, la radiación suele producir náusea y vómito transitorios. La alopecia y la pérdida de los sentidos del gusto y el olfato pueden ser más duraderas. En los pacientes sometidos a radioterapia de cabeza y cuello o dirigida a la hipófisis es frecuente la insuficiencia de la síntesis de hormonas hipofisarias. Más de 50% de los enfermos presentan insuficiencia de GH, ACTH, TSH o gonadotropinas en los 10 años siguientes, por lo general como consecuencia de una lesión hipotalámica. Por tanto, tras la radioterapia es necesario dar seguimiento de por vida al paciente con determinaciones periódicas de la reserva hormonal de la hipófisis anterior. La lesión del nervio óptico con alteración de la visión por neuritis óptica afecta a alrededor de 2% de los pacientes tratados con radiación hipofisaria. Con las dosis que se administran actualmente, ≤2 Gy (200 rad) por sesión y dosis máxima <50 Gy (5 000 rad), la lesión de los pares craneales es rara. El uso de radioterapia estereotáctica podría reducir la lesión de las estructuras adyacentes. La radioterapia de los tumores hipofisarios tiene una mortalidad poco favorable, principalmente a causa de accidentes vasculares cerebrales. El riesgo acumulado de padecer un tumor secundario después de la radiación corriente es de 1.3% después de 10 años y de 1.9% después de 20 años.

TRATAMIENTO MÉDICO. El tratamiento médico de los tumores hipofisarios es muy específico y depende del tipo de tumor. En los prolactinomas, el tratamiento de elección son los agonistas de la dopamina. En la acromegalia y en los tumores secretores de TSH están indicados los análogos de la somatostatina y, en ocasiones, los agonistas de la dopamina. Los tumores que secretan ACTH y los no funcionales no suelen responder a la medicación y requieren cirugía, radioterapia o ambas.

PROLACTINA (PRL)

SÍNTESIS

La PRL consta de 199 aminoácidos y su peso molecular es de 21 500 kDa; tiene débiles homologías con la GH y el lactógeno placentario humano (*human placental lactogen*, hPL), reflejo de la duplicación y divergencia de un gen precursor común GH-PRL-hPL en el cromosoma 6. La PRL se sintetiza en las células lactotropas, que constituyen el 20% de las que forman la hipófisis anterior. Las células lactotropas y somatotropas derivan de un precursor común del que puede originarse un tumor secretor de GH y PRL. Durante los dos últimos trimestres del embarazo y los primeros meses de la lactancia, las células lactotropas experimentan hiperplasia importante. Estos cambios adaptadores transitorios de la población lactotropa dependen del estímulo de los estrógenos.

SECRECIÓN

La concentración sérica normal de PRL del adulto es de 10 a 25 μg/L en la mujer y de 10 a 20 μg/L en el varón. Su secreción es pulsátil, con un pico máximo durante el sueño de movimientos oculares rápidos. La concentración sérica máxima de PRL (hasta 30 μg/L) se alcanza entre las 4:00 y las 6:00 horas. La semivida circulante de esta hormona es de unos 50 minutos.

La PRL es la única hormona hipofisaria en la que el mecanismo de regulación central predominante es inhibidor, reflejo de la supresión de la liberación de PRL mediada por la dopamina. Esta vía de regulación se pone de manifiesto por la hipersecreción espontánea de PRL que se produce tras la sección del tallo hipofisario, a menudo como consecuencia de masas tumorales en de la base del cráneo. Los receptores hipofisarios de dopamina del tipo 2 (D2) median la inhibición de PRL. La destrucción dirigida (gen desactivado) del receptor D2 murino da por resultado hiperprolactinemia y proliferación de los lactotropos. Como se describe más adelante, los agonistas de la dopamina desempeñan una función central en el tratamiento de los trastornos hiperprolactinémicos.

La hormona liberadora de tirotropina (*thyrotropin-releasing hormone*, TRH) (piro Glu-His-Pro-NH2) es un tripéptido hipotalámico que libera prolactina 15 a 30 minutos después de inyectarlo por vía intravenosa. No se conoce cuál es su importancia fisiológica en la regulación de la PRL y TRH, ya que, al parecer, su función principal está relacionada con la TSH (cap. 335). El *péptido intestinal vasoactivo* (*vasoactive intestinal peptide*, VIP) también induce la liberación de PRL, mientras que los glucocorticoides y la hormona tiroidea inhiben su secreción.

La concentración sérica de PRL aumenta tras el ejercicio, las comidas, las relaciones sexuales, las cirugías menores, la anestesia general, el infarto agudo de miocardio y otras formas de estrés agudo. También se elevan de manera significativa (unas 10 veces) durante el embarazo y disminuyen rápidamente en las dos semanas siguientes al parto. Sin embargo, si se inicia la lactancia, la concentración basal de PRL permanece elevada; la succión genera un estímulo reflejo de la concentración de PRL que se mantiene durante 30 a 45 min. La succión mamaria activa las vías nerviosas aferentes en el hipotálamo que inducen la liberación de PRL. Con el tiempo, las respuestas inducidas por la succión disminuyen y la concentración de PRL entre las tomas se normaliza.

ACCIÓN

El receptor de PRL es un miembro de la familia de receptores citocina de tipo I de la que también forman parte los receptores de GH y de interleucina (IL)-6. La unión con el ligando produce la dimerización del receptor seguida de una señalización intracelular medida por la vía de la cinasa Janus (*Janus kinase*, JAK), que fosforila componentes de la familia de transducción de la señal y activadores de la transcripción (*signal transduction and activators of transcription*, STAT). En la mama, el epitelio lobuloalveolar prolifera en respuesta a la PRL, los lactógenos placentarios, el estrógeno, la progesterona y factores de crecimiento paracrinos locales, incluido el factor de crecimiento similar a la insulina I (IGF-I).

La PRL actúa induciendo y manteniendo la producción de leche al mismo tiempo que reduce la función reproductora e inhibe el deseo sexual. Estas funciones van dirigidas a asegurar el mantenimiento de la lactancia materna y a hacer que no se vea interrumpida por un embarazo. La PRL inhibe la función reproductora en múltiples niveles, entre los que pueden citarse la supresión de la secreción de GnRH hipotalámica y de gonadotropinas hipofisarias, así como la alteración de la esteroidogénesis gonadal, tanto en las mujeres como en los varones. En el ovario, la PRL bloquea la génesis y maduración del folículo e inhibe la actividad aromatasa de las células de la granulosa, lo que determina hipoestrogenismo y anovulación. También tiene un efecto luteolítico, acortando o haciendo inadecuada la fase luteínica del ciclo menstrual. En los varones, la atenuación de la secreción de LH provoca un descenso en la concentración de testosterona y de la espermatogénesis. Estos cambios hormonales disminuyen la libido y reducen la fertilidad de los pacientes con hiperprolactinemia.

HIPERPROLACTINEMIA

Etiología. La hiperprolactinemia es el síndrome de hipersecreción hipofisaria más frecuente tanto en varones como en mujeres. Los adenomas hipofisarios secretores de PRL (prolactinomas) son la causa más frecuente de elevación de la concentración de PRL por encima de 100 μg/L (véase más adelante en este capítulo). Las elevaciones menos importantes pueden deberse a microprolactinomas, pero lo más frecuente es que sean secundarias a fármacos, compresión del tallo hipofisario, hipotiroidismo o insuficiencia renal **(cuadro 333-8)**.

El embarazo y la lactancia son causas fisiológicas importantes de hiperprolactinemia. La hiperprolactinemia que acompaña al sueño vuelve a la normalidad en la hora siguiente al despertar. El estímulo del pezón y el orgasmo también producen un ascenso agudo de la PRL. El estímulo o los trauma-

CUADRO 333-8 ETIOLOGÍA DE LA HIPERPROLACTINEMIA[a]

I. Hipersecreción fisiológica
- Embarazo
- Lactancia
- Estimulación de la pared del tórax
- Sueño
- Estrés

II. Lesión del hipotálamo o del tallo de la hipófisis
- Tumores
  - Craneofaringioma
  - Extensión suprasillar de un tumor hipofisario
  - Meningioma
  - Disgerminoma
  - Metástasis
- Silla vacía
- Hipofisitis linfocítica
- Adenoma con compresión del tallo
- Granulomas
- Quistes de Rathke
- Radiación
- Traumatismos
  - Sección del tallo hipofisario
  - Cirugía suprasillar

III. Hipersecreción hipofisaria
- Prolactinoma
- Acromegalia

IV. Trastornos generalizados
- Insuficiencia renal crónica
- Hipotiroidismo
- Cirrosis
- Seudoquistes
- Convulsiones epilépticas

V. Hipersecreción inducida por fármacos
- Bloqueadores del receptor de la dopamina
  - Fenotiazinas: clorpromazina, perfenazina
  - Butirofenonas: haloperidol
  - Tioxantenos
  - Metoclopramida
- Inhibidores de la síntesis de dopamina
  - Metildopa alfa
- Consumidores de catecolaminas
  - Reserpina
- Opiáceos
- Antagonistas H_2
  - Cimetidina, ranitidina
- Imipraminas
  - Amitriptilina, amoxapina
- Inhibidores de la recantación de serotonina
  - Fluoxetina
- Antagonistas del calcio
  - Verapamilo
- Hormonas
  - Estrógenos
  - Antiandrógenos
  - TRH

[a] La causa de las hiperprolactinemias >100 μg/L es casi siempre un adenoma hipofisario secretor de prolactina. Antes de proceder a un estudio detallado es necesario excluir las causas fisiológicas, el hipotiroidismo y las hiperprolactinemias inducidas por fármacos.

tismos de la pared del tórax (incluidos la cirugía torácica y el herpes zoster) despiertan el arco reflejo de la succión y provocan hiperprolactinemia. La insuficiencia renal crónica eleva las concentraciones de PRL por reducción de su eliminación periférica. El hipotiroidismo primario se asocia a una hiperprolactinemia leve, probablemente por hipersecreción de la hormona liberadora de tirotropina.

Las lesiones de la región hipotalámico-hipofisaria que alteran la síntesis hipotalámica de dopamina, la liberación de sustancias a los vasos portales o las respuestas lactotropas se acompañan de hiperprolactinemia. Por tanto, los tumores, los quistes, las enfermedades infiltrantes y las alteraciones secundarias a la radiación del hipotálamo establecen una elevación de la concentración de PRL generalmente hasta alcanzar cifras de 30 a 100 μg/L. Los adenomas plurihormonales (incluidos los tumores secretores de GH y ACTH) pueden producir una hipersecreción directa de PRL. Los tumores hipofisarios clínicamente no funcionales suelen provocar presión en el tallo e hiperprolactinemia.

La inhibición o alteración farmacológica de la función del receptor dopaminérgico a menudo provoca hiperprolactinemia (cuadro 333-8). Por consiguiente, los antipsicóticos y antidepresivos constituyen una causa relativamente común de hiperprolactinemia leve. La metildopa inhibe la síntesis de la dopamina y el verapamilo bloquea su liberación, por lo que ambos pueden provocar hiperprolactinemia. Los estrógenos, los antiandrógenos y la TRH son hormonales que inducen la secreción de prolactina.

Cuadro clínico y diagnóstico. Los síntomas fundamentales de la hiperprolactinemia en la mujer son amenorrea, galactorrea y esterilidad. Si la hiperprolactinemia se desarrolla antes de la menarquia, el resultado será una amenorrea primaria. Sin embargo, lo más frecuente es que aparezca en etapas posteriores de la vida y dé lugar a oligomenorrea y, en último término, a amenorrea. Si la hiperprolactinemia se mantiene, la densidad mineral ósea de las vértebras tiende a ser menor que la de las personas de la misma edad, sobre todo cuando coexiste con hipoestrogenemia acentuada. La galactorrea aparece en hasta el 80% de las pacientes hiperprolactinémicas. Aunque suele ser bilateral y espontánea, puede ser unilateral o surgir sólo tras la expresión manual. Las pacientes refieren también aumento de peso e hirsutismo leve.

En los varones con hiperprolactinemia, los síntomas iniciales habituales son disminución de la libido o pérdida de visión (por compresión del nervio óptico). La supresión de las gonadotropinas determina la disminución de testosterona, impotencia y oligospermia. La galactorrea verdadera es rara en los varones con hiperprolactinemia. Si el trastorno es muy prolongado, los efectos secundarios del hipogonadismo se harán evidentes, con osteopenia, reducción de la masa muscular y del crecimiento de la barba.

El diagnóstico de la hiperprolactinemia idiopática se establece excluyendo las causas conocidas de elevación de la PRL en el contexto de una MRI normal. Algunos de estos pacientes tienen microadenomas pequeños (alrededor de 2 mm) que la MRI no puede detectar.

GALACTORREA

La *galactorrea* o excreción inapropiada de líquido que contiene leche por la mama, se considera anormal si persiste durante más de seis meses después del parto o de haber interrumpido el amamantamiento. La galactorrea posparto acompañada de amenorrea es un trastorno que se corrige por sí solo y que suele acompañarse de elevación moderada de las concentraciones de PRL. Puede ocurrir de manera espontánea o presentarse al comprimir el pezón. Tanto en varones como en mujeres, el líquido excretado en caso de galactorrea puede variar en color y consistencia (transparente, lechoso o sanguinolento) y producirse en uno o ambos lados. Está indicada la mamografía o el ultrasonido cuando el líquido es sanguinolento (sobre todo si proviene de un solo conducto), pues su causa podría ser cáncer de mama. La galactorrea se acompaña a menudo de hiperprolactinemia originada por cualquiera de los trastornos que se mencionan en el cuadro 333-8. La tercera parte de los casos de acromegalia se acompaña de galactorrea. El tratamiento de la galactorrea es el del trastorno subyacente (p. ej., reemplazar la T_4 en caso de hipotiroidismo, interrumpir la medicación que se está recibiendo, tratar los prolactinomas).

Estudios de laboratorio. Para evaluar la hipersecreción es necesario medir la concentración matutina basal de PRL en ayunas (normales <20 μg/L). Puesto que la secreción es pulsátil y algunos pacientes tienen concentraciones variables, cuando el índice de sospecha clínica es significativo conviene realizar varias mediciones en distintas ocasiones. Pueden encontrarse resultados falsos tanto positivos como negativos. En los pacientes con una concentración de PRL muy elevada (>1 000 μg/L), los resultados pueden ser menores debido a artefactos del análisis; para valorar con exactitud estas concentraciones tan elevada es necesario diluir la muestra. Una concentración elevada falsa puede deberse a formas agregadas de PRL circulante biológicamente inactivas (macroprolactinemia). Se debe excluir la posibilidad de hipotiroidismo midiendo la concentración de TSH y tiroxina (T_4).

℞ HIPERPROLACTINEMIA

El tratamiento de la hiperprolactinemia depende de su causa. Sin embargo, sea cual sea la etiología, el tratamiento debe ir dirigido a normalizar la concentración de PRL para aliviar sus efectos supresores de la función gonadal, detener la galactorrea y conservar la densidad mineral del hueso. Los agonistas de la dopamina son efectivos en muchos tipos distintos de hiperprolactinemia (véase el tratamiento para el "Prolactinoma", más adelante en este capítulo).

Si el paciente está tomando un medicamento que produce hiperprolactinemia se retira el fármaco causal cuando es posible. En los pacientes psiquiátricos que necesitan tomar neurolépticos, el ajuste de la posología o la adición de un agonista de la dopamina pueden ayudar a restablecer la normoprolactinemia y a aliviar los síntomas relacionados con el aparato reproductor. No obstante, los agonistas de la dopamina agravan a veces el cuadro psiquiátrico subyacente, sobre todo cuando se administran dosis altas. La hiperprolactinemia de los pacientes hipotiroideos suele ceder cuando reciben un tratamiento sustitutivo adecuado con hormona tiroidea y lo mismo sucede en los pacientes dializados cuando se procede al trasplante renal. La extirpación de las lesiones tumorales hipotalámicas o sillares puede curar la hiperprolactinemia por la caída del tono de dopamina. Las enfermedades granulomatosas rara vez responden a la administración de glucocorticoides. En los enfermos con lesiones hipotalámicas irreversibles no está justificado tratamiento alguno. Hasta en el 30% de los enfermos con hiperprolactinemia, con o sin microadenomas hipofisarios visibles, el cuadro cede de manera espontánea.

PROLACTINOMA

Etiología y prevalencia. Los tumores que se originan en las células lactotropas constituyen alrededor de la mitad de todos los tumores hipofisarios funcionales y su frecuencia anual es de alrededor de tres por 100 000 habitantes. También se observan tumores mixtos que secretan combinaciones de GH y PRL, ACTH y PRL y, en raras ocasiones, TSH y PRL. Estos tumores plurihormonales suelen reconocerse con ayuda de la inmunohistoquímica, sin que existan manifestaciones clínicas evidentes secundarias a la producción de otras hormonas. Los microadenomas son <1 cm de diámetro y no suelen infiltrar

la región parasillar. Los macroadenomas miden >1 cm de diámetro, son localmente infiltrantes y pueden comprimir las estructuras adyacentes. La proporción entre mujeres y varones de los microprolactinomas es de 20:1, mientras que en el caso de los macroadenomas es de 1:1. Suele existir una proporción directa entre el tamaño del tumor y las concentraciones de PRL; los valores >100 μg/L suelen corresponder a macroadenomas. En el momento de la presentación, los tumores tienden a ser mayores en los varones que en las mujeres, posiblemente puesto que las manifestaciones de hipogonadismo son menos evidentes en aquéllos. La concentración de PRL tiende a permanecer estable en la mayoría de los pacientes, gracias al lento crecimiento de estos tumores. Con el tiempo, alrededor de 5% de los microadenomas avanzan a macroadenomas. En 30% de los primeros, la hiperprolactinemia cede de manera espontánea.

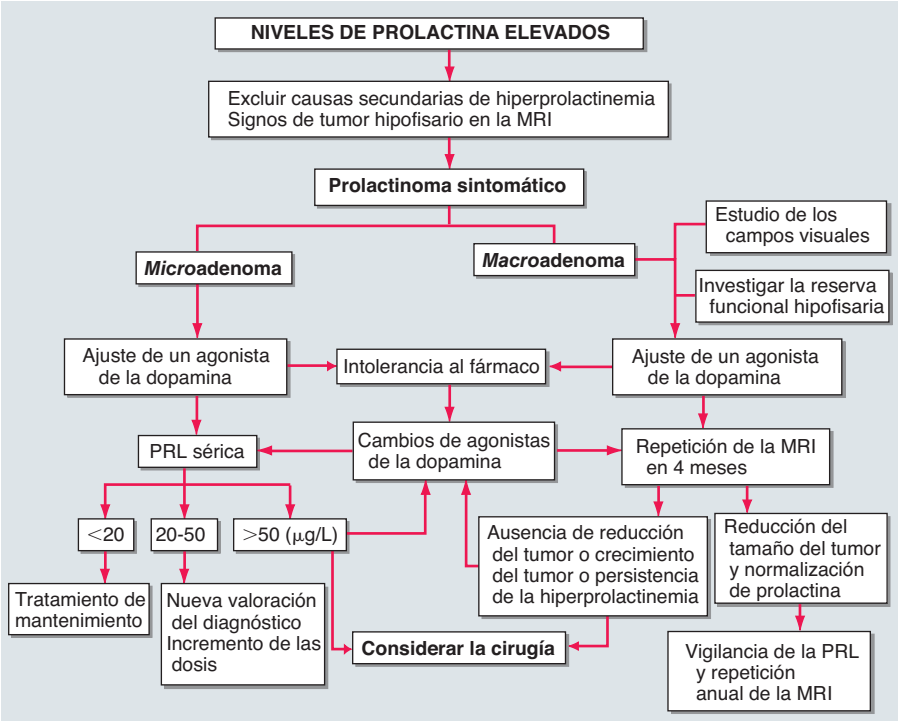

FIGURA 333-6. Tratamiento del prolactinoma. MRI, resonancia magnética; PRL, prolactina.

Cuadro clínico y diagnóstico. En las mujeres, estos tumores suelen manifestarse con amenorrea, esterilidad y galactorrea. Los tumores que se extienden más allá de la silla pueden producir defectos del campo visual u otros efectos secundarios al efecto de masa. En los varones suelen manifestarse con impotencia, pérdida de libido, esterilidad o signos de compresión del SNC como cefaleas y defectos visuales. Una vez excluidas las causas de hiperprolactinemia de tipo fisiológico y farmacológico conocidas (cuadro 333-8) se considerará probable el diagnóstico de prolactinoma si la concentración de PRL es superior a 100 μg/L. La concentración <100 μg/L pueden deberse a microadenomas, a otras lesiones de la silla turca que disminuyan la inhibición de la dopamina o a causas no neoplásicas de hiperprolactinemia. Por ello, en todos los pacientes con elevación de la PRL se debe hacer una MRI. Es importante recordar que la hiperprolactinemia que es consecuencia del efecto expansivo de lesiones no lactotrópicas también se corrige administrando agonistas de la dopamina, a pesar de que la masa subyacente no se contrae. En consecuencia, la supresión de la PRL con estos agonistas no necesariamente indica que la lesión es un prolactinoma.

Rx PROLACTINOMA

Puesto que los microadenomas rara vez se convierten en macroadenomas, no siempre es necesario tratarlos si no se desea la fertilidad. Para evitar la osteopenia y otras consecuencias del hipoestrogenismo, está indicado administrar estrógenos, lo que al parecer no aumenta el riesgo de que el tumor crezca. Estas pacientes se deben vigilar midiendo periódicamente la PRL y realizando resonancias magnéticas.

En los microadenomas sintomáticos, los objetivos terapéuticos consisten en controlar la hiperprolactinemia, reducir el tamaño del tumor, restablecer el ciclo menstrual y la fertilidad y mejorar la galactorrea. Los agonistas de la dopamina deben titularse para lograr la máxima supresión de PRL y el restablecimiento de la función reproductora **(fig. 333-6)**. La normalización de la concentración de la PRL no garantiza que el tamaño del tumor haya disminuido. Sin embargo, cuando la concentración de la hormona no disminuye es raro que lo haya hecho el tamaño del tumor. En cuanto a los macroadenomas, antes de iniciar la administración de agonistas de la dopamina hay que explorar cuidadosamente los campos visuales. La medición de la concentración de PRL y la MRI se repiten a intervalos de seis a 12 meses hasta que el tumor se reduzca y, a partir de ese momento, cada año hasta alcanzar la reducción total del tamaño tumoral.

TRATAMIENTO MÉDICO. Los agonistas orales de la dopamina (cabergolina o bromocriptina) son la clave del tratamiento de los pacientes con microprolactinomas o macroprolactinomas. Estos fármacos inhiben la secreción y la síntesis de PRL y la proliferación de las células lactotropas. Cerca de 20% de quienes padecen prolactinoma son resistentes al tratamiento dopaminérgico; pueden tener disminuidos el número de receptores de D_2 de la dopamina o algún defecto en la vía después de éstos. No se han informado mutaciones en el gen receptor D_2 en la hipófisis.

Cabergolina. Derivada de la ergolina, la cabergolina es un agonista de la dopamina de acción prolongada que tiene gran afinidad por el receptor D_2. Este fármaco suprime con eficacia a la PRL durante más de 14 días después de una dosis oral única, e induce reducción del tamaño del prolactinoma en casi todos los pacientes. La cabergolina (0.5 a 1.0 mg dos veces a la semana) logra normalizar la concentración de prolactina y la función gonadal en cerca de 80% de los pacientes con microadenomas; la galactorrea mejora o se resuelve en cerca de 90% de ellos. Esta medicación normaliza la PRL y encoge a los macroadenomas en aproximadamente 70% de los casos. Los síntomas por ocupación de espacio, entre ellos cefaleas y trastornos visuales, generalmente mejoran de manera impresionante unos cuantos días después de iniciar la administración de cabergolina; la mejoría de la función sexual suele requerir varias semanas de tratamiento, pero puede ocurrir antes que se hayan normalizado las concentraciones de prolactina. Una vez regulada la concentración de PRL habrá que reducir la dosis de cabergolina hasta llegar a la mínima eficaz de mantenimiento. Aproximadamente en 5% de los pacientes con tratamiento se observa resolución de la hiperprolactinemia sin que ésta reaparezca cuando se interrumpen los agonistas de dopamina después de un tiempo prolongado. La cabergolina también es eficaz en los individuos resistentes a la bromocriptina. Este fármaco origina menos efectos adversos e intolerancia al medicamento que con la bromocriptina.

Bromocriptina. El alcaloide del cornezuelo del centeno, mesilato de bromocriptina, es un agonista del receptor de dopamina que suprime la secreción de prolactina. Como su acción es breve, es el preferido cuando la paciente desea embarazarse. En los casos de microadenomas el fármaco normaliza con rapidez las concentraciones séricas de prolactina hasta en 70% de los casos, disminuye el tamaño del tumor y restablece la función gonadal. En 70% de las personas con macroadenomas, las concentraciones de prolactina también se normalizan y en 40% de ellas se logra una reducción ≥50% en el tamaño del tumor.

El tratamiento se inicia administrando una dosis baja (0.625 a 1.25 mg) al acostarse, con un tentempié; a continuación se incrementa de manera gradual la posología. La mayor parte de los casos se controla satisfactoriamente con una dosis diaria ≤7.5 mg (2.5 mg tres veces al día).

Otros agonistas de la dopamina. Algunos son el *mesilato de pergolida*, un derivado del cornezuelo del centeno con propiedades dopaminérgicas, la *lisurida*, también derivado ergotamínico, y la *quinagolida* (CV 205-502, Norprolac) un agonista de la dopamina no ergotamínico con actividad específica sobre el receptor D_2.

Efectos adversos. Los efectos adversos de los agonistas de la dopamina consisten en estreñimiento, congestión nasal, boca seca, pesadillas, insomnio y vértigo; la reducción de la posología suele resolver estos problemas. Aproximadamente en 25% de los pacientes aparecen náusea, vómito e hipotensión postural con lipotimia después de la primera dosis. Estos síntomas persisten en algunos enfermos. En términos generales, con la cabergolina se han observado menos reacciones adversas. En 15% de los pacientes que no toleran la bromocriptina, la tolerancia a la cabergolina es mejor. La administración intravaginal de bromocriptina suele ser eficaz en mujeres con efectos adversos rebeldes en el aparato digestivo. Hasta en 5% de los pacientes se han detectado alucinaciones auditivas, delirios y cambios de temperamento, quizá por las propiedades del agonista de dopamina o del derivado de ácido lisérgico en los compuestos. Se han descrito casos raros de leucopenia, trombocitopenia, fibrosis pleural, arritmias cardiacas y hepatitis.

Cirugía. Las indicaciones para la extirpación quirúrgica son la resistencia o intolerancia a la dopamina y la presencia de un macroadenoma infiltrante que provoca alteraciones visuales y no responde con rapidez al tratamiento farmacológico. Tras la extirpación quirúrgica se logra la reducción inicial de la PRL en 70% de los casos, pero sólo en 30% de ellos se consigue una ablación satisfactoria. Sin embargo, los estudios de seguimiento revelan que la hiperprolactinemia recidiva en el año siguiente a la cirugía en 20% de los pacientes; la recidiva a largo plazo de los macroadenomas superan el 50%. En los prolactinomas, la radioterapia se reserva para los pacientes con tumores agresivos que no responden a los agonistas de la dopamina administrados en las dosis máximas toleradas, a la cirugía o a ambos.

EMBARAZO. La hipófisis aumenta de tamaño durante la gestación debido a los efectos estimulantes de los estrógenos y quizá a los de otros factores de crecimiento. Alrededor de 5% de los microadenomas aumentan de tamaño en forma significativa, porcentaje que se eleva a 15 o 30% en el caso de los macroadenomas. Durante más de 30 años se ha usado la bromocriptina para restablecer la fertilidad de las mujeres con hiperprolactinemia, sin que se hayan descrito efectos teratógenos. Sin embargo, la mayoría de los autores recomiendan estrategias para hacer que la exposición del feto al fármaco sea mínima. Las mujeres que toman bromocriptina y desean el embarazo deben usar anticoncepción mecánica durante tres ciclos menstruales regulares para preparar el momento de la concepción. Cuando se confirma el embarazo debe interrumpirse el uso de la bromocriptina y se procede a hacer determinaciones seriadas de la concentración de PRL, sobre todo en caso de aparición de cefaleas o síntomas visuales. En las pacientes con macroadenomas se recomienda hacer estudios regulares del campo visual y, si se detecta crecimiento del tumor, reanudar la administración del fármaco. Aunque la MRI de hipófisis parece ser segura durante el embarazo, debe reservarse para las pacientes sintomáticas con cefaleas o defectos del campo visual graves. En caso de amenaza para la visión puede recurrirse a la descompresión quirúrgica. Aunque existen pruebas convincentes que respaldan la eficacia y la seguridad relativa de la fertilidad facilitada por la bromocriptina, es necesario advertir a las pacientes acerca de los posibles efectos nocivos desconocidos y del riesgo de que el tumor crezca durante la gestación. Como la cabergolina es un fármaco de acción prolongada con afinidad elevada por el receptor D_2, no ha sido aprobado para las pacientes con estos adenomas que desean embarazarse.

HORMONA DEL CRECIMIENTO

SÍNTESIS

La hormona del crecimiento (GH) es la hormona más abundante de la hipófisis anterior, las células somatotropas secretoras de GH constituyen el 50% de la población celular total de la hipófisis anterior. Las células mamosomatotropas, que expresan simultáneamente PRL y GH, se identifican con técnicas inmunohistoquímicas dobles. El desarrollo somatotropo y la transcripción de GH dependen de la expresión del factor de transcripción nuclear Pit-1 específico de la célula. En el cromosoma 17q22 existen cinco genes distintos codificadores de la GH u otras proteínas parecidas. El gen GH hipofisario (*hGH-N*) produce dos cortes distintos que generan una GH de 22 kDa (191 aminoácidos) y otra menos abundante, de 20 kDa, con actividad biológica similar. Las células del sincitiotrofoblasto placentario expresan un gen GH variante (*hGH-V*); distintos miembros del grupo de genes expresan una hormona relacionada, la somatotropina coriónica humana (*human chorionic somatotropin*, HCS).

SECRECIÓN

La secreción de GH es regulada por factores hipotalámicos y periféricos complejos. La *GHRH* es un péptido hipotalámico de 44 aminoácidos que estimula la síntesis y la liberación de GH. La grelina o péptido octonoilado derivado de la mucosa gástrica, al igual que los agonistas sintéticos del receptor *GHRP* estimulan a la GHRH y también estimula directamente la liberación de GH. La *somatostatina* [factor inhibidor de liberación de somatotropina (*somatotropin-release inhibiting factor*, SRIF)] se sintetiza en el área preóptica medial del hipotálamo e inhibe la secreción de GH. La secreción de GHRH se hace en picos separados que provocan la liberación pulsátil de GH, mientras que la SRIF establece el tono basal de GH. La SRIF también se expresa en muchos tejidos extrahipotalámicos como el SNC, el aparato digestivo y el páncreas, donde actúa asimismo inhibiendo la secreción hormonal. El *IGF-I*, la hormona periférica destinataria de la GH, provoca inhibición por retroalimentación; los estrógenos inducen la secreción de GH, mientras que el exceso de glucocorticoides inhibe su liberación.

Los receptores de superficie situados sobre el somatotropo regulan la síntesis y la secreción de GH. El receptor de GHRH es un receptor acoplado a la proteína G (*G protein-coupled receptor*, GPCR) que efectúa su función de señales por la vía intracelular del AMP cíclico. La activación de este receptor estimula la proliferación de las células somatotrópicas así como la producción de la hormona. Las mutaciones inactivadoras del receptor de GHRH producen enanismo evidente (véase más adelante en este capítulo). En el hipotálamo y la hipófisis se expresa un receptor definido para la grelina, un secretagogo de la GH derivado de la mucosa gástrica. La somatostatina se fija a cinco subtipos distintos de receptor (SSTR1 a SSTR5); los subtipos SSTR2 a SSTR5 suprimen de manera preferencial la secreción de la GH (y de la hormona estimulante de la tiroides).

La secreción de GH es pulsátil y las concentraciones máximas se alcanzan por la noche, por lo general al comienzo del sueño. La secreción de GH disminuye con la edad, de manera que su producción durante la madurez equivale aproximadamente a 15% de la que existe durante la pubertad. Estos cambios son paralelos a la disminución de la masa muscular magra relacionada con la edad. La secreción de GH es también menor en las personas obesas, aunque la concentración de IGF-I se conserva, lo que indica un cambio del punto de ajuste para el control por retroalimentación. En la hora siguiente al comienzo del sueño profundo y también después del ejercicio, el estrés físico, los traumatismos y durante la sepsis, la concentración de GH asciende. La secreción total de GH en 24 h es mayor en las mujeres y aumenta con la administración de estrógenos. Con los análisis utilizados en la práctica clínica habitual, las mediciones aleatorias de GH no consiguen detectarla en alrededor de 50% de las muestras tomadas durante el día en las personas sanas y es indetectable en la mayoría de los obesos y ancianos. Por tanto, las determinaciones únicas aleatorias de GH no permiten distinguir entre los pacientes con deficiencia de GH y las personas sanas.

La secreción de GH depende en gran medida de factores nutritivos. Con los nuevos análisis ultrasensibles de quimioluminiscencia, cuya sensibilidad es de 0.002 μg/L, puede demostrarse que una sobrecarga de glucosa inhibe la secreción de GH a <0.7 μg/L en la mujer y a <0.07 μg/L en el varón. En la malnutrición crónica y el ayuno prolongado, aumentan la frecuencia de las pulsaciones y la amplitud de los valores máximos. Las comidas abundantes en proteínas estimulan la secreción de GH y lo mismo hace la L-arginina, la dopamina y la apomorfina (un agonista del receptor de dopamina), así como las vías adrenérgicas alfa, estimulan la secreción de GH. El bloqueo adrenérgico beta induce la GH basal y potencia su liberación por acción de la GHRH y la insulina.

ACCIÓN

El patrón de secreción de GH puede afectar las reacciones de los tejidos. La mayor pulsatilidad de la hormona observada en los varones en comparación con la secreción relativamente continua de las mujeres podría ser un determinante biológico importante del crecimiento lineal y de la inducción de las enzimas hepáticas.

El receptor periférico de GH, una proteína de 70 kDa, tiene homologías estructurales con la superfamilia citocina/hematopoyetina. Un fragmento del dominio extracelular del receptor genera una proteína de unión a la GH soluble (*GH binding protein*, GHBP) que establece interacciones con la GH en la circulación. El hígado es el órgano con mayor número de receptores de GH. La fijación de GH induce dimerización del receptor seguida por señales por la vía de JAK/STAT. Las proteínas STAT activadas pasan al núcleo, donde modulan la expresión de los genes destinatarios regulados por la GH. Los análogos de GH que se fijan al receptor pero que no pueden mediar el envío de señales desde el mismo, son antagonistas potentes de la acción de GH. En Estados Unidos para tratar la acromegalia se ha aprobado un antagonista del receptor de GH (pegvisomant).

La GH induce la síntesis proteínica y la retención de nitrógeno y altera la tolerancia a la glucosa, oponiéndose a la acción de la insulina. También estimula la lipólisis a través del incremento de la concentración de ácidos grasos circulantes, reduciendo la grasa epiploica y favoreciendo la producción de masa corporal magra. La hormona estimula la retención de sodio, potasio y agua, y eleva la concentración sérica de fosfato inorgánico. El crecimiento lineal del hueso se debe a complejas acciones hormonales de los factores de crecimiento, como IGF-I. La GH estimula la diferenciación precondrocítica epifisaria. Estas células precursoras producen IGF-I de forma local, al mismo tiempo que responden a él.

FACTORES DE CRECIMIENTO SIMILARES A LA INSULINA

Aunque la GH ejerce efectos directos en los tejidos efectores, muchas de sus acciones fisiológicas se llevan a cabo de forma indirecta a través de IGF-I, un potente factor de crecimiento y diferenciación. El hígado es el principal productor de IGF-I circulante. En los tejidos periféricos, IGF-I posee acciones paracrinas locales que al parecer dependen y no dependen de GH. Por esta

razón, la administración de GH induce la aparición de IGF-I circulante y también estimula la producción de IGF-I en múltiples tejidos.

Tanto el IGF-I como el II se unen con gran afinidad a las proteínas fijadoras de IGF circulantes (*IGF-binding proteins*, IGFBP) que regulan la bioactividad de ambos. La concentración de IGFBP3 depende de la GH y esta proteína actúa como transportador principal del IGF-I circulante. La deficiencia de GH y la malnutrición se acompañan de niveles bajos de IGFBP3. La IGFBP1 y la IGFBP2 regulan la acción local de los IGF en los tejidos, pero no se unen en cantidad apreciable al IGF-I circulante.

Las concentraciones séricas de IGF-I dependen en gran medida de distintos factores fisiológicos. Sus niveles aumentan durante la pubertad hasta alcanzar valores máximos a los 16 años, para después declinar en más de 80% durante el proceso de envejecimiento. Las concentraciones de IGF-I son más altas en las mujeres que en los varones. Como la GH es el determinante principal de la síntesis hepática de IGF-I, las alteraciones de su síntesis o de su acción (p. ej., insuficiencia hipofisaria, defecto del receptor de GHRH o defecto del receptor de GH) provocan el descenso de la concentración de IGF-I. Los estados hipocalóricos se relacionan con resistencia a la GH y sus niveles son bajos en la caquexia, la malnutrición y la sepsis. En la acromegalia, la concentración de IGF-I es siempre alta y refleja una relación logarítmica lineal con las concentraciones de hormona del crecimiento.

Aspectos fisiológicos de IGF-I. En Estados Unidos se ha aprobado el uso de IGF-I para sujetos con síndromes de resistencia a hormona del crecimiento. El IGF-I inyectado (100 μg/kg) induce hipoglucemia y las dosis más bajas mejoran la sensibilidad a la insulina en pacientes diabéticos con resistencia grave a esta hormona. En sujetos caquécticos, la administración de una solución IV de IGF-I (12 μg/kg/h) incrementa la retención de nitrógeno y disminuye la concentración de colesterol. Las inyecciones subcutáneas de IGF-I a largo plazo ejercen un efecto anabólico notable con incremento de la síntesis de proteínas. Aunque se inducen los marcadores de formación de hueso, el IGF-I también estimula el recambio de hueso.

Los efectos adversos del IGF-I dependen de la dosis; la sobredosis causa hipoglucemia, hipotensión, retención de líquidos, dolor en la articulación temporomaxilar y aumento de la presión intracraneal, efectos todos reversibles. Se ha informado la ocurrencia de necrosis avascular de la cabeza femoral. El exceso crónico de IGF-I podría dar por resultado manifestaciones de acromegalia.

TRASTORNOS DEL CRECIMIENTO Y EL DESARROLLO

Maduración esquelética y crecimiento somático. La actividad de la placa de crecimiento del hueso depende de diversos estímulos hormonales como los de GH, IGF-I, esteroides sexuales, hormonas tiroideas, factores paracrinos del crecimiento y citocinas. El proceso promotor del crecimiento requiere también energía calórica, aminoácidos, vitaminas y oligoelementos, y consume cerca de 10% de la energía producida normalmente. La malnutrición trastorna la actividad de los condrocitos y reduce las concentraciones circulantes de IGF-I y proteínas de unión al IGF tipo 3.

La velocidad de crecimiento óseo lineal es muy rápida en la lactancia, época en la que depende de la hipófisis. Al final de la infancia, la velocidad media de crecimiento es de unos 6 cm/año y suele seguir los límites del gráfico normalizado de percentiles. La máxima velocidad de crecimiento ocurre en la parte media de la pubertad, cuando la edad ósea es de 12 (niñas) o de 13 años (niños). El desarrollo sexual secundario se relaciona con la elevación de los esteroides sexuales, que provocan el cierre progresivo de las placas de crecimiento epifisarias. Existe retraso de la *edad ósea* en todas las formas de deficiencia verdadera de GH o de defectos de su receptor que reducen la acción de ésta.

La *talla baja* puede ser consecuencia de defectos constitutivos intrínsecos del crecimiento o de factores extrínsecos adquiridos que lo alteran. En general, el retraso en la edad ósea de un niño con talla baja indica un trastorno hormonal o generalizado, pero una edad ósea normal en un niño de talla baja es más probable que se deba a displasia del cartílago o trastorno de la placa de crecimiento de origen genético (cap. 357).

Deficiencia de GH en niños • ***DEFICIENCIA DE GH.*** La deficiencia aislada de GH se caracteriza por talla baja, micropene, incremento del tejido graso, voz de tono agudo y propensión a la hipoglucemia a causa de la acción insulínica sin oposición. En 33% de los pacientes la deficiencia es de tipo familiar y puede ser autosómica dominante, autosómica recesiva o ligada al cromosoma X. Cerca de 10% de los niños con deficiencia de GH tienen mutaciones del gen *GH-N*, entre ellas supresiones génicas y gran variedad de mutaciones puntuales. Las mutaciones en los factores de transcripción Pit-1 y Prop-1, que controlan el desarrollo de los somatotropos, producen deficiencia de GH junto con otras deficiencias de hormonas hipofisarias, que quizá se manifiesten solamente durante la edad adulta. El diagnóstico de *deficiencia idiopática de GH* (*idiopathic GH deficiency*, IGHD) se establece después de haber excluido los defectos moleculares conocidos.

MUTACIONES EN EL RECEPTOR DE GHRH. Las mutaciones recesivas del receptor de GHRH en sujetos con enanismo proporcionado grave se acompañan de concentraciones basales de GH bajas que no aumentan con la administración de GHRH, GHRP o hipoglucemia inducida por insulina. El síndrome ejemplifica la importancia del receptor de GHRH en la proliferación de las células somatotropas y su reactividad a las hormonas.

INSENSIBILIDAD A LA HORMONA DEL CRECIMIENTO. Ésta se debe a defectos de la estructura o de la emisión de señales del receptor de GH. Las mutaciones homocigotas o heterocigotas del receptor de GH se acompañan de insensibilidad parcial o completa a la hormona y falla del crecimiento (*síndrome de Laron*). El diagnóstico se basa en concentraciones normales o elevadas de GH, con disminución de la GHBP circulante y concentraciones bajas de IGF-I. Rara vez se observan también defectos del IGF-I, su receptor o las señales de este factor. Las mutaciones de *STAT5B* culminan en inmunodeficiencia y anulación de las señales de GH, con lo cual el individuo tiene talla baja con niveles de GH normales o mayores y niveles de IGF-I bajos.

TALLA BAJA DE CAUSA NUTRICIONAL. Las causas secundarias de la supresión de la función del receptor de GH son privación y malnutrición calóricas, diabetes incontrolada e insuficiencia renal crónica. Estos trastornos estimulan, además, la producción de citocinas proinflamatorias, que pueden bloquear la transducción de señales mediada por la GH. Los niños con estos trastornos manifiestan de manera característica los aspectos de la talla corta adquirida con elevación de la GH y concentraciones bajas de IGF-I. En casos raros, los anticuerpos contra el receptor de GH circulantes producen insensibilidad periférica a esta hormona.

TALLA BAJA DE CAUSA PSICOSOCIAL. La carencia emocional y social puede dar lugar a detención del crecimiento acompañado de retraso del lenguaje, hiperfagia discordante y atenuación de la respuesta a la administración de GH. Un ambiente adecuado restablece la velocidad de crecimiento.

Cuadro clínico y diagnóstico. En la práctica médica es frecuente encontrarse con casos de talla baja; la decisión de someter a estos niños a estudios requiere de juicio clínico e información completa sobre su crecimiento y desarrollo y antecedentes familiares. La estatura corta debe valorarse concienzudamente si la talla del paciente está a más de tres desviaciones estándar por debajo de la media para la edad o si el crecimiento se ha desacelerado. La maduración esquelética se valora mejor midiendo la edad ósea radiológica, que se basa primordialmente en el grado de fusión de la placa de crecimiento. La talla final se puede predecir por medio de escalas estandarizadas (de Bayley-Pinneau o de Tanner-Whitehouse) o estimarse al añadir a la talla media de los padres 6.5 cm (varones) o restar de ésta 6.5 cm (mujeres).

Investigación de laboratorio. Puesto que la secreción de GH es pulsátil, la mejor manera para evaluar su deficiencia es examinando la reacción a ciertos estímulos como ejercicio, hipoglucemia inducida por insulina y otras pruebas farmacológicas que normalmente elevan la concentración de GH por arriba de 7 μg/L en niños. Las mediciones aleatorias de GH no permiten distinguir entre los niños normales y los que experimentan deficiencia verdadera de GH. Se debe garantizar la restitución adecuada de hormonas suprarrenales y tiroideas antes de realizar las pruebas. La comparación entre la concentración de IGF-I del paciente con las cifras normales para su edad y género no son suficientemente sensibles o específicas para establecer el diagnóstico, pero son útiles para confirmar la deficiencia de GH. La MRI puede revelar lesiones hipofisarias que ocupan espacios o defectos estructurales.

℞ TRASTORNOS DEL CRECIMIENTO Y EL DESARROLLO

El tratamiento sustitutivo con GH recombinante (0.02 a 0.05 mg/kg/día por vía subcutánea) restablece una velocidad de crecimiento de 10 cm/año en los niños con deficiencia de GH. Si se comprueba una deficiencia hipofisaria será preciso corregir las otras deficiencias hormonales, sobre todo las de los esteroides suprarrenales. La administración de GH también acelera moderadamente la velocidad de crecimiento en las pacientes con síndrome de Turner o con insuficiencia renal crónica.

CUADRO 333-9 CARACTERÍSTICAS DE LA DEFICIENCIA DE HORMONA DEL CRECIMIENTO EN EL ADULTO

Clínicas
- Alteración de la calidad de vida
  - Disminución de la energía y la actividad
  - Disminución de la capacidad de concentración
  - Baja autoestima
  - Retraimiento social
- Cambios de la composición del organismo
  - Aumento de la masa grasa corporal
  - Depósito central de la grasa
  - Aumento del índice cintura-cadera
  - Disminución de la masa corporal magra
- Disminución de la capacidad de esfuerzo
  - Disminución de la captación máxima de O_2
  - Alteración de la función cardiaca
  - Reducción de la masa muscular
- Factores de riesgo cardiovascular
  - Alteración de la estructura y función cardiacas
  - Perfil lipídico anormal
  - Descenso de la actividad fibrinolítica
  - Ateroesclerosis
  - Obesidad epiploica

Estudios de imagen
- Hipófisis: tumor o lesión estructural
- Hueso: disminución de la densidad mineral ósea
- Abdomen: exceso de grasa epiploica

Laboratorio
- Respuesta de GH <3 ng/ml
- IGF-I e IGFBP3 bajos o normales
- Elevación del colesterol-LDL
- Puede haber deficiencias concomitantes de gonadotropinas, TSH o ACTH

Nota: LDL, lipoproteínas de baja densidad (*low-density lipoproteins*); véanse otras abreviaturas en el texto.

En la insensibilidad a la GH con retraso del crecimiento debido a mutaciones del receptor de la hormona, el tratamiento con IGF-I evita al receptor de GH defectuoso.

DEFICIENCIA DE GH EN EL ADULTO

Este trastorno suele deberse a una lesión hipotalámica o de las células somatotropas de la hipófisis. La deficiencia hormonal hipofisaria adquirida sigue un patrón secuencial típico, en el que la pérdida de la reserva adecuada de GH anuncia la posterior deficiencia de otras hormonas. El orden de secuencia de la pérdida hormonal suele ser GH → FSH/LH → TSH → ACTH.

Cuadro clínico y diagnóstico. El cuadro clínico de la deficiencia de GH en el adulto (*adult GH deficiency*, AGHD) consta de cambios en la composición del organismo, del metabolismo de los lípidos y de la calidad de vida, junto con alteraciones funcionales cardiovasculares (cuadro 333-9). Los cambios de la composición del organismo son frecuentes y consisten en reducción de la masa corporal magra, incremento de la masa grasa con depósito selectivo de grasa visceral intraabdominal y aumento del índice cintura:cadera. También pueden encontrarse hiperlipidemia, disfunción ventricular izquierda, hipertensión y ascenso de la concentración plasmáticos de fibrinógeno. El contenido mineral del hueso disminuye, con lo que aumenta la frecuencia de fracturas. Los pacientes pueden experimentar retraimiento, depresión y dificultad para mantener un trabajo remunerado. La tasa de mortalidad del hipopituitarismo del adulto es tres veces superior a la de los controles de la misma edad y sexo, lo que podría deberse a la deficiencia de hormona del crecimiento.

Estudios de laboratorio. La AGHD es rara y, teniendo en cuenta el carácter inespecífico de los síntomas clínicos que produce, es necesario seleccionar cuidadosamente con criterios muy bien definidos a los pacientes en los que están indicados los estudios diagnósticos. Con pocas excepciones, éstos deben restringirse a enfermos que presenten los siguientes factores predisponentes: 1) cirugía hipofisaria, 2) tumores o granulomas hipofisarios o hipotalámicos, 3) antecedente de radiación craneal, 4) signos radiológicos de lesión hipofisaria, 5) necesidad de aporte de GH durante la infancia o, aunque rara vez, 6) nivel de IGF-I inexplicablemente bajo con respecto a los testigos de la misma edad y sexo. La transición a la vida adulta de los adolescentes con deficiencia de GH requiere un nuevo estudio para confirmar la deficiencia de la hormona en el adulto. Hasta 20% de los pacientes tratados por deficiencia de GH de comienzo en la infancia tienen niveles hormonales suficientes cuando se repite el estudio en la vida adulta.

Una proporción significativa (alrededor de 25%) de los adultos con deficiencia verdadera de GH presentan niveles bajos o normales de IGFI. Por tanto, igual que sucede en el estudio de la deficiencia de GH de los niños, las determinaciones de IGF-I validadas según la edad y el sexo constituyen un índice útil de la respuesta terapéutica, pero carece de la sensibilidad suficiente para servir a los fines diagnósticos. La prueba de mayor valor para distinguir a los pacientes con una función hipofisaria suficiente de los que tienen una AGHD es la hipoglucemia inducida con insulina (0.05 a 0.1 U/kg). Cuando la glucemia baja a alrededor de 40 mg/100 ml, casi todas las personas sufren síntomas neuroglucopénicos (cap. 339) y a los 60 min puede detectarse una elevación en pico de la GH, que permanece alta durante un intervalo de hasta 2 h. El 90% de los adultos sanos muestran respuestas de GH >5 µg/L; la AGHD se define por una respuesta máxima de GH a la hipoglucemia <3 µg/L. Aunque la hipoglucemia inducida con insulina es segura cuando se hace bajo la supervisión adecuada, está contraindicada en los pacientes diabéticos, con cardiopatía isquémica, enfermedad vascular cerebral o epilepsia, así como en los ancianos. Otras pruebas de estimulación que pueden utilizarse en lugar de ésta son las de administración intravenosa de arginina (30 g), de GHRH (1 µg/kg) y de GHRP-6 (90 µg). Las combinaciones de estas pruebas pueden inducir la secreción de GH en sujetos que no reaccionan a una sola de ellas.

℞ DEFICIENCIA DE GH DEL ADULTO

Una vez que se confirma de manera inequívoca el diagnóstico de AGHD, casi siempre está indicado administrar GH. Las contraindicaciones de este tratamiento son en presencia de una neoplasia activa, hipertensión intracraneal o diabetes no controlada y retinopatía. La dosis inicial de 0.1 a 0.2 mg/día debe ajustarse (hasta un máximo de 1.25 mg/día) de forma que la concentración de IGF-I se mantenga en cifras medias de los límites normales para los controles de la misma edad y sexo **(fig. 333-7)**. Las mujeres necesitan dosis más altas que los varones, y los ancianos, dosis menores. El tratamiento a largo plazo con GH permite mantener niveles normales de IGF-I e induce cambios persistentes de la composición del organismo (p. ej., aumento de la masa corporal magra y menor grasa corporal). El colesterol unido a las lipoproteínas de alta densidad asciende, pero sin que la concentración total de colesterol y de insulina sufra modificaciones significativas. La densidad mineral ósea de la columna lumbar aumenta, pero esta respuesta es gradual (más de un año). Muchos pacientes aprecian una mejoría importante en su calidad de vida, valorada en cuestionarios normalizados. El efecto del aporte sustitutivo de GH sobre las tasas de mortalidad de los pacientes con deficiencia de GH está siendo objeto de un estudio prospectivo a largo plazo.

Alrededor de 30% de los pacientes experimenta retención de líquidos que es proporcional a las dosis, dolores articulares y síndrome del túnel del carpo y hasta 40% manifiesta mialgias y parestesias. Los pacientes tratados con insulina requieren ajustes cuidadosos de las dosis, ya que la GH ejerce una potente contrarregulación de la acción de la insulina. Los diabéticos de tipo 2 presentan inicialmente mayor resistencia a la insulina. Sin embargo, el control de la glucemia mejora con la pérdida sostenida de grasa abdominal acompañada de la administración de GH a largo plazo. En raras ocasiones aparecen cefaleas, aumento de la presión intracraneal, hipertensión, fibrilación auricular y acúfenos. En la actualidad se está estudiando la prevalencia de nuevo crecimiento de tumores hipofisarios y el posible avance de las lesiones cutáneas por medio de programas de seguimiento a largo plazo. Hasta el momento, no parece que la frecuencia de estos posibles efectos secundarios sea significativa.

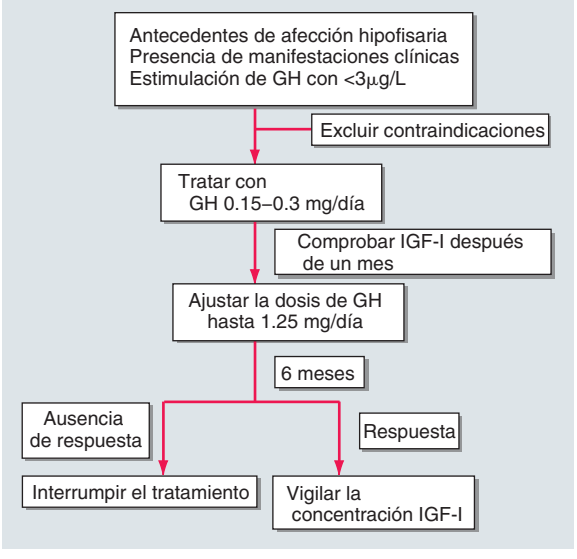

FIGURA 333-7. Tratamiento de la deficiencia de hormona del crecimiento (GH) en el adulto. IGF, factor de crecimiento similar a insulina.

CUADRO 333-10 CAUSAS DE ACROMEGALIA

	Prevalencia, %
Exceso de secreción de hormona del crecimiento	
Hipofisaria	98
Adenoma de células GH con granulaciones densas o escasas	60
Adenoma mixto de células GH y PRL	25
Adenoma de células mamosomatotropas	10
Adenoma plurihormonal	
Carcinoma de células GH o metástasis	
Neoplasia endocrina múltiple 1 (adenoma de células GH)	
Síndrome de McCune-Albright	
Adenoma hipofisario ectópico esfenoidal o del seno parafaríngeo	
Tumor extrahipofisario	
Tumor de las células de los islotes pancreáticos	<1
Linfoma	
Exceso de secreción de hormona liberadora de hormona del crecimiento	
Central	<1
Hamartoma, coristoma, ganglioneuroma hipotalámicos	<1
Periférico	<1
Carcinoide bronquial, tumor de las células de los islotes pancreáticos, carcinoma de células pequeñas del pulmón, adenoma suprarrenal, carcinoma medular de la tiroides, feocromocitoma	

Fuente: adaptado de S Melmed, N Engl J Med 322:966, 1990. 1990,

ACROMEGALIA

Etiología. La causa más frecuente de la hipersecreción de GH son los adenomas de las células somatotropas, aunque en raras ocasiones puede deberse a otras lesiones extrahipofisarias (cuadro 333-10). Además de los adenomas secretores de GH típicos, otros adenomas mixtos de células mamosomatotropas y células precursoras eosinófilas pueden secretar tanto GH como PRL. En los pacientes con adenomas de células precursoras acidófilas, las manifestaciones de la hiperprolactinemia (hipogonadismo y galactorrea) predominan sobre signos clínicos menos evidentes de la acromegalia. A veces existen tumores plurihormonales que, además de GH, secretan ACTH, la subunidad de las hormonas glucoproteínicas o TSH. Los enfermos con una silla turca parcialmente vacía pueden mostrar hipersecreción de GH por un pequeño adenoma secretor de esta hormona, situado en el borde comprimido del tejido hipofisario; algunos de estos casos pueden corresponder a necrosis espontánea de tumores que previamente tenían mayor tamaño. Sólo en raras ocasiones los tumores secretores de GH se originan en restos de tejido hipofisario ectópico de la nasofaringe o de los senos de la línea media.

Se han descrito casos de secreción ectópica de GH de tumores pancreáticos, ováricos o pulmonares. Una producción excesiva de GHRH puede dar lugar a acromegalia por estimulación crónica de las células somatotropas. Estos pacientes muestran las características clásicas de la acromegalia, con elevación de la concentración de GH, aumento de tamaño de la hipófisis en la MRI y características anatomopatológicas de hiperplasia hipofisaria. La causa más frecuente de acromegalia secundaria a la GHRH es un tumor carcinoide torácico o abdominal. Aunque estos tumores suelen expresar una inmunorreactividad positiva para GHRH, las manifestaciones clínicas de acromegalia sólo son evidentes en una minoría de los enfermos con síndrome carcinoide. También los tumores hipotalámicos, generalmente coristomas o neuromas, pueden elaborar cantidades excesivas de hormona liberadora de la hormona del crecimiento.

Cuadro clínico y diagnóstico. Las variables manifestaciones de hipersecreción de GH y IGF-I aparecen lentamente y a menudo transcurren 10 años o más antes de que se establezca el diagnóstico clínico. El crecimiento óseo acral excesivo causa abombamiento frontal, aumento del tamaño de manos y pies, crecimiento de la mandíbula con prognatismo y ampliación del espacio entre los incisivos inferiores. En los niños y adolescentes, el inicio de la hipersecreción de GH antes de que se hayan cerrado las epífisis de los huesos largos provoca gigantismo hipofisario (fig. 333-8). El crecimiento de los tejidos blandos produce aumento del grosor de la almohadilla del talón, hace que los anillos aprieten y que el paciente deba comprar zapatos y guantes más grandes; los rasgos faciales adquieren un aspecto tosco característico, con nariz grande y carnosa. Otras manifestaciones clínicas frecuentes son hiperhidrosis, voz profunda y cavernosa, piel grasienta, artropatía, cifosis, síndrome del túnel del carpo, debilidad y fatiga de los músculos proximales, acantosis nigricans y fibromas péndulos cutáneos. Se produce visceromegalia generalizada con cardiomegalia, macroglosia y aumento de tamaño de la tiroides.

La consecuencia clínica más importante del exceso de GH afecta al aparato cardiovascular. Aproximadamente 30% de los pacientes padece cardiopatía isquémica, miocardiopatías con arritmias, hipertrofia ventricular izquierda, disminución de la función diastólica e hipertensión. Hasta 60% de los enfermos presentan obstrucción de las vías respiratorias altas con apnea del sueño, debida tanto a la hipertrofia de los tejidos blandos de la región laríngea como a una alteración funcional central del sueño. El 25% de los pacientes acromegálicos padece diabetes mellitus y la mayoría no tolera la sobrecarga de glucosa (ya que la GH contrarresta la acción de la insulina). La acromegalia aumenta la predisposición a los pólipos y cánceres de colon; de hecho, alrededor de 30% de los pacientes exhibe pólipos. La mortalidad global se triplica principalmente a causa de los trastornos cardiovasculares o vasculares cerebrales, neoplasias malignas y enfermedades respiratorias. A menos que se controle la concentración de GH, la supervivencia disminuye en una media de 10 años en relación con la de la población de la misma edad.

Estudios de laboratorio. En la acromegalia, la concentración sérica de IGF-I siempre está por encima de los valores de los controles de la misma edad y

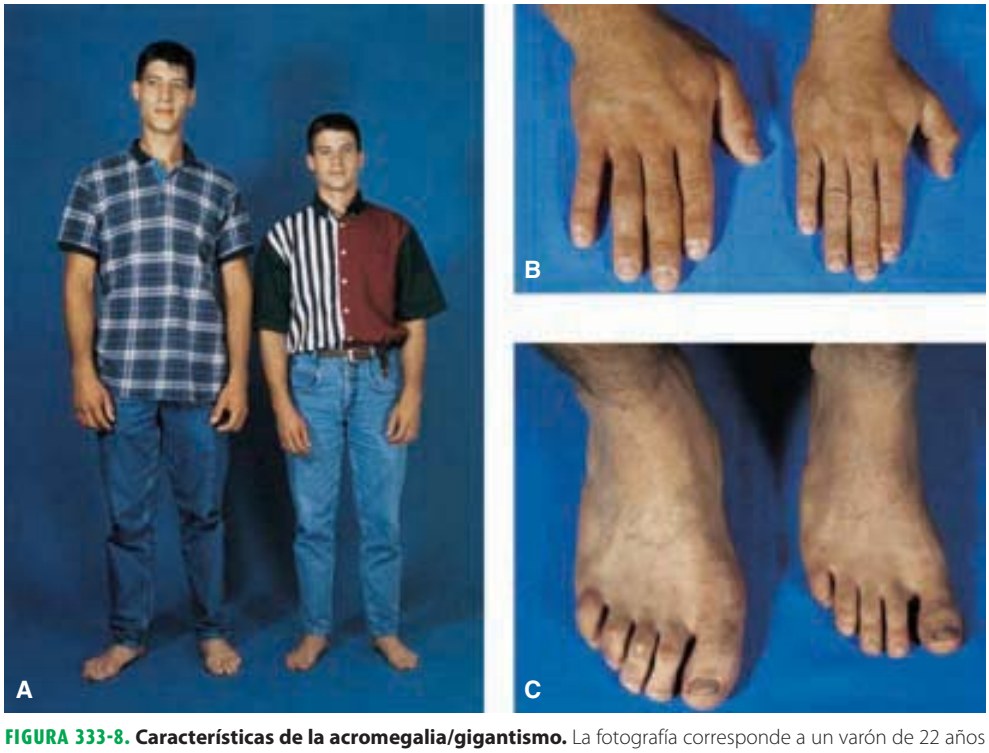

FIGURA 333-8. Características de la acromegalia/gigantismo. La fotografía corresponde a un varón de 22 años con gigantismo por exceso de hormona del crecimiento, situado a la izquierda de su hermano gemelo. Son evidentes la mayor talla y el prognatismo ***(A)***, así como el aumento de tamaño de manos ***(B)*** y pies ***(C)*** del gemelo afectado. Las características físicas de los dos hermanos comenzaron a divergir hacia los 13 años. (*Reproducida con autorización de R Gagel, IE McCutcheon: N Engl J Med 324:524, 1999.*)

sexo. Por tanto, cuando las características clínicas hacen sospechar acromegalia, la determinación de IGF-I es un examen útil. Puesto que la secreción de GH es de tipo pulsátil, una sola medida aleatoria no permite diagnosticar ni excluir la enfermedad, ni es directamente proporcional a la gravedad de la misma. El diagnóstico de acromegalia se confirma demostrando la falta de supresión de GH a <1 μg/L de 1 a 2 h después de una sobrecarga oral de glucosa (75 g). Por medio de los nuevos análisis ultrasensibles de GH, las concentraciones de GH en el nadir son incluso menores (<0.05 μg/L). Alrededor de 20% de los pacientes presentan respuestas paradójicas a la administración de GH después de recibir glucosa. Es necesario medir la PRL, ya que se encuentra elevada en cerca de 25% de los pacientes con acromegalia. La función tiroidea, las gonadotropinas y los esteroides sexuales pueden hallarse amortiguados debido al efecto de masa de un tumor. Puesto que en la mayoría de los pacientes se procede a la cirugía con cobertura de glucocorticoides, conviene demorar las pruebas de reserva de ACTH en los pacientes asintomáticos hasta después de la cirugía.

℞ ACROMEGALIA

En la mayoría de los pacientes, el tratamiento inicial consiste en la extirpación quirúrgica del adenoma secretor de GH **(fig. 333-9)**. Los análogos de la somatostatina se utilizan como tratamiento coadyuvante para reducir el tamaño de los grandes macroadenomas antes de la cirugía; proporcionar un alivio inmediato de los síntomas debilitantes y reducir la hipersecreción de GH; en los pacientes ancianos enfermos; en los sujetos que rechazan la cirugía; o cuando ésta no logra restablecer el control bioquímico. En los enfermos que no toleran o que no responden al tratamiento farmacológico coadyuvante pueden ser necesarias la radioterapia o la repetición de la cirugía. Los principales inconvenientes de la radioterapia son la elevada frecuencia de hipopituitarismo tardío y la lentitud de la respuesta bioquímica (cinco a 15 años). La radioterapia es poco eficaz para normalizar la concentración de IGF-I. La ablación estereotáctica de los adenomas secretores de GH con radioterapia de tipo bisturí gamma parece prometedora, pero por el momento no se dispone de resultados a largo plazo ni se han definido claramente sus efectos secundarios. Mientras se establece por completo el efecto de la radioterapia pueden administrarse análogos de la somatostatina. El tratamiento de las secuelas generalizadas de la acromegalia como las enfermedades cardiovasculares, diabetes y artritis debe ser intensivo. También está indicada la cirugía maxilofacial para la reparación de la mandíbula.

CIRUGÍA. El tratamiento primario de elección es la extirpación quirúrgica transesfenoidal efectuada por un cirujano experto, tanto en el caso de los microadenomas (índice de curación de casi 70%) como de los macroadenomas (<50% de curaciones). La hipertrofia de los tejidos blandos mejora inmediatamente después de la resección del tumor. La concentración de GH vuelven a la normalidad en el plazo de 1 h y los de IGF-I se normalizan en tres a cuatro días. En casi 10% de los pacientes, la acromegalia recidiva varios años después de una cirugía aparentemente satisfactoria; en 15% aparece hipopituitarismo.

ANÁLOGOS DE LA SOMATOSTATINA. Los análogos de la somatostatina ejercen sus efectos terapéuticos a través de los receptores SSTR2 y SSTR5, expresados ambos por los tumores secretores de GH. El acetato de octreótido es un análogo sintético de la somatostatina formado por ocho aminoácidos. A diferencia de la sustancia natural, el análogo es relativamente resistente a la degradación en el plasma. Su semivida en el suero es de 2 h y su potencia en cuanto a la supresión de la GH es al menos 40 veces superior a la de la somatostatina natural. El octreótido se administra en inyecciones subcutáneas, comenzando con dosis de 50 μg tres veces al día que pueden incrementarse gradualmente hasta 1 500 μg/día. El porcentaje de pacientes que no responden al fármaco es inferior a 10%. Este análogo reduce la concentración integrada de GH a <5 μg/L en casi 70% de los pacientes y a <2 μg/L hasta en el 60%; también normaliza la concentración de IGF-I en casi 75% de los enfermos tratados. Su uso prolongado no produce desensibilización, ni siquiera después de 20 años o más de tratamiento. Aproximadamente 75% de los pacientes experimentan un alivio rápido de las cefaleas y de las tumefacciones de los tejidos blandos tras algunos días o semanas de tratamiento. Los beneficios clínicos subjetivos de la administración de octreótido son más frecuentes que la remisión bioquímica; casi todos los pacientes refieren mejoría de los síntomas, incluidas las cefaleas, la diaforesis, la apnea obstructiva y la insuficiencia cardiaca. En 40% de los casos se observa una moderada reducción del tamaño del tumor hipofisario, pero este efecto desaparece al interrumpir el tratamiento.

Dos presentaciones de acción prolongada de somatostatina, el octreótido y lanreótido, se están convirtiendo en las preferidas para el tratamiento farmacológico de la acromegalia. *Sandostatin-LAR* es una presentación de octreótido de acción prolongada y liberación mantenida en la que el fármaco está incorporado a microesferas que mantienen niveles estables del mismo durante varias semanas después de su inyección intramuscular. La supresión de la GH se mantiene durante seis semanas con una sola inyección de 30 mg; el tratamiento mensual a largo plazo mantiene la supresión de la GH y del IGF-I y la reducción del tamaño del tumor hipofisario en casi 50% de los pacientes. El *lanreótido*, una somatostatina de liberación lenta, es un octapéptido cíclico análogo a la somatostatina que inhibe la hipersecreción de GH y de IGF-I durante 10 a 14 días tras una inyección intramuscular de 30 mg. Su administración a largo plazo controla la hipersecreción de GH en dos terceras partes de los pacientes y mejora el cumplimiento terapéutico gracias a los largos intervalos entre las administraciones. También existe una presentación subcutánea en forma de gel de acción prolongada. En Estados Unidos no se ha aprobado el uso de lanreótido.

Efectos secundarios. Casi todos los pacientes toleran bien los análogos de la somatostatina. Sus efectos adversos son de corta duración y, en su mayor parte, están relacionados con la supresión de la motilidad y secreción digestiva inducida por el fármaco. La tercera parte de los pacientes presentan náusea, molestias abdominales, malabsorción de grasas, diarrea y flatulencia, síntomas que suelen remitir en dos semanas. El octreótido inhibe la contractilidad posprandial de la vesícula biliar y retrasa su vaciamiento; hasta 30% de los pacientes sometidos a tratamiento prolongado presentan lodo biliar ecogénico o cálculos de colesterol asintomáticos. Otros efectos secundarios son intolerancia leve a la glucosa debido a supresión transitoria de la insulina, bradicardia asintomática, hipertiroxinemia y molestia local en el lugar de la inyección.

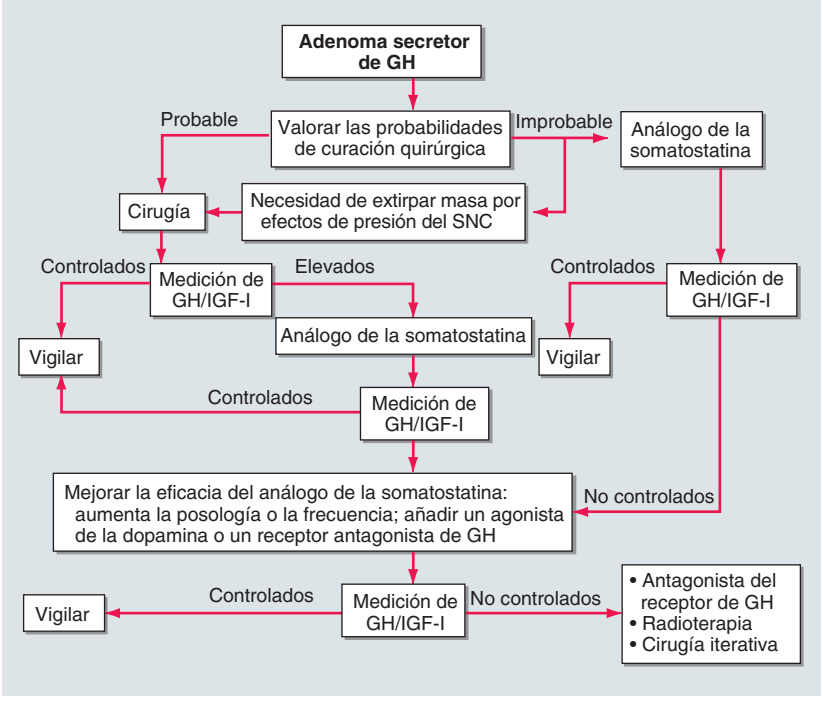

FIGURA 333-9. Tratamiento de la acromegalia. GH, hormona del crecimiento; SNC, sistema nervioso central; IGF, factor de crecimiento similar a la insulina. (*Adaptada de S Melmed et al: J Clin Endocrinol Metab 83:2646, 1998 © The Endocrine Society.*)

ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE GH. El pegvisomant antagoniza la acción de la GH endógena al bloquear la unión de la GH periférica con su receptor. En consecuencia suprime la concentración sérica de IGF-I y así reduce los efectos nocivos del exceso de GH endógena. El pegvisomant se administra por medio de inyecciones subcutáneas diarias (10 a 20 mg) y normaliza IGF-I en más de 90% de los pacientes. Sin embargo, la concentración de GH permanece elevada puesto que el fármaco carece de acciones antitumorales. Las reacciones adversas comprenden mayor concentración de enzimas hepáticas (reversible), lipodistrofia y dolor en el sitio de la inyección. Es importante evaluar periódicamente el tamaño del tumor por medio de MRI.

En individuos resistentes se ha utilizado de manera eficaz el tratamiento combinado a base de octreótido-LAR cada mes e inyecciones de pegvisomant cada semana o dos semanas.

AGONISTAS DE DOPAMINA. La bromocriptina y la cabergolina suprimen la secreción de GH en algunos pacientes, en particular cuando también existe secreción de PRL. Por lo general se necesitan dosis altas de bromocriptina (≥20 mg/día) para obtener una eficacia terapéutica pequeña sobre la GH. La cabergolina también suprime un poco la GH si se administra en dosis relativamente

altas de 0.5 mg/día. El tratamiento combinado a base de octreótido y cabergolina permite inducir el control bioquímico aditivo mejor que cualquiera de los dos fármacos en forma aislada.

RADIOTERAPIA. La radioterapia externa o las técnicas estereotácticas de alta energía se utilizan como tratamiento coadyuvante. Una ventaja de la radiación es que los pacientes no deben permanecer bajo tratamiento durante un tiempo prolongado. Reduce la masa tumoral y, con el tiempo, disminuye la concentración de GH. Sin embargo, en 50% de los pacientes deberán transcurrir por lo menos ocho años para que las concentraciones de GH disminuyan por debajo de 5 μg/L; esta reducción de la GH se logra aproximadamente en 90% de los pacientes después de 18 años, pero aún así representa una supresión subóptima de la GH. Entretanto, en algunos casos es necesario instaurar un tratamiento médico de varios años de duración mientras se logran los beneficios máximos de la radioterapia. La mayoría de los pacientes sufre además una lesión hipotalámico-hipofisaria con deficiencia de gonadotropina, ACTH, TSH o una combinación de ellas, que se manifiesta en los 10 años siguientes al tratamiento.

En resumen, la cirugía es el tratamiento primario de elección para los microadenomas secretores de GH (fig. 333-9). En los casos frecuentes de hipersecreción de GH tras la extirpación de un macroadenoma es necesario administrar de nuevo tratamiento farmacológico coadyuvante o primario. En los pacientes que no toleran o no responden al tratamiento medicamentoso se recurre a la radioterapia.

CORTICOTROPINA (ACTH) (Véase también cap. 336)

SÍNTESIS

Las células corticotropas secretoras de ACTH constituyen alrededor de 20% de la población celular hipofisaria. La ACTH (39 aminoácidos) deriva de la proteína precursora POMC (266 aminoácidos), que también genera otros péptidos como la lipotropina beta, la endorfina beta, la metencefalina, la hormona estimulante de los melanocitos alfa (*melanocyte-stimulating hormone*, MSH) y la proteína del lóbulo medio similar a la corticotropina (*corticotropin-like intermediate lobe protein*, CLIP). Los glucocorticoides ejercen un poderoso efecto supresor sobre el gen POMC, en tanto que la CRH, arginina vasopresina (AVP) y citocinas proinflamatorias, entre ellas IL-6, y factor inhibidor de la leucemia, lo inducen.

La CRH, péptido hipotalámico de 41 aminoácidos sintetizado en el núcleo paraventricular y en los centros cerebrales superiores, es el principal estimulador de la síntesis y liberación de ACTH. El receptor de CRH es un GPCR que se expresa en la corticotropina e induce la transcripción de proopiomelanocortina.

SECRECIÓN

La secreción de ACTH es pulsátil y sigue un ritmo circadiano característico, en el que alcanza su punto máximo a las 6:00 horas y un mínimo a media noche. La secreción de glucocorticoides suprarrenales, mediada por la ACTH, sigue un patrón diurno paralelo. El ritmo circadiano de la ACTH depende más de las variaciones de la amplitud de la pulsación secretora que de los cambios de la frecuencia pulsátil. Superpuestos a este ritmo endógeno, la AVP, el estrés físico, el ejercicio, las enfermedades agudas y la hipoglucemia inducida por la insulina incrementan la concentración de hormona adrenocorticotrópica (corticotropina).

Cuando se pierde la inhibición por retroalimentación que realiza el cortisol, como sucede en la insuficiencia suprarrenal primaria, la concentración de ACTH es excesiva. La regulación negativa del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (*hypothalamo-pituitary-adrenal*, HPA) mediada por los glucocorticoides es resultado tanto de la supresión de la CRH hipotalámica como de la atenuación directa de la expresión del gen POMC en la hipófisis y a la liberación de hormona adrenocorticotrópica.

La inflamación aguda o la sepsis activa al eje HPA a través de las acciones integradas de las citocinas proinflamatorias, las toxinas bacterianas y las señales nerviosas. La cascada superpuesta de las citocinas [factor de necrosis tumoral (*tumor necrosis factor*, TNF); IL-1, 2 y 6 y factor inhibidor de la leucemia] inductoras de la ACTH activan la secreción de CRH y AVP en el hipotálamo, la expresión del gen POMC en la hipófisis y las redes de citocinas hipofisarias paracrinas locales. La consiguiente elevación del cortisol limita la respuesta inflamatoria y confiere protección al hospedador. Al mismo tiempo, la resistencia, mediada por las citocinas, del receptor central de glucocorticoides dificulta la supresión de estas hormonas a través del eje HPA. Así pues, la respuesta neuroendocrina al estrés refleja el resultado neto de la estrecha integración de las acciones de hormonas hipotalámicas, intrahipofisarias y periféricas, así como de señales supeditadas a las citocinas.

ACCIÓN

La función principal del eje HPA es conservar la homeostasis de metabolismo y mediar la reacción endocrina al estrés. La ACTH induce esteroidogénesis al conservar la proliferación y la función de las células suprarrenales. El receptor para la ACTH, llamado *receptor 2 de melanocortina*, es un GPCR que induce esteroidogénesis al estimular una cascada de enzimas esteroidogénicas (cap. 336).

DEFICIENCIA DE ACTH

Cuadro clínico y diagnóstico. La insuficiencia suprarrenal secundaria se debe a la deficiencia de ACTH hipofisaria. Se caracteriza por fatiga, debilidad, anorexia, náusea, vómito y, a veces, hipoglucemia. A diferencia de la insuficiencia suprarrenal primaria, el hipocortisolismo secundario a insuficiencia hipofisaria no suele ir acompañado de cambios de pigmentación ni de deficiencia de mineralocorticoides. Las mutaciones de *TPIT* generan deficiencia primaria de ACTH.

La causa más frecuente de deficiencia de ACTH es la interrupción de la administración de glucocorticoides tras un tratamiento que indujo la supresión del eje HPA. La deficiencia aislada de ACTH puede ocurrir tras la extirpación quirúrgica de un adenoma hipofisario secretor de ACTH que inhibía el eje HPA; este fenómeno indica que la cirugía ha sido curativa. Los efectos de masa de otros adenomas hipofisarios o lesiones sillares también pueden producir deficiencia de ACTH, aunque en estos casos, ésta suele combinarse con otras deficiencias hormonales hipofisarias. La presencia de enfermedades agudas puede desenmascarar una deficiencia parcial de ACTH cuando producen un hipocortisolismo clínicamente significativo que refleja la disminución de la reserva de hormona adrenocorticotrópica.

Diagnóstico de laboratorio. La concentración excesivamente baja de ACTH acompañada de una concentración reducida de cortisol es característica de la reserva reducida de ACTH. La concentración basal baja de cortisol explica su respuesta mínima al estímulo con ACTH y a alteración de su respuesta a la hipoglucemia inducida con insulina o a la prueba con metirapona o con hormona liberadora de corticotropina. **Para una descripción de las pruebas de estimulación de ACTH, véase el capítulo 336.**

℞ DEFICIENCIA DE ACTH

El tratamiento sustitutivo con glucocorticoides mejora la mayor parte de las manifestaciones de la deficiencia de ACTH. La dosis diaria total de hidrocortisona no debe superar los 30 mg, divididos en dos o tres tomas. La prednisona (5 mg cada mañana; 2.5 mg cada noche) tiene una acción más prolongada y menos efectos mineralocorticoides que la hidrocortisona. Algunos autores proponen dosis de mantenimiento menores para tratar de evitar los efectos secundarios de tipo cushingoide. La posología debe aumentarse varias veces durante los periodos de enfermedad aguda o estrés.

SÍNDROME DE CUSHING (ADENOMA PRODUCTOR DE ACTH)

(Véase también cap. 336)

Etiología y prevalencia. Los adenomas hipofisarios corticotropos son la causa de 70% de los casos de síndrome de Cushing endógeno. Sin embargo, debe recordarse que el hipercortisolismo yatrógeno es la causa más frecuente de manifestaciones cushingoides. El resto de las causas son los tumores productores de ACTH ectópica y los adenomas, carcinomas e hiperplasias suprarrenales productores de cortisol; los tumores secretores de CRH ectópica son raros.

Los adenomas productores de ACTH representan 10 a 15% de todos los tumores hipofisarios. Suelen diagnosticarse pronto a causa de las manifestaciones clínicas del síndrome de Cushing, por lo cual la mayor parte de ellos son pequeños microadenomas. Sin embargo, también se observan macroadenomas y algunos adenomas productores de ACTH son clínicamente silenciosos. La frecuencia de la enfermedad de Cushing es cinco a 10 veces mayor en las mujeres que en los varones. Estos adenomas hipofisarios secretan cantidades ilimitadas de ACTH, con la consiguiente hipercortisolemia. Sin embargo, las dosis altas de glucocorticoides los inhiben parcialmente, lo que proporciona la base para las pruebas dinámicas que permiten distinguir entre las causas hipofisarias y no hipofisarias de síndrome de Cushing.

Cuadro clínico y diagnóstico. El diagnóstico de síndrome de Cushing se enfrenta a dos grandes retos: 1) diferenciar entre los pacientes con exceso pato-

CUADRO 333-11 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DEL SÍNDROME DE CUSHING (TODAS LAS EDADES)

Síntomas/signos	Frecuencia, %
Obesidad o aumento de peso (>115% peso corporal ideal)	80
Piel fina	80
Cara de luna llena	75
Hipertensión	75
Estrías cutáneas violáceas	65
Hirsutismo	65
Alteración de la tolerancia a la glucosa	55
Impotencia	55
Trastornos menstruales (generalmente amenorrea)	60
Plétora	60
Debilidad muscular proximal	50
Obesidad troncal	50
Acné	45
Hematomas	45
Alteraciones mentales	45
Osteoporosis	40
Edema de las extremidades inferiores	30
Hiperpigmentación	20
Alcalosis hipopotasiémica	15
Diabetes mellitus	15

Fuente: adaptado de MA Magiokou et al, en ME Wierman (ed), *Diseases of the Pituitary.* Totowa, NJ, Humana, 1997.

lógico de cortisol y los que tienen alteraciones fisiológicas o de otro tipo de la producción de esta hormona, y 2) determinar la causa del exceso de cortisol.

Las manifestaciones típicas del exceso crónico de cortisol son piel fina y quebradiza, obesidad central, hipertensión, cara de luna llena, estrías purpúreas y facilidad para la formación de hematomas, intolerancia a la glucosa o diabetes mellitus, disfunción gonadal, osteoporosis, debilidad muscular proximal, signos de hiperandrogenismo (acné, hirsutismo) y trastornos psicológicos (depresión, manía y psicosis) **(cuadro 333-11)**. Las alteraciones hematológicas asociadas al hipercortisolismo son leucocitosis, linfopenia y eosinofilia. La supresión inmunitaria comprende a la hipersensibilidad retardada. Las múltiples manifestaciones del hipercortisolismo hacen difícil decidir cuáles son los pacientes que han de ser sometidos a estudios de laboratorio completos. Algunas características orientan a un origen patológico del hipercortisolismo, como sucede con la distribución central de la grasa, la piel fina con estrías y hematomas y la debilidad muscular proximal. En las niñas y mujeres jóvenes, la osteoporosis precoz puede ser especialmente evidente. La causa de muerte más importante son las enfermedades cardiovasculares, pero también son mayores la frecuencia de infecciones y el riesgo de suicidio.

La manifestación acelerada de las características del hipercortisolismo acompañadas de hiperpigmentación cutánea y miopatía grave sugiere una fuente ectópica de ACTH. La hipertensión, alcalosis hipopotasiémica, intolerancia a la glucosa y edema son más acentuados en estos pacientes. Alrededor de 70% de los enfermos con secreción ectópica de ACTH exhibe una concentración sérica de potasio <3.3 mmol/L, cifra que se observa en menos de 10% de los pacientes con síndrome de Cushing de origen hipofisario.

Estudios de laboratorio. Para establecer el diagnóstico de síndrome de Cushing es necesario demostrar hipercortisolismo endógeno. El cortisol libre en orina de 24 h (*urine free cortisol*, UFC) constituye una prueba precisa y barata. Otra opción es demostrar la ausencia de supresión del cortisol plasmático en la prueba de supresión nocturna con 1 mg de dexametasona. Puesto que la secreción de cortisol alcanza sus niveles mínimos por la noche, su elevación en las muestras obtenidas a media noche respalda el diagnóstico de síndrome de Cushing. A menudo la concentración plasmática basal de ACTH permite distinguir a los pacientes con síndrome de Cushing independiente de la secreción de ACTH (glucocorticoides suprarrenales o exógenos) de los enfermos con la variedad supeditada a la ACTH (ACTH hipofisaria o ectópica). La concentración basal media de ACTH es unas ocho veces mayor en los pacientes con secreción ectópica de ACTH que en aquellos con adenomas hipofisarios secretores de dicha hormona. Sin embargo, la amplia superposición de la concentración de ACTH entre estas dos situaciones impide utilizar este dato para distinguirlas. En su lugar, se utilizan las pruebas dinámicas basadas en la sensibilidad diferencial a la retroalimentación ejercida por los glucocorticoides o el estímulo de la ACTH o la reducción del cortisol en respuesta a la CRH para discriminar entre la fuente hipofisaria o ectópica del exceso de ACTH **(cuadro 333-12)**. En raras ocasiones, la concentración circulante de CRH se eleva como consecuencia de la secreción ectópica de CRH y, a menudo, de ACTH a través de tumores no hipofisarios. **Para obtener una descripción de las pruebas dinámicas del síndrome de Cushing, véase el capítulo 336.**

La mayor parte de los tumores hipofisarios secretores de ACTH tiene un diámetro menor de 5 mm y aproximadamente la mitad no se puede detectar por medio de una MRI. Además, la frecuencia tan elevada de microadenomas hipofisarios encontrados de manera casual en la MRI reduce la posibilidad de distinguir con exactitud los tumores hipofisarios secretores de ACTH por medio de este estudio.

Obtención de muestras de sangre del seno petroso inferior. Puesto que la MRI hipofisaria realzada con gadolinio carece de suficiente sensibilidad para detectar pequeños adenomas secretores de ACTH (<2 mm), a fin de distinguir a éstos de los tumores ectópicos secretores de la hormona, cuyas características clínicas y bioquímicas pueden ser idénticas, es necesario obtener una muestra de sangre de los senos venosos petrosos inferiores antes y después de administrar CRH. Al medir simultáneamente la concentración de ACTH en ambas venas petrosas inferiores y en la circulación periférica es posible confirmar y ubicar la producción hipofisaria de ACTH. La muestra se recoge en situación basal y a los 2, 5 y 10 min después de inyectar CRH de ovino (1 μg/kg) por vía intravenosa. Un cociente elevado (mayor de dos) de ACTH en la vena petrosa inferior en relación con la periférica confirma el origen hipofisario de la enfermedad de Cushing. Tras la inyección de CRH, la relación de ACTH petrosa:periférica de tres o mayor, confirma la presencia de un tumor secretor de ACTH en la hipófisis. La sensibilidad de esta prueba es >95%, con pocos resultados falsos positivos. En los pacientes con drenaje venoso anatómicamente anómalo pueden obtenerse resultados negativos falsos. El cateterismo de los senos petrosos es técnicamente difícil y en alrededor de 0.05% de los casos surgen complicaciones neurovasculares. Este procedimiento no se debe realizar en pacientes hipertensos ni cuando la MRI revela un adenoma hipofisario bien visible.

℞ SÍNDROME DE CUSHING

El tratamiento de elección en el síndrome de Cushing es la extirpación transesfenoidal selectiva **(fig. 333-10)**, con la que se consiguen remisiones de alrededor de 80% en los microadenomas, pero sólo <50% en los macroadenomas. Tras la extirpación satisfactoria del tumor, la mayoría de los pacientes pasan por un periodo posoperatorio de insuficiencia suprarrenal que puede durar hasta 12 meses y que habitualmente requiere el aporte de cortisol en dosis bajas debido a los síntomas de falta de esteroides y a

CUADRO 333-12 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DEL SÍNDROME DE CUSHING SUPEDITADO A LA ACTH[a]

	Tumor hipofisario secretor de ACTH	Secreción ectópica de ACTH
Etiología	Adenoma corticotropo hipofisario Adenoma plurihormonal	Carcinoide bronquial, abdominal Carcinoma de células pequeñas del pulmón Timoma
Sexo	F > M	M > F
Características clínicas	Comienzo lento	Comienzo rápido Pigmentación Miopatía grave
Potasio sérico <3.3 μg/L	<10%	75%
Cortisol libre en orina de 24 h (UFC)	Elevado	Elevado
Nivel basal de ACTH	Excesivamente alto	Muy alto
Supresión con dexametasona 1 mg en una noche		
Dosis bajas (0.5 mg cada 6 h)	Cortisol >5 μg/100 ml	Cortisol >5 μg/100 ml
Dosis altas (2 mg cada 6 h)	Cortisol <5 μg/100 ml Microadenomas: 90% Macroadenomas: 50%	Cortisol >5 μg/100 ml 10%
UFC supresión >80%		
Muestras de sangre del seno petroso inferior (IPSS)		
Basal		
IPSS: periférico	>2	<2
Inducción con CRH		
IPSS: periférica	>3	<3

[a] Las causas del síndrome de Cushing supeditado a la ACTH se diagnostican por medio de la inhibición de la concentración de ACTH y el hallazgo de un tumor suprarrenal en el contexto de hipercortisolismo. La historia clínica permite excluir el síndrome de Cushing yatrógeno.
Nota: ACTH, corticotropina; M, hombres (*male*); F, mujeres (*female*); CRH, hormona liberadora de corticotropina; IPSS, muestras de sangre del seno petroso inferior (*inferior petrosal sinus sampling*).

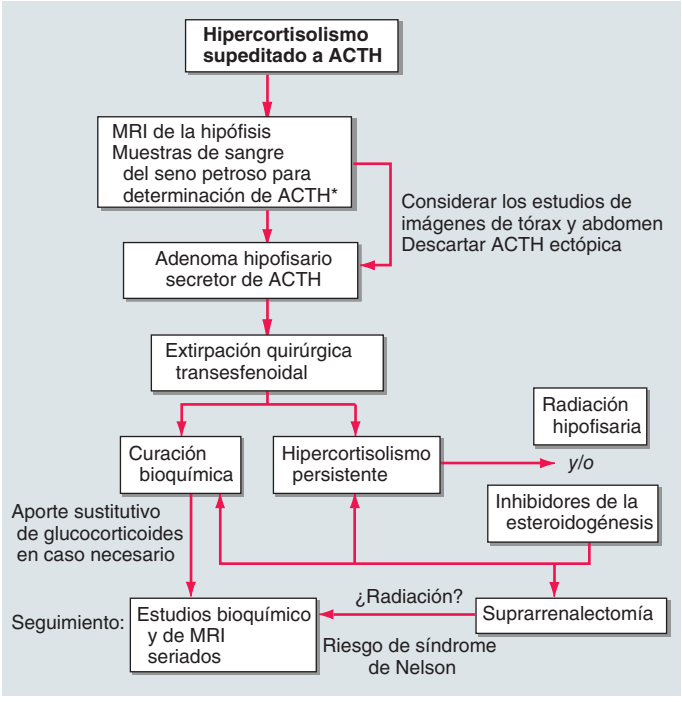

FIGURA 333-10. Tratamiento del síndrome de Cushing. ACTH, corticotropina; MRI, resonancia magnética. *No suele ser necesario.

la supresión del eje HPA. El 5% de los enfermos en los que los resultados de la cirugía fueron inicialmente buenos experimentan recidivas bioquímicas.

Cuando la cirugía inicial fracasa, a veces está indicado repetirla, sobre todo en los casos de hipersecreción hipofisaria confirmada. En pacientes de edad avanzada, en los cuales el crecimiento y la fertilidad no son ya importantes, puede ser necesaria una hemihipofisectomía o una hipofisectomía total, si no se identifica el adenoma. Tras una cirugía fallida puede recurrirse a la radioterapia, aunque con ella sólo sana el 15% de los pacientes. La radiación es lenta y parcialmente eficaz en los adultos, de manera que se debe combinar con inhibidores de la esteroidogénesis para bloquear el efecto suprarrenal que consiste en provocar una concentración elevada persistente de corticotropina.

El *cetoconazol*, antimicótico derivado del imidazol, inhibe a diversas enzimas del citocromo P450 y disminuye con eficacia la concentración de cortisol en la mayoría de los pacientes con enfermedad de Cushing cuando se administra dos veces al día (600 a 1 200 mg/día). Algunos efectos adversos comunes son elevación de las transaminasas hepáticas, ginecomastia, impotencia, molestias digestivas y edema. La *metirapona* (2 a 4 g/día) inhibe la actividad de 11β-hidroxilasa y normaliza el cortisol plasmático hasta en 75% de los pacientes. Sus efectos adversos consisten en náusea y vómito, erupción cutánea y exacerbación del acné o hirsutismo. El *mitotano* (*o,p′*-DDD a la posología de 3 a 6 g/día por vía oral repartidos en cuatro dosis) suprime la hipersecreción de cortisol al inhibir a la 11β-hidroxilasa y a las enzimas que segmentan la cadena lateral del colesterol y al destruir a las células adrenocorticales. Entre los efectos adversos del mitotano están síntomas digestivos, vértigo, ginecomastia, hiperlipidemia, exantema y elevación de las enzimas hepáticas. Puede producir también hipoaldosteronismo. Otros fármacos son *aminoglutetimida* (250 mg tres veces al día), *trilostano* (200 a 1 000 mg/día), *ciproheptadina* (24 mg/día) y *etomidato* por vía IV (0.3 mg/kg/h). La deficiencia de glucocorticoides es un posible efecto colateral adverso de los fármacos utilizados para bloquear la esteroidogénesis.

El uso de los inhibidores de la esteroidogénesis ha reducido la necesidad de la suprarrenalectomía bilateral. La extirpación de ambas glándulas suprarrenales corrige el hipercortisolismo pero se acompaña de morbilidad importante y obliga a la restitución permanente de glucocorticoides y mineralocorticoides. Cuando existen restos de un adenoma corticotropo, la suprarrenalectomía predispone al desarrollo del *síndrome de Nelson*, trastorno caracterizado por rápido crecimiento del tumor hipofisario e incremento de la pigmentación debido a los elevados niveles de ACTH. Para evitar la aparición de este síndrome puede estar indicada la radioterapia tras la suprarrenalectomía.

GONADOTROPINAS: FSH Y LH

SÍNTESIS Y SECRECIÓN

Las células gonadotropas constituyen alrededor de 10% de las células de la hipófisis anterior y producen dos gonadotropinas, la hormona luteinizante (LH) y la hormona estimulante del folículo (FSH). Al igual que la TSH y la hCG, la LH y la FSH son hormonas glucoproteínicas compuestas por subunidades alfa y beta. La subunidad alfa es común a todas estas hormonas, mientras que las distintas subunidades beta, productos de genes distintos, les confieren especificidad.

La síntesis y liberación de gonadotropinas están sometidas a una regulación dinámica, fenómeno especialmente cierto en la mujer que, a lo largo del ciclo menstrual, experimenta una rápida fluctuación de la concentración de los esteroides gonadales. La GnRH hipotalámica es un péptido de 10 aminoácidos sintetizado en la región preóptica que regula la síntesis y secreción tanto de LH como de FSH. La GnRH se secreta en forma de pulsaciones cada 60 a 120 min que, a su vez, inducen la secreción pulsátil de LH y FSH (fig. 333-3). El modo pulsátil de liberación de GnRH es esencial para su acción; las pulsaciones preparan la respuesta de las células gonadotropas, mientras que la exposición continua a la GnRH las desensibiliza. Gracias a ese fenómeno, los agonistas GnRH de acción prolongada se utilizan para inhibir la producción de gonadotropinas en los niños con pubertad precoz y en los pacientes con cáncer de próstata (cap. 91); además se usa en algunos protocolos de inducción de la ovulación para reducir las gonadotropinas endógenas (cap. 341). Los estrógenos controlan la secreción de las gonadotropinas actuando a nivel hipotalámico e hipofisario. La exposición crónica a los estrógenos produce inhibición, mientras que la elevación de sus niveles, como la que tiene lugar durante la oleada preovulatoria, ejerce una retroalimentación positiva que incrementa la frecuencia y la amplitud de las pulsaciones de gonadotropinas. La progesterona reduce la frecuencia pulsátil de GnRH, pero aumenta las respuestas de las gonadotropinas a esta hormona. En los varones, la testosterona también ejerce una retroalimentación sobre el hipotálamo y la hipófisis que, en parte, refleja su conversión en estrógenos.

Aunque el principal regulador de la secreción de LH y FSH es la GnRH, también los péptidos gonadales inhibina y activina, miembros de la familia del factor transformador del crecimiento (*transforming growth factor*, TGF) beta, regulan la síntesis de FSH. La inhibina suprime selectivamente la síntesis de FSH, mientras que la activina la estimula (cap. 341).

ACCIÓN

Las hormonas gonadotropas actúan sobre sus respectivos GPCR expresados en el ovario y el testículo, estimulando el desarrollo y la maduración de las células germinales y la biosíntesis de hormonas esteroideas. En la mujer, la FSH regula el desarrollo del folículo ovárico y estimula la producción de estrógenos por el ovario. La LH interviene en la ovulación y en el mantenimiento del cuerpo amarillo. En el varón, la LH induce la síntesis y la secreción de testosterona en las células de Leydig y la FSH estimula el desarrollo de los túbulos seminíferos y regula la espermatogénesis.

DEFICIENCIA DE GONADOTROPINAS

La manifestación más frecuente del hipopituitarismo en el adulto es el hipogonadismo, incluso cuando la deficiencia afecte también a otras hormonas. A menudo anuncia enfermedades hipotalámicas o hipofisarias que alteran la producción de GnRH o su liberación a lo largo del tallo de la hipófisis. Como ya se señaló, el hipogonadismo hipogonadotrópico es una manifestación inicial frecuente de la hiperprolactinemia.

Diversos trastornos hereditarios y adquiridos comprenden en su cuadro clínico *hipogonadismo hipogonadotrópico aislado* (*isolated hypogonadotropic hypogonadism*, IHH) (cap. 340). Los defectos hipotalámicos propios de la deficiencia de GnRH comprenden dos trastornos ligados a X, el síndrome de Kallmann (véase antes en este capítulo) y mutaciones en el gen *DAX1*, así como mutaciones dominantes de *FGFR1*. Otras causas de deficiencia selectiva de gonadotropina son las mutaciones en los genes de GPR54, del receptor de GnRH y de los genes de las subunidades LHβ o FSHβ. Las formas adquiridas de deficiencia de GnRH que culminan en hipogonadotropismo acompañan a la anorexia nerviosa (cap. 76), el estrés, la inanición y el ejercicio extremo, pero también pueden ser idiopáticas. El hipogonadismo hipogonadotrópico en tales trastornos se invierte si se eliminan los estímulos nocivos o se produce una reposición calórica.

Cuadro clínico y diagnóstico. En la mujer premenopáusica, el hipogonadismo hipogonadotrópico se manifiesta como una disminución de la función ovárica que provoca oligomenorrea o amenorrea, esterilidad, disminución de las secreciones vaginales y de la libido y atrofia mamaria. En los varones adultos hipogonadales, la insuficiencia testicular secundaria produce disminución de la libido y de la potencia, esterilidad, pérdida de masa muscular, debilidad, disminución del crecimiento de la barba y del vello corporal, testículos blandos y unas arrugas faciales finas características. Tanto las mujeres como los varones hipogonadales no tratados padecen osteoporosis.

Estudios de laboratorio. El hipogonadismo central se acompaña de una concentración sérica excesivamente reducida de gonadotropinas acompañada de un descenso de las hormonas sexuales (testosterona en los varones y estradiol en las mujeres). La secreción de gonadotropinas es pulsátil, por lo que es necesario medir varias veces la concentración o utilizar muestras de suero de varios donadores para que el estudio adquiera validez. Los varones muestran anormalidades en el análisis del semen.

La GnRH intravenosa (100 μg) estimula la secreción de LH (que alcanza su nivel máximo en 30 min) y de FSH (con una meseta durante los 60 min siguientes) en las células gonadotropas. Las respuestas normales varían según la fase del ciclo menstrual, la edad y el sexo del paciente. En general, la concentración de LH aumenta unas tres veces, mientras que las respuestas de la FSH son menos pronunciadas. En caso de deficiencia de gonadotropinas, una respuesta normal de dichas hormonas a la GnRH indicará que la función gonadotrópica está indemne, lo que hace más probable una alteración hipotalámica. Sin embargo, la falta de respuesta no permite distinguir con fiabilidad entre las causas hipofisarias e hipotalámicas de hipogonadismo. Por ello, la prueba de la GnRH suele añadir escasa información a la ya obtenida por medio de la valoración basal del eje hipotálamo-hipófisis-gónadas, salvo en los casos de deficiencia aislada de GnRH (p. ej., en el síndrome de Kallmann).

En los pacientes con hipogonadismo central confirmado por lo general están indicadas la MRI de la región de la silla turca y la valoración de las demás funciones hipofisarias.

℞ DEFICIENCIA DE GONADOTROPINA

En los varones, el aporte sustitutivo de testosterona es necesario para lograr y mantener un crecimiento y desarrollo normales de los genitales externos, de los caracteres sexuales secundarios, de la conducta sexual masculina y de los efectos anabolizantes de los esteroides, incluidas la función muscular y la masa ósea. La testosterona se administra en inyecciones intramusculares cada una a cuatro semanas o en forma de parches que se cambian a diario (cap. 340). También se dispone de cremas de testosterona. Las inyecciones de gonadotropinas (hCG o gonadotropina menopáusica humana [*human menopausal gonadotropin*, hMG]) a lo largo de 12 a 18 meses permiten restablecer la fertilidad. El tratamiento pulsátil con GnRH (25 a 150 ng/kg cada 2 h), administrado por medio de una bomba de infusión subcutánea, también resulta eficaz como tratamiento del hipogonadismo hipogonadotrópico cuando se desea la fertilidad.

En las mujeres premenopáusicas, el aporte cíclico de estrógenos y progesterona mantiene los caracteres sexuales secundarios y la integridad del aparato genitourinario y evita la osteoporosis prematura (cap. 341). Para inducir la ovulación se utiliza el tratamiento con gonadotropinas. La hMG o la FSH recombinante se utilizan para iniciar el crecimiento y la maduración del folículo; posteriormente, se administra hCG para inducir la ovulación. Igual que en el varón, la administración pulsátil de GnRH permite tratar las causas hipotalámicas de deficiencia de gonadotropinas.

ADENOMAS HIPOFISARIOS PRODUCTORES DE GONADOTROPINAS Y ADENOMAS NO FUNCIONALES

Etiología y prevalencia. Entre los adenomas hipofisarios no funcionales se comprenden los que no secretan hormonas hipofisarias y los que producen hormonas en cantidades demasiado pequeñas para inducir manifestaciones clínicas identificables. Son el tipo más frecuente de adenomas hipofisarios y en el momento del diagnóstico suelen ser macroadenomas, por la ausencia de manifestaciones clínicas hasta que producen efectos de masa. Gracias a la inmunohistoquímica puede demostrarse que la mayoría de estos adenomas no funcionales proceden de células gonadotropas. Es típico que estos tumores produzcan pequeñas cantidades de gonadotropinas íntegras (generalmente FSH), así como subunidades alfa no combinadas y subunidades beta de la LH y la FSH. Esta secreción tumoral puede provocar elevación de las subunidades alfa y de las subunidades beta de la FSH o, en raras ocasiones, elevación de la concentración de las subunidades beta de la LH. Algunos adenomas expresan subunidades alfa sin FSH ni LH. La administración de TRH suele inducir un aumento atípico de las gonadotropinas o de las subunidades producidas por el tumor.

Cuadro clínico y diagnóstico. Los tumores clínicamente no funcionales pueden manifestarse por presión sobre el quiasma óptico y otros síntomas de extensión local o pueden descubrirse de manera casual en una MRI efectuada por otra indicación (incidentaloma). En raras ocasiones, una mujer con un gran tumor productor de FSH y LH puede sufrir trastornos menstruales o hiperestimulación ovárica. Lo más frecuente es que la compresión del tallo de la hipófisis o del tejido hipofisario adyacente cause la atenuación de la LH, con manifestaciones de hipogonadismo. La concentración de prolactina suele elevarse ligeramente, también como consecuencia de la compresión del tallo hipofisario. Es importante distinguir esta circunstancia de un verdadero prolactinoma, ya que la mayor parte de los tumores no funcionales responden mal a la administración de agonistas de la dopamina.

Estudios de laboratorio. El objetivo de los análisis en el caso de tumores clínicamente no funcionales es el de clasificar el tipo al que pertenecen para identificar los marcadores hormonales de la actividad tumoral y detectar un posible hipopituitarismo. En 10 a 15% de los pacientes con tumores no funcionales puede encontrarse una elevación de la concentración libre de la subunidad alfa. En las mujeres, la concentración basal perimenopáusica o posmenopáusica de FSH es difícil de distinguir de los ascensos de causa tumoral. En las mujeres premenopáusicas, la concentración de FSH es cíclica, lo que también impide establecer su distinción clara con los producidos por un tumor. En los varones sí es posible diagnosticar tumores secretores de gonadotropinas cuando se observa un ligero ascenso de las mismas (FSH > LH) junto a un tumor hipofisario. A pesar de la elevación de la LH, la concentración de testosterona suele ser reducida, quizá como reflejo de la disminución de la bioactividad de la LH o de la pérdida de su pulsatilidad normal. Como este patrón hormonal es similar al de la insuficiencia gonadal primaria y, hasta cierto punto, al del envejecimiento (cap. 340), el hallazgo de un incremento aislado de las gonadotropinas no basta para establecer el diagnóstico de tumor secretor de dichas hormonas. En la mayoría de los pacientes con adenomas gonadotrópicos, la administración de TRH estimula la secreción de la subunidad beta de la LH, respuesta que no ocurre en las personas normales. La prueba de GnRH no ayuda a establecer el diagnóstico. En los tumores no funcionales y en los que secretan gonadotropinas, el diagnóstico se basa en el análisis inmunohistoquímico del tejido tumoral extirpado, ya que los efectos de masa de estos tumores suelen obligar a la cirugía.

Aunque la acromegalia o el síndrome de Cushing por lo general se manifiesta con características clínicas peculiares, los adenomas corticotropos o somatotropos clínicamente asintomáticos pueden excluirse por el valor normal del IGF-I y la concentración normal de cortisol libre en orina de 24 h. Si en un paciente con un tumor hipofisario se obtiene una PRL <100 μg/L se deberá pensar en un adenoma no funcional que está comprimiendo el tallo de la hipófisis.

℞ ADENOMAS HIPOFISARIOS NO FUNCIONALES Y PRODUCTORES DE GONADOTROPINA

Los adenomas no funcionales pequeños y asintomáticos que no amenazan la visión pueden vigilarse con MRI y estudios del campo visual seriados sin necesidad de operar de inmediato. Sin embargo, en el caso de los macroadenomas de mayor tamaño, la cirugía transesfenoidal es la única forma eficaz de reducir el tamaño del tumor y aliviar el efecto de masa **(fig. 333-11)**. Aunque no suele ser posible extirpar quirúrgicamente la totalidad del adenoma, la visión mejora en 70% de los pacientes que tenían defectos del campo visual antes de la cirugía. El hipopituitarismo previo debido a los efectos de masa del tumor mejora o llega a desaparecer por completo. A partir de los seis meses después de la cirugía se deben realizar evaluaciones anuales con MRI para detectar posibles recidivas del tumor. En los cinco a seis años posteriores a una cirugía satisfactoria, casi 15% de los tumores no funcionales recidivan. Cuando persiste una cantidad considerable de tumor tras la resección transesfenoidal puede estar indicada la radioterapia coadyuvante para evitar su crecimiento. Si tras la cirugía no queda tumor residual visible se puede prescindir de la radiación.

Los tumores hipofisarios no funcionales responden mal a los agonistas de la dopamina; en <10% de los pacientes el tumor disminuye moderadamente de tamaño. En los adenomas hipofisarios no funcionales se han identificado los subtipos 2 y 5 de SSTR, pero el octreótido es poco eficaz para reducir el tamaño de estos tumores. El antagonista selectivo de la GnRH, GnRH Nal-Glu, suprime la hipersecreción de FSH, pero no modifica absolutamente el volumen del adenoma.

HORMONA ESTIMULANTE DE LA TIROIDES (TSH)

SÍNTESIS Y SECRECIÓN

Las células tirotropas secretoras de TSH forman 5% de la población celular de la hipófisis anterior. La estructura de la TSH es parecida a la de la LH y FSH, con las que comparte una subunidad alfa común, aunque contiene una subunidad beta específica. La TRH es un tripéptido hipotalámico (piroglutamil histidilprolinamida) que actúa a través de un GPCR, estimulando la secreción y síntesis de TSH y también la secreción de PRL por las células lactotropas. La TRH estimula la secreción de TSH, mientras que las hormonas tiroideas, la dopamina, la somatostatina y los glucocorticoides la inhiben, contrarrestando la inducción provocada por aquélla.

Cuando se elimina la inhibición por retroalimentación negativa de las hormonas tiroideas se induce el crecimiento de las células tirotrópicas y la secreción de TSH. De esta manera, las lesiones de la tiroides (incluso la tiroidectomía quirúrgica), el hipotiroidismo provocado por la radiación, la tiroiditis crónica o la exposición prolongada a elementos bociógenos, se acompañan de elevación de la TSH. El hipotiroidismo prolongado sin tratamiento induce hiperplasia de las células tirotropas, con un aumento de tamaño de la hipófisis identificable en la resonancia magnética.

ACCIÓN

La secreción de TSH es pulsátil, aunque sus variaciones son moderadas en comparación con las de las demás hormonas hipofisarias debido a la amplitud relativamente baja de las pulsaciones y a la semivida relativamente larga de la TSH. Por tanto, basta una sola determinación de la hormona para valorar sus niveles circulantes. La TSH se une a un GPCR existente en las células foliculares de la tiroides, en las que estimula la síntesis y liberación de hormona tiroidea (cap. 335).

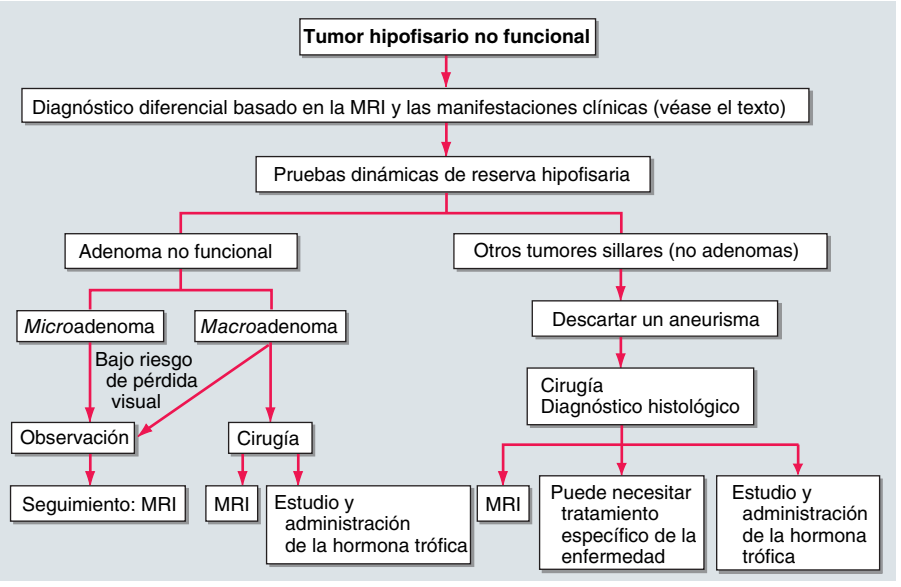

FIGURA 333-11. Tratamiento de los tumores hipofisarios no funcionales.

DEFICIENCIA DE TSH

Las manifestaciones de hipotiroidismo central por deficiencia de TSH son similares a las del hipotiroidismo primario, aunque generalmente más leves. El hipotiroidismo hipofisario se caracteriza por una concentración basal reducida de TSH acompañada de concentraciones asimismo bajas de hormona tiroidea libre. Por el contrario, en los pacientes con hipotiroidismo de origen hipotalámico (presumiblemente debido a una ausencia de TRH endógena) la concentración de TSH puede ser normal o incluso ligeramente elevada. En esta circunstancia la TSH tiene una actividad biológica menor por alteraciones en su glucosilación.

La TRH (200 μg) inyectada por vía intravenosa eleva al doble o triple la concentración de TSH (y PRL) en un lapso de 30 min. La TRH se utiliza para evaluar la reserva de TSH, pero las anormalidades del eje tiroideo suelen ser detectadas con base en la concentración de tiroxina (T_4) y TSH libres, de manera que la concentración de TRH rara vez está indicada.

Tras comprobar que la función suprarrenal es adecuada se debe iniciar el tratamiento sustitutivo con hormona tiroidea. Los ajustes de la posología se guían más por la concentración de la hormona y las características clínicas que por la concentración de la hormona estimulante de la tiroides.

ADENOMAS SECRETORES DE TSH

Los macroadenomas productores de TSH son raros pero, cuando ocurren, a menudo son grandes e infiltrantes. Los pacientes presentan bocio e hipertiroidismo, secundarios a la producción excesiva de TSH. El diagnóstico se basa en la demostración de niveles séricos elevados de T_4, secreción de TSH inadecuadamente normal o alta y signos de adenoma hipofisario en la resonancia magnética.

Es importante excluir otras causas de secreción inadecuada de TSH, como la resistencia a la hormona tiroidea, un trastorno autosómico dominante causado por mutaciones del receptor beta de la hormona tiroidea (cap. 335). La presencia de un tumor hipofisario y una elevación de la concentración de la subunidad alfa apuntan hacia un tumor secretor de TSH. Los síndromes de hipertiroxinemia disalbuminémica, causados por varias mutaciones de las proteínas séricas de unión a la hormona tiroidea, también se caracterizan por elevación de la concentración de hormona tiroidea, pero con niveles de TSH normales en lugar de bajos. Sin embargo, en estos cuadros, la mayoría de los cuales son familiares, las concentraciones de hormona tiroidea libre son normales.

℞ ADENOMAS SECRETORES DE TSH

El tratamiento inicial consiste en la extirpación o reducción quirúrgica de masa del tumor por vía transesfenoidal o subfrontal. Casi nunca es posible la extirpación total ya que gran parte de estos adenomas son grandes y localmente infiltrantes. En alrededor de dos terceras partes de los casos se consigue normalizar las concentraciones circulantes de hormona tiroidea. La ablación de la tiroides o la administración de fármacos antitiroideos (metimazol o propiltiouracilo) pueden reducir la concentración de hormona tiroidea. El tratamiento con análogos de la somatostatina normaliza eficazmente la hipersecreción de TSH y de la subunidad alfa, reduce el tamaño del tumor en 50% de los pacientes, mejora los campos visuales en 75% de los mismos y en la mayoría de los enfermos restablece el eutiroidismo. En algunos casos, el octreótido produce una notable supresión de la TSH, con hipotiroidismo bioquímico que requiere la administración concomitante de hormona tiroidea. El lanreótido (30 mg intramuscular), un análogo de la somatostatina de acción prolongada (véase antes en este capítulo), inhibe eficazmente la TSH y la hormona tiroidea cuando se administra cada 14 días.

DIABETES INSÍPIDA

Para el diagnóstico y el tratamiento de la diabetes insípida, véase el capítulo 334.

LECTURAS ADICIONALES

Aimaretti G et al: Residual pituitary function after brain injury-induced hypopituitarism: A prospective 12-month study. J Clin Endocrinol Metab 90:6085, 2005

Caturegli P et al: Autoimmune hypophysitis. Endocr Rev 26:599, 2005

Colao A et al: Predictors of remission of hyperprolactinaemia after long-term withdrawal of cabergoline therapy. Clin Endocrinol (Oxf) Sep;67(3):426, 2007

Cozzi R et al: Primary treatment of acromegaly with octreotide LAR: A long-term (up to nine years) prospective study of its efficacy in the control of disease activity and tumor shrinkage. J Clin Endocrinol Metab 91:1397, 2006

Gillam MP et al: Advances in the treatment of prolactinomas. Endocr Rev 27:485, 2006

Ilias I et al: Cushing's syndrome due to ectopic corticotropin secretion: Twenty years' experience at the National Institutes of Health. J Clin Endocrinol Metab 90:4955, 2005

Jallad RS et al: Does partial surgical tumour removal influence the response to octreotide-LAR in acromegalic patients previously resistant to the somatostatin analogue? Clin Endocrinol (Oxf) 67:310, 2007

Liu H et al: Systematic review: The safety and efficacy of growth hormone in the healthy elderly. Ann Intern Med 146:104, 2007

Melmed S: Acromegaly. N Engl J Med 355(24):2558, 2006

——— et al: A critical analysis of pituitary tumor shrinkage during primary therapy of acromegaly. J Clin Endocrinol Metab 90:4405, 2005

Minniti G et al: Risk of second brain tumor after conservative surgery and radiotherapy for pituitary adenomas: Update after an additional 10 years. J Clin Endocrinol Metab 90:800, 2005

Molitch ME: Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 91:1621, 2006

334 Trastornos de la neurohipófisis

Gary L. Robertson

La neurohipófisis, o hipófisis posterior, está formada por axones o cilindroejes que se originan en grandes cuerpos celulares situados en los núcleos supraópticos y paraventriculares del hipotálamo. Produce dos hormonas: 1) arginina vasopresina (AVP), conocida también como hormona antidiurética y 2) oxitocina. La AVP actúa sobre los túbulos renales reduciendo la pérdida de agua al concentrar la orina. La oxitocina provoca que la leche "baje" después del parto cuando el neonato succiona los pezones. La deficiencia de AVP origina diabetes insípida (DI), que se caracteriza por la producción de grandes cantidades de orina diluida. La producción excesiva o inapropiada de AVP predispone a padecer hiponatriemia si no se reduce la ingestión de agua al mismo tiempo que la excreción de orina.

VASOPRESINA

ACCIÓN

La AVP es un nonapéptido compuesto por un anillo disulfúrico de seis elementos y una cola tripeptídica (fig. 334-1). La acción fisiológica más importante, si no es que la única, de la AVP es reducir la excreción de agua al fomentar la concentración de la orina. Este efecto antidiurético se logra aumentando la permeabilidad hidroosmótica de las células que revisten los túbulos distales y los conductos colectores de la médula renal (fig. 334-2). En ausencia de AVP estas células son impermeables al agua y reabsorben una cantidad mínima del volumen relativamente grande de líquido filtrado y diluido que les llega desde la parte proximal de la nefrona. El resultado es la excreción de grandes volúmenes (hasta 0.2 ml/kg/min) de orina muy diluida (densidad y osmolaridad cercanas a 1.000 y 50 mosmol/L, respectivamente), trastorno que se denomina *diuresis de agua*. En presencia de AVP, estas células adquieren permeabilidad selectiva al agua y permiten que ésta se reabsorba por un gradiente osmótico creado por la médula renal hipertónica. Como resultado, el líquido diluido que pasa por los túbulos se concentra a la vez que disminuye la excreción de orina. La magnitud de este efecto varía conforme a la concentración plasmática de AVP y, en sus grados máximos, el flujo urinario es desde 0.35 ml/min y la osmolaridad urinaria hasta de 1 200 mosmol/L. La acción de la AVP es mediada por receptores V_2 acoplados con proteína G sobre la superficie serosa de la célula, activación de la adenilciclasa e inserción en la superficie luminal de canales de agua compuestos por una proteína que recibe el nombre de *acuaporina 2*.

A concentraciones elevadas, la AVP produce también contracción del músculo liso de los vasos sanguíneos y del tubo digestivo, induce glucogenólisis en el hígado y refuerza la secreción de hormona adrenocorticotrópica (*adrenocorticotropic hormone*, ACTH) inducida por el factor liberador de corticotropina. Estos efectos son mediados por receptores V_{1a} o V_{1b} que están acoplados con fosfolipasa C. Todavía no se conoce bien la función que tienen estos receptores en la fisiología y fisiopatología humanas.

SÍNTESIS Y SECRECIÓN

La AVP se sintetiza a partir de un polipéptido precursor formado por AVP, neurofisina y copeptina. Después de su transformación y plegadura preliminares, el precursor es empacado en vesículas neurosecretoras en las que es transportado por el axón, se va convirtiendo en AVP y se almacena hasta que la hormona y los otros componentes son secretados por exocitosis hacia la sangre periférica.

La secreción de AVP es regulada primordialmente por la presión osmótica "efectiva" de los líquidos corporales. Este control es mediado por células hipotalámicas especializadas llamadas *osmorreceptores*, que son sumamente sensibles a los cambios mínimos en la concentración plasmática de sodio y ciertos solutos, pero son insensibles a otros como urea y glucosa. Al parecer, los osmorreceptores constan de componentes tanto inhibidores como estimulantes que funcionan en armonía para formar un sistema de regulación del umbral, o punto de ajuste, para la liberación de AVP. Por debajo de este umbral, la concentración plasmática de AVP disminuye para permitir una diuresis acuosa máxima. Por arriba de éste, la AVP plasmática aumenta linealmente conforme a la osmolaridad del plasma y llega con rapidez a la concentración precisa como para producir una antidiuresis máxima. La osmolaridad y concentración plasmática absoluta de sodio que originan una concentración plasmática máxima y mínima efectiva de AVP varía de persona a persona, al parecer por influencias genéticas sobre el ajuste y la sensibilidad del sistema. Sin embargo, el umbral promedio o punto de ajuste de la secreción de AVP corresponde a una osmolaridad plasmática cercana a 280 mosmol/L o a una concentración de sodio de alrededor de 135 meq/L; en condiciones normales, una concentración de 2 a 4% mayor provoca una antidiuresis muy abundante. Aunque el punto de ajuste del sistema osmorregulador es relativamente estable en el adulto sano, el embarazo, el ciclo menstrual y los descensos repentinos y pronunciados de la presión o de volumen sanguíneo pueden reducirla.

Los efectos de los cambios repentinos del volumen sanguíneo o la presión arterial son mediados principalmente por vías neuronales aferentes que se

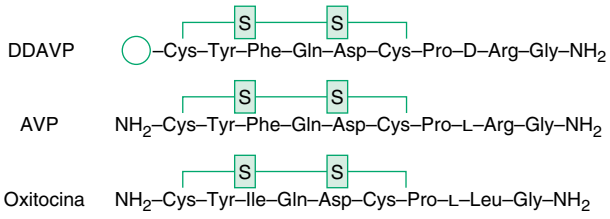

FIGURA 334-1. Estructuras primarias de la arginina-vasopresina (AVP), oxitocina y desmopresina (DDAVP).

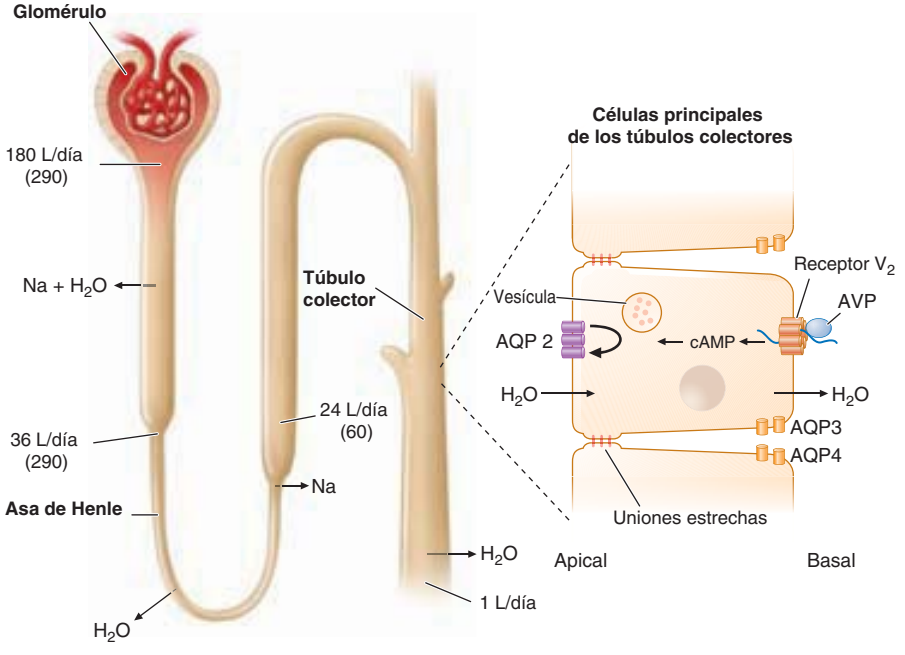

FIGURA 334-2. Efecto antidiurético de la arginina vasopresina (AVP) en la regulación del volumen urinario. En el adulto promedio de 70 kg el riñón filtra aproximadamente 180 L de plasma al día. De ellos, cerca de 144 L (80%) se reabsorben isosmóticamente en el túbulo proximal y otros 8 L (4 a 5%) se reabsorben sin solutos en la rama descendente del asa de Henle. El resto se diluye a una osmolaridad de aproximadamente 60 mmol/kg por reabsorción selectiva de sodio y cloruro en la rama ascendente. En ausencia de AVP, la orina que abandona el asa pasa casi sin modificaciones a través de los túbulos distales y los túbulos colectores, originando una diuresis acuosa máxima. En presencia de AVP, el agua sin solutos se reabsorbe osmóticamente a través de las células principales de los túbulos colectores y se elimina un volumen mucho menor de orina concentrada. Este efecto antidiurético es mediado por un receptor V_2 acoplado a la proteína G que aumenta el monofosfato de adenosina (*adenosine monophosphate*, AMP) cíclico intracelular, produciendo así una translocación de los canales de agua de acuaporina 2 (*aquaporin* 2, AQP2) a la membrana apical. El consiguiente aumento de la permeabilidad permite la entrada de agua, que se difunde fuera de la célula a través de los canales de agua de AQP3 y AQP4 en la superficie basolateral. La tasa neta de flujo a través de la célula está determinada por el número de canales de agua de AQP2 presentes en la membrana apical y por la potencia del gradiente osmótico entre el líquido tubular y la médula renal. Las uniones intercelulares herméticas presentes en la superficie lateral de las células evitan el flujo no regulado de agua.

originan en receptores transmurales de presión ubicados en el corazón y las grandes arterias y que se proyectan, a través de los nervios vagos y glosofaríngeo, hasta el tallo cerebral, desde donde parten proyecciones postsinápticas que ascienden hacia el hipotálamo. Estas vías nerviosas conservan un tono inhibidor tónico que disminuye cuando el volumen de sangre o la presión arterial disminuye más de 10 a 20%. Quizá este sistema barorregulador tiene poca importancia en la fisiología de la secreción de AVP, puesto que durante las actividades normales no suelen ocurrir los cambios hemodinámicos necesarios para modificarlo. Sin embargo, indudablemente el sistema barorregulador desempeña una función de gran importancia en la secreción de AVP en los individuos que padecen trastornos agudos de la función hemodinámica.

Las náuseas, la hipoglucemia aguda, la deficiencia de glucocorticoides, el tabaquismo y quizá la hiperangiotensinemia estimulan también la secreción de AVP. Los estímulos eméticos son muy potentes y desencadenan de inmediato una elevación 50 a 100 veces mayor en la concentración plasmática de AVP, incluso en los casos en que las náuseas son transitorias y no se acompañan de vómito u otros síntomas. Al parecer actúan por la ruta del centro emético situado en el bulbo raquídeo y los impulsos son bloqueados por el tratamiento con antieméticos como flufenazina. No se ha comprobado que el dolor u otras tensiones nocivas tengan algún efecto sobre la AVP a menos que desencadenen una reacción vasovagal acompañada de náuseas e hipotensión.

METABOLISMO

La AVP se distribuye con rapidez por un espacio más o menos equivalente al del volumen de líquido extracelular. Se elimina de manera irreversible con una $t_{1/2}$ de 10 a 30 min. La mayor parte de la eliminación de AVP se explica por su degradación en el hígado y los riñones. Durante el embarazo, la depuración metabólica de AVP es entre tres y cuatro veces mayor por la producción placentaria de una peptidasa terminal N.

SED

La AVP no puede reducir la pérdida de agua por debajo de cierto volumen mínimo obligado a causa de la carga urinaria de solutos y la evaporación por la piel y los pulmones, de manera que es indispensable contar con un mecanismo para garantizar la ingestión suficiente de líquidos como para evitar la deshidratación. El mecanismo de la sed desempeña esta función vital. Al igual que la AVP, la sed se encuentra regulada de manera primaria por un osmostato situado en la porción anteromedial del hipotálamo que tiene la facultad de identificar cambios muy pequeños de la concentración plasmática de sodio y algunos otros solutos claves. Al parecer, el osmostato de la sed está programado alrededor de 5% más arriba que el osmostato de la AVP. Esta programación garantiza la ausencia de sed, polidipsia y dilución de los líquidos corporales hasta que la osmolaridad y el sodio plasmáticos excedan la capacidad defensiva del mecanismo antidiurético.

OXITOCINA

La oxitocina es también un nonapéptido que se diferencia de la AVP exclusivamente en las posiciones 3 y 8 (fig. 334-1). No obstante, tiene un efecto antidiurético relativamente escaso y parece actuar sobre todo en los conductos mamarios facilitando la expulsión de leche durante la lactancia. También puede ayudar a iniciar o facilitar el parto estimulando la contracción del músculo liso uterino, pero todavía no se sabe con exactitud si la acción es fisiológica o necesaria para el parto normal.

DEFICIENCIAS EN LA SECRECIÓN Y ACCIÓN DE LA VASOPRESINA

DIABETES INSÍPIDA

Características clínicas. La secreción o acción reducidas de la AVP se manifiesta en forma de DI, síndrome caracterizado por la producción de grandes volúmenes de orina diluida. El volumen de orina durante 24 h supera los 50 ml/kg de peso corporal y la osmolaridad es inferior a 300 mosmol/L. La poliuria origina polaquiuria, enuresis y nicturia (uno o varios de estos síntomas) que pueden alterar el sueño y causar fatiga o somnolencia diurna de carácter leve. También se acompaña de sed y del correspondiente aumento en la ingestión de líquidos (polidipsia). Los signos clínicos de deshidratación no son frecuentes, a menos que se altere la ingestión de líquidos.

Etiología. La secreción deficiente de AVP puede ser primaria o secundaria. La forma primaria suele deberse a la agenesia o a la destrucción irreversible de la neurohipófisis y se denomina *DI neurohipofisaria*, *DI hipofisaria* o *DI central*. Las causas son diversos trastornos congénitos, adquiridos o genéticos, pero casi la mitad de los casos son idiopáticos **(cuadro 334-1)**. Por lo general la forma genética de la DI central se transmite como trastorno autosómico dominante provocado por diversas mutaciones de la región codificadora del gen de la AVP-neurofisina II (*AVP-neurophysin II*, AVP-NPII). Las mutaciones modifican a uno o más aminoácidos que intervienen en el plegamiento preciso de la prohormona, y con ello interfieren con esta etapa y con el paso de la sustancia por el retículo endoplásmico. La deficiencia de AVP y DI se manifiesta varios meses o años después del nacimiento y al parecer es consecuencia de la degeneración selectiva de neuronas magnocelulares productoras de AVP, tal vez por acumulación de un precursor con plegamiento equivocado. Se ha descrito una forma autosómica recesiva por la mutación inactivadora de la porción AVP del gen; una forma recesiva ligada al X causada por un gen no identificado en Xq28 y otra forma autosómica recesiva por mutaciones del

CUADRO 334-1 CAUSAS DE DIABETES INSÍPIDA

Diabetes insípida central
- Adquirida
  - Traumatismo craneoencefálico (cerrado y penetrante)
  - Neoplasias
    - Primarias
      - Craneofaringioma
      - Adenoma hipofisario (suprasillar)
      - Disgerminoma
      - Meningioma
    - Metastásicas (pulmón, mama)
    - Hematológicas (linfoma, leucemia)
  - Granulomas
    - Neurosarcoide
    - Histiocitosis
    - Xantoma diseminado
  - Origen infeccioso
    - Meningitis crónica
    - Encefalitis vírica
    - Toxoplasmosis
  - Origen inflamatorio
    - Infundibuloneurohipofisitis linfocítica
    - Granulomatosis de Wegener
    - Lupus eritematoso
    - Esclerodermia
  - Toxinas químicas
    - Tetrodotoxina
    - Veneno de serpiente
  - Origen vascular
    - Síndrome de Sheehan
    - Aneurisma (carótida interna)
    - Derivación aortocoronaria
    - Encefalopatía hipóxica
  - Embarazo (vasopresinasa)
  - Idiopática
- Malformaciones congénitas
  - Displasia septoóptica
  - Defectos craneofaciales de la línea media
  - Holoprosencefalia
  - Hipogenesia, ectopia hipofisaria
- Genéticas
  - Autosómica dominante (*gen de la AVP-neurofisina*)
  - Autosómica recesiva (*gen de la AVP-neurofisina*)
  - Autosómica recesiva-Wolfram-(4p-*gen WFS 1*)
  - Recesiva ligada al cromosoma X (Xq28)
  - Deleción del cromosoma 7q

Diabetes insípida nefrógena
- Adquirida
  - Fármacos
    - Litio
    - Demeclociclina
    - Metoxiflurano
    - Anfotericina B
    - Aminoglucósidos
    - Cisplatino
    - Rifampicina
    - Foscarnet
  - Origen metabólico
    - Hipercalciemia, hipercalciuria
    - Hipopotasiemia
  - Origen obstructivo (uréter o uretra)
  - Origen vascular
    - Enfermedad o rasgo drepanocítico
    - Isquemia (necrosis tubular aguda)
  - Granulomas
    - Neurosarcoide
  - Neoplasias
    - Sarcoma
  - Infiltración
    - Amiloidosis
  - Embarazo
  - Idiopática
- Genética
  - Recesiva ligada al cromosoma X (gen del receptor 2 de la AVP)
  - Autosómica recesiva (gen de la acuaporina 2)
  - Autosómica dominante (gen de la acuaporina 2)

Polidipsia primaria
- Adquirida
  - Psicógena
    - Esquizofrenia
    - Trastorno obsesivo-compulsivo
  - Dipsógena (sed anormal)
    - Granulomas
      - Neurosarcoide
    - Infecciones
      - Meningitis tuberculosa
    - Traumatismo craneoencefálico (cerrado y penetrante)
    - Desmielinización
      - Esclerosis múltiple
    - Fármacos
      - Litio
      - Carbamazepina
    - Idiopática
  - Yatrógena

gen *WFS 1*, que origina el síndrome de Wolfram (diabetes insípida o mellitus; atrofia del nervio óptico y anacusia neurológica [*diabetes insipidus, diabetes mellitus, optic atrophy, and neural deafness*, DIDMOAD]). La deficiencia primaria de AVP plasmática también puede tener su origen en un aumento de su metabolismo por acción de la aminopeptidasa N-terminal producida por la placenta. Este trastorno se denomina *DI gravídica* puesto que los signos y síntomas se manifiestan durante el embarazo y remiten varias semanas después del parto. No obstante, en estas mujeres a menudo es posible demostrar una deficiencia subclínica de la secreción de AVP en el estado no gestante, lo que indica que una lesión de la neurohipófisis también puede contribuir a la deficiencia de arginina vasopresina.

En la deficiencia secundaria de AVP la secreción de la hormona es inhibida por la ingestión excesiva de líquidos y recibe el nombre de *polidipsia primaria*, que se divide en tres subtipos. Uno de ellos, la denominada *DI dipsógena*, parece deberse a un aumento inapropiado de la sed debido a una reducción del "valor prefijado" del mecanismo osmorregulador. En ocasiones se relaciona con enfermedades multifocales del encéfalo como neurosarcoide, meningitis tuberculosa o esclerosis múltiple, pero frecuentemente es idiopática. El segundo subtipo, denominado *polidipsia psicógena*, no se acompaña de sed y la polidipsia parece ser una característica de psicosis. El tercer subtipo, que puede designarse con el nombre de *polidipsia yatrógena*, tiene su origen en las recomendaciones de aumentar la ingestión de líquidos por sus supuestos beneficios para la salud.

Las deficiencias primarias de la acción antidiurética de la AVP producen *DI nefrógena* (cuadro 334-1). Pueden ser genéticas, adquiridas o farmacológicas. La forma genética suele transmitirse ligada al cromosoma X y se debe a mutaciones de la región codificadora del gen del receptor V_2. Existe una forma autosómica recesiva causada por mutaciones en el gen que codifica a la acuaporina, proteína que forma los canales de agua en la nefrona distal.

La deficiencia secundaria de la respuesta antidiurética a la AVP es consecuencia de la poliuria en sí. Las causas son la anulación del gradiente de concentración medular y la supresión de la función de la acuaporina. Suelen resolverse entre 24 y 48 h después de corregir la poliuria, pero a menudo dificultan la interpretación de algunas pruebas de uso habitual en el diagnóstico diferencial.

Fisiopatología. Cuando la secreción o la acción de la AVP se reducen a menos de 80 a 85% de lo normal la concentración de orina cesa y la diuresis aumenta hasta producir síntomas. Si la deficiencia de AVP es primaria (p. ej., se trata de una DI central, gravídica o nefrógena), la poliuria provoca una reducción mínima (1 a 2%) del agua corporal y un aumento equivalente de la osmolaridad plasmática y la concentración de sodio plasmático, lo que estimula la sed y provoca un aumento compensador de la ingestión de agua. Como resultado *no aparecen signos físicos ni datos de laboratorio evidentes a menos que el paciente tenga además un defecto en el mecanismo de la sed* (véase más adelante en este capítulo) *o no beba por algún otro motivo.*

La magnitud de la deficiencia de la función antidiurética es muy variable entre los distintos pacientes con DI central, gravídica o nefrógena. En algunos de ellos, la deficiencia de la secreción o de la acción de AVP es tan marcado que la diuresis basal se acerca al máximo (10 a 15 ml/min); ni siquiera un estímulo intenso, como la náusea o deshidratación grave, eleva la concentración plasmática de AVP lo suficiente como para concentrar la orina. Sin embargo, en otros pacientes la deficiencia de la secreción o la acción de AVP es menos pronunciado y un estímulo moderado, como unas horas de privación de líquidos, el consumo de tabaco o una reacción vasovagal, elevan la concentración plasmática de la hormona lo suficiente como para provocar una antidiuresis profunda. La osmolaridad urinaria máxima de estos pacientes es inferior a la normal, fundamentalmente porque su capacidad de concentración máxima se encuentra temporalmente alterada por la propia poliuria crónica. No obstante, en algunos pacientes con DI central o nefrógena parcial puede llegar a alcanzar incluso los 800 mosmol/litro.

La patogenia de la polidipsia y la poliuria de la polidipsia primaria es la opuesta a la de la DI central, nefrógena y gravídica. La ingestión excesiva de líquidos aumenta ligeramente el agua corporal, reduciendo la osmolaridad plasmática, la secreción de AVP y la concentración de la orina, lo cual provoca un aumento compensador de la eliminación urinaria de agua libre que varía según la ingestión. Por consiguiente, es raro encontrar sobrehidratación importante desde el punto de vista clínico, a menos que algún fármaco o trastorno que estimule o imite la acción de la AVP endógena interfiera con la diuresis acuosa compensadora.

En la forma dipsógena de la polidipsia primaria, la ingestión de líquidos es excesiva debido a que el umbral osmótico de la sed se reajusta a la izquierda, a menudo muy por debajo del umbral necesario para la liberación de AVP. Cuando se les somete a privación de líquidos o a otro estímulo osmótico o no osmótico agudo, siempre aumenta la concentración de AVP plasmática, pero la elevación de la concentración urinaria habitualmente se encuentra por debajo de lo normal puesto que la capacidad de concentración renal también se ha reducido por la poliuria crónica. Así pues, la respuesta antidiurética a estos estímulos puede ser indistinguible de la de los pacientes con DI parcial central, gravídica o nefrógena. Los pacientes con polidipsia psicógena o yatrógena reaccionan de manera semejante a la restricción de líquidos, pero no se quejan de sed y suelen ofrecer otras explicaciones a su ingestión elevada de líquidos.

Diagnóstico diferencial. Ante un caso de polaquiuria, enuresis, nicturia, sed persistente o todo el conjunto de síntomas, habrá que reunir la orina de 24 h mientras la persona ingiere líquidos libremente. Si el volumen es mayor de 50 ml/kg de peso al día (3 500 ml en un varón de 70 kg) existe poliuria. Si la osmolaridad de la orina es mayor de 300 mosmol/L, la poliuria se debe a la diuresis de solutos y habrá que buscar glucosuria u otras causas menos comunes para su excreción excesiva. Sin embargo, si la osmolaridad de la orina de 24 h es inferior a 300 mosmol/L, el paciente tiene una diuresis acuosa y se le debe someter a nuevas pruebas para determinar el tipo de DI que padece.

Para diferenciar los distintos tipos de DI son útiles la historia clínica, la exploración física y las pruebas sistemáticas de laboratorio, pero rara vez son suficientes puesto que no hay datos patognomónicos. La evaluación debe comenzar con una *prueba de privación de líquidos,* excepto en el raro caso en que el paciente esté claramente deshidratado a pesar de la ingestión libre de líquidos. Con el fin de reducir al mínimo la incomodidad del paciente, evitar la deshidratación excesiva y obtener la mayor información posible, la prueba se inicia por la mañana y se vigila estrechamente el equilibrio hídrico, midiendo cada hora el peso corporal, la osmolaridad plasmática y la concentración plasmática de sodio, así como el volumen urinario y su osmolaridad.

Si la privación de líquidos no culmina con la concentración de orina (osmolaridad >300 mosmol/L con densidad >1.010) antes de que disminuya 5% el peso corporal o la osmolaridad/sodio plasmático rebase el límite superior de lo normal, el paciente tiene DI hipofisaria o nefrógena grave. Ambos trastornos generalmente se diferencian entre sí después de administrar desmopresina (DDAVP, 0.03 μg/kg por vías SC o IV) y repetir la osmolaridad de la orina 1 o 2 h después. El incremento mayor de 50% denota DI hipofisaria grave, en tanto que una respuesta menor o nula sugiere fuertemente DI nefrógena.

Si la privación de líquidos origina concentración de la orina, es más difícil hacer el diagnóstico diferencial, puesto que puede haber DI hipofisaria parcial, DI nefrógena parcial o una forma de polidipsia primaria. En dicha situación, el cambio de la osmolaridad de la orina después de administrar desmopresina no permite diferenciar a los trastornos posibles porque las respuestas son variables y se "superponen" en los tres tipos de diabetes insípida. La mejor manera de distinguir entre estos tres trastornos es medir la AVP plasmática o urinaria antes de la prueba de privación de líquidos y durante ésta y analizar el resultado en relación con la osmolaridad plasmática o urinaria del momento **(fig. 334-3)**. Este criterio permite distinguir entre DI nefrógena parcial, DI hipofisaria parcial y polidipsia primaria. Además, es posible diferenciar entre DI hipofisaria y polidipsia primaria midiendo la hormona cuando la osmolaridad plasmática del sodio se encuentra claramente por arriba de los límites normales. En ocasiones, cuando la orina se encuentra concentrada, es difícil lograr el nivel "obligado" de deshidratación hipertónica utilizando exclusivamente la privación de líquido. Por esa razón es necesario administrar por goteo solución salina hipertónica (3%) a una velocidad de 0.1 ml/kg de peso por minuto, en tanto se continúa la privación hídrica y se repiten las mediciones de AVP tan pronto como la osmolaridad plasmática se eleva por arriba de 300 mosmol/L (Na^+ >145 mmol/L); este criterio de valoración se alcanza en el término de 30 a 120 minutos.

El diagnóstico diferencial de diabetes insípida también se facilita por medio de una resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI) de hipófisis e hipotálamo. En casi todos los adultos y niños sanos la neurohipófisis emite una señal hiperintensa en las imágenes mesosagitales con ponderación de T1; este "punto brillante" casi siempre aparece en individuos con polidipsia primaria, pero no se observa o es anormalmente pequeño en personas con DI hipofisaria. La señal por lo común es pequeña o nula en la DI nefrógena, tal vez por la secreción y recambio abundantes de vasopresina. Por lo tanto, la presencia de un punto brillante normal prácticamente descarta la posibilidad de DI hipofisaria, es contrario a DI nefrógena y sugiere claramente polidipsia primaria. Sin embargo, la ausencia del punto brillante es de menor utilidad, puesto que se encuentra ausente no sólo en caso de DI hipofisaria y nefrógena sino también en algunas personas sanas y sujetos con síndrome de la silla vacía sin diabetes insípida.

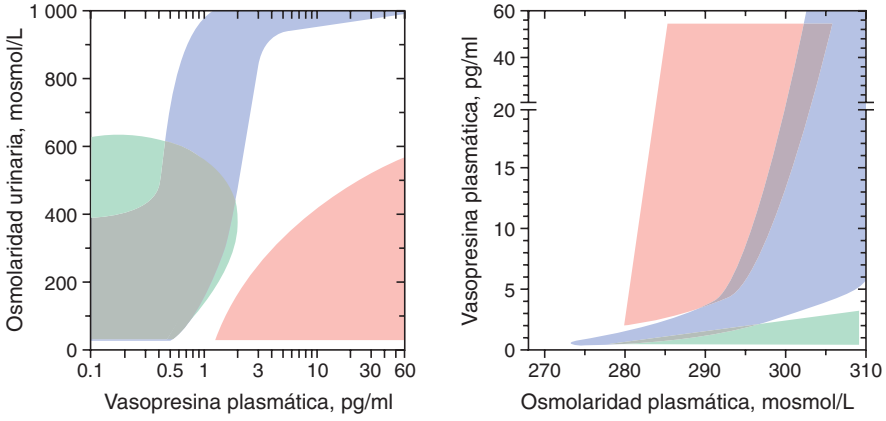

FIGURA 334-3. Relación de la AVP plasmática con la osmolaridad urinaria (*izquierda*) y la osmolaridad plasmática (*derecha*) antes de la prueba de privación de líquidos y administración de solución salina hipertónica y durante ésta en individuos sanos (zonas azules), pacientes que experimentan polidipsia primaria (zonas azules), diabetes insípida hipofisaria (zonas verdes) o diabetes insípida nefrógena (zonas rosadas).

La otra técnica para distinguir entre los tres tipos básicos de DI es vigilar los efectos que tienen los antidiuréticos sobre los cambios en el equilibrio hídrico.

Rx DIABETES INSÍPIDA

Los signos y síntomas de DI hipofisaria no complicada desaparecen por completo con la administración de desmopresina (DDAVP), análogo sintético de la AVP (fig. 334-1). Actúa selectivamente sobre los receptores V_2 aumentando la concentración urinaria y reduciendo el flujo de orina por medio de un mecanismo que depende de la dosis **(fig. 334-4)**. Es más resistente a la degradación que la AVP y su acción dura tres o cuatro veces más. La desmopresina (DDAVP) se aplica por medio de inyección IV o SC, inhalación nasal o comprimidos ingeribles. Las dosis necesarias para dominar la DI hipofisaria son diversas y dependen del paciente y vía de administración. Sin embargo, varían entre 1 a 2 μg inyectados cada 6-12 h; 10 a 20 μg cada 8-12 h en nebulización nasal o de 100 a 400 μg cada 8-12 h por vía oral. La acción comienza rápidamente, de 15 minutos después de la inyección a 60 minutos después de la ingestión del fármaco. Si se aplica una dosis suficiente para normalizar la osmolaridad y el flujo urinario, la desmopresina eleva ligeramente (1 a 3%) el agua corporal total y, por lo tanto, reduce la osmolaridad plasmática y concentración de sodio, eliminando poco después la sed y la polidipsia. En consecuencia, se conserva el equilibrio hídrico y no surge hiponatriemia, salvo que exista otra anormalidad en la osmorregulación de la sed o alguna otra causa para el ingreso/ingestión excesiva de líquidos. Por fortuna, la sed suele ser normal en personas con DI hipofisaria y es posible eliminar las demás causas de un egreso excesivo informando al paciente sobre los peligros que entraña la ingestión excesiva de líquido por alguna razón ajena a la sed. Por ese motivo, por lo general la dosis de desmopresina debe bastar para que la producción de orina sea normal sin someter al enfermo a la incomodidad y las molestias que causa la salida intermitente de orina para evitar la intoxicación hídrica.

Es imposible tratar en forma segura con desmopresina la polidipsia primaria; este producto inhibe la poliuria, pero a diferencia de la DI hipofisaria, no elimina la necesidad imperiosa de beber líquidos. Por tal razón, casi siempre origina intoxicación hídrica en un lapso de 24 a 48 h. La polidipsia yatrógena suele corregirse informando al enfermo, pero no existe un tratamiento eficaz para la DI psicógena o dipsógena.

Los signos y síntomas de la DI nefrógena no mejoran con el tratamiento con desmopresina, pero se pueden reducir utilizando un diurético tiazídico, amilorida o ambos, en combinación con una dieta hiposódica. En algunos pacientes también son útiles los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas (p. ej., indometacina).

HIPERNATRIEMIA ADÍPSICA

Características clínicas. La hipernatriemia adípsica es un síndrome que se caracteriza por deshidratación hipertónica crónica o repetitiva causada por una deficiencia en la osmorregulación de la sed. La gravedad del cuadro es muy variable y por lo general se acompaña de signos de hipovolemia como taquicardia, hipotensión postural, hiperazoemia, hiperuricemia e hipopotasiemia. También se observan a veces debilidad muscular, dolor, rabdomiólisis, hiperglucemia, hiperlipidemia e insuficiencia renal aguda. No suele acompañarse de diabetes insípida, cuando menos en el cuadro inicial.

Fisiopatología. La hipernatriemia adípsica es causada por la agenesia o destrucción de los osmorreceptores hipotalámicos que normalmente regulan la sed y la secreción de AVP **(fig. 334-5)**. Esta osmorregulación deficiente proviene de alguna enfermedad congénita o adquirida en el hipotálamo **(cuadro 334-2)**. Cualquiera que sea la causa, la ausencia de sed provoca una ingestión demasiado limitada de agua como para reponer las pérdidas renales y extrarrenales, lo que culmina en deshidratación hipertónica hipernatriémica. En muchos sujetos también hay deterioro parcial o completo de la osmorregulación de la secreción de AVP (fig. 334-5). Si la deficiencia es parcial, la deshidratación profunda estimula la liberación de suficiente AVP como para concentrar la orina. Sin embargo, dado que la rehidratación reduce la hipertonía y la hipovolemia, la AVP plasmática desciende y aparece poliuria. Los individuos sin ninguna osmorregulación no padecen diabetes insípida con cualquier grado de hidratación puesto que osmóticamente no pueden suprimir ni estimular la secreción de AVP. Por tal razón, su antidiuresis inapropiada es permanente y termina por provocar hiponatriemia ante una hidratación excesiva durante el tratamiento. En muchos pacientes la respuesta de la neurohipófisis y de la AVP a los estímulos hemodinámicos o eméticos es normal. En consecuencia, los factores dominantes en la liberación de AVP son la hipovolemia, la hipotensión o ambos, en particular si la deshidratación es profunda. En algunos pacientes, no obstante, también hay deficiencia de la neurohipófisis, con lo cual surge una combinación de DI hipofisaria crónica y polidipsia que es particularmente difícil de corregir.

Diagnóstico diferencial. Es necesario distinguir a la hipernatriemia adípsica de la que es causada por una limitación física a la ingestión de líquidos (coma, parálisis, sujeción física, ausencia de agua dulce) o la ingesta de grandes cantidades de sodio. Esta distinción se puede hacer con base en datos de la anamnesis, la exploración física y métodos corrientes de laboratorio. Si la

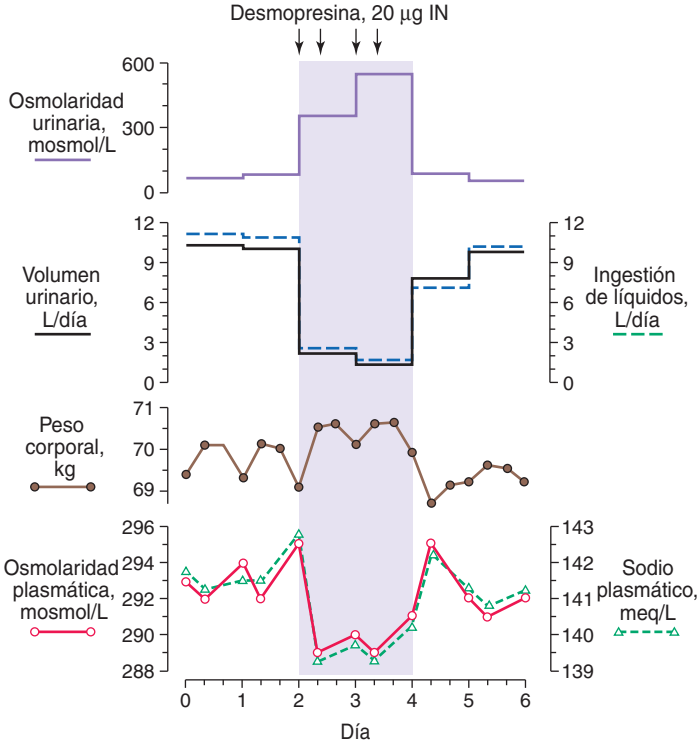

FIGURA 334-4. Efecto del tratamiento con desmopresina sobre el equilibrio hídrico de un paciente con diabetes insípida central no complicada. Obsérvese que el tratamiento reduce la sed y la ingestión de líquidos rápidamente y devuelve la diuresis a la normalidad, con sólo un leve aumento del agua corporal (peso) y una pequeña reducción de la osmolaridad/sodio plasmático. [*De Endocrinology and Metabolism, 4th ed, P Felig, L Frohman (eds). New York, McGraw-Hill, 2001, con autorización.*]

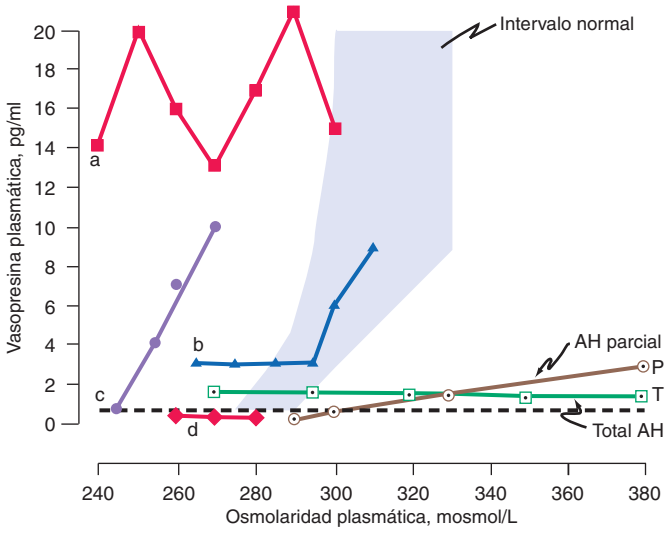

FIGURA 334-5. Heterogeneidad de la disyunción de la osmorregulación en la hipernatriemia adípsica (*adipsic hypernatriemia*, AH) y en el síndrome de antidiuresis inadecuada (SIAD). Cada línea representa un esquema de la relación entre la AVP plasmática y la osmolaridad plasmática durante la sobrecarga hídrica, la venoclisis de solución salina a 3%, o ambas, en otro paciente con AH (símbolos huecos) o SIAD (símbolos sólidos). El área sombreada indica el intervalo normal de esta relación. La línea entrecortada horizontal indica la concentración plasmática de AVP por debajo de la cual la hormona es indetectable y no suele provocar concentración urinaria. Las líneas P y T representan a pacientes con una deficiencia selectiva de la regulación osmótica, de la sed y de la AVP que puede ser parcial (○) o total (□). En esta última, la AVP plasmática no varía en respuesta a las elevaciones o descensos de la osmolaridad plasmática, sino que permanece en un nivel suficiente como para concentrar la orina, incluso si una sobrehidratación provoca hiponatriemia hipotónica. En cambio, si la deficiencia de la regulación osmótica es parcial (○), la rehidratación del paciente suprime la AVP plasmática a niveles que provocan dilución urinaria y poliuria antes de que la osmolaridad y el sodio plasmáticos disminuyan a valores normales. Las líneas *a*-*d* representan diferentes defectos de la osmorregulación de la AVP plasmática observados en pacientes con SIAD. En *a* (■), la AVP plasmática está muy elevada y fluctúa con toda amplitud independientemente de los cambios en la osmolaridad plasmática, lo que indica una pérdida completa de la osmorregulación. En *b* (▲), la AVP plasmática permanece fija a un nivel ligeramente elevado hasta que la osmolaridad plasmática alcanza el intervalo normal, momento en el cual comienza a elevarse de forma adecuada, lo que indica que existe un defecto selectivo del componente inhibidor del mecanismo de osmorregulación. En *c* (●), la AVP plasmática se eleva guardando una estrecha relación con la osmolaridad plasmática incluso antes de que esta última alcance su intervalo normal, lo que indica que existe un reajuste bajo del osmostato. En *d* (◆), la AVP plasmática parece tener una osmorregulación normal, lo que sugiere que la antidiuresis inadecuada se debe a alguna otra anomalía.

persona lúcida niega tener sed, no consume líquidos abundantes durante la hipernatriemia o exhibe los dos problemas, se establece el diagnóstico de hipodipsia o adipsia independientemente del estado volumétrico. Si la persona se encuentra hiporrefléxica durante la primera consulta habrá que valorar la posibilidad de hipernatriemia adípsica después de la rehidratación evaluando la sed y la respuesta de la AVP plasmática a una prueba de privación de líquido y administración de solución salina hipertónica semejante a la que se describió para evaluar la diabetes insípida. El antecedente de uno o más episodios de hipernatriemia casi confirma el diagnóstico.

HIPERNATRIEMIA ADÍPSICA

La deshidratación profunda en la hipernatriemia adípsica debe corregirse por medio de la ingestión de agua si la persona se encuentra lúcida o bien por medio de goteo intravenoso de solución salina a 0.45% en el paciente hiporrefléxico o no cooperador. Es posible calcular el número de litros de agua simple necesaria para corregir la deficiencia (*free water*, ΔFW) con base en el peso corporal en kg (*body weight*, BW) y la concentración sérica de sodio en mmol/L (S_{Na}) utilizando la fórmula $\Delta FW = 0.5\ BW \times [(S_{Na} - 140)/140]$. Si la glucemia (*serum glucose*, S_{Glu}) se eleva habrá que corregir la S_{Na} cuantificada (S_{Na}^*) por medio de la fórmula $S_{Na}^* = S_{Na} + [(S_{Glu} - 90)/36]$. Esta cantidad más un componente para cubrir las pérdidas insensibles y urinarias continuas, se debe administrar en un lapso de 24 a 48 h. Es esencial medir de manera seriada y precisa la natriemia y también la ingesta de líquido y la producción de orina porque, según la magnitud de la deficiencia de osmorreceptores (fig. 334-5), algunos pacientes terminarán por mostrar DI con deficiencia de AVP que obliga a administrar desmopresina para lograr la rehidratación completa; otras personas terminarán por mostrar hiponatriemia y un síndrome de antidiuresis inapropiada (*syndrome of inappropriate antidiuresis*, SIAD) similar a hiperhidratación. Si se detectan hiperglucemia, hipopotasiemia o ambos trastornos, habrá que administrar suplementos de insulina, potasio o ambos, con la esperanza de interrumpirlos lo más pronto posible una vez que concluya la rehidratación. También se evalúa el índice urea/creatinina plasmática en busca de signos de insuficiencia renal aguda.

Una vez rehidratado el paciente se realiza una MRI del encéfalo y estudios de la adenohipófisis para identificar la causa y otros defectos en diversas funciones hipotalámicas. También debe establecerse un plan terapéutico a largo plazo para prevenir o reducir al mínimo la reaparición del desequilibrio, que incluye un método práctico que el paciente pueda aplicar para regular el aporte de líquidos con arreglo a las variaciones diarias del equilibrio hídrico. La forma más eficaz de conseguir estos objetivos es prescribir desmopresina para controlar completamente la DI, si existe, y enseñar al paciente a usar las variaciones diarias del peso corporal para ajustar la ingestión de líquidos. También es posible ajustar el ingreso de líquidos por medio de la vigilancia y detección diaria de cambios en la natriemia utilizando un equipo moderno diseñado para el hogar. La prescripción de un consumo constante de líquido es poco efectiva y puede ser peligrosa puesto que no toma en consideración las grandes variaciones no controladas en la pérdida insensible que inevitablemente surgen por cambios en la temperatura ambiente y la actividad física.

CUADRO 334-2 CAUSAS DE HIPERNATRIEMIA ADÍPSICA

- Adquirida
  - Vascular: oclusión de la arteria comunicante anterior
  - Tumores
    - Primarios
      - Craneofaringioma
      - Pinealoma, germinoma
      - Meningioma
      - Glioma
    - Metastásicos (pulmón, mama)
  - Granulomas: neurosarcoide
    - Histiocitosis
  - Traumatismos: cerrados
    - Penetrantes (cirugía hipotalámico-hipofisaria)
  - Psicógena: depresión psicótica
  - Otros: hidrocefalia
    - Neurodegenerativa
    - SIDA, encefalitis por citomegalovirus
  - Idiopática
- Congénita
  - Malformación de la línea media (tabique y cuerpo calloso)
  - Microcefalia
- Genética: autosómica recesiva (síndrome de Schinzel-Giedion)

SECRECIÓN Y ACTIVIDAD EXCESIVAS DE LA VASOPRESINA

HIPONATRIEMIA (Véase también cap. 46)

Características clínicas. La secreción o actividad excesivas de AVP provocan la producción de un menor volumen de orina muy concentrada. Si no se acompaña simultáneamente de un ingreso menor de líquidos o de una pérdida insensible mayor, la menor producción de orina origina retención hídrica excesiva con expansión y dilución de los líquidos corporales. En algunos sujetos el ingreso excesivo es consecuencia de una sed inapropiada. Cuando la hiponatriemia es gradual o ha estado presente durante varios días, casi siempre es asintomática. Por el contrario, cuando surgede manera repentina e intensa casi siempre se acompaña de síntomas y signos de intoxicación hídrica que comprenden cefalea leve, confusión, anorexia, náuseas, vómito, coma y convulsiones. La hiponatriemia profunda puede ser letal.

Causas. La hiponatriemia y la hipodilución urinarias pueden ser causadas por un defecto primario en la regulación de la secreción o la actividad de la AVP o ser consecuencia de algún estímulo no osmótico reconocido como hipovolemia, hipotensión, náuseas o deficiencia de glucocorticoides. La variedad primaria se conoce como SIAD (síndrome de antidiuresis inapropiada). Sus causas son numerosas, como producción ectópica de AVP por cáncer pulmonar u otras neoplasias, liberación eutópica por algunas enfermedades o fármacos y administración de AVP o desmopresina exógenas o de grandes dosis de oxitocina (cuadro 334-3). Las variedades ectópicas son consecuencia de la expresión anormal del gen AVP-NPII por cánceres primarios o metástasis. Las formas eutópicas son más frecuentes en sujetos con infeccio-

nes agudas o accidente cerebrovascular, pero también se han vinculado con otras enfermedades y lesiones. Los mecanismos por los que tales enfermedades perturban la osmorregulación se desconocen. El defecto en esta función puede asumir cualquiera de cuatro formas (fig. 334-5). En una de las más comunes (reajuste del osmostato) la secreción de AVP sigue reaccionando en forma plena a los cambios plasmáticos de osmolaridad/sodio, pero el punto umbral o "límite" del sistema osmorregulador es anormalmente bajo. Los pacientes en cuestión difieren de los que padecen los demás tipos del defecto osmorregulador en que pueden suprimir la AVP plasmática y diluir su orina si la ingesta de líquidos es lo suficientemente abundante como para reducir su osmolaridad/sodio plasmáticos al nuevo punto "prefijado". Otro grupo menor (alrededor de 10% del total) muestra antidiuresis inapropiada sin un defecto demostrable en la osmorregulación de la AVP plasmática (fig. 334-5). Estos pacientes quizá tienen un defecto intrarrenal en la regulación de la antidiuresis. En algunos sujetos ha sido atribuida a la mutación activadora constitutiva del receptor V_2.

Las variedades secundarias de antidiuresis osmóticamente inapropiada también tienen diversos orígenes y se les subdivide en tres tipos, según la naturaleza del estímulo anormal y el volumen de líquido extracelular. El tipo I surge en estados edematógenos con retención de sodio como insuficiencia cardiaca congestiva, cirrosis o nefrosis y se acompaña de hipervolemia del compartimiento extravascular. Según expertos, la antidiuresis es consecuencia del estímulo de la secreción de AVP por la gran disminución del volumen sanguíneo "efectivo" causada por el bajo gasto cardiaco, la redistribución de plasma del espacio intravascular al intersticial, o ambos. El tipo II aparece en estados de depleción de sodio como la gastroenteritis grave, el abuso de diuréticos o la deficiencia de mineralocorticoides y proviene del estímulo de la AVP por una gran hipovolemia, hipotensión o en ambas. En los dos tipos la secreción anormal de AVP al parecer se debe al "reajuste" del osmostato, semejante al que se observa en algunos sujetos con SIAD. El tipo IIIA es consecuencia del estímulo de la secreción de AVP por náuseas o deficiencia aislada de glucocorticoides. En tal caso, la hiponatriemia no se acompaña de hipervolemia o hipovolemia manifiesta y se asemeja a la SIAD (tipo IIIB) en cuanto a que el volumen extracelular también parece ser normal **(cuadro 334-4)**. Sin embargo, es importante diferenciarlas porque sus tratamientos son distintos. En el tipo IIIA, la secreción excesiva de AVP se corrige completamente en poco tiempo con los tratamientos (antieméticos o glucocorticoides) que carecen de utilidad en el tipo IIIB (SIAD).

Fisiopatología. Cuando por cualquier causa la supresión osmótica de la antidiuresis disminuye o se anula, los líquidos corporales se diluyen y expanden notablemente sólo si el ingreso de agua excede el ritmo y el grado de las pérdidas insensible y urinaria. El ingreso excesivo de agua proviene en ocasiones de un defecto en la osmorregulación de la sed, pero también puede ser psicógeno o yatrógeno, por ejemplo, por la administración de soluciones intravenosas (IV).

En el SIAD, la retención excesiva de agua ejerce otros dos efectos. En primer lugar, al aumentar el volumen extracelular la infiltración glomerular se acentúa y la secreción de hormona natriurética auricular se eleva, lo que suprime la actividad de la renina plasmática y aumenta la excreción urinaria de sodio; dicha natriuresis antagoniza la hipervolemia extracelular pero agrava la hiponatriemia. En segundo lugar, la hiponatriemia incrementa el volumen intracelular en todos los órganos, incluido el encéfalo. El edema eleva la presión intracraneal, lo que probablemente causa los síntomas de intoxicación hídrica aguda. En término de días el edema puede ser antagonizado por la inactivación o eliminación de solutos intracelulares, con lo que desaparecen los síntomas aunque persista la hiponatriemia. La fisiopatología de la hiponatriemia tipo IIIA (euvolémica) quizá es similar a la del síndrome de antidiuresis inapropiada.

En la hiponatriemia tipo I (edematosa) o tipo II (hipovolémica) el efecto antidiurético que provoca la liberación de AVP a causa de la hemodinámica se acentúa por la afluencia reducida de filtrado glomerular a la zona distal por la mayor reabsorción de sodio en las neuronas proximales. Una vez más, si la reducción extraordinaria en la producción de orina no se acompaña de una disminución equivalente en el ingreso hídrico o un incremento en la pérdida sensible, habrá expansión y dilución de líquidos corporales, con lo cual aparece hiponatriemia. A diferencia del SIAD, no obstante, el estímulo hipovolémico provoca reducción de la filtración glomerular y aumento de la actividad de la renina plasmática y la aldosterona. Por tal razón, el sodio urinario disminuye (salvo que por medio de un diurético se bloquee la resorción de sodio) y la hiponatriemia suele acompañarse de hipopotasiemia, hiperazoemia e hiperuricemia. La retención de sodio constituye un mecanismo compensador apropiado contra la depleción profunda de volumen y sodio que caracterizan al tipo II, pero es inapropiada y nociva en el tipo I puesto que la concentración de sodio corporal y el volumen extracelular ya eran excesivos.

CUADRO 334-3 CAUSAS DEL SÍNDROME DE ANTIDIURESIS INADECUADA (SIAD)

- Neoplasias
  - Carcinomas
    - Pulmón
    - Duodeno
    - Páncreas
    - Ovario
    - Vejiga, uréter
  - Otras neoplasias
    - Timoma
    - Mesotelioma
    - Adenoma bronquial
    - Carcinoide
    - Gangliocitoma
    - Sarcoma de Ewing
- Traumatismo craneoencefálico (cerrado y penetrante)
- Infecciones
  - Neumonía, bacteriana o vírica
  - Absceso, pulmón o encéfalo
  - Cavitación (aspergilosis)
  - Tuberculosis, pulmón o encéfalo
  - Meningitis, bacteriana o vírica
  - Encefalitis
  - SIDA
- Origen vascular
  - Oclusiones cerebrovasculares, hemorragia
  - Trombosis del seno cavernoso
- Origen neurológico
  - Síndrome de Guillain-Barré
  - Esclerosis múltiple
  - Delirium tremens
  - Esclerosis lateral amiotrófica
  - Hidrocefalia
  - Psicosis
  - Neuropatía periférica
- Malformaciones congénitas
  - Agenesia del cuerpo calloso
  - Labio leporino/fisura palatina
  - Otros defectos de la línea media
- Origen metabólico
  - Porfiria intermitente aguda
- Pulmonar
  - Asma
  - Neumotórax
  - Respiración con presión positiva
- Fármacos
  - Vasopresina o desmopresina
  - Clorpropamida
  - Oxitocina, dosis altas
  - Vincristina
  - Carbamazepina
  - Nicotina
  - Fenotiazinas
  - Ciclofosfamida
  - Antidepresivos tricíclicos
  - Inhibidores de la monoaminooxidasa
  - Inhibidores de la recaptación de serotonina

Diagnóstico diferencial. El SIAD es un diagnóstico de exclusión que se establece con base en la historia clínica, la exploración física y la información obtenida del laboratorio. En el paciente con hiponatriemia se debe descartar la posibilidad de dilución simple causada por cambio osmótico de agua desde el espacio intracelular hasta el extracelular. Esto se hace midiendo la glucosa y la osmolaridad plasmáticas. Si la glucosa no se eleva lo suficiente como para explicar la hiponatriemia [el sodio sérico disminuye cerca de 1 meq/L por cada incremento de 2.0 mmol/L de la glucosa (36 mg/100 ml)], o la osmolaridad plasmática es reducida en comparación con el sodio (la reducción de sodio sérico de 1 meq/L debe reducir la osmolaridad plasmática alrededor de 2 mosmol/ L), la hiponatriemia será "verdadera" y podrá clasificarse con los indicadores clínicos ordinarios del volumen de líquido extracelular (cuadro 334-4). Si los resultados son ambiguos o contradictorios, conviene medir el índice de eliminación urinaria de sodio o la actividad de la renina plasmática. Sin embargo, estas mediciones pueden ser engañosas si el SIAD se ha estabilizado o se encuentra en proceso de resolución, o si el paciente padece una hiponatriemia tipo II por un defecto primario de la conservación renal de sodio, abuso furtivo de diuréticos o hipoaldosteronismo hiporreninémico. Este último se sospecha si el potasio sérico se encuentra elevado en lugar de reducido, como suele suceder en la hiponatriemia tipos I y II. En la actualidad los parámetros de la AVP plasmática no tienen valor diagnóstico puesto que exhiben la misma amplia variabilidad de anomalías en los tres tipos de hiponatriemia. En los pacientes que satisfacen los criterios clínicos de hiponatriemia (euvolémica) tipo III también se debe medir el cortisol plasmático para descartar una insuficiencia suprarrenal secundaria inadvertida. Si el cortisol es normal y no existe antecedente de náuseas o vómito u otra causa evidente de hiponatriemia tipo III, se debe buscar concienzudamente un posible cáncer de pulmón oculto.

Rx HIPONATRIEMIA

El tratamiento de las personas con hiponatriemia se individualiza según el tipo de síntomas, su intensidad y duración. En los sujetos con SIAD (tipo IIIB) y pocos síntomas el objetivo es reducir poco a poco el agua corporal limitando el ingreso total de líquidos por debajo de la suma de pérdidas insensibles y urinarias. El agua proveniente de los alimentos (300 a 700 ml/día) por lo general satisface casi en forma completa las pérdidas insensibles basales en los adultos; por tal razón, el ingreso total "discre-

CUADRO 334-4 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA HIPONATRIEMIA CON BASE EN LA VALORACIÓN CLÍNICA DEL VOLUMEN DE LÍQUIDO EXTRACELULAR (ECFV)

Datos clínicos	Tipo I, hipervolémica	Tipo II, hipovolémica	Tipo IIIA, euvolémica	Tipo IIIB, euvolémica (SIAD)
Historia				
CHF, cirrosis o nefrosis	Sí	No	No	No
Pérdida de sal y agua	No	Sí	No	No
Deficiencia de ACTH o cortisol, náusea y vómito o ambas cosas	No	No	Sí	No
Exploración física				
Edema generalizado, ascitis	Sí	No	No	No
Hipotensión postural	Quizá	Quizá	Quizá[a]	No
Estudios de laboratorio				
BUN, creatinina	Elevados a normales	Elevados a normales	Bajos a normales	Bajos a normales
Ácido úrico	Elevado a normal	Elevado a normal	Bajo a normal	Bajo a normal
Potasio sérico	Bajo a normal	Bajo a normal[b]	Normal[c]	Normal
Albúmina sérica	Baja a normal	Elevada a normal	Normal	Normal
Cortisol sérico	Normal a elevado	Normal a elevado[d]	Bajo[e]	Normal
Actividad de renina plasmática	Elevada	Elevada	Baja[f]	Baja
Sodio urinario (meq/unidad de tiempo)[g]	Bajo	Bajo[h]	Elevado[i]	Elevado[i]

[a] Puede ocurrir hipotensión postural en la insuficiencia suprarrenal secundaria (dependiente de la ACTH) aunque el ECFV y la aldosterona suelen ser normales.
[b] El potasio sérico puede elevarse si la hipovolemia se debe a deficiencia de aldosterona.
[c] El potasio sérico puede estar bajo si los vómitos producen alcalosis.
[d] El cortisol sérico es bajo si la hipovolemia se debe a insuficiencia suprarrenal primaria (enfermedad de Addison).
[e] El cortisol sérico será normal o elevado si la causa es náusea y vómito en vez de insuficiencia suprarrenal secundaria (dependiente de ACTH).
[f] La actividad de renina plasmática está elevada si la causa es insuficiencia suprarrenal secundaria (dependiente de ACTH).
[g] El sodio urinario debe expresarse como la *tasa de excreción* más que la concentración. En el adulto hiponatriémico puede considerarse elevada la tasa de excreción que pasa de 25 meq/día (o de 25 μeq/mg de creatinina).
[h] La tasa de excreción urinaria de sodio puede ser elevada si la hipovolemia se debe a abuso de diuréticos, insuficiencia suprarrenal primaria u otras causas de pérdida renal de sodio.
[i] La tasa de excreción urinaria de sodio puede ser baja si la ingestión se encuentra limitada por los síntomas o el tratamiento.
Nota: SIAD, síndrome de antidiuresis inapropiada; CHF, insuficiencia cardiaca congestiva (*congestive heart failure*); ACTH, hormona adrenocorticotrópica; BUN, nitrógeno de urea sanguínea (*blood urea nitrogen*); ECFV, volumen de líquido extracelular (*extracellular fluid volume*).

cional" (todos los líquidos) como mínimo debe ser 500 ml menor que la diuresis. Si se consigue, esta deficiencia suele reducir el agua corporal y aumenta el sodio sérico aproximadamente 1 a 2% al día. Si se desea una corrección más rápida de la hiponatriemia para eliminar los síntomas y signos graves, la restricción de líquidos puede complementarse con venoclisis de solución salina hipertónica (3%). Este tratamiento tiene la ventaja de que corrige la deficiencia de sodio que constituye la causa parcial de la hiponatriemia, además de que provoca una diuresis de solutos que sirve para eliminar parte del exceso de agua. Sin embargo, si la hiponatriemia ha persistido durante más de 24 a 48 h y se corrige con excesiva rapidez, la solución salina intravenosa puede causar una mielinólisis pontina central, síndrome neurológico agudo que pone en peligro la vida del paciente y se caracteriza por tetraparesia, ataxia y movimientos extraoculares anormales. El riesgo de esta complicación se reduce si se observan algunas precauciones: la solución salina a 3% debe administrarse a una velocidad ≤0.05 ml/kg de peso corporal por minuto; el efecto se regula constantemente midiendo en forma repetida el sodio sérico al menos una vez cada 2 h y la venoclisis se interrumpe tan pronto como el sodio sérico aumenta 12 mmol/L o alcanza 130 mmol/L, lo que suceda primero. También se debe vigilar continuamente la diuresis, ya que la remisión espontánea del SIAD puede provocar una diuresis acuosa aguda que acelere la velocidad con que se eleva el sodio sérico a causa de la restricción de líquidos y la solución salina intravenosa al 3 por ciento.

En el SIAD persistente crónico la hiponatriemia se reduce o elimina administrando demeclociclina, 150 a 300 mg por vía oral tres o cuatro veces al día, o fludrocortisona, 0.05 a 0.2 mg por vía oral dos veces al día. El efecto de la demeclociclina se manifiesta entre siete y 14 días después y es causado por la producción de una forma reversible de DI nefrógena. Dos efectos secundarios potenciales de este tratamiento son la fototoxicidad y la hiperazoemia. El efecto de la fludrocortisona se manifiesta también en una a dos semanas y es producido en parte por un aumento de la retención de sodio y, posiblemente, por la inhibición de la sed. También aumenta la eliminación urinaria de potasio, que puede ser necesario reponer a través de la dieta o con suplementos. La fludrocortisona puede inducir hipertensión, que en algunos casos obliga a interrumpir el tratamiento.

En experimentos de SIAD aguda y crónica se han utilizado antagonistas no peptídicos de AVP que bloquean el efecto antidiurético de AVP. Aumentan la excreción de agua libre en la orina por un mecanismo que depende de la dosis, situación que si se combina con una restricción moderada del ingreso de líquidos, reducirá poco a poco el agua corporal y corregirá la hiponatriemia. Los estudios comentados no señalan algún efecto adverso pero, a semejanza de la solución salina hipertónica, los antagonistas probablemente conlleven el peligro de inducir desmielinización osmótica si la hiponatriemia se corrige con demasiada rapidez. Una de las combinaciones, la de antagonista V_2/V_{1a} (Conivaptan), ha sido aprobada recientemente en Estados Unidos para el tratamiento breve intrahospitalario de SIAD y otros antagonistas están siendo estudiados en estudios clínicos de fase III.

En la hiponatriemia euvolémica por náuseas y vómito persistentes o deficiencia aislada de glucocorticoide (tipo IIIA) es posible corregir todas las anormalidades rápida y completamente administrando antieméticos o hidrocortisona. Como ocurre con otros tratamiento, habrá que tener gran cuidado de que el sodio sérico no aumente con demasiada rapidez o en exceso.

En la hiponatriemia de tipo I también se recurre a la restricción de líquido, que es eficaz si se puede prolongar. No obstante, la administración de solución salina hipertónica por goteo está contraindicada puesto que eleva todavía más la concentración de sodio total y el edema y puede desencadenar descompensación cardiovascular. Los estudios preliminares con antagonistas de los receptores V_2 denotan que tienen casi la misma eficacia en la hiponatriemia de tipo I que en el SIAD, pero su uso no ha sido aprobado para tal indicación.

En la hiponatriemia de tipo II, el defecto en la secreción de AVP y el equilibrio hídrico se corrigen fácil y rápidamente interrumpiendo la pérdida de sodio y agua, reponiendo las deficiencias por vía oral o por goteo intravenoso (IV) de solución salina hipertónica, o ambas. Como ocurre con el tratamiento de otras formas de hiponatriemia se tendrá gran cuidado de que la natriemia no aumente con demasiada rapidez. La restricción de líquidos y la administración de antagonistas de AVP están contraindicadas en la tipo II puesto que sólo agrava la depleción volumétrica primaria y podrían originar un colapso hemodinámico.

LECTURAS ADICIONALES

Bichet DG: Hereditary polyuric disorders: New concepts and differential diagnosis. Semin Nephrol 26:224, 2006

Christensen JH, Rittig S: Familial neurohypophyseal diabetes insipidus—an update. Semin Nephrol 26:209, 2006

Feldman BJ et al: Nephrogenic syndrome of inappropriate antidiuresis. N Engl J Med 352:1884, 2005

Robertson GL: Antidiuretic hormone: Normal and disordered function. Endocrinol Metab Clin North Am 30:671, 2001

Verbalis JG: Vasopressin V2 receptor antagonists. J Mol Endocrinol 29:1, 2002

——— (ed): Hyponatremia: New understanding, new therapy. Am J Med 119(Suppl 1): 1, 2006

335 Trastornos de la glándula tiroides

J. Larry Jameson, Anthony P. Weetman

La glándula tiroides produce dos hormonas relacionadas, tiroxina (T_4) y triyodotironina (T_3) (fig. 335-1). Al actuar por medio de receptores nucleares, estas hormonas desempeñan una función de fundamental importancia en la diferenciación celular durante el desarrollo y ayudan a conservar la homeostasis termogénica y metabólica en el adulto. Los trastornos autoinmunitarios de la glándula tiroides son resultado, primordialmente, de procesos autoinmunitarios que estimulan la sobreproducción de hormonas tiroideas (*tirotoxicosis*) o producen destrucción glandular y deficiencia hormonal (*hipotiroidismo*). Además, los nódulos benignos y diversas formas de cáncer tiroideo son relativamente frecuentes y fáciles de descubrir por medio de la exploración física.

ANATOMÍA Y DESARROLLO

La tiroides (del vocablo griego *tireos*, escudo y *eidos*, forma) tiene dos lóbulos conectados por un istmo. Está colocada por delante de la tráquea, entre el cartílago cricoides y la escotadura supraesternal. Normalmente tiene un peso de 12 a 20 g, es muy vascularizada y de consistencia blanda. En la región posterior de cada uno de los cuatro polos de la tiroides se localiza una glándula paratiroidea que produce hormona paratiroidea (cap. 347). Los nervios laríngeos recurrentes atraviesan los bordes laterales de la glándula tiroides y deben identificarse durante la cirugía tiroidea con el fin de evitar la parálisis de las cuerdas vocales.

La glándula se origina del suelo de la faringe primitiva en la tercera semana de la gestación. En su desarrollo migra a lo largo del conducto tirogloso hasta llegar a su sitio final en el cuello. Esta característica explica la localización ectópica de tejido tiroideo en la base de la lengua (tiroides lingual) que se observa en raras ocasiones, así como la presencia de quistes del conducto tirogloso a lo largo de este trayecto. La síntesis de hormonas tiroideas comienza aproximadamente en la semana 11 de gestación.

Los derivados de la cresta neural del último cuerpo branquial dan lugar a las células C medulares de la tiroides, que producen calcitonina, una hormona hipocalcemiante. Las células C se encuentran distribuidas por toda la glándula tiroides, aunque su densidad es mayor en la unión entre el tercio superior y los dos tercios inferiores.

El desarrollo de la glándula tiroides está controlado por una serie de factores de transcripción del desarrollo. Los factores de transcripción de la tiroides (*thyroid transcription factors*, TTF) 1 y 2 y las homeosecuencias emparejadas 8 (*paired homeobox-8*, PAX-8) se expresan selectivamente, pero no exclusivamente, en la glándula tiroides. De forma combinada, dirigen el desarrollo de las células tiroideas y la inducción de genes específicos de esta glándula, como los que codifican la tiroglobulina (Tg), la peroxidasa tiroidea (*thyroid peroxidase*, TPO), el simportador de sodio/yoduro (*sodium iodide symporter*, NIS) y el receptor la tirotropina (*thyroid-stimulating hormone receptor*, TSH-R). Las mutaciones en estos factores de transcripción de desarrollo o sus genes efectores anterógrados son causas raras de agenesia tiroidea o dishormonogénesis, aunque se desconocen las causas de muchas formas de hipotiroidismo congénito (cuadro 335-1). El trastorno congénito se observa en uno de cada 4 000 neonatos, razón por la cual en muchos países industrializados se practica el tamizaje o detección neonatal (véase más adelante en este capítulo). Antes de que comience a funcionar la tiroides del feto hay paso de hormona tiroidea de la madre a través de la placenta, lo que brinda apoyo parcial al producto con hipotiroidismo congénito. La reposición temprana con hormona tiroidea en el neonato con hipotiroidismo congénito evita la posibilidad de anormalidades graves durante el desarrollo.

La glándula tiroides contiene numerosos folículos compuestos de células foliculares tiroideas que rodean una sustancia coloidal secretada que contiene grandes cantidades de tiroglobulina, el precursor proteínico de las hormonas tiroideas (fig. 335-2). Las células foliculares de la tiroides están polarizadas, es decir, la superficie basolateral se encuentra en aposición con el torrente sanguíneo, mientras que una superficie apical mira hacia la luz folicular. El aumento de la demanda de hormona tiroidea, habitualmente señalada por la unión de la hormona estimulante de la tiroides o tirotropina (*thyroid-stimulating hormone*, TSH) a su receptor en la superficie basolateral de las células foliculares, provoca la reabsorción de Tg de la luz folicular; ésta se somete a un proceso de proteólisis en el interior de la célula para generar hormonas tiroideas, que serán secretadas al torrente sanguíneo.

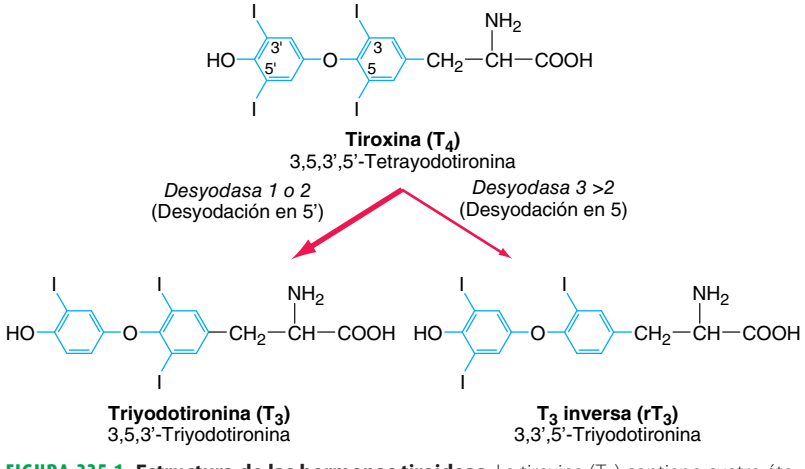

FIGURA 335-1. Estructura de las hormonas tiroideas. La tiroxina (T_4) contiene cuatro átomos de yodo. La desyodación genera la potente hormona triyodotironina (T_3), o la hormona inactiva, la T_3 inversa (rT_3).

REGULACIÓN DEL EJE TIROIDEO

La TSH, secretada por las células tirotropas de la adenohipófisis, desempeña un papel crucial en el control del eje tiroideo y es el mejor marcador fisiológico de la acción de las hormonas tiroideas. La TSH es una hormona de 31 kDa compuesta de subunidades alfa y beta; la subunidad alfa es común a las demás hormonas glucoproteínicas [hormona luteinizante, hormona foliculoestimulante, gonadotropina coriónica humana (*human chorionic gonadotropin*, hCG)], mientras que la subunidad beta de la TSH es específica de esta hormona. El alcance y la naturaleza de la modificación de los hidratos de carbono están regulados por la estimulación de la hormona liberadora de tirotropina (*thyrotropin-releasing hormone*, TRH) e influyen en la actividad biológica de la hormona.

El eje tiroideo es un ejemplo clásico de un circuito de retroalimentación endocrino. La TRH hipotalámica estimula la producción hipofisaria de TSH, la cual, a su vez, estimula la síntesis y secreción de hormonas tiroideas. Las hormonas tiroideas actúan por retroalimentación negativa inhibiendo la producción de TRH y de TSH (fig. 335-2). El "punto de ajuste" en este eje es el establecido por la TSH. La TRH es el regulador positivo principal de la síntesis y la secreción de TSH. La secreción máxima de TSH ocurre aproximadamente 15 min después de la administración de TRH exógena. La dopamina, los glucocorticoides y la somatostatina suprimen la TSH, pero no tienen gran importancia desde el punto de vista fisiológico, excepto cuando estas sustancias se administran en dosis farmacológicas. La concentración reducida de hormona tiroidea aumenta la producción basal de TSH y potencian la estimulación de TSH mediada por TRH. Las concentraciones elevadas de hormonas tiroideas suprimen de forma rápida y directa la TSH e inhiben la estimulación de la TSH mediada por TRH, lo que indica que las hormonas tiroideas son el regulador dominante de la producción de TSH. Al igual que otras hormonas hipofisarias, la TSH se libera de forma pulsátil y presenta un ritmo diario; alcanza su nivel máximo por la noche. No obstante, estas elevaciones de la TSH son moderadas en comparación con las de otras hormonas hipofisarias, en parte debido a que la TSH tiene una semivida plasmática relativamente larga (50 min). En consecuencia, las determinaciones aisladas de la TSH son adecuadas para valorar el nivel circulante de esta hormona. La TSH se determina utilizando análisis radioinmunométricos de gran sensibilidad y especificidad. Estos análisis permiten diferenciar entre los valores de la TSH normal y la TSH suprimida, por lo que esta hormona puede utilizarse para establecer el diagnóstico de hipertiroidismo (TSH baja) e hipotiroidismo (TSH alta).

SÍNTESIS, METABOLISMO Y ACCIÓN DE LAS HORMONAS TIROIDEAS

SÍNTESIS DE HORMONAS TIROIDEAS

Las hormonas tiroideas derivan de la Tg, una glucoproteína yodada de gran tamaño. Una vez que la Tg es secretada a la luz del folículo tiroideo se produce la yodación de residuos específicos de tirosina, que subsiguientemente se acoplan por medio de un enlace éter. La recaptación de la Tg al interior de la célula del fo-

CUADRO 335-1 CAUSAS GENÉTICAS DE HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO

Proteína génica defectuosa	Forma de herencia	Consecuencias
PROP-1	Autosómica recesiva	Deficiencias combinadas de hormonas hipofisarias con preservación de la corticotropina
PIT-1	Autosómica recesiva Autosómica dominante	Deficiencias combinadas de hormona del crecimiento, prolactina y hormona estimulante de la glándula tiroides (TSH)
TSHβ	Autosómica recesiva	Deficiencia de TSH
TTF-1 (TITF-1)	Autosómica dominante	Hipoplasia tiroidea variable, coreoatetosis, problemas pulmonares
TTF-2 (FOXE-1)	Autosómica recesiva	Agenesia tiroidea, atresia de las coanas, pelo erizado
PAX-8	Autosómica dominante	Disgenesia tiroidea
Receptor de TSH	Autosómica recesiva	Resistencia a la TSH
$G_{s\alpha}$ (osteodistrofia hereditaria de Albright)	Autosómica dominante	Resistencia a la TSH
Simportadora de Na^+/I^-	Autosómica recesiva	Incapacidad para transportar yoduro
THOX2	Autosómica dominante	Defecto de la organificación
Peroxidasa tiroidea	Autosómica recesiva	Organificación defectuosa del yoduro
Tiroglobulina	Autosómica recesiva	Síntesis defectuosa de hormona tiroidea
Pendrina	Autosómica recesiva	Síndrome de Pendred: sordera sensitivoneural y defecto parcial de la organificación en la glándula tiroides
Deshalogenasa	Autosómica recesiva	Pérdida de la reutilización de yodo

lículo tiroideo permite su proteólisis con la consiguiente liberación de T_4 y triyodotironina.

Metabolismo y transporte del yodo. La captación de yoduro es un primer paso crucial en la síntesis de las hormonas tiroideas. El yodo ingerido se une a proteínas séricas, en especial a la albúmina y el que permanece libre se elimina por la orina. La glándula tiroides extrae el yodo de la circulación de forma muy eficiente. Por ejemplo, la glándula tiroides normal capta 10 a 25% de un marcador radiactivo (p. ej., ^{123}I) durante 24 h; este valor puede elevarse hasta 70 a 90% en la enfermedad de Graves. La captación de yoduro está mediada por el simportador de Na^+/I^- (NIS), que se expresa en la membrana basolateral de las células foliculares de la tiroides. El NIS se expresa con mayor eficacia en la glándula tiroides, pero también lo hace en niveles bajos en las glándulas salivales, la mama durante la lactancia y la placenta. El mecanismo de transporte del yoduro está sometido a una estrecha regulación, que permite adaptarse a las variaciones del aporte dietético. Los niveles bajos de yodo aumentan la cantidad de NIS y estimulan la captación, mientras que niveles elevados suprimen la expresión del NIS y la captación. La expresión selectiva del NIS en la tiroides permite realizar gammagrafías isotópicas, tratar el hipertiroidismo y practicar la ablación del cáncer de tiroides con radioisótopos de yodo sin provocar efectos significativos en otros órganos. Las mutaciones del gen que codifica el *NIS* son una causa poco frecuente de hipotiroidismo congénito, hecho que pone de relieve su importancia en la síntesis de las hormonas tiroideas. Otro transportador de yodo, la pendrina, está localizado sobre las superficies apicales de las células tiroideas y se encarga de la salida de yodo hacia la luz. La mutación del gen *PENDRIN* produce el *síndrome de Pendred*, trastorno caracterizado por defectos en la organificación del yodo, bocio y sordera sensitivoneural.

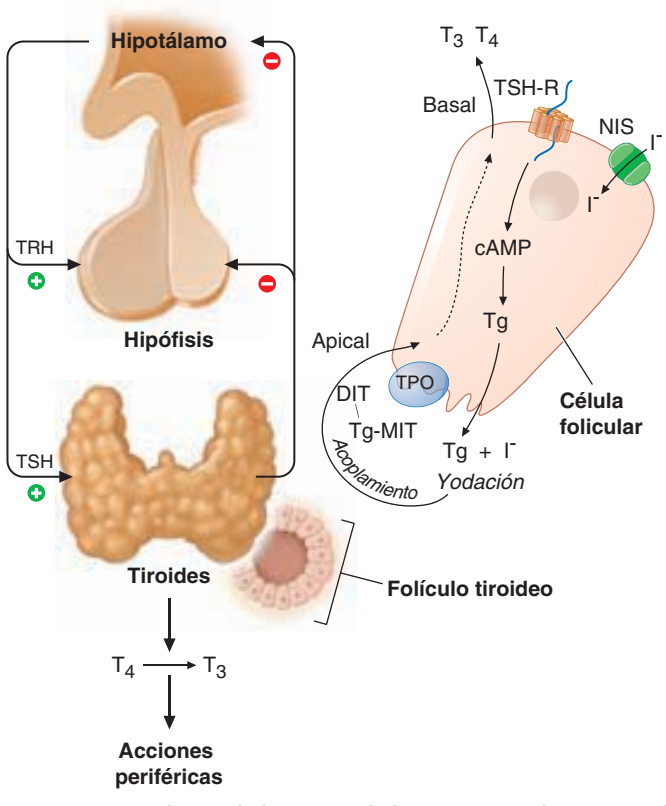

FIGURA 335-2. Regulación de la síntesis de hormonas tiroideas. *Izquierda.* Retroalimentación de las hormonas tiroideas T_4 y T_3 para inhibir la producción hipotalámica de hormona liberadora de tirotropina (TRH) o la producción hipofisaria de hormona estimulante de tiroides (TSH). La TSH estimula la producción tiroidea de T_4 y T_3. ***Derecha.*** Los folículos tiroideos están formados por células epiteliales tiroideas que rodean una sustancia coloidal proteinácea, que contiene tiroglobulina. Las células foliculares, que están polarizadas, sintetizan tiroglobulina y realizan la biosíntesis de hormonas tiroideas (véanse los detalles en el texto). TSH-R, receptor de la tirotropina; Tg, tiroglobulinas; NIS, simportador de sodio-yodo; TPO, peroxidasa tiroidea; DIT, diyodotirosina; MIT, monoyodotirosina.

La deficiencia de yodo prevalece en muchas regiones montañosas y en la zona central de África, la zona central de América del Sur y la zona norte de Asia (fig. 335-3). Con base en los datos de excreción por orina, la Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que unos 2 000 millones de personas tienen deficiencia de yodo. En áreas de déficit relativo de yodo hay un aumento de la prevalencia de bocio y si la escasez es intensa, de hipotiroidismo y cretinismo. El *cretinismo* se caracteriza por retraso mental y del crecimiento y se produce cuando los niños que viven en zonas con déficit de yodo no reciben yodo u hormonas tiroideas para restablecer los valores normales de las hormonas tiroideas durante las primeras fases de la vida. Estos niños a menudo nacen de madres con deficiencia de yodo, lo que sugiere que el déficit materno de hormonas tiroideas agrava el trastorno. El déficit de selenio concomitante también puede contribuir a las manifestaciones neurológicas del cretinismo. El complemento con yodo de la sal, el pan y otros productos alimentarios ha reducido de forma notable la prevalencia del cretinismo. Por desgracia, el déficit de yodo sigue siendo la causa más frecuente de deficiencia mental evitable, a menudo debido a la resistencia a usar aditivos alimentarios o al costo de la suplementación. Además de cretinismo manifiesto, el déficit leve de yodo puede producir una reducción sutil del cociente intelectual. La ingestión excesiva de yodo por el consumo de suplementos o de alimentos ricos en este elemento (p. ej., marisco, quelpo) se relaciona con un aumento de la incidencia de enfermedades tiroideas autoinmunitarias. La ingestión diaria media recomendada es de 150 µg/día para los adultos, 90 a 120 µg/día para los niños y 200 µg/día para las mujeres embarazadas. La concentración urinaria de yodo es >10 µg/100 ml en poblaciones con aporte normal de ese ion.

Organificación, acoplamiento, almacenamiento y liberación. Una vez que el yoduro penetra en la tiroides, éste es atrapado y transportado a la membrana apical de las células foliculares, donde se oxida en una reacción de organificación en la que participan la TPO y el peróxido de hidrógeno. El átomo de yodo reactivo se añade a determinados residuos tirosilo de la Tg, una proteína dimérica de gran peso molecular (660 kDa) compuesta de 2 769 aminoácidos. Las yodotirosinas de la Tg se acoplan por medio de un enlace éter en una reacción que también está catalizada por la TPO. En esta reacción pueden formarse tanto T_4 como T_3, dependiendo del número de átomos de yodo presentes en las yodotirosinas. Tras el acoplamiento, la Tg es devuelta al interior de la célula tiroidea, donde es procesada en los lisosomas para liberar T_4 y T_3. Las monoyodotirosinas y diyodotirosinas (*monoiodotyrosine*, MIT; *diiodotyrosine*, DIT) no acopladas se desyodan por acción de la enzima deshalogenasa, de forma que se recicla el yoduro que no se utilizó en la síntesis de las hormonas tiroideas.

Los trastornos de la síntesis de las hormonas tiroideas son causas poco frecuentes de hipotiroidismo congénito. La inmensa mayoría de estos trastornos se debe a mutaciones recesivas de los genes que codifican la TPO o la Tg,

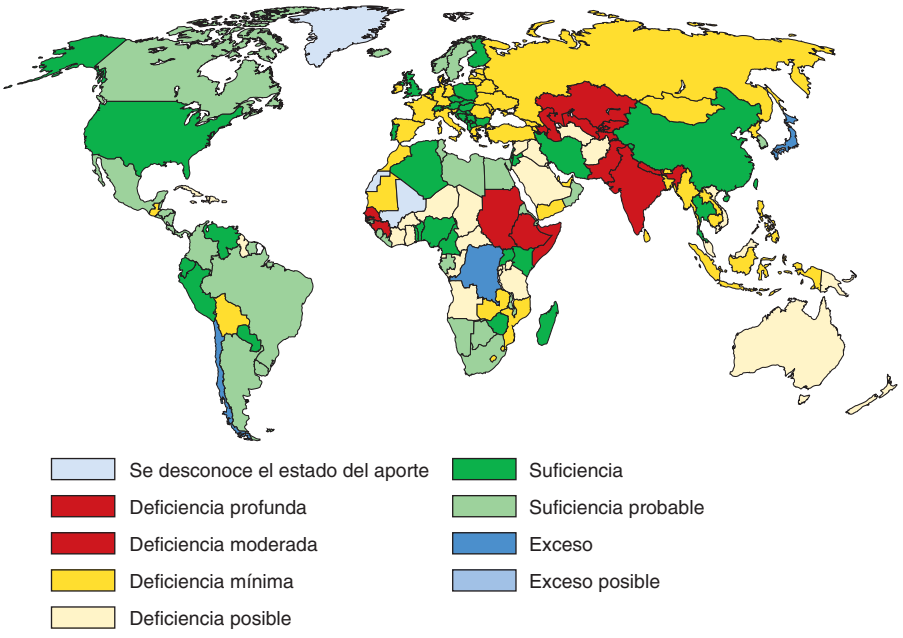

FIGURA 335-3. Aporte de yodo a nivel mundial. Datos obtenidos de la OMS y del *International Council for the Control of Iodine Deficiency Disorders (http://indorgs.virginia.edu/iccidd/mi/cidds.html).*

pero también se han identificado defectos en el TSH-R, el NIS, la pendrina, la generación de peróxido de hidrógeno y en la deshalogenasa. Debido al defecto de la biosíntesis, la glándula tiroides no es capaz de sintetizar cantidades suficientes de hormonas, lo que provoca aumento de la TSH y la aparición de un gran bocio.

Acción de la TSH. La TSH regula la función de la glándula tiroides por medio del TSH-R, un receptor acoplado a la proteína G (*G protein-coupled receptor*, GPCR) de siete proteínas transmembranosas. El TSH-R está acoplado a la subunidad alfa de la proteína G estimuladora ($G_{s\alpha}$) y activa a la ciclasa de adenilato, lo que da lugar a un aumento de la producción de monofosfato de adenosina (*adenosine monophosphate*, AMP) cíclico. La TSH también estimula el recambio de fosfatidilinositol por medio de la activación de la fosfolipasa C. Ciertas mutaciones que se producen en la naturaleza han puesto de manifiesto el papel funcional del TSH-R. Las mutaciones recesivas de pérdida de función son una causa rara de hipoplasia tiroidea e hipotiroidismo congénito. Las mutaciones de ganancia de función causan hipertiroidismo no autoinmunitario esporádico o familiar caracterizado por bocio, hiperplasia de las células tiroideas y función autónoma. La mayoría de estas mutaciones activadoras está relacionada con sustituciones de aminoácidos en el dominio transmembranoso del receptor. Se cree que imitan cambios de conformación en el receptor, similares a los inducidos por la unión de la TSH o las interacciones de las inmunoglobulinas estimulantes de tiroides (*thyroid-stimulating immunoglobulins*, TSI) en la enfermedad de Graves. Las mutaciones activadoras del TSH-R también pueden ocurrir como fenómenos somáticos y provocar una selección y expansión clonal de la célula del folículo tiroideo afectada (véase más adelante en este capítulo).

Otros factores que influyen en la síntesis y liberación de hormonas tiroideas. Aunque la TSH es el regulador hormonal dominante del crecimiento y la función de la glándula tiroides, también influyen en la síntesis de hormonas tiroideas diversos factores del crecimiento, casi todos producidos dentro de esta glándula. Entre ellos se encuentran el factor I de crecimiento similar a la insulina (*insulin-like growth factor I*, IGF-I), factor del crecimiento epidérmico, factor transformador del crecimiento beta (*transforming growth factor beta*, TGF-β), endotelinas y varias citocinas. No se han podido aclarar del todo las funciones cuantitativas de estos factores, pero tienen importancia en estados patológicos específicos. En la acromegalia, por ejemplo, el incremento en las concentraciones de la hormona del crecimiento y del IGF-I se acompaña de bocio y predisposición al bocio multinodular (*multinodular goiter*, MNG). Ciertas citocinas e interleucinas (IL) que se producen en algunas enfermedades tiroideas autoinmunitarias inducen crecimiento tiroideo, en tanto que otras provocan apoptosis. La deficiencia de yodo aumenta el flujo sanguíneo tiroideo y regula por incremento la formación de NIS, con lo que mejora la captación. El exceso de yoduro inhibe de manera transitoria la organificación del yoduro tiroideo, fenómeno conocido como *efecto de Wolff-Chaikoff*. En los individuos con tiroides normal, la glándula escapa de este efecto inhibidor y readopta la organificación del yodo; sin embargo, en las personas con enfermedades tiroideas autoinmunitarias subyacentes, la acción supresora de la concentración elevada de yoduro puede persistir.

TRANSPORTE Y METABOLISMO DE LAS HORMONAS TIROIDEAS

Proteínas séricas de unión. La glándula tiroides secreta al menos 20 veces más T_4 que T_3 (cuadro 335-2). Ambas hormonas circulan unidas a proteínas plasmáticas, como la globulina de unión a la tiroxina (*thyroxine-binding globulin,* TBG), la transtiretina (TTR, anteriormente conocida como prealbúmina de unión a la tiroxina [*thyroxine-binding prealbumin*, TBPA]) y la albúmina. Las funciones de las proteínas séricas de unión consisten en aumentar la reserva de hormona circulante, retrasar la depuración hormonal y quizá, regular el suministro de hormonas a determinadas regiones hísticas (tisulares). La concentración de TBG es relativamente baja (1 a 2 mg/100 ml), pero debido a su elevada afinidad por las hormonas tiroideas ($T_4 > T_3$) transporta aproximadamente 80% de las hormonas unidas. La albúmina tiene una afinidad más o menos baja por las hormonas tiroideas, pero una elevada concentración plasmática (cerca de 3.5 g/100 ml) y une hasta 10% de la T_4 y 30% de la T_3. La TTR también transporta cerca de 10% de T_4, pero poca triyodotironina.

Cuando se combinan los efectos de las diversas proteínas de unión, aproximadamente 99.98% de la T_4 y 99.7% de la T_3 están unidas a proteínas. Debido a que la T_3 presenta una unión ligeramente menor que la T_4, la cantidad de T_3 libre es mayor que la de T_4 libre, aunque haya menos T_3 total en la circulación. Las concentraciones no unidas o libres, de estas hormonas, son de alrededor de 2×10^{-11} *M* para la T_4 y de casi 6×10^{-12} *M* para la T_3, lo que corresponde aproximadamente a las constantes de unión al receptor de hormona tiroidea de estas hormonas (véase más adelante en este capítulo). Según expertos, la hormona no ligada se torna biológicamente disponible para los tejidos, aunque la identificación de la megalina como transportadora celular de esteroides ligados a proteína, plantea la posibilidad de sistemas de transporte distintos para hormonas ligadas y para las libres. Sin embargo, los mecanismos homeostáticos que regulan el eje tiroideo se orientan a la conservación de las concentraciones normales de hormonas libres.

Anormalidades de proteínas que se ligan a hormona tiroidea. Diversas anomalías hereditarias y adquiridas afectan a las proteínas de unión a las hormonas tiroideas. El déficit de TBG ligado al cromosoma X se acompaña de concentraciones muy bajas de T_4 y T_3 totales. No obstante, como los valores de hormonas libres son normales, los pacientes son eutiroideos y la concentración de TSH es normal. La importancia de identificar este trastorno radica en evitar los esfuerzos dirigidos a normalizar los valores de T_4, ya que ello provoca tirotoxicosis y es inútil debido a la rápida depuración hormonal en ausencia de TBG. Los estrógenos elevan la concentración de TBG por un aumento de la sialilación y retraso de la depuración de la TBG. En consecuencia, en las mujeres embarazadas o en las que toman anticonceptivos con estrógenos, la elevación de TBG aumenta los niveles de T_4 y T_3 totales; sin

CUADRO 335-2 CARACTERÍSTICAS DE LAS HORMONAS T_3 Y T_4 CIRCULANTES

Propiedad hormonal	T_4	T_3
Concentraciones séricas		
Hormona total	8 μg/100 ml	0.14 μg/100 ml
Fracción de la hormona total forma libre	0.02%	0.3%
Hormona libre	21×10^{-12} *M*	6×10^{-12} *M*
Semivida sérica	7 días	0.75 días
Fracción procedente directamente de la tiroides	100%	20%
Tasa de producción, incluida la conversión periférica	90 μg/día	32 μg/día
Fracción hormonal intracelular	Casi 20%	Casi 70%
Potencia metabólica relativa	0.3	1
Unión al receptor	10^{-10} *M*	10^{-11} *M*

embargo, las concentraciones de las formas libres de estas hormonas son normales. Los signos anteriores explican por qué las mujeres con hipotiroidismo necesitan mayores cantidades de tiroxina 1 como sustancia de reposición cuando durante el embarazo o la estrogenoterapia aumentan los niveles de TBG. Las mutaciones de los genes de la TBG, la TTR y la albúmina que aumentan la afinidad de la unión a la T_4, a la T_3 o a ambas, causan los trastornos denominados *hipertiroxinemia eutiroidea* o *hipertiroxinemia disalbuminémica familiar* (*familial dysalbuminemic hyperthyroxinemia*, FDH) **(cuadro 335-3)**. Estos trastornos suelen ser de transmisión dominante y provocan un aumento de la T_4 total, de la T_3 total o de ambas, pero la concentración de hormona libre es normal. La naturaleza familiar de estos trastornos y el hecho de que los valores de TSH sean normales en vez de estar suprimidos deben hacer pensar en este diagnóstico. La concentración de hormona libre (determinados idealmente por medio de diálisis) son normales en la FDH. En caso necesario, el diagnóstico puede confirmarse por medio de pruebas que determinen las afinidades de unión de la hormona radiomarcada a proteínas de transporte específicas o por medio de análisis de la secuencia del DNA de los genes que codifican la proteína transportadora anormal.

Ciertos fármacos, como los salicilatos y el salsalato, pueden desplazar las hormonas tiroideas de las proteínas de unión circulantes. Aunque estos fármacos alteran de forma transitoria el eje tiroideo aumentando los niveles de hormonas tiroideas libres, la TSH se suprime hasta que se alcanza un nuevo estado de equilibrio, con lo que se restablece el eutiroidismo. Los factores circulantes relacionados con enfermedades agudas pueden también desplazar a la hormona tiroidea de su unión a las proteínas (véase "Síndrome del eutiroideo enfermo", más adelante en este capítulo).

CUADRO 335-3 TRASTORNOS RELACIONADOS CON LA HIPERTIROXINEMIA EUTIROIDEA

Trastorno	Causa	Transmisión	Características
Hipertiroxinemia disalbuminémica familiar	Mutaciones del gen de la albúmina, habitualmente R218H	AD	Aumento de T_4 T_4 libre normal Rara vez, T_3 aumentada
TBG			
Exceso familiar	Aumento de la producción de TBG	XL	Aumento de T_4 y T_3 totales T_4 y T_3 libres normales
Exceso adquirido	Medicamentos (estrógenos), embarazo, cirrosis, hepatitis	Adquirida	Aumento de T_4 y T_3 totales T_4 y T_3 libres normales
Transtiretina[a]			
Exceso	Tumores insulares	Adquirida	T_4 y T_3 habitualmente normales
Mutaciones	Aumento de la afinidad por T_4 o T_3	AD	Aumento de T_4 y T_3 totales T_4 y T_3 libres normales
Medicamentos: propranolol, ipodato, ácido iopanoico, amiodarona	Reducción de la conversión de T_4 en T_3	Adquirida	Aumento de T_4 Reducción de T_3 TSH normal o aumentada
Síndrome del eutiroideo enfermo	Enfermedad aguda, especialmente trastornos psiquiátricos	Adquirida	Aumento transitorio de T_4 libre Reducción de TSH T_4 y T_3 también pueden estar reducidas (véase texto)
Resistencia a la hormona tiroidea (RTH)	Mutaciones del gen del receptor tiroideo beta	AD	Aumento de T_4 y T_3 libre TSH aumentada o normal Algunos pacientes clínicamente tirotóxicos

[a] También denominada prealbúmina de unión a tiroxina, TBPA.
Nota: AD, autosómico dominante; XL, ligado al cromosoma X *(X-linked)*; TBG, globulina de unión a la tiroxina; TSH, hormona estimulante de tiroides.

Desyodinasas. Puede considerarse a la T_4 como la precursora de la T_3, hormona de mayor potencia. La T_4 se convierte en T_3 por acción de las enzimas desyodinasas (fig. 335-1). La desyodinasa tipo I, que se localiza principalmente en la glándula tiroides, hígado y riñón, tiene una afinidad más o menos baja por la T_4. La desyodinasa tipo II tiene mayor afinidad por la T_4 y se encuentra por lo general en hipófisis, encéfalo, grasa parda y glándula tiroides. La expresión de desyodinasa tipo II permite regular localmente las concentraciones de T_3, una propiedad importante en el contexto de la reposición de levotiroxina (T_4). La desyodinasa tipo II también está regulada por la hormona tiroidea: el hipotiroidismo induce a la enzima, lo que provoca un aumento de la conversión de T_4 en T_3 en tejidos como el encéfalo y la hipófisis. La conversión de T_4 en T_3 puede deteriorarse por efecto del ayuno, una enfermedad generalizada, un traumatismo agudo, la administración de medio de contraste por vía oral y diversos fármacos (p. ej., propiltiouracilo, propranolol, amiodarona y glucocorticoides). La desyodinasa tipo III inactiva la T_4 y la T_3 y es la fuente más importante de T_3 inversa (*reverse* T_3, rT_3). Los hemangiomas masivos que expresan desyodinasa tipo III son una causa rara de hipotiroidismo en lactantes.

ACCIÓN DE LAS HORMONAS TIROIDEAS

Transporte de hormona tiroidea. Las hormonas tiroideas circulantes penetran en las células por difusión pasiva y además, a través del transportador de monocarboxilato 8 (MCT8) que se identificó en individuos con múltiples deficiencias neurológicas y anormalidades de la función tiroidea (disminución del nivel de T4 y aumento de los niveles de T3 y TSH). Las hormonas tiroideas, después de penetrar en las células actúan predominantemente a través de receptores nucleares, aunque también pueden estimular la membrana plasmática y las respuestas enzimáticas mitocóndricas.

Receptores nucleares de hormonas tiroideas. Las hormonas tiroideas se unen con gran avidez a los *receptores de hormona tiroidea* (*thyroid hormone receptors*, TR) alfa y beta en el núcleo. Tanto el TRα como el TRβ se expresan en gran parte de los tejidos, pero sus niveles relativos de expresión varían en los distintos órganos: el TRα es particularmente abundante en encéfalo, riñón, gónadas, músculo y corazón, mientras que la expresión de TRβ es especialmente elevada en la hipófisis y el hígado. Ambos receptores experimentan escisiones variables para originar isoformas únicas. La isoforma TRβ2, que tiene un extremo aminoterminal único, se expresa selectivamente en el hipotálamo y la hipófisis, donde parece desempeñar un papel importante en el control de retroalimentación del eje tiroideo. La isoforma TRα2 contiene un extremo carboxiterminal único que previene la unión de la hormona tiroidea; puede actuar bloqueando la acción de otras isoformas de los receptores de hormonas tiroideas.

Los TR contienen un dominio central de unión al DNA y un dominio C-terminal de unión al ligando. Se unen a secuencias de DNA específicas, denominadas *elementos de respuesta tiroidea* (*thyroid response elements*, TRE), en las regiones promotoras de genes diana **(fig. 335-4)**. Los receptores se fijan como homodímeros o como heterodímeros a receptores X de ácido retinoico (*retinoic acid X receptors*, RXR) (cap. 332). El receptor activado puede estimular la transcripción génica (p. ej., de la cadena pesada alfa de miosina) o inhibir la transcripción (p. ej., gen de la subunidad beta de TSH), según la naturaleza de los elementos reguladores contenidos en el gen diana.

Las hormonas tiroideas (T_3 y T_4) se unen con afinidad similar a TRα y TRβ. Sin embargo, diferencias estructurales en los dominios de unión de ligandos permiten el surgimiento de agonistas o antagonistas con selectividad de receptores. La T_3 se une con una afinidad 10 a 15 veces mayor que T_4, lo cual explica su mayor potencia hormonal. Aunque se produce mayor cantidad de T_4 que de T_3, los receptores son ocupados principalmente por la T_3, lo que refleja la conversión de T_4 en T_3 en los tejidos periféricos, la mayor biodisponibilidad de la T_3 en el plasma y la mayor afinidad de los receptores por la T_3. Tras unirse a los TR, la hormona tiroidea induce cambios de conformación en los receptores que modifican sus interacciones con factores de transcripción accesorios. En ausencia de unión a hormonas tiroideas, los aporreceptores se unen a proteínas correpresoras que inhiben la transcripción génica. La unión a hormonas disocia los correpresores y permite el reclutamiento de coactivadores que potencian la transcripción. El descubrimiento de las interacciones de los TR con los correpresores explica el hecho de que el TR silencie la expresión génica en ausencia de unión hormonal. En consecuencia, el déficit hormonal tiene un profundo efecto sobre la expresión génica, porque provoca una represión génica activa además de la pérdida de la estimulación inducida por la hormona. Este concepto se ha visto corroborado por el hallazgo de que la deleción dirigida de los genes que codifican los TR en ratones tiene un efecto fenotípico menos pronunciado que el déficit hormonal.

Resistencia a la hormona tiroidea. La resistencia a la hormona tiroidea (*resistance to thyroid hormone,* RTH) es un trastorno autosómico dominante caracterizado por una elevación de los niveles de hormona tiroidea libre y una

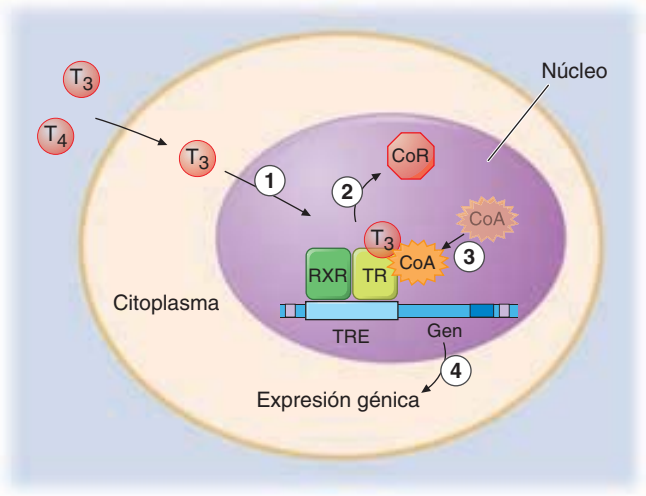

FIGURA 335-4. Mecanismo de acción del receptor de hormonas tiroideas. El receptor de hormonas tiroideas (TR) y el receptor X del ácido retinoico (RXR) forman heterodímeros que se unen específicamente a elementos de respuesta tiroidea (TRE) en las regiones promotoras de genes diana. En ausencia de hormona, el TR se une a proteínas correpresoras (CoR) que silencian la expresión génica. Los números hacen referencia a una serie de reacciones ordenadas que se producen en respuesta a la hormona tiroidea: (1) T_4 o T_3 penetran en el núcleo; (2) la unión de la T_3 provoca la disociación de las proteínas CoR del TR; (3) se reclutan coactivadores (CoA) al receptor unido a la T_3; (4) se altera la expresión génica.

TSH inadecuadamente normal o elevada. En general, los sujetos con RTH no tienen los signos y síntomas típicos del hipotiroidismo, aparentemente porque la resistencia hormonal se compensa con un aumento de la hormona tiroidea. Las características clínicas de esta alteración pueden consistir en bocio, déficit de atención, leve reducción del cociente intelectual, retraso de la maduración esquelética, taquicardia y respuestas metabólicas alteradas a la hormona tiroidea.

Este trastorno se debe a mutaciones del gen que codifica el TRβ, mismas que se localizan en regiones restringidas del dominio de unión al ligando y provocan una pérdida de la función del receptor. No obstante, debido a que los receptores mutantes conservan la capacidad de dimerizarse con el RXR, unirse al DNA y reclutar proteínas correpresoras, actúan como antagonistas de los receptores TRβ y TRα normales que quedan. Esta propiedad, denominada actividad "dominante negativa", explica el modo de transmisión autosómico dominante. Se sospecha este diagnóstico cuando aumentan los niveles de hormona tiroidea libre sin supresión de la TSH. Es frecuente encontrar anomalías hormonales similares en otros miembros de la familia, aunque en cerca de 20% de los pacientes la mutación del gen del TRβ surge *de novo*. El análisis de la secuencia del DNA del gen TRβ proporciona un diagnóstico definitivo. La RTH debe diferenciarse de otras causas de hipertiroxinemia eutiroidea (p. ej., hipertiroxinemia disalbuminémica familiar) y de secreción inadecuada de TSH por adenomas hipofisarios secretores de TSH (cap. 333). En la mayoría de los pacientes no está indicado el tratamiento; la importancia de establecer el diagnóstico radica en poder evitar el tratamiento inadecuado de un hipertiroidismo erróneamente identificado y en proporcionar consejo genético.

EXPLORACIÓN FÍSICA

Además de estudiar la tiroides en sí, la exploración física debe descartar la presencia de signos de función tiroidea anormal y las características manifestaciones oftálmicas y cutáneas extratiroideas (véase más adelante en este capítulo). La exploración del paciente sentado comienza inspeccionando el cuello de frente y lateralmente; se buscan cicatrices quirúrgicas, tumoraciones evidentes o distensión venosa. La tiroides se palpa con ambas manos, colocándose por detrás o por delante del paciente, utilizando los pulgares para palpar cada lóbulo. Es mejor combinar estos métodos, en particular cuando los nódulos son pequeños. El cuello del paciente debe estar ligeramente flexionado para relajar los músculos del cuello. Una vez localizado el cartílago cricoides, se identifica el istmo y se sigue su curso lateralmente para localizar cada lóbulo (el derecho suele ser un poco mayor que el izquierdo). Se pide al paciente que trague sorbos de agua para apreciar mejor la consistencia de la tiroides mientras la glándula se mueve bajo los dedos del médico.

Deben valorarse las siguientes características: tamaño de la tiroides, consistencia, nodularidad y cualquier hipersensibilidad a la palpación o fijación. Debe calcularse el tamaño de la tiroides (normalmente de 12 a 20 g). La mejor forma de registrar los hallazgos consiste en realizar un dibujo, aunque la ecografía es el método de elección cuando es importante determinar con exactitud el tamaño de la tiroides. También deben representarse el tamaño, la localización y la consistencia de cualquier nódulo identificado. La presencia de un soplo sobre la glándula tiroides indica vascularización, como sucede en el hipertiroidismo. Si no se palpan con claridad los bordes inferiores de los lóbulos tiroideos, el bocio puede ser retroesternal. Los bocios retroesternales voluminosos pueden causar distensión venosa en el cuello y dificultades respiratorias, especialmente cuando se elevan los brazos (signo de Pemberton). En caso de cualquier tumoración central situada por arriba de la glándula tiroides debe extenderse la lengua, con lo que los quistes tiroglosos se moverán hacia arriba. La exploración tiroidea no es completa sin que se valore la presencia de linfadenopatía en las regiones supraclavicular y cervical.

EVALUACIÓN DE LABORATORIO

Determinación de las hormonas tiroideas. Los avances en la sensibilidad y especificidad de los *análisis de la TSH* han mejorado sustancialmente la valoración de laboratorio de la función tiroidea. Debido a que los niveles de TSH cambian de modo dinámico en respuesta a las alteraciones de las T_4 y T_3 libres, un enfoque lógico para las pruebas tiroideas consiste en establecer en primer lugar si la TSH está suprimida, normal o elevada. Con raras excepciones (véase más adelante en este capítulo), la concentración de TSH normal excluye una anomalía primaria de la función tiroidea. Esta estrategia se basa en la utilización de análisis inmunorradiométricos (*immunoradiometric assays*, ICMA) de la TSH que tengan la sensibilidad suficiente como para discriminar entre el límite inferior del intervalo de referencia y los valores suprimidos propios de la tirotoxicosis. Existen análisis de extraordinaria sensibilidad (cuarta generación) capaces de detectar niveles de TSH ≤0.004 mU/L, pero en la práctica los análisis con una sensibilidad ≤0.1 mU/L son suficientes. La disponibilidad generalizada del ICMA para la TSH ha dejado prácticamente obsoleta la prueba de estimulación de la TRH, ya que la falta de elevación de esta hormona tras la administración de un bolo intravenoso de 200 a 400 μg de TRH tiene las mismas implicaciones que una TSH basal suprimida determinada por medio de análisis inmunorradiométricos por ICMA.

Si la concentración de TSH es anormal se deben determinar los niveles de hormona circulante para establecer el diagnóstico de hipertiroidismo (supresión de la TSH) o de hipotiroidismo (elevación de la TSH). Actualmente están disponibles y son de uso generalizado los radioinmunoanálisis para *T_4 y T_3 séricas totales*. Estas hormonas presentan una elevada unión a proteínas y numerosos factores (enfermedades, fármacos, factores genéticos) influyen en esta unión. Por tanto, es útil medir los niveles de hormona libre o no unida, que se corresponde con la reserva de hormona biológicamente disponible. Para determinar las *hormonas tiroideas libres* se emplean dos métodos directos: 1) competición de la hormona tiroidea libre con T_4 radiomarcada (o un análogo) por la unión a un anticuerpo de fase sólida y 2) separación física de la fracción de hormona libre por medio de ultracentrifugación o diálisis de equilibrio. Aunque los primeros inmunoanálisis tenían problemas de artefactos, los análisis más recientes concuerdan bien con los resultados de los métodos de separación física, que son más costosos y tienen mayor complejidad técnica. Un método indirecto para calcular los niveles de hormona tiroidea libre consiste en calcular el índice de T_3 o de T_4 libre a partir de la concentración total de T_4 o de T_3 y la *proporción de unión de hormonas tiroideas* (*thyroid hormone binding ratio,* THBR). Esta última deriva de la prueba de *captación de T_3 por resina*, que determina la distribución de T_3 radiomarcada entre una resina absorbente y las proteínas de unión a hormonas tiroideas no ocupadas presentes en la muestra. La unión de la T_3 marcada a la resina está aumentada cuando existe una disminución de los sitios proteínicos de unión a la hormona (p. ej., en el déficit de TBG) o un aumento de la cantidad total de hormona tiroidea en la muestra; está reducida en las circunstancias opuestas. El producto de THBR y la T_3 o la T_4 total proporciona el *índice de T_3 o T_4 libre*. Este índice corrige los valores totales anómalos de hormona causados por las anomalías de la unión hormona-proteína.

Los niveles totales de hormona tiroidea están *elevados* cuando la TBG está aumentada debido a una concentración elevada de estrógenos (embarazo, anticonceptivos orales, tratamiento hormonal restitutivo, tamoxifén) y *reducidos* cuando la unión a TBG está disminuida (andrógenos, síndrome nefrótico). Los trastornos genéticos y las enfermedades agudas también pueden causar anomalías de las proteínas de unión a hormonas tiroideas y diversos fármacos (fenitoína, carbamazepina, salicilatos y antiinflamatorios no esteroideos [*nonsteroidal anti-inflammatory drugs*, NSAID]) pueden interferir con su

unión a las hormonas tiroideas. Debido a que en todas estas circunstancias los niveles de hormona tiroidea libre son normales y el paciente es eutiroideo, es preferible determinar la hormona libre, en lugar de medir las hormonas tiroideas totales.

En la mayor parte de los casos el nivel de T_4 libre es suficiente para confirmar la existencia de tirotoxicosis, pero 2 a 5% de los pacientes sólo presenta una elevación de la concentración de T_3 (tirotoxicosis por T_3). Por consiguiente, debe determinarse la concentración de T_3 libre en los pacientes con supresión de la TSH pero con T_4 normal.

Existen varios trastornos en los que el uso de la TSH como prueba de detección sistemática puede inducir a error, en especial si no se realizan determinaciones simultáneas de los niveles de T_4 libre. Cualquier enfermedad no tiroidea grave puede provocar anomalías de los niveles de TSH (véase más adelante en este capítulo). Aunque el hipotiroidismo es la causa más frecuente de elevación del nivel de TSH, son causas raras de la misma la existencia de un tumor hipofisario secretor de TSH (cap. 333), la resistencia a la hormona tiroidea y los artefactos del análisis. Por el contrario, la existencia de supresión de la TSH, especialmente si es menor de 0.1 mU/L, suele indicar tirotoxicosis, pero también se observa durante el primer trimestre del embarazo (debido a la secreción de hCG), después del tratamiento del hipertiroidismo (ya que la TSH permanece suprimida varias semanas) y en respuesta a ciertos medicamentos (p. ej., dosis elevadas de glucocorticoides o dopamina). Es de destacar el hecho de que el hipotiroidismo secundario, causado por una enfermedad hipotalámico-hipofisaria, se relaciona con concentraciones variables de TSH (bajo o elevado-normal), que son inadecuados para el bajo nivel de T_4 libre. Por lo tanto, la *TSH no debe utilizarse para valorar la función tiroidea en los pacientes con enfermedad hipofisaria presunta o confirmada*.

Las pruebas para determinar los efectos del exceso o el defecto de hormonas tiroideas sobre los órganos efectores, como el cálculo de la tasa metabólica basal, la velocidad de los reflejos tendinosos o el colesterol sérico, no son de utilidad como determinantes clínicos de la función tiroidea.

Pruebas para identificar el origen de la disfunción tiroidea. La enfermedad tiroidea autoinmunitaria se detecta con mayor facilidad midiendo los anticuerpos circulantes contra la TPO y la Tg. Ya que es raro encontrar de manera aislada anticuerpos contra la Tg es razonable determinar sólo los anticuerpos frente a la TPO. De 5 a 15% de las mujeres eutiroideas y hasta 2% de los varones eutiroideos tienen anticuerpos tiroideos; estos sujetos presentan mayor riesgo de padecer disfunción tiroidea. Casi todos los pacientes con hipotiroidismo autoinmunitario y hasta 80% de los que tienen enfermedad de Graves, poseen anticuerpos frente a la TPO, habitualmente a concentraciones elevadas.

Las TSI son anticuerpos que estimulan a TSH-R en la enfermedad de Graves. Pueden determinarse por medio de bioanálisis o indirectamente por métodos que detectan la unión del anticuerpo al receptor. La principal aplicación de estos análisis es para pronosticar tirotoxicosis neonatal causada por concentraciones maternas elevadas de TSI en el último trimestre del embarazo.

Las *concentraciones séricas de Tg* están elevadas en todos los tipos de tirotoxicosis, salvo en la *tirotoxicosis facticia*, que es causada por autoadministración de hormona tiroidea. En la tiroiditis aumentan particularmente los niveles de Tg, lo cual denota destrucción del tejido tiroideo y liberación de Tg. Sin embargo, la utilidad principal de cuantificar Tg reside en la vigilancia de sujetos con cáncer de tiroides. Después de extraer toda la glándula y de radioablación, no deben detectarse los niveles de Tg y si se detectan, indica que fue incompleta la ablación o que hay cáncer recurrente.

Captación de yodo radiactivo y gammagrafía tiroidea. La glándula tiroides transporta selectivamente isótopos radiactivos de yodo (^{123}I, ^{125}I, ^{131}I) y pertecnetato de ^{99m}Tc, lo que permite visualizar selectivamente la glándula y cuantificar la captación fraccionaria de marcador radiactivo.

Las gammagrafías de la enfermedad de Graves se caracterizan por una glándula aumentada de tamaño y un incremento de la captación de marcador que se distribuye de forma homogénea. Los adenomas tóxicos aparecen como áreas focales de mayor captación, con supresión de la captación del marcador en el resto de la glándula. En el bocio multinodular tóxico, la glándula está aumentada de tamaño (a menudo con distorsión de la estructura) y existen múltiples áreas de captación relativamente aumentada o disminuida del marcador. La tiroiditis subaguda se relaciona con muy baja captación a causa de la lesión de las células foliculares y la supresión de la TSH. En la tirotoxicosis facticia, también hay baja captación.

Aunque la biopsia por aspiración con aguja fina (*fine-needle aspiration,* FNA) ha disminuido el uso de las gammagrafías tiroideas en la evaluación de los nódulos solitarios de la tiroides, las características funcionales de los nódulos tiroideos tienen cierto significado pronóstico. Los denominados nódulos fríos, que presentan una captación reducida de marcador, suelen ser benignos. Sin embargo, estos nódulos tienen una mayor probabilidad de ser malignos (más o menos 5 a 10%) que los denominados nódulos calientes, que prácticamente nunca son malignos.

La gammagrafía tiroidea también se utiliza en el seguimiento del cáncer de tiroides. Tras la tiroidectomía y la ablación con ^{131}I existe una disminución de la captación de yodo radiactivo en el lecho tiroideo, lo que permite detectar los depósitos de cáncer metastásico que retienen la capacidad de transportar el yodo. Las gammagrafías corporales totales con 111 a 185 MBq (3 a 5 mCi) de ^{131}I habitualmente se realizan después de retirar la hormona tiroidea para elevar el nivel de TSH o después de la administración de TSH recombinante humana.

Ecografía de tiroides. La ecografía se utiliza cada vez con mayor frecuencia en el diagnóstico de la enfermedad nodular de la tiroides, lo que refleja las limitaciones de la exploración física y las mejorías experimentadas en la técnica ecográfica. Utilizando instrumentos de 10 MHz, la resolución espacial y la calidad de la imagen son excelentes, lo que permite detectar nódulos y quistes mayores de 3 mm. La ecografía, además de detectar nódulos en tiroides, es útil para vigilar en forma seriada el tamaño de ellos y también para la aspiración de lesiones quísticas. La obtención de tejido de lesiones tiroideas para biopsia de FNA orientada por ecografía disminuye la frecuencia de que las muestras sean inadecuadas. La ecografía también se usa en la evaluación del cáncer tiroideo recurrente, incluida la posible propagación a ganglios cervicales.

HIPOTIROIDISMO

La deficiencia de yodo sigue siendo la causa más frecuente de hipotiroidismo en el mundo entero. En áreas en las que hay suficiente yodo, la enfermedad autoinmunitaria (tiroiditis de Hashimoto) y las causas yatrógenas (tratamiento del hipertiroidismo) son más frecuentes **(cuadro 335-4)**.

HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO

Prevalencia. El hipotiroidismo afecta aproximadamente a uno de cada 4 000 recién nacidos. Puede ser transitorio, especialmente si la madre tiene anticuerpos bloqueadores frente al TSH-R o ha recibido antitiroideos, pero en la mayoría de los casos el hipotiroidismo es permanente. El hipotiroidismo neonatal se debe a disgenesia de la glándula tiroides en 80 a 85% de los casos, a errores congénitos de la síntesis de hormona tiroidea en 10 a 15% y está regulado por anticuerpos frente al TSH-R en 5% de los recién nacidos afectados. Cada vez se identifican con mayor frecuencia mutaciones responsables de hipotiroidismo congénito, pero la inmensa mayoría siguen siendo idiopáticas (cuadro 335-1).

Manifestaciones clínicas. La mayoría de los lactantes parecen normales al nacer y se diagnostica menos de 10% basándose en las características clínicas, que consisten en ictericia prolongada, problemas de alimentación, hipotonía, aumento de tamaño de la lengua, retraso de la maduración ósea y hernia umbilical. Es importante destacar que si el tratamiento se retrasa, se produce un daño neurológico permanente. También pueden aparecer las características típicas del hipotiroidismo del adulto **(cuadro 335-5)**. Otras malformaciones congénitas, en particular cardiacas, son cuatro veces más frecuentes en el hipotiroidismo congénito.

Diagnóstico y tratamiento. Debido a las graves consecuencias neurológicas del hipotiroidismo congénito no tratado, se han establecido programas de detección sistemática neonatal. Éstos se basan generalmente en la determinación de los niveles de TSH o de T_4 en muestras de sangre obtenidas por punción del talón. Cuando se confirma el diagnóstico se administra T_4 en una dosis de 10 a 15 μg/kg/día y la dosis se ajusta por medio de vigilancia estrecha de los niveles de TSH. Las necesidades de T_4 son relativamente elevadas durante el primer año de vida y suele requerirse una concentración circulante de T_4 elevado para normalizar la TSH. El tratamiento precoz con T_4 preserva el cociente intelectual normal, pero pueden detectarse sutiles anomalías del desarrollo neurológico en pacientes con hipotiroidismo más grave en el momento del diagnóstico o en los casos en los que el tratamiento no es adecuado.

HIPOTIROIDISMO AUTOINMUNITARIO

Clasificación. El hipotiroidismo autoinmunitario puede acompañarse de bocio (tiroiditis de Hashimoto o *tiroiditis bociosa*) o en fases más tardías de la

CUADRO 335-4 CAUSAS DE HIPOTIROIDISMO

Primario
- Hipotiroidismo autoinmunitario: tiroiditis de Hashimoto, tiroiditis atrófica
- Yatrógena: tratamiento con ^{131}I, tiroidectomía total o subtotal, irradiación externa del cuello para tratamiento de un linfoma o de cáncer
- Fármacos: exceso de yodo (incluidos los medios de contraste a base de yodo y la amiodarona), litio, antitiroideos, ácido p-aminosalicílico, interferón alfa y otras citocinas, aminoglutetimida
- Hipotiroidismo congénito: ausencia o ectopia de la glándula tiroides, dishormonogénesis, mutación del gen del TSH-R
- Deficiencia de yodo
- Trastornos infiltrativos: amiloidosis, sarcoidosis, hemocromatosis, esclerodermia, cistinosis, tiroiditis de Riedel
- Sobreexpresión de la desyodinasa tipo 3 en el hemangioma infantil

Transitorio
- Tiroiditis silenciosa, incluida la tiroiditis puerperal
- Tiroiditis subaguda
- Interrupción del tratamiento con tiroxina en pacientes con glándula tiroides intacta
- Tras la administración de ^{131}I o de la tiroidectomía subtotal para la enfermedad de Graves

Secundario
- Hipopituitarismo: tumores, cirugía o irradiación hipofisaria, trastornos infiltrativos, síndrome de Sheehan, traumatismos, formas genéticas de deficiencia de hormonas hipofisarias combinadas
- Déficit o inactividad aislada de TSH
- Tratamiento con bexaroteno
- Enfermedades hipotalámicas: tumores, traumatismos, trastornos infiltrativos, idiopáticas

Nota: TSH, hormona estimulante de tiroides; TSH-R, receptor de hormona estimulante de tiroides.

enfermedad de tejido tiroideo residual mínimo *(tiroiditis atrófica)*. Debido a que el proceso autoinmunitario reduce gradualmente la función tiroidea, existe una fase de compensación durante la cual los valores de hormonas tiroideas se mantienen por medio de una elevación de la TSH. Aunque algunos pacientes pueden presentar síntomas leves, esta fase recibe el nombre de *hipotiroidismo subclínico* o *leve*. Más adelante, los niveles de T_4 descienden y los niveles de TSH aumentan todavía más; los síntomas se hacen mucho más evidentes en esta fase (habitualmente TSH >10 mU/L), que se denomina *hipotiroidismo clínico (hipotiroidismo manifiesto)*.

Prevalencia. La incidencia anual media de hipotiroidismo autoinmunitario es de cuatro por 1 000 mujeres y uno por 1 000 varones. Es más frecuente en algunas poblaciones, como la japonesa, probablemente como consecuencia de factores genéticos y la exposición prolongada a una dieta alta en yodo. El promedio de edad en el momento del diagnóstico es de 60 años y la prevalencia del hipotiroidismo manifiesto aumenta con la edad. Se detecta hipotiroidismo subclínico en 6 a 8% de las mujeres (10% en las mayores de 60 años) y 3% de los varones. El riesgo anual de padecer hipotiroidismo clínico es de 4% cuando éste se acompaña de anticuerpos TPO positivos.

Patogenia. En la tiroiditis de Hashimoto existe una infiltración linfocítica marcada de la glándula tiroides con formación de centros germinales, atrofia de folículos tiroideos acompañada de metaplasia oxífila, ausencia de coloide y fibrosis leve o moderada. En la tiroiditis atrófica, la fibrosis es mucho más extensa, la infiltración linfocítica es menos pronunciada y los folículos tiroideos faltan casi por completo. La tiroiditis atrófica probablemente represente el estadio final de la tiroiditis de Hashimoto, en vez de un trastorno distinto.

CUADRO 335-5 SIGNOS Y SÍNTOMAS DEL HIPOTIROIDISMO (EN ORDEN DESCENDENTE DE FRECUENCIA)

Síntomas	Signos
Cansancio, debilidad	Piel seca y áspera; extremidades frías
Sequedad de piel	Cara, manos y pies hinchados (mixedema)
Sensación de frío	Alopecia difusa
Caída del pelo	Bradicardia
Dificultad para concentrarse y mala memoria	Edema periférico
Estreñimiento	Retraso de la relajación de los reflejos tendinosos
Aumento de peso y escaso apetito	Síndrome del túnel carpiano
Disnea	Derrames de cavidades serosas
Voz ronca	
Menorragia (más adelante oligomenorrea o amenorrea)	
Parestesias	
Déficit auditivo	

Como sucede con la mayor parte de los trastornos autoinmunitarios, la susceptibilidad a este tipo de hipotiroidismo depende de una combinación de factores genéticos y ambientales y está aumentado entre hermanos el riesgo de hipotiroidismo autoinmunitario o de enfermedad de Graves. Los factores de riesgo genético de esta clase de hipotiroidismo en sujetos caucásicos son los polimorfismos del antígeno leucocítico humano (*human leukocyte antigen*, HLA)-DR, de manera particular HLA-DR3, HLA-DR4 y HLA-DR5. Existe también una relación débil entre los polimorfismos de *CTLA-4*, un gen regulador de las células T y el hipotiroidismo autoinmunitario. Otras enfermedades autoinmunitarias comparten estas dos relaciones genéticas, lo que podría explicar la relación de este trastorno y otros padecimientos de tipo autoinmunitario, en particular diabetes mellitus del tipo 1, enfermedad de Addison, anemia perniciosa y vitíligo (cap. 345). Los polimorfismos HLA-DR y *CTLA-4* constituyen cerca de la mitad de los casos de susceptibilidad al hipotiroidismo autoinmunitario. Aún es necesario identificar los otros loci contribuyentes. Un gen situado sobre el cromosoma 21 podría ser el causante de la relación entre el hipotiroidismo autoinmunitario y el síndrome de Down. La preponderancia femenina de la autoinmunidad tiroidea se debe, más probablemente, a los efectos de los esteroides sexuales sobre la reacción inmunitaria, pero es también posible que exista un factor genético relacionado con el cromosoma X, que explicaría la gran frecuencia de esta clase de hipotiroidismo en los casos de síndrome de Turner. En la actualidad todavía están poco definidos los factores ambientales de la susceptibilidad. La ingestión elevada de yodo puede incrementar el riesgo de hipotiroidismo autoinmunitario a causa de efectos inmunológicos o de toxicidad tiroidea directa. No se cuenta con pruebas convincentes del papel de procesos infecciosos en este trastorno, salvo en el caso del síndrome de rubéola congénita, en el que es muy frecuente. La tiroiditis vírica no deja secuelas de enfermedad tiroidea autoinmunitaria.

El infiltrado linfocítico tiroideo del hipotiroidismo autoinmunitario está compuesto por células T CD4+ y CD8+ activadas y por células B. Se cree que la destrucción de la célula tiroidea es mediada de manera primaria por las células T CD8+ citotóxicas, que destruyen a sus blancos por medio de perforinas que causan necrosis celular o a través de la granzima B, que inducen apoptosis. Además, la producción de citocinas por células T locales, como factor de necrosis tumoral (*tumor necrosis factor*, TNF), IL-1 e interferón (IFN) gamma, puede volver a las células tiroideas más susceptibles a la apoptosis mediada por receptores de muerte, como Fas, a los que activan sus ligandos respectivos en la célula T. Además, estas citocinas trastornan directamente la función de las células tiroideas, e inducen la expresión de otras moléculas proinflamatorias por las propias células tiroideas, como citocinas, moléculas de HLA de clases I y II, moléculas de adherencia, CD40 y óxido nítrico. La administración de concentraciones elevadas de citocinas con finalidades terapéuticas (en particular IFN-α) se acompaña de intensificación de la enfermedad tiroidea autoinmunitaria, posiblemente por mecanismos semejantes a los que participan en la enfermedad esporádica.

Los anticuerpos contra Tg y TPO son marcadores de autoinmunidad tiroidea con utilidad clínica, pero su efecto patógeno se limita a una función secundaria en la amplificación de una reacción inmunitaria en desarrollo. Los anticuerpos TPO fijan complemento y se encuentran complejos de ataque al complemento membranal en la glándula tiroides en caso de hipotiroidismo autoinmunitario. Sin embargo, el paso transplacentario de anticuerpos anti-Tg o anti-TPO carece de efecto sobre la glándula tiroides del feto, lo que indica que se necesita una lesión mediada por la célula T para iniciar la lesión autoinmunitaria de esta glándula.

Hasta 20% de los pacientes con hipotiroidismo autoinmunitario tienen anticuerpos contra el receptor de TSH (TSH-R) que, a diferencia de la TSI, no estimulan al receptor pero impiden la fijación a la TSH. Por lo tanto, los anticuerpos de bloqueo del TSH-R producen hipotiroidismo y sobre todo en individuos asiáticos, atrofia tiroidea. Su paso transplacentario puede provocar hipotiroidismo neonatal transitorio. Existen unos cuantos pacientes con una mezcla de anticuerpos bloqueadores de TSI-R y TSH-R y en ellos la función tiroidea puede oscilar entre hipertiroidismo e hipotiroidismo conforme van volviéndose dominantes los anticuerpos de uno u otro tipo. Es difícil pronosticar el curso que seguirá la enfermedad en estos individuos, que requieren vigilancia estrecha de la función tiroidea. Pueden emplearse estudios bioin-

munológicos para comprobar que los anticuerpos bloqueadores del TSH-R reducen el efecto inductor que tiene el AMP cíclico sobre la producción de TSH en células cultivadas que expresan TSH-R, pero estos estudios son difíciles de efectuar. Las pruebas en las que se intenta medir la fijación de anticuerpos sobre el receptor por competencia con TSH radiomarcada [inmunoglobulinas inhibidoras de la fijación de TSH (*TSH-binding inhibiting immunoglobulins*, TBII)] no permiten distinguir entre los anticuerpos bloqueadores de TSI-R y los bloqueadores de TSH-R, pero el resultado positivo en un paciente con hipotiroidismo espontáneo es prueba firme de la presencia de anticuerpos bloqueadores. El empleo de estos estudios no modifica el tratamiento de los pacientes, aunque pueden ser de utilidad para confirmar la causa del hipotiroidismo neonatal transitorio.

Manifestaciones clínicas. Las principales características clínicas del hipotiroidismo se resumen en el cuadro 335-5. El comienzo suele ser gradual y es posible que el paciente se dé cuenta de sus síntomas únicamente cuando se haya restablecido el eutiroidismo. Los pacientes con tiroiditis de Hashimoto a menudo acuden a consulta debido al bocio y no a la presencia de síntomas de hipotiroidismo. Aunque el bocio no sea grande, suele ser irregular y de consistencia firme. A menudo es posible palpar un lóbulo piramidal, habitualmente un vestigio del conducto tirogloso. Es raro que la tiroiditis de Hashimoto no complicada se acompañe de dolor.

Los pacientes con tiroiditis atrófica y los que se encuentran en la fase tardía de la tiroiditis de Hashimoto, presentan signos y síntomas de hipotiroidismo. La piel está seca y existe una disminución de la sudoración, adelgazamiento de la epidermis e hiperqueratosis del estrato córneo. El aumento del contenido de glucosaminoglucanos en la dermis atrapa agua, provocando un engrosamiento de la piel sin fóvea (*mixedema*). Las características típicas son cara hinchada con párpados edematosos y edema pretibial sin fóvea (**fig. 335-5**). Existe palidez, a menudo con un tinte amarillento por la acumulación de carotenos. Se retrasa el crecimiento de las uñas y el pelo está seco, quebradizo, difícil de controlar y se cae con facilidad. Además de la alopecia difusa hay adelgazamiento del tercio externo de las cejas, aunque éste no es un signo específico de hipotiroidismo.

Otras características comunes son estreñimiento y aumento de peso (a pesar de que el paciente tiene poco apetito). A diferencia de la creencia popular, el aumento de peso es moderado y se debe principalmente a retención de líquidos en los tejidos mixedematosos. La libido está disminuida en ambos sexos y puede haber oligomenorrea o amenorrea en la enfermedad de larga duración, pero la menorragia también es frecuente. La fertilidad disminuye y la incidencia de abortos espontáneos aumenta. Los niveles de prolactina a menudo presentan una elevación discreta (cap. 333) y pueden contribuir a las alteraciones de la libido y la fertilidad, así como provocar galactorrea.

La contractilidad miocárdica y la frecuencia del pulso están disminuidas, lo que causa reducción del volumen sistólico y bradicardia. El aumento de la resistencia periférica puede asociarse a hipertensión, especialmente diastólica. El flujo sanguíneo se desvía de la piel, provocando frialdad de las extremidades. El 30% de los pacientes sufre derrames pericárdicos que rara vez alteran la función cardiaca. Aunque se han documentado alteraciones en la expresión de la isoforma de las cadenas pesadas de la miosina, la miocardiopatía no es frecuente. El líquido puede acumularse también en otras cavidades serosas y en el oído medio, produciendo sordera de conducción. La función pulmonar suele ser normal, pero puede aparecer disnea debida a derrame pleural, deterioro de la función de los músculos respiratorios, reducción del impulso ventilatorio o apnea del sueño.

Son frecuentes el síndrome del túnel carpiano y otros síndromes de atrapamiento, al igual que el deterioro de la función muscular, con rigidez, calambres y dolor. En la exploración puede observarse lentitud de relajación de los reflejos tendinosos y seudomiotonía. La memoria y la concentración están deterioradas. Los problemas neurológicos como ataxia cerebelosa reversible, demencia, psicosis y coma mixedematoso no son frecuentes. La *encefalopatía de Hashimoto* ha sido definida como un síndrome que mejora con corticoesteroides y que incluye entre sus manifestaciones anticuerpos contra TPO, mioclono y una actividad electroencefalográfica de ondas lentas, pero no se ha definido la relación con la autoinmunidad tiroidea o el hipotiroidismo. La ronquera y a veces la emisión torpe de palabras en el hipotiroidismo reflejan acumulación de líquidos de las cuerdas vocales y la lengua.

Las características descritas se deben a una deficiencia de hormona tiroidea. No obstante, el hipotiroidismo autoinmunitario puede acompañarse de signos y síntomas de otras enfermedades autoinmunitarias, particularmente vitíligo, anemia perniciosa, enfermedad de Addison, alopecia areata y diabetes mellitus de tipo 1. Algunas enfermedades que aparecen con menor frecuencia en asociación con el hipotiroidismo autoinmunitario son enfermedad celiaca,

FIGURA 335-5. Aspecto facial en el hipotiroidismo. Obsérvense los ojos edematosos y la piel engrosada y pálida.

dermatitis herpetiforme, hepatitis crónica activa, artritis reumatoide, lupus eritematoso generalizado (*systemic lupus erythematosus*, SLE) y síndrome de Sjögren. La oftalmopatía asociada a enfermedad tiroidea, que suele aparecer en la enfermedad de Graves (véase más adelante en este capítulo), se manifiesta aproximadamente en 5% de los pacientes con hipotiroidismo autoinmunitario.

El hipotiroidismo autoinmunitario es raro en niños y se relaciona con crecimiento lento y retraso de la maduración facial. La aparición de los dientes permanentes también se retrasa. La miopatía, con inflamación muscular es más frecuente que en los adultos. En gran parte de los casos la pubertad se retrasa, aunque en ocasiones existe una pubertad precoz. Puede haber afección intelectual si el proceso se inicia antes de los tres años de edad y la deficiencia hormonal es intensa.

Evaluación de laboratorio. La **figura 335-6** resume el proceso de investigación destinado a determinar la existencia y la causa del hipotiroidismo. Un valor de TSH normal excluye el hipotiroidismo primario (pero no el secundario). Si la TSH está elevada es necesario determinar el nivel de T_4 libre para confirmar la presencia de hipotiroidismo clínico; sin embargo, la cuantificación de T_4 no detecta el hipotiroidismo leve o subclínico por lo que no es el método adecuado para la detección sistemática. Los niveles circulantes de T_3 libre son normales en alrededor de 25% de los pacientes, hecho que refleja las respuestas de adaptación al hipotiroidismo. Por consiguiente, no está indicado determinar los niveles de triyodotironina.

Una vez confirmada la presencia de hipotiroidismo clínico o subclínico es fácil establecer la causa demostrando la presencia de anticuerpos frente a la TPO, que se encuentran en >90% de los pacientes con hipotiroidismo autoinmunitario. En 10 a 20% de los pacientes se encuentran inmunoglobulinas inhibidoras de la fijación de TSH (TBII), pero este estudio no siempre es necesario. Si existe cualquier duda acerca de la causa de un bocio acompañado de hipotiroidismo, puede recurrirse a la biopsia con FNA para confirmar la presencia de tiroiditis autoinmunitaria. Otros datos de laboratorio de hipotiroidismo son aumento de la creatinfosfocinasa, elevación del colesterol y triglicéridos y anemia (habitualmente normocítica o macrocítica). Excepto cuando se acompaña de deficiencia de hierro, la anemia y otras anomalías se resuelven gradualmente con la restitución de tiroxina.

Diagnóstico diferencial. Un bocio asimétrico en la tiroiditis de Hashimoto puede confundirse con un bocio multinodular tóxico o con un carcinoma de tiroides, incluso aunque se detecten anticuerpos tiroideos. La ecografía de-

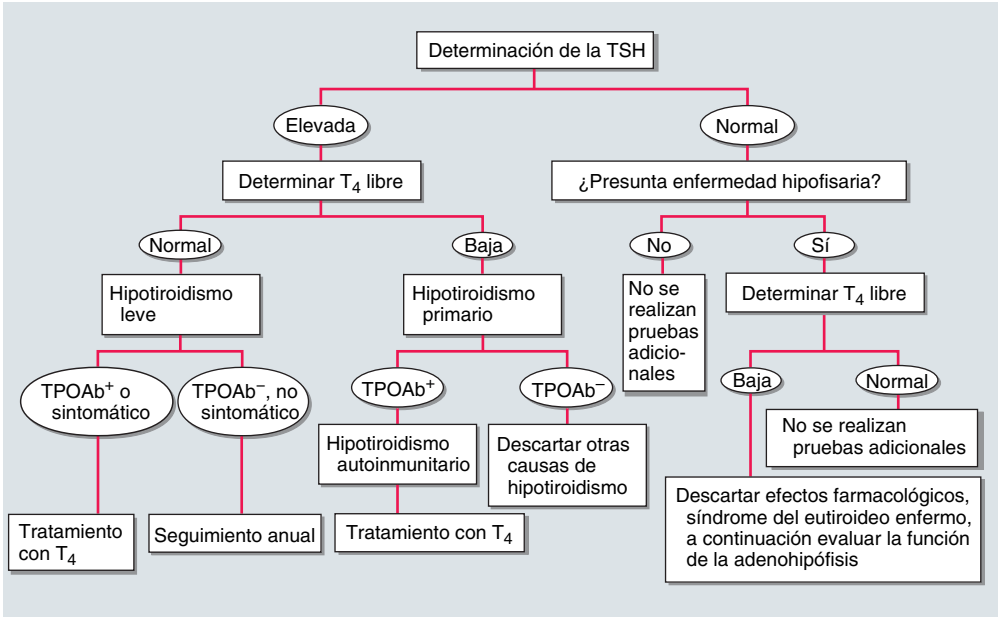

FIGURA 335-6. Evaluación del hipotiroidismo. TPOAb$^+$, presencia de anticuerpos frente a la peroxidasa tiroidea (*thyroid peroxidase antibodies present*); TPOAb$^-$, ausencia de anticuerpos frente a la peroxidasa tiroidea (*thyroid peroxidase antibodies not present*). TSH, hormona estimulante de tiroides.

muestra la presencia de una lesión solitaria o de un bocio multinodular, en lugar del aumento de tamaño heterogéneo de la glándula característico de la tiroiditis de Hashimoto. La biopsia con FNA es útil en el estudio de los nódulos focales. A continuación se comentan otras causas de hipotiroidismo que rara vez causan problemas de confusión diagnóstica (cuadro 335-4).

OTRAS CAUSAS DE HIPOTIROIDISMO

El *hipotiroidismo yatrógeno* es una causa frecuente de hipotiroidismo y a menudo es posible establecer el diagnóstico por medio de detección sistemática antes de que se desarrollen los síntomas. En los primeros tres a cuatro meses de tratamiento con yodo radiactivo puede aparecer hipotiroidismo transitorio debido a lesiones reversibles de la radiación. El tratamiento con tiroxina en bajas dosis puede retirarse cuando el paciente se recupera. Debido a que los niveles de TSH están suprimidos por el hipertiroidismo, los niveles de T_4 libre son mejores indicadores de la función tiroidea en los meses siguientes al tratamiento con yodo radiactivo. El hipotiroidismo leve tras la tiroidectomía subtotal también puede resolverse tras varios meses, a medida que el incremento de la TSH estimula los restos de la glándula.

La falta de yodo provoca bocio endémico y cretinismo, pero es una causa poco frecuente de hipotiroidismo del adulto, a menos que el aporte de yodo sea muy bajo o existan otros factores nocivos, como consumo de tiocianatos de mandioca o déficit de selenio. Aunque el hipotiroidismo secundario a deficiencia de yodo se puede tratar con tiroxina, se deben aplicar medidas de salud pública encaminadas a mejorar el aporte de yodo con el fin de resolver este problema. El uso de sal o pan yodados o la administración de un bolo único de aceite yodado por vía oral o intramuscular han tenido éxito.

Resulta paradójico el hecho de que el exceso de yodo también pueda inducir bocio e hipotiroidismo. Los acontecimientos celulares responsables de este efecto no se conocen con exactitud, pero los sujetos con tiroiditis autoinmunitaria son especialmente vulnerables. El exceso de yodo es responsable del hipotiroidismo que aparece hasta en 13% de los pacientes tratados con amiodarona (véase más adelante en este capítulo). Otros fármacos, en especial el litio, también pueden causar hipotiroidismo. El hipotiroidismo transitorio causado por tiroiditis se analiza más adelante en este capítulo

El *hipotiroidismo secundario* suele diagnosticarse en el contexto de otras deficiencias de hormonas hipofisarias; el déficit aislado de TSH es muy raro (cap. 333). Los niveles de TSH pueden ser bajos, normales o incluso estar ligeramente aumentados en el hipotiroidismo secundario; esto último se debe a la secreción de formas inmunoactivas pero bioinactivas de TSH. El diagnóstico se confirma detectando un nivel de T_4 libre bajo. El objetivo del tratamiento consiste en mantener las concentraciones de T_4 en la mitad superior del intervalo de referencia, ya que los niveles de TSH no se pueden utilizar para vigilar el tratamiento.

Rx HIPOTIROIDISMO

HIPOTIROIDISMO CLÍNICO. Si no existe función tiroidea residual, la dosis de restitución diaria de levotiroxina suele ser de 1.6 μg/kg de peso corporal (normalmente 100 a 150 μg). No obstante, en muchos pacientes basta con administrar dosis menores hasta que se destruya el tejido tiroideo residual. En los pacientes en los que se desarrolla hipotiroidismo tras el tratamiento de la enfermedad de Graves a menudo existe una función autónoma subyacente, que requiere dosis de restitución menores (normalmente 75 a 125 μg/día).

Los pacientes adultos menores de 60 años sin signos de cardiopatía pueden comenzar el tratamiento con 50 a 100 μg de levotiroxina (T_4) al día. La dosis se ajusta en función de los niveles de TSH y el objetivo del tratamiento será una TSH normal, idealmente en la mitad inferior del intervalo de referencia. La respuesta de la TSH es gradual y se determina dos meses después de iniciado el tratamiento o después de cualquier cambio en la dosis de levotiroxina. Los efectos clínicos de la restitución con levotiroxina a menudo tardan en aparecer. Los síntomas pueden no aliviarse por completo hasta tres a seis meses después de que se restablezcan los niveles normales de TSH. El ajuste de la dosis de levotiroxina se realiza en incrementos de 12.5 o 25 μg si la TSH es alta; si la TSH está suprimida deben realizarse disminuciones de la misma magnitud. Los pacientes con supresión de TSH por cualquier causa, incluido el tratamiento excesivo con T_4, presentan mayor riesgo de fibrilación auricular y de reducción de la densidad ósea.

Se cuenta aún con extracto seco de preparados tiroideos de animales (extracto tiroideo USP), pero no es recomendable su uso porque no son funcionales las proporciones entre T_3 a T_4. Se ha recomendado utilizar la combinación de levotiroxina con liotironina (triyodotironina, T_3), pero no se ha confirmado su efecto benéfico en algunos estudios prospectivos. El tratamiento aislado con liotironina no tiene justificación, debido a que su corta semivida hace necesario administrar tres o cuatro dosis diarias y los niveles de T_3 fluctúan.

Una vez que se ha logrado la restitución total y los niveles de TSH se encuentran estables, se realizan determinaciones anuales de la TSH, las cuales pueden espaciarse a cada dos a tres años si la TSH se mantiene dentro de límites normales durante varios años. Debe señalarse que es importante asegurar el cumplimiento continuo del tratamiento, ya que los pacientes no advierten diferencia alguna cuando dejan de tomar algunas dosis de levotiroxina, lo que en ocasiones hace que interrumpan el tratamiento.

En los pacientes con peso corporal normal que toman 200 μg o más de levotiroxina al día, un nivel elevado de TSH a menudo es un signo de mal cumplimiento con el tratamiento. Ésta es también la explicación probable de las fluctuaciones en la concentración de TSH a pesar de que la dosis de levotiroxina no ha variado. En estos pacientes a menudo se encuentran concentraciones normales o elevadas de T_4 libre, pese a la elevación de la TSH, porque recuerdan tomar la medicación unos días antes de las pruebas y esas dosis son suficientes para normalizar la T_4, pero no los valores de TSH. Es importante tener en cuenta esta posibilidad, ya que este patrón de las pruebas de función tiroidea también es indicativo de trastornos relacionados con secreción inadecuada de TSH (cuadro 335-3). Debido a que la T_4 tiene una semivida larga (siete días) puede recomendarse a los pacientes que tomen hasta tres dosis de una sola vez de los comprimidos que olvidaron tomar. Deben excluirse también otras causas de aumento de los requerimientos de levotiroxina, en particular malabsorción (p. ej., enfermedad celiaca, cirugías del intestino delgado), tratamiento con estrógenos y fármacos que interfieren con la absorción o la depuración de T_4 como colestiramina, sulfato ferroso, complementos de calcio, lovastatina, hidróxido de aluminio, rifampicina, amiodarona, carbamazepina y fenilhidantoína.

HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO. Por definición, el término denota las manifestaciones biológicas de deficiencia de hormona tiroidea en individuos que tienen pocas características clínicas de hipotiroidismo o no las muestran. No hay recomendaciones aceptadas unánimemente del tratamiento del hipotiroidismo subclínico, pero las directrices más recientes no recomiendan tratarlo si los niveles de TSH son menores de 10 mU/L. Es importante confirmar que cualquier incremento de la concentración de TSH persista por más de 90 días, antes de iniciar el tratamiento. Si se evita el tratamiento excesivo, no hay riesgo para corregir un incremento leve de TSH. Además, existe cierto riesgo de que estos pacientes evolucionen a un hipotiroidismo manifiesto,

especialmente si la concentración de TSH es elevada y existen anticuerpos frente a la TPO. El tratamiento se inicia con una dosis baja de levotiroxina (25 a 50 μg/día) con el objetivo de normalizar la TSH. Si no se administra tiroxina, deberá valorarse la función tiroidea cada año.

CONSIDERACIONES TERAPÉUTICAS ESPECIALES. Rara vez la restitución con levotiroxina se relaciona con un seudotumor cerebral en los niños. La presentación parece ser idiosincrásica y ocurre meses después de iniciado el tratamiento. Las mujeres con antecedentes de hipotiroidismo o con alto riesgo de padecerlo deben asegurarse de que son eutiroideas antes de la concepción y durante las primeras fases del embarazo, ya que el hipotiroidismo materno puede afectar adversamente al desarrollo neurológico fetal. Debe valorarse la función tiroidea una vez que se confirme el embarazo, así como al principio del segundo y el tercer trimestres. Quizá sea necesario incrementar la dosis de levotiroxina en 50% o más durante la gestación y volver a la posología previa después del parto. Las personas ancianas pueden requerir hasta 20% menos tiroxina que las más jóvenes. En el anciano, especialmente en pacientes con enfermedad coronaria conocida, la dosis inicial de levotiroxina es de 12.5 a 25 μg/día, con incrementos similares cada dos a tres meses hasta que se normalice la TSH. En algunos pacientes puede ser imposible lograr la restitución total, a pesar de un tratamiento antianginoso óptimo. La *cirugía urgente* suele ser segura en los pacientes con hipotiroidismo no tratado, aunque la cirugía no urgente debe diferirse hasta alcanzar el estado eutiroideo.

El *coma mixedematoso* sigue teniendo una elevada mortalidad a pesar del tratamiento intensivo. Las manifestaciones clínicas consisten en disminución del nivel de conciencia, en ocasiones acompañada de convulsiones, así como las demás características del hipotiroidismo (cuadro 335-5). La hipotermia puede alcanzar los 23°C. Puede haber antecedentes de hipotiroidismo tratado con mal cumplimiento por parte del paciente, pero también es posible que no se haya establecido aún el diagnóstico de hipotiroidismo. El coma mixedematoso ocurre casi siempre en el anciano y suele desencadenarse por factores que alteran la respiración, como fármacos (especialmente sedantes, anestésicos y antidepresivos), neumonía, insuficiencia cardiaca congestiva, infarto del miocardio, hemorragia digestiva o accidentes vasculares cerebrales. También debe sospecharse la existencia de sepsis. La exposición al frío también puede ser un factor de riesgo. La hipoventilación, que conduce a hipoxia y a hipercapnia, desempeña un papel importante en la patogenia; la hipoglucemia y la hiponatriemia por dilución también pueden contribuir al desarrollo de coma mixedematoso.

La levotiroxina puede administrarse inicialmente en una inyección intravenosa rápida (bolo) única de 500 μg, que sirve de dosis de carga. Aunque no es estrictamente necesario administrar más levotiroxina en varios días, suele continuarse el tratamiento con una dosis de 50 a 100 μg/día. Si no se dispone de un preparado intravenoso adecuado, la misma dosis inicial de levotiroxina puede administrarse por sonda nasogástrica (aunque la absorción puede estar deteriorada en el mixedema). Otra opción consiste en administrar liotironina (T_3) por vía intravenosa o por sonda nasogástrica, en dosis de 10 a 25 μg cada 8 a 12 h. Se ha defendido este tratamiento sobre la base de que la conversión de T_4 en T_3 está deteriorada en el coma mixedematoso. No obstante, el exceso de liotironina puede provocar arritmias. Otra opción terapéutica común es la combinación de levotiroxina (200 μg) con liotironina (25 μg) en un bolo inicial único seguido de tratamiento diario con levotiroxina (50 a 100 μg/día) y liotironina (10 μg cada 8 h).

Debe proporcionarse tratamiento de sostén para corregir cualquier alteración metabólica coexistente. El calentamiento externo está indicado únicamente si la temperatura es inferior a 30°C, ya que puede provocar un colapso cardiovascular (cap. 20). Se utilizan cobijas reflectantes para prevenir pérdida adicional de calor. Se administra hidrocortisona por vía parenteral (50 mg cada 6 h), ya que en el hipotiroidismo profundo existe déficit de la reserva suprarrenal. Se tratará además cualquier factor desencadenante; este enfoque incluye la administración precoz de antibióticos de amplio espectro hasta descartar la existencia de infección. Durante las primeras 48 h suele ser necesario el apoyo ventilatorio con gasometría arterial a intervalos regulares. Si existe hiponatriemia o hipoglucemia se administra solución salina hipertónica o glucosa intravenosa; los líquidos intravenosos hipotónicos deben evitarse, ya que pueden exacerbar la retención de agua secundaria a la reducción de la perfusión renal y a la secreción inadecuada de vasopresina. El metabolismo de la mayoría de los fármacos está deteriorado y deben evitarse los sedantes o administrarlos en dosis reducidas. Cuando sea posible se monitorean los valores sanguíneos de los fármacos, para ajustar las dosis.

TIROTOXICOSIS

La *tirotoxicosis* se define como el exceso de hormonas tiroideas y no es sinónimo de *hipertiroidismo*, que es el resultado de un exceso de función tiroidea. No obstante, las principales causas de la tirotoxicosis son el hipertiroidismo causado por la enfermedad de Graves, el bocio multinodular tóxico y los adenomas tóxicos. En el cuadro 335-6 se mencionan otras causas.

ENFERMEDAD DE GRAVES

Epidemiología. La enfermedad de Graves provoca 60 a 80% de las tirotoxicosis, aunque la prevalencia varía en las distintas poblaciones, dependiendo principalmente de la ingestión de yodo (la ingestión elevada se relaciona con un aumento de la prevalencia de enfermedad de Graves). La enfermedad de Graves afecta a 2% de las mujeres, mientras que su frecuencia es 10 veces menor en los varones. Este trastorno rara vez comienza antes de la adolescencia y ocurre normalmente entre los 20 y 50 años de edad, aunque también se observa en el anciano.

Patogenia. Al igual que en el hipotiroidismo autoinmunitario, contribuyen a la susceptibilidad a que surja enfermedad de Graves factores ambientales y genéticos, como polimorfismos de HLA-DR, *CTLA-4* y *PTPN22* (gen regulador de células T). La concordancia para la enfermedad de Graves en gemelos monocigóticos es de 20 a 30%, mientras que en los gemelos dicigóticos es de menos de 5%. Las pruebas indirectas con que se cuenta sugieren que el estrés es un factor ambiental de importancia, que posiblemente opera a través de efectos neuroendocrinos sobre el sistema inmunitario. El tabaquismo es un factor de riesgo menor de enfermedad de Graves y un factor de riesgo mayor para el desarrollo de oftalmopatía. Los incrementos repentinos de la ingestión de yodo pueden precipitar la enfermedad de Graves y ésta es tres veces más frecuente durante el posparto.

El hipertiroidismo de la enfermedad de Graves se debe a TSI que se sintetizan en la glándula tiroides, en la médula ósea y en los ganglios linfáticos. Estos anticuerpos se pueden identificar por medio de bioensayos o empleando los análisis de TBII ampliamente disponibles. La presencia de TBII en un paciente con tirotoxicosis es una prueba indirecta sólida de la existencia de TSI. Estos estudios son de utilidad para vigilar a las pacientes embarazadas con enfermedad de Graves en las cuales las TSI elevadas pueden atravesar la placenta y producir tirotoxicosis neonatal. Los pacientes con enfermedad de Graves sufren otras reacciones autoinmunitarias tiroideas semejantes a las del hipotiroidismo autoinmunitario (véase con anterioridad en este capítulo). En 80% de los casos se encuentran anticuerpos anti-TPO que son marcadores de autoinmunidad fáciles de medir. Como la citotoxicidad mediada por células T puede afectar también la función tiroidea, no existe una correlación directa entre la concentración de TSI y la de hormonas tiroideas en la enfermedad de Graves. A largo plazo, 15% de quienes sufren enfermedad de Graves desarrollan hipotiroidismo autoinmunitario.

Las citocinas parecen desempeñar una función de primera importancia en la oftalmopatía relacionada con los trastornos tiroideos. Los músculos extraoculares sufren infiltración por células T activadas; la liberación de citocinas como IFN-γ, TNF e IL-1 activa a los fibroblastos y aumenta la síntesis de glucosaminoglucanos que atrapan agua, lo que provoca la tumefacción muscular característica. En etapa tardía de la enfermedad surge fibrosis irreversible de los músculos. Los fibroblastos orbitarios pueden ser particularmente sensibles a la acción de las citocinas y ello quizá explica la localización anatómica de la respuesta inmunitaria. No se ha dilucidado la patogenia de la oftalmopatía de origen tiroideo, pero hay un número cada vez mayor de pruebas de que

CUADRO 335-6 CAUSAS DE TIROTOXICOSIS

Hipertiroidismo primario
Enfermedad de Graves
Bocio multinodular tóxico
Adenoma tóxico
Metástasis de cáncer de tiroides funcional
Mutación activadora del receptor de TSH
Mutación activadora de $G_{s\alpha}$ (síndrome de McCune-Albright)
Estruma ovárico
Sustancias: exceso de yodo (fenómeno de Jod-Basedow)
Tirotoxicosis sin hipertiroidismo
Tiroiditis subaguda
Tiroiditis silenciosa
Otras causas de destrucción tiroidea: amiodarona, radiación, infarto de adenoma
Ingestión excesiva de hormona tiroidea (tirotoxicosis facticia) o de tejido tiroideo
Hipertiroidismo secundario
Adenoma hipofisario secretor de TSH
Síndrome de resistencia a la hormona tiroidea: algunos pacientes pueden tener características de tirotoxicosis
Tumores secretores de gonadotropina coriónica[a]
Tirotoxicosis gravídica[a]

[a] Los niveles circulantes de TSH son bajos en estas formas de hipertiroidismo secundario.
Nota: TSH, hormona estimulante de tiroides.

TSH-R pudiera ser un autoantígeno compartido, expresado en la órbita y ello explicaría la íntima relación con la tiroidopatía autoinmunitaria. La mayor cantidad de grasa es una causa adicional de expansión de tejido retrobulbar. El incremento de la presión dentro de la órbita puede originar proptosis, diplopía y afección del nervio óptico.

Manifestaciones clínicas. Los signos y los síntomas abarcan las características comunes a cualquier causa de tirotoxicosis (cuadro 335-7) y las específicas de la enfermedad de Graves. La presentación clínica depende de la gravedad de la tirotoxicosis, la duración de la enfermedad, la predisposición individual al exceso de hormona tiroidea y la edad del paciente. En el anciano, las manifestaciones de la tirotoxicosis pueden ser sutiles o estar enmascaradas y los síntomas principales son fatiga y pérdida de peso, que conforman la llamada *tirotoxicosis apática*.

La tirotoxicosis puede causar una pérdida inexplicada de peso, a pesar del aumento en el apetito debido al incremento de la tasa metabólica. No obstante, 5% de los pacientes suben de peso por la mayor ingestión de alimentos. Otras características destacadas son hiperactividad, nerviosismo e irritabilidad, que a la larga provocan en algunos pacientes una sensación de fatiga fácil. El insomnio y la alteración de la capacidad de concentración son frecuentes; el hipertiroidismo apático puede confundirse con una depresión en el anciano. Un hallazgo muy frecuente es temblor fino, que es más fácil de detectar cuando se pide al paciente que extienda los dedos y coloque las puntas sobre la palma de la mano del explorador. Las manifestaciones neurológicas habituales de este trastorno consisten en hiperreflexia, atrofia muscular y miopatía proximal sin fasciculaciones. La corea no es una característica frecuente. En ocasiones, la tirotoxicosis se relaciona con una forma de parálisis periódica hipopotasiémica; este trastorno es especialmente común en los varones asiáticos con tirotoxicosis.

La manifestación cardiovascular más frecuente es la taquicardia sinusal, a menudo acompañada de palpitaciones; en ocasiones se debe a taquicardia supraventricular. El alto gasto cardiaco produce pulso saltón, aumento de la presión diferencial y soplo sistólico aórtico y puede empeorar la insuficiencia cardiaca en el anciano o en los pacientes con cardiopatía preexistente. La fibrilación auricular es más frecuente en los pacientes mayores de 50 años. El tratamiento del estado tirotóxico sólo convierte la fibrilación en ritmo sinusal en menos de la mitad de los enfermos, lo que indica que en el resto existe un problema cardiaco subyacente.

La piel suele estar caliente y húmeda y el paciente se queja de sudoración e intolerancia al calor, en especial durante las épocas calurosas. También puede haber eritema palmar, onicólisis y con menor frecuencia, prurito, urticaria e hiperpigmentación difusa. La textura del pelo se vuelve fina y en 40% de los pacientes aparece alopecia difusa que persiste meses después de restaurado el eutiroidismo. Se reduce el tiempo de tránsito gastrointestinal, con lo que aumenta la frecuencia de la defecación, a menudo con diarrea y en ocasiones con esteatorrea leve. Es frecuente que las mujeres presenten oligomenorrea o amenorrea; en los varones puede existir un deterioro de la función sexual y, rara vez, ginecomastia. El efecto directo de las hormonas tiroideas sobre la reabsorción ósea provoca osteopenia en la tirotoxicosis prolongada. En 20% de los pacientes aparece hipercalciemia leve. También existe un pequeño aumento de fracturas en pacientes con antecedentes de tirotoxicosis.

En la enfermedad de Graves a menudo existe un aumento de tamaño difuso de la tiroides a dos o tres veces su tamaño normal. La consistencia es firme, pero menos que en el bocio multinodular. Puede haber frémito o soplo debido al aumento de la vascularización de la glándula y a la circulación hiperdinámica.

La retracción palpebral, que causa "mirada de asombro", puede aparecer en cualquier forma de tirotoxicosis y es consecuencia de la hiperactividad simpática. No obstante, la enfermedad de Graves se acompaña de signos oculares específicos que conforman la *oftalmopatía de Graves* (fig. 335-7*A*). Este trastorno también recibe el nombre de *oftalmopatía relacionada con la tiroides*, ya que en 10% de los pacientes ocurre en ausencia de enfermedad de Graves. La mayoría de quienes la padecen tiene hipotiroidismo autoinmunitario o anticuerpos antitiroideos. El inicio de la oftalmopatía de Graves en 75% de los pacientes tiene lugar en el año anterior o siguiente al diagnóstico de tirotoxicosis, pero en ocasiones puede producirse varios años antes o después de la tirotoxicosis (oftalmopatía eutiroidea).

Algunos pacientes con enfermedad de Graves tienen pocos signos clínicos de oftalmopatía. No obstante, la ecografía o la tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) de la órbita permite detectar en casi todos los pacientes el aumento de tamaño de los músculos extraoculares típico de esta enfermedad y otras manifestaciones sutiles. Se encuentran signos unilaterales en 10% de los pacientes. Las primeras manifestaciones de oftalmopatía suelen ser sensación de arena en los ojos, molestias oculares y lagrimeo excesivo. Aproximadamente un tercio de los pacientes tiene proptosis, que se detecta mejor visualizando la esclerótica entre el borde inferior del iris y el párpado inferior, con los ojos en la posición primaria y puede medirse con un exoftalmómetro. En los casos graves, la proptosis puede provocar exposición y lesiones corneales, especialmente si los párpados no se cierran durante el sueño. También son frecuentes el edema periorbitario, la inyección de la esclerótica y la quemosis. En 5 a 10% de los pacientes, la inflamación muscular es tan intensa que causa diplopía de forma característica (pero no exclusiva) cuando el paciente mira hacia arriba y hacia un lado. La manifestación más grave de este proceso es la compresión del nervio óptico en el vértice orbitario, que produce edema de papila, defectos del campo periférico y si no recibe tratamiento, pérdida permanente de la visión.

Se han utilizado muchos sistemas de puntuación para cuantificar el alcance y la actividad de los cambios orbitarios de la enfermedad de Graves. El siguiente esquema, conocido en inglés como NO SPECS, incluye las distintas clases de cambios oculares:

0 = Sin signos ni síntomas (*No signs or symptoms*)
1 = Sólo signos (retracción o retraso palpebral), sin síntomas (*Only signs*)
2 = Afección de los tejidos blandos (edema periorbitario) (*Soft tissue involvement*)
3 = Proptosis (>22 mm)
4 = Afección de los músculos extraoculares (diplopía) (*Extraocular, muscle involvement*)
5 = Afección corneal (*Corneal involvement*)
6 = Pérdida de visión (*Sight loss*)

Aunque es útil como regla mnemotécnica, el esquema anterior es insuficiente para describir la enfermedad ocular y los pacientes no necesariamente pasan de una etapa a la siguiente. Cuando la enfermedad ocular de Graves está activa y es grave, está indicado remitir al paciente a un oftalmólogo quien debe medir la anchura de la hendidura palpebral, explorar la córnea teñida con fluoresceína y evaluar la función de la musculatura extraocular (p. ej., con la gráfica de Hess), tomar la presión intraocular y explorar los campos visuales, la agudeza visual y la visión cromática.

La *dermopatía tiroidea* aparece en menos de 5% de los pacientes con enfermedad de Graves (fig. 335-7*B*), casi siempre en presencia de oftalmopatía moderada o grave. Aunque es más frecuente en las caras anterior y laterales de la pierna (de ahí la denominación *mixedema pretibial*), las alteraciones cutáneas pueden tener otras localizaciones, en especial después de un traumatismo. La lesión típica es una placa inflamada no indurada de color rosado o violáceo y aspecto de "piel de naranja". La afección puede ser nodular y en casos raros, el trastorno puede extenderse por toda la pierna y el pie, imitando la elefantiasis. La *acropaquia tiroidea* es una forma de dedos en palillo de tambor que se observa en menos de 1% de los pacientes con enfermedad de Graves (fig. 335-7*C*). Presenta una asociación tan estrecha con la dermopatía tiroidea que en un paciente con enfermedad de Graves sin dermopatía ni oftalmopatía debe buscarse otra causa de dedos en palillo de tambor.

CUADRO 335-7 SIGNOS Y SÍNTOMAS DE TIROTOXICOSIS (ORDEN DESCENDENTE DE FRECUENCIA)

Síntomas	Signos[a]
Hiperactividad, irritabilidad, disforia	Taquicardia; fibrilación auricular en el anciano
Intolerancia al calor y diaforesis	Temblores
Palpitaciones	Bocio
Fatiga y debilidad	Piel caliente y húmeda
Pérdida de peso con aumento del apetito	Debilidad muscular, miopatía proximal
Diarrea	Retracción palpebral o respuesta palpebral lenta
Poliuria	Ginecomastia
Oligomenorrea, pérdida de la libido	

[a] Se excluyen los signos de oftalmopatía y dermopatía específicos de la enfermedad de Graves.

Evaluación de laboratorio. En la figura 335-8 se resume el proceso de investigación dirigido a determinar la presencia y la causa de la tirotoxicosis. En la enfermedad de Graves, el nivel de TSH está suprimido y los niveles de hormonas tiroideas libres y totales aumentados. En 2 a 5% de los pacientes (y más en áreas en las cuales la ingesta de yodo se encuentra al límite), sólo la T_3 está aumentada (toxicosis por T_3). El estado inverso de toxicosis por T_4, con T_4 libre y total elevada y T_3 normal, se observa cuando el hipertiroidismo se debe a exceso de yodo, lo cual proporciona exceso de sustrato para la síntesis de hormona tiroidea. Para hacer el diagnóstico diferencial es útil medir los

FIGURA 335-7. Características de la enfermedad de Graves. *A.* Oftalmopatía en la enfermedad de Graves; destacan la retracción palpebral, el edema periorbitario y la proptosis. ***B.*** Dermopatía tiroidea en las caras laterales de las espinillas. ***C.*** Acropaquia tiroidea.

anticuerpos anti-TPO. La presencia de TBII o de TSI confirmará el diagnóstico, pero no se requiere de manera sistemática. Las elevaciones de bilirrubina, enzimas hepáticas y ferritina son anomalías acompañantes, las cuales pueden producir confusión diagnóstica en caso de tirotoxicosis. Es posible que ocurran anemia microcítica y trombocitopenia.

Diagnóstico diferencial. El diagnóstico de la enfermedad de Graves es sencillo en un paciente con tirotoxicosis confirmada por los datos bioquímicos, bocio difuso palpable, oftalmopatía, anticuerpos frente a la TPO o TSH-R y antecedentes personales o familiares de trastornos autoinmunitarios. En el caso de pacientes con tirotoxicosis en los que faltan estas características, el método diagnóstico más fiable es una gammagrafía tiroidea con radionúclidos (^{99m}Tc, ^{123}I o ^{131}I), que permite diferenciar la captación difusa y elevada propia de la enfermedad de Graves de la enfermedad tiroidea nodular, la tiroiditis destructiva, el tejido tiroideo ectópico y la tirotoxicosis facticia. En el hipertiroidismo secundario debido a un tumor hipofisario secretor de TSH existe también bocio difuso. La presencia de un nivel de TSH no suprimido y el hallazgo de un tumor hipofisario en la CT o en las imágenes por resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI) permiten identificar fácilmente a estos pacientes.

Las características clínicas de la tirotoxicosis pueden imitar ciertos aspectos de otros trastornos, como crisis de angustia, manía, feocromocitoma y pérdida de peso por neoplasias malignas. El diagnóstico de tirotoxicosis puede excluirse fácilmente si los valores de TSH y T_3 son normales. Una concentración normal de TSH también descarta la enfermedad de Graves como causa de un bocio difuso.

Evolución clínica. Las características clínicas suelen empeorar sin tratamiento; la mortalidad era de 10 a 30% antes de la introducción de un tratamiento satisfactorio. Algunos pacientes con enfermedad de Graves experimentan recidivas y remisiones espontáneas. Rara vez puede haber fluctuaciones entre hipotiroidismo e hipertiroidismo debido a cambios en la actividad funcional de los anticuerpos frente al TSH-R. Aproximadamente 15% de los pacientes que entran en remisión después del tratamiento con fármacos antitiroideos padecen hipotiroidismo 10 a 15 años después a consecuencia del proceso autoinmunitario destructivo.

El curso clínico de la oftalmopatía no sigue el de la enfermedad tiroidea. La oftalmopatía habitualmente empeora durante los primeros tres a seis meses, seguido de una fase de meseta durante los siguientes 12 a 18 meses, con mejoría espontánea, especialmente en las alteraciones de los tejidos blandos. Sin embargo, tiene un curso fulminante hasta en 5% de los pacientes, que requieren intervención en la fase aguda si existe compresión del nervio óptico o úlceras corneales. Puede aparecer diplopía en las fases tardías de la enfermedad debido a fibrosis de los músculos extraoculares. Algunos estudios sugieren que el tratamiento del hipertiroidismo con yodo radiactivo empeora la enfermedad ocular en una pequeña proporción de pacientes (especialmente en los fumadores). Los fármacos antitiroideos o la cirugía no tienen efectos adversos sobre la evolución clínica de la oftalmopatía. La dermopatía tiroidea, cuando aparece, suele empezar uno a dos años después del hipertiroidismo de Graves y puede mejorar espontáneamente.

ENFERMEDAD DE GRAVES

El *hipertiroidismo* de la enfermedad de Graves se trata disminuyendo la síntesis de hormonas tiroideas, administrando fármacos antitiroideos o reduciendo la cantidad de tejido tiroideo por medio de tratamiento con yodo radiactivo (^{131}I) o tiroidectomía subtotal. Los antitiroideos son el tratamiento predominante en muchos centros de Europa y Japón, mientras que el yodo radiactivo es la primera opción en Estados Unidos. Estas diferencias reflejan el hecho de que ningún enfoque es óptimo y que los pacientes pueden requerir varios tratamientos para lograr la remisión.

Los principales *antitiroideos* son las tionamidas, como el propiltiouracilo, el carbimazol y el metabolito activo de este último, el metimazol. Los tres inhiben la función de la TPO, reduciendo la oxidación y la organificación del yoduro. Estos fármacos también reducen la concentración de los anticuerpos antitiroideos, por mecanismos

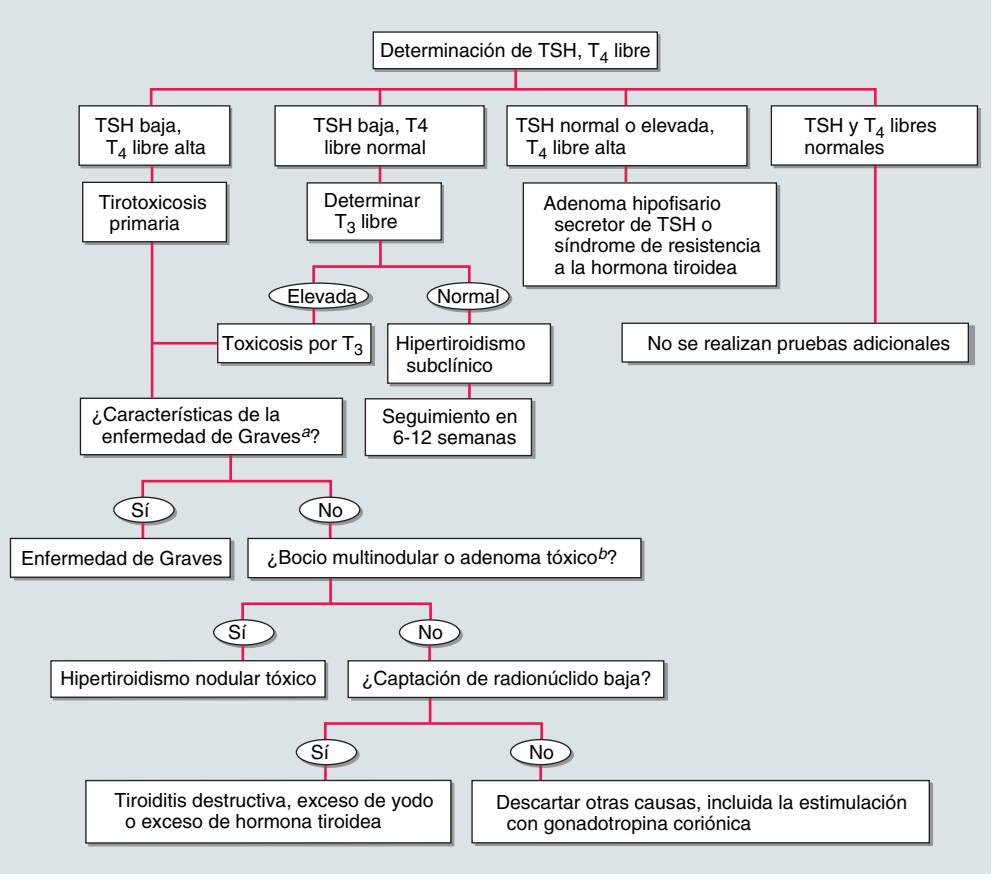

FIGURA 335-8. Evaluación de la tirotoxicosis. [a] Bocio difuso, anticuerpos frente a la TPO positivos, oftalmopatía, dermopatía; [b] puede confirmarse por medio de gammagrafía con radionúclidos. TSH, hormona estimulante de tiroides.

que aún no se conocen con exactitud y parecen potenciar las tasas de remisión. El propiltiouracilo inhibe la desyodación de T_4 en T_3. No obstante, este efecto ofrece un beneficio menor, excepto en los casos más graves de tirotoxicosis y se ve contrarrestado por la semivida mucho más corta de esta hormona (90 min) en comparación con el metimazol (6 h).

Existen muchas variaciones en los regímenes de antitiroideos. La dosis inicial de carbimazol o de metimazol suele ser de 10 a 20 mg cada 8 a 12 h, pero es posible administrar una sola dosis diaria una vez restablecido el eutiroidismo. El propiltiouracilo se administra en dosis de 100 a 200 mg cada 6 a 8 h y se suelen administrar dosis divididas durante todo el ciclo. Las dosis menores de cada fármaco pueden ser suficientes en las zonas de baja ingesta de yodo. La dosis inicial de los antitiroideos debe reducirse gradualmente (pauta de ajuste) a medida que mejora la tirotoxicosis. Otra opción es combinar dosis elevadas con un suplemento de levotiroxina (pauta de bloqueo-restitución) para evitar el hipotiroidismo inducido por estos fármacos. Los informes iniciales en los que se indicaba que las tasas de remisión eran superiores con la pauta de bloqueo-restitución no han podido ser reproducidas por otros estudios clínicos. A menudo es preferible el esquema de ajuste para reducir al mínimo la dosis de antitiroideos y proporcionar un índice de respuesta al tratamiento.

Las pruebas de función tiroidea y las manifestaciones clínicas se revisan tres a cuatro semanas después de comenzar el tratamiento y la dosis se ajusta en función de los niveles de T_4 libre. La mayoría de los pacientes alcanza el estado eutiroideo de seis a ocho semanas después de iniciado el tratamiento. Los niveles de TSH a menudo permanecen suprimidos durante varios meses, por lo que no constituyen un índice sensible de la respuesta al tratamiento. Las dosis de mantenimiento diarias habituales de antitiroideos en la pauta de ajuste son de 2.5 a 10 mg de carbimazol o metimazol y de 50 a 100 mg de propiltiouracilo. En el esquema de bloqueo-sustitución, la dosis inicial de antitiroideo se mantiene constante y la dosis de levotiroxina se ajusta para mantener niveles normales de T_4 libre. Cuando se alivia la supresión de TSH, sus concentraciones se pueden emplear también para vigilar el tratamiento.

Entre los 18 y 24 meses se observan los índices máximos de remisión (incluso 30 a 50% en algunas poblaciones) correspondientes al régimen por ajuste y a los seis meses, si se sigue el régimen de reposición en bloque. Por razones poco claras, estas tasas parecen variar en las distintas regiones geográficas. Los pacientes con hipertiroidismo grave y bocios voluminosos tienen mayor probabilidad de recidiva al concluir el tratamiento, pero el resultado es difícil de pronosticar. Debe realizarse un seguimiento estrecho de todos los pacientes para detectar una posible recidiva durante el primer año tras el tratamiento y al menos una vez al año a partir de entonces.

Los efectos secundarios más frecuentes de los antitiroideos son exantema, urticaria, fiebre y artralgias (1 a 5% de los pacientes). Estos efectos pueden resolverse espontáneamente o tras la sustitución del fármaco por otro antitiroideo. Algunos efectos secundarios poco frecuentes pero graves son la hepatitis, un síndrome similar al lupus eritematoso generalizado (SLE) y lo más importante, agranulocitosis (<1%). Es indispensable interrumpir el tratamiento con antitiroideos y no volverlos a administrar si el paciente presenta efectos secundarios graves. Deben proporcionarse instrucciones por escrito a los pacientes explicando los síntomas de la agranulocitosis (faringitis, fiebre, úlceras bucales) y la necesidad de interrumpir el tratamiento hasta disponer de una biometría hemática completa para confirmar que no hay agranulocitosis. El tratamiento de esta complicación se describe en el capítulo 102. La mayoría de los médicos no vigilan en forma prospectiva los recuentos sanguíneos, ya que el inicio de la agranulocitosis es idiosincrásico y repentino.

El *propranolol* (20 a 40 mg cada 6 h) o los bloqueadores beta de acción más prolongada, como el atenolol, pueden ser de utilidad en el control de los síntomas adrenérgicos, en especial en las primeras fases, antes de que los antitiroideos hagan efecto. Debe considerarse la posibilidad de anticoagulación con warfarina en todos los pacientes con fibrilación auricular. Si se utiliza digoxina, a menudo es necesario aumentar la dosis durante el estado tirotóxico.

El *yodo radiactivo* causa la destrucción progresiva de las células tiroideas y puede utilizarse como tratamiento inicial o para las recidivas tras un intento con antitiroideos. Existe un pequeño riesgo de crisis tirotóxica (véase más adelante en este capítulo) tras el tratamiento con yodo radiactivo, que puede evitarse administrando tratamiento previo durante al menos un mes con antitiroideos. Debe considerarse el tratamiento previo con antitiroideos en todos los pacientes ancianos o en los que tienen problemas cardiacos, para reducir los depósitos de hormonas tiroideas antes de administrar el yodo radiactivo. Hay que interrumpir la administración de carbimazol o metimazol, como mínimo, tres días antes de administrar yodo radiactivo, para que la captación del metaloide sea óptima. El propiltiouracilo tiene un efecto radioprotector prolongado y es importante interrumpir su uso varias semanas antes de administrar el yodo radiactivo o será necesario aumentar la dosis de éste.

No se ha logrado calcular con éxito la dosis óptima de yodo radiactivo que permita alcanzar el estado eutiroideo, sin una incidencia elevada de recidiva o progresión al hipotiroidismo. Algunos pacientes sufren una recidiva tras una sola dosis, debido a que los efectos biológicos de la radiación son variables en los distintos individuos y no es posible evitar uniformemente el hipotiroidismo, ni siquiera utilizando una dosimetría precisa. Una estrategia práctica consiste en administrar una dosis fija basada en las características clínicas, como la gravedad de la tirotoxicosis, el tamaño del bocio (aumenta la dosis necesaria) y el nivel de captación de yodo radiactivo (reduce la dosis necesaria). La dosis de ^{131}I suele oscilar entre 185 MBq (5 mCi) y 555 MBq (15 mCi). El tratamiento incompleto o la recidiva precoz son más frecuentes en los varones y en los pacientes menores de 40 años. Muchos expertos se muestran a favor de un enfoque dirigido a la ablación tiroidea (en oposición al eutiroidismo), ya que la sustitución con levotiroxina es sencilla y de todos modos la mayoría de los pacientes desarrolla hipotiroidismo en cinco a 10 años, frecuentemente con cierto retraso en su diagnóstico.

En los primeros días tras el tratamiento con yodo radiactivo es preciso tener en cuenta ciertas precauciones de seguridad para radiaciones, pero las directrices exactas varían con cada protocolo local. En general, los pacientes deben evitar el contacto estrecho y prolongado con niños y con mujeres embarazadas durante varios días, debido a la posibilidad de transmisión del isótopo residual y a una exposición excesiva a la radiación que emana de la glándula. Rara vez existe dolor leve debido a una tiroiditis por irradiación entre una y dos semanas después del tratamiento. El hipertiroidismo puede persistir durante dos a tres meses antes de que el yodo radiactivo tenga un efecto completo. Por este motivo, durante este intervalo pueden utilizarse bloqueadores adrenérgicos beta y antitiroideos para controlar los síntomas. El hipertiroidismo persistente puede tratarse con una segunda dosis de yodo radiactivo, habitualmente seis meses después de la primera dosis. El riesgo de hipotiroidismo tras la administración de yodo radiactivo depende de la dosis, pero al menos es de 10 a 20% en el primer año y de 5% al año a partir de entonces. Debe informarse a los pacientes de esta posibilidad antes de iniciar el tratamiento y debe realizarse un seguimiento estrecho durante el primer año y realizar pruebas de función tiroidea anuales a partir de entonces.

El embarazo y la lactancia son contraindicaciones absolutas al tratamiento con yodo radiactivo, pero las pacientes pueden concebir seis meses después del tratamiento. La presencia de oftalmopatía grave requiere actuar con precaución y ciertos expertos recomiendan utilizar prednisona, 40 mg/día, en el momento del tratamiento con yodo radiactivo, reduciendo la dosis durante dos a tres meses para evitar la exacerbación de la oftalmopatía. No aumenta el riesgo global de que surja cáncer después del tratamiento con yodo radiactivo en adultos. Muchos médicos no lo utilizan en niños y adolescentes, por los riesgos teóricos de una neoplasia, pero las pruebas recientes sugieren que es posible utilizarlo en forma inocua en niños de mayor edad.

La *tiroidectomía subtotal o casi total* es una opción en los pacientes que recidivan tras el tratamiento antitiroideo y prefieren esta modalidad terapéutica al yodo radiactivo. Algunos expertos recomiendan la cirugía en los sujetos jóvenes, especialmente cuando el bocio es muy voluminoso. Antes de la cirugía es necesario realizar un control cuidadoso de la tirotoxicosis con antitiroideos, seguido de la administración de yoduro potásico (tres gotas de solución saturada de yoduro de potasio [*saturated solution of potassium iodide*, SSKI] por vía oral tres veces al día) con el fin de evitar una crisis tirotóxica y reducir la vascularización de la glándula. Las principales complicaciones de la cirugía, es decir, hemorragia, edema laríngeo, hipoparatiroidismo y lesión de los nervios laríngeos recurrentes, son poco frecuentes cuando el procedimiento está a cargo de cirujanos expertos. El índice de recidiva en la mejor serie es menor a 2%, pero el índice de hipotiroidismo es sólo ligeramente inferior que la que ocurre después del tratamiento con yodo radiactivo.

Para el tratamiento de la enfermedad de Graves en el *embarazo* debe utilizarse la pauta de ajuste con antitiroideos, dado que las dosis de bloqueo de estos fármacos provocan hipotiroidismo fetal. Se suele utilizar propiltiouracilo debido a que su transferencia placentaria es relativamente baja y a que bloquea la conversión de T_4 en T_3. Además, la administración de carbimazol y metimazol se ha acompañado en raras ocasiones de *aplasia cutánea* fetal y otros defectos del feto, como atresia de las coanas. Debe administrarse la dosis eficaz más baja de propiltiouracilo y a menudo es posible suspender el tratamiento en el último trimestre, puesto que los anticuerpos frente al TSI tienden a declinar en el embarazo. No obstante, la transferencia transplacentaria de estos anticuerpos puede provocar, en casos poco frecuentes, *tirotoxicosis fetal* o *tirotoxicosis neonatal*. La detención del crecimiento intrauterino, la frecuencia cardiaca fetal superior a 160 latidos por minuto (lpm) y la presencia de niveles elevados de anticuerpos frente al TSI deben hacer pensar en esta complicación. Los antitiroideos administrados a la madre pueden utilizarse para tratar al feto y pueden ser necesarios durante uno a tres meses después del parto, hasta que los anticuerpos maternos desaparezcan de la circulación del niño. El puerperio es un momento de riesgo importante de recidiva de la enfermedad de Graves. La lactancia materna es segura con dosis bajas de fármacos antitiroideos. La enfermedad de Graves en *niños* se controla más adecuadamente con antitiroideos, a menudo administrados como un ciclo prolongado por medio de la pauta de ajuste. Tal vez estén indicados cirugía o yodo radiactivo en caso de enfermedad grave.

La *crisis tirotóxica* o *tormenta tiroidea* es un acontecimiento poco frecuente que consiste en una exacerbación del hipertiroidismo que puede poner en riesgo la vida del paciente; se acompaña de fiebre, delirio, convulsiones, coma, vómito, diarrea e ictericia. La tasa de mortalidad por insuficiencia cardiaca, arritmia o hipertermia es de aproximadamente 30%, incluso con tratamiento. La crisis tirotóxica suele estar desencadenada por enfermedades agudas (p. ej., accidente vascular cerebral, infección, traumatismo, cetoacidosis diabética), cirugía (en especial tiroidea) y tratamiento con yodo radiactivo en un paciente con hipertiroidismo parcialmente tratado o no tratado. El tratamiento requiere un monitoreo intensivo y cuidados de sostén, identificación y tratamiento de la causa desencadenante y medidas destinadas a reducir la síntesis de hormona tiroidea. Deben administrarse dosis altas de propiltiouracilo (600 mg de dosis de carga y 200 a 300 mg cada 6 h) por vía oral o por medio de sonda nasogástrica o por vía rectal; la acción inhibidora de la conversión de T_4 en T_3 hace de este fármaco el medicamento de elección. Una hora después de la administración de la primera dosis de propiltiouracilo se administra yoduro estable para bloquear la síntesis de hormonas tiroideas por medio del efecto de Wolff-Chaikoff (el retraso permite que el antitiroideo impida la incorporación del exceso de yodo a la nueva hormona). Puede administrarse por vía oral una solución saturada de yoduro potásico (cinco gotas de SSKI cada 6 h) o ipodato o ácido iopanoico (0.5 mg cada 12 h) (otra opción es el yoduro sódico, en dosis de 0.25 g por vía intravenosa cada 6 h, pero no en todas partes se encuentra disponible). También debe administrarse propranolol para reducir la taquicardia y otras manifestaciones adrenérgicas (40 a 60 mg por vía oral cada 4 h; o 2 mg por vía intravenosa cada 4 h). Aunque pueden utilizarse otros bloqueadores beta se ha documentado que las dosis elevadas de propranolol reducen la conversión de T_4 en T_3 y las dosis pueden ajustarse con facilidad. Es preciso tomar precauciones para evitar los efectos inotrópicos negativos, pero el control de la frecuencia cardiaca es importante, dado que algunos pacientes sufren una forma de insuficiencia cardiaca de alto gasto. Algunas medidas adicionales son la administración de glucocorticoides (p. ej., dexametasona, 2 mg cada 6 h), antibióticos si existe infección, enfriamiento y líquidos intravenosos.

La *oftalmopatía* no requiere tratamiento activo cuando es leve o moderada, ya que suele mejorar de manera espontánea. Las medidas generales consisten en un control meticuloso de los niveles de hormonas tiroideas, asesoramiento para abandonar el hábito de fumar y una explicación acerca de la evolución natural de la oftalmopatía. Las molestias pueden aliviarse con lágrimas artificiales (p. ej., metilcelulosa a 1%) y el uso de gafas oscuras con protectores laterales. El edema periorbitario disminuye cuando el paciente duerme en posición medio sentada o con el uso de diuréticos. La exposición de la córnea durante el sueño puede evitarse cerrando los párpados con esparadrapo. Los grados leves de diplopía mejoran con prismas acoplados a las gafas. La oftalmopatía grave, con afección del nervio óptico o quemosis por lesiones corneales, constituye una urgencia que requiere tratamiento conjunto con un oftalmólogo. Pueden obtenerse efectos beneficiosos a corto plazo en aproximadamente dos tercios de los pacientes utilizando glucocorticoides en dosis altas (p. ej., prednisona, 40 a 80 mg/día), en ocasiones combinados con ciclosporina. Las dosis de glucocorticoides se reducen gradualmente de 5 mg cada dos semanas, pero esta reducción a menudo se acompaña de la reaparición de los síntomas congestivos. También se utiliza el tratamiento intermitente con metilprednisolona intravenosa (1 g de metilprednisolona en 250 ml de solución salina administrados durante 2 h al día en el lapso de una semana) seguido de la administración oral. Si los glucocorticoides son ineficaces se logra la descompresión orbitaria al extirpar hueso de cualquier pared de la órbita y con ello se permite el desplazamiento de la grasa y de los músculos extraorbitarios hinchados. A menudo se utiliza la vía transantral, porque no necesita incisión externa. La proptosis cede 5 mm, en promedio, pero puede persistir la diplopía, o incluso empeorar. Una vez estabilizada la oftalmopatía suele estar indicada la cirugía para aliviar la diplopía y corregir el aspecto de la zona. La radioterapia de las órbitas con haz externo se ha utilizado durante muchos años, en especial en oftalmopatía de inicio reciente, pero no se dispone de datos objetivos claros de sus efectos benéficos.

La *dermopatía tiroidea* no suele requerir tratamiento, pero puede causar problemas estéticos o interferir en el ajuste de los zapatos. No está indicada la extirpación quirúrgica. El tratamiento consiste en pomada tópica de glucocorticoides de alta potencia bajo un apósito oclusivo. En algunos casos es útil la administración de octreótido.

OTRAS CAUSAS DE TIROTOXICOSIS

La tiroiditis destructiva (tiroiditis subaguda o silenciosa) se presenta normalmente con una fase tirotóxica corta debido a la liberación de hormonas tiroideas preformadas y al catabolismo de la Tg (véase "Tiroiditis subaguda", más adelante en este capítulo). No existe un hipertiroidismo verdadero, como lo demuestra la baja captación de radionúclido. Los niveles de Tg circulantes suelen estar aumentados. Otras causas de tirotoxicosis con captación baja o ausente de radionúclidos por la tiroides son la *tirotoxicosis facticia*, el exceso de yodo y rara vez, el tejido tiroideo ectópico, especialmente los teratomas de ovario (*estrumas ováricos*), así como el carcinoma folicular metastásico funcional. Los estudios con radionúclidos de todo el cuerpo ponen de manifiesto el tejido tiroideo ectópico y la tirotoxicosis facticia puede distinguirse de la tiroiditis destructiva por las características clínicas y por los bajos niveles de Tg. El tratamiento con amiodarona se relaciona con tirotoxicosis hasta en 10% de los pacientes, especialmente en regiones de baja captación de yodo (véase más adelante en este capítulo).

El *adenoma hipofisario secretor de TSH* es una causa poco frecuente de tirotoxicosis. Puede identificarse por la presencia de un nivel de TSH inadecuadamente normal o aumentado en un paciente con hipertiroidismo, bocio difuso y elevación de los niveles de T_4 y T_3 (cap. 333). Los niveles elevados de la subunidad de la TSH liberada por el adenoma secretor de TSH apoyan este diagnóstico que puede confirmarse demostrando el tumor hipofisario por medio de CT o MRI. Puede ser necesaria una combinación de cirugía transesfenoidal, irradiación de la silla turca y octreótido para normalizar la TSH, dado que muchos de estos tumores son grandes y localmente invasores en el momento del diagnóstico. Para controlar la tirotoxicosis se utilizan yodo radiactivo o antitiroideos.

La tirotoxicosis causada por *bocio multinodular tóxico* y *nódulos solitarios hiperfuncionales* se comentan más adelante.

TIROIDITIS

Una clasificación de utilidad clínica se basa en el inicio y la duración de la enfermedad **(cuadro 335-8)**.

TIROIDITIS AGUDA

La tiroiditis aguda es un proceso poco frecuente debido a la infección supurativa de la glándula tiroides. En niños y adultos jóvenes, la segunda causa más frecuente de este trastorno es la presencia de un seno piriforme, un vestigio de la cuarta bolsa branquial que conecta la bucofaringe con la tiroides. Estos senos aparecen predominantemente en el lado izquierdo. En el anciano son factores de riesgo el bocio prolongado y la degeneración en una neoplasia maligna de la tiroides. Los pacientes acuden a consulta con dolor tiroideo, a menudo referido a la garganta o los oídos y un bocio pequeño e hipersensible que puede ser asimétrico. Con frecuencia hay fiebre, disfagia y eritema sobre la glándula tiroides, al igual que síntomas generalizados de la enfermedad febril y linfadenopatía.

El diagnóstico diferencial del *dolor tiroideo* debe realizarse con la tiroiditis subaguda o, rara vez, crónica; la hemorragia en el interior de un quiste; las neoplasias malignas, incluidos los linfomas y rara vez, la tiroiditis inducida por amiodarona o amiloidosis. No obstante, la presentación brusca y las características clínicas de la tiroiditis aguda rara vez causan confusión con otros procesos. La velocidad de sedimentación eritrocítica (*erythrocyte sedimentation rate*, ESR) y el recuento leucocítico suelen estar aumentados, pero la función tiroidea es normal. La biopsia por FNA muestra infiltración por leucocitos polimorfonucleares; el cultivo de la muestra permite identificar el microorganismo. Es preciso ser cautos en el caso de los pacientes inmunodeprimidos, ya que en este contexto puede producirse una tiroiditis fúngica o por *Pneumocystis*. El tratamiento antibiótico se basa al principio en la tinción de Gram y posteriormente en los cultivos de la biopsia por FNA. Puede ser necesario recurrir a la cirugía para drenar un absceso, localizado por medio de CT o ecografía. La tiroiditis aguda puede complicarse con obstrucción traqueal, septicemia, absceso retrofaríngeo, mediastinitis y trombosis venosa yugular, aunque son poco frecuentes si la antibioticoterapia se administra sin dilación.

CUADRO 335-8 CAUSAS DE TIROIDITIS

Aguda
- Infección bacteriana: especialmente *Staphylococcus, Streptococcus* y *Enterobacter*
- Infección micótica: *Aspergillus, Candida, Coccidioides, Histoplasma* y *Pneumocystis*
- Tiroiditis por radiación tras el tratamiento con ^{131}I
- Amiodarona (también puede ser subaguda o crónica)

Subaguda
- Tiroiditis vírica (o granulomatosa)
- Tiroiditis silenciosa (incluida la tiroiditis del puerperio)
- Infección micobacteriana

Crónica
- Autoinmunidad: tiroiditis focal, tiroiditis de Hashimoto, tiroiditis atrófica
- Tiroiditis de Riedel
- Tiroiditis parasitaria: equinococosis, estrongiloidosis, cisticercosis
- Traumática: tras la palpación

TIROIDITIS SUBAGUDA

También denominada *tiroiditis de De Quervain*, *tiroiditis granulomatosa* o *tiroiditis vírica*. Se ha relacionado a numerosos virus con este proceso, entre ellos el virus de la parotiditis, el virus coxsackie, el virus de la gripe, los adenovirus y los echovirus, pero los intentos por identificar el virus en los pacientes a menudo no tienen éxito y hacerlo no modifica el tratamiento. El diagnóstico de tiroiditis subaguda se pasa a menudo por alto debido a que los síntomas pueden confundirse con faringitis. La incidencia máxima ocurre entre 30 y 50 años de edad y las mujeres se ven afectadas por este trastorno con una frecuencia tres veces superior a los hombres.

Fisiopatología. La glándula tiroides presenta un infiltrado inflamatorio característico con alteración de los folículos tiroideos y células gigantes multinucleadas en el interior de algunos folículos. Los cambios foliculares avanzan a la formación de granulomas acompañados de fibrosis. Finalmente, la tiroides recupera la normalidad, habitualmente varios meses después del inicio del proceso. Durante la fase inicial de destrucción folicular se produce la liberación de Tg y de hormonas tiroideas, lo que produce un aumento de la T_4 y la T_3 libres circulantes y supresión de la TSH **(fig. 335-9)**. Durante esta fase destructiva, la captación de yodo radiactivo es baja o indetectable. Transcurridas varias semanas se acaba la reserva de hormonas de la glándula tiroides y aparece normalmente una fase de hipotiroidismo, con T_4 libre (y en ocasiones también T_3) baja y un aumento moderado de los niveles de TSH. La captación de yodo radiactivo recupera la normalidad o incluso aumenta a consecuencia de la elevación de la TSH. Finalmente, la hormona tiroidea y los niveles de TSH se normalizan a medida que la enfermedad cede.

Manifestaciones clínicas. El paciente suele presentar una tiroides dolorosa y aumentada de tamaño y en ocasiones, fiebre. Puede haber características de tirotoxicosis o de hipotiroidismo, dependiendo de la fase de la enfermedad. Varias semanas antes de que aparezcan los síntomas tiroideos puede haber malestar y síntomas de las vías respiratorias inferiores. En otros pacientes el comienzo es agudo, grave y sin antecedentes evidentes. Es típico que el paciente se queje de dolor de garganta y la exploración revela un pequeño bocio hipersensible. El dolor suele referirse hacia el maxilar inferior o el oído. La evolución habitual de este trastorno es la resolución, pero puede desarrollarse un hipotiroidismo permanente, especialmente en los pacientes que tienen autoinmunidad tiroidea. En un pequeño porcentaje de sujetos el curso se prolonga durante varios meses, con una o más recidivas.

Evaluación de laboratorio. Como se muestra en la figura 335-9, las pruebas de función tiroidea evolucionan característicamente por tres fases bien diferenciadas durante seis meses: 1) fase tirotóxica, 2) fase hipotiroidea y 3) fase de recuperación. En la fase tirotóxica los niveles de T_3 y T_4 están aumentados, lo que refleja su liberación por las células tiroideas lesionadas y la TSH está suprimida. El índice T_4/T_3 es mayor que en la enfermedad de Graves o en la autonomía tiroidea, en la que la T_3 a menudo está desproporcionadamente aumentada. El diagnóstico se confirma con la elevación de la ESR y la baja captación de yodo radiactivo. El recuento de leucocitos puede estar aumentado y los anticuerpos antitiroideos son negativos. Si se duda del diagnóstico, la biopsia por FNA puede ser de utilidad, especialmente para diferenciar la afección unilateral de la hemorragia en el interior de un quiste o de una neoplasia.

℞ TIROIDITIS SUBAGUDA

Las dosis relativamente elevadas de ácido acetilsalicílico (p. ej., 600 mg cada 4 a 6 h) o de antiinflamatorios no esteroideos son suficientes para controlar los síntomas en la mayoría de los casos. Si este tratamiento es insuficiente o si el paciente tiene síntomas locales o generalizados marcados, deben administrarse glucocorticoides. Por lo general, la dosis inicial es de 40 a 60 mg de prednisona, dependiendo de la gravedad. La dosis se reduce gradualmente durante seis a ocho semanas, en respuesta a la mejoría de los síntomas y la ESR. Si se produce una recidiva durante la retirada de los glucocorticoides, el tratamiento debe comenzarse de nuevo y suspenderse de forma más gradual. En estos pacientes resulta útil esperar hasta que la captación de yodo radiactivo se normalice antes de empezar a retirar el tratamiento. Los niveles de TSH y de T_4 libre se vigilan cada dos a cuatro semanas. Los síntomas de tirotoxicosis mejoran espontáneamente, pero pueden reducirse administrando bloqueadores beta; los antitiroideos no tienen aplicación en la fase tirotóxica. La sustitución con levotiroxina puede ser necesaria si la fase hipotiroidea se prolonga, pero las dosis deben ser lo suficientemente bajas (50 a 100 μg/día) como para permitir la recuperación mediada por la hormona estimulante de tiroides.

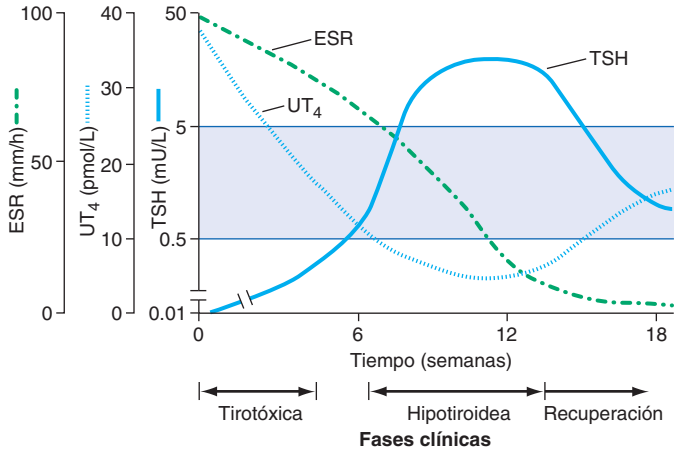

FIGURA 335-9. Evolución clínica de la tiroiditis subaguda. La liberación de hormonas tiroideas se relaciona inicialmente con una fase tirotóxica con supresión de la TSH. A continuación aparece una fase hipotiroidea, con T_4 baja y valores de TSH que inicialmente son bajos pero que gradualmente aumentan. Durante la fase de recuperación, los valores aumentados de TSH combinados con la resolución de las lesiones de los folículos tiroideos normalizan la función tiroidea, a menudo varios meses después del comienzo de la enfermedad. ESR, velocidad de eritrosedimentación; UT_4, T_4 libre (*unbound* T_4).

TIROIDITIS SILENCIOSA

La *tiroiditis indolora*, o *tiroiditis "silenciosa"*, aparece en pacientes con enfermedad tiroidea autoinmunitaria subyacente. Tiene un curso clínico similar al de la tiroiditis subaguda, excepto en el hecho de que no existe hipersensibilidad de la tiroides. Este trastorno ocurre hasta en 5% de las mujeres tres a seis meses después de un embarazo y recibe entonces el nombre de *tiroiditis puerperal.* Normalmente, los pacientes tienen una breve fase de tirotoxicosis, que dura entre dos y cuatro semanas, seguida de una fase de hipotiroidismo de cuatro a 12 semanas de duración, tras las cuales se produce la resolución del proceso; no obstante, a menudo sólo es evidente una fase. El trastorno se acompaña de anticuerpos anti-TPO antes del parto y es tres veces más frecuente en mujeres con diabetes mellitus del tipo 1. Al igual que en la tiroiditis subaguda, la captación de yodo radiactivo inicialmente está suprimida. Además del bocio indoloro, la tiroiditis silenciosa puede diferenciarse de la tiroiditis subaguda por la ESR normal y la presencia de anticuerpos contra la TPO. En la tiroiditis silenciosa no está indicado el tratamiento con glucocorticoides. Los síntomas tirotóxicos graves pueden controlarse con un ciclo breve de propranolol, 20 a 40 mg tres o cuatro veces al día. La sustitución con tiroxina puede ser necesaria en la fase hipotiroidea, pero debe retirarse a los seis a nueve meses, ya que la recuperación es la regla. A partir de entonces se recomienda realizar un seguimiento anual, porque en parte de estos sujetos se desarrolla un hipotiroidismo permanente.

TIROIDITIS INDUCIDA POR FÁRMACOS

Los sujetos que reciben citocinas como IFN-α o IL-2 pueden presentar tiroiditis indolora. El IFN-α, que se utiliza para tratar las hepatitis crónicas B o C y cánceres de la sangre y de la piel, origina disfunción tiroidea hasta en 5% de pacientes que lo reciben. Se ha vinculado con tiroiditis indolora, hipotiroidismo y enfermedad de Graves y es más frecuente en mujeres con anticuerpos contra TPO, presentes desde antes del tratamiento. Respecto a la amiodarona, consúltese el apartado "Efectos de la amiodarona sobre la función tiroidea", más adelante en este capítulo.

TIROIDITIS CRÓNICA

Hay tiroiditis focal en 20 a 40% de los casos eutiroideos de necropsia y se acompaña de pruebas serológicas de autoinmunidad, en particular cuando hay anticuerpos contra la TPO. Estos anticuerpos son cuatro a 10 veces más frecuentes en mujeres por lo demás sanas que en varones. La causa más manifiesta desde el punto de vista clínico de tiroiditis crónica es la *tiroiditis de Hashimoto*, trastorno autoinmunitario que se manifiesta a menudo como bocio de consistencia firme o dura de tamaño variable (véase con anterioridad en este capítulo). La *tiroiditis de Riedel* es un trastorno raro que ocurre de manera característica en mujeres de edad madura. Se manifiesta como un bocio indoloro insidioso con síntomas locales por compresión de esófago, tráquea, venas del cuello o nervios laríngeos recurrentes. La estructura

normal de la glándula está alterada por fibrosis densa que se puede extender hacia el exterior de la cápsula tiroidea. A pesar de los cambios histológicos extensos, es rara la disfunción tiroidea. El bocio es duro, no hipersensible y a menudo asimétrico y fijo, lo que despierta sospecha de malignidad. El diagnóstico requiere biopsia abierta, puesto que la efectuada por aspiración con aguja fina suele ser insuficiente. El tratamiento tiene como finalidad el alivio quirúrgico de los síntomas de compresión. Puede ser beneficioso también el tamoxifén en estos casos. Existe una relación entre la tiroiditis de Riedel y la fibrosis idiopática en otros sitios (retroperitoneo, mediastino, árbol biliar, pulmón y órbita).

SÍNDROME DEL EUTIROIDEO ENFERMO

Cualquier enfermedad aguda grave puede causar anomalías de los niveles de TSH o de las hormonas tiroideas circulantes en ausencia de una enfermedad tiroidea subyacente, por lo que estas determinaciones pueden inducir a error. La principal causa de estos cambios hormonales es la liberación de citocinas como IL-6. A menos que existan fundadas sospechas acerca de la existencia de un trastorno tiroideo, la realización sistemática de pruebas de función tiroidea debe evitarse en los pacientes con una enfermedad aguda.

El patrón hormonal más frecuente en el síndrome del eutiroideo enfermo (*sick euthyroid syndrome*, SES) es la reducción de los niveles de T_3 total y libre (síndrome de T_3 baja) con niveles normales de T_4 y TSH. La magnitud del descenso de la T_3 se relaciona con la gravedad de la enfermedad. La conversión de T_4 en T_3 por desyodación periférica está deteriorada y se produce un aumento de la T_3 inversa (rT_3). A pesar de este efecto, la causa de este incremento es la reducción de la depuración y no la mayor producción de rT_3. Además, la T_4 se metaboliza a sulfato de T_3, la forma inactiva. Por lo general se acepta que este estado de baja T_3 es un mecanismo de adaptación, ya que puede inducirse en sujetos normales por medio del ayuno. Desde un punto de vista teleológico, el descenso de T_3 podría ser una forma de limitar el catabolismo en casos de inanición o de enfermedad.

Los pacientes muy enfermos pueden presentar un descenso impresionante de los niveles totales de T_4 y T_3 (síndrome de T_4 baja). Este estado tiene mal pronóstico. Un factor esencial en el descenso de los niveles de T_4 es la alteración de la unión a la TBG. Los análisis de T_4 suelen demostrar una concentración de T_4 libre normal en estos pacientes, dependiendo del método de análisis utilizado. La fluctuación de las concentraciones de TSH también supone un reto a la hora de interpretar la función tiroidea en los pacientes enfermos. Los niveles de TSH pueden oscilar entre <0.1 y >20 mU/L; estas alteraciones se invierten tras la recuperación, lo que confirma la ausencia de una enfermedad tiroidea subyacente. La elevación del cortisol o la administración de corticosteroides pueden explicar parcialmente esta reducción de los niveles de TSH. Se desconocen los mecanismos exactos que explican que TSH sea subnormal en 10% de los sujetos enfermos y el incremento de TSH que se detecta en el 5%, pero pudieran ser regulados por citocinas como IL-12 e interleucina 18.

Cualquier enfermedad grave puede inducir cambios en las concentraciones de las hormonas tiroideas, pero ciertos trastornos presentan un patrón de anomalías específico. Las enfermedades hepáticas agudas se acompañan de una elevación inicial de las concentraciones de T_4 y T_3 libres (pero no totales) debida a la liberación de TBG; estas concentraciones se reducen por debajo de los valores normales al avanzar la insuficiencia hepática. En 5 a 30% de los pacientes psiquiátricos con enfermedad aguda se observa una elevación transitoria en las concentraciones de T_4 total y libre, habitualmente con un nivel de T_3 normal. En estos enfermos los valores de TSH pueden ser transitoriamente bajos, normales o estar elevados. En las fases iniciales de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), los valores de T_3 y T_4 se elevan, aunque exista pérdida de peso. La concentración de T_3 desciende al desarrollarse el SIDA, pero los valores de TSH suelen permanecer normales. Las enfermedades renales a menudo se acompañan de bajas concentraciones de T_3, pero con niveles normales de rT_3 debido a un factor desconocido que aumenta la captación de rT_3 por el hígado.

El diagnóstico de SES es complicado. La información aportada por la anamnesis puede ser limitada y a menudo los pacientes presentan múltiples desajustes metabólicos. Pueden ayudar los antecedentes de enfermedad tiroidea y las pruebas de función tiroidea, la evaluación de la gravedad y el curso temporal de la enfermedad aguda del paciente, la documentación de los fármacos que podrían afectar la función tiroidea o los valores de hormonas tiroideas y las determinaciones de rT_3 junto con las hormonas tiroideas libres y la TSH. El diagnóstico del SES a menudo es de presunción, en función del contexto clínico y el patrón de valores de laboratorio; sólo la resolución de los resultados de las pruebas con la recuperación clínica puede establecer claramente el diagnóstico. El tratamiento del SES con hormonas tiroideas (T_4, T_3, o ambas) es controversial, pero la mayoría de los expertos recomienda vigilar las pruebas de función tiroidea del paciente durante la recuperación, sin administrar hormona tiroidea, a menos que los datos clínicos o de la anamnesis sugieran la existencia de hipotiroidismo. No es probable que la realización de estudios clínicos controlados de tamaño suficiente resuelva esta controversia terapéutica en un futuro cercano, porque las presentaciones clínicas y la evolución son sumamente variables.

EFECTOS DE LA AMIODARONA SOBRE LA FUNCIÓN TIROIDEA

La amiodarona es un antiarrítmico de tipo III de uso habitual (cap. 226). Tiene relación estructural con la hormona tiroidea y contiene 39% de yodo por peso. Así, las dosis habituales de amiodarona (200 mg/día) implican una ingestión de yodo muy elevada que aumenta 40 veces los valores plasmáticos y urinarios de yodo. Además, debido a que la amiodarona se almacena en el tejido adiposo, la concentración elevada persiste durante más de seis meses tras la interrupción del tratamiento con este fármaco. La amiodarona inhibe la actividad de la desyodinasa y sus metabolitos actúan como antagonistas débiles de la acción de las hormonas tiroideas. La amiodarona tiene los siguientes efectos sobre la función tiroidea: 1) cambios agudos transitorios de la función tiroidea; 2) hipotiroidismo en pacientes predispuestos a los efectos inhibidores de una carga elevada de yodo, y 3) tirotoxicosis que puede estar causada al menos por tres mecanismos: un efecto Jod-Basedow por la carga de yodo en el contexto de un bocio multinodular, un trastorno similar a la tiroiditis y posiblemente, la inducción de enfermedad de Graves autoinmunitaria.

El inicio del tratamiento con amiodarona se asocia a una reducción transitoria de los niveles de T_4, lo que refleja el efecto inhibidor del yodo sobre la liberación de T_4. Poco después, la mayoría de los sujetos escapa de la supresión tiroidea dependiente del yodo (efecto de Wolff-Chaikoff) y predominan los efectos inhibidores sobre la actividad de la desyodinasa y la acción del receptor de hormona tiroidea. Estos acontecimientos conducen al siguiente patrón de pruebas de función tiroidea: aumento de T_4, reducción de T_3, incremento de rT_3 y aumento transitorio de TSH (hasta 20 mU/L). Los valores de TSH se normalizan o están un poco suprimidos tras aproximadamente uno a tres meses.

La incidencia de hipotiroidismo por amiodarona varía según las regiones geográficas, aparentemente en relación con la ingestión de yodo. El hipotiroidismo se produce hasta en 13% de los pacientes tratados con amiodarona en países con yodo suficiente, como Estados Unidos, pero es menos frecuente (incidencia menor de 6%) en áreas de baja ingestión de yodo, como Italia o España. La patogenia parece estar relacionada con una incapacidad de la tiroides para escapar del efecto de Wolff-Chaikoff en la tiroiditis autoinmunitaria. En consecuencia, el hipotiroidismo relacionado con la amiodarona es más frecuente en mujeres y varones con anticuerpos frente a la TPO. No suele ser necesario interrumpir el tratamiento con amiodarona por este efecto secundario, ya que puede utilizarse levotiroxina para normalizar la función tiroidea. Deben controlarse los niveles de TSH, ya que los valores de T_4 a menudo están aumentados por las razones anteriormente explicadas.

El tratamiento de la tirotoxicosis inducida por amiodarona (*amiodarone-induced thyrotoxicosis*, AIT) se ve complicado por el hecho de que existen diversas causas de tirotoxicosis y porque el aumento de los valores de hormonas tiroideas exacerba las arritmias subyacentes y la coronariopatía. El tratamiento con amiodarona causa tirotoxicosis en 10% de los pacientes que viven en regiones de baja ingestión de yodo y en 2% en aquellos que viven en áreas de alta ingestión de yodo. Son dos las formas principales de AIT, aunque algunas personas que sufren el trastorno tienen características de ambas. La AIT tipo 1 se relaciona con una anomalía subyacente de la tiroides (enfermedad de Graves preclínica o bocio nodular). La síntesis de hormona tiroidea se vuelve excesiva como consecuencia del aumento de la exposición al yodo (fenómeno Jod-Basedow). La AIT tipo 2 se produce en sujetos sin anomalías tiroideas intrínsecas y es el resultado de la activación lisosómica inducida por el fármaco que conduce a una tiroiditis destructiva con acumulación de histiocitos en la tiroides. Las formas leves de AIT tipo 2 se resuelven espontáneamente y en ocasiones producen hipotiroidismo. El estudio de la tiroides con Doppler de flujo en color muestra un aumento de la vascularización en el tipo 1, pero una reducción de la misma en el tipo 2. Las gammagrafías de tiroides son difíciles de interpretar en este contexto, debido a que los elevados valores de yodo endógeno reducen la captación de marcador. No obstante, la presencia de una captación normal o aumentada favorece el diagnóstico de AIT tipo 1.

En la tirotoxicosis inducida por amiodarona debe interrumpirse (si es posible) el tratamiento con este fármaco, aunque esto a menudo no resulta práctica debido a la cardiopatía subyacente. La interrupción de la amiodaro-

na no tendrá un efecto agudo a causa de su almacenamiento y su prolongada semivida. Pueden utilizarse dosis elevadas de antitiroideos en la AIT de tipo 1, pero a menudo son ineficaces. En la AIT tipo 2, los medios de contraste orales como ipodato de sodio (500 mg/día) o tiropanoato de sodio (500 mg una o dos veces al día) reducen con rapidez las concentraciones de T_4 y T_3, disminuyen la conversión de la primera en la segunda y pueden bloquear la captación hística de hormonas tiroideas. Se ha utilizado el perclorato de potasio, en dosis de 200 mg cada 6 h, para reducir el contenido de yoduro tiroideo. El tratamiento con perclorato se ha vinculado con agranulocitosis, aunque el riesgo parece ser relativamente bajo en el tratamiento a corto plazo. Los glucocorticoides, administrados de la misma forma que en la tiroiditis subaguda, son benéficos en la AIT tipo 2. El litio bloquea la liberación de hormona tiroidea y puede proporcionar un beneficio discreto. La tiroidectomía casi total reduce rápidamente los valores hormonales y puede ser la solución más eficaz a largo plazo, si es posible someter sin riesgos al paciente a esta intervención.

FUNCIÓN TIROIDEA EN EL EMBARAZO

Cinco factores alteran la función tiroidea en el embarazo: 1) la elevación transitoria de la hCG durante el primer trimestre, que estimula el TSH-R; 2) la elevación de la TBG inducida por los estrógenos durante el primer trimestre, que se mantiene durante la gestación; 3) alteraciones en el sistema inmunitario que producen iniciación, exacerbación o mejoría de una enfermedad tiroidea autoinmunitaria subyacente (véase con anterioridad en este capítulo); 4) incremento del metabolismo de la hormona tiroidea por la placenta, y 5) mayor excreción de yodo por orina, que puede disminuir la producción de hormona tiroidea en áreas geográficas donde la ingesta de yodo es apenas adecuada. Las mujeres con una ingestión de yodo precaria (<50 µg/día) son las que tienen mayor riesgo de presentar bocio durante el embarazo y debe considerarse la administración de suplementos de yodo para prevenir el hipotiroidismo materno y fetal y el desarrollo de bocio neonatal.

La elevación de los valores circulantes de hCG durante el primer trimestre se acompaña de un descenso de la TSH que persiste hasta la mitad de la gestación. Este hecho parece reflejar la débil unión de la hCG (que está presente en concentraciones muy elevadas) al TSH-R. En algunos casos poco frecuentes se han descrito secuencias variantes de TSH-R que potencian la unión de la hCG y la activación del TSH-R. En ocasiones estos cambios de la función tiroidea inducidos por la hCG provocan un hipertiroidismo de la gestación transitorio o *hiperemesis gravídica* (o ambos). La hiperemesis gravídica se caracteriza por náusea y vómito intensos y riesgo de disminución de volumen circulante. Rara vez son necesarios los antitiroideos y la reposición de líquidos por vía parenteral suele ser suficiente mientras se resuelve el trastorno.

El hipotiroidismo materno afecta a 2 a 3% de las mujeres en edad fértil y se asocia a un aumento del riesgo de retraso del desarrollo en la descendencia. En consecuencia, al inicio del embarazo conviene la detección sistemática de TSH en busca de hipotiroidismo y hay que pensar en realizarlo en mujeres que planean embarazarse, en particular si han tenido bocio o un antecedente familiar corroborado de tiroidopatía autoinmunitaria. Durante el embarazo aumentan 25 a 50 µg/día las necesidades de hormona tiroidea.

BOCIO Y ENFERMEDAD TIROIDEA NODULAR

El *bocio* es el aumento de tamaño de la glándula tiroides, que puede deberse a defectos de biosíntesis, deficiencia de yodo, enfermedad autoinmunitaria y enfermedades nodulares. Estos trastornos provocan bocio por mecanismos diferentes. Los defectos de la biosíntesis y la deficiencia de yodo se acompañan de reducción de la eficacia de la síntesis de hormonas tiroideas, lo que provoca aumento de la TSH, que estimula el incremento de tamaño de la tiroides como mecanismo compensador para superar el bloqueo de la síntesis hormonal. La enfermedad de Graves y la tiroiditis de Hashimoto también se relacionan con bocio. En la enfermedad de Graves, el bocio se debe principalmente a los efectos de las TSI mediados por el TSH-R. La forma bociosa de la enfermedad de Hashimoto se produce por defectos adquiridos de la síntesis hormonal, lo que conduce a una elevación de los niveles de TSH y sus consiguientes efectos sobre el crecimiento. La infiltración linfocítica y los factores de crecimiento inducidos por el sistema inmunitario también contribuyen al aumento de tamaño de la tiroides en la tiroiditis de Hashimoto. La enfermedad nodular se caracteriza por el crecimiento desordenado de los folículos tiroideos, a menudo combinado con el desarrollo gradual de fibrosis. El tratamiento del bocio es diferente en los distintos pacientes dependiendo de su etiología y la detección de un aumento de tamaño durante la exploración física requiere la realización de estudios para identificar la causa.

La enfermedad tiroidea nodular es frecuente y se encuentra durante la exploración física en 3 a 7% de los adultos. Con técnicas más sensibles, como la ecografía, se comprueba que está presente en más de 25% de los adultos. Los nódulos tiroideos pueden ser solitarios o múltiples y funcionales o no funcionales.

BOCIO DIFUSO NO TÓXICO (SIMPLE)

Etiología y patogenia. Cuando se produce un aumento de tamaño difuso de la glándula tiroides en ausencia de nódulos e hipertiroidismo, se denomina *bocio difuso no tóxico*. En ocasiones se le denomina *bocio simple*, debido a la ausencia de nódulos o *bocio coloide*, por la presencia de folículos uniformes llenos de coloide. El bocio difuso en todo el mundo se debe con mayor frecuencia a la deficiencia de yodo y recibe el nombre de *bocio endémico* cuando afecta a más de 5% de la población. En las regiones no endémicas aparece el denominado *bocio esporádico*, cuya causa suele ser desconocida. El aumento de tamaño de la tiroides en los adolescentes en ocasiones se designa como *bocio juvenil*. En general, el bocio es más frecuente en las mujeres que en los varones, probablemente por la mayor prevalencia de enfermedad autoinmunitaria subyacente y el aumento de las necesidades de yodo asociado a la gestación.

En las *regiones con deficiencia de yodo*, el aumento de tamaño de la tiroides refleja un esfuerzo compensador para atrapar yoduro y producir hormona suficiente en condiciones en las que la síntesis hormonal es relativamente ineficaz. De forma algo sorprendente, los niveles de TSH suelen ser normales o sólo están ligeramente aumentados, lo que sugiere que existe un aumento de la sensibilidad a la TSH o una activación de otras vías que conducen al aumento de tamaño de la tiroides. El yoduro parece ejercer acciones directas sobre los vasos tiroideos y puede afectar de forma indirecta al aumento de tamaño por medio de sustancias vasoactivas como las endotelinas y el óxido nítrico. El bocio endémico también es causado por *bociógenos* ambientales como la mandioca, que contiene un tiocianato, verduras de la familia Cruciferae (p. ej., coles de Bruselas, repollo y coliflor) y leche de regiones en las que hay bociógenos en el pasto. Aunque son relativamente poco frecuentes, los defectos de la síntesis hormonal también provocan bocio difuso no tóxico. Se han descrito anomalías de todos los pasos de la síntesis hormonal, incluidos el transporte de yodo (NIS), la síntesis de Tg, la organificación y el acoplamiento (TPO) y la regeneración de yoduro (deshalogenasa).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Si la función tiroidea está conservada, la mayor parte de los bocios son asintomáticos. La hemorragia espontánea en un quiste o un nódulo puede causar dolor localizado e inflamación de inicio súbito. La exploración de un bocio difuso revela una glándula con un aumento de tamaño simétrico, no hipersensible, generalmente blanda, sin nódulos palpables. El bocio se define, de forma algo arbitraria, como un lóbulo lateral con un volumen superior al pulgar del sujeto que está siendo explorado. Si el agrandamiento de la tiroides es notable, puede causar compresión traqueal o esofágica, aunque esto es infrecuente si no existe enfermedad nodular y fibrosis. El *bocio retroesternal* puede obstruir el estrecho torácico superior. El *signo de Pemberton* consiste en síntomas de desfallecimiento con signos de congestión facial y obstrucción venosa yugular cuando se elevan los brazos por encima de la cabeza, maniobra que desplaza la tiroides al estrecho torácico superior. Para evaluar el bocio retroesternal en los pacientes con signos o síntomas obstructivos deben utilizarse medidas del flujo respiratorio y CT o resonancia magnética.

Deben realizarse pruebas de función tiroidea en todos los pacientes con bocio para excluir tirotoxicosis o hipotiroidismo. Es frecuente, en especial en la deficiencia de yodo, encontrar una T_4 total baja, con T_3 y TSH normales, lo que refleja el aumento de la conversión de T_4 en T_3. La presencia de una TSH baja, especialmente en el anciano, sugiere la posibilidad de autonomía tiroidea o de enfermedad de Graves no diagnosticada. Los anticuerpos frente a la TPO pueden ser útiles para identificar a los pacientes con mayor riesgo de presentar una enfermedad tiroidea autoinmunitaria. Los valores urinarios bajos de yodo (<10 µg/100 ml) son un argumento a favor del déficit de yodo. La gammagrafía tiroidea no suele ser necesaria, pero pone de manifiesto el aumento de la captación en el déficit de yodo y la mayoría de los casos de dishormonogénesis. La ecografía no suele estar indicada en la evaluación del bocio difuso, a menos que en la exploración física se detecte un nódulo palpable.

Rx BOCIO DIFUSO NO TÓXICO (SIMPLE)

El yodo o la sustitución con hormonas tiroideas inducen una regresión variable del bocio en el déficit de yodo, dependiendo de cuánto tiempo haya estado presente y

del grado de fibrosis desarrollado. Debido a la posibilidad de que exista una autonomía tiroidea subyacente, deben tomarse precauciones al instaurar el tratamiento supresor con tiroxina, especialmente si la TSH basal se encuentra en el intervalo normal bajo. En los pacientes más jóvenes se inicia con una dosis de 100 μg/día que se ajusta para suprimir la TSH hasta valores normales bajos, pero detectables. El tratamiento de los pacientes ancianos debe iniciarse con una dosis de 50 μg/día. La eficacia del tratamiento de supresión es mayor en los pacientes más jóvenes y en los que tienen bocios blandos. Se observa una regresión importante en tres a seis meses de tratamiento; después de este tiempo no es probable que ocurra regresión. Menos de 33% de los pacientes ancianos y de los que tienen algún grado de enfermedad nodular o fibrosis experimenta reducción significativa del bocio. La cirugía rara vez está indicada en el bocio difuso. Son excepciones a esta regla la existencia documentada de compresión traqueal o de obstrucción del estrecho torácico superior, las cuales es probable que se relacionen con bocios multinodulares tóxicos (véase más adelante en este capítulo). La tiroidectomía subtotal o casi subtotal en estos casos o por motivos estéticos debe ser realizada por un cirujano experimentado para reducir las tasas de complicación, que se producen hasta en 10% de los casos. Después de la cirugía debe realizarse un tratamiento supresor suave con levotiroxina para prevenir la reaparición del bocio. El yodo radiactivo reduce el bocio aproximadamente en 50% en la mayoría de los pacientes. Rara vez se asocia a inflamación aguda transitoria de la tiroides, que no suele tener consecuencias a menos que haya un estrechamiento traqueal importante. Si no se administra levotiroxina se debe dar seguimiento a los pacientes tras el tratamiento con yodo radiactivo para descartar el desarrollo de hipotiroidismo.

BOCIO MULTINODULAR NO TÓXICO

Etiología y patogenia. Según la población estudiada, el bocio multinodular (MNG) se produce hasta en 12% de los adultos. El MNG es más frecuente en las mujeres que en los varones y su prevalencia aumenta con la edad. Es más común en las regiones con déficit de yodo, pero también ocurre en regiones con yodo suficiente, lo que refleja la multiplicidad de influencias genéticas, autoinmunitarias y ambientales que intervienen en su patogenia.

Suele haber gran variación en el tamaño de los nódulos. La histología revela un espectro de formas distintas, desde regiones hipercelulares hasta áreas quísticas llenas de coloide. La fibrosis a menudo es extensa y pueden observarse áreas de hemorragia o de infiltración linfocítica. Las técnicas moleculares indican que la mayor parte de los nódulos del MNG son de origen policlonal, lo que sugiere una respuesta hiperplásica a factores de crecimiento y citocinas producidas localmente. La TSH, que por lo general no está elevada, puede desempeñar un papel permisivo o contribuir al proceso. También aparecen lesiones monoclonales en el MNG, que reflejan la existencia de mutaciones génicas que confieren una ventaja de crecimiento selectiva a la célula progenitora.

Manifestaciones clínicas. La mayoría de los pacientes con MNG no tóxico se encuentran asintomáticos y, por definición, son eutiroideos. El MNG se desarrolla habitualmente durante muchos años y se detecta en la exploración física rutinaria o cuando el paciente advierte un aumento de tamaño en el cuello. Si el bocio tiene el tamaño suficiente puede finalmente provocar síntomas compresivos como dificultad para tragar, dificultad respiratoria (compresión traqueal) o plétora (congestión venosa), pero estos síntomas no son frecuentes. Los MNG sintomáticos suelen ser extraordinariamente grandes o contienen áreas fibróticas que causan compresión. El dolor repentino en un MNG a menudo se debe a hemorragia en el interior de un nódulo, pero debe plantearse la posibilidad de que se trate de una neoplasia maligna. La ronquera, que refleja la afección del nervio laríngeo recurrente, también sugiere la existencia de un proceso maligno.

Diagnóstico. En la exploración se observa que la estructura tiroidea está alterada y que existen múltiples nódulos de diversos tamaños. Debido a que muchos nódulos se encuentran inmersos en la profundidad del tejido tiroideo o se localizan en la zona posterior o retroesternal, no es posible palparlos todos. Debe medirse la TSH para excluir hipertiroidismo o hipotiroidismo subclínico, pero la función tiroidea suele ser normal. La desviación de la tráquea es frecuente, pero la compresión habitualmente debe superar 70% del diámetro traqueal para que se produzca una afección importante de las vías respiratorias. Se utilizan las pruebas de función pulmonar para valorar los efectos funcionales de la compresión y para detectar traqueomalacia, que de forma característica causa estridor inspiratorio. Puede recurrirse a la CT o a la MRI para evaluar la anatomía del bocio y el alcance de la extensión retroesternal, que a menudo es mucho mayor de lo que se puede deducir por la exploración física. El tránsito intestinal con bario revela la magnitud de la compresión esofágica. El riesgo de que surja cáncer en MNG es semejante al observado en los nódulos solitarios. Se puede utilizar la ecografía para identificar los nódulos de los que se extraerá un fragmento para biopsia, incluidos los grandes y dominantes o aquellos con características ecográficas que sugieren cáncer (como microcalcificaciones, hipoecogenicidad y mayor vascularización).

Rx BOCIO MULTINODULAR NO TÓXICO

La mayor parte de los MNG se tratan de forma conservadora. La supresión con T_4 rara vez es eficaz en la reducción del bocio e introduce el riesgo de tirotoxicosis si existe una autonomía subyacente o si ésta se desarrolla durante el tratamiento. Si se utiliza levotiroxina, ésta debe iniciarse en dosis bajas (50 μg) y aumentarse gradualmente mientras se vigila la concentración de TSH para evitar una supresión excesiva. Deben evitarse los medios de contraste y las sustancias con yodo debido al riesgo de inducir el *fenómeno Jod-Basedow*, caracterizado por el aumento de la producción de hormona tiroidea por nódulos autónomos. El yodo radiactivo se está utilizando cada vez más ya que a menudo logra reducir el bocio y puede suprimir selectivamente regiones de autonomía. La dosis de ^{131}I depende del tamaño del bocio y de la captación de yodo radiactivo, pero suele ser de 3.7 MBq (0.1 mCi) por gramo de tejido, corregida en función de la captación [dosis habitual, 370 a 1 070 MBq (10 a 29 mCi)]. Puede ser necesario repetir el tratamiento. En la mayoría de los pacientes es posible lograr una reducción de 40 a 50% en el tamaño del bocio. Las preocupaciones relativas a la inflamación de la tiroides inducida por la radiación y a la compresión traqueal han disminuido actualmente a raíz de los resultados de estudios recientes que han demostrado que esta complicación es poco frecuente. Cuando se produce una compresión aguda puede ser necesario el tratamiento con glucocorticoides o cirugía. El hipotiroidismo inducido por radiación es menos frecuente que el que aparece tras el tratamiento de la enfermedad de Graves. No obstante, puede aparecer tirotoxicosis autoinmunitaria postratamiento hasta en 5% de los pacientes tratados por un MNG. La cirugía sigue siendo muy eficaz, pero no está exenta de riesgos, especialmente en los ancianos con enfermedades cardiopulmonares subyacentes.

BOCIO MULTINODULAR TÓXICO

La patogenia del MNG tóxico parece ser similar a la del MNG no tóxico; la principal diferencia radica en la presencia de autonomía funcional en el primero. La base molecular de esta autonomía se desconoce. Al igual que en los MNG no tóxicos, muchos nódulos son policlonales, mientras que otros son monoclonales y de orígenes clonales variables. Las anomalías genéticas que se sabe confieren autonomía funcional, como las mutaciones activadoras del TSH-R o de la $G_{s\alpha}$ (véase más adelante en este capítulo) no suelen encontrarse en las regiones autónomas del MNG tóxico.

Además de las características del bocio, la presentación clínica del MNG tóxico consiste en hipertiroidismo subclínico o tirotoxicosis leve. El paciente suele ser anciano y puede acudir a consulta con fibrilación auricular o palpitaciones, taquicardia, nerviosismo, temblores o pérdida de peso. La exposición reciente al yodo en medios de contrastes o de otras fuentes puede desencadenar o exacerbar la tirotoxicosis. El nivel de TSH es bajo. La concentración de T_4 puede ser normal o estar mínimamente aumentada; a menudo, la T_3 está más elevada que la T_4. La gammagrafía tiroidea muestra captación heterogénea con múltiples regiones de captación aumentada y reducida; la captación de yodo radiactivo de 24 h puede no estar aumentada.

Rx BOCIO MULTINODULAR TÓXICO

El tratamiento del MNG tóxico supone un reto para el médico. Los antitiroideos, a menudo en combinación con los bloqueadores beta, pueden normalizar la función tiroidea y tratar las características clínicas de la tirotoxicosis, pero este tratamiento estimula el crecimiento del bocio y a diferencia de lo que ocurre en la enfermedad de Graves, no se produce la remisión espontánea. El yodo radiactivo puede utilizarse para tratar áreas de autonomía y para reducir el volumen del bocio. No obstante, es común que persista cierto grado de autonomía, probablemente por la presencia de múltiples regiones de autonomía tan pronto como otras reciben tratamiento. Sin embargo, se debe pensar en realizar una prueba con yodo radiactivo antes de someter a los pacientes (muchos de los cuales son ancianos) a cirugía, que es el tratamiento definitivo de la tirotoxicosis subyacente y del bocio. Los pacientes deben alcanzar el estado eutiroideo por medio de antitiroideos antes de la intervención.

NÓDULO SOLITARIO HIPERFUNCIONAL

Un nódulo tiroideo solitario de funcionamiento autónomo recibe el nombre de *adenoma tóxico*. La patogenia de este trastorno ha quedado aclarada de-

mostrando los efectos funcionales de las mutaciones que estimulan la vía de señalización del TSH-R. La mayoría de los pacientes con nódulos solitarios hiperfuncionales presenta mutaciones somáticas activadoras en el gen que codifica el TSH-R (fig. 335-10). Estas mutaciones, localizadas principalmente en el dominio transmembranario del receptor, inducen un acoplamiento constitutivo del receptor a la $G_{s\alpha}$, aumentando los niveles de AMP cíclico y potenciando la proliferación y la función de las células foliculares de la tiroides. Con menor frecuencia, las mutaciones somáticas se identifican en el gen de la $G_{s\alpha}$. Estas mutaciones, similares a las observadas en el síndrome de McCune-Albright (cap. 341) o en un subgrupo de adenomas somatotropos (cap. 333), alteran la hidrólisis del trifosfato de guanosina (*guanosine triphosphate*, GTP), causando también una activación constitutiva de la vía de señalización del AMP cíclico. En la mayoría de las series, en más de 90% de los pacientes con nódulos solitarios hiperfuncionales se identifican mutaciones activadoras en los genes del TSH-R o de la subunidad alfa de la proteína G estimuladora.

La tirotoxicosis suele ser leve. La presencia del nódulo tiroideo, que suele ser lo suficientemente grande como para ser palpable y la ausencia de características clínicas indicativas de enfermedad de Graves u otras causas de tirotoxicosis hace sospechar este trastorno. La gammagrafía tiroidea proporciona la prueba diagnóstica definitiva, demostrando la captación focal en el nódulo hiperfuncional y la disminución de la captación en el resto de la glándula, ya que la actividad de la tiroides normal está suprimida.

Rx NÓDULO SOLITARIO HIPERFUNCIONAL

La ablación con yodo radiactivo suele ser el tratamiento de elección. Debido a que la función de la tiroides normal está suprimida, el ^{131}I se concentra en el nódulo hiperfuncional con mínima captación y lesión del tejido tiroideo normal. Se ha demostrado que las dosis relativamente grandes de yodo radiactivo [p. ej., 370 a 1 110 MBq (10 a 29.9 mCi) de ^{131}I] corrigen la tirotoxicosis en aproximadamente 75% de los pacientes en tres meses. En menos de 10% aparece hipotiroidismo durante los cinco años siguientes. La resección quirúrgica también es eficaz y suele limitarse a la enucleación del adenoma o a una lobulectomía, con lo que se preserva la función tiroidea y se reduce al mínimo el riesgo de hipoparatiroidismo y de lesión de los nervios laríngeos recurrentes. El tratamiento médico con antitiroideos y bloqueadores beta puede normalizar la función tiroidea, pero no es el mejor tratamiento a largo plazo. En algunos centros se ha utilizado con éxito la inyección de etanol bajo guía ecográfica para la ablación de los nódulos hiperfuncionales. Es necesario administrar varias inyecciones (a menudo más de cinco sesiones) para reducir el tamaño del nódulo. Esta técnica permite alcanzar una función tiroidea normal en la mayoría de los pacientes.

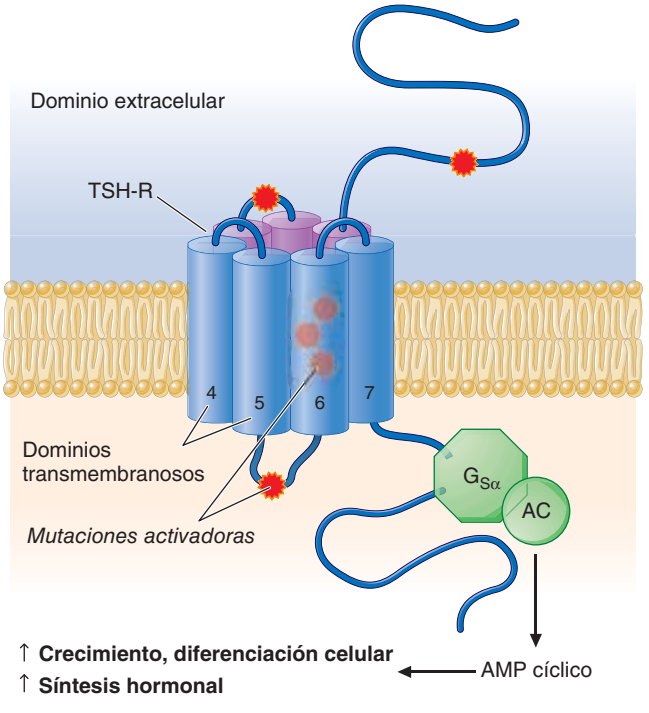

FIGURA 335-10. Mutaciones activadoras del gen del TSH-R. Las mutaciones (*) que activan el receptor de la hormona estimulante de tiroides (TSH-R) residen principalmente en los dominios transmembranosos 5 y bucle intracelular 3, aunque se han producido mutaciones en otras localizaciones. El efecto de estas mutaciones consiste en inducir cambios de conformación que imitan la unión de la TSH, lo que provoca el acoplamiento de la proteína G estimulante ($G_{s\alpha}$) y a la activación de la ciclasa de adenilato (*adenylate cyclasa*, AC), una enzima que genera AMP cíclico.

NEOPLASIAS BENIGNAS

El cuadro 335-9 resume los diversos tipos de nódulos tiroideos benignos. Estas lesiones son frecuentes (5 a 10% de los adultos) y a menudo múltiples, especialmente cuando se valoran por medio de técnicas sensibles como la ecografía. El riesgo de neoplasia maligna es muy bajo para los *adenomas macrofoliculares* y los *adenomas normofoliculares*. Las variantes *microfoliculares, trabeculares y de células de Hürthle* son más preocupantes, en parte porque la histología es más difícil de interpretar. Aproximadamente un tercio de los nódulos palpables son *quistes tiroideos*, que pueden identificarse por su aspecto ecográfico basándose en la aspiración de grandes cantidades de líquido rosa o amarillento (coloide). Muchos son lesiones mixtas, quísticas y sólidas, en cuyo caso es deseable aspirar los componentes celulares bajo guía ecográfica o recoger células tras el centrifugado en Cytospin del líquido del quiste. Los quistes recidivan con frecuencia, incluso tras la aspiración repetida y pueden requerir la extirpación quirúrgica si son grandes o si la citología es sospechosa. Se ha utilizado la esclerosis con resultados variables, pero a menudo es dolorosa y se puede complicar por infiltración del fármaco esclerosante.

El enfoque terapéutico de los nódulos benignos es similar al del MNG. La supresión de la TSH con levotiroxina reduce el tamaño de aproximadamente 30% de los nódulos y puede impedir un nuevo crecimiento. Si no hay contraindicaciones, la concentración de TSH debe suprimirse hasta el límite normal inferior. Otra opción es controlar el tamaño del nódulo sin supresión. Si después de seis a 12 meses de tratamiento supresor el tamaño del nódulo no ha disminuido, debe interrumpirse el tratamiento, ya que es probable que los efectos beneficiosos derivados del tratamiento a largo plazo sean escasos.

CÁNCER DE TIROIDES

El carcinoma de tiroides es la neoplasia maligna más frecuente del sistema endocrino. Los tumores malignos derivados del epitelio folicular se clasifican en función de sus características histológicas. Los tumores diferencia-

CUADRO 335-9 CLASIFICACIÓN DE LAS NEOPLASIAS TIROIDEAS

Benignas	
Adenomas de células epiteliales foliculares	
Macrofolicular (coloide)	
Normofolicular (simple)	
Microfolicular (fetal)	
Trabecular (embrionario)	
Variante de células de Hürthle (oncocítico)	
Malignas	**Prevalencia aproximada, %**
Células foliculares epiteliales	
Carcinomas bien diferenciados	
Carcinomas papilares	80-90
Papilares puros	
Variante folicular	
Variante esclerosante difusa	
Variantes de células altas, de células cilíndricas	
Carcinomas foliculares	5-10
Mínimamente invasor	
Invasor	
Carcinoma de células de Hürthle (oncocítico)	
Carcinoma insular	
Carcinomas indiferenciados (anaplásicos)	
Células C (productoras de calcitonina)	
Cáncer medular de tiroides	10
Esporádico	
Familiar	
MEN 2	
Otras neoplasias malignas	
Linfomas	1-2
Sarcomas	
Metástasis	
Otras	

Nota: MEN, neoplasia endocrina múltiple.

dos, como el cáncer papilar de tiroides (*papillary thyroid cancer*, PTC) o el cáncer folicular de tiroides (*follicular thyroid cancer*, FTC), a menudo son curables y el pronóstico es bueno cuando el proceso se identifica en las primeras fases de la enfermedad. En cambio, el cáncer anaplásico de tiroides (*anaplastic thyroid cancer*, ATC) es agresivo, responde mal al tratamiento y tiene mal pronóstico.

La incidencia de cáncer de tiroides (casi 9/100 000 por año) aumenta con la edad y alcanza una meseta aproximadamente después de los 50 años **(fig. 335-11)**. La edad también es un factor pronóstico importante: el cáncer de tiroides en sujetos jóvenes (<20 años) o maduros (>45 años) tiene peor pronóstico. La frecuencia del cáncer de tiroides es del doble en mujeres que en varones, pero pertenecer al género masculino conlleva un peor pronóstico. Son riesgos adicionales importantes los antecedentes de irradiación de la cabeza o el cuello en la infancia, nódulo de tamaño grande (≥4 cm), signos de fijación local del tumor o de invasión de los ganglios linfáticos y presencia de metástasis **(cuadro 335-10)**.

Diversas características específicas del cáncer de tiroides facilitan su tratamiento: 1) los nódulos tiroideos se palpan con facilidad, lo que permite la detección precoz y la biopsia por FNA; 2) pueden utilizarse radioisótopos de yodo para diagnosticar (^{123}I) y tratar (^{131}I) el cáncer de tiroides diferenciado, debido a la captación exclusiva de este anión por la glándula tiroides, y 3) los marcadores séricos permiten detectar la enfermedad residual o recidivante, como la concentración de Tg para el PTC y el FTC y la calcitonina para el cáncer medular de tiroides (*medullary thyroid cancer*, MTC).

CLASIFICACIÓN

Las neoplasias tiroideas se pueden originar en cualquiera de los tipos celulares de la glándula, incluidas las células foliculares, las células C productoras de calcitonina, los linfocitos y los elementos estromáticos y vasculares; la causa también puede ser metástasis de otras localizaciones (cuadro 335-9). El *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) ha designado un sistema de estadificación basado en la clasificación TNM (tumor, ganglios, metástasis [*tumor, nodes, metastases*]) **(cuadro 335-11)**. También se utilizan extensamente otros sistemas de clasificación y estadificación, algunos de los cuales prestan mayor atención a las características histológicas o a los factores de riesgo como la edad y el sexo.

PATOGENIA Y BASES GENÉTICAS

Radiación. Los primeros estudios sobre la patogenia del cáncer de tiroides se centraron en el papel de la radiación externa, que predispone a roturas cromosómicas, probablemente causantes de reordenamientos genéticos y pérdida de genes de supresión de tumores. La radiación externa del mediastino, la cara, la cabeza y la región del cuello se administraba en el pasado para tratar muy diversos trastornos, entre ellos el acné y el aumento de tamaño del timo, las amígdalas palatinas y las amígdalas faríngeas. La exposición a la radiación aumenta el riesgo de nódulos tiroideos benignos y malignos, se asocia a cánceres multicéntricos y desplaza la incidencia del cáncer de tiroides a un grupo de edad más joven. La radiación debida a lluvia radiactiva también predispone al cáncer de tiroides. Los niños parecen mostrar mayor predisposición a los efectos de la radiación que los adultos. Es de destacar el hecho de que la radiación derivada del tratamiento con ^{131}I parece contribuir poco, si es que lo hace, al aumento del riesgo de cáncer de tiroides.

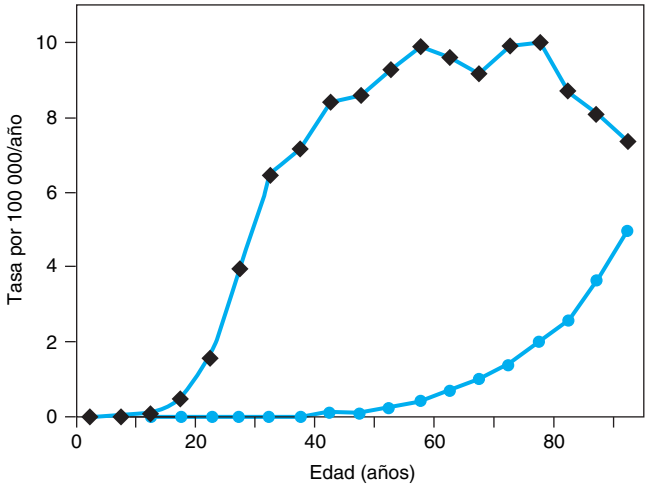

FIGURA 335-11. Tasas de incidencia (—◆—) y mortalidad (—●—) relacionadas con la edad del cáncer invasor de tiroides. [*Adaptada de LAG Ries et al (eds): SEER Cancer Statistics Review, 1973-1996, Bethesda, National Cancer Institute, 1999.*]

CUADRO 335-10 FACTORES DE RIESGO DE CARCINOMA DE TIROIDES EN PACIENTES CON UN NÓDULO TIROIDEO

Antecedentes de radiación de cabeza y cuello	Antecedentes familiares de cáncer de tiroides o de MEN 2
Edad <20 o >45 años	Parálisis de cuerdas vocales, voz ronca
Enfermedad bilateral	Nódulo fijo a las estructuras adyacentes
Tamaño del nódulo grande (>4 cm)	Extensión extratiroidea
Tumoración cervical nueva o que aumenta de tamaño	Posible afección de ganglios linfáticos
Sexo masculino	Deficiencia de yodo (cáncer folicular)

Nota: MEN, neoplasia endocrina múltiple.

TSH y factores de crecimiento. Muchos cánceres diferenciados de tiroides expresan receptores de TSH y, por tanto, siguen respondiendo a la TSH. Esta observación es la base de la supresión de la TSH por T_4 en los pacientes con cáncer de tiroides. La expresión residual de los receptores de TSH también permite la captación de ^{131}I terapéutico estimulada por la hormona estimulante de la tiroides (véase más adelante en este capítulo).

Oncogenes y genes supresores de tumores. Los cánceres de tiroides son de origen monoclonal, lo cual concuerda con la idea de que se originan a consecuencia de mutaciones que confieren una ventaja de crecimiento a una sola célula. Además de las mayores tasas de proliferación, algunos cánceres de tiroides presentan un defecto de la apoptosis y características que potencian la invasión, la angiogénesis y la capacidad de metástasis. Por analogía con el modelo de carcinogénesis de múltiples pasos propuesta para el cáncer de colon (cap. 79), las neoplasias de tiroides se han analizado en relación con una serie de alteraciones genéticas, pero sin encontrar pruebas claras de que exista una adquisición ordenada de mutaciones somáticas a medida que avanzan del estado benigno al maligno. Por otro lado, ciertas mutaciones son relativamente específicas de las neoplasias de tiroides, algunas de las cuales se relacionan con la clasificación histológica **(cuadro 335-12)**.

Las mutaciones activadoras del TSH-R y de la unidad $G_{s\alpha}$ se relacionan con nódulos de funcionamiento autónomo. Aunque estas mutaciones inducen el crecimiento de las células tiroideas, este tipo de nódulo casi siempre es benigno.

La activación de la vía de señales RET-RAS-BRAF se observa en muchos de los PTC, aunque los tipos de mutaciones son heterogéneos. Diversos reordenamientos del gen *RET* en el cromosoma 10 hacen que este gen codificador de un receptor de cinasa de tirosina quede bajo el control de otros promotores, lo que produce una sobreexpresión de receptores. Se producen reordenamientos del *RET* en 20 a 40% de los PTC en diferentes series y se observaron con mayor frecuencia en los tumores que se desarrollaron después del accidente radiactivo de Chernobyl. En el PTC también se han observado reordenamientos en el gen que codifica otra de cinasa de tirosina, el *TRK1*, que se localiza en el

CUADRO 335-11 CLASIFICACIÓN DEL CÁNCER TIROIDEO[a]

Cánceres papilares o foliculares de tiroides		
	<45 años	>45 años
Estadio I	Cualquier T, cualquier N, M0	T1, N0, M0
Estadio II	Cualquier T, cualquier N, M1	T2 o T3, N0, M0
Estadio III	—	T4, N0, M0
		Cualquier T, N1, M0
Estadio IV	—	Cualquier T, cualquier N, M1
Cáncer de tiroides anaplásico		
Estadio IV	Todos los casos son estadio IV	
Cáncer medular de tiroides		
Estadio I	T1, N0, M0	
Estadio II	T2-T4, N0, M0	
Estadio III	Cualquier T, N1, M0	
Estadio IV	Cualquier T, cualquier N, M1	

[a] Los criterios son: T, tamaño y extensión de la enfermedad primaria (T1 ≤1 cm; 1 cm <T2 ≤4 cm; T3 >4 cm; T4 invasión directa a través de la cápsula tiroidea); N, ausencia (N0) o presencia (N1) de afección linfática regional; M, ausencia (M0) o presencia (M1) de metástasis.
Fuente: sistema de estadificación del *American Joint Committee on Cancer* para los cánceres de tiroides utilizando la clasificación TNM.

CUADRO 335-12 ALTERACIONES GENÉTICAS EN NEOPLASIAS TIROIDEAS

Gen/proteína	Tipo de gen	Sitio del cromosoma	Anormalidad genética	Tumor
Receptor de TSH	Receptor de GPCR	14q31	Mutaciones puntuales	Adenoma tóxico, carcinomas diferenciados
$G_{S\alpha}$	Proteína G	20q13.2	Mutaciones puntuales	Adenoma tóxico, carcinomas diferenciados
RET/PTC	Cinasa de tirosina (receptor de)	10q11.2	Redisposiciones PTC1: (inv(10)q11.2q21) PTC2: (t(10;17)(q11.2;q23)) PTC3: ELE1/TK	PTC
RET	Cinasa de tirosina (receptor de)	10q11.2	Mutaciones puntuales	MEN 2, cáncer de médula de tiroides
BRAF	Cinasa de MEK	7q24	Mutaciones puntuales y redisposiciones	PTC
TRK	Cinasa de tirosina (receptor de)	1q23-24	Redisposiciones	Bocio multinodular, cáncer tiroideo papilar
RAS	Transducción de señal de p21	Hras 11p15.5 Kras 12p12.1; Nras 1p13.2	Mutaciones puntuales	Carcinoma diferenciado de tiroides, adenomas
p53	Oncosupresor, control de ciclo celular y apoptosis	17p13	Mutaciones puntuales Deleción, inserción	Cáncer anaplásico
APC	Oncosupresor, gen de la poliposis coli adenomatosa	5q21-q22	Mutaciones puntuales	Cáncer anaplásico, también vinculado con poliposis coli familiar
p16 (MTS1, CDKN2A)	Oncosupresor, control de ciclo celular	9p21	Deleciones	Carcinomas diferenciados
p21/WAF	Oncosupresor, control de ciclo celular	6p21.2	Sobreexpresión	Cáncer anaplásico
MET	Cinasa de tirosina (receptor de)	7q31	Sobreexpresión	Cáncer folicular tiroideo
c-MYC	Cinasa de tirosina (receptor de)	8q24.12-13	Sobreexpresión	Carcinoma diferenciado
PTEN	Fosfatasa	10q23	Mutaciones puntuales	PTC en síndrome de Cowden (hamartomas múltiples, tumores de mama, pólipos gastrointestinales, tumores tiroides)
CTNNB1	Catenina beta	3p22	Mutaciones puntuales	Cáncer anaplásico
Pérdida de heterocigosidad	¿Oncosupresores?	3p; 11q13 Otros loci	Deleciones	Carcinomas tiroideos diferenciados, cáncer anaplásico
PAX8-PPARγ1	Factor de transcripción Fusión del receptor nuclear	t(2;3)(q13;p25)	Translocación	Adenoma o carcinoma folicular

Nota: TSH, hormona estimulante de la tiroides; $G_{S\alpha}$, subunidad alfa estimulante de proteína G; RET, redisposición durante la transfección del protooncogén (*rearranged during transfection proto-oncogene*); PTC, cáncer papilar tiroideo; TRK, receptor de cinasa de tirosina (*tyrosine kinase receptor*); RAS, protooncogén de sarcoma murino (*rat sarcoma proto-oncogene*); p53, gen oncosupresor p53; MET, protooncogén MET (receptor del factor de crecimiento del hepatocito); c-MYC, homólogo celular del protooncogén del virus de la mielocitomatosis (*cellular homologue of myelocytomatosis*); PTEN, homólogo de fosfatasa y tensina (*phosphatase and tensin homologue*); APC, poliposis coli adenomatosa (*adenomatous polyposis coli*); MTS, oncosupresor múltiple (*multiple tumor suppressor*); CDKN2A, inhibidor 2A de cinasa dependiente de ciclina (*cyclin-dependent kinase inhibitor 2A*); P21, oncosupresor p21; WAF, fragmento activado de p53 de tipo natural (*wild-type p53 activated fragment*); GPCR, receptor acoplado a proteína G; ELE1/TK, gen ELE1/cinasa de tirosina activador de RET (*ret-activating gene ele1/tyrosine kinase*); MEN2, neoplasia endocrina múltiple 2; PAX8, factor de transcripción del dominio en pares; PPARγ1, receptor γ1 activado proliferador de peroxisoma (*peroxisome-proliferator activated receptor γ1*); BRAF, homólogo B1 de v-raf; MEK, cinasa de mitógeno regulada por señales extracelulares (*mitogen extracellular signal-regulated kinase*).
Fuente: con autorización de P Kopp, JL Jameson, in JL Jameson (ed): *Principles of Molecular Medicine.* Totowa, NJ, Humana Press, 1998.

cromosoma 1. Hasta la fecha, la identificación del PTC con reordenamientos del *RET* o del *TRK1* no ha demostrado ser útil para anticipar el pronóstico ni la respuesta al tratamiento. Al parecer las mutaciones de *BRAF* constituyen la alteración genética más común en PTC; tales mutaciones activan la cinasa, que estimula la cascada de la cinasa proteínica activada por mitógenos (*mitogen-activated protein kinase*, MAPK). Las mutaciones de *RAS*, que también estimulan la activación de la cascada MAPK, se observan en 20 a 30% de las neoplasias de tiroides incluidas PTC y FTC. Como aspecto por destacar, en el mismo tumor no aparecen de manera simultánea mutaciones de *RET*, *BRAF* y *RAS*, lo cual sugiere que la activación de la cascada de MAPK es de máxima importancia para la génesis tumoral, independientemente de la fase o etapa que desencadena la cascada.

Como destacamos, también en FTC surgen mutaciones de *RAS*. Además, se identifica en una fracción significativa de FTC una redisposición del factor PAX8 de transcripción del desarrollo tiroideo, con el receptor nuclear PPARγ. La pérdida de la heterocigosidad de 3p u 11q compatible con deleciones de genes supresores de cáncer también es común en el cáncer folicular de tiroides.

Se han detectado también en ATC muchas de las mutaciones que se identifican en cánceres tiroideos diferenciados. Las mutaciones en CTNNB1 que codifican la catenina beta surgen en 66% de ATC, pero no en PTC ni FTC. Las mutaciones del gen supresor de tumores p53 parecen desempeñar un papel importante en el desarrollo del ATC. Debido a que el p53 interviene en la vigilancia del ciclo celular, la reparación del DNA y la apoptosis, su pérdida puede contribuir a la rápida adquisición de inestabilidad genética, así como a escasa respuesta al tratamiento (cap. 80) (cuadro 335-12).

El MTC, cuando se asocia a la neoplasia endocrina múltiple (*multiple endocrine neoplasia*, MEN) de tipo 2, presenta una mutación heredada del gen *RET*. A diferencia de los reordenamientos del *RET* observados en el PTC, las mutaciones del MEN2 son mutaciones puntuales que inducen la actividad constitutiva de la cinasa de tirosina (cap. 345). El MTC está precedido de la hiperplasia de las células C, lo que plantea la probabilidad de que "segundas dianas" todavía no identificadas produzcan la transformación celular. Un subgrupo de MTC contiene mutaciones somáticas que activan el *RET*.

CÁNCER DE TIROIDES BIEN DIFERENCIADO

Papilar. El PTC es el tipo de cáncer de tiroides más frecuente y constituye 70 a 90% de los tumores malignos bien diferenciados de la tiroides. El PTC microscópico está presente hasta en 25% de las glándulas tiroideas en la necropsia, pero gran parte de estas lesiones son muy pequeñas (varios milímetros) y no son clínicamente significativas. Las características citológicas típicas del PTC ayudan a establecer el diagnóstico por medio de FNA o después de la resección quirúrgica; entre ellas se encuentran la presencia de cuerpos de psammoma y núcleos escindidos con aspecto de "huérfanas Annie" debido a la existencia de nucléolos de gran tamaño y a la formación de estructuras papilares.

El PTC suele ser multifocal e invadir localmente la glándula tiroidea y extenderse a través de la cápsula tiroidea invadiendo las estructuras adyacentes del cuello. Tiende a diseminarse por vía linfática, pero también puede producir metástasis, especialmente en el hueso y en los pulmones. Debido al crecimiento relativamente lento del tumor puede acumularse un número importante de metástasis pulmonares, en ocasiones con muy pocos síntomas. Se discute la implicación pronóstica de la diseminación linfática. La afección de los ganglios linfáticos por el cáncer de tiroides puede tolerarse bastante bien, pero probablemente aumenta el riesgo de recidiva y de mortalidad, en especial en los ancianos. En el cuadro 335-11 se presenta la estadificación del PTC por medio del sistema TNM. La mayoría de los cánceres papilares son identificados en los estadios iniciales (más de 80% en estadio I o II) y tienen un pronóstico excelente, con curvas de supervivencia similares a la supervivencia prevista (fig. 335-12*A*). La mortalidad es claramente mayor en el estadio IV de la enfermedad (metástasis a distancia), pero este grupo representa únicamente a 1% de los pacientes. El tratamiento del PTC se describe más adelante.

Folicular. La incidencia de FTC varía notablemente en las diferentes partes del mundo; es más frecuente en las regiones con deficiencia de yodo. El FTC es difícil de diagnosticar por medio de FNA debido a que la distinción entre

neoplasias foliculares benignas y malignas se basa en gran medida en la existencia de signos de invasión en vasos, nervios o estructuras adyacentes. El FTC tiende a diseminarse por vía hematógena dando lugar a metástasis óseas, pulmonares y del sistema nervioso central. Las tasas de mortalidad relacionadas con FTC son menos favorables que las vinculadas al PTC, en parte debido a que el porcentaje de pacientes que presentan un estadio IV de la enfermedad es mayor (fig. 335-12*B*). Las características que se acompañan de mal pronóstico son la existencia de metástasis a distancia, edad superior a 50 años, tamaño del tumor primario superior a 4 cm, presencia de células de Hürthle e invasión vascular importante.

Rx CÁNCER TIROIDEO BIEN DIFERENCIADO

CIRUGÍA. Todos los cánceres de tiroides bien diferenciados deberán ser extirpados quirúrgicamente. Además de extirpar la lesión primaria, la cirugía permite establecer el diagnóstico histológico y la estadificación precisos; a menudo se detecta una enfermedad multicéntrica en el lóbulo contralateral. En el momento de la cirugía también es posible valorar la diseminación a los ganglios linfáticos que se pueden extirpar durante la intervención. Las recomendaciones sobre la amplitud de la resección varían para el estadio I de la enfermedad, ya que las tasas de supervivencia son similares para la lobulectomía y para la tiroidectomía casi total. La lobulectomía se acompaña de menor incidencia de hipoparatiroidismo y lesión de los nervios laríngeos recurrentes. Sin embargo, no es posible vigilar los niveles de Tg ni realizar gammagrafías corporales totales con ^{131}I en presencia del lóbulo residual. Además, si la estadificación final o el seguimiento subsiguiente indican la necesidad de tratamiento o gammagrafía con yodo radiactivo, es preciso repetir la intervención quirúrgica para extirpar el tejido tiroideo restante. Por este motivo, es preferible la tiroidectomía casi total en la mayoría de los pacientes; las tasas de complicaciones son aceptablemente bajas si el cirujano tiene experiencia. Se ha utilizado cada vez más la radioablación para eliminar tejido tiroideo residual después de extirpación, porque puede destruir carcinoma tiroideo residual o multifocal y facilita el empleo de cuantificaciones de Tg y el gammagrama con yodo radiactivo para la vigilancia a largo plazo y así eliminar el tejido normal o neoplásico residuales.

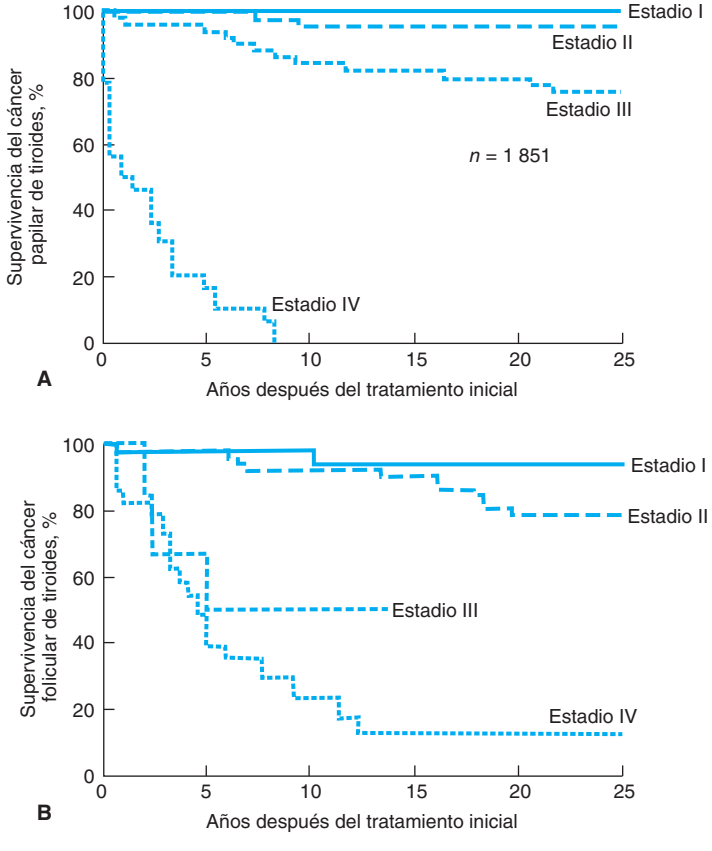

FIGURA 335-12. Tasas de supervivencia en pacientes con cáncer de tiroides diferenciado. ***A.*** Cáncer papilar, cohorte de 1 851 pacientes. I, 1 107 (60%); II, 408 (22%); III, 312 (17%); IV, 24 (1%); *n* = 1 185. ***B.*** Cáncer folicular, cohorte de 153 pacientes. I, 42 (27%); II, 82 (54%); III, 6 (4%); IV, 23 (15%); *n* = 153. [*Adaptada de PR Larsen et al: William's Textbook of Endocrinology, 9th ed, JD Wilson et al (eds). Philadelphia, Saunders, 1998, pp 389-575; con autorización.*]

TRATAMIENTO SUPRESOR DE LA TSH. Debido a que la mayoría de los tumores continúan siendo sensibles a la TSH, la supresión de la TSH con levotiroxina es un pilar fundamental del tratamiento del cáncer de tiroides. Aunque la supresión de la TSH proporciona un efecto terapéutico benéfico claro, no hay estudios prospectivos que indiquen el nivel óptimo de supresión de la TSH. Un objetivo razonable es suprimir la TSH hasta la concentración más baja posible sin someter al paciente a efectos secundarios innecesarios por exceso de hormona tiroidea, como fibrilación auricular, osteopenia, ansiedad y otras manifestaciones de tirotoxicosis. En los pacientes con bajo riesgo de recidiva, la TSH debe suprimirse hasta una concentración baja, pero detectable (0.1 a 0.5 UI/L). En los pacientes con alto riesgo de recidiva o con enfermedad metastásica demostrada está indicada la supresión total de la TSH siempre que no existan contraindicaciones importantes para una tirotoxicosis leve. En este caso, también se deben vigilar los niveles de T_4 libre para evitar un tratamiento excesivo.

TRATAMIENTO CON YODO RADIACTIVO. El cáncer de tiroides bien diferenciado continúa incorporando yodo radiactivo, aunque con menor eficacia que las células foliculares tiroideas normales. La captación de yodo radiactivo está determinada principalmente por la expresión del NIS, es estimulada por la TSH y requiere la expresión del TSH-R. El tiempo de permanencia de la radiactividad depende del grado en que se conservan las funciones diferenciadas del tumor, como el atrapamiento y la organificación del yodo. Tras la tiroidectomía casi total persiste una cantidad de tejido tiroideo importante, en especial en el lecho tiroideo y alrededor de las glándulas paratiroides. Por consiguiente, la ablación con ^{131}I es necesaria para eliminar el tejido tiroideo normal restante y tratar las células tumorales residuales.

Indicaciones. El uso de dosis terapéuticas de yodo radiactivo continúa siendo objeto de debate en el tratamiento del cáncer de tiroides. Sin embargo, la ablación posoperatoria de tiroides y el tratamiento con yodo radiactivo de los restos de PTC o FTC identificados, disminuyen claramente los índices de recidiva, pero es poca su influencia en la mortalidad, particularmente en sujetos cuyo riesgo es relativamente pequeño; este último grupo incluye a muchos pacientes de PTC en etapa 1 cuyos tumores primarios tienen menos de 1.5 cm de diámetro. En los pacientes con tumores papilares de mayor tamaño, diseminación a ganglios linfáticos adyacentes, FTC o signos de metástasis, generalmente se recomienda la ablación de la tiroides y el tratamiento con yodo radiactivo.

Ablación y tratamiento con ^{131}I. Como se comentó anteriormente, la decisión de utilizar ^{131}I para la ablación de la tiroides debe combinarse con el tratamiento quirúrgico, ya que la radioablación es mucho más eficaz cuando existe un tejido tiroideo normal residual mínimo. Una estrategia habitual es tratar al paciente durante varias semanas después de la intervención quirúrgica con liotironina (25 μg dos o tres veces al día), seguido del retiro de la hormona tiroidea. En la situación ideal, el nivel de TSH debe aumentar hasta un valor superior a 50 UI/L durante unas tres a cuatro semanas. El nivel hasta el que se eleve la TSH depende en gran medida de la cantidad de tejido tiroideo normal residual después de la intervención quirúrgica. También se ha utilizado, para la ablación posquirúrgica, TSH humana recombinante (*recombinant human TSH*, rhTSH) obtenida por bioingeniería para mejorar la captación de ^{131}I. Al parecer tiene una eficacia similar a la anulación de la hormona tiroidea y debe ser particularmente útil, dado que los restos de tejido tiroideo impiden el incremento adecuado de TSH endógena. En la actualidad se ha aprobado el uso de rhTSH para la ablación posoperatoria en Europa, pero no en Estados Unidos.

El uso de una dosis de ^{131}I para rastreo antes del tratamiento [por lo general 111 a 185 MBq (3 a 5 mCi)] puede indicar la cantidad de tejido residual y es un dato que orienta respecto a la dosis necesaria para lograr la ablación. Sin embargo, dadas las preocupaciones en cuanto a que surja "depresión funcional persistente" por el radionúclido, que anule la utilidad de nuevos tratamientos, hay una tendencia a no usar el rastreo previo al tratamiento y emprender de modo directo la ablación, salvo que exista sospecha de que la cantidad de tejido residual alterará la terapia. En Estados Unidos la dosis máxima de ^{131}I es de 1 110 MBq (29.9 mCi) en forma extrahospitalaria, a pesar de que la ablación suele ser más completa si se usan cantidades mayores [1 850 a 3 700 MBq (50 a 100 mCi)]. Es importante que los alimentos que recibe el paciente tengan poco yodo (de modo que la excreción de yodo por orina sea menor de 50 μg/día) para mejorar la captación de yodo radiactivo. En individuos donde existe cáncer residual, las dosis mayores aseguran la ablación de tiroides y pueden destruir las células neoplásicas residuales. Es útil un "rastreo" o gammagrama de todo el cuerpo después del tratamiento con dosis grandes de yodo radiactivo, para identificar posibles metástasis.

Seguimiento con gammagrafía tiroidea corporal total y determinaciones de tiroglobulina. Debe realizarse una gammagrafía corporal total inicial seis meses después de la cirugía y de la ablación de la tiroides. La estrategia para el tratamiento de seguimiento del cáncer de tiroides ha cambiado con la disponibilidad de TSH humana recombinante (rhTSH) para estimular la captación de ^{131}I y con la mayor

sensibilidad de los análisis de Tg para detectar enfermedad residual o recidivante. En la **figura 335-13** se presenta un esquema que utiliza la administración de rhTSH o la suspensión de la hormona tiroidea para realizar la gammagrafía de la tiroides. Después de la ablación de tiroides se utiliza rhTSH para la vigilancia y estimular la captación de Tg y ^{131}I, sin someter a los pacientes a la etapa de anulación o supresión de hormona tiroidea y los síntomas de hipotiroidismo que origina, así como el riesgo de que el tumor prolifere después de estimulación duradera con TSH. Como otra posibilidad, en individuos que posiblemente necesiten tratamiento con ^{131}I se puede utilizar la estrategia tradicional de supresión de hormona tiroidea para mejorar TSH; ello comprende un cambio y en vez de usar levotiroxina (T_4) se debe emplear la hormona liotironina de eliminación más rápida (T_3) y de ese modo, permitir que aumente con mayor rapidez la concentración de TSH. La TSH estimula la concentración de Tg, razón por la cual hay que cuantificarla después de administrar rhTSH o cuando ha aumentado la concentración de TSH después de la supresión de hormona tiroidea.

En individuos con poco riesgo, sin manifestaciones clínicas de enfermedad residual después de ablación y con Tg basal menor de 1 ng/ml, un número cada vez mayor de pruebas refuerza el empleo de niveles de Tg estimulados por rhTSH un año después de la ablación, sin necesidad de gammagrama con yodo radiactivo. Si los niveles de Tg estimulados son bajos (<2 ng/ml) en forma óptima no detectable, será posible tratar a estos pacientes con medidas supresoras y medir Tg no estimulada, cada seis a 12 meses. En ellos también hay que confirmar la ausencia de anticuerpos contra Tg. Por otra parte, los sujetos con enfermedad residual en el gammagrama de todo el cuerpo o los que muestran concentraciones de Tg mayores, necesitan terapia adicional a base de ^{131}I. Además, muchos expertos recomiendan la administración de yodo radiactivo en sujetos con positividad de Tg sin signos positivos en la gammagrafía (Tg >5 a 10 ng/ml), porque pueden obtener beneficio terapéutico con una gran dosis de yodo-131.

Además del yodo radiactivo, también se utiliza la radioterapia externa para tratar las lesiones metastásicas específicas, en particular cuando causan dolor óseo o existe riesgo de lesión neurológica (p. ej., metástasis vertebrales).

CÁNCER ANAPLÁSICO Y OTRAS FORMAS DE CÁNCER DE TIROIDES

Cáncer anaplásico de tiroides. Como se comentó anteriormente, el ATC es un cáncer agresivo poco diferenciado. El pronóstico es desfavorable y la mayoría de los pacientes fallece en los seis meses posteriores al diagnóstico. Debido al estado indiferenciado de estos tumores, la captación de yodo radiactivo suele ser insignificante, pero puede usarse terapéuticamente si existe una captación residual. Se ha intentado la quimioterapia con múltiples fármacos, incluidas las antraciclinas y el paclitaxel, pero suele ser inútil. Puede intentarse la radioterapia externa que se continúa si se observa respuesta del tumor.

Linfoma tiroideo. El linfoma de la tiroides a menudo se origina en el marco de una tiroiditis de Hashimoto. Una tumoración tiroidea de expansión rápida debe hacer sospechar este diagnóstico. El linfoma difuso de células grandes es el tipo más frecuente en la tiroides. Las biopsias revelan láminas de células linfoides que pueden ser difíciles de diferenciar del cáncer microcítico de pulmón o del ATC. Estos tumores a menudo son muy sensibles a la radiación externa. Debe evitarse la resección quirúrgica como tratamiento inicial, ya que puede provocar la diseminación de una enfermedad que está localizada en la tiroides. Si el estudio para la estadificación indica que existe enfermedad extratiroidea, el tratamiento debe seguir el protocolo empleado para otras formas de linfoma (cap. 105).

CARCINOMA MEDULAR DE TIROIDES

El MTC puede ser esporádico o familiar y representa cerca de 5 a 10% de los cánceres de tiroides. Hay tres formas familiares de MTC: MEN 2A, MEN 2B y MTC familiar sin otras características de MEN (cap. 345). En general, el MTC es más agresivo en el MEN 2B que en el MEN 2A y el MTC familiar es más agresivo que el MTC esporádico. La elevación de la concentración sérica de calcitonina proporciona un marcador de enfermedad residual o recidivante. En todos los pacientes con MTC está justificado investigar la existencia de mutaciones del gen *RET*, ya que es posible ofrecer consejo genético a las personas con resultados positivos para mutaciones y realizar pruebas genéticas a todos sus familiares.

El tratamiento del MTC es principalmente quirúrgico. A diferencia de los tumores derivados de las células foliculares de la tiroides, estos tumores no captan yodo radiactivo. La radioterapia externa y la quimioterapia pueden ofrecer un efecto paliativo en los pacientes en los que la enfermedad esté avanzada (cap. 345).

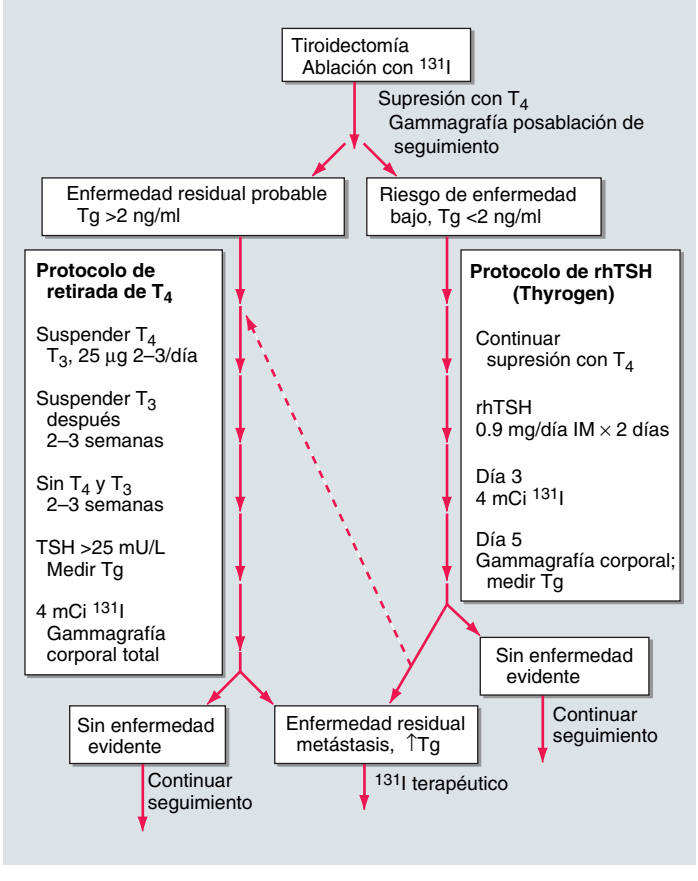

FIGURA 335-13. Uso de hormona estimulante de tiroides (TSH) recombinante en el seguimiento de los pacientes con cáncer de tiroides. Tg, tiroglobulina; rhTSH, TSH humana recombinante.

ESTUDIO DEL PACIENTE: Nódulo tiroideo

Se encuentran nódulos tiroideos palpables en 5% de los adultos, aunque la prevalencia varía considerablemente en todo el mundo. Debido a esta elevada prevalencia, el médico encontrará con frecuencia nódulos tiroideos y deberá identificarlos y evaluarlos. El objetivo primordial de esta evaluación es identificar, de forma rentable, el pequeño subgrupo de pacientes que tienen lesiones malignas.

Como se ha descrito anteriormente, los nódulos son más frecuentes en las regiones con deficiencia de yodo, en las mujeres y con el envejecimiento. La mayor parte de los nódulos palpables son >1 cm de diámetro, pero la capacidad de percibir un nódulo depende de su localización en la glándula (superficial o profundamente incluido en ella), las características anatómicas del cuello del paciente y la experiencia del examinador. Existen métodos de detección de mayor sensibilidad, como CT, la ecografía tiroidea y los estudios anatomopatológicos, que revelan los nódulos tiroideos en más de 20% de las glándulas. La presencia de estos hallazgos tiroideos ha suscitado numerosos debates en torno de cómo detectar los nódulos y cuáles de ellos deben estudiarse con mayor detenimiento. La mayoría de los expertos sigue confiando en la exploración física para detectar los nódulos tiroideos y reserva la ecografía para vigilar el tamaño del nódulo y como ayuda para la realización de biopsias de tiroides.

La **figura 335-14** incluye una estrategia de evaluación del nódulo solitario. En la mayoría de los pacientes con nódulos tiroideos las pruebas de función tiroidea son normales. No obstante, la función tiroidea debe valorarse determinando el valor de TSH, que puede estar suprimida por uno o más de los nódulos autónomos. Si la TSH está suprimida, está indicado realizar una gammagrafía con radionúclidos para determinar si el nódulo identificado es "caliente" ya que las lesiones que muestran un aumento de la captación casi nunca son malignas y la FNA no es necesaria. En caso contrario, la biopsia por FNA debe ser el primer paso en la evaluación de un nódulo tiroideo. La FNA tiene una buena sensibilidad y especificidad

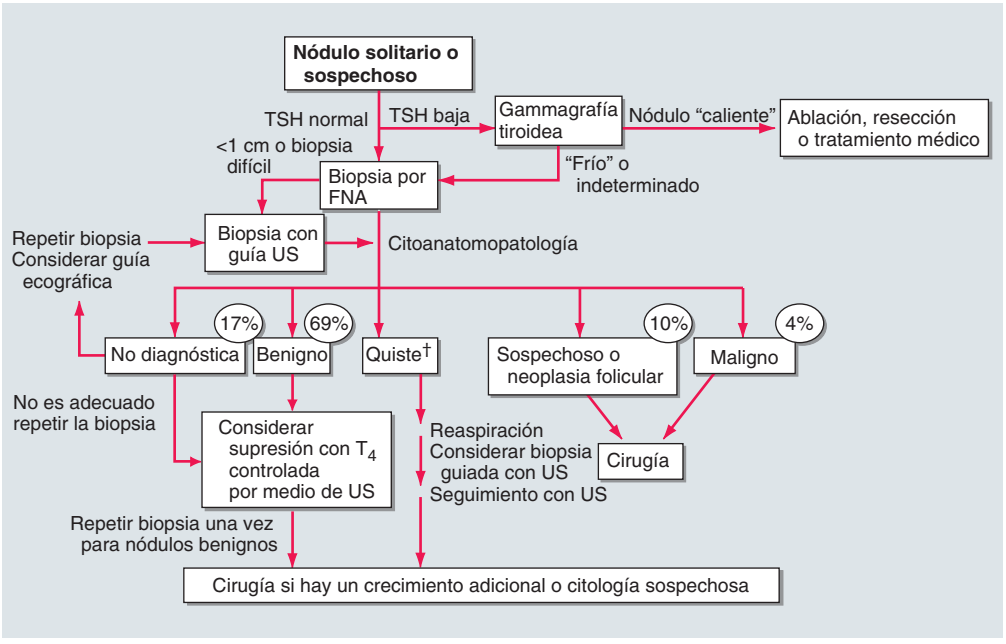

FIGURA 335-14. Estudio del paciente con un nódulo tiroideo. En el texto y las referencias pueden encontrarse detalles al respecto. †Cerca de 33% de los nódulos son quísticos o mixtos (quísticos y sólidos). US, ecografía (*ultrasound*); TSH, hormona estimulante de tiroides; FNA, aspiración con aguja fina.

frecuencia para las biopsias iniciales en un intento de potenciar la localización de los nódulos y la exactitud de la toma de muestras. Las características en la ecografía también son útiles para seleccionar los nódulos de los que se obtendrá tejido para biopsia, cuando se identifican múltiples nódulos positivos. Las características ecográficas que sugieren cáncer incluyen microcalcificaciones, mayor vascularización e hipoecogenicidad dentro del nódulo.

La evaluación de un nódulo tiroideo provoca estrés a la mayoría de los pacientes. Aunque no lo verbalicen, les preocupa la posibilidad de que se trate de un cáncer de tiroides. Por lo tanto, vale la pena explicar al paciente los pasos diagnósticos y tranquilizarlo cuando no se encuentre una neoplasia maligna. Cuando se identifique una lesión sospechosa o un cáncer de tiroides, debe explicársele que el pronóstico por lo general es favorable e informarle de las distintas opciones terapéuticas disponibles.

cuando la realizan médicos familiarizados con este procedimiento y cuando los resultados son interpretados por anatomopatólogos expertos. Esta técnica es especialmente precisa para la detección de PTC. La diferenciación entre lesiones foliculares benignas y malignas no siempre es posible utilizando exclusivamente la citología.

En diversos estudios a gran escala, las biopsias con FNA han proporcionado los siguientes hallazgos: 70% benignas; 10% malignas o posiblemente malignas y 20% no diagnósticas o material insuficiente para el diagnóstico. La presencia de características típicas de malignidad obliga a realizar cirugía. El diagnóstico de neoplasia folicular también justifica la cirugía, puesto que no es posible diferenciar las lesiones malignas de las benignas en función de la anatomopatología o los cortes congelados. El tratamiento de los pacientes con lesiones benignas es variable. Muchos expertos defienden la supresión de la TSH, mientras que otros vigilan el tamaño del nódulo sin supresión. Con cualquiera de estos enfoques, el tamaño del nódulo tiroideo debe vigilarse, ya sea por palpación o por ecografía. Si el nódulo aumenta de tamaño está indicado repetir la biopsia por FNA y la mayoría de los expertos recomiendan realizar una segunda biopsia dos a cinco años después para confirmar el estado benigno del nódulo.

Las biopsias no diagnósticas se deben a numerosos motivos, como la existencia de una reacción fibrótica con pocas células para la aspiración, una lesión quística en la que los componentes celulares se localizan en el borde del quiste o un nódulo demasiado pequeño para practicar una aspiración precisa. Por estos motivos, la FNA guiada por ecografía es de utilidad cuando se repite la FNA. La ecografía se utiliza cada vez con mayor

LECTURAS ADICIONALES

Abalovich M et al: Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 92(Suppl):S1, 2007

Cooper DS: Antithyroid drugs. N Engl J Med 352:905, 2005

——— et al: Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid 16:1, 2006

De Felice M, Di Lauro R: Thyroid development and its disorders: Genetics and molecular mechanisms. Endo Rev 25:722, 2004

DeGroot LJ et al: Thyroid gland (Part 10, Vol 2), in *Endocrinology*, 5th ed, LJ DeGroot, JL Jameson (eds). Philadelphia, Elsevier Saunders, 2006

Escobar-Morreale HF et al: Treatment of hypothyroidism with combinations of levothyroxine plus liothyronine. J Clin Endocrinol Metab 90:4946, 2005

Gharib H et al: Subclinical thyroid dysfunction: a joint statement on management from the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Thyroid Association, and the Endocrine Society. J Clin Endocrinol Metab 90:581, 2005

Gruters A et al: Molecular genetic defects in congenital hypothyroidism. Eur J Endocrinol 151(Suppl 3):U39, 2004

Kondo T et al: Pathogenetic mechanisms in thyroid follicular cell neoplasia. Nat Rev Cancer 6:292, 2006

Pearce EN: Diagnosis and management of thyrotoxicosis. BMJ 332(7554): 1369, 2006

Roberts CGP, Ladenson PW: Hypothyroidism. Lancet 363:793, 2004

Weetman AP: Cellular immune responses in autoimmune thyroid disease. Clin Endocrinol 61:405, 2004

336 Enfermedades de la corteza suprarrenal

Gordon H. Williams, Robert G. Dluhy

BIOQUÍMICA Y FISIOLOGÍA

La corteza suprarrenal produce tres clases principales de esteroides: 1) glucocorticoides, 2) mineralocorticoides y 3) andrógenos suprarrenales. En consecuencia, la función suprarrenal normal es importante para regular el metabolismo intermediario y las respuestas inmunitarias a través de los glucocorticoides; la presión arterial, el volumen vascular y los electrólitos por medio de los mineralocorticoides, y las características sexuales secundarias (en el sexo femenino) por la acción de los andrógenos. El eje suprarrenal desempeña una función importante en la respuesta al estrés, que aumenta rápidamente los niveles de cortisol. Los trastornos suprarrenales comprenden la hiperfunción (síndrome de Cushing) y la hipofunción (insuficiencia suprarrenal), así como diversas anomalías genéticas de la esteroidogénesis.

NOMENCLATURA DE LOS ESTEROIDES

La estructura básica de los esteroides es un núcleo de cinco anillos (fig. 336-1). Los átomos de carbono se numeran sucesivamente, empezando por el anillo A. Los esteroides suprarrenales tienen 19 o 21 átomos de carbono. Los este-

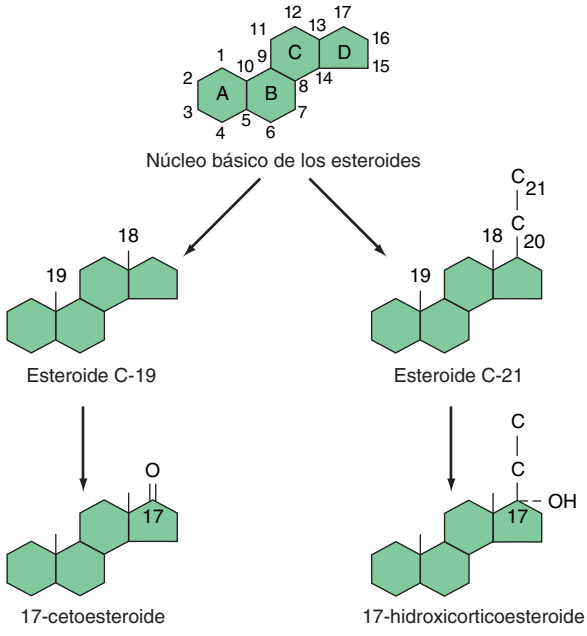

FIGURA 336-1. Estructura básica y nomenclatura de los esteroides.

roides C_{19} tienen grupos metilo en C-18 y C-19. Los esteroides C_{19} con un grupo cetónico en C-17 se denominan *17-cetoesteroides* y tienen efectos preferentemente androgénicos. Los esteroides C_{21} poseen una cadena lateral de dos carbonos (C-20 y C-21) unida en la posición 17 y grupos metilo en C-18 y C-19. Los esteroides C_{21} con un grupo hidroxilo en posición 17 se denominan *17-hidroxicorticoesteroides.* Los esteroides C_{21} tienen propiedades glucocorticoides o mineralocorticoides.

BIOSÍNTESIS DE LOS ESTEROIDES SUPRARRENALES

El colesterol procedente de la dieta y de la síntesis endógena es el sustrato de la esteroidogénesis. La captación del colesterol por la corteza suprarrenal está mediada por el receptor de las lipoproteínas de baja densidad (*low-density lipoprotein,* LDL). Cuando la corteza suprarrenal es estimulada de manera prolongada por la corticotropina (*adrenocorticotropic hormone*, ACTH), el número de receptores de LDL aumenta. Las tres vías principales de la biosíntesis de las hormonas suprarrenales conducen a la producción de glucocorticoides (cortisol), mineralocorticoides (aldosterona) y andrógenos suprarrenales (deshidroepiandrosterona). En la suprarrenal existen zonas distintas que sintetizan específicamente estas hormonas **(fig. 336-2)**. Esta distribución por zonas se acompaña de la expresión selectiva de genes que codifican las enzimas peculiares de la formación de cada tipo de esteroides: la sintasa de aldosterona sólo se expresa en condiciones normales en la capa externa (glomerular), mientras que 21-hidroxilasa y 17-hidroxilasa sólo lo hacen en las capas celulares internas (fasciculada reticular), que son los lugares donde se produce la biosíntesis del cortisol y los andrógenos, respectivamente.

TRANSPORTE DE LOS ESTEROIDES

El cortisol circula en el plasma como cortisol libre, cortisol unido a las proteínas y metabolitos del cortisol. El *cortisol libre* es una hormona fisiológicamente activa, que no está unida a las proteínas y que, por tanto, puede actuar directamente sobre los tejidos. En condiciones normales, menos de 5% del cortisol circulante se encuentra en estado libre. Sólo el cortisol no unido y sus metabolitos pueden filtrarse en los glomérulos. En los estados caracterizados por hipersecreción de cortisol se eliminan por la orina cantidades elevadas de esteroides libres, porque la fracción de cortisol no unido se eleva en el plasma. En el plasma existen dos sistemas que permiten la unión del cortisol. Uno es la globulina α_2 con gran afinidad y baja capacidad llamada *transcortina* o *globulina fijadora del cortisol (cortisol-binding globulin*, CBG) y la otra es una proteína de gran capacidad y baja afinidad, la *albúmina.* La afinidad de la CBG por el cortisol disminuye en las regiones inflamadas, donde aumenta la concentración local de cortisol libre. Cuando la concentración de cortisol rebasa 700 nmol/L (25 µg/100 ml), parte del exceso de cortisol se une a la albúmina, pero una proporción de cortisol mayor a la usual circula en forma libre. El nivel de CBG aumenta cuando los estrógenos están elevados (p. ej., en el embarazo y al tomar anticonceptivos orales). La elevación de la CBG se acompaña de un ascenso paralelo del *cortisol unido a las proteínas*, lo que se traduce en una elevación de la concentración de cortisol total en el plasma. Sin embargo, probablemente el cortisol libre sigue siendo normal, y no existen manifestaciones de exceso de glucocorticoides. La mayor parte de los análogos sintéticos de los glucocorticoides se unen menos a la CBG (70% de unión, aproximadamente). Esto puede explicar la tendencia de algunos análogos sintéticos a producir efectos cushingoides con dosis bajas. Los *metabolitos del cortisol* son biológicamente inactivos y sólo se unen muy poco a las proteínas del plasma.

La aldosterona se une a las proteínas en menor grado que el cortisol y un ultrafiltrado del plasma contiene hasta 50% de la concentración de la aldosterona circulante.

METABOLISMO Y ELIMINACIÓN DE LOS ESTEROIDES

Glucocorticoides. La secreción diaria de glucocorticoides oscila entre 40 y 80 µmol (15 y 30 mg; 8 a 10 mg/m^2), con un pronunciado ciclo circadiano. La concentración de cortisol en plasma está determinada por la velocidad de secreción, inactivación y eliminación del cortisol libre. El hígado es el principal órgano de la inactivación de los esteroides. Una enzima reguladora fundamental del metabolismo del cortisol es la deshidrogenasa de hidroxiesteroide 11β (*11β-hydroxysteroid dehydrogenase*, 11β-HSD). Ésta se presenta en dos isoformas: la 11β-HSD 1 se expresa fundamentalmente en el hígado y actúa como una reductasa, convirtiendo la cortisona inactiva en cortisol, el glucocorticoide activo; la isoforma 11β-HSD 2 se expresa en algunos tejidos y convierte el cortisol en el metabolito inactivo cortisona. Las mutaciones en el gen *HSD11β1* se acompañan de recambio rápido de cortisol, con la consecuente activación del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (*hypothalamic-pituitary-adrenal*, HPA) y producción excesiva de andrógenos suprarrenales en la mujer. En modelos animales, la expresión epiploica excesiva de 11β-HSD 1 incrementa la producción local de glucocorticoides y se acompaña de obesidad central y resistencia a la insulina. En el hipertiroidismo, la reacción oxidante de la 11β-HSD 1 se encuentra elevada. Las mutaciones en el gen *HSD11β2* producen el síndrome de *exceso aparente de mineralocorticoides*, que refleja inactivación renal insuficiente del cortisol y favorece que éste active de manera inapropiada al receptor de mineralocorticoides (véase más adelante en este capítulo).

Mineralocorticoides. En individuos que tienen ingestión normal de sal, la secreción diaria promedio de aldosterona varía entre 0.1 y 0.7 µmol (50 y 250 µg). Durante un solo paso por el hígado, más de 75% de la aldosterona circulante se inactiva por conjugación con ácido glucurónico. Sin embargo, bajo ciertas situaciones, como en caso de insuficiencia congestiva, la cantidad inactivada disminuye.

Andrógenos suprarrenales. El principal andrógeno secretado por la suprarrenal es la deshidroepiandrosterona (DHEA) y su éster de ácido sulfúrico (DHEAS). Cada día se secretan de 15 a 30 mg de estos compuestos, además de menores cantidades de androstenediona, 11β-hidroxiandrostenediona y testosterona. La DHEA es el principal precursor de los 17-cetoesteroides urinarios. Dos tercios de los 17-cetoesteroides de la orina del varón proceden de metabolitos suprarrenales y el tercio restante de los andrógenos testiculares. En la mujer, casi todos los 17-cetoesteroides urinarios proceden de la glándula suprarrenal.

Los esteroides atraviesan pasivamente por difusión la membrana celular y se unen a los receptores intracelulares (cap. 332). Los glucocorticoides y los mineralocorticoides se unen casi con la misma afinidad al receptor de mineralocorticoides (*mineralocorticoid receptor*, MR). Sin embargo, sólo los glucocorticoides se unen al receptor de glucocorticoides (*glucocorticoid receptor*, GR). Después de unirse al receptor, el complejo esteroide-receptor se traslada al núcleo celular, donde se une a lugares específicos situados en los genes regulados por los esteroides, modificando los niveles de transcripción. Algunas acciones de los glucocorticoides, por ejemplo los efectos antiinflamatorios, tienen lugar a través de la inhibición, mediada por el GR, de otros factores de transcripción como la proteína activadora 1 (*activating protein-1*, AP-1) o el factor nuclear kappa B (*nuclear factor kappa B*, NFκB). En condiciones normales, estas sustancias estimulan la actividad de diversos genes de citocinas. Como el cortisol se une al receptor de los mineralocorticoides con la misma afinidad que la aldosterona, la especificidad de los mineralocorticoides se obtiene por la transformación metabólica local del cortisol que pasa a formar el compuesto inactivo cortisona por acción de la 11β-HSD 2. Los efectos de tipo glucocorticoide que producen otros esteroides, como la progesterona en dosis altas, guardan relación con sus relativas afinidades de unión por el receptor de

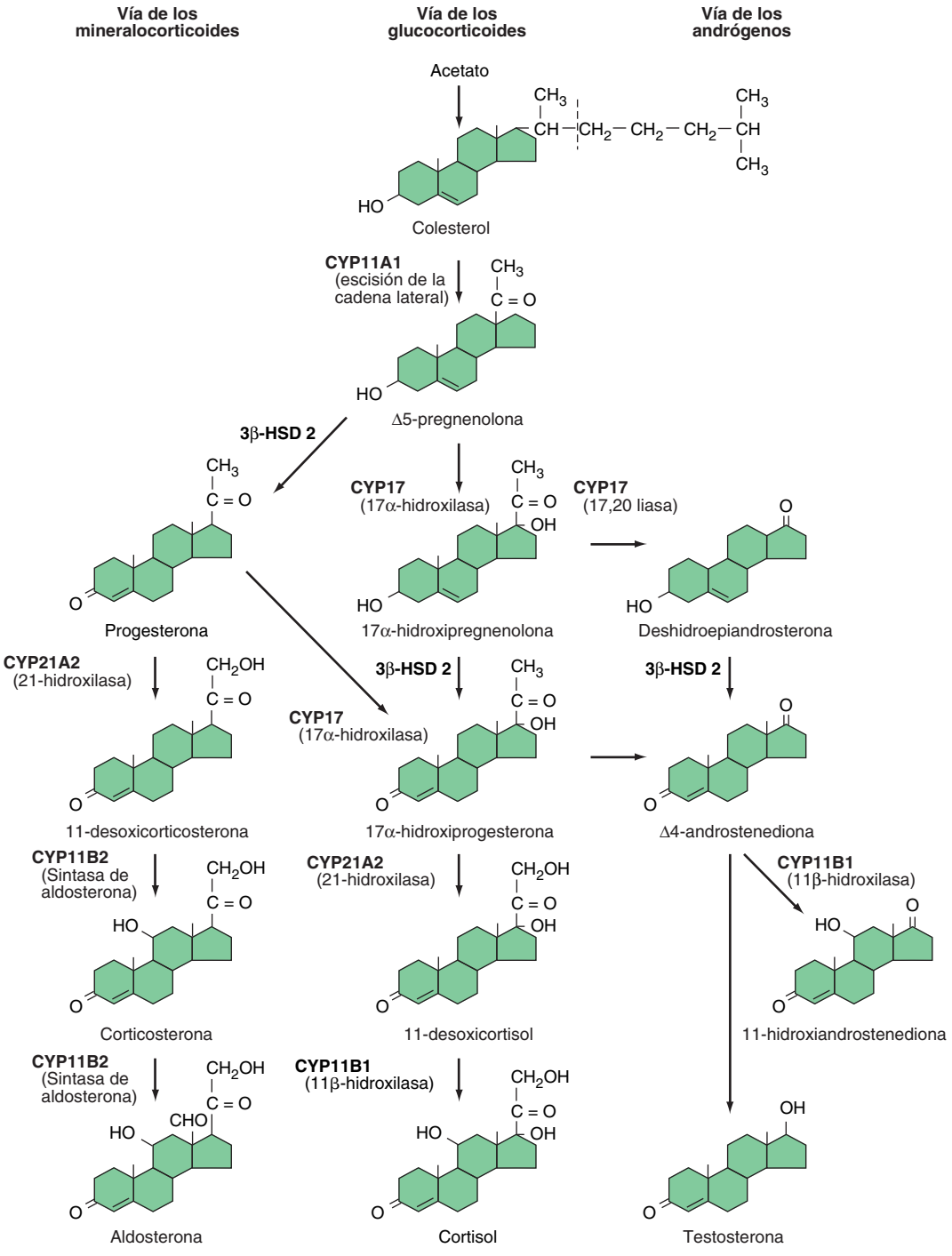

FIGURA 336-2. Biosíntesis de la producción de esteroides suprarrenales: vías principales de los mineralocorticoides, glucocorticoides y andrógenos. 3β-HSD, deshidrogenasa de 3β-hidroxiesteroide.

los glucocorticoides. Los defectos hereditarios del GR producen cuadros de resistencia a los glucocorticoides. Las personas que tienen defectos del receptor de glucocorticoides muestran niveles altos de cortisol pero sin signos de hipercortisolismo.

FISIOLOGÍA DE LA ACTH

La ACTH (corticotropina) y algunos otros péptidos (lipotropinas, endorfinas y hormonas estimulantes de melanocitos) se forman a partir de una molécula precursora de mayor tamaño (peso molecular de 31 000): la proopiomelanocortina (POMC) (cap. 333). La POMC se forma en diversos tejidos, como el cerebro, los lóbulos anterior y posterior de la hipófisis, y los linfocitos. El conjunto de péptidos realmente secretado depende del tejido donde se forma. En el lóbulo anterior de la hipófisis, la ACTH, un péptido de 39 aminoácidos, es sintetizada y almacenada en las células basófilas. El fragmento *N*-terminal de 18 aminoácidos de la ACTH tiene plena actividad biológica y los fragmentos *N*-terminales más cortos sólo tienen una potencia biológica parcial. La liberación de la ACTH y de los péptidos afines por el lóbulo anterior de la hipófisis está regulada por un péptido de 41 aminoácidos, la hormona liberadora de corticotropina (*corticotropin-releasing hormone*, CRH), producida por las células de la eminencia media del hipotálamo (fig. 336-3). La urocortina, un neuropéptido emparentado con la CRH, imita muchos de los efectos centrales de ésta (p. ej., supresión del apetito, ansiedad), pero se ignora su papel en la regulación de la ACTH. Algunos péptidos afines como la lipotropina beta (β-LPT) se liberan en concentraciones equimolares con la ACTH, lo que sugiere que ambas se escinden enzimáticamente del precursor POMC antes o durante el proceso de secreción. No obstante, dependiendo de la naturaleza del estímulo, los niveles de endorfinas beta pueden guardar relación o no con los niveles circulantes de corticotropina (hormona adrenocorticotrópica).

Los principales factores que regulan la liberación de ACTH son la CRH, la concentración de cortisol libre en plasma, el estrés y el ciclo sueño-vigilia (fig. 336-3). El nivel de la ACTH en plasma varía en el día como consecuencia de la secreción pulsátil, y sigue un ritmo circadiano, con un máximo inmediatamente antes de despertarse y su nadir antes de acostarse. Si se adopta un ciclo sueño-vigilia distinto, el patrón se modifica en unos días, hasta acomodarse a

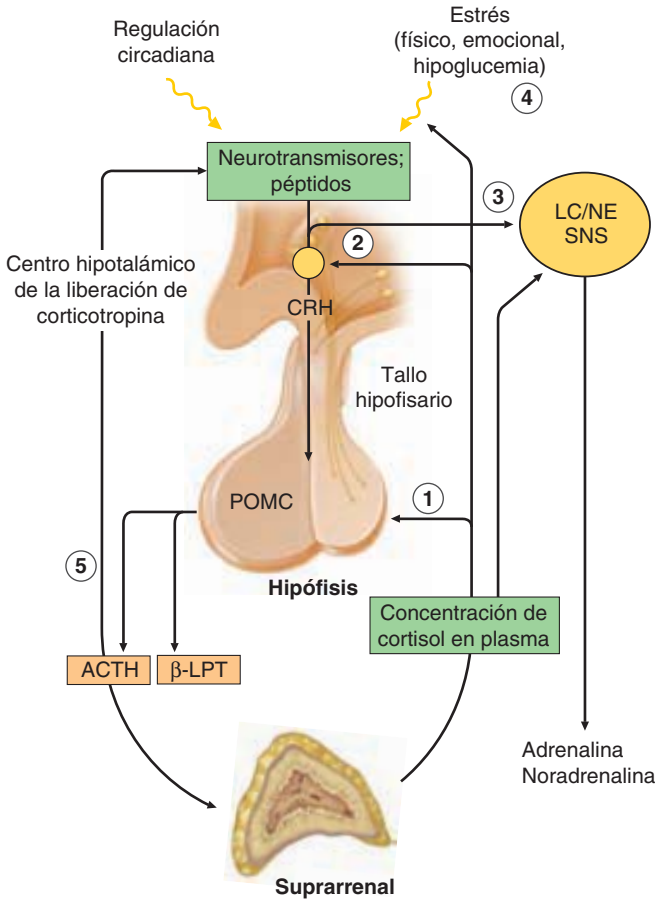

FIGURA 336-3. Eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal. Los sitios principales de la regulación por retroalimentación del cortisol en plasma se encuentran en la hipófisis (1) y en el centro hipotalámico de liberación de corticotropina (2). La regulación por retroalimentación del cortisol en plasma se produce también en el locus cerúleo/sistema simpático (3) y puede incluir también a centros nerviosos superiores (4). También puede existir un circuito de retroalimentación corto que consiste en la inhibición de la CRH por la ACTH (5). Los neurotransmisores hipotalámicos influyen en la liberación de la CRH; los sistemas serotoninérgico y colinérgico estimulan la secreción de CRH y ACTH; es probable que los agonistas adrenérgicos y el ácido aminobutírico gamma (*gamma-aminobutyric acid*, GABA) inhiban la liberación de CRH. Los péptidos opiáceos endorfina beta y encefalina inhiben la secreción de CRH y ACTH, y la vasopresina y la angiotensina II la aumentan. CRH, hormona liberadora de corticotropina; β-LPT, lipotropina beta; POMC, proopiomelanocortina; LC, locus cerúleo; NE, noradrenalina (*norepinephrine*).

él. Los niveles de ACTH y cortisol también aumentan al comer. El estrés (p. ej., pirógenos, intervenciones quirúrgicas, hipoglucemia, ejercicio y trastornos emocionales intensos) producen la liberación de CRH y de arginina-vasopresina (AVP), además de activar el sistema nervioso simpático. Estos cambios, a su vez, potencian la liberación de ACTH, actuando juntos o por separado. Por ejemplo, la liberación de AVP actúa sinérgicamente con la CRH, de manera que incrementa la secreción de ACTH; la CRH estimula también al locus cerúleo y al sistema simpático. La secreción de ACTH debida al estrés anula la periodicidad circadiana de las concentraciones corticotrópicas pero es inhibida por la administración previa de glucocorticoides en dosis altas. La CRH regula el ritmo circadiano normal pulsátil de liberación de la ACTH; este mecanismo se conoce con el nombre de ciclo de autorregulación abierto. A su vez, los neurotransmisores hipotalámicos, entre ellos los de las vías serotoninérgica y colinérgica, afectan la secreción de CRH. El sistema inmunitario también influye sobre el eje HPA (fig. 336-4). Por ejemplo, las citocinas inflamatorias [factor de necrosis tumoral (*tumor necrosis factor*, TNF) alfa, interleucina (IL) 1α, IL-1β e IL-6] producidas por los monocitos incrementan la liberación de ACTH al estimular la secreción de CRH, AVP o ambas. Por último, la concentración de cortisol libre en el plasma regula la secreción de ACTH porque disminuye la capacidad de reacción de las células corticotrópicas hipofisarias a la CRH; los glucocorticoides también inhiben la reacción del mRNA de la POMC a la CRH. Además, inhiben al locus cerúleo, al sistema simpático y la liberación de CRH. El último servomecanismo establece la primacía del cortisol en el control de la secreción de ACTH. La supresión de esta última función que provoca atrofia corticosuprarrenal después del tratamiento *prolongado* con glucocorticoides se debe, primordialmente, a la supresión de la liberación hipotalámica de CRH; la administración de CRH exógena en estas últimas circunstancias produce un incremento de la concentración plasmática de ACTH. El cortisol ejerce también efectos de retroalimentación sobre los centros encefálicos superiores (hipocampo, sistema reticular y *septum*) y, quizá, la corteza suprarrenal.

La semivida biológica de la ACTH en la circulación es menor a 10 min. La acción de la ACTH también es rápida; unos minutos después de ser liberada, la concentración de esteroides se eleva en la sangre venosa de las suprarrenales. La ACTH estimula la esteroidogénesis activando la adenilciclasa unida a la membrana. El 3′,5′-monofosfato de adenosina ([*adenosine monophosphate*, AMP]) cíclico activa, a su vez, a las cinasas de proteína que fosforilan a las proteínas que estimulan la biosíntesis de los esteroides.

FISIOLOGÍA DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA

La renina es una enzima proteolítica que se forma y almacena en las granulaciones de las células yuxtaglomerulares que rodean las arteriolas aferentes de los glomérulos renales. La renina actúa sobre su principal sustrato, el angiotensinógeno (una globulina α_2 circulante elaborada en el hígado), para formar la angiotensina I, un decapéptido (fig. 336-5). Seguidamente, la angiotensina I se somete a la acción de la enzima convertidora de angiotensina (*angiotensin-converting enzyme*, ACE) que se encuentra en muchos tejidos (especialmente en el endotelio de los vasos pulmonares) y se transforma en un octapéptido, la angiotensina II, después de perder los dos aminoácidos C-terminales. La angiotensina II es un potente vasopresor y actúa directamente sobre la musculatura de fibra lisa arteriolar. Además, la angiotensina II estimula la producción de aldosterona por la zona glomerular de la corteza suprarrenal; el heptapéptido angiotensina III también es capaz de estimular la formación de aldosterona. Las dos clases principales de receptores de angiotensina se denominan *AT1* y *AT2*; el receptor AT1 puede encontrarse en dos formas: alfa y beta. La mayor parte de los efectos de las angiotensinas II y III están mediados por el receptor AT1. Las angiotensinasas destruyen rápidamente a la angiotensina II (semivida de 1 min), mientras que la semivida de la renina es más larga (10 a 20 min). Además de la renina-angiotensina circulante, hay muchos tejidos que tienen un sistema renina-angiotensina local y son capaces de formar angiotensina II. Entre ellos están el útero, la placenta, el tejido vascular, el corazón, el cerebro y, especialmente, la corteza suprarrenal y el riñón. Aunque no se conoce bien el papel de la angiotensina II elaborada localmente, es posible que intervenga en el crecimiento y en la regulación de la función de la corteza suprarrenal y de la musculatura lisa de los vasos.

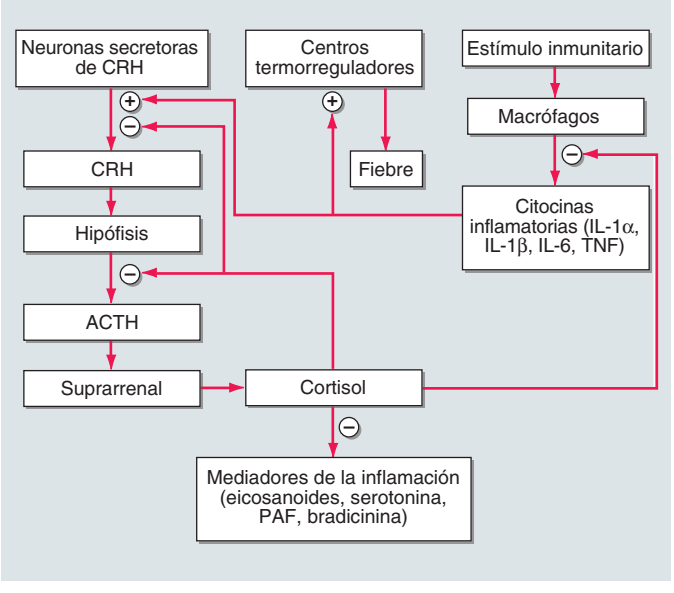

FIGURA 336-4. Eje inmunosuprarrenal. El cortisol tiene propiedades antiinflamatorias, entre ellas: efectos en la microcirculación, las acciones celulares, la supresión de las citocinas de la inflamación (el llamado eje inmunosuprarrenal). Un estrés como la sepsis aumenta la secreción suprarrenal, mientras que el cortisol inhibe la respuesta inmunitaria a través de este sistema. –, inhibición; +, estimulación; CRH, hormona liberadora de corticotropina; ACTH, corticotropina; IL, interleucina; TNF, factor de necrosis tumoral; PAF, factor de activación plaquetaria (*platelet activating factor*).

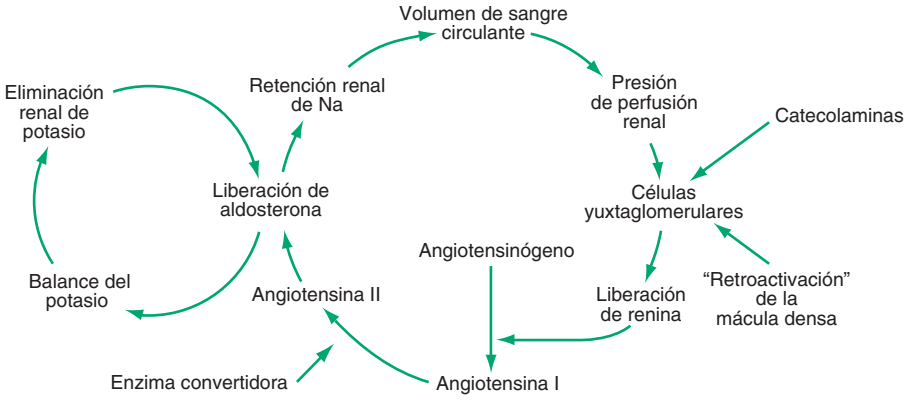

FIGURA 336-5. La interrelación de los circuitos de retroalimentación del volumen y el potasio con la secreción de aldosterona. La integración de las señales de cada uno de los circuitos determina el nivel de secreción de aldosterona.

La liberación de renina por el riñón refleja los efectos que en conjunto producen cuatro factores interdependientes. Las *células yuxtaglomerulares*, que son elementos mioepiteliales especializados que se encuentran formando un manguito alrededor de las arteriolas aferentes, actúan como sensores o transductores de presión en miniatura, y detectan la presión de perfusión renal y los correspondientes cambios que experimentan las presiones de perfusión en las arteriolas aferentes. Por ejemplo, si desciende el volumen de sangre circulante, disminuye paralelamente la presión de perfusión renal y, por tanto, la presión en las arteriolas aferentes (fig. 336-5). Este cambio es percibido por las células yuxtaglomerulares como una distensión insuficiente de las paredes de las arteriolas aferentes y, en respuesta, liberan más renina a la circulación renal. Con ello se forma angiotensina I, que se convierte en angiotensina II en el riñón y otros tejidos gracias a la enzima convertidora. La angiotensina II actúa sobre la homeostasis del sodio de dos maneras: modifica el flujo sanguíneo renal para mantener constante la filtración glomerular, cambiando por lo tanto la fracción de filtración de sodio, y estimula la secreción de aldosterona por la corteza suprarrenal. La elevación de los niveles de aldosterona en plasma aumenta la retención de sodio y esto produce una expansión del volumen del líquido extracelular (*extracellular fluid volume*, ECFV), lo cual a su vez amortigua la señal para que se inicie la liberación de renina. De esta manera, el sistema renina-angiotensina-aldosterona regula el volumen de los líquidos corporales modificando la hemodinámica renal y el transporte tubular del sodio.

Un segundo mecanismo de control para la liberación de renina está centrado en las *células de la mácula densa*, que constituyen un grupo de células epiteliales del túbulo contorneado distal situadas directamente frente a las células yuxtaglomerulares. Pueden funcionar como quimiorreceptores, que vigilan la carga de sodio (o cloruro) presentada al túbulo distal. Cuando aumenta la cantidad de sodio filtrado que llega a la mácula densa, se envía una señal para que las células yuxtaglomerulares disminuyan la liberación de renina, regulando así la filtración glomerular y la carga de sodio filtrado.

El *sistema nervioso simpático* regula la liberación de renina en respuesta a la bipedestación. El mecanismo consiste bien en un efecto directo sobre las células yuxtaglomerulares para que aumenten la actividad de la adenilciclasa, o bien en un efecto indirecto sobre estas células o las de la mácula densa a través de la vasoconstricción de la arteriola aferente.

Finalmente, hay factores circulantes que influyen en la liberación de renina. Cuando aumenta la ingestión de potasio disminuye la liberación de renina, y lo contrario ocurre al disminuir la ingestión de potasio. No se conoce bien la importancia de estos efectos. La *angiotensina II* inhibe la liberación de renina por retroalimentación negativa, efecto que es independiente de los cambios en el flujo sanguíneo, la presión arterial o la secreción de aldosterona. Los *péptidos auriculares natriuréticos* también inhiben la liberación de renina. Por tanto, en la regulación de la liberación de renina intervienen mecanismos *intrarrenales* (receptor de presión y mácula densa) y *extrarrenales* (sistema nervioso simpático, potasio, angiotensina, etc.). El mantenimiento de los niveles de renina en estado de equilibrio constante se consigue gracias a la acción de todos estos factores; por lo general predominan los mecanismos intrarrenales.

FISIOLOGÍA DE LOS GLUCOCORTICOIDES

La separación de los esteroides suprarrenales en glucocorticoides y mineralocorticoides es arbitraria, porque la mayor parte de los glucocorticoides tienen algunas propiedades parecidas a las de los mineralocorticoides. El término descriptivo de *glucocorticoides* se emplea para referirse a los esteroides suprarrenales que intervienen preferentemente en el metabolismo intermediario. En general, sus acciones están orientadas a facilitar la producción de glucosa, el combustible de alta energía, reduciendo el resto de las actividades metabólicas que no participan en este proceso. Sin embargo, la activación sostenida tiene como consecuencia un estado fisiopatológico llamado síndrome de Cushing. El principal glucocorticoide es el cortisol (hidrocortisona). La acción de los glucocorticoides sobre el metabolismo intermediario está mediada por el receptor de los glucocorticoides. Los efectos fisiológicos de estos esteroides son la regulación del metabolismo de las proteínas, los carbohidratos, los lípidos y los ácidos nucleicos. Los glucocorticoides aumentan las concentraciones de glucosa en sangre pues actúan como antagonistas de la insulina e inhiben su liberación, con la consiguiente disminución en la captación de glucosa por los tejidos; esto favorece la síntesis de glucosa (gluconeogénesis) en el hígado y aumenta la cantidad de glucógeno en este órgano. Las acciones sobre el metabolismo de las proteínas son, principalmente, de tipo catabólico pues aumentan la degradación de las proteínas y la eliminación de nitrógeno. Estas acciones reflejan, en gran parte, la movilización de los aminoácidos destinados a la glucogénesis que proceden de las estructuras periféricas de sostén, como hueso, músculo, piel y tejido conectivo, y que obedece a la degradación de las proteínas y a la inhibición de su síntesis, así como a la captación de aminoácidos. La hiperaminoacidemia también favorece la gluconeogénesis al estimular la liberación de glucagon. Los glucocorticoides actúan directamente sobre el hígado, donde estimulan la síntesis de algunas enzimas como la aminotransferasa de tirosina y la pirrolasa de triptófano. Los glucocorticoides regulan la movilización de los ácidos grasos al potenciar la activación de la lipasa celular a través de las hormonas movilizadoras de lípidos (p. ej., las catecolaminas y los péptidos hipofisarios).

Las acciones del cortisol sobre las proteínas y el tejido adiposo son diferentes en las distintas partes del cuerpo. Por ejemplo, el cortisol en dosis farmacológicas puede agotar la matriz proteínica de la columna vertebral (hueso trabecular), pero los huesos largos (formados principalmente por hueso compacto) casi no son afectados; de igual modo, la masa de tejido adiposo disminuye en las partes periféricas del cuerpo, al tiempo que aumentan la grasa abdominal e interescapular.

Los glucocorticoides tienen propiedades antiinflamatorias que probablemente estén relacionadas con sus efectos sobre la microcirculación y la inhibición de las citocinas de la inflamación. En este sentido, regulan las respuestas inmunitarias a través del llamado eje inmunosuprarrenal (fig. 336-4). Este "circuito" es uno de los mecanismos por los que una agresión, como la sepsis, aumenta la secreción de hormonas suprarrenales, y la elevación del cortisol inhibe a su vez la respuesta inmunitaria. Por ejemplo, el cortisol mantiene la reactividad vascular ante los vasoconstrictores circulantes y se opone al aumento de la permeabilidad capilar durante la inflamación aguda. La leucocitosis producida por los glucocorticoides refleja tanto la liberación a la sangre de leucocitos maduros por la médula ósea, como la inhibición de su salida a través de la pared capilar. Los glucocorticoides disminuyen los eosinófilos circulantes y las células del tejido linfoide, concretamente las células T, al redistribuirlas desde la circulación hacia otros compartimientos. Por tanto, el cortisol altera la inmunidad celular. Los glucocorticoides también inhiben la formación y la acción de los mediadores de la inflamación, como las linfocinas y las prostaglandinas e inhiben la producción y la acción del interferón elaborado normalmente por los linfocitos T, y la formación de IL-1 e IL-6 por los macrófagos. La acción antipirética de estos esteroides puede explicarse por sus efectos sobre la IL-1, que parece ser un pirógeno endógeno (cap. 17). Los glucocorticoides también inhiben la producción del factor de crecimiento de células T (IL-2) por los linfocitos T, invierten la activación de los macrófagos y contrarrestan al factor inhibidor de la migración (*migration-inhibiting factor*, MIF) disminuyendo la adherencia de los macrófagos al endotelio vascular. También inhiben la producción de prostaglandinas y leucotrienos al inhibir la acción de la fosfolipasa A_2, lo que impide la liberación de ácido araquidónico a partir de fosfolípidos. Finalmente, los glucocorticoides inhiben la formación de bradicinina y sus efectos inflamatorios, del factor activador de las plaquetas y de la serotonina. Es probable que sólo las dosis farmacológicas de glucocorticoides disminuyan la formación de anticuerpos y estabilicen las membranas lisosómicas, efecto este último que impide la liberación de las hidrolasas ácidas.

Las concentraciones de cortisol varían en cuestión de minutos en respuesta al estrés, sea físico (traumatismos, cirugía, ejercicio), psicológico (ansiedad,

depresión) o fisiológico (hipoglucemia, fiebre). No se conocen bien las razones por las que la elevación de los glucocorticoides protege al organismo frente al estrés, pero cuando hay déficit de glucocorticoides, estas situaciones pueden causar hipotensión, choque y la muerte. Por consiguiente, es necesario aumentar la dosis de glucocorticoides en los pacientes con insuficiencia suprarrenal y algún factor de estrés.

El cortisol tiene efectos importantes sobre el agua corporal. Ayuda a regular el volumen de líquido extracelular retrasando el paso del agua al interior de las células y favoreciendo la eliminación renal de agua, efecto este último que se produce por inhibición de la secreción de vasopresina, por aumento de la filtración glomerular y por acción directa sobre el túbulo renal. El resultado es que se evita la intoxicación hídrica, pues aumenta la eliminación de agua exenta de solutos. Los glucocorticoides también tienen propiedades mineralocorticoides débiles y, en dosis altas, favorecen la reabsorción tubular del sodio y aumentan la eliminación urinaria de potasio. Además, estos esteroides influyen en el comportamiento; existen trastornos emocionales provocados por exceso o por defecto de cortisol. Por último, el cortisol inhibe la secreción de la POMC hipofisaria y sus derivados peptídicos (ACTH, endorfina beta y lipotropina beta) y la liberación de vasopresina y de la CRH por el hipotálamo.

FISIOLOGÍA DE LOS MINERALOCORTICOIDES

Los mineralocorticoides modifican las funciones de dos clases de células: epiteliales y no epiteliales.

Efectos sobre los epitelios. De manera clásica, los mineralocorticoides se consideran reguladores de primera importancia del volumen del líquido extracelular y son los determinantes mayores del metabolismo del potasio. Estos efectos son mediados por la fijación de aldosterona al receptor de mineralocorticoides (MR) en las células epiteliales, en particular a las células principales del conducto colector cortical renal. A causa de su gradiente electroquímico, el sodio ingresa pasivamente en estas células desde la orina por los canales de sodio epiteliales localizados sobre la membrana luminal, y es expulsado activamente de la célula por la trifosfatasa de adenosina activada por Na/K-trifosfatasa de adenosina (*adenosine triphosphatase*, ATPasa) ("bomba del sodio") localizada sobre la membrana basolateral. La bomba del sodio proporciona, además, la fuerza propulsora para sacar el potasio hacia la orina por canales luminales selectivos de potasio, una vez más con la ayuda del gradiente electroquímico para este ion de las células. La aldosterona estimula estos tres procesos al incrementar directamente la expresión génica (para la bomba del sodio y los canales del potasio), o a través de un complejo proceso (para los canales epiteliales del sodio) que aumentan tanto el número como la actividad de los canales del sodio. El agua sigue de manera pasiva al sodio transportado, con lo que se amplían los volúmenes intravascular y extravascular.

Como la concentración de hidrogeniones es mayor en la luz que en las células, también hay una secreción activa de estos iones. Los mineralocorticoides actúan además sobre el epitelio de los conductos salivales, glándulas sudoríparas y tubo digestivo, produciendo reabsorción del sodio que se intercambia con el potasio.

Cuando se administra aldosterona a una persona normal, al principio hay un periodo de retención de sodio que va seguido de natriuresis, y al cabo de tres a cinco días se restablece el equilibrio del sodio. Como consecuencia de ello no aparecen edemas. Este proceso se denomina *fenómeno de escape* e indica que los túbulos renales "escapan" de la acción retenedora de sodio de la aldosterona. Los factores hemodinámicos renales pueden desempeñar en esto un papel importante, pero también existe un aumento de la concentración del péptido auricular natriurético. Sin embargo, es importante tener en cuenta que no hay fenómeno de escape del efecto de pérdida de potasio producida por los mineralocorticoides.

Efectos sobre las células no epiteliales. Se ha identificado al MR en diversas células no epiteliales, como neuronas cerebrales, miocitos, células endoteliales y células de músculo liso vascular. En estas células las acciones de la aldosterona difieren de las que tienen las células epiteliales:

1. No modifican la homeostasia de sodio y potasio.
2. Los grupos de genes regulados difieren, aunque se conocen solamente unos cuantos; por ejemplo, en las células no epiteliales, la aldosterona modifica la expresión de diversos genes de colágena y de otros que controlan los factores del crecimiento hístico, como el factor transformador del crecimiento beta (*transforming growth factor*, TGF)-β y el inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (*plasminogen activator inhibitor type 1*, PAI-1), adiponectina y leptina.
3. En algunos de estos tejidos (p. ej., miocárdico y cerebral) el MR no se encuentra protegido por la enzima 11-HSD 2. Por este motivo, es probable que sea el cortisol el que activa al MR, y no la aldosterona. En otros tejidos (p. ej., los de los vasos sanguíneos), la enzima 11-HSD 2 se expresa de una manera semejante a lo que ocurre en el riñón. Por este motivo, es la aldosterona la que está activando al receptor de mineralocorticoides.
4. Algunos efectos sobre las células no epiteliales pueden producirse por mecanismos no genómicos. Estas acciones son demasiado rápidas para considerarse genómicas, pues ocurren en plazo de 1 a 2 min y llegan a su máximo en los 5 a 10 min siguientes, lo que sugiere que son secundarias a la activación de un receptor situado sobre la superficie celular. Sin embargo, no se ha identificado MR alguno sobre esta superficie, lo que plantea la posibilidad de que sea el mismo MR el que está mediando los efectos tanto genómico como no genómico. En la vasculatura, los efectos no genómicos mediados por la aldosterona incluyen un incremento en la fosforilación de la proteína cinasa C y la cinasa regular en el espacio extracelular (*extracellular regulated kinase*, ERK) y una reducción en la fosforilación de sintasa de óxido nítrico epitelial. En el organismo intacto, algunos, pero no todos, de los efectos genómicos y no genómicos son mediados a través de la interacción entre MR, aldosterona y proteínas en áreas especializadas en la membrana de las células efectoras conocidas como *cavéolas*. Sin embargo las caveolinas proteínas no siempre son necesarias porque la aldosterona aún produce efectos cardiovasculares adversos en animales con bloqueo génico para caveolinas. Se han descrito también efectos no genómicos rápidos de otros esteroides como estradiol, progesterona, tirosina y vitamina D.
5. Algunos de estos tejidos (miocardio y vasculatura) también pueden producir aldosterona, aunque esta teoría es motivo de controversia y puede ser específica para la especie y la enfermedad.

Regulación de la secreción de aldosterona. Son tres los mecanismos primarios encargados del control de la secreción suprarrenal de aldosterona: sistema renina-angiotensina, potasio y ACTH **(cuadro 336-1)**. No está claro si éstos son también los mecanismos reguladores primarios que modifican la producción no suprarrenal. El sistema renina-angiotensina controla el volumen del líquido extracelular mediante regulación de la secreción de aldosterona (fig. 336-5). En efecto, el sistema de renina-angiotensina conserva constante el volumen de la sangre circulante al desencadenar la retención de sodio inducida por aldosterona durante la deficiencia de volumen y al disminuir la retención de sodio dependiente de la aldosterona cuando el volumen es amplio. Se cuenta con numerosas pruebas que indican que algunos tejidos, además del renal, producen angiotensina II y podrían participar en la regulación de la secreción de aldosterona por vías suprarrenales o extrasuprarrenales. Es intrigante que la propia corteza suprarrenal es capaz de sintetizar angiotensina II. Prácticamente no se ha identificado función alguna de la producción extrarrenal de angiotensina II en la fisiología normal. Sin embargo, el sistema hístico renina-angiotensina se activa dentro del útero como reacción al crecimiento y al desarrollo, y durante la vida extrauterina como reacción a las lesiones.

El ion potasio estimula directamente la secreción de aldosterona independientemente del sistema renina-angiotensina circulante, al que suprime (fig. 336-5). Además de su efecto directo, también modifica la secreción de aldosterona de forma indirecta activando el sistema local renina-angiotensina

CUADRO 336-1 FACTORES QUE REGULAN LA BIOSÍNTESIS DE LA ALDOSTERONA

Factor	Efecto
Sistema renina-angiotensina	Estimulación
Ion sodio	Inhibición (¿fisiológica?)
Ion potasio	Estimulación
Neurotransmisores	
Dopamina	Inhibición
Serotonina	Estimulación
Hormonas hipofisarias	
ACTH	Estimulación
Otras hormonas hipofisarias que no sean ACTH (p. ej., hormona del crecimiento)	Permisivo (como respuesta óptima a la restricción de sodio)
Endorfina beta	Estimulación
Hormona estimulante de los melanocitos gamma	Permisivo
Péptido natriurético auricular	Inhibición
Factores afines a la ouabaína	Inhibición
Endotelina	Estimulación

Nota: ACTH, corticotropina.

en la zona glomerular de la suprarrenal. Este efecto puede ser bloqueado por los inhibidores de la ACE, que reducen la síntesis local de angiotensina II y disminuyen la respuesta aguda de la aldosterona al potasio. Una elevación del potasio de sólo 0.1 mmol/L en determinadas circunstancias aumenta los niveles plasmáticos de aldosterona. La sobrecarga oral de potasio aumenta la secreción, los niveles plasmáticos y la excreción de aldosterona.

La ACTH en cantidades fisiológicas estimula rápidamente la secreción de aldosterona, pero este efecto no se mantiene a menos que la ACTH se administre de forma pulsátil. La mayor parte de los estudios conceden sólo un papel muy secundario a la ACTH en la regulación de la aldosterona. Por ejemplo, las personas sometidas a tratamiento con glucocorticoides en dosis altas y con una supuesta inhibición completa de la ACTH muestran secreción normal de aldosterona en respuesta a la restricción de sodio.

La ingestión previa de sodio y potasio puede alterar la magnitud de la secreción de aldosterona que se produce tras un estímulo brusco sobre dicha hormona. Esto se debe al cambio que sufre la sintasa de aldosterona. Al aumentar la ingestión de potasio o disminuir la de sodio las células de la zona glomerular se vuelven más sensibles al estímulo de la ACTH, la angiotensina II y el potasio.

Los neurotransmisores (dopamina y serotonina) y algunos péptidos, como el péptido auricular natriurético, la hormona estimulante de los melanocitos gamma (*gamma-melanocyte-stimulating hormone,* γ-MSH) y la endorfina beta participan también en la regulación de la secreción de aldosterona (cuadro 336-1). Por tanto, en la regulación de la secreción de aldosterona intervienen factores estimulantes e inhibidores.

FISIOLOGÍA DE LOS ANDRÓGENOS

Los andrógenos regulan los caracteres sexuales secundarios del varón y pueden producir síntomas de virilización en la mujer (cap. 50). Los efectos de los andrógenos suprarrenales son mínimos en los varones, cuyos caracteres sexuales secundarios son determinados predominantemente por los esteroides gonadales (testosterona). Sin embargo, en el sexo femenino varios efectos de tipo androgénico, por ejemplo el vello sexual, son mediados en gran medida por andrógenos suprarrenales. Los principales andrógenos suprarrenales son la deshidroepiandrosterona (DHEA), la androstenediona y la 11-hidroxiandrostenediona. La DHEA y la androstenediona son andrógenos débiles y actúan convirtiéndose en un potente andrógeno, la testosterona, en los tejidos extraglandulares; también tiene efectos poco conocidos sobre el sistema inmunitario y el aparato cardiovascular. La formación de andrógenos por la suprarrenal está regulada por la ACTH, no por las gonadotropinas. Por consiguiente, los andrógenos suprarrenales se inhiben al administrar glucocorticoides exógenos.

ESTUDIOS DE LABORATORIO DE LA FUNCIÓN CORTICOSUPRARRENAL

Se parte de la base de que las determinaciones en sangre u orina de un determinado esteroide indican la tasa de *secreción* de ese esteroide por la suprarrenal. Sin embargo, los valores de la *eliminación* urinaria puede que no reflejen la verdadera tasa de secreción si la muestra no fue recogida de manera correcta o si existe una alteración en el metabolismo. Los niveles en plasma sólo revelan la cantidad de la secreción en el momento de la medición. La concentración en plasma (*plasma level*, PL) depende de dos factores: la tasa de secreción (*secretion rate*, SR) de la hormona y la velocidad de su transformación metabólica, o tasa de depuración metabólica (*metabolic clearance rate*, MCR). Estos tres factores están relacionados de la siguiente forma:

$$PL = \frac{SR}{MCR} \quad \text{o} \quad SR = MCR \times PL$$

CONCENTRACIONES EN SANGRE

Péptidos. Los niveles en plasma de la ACTH y de la angiotensina II se pueden medir con técnicas de inmunoanálisis. La secreción basal de ACTH ofrece un ritmo circadiano, con niveles menores al comienzo de la tarde que por la mañana. Sin embargo, la secreción de ACTH es pulsátil, con lo cual, a este ritmo circadiano se superponen fluctuaciones rápidas. Los niveles de angiotensina II también muestran variaciones diurnas y además dependen de la ingestión de sodio, de potasio y de la posición del cuerpo. La bipedestación y la restricción de sodio elevan los niveles de angiotensina II.

La mayoría de las determinaciones clínicas del sistema renina-angiotensina consisten, sin embargo, en determinar la *actividad plasmática de la renina* (*plasma renin activity*, PRA) periférica, actividad que se evalúa por la capacidad de producir angiotensina I durante un periodo de incubación convencional. Este método depende de que el plasma contenga como sustrato una cantidad suficiente de angiotensinógeno. La angiotensina I que se forma se mide por radioinmunoanálisis. La actividad plasmática de la renina depende de la ingestión de sodio en la dieta y de la deambulación del paciente. En personas normales, la PRA muestra un ritmo diurno que se caracteriza por valores máximos por la mañana y más bajos por la tarde. Otra opción es medir la renina activa en el plasma, que es más fácil de determinar y no depende de la concentración endógena de sustrato. La PRA y la renina activa guardan buena correlación en personas sometidas a dietas escasas en sodio, pero no tan buena cuando la ingestión sódica es mayor.

Esteroides. El cortisol y la aldosterona se secretan de forma episódica, y sus niveles varían durante el día; son máximos por la mañana y más bajos por la tarde. Además, la concentración plasmática de aldosterona, pero no la de cortisol, aumenta ante una sobrecarga dietética de potasio, al restringir el sodio o al adoptar la posición de pie. La medida del conjugado sulfato de DHEA puede ser un índice valioso de la secreción de andrógenos suprarrenales, pues en las gónadas se forma poco sulfato de DHEA y la semivida del sulfato de DHEA es de 7 a 9 h. Sin embargo, los niveles de sulfato de DHEA indican tanto la producción de DHEA como la actividad de la sulfatasa.

CONCENTRACIONES URINARIAS

La determinación de los 17-hidroxicorticoesteroides urinarios ha sido sustituida en gran parte de los estudios sobre la secreción de glucocorticoides por la medición del cortisol urinario libre. Los niveles altos de cortisol urinario libre guardan relación con un estado de hipercortisolismo que se manifiesta por cambios en los niveles del cortisol circulante no unido a las proteínas y fisiológicamente activo. Por lo regular la eliminación diurna (de 7:00 a 19:00 horas) es mayor que la nocturna (19:00 a 7:00 horas).

Los 17-cetoesteroides urinarios se forman en las suprarrenales o en las gónadas. En la mujer normal, 90% de los 17-cetoesteroides urinarios procede de las glándulas suprarrenales, mientras que en el varón 60 a 70% tiene ese origen. Los 17-cetoesteroides alcanzan sus valores máximos en los adultos jóvenes y disminuyen con la edad.

Una condición indispensable de todas las determinaciones dirigidas a medir la eliminación de los esteroides suprarrenales es la cuidadosa recolección de la orina durante el plazo señalado. Al mismo tiempo se debe medir también la creatinina urinaria, para estar seguros de la fiabilidad y la exactitud del método de recolección.

PRUEBAS DE ESTIMULACIÓN

Las pruebas de estimulación sirven para diagnosticar los estados de déficit hormonal.

Pruebas de la reserva de glucocorticoides. Minutos después de administrar ACTH, los niveles de cortisol se elevan. Esta respuesta puede utilizarse como índice de la capacidad de reserva funcional de la suprarrenal para producir cortisol. Ante un estímulo máximo de ACTH, la secreción de cortisol se eleva 10 veces, hasta 800 μmol/día (300 mg/día), pero sólo se logra la estimulación máxima administrando un goteo de ACTH durante un tiempo largo.

Una prueba de detección sistemática (la llamada prueba de estimulación rápida con ACTH) consiste en administrar 25 U (0.25 mg) de cosintropina por vía intravenosa o intramuscular. Los niveles de cortisol se miden en el plasma antes de su administración y 30 y 60 min después; esta prueba puede realizarse en cualquier momento del día. El criterio que más claramente separa la respuesta normal es un nivel de cortisol tras la estimulación >500 nmol/L (>18 μg/100 ml). El incremento mínimo normal de cortisol tras el estímulo es >200 nmol/L (>7 μg/100 ml) por encima del valor basal. Los pacientes gravemente enfermos con niveles basales altos de cortisol pueden no presentar elevaciones mayores después de la administración brusca de corticotropina.

Pruebas de reserva de los mineralocorticoides y de estimulación del sistema renina-angiotensina. En las pruebas de estimulación se emplean protocolos diseñados para provocar una reducción programada de la volemia, bien sea restringiendo el sodio, administrando diuréticos o adoptando la posición de pie. Una prueba sencilla y enérgica consiste en restringir el sodio y mantener al paciente de pie. Después de tres a cinco días de ingerir 10 mmol/día de sodio, la secreción o la eliminación de aldosterona debe elevarse dos a tres veces sobre los valores basales. Los niveles plasmáticos de aldosterona obtenidos por la mañana en decúbito supino se elevan habitualmente de tres a seis veces, y aumentan otras dos a cuatro veces cuando el paciente permanece en bipedestación durante 2 a 3 horas.

Cuando la ingestión de sodio es normal, la prueba de estimulación requiere un diurético potente, por ejemplo, 40 a 80 mg de furosemida, seguidos de posición de pie durante 2 a 3 h. La respuesta normal es un aumento de dos a cuatro veces en los niveles plasmáticos de aldosterona.

PRUEBAS DE SUPRESIÓN

Las pruebas de supresión, utilizadas para confirmar la hipersecreción de hormonas suprarrenales, consisten en medir la respuesta de la correspondiente hormona a la supresión de su hormona trófica estimulante.

Pruebas de supresión del eje hipófisis-suprarrenal. La liberación de ACTH es sensible a la concentración de los glucocorticoides circulantes. Cuando esa concentración aumenta en una persona normal, el lóbulo anterior de la hipófisis libera menos ACTH y se producen menos esteroides en la suprarrenal. La integridad de este mecanismo de retroalimentación se puede comprobar clínicamente administrando un glucocorticoide y evaluando la inhibición de la secreción de ACTH mediante la determinación de las concentraciones de esteroides en la orina y de los niveles de ACTH y cortisol en el plasma. Se emplea un glucocorticoide potente, como la dexametasona, para que pueda administrarse en cantidades tan pequeñas que no influyan significativamente al analizar el fondo común de los esteroides.

La mejor técnica de *detección sistemática* es la prueba nocturna de supresión con dexametasona. Consiste en administrar 1 mg de dexametasona por vía oral a la media noche y medir el cortisol en plasma a las 8:00 horas del día siguiente. A esa hora, el valor normal del cortisol en plasma debe ser inferior a 140 nmol/L (5 µg/100 ml).

La prueba definitiva de supresión suprarrenal consiste en administrar 0.5 mg de dexametasona cada 6 h durante dos días consecutivos mientras se recoge la orina de 24 h para medir el cortisol libre y la creatinina; también se miden los niveles de cortisol en plasma. Cuando el sistema hipotálamo-hipófisis de liberación de la ACTH del paciente es normal, el segundo día de la prueba se observa un descenso del cortisol libre urinario a menos de 25 nmol/día (10 µg/día) o del cortisol en plasma a menos de 140 nmol/L (5 µg/100 ml).

La obtención de una respuesta normal en una prueba de supresión indica que la regulación de las suprarrenales a través de la ACTH es fisiológicamente normal. Sin embargo, un solo resultado anormal, en especial en el caso del examen de supresión nocturna, no constituye por sí solo una prueba de enfermedad hipofisaria o suprarrenal.

Pruebas de supresión de los mineralocorticoides. Estas pruebas se basan en la expansión del volumen de líquido extracelular, que debe reducir la actividad de la renina circulante en el plasma, y disminuir la secreción y eliminación de aldosterona. Hay varias pruebas útiles que se diferencian por la velocidad de expansión del volumen de líquido extracelular. Una prueba de supresión cómoda consiste en administrar 500 ml/h de solución salina normal en goteo intravenoso durante 4 h, lo que normalmente produce un descenso de los niveles de aldosterona a <220 pmol/L (<8 ng/100 ml) con dieta restringida en sodio, o a <140 pmol/L (<5 ng/100 ml) cuando la ingestión de sodio es normal. Otra opción consiste en administrar una dieta rica en sodio durante tres días y 0.2 mg de fludrocortisona dos veces al día. La eliminación de la aldosterona se mide al tercer día y debe ser <28 nmol/día (10 µg/día). Estas pruebas no deben realizarse en personas con déficit de potasio, pues tienen el riesgo de desencadenar hipopotasiemia.

PRUEBAS QUE MIDEN LA RESPUESTA DEL EJE HIPÓFISIS-SUPRARRENAL

Ciertos estímulos, como la hipoglucemia secundaria a la insulina, la arginina-vasopresina y los pirógenos producen la liberación de ACTH por la hipófisis; actúan a través de los centros nerviosos superiores o de modo directo sobre la hipófisis. La hipoglucemia inducida por la insulina es especialmente útil, pues estimula la liberación de hormona del crecimiento y de ACTH. En esta prueba se inyecta por vía intravenosa rápida, 0.05 a 0.1 U de insulina regular/kg de peso, a fin de que la glucemia en ayunas descienda al menos 50% por debajo de su valor basal. La respuesta normal del cortisol es una elevación superior a 500 nmol/L (18 µg/100 ml). Debe vigilarse la concentración de glucosa durante la hipoglucemia inducida por la insulina, y si los sujetos desarrollan síntomas de hipoglucemia, ésta debe terminarse mediante alimentación o administración de glucosa por vía intravenosa. Esta prueba está contraindicada en individuos con coronariopatía o trastornos convulsivos.

La metirapona inhibe a la 11β-hidroxilasa de la suprarrenal. En consecuencia, no se produce el paso de 11-desoxicortisol (compuesto S) a cortisol, y el primero se acumula en la sangre, al mismo tiempo que disminuye la concentración plasmática de cortisol (fig. 336-2). El eje hipotálamo-hipófisis responde a ese descenso del cortisol en sangre liberando más ACTH. Obsérvese que la evaluación de la respuesta depende tanto de la integridad del eje hipotálamo-hipófisis como de que las glándulas suprarrenales sean normales.

Se han descrito modificaciones de la prueba original de la metirapona, pero los autores creen que lo mejor es administrar 750 mg de este producto por vía oral cada 4 h durante un periodo de 24 h y comparar los niveles en plasma de 11-desoxicortisol, cortisol y ACTH antes y después de la metirapona. En las personas normales, los niveles plasmáticos de 11-desoxicortisol deben ser superiores a 210 nmol/L (7 µg/100 ml) y los de ACTH superiores a 17 pmol/L (75 pg/ml) después de administrar la metirapona. Esta prueba no indica exactamente la reserva de ACTH si el individuo está tomando glucocorticoides exógenos o fármacos que aceleren el metabolismo de la metirapona (p. ej., fenitoína).

Se puede obtener una prueba directa y selectiva de los corticotrofos hipofisarios utilizando CRH. La inyección intravenosa rápida de CRH ovina (triflutato de corticorrelina ovina; 1 µg/kg de peso) estimula la secreción de ACTH y de lipotropina beta en las personas normales al cabo de 15 a 60 min. En ellas, el incremento medio de la ACTH es de 9 pmol/L (40 pg/ml). Sin embargo, la magnitud de la respuesta de la ACTH es menor que la que se consigue con la prueba de tolerancia a la insulina, lo cual indica que hay otros factores (como la vasopresina) que exageran los aumentos de la secreción de ACTH inducidos por el estrés.

A menudo la prueba rápida de la ACTH permite distinguir entre la insuficiencia suprarrenal primaria y la secundaria porque en esta última el sistema renina-angiotensina y el potasio preservan la secreción de aldosterona. Se administra cosintropina (25 U), por vía intravenosa o intramuscular; las concentraciones de aldosterona se miden antes de la administración y 30 y 60 min después. La reacción del cortisol es anormal en ambos grupos, pero los pacientes con insuficiencia secundaria manifiestan un incremento de las concentraciones de aldosterona de por lo menos 140 pmol/L (5 ng/100 ml). No se observa reacción de la aldosterona en los pacientes en los que se ha destruido la corteza suprarrenal. Otra posibilidad es utilizar una dosis fisiológica (1 µg) de ACTH, lo que se ha llamado prueba de la ACTH a dosis baja, para identificar la insuficiencia suprarrenal secundaria. La reacción anormal es semejante a la observada en la prueba rápida de la ACTH. Sin embargo, es necesario medir las concentraciones a los 30 min y debe inyectarse la ACTH directamente por vía intravenosa porque puede absorberla la tubería de plástico. Como la administración de una dosis rápida de ACTH exógena no siempre excluye el diagnóstico de insuficiencia corticosuprarrenal secundaria, quizá se requieran pruebas directas de la ACTH hipofisaria (prueba de la metirapona, hipoglucemia inducida por insulina) en algunos casos.

HIPERFUNCIÓN DE LA CORTEZA SUPRARRENAL

El exceso de cortisol se relaciona con la aparición del síndrome de Cushing; el exceso de aldosterona produce hiperaldosteronismo, y la producción excesiva de andrógenos genera el virilismo suprarrenal. Estos síndromes no siempre aparecen en forma "pura", sino que pueden superponerse entre sí.

SÍNDROME DE CUSHING

Etiología. Cushing describió un síndrome constituido por obesidad del tronco, hipertensión, fatiga fácil y debilidad, amenorrea, hirsutismo, estrías abdominales purpúreas, edema, glucosuria, osteoporosis y un tumor basófilo de la hipófisis. A medida que se ha ido conociendo mejor, el diagnóstico del síndrome de Cushing se ha ampliado hasta abarcar las variedades que figuran en la clasificación del cuadro 336-2. Independientemente de la etiolo-

CUADRO 336-2 CAUSAS DEL SÍNDROME DE CUSHING

- Hiperplasia suprarrenal
  - Secundaria a sobreproducción hipofisaria de ACTH
    - Disfunción hipotalamohipofisaria
    - Microadenomas o macroadenomas hipofisarios productores de ACTH
  - Secundaria a tumores no endocrinos productores de ACTH o CRH (carcinoma broncógeno, carcinoma del timo, cáncer de páncreas, adenoma bronquial)
- Hiperplasia macronodular suprarrenal (incluida la expresión ectópica de receptores de GIP en la corteza suprarrenal)
- Displasia micronodular suprarrenal
  - Esporádica
  - Familiar (síndrome de Carney)
- Neoplasia suprarrenal
  - Adenoma
  - Carcinoma
- Causas exógenas, yatrógenas
  - Administración prolongada de glucocorticoides
  - Administración prolongada de ACTH

Nota: ACTH, corticotropina; CRH, hormona liberadora de corticotropina; GIP, péptido inhibidor gástrico (*gastric inhibitory peptide*).

gía, todos los casos de síndrome de Cushing endógeno se deben al aumento de la producción de cortisol por la suprarrenal. La mayor parte de las veces la causa es una *hiperplasia suprarrenal bilateral* debida a hipersecreción de ACTH por la hipófisis o a la producción ectópica de ACTH por un tumor no hipofisario. La incidencia de hiperplasia suprarrenal dependiente de la hipófisis es tres veces mayor en las mujeres que en los varones, y la edad de comienzo más frecuente es el tercer o cuarto decenio de la vida. La mayor parte de los datos indican que el defecto primario depende del desarrollo *de novo* de un adenoma hipofisario, pues en más de 90% de los pacientes con hiperplasia suprarrenal dependiente de la hipófisis se encuentran tumores. De forma ocasional, el defecto reside en el hipotálamo o en centros nerviosos superiores que darían lugar a una secreción de CRH inadecuada para el nivel de cortisol circulante. Este defecto primario conduce a una hiperestimulación de la hipófisis que produce una hiperplasia o la formación de un tumor. En las series de cirugía se ha observado que la mayoría de los individuos con hipersecreción de ACTH hipofisaria presentan un microadenoma (<10 mm de diámetro; 50% tienen 5 mm de diámetro o menos), pero puede encontrarse un macroadenoma (>10 mm) o una hiperplasia difusa de las células corticotropas. Tradicionalmente, sólo se define como caso de *enfermedad de Cushing* al individuo que tiene un tumor hipofisario productor de ACTH, en tanto que el término síndrome de Cushing se refiere a todas las causas de exceso de cortisol: tumor productor de ACTH exógena, tumor suprarrenal, tumor hipofisario secretor de ACTH o tratamiento con exceso de glucocorticoides.

El *síndrome de ACTH ectópica* se debe a tumores no hipofisarios que secretan ACTH, CRH o ambas y producen hiperplasia suprarrenal bilateral (cap. 96). La producción ectópica de CRH da por resultado aspectos clínicos, bioquímicos y radiológicos indistinguibles de los causados por la hipersecreción hipofisaria de ACTH. Los signos y síntomas típicos del síndrome de Cushing pueden estar ausentes o ser mínimos en caso de producción ectópica de ACTH; una manifestación prominente es la alcalosis hipopotasiémica. En su mayor parte, estos casos están relacionados con el carcinoma broncógeno de células pequeñas primitivas (células en grano de avena) o con tumores carcinoides de timo, páncreas u ovario, carcinoma medular tiroideo o adenomas bronquiales. El inicio del síndrome de Cushing puede ser repentino, de manera particular en individuos que experimentan carcinoma pulmonar, y este aspecto explica en parte el motivo por el que estos pacientes no tienen las manifestaciones clásicas. Por otra parte, la evolución clínica de los sujetos con tumores carcinoides o feocromocitomas es más prolongada y suelen expresar los aspectos cushingoides típicos. La secreción ectópica de ACTH se acompaña también de la acumulación de fragmentos de esta hormona en el plasma y la elevación plasmática de sus moléculas precursoras. Como estos tumores pueden producir grandes cantidades de ACTH, los valores basales de esteroides suelen ser muy elevados y puede aumentar la pigmentación cutánea.

Aproximadamente 20 a 25% de los pacientes con síndrome de Cushing tienen una neoplasia suprarrenal. Estos tumores suelen ser unilaterales y alrededor de la mitad son malignos. En ocasiones existen manifestaciones bioquímicas tanto de hipersecreción hipofisaria de ACTH como de adenoma suprarrenal. En tales casos, los pacientes suelen tener *hiperplasia nodular* de las suprarrenales, a menudo como consecuencia de una estimulación prolongada por ACTH en ausencia de adenoma hipofisario. Existen otras dos entidades capaces de causar hiperplasia nodular: un proceso familiar propio de niños o adultos jóvenes (la llamada displasia micronodular pigmentada; véase más adelante en este capítulo) y una respuesta anormal del cortisol al polipéptido inhibidor gástrico o a la hormona luteinizante, que es probablemente secundaria a una mayor expresión de los receptores de estos péptidos en la corteza suprarrenal.

La causa más frecuente del síndrome de Cushing es la administración *yatrógena* de esteroides por diversas razones. En este caso, aunque las manifestaciones clínicas tienen algún parecido con las observadas en los tumores suprarrenales, lo habitual es que la historia clínica y los datos de laboratorio ayuden a distinguir a estos pacientes.

Signos y síntomas clínicos, y datos de laboratorio. Gran parte de los signos y síntomas del síndrome de Cushing son lógicos teniendo en cuenta los efectos conocidos de los glucocorticoides (cuadro 336-3). Las respuestas catabólicas en los tejidos de sostén en la periferia producen debilidad muscular y fatiga fácil, osteoporosis, estrías cutáneas violáceas (fig. 336-6) y equimosis de fácil aparición. Los últimos signos citados son secundarios a la fragilidad y rotura de las fibras colágenas de la dermis. La osteoporosis puede causar aplastamiento de los cuerpos vertebrales y fracturas óseas patológicas. El descenso de la mineralización ósea es especialmente notorio en los niños. El aumento de la gluconeogénesis hepática y la resistencia a la insulina pueden reducir la tolerancia a la glucosa. En menos de 20% de los pacientes se observa diabetes mellitus y es probable que se trate de individuos que tenían predisposición al padecimiento. El hipercortisolismo favorece el depósito de tejido adiposo en sitios muy concretos y característicos, como la parte superior de la cara (produciendo la típica facies de "luna llena"), la región interescapular (con la llamada "joroba de búfalo") y en el lecho mesentérico (produciendo obesidad del tronco) (fig. 336-6). En raras ocasiones hay masas de grasa epiesternal y ensanchamiento mediastínico por acumulación de la grasa. La razón de esta peculiar distribución de la grasa no se conoce, pero se acompaña de resistencia a la insulina, de niveles elevados de esta hormona, o de ambos. La cara tiene aspecto pletórico, aunque no aumente la concentración de hematíes. Es frecuente la hipertensión y puede haber cambios emocionales intensos, que van desde irritabilidad y labilidad emocional hasta depresión grave, confusión e incluso franca psicosis. En las mujeres, los niveles elevados de andrógenos pueden ocasionar acné, hirsutismo y oligomenorrea o amenorrea. Algunos signos y síntomas del hipercortisolismo, como la obesidad, la hipertensión, la osteoporosis y la diabetes, son inespecíficos y por tanto tienen menor valor para el diagnóstico. En cambio, otras manifestaciones menos frecuentes, como las equimosis fáciles, las estrías típicas, la miopatía y los signos de virilización, cuando existen, son muy sugestivos de síndrome de Cushing (cuadro 336-3).

Salvo en el síndrome de Cushing yatrógeno, los niveles de cortisol en sangre y orina están elevados. En ocasiones existe hipopotasiemia, hipocloremia y alcalosis metabólica, especialmente cuando hay producción ectópica de corticotropina.

CUADRO 336-3 FRECUENCIA DE LOS SIGNOS Y SÍNTOMAS DEL SÍNDROME DE CUSHING

Signo o síntoma	Porcentaje de pacientes
Hábito corporal típico (obesidad centrípeta)[a]	97
Aumento del peso corporal	94
Fatiga fácil y debilidad	87
Hipertensión arterial (presión arterial >150/90)	82
Hirsutismo[a]	80
Amenorrea	77
Estrías cutáneas violáceas[a]	67
Cambio de la personalidad	66
Equimosis[a]	65
Miopatía proximal[a]	62
Edemas	62
Poliuria, polidipsia	23
Hipertrofia de clítoris	19

[a] Características más específicas del síndrome de Cushing.

Diagnóstico. El diagnóstico del síndrome de Cushing se basa en demostrar el aumento de producción de cortisol y la imposibilidad de suprimir la secre-

FIGURA 336-6. Características clínicas del síndrome de Cushing. Obsérvese la obesidad central y las estrías anchas y violáceas.

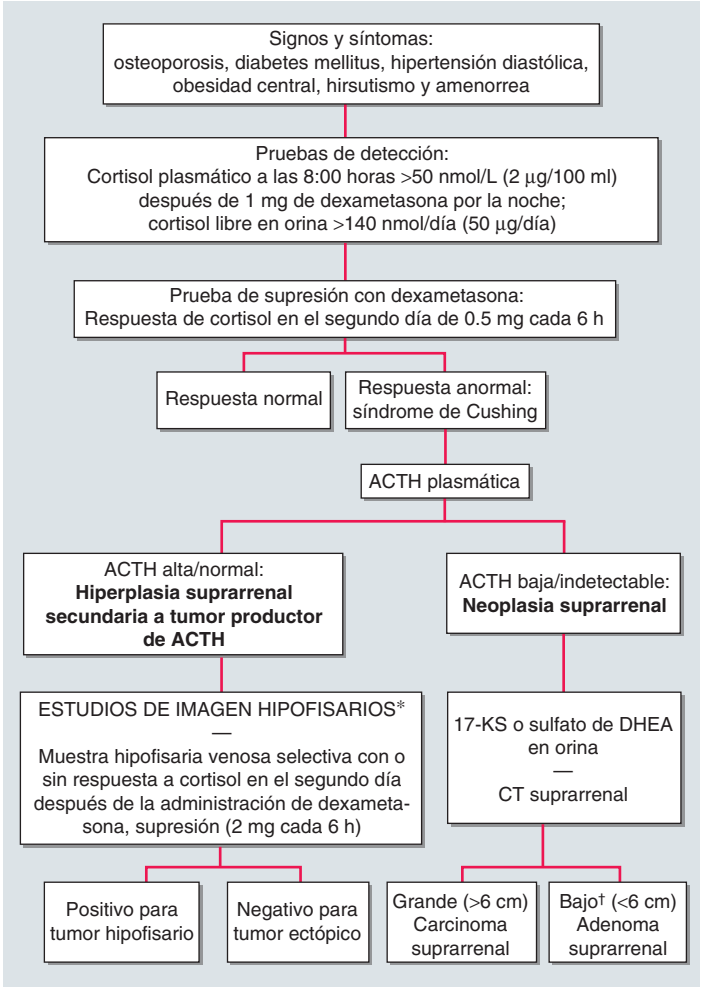

FIGURA 336-7. Valoración de pacientes con sospecha de síndrome de Cushing. *Un microadenoma o macroadenoma puede visualizarse con resonancia magnética nuclear de la hipófisis. †El riesgo de carcinoma en tumores suprarrenales de 4 a 6 cm es de 6%. Los indicios radiográficos incluyen heterogeneidad tumoral y bordes irregulares (véase fig. 336-8). 17-KS, 17-cetoesteroides (*17-ketosteroids*); DHEA, deshidroepiandrosterona; ACTH, hormona adrenocorticotrópica; CT, tomografía computadorizada.

ción del mismo administrando dexametasona (cap. 333). Una vez establecido el diagnóstico se deben realizar otras pruebas para determinar la causa (fig. 336-7 y cuadro 336-4).

Como prueba de detección sistemática inicial se recomienda la prueba de la supresión nocturna con dexametasona (véase anteriormente en este capítulo). En casos difíciles (p. ej., en pacientes obesos o deprimidos), se puede utilizar también la determinación del cortisol libre en orina de 24 h. Cifras superiores a 140 nmol/día (50 µg/día) deben hacer sospechar síndrome de Cushing. El diagnóstico definitivo se confirma si el cortisol urinario no baja a menos de 25 nmol/día (10 µg/día), o si el cortisol plasmático no desciende a menos de 140 nmol/L (5 µg/100 ml) después de realizar la prueba de supresión con dexametasona en dosis bajas (0.5 mg cada 6 h durante 48 h). Debido a la variabilidad del ritmo circadiano, las determinaciones del cortisol plasmático y, en cierta medida, de la ACTH, no son significativas cuando se realizan aisladamente, pero la ausencia del descenso normal de los valores plasmáticos del cortisol a medianoche es compatible con el síndrome de Cushing, en el cual se pierde el ritmo diurno del cortisol.

La determinación de la causa del síndrome de Cushing es complicada porque a todas las pruebas de que disponemos les falta especificidad y porque los tumores que causan este síndrome tienden a producir cambios espontáneos, y con frecuencia espectaculares, de su secreción hormonal (hormonogénesis periódica). No hay ninguna prueba cuya especificidad supere 95% y puede ser necesario realizar varias de ellas para conseguir un diagnóstico correcto.

Los niveles de ACTH en plasma también pueden servir para distinguir las diversas causas del síndrome de Cushing, especialmente para separar las causas dependientes de la ACTH de las causas independientes de la misma. En general, es útil determinar la ACTH en plasma para diagnosticar los procesos causantes de un síndrome independiente de ACTH, pues la mayor parte de los tumores suprarrenales cursan con niveles bajos o indetectables de ACTH [<2 pmol/L (10 pg/ml)]. Además, los macroadenomas hipofisarios secretores de ACTH y los tumores no endocrinos productores de ACTH suelen producir niveles de ACTH elevados. En el síndrome de ACTH ectópica, las concentraciones de ACTH pueden elevarse a más de 110 pmol/L (500 pg/ml) y la mayoría de los pacientes tienen valores superiores a 40 pmol/L (200 pg/ml). En el síndrome de Cushing secundario a un microadenoma o a disfunción hipotalamicohipofisaria, los niveles de ACTH oscilan entre 6 y 30 pmol/L (30 a 150 pg/ml) [normal, <14 pmol/L (<60 pg/ml)], y la mitad de los valores están dentro de los límites normales. Sin embargo, el principal problema que se plantea al emplear los valores de ACTH en el diagnóstico etiológico del síndrome de Cushing es que los individuos con disfunción hipotalamicohipofisaria, microadenomas hipofisarios, producción ectópica de CRH y producción ectópica de ACTH (especialmente por tumores carcinoides) pueden tener concentraciones parecidas de ACTH (cuadro 336-4).

Una medida útil para distinguir entre los pacientes que tienen un microadenoma hipofisario secretor de ACTH o disfunción hipotalamicohipofisaria y los que experimentan otras formas de síndrome de Cushing consiste en identificar la reacción de la liberación de cortisol a la administración de una dosis elevada de dexametasona (2 mg cada 6 h durante dos días). Se ha desarrollado una prueba alternativa que consiste en la administración de una dosis elevada de dexametasona (8 mg) durante la noche; sin embargo, este tipo de estudio tiene menor sensibilidad y especificidad que las del estudio ordinario. Cuando está claro el diagnóstico de síndrome de Cushing con base en las pruebas urinarias y plasmáticas basales, puede emplearse la prueba de supresión con dexametasona a dosis elevadas sin efectuar el estudio preliminar de supresión con dosis bajas. La prueba de supresión con dosis elevadas ofrece una especificidad cercana a 100% si el criterio empleado es la supresión en más de 90% del cortisol libre en la orina. En ocasiones, se encuentra suprimida también la liberación de esteroides en individuos con hiperplasia nodular bilateral, producción ectópica de CRH o ambas. La administración de dexametasona a dosis bajas o elevadas para suprimir la producción de cortisol puede fracasar (cuadro 336-4) en pacientes con hiperplasia suprarrenal secundaria a macroadenoma hipofisario secretor de ACTH o un tumor productor de esta hormona de origen no endocrino, así como en los individuos con neoplasias suprarrenales.

Ante estas dificultades, se han propuesto otras pruebas, como las de la metirapona y la prueba del goteo de CRH. Ambas se basan en que la hipersecreción de esteroides por un tumor suprarrenal o la producción ectópica de ACTH debe causar una supresión del eje hipotálamo-hipófisis, de modo que la inhibición de la liberación de ACTH por la hipófisis será demostrable por cualesquiera de esas pruebas. Así, la mayoría de los pacientes con disfunción hipotalamicohipofisaria o con un microadenoma hipofisario deben responder a la administración de metirapona o CRH con un aumento de los esteroides o de la secreción de ACTH, lo cual no harán los tumores productores de ACTH ectópica. La mayor parte de los macroadenomas hipofisarios también responden a la CRH, en tanto que la respuesta a la metirapona es variable. Además, con la prueba de la CRH pueden obtenerse falsos positivos y falsos negativos en pacientes con tumores productores de ACTH ectópica y con tumores hipofisarios.

El dilema diagnóstico principal en caso de síndrome de Cushing consiste en distinguir entre los casos producidos por microadenomas de la hipófisis y los que se deben a fuentes ectópicas (p. ej., carcinoides o feocromocitomas) que producen CRH, ACTH o ambas hormonas. Las manifestaciones clínicas son similares a menos que el tumor ectópico origine otros síntomas, como diarrea y bochornos a causa de tu-

CUADRO 336-4 PRUEBAS DIAGNÓSTICAS PARA DETERMINAR EL ORIGEN DEL SÍNDROME DE CUSHING

Prueba	Macroadenoma hipofisario	Microadenoma hipofisario	Producción ectópica de ACTH o CRH	Adenoma suprarrenal
Nivel de ACTH en plasma	↑ a ↑↑	N a ↑	↑ a ↑ ↑ ↑	↓
Porcentaje que responde a dosis altas de dexametasona	<10	95	<10	<10
Porcentaje que responde a CRH	>90	>90	<10	<10

Nota: ACTH, corticotropina; CRH, hormona liberadora de corticotropina; N, normal; ↑, elevado; ↓, disminuido. Véase en el texto la definición de respuesta.

mor carcinoide o crisis de hipertensión debida a feocromocitoma. En ocasiones es posible distinguir entre la producción ectópica y la hipofisaria de ACTH mediante las pruebas de metirapona o CRH, como se mencionó con anterioridad. En estas situaciones, la tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) de la hipófisis suele ser normal. Para ese fin quizá resulte mejor el estudio de imágenes por resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI) con intensificación mediante el agente gadolinio, pero sólo identifica microadenomas hipofisarios en la mitad de los pacientes con enfermedad de Cushing. Como pueden identificarse microadenomas hasta en 10 a 20% de los individuos sin enfermedad hipofisaria, el estudio de imágenes positivo no demuestra que la hipófisis sea la fuente del exceso de ACTH. En quienes tienen estudios de imágenes negativos, ahora muchos centros determinan el contenido de ACTH de sangre del seno petroso. Se mide la concentración basal de ACTH y luego 2, 5 y 10 min después de la inyección de CRH ovina (1 μg/kg por vía IV). Una proporción entre ACTH petrosa:periférica mayor de 3 confirma la presencia de un tumor hipofisario secretor. En los centros en los que se efectúa con frecuencia el muestreo del seno petroso, el estudio ha demostrado que es altamente sensible para distinguir entre las fuentes hipofisarias y no hipofisarias del exceso de ACTH. Sin embargo, el procedimiento del cateterismo es difícil desde el punto de vista técnico y han ocurrido complicaciones.

El diagnóstico de un *adenoma suprarrenal productor de cortisol* debe sospecharse si existe un valor bajo de ACTH y elevación desproporcionada de la concentración basal de cortisol libre en la orina con sólo cambios moderados de los 17-cetoesteroides urinarios o del sulfato de DHEA en el plasma. La secreción de andrógenos en estos pacientes suele ser baja debido a la supresión de la ACTH inducida por el cortisol y la consiguiente involución de la zona reticular productora de andrógenos.

El diagnóstico de *carcinoma suprarrenal* se debe sospechar cuando existe una masa abdominal palpable y una intensa elevación basal de los valores tanto de los 17-cetoesteroides urinarios como del sulfato de DHEA en el plasma. El aumento de los niveles plasmáticos y urinarios de cortisol es variable. El carcinoma suprarrenal suele ser resistente tanto al estímulo de la ACTH como a la supresión con dexametasona. Es frecuente que el aumento de secreción de los andrógenos suprarrenales produzca virilización en la mujer. El carcinoma corticosuprarrenal productor de estrógenos suele manifestarse por ginecomastia en los varones y hemorragias uterinas funcionales en la mujer. Estos tumores suprarrenales secretan elevadas cantidades de androstenediona, que en los tejidos periféricos se convierte en los estrógenos estrona y estradiol. Los carcinomas suprarrenales que producen síndrome de Cushing se acompañan con mucha frecuencia de concentraciones elevadas de los metabolitos intermedios de la biosíntesis de los esteroides (especialmente del 11-desoxicortisol), lo que sugiere la existencia de una conversión insuficiente de dichos metabolitos en el producto final. Este hecho explica también el aumento característico de los 17-cetoesteroides. Aproximadamente 20% de los carcinomas suprarrenales no se relacionan con síndromes endocrinos, y por ello se supone que son tumores no funcionantes o que producen precursores de los esteroides biológicamente inactivos. Además, la producción excesiva de esteroides no siempre se manifiesta clínicamente (como ocurre con los andrógenos en los varones adultos).

Diagnóstico diferencial • ***SÍNDROME SEUDOCUSHING.*** Se plantean problemas diagnósticos en pacientes que presentan obesidad, alcoholismo crónico, depresión o cualquier enfermedad aguda. En el síndrome de Cushing, la *obesidad* extrema es rara. Además, en la obesidad exógena la adiposidad es generalizada, no sólo del tronco; las alteraciones en las pruebas de la función corticosuprarrenal son moderadas; los niveles urinarios basales de excreción de esteroides son normales o se encuentran ligeramente elevados, y el patrón diurno de las concentraciones sanguíneas y urinarias es normal. Los pacientes con *alcoholismo crónico* y los que padecen *depresión* muestran alteraciones parecidas en la producción y eliminación de los esteroides: elevación moderada del cortisol en la orina, desaparición del ritmo circadiano de los niveles de esta hormona y resistencia a la supresión con dexametasona en la prueba nocturna de dosis baja. Sin embargo, a diferencia de los sujetos alcohólicos, los pacientes deprimidos no tienen signos ni síntomas de síndrome de Cushing. Al interrumpir la ingestión de alcohol o mejorar el estado emocional los resultados de las pruebas funcionales de los esteroides se normalizan. Para diferenciar el síndrome de Cushing leve del síndrome seudoCushing se emplean una o más de las tres pruebas. El nivel de cortisol sérico después de una prueba convencional de dos días con dexametasona en dosis baja tiene una elevada sensibilidad y especificidad. Aunque la prueba de la CRH aislada resulta menos útil, combinada con la prueba de la dexametasona de dosis baja discrimina de forma casi completa entre estos dos trastornos. Finalmente, la concentración de cortisol en una muestra tomada a medianoche con el sujeto despierto tiene un valor pronóstico similar al de la prueba de la dexametasona con dosis baja, si se elige un valor discriminatorio de 210 nmol/L (7.5 μg/100 ml). Los pacientes con una *enfermedad aguda* suelen tener pruebas de laboratorio anormales y no presentan supresión hipofisosuprarrenal en respuesta a la dexametasona, pues el estrés intenso (como el dolor o la fiebre) interrumpe la regulación normal de la secreción de ACTH. El *síndrome de Cushing yatrógeno* inducido por la administración de glucocorticoides u otros esteroides, como megestrol, que se unen al receptor de los glucocorticoides es indistinguible clínicamente de la hiperfunción suprarrenal endógena. Sin embargo, la distinción se hace midiendo las concentraciones basales de cortisol en sangre y orina; en el síndrome yatrógeno se obtienen niveles bajos como consecuencia de la inhibición del eje hipófisis-suprarrenal. La intensidad del síndrome de Cushing yatrógeno depende de la dosis total de esteroides, de la semivida biológica de los mismos y de la duración del tratamiento. Además, los individuos que toman glucocorticoides a primera y última hora de la tarde presentan síndrome de Cushing más fácilmente y con dosis menores que quienes los toman sólo por la mañana.

Evaluación radiológica del síndrome de Cushing. La mejor técnica radiológica para visualizar las suprarrenales es la CT abdominal **(fig. 336-8)**. Estas imágenes sirven tanto para localizar los tumores suprarrenales como para diagnosticar la hiperplasia bilateral. A todo paciente con presunta hipersecreción hipofisaria de ACTH se le debe realizar una MRI hipofisaria usando gadolinio como agente de contraste. Incluso con esta técnica, los pequeños microadenomas pueden pasar desapercibidos; otras veces, pueden obtenerse imágenes falsamente positivas de una masa debidas a variantes no secretoras de la hipófisis normal. En los pacientes con producción ectópica de ACTH, la primera exploración que hay que realizar es una CT de tórax.

Valoración de las tumoraciones suprarrenales asintomáticas. Muchas tumoraciones incidentales (denominadas incidentalomas) se descubren durante pruebas radiográficas realizadas por otro trastorno, más que por la sospecha del trastorno suprarrenal mismo. Esto no es sorprendente porque casi 6% de los adultos o ancianos sometidos a autopsias tienen adenomas suprarrenocorticales. No obstante, la prevalencia de adenomas incidentales depende de la edad, es decir, los adenomas son muy poco comunes en individuos menores de 30 años de edad.

Una etapa inicial de gran importancia en la valoración de incidentalomas suprarrenales es establecer si el paciente tiene el antecedente de cáncer. En esta circunstancia, la tumoración suprarrenal podría ser una metástasis en casi 50% de los casos. Si el tumor primario se tratara y no existen otras metástasis, podría ser prudente obtener una biopsia de la tumoración. Una aspiración con aguja fina (*fine-needle aspiration*, FNA) guiada por CT por lo común identifica tejido no suprarrenal o metastásico. No obstante, siempre debe descartarse el diagnóstico de feocromocitoma antes de realizar aspiración con aguja fina.

El siguiente paso es establecer si el tumor es funcional, aunque la mayor parte de los casos (70 a 80%) no son secretores. Por lo común no hay síntomas clínicos evidentes en las tumoraciones suprarrenales descubiertas de manera incidental, pero el médico debe buscar signos y síntomas sutiles de producción hormonal excesiva, por ejemplo características cushingoides y síntomas paroxísticos. Todos los pacientes con tumoraciones descubiertas de manera incidental deben ser estudiados en busca de feocromocitoma (cap. 337), sin importar si se encuentran características radiográficas típicas para adenoma cortical (véase más adelante en este capítulo). Las mediciones de metanefrinas plasmáticas libres se recomiendan por su alta sensibilidad, y un resultado negativo en esencia descarta el diagnóstico. Todos los pacientes deben ser sometidos a detección con prueba de supresión nocturna con dexametasona, porque la producción autónoma de cortisol en pacientes sin características típicas de hipercortisolismo (lo que se conoce como síndrome de Cushing clínico o subclínico) es el síndrome hipersecretor más común que se descubre de manera incidental en las tumoraciones suprarrenales **(fig. 336-9)**. Tales pacientes pueden experimentar efectos secundarios de la producción excesiva leve de cortisol (p. ej., hipertensión, intolerancia a la glucosa y osteoporosis) y podrían beneficiarse de la ablación de la tumoración. Los pacientes con hipertensión deben ser sometidos a pruebas de detección para aldosteronismo primario con medición de aldosterona plasmática y actividad de la renina plasmática. Por último, las mujeres con signos de exceso de andrógenos o varones con feminización deben ser sometidos a pruebas en busca de producción excesiva de las hormonas sexuales apropiadas.

Una consideración importante es si la tumoración descubierta de manera incidental es un carcinoma suprarrenocortical (*adrenocortical carcinoma*,

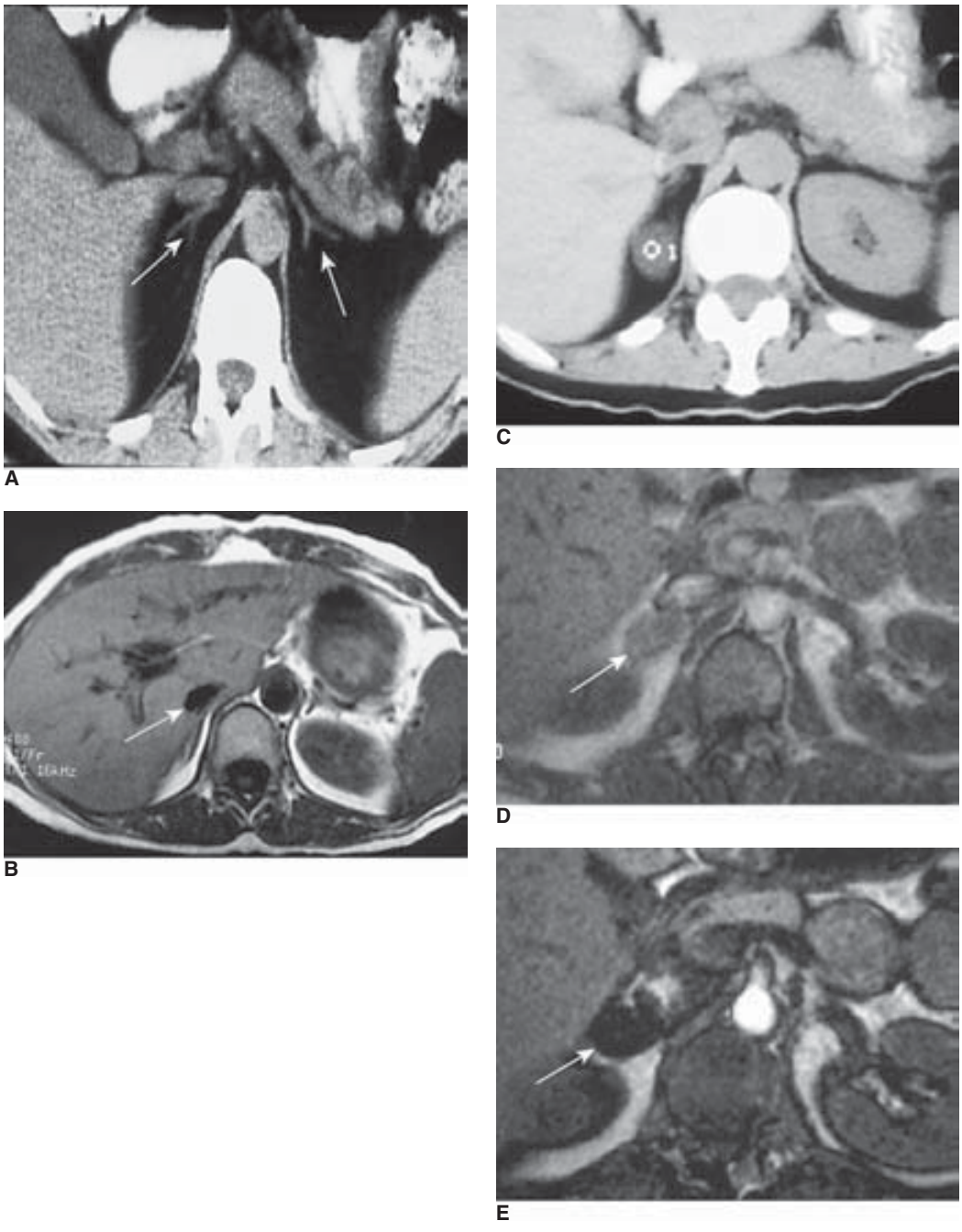

FIGURA 336-8. CT e MRI de glándulas suprarrenales. *A.* Glándula suprarrenal normal en CT. ***B.*** Glándula suprarrenal normal en MRI con reforzamiento T1. ***C.*** CT de un adenoma suprarrenal benigno. Tumoración suprarrenal derecha con atenuación homogénea de 1.5 cm (–5 U Hounsfield). ***D.*** Tumoración suprarrenal derecha (de 2 cm) que muestra intensidad homogénea intermedia en la MRI de la secuencia de gradiente de eco. ***E.*** Hay una pérdida homogénea de la señal en la secuencia de fase correspondiente, compatible con el diagnóstico de adenoma suprarrenal.

ACC). La probabilidad de ACC es muy baja (<0.01%) y la mayor parte de las tumoraciones suprarrenales son adenomas benignos, pero el ACC se asocia con un mal pronóstico, en especial si se descubre en etapas avanzadas. Las características radiográficas de la tumoración suprarrenal son fundamentales en el proceso de toma de decisiones; el tamaño y fenotipo son los mejores factores pronósticos para un posible cáncer. Las características sugestivas de cáncer incluyen: gran tamaño (>4 a 6 cm), bordes irregulares y tumor no homogéneo, calcificación de tejidos blandos visibles en la CT y valores de atenuación altos en la CT sin medio de contraste (>10 unidades Hounsfield [*Hounsfield units*, HU]). Características similares de cáncer se observan en la MRI con modificación química. Por el contrario, los adenomas suprarrenocorticales benignos comunes se caracterizan por diámetro inferior a 4 cm y homogeneidad tumoral con bordes bien limitados y bajo reforzamiento en la CT (<10 HU). La FNA no es de utilidad para diferenciar entre tumores suprarrenales benignos y malignos primarios. Si los criterios radiográficos favorecen una neoplasia suprarrenocortical, se obtiene tranquilidad si la tumoración permanece sin cambios en el tamaño en el estudio de vigilancia realizado tres a seis meses después. Por otra parte, los adenomas corticales benignos pueden incrementar de tamaño (hasta 1 a 2 cm) a lo largo de varios años de vigilancia.

Rx SÍNDROME DE CUSHING

NEOPLASIA SUPRARRENAL. Los adenomas suprarrenales se pueden extirpar mediante técnicas laparoscópicas. Dada la posible atrofia de la suprarrenal contralateral, el paciente debe ser tratado antes de la operación y en el posoperatorio como si fuera a someterse a una suprarrenalectomía total, aun cuando sólo se sospeche una lesión unilateral; la conducta es la misma que ante un paciente con síndrome de Addison que va a someterse a una intervención quirúrgica programada (véase más adelante).

La mayoría de los pacientes con carcinoma suprarrenal, aunque se operen, mueren en un plazo de tres años desde el diagnóstico. Las metástasis aparecen sobre todo en el hígado y el pulmón. El principal fármaco para tratar el carcinoma suprarrenal es el mitotano (*o,p′*-DDD), un isómero del insecticida DDT. Este fármaco inhibe la elaboración de cortisol y disminuye las concentraciones de esteroides en el plasma y la orina. Aunque su acción citotóxica es bastante selectiva sobre la zona secretora de los

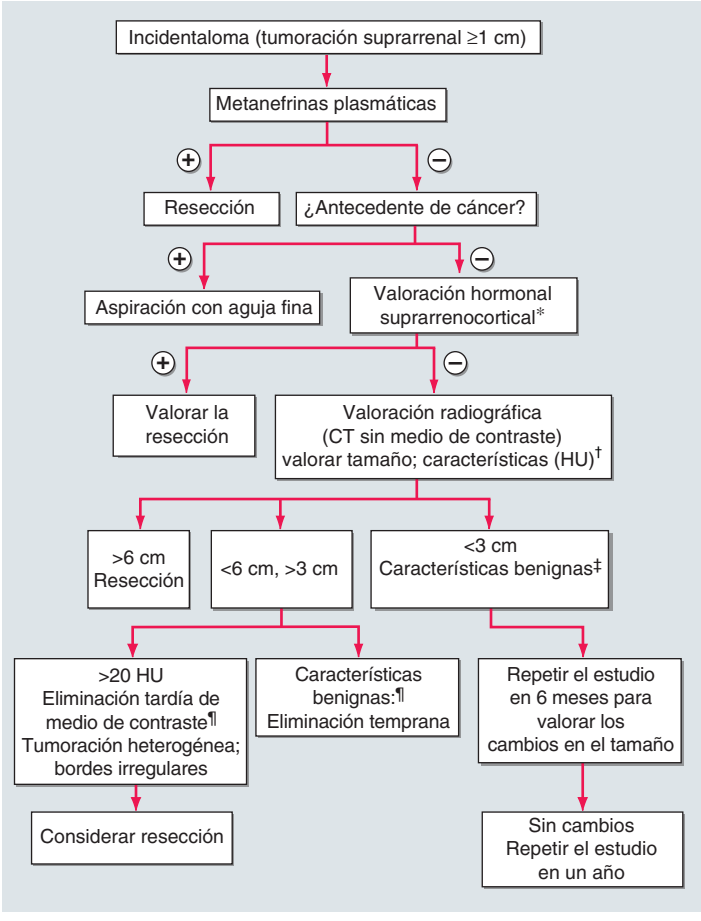

FIGURA 336-9. Incidentaloma. *Valoración hormonal suprarrenocortical: prueba de supresión con dexametasona en todos los pacientes; a razón de actividad de renina plasmática/aldosterona para individuos con hipertensión; esteroides sexuales (sulfato de DHEA, estradiol) para signos clínicos en mujeres y varones, respectivamente. †Unidades Hounsfield (HU): una medición de la atenuación radiográfica o del contenido de lípidos de la neoplasia. Una tumoración rica en lípidos (<10 HU) es diagnóstica de adenoma cortical benigno. ‡Características benignas: tumoración homogénea, bordes lisos, HU <10. ¶Los adenomas suprarrenales benignos también se caracterizan por la eliminación más rápida del medio de contraste en comparación con otras neoplasias.

glucocorticoides de la corteza suprarrenal, también puede inhibir la zona glomerular. Como el mitotano también altera el metabolismo extrasuprarrenal del cortisol, hay que evaluar los niveles de cortisol en plasma y orina para ajustar los efectos del fármaco. El mitotano suele administrarse en tres a cuatro tomas al día, aumentando de manera paulatina las dosis hasta el límite de tolerancia (habitualmente inferior a 6 g/día). Con dosis mayores, la gran mayoría de los pacientes sufren efectos secundarios, que pueden ser gastrointestinales (anorexia, diarrea, vómito) o neuromusculares (letargo, somnolencia, mareos). Todos los pacientes tratados con mitotano deben someterse a un tratamiento de mantenimiento con glucocorticoides a largo plazo, y a algunos conviene administrarles mineralocorticoides sustitutivos. En cerca de un tercio de los pacientes se consigue un retroceso del tumor primario y las metástasis, pero la supervivencia a largo plazo no se modifica. En muchos pacientes el mitotano sólo inhibe la esteroidogénesis pero no produce regresión de las metástasis. Las metástasis óseas no suelen responder al fármaco y hay que tratarlas con radioterapia. El mitotano se puede administrar también como coadyuvante después de la resección quirúrgica de un carcinoma suprarrenal, aunque no existen pruebas de que esto mejore la supervivencia. Dada la ausencia de beneficios a largo plazo con el mitotano, se han empleado otros esquemas de quimioterapia basada en el platino. No obstante, no existen datos que indiquen que la supervivencia se prolongue.

HIPERPLASIA BILATERAL. Los pacientes con hiperplasia tienen un aumento absoluto o relativo de los niveles de ACTH. Como el tratamiento debe dirigirse lógicamente a conseguir el descenso de las concentraciones de ACTH, el tratamiento primario ideal de los tumores productores de ACTH o CRH, sean hipofisarios o ectópicos, es la extirpación quirúrgica. En ocasiones (especialmente cuando hay producción ectópica de ACTH), la extirpación quirúrgica es imposible porque la enfermedad está muy avanzada. En este caso, la suprarrenalectomía farmacológica o quirúrgica puede corregir el estado de hipercortisolismo.

No existe acuerdo respecto al tratamiento más correcto de la hiperplasia suprarrenal bilateral cuando se desconoce el sitio de origen de la producción excesiva de ACTH. En algunos centros, estos pacientes (especialmente aquellos con resultados positivos en la prueba de supresión con dexametasona en dosis altas) son sometidos a una intervención quirúrgica de la hipófisis por vía transesfenoidal, con la esperanza de descubrir un microadenoma (cap. 333). Sin embargo, en la mayor parte de los casos se recomienda tomar muestras de sangre venosa del seno petroso o enviar al paciente a un centro adecuado, si no se puede practicar dicha técnica en la localidad donde reside el enfermo. Si no se encuentra un microadenoma en el momento de la intervención, puede ser necesario realizar una hipofisectomía total. Las complicaciones de la cirugía transesfenoidal son rinorrea de líquido cefalorraquídeo, diabetes insípida, panhipopituitarismo y lesiones del nervio óptico o de los pares craneales.

En otros centros, el tratamiento de elección es la suprarrenalectomía total. Con esta técnica, la tasa de curaciones se acerca a 100%. Los efectos adversos consisten en la necesidad absoluta de someterse durante el resto de la vida a un tratamiento restitutivo con glucocorticoides y mineralocorticoides y en 10 a 20% de probabilidades de que se desarrolle un tumor hipofisario en los 10 años siguientes a la intervención (síndrome de Nelson; cap. 333). No se sabe con certeza si estos tumores surgen *de novo* en estos pacientes o si existían antes de realizar la suprarrenalectomía y eran demasiado pequeños para ser detectados. Después de la suprarrenalectomía bilateral efectuada para tratar el síndrome de Cushing, todos los pacientes deben someterse periódicamente a una evaluación de la hipófisis por MRI, así como a determinaciones seriadas de la ACTH. Este tipo de tumores hipofisarios pueden crecer y causar signos de invasión local, afectando al quiasma óptico o extendiéndose a los senos cavernoso o esfenoidal.

Salvo en los niños, apenas se usa la radioterapia de la hipófisis como tratamiento inicial, reservándose más bien para las recidivas posoperatorias del tumor. En algunos centros se usan técnicas estereotácticas para concentrar la radiación gamma en el lugar deseado, con menos dispersión hacia los tejidos circundantes. Los efectos secundarios de la radioterapia son parálisis de los músculos oculomotores e hipopituitarismo. Hay un prolongado lapso entre el tratamiento y la remisión, que se consigue en menos de 50% de los casos.

Finalmente, en algún paciente que no puede ser sometido a la cirugía, está indicada la "suprarrenalectomía" farmacológica **(cuadro 336-5)**. También puede estar indicada esta inhibición de la esteroidogénesis en los pacientes con signos cushingoides importantes antes de la intervención. La suprarrenalectomía química se consigue administrando un inhibidor de la esteroidogénesis, como el cetoconazol (600 a 1 200 mg/día). También pueden ser eficaces, solos o combinados, el mitotano (2 o 3 g/día) y los bloqueadores de la síntesis de esteroides, como la aminoglutetimida (1 g/día) y la metirapona (2 o 3 g/día). Los efectos del mitotano tardan semanas en aparecer. La mifepristona, un inhibidor competitivo de la unión de los glucocorticoides a su receptor, es otra opción terapéutica. Todos estos fármacos tienen el riesgo de causar insuficiencia suprarrenal, pudiendo ser necesaria la restitución de esteroides.

HIPERALDOSTERONISMO

El hiperaldosteronismo es un síndrome relacionado con la hipersecreción del mineralocorticoide conocido como aldosterona. En el hiperaldosteronismo *primario*, la causa de la secreción excesiva de aldosterona se encuentra en la propia glándula suprarrenal, mientras que en el hiperaldosteronismo *secundario* el estímulo es extrasuprarrenal.

Hiperaldosteronismo primario con un tumor suprarrenal. En el primer paciente en el cual se describió una producción excesiva e inadecuada de aldosterona, la enfermedad se debió a un *adenoma suprarrenal productor de*

CUADRO 336-5 PAUTAS TERAPÉUTICAS EN PACIENTES CON HIPERPLASIA SUPRARRENAL SECUNDARIA A HIPERSECRECIÓN HIPOFISARIA DE ACTH

Tratamientos que disminuyen la producción de ACTH por la hipófisis
Resección transesfenoidal del microadenoma
Radioterapia
Tratamientos que disminuyen o eliminan la secreción de cortisol por la corteza suprarrenal
Suprarrenalectomía bilateral
Suprarrenalectomía farmacológica (metirapona, mitotano, aminoglutetimida, cetoconazol)[a]

[a] No cura el proceso pero es eficaz si se administra por tiempo prolongado a pacientes seleccionados.
Nota: ACTH, corticotropina.

aldosterona (síndrome de Conn). La mayor parte de los casos se deben a un adenoma unilateral que suele ser de pequeño tamaño y puede aparecer en uno u otro lado. Es muy raro que el hiperaldosteronismo primario se deba a un carcinoma suprarrenal. El hiperaldosteronismo es dos veces más frecuente en las mujeres que en los varones, suele aparecer entre los 30 y los 50 años de edad, y se encuentra aproximadamente en 1% de los pacientes hipertensos estudiados al azar.

Aldosteronismo primario sin un tumor suprarrenal. En muchos de los casos con manifestaciones clínicas y bioquímicas de hiperaldosteronismo primario, durante la cirugía no se encuentra un adenoma solitario. En lugar de ello, estos pacientes tienen una *hiperplasia nodular bilateral de la corteza suprarrenal.* En la literatura esta enfermedad se denomina también *hiperaldosteronismo idiopático* o *hiperplasia nodular*. Su causa es desconocida. A menudo es difícil diferenciar entre estos pacientes de aquellos con hipertensión esencial y renina baja. A diferencia de los pacientes con un aldosteronoma, aquellos con hiperplasia bilateral con poca probabilidad tendrán hipopotasiemia y por lo común tienen cifras bajas de aldosterona con menos evidencia radiológica de enfermedad suprarrenal. Tal vez constituyan hasta 80% de los pacientes con aldosteronismo primario y contribuyen en gran medida al incremento de la prevalencia de aldosteronismo primario reportado durante los últimos años. La prevalencia de la forma tumoral de aldosteronismo primario en la población general con hipertensión permanece en cifras ≤1%, pero la prevalencia de hiperplasia bilateral se ha reportado hasta en 10%, dependiendo de los criterios utilizados y la población estudiada.

SIGNOS Y SÍNTOMAS. En el túbulo renal distal, la hipersecreción de aldosterona aumenta el intercambio de sodio intratubular con el potasio y los hidrogeniones secretados a la luz tubular, lo que agota progresivamente el potasio corporal provocando hipopotasiemia. La mayoría de los pacientes tienen hipertensión diastólica, que puede ser muy grave, y cefalea. Es probable que la hipertensión se deba al aumento de la reabsorción de sodio y a la expansión del volumen de líquido extracelular. El *déficit de potasio* es causa de la debilidad muscular y la fatiga, porque el potasio influye sobre la membrana de la célula muscular. La poliuria se debe a la menor capacidad renal para concentrar la orina y suele acompañarse de polidipsia. Sin embargo, algunos individuos con enfermedad leve, en particular con hiperplasia bilateral, pueden tener concentraciones normales de potasio y, por este motivo, carecer de síntomas relacionados con hipopotasiemia.

Existen signos electrocardiográficos y radiográficos de hipertrofia ventricular izquierda secundarios a la hipertensión. Sin embargo, la hipertrofia ventricular izquierda está desproporcionada respecto del nivel de la presión sanguínea cuando se compararon individuos con hipertensión esencial, y se presenta regresión de la hipertrofia aun si la presión sanguínea no está mermada después de retirar un aldosteronoma. Si hay pérdida de potasio, podría haber signos electrocardiográficos de hipopotasiemia, lo que incluye ondas U prominentes, arritmias cardiacas y extrasístoles. Es característica la ausencia de edemas si no hay insuficiencia cardiaca congestiva, enfermedad renal u otros procesos patológicos previos (p. ej., tromboflebitis). Sin embargo, las alteraciones estructurales de la circulación cerebral, de los vasos retinianos y de los riñones son más frecuentes de lo que cabría predecir por el nivel y la duración de la hipertensión. Hasta 50% de los pacientes con hiperaldosteronismo primario tienen proteinuria y la frecuencia de insuficiencia renal llega a 15%. Por tanto, es probable que el exceso de aldosterona induzca daños en el aparato cardiovascular independientemente de sus efectos sobre la presión arterial.

DATOS DE LABORATORIO. Los hallazgos de laboratorio dependen de la duración e intensidad del déficit de potasio. La prueba nocturna de concentración de la orina demuestra la incapacidad renal para aumentar la densidad urinaria, probablemente como consecuencia de la hipopotasiemia. El pH urinario es neutro a alcalino, debido a la secreción excesiva de iones de amonio y bicarbonato para compensar la alcalosis metabólica. Estas manifestaciones son poco frecuentes en pacientes con hiperplasia bilateral.

La *hipopotasiemia* puede ser intensa (inferior a 3 mmol/L) indicando que la pérdida del potasio corporal rebasa los 300 mmol. En las formas leves de hiperaldosteronismo primario los niveles de potasio pueden ser normales. La *hipernatriemia* se debe a retención de sodio, pérdida simultánea de agua por la poliuria y a un cambio del nivel de funcionamiento del osmostato. Hay alcalosis metabólica y elevación del bicarbonato sérico debidas a la pérdida de hidrogeniones por la orina y a su paso al interior de las células con déficit de potasio. La alcalosis se perpetúa por la falta de potasio, lo cual aumenta la capacidad del túbulo contorneado proximal para reabsorber el bicarbonato filtrado. Si la hipopotasiemia es intensa, también descienden los niveles séricos de magnesio.

DIAGNÓSTICO. El diagnóstico de hiperaldosteronismo moderado a grave es sugerido por una hipopotasiemia persistente en un paciente sin edemas, que ingiere cantidades normales de sodio y no está siendo tratado con diuréticos que provocan pérdida de potasio (furosemida, ácido etacrínico, tiazidas). Si aparece hipopotasiemia en un paciente hipertenso que está tomando un diurético eliminador de potasio, se debe interrumpir éste y administrar suplementos de potasio. Al cabo de una a dos semanas se vuelve a medir el potasio y si persiste la hipopotasiemia, hay que estudiar al paciente en busca de un síndrome de exceso de mineralocorticoides **(fig. 336-10)**. Formas más leves de la enfermedad, en particular aquellas con hiperplasia bilateral, se sugieren cuando hay hipertensión resistente a dos o más antihipertensivos.

Los criterios diagnósticos del hiperaldosteronismo primario son: 1) hipertensión diastólica sin edemas, 2) hiposecreción de renina (evaluada por la baja actividad de la renina plasmática) que no se eleva, como corresponde, ante una reducción del volumen de los líquidos corporales (bipedestación, déficit de sodio) y 3) hipersecreción de aldosterona, que no se inhibe adecuadamente ante una expansión de volumen.

Es característico que los pacientes con hiperaldosteronismo primario *no presenten edemas*, debido al fenómeno de "escape" de la retención de sodio causada por los mineralocorticoides. Raras veces aparece edema pretibial en los pacientes en los que coexiste una nefropatía con hiperazoemia.

El cálculo de la actividad plasmática de la renina tiene poco valor para distinguir a los pacientes con hiperaldosteronismo primario de los que padecen hipertensión debida a otras causas. La incapacidad para normalizar la actividad plasmática de la renina durante las maniobras que provocan una reducción de volumen es un criterio válido para el diagnóstico del hiperaldosteronismo primario, pero la inhibición de la actividad de la renina también ocurre en cerca de 25% de los pacientes con hipertensión esencial.

Aunque la determinación de renina aislada carece de especificidad, el cociente entre la aldosterona sérica y la actividad de la renina plasmática es una herramienta muy útil de detección sistemática. Un cociente elevado (>30) cuando la aldosterona se expresa en ng/100 ml y la actividad de renina plasmática en ng/ml/h, sugiere fuertemente secreción autónoma de aldosterona. Las concentraciones de aldosterona deben pasar de 500 pmol/L (más de 15 ng/100 ml) cuando no se restringe la ingestión de sal. Algunos centros miden la relación de la actividad plasmática aldosterona/renina en todo paciente hipertenso normopotasiémico difícil de controlar, y no sólo en quienes experimentan hipopotasiemia. En último término, para diagnosticar un hiperaldosteronismo primario es necesario demostrar la falta de inhibición de la secreción de aldosterona (fig. 336-10). La autonomía que muestran los tumores secretores de aldosterona en estos pacientes se refiere únicamente a su resistencia para suprimir la secreción de aldosterona ante una expansión de volumen; esos tumores pueden responder de forma normal o supranormal a estímulos como una sobrecarga de potasio o la administración intravenosa de corticotropina.

Una vez demostrada la hiposecreción de renina y la falta de inhibición de la secreción de aldosterona, los adenomas productores de aldosterona deben ser localizados por medio de CT abdominal, empleando un equipo de alta resolución, ya que muchos aldosteronomas miden menos de 1 cm. Si la CT es negativa, con el cateterismo percutáneo transfemoral de ambas venas suprarrenales y la toma de muestras de sangre se puede demostrar una elevación al doble o al triple de las concentraciones plasmáticas de aldosterona en el lado afectado. En los casos de hiperaldosteronismo secundario a hiperplasia nodular cortical no se encuentran diferencias entre un lado y otro. Es importante obtener las muestras de sangre venosa simultáneamente, si esto es posible, y medir también las concentraciones de cortisol para descartar una localización falsa que esté reflejando una elevación de los niveles de aldosterona inducida por ACTH o estrés. En los pacientes con adenoma, el cociente aldosterona/cortisol se lateraliza hacia el lado de la lesión.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL. Los pacientes con hipertensión e hipopotasiemia pueden tener hiperaldosteronismo primario o secundario **(fig. 336-11)**. Para distinguir entre estos dos procesos es útil medir la actividad plasmática de la renina. La elevación en el plasma de los niveles de renina en los pacientes con hipertensión acelerada indica hiperaldosteronismo secundario; en cambio, los pacientes con hiperaldosteronismo primario tienen inhibición de las concentraciones plasmáticas de renina. Efectivamente, en los pacientes con niveles séricos de potasio <2.5 mmol/L, un cociente elevado entre la aldosterona en

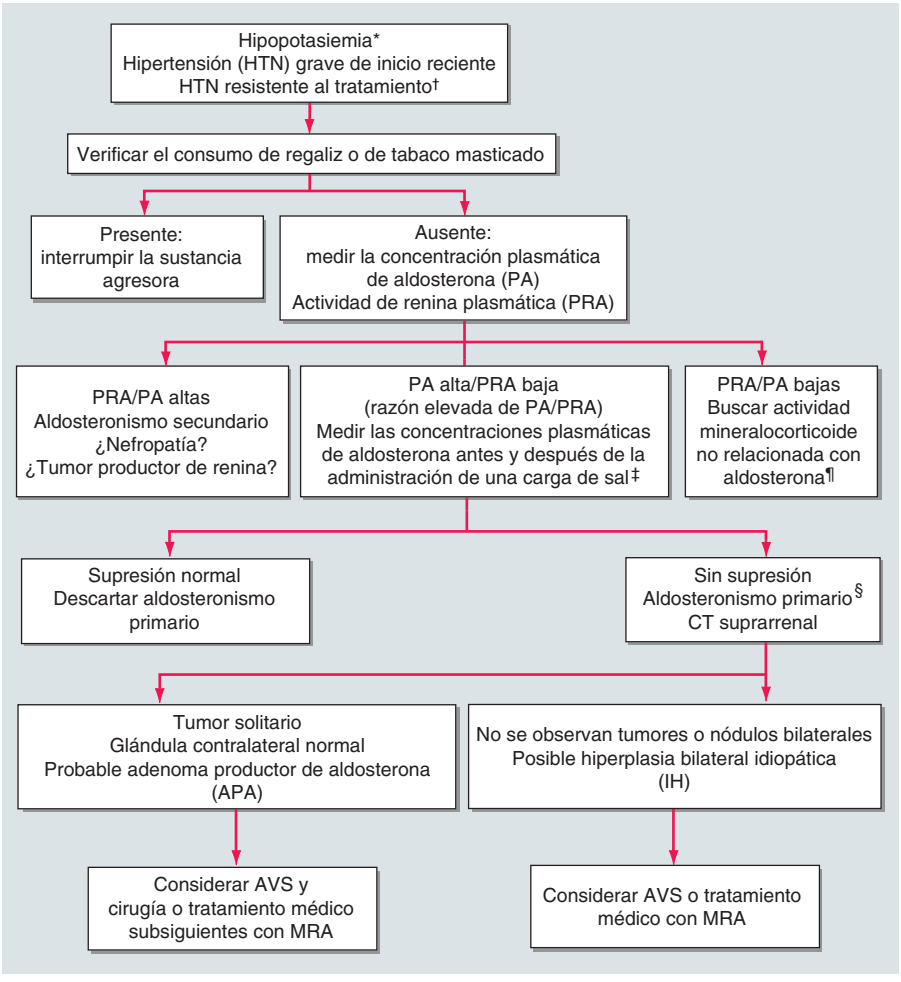

FIGURA 336-10. Diagrama de flujo para la valoración de pacientes con posibles estados de exceso de mineralocorticoides, lo que incluye aldosteronismo primario (*primary aldosteronism*, PA). *La concentración sérica de potasio puede ser normal en algunos pacientes con exceso leve de mineralocorticoides o en aquellos que toman diuréticos ahorradores de potasio (espironolactona, triamtereno) o en aquellos que consumen bajas cantidades de sodio y grandes cantidades de potasio. †Control inadecuado de la hipertensión (HTN) con tres antihipertensivos (lo que incluye un diurético). ‡Este paso no puede realizarse si hay hipertensión grave (presión diastólica >115 mmHg) o si hay insuficiencia cardiaca. Las concentraciones séricas de potasio deben corregirse antes de la administración de solución salina. Métodos alternativos que producen supresión comparable de la secreción de aldosterona incluyen la administración de una carga oral de sodio (200 mmol/día) y la administración de fludrocortisona, 0.2 mg cada 12 h por tres a cuatro días. ¶Por ejemplo, síndrome de Liddle, síndrome de aparente exceso de mineral o corticoides o tumores secretores de desoxicorticosterona. §Considerar el diagnóstico de aldosteronismo corregible con glucocorticoides (GRA) en hipertensos de inicio temprano (antes de los 20 años de edad) o en aquellos con antecedentes heredofamiliares positivos de hipertensión de inicio en etapas tempranas o en el aldosteronismo primario. Véase texto. AVS, obtención de muestras en ambas suprarrenales (*adrenal vein sampling*), para identificar el lado de producción de aldosterona en adenoma productor de aldosterona (APA), o para confirmar la secreción bilateral en hiperplasia idiopática (*idiopathic hyperplasia*, IH); CT, tomografía computadorizada; MRA, antagonistas de los receptores de mineralocorticoides (*mineralocorticoid receptor antagonist*).

plasma y la actividad plasmática de la renina en una muestra de sangre aleatoria suele ser suficiente para establecer el diagnóstico de hiperaldosteronismo primario, sin necesidad de más pruebas. En los pacientes con hipertensión e hipopotasiemia grave, se debe pensar también en producción ectópica de corticotropina.

El problema más común es diferenciar entre hiperaldosteronismo por adenoma e hiperplasia nodular bilateral idiopática. Esta diferenciación es importante porque la hipertensión asociada con hiperplasia idiopática no suele beneficiarse de la suprarrenalectomía bilateral, en tanto que la hipertensión asociada con tumores productores de aldosterona por lo general mejora o se cura con la resección de dichos adenomas. Los pacientes con hiperplasia nodular bilateral idiopática tienden a tener concentraciones más altas de potasio (muchas en intervalos normales), menor secreción de aldosterona y mayor actividad de renina plasmática que los pacientes con aldosteronismo primario, pero es imposible la diferenciación sólo con base en manifestaciones clínicas o bioquímicas. Una disminución postural anómala en la aldosterona plasmática y elevación de las concentraciones de 18-hidroxicorticosterona están presentes en la mayor parte de pacientes con lesión unilateral. Sin embargo, estas pruebas también pueden ser de valor diagnóstico limitado en pacientes individuales, porque algunos pacientes con adenoma tienen aumento en la aldosterona plasmática en posición erecta, lo que se denomina aldosteronoma con respuesta a renina. Es mejor establecer el diagnóstico definitivo con estudios radiográficos, lo que incluye cateterismo bilateral de las venas suprarrenales, como se mencionó antes.

El hiperaldosteronismo primario debe diferenciarse de otros *estados de exceso de mineralocorticoides*. En algunos casos, los pacientes hipertensos con alcalosis hipopotasiémica tienen adenomas que secretan desoxicorticosterona. Estos pacientes presentan niveles bajos de actividad plasmática de la renina, pero las concentraciones de aldosterona son normales o bajas, lo que sugiere el diagnóstico de un exceso de mineralocorticoides debido a una hormona distinta a la aldosterona. Existen algunos procesos hereditarios que muestran características clínicas similares a las del hiperaldosteronismo primario (véase más adelante en este capítulo).

℞ ALDOSTERONISMO PRIMARIO

El hiperaldosteronismo primario debido a un adenoma suele tratarse con la extirpación quirúrgica del tumor. En la medida de lo posible, se aconseja la técnica laparoscópica. Ahora bien, en muchos casos es eficaz la restricción del sodio en la dieta y la administración de un antagonista de la aldosterona, como la espironolactona. La hipertensión y la hipopotasiemia responden con frecuencia a dosis de 25 a 100 mg de espironolactona cada 8 h. En algunos pacientes se han obtenido buenos resultados durante años con tratamiento farmacológico, aunque en los varones el tratamiento prolongado puede provocar efectos secundarios como ginecomastia, disminución de la libido e impotencia. La eplerrenona es un antagonista menos potente pero más específico del MR con poco o ningún efecto antiandrógeno, que es útil en dosis de 50 a 150 mg cada 8 horas.

Cuando se sospecha hiperplasia bilateral idiopática, la cirugía está indicada sólo en caso de que exista hipopotasiemia importante acompañada de síntomas que no se corrigen con el tratamiento médico, por ejemplo, con espironolactona, eplerrenona, triamtereno o amilorida. La hipertensión de la hiperplasia idiopática no mejora con la suprarrenalectomía bilateral.

Hiperaldosteronismo secundario. El *hiperaldosteronismo secundario* consiste en una producción elevada

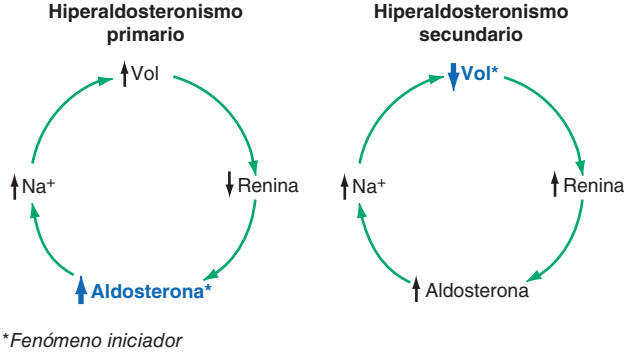

FIGURA 336-11. Respuesta del circuito de la regulación del volumen por la renina-aldosterona en el hiperaldosteronismo primario y en el hiperaldosteronismo secundario.

de aldosterona que aparece en respuesta adecuada a la activación del sistema renina-angiotensina (fig. 336-11). La formación de aldosterona es a menudo mayor en los pacientes con hiperaldosteronismo secundario que en los que presentan hiperaldosteronismo primario. El primer caso suele acompañar a la fase acelerada de la hipertensión o a un proceso edematoso subyacente. En el embarazo, el hiperaldosteronismo secundario es una respuesta fisiológica normal al aumento de los niveles circulantes del sustrato de la renina y de la actividad plasmática de la renina inducido por los estrógenos, así como a los efectos antialdosterona de los progestágenos.

En los estados de hipertensión, el hiperaldosteronismo secundario se debe a la producción excesiva de renina, ya sea primaria (reninismo primario), o secundaria a la disminución del flujo sanguíneo y de la presión de perfusión en los riñones (fig. 336-11). La hipersecreción secundaria de renina puede deberse a estenosis de una o ambas arterias renales principales por ateroesclerosis o por hiperplasia fibromuscular. También existe una hiperproducción renal de renina en la nefroesclerosis arteriolar grave (hipertensión maligna) y en la vasoconstricción renal intensa (fase acelerada de la hipertensión). El hiperaldosteronismo secundario se caracteriza por alcalosis hipopotasiémica, aumento moderado a intenso de la actividad de la renina en plasma y elevación moderada a intensa de las concentraciones de aldosterona.

El hiperaldosteronismo secundario con hipertensión también puede deberse a tumores raros que producen renina (reninismo primario). Estos pacientes presentan las características bioquímicas de la hipertensión renovascular, pero el defecto primario es la secreción de renina por un tumor de células yuxtaglomerulares. El diagnóstico puede hacerse demostrando la vascularización renal normal y la existencia de una lesión ocupante de espacio en el riñón por técnicas radiográficas, así como comprobando una elevación unilateral de la actividad de la renina en la vena renal. Raras veces estos tumores se forman en otros tejidos, como el ovario.

Se encuentra hiperaldosteronismo secundario en muchos estados de *edema.* La secreción de aldosterona suele aumentar en los pacientes con edemas causados por cirrosis o síndrome nefrótico. En la insuficiencia cardiaca congestiva, la elevación de la secreción de aldosterona varía con la gravedad de la insuficiencia cardiaca. Al parecer, el estímulo para la liberación de aldosterona en estos procesos es la *hipovolemia arterial*, la hipotensión, o ambas. Las tiazidas y la furosemida con frecuencia exageran el hiperaldosteronismo secundario por la disminución de volumen; en este caso, la hipopotasiemia, y a veces la alcalosis, pueden convertirse en signos importantes. En ocasiones aparece hiperaldosteronismo secundario sin edemas ni hipertensión (síndromes de Bartter y Gitelman; véase más adelante en este capítulo).

Aldosterona y lesión cardiovascular. Aunque han sido muchos los estudios en los que se ha investigado la función que desempeña la angiotensina II en la mediación de la lesión cardiovascular, hay pruebas que indican que la aldosterona también ejerce una poderosa influencia que es independiente de la angiotensina II. Los pacientes con hiperaldosteronismo primario (en los que las concentraciones de angiotensina II suelen ser muy bajas) tienen mayor incidencia de hipertrofia del ventrículo izquierdo (*left ventricular hypertrophy*, LVH), albuminuria y accidentes vasculares cerebrales que los que tienen hipertensión esencial. Los modelos animales de experimentación de hiperaldosteronismo secundario (administración intravenosa de angiotensina) o hiperaldosteronismo primario (administración intravenosa de aldosterona) revelan una secuencia fisiopatológica en común. Dentro de los primeros días ocurre activación de moléculas proinflamatorias con un cuadro histológico que consiste en infiltración de macrófagos e inflamación perivasculares, a lo que siguen muerte celular, fibrosis e hipertrofia ventricular. Estos sucesos se previenen si se utiliza un antagonista del receptor de mineralocorticoides o se había efectuado adrenalectomía. Se observa la misma secuencia fisiopatológica en animales con concentraciones medias de aldosterona y lesión cardiovascular, por ejemplo, diabetes mellitus, y en ratas con hipertensión genética. Hay dos observaciones adicionales de importancia. En primer lugar, el consumo de sodio es un factor decisivo. Si se restringe de manera intensa el consumo de sal no ocurre daño incluso con concentraciones sumamente elevadas de aldosterona. Así, no es la concentración de aldosterona por sí misma la causante del daño, sino su concentración relativa con respecto al estado o volumen de sodio del individuo. En segundo lugar, la dosis de antagonista del MR necesario para prevenir el daño cardiovascular en estos modelos experimentales es mucho menor del necesario para inducir pérdida sustancial de volumen.

Varios estudios clínicos apoyan estos resultados experimentales. En el estudio RALES se distribuyeron al azar pacientes con insuficiencia cardiaca de tipos II a IV para que recibieran asistencia ordinaria o una dosis baja de espironolactona, un antagonista del receptor de mineralocorticoides. Después de 36 meses, se observó una reducción de 30% de la mortalidad por todas las causas, así como de la mortalidad cardiovascular y las hospitalizaciones. Dos estudios efectuados con sujetos hipertensos plantearon la necesidad de aclarar la importancia relativa de reducir la formación de angiotensina II en comparación con el bloqueo del MR para mediar la lesión cardiovascular. Los sujetos se distribuyeron al azar para recibir eplerrenona (antagonista del MR), enalaprilo (inhibidor de la ACE) o ambos fármacos. En el primer estudio los individuos tenían LVH y se decidió que el punto de referencia sería la reducción de la hipertrofia. En el segundo los pacientes sufrían diabetes mellitus y proteinuria, y el punto terminal fue la reducción de esta última. En ambos estudios, los tres grupos de tratamiento lograron reducir de manera sustancial el indicador elegido; sin embargo, el efecto más potente ocurrió en los dos grupos que recibieron tratamiento combinado. En las ramas de monoterapia de la LVH la reducción de ésta fue semejante, en tanto que en el estudio de la proteinuria, la eplerrenona produjo una reducción de mayor magnitud que el enalaprilo. Un estudio de vigilancia en pacientes diabéticos con proteinuria proporcionó información con respecto a la dosis terapéutica eficaz máxima. En este estudio, todos los sujetos recibieron enalaprilo y se asignaron al azar para recibir tratamiento con placebo o con 50 o 100 mg de eplerrenona. Las dos dosis redujeron la proteinuria en el mismo grado. Estos resultados, asociados con las dosis bajas de espironolactona que tuvieron alta eficacia en el estudio RALES sugiere que la dosis eficaz máxima necesaria para reducir el daño cardiovascular es mucho menor que la necesaria para reducir la presión arterial máxima. El estudio final fue el denominado EPHESUS. Se distribuyeron al azar individuos que desarrollaron insuficiencia cardiaca congestiva después de infarto agudo del miocardio para que recibieran el tratamiento ordinario más una dosis pequeña de eplerrenona, o sin ella. La administración de este fármaco redujo la mortalidad de manera importante (15 a 17%), así como las hospitalizaciones relacionadas con problemas cardiovasculares, en comparación con la rama de placebo. Estos estudios clínicos brindan apoyo firme a la hipótesis de que el bloqueo del MR supone una ventaja añadida importante sobre el tratamiento ordinario para reducir la mortalidad cardiovascular y mejorar los indicadores de referencia.

SÍNDROMES POR EXCESO DE ANDRÓGENOS SUPRARRENALES

El exceso de andrógenos suprarrenales se debe a aumento en la producción de DHEA y de androstenediona, sustancias que se convierten en testosterona en los tejidos extraglandulares; los niveles elevados de testosterona explican la mayor parte de los síntomas de virilización. El exceso de andrógenos suprarrenales puede acompañarse de secreción de mayores o menores cantidades de hormonas suprarrenales y, por tanto, puede manifestarse por síndromes de virilización "puros" o "mixtos", acompañados de exceso de glucocorticoides y de síndrome de Cushing. **Para más detalles sobre el hirsutismo y virilización, consúltese el capítulo 50.**

HIPOFUNCIÓN DE LA CORTEZA SUPRARRENAL

Los casos de insuficiencia suprarrenal se pueden dividir en dos grandes grupos: 1) los relacionados con incapacidad primaria de la suprarrenal para elaborar hormonas en cuantía suficiente, y 2) los secundarios a formación o liberación inadecuada de ACTH **(cuadro 336-6)**.

DÉFICIT CORTICOSUPRARRENAL PRIMARIO (ENFERMEDAD DE ADDISON)

En la descripción original de la enfermedad de Addison: "languidez y debilidad general, actividad hipocinética del corazón, irritabilidad gástrica y un cambio peculiar de la coloración de la piel", se resumen las manifestaciones clínicas principales. Los casos avanzados suelen ser fáciles de diagnosticar, pero la identificación de la enfermedad en sus primeras fases puede ser un verdadero problema.

Incidencia. La insuficiencia primaria es bastante rara, puede aparecer a cualquier edad y afecta a ambos sexos por igual. Debido a la frecuencia con que se emplean los esteroides como agentes terapéuticos, la insuficiencia suprarrenal secundaria es bastante frecuente.

Etiología y patogenia. La enfermedad de Addison se debe a la destrucción progresiva de las suprarrenales, que debe alcanzar a más de 90% de las glándulas para que la insuficiencia se manifieste. Las enfermedades granulomatosas crónicas se localizan con frecuencia en las suprarrenales, sobre

CUADRO 336-6 CLASIFICACIÓN DE INSUFICIENCIA SUPRARRENAL

Insuficiencia suprarrenal primaria
Destrucción anatómica de la glándula (crónica o aguda)
Atrofia "idiopática" (autoinmunitaria, adrenoleucodistrofia)
Extirpación quirúrgica
Infecciones (tuberculosa, micótica, vírica: especialmente en pacientes con SIDA)
Hemorragias
Invasión: metastásica
Falla metabólica de la producción hormonal
Hiperplasia suprarrenal congénita
Inhibidores enzimáticos (metirapona, cetoconazol, aminoglutetimida)
Fármacos citotóxicos (mitotano)
Anticuerpos bloqueadores de la ACTH
Mutación del gen de los receptores de ACTH
Hipoplasia suprarrenal congénita
Insuficiencia suprarrenal secundaria
Hipopituitarismo debido a enfermedades hipotalamicohipofisarias
Inhibición del eje hipotálamo-hipófisis
Por esteroides exógenos
Por esteroides endógenos producidos por un tumor

Nota: ACTH, corticotropina.

todo la tuberculosis, pero también la histoplasmosis, la coccidioidomicosis y la criptococosis. En las primeras series, la tuberculosis producía 70 a 90% de los casos, pero actualmente la causa más frecuente es la atrofia suprarrenal *idiopática*, que probablemente es de mecanismo autoinmunitario. En raras ocasiones se descubren otras lesiones, como adrenoleucodistrofia, hemorragias bilaterales, metástasis tumorales, VIH, citomegalovirus (CMV), amiloidosis, adrenomieloneuropatía, insuficiencia suprarrenal familiar o sarcoidosis.

Aunque la mitad de los pacientes tienen anticuerpos circulantes contra las suprarrenales, la destrucción autoinmunitaria de la glándula probablemente es secundaria a los linfocitos T citotóxicos. Entre los antígenos suprarrenales específicos contra los que pueden dirigirse los autoanticuerpos se encuentran la 21-hidroxilasa (CYP21A2) y la enzima de escisión de la cadena lateral, pero se ignora la importancia de estos anticuerpos en la patogenia de la insuficiencia suprarrenal. Algunos anticuerpos ocasionan insuficiencia suprarrenal al bloquear la unión de la ACTH con sus receptores. Algunos pacientes tienen también anticuerpos contra la tiroides, las paratiroides y el tejido gonadal (cap. 345). Asimismo, existe mayor incidencia de tiroiditis linfocítica crónica, insuficiencia ovárica prematura, diabetes mellitus de tipo 1 e hipotiroidismo o hipertiroidismo. La aparición de dos o más de estos procesos endocrinos autoinmunitarios en una misma persona caracteriza al síndrome autoinmunitario poliglandular de tipo II. Otras manifestaciones son anemia perniciosa, vitíligo, alopecia, esprue no tropical y miastenia grave. Dentro de las familias se observan muchas generaciones que están afectadas por una o más de las enfermedades citadas. El síndrome poliglandular de tipo II se debe a un gen mutante situado en el cromosoma 6, y se relaciona con los alelos B8 y DR3 de los antígenos leucocíticos humanos (*human leukocyte antigen*, HLA).

El síndrome autoinmunitario poliglandular de tipo I está integrado por la combinación de insuficiencia paratiroidea y suprarrenal y candidosis mucocutánea crónica. Otros fenómenos autoinmunitarios que aparecen en este proceso son: anemia perniciosa, hepatitis crónica activa, alopecia, hipotiroidismo primario e insuficiencia gonadal prematura. Este síndrome se hereda con carácter autosómico recesivo y no se relaciona con los HLA. Está causado por mutaciones en gen de la poliendocrinopatía, candidosis y distrofia ectodérmica autoinmunitarias (*autoimmune polyendocrinopathy candidiasis ectodermal dystrophy*, APECED) localizado en el cromosoma 21q22.3. El gen codifica un factor de transcripción al que se atribuye una participación en la función de los linfocitos. El síndrome de tipo I suele aparecer en la niñez, mientras que el de tipo II suele manifestarse en la vida adulta.

Hay que mantener siempre la sospecha clínica de una insuficiencia suprarrenal en los pacientes afectados por SIDA (cap. 182). El citomegalovirus (CMV) afecta habitualmente a las suprarrenales (la llamada adrenalitis necrosante por citomegalovirus), y se ha descrito afección suprarrenal producida por *Mycobacterium avium-intracellulare*, *Cryptococcus* y sarcoma de Kaposi. A veces, la insuficiencia suprarrenal de los pacientes con SIDA no se manifiesta clínicamente, pero es frecuente que las pruebas de reserva suprarrenal den resultados anormales. Al interpretar las pruebas de la función corticosuprarrenal es muy importante recordar que ciertos fármacos, como la rifampicina, la fenitoína, el cetoconazol, el megestrol y los opiáceos, pueden causar o potenciar la insuficiencia suprarrenal. En los pacientes tratados con anticoagulantes, y en los portadores de anticoagulantes circulantes y estados de hipercoagulabilidad, como el síndrome antifosfolípido, se dan casos de hemorragia e infarto suprarrenales.

Existen varias causas genéticas raras de insuficiencia suprarrenal que se presentan fundamentalmente en la lactancia y en la niñez (véase más adelante en este capítulo).

Signos y síntomas clínicos. La insuficiencia corticosuprarrenal debida a la destrucción lenta de las suprarrenales se caracteriza por el comienzo insidioso de fatiga fácil, debilidad, anorexia, náusea y vómito, pérdida de peso, pigmentación de la piel y las mucosas, hipotensión y, en ocasiones, hipoglucemia (cuadro 336-7). Según la duración y la intensidad de la hipofunción suprarrenal, las manifestaciones varían desde una ligera fatiga crónica hasta un choque fulminante, que aparece si hay destrucción aguda de las glándulas, como fue descrito por Waterhouse y Friderichsen.

La *astenia* es el síntoma principal. Al principio puede ser esporádica y más importante en los momentos de estrés; a medida que la función suprarrenal se deteriora, el paciente está continuamente fatigado y necesita reposo en cama.

La *hiperpigmentación* puede faltar o ser muy llamativa. Habitualmente aparece como un oscurecimiento difuso de color moreno, pardo, o bronceado en ciertas regiones como los codos o los surcos de las manos, y en las zonas que están normalmente pigmentadas, como las aréolas que rodean los pezones. En las mucosas pueden aparecer placas de color negro azulado. Algunos pacientes presentan efélides oscuras, y a veces hay, paradójicamente, áreas irregulares de vitíligo. Un signo precoz es la persistencia del bronceado cutáneo que sigue a la exposición al sol.

Es frecuente la *hipotensión arterial*, que se acentúa con la postura, y la presión arterial puede ser del orden de 80/50 o menos.

A menudo las *alteraciones de la función gastrointestinal* son la primera manifestación. Los síntomas varían desde una ligera anorexia con pérdida de peso hasta la aparición fulminante de vómito, diarrea y dolor abdominal impreciso, a veces tan intenso como para confundirse con un abdomen agudo. Los pacientes pueden tener cambios de personalidad, que habitualmente consisten en inquietud e irritabilidad excesivas. El refuerzo de las percepciones sensoriales gustativas, olfatorias y auditivas es reversible con el tratamiento. En la mujer puede haber pérdida del vello axilar y púbico por ausencia de los andrógenos suprarrenales.

Datos de laboratorio. En las primeras fases de la destrucción gradual de las suprarrenales puede que no haya alteraciones evidentes de los parámetros sistemáticos de laboratorio, pero la reserva suprarrenal está disminuida; es decir, aunque la secreción basal de esteroides sea normal, su elevación después de un estrés es inferior a lo normal. Al estimular las suprarrenales con ACTH se descubren alteraciones en esta fase de la enfermedad, como elevación inferior a lo normal o falta absoluta de elevación de los niveles de cortisol. En fases más avanzadas de la destrucción suprarrenal disminuyen los niveles séricos de sodio, cloruro y bicarbonato, mientras que el potasio sérico se eleva. Hay hiponatriemia por pérdida de sodio por la orina (causada por déficit de aldosterona) y desplazamiento del sodio hacia el compartimiento intracelular. Esta pérdida del sodio extravascular reduce el volumen de líquido extracelular y acentúa la hipotensión. Las concentraciones plasmáticas elevadas de vasopresina y angiotensina II favorecen la hiponatriemia al disminuir la depuración de agua libre. La hiperpotasiemia se debe a los efectos combinados de déficit de aldosterona, reducción del

CUADRO 336-7 FRECUENCIA DE LOS SIGNOS Y SÍNTOMAS DE LA INSUFICIENCIA SUPRARRENAL

Signo o síntoma	Porcentaje de pacientes
Debilidad	99
Pigmentación cutánea	98
Pérdida de peso	97
Anorexia, náusea y vómito	90
Hipotensión (<110/70)	87
Pigmentación de mucosas	82
Dolor abdominal	34
Apetencia por la sal	22
Diarrea	20
Estreñimiento	19
Síncope	16
Vitíligo	9

filtrado glomerular y acidosis. Los niveles basales de cortisol y aldosterona son más bajos de lo normal y no aumentan después de administrar ACTH. Por razones desconocidas, 10 a 20% de los pacientes tienen hipercalciemia ligera a moderada. Los cambios en el electrocardiograma son inespecíficos, y el electroencefalograma muestra una reducción y lentificación generalizada del trazado. También puede haber anemia normocítica, linfocitosis relativa y eosinofilia moderada.

Diagnóstico. El diagnóstico de insuficiencia suprarrenal se hace con la prueba de estimulación de ACTH que evalúe la capacidad de reserva de las suprarrenales para producir esteroides (véanse anteriormente los protocolos de la prueba de la ACTH). En resumen, la mejor prueba de detección sistemática es la respuesta del cortisol a los 60 min tras la inyección de 250 μg de cosintropina por vía intramuscular o intravenosa. Los niveles de cortisol deben superar los 495 nmol/L (18 μg/100 ml). Si la respuesta es anormal, se pueden diferenciar la insuficiencia suprarrenal primaria y secundaria midiendo los niveles de aldosterona en las mismas muestras de sangre. En la insuficiencia suprarrenal secundaria, el incremento de la aldosterona será normal [≥150 pmol/L (5 ng/100 ml)], mientras en la insuficiencia primaria será anormal. Además, en la insuficiencia suprarrenal primaria, la ACTH plasmática y los péptidos relacionados (β-LPT) están elevados por la pérdida de la habitual relación de retroacción cortisol-hipotálamo-hipófisis, mientras que en la insuficiencia suprarrenal secundaria los valores de ACTH son bajos o "inadecuadamente normales" (fig. 336-12).

Diagnóstico diferencial. Como la debilidad y la fatiga son frecuentes, el diagnóstico precoz de la insuficiencia suprarrenal puede ser difícil. Ahora bien, la coincidencia de molestias gastrointestinales leves, pérdida de peso, anorexia y la sospecha de una hiperpigmentación obliga a realizar una prueba de estimulación con ACTH para descartar insuficiencia suprarrenal, especialmente antes de empezar a dar esteroides. La pérdida de peso es útil para evaluar la importancia de la debilidad y el malestar. La pigmentación de origen racial puede ser un problema, pero el paciente con destrucción suprarrenal paulatina suele relatar un *aumento reciente* y progresivo de la pigmentación. En cambio, no suele haber hiperpigmentación cuando la destrucción de las glándulas es rápida, como en la hemorragia suprarrenal bilateral. El hecho de que otras enfermedades produzcan hiperpigmentación también representa un problema, pero en la insuficiencia suprarrenal el aspecto y la distribución del pigmento suelen ser característicos. Cuando hay dudas, la medición de los niveles de ACTH y las pruebas de la reserva suprarrenal con un goteo de ACTH permiten distinguir claramente el proceso subyacente.

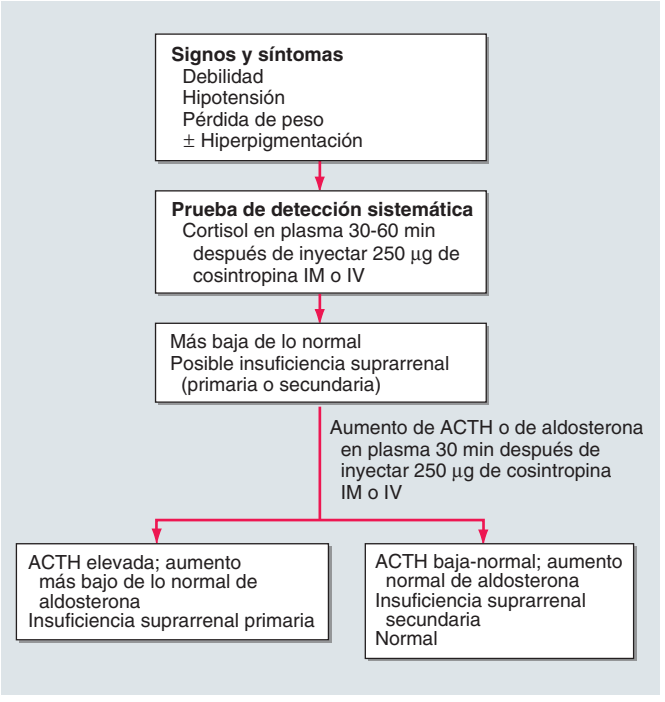

FIGURA 336-12. Algoritmo diagnóstico para evaluar a los pacientes con presunta insuficiencia suprarrenal. Los niveles de ACTH en plasma están bajos en la insuficiencia suprarrenal secundaria. En los casos debidos a tumores hipofisarios o a hipopituitarismo idiopático existe déficit de otras hormonas hipofisarias. Por otro lado, el déficit de ACTH puede ser aislado, como se observa después del uso prolongado de glucocorticoides exógenos. Como los niveles sanguíneos aislados obtenidos en estas pruebas de detección sistemática no siempre son concluyentes, en ocasiones es necesario confirmar el diagnóstico con un goteo continuo de ACTH durante 24 h. Los sujetos normales y los pacientes con insuficiencia suprarrenal secundaria pueden distinguirse con las pruebas de la metirapona y de tolerancia a la insulina.

Rx INSUFICIENCIA SUPRARRENAL

Todos los pacientes con insuficiencia suprarrenal deben ser tratados con hormonoterapia restitutiva. Estos pacientes requieren una detallada información sobre su enfermedad. El tratamiento restitutivo debe corregir los déficit de glucocorticoides y mineralocorticoides. El fármaco principal es la hidrocortisona (cortisol). En la mayoría de los adultos la dosis (según su tamaño) es de 20 a 30 mg/día. Se aconseja tomar el glucocorticoide con las comidas o, si no es práctico, con leche o algún antiácido, porque el fármaco puede exagerar la acidez gástrica y ejercer efectos tóxicos sobre la mucosa del estómago. Para imitar el ritmo suprarrenal diurno, se tomarán dos tercios de la dosis por la mañana y un tercio al final de la tarde. Algunos pacientes muestran insomnio, irritabilidad y excitación mental al comienzo del tratamiento; en ellos conviene reducir la dosis. Otras situaciones que pueden necesitar dosis menores son la hipertensión y la diabetes mellitus. Los obesos y los pacientes que toman antiepilépticos pueden necesitar dosis mayores. No parece que las mediciones de la ACTH o el cortisol en plasma, ni los niveles de cortisol en orina, sirvan para determinar la dosis idónea de glucocorticoides.

Como la administración restitutiva de glucocorticoides no repone la fracción mineralocorticoide de las hormonas suprarrenales, suele ser necesario añadir un mineralocorticoide. Esto se consigue administrando 0.05 a 0.1 mg de fludrocortisona diarios por vía oral. Además, hay que aconsejar a los pacientes que tomen constantemente una cantidad generosa de sal (3 a 4 g/día).

Para saber si el tratamiento con mineralocorticoides es suficiente se pueden determinar la presión arterial y los electrólitos séricos. La presión arterial debe ser normal aunque se produzcan cambios posturales; y también deben ser normales los niveles séricos de sodio, potasio, creatinina y nitrógeno ureico. La medición de los niveles de renina en plasma puede servir para ajustar las dosis.

En mujeres con insuficiencia suprarrenal, los niveles de andrógenos también son bajos. Por ello algunos médicos piensan que el tratamiento sustitutivo diario con 25 a 50 mg de DHEA puede mejorar la calidad de vida y la densidad ósea.

A excepción de la gastritis, las complicaciones del tratamiento con glucocorticoides son *raras* en las dosis que se aconsejan en la insuficiencia suprarrenal. Las complicaciones de la terapéutica con mineralocorticoides consisten en hipopotasiemia, hipertensión, cardiomegalia e incluso insuficiencia cardiaca congestiva debida a retención de sodio. Conviene medir periódicamente el peso corporal, el potasio sérico y la presión arterial. Todos los pacientes con insuficiencia suprarrenal deben llevar consigo una tarjeta o placa de identificación, han de estar adiestrados para autoinyectarse esteroides por vía parenteral y deben estar afiliados a un sistema de alerta médica.

Problemas terapéuticos especiales. Durante una enfermedad intercurrente, especialmente si existe fiebre, hay que duplicar la dosis de hidrocortisona; si la enfermedad es grave, deben darse 75 a 150 mg/día. Si no pueden administrarse por vía oral hay que emplear la vía parenteral. Del mismo modo, deben administrarse glucocorticoides adicionales antes de una intervención quirúrgica o una extracción dental. Además, hay que aconsejar a los pacientes que aumenten la dosis de fludrocortisona y añadan más sal a la dieta habitual si hacen ejercicio físico intenso y sudan mucho, en los ambientes calurosos, y si tienen molestias gastrointestinales, como en caso de diarrea. Una medida sencilla consiste en añadir a la dieta diaria habitual una a tres tazas de caldo con sal [una taza de caldo de res o de pollo (250 ml) contiene 35 mmol de sodio]. Véase en el cuadro 336-8 una pauta representativa del tratamiento esteroideo en un paciente con insuficiencia suprarrenal que va a someterse a una intervención de cirugía mayor. Con ella se pretende imitar, el día de la cirugía, la secreción de cortisol de un individuo normal que va a someterse a un estrés importante y prolongado (10 mg/h, 250 a 300 mg/día). Más adelante, si el paciente mejora y no tiene fiebre, se disminuye paulatinamente 20 a 30% de la dosis de hidrocortisona todos los días. No es necesario administrar mineralocorticoides por vía parenteral cuando las dosis de hidrocortisona son mayores de 100 mg/día debido a los efectos mineralocorticoides que tiene la hidrocortisona a esas dosis.

INSUFICIENCIA SUPRARRENAL SECUNDARIA

El déficit de ACTH produce insuficiencia corticosuprarrenal *secundaria*; puede ser un déficit selectivo, como el que aparece después de administrar

CUADRO 336-8 PAUTA TERAPÉUTICA CON ESTEROIDES EN UN PACIENTE CON INSUFICIENCIA SUPRARRENAL QUE VA A SOMETERSE A UNA INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA[a]

	Goteo de hidrocortisona, continuo (mg/h)		Hidrocortisona (oral) 8:00 h	Hidrocortisona (oral) 16:00 h	Fludrocortisona (oral), 8:00 h
Tratamiento diario habitual			20	10	0.1
El día anterior a la intervención			20	10	0.1
El día de la intervención	10				
Día 1	5-7.5				
Día 2	2.5-5				
Día 3	2.5-5	*o*	40	20	0.1
Día 4	2.5-5	*o*	40	20	0.1
Día 5			40	20	0.1
Día 6			20	20	0.1
Día 7			20	10	0.1

[a] Todas las dosis de esteroides se dan en miligramos. Otro esquema consiste en administrar 100 mg de hidrocortisona en embolada intravenosa cada 8 h el día de la intervención (véase el texto).

prolongadamente glucocorticoides en exceso, o puede acompañar al déficit de muchas hormonas hipofisarias (panhipopituitarismo) (cap. 333). Muchos de los signos y síntomas de los pacientes con hipofunción corticosuprarrenal secundaria son iguales a los de los pacientes con la forma primaria de la enfermedad, pero *carecen de la hiperpigmentación* pues los niveles de ACTH y péptidos afines son bajos. En efecto, las concentraciones séricas de ACTH sirven para distinguir la insuficiencia suprarrenal primaria de la secundaria, pues están elevadas en la primera y disminuidas o ausentes en la segunda. Los pacientes con insuficiencia hipofisaria total tienen manifestaciones por carencia de muchas hormonas. Otro dato más que distingue a la insuficiencia corticosuprarrenal primaria es el *nivel casi normal de la secreción de aldosterona* que se encuentra en el hipopituitarismo y en el déficit aislado de ACTH (fig. 336-12). Los pacientes con insuficiencia hipofisaria pueden tener hiponatriemia, bien por dilución, bien secundaria a elevación menor de lo normal de la secreción de aldosterona en respuesta a una restricción de sodio intensa. Sin embargo, la *deshidratación*, *hiponatriemia* e *hiperpotasiemia* intensas son datos característicos de un déficit acusado de mineralocorticoides y apoyan el diagnóstico de insuficiencia corticosuprarrenal primaria.

Los pacientes tratados prolongadamente con esteroides, a pesar de mostrar los estigmas físicos del síndrome de Cushing, padecen insuficiencia suprarrenal debida a la supresión hipotalamicohipofisaria prolongada y a la atrofia suprarrenal secundaria a la ausencia de la ACTH endógena. Estos pacientes muestran dos déficit: una pérdida de reactividad a la ACTH y falta de liberación de ACTH por la hipófisis. Estos casos se caracterizan por niveles bajos de ACTH y cortisol en sangre, una tasa baja de eliminación basal de esteroides, y respuestas anormales a la ACTH y a la metirapona. La mayoría de los pacientes con insuficiencia suprarrenal inducida por esteroides exógenos acaba recuperando la reactividad normal del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HPA), pero tardan días a meses en lograrlo. La prueba rápida de ACTH permite evaluar fácilmente la recuperación de la función de dicho eje. Como los niveles de cortisol en plasma después de inyectar cosintropina y durante la hipoglucemia inducida con insulina suelen ser parecidos, la prueba rápida de ACTH permite evaluar la función HPA integrada (véase "Pruebas que miden la respuesta del eje hipófisis-suprarrenal", anteriormente en este capítulo). Algunos investigadores recomiendan el empleo de la prueba de la ACTH con dosis baja (1 μg) cuando se sospecha déficit secundario de ACTH. También se puede evaluar la reserva hipofisaria de ACTH con las pruebas convencionales de la metirapona y la hipoglucemia inducida con insulina.

En los pacientes con insuficiencia corticosuprarrenal secundaria, los glucocorticoides se administran del mismo modo que en la forma primaria. No suele ser necesario administrar mineralocorticoides, pues se conserva la secreción de aldosterona.

INSUFICIENCIA CORTICOSUPRARRENAL AGUDA

La insuficiencia corticosuprarrenal aguda puede deberse a varios procesos. Por un lado, las *crisis suprarrenales* pueden suponer una intensificación rápida y fulminante de una insuficiencia suprarrenal crónica que, en general, son desencadenadas por sepsis o estrés quirúrgico. Otras veces puede producirse una destrucción hemorrágica aguda de ambas glándulas suprarrenales en sujetos previamente normales. En los niños, este acontecimiento suele ocurrir durante la septicemia por *Pseudomonas* o la meningococemia (síndrome de Waterhouse-Friderichsen). En los adultos, el tratamiento anticoagulante o un trastorno de la coagulación pueden causar hemorragia suprarrenal bilateral. En ocasiones, la hemorragia suprarrenal bilateral del recién nacido se debe a un traumatismo durante el parto. Se han observado casos de hemorragia durante el embarazo, después de trombosis idiopática de la vena suprarrenal y como complicación de la venografía (p. ej., infarto de un adenoma). La tercera y más frecuente causa de insuficiencia aguda es la interrupción brusca de los esteroides en pacientes con atrofia suprarrenal debida a un tratamiento prolongado con esteroides. También puede aparecer insuficiencia suprarrenal aguda en los pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita o con disminución de la reserva suprarrenal cuando toman fármacos capaces de inhibir la síntesis de los esteroides (mitotano, cetoconazol) o de acelerar el metabolismo de los esteroides (fenitoína, rifampicina).

Crisis suprarrenales. La supervivencia a largo plazo de los pacientes con insuficiencia corticosuprarrenal se basa en gran parte en prevenir y tratar las crisis suprarrenales. Por tanto, la aparición de infecciones, traumatismos (que incluyen intervenciones quirúrgicas), molestias digestivas y otras causas de estrés obligan a elevar las dosis de esteroides de inmediato. En los pacientes sin tratamiento, los síntomas previos se acentúan y aparecen náusea, vómito y dolor abdominal que pueden ser rebeldes. Es posible que haya fiebre alta o que la temperatura sea normal. El letargo se acentúa hasta la somnolencia y va seguido de colapso vascular por hipovolemia. En cambio, en los pacientes tratados previamente con glucocorticoides en dosis de mantenimiento pueden faltar la deshidratación o la hipotensión hasta que entran en estado preterminal, pues la secreción de mineralocorticoides suele conservarse. En todos los pacientes con crisis suprarrenal hay que buscar una causa desencadenante.

℞ CRISIS SUPRARRENALES

La finalidad del tratamiento es reponer los glucocorticoides circulantes y el déficit de sodio y de agua. Por eso debe instituirse un goteo intravenoso de glucosa a 5% en solución salina normal acompañado de una inyección IV rápida de 100 mg de hidrocortisona seguida de un goteo de hidrocortisona a una velocidad de 10 mg/h. Otra pauta es administrar una inyección rápida de 100 mg de hidrocortisona intravenosa cada 6 h. Ahora bien, sólo el goteo continuo mantiene constantemente el cortisol en plasma en los niveles necesarios para combatir el estrés [>830 nmol/L (30 μg/100 ml)]. Para que el tratamiento de la hipotensión sea eficaz es preciso reponer los déficit de glucocorticoides, de sodio y de agua. Si la crisis estuvo precedida de náusea y vómito prolongados y hay deshidratación, puede ser necesario administrar varios litros de solución salina en pocas horas. En casos extremos pueden estar indicados los vasoconstrictores, como la dopamina, como auxiliares de la reposición de volumen. Cuando se dan grandes dosis de esteroides, por ejemplo, 100 a 200 mg de hidrocortisona, el paciente recibe un efecto mineralocorticoide máximo, y no es necesario administrar mineralocorticoides adicionales. Una vez lograda la mejoría, la dosis de esteroides se reduce poco a poco en los días siguientes hasta llegar a la dosis de mantenimiento y, si es necesario, se reanuda la administración de mineralocorticoides (cuadro 336-8).

INSUFICIENCIA CORTICOSUPRARRENAL EN PACIENTES GRAVES

La fisiología del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal se altera de manera impresionante durante las enfermedades graves como traumatismos, intervenciones quirúrgicas, sepsis y choque. En estas situaciones las concentraciones de cortisol se incrementan cuatro a seis veces, desaparece la variación diurna de esta hormona y sus fracciones libres aumentan en la circulación y en los tejidos diana. La producción inadecuada de cortisol durante las enfermedades graves puede dar por resultado hipotensión, disminución de la resistencia vascular generalizada, choque y muerte.

Un motivo importante de controversias en los individuos supuestamente normales es la correlación de la evolución clínica con los valores de cortisol medidos durante la enfermedad grave. La producción subnormal de cortisol durante las enfermedades graves agudas se ha denominado insuficiencia suprarrenal "funcional" o "relativa". Desde el punto de vista conceptual, la elevación de la concentración de cortisol observada resulta insuficiente para controlar la reacción inflamatoria y para conservar la presión arterial. Datos observacionales y de experimentación en enfermedad aguda apoyan este concepto porque las dosis de tensión sistemáticas de hidrocortisona

reducen los marcadores inflamatorios y mejoran la presión arterial y flujo sanguíneo sin alterar la respuesta inmunitaria. Así, si pueden identificarse tales pacientes, el tratamiento complementario con cortisol podría ser beneficioso.

Los datos de estudios clínicos apoyan el concepto de que la mayor parte de los pacientes con choque séptico tienen insuficiencia suprarrenal relativa, definida como un incremento <225 µmol/L (<9 µg/100 ml) entre las concentraciones inferiores y máximas de cortisol después de la administración de 250 µg de cosintropina administrados por vía intravenosa. Si los pacientes con insuficiencia suprarrenal relativa reciben tratamiento por siete días con dosis estándar de hidrocortisona, 50 mg cada 6 h y 50 µg de fludrocortisona 9-α, se incrementa la supervivencia a 28 días y es más probable que pueda suspenderse la administración de fármacos presores de los pacientes que recibieron placebo. No se reportaron diferencias en los sucesos adversos entre los sujetos que recibieron placebo y esteroides, y los individuos que respondieron a la cosintropina no se beneficiaron del tratamiento con esteroides.

Así, los datos de estudios clínicos y experimentales apoyan el tratamiento de los pacientes con insuficiencia suprarrenal relativa durante una semana. No obstante, ha sido difícil establecer el nivel de cortisol adecuado en pacientes enfermos por debajo del cual el tratamiento de sustitución con glucocorticoides puede mejorar el pronóstico. En la mayor parte de las circunstancias, las concentraciones de cortisol obtenidas, ya sea en muestras obtenidas al azar o después de la administración de cosintropina, deben ser interpretadas en el contexto de las manifestaciones clínicas. Muchos han aceptado que las concentraciones de cortisol medidas en muestras aleatorias con cifras ≤441 nmol/L (15 µg/100 ml) indican insuficiencia suprarrenal relativa y que una concentración de cortisol en muestra al azar >938 nmol/L (34 µg/100 ml) por lo general excluye el diagnóstico. En pacientes con concentraciones de cortisol en muestras aleatorias con cifras entre 441 y 938 nmol/L (15 y 34 µg/100 ml), una prueba de estimulación con cosintropina puede identificar a pacientes con disminución de la reserva suprarrenal [incremento <255 nmol/L (9 µg/100 ml)] que se beneficiarían del tratamiento con cortisol complementario. Sin embargo, muchos sujetos con enfermedad aguda con estabilidad hemodinámica y sin tratamiento opresor tienen cifras por debajo de este nivel. Así, el estado clínico es un factor importante que debe considerarse antes de iniciar el tratamiento con esteroides.

Un método es asumir que los pacientes con enfermedad aguda e inestabilidad hemodinámica que no es consecuencia de hemorragia, en particular si hay choque séptico, tienen insuficiencia suprarrenal relativa hasta demostrar lo contrario. El tratamiento con cortisol complementario debe iniciarse poco después de la medición de las concentraciones de cortisol en muestras aleatorias o de realizar la prueba de estimulación con cosintropina. Tales pacientes deben recibir tratamiento con 50 a 75 mg de hidrocortisona por vía intravenosa cada 6 h o la misma cantidad en goteo intravenoso continuo. La dosis de hidrocortisona es suficiente para saturar el MR y no es necesario el tratamiento adicional con fludrocortisona 9-α. El tratamiento puede interrumpirse si las concentraciones de cortisol obtenidas al comienzo estaban elevadas en forma apropiada. Por otra parte, los pacientes con resultados anormales deben recibir tratamiento durante una semana con reducción progresiva subsecuente de la medicación. Es necesario revalorar la función suprarrenal en quienes sobreviven después de la resolución de la enfermedad grave.

HIPOALDOSTERONISMO

El déficit *aislado* de aldosterona acompañado de una producción normal de cortisol ocurre en el hiporreninismo, como defecto biosintético hereditario, a consecuencia de la extirpación quirúrgica de adenomas secretores de aldosterona, durante la administración prolongada de heparina o heparinoides, en las enfermedades pretectales del sistema nervioso y en la hipotensión ortostática grave.

La manifestación común a todas las formas de hipoaldosteronismo es la incapacidad para aumentar adecuadamente la secreción de aldosterona en respuesta a la restricción de sal. La mayoría de los pacientes tienen hiperpotasiemia inexplicable que se acentúa al reducir la ingestión dietética de sodio. En los casos graves hay pérdida de sodio por la orina con ingestión normal de sal, mientras que en las formas más leves sólo hay pérdidas excesivas de sodio por la orina durante la restricción de sal.

Gran parte de los casos de hipoaldosteronismo aislado aparecen en pacientes con déficit de la producción de renina (el llamado hipoaldosteronismo hiporreninémico), sobre todo en los adultos con diabetes mellitus e insuficiencia renal leve, en los que la hiperpotasiemia y la acidosis metabólica son desproporcionadas con respecto al grado de afección renal. Los niveles de renina en plasma no se elevan, como ocurre normalmente con la restricción de sodio y los cambios posturales. La patogenia es dudosa. Las posibilidades son: nefropatía (lo más probable), neuropatía vegetativa, expansión del volumen de líquidos extracelulares y conversión defectuosa de los precursores de la renina en renina activa. Los niveles de aldosterona tampoco se elevan como ocurre normalmente con la restricción de sal y la disminución de la volemia; este efecto está relacionado probablemente con el hiporreninismo, pues no pueden demostrarse defectos biosintéticos de la secreción de aldosterona. En estos pacientes, la secreción de esta hormona aumenta rápidamente después de la estimulación con ACTH, pero es dudoso que la magnitud de la respuesta sea normal. Por otro lado, la concentración de aldosterona parece ser más baja de lo normal con respecto a la hiperpotasiemia.

El hipoaldosteronismo también puede acompañarse de niveles elevados de renina y niveles bajos o elevados de aldosterona (véase más adelante en este capítulo). En los pacientes muy graves también puede haber hipoaldosteronismo hiporreninémico; su mortalidad suele ser muy alta (80%). No hay hiperpotasiemia. Las posibles explicaciones del hipoaldosteronismo son necrosis suprarrenal (poco frecuente) o desviación de los mineralocorticoides hacia la vía de los glucocorticoides, posiblemente relacionada con un estímulo prolongado ejercido por la corticotropina.

Antes de diagnosticar un hipoaldosteronismo aislado en un paciente con hiperpotasiemia hay que excluir la "seudohiperpotasiemia" (p. ej., hemólisis, trombocitosis) midiendo el nivel de potasio en *plasma*. El siguiente paso es demostrar una respuesta normal del cortisol al estímulo de la ACTH. Luego debe medirse la respuesta de los niveles de renina y aldosterona a los estímulos (bipedestación, restricción de sodio). Los niveles bajos de renina y aldosterona establecen el diagnóstico de hipoaldosteronismo hiporreninémico. La coincidencia de niveles altos de renina y bajos de aldosterona es compatible con un defecto en la biosíntesis de la aldosterona o con falta de reactividad selectiva a la angiotensina II. Por último, existe un trastorno que imita clínica y bioquímicamente al hipoaldosteronismo con niveles elevados de renina. Sin embargo, los niveles de aldosterona no son bajos sino elevados: se trata del llamado seudohipoaldosteronismo. Este cuadro hereditario se debe a una mutación del canal epitelial del sodio (véase más adelante en este capítulo).

Rx HIPOALDOSTERONISMO

El tratamiento consiste en corregir el déficit de mineralocorticoides. En la práctica, el equilibrio electrolítico se restablece con la administración oral de 0.05 a 0.15 mg de fludrocortisona diarios si la ingestión de sal es suficiente (p. ej., 150 a 200 mmol/día). A veces, los pacientes con hipoaldosteronismo hiporreninémico necesitan dosis mayores de mineralocorticoides para corregir la hiperpotasiemia. Esto supone un riesgo especial para los pacientes con hipertensión, insuficiencia renal leve o insuficiencia cardiaca congestiva. Otra posibilidad es reducir la ingestión de sal y administrar furosemida, con lo que pueden mejorar la acidosis y la hiperpotasiemia. En ocasiones resulta eficaz combinar ambos métodos.

CONSIDERACIONES GENÉTICAS. Enfermedades de los glucocorticoides. ***Hiperplasia suprarrenal congénita.*** La hiperplasia suprarrenal congénita (*congenital adrenal hyperplasia*, CAH) es consecuencia de mutaciones recesivas que provocan un defecto enzimático, entre varios defectos característicos posibles (véase más adelante en este capítulo). Como el cortisol es el principal esteroide suprarrenal regulador de la producción de ACTH y dado que la ACTH estimula el crecimiento y funcionamiento de la suprarrenal, un bloqueo en la síntesis de cortisol puede tener como consecuencia que se facilite la secreción de andrógenos suprarrenales, de mineralocorticoides, o de ambos, dependiendo del lugar de bloqueo enzimático. En la hiperplasia virilizante congénita grave, la producción suprarrenal de cortisol puede estar lo suficientemente afectada como para causar insuficiencia suprarrenal a pesar de la hiperplasia de las glándulas.

La CAH es el trastorno suprarrenal más frecuente de la lactancia y la niñez (cap. 343). El déficit enzimático parcial se puede expresar después de la adolescencia, sobre todo en mujeres con hirsutismo y oligomenorrea pero con mínima virilización. La hiperplasia suprarrenal de comienzo tardío puede ser la causa de entre 5 y 25% de los casos de hirsutismo y oligomenorrea en la mujer, dependiendo del tipo de población.

Etiología. Se han descrito defectos enzimáticos de la 21-hidroxilasa (CYP21A2), 17α-hidroxilasa/17,20-liasa (CYP17), 11β-hidroxilasa (CYP11B1) y 3β-HSD2 (fig. 336-2). Aunque se han clonado los genes que codifican estas enzimas, no resulta práctico hacer el diagnóstico de las deficiencias enzimáticas específicas por medio de técnicas

genéticas debido al gran número de deleciones y mutaciones sin sentido que existen. La deficiencia de CYP21A2 está estrechamente ligada al locus HLA-B del cromosoma 6, de forma que se puede emplear la tipificación del HLA o el polimorfismo del DNA para detectar a los portadores heterocigotos y diagnosticar a los individuos afectados en algunas familias. La expresión clínica de los diferentes trastornos es variable y va desde virilización en la mujer (CYP2/A2) hasta feminización en el varón (3β-HSD2) (cap. 343).

El virilismo suprarrenal en el sexo femenino en el momento del nacimiento se acompaña de genitales externos ambiguos (*seudohermafroditismo femenino*). La virilización comienza a partir del quinto mes de vida intrauterina. La niña recién nacida presenta aumento del tamaño del clítoris, fusión parcial o completa de los labios y, a veces, presencia de un seno urogenital. Si la fusión de los labios es casi completa, la niña recién nacida tiene un fenotipo que semeja un pene con hipospadias. En el periodo *posnatal*, la CAH se acompaña de virilización en las niñas y de precocidad isosexual en los varones. Los niveles excesivos de andrógenos dan lugar a un crecimiento acelerado, de forma que la edad ósea es superior a la cronológica. Como el cierre de las epífisis se acelera por el exceso androgénico, el crecimiento se detiene, pero el desarrollo del tronco continúa. El aspecto del niño es el de corta estatura con tronco bien desarrollado.

La forma más frecuente de CAH (95% de los casos), es consecuencia de alteraciones de la CYP21A2. Además del déficit de cortisol, en aproximadamente un tercio de los pacientes existe disminución de la secreción de aldosterona. Por tanto, la deficiencia de CYP21A2 produce virilismo suprarrenal con o sin tendencia a la pérdida de sal como consecuencia del déficit de aldosterona (fig. 336-2).

La deficiencia de CYP11B1 provoca una variante "hipertensiva" de CAH. Ocurren hipertensión e hipopotasiemia como consecuencia del trastorno de la conversión de 11-desoxicorticosterona en corticosterona, lo que provoca la acumulación de 11-desoxicorticosterona, un potente mineralocorticoide. El grado de hipertensión es variable. Los precursores de los esteroides se desvían hacia la vía androgénica.

El déficit de CYP17 se caracteriza por hipogonadismo, hipopotasiemia e hipertensión. Este raro trastorno disminuye la producción de cortisol y desvía los precursores hacia la vía de los mineralocorticoides, causando alcalosis hipopotasiémica, hipertensión y supresión de la actividad renina del plasma. Habitualmente está aumentada la producción de 11-desoxicorticosterona. Como la hidroxilación de CYP17 es necesaria para la biosíntesis de andrógenos suprarrenales, testosterona y estrógeno gonadales, este defecto se acompaña de inmadurez sexual, niveles elevados de gonadotropina en orina y descenso de la eliminación urinaria de 17-cetoesteroides. Las mujeres sufren amenorrea primaria y ausencia de desarrollo de los caracteres sexuales secundarios. A causa del déficit de producción de andrógenos, los varones tienen genitales externos ambiguos o un fenotipo femenino (*seudohermafroditismo masculino*). Los glucocorticoides exógenos pueden corregir el síndrome hipertensivo y el tratamiento con los esteroides gonadales adecuados normaliza la maduración sexual.

En el déficit de 3β-HSD2 está alterada la conversión de pregnenolona en progesterona, de forma que queda bloqueada la síntesis de cortisol y de aldosterona, con desviación hacia la vía de los andrógenos a través de la 17α-hidroxipregnenolona y la DHEA. Como la DHEA es un andrógeno débil, y dado que este déficit enzimático se da también en la gónada, los genitales del feto masculino se virilizan de forma incompleta o quedan feminizados. En cambio, en la mujer, la hiperproducción de DHEA puede causar una virilización parcial.

Diagnóstico. El diagnóstico de CAH debe considerarse en lactantes que sufren episodios de insuficiencia suprarrenal aguda, pérdida de sal o hipertensión. El hallazgo de hipertrofia de clítoris, fusión de labios o seno urogenital en el sexo femenino, o de precocidad isosexual en los varones, aumenta la sospecha. En lactantes o niños con un defecto de CYP21A2, el aumento de la eliminación de 17-cetoesteroides y el incremento de los niveles plasmáticos de sulfato de DHEA se acompañan de manera característica de aumento en los niveles sanguíneos de 17-hidroxiprogesterona y de la eliminación de pregnantriol, su metabolito urinario. La demostración de niveles elevados de 17-hidroxiprogesterona en el líquido amniótico entre las 14 y 16 semanas de gestación permite el diagnóstico prenatal de las niñas afectadas. Las pruebas genéticas prenatales también son posibles en familias con defectos genéticos específicos conocidos.

Los episodios de insuficiencia suprarrenal aguda con hiponatriemia, hiperpotasiemia, deshidratación y vómito sugieren el diagnóstico de una forma de CAH *con pérdida de sal* debida a defectos de CYP21A2. Estos lactantes y niños a menudo tienen ansia de sal y datos de laboratorio que indican déficit tanto de cortisol como de aldosterona.

En la *forma hipertensiva* de la CAH debida a déficit de CYP11B1 se acumulan 11-desoxicorticosterona y 11-desoxicortisol. El diagnóstico se confirma demostrando niveles aumentados de 11-desoxicortisol en la sangre o un aumento de las cantidades de tetrahidro-11-desoxicortisol en la orina. La elevación de los niveles de 17-hidroxiprogesterona no implica la coexistencia de déficit de CYP21A2.

Los niveles muy elevados de DHEA en orina con niveles bajos de pregnantriol y de metabolitos de cortisol en orina son característicos de los niños con déficit de 3β-HSD2. También puede haber una pérdida de sal importante.

Los adultos con *hiperplasia suprarrenal de comienzo tardío* (déficit parcial de CYP21A2, CYP11B1 o 3β-HSD2) presentan niveles normales o moderadamente elevados de 17-cetoesteroides urinarios y de sulfato de DHEA plasmático. El diagnóstico de déficit parcial se confirma por un nivel basal elevado de un precursor de la biosíntesis del cortisol (como la 17-hidroxiprogesterona, 17-hidroxipregnenolona u 11-desoxicortisol), o por la elevación de uno de estos precursores tras la estimulación con ACTH. La medición de los precursores de esteroides 60 min después de una inyección IV rápida de ACTH suele bastar. La producción de andrógenos suprarrenales se suprime fácilmente con la prueba convencional de dosis baja de dexametasona (2 mg).

℞ HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA

El tratamiento de los pacientes con CAH consiste en la administración diaria de glucocorticoides para suprimir la secreción hipofisaria de ACTH. La prednisona es el fármaco preferido debido a su bajo costo y su semivida de duración intermedia, salvo en el caso de los lactantes, a quienes se les administra hidrocortisona. Los adultos con hiperplasia suprarrenal de comienzo tardío deben tomar en el momento de acostarse una dosis única de un glucocorticoide de acción prolongada o intermedia, a la menor posología que baste para suprimir la secreción hipofisaria de ACTH. La cantidad de esteroides que necesitan los niños con CAH es aproximadamente de una a 1.5 veces la tasa de producción normal de cortisol de 27 a 35 μmol (10 a 13 mg) por metro cuadrado y por día, que se administra en dosis fraccionadas, dos o tres veces al día. Los análisis repetidos de 17-cetoesteroides urinarios, sulfato de DHEA plasmático y precursores de la biosíntesis de cortisol dirigen la pauta de dosificación. También se deben vigilar de cerca el crecimiento y la maduración del esqueleto, porque el tratamiento restitutivo con exceso de glucocorticoides retrasa el crecimiento.

Mutaciones de los receptores. El *déficit aislado de glucocorticoides* es una enfermedad autosómica recesiva rara secundaria a una mutación del receptor de ACTH. Habitualmente, la función mineralocorticoide es normal. La insuficiencia suprarrenal se manifiesta en el transcurso de los dos primeros años de vida habitualmente en forma de hiperpigmentación, convulsiones, episodios frecuentes de hipoglucemia o combinaciones de los mismos. En algunos pacientes la insuficiencia suprarrenal se combina con acalasia y alácrima, el llamado síndrome de Allgrove o de la triple A (*adrenal insufficiency*, *acalasia*, *alacrima*). Sin embargo, en algunos pacientes con síndrome de la triple A no se han identificado mutaciones del receptor de ACTH, lo que sugiere que se debe a una anomalía genética diferente. La *hipoplasia suprarrenal congénita* es un trastorno raro ligado al cromosoma X que se debe a una mutación del gen *DAX1*. Este gen codifica un receptor nuclear huérfano que desempeña un papel importante en el desarrollo de la corteza suprarrenal y en el eje hipotálamo-hipófisis-gónadas. Por tanto, los pacientes presentan signos y síntomas secundarios a deficiencias de los tres esteroides suprarrenales principales (cortisol, aldosterona y andrógenos suprarrenales), así como déficit de gonadotropinas. Finalmente, una causa poco frecuente de hipercortisolismo sin estigmas cushingoides es la *resistencia primaria al cortisol* debida a mutaciones del receptor de glucocorticoides. La resistencia es incompleta porque los pacientes no presentan signos de insuficiencia suprarrenal.

Trastornos diversos. La suprarrenoleucodistrofia (adrenoleucodistrofia) causa desmielinización grave y muerte prematura en los niños, y la suprarrenomieloneuropatía (adrenomieloneuropatía) se relaciona con una neuropatía motora y sensitiva con paraplejía espástica en los adultos; ambos trastornos se acompañan de niveles circulantes elevados de ácidos grasos de cadena muy larga y provocan insuficiencia suprarrenal. Las mutaciones autosómicas recesivas en el gen de la proteína esteroidogénica reguladora aguda (*steroidogenic acute regulatory*, STAR) causa hiperplasia suprarrenal lipoidea congénita (cap. 343) que se caracteriza por insuficiencia suprarrenal y esteroidogénesis gonadal defectuosa. En varones genéticos, esto produce un fenotipo femenino. En mujeres genéticas, la diferenciación sexual es normal pero hay insuficiencia ovárica prematura. Como el gen de la proteína STAR media el transporte del colesterol al interior de la mitocondria, las mutaciones de la proteína causan una acumulación masiva de lípidos en las células productoras de esteroides, que es tóxica para la célula.

ENFERMEDADES DE LOS MINERALOCORTICOIDES

Algunas formas de CAH tienen un componente mineralocorticoide (véase anteriormente en este capítulo). Otras son debidas a una mutación de otras

enzimas o canales iónicos importantes a la hora de mediar la acción de la aldosterona o en imitar sus efectos.

Hipermineralocorticismo • ***ACTIVIDAD DE RENINA PLASMÁTICA BAJA.*** Raras veces el hipermineralocorticismo se debe a un trastorno de la biosíntesis del cortisol, en concreto de la 11 o 17-hidroxilación. Los niveles de ACTH están elevados, con el consiguiente aumento de la producción del mineralocorticoide 11-desoxicorticosterona. La hipertensión y la hipopotasiemia se corrigen con la administración de glucocorticoides. El diagnóstico definitivo se realiza constatando una elevación de los precursores de la biosíntesis del cortisol en la sangre o la orina, o demostrando de forma directa el defecto genético.

La administración de glucocorticoides también puede mejorar la hipertensión o normalizar la presión, aunque no se identifique déficit de hidroxilasa. Estos pacientes tienen niveles de aldosterona normales a ligeramente elevados que no se suprimen en respuesta a la administración de solución salina pero sí responden a dos días de tratamiento con dexametasona (2 mg/día). El trastorno se hereda como rasgo autosómico dominante y se denomina *hiperaldosteronismo corregible con glucocorticoides* (*glucocorticoid-remediable aldosteronism*, GRA). Esta entidad es secundaria a un mosaico de duplicación génica, en el cual el gen promotor de la 11β-hidroxilasa (sometido a control de la ACTH) se fusiona con la secuencia codificadora de la sintasa de aldosterona. De este modo la actividad de esta enzima se expresa ectópicamente, en la zona fascicular, y es regulada por la ACTH de la misma forma en la cual se controla la secreción de cortisol. La mejor manera de realizar la detección sistemática de este trastorno es estudiando la presencia o ausencia de quimera génica. Como el gen anormal puede estar presente en ausencia de hipopotasiemia, se ignora su frecuencia como causa de hipertensión. Se debe buscar este trastorno en los sujetos con supresión de la actividad de la renina plasmática e hipertensión de comienzo juvenil o historia de hipertensión de comienzo temprano en los familiares de primer grado. Los individuos afectados de hiperaldosteronismo corregible con glucocorticoides sufren tempranamente accidentes vasculares cerebrales de tipo hemorrágico.

Una vez demostrado el diagnóstico de hiperaldosteronismo corregible con glucocorticoides mediante análisis genéticos, el tratamiento se basa en la administración de glucocorticoides o antimineralocorticoides, como espironolactona, triamtereno o amilorida. Sólo se deben emplear glucocorticoides a dosis bajas, con el fin de evitar un síndrome de Cushing yatrógeno. A menudo es necesario el tratamiento combinado.

ACTIVIDAD DE RENINA PLASMÁTICA ELEVADA. El *síndrome de Bartter* se caracteriza por hiperaldosteronismo grave (alcalosis hipopotasiémica) con aumentos moderados a intensos de la actividad de renina e hipercalciuria, pero con presión arterial normal y sin edemas; este trastorno suele iniciarse en la infancia. La biopsia renal muestra hiperplasia yuxtaglomerular. El síndrome de Bartter se debe a una mutación del gen cotransportador de Na-K-2Cl renal. La patogenia implica un trastorno de la conservación renal de sodio o de cloruro. Se cree que la pérdida renal de sodio estimula la secreción de renina y la producción de aldosterona. El hiperaldosteronismo produce disminución de potasio, y la hipopotasiemia aumenta todavía más la producción de prostaglandinas y la actividad de la renina plasmática. En algunos casos, la hipopotasiemia se potencia por un defecto de la conservación renal del potasio.

El *síndrome de Gitelman* es un rasgo autosómico recesivo que se caracteriza por pérdida de sal por los riñones. La consecuencia es la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, como sucede en el síndrome de Bartter. Como resultado los individuos afectados presentan presión arterial baja, hipopotasiemia, hipomagnesiemia y bicarbonato sérico elevado. A diferencia de lo que sucede en el síndrome de Bartter, la eliminación urinaria de calcio está disminuida. El síndrome de Gitelman se debe a mutaciones de pérdida de función en el cotransportador renal de Na-Cl sensible a las tiazidas.

Aumento de la acción mineralocorticoide. El *síndrome de Liddle* es un raro trastorno autosómico dominante que imita un hiperaldosteronismo. El defecto radica en los genes que codifican las subunidades beta o eta del canal de sodio epitelial. Tanto la renina como la aldosterona se encuentran bajas, debido a la activación constitutiva del canal del sodio y al exceso de reabsorción de sodio en el túbulo renal.

Una causa autosómica recesiva rara de hipopotasiemia e hipertensión es el déficit de 11β-HSD 2, en el cual el cortisol no se puede convertir en cortisona y por tanto se une al receptor mineralocorticoide y actúa como un mineralocorticoide. Este trastorno, denominado también *síndrome de exceso aparente de mineralocorticoides* se debe a un defecto del gen que codifica la isoforma renal de la enzima 11β-HSD 2. Los pacientes se pueden identificar demostrando un aumento del cociente cortisol/cortisona en orina o por análisis genético. Estos enfermos se tratan con pequeñas dosis de dexametasona. Aunque ésta es un potente glucocorticoide que suprime la ACTH y la producción endógena de cortisol, tiene menos afinidad por el receptor de mineralocorticoides que el cortisol.

La ingestión de dulces o la masticación de tabaco que contienen algunas formas de regaliz producen un síndrome que simula un hiperaldosteronismo primario. El componente de estas sustancias que provoca la retención de sodio es el ácido glicirrizínico, que inhibe a la 11β-HSD 2 y, por tanto, permite que el cortisol actúe como un mineralocorticoide. El diagnóstico se confirma o excluye mediante una anamnesis cuidadosa.

CUADRO 336-9 LISTA DE VERIFICACIÓN ANTES DE LA ADMINISTRACIÓN DE GLUCOCORTICOIDES EN DOSIS FARMACOLÓGICAS

Presencia de tuberculosis u otras infecciones crónicas (radiografía torácica, prueba de tuberculina)
Evidencia de intolerancia a la glucosa, antecedente de diabetes gravídica, antecedente heredofamiliar fuerte de diabetes mellitus tipo 2 en familiares de primer grado
Evidencia de osteoporosis preexistente (o factores de riesgo para la misma) (valoración de la densidad mineral ósea en receptores de trasplantes de órganos o pacientes posmenopáusicas)
Antecedente de úlcera péptica, gastritis, esofagitis (prueba de guayaco en heces)
Evidencia de hipertensión, enfermedad cardiovascular o hiperlipidemia (concentración de triglicéridos)
Antecedente de trastornos psicológicos

Disminución de la producción o la actividad de los mineralocorticoides. En los pacientes con un defecto de la biosíntesis de aldosterona, la transformación de corticosterona en aldosterona está perturbada, debido a una mutación del gen de la sintasa de aldosterona (CYP11B2). Estos pacientes muestran disminución o ausencia de secreción de aldosterona, niveles elevados de renina plasmática y niveles altos de intermediarios de la biosíntesis de aldosterona (corticosterona y 18-hidroxicorticosterona).

El seudohipoaldosteronismo de tipo I (*pseudohypoaldosteronism type I*, PHA-I) es un trastorno autosómico recesivo que se observa en neonatos y se caracteriza por pérdida de sal, hipotensión, hiperpotasiemia y niveles altos de aldosterona y renina. A diferencia de las mutaciones de ganancia de función que se observan en el canal epitelial del sodio en el síndrome de Liddle, las mutaciones del PHA-I conllevan una pérdida de función de este canal.

APLICACIONES CLÍNICAS FARMACOLÓGICAS DE LOS ESTEROIDES SUPRARRENALES

El empleo generalizado de glucocorticoides pone de relieve la necesidad de contar con conocimientos profundos sobre los efectos metabólicos de estos agentes. Antes de instituir el tratamiento con una hormona esteroide suprarrenal, deberán sopesarse los logros esperados con los posibles efectos indeseables. Deben contestarse varias preguntas de importancia antes de comenzar el tratamiento. En primer lugar, ¿qué tan grave es el trastorno? (cuanto más grave, mayor la probabilidad de que sea positiva la relación entre riesgos y beneficios). En segundo lugar, ¿cuál será la duración necesaria del tratamiento? (cuanto más prolongado el tratamiento, mayor el riesgo de efectos adversos). En tercer lugar, ¿presenta el individuo trastornos preexistentes que podrían exacerbar los glucocorticoides? (cuadro 336-9). Si la respuesta a estas interrogantes es positiva, se requerirá una valoración cuidadosa de la relación entre riesgos y beneficios para garantizar que el resultado sea favorable ante el aumento de la probabilidad de que los esteroides dañen a estos pacientes. En el cuadro 336-10 se indican las medidas complementarias para disminuir los efectos metabólicos indeseables. En cuarto lugar, ¿cuál es el mejor preparado?

Cuando se va a elegir un preparado esteroideo deben tenerse en cuenta varios hechos:

1. *La semivida biológica.* El fundamento del tratamiento en días alternos radica en conseguir que los efectos metabólicos de los esteroides disminuyan durante una parte importante de cada periodo de 48 h, mientras todavía se

CUADRO 336-10 MEDIDAS ADICIONALES PARA REDUCIR LOS EFECTOS METABÓLICOS INDESEABLES DE LOS GLUCOCORTICOIDES

- Régimen alimentario
  - Vigilar el consumo calórico para evitar el aumento de peso
  - Dieta para diabético si hay intolerancia a la glucosa
  - Restringir el consumo de sodio para evitar el edema y reducir la hipertensión
  - Administrar potasio complementario si es necesario
- Considerar la administración de antiácidos, antagonistas de los receptores H_2 o inhibidores de la bomba de protones
- Iniciar un esquema de esteroides a lo largo del día, si es posible
  - Los pacientes que reciben tratamiento con esteroides por periodos prolongados (meses) deben tener un incremento apropiado en las concentraciones de hormonas durante lapsos de tensión aguda.
  - Una regla simple es *duplicar* la dosis de mantenimiento
- Reducir al mínimo la pérdida de densidad mineral ósea
  - Considerar la administración de tratamiento de sustitución de hormonas sexuales en mujeres posmenopáusicas:
    - 0.625-1.25 mg de estrógenos conjugados administrados de manera cíclica con progesterona, a menos que no haya útero (tratamiento de sustitución de testosterona en varones con hipogonadismo)
  - Asegurar un consumo adecuado de calcio (alrededor de 1 200 mg/día de calcio elemental)
  - Administrar al menos 800-1 000 UI/día de complementos de vitamina D
  - Medir las concentraciones sanguíneas de calciferol y de $1,25(OH)_2$ vitamina D. Administrar complementos conforme sea necesario
  - Valorar la administración profiláctica de bisfosfonatos por vía oral o parenteral en pacientes con alto riesgo

CUADRO 336-11 PREPARADOS DE GLUCOCORTICOIDES

Nombre de uso habitual[a]	Potencia estimada[b] Glucocorticoide	Mineralocorticoide
De acción breve		
Hidrocortisona	1	1
Cortisona	0.8	0.8
De acción intermedia		
Prednisona	4	0.25
Prednisolona	4	0.25
Metilprednisolona	5	<0.01
Triamcinolona	5	<0.01
De acción prolongada		
Parametasona	10	<0.01
Betametasona	25	<0.01
Dexametasona	30-40	<0.01

[a] Los esteroides se dividen en tres grupos según la duración de su actividad biológica. Los preparados de acción breve tienen una semivida biológica menor de 12 h; los de acción prolongada de más de 48 h, y los de acción intermedia de 12 a 36 h. La triamcinolona tiene la semivida más larga dentro del grupo de acción intermedia.
[b] Comparaciones en miligramos con respecto a la hidrocortisona, a cuyas propiedades como glucocorticoide y mineralocorticoide se les concede el valor de uno. La retención de sodio es insignificante con las dosis empleadas de metilprednisolona, triamcinolona, parametasona, betametasona y dexametasona.

mantiene un efecto farmacológico lo bastante duradero para ser eficaz. La semivida demasiado prolongada anularía el primer requisito y la semivida demasiado breve invalidaría el segundo. En general, cuanto más potente es un esteroide, más prolongada es su semivida biológica.

2. *Los efectos mineralocorticoides del esteroide.* La mayoría de los esteroides sintéticos tienen menos efectos mineralocorticoides que la hidrocortisona (**cuadro 336-11**).
3. *La forma biológicamente activa del esteroide.* La cortisona y la prednisona tienen que convertirse en sus metabolitos biológicamente activos antes de que aparezcan sus efectos antiinflamatorios. Por eso, en un proceso donde se sabe que los esteroides son eficaces y no se ha obtenido respuesta dando dosis suficientes, debe considerarse la conveniencia de sustituir la cortisona o la prednisona por hidrocortisona o prednisolona.
4. *El costo del tratamiento.* Éste es un aspecto importante cuando se requiere la administración a largo plazo. La prednisona es el más barato de todos los preparados esteroideos.
5. *La clase de preparado.* Los esteroides de acción tópica tienen una ventaja neta sobre los administrados por vía oral en disminuir la probabilidad de efectos secundarios generales. Además, algunos esteroides inhalados han sido diseñados para reducir al mínimo los efectos secundarios aumentando su inactivación hepática en caso de ser deglutidos. Sin embargo, todos los esteroides tópicos pueden ser absorbidos a la circulación general.

LECTURAS ADICIONALES

Allen DB: Effects of inhaled steroids on growth, bone metabolism, and adrenal function. Adv Periatr 53:101, 2006

Bernini GP et al: Unique association of non-functioning pheochromocytoma, ganglioneuroma, adrenal cortical adenoma, hepatic and vertebral hemangiomas in a patient with a new intronic variant in the VHL gene. J Endocrinol Invest 28:1032, 2005

Dluhy RG, Williams GH: Aldosterone: Villain or bystander? N Engl J Med 351:8, 2004

Epstein M et al: Selective aldosterone blockade with eplerenone produces albuminuria in patients with Type 2 diabetes. Clin J Am Soc Nephrol 1:940, 2006

Findling JW, Raff H: Cushing's syndrome: Important issues in diagnosis and management. J Clin Endocrinol Metab 91:3746, 2006

Gannon TA et al: Adrenal insufficiency in the critically ill trauma population. Am Surg 72: 373, 2006

Hood SJ et al: The spironolactone, amiloride, losartan, and thiazide (SALT) double-blind crossover trial in patients with low-renin hypertension and elevated aldosterone-renin ratio. Circulation 116:268, 2007

Mattsson C, Young WF Jr: Primary aldosteronism: Diagnostic and treatment strategies. Nat Clin Pract Nephrol 2:198, 2006

Motta-Ramirez GA et al: Comparison of CT findings in symptomatic and incidentally discovered pheochromocytomas. Am J Roentgenol 185:684, 2005

Nair KS et al: DHEA in elderly women and DHEA or testosterone in elderly men. N Engl J Med 355:1647, 2006

Nieman LK, Ilias I: Evaluation and treatment of Cushing's syndrome. Am J Med 118:1340, 2005

Torresani T, Biason-Lauber A: Congenital adrenal hyperplasia: Diagnostic advances. J Inherit Metab Dis 30:563, 2007

Young WF, Jr: Clinical practice: The incidentally discovered adrenal mass. N Engl J Med 356:601, 2007

337 Feocromocitoma

Hartmut P. H. Neumann

Los feocromocitomas y los paragangliomas son tumores productores de catecolaminas provenientes del sistema nervioso simpático o parasimpático. Estas neoplasias pueden surgir en forma esporádica o heredarse como partes del síndrome de neoplasia endocrina múltiple de tipo 2 u otros síndromes que se acompañan de feocromocitomas. La identificación del feocromocitoma constituye una causa de hipertensión que puede corregirse, y su eliminación impide las crisis hipertensivas que pueden ser letales. El cuadro inicial es variable y va de una masa suprarrenal identificada por casualidad hasta un paciente con crisis hipertensivas y complicaciones vasculares cerebrales o cardiacas.

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

Se ha calculado que el feocromocitoma afecta a dos a ocho de cada millón de personas al año y que en promedio 0.1% de sujetos hipertensos tienen una neoplasia de ese tipo. En series de necropsia se han observado cifras de prevalencia de 0.2%. La media de edad en el momento del diagnóstico ha sido de unos 40 años, si bien los tumores pueden surgir desde los comienzos de la niñez hasta etapas avanzadas de la vida. La "regla de los dieces" en cuanto a los feocromocitomas indica que, en promedio, 10% son bilaterales, 10% son extrasuprarrenales y 10% son cancerosos. A pesar de ello, los porcentajes recién señalados son más altos en los síndromes hereditarios.

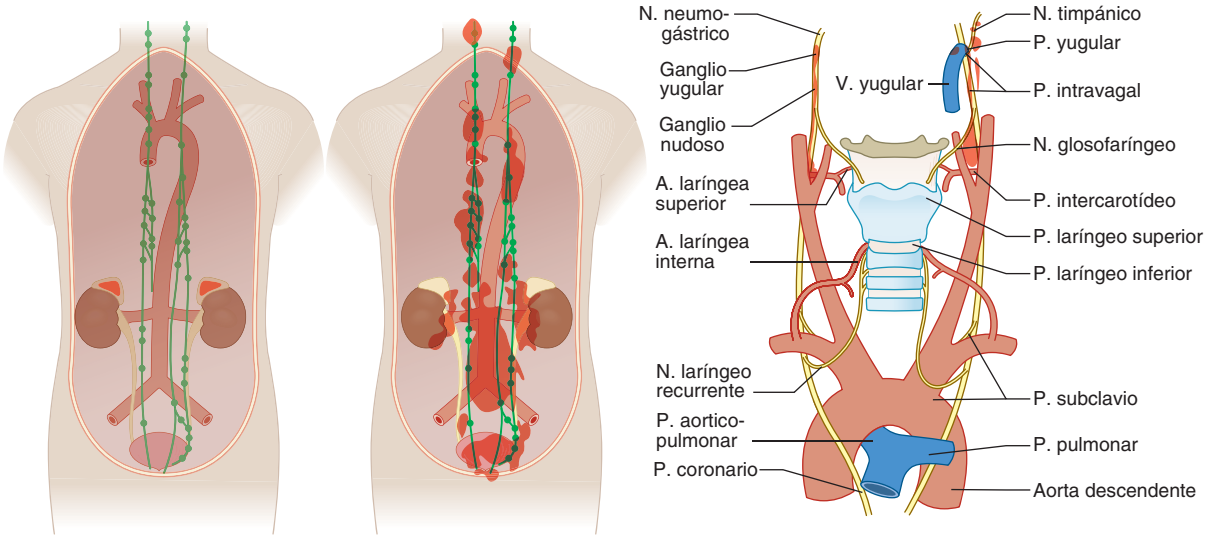

FIGURA 337-1. Sistema paraganglionar y sitios topográficos (en rojo) donde aparecen feocromocitomas y paragangliomas. *[**A,B,** con autorización de WM Manger, RW Gifford RW, Clinical and experimental pheochromocytoma. Cambridge, Blackwell Science, 1996 y **C,** con autorización de GG Glenner, PM Grimley, Tumors of the extra-adrenal paraganglion system (including chemoreceptors), Atlas of Tumor Pathology, 2d Series, Fascicle 9, Washington, DC, AFIP, 1974.]*

CAUSAS Y PATOGENIA

Los feocromocitomas y los paragangliomas son neoplasias muy vascularizadas que provienen de células derivadas de paraganglios simpáticos (como la médula suprarrenal) o parasimpáticos (como el cuerpo carotídeo o el glomus vagal) (fig. 337-1). El término *feocromocitoma* refleja el color oscuro de su parénquima ocasionado por la oxidación cromafínica de catecolaminas. Se han utilizado diversos nombres para describir los tumores en cuestión, pero muchos clínicos utilizan el de *feocromocitoma* para describir estos tumores sintomáticos productores de catecolaminas, como los situados en plano retroperitoneal extrasuprarrenal, pelvis y tórax. El término *paraganglioma* se usa para describir las neoplasias productoras de catecolaminas en cabeza y cuello, así como los tumores que nacen del sistema nervioso parasimpático y que secretan muy pocas catecolaminas o no las secretan.

Se desconoce el origen de muchos feocromocitomas y paragangliomas esporádicos. A pesar de ello, cerca de 25% de los enfermos tienen un cuadro hereditario que incluye mutaciones de líneas germinativas de los genes *RET*, *VHL*, *NF1*, *SDHB*, *SDHC* o *SDHD*. Se ha demostrado la desactivación bialélica de los genes *VHL*, *NF1* y *SDH*, en tanto que las mutaciones de *RET* activan el receptor de cinasa de tirosina. SDH es una enzima del ciclo de Krebs y de la cadena respiratoria mitocóndrica. La proteína VHL es un componente de la ligasa de ubicuitina E3. Las mutaciones de *VHL* disminuyen la degradación de proteína, de lo cual resulta una regulación por incremento de los componentes que intervienen en la progresión del ciclo celular, el metabolismo de la glucosa y la "captación" de oxígeno.

CUADRO CLÍNICO

El cuadro clínico es tan variable que al feocromocitoma se le ha denominado el "gran simulador" (cuadro 337-1). Entre los síntomas iniciales, son típicos los episodios de palpitaciones, cefaleas e hiperhidrosis (sudación profusa), y constituyen la tríada clásica. La presencia de las tres manifestaciones, junto con hipertensión, aumenta las posibilidades de que se trate de un feocromocitoma. Por otra parte, la neoplasia puede ser asintomática durante años, y algunos tumores han alcanzado tamaño importante antes de que la persona percibiera los síntomas.

El signo predominante es la hipertensión. En forma clásica, los enfermos tienen la variante episódica de ella, pero también es frecuente la hipertensión sostenida. Las crisis catecolamínicas pueden originar insuficiencia cardiaca, edema pulmonar, arritmias y hemorragia intracraneal. Durante los episodios de liberación de la hormona, que surgen con intervalos muy diferentes, la persona está ansiosa y pálida y muestra taquicardia y palpitaciones. Los paroxismos por lo general duran menos de 1 h y pueden desencadenarse por cirugía, cambios de posición, ejercicios, embarazo, micción (en particular los feocromocitomas de la vejiga) y diversos fármacos (como antidepresivos tricíclicos, opiáceos y metoclopramida).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basa en la corroboración del exceso de catecolaminas, por métodos bioquímicos, y la localización del tumor por medio de estudios de imágenes. Ambas modalidades tienen igual importancia, aunque por costumbre lo primero que se hace es medir las catecolaminas.

Estudios bioquímicos. Los feocromocitomas y los paragangliomas sintetizan y almacenan catecolaminas y entre ellas están la noradrenalina (norepinefrina), la adrenalina (epinefrina) y la dopamina. Entre los elementos básicos del diagnóstico están el incremento de los niveles plasmáticos y urinarios de las catecolaminas y de las metanefrinas, que son metabolitos metilados. La actividad hormonal de los tumores es fluctuante, por lo cual hay una enorme variación entre las mediciones seriadas de las catecolaminas. De este modo, es conveniente practicar las pruebas durante una crisis sintomática o poco después de ella. Por otra parte, muchos tumores generan de manera continua metabolitos O-metilados, detectados por mediciones de metanefrina.

Las catecolaminas y las metanefrinas se miden con muchos métodos diferentes (p. ej., cromatografía líquida de alto rendimiento, prueba de inmunosorbencia ligada a enzimas y otros inmunoensayos). Dentro del marco clínico en que surja la sospecha de feocromocitoma, si las cifras obtenidas con tales técnicas aumentan dos a tres veces del límite superior de lo normal, es muy probable que exista un feocromocitoma, sin importar el estudio realizado, en el supuesto de que el contexto clínico sea el apropiado. Sin embargo, como se resume en el cuadro 337-2, es muy variable la sensibilidad y la especificidad de los estudios bioquímicos que se practican, y dichas diferencias son importantes cuando se valoran pacientes con un incremento marginal del nivel de catecolaminas. Se practican de manera generalizada y se usan a menudo como métodos iniciales de evaluación, estudios en orina que miden ácido vanililmandélico (*vanillylmandelic acid*, VMA), metanefrinas (totales o fracciona-

CUADRO 337-1 MANIFESTACIONES CLÍNICAS QUE ACOMPAÑAN AL FEOCROMOCITOMA

Cefaleas	Pérdida de peso
Crisis de	Respuesta paradójica a fármacos antihipertensivos
Palpitaciones y taquicardia	Poliuria y polidipsia
Hipertensión sostenida o paroxística	Estreñimiento
Ataques de ansiedad y pánico	Hipotensión ortostática
Palidez	Miocardiopatía dilatada
Náusea	Eritrocitosis
Dolor abdominal	Hiperglucemia
Debilidad	Hipercalciemia

CUADRO 337-2 MÉTODOS BIOQUÍMICOS Y ESTUDIOS DE IMÁGENES UTILIZADOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE FEOCROMOCITOMA Y PARAGANGLIOMA

Método diagnóstico	Sensibilidad	Especificidad
Estudios de orina de 24 h		
Detección de ácido vanililmandélico	++	++++
Nivel de catecolaminas	+++	+++
Metanefrinas fraccionadas	++++	++
Metanefrinas totales	+++	++++
Estudios en plasma		
Catecolaminas	+++	++
Metanefrinas libres	++++	+++
Cromogranina A	+++	++
CT	++++	+++
MRI	++++	+++
MIBG/gammagrafía	+++	++++
Gammagrafía de receptores de somatostatina[a]	++	++
PET con dopa (dopamina) (datos preliminares)	++++	++++

[a] Nivel en particular alto en paragangliomas de cabeza y cuello.
Nota: MIBG, metayodobenzilguanidina; PET, tomografía por emisión de positrones.

das) y catecolaminas. De los estudios mencionados los más sensibles son los de las metanefrinas fraccionadas y las catecolaminas. Los estudios en plasma son más cómodos e incluyen cuantificaciones de catecolaminas, metanefrinas y cromogranina A, productos secretores de células endocrinas. Las mediciones de metanefrinas en plasma son las más sensibles y las que generan la menor posibilidad de incrementos positivos falsos por estrés, incluida la punción venosa. La incidencia de resultados positivos falsos ha disminuido con la introducción de nuevos métodos, pero las respuestas al estrés fisiológico y los fármacos (como levodopa, labetalol y simpaticomiméticos) que incrementan el nivel de catecolaminas siguen ocasionando confusión en los resultados. Debido a que las neoplasias son relativamente raras, es posible que los incrementos marginales sean resultados positivos falsos. En tales circunstancias, la repetición de las pruebas, a menudo con otros métodos, puede esclarecer el diagnóstico. En la medida de lo posible, hay que eliminar factores fisiológicos (insuficiencia cardiaca, choque o hipertensión) o farmacológicos (supresión del uso de clonidina, antidepresivos tricíclicos) que podrían originar resultados positivos falsos. Las características de las catecolaminas ayudan a localizar el tumor, porque casi nunca aumenta el nivel de adrenalina en los feocromocitomas extrasuprarrenales.

Son relativamente poco sensibles y se utilizan en contadas ocasiones las pruebas farmacológicas como la de la fentolamina, la de estimulación con glucagon y la de supresión con clonidina.

Estudios de imágenes diagnósticas. Se han utilizado métodos diversos para localizar los feocromocitomas y los paragangliomas (cuadro 337-2). Poseen sensibilidad similar la tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) y la resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI). La primera debe practicarse con medio de contraste. Un método óptimo para detectar los feocromocitomas es la MRI con imagen ponderada en T2 y con contraste de gadolinio; además, es un poco mejor que la CT para identificar feocromocitomas y paragangliomas extrasuprarrenales. En promedio, 5% de las masas suprarrenales se detectan por casualidad; por lo general se identifican gracias a CT o MRI y resultan ser feocromocitomas después de la evaluación endocrinológica.

Los tumores también se pueden localizar con radionúclidos que incluyen ^{131}I- o ^{123}I-metayodobenzilguanidina (*metaiodobenzylguanidine*, MIBG); análogos de ^{111}In-somatostatina, o tomografía por emisión de positrones (*positron-emission tomography*, PET) con ^{18}F-dopa (o dopamina). La captación de los agentes mencionados es selectiva en los paragangliomas, razón por la cual los métodos con radionúclidos son en particular útiles en los síndromes hereditarios.

Diagnóstico diferencial. Cuando se contempla la posibilidad de que exista un feocromocitoma, hay que pensar en otros trastornos, como la hipertensión esencial, los ataques de ansiedad, el consumo de cocaína o anfetaminas, el síndrome de mastocitosis o carcinoide (por lo general sin hipertensión), las lesiones intracraneales, la abstinencia de clonidina, la epilepsia autonómica y las crisis facticias (causadas casi siempre por aminas simpaticomiméticas). Si se identifica una masa suprarrenal asintomática, entre los diagnósticos diferentes del feocromocitoma están un adenoma suprarrenal no funcional, aldosteronoma y un adenoma productor de cortisol (síndrome de Cushing).

Rx FEOCROMOCITOMA

El objetivo terapéutico definitivo es extirpar por completo el tumor. La preparación preoperatoria es esencial para que la cirugía sea segura. Hay que iniciar la administración de bloqueadores adrenérgicos α (fenoxibenzamina) en dosis relativamente pequeñas (p. ej., 5 a 10 mg orales tres veces al día), y aumentar la dosis en unos cuantos días, según sean tolerados. Los pacientes muestran "disminución volumétrica" y por ello, para evitar cambios ortostáticos, se necesita la ingestión abundante de sodio y la hidratación. Por lo regular para lograr el bloqueo α adecuado se necesita el transcurso de 10 a 14 días, y la dosis final típica es de 20 a 30 mg de fenoxibenzamina tres veces al día. Cabe recurrir al prazosin oral o a la fentolamina intravenosa para corregir los paroxismos en tanto se espera que surja el bloqueo α adecuado. Antes de la operación la presión arterial debe estar siempre por debajo de 160/90 mmHg, con ortostatismo moderado. En ocasiones se pueden agregar los bloqueadores α (p. ej., 10 mg de propranolol tres a cuatro veces al día) después de comenzar la administración de bloqueadores α, y aumentar su dosis según se necesite en caso de persistir la taquicardia. Debido a que los bloqueadores α inducen un incremento paradójico de la presión arterial, en ausencia de bloqueo α, habrá que administrarlos sólo después que el bloqueo α sea eficaz. Se han utilizado otros antihipertensivos como los antagonistas del calcio o los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, y es difícil controlar con la sola fenoxibenzamina la presión arterial.

La cirugía deben llevarla a cabo equipos de anestesistas y cirujanos expertos en el tratamiento de feocromocitomas. Durante la intervención quirúrgica puede ser inestable la presión arterial, en particular al inicio de la intubación o cuando se manipula el tumor. El nitroprusiato en goteo intravenoso es útil contra las crisis hipertensivas transoperatorias, y la hipertensión por lo general mejora con soluciones volumétricas en goteo. La laparotomía era la vía de acceso quirúrgico tradicional, pero la laparoscopia, ya sea por la vía transperitoneal o retroperitoneal (en el caso de extirpación de ambas suprarrenales) se acompaña de menos complicaciones y de una recuperación más rápida. Antes de 1995 se introdujo la cirugía endoscópica atraumática y se ha convertido en el método más indicado. Con ella sería posible conservar la corteza suprarrenal normal, sobre todo en cuadros hereditarios en que es muy probable que en ambos lados haya feocromocitomas. Por endoscopia también es posible extraer feocromocitomas abdominales fuera de las suprarrenales. En el posoperatorio hay que corroborar la normalización del nivel de catecolaminas. También se recurrirá a la prueba con hormona adrenocorticotrópica para descartar deficiencia de cortisol cuando se practica una intervención quirúrgica en ambas suprarrenales, pero con conservación de su corteza.

FEOCROMOCITOMA MALIGNO

Se sabe que de 5 a 10% de los feocromocitomas y paragangliomas son cancerosos. El diagnóstico de estas variantes malignas es problemático. Por medio de los típicos criterios histológicos como atipia celular, presencia de mitosis e invasión de vasos o tejidos vecinos, no es posible identificar con certeza los tumores que tienen la capacidad de enviar metástasis. Por tal razón, suele restringirse el término *feocromocitoma maligno* a las neoplasias que envían metástasis a distancia y muy a menudo aparecen en pulmones, huesos o hígado, lo cual sugiere que su propagación sigue la vía vascular. Los síndromes hereditarios surgen en sitios multifocales tumorales, razón por la cual tales características deben preverse en individuos con mutaciones de líneas germinativas de los genes *RET*, *VHL*, *SDHD* o *SDHB*. Sin embargo, en los síndromes mencionados pueden surgir metástasis a distancia, en especial en personas portadoras de las mutaciones *SDHB*.

Es muy difícil tratar el feocromocitoma o el paraganglioma maligno. Entre las opciones están citorreducción de la masa tumoral; bloqueadores α contra los síntomas; quimioterápicos y radioterapia con radionúclidos. El protocolo de quimioterapia de Averbuch incluye dacarbazina (600 mg/m^2 los días 1 y 2); ciclofosfamida (750 mg/m^2 el día 1) y vincristina (1.4 mg/m^2 el día 1) que se repetirán cada 21 días durante tres a seis ciclos. Se logra la paliación (estabilidad de la neoplasia hasta que se contrae su volumen), en cerca de la mitad de los enfermos. Otra posibilidad sería el tratamiento con ^{131}I-MIBG en que se administran dosis de 200 mCi a intervalos mensuales en tres a seis ciclos. El pronóstico de feocromocitoma o paraganglioma metastásico es variable y la supervivencia quinquenal va de 30 a 60 por ciento.

FEOCROMOCITOMA EN EL EMBARAZO

A veces se identifican los feocromocitomas en el embarazo. Es posible su extirpación por endoscopia, de preferencia en el cuarto al sexto meses de la gestación, y después el parto puede ser normal. La detección inicial habitual de familias con feocromocitomas hereditarios brinda la oportunidad de identificar y extirpar masas asintomáticas en mujeres en edad de reproducción.

CUADRO 337-3 SÍNDROMES QUE INCLUYEN FEOCROMOCITOMAS Y PARAGANGLIOMAS

	MEN 2	VHL	PGL4	PGL3	PGL1	NF1
Media de edad en la fecha del diagnóstico	34	16	34	41	26	43
Multifocalidad	65%	55%	12%	11%	48%	20%
Sitio suprarrenal/ extrasuprarrenal de abdomen	97/3%	92/17%	42/58%	0	86/57%	94/6%
Tórax	0	5%	12%	0	29%	0
Paragangliomas de cabeza y cuello	0	0	6%	100%	48%	0
Cánceres	3%	4%	24%	0	0	12%
Tumores acompañantes	Carcinoma medular tiroideo; hiperparatiroidismo primario	Hemangiomas oculares, hemangioblastomas del SNC; carcinomas de células claras renales; tumores de células de los islotes pancreáticos; tumores del saco endolinfático del oído interno	En una minoría carcinoma de células renales	No hay vinculación regular con otros tumores		Neurofibromas, manchas café con leche, pecas en axilas, tumores de la vía óptica, hamartomas de iris
Mecanismo de herencia	Dominante autosómico	Dominante autosómico	Dominante autosómico	Dominante autosómico y no hay manifestación en los hijos de madres afectadas	Dominante autosómico	Dominante autosómico
Nombre del gen	*RET*	*VHL*	*SDHB*	*SDHC*	*SDHD*	*NF1*
Sitio del gen	10q11.2	3p25-26	1p36	1q23	11q23	17q11.2
Número de exones	21	3	8	6	4	57

Nota: SNC, sistema nervioso central; MEN 2, neoplasia endocrina múltiple de tipo 2; NF1, neurofibromatosis de tipo 1; PGL, síndrome de paraganglioma; VHL, síndrome de von Hippel-Lindau.

Fuente: con autorización de Freiburg International Pheochromocytoma and Paraganglioma Registry.

SÍNDROMES QUE SE ACOMPAÑAN DE FEOCROMOCITOMA

En promedio, de 25 a 33% de personas con un feocromocitoma o un paraganglioma tienen un síndrome hereditario (cuadro 337-3). La media de edad en el diagnóstico es de cerca de 15 años, y es menos en individuos con síndromes hereditarios que en quienes tienen tumores esporádicos.

La *neurofibromatosis de tipo 1* (NF 1) fue el primer síndrome descrito que incluía un feocromocitoma (cap. 347). El gen *NF1* actúa como oncosupresor al regular la cascada de señales ras. Entre los signos clásicos de la neurofibromatosis están múltiples neurofibromas, manchas café con leche, pecas en la piel de la axila y nódulos de Lisch del iris (fig. 337-2). Los feocromocitomas afectan sólo a cerca de 1% de tales pacientes y aparecen en forma predominante en las suprarrenales. A veces se detecta algún feocromocitoma maligno.

El conocido síndrome que incluye un feocromocitoma es el trastorno dominante autosómico llamado *neoplasia endocrina múltiple* (*multiple endocrine neoplasia*, MEN) *de tipos 2A o 2B (MEN 2A, MEN 2B)* (cap. 345). Los dos

FIGURA 337-2. Neurofibromatosis. *A.* Resonancia magnética de feocromocitoma en ambas suprarrenales. ***B.*** Neurofibromas cutáneos. ***C.*** Nódulos de Lisch del iris. ***D.*** Pecas en axila. *[**A**, con autorización de HPH Neumann et al: The Keio J Med 54(1):15, 2005.]*

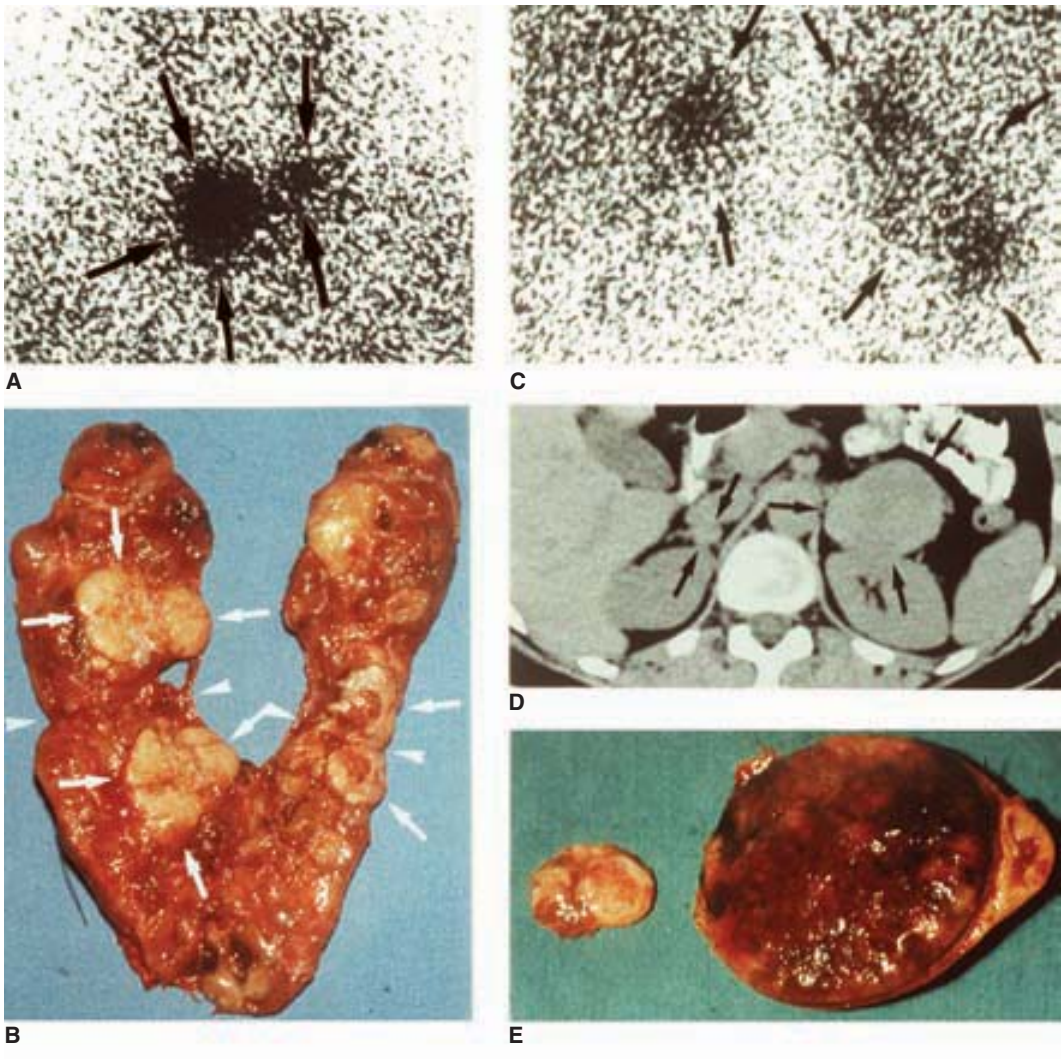

FIGURA 337-3. Neoplasia endocrina múltiple de tipo 2. El carcinoma medular tiroideo multifocal es señalado en (***A***) por gammagrafía/MIBG y (***B***) la pieza operatoria; las *flechas* señalan los tumores; las *puntas de flecha* indican el puente hístico de la pieza seccionada. Feocromocitoma en ambas suprarrenales, demostrado por (***C***) MIBG/gammagrafía; (***D***) CT, y (***E***) piezas obtenidas en la intervención quirúrgica. *[Con autorización de HPH Neumann et al: The Keio J Med 54(1):15, 2005.]*

tipos de MEN 2 son causados por mutaciones en el gen *RET* (*re*dispuesto en la *t*ransfección), que codifica una cinasa de tirosina. Los sitios en que aparecen las mutaciones *RET* guardan relación con la gravedad de la enfermedad y con el tipo de MEN 2 (cap. 345). MEN 2A se caracteriza por carcinoma medular tiroideo (*medullary thyroid carcinoma*, MTC), feocromocitoma e hiperparatiroidismo; MEN 2B también incluye MTC y feocromocitoma, así como múltiples neuromas de la mucosa, aunque de manera típica no incluye el hiperparatiroidismo. Si bien el MTC se observa en casi todos los individuos con MEN 2, el feocromocitoma surge sólo en cerca de la mitad de los enfermos. Muchos de los feocromocitomas son benignos, situados en las suprarrenales y en ambos lados (fig. 337-3). En ocasiones el feocromocitoma genera síntomas antes que el MTC. En muchos portadores de mutaciones *RET* se ha realizado tiroidectomía profiláctica; hay que descartar la presencia de feocromocitomas antes de operar a tales pacientes.

El *síndrome de von Hippel-Lindau* (VHL) es un trastorno dominante autosómico que predispone a hemangioblastomas de retina y cerebelo, que también afectan al tallo encefálico y la médula espinal (fig. 337-4). Otros signos importantes de VHL son los carcinomas de células claras renales, los tumores de las células de los islotes pancreáticos, los tumores del saco endolinfático (*endolymphatic sac tumors*, ELST), del oído interno, los cistadenomas del epidídimo y el ligamento ancho, y múltiples quistes en páncreas o riñones.

El gen *VHL* codifica una ligasa de ubicuitina E3 que regula la expresión del factor inducible por hipoxia 1 (*hypoxia-inducible factor-1*, HIF-1), entre otros genes. La pérdida de *VHL* se acompaña de una mayor expresión del factor de crecimiento endotelial vascular (*vascular endothelial growth factor*, VEGF), que induce la angiogénesis. El gen *VHL* puede ser desactivado por todos los tipos de mutaciones, pero en forma predominante quienes tienen un feocromocitoma presentan mutaciones de sentido alterado. Se sabe que de 20 a 30% de las personas con VHL tienen feocromocitomas, pero en algunas familias la incidencia llega a 90%. El reconocimiento del feocromocitoma como una característica del VHL brinda la oportunidad de diagnosticar tumores de retina, riñones y sistema nervioso central desde las primeras etapas.

Los *síndromes de paragangliomas* (PGL) han sido clasificados por los análisis genéticos de familias que tienen estas neoplasias en la cabeza y el cuello. Los genes de susceptibilidad codifican subunidades de la enzima deshidrogenasa de succinato (SDH), componente del ciclo de Krebs y de la cadena de transporte de electrones de mitocondrias. La SDH está formada por cuatro subunidades (A a D). Las mutaciones de *SDHB* (PGL4), *SDHC* (PGL3) y *SDHD* (PGL1) predisponen a la aparición de tres de los síndromes de paragangliomas (cuadro 337-3). No se ha identificado aún el gen de PGL2. Las mutaciones de SDHA no predisponen a la aparición de tumores paragangliómicos, sino que en vez de ello originan enfermedad de Leigh, una forma de encefalopatía. La transmisión de las mutaciones *SDHC* y *SDHB* es dominante autosómica. En contraste, las familias con SDHD presentan un efecto de "sellado" de gen; sólo los hijos de padres afectados son los que muestran los tumores. En un reducido número de personas con feocromocitoma de tipo familiar no se ha identificado todavía ninguna mutación.

PGL1 es la más frecuente, seguida en frecuencia de PGL4, y PGL3 es rara. Los feocromocitomas en suprarrenales, plano abdominal extrasuprarrenal y tórax son componentes de PGL1 y PGL4, pero no de PGL3 (fig. 337-5). Se sabe que cerca de 33% de los pacientes termina por mostrar metástasis.

DIRECTRICES PARA LA DETECCIÓN GENÉTICA INICIAL DE INDIVIDUOS CON FEOCROMOCITOMA O PARAGANGLIOMA

Además de los antecedentes familiares, entre las características generales que permiten suponer la presencia de un síndrome hereditario están la juventud, los tumores multifocales, los tumores extrasuprarrenales y las neoplasias malignas (fig. 337-6). Ante la prevalencia relativamente alta de síndromes familiares en individuos que acuden por primera vez al médico con un feocromocitoma o un paraganglioma, es conveniente identificar las mutaciones de líneas germinativas incluso en aquellos sin el antecedente sabido de tipo familiar. La primera medida es investigar signos clínicos de síndromes he-

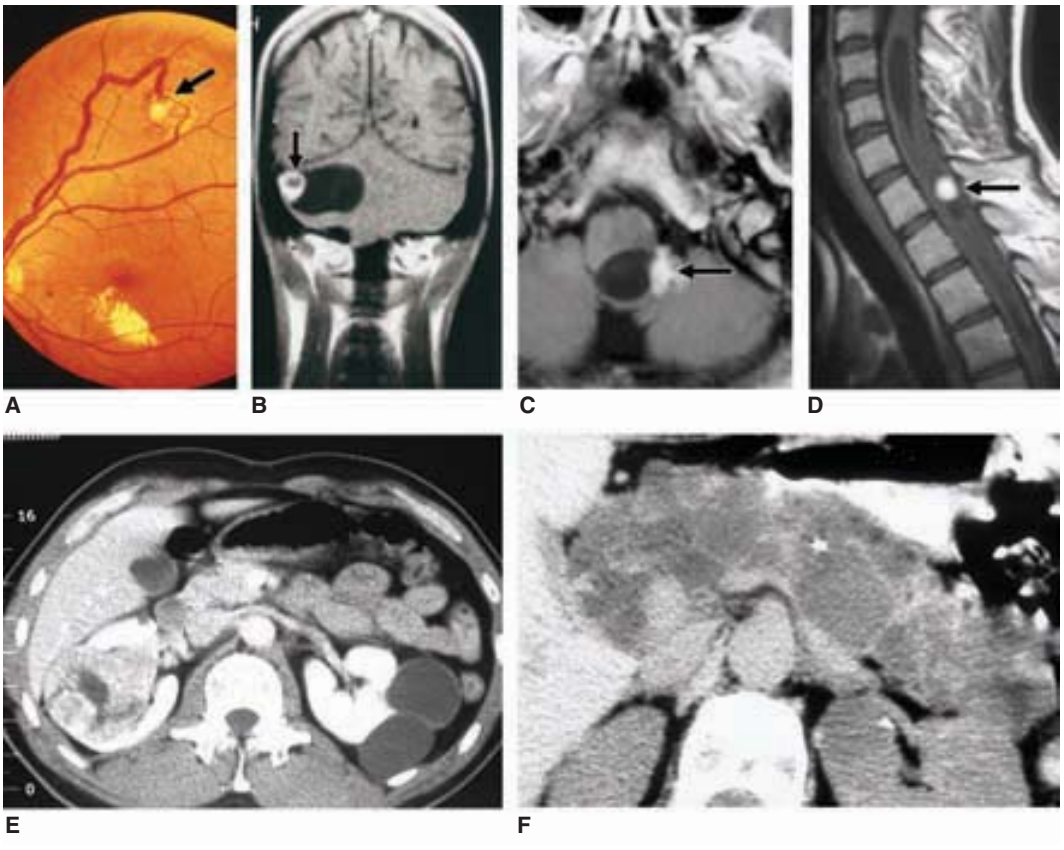

FIGURA 337-4. Enfermedad de von Hippel-Lindau con manifestaciones extraparaganglionares. Angioma retiniano (***A***); los hemangioblastomas del cerebelo son detectados por MRI en (***B***), tallo encefálico; (***C*** y ***D***) médula espinal; (***E***) carcinoma del riñón derecho y quistes en el riñón izquierdo, y (***F***) múltiples quistes pancreáticos. *[**A,D,** con autorización de HPH Neumann et al: Adv Nephrol Necker Hosp 27:361, 1997. Copyright Elsevier. **B,** con autorización de Inherited Disorders of the Kidney, SH Morgan, J-P Grunfeld (eds). Oxford, Oxford Univ Press, 1998. **E,F,** con autorización de HPH Neumann et al: Contrib Nephrol 136:193, 2001. Copyright S. Karger AG, Basel.]*

reditarios y elaborar un interrogatorio profundo de múltiples generaciones de la familia. Cada uno de estos síndromes muestra transmisión dominante autosómica con penetrancia variable (cuadro 337-3). Los neurofibromas cutáneos, las manchas café con leche y las pecas en las axilas hacen pensar en neurofibromatosis. No se han notificado en individuos con feocromocitomas esporádicos mutaciones de línea germinativa en *NF1*. Por ello, no es necesario realizar la detección de tal mutación en caso de no haber otros signos clínicos de neurofibromatosis. El antecedente personal o familiar de cáncer medular tiroideo o tumores paratiroideos constituye un indicio importante de MEN 2 y debe obligar a la práctica de estudios para identificar mutaciones en *RET*. El antecedente de deficiencias visuales o tumores de cerebelo, riñones, tallo encefálico o médula espinal hace pensar en la posibilidad de síndrome de von Hippel-Lindau.

Un solo feocromocitoma suprarrenal en una persona que tiene antecedentes por lo demás poco significativos, puede vincularse con mutaciones de *VHL*, *RET*, *SDHB* o *SDHD* (en orden decreciente de frecuencia). Se ha observado que 66% de los tumores extrasuprarrenales se relaciona con uno de los síndromes mencionados y surgen tumores multifocales con frecuencia decreciente en portadores de mutaciones *RET*, *SDHD*, *VHL* y *SDHB*. En promedio, 25% de los paragangliomas de cabeza y cuello están relacionados con mutaciones de líneas

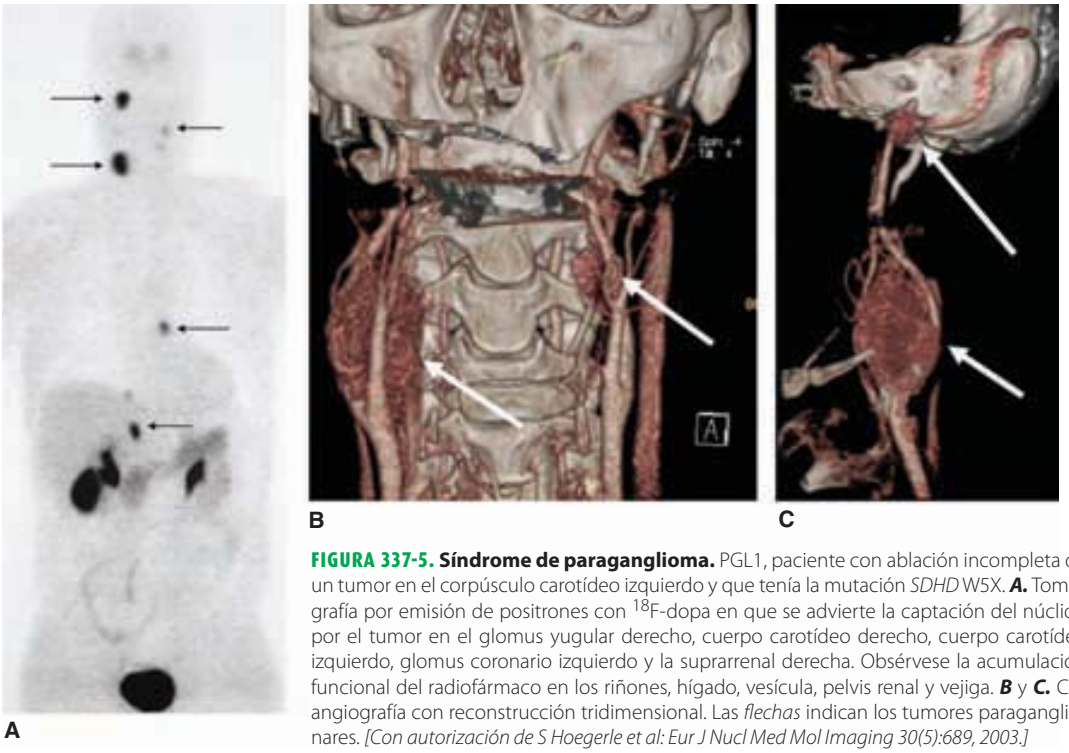

FIGURA 337-5. Síndrome de paraganglioma. PGL1, paciente con ablación incompleta de un tumor en el corpúsculo carotídeo izquierdo y que tenía la mutación *SDHD* W5X. ***A.*** Tomografía por emisión de positrones con ^{18}F-dopa en que se advierte la captación del núclido por el tumor en el glomus yugular derecho, cuerpo carotídeo derecho, cuerpo carotídeo izquierdo, glomus coronario izquierdo y la suprarrenal derecha. Obsérvese la acumulación funcional del radiofármaco en los riñones, hígado, vesícula, pelvis renal y vejiga. ***B*** y ***C.*** CT/angiografía con reconstrucción tridimensional. Las *flechas* indican los tumores paraganglionares. *[Con autorización de S Hoegerle et al: Eur J Nucl Med Mol Imaging 30(5):689, 2003.]*

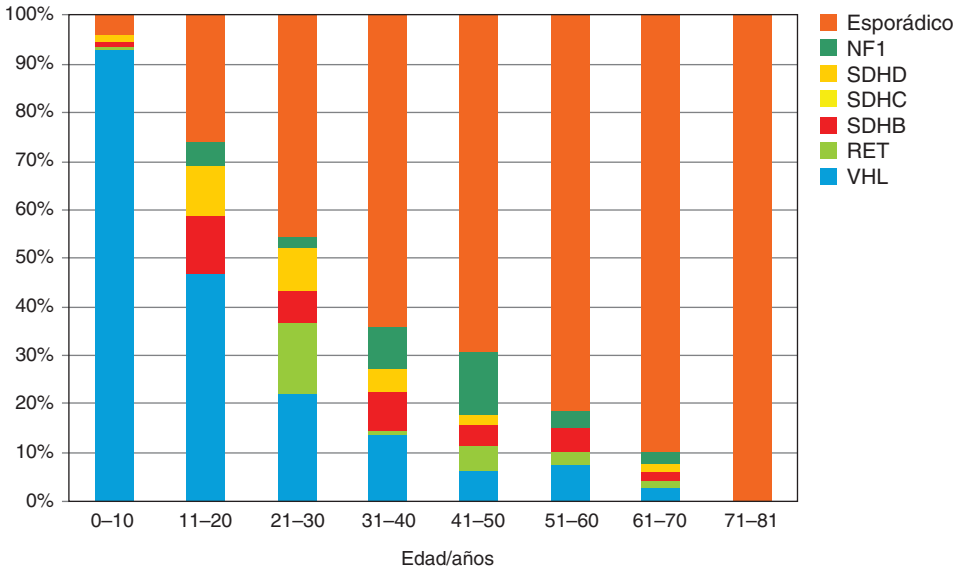

FIGURA 337-6. Distribución de mutaciones de los genes *RET, VHL, NF1, SDHB, SDHC* y *SDHD*. Las barras muestran la frecuencia de las formas esporádicas o hereditarias del feocromocitoma en diferentes grupos de edad. Las enfermedades hereditarias son mucho más frecuentes en personas jóvenes cuyo cuadro inicial es feocromocitoma. *[Con autorización de Freiburg International Pheochromocytoma and Paraganglioma Registry.]*

germinativas de uno de los genes de la subunidad SDH (en particular *SDHD*) y son muy poco frecuentes en portadores de las mutaciones *VHL* o *RET*.

Una vez que se diagnostica el síndrome primario, se amplía a los familiares el beneficio de los estudios genéticos. Para ese fin, es necesario identificar en el caso inicial la mutación de líneas germinativas, y después del asesoramiento genético, realizar análisis de secuencias de DNA del gen causante en parientes, para saber si están afectados (cap. 64). Otros miembros de la familia pueden beneficiarse de los estudios bioquímicos para buscar tumores en personas que portan una mutación de líneas germinativas.

LECTURAS ADICIONALES

Bausch B et al: Clinical and genetic characteristics of patients with neurofibromatosis type 1 and pheochromocytoma. N Engl J Med 354:2729, 2006

——— et al: Germline NF1 mutational spectra and loss-of-heterozygosity analyses in patients with pheochromocytoma and neurofibromatosis type 1. J Clin Endocrinol Metab 92:2784, 2007

Lenders JW et al: Phaeochromocytoma. Lancet 366:665, 2005

Neumann HP et al: Distinct clinical features of paraganglioma syndromes associated with *SDHB* and *SDHD* gene mutations. JAMA 292:943, 2004

——— et al: Evidence of MEN-2 in the original description of classic pheochromocytoma. N Engl J Med 357:1311, 2007

——— et al: Germ-line mutations in nonsyndromic pheochromocytoma. N Engl J Med 346: 1459, 2002

Scholz T et al: Clinical review: Current treatment of malignant pheochromocytoma. J Clin Endocrinol Metab 92:1217, 2007

Walz MK et al: Laparoscopic and retroperitoneoscopic treatment of pheochromocytomas and retroperitoneal paragangliomas: Results of 161 tumors in 126 patients. World J Surg 30:899, 2006

338 Diabetes mellitus

Alvin C. Powers

La diabetes mellitus (DM) comprende un grupo de trastornos metabólicos frecuentes que comparten el fenotipo de la hiperglucemia. Existen varios tipos diferentes de DM debidos a una compleja interacción entre genética y factores ambientales. Dependiendo de la causa de la DM, los factores que contribuyen a la hiperglucemia pueden ser deficiencia de la secreción de insulina, decremento del consumo de glucosa o aumento de la producción de ésta. El trastorno de la regulación metabólica que acompaña a la DM provoca alteraciones fisiopatológicas secundarias en muchos sistemas orgánicos, y supone una pesada carga para el individuo que padece la enfermedad y para el sistema sanitario. En Estados Unidos, la DM es la primera causa de nefropatía en etapa terminal (*end-stage renal disease*, ESRD), de amputaciones no traumáticas de extremidades inferiores y de ceguera en adultos. También predispone a enfermedades cardiovasculares. Dado que está aumentando su incidencia en todo el mundo, seguirá siendo una de las primeras causas de morbilidad y mortalidad en el futuro próximo.

CLASIFICACIÓN

La DM se clasifica con base en el proceso patógeno que culmina en hiperglucemia, en contraste con criterios previos como edad de inicio o tipo de tratamiento (fig. 338-1). Las dos categorías amplias de la DM se designan tipo 1 y tipo 2 (cuadro 338-1). Los dos tipos de diabetes son antecedidos por una fase de metabolismo anormal de glucosa, conforme evolucionan los procesos patógenos. La diabetes tipo 1 es resultado de la deficiencia completa o casi total de insulina, y la tipo 2 es un grupo heterogéneo de trastornos que se caracterizan por grados variables de resistencia a la insulina, menor secreción de dicha hormona y una mayor producción de glucosa. Defectos genéticos y metabólicos diversos en la acción, secreción o ambas funciones de la insulina originan el fenotipo común de hiperglucemia en la DM tipo 2 y tienen enormes posibilidades terapéuticas en la época actual, en que se dispone de agentes farmacológicos para corregir o modificar perturbaciones metabólicas específicas. La DM de tipo 2 es precedida por un periodo de homeostasia anormal

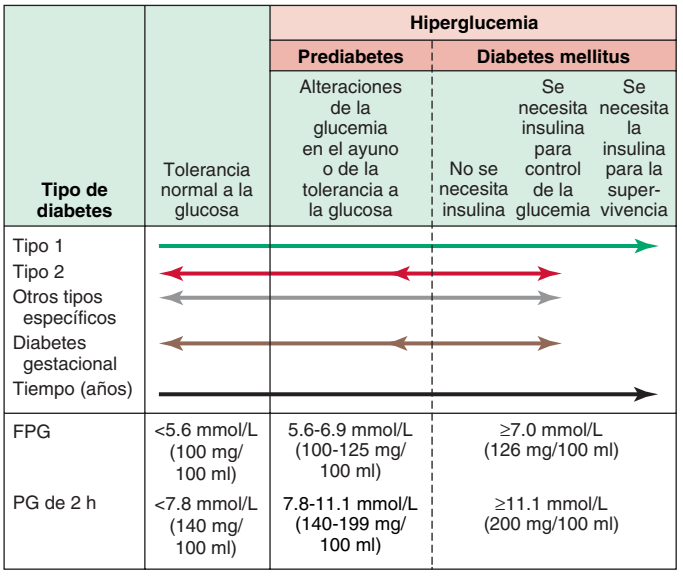

FIGURA 338-1. Espectro de la homeostasia de la glucosa y la diabetes mellitus (DM). El espectro que va desde la tolerancia normal a la glucosa hasta la diabetes de tipo 1, tipo 2 y otros tipos específicos de diabetes se muestra de izquierda a derecha. En la mayor parte de los tipos, el individuo atraviesa fases que van desde tolerancia normal a la glucosa, pasando por alteración de la tolerancia a la glucosa, hasta diabetes manifiesta. Las *flechas* indican que en algunos tipos de diabetes las variaciones en la tolerancia a la glucosa pueden ser bidireccionales. Por ejemplo, los individuos con diabetes tipo 2 pueden volver a la categoría de alteración de la tolerancia a la glucosa con la pérdida de peso; en la diabetes gravídica, la diabetes puede pasar a una alteración de la tolerancia a la glucosa o incluso a tolerancia normal a la glucosa después del parto. La glucosa plasmática en ayunas (FPG) y la glucosa plasmática (*plasma glucose*, PG) a las 2 h de una sobrecarga de glucosa en los distintos grupos de tolerancia a la glucosa se muestran en la parte inferior de la figura. Estos valores no son válidos para el diagnóstico de diabetes gravídica. Algunos tipos de diabetes pueden no requerir insulina para la supervivencia, de ahí la *línea discontinua*. En la figura se usan las unidades acostumbradas. (*Adaptada de American Diabetes Association, 2007.*)

CUADRO 338-1 CLASIFICACIÓN ETIOLÓGICA DE LA DIABETES MELLITUS

I. Diabetes de tipo 1 (destrucción de las células beta, que habitualmente provoca déficit absoluto de insulina)
  A. Inmunitaria
  B. Idiopática
II. Diabetes de tipo 2 (varía entre resistencia a la insulina predominante con déficit relativo de insulina y defecto secretor de insulina predominante con resistencia a la insulina)
III. Otros tipos específicos de diabetes
  A. Defectos genéticos de la función de las células beta caracterizados por mutaciones en:
    1. Factor de transcripción nuclear del hepatocito (HNF) 4α (MODY 1)
    2. Glucocinasa (MODY 2)
    3. HNF-1α (MODY 3)
    4. Factor promotor de insulina (IPF-1; MODY 4)
    5. HNF-1α (MODY 5)
    6. NeuroD1 (MODY 6)
    7. DNA mitocondrial
    8. Subunidades del canal del potasio sensible a ATP
    9. Conversión de proinsulina o insulina
  B. Defectos genéticos en la acción de la insulina
    1. Resistencia a la insulina de tipo A
    2. Leprechaunismo
    3. Síndrome de Rabson-Mendenhall
    4. Síndromes de lipodistrofia
  C. Enfermedades del páncreas exocrino: pancreatitis, pancreatectomía, neoplasia, fibrosis quística, hemocromatosis, pancreatopatía fibrocalculosa, mutaciones en el gen de lipasa de carboxil-éster
  D. Endocrinopatías: acromegalia, síndrome de Cushing, glucagonoma, feocromocitoma, hipertiroidismo, somatostatinoma, aldosteronoma
  E. Inducida por fármacos o agentes químicos: Vacor, pentamidina, ácido nicotínico, glucocorticoides, hormona tiroidea, diazóxido, agonistas adrenérgicos beta, tiazidas, fenitoína, interferón alfa, inhibidores de proteasa, clozapina
  F. Infecciones: rubéola congénita, citomegalovirus, virus coxsackie
  G. Formas infrecuentes de diabetes inmunitaria: síndrome del "hombre rígido", anticuerpos contra el receptor de insulina
  H. Otros síndromes genéticos que a veces se asocian a diabetes: síndrome de Down, síndrome de Klinefelter, síndrome de Turner, síndrome de Wolfram, ataxia de Friedreich, corea de Huntington, síndrome de Laurence-Moon-Biedl, distrofia miotónica, porfiria, síndrome de Prader-Willi
IV. Diabetes gravídica (GDM)

Nota: MODY, diabetes del joven de inicio en la madurez.
Fuente: adaptado de la *American Diabetes Association*, 2007.

de la glucosa clasificado como trastorno de la glucosa en ayunas (*impaired fasting glucose*, IFG) o trastorno de la tolerancia a la glucosa (*impaired glucose tolerance*, IGT).

Dos aspectos de la clasificación actual de la DM difieren de las clasificaciones previas. En primer lugar se han vuelto obsoletos los términos *diabetes mellitus insulinodependiente* (*insulin-dependent diabetes mellitus*, IDDM) y *diabetes mellitus no insulinodependiente* (*noninsulin-dependent diabetes mellitus*, NIDDM). Como muchos individuos con DM de tipo 2 acaban requiriendo tratamiento con insulina para el control de la glucemia, el empleo del término NIDDM generaba confusión considerable. Una segunda diferencia es que la edad ha dejado de emplearse como criterio en el nuevo sistema de clasificación. Aunque la DM de tipo 1 se desarrolla con más frecuencia antes de los 30 años, puede producirse un proceso de destrucción autoinmunitaria de las células beta a cualquier edad. De hecho, se estima que entre 5 y 10% de las personas que padecen DM después de los 30 años tiene DM de tipo 1. De modo similar, aunque es más típico el desarrollo de DM de tipo 2 con el paso de los años, también se da en niños, en especial en adolescentes obesos.

OTROS TIPOS DE DM

Otras causas de DM son defectos genéticos específicos de la secreción o acción de la insulina, alteraciones metabólicas que trastornan la secreción de insulina, trastornos mitocondriales y un sinnúmero de situaciones que alteran la tolerancia a la glucosa (cuadro 338-1). La *diabetes del joven de inicio en la madurez* (*maturity onset diabetes of the young*, MODY) es un subtipo de DM que se caracteriza por ser transmitido por herencia autosómica dominante, comienzo precoz de la hiperglucemia (por lo común antes de los 25 años de edad) y trastorno de la secreción de insulina (que se tratará más adelante en este capítulo). Las mutaciones del receptor de insulina causan un grupo de trastornos poco frecuentes caracterizados por resistencia grave a la insulina.

La DM puede ser el resultado de enfermedad del páncreas exocrino cuando se destruye gran parte de los islotes pancreáticos. Las hormonas que antagonizan la acción de la insulina pueden producir DM. Por este motivo, la DM es a menudo una manifestación de ciertas endocrinopatías, como acromegalia y síndrome de Cushing. La destrucción de los islotes pancreáticos se ha atribuido a infecciones víricas, pero son una causa extremadamente rara de DM. En Japón se ha observado una forma de diabetes de tipo 1 de comienzo agudo llamada *fulminante* y pudiera vincularse con una infección de los islotes de Langerhans por un virus.

DIABETES GRAVÍDICA

Durante el embarazo se puede desarrollar y descubrir por primera vez intolerancia a la glucosa. La resistencia a la insulina relacionada con las alteraciones metabólicas del final del embarazo aumenta las necesidades de insulina y puede provocar hiperglucemia o intolerancia a la glucosa. La diabetes mellitus gravídica (*gestational diabetes mellitus*, GDM) se presenta en alrededor de 4% de los embarazos en Estados Unidos; la mayoría de las mujeres recuperan una tolerancia a la glucosa normal después del parto, pero tienen un riesgo sustancial (30 a 60%) de padecer diabetes en etapas ulteriores de la vida.

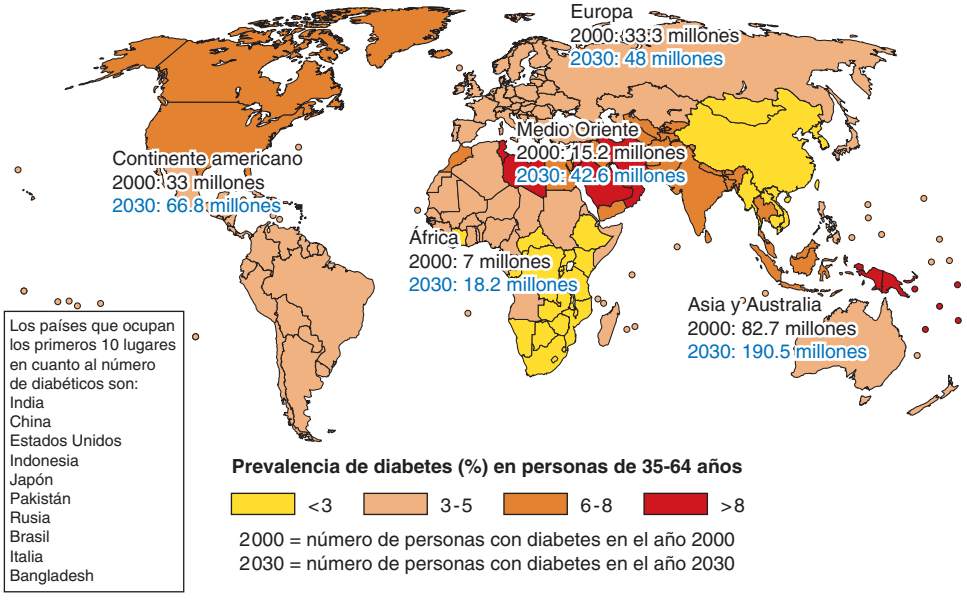

FIGURA 338-2. Prevalencia mundial de diabetes mellitus. Se presenta con arreglo a cada región geográfica la prevalencia de diabetes en el año 2000 y la calculada para 2030. (*Con autorización de Diabetes Action Now: An Initiative of the World Health Organization and the International Diabetes Federation, 2004, adaptado de S Wild et al. Diabetes Care 27:1047, 2004.*)

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia mundial de la diabetes mellitus ha aumentado impresionantemente en los últimos 20 años; en 1985 se calculaba que había 30 millones de casos, en tanto que en el año 2000 se calculó que había 177 millones. Con ajuste a las tendencias actuales, para el año 2030 más de 360 millones de personas presentarán diabetes (**fig. 338-2**). La prevalencia de los tipos 1 y 2 de diabetes aumenta a nivel mundial, pero la del tipo 2 lo hace con rapidez mucho mayor, por el incremento en la frecuencia de obesidad y la disminución de los niveles de actividad física conforme se industrializa un número cada vez mayor de países; ello acaece en casi todas las naciones y seis de los 10 principales países con los índices más altos están en Asia. En Estados Unidos, los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) han calculado que en el año 2005, 20.8 millones de personas o 7% de la población tenía diabetes (en promedio, 30% de los sujetos con el trastorno no fueron diagnosticados). Aproximadamente 1.5 millones de personas (mayores de 20 años) fueron diagnosticadas por primera vez con diabetes en ese año. La frecuencia de diabetes aumenta con el envejecimiento. En el año 2005 se calculó que la prevalencia de la

enfermedad en Estados Unidos era de 0.22% en personas menores de 20 años y 9.6% en quienes rebasaban dicha edad. En sujetos mayores de 60 años, la prevalencia de diabetes era de 20.9%. La prevalencia es semejante en varones y mujeres prácticamente en todos los límites de edad (10.5 y 8.8% en personas mayores de 20 años), pero es levemente mayor en varones con más de 60 años. Las estimaciones a nivel mundial indican que en el año 2030 el número mayor de diabéticos tendrá 45 a 64 años de vida.

Existe considerable variabilidad geográfica en la incidencia de diabetes de tipo 1 y tipo 2. Por ejemplo, Escandinavia tiene la tasa máxima del tipo 1 (en Finlandia, la incidencia por año es de 35/100 000). La frecuencia de DM de tipo 1 es mucho más baja en la cuenca del Pacífico (en Japón y China, la incidencia anual es de uno a tres por 100 000); Europa (norte) y Estados Unidos comparten una frecuencia intermedia (ocho a 17/100 000 por año). Se piensa que buena parte del aumento del riesgo de DM de tipo 1 es el reflejo de la frecuencia de alelos del antígeno leucocítico humano (*human leukocyte antigen*, HLA) de alto riesgo en grupos étnicos de diferentes zonas geográficas. La prevalencia de DM de tipo 2 y su precursora, la IGT, es máxima en determinadas islas del Pacífico, intermedia en países como India y Estados Unidos, y relativamente baja en Rusia. Es probable que esta variabilidad se deba tanto a factores genéticos como ambientales. La prevalencia de la DM varía también entre las diferentes etnias dentro de un país determinado. En 2005 los CDC estimaron que la prevalencia de DM en Estados Unidos (personas mayores de 20 años) era de 13.3% en afroestadounidenses, 9.5% en latinos, 15.1% en estadounidenses nativos (indios y nativos de Alaska) y 8.7% en blancos no hispanos. Existe el doble de posibilidad de que personas que pertenecen a grupos étnicos asiaticoestadounidenses o de islas del Pacífico, en Hawai, tengan diabetes, en comparación con blancos no hispánicos. El inicio de la DM de tipo 2 ocurre, en promedio, a edad más temprana en los grupos étnicos distintos del blanco no hispano.

La diabetes es la causa principal de muerte, pero algunos estudios indican que es probable que cada enfermedad no sea notificada con la frecuencia debida como causa de fallecimiento. En Estados Unidos en 2002 la diabetes ocupó el sexto lugar como causa de muerte; una estimación reciente sugirió que ocupaba el quinto lugar como causa de muerte a nivel mundial y que originaba casi tres millones de fallecimientos cada año (1.7 a 5.2% de las muertes, a nivel mundial).

DIAGNÓSTICO

El *National Diabetes Data Group* y la Organización Mundial de la Salud han propuesto criterios diagnósticos para la DM **(cuadro 338-2)** basados en las siguientes premisas: 1) el espectro de la glucosa plasmática en ayunas (*fasting plasma glucose*, FPG) y la reacción a una carga oral de glucosa (prueba de tolerancia de glucosa ingerida [*oral glucose tolerance test*, OGTT]) varían entre los individuos normales, y 2) la DM se define como nivel de glucemia al que ocurren las complicaciones específicas de la diabetes más que como desviaciones a partir de una media basada en la población. Por ejemplo, la prevalencia de la retinopatía en los amerindios estadounidenses (específicamente los pimas) empieza a incrementarse a una FPG que pasa de 6.4 mmol/L (116 mg/100 ml) **(fig. 338-3)**.

La tolerancia a la glucosa se clasifica en tres categorías, con base en la cifra de glucosa plasmática en el ayuno (FPG) (fig. 338-1): 1) FPG <5.6 mmol/L (100 mg/100 ml) es la cifra normal; 2) FPG = 5.6 a 6.9 mmol/L (100 a 125 mg/100 ml) se define como prediabetes, es decir, alteración de la glucemia en el ayuno, y 3) FPG ≥7.0 mmol/L (126 mg/100 ml) justifica el diagnóstico de diabetes mellitus. Con base en los datos de la prueba de tolerancia a la glucosa oral (OGTT) se define IGT como los niveles de glucemia entre 7.8 y 11.1 mmol/L (140 y 199 mg/100 ml) y se define la diabetes como la cifra de glucosa mayor de 11.1 mmol/L (200 mg/100 ml) 2 h después de la ingestión de 75 g de glucosa, como estímulo o carga (cuadro 338-2). Algunas personas tienen la combinación de IFG e IGT. Los individuos con IFG, IGT, o ambas, cuadro llamado recientemente *prediabetes* por la *American Diabetes Association* (ADA), están expuestos a un riesgo sustancial de mostrar DM de tipo 2 (riesgo de 25 a 40% en los siguientes cinco años) y también un mayor peligro de mostrar enfermedad cardiovascular.

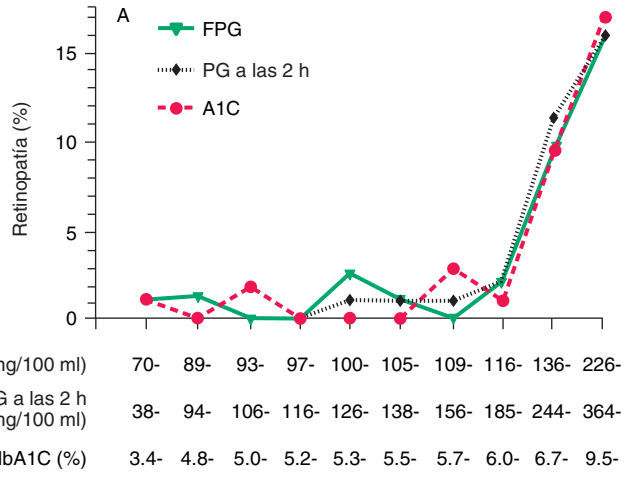

FIGURA 338-3. Relación entre una complicación específica de la diabetes y tolerancia a la glucosa. Esta figura muestra la incidencia de retinopatía en los amerindios pimas en función de la glucosa plasmática en ayunas (FPG), la glucosa plasmática a las 2 h de una sobrecarga de glucosa de 75 g por vía oral (PG 2 h), o la glucohemoglobina (A1C). Obsérvese que la incidencia de retinopatía aumenta notablemente con una glucosa plasmática en ayunas >116 mg/100 ml, o una glucosa plasmática a las 2 h de 185 mg/100 ml, o una A1C >6.0%. (Los valores de glucemia se muestran en mg/100 ml; para convertir a mmol/L se divide entre 18.) (*Copyright 2002, American Diabetes Association. Tomada de Diabetes Care 25[Suppl 1]: S5-S20, 2002.*)

Los criterios actuales de diagnóstico de la DM resaltan que la FPG es el método más fiable y cómodo de diagnóstico de DM en sujetos asintomáticos. Una concentración de glucosa plasmática ≥11.1 mmol/L (200 mg/100 ml) tomada al azar y acompañada de los síntomas clásicos de DM (poliuria, polidipsia y pérdida de peso) basta para el diagnóstico de DM (cuadro 338-2). La prueba de sobrecarga oral de glucosa, aunque sigue siendo un método válido de diagnóstico de DM, no se recomienda como parte de la atención sistemática.

Algunos investigadores han aconsejado recurrir a la determinación de hemoglobina A1C (A1C) como prueba diagnóstica de DM. Aunque existe correlación firme entre las elevaciones de la glucosa plasmática y la A1C (descrita más adelante en este capítulo), las relaciones entre FPG y A1C en individuos con tolerancia normal o intolerancia ligera a la glucosa son menos claras, por lo que en la actualidad no se recomienda emplear la determinación de A1C para el diagnóstico de diabetes.

El diagnóstico de DM tiene implicaciones profundas para el individuo desde los puntos de vista médico y financiero. Por lo anterior, deben satisfacerse estos criterios diagnósticos antes de confirmar que el individuo experimenta DM. Deben persistir las anormalidades indicadoras de diabetes en estudios repetidos antes de establecer el diagnóstico definitivo de la enfermedad, a menos que se encuentren trastornos metabólicos agudos o concentración plasmática de glucosa notablemente elevada (cuadro 338-2). Los criterios revisados permiten, además, eliminar el diagnóstico de DM en las situaciones en las que la FPG se normaliza.

CUADRO 338-2 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LA DIABETES MELLITUS

- Síntomas de diabetes más concentración de glucosa sanguínea al azar ≥11.1 mmol/L (200 mg/100 ml)[a] *o bien*
- Glucosa plasmática en ayunas ≥7.0 mmol/L (126 mg/100 ml)[b] *o bien*
- Glucosa plasmática a las 2 h ≥11.1 mmol/L (200 mg/100 ml) durante una prueba de tolerancia a la glucosa[c]

[a] Se define como "al azar" la extracción sin tener en cuenta el tiempo transcurrido desde la última toma de alimento.
[b] Se define como "ayunas" la ausencia de ingestión calórica durante al menos ocho horas.
[c] Esta prueba debe realizarse con una carga de glucosa que contenga el equivalente a 75 g de glucosa anhidra disuelta en agua; no se recomienda en la práctica clínica sistemática.
Nota: en ausencia de hiperglucemia inequívoca y descompensación metabólica aguda, deberán confirmarse estos criterios mediante repetición de estos estudios en un día distinto.
Fuente: con autorización de *American Diabetes Association*, 2007.

DETECCIÓN

Se recomienda el empleo generalizado de la FPG como prueba de detección de DM de tipo 2 porque: 1) gran número de los individuos que satisfacen los criterios actuales de DM son asintomáticos y no se percatan de que la padecen, 2) los estudios epidemiológicos sugieren que puede existir DM de tipo 2 hasta durante un decenio antes de establecerse el diagnóstico, 3) hasta 50% de los individuos con DM de tipo 2 tienen una o más complicaciones específicas de la diabetes en el momento de su diagnóstico y 4) el tratamiento de la DM de tipo 2 puede alterar favorablemente la evolución natural de la enfermedad. La ADA recomienda practicar estudios de detección inicial (tamizaje) a toda persona mayor de 45 años, cada tres años, y hacer lo mismo en sujetos en fase más temprana de la vida si tienen sobrepeso [índice de masa corporal (*body mass index*, BMI) >25 kg/m^2] y además, un factor de riesgo para mostrar diabetes

CUADRO 338-3 FACTORES DE RIESGO DE DIABETES MELLITUS DE TIPO 2

Antecedentes familiares de diabetes (p. ej., padres o hermanos con diabetes tipo 2)
Obesidad (BMI ≥25 kg/m^2)
Inactividad física habitual
Raza o etnicidad (p. ej., afroestadounidense, hispanoestadounidense, amerindio, ascendencia asiática, isleño del Pacífico)
IFG o IGT previamente identificado
Antecedentes de GDM o nacimiento de un niño que pesa >4 kg
Hipertensión (presión arterial ≥140/90 mmHg)
Concentración de colesterol de HDL <35 mg/100 ml (0.90 mmol/L), concentración de triglicéridos >250 mg/100 ml (2.82 mmol/L) o ambas cosas
Síndrome de ovario poliquístico o acantosis nigricans
Antecedentes de enfermedad vascular

Nota: BMI, índice de masa corporal; IFG, trastorno de la glucosa en ayunas; IGT, trastorno de la tolerancia a la glucosa; GDM, diabetes mellitus gestacional; HDL, lipoproteína de alta densidad.
Fuente: adaptado de *American Diabetes Association*, 2007.

(cuadro 338-3). A diferencia de lo que sucede en la DM de tipo 2, es raro que un individuo con diabetes de tipo 1 tenga un periodo prolongado de hiperglucemia antes del diagnóstico. Se va disponiendo de algunos inmunomarcadores de la diabetes de tipo 1 (que se tratan más adelante en este capítulo), pero en la actualidad se desaconseja su empleo a la espera de identificar intervenciones que supongan beneficios clínicos en individuos con riesgo elevado de padecer DM de tipo 1.

BIOSÍNTESIS, SECRECIÓN Y ACCIÓN DE LA INSULINA

BIOSÍNTESIS

La insulina es producida por las células beta de los islotes pancreáticos. Inicialmente se sintetiza como un polipéptido precursor con una única cadena de 86 aminoácidos, la preproinsulina. El procesamiento proteolítico posterior elimina el péptido señalizador aminoterminal, generando la proinsulina, la cual está emparentada de modo estructural con los factores de crecimiento afines a la insulina I y II, que se unen débilmente al receptor de insulina. La escisión de un fragmento interno de la proinsulina de 31 residuos genera el péptido C y las cadenas A (de 21 aminoácidos) y B (30 aminoácidos) de la insulina, unidas entre sí por puentes disulfuro. La molécula de insulina madura y el péptido C se almacenan juntos y se segregan simultáneamente desde los gránulos secretores de las células beta. Como el péptido C es menos sensible a la degradación hepática que la insulina, constituye un marcador útil de la secreción de insulina y permite diferenciar la insulina de origen endógeno y exógeno en el estudio de la hipoglucemia (caps. 339 y 344). Las células beta del páncreas secretan conjuntamente polipéptido de amiloide insular (*islet amyloid polypeptide*, IAPP) o amilina, un péptido de 37 aminoácidos, en cantidades equimolares con la insulina. No se ha definido la función fisiológica del IAPP en el sujeto normal, pero constituye el componente principal de las fibrillas de amiloide que aparecen en los islotes de sujetos con diabetes de tipo 2, y a veces se utiliza un análogo para tratar las dos formas de diabetes. En la actualidad, la insulina humana se produce por tecnología de DNA recombinante; las modificaciones estructurales de uno o más residuos son útiles para variar sus características físicas y farmacológicas (véase más adelante en este capítulo).

SECRECIÓN

La glucosa es el regulador esencial de la secreción de insulina por la célula beta pancreática, aunque también ejercen su influencia aminoácidos, cetonas, diversos nutrimentos, péptidos gastrointestinales y neurotransmisores. Las concentraciones de glucosa que pasan de 3.9 mmol/L (70 mg/100 ml) estimulan la síntesis de insulina primordialmente al intensificar la traducción y el procesamiento de la proteína. La glucosa comienza a estimular la secreción de insulina cuando aquélla es introducida en la célula beta por el transportador de glucosa GLUT2 (fig. 338-4). La fosforilación de la glucosa por glucocinasa es el paso limitante de la velocidad que controla la secreción de insulina regulada por glucosa. El metabolismo ulterior de la glucosa-6-fosfato por la vía de la glucólisis genera trifosfato de adenosina (*adenosine triphosphate*, ATP), que inhibe la actividad de un canal de K^+ sensible a ATP. Este canal consiste en dos proteínas separadas: una es el receptor de ciertos hipoglucemiantes orales (p. ej., sulfonilureas, meglitinidas), y el otro es una proteína de canal de K^+ rectificadora hacia el interior (Kir6.2). La inhibición de este canal del K^+ induce la despolarización de la membrana de la célula beta, lo que abre canales del calcio dependientes de voltaje (con entrada consecuente de calcio en la célula) y estimula la secreción de insulina. Las características de la secreción

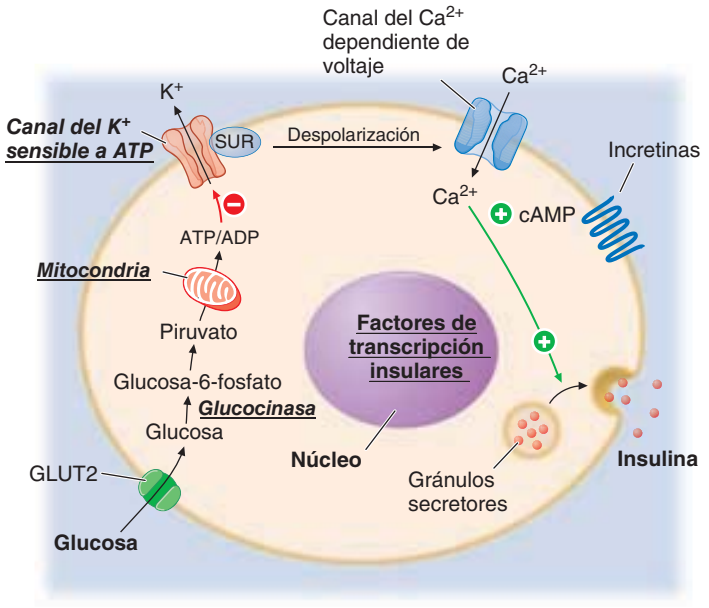

FIGURA 338-4. Diabetes y anormalidades de la secreción de insulina estimulada por glucosa. La glucosa y otros nutrimentos regulan la secreción de insulina por la célula beta pancreática. La glucosa es transportada por el transportador GLUT2; el metabolismo subsecuente de la glucosa por la célula beta modifica la actividad del canal de iones, lo que tiene como consecuencia secreción de insulina. El receptor SUR es el sitio de fijación para fármacos que actúan como secretagogos de la insulina. Las mutaciones en los sucesos o las hormonas cuyos nombres se han subrayado en la figura son causas de diabetes del tipo de inicio en la madurez que ocurre en personas jóvenes (MODY) o de otras formas de diabetes. SUR, receptor de sulfonilurea (*sulfonylurea receptor*); ATP, trifosfato de adenosina; ADP, difosfato de adenosina (*adenosine diphosphate*), cAMP, monofosfato de adenosina cíclico (*cyclic adenosine monophosphate*). (*Adaptada de WL Lowe, en JL Jameson [ed]: Principles of Molecular Medicine. Totowa, NJ, Humana, 1998.*)

de insulina revelan un modelo pulsátil de descarga de la hormona, con ráfagas secretoras pequeñas aproximadamente cada 10 min superpuestas a oscilaciones de mayor amplitud de 80 a 150 min. Las células neuroendocrinas de las vías gastrointestinales después de la ingestión de alimentos liberan incretinas, y amplifican la secreción de insulina estimulada por glucosa y suprimen la de glucagon. El péptido glucagonoide 1 (*glucagon-like peptide 1*, GLP-1), que es la incretina más potente, es liberado de las células L en el intestino delgado y estimula la secreción de insulina solamente cuando la glucemia rebasa el nivel del ayuno. Los análogos de incretina, como exena-tide, se han utilizado para intensificar la secreción de insulina endógena (véase más adelante en este capítulo).

ACCIÓN

Una vez que se secreta la insulina hacia la sangre venosa portal, casi 50% de ella se degrada en el hígado. La insulina que no extrae el hígado llega a la circulación general, donde se fija en receptores de sus sitios diana. La insulina que se fija a su receptor estimula la actividad intrínseca de tirosincinasa, lo que da por resultado autofosforilación del receptor y reclutamiento de moléculas de señalización intracelulares, como los sustratos del receptor de insulina (*insulin receptor substrates*, IRS) (fig. 338-5). Estas proteínas adaptadoras y otras inician una cascada compleja de reacciones de fosforilación y desfosforilación, que en último término provocan los amplios efectos metabólicos y mitógenos de la insulina. Por ejemplo, la activación de la vía de la cinasa de fosfatidilinositol 3′ (*phosphatidylinositol-3′*, PI-3) estimula la transposición de los transportadores de glucosa (p. ej., GLUT4) a la superficie celular, un suceso crucial para la captación de glucosa por el músculo y el tejido adiposo. La activación de otras vías de señalización del receptor de insulina induce la síntesis de glucógeno, la síntesis de proteínas, la lipogénesis y la regulación de diversos genes en células que reaccionan a la insulina.

La homeostasia de la glucosa refleja un equilibrio preciso entre la producción hepática de glucosa y la captación y utilización periféricas de este sustrato. La insulina es el regulador más importante de este equilibrio metabólico, pero los efectos de otras vías, como aferencias nerviosas, señales metabólicas y hormonas (p. ej., el glucagon) generan un control integrado del aporte y la utilización de glucosa (cap. 339; véase la fig. 339-1). En el ayuno, los niveles bajos de insulina intensifican la producción de glucosa al

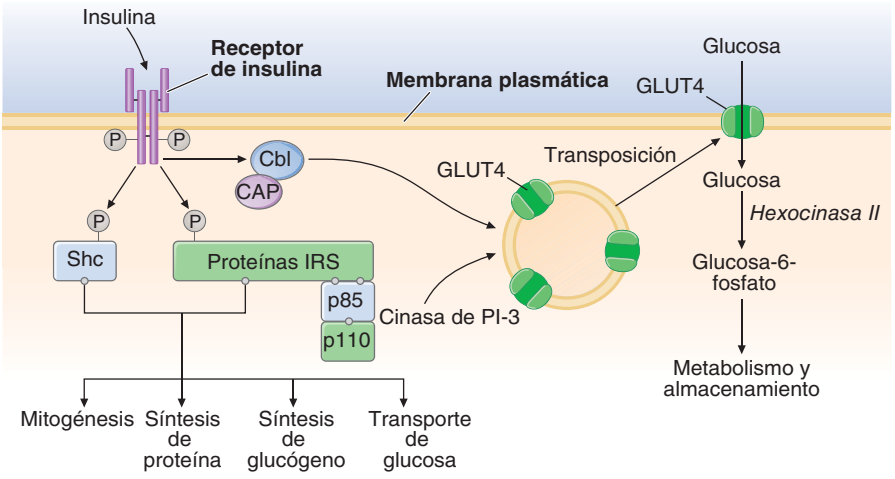

FIGURA 338-5. Vía de transducción de señales de la insulina en el músculo esquelético. El receptor de la insulina tiene actividad intrínseca de cinasa de tirosina y entra en interacción con proteínas sustratos del receptor de insulina ([*insulin receptor substrates*, IRS] y Shc). Se fijan a estas proteínas celulares diversas proteínas de "acoplamiento" e inician las acciones metabólicas de la insulina [GrB-2, SOS, SHP-2, p65, p110 y cinasa de fosfatidilinositol-3′ (*phosphatidylinositol-3′-kinase*, cinasa de PI-3)]. La insulina incrementa el transporte de glucosa por medio de la cinasa de PI-3 y la vía Cbl, lo que a su vez promueve la transposición de vesículas intracelulares que contienen el transportador de glucosa GLUT4 hacia la membrana plasmática. (*Adaptada de WL Lowe, in Principles of Molecular Medicine, JL Jameson [ed]. Totowa, NJ, Humana, 1998; A Virkamaki et al: J Clin Invest 103:931, 1999. Para encontrar detalles adicionales consulte a AR Saltiel, CR Kahn: Nature 414:799, 2001.*)

estimular la gluconeogénesis y la glucogenólisis en el hígado y disminuir la captación de glucosa por parte de tejidos insulinosensibles (músculo de fibra estriada), con lo cual se estimula la movilización de precursores almacenados, como aminoácidos y ácidos grasos libres (lipólisis). El glucagon, secretado por las células alfa del páncreas cuando disminuyen los niveles de glucosa o insulina en sangre, estimula la glucogenólisis y la gluconeogénesis en el hígado y la médula del riñón. En la fase posprandial, la carga de glucosa hace que aumente el nivel de insulina y disminuya el de glucagon, con lo cual se invierten dichos procesos. La insulina, hormona anabólica, estimula el depósito de carbohidratos y grasas y la síntesis de proteínas. La mayor parte de la glucosa posprandial es utilizada por el músculo esquelético, efecto que se debe a la captación de glucosa estimulada por insulina. Otros tejidos, principalmente el cerebral, utilizan la glucosa de una manera independiente de la insulina.

PATOGENIA

DIABETES MELLITUS DE TIPO 1

La diabetes mellitus de tipo 1 es consecuencia de interacciones de factores genéticos, ambientales e inmunológicos, que culminan en la destrucción de las células beta del páncreas y la deficiencia de insulina. Dicho tipo de la enfermedad es consecuencia de destrucción autoinmunitaria de las células mencionadas, y muchas personas que la tienen (no todas) expresan manifestaciones de autoinmunidad dirigida contra islotes. Algunos sujetos que presentan el fenotipo clínico de DM de tipo 1 no tienen marcadores inmunológicos que denoten la presencia de un fenómeno autoinmunitario que afecte a las células beta. Según expertos, dichas personas terminan por mostrar deficiencia de insulina por mecanismos no inmunitarios desconocidos y fácilmente presentan cetosis; muchos de ellos son descendientes afroestadounidenses o asiáticos. En la figura 338-6 se muestra esquemáticamente el desarrollo temporal de la DM de tipo 1 en función de la masa de células beta. Los individuos con predisposición genética tienen una masa normal de células beta en el momento del nacimiento, pero comienzan a perderla por destrucción inmunitaria a lo largo de meses o años. Se piensa que este proceso autoinmunitario es desencadenado por un estímulo infeccioso o ambiental, y que es mantenido por una molécula específica de las células beta. En la mayoría de los individuos aparecen inmunomarcadores después del suceso desencadenante pero antes de que la enfermedad se manifieste en clínica. Después empieza a declinar la masa de las células beta y se trastorna progresivamente la secreción de insulina, a pesar de mantenerse una tolerancia normal a la glucosa. La velocidad de declive de la masa de células beta es muy variable de un individuo a otro, y algunos pacientes avanzan rápidamente al cuadro clínico de diabetes, mientras en otros la evolución es más lenta. Las características de la diabetes no se hacen evidentes sino hasta que se ha destruido la mayor parte de las células beta (alrededor de 80%). En este punto, todavía existen células beta residuales, pero son insuficientes para mantener la tolerancia a la glucosa. Los sucesos que desencadenan la transición entre la intolerancia a la glucosa y la diabetes franca se asocian a menudo a un aumento de las necesidades de insulina, como puede ocurrir durante las infecciones o la pubertad. Después de la presentación inicial de una DM de tipo 1, puede haber una fase de "luna de miel" durante la cual es posible controlar la glucemia con dosis bajas de insulina o incluso, en raras ocasiones, prescindiendo de ésta. Sin embargo, esta fase fugaz de producción de insulina endógena por las células beta residuales desaparece cuando el proceso autoinmunitario termina por destruir las pocas que quedan, y el sujeto sufre un déficit completo de insulina.

CONSIDERACIONES GENÉTICAS. En la susceptibilidad a la DM de tipo 1 intervienen múltiples genes. La concordancia de la DM de tipo 1 en gemelos idénticos oscila entre 30 y 70%, lo que indica que debe haber otros factores modificadores que contribuyen a determinar si se produce o no la diabetes. El principal gen de predisposición a la DM de tipo 1 se localiza en la región HLA del cromosoma 6. Los polimorfismos en el complejo HLA parecen representar 40 a 50% del riesgo genético de padecer DM de tipo 1. Esta región contiene genes que codifican las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (*major histocompatibility complex*, MHC) de clase II, que presentan el antígeno a las células T colaboradoras y por tanto participan en el inicio de la reacción inmunitaria (cap. 309). La capacidad de las moléculas de clase II del MHC de presentar el antígeno depende de la composición de aminoácidos de sus lugares de unión del antígeno. Las sustituciones de aminoácidos pueden influir en la especificidad de la respuesta inmunitaria, alterando la afinidad de los diferentes antígenos por las moléculas de clase II.

La mayoría de los diabéticos de tipo 1 tienen el haplotipo HLA DR3, el HLA DR4, o ambos. La depuración de los procedimientos de genotipificación de los loci HLA ha permitido demostrar que los haplotipos DQA1*0301, DQB1*0302 y DQB1*0201 están más fuertemente asociados con la DM de tipo 1. Estos haplotipos están presentes en 40% de los niños con DM de tipo 1, y sólo en 2% de la población normal de Estados Unidos. Sin embargo, muchas personas con haplotipos predisponentes no terminan por desarrollar diabetes.

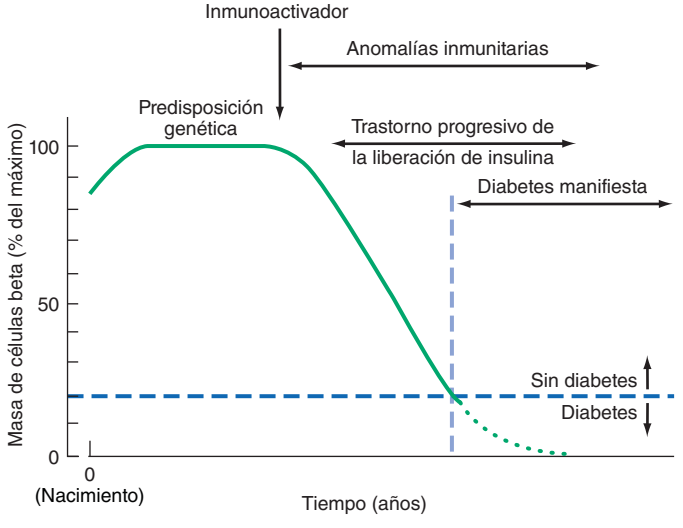

FIGURA 338-6. Modelo temporal del desarrollo de la diabetes de tipo 1. Los individuos genéticamente predispuestos están expuestos a un inmunoactivador que inicia un proceso autoinmunitario cuya consecuencia es una declinación gradual de la masa de células beta. La pendiente de descenso de la masa de células beta varía de un individuo a otro y puede no ser continua. Este trastorno progresivo de la liberación de insulina produce diabetes cuando se ha destruido alrededor de 80% de la masa de células beta. Se puede ver una fase de "luna de miel" en el año o los dos años que siguen al inicio de la diabetes, que se acompaña de decremento de las necesidades de insulina. (*Adaptada de Medical Management of type 1 Diabetes, 3d ed, JS Skyler [ed]. American Diabetes Association, Alexandria, VA, 1998.*)

Además de las asociaciones del MHC clase II se sabe que, como mínimo, 10 loci genéticos distintos contribuyen a la susceptibilidad de mostrar diabetes de tipo 1 (entre los loci recién identificados están los polimorfismos en la región del promotor del gen de insulina, gen CTLA-4, el receptor de interleucina 2, *IFIH1* y PTPN22). También existen genes que brindan protección contra la aparición y evolución de la enfermedad. El haplotipo DQA1*0102, DQB1*0602 es muy raro en personas con diabetes de tipo 1 (menos de 1%) y al parecer protege contra tal forma de la enfermedad.

El peligro de que aparezca DM de tipo 1 aumenta 10 veces en parientes de personas con la enfermedad, pero el riesgo es relativamente pequeño: 3 a 4% si el progenitor tiene diabetes de tipo 1 y 5 a 15% en un hermano (según los haplotipos de HLA compartidos). En consecuencia, muchos sujetos con DM de tipo 1 no tienen un pariente de primer grado con el trastorno.

Factores fisiopatológicos. A pesar de que otros tipos de células insulares [células alfa (productoras de glucagon), células delta (productoras de somatostatina), o células PP (productoras de polipéptido pancreático)] son funcional y embriológicamente similares a las células beta y expresan la mayor parte de las mismas proteínas que éstas, de manera inexplicable, resultan indemnes del proceso autoinmunitario. Desde el punto de vista anatomopatológico, las células de los islotes pancreáticos son infiltradas por linfocitos (un proceso denominado *insulitis*). Después de la destrucción de las células beta, el proceso inflamatorio remite, los islotes quedan atróficos y desaparecen los inmunomarcadores. Los estudios sobre la insulitis en seres humanos y en modelos animales de DM de tipo 1 (ratón NOD y rata BB) han identificado las siguientes anomalías tanto en la rama humoral como en la celular del sistema inmunitario: 1) autoanticuerpos contra células de los islotes; 2) linfocitos activados en los islotes, los ganglios linfáticos peripancreáticos y la circulación generalizada; 3) linfocitos T que proliferan cuando son estimulados con proteínas de los islotes, y 4) liberación de citocinas en el seno de la insulitis. Las células beta parecen ser especialmente vulnerables al efecto tóxico de algunas citocinas (factor de necrosis tumoral alfa [*tumor necrosis factor-alpha*, TNF-α], interferón gamma e interleucina 1 [IL-1]). Se ignoran los mecanismos precisos de la muerte de las células beta, pero tal vez participen formación de metabolitos del óxido nítrico, apoptosis y efectos citotóxicos directos de las células T CD8+. La destrucción de islotes es mediada por linfocitos T y no por autoanticuerpos contra tal tejido insular, dado que los anticuerpos no reaccionan, en términos generales, con la superficie de las células insulares y no son capaces de transferir la diabetes a animales. La supresión del proceso autoinmunitario (ciclosporina, anticuerpos contra linfocitos T) en la fecha en que se diagnostica la diabetes, lentifica el deterioro o la disminución en la destrucción de células beta, pero se desconoce la inocuidad de tales intervenciones.

Entre las moléculas del islote pancreático que constituyen objetivos del proceso autoinmunitario se cuentan insulina, descarboxilasa de ácido glutámico ([*glutamic acid decarboxylase*, GAD], la enzima biosintética del neurotransmisor del ácido aminobutírico gamma [*gamma-aminobutyric acid*, GABA]), ICA-512/IA-2 (con homología con las fosfatasas de tirosina) y fogrina (proteína de los gránulos secretores de insulina). Con la excepción de la insulina, ninguno de los autoantígenos son específicos de las células beta, lo que suscita la interrogante de cómo son destruidas éstas de manera selectiva. Las teorías actuales favorecen el inicio por un proceso autoinmunitario dirigido contra una molécula de la célula beta, que después se propaga a otras moléculas del islote a medida que el proceso autoinmunitario destruye las células beta y crea una serie de autoantígenos secundarios. Las células beta de los individuos que padecen DM de tipo 1 no son diferentes de las células beta de las personas normales, porque los islotes trasplantados son destruidos por la recidiva del proceso autoinmunitario de la DM de tipo 1.

Inmunomarcadores. Los autoanticuerpos contra las células de los islotes (*islet cell autoantibodies*, ICA) son una combinación de varios anticuerpos diferentes dirigidos contra moléculas del islote como GAD, insulina e IA-2/ICA-512, y sirven como marcador del proceso autoinmunitario de la diabetes de tipo 1. Comercialmente hay disponibles pruebas de autoanticuerpos contra GAD-65. La determinación de los ICA puede ser útil para clasificar el tipo de diabetes como 1 y para identificar individuos no diabéticos con riesgo de padecerla. Los ICA están presentes en la mayoría (>75%) de los individuos con diagnóstico reciente de DM de tipo 1, en una minoría significativa de diabéticos de tipo 2 recién diagnosticados (5 a 10%) y, en ocasiones, en embarazadas con diabetes gravídica (<5%). En 3 a 4% de los familiares de primer grado de los sujetos con DM de tipo 1 existe ICA. Junto con la presencia de un trastorno de la secreción de insulina en la prueba de tolerancia a la glucosa intravenosa, predicen un riesgo superior a 50% de padecer DM de tipo 1 en los cinco años siguientes. Si no existe este trastorno de la secreción de insulina, la presencia de ICA predice un riesgo a cinco años inferior a 25%. Con base en estos datos, el riesgo de que un familiar en primer grado padezca una DM de tipo 1 es relativamente bajo. En la actualidad la medición de los ICA en individuos no diabéticos es un instrumento limitado al campo de la investigación, porque no se ha aprobado tratamiento alguno para prevenir la ocurrencia o el avance de la DM de tipo 1.

Factores ambientales. Se ha señalado que numerosos sucesos ambientales desencadenan el proceso autoinmunitario en sujetos genéticamente vulnerables; sin embargo, no se ha relacionado de manera concluyente ninguno de ellos con la diabetes. Ha resultado difícil identificar un desencadenante ambiental porque el suceso puede preceder en varios años al desarrollo de la diabetes (fig. 338-6). Entre los desencadenantes ambientales hipotéticos se cuentan virus (en especial coxsackie y de la rubéola), exposición precoz a proteínas de la leche de vaca y nitrosoureas.

Prevención de la DM de tipo 1. En modelos animales, algunas intervenciones han tenido éxito para retrasar o evitar la diabetes. Algunas de ellas han tenido como objetivo directo el sistema inmunitario (inmunodepresión, eliminación selectiva de subgrupos de células T, inducción de inmunotolerancia a las proteínas insulares), mientras que otras evitan la muerte de las células de los islotes bloqueando las citocinas citotóxicas o aumentando la resistencia de los islotes al proceso de destrucción. Aunque los resultados en modelos animales resultan prometedores, ninguno de estos intentos ha tenido éxito para evitar la DM de tipo 1 en seres humanos. El *Diabetes Prevention Trial–type 1* concluyó recientemente que la administración de insulina (intravenosa [IV] u oral [PO]) a individuos que experimentaban un alto riesgo de desarrollar DM de tipo 1, no impidió que la sufrieran después. En sujetos con diabetes de tipo 1 de comienzo reciente, a últimas fechas se ha demostrado que la administración de anticuerpos monoclonales contra CD3 lentifica la disminución en los niveles de péptido C.

DIABETES MELLITUS DE TIPO 2

La resistencia a la insulina y la secreción anormal de ésta son aspectos centrales del desarrollo de DM de tipo 2. Aunque persisten las controversias en cuanto al defecto primario, en su mayor parte los estudios se inclinan a favor de que la resistencia a la insulina precede a los defectos de su secreción, y que la diabetes se desarrolla sólo si la secreción de insulina se torna inadecuada.

CONSIDERACIONES GENÉTICAS. La DM de tipo 2 posee un fuerte componente genético. La concordancia de la DM de tipo 2 en gemelos idénticos se sitúa entre 70 y 90%. Los individuos con un progenitor con DM de tipo 2 tienen más riesgo de diabetes; si ambos progenitores tienen DM de tipo 2, el riesgo en la descendencia puede alcanzar 40%. En muchos familiares en primer grado no diabéticos de sujetos con DM de tipo 2 existe resistencia a la insulina, demostrada por una menor utilización de glucosa por el músculo esquelético. La enfermedad es poligénica y multifactorial, porque además de la susceptibilidad genética, factores ambientales (como obesidad, nutrición y actividad física) modulan el fenotipo. No se han identificado por completo los genes que predisponen a la aparición de DM de tipo 2, pero estudios recientes del vínculo con el genoma han detectado algunos genes que conllevan un riesgo relativamente pequeño de que surja ese tipo de la enfermedad (riesgo relativo de 1.1 a 1.5). De gran importancia es una variante del gen 2 similar al factor 7 de transcripción, que se ha vinculado en algunas poblaciones con la diabetes de tipo 2 y con la menor tolerancia a la glucosa en una población, expuesta al elevado peligro de mostrar diabetes. También se han observado polimorfismos vinculados con la diabetes de tipo 2 en los genes que codifican el receptor gamma activado por proliferadores de peroxisoma, el conducto del potasio de rectificación interna expresado en células beta, el transportador de cinc expresado en las mismas células, IRS y calpaína 10. No se han identificado los mecanismos por los cuales tales alteraciones genéticas incrementan la susceptibilidad a presentar la diabetes de tipo 2, pero es posible saber anticipadamente cuáles modificarán la secreción de insulina. Está en marcha la investigación por empleo del rastreo o análisis del genoma en busca de polimorfismos vinculados con la diabetes de tipo 2.

Fisiopatología. La diabetes mellitus de tipo 2 se caracteriza por una menor secreción de insulina, por resistencia a dicha hormona, por producción excesiva de glucosa por el hígado y por el metabolismo anormal de grasa.

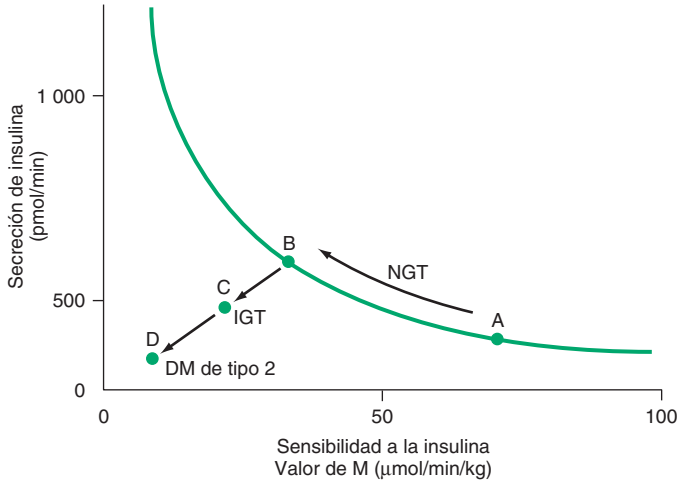

FIGURA 338-7. Cambios metabólicos que ocurren durante el desarrollo de la diabetes mellitus (DM) de tipo 2. La secreción de insulina y la sensibilidad a ésta se encuentran relacionados, y conforme el individuo se hace más resistente a esta hormona (al pasar del punto A al punto B) se incrementa su secreción. La incapacidad de compensar el problema mediante aumento de la secreción de insulina da por resultado, inicialmente, trastorno de la tolerancia a la glucosa (IGT, punto C) y en última instancia DM de tipo 2 (punto D). (*Adaptada de SE Kahn: J Clin Endocrinol Metab 86:4047, 2001; RN Bergman, M Ader: Trends Endocrinol Metab 11:351, 2000.*)

La obesidad, en particular la visceral o central (como se manifiesta en la razón de la circunferencia a nivel de la cadera/abdominal) es muy frecuente en la diabetes de tipo 2. En las etapas iniciales del problema, la tolerancia a la glucosa sigue siendo casi normal, a pesar de la resistencia a la insulina, porque las células beta del páncreas logran la compensación al incrementar la producción de la hormona **(fig. 338-7)**. Al evolucionar la resistencia a la insulina y surgir hiperinsulinemia compensatoria, los islotes pancreáticos en algunas personas no pueden ya conservar el estado hiperinsulinémico y en ese momento surge IGT, que se caracteriza por incrementos en el nivel de glucemia posprandial. La disminución ulterior en la secreción de insulina y el incremento de la producción de glucosa por el hígado culminan en la diabetes franca con hiperglucemia en el ayuno. Por último surge insuficiencia de las células beta.

Anormalidades metabólicas

• ***METABOLISMO ANORMAL DE MÚSCULO Y GRASA.*** Un signo notable de la DM de tipo 2 es la resistencia a la insulina, que es la menor capacidad de la hormona para actuar eficazmente en los tejidos destinatarios (en particular músculo, hígado y grasa) y es consecuencia de una combinación de susceptibilidad genética y obesidad. La resistencia es relativa, porque los niveles supranormales de insulina circulante normalizarán la glucemia plasmática. Las curvas dosis-respuesta de la insulina muestran un desplazamiento hacia la derecha, que indica menor sensibilidad, y una respuesta máxima reducida, que refleja disminución global del empleo de glucosa (30 a 60% inferior al de los sujetos normales). La resistencia a la acción de la insulina altera la utilización de glucosa por los tejidos sensibles a insulina y aumenta la producción hepática de glucosa; ambos efectos contribuyen a la hiperglucemia de la diabetes. El aumento de la producción hepática de glucosa es causa predominantemente de los elevados niveles de FPG, mientras que el decremento de la utilización periférica de glucosa produce hiperglucemia posprandial. En el músculo esquelético existe un trastorno mayor del uso no oxidativo de la glucosa (formación de glucógeno) que del metabolismo oxidativo de la glucosa por la glucólisis. La utilización de la glucosa por los tejidos independientes de la insulina no está alterada en la DM de tipo 2.

Todavía no se ha desentrañado el mecanismo molecular preciso de la resistencia a la insulina en la diabetes de tipo 2. Los niveles de receptor de insulina y de actividad de cinasa de tirosina están disminuidos, pero lo más probable es que estas alteraciones sean secundarias a la hiperinsulinemia y no un defecto primario. Por tanto, se cree que en la resistencia a la insulina el factor predominante lo constituyen los defectos posteriores al receptor (fig. 338-5). Por ejemplo, el defecto en las señales de cinasa de PI-3 puede disminuir la translocación de GLUT4 a la membrana plasmática. Otras anormalidades comprenden la acumulación de líquido dentro de miocitos de fibra estriada que puede disminuir la fosforilación oxidativa mitocondrial y aminorar la producción de ATP mitocondrial estimulada por insulina. La menor oxidación de ácidos grasos y la acumulación de lípidos dentro de los miocitos de fibra estriada pueden generar especies de oxígeno reactivas como los peróxidos de lípido. Cabe insistir en que no todas las vías de transducción de las señales de la insulina son resistentes a los efectos de esta hormona (p. ej., las que controlan la multiplicación y la diferenciación celulares y emplean la vía de la proteincinasa activada por mitógenos). Como consecuencia, la hiperinsulinemia puede incrementar la acción de la insulina a través de estas vías, lo que aceleraría en potencia los trastornos relacionados con la diabetes, como la ateroesclerosis.

La obesidad que acompaña a la DM de tipo 2, particularmente la obesidad central o visceral, según se piensa, es una parte del proceso patógeno. La mayor masa de adipocitos hace que aumenten los niveles de ácidos grasos libres circulantes, y de otros productos de los adipocitos (cap. 74). Por ejemplo, dichas células secretan diversos productos biológicos (ácidos grasos libres no esterificados, proteína 4 que se liga a retinol; leptina, TNF-α, resistina, y adiponectina). Las adipocinas, además de regular el peso corporal, el apetito, y el gasto de energía, también modulan la sensibilidad a la insulina. La mayor producción de ácidos grasos libres y de algunas adipocinas puede causar resistencia a la insulina en músculos de fibra estriada y en el hígado. Por ejemplo, los ácidos grasos mencionados disminuyen la utilización de glucosa por parte de los músculos de fibra estriada, estimulan la producción de glucosa por el hígado y aminoran la función de las células beta. A diferencia de ello, en la obesidad disminuye la producción de adiponectina por parte de los adipocitos, que es un péptido insulinosensibilizante, y ello podría contribuir a la resistencia a la insulina, por parte del hígado. Los productos de los adipocitos y las adipocinas también generan un estado inflamatorio y ello podría explicar por qué aumentan los niveles de marcadores de inflamación como IL-6 y la proteína C reactiva en la DM de tipo 2. La inhibición de las vías de señales inflamatorias como las del factor nuclear κB (*nuclear factor κB*, NFκB), al parecer mejoran la sensibilidad a la insulina y mejoran la hiperglucemia en modelos animales.

TRASTORNO DE LA SECRECIÓN DE INSULINA. La secreción de insulina y la sensibilidad a ella están relacionadas entre sí (fig. 338-7). En la DM de tipo 2, la secreción de insulina aumenta inicialmente en respuesta a la insulinorresistencia, con el fin de mantener una tolerancia normal a la glucosa. Al principio el defecto de la secreción de insulina es leve y afecta de manera selectiva la secreción de insulina estimulada por glucosa. La respuesta a otros secretagogos diferentes de la glucosa, como la arginina, está intacta. Finalmente, el defecto de la secreción de insulina avanza a un estado de secreción de insulina visiblemente inadecuado.

La razón (o razones) del declive de la capacidad secretora de insulina en la DM de tipo 2 no están claras, a pesar de que se supone que un segundo defecto genético (superpuesto a la resistencia a insulina) lleva al fracaso de las células beta. El polipéptido amiloide de los islotes, o amilina, es cosecretado por la célula beta y probablemente forma el depósito de fibrillas amiloides que se encuentra en los islotes de diabéticos de tipo 2 de larga evolución. Se ignora si estos depósitos insulares de amiloide son un fenómeno primario o secundario. También el ambiente metabólico puede ejercer un efecto negativo sobre la función de los islotes. Por ejemplo, la hiperglucemia crónica altera de manera paradójica la función de los islotes ("toxicosis por glucosa") y lleva a un empeoramiento de la hiperglucemia. La mejora del control de la glucemia se acompaña con frecuencia de un mejor funcionamiento insular. Además, la elevación de los valores de ácidos grasos libres ("lipotoxicosis") también empeora el funcionamiento de los islotes. La masa de células beta disminuye en personas con diabetes de tipo 2 de larga evolución.

AUMENTO DE LA PRODUCCIÓN HEPÁTICA DE GLUCOSA. En la DM de tipo 2, la resistencia hepática a la insulina refleja la incapacidad de la hiperinsulinemia de suprimir la gluconeogénesis, lo que produce hiperglucemia en ayunas y disminución del almacenamiento de glucosa en el hígado en el periodo posprandial. El aumento de la producción hepática de glucosa ocurre en una fase temprana de la evolución de la diabetes, aunque probablemente es posterior al inicio de las alteraciones de la secreción insulínica y a la resistencia a la insulina en el músculo esquelético. Como resultado de la resistencia a la insulina en tejido adiposo y la obesidad, el flujo de ácidos grasos libres (*free fatty acid*, FFA) desde los adipocitos aumenta y ello hace que se incremente la síntesis de lípidos [lipoproteínas de muy baja densidad (*very low density lipoprotein*, VLDL) y de triglicéridos] en los hepatocitos. Este almacenamiento de lípido o esteatosis del hígado puede ocasionar hepatopatía grasa no alcohólica (cap. 303) y anormalidades en las pruebas de función hepática. La situación anterior también ocasiona la dislipidemia que aparece en la diabetes de tipo 2 [incremento del nivel de triglicéridos, disminución de la lipoproteína de alta densidad (*high-density lipoprotein*, HDL) e incremento del número de partículas densas pequeñas de lipoproteína de baja densidad (*low-density lipoprotein*, LDL)].

Síndromes de resistencia a la insulina. La resistencia a la insulina caracteriza a un espectro de trastornos; entre ellos la hiperglucemia representa una de las características que se diagnostican con más facilidad. *Síndrome metabólico*, *síndrome de resistencia a la insulina* y *síndrome X* son términos empleados para describir una constelación de trastornos del metabolismo que incluye resistencia a la insulina, hipertensión, dislipidemia (concentración baja de HDL y elevación de los triglicéridos), obesidad central o visceral, diabetes de tipo 2 o IGT con IFG, y enfermedad cardiovascular acelerada. Este síndrome se considera en el capítulo 236.

Diversas formas relativamente raras de resistencia grave a la insulina abarcan características de la DM de tipo 2 o IGT (cuadro 338-1). Son también manifestaciones físicas frecuentes *acantosis nigricans* y signos de hiperandrogenismo (hirsutismo, acné y oligomenorrea en mujeres). Se han descrito en adultos dos síndromes definidos de resistencia grave a la insulina: 1) el tipo A, que afecta a mujeres jóvenes y se caracteriza por intensa hiperinsulinemia, obesidad y datos de hiperandrogenismo, y 2) el tipo B, que afecta a mujeres de mediana edad y se caracteriza por hiperinsulinemia intensa, rasgos de hiperandrogenismo y trastornos autoinmunitarios. Los individuos con el síndrome de resistencia a la insulina de tipo A tienen un defecto no precisado en la vía de señalización de la insulina; los pacientes con el tipo B poseen autoanticuerpos contra el receptor de insulina. Éstos pueden bloquear la unión de la insulina o estimular al receptor, provocando hipoglucemia intermitente.

El síndrome de ovario poliquístico (*polycystic ovary syndrome*, PCOS) es un trastorno frecuente que afecta a mujeres premenopáusicas y que se caracteriza por anovulación crónica e hiperandrogenismo (cap. 341). En una fracción considerable de las mujeres con PCOS se observa resistencia a la insulina, y el trastorno aumenta notablemente el riesgo de DM de tipo 2, con independencia de los efectos de la obesidad.

Prevención. A la DM de tipo 2 le precede un periodo de IGT y diversas modificaciones del modo de vida, así como varios agentes farmacológicos impiden o retrasan su inicio. El *Diabetes Prevention Program* (DPP) demostró que los cambios intensivos en el modo de vida (dieta y ejercicio durante 30 min/día cinco veces a la semana) de los individuos con IGT previnieron o retrasaron el desarrollo de la diabetes de tipo 2 en 58% de los casos en comparación con lo ocurrido en el grupo de placebo. Este efecto se observó en todos los casos señalados independientemente de edad, sexo o grupo étnico. En el mismo estudio, la metformina previno o retrasó la diabetes en 31% de los casos en comparación con lo observado en el grupo de placebo. Los sujetos del grupo de intervención en el modo de vida perdieron 5 a 7% del peso corporal durante los tres años que duró el estudio. Los estudios efectuados en poblaciones finlandesas y chinas indicaron una eficacia semejante de la dieta y el ejercicio para prevenir o retrasar la DM de tipo 2; acarbosa, metformina y tiazolidinedionas y orlistat tienen este mismo efecto, pero son medicaciones aún no aprobadas para esta finalidad. Cuando se administró a individuos no diabéticos por otros motivos (cardiacos, reducción del colesterol, etc.), la pravastatina redujo el número de nuevos casos de diabetes. Los individuos con fuertes antecedentes familiares, quienes se encuentran en alto riesgo de desarrollar DM de tipo 2 y las personas con IFG o IGT, deben ser alentados con firmeza para que conserven un índice de masa corporal (BMI) normal y efectúen actividad física con regularidad. En la actualidad es un aspecto controvertido la farmacoterapia en sujetos con prediabetes, porque se desconocen su eficacia en función del costo y su perfil de inocuidad. El grupo por consenso de ADA en fecha reciente concluyó que la metformina, pero ningún otro fármaco, podría ser utilizada en sujetos con IFG e IGT que tienen un riesgo elevado de evolucionar hasta presentar diabetes (menos de 60 años, BMI ≥35 kg/m^2, antecedente familiar de diabetes en un pariente de primer grado, incremento del nivel de triglicéridos y disminución de HDL, hipertensión o A1C >6.0%).

FORMAS MONOGÉNICAS GENÉTICAMENTE DEFINIDAS DE DIABETES MELLITUS

Se han identificado algunas formas monogénicas de diabetes mellitus. Seis variantes de MODY, causadas por mutaciones en los genes que codifican los factores de transcripción insulares enriquecidos o la glucocinasa (fig. 338-4) son transmitidos en la forma de trastornos autosómicos dominantes. Las MODY 1, MODY 3 y MODY 5 son causadas por mutaciones en el factor de transcripción nuclear del hepatocito (*hepatocyte nuclear transcription factor*, HNF) 4α, HNF-1α y HNF-1β, respectivamente. Como su nombre lo señala, los factores de transcripción mencionados son expresados en el hígado, pero también en otros tejidos como los islotes pancreáticos y el riñón. Muy probablemente los factores afectan el desarrollo insular o la expresión de genes importantes en la secreción de insulina estimulada por glucosa o la conservación de la masa de células beta. Por ejemplo, individuos con una mutación de HNF-1α muestran un deterioro progresivo en el control de la glucemia, pero reaccionan a las sulfonilureas. De hecho, se pensó inicialmente que algunos de tales pacientes tenían DM de tipo 1, pero más tarde se observó que reaccionaban a una sulfonilurea cuando se interrumpió el uso de insulina. Los individuos con una mutación en HNF-1β muestran deficiencia progresiva de la secreción de insulina, resistencia a la insulina hepática y necesitan tratamiento con la hormona (respuesta mínima a las sulfonilureas). Las personas en cuestión suelen tener otras anormalidades como quistes renales, insuficiencia exocrina pancreática leve y anormalidades en las pruebas de función hepática. Las personas con MODY 2, resultado de mutaciones en el gen de glucocinasa, tienen hiperglucemia leve a moderada aunque estable, que no mejora con los hipoglucemiantes orales. La glucocinasa cataliza la formación de glucosa-6-fosfato a partir de la glucosa, reacción que es importante para que las células beta perciban la glucosa y para la utilización de dicho carbohidrato por parte del hígado. Como consecuencia de mutaciones de la glucocinasa, se necesitan niveles mayores de glucosa para desencadenar respuestas secretoras de insulina, y de este modo, se altera el punto prefijado para la secreción de la hormona. La MODY 4 es una rara variante causada por mutaciones en el factor promotor de insulina (*insulin promoter factor*, IPF) 1, que es un factor de transcripción que regula el desarrollo pancreático y la transcripción del gen de insulina. Las mutaciones homocigotas inactivantes causan agenesia pancreática, en tanto que las heterocigotas originan DM. Los datos de estudios de poblaciones con diabetes de tipo 2 sugieren que las mutaciones en los genes vinculados con MODY son causas raras (menos de 5%) de DM de tipo 2.

La diabetes transitoria o permanente del neonato (que comienza antes de los seis meses de vida) puede ser causada por mutaciones genéticas y necesita la administración de insulina. Las causas principales de la diabetes neonatal permanente son las mutaciones en las subunidades del canal del potasio sensible a ATP (Kir6.2 y ABCC8) (fig. 338-4). Las mutaciones activantes mencionadas disminuyen la secreción de insulina estimulada por glucosa, pero tales lactantes pueden reaccionar a las sulfonilureas y mejorar su control glucémico y es posible tratarlos con los agentes mencionados. Las mutaciones de glucocinasa homocigotas originan una forma grave de diabetes del neonato.

COMPLICACIONES AGUDAS DE LA DIABETES MELLITUS

La cetoacidosis diabética (*diabetic ketoacidosis*, DKA) y el estado hiperosmolar hiperglucémico (*hyperglycemic hyperosmolar state*, HHS) son complicaciones agudas de la diabetes. La DKA se consideraba antes una piedra angular de la DM de tipo 1, pero ocurre también en personas que carecen de las manifestaciones inmunitarias de la DM de tipo 1 y que pueden tratarse de manera subsecuente con agentes orales para reducir la glucemia (estos individuos con DM de tipo 2 son a menudo de origen hispano o afroestadounidense). El HHS se observa de manera primordial en individuos con DM de tipo 2. Ambos trastornos se acompañan de deficiencia de insulina absoluta o relativa, depleción de volumen intravascular y anormalidades del equilibrio acidobásico. Tanto DKA como HHS existen a lo largo de un continuo de hiperglucemia con cetosis o sin ella. En el **cuadro 338-4** se indican las semejanzas y las diferencias metabólicas entre la DKA y el HHS. Ambos trastornos

CUADRO 338-4 VALORES DE LABORATORIO EN LA CETOACIDOSIS DIABÉTICA (DKA) Y EN LOS ESTADOS HIPEROSMOLARES HIPERGLUCÉMICOS (HHS) (VALORES REPRESENTATIVOS EN EL MOMENTO DE LA PRESENTACIÓN)

	DKA	HHS
Glucosa,[a] mmol/L (mg/100 ml)	13.9-33.3 (250-600)	33.3-66.6 (600-1 200)
Sodio, meq/L	125-135	135-145
Potasio[a]	Normal a ↑	Normal
Magnesio[a]	Normal[b]	Normal
Cloruro[a]	Normal	Normal
Fosfato[a]	↓	Normal
Creatinina	Ligeramente ↑	Moderadamente ↑
Osmolalidad, mosm/ml	300-320	330-380
Cetonas plasmáticas[a]	++++	+/−
Bicarbonato sérico,[a] meq/L	<15 meq/L	Normal o ligeramente ↓
pH arterial	6.8-7.3	>7.3
P_{CO_2} arterial,[a] mmHg	20-30	Normal
Brecha aniónica[a] [Na − (Cl + HCO_3)]	↑	Normal o ligeramente ↑

[a] Se producen grandes variaciones durante el tratamiento de la cetoacidosis diabética.
[b] Aunque los valores plasmáticos pueden ser normales o estar elevados en el momento de la presentación, las reservas corporales suelen estar disminuidas.

CUADRO 338-5 MANIFESTACIONES DE LA CETOACIDOSIS DIABÉTICA

Síntomas	Datos exploratorios
Náusea y vómito	Taquicardia
Sed y poliuria	Deshidratación e hipotensión
Dolor abdominal	Taquipnea, respiración de Kussmaul y dificultad respiratoria
Disnea	Sensibilidad con la palpación abdominal (puede simular pancreatitis aguda o abdomen agudo quirúrgico)
Sucesos desencadenantes	Letargo, embotamiento y edema cerebral, y posiblemente coma
Administración inadecuada de insulina	
Infección (neumonía, UTI, gastroenteritis, sepsis)	
Infarto (cerebral, coronario, mesentérico, periférico)	
Drogas (cocaína)	
Embarazo	

Nota: UTI, infección de vías urinarias (*urinary tract infection*).

se acompañan de complicaciones potencialmente graves si no se diagnostican y tratan con oportunidad.

CETOACIDOSIS DIABÉTICA

Manifestaciones clínicas. En el cuadro 338-5 se indican los signos y síntomas físicos de la DKA, que suelen desarrollarse en plazo de 24 h. La DKA puede ser el complejo sintomático inicial que culmina en el diagnóstico de DM de tipo 1, pero ocurre con más frecuencia en personas que experimentan diabetes establecida. A menudo son prominentes náusea y vómito, y su presencia en un individuo diabético justifica la valoración de laboratorio en busca de DKA. El dolor abdominal puede ser intenso y dar la impresión de pancreatitis aguda o estallamiento de víscera. La hiperglucemia produce glucosuria, depleción de volumen y taquicardia. Puede ocurrir hipotensión a causa de la deficiencia de volumen combinada con vasodilatación periférica. Dos signos clásicos de este trastorno son respiración de Kussmaul y aliento afrutado (por acidosis metabólica y aumento de los cuerpos cetónicos). Letargo y depresión del sistema nervioso central pueden evolucionar hasta el coma en caso de DKA grave, pero deben inducir de inmediato la valoración en busca de otros motivos del trastorno del estado mental (infección, hipoxia, etc.). Se observa edema cerebral, que es una complicación extremadamente grave de la DKA, con mayor frecuencia en niños. Durante la exploración física deben buscarse signos de infección, que pueden desencadenar DKA, incluso en ausencia de fiebre. Otro factor precipitante es la isquemia hística (tisular) (cardiaca, cerebral).

Fisiopatología. La DKA es el resultado de déficit de insulina combinado con exceso de hormonas antagonistas (glucagon, catecolaminas, cortisol y hormona del crecimiento). Para que se desarrolle una DKA es especialmente necesaria la combinación de déficit de insulina y exceso de glucagon. El descenso de la proporción entre insulina y glucagon incrementa gluconeogénesis, glucogenólisis y formación de cuerpos cetónicos en el hígado, además de aumentar el suministro al hígado de sustratos procedentes de la grasa y el músculo (ácidos grasos libres, aminoácidos).

La combinación de déficit de insulina e hiperglucemia disminuye las concentraciones de fructosa-2,6-fosfato en el hígado, lo que altera la actividad de la fosfofructocinasa y de la fructosa-1,6-bisfosfatasa. El exceso de glucagon disminuye la actividad de la cinasa de piruvato, mientras que el déficit de insulina aumenta la actividad de la carboxicinasa de fosfoenolpiruvato. Estas alteraciones hepáticas desplazan la manipulación del piruvato hacia la síntesis de glucosa y lo apartan de la glucólisis. Las concentraciones incrementadas de glucagon y catecolaminas en caso de valores bajos de insulina promueven la glucogenólisis. La deficiencia de insulina reduce también las concentraciones del transportador de glucosa GLUT4, lo que trastorna la captación de glucosa por el músculo esquelético y el tejido graso y reduce el metabolismo intracelular de este azúcar (fig. 338-5).

La cetosis es el resultado de un incremento notable de los ácidos grasos libres procedentes de los adipocitos, con el resultado de un desplazamiento hacia la síntesis hepática de los cuerpos cetónicos. El descenso de los valores de insulina, combinado con elevaciones de catecolaminas y hormona del crecimiento, aumenta la lipólisis y la liberación de ácidos grasos libres. Normalmente, estos ácidos grasos libres son convertidos en triglicéridos y lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) en el hígado, pero en la DKA la hiperglucagonemia altera el metabolismo hepático favoreciendo la formación de cuerpos cetónicos, a través de la activación de la enzima palmitoiltransferasa de carnitina I. Esta enzima es crucial para la regulación del transporte de ácidos grasos al interior de las mitocondrias, donde ocurre la oxidación beta y la conversión en cuerpos cetónicos. Al pH fisiológico, los cuerpos cetónicos existen en forma de cetoácidos, que son neutralizados por bicarbonato. Al agotarse los depósitos de bicarbonato sobreviene la acidosis metabólica. A ella contribuye también el aumento de la producción de ácido láctico. El incremento de los ácidos grasos libres aumenta la producción hepática de VLDL y la depuración de VLDL está también disminuida por la menor actividad de la lipasa de lipoproteína sensible a insulina. La intensidad de la hipertrigliceridemia puede ser suficiente para provocar pancreatitis.

El desencadenante de la DKA es un valor insuficiente de insulina plasmática (cuadro 338-5). Más a menudo, la DKA es precipitada por un aumento de las necesidades de esta hormona, como sucede en caso de enfermedades intercurrentes. El problema se complica cuando el paciente o el personal sanitario no aumentan adecuadamente la dosis de insulina. En ocasiones, el desencadenante de la DKA es la omisión absoluta de insulina por el paciente o el personal sanitario (en un diabético de tipo 1 hospitalizado). Los pacientes que emplean dispositivos de infusión de insulina con insulina de acción corta tienen más potencial de DKA, porque incluso una breve interrupción del suministro de insulina (p. ej., a causa de una avería mecánica) provoca rápidamente un déficit de insulina.

Anormalidades de laboratorio y diagnóstico. Es fundamental diagnosticar a tiempo la DKA, lo que permite iniciar rápidamente el tratamiento. La DKA se caracteriza por hiperglucemia, cetosis y acidosis metabólica (con aumento de la brecha aniónica) además de algunas otras alteraciones metabólicas secundarias (cuadro 338-4). En ocasiones está elevada sólo en grado mínimo la glucosa sérica. Es frecuente que el bicarbonato sérico sea <10 mmol/L, y el pH arterial oscile entre 6.8 y 7.3, dependiendo de la gravedad de la acidosis. A pesar del déficit de potasio corporal total es frecuente que en el momento de la presentación el potasio sérico esté en el límite alto de la normalidad o ligeramente elevado, como consecuencia de la acidosis. También están disminuidas las reservas totales de sodio, cloruro, fósforo y magnesio, pero su valor sérico no lo refleja con precisión. El decremento de volumen intravascular se refleja en un ascenso del nitrógeno de la urea sanguínea (*blood urea nitrogen*, BUN) y de la creatinina sérica. Las determinaciones de creatinina sérica pueden estar falsamente elevadas debido a una interferencia provocada por el acetoacetato. También se encuentran a menudo leucocitosis, hipertrigliceridemia e hiperlipoproteinemia. La hiperamilasemia puede sugerir un diagnóstico de pancreatitis, sobre todo si se acompaña de dolor abdominal. No obstante, en la DKA la amilasa suele ser de origen salival y no es diagnóstica de pancreatitis. Debe efectuarse determinación de la lipasa sérica si se sospecha pancreatitis.

El sodio sérico medido está disminuido como consecuencia de la hiperglucemia [el sodio sérico disminuye 1.6 meq (1.6 mmol/L) por cada 100 mg/100 ml (5.6 mmol/L) de ascenso de la glucosa sérica]. Un valor de sodio sérico normal en caso de DKA indica un déficit de agua más profundo. En unidades "convencionales", la osmolalidad sérica calculada [2 × (sodio sérico + potasio sérico) + glucosa plasmática (mg/100 ml)/18 + BUN/2.8] está ligera a moderadamente elevada, aunque en un grado menor que en caso de HHS (véase más adelante en este capítulo).

En la DKA, el cuerpo cetónico hidroxibutirato beta se sintetiza tres veces más rápido que el acetoacetato; sin embargo, es éste el que se detecta de manera preferencial con un reactivo de uso frecuente en la detección de cetosis (nitroprusiato). Existen concentraciones importantes de cetonas séricas (por lo común positivas a una dilución de 1:8 o más). A menudo se utiliza una pastilla o barra de nitroprusiato para detectar cetonas en orina; ciertos fármacos, como captoprilo o penicilamina, pueden provocar reacciones falsamente positivas. Los valores séricos o plasmáticos de hidroxibutirato beta reflejan con más precisión el verdadero valor corporal de cetonas.

El espectro de alteraciones metabólicas de la DKA comienza con acidosis ligera, en la cual una hiperglucemia moderada evoluciona hacia parámetros de mayor gravedad. No necesariamente existe correlación estrecha entre el grado de acidosis y la hiperglucemia, porque diversos factores influyen en el nivel de hiperglucemia (ingestión oral, glucosuria). La cetonemia es un dato sistemático en la DKA, y la diferencia de la hiperglucemia simple. El diagnóstico diferencial de la DKA incluye cetoacidosis por inanición, cetoacidosis alcohólica (bicarbonato >15 meq/L) y otras acidosis con aumento de la brecha aniónica (cap. 48).

℞ CETOACIDOSIS DIABÉTICA

En el cuadro 338-6 se esboza el tratamiento de la DKA. Una vez instaurados la reposición de líquidos por vía intravenosa y el tratamiento con insulina, se debe buscar y tratar enérgicamente el agente o suceso que desencadenó el episodio de DKA. Si el

CUADRO 338-6 TRATAMIENTO DE LA CETOACIDOSIS DIABÉTICA

1. Confirmar el diagnóstico (glucosa plasmática elevada, cetonas séricas positivas, acidosis metabólica)
2. Ingreso en el hospital; puede ser necesario el internamiento en la unidad de cuidados intensivos para la vigilancia frecuente o si el pH es <7.00 o el paciente ha perdido el estado de alerta.
3. Valorar:
   Electrólitos séricos (K^+, Na^+, Mg^{2+}, Cl^-, bicarbonato, fosfato)
   Estado acidobásico (pH, HCO_3^-, P_{CO_2}, hidroxibutirato beta)
   Función renal (creatinina, excreción urinaria)
4. Reemplazar líquidos: 2-3 L de solución salina a 0.9% durante la primera a las tres primeras horas (10-15 ml/kg/h); de manera subsecuente, solución salina a 0.45% a la dosis de 150-300 ml/h; cambiar a solución glucosada a 5% con solución salina a 0.45% a la dosis de 100-200 ml/h cuando la glucosa plasmática llegue a 250 mg/100 ml (14 mmol/L)
5. Administrar insulina regular: IV directa (0.1 U/kg) o IM (0.3 U/kg) y acto seguido 0.1 U/kg/h en solución IV continua; aumentar 2-3 veces la dosis si no hay reacción en plazo de 2-4 h. Si la concentración sérica inicial de potasio es <3.3 mmol/L (3.3 meq/L), no administrar insulina sino hasta que la concentración de potasio se haya corregido a >3.3 mmol/L (3.3 meq/L)
6. Valorar al paciente: investigar lo que precipitó la crisis (no obedeció la prescripción, infección, traumatismo, infarto, consumo de cocaína). Iniciar la investigación apropiada del suceso precipitante (cultivos, CXR, ECG)
7. Medir la glucosa capilar cada 1-2 h; medir los electrólitos (en particular K^+, bicarbonato, fosfato) y la brecha aniónica cada 4 h durante las primeras 24 h
8. Vigilar presión arterial, pulso, respiraciones, estado mental e ingreso y excreción de líquidos cada 1-4 h
9. Reemplazar K^+: 10 meq/h cuando el K^+ plasmático sea <5.5 meq/L y se normalicen el ECG, la excreción de orina y la creatinina urinaria; administrar 40 a 80 meq/h cuando el K^+ plasmático sea <3.5 meq/L o si se administra bicarbonato
10. Proseguir con las medidas anteriores hasta que el paciente se encuentre estable, se llegue a la glucemia deseada de 150 a 250 mg/100 ml y se haya resuelto la acidosis. La posología de la insulina puede disminuirse hasta 0.05 a 0.1 U/kg/h
11. Administrar insulina de acción intermedia o prolongada tan pronto como el paciente vuelva a comer. Permitir la superposición entre la venoclisis de solución de insulina y la inyección subcutánea de ésta

Nota: ECG, electrocardiograma; CXR, radiografía de tórax (*chest x-ray*).
Fuente: adaptado de M Sperling, in *Therapy for Diabetes Mellitus and Related Disorders*, *American Diabetes Association*, Alexandria, VA, 1998; y AE Kitabchi et al: Diabetes Care 29:2739, 2006.

paciente está vomitando o su nivel de conciencia está alterado, es necesario introducir una sonda nasogástrica para evitar la aspiración de contenido gástrico. Para el éxito del tratamiento de la DKA es crucial vigilar de cerca al paciente y reevaluarlo con frecuencia, con el fin de asegurarse de la mejoría del enfermo y de las alteraciones metabólicas. Una gráfica detallada debe registrar las variaciones cronológicas de las constantes vitales, los ingresos y egresos de líquidos y los parámetros analíticos en función de la insulina administrada.

Después del bolo inicial de solución salina normal se realiza la reposición del déficit de sodio y de agua libre durante las 24 h siguientes (con frecuencia el déficit es de 3 a 5 L). Una vez lograda la estabilidad hemodinámica y una diuresis adecuada, se cambia el líquido intravenoso a solución salina a 0.45% a un ritmo de 200 a 300 ml/h, dependiendo del déficit de volumen calculado. Este cambio ayuda a reducir la tendencia a la hipercloremia de las fases posteriores de la DKA. Como alternativa, el uso inicial de solución intravenosa de Ringer con lactato puede reducir la hipercloremia que se observa a menudo con la solución salina normal.

Deberá administrarse de inmediato un bolo intravenoso (0.1 U/kg) o intramuscular (0.3 U/kg) de insulina regular (cuadro 338-6), y el tratamiento subsecuente deberá proporcionar concentraciones continuas y suficientes de insulina circulante. Se prefiere la administración intravenosa (0.1 U/kg/h) porque garantiza una distribución rápida y permite el ajuste de la venoclisis conforme el paciente va reaccionando al tratamiento. En los episodios leves de DKA se pueden utilizar en plano subcutáneo los análogos de insulina de acción breve. Debe proseguirse con la insulina regular por vía intravenosa hasta que se resuelva la acidosis y el paciente se encuentre estabilizado desde el punto de vista metabólico. Al irse resolviendo la acidosis y la resistencia a la insulina relacionadas con la DKA, podrá reducirse la velocidad de la administración intravenosa de insulina (a un ritmo de 0.05 a 0.1 U/kg/h). En cuanto el paciente vuelve a tomar alimentos por vía oral se debe administrar insulina de acción intermedia o prolongada junto con la insulina regular, porque esto facilita la transición a un régimen de insulina ambulatoria y acorta la estancia hospitalaria. Es fundamental continuar la infusión de insulina hasta haber logrado valores adecuados de por vía subcutánea. Incluso breves periodos de administración inadecuada de la hormona en esta fase de transición pueden ocasionar la recidiva de la cetoacidosis diabética.

La hiperglucemia suele mejorar a un ritmo de 4.2 a 5.6 mmol/L (75 a 100 mg/100 ml por hora) como resultado de la eliminación de glucosa mediada por insulina, el decremento de la liberación hepática de glucosa y la rehidratación. Esta última disminuye las catecolaminas, aumenta la pérdida de glucosa por la orina y expande el volumen intravascular. El declive de la glucosa plasmática en la primera o las primeras 2 h puede ser más rápido, y fundamentalmente está relacionado con la expansión de volumen. Cuando la glucosa plasmática alcanza 13.9 mmol/L (250 mg/100 ml) se debe añadir glucosa al goteo de solución salina a 0.45% para mantener la glucosa plasmática en el orden de 11.1 a 13.9 mmol/L (200 a 250 mg/100 ml), y se debe mantener la infusión de insulina. La cetoacidosis empieza a resolverse porque la insulina reduce la lipólisis, aumenta la utilización periférica de las cetonas por el cuerpo, suprime la formación hepática de cuerpos cetónicos y promueve la regeneración de bicarbonato. Sin embargo, la acidosis y la cetosis se resuelven más lentamente que la hiperglucemia. A medida que mejora la cetoacidosis, el hidroxibutirato beta se convierte en acetoacetato. Puede parecer que aumentan las concentraciones de cuerpos cetónicos con los métodos de laboratorio basados en la reacción del nitroprusiato, que sólo detectan los valores de acetoacetato y acetona. La mejoría de la acidosis y de la brecha aniónica como resultado de la regeneración de bicarbonato y del descenso de los cuerpos cetónicos se refleja en el valor de bicarbonato sérico y del pH arterial. Dependiendo del ascenso del cloruro sérico se normalizará la brecha aniónica (pero no el bicarbonato). A menudo sobreviene acidosis hiperclorémica [bicarbonato sérico de 15 a 18 mmol/L (15 a 18 meq/L)] después del tratamiento con buenos resultados, y se resuelve de manera gradual conforme los riñones regeneran el bicarbonato y excretan cloruro.

Las reservas de potasio se agotan en caso de DKA [el déficit estimado es de 3 a 5 mmol/kg (3 a 5 meq/kg)]. Durante el tratamiento con insulina y líquidos, diversos factores contribuyen al desarrollo de hipopotasiemia. Entre ellos están el transporte de potasio al interior de las células mediado por insulina, la resolución de la acidosis, que también promueve la entrada de potasio al interior de las células, y la pérdida de sales potásicas de ácidos orgánicos por la orina. Debido a ello, la reposición de potasio debe comenzar en cuanto se demuestre una diuresis adecuada y un potasio sérico normal. Si el valor de potasio sérico está elevado, la reposición de potasio debe aplazarse hasta que se normalice. Es razonable incluir 20 a 40 meq de potasio en cada litro de líquido intravenoso, pero pueden ser necesarios más complementos. Para reducir la cantidad de cloruro administrado se puede emplear fosfato o acetato potásicos en lugar de cloruro potásico. El objetivo es mantener el potasio sérico por encima de 3.5 mmol/L (3.5 meq/L). Si la concentración sérica inicial de potasio es menor de 3.3 mmol/L (3.3 meq/L), no debe administrarse insulina sino hasta que el potasio se haya complementado a >3.3 mmol/L (3.3 meq/L).

A pesar del déficit de bicarbonato, no suele ser necesario restituir este ion. De hecho, se ha planteado que la administración de bicarbonato y la corrección de la acidosis con rapidez pueden trastornar el funcionamiento cardiaco, reducir la oxigenación hística y propiciar hipopotasiemia. Los resultados de la mayor parte de los estudios no se inclinan a favor de la restitución sistemática de bicarbonato, y en un estudio con niños se encontró que la administración de bicarbonato se acompañaba de aumento del riesgo de edema cerebral. Sin embargo, en presencia de acidosis profunda (pH arterial <7.0 después de la hidratación inicial), la ADA recomienda administrar bicarbonato [50 mmol/L (meq/L) en la forma de bicarbonato sódico en 200 ml de agua estéril con 10 meq/L de KCl durante 1 h, si el pH = 6.9 a 7.0 o 100 mmol/L de bicarbonato sódico (meq/L) en 400 ml de agua estéril con KCl, 20 meq/L en un lapso de 2 h si el pH <6.9]. Se repetirá la dosis de bicarbonato cada 2 h hasta que pH arterial sea mayor de 7.0. La hipofosfatemia puede ser consecuencia del mayor consumo de glucosa, pero investigaciones clínicas aleatorizadas no han mostrado que la reposición de fosfato sea beneficiosa en casos de DKA. Si el fosfato sérico es menor de 0.32 mmol/L (1.0 mg/100 ml) se debe considerar la administración de suplementos de fosfato y vigilar el calcio sérico. En el transcurso de la cetoacidosis es posible que se presente hipomagnesiemia, que también puede requerir suplementos.

Con tratamiento adecuado, la mortalidad de la DKA es baja (<5%) y está más relacionada con el suceso subyacente o desencadenante, como infección o infarto de miocardio. La principal complicación no metabólica de la DKA es el edema cerebral, que ocurre más a menudo en niños a medida que se resuelve la DKA. No están bien establecidos la etiología y el tratamiento óptimo del edema cerebral, pero se debe evitar la reposición excesiva de agua libre. En ocasiones la DKA se complica con trombosis venosa y síndrome apneico del adulto.

Tras el éxito del tratamiento de la DKA, el médico y el paciente deben revisar la secuencia de sucesos que condujeron a ella para evitar recidivas futuras. La educación del paciente sobre los síntomas de la DKA, sus factores desencadenantes y el tratamiento de la diabetes durante las enfermedades intercurrentes tiene importancia capital. Durante las enfermedades, o cuando existen dificultades de ingestión oral, los pacientes deben: 1) medir a menudo la glucemia capilar; 2) medir las cetonas en orina cuando la glucosa sérica es mayor de 16.5 mmol/L (300 mg/100 ml); 3) beber líquidos para mantener la hidratación; 4) continuar aumentando la insulina, y 5) pedir ayuda médica si ocurren deshidratación, vómito persistente o hiperglucemia incontrolada. Aplicando estas estrategias es posible detectar y tratar adecuadamente una DKA temprana en el paciente ambulatorio.

ESTADO HIPEROSMOLAR HIPERGLUCÉMICO

Manifestaciones clínicas. El paciente prototípico en estado hiperosmolar hiperglucémico (HHS) es un anciano con DM de tipo 2 que tiene antecedentes de varias semanas de duración con poliuria, pérdida de peso y decremento de la ingestión oral que culminan en confusión mental, letargo o

coma. Los datos de la exploración física reflejan deshidratación profunda e hiperosmolalidad y revelan hipotensión, taquicardia y trastorno del estado mental. Es notable la ausencia de síntomas como náusea, vómito y dolor abdominal, así como de la respiración de Kussmaul característica de la DKA. Con frecuencia el HHS es precipitado por una enfermedad concurrente grave, como infarto del miocardio o accidente vascular cerebral. Otros factores precipitantes frecuentes son sepsis, neumonía y otras infecciones, y es indispensable investigar su presencia. Asimismo pueden contribuir al desarrollo de este trastorno padecimientos debilitantes (accidente vascular cerebral previo o demencia) y situaciones sociales que obstaculizan la ingestión de agua.

Fisiopatología. El déficit relativo de insulina y el aporte insuficiente de líquidos son las causas que subyacen al HHS. El déficit de insulina aumenta la producción hepática de glucosa por el músculo esquelético (véase lo tratado anteriormente en la DKA). La hiperglucemia induce una diuresis osmótica que provoca disminución del volumen intravascular, que se exacerba todavía más por el aporte insuficiente de líquidos. No se comprende por completo la ausencia de cetosis en el HHS. Probablemente, el déficit insulínico es sólo relativo y menos grave que en el caso de la DKA. En algunos estudios se han encontrado concentraciones más bajas de hormonas contrarreguladoras y de ácidos grasos libres en el HHS que en la DKA. También es posible que el hígado sea menos capaz de sintetizar cuerpos cetónicos, o que el cociente insulina/glucagon no favorezca la cetogénesis.

Alteraciones de laboratorio y diagnóstico. En el cuadro 338-4 se resumen las características analíticas del HHS. Las más destacadas son la acusada hiperglucemia [la glucosa plasmática puede ser superior a 55.5 mmol/L (1 000 mg/100 ml)], la hiperosmolalidad (>350 mosm/L) y la hiperazoemia prerrenal. El sodio sérico medido puede ser normal o ligeramente bajo a pesar de la notable hiperglucemia. El sodio sérico corregido suele estar aumentado [se añade 1.6 meq al sodio medido por cada 5.6 mmol/L (100 mg/100 ml) de incremento en la glucosa sérica]. A diferencia de lo que sucede en la DKA, no suele haber acidosis ni cetonemia, o éstas son leves. Puede haber una discreta acidosis con brecha aniónica secundaria al aumento del ácido láctico. Si existe cetonuria moderada se debe a la inanición.

℞ ESTADO HIPEROSMOLAR HIPERGLUCÉMICO

La depleción de volumen y la hiperglucemia son características destacadas tanto en el HHS como en la DKA. En consecuencia, en el tratamiento de ambos procesos existen varios elementos compartidos (cuadro 338-6). En los dos es crucial la vigilancia cuidadosa del estado de hidratación, de los valores de laboratorio y de la velocidad de infusión de insulina. Es necesario buscar y tratar enérgicamente problemas de base o desencadenantes. En caso de HHS, las pérdidas de líquidos y la deshidratación son más intensas que en caso de DKA, a causa de la duración más prolongada de la enfermedad. El paciente con HHS suele ser de mayor edad y es más probable que presente un estado mental alterado, y por tanto es más propenso a sufrir un suceso potencialmente fatal con los procesos comórbidos asociados. Incluso con tratamiento adecuado, la mortalidad del HHS es sustancialmente más elevada que la de la DKA (hasta 15% en algunas series clínicas).

Al principio, la reposición de volumen debe estabilizar el estado hemodinámico del paciente (1 a 3 L de solución salina normal a 0.9% en el transcurso de las primeras 2 a 3 h). Como el déficit de líquidos del HHS se ha acumulado a lo largo de un periodo de días a semanas, la rapidez de la corrección del estado hiperosmolar debe equilibrar la necesidad de reponer agua libre y el riesgo de que una corrección excesivamente rápida empeore el estado neurológico. Si el sodio sérico es mayor de 150 mmol/L (150 meq/L) se debe emplear solución salina a 0.45%. Una vez lograda la estabilidad hemodinámica, la administración de líquidos intravenosos se orienta a compensar el déficit de agua libre empleando líquidos hipotónicos (inicialmente solución salina a 0.45% y después dextrosa a 5% en agua [*5% dextrose in water*, D_5W]). El déficit de agua libre calculado (que en promedio es de 9 a 10 L) debe corregirse durante uno a dos días (velocidades de infusión de soluciones hipotónicas de 200 a 300 ml/h). Suele ser necesario reponer potasio, guiándose por determinaciones séricas repetidas. En los pacientes que toman diuréticos el déficit de potasio puede ser bastante grande e ir acompañado de déficit de magnesio. En el transcurso del tratamiento es posible la hipomagnesiemia, que es susceptible de mejorar empleando KPO_4 e instaurando medidas de nutrición.

Como en la DKA, la rehidratación y la expansión de volumen disminuyen inicialmente la glucosa plasmática, pero también se necesita insulina. Un régimen razonable de HHS comienza con la administración endovenosa rápida de insulina (en bolo) de 0.1 U/kg seguidos por goteo endovenoso, con un ritmo constante de 0.1 U/kg de peso por hora. Si no hay disminución de la hiperglucemia se aumentará al doble la velocidad de goteo de la solución con insulina. Al igual que ocurre en DKA, habrá que agregar glucosa a la solución IV si la glucemia disminuye a 13.9 mmol/L (250 mg/100 ml) y reducir la velocidad de goteo de la insulina a 0.05 a 0.1 U/kg por hora. La infusión de insulina debe continuar hasta que el paciente reinicia la dieta y se le puede pasar a un régimen de insulina subcutánea. El paciente debe ser dado de alta con tratamiento insulínico, aunque en algunos casos se puede intentar más tarde un ensayo con antidiabéticos orales.

COMPLICACIONES CRÓNICAS DE LA DM

Las complicaciones crónicas de la DM pueden afectar muchos sistemas orgánicos y son causa de gran parte de la morbilidad y mortalidad que acompañan a este trastorno. Las complicaciones crónicas pueden dividirse en vasculares y no vasculares (cuadro 338-7). A su vez, las complicaciones vasculares se subdividen en microangiopatía (retinopatía, neuropatía y nefropatía) y macroangiopatía [coronariopatía (*coronary artery disease*, CAD), enfermedad vascular periférica (*peripheral arterial disease*, PAD) y enfermedad vascular cerebral]. Las complicaciones no vasculares comprenden problemas como gastroparesia, infecciones y afecciones de la piel. La diabetes de larga duración puede acompañarse de hipoacusia. No se sabe si la DM de tipo 2 en ancianos se acompaña de perturbaciones en la función psíquica.

El riesgo de complicaciones crónicas aumenta con la duración de la hiperglucemia; suelen hacerse evidentes en el transcurso del segundo decenio de la hiperglucemia. Como la DM de tipo 2 puede tener un periodo prolongado de hiperglucemia asintomática, muchos individuos con DM de tipo 2 presentan complicaciones en el momento del diagnóstico.

Las complicaciones microangiopáticas de la DM de tipos 1 y 2 son el resultado de la hiperglucemia crónica. Los ensayos clínicos aleatorizados con inclusión de un elevado número de pacientes de ambos tipos de diabetes han demostrado de manera concluyente que la reducción de la hiperglucemia crónica evita o reduce retinopatía, neuropatía y nefropatía. Otros factores, definidos en forma incompleta, también regulan el desarrollo de complicaciones. Por ejemplo, a pesar de padecer una diabetes prolongada, algunos sujetos jamás sufren de nefropatía o retinopatía. En muchos de estos pacientes el control de la glucemia no se diferencia del de quienes sí desarrollan complicaciones microangiopáticas. Por estas observaciones se sospecha que existe una vulnerabilidad genética al desarrollo de determinadas complicaciones.

Son menos concluyentes las pruebas de que la hiperglucemia crónica sea un factor causal en el desarrollo de complicaciones macrovasculares. Sin embargo, los casos de arteriopatía coronaria y la mortalidad son dos a cuatro veces mayores en los pacientes con diabetes mellitus de tipo 2. Estos acontecimientos están correlacionados con las concentraciones plasmáticas de glucosa en ayunas y posprandiales, al igual que con la hemoglobina A1C. Otros factores (dislipidemia e hipertensión) desempeñan también funciones importantes en las complicaciones macrovasculares.

MECANISMOS DE LAS COMPLICACIONES

Aunque la hiperglucemia crónica es un factor etiológico importante en las complicaciones de la DM, se ignora el mecanismo o los mecanismos a través

CUADRO 338-7 COMPLICACIONES CRÓNICAS DE LA DIABETES MELLITUS

- Microvasculares
  - Enfermedades oculares
    - Retinopatía (no proliferativa y proliferativa)
    - Edema de la mácula
  - Neuropatías
    - Sensitivas y motoras (mononeuropatías y polineuropatías)
    - Vegetativas
  - Nefropatías
- Macrovasculares
  - Arteriopatía coronaria
  - Enfermedad vascular periférica
  - Enfermedad vascular cerebral
- Otras
  - Del tubo digestivo (gastroparesia, diarrea)
  - Genitourinarias (uropatías y disfunción sexual)
  - Dermatológicas
  - Infecciosas
  - Cataratas
  - Glaucoma
  - Enfermedad periodontal

de los cuales provoca tanta diversidad de daños celulares y orgánicos. Para explicar el modo en que la hiperglucemia podría provocar las complicaciones crónicas de la diabetes se han propuesto cuatro teorías principales que no se excluyen mutuamente.

Una teoría propone que el aumento de la concentración intracelular de glucosa da por resultado productos terminales avanzados de la glucosilación (*advanced glycosylation end products*, AGE) por la vía de la glucosilación no enzimática de proteínas intracelulares y extracelulares. La glucosilación no enzimática es consecuencia de la interacción de la glucosa con grupos amino de las proteínas. Se ha demostrado que los AGE forman enlaces cruzados entre proteínas (p. ej., colágeno, proteínas de la matriz extracelular), aceleran la ateroesclerosis, promueven la disfunción glomerular, reducen la síntesis de óxido nítrico, inducen disfunción endotelial y alteran la composición y estructura de la matriz extracelular. El valor sérico de AGE guarda relación con la glucemia, y estos productos se acumulan a medida que decrece la filtración glomerular.

Una segunda hipótesis propuesta para explicar cómo la hiperglucemia crónica provoca las complicaciones de la DM se basa en la observación de que la hiperglucemia aumenta el metabolismo de la glucosa a través de la vía del sorbitol. La glucosa intracelular se metaboliza predominantemente por fosforilación y posterior glucólisis, pero cuando está aumentada la glucosa intracelular, parte de ella se convierte en sorbitol por la acción de la enzima reductasa de aldosa. El aumento de las concentraciones de sorbitol altera el potencial oxidorreductor, incrementa la osmolalidad celular, genera especies reactivas de oxígeno y es probable que provoque otros tipos de disfunción celular. Sin embargo, al poner a prueba esta hipótesis en seres humanos empleando inhibidores de la reductasa de aldosa no se han demostrado efectos beneficiosos en los criterios finales de valoración clínica como retinopatía, neuropatía o nefropatía.

Una tercera hipótesis propone que la hiperglucemia incrementa la formación de diacilglicerol, lo que da por resultado activación de la proteincinasa C (*protein kinase C*, PKC). Entre otras cosas, la PKC modifica la transcripción de los genes de fibronectina, la colágena de tipo IV, las proteínas contráctiles y las proteínas de matriz celular de las células endoteliales y las neuronas. En investigaciones en humanos se estudian los inhibidores de proteincinasa.

Una cuarta teoría plantea la posibilidad de que la hiperglucemia aumente el flujo por la vía de la hexosamina con generación de glucosa-6-fosfato, sustrato para la glucosilación ligada a O y la producción de proteoglucano. La vía de la hexosamina puede trastornar la función al glucosilar proteínas como sintasa endotelial del óxido nítrico o al producir cambios en la expresión génica del factor transformador del crecimiento beta (*transforming growth factor-beta*, TGF-β) o del inhibidor del activador de plasminógeno 1 (*plasminogen activator inhibitor-1*, PAI-1).

Los factores de crecimiento parecen desempeñar una función importante en las complicaciones relacionadas con la DM, y su producción se encuentra incrementada por la mayor parte de estas vías propuestas. El factor del crecimiento endotelial vascular A (*vascular endothelial growth factor A*, VEGF-A) está incrementado localmente en la retinopatía diabética proliferativa, y disminuye después de la fotocoagulación con rayo láser. El TGF-β lo está en la nefropatía diabética y estimula la producción de colágena y fibronectina por las células mesangiales en la membrana basal. Se ha sugerido que también desempeñan una función en las complicaciones relacionadas con la DM otros factores del crecimiento, como factor del crecimiento derivado de las plaquetas, factor del crecimiento epidérmico, factor I del crecimiento del tipo de la insulina, hormona del crecimiento, factor básico del crecimiento de fibroblastos e incluso la insulina. Un posible mecanismo unificador consiste en que la hiperglucemia propicia la producción de especies reactivas de oxígeno o superóxido en las mitocondrias; estos compuestos pueden activar todas las vías descritas con anterioridad. Aunque la hiperglucemia actúa como factor desencadenante inicial de las complicaciones de la diabetes, aún no se sabe si entran en operación los mismos procesos fisiopatológicos en todas las complicaciones, o si predominan vías determinadas en ciertos órganos.

CONTROL DE LA GLUCEMIA Y COMPLICACIONES

El estudio *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) proporcionó la prueba definitiva de que la reducción de la hiperglucemia crónica puede evitar muchas de las complicaciones tempranas de la DM de tipo 1. Este gran ensayo multicéntrico distribuyó aleatoriamente más de 1 400 individuos con DM de tipo 1 entre un tratamiento de la diabetes intensivo y otro ordinario, y después evaluó el desarrollo de retinopatía, nefropatía y neuropatía. Los individuos del grupo de tratamiento intensivo recibieron múltiples dosis de insulina cada día junto con un intenso apoyo educativo, psicológico y médico. Los individuos en la rama de tratamiento ordinario recibían dos inyecciones diarias de insulina y una evaluación nutricional, educacional y clínica trimestral. El objetivo del primer grupo era una glucemia normal; el del segundo, la prevención de los síntomas de la diabetes. Los individuos del grupo de tratamiento intensivo lograron una reducción sustancial de hemoglobina A1C (7.3%) respecto a los del grupo de tratamiento ordinario (9.1%).

Los resultados del DCCT demostraron que la mejora del control glucémico redujo la retinopatía no proliferativa y proliferativa (47% de reducción), la oligoalbuminuria (39% de reducción), la nefropatía clínica (54% de reducción) y la neuropatía (60% de reducción). El mejor control glucémico también frenó el avance de las complicaciones diabéticas en la fase inicial. Ha surgido una tendencia no significativa en la disminución de problemas macrovasculares durante la investigación (muchos sujetos eran jóvenes y era pequeño su riesgo de mostrar enfermedad cardiovascular). Los resultados del DCCT predijeron que el grupo de tratamiento intensivo ganaría 7.7 años adicionales de vista, 5.8 años adicionales libres de nefropatía en etapa terminal (ESRD) y 5.6 años libres de amputaciones de las extremidades inferiores. Si se combinaban todas las complicaciones de la DM, los individuos del grupo de tratamiento intensivo tendrían 15.3 años más de vida sin complicaciones importantes microangiopáticas o neurológicas de la DM, comparados con los sometidos al tratamiento tradicional. Esto se traduce en una esperanza de vida adicional de 5.1 años en los sujetos tratados intensivamente. El beneficio de la mejora del control glucémico en el transcurso del DCCT se mantuvo incluso después de la finalización del estudio, cuando empeoró el control glucémico. Por ejemplo, los sujetos dentro del grupo intensivo de tratamiento de la diabetes durante una media de 6.5 años, tuvieron una disminución de 42 a 57% de problemas cardiovasculares agudos [infarto no letal del miocardio (*myocardial infarction*, MI), accidente vascular cerebral o muerte, por un problema cardiovascular agudo] con una vigilancia media de 17 años, a pesar de que su control glucémico ulterior fue igual a las del grupo de tratamiento ordinario de la diabetes.

Los beneficios de la mejora del control glucémico se dan a lo largo de todo el espectro de valores de A1C **(fig. 338-8)**, lo que sugiere que en cualquier nivel de A1C resulta beneficioso mejorar dicho control. El objetivo de la terapia es lograr un nivel de A1C lo más cercano a lo normal, sin someter a la persona al peligro excesivo de hipoglucemia.

El *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) analizó la evolución de más de 5 000 diabéticos de tipo 2 durante más de 10 años. Este estudio empleó muchas pautas de tratamiento y vigiló el efecto del control intensivo de la glucemia y del tratamiento de los factores de riesgo sobre el desarrollo de las complicaciones diabéticas. Se distribuyó de manera aleatoria a pacientes recién diagnosticados de DM de tipo 2 en: 1) tratamiento intensivo con diversas combinaciones de insulina, una sulfonilurea o metformina; 2) tratamiento ordinario con modificación de la dieta y farmacoterapia a fin de evitar los síntomas. Además, se distribuyó aleatoriamente a los pacientes para que recibieran diferentes regímenes de tratamiento antihipertensivo. Los sujetos de la rama de tratamiento intensivo lograron una A1C de 7.0% comparados con el 7.9% de los sometidos a tratamiento ordinario. El UKPDS demostró que cada punto porcentual de reducción de la A1C disminuye 35% las complicaciones microangiopáticas. Lo mismo que en el DCCT, existía una relación continua entre el control glucémico y el desarrollo de complicaciones. El control mejorado de la glucemia no redujo de manera concluyente (ni empeoró) la mortalidad cardiovascular, pero se acompañó de mejoría de los valores li-

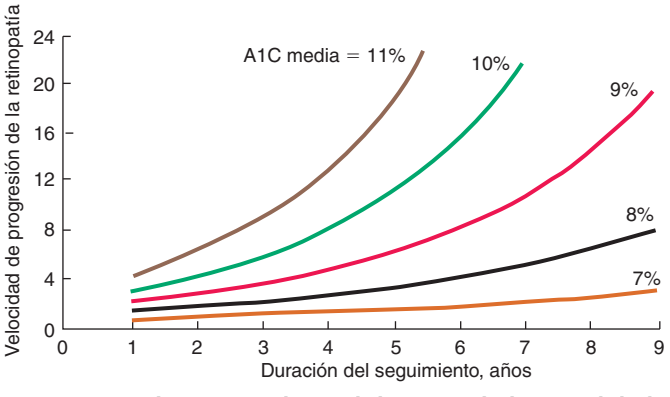

FIGURA 338-8. Relación entre el control glucémico y la duración de la diabetes con la retinopatía diabética. El avance de la retinopatía en los participantes en el *Diabetes Control and Complications Trial* se representa gráficamente en función del tiempo de seguimiento, con curvas diferentes para los distintos valores de A1C. (*Adaptada de The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: Diabetes 44:968, 1995.*)

poproteínicos de riesgo, como reducción de los triglicéridos y aumento de las lipoproteínas de alta densidad (HDL).

Uno de los principales descubrimientos del UKPDS fue que un control estricto de la presión arterial reducía en grado significativo tanto las complicaciones macroangiopáticas como las microangiopáticas. De hecho, los efectos beneficiosos del control de la presión arterial fueron superiores a los del control de la glucemia. La reducción de la presión arterial a objetivos moderados (144/82 mmHg) abatió el riesgo de muerte relacionada con DM, apoplejía, criterios de valoración microangiopáticos, retinopatía e insuficiencia cardiaca (reducciones de riesgo de entre 32 y 56%).

En un pequeño estudio de pacientes japoneses delgados con diabetes de tipo 2 distribuidos aleatoriamente entre control intensivo de la glucemia y tratamiento ordinario se encontraron reducciones similares de los riesgos de retinopatía y nefropatía (estudio de Kumamoto). Estos resultados demuestran la eficacia de la mejora en el control de la glucemia en individuos de diferente origen étnico, que probablemente tienen distinta etiología de la DM (es decir, diferentes fenotípicamente de los del DCCT y el UKPDS).

Los resultados de DCCT, UKPDS y estudio de Kumamoto apoyan la idea de que la hiperglucemia crónica participa en la patogenia de las complicaciones microangiopáticas diabéticas. Estos estudios de referencia demuestran el valor del control metabólico y resaltan la importancia de: 1) el control glucémico intensivo en todas las formas de la DM, y 2) el diagnóstico precoz y el control estricto de la presión arterial en la DM de tipo 2.

COMPLICACIONES OCULARES DE LA DIABETES MELLITUS

La DM es la primera causa de ceguera entre los 20 y 74 años en Estados Unidos. La importancia de este problema viene refrendada por el hecho de que los diabéticos tienen 25 veces más probabilidad de convertirse en sujetos legalmente ciegos que quienes no padecen DM. La ceguera es en esencia el resultado de la retinopatía diabética progresiva y del edema macular de importancia clínica. La retinopatía se clasifica en dos fases, proliferativa y no proliferativa. La retinopatía diabética no proliferativa suele ocurrir hacia el final del primer decenio de enfermedad o al principio del segundo y se caracteriza por microaneurismas vasculares retinianos, manchas hemorrágicas y exudados algodonosos **(fig. 338-9)**. La retinopatía no proliferativa ligera avanza a una enfermedad más amplia, que incluye alteraciones del calibre de las venas, alteraciones microvasculares intrarretinianas, y microaneurismas y hemorragias más numerosos. Los mecanismos fisiopatológicos que se invocan en la retinopatía no proliferativa comprenden pérdida de pericitos retinianos, aumento de la permeabilidad vascular retiniana y alteraciones del flujo sanguíneo retiniano, todos los cuales pueden provocar isquemia de la retina.

La neovascularización en respuesta a la hipoxia retiniana constituye el sello de la retinopatía proliferativa diabética (fig. 338-9). Estos vasos neoformados pueden aparecer en el nervio óptico, la mácula, o ambos, y se rompen con facilidad, provocando hemorragia vítrea, fibrosis y, en último término, desprendimiento de retina. No todos los individuos con retinopatía no proliferativa avanzan a la forma proliferativa, pero cuanto más grave es aquélla mayor es la probabilidad de que esto último ocurra en el plazo de cinco años. Esto crea una oportunidad clara de detección precoz y de tratamiento de la retinopatía diabética. Puede ocurrir edema macular clínicamente importante cuando sólo existe retinopatía no proliferativa. La angiografía con fluoresceína resulta a menudo útil para detectar el edema macular, que se asocia a una probabilidad de 25% de pérdida visual moderada en el transcurso de los tres años siguientes.

Los mejores factores de predicción del desarrollo de retinopatía son la duración de la DM y el control de la glucemia; también la hipertensión es un factor de riesgo. Se encuentra retinopatía no proliferativa prácticamente en todos los individuos que han sufrido DM durante más de 20 años (incidencia de 25% en cinco años y de 80% en 15 años de evolución de la DM de tipo 1). Aunque existe vulnerabilidad genética a la retinopatía, su influencia sobre el desarrollo de ésta es menor que la duración de la DM o el grado de control glucémico.

RETINOPATÍA DIABÉTICA

El tratamiento más eficaz de la retinopatía diabética es la prevención. El control glucémico intensivo retrasará en gran medida o frenará el avance de la retinopatía tanto en sujetos con DM de tipo 1 como de tipo 2. Paradójicamente, durante los primeros seis a 12 meses de mejora del control glucémico, la retinopatía diabética establecida puede empeorar de manera transitoria. Por fortuna, esta progresión es temporal, y a largo plazo el buen control de la glucemia se asocia a menos retinopatía. Los individuos con retinopatía conocida deben ser considerados para fotocoagulación profiláctica cuando inician el tratamiento intensivo. Una vez que existe retinopatía avanzada, la mejora del control glucémico tiene menos beneficios, aunque una atención oftalmológica adecuada puede evitar la mayor parte de las cegueras.

FIGURA 338-9. La retinopatía diabética tiene como consecuencia hemorragias diseminadas, exudados amarillos y neovascularización. Este paciente tiene vasos neoformados que proliferan desde el disco óptico y que requieren fotocoagulación panretiniana con láser urgente.

Son esenciales las exploraciones oculares concienzudas efectuadas con regularidad en todos los casos de DM. La mayor parte de los casos de oftalmopatía diabética se pueden tratar con buenos resultados si se identifican oportunamente. Son inadecuadas las exploraciones oftalmológicas sin dilatación pupilar efectuadas por el prestador primario de la asistencia de la salud o especialista en diabetes para identificar estos casos, que requieren la intervención de un oftalmólogo para la asistencia óptima de estos problemas. La fotocoagulación con láser tiene mucho éxito en preservar la visión. La retinopatía proliferativa suele tratarse mediante fotocoagulación panretiniana con láser, mientras que el edema macular se trata con fotocoagulación focal con láser. Aunque no se ha demostrado de manera concluyente que el ejercicio empeore la retinopatía diabética proliferativa, la mayoría de los oftalmólogos aconsejan que los individuos con oftalmopatía diabética avanzada limiten las actividades físicas que conllevan maniobras de Valsalva repetidas. El tratamiento con ácido acetilsalicílico (650 mg/día) no parece influir en la evolución natural de la retinopatía diabética.

COMPLICACIONES RENALES DE LA DIABETES MELLITUS

La nefropatía diabética es la primera causa de nefropatía en etapa terminal (ESRD) en Estados Unidos, y una de las primeras causas de morbimortalidad relacionada con la DM. La microalbuminuria y la macroalbuminuria en individuos con DM se acompañan de un mayor peligro de enfermedad cardiovascular. Los individuos con nefropatía diabética casi siempre tienen retinopatía.

Al igual que otras complicaciones microangiopáticas, la patogenia de la nefropatía diabética está relacionada con la hiperglucemia crónica. Aunque no se conocen por completo los mecanismos a través de los cuales la hiperglucemia crónica conduce a la ESRD, comprenden los siguientes: interacción de factores solubles (factores de crecimiento, angiotensina II, endotelina, AGE), alteraciones hemodinámicas en la microcirculación renal (hiperfiltración glomerular, aumento de la presión capilar glomerular) y alteraciones estructurales en el glomérulo (aumento de la matriz extracelular, engrosamiento de la membrana basal, expansión mesangial, fibrosis). Algunos de estos efectos pueden ser mediados por receptores de angiotensina II. Fumar acelera el declive de la función renal. Solamente 20 a 40% de los diabéticos terminan por mostrar nefropatía de origen diabético, y por ello no se han identificado otros factores más de susceptibilidad. Un factor conocido de riesgo es el antecedente familiar de nefropatía diabética.

La evolución natural de la nefropatía diabética se caracteriza por una sucesión bastante predecible de acontecimientos que se definió inicialmente en los individuos con DM de tipo 1, pero que parece semejante en los que tienen el tipo 2 **(fig. 338-10)**. Ocurren hipoperfusión glomerular e hipertrofia renal durante los primeros años que siguen al inicio de la DM, e incrementan la tasa de filtración glomerular (*glomerular filtration rate*, GFR). Durante los primeros cinco años de DM ocurren engrosamiento de la membrana basal glomerular, hipertrofia glomerular y ampliación del volumen mesangial conforme la GFR retorna a los valores normales. Después de cinco a 10 años de DM de tipo 1, cerca de 40% de los individuos empiezan a excretar pequeñas cantidades de albúmina en la orina. La microalbuminuria se define como la

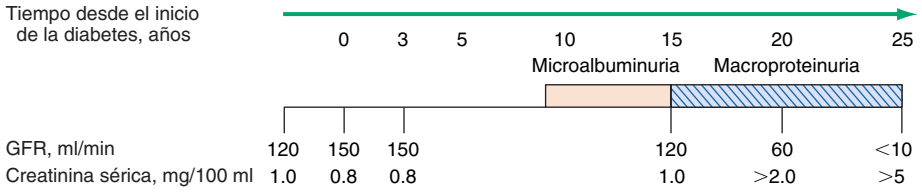

FIGURA 338-10. Evolución temporal del desarrollo de la nefropatía diabética. Se muestran las relaciones entre el tiempo desde el comienzo de la diabetes, la tasa de filtración glomerular (*glomerular filtration rate*, GFR) y la creatinina sérica. (*Adaptada de RA DeFronzo, en Therapy for Diabetes Mellitus and Related Disorders, 3d ed. American Diabetes Association, Alexandria, VA, 1998.*)

eliminación de 30 a 300 mg/día de albúmina en la orina colectada durante 24 h, o la concentración de creatinina de 30 a 300 µg/mg en una muestra de orina obtenida al azar (método preferido). La aparición de la microalbuminuria en DM de tipo 1 es un factor importante de riesgo de que evolucione a proteinuria franca (>300 mg/día), pero sólo la mitad, en promedio, de las personas evolucionan hasta presentar macroalbuminuria en los 10 años siguientes. En algunas personas con diabetes de tipo 1 y microalbuminuria breve, esta última muestra regresión. Una vez que surge la macroalbuminuria se advierte un deterioro constante en la filtración glomerular, y la mitad de las personas, en promedio, llegan a ESRD en cuestión de siete a 10 años. Una vez que aparece la macroalbuminuria la presión arterial aumenta un poco y los cambios patológicos prácticamente son irreversibles. Algunos sujetos con uno u otro tipos de diabetes muestran un deterioro en la filtración glomerular incluso si no muestran microalbuminuria o macroalbuminuria, y ello es la base para evaluar la filtración glomerular cada año, por medio de la medición de creatinina sérica.

La nefropatía que se desarrolla en la DM de tipo 2 difiere de la de tipo 1 en los siguientes aspectos: 1) puede haber oligoalbuminuria o nefropatía manifiesta en el momento en que se diagnostica la DM de tipo 2, lo que refleja su largo periodo asintomático; 2) es más frecuente que la microalbuminuria o la nefropatía manifiesta vaya acompañada de hipertensión en la DM de tipo 2, y 3) la microalbuminuria predice menos la progresión a nefropatía manifiesta en la DM de tipo 2. Finalmente, debe señalarse que en la DM de tipo 2 la albuminuria puede ser secundaria a factores no relacionados con la DM, como hipertensión, insuficiencia cardiaca congestiva (*congestive heart failure*, CHF), afección prostática o infección. La nefropatía diabética y la ESRD secundaria a ésta se desarrollan más a menudo en individuos afroestadounidenses, amerindios de Estados Unidos e hispanos que en los sujetos caucásicos con DM de tipo 2.

Ocurre también acidosis tubular renal de tipo IV (hipoaldosteronismo hiporreninémico) en la DM de tipo 1 o de tipo 2. Estas personas desarrollan tendencia a la hiperpotasiemia, que puede ser exacerbada por ciertos fármacos [en particular inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (*angiotensin-converting enzyme*, ACE) y bloqueadores del receptor de angiotensina (*angiotensin receptor blockers*, ARB)]. Los pacientes con DM están predispuestos a la nefrotoxicidad inducida por material de contraste radiográfico. Los factores de riesgo de nefrotoxicidad inducida por este último son nefropatía preexistente y deficiencia de volumen. Los pacientes con DM que se van a someter a procedimientos radiográficos con medio de contraste deben encontrarse bien hidratados antes y después de su exposición a dicho material, y se vigilará su concentración sérica de creatinina durante 24 h después del procedimiento diagnóstico.

Rx NEFROPATÍA DIABÉTICA

La terapia óptima contra dicha enfermedad es evitarla, por el control de la glucemia. Como parte de la atención integral contra la enfermedad habrá que detectar la microalbuminuria desde fase temprana, en que pueden emprenderse terapias eficaces. La estrategia recomendada para detectar microalbuminuria se señala en la **figura 338-11** e incluye la medición anual de la creatinina sérica para estimar la filtración glomerular. Entre las intervenciones que son eficaces para lentificar la evolución de microalbuminuria a macroalbuminuria están: 1) normalización de la glucemia; 2) control estricto de la presión arterial, y 3) administración de inhibidores de ACE, o de ARB. Es importante tratar también la dislipidemia.

La mejora del control glucémico reduce la velocidad de aparición y avance de la oligoalbuminuria en ambos tipos de diabetes. Sin embargo, una vez que existe la nefropatía manifiesta, no está claro si un mejor control glucémico frenará la progresión de la nefropatía. Durante la fase de declive de la función renal pueden disminuir las necesidades de insulina, porque esta sustancia se degrada en el riñón. Además, los antidiabéticos (sulfonilureas y metformina) pueden acumularse, y están contraindicados en la insuficiencia renal.

Muchos individuos con DM de tipo 1 o 2 padecen hipertensión. Numerosos estudios tanto en DM de tipo 1 como de tipo 2 demuestran la eficacia del control estricto de la presión arterial para reducir la excreción de albúmina y aminora el declive del funcionamiento renal. En diabéticos sin proteinuria se debe mantener la presión arterial por debajo de 130/80 mmHg. En individuos con microalbuminuria o con nefropatía manifiesta, el objetivo en cuanto a la presión arterial debe ser algo más bajo (125/75) (véase "Hipertensión" más adelante en este capítulo).

Es necesario usar los inhibidores de ACE o los ARB para disminuir la evolución de microalbuminuria hasta la forma de macroalbuminuria y el deterioro coexistente en la filtración glomerular que acompaña a la macroalbuminuria en personas con cualquiera de los dos tipos de la diabetes (consultar "Hipertensión" más adelante). No se han hecho comparaciones directas de la utilidad de los inhibidores de ACE, ni de ARB, pero muchos expertos piensan que las dos clases de fármacos son equivalentes en el diabético. Los ARB se pueden utilizar como alternativa en personas que terminan por mostrar tos o angioedema vinculado con el inhibidor de ACE. Después de dos a tres meses de tratamiento en individuos con microalbuminuria, se aumenta la dosis del fármaco hasta que desaparece esta última o se llega a la dosis máxima. Si es imposible utilizar los inhibidores de ACE o los ARB habrá que utilizar los bloqueadores de canales del calcio (la clase no dihidropiridínica), los bloqueadores beta o los diuréticos. Sin embargo, no se ha corroborado la eficacia para reducir la velocidad del deterioro de la filtración glomerular. Es de extraordinaria importancia el control de la presión arterial con algún agente, pero se ha demostrado sólo un beneficio específico de fármacos en la nefropatía diabética (independientemente del control de la presión arterial), sólo con los inhibidores de ACE y con los ARB en los diabéticos.

La ADA sugiere una disminución pequeña de la ingesta de proteínas en los diabéticos con microalbuminuria (0.8 g/kg de peso al día) o con macroalbuminuria (<0.8 g/kg de peso al día, que es el Aporte Diario Recomendado para el adulto o 10%, aproximadamente, de la ingesta calórica diaria).

Habrá que pensar en la consulta con el nefrólogo si la filtración glomerular estimada es menor de 60 ml/min por 1.743 m^2. Una vez que surge la macroalbuminuria, es grande la posibilidad de ESRD. En comparación con sujetos no diabéticos, la hemodiálisis en los diabéticos se acompaña de complicaciones más frecuentes como hipotensión (por neuropatía autonómica o la pérdida de la taquicardia refleja), un acceso más difícil a vasos, y la evolución acelerada de retinopatía. La supervivencia, una vez que comienza ESRD, es más breve en la población de diabéticos que en la de no diabéticos con signos clínicos similares. La ateroesclerosis es la causa principal de fallecimiento en diabéticos sometidos a diálisis y habrá que tratar intensivamente la hiperlipidemia. El trasplante unirrenal de un donante vivo emparentado es el tratamiento preferido,

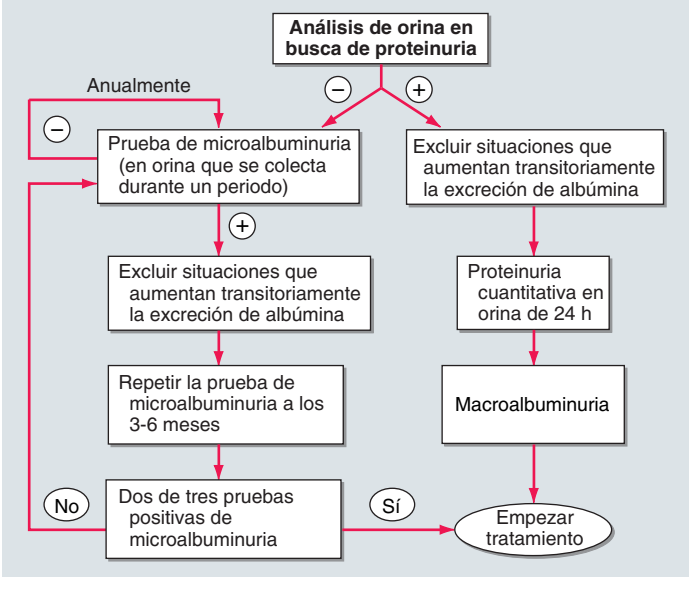

FIGURA 338-11. La detección inicial (tamizaje) de microalbuminuria se realizará en sujetos con diabetes de tipo 1, durante cinco años o más; en personas con el tipo 2 y durante el embarazo. Entre los cuadros sin relación con la diabetes que podrían agravar la microalbuminuria están las infecciones de vías urinarias, hematuria, insuficiencia cardiaca, enfermedades febriles, hiperglucemia intensa, hipertensión grave y ejercicio vigoroso. (*Con autorización de RA DeFronzo, en Therapy for Diabetes Mellitus and Related Disorders, 3d ed. American Diabetes Association, Alexandria, VA, 1998.*)

pero obliga a la inmunosupresión por largo tiempo. La combinación de trasplante de páncreas y riñones es una técnica promisoria porque alcanza la normoglucemia y el sujeto no necesita diálisis.

NEUROPATÍA Y DIABETES MELLITUS

La neuropatía de origen diabético aparece en aproximadamente 50% de las personas con cualquiera de las dos variantes de la enfermedad de larga evolución. Se puede manifestar en la forma de polineuropatía y como mononeuropatía, neuropatía autonómica o ambas. Al igual que ocurre con otras complicaciones de la diabetes, la aparición de la neuropatía guarda relación con la duración de la enfermedad y el control de la glucemia. Factores adicionales de riesgo son el índice de masa corporal (cuanto mayor es el índice, más grande es el peligro de neuropatía) y el tabaquismo. La presencia de enfermedad cardiovascular, incremento de triglicéridos e hipertensión también se vinculan con la neuropatía periférica de origen diabético. Se pierden las fibras nerviosas mielínicas y amielínicas. Los signos clínicos de la neuropatía de origen diabético son similares a los de otras neuropatías y por ello el diagnóstico de tal complicación diabética se hará solamente después de descartar otras causas posibles (cap. 379). La ADA recomienda practicar estudios de detección inicial (tamizaje) en busca de neuropatía simétrica distal, desde que se hace el diagnóstico inicial de la diabetes, y buscar por el tamizaje la neuropatía autonómica cinco años después del diagnóstico de diabetes de tipo 1 y en la fecha en que se diagnostica la de tipo 2. En consecuencia, habrá que practicar estudios cada año en los diabéticos en busca de ambas formas de neuropatía.

Polineuropatía-mononeuropatía. La forma más frecuente de neuropatía de origen diabético es la polineuropatía simétrica distal. Suele aparecer con pérdida sensitiva distal, pero incluso en 50% de los pacientes surgen signos de la neuropatía. También ocurren hiperestesias, parestesias y disestesias. Puede desarrollarse cualquier combinación de estos síntomas conforme avanza la neuropatía. Los síntomas consisten en sensación de adormecimiento, hormigueo, pinchazos o ardor quemante que se inicia en los pies y se extiende en sentido proximal. En algunos de estos individuos sobreviene dolor neuropático precedido, ocasionalmente, por mejoría de su control de la glucemia. El dolor afecta de manera característica las extremidades inferiores, suele percibirse en reposo y empeora durante la noche. Se han descrito formas tanto aguda (que dura menos de 12 meses) como crónica de la neuropatía diabética dolorosa. Conforme avanza este trastorno neurológico, el dolor va cediendo y acaba por desaparecer, pero persiste un déficit de la sensibilidad en las extremidades inferiores. La exploración física descubre pérdida de la sensibilidad, pérdida del reflejo del tobillo y sentido de la proporción anormal.

La polirradiculopatía diabética es un síndrome caracterizado por dolor incapacitante situado en el territorio de distribución de una o más raíces nerviosas. Puede ir acompañado de debilidad motora. La radiculopatía intercostal o de tronco provoca dolor en el tórax o abdomen. La afección del plexo lumbar o el nervio femoral puede causar dolor en el muslo o la cadera y acompañarse de debilidad motora en los flexores o extensores de la cadera (amiotrofia diabética). Por fortuna, las polirradiculopatías diabéticas suelen resolverse espontáneamente en seis a 12 meses.

La mononeuropatía (disfunción de nervios craneales o periféricos aislados) es menos frecuente que la polineuropatía en la DM y se presenta en forma de dolor o debilidad motora en el territorio de un solo nervio. Se ha propuesto una etiología vascular, pero se ignora su patogenia. Lo más frecuente es la afección del tercer par craneal, y la diplopía anuncia su presencia. La exploración física revela ptosis y oftalmoplejía, con miosis normal a la luz. A veces se afectan los pares craneales IV, VI o VII (parálisis de Bell). También puede haber mononeuropatías periféricas o afección simultánea de más de un nervio (mononeuropatía múltiple).

Neuropatía vegetativa (autónoma). Los pacientes con DM de tipo 1 o 2 de larga evolución pueden presentar signos de disfunción vegetativa que afectan los sistemas colinérgico, noradrenérgico y peptidérgico (péptidos como polipéptido pancreático, sustancia P, etc.). Es posible que la neuropatía vegetativa relacionada con la DM afecte numerosos aparatos y sistemas, como el cardiovascular, el digestivo, el genitourinario, el seudomotor y el metabólico. Las neuropatías vegetativas que afectan al aparato cardiovascular tienen el potencial de provocar taquicardia de reposo e hipotensión ortostática. También se han atribuido a la neuropatía autónoma casos de muerte repentina. Es probable que la gastroparesia y las dificultades de vaciamiento de la vejiga estén relacionadas con la neuropatía vegetativa de la DM (véase más adelante en este capítulo). La disfunción del sistema nervioso simpático puede producir hiperhidrosis de las extremidades superiores y anhidrosis de las inferiores. En este último caso es posible que ocurran sequedad de piel y grietas, de modo que aumenta el riesgo de úlceras en los pies. La neuropatía autónoma puede reducir la liberación de hormonas de la contrarregulación, lo que conlleva incapacidad para detectar adecuadamente la hipoglucemia (hipoglucemia inadvertida; cap. 339), por lo cual el paciente queda expuesto a un riesgo de hipoglucemia grave y se complican los esfuerzos por lograr un mejor control glucémico.

℞ NEUROPATÍA DIABÉTICA

El tratamiento de la neuropatía diabética dista de ser satisfactorio. Se debe perseguir un mejor control de la glucemia, que mejorará la velocidad de conducción nerviosa, pero no necesariamente los síntomas de neuropatía diabética. Los intentos de mejorar el control de la glucemia pueden complicarse por efecto de la neuropatía vegetativa y la hipoglucemia inadvertida. Es importante combatir los factores de riesgo de que surja neuropatía, como hipertensión e hipertrigliceridemia. La clave del tratamiento es evitar las neurotoxinas (alcohol) y tabaco, administrar suplementos vitamínicos contra posibles deficiencias (B_{12}, folato; cap. 71), y dar apoyo sintomático. La pérdida de sensibilidad en el pie pone al paciente en peligro de ulceración y de sus secuelas; por ello reviste importancia capital la prevención de estos problemas. Es importante que todo individuo con signos o síntomas de neuropatía (consúltese "Exploración física", más adelante) se revisen todos los días los pies y tomen precauciones (calzado) para evitar callosidades o úlceras. En caso de haber deformidades de los pies habrá que consultar con un podólogo.

La neuropatía crónica y dolorosa de origen diabético es difícil de combatir, pero puede mejorar con antidepresivos (tricíclicos como amitriptilina, desipramina, nortriptilina, imipramina o inhibidores de la recaptación selectiva de noradrenalina y serotonina como la duloxetina) o anticonvulsivos (gabapentina, pregabalina, carbamazepina o lamotrigina). En Estados Unidos, la *Food and Drug Administration* (FDA) ha aprobado el uso de dos agentes, duloxetina y pregabalina, contra el dolor que surge en la neuropatía de origen diabético. Sin embargo, a reserva de lo que señalen nuevos estudios, muchos expertos recomiendan comenzar con otros agentes, como un antidepresivo tricíclico, y cambiar si no hay mejoría o si aparecen efectos adversos. Los inhibidores de reductasa de aldosa al parecer no brindan alivio sintomático notable. A veces se necesita que el paciente acuda a un centro de tratamiento del dolor. El dolor de la neuropatía diabética aguda puede mostrar resolución con el paso del tiempo, y por ello es posible interrumpir el uso de fármacos conforme surge la lesión neuronal progresiva causada por la diabetes.

El tratamiento de la hipotensión ortostática secundaria a la neuropatía vegetativa es difícil. Diversos fármacos producen beneficios limitados (fludrocortisona, midodrina, clonidina, octreótido y yohimbina) pero tienen efectos secundarios importantes. Las maniobras no farmacológicas (ingerir cantidades adecuadas de sal, evitar la deshidratación y los diuréticos, usar medias de compresión) pueden proporcionar algún beneficio.

DISFUNCIÓN GASTROINTESTINAL O GENITOURINARIA

La DM de larga evolución de los tipos 1 y 2 puede afectar la motilidad y el funcionamiento del tubo digestivo y el aparato genitourinario. Los síntomas digestivos más destacados son retraso del vaciamiento gástrico (gastroparesia) y alteraciones de la motilidad del intestino delgado y el grueso (estreñimiento o diarrea). La gastroparesia puede presentarse con síntomas de anorexia, náusea, vómito, saciedad precoz y distensión del abdomen. Por lo regular surgen complicaciones microvasculares (retinopatía y neuropatía). La gammagrafía (medicina nuclear) después de ingerir una papilla con radionúclidos es la mejor investigación que corrobora el retraso del vaciamiento gástrico, pero quizá no guarde correlación precisa con los síntomas. Están en fase de perfeccionamiento "pruebas del aliento" no penetrantes después de ingerir una comida marcada con radionúclidos. Aunque la disfunción parasimpática secundaria a la hiperglucemia crónica es importante en el desarrollo de la gastroparesia, la propia hiperglucemia altera el vaciamiento gástrico. Una característica frecuente de la neuropatía vegetativa digestiva relacionada con la DM es la diarrea nocturna, que alterna con estreñimiento. En la DM de tipo 1 estos síntomas deben suscitar la búsqueda de enfermedad celiaca, por su mayor frecuencia. En la diabetes de larga evolución es frecuente la disfunción esofágica, pero suele ser asintomática.

La neuropatía autónoma diabética puede provocar afecciones genitourinarias que comprenden cistopatía, disfunción eréctil y disfunción sexual femenina (descenso del deseo sexual, dispareunia, decremento de la lubricación vaginal). Los síntomas de la cistopatía empiezan por la incapacidad

para sentir el llenado vesical y realizar una micción completa. A medida que empeora la contractilidad vesical, aumenta la capacidad de la vejiga y el residuo posmiccional, lo que produce síntomas de dificultad para iniciar la micción, decremento de la frecuencia urinaria, incontinencia e infecciones urinarias repetidas. La valoración diagnóstica comprende cistometría y estudios urodinámicos.

La disfunción eréctil y la eyaculación retrógrada son muy frecuentes en la DM y pueden ser de los primeros indicios de neuropatía diabética (cap. 49). La disfunción eréctil, cuya frecuencia aumenta con la edad del paciente y la duración de la diabetes, puede ocurrir en ausencia de otros signos de neuropatía vegetativa diabética.

℞ DISFUNCIÓN GASTROINTESTINAL Y GENITOURINARIA

Los tratamientos actuales de estas complicaciones de la DM son insatisfactorios. Un objetivo fundamental debería ser mejorar el control de la glucemia, porque algunos aspectos (neuropatía, función gástrica) pueden mejorar. Las comidas pequeñas y frecuentes, más fáciles de digerir (líquidas) y de bajo contenido en grasa y fibra pueden reducir al mínimo los síntomas de gastroparesia. Los agentes con moderada eficacia incluyen los agonistas dopamínicos como la metoclopramida a razón de 5 a 10 mg y la domperidona, en dosis de 10 a 20 mg antes de cada comida. La eritromicina interactúa con el receptor de motilina y puede estimular el vaciamiento gástrico. La diarrea de origen diabético, en caso de no haber proliferación bacteriana, se trata sintomáticamente con loperamida y puede mejorar con octreótido (50 a 75 μg, tres veces al día, SC). A veces es útil combatir con antibióticos la proliferación bacteriana excesiva (cap. 288).

La cistopatía diabética se debe tratar con micción cronometrada o autosondeo, tal vez con la adición de betanecol. Los fármacos que inhiben la fosfodiesterasa de tipo 5 son eficaces contra la disfunción eréctil, pero su utilidad en los diabéticos es un poco menor que en los no diabéticos (cap. 49). La disfunción sexual en las mujeres puede mejorar con el empleo de lubricantes vaginales, el tratamiento de las infecciones vaginales y reposición hormonal local o general con estrógenos.

MORBILIDAD Y MORTALIDAD CARDIOVASCULARES

La incidencia de enfermedades cardiovasculares está incrementada en quienes experimentan DM de tipos 1 y 2. El *Framingham Heart Study* reveló un incremento notable de arteriopatía periférica, insuficiencia cardiaca congestiva, arteriopatía coronaria, infarto del miocardio (MI) y muerte repentina (incremento del riesgo de una a cinco veces) en la DM. La *American Heart Association* definió recientemente a la diabetes mellitus como factor mayor de riesgo de enfermedad cardiovascular (la colocó en la misma categoría que tabaquismo, hipertensión e hiperlipidemia). Los pacientes con diabetes de tipo 2 sin MI previo experimentan un riesgo semejante de enfermedad cardiovascular y sucesos relacionados que los sujetos no diabéticos que han sufrido de antemano un infarto del miocardio. A causa de la prevalencia extremadamente elevada de enfermedad cardiovascular subyacente en los individuos diabéticos (en particular con DM de tipo 2) deben buscarse manifestaciones de enfermedad vascular ateroesclerótica en el enfermo diabético que tiene síntomas sugerentes de isquemia cardiaca, arteriopatía periférica o carotídea o electrocardiograma en reposo que indica MI previo, o que planea iniciar un programa de ejercicios, experimenta proteinuria o tiene otros dos factores de riesgo cardiaco (recomendaciones de la ADA). No hay consenso en cuanto a si los sujetos asintomáticos con diabetes deben someterse a pruebas de tamizaje en busca de CAD, y la forma en que se realicen. Es frecuente la ausencia de dolor torácico ("isquemia silenciosa") en los diabéticos, y está indicada la valoración cardiaca concienzuda en los que se someterán a una intervención quirúrgica mayor. El pronóstico para los individuos diabéticos que experimentan una arteriopatía coronaria o un infarto del miocardio es peor que en quienes no son diabéticos. Es más probable que la enfermedad arterial coronaria abarque muchos vasos en los individuos con diabetes mellitus.

El incremento de la morbilidad y la mortalidad cardiovasculares parece relacionarse con la sinergia de la hiperglucemia con otros factores de riesgo cardiovascular. Por ejemplo, después de controlar todos los factores de riesgo cardiovascular conocidos, la DM de tipo 2 aumenta al doble la mortalidad cardiovascular en los varones y al cuádruplo en las mujeres. Los factores de riesgo de macroangiopatía en los diabéticos son dislipidemia, hipertensión, obesidad, actividad física escasa y tabaquismo. Otros factores de riesgo específicos de la población diabética son oligoalbuminuria, macroproteinuria, elevación de la creatinina sérica y alteración de la función plaquetaria. La resistencia a la insulina, reflejada por aumento de los valores de insulina sérica, se asocia a un incremento del riesgo de complicaciones cardiovasculares tanto en diabéticos como en no diabéticos. Los individuos con resistencia a la insulina y DM de tipo 2 tienen valores elevados de inhibidores del activador del plasminógeno (especialmente de PAI-1) y de fibrinógeno, lo cual facilita la coagulación y trastorna la fibrinólisis, favoreciendo así el desarrollo de trombosis. La diabetes se acompaña también de disfunción endotelial, del músculo liso vascular y plaquetaria.

No son concluyentes las pruebas de que al mejorar el control glucémico disminuyen las complicaciones cardiovasculares en la diabetes. En DCCT, el número de problemas cardiovasculares agudos en individuos con diabetes de tipo 1 no difirió entre los grupos que recibieron tratamiento estándar o intensivo, durante la investigación, pero sí disminuyó 17 años después en la vigilancia (véase antes en este capítulo). Hubo mejoría en el perfil de lípidos en personas dentro del grupo intensivo (disminución en los niveles de colesterol total y de las LDL, y en el nivel de triglicéridos) durante el tratamiento intensivo de la diabetes. Están en marcha investigaciones para explorar si la mejoría del control glucémico disminuye los problemas cardiovasculares agudos en la diabetes de tipo 2. Los aspectos de preocupación respecto a la capacidad aterógena de la insulina subsisten, porque en sujetos no diabéticos, los mayores niveles séricos de insulina (que denotan resistencia a la hormona) se acompañan de un riesgo mayor de morbilidad y mortalidad cardiovasculares. En el UKPDS, la mejoría del control glucémico no redujo de manera concluyente la mortalidad cardiovascular. Es importante el hecho de que el tratamiento con insulina y con sulfonilureas no pareció aumentar el riesgo de enfermedad cardiovascular en los sujetos con DM de tipo 2, lo que refuta las afirmaciones anteriores de que estas sustancias tienen potencial aterógeno.

Además de la coronariopatía isquémica, en los diabéticos existe incremento de la enfermedad vascular cerebral (aumento de tres veces en la frecuencia de apoplejía). Los sujetos con DM tienen más riesgo de insuficiencia cardiaca congestiva. Probablemente la causa de este trastorno es multifactorial e incluye factores como isquemia miocárdica por ateroesclerosis, hipertensión y disfunción de los miocardiocitos secundaria a hiperglucemia crónica.

℞ ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

En general, el tratamiento de la cardiopatía isquémica no es distinto en los diabéticos (cap. 237). Los procedimientos de revascularización para la cardiopatía isquémica, como la intervención coronaria percutánea (*percutaneous coronary interventions*, PCI) y la cirugía de derivación coronaria con injerto (*coronary artery bypass grafting*, CABG) son menos eficaces en los diabéticos. Los índices de buenos resultados iniciales de PCI en diabéticos son similares a los obtenidos en los no diabéticos, pero los diabéticos presentan incidencias mayores de estenosis recidivante y disminución del libre tránsito y de la supervivencia a largo plazo en los estudios más antiguos. En fecha más reciente, las endoprótesis con elución de fármacos y un inhibidor GPIIb/IIIa de plaquetas han mejorado los pronósticos en diabéticos, pero no se sabe si hay alguna diferencia en la eficacia de PCI en los diabéticos. Pudiera preferirse GABG y no PCI en los diabéticos con CAD de varios vasos o MI reciente con onda Q, pero se prefiere PCI en quienes tienen CAD de un solo vaso o de dos vasos (sin afección de la arteria coronaria anterior izquierda).

La ADA ha insistido en la importancia del control de la glucemia y la modificación enérgica del riesgo cardiovascular en todas las personas que experimentan DM (véase más adelante en este capítulo). La gran ansiedad que despertó el empleo de los antagonistas adrenérgicos beta para tratar a los individuos diabéticos no debe impedir el empleo de estos agentes, puesto que benefician sin duda alguna a los pacientes con diabetes que han sufrido un MI. Los inhibidores de ACE (o ARB) pueden ser particularmente beneficiosos y hay que pensar en su uso en personas con diabetes de tipo 2 y otros factores de riesgo (tabaquismo, dislipidemia, antecedente de enfermedad cardiovascular, macroalbuminuria). Los sujetos con dolor retroesternal atípico o anormalidades en electrocardiograma con sujeto en reposo deben ser estudiados por detección sistemática (tamizaje) en busca de cardiopatía coronaria (*coronary heart disease*, CHD). No hay consenso en cuanto al tamizaje de personas asintomáticas con diabetes.

El tratamiento antiagregante plaquetario disminuye los acontecimientos cardiovasculares en los diabéticos con cardiopatía isquémica. Las recomendaciones actuales de la ADA sugieren el empleo de ácido acetilsalicílico como método de prevención secundaria de otros acontecimientos coronarios. Aunque no se dispone de datos que demuestren la eficacia en la prevención primaria de los acontecimientos coronarios se debe considerar el tratamiento antiplaquetario, en especial en los diabéticos mayores de 30 años de edad con otros factores de riesgo de cardiopatía isquémica como hipertensión, tabaquismo o dislipidemia. La dosis de ácido acetilsalicílico (75 a 162 mg) es la misma que en los no diabéticos. El tratamiento con este fármaco carece de efectos perjudiciales sobre la función renal o la hipertensión, y no afecta a la evolución de la retinopatía diabética.

Factores de riesgo cardiovascular • ***DISLIPIDEMIA.*** Los diabéticos pueden tener varias formas de dislipidemia (cap. 350). Dado el carácter aditivo del riesgo cardiovascular de la hiperglucemia y la hiperlipidemia, la atención integral a la diabetes exige la detección y el tratamiento enérgicos de las alteraciones lipídicas **(fig. 338-12)**. El patrón más común de dislipidemia consiste en hipertrigliceridemia y descenso de los valores de colesterol HDL. La DM por sí misma no aumenta las concentraciones de LDL, pero las pequeñas partículas densas de LDL que se encuentran en la DM de tipo 2 son más aterógenas porque experimentan glucosilación y oxidación con más facilidad.

Casi todos los estudios sobre el tratamiento de la dislipidemia diabética se han realizado en sujetos con DM de tipo 2, por la mayor frecuencia de dislipidemia en esta forma de diabetes. Los estudios de intervención han demostrado que los efectos beneficiosos de la reducción de LDL son similares en las poblaciones diabéticas y no diabéticas. Los grandes estudios prospectivos de prevención primaria y secundaria en cardiopatía isquémica han incluido un pequeño número de diabéticos de tipo 2, y el análisis de subgrupos ha demostrado de manera sistemática que las reducciones de LDL aminoran los acontecimientos cardiovasculares y la morbilidad en los diabéticos. En la mayor parte de los estudios se emplearon inhibidores de la reductasa de coenzima A de 3-hidroxi-3-metilglutaril (HMG-CoA), aunque el gemfibrozilo también es benéfico. No existen estudios prospectivos con la finalidad de resolver interrogantes similares en los individuos con DM de tipo 1. Como la frecuencia de enfermedades cardiovasculares en niños y adultos jóvenes diabéticos ha ido en aumento es necesario incorporar directrices que se exponen más adelante sobre la evaluación del riesgo de enfermedad cardiovascular.

Con base en los lineamientos emitidos por la ADA y la *American Heart Association*, las prioridades en el tratamiento de la hiperlipidemia son: 1) disminuir el colesterol LDL, 2) elevar el colesterol HDL y 3) reducir las concentraciones de triglicéridos. La estrategia de tratamiento depende del patrón de trastorno de las lipoproteínas (fig. 338-12). El tratamiento inicial de todas las formas de dislipidemia debe comprender modificaciones de la dieta, así como las mismas modificaciones del estilo de vida que se recomiendan en la población no diabética (suspensión del tabaquismo, control de la presión arterial, pérdida de peso, aumento de la actividad física). Las recomendaciones dietéticas para los diabéticos son similares a las que propugna el *National Cholesterol Education Program* (cap. 350), e indican aumento de la grasa monoinsaturada y de los hidratos de carbono así como reducción de las grasas saturadas y del colesterol. Aunque se considera importante, a menudo la respuesta a las variaciones de la dieta es discreta (decremento de las LDL <10%). La mejora del control glucémico disminuye los triglicéridos y tiene un ligero efecto beneficioso al elevar las HDL. Los inhibidores de la reductasa de HMG-CoA son los agentes preferidos para disminuir las LDL. Según las directrices de la ADA y del *American Heart Association*, las cifras de lípidos asumidas como objetivos en diabéticos (más de 40 años) sin enfermedad cardiovascular, deben ser: LDL <2.6 mmol/L (100 mg/100 ml); HDL >1.1 mmol/L (40 mg/100 ml) en varones y >1.38 mmol/L (50 mg/100 ml) en mujeres, y triglicéridos <1.7 mmol/L (150 mg/100 ml). El sustento teórico de dichos objetivos es que el riesgo de CHD es similar al que corresponde a sujetos sin diabetes que anteriormente han tenido un infarto del miocardio. En pacientes mayores de 40 años, la ADA recomienda agregar un estatínico, independientemente de LDL, para disminuir el nivel de esta última lipoproteína, 30 a 40%. Si se sabe que el sujeto ha tenido una enfermedad cardiovascular, la ADA recomienda un objetivo LDL <1.8 mmol/L (70 mg/100 ml) como "opción" [lo cual concuerda con las pruebas de que el objetivo en cuestión es beneficioso en personas no diabéticas con CAD (cap. 350)]. Los fibratos muestran moderada eficacia y deben considerarse cuando HDL sea baja en el caso de elevación leve de LDL. Puede ser necesaria la terapia por combinación con un inhibidor de la reductasa de HMG-CoA y un fibrato u otro agente hipolipemiante (ezetimibe, niacina), para alcanzar las metas en cuanto a LDL o HDL, pero la combinación de estatínicos y fibratos incrementa la posibilidad de efectos adversos como la miositis. El ácido nicotínico aumenta eficazmente el nivel de HDL y se utiliza en diabéticos, pero las dosis altas (>2 g/día) pueden empeorar el control de la glucemia y agravar la resistencia a la insulina. Tampoco se utilizarán resinas que se liguen a ácidos biliares si existe hipertrigliceridemia. La farmacoterapia de la dislipidemia para hacer que LDL sea <2.6 mmol/L (100 mg/100 ml) debe ser considerada en diabéticos menores de 40 años sin enfermedad cardiovascular, si tales personas tienen otros factores de riesgo.

HIPERTENSIÓN. La hipertensión acelera otras complicaciones de la diabetes, en particular la afección cardiovascular y la nefropatía. El tratamiento, orientado hacia el objetivo de lograr presión arterial menor de 130/80, en primer lugar debe insistir en modificaciones en el modo de vida como pérdida ponderal, ejercicio, corrección de estrés y restricción de sodio. Por lo común se necesita más de un agente para alcanzar el objetivo tensional, razón por la cual la ADA recomienda que todo diabético con hipertensión debe recibir un inhibidor de ACE o un ARB. Más adelante se incorporarán al régimen agentes que aminoren el riesgo cardiovascular (bloqueadores beta, diuréticos tiazídicos y bloqueadores de canales del calcio). Si bien los inhibidores de ACE y los ARB son equivalentes aproximados en muchos diabéticos que también tienen afección de riñones, la ADA recomienda: 1) en personas con diabetes de tipo 1, hipertensión, microalbuminuria o macroalbuminuria, es posible desacelerar la evolución de la nefropatía por medio de un inhibidor de ACE; 2) en personas con diabetes de tipo 2, hipertensión y microalbuminuria, el inhibidor de ACE o ARB desacelera la evolución hasta llegar a la macroalbuminuria, y 3) en sujetos con diabetes de tipo 2, hipertensión, macroalbuminuria e insuficiencia renal, un ARB lentifica el deterioro de la filtración glomerular. Entre los puntos adicionales por enfatizar están:

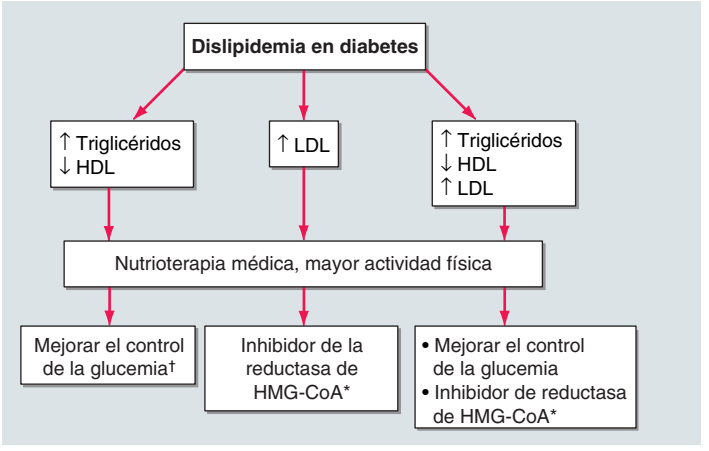

FIGURA 338-12. Tratamiento de la dislipidemia en la diabetes. *Fármacos de segunda línea: derivados del ácido fíbrico, ezetimibe, niacina, o resina que se liga a ácidos biliares. †Consúltese el texto respecto a la farmacoterapia basada en la edad y el perfil de riesgo. LDL, lipoproteína de baja densidad; HDL, lipoproteína de alta densidad.

1. Los inhibidores de la ACE tienen actividad neutra sobre los valores de glucosa y lípidos o son beneficiosos para quienes tienen alterados estos valores, y por este motivo ejercen un impacto positivo sobre el índice de riesgo cardiovascular. Bloqueadores de canales del calcio, antagonistas adrenérgicos centrales y vasodilatadores tienen acción neutra sobre lípidos y glucosa.
2. Los bloqueadores beta y los diuréticos tiazídicos incrementan la resistencia a la insulina e influyen negativamente en el perfil de lípidos; los primeros fármacos mencionados pueden agravar levemente el peligro de que surja diabetes de tipo 2. Aunque a menudo se les cuestiona porque entrañan el potencial de ocultar los síntomas de hipoglucemia, estos agentes son seguros en la mayoría de los diabéticos y reducen en ellos los sucesos cardiovasculares.
3. Los inhibidores simpáticos y los antiadrenérgicos alfa pueden empeorar la hipotensión ortostática en el paciente diabético que experimenta neuropatía vegetativa.
4. Quizá el descenso equivalente de la presión arterial por efecto de las diferentes clases de agentes no se traduzca en protección equivalente contra los puntos terminales cardiovasculares y renales. Tiazidas, antiadrenérgicos beta, inhibidores de la ACE y ARB tienen un impacto positivo sobre los puntos cardiovasculares terminales (MI o accidente vascular cerebral).
5. Para los diabéticos se prefieren los bloqueadores de los canales del calcio que no son del grupo de la dihidropiridina (verapamilo y diltiazem) sobre los que sí son de dicho grupo (amlodipina y nifedipina).
6. El objetivo de que la presión arterial sea menor de 125/75 mmHg debe sugerirse a personas con macroalbuminuria, hipertensión y diabetes.
7. Es importante medir en forma seriada el nivel sérico de potasio y la función renal.

Como resultado de la prevalencia elevada de enfermedad ateroesclerótica en los individuos con DM deberá considerarse la posibilidad de hipertensión renovascular en un caso en el que no se logra controlar la presión arterial.

COMPLICACIONES DE LAS EXTREMIDADES INFERIORES

La diabetes es la primera causa de amputación no traumática de las extremidades inferiores en Estados Unidos. Las úlceras e infecciones del pie son

también una importante causa de morbilidad en los diabéticos. Las razones del aumento de la incidencia de estos trastornos en la DM son complejas y suponen la interacción de varios factores patogénicos: neuropatía, biomecánica anormal del pie, enfermedad vascular periférica y cicatrización deficiente de las heridas. La neuropatía sensitiva periférica interfiere en los mecanismos normales de protección y permite que el paciente sufra traumatismos importantes o leves repetidos, que a menudo pasan inadvertidos. Los trastornos de la sensibilidad propioceptiva causan un soporte anormal del peso durante la marcha, con la consiguiente formación de callosidades o úlceras. La neuropatía motora y sensitiva conduce a una mecánica anormal de los músculos del pie y a alteraciones estructurales del pie (dedo en martillo, deformidad del pie en garra, prominencia de las cabezas de los metatarsianos, articulación de Charcot). La neuropatía vegetativa provoca anhidrosis y altera el flujo sanguíneo superficial del pie, lo que promueve la desecación de la piel y la formación de fisuras. La enfermedad vascular periférica y la cicatrización deficiente impiden la resolución de pequeñas heridas de la piel, permitiendo que aumenten de tamaño y se infecten.

Alrededor de 15% de los diabéticos presenta una úlcera en el pie (las regiones menos comunes son el dedo gordo y articulaciones metatarsofalángicas), y una fracción importante de ellos sufrirá en algún momento una amputación (riesgo de 14 a 24% con esa úlcera u otras úlceras posteriores). Los factores de riesgo de úlceras en el pie o de amputación comprenden: sexo masculino, diabetes de más de 10 años de duración, neuropatía periférica, estructura anormal del pie (alteraciones óseas, callo, engrosamiento de las uñas), enfermedad vascular periférica, tabaquismo, antecedentes de úlcera o amputación y control de la glucemia deficiente. Las grandes callosidades suelen preceder a las úlceras o superponerse a ellas.

℞ COMPLICACIONES EN EXTREMIDADES INFERIORES

El tratamiento óptimo de las úlceras del pie y las amputaciones consiste en prevenir a través de la detección de pacientes de alto riesgo, educar al paciente e instaurar medidas para prevenir la ulceración. Es necesario identificar a los pacientes de alto riesgo en el transcurso de la exploración sistemática de los pies de todos los diabéticos (véase "Aspectos constantes de la atención integral de la diabetes", más adelante en este capítulo). La educación del paciente debe hacer hincapié en lo siguiente: 1) selección cuidadosa del calzado; 2) inspección diaria de los pies para detectar los signos incipientes de ajuste deficiente del calzado o traumatismos menores; 3) higiene diaria de los pies para mantener la piel limpia e hidratada; 4) evitar el autotratamiento de las alteraciones de los pies y las conductas de alto riesgo (p. ej., caminar descalzo), y 5) consulta rápida con un profesional de la salud en caso de cualquier anomalía. Los pacientes con alto riesgo de ulceración o amputación pueden beneficiarse de la consulta con un especialista en el cuidado de los pies. Entre las intervenciones dirigidas a modificar los factores de riesgo se encuentran calzado ortopédico y ortesis, tratamiento de los callos, cuidado de las uñas, y medidas profilácticas para disminuir la presión sobre la piel debida a una arquitectura ósea anormal. También es importante atender a otros factores de riesgo de enfermedad vascular (tabaquismo, dislipidemia, hipertensión) y mejorar el control glucémico.

A pesar de las medidas preventivas, la ulceración del pie y las infecciones son frecuentes y representan un problema potencialmente grave. A causa de la patogenia multifactorial de las úlceras de las extremidades inferiores, su tratamiento debe ser interdisciplinario y a menudo requiere el concurso de expertos en ortopedia, cirugía vascular, endocrinología, podología y enfermedades infecciosas. La superficie plantar del pie es el lugar más frecuente de ulceración. Las úlceras pueden ser primordialmente neuropáticas (no acompañandas de infección) o tener celulitis u osteomielitis circundantes. También es común la celulitis sin ulceración y debe tratarse con antibióticos de amplio espectro, incluida la cobertura contra anaerobios (véase más adelante en este capítulo).

Una úlcera infectada es un diagnóstico clínico, porque en el cultivo superficial de cualquier úlcera es probable encontrar numerosos patógenos bacterianos. La infección que rodea una úlcera del pie a menudo se debe a muchos microorganismos (cocos grampositivos y gramnegativos y anaerobios), y puede desarrollarse gangrena gaseosa en ausencia de infección por clostridios. Lo más útil son los cultivos tomados de la base de una úlcera desbridada o de un exudado purulento. Se debe determinar la profundidad de la herida por inspección y sondeando con un instrumento estéril de punta roma. Se toman radiografías simples del pie para evaluar la posibilidad de osteomielitis en úlceras crónicas que no han respondido al tratamiento. Las gammagrafías óseas pueden ser útiles, pero a menudo resulta difícil diferenciar una osteomielitis de una infección subcutánea situada por encima. Los estudios con leucocitos marcados con indio son más útiles para determinar si la infección afecta estructuras óseas o sólo partes blandas, pero son demandantes desde el punto de vista técnico. La modalidad más específica suele ser la resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI) del pie, pero es difícil diferenciar la destrucción ósea debida a osteomielitis de la provocada por una artropatía de Charcot. Si es necesario el desbridamiento quirúrgico, la biopsia y el cultivo del hueso suelen proporcionar la respuesta.

La mejor forma de tratar la osteomielitis es combinando un tratamiento antibiótico prolongado (primero intravenoso y luego oral) con el desbridamiento del hueso infectado. En todos los pacientes se debe considerar la posible contribución de la insuficiencia vascular. Los estudios no invasores del flujo sanguíneo con frecuencia no son fiables en la diabetes, y puede ser necesaria la angiografía, teniendo presente el riesgo de nefrotoxicidad inducida por el medio de contraste. Los procedimientos de derivación vascular a menudo resultan eficaces para promover la resolución de heridas y disminuir la necesidad de amputación de la extremidad isquémica.

Cada vez es mayor el número de posibles tratamientos de las úlceras del pie diabético, pero todavía tienen que demostrar con claridad su eficacia en ensayos clínicos prospectivos y controlados. Un documento de consenso de la ADA identificó seis intervenciones de eficacia demostrada en las heridas del pie diabético: 1) descarga, 2) desbridamiento, 3) apósitos de heridas, 4) empleo adecuado de antibióticos, 5) revascularización y 6) amputación limitada. Lo más adecuado es evitar por completo el peso sobre la úlcera, con lo que se elimina el traumatismo mecánico que retrasa la cicatrización de la herida. El reposo en cama y diversas ortesis limitan la carga sobre las heridas o puntos de presión. El desbridamiento quirúrgico de las heridas neuropáticas es importante y eficaz, pero no existe una demostración clara de la eficacia de otras medidas de limpieza de heridas (enzimas, remojo, hidromasaje). Los apósitos promueven la curación de las heridas hidratándolas y protegiéndolas. Se deben evitar los antisépticos. Los antibióticos tópicos son de utilidad limitada. Una vez controlada la infección pueden ser útiles la fisioterapia, la evaluación de las ortesis y la rehabilitación.

Las infecciones leves o que no amenazan la extremidad se pueden tratar con antibióticos por vía oral (cefalosporinas, clindamicina, amoxicilina/ácido clavulánico y fluoroquinolonas), desbridamiento quirúrgico del tejido necrótico, cuidados locales de la herida (evitación del peso sobre la úlcera) y vigilancia estrecha del avance de la infección. Las úlceras más graves pueden requerir tratamiento antibiótico por vía intravenosa así como reposo en cama y cuidados locales de la herida. Tal vez sea necesario el desbridamiento quirúrgico urgente de la herida. La meta debe ser el control estricto de la glucemia (véase más adelante en este capítulo). Los antibióticos por vía intravenosa deberán proporcionar una cobertura de amplio espectro frente a *Staphylococcus aureus*, estreptococos y gramnegativos aerobios y anaerobios. Los regímenes antimicrobianos iniciales incluirán ertapenem, piperacilina/tazobactam, cefotetán, ampicilina/sulbactam, linezolid, o una combinación de clindamicina y una fluoroquinolona. Las infecciones graves, o aquellas que no mejoran después de 48 h de tratamiento antibiótico, requieren ampliar el espectro antimicrobiano para cubrir *S. aureus* resistente a meticilina (p. ej., vancomicina) y *Pseudomonas aeruginosa*. Si la infección que rodea la úlcera no mejora con los antibióticos intravenosos se debe reevaluar la cobertura antibiótica y reconsiderar si está indicado un desbridamiento quirúrgico o la revascularización. Con la mejoría clínica se puede proseguir el tratamiento antibiótico y las curas locales de manera ambulatoria con seguimiento estrecho.

La información reciente sobre la biología de las heridas ha conducido a nuevas tecnologías (p. ej., equivalentes de piel viva y factores de crecimiento, como el factor de crecimiento fibroblástico básico) que pueden ser útiles, en especial en caso de úlceras neuropáticas. El factor de crecimiento derivado de plaquetas recombinante produce algún beneficio y complementa los tratamientos de descarga, desbridamiento y antibióticos. Se ha empleado el oxígeno hiperbárico, pero no se dispone de una demostración rigurosa de su eficacia. Se ha demostrado que la presión negativa en la herida acelera la cicatrización en la planta del pie.

INFECCIONES

En quienes experimentan DM las infecciones son más frecuentes y más graves. Los motivos son anormalidades mal definidas de la inmunidad mediada por células y la función fagocítica relacionadas con la hiperglucemia, así como vascularización disminuida. La hiperglucemia propicia la colonización y la proliferación de diversos microorganismos (*Candida* y otras especies de hongos). Muchas infecciones ordinarias son más frecuentes y graves en la población diabética, en tanto que se observan diversas infecciones raras casi exclusivamente en los individuos diabéticos. Entre los ejemplos de esta categoría se encuentran mucormicosis rinocerebral, infecciones enfisematosas de vesícula biliar y vías urinarias y otitis externa "maligna" o invasora. Este último trastorno suele ser secundario a infección por *P. aeruginosa* de los tejidos blandos que rodean el conducto auditivo externo, suele iniciarse con dolor y secreción purulenta y puede avanzar con rapidez hasta osteomielitis y meningitis. Deben buscarse estas infecciones, de manera particular, en los pacientes que llegan a la asistencia médica con estado hiperosmolar hiperglucémico.

Neumonía e infecciones urinarias, de la piel y los tejidos blandos son más frecuentes en los diabéticos. En general, los microorganismos que causan las infecciones pulmonares son similares a los que se hallan en las poblaciones

no diabéticas; sin embargo, la frecuencia de gramnegativos, *S. aureus* y *M. tuberculosis* es mayor. Las infecciones urinarias (de vías bajas o pielonefritis) se deben a bacterias comunes como *Escherichia coli*, aunque a menudo se observan varias especies de levaduras (*Candida* y *Torulopsis glabrata*). Entre las complicaciones de las infecciones urinarias se cuentan la pielonefritis y la cistitis enfisematosa. La bacteriuria es frecuente en individuos con cistopatía diabética. Existe un aumento de la vulnerabilidad a la furunculosis, a las infecciones superficiales por *Candida* y a la vulvovaginitis. El mal control de la glucemia es el denominador común de los sujetos con estas infecciones. Los diabéticos tienen mayor frecuencia de colonización de los pliegues cutáneos y las fosas nasales por *S. aureus*. El riesgo de infecciones de las heridas quirúrgicas es más elevado en los diabéticos. El control estricto de la glucemia reduce las infecciones posoperatorias en diabéticos que se someten a injerto de derivación arterial coronaria, y debe ser el objetivo en todo diabético que sufra una infección.

MANIFESTACIONES DERMATOLÓGICAS

Las manifestaciones cutáneas más frecuentes de la DM son cicatrización lenta de las heridas y úlceras cutáneas. Las dermopatías diabéticas, a veces denominadas *pápulas pretibiales pigmentadas* o "manchas cutáneas diabéticas", empiezan en una zona eritematosa y evolucionan a un área de hiperpigmentación circular. Estas lesiones se deben a traumatismos mecánicos menores en la región pretibial y son más frecuentes en los diabéticos ancianos. También se ven procesos ampollosos (úlceras superficiales o erosiones en la región pretibial). La *necrobiosis lipoídica diabeticorum* es un raro trastorno de la diabetes que afecta predominantemente a mujeres jóvenes con DM de tipo 1, neuropatía y retinopatía. Suele empezar en la región pretibial en forma de una placa o pápulas eritematosas que aumentan gradualmente de tamaño, se oscurecen, desarrollan bordes irregulares con centros atróficos y ulceración central. Pueden ser dolorosas. El vitíligo ocurre con mayor frecuencia en individuos con diabetes de tipo 1. La *acantosis nigricans* (placas aterciopeladas situadas en el cuello o las superficies de extensión) es a veces una manifestación de resistencia grave a la insulina con diabetes. El *granuloma anular*, localizado o generalizado (placas eritematosas situadas sobre las extremidades o el tronco) y la *esclerodermia* (áreas de engrosamiento de la piel de la espalda o el cuello en el lugar donde previamente hubo infecciones cutáneas) son más frecuentes en los diabéticos. La *lipoatrofia* y la *lipohipertrofia* pueden producirse en los lugares de inyección de insulina pero son raros con el empleo de insulina humana. La xerosis y el prurito son frecuentes y se alivian con hidratantes cutáneos.

ESTUDIO DEL PACIENTE: Diabetes mellitus

La DM y sus complicaciones producen una amplia gama de síntomas y signos; los que se deben a hiperglucemia aguda pueden presentarse en cualquier fase de la enfermedad, mientras que los relacionados con las complicaciones crónicas empiezan a aparecer durante el segundo decenio de la hiperglucemia. Los sujetos con DM de tipo 2 no detectada previamente se pueden presentar con las complicaciones crónicas de la diabetes en el momento del diagnóstico. La anamnesis y la exploración física deben valorar los signos y síntomas de hiperglucemia aguda y detectar las complicaciones crónicas y los trastornos que se asocian a la diabetes mellitus.

ANAMNESIS. Se debe realizar una historia médica completa con especial hincapié en aspectos de importancia en la diabetes como peso, antecedentes familiares de diabetes y sus complicaciones, factores de riesgo cardiovascular, antecedentes médicos, ejercicio, tabaquismo y consumo de alcohol. Los síntomas de hiperglucemia comprenden poliuria, polidipsia, pérdida de peso, cansancio, debilidad, visión borrosa, infecciones superficiales frecuentes (vaginitis, micosis cutáneas) y cicatrización lenta de las lesiones cutáneas tras pequeños traumatismos. Las alteraciones metabólicas están relacionadas fundamentalmente con la hiperglucemia (diuresis osmótica, disminución de la entrada de glucosa en el músculo) y con el estado catabólico del paciente (pérdida de glucosa y de calorías por la orina, destrucción muscular por la degradación de proteínas y disminución de la síntesis proteínica). La visión borrosa es consecuencia de variaciones en el contenido de agua del cristalino y se resuelve una vez controlada la hiperglucemia.

En un paciente con diabetes establecida, la valoración inicial debe hacer hincapié en la atención previa a la diabetes, como tipo de dieta, concentraciones anteriores de A1C, resultados de la autovigilancia de glucosa, frecuencia de hipoglucemia, presencia de complicaciones específicas de la diabetes, evaluación de los conocimientos del paciente sobre su enfermedad, ejercicio y nutrición. Las complicaciones crónicas pueden afectar varios aparatos y sistemas, y un paciente puede presentar todos, algunos o ningún síntoma relacionados con las complicaciones de la DM (véase antes en este capítulo). Además, se debe buscar la presencia de comorbilidad relacionada con la diabetes (enfermedad cardiovascular, hipertensión, dislipidemia).

EXPLORACIÓN FÍSICA. Además de efectuar una exploración física completa, se debe prestar especial atención a los aspectos de importancia en la diabetes como peso corporal o índice de masa corporal, exploración de la retina, presión arterial ortostática, exploración del pie, pulsos periféricos y lugares de inyección de insulina. La presión arterial que pasa de 130/80 mmHg en los individuos diabéticos se considera hipertensión. La exploración cuidadosa de las extremidades inferiores debe buscar indicios de neuropatía periférica, callos, micosis superficiales, afección ungueal y deformidades del pie, como dedos en martillo o en garra y pie de Charcot, con el fin de identificar los lugares de posible ulceración. La sensibilidad vibratoria (con un diapasón a 128 MHz en la base del dedo gordo del pie) y la capacidad de detectar el contacto con un monofilamento (de 5.07, 10 g) son útiles para detectar una neuropatía diabética moderadamente avanzada. Como en la diabetes son frecuentes los trastornos periodontales, también se deben explorar los dientes y las encías.

CLASIFICACIÓN DE LA DM EN UN PACIENTE CONCRETO. La etiología de la diabetes en un sujeto con enfermedad de comienzo reciente suele dilucidarse mediante criterios clínicos. Los pacientes con DM de tipo 1 tienden a presentar las siguientes características: 1) comienzo de la enfermedad antes de los 30 años de edad; 2) hábito corporal delgado; 3) necesidad de insulina como tratamiento inicial; 4) propensión al desarrollo de cetoacidosis, y 5) aumento del riesgo de otros trastornos autoinmunitarios como enfermedad tiroidea autoinmunitaria, insuficiencia suprarrenal, anemia perniciosa y vitíligo. Por el contrario, las personas con DM de tipo 2 a menudo presentan los siguientes rasgos: 1) desarrollo de la diabetes después de los 30 años de edad; 2) habitualmente son obesas (80% son obesas, pero los ancianos pueden ser delgados); 3) tal vez no precisen de insulina al comienzo, y 4) pueden tener trastornos asociados como resistencia a la insulina, hipertensión, enfermedad cardiovascular, dislipidemia o síndrome del ovario poliquístico. En la DM de tipo 2, la resistencia a la insulina a menudo se asocia a obesidad abdominal (en contraposición con la obesidad de caderas y de muslos) e hipertrigliceridemia. Aunque la mayoría de los individuos con DM de tipo 2 diagnosticada son ancianos, la edad de diagnóstico parece estar disminuyendo en algunos grupos étnicos, y existe un notable incremento en niños y adolescentes con sobrepeso. Algunos sujetos portadores del fenotipo de la DM de tipo 2 experimentan DKA pero carecen de marcadores autoinmunitarios y pueden tratarse con hipoglucemiantes orales en vez de insulina (lo cual se denomina *DM tipo 2 propensa a cetosis*). Por otra parte, algunos individuos (5 a 10% de los casos) con el aspecto fenotípico de la DM de tipo 2 no tienen deficiencia absoluta de insulina pero sí marcadores autoinmunitarios [anticuerpos contra células insulares (*islet cell autoantibodies*, ICA) y contra la descarboxilasa de ácido glutámico (*glutamic acid decarboxylase*, GAD)] que sugieren DM de tipo 1 (denominada *diabetes autoinmunitaria latente del adulto*). Las personas mencionadas muy probablemente tienen menos de 50 años de vida, BMI normal o el antecedente personal o familiar de otra enfermedad autoinmunitaria. Es muy grande la posibilidad de que necesiten insulinoterapia en término de cinco años. Sin embargo, es difícil clasificar inequívocamente a algunos enfermos. Los individuos que se desvían del perfil clínico de DM de tipo 1 o 2, o que tienen otros defectos asociados como sordera, insuficiencia exocrina pancreática y otros trastornos endocrinos, deben ser clasificados en función de ello (cuadro 338-1).

VALORACIÓN DE LABORATORIO. El estudio de laboratorio debe evaluar en primer lugar si el paciente cumple los criterios diagnósticos de DM (cuadro 338-2) y después el grado de control glucémico (A1C, que se trata más adelante en este capítulo). Además de la valoración de laboratorio (analítica) habitual se deben hacer pruebas de detección sistemática de procesos asociados a la DM (p. ej., microalbuminuria, dislipidemia, disfunción tiroidea). En los sujetos con alto riesgo de enfermedad cardiovascular se deben hacer pruebas de detección sistemática de cardiopatía isquémica asintomática con las pruebas de esfuerzo (ergometrías) cardiacas apropiadas, si están indicadas.

La clasificación del tipo de DM no suele requerir la intervención del laboratorio. La insulina sérica o las determinaciones de péptido C no diferencian con claridad la DM de tipo 1 de la 2 en el momento del comienzo de la diabetes; un péptido C bajo simplemente confirma que el paciente necesita insulina. Por el contrario, muchos sujetos con DM de tipo 1 de comienzo reciente retienen alguna capacidad de producción de péptido C. La determinación de anticuerpos contra las células de los islotes en el momento del comienzo de la diabetes puede ser útil si el tipo no está claro con base en las características antes descritas.

TRATAMIENTO A LARGO PLAZO

PRINCIPIOS GENERALES

Los objetivos del tratamiento de la DM de tipo 1 o 2 son : 1) eliminar los síntomas relacionados con la hiperglucemia, 2) reducir o eliminar las complicaciones de microangiopatía o macroangiopatía a largo plazo y 3) permitir al paciente un modo de vida tan normal como sea posible. Para lograr estos objetivos, el médico debe identificar una meta de control glucémico en cada paciente, dar a éste los recursos de educación y fármacos para lograr este nivel, y vigilar y tratar las complicaciones relacionadas con la DM. Los síntomas de la diabetes suelen resolverse cuando la glucosa plasmática es <11.1 mmol/L (200 mg/100 ml), y por tanto la mayor parte del tratamiento de la enfermedad se centra en lograr el segundo y tercer objetivos. En el **cuadro 338-8** se resumen las metas terapéuticas en diabéticos.

La atención del paciente con diabetes de tipo 1 o 2 requiere un equipo interdisciplinario. Para el éxito de este equipo es fundamental la participación del paciente, sus aportaciones y su entusiasmo, todos ellos esenciales para un tratamiento óptimo de la diabetes. Los miembros del equipo de salud incluyen el médico de atención primaria, el endocrinólogo o diabetólogo, o ambos, un educador en diabetes diplomado y un especialista en nutrición. Además, cuando surgen las complicaciones de la diabetes son fundamentales subespecialistas con experiencia en las complicaciones de la enfermedad (como neurólogos, nefrólogos, cirujanos vasculares, cardiólogos, oftalmólogos y podólogos).

Los diferentes enfoques de la atención de la diabetes a veces reciben diferentes denominaciones, como insulinoterapia intensiva, control glucémico intensivo y "control estricto". Sin embargo, en este capítulo se utilizará el término *atención integral de la diabetes* para resaltar el hecho de que el tratamiento óptimo de la enfermedad implica algo más que el control de la glucosa plasmática. Aunque el control de la glucemia es fundamental en el tratamiento óptimo de la diabetes, la atención integral tanto del tipo 1 como del tipo 2 debe detectar y tratar las complicaciones específicas de la enfermedad y modificar los factores de riesgo de las enfermedades asociadas a la DM. Además de los aspectos físicos de la DM pueden tener también un impacto en la asistencia de esta enfermedad otros de tipo social, familiar, económico, cultural y laboral. La *International Diabetes Federation* (IDF), después de aceptar que varían ampliamente en todo el mundo los recursos para aplicar en la enfermedad, ha publicado directrices para la atención corriente (una base de servicios perfectamente desarrolladas y con sistemas de financiamiento asistencial, consumen una porción importante del erario nacional); atención mínima (situaciones asistenciales en que son muy escasos los recursos), y atención integral (situaciones asistenciales en que se cuenta con recursos considerables). El presente capítulo brinda orientación respecto al nivel integral de asistencia de diabéticos.

CUADRO 338-8 OBJETIVOS TERAPÉUTICOS EN ADULTOS DIABÉTICOS[a]

Índice	Cifra como objetivo
Control de la glucemia[b]	
A1C	<7.0[c]
Glucosa plasmática capilar en fase preprandial	5.0-7.2 mmol/L (90-130 mg/100 ml)
Glucosa plasmática capilar en fase posprandial (pico)	<10.0 mmol/L (<180 mg/100 ml)[d]
Presión arterial	<130/80[e]
Lípidos[f]	
Lipoproteína de baja densidad	<2.6 mmol/L (<100 mg/100 ml)
Lipoproteína de alta densidad	>1.1 mmol/L (>40 mg/100 ml)[g]
Triglicéridos	<1.7 mmol/L (<150 mg/100 ml)

[a] Según recomienda la ADA; es importante establecer objetivos o metas para cada paciente (consultar el texto), pues dichas metas pueden ser diferentes en algunas poblaciones de enfermos.
[b] A1C es la meta primaria.
[c] Si bien ADA recomienda que A1C sea menor de 7.0%, en términos generales, en el enfermo individual recomienda que "... sea lo más cercana a lo normal posible (<6.0%) sin hipoglucemia significativa ..." Los límites normales de A1C son 4.0 a 6.0 (técnica basada en DCCT).
[d] Una a 2 h después de comenzar el consumo de una comida.
[e] En sujetos con disminución de la filtración glomerular y con macroalbuminuria la cifra como objetivo es <125/75.
[f] En orden descendente de prioridades.
[g] En el caso de mujeres, algunos sugieren una cifra como objetivo que sea 0.25 mmol/L (10 mg/100 ml) mayor.
Fuente: con autorización de la *American Diabetes Association*, 2007.

EDUCACIÓN DEL PACIENTE SOBRE DM, NUTRICIÓN Y EJERCICIO

El paciente con DM de tipo 1 o 2 debe recibir educación sobre nutrición, ejercicio, atención a la diabetes durante otras enfermedades y medicamentos que disminuyen la glucosa plasmática. Además de mejorar el cumplimiento, la educación del paciente permite a los diabéticos asumir mayores cuotas de responsabilidad en su autocuidado. La educación del paciente debe concebirse como un proceso continuado en el tiempo con visitas regulares de refuerzo, y no como algo que termina después de una o dos consultas con una enfermera educadora o un especialista en nutrición. La ADA califica de enseñanza sobre el plan terapéutico individualizado para la persona como la autoenseñanza del tratamiento de la diabetes (*diabetes self-management education*, DSME). El control de la glucemia mejora gracias al contacto frecuente entre la persona y el grupo encargado del tratamiento de la enfermedad (medios electrónicos, teléfono y otros elementos).

Educación diabetológica. El educador en diabetes es un profesional de la salud (enfermera, dietista o farmacéutico) con cualidades especializadas en educación de pacientes, diplomado en educación diabetológica (p. ej., de la *American Association of Diabetes Educators*). Entre los temas importantes para la asistencia óptima de la diabetes se encuentran autovigilancia de la glucosa en sangre, vigilancia de las cetonas urinarias (DM de tipo 1), administración de insulina, guías de referencia para el tratamiento de la diabetes durante enfermedades concurrentes, tratamiento de la hipoglucemia, cuidado de los pies y la piel, asistencia de la diabetes antes del ejercicio, durante éste y una vez terminado, y actividades que modifican los factores de riesgo.

Nutrición. *Terapia nutricional médica* (*medical nutrition therapy*, MNT) es un término empleado por la ADA para describir la coordinación óptima del consumo calórico con otros aspectos del tratamiento de la diabetes (insulina, ejercicio, adelgazamiento). La ADA ha publicado recomendaciones sobre los tres tipos de MNT. La prevención primaria en MNT se orienta a evitar o retrasar el comienzo de DM de tipo 2 en sujetos de alto riesgo (obesos o con prediabetes), al alentar el adelgazamiento. El tratamiento médico de la obesidad es un terreno en evolución rápida y se expone en el capítulo 75. Las medidas de prevención secundaria de MNT se orientan a evitar o retrasar las complicaciones propias de la diabetes en los enfermos de este mal o mejorar el control de la glucemia. Las medidas de prevención terciaria se dirigen a tratar las complicaciones propias de la diabetes (enfermedad cardiovascular, nefropatía) en los enfermos. Por ejemplo, en individuos con diabetes y nefropatía crónica habrá que limitar el ingreso de proteínas a 0.8 g/kg de peso corporal al día. La MNT en personas con diabetes y enfermedades cardiovasculares debe incorporar principios dietéticos propios de pacientes no diabéticos, con enfermedades cardiovasculares. Hay puntos comunes en las recomendaciones respecto a los tres tipos de MNT. A pesar de ello, el capítulo presente insistirá en las medidas de prevención secundaria. En pacientes escogidos cabrá considerar algunos métodos farmacológicos que faciliten el adelgazamiento y la cirugía bariátrica (cap. 75).

Al igual que es válido en la población general, conviene seguir una dieta que incluya frutas, verduras, alimentos con abundante fibra vegetal y leche semidescremada. De la misma forma que se hace con otros aspectos del tratamiento de la diabetes, hay que ajustar MNT de modo que alcance los objetivos de cada enfermo. Además, un componente importante de la atención integral es la enseñanza sobre MNT y hay que reforzarla por orientación corriente del enfermo. En términos generales, los componentes de MNT óptimos son similares en las personas con uno u otro tipo de diabetes **(cuadro 338-9)**. Históricamente, la nutrición ha impuesto dietas restrictivas y complicadas. Las costumbres actuales han cambiado en gran medida, aunque muchos pacientes y profesionales sanitarios siguen viendo a la dieta diabética como monolítica y estática. Por ejemplo, en el caso de los diabéticos de tipo 2 la MNT actual incluye alimentos con sacarosa y trata de modificar otros factores de riesgo como hiperlipidemia e hipertensión, en lugar de centrarse exclusivamente en la pérdida de peso. El *índice glucémico* es un estimado del incremento posprandial de la glucemia cuando la persona consume una can-

CUADRO 338-9 RECOMENDACIONES NUTRICIONALES PARA ADULTOS DIABÉTICOS[a]

Grasa
Deben constituir 20-35% de la ingesta calórica total
Las grasas saturadas deben aportar menos de 7% de calorías totales
<200 mg/día, de colesterol de alimentos
Dos o más raciones de pescado por semana aportan ácidos grasos poliinsaturados omega-3
Consumo mínimo de grasas-*trans*
Carbohidratos
Aportarán 45-65% de la ingesta calórica total (no se recomiendan las dietas con pocos carbohidratos)
Son importantes la cantidad y el tipo de carbohidratos[b]
Es posible el consumo de alimentos que contienen sacarosa si se hacen ajustes en las dosis de insulina
Proteínas
Aportarán 10-35% de la ingesta calórica total (no se recomiendan las dietas hiperproteínicas)
Otros componentes
Los alimentos con abundante fibra vegetal pueden disminuir las oscilaciones de la glucemia posprandial
Consumo de edulcorantes sin nutrientes

[a] Consúltese el texto en cuanto a las diferencias respecto a pacientes con los tipo 1 o 2 de diabetes. Tal como ocurre con la población general, la dieta sana incluye frutas, verduras y alimentos con abundante fibra vegetal.
[b] La cantidad de carbohidratos se conoce al estimar los gramos de carbohidratos en la dieta; el índice glucémico refleja la forma en que el consumo de un alimento particular afecta la glucemia.
Fuente: con autorización de la *American Diabetes Association*, 2007.

tidad precisa de glucosa. El consumo de artículos con bajo índice glucémico al parecer disminuye las oscilaciones posprandiales de la glucemia y mejora el control de la misma. Es útil utilizar alimentos hipocalóricos y edulcorantes no nutritivos. En la actualidad, las pruebas no se orientan a suplementar la alimentación con vitaminas, antioxidantes (vitaminas C y E) o micronutrientes (cromo) en diabéticos. El objetivo de la MNT en el diabético de tipo 1 es coordinar y acompañar el aporte calórico, tanto en el tiempo como en la cantidad, con la cantidad apropiada de insulina. La MNT y la autovigilancia de la glucosa se deben integrar en la diabetes de tipo 1 para definir el régimen óptimo de insulina. La ADA alienta a los enfermos y a quienes los cuidan a utilizar el recuento de carbohidratos o sistemas de intercambio para calcular el contenido de nutrientes de una comida o un bocadillo. Con base en el estimado del contenido de carbohidratos de una comida, hecho por el propio paciente, por empleo de la proporción de insulina/carbohidratos, se calcula la dosis de la hormona para administrar en forma directa, correspondiente a una comida o un bocadillo. La MNT debe ser lo suficientemente flexible para permitir el ejercicio y la pauta de insulina debe permitir desviaciones en el aporte calórico. Un componente importante de la MNT en la diabetes de tipo 1 es reducir al mínimo el aumento de peso que a menudo acompaña al tratamiento intensivo.

Los objetivos de la MNT en la diabetes de tipo 2 son ligeramente distintos y abordan la prevalencia mucho mayor de factores de riesgo y de enfermedad cardiovascular (hipertensión, dislipidemia, obesidad) en esta población. La mayoría de estos individuos son obesos, y se sigue aconsejando encarecidamente la pérdida de peso, que debe continuar siendo un objetivo importante. Las dietas hipocalóricas y la pérdida discreta de peso (5 a 7%) con frecuencia provocan un descenso rápido e impresionante de la glucosa en individuos con DM de tipo 2 de nuevo inicio. Sin embargo, numerosos estudios documentan que es rara la pérdida de peso a largo plazo. La MNT en la diabetes de tipo 2 debe hacer hincapié en reducción discreta de las calorías, decremento del consumo de grasas, aumento de la actividad física y descenso de la hiperlipidemia y la hipertensión. El aumento del consumo de fibra soluble dietética puede mejorar el control de la glucemia en los diabéticos de tipo 2. Pérdida de peso y ejercicio mejoran la insulinorresistencia.

Ejercicio. El ejercicio tiene múltiples beneficios, entre ellos descenso del riesgo cardiovascular, decremento de la presión arterial, conservación de la masa muscular, reducción de la grasa corporal y pérdida de peso. Tanto en los diabéticos de tipo 1 como en los de tipo 2, el ejercicio también resulta útil para disminuir la glucosa plasmática (durante el ejercicio y después de él) y aumentar la sensibilidad a la insulina. En los diabéticos, la ADA recomienda cada semana 150 min (distribuidos como mínimo en tres días) de ejercicios aeróbicos. En sujetos con el tipo 2 de diabetes el régimen ergométrico también debe incluir ejercicios contra resistencia.

A pesar de los beneficios que produce, el ejercicio plantea desafíos a los individuos que experimentan DM porque carecen de los mecanismos glucoreguladores normales (la insulina disminuye y el glucagon aumenta durante el ejercicio). El músculo esquelético es un lugar importante de consumo de combustible metabólico en reposo, y con el aumento de la actividad muscular durante el ejercicio aerobio enérgico las necesidades de combustible aumentan mucho. Los diabéticos de tipo 1 son propensos tanto a la hiperglucemia como a la hipoglucemia durante el ejercicio, dependiendo de las concentraciones de glucosa plasmática previas al ejercicio, los valores de insulina circulante y el nivel de catecolaminas inducido por el ejercicio. Si el valor de insulina es demasiado bajo, el incremento de las catecolaminas puede aumentar excesivamente la glucosa plasmática, promover la formación de cetonas y, posiblemente, provocar cetoacidosis. Por el contrario, cuando las concentraciones de insulina circulante son excesivas, esta hiperinsulinemia relativa puede disminuir la producción hepática de glucosa (reducir la glucogenólisis, disminuir la gluconeogénesis) y aumentar la penetración de glucosa en el músculo, provocando hipoglucemia.

Para evitar la hiperglucemia o la hipoglucemia que surge después de ejercicio, las personas con DM de tipo 1 deben: 1) medir su glucemia antes del ejercicio, durante el mismo y después de realizado; 2) diferir la práctica de ejercicio si la glucemia es mayor de 14 mmol/L (250 mg/100 ml) y aparecen cetonas; 3) si la glucemia es menor de 5.6 mmol/L (100 mg/100 ml), habrá que ingerir carbohidratos antes del ejercicio; 4) vigilar la concentración de glucosa en sangre durante el ejercicio e ingerir carbohidratos para prevenir la hipoglucemia; 5) disminuir las dosis de insulina (basándose en la experiencia previa) antes del ejercicio e inyectarse la insulina en una zona que sea ejercitada, y 6) aprender a conocer las respuestas individuales de la glucosa a los diferentes tipos de ejercicio y aumentar la ingestión de alimentos hasta 24 h después de éste, dependiendo de su intensidad y duración. En los diabéticos de tipo 2 las hipoglucemias relacionadas con el ejercicio son menos frecuentes, pero pueden darse tanto en sujetos tratados con insulina como en los que reciben secretagogos de insulina.

Como las enfermedades cardiovasculares asintomáticas se presentan a menor edad tanto en la DM de tipo 1 como en la de tipo 2, puede estar justificado efectuar mediciones formales de la tolerancia al ejercicio de los individuos diabéticos con cualquiera de las siguientes características: edad mayor de 35 años, duración de la diabetes de más de 15 años (DM de tipo 1) o de >10 años (DM de tipo 2), complicaciones microvasculares de la DM (retinopatía, microalbuminuria o nefropatía), enfermedad arterial periférica, otros factores de riesgo de enfermedad arterial coronaria o neuropatía vegetativa. La retinopatía proliferativa no tratada es una contraindicación relativa del ejercicio vigoroso, puesto que podrían producirse hemorragia hacia el cuerpo vítreo y desprendimiento de retina.

VIGILANCIA DEL GRADO DE CONTROL DE LA GLUCEMIA

La vigilancia óptima del control de la glucemia implica la realización de determinaciones de la glucosa plasmática por el paciente y la valoración del control a largo plazo por el médico (determinación de la hemoglobina A1C y revisión de las mediciones de glucosa realizadas por el paciente). Estas determinaciones son complementarias: las realizadas por el paciente proporcionan una panorámica del control glucémico a corto plazo, mientras que la A1C refleja el control medio de la glucemia a lo largo de los dos a tres meses previos.

Autovigilancia de la glucosa sanguínea. La autovigilancia de la glucosa sanguínea (*self-monitoring of blood glucose*, SMBG) es la norma de la atención de la diabetes y permite al paciente controlar su glucemia en cualquier momento. En la SMBG basta una pequeña gota de sangre y una reacción enzimática fácil de detectar para medir la glucosa plasmática capilar. Muchos dispositivos de medición automática de la glucosa pueden medir este carbohidrato de manera rápida y precisa (calibrado para generar una cifra de glucosa plasmática a pesar de que se mida la glucosa sanguínea), en pequeñas cantidades de sangre (3 a 10 µl) obtenida de la punción de la yema del dedo; otros sitios de obtención de sangre (p. ej., antebrazo) son menos fiables, en particular si la glucemia cambia rápidamente (fase posprandial). Se dispone de muy diversos dispositivos glucométricos y el orientador certificado en diabetes tiene máxima importancia para que la persona escoja el aparato óptimo y aprenda a utilizarlo de la mejor manera. Al combinar las mediciones de glucosa con antecedentes dietéticos, cambios de fármacos y antecedentes ergométricos, el médico y el paciente mejorarán el programa terapéutico.

Se debe individualizar la frecuencia de la SMBG adaptándola a los objetivos del tratamiento. Los diabéticos de tipo 1 o de tipo 2 deben medir su glucosa plasmática entre tres y más veces al día para calcular y seleccionar los bolos de insulina de acción corta de las comidas y modificar las dosis de insulina de acción prolongada. La mayoría de los diabéticos de tipo 2 requieren determinaciones menos frecuentes, si bien no se ha determinado con precisión

la frecuencia óptima de autovigilancia. Los diabéticos de tipo 2 quienes se están administrando insulina deberán utilizar SBMG frecuentemente en comparación de los que están ingiriendo otros agentes. Los diabéticos de tipo 2 tratados con agentes orales deben emplear la autovigilancia como método para evaluar la eficacia de su medicación y dieta. Como los valores de glucosa plasmática varían menos en estos sujetos, puede bastar una o dos determinaciones (o menos en enfermos que reciben dos agentes orales o que se controlan con dieta). Es importante hacer casi todas las mediciones en personas con uno u otro tipo de diabetes antes de una comida, y complementarlas con mediciones posprandiales, para así alcanzar los objetivos de glucemia posprandial (cuadro 338-8). La medición de glucosa en orina no constituye una evaluación precisa para el control glucémico.

Los aparatos para la medición continua de la glucemia han sido objeto de investigación intensiva; algunos sistemas han sido aprobados por la FDA en Estados Unidos y otros están en diversas fases de perfeccionamiento. En la actualidad, es poco su empleo en el tratamiento sistemático de la diabetes y los aparatos no sustituyen a la necesidad de un glucómetro tradicional. La tecnología mencionada en rápida evolución obliga a contar con enorme experiencia por parte del grupo asistencial de la diabetes y el paciente. Los sistemas de medición actuales y continuos de la glucosa (*current continuous glucose monitoring systems*, CGMS) miden dicho carbohidrato en el líquido intersticial, en que está en equilibrio con la glucosa sanguínea. Los sistemas de alarma avisan al paciente si la glucemia disminuye dentro de los límites hipoglucémicos. La FDA califica a tales dispositivos como "mínimamente cruentos" o "incruentos", según la forma en que se obtiene el líquido intersticial. Algunos dispositivos utilizan un catéter subcutáneo a permanencia para medir la glucosa en líquido intersticial y así generar cifras de tiempo real o retrospectivas de tal carbohidrato. Es escasa la experiencia clínica con tales aparatos, pero al parecer brindan información útil a breve plazo respecto a las características de los cambios de la glucosa y también amplían la capacidad de detectar episodios hipoglucémicos.

Las cetonas son indicadores de cetoacidosis diabética incipiente, y deben medirse en los individuos con DM de tipo 1 cuando su concentración sanguínea de glucosa pasa de manera sostenida de >16.7 mmol/L (300 mg/100 ml), durante una enfermedad concurrente, o cuando experimentan síntomas como náusea, vómito o dolor abdominal. Se prefiere la medición de hidroxibutirato beta sobre las pruebas basadas en el nitroprusiato, que miden sólo acetoacetato y acetona.

Valoración del control de la glucemia a largo plazo. La determinación de la glucohemoglobina es el método habitual de evaluación del control glucémico. Cuando la glucosa plasmática está sistemáticamente elevada, aumenta la glucosilación no enzimática de la hemoglobina; esta alteración refleja la historia de la glucemia en los dos o tres meses previos, porque la supervivencia media de los hematíes es de 120 días (la glucemia del mes previo contribuye con sólo 50% al valor de A1C). Existen numerosos métodos analíticos de determinación de las diferentes formas de glucohemoglobina, y hay considerables variaciones entre los métodos. Como las determinaciones de glucohemoglobina se suelen comparar con determinaciones previas, es fundamental que los resultados sean comparables. Dependiendo del método de determinación de la A1C, las hemoglobinopatías, la anemia hemolítica, la reticulocitosis, las transfusiones y la uremia pueden interferir en los resultados. La medición de A1C en el "punto o estación de enfermería" permite una retroalimentación más rápida y con ello auxilia a ajustar la terapia.

La glucohemoglobina o la hemoglobina A1C deben medirse en todos los diabéticos durante su valoración inicial y como parte de la atención integral. Como parámetro fundamental de las complicaciones de la diabetes, la A1C debería reflejar, hasta cierto punto, las mediciones a corto plazo de la autovigilancia. Las dos determinaciones son complementarias, porque las enfermedades intercurrentes pueden afectar las determinaciones de la autovigilancia pero no la A1C. De manera similar, la hiperglucemia posprandial y nocturna puede no ser detectada por la SMBG de la glucosa plasmática capilar en ayunas y preprandial, pero se reflejará en la A1C. En estudios estandarizados, el valor de la hemoglobina A1C se aproxima a los siguientes valores de la glucosa plasmática: una A1C de 6% equivale a 7.5 mmol/L (135 mg/100 ml); una de 7%, a 9.5 mmol/L (170 mg/100 ml); de 8%, a 11.5 mmol/L (205 mg/100 ml); etc. [Un aumento de 1% en la A1C equivale a uno de 2.0 mmol/L (35 mg/100 ml) en la concentración media de glucosa.] Para los pacientes que logran su concentración deseada de glucosa, la ADA recomienda medir la A1C dos veces al año. Se justifican las determinaciones más frecuentes (cada tres meses) cuando el control de la glucemia no es el adecuado, cuando ha cambiado el tratamiento y en la mayoría de los pacientes con DM de tipo 1. El grado de glucosilación de otras proteínas, como la albúmina, se ha utilizado como alternativa al control glucémico cuando la A1C es imprecisa (anemia hemolítica, hemoglobinopatías). La determinación de fructosamina (que emplea albúmina) refleja el estado de la glucemia en las dos semanas previas. Es importante no utilizar sistemáticamente otros métodos de cuantificación del control de la glucemia (que incluye el método 1,5 anhidroglucitol), porque no se han publicado estudios que demuestren que permite anticipar con exactitud la aparición de complicaciones de la diabetes.

Rx DIABETES MELLITUS DE TIPOS 1 Y 2

FIJACIÓN DE UN OBJETIVO DE CONTROL GLUCÉMICO. Como las complicaciones de la diabetes están relacionadas con el control glucémico, la normoglucemia o una glucemia casi normal es el objetivo, a menudo esquivo, de control en la mayoría de los pacientes. Sin embargo, resulta extremadamente difícil normalizar la glucosa plasmática durante periodos prolongados, como demostró el DCCT. Sin importar el grado de hiperglucemia, la mejora del control glucémico disminuirá el riesgo de complicaciones diabéticas (fig. 338-8).

El objetivo de control glucémico (reflejado por la A1C) se debe individualizar, y el profesional de la salud debe establecer las metas del tratamiento junto con el paciente después de considerar varios aspectos médicos, sociales y del modo de vida. Los factores importantes que se deben tener en cuenta son edad del paciente, su capacidad de comprender y poner en práctica un tratamiento complejo, presencia y gravedad de complicaciones de la diabetes, habilidad para reconocer los síntomas de la hiperglucemia y la presencia de otras enfermedades o tratamientos que puedan alterar la respuesta al tratamiento, modo de vida y ocupación (p. ej., las posibles consecuencias de sufrir una hipoglucemia en el trabajo) y nivel de apoyo por parte de la familia y los amigos.

La ADA sugiere que el objetivo glucémico es alcanzar A1C lo más cercana a lo normal, como sea posible, minimizando el riesgo de hipoglucemia significativa. En términos generales, la cifra por alcanzar con A1C debe ser <7.0% (cuadro 338-8) con otro objetivo más exigente (<6%) en muchos enfermos. Un objetivo más alto en cuanto a A1C pudiera ser adecuado en personas de muy corta edad o muy ancianas o en individuos con limitación de la esperanza de vida o cuadros coexistentes. La consideración principal es la frecuencia y gravedad de la hipoglucemia, porque se torna más frecuente con un objetivo respecto a A1C más exigente. Otros grupos (como la *International Diabetes Federation* y la *American Association of Clinical Endocrinology*) han sugerido que el objetivo de A1C debe ser de 6.5% o menos en muchas personas, con base predominantemente en la observación de que no existe un límite inferior de A1C que permita disminuir las complicaciones específicas de la diabetes.

DIABETES MELLITUS DE TIPO 1. Consideraciones generales. En el cuadro 338-8 se resumen las recomendaciones de la ADA en cuanto a las metas de glucemia en ayunas y al acostarse y de A1C. El objetivo es diseñar y poner en marcha pautas de insulinoterapia que imiten la secreción fisiológica de insulina. Dado que los diabéticos de tipo 1 carecen de producción endógena de ésta, la administración de insulina basal exógena es esencial para regular la degradación de glucógeno, la gluconeogénesis, la lipólisis y la cetogénesis. De manera similar, el tratamiento sustitutivo con insulina posprandial debe ser adecuado para la ingestión de carbohidratos y promover un empleo y almacenamiento normales de la glucosa.

Tratamiento intensivo. El tratamiento intensivo de la diabetes tiene como finalidad lograr la euglucemia o una glucemia casi normal. Este criterio requiere múltiples recursos, entre ellos educación profunda y sostenida del paciente, registro preciso de las mediciones de la glucosa plasmática y la alimentación del individuo y régimen de insulina variable que equipare la ingestión de glucosa con la dosis de insulina. Los regímenes de insulina suelen consistir en muchos componentes, múltiples inyecciones al día (*multiple daily injections*, MDI) o dispositivos de administración intravenosa de esta hormona exógena (cada uno de éstos se considera más adelante en este capítulo).

Los beneficios del tratamiento intensivo de la diabetes y la mejoría del control glucémico comprenden disminución de las complicaciones microangiopáticas de la diabetes y posible retraso o decremento de las complicaciones macroangiopáticas, que persiste después de un periodo de casi normoglucemia. Desde el punto de vista psicológico, el paciente experimenta un mayor control sobre su diabetes y a menudo nota un aumento de su sensación de bienestar, una mayor flexibilidad en el horario y la composición de las comidas, y la capacidad de modificar la dosis de insulina con el ejercicio. Además, el tratamiento intensivo de la diabetes se aconseja encarecidamente en los pacientes con DM de tipo 1 recién diagnosticada porque puede prolongar el periodo de producción de péptido C, lo que suele redundar en un mejor control glucémico y en un riesgo reducido de hipoglucemia grave.

Aunque los beneficios del tratamiento intensivo son impresionantes, su costo personal y económico es considerable y no es adecuado en todos los individuos.

Preparados de insulina. Los preparados actuales de insulina son producidos por tecnología de DNA recombinante y su secuencia de aminoácidos es la de la insulina humana o sus variantes. Ya no se emplean insulinas de origen animal (de bovino o de cerdo). En Estados Unidos, casi toda la insulina se formula como U-100 (100 U/ml),

mientras que en algunos otros países está disponible en otras unidades (p. ej., U-40 = 40 U/ml). También se ha hecho una tecnología aplicada de la insulina humana con aspectos farmacogenéticos o genéticos peculiares, modificada, para que se asemeje lo más íntimamente posible a la secreción de insulina normal. Las insulinas se clasifican en hormonas de acción breve o de acción larga **(cuadro 338-10)**. Por ejemplo, un preparado de insulina de acción corta, la insulina lispro, es un análogo de insulina en el que los aminoácidos 28 y 29 (lisina y prolina) en la insulina de las cadenas B están invertidas por tecnología de DNA recombinante. Otro análogo de la insulina con propiedades semejantes a las de la lispro es la insulina aspart. Estos análogos de la insulina tienen plena actividad biológica pero menor tendencia a la agregación subcutánea, con lo cual su absorción y el comienzo de su acción son más rápidos y la duración de ésta es más corta. Estas características son especialmente ventajosas para el entrenamiento en la inyección de insulina y para la acción cuando la glucemia se eleve después de las comidas. La duración más corta de la acción parece ir acompañada de un descenso del número de episodios de hipoglucemia, fundamentalmente porque el declive de la acción de la lispro parece corresponder mejor con el descenso de la glucosa plasmática después de una comida. De este modo la insulina aspart, lispro o glulisina se prefiere sobre la regular para cobertura prandial. La insulina glargina es una forma humana biosintética de acción prolongada que difiere de la insulina normal en que la asparagina está sustituida por glicina en el sitio 21, y se han añadido dos residuos de arginina en el extremo C terminal de la cadena B. Cuando se compara con la insulina NPH, el comienzo de la acción de la insulina glargina es más tardío, la duración de la acción más prolongada (aproximadamente 24 h) y no existe un pico pronunciado. En un ensayo clínico realizado con insulina glargina se describió una menor incidencia de hipoglucemia, especialmente por la noche, cuando se comparaba con NPH. La insulina detemir posee una cadena lateral de ácidos grasos que prolongan su acción al lentificar su absorción y su catabolismo. La insulina simple y la NPH poseen la secuencia original de aminoácidos de la hormona. Se cuenta con insulina simple en presentaciones de 500 U/ml (U-500) y a veces es útil en individuos con profunda resistencia a la hormona.

CUADRO 338-10 FARMACOCINÉTICA DE LOS PREPARADOS DE INSULINA

Preparado	Cronología de acción		
	Comienzo, en horas	Efecto máximo (pico), en horas	Duración efectiva, en horas
Insulina subcutánea de acción breve			
Lispro	<0.25	0.5-1.5	3-4
Aspart	<0.25	0.5-1.5	3-4
Glulisina	<0.25	0.5-1.5	3-4
Simple (regular)	0.5-1.0	2-3	4-6
De acción breve, inhalado			
Insulina simple inhalada	<0.25	0.5-1.5	4-6
De acción larga			
NPH	1-4	6-10	10-16
Detemir	1-4	—[a]	12-20
Glargina	1-4	—[a]	24
Combinaciones de insulina			
El esquema 75/25 incluye 75% de lispro protamina y 25% de lispro	<0.25	1.5 h[b]	Mayor de 10-16
El esquema 70/30 incluye 70% de lispro protamina y 30% de aspart	<0.25	1.5 h[b]	Mayor de 10-16
El esquema 50/50 incluye 50% de lispro protamina con 50% de lispro	<0.25	1.5 h[b]	Mayor de 10-16
El esquema 70/30 incluye 70% de NPH y 30% de insulina simple	0.5-1	Doble	10-16
El esquema 50/50 incluye 50% de NPH y 50% de insulina simple	0.5-1	Doble	10-16

[a] La glargina tiene mínima actividad pico; el detemir tiene moderada actividad pico entre 6 y 14 horas.
[b] Doble: dos picos: uno entre 2 y 3 h y el segundo horas después.
Fuente: con autorización de JS Skyler, *Therapy for Diabetes Mellitus and Related Disorders*, *American Diabetes Association*, Alexandria, VA, 2004.

Las necesidades basales de insulina se cubren gracias a las presentaciones de larga acción (insulina NPH, insulina glargina o insulina detemir). Por lo común se les administra junto con una insulina de acción breve, en un intento de simular la liberación fisiológica de la hormona, con los alimentos. Muy a menudo se mezclan las insulinas NPH y la de acción breve, pero tal combinación quizá modifique el perfil de absorción de la insulina (en particular los preparados de acción breve). Por ejemplo, la absorción de lispro se retrasa si se mezcla con NPH. La alteración en la absorción de insulina cuando el paciente mezcla diferentes presentaciones de ella no debe desalentar a la mezcla de estas hormonas. Sin embargo, hay que cumplir con algunas directrices como: 1) mezclar en la jeringa las diversas presentaciones de insulina inmediatamente antes de inyectarlas (la inyección se hará en término de 120 s después de la mezcla); 2) no se almacenará la insulina una vez mezclada; 3) se cumplirá las mismas normas en términos de mezclado de insulina y administración para estandarizar la respuesta fisiológica a la hormona inyectada, y 4) no se mezclará insulina glargina o detemir con otras formas de la hormona. La capacidad de mezclado de las insulinas regulares humana y NPH permite lograr combinaciones de insulinas que contienen 70% de NPH y 30% de insulina simple (70/30) o mezclas iguales de una y otra variantes (50/50). Otras combinaciones de las presentaciones de insulina son insulina aspart (70/30) e insulina lispro (75/25 y 50/50). Al incluir algún análogo de insulina mezclado con protamina, las combinaciones en cuestión tienen un perfil de acción breve y de acción larga (cuadro 338-10). Si bien son más cómodas para el paciente (sólo se aplican dos inyecciones al día), las presentaciones en combinación no permiten el ajuste independiente de la actividad breve y de la larga. Algunas presentaciones de insulina se distribuyen con dispositivos en forma de pluma, que pudieran ser más cómodas para algunos pacientes.

La insulina también se puede administrar por inhalación, en una presentación en polvo de insulina regular y un dispositivo de suministro. En lo que toca al suministro de insulina el paciente utiliza una presentación en polvo de la hormona (una "ampolleta") y un inhalador especializado para que disperse insulina en aerosol a un reservorio a partir del cual es inhalada. La insulina inhalada tiene acción breve y su comienzo de acción es semejante al de los análogos de la hormona, pero su duración es semejante a la de la insulina simple. Por tal razón se le utiliza para protección prandial. La insulina inhalada debe ser combinada con un preparado inyectable de larga acción para que se logre la protección basal en la diabetes de tipo 1 o 2 (cuadro 338-10) o se utilizará en combinación con agentes orales en personas con DM tipo 2. La insulina inhalada al parecer es semejante a la insulina simple inyectada en lo que se refiere al control glucémico. Se le distribuye en "ampollas" de 1 y 3 mg que equivalen a 3 y 8 U de insulina simple inyectable. La administración de una dosis mayor obliga a utilizar varias "ampollas". No se ha aprobado el uso de la insulina inhalada para individuos que fuman o tienen neumopatías crónicas. Antes de comenzar el uso de la insulina inhalada se practicarán pruebas de función pulmonar, que se repetirán después de seis meses de tratamiento y, más adelante, cada año. Los efectos adversos incluyen tos que mejora con el empleo continuo, e hipoglucemia con una frecuencia similar a la observada con insulina simple inyectada. Se desconoce la inocuidad a largo plazo de la insulina inhalada. El empleo apropiado del dispositivo de inhalación obliga a enseñar al paciente. La insulina inhalada no conlleva alguna ventaja funcional respecto a la hormona de acción breve inyectada, pero cabe considerar su uso en individuos escogidos con diabetes de tipo 2 que rechazan la inyección de insulina. Están en fase de perfeccionamiento otras fórmulas de insulina inhalada.

Regímenes de insulina. En la **figura 338-13** se presentan ejemplos de diversos regímenes de insulina que pueden utilizarse para tratar la DM de tipo 1. Aunque los perfiles de insulina se ilustran como curvas "suaves" hay variaciones considerables de un paciente a otro respecto al nivel máximo y la duración. En todos los regímenes, las insulinas de acción prolongada (NPH, glargina o detemir) ofrecen las concentraciones basales necesarias, en tanto que los tipos regular, aspart, glulisina y lispro proporcionan la insulina prandial. Los análogos de insulina de acción breve deben inyectarse poco antes (antes de 20 min) de una comida, o exactamente después de ella; la insulina simple se aplica 30 a 45 min antes de la comida.

Un inconveniente de los regímenes actuales de insulina es que ésta penetra inmediatamente en la circulación general, mientras que la insulina endógena se segrega en el sistema venoso porta. Por tanto, la insulina exógena expone al hígado a dosis infrafisiológicas de insulina. Ninguna dosificación de insulina reproduce con precisión el modelo secretor del islote pancreático. Sin embargo, las pautas más fisiológicas entrañan un mayor número de inyecciones, mayor dependencia de las insulinas de acción corta y determinaciones más frecuentes de glucosa plasmática capilar. En general, los diabéticos de tipo 1 requieren 0.5 a 1.0 U de insulina/kg/día repartida en varias dosis, y alrededor de 50% de la insulina se da como insulina basal.

El término regímenes insulínicos con múltiples componentes denota la combinación de insulina basal y la que se administra de manera inmediata en bolos (insulina de acción breve, preprandial). El horario y la dosis de la presentación preprandial de acción breve se modifican para acomodar los resultados de SMBG, la ingesta prevista de alimentos y la actividad física. Los regímenes en cuestión hacen que la persona con diabetes de tipo 1 tenga mayor flexibilidad en su modo de vida y mejores posibilidades de alcanzar una situación cercana a la normoglucemia. Un régimen de este tipo que se incluye en la figura 338-13*B* consiste en insulina basal con glargina o detemir y lispro preprandial, glulisina o insulina aspart. La dosis de insulina aspart, glulisina o lispro se basan en algoritmos individualizados que integran elementos como la glucosa preprandial y la ingesta prevista de carbohidratos. Para calcular el componente de alimentos propio de la dosis de insulina preprandial el paciente utiliza una razón insulina/car-

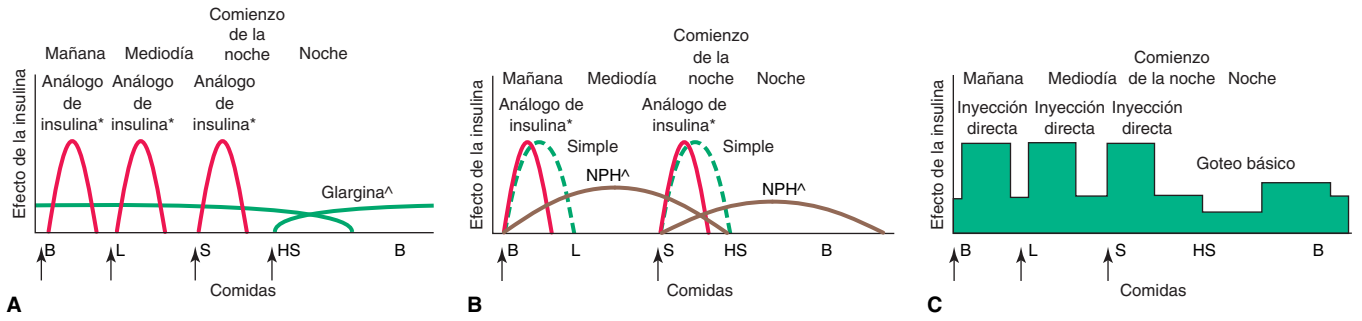

FIGURA 338-13. Regímenes insulínicos representativos para tratar la diabetes. En lo que toca a cada gráfico, el eje de las ordenadas señala el grado del efecto de la insulina y el eje de las abscisas, los momentos del día. B, desayuno (*breakfast*); L, comida de mediodía (*lunch*); S, cena (*supper*); HS, hora de acostarse; CSII, goteo subcutáneo continuo de insulina. *Se pueden utilizar lispro, glulisina o insulina aspart. La hora de inyección de la insulina se señala con una flecha vertical y el tipo de la hormona se inscribe por arriba de cada curva de insulina. ***A.*** Un régimen con múltiples componentes consiste en insulina de acción larga (^, una inyección de glargina o dos de detemir) para lograr la cobertura basal de insulina y tres inyecciones de glulisina, lispro o insulina aspart, para la protección glucémica que cubra cada comida. ***B.*** La aplicación de dos inyecciones de insulina de larga acción (^, NPH o detemir) e insulina de acción breve [glulisina, lispro, insulina aspart (*línea gruesa roja*) o simple (*línea verde de guiones*)]. Se utiliza sólo una presentación de insulina de acción breve. ***C.*** Se muestra la administración por medio de un aparato de goteo, con la insulina básica y una inyección rápida (en bolo) en cada comida. El nivel de insulina basal disminuye durante la noche y aumenta un poco antes que la persona se despierta en la mañana. Glulisina, lispro o insulina aspart se utilizan con la bomba de insulina. [*Con autorización de H Lebovitz (ed): Therapy for Diabetes Mellitus. American Diabetes Association, Alexandria, VA, 2004.*]

bohidrato (una razón frecuente es 1 a 1.5 U/10 g de carbohidrato, pero tal cifra debe calcularse para cada persona). A la dosis anterior de insulina se agrega la hormona complementaria o de corrección basada en la glucemia preprandial [una fórmula utiliza 1 U de insulina por cada 2.7 mmol/L (50 mg/100 ml), en exceso de la cifra de glucosa preprandial prefijada; otra fórmula utiliza el peso corporal en kilogramos × la glucemia a la que se sustrae la cifra deseada de glucosa en mg/100 ml/1 500]. Otro régimen con múltiples componentes consiste en utilizar insulina NPH a la hora de acostarse, una dosis pequeña de la misma insulina en el desayuno (20 a 30% de la dosis nocturna) y una insulina preprandial de acción breve. Se utilizan variaciones de este régimen, pero tienen la desventaja de que NPH alcanza un pico significativo de tal forma que se torna más frecuente la aparición de hipoglucemia. En todos los tipos de regímenes insulínicos es en absoluto esencial practicar frecuentemente SMBG (más de tres veces al día).

Un régimen de uso frecuente comprende inyecciones de una insulina de acción larga como NPH dos veces al día (se puede sustituir por detemir), mezclada con una insulina de acción breve, antes del desayuno y la cena (fig. 338-13*A*). En los regímenes en cuestión por lo común se aplica 66% de la dosis diaria total en la mañana (aproximadamente 66% se administra en la forma de insulina de acción larga, y 33% de acción corta) y 33% antes de la cena (en promedio la mitad se aplica en la forma de insulina de larga acción y la otra mitad de corta acción). El inconveniente del régimen anterior es que plantea un programa rígido, en término de actividades de la vida diaria y del contenido y horario de comidas. El régimen es una forma sencilla y eficaz de evitar la hiperglucemia profunda, pero no genera un control cercano a lo normal en muchas personas con DM de tipo 1. Además, si el orden de comidas y su contenido varían, o si aumenta la actividad física, puede surgir hiperglucemia o hipoglucemia. El cambio de la insulina de acción larga, y en vez de aplicarla antes de la cena, hacerlo a la hora de acostarse, evita a veces la hipoglucemia nocturna y aporta más insulina porque los niveles de glucosa aumentan en las primeras horas de la mañana (el llamado fenómeno del amanecer). La dosis de insulina en los regímenes en cuestión debe ajustarse con base en los resultados de SMBG, y para ello se parte de las suposiciones generales siguientes: 1) el nivel de glucosa en el ayuno dependen predominantemente de la insulina de larga acción aplicada en la noche anterior; 2) la glucosa antes de la comida de mediodía está en función de la insulina de acción breve de la mañana; 3) el nivel de glucosa antes de la cena está en función de la insulina de larga acción aplicada en la mañana, y 4) la glucosa a la hora de acostarse está en función de la insulina de acción breve, antes de la cena; el anterior no es un régimen óptimo para la persona con DM de tipo 1, aunque a veces se utiliza en la que tiene diabetes de tipo 2.

El goteo continuo de insulina en plano subcutáneo (*continuous subcutaneous insulin infusion*, CSII) constituye un régimen muy eficaz para la persona con diabetes de tipo 1 (fig. 338-13*C*). A la aplicación básica por goteo se administra insulina preprandial ("inyección directa o en bolo"), por medio del dispositivo de goteo de insulina, basada en las instrucciones que el médico reciba del paciente, que utilizará un algoritmo individualizado que incorpore las cifras de glucemia preprandial y la ingesta prevista de carbohidratos (véase antes en este capítulo). Estos aparatos completos para el goteo de insulina expulsan con precisión dosis pequeñas de la hormona (microlitros por hora) y tienen algunas ventajas: 1) es posible programar velocidades diversas de goteo básicas para incluir las necesidades de insulina nocturnas, en comparación con las básicas diurnas; 2) es posible alterar en los periodos de ejercicio la velocidad de goteo básica; 3) las cifras diferentes de goteo, con la administración rápida que se relaciona con una comida permiten ajustar mejor las dosis de insulina, con arreglo a la composición de la comida, y 4) los algoritmos programados toman en consideración la administración previa de la hormona así como las cifras de glucemia, para calcular la dosis de la misma. Los dispositivos obligan a la participación de un profesional con experiencia considerable en los aparatos de goteo insulínico e interacciones frecuentes del paciente con el grupo de asistencia y tratamiento. Los aparatos de goteo presentan problemas peculiares como la infección en el sitio de penetración de la hormona, hiperglucemia no explicada debido a que el equipo de goteo se obstruye, o cetoacidosis diabética en caso de desconexión de la bomba. Muchos médicos utilizan lispro, glulisina o insulina aspart en CSII, pero la semivida brevísima de tales preparados culmina a muy breve plazo en deficiencia de insulina si se interrumpe el sistema de administración. Un aspecto esencial para el empleo seguro de los aparatos de goteo es la enseñanza integral del enfermo en cuanto a la función de la bomba y la práctica frecuente de SMBG. No se han interrumpido los intentos para crear un sistema de asa cerrada en que los datos provenientes de la medición continua de glucosa regulen la velocidad de goteo de la insulina.

Otros agentes que mejoran el control de la glucemia. No se ha dilucidado la importancia de la amilina, un péptido de 37 aminoácidos secretado conjuntamente con insulina por las células beta del páncreas, en la homeostasia normal de la glucosa. Sin embargo, con base en el dato teórico de que los sujetos con deficiencia insulínica también muestran deficiencia de la amilina, se creó un análogo de esta última (pramlintida), y se observó que disminuía las oscilaciones glucémicas posprandiales en los diabéticos de uno y otro tipo que recibían insulina. La pramlintida inyectada poco antes de una comida retrasa el vaciamiento del estómago y suprime la acción del glucagon, pero no modifica los niveles de insulina; en Estados Unidos se le ha aprobado para usar en individuos que reciben insulina y que tienen uno y otro tipo de diabetes. La adición de dicho producto origina una disminución pequeña en A1C y al parecer disminuye las oscilaciones de la glucosa vinculadas con las comidas. En la diabetes tipo 1, la pramlintida se inicia como inyección SC de 15 μg antes de cada comida y se titula hasta un máximo de 30 a 60 μg según se tolere. En la DM tipo 2 se inicia como inyección SC de 60 μg antes de cada comida y puede titularse hasta un máximo de 120 μg. Los principales efectos adversos son náusea y vómito y es importante titular lentamente la dosis para evitar las reacciones adversas. La pramlintida retrasa el vaciamiento gástrico y por ello puede influir en la absorción de otros fármacos y será mejor no utilizarla en combinación con otros medicamentos que lentifican la motilidad de vías gastrointestinales (GI). La dosis de insulina de acción breve, aplicada antes de la comida se disminuirá en el comienzo, para evitar la hipoglucemia, y después se harán ajustes en ella conforme se manifiesten los efectos de la pramlintida. Otro agente que puede utilizarse en personas con DM de tipo 1 son los inhibidores de glucosidasa alfa (véase más adelante en este capítulo)

DIABETES MELLITUS DE TIPO 2. Consideraciones generales. Los objetivos del tratamiento en la diabetes de tipo 2 son similares a los del tipo 1. Aunque el control glucémico suele dominar el tratamiento del diabético de tipo 1, la atención del paciente de tipo 2 debe prestar atención también al tratamiento de los trastornos asociados con este tipo de diabetes (obesidad, hipertensión, dislipidemia, patología cardiovascular) y a la detección y el tratamiento de las complicaciones específicas de la diabetes **(fig. 338-14)**. Hasta 20 a 50% de los sujetos recién diagnosticados con diabetes de tipo 2 pueden presentar complicaciones específicas de este trastorno. Tiene importancia capital la reducción del riesgo cardiovascular, porque esta es la primera causa de muerte en estos pacientes. Se comenzarán simultáneamente los intentos para alcanzar las cifras de referencia de la presión arterial y los niveles de lípidos (cuadro 338-8) junto con las intervenciones hipoglucemiantes.

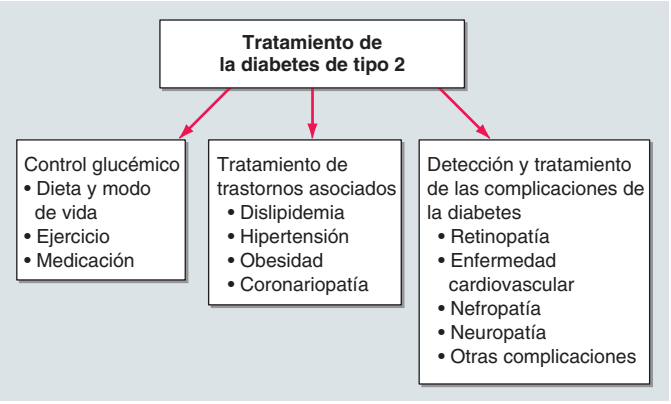

FIGURA 338-14. Elementos esenciales de la atención integral de la diabetes de tipo 2.

El tratamiento de la diabetes de tipo 2 debe comenzar con MNT (expuesta en párrafos anteriores). También se iniciará un régimen de ejercicios para mejorar la sensibilidad a la insulina y estimular el adelgazamiento. Entre las estrategias farmacológicas para tratar DM de tipo 2 están agentes hipoglucemiantes orales, insulina y otros fármacos que mejoren el control de la glucemia; muchos médicos y enfermos prefieren agentes hipoglucemiantes orales como fármacos de primera línea (que se expondrán más adelante en este capítulo después de hacer una revisión de medicamentos diversos). Cualquier terapia que mejore el control glucémico aminora la "toxicidad por glucosa" para las células insulares y mejora la secreción de insulina endógena. Sin embargo, DM de tipo 2 es una enfermedad progresiva que al final obliga a utilizar múltiples agentes terapéuticos y a menudo insulina.

Agentes hipoglucemiantes. Los progresos en la terapia de DM de tipo 2 han generado enorme entusiasmo por los agentes hipoglucemiantes orales que actúan en diversos procesos fisiopatológicos en ese tipo de DM. Los agentes en cuestión, con base en sus mecanismos de acción, se subdividen en los que incrementan la secreción de insulina, los que disminuyen la producción de glucosa, los que mejoran la sensibilidad a la insulina y los que intensifican la acción de GLP-1 **(cuadro 338-11)**. Los hipoglucemiantes (con excepción de los inhibidores de glucosidasa alfa y un análogo amilínico) no son eficaces en DM de tipo 1 y será mejor no utilizarlos para tratar a personas en muy grave estado con DM de tipo 2. A veces el agente hipoglucemiante inicial es la insulina.

Secretagogos de insulina. Los secretagogos de insulina estimulan la secreción de ésta a través de la interacción con el canal del potasio sensible a trifosfato de adenosina

CUADRO 338-11 TERAPIAS HIPOGLUCEMIANTES EN LA DIABETES DE TIPO 2

	Mecanismo de acción	Ejemplos	Disminución de A1C (%)[a]	Ventajas específicas de cada agente	Desventajas específicas de cada agente	Contraindicaciones/ contraindicaciones relativas
Orales						
Biguanidas	↓ Producción de glucosa por hígado; en adelgazamiento, utilización de glucosa y resistencia a la insulina	Metformina	1-2	Adelgazamiento	Acidosis láctica, diarrea, náusea	Creatinina sérica >1.5 mg/100 ml (varones) >1.4 mg/100 ml (mujeres), CHF, estudios con medios de contraste radiográficos; sujetos en muy grave estado, acidosis
Inhibidores de glucosidasa alfa	↓ Absorción de glucosa	Acarbosa, Miglitol	0.5-0.8	Disminución de la glucemia posprandial	Flatulencia de vías GI, modificaciones en las pruebas de función hepática	Enfermedades de riñones/hígado
Inhibidores de la dipeptidil-peptidasa IV	Prolonga la acción de GLP-1 endógena	Sitagliptin	0.5-1.0	No origina hipoglucemia		Disminuir la dosis en caso de nefropatías
Secretagogos de insulina, sulfonilureas	↑ Secreción de insulina	Cuadro 338-12	1-2	Menor glucemia en el ayuno	Hipoglucemia, incremento ponderal	Enfermedades de riñones/hígado
Secretagogos de insulina, no sulfonilureas	↑ Secreción de insulina	Cuadro 338-12	1-2	Comienzo más breve de acción; disminuye la glucemia posprandial	Hipoglucemia	Enfermedades de riñones/hígado
Tiazolidinedionas	↓ Resistencia a la insulina ↑ utilización de glucosa	Rosiglitazona, pioglitazona	0.5-1.4	Disminuyen las dosis necesarias de insulina	Edema periférico, CHF, incremento ponderal, fracturas, edema de la mácula; la rosiglitazona puede agravar el peligro de MI	Insuficiencia cardiaca congestiva, hepatopatía
Parenterales						
Insulina	↑ Utilización de glucosa y otras acciones anabólicas	Cuadro 338-11	No hay límite	Perfil conocido de inocuidad	Necesidad de ser inyectada; incremento ponderal, hipoglucemia	
Agonista de GLP-1	↑ Insulina, ↓ glucagon, retrasa el vaciamiento gástrico	Exenatida	0.5-1.0	Adelgazamiento	Necesidad de ser inyectada, náusea, ↑ riesgo de hipoglucemia con los secretagogos de insulina	Nefropatía, agentes que también disminuyen la motilidad de vías GI
Agonista de amilina[b]	Retrasa el vaciamiento gástrico, ↓ glucagon	Pramlintida	0.25-0.5	Disminuye la glucemia posprandial, adelgazamiento	Necesidad de ser inyectada, náusea, ↑ riesgo de hipoglucemia con la insulina	Agentes que también disminuyen la motilidad de vías GI
Nutrioterapia médica y actividad física	↓ Resistencia a la insulina, ↑secreción de insulina	Dieta hipocalórica y baja en grasa, ejercicios	1-2	Otros beneficios para la salud	Difícil la colaboración del diabético y es baja la posibilidad de obtener buenos resultados a largo plazo	

[a] La disminución de A1C depende parcialmente de comenzar A1C.
[b] El agonista de amilina ha sido aprobado para utilizarse en los dos tipos de diabetes.

CUADRO 338-12 CARACTERÍSTICAS DE LOS AGENTES QUE INCREMENTAN LA PRODUCCIÓN DE INSULINA

Nombre genérico	Intervalos posológicos diarios aprobados, mg	Duración de la acción, h
Sulfonilureas: primera generación		
Clorpropamida	100-500	>48
Tolazamida	100-1 000	12-24
Tolbutamida	500-3 000	6-12
Sulfonilureas: segunda generación		
Glimepirida	1-8	24
Glipizida	2.5-40	12-18
Glipizida (liberación prolongada)	5-10	24
Gliburida	1.25-20	12-24
Gliburida micronizada	0.75-12	12-24
No sulfonilureas		
Repaglinida	0.5-16	2-6
Nateglinida	180-360	2-4

Fuente: adaptado de BR Zimmerman (ed): *Medical Management of Type 2 Diabetes*, 4th ed. *American Diabetes Association*, Alexandria, VA, 1998.

(ATP) de la célula beta (fig. 338-4). Estos fármacos son más eficaces en los diabéticos de tipo 2 de comienzo relativamente reciente (menos de cinco años), que tienen una producción endógena residual de insulina y tendencia a la obesidad. En dosis máximas, las sulfonilureas de primera generación tienen potencia similar a las de la segunda generación, pero semivida más prolongada, mayor incidencia de hipoglucemia, e interacciones farmacológicas más frecuentes **(cuadro 338-12)**. Por tanto, suelen preferirse en general las sulfonilureas de segunda generación. Una ventaja del inicio más rápido de la acción es una mejor cobertura del ascenso posprandial de la glucosa, pero la semivida más corta de estos fármacos hace necesaria más de una dosis al día. Las sulfonilureas reducen tanto la glucosa en ayunas como la posprandial, y el tratamiento se debe iniciar con dosis bajas, aumentándolo a intervalos de una a dos semanas con base en la autovigilancia. En general, las sulfonilureas aumentan la insulina de manera inmediata y por tanto deben tomarse poco antes de las comidas; con el tratamiento crónico, la liberación de insulina es más prolongada. La glimepirida y la glipizida se pueden administrar en una sola dosis al día y se les prefiere en vez de la gliburida. La repaglinida no es una sulfonilurea pero también interactúa con el canal del potasio sensible a ATP. A causa de su breve semivida, suele administrarse con cada comida o inmediatamente antes, para reducir las oscilaciones de la glucosa relacionadas con las tomas de alimento.

Los secretagogos de insulina se toleran bien en general; sin embargo, todos ellos tienen el potencial de provocar hipoglucemia profunda y persistente, en especial en ancianos. La hipoglucemia suele estar relacionada con retraso en las comidas, aumento de la toma de alimentos, ingestión de alcohol o insuficiencia renal. Los individuos que ingieren una sobredosis de estos fármacos experimentan una hipoglucemia prolongada y grave y deben ser vigilados estrechamente en el hospital (cap. 339). Gran parte de las sulfonilureas se metabolizan en el hígado (algunas activas) a compuestos que se eliminan por el riñón. Por tanto, no es aconsejable su empleo en pacientes con disfunción hepática o renal importante. El aumento de peso, un efecto secundario del tratamiento con sulfonilureas, es el resultado del incremento de las concentraciones de insulina y del mejor control glucémico. Algunas sulfonilureas tienen interacciones importantes con otros fármacos como alcohol, warfarina, ácido acetilsalicílico, cetoconazol, inhibidores de la glucosidasa alfa y fluconazol. En el miocardio y el encéfalo existe una isoforma afín de conductos de potasio sensibles a ATP. Los agentes mencionados, salvo la gliburida, tienen poca afinidad por dicha isoforma. A pesar de la preocupación de que el agente en cuestión pudiera afectar la respuesta del miocardio a la isquemia y de que estudios por observación sugieren que las sulfonilureas agravan el riesgo cardiovascular, el estudio UKPDS no señaló una mayor cifra de mortalidad de origen cardiaco con la gliburida.

Biguanidas. La metformina es representativa de esta clase de fármacos. Reduce la producción hepática de glucosa a través de un mecanismo no determinado y puede mejorar ligeramente la utilización periférica de ese azúcar (cuadro 338-11). Reduce asimismo la glucosa plasmática y la insulina en ayunas, mejora el perfil lipídico y promueve una discreta pérdida de peso. La dosis inicial de 500 mg una o dos veces al día puede incrementarse a 1 000 mg dos veces al día. Se cuenta con una forma de liberación extendida y pudiera generar menos reacciones adversas de vías gastrointestinales (diarrea, anorexia, náusea y regusto metálico). Dado su comienzo de acción relativamente lento y los síntomas digestivos que se producen con las dosis superiores, se debe ir incrementando la dosis cada dos a tres semanas con base en las mediciones de SMBG. El principal efecto tóxico de la metformina, la acidosis metabólica, se puede evitar seleccionando cuidadosamente a los pacientes. La metformina no se debe emplear en pacientes con insuficiencia renal [creatinina sérica >133 μmol/L (1.5 mg/100 ml) en varones o >124 μmol/L (1.4 mg/100 ml) en mujeres, con corrección para considerar la edad], cualquier forma de acidosis, insuficiencia cardiaca congestiva, hepatopatía o hipoxia grave. La metformina debe suspenderse en los pacientes gravemente enfermos, en quienes no toleren la vía oral y en quienes reciben material de contraste radiográfico. Se debe emplear insulina hasta poder reiniciar la metformina.

Inhibidores de la glucosidasa alfa. Los inhibidores de la glucosidasa alfa (acarbosa y miglitol) reducen la hiperglucemia posprandial retrasando la absorción de glucosa; no afectan a la utilización de glucosa ni a la secreción de insulina (cuadro 338-11). La hiperglucemia posprandial, secundaria al trastorno de la eliminación hepática y periférica de la glucosa, contribuye de manera significativa al estado hiperglucémico en la diabetes de tipo 2. Estos fármacos, tomados inmediatamente antes de cada comida, reducen la absorción de glucosa inhibiendo la enzima que desdobla los oligosacáridos en azúcares simples en la luz intestinal. El tratamiento se debe iniciar con una dosis baja (25 mg de acarbosa o de miglitol) con la comida de la tarde aumentándolo a una dosis máxima a lo largo de semanas a meses (50 a 100 mg de acarbosa o 50 mg de miglitol en cada comida). Los principales efectos secundarios (diarrea, flatulencia, distensión abdominal) están relacionados con el aumento de la llegada de oligosacáridos al intestino grueso y se pueden disminuir hasta cierto punto con un incremento gradual de la dosis. Los inhibidores de la glucosidasa alfa pueden aumentar los niveles de sulfonilureas e incrementar la incidencia de hipoglucemia. Se debe tratar de evitar el tratamiento simultáneo con resinas fijadoras de ácidos biliares y antiácidos. Estos agentes no se deben utilizar en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, gastroparesia o una creatinina sérica superior a 177 μmol/L (2.0 mg/100 ml). Este grupo de fármacos no es tan potente como los demás para disminuir la A1C, pero es única para disminuir la elevación de la glucemia posprandial, incluso en los diabéticos de tipo 1. Si la hipoglucemia ocurre mientras se están tomando estos agentes, el paciente deberá recibir glucosa porque estarán retardadas la degradación y la absorción de los carbohidratos complejos.

Tiazolidinedionas. Las tiazolidinedionas reducen la resistencia a la insulina. Estos fármacos se fijan al receptor nuclear PPAR-γ (receptor activado por el proliferador de peroxisomas gamma [*peroxisome proliferator-activated receptor-gamma*]). El receptor PPAR-γ se encuentra a sus máximas concentraciones en los adipocitos, pero se expresa a concentraciones más bajas en muchos otros tejidos. Los agonistas de este receptor regulan muy diversos genes, estimulan la diferenciación de adipocitos, aminoran la acumulación de grasa en hígado y al parecer disminuyen de manera indirecta la resistencia a la insulina al estimular el almacenamiento de ácidos grasos y quizá al aumentar los niveles de adiponectina (cuadro 338-11). Las tiazolidinedionas estimulan una redistribución de grasa, de sitios centrales a los periféricos. Las concentraciones de insulina circulante disminuyen cuando se administran tiazolidinedionas, lo que indica reducción de la resistencia a esa hormona. Aunque no se han realizado comparaciones directas, las dos tiazolidinedionas disponibles en la actualidad perecen tener eficacia semejante; el intervalo terapéutico para la pioglitazona es de 15 a 45 mg/día en una sola dosis, y el de la rosiglitazona, de 2 a 8 mg/día en una sola toma o repartidos en dos dosis. Se encuentra en investigación la capacidad de las tiazolidinedionas de influir en otros aspectos del síndrome de resistencia a la insulina.

El prototipo de esta clase de fármacos, la troglitazona, fue retirada del mercado de Estados Unidos luego de que hubo informes de hepatotoxicidad y relación con una reacción hepática idiosincrásica que culminaba en ocasiones en insuficiencia hepática. Aunque rosiglitazona y pioglitazona no parecen inducir las anomalías hepáticas que se observan con la troglitazona, la FDA recomienda efectuar pruebas de la función hepática antes de iniciar el tratamiento con estos fármacos, y a intervalos regulares después (cada dos meses durante el primer año y luego de manera periódica). La rosiglitazona incrementa levemente el nivel de LDL, HDL y triglicéridos. La pioglitazona hace que aumenten HDL en grado mayor, y LDL en grado menor, pero disminuye el nivel de triglicéridos. Se desconoce la importancia clínica de los cambios de lípidos con los agentes en cuestión y pudiera ser difícil identificarlos, porque muchos pacientes de diabetes de tipo 2 también reciben estatínicos. Hay que insistir en obtener las cifras deseables de referencia de lípidos, presión arterial y glucemia y no insistir en el tipo de terapia necesaria para alcanzar tales objetivos. Las tiazolidinedionas se acompañan de incremento ponderal (2 a 3 kg), disminución pequeña en el valor hematócrito y un aumento leve en el volumen plasmático. Puede surgir edema periférico y CHF y son más frecuentes en personas tratadas con insulina. Los agentes en cuestión están contraindicados en sujetos con hepatopatía o CHF (clase III o IV). Datos de metaanálisis recientes han sugerido que la rosiglitazona conlleva un mayor peligro de ocasionar infarto del miocardio. En Estados Unidos la FDA ha planteado una advertencia de que pacientes muy ocasionales que reciben tales agentes pueden presentar empeoramiento del edema macular de tipo diabético. En mujeres que reciben tales fármacos se observa un mayor peligro de fracturas. Se ha demostrado que las tiazolidinedionas inducen la ovulación en mujeres premenopáusicas que padecen síndrome de ovario poliquístico. Es necesario advertir a las mujeres sobre los riesgos del embarazo con las tiazolidinedionas, puesto que no se ha establecido la seguridad de estos fármacos durante la gestación.

Insulinoterapia en la diabetes de tipo 2. Se debe considerar la insulina como tratamiento inicial en la diabetes de tipo 2, sobre todo en sujetos delgados o en los que

han sufrido una pérdida de peso intensa, en personas con nefropatía o hepatopatía de base, que impiden el empleo de antidiabéticos orales, y en las personas hospitalizadas por enfermedad aguda. La insulinoterapia termina siendo necesaria en un porcentaje sustancial de diabéticos de tipo 2 por la naturaleza progresiva del trastorno y el déficit relativo de insulina que se desarrolla en los diabéticos de larga evolución. La aversión del médico y del paciente suele retrasar el comienzo de la insulinoterapia, pero con ella mejoran el control de la glucosa y el bienestar del enfermo, en aquellos en que no se ha alcanzado el objetivo glucémico.

Como prosigue la secreción endógena de insulina y ésta puede ofrecer aún cierta cobertura de la ingesta calórica durante las comidas, la administración de insulina exógena suele iniciarse con una dosis única de preparados insulínicos de acción intermedia o de acción prolongada (0.3 a 0.4 U/kg/día) administrados antes del desayuno (NPH) o inmediatamente antes de acostarse (NPH, glargina, detemir). Como la hiperglucemia en ayunas y la producción hepática incrementada de glucosa son aspectos prominentes de los diabéticos de tipo 2, en los estudios clínicos la insulina administrada a la hora de dormir ha tenido más eficacia que la dosis matutina única. La insulina glargina a la hora de dormir causa menos hipoglucemia nocturna que la NPH. Algunos médicos prefieren una dosis inicial fija relativamente baja de insulina de acción intermedia (15 a 20 U por la mañana y 5 a 10 U al acostarse) para evitar la hipoglucemia. A continuación podrá ajustarse la posología de la insulina en incrementos de 10% con base en los resultados de las valoraciones de glucosa realizadas por el propio paciente. Puede emplearse la insulina intermedia tanto matutina como a la hora de dormir en combinación con agentes orales reductores de la glucosa (biguanidas, inhibidores de la glucosidasa alfa o tiazolidinedionas). La combinación de insulina y una tiazolidinediona estimula el incremento ponderal y el edema y es una opción menos conveniente. En el comienzo quizá baste la insulina básica, pero suele ser necesaria la protección insulínica prandial conforme evolucione la diabetes. A veces se utilizan en personas con DM de tipo 2 otras presentaciones que incluyen una combinación de insulinas de acción breve y larga (cuadro 338-10), por comodidad, pero no permiten el ajuste de cada una de las insulinas, es decir, por separado. En individuos escogidos con DM de tipo 2 (por lo común insulinodeficientes, según lo define el nivel de péptido C), cabe pensar en el uso de aparatos de goteo de insulina.

Agentes que intensifican las señales del receptor GLP-1. Las "incretinas" amplifican la secreción de insulina estimulada por la glucosa. Se distribuyen ya o están en fase de refinamiento agentes que actúan como agonistas de GLP-1 o intensifican la actividad de GLP-1 endógena. Un análogo de GLP-1 es la exenatida, versión sintética de un péptido detectado originalmente en la saliva del monstruo de Gila (exendina 4). A diferencia de GLP-1 nativo que tiene una semivida menor de 5 min, las diferencias en la secuencia de aminoácidos de la exenatida la tornan resistente a la enzima que degrada GLP-1 (dipeptidil peptidasa IV o DPP-IV). De este modo, la exenatida tiene una acción prolongada similar a GLP-1, al unirse a los receptores de GLP-1 que están en los islotes pancreáticos, vías gastrointestinales y el encéfalo. La exenatida intensifica la secreción de insulina estimulada por glucosa, suprime el glucagon y lentifica el vaciamiento gástrico. Dicho producto no estimula el incremento ponderal; de hecho, muchos pacientes presentan adelgazamiento moderado. Al parecer, los agonistas de GLP-1 también son anorexígenos. La exenatida, aprobada para ser combinada con otros agentes orales contra DM de tipo 2, se administrará inicialmente en la forma de inyección subcutánea (SC) de 5 μg antes del desayuno y la cena, y se aumentará a 10 μg dos veces al día, según la respuesta obtenida y los efectos adversos (el factor limitante es la náusea). Las disminuciones en A1C con dicho producto son pequeñas en comparación con las generadas por algunos agentes orales. En Estados Unidos la exenatida se ha aprobado únicamente para utilizar como complemento o como parte de una combinación con metformina o sulfonilureas; están en marcha estudios de su eficacia en combinación con otros agentes orales. Es mejor no utilizar dicho producto en pacientes que reciben insulina. Los principales efectos adversos son náusea, vómito y diarrea; algunos individuos que reciben secretagogos de insulina pudieran necesitar la disminución de sus dosis para evitar la hipoglucemia. Retrasa el vaciamiento gástrico, y por ello puede influir en la absorción de otros fármacos, razón por la cual hay que coordinar el horario de administración. No se sabe si la exenatida prolonga la supervivencia de células beta, estimula su proliferación o altera el curso natural de DM de tipo 2. Están en fase de refinamiento otros agonistas del receptor GLP-1 y sus presentaciones. Los inhibidores de DDP-IV constituyen una nueva clase de agentes orales que inhiben la degradación de GLP-1 nativo y pueden intensificar el efecto de las incretinas. Los agentes en cuestión estimulan la secreción de insulina en ausencia de hipoglucemia o incremento ponderal y al parecer tienen un efecto preferente en la glucemia posprandial. En Estados Unidos la FDA ha aprobado el primer inhibidor de DPP-IV, la sitagliptina, para utilizar con dieta y ejercicio y mejorar el control glucémico en adultos con DM de tipo 2. También se puede utilizar en combinación con metformina o tiazolidinediona. La sitagliptina se administra en una dosis oral de 100 mg una vez al día. Habrá que disminuir las dosis en individuos con insuficiencia renal moderada (depuración de creatinina de 30 a 50 ml/min, 50 mg una vez al día) o grave (depuración de creatinina <30 ml/min, 25 mg una vez al día). Es importante evaluar la función renal antes de comenzar la administración de sitagliptina y repetirla periódicamente. Es escasa la experiencia clínica con dicho agente.

Elección del hipoglucemiante inicial. El valor de hiperglucemia identificado debe influir en la decisión del tratamiento inicial. Si se supone que se ha logrado un beneficio máximo de la terapia nutricional médica (MNT) y del aumento de la actividad física, los pacientes con hiperglucemia leve a moderada [glucosa plasmática en ayunas <11.1 a 13.9 mmol/L (200 a 250 mg/100 ml)] suelen reaccionar bien a un solo agente hipoglucemiante oral. Quienes experimentan hiperglucemia más grave [glucosa plasmática en ayunas >13.9 mmol/L (250 mg/100 ml)] pueden reaccionar de manera parcial, pero es poco probable que logren la normoglucemia con monoterapia oral. Puede aplicarse un criterio escalonado que consiste en empezar con un solo agente y añadir otro para lograr la glucemia deseada (véase "Combinación con agentes hipoglucemiantes", más adelante en este capítulo). Se puede utilizar insulina como agente terapéutico inicial en los individuos que experimentan hiperglucemia grave [glucosa plasmática en ayunas >13.9 a 16.7 mmol/L (250 a 300 mg/100 ml)] o en los que tienen síntomas debidos a la hiperglucemia. Este criterio se basa en la suposición de que el control más rápido de la glucemia reducirá la "toxicidad de la glucosa" para las células insulares, mejorará la secreción de insulina endógena y posiblemente permitirá que los agentes hipoglucemiantes orales sean más eficaces. Si sucede así, podrá interrumpirse la administración de insulina.

Secretagogos de insulina, biguanidas, inhibidores de la glucosidasa alfa, tiazolidinedionas e insulina están aprobados como monoterapia de la diabetes de tipo 2. Aunque cada grupo de antidiabéticos orales tiene ventajas y desventajas peculiares, son válidas ciertas generalizaciones: 1) los secretagogos de insulina, biguanidas, inhibidores de DPP-IV y tiazolidinedionas mejoran el control de la glucemia en un grado similar (reducción de la A1C de 1 a 2%) y son más eficaces que los inhibidores de la glucosidasa alfa; 2) suponiendo un grado similar de mejoría de la glucemia, no se ha demostrado que un grupo de fármacos concreto tenga ventajas, y cualquier tratamiento que mejore el control de la glucemia es beneficioso; 3) los segretagogos de insulina y los inhibidores de la glucosidasa alfa comienzan a disminuir la glucemia de inmediato, mientras que los efectos hipoglucemiantes de biguanidas y tiazolidinedionas se retrasan varias semanas a meses; 4) no todos los fármacos son eficaces en los pacientes con diabetes de tipo 2 (fracaso primario); 5) biguanidas, inhibidores de la glucosidasa alfa, inhibidores de DPP-IV y tiazolidinedionas no provocan hipoglucemia directamente, y 6) la mayoría de los pacientes terminarán por necesitar más de un grupo de antidiabéticos orales, lo que refleja la naturaleza progresiva de la diabetes de tipo 2.

La experiencia clínica acumulada con sulfonilureas y metformina es considerable, porque han estado disponibles durante varios decenios. Se supone que los inhibidores de la glucosidasa alfa, inhibidores de DPP-IV y las tiazolidinedionas, que son grupos más recientes de antidiabéticos orales, reducirán las complicaciones relacionadas con la diabetes mejorando el control glucémico, pero no se dispone de datos a largo plazo. Las tiazolidinedionas son atractivas desde el punto de vista teórico porque afrontan una anomalía fundamental de la diabetes de tipo 2, la resistencia a la insulina. Sin embargo, todos los agentes en cuestión son más caros que la metformina y las sulfonilureas.

Un algoritmo terapéutico razonable para la fase inicial incluye la metformina como fármaco de comienzo, por su eficacia, su perfil sabido de reacciones adversas y su costo relativamente bajo **(fig. 338-15)**. El fármaco en cuestión tiene la ventaja de que estimula el adelgazamiento leve, disminuye los niveles de insulina y mejora en forma moderada el perfil de lípidos. Con base en resultados de SMBG y de A1C habrá que aumentar la dosis de metformina hasta que se alcance la cifra de glucemia de referencia o se llegue a la dosis máxima.

En promedio, con metformina como monoterapia, 33% de las personas alcanzarán el objetivo respecto a la glucemia.

Combinación con agentes hipoglucemiantes. Diversas combinaciones de agentes terapéuticos logran buenos resultados en DM de tipo 2, y sus dosis en combinación son las mismas que cuando se usan solos. Los mecanismos de acción del primero y del segundo fármaco son diferentes, razón por la cual el efecto en el control de la glucemia suele ser aditivo. Se distribuyen diversas combinaciones de agentes orales en dosis fijas, pero no hay pruebas de que sean mejores que el simple ajuste de un solo agente hasta una dosis máxima y después agregar un segundo fármaco. Si no se alcanza un control adecuado con la combinación de dos agentes (basado en revaloración de A1C cada tres meses) habrá que agregar un tercer fármaco o insulina basal (fig. 338-15).

La insulinoterapia se torna necesaria conforme la DM de tipo 2 entra en la fase de deficiencia relativa de dicha hormona (como se observaría en la DM de larga duración) y es anunciado por el control glucémico inadecuado, con uno o dos hipoglucemiantes orales. Habrá que utilizar la insulina o en combinación en individuos que no alcanzan el objetivo glucémico. Por ejemplo, una sola dosis de insulina de acción prolongada aplicada a la hora de acostarse es eficaz en combinación con metformina. Dado que la producción endógena de insulina disminuye todavía más, se necesitan múltiples inyecciones de las insulinas de acción larga y breve para controlar las oscilaciones de la glucemia posprandial. Los regímenes insulínicos son idénticos a las combinaciones de insulinas de acción larga y corta que se expusieron en la DM de tipo 1. La hiperglucemia de la DM de tipo 2 tiende a ser "más estable", y por tal razón los regímenes se pueden modificar en incrementos de 10% cada dos a tres días y para ello se utilizan los re-

sultados de la glucemia en el ayuno. La dosis de insulina diaria necesaria puede alcanzar gran magnitud (1 a 2 U/kg al día), conforme disminuya la producción endógena de insulina y persista la resistencia a dicha hormona. Hay que considerar a los sujetos que necesitan más de 1 U/kg de peso al día de insulina de larga acción para emplear alguna combinación con metformina o una tiazolidinediona. La adición de uno u otro fármaco puede disminuir las dosis necesarias de insulina en algunas personas con DM de tipo 2, en tanto conserva o incluso mejora el control de la glucemia. La insulina y además una tiazolidinediona estimulan el incremento ponderal y a veces se acompañan de edema periférico. La adición de una tiazolidinediona al régimen insulínico obliga a veces a disminuir la dosis de la hormona, para evitar hipoglucemia.

TRATAMIENTOS NOVEDOSOS. El trasplante de páncreas completo (que por lo común se realiza simultáneamente al trasplante renal) normaliza la tolerancia a la glucosa y constituye una opción terapéutica importante en la diabetes de tipo 1, pero requiere experiencia considerable y va acompañado de los efectos secundarios de la inmunodepresión. El trasplante de islotes pancreáticos tiene innumerables limitaciones en cuanto al aislamiento de dicho tejido y la supervivencia del injerto, y aún sigue siendo un área de investigación clínica. Muchas personas con DM de tipo 1 de larga duración producen aún cantidades pequeñísimas de insulina o tienen células insulinopositivas en el páncreas; ello sugiere regeneración lenta de las células beta, pero son destruidas de modo rápido por el proceso autoinmunitario. De este modo, están en marcha intentos para suprimir el proceso autoinmunitario y estimular la regeneración de células beta, en el momento del diagnóstico y en los años después de que se diagnosticó DM de tipo 1. Las bombas de ciclo cerrado que inyectan la cantidad adecuada de insulina en respuesta a las concentraciones cambiantes de glucosa son potencialmente factibles ahora que se ha desarrollado la tecnología de vigilancia continua de la glucosa.

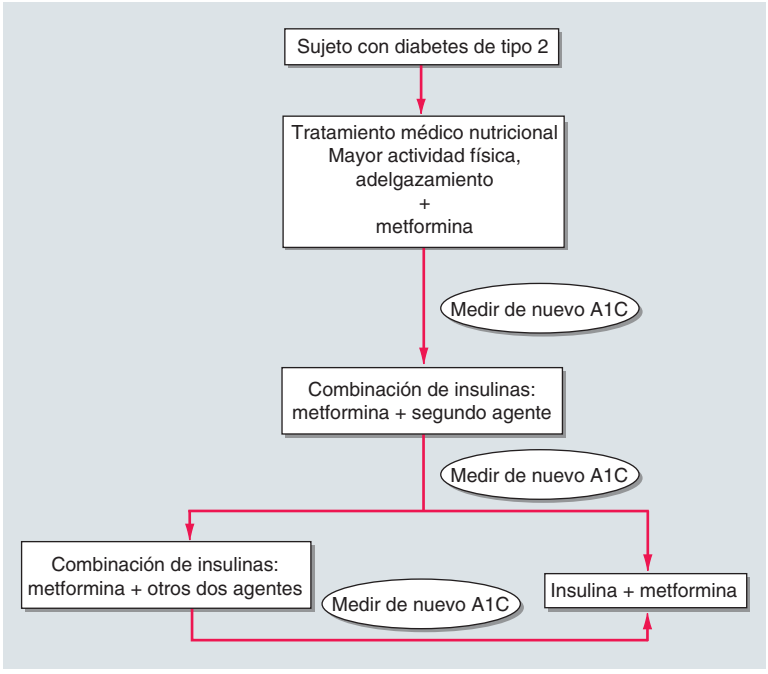

FIGURA 338-15. Tratamiento de la glucemia en diabetes de tipo 2. Consúltese el texto para obtener datos del tratamiento de la hiperglucemia profunda o la sintomática. Entre los agentes que se combinan con metformina están los secretagogos de insulina, las tiazolidinedionas, los inhibidores de glucosidasa alfa, los inhibidores de DPP-IV y la exenatida. A1C, hemoglobina A1C.

COMPLICACIONES DEL TRATAMIENTO DE LA DIABETES MELLITUS

Como sucede con cualquier tratamiento, es necesario ponderar los beneficios de los esfuerzos del control de la glucemia contra los riesgos del tratamiento. Entre los efectos secundarios del tratamiento intensivo se encuentra aumento de la frecuencia de hipoglucemia grave, ganancia de peso, costo más alto y mayores exigencias para el paciente. En el DCCT, la calidad de vida fue muy similar en los grupos de tratamiento intensivo y ordinario. La complicación más grave de la terapia con DM es la hipoglucemia, y su tratamiento con glucosa ingerida o una inyección de glucagon se expone en el capítulo 339. La hipoglucemia profunda y repetitiva obliga a revisión del régimen terapéutico y del objetivo glucémico para el paciente individual. Surge incremento ponderal con muchas terapias (insulina, secretagogos de insulina o tiazolidinedionas), aunque no con todas las modalidades (metformina, inhibidores de glucosidasa alfa, exenatida) que mejoran el control de la glucemia. Ello se debe en parte a los efectos anabólicos de la insulina y la disminución de la glucosuria. En DCCT, las personas con el máximo incremento ponderal tuvieron aumentos de los niveles de colesterol de las LDL y los triglicéridos y también en la presión arterial (sistólica y diastólica), similares a los observados en sujetos con DM de tipo 2 y resistencia a la insulina. Los efectos en cuestión pudieran agravar el riesgo de enfermedad cardiovascular. Como se mencionó antes, el mejor control glucémico en ocasiones se acompaña de un deterioro transitorio de la retinopatía y la neuropatía diabéticas.

ASPECTOS CONSTANTES DE LA ATENCIÓN INTEGRAL DE LA DIABETES

La morbilidad y mortalidad de las complicaciones relacionadas con la diabetes pueden reducirse notablemente con procedimientos de vigilancia sistemáticos y oportunos (cuadro 338-13). Estos procedimientos de detección sistemática están indicados en todos los diabéticos, pero numerosos estudios han demostrado que la mayoría de ellos no reciben atención integral de la diabetes. Se debe practicar anualmente la detección sistemática de dislipidemia e hipertensión. Además de las medidas habituales de mantenimiento de la salud, los diabéticos deben recibir las vacunas contra neumococo y tétanos (en los intervalos recomendados) y la vacuna antigripal (anual). Como se mencionó con anterioridad, deberá considerarse la conveniencia de administrar ácido acetilsalicílico a muchos pacientes con diabetes.

Un optometrista u oftalmólogo calificado debe realizar una exploración ocular completa anual. Si se detectan anomalías, la valoración y el tratamiento subsiguientes requieren un oftalmólogo experto en trastornos oculares del diabético. Como muchos diabéticos de tipo 2 han sufrido diabetes asintomática durante varios años antes del diagnóstico, un grupo de consenso de la ADA recomienda el siguiente calendario de revisiones oftalmológicas: 1) en los sujetos con DM tipo 1 se practicará una exploración oftalmológica inicial en término de tres a cinco años del diagnóstico; 2) las personas con DM de tipo 2 deben ser sometidas a una primera revisión oftalmológica en el momento del diagnóstico de la diabetes; 3) las diabéticas embarazadas o que planean embarazarse deben ser sometidas a una exploración oftalmológica antes de concebir y en el primer trimestre, y 4) individuos con datos normales en la exploración de los ojos pueden repetir tal estudio dos a tres años después y no en forma anual.

La revisión anual de los pies incluye: 1) valorar la corriente sanguínea, la sensación (prueba con monofilamento, pinchazo de alfiler o diapasón), reflejos aquilianos y cuidado de uñas; 2) identificar deformidades de pies como los dedos en martillo o garra y el pie de Charcot, y 3) detectar sitios de posibles úlceras. Un podólogo debe ocuparse de tratar callos y deformidades de uñas y es importante disuadir a la persona a que por sí misma se ocupe de los problemas de los pies, por pequeños que sean, y se le alentará decididamente a que todos los días revise sus extremidades podálicas en busca de lesiones incipientes. La ADA recomienda que a intervalos de tres a seis meses se haga una inspección visual de los pies en individuos con signos o síntomas de neuropatía diabética.

Se aconseja una determinación anual de microalbuminuria (razón albúmina:creatinina en orina marcada) en diabéticos tipo 1 o 2 que no presenten proteinuria en el análisis sistemático de orina (fig. 338-10). Si éste revela proteinuria se debe cuantificar con la medición ordinaria. Si en el pasado no había proteinuria, la prueba de detección sistemática anual debe ser la de oligoalbuminuria. Las determinaciones habituales de proteinuria en orina no de-

CUADRO 338-13 DIRECTRICES PARA LA ATENCIÓN MÉDICA CONTINUA DE LOS DIABÉTICOS

- Autovigilancia de la glucemia (frecuencia individualizada)
- Determinaciones de A1C (2-4 veces al año)
- Educación del paciente sobre tratamiento de la diabetes (anual)
- Terapia nutricional médica y educación nutricional (anual)
- Exploración ocular (anual)
- Exploración del pie (1-2 veces al año por el médico; diaria por el paciente)
- Prueba de detección de nefropatía diabética (anual; véase fig. 338-11)
- Medición de la presión arterial (trimestral)
- Perfil lipídico y creatinina sérica (GFR calculada) (anual)
- Inmunizaciones contra influenza y neumococo
- Considerar tratamiento antiplaquetario (véase el texto)

Nota: A1C, hemoglobina A1C.

tectan valores bajos de excreción de albúmina. La detección sistemática debe empezar cinco años después del comienzo de la DM de tipo 1 y en el momento del inicio de la diabetes de tipo 2. Sean cuales sean los resultados de la excreción de proteínas habrá que cuantificar la filtración glomerular y para ello se utilizará la creatinina sérica en todos los pacientes cada año.

CONSIDERACIONES ESPECIALES EN LA DIABETES MELLITUS

ASPECTOS PSICOSOCIALES

Como en cualquier enfermedad crónica y debilitante, el diabético se enfrenta a una serie de desafíos que afectan todos los aspectos de la vida diaria. El paciente debe aceptar que puede experimentar complicaciones relacionadas con la diabetes. Incluso realizando un esfuerzo considerable, el objetivo de la normoglucemia puede ser esquivo, y es posible que no sea fácil encontrar soluciones al empeoramiento del control de la glucemia. El paciente debe considerarse a sí mismo un miembro esencial del equipo de tratamiento, y no el objeto de los cuidados del equipo. El estrés emocional puede provocar alteración de la conducta, de modo que el sujeto deje de cumplir la dieta, el ejercicio o el régimen de tratamiento. Una posible consecuencia de esto es hiperglucemia o hipoglucemia. Parecen ser más frecuentes los trastornos de la alimentación, entre ellos comidas demasiado abundantes, bulimia y anorexia nerviosa en los individuos que experimentan DM de los tipos 1 y 2 (cap. 76).

TRATAMIENTO DEL PACIENTE HOSPITALIZADO

Virtualmente todas las subespecialidades médicas y quirúrgicas pueden participar en la asistencia de los pacientes diabéticos hospitalizados. La hiperglucemia, ya sea que ocurra en un individuo diabético comprobado o en alguien que no experimenta diabetes, es un posible factor de predicción de malos resultados en pacientes hospitalizados. Anestesia general, intervención quirúrgica, infecciones y enfermedad concurrente incrementan las concentraciones de hormonas contrarreguladoras (cortisol, hormona del crecimiento, catecolaminas y glucagon) y citocinas pueden dar por resultado resistencia a la insulina e hiperglucemia transitorias. Estos factores incrementan las necesidades de insulina al aumentar la producción de glucosa y trastornar su utilización, por lo que pueden empeorar el control de la glucemia. La enfermedad concurrente o el procedimiento quirúrgico puede dar por resultado absorción variable de la insulina, y prevenir además que el paciente diabético coma normalmente, e incluso promover en él la hipoglucemia. Debe valorarse el control de la glucemia (con determinación de la hemoglobina A1C) y, si es posible, deberá mejorarse antes de la intervención quirúrgica. También es necesario valorar el estado de electrólitos, función renal y volumen intravascular. La prevalencia elevada de enfermedad cardiovascular asintomática en los diabéticos (de manera particular los de tipo 2) puede requerir valoración cardiovascular preoperatoria.

El control de la glucemia al parecer mejora los resultados clínicos en diversas situaciones. De hecho, muchos individuos que no tenían diabetes preexistente pero que terminan por mostrar incrementos pequeños en la glucemia durante su hospitalización, al parecer se benefician de la casi normoglucemia, por medio de insulinoterapia. Por ejemplo, conservar un nivel casi normal de glucosa a base de un goteo continuo de insulina disminuyó el peligro de infección posoperatoria después de CABG y también el de morbilidad y mortalidad en personas dentro de una unidad de atención intensiva quirúrgica. En diversos estudios transversales de diabéticos, el grado mayor de la hiperglucemia se acompañó de resultados peores en corazón, sistema nervioso, e infecciones. Los objetivos de la diabetoterapia durante la hospitalización es lograr cifras cercanas a la normoglucemia, evitar la hipoglucemia y transición para volver a un régimen terapéutico ambulatorio. La ADA sugiere los siguientes objetivos en la glucemia en individuos en estado crítico "... acercarse lo más que se pueda a 6.1 mmol/L (110 mg/100 ml) y en sentido general, a menos de 10 mmol/L (180 mg/100 ml, en fase posprandial)". En individuos que no están en estado crítico, los objetivos de glucemia sugeridos incluyen un nivel cercano a 5.0 a 7.2 mmol/L (90 a 130 mg/100 ml) en fase preprandial y menos de 10 mmol/L (180 mg/100 ml) en fase posprandial. La estrategia anterior obliga a integrar información sobre la glucosa plasmática, el régimen de tratamiento de la diabetes y el estado clínico de la persona.

El médico que atiende a un diabético en el periodo perioperatorio, durante las infecciones o enfermedades físicas graves, o simplemente durante el ayuno para la realización de un procedimiento diagnóstico, debe vigilar estrechamente la glucosa plasmática, ajustar el régimen de tratamiento de la diabetes y, si es necesario, suministrar una infusión de insulina. Según la gravedad de la enfermedad y el entorno hospitalario, el médico podrá utilizar un goteo IV de insulina o la aplicación subcutánea de la hormona. El "plan constante de comida a base de carbohidratos" en sujetos hospitalizados aporta una cantidad predecible de dichas sustancias en una comida particular cada día (aunque no necesariamente la misma cantidad en el desayuno, comida de mediodía y cena). Un nutriólogo se encargará de la dieta dentro del hospital; ya no se utilizan términos como "dieta ADA" o "dieta baja en azúcares". Se han empleado con buenos resultados diversos regímenes (insulina IV o SC).

La insulina en goteo puede controlar eficazmente la glucemia en el periodo perioperatorio y cuando la persona no puede recibir cosa alguna por la boca. La absorción de la insulina subcutánea puede ser variable en tales situaciones. Se prefiere a la insulina simple, y no sus análogos para el goteo IV, porque es menos cara e igualmente eficaz. El médico debe analizar con enorme cuidado el entorno clínico en el cual se utilizará el goteo de insulina, entre otros aspectos, si se cuenta con personal auxiliar adecuado para vigilar frecuentemente la glucemia plasmática y si se ajustan a la velocidad de goteo de insulina para conservar la glucosa plasmática dentro de límites óptimos.

Dada la brevedad de la semivida de la insulina simple por vía IV es necesario administrar la hormona de larga acción antes de interrumpir el goteo insulínico para así evitar un periodo de insulinodeficiencia. Otra posibilidad en vez del goteo de insulina sería el procedimiento basal o "programado" por vía SC, de insulina de larga acción, suplementado por insulina prandial o "correctora", y para ello utilizar un producto de acción breve (se prefieren los análogos de la hormona). No es adecuado el empleo solo de una escala móvil de insulina, es decir, que no se aplique la hormona salvo que haya hiperglucemia, para tratar la glucemia de un paciente hospitalizado, y será mejor no utilizarla. La dosis de insulina preprandial de acción breve debe tomar en consideración el consumo de alimentos (basado en la ingesta prevista de carbohidratos), y además una insulina correctora o suplementaria, con base en la sensibilidad del individuo a la hormona y el nivel de glucemia. Por ejemplo, si la persona es delgada (y posiblemente insulinosensible), el suplemento de insulina correctora debe ser de 1 U por cada 2.7 mmol/L (50 mg/100 ml), en exceso de la cifra prefijada de glucosa. Si el sujeto es obeso e insulinorresistente, el suplemento de la hormona debe ser de 2 U por cada 2.7 mmol/L (50 mg/100 ml) en exceso de la cifra prefijada de glucosa. Es de importancia máxima individualizar el régimen y ajustar frecuentemente las dosis basales o "programadas", con arreglo a la cantidad de insulina correctora necesaria.

Las personas con DM de tipo 1 que serán sometidas a anestesia general y alguna operación o que están en muy grave estado, deben recibir insulina en forma continua sea por goteo IV o por vía SC, y para ello se utilizará insulina de larga acción, en una dosis menor. No basta la sola insulina de acción breve. A veces se prolonga el método quirúrgico o dura más de lo debido la estancia en la sala de recuperación, y ello puede originar periodos de deficiencia de insulina que culmine en cetoacidosis diabética. El goteo de la hormona es el método preferido para tratar sujetos con DM de tipo 1 en el perioperatorio o si tienen otras enfermedades graves (0.5 a 1.0 U/h de insulina simple). Conviene seguir algoritmos en cuanto al goteo de la hormona, elaborados conjuntamente y llevados a la práctica por enfermeras y médicos. Si el método quirúrgico o diagnóstico es breve y se practica bajo anestesia local o regional, quizá baste una dosis menor de insulina de acción larga por vía SC (disminución de 30 a 50%, con la misma dosis de insulina de acción breve u otra menor). La estrategia anterior facilita la transición para regresar a la insulina de larga acción después del método en cuestión. Se puede aplicar una solución glucosada en venoclisis para evitar la hipoglucemia. También se medirá muy a menudo la glucemia durante la enfermedad o en el periodo perioperatorio.

Los sujetos con DM de tipo 2 deben recibir goteo de insulina simple o una dosis menor de insulina de larga acción por vía SC (disminución de 25 a 50%) y además insulina preprandial de acción breve. Se interrumpe la administración de agentes hipoglucemiantes orales en el momento del ingreso. Estos agentes orales carecen de utilidad para regular la glucosa plasmática en las situaciones clínicas en que están cambiando con rapidez las necesidades de insulina y la ingestión de glucosa. Más aún, estos agentes orales entrañan peligro si el paciente está ayunando (p. ej., hipoglucemia producida por sulfonilureas). Deberá interrumpirse la administración de metformina en los casos en que se va a administrar un medio de contraste radiográfico o si el paciente experimenta insuficiencia cardiaca congestiva grave, acidosis o función renal comprometida.

Nutrición parenteral total. (Véase también cap. 73.) La nutrición parenteral total (*total parenteral nutrition*, TPN) aumenta mucho las necesidades de insulina. Además, los sujetos sin diabetes conocida previa pueden sufrir hiperglucemia durante la TPN y necesitar tratamiento con insulina. El método de elección para tratar la hiperglucemia es la infusión de insulina intravenosa, y la forma más eficaz de ajustar rápidamente la dosis de insulina requerida

es empleando una infusión de insulina independiente. Una vez determinada la dosis total de insulina se puede añadir ésta directamente al preparado de nutrición parenteral total o, de preferencia, administrarse como una solución intravenosa separada. A menudo los sujetos que se someten a nutrición parenteral total o nutrición enteral reciben sus cargas calóricas de manera continua y no con horarios; como consecuencia, se hace necesario ajustar los regímenes de insulina.

Glucocorticoides. Los glucocorticoides aumentan la resistencia a la insulina, disminuyen la utilización de glucosa, elevan la producción hepática de glucosa y trastornan la secreción de insulina. Estas variaciones provocan un empeoramiento del control glucémico en los diabéticos y pueden desencadenar diabetes en otros pacientes ("diabetes esteroidea"). Los efectos de los glucocorticoides sobre la homeostasia de la glucosa están relacionados con la dosis, suelen ser reversibles, y son más acusados en el periodo posprandial. Si la glucosa plasmática en ayunas está próxima a la normalidad pueden bastar antidiabéticos orales (sulfonilureas y metformina) para reducir la hiperglucemia. Si la glucosa plasmática en ayunas es mayor de 11.1 mmol/L (200 mg/100 ml), los antidiabéticos orales no suelen ser eficaces y puede ser necesario el tratamiento con insulina. Es posible que se precise insulina de acción corta como suplemento de la de acción prolongada para controlar las oscilaciones posprandiales de la glucosa.

Cuestiones sobre reproducción. La capacidad reproductiva de los varones y las mujeres diabéticos parece ser normal. Los ciclos menstruales pueden asociarse a alteraciones del control de la glucemia en las diabéticas. El embarazo se acompaña de una acusada resistencia a la insulina; el aumento de las necesidades de ésta a menudo desencadena diabetes mellitus y motiva el diagnóstico de diabetes gravídica (GDM). La glucosa, que a niveles elevados resulta teratógena para el feto en desarrollo, atraviesa con facilidad la placenta, pero la insulina no. Por tanto, la hiperglucemia o la hipoglucemia en la circulación materna puede estimular la secreción de insulina por el feto. Los efectos anabólicos y de crecimiento de la insulina son causa de macrosomía. La GDM es una complicación en alrededor de 4% de los embarazos en Estados Unidos. La incidencia de GDM es muy elevada en determinados grupos étnicos, como los afroestadounidenses y los hispanos, lo cual concuerda con el mayor riesgo de diabetes de tipo 2. Las recomendaciones actuales aconsejan hacer una prueba de detección sistemática de intolerancia a la glucosa en mujeres, entre las semanas 24 y 28 del embarazo, con alto riesgo de diabetes gravídica (25 años de edad o más; obesidad; antecedente familiar de diabetes; pertenencia a un grupo étnico como hispanos, amerindios, estadounidenses de origen asiático, afroestadounidenses o isleños del Pacífico). El tratamiento de la GDM es similar al de las diabéticas embarazadas y comprende MNT e insulina si persiste la hiperglucemia. No está aprobado el uso de antidiabéticos orales en el embarazo. Con las prácticas actuales, la morbilidad y mortalidad materna y fetal de la GDM no difieren de las de la población no diabética. Las embarazadas con GDM tienen elevado riesgo de padecer diabetes de tipo 2 en el futuro, y se deben hacer pruebas de detección sistemática periódicas. La mayoría de las mujeres con GDM recuperan una tolerancia normal a la glucosa, pero algunas continúan con diabetes manifiesta o intolerancia a la glucosa. Además, los niños de madres con GDM parecen tener más riesgo de obesidad e intolerancia a la glucosa y tienen más riesgo de padecer diabetes a partir de las últimas fases de la adolescencia.

El embarazo en las diabéticas conocidas requiere planificación cuidadosa y cumplimiento estricto del tratamiento. El enfoque habitual en el caso de las diabéticas conocidas que planean quedar embarazadas es el tratamiento intensivo con normalización de la A1C. El periodo crítico de control de la glucemia es muy poco tiempo después de la concepción. El riesgo de malformaciones fetales aumenta cuatro a 10 veces en las mujeres que experimentan DM incontrolada en el momento de la concepción, y la meta deberá ser conservar la glucosa plasmática normal en el periodo previo a la concepción y durante todas las etapas del desarrollo de órganos del feto.

DM LIPODISTRÓFICA

La lipodistrofia, o pérdida de tejido adiposo subcutáneo, puede ser generalizada en determinados trastornos genéticos como el leprechaunismo. La lipodistrofia generalizada se asocia a resistencia intensa a la insulina y a menudo se acompaña de acantosis nigricans y dislipidemia. La lipodistrofia localizada asociada a las inyecciones de insulina se ha reducido considerablemente gracias al empleo de insulina humana.

Inhibidores de proteasa y lipodistrofia. Los inhibidores de proteasa empleados en el tratamiento de la infección por VIH (cap. 182) se han relacionado con acumulación de grasa centrípeta (en las regiones visceral y abdominal) y en la región dorsocervical, pérdida de grasa en las extremidades, disminución de la sensibilidad a la insulina (elevaciones de insulina en ayunas y decremento de la tolerancia a la glucosa en la prueba de sobrecarga intravenosa de este azúcar) y dislipidemia. Aunque muchas características del aspecto físico de estos sujetos son similares al síndrome de Cushing, no se han encontrado sistemáticamente alteraciones de la secreción de cortisol ni parecen ser la explicación de este aspecto. Sigue existiendo la posibilidad de que esté relacionado con la infección por el VIH a través de algún mecanismo aún no explicado, porque algunas características del síndrome se observaron antes de la introducción de los inhibidores de proteasa. No está claro el tratamiento de la lipodistrofia relacionada con el virus de la inmunodeficiencia humana.

LECTURAS ADICIONALES

American Diabetes Association: Clinical practice recommendations 2007. Diabetes Care 30:S4, 2007

———: Nutrition recommendations and interventions for diabetes—2006. Diabetes Care 29:2140, 2006

Bax JJ et al: Screening for coronary artery disease in patients with diabetes. Diabetes Care 30:2729, 2007

Bolen S et al: Systematic review: Comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus. Ann Intern Med 147:386, 2007

Eisenbarth GS: Update in type 1 diabetes. J Clin Endocrinol Metab 92:2403, 2007

Gross JL et al: Diabetic nephropathy: Diagnosis, prevention, and treatment. Diabetes Care 28:164, 2005

Inzucchi SE: Management of hyperglycemia in the hospital setting. N Engl J Med 355:1903, 2006

Nathan DM et al: Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. N Engl J Med 353:2643, 2005

Saudek CD et al: Assessing glycemia in diabetes using self-monitoring blood glucose and hemoglobin A1c. JAMA 295:1688, 2006

Stumvoll M et al: Type 2 diabetes: Principles of pathogenesis and therapy. Lancet 365:1333, 2005

Vinik A et al: Diabetic neuropathies: Clinical manifestations and current treatment options. Nat Clin Pract Endocrinol Metab 2:269, 2006

Zimmet P et al: Global and societal implications of the diabetes epidemic. Nature 414:782, 2001

339 Hipoglucemia

Philip E. Cryer

La hipoglucemia es causada a menudo por fármacos utilizados para el tratamiento de la diabetes mellitus o por el consumo de otras sustancias, incluso alcohol. Sin embargo, también puede ser causada por diversos trastornos como insulinoma, falla crítica de otros órganos, sepsis e inanición, deficiencias hormonales, tumores que no son de células beta, enfermedades metabólicas hereditarias y cirugía gástrica previa (cuadro 339-1). La hipoglucemia se corrobora con la *tríada de Whipple*: 1) síntomas compatibles con una glucemia reducida; 2) concentración reducida de glucosa plasmática utilizando un método preciso (no alguna técnica de tamizaje), y 3) alivio de los síntomas después de elevar la glucemia. En circunstancias normales el límite inferior de la glucosa plasmática en ayunas es de 70 mg/100 ml (3.9 mmol/L), pero con frecuencia se observan concentraciones menores en sangre venosa después de consumir alimentos. Una concentración menor de 55 mg de glucosa/100 ml (3.0 mmol/L) con síntomas que ceden rápidamente cuando aumenta la glucemia corroboran la presencia de hipoglucemia. Este trastorno puede tener graves consecuencias, puesto que si es profunda y prolongada suele ser fatal. Se debe tener en mente ante cualquier paciente con episodios de confusión, alteraciones de la vigilia o una convulsión.

CUADRO 339-1 CAUSAS DE HIPOGLUCEMIA

Hipoglucemia posabsorción (de ayuno)

- Fármacos
  - En especial insulina, sulfonilureas y etanol
  - A veces quinina y pentamidina
  - En raras ocasiones salicilatos, sulfonamidas y otros productos
- Enfermedades graves
  - Insuficiencia hepática, renal o cardiaca
  - Sepsis
  - Inanición
- Deficiencias hormonales
  - Cortisol, hormona del crecimiento o ambas
  - Glucagon y adrenalina (en diabetes con deficiencia de insulina)
- Tumores diferentes de los de las células beta
- Hiperinsulinismo endógeno
  - Insulinoma
  - Otros trastornos de células beta
  - Secretagogos de insulina (sulfonilurea y otros)
  - Enfermedades autoinmunitarias (autoanticuerpos contra insulina o su receptor)
  - Secreción ectópica de insulina
- Trastornos de la lactancia y la niñez
  - Intolerancia transitoria de ayuno
  - Hiperinsulinismo congénito
  - Deficiencias enzimáticas hereditarias

Hipoglucemia reactiva (posprandial)

- Alimentaria (después de una gastrectomía)
- Síndrome de hipoglucemia pancreatógena no causada por insulinoma
  - En caso de no haberse practicado cirugía previa
  - Después de una derivación gástrica en Y de Roux
- Otras causas de hiperinsulinismo endógeno
- Intolerancia hereditaria a la fructosa, galactosemia
- Idiopática

HOMEOSTASIA SISTÉMICA Y CONTRARREGULACIÓN DE LA GLUCOSA

La glucosa es el combustible metabólico indispensable (obligado) para el encéfalo en circunstancias fisiológicas. Este órgano no las sintetiza y almacena el glucógeno necesario para unos cuantos minutos, por lo que necesita un suministro constante de glucosa a través de la sangre arterial. Conforme la glucemia desciende por debajo de los límites fisiológicos, el transporte de glucosa de la sangre al cerebro no es suficiente para conservar el metabolismo y la función energética de este órgano. Sin embargo, en circunstancias normales, existen mecanismos contrarreguladores redundantes de glucosa que evitan o corrigen rápidamente la hipoglucemia.

En situaciones fisiológicas la concentración de glucosa en el plasma oscila dentro de límites relativamente estrechos, entre 70 y 110 mg/100 ml (3.9 a 6.1 mmol/L) en ayunas, con variaciones transitorias mayores después de consumir un alimento a pesar de las amplias variaciones en el aporte exógeno de glucosa proveniente de los alimentos y de la utilización endógena, por ejemplo, cuando se ejercitan los músculos. La glucemia entre algunas de las comidas y en ayunas se mantiene gracias a la producción endógena de este carbohidrato a través de la glucogenólisis y la gluconeogénesis, ambas en el hígado (y los riñones) (fig. 339-1). Las reservas hepáticas de glucógeno por lo general bastan para conservar la glucemia durante unas 8 h, pero este lapso se reduce si la demanda del carbohidrato aumenta a causa del ejercicio o si las reservas de glucógeno se agotan por alguna enfermedad o por inanición.

La gluconeogénesis requiere del aporte coordinado de precursores a partir del músculo y el tejido adiposo hasta el hígado (y riñones). El músculo suministra ácidos láctico y pirúvico (lactato y piruvato), alanina, glutamina y otros aminoácidos. En el tejido adiposo los triglicéridos son desdoblados formando ácidos grasos y glicerol, precursor gluconeogénico. Los ácidos grasos constituyen una alternativa para la oxidación energética en los tejidos fuera del cerebro (que necesita forzosamente glucosa).

El equilibrio de la glucosa a nivel general, es decir, la conservación de la glucemia normal, se logra a través de una red de hormonas, señales nerviosas y efectos de sustratos que regulan la producción endógena y la utilización de glucosa en tejidos fuera del cerebro (cap. 338). Uno de los principales factores reguladores es la insulina (cuadro 339-2; fig. 339-1). Al disminuir la concentración plasmática de glucosa dentro de los límites fisiológicos del ayuno, la secreción de insulina de las células beta del páncreas se reduce, lo que incrementa la glucogenólisis y la gluconeogénesis hepáticas (y renales). La hipoinsulinemia también reduce la utilización de glucosa en los tejidos periféricos, lo que induce lipólisis y proteólisis y como consecuencia se liberan precursores gluconeogénicos. Por este motivo, la secreción reducida de insulina constituye el primer mecanismo de defensa contra la hipoglucemia.

Conforme la glucemia desciende por debajo de los límites fisiológicos se liberan hormonas contrarreguladoras, es decir, que elevan la concentración de glucosa en plasma (cuadro 339-2; fig. 339-1); entre ellas predomina el gluca-

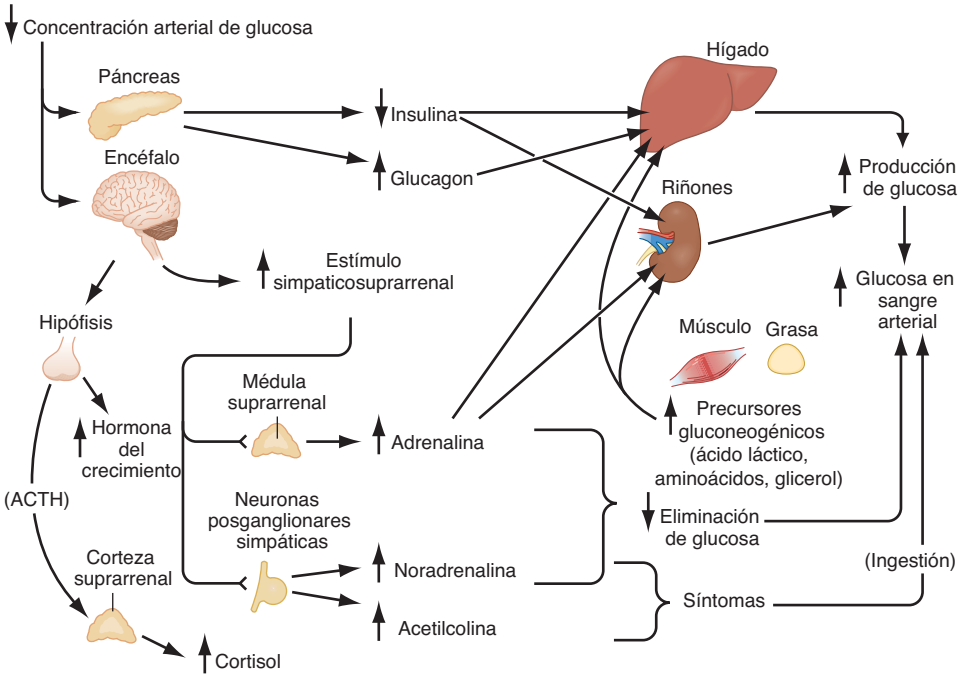

FIGURA 339-1. Aspectos fisiológicos de la contrarregulación de glucosa, que incluyen mecanismos que normalmente impiden o corrigen rápidamente la hipoglucemia. En la diabetes insulinopénica desaparecen las respuestas contrarreguladoras básicas (supresión de insulina e incremento del glucagon) y el estímulo hepaticosuprarrenal es menor. ACTH, hormona adrenocorticotrópica (*adrenocorticotropic hormone*).

CUADRO 339-2 RESPUESTAS FISIOLÓGICAS A LA HIPOGLUCEMIA

Respuesta	Umbral glucémico en mmol/L (mg/100 ml)	Efectos fisiológicos	Intervención en la prevención o corrección de la hipoglucemia (contrarregulación de glucosa)
↓Insulina	4.4-4.7 (80-85)	↑R_a (↓R_d)	Factor regulador primario de la glucosa/primera defensa contra la hipoglucemia
↑Glucagon	3.6-3.9 (65-70)	↑R_a	Factor contrarregulador primario de la glucosa/segunda defensa contra la hipoglucemia
↑Adrenalina	3.6-3.9 (65-70)	↑R_a, ↓R_c	Tercera defensa contra la hipoglucemia, que es de máxima importancia si existe deficiencia de glucagon
↑Cortisol y hormona del crecimiento	3.6-3.9 (65-70)	↑R_a, ↓R_c	Interviene en la defensa contra la hipoglucemia prolongada, pero no es indispensable
Síntomas	2.8-3.1 (50-55)	Identificación de la hipoglucemia	Defensa conductual inmediata contra la hipoglucemia (consumo de alimentos)
↓Funciones psíquicas	<2.8 (<50)	—	(Daña las defensas conductuales contra la hipoglucemia)

Nota: R_a, rapidez de aparición de glucosa, producción hepática y renal de glucosa; R_c, rapidez de la eliminación (*clearance*) de glucosa y utilización de dicho carbohidrato en relación con la concentración plasmática de glucosa; R_d, rapidez con que desaparece la glucosa y la utilizan el encéfalo (no alterada por hormonas glucorreguladoras) y los tejidos sensibles a la insulina como el músculo estriado (regulado por la concentración de insulina, adrenalina, cortisol y hormona de crecimiento).

gon producido por las células alfa del páncreas, que estimula la glucogenólisis. El glucagon constituye el segundo mecanismo de defensa contra la hipoglucemia. En circunstancias normales, no interviene en forma crítica la adrenalina de la médula suprarrenal, que estimula la glucogenólisis y la gluconeogénesis en el hígado (y la gluconeogénesis renal); sin embargo, su función adquiere importancia decisiva cuando hay deficiencia de glucagon. La adrenalina constituye el tercer elemento de defensa contra la hipoglucemia. Si esta última es prolongada, el cortisol y la hormona del crecimiento también favorecen la producción de glucosa y limitan su utilización.

Una vez que la concentración plasmática de glucosa desciende por debajo de las cifras fisiológicas inferiores, los síntomas estimulan la aparición de elementos de defensa conductual contra la hipoglucemia, como el consumo de alimentos (cuadro 339-2; fig. 339-1).

En el cuadro 339-2 se muestran los umbrales normales de la glucemia para estas respuestas a la concentración plasmática reducida de glucosa. Sin embargo, estos umbrales son dinámicos. Cambian a niveles mayores de lo normal en personas con diabetes mal controlada con síntomas de hipoglucemia cuando su concentración de glucosa disminuye dentro de los límites normales. Por otra parte, cambian a niveles menores de lo normal en personas con hipoglucemia recurrente, por ejemplo, las que reciben un tratamiento antidiabético excesivo o los que tienen un insulinoma. Estos pacientes exhiben síntomas cuando la glucemia desciende por debajo de las cifras que provocan síntomas en las personas sanas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas neuroglucopénicos de la hipoglucemia son consecuencia directa de la ausencia de glucosa en el sistema nervioso central (SNC); comprenden cambios conductuales, confusión, fatiga, convulsiones, pérdida del conocimiento y, si la situación es grave y prolongada, la muerte. Los síntomas neurógenos (o autónomos) de hipoglucemia son consecuencia de los cambios fisiológicos causados por la descarga simpaticoadrenérgica mediada por el SNC y desencadenada por la hipoglucemia; comprenden síntomas adrenérgicos (mediadas en gran parte por la noradrenalina liberada de las neuronas posganglionares simpáticas y quizá también por la liberada de la médula suprarrenal), como palpitaciones, temblor y ansiedad. Abarcan también síntomas colinérgicos (mediados por la acetilcolina liberada desde las neuronas posganglionares simpáticas) como diaforesis, hambre y parestesias. Indudablemente son síntomas inespecíficos. Para atribuirlos a la hipoglucemia es necesario demostrar una menor concentración de glucosa en el plasma y la desaparición de los síntomas una vez que la glucemia se eleva (tríada de Whipple).

Dos de los signos más frecuentes de hipoglucemia son diaforesis y palidez. La frecuencia cardiaca se acelera y la presión sistólica se eleva, aunque no en forma notable. A menudo se observan manifestaciones neuroglucopénicas. Algunas veces aparecen deficiencias transitorias de las funciones neurológicas. Las deficiencias de tipo permanente son raras.

CAUSAS Y FISIOPATOLOGÍA

La hipoglucemia a menudo es consecuencia del tratamiento de la diabetes. Por esta razón es necesario investigar este problema antes de analizar otras causas de dicha situación.

HIPOGLUCEMIA EN LA DIABETES

Impacto y frecuencia. La hipoglucemia es el factor que limita las medidas para regular la glucemia en la diabetes. En primer lugar, origina complicaciones repetitivas en muchos sujetos con diabetes de tipo 1 (*type 1 diabetes mellitus*, T1DM) y de tipo 2 (*type 2 diabetes mellitus* T2DM) que a veces son letales. En segundo lugar impide la euglucemia permanente en la diabetes y, por lo tanto, los beneficios que acarrea la regulación glucémica. En tercer lugar, origina un círculo vicioso de hipoglucemia repetitiva, al provocar insuficiencia autónoma por hipoglucemia: síndromes clínicos de contrarregulación deficiente de la glucosa y percepción deficiente de la hipoglucemia.

La hipoglucemia es frecuente en los pacientes con T1DM. En promedio, manifiestan dos episodios semanales de hipoglucemia sintomática y uno anual de hipoglucemia grave que es, cuando menos, incapacitante temporalmente. Se calcula que entre 2 y 4% de los individuos con T1DM fallece como consecuencia de hipoglucemia. En general, la hipoglucemia menos frecuente en la T2DM. Los productos como metformina, tiazolidinedionas, inhibidores de glucosidasa alfa, agonistas o análogos del receptor péptido 1 similar a glucagon (*glucagon-like peptide-1*, GLP-1) o inhibidores de dipeptidilpeptidasa IV (DPP-IV) no deben causar hipoglucemia. Sin embargo, el riesgo aumenta si se combinan con un secretagogo de insulina, como algunas sulfonilureas o con insulina. se debe señalar que la frecuencia de hipoglucemia se acerca a la que se observa en la T1DM conforme las personas con T2DM manifiestan deficiencia insulínica y necesitan esta hormona.

Factores de riesgo tradicionales. Los factores de riesgo tradicionales para la aparición de hipoglucemia en la diabetes se basan en el supuesto de que el único factor de riesgo es el exceso relativo o absoluto de insulina, situación que surge cuando: 1) las dosis de insulina (o alguno de sus secretagogos) son excesivas, mal cronometradas o equivocadas; 2) el flujo de insulina exógena disminuye (p. ej., durante el ayuno nocturno o cuando el sujeto no consume alimentos o bocadillos); 3) la utilización de glucosa aumenta independientemente de la insulina (como ocurre durante el ejercicio); 4) la sensibilidad a la insulina aumenta (p. ej., si mejora la regulación glucémica, a mitad de la noche, mucho después de hacer ejercicio o cuando aumenta la condición física o la pérdida ponderal); 5) la producción endógena de glucosa disminuye (p. ej., después de consumir alcohol), y 6) la eliminación de insulina disminuye (p. ej., en caso de insuficiencia renal). Sin embargo, los factores tradicionales de riesgo explican un pequeño número de episodios; casi siempre participan más factores.

Insuficiencia autónoma por hipoglucemia. Si bien el exceso de insulina aislado puede originar hipoglucemia, por lo general la hipoglucemia yatrógena en los diabéticos es resultado de la interrelación entre el exceso relativo o absoluto de la hormona y el deterioro de las defensas fisiológicas y conductuales que se oponen a la hipoglucemia (cuadro 339-2; fig. 339-2). La contrarregulación deficiente de la glucosa menoscaba las defensas fisiológicas y la percepción ausente de la hipoglucemia interrumpe los mecanismos conductuales de defensa.

CONTRARREGULACIÓN DEFICIENTE DE GLUCOSA. En caso de deficiencia de insulina endógena, su concentración no desciende conforme disminuye la glucemia; de esta manera, se pierde la primera línea de defensa contra la hipoglucemia. Además, dado que la disminución de insulina en el interior de la célula beta suele ser una señal para estimular la secreción de glucagon, tampoco aumenta la concentración de este último conforme disminuye todavía más la glucemia.

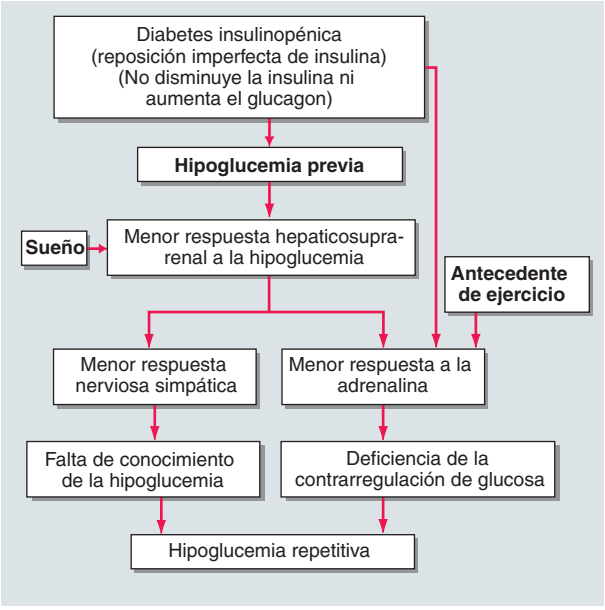

FIGURA 339-2. Insuficiencia autónoma por hipoglucemia en la diabetes insulinopénica. (*Con autorización de Cryer PE: N Engl J Med 350:2272, 2004. Copyright Massachusetts Medical Society, 2004.*)

De esa forma, se pierde la segunda línea de defensa contra la hipoglucemia. Por último, también se atenúa la mayor concentración de adrenalina como respuesta a determinada concentración plasmática reducida de glucosa, que es el tercer mecanismo de defensa contra la hipoglucemia. Por lo tanto, el umbral glucémico de la respuesta simpaticosuprarrenal (adrenalina de la médula suprarrenal y noradrenalina de los nervios simpáticos) cambia a niveles más bajos de glucosa plasmática; típicamente, esto es consecuencia de una hipoglucemia reciente yatrógena. Cuando no existe reducción de la insulina ni incremento de glucagon, el ascenso atenuado de adrenalina origina el síndrome clínico de contrarregulación deficiente de glucosa. Estos pacientes tienen un riesgo 25 veces mayor de padecer hipoglucemia yatrógena grave durante el tratamiento intensivo de la diabetes en comparación con los que tienen respuestas normales de la adrenalina.

DESCONOCIMIENTO DE LA HIPOGLUCEMIA. La menor respuesta simpaticosuprarrenal (en gran medida la respuesta nerviosa simpática atenuada) a la hipoglucemia origina el síndrome clínico conocido como "falta de percepción" de la hipoglucemia, es decir, no aparecen los síntomas adrenérgicos y colinérgicos que permiten al paciente identificar la hipoglucemia en evolución y con ello interrumpir la crisis consumiendo carbohidratos. Estos pacientes tienen un riesgo seis veces mayor de sufrir hipoglucemia yatrógena grave durante el tratamiento intensivo de su diabetes.

INSUFICIENCIA AUTÓNOMA POR HIPOGLUCEMIA. Este concepto (*hypoglycemia-associated autonomic failure*, HAAF) en la diabetes supone que el descenso yatrógeno previo de la glucemia (o el sueño o el ejercicio previos) origina deficiencia de la contrarregulación de la glucosa (al reducir la respuesta de la adrenalina a cierta concentración de hipoglucemia en ausencia de respuesta de insulina y glucagon) y falta de conocimiento de la hipoglucemia misma (al reducir la respuesta simpaticosuprarrenal a determinada hipoglucemia ulterior). Estas respuestas deficientes generan un círculo vicioso de hipoglucemia yatrógena recurrente (fig. 339-2). La falta de percepción de la hipoglucemia y en cierta medida el menor componente adrenalínico en la contrarregulación deficiente de glucosa son reversibles evitando de manera escrupulosa la hipoglucemia durante dos a tres semanas.

Con base en esta fisiopatología, algunos de los factores adicionales de hipoglucemia en la diabetes son: 1) deficiencia de insulina que indica que ésta no disminuirá ni aumentará conforme descienda la concentración de glucosa; 2) antecedentes de hipoglucemia grave o de falta de conocimiento de tal situación, lo que significa una crisis de hipoglucemia reciente e indica que hay deterioro de la respuesta simpaticosuprarrenal, y 3) menor concentración de HbA_{1C} o una glucemia designada menor, que aumenta la probabilidad de hipoglucemia previa reciente siempre y cuando los demás factores permanezcan estables.

Disminución del factor de riesgo de hipoglucemia. Es posible reducir el riesgo de hipoglucemia y al mismo tiempo regular la glucemia en los diabéticos, para lo que es necesario aplicar los principios del tratamiento hipoglucemiante agresivo (cap. 338): educar al paciente y permitirle que tome decisiones, que mida con frecuencia su glucemia, que utilice esquemas flexibles con insulina (y otros fármacos) incluso análogos de la hormona; tener objetivos individualizados respecto a la glucemia y proporcionar orientación y apoyo constantes de profesionales tomando en consideración los factores tradicionales de riesgo y los que indican una contrarregulación deficiente de la glucosa. En caso de desconocimiento de la hipoglucemia, está indicado un periodo de dos a tres semanas evitando de manera escrupulosa tal complicación.

HIPOGLUCEMIA DE AYUNO

Se conocen muchas causas de hipoglucemia de ayuno (posabsorción) (cuadro 339-1). Sin embargo, la causa más frecuente son los fármacos. Los que más a menudo originan el problema son los antidiabéticos (véase antes en este capítulo) y las bebidas alcohólicas. De las enfermedades graves que originan hipoglucemia la más frecuente es la sepsis. Son raras las deficiencias de hormonas importantes, los tumores distintos que no son de células beta pancreáticas, el hiperinsulinismo endógeno y los trastornos hipoglucémicos que comienzan en la lactancia y la niñez.

Fármacos. La insulina y sus secretagogos suprimen la producción de glucosa y estimulan su utilización. El etanol bloquea la gluconeogénesis, pero no la glucogenólisis y por ello la hipoglucemia por etanol surge en forma típica después del consumo desenfrenado del alcohol durante varios días, en que la persona consume pocos alimentos, provocando escasez de glucógeno. El etanol se mide en la sangre en el momento en que el médico atiende al enfermo, pero su concentración no guarda relación con la glucemia. Durante la hipoglucemia prolongada la gluconeogénesis se convierte en el mecanismo predominante de producción de glucosa y por ello el alcohol contribuye al avance de la hipoglucemia en los sujetos con diabetes tratada con insulina.

Los salicilatos en grandes dosis originan hipoglucemia al inhibir la producción de glucosa. Las sulfonamidas rara vez ocasionan hipoglucemia al estimular la secreción de insulina.

La pentamidina tiene efectos adversos en las células beta del páncreas. Al principio provoca la liberación de insulina y la aparición de hipoglucemia en 10% de los individuos tratados y más adelante puede originar diabetes. La quinina también estimula la secreción de insulina. Sin embargo, no hay consenso en cuanto a la contribución relativa de la hiperinsulinemia a la patogenia de la hipoglucemia en los sujetos graves con paludismo tratado con quinina. Se ha publicado que las quinolonas, los antibióticos y en particular la gatifloxacina, provocan hipoglucemia en la diabetes tratada con fármacos. También se ha publicado que algunos antiarrítmicos, la quinidina, la disopiramida y la cibenzolina causan hipoglucemia.

La hipoglucemia también ha sido atribuida a otros fármacos como el propranolol, que es un antagonista adrenérgico beta no selectivo. Las acciones glucémicas de la adrenalina y los síntomas adrenérgicos de hipoglucemia (pero no los colinérgicos como la hiperhidrosis) son mediadas por los receptores adrenérgicos β_2 y por ello es razonable utilizar un antagonista adrenérgico β_1 relativamente selectivo (como el atenolol o el metoprolol) en una situación en que podría surgir hipoglucemia.

Enfermedades graves. En los sujetos hospitalizados algunas enfermedades graves como insuficiencia renal, hepática o cardiaca, sepsis e inanición ocupan el segundo lugar después de los fármacos como causas de hipoglucemia.

La destrucción rápida y extensa del hígado (como en el caso de la hepatitis tóxica) origina hipoglucemia de ayuno puesto que aquí se produce la mayor parte de la glucosa endógena. El mecanismo de la hipoglucemia en los pacientes con insuficiencia cardiaca se desconoce; quizá participan la congestión y la hipoxia hepáticas. Los riñones también producen glucosa, pero la hipoglucemia de los individuos con insuficiencia renal también es ocasionada por la eliminación reducida de insulina y movilización amortiguada de precursores gluconeogénicos en la insuficiencia renal.

La sepsis es una causa relativamente común de hipoglucemia y la mayor utilización de glucosa es inducida por la producción de citocinas en los tejidos con abundantes macrófagos como el hígado, el bazo y los pulmones. Si la producción de glucosa es insuficiente, aparece hipoglucemia. Quizá también contribuye la inhibición de la gluconeogénesis inducida por las citocinas en el contexto de una deficiencia nutritiva de glucógeno combinada con una irrigación hepática y renal deficiente.

La inanición también se acompaña de hipoglucemia, quizá por la pérdida de las reservas corporales de grasa y la ausencia ulterior de precursores gluconeogénicos (como aminoácidos), obligando a una mayor utilización de glucosa.

Deficiencias hormonales. El cortisol y la hormona del crecimiento carecen de importancia decisiva para evitar la hipoglucemia, cuando menos en los adultos. No obstante, algunos pacientes con insuficiencia corticosuprarrenal primaria (enfermedad Addison) o hipopituitarismo padecen hipoglucemia con el ayuno prolongado. Algunos signos típicos de deficiencia prolongada de cortisol son anorexia y pérdida ponderal, que quizá originan escasez de glucógeno. La deficiencia de cortisol se acompaña de gluconeogénesis atenuada y concentración reducida de precursores de la misma, lo cual sugiere que la causa de la hipoglucemia es la gluconeogénesis limitada por el sustrato en el contexto de ausencia de glucógeno. La deficiencia de hormona del crecimiento también origina hipoglucemia en los niños de corta edad. Además del ayuno prolongado, la utilización rápida de glucosa (como sucede durante el ejercicio o en el embarazo) o la producción deficiente de glucosa (como sucede después de consumir bebidas alcohólicas) desencadenan hipoglucemia en los adultos con hipopituitarismo no diagnosticado.

La hipoglucemia no es una manifestación de la deficiencia de adrenalina como resultado de la extirpación de ambas suprarrenales siempre y cuando la reposición de glucocorticoides sea adecuada. Tampoco surge durante el bloqueo adrenérgico con fármacos si los demás sistemas glucorreguladores se encuentran intactos. Probablemente la deficiencia combinada de glucagon y adrenalina participa de manera decisiva en la patogenia de la hipoglucemia yatrógena en los pacientes con diabetes por deficiencia de insulina. Fuera de este caso, en el diagnóstico diferencial de un cuadro hipoglucémico no se toman en cuenta las deficiencias de estas hormonas.

Tumores que no son de células beta. La hipoglucemia de ayuno, llamada a menudo hipoglucemia que no proviene de un tumor de células insulares, aparece a veces en individuos con grandes tumores de mesénquima o el epitelio (como hepatomas, carcinomas corticosuprarrenales y carcinoides). Las características cinéticas de la glucosa son similares a las del hiperinsulinismo (véase más adelante en este capítulo), pero la secreción de dicha hormona se suprime adecuadamente durante la hipoglucemia. En muchos casos, la hipoglucemia es causada por la producción excesiva de un tipo de factor de crecimiento insuliniforme II, que sufrió una transformación incompleta (*insulin-like growth factor II* "IGF-II grande") y que no forma complejos normales con proteínas circulantes de enlace y de este modo penetra con mayor facilidad en los tejidos efectores. Los tumores por lo general se acompañan de manifestaciones clínicas y se eleva la IGF-II libre [y también la pro-IGF-II (E1-21)]. Rara vez es posible realizar una cirugía curativa, pero la citorreducción de la masa tumoral atenúa la hipoglucemia. Se ha publicado que la administración de glucocorticoides, hormona del crecimiento o ambos alivia la hipoglucemia.

Hiperinsulinismo endógeno. La causa de la hipoglucemia por hiperinsulinismo endógeno es: 1) una alteración primaria de las células beta, casi siempre un tumor de células beta (insulinoma), en ocasiones insulinomas múltiples, o, especialmente en lactantes y niños pequeños, un trastorno funcional de las células beta con hipertrofia o hiperplasia de las mismas; 2) un secretagogo de las células beta como alguna sulfonilurea; 3) presencia de autoanticuerpos contra la insulina, o 4) en raras ocasiones, secreción ectópica de insulina. Ninguna de las causas mencionadas es frecuente. El hiperinsulinismo es más probable en un sujeto aparentemente sano, sin signos de otras causas posibles de hipoglucemia. En este tipo de personas se debe descartar la posibilidad de administración accidental, furtiva o incluso perversa de insulina o de algún secretagogo.

El signo fisiopatológico fundamental del hiperinsulinismo endógeno causado por un trastorno primario de las células beta o un secretagogo insulínico es la secreción constante de la hormona (no disminuye de manera considerable) durante la hipoglucemia. Este fenómeno se evalúa midiendo la concentración plasmática de insulina, péptido C (el péptido conector que se separa de la proinsulina para producir insulina) y glucosa durante la hipoglucemia; también se mide la concentración de proinsulina. La concentración de insulina, péptido C y proinsulina no debe ser elevada frente a la cifra euglucémica normal; a menudo son demasiado elevadas para una glucemia reducida. Los signos principales para el diagnóstico son una concentración plasmática de insulina de 3 μU/ml o más (≥18 pmol/L) y una concentración plasmática de péptido C ≥0.6 ng/ml (≥0.2 nmol/L) (con una concentración plasmática de proinsulina ≥5.0 pmol/L) cuando la glucemia es menor de 55 mg/100 ml (<3.0 mmol/L) con síntomas de hipoglucemia.

Casi todos los trastornos primarios de las células beta como el insulinoma originan hipoglucemia en ayunas. La estrategia diagnóstica es realizar las mediciones mencionadas durante la hipoglucemia sintomática espontánea, es decir, después del ayuno de una noche, un ayuno prolongado ambulatorio o, si es necesario, un ayuno intrahospitalario prolongado (de 48 a 72 h). Es necesario identificar la presencia de sulfonilureas y otros secretagogos insulínicos (repaglinida, nateglinida) en el plasma durante la hipoglucemia, puesto que éstos originan un perfil de insulina, péptido C, proinsulina y glucosa prácticamente idéntico al que ocasiona el insulinoma. También se debe identificar a los anticuerpos contra la insulina, pero no es necesario medirlos en el momento de la hipoglucemia. El síndrome de hipoglucemia pancreatógena no causada por un insulinoma, que también origina hipoglucemia hiperinsulinémica posprandial, se describe más adelante en este capítulo. Los autoanticuerpos contra el receptor de insulina a veces son agonistas; durante la hipoglucemia se suprime la secreción de insulina, pero la concentración de la hormona tiende a ser inadecuadamente elevada, quizá por su eliminación reducida a través del receptor. Se han publicado casos de secreción ectópica de insulina, pero son muy raros y por lo general no se les incluye dentro del diagnóstico diferencial de un problema hipoglucémico. Por último, la presencia de una concentración inadecuadamente elevada de insulina pero una concentración reducida de péptido C durante la hipoglucemia indica que se aplicó insulina exógena. En la **figura 339-3** se incluye un algoritmo diagnóstico para el individuo en quien se sospecha hiperinsulinismo endógeno.

Los insulinomas son neoplasias poco comunes cuya frecuencia anual se calcula alrededor de un caso en 250 000 personas. Puesto que más de 90% es benigno, estos tumores constituyen una causa corregible de hipoglucemia, que puede ser letal. La edad promedio en la que aparece es de 50 años en casos esporádicos, pero por lo general surge en el tercer decenio de la vida, cuando forma parte de la neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (cap. 345). Más de 99% de los insulinomas se encuentra dentro del parénquima pancreático y por lo general se trata de tumores pequeños (90% mide menos de 2.0 cm). Por esta razón llaman la atención por la hipoglucemia y no por sus efectos expansivos. En la tomografía computadorizada se detecta entre 70 y 80% de los insulinomas y en la resonancia magnética aproximadamente 85%. Ambos métodos permiten detectar metástasis en 10% de los pacientes con un insulinoma maligno. La ecografía transabdominal identifica insulinomas con bastante frecuencia y la ecografía endoscópica tiene una sensibilidad aproximada de 90%. Se cree que la gammagrafía del receptor de somatostatina detecta insulinomas en la mitad de los pacientes. Las inyecciones selectivas de calcio en la arteria pancreática, con un criterio de valoración de un incremento neto en la concentración venosa de insulina en el hígado, permiten ubicar a los insulinomas con gran sensibilidad, pero ese método cruento rara vez se necesita. Lo mismo sucede con la obtención transhepática de sangre de la vena porta. La ecografía transoperatoria de páncreas casi siempre localiza a los insulinomas que el cirujano no palpa con facilidad. La extirpación quirúrgica de un insulinoma solitario es casi siempre curativa. En los casos en los cuales el tumor no se puede extraer se puede recurrir al diazóxido, que inhibe la secreción de insulina, o el octreótido, análogo de somatostatina para combatir la hipoglucemia.

TRASTORNOS DE LA LACTANCIA Y LA NIÑEZ

Los trastornos que originan hipoglucemia en la lactancia y la niñez, incluso las causas múltiples de intolerancia transitoria al ayuno, hiperinsulinismo congénito y deficiencias enzimáticas hereditarias, se describen en otros sitios.

HIPOGLUCEMIA REACTIVA

La hipoglucemia de este tipo (posprandial) aparece exclusivamente después de consumir alimentos. Para diagnosticarla es necesario corroborar la presencia de la tríada de Whipple después de comer alimentos mixtos. El diagnóstico no se establece sólo con base en la concentración reducida de glucosa en el plasma después de una carga de glucosa oral. Algunas veces aparece después de una gastrectomía. Ha recibido el nombre de *hipoglucemia alimentaria* y, según expertos, es consecuencia de la hiperinsulinemia precoz causada por los incrementos rápidos en la glucosa plasmática y una mayor secreción de una incretina intestinal como GLP-1, aunada a la supresión de la secreción de glucagon por GLP-1. Teóricamente, un tratamiento atractivo sería administrar algún inhibidor de la glucosidasa alfa (como acarbosa o miglitol), pero no se han realizado investigaciones clínicas comparativas corroborando su eficacia.

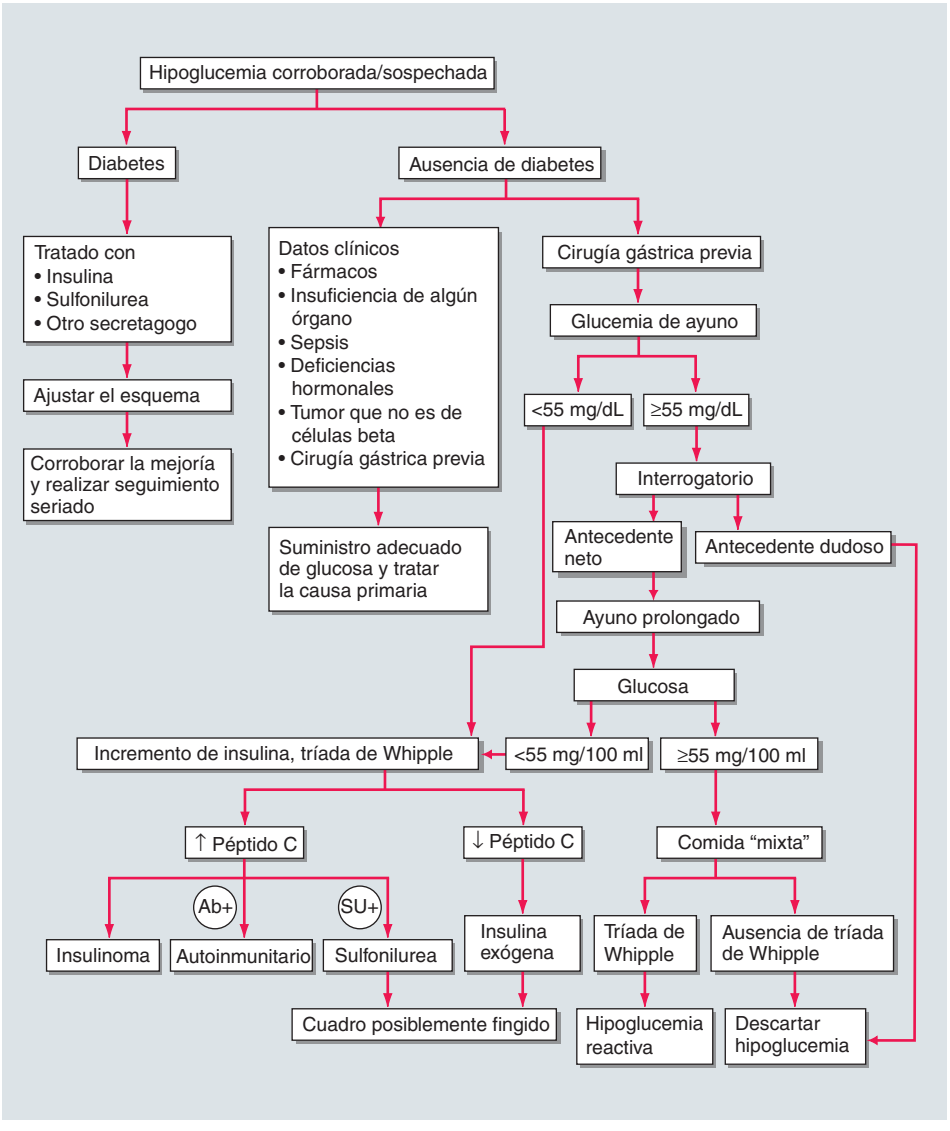

FIGURA 339-3. Algoritmo diagnóstico del individuo con hipoglucemia corroborada o sospechada, con base en los síntomas sugestivos, la concentración baja de glucosa plasmática o ambos elementos. Ab+, anticuerpos (*antibody*) contra insulina positivos; SU+, sulfonilurea (u otro secretagogo) positiva.

La hipoglucemia reactiva también se observa en individuos con autoanticuerpos contra la insulina y con síndrome de hipoglucemia pancreatógena no causada por insulinoma. Estos pacientes padecen hipoglucemia hiperinsulinémica sintomática posprandial (pero ayunos de 72 h negativos) que cede después de una pancreatectomía parcial. Algunos de los signos histopatológicos son hipertrofia de células beta con hiperplasia o sin ella. Se ha descrito un síndrome similar después de una derivación gástrica en Y de Roux.

No hay consenso en cuanto a la existencia de un síndrome de hipoglucemia reactiva idiopática con consecuencias clínicas. No se sabe si los síntomas son causados por la hipoglucemia, por una respuesta simpaticosuprarrenal demasiado intensa a los niveles decrecientes de glucosa después de consumir alimentos o por algún mecanismo que no depende de la glucosa. Sea como sea, se debe tener enorme cuidado antes de diagnosticar hipoglucemia en una persona. Por lo general, se recomienda a los pacientes que en opinión del experto tienen hipoglucemia reactiva idiopática, el consumo frecuente de alimentos, evitar los carbohidratos simples y seguir una alimentación hiperproteínica. La eficacia de estas estrategias no ha sido corroborada en estudios clínicos comparativos.

HIPOGLUCEMIA FINGIDA Y ARTIFICIAL

La hipoglucemia fingida provocada por la administración encubierta e incluso perversa de insulina o de algún secretagogo comparte muchos de los signos clínicos y de laboratorio del insulinoma. Es más frecuente entre profesionales sanitarios, diabéticos o sus parientes e individuos con antecedente de otros cuadros fingidos. Sin embargo, se debe tener en mente ante toda persona con hipoglucemia de naturaleza incierta. También puede haber ingestión accidental de un secretagogo de insulina (como sucede cuando existe algún error en el cumplimiento de una prescripción).

Los errores analíticos al medir la concentración plasmática de glucosa son raros. Por otra parte, los dispositivos utilizados para medir en forma seriada la glucosa y cuyo resultado se utiliza como guía del tratamiento de la diabetes no son instrumentos cuantitativos, en especial cuando la concentración es reducida y es preferible evitarlos para el diagnóstico definitivo de hipoglucemia. Incluso utilizando un método cuantitativo la hipoglucemia puede ser totalmente artificial, p. ej., como resultado del metabolismo continuo de la glucosa en los elementos formes de la sangre *ex vivo*, particularmente en presencia de leucocitosis, eritrocitosis o trombocitosis o si se retrasa la separación del suero de los elementos formes (seudohipoglucemia).

ESTUDIO DEL PACIENTE: Hipoglucemia

Además de identificar y corroborar la hipoglucemia y a menudo instituir un tratamiento urgente, el diagnóstico del mecanismo por el que ocurre es de suma importancia para seleccionar algún tratamiento que evite, o cuando menos reduzca al mínimo, las crisis recurrentes del problema. En la figura 339-3 se exhibe un algoritmo diagnóstico.

IDENTIFICACIÓN Y CORROBORACIÓN

La hipoglucemia se sospecha en todo individuo con síntomas típicos; cuando existe confusión, alteraciones de la vigilia o una convulsión; en una situación clínica en la cual se sabe que surge dicho problema. Ante esta sospecha suele ser necesario el tratamiento urgente. Es importante extraer una muestra de sangre, en la medida de lo posible, antes de administrar una solución glucosada, para corroborar el diagnóstico. Para confirmar el diagnóstico es necesaria la presencia de la tríada de Whipple. Por esta razón, el momento óptimo para medir la glucemia es durante un episodio sintomático. La concentración normal descarta a la hipoglucemia como causa de los síntomas, pero si es reducida confirma que la deficiencia de glucosa es el origen de las manifestaciones, siempre y cuando éstas desaparezcan una vez que se eleva la glucemia. Si no se detecta la causa del episodio hipoglucémico será necesario medir la insulina plasmática, el péptido C, la concentración de etanol y los secretagogos de insulina antes del tratamiento.

Cuando los antecedentes sugieren la presencia de una crisis previa de hipoglucemia pero no se identifica algún mecanismo posible, la estrategia diagnóstica es medir en el plasma la glucosa, la insulina y el péptido C en las situaciones donde surge hipoglucemia, típicamente durante el ayuno. Por otra parte, aunque no se puede ignorar, la glucemia reducida en un sujeto sin los síntomas correspondientes plantea la posibilidad de seudohipoglucemia (artificial).

DIAGNÓSTICO DEL MECANISMO DE LA HIPOGLUCEMIA. Cuando se corrobora el diagnóstico, casi siempre es posible deducir alguno de los mecanismos hipoglucémicos posibles a partir de la anamnesis, la exploración física y la información de los análisis de laboratorio (cuadro 339-1; fig. 339-3). Los primeros factores que se deben tomar en consideración son los fármacos, especialmente los que se utilizan para el tratamiento de la diabetes y las bebidas alcohólicas, a pesar de que el fármaco sospechoso no forme parte de los medicamentos que utiliza el paciente, dada la posibilidad de administración subrepticia accidental o malintencionada.

Otras consideraciones son las manifestaciones de alguna enfermedad grave importante, de deficiencias hormonales (menos frecuentes) y en rara ocasiones de un tumor que no corresponde al de células beta y que puede ser investigado con fines de diagnóstico. El hecho de que no aparezca alguno de los mecanismos anteriores en una persona que por lo demás es sana despierta la sospecha de hiperinsulinismo endógeno, por lo que se deberán realizar las mediciones y evaluaciones sintomáticas correspondientes durante el ayuno suficiente como para desencadenar o excluir una hipoglucemia de ayuno.

TRATAMIENTO DE URGENCIA. Cuando el paciente tolera la vía oral se puede recurrir a la administración de tabletas o líquidos a base de glucosa, caramelos o alimentos. Una dosis inicial razonable es de 20 g de glucosa. Si el individuo no tolera la vía oral o no colabora por su neuroglucopenia, es decir, no puede consumir carbohidratos, se recurre al tratamiento parenteral. Se administran 25 g de solución glucosada por vía intravenosa y posteriormente un goteo de la misma solución, cuya dosis depende de la glucemia seriada. Si la administración endovenosa no resulta práctica, se administra glucagon subcutáneo o intramuscular (1.0 mg en adultos), particularmente en individuos con T1DM. El glucagon actúa estimulando la glucogenólisis, de manera que carece de eficacia en los pacientes con escasez de glucógeno (p. ej., en caso de hipoglucemia alcohólica); también estimula la secreción de insulina y por ello es menos útil en la T2DM. Ambos tratamientos elevan la concentración plasmática de glucosa en forma transitoria y por ese motivo se debe insistir al paciente que consuma alimentos en cuanto pueda para reponer las reservas de glucógeno.

PREVENCIÓN DE LA HIPOGLUCEMIA RECURRENTE. Para prevenir este problema es necesario conocer el mecanismo por el cual surge. En primer lugar se suspenden los fármacos nocivos o se reduce su dosis. La hipoglucemia por sulfonilureas persiste durante varias horas o incluso días. Las enfermedades graves de fondo casi siempre se pueden tratar. El cortisol y la hormona del crecimiento se pueden restituir si su nivel es deficiente. La reducción quirúrgica, por radioterapia o por quimioterapia de un tumor que no es de células beta, alivia la hipoglucemia incluso cuando la neoplasia no se puede curar; la administración de glucocorticoides u hormona del crecimiento también atenúa los episodios hipoglucémicos en estos enfermos. La extirpación quirúrgica de un insulinoma cura el problema; cabe recurrir a medidas médicas como diazóxido u octreótido cuando resulta imposible la extirpación y en individuos con un problema que no depende de un tumor de células beta. En estos últimos se necesita a veces la extirpación parcial del páncreas. El tratamiento de la hipoglucemia autoinmunitaria (con glucocorticoides o inmunosupresores) genera problemas, pero el cuadro suele ceder por sí solo. Si son ineficaces los tratamientos antes descritos, el paciente deberá consumir alimentos con frecuencia y evitar a toda costa el ayuno. En algunos pacientes es necesario administrar almidón crudo de maíz a la hora de acostarse o incluso introducir durante toda la noche solución glucosada por medio de goteo intragástrico.

LECTURAS ADICIONALES

Boyle PJ, Zrebiec J: Management of diabetes-related hypoglycemia. South Med J 100(2):183, 2007

Cryer PE: Glucose homeostasis and hypoglycemia, in *Williams Textbook of Endocrinology*, 11th ed, H Kronenberg et al (eds). Philadelphia, Saunders, an imprint of Elsevier, Inc 2008, pp 1503-1533

———: Diverse causes of hypoglycemia-associated autonomic failure in diabetes. N Engl J Med 350:2272, 2004

Service FJ: Hypoglycemic disorders. Endocrinol Metab Clin North Am 28:467, 1999

340 Trastornos de los testículos y del aparato reproductor masculino

Shalender Bhasin, J. Larry Jameson

El aparato reproductor masculino regula la diferenciación sexual, la virilización y los cambios hormonales que acompañan a la pubertad, lo que conduce finalmente a la espermatogenia y la fertilidad. Bajo el control de las hormonas hipofisarias (hormona luteinizante [*luteinizing hormone*, LH] y hormona foliculoestimulante [*follicle-stimulating hormone*, FSH]), las células de Leydig de los testículos producen testosterona y las células reproductoras (germinativas) son reguladas por las células de Sertoli en su división, diferenciación y maduración hasta transformarse en espermatozoides. Durante el desarrollo embrionario, la testosterona y la dihidrotestosterona (DHT) inducen la formación del conducto de Wolff y la virilización de los genitales externos. Durante la pubertad, la testosterona favorece el crecimiento somático y el desarrollo de las características sexuales secundarias. En el adulto es necesaria esta hormona para la espermatogenia, la estimulación de la libido y el desempeño sexual normal. En este capítulo se enfoca la fisiología de los testículos y los trastornos relacionados con una menor producción de andrógenos, lo que se puede deber a deficiencia de gonadotropina o a disfunción primaria de los testículos. En la actualidad, diversos compuestos de testosterona permiten una restitución de andrógenos más fisiológica. Ocurre infertilidad en alrededor de 5% de los varones y cada vez es más susceptible de tratamiento por medio de la reposición hormonal o con técnicas de transferencia de semen. **En los capítulos 49, 91 y 92 se puede ver una descripción más detallada de la disfunción sexual, los trastornos de la próstata y el cáncer testicular, respectivamente.**

DESARROLLO Y ESTRUCTURA DE LOS TESTÍCULOS

El testículo fetal se desarrolla a partir de la gónada indiferenciada después de la expresión de una secuencia genética que es iniciada por el gen SRY (gen relacionado con el sexo situado en el cromosoma Y [*sex-related gene on the Y chromosome*]) (cap. 343). El gen SRY induce la diferenciación de las células de Sertoli, las cuales rodean a las células reproductoras y con las células mioides peritubulares, forman los cordones del testículo que más tarde se desarrollarán para formar los túbulos seminíferos. Las células de Leydig fetales y las células endoteliales migran hacia la gónada desde el mesonefros adyacente, pero también se originan en las células intersticiales que residen entre los cordones del testículo. Las células de Leydig producen testosterona, la cual sustenta el crecimiento y la diferenciación de las estructuras del conducto de Wolff que se desarrollan para formar el epidídimo, el conducto deferente y las vesículas seminales. La testosterona también es convertida en dihidrotestosterona (véase más adelante en el presente capítulo), que influye en la formación de la próstata y los genitales externos del varón, incluidos pene, uretra y escroto. El descenso testicular a través del conducto inguinal es controlado en parte por el factor 3 semejante a la insulina (*insulin-like factor 3*, INSL3) producido por las células de Leydig, que actúa por medio de un receptor denominado *Great (*que en inglés significa receptor acoplado a la proteína G que afecta al descenso testicular [*G protein-coupled receptor affecting testis descent*]). Las células de Sertoli producen la sustancia inhibidora mülleriana (*müllerian inhibiting substance*, MIS), que produce la regresión de las estructuras de Müller como son las trompas de Falopio, el útero y el segmento superior de la vagina.

DESARROLLO PUBERAL NORMAL DEL VARÓN

Si bien la *pubertad* suele aludir a la maduración del eje reproductor y al desarrollo de las características sexuales secundarias, entraña una respuesta coordinada de múltiples sistemas hormonales, como la glándula suprarrenal y el eje de la hormona del crecimiento (*growth hormone*, GH) **(fig. 340-1)**. El desarrollo de las características sexuales secundarias se inicia con la *adrenarca*, que por lo general se presenta entre los seis y los ocho años de edad, cuando la glándula suprarrenal comienza a producir mayores cantidades de andrógenos de la zona reticular, el sitio principal de producción de dehidroepiandrosterona (DHEA). El proceso de maduración sexual es acelerado considerablemente por la activación del eje hipotálamo-hipófisis y la producción de hormona liberadora de gonadotropina (*gonadotropin-releasing hormone*, GnRH). En el hipotálamo, el generador de los pulsos de GnRH se mantiene activo durante la vida fetal y las primeras etapas de la lactancia, pero se encuentra quiescente hasta las primeras etapas de la pubertad, que es cuando se pierde gradualmente la sensibilidad a la inhibición esteroidea, lo que ocasiona una reactivación de la secreción de GnRH. Aunque las vías que inician la reactivación del generador de pulsos de GnRH han sido poco claras, cada vez hay más evidencia que apoya la participación de GPR54, un receptor

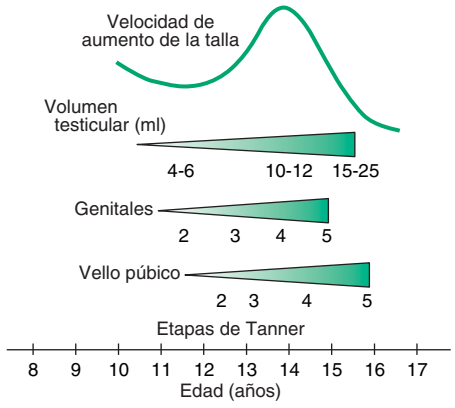

FIGURA 340-1. Eventos puberales en los varones. Calificaciones de la madurez sexual para genitales y vello púbico, divididas en cinco etapas. (*Reproducida de WA Marshall, JM Tanner: Variations in the pattern of pubertal changes in boys. Arch Dis Child 45:13, 1970.*)

acoplado con la proteína G que se une a un ligando endógeno, la metastina. Los individuos con mutaciones en GPR54 no llegan a la pubertad y los experimentos con primates demuestran que la infusión del ligando es suficiente para inducir la pubertad prematura. La leptina, una hormona producida por las células adiposas, probablemente desempeña un papel permisivo en este proceso, ya que los individuos con deficiencia de esta hormona no logran la pubertad (cap. 74).

Las primeras etapas de la pubertad se caracterizan por elevaciones nocturnas de las concentraciones de LH y FSH. El crecimiento de los testículos suele ser el primer signo de la pubertad y refleja el aumento de volumen de los túbulos seminíferos. Las concentraciones crecientes de testosterona agravan la voz y aumentan el crecimiento muscular. La conversión de la testosterona en DHT origina el crecimiento de los genitales externos y del vello púbico. La DHT también estimula el crecimiento de la próstata y del vello facial e inicia la recesión de la línea del pelo de la región temporal. El brote de crecimiento ocurre con un volumen testicular de casi 10 a 12 ml. La hormona de crecimiento aumenta en las primeras fases de la pubertad y es estimulada en parte por la elevación en los esteroides gonadales. La GH incrementa la concentración del factor de crecimiento semejante a la insulina 1 (*insulin-like growth factor 1*, IGF-1), el cual favorece el crecimiento longitudinal de los huesos. La exposición prolongada durante la pubertad a los esteroides gonadales (sobre todo estradiol) produce el cierre epifisario y limita el crecimiento óseo adicional.

REGULACIÓN DEL FUNCIONAMIENTO TESTICULAR

REGULACIÓN DEL EJE HIPOTÁLAMO-HIPÓFISIS-TESTÍCULO EN EL VARÓN ADULTO

La GnRH hipotalámica regula la producción de gonadotropinas hipofisarias, LH y FSH (fig. 340-2). Es liberada en pulsaciones leves que ocurren más o menos cada 2 h, lo que da por resultado pulsos correspondientes de la LH y la FSH. Estas pulsaciones dinámicas de la secreción hormonal contribuyen en parte a las variaciones en las concentraciones de LH y testosterona, incluso en el mismo individuo. La hormona luteinizante ejerce una actividad primaria sobre la célula de Leydig para estimular la síntesis de testosterona. El control regulador de la síntesis de andrógenos es regulado por la retroalimentación de la testosterona y los estrógenos, tanto sobre el hipotálamo como sobre la hipófisis. La hormona foliculoestimulante actúa en la célula de Sertoli para regular la espermatogenia y la generación de productos como la inhibina B, que suprime selectivamente la FHS hipofisaria. A pesar de estas vías medianamente definidas y reguladas por las células de Leydig y de Sertoli, la función testicular se integra en diversos niveles: la GnRH regula ambas gonadotropinas; la espermatogenia requiere altas concentraciones de testosterona; hay múltiples interacciones paracrinas entre las células de Leydig y las de Sertoli, necesarias para el funcionamiento normal de los testículos.

LA CÉLULA DE LEYDIG: SÍNTESIS DE ANDRÓGENOS

La hormona luteinizante se une a sus siete receptores transmembrana acoplados a la proteína G para activar la vía del monofosfato de adenosina (*adenosine monophosphate*, AMP) cíclico. La estimulación del receptor de LH induce a la formación de proteína reguladora aguda de esteroides (*steroid acute regulatory*, StAR), así como varias enzimas esteroidógenas que intervienen en la síntesis de andrógenos. Las mutaciones del receptor de LH producen hipoplasia o agenesia de las células de Leydig, lo que subraya la importancia de esta vía para el desarrollo y el funcionamiento de esta población celular. El proceso limitante de la velocidad de síntesis de testosterona es el aporte de colesterol por la proteína

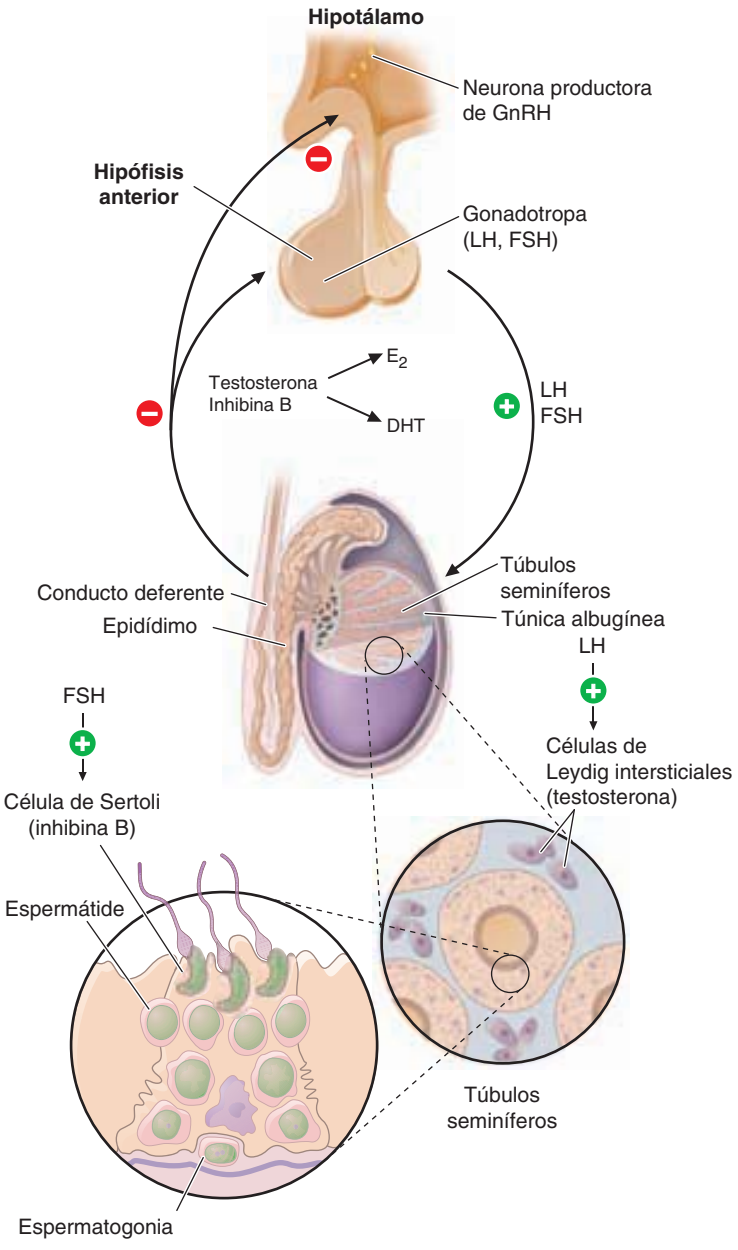

FIGURA 340-2. Eje de la gonadotropina hipofisaria en el ser humano, estructura del testículo, túbulo seminífero. E_2, 17β estradiol; DHT, dihidrotestosterona.

StAR a la membrana mitocondrial interna. El receptor de benzodiazepinas que se encuentra en la periferia, una proteína fijadora de colesterol mitocondrial, también constituye un regulador agudo de la esteroidogénesis por la célula de Leydig. En la figura 340-3 se resumen los cinco principales pasos enzimáticos que intervienen en la síntesis de testosterona. Después del transporte de colesterol hacia la mitocondria, el desdoblamiento de la cadena lateral por CYP11A1 para formar pregnenolona es un paso enzimático limitante. Las reacciones de 17α-hidroxilasa y 17,20-liasa son catalizadas por una sola enzima, la CYP17; la modificación postraduccional (fosforilación) de esta enzima en la presencia de cofactores específicos de enzima confiere actividad selectiva a la 17,20-liasa en el testículo y en la zona reticular de la glándula suprarrenal. La testosterona se puede convertir en la DHT, más potente, gracias a la acción de la 5α-reductasa o se puede aromatizar a estradiol bajo la acción de la CYP19 (aromatasa).

Transporte y metabolismo de la testosterona. En el varón, 95% de la testosterona de la circulación deriva de la secreción testicular (3 a 10 mg/día). La secreción directa de testosterona por la glándula suprarrenal y la conversión periférica de androstenediona en testosterona, en conjunto, aportan otros 0.5 mg/día de testosterona. Sólo una pequeña cantidad de DHT (70 μg/día) es secretada directamente por los testículos; la mayor parte de la DHT presente en la circulación procede de la conversión periférica de la testosterona. Gran parte de la producción diaria de estradiol (alrededor de 45 μg/día) en los varones, proviene de la conversión periférica de la testosterona y la androstenediona, que es regulada por la aromatasa.

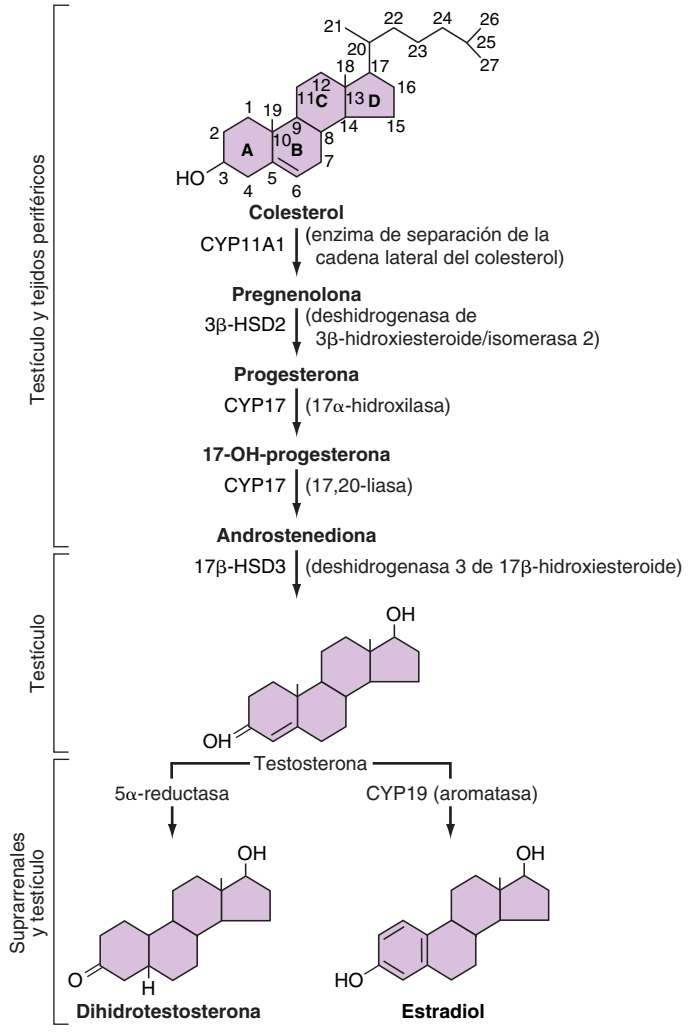

FIGURA 340-3. Vía bioquímica de la conversión del esterol de 27 carbonos colesterol en andrógenos y estrógenos.

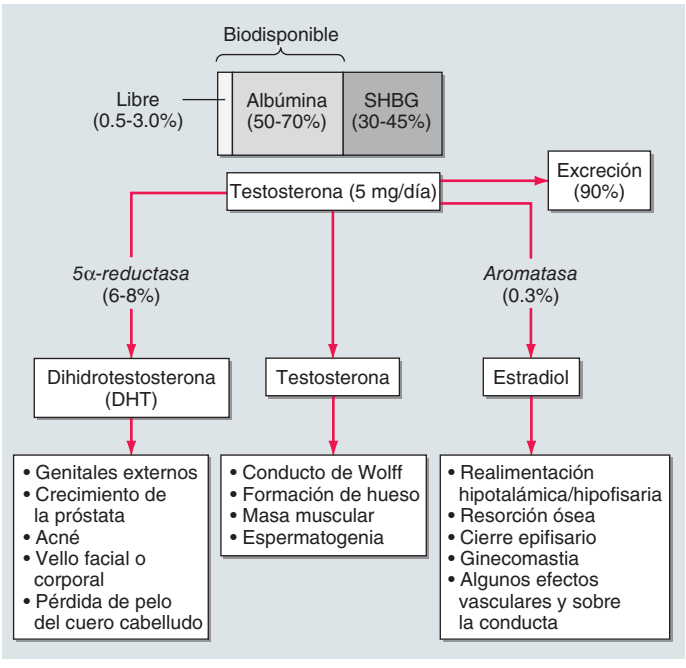

FIGURA 340-4. Metabolismo y acciones de los andrógenos. SHBG, globulina fijadora de hormona sexual.

La testosterona circulante se une a dos proteínas plasmáticas: globulina fijadora de hormona sexual (*sex hormone-binding globulin*, SHBG) y albúmina (fig. 340-4). La SHBG fija la testosterona con mayor afinidad que la albúmina. Sólo 0.5 a 3% de la testosterona total se encuentra en estado libre. De acuerdo con la hipótesis de la "hormona libre", sólo la fracción no fijada tiene actividad biológica; sin embargo, la hormona unida a la albúmina se disocia pronto en los capilares y puede estar biodisponible. El descubrimiento de que la testosterona unida a la SHBG se puede interiorizar por medio de orificios endocíticos por la unión con una proteína llamada megalina ha puesto a prueba la hipótesis de la "hormona libre". Las concentraciones de SHBG se reducen por factores como andrógenos, obesidad, insulina y síndrome nefrótico. A la inversa, la administración de estrógenos, el hipertiroidismo, muchas enfermedades inflamatorias crónicas y el envejecimiento conllevan altas concentraciones de globulina fijadora de hormona sexual.

La testosterona es metabolizada de manera predominante en el hígado, aunque se degrada en cierto modo en los tejidos periféricos, sobre todo en la próstata y en la piel. En el hígado, la testosterona tiene una serie de pasos enzimáticos que incluyen reductasas 5α y 5β, deshidrogenasas de hidroxiesteroide 3α y 3β, así como deshidrogenasa de 17β-hidroxiesteroide y se convierte en androsterona, etiocolanolona, DHT y 3α-androstenediol. Estos compuestos se someten a glucuronidación y sulfatación antes de ser excretados por vía renal.

Mecanismo de acción de los andrógenos. El receptor de andrógenos (*androgen receptor*, AR) tiene relación estructural con otras proteínas receptoras nucleares como los receptores de estrógenos, glucocorticoides y progesterona (cap. 332). El receptor de andrógenos está codificado por un gen situado en el brazo largo del cromosoma X y tiene una masa molecular de cerca de 110 kDa. Una región polimorfa en el extremo amino del receptor, que contiene un número variable de repeticiones de glutamina, modifica la actividad transcripcional del receptor. La proteína AR está distribuida tanto en el citoplasma como en el núcleo. La fijación del andrógeno al AR hace que experimente translocación hacia el núcleo, donde se une al DNA u otros factores de transcripción ya fijados al DNA. El ligando también induce cambios de configuración que permiten el reclutamiento y el ensamble de cofactores específicos de tejido. Por tanto, el AR es un factor de transcripción regulado por el ligando. Algunos efectos del andrógeno podrían estar regulados por vías no genómicas de transducción de la señal del AR. La testosterona se une al AR con 50% de la afinidad de la dihidrotestosterona. El complejo DHT-AR también tiene más termoestabilidad, así como una menor tasa de disociación, que el complejo testosterona-AR. Sin embargo, aún no se han dilucidado del todo los fundamentos moleculares de las acciones selectivas de la testosterona por contraposición a las de la dihidrotestosterona.

LOS TÚBULOS SEMINÍFEROS: ESPERMATOGENIA

Los túbulos seminíferos son asas contorneadas y cerradas, cuyos extremos desembocan en la *rete testis*, una red de conductos eferentes crecientes que forman el epidídimo (fig. 340-2). Los túbulos seminíferos alcanzan una longitud total de casi 600 m y comprenden cerca de 66% del volumen del testículo. Las paredes de los túbulos están formadas por las células de Sertoli polarizadas, que se adosan a las células mioides peritubulares. Las uniones apretadas entre las células de Sertoli crean una barrera hemática-testicular. Las células germinativas constituyen la mayor parte del epitelio seminífero (alrededor de 60%) y se encuentran íntimamente embebidas dentro de las extensiones citoplásmicas de las células de Sertoli, que funcionan como "células nodrizas". Las células germinales pasan por etapas características de divisiones mitóticas y meióticas. Una reserva de espermatogonias tipo A sirve como células primordiales capaces de autorrenovarse. Los espermatocitos primarios provienen de las espermatogonias tipo B y cursan por una meiosis antes de convertirse en espermátides que se someten a espermiogénesis (un proceso de diferenciación que implica condensación de cromatina, adquisición de un acrosoma, elongación del citoplasma y formación de la cola), para liberarse luego de las células de Sertoli como espermatozoides maduros. El proceso completo de diferenciación hasta espermatozoides maduros requiere 74 días. La acción de tipo peristáltico de las células mioides peritubulares transporta a los espermatozoides a los conductos eferentes. Los espermatozoides pasan 21 días adicionales en el epidídimo, donde maduran. Los testículos adultos normales producen más de 100 millones de espermatozoides al día.

Las mutaciones naturales en el gen *FSHβ* y en el receptor de FSH tienen un papel importante, pero no esencial, de esta vía en la espermatogenia. Las mujeres con estas mutaciones presentan hipogonadismo e infertilidad, ya que los folículos ováricos no maduran; los varones muestran grados variables de deficiencia en la espermatogenia, posiblemente a causa de alteraciones en el funcionamiento de las células de Sertoli. Debido a que las células de Sertoli producen inhibina B, un inhibidor de la FSH, el daño a los túbulos seminíferos (p. ej., debido a radiación) causa un aumento selectivo de la FSH. La testosterona alcanza muy altas concentraciones locales en el testículo y es esencial para la espermatogenia. Diversas citocinas, así como factores de crecimiento, también intervienen en la regulación de la espermatogenia por mecanismos paracrinos

y autocrinos. Algunos modelos de supresión genética de ratones muestran alteraciones en el desarrollo de las células germinales o de la espermatogenia, presagiando posibles mutaciones que conllevan infertilidad en el varón. El cromosoma Y humano contiene una pequeña región seudoautosómica que se puede recombinar con las regiones homólogas del cromosoma X. La mayor parte del cromosoma Y no se recombina con el cromosoma X y se conoce como la región específica masculina de Y (*male-specific region of the Y*, MSY). La MSY contiene 156 unidades de transcripción que codifican para 26 proteínas, incluidas nueve familias de genes con copias múltiples específicos de Y. Muchos de estos genes específicos de Y también son específicos del testículo y son necesarios para la espermatogenia. Las microdeleciones en los genes del factor de azoospermia del cromosoma Y (*azoospermia factor*, AZF) (p. ej., el motivo de unión con RNA [*RNA-binding motif*, RBM]; eliminado en la azoospermia [*deleted azoospermia*, DAZ]) se relacionan con oligospermia o azoospermia.

℞ INFERTILIDAD POR FACTOR MASCULINO

Las opciones terapéuticas para la infertilidad del factor masculino han aumentado mucho en los últimos años. El hipogonadismo secundario es susceptible al tratamiento con pulsos de GnRH o gonadotropinas (véase más adelante). Las técnicas *in vitro* han abierto nuevas opciones para los pacientes con insuficiencia testicular primaria y trastornos en el transporte espermático. Las opciones terapéuticas iniciales dependen de la concentración y motilidad de los espermatozoides. Al inicio, se debe intentar el tratamiento expectante en los varones con oligospermia leve (conteo espermático de 15 a 20×10^6/ml y motilidad normal). El tratamiento de la infertilidad por oligospermia moderada (10 a 15×10^6/ml y 20 a 40% de motilidad) debe iniciar con inseminación intrauterina sola o combinada con tratamiento de la pareja por medio de clomifeno o gonadotropinas, pero es probable que requiera fertilización *in vitro* (in vitro *fertilization*, IVF), con o sin inyección espermática intracitoplásmica (*intracytoplasmic sperm injection*, ICSI). En caso de varones con un defecto grave (conteo espermático menor de 10×10^6/ml, 10% de motilidad), debe usarse la IVF con ICSI o esperma de donante.

VALORACIÓN CLÍNICA Y DE LABORATORIO DE LAS FUNCIONES REPRODUCTORAS DEL VARÓN

INTERROGATORIO CLÍNICO Y EXPLORACIÓN FÍSICA

El interrogatorio clínico se enfocará en las etapas de desarrollo, como la pubertad y los brotes de crecimiento, así como en sucesos dependientes de los andrógenos, como las erecciones que se presentan temprano por la mañana, la frecuencia y la intensidad de los pensamientos sexuales y la frecuencia de masturbación o de coito. Si bien la libido y la frecuencia global de los actos sexuales disminuyen en los varones con deficiencia de andrógenos, los varones jóvenes con hipogonadismo pueden lograr erecciones por reacción a estímulos eróticos visuales. Los varones con deficiencia de andrógenos adquirida, a menudo refieren menos energía y más irritabilidad.

La exploración física se enfocará en las características sexuales secundarias como son crecimiento del pelo, posible ginecomastia, volumen testicular, examen de la próstata y proporciones de estatura y peso. Las *proporciones eunucoides* se definen como una envergadura 2 cm o más que la estatura y sugiere que la deficiencia de andrógenos ocurrió antes de la fusión epifisaria. El crecimiento de vello en el rostro, las axilas, el tórax y la región del pubis depende de los andrógenos; sin embargo, los cambios pueden no ser notorios a menos que la deficiencia hormonal sea grave y prolongada. Los antecedentes étnicos también influyen en la intensidad del crecimiento del vello (cap. 50). El mejor método para medir el volumen testicular es utilizando un orquidómetro de Prader. Los testículos tienen una longitud que fluctúa entre 3.5 y 5.5 cm, lo cual corresponde a un volumen de 12 a 25 ml. La edad avanzada no influye en el tamaño testicular, aunque la consistencia se puede volver menos firme. Los varones asiáticos por lo general tienen testículos de menor tamaño que los europeos occidentales, independientemente de las diferencias en el tamaño corporal. Debido al posible papel que desempeña en la infertilidad, se debe investigar la presencia de varicocele por palpación mientras el paciente está de pie; es más común en el lado izquierdo. Los pacientes con el síndrome de Klinefelter tienen una notable reducción de los volúmenes testiculares (1 a 2 ml). En el hipogonadismo hipogonadotrópico congénito, los volúmenes testiculares proporcionan un índice satisfactorio respecto al grado de deficiencia de gonadotropina y a la posibilidad de respuesta a tratamiento.

DETERMINACIONES DE GONADOTROPINA Y DE INHIBINA

La hormona luteinizante y la hormona foliculoestimulante se determinan utilizando análisis inmunorradiométricos, inmunofluorométricos o quimioluminiscentes en dos localizaciones; estos análisis muestran muy baja reactividad cruzada con otras hormonas lipoproteínicas de la hipófisis y con la gonadotropina coriónica humana (*human chorionic gonadotropin*, hCG) y poseen sensibilidad suficiente para cuantificar las concentraciones reducidas de los pacientes con hipogonadismo hipogonadotrópico. En los varones con una concentración reducida de testosterona, una determinación de LH distingue el hipogonadismo hipergonadotrópico (LH elevada) del hipogonadotrópico (LH reducida o normal baja). Una elevación de los valores de LH indica un defecto primario al nivel testicular, en tanto que un valor reducido o inapropiadamente normal de LH sugiere un defecto del eje hipotalámico-hipofisario. Las pulsaciones de LH ocurren más o menos cada 1 a 3 h en los varones normales. Por consiguiente, las concentraciones de gonadotropina fluctúan y las muestras se deben reunir o repetirse el análisis cuando los resultados sean equívocos. La FSH se caracteriza por menos pulsaciones que la LH, ya que su semivida es más prolongada. El aumento en la FSH es indicio de daño a los túbulos seminíferos. La inhibina B, un producto de la célula de Sertoli que suprime a la FSH, se encuentra reducida en estas circunstancias. La inhibina B es un dímero con subunidades α-β_B y se determina por medio de inmunoanálisis de dos localizaciones.

Pruebas de estimulación con GnRH. La prueba de GnRH se lleva a cabo determinando las concentraciones basales de LH y FSH y a los 30 y 60 min después de la administración intravenosa de 100 μg de GnRH. Una respuesta mínima aceptable es un aumento al doble de la LH y uno de 50% en la concentración de FSH. En el periodo prepúber o en caso de deficiencia grave de GnRH, la gonadotropina puede no responder a una sola carga de GnRH, en virtud de que no ha sido preparada por la GnRH hipotalámica endógena; en estos pacientes, la capacidad de respuesta a la GnRH se puede restablecer por medio de la administración pulsátil y crónica de GnRH. Con la disponibilidad de ensayos sensibles y específicos para LH, rara vez se utilizan las pruebas de estimulación con GnRH, a no ser para valorar el funcionamiento del eje gonadotrópico en pacientes que se sometieron a cirugía de la hipófisis o que tienen una lesión en la región del hipotálamo y la hipófisis.

ANÁLISIS DE TESTOSTERONA

Testosterona total. La testosterona total incluye la fracción libre y la unida a proteínas y se cuantifica por radioinmunoensayos, ensayos inmunométricos o cromatografía líquida en tándem con espectrometría de masa (LC [*liquid chromatography*]-MS [*mass spectrometry*]/MS). Esta última técnica implica la extracción de suero por medio de solventes orgánicos; separación de la testosterona de otros esteroides por cromatografía líquida de alto desempeño, espectrometría de masa y cuantificación de fragmentos únicos de testosterona por espectrometría de masa. La LC-MS/MS permite hacer cuantificaciones exactas y sensibles de las concentraciones de testosterona, incluso en bajas cantidades, y es el método de elección para cuantificarla. Una sola muestra aleatoria proporciona una aproximación certera de la concentración promedio de testosterona, teniendo en consideración que las concentraciones de testosterona fluctúan como respuesta a la LH pulsátil. Por lo general, la concentración de testosterona es menor al final de la tarde y se reduce durante enfermedades agudas. La concentración de testosterona en jóvenes sanos varía entre 300 y 1 000 ng/100 ml en gran parte de los laboratorios, aunque estas referencias no provienen de muestras aleatorias basadas en una población. Las alteraciones de las concentraciones de SHBG por el envejecimiento, obesidad, algunos medicamentos, enfermedades crónicas o por factores congénitos, pueden influir en las concentraciones totales de testosterona.

Cuantificación de la testosterona libre. La mayor parte de la testosterona de la circulación sanguínea está unida a SHBG y a la albúmina; sólo de 0.5 a 3% de la testosterona circulante no está unida a proteínas y se encuentra "libre". La concentración de testosterona libre se puede cuantificar por medio de diálisis de equilibrio o se calcula a partir de las concentraciones de testosterona total, SHBG y albúmina por medio de las ecuaciones publicadas de masa-acción. Los métodos que emplean trazadores análogos son relativamente económicos y cómodos, pero menos fiables, ya que los cambios de la SHBG afectan a los resultados. La *testosterona biodisponible* está representada por la testosterona libre más la que se encuentra débilmente unida a la albúmina; se puede calcular por medio del método de precipitación con sulfato de amonio.

Prueba de estimulación con hCG. La prueba de estimulación con hCG se lleva a cabo administrando una sola inyección de 1 500 a 4 000 UI de hCG por vía intramuscular y determinando las concentraciones de testosterona en condiciones basales y 24, 48, 72 y 120 h después de la inyección. Un régimen alternativo implica tres inyecciones de 1 500 U de hCG en días sucesivos y la medición de testosterona 24 h después de aplicada la última dosis. Una respuesta aceptable a la hCG es una duplicación de la concentración de testosterona en los varones adultos. En niños prepúberes, un aumento de la testos-

terona mayor a 150 ng/100 ml indica la presencia de tejido testicular. La falta de respuesta señala la ausencia de tejido testicular o una alteración importante del funcionamiento de las células de Leydig. La cuantificación de MIS, un producto de las células de Sertoli, también se utiliza para detectar la presencia de testículos en niños prepúberes con criptorquidia.

ANÁLISIS DE SEMEN

El análisis de semen es el paso más importante en la evaluación de la infertilidad masculina. Se recolectan las muestras por medio de la masturbación después de un periodo de abstinencia de dos a tres días. Los volúmenes de semen y las concentraciones de espermatozoides varían considerablemente en los varones fértiles y se pueden requerir varias muestras antes de concluir que los resultados son anormales. El estudio se debe realizar en un lapso no mayor de 1 h después de obtener la muestra. El volumen de eyaculación normal es de 2 a 6 ml y contiene más de 20 millones de espermatozoides/ml, con una motilidad mayor a 50% y una morfología normal mayor de 15%. No obstante, algunos varones con cuentas de espermatozoides reducidas son fértiles. Se pueden llevar a cabo diversas pruebas sobre el funcionamiento de los espermatozoides en los laboratorios especializados, pero éstas añaden relativamente poco a las opciones de tratamiento.

BIOPSIA TESTICULAR

La biopsia testicular es de utilidad en algunos pacientes con oligospermia o azoospermia, como ayuda para el diagnóstico e indicación sobre el tratamiento. El procedimiento se realiza con anestesia local y por medio de aspiración con aguja fina para obtener tejido y analizarlo desde el punto de vista histológico. Como alternativa, se pueden realizar biopsias abiertas bajo anestesia local o general cuando se requiere más tejido. Una biopsia normal en un varón azoospérmico con una concentración de FSH normal sugiere obstrucción del conducto deferente, lo que se corrige por métodos quirúrgicos. La biopsia sirve también para reunir espermatozoides y utilizarlos para la inyección intracitoplásmica de espermatozoides (ICSI) y clasificar trastornos como la hipoespermatogenia (todas las etapas presentes, pero en números reducidos), detenimiento de la célula germinal (por lo general, en la etapa de espermatocito primario) y síndrome de únicamente células de Sertoli (células germinativas ausentes) o de hialinización (esclerosis con ausencia de elementos celulares).

TRASTORNOS DE LA DIFERENCIACIÓN SEXUAL

Véase el capítulo 343.

TRASTORNOS DE LA PUBERTAD

PUBERTAD PRECOZ

La pubertad en niños menores de 9 años de edad se considera precoz. La *precocidad isosexual* representa un desarrollo sexual prematuro compatible con el sexo fenotípico e incluye características como el desarrollo del vello facial y crecimiento fálico. La precocidad isosexual se divide según sus causas dependientes de gonadotropinas e independientes de gonadotropina que causan el exceso de andrógenos **(cuadro 340-1)**. La *precocidad heterosexual* constituye el desarrollo prematuro de características feminizantes en niños varones, como el desarrollo mamario.

Pubertad precoz dependiente de las gonadotropinas. A este trastorno también se le denomina *pubertad precoz central* (*central precocious puberty*, CPP) y es menos común en niños que en niñas. Se debe a la activación prematura del generador de pulsación de GnRH, en ocasiones consecutiva a lesiones del sistema nervioso central (SNC) como son hamartomas hipotalámicos; a menudo es idiopática. La pubertad precoz central se caracteriza por concentraciones de gonadotropina inapropiadamente altas para la edad. Puesto que ha ocurrido la preparación de la hipófisis, la GnRH desencadena respuestas de LH y FSH como las observadas en la pubertad o en los adultos. Se deben realizar estudios por resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI) para descartar una tumoración, un defecto anatómico o un proceso infeccioso o inflamatorio.

Pubertad precoz independiente de las gonadotropinas. Se encuentran elevadas las concentraciones de andrógenos de los testículos o de las suprarrenales, pero están reducidas las de gonadotropinas. Este grupo de trastornos incluye tumores secretores de hCG; hiperplasia suprarrenal congénita; tumores productores de esteroides sexuales y que afectan al testículo, suprarrenales u ovario; administración accidental o deliberada de esteroides sexuales exógenos; hipotiroidismo y mutaciones activadoras del receptor a LH o la subunidad $G_s\alpha$.

CUADRO 340-1 CAUSAS DE PUBERTAD PRECOZ O TARDÍA EN NIÑOS

I. Pubertad precoz
- A. Dependiente de las gonadotropinas
  - 1. Idiopática
  - 2. Hamartoma u otras lesiones hipotalámicas
  - 3. Tumores o estados inflamatorios del sistema nervioso central
- B. Independiente de las gonadotropinas
  - 1. Hiperplasia suprarrenal congénita
  - 2. Tumor secretor de hCG
  - 3. Síndrome de McCune-Albright
  - 4. Mutación activadora del receptor de LH
  - 5. Andrógenos exógenos

II. Pubertad tardía
- A. Retraso constitucional en el crecimiento y la pubertad
- B. Trastornos generalizados
  - 1. Enfermedades crónicas
  - 2. Desnutrición
  - 3. Anorexia nerviosa
- C. Tumores del SNC y su tratamiento (radioterapia y cirugía)
- D. Causas hipotalámicas-hipofisarias de insuficiencia puberal (gonadotropinas bajas)
  - 1. Trastornos congénitos (cuadro 340-2)
    - a. Síndromes hipotalámicos (p. ej., de Prader-Willi)
    - b. Hipogonadismo hipogonadotrópico idiopático
    - c. Síndrome de Kallman
    - d. Mutaciones en el receptor de GnRH
    - e. Hipoplasia suprarrenal congénita
    - f. Mutaciones de PROP1
    - g. Otras mutaciones que afectan al desarrollo/funcionamiento hipofisario
  - 2. Trastornos adquiridos
    - a. Tumores hipofisarios
    - b. Hiperprolactinemia
- E. Causas gonadales de insuficiencia puberal (gonadotropinas elevadas)
  - 1. Síndrome de Klinefelter
  - 2. Criptorquidia bilateral o anorquia
  - 3. Orquitis
  - 4. Quimioterapia o radioterapia
- F. Insensibilidad a los andrógenos

Nota: SNC, sistema nervioso central; hCG, gonadotropina coriónica humana; LH, hormona luteinizante; GnRH, hormona liberadora de gonadotropina.

PUBERTAD PRECOZ FAMILIAR LIMITADA A LOS VARONES. También se llama *testotoxicosis*. La pubertad precoz familiar limitada a los varones es un trastorno autosómico dominante causado por mutaciones de activación en el receptor para LH, lo que produce estimulación de la vía del AMP cíclico y síntesis de testosterona. Las manifestaciones clínicas incluyen virilización prematura en niños, aceleración del crecimiento en las primeras etapas de la infancia y una edad ósea avanzada, seguida de una fusión epifisaria prematura. La testosterona muestra cifras elevadas y la hormona luteinizante está suprimida. Las opciones de tratamiento incluyen a los inhibidores de la síntesis de testosterona (p. ej., cetoconazol), los antagonistas del receptor de andrógenos (p. ej., flutamida) y los inhibidores de la aromatasa (p. ej., anastrazol).

SÍNDROME DE McCUNE-ALBRIGHT. Se trata de un trastorno esporádico causado por mutaciones activadoras somáticas (poscigóticas) en la subunidad $G_s\alpha$ que enlaza los receptores acoplados a la proteína G con las vías de señalización intracelular (cap. 349). Las mutaciones alteran la actividad de la trifosfatasa de guanosina de la proteína $G_s\alpha$, lo cual origina la activación constitutiva de la adenililciclasa. Al igual que las mutaciones activadoras del receptor de LH, esto estimula la producción de testosterona y ocasiona una pubertad precoz que es independiente de las gonadotropinas. Además de la precocidad sexual, los individuos afectados pueden tener un funcionamiento autónomo de las glándulas suprarrenales, hipófisis y tiroides. Las manchas café con leche son lesiones cutáneas características que reflejan el inicio de las mutaciones somáticas en los melanocitos durante el desarrollo embrionario. La displasia fibrosa poliostótica es causada por la activación de la vía del receptor de la hormona paratiroidea en el tejido óseo. El tratamiento es similar al de los pacientes con mutaciones activadoras del receptor de LH. Se han utilizado bisfosfonatos para tratar las lesiones óseas.

HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA. Los niños con hiperplasia suprarrenal congénita (*congenital adrenal hyperplasia*, CAH) en quienes no se controla adecuadamente la supresión de hormona adrenocorticotrópica (*adrenocorticotropic hormone*, ACTH) por medio del uso de glucocorticoides pueden desarrollar virilización prematura a causa de la excesiva síntesis de andrógenos por las glándulas suprarrenales (caps. 336 y 343). La hormona luteinizante se encuen-

tra en concentraciones reducidas y los testículos tienen un tamaño pequeño. En raras ocasiones se desarrollan residuos suprarrenales dentro de los testículos a causa de la estimulación crónica por la hormona adrenocorticotrópica.

Precocidad sexual heterosexual. El crecimiento de las mamas en niños prepúberes puede ser por un exceso de aromatasa de origen familiar, tumores productores de estrógeno en la glándula suprarrenal, tumores testiculares de células de Sertoli, fumadores de marihuana o uso de estrógenos o andrógenos exógenos. En ocasiones, los tumores de células germinales que secretan hCG se pueden acompañar de crecimiento de la mama, debido a la estimulación excesiva de la producción de estrógenos (véase "Ginecomastia", más adelante en el presente capítulo).

ESTUDIO DEL PACIENTE: Pubertad precoz

Una vez que se verifica el desarrollo precoz, se deben cuantificar las concentraciones séricas de LH y FSH para definir si están aumentadas las gonadotropinas en relación con la edad cronológica (dependiente de las gonadotropinas) o si está ocurriendo una secreción de esteroides sexuales independiente de LH y FSH (independiente de las gonadotropinas). En los niños con pubertad precoz dependiente de las gonadotropinas se descartan lesiones del sistema nervioso central por medio del interrogatorio, el examen neurológico y las imágenes de resonancia magnética de la cabeza. Si no se encuentran causas orgánicas, el diagnóstico es precocidad central idiopática. Los pacientes con concentraciones elevadas de testosterona pero con supresión de las concentraciones de hormona luteinizante tienen precocidad sexual independiente de las gonadotropinas; en estos casos se debe cuantificar el sulfato de DHEA (*DHEA sulfate*, DHEAS) y la 17α-hidroxiprogesterona. Las concentraciones elevadas de testosterona y de 17α-hidroxiprogesterona sugieren la posibilidad de hiperplasia suprarrenal congénita a consecuencia de deficiencia de 21α-hidroxilasa u 11β-hidroxilasa. Si están elevadas las concentraciones de testosterona y DHEAS, se descartarán tumores de las glándulas suprarrenales por medio de una tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT). Los pacientes con concentraciones elevadas de testosterona pero sin un aumento de la 17α-hidroxiprogesterona o del DHEAS se someten a una valoración cuidadosa de los testículos por medio de palpación y ecografía para descartar una neoplasia de las células de Leydig. Las mutaciones activadoras del receptor de LH se deben considerar en niños con pubertad precoz independiente de las gonadotropinas en quienes se hayan descartado una hiperplasia suprarrenal congénita, abuso de andrógenos y neoplasias suprarrenales y testiculares.

℞ PUBERTAD PRECOZ

En los pacientes con una causa identificada (p. ej., una lesión del sistema nervioso central o un tumor testicular), el tratamiento se orientará al trastorno subyacente. En los individuos con una CPP idiopática se pueden utilizar análogos de GnRH de acción prolongada para suprimir las gonadotropinas y disminuir la testosterona, detener el desarrollo puberal precoz, retardar la maduración ósea acelerada y evitar el cierre temprano de las epífisis sin causar osteoporosis. El tratamiento es más eficaz para aumentar la estatura final de adulto si se inicia antes de los seis años. La pubertad se reanuda después de suspender el análogo de GnRH. El asesoramiento es un aspecto importante de la estrategia del tratamiento global.

En niños con pubertad precoz independiente de las gonadotropinas se han utilizado de manera empírica los inhibidores de la esteroidogénesis como el cetoconazol y antagonistas de AR. Existen estudios pequeños no aleatorizados en niños con pubertad precoz familiar limitada a los varones, en los que se reporta que el tratamiento a largo plazo con espironolactona (un antagonista androgénico débil), testolactona (inhibidor de la aromatasa) y cetoconazol, normalizan la velocidad de crecimiento y la maduración ósea, además de mejorar la talla esperada.

PUBERTAD TARDÍA

Se dice que hay un retraso de la pubertad del varón cuando ésta no ha aparecido hacia los 14 años de edad, es decir, con 2 a 2.5 desviaciones estándar por arriba de la media de los niños sanos. La pubertad tardía es más común en los niños que en las niñas. Hay cuatro categorías principales de pubertad tardía: 1) retraso constitucional del crecimiento y la pubertad (en promedio, 60% de los casos); 2) hipogonadismo hipogonadotrópico funcional causado por enfermedades generalizadas o desnutrición (alrededor de 20% de los casos); 3) hipogonadismo hipogonadotrópico causado por defectos genéticos o adquiridos de la región hipotalámico-hipofisaria (casi 10% de los casos), y 4) hipogonadismo hipergonadotrópico consecutivo a insuficiencia gonadal primaria (en promedio, 15% de los casos) (cuadro 340-1). El hipogonadismo hipogonadotrópico funcional es más común en las niñas que en los niños. Se identifican causas permanentes de hipogonadismo hipogonadotrópico o hipergonadotrópico en menos de 25% de los niños con pubertad tardía.

ESTUDIO DEL PACIENTE: Pubertad tardía

Se verifica cualquier antecedente de enfermedad generalizada, trastornos de la alimentación, ejercicio excesivo, problemas sociales y psicológicos así como patrones anormales de crecimiento longitudinal durante la infancia. Los niños con retraso de la pubertad tienen una inmadurez emocional y física concomitante en relación con sus compañeros, lo que es causa de ansiedad. La exploración física se enfocará a la estatura; la envergadura; el peso; los campos visuales y las características sexuales secundarias, que incluyen el crecimiento del vello, el volumen testicular, el tamaño fálico y el enrojecimiento y adelgazamiento escrotal. Un tamaño testicular de más de 2.5 cm indica que el niño ha entrado en la pubertad.

El principal reto diagnóstico estriba en distinguir a aquellos con retraso constitucional, que avanzarán hacia la pubertad a una edad más tardía, de aquellos con un proceso patológico subyacente. Se sospechará un retraso constitucional cuando exista un antecedente familiar y cuando haya un retraso de la edad ósea y una estatura corta. La GnRH pulsátil debe preparar a la hipófisis antes de que se comiencen a sintetizar y a secretar normalmente la hormona luteinizante y la hormona foliculoestimulante. En consecuencia, en los pacientes con retraso constitucional, deficiencia de GnRH o trastornos de la hipófisis (véase antes en el presente capítulo, "Pruebas de estimulación con GnRH") se observan respuestas débiles a la administración de GnRH exógena. Por otra parte, las concentraciones basales de gonadotropina normales bajas o una respuesta normal a la administración de GnRH exógena son compatibles con una etapa temprana de la pubertad, que a menudo va precedida de la secreción nocturna de GnRH. Por consiguiente, el retraso constitucional es un diagnóstico de exclusión que requiere evaluación progresiva hasta el inicio de la pubertad y el brote de crecimiento.

℞ PUBERTAD TARDÍA

Si se considera apropiado el tratamiento, se inicia con 25 a 50 mg de enantato de testosterona o cipionato de testosterona cada dos semanas o por medio del empleo de un parche de testosterona de 2.5 mg o gel de testosterona de 25 mg. Debido a que la aromatización de la testosterona a estrógenos es forzosa para mediar los efectos andrógenos sobre la fusión epifisaria, el tratamiento concomitante con inhibidores de aromatasa permitirá lograr una mayor estatura final en la etapa adulta. El tratamiento con testosterona se interrumpe después de seis meses para definir si inició la secreción endógena de LH y de FSH. Se considerarán otras causas de pubertad tardía cuando haya manifestaciones clínicas concomitantes o cuando los niños no inicien espontáneamente con la pubertad después de un año de observación o tratamiento.

En muchos casos de posible retraso constitucional de la pubertad, basta con tranquilizar al paciente, sin administrar tratamiento hormonal. Sin embargo, se debe considerar el impacto del retraso en el crecimiento y progresión puberal en las relaciones sociales y desempeño escolar de un niño. Además, los niños con retraso constitucional de la pubertad tienen menor probabilidad de alcanzar su talla genética potencial completa y tienen menor masa ósea total al llegar a la edad adulta, sobre todo por la presencia de huesos de las extremidades y vértebras delgadas como consecuencia de la expansión perióstica alterada durante la pubertad. La administración de andrógenos a los niños con retraso constitucional no afecta la talla final y cuando se administran con un inhibidor de la aromatasa, se mejora la talla final.

TRASTORNOS DEL EJE REPRODUCTOR MASCULINO DURANTE LA VIDA ADULTA

HIPOGONADISMO HIPOGONADOTRÓPICO

Debido a que la hormona luteinizante y la hormona foliculoestimulante son hormonas tróficas para los testículos, las alteraciones de la secreción de estas gonadotropinas hipofisarias producen hipogonadismo secundario, caracterizado por concentraciones reducidas de testosterona en pacientes con valores bajos de LH y FSH. En las personas con deficiencias más graves se observan una ausencia completa de desarrollo puberal, infantilismo sexual y, en algunos casos, hipospadias y criptorquidia. Los pacientes con deficiencia parcial de gonadotropinas tienen un retraso o detenimiento del desarrollo sexual. Los perfiles

CUADRO 340-2 CAUSAS DE HIPOGONADISMO HIPOGONADOTRÓPICO CONGÉNITO

Gen	Locus	Herencia	Manifestaciones relacionadas
KAL1	Xp22	Ligada a X	Anosmia, agenesia renal, sincinesia, labio o paladar hendido, defectos oculomotores o visuales espaciales, malrotación intestinal
NELF	9q34.3	AR	Anosmia, hipogonadismo hipogonadotrópico
FGFR1	8p11-p12	AD	Anosmia, labio o paladar hendido, sincinesia, sindactilia
PROK2	20p13	AR	Anosmia, hipogonadismo hipogonadotrópico
LEP	7q31	AR	Obesidad
LEPR	1p31	AR	Obesidad
PC1	5q15-21	AR	Obesidad, diabetes mellitus, deficiencia de ACTH
HESX1	3p21	AR	Displasia de tabique ocular, CPHD Insuficiencia aislada de GH
LHX3	9q34	AD	CPHD (ACTH respetada), rigidez de la columna cervical
PROP1	5q35	AR	CPHD (ACTH casi siempre respetada)
GPR54	19p13	AR	Ninguna
GNRHR	4q21	AR	Ninguna
FSHβ	11p13	AR	↑ LH
LHβ	19p13	AR	↑ FSH
SF1 (NR5A1)	9p33	AD/AR	Insuficiencia suprarrenal primaria, reversión sexual XY
DAX1 (NR0B1)	Xp21	Ligada a X	Insuficiencia suprarrenal primaria, espermatogenia anormal

Abreviaturas: ACTH, hormona adrenocorticotrópica; AD, autosómica dominante; AR, autosómica recesiva; CPHD, deficiencia hormonal hipofisaria combinada (*combined pituitary hormone deficiency*); KAL1, gen de intervalo 1; NELF, factor embrionario nasal de LHRH (*nasal embryonic LHRH factor*); FGFR1, receptor para el factor de crecimiento de fibroblastos 1 (*fibroblast growth factor receptor 1*); PROK2, procineticina 2; LEP, leptina; LEPR, receptor para leptina; PC1, convertasa prohormonal 1 (*prohormone convertase 1*); HESX1, gen homeocaja expresado en células primordiales embrionarias 1 (*homeobox gene expressed in embryonic stem cells 1*); LHX3, gen homeocaja LIM 3 (*LIM homeobox gene 3*); PROP1, profeta de Pit 1; GPR54, receptor 54 acoplado con proteína G; GNHRH, receptor para la hormona liberadora de gonadotropina (*gonadotropin-releasing hormone receptor*); FSHβ, subunidad beta de la hormona foliculoestimulante; LHβ, subunidad beta de la hormona luteinizante; SF1, factor esteroidogénico 1; DAX1, cromosoma X de hipoplasia suprarrenal congénita y reversión sexual sensible a dosis (*dosage-sensitivity sex-reversal, adrenal hypoplasia congenita, X-chromosome*).

secretores de LH en 24 h son heterogéneos en individuos con hipogonadismo hipogonadotrópico, como reflejo de la variabilidad en la frecuencia y la amplitud de las pulsaciones de secreción de LH. En casos graves, los valores basales de LH se encuentran reducidos y no hay pulsaciones en la secreción de esta hormona. Un subgrupo menor de pacientes tiene pulsos de LH de baja amplitud o una frecuencia de pulsaciones notablemente reducida. En ocasiones, sólo ocurren las pulsaciones de secreción de LH ligadas al sueño, lo que recuerda el patrón observado en las primeras etapas de la pubertad. El hipogonadismo hipogonadotrópico se puede clasificar en trastornos congénitos y adquiridos. Los trastornos congénitos con frecuencia implican deficiencia de GnRH, con la consiguiente deficiencia de gonadotropinas. Los trastornos adquiridos son mucho más comunes que los congénitos y se deben a diversas lesiones ocupativas en la silla turca o a enfermedades infiltrativas del hipotálamo o la hipófisis.

Trastornos congénitos con deficiencia de gonadotropinas. La mayor parte de los casos de hipogonadismo hipogonadotrópico congénito son idiopáticos, no obstante las pruebas endocrinas y los estudios de imágenes de la silla turca. Algunas causas conocidas son el hipogonadismo hipogonadotrópico familiar que se puede transmitir como un rasgo ligado a X (20%), autosómico recesivo (30%) o autosómico dominante (50%). Algunos individuos con hipogonadismo hipogonadotrópico idiopático (*idiopathic hypogonadotropic hypogonadism*, IHH) tienen mutaciones esporádicas en los mismos genes que producen las formas hereditarias del trastorno. El *síndrome de Kallmann* es un trastorno ligado al cromosoma X ocasionado por mutaciones en el gen *KAL1* que codifica la síntesis de anosmina, una proteína que regula la migración de progenitores neurales del bulbo olfativo y neuronas productoras de GnRH. Estos individuos tienen deficiencia de GnRH y combinaciones variables de anosmia o hiposmia, defectos renales y anormalidades neurológicas que incluyen movimientos en espejo. La secreción de gonadotropinas y la fertilidad se pueden restablecer por medio de la administración de GnRH pulsátil o la restitución de gonadotropinas. Las mutaciones en el gen *FGFR1* producen una forma autosómica dominante de hipogonadismo hipogonadotrópico que semeja clínicamente al síndrome de Kallmann. La procineticina 2 (*prokineticin 2*, PROK2) también codifica una proteína participante en la migración y desarrollo de las neuronas olfatorias y de GnRH. Las mutaciones recesivas en PROK2 causan anosmia e hipogonadismo hipogonadotrópico. El producto del gen *FGFR1* podría ser el receptor para el producto del gen *KAL1*, anosmina, lo cual explicaría la similitud de las manifestaciones clínicas. Aún no se han dilucidado otras causas autonómicas dominantes. El hipogonadismo hipogonadotrópico ligado a X también ocurre en caso de *hipoplasia suprarrenal congénita*, un trastorno causado por mutaciones en el gen *DAX1*, que codifica la síntesis de un receptor nuclear en la glándula suprarrenal y el eje reproductor. La hipoplasia suprarrenal *congénita* se caracteriza por la falta de desarrollo de la zona adulta de la corteza suprarrenal, con la consiguiente insuficiencia suprarrenal neonatal. La pubertad por lo general no se presenta o sufre detenimiento, reflejando grados variables de deficiencia de gonadotropinas. Si bien la diferenciación sexual es normal, algunos pacientes tienen disgenesia testicular y alteraciones en la espermatogenia, pese a la reposición de gonadotropinas. Con menor frecuencia, la hipoplasia suprarrenal congénita, la reversión sexual y el hipogonadismo hipogonadotrópico pueden ser resultado de mutaciones en el factor esteroidogénico 1 (*steroidogenic factor 1*, SF1). Las *mutaciones en el receptor para GnRH* causan cerca de 40% de los casos autosómicos recesivos y 10% de los casos esporádicos de hipogonadismo hipogonadotrópico. Estos pacientes tienen menor respuesta de la LH a la GnRH exógena. Algunas mutaciones del receptor alteran la afinidad de unión con la GnRH, lo que permite respuestas de apariencia normal a las dosis farmacológicas de GnRH exógena, mientras que otras mutaciones alteran la transducción de la señal en los pasos que siguen a la unión de la hormona. Las mutaciones recesivas en el receptor acoplado a la proteína G, GPR54, producen deficiencia de gonadotropina sin anosmia. Los pacientes conservan la capacidad de respuesta a la GnRH exógena, lo que sugiere una anormalidad en la vía neural que controla la liberación de GnRH. En ciertos casos se han descrito mutaciones recesivas en los genes *LHβ* o *FSHβ* en pacientes con deficiencias selectivas de estas gonadotropinas. No se han encontrado deleciones o mutaciones del gen *GnRH* en pacientes con hipogonadismo hipogonadotrópico.

Diversos factores de transcripción de homeodominio intervienen en el desarrollo y la diferenciación de las células especializadas en la producción de hormonas de la glándula hipófisis **(cuadro 340-2)**. Los pacientes con mutaciones de *PROP1* tienen una deficiencia combinada de hormonas hipofisarias que incluye GH, prolactina (PRL), hormona estimulante del tiroides (*thyroid-stimulating hormone*, TSH), LH y FSH, pero no ACTH. Las mutaciones de *LHX3* producen deficiencias combinadas de hormonas hipofisarias con rigidez de la región cervical. Las mutaciones de *HESX1* ocasionan displasia septoóptica y deficiencias combinadas de hormonas hipofisarias.

El *síndrome de Prader-Willi* se caracteriza por obesidad, musculatura hipotónica, retraso mental, hipogonadismo, estatura corta y manos y pies pequeños. Se trata de un trastorno de grabación genómica causado por deleciones de la porción proximal del cromosoma 15q derivado del padre, disomía uniparental de los alelos maternos, o mutaciones de los genes o loci implicados en la impronta (cap. 63). El *síndrome de Laurence-Moon* es un trastorno autosómico recesivo caracterizado por obesidad, hipogonadismo, retraso mental, polidactilia y retinitis pigmentosa. Las mutaciones recesivas de leptina o de su receptor producen obesidad grave y detenimiento de la pubertad, al parecer a causa de una deficiencia hipotalámica de GnRH (cap. 74).

Trastornos hipogonadotrópicos adquiridos • ***ENFERMEDADES GRAVES, ESTRÉS, DESNUTRICIÓN Y EJERCICIO.*** Estos factores pueden producir deficiencias reversibles de las gonadotropinas. Si bien la deficiencia de gonadotropinas y la disfunción reproductora están bien documentadas en estos trastornos en mujeres, los varones manifiestan respuestas similares pero menos acentuadas. A diferencia de las mujeres, la mayoría de los varones corredores y otros deportistas de resistencia muestran concentraciones normales de gonadotropina y esteroides sexuales, pese a un porcentaje reducido de grasa corporal y al ejercicio intensivo frecuente. Las concentraciones de testosterona descienden al inicio de la enfermedad y se recuperan durante el restablecimiento del paciente. La magnitud de la supresión de gonadotropina por lo general se correlaciona con la gravedad de la enfermedad. Aunque el hipogonadismo hipogonadotrópico es la causa más común de deficiencia de andrógenos en pacientes con enfermedades agudas, algunos tienen elevación de las concentraciones de LH y FSH, lo cual sugiere una disfunción gonadal primaria. Se desconoce la fisiopatología de la disfunción reproductora durante las enfermedades agudas, pero es posible que entrañe una combinación de efectos de las citocinas, de los glucocorticoides o de ambos a la vez. Hay una alta frecuencia de concentraciones reducidas de testosterona en personas con enfermedades crónicas como infección por VIH, nefropatía en etapa terminal, neumopatía obstructiva crónica y muchos tipos de cáncer, lo mismo que en pacientes que reciben glucocorticoides. Alrededor de 20% de los varones infectados por el VIH y con

concentraciones reducidas de testosterona presentan valores elevados de LH y FSH; estos pacientes supuestamente tienen una disfunción testicular primaria. El 80% restante tiene concentraciones normales o reducidas de hormona luteinizante y de hormona foliculoestimulante; estos varones tienen un defecto hipotalámico-hipofisario central o un defecto doble que afecta tanto al testículo como a los centros hipotalámicos-hipofisarios. La pérdida de masa muscular es frecuente en las enfermedades crónicas con hipogonadismo, que conduce a debilidad, mala calidad de vida y un desenlace adverso de la enfermedad.

Los varones que consumen opioides para aliviar el dolor por cáncer u otras causas, o por adicción, a menudo tienen concentraciones reducidas de testosterona y LH; el grado de supresión depende de la dosis. Los opioides suprimen la secreción de GnRH y alteran la sensibilidad a la inhibición por medio de la retroalimentación de los esteroides gonadales. En los varones que consumen gran cantidad de marihuana se observa disminución de la secreción de testosterona y de la producción de espermatozoides. El mecanismo del hipogonadismo inducido por la marihuana es la menor secreción de GnRH. La ginecomastia observada en usuarios de marihuana también es producida por los estrógenos de la planta en preparados no purificados.

OBESIDAD. En los varones con obesidad leve a moderada, las concentraciones de SHBG disminuyen en proporción con el grado de obesidad, lo que origina concentraciones menores totales de testosterona. Sin embargo, las concentraciones de testosterona libre por lo general permanecen dentro de los límites normales. El descenso de las concentraciones de SHBG se debe a un aumento de la insulina en la circulación sanguínea, que inhibe la producción de SHBG. Las concentraciones de estradiol son más altas en varones obesos que en no obesos, debido a la aromatización de la testosterona a estradiol en el tejido adiposo. La reducción de peso conlleva una reversión de estas anormalidades, lo que incluye un aumento en las concentraciones totales y libres de testosterona y una disminución en las concentraciones de estradiol. Los varones con obesidad mórbida tienen un defecto del eje hipotalámico-hipofisario como sugieren las bajas concentraciones de testosterona libre y la ausencia de elevación de las gonadotropinas. El aumento de peso en los varones adultos puede acelerar el descenso en las concentraciones de testosterona relacionado con la edad.

HIPERPROLACTINEMIA. (Véase también cap. 333.) Los pacientes con hipogonadismo hipogonadotrópico tienen cifras altas de prolactina. Esta hormona inhibe la secreción hipotalámica de GnRH de manera directa o a través de la modulación de vías dopaminérgicas tuberoinfundibulares. Un tumor secretor de prolactina también puede destruir los tejidos gonadotrópicos circundantes, al invadir o comprimir el tallo de la hipófisis. El tratamiento con agonistas de la dopamina revierte la deficiencia de gonadotropina, aunque hay un retraso en relación con la supresión de prolactina.

LESIONES OCUPATIVAS DE LA SILLA TURCA. Las lesiones neoplásicas y no neoplásicas del hipotálamo o de la hipófisis pueden afectar de manera directa o indirecta la función gonadotrópica. En los adultos, los adenomas hipofisarios constituyen la categoría más amplia de lesiones ocupativas de espacio que afectan la producción de gonadotropina y de otras hormonas de la hipófisis. Los adenomas hipofisarios que se extienden hacia la región suprasillar pueden alterar la secreción de GnRH y aumentar levemente la secreción de prolactina (por lo general <50 μg/L), debido a alteraciones en la inhibición tónica de las vías dopaminérgicas. Estos tumores se deben distinguir de los prolactinomas, los cuales típicamente secretan mayores cantidades de PRL. La presencia de diabetes insípida sugiere la posibilidad de un craneofaringioma, un trastorno infiltrativo u otras lesiones hipotalámicas (cap. 334).

HEMOCROMATOSIS. (Véase también cap. 351.) Tanto la hipófisis como los testículos resultan afectados por el depósito excesivo de hierro. Sin embargo, el defecto hipofisario es la lesión predominante en la mayoría de los pacientes con hemocromatosis e hipogonadismo. La vinculación de pigmentación cutánea característica, hepatomegalia o disfunción hepática, diabetes mellitus, artritis, defectos en la conducción cardiaca e hipogonadismo sugieren el diagnóstico de hemocromatosis.

CAUSAS TESTICULARES PRIMARIAS DE HIPOGONADISMO

Algunas causas comunes de la disfunción testicular primaria son síndrome de Klinefelter, criptorquidia no corregida, quimioterapia antineoplásica, radiación testicular, traumatismos, torsión, orquitis infecciosa, infección por VIH, síndrome de anorquia y distrofia miotónica. Los trastornos testiculares primarios se pueden acompañar de alteraciones en la espermatogenia, con una menor producción de andrógenos o ambas cosas a la vez. **Véase en el capítulo 343, trastornos del desarrollo de los testículos, síntesis de andrógenos y acción de los andrógenos.**

Síndrome de Klinefelter. (Véase también cap. 343.) El síndrome de Klinefelter es el trastorno cromosómico más común que se acompaña de disfunción testicular e infertilidad masculina. Se presenta en casi uno de cada 1 000 varones nacidos vivos. La azoospermia es la regla en el síndrome de Klinefelter con cariotipo 47,XXY; sin embargo, los varones con mosaicismo pueden tener células germinales, sobre todo durante la juventud. Las características histológicas de los testículos son hialinización de los túbulos seminíferos y ausencia de espermatogenia. Si bien se altera su función, el número de células de Leydig al parecer aumenta. La testosterona disminuye y el estradiol asciende, lo cual origina las manifestaciones clínicas de subvirilización y ginecomastia. Los pacientes con síndrome de Klinefelter tienen mayor riesgo de cáncer mamario, linfoma no Hodgkin y cáncer pulmonar, y un menor riesgo de cáncer prostático. En los sujetos con síndrome de Klinefelter se recomienda la mamografía periódica para vigilancia de cáncer mamario.

Criptorquidia. La criptorquidia existe cuando hay un descenso incompleto de los testículos desde la cavidad abdominal hasta el escroto. Cerca de 3% de los lactantes de término y 30% de los prematuros tienen por lo menos un testículo con criptorquidia al nacer, pero el descenso por lo general se consuma en las primeras semanas. La frecuencia de criptorquidia es de menos de 1% hacia los nueve meses de edad. Este trastorno tiene un mayor riesgo de cáncer e infertilidad. La criptorquidia unilateral, aun cuando se corrija antes de la pubertad, conlleva cuentas de espermatozoides reducidas, que posiblemente refleja un daño no reconocido del testículo descendido en su totalidad u otros factores genéticos. Hay evidencia epidemiológica, clínica y molecular que apoya la idea de que la criptorquidia, hipospadias, espermatogenia anormal y cáncer testicular podrían tener una relación causal con alteraciones genéticas y ambientales, y son componentes del síndrome de disgenesia testicular.

Defectos testiculares adquiridos. La *orquitis vírica* se puede deber al virus de la parotiditis epidémica, echovirus, virus linfocítico de la coriomeningitis y arbovirus del grupo B. La orquitis ocurre hasta en 25% de los varones adultos que sufren parotiditis; es unilateral en casi 66% y bilateral en los restantes. La orquitis por lo general se desarrolla a los pocos días de iniciada la parotitis, pero puede precederla. El testículo recupera su tamaño y funcionamiento normal o experimenta atrofia. El análisis de semen se normaliza en 75% de los varones con afección unilateral pero sólo en 33% de los que sufren orquitis bilateral. Los *traumatismos*, que incluyen torsión testicular, también pueden ocasionar atrofia secundaria de los testículos. La posición expuesta de estos órganos en el escroto los hace más propensos al traumatismo térmico y físico, sobre todo en varones con actividades riesgosas.

Los testículos son sensibles al *daño por radiación.* Las dosis >200 mGy (20 rad) conllevan un aumento en las concentraciones de FSH y LH y lesión de las espermatogonias. Después de una dosis cercana a 800 mGy (80 rad), sobrevienen oligospermia o azoospermia y las dosis más altas pueden obliterar el epitelio germinal. La deficiencia permanente de andrógenos en el varón adulto es rara después de la radiación terapéutica; sin embargo, la mayoría de los niños que reciben radioterapia testicular directa por leucemia linfoblástica aguda presentan concentraciones de testosterona permanentemente bajas. Se considerará el almacenamiento de semen en bancos antes de someter a los pacientes a radioterapia o quimioterapia.

Los *medicamentos* interfieren en el funcionamiento testicular por distintos mecanismos, como la inhibición de la síntesis de testosterona (p. ej., cetoconazol), bloqueo de la acción de los andrógenos (p. ej., espironolactona), aumento de las concentraciones de estrógenos (p. ej., marihuana) o inhibición directa de la espermatogenia (p. ej., quimioterapia).

La quimioterapia combinada para leucemia aguda, enfermedad de Hodgkin, cáncer testicular y cáncer de otros tipos puede afectar la función de las células de Leydig y causar infertilidad. El grado de disfunción gonadal depende del tipo de fármaco quimioterapéutico, de la dosis y la duración del tratamiento. Por la gran respuesta y la corta edad de estos varones, la infertilidad y la deficiencia androgénica han surgido como complicaciones importantes a largo plazo de la quimioterapia para cáncer. La ciclofosfamida y los esquemas combinados que contienen procarbazina son especialmente tóxicos para las células germinales. Por tanto, 90% de los varones con linfoma de Hodgkin que reciben el régimen MOPP (mecloretamina, oncovín, procarbazina y prednisona) desarrollan azoospermia u oligospermia extrema. Los nuevos regímenes que no incluyen procarbazina, como el ABVD (adriamicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazina) son menos tóxicos para las células germinales.

El alcohol, cuando se consume excesivamente por periodos prolongados, reduce la testosterona, independientemente de la hepatopatía o la desnutrición. En varones que toman digital ocurre elevación de la concentración de estradiol y disminución de la testosterona.

Se valoran cuidadosamente los antecedentes de trabajo y recreativos de todos los varones con infertilidad, por los efectos tóxicos de muchas *sustancias químicas* sobre la espermatogenia. Algunos riesgos ambientales conocidos son las microondas y la ecosonografía, así como sustancias químicas como el nematocida dibromocloropropano, el cadmio y el plomo. En algunas poblaciones, se dice que la densidad de espermatozoides ha disminuido hasta en 40% en los últimos 50 años. Es probable que esto se deba en parte a los estrógenos o antiandrógenos ambientales.

La insuficiencia testicular también se presenta como parte de la *insuficiencia autoinmunitaria poliglandular* (cap. 345). Los anticuerpos contra los espermatozoides pueden causar infertilidad masculina aislada. En algunos casos, estos anticuerpos representan fenómenos secundarios que resultan de la obstrucción del conducto o de una vasectomía. Las enfermedades granulomatosas pueden afectar a los testículos y la atrofia testicular se presenta en 10 a 20% de los varones con lepra lepromatosa, debido a la invasión directa de los tejidos por las micobacterias. Al principio son afectados los túbulos y después ocurren la endarteritis y la destrucción de las células de Leydig.

Las *enfermedades generalizadas* pueden ocasionar disfunción primaria del testículo, además de suprimir la síntesis de gonadotropina. En la cirrosis, una anormalidad testicular e hipofisaria combinada lleva a una menor producción de testosterona que es independiente de los efectos tóxicos directos del etanol. Las alteraciones de la extracción hepática de androstenediona suprarrenal originan su conversión extraglandular en estrona y estradiol, la cual parcialmente suprime la hormona luteinizante. La atrofia testicular y la ginecomastia se presentan en casi 50% de los varones cirróticos. En la insuficiencia renal crónica, la síntesis de andrógenos y la producción de semen disminuyen pese a las concentraciones elevadas de gonadotropinas. La elevación de hormona luteinizante se debe a su menor eliminación, pero no restablece la producción normal de testosterona. Alrededor de 25% de los varones con insuficiencia renal tienen hiperprolactinemia. El mejoramiento en la producción de testosterona con hemodiálisis es incompleto, pero el trasplante renal exitoso puede normalizar la función testicular. La atrofia testicular afecta a 33% de los varones con anemia de células falciformes. El defecto puede ser testicular o hipotálamo-hipofisario. La densidad espermática puede disminuir temporalmente después de las enfermedades febriles agudas, sin que haya cambios en la producción de testosterona. La infertilidad de los varones con enfermedad celiaca conlleva un patrón hormonal típico de resistencia a los andrógenos, es decir, elevación de las concentraciones de testosterona y de hormona luteinizante.

Algunas enfermedades neurológicas que se vinculan con alteraciones en el funcionamiento testicular son la distrofia miotónica, la atrofia muscular espinobulbar y la paraplejía. En la distrofia miotónica, los testículos pequeños conllevan alteraciones en la espermatogenia y en el funcionamiento de las células de Leydig. La atrofia muscular espinobulbar se debe a una expansión de las secuencias repetidas de glutamina en la región aminoterminal del AR; esta expansión altera la función del receptor de andrógenos, pero no está claro de qué manera la alteración guarda relación con las manifestaciones neurológicas. Los varones con atrofia muscular espinobulbar a menudo tienen subvirilización e infertilidad como una manifestación tardía. Las lesiones de la médula espinal que producen paraplejía pueden conducir a una reducción temporal en las concentraciones de testosterona y ocasionar defectos persistentes en la espermatogenia; algunos pacientes conservan la capacidad de erección y eyaculación.

SÍNDROMES DE INSENSIBILIDAD A LOS ANDRÓGENOS

Las mutaciones en el receptor de andrógenos producen resistencia a la acción de la testosterona y de la dihidrotestosterona. Estas mutaciones ligadas a X conllevan grados variables de desarrollo fenotípico defectuoso en el varón y subvirilización (cap. 343). Si bien técnicamente no son síndromes de insensibilidad a hormonas, dos trastornos genéticos alteran la conversión de la testosterona en los esteroides sexuales activos. Las mutaciones en el gen *SRD5A2*, que codifica la 5α-reductasa tipo 2, evitan la conversión de testosterona en dihidrotestosterona, necesaria para el desarrollo normal de los genitales externos masculinos. Las mutaciones en el gen *CYP19*, que codifica la síntesis de aromatasa, impiden la conversión de testosterona en estradiol. Los varones con mutaciones de este gen presentan una fusión epifisaria retardada, estatura pequeña, proporciones eunucoides y osteoporosis, todo lo cual es compatible con la evidencia procedente de un individuo con deficiencia de estrógenos e indica que estas acciones de la testosterona son mediadas indirectamente por los estrógenos.

GINECOMASTIA

La ginecomastia es el crecimiento de la mama masculina. Se debe a una acción excesiva de los estrógenos que, por lo general, resulta de un mayor incremento de la relación estrógenos/andrógenos. La ginecomastia verdadera consiste en un tejido mamario glandular que es mayor de 4 cm de diámetro y a menudo doloroso. El crecimiento del tejido glandular debe distinguirse del exceso de tejido adiposo; el tejido glandular es más firme y contiene cordones fibrosos. La ginecomastia ocurre como un fenómeno fisiológico normal en el recién nacido (por el paso transplacentario de estrógenos), durante la pubertad (por una relación estrógenos/andrógenos elevada al inicio de la pubertad) y con el envejecimiento (aumento del tejido adiposo e incremento de la actividad de la aromatasa), pero también se puede deber a estados patológicos relacionados con la deficiencia de andrógenos o el exceso de estrógenos. La prevalencia de la ginecomastia aumenta con la edad y el índice de masa corporal (*body mass index*, BMI) posiblemente por incremento de la actividad de la aromatasa del tejido adiposo. Los medicamentos que alteran el metabolismo o la acción de los andrógenos también pueden ocasionar ginecomastia. El riesgo relativo de cáncer de mama aumenta en los varones que la desarrollan, aunque el riesgo absoluto es relativamente pequeño.

GINECOMASTIA PATOLÓGICA

Cualquier causa de *deficiencia de andrógenos* puede originar ginecomastia, como reflejo de un aumento de la relación estrógenos/andrógenos, ya que de cualquier manera ocurre síntesis de estrógenos por la aromatización de los andrógenos suprarrenales y gonadales residuales. La ginecomastia es una manifestación característica del síndrome de Klinefelter (cap. 343). Los trastornos que se acompañan de *insensibilidad a los andrógenos* también producen ginecomastia. El *exceso de producción de estrógenos* se puede deber a tumores, como los de las células de Sertoli, aislados o concomitantes al síndrome de Peutz-Jeghers o al complejo de Carney. Los tumores que producen hCG, incluidos algunos tumores testiculares, estimulan la síntesis de estrógenos por las células de Leydig. El *aumento en la conversión de andrógenos en estrógenos* puede ser resultado de una mayor disponibilidad de sustrato (androstenediona) para la formación extraglandular de estrógenos (CAH, hipertiroidismo y la mayor parte de los tumores suprarrenales feminizantes) o de un menor catabolismo de la androstenediona (enfermedad hepática), de manera que los precursores de los estrógenos son desviados hacia la vía de la aromatasa en localizaciones periféricas. La obesidad se vincula con una mayor aromatización de los precursores de andrógenos a estrógenos. La actividad de la aromatasa extraglandular también puede ser mayor en los tumores hepáticos o de las glándulas suprarrenales o, rara vez, como un trastorno hereditario. Se han descrito varias familias con *aumento en la actividad de aromatasa periférica* heredado como un trastorno autosómico o ligado a X. En algunas familias con este trastorno, una inversión en el cromosoma 15q21.2-3 hace que el gen CYP19 se active por los elementos reguladores de los genes contiguos, lo que deriva en la síntesis excesiva de estrógeno en la grasa y otros tejidos extragonadales. Los *medicamentos* pueden ocasionar ginecomastia al actuar directamente como estrógenos (p. ej., anticonceptivos orales, fitoestrógenos, digital) o por inhibición de la síntesis (p. ej., cetoconazol) o la acción (p. ej., espironolactona) de los andrógenos.

Debido a que cerca de 66% de los niños en la pubertad y la mitad de los varones hospitalizados tienen tejido glandular benigno, no está indicado un estudio detallado ni una intervención en todos los varones que se presentan con ginecomastia **(fig. 340-5)**. Además de la magnitud de la ginecomastia, la instauración reciente, el crecimiento rápido, el tejido hipersensible y la presentación del problema en un sujeto delgado serán motivo para una evaluación más extensa. Ésta debe incluir una investigación de los antecedentes medicamentosos, la medición y el examen de los testículos, la valoración de la virilización, el estudio de la función hepática y las determinaciones hormonales, como testosterona, estradiol, androstenediona, LH y hCG. Se debe obtener un cariotipo en los varones con testículos muy pequeños para descartar síndrome de Klinefelter. A pesar de la evaluación profunda, la causa se establece en menos de la mitad de los pacientes.

Rx GINECOMASTIA

Cuando es posible identificar y corregir la causa primaria, el crecimiento de la mama por lo general desaparece al cabo de varios meses. Sin embargo, si la ginecomastia es de larga duración, la cirugía es el tratamiento más eficaz. Las indicaciones para el tratamiento quirúrgico son los problemas psicológicos o estéticos graves, el crecimiento continuo, la hipersensibilidad persistente o la sospecha de cáncer. En los pacientes con ginecomastia dolorosa y que no son aptos para otro tratamiento, la farmacoterapia con antiestrógenos como el tamoxifén, 20 mg/día reduce el dolor y el tamaño del tejido mamario en más de 50% de los casos. Los inhibidores de la aromatasa pueden ser eficaces en la fase proliferativa temprana del trastorno, aunque la experiencia en gran parte está basada en el uso de testolactona, un inhibidor de la aromatasa relativamente débil; se requieren estudios controlados con placebo en los que se

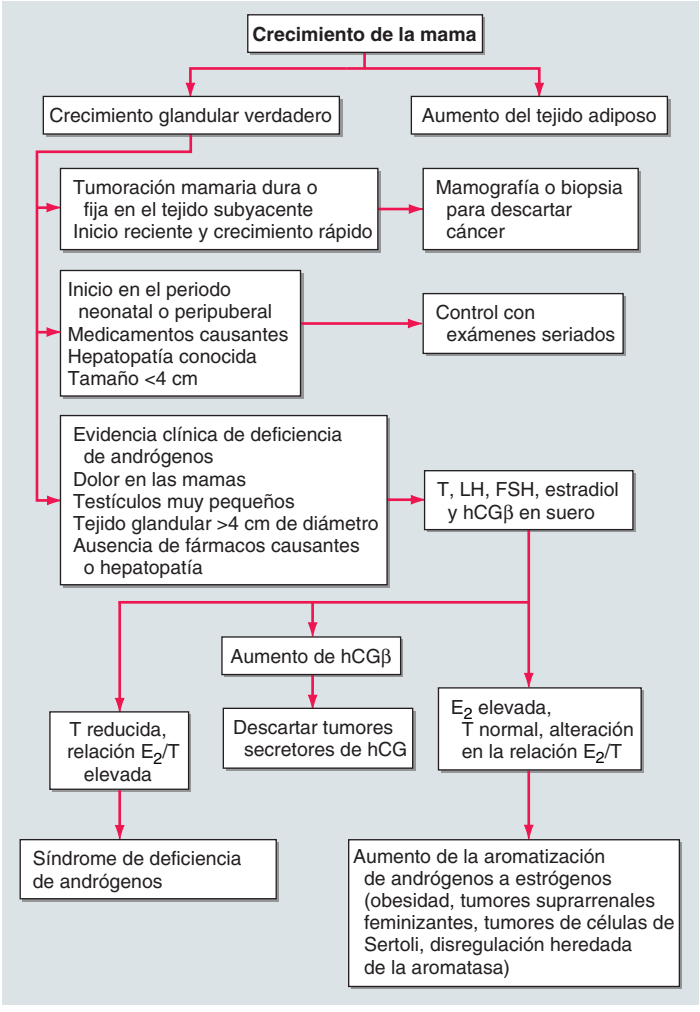

FIGURA 340-5. Evaluación de la ginecomastia. T, testosterona; LH, hormona luteinizante; FSH, hormona estimulante del folículo; hCGβ, gonadotropina coriónica humana beta; E_2, 17β-estradiol.

utilicen inhibidores de la aromatasa más potentes como anastrazol, fadrozol, letrozol o fromestane. En un estudio aleatorio de varones con ginecomastia, el anastrozol no resultó más efectivo que el placebo para disminuir el tamaño mamario.

CAMBIOS DE LA FUNCIÓN REPRODUCTORA MASCULINA RELACIONADOS CON LA EDAD

Diversos estudios transversales y longitudinales (p. ej., el *Baltimore Longitudinal Study of Aging* y el *Massachusetts Male Aging Study*) han establecido que las concentraciones de testosterona disminuyen conforme avanza la edad. Esta declinación relacionada con la edad comienza en el tercer decenio de vida y avanza con lentitud; la rapidez con la que declinan las concentraciones de testosterona es mayor en los varones con enfermedades crónicas y en quienes toman medicamentos que en los sanos de mayor edad. Debido a que las concentraciones de SHBG son más elevadas en los varones de edad mayor que en los más jóvenes, las concentraciones de testosterona libres o biodisponibles disminuyen con el envejecimiento en mayor grado que las concentraciones totales de testosterona. El descenso de la testosterona relacionado con la edad se debe a defectos que ocurren en todas las concentraciones del eje hipotálamo-hipófisis-testicular: se atenúa la secreción pulsátil de GnRH, la respuesta de LH a GnRH se reduce y se altera la respuesta testicular a LH. Sin embargo, el aumento gradual de las concentraciones de hormona luteinizante que ocurre con el envejecimiento sugiere que la disfunción del testículo es la principal causa del declive de las concentraciones del andrógeno. Se ha utilizado el término *andropausia* para denotar la disminución de las concentraciones de testosterona relacionada con la edad; este término es equívoco, puesto que no hay un tiempo específico en que declinen de manera súbita las concentraciones de testosterona.

En estudios epidemiológicos, las bajas concentraciones totales y biodisponibles de testosterona se han relacionado con una masa muscular reducida en las extremidades, fuerza y función física menores referida por el sujeto; mayor cantidad de grasa visceral; resistencia a la insulina y mayor riesgo de cardiopatía coronaria y mortalidad. En revisiones sistemáticas de estudios aleatorios controlados, la administración de testosterona en ancianos sanos con concentraciones reducidas o normales-bajas de testosterona, se acompañó de incrementos en la masa corporal magra, fuerza de prensión y función física referida por los pacientes, en comparación con placebo. El tratamiento con testosterona también indujo una mejoría en la densidad mineral ósea vertebral, pero no femoral. La administración de testosterona en varones mayores con disfunción sexual y concentraciones bajas indudables de la hormona, mejora la libido, pero los efectos de la testosterona en la función eréctil y la respuesta a los inhibidores selectivos de la fosfodiesterasa han sido inconsistentes. No se ha demostrado que la administración de testosterona mejore la depresión, el riesgo de fractura, la función cognoscitiva o los resultados clínicos en varones mayores. Además, aún se desconoce mucho sobre los riesgos a largo plazo de la testosterona complementaria en ancianos. En particular, la reposición fisiológica de la testosterona podría aumentar el riesgo de cáncer prostático o exacerbar la enfermedad cardiovascular. No se recomienda la detección abierta de todos los varones ancianos para identificar las concentraciones reducidas de testosterona; la prueba se debe limitar a los sujetos con síntomas o manifestaciones físicas atribuibles a la deficiencia de andrógenos. El tratamiento con testosterona no se recomienda para todos los ancianos con concentraciones reducidas de la hormona. En ancianos con síntomas significativos de deficiencia androgénica y con valores de testosterona inferiores a 200 ng/100 ml, se puede considerar la administración de la hormona en forma individualizada y siempre se debe iniciar después de un análisis cuidadoso de los riesgos y beneficios (véase "Restitución de testosterona" más adelante en este capítulo).

La morfología testicular, la producción de semen y la fertilidad se mantienen hasta una edad muy avanzada en los varones. Si bien se ha expresado preocupación respecto a los aumentos relacionados con la edad de las mutaciones de las células germinativas y de las alteraciones de los mecanismos de reparación de DNA, la frecuencia de aneuploidía cromosómica o anormalidades estructurales no aumenta en el esperma de los varones de edad avanzada. Sin embargo, la frecuencia de enfermedades autosómicas dominantes, como acondroplasia, poliposis del colon y síndromes de Marfan y de Apert, aumenta en la progenie de estos varones de mayor edad, lo cual es compatible con la transmisión de mutaciones esporádicas sin sentido.

ESTUDIO DEL PACIENTE: Deficiencia de andrógenos

El hipogonadismo a menudo va precedido de disminución del impulso sexual, una menor frecuencia de relaciones sexuales o incapacidad para mantener erecciones, menor crecimiento de la barba, pérdida de la masa muscular, disminución del tamaño de los testículos y ginecomastia. Menos de 10% de los pacientes con disfunción eréctil aislada presentan deficiencia de testosterona. Por consiguiente, es útil investigar una gama de signos y síntomas sugestivos de deficiencia de andrógenos. A no ser que sean extremas, estas manifestaciones clínicas serán difíciles de distinguir de los cambios que ocurren con el envejecimiento normal. Por lo demás, la deficiencia de andrógenos se puede desarrollar de manera gradual. Los estudios demográficos, como el *Massachusetts Male Aging Study*, sugieren que casi 4% de los varones de entre 40 y 70 años de edad tienen concentraciones de testosterona <150 ng/100 ml. Por consiguiente, la deficiencia de andrógenos no es rara.

Cuando los síntomas o las manifestaciones clínicas sugieren una posible deficiencia de andrógenos, se inicia la evaluación de laboratorio por medio de la medición de la testosterona total, de preferencia por las mañanas **(fig. 340-6)**. Una concentración total de testosterona menor a 200 ng/100 ml, con síntomas, es evidencia de deficiencia de testosterona. Una concentración de testosterona temprano por la mañana >350 ng/100 ml hace poco probable el diagnóstico de deficiencia de andrógenos. En varones con valores de testosterona de entre 200 y 350 ng/100 ml, se debe repetir la cuantificación de la concentración total de testosterona y se medirá la concentración de testosterona libre. En varones de edad avanzada y en pacientes con otros estados clínicos que se acompañan de alteraciones de las concentraciones de SHBG, una cuantificación directa de la concentración de testosterona libre por medio de diálisis de equilibrio será de utilidad para diagnosticar la deficiencia hormonal.

Cuando se haya confirmado la deficiencia de andrógenos por las concentraciones bajas de testosterona, se medirá la hormona luteinizante para clasificar al paciente como portador de hipogonadismo hipergonadotrópico (LH alta) o hipogonadotrópico (LH baja o inapropiadamente normal). Una concentración de hormona luteinizante elevada indica que el defecto está a nivel testicular. Las causas comunes de insuficiencia testicular prima-

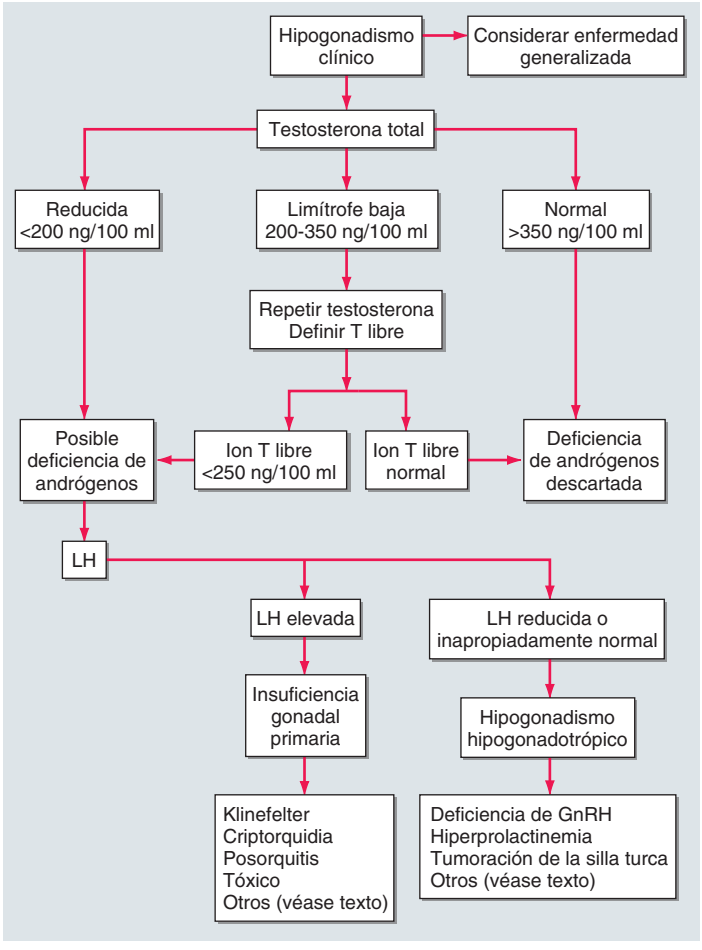

FIGURA 340-6. Evaluación del hipogonadismo. T, testosterona; LH, hormona luteinizante; GnRH, hormona liberadora de gonadotropina.

ria incluyen síndrome de Klinefelter, infección por VIH, criptorquidia no corregida, antineoplásicos, radiación, orquiectomía quirúrgica u orquitis infecciosa previa. Si no se conocen las causas de la insuficiencia testicular primaria, se llevará a cabo un cariotipo en los varones con bajas concentraciones de testosterona y valores elevados de hormona luteinizante para descartar un síndrome de Klinefelter. Los varones que tienen una concentración reducida de testosterona con valores de LH "inapropiadamente normales" o bajos, tienen hipogonadismo hipogonadotrópico y su defecto radica en el eje hipotalámico-hipofisario. Las causas comunes de hipogonadismo hipogonadotrópico adquirido incluyen lesiones ocupativas de la silla turca, hiperprolactinemia, enfermedades crónicas, hemocromatosis, ejercicio excesivo y abuso de sustancias. La cuantificación de la prolactina y las imágenes de resonancia magnética de la región hipotalámica-hipofisaria ayudan a descartar la presencia de una lesión ocupativa. Los pacientes en quienes se han descartado causas conocidas de hipogonadismo hipogonadotrópico se clasifican como portadores de IHH. No es raro que en adultos jóvenes se diagnostiquen causas congénitas de hipogonadismo hipogonadotrópico como el síndrome de Kallmann.

℞ DISFUNCIÓN REPRODUCTIVA RELACIONADA CON LA EDAD

GONADOTROPINAS. El tratamiento con gonadotropinas se utiliza para establecer o restablecer la fertilidad en pacientes con deficiencia de gonadotropinas por cualquier causa. Existen varios preparados de gonadotropinas. La gonadotropina menopáusica humana (*human menopausal gonadotropin*, hMG) (purificada de la orina de mujeres posmenopáusicas) contiene 75 UI de FSH y 75 UI de LH en cada frasco ámpula. La hCG (purificada de orina de embarazadas) tiene poca actividad de FSH y semeja a la hormona luteinizante en su capacidad para estimular la síntesis de testosterona por las células de Leydig. En la actualidad existe hCG obtenida por medio de ingeniería de DNA recombinante. En virtud del costo de la hMG, el tratamiento se inicia únicamente con hCG y se añade la primera más tarde para favorecer las etapas del desarrollo de la espermátide dependientes de la hormona estimulante del folículo. Actualmente se cuenta con FSH humana recombinante (hFSH) y es indistinguible de la hFSH urinaria purificada en cuanto a su actividad biológica y farmacocinética *in vitro* e *in vivo*, aunque la subunidad beta madura de la hFSH recombinante tiene siete aminoácidos menos. La hFSH recombinante se comercializa en ampolletas que contienen 75 UI (casi 7.5 μg de FSH), lo que constituye más de 99% de contenido de proteína. Una vez que se restablece la espermatogenia utilizando el tratamiento con FSH y LH, la hCG por sí sola es suficiente para mantener la espermatogenia.

Aunque se utilizan diversos esquemas de tratamiento, 1 500 a 2 000 UI de hCG o LH humana recombinante (rhLH) administrados por vía intramuscular tres veces a la semana son una dosis inicial razonable. Las concentraciones de testosterona se deben cuantificar de seis a ocho semanas más tarde y 48 a 72 h después de la inyección de hCG o rhLH; la dosis de estas últimas se ajusta para alcanzar las concentraciones de testosterona del valor normal medio. Se vigilarán las cuentas de espermatozoides cada mes. Puede tardar varios meses el restablecimiento de la espermatogenia; por tanto, es importante advertir a los pacientes sobre la duración y costo del tratamiento y brindar cálculos conservadores de las tasas de éxito. Si las concentraciones de testosterona se encuentran en el valor medio normal, pero las concentraciones de espermatozoides son reducidas después de seis meses de tratamiento con hCG sola, se añadirá FSH. Esto se puede efectuar utilizando hMG, hFSH urinaria altamente purificada o hFSH recombinante. La selección de la dosis de FSH es empírica. Una práctica común estriba en comenzar con 75 UI de FSH tres veces cada semana con las inyecciones de hCG/rhLH. Si la cuenta espermática todavía es baja después de tres meses de tratamiento combinado, se aumentará la dosis de FSH a 150 UI. En ocasiones, se retrasa 18 a 24 meses o más el restablecimiento de la espermatogenia.

Los dos factores que permiten pronosticar mejor el éxito del tratamiento por medio de gonadotropina en los varones hipogonadotrópicos son el volumen testicular y la edad de inicio. En general, los varones con volúmenes testiculares de más de 8 ml tienen mejor respuesta que aquellos con volúmenes testiculares de menos de 4 ml. Los pacientes que se volvieron hipogonadotrópicos después de la pubertad experimentan tasas de éxito más altas que aquellos que nunca desarrollaron los cambios puberales. La espermatogenia por lo general se puede reanudar por medio de la administración de hCG sola, obteniéndose tasas altas de éxito en los varones con inicio pospuberal del hipogonadotropismo. La existencia de una anormalidad testicular primaria, como la criptorquidia, reduce la respuesta testicular al tratamiento con gonadotropina. El tratamiento previo con andrógenos no afecta la respuesta subsiguiente al tratamiento con gonadotropinas.

GNRH. En los pacientes con deficiencia documentada de GnRH se pueden inducir satisfactoriamente el desarrollo puberal y la espermatogenia por medio de la administración pulsátil de dosis reducidas de GnRH. Para esta respuesta, se requiere que la hipófisis y los testículos tengan un funcionamiento normal. El tratamiento se inicia con una dosis inicial de 25 ng/kg de peso por pulso, administrados por vía subcutánea durante 2 h por medio de una bomba de infusión portátil. Se vigilan las concentraciones de testosterona, hormona luteinizante y hormona foliculoestimulante. La dosis de GnRH se aumenta hasta que las concentraciones de testosterona llegan al valor medio normal. Se pueden requerir dosis que fluctúan entre 25 y 200 ng/kg para inducir la virilización. Una vez comenzados los cambios puberales se puede reducir la dosis de GnRH. Se ha comunicado el aumento en las cuentas de espermatozoides y del volumen testicular en más de 70% de los varones tratados y se pueden lograr mejorías en el desempeño sexual y en la virilización en más de 90% de los pacientes. Se presentan infecciones cutáneas, pero son poco frecuentes y menores. El transporte de un dispositivo de infusión portátil puede ser incómodo y para la valoración de control de estos pacientes es necesaria la supervisión del médico y la vigilancia por medio de pruebas de laboratorio. Algunos pacientes con IHH tienen criptorquidia; los varones con este defecto testicular adicional pueden no responder al tratamiento con GnRH o con gonadotropinas.

Estudios comparativos del tratamiento con gonadotropina y la administración pulsátil de GnRH demuestran que estos dos tratamientos son similares en cuanto al lapso hasta la aparición de los espermatozoides o del embarazo; los dos métodos tienen la misma eficacia para inducir la espermatogenia en los varones con hipogonadismo hipogonadotrópico causado por deficiencia de GnRH. Sin embargo, a la mayoría de los pacientes les resultan preferibles las inyecciones de gonadotropina intermitentes en vez del uso de una bomba de infusión continua.

RESTITUCIÓN DE TESTOSTERONA. El tratamiento con andrógenos está indicado para restablecer las concentraciones de testosterona a la normalidad con el fin de corregir las manifestaciones de la deficiencia androgénica. La restitución de testosterona mejora la libido y la actividad sexual global, aumenta la energía, la masa muscular magra, la densidad ósea y le brinda al paciente una mayor sensación de bienestar. Los beneficios del tratamiento de restitución de testosterona sólo se han demostrado en varones con deficiencia de andrógenos documentada y comprobada por una concentración de testosterona menor que el límite inferior normal (<250 ng/100 ml).

La testosterona está disponible en diversas formulaciones con farmacocinéticas distintas **(cuadro 340-3)**. La testosterona hace las veces de una prohormona que es convertida en 17β-estradiol por la aromatasa y en 5α-dihidrotestosterona por la 5α-reduc-

CUADRO 340-3 FARMACOLOGÍA CLÍNICA DE ALGUNAS FORMULACIONES DE TESTOSTERONA

Formulación	Régimen	Perfil farmacocinético	DHT y estradiol	Ventajas	Desventajas
Enantato o ciprionato de testosterona	100 mg IM cada semana o 200 mg IM cada 2 semanas	Después de una sola inyección IM, la concentración sérica de testosterona se eleva hasta cifras suprafisiológicas y luego disminuye en forma gradual hasta llegar a un valor hipogonadal hacia el final del intervalo de dosificación	Las concentraciones de DHT y estradiol se elevan proporcionalmente al incremento de la testosterona; la relación T:DHT y T:E_2 no cambian	Corrige síntomas de deficiencia androgénica Costo relativamente bajo si lo aplica el paciente Flexibilidad en la dosificación	Requiere inyección IM Picos y caídas en las concentraciones séricas de testosterona
Parche escrotal de testosterona[a]	Un parche escrotal diario diseñado para liberar 6 mg en 24 h	Normaliza las concentraciones de testosterona séricas en muchos, pero no en todos los varones con deficiencia androgénica	Las concentraciones séricas de estradiol se encuentran en el rango fisiológico masculino, pero las concentraciones de DHT se elevan hasta valores suprafisiológicos; la relación T:DHT es mucho menor que en los varones sanos	Corrige síntomas de deficiencia androgénica	Para fomentar la adherencia óptima es necesario afeitar la piel escrotal Concentraciones elevadas de DHT
Sistema transdérmico no genital	1 o 2 parches, diseñados para liberar 5-10 mg de testosterona en 24 h, aplicados todos los días en áreas sin presión	Restaura las concentraciones séricas de testosterona, DHT y estradiol hasta el intervalo fisiológico	Las relaciones T:DHT y T:estradiol se encuentran en el rango masculino fisiológico	Facilidad de aplicación, corrige síntomas de deficiencia androgénica y simula el ritmo diurno normal de la secreción de testosterona Menor incremento de la hemoglobina que con los ésteres inyectables	Las concentraciones séricas de testosterona en algunos varones con hipogonadismo pueden estar en cifras normales-bajas; a veces estos sujetos necesitan aplicar 2 parches al día La irritación cutánea en el sitio de aplicación puede ser problemática para algunos pacientes
Gel de testosterona	5-10 g de gel de testosterona con 50-100 mg de testosterona aplicado todos los días	Restaura las concentraciones séricas de testosterona y estradiol hasta el intervalo fisiológico	Las concentraciones séricas de DHT son más elevadas y la relación T:DHT es menor en varones con hipogonadismo tratados con gel de testosterona que en varones sanos con eugonadismo	Corrige síntomas de deficiencia androgénica, brinda flexibilidad en la dosificación, facilidad de aplicación, buena tolerabilidad cutánea	Posibilidad de transferencia a una pareja femenina o niño por contacto directo con la piel; concentraciones de DHT moderadamente elevadas
17-α metiltestosterona	Compuesto 17-α alquilado que no se debe usar por su toxicidad hepática potencial	Activo después de administración oral			Las respuestas clínicas son variables; posibilidad de toxicidad hepática; no se debe usar en tratamiento de deficiencia androgénica
Tabletas de testosterona bioadhesivas bucales	30 mg en tabletas bioadhesivas de liberación controlada dos veces al día	Se absorbe por la mucosa bucal	Normaliza las concentraciones de testosterona y DHT en los varones con hipogonadismo	Corrige síntomas de deficiencia androgénica en varones sanos con hipogonadismo	Efectos adversos gingivales en 16% de los varones tratados
Undecanoato de testosterona oral[b]	40-80 mg por vía oral 2 o 3 veces al día con las comidas	Cuando se administra en ácido oleico, el undecanoato de testosterona se absorbe a través de los vasos linfáticos, con lo que evita el sistema porta; variabilidad considerable en el mismo individuo en días distintos y entre individuos	Relación DHT:T elevada	Conveniencia de administración oral	No aprobado en Estados Unidos Respuestas clínicas variables, concentraciones séricas de testosterona variables; relación DHT:T elevada
Undecanoato de testosterona en aceite inyectable de acción prolongada[b]	1 000 mg IM seguidos de 1 000 mg a las 6 semanas, luego 1 000 mg cada 12 semanas	Cuando se administra en dosis de 1 000 mg IM, las concentraciones séricas de testosterona se mantienen en el valor normal en la mayoría de los varones tratados	Las concentraciones de DHT y estradiol aumentan en proporción con el incremento en la concentración de testosterona; las relaciones T:DHT y T:E_2 no cambian	Corrige síntomas de deficiencia androgénica Requiere administración poco frecuente	Requiere inyección IM de volumen grande (4 ml)
Cápsulas de testosterona	4-6 cápsulas de 200 mg implantadas por vía SC	La testosterona sérica alcanza su valor máximo en un mes y luego se mantiene en el valor normal por 4-6 meses	Las relaciones T:DHT y T:E_2 no se modifican	Corrige síntomas de deficiencia androgénica	Requiere incisión quirúrgica para la inserción; las cápsulas pueden expulsarse en forma espontánea

[a] No disponible por ahora en Estados Unidos.
[b] Formulación disponible fuera de Estados Unidos, pero no aprobada aún por la FDA.
Abreviaturas: IM, intramuscular; DHT, dihidrotestosterona; T, testosterona; E_2, 17β-estradiol; SC, subcutánea.

Fuente: Reimpreso del *Endocrine Society Guideline for Testosterone Therapy of Androgen Deficiency Syndromes in Adult Men* (Bhasin et al).

tasa. Por lo tanto, al valorar las formulaciones de testosterona, es importante considerar si la formulación que se está utilizando puede lograr las concentraciones fisiológicas de estradiol y de dihidrotestosterona, además de las concentraciones normales de testosterona. Si bien las concentraciones de testosterona en el extremo inferior normal en el varón pueden restablecer el desempeño sexual, no está claro si las concentraciones de testosterona bajas-normales pueden mantener la densidad mineral ósea y la masa muscular. La recomendación actual estriba en restablecer las concentraciones de testosterona a la concentración media normal.

Derivados orales de testosterona. La testosterona se absorbe bien después de su administración oral, pero se degrada rápidamente durante el primer paso a través del hígado. Por lo tanto, no es posible alcanzar concentraciones sanguíneas sosteni-

das de testosterona después de la administración oral de testosterona cristalina. Los derivados 17α-alquilados de testosterona (p. ej., 17α-metiltestosterona, oxandrolona, fluoximesterona) son relativamente resistentes a la degradación hepática y se pueden administrar por vía oral; sin embargo, en virtud del potencial de hepatotoxicosis, que se manifiesta por ictericia colestásica, peliosis y hepatoma, no se utilizan estas formulaciones para la reposición de testosterona. El angioedema hereditario debido a deficiencia de esterasa de C1 es la única excepción a esta recomendación general; en este trastorno, los andrógenos 17α-alquilados por vía oral son útiles por cuanto estimulan la síntesis hepática del inhibidor de esterasa de C1.

Testosterona inyectable. La esterificación de la testosterona en la posición 17β-hidroxi vuelve a la molécula hidrófoba y prolonga la duración de su acción, que se explica por la liberación lenta del éster de testosterona desde un depósito oleoso situado en el músculo. Cuanto más larga sea la cadena lateral, tanto mayor será la hidrofobia del éster y tanto más prolongada la acción. Por lo tanto, el enantato de testosterona y el cipionato de testosterona, que tienen cadenas laterales más largas, se caracterizan por acciones más prolongadas que el propionato de testosterona. Después de las primeras 24 h de la administración intramuscular de 200 mg de enantato o cipionato de testosterona, las concentraciones de esta hormona aumentan hacia el valor normal alto o suprafisiológico y luego declinan gradualmente hacia el valor hipogonadal en las siguientes dos semanas. Por tanto, un régimen bimensual de enantato o cipionato de testosterona produce picos y depresiones de las concentraciones de testosterona que conllevan cambios en el talante, el deseo sexual y el grado de energía de un paciente. La cinética del enantato y el cipionato de testosterona son similares. Las concentraciones de estradiol y DHT son normales cuando la restitución de testosterona es fisiológica.

Parche transdérmico de testosterona. Cuando el parche no genital de testosterona se aplica en dosis apropiadas, puede normalizar las concentraciones de testosterona, DHT y estradiol entre 4 y 12 h después de la aplicación. La función sexual y una sensación de bienestar se restablecen en los varones con deficiencia de andrógenos tratados con el parche no genital. Un parche de 5 mg puede no bastar para aumentar la testosterona hacia el valor medio normal masculino en todos los individuos hipogonadales; algunos pacientes pueden requerir de la administración diaria de dos parches de 5 mg para alcanzar las concentraciones de testosterona planteadas como objetivo. Los sistemas transdérmicos son más costosos que los ésteres de testosterona. El uso de parches no genitales se puede acompañar de irritación cutánea en algunas personas.

Gel de testosterona. Se cuenta con dos tipos de geles de testosterona (Androgel y Testim) en dosis de 2.5 y 5 g, unidades que nominalmente liberan 25 y 50 mg de testosterona en el sitio de aplicación. Los estudios farmacocinéticos iniciales han demostrado que la aplicación diaria en la piel de dosis de 5, 7.5 y 10 g puede mantener concentraciones de testosterona total y libre en el valor medio normal a alto-normal en los varones con hipogonadismo. Las concentraciones de testosterona total y libre se mantienen uniformes durante todo el periodo de 24 h. En la actualidad se recomienda comenzar con una dosis de 50 mg y ajustarla después en función de las concentraciones de testosterona. Las ventajas del gel de testosterona radican en su facilidad de uso, su invisibilidad después de la aplicación y su flexibilidad de dosificación. Un problema importante es el potencial de la transferencia inadvertida del gel a una pareja sexual o a los niños que mantengan un contacto cercano con el paciente. La relación de las concentraciones de DHT/testosterona es más elevada en los varones tratados con gel de testosterona.

Un comprimido de testosterona adhesiva bucal, que se adhiere a la mucosa de la boca y libera testosterona conforme se disuelve con lentitud, ha sido aprobado para uso clínico. Después de la aplicación dos veces al día de los comprimidos de 30 mg, se mantienen las concentraciones de testosterona en suero dentro del valor normal masculino en la mayoría de los varones hipogonadales tratados. Los efectos adversos incluyen ulceración bucal en algunos sujetos. La experiencia clínica con esta formulación es limitada y los efectos del alimento y del cepillado sobre la absorción no se han estudiado en detalle.

Formulaciones de testosterona no disponibles en Estados Unidos. El undecanoato de testosterona, cuando se administra por vía oral en ácido oleico, se absorbe preferentemente a través de los linfáticos hacia la circulación generalizada y se evita la degradación de primer paso en el hígado. Es típico que se utilicen dosis de 40 a 80 mg por vía oral, dos o tres veces al día. Sin embargo, las respuestas clínicas son variables y subóptimas. Las relaciones de las concentraciones de DHT/testosterona son más elevadas en los varones hipogonadales tratados con undecanoato de testosterona por vía oral, en comparación con los varones eugonadales.

Se pueden insertar implantes de testosterona cristalina en el tejido subcutáneo por medio de un trocar a través de una pequeña incisión en la piel. La testosterona es liberada por la erosión superficial del implante y absorbida hacia la circulación. Entre cuatro a seis implantes de 200 mg pueden mantener la testosterona en el valor medio-normal a alto-normal hasta por seis meses. Las posibles desventajas incluyen la incisión de la piel para la inserción y extracción y las extrusiones espontáneas y fibrosis en el sitio del implante.

Después de la impregnación inicial, cuando el undecanoato de testosterona de acción prolongada en aceite se aplica por vía intramuscular cada 12 semanas, mantiene las concentraciones séricas de testosterona, estradiol y DHT en el rango masculino normal y corrige los síntomas de deficiencia androgénica en la mayoría de los pacientes tratados. Sin embargo, el volumen relativamente grande de la inyección (4 ml) es una desventaja relativa.

Nuevas formulaciones de andrógenos. Se están desarrollando diversas formulaciones de andrógenos con mejores perfiles de farmacocinética o una actividad más selectiva. Una formulación de microesferas de testosterona biodegradables proporciona valores fisiológicos de testosterona de 10 a 11 semanas. Dos ésteres de acción prolongada, el buciclato de testosterona y el undecanoato de testosterona, al inyectarse por vía intramuscular, pueden mantener las concentraciones de testosterona en la circulación en el rango masculino de siete a 12 semanas. Los estudios clínicos iniciales han demostrado la factibilidad de administrar testosterona por la vía sublingual o bucal. La 7α-metil-19-nortestosterona es un andrógeno que no puede experimentar 5α-reducción; por tanto, en comparación con la testosterona, tiene una actividad agonista en el músculo y de supresión de gonadotropina relativamente mayores, pero menor actividad sobre la próstata.

De una manera similar a los moduladores selectivos del receptor de estrógenos, como el raloxifeno, quizá sea posible desarrollar moduladores selectivos del receptor de andrógenos (*selective androgen receptor modulators*, SARM) que ejercen los efectos fisiológicos deseados sobre músculo, hueso o desempeño sexual pero sin afectar de manera adversa a la próstata y al sistema cardiovascular.

Usos farmacológicos de los andrógenos. Los andrógenos y los moduladores selectivos del receptor para andrógenos están en estudio como tratamiento anabólico para las limitaciones funcionales relacionadas con el envejecimiento y la enfermedad crónica. La complementación con testosterona aumenta la masa muscular esquelética, la fuerza voluntaria máxima y el poder muscular en los varones sanos, en aquellos con hipogonadismo, en ancianos con concentraciones bajas de testosterona, varones infectados con VIH que perdieron peso y en los varones que reciben glucocorticoides. Estos efectos anabólicos de la testosterona se relacionan con la dosis y las concentraciones circulantes de la hormona. Las revisiones sistemáticas confirman que el tratamiento con testosterona de los varones infectados con VIH y pérdida de peso obtiene mejoría en el peso corporal, masa corporal magra, fuerza muscular y depresión, lo que recomienda a la testosterona como tratamiento adjunto en hombres infectados con VIH que presentan pérdida de peso inexplicable y que tienen concentraciones bajas de testosterona. De igual manera, en pacientes tratados con glucocorticoides se debe considerar el tratamiento con testosterona a fin de mantener la masa y fuerza musculares, así como la densidad mineral ósea. No se sabe si el tratamiento con testosterona en los ancianos con limitaciones funcionales mejora la función física, disminuye la inestabilidad y mejora la calidad de vida. Las preocupaciones sobre los efectos adversos de la testosterona en los fenómenos cardiovasculares y prostáticos han fomentado el desarrollo de moduladores selectivos del receptor androgénico con efecto anabólico preferencial y que no influyan en la próstata.

La administración de testosterona induce hipertrofia de las fibras tipos 1 y 2, y aumenta las células satélite (células madre musculares) y el número de núcleos musculares. Los andrógenos promueven la diferenciación de células mesenquimatosas madre totipotenciales en el linaje miogénico e inhiben su diferenciación hacia el linaje adipogénico. Es probable que la testosterona tenga efectos adicionales en la replicación de células satélite y la síntesis de proteínas musculares, lo cual podría contribuir al aumento de la masa muscular.

Otras indicaciones para el tratamiento con andrógenos se enfocan en algunos pacientes con anemia secundaria a falla de la médula ósea (una indicación casi única de la eritropoyetina) y para el angioedema hereditario.

Anticoncepción hormonal masculina basada en la administración de testosterona e inhibidores de la gonadotropina combinados. Las dosis de testosterona mayores a las fisiológicas (200 mg de enantato de testosterona cada semana) actúan por medio de supresión de la secreción de LH y FSH e inducen azoospermia en 50% de los varones caucásicos y en más de 95% de los chinos. Debido a la preocupación por los efectos adversos a largo plazo de las dosis suprafisiológicas de testosterona, se investigan otros esquemas que combinan otros inhibidores de la gonadotropina, como antagonistas de GnRH y progestinas, con dosis restitutivas de testosterona. La administración oral diaria de etonogestrel combinado con decanoato de testosterona intramuscular cada cuatro a seis semanas induce azoospermia u oligospermia marcada (densidad espermática <1 millón/ml) en 99% de los varones tratados en un periodo de un año. El régimen se relacionó con aumento de peso, disminución del volumen testicular y descenso en la concentración plasmática del colesterol de lipoproteína de alta densidad (*high-density lipoprotein*, HDL); no se ha demostrado la seguridad a largo plazo. Algunos moduladores selectivos del receptor androgénico que son inhibidores más potentes de las gonadotropinas que la testosterona y que no tienen efecto en la próstata parecen prometedores por su potencial anticonceptivo.

Regímenes recomendados para reposición androgénica. Los ésteres de testosterona se administran cada semana en dosis de 75 a 100 mg por vía intramuscular o 150 a 200 mg cada dos semanas. Se pueden aplicar uno o dos parches no genitales con 5 mg de testosterona todos los días en la espalda, muslo o brazo, lejos de áreas de presión. Por lo general, el gel de testosterona se aplica sobre una región de piel cubierta, en dosis de 5 a 10 g/día; los pacientes se deben lavar las manos después de aplicar el gel. Las tabletas bioadhesivas bucales de testosterona en dosis de 30 mg casi siempre se aplican dos veces al día sobre la mucosa bucal.

Establecimiento de la eficacia del tratamiento sustitutivo de testosterona. Debido a que no se cuenta con un marcador de la acción de los andrógenos que sea de utilidad clínica, el restablecimiento de las concentraciones de testosterona en el rango medio normal sigue siendo la meta del tratamiento. Las determinaciones de hormona luteinizante y de hormona foliculoestimulante no son útiles para valorar lo apropiado de la sustitución de testosterona. Esta última hormona se debe medir tres meses después de comenzar el tratamiento para valorar su utilidad. En los pacientes que son tratados con enantato o cipionato de testosterona, las concentraciones de ésta deberán ascender a 350 a 600 ng/100 ml una semana después de la inyección. Si las concentraciones de testosterona están fuera de este rango, se harán ajustes en la dosis o en el intervalo entre las inyecciones. En los varones que reciben tratamiento con parche transdérmico o gel, las concentraciones de testosterona se encontrarán en el rango medio normal (500 a 700 ng/100 ml) de 4 a 12 h después de la aplicación. Si las concentraciones de testosterona están fuera de este valor, se ajustará la dosis.

El restablecimiento del desempeño sexual, las características sexuales secundarias y el grado de energía así como una sensación de bienestar son objetivos importantes del tratamiento sustitutivo de testosterona. También se le preguntará al paciente sobre el deseo y la actividad sexual, la presentación de erecciones temprano por la mañana y si tiene la capacidad para lograr y mantener las erecciones que son adecuadas para el coito. Algunos varones con hipogonadismo siguen quejándose de disfunción sexual aun después del tratamiento con testosterona; estos pacientes se benefician del asesoramiento. El crecimiento del vello por la restitución de andrógenos es variable y depende de factores étnicos. Los varones con hipogonadismo, con inicio de la deficiencia de andrógenos antes de la pubertad y que comienzan el tratamiento con testosterona a finales de sus años 20 o 30, encuentran difícil ajustarse a su sexualidad diferente y se benefician con el asesoramiento. Si el paciente tiene una pareja sexual, ésta se debe incluir en el asesoramiento, debido a los cambios físicos y sexuales espectaculares que ocurren tras el tratamiento hormonal.

Contraindicaciones para la administración de andrógenos. La administración de testosterona está contraindicada en los varones con antecedente de cáncer prostático o mamario **(cuadro 340-4)**. No se debe prescribir testosterona a pacientes con síntomas graves de hiperplasia prostática benigna (calificación sintomática de la *American Urological Association* >19) o con antígeno prostático específico (*prostate-specific antigen*, PSA) inicial mayor de 3 ng/ml sin una evaluación urológica. No se debe administrar sustitución con testosterona a sujetos con hematócrito inicial de 50% o más. La testosterona puede inducir y exacerbar la apnea durante el sueño por sus efectos neuromusculares en la vía respiratoria superior. No se debe administrar esta hormona a varones con insuficiencia cardiaca congestiva que presenten síntomas clase III o IV.

Vigilancia de experiencias adversas potenciales. La efectividad clínica y la seguridad del tratamiento sustitutivo con testosterona se deben evaluar tres y seis meses después de iniciar la administración y luego cada año **(cuadro 340-5)**. Los efectos adversos potenciales incluyen acné, piel grasosa, eritrocitosis, sensibilidad y crecimiento mamario, edema de las piernas, inducción y exacerbación de la apnea obstructiva durante el sueño y aumento en el riesgo de cáncer prostático, aunque es factible que aumente la incidencia de detección y no el índice real de ocurrencia. Además, puede haber efectos adversos específicos de la formulación, como irritación cutánea con el parche transdérmico; riesgo de transferencia a una pareja sexual cuando se usa gel de testosterona o dolor y fluctuación anímica con los ésteres de testosterona inyectables.

Valores de la hemoglobina. La administración de testosterona a varones con deficiencia androgénica casi siempre se acompaña de un aumento de 3 a 5% en la concentración de hemoglobina, pero la magnitud del incremento puede ser mayor en pacientes con apnea obstructiva del sueño, antecedente de tabaquismo intenso o enfermedad pulmonar obstructiva crónica. La eritrocitosis es el efecto adverso reportado con mayor frecuencia en los estudios con testosterona en varones de edad madura o avanzada y también es la causa más frecuente de suspensión en estos estudios. La frecuencia de eritrocitosis es más elevada en los varones mayores que en los jóvenes y más alta en los sujetos con hipogonadismo que reciben ésteres de testosterona inyectables que en aquellos tratados con formulaciones transdérmicas, tal vez por la dosis de testosterona más elevadas aplicada en los esquemas típicos con ésteres de

CUADRO 340-4 CONDICIONES EN LAS QUE LA ADMINISTRACIÓN DE TESTOSTERONA SE RELACIONA CON RESULTADOS ADVERSOS

- Condiciones en las que la administración de testosterona se relaciona con un riesgo muy alto de resultados adversos
  - Cáncer prostático metastásico
  - Cáncer mamario
- Condiciones en las que la administración de testosterona se relaciona con un riesgo moderado a elevado de resultados adversos
  - Nódulo o induración prostáticos no diagnosticados
  - Aumento no explicado de PSA
  - Eritrocitosis (hematócrito >50%)
  - Síntomas intensos de vías urinarias inferiores relacionados con hipertrofia prostática benigna; según la calificación, >19 de la *American Urological Association*/calificación internacional de síntomas prostáticos
  - Insuficiencia cardiaca congestiva grave inestable (clase III o IV)

Nota: PSA, antígeno prostático específico.
Fuente: Reimpreso de *Endocrine Society Guideline for Testosterone Therapy of Androgen Deficiency Syndromes in Adult Men* (Bhasin et al).

CUADRO 340-5 VIGILANCIA DE LOS VARONES QUE RECIBEN TRATAMIENTO CON TESTOSTERONA

1. Evaluar al paciente 3 meses después de iniciar el tratamiento y luego cada año para valorar si los síntomas respondieron al tratamiento y si el paciente presenta algún efecto adverso.
2. Vigilar las concentraciones de testosterona 2 o 3 meses después de iniciar el tratamiento.
   El tratamiento se debe enfocar en el aumento de la testosterona hasta el rango medio normal.
   Enantato o cipionato de testosterona inyectable. Medir las concentraciones séricas de testosterona en el punto intermedio entre las inyecciones. Si la testosterona es >700 ng/100 ml (24.5 nmol/L) o <350 ng/100 ml (12.3 nmol/L), ajustar la dosis o la frecuencia.
   Parche transdérmico. Valorar las concentraciones de testosterona 3-12 h después de la aplicación del parche; ajustar la dosis para obtener concentraciones de testosterona en el rango medio normal.
   Tableta bioadhesiva bucal de testosterona. Valorar las concentraciones justo antes o después de la aplicación de un sistema nuevo.
   Gel transdérmico. Medir la concentración de testosterona en cualquier momento después que el paciente haya recibido el tratamiento al menos por una semana; ajustar la dosis para obtener concentraciones séricas en el rango medio normal.
   Undecanoato de testosterona oral.[a] Vigilar las concentraciones séricas de testosterona 3-5 h después de la ingestión.
   Undecanoato de testosterona inyectable.[a] Medir la concentración sérica de testosterona justo antes de cada inyección subsiguiente y ajustar el intervalo de administración para mantener la concentración hormonal en el rango medio normal.
3. Revisar el hematócrito en la valoración inicial, a los 3 meses y luego cada año. Si el hematócrito es >54%, suspender el tratamiento hasta que disminuya a un nivel seguro; evaluar al paciente para detectar hipoxia y apnea durante el sueño; reiniciar el tratamiento con una dosis más baja.
4. Cuantificar la densidad mineral ósea de la columna lumbar y/o cuello femoral después de 1 o 2 años de tratamiento con testosterona en varones con hipogonadismo y osteoporosis o con una fractura por un traumatismo ligero, de acuerdo con los estándares de atención regional.
5. Realizar examen digital rectal y cuantificar la concentración de PSA antes de iniciar el tratamiento, a los 3 meses y luego de acuerdo con los lineamientos para detección de cáncer prostático según la edad y raza del paciente.
6. Solicitar consulta urológica en caso de:
   Concentración sérica comprobada de PSA >4.0 ng/ml.
   Aumento en la concentración sérica de PSA >1.4 ng/ml en cualquier periodo de 12 meses durante el tratamiento con testosterona.
   Incremento de PSA a una velocidad >0.4 ng/ml por año con la concentración de PSA 6 meses después del inicio de la testosterona como referencia (sólo aplicable si se tienen datos de PSA para un periodo mayor de 2 años).
   Detección de alguna anormalidad prostática en el examen digital rectal.
   Una AUA/IPSS >19.
7. Evaluar los efectos adversos específicos para cada formulación en cada visita
   Tabletas bucales de testosterona. Preguntar sobre alteraciones en el gusto, examinar las encías y la mucosa bucal en busca de irritación.
   Ésteres de testosterona inyectables (enantato y cipionato). Preguntar sobre fluctuaciones anímicas o en la libido.
   Parches de testosterona. Buscar irritación cutánea en el sitio de aplicación.
   Gel de testosterona. Recomendar a los pacientes cubrir los sitios de aplicación con una camisa, además de lavar la piel con agua y jabón antes de tener contacto cutáneo directo con alguien, ya que las jaleas de testosterona pueden dejar un residuo en la piel que se puede transferir a una mujer o un niño que pudiera estar en contacto estrecho. Las concentraciones séricas de testosterona se mantienen cuando el sitio de administración se lava 4-6 h después de aplicar la jalea de testosterona.

[a] No aprobado para uso clínico en Estados Unidos.
Nota: PSA, antígeno prostático específico; AUA, *American Urological Association*; IPSS, calificación internacional de síntomas prostáticos (*international prostate symptom score*).
Fuente: Reimpreso de *Endocrine Society Guideline for Testosterone Therapy of Androgen Deficiency Syndromes in Adult Men* (Bhasin et al).

testosterona. Si el hematócrito aumenta a más de 54% se debe suspender el tratamiento hasta que la cifra descienda a menos de 50%. Después de evaluar al paciente en busca de hipoxia y apnea del sueño se puede reiniciar el tratamiento con dosis más bajas de testosterona.

Tacto digital de la próstata y concentraciones de antígeno prostático específico en suero. El tratamiento sustitutivo de testosterona aumenta el volumen de la próstata al tamaño observado en testigos de edad equiparable, pero no debe aumentar el volumen de la próstata más allá de lo esperado para la edad. No hay evidencia de que la sustitución de testosterona produzca cáncer prostático. Sin embargo, la administración de andrógenos puede exacerbar un cáncer prostático preexistente. Muchos varones de edad avanzada albergan focos microscópicos de cáncer en la próstata. No se sabe si la administración de testosterona a largo plazo inducirá el crecimiento de estos focos microscópicos y su transformación en cánceres de alcance clínico.

Las concentraciones de antígeno prostático específico (PSA) son más bajos en los varones con deficiencia de testosterona y se normalizan después de la reposición de testosterona. Hay una considerable variabilidad entre prueba y repetición de prueba en las determinaciones de antígeno prostático específico; el coeficiente de variación promedio entre los ensayos para el PSA es de 15%. El intervalo de confianza de 95% para el cambio de los valores de PSA, determinado a intervalos de tres a seis meses, es de 1.4 ng/ml. Los incrementos en las concentraciones de antígeno prostático específico después de la administración suplementaria de testosterona en varones con deficiencia de andrógeno suelen ser <0.5 ng/ml y las elevaciones >1.0 ng/ml durante un periodo de tres a seis meses son raras. No obstante, la administración de testosterona a varones con concentraciones de PSA basales de entre 2.5 y 4.0 ng/ml hará que estos valores sobrepasen 4.0 ng/ml en algunos y muchos pueden requerir una biopsia de próstata. El criterio de velocidad en el cambio del antígeno prostático específico se puede utilizar en pacientes con determinaciones secuenciales de antígeno prostático específico durante más de dos años, de modo que un cambio >0.40 ng/ml/año merece una valoración urológica más estricta.

Valoración del riesgo cardiovascular. Se desconocen los efectos a largo plazo de la testosterona suplementaria en el riesgo cardiovascular. Los efectos de la hormona sobre los lípidos dependen de las dosis (fisiológicas o suprafisiológicas), la vía de administración (oral o parenteral) y la formulación (aromatizable o no). La sustitución fisiológica por medio de un andrógeno aromatizable tiene un modesto o ningún efecto en las lipoproteínas de alta densidad (HDL). En los varones adultos con concentraciones bajas de testosterona, está demostrado que la sustitución fisiológica de testosterona mejora la sensibilidad a la insulina y reduce la obesidad visceral. En estudios epidemiológicos, las concentraciones de testosterona tienen una relación inversa con la relación cintura/cadera y están directamente correlacionados con las concentraciones de colesterol de HDL. Estos datos sugieren que las concentraciones fisiológicas de testosterona se correlacionan con factores vinculados a un menor riesgo cardiovascular. Sin embargo, en ningún estudio prospectivo se ha analizado el efecto de la restitución de testosterona sobre el riesgo cardiovascular.

Abuso de andrógenos en atletas y fisicoculturistas recreativos. El uso ilícito de esteroides androgénicos para mejorar el desempeño atlético está muy difundido entre los atletas profesionales y de las escuelas preparatorias, así como entre los que practican el fisicoculturismo recreativo. Aunque la complementación androgénica aumenta la masa y fuerza de músculo esquelético, no se sabe si los andrógenos mejoran el desempeño atlético y cómo lo hacen. Los esteroides androgénicos más usuales incluyen ésteres de testosterona, nandrolona, estanozolol, metandienona y metenolol. Por lo general, los atletas usan dosis cada vez más altas de esteroides en una práctica conocida como apilamiento. La mayoría de los atletas que abusa de los esteroides androgénicos también usan otros fármacos que se cree aumentan la masa muscular o mejoran el desempeño, como hormona del crecimiento; IGF-1; insulina; estimulantes como anfetamina, clenbuterol, efedrina y tiroxina y fármacos con la intención de disminuir los efectos adversos, como hCG, inhibidores de la aromatasa o antagonistas estrogénicos.

Los efectos adversos del abuso de andrógenos incluyen descenso marcado del colesterol HDL y aumento del colesterol de lipoproteínas de baja densidad (*low-density lipoproteins*, LDL), cambios en los factores de coagulación, supresión de la espermatogenia que deriva en reducción de la fertilidad y aumento de las enzimas hepáticas. Hay informes sobre el incremento de las enzimas hepáticas, neoplasias del hígado y peliosis hepática, sobre todo con el uso de esteroides androgénicos alquilados 17-α, pero no con la testosterona parenteral o sus ésteres. Existen informes anecdóticos de la relación entre el uso de esteroides androgénicos y "reacciones de furia". Son frecuentes la sensibilidad y crecimiento mamario entre los atletas que abusan de los andrógenos susceptibles a la aromatasa. Los andrógenos alquilados 17-α también pueden inducir resistencia a la insulina e intolerancia a la glucosa. Un efecto adverso grave y menospreciado del uso de andrógeno es la supresión del eje hipotálamo-hipófisis-testículo. Cuando se suspende el uso del andrógeno exógeno, el eje suprimido puede tardar semanas a meses en recuperarse. Durante este periodo, cuando las concentraciones de testosterona son reducidas, los atletas pueden sufrir disfunción sexual, bochornos, fatiga y depresión anímica, lo que lleva a algunos atletas a reanudar el uso de andrógenos y así perpetuar el ciclo de abuso, síntomas de abstinencia y dependencia. Además, el uso de agujas no estériles conlleva el riesgo de infección local, sepsis, hepatitis e infección con VIH. La ganancia desproporcionada de masa y fuerza muscular sin adaptaciones concomitantes en los tendones y otros tejidos conjuntivos predisponen al riesgo de lesiones tendinosas.

Los laboratorios acreditados utilizan cromatografía gaseosa-espectrometría de masa o cromatografía líquida-espectrometría de masa para detectar el abuso de esteroides anabólicos. En fechas recientes, la disponibilidad de la espectrometría de masa de alta resolución y la espectrometría de masa en tándem ha mejorado aún más la sensibilidad de la detección del abuso de andrógenos. El uso ilícito de testosterona casi siempre se detecta por medio de la cuantificación de la relación entre testosterona y epitestosterona urinaria, con confirmación por medio de la relación ^{13}C:^{12}C de la testosterona por medio de la espectrometría de masa con combustión e índice de isótopo. La administración de testosterona exógena aumenta la excreción urinaria de glucurónido de testosterona y, por consiguiente, la relación entre testosterona y epitestosterona. Los resultados mayores de 6 sugieren uso de testosterona exógena, pero también puede ser reflejo de una variación genética. La testosterona sintética tiene una relación ^{13}C:^{12}C menor que la hormona endógena y las diferencias en esta relación se pueden detectar con la espectrometría de masa con combustión con índice de isótopo, que se utiliza para confirmar la presencia de testosterona exógena en individuos con relación elevada entre testosterona y epitestosterona.

LECTURAS ADICIONALES

Achermann JC et al: Inherited disorders of the gonadotropin hormones. Mol Cell Endocrinol 179:89, 2001

Bhasin S: An approach to infertile men. J Clin Endocrinol Metab 92:1995, 2007

——— et al: Testosterone therapy in adult men with androgen deficiency syndromes: An endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 91:1995, 2006

Bolona ER et al: Testosterone use in men with sexual dysfunction: A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. Mayo Clin Proc 82:20, 2007

Feldman HA et al: Age trends in the level of serum testosterone and other hormones in middle-aged men: Longitudinal results from the Massachusetts male aging study. J Clin Endocrinol Metab 87:589, 2002

Ferlin A et al: Molecular and clinical characterizations of Y chromosome microdeletions in infertile men: A 10-year experience in Italy. J Clin Endocrinol Metab 92:762, 2007

Sedlmeyer IL, Palmert MR: Delayed puberty: Analysis of a large case series from an academic center. J Clin Endocrinol Metab 87:1613, 2002

341 Aparato reproductor de la mujer: infertilidad y métodos anticonceptivos

Janet E. Hall

El aparato reproductor de la mujer regula los cambios hormonales que dan origen a la pubertad y a la función reproductora de la mujer adulta. La función reproductora normal de la mujer es resultado de la integración dinámica de señales hormonales provenientes del hipotálamo, la hipófisis y los ovarios, con lo cual aparecen ciclos repetitivos de desarrollo folicular, ovulación y preparación del revestimiento endometrial del útero para la implantación del óvulo fecundado en caso de haber concepción.

Para un análisis más detallado de temas afines es necesario consultar los capítulos siguientes: trastornos del ciclo menstrual (cap. 51); trastornos hiperandrogénicos (cap. 50); enfermedades de transmisión sexual (cap. 124); diferenciación sexual (cap. 343); menopausia (cap. 342); cánceres en el aparato genital de la mujer (cap. 93), y métodos anticonceptivos hormonales para varones (cap. 340).

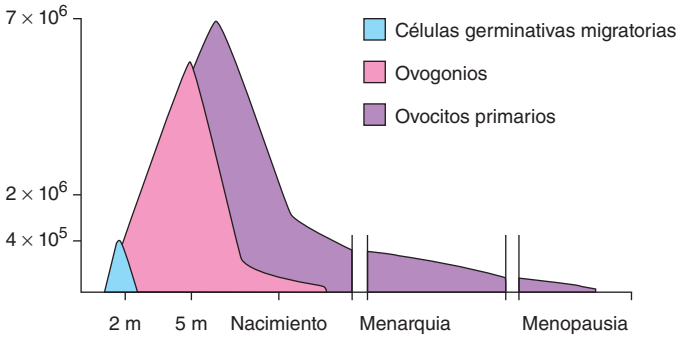

FIGURA 341-1. El número de células germinativas ováricas alcanza su cifra máxima a la mitad de la gestación y luego disminuye en forma precipitada.

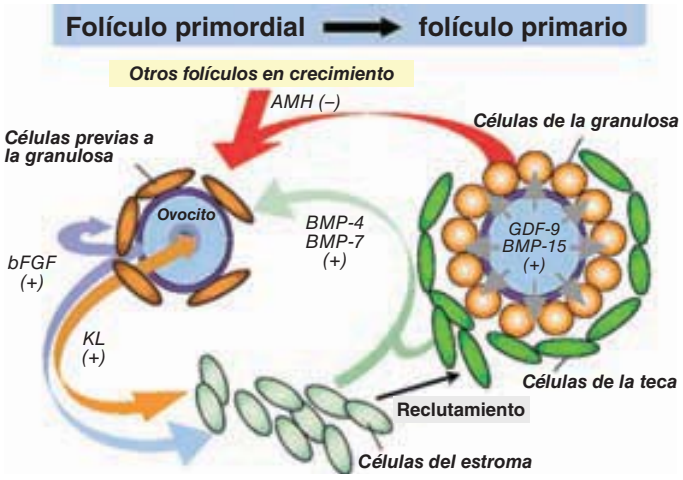

FIGURA 341-2. La transición de folículo primordial a primario comprende la diferenciación de células somáticas a células cúbicas de granulosa y la formación de la capa de células de teca, a partir de las células de estroma vecina. Estos pasos obligan a la interacción de señales que provienen del ovocito y de las células somáticas. AMH, hormona contra conductos de Müller; bFGF, factor básico de crecimiento de fibroblastos (*basic fibroblast growth factor*); KL, ligando kit; BMP, proteína morfógena ósea. (*Con autorización de Knight y Glister, 2006.*)

DESARROLLO DEL OVARIO E INICIO DEL CRECIMIENTO FOLICULAR

Los ovarios son los que instrumentan el desarrollo y la liberación del ovocito maduro y también elaboran hormonas (como estrógeno, progesterona o inhibina) que son indispensables para el desarrollo puberal y la preparación del útero para la concepción, la implantación del óvulo fecundado y las primeras fases del embarazo. Para lograr estas funciones y repetirlas en cada ciclo mensual, el ovario experimenta algunos de los cambios más dinámicos observados en cualquier órgano del cuerpo.

Las células germinativas primordiales se identifican desde la tercera semana del embarazo, y su migración al pliegue genital se completa a las seis semanas de la gestación. Las células mencionadas persisten sólo dentro de dicho pliegue y por ello reciben el nombre de *ovogonios*. A diferencia del desarrollo de los testículos, las células germinativas son esenciales para inducir el desarrollo normal de los ovarios, lo cual refleja la importancia capital de los ovogonios en la formación de los folículos primordiales. Un cromosoma X es desactivado en las células somáticas, pero es reactivado en los ovogonios, y los genes en ambos cromosomas X son indispensables para el desarrollo normal de los ovarios. En personas con el síndrome de Turner 45,X se identifican "estrías" de ovario que contienen sólo células del estroma (cap. 343).

Desde la octava semana de la gestación, los ovogonios comienzan la profase de su primera división meiótica y se transforman en ovocitos primarios; esto permite que estas últimas células estén rodeadas por una sola capa de células de la granulosa aplanadas, que así forman el folículo primordial. Las células de la granulosa provienen de células mesonéfricas que invaden el ovario en los comienzos de su desarrollo, de modo que desplazan las células germinativas a la periferia o corteza ovárica. Si bien estudios recientes han reavivado el debate, la mayor parte de las pruebas refuerza el concepto de que el ovario contiene un depósito no renovable de células germinativas. Por medio de los procesos combinados de mitosis, meiosis y atresia, a las 20 semanas de la gestación la población de ovogonios alcanza su nivel máximo, que es de seis a siete millones, después de lo cual hay pérdida inexorable de tales células y de los folículos primordiales por el proceso de atresia. En la recién nacida, los ovogonios dejan de estar presentes en el ovario y sólo subsisten uno a dos millones de células germinativas **(fig. 341-1)**.

El ovocito persiste en la profase de la primera división meiótica hasta poco antes de la ovulación, cuando se reanuda la meiosis. Los folículos primordiales "en reposo" son reclutados para que sigan creciendo y se diferencien por medio de fenómenos muy bien regulados que limitan el tamaño de la cohorte en desarrollo para asegurar que la foliculogénesis persista en toda la vida reproductiva de la mujer. Dicho reclutamiento inicial de folículos primordiales para formar los folículos primarios se caracteriza por el crecimiento del ovocito y la transición que se observa de células escamosas a células cúbicas de la granulosa **(fig. 341-2)**. A medida que crece el folículo primario, se comienzan a formar las células de la teca interna que rodean al folículo en desarrollo. La aparición de los folículos secundarios se caracteriza por la adquisición de una zona pelúcida por parte del ovocito, así como de la presencia de varias capas de células de la granulosa cúbicas que la rodean. Es en esta etapa precisa que las células de la granulosa comienzan a secretar hormona estimulante del folículo (*follicle-stimulating hormone*, FSH), estradiol y receptores de andrógenos y se comunican entre sí por la aparición de uniones comunicantes o nexos.

En los modelos murinos se han identificado genes que regulan el desarrollo de los ovarios y la formación de folículos **(fig. 341-3)**. Para esta etapa del desarrollo normal del folículo se necesitan señales bidireccionales entre el ovocito y las células somáticas vecinas. Por ejemplo, el factor derivado del ovocito en la línea germinativa α (*factor in the germline alpha*, FIGα) es indispensable para la formación inicial del folículo. La hormona contra el cuerpo de Müller (*anti-müllerian hormone*, AMH) y las activinas provenientes de células somáticas inducen el desarrollo de los folículos primarios a partir de los folículos primordiales. El factor 9 de diferenciación de crecimiento derivado de ovocito (*growth differentiation factor 9*, GDF-9) es necesario para la migración de las células previas a la teca a la superficie más externa del folículo en desarrollo (fig. 341-2). El GDF-9 también es indispensable para la formación de los folículos secundarios, al igual que el ligando KIT derivado de células de la granulosa (*KIT ligand*, KITL) y el factor de transcripción de "cabeza de horquilla" (Foxl2). Todos estos genes pueden ser candidatos para la insuficiencia ovárica prematura

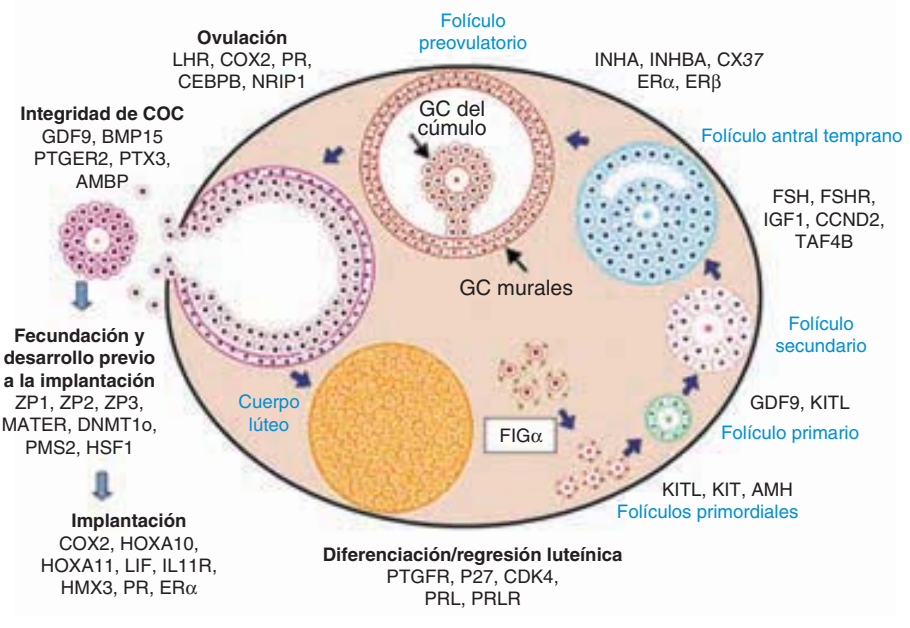

FIGURA 341-3. Genes específicos controlan el desarrollo ordenado del ovario y la formación del folículo. (*Con autorización de MM Matzuk, DJ Lamb: Nat Cell Biol 4:Suppl S41-9, 2002.*)

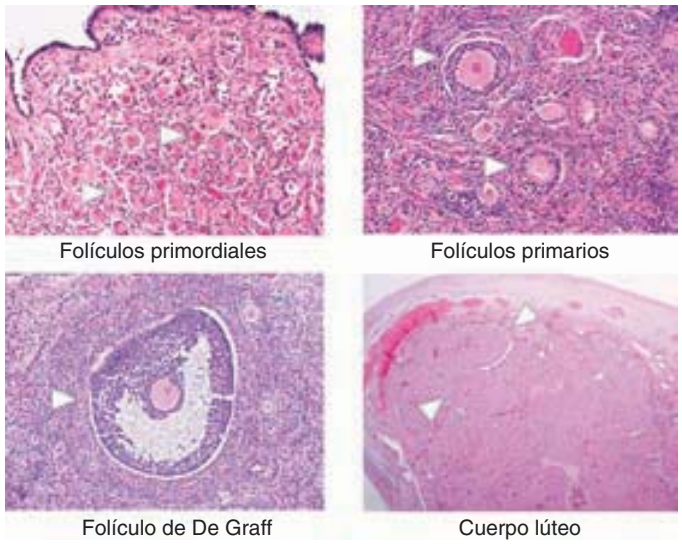

FIGURA 341-4. Desarrollo de los folículos ováricos. *(Por cortesía de JH Eichhorn y D Roberts, Massachusetts General Hospital; con autorización.)*

en mujeres, y se ha demostrado que las mutaciones en el gen humano *FOXL2* causan el síndrome de blefarofimosis/ptosis/epicanto inverso, que aparecen junto con la insuficiencia ovárica.

DESARROLLO DE UN FOLÍCULO MADURO

Las primeras etapas del crecimiento folicular son impulsadas de manera fundamental por factores intraováricos, en tanto que para llegar al estado de madurez necesario para la ovulación, incluida la reanudación de la meiosis en el ovocito, se requiere el estímulo combinado de hormonas estimulantes del folículo (FSH) y luteinizantes (*luteinizing hormone*, LH). Para reclutar los folículos secundarios que están en el depósito de folículos en reposo, se necesita la acción directa de las FSH. La acumulación de líquido folicular entre las capas de las células de la granulosa genera un antro o cavidad que divide dichas células en dos grupos con funciones distintas: células murales que revisten la pared folicular y células del cúmulo que rodean al ovocito (fig. 341-4). Del depósito de folículos en crecimiento emerge un solo folículo dominante en los primeros cinco a siete días después de que comenzó la menstruación, y la mayor parte de los folículos restantes interrumpen su crecimiento y se vuelven atrésicos. En la proliferación de células de la granulosa y en la modulación de la reactividad a FSH intervienen las actividades autocrinas de la activina y de la proteína morfógena de hueso 6 (*bone morphogenic protein 6*, BMP-6), derivadas de las células de la granulosa, y las acciones paracrinas de GDF-9, BMP-15 y BMP-6, derivadas del ovocito. La exposición diferencial a estos factores puede explicar por qué un folículo es escogido para crecimiento ininterrumpido hasta llegar a la etapa preovulatoria. El folículo dominante se distingue por su tamaño, signos de proliferación de células de la granulosa, gran número de receptores de FSH, intensa actividad de aromatasa y concentraciones altas de estradiol e inhibina A en el líquido folicular.

El folículo dominante experimenta expansión rápida cinco a seis días antes de la ovulación, lo que refleja la proliferación de células de la granulosa y la acumulación de líquido folicular. La FSH induce la actividad de los receptores de LH en las células de la granulosa, y el folículo preovulatorio o de De Graff se desplaza a la superficie externa del ovario en preparación para la ovulación. El incremento del nivel de LH desencadena la reanudación de la meiosis, la supresión de la proliferación de células de granulosa y la inducción de ciclooxigenasa 2 (COX-2), prostaglandinas y el receptor de progesterona, y cada uno de estos factores es indispensable para la ovulación, que comprende la expansión del cúmulo y la expulsión controlada del óvulo y del líquido folicular. El proceso de luteinización es inducido por LH, junto con la desaparición de los inhibidores de la luteinización derivados del ovocito, como GDF-9, BMP-15 y proteína morfógena ósea 6.

REGULACIÓN DEL FUNCIONAMIENTO OVÁRICO

SECRECIONES DE HIPOTÁLAMO E HIPÓFISIS

Las neuronas que secretan la hormona liberadora de gonadotropina (*gonadotropin-releasing hormone*, GnRH) provienen de células epiteliales externas al sistema nervioso central y migran, en un inicio en el trayecto de las neuronas olfatorias, hacia la porción medial basal del hipotálamo. Cerca de 7 000 neuronas de tipo GnRH dispersas en toda la zona basal medial del hipotálamo establecen contactos con capilares del sistema porta hipofisario en la eminencia mediana. La GnRH es secretada al sistema porta hipofisario en pulsos discontinuos para estimular la síntesis y la secreción de LH y FSH en las células gonadotropas de la hipófisis, que comprenden alrededor de 10% de todas las células de esa glándula (cap. 333). Las conexiones funcionales de las neuronas encargadas de GnRH con el sistema porta están actuando ya al final del primer trimestre, lo que coincide con la producción de gonadotropinas hipofisarias. De este modo, a semejanza del ovario, los componentes hipotalámico e hipofisario del aparato reproductor están presentes desde antes del nacimiento. Sin embargo, los niveles altos de estradiol y progesterona producidos por la placenta suprimen la secreción hormonal en el feto.

Después del nacimiento y con la eliminación de los esteroides placentarios aumentan los niveles de gonadotropina, y las cifras de FSH son mucho más altas en las niñas que en los niños; dicho incremento de FSH se acompaña de activación ovárica (evidente en la ecografía) y aumento de los niveles de inhibina B y estradiol. Entre los 12 y los 20 meses de vida, de nuevo hay otra fase de supresión del eje reproductor y un periodo de reposo o inactividad relativa que persiste hasta la pubertad (fig. 341-5). Al comenzar la pubertad, la secreción pulsátil de GnRH induce la producción de gonadotropinas por la hipófisis. En las etapas incipientes de la pubertad, sólo durante el sueño tiene lugar la secreción de LH y FSH, pero a medida que transcurre la pubertad, la secreción pulsátil de gonadotropinas ocurre durante todo el día y toda la noche.

No se conocen bien los mecanismos encargados de mantener en reposo el eje de la reproducción en la niñez y de reactivarlo durante la pubertad. Las neuronas encargadas de GnRH en el hipotálamo reaccionan a factores excitadores e inhibidores. El aumento de la sensibilidad a la influencia inhibidora de los esteroides gonadales se ha relacionado desde hace mucho tiempo con la inhibición de la secreción de GnRH durante la niñez. Las señales metabólicas, como la leptina proveniente de los adipocitos, también tienen un papel permisivo en la función reproductora (cap. 74). Los estudios de pacientes con deficiencia aislada de GnRH indican que las mutaciones en el gen del receptor 54 acoplado a proteína G (*G protein-coupled receptor 54*, GPR54) impiden el comienzo de la pubertad. La metastina, ligando de dicho receptor, proviene del péptido original, kisspeptina-1 (KISS1) y es un estimulante potente de la liberación de GnRH. Se ha sugerido la posible participación de la metastina en el comienzo de la pubertad por el incremento del número de transcritos KISS1 y GPR54 en el hipotálamo para la fecha de la pubertad. Es posible que también intervenga el sistema KISS/GPR54 en la autorregulación de la secreción de GnRH que ejercen los estrógenos.

ESTEROIDES OVÁRICOS

Las células ováricas productoras de esteroides no almacenan hormonas, pero las producen en respuesta a LH y FSH durante el ciclo menstrual normal. La sucesión de fases y las enzimas que intervienen en la síntesis de esteroides son similares en el ovario, las suprarrenales y los testículos. Sin embargo, las enzimas específicas indispensables para la catálisis de fases específicas son separadas en compartimientos y quizá no abunden o ni siquiera estén presentes en todos los tipos celulares. Dentro del folículo ovárico en desarrollo, la síntesis de estrógenos a partir del colesterol obliga a la interacción cercana entre células de la teca y de la granulosa, situación a veces denominada *modelo bicelular de la esteroidogénesis* (fig. 341-6). Los receptores de FSH están confinados en las células de la granulosa, en tanto que los de LH están restringidos a las células de la teca hasta las últimas etapas del desarrollo fo-

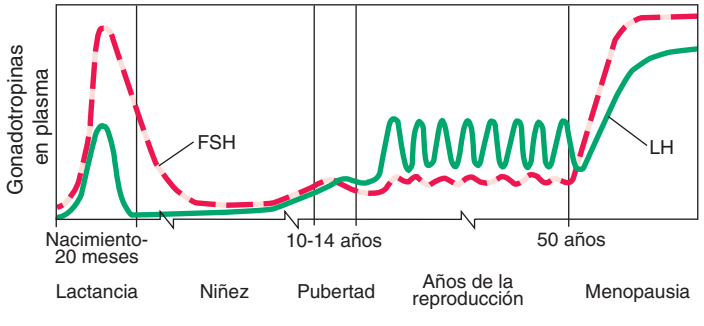

FIGURA 341-5. Las concentraciones de hormona estimulante del folículo (FSH) y de hormona luteinizante (LH) aumentan en los años neonatales, pero llegan a un periodo de inactividad en la infancia antes de incrementarse de nuevo en la pubertad. Los niveles de gonadotropina son cíclicos durante los años de la reproducción y aumentan en forma notable cuando se pierde la autorregulación negativa que acompaña a la menopausia.

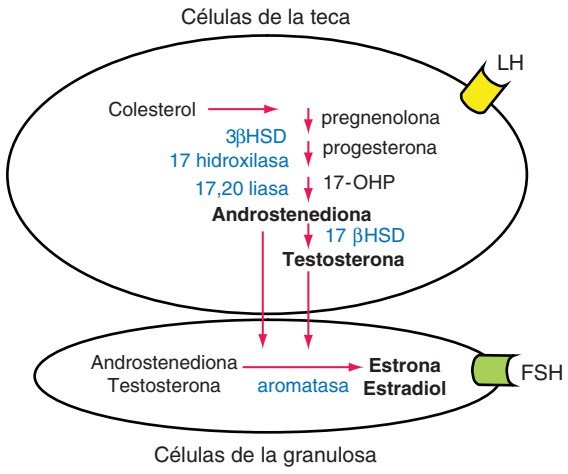

FIGURA 341-6. La producción de estrógenos en el ovario necesita la función concertada de las células de la teca y la granulosa bajo el control de las hormonas luteinizante (LH) y estimulante del folículo (FSH). HSD, deshidrogenasa de hidroxiesteroide (*hydroxysteroid dehydrogenase*); OHP, hidroxiprogesterona.

licular, momento en que también aparecen en las células de la granulosa. Las células de la teca que rodean al folículo están muy vascularizadas y utilizan el colesterol, proveniente en forma predominante de lipoproteínas circulantes, como punto de partida para la síntesis de androstenediona y testosterona, bajo el control de LH. Estas dos hormonas son transferidas por la lámina basal a las células de la granulosa que no reciben un suministro directo de sangre. Las células murales de la granulosa poseen aromatasa en abundancia y, bajo el control de FSH, generan estradiol, que es el esteroide primordial secretado en el ovario en la fase folicular y el estrógeno más potente. La androstenediona producida por células de la teca y, en menor magnitud, la testosterona, también son secretadas y pasan a la sangre periférica, donde son transformadas en dihidrotestosterona en la piel y en estrógenos en el tejido adiposo. Las células intersticiales hiliares del ovario tienen funciones similares a las de Leydig y también pueden secretar andrógenos. Si bien las células del estroma proliferan en respuesta a los andrógenos (como ocurre en el síndrome de ovario poliquístico [*polycystic ovarian syndrome*, PCOS]), no secretan andrógenos.

La rotura del folículo en el momento de la ovulación se acompaña de la aparición de una abundante red capilar inducida por los factores angiógenos, como el factor de crecimiento endotelial vascular proveniente de células de la granulosa (*vascular endothelial growth factor*, VEGF), de tal forma que es factible que las grandes moléculas como las de las lipoproteínas de baja densidad (*low-density lipoprotein*, LDL) lleguen a las células de la granulosa luteinizadas y a las de la teca luteínicas. Las células de la granulosa luteinizadas expresan genes que intervienen en la síntesis de progestina, y las células de la teca luteínicas producen 17-hidroxiprogesterona, sustrato para la aromatización de las células de la granulosa luteinizadas. La principal sustancia que secreta el cuerpo lúteo es la progesterona, pero también produce estradiol y 17-hidroxiprogesterona. La hormona luteinizante es fundamental para la estructura y el funcionamiento normales del cuerpo lúteo. Debido a que la LH y la gonadotropina coriónica humana (*human chorionic gonadotropin*, hCG) se ligan a un receptor común, el apoyo al cuerpo lúteo que ofrece la LH puede ser sustituido por hCG en las primeras 10 semanas después de la concepción, y la hCG suele utilizarse para respaldar la fase luteínica en el tratamiento de la infertilidad.

Acciones de las hormonas esteroideas. (Consúltese el cap. 332.) El estrógeno y la progesterona son determinantes para la expresión de las características sexuales secundarias de la mujer. Los estrógenos estimulan el desarrollo del sistema de conductillos de la mama, en tanto que la progesterona se encarga del desarrollo glandular. En las vías reproductoras los estrógenos crean un entorno receptivo para la fecundación y apoyan el embarazo y el parto mediante cambios muy bien coordinados en el endometrio, el engrosamiento de la mucosa vaginal, el adelgazamiento del moco cervical y el crecimiento y las contracciones uterinas. La progesterona induce la actividad secretora en el endometrio preparado por los estrógenos, aumenta la viscosidad del moco cervicouterino e inhibe las contracciones uterinas. Los esteroides gonadales asumen importancia decisiva en los controles de la autorregulación negativa y positiva de la secreción de gonadotropina. La progesterona también incrementa la temperatura corporal basal, por lo que ha servido en clínica como indicador de la ovulación.

La mayor parte de los estrógenos y andrógenos circulantes es transportada en la sangre unida a proteínas portadoras, lo cual restringe su difusión libre en el interior de las células y prolonga su eliminación, de modo que actúan como un reservorio. Entre las proteínas de unión de alta afinidad están la globulina que se liga a hormona sexual (*sex hormone-binding globulin*, SHBG), la cual se une a los andrógenos y muestra afinidad un poco mayor que los estrógenos, y la globulina que se une a corticoesteroide (*corticosteroid-binding globulin*, CBG), que también se une a la progesterona. Las modulaciones en las concentraciones de proteínas de unión por la acción de insulina, andrógenos y estrógenos contribuyen a los niveles altos de testosterona biodisponible en el PCOS y a los niveles altos de estrógeno y progesterona circulantes durante el embarazo.

Los estrógenos actúan de manera predominante cuando se unen a los receptores nucleares, los receptores de estrógeno (*estrogen receptor*, ER) α y β. Los coactivadores transcriptivos y correpresores regulan la acción de los ER (cap. 332). Los dos subtipos de ER aparecen en el hipotálamo, la hipófisis, el ovario y las vías reproductivas. Aun cuando las funciones de ERα y -β se duplican de alguna manera, también tienen un alto grado de especificidad, en particular en la expresión del tipo celular. Por ejemplo, ERα actúa en las células de la teca de ovario, en tanto que ERβ es de importancia decisiva para el funcionamiento de las células de la granulosa. También se han acumulado datos de las señales iniciadas por la membrana, por parte del estrógeno. La progesterona tiene mecanismos de señales similares, con manifestaciones de regulación transcriptiva a través del receptor de progesterona (*progesterone receptor*, PR), las isoformas de proteínas A y B, y también las señales rápidas de membranas.

PÉPTIDOS OVÁRICOS

La inhibina se aisló en un inicio de líquidos gonadales, por su capacidad de inhibir de manera selectiva la secreción de FSH, de células hipofisarias. Dicha hormona es un compuesto heterodímero que tiene una subunidad α y otra subunidad βA o βB hasta formar las inhibinas A o B, secretadas ambas por los ovarios. La activina es un homodímero de la subunidad β de inhibina que es capaz de estimular la síntesis y la secreción de FSH. Las inhibinas y las activinas son miembros de la superfamilia del factor transformador de crecimiento β (*transforming growth factor beta*, TGF-β), que incluye factores de crecimiento y diferenciación. En la purificación de la inhibina se identificó la foliestatina, una proteína monomérica no vinculada con ella que inhibe la secreción de FSH; ejerce tal función de manera indirecta al unirse y neutralizar a la activina.

La inhibina B es secretada por las células de la granulosa de los folículos antrales pequeños, en tanto que la inhibina A aparece en células de la granulosa y de la teca y es secretada por los folículos dominantes. La inhibina A también aparece en células de la granulosa luteinizadas y constituye un producto secretor importante del cuerpo lúteo. La inhibina B aumenta su nivel en suero en respuesta a la FSH y en clínica se la utiliza como marcadora de la reserva ovárica. Dicha variedad de inhibina también interviene de manera importante como elemento de autorregulación negativa que actúa en la FSH, independiente del estradiol, durante el ciclo menstrual. La activina también es secretada por el ovario, pero el exceso de folistatina en suero, en combinación con la unión casi irreversible de la activina, hacen poco probable que la activina ovárica intervenga como elemento endocrino en la regulación de FSH. Sin embargo, como se mencionó, hay datos de que la activina tiene una función autocrina/paracrina en el ovario y también puede mostrar actividad local en la hipófisis para regular la producción de hormona estimulante del folículo.

La sustancia inhibidora de los conductos de Müller (*müllerian-inhibiting substance*, MIS) (conocida también como hormona antimülleriana [AMH]) es importante en las funciones biológicas del ovario, además de su intervención tradicional en la degeneración de los conductos de Müller en el varón. La MIS es producida por las células de la granulosa, y a semejanza de la inhibina B, es un marcador de la reserva ovárica. La MIS también puede inhibir el reclutamiento de folículos primordiales dentro del depósito de folículos al inhibir la expresión de aromatasa.

INTEGRACIÓN HORMONAL DEL CICLO MENSTRUAL NORMAL

La sucesión de los cambios necesarios para la función reproductora madura se coordina mediante una serie de bucles de autorregulación negativa y positiva que modifican la secreción pulsátil de GnRH, la respuesta hipofisaria a GnRH y la secreción relativa de LH y FSH por células gonadotropas. La frecuencia y amplitud de la secreción pulsátil de GnRH influye en la síntesis diferencial y la secreción de LH y FSH, y en tal situación las frecuencias lentas facilitan la síntesis de FSH y las más rápidas actúan a favor de la síntesis de LH. La activina se produce en las células gonadotropas y foliculoestrelladas de la hipófisis y estimula la síntesis y la secreción de FSH. Las inhibinas actúan como anta-

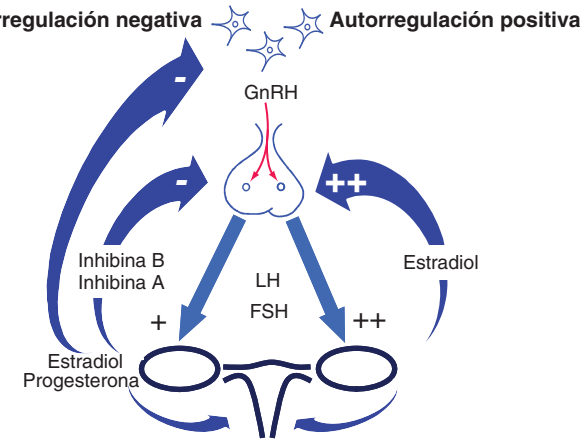

FIGURA 341-7. El aparato reproductor de la mujer depende de manera decisiva de la autorregulación negativa que generan los esteroides gonadales y de la inhibina para regular la secreción de hormona estimulante del folículo (FSH), así como de la autorregulación negativa de estrógenos para generar el incremento preovulatorio de hormona luteinizante (LH). GnRH, hormona liberadora de gonadotropina.

gonistas potentes de las activinas por medio del secuestro de los receptores de estas últimas. A pesar de que la inhibina es expresada en la hipófisis, el lugar de origen principal de la autorregulación negativa de FSH es la inhibina producida por las gónadas.

En lo que respecta a la mayor parte del ciclo, el aparato reproductor actúa dentro de la modalidad clásica de autorregulación negativa endocrina. El estradiol y la progesterona inhiben la secreción de GnRH y las inhibinas actúan en la hipófisis para inhibir de modo selectivo la síntesis y la secreción de FSH (fig. 341-7). Este control de la autorregulación negativa de FSH es crucial para el desarrollo de un solo ovocito maduro, lo cual caracteriza a la función reproductora normal de las mujeres. Además de estos controles de la autorregulación negativa, el ciclo menstrual depende de manera exclusiva de la autorregulación positiva inducida por los estrógenos para generar un incremento del nivel de LH indispensable para la ovulación de un folículo maduro. No se conocen bien las vías de señales nerviosas que distinguen entre autorregulación estrogénica negativa y positiva.

FASE FOLICULAR

Esta fase se caracteriza por el reclutamiento de una cohorte de folículos secundarios y la selección final de un folículo dominante preovulatorio (fig. 341-8). Por consenso, la fase folicular comienza en el primer día de la menstruación. A pesar de ello, el reclutamiento de folículos se inicia con el incremento del nivel de FSH, a finales de la fase luteínica, junto con la pérdida de la autorregulación negativa de los esteroides gonadales y quizá de la inhibina A. El hecho de que 20 a 30% del incremento del nivel de FSH baste para el reclutamiento folicular señala la extraordinaria sensibilidad del depósito de folículos en reposo a la acción de FSH. La proliferación resultante de células de la granulosa es la que explica la estimulación de los niveles de inhibina B en los inicios de la fase folicular. La inhibina B, junto con el incremento de los niveles de estradiol y tal vez de la inhibina A, frena la secreción de FSH durante este periodo determinante, de modo que en la mayor parte de los ciclos madura sólo un folículo. El aumento del riesgo de gestación múltiple asociado al incremento de los niveles de FSH característico de la maternidad en mujeres de mayor edad o a la administración de gonadotropina exógena para el tratamiento de la infertilidad son datos que destacan la importancia de la autorregulación negativa de FSH. Cuando crece todavía más el folículo dominante, el estradiol y la inhibina A aumentan su nivel en forma exponencial y el folículo adquiere receptores de LH. El incremento de los niveles de estradiol ocasiona los cambios proliferativos en el endometrio. El incremento exponencial del estradiol origina autorregulación positiva en la hipófisis, lo que conduce a la generación de un incremento de LH (y otro menor de FSH), con lo que se desencadena la ovulación y la luteinización de las células de la granulosa.

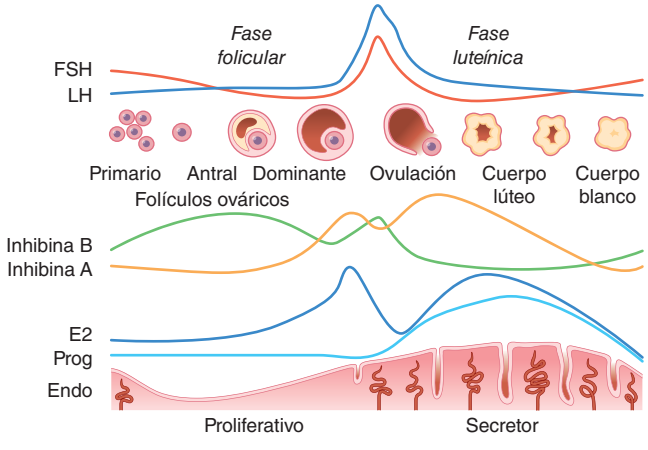

FIGURA 341-8. Relación entre gonadotropinas, desarrollo folicular, secreción gonadal y cambios endometriales durante el ciclo menstrual normal. FSH, hormona estimulante del folículo; LH, hormona luteinizante; E_2, estradiol; Prog, progesterona; Endo, endometrio.

FASE LUTEÍNICA

Esta fase comienza con la formación del cuerpo lúteo a partir del folículo roto y en reacción a las señales de ovulación. Las células de la granulosa luteinizadas producen progesterona e inhibina A, sustancias que siguen aromatizando los precursores androgénicos derivados de la teca, y con ello se sintetiza estradiol. La acción combinada de estrógeno y progesterona es la que explica los cambios secretores en el endometrio indispensables para la implantación. El cuerpo lúteo es reforzado con LH, pero su vida es finita porque su sensibilidad a dicha hormona disminuye en forma progresiva. La desaparición del cuerpo lúteo ocasiona una disminución progresiva del refuerzo hormonal del endometrio. La inflamación o la hipoxia y la isquemia locales originan cambios vasculares en el endometrio, lo cual conduce a la liberación de citocinas, muerte celular y desprendimiento del endometrio.

En caso de que haya concepción, la hCG producida por el trofoblasto se liga a los receptores de LH del cuerpo lúteo, y así conserva la producción de hormonas esteroides e impide la involución del cuerpo lúteo. Esta última estructura es esencial para la conservación hormonal del endometrio durante las seis a 10 primeras semanas del embarazo hasta que la placenta asume dicha función.

VALORACIÓN CLÍNICA DE LA FUNCIÓN OVÁRICA

En término de dos a cuatro años de la menarquia es importante que la menstruación se regularice, aunque a menudo surgen ciclos anovulatorios e irregulares antes de ese lapso. En el resto de la vida reproductiva de la adulta la duración del ciclo a partir del primer día de la menstruación hasta el primer día del siguiente ciclo es de unos 28 días, con límites de 25 a 35 días. Sin embargo, la variabilidad para cada mujer de un ciclo a otro es de más o menos dos días. La duración de la fase luteínica es relativamente constante y dura 12 a 14 días en los ciclos normales; en consecuencia, la variabilidad más importante en la duración del ciclo es la fase folicular. La duración del flujo menstrual en los ciclos ovulatorios varía de cuatro a seis días. La duración del ciclo poco a poco se acorta con el paso del tiempo, de modo que en las mujeres mayores de 35 años sus ciclos son más breves que en años anteriores. Los ciclos anovulatorios se incrementan a medida que las mujeres se acercan a la menopausia y los patrones del flujo menstrual pueden ser muy erráticos.

Las mujeres que señalan que su menstruación es regular, con ciclos que no varían más de cuatro días, por lo general tienen ciclos ovulatorios, pero hay otros signos clínicos para valorar la posibilidad de que haya ovulación. Algunas mujeres experimentan el llamado "dolor intermenstrual", descrito como molestias a mitad del ciclo en el aparato reproductor, que según expertos, es causado por la expansión rápida del folículo dominante en la fecha de la ovulación. Varios días antes de la menstruación en los ciclos ovulatorios aparecen muy diversos síntomas moliminales premenstruales como timpanismo, hipersensibilidad en las mamas y "antojos" alimentarios, pero el hecho de que no surjan tampoco puede usarse como prueba de anovulación. Los métodos que se pueden utilizar para saber si hay ovulación son un nivel de progesterona sérico >5 ng/ml unos siete días antes de la fecha calculada de la menstruación; incremento de la temperatura basal cerca de 0.24°C en la segunda mitad del ciclo por el efecto termorregulador de la progesterona, y un incremento de LH en la orina detectado por medios rápidos de predicción de la ovulación. La ovulación tiene lugar unas 36 h después del incremento de LH, por lo que la identificación de LH en la orina ayuda a determinar la fecha del coito de modo que coincida con la expulsión del óvulo.

La ecografía también permite detectar el crecimiento del antro lleno de líquido del folículo en desarrollo y valorar la proliferación endometrial en reacción al incremento de los niveles de estradiol en la fase folicular, así como la ecogenicidad característica del endometrio secretor propio de la fase luteínica.

CUADRO 341-1 MEDIANA DE EDAD (EN AÑOS) DE LOS CAMBIOS PUBERALES DEFINITORIOS EN NIÑAS, CON INTERVALOS DE CONFIANZA DE 95%

	Comienzo del desarrollo mamario/crecimiento del vello púbico	Fecha de mayor celeridad de aumento de la estatura	Menarquia	Final del desarrollo mamario/crecimiento de vello púbico	Edad en que se alcanza la estatura definitiva
Niñas de raza blanca	10.2	11.9	12.6	14.3	17.1
Niñas estadounidenses de raza negra	9.6	11.5	12	13.6	16.5

Fuente: con autorización de FM Biro et al: J Pediatr 148:234, 2006.

PUBERTAD

DESARROLLO PUBERAL NORMAL DE LAS JOVENCITAS

La primera menstruación (*menarquia*) surge en una fecha relativamente tardía en la serie de fenómenos definitorios que caracterizan el desarrollo puberal normal (cuadro 341-1). Antes de la menarquia aparece vello púbico y después axilar como consecuencia de la maduración de la zona reticular de las suprarrenales y una mayor secreción de andrógeno por dichas glándulas, sobre todo de dehidroepiandrosterona (DHEA). No se conocen los elementos que desencadenan la adrenarquia, pero tal vez comprendan incrementos del índice de masa corporal, así como factores *in utero* y neonatales. La menarquia también es antecedida por el desarrollo mamario (*telarquia*), que es en extremo sensible a los niveles muy bajos de estrógenos que son consecuencia de la conversión periférica de andrógenos suprarrenales y también los niveles reducidos de andrógenos secretados por el ovario en los comienzos de la maduración puberal. El desarrollo mamario antecede a la aparición de vello púbico y axilar en cerca de 60% de las jovencitas. El intervalo entre el comienzo del desarrollo mamario y la menarquia es de casi dos años. En los últimos 100 años ha disminuido poco a poco la edad en que aparece la menarquia, lo que se ha atribuido en gran parte a la mejor nutrición, y se ha advertido una relación entre la adiposidad y la maduración sexual más temprana en las niñas. En Estados Unidos, la menarquia aparece en promedio a los 12.5 años (cuadro 341-1). El inicio de la pubertad varía y gran parte de esta variación se debe a factores genéticos; la herencia explica 50 a 80% de ellos. La adrenarquia y el desarrollo mamario aparecen, en promedio, un año antes en las jovencitas estadounidenses de raza negra que en las de raza blanca, aunque el momento en que surge la menarquia difiere sólo seis meses entre estos dos grupos étnicos.

Junto con la pubertad tienen lugar otros cambios hormonales de gran importancia. Las concentraciones de hormona del crecimiento (*growth hormone*, GH) aumentan en los inicios de la pubertad, estimuladas en parte por el aumento puberal de la secreción de estrógeno. La GH incrementa el factor de crecimiento similar a la insulina 1 (*insulin-like growth factor 1*, IGF-I), que estimula el crecimiento lineal. La fase acelerada de crecimiento por lo general es menos intensa en las niñas que en los niños, y la velocidad máxima que alcanza es de alrededor de 7 cm/año. Al final, el crecimiento lineal se reduce por el cierre de epífisis en los huesos largos debido a la exposición prolongada a los estrógenos. La pubertad también se acompaña de una resistencia moderada a la insulina.

TRASTORNOS DE LA PUBERTAD

El diagnóstico diferencial de la pubertad precoz y la tardía es semejante en varones y en niñas. Sin embargo, hay diferencias en el momento en que aparece la pubertad normal y también en la frecuencia relativa de trastornos específicos en las niñas en comparación con los niños.

Pubertad precoz. Por costumbre se ha definido la pubertad precoz como la aparición de características sexuales secundarias antes de los 8 años de edad en las niñas, de acuerdo con datos de Marshall y Tanner en niñas inglesas estudiadas en la década de 1960. Estudios más recientes han recomendado evaluar a las niñas en busca de pubertad precoz, si antes de los 7 años en niñas de raza blanca o antes de los 6 años en niñas estadounidenses de raza negra hubo desarrollo mamario o apareció vello púbico.

La pubertad precoz muy a menudo tiene una mediación central (cuadro 341-2) y es resultado de la activación temprana del eje hipotálamo-hipófisis-ovarios. Se caracteriza por secreción pulsátil de LH y una mayor respuesta de LH y FSH a GnRH exógeno (estimulación dos a tres veces mayor) (cuadro 341-3). La pubertad precoz verdadera se caracteriza por el adelanto de la edad ósea mayor de dos desviaciones estándar, el antecedente reciente de aceleración del crecimiento y la aparición adelantada de las características sexuales secundarias. En las niñas, la pubertad precoz mediada por mecanismos centrales es idiopática en cerca de 85% de los casos; sin embargo, hay que pensar también en causas neurógenas. Los agonistas de GnRH que inducen la desensibilización hipofisaria constituyen el elemento básico del tratamiento para evitar el cierre prematuro de epífisis y conservar la estatura de adulto, así como para tratar las repercusiones psicosociales de la pubertad precoz.

En la pubertad precoz mediada por mecanismos periféricos no interviene la activación del eje hipotálamo-hipófisis-ovarios y se caracteriza por la supresión de gonadotropinas en presencia de concentraciones más altas de estradiol. El tratamiento de dicha forma de pubertad consiste en combatir el problema primario (cuadro 341-2) y limitar los efectos de los

CUADRO 341-2 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA PUBERTAD PRECOZ

Con mediación central (que dependen de GnRH)	Periféricas (no dependientes de GnRH)
Idiopáticas	Hiperplasia suprarrenal congénita
Tumores del SNC	Tumores productores de estrógeno
Hamartomas	Tumores de suprarrenales
Astrocitomas	Tumores de ovario
Adenomiomas	Tumores productores de gonadotropina/hCG
Gliomas	Exposición exógena a estrógenos o andrógenos
Germinomas	Síndrome de McCune-Albright
Infección del SNC	Síndrome de exceso de aromatasa
Traumatismo craneoencefálico	
Yatrógenas	
Radiación	
Quimioterapia	
Cirugía	
Malformación del SNC	
Quistes aracnoideos o suprasillares	
Displasia septoóptica	
Hidrocefalia	

Nota: GnRH, hormona liberadora de gonadotropina; SNC, sistema nervioso central; hCG, gonadotropina coriónica humana.

CUADRO 341-3 EVALUACIÓN DE LA PUBERTAD PRECOZ Y LA TARDÍA

	Pubertad precoz	Pubertad tardía
Métodos de detección inicial		
Interrogatorio y exploración física	X	X
Cuantificación de la velocidad de crecimiento	X	X
Edad ósea	X	X
Medición de LH, FSH	X	X
Medición de estradiol y testosterona	X	X
Medición de DHEAS	X	X
Medición de 17-hidroxiprogesterona	X	
Medición de TSH, T_4	X	X
Biometría hemática completa		X
Velocidad de eritrosedimentación, proteína C reactiva		X
Electrólitos y función renal		X
Enzimas de hígado		X
IGH-1, IGFBP-3		X
Análisis de orina		X
Estudios secundarios		
Ecografía pélvica (aparato reproductor de la mujer)	X	X
MRI craneal	X	X
β-hCG	X	
Prueba de estimulación de GnRH/agonista	X	X
Prueba de estimulación con ACTH	X	
Conjunto de pruebas para identificar enteropatía inflamatoria	X	X
Conjunto de pruebas para identificar enfermedad celiaca		X
Prolactina		X
Cariotipo		X

Nota: LH, hormona luteinizante; FSH, hormona estimulante del folículo; DHEAS, sulfato de dehidroepiandrosterona (*dehydroepiandrosterone sulfate*); TSH, hormona estimulante del tiroides (*thyroid-stimulating hormone*); T_4, tiroxina; IGF, factor de crecimiento insulinoide; IGFBP-3, proteína 3 de unión a IGF (*IGF-binding protein 3*); hCG, gonadotropina coriónica humana; ACTH, hormona adrenocorticotrópica (*adrenocorticotropic hormone*).

esteroides gonadales con inhibidores de aromatasa, inhibidores de la esteroidogénesis y bloqueadores de los receptores de estrógeno. Es importante saber que la pubertad precoz de origen central también puede aparecer en niñas cuya precocidad dependió en un inicio de mecanismos periféricos, como ocurre en el síndrome de McCune-Albright y la hiperplasia suprarrenal congénita.

En ocasiones también se observan las formas incompleta e intermitente de pubertad precoz. Por ejemplo, en algunas niñas hay un desarrollo mamario prematuro antes de cumplir los 2 años, pero ya no sigue evolucionando y no hay avance significativo en la edad ósea, en la producción de andrógenos ni en la menor estatura. La adrenarquia prematura también aparece sin que exista desarrollo puberal progresivo, pero es importante diferenciarla de la hiperplasia suprarrenal congénita de comienzo tardío y de tumores que secretan andrógenos, situación que podría ser calificada de *precocidad heterosexual*. La adrenarquia prematura puede acompañarse de obesidad, hiperinsulinemia y predisposición posterior a síndrome de ovario poliquístico.

Pubertad tardía. La pubertad tardía (cuadro 341-4) se define como la ausencia de características sexuales secundarias a los 13 años de edad. Las consideraciones diagnósticas son muy semejantes a las que se aplican a la amenorrea primaria (cap. 51). Se sabe que de 25 a 40% de los casos de pubertad tardía en niñas se debe a factores ováricos, y la mayor parte de ellos la constituye el síndrome de Turner. El hipogonadismo hipogonadotrópico funcional abarca causas diversas, como enfermedades sistémicas (incluida la enfermedad celiaca y las nefropatías crónicas) y endocrinopatías (como la diabetes y el hipotiroidismo). Además, las niñas parecen más susceptibles a sufrir los efectos adversos de las alteraciones del balance energético derivadas de ejercicio, dietas para reducir de peso, trastornos de la alimentación o de todos estos factores en conjunto; en forma global, tales problemas reversibles explican cerca de 25% de la pubertad tardía en las niñas.

CUADRO 341-4 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA PUBERTAD TARDÍA

Causas hipergonadotrópicas

- Ováricas
  - Síndrome de Turner
  - Disgenesia gonadal
  - Quimioterapia/radioterapia
  - Galactosemia
  - Ovaritis autoinmunitaria
  - Hiperplasia lipoide congénita
- Alteraciones de enzimas esteroidógenas
  - Deficiencia de 17α-hidroxilasa
  - Deficiencia de aromatasa
- Mutaciones de gonadotropina/receptor de gonadotropina
  - FSHβ, LHR, FSHR
- Síndrome de resistencia a andrógenos

Causas hipogonadotrópicas

- Genéticas
  - Síndromes hipotalámicos
    - Receptor de leptina/leptina
    - HESX1 (displasia septoóptica)
    - PC1 (convertasa prohormonal)
  - IHH y síndrome de Kallmann
    - KAL, FGFR1
    - GnRHR, GPR54
  - Anomalías del desarrollo y la función hipofisaria
    - PROP1
  - Tumores/enfermedades infiltrativas del SNC
    - Craneofaringioma
    - Astrocitoma, germinoma, glioma
    - Prolactinomas y otros tumores hipofisarios
    - Histiocitosis X
  - Quimioterapia/radioterapia
  - Funcional
    - Enfermedades crónicas
    - Malnutrición
    - Ejercicio excesivo
    - Trastornos de la alimentación

Nota: FSHβ, cadena de la hormona estimulante del folículo β; FSHR, receptor de FSH; LHR, receptor de hormona luteinizante; HESX1, homeosecuencia, con expresión de blastos embrionarios 1 (*homeobox, embryonic stem cell expressed 1*); IHH, hipogonadismo hipogonadotrópico idiopático (*idiopathic hypogonadotropic hypogonadism*); KAL, síndrome de Kallmann; FGFR1, factor de crecimiento fibroblástico 1 (*fibroblast growth factor 1*); GnRHR, receptor de hormona liberadora de gonadotropina; GPR54, receptor acoplado de proteína G 54 (*G protein-coupled receptor 54*); PROP1, profeta de Pit1 (*prophet of Pit1*), factor de transcripción del homeodominio similar a pares; SNC, sistema nervioso central.

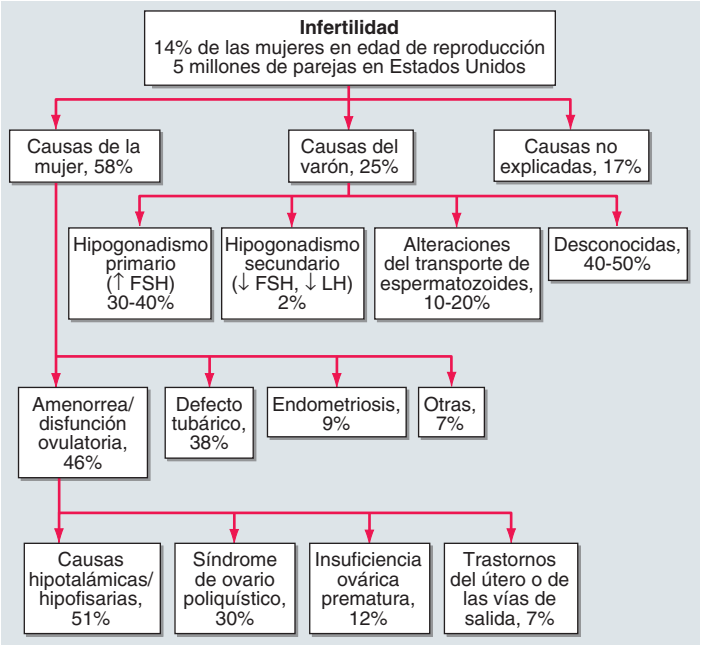

FIGURA 341-9. Causas de infertilidad. FSH, hormona estimulante del folículo; LH, hormona luteinizante.

El hipogonadismo hipogonadotrópico congénito en niñas o niños puede deberse a mutaciones en varios genes distintos o combinaciones de genes (cap. 340, cuadro 340-2). Los datos de estudios en familias permiten suponer que los genes identificados en asociación a la ausencia de pubertad la retrasan y tal vez haya una susceptibilidad genética a agresiones del entorno como la alimentación y el ejercicio. Son mucho menos frecuentes las causas neuroanatómicas de la pubertad tardía en las niñas que en los niños, pero siempre es importante descartarlas en el marco de hipogonadismo hipogonadotrópico.

INFERTILIDAD

DEFINICIÓN Y PREVALENCIA

La *infertilidad* se define como la incapacidad de concebir después de 12 meses de actividad sexual sin precauciones. En un estudio de 5 574 mujeres inglesas y estadounidenses que terminaron por concebir, el embarazo ocurrió en término de tres meses en 50% de los casos; en término de seis meses en 72% y en término de 12 meses en 85%. Los datos anteriores coinciden con predicciones basadas en la *capacidad de fecundación*, es decir, la probabilidad de que la mujer se embarace en un ciclo menstrual (en promedio, 20 a 25% de las parejas jóvenes y sanas). Si se toma como base una capacidad de fecundación de 0.25, 98% de las parejas concebirán descendencia en término de 13 meses. Con base en tal definición, el *National Survey of Family Growth* señala un índice de 14% de infertilidad en Estados Unidos en mujeres casadas de 15 a 44 años de edad. Dicho índice ha permanecido bastante estable en los últimos 30 años, si bien ha aumentado la proporción de parejas sin hijos, lo que refleja una tendencia a retrasar la procreación. Tal tendencia tiene repercusiones importantes, como la disminución de la capacidad de fecundación debido al envejecimiento, que comienza a los 35 años de edad y se reduce en grado extraordinario después de los 40 años en la mujer.

CAUSAS DE INFERTILIDAD

El espectro de la infertilidad va desde menores índices de concepción o la necesidad de intervención médica hasta causas irreversibles de infertilidad. La imposibilidad de procrear puede atribuirse de manera fundamental a factores del varón en 25% de los casos, a factores de la mujer en 58% y a causas inexplicadas en cerca de 17% de las parejas (fig. 341-9). En ocasiones, factores de uno y otro componentes de la pareja contribuyen a la infertilidad.

ESTUDIO DEL PACIENTE: Infertilidad

EVALUACIÓN INICIAL. En todas las parejas que acuden por primera vez al médico por infertilidad, la evaluación inicial comprende un análisis de las fechas y los momentos adecuados para el coito y también de los factores

modificables de riesgo como tabaquismo, consumo de alcohol, de cafeína y la obesidad. Es indispensable considerar los diversos tipos de estudios que podrían necesitarse y hacer una descripción somera de las opciones terapéuticas contra la infertilidad, incluida la adopción. Los primeros estudios se orientan a dilucidar si la causa primaria del problema proviene del varón, de la mujer o de ambos. Tales estudios comprenden el análisis del semen del varón, la confirmación de la ovulación en la mujer y, en la mayor parte de las situaciones, la comprobación de que las trompas de Falopio tienen permeabilidad. En algunos casos, después de investigaciones exhaustivas que descartan todos los factores de uno y otro componentes de la pareja, es imposible identificar una causa específica y se clasifica en tal situación a la infertilidad como inexplicada.

ASPECTOS PSICOLÓGICOS DE LA INFERTILIDAD. La infertilidad se acompaña de manera invariable de estrés psicológico, no sólo por los métodos diagnósticos y terapéuticos, sino también por los ciclos repetitivos de esperanza y desesperanza derivados de cada nueva técnica o cada nuevo ciclo terapéutico que no culmina en la procreación y el nacimiento de un hijo. Estos sentimientos suelen combinarse con una sensación de alejamiento de los amigos y familiares. Desde el comienzo de la evaluación de la infertilidad hay que incluir consejos y técnicas de control del estrés. La infertilidad y su tratamiento al parecer no se vinculan con secuelas psicológicas a largo plazo.

CAUSAS DE LA MUJER. Las alteraciones del funcionamiento menstrual constituyen la causa más frecuente de infertilidad de la mujer. Tales trastornos, que comprenden la disfunción ovulatoria y anomalías del útero o de los conductos de salida, pueden manifestarse como amenorrea o ciclos menstruales irregulares o cortos. Los antecedentes y la exploración física cuidadosa, así como un reducido número de estudios de laboratorio permitirán dilucidar si la anomalía tiene origen: 1) hipotalámico o hipofisario (niveles bajos de FSH, LH y estradiol, con incremento del nivel de prolactina o sin él); 2) PCOS (ciclos irregulares e hiperandrogenismo sin que existan otras causas de exceso de andrógenos); 3) ováricos (menores concentraciones de estradiol y mayores de FSH), o 4) anomalías del útero o de sus conductos de salida. La frecuencia de estos diagnósticos depende de que la amenorrea sea primaria o surja después de la pubertad y la menarquia normales (véase fig. 51-2). **La manera de realizar valoraciones más exhaustivas de estos trastornos se describe en el capítulo 51.**

Disfunción ovulatoria. En las mujeres con antecedentes de ciclos menstruales regulares habrá que buscar *signos probados de ovulación* como se describió en párrafos anteriores. En la mayoría de los casos ya no se considera como parte esencial de las pruebas complementarias de infertilidad la obtención de un fragmento de endometrio para descartar insuficiencia de la fase luteínica. Incluso en caso de haber ciclos ovulatorios se recomienda la evaluación de la *reserva ovárica* en mujeres mayores de 35 años de edad por medio de la medición de las concentraciones de FSH en el tercer día del ciclo, o en reacción al clomifeno, antagonista del estrógeno (véase más adelante en este capítulo). El nivel de FSH <10 UI/ml en el tercer día del ciclo anticipa una reserva adecuada de ovocitos en el ovario. También se estudian como indicadores de la reserva mencionada el recuento de folículos antrales, el nivel de inhibina B y la sustancia inhibidora de los conductos de Müller.

Enfermedad tubárica. Este trastorno puede ser consecuencia de enfermedad inflamatoria pélvica (*pelvic inflammatory disease*, PID), apendicitis, endometriosis, adherencias pélvicas, cirugía en trompas y el empleo previo de un dispositivo intrauterino (*intrauterine device*, IUD). Sin embargo, no se identifica causa alguna incluso en la mitad de las mujeres con infertilidad corroborada por un factor tubárico. Ante la elevada prevalencia de enfermedad tubárica, debe practicarse desde el comienzo en la mayor parte de las parejas estériles una evaluación de la permeabilidad de las trompas mediante histerosalpingografía (HSG) o laparoscopia. Las infecciones subclínicas por *Chlamydia trachomatis* pueden ser una causa no diagnosticada de infertilidad tubárica que no se diagnostica con la frecuencia debida y que exige el tratamiento de ambos cónyuges.

Endometriosis. La *endometriosis* se define como la presencia de glándulas o estroma endometriales fuera de la cavidad endometrial y miometrio. Su presencia la sugieren el antecedente de dispareunia (coito doloroso), empeoramiento de la dismenorrea que suele comenzar antes de la menstruación y engrosamiento del tabique rectovaginal o desviación del cuello uterino en el tacto ginecológico. No se ha dilucidado la patogenia de la infertilidad vinculada con la endometriosis, pero es posible que incluya efectos en el endometrio normal y también adherencias. No obstante, la endometriosis suele ser asintomática y se le descarta de manera definitiva mediante laparoscopia.

CAUSAS PROPIAS DEL VARÓN. (Véase también cap. 340.) Causas sabidas de infertilidad del varón incluyen enfermedad testicular primaria, trastornos del transporte de espermatozoides y enfermedad hipotalámica-hipofisaria que origina hipogonadismo secundario. Sin embargo, no se identifica una causa incluso en la mitad de los varones en que se sospecha que la infertilidad proviene de ellos. El método diagnóstico inicial fundamental es el *análisis de semen*. Es necesario medir las concentraciones de testosterona si el recuento de espermatozoides es reducido en exámenes repetidos o si hay signos clínicos de hipogonadismo.

℞ INFERTILIDAD

El tratamiento de la infertilidad debe adaptarse a los problemas particulares de cada pareja. En muchas situaciones, como la infertilidad inexplicada, la endometriosis leve a moderada o los parámetros apenas satisfactorios de semen, será mejor seguir una estrategia gradual y comenzar con intervenciones de poco riesgo para luego cambiar a las penetrantes y de mayor riesgo sólo si es necesario. Una vez identificados todos los factores de infertilidad y su posible corrección, tal estrategia debe incluir, en orden creciente de complejidad: 1) actitud a la expectativa; 2) citrato de clomifeno (véase más adelante en este capítulo) con inseminación intrauterina o sin ella (*intrauterine insemination*, IUI); 3) gonadotropinas con IUI o sin ella, y 4) fecundación *in vitro* (in vitro *fertilization*, IVF). El tiempo transcurrido para completar la evaluación, la corrección y esperar los resultados puede ser más prolongado en las mujeres que no han cumplido los 30 años de vida, aunque estas medidas deben practicarse en forma rápida en las que tienen más de 35 años. En algunas situaciones no es conveniente esperar.

DISFUNCIÓN OVULATORIA. El tratamiento de la disfunción ovulatoria en primer lugar debe orientarse a identificar la causa del trastorno para administrar el tratamiento específico, cuando sea posible. Por ejemplo, en ocasiones es conveniente recurrir a los agonistas de dopamina en mujeres con hiperprolactinemia (cap. 333); a veces se obtienen buenos resultados con la modificación de hábitos en aquellas con bajo peso corporal o que hacen ejercicio intenso (cap. 76).

Los medicamentos para inducir la ovulación comprenden citrato de clomifeno, gonadotropinas y GnRH en forma pulsátil. El *citrato de clomifeno* es un antagonista no esteroideo de estrógeno que incrementa los niveles de FSH y LH al bloquear la autorregulación negativa de estrógenos en el hipotálamo. La eficacia del clomifeno para inducir la ovulación depende en gran medida de las pacientes elegidas. Induce la ovulación en cerca de 60% de las mujeres con PCOS y es el tratamiento inicial preferido. Se puede combinar con medicamentos que modifiquen las concentraciones de insulina, como metformina. Se tienen resultados menos satisfactorios en mujeres con hipogonadismo hipogonadotrópico. También se han estudiado los *inhibidores de aromatasa* para el tratamiento de la infertilidad. Los resultados iniciales son promisorios, pero en Estados Unidos no se ha autorizado el uso de dichos fármacos para esta indicación.

Las *gonadotropinas* son muy eficaces para inducir la ovulación en mujeres con hipogonadismo hipogonadotrópico y PCOS, y se utilizan para inducir el reclutamiento de múltiples folículos en caso de infertilidad inexplicada y en mujeres de edad más avanzada. Entre sus desventajas están un riesgo importante de gestación múltiple y también de hiperestimulación ovárica, pero este riesgo disminuye con una vigilancia cuidadosa y una estrategia conservadora en cuanto a la estimulación ovárica. Las gonadotropinas de que se dispone en la actualidad incluyen las preparaciones urinarias de LH y FSH, FSH muy purificada y la variedad obtenida por bioingeniería (recombinante). FSH es el componente básico, pero hay un número cada vez mayor de datos de que la adición de alguna cantidad de LH (o hCG) pudiera mejorar los resultados, sobre todo en pacientes hipogonadotrópicas.

La *GnRH pulsátil* es muy eficaz para restaurar la ovulación en mujeres con amenorrea hipotalámica. Los índices de embarazo son semejantes a los que se alcanzan después de utilizar gonadotropinas, pero los de gestación múltiple son menores y casi no hay riesgo de hiperestimulación ovárica. Por desgracia, en Estados Unidos no se cuenta de manera generalizada con GnRH pulsátil.

De los métodos anteriores ninguno es eficaz en mujeres con insuficiencia prematura de ovario; en ellas las técnicas más indicadas son la donación de ovocitos o la adopción.

ENFERMEDADES DE LAS TROMPAS. Si la histerosalpingografía sugiere una anomalía tubárica o en la cavidad uterina, o si la persona tiene 35 años o más para la

fecha de la evaluación inicial, es recomendable la laparoscopia con lavado de trompas, a menudo con histeroscopia. Es posible intentar la reconstrucción de trompas si se identifica alguna enfermedad tubárica, pero por lo general se ha sustituido por el empleo de IVF. En estas pacientes hay un mayor riesgo de que ocurra un embarazo ectópico.

ENDOMETRIOSIS. A pesar de que 60% de las mujeres con endometriosis mínima o leve puede concebir sin tratamiento en el plazo de un año, al parecer la ablación laparoscópica o la extirpación pueden mejorar las cifras de concepción. El tratamiento médico de la endometriosis en etapas avanzadas se utiliza de manera generalizada para el control de los síntomas, pero, según se sabe, no mejora la fecundidad. En casos moderados a graves de tal trastorno, la cirugía conservadora se relaciona con índices de embarazo de 50 y 39%, respectivamente, en comparación con los índices de 25 y 5% con la sola actitud a la expectativa. En algunas mujeres el tratamiento más indicado puede ser la fecundación *in vitro*.

INFERTILIDAD DEL VARÓN. Las opciones terapéuticas para la infertilidad del varón se han ampliado mucho en años recientes (cap. 340). El hipogonadismo secundario puede ser tratado con muy buenos resultados con GnRH pulsátil o gonadotropinas. Las técnicas *in vitro* han brindado nuevas oportunidades para los varones con insuficiencia testicular primaria y deficiencia en el transporte de espermatozoides. La selección del tratamiento inicial entre varias opciones depende del número y la movilidad de los espermatozoides. Lo primero que se probará en los varones con un factor leve de infertilidad (número de espermatozoides, 15 a 20 $\times$ 10^6/ml y movilidad normal) será un periodo de espera. La infertilidad de nivel moderado (10 a 15 $\times$ 10^6 espermatozoides/ml y movilidad de 20 a 40%) se tratará en un inicio con IUI sola o en combinación con el tratamiento de la mujer, con clomifeno o gonadotropinas, pero a veces se necesita IVF con introducción intracitoplásmica de espermatozoides o sin ella (*intracytoplasmic sperm injection*, ICSI). Si el defecto masculino es grave (número de espermatozoides <10 $\times$ 10^6/ml y movilidad de 10%) habrá que recurrir a IVF con ICSI o semen de donante. Si se practica ICSI por azoospermia derivada de la ausencia congénita de ambos conductos deferentes, hay que realizar estudios genéticos y ofrecer asesoramiento ante el peligro de fibrosis quística.

TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA. La creación de técnicas de reproducción asistida (*assisted reproductive technologies*, ART) ha modificado de manera notable el tratamiento de la infertilidad de varones y mujeres. La fecundación *in vitro* está indicada para personas cuya infertilidad depende de muchas causas y que no han obtenido buenos resultados con procedimientos más conservadores. La IVF o la ICSI suele ser el tratamiento más indicado para parejas donde el varón tiene un problema grave de infertilidad o la mujer una enfermedad tubárica, en tanto que se recurre a IVF con ovocitos donados cuando la mujer padece insuficiencia ovárica prematura o está en los últimos años de la edad de reproducción. Los índices de buenos resultados dependen de la edad de la mujer y de la causa de la infertilidad y por lo general son de 18 a 24% por ciclo si se inician antes de que la mujer cumpla 40 años de edad. Después de esa fecha, disminuye de manera extraordinaria el número de ovocitos recuperados y la capacidad de ser fecundados. La fecundación *in vitro*, a pesar de que suele ser eficaz, es un método costoso y necesita vigilancia rigurosa de la inducción de la ovulación y técnicas cruentas que incluyen la aspiración de múltiples folículos. La fecundación *in vitro* se acompaña de un riesgo significativo de gestación múltiple (31% de gemelos, 6% de trillizos y 0.2% de un embarazo con más fetos).

MÉTODOS ANTICONCEPTIVOS

A pesar de contar con métodos anticonceptivos diversos, se sabe que alrededor de 30% de los nacimientos en Estados Unidos son consecuencia de un embarazo no planeado. La gestación en adolescentes sigue siendo un grave problema de salud pública en ese país y cada año ocurren más de un millón de ese tipo de embarazos, es decir, una incidencia mucho mayor de la que se observa en otras naciones industrializadas.

Los métodos anticonceptivos se utilizan de manera generalizada (cuadro 341-5). Sólo 15% de las parejas señalan haber tenido relaciones sexuales sin protección en los últimos 90 días. Un poco más de la mitad de las parejas utilizan una forma reversible de anticoncepción, en tanto que se ha utilizado la esterilización (del varón o la mujer) como forma permanente para evitar la concepción en 33% de las parejas. El aborto es un método relativamente seguro si lo realiza un médico experto, aunque rara vez es la mejor opción.

Ningún método anticonceptivo es ideal, si bien todos son más seguros que llevar el embarazo a término. La eficacia de un método anticonceptivo en particular depende no sólo de su eficacia intrínseca; las diferencias entre la eficacia teórica y la real destacan la importancia de orientar a la paciente y de cumplir de manera estricta las indicaciones cuando se contemplan diversas formas de anticoncepción (cuadro 341-5). Conocer las ventajas y las desventajas de cada técnica es esencial para orientar a la persona sobre los métodos más seguros y más compatibles con su modo de vida. La Organización Mundial de la Salud (OMS) cuenta con recursos extensos de planificación familiar para el médico y la paciente, y es fácil establecer contacto con ella.

MÉTODOS DE BARRERA

Es fácil obtener productos anticonceptivos de barrera (como preservativos, diafragmas y capuchones cervicales), sus efectos son reversibles y ocasionan menos reacciones adversas que los métodos hormonales. No obstante, su eficacia depende en gran medida de su empleo apropiado (cuadro 341-5). La ventaja principal de este tipo de técnicas es la protección que brindan contra infecciones de transmisión sexual (*sexually transmitted infections*, STI) (cap. 124). El uso constante disminuye el peligro de contraer la infección por VIH, gonorrea, uretritis no gonocócica y herpes genital, quizá en parte por el empleo concomitante de espermicidas que algunos tienen. Los preservativos (condones) de membrana natural pueden ser menos eficaces que los de caucho, y los lubricantes con vaselina degradan los condones y aminoran su eficacia para impedir la infección por VIH. Un condón femenino muy eficaz que también protege contra STI fue aprobado en 1994, pero no ha tenido aceptación general.

ESTERILIZACIÓN

La esterilización es el método de control de la natalidad que escogen más a menudo los varones fecundos y las mujeres multíparas que tienen más de 30 años de edad (cuadro 341-5). Se trata de un método que impide la fecundación por la interrupción quirúrgica de las trompas de Falopio en las mujeres y del conducto deferente en los varones. Las dos técnicas pueden revertirse, pero por lo regular se consideran permanentes y sólo se practicarán después de ofrecer asesoramiento a la pareja.

Se han creado algunos métodos de *ligadura de trompas*, todos muy eficaces con un índice acumulativo de embarazos en 10 años de 1.85 por 100 mujeres. A pesar de ello, si la mujer se embaraza, el peligro de que la gestación sea ectópica puede llegar a 30%. El índice de buenos resultados de la reanastomosis de trompas depende del método utilizado, pero incluso después de la reversión satisfactoria sigue siendo grande el riesgo de que surja un embarazo ectópico. Además de evitar el embarazo, la ligadura de trompas reduce el peligro de cáncer de ovario, tal vez porque reduce la inmigración ascendente de posibles carcinógenos.

La *vasectomía* es una técnica quirúrgica muy eficaz de tipo ambulatorio que conlleva poco riesgo. La obtención de la azoospermia puede tardar dos a seis meses, por lo que habrá que utilizar otras técnicas anticonceptivas hasta que

CUADRO 341-5 EFICACIA DE DIFERENTES MÉTODOS DE ANTICONCEPCIÓN

Método anticonceptivo	Eficacia teórica,[a] %	Eficacia real,[a] %	Porcentaje de persistencia de uso, al año[b]	Métodos anticonceptivos utilizados por las estadounidenses[c]
Métodos de barrera				
Condón	98	88	63	20
Diafragma	94	82	58	2
Capuchón cervical	94	82	50	<1
Espermicidas	97	79	43	1
Esterilización				
Del varón	99.9	99.9	100	11
De la mujer	99.8	99.6	100	28
Dispositivo intrauterino				1
Cobre T380	99	97	78	
Progesterona	98	97	81	
Levonorgestrel	99.9	99.8		
Anticonceptivos orales			72	27
Por combinación	99.9	97		
Progestágenos solos	99.5	97		
Progestágenos de larga acción				
Acetato de medroxiprogesterona	99.7	99.7	70	<1

[a] Con autorización de J Trussel et al: Obstet Gynecol 76:558, 1990.
[b] Con autorización de Contraceptive Technology Update. Contraceptive Technology, Feb 1996, Vol 17, No 1, pp 13-24.
[c] Con autorización de LJ Piccinino and WD Mosher: Fam Plan Perspective 30:4, 1998.

dos eyaculaciones sin espermatozoides constituyan una prueba de infertilidad. La reanastomosis puede recuperar la fertilidad en 30 a 50% de los varones, pero el índice de buenos resultados disminuye con el paso del tiempo después de la vasectomía y en él influyen factores como la aparición de anticuerpos contra espermatozoides.

DISPOSITIVOS INTRAUTERINOS

Los dispositivos intrauterinos inhiben el embarazo más bien por un efecto espermicida causado por una reacción inflamatoria estéril por la presencia de un cuerpo extraño en la cavidad uterina (dispositivo de cobre) o la liberación de progestágenos. Con los dispositivos se obtiene un nivel alto de eficacia en ausencia de efectos metabólicos sistémicos, y no se necesita motivación constante para obtener eficacia una vez colocado el dispositivo. Sin embargo, sólo 1% de las estadounidenses los utilizan, en comparación con un índice de 15 a 30% en gran parte de Europa y Canadá, a pesar de las pruebas de que los nuevos modelos no conllevan mayores índices de infección pélvica e infertilidad como se observaba con los primeros modelos. No se utilizará el dispositivo en mujeres con un riesgo alto de contraer STI o de sufrir endocarditis bacteriana. El dispositivo no siempre es eficaz en las pacientes que tienen leiomiomas uterinos porque modifican el tamaño y la forma de la cavidad del útero. El empleo de IUD incrementa el volumen del flujo menstrual, si bien es menos intenso con los que liberan progesterona que con los que tienen cobre.

MÉTODOS HORMONALES

Anticonceptivos orales. Por su facilidad de uso y eficacia, los anticonceptivos orales son la forma de anticoncepción hormonal más usada. Suprimen la ovulación, modifican el moco cervicouterino y alteran el endometrio. Las presentaciones actuales están compuestas de estrógenos y progestágenos sintéticos. El componente estrogénico consiste en etinilestradiol o mestranol, que son metabolizados hasta la forma de etinilestradiol. También se utilizan múltiples progestágenos sintéticos. En muchas presentaciones se utiliza noretindrona y sus derivados. El norgestimato en dosis pequeñas y los progestágenos creados en fecha reciente (desogestrel, gestodene y drospirenona) tienen un perfil menos androgénico; entre los progestágenos, el que tiene el perfil más androgénico es el levonorgestrel y será mejor no usarlo en mujeres con síntomas hiperandrogénicos. Las tres presentaciones principales de estos productos son: 1) combinación de estrógeno y progestágeno en dosis fijas; 2) combinación fásica de estrógeno y progestágeno, y 3) progestágeno solo. Cada una de las presentaciones se administra todos los días durante tres semanas, seguida de una semana sin medicamento durante la cual suele aparecer el flujo menstrual. En Estados Unidos se ha aprobado el uso de dos anticonceptivos orales ampliados: uno es un preparado trimestral que incluye 84 días de fármaco activo y siete días de placebo y el otro es un preparado de acción continua que contiene 90 µg de levonorgestrel y 20 µg de etinilestradiol. Las dosis actuales de este último fármaco varían de 20 a 50 µg. Sin embargo, son escasas las indicaciones para usar dosis de 50 µg y la mayoría de las presentaciones contienen sólo 35 µg de dicho producto. El menor contenido de estrógeno y progesterona en las píldoras de segunda y tercera generación ha disminuido sus efectos adversos y riesgos vinculados con el uso de estos preparados orales **(cuadro 341-6)**. Con las dosis utilizadas en la actualidad, debe advertirse a las mujeres que no dejen de tomar sus píldoras por la posibilidad de que ovulen. Los efectos adversos, como metrorragia intermenstrual, amenorrea, adolorimiento de mamas e incremento de peso, suelen mejorar si se cambia la presentación.

La "minipíldora" que tiene sólo microdosis de un progestágeno es de menor eficacia como anticonceptivo porque el índice de embarazo con ella es de dos a siete por 100 mujeres al año. Sin embargo, tal vez sea conveniente para las mujeres con enfermedades cardiovasculares o para las que no toleran los estrógenos sintéticos.

Nuevos métodos. Se cuenta con un *parche anticonceptivo semanal* con eficacia similar a la de los productos orales, pero a veces se acompaña de una menor frecuencia de metrorragia intermenstrual. Cerca de 2% de los parches no se adhieren y un porcentaje similar de usuarias muestran reacciones cutáneas. La eficacia es menor en mujeres que pesan más de 90 kg. La cantidad de estrógeno expulsado puede ser similar a la de un anticonceptivo oral que tenga 40 µg de etinilestradiol, lo que plantea la posibilidad de que surja un mayor peligro de tromboembolia venosa, factor que debe equipararse con los posibles beneficios en usuarias que no están en condiciones de utilizar de modo satisfactorio otros métodos. La *inyección mensual anticonceptiva de estrógeno/progestágeno* es muy eficaz y el índice de ineficacia en el primer año es menor de 0.2%, aunque puede ser todavía menos eficaz en obesas. Su empleo se acompaña de irregularidades menstruales que disminuyen con el paso del tiempo. Una vez que la mujer interrumpe su uso se recupera con rapidez la fecundidad. También hay un *anillo vaginal mensual* que debe quedar en su sitio durante el coito; es muy eficaz y el índice de fracaso anual es de 0.7%. La ovulación reaparece con el primer ciclo de recuperación, una vez interrumpido el uso del anillo.

CUADRO 341-6 ANTICONCEPTIVOS ORALES: CONTRAINDICACIONES Y RIESGOS PATOLÓGICOS

Contraindicaciones

- Absolutas
  - Problema tromboembólico o accidente vascular cerebral previo
  - Antecedente de tumor estrogenodependiente
  - Hepatopatía activa
  - Embarazo
  - Expulsión anormal de sangre uterina no diagnosticada
  - Hipertrigliceridemia
  - Mujeres mayores de 35 años que fuman mucho (más de 15 cigarrillos al día)
- Relativas
  - Hipertensión
  - Mujeres que toman anticonvulsivos

Riesgos patológicos

- Incremento
  - Arteriopatía coronaria: aumenta sólo en mujeres que fuman y tienen más de 35 años; no guarda relación con el tipo de progestágeno
  - Hipertensión: riesgo relativo de 1.8 (usuarias habituales) y 1.2 (mujeres que dejaron de usarlos)
  - Trombosis venosa: riesgo relativo cercano a 4; peligro que aumente extraordinariamente con el factor V de Leiden o con mutaciones del gen de protrombina (véase cap. 110)
  - Accidente vascular cerebral: su frecuencia aumenta sólo en combinación con hipertensión; no hay una relación clara con la cefalea migrañosa
  - Trombosis de venas cerebrales: riesgo relativo de casi 13 a 15; muestra efecto sinérgico con la mutación del gen de protrombina
  - Cáncer cervicouterino: riesgo relativo de 2 a 4
- Disminución
  - Cáncer ovárico: disminución de 50% del riesgo
  - Cáncer endometrial: disminución de 40% del riesgo

Anticonceptivos de acción prolongada. La administración de un progestágeno que actúe por largo tiempo en la forma de acetato de medroxiprogesterona logra su efecto más bien al inhibir la ovulación y originar cambios en el endometrio y el moco cervicouterino, con lo cual disminuye la posibilidad de implantación y el transporte de espermatozoides. En estos casos sólo se necesita una inyección IM de dicho medicamento que es eficaz durante tres meses, pero para que reaparezca la fecundidad después de interrumpir su uso pueden transcurrir incluso 12 a 18 meses. Los efectos adversos más frecuentes con las formas inyectables de anticonceptivos son amenorrea, menstruaciones irregulares e incremento de peso. Una ventaja importante de los anticonceptivos inyectables a base de progestágeno es que al parecer no se incrementan los episodios tromboembólicos arteriales y venosos, pero pueden surgir con mayor frecuencia vesiculopatías y disminuir la densidad ósea.

MÉTODOS ANTICONCEPTIVOS POSCOITO

Estos métodos impiden la implantación o causan regresión del cuerpo lúteo y son muy eficaces si se usan de manera apropiada. El coito sin precauciones, sin importar la fecha del mes, conlleva una incidencia de 8% de embarazo, cifra que puede disminuir a 2% con la administración de anticonceptivos de urgencia en término de 72 h del coito no protegido. El aviso publicado en 1997 por la *Food and Drug Administration*, de Estados Unidos indicó que es posible utilizar algunos anticonceptivos orales en término de 72 h del coito sin precauciones. En la actualidad ha recibido aprobación como método anticonceptivo poscoital un fármaco que contiene 50 mg de etinilestradiol y 0.25 mg de levonorgestrel y otro que contiene 0.75 mg de levonorgestrel. Los efectos adversos son frecuentes con estos productos que tienen dosis altas de hormonas, e incluyen náusea, vómito y adolorimiento de mamas. Datos de estudios recientes sugieren que la mifepristona en dosis de 600 mg, un antagonista del receptor de progesterona, puede tener una eficacia similar o quizá mayor que los regímenes hormonales y con menos efectos adversos. Dicho producto se distribuye en la actualidad en Estados Unidos para administrarse con miso-

prostol o sin él (prostaglandina E_1 sintética, indicación distinta de la oficial, para este uso del misoprostol).

LECTURAS ADICIONALES

Boivin J et al: International estimates of infertility prevalence and treatment-seeking: Potential need and demand for infertility medical care. Hum Reprod 22:1506, 2007

Fisher WA, Black A: Contraception in Canada: A review of method choices, characteristics, adherence and approaches to counseling. CMAJ 176:953, 2007

Knight PG, Glister C: TGF-β superfamily members and ovarian follicle development. Reproduction 132:191, 2006

Practice Committee of the American Society of Reproductive Medicine: Hormonal contraception: Recent advances and controversies. Fertil Steril 86:S229, 2006

Roy A, Matzuk MM: Deconstructing mammalian reproduction: Using knockouts to define fertility pathways. Reproduction 131:207, 2006

Seminara SB: Mechanisms of disease: The first kiss—a crucial role for kisspeptin-1 and its receptor, G-protein-coupled receptor 54, in puberty and reproduction. Nat Clin Pract Endocrinol Metab 2:328, 2006

342 Transición de la menopausia y hormonoterapia posmenopáusica

JoAnn E. Manson, Shari S. Bassuk

La *menopausia* es el cese permanente de la menstruación ocasionado por pérdida de la función folicular de los ovarios. Se diagnostica en forma retrospectiva después de 12 meses de amenorrea. La edad promedio a la que aparece la menopausia es de 51 años en las mujeres estadounidenses. El término *perimenopausia* se refiere al periodo que transcurre desde la época inmediatamente anterior a la menopausia, cuando declina la fertilidad y aumenta la irregularidad de los ciclos menstruales, hasta el primer año después del cese de las menstruaciones. El inicio de la perimenopausia antecede en dos a ocho años a las últimas menstruaciones y tiene una duración media de cuatro años. El tabaquismo adelanta en dos años la transición a la menopausia.

Si bien los periodos de la perimenopausia y la posmenopausia comparten muchos síntomas, son diferentes la fisiología y el tratamiento clínico y la atención médica de los dos periodos. Los anticonceptivos orales en dosis bajas se han convertido en el fundamento terapéutico en la perimenopausia, en tanto que la hormonoterapia (HT) posmenopáusica es un método común para aliviar los síntomas después que desaparece la menstruación.

PERIMENOPAUSIA

FISIOLOGÍA

La masa del ovario y la fertilidad declinan pronto después de los 35 años de edad e incluso con mayor rapidez durante la perimenopausia; la pérdida de los folículos primarios, un proceso que comienza antes del nacimiento, ocurre de manera estable hasta la menopausia (cap. 341). En la perimenopausia, los intervalos intermenstruales se acortan en grado importante (típicamente, en tres días) debido a una fase folicular acelerada. Los niveles de hormona foliculoestimulante (*follicle-stimulating hormone*, FSH) aumentan a consecuencia de alteraciones en la foliculogénesis y merman la secreción de inhibina. A diferencia de los niveles constantemente altos de FSH y bajos de estradiol que se observan en las mujeres menopáusicas, la perimenopausia se caracteriza por niveles hormonales "irregularmente irregulares". La propensión a los ciclos anovulatorios puede ocasionar un medio hiperestrogénico, hipoprogestacional que contribuye a la mayor frecuencia de hiperplasia endometrial o carcinoma, pólipos uterinos y leiomiomas que se observa en las mujeres de edad perimenopáusica. En la **figura 342-1** se muestran los valores séricos medios de algunas hormonas ováricas e hipofisarias durante la transición menopáusica. Con la transición hacia la menopausia, los valores de estradiol experimentan un notable descenso, en tanto que los de estrona se conservan relativamente, lo cual refleja la aromatización periférica de los andrógenos suprarrenales y ováricos. Los valores de FSH aumentan más que los de hormona luteinizante (*luteinizing hormone*, LH), posiblemente a causa de la pérdida de inhibina, así como de la realimentación por los estrógenos.

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

Debido a su extrema variabilidad intraindividual, los valores de FSH y de estradiol son indicadores diagnósticos imperfectos de la menopausia en las mujeres que menstrúan. Sin embargo, una concentración baja de FSH en la fase folicular temprana (días 2 a 5) del ciclo menstrual es incompatible con un diagnóstico de perimenopausia. La medición de FSH también ayuda a valorar la fertilidad; los niveles <20 mUI/ml, 20 a <30 mUI/ml y ≥30 mUI/ml medidos el día 3 del ciclo, indican respectivamente una posibilidad buena, regular y mala de lograr el embarazo.

SÍNTOMAS

Es difícil saber si los síntomas que aparecen en la etapa media de la vida se deben a envejecimiento del ovario o a otros cambios propios de la senectud. Hay pruebas de peso de que la transición menopáusica origina bochornos, sudores nocturnos, hemorragia irregular y sequedad vaginal, y pruebas moderadas de que puede originar perturbaciones del sueño en algunas mujeres. No hay pruebas concluyentes ni suficientes de que el envejecimiento ovárico es la causa principal de cambios del ánimo, depresión, disminución de la memoria o de la concentración, síntomas somáticos, incontinencia urinaria o disfunción sexual. En un estudio estadounidense, casi 60% de las mujeres refirieron bochornos en los dos años previos a sus últimas menstruaciones. Son muy variables la intensidad, la duración y la frecuencia de los síntomas.

Rx PERIMENOPAUSIA

En las mujeres con menstruaciones irregulares o abundantes o con síntomas relacionados con factores hormonales que alteran la calidad de vida, los anticonceptivos orales combinados en dosis bajas constituyen el elemento principal del tratamiento. Las dosis fijas de estrógeno y progestina (p. ej., 20 μg de etinilestradiol y 1 mg de acetato de noretindrona diariamente durante 21 días cada mes) pueden eliminar los síntomas vasomotores y restablecer las características cíclicas regulares. Los anticonceptivos orales brindan otros beneficios, como protección contra cánceres ováricos y endometriales y el aumento de la densidad ósea, si bien no está claro si su uso durante la perimenopausia disminuye el riesgo de fractura en una etapa ulterior. Por otra parte, es importante el beneficio anticonceptivo, dada la tasa de embarazos no intencionales que se observa en el quinto decenio de la vida, la cual rivaliza con la de las adolescentes. Las contraindicaciones para el uso de anticonceptivos orales incluyen tabaquismo de cigarrillos, enfermedades hepáticas, antecedente de tromboembolia o enfermedad cardiovascular, cáncer de mama o hemorragia vaginal inexplicada. Las formulaciones que sólo contienen progestágenos (p. ej., 0.35 mg de noretindrona diariamente) o las inyecciones de medroxiprogesterona (Depo-Provera) (p. ej., 150 mg por vía intramuscular cada tres meses) pueden proporcionar una alternativa para el tratamiento de la menorragia perimenopáusica en mujeres que fuman o que tienen factores de riesgo cardiovasculares. Si bien los progestágenos no regularizan los ciclos ni reducen el número de días de hemorragia vaginal, sí disminuyen el volumen del flujo menstrual.

Algunas de las estrategias no hormonales para reducir el flujo menstrual son el uso de antiinflamatorios no esteroideos como ácido mefenámico (dosis inicial de 500 mg al principio de la menstruación, luego 250 mg cada 6 h durante dos a tres días) o cuando fracasan los tratamientos farmacológicos, la ablación endometrial. La menorragia requiere una evaluación para descartar trastornos uterinos. La ecografía transvaginal con

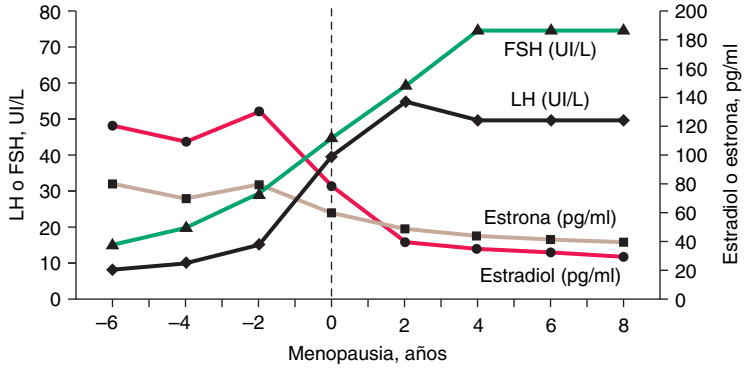

FIGURA 342-1. Concentración sérica media de hormonas ováricas e hipofisarias durante la transición menopáusica. FSH, hormona foliculoestimulante; LH, hormona luteinizante. (*Reproducida con autorización, de JL Shifren, I Schiff: The aging ovary: J Women's Health Gend Based Med 9:S-3, 2000.*)

intensificación por medio de solución salina es de utilidad para detectar leiomiomas o pólipos y la aspiración endometrial puede identificar cambios hiperplásicos.

TRANSICIÓN A LA MENOPAUSIA. En mujeres sexualmente activas que utilizan hormonas anticonceptivas para aliviar los síntomas perimenopáusicos, es preciso individualizar el hecho de cuándo cambiar a hormonoterapia y si es conveniente hacerlo. Las dosis de estrógenos y progestágenos (ya sean sintéticos o formas naturales de progesterona) en la hormonoterapia son más bajas que en los anticonceptivos orales y se ha documentado que no previenen el embarazo. Si bien la ausencia de menstruaciones espontáneas durante un año indica de manera fiable la suspensión de la ovulación, no es posible valorar el patrón menstrual natural mientras una mujer está tomando un anticonceptivo oral. Las mujeres dispuestas a cambiar a un método anticonceptivo de barrera deberán hacerlo; si las menstruaciones ocurren espontáneamente se podrá reanudar el uso del anticonceptivo oral. La edad promedio de las menstruaciones finales en otras mujeres de la familia sirve de guía respecto a cuándo iniciar este proceso, el cual puede repetirse cada año hasta que haya ocurrido la menopausia.

MENOPAUSIA Y HORMONOTERAPIA POSMENOPÁUSICA

Una de las decisiones de atención de la salud más complejas que afrontan las mujeres es la de utilizar o no la hormonoterapia posmenopáusica. Ésta, una vez prescrita principalmente para aliviar los síntomas vasomotores, se ha promovido como una estrategia para detener diversos trastornos que se aceleran después de la menopausia, como la osteoporosis y las enfermedades cardiovasculares. En el año 2000, en promedio, 40% de las posmenopáusicas de 50 a 74 años en Estados Unidos habían utilizado hormonoterapia (HT). Este uso generalizado no está justificado dada la escasez de datos concluyentes, hasta hace muy poco tiempo, sobre las consecuencias de este tratamiento para la salud. Aunque muchas mujeres dependen de sus proveedores de cuidados de la salud para que les brinden una respuesta definitiva a la pregunta de si es conveniente utilizar hormonas después de la menopausia, representa un desafío ponderar los beneficios y riesgos en cada paciente.

Si bien los análisis observacionales sugieren que la hormonoterapia previene las enfermedades cardiovasculares y otros padecimientos crónicos, los beneficios aparentes son resultado, por lo menos en parte, de diferencias entre mujeres que optan por usar hormonas después de la menopausia y las que no lo hacen. Quienes optan por la hormonoterapia suelen ser más sanas, tener mayor acceso a la atención médica, cumplir mejor con los tratamientos prescritos y mantener un modo de vida que promueve la salud. Los estudios aleatorios, que eliminan estos factores de influencia, no han confirmado de manera uniforme los beneficios encontrados en los estudios observacionales. Por este motivo se interrumpió en fecha temprana el mayor estudio sobre HT realizado hasta la fecha, la *Women's Health Initiative* (WHI), que examinó a más de 27 000 posmenopáusicas de 50 a 79 años (media, 63 años) durante un promedio de cinco a siete años y ello se debió a que, en forma global, hubo una relación desfavorable de riesgo/beneficio en el componente de estrógeno/progestágeno y un riesgo excesivo de accidente vascular cerebral que no fue superado por el menor riesgo de cardiopatía coronaria (*coronary heart disease*, CHD) en el componente que recibió solamente estrógeno.

El siguiente resumen ofrece una guía para la toma de decisiones basada en una síntesis de los datos comprobados con que hoy se cuenta. La prevención de las enfermedades cardiovasculares se eliminó de la ecuación debido a la falta de evidencia de estos beneficios según los estudios clínicos aleatorios recientes.

BENEFICIOS Y RIESGOS DE LA HORMONOTERAPIA POSMENOPÁUSICA (Cuadro 342-1)

Beneficios definitivos • ***SÍNTOMAS DE MENOPAUSIA.*** Evidencias contundentes, que incluyen resultados de estudios clínicos aleatorios, indican que el tratamiento con estrógenos es muy eficaz para controlar los síntomas vasomotores y genitourinarios. Los métodos alternativos, como el empleo de antidepresivos (como la venlafaxina, 75 a 150 mg/día), gabapentina (300 a 900 mg/día), clonidina (0.1 a 0.2 mg/día) o vitamina E (400 a 800 UI/día) o el consumo de productos que contienen soya u otros fitoestrógenos, también alivian los síntomas vasomotores, aunque son menos eficaces que la hormonoterapia. Para los síntomas genitourinarios, la eficacia del estrógeno vaginal es similar a la del estrógeno oral o transdérmico.

OSTEOPOROSIS (Véase también cap. 348)

Densidad ósea. Al reducir las tasas de recambio óseo y de resorción de hueso, el estrógeno ralentiza la pérdida ósea relacionada con el envejecimiento que experimentan la mayoría de las mujeres posmenopáusicas. Más de 50 estudios aleatorios han demostrado que el tratamiento con estrógenos después de la menopausia, con o sin una progestina, rápidamente aumenta la densidad mineral ósea de la columna vertebral en 4 a 6% y en la cadera en 2 a 3% y mantiene estos incrementos durante el tratamiento.

Fracturas. Los resultados de estudios observacionales indican un riesgo de fracturas vertebrales de 50 a 80% menor y un riesgo de fractura de cadera, muñeca y otras periféricas 25 a 30% más bajo en las usuarias actuales de estrógenos; la adición de un progestágeno no parece modificar este beneficio. La suspensión del tratamiento con estrógenos lleva a una menor protección. En la WHI, los cinco a siete años de tratamiento con progestágenos y estrógenos combinados o sólo con estrógenos se acompañó de una reducción de 30 a 40% en las fracturas de la cadera y de 20 a 30% en las fracturas totales de una población no seleccionada en cuanto a osteoporosis. Se ha demostrado en estudios aleatorizados que los bisfosfonatos (como alendronato, 10 mg/día o 70 mg una vez por semana; risedronato, 5 mg/día o 35 mg una vez por semana; o ibandronato, 2.5 mg/día o 150 mg una vez al mes o 3 mg cada tres meses por vía IV) y el raloxifeno (60 mg/día), un modulador selectivo de receptor de estrógeno (*selective estrogen receptor modulator*, SERM), incrementen la densidad de la masa ósea y disminuyen la frecuencia de fracturas. Otra opción reciente para tratar la osteoporosis es la hormona paratiroidea (teriparatida, 20 µg/día por vía SC). Estos fármacos, a diferencia del estrógeno, no parecen tener efectos adversos sobre el endometrio o la mama. El aumento de la actividad física y la ingesta adecuada de calcio (1 000 a 1 500 mg/día divididos en dos a tres dosis) y vitamina D (400 a 800 UI/día) también reducen el riesgo de fracturas relacionadas con osteoporosis.

Riesgos definidos • ***CÁNCER ENDOMETRIAL (SÓLO CON ESTRÓGENO).*** En un análisis combinado de 30 estudios observacionales se encontró tres veces más riesgo de cáncer endometrial en usuarias a corto plazo (uno a cinco años) de estrógeno sin progestágeno y un aumento de casi 10 veces en el riesgo en usuarias de estos medicamentos durante 10 o más años. Estos datos están apoyados por resultados provenientes del estudio aleatorio Intervenciones con Estrógeno/Progestágeno Posmenopáusico (*Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions*, PEPI), en el cual 24% de las mujeres a las que se les administró estrógeno sin progestágeno durante tres años desarrollaron hiperplasia endometrial atípica, una lesión premaligna, en comparación con sólo 1% de las mujeres a quienes se les administró placebo. El uso de un progestágeno, que se opone a los efectos del estrógeno en el endometrio, elimina estos riesgos.

TROMBOEMBOLIA VENOSA. En un metaanálisis reciente de 12 estudios (ocho con caso control, uno de cohortes y tres aleatorios) se encontró que el uso actual de estrógeno conllevaba una duplicación del riesgo de tromboembolia venosa en mujeres posmenopáusicas. Los riesgos relativos de los eventos tromboembólicos fueron incluso mayores (2.7 a 5.1) en los tres estudios incluidos en el metaanálisis. Los resultados de la WHI indican un incremento del doble en el riesgo de tromboembolia venosa y pulmonar que acompaña al uso de estrógeno-progestágeno y un incremento de 33% en el riesgo con el uso de estrógeno únicamente.

CÁNCER DE MAMA (CON ESTRÓGENO Y PROGESTÁGENO). Se ha encontrado un mayor riesgo de cáncer de mama en las usuarias actuales o recientes de estrógenos en los estudios observacionales; este riesgo está directamente relacionado con la duración de su uso. En un metaanálisis de 51 estudios de caso y control y de cohorte, el tratamiento hormonal posmenopáusico a corto plazo (menos de cinco años) no elevó de manera ostensible la frecuencia de cáncer de mama, en tanto que su aplicación a largo plazo (cinco años o más) conllevó un aumento de riesgo de 35%. A diferencia de los datos relacionados con el cáncer endometrial, los regímenes combinados de estrógeno y progestágeno al parecer aumentan el riesgo de cáncer de mama más que el estrógeno solo. Los resultados de estudios aleatorios también indican que la hormonoterapia incrementa el riesgo de cáncer de mama. En el estudio WHI, las mujeres asignadas para recibir hormonas combinadas durante 5.6 años, en promedio, tuvieron una posibilidad 24% mayor de tener cáncer mamario, que aquellas con placebo, pero 7.1 años de recibir solamente estrógenos no incrementó el riesgo. Por este motivo, WHI indicó una tendencia a la disminución en el riesgo de cáncer mamario con el uso de estrógenos solos, si bien no se sabe si este dato correspondería a las presentaciones de estrógenos diferentes de los estrógenos equinos conjugados o a la duración del tratamiento, es decir, mayor de siete años. En el Estudio Cardiológico y de Restitución de Estrógeno/progestágeno (*Heart and Estrogen/progestin Replacement Study*, HERS), el tratamiento combinado durante cuatro años se acompañó de un aumento de 27% en el riesgo de cáncer de mama. Si bien este último dato no fue significativo desde el punto de vista estadístico, la totalidad de la evidencia implica fuertemente al tratamiento con estrógenos y progestágenos en la carcinogénesis de la mama.

ENFERMEDAD VESICULAR. Los datos de grandes estudios observacionales indican un incremento de dos a tres veces en el riesgo de que aparezcan cálculos vesiculares o de la necesidad de colecistectomía en posmenopáusicas que

CUADRO 342-1 BENEFICIOS Y RIESGOS DE LA HORMONOTERAPIA (HT) EN POSMENOPÁUSICAS COMO FORMA DE PREVENCIÓN PRIMARIA[a]

		Beneficio o riesgo		
		Relativos		Absolutos
Resultados	**Efecto**	**Estudios por observación**	**Estudio WHI,[b] excepto cuando se señale**	**Estudio WHI,[b] excepto cuando se señale**
Beneficios definidos				
Síntomas de menopausia	Mejoría definida	Disminución de 70-80% del riesgo	Disminución de 65-90% del riesgo[c]	
Osteoporosis	Incremento definido en la densidad mineral de huesos y disminución en el riesgo de fracturas	Disminución de 20-50% del riesgo de fractura	E+P: disminución de 33% del riesgo de fractura de la cadera E: disminución de 39% del riesgo de fractura de la cadera	E+P: disminución de 50 fracturas de cadera (110 en comparación con 160) por 100 000 mujeres-años E: disminución de 60 fracturas de cadera (110 en comparación con 170) por 100 000 mujeres-años
Riesgos definidos				
Cáncer endometrial	Incremento definido en el riesgo si se usa estrógeno como monoterapia; no aumenta el riesgo con la combinación de estrógeno-progestágeno	E+P: no hay incremento del riesgo E: incremento >300% de riesgo (1-5 años); incremento >600% del riesgo (5 años o más)	E+P: no hay incremento del riesgo E: no aplicable	E+P: no hay diferencia en el riesgo E: 46 casos en exceso, por 100 000 mujeres-años con estrógenos solos (estudios observacionales)[d]
Tromboembolia venosa	Incremento definido en el riesgo	Incremento de 110% del riesgo	E+P: incremento de 106% del riesgo E: incremento de 32% del riesgo	E+P: 180 casos en exceso (350 en comparación con 170) por 100 000 mujeres-años E: 80 casos en exceso (300 en comparación con 220) por 100 000 mujeres-años
Cáncer de mama	Incremento en el riesgo con el empleo a largo plazo (5 años o más) de estrógeno-progestágeno	E+P: incremento de 63% del riesgo (5 años o más) E: incremento de 20% del riesgo (5 años o más)	E+P: incremento de 24% del riesgo E: no hay incremento del riesgo	10-30 casos en exceso por 10 000 mujeres que utilizaron HT durante 5 años; 30-90 casos en exceso por 10 000 mujeres después de 10 años de uso; 50-200 casos en exceso por 10 000 mujeres después de 15 años de uso (estimado obtenido de datos de observación y hallazgos de E+P en WHI)
Enfermedades vesiculares	Incremento definido en el riesgo	Incremento de 110% del riesgo	E+P: incremento de 67% del riesgo E: incremento de 93% del riesgo	E+P: 180 casos en exceso (460 en comparación con 260) por 100 000 mujeres-años E: 310 casos en exceso (650 en comparación con 340) por 100 000 mujeres-años
Riesgos y beneficios probables o inciertos				
Cardiopatía coronaria	Incremento probable en el riesgo en ancianas y mujeres en quienes han transcurrido mucho años después de la menopausia; posible disminución del riesgo o ningún efecto en mujeres más jóvenes o que en fecha reciente mostraron la menopausia	E+P: disminución de 36% del riesgo E: disminución de 45% del riesgo	E+P: incremento de 24% del riesgo E: no hay incremento ni decremento del riesgo	E+P: 60 casos en exceso (390 en comparación con 330) por 100 000 mujeres-años E: no hay diferencias en riesgos
Accidente vascular cerebral	Probable incremento en el riesgo	Incremento de 12% del riesgo	E+P: incremento del 31% del riesgo E: incremento de 39% del riesgo	E+P: 70 casos en exceso (310 en comparación con 240) por 100 000 mujeres-años E: 120 casos en exceso (440 en comparación con 320) por 100 000 mujeres-años
Cáncer de ovario	Probable incremento en el riesgo, con empleo a largo plazo (5 años o más)	E+P: no hay efecto (menos de 4 años de uso) E: incremento de 80% del riesgo (10 años o más)	E+P: incremento de 58% del riesgo[e] E: aún no se cuenta con datos	E+P: 10 casos en exceso (40 en comparación con 30) por 100 000 mujeres-años[e]
Cáncer colorrectal	Probable disminución en el riesgo con la combinación de estrógeno-progestágeno	Disminución de 34% del riesgo	E+P: disminución de 37% del riesgo E: no hay incremento ni decremento del riesgo	E+P: 70 casos menos (90 en comparación con 160) por 100 000 mujeres-años E: no hay diferencia en riesgo
Diabetes mellitus	Probable disminución en el riesgo	Disminución de 20% del riesgo	E+P: disminución de 21% del riesgo E: disminución de 12% del riesgo[e]	E+P: 150 casos menos (610 en comparación con 760) por 100 000 mujeres-años E: 140 casos menos (1 160 en comparación con 1 300) por 100 000 mujeres-años[e]
Disfunción de la esfera psíquica	Disminución no probada del riesgo (datos incongruentes, de estudios por observación e investigaciones con asignación aleatoria)	Disminución de 34% del riesgo	Incremento de 76% del riesgo de demencia senil a los 65 años o más	120-230 casos en exceso de demencia senil por 100 000 mujeres-años

[a] E, estrógeno solo; E+P, estrógeno y progestágeno. Muchos estudios evaluaron el estrógeno equino conjugado o solo en combinación con acetato de medroxiprogesterona.
[b] WHI, *Women's Health Initiative*. El componente de estrógeno y progestágeno del estudio WHI evaluó 5.6 años de administración de estrógeno equino conjugado (0.625 mg/día) y además acetato de medroxiprogesterona (2.5 mg/día), en comparación con placebo. El componente de estrógeno solo del estudio WHI evaluó 7.1 años de administración de estrógeno equino conjugado (0.625 mg/día) en comparación con placebo.
[c] Los datos provinieron de otros estudios. WHI no fue planeado para evaluar el efecto de HT en síntomas de menopausia.
[d] JE Manson, KA Martin: N Engl J Med 345:34, 2001.
[e] No alcanzó significación estadística.

reciben estrógeno oral. En el estudio WHI, las mujeres asignadas para recibir la combinación de estrógeno-progestágeno o estrógeno solo tuvieron un riesgo 67 y 93% mayor, respectivamente, de ser sometidas a colecistectomía, que aquellas asignadas al placebo. También se observaron mayores riesgos en HERS. La aplicación transdérmica de HT no incrementó el riesgo de enfermedad vesicular, pero se necesitan más investigaciones al respecto.

Riesgos y beneficios probables o inciertos • ***CARDIOPATÍA CORONARIA/APOPLEJÍA.*** Hasta hace poco tiempo, la hormonoterapia se había recomendado con entusiasmo como un posible método cardioprotector. En los últimos tres decenios, múltiples estudios observacionales sugirieron, en conjunto, que el uso de estrógenos conlleva una reducción de 35 a 50% en la frecuencia de cardiopatía coronaria en las mujeres posmenopáusicas. La admisibilidad biológica de ese vínculo está apoyada por datos provenientes de estudios aleatorios que demuestran que el estrógeno exógeno reduce los niveles plasmáticos de colesterol unido a lipoproteína de baja densidad (*low-density lipoprotein*, LDL) y aumenta los de colesterol unido a lipoproteína de alta densidad (*high-density lipoprotein*, HDL) en 10 a 15%. La administración de estrógenos también afecta favorablemente los niveles de lipoproteína, la oxidación de las LDL, la función vascular endotelial, el fibrinógeno y el inhibidor 1 del activador del plasminógeno. Sin embargo, el tratamiento con estrógenos también tiene efectos desfavorables sobre otros biomarcadores de riesgo cardiovascular; aumenta los niveles de triglicéridos; favorece la coagulación por medio del factor VII, los fragmentos de protrombina 1 y 2 y el ascenso del fibrinopéptido A e incrementa los niveles de la proteína C reactiva, que es un marcador inflamatorio.

Los estudios aleatorios de tratamiento con estrógeno o con estrógeno y progestágeno combinado en mujeres con enfermedad cardiovascular preexistente no han confirmado los beneficios referidos en estudios observacionales. En el HERS, un estudio de prevención secundaria ideado para poner a prueba la eficacia y seguridad del tratamiento con estrógeno y progestágeno sobre los resultados cardiovasculares clínicos, la frecuencia a cuatro años de mortalidad coronaria e infarto miocárdico no fatal fue similar en el grupo sujeto a tratamiento activo que en el grupo que recibió placebo y se observó un aumento de 50% en el riesgo de complicaciones coronarias durante el primer año del estudio en las participantes asignadas al grupo de tratamiento activo. Aunque es posible que el progestágeno mitigue los beneficios del estrógeno, el estudio de Restitución de Estrógeno y Ateroesclerosis (*Estrogen Replacement and Atherosclerosis*, ERA) indicó que el avance de la ateroesclerosis coronaria determinado por medio de exploraciones angiográficas no se veía afectado por el tratamiento con estrógeno solo o combinado con progestágeno. Es más, el *Papworth Hormone Replacement Therapy Atherosclerosis Study*, un estudio de estradiol transdérmico con y sin noretindrona, el *Women's Estrogen for Stroke Trial* (WEST), un estudio de 17β-estradiol oral y el *Estrogen in the Prevention of ReInfarction Trial* (ESPRIT), un estudio sobre el valerato de estradiol por vía oral, no encontraron beneficios cardiovasculares con los regímenes estudiados. Por consiguiente, en estudios clínicos, la hormonoterapia no ha resultado eficaz para la prevención secundaria de la enfermedad cardiovascular en las mujeres posmenopáusicas.

Los estudios de prevención primaria también sugieren un aumento temprano del riesgo cardiovascular y ausencia de cardioprotección con la hormonoterapia posmenopáusica. Los resultados del gran estudio WHI sugieren un efecto cardiovascular nocivo de la hormonoterapia. Las mujeres asignadas a 5.6 años de tratamiento con estrógenos y progestina tuvieron una posibilidad 24% mayor de desarrollar cardiopatía coronaria y una posibilidad 31% mayor de sufrir apoplejía que las asignadas a recibir placebo. En la rama de pacientes de la WHI que sólo recibió estrógeno se observó un aumento similar en la frecuencia de apoplejía y ningún efecto en la cardiopatía coronaria.

Sin embargo, un análisis más detenido de los datos publicados sugiere que la fecha de inicio de la HT puede influir en forma trascendente en el vínculo entre esta terapia y CHD. El estrógeno puede lentificar las etapas iniciales de la aterosclerosis, pero en las lesiones ateroescleróticas avanzadas ejerce efectos adversos. Se ha planteado la hipótesis de que los efectos protrombóticos y proinflamatorios del estrógeno se manifiestan de manera intrínseca y modo predominante en mujeres con lesiones subclínicas que son el comienzo de HT, mucho después de la transición de la menopausia, en tanto que las mujeres con menor daño arterial en las que se inicia HT al comienzo de la menopausia, pueden obtener beneficio cardiovascular porque todavía no presentan lesiones avanzadas. Los datos obtenidos de primates refuerzan este concepto. Los estrógenos conjugados no tuvieron efecto en la magnitud de la placa en arteria coronaria en monos cinomolgos que recibieron estrógeno solo o en combinación con progestágeno, cuya administración comenzó dos años después de la ooforectomía (en promedio seis años en mujeres) y mucho después de establecida la aterosclerosis. Sin embargo, la administración de hormonas exógenas inmediatamente después de la ooforectomía en las fases incipientes de la aterosclerosis disminuyó 70% la magnitud de la placa.

Otros resultados que refuerzan la hipótesis anterior se obtienen de los análisis de subgrupos de datos de investigaciones observacionales y clínicas. Por ejemplo, a pesar de que no hubo vínculo entre el estrógeno como monoterapia y CHD en la cohorte del estudio WHI en su totalidad, esta terapia se acompañó de una disminución del riesgo de CHD de 37% en los participantes de 50 a 59 años. A diferencia de ello se observó una disminución de riesgo de 8% solamente, en mujeres de 60 a 69 años y entre las de 70 a 79 años hubo inclusive incremento de 11% en el riesgo. Ante el número relativamente pequeño de casos de infarto del miocardio o muerte de origen coronaria (la definición primaria de CHD en WHI), especialmente en mujeres más jóvenes, estas diferencias intragrupales y entre grupos de edad no tuvieron significado estadístico. Sin embargo, cuando se amplió la definición de CHD para incluir las cirugías de derivación coronaria o las intervenciones coronarias percutáneas, la monoterapia de estrógenos se acompañó de una disminución significativa de 45% en CHD en mujeres del grupo más joven. Además, el uso de estrógenos se acompañó de menor cantidad de placa calcificada en la arteria coronaria.

La edad no ejerció un efecto similar en el componente de estrógeno-progestágeno de WHI, pero a partir de la menopausia aumentaron uniformemente los riesgos de CHD. La combinación de estrógeno-progestágeno se acompañó de una disminución de 11% del riesgo en mujeres en quienes no habían transcurrido 10 años después de la menopausia, pero se acompañó de un incremento de 22% en el riesgo para mujeres en quienes habían transcurrido 10 a 19 años desde la menopausia y hubo un incremento de 71% en el riesgo para mujeres en quienes habían transcurrido 20 años o más desde la menopausia (solamente estas últimas tuvieron significado estadístico). En el gran estudio observacional *Nurses' Health Study*, las mujeres que decidieron comenzar HT en un término de cuatro años después de la menopausia tuvieron un menor riesgo de CHD que quienes no la utilizaron, en tanto que las que comenzaron su administración 10 años o más después de la menopausia al parecer obtuvieron poco beneficio en la esfera coronaria. Los estudios observacionales incluyen una elevada proporción de mujeres que comienzan HT en un término de tres a cuatro años después de la menopausia y las investigaciones clínicas comprenden una elevada proporción de mujeres en quienes han transcurrido 12 o más años después de la menopausia, razón por la que estos hallazgos permiten reconciliar algunas de las diferencias aparentes entre los dos tipos de estudio.

No se sabe si la edad en que se inició la HT influye en el riesgo de accidente vascular cerebral. Se necesitan más investigaciones sobre la edad, la fecha desde la menopausia y otras características clínicas así como biomarcadores que permitan anticipar incrementos o disminuciones en el riesgo cardiovascular, vinculado con el uso exógeno de HT. Además, no se sabe si las diferencias de dosis, presentaciones o vías de administración en la HT generarán efectos diferentes en la esfera cardiovascular.

CÁNCER COLORRECTAL. Los estudios observacionales han sugerido que la hormonoterapia reduce el riesgo de cáncer de colon y rectal, si bien las magnitudes estimadas de los beneficios relativos fluctuaron entre 8 y 34% en diversos metaanálisis. En la WHI, el único estudio en que se analizó este aspecto, el tratamiento con estrógenos y progestágenos se asoció a una reducción importante de 44% en el cáncer colorrectal durante un periodo de 5.6 años; no se observó beneficio cuando se administró únicamente el estrógeno en siete años.

DECLINACIÓN COGNOSCITIVA Y DEMENCIA. Un metaanálisis de 10 estudios de casos y controles y dos de cohortes sugirieron que la hormonoterapia posmenopáusica se asociaba a una disminución de 34% en el riesgo de demencia. Sin embargo, nuevos estudios aleatorizados, incluido WHI, no demostraron beneficio del estrógeno como monoterapia o la combinación de estrógeno y progestágeno en la evolución de la enfermedad leve a moderada de Alzheimer, ni mostraron efecto nocivo de la HT en la incidencia de demencia senil, en mujeres de 65 años o mayores o tuvieron efecto en ambos factores. Se necesitan más investigaciones para saber si la fecha de comienzo de la HT influye en los resultados en la esfera cognoscitiva.

CÁNCER DE OVARIO Y OTRAS ENFERMEDADES. Con base en los datos de estudios observacionales y aleatorizados limitados se ha planteado la hipótesis de que la HT incrementa el riesgo de cáncer de ovario y reduce el de diabetes mellitus de tipo 2. Los resultados de WHI refuerzan tales hipótesis.

ESTUDIO DEL PACIENTE: Hormonoterapia en la posmenopausia

El uso racional de la HT en la posmenopausia exige equilibrar los posibles beneficios y riesgos. La **figura 342-2** incluye un esquema para la toma de decisiones. En primer lugar el médico debe saber si la mujer tiene síntomas

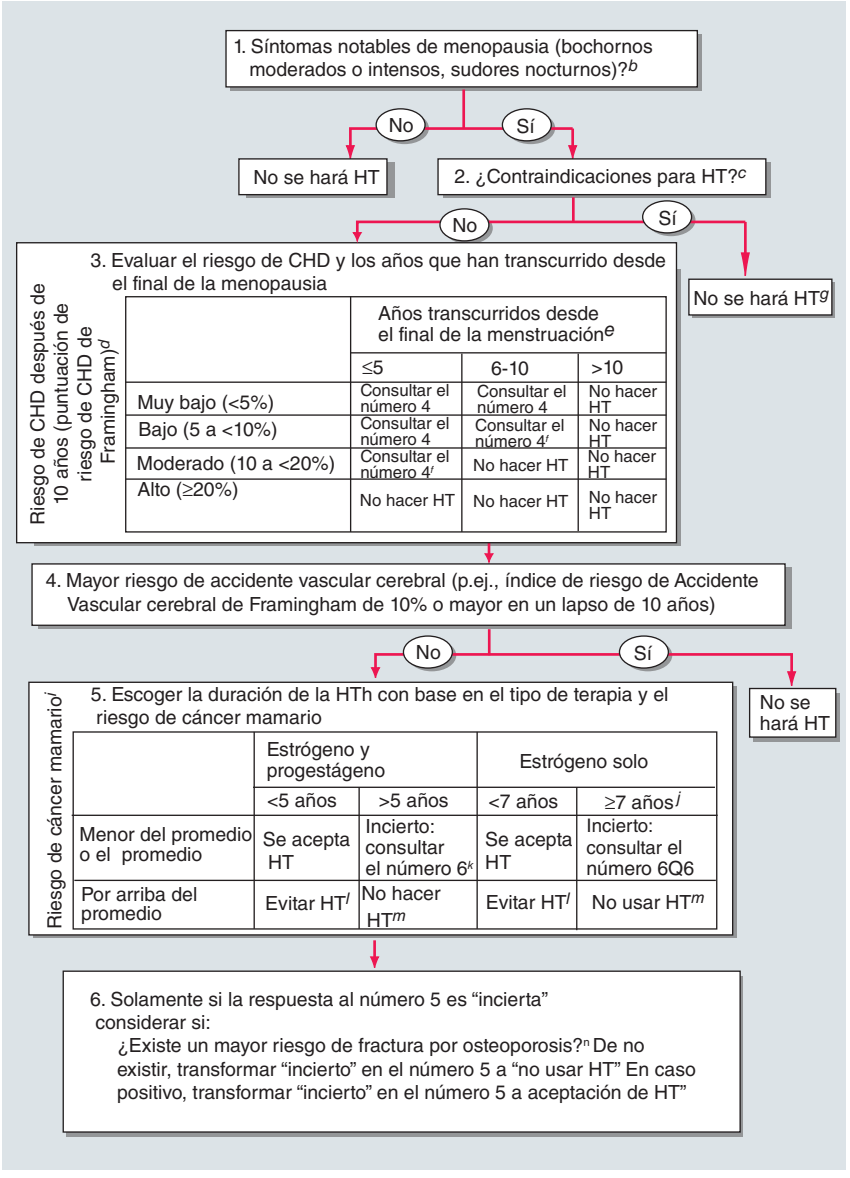

FIGURA 342-2. Organigrama para identificar candidatas apropiadas para recibir hormonoterapia en la posmenopausia (HT). CHD, cardiopatía coronaria.
[a]Reevaluar cada fase como mínimo cada seis a 12 meses (en el supuesto de que la mujer sigue prefiriendo HT).
[b]Las mujeres con sequedad vaginal sin síntomas vasomotores moderados o intensos pueden recibir estrógeno por vía vaginal.
[c]Contraindicaciones acostumbradas: expulsión inexplicada de sangre por vagina; hepatopatía activa; antecedente de tromboembolia venosa por embarazo, consumo de anticonceptivos orales o de origen desconocido; coagulopatía; antecedente de cáncer de mama o endometrio; antecedente de CHD, accidente vascular cerebral, ataque isquémico transitorio o diabetes. Otras contraindicaciones son hipertrigliceridemia (>400 mg/100 ml); vesiculopatía activa y antecedente de tromboembolia venosa por inmovilidad, ser sometida a cirugía o haber tenido fractura de hueso; es mejor no recurrir a la HT oral pero la HT transdérmica puede ser una opción (véase *f* más adelante)
[d]Riesgo decenal de CHD basado en el *Framingham Coronary Heart Disease Risk Score* (Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: JAMA 285:2486, 2001), modificado por JE Manson y SS Bassuk: *Hot Flashes, Hormones & Your Health*, New York McGraw-Hill, 2007.
[e]Si han transcurrido más de 10 años desde la menopausia, la mujer no es candidata adecuada para comenzar HT (primer uso).
[f]No recurrir a HT oral. Puede ser una opción la HT transdérmica porque ejerce menos efectos adversos en los factores de coagulación, niveles de triglicéridos y factores de inflamación, en comparación con la HT oral.
[g]Pensar en el uso de un inhibidor selectivo de la recaptura de serotonina o de serotonina-noradrenalina, gabapentina, clonidina, soya u otras posibilidades.
[h]Habrá que continuar la HT si persisten síntomas moderados o intensos de la menopausia. Los puntos finales recomendados en cuanto a duración se basan en los resultados de los estudios de la *Women's Health Initiative* hechos en estrógeno-progestágeno y estrógeno solo, que duraron 5.6 y 7.1 años, respectivamente. Si la HT duró más tiempo no se conoce el "balance" de beneficios y riesgos.
[i]Riesgo de cáncer mamario por arriba del promedio: una o más familiares de primer grado con cáncer de mama; genes de susceptibilidad como *BRCA1* o *BRCA2*; o el antecedente personal de una biopsia de mama donde se identificó atipia.
[j]La mujer con menopausia prematura posquirúrgica puede recibir HT hasta la edad promedio de la menopausia (51 años en Estados Unidos) y después seguir el organigrama en cuanto a decisiones ulteriores.
[k]Si la mujer consume diariamente progestágeno, evitar su uso más largo. Si el uso de progestágeno es cíclico o poco frecuente, procurar que no dure más de uno a dos años.
[l]Si los síntomas menopáusicos son intensos se utiliza estrógeno y progestágeno durante dos a tres años como máximo y estrógeno solo durante cuatro a cinco años, como máximo.
[m]Si existe riesgo elevado de fractura por osteoporosis (véase el número 6), pensar en el uso de bisfosfonato, raloxifeno u otra posibilidad.
[n]Mayor riesgo de fractura por osteoporosis: osteopenia corroborada, antecedente personal o familiar de fractura no traumática, tabaquismo actual o pesar más de 56.75 kilogramos.
Fuente: con autorización de JE Manson y SS Bassuk: *Hot Flashes, Hormones & Your Health*, New York, McGraw-Hill, 2007.

moderados o intensos de la menopausia, que es la única indicación para emprender HT sistémica (los síntomas urogenitales en ausencia de síntomas vasomotores pueden ser tratados con un estrógeno vaginal). Como paso siguiente se revisarán con la paciente los beneficios y los riesgos de esta terapia, se insistirá en los índices absolutos y no a los relativos del efecto y se destacarán las dudas en los conocimientos clínicos en aspectos

que sean importantes. (Las cifras de enfermedades crónicas por lo común aumentan con el envejecimiento y, por ello, los riesgos absolutos tienden a ser mayores en mujeres más ancianas, incluso si los riesgos relativos quedan en un nivel similar.) Hay que destacar los posibles efectos adversos, en particular la hemorragia vaginal, que puede ser consecuencia del uso de presentaciones combinadas de estrógenos-progestágenos recomendados para mujeres con útero intacto. También hay que saber la preferencia personal de la mujer en cuanto al tratamiento e incluirla en la decisión. Las contraindicaciones para emprender la HT deben ser evaluadas en forma sistemática e incluirán: hemorragia vaginal no explicada; hepatopatía activa; tromboembolia venosa; antecedente de cáncer endometrial (excepto estadio 1 sin invasión profunda) o de cáncer de mama; y antecedentes de CHD, accidente vascular cerebral, ataque isquémico transitorio o diabetes. Algunas contraindicaciones relativas son hipertrigliceridemia (más de 400 mg/100 ml) y alguna vesiculopatía activa; en estos casos pudiera ser una opción el estrógeno transdérmico. Es importante no considerar que la prevención de cardiopatías constituya un beneficio esperado de HT y será pensar mejor en que puede incrementar la posibilidad de accidente vascular cerebral y de que surja un pequeño incremento temprano en el riesgo de arteriopatía coronaria. No obstante, este tratamiento puede ser apropiado, si los beneficios no coronarios del mismo claramente superan los riesgos. Una mujer que sufra un evento coronario agudo o apoplejía mientras recibe hormonoterapia deberá suspender el tratamiento de inmediato.

El *uso a corto plazo* (menos de cinco años) de hormonoterapia es apropiado para el alivio de los síntomas menopáusicos en mujeres que no tienen contraindicación para este uso. Sin embargo, se evitará este tratamiento en mujeres con riesgo basal elevado de eventos cardiovasculares futuros. Las pacientes con contraindicaciones o que no aceptan la HT pueden beneficiarse del empleo de algunos antidepresivos (incluidos venlafaxina, fluoxetina o paroxetina), gabapentina, clonidina, soya o yezgo (sauquillo negro) y contra los síntomas de vías genitourinarias, cremas o dispositivos intravaginales con estrógeno.

El *uso a largo plazo* (cinco años o más) de la hormonoterapia es más problemático, ya que el mayor riesgo de cáncer de mama debe considerarse un factor en la toma de decisiones. Las candidatas razonables para este uso incluyen un pequeño porcentaje de mujeres posmenopáusicas y comprenden aquellas que manifiestan síntomas vasomotores graves persistentes o un mayor riesgo de osteoporosis (p. ej., las que presentan osteopenia, un antecedente personal o familiar de fractura no traumática o peso menor de 57 kg), que tampoco tienen antecedente personal o familiar de cáncer de mama en algún familiar de primer grado u otras indicaciones y quienes muestren una fuerte preferencia personal por la hormonoterapia. Las mujeres que no son candidatas para recibir este tratamiento son aquéllas con enfermedad cardiovascular y las que tienen un mayor riesgo de cáncer de mama (p. ej., mujeres con un familiar de primer grado que sufre cáncer de mama, genes predisponentes, como *BRCA1* o *BRCA2*, o un antecedente personal de atipia celular detectado por medio de biopsia de mama) y las que tienen bajo riesgo de osteoporosis. Incluso en candidatas razonables habrá que recurrir a estrategias para llevar al mínimo la dosis y la duración de su empleo. Por ejemplo, las mujeres que usan HT para reducir los síntomas vasomotores intensos en los comienzos de la posmenopausia deben pensar en la interrupción de la terapia antes de cinco años y reanudarla solamente si persisten los síntomas. Ante la participación de los progestágenos en el agravamiento del riesgo de cáncer mamario habrá que considerar los regímenes que utilizan la exposición cíclica y no continua a ellos si se amplía el tratamiento. Para evitar la osteoporosis hay que pensar en otras terapias como los bisfosfonatos o SERM. Las investigaciones sobre preparados con andrógenos han sido escasas, particularmente en el aspecto de la inocuidad a largo plazo. Seguramente tendrán interés particular las investigaciones futuras sobre los efectos de estos fármacos en las enfermedades cardiovasculares, la tolerancia a la glucosa y el cáncer de mama.

Además de la hormonoterapia, el control de los síntomas y la prevención de la enfermedad crónica pueden lograrse por cambios en el modo de vida, lo que incluye abstinencia de tabaquismo, actividad física adecuada y una dieta saludable. Una gama creciente de opciones farmacológicas (p. ej., bisfosfonatos o SERM para la osteoporosis y fármacos hipocolesterolemizantes o antihipertensivos para la enfermedad cardiovascular) también reducirán la dependencia exclusiva del uso de hormonas. Sin embargo, la hormonoterapia a corto plazo puede beneficiar a algunas mujeres.

LECTURAS ADICIONALES

Advisory Panel of the North American Menopause Society: Estrogen and progestin use in peri- and postmenopausal women: March 2007 Position Statement of the North American Menopause Society. Menopause 14:168, 2007

American College of Obstetricians and Gynecologists Task Force on Hormone Therapy: Hormone therapy. Obstet Gynecol 104:S1, 2004

Hsia J et al: Conjugated equine estrogens and coronary heart disease. Arch Intern Med 166:357, 2006

Manson JE et al: Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. N Engl J Med 349:523, 2003

——— et al: Estrogen therapy and coronary-artery calcification. N Engl J Med 356:2591, 2007

Manson JE, with Bassuk SS: *Hot Flashes, Hormones & Your Health*. New York: McGraw-Hill, 2007

Roberts H: Managing the menopause. BMJ 334(7596):736, 2007

Rossouw JE et al: Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. JAMA 297:1465, 2007

Steering Committee for the Women's Health Initiative: Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 291:1701, 2004

Warren MP: Historical perspectives in postmenopausal hormone therapy: Defining the right dose and duration. Mayo Clin Proc 82(2):219, 2007

343 Trastornos de la diferenciación sexual

John C. Achermann, J. Larry Jameson

El desarrollo sexual comienza en el útero, pero continúa hasta la adultez temprana con el alcance de la madurez sexual y la capacidad reproductiva. Las etapas tempranas del desarrollo sexual pueden dividirse en tres componentes principales: sexo cromosómico, sexo gonadal (determinación sexual) y sexo fenotípico (diferenciación sexual) **(fig. 343-1)**. Las anormalidades en cada una de estas etapas pueden originar trastornos del desarrollo sexual (*disorders of sex development*, DSD). El niño nacido con genitales ambiguos requiere valoración pediátrica urgente, ya que algunas causas, como la hiperplasia suprarrenal congénita (*congenital adrenal hyperplasia*, CAH), conllevan crisis suprarrenales potencialmente fatales. Son esenciales la asignación temprana del género y la comunicación clara con los padres respecto al diagnóstico y al tratamiento. Es crucial la participación de un equipo multidisciplinario para planear la intervención quirúrgica (en caso necesario), el tratamiento médico y la asesoría. Los DSD también pueden manifestarse más tarde como resultado de formas sutiles de disfunción gonadal (p. ej., síndrome de Klinefelter [*Klinefelter syndrome*, KS]) y a menudo los diagnostican los internistas. Como los DSD conllevan diversas consecuencias psicológicas, reproductivas y metabólicas, debe establecerse un diálogo abierto entre el paciente y los profesionales de la salud para asegurar la continuidad y la atención a estos problemas.

DIFERENCIACIÓN SEXUAL NORMAL

El *sexo cromosómico* describe el complemento cromosómico sexual X y Y (46,XY varón; 46,XX mujer) que se establece en el momento de la fecundación. La presencia de un cromosoma Y normal determina que ocurrirá desarrollo del testículo, incluso en presencia de múltiples cromosomas X (p. ej., 47,XXY o 48,XXXY). La pérdida de un cromosoma X altera el desarrollo gonadal (mosaicismo 45,X o 45,X/46,XY). Los fetos sin cromosoma X (45,Y) no son viables.

Se llama *sexo gonadal* a la asignación del tejido gonadal como testículo u ovario. La gónada embrionaria es bipotencial y puede desarrollarse (más o menos a los 40 días de gestación) para formar testículos u ovarios, lo cual depende de cuáles genes se expresen **(fig. 343-2)**. El desarrollo del testículo es iniciado por la expresión del gen *SRY* (región determinante del sexo en el

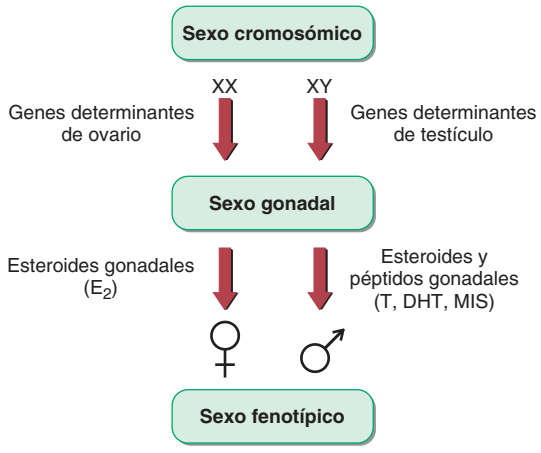

FIGURA 343-1. La diferenciación sexual puede dividirse en tres componentes principales: sexo cromosómico, sexo gonadal y sexo fenotípico. T, testosterona; DHT, dihidrotestosterona; MIS, sustancia inhibidora mülleriana.

cromosoma Y) del cromosoma Y, que codifica un factor de transcripción de secuencia HMG. *SRY* se expresa transitoriamente en células destinadas a convertirse en las células de Sertoli y sirve como interruptor pivote para establecer el linaje testicular. La mutación de *SRY* impide el desarrollo del testículo en varones 46,XY cromosómicos, en tanto que la transposición de *SRY* en mujeres 46,XX basta para inducir al desarrollo del testículo y un fenotipo masculino. Se requieren otros genes para continuar el desarrollo testicular. *SOX9* (gen 9 de secuencia HMG relacionada con *SRY*) experimenta una regulación al alza notable durante el desarrollo de la gónada del varón, pero se inactiva en la gónada femenina. La expresión transgénica de *SOX9* basta para iniciar la formación de testículos en ratones y las mutaciones que destruyen *SOX9* alteran dicho desarrollo. *WT1* (gen 1 relacionado con el tumor de Wilms [*Wilms tumor-related gene 1*]) actúa en una etapa temprana de la vía genética y regula la transcripción de varios genes, entre los que figuran *SF1*, *DAX1* y *AMH* (que codifica la sustancia inhibidora mülleriana [*müllerian-inhibiting substance*, MIS]). El *SF1* (factor esteroidogénico 1 [*steroidogenic factor 1*]) codifica un receptor nuclear que funciona en cooperación con otros factores de transcripción para regular un gran conjunto de genes suprarrenales y gonadales, incluidos muchos participantes en la esteroidogénesis. Las mutaciones heterocigóticas

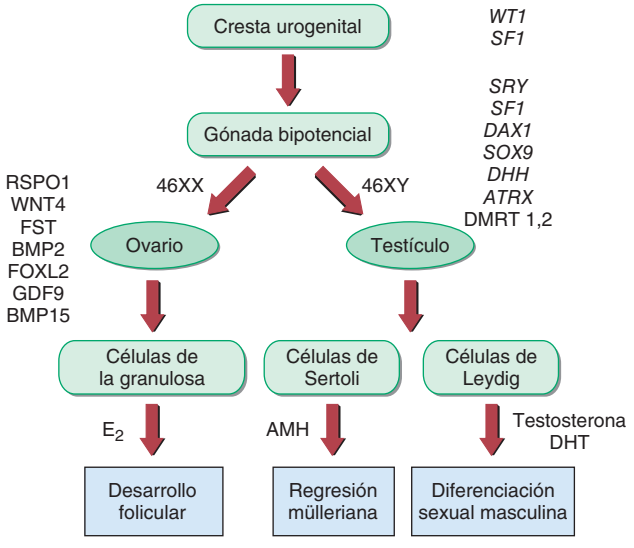

FIGURA 343-2. La regulación genética del desarrollo gonadal. *WT1*, gen 1 relacionado con el tumor de Wilms; *SF1*, factor esteroidogénico 1; *SRY*, región determinante sexual del cromosoma Y; *SOX9*, gen 9 HMG-secuencia relacionada con SRY; *DHH*, erizo del desierto; *ATRX* (talasemia alfa, retraso mental en el X); *DAX1*, inversión sexual sensible a la dosis, hipoplasia suprarrenal congénita en el cromosoma X, gen 1; DMRT 1/2, factor 1/2 de transcripción relacionado con MAB3 de doble sexo; WNT4, sitio 4 de integración de MMTV tipo sin alas; FST, folistatina; BMP2 y 15, factores morfológicos óseos 2 y 15 (*bone morpho factors 2 and 15*); FOXL2, factor de transcripción L2 con cabeza de tenedor (*forkhead transcription factor L2*); GDF9, factor 9 de diferenciación del crecimiento (*growth differentiation factor 9*); AMH, hormona antimülleriana (sustancia inhibidora mülleriana); DHT, dihidrotestosterona; RSPO1, R-espondina 1.

de *SF1* se encuentran en cerca de 10% de pacientes XY con disgenesia gonadal y defectos en la androgenización, lo que indica la sensibilidad de los testículos a la dosis del gen *SF1*. La pauta de expresión temprana de *SF1* en la gónada es paralela a la de otro receptor nuclear huérfano, *DAX1* (inversión sexual sensible a la dosis, hipoplasia suprarrenal congénita en el cromosoma X, gen 1). La *DAX1* se regula en descenso conforme se desarrolla el testículo. La duplicación de *DAX1* altera el desarrollo del testículo, posiblemente por antagonizar la función de SRY y SF1. Por otra parte, las eliminaciones o mutaciones de *DAX1* originan una alteración en la formación de los cordones testiculares, lo cual revela la sensibilidad excesiva de la vía de determinación del sexo masculino a los efectos de dosificación de gen. Además de las antes mencionadas, las mutaciones humanas y murinas indican que por lo menos otros 15 genes también intervienen en la diferenciación y desarrollo de las gónadas, lo mismo que en la posición final de éstas (fig. 343-2). Estos genes codifican un conjunto de moléculas de señalización y factores de crecimiento paracrino, además de los factores de transcripción.

Aunque alguna vez se consideró que el desarrollo ovárico era un proceso "predeterminado", ahora está claro que se expresan genes específicos durante las etapas más tempranas del desarrollo ovárico (p. ej., folistatina) (fig. 343-2). Una vez formado el ovario se requiere la expresión de diversos genes específicos para el desarrollo folicular normal (p. ej., receptor de la hormona foliculoestimulante [*follicle stimulating hormone*, FSH], *GDF9*). La esteroidogénesis en el ovario requiere el desarrollo de folículos que contienen células de la granulosa y células de la teca alrededor de los oocitos (cap. 341). Por consiguiente, la esteroidogénesis ovárica es mínima hasta que se producen las gonadotropinas en la pubertad.

Las células germinales también se desarrollan de una manera dismórfica sexual. En el ovario en desarrollo, las células germinales primordiales (*primordial germ cells*, PGC) inician la meiosis, mientras que proliferan y luego presentan un paro mitótico en los testículos en desarrollo. La entrada de las PGC en la meiosis se inicia por el ácido retinoico, el cual activa *STRA8* (estimulado por ácido retinoico 8 [*stimulated by retinoic acid 8*]) y otros genes implicados en la meiosis. El testículo en desarrollo produce niveles altos de CYP26B1, una enzima que degrada al ácido retinoico, lo que impide que las PGC inicien la meiosis.

El *sexo fenotípico* alude a las estructuras de los genitales externos e internos y a las características sexuales secundarias. El fenotipo masculino requiere la secreción de hormona antimülleriana ([*anti-müllerian hormone*, AMH], sustancia inhibidora mülleriana) de las células de Sertoli y de la testosterona de las células de Leydig de los testículos. La AMH es un miembro de la familia del factor de crecimiento (factor de transformación del crecimiento beta [*transforming growth factor-beta,* TGF-β])y actúa a través de receptores específicos, produciendo regresión de las estructuras müllerianas (60 a 80 días de gestación). Más o menos a los 60 a 140 días de gestación, la testosterona favorece el desarrollo de estructuras de Wolff, entre las que se incluyen el epidídimo, los conductos deferentes y las vesículas seminales. La testosterona también es el precursor de la dihidrotestosterona (DHT), un andrógeno potente que favorece el desarrollo de los genitales externos, comprendidos el pene y el escroto (65 a 100 días y más adelante) **(fig. 343-3)**. El seno urogenital se desarrolla para formar la próstata y la uretra prostática en el varón y la uretra y la porción inferior de la vagina en la mujer. El tubérculo genital se transforma en el glande peniano en el varón y en el clítoris en la mujer. Los botones urogenitales dan lugar al escroto o a los labios mayores y los pliegues uretrales se fusionan para producir el cuerpo del pene y la uretra en el varón o los labios menores femeninos. En la mujer, los conductos de Wolff experimentan regresión y los conductos de Müller forman las trompas de Falopio, el útero y la parte superior de la vagina. Un fenotipo femenino normal se desarrollará aunque falte la gónada, pero se requiere estrógeno para la maduración del útero y la mama en la pubertad.

TRASTORNOS DEL SEXO CROMOSÓMICO

Los trastornos del sexo cromosómico resultan de anormalidades en el número o la estructura de los cromosomas X o Y **(cuadro 343-1)**.

SÍNDROME DE KLINEFELTER (47,XXY)

Fisiopatología. La forma clásica del síndrome de Klinefelter (KS) (47,XXY) ocurre después de la falta de disyunción meiótica de los cromosomas sexuales durante la gametogénesis (40% durante la espermatogénesis, 60% durante la ovogénesis) (cap. 63). Las formas de mosaico del KS (46,XY/47,XXY) se considera que obedecen a la falta de disyunción mitótica cromosómica dentro del cigoto y ocurren en por lo menos 10% de los individuos con este trastorno. Son menos comunes otras variantes cromosómicas de KS (p. ej., 48,XXYY; 48,XXXY) comunicadas.

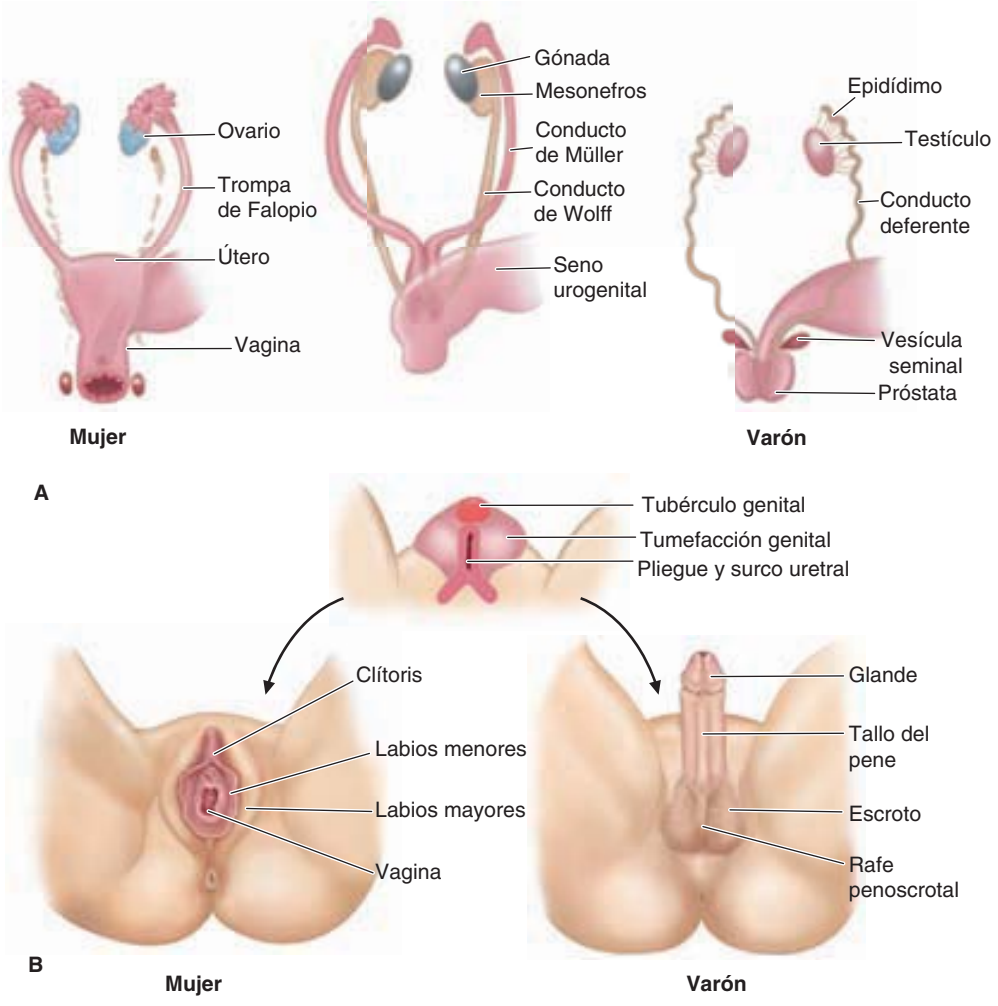

FIGURA 343-3. Diferenciación sexual normal. ***A.*** Tracto urogenital interno. ***B.*** Genitales externos. (*Según JD Wilson, JE Griffin, in E Braunwald et al. [eds]: Harrison's Principles of Internal Medicine, 15th ed. Nueva York, McGraw-Hill, 2001.*)

Manifestaciones clínicas. El síndrome de Klinefelter se caracteriza por testículos pequeños, infertilidad, ginecomastia, proporciones eunucoides y una virilización deficiente en varones fenotípicos. Tiene una frecuencia de uno a 1 000 varones, pero muchos casos no se diagnostican. En casos graves, los individuos presentan antes de la pubertad testículos pequeños, o alteraciones de la androgenización y ginecomastia en la época de la pubertad. El retraso en el desarrollo y las discapacidades para el aprendizaje pueden ser manifestaciones adicionales. En una etapa ulterior, las características eunucoides o la infertilidad llevan al diagnóstico. Los testículos son pequeños y firmes (longitud mediana de 2.5 cm [4 ml de volumen]; casi siempre <3.5 cm [12 ml]) y es típico que parezcan inapropiadamente pequeños para el grado de androgenización. Por lo general no se requiere biopsias, pero revela la hialinización de los túbulos seminíferos y la azoospermia. Otras manifestaciones clínicas del síndrome de Klinefelter se enumeran en el cuadro 343-1. Las concentraciones plasmáticas de hormona foliculoestimulante (FSH) y de hormona luteinizante (*luteinizing hormone*, LH) aumentan en la mayoría de los pacientes con 47,XXY (90 y 80%, respectivamente) y la testosterona plasmática está reducida (50 a 75%), lo cual refleja la insuficiencia gonadal primaria. El nivel de estradiol suele ser alto en virtud de la estimulación crónica de las células de Leydig por la LH y a causa de la aromatización de androstenediona por el tejido adiposo; el incremento de la razón estradiol/testosterona produce ginecomastia. Los pacientes con formas mosaico del síndrome de Klinefelter tienen manifestaciones clínicas menos graves, testículos más grandes y a veces logran la fertilidad.

Rx SÍNDROME DE KLINEFELTER

La ginecomastia debe tratarse con reducción quirúrgica si resulta preocupante (cap. 340). La complementación androgénica mejora la virilización, libido, energía, deficiencia de fibrinólisis y mineralización ósea en los varones con insuficiencia androgénica, pero a veces agrava la ginecomastia (cap. 340). En algunos casos se ha logrado la fertilidad con fertilización *in vitro* en varones con oligospermia, o con inyección espermática intracitoplásmica (*intracytoplasmic sperm injection*, ICSI) después de recuperar espermatozoides mediante técnicas de extracción espermática testicular. En centros especializados, es posible la recuperación espermática exitosa con esta técnica en más de 50% de los varones con KS sin mosaicismo. Después de la ICSI y la transferencia embrionaria se logran embarazos exitosos en cerca de 50% de estos casos. Es necesario considerar el riesgo de transmisión de esta anormalidad cromosómica, sería deseable la detección previa a la implantación.

SÍNDROME DE TURNER (DISGENESIA GONADAL; 45,X)

Fisiopatología. Alrededor de 50% de los individuos con síndrome de Turner (*Turner syndrome*, TS) poseen un cariotipo 45,X, alrededor de 20% tienen mosaicismo 46,XX/45,X y los restantes presentan anormalidades estructurales del cromosoma X, como fragmentos de X, isocromosomas o anillos. Las manifestaciones clínicas del síndrome de Turner se deben a la haploinsuficiencia de múltiples genes del cromosoma X (p. ej., homeosecuencia corta [*short stature homeobox*, SHOX]). Sin embargo, los genes grabados también pueden resultar afectados cuando el X heredado tiene diferentes orígenes paternos.

Manifestaciones clínicas. El síndrome de Turner se caracteriza por gónadas estriadas bilaterales, amenorrea primaria, estatura corta y múltiples anomalías congénitas en mujeres fenotípicas. Afecta a cerca de una de 2 500 mujeres y se diagnostica a diferentes edades, lo cual depende de las manifestaciones clínicas dominantes (cuadro 343-1). En la etapa prenatal, suele establecerse de manera incidental un diagnóstico de síndrome de Turner tras el muestreo de vellosidades coriónicas o tras la amniocentesis por razones no relacionadas, como una edad materna avanzada. Entre los datos característicos en la ecografía prenatal están aumento en la translucidez de la nuca y reducción del crecimiento fetal en algunos casos. Se considerará el diagnóstico posnatal de síndrome de Turner en recién nacidas o lactantes con linfedema, pliegues en la nuca, implantación baja de la línea del pelo o defectos cardiacos del lado izquierdo, así como en niñas con una falla de crecimiento inexplicable o retraso de la pubertad. Si bien un desarrollo espontáneo limitado durante la pubertad ocurre hasta en 30% de las niñas con síndrome de Turner (10%, 45,X; 30 a 40%, 45,X/46,XX) y cerca de 2% llegan a la menarquia, la generalidad de las mujeres con el síndrome de Turner desarrollan una insuficiencia ovárica completa. Por tanto, se considerará este diagnóstico en todas las mujeres que presentan amenorrea primaria o secundaria y elevación en los niveles de gonadotropinas.

Rx SÍNDROME DE TURNER

El tratamiento de niñas y mujeres con síndrome de Turner requiere un plan multidisciplinario, debido a la variedad de órganos y sistemas que pueden resultar afectados. Se llevará a cabo una evaluación cardiaca y renal detallada al momento del diagnóstico. Las pacientes con defectos cardiacos congénitos (*congenital heart defects*, CHD) (30%) (válvula aórtica bicuspídea, 30 a 50%; coartación de la aorta, 30%; dilatación de la raíz aórtica, 5%) requieren control a largo plazo por un cardiólogo experto, profilaxis con antibióticos para procedimientos dentales o quirúrgicos e imágenes seriadas de las dimensiones de la raíz aórtica, ya que una dilatación progresiva de ésta se vincula con mayor riesgo de disección aórtica. Las que sufren malformaciones renales y urinarias congénitas (30%) corren el riesgo de infecciones de las vías urinarias, hipertensión y nefrocalcinosis. La hipertensión puede presentarse independientemente de las malformaciones cardiacas y renales y se vigilará y tratará al igual que en otros pacientes con hipertensión esencial. El crecimiento del clítoris y otros datos de virilización sugieren la presencia de material cromosómico Y encubierto, transpuesto, y conlleva un mayor

CUADRO 343-1 MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LOS TRASTORNOS CROMOSÓMICOS DEL DESARROLLO SEXUAL (DSD)

Trastorno	Complemento cromosómico común	Gónada	Genitales		Desarrollo de la mama	Manifestaciones
			Externos	Internos		
Síndrome de Klinefelter	47,XXY o 46,XY/47,XXY	Testículos hialinizados	Masculinos	Masculinos	Ginecomastia	Testículos pequeños, azoospermia, disminución del vello facial y axilar, disminución de la libido, estatura alta y aumento de la longitud de las piernas, disminución de la longitud del pene, mayor riesgo de tumores mamarios, enfermedades tromboembólicas, dificultades de aprendizaje, obesidad, diabetes mellitus, venas varicosas
Síndrome de Turner	45,X o 46,XX/45,X	Estría gonadal u ovario inmaduro	Femeninos	Femeninos hipoplásicos	Femenina inmadura	Lactancia: linfedema, cuello con membrana, tórax en escudo, baja implantación de la línea del pelo, defectos cardiacos y coartación de la aorta, malformación de las vías urinarias y riñón en herradura Infancia: estatura corta, cúbito valgo, cuello corto, cuartos metacarpianos cortos, uñas hipoplásicas, micrognacia, escoliosis, otitis media e hipoacusia sensorioneural, ptosis y ambliopía, múltiples nevos y formación de queloides, enfermedad autoinmunitaria de la tiroides, dificultades del aprendizaje visual-espacial Adultez: insuficiencia puberal y amenorrea primaria, hipertensión, obesidad, dislipidemia, alteraciones en la tolerancia a la glucosa y la resistencia a la insulina, enfermedades tiroideas autoinmunitarias, enfermedad cardiovascular, dilatación de la raíz aórtica, osteoporosis, enfermedad inflamatoria intestinal, disfunción hepática crónica, mayor riesgo de cáncer de colon, hipoacusia
Disgenesia gonadal mixta	45,X/46,XY	Testículo o estría gonadal	Variables	Variables	Por lo general masculina	Estatura corta, mayor riesgo de tumores gonadales, algunas características del síndrome de Turner
Hermafroditismo verdadero (DSD ovotesticular)	46,XX/46,XY	Testículo y ovario u ovotestículo	Variables	Variables	Ginecomastia	Posible mayor riesgo de tumores gonadales

riesgo de gonadoblastoma, al parecer a causa de genes de cromosoma Y diferentes a *SRY*. Durante la infancia se llevará a cabo una valoración regular de función tiroidea, peso, dentición, audición, habla, visión y aspectos educacionales. La otitis media y la enfermedad del oído medio son frecuentes en la infancia (50 a 85%), y la pérdida auditiva sensorioneural se vuelve cada vez más frecuente con la edad (70 a 90%). Puede haber hipotiroidismo autoinmunitario (15 a 30%) en la infancia, pero la edad promedio de inicio es el tercer decenio. Es preciso brindar asesoría sobre los problemas de crecimiento y fertilidad a largo plazo. Existen grupos de apoyo para pacientes en todo el mundo.

El tratamiento de la estatura corta en niñas con síndrome de Turner sigue siendo un reto, ya que la estatura final en ausencia de tratamiento rara vez sobrepasa 150 cm. La hormona del crecimiento recombinante en dosis alta estimula la tasa de crecimiento en niñas con síndrome de Turner y se puede utilizar sola o combinada con dosis bajas del esteroide anabólico no aromatizable oxandrolona (hasta 0.05 mg/kg/día) en la niña mayor (más de ocho años). Sin embargo, los incrementos finales en la estatura suelen ser modestos (5 a 10 cm) y puede resultar beneficiosa la individualización de los regímenes terapéuticos en función de la respuesta. Las niñas con datos de insuficiencia gonadal requieren restitución de estrógenos para inducir al desarrollo de la mama y del útero, para apoyar el crecimiento y para mantener la mineralización ósea. Ahora, la mayoría de los médicos eligen iniciar el tratamiento con dosis bajas de estrógenos (la décima a octava parte de la dosis de reposición para adulto) a fin de inducir la pubertad en una edad apropiada (cerca de los 12 años). Las dosis de estrógeno se incrementan en forma gradual para permitir la feminización en un periodo de dos a tres años. Más tarde se añaden progestágenos para regular las hemorragias por supresión y algunas mujeres con síndrome de Turner en la actualidad logran embarazos exitosos después de la donación de óvulos y fecundación *in vitro*. El control a largo plazo de las mujeres con síndrome de Turner implica la vigilancia cuidadosa de la reposición de hormonas sexuales y la función reproductora, mineralización ósea, función cardiaca y dimensiones de la raíz aórtica, presión arterial, peso y tolerancia a la glucosa, perfiles hepáticos y de lípidos, función tiroidea y capacidad auditiva.

DISGENESIA GONADAL MIXTA (45,X/46,XY)

La disgenesia gonadal mixta típicamente es resultado del mosaicismo 45,X/46,XY. El fenotipo de los pacientes con este trastorno varía en grado considerable. Si bien algunos tienen un fenotipo predominantemente femenino con características somáticas del síndrome de Turner, gónadas estriadas y estructuras müllerianas, otros individuos 45,X/46,XY tienen un fenotipo masculino y testículos y el diagnóstico se establece de manera incidental después de la amniocentesis o durante la investigación de la infertilidad. En la práctica, la mayoría de los niños que acuden al médico tienen genitales ambiguos y características somáticas variables. Suele escogerse un sexo de crianza femenino (60%) cuando es deficiente el desarrollo fálico y hay estructuras uterinas. Sin embargo, está indicada la gonadectomía para evitar una mayor secreción de andrógenos y prevenir el desarrollo de gonadoblastoma (hasta 25%). Los individuos criados como varones requieren cirugía reconstructiva por hipospadias y para extirpar las estrías gonadales. Pueden preservarse los testículos escrotales, pero requieren exploraciones periódicas por si desarrollan un tumor. La biopsia para descartar el carcinoma *in situ* es recomendable en la adolescencia y puede requerirse el aporte complementario de testosterona para la virilización en la pubertad. La estatura potencial suele estar limitada.

TRASTORNO DEL DESARROLLO SEXUAL OVOTESTICULAR

El DSD ovotesticular (antes llamado *hermafroditismo verdadero*) ocurre cuando existe un ovario y un testículo o cuando se encuentra un ovotestículo en un individuo. Por razones desconocidas, la asimetría gonadal más frecuente es con un testículo derecho y un ovario del lado izquierdo. La mayoría de los individuos con este diagnóstico tiene cariotipo 46,XX, sobre todo en la región de África subsahariana. Es menos frecuente un cariotipo 46,XX/46XY y se acompaña de un fenotipo variable, según la proporción de cada línea celular. La fluorescencia con hibridación *in situ* (*fluorescence* in situ *hybridization*, FISH) o la reacción en cadena de la polimerasa (*polymerase chain reaction*, PCR) para *SRY* permite detectar las transposiciones en esta región del cromosoma Y en un subgrupo de pacientes.

TRASTORNOS DEL SEXO GONADAL Y FENOTÍPICO

Las características clínicas de los pacientes con trastornos del sexo gonadal y fenotípico se dividen en androgenización deficiente de varones 46,XY (46,XY, DSD) o androgenización excesiva de mujeres 46,XX (46,XX DSD). Estos trastornos comprenden un espectro de fenotipos que van desde "mujeres fenotípicas 46,XY" o "varones 46,XX" hasta individuos con genitales ambiguos.

VARONES CON ANDROGENIZACIÓN DEFICIENTE (46,XY DSD)

La androgenización insuficiente del feto 46,XY (antes llamado *seudohermafroditismo masculino*) refleja defectos en la producción o actividad androgénica. Puede ser resultado de trastornos en el desarrollo testicular, defectos en la síntesis de andrógenos o resistencia a la testosterona y DHT **(cuadro 343-2)**.

Trastornos en el desarrollo testicular • ***DISGENESIA TESTICULAR.*** Los pacientes con *disgenesia gonadal pura* (*o completa*) (*síndrome de Swyer*) tienen gónadas en estría, estructuras müllerianas (por secreción insuficiente de AMH/sustancia inhibidora mülleriana [MIS]) y ausencia completa de an-

CUADRO 343-2 TRASTORNOS QUE PRODUCEN SUBVIRILIZACIÓN EN VARONES CARIOTÍPICOS (DSD 46,XY)

- Trastornos en el desarrollo de los testículos
  - Hermafroditismo verdadero (46,XY)
  - Disgenesia gonadal
  - Síndrome del testículo ausente
- Trastornos en la síntesis de andrógenos
  - Mutaciones del receptor de LH
  - Síndrome de Smith-Lemli-Opitz
  - Mutaciones de la proteína reguladora aguda esteroidógena
  - Deficiencia de la separación de la cadena lateral de colesterol *(CYP11A1)*
  - Deficiencia de deshidrogenasa 2 de 3β-hidroxiesteroide *(HSD3B2)*
  - Deficiencia de 17α-hidroxilasa/17,20-liasa *(CYP17)*
  - Deficiencia de oxidorreductasa de P450 (POR)
  - Deficiencia de deshidrogenasa 3 de 17β-hidroxiesteroide *(HSD17B3)*
  - Deficiencia de 5α-reductasa 2 *(SRD5A2)*
- Trastornos de la acción de los andrógenos
  - Síndrome de insensibilidad a los andrógenos
  - Defectos del cofactor del receptor de andrógenos
- Otros trastornos del sistema reproductor masculino
  - Síndrome de conducto mülleriano persistente
  - Hipospadias aislado
  - Criptorquidia

Nota: DSD, trastornos del desarrollo sexual.

drogenización. Los pacientes con *disgenesia gonadal parcial* (*testículos disgenésicos*) producen suficiente MIS para la regresión uterina y, a veces, suficiente testosterona para la androgenización parcial. La disgenesia gonadal puede ser consecuencia de mutaciones o eliminaciones de los genes promotores testiculares (*WT1*, *SF1*, *SRY*, *SOX9*, *DHH*, *ATRX*, *ARX*, *DMRT*) o de la duplicación de loci cromosómicos que contienen *WNT4* o *DAX1* (cuadro 343-3). Entre éstas, las eliminaciones o mutaciones de *SRY* y las mutaciones heterocigóticas de *SF1* parecen ser las más frecuentes, pero aún así originan menos de 25% de los casos. Pueden presentarse manifestaciones clínicas concomitantes, lo que refleja los papeles funcionales adicionales de estos genes. Por ejemplo, ocurre disfunción renal en pacientes con mutaciones específicas en *WT1* (síndromes de Denys-Drash y Frasier), se presenta insuficiencia suprarrenal primaria con las mutaciones de *SF1*, y las anormalidades graves del cartílago (displasia campomélica) constituyen la manifestación clínica predominante de las mutaciones de *SOX9*. Los testículos disgenésicos habrán de extirparse para evitar la transformación maligna y se pueden utilizar estrógenos para inducir las características sexuales secundarias en individuos 46,XY criados como mujeres. El *síndrome del testículo ausente* (*distrófico*; *evanescente*) refleja la regresión del testículo durante el desarrollo. Se desconocen sus causas, pero la ausencia de estructuras müllerianas indica una secreción adecuada de MIS *in utero*. La regresión testicular temprana altera la androgenización *in utero*, en la mayoría de los casos, la androgenización de los genitales externos es normal o sólo un poco alterada (p. ej., micropene, hipospadias). A estos individuos se les pueden ofrecer prótesis penianas y deben recibir reposición androgénica durante la adolescencia.

Trastornos en la síntesis de andrógenos. Los defectos en la vía que regula la síntesis de andrógenos (fig. 343-4) producen subvirilización del feto masculino (cuadro 343-3). La regresión mülleriana no se ve afectada, en virtud de que se preserva la función de la célula de Sertoli.

RECEPTOR DE LH. Las mutaciones en el receptor de LH producen hipoplasia de las células de Leydig y deficiencia de andrógenos. Los defectos en la síntesis o el funcionamiento del receptor de LH impiden la estimulación *in*

CUADRO 343-3 CAUSAS GENÉTICAS DE ANDROGENIZACIÓN DEFICIENTE EN VARONES CARIOTÍPICOS (46,XY DSD)

Genes	Herencia	Gónada	Útero	Genitales externos	Manifestaciones relacionadas
Trastornos del desarrollo testicular					
WT1	AD	Testículo disgenésico	+/–	Femeninos o ambiguos	Tumor de Wilms, anormalidades renales, tumores gonadales (síndromes WAGR, Denys-Drash y Fraiser)
SF1	AR/AD	Testículo disgenésico	+/–	Femeninos o ambiguos	Insuficiencia suprarrenal primaria
SRY	Y	Testículo disgenésico u ovotestículo	+/–	Femeninos o ambiguos	
SOX9	AD	Testículo disgenésico u ovotestículo	+/–	Femeninos o ambiguos	Displasia campomélica
DHH	AR	Testículo disgenésico	+	Femeninos	Neuropatía minifascicular
ATRX	X	Testículo disgenésico	–	Femeninos o ambiguos	Talasemia alfa, retraso en el desarrollo
ARX	X	Testículo disgenésico	–	Masculinos o ambiguos	Retraso mental; lisencefalia ligada a X
DAX1	dupXp21	Testículo disgenésico	+/–	Femeninos o ambiguos	
WNT4	dup1p35	Testículo disgenésico	+	Ambiguos	
Trastornos en la síntesis de andrógenos					
LHR	AR	Testículo	–	Femeninos, ambiguos o micropene	Hipoplasia de células de Leydig
DHCR7	AR	Testículo	–	Variables	Síndrome de Smith-Lemli-Opitz: facies tosca, sindactilia del 2o y 3er dedos del pie, falta de progreso, retraso en el desarrollo, anormalidades cardiacas y viscerales
StAR	AR	Testículo	–	Femeninos o ambiguos	Hiperplasia suprarrenal lipoide congénita (insuficiencia suprarrenal primaria)
CYP11A1	AR	Testículo	–	Ambiguos	Insuficiencia suprarrenal primaria
HSD3B2	AR	Testículo	–	Ambiguos	CAH, insuficiencia suprarrenal primaria, androgenización parcial por ↑ DHEA
CYP17	AR	Testículo	–	Femeninos o ambiguos	CAH, hipertensión por ↑ corticosterona y 11-desoxicorticosterona, excepto en deficiencia aislada de 17,20-liasa
POR	AR	Testículo	–	Ambiguos o masculinos	Manifestaciones mixtas de deficiencia de 21-hidroxilasa y 17α-hidroxilasa/deficiencia de 17,20-liasa, a veces acompañado de craneosinostosis de Antley-Bixler
HSD17B3	AR	Testículo	–	Femeninos o ambiguos	Androgenización parcial en la pubertad, ↑ del índice androstenediona: testosterona
SRD5A2	AR	Testículo	–	Ambiguos o micropene	Androgenización parcial en la pubertad, ↑ del índice testosterona: dihidrotestosterona
Trastornos de la acción androgénica					
Receptor androgénico	X	Testículo	–	Femeninos, ambiguos, micropene o masculinos normales	Banda fenotípica desde síndrome de insensibilidad androgénica completa (genitales femeninos externos) e insensibilidad androgénica parcial (ambiguos), hasta genitales masculinos normales e infertilidad

Nota: AR, autosómica recesiva; AD, autosómica dominante; *WT1*, gen 1 relacionado con el tumor de Wilms; *WAGR*, tumor de Wilms, aniridia, anomalías genitourinarias y retraso mental (*Wilm's tumor, aniridia, genitourinary anomalies, and mental retardation*); *SF1*, factor esteroidogénico 1; *SRY*, gen relacionado con el sexo en el cromosoma Y; *SOX9*, gen 9 HMG-secuencia relacionada con *SRY*; *DHH*, erizo del desierto (*desert hedgehog*); *ATRX*, talasemia alfa, retraso mental en el X; *ARX*, homeosecuencia relacionada sin aristas, ligada a X; *DAX1*, inversión sexual sensible a la dosis, hipoplasia suprarrenal congénita en el cromosoma X, gen 1 (*dosage sensitivity sex-reversal, adrenal hypoplasia congenita on the X chromosome*); *WNT4*, sitio de integración del virus tumoral mamario de ratón tipo sin alas, 4 (*wingless-type mouse mammary tumor virus integration site, 4*); *LHR*, receptor para LH; *DHCR7*, reductasa 7δ de esterol; *StAR*, proteína reguladora de la esteroidogénesis aguda; *CYP11A1*, división de la cadena lateral de colesterol P450; *HSD3B2*, deshidrogenasa de 3β-hidroxiesteroide, tipo 2; *CYP17*, 17α-hidroxilasa y 17,20-liasa; *POR*, deficiencia de oxidorreductasa P450; *HSD17B3*, deshidrogenasa de 17β-hidroxiesteroide tipo 3; *CYP19*, aromatasa; *SRD5A2*, 5α-reductasa tipo 2.

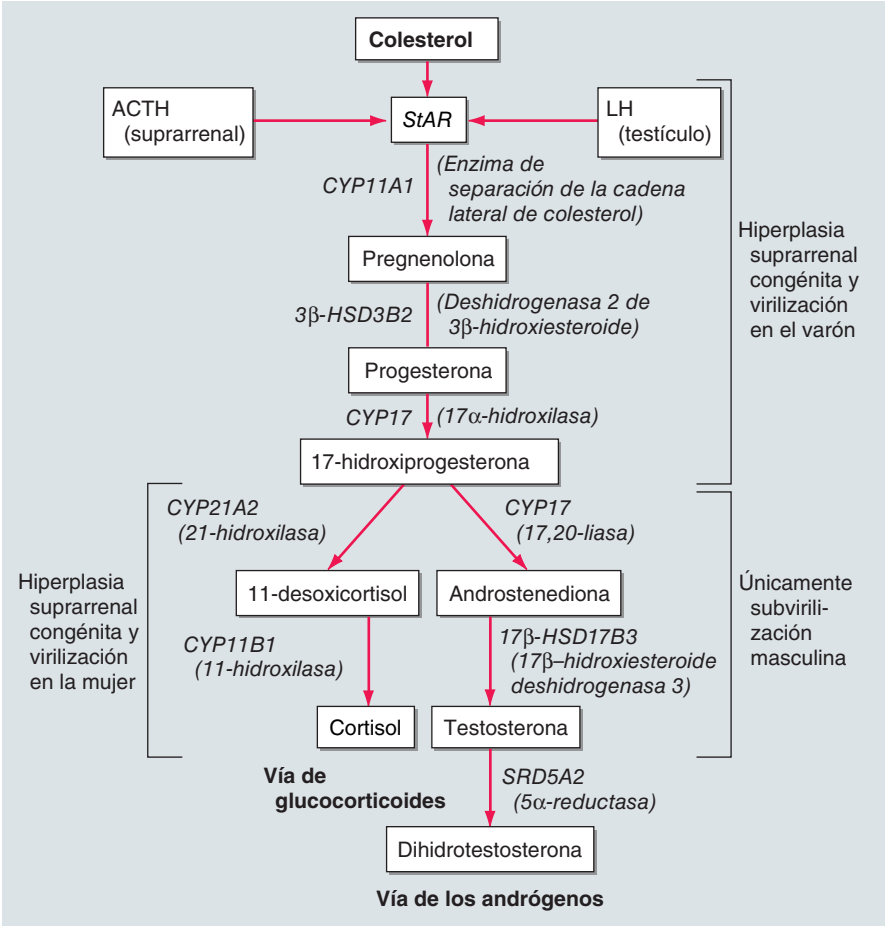

FIGURA 343-4. Esquema simplificado de las vías para la síntesis de glucocorticoides y andrógenos. Los defectos en *CYP21A2* y *CYP11B1* desvían a los precursores de los esteroides hacia la vía de los andrógenos y producen virilización de las mujeres 46,XX. La testosterona y la dihidrotestosterona son sintetizadas en las células de Leydig testiculares. Los defectos de las enzimas que intervienen en la síntesis de andrógenos producen subvirilización de varones 46,XY. StAR, proteína reguladora aguda esteroidógena. (*Según JD Wilson, JE Griffin, in E Braunwald et al. [eds]: Harrison's Principles of Internal Medicine, 15th ed. Nueva York, McGraw-Hill, 2001.*)

utero de las células de Leydig por la hCG (gonadotropina coriónica humana [*human chorionic gonadotropin*]), así como la estimulación de las células de Leydig en una etapa ulterior de la gestación y durante el periodo neonatal por la hormona luteinizante. Por consiguiente, la síntesis de testosterona y de dihidrotestosterona no basta para la virilización normal de los genitales internos y externos, lo cual ocasiona una gama de fenotipos que fluctúa desde la subvirilización completa hasta el micropene, en relación con la gravedad de la mutación.

VÍAS ENZIMÁTICAS ESTEROIDOGÉNICAS. Las mutaciones en la *proteína reguladora esteroidogénica aguda* (*steroidogenic acute regulatory protein*, StAR) y *CYP11A1* afectan tanto la esteroidogénesis suprarrenal como la gonadal (cap. 336). Las personas afectadas (46,XY) casi siempre tienen insuficiencia suprarrenal perdedora de sal de inicio súbito y fenotipo femenino. Los defectos en la *deshidrogenasa de hidroxiesteroide-3β tipo 2* (*3β-hydroxysteroid dehydrogenase type 2*, HSD3B2) también causan insuficiencia suprarrenal en los casos graves, pero la acumulación de dihidroepiandrosterona (DHEA) tiene un efecto androgenizante ligero que produce genitales ambiguos o hipospadias. Los pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita secundaria a *deficiencia de 17α-hidroxilasa* (*CYP17*) tienen deficiencia variable de androgenización, desarrollan hipertensión e hipopotasiemia por los potentes efectos conservadores de sal de la corticosterona y la 11-desoxicorticosterona. Los pacientes con pérdida completa de la función de *17α-hidroxilasa* a menudo se presentan como mujeres fenotípicas con ausencia de pubertad y en las que se encuentran testículos inguinales e hipertensión en la adolescencia. Algunas mutaciones de *CYP17* afectan de manera selectiva la actividad de la 17,20-liasa sin alterar la actividad de la 17α-hidroxilasa, lo que produce androgenización deficiente sin exceso de mineralocorticoide e hipertensión. Las mutaciones en la *oxidorreductasa de P450* (*P450 oxireductase*, POR) afectan a muchas enzimas de la esteroidogénesis, lo que afecta la androgenización y produce una pauta bioquímica de deficiencia combinada aparente de 21-hidroxilasa y 17α-hidroxilasa, a veces con anormalidades esqueléticas (craneosinostosis de Antley-Bixler). Los defectos en la *deshidrogenasa de 17β-hidroxiesteroide tipo 3* (*HSD17B3*) y en la *5α-reductasa tipo 2* (*SRD5A2*) interfieren con la síntesis de testosterona y DHT, respectivamente. Estos trastornos se caracterizan por androgenización *in utero* mínima o nula, pero puede haber cierto desarrollo fálico durante la adolescencia por la acción de otras isoformas de la enzima. Los individuos con deficiencia de *5α-reductasa tipo 2* tienen estructuras de Wolff normales y no suelen desarrollar tejido mamario. En algunas culturas, estos individuos cambian su comportamiento de rol genérico de femenino a masculino en la pubertad porque el aumento de la testosterona induce el aumento de la masa muscular y otros rasgos de virilización. La crema de DHT puede mejorar el crecimiento fálico prepuberal en pacientes criados como varones. Las personas criadas como mujeres requieren gonadectomía antes de la adolescencia y reposición estrogénica en la pubertad.

Trastornos de la acción de andrógenos • ***SÍNDROME DE INSENSIBILIDAD A LOS ANDRÓGENOS.*** Las mutaciones en el receptor de andrógenos (*androgen receptor*, AR) producen resistencia a la acción de estas hormonas (testosterona, DHT), llamada *síndrome de insensibilidad a los andrógenos* (*androgen insensitivity syndrome*, AIS). El AIS comprende una gama de trastornos y afecta por lo menos a uno de cada 100 000 varones cromosómicos. Dado que el receptor de andrógenos está ligado a X, sólo los varones son afectados y las portadoras maternas son fenotípicamente normales. Los individuos XY con *AIS completo* (*síndrome de feminización testicular*) tienen un fenotipo femenino, desarrollo mamario normal (debido a la aromatización de testosterona), una vagina corta pero sin útero (en virtud de que la producción de MIS es normal), escaso vello púbico y axilar y orientación psicosexual femenina. Los niveles de gonadotropinas y testosterona pueden ser bajos, normales o altos, lo cual depende del grado de resistencia a los andrógenos y de la contribución de estradiol a la inhibición realimentaria del eje hipotálamo-hipófisis-gónada. La mayoría de los pacientes presentan hernias inguinales (que contienen testículos) en la infancia o amenorrea primaria en la adultez. Suele realizarse gonadectomía, ya que hay un bajo riesgo de cáncer, y se prescribe restitución de estrógeno. Una alternativa es dejar las gónadas *in situ* hasta que el desarrollo mamario esté completo. Por lo general, el uso de dilatadores graduados en la adolescencia es suficiente para dilatar la vagina y permitir el coito.

El *AIS parcial* (*síndrome de Reifenstein*) se debe a mutaciones menos graves del receptor de andrógenos. Los pacientes a menudo presentan en la lactancia hipospadias perineoescrotales, pequeños testículos criptorquídicos y ginecomastia al momento de la pubertad. Estos individuos desarrollados como varones requieren reparación del hipospadias en la infancia y reducción de la mama en la adolescencia. Los andrógenos suplementarios rara vez mejoran en grado importante la virilización, por cuanto ya están altos los niveles de andrógenos endógenos. Los pacientes con una subvirilización más grave presentan crecimiento del clítoris y fusión de los labios y pueden desarrollarse como mujeres. El tratamiento quirúrgico y la atención psicosexual de estos dos grupos de pacientes son complejos y requieren la participación activa de los padres y del propio paciente durante las etapas apropiadas del desarrollo. También se han descrito *azoospermia* e infertilidad de factor masculino vinculadas a mutaciones con pérdida leve de función del receptor de andrógenos. La expansión repetida de trinucleótidos (CAG), desde una media de 22 repeticiones hasta más de 40 repeticiones, en una región muy polimorfa del receptor de andrógeno guarda relación con atrofia muscular espinal y bulbar (llamada también enfermedad de Kennedy). Estos pacientes muestran signos de insensibilidad parcial a los andrógenos durante la adolescencia o la edad adulta (p. ej., ginecomastia).

OTROS TRASTORNOS QUE AFECTAN A LOS VARONES (46,XY)

El *síndrome del conducto mülleriano persistente* es la presentación de un útero en un varón por lo demás normal. Este trastorno puede deberse a mutacio-

nes en AMH o su receptor (AMHR2). Se puede extirpar el útero, pero debe evitarse el daño a los vasos deferentes. Ocurre *hipospadias aislado* en casi uno de cada 200 varones y se trata mediante la reparación quirúrgica. La mayor parte de los casos son idiopáticos, si bien el dato de hipospadias penoescrotal, desarrollo peneano escaso y criptorquidia bilateral hacen necesaria la investigación de un trastorno subyacente del desarrollo sexual (p. ej., defectos de la acción de la testosterona). La falta de descenso testicular unilateral (criptorquidia) afecta a más de 3% de los niños al momento de nacer. Debe considerarse la orquidopexia si el testículo no ha descendido para los seis a 12 meses de edad. La criptorquidia bilateral es menos frecuente y debe llevar a sospechar deficiencia de gonadotropina o DSD. Un subgrupo de pacientes con criptorquidia tiene mutaciones en el gen insulinoide 3 (*insulin-like 3*, INSL3) o su receptor LGR8 (también conocido como *GREAT*), que media el descenso testicular normal. Cada vez se reconoce más al testículo ascendente como un trastorno distinto para el cual aún no queda claro el tratamiento. Las *relaciones sindromáticas* y el *retraso del crecimiento intrauterino* también ocurren con relativa frecuencia en presencia de disfunción testicular o respuesta anormal de tejido blanco, pero se desconoce la causa subyacente de muchos de estos trastornos.

CUADRO 343-4 TRASTORNOS QUE PRODUCEN VIRILIZACIÓN EN MUJERES CARIOTÍPICAS (DSD 46,XX)

Transdiferenciación ovárica
Hermafroditismo verdadero (46,XX)
Varón XX (DSD testicular 46,XX)
Aumento de la síntesis de andrógenos
Deficiencia de deshidrogenasa 2 de 3β-hidroxiesteroide *(HSD3B2)*
Deficiencia de 21-hidroxilasa *(CYP21A2)*
Deficiencia de oxidorreductasa P450 *(POR)*
Deficiencia de 11β-hidroxilasa *(CYP11B1)*
Deficiencia de aromatasa *(CYP19)*
Mutación del receptor de glucocorticoides
Aumento en la exposición a andrógenos
Tumores virilizantes maternos (p. ej., luteomas del embarazo)
Fármacos androgénicos
Trastornos no virilizantes del sistema reproductor femenino
Disgenesia ovárica
Agenesia mülleriana
Agenesia vaginal

Nota: DSD, trastornos del desarrollo sexual.

MUJERES CON ANDROGENIZACIÓN (46,XX DSD)

La androgenización inadecuada de las mujeres (antes llamado *seudohermafroditismo femenino*) ocurre cuando la gónada (ovario) contiene material testicular secretor de andrógeno o cuando hay un aumento en la exposición a andrógenos (cuadro 343-4).

Transdiferenciación gonadal. Puede desarrollarse tejido testicular en el DSD 46,XX testicular (varones 46,XX) después de la transposición de *SRY* o la duplicación de *SOX9*, o por defectos en *RSPO1* (cuadro 343-5).

Aumento en la exposición a andrógenos • ***DEFICIENCIA DE 21-HIDROXILASA (HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA).*** La *forma clásica* de la deficiencia de 21-hidroxilasa (*21-hydroxylase deficiency*, 21-OHD) es la causa más frecuente de CAH (cap. 336). La incidencia está entre 1 en 10 000 y 15 000, y es la causa más frecuente de androgenización en mujeres cromosómicas 46,XX (cuadro 343-5). Las personas afectadas son homocigotas o heterocigotas compuestas para mutaciones graves de la enzima 21-hidroxilasa (*CYP21A2*). Esta mutación produce un bloqueo de la síntesis suprarrenal de glucocorticoides y mineralocorticoides, aumentando la 17-hidroxiprogesterona y desviando los precursores esteroides hacia la vía de la síntesis de andrógenos (fig. 343-4). La insuficiencia de glucocorticoides produce una elevación compensadora de la adrenocorticotropina (*adrenocorticotropic hormone*, ACTH), con las consiguientes hiperplasia suprarrenal y síntesis adicional de precursores de esteroides proximales al bloqueo enzimático. El aumento en la síntesis intrauterina de andrógeno produce androgenización del feto femenino en el primer trimestre. Al nacer se observan genitales ambiguos con grados variables de crecimiento del clítoris y fusión de los labios. La producción androgénica excesiva causa pubertad precoz independiente de gonadotropina en los varones con deficiencia de 21-hidroxilasa.

La forma *perdedora de sal* de la 21-OHD se debe a la deficiencia grave combinada de glucocorticoide y mineralocorticoide. Por lo general, se manifiesta una crisis por pérdida de sal entre los siete y 21 días de edad; es un acontecimiento que puede poner en peligro la vida, requiere reanimación urgente con líquido y tratamiento esteroide. Por tanto, debe considerarse el diagnóstico de 21-OHD en cualquier lactante con genitales ambiguos y ausencia bilateral de gónadas palpables. Los varones (46,XY) con 21-OHD no tienen anormalidades genitales al nacer, pero también son susceptibles a la insuficiencia suprarrenal y crisis por pérdida de sal.

Las mujeres con la forma *virilizante simple clásica* de la 21-OHD también presentan ambigüedad genital. Tienen anormalidades en la biosíntesis de cortisol, pero no desarrollan pérdida de sal. Los pacientes con *21-OHD no clásica* producen cantidades anormales de cortisol y aldosterona, pero a expensas de una producción excesiva de andrógenos. Las manifestaciones de presentación más frecuentes son el hirsutismo (60%), oligomenorrea (50%) y acné (30%). Éste es uno de los trastornos recesivos más frecuentes en los humanos, con una incidencia de hasta 1 en 100 a 500 en muchas poblaciones, y 1 en 27 entre los judíos asquenazíes provenientes de Europa oriental.

Las características bioquímicas de la 21-OHD con pérdida aguda de sal son hipoglucemia; hiponatriemia; hiperpotasiemia; niveles bajos de cortisol y aldosterona, y aumento de 17-hidroxiprogesterona, ACTH y actividad plasmática de la renina. Ahora, el diagnóstico presintomático de la 21-OHD se hace en muchos centros con pruebas de detección neonatal para aumento de 17-hidroxiprogesterona. En la mayor parte de los casos, el nivel de esta hormona es

CUADRO 343-5 CAUSAS GENÉTICAS DE ANDROGENIZACIÓN DE MUJERES CARIOTÍPICAS (46,XX DSD)

Gen	Herencia	Gónada	Útero	Genitales externos	Manifestaciones relacionadas
Transdiferenciación ovárica					
SRY	Transposición	Testículo u ovotestículo	–	Masculinos o ambiguos	
SOX9	dup17q24	Desconocida	–	Masculinos o ambiguos	
RSPO1	AR	Testículo u ovotestículo	±	Masculinos o ambiguos	Hiperqueratosis palmoplantar, carcinoma cutáneo de células escamosas
Aumento en la síntesis de andrógenos					
HSD3B2	AR	Ovario	+	Clitoromegalia	CAH, insuficiencia suprarrenal primaria, androgenización leve por ↑ DHEA
CYP21A2	AR	Ovario	+	Ambiguos	CAH, espectro fenotípico desde formas graves perdedoras de sal acompañadas de insuficiencia suprarrenal hasta formas con virilización simple con función suprarrenal compensada, ↑ 17-hidroxiprogesterona
POR	AR	Ovario	+	Ambiguos o femeninos	Manifestaciones mixtas de deficiencia de 21-hidroxilasa y deficiencia de 17α-hidroxilasa/17,20-liasa, a veces relacionadas con craneosinostosis de Antley-Bixler
CYP11B1	AR	Ovario	+	Ambiguos	CAH, hipertensión por ↑ 11-desoxicortisol y 11-desoxicorticosterona
CYP19	AR	Ovario	+	Ambiguos	Virilización materna durante el embarazo, ausencia de desarrollo mamario en la pubertad
Receptor para glucocorticoide	AR	Ovario	+	Ambiguos	↑ ACTH, 17-hidroxiprogesterona y cortisol; falta de supresión con dexametasona

Nota: DSD, trastornos del desarrollo sexual; AR, autosómica recesiva; *SRY*, gen relacionado con el sexo en el cromosoma Y; *SOX9*, gen 9 HMG-secuencia relacionada con *SRY*; CAH, hiperplasia suprarrenal congénita; *HSD3B2*, deshidrogenasa de 3β-hidroxiesteroide, tipo 2; *CYP21A2*, 21-hidroxilasa; POR, deficiencia de oxidorreductasa P450; *CYP11B1*, 11β-hidroxilasa; *CYP19*, aromatasa; ACTH, adrenocorticotropina; *RSPO*, R-espondina 1 (*R-spondin 1*).

muy alto. En los adultos, la estimulación con ACTH (0.25 mg de cosintropina IV) con ensayos para 17-hidroxiprogesterona a los 0 y 30 min ayuda a detectar la 21-OHD no clásica y a los individuos heterocigóticos (cap. 336).

℞ HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA

Las crisis agudas por pérdida de sal requieren reanimación con líquidos, hidrocortisona IV y corrección de la hipoglucemia. Una vez que el paciente se estabilice, deben administrarse glucocorticoides para corregir la insuficiencia de cortisol y suprimir la estimulación con ACTH, con lo que se previene la virilización adicional, la maduración esquelética rápida y el desarrollo de ovarios poliquísticos. Por lo general se usa hidrocortisona (10 a 20 mg/m^2 al día dividida en tres dosis) con la finalidad de suprimir parcialmente la 17-hidroxiprogesterona (100 a <1 000 ng/100 ml). El objetivo del tratamiento es usar la menor dosis de glucocorticoide que suprima en forma adecuada la producción suprarrenal de andrógenos sin originar signos de exceso de glucocorticoides, como alteración del crecimiento y obesidad. Los trastornos con pérdida de sal se tratan con reposición mineralocorticoide. Por lo general, los lactantes necesitan complementos de sal durante el primer año de edad. La actividad plasmática de la renina y los electrólitos se usan para vigilar la reposición mineralocorticoide. Algunos pacientes con 21-OHD virilizante simple también se benefician con mineralocorticoides complementarios. Se están evaluando nuevos métodos terapéuticos, como los antiandrógenos y los inhibidores de la aromatasa (para bloquear el cierre epifisario prematuro). Los padres y los pacientes deberán tener presente la necesidad de mayores dosis de esteroides en caso de enfermedad y los pacientes deberán portar sistemas de alerta médica.

A menudo, los adolescentes mayores y los adultos se tratan con prednisolona o dexametasona por la noche para producir una supresión más completa de la ACTH. Las dosis de esteroides deben ajustarse a los requerimientos individuales, ya que el tratamiento excesivo produce aumento de peso e hipertensión, y puede afectar el recambio óseo. La androstenediona y la testosterona a veces son medidas útiles de control a largo plazo, con menos fluctuaciones que la 17-hidroxiprogesterona. Los requerimientos de mineralocorticoides a menudo disminuyen en la edad adulta y las dosis deben disminuirse para evitar la hipertensión. En los casos muy graves, algunos sugieren la suprarrenalectomía, pero esto conlleva el riesgo de una operación mayor y la insuficiencia suprarrenal total.

Las niñas con androgenización genital marcada debida a 21-OHD clásica casi siempre se someten a reconstrucción vaginal y reducción del clítoris (con conservación del glande y la inervación), pero aún se discute el momento óptimo para estos procedimientos. En algunos centros mantienen un umbral más alto para realizar la cirugía clitorídea, ya que pueden afectarse la sensibilidad a largo plazo y la capacidad para alcanzar el orgasmo, pero aún se desconocen los resultados a largo plazo de las técnicas nuevas. Si la operación se practica en la lactancia es probable que sea necesaria una revisión quirúrgica o dilatación vaginal regular en la adolescencia o la adultez; además, tal vez sería apropiado el apoyo psicológico a largo plazo y la terapia psicosexual. Las mujeres con 21-OHD a menudo desarrollan ovarios poliquísticos y tienen disminución de la fertilidad, sobre todo cuando el control es deficiente. Entre 50 y 90% de las mujeres alcanza la fecundidad, pero muchas veces es necesaria la inducción de la ovulación (o incluso la suprarrenalectomía). Debe evitarse la dexametasona durante el embarazo. Los varones con 21-OHD mal controlada pueden desarrollar restos suprarrenales testiculares y tienen riesgo de baja fertilidad. Está demostrado que el tratamiento prenatal de la 21-OHD mediante la administración de dexametasona a la madre disminuye el grado de androgenización en los fetos femeninos afectados. Sin embargo, lo ideal es que el tratamiento de la madre y el feto se inicie antes de las seis a siete semanas. Los efectos a largo plazo de la exposición prenatal a dexametasona sobre el desarrollo fetal aún están en estudio.

El tratamiento de otras formas de CAH incluye reposición mineralocorticoide y glucocorticoide para trastornos con pérdida de sal (p. ej., *StAR, CYP11A1, HSD3B2*), supresión del impulso de ACTH con glucocorticoides en trastornos acompañados de hipertensión (p. ej., *CYP17, CYP11B1*) y reposición apropiada de hormonas sexuales en la adolescencia y edad adulta, cuando sea necesario.

OTRAS CAUSAS. También puede ocurrir una mayor síntesis de andrógeno en la hiperplasia suprarrenal congénita (CAH) debida a defectos de *POR*, *11β-hidroxilasa* (*CYP11B1*) y *3β-hidroxiesteroide hidrogenasa tipo 2* (*HSD3B2*), así como en las mutaciones de los genes que codifican la síntesis de *aromatasa* (*CYP19*) y el receptor de glucocorticoides. Puede haber una mayor exposición a los andrógenos *in utero* con los tumores virilizantes maternos y con la ingestión de compuestos androgénicos.

OTROS TRASTORNOS QUE AFECTAN A LAS MUJERES (46,XX)

La *ausencia congénita de la vagina* ocurre vinculada a *agenesia mülleriana* o *hipoplasia* como parte del síndrome de Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser (mutaciones de *WNT4*). Este diagnóstico se considerará en mujeres por lo demás fenotípicamente normales que tienen amenorrea primaria. Otras manifestaciones concomitantes más raras incluyen anormalidades renales (agenesia) y de la región cervical.

CONSIDERACIONES GLOBALES

El abordaje del niño o adolescente con ambigüedad genital u otro DSD requiere sensibilidad cultural, ya que los conceptos de sexo y género varían mucho. Algunos DSD genéticos raros ocurre con mayor frecuencia en poblaciones específicas (p. ej., *5β-reductasa tipo 2* en República Dominicana). Diferentes formas de CAH también muestran variabilidad étnica y geográfica. En muchos países no son accesibles las pruebas bioquímicas apropiadas y el acceso a las formas apropiadas de cirugía o tratamiento puede ser limitado.

LECTURAS ADICIONALES

Bojesen A, Gravholt CH: Klinefelter syndrome in clinical practice. Nat Clin Pract Urol 4:192, 2007

Bondy CA for the Turner Syndrome Consensus Study Group: Care of girls and women with Turner syndrome: A guideline of the Turner Syndrome Study Group. J Clin Endocrinol Metab 92:10, 2007

Cools M et al: Germ cell tumors in the intersex gonad: Old paths, new directions, moving frontiers. Endocrinol Rev 27:468, 2006

Lee PA et al: Consensus statement of management of intersex disorders. Pediatrics 118:e488, 2006

MacLaughlin DT, Donahoe PK: Sex determination and differentiation. N Engl J Med 350:367, 2004

Ogilvie CM et al: Congenital adrenal hyperplasia in adults: A review of medical, surgical and psychological issues. Clin Endocrinol 64:2, 2006

Wilhelm D et al: Sex determination and gonadal development in mammals. Physiol Rev 87:1, 2007

Wilson CA, Davies DC: The control of sexual differentiation of the reproductive system and brain. Reproduction 133:331, 2007

344 Tumores endocrinos del aparato gastrointestinal y el páncreas

Robert T. Jensen

CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS TUMORES NEUROENDOCRINOS GASTROINTESTINALES (GI)

Los tumores neuroendocrinos gastrointestinales (*neuroendocrine tumors*, NET) derivan del sistema neuroendocrino difuso del tubo digestivo, que consta de células productoras de aminas y ácido con diferentes perfiles hormonales, dependiendo del sitio de origen. Los tumores que producen pueden dividirse por lo general en carcinoides y tumores endocrinos pancreáticos (*pancreatic endocrine tumors*, PET). Estos tumores se clasificaron originalmente como APUDomas (término para designar tumores caracterizados por su captación y descarboxilación de precursores de aminas [*amine precursor uptake and decarboxylation*]), al igual que los feocromocitomas, los melanomas y los carcinomas tiroideos medulares, por compartir determinados rasgos citoquímicos, así como diversas características patológicas, biológicas y moleculares **(cuadro 344-1)**. Originalmente se planteó que los APUDomas tenían un origen embrionario similar y que provenían de las células de la cresta neural, pero en la actualidad se sabe que las células que secretan péptidos no provienen del neuroectodermo. A pesar de ello, el concepto es útil, porque los tumores muestran semejanzas importantes y también algunas diferencias (cuadro 344-1).

CUADRO 344-1 CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS TUMORES NEUROENDOCRINOS GASTROINTESTINALES (CARCINOIDES, TUMORES ENDOCRINOS PANCREÁTICOS [PET])

I. Comparten los marcadores generales de las células neuroendocrinas
  A. La cromogranina (A, B, C) es una proteína soluble monomérica y ácida que se encuentra en grandes gránulos secretores; la cromogranina A es la que se utiliza más ampliamente
  B. La enolasa específica de neuronas es el dímero γ-γ de la enzima enolasa y es un marcador citosólico de diferenciación neuroendocrina
  C. La sinaptofisina es una glucoproteína integral de la membrana con peso molecular de 38 000 que se encuentra en vesículas pequeñas en las neuronas y los tumores neuroendocrinos
II. Similitudes patológicas
  A. Todos son APUDomas que muestran captación (*uptake*) y *d*escarboxilación de *p*recursores de *a*minas
  B. Desde el punto de vista ultraestructural, tienen gránulos secretores de núcleo denso (>80 nm)
  C. En el examen histológico muestran un aspecto similar, con pocas mitosis y núcleos uniformes
  D. A menudo se sintetizan múltiples péptidos/aminas que pueden detectarse con medios inmunocitoquímicos, pero que pueden no secretarse
  E. La presencia o ausencia de síndrome clínico o el tipo no puede pronosticarse con estudios inmunocitoquímicos
  F. Las clasificaciones histológicas no predicen el comportamiento biológico; sólo la invasión de las metástasis establece el carácter maligno
III. Similitudes de comportamiento biológico
  A. Por lo general de crecimiento lento, pero una proporción de ellos son enérgicos
  B. Secretan péptidos/aminas biológicamente activos, que pueden producir síntomas clínicos
  C. Por lo general tienen altas densidades de receptores de somatostatina, que se utilizan tanto para su localización como para el tratamiento
IV. Similitudes/diferencias en cuanto a anomalías moleculares
  A. Similitudes
    1. Raras: alteraciones de los oncogenes comunes (*ras, jun, fos,* etc.)
    2. Raras: alteraciones de los genes supresores tumorales comunes (p53, retinoblastoma)
    3. Alteraciones del locus del gen de la MEN-1 (11q13) y $p16^{INK4a}$ (9p21) en algunos casos (10 a 30%)
    4. En 40 a 87% surge metilación de diversos genes (familia del dominio vinculado con *ras* I, p14, p16, O6 metilguanosina metiltransferasa, receptor beta de ácido retinoico)
  B. Diferencias
    1. PET: pérdida de 3p (8-47%), 3q (8-41%), 11q (21-62%), 6q (18-68%). Ganancias en 17q (10-55%), 7q (16-68%)
    2. Carcinoides: pérdida de 18q (38-67%) >18p (33-43%) >9p, 16q21 (21-23%). Ganancias en 17q, 19p (57%)

CLASIFICACIÓN, ANATOMÍA PATOLÓGICA Y BIOLOGÍA TUMORAL DE LOS NET

Los tumores neuroendocrinos gastrointestinales constan de láminas uniformes de células redondas y pequeñas con núcleos uniformes; las mitosis son raras. Pueden identificarse de manera aproximada en las histologías de rutina; sin embargo, estos tumores se reconocen principalmente por sus patrones de tinción histológica en virtud de las proteínas celulares que comparten. Históricamente se utilizó la tinción de plata y los tumores se clasificaron en aquéllos que mostraban una reacción argentafín, si captaban y reducían la plata, y en argirófilos, si no la reducían. En la actualidad se utiliza la localización inmunocitoquímica de las cromograninas (A, B, C), la enolasa específica de las neuronas o la sinaptofisina, todas ellas marcadores de las células neuroendocrinas (cuadro 344-1). La cromogranina A es la que más ampliamente se utiliza.

Desde el punto de vista ultraestructural, estos tumores poseen gránulos neurosecretores densos al paso de electrones y a menudo contienen pequeñas vesículas claras que corresponden a vesículas sinápticas de neuronas. Los tumores neuroendocrinos gastrointestinales sintetizan múltiples péptidos, factores de crecimiento y aminas bioactivas que pueden secretarse en forma ectópica y dar origen a un síndrome clínico específico **(cuadro 344-2)**. Para el diagnóstico del síndrome específico son necesarias las manifestaciones clínicas de la enfermedad y no es posible establecer tal diagnóstico con base en los resultados de la inmunocitoquímica únicamente. Por otra parte, los patólogos no pueden distinguir entre los tumores neuroendocrinos gastrointestinales benignos y malignos, a menos que haya metástasis o invasión.

Los tumores carcinoides a menudo se clasifican de acuerdo con la zona anatómica donde se originan (es decir, intestino anterior, intestino medio, intestino caudal), ya que los tumores que se originan en las mismas zonas comparten manifestaciones funcionales, histoquímica y productos secretores **(cuadro 344-3)**. Los tumores del intestino anterior por lo general tienen un bajo contenido de serotonina (5HT), son negativos a argentafín pero argirofílicos, en ocasiones secretan hormona adrenocorticotrópica (*adrenocorticotropic hormone*, ACTH) o 5-hidroxitriptófano (5HTP), causando un síndrome carcinoide atípico **(fig. 344-1)**, suelen ser multihormonales y pueden producir metástasis óseas. Es raro que produzcan un síndrome clínico a causa de los productos secretados. Los carcinoides del intestino medio son positivos a argentafín, tienen un alto contenido de serotonina, muy a menudo producen el síndrome carcinoide típico cuando originan metástasis (cuadro 344-3, fig. 344-1), liberan serotonina y taquicininas (sustancia P, neuropéptido K, sustancia K), rara vez secretan 5HTP o ACTH y pocas veces producen metástasis óseas. Los carcinoides del intestino caudal (recto, colon transverso y descendente) son negativos a argentafín, a menudo argirófilos, rara vez contienen serotonina o producen el síndrome carcinoide (fig. 344-1, cuadro 344-3), rara vez secretan 5HTP o ACTH, contienen múltiples péptidos y pueden producir metástasis óseas.

Los PET se clasifican en nueve síndromes funcionales específicos y definidos (cuadro 344-2); cuatro síndromes funcionales específicos posibles (PET que secretan calcitonina, renina, hormona luteinizante o eritropoyetina) y PET no funcionales [tumores que secretan el polipéptido pancreático (PP); PPomas]. Cada uno de los síndromes funcionales incluye síntomas que dependen de la hormona específica liberada. A diferencia de ellos, los PET no funcionales no generan productos que originarían un síndrome clínico específico. La calificación de "no funcionales" es equívoca en sentido estricto, porque a menudo secretan en forma ectópica diversos péptidos (PP, cromogranina A, ghrelina, neurotensina, subunidad alfa de la gonadotropina coriónica humana [*human chorionic gonadotropin*, hCG]; enolasa neuronoespecífica); sin embargo, no causan algún síndrome clínico específico. Las manifestaciones causadas por los PET no funcionales dependen exclusivamente de la masa tumoral.

Los tumores carcinoides pueden presentarse casi en cualquier tejido gastrointestinal (cuadro 344-3); sin embargo, en la actualidad, la mayor parte de ellos (70%) se originan en uno de tres sitios: bronquio, yeyuno-íleon o colon/recto. En el pasado, los tumores carcinoides se presentaban con gran frecuencia en el apéndice (es decir, 40%); sin embargo, los bronquios y el pulmón, al igual que el intestino delgado, son en la actualidad los sitios más comunes. En general, el sistema gastrointestinal es el sitio más común de estos tumores carcinoides, con 64%, y el aparato respiratorio ocupa el segundo lugar, con 28 por ciento.

El término *tumor endocrino pancreático*, aunque se utiliza ampliamente, por lo que se ha conservado aquí, también es equívoco, puesto que estos tumores pueden presentarse casi por completo en el páncreas (insulinomas, glucagonomas, PET no funcionales, PET que producen hipercalciemia) o tanto en sitios pancreáticos como extrapancreáticos (gastrinomas, VIPomas [péptido

CUADRO 344-2 SÍNDROMES DE TUMORES NEUROENDOCRINOS EN VÍAS GASTROINTESTINALES

Nombre	Péptidos biológicamente activos secretados	Incidencia (casos nuevos/población 10^6/año)	Sitio del tumor	Neoplasia maligna, %	Vinculado con MEN-1, %	Síntomas/signos principales
Síndrome funcional específico establecido						
Tumor carcinoide Síndrome carcinoide	Serotonina, posiblemente taquicininas, motilina, prostaglandinas	0.5-2	Intestino medio (75-87%) Intestino anterior (2-33%) Intestino posterior (1-8%) Se desconoce (2-15%)	95-100	Raro	Diarrea (32-84%) Hiperemia (63-75%) Dolor (10-34%) Asma (4-18%) Cardiopatías (11-41%)
Tumor endocrino pancreático						
Síndrome de Zollinger-Ellison	Gastrina	0.5-1.5	Duodeno (70%) Páncreas (25%) Otros sitios (5%)	60-90	20-25	Dolor (79-100%) Diarrea (30-75%) Síntomas esofágicos (31-56%)
Insulinoma	Insulina	1-2	Páncreas (>99%)	<10	4-5	Síntomas de hipoglucemia (100%)
VIPoma (síndrome de Vermer-Morrison, cólera pancreática, WDHA)	Péptido intestinal vasoactivo	0.05-0.2	Páncreas (90%, adultos) Otros (10%, tejido nervioso, suprarrenales, periganglionar)	40-70	6	Diarrea (90-100%) Hipopotasiemia (80-100%) Deshidratación (83%)
Glucagonoma	Glucagon	0.01-0.1	Páncreas (100%)	50-80	1-20	Erupción (67-90%) Intolerancia a la glucosa (38-87%) Pérdida ponderal (66-96%)
Somatostatinoma	Somatostatina	Rara	Páncreas (55%) Duodeno/yeyuno (44%)	>70	45	Diabetes mellitus (63-90%) Colelitiasis (65-90%) Diarrea (35-90%)
GRFoma	Hormona liberadora de hormona de crecimiento	Desconocida	Páncreas (30%) Pulmón (54%) Yeyuno (7%) Otros (13%)	>60	16	Acromegalia (100%)
ACTHoma	ACTH	Rara	Páncreas (4-16%, todos los casos ectópicos de Cushing)	>95	Raro	Síndrome de Cushing (100%)
PET que causa síndrome carcinoide	Serotonina, ¿taquicininas?	Rara (43 casos)	Páncreas (<1% de todos los carcinoides)	60-88	Raro	Igual que el síndrome carcinoide en párrafo anterior
PET que causa hipercalciemia	PTHrP; otras desconocidas	Rara	Páncreas (causa rara de hipercalciemia)	84	Raro	Dolor abdominal por metástasis en hígado
Síndrome funcional específico posible						
PET secretor de calcitonina	Calcitonina	Rara	Páncreas (causa rara de hipercalcitonemia)	>80	16	Diarrea (50%)
PET secretor de renina	Renina	Rara	Páncreas	Se desconoce	No	Hipertensión
PET secretor de hormona luteinizante	Hormona luteinizante	Rara	Páncreas	Se desconoce	No	Anovulación, virilización (mujer); menor libido (varón)
PET secretor de eritropoyetina	Eritropoyetina	Rara	Páncreas	100	No	Policitemia
Ningún síndrome funcional						
PPoma/no funcional	Ninguna	1-2	Páncreas (100%)	>60	18-44	Pérdida ponderal (30-90%) Masa en abdomen (10-30%) Dolor (30-95%)

Nota: MEN, neoplasia endocrina múltiple; VIPoma, tumor que secreta péptido intestinal vasoactivo; WDHA, síndrome de diarrea acuosa, hipopotasiemia y aclorhidria; ACTH, hormona adrenocorticotrópica; PET, tumor endocrino pancreático; PTHrP, péptido vinculado con hormona paratiroidea; PPoma, tumor que secreta polipéptido pancreático.

intestinal vasoactivo; *vasoactive intestinal peptide*, VIP], somatostaninomas, GRFomas [factor liberador de hormona de crecimiento; *growth hormone-releasing factor*, GRF]). Los tumores endocrinos pancreáticos también se denominan *tumores de células de los islotes*; sin embargo, no se recomienda el uso de este término, ya que muchos no se originan en los islotes y pueden presentarse en sitios extrapancreáticos.

La clasificación uniforme de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para todos los NET de vías gastrointestinales (que incluyen carcinoides y PET), los divide en tres categorías generales: 1a) NET diferenciados; 1b) carcinomas neuroendocrinos diferenciados de baja malignidad y 2) carcinomas neuroendocrinos indiferenciados que por lo común son carcinomas neuroendocrinos microcíticos de cánceres de gran malignidad. El término *carcinoide* equivale a *NET diferenciado* (1a); el apartado en cuestión se divide con arreglo al sitio y los aspectos biológicos del tumor. Además, por primera vez se ha planteado una clasificación estándar de tipo TNM (tumor, ganglios [*nodes*], metástasis) para los NET del intestino anterior. El hecho de contar con esta clasificación de OMS y también la TNM facilitará enormemente la comparación de los signos clínicos, patológicos y pronósticos y los resultados del tratamiento de NET de vías gastrointestinales (GI), en diferentes estudios.

La frecuencia exacta de los tumores carcinoides o de los tumores endocrinos pancreáticos varía según se consideren únicamente los tumores sintomáticos o bien todos ellos. La frecuencia de carcinoides de alcance clínico es de siete a 13 casos por millón de habitantes/año, mientras que la presencia de cualquier carcinoide maligno en la necropsia se detecta en 21 a 84 casos por millón de habitantes/año. Los tumores endocrinos pancreáticos de alcance clínico tienen una prevalencia de 10 casos por millón de habitantes, y los insulinomas, los gastrinomas y los tumores endocrinos pancreáticos no funcionales tienen una frecuencia de 0.5 a dos casos por millón de habitantes/año (cuadro 344-2). Los VIPomas son dos a ocho veces menos comunes, los glucagonomas son 17 a 30 veces menos comunes y los somatostatinomas son los menos frecuentes. En estudios de necropsias se encontraron tumores endocrinos pancreáticos en 0.5 a 1.5% de todos los casos. Sin embargo, se piensa que ocurrieron tumores funcionales en menos de uno de cada 1 000 casos.

CUADRO 344-3 LOCALIZACIÓN, FRECUENCIA DE METÁSTASIS Y RELACIÓN CON EL SÍNDROME CARCINOIDE DE LOS TUMORES CARCINOIDES

	Sitio (% del total)	Frecuencia de metástasis	Frecuencia del síndrome carcinoide
Intestino anterior			
Esófago	<0.1	—	—
Estómago	4.6	10	9.5
Duodeno	2.0	—	3.4
Páncreas	0.7	71.9	20
Vesícula biliar	0.3	17.8	5
Bronquio, pulmón, tráquea	27.9	5.7	13
Intestino medio			
Yeyuno	1.8	58.4	9
Íleon	14.9		9
Divertículo de Meckel	0.5	—	13
Apéndice	4.8	38.8	<1
Colon	8.6	51	5
Hígado	0.4	32.2	—
Ovario	1.0	32	50
Testículo	<0.1	—	50
Intestino caudal			
Recto	13.6	3.9	—

Fuente: el sitio de la afección se obtuvo a partir de los datos de PAN-SEER (1973-1999), y la frecuencia de metástasis de los datos de SEER (1992-1999), comunicados por IM Modlin et al: Cancer 97:934, 2003. La frecuencia de síndrome carcinoide proviene de 4 349 casos estudiados entre 1950 y 1971, comunicados por JD Godwin: Cancer 36:560, 1975.

Los tumores carcinoides y los PET suelen tener un comportamiento maligno (cuadros 344-2 y 344-3). En el caso de PET, salvo los insulinomas, de los cuales menos de 10% son cancerosos, 50 a 100% en series diferentes son malignos. En el caso de los tumores carcinoides el porcentaje con comportamiento canceroso varía con el sitio. Para los tres lugares más comunes de presentación es muy variable la frecuencia de metástasis: yeyunoíleon (58%) > pulmón/bronquio (6%) > recto (4%). Diversos factores influyen en la supervivencia y la agresividad del tumor (cuadro 344-4). La presencia de metástasis hepáticas es el factor de pronóstico individual más importante tanto para los tumores carcinoides como para los tumores endocrinos pancreáticos. Para la aparición de metástasis hepáticas reviste especial importancia el tamaño del tumor primario. Por ejemplo, en los carcinoides de intestino delgado, que es la causa más frecuente del síndrome de ese tipo causado por metástasis en el hígado (cuadro 344-2), aparecen metástasis en 15 a 25% de los casos si el diámetro de la neoplasia es menor de 1 cm; en 58 a 80%, si tiene 1 a 2 cm y más de 75% si excede de 2 cm. Existen datos similares en el caso de los gastrinomas y otros PET en que se ha demostrado que el diámetro del tumor primario constituye un elemento de predicción independiente, de la aparición de metástasis en hígado. La presencia de metástasis en ganglios linfáticos, la profundidad de la invasión, algunos signos histológicos [diferenciación, índices mitóticos y de crecimiento, densidad de vasos, factor de crecimiento endotelial vascular (*vascular endothelial growth factor*, VEGF) y la expresión de la metaloproteinasa CD10], los mayores niveles séricos de fosfatasa alcalina y los resultados de citometría de flujo (como la presencia de aneuploidía), constituyen factores pronósticos importantes para la aparición de metástasis (cuadro 344-4). En los pacientes con tumores carcinoides, otros factores que señalan un pronóstico desfavorable son el desarrollo de un síndrome carcinoide, la edad avanzada, el género masculino, la presentación sintomática del tumor o los aumentos de varios marcadores tumorales (ácido 5-hidroxiindolacético [*5-hydroxyindolacetic acid*, 5-HIAA], neuropéptido K, cromogranina A). En el caso de los tumores endocrinos pancreáticos o del gastrinoma, el PET mejor estudiado, el peor pronóstico guarda relación

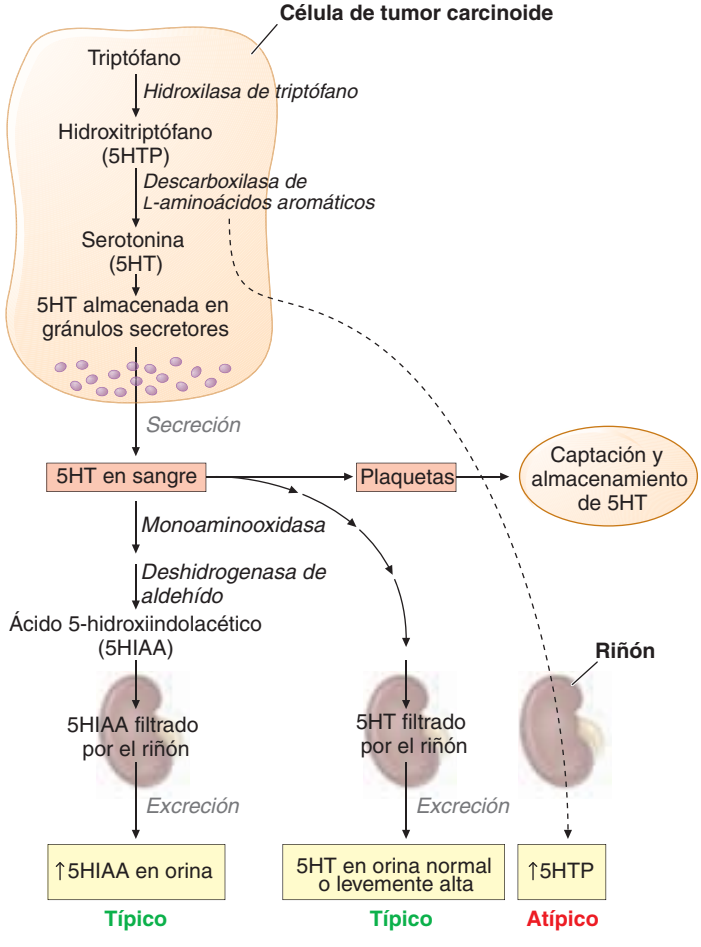

FIGURA 344-1. Síntesis, secreción y metabolismo de la serotonina (5HT) en los pacientes con síndromes carcinoides típicos y atípicos. Abreviaturas: 5HIAA, ácido 5-hidroxiindolacético.

CUADRO 344-4 FACTORES PRONÓSTICOS EN LOS TUMORES NEUROENDOCRINOS

Coexistencia de tumores carcinoides y PET
- Presencia de metástasis en hígado (p <0.001)
- Extensión de las metástasis en hígado (p <0.001)
- Presencia de metástasis en ganglios linfáticos (p <0.001)
- Profundidad de la invasión (p <0.001)
- Incremento de los niveles de fosfatasa alcalina en suero (p = 0.003)
- Sitio del tumor primario (p <0.001)
- Volumen del tumor primario (p <0.005)
- Diversos signos histológicos
  - Diferenciación de la neoplasia (p <0.001)
  - Índices de proliferación altos (índice Ki-67 alto, expresión de PCNA)
  - Número grande de mitosis (p <0.001)
  - Invasión vascular o perineural
  - Número (densidad) de vasos (menor número de vasos finos; mayor número de vasos linfáticos)
  - VEGF pequeña, nivel alto de expresión de metaloproteinasa CD10
  - Signos en citometría de flujo (como aneuploidía)

Tumores carcinoides
- Presencia de síndrome carcinoide
- Resultados de pruebas de laboratorio [nivel de 5-HIAA en orina (p <0.01); neuropéptido K en plasma (p <0.05); cromogranina A en suero (p <0.01)]
- Presencia de segundo cáncer
- Sexo masculino (p <0.001)
- Senectud (p <0.01)
- Forma de identificación (accidental > sintomático)
- Signos moleculares [expresión de TGF-α (p <0.05), LOH de cromosoma 16q o ganancia del cromosoma 4p (p <0.05)]

PET
- Hiperexpresión del oncogén *Ha-Ras* o del p53
- Sexo femenino
- Ausencia del síndrome de MEN-1
- Datos de estudios de laboratorio (incremento de la cromogranina A en algunos estudios; gastrinomas, mayor nivel de gastrina)
- Signos moleculares [mayor expresión de HER2/*neu* (p = 0.032), LOH de cromosomas 1q, 3p, 3q o 6q (p = 0.0004); hiperexpresión del receptor EGF (p = 0.034), ganancias en cromosomas 7q, 17q, 17p, 20q]

Nota: PET, tumor endocrino pancreático; Ki-67, antígeno nuclear vinculado con proliferación, reconocido por el anticuerpo monoclonal Ki-67; PCNA, antígeno nuclear de célula en proliferación (*proliferating cell nuclear antigen*); 5HIAA, ácido 5-hidroindolacético (*5-hydroxyindolacetic acid*); TGF-α, factor transformador del crecimiento alfa; LOH, pérdida de heterocigosidad (*loss of heterozygosity*); MEN, neoplasia endocrina múltiple; EGF, factor epidérmico de crecimiento (*epidermal growth factor*).

CUADRO 344-5 SÍNDROMES GENÉTICOS RELACIONADOS CON UNA MAYOR FRECUENCIA DE TUMORES NEUROENDOCRINOS [NET (CARCINOIDES O TUMORES ENDOCRINOS PANCREÁTICOS, PET)]

Síndrome	Ubicación de las mutaciones de genes y productos de genes	NET vistos/frecuencia
Neoplasia endocrina múltiple de tipo 1 (MEN-1)	11q13 (codifica la proteína de 610 aminoácidos menina)	80-100% desarrollan PET (no funcional > gastrinoma > insulinoma) Carcinoides: gástricos (13-30%), bronquiales/tímicos (8%)
Enfermedad de von Hippel-Lindau	3q25 (codifica la proteína de 213 aminoácidos)	12-17% desarrollan PET (casi siempre no funcionales)
Enfermedad de von Recklinghausen (neurofibromatosis 1 [NF-1])	17q11.2 (codifica la proteína de 2 485 aminoácidos neurofibromina)	Somatostatinomas duodenales (por lo general no funcionales) Rara vez insulinoma, gastrinoma
Esclerosis tuberosa	9q34 (TSCI) (codifica la proteína de 1 164 aminoácidos hamartina) 16p13 (TSC2) (codifica la proteína de 1 807 aminoácidos tuberina)	Rara vez desarrollan PET (no funcional y funcional [insulinoma, gastrinoma])

con el género femenino, la expresión excesiva del oncogén *ha-ras* o p53, la ausencia de neoplasia endocrina múltiple (*multiple endocrine neoplasia*, MEN) de tipo 1 y los niveles más altos de diversos marcadores tumorales (es decir, cromogranina A, gastrinas).

Diversos trastornos genéticos conllevan una mayor frecuencia de NET (cuadro 344-5). Cada uno de ellos es causado por la pérdida de un supuesto gen supresor tumoral. El más importante es la MEN-1 (neoplasia endocrina múltiple 1), que es un trastorno autosómico dominante secundario al defecto en un gen de 10 exones del cromosoma 11q13 que codifica la síntesis de una proteína nuclear de 610 aminoácidos, la menina (cap. 345). Entre los pacientes con neoplasia endocrina múltiple 1, 95 a 100% desarrollan hiperparatiroidismo por hiperplasia paratiroidea, 80 a 100% desarrollan tumores endocrinos pancreáticos, 54 a 80% desarrollan adenomas hipofisarios, mientras que los carcinoides bronquiales aparecen en 8%, los carcinoides tímicos en 8% y los carcinoides gástricos en 13 a 30% de los pacientes con síndrome de Zollinger-Ellison (*Zollinger-Ellison syndrome*, ZES). Entre los pacientes con neoplasia endocrina múltiple 1, 80 a 100% desarrollan tumores endocrinos pancreáticos no funcionales; los PET funcionales ocurren en 80%, y 54% desarrollan síndrome de Zollinger-Ellison, 21% insulinomas, 3% glucagonomas y 1% VIPomas. La neoplasia endocrina múltiple 1 se presenta en 20 a 25% de todos los pacientes con síndrome de Zollinger-Ellison, en 4% de aquellos con insulinomas y en un bajo porcentaje (<5%) de los demás tumores endocrinos pancreáticos.

Tres facomatosis relacionadas con los tumores neuroendocrinos son la enfermedad de von Hippel-Lindau (VHL), la enfermedad de von Recklinghausen (neurofibromatosis [NF] de tipo 1) y la esclerosis tuberosa (enfermedad de Bourneville). La enfermedad de von Hippel-Lindau es un trastorno autosómico dominante debido a defectos en el cromosoma 3p25, que codifica la síntesis de una proteína de 213 aminoácidos que interactúa con la familia elongina de las proteínas como regulador transcripcional (caps. 278, 337, 345, 374). Además de los hemangioblastomas cerebelosos, el cáncer renal y los feocromocitomas, 10 a 17% de estos pacientes desarrollan un tumor endocrino pancreático. La mayor parte no son funcionales, si bien se han comunicado insulinomas y VIPomas. Los pacientes con NF-1 tienen defectos en un gen del cromosoma 17q11.2 que codifica una proteína de 2 845 aminoácidos, la neurofibromina, que funciona en las células normales como supresora de la cascada de señalización de ras (cap. 374). Hasta 12% de estos pacientes desarrollan un tumor carcinoide en la parte alta del tubo digestivo, característicamente en la región periampollar (54%). Muchos se clasifican como somatostatinomas en virtud de que contienen somatostatina en las pruebas inmunocitoquímicas; sin embargo, rara vez secretan somatostatina o producen un síndrome de somatostatinoma clínico. La neurofibromatosis 1 rara vez se ha relacionado con insulinomas y con el síndrome de Zollinger-Ellison. La esclerosis tuberosa (*tuberous sclerosis*, TSC) se debe a mutaciones que alteran la proteína de 1 164 aminoácidos hamartina (TSC1), o la proteína de 1 807 aminoácidos tuberina (TSC2) (cap. 374). Tanto la hamartina como la tuberina interactúan en una vía relacionada con la regulación de la proteína G citosólica. En estos pacientes se han comunicado algunos casos que incluyen tumores endocrinos pancreáticos no funcionales y funcionales (insulinomas y gastrinomas) (cuadro 344-5).

A diferencia de los tumores neuroendocrinos más comunes, como los carcinomas de mama, colon, pulmón o estómago, los tumores endocrinos pancreáticos y los tumores carcinoides no muestran alteraciones en los oncogenes comunes (*ras*, *myc*, *fos*, *src*, *jun*) ni en los genes supresores tumorales comunes (p53, gen de predisposición al retinoblastoma). Las alteraciones que son importantes en su patogenia son las alteraciones del gen de *MEN-1*, el gen supresor tumoral p16/MTS1, el gen DPC 4/*Smad* 4, la amplificación del protooncogén HER-2/*neu* y los factores de crecimiento y sus receptores, la metilación de varios genes que probablemente cause su desactivación, y las deleciones de genes supresores tumorales desconocidos así como las ganancias de otros genes desconocidos (cuadro 344-1). Los estudios de hibridación genómica comparativa y de tipificación de alelos de todo el genoma han demostrado diferencias genéticas entre los tumores endocrinos pancreáticos y los carcinoides, algunas de las cuales tienen importancia para el pronóstico (cuadro 344-4). Las mutaciones del gen *MEN-1* son muy importantes. La pérdida de heterocigosidad en el locus de MEN-1 en el cromosoma 11q13 se presenta en 93% de los tumores endocrinos pancreáticos esporádicos (los que no tienen neoplasia endocrina múltiple de tipo 1) y en 26 a 75% de los tumores carcinoides esporádicos. Las mutaciones del gen de *MEN-1* se han comunicado en 31 a 34% de los gastrinomas esporádicos. La presencia de varias de estas alteraciones moleculares (PET o carcinoide) se correlaciona con el crecimiento del tumor, su tamaño y la magnitud o lesividad de la enfermedad, pudiendo tener importancia para el pronóstico.

TUMORES CARCINOIDES Y SÍNDROME CARCINOIDE

CARACTERÍSTICAS TUMORALES GENERALES DE LOS TUMORES CARCINOIDES GASTROINTESTINALES MÁS COMUNES

Carcinoides apendiculares. Éstos se presentan en una de cada 200 a 300 apendicectomías, por lo general en la punta del apéndice. En estudios originales, muchos han sido señalados (más de 90%) como neoplasias con menos de 1 cm de diámetro sin metástasis, pero señalamientos recientes indican que 2 a 35% envían metástasis (cuadro 344-3). En los datos de SEER de 1 570 carcinoides apendiculares, 62% estuvieron localizados y 27% enviaron metástasis de tipo regional y 8%, a distancia; la mitad de las masas de 1 a 2 cm enviaron metástasis a ganglios linfáticos. El porcentaje del número total de carcinoides ha disminuido de 43.9 (1950 a 1969) a 2.4 (1992 a 1999).

Carcinoides intestinales pequeños. Suelen ser múltiples; 70 a 80% se presentan en el íleon y 70% están a una distancia no mayor de 60 cm de la válvula ileocecal. Alrededor de 40% tienen un diámetro <1 cm, 32% tienen entre 1 y 2 cm de diámetro y 29% son mayores de 2 cm. Entre 35 y 70% conllevan metástasis (cuadro 344-3). Es característico que produzcan una reacción fibrótica y densa que puede llevar a obstrucción intestinal. Las metástasis a distancia afectan al hígado en 36 a 60% de los pacientes, a los huesos en 3% y al pulmón en 4%. El tamaño del tumor influye en la frecuencia de metástasis. Sin embargo, incluso los tumores carcinoides pequeños del intestino delgado (<1 cm) producen metástasis en 15 a 25%; la frecuencia aumenta hasta 58 a 100% en el caso de los tumores de 1 a 2 cm de diámetro. Los carcinoides también surgen en el duodeno y 31% de los mismos producen metástasis. Ningún tumor duodenal <1 cm produjo metástasis, en tanto que 33% de los >2 cm sí las originaron. Los carcinoides del intestino delgado son la causa más común (60 a 87%) de síndrome carcinoide y se consideran más adelante en este capítulo.

Carcinoides rectales. Los carcinoides rectales se encuentran en casi una de cada 2 500 proctoscopias. Casi todos aparecen entre 4 y 13 cm por encima de la línea dentada. La mayor parte son pequeños y 66 a 80% tienen un diámetro <1 cm y rara vez producen metástasis (5%). Los tumores que tienen un tamaño de entre 1 y 2 cm pueden producir metástasis en 5 a 30% de los casos, y los >2 cm, que son raros, en >70% de los casos.

Carcinoides bronquiales. La frecuencia de las neoplasias mencionadas no se vincula con el tabaquismo. Se han planteado diversas clasificaciones de los tumores carcinoides bronquiales. En algunos estudios, los tumores neuroendocrinos pulmonares se clasifican en cuatro categorías: carcinoide típico (también denominado tumor carcinoide bronquial, carcinoma de células de Kulchitsky [*Kulchitsky cell carcinoma*, KCC]-I); carcinoide atípico (también denominado carcinoma neuroendocrino bien diferenciado, KCC-II); carcino-

ma neuroendocrino de células pequeñas intermedio, y neuroendocarcinoma de células pequeñas (KCC-III). Otra clasificación propuesta incluye tres categorías: benigno o maligno de bajo grado (carcinoide típico); maligno de bajo grado (carcinoide atípico) y maligno de alto grado (carcinoma mal diferenciado de células grandes o células pequeñas). Estas diferentes categorías de tumores neuroendocrinos pulmonares tienen diferentes pronósticos, que varían desde el excelente del carcinoide típico hasta el desfavorable de los carcinomas neuroendocrinos de células pequeñas.

Carcinoides gástricos. Comprenden tres de cada 1 000 neoplasias gástricas. Se piensa que ocurren tres subtipos diferentes de carcinoides gástricos. Cada uno tiene su origen en células semejantes a las enterocromafines (*enterochromaffin-like*, ECL) en la mucosa gástrica. Dos subtipos conllevan estados hipergastrinémicos: gastritis atrófica crónica (tipo I) (80% de todos los carcinoides gástricos) y síndrome de Zollinger-Ellison, casi siempre como parte del síndrome de la neoplasia endocrina múltiple I (tipo II) (6% de todos los casos). Estos tumores por lo general tienen una evaluación benigna, y 9 a 30% conllevan metástasis. Suelen ser múltiples y pequeños, y sólo infiltran la submucosa. El tercer subtipo de carcinoide gástrico (tipo III) (esporádico) ocurre sin hipergastrinemia (14% de todos los carcinoides) y tiene una evolución agresiva, de manera que 54 a 66% producen metástasis. Los carcinoides esporádicos suelen ser tumores únicos y de gran tamaño; 50% tienen características histológicas atípicas y pueden ser causa de síndrome carcinoide. Los carcinoides gástricos ocupan un porcentaje creciente de todos los carcinoides (1.96% [1969 a 1971], 3.6% [1973 a 1991], 5.8% [1991 a 1999]).

TUMORES CARCINOIDES SIN SÍNDROME CARCINOIDE

La edad de los pacientes a la que se establece el diagnóstico fluctúa entre 10 y 93 años, con una edad promedio de 63 años para el intestino delgado y 66 años para el recto. El cuadro clínico es diverso y guarda relación con el sitio de origen y la magnitud de la diseminación maligna. En el apéndice, los tumores carcinoides suelen encontrarse de manera accidental durante una intervención quirúrgica por sospecha de apendicitis. Los carcinoides de intestino delgado a nivel de yeyuno e íleon se manifiestan por dolor abdominal periódico (51%), obstrucción intestinal con invaginación del íleon (31%), tumor abdominal (17%) o hemorragia gastrointestinal (11%). Debido a la vaguedad de los síntomas, el diagnóstico suele demorarse unos dos años desde el inicio de los mismos, con un intervalo de hasta 20 años. Los carcinoides duodenales, gástricos y rectales son casi siempre un descubrimiento casual durante los exámenes endoscópicos. Los síntomas más comunes de los carcinoides rectales son la melena-hemorragia (39%), el estreñimiento (17%) y la diarrea (12%). Los carcinoides bronquiales a menudo se descubren como una lesión visible en una radiografía torácica, y 31% de los pacientes están asintomáticos. Los carcinoides tímicos se presentan como masas mediastínicas anteriores, por lo general en la radiografía torácica o en la tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT). Los carcinoides ováricos y testiculares por lo general se presentan como masas descubiertas durante la exploración física o la ecografía. El tumor carcinoide metastásico en el hígado a menudo se presenta en forma de hepatomegalia en un paciente que puede tener síntomas mínimos y pruebas de función hepática casi normales.

TUMORES CARCINOIDES CON SÍNTOMAS GENERALES ORIGINADOS POR PRODUCTOS SECRETADOS

Los tumores carcinoides, desde el punto de vista inmunocitoquímico, pueden contener múltiples péptidos gastrointestinales: gastrinas, insulina, somatostatina, motilina, neurotensina, taquicininas (sustancia K, sustancia P, neuropéptido K), glucagon, péptido liberador de gastrina, VIP, PP, otros péptidos biológicamente activos (ACTH, calcitonina, hormona del crecimiento), prostaglandinas y aminas bioactivas (5HT). Estas sustancias pueden o no liberarse en suficientes cantidades como para ocasionar síntomas. En diversos estudios de pacientes con tumores carcinoides se hallaron elevaciones de los niveles séricos de PP en 43%, de motilina en 14%, de gastrina en 15% y de péptido intestinal vasoactivo en 6%. Los carcinoides del intestino anterior tienen mayor probabilidad de producir diversos péptidos gastrointestinales que los carcinoides del intestino medio. La producción ectópica de ACTH, que ocasiona un síndrome de Cushing, cada vez se identifica más con carcinoides del intestino anterior (principalmente del aparato respiratorio) y en algunas series fue la causa más común del síndrome de ACTH ectópica, representando 64% de todos los casos. La acromegalia debida a liberación de GRF se presenta en los carcinomas de intestino anterior; el síndrome del somatostatinoma, con los carcinoides duodenales. El síndrome generalizado más común en los tumores carcinoides es el síndrome carcinoide.

CUADRO 344-6 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PACIENTES CON SÍNDROME CARCINOIDE

	En la presentación	Durante el curso de la enfermedad
Signos y síntomas		
Diarrea	32-73%	68-84%
Sofocos	23-65%	63-74%
Dolor	10%	34%
Asma/sibilancias	4-8%	3-18%
Pelagra	2%	5%
Ninguno	12%	22%
Cardiopatía carcinoide presente	11%	14-41%
Demografía		
Varones	46-59%	46-61%
Edad		
Media	57 años	52-54 años
Intervalo	25-79 años	9-91 años
Sitio del tumor		
Intestino anterior	5-9%	2-33%
Intestino medio	78-87%	60-87%
Intestino caudal	1-5%	1-8%
Desconocido	2-11%	2-15%

SÍNDROME CARCINOIDE

Manifestaciones clínicas. Las principales manifestaciones de comienzo y durante la evolución de la enfermedad se muestran en el cuadro 344-6. Los sofocos y la diarrea son los síntomas más frecuentes y se presentan hasta en 73% al principio y hasta en 89% durante la evolución de la enfermedad. El sofoco característico es de aparición súbita; es un eritema rojo profundo o violáceo en la parte alta del cuerpo (ante todo el cuello y la cara) que a menudo conlleva sensación de calor y, en ocasiones, de prurito, lagrimeo, diarrea o edema facial. Los sofocos pueden desencadenarse por estrés, bebidas alcohólicas, ejercicio y algunos alimentos como el queso, o bien por determinados agentes, como catecolaminas, pentagastrina e inhibidores de la recaptación de serotonina. Los episodios de sofoco pueden ser breves y durar de 2 a 5 min, ante todo al principio, o bien persistir durante horas, en particular en las etapas más tardías de la evolución de la enfermedad. El sofoco suele observarse en los carcinoides del intestino medio, aunque también se presenta en los carcinoides del intestino anterior. En los pacientes con carcinoides bronquiales, los sofocos suelen prolongarse durante horas a días, son de color rojizo y conllevan salivación, lagrimeo, diaforesis, diarrea e hipotensión. El sofoco que acompaña a los carcinoides gástricos también es de color rojizo, pero se distribuye en placas sobre la cara y el cuello. Puede ser desencadenado por los alimentos y acompañarse de prurito.

Ocurre diarrea en 32 a 73% de los casos al principio y en 68 a 84% durante la evolución de la enfermedad. Suele aparecer junto con el sofoco (85% de los casos). Por lo general, se describe como líquida, y 60% tienen evacuaciones <1 L/día. La esteatorrea se presenta en 67% de los casos, y en 46% es de más de 15 g/día (normal <7 g). El dolor abdominal se presenta con la diarrea o de manera independiente en 10 a 34% de los casos.

Las manifestaciones cardiacas surgen en 11% al principio y en 14 a 41% de los casos durante la evolución de la enfermedad. El trastorno cardiaco se debe a fibrosis del endocardio, principalmente en el lado derecho, aunque también se presentan lesiones en el hemicardio izquierdo. Los depósitos fibrosos densos son más comunes en la superficie ventricular de la válvula tricúspide y menos comunes en las cúspides de la válvula pulmonar. Pueden ocasionar constricción de las válvulas, predominando normalmente la estenosis del sistema pulmonar, en tanto que la válvula tricúspide a menudo se mantiene fijamente abierta, lo que origina predominio de insuficiencia. Hasta 80% de los pacientes con lesiones cardiacas desarrollan insuficiencia cardiaca. Las lesiones del lado izquierdo son mucho menos extensas, aparecen en 30% de los casos en la necropsia y afectan a la válvula mitral la mayor parte de las veces.

Otras manifestaciones clínicas son las sibilancias o los síntomas asmatiformes (8 a 18%) y las lesiones cutáneas semejantes a la pelagra (2 a 25%). Se observan diversos problemas no cardiacos por aumento del tejido fibroso, entre los que se incluyen la fibrosis retroperitoneal, que produce obstrucción uretral, la enfermedad de Peyronie del pene, la fibrosis intraabdominal y la oclusión de las arterias o venas mesentéricas.

Patobiología. En diferentes estudios, el síndrome carcinoide se presentó en 8% de 8 876 pacientes con tumores carcinoides, con una frecuencia de 1.4 a 18.4%. Ocurre únicamente cuando llegan a la circulación generalizada las

suficientes concentraciones de productos secretados por el tumor. En 91% de los casos esto ocurre después de las metástasis hepáticas. En raras ocasiones, los carcinoides intestinales primarios con metástasis ganglionares e invasión retroperitoneal extensa, los carcinoides con ganglios linfáticos retroperitoneales o los carcinoides de pulmón u ovario con acceso directo a la circulación generalizada pueden ocasionar el síndrome carcinoide sin metástasis hepáticas. No todos los tumores carcinoides tienen la misma propensión a producir metástasis y ocasionar síndrome carcinoide. Los carcinoides del intestino medio constituyen 60 a 67% de los casos de síndrome carcinoide, los tumores del intestino anterior 2 a 33%, los tumores del intestino caudal 1 a 8% y las localizaciones primarias desconocidas 2 a 15% (cuadros 344-2 y 344-3).

Uno de los principales productos secretores de los tumores carcinoides que intervienen en el síndrome carcinoide es la 5HT (fig. 344-1), que se sintetiza a partir del triptófano. Hasta 50% del triptófano de los alimentos puede utilizarse en esta vía sintética por las células tumorales, lo cual puede ocasionar aportes insuficientes para la conversión en niacina; por consiguiente, algunos pacientes (2.5%) desarrollan lesiones semejantes a la pelagra. La serotonina ejerce múltiples efectos biológicos, entre los que se incluyen la estimulación de la secreción intestinal, la inhibición de la absorción, la motilidad intestinal aumentada y la estimulación de la fibrogénesis. En algunos estudios 56 a 88% de todos los tumores carcinoides se acompañaron de la hiperproducción de 5HT; sin embargo, 12 a 26% de los sujetos no tuvieron el síndrome carcinoide. En una investigación hubo incremento de 5HT plaquetario en 96% de los pacientes con carcinoides del intestino medio; en 43% de los que tuvieron tumores del intestino anterior y en 0% de los que los mostraron en el intestino posterior. En 90 a 100% de sujetos con el síndrome carcinoide hubo signos de producción excesiva de 5HT. Se piensa que tal sustancia es la que origina predominantemente la diarrea, por sus efectos en la motilidad y secreción intestinales, en forma primaria, a través de los receptores de $5HT_3$, y en menor magnitud, los de $5HT_4$. Los antagonistas del receptor de serotonina (en particular los antagonistas de $5HT_3$) alivian la diarrea en muchos enfermos. Otros estudios adicionales sugieren que la prostaglandina E_2 y las taquicininas pudieran ser mediadores importantes de la diarrea en algunos pacientes. Al parecer 5HT no interviene en la hiperemia cutánea, porque este signo no desaparece con la administración de antagonistas del receptor de serotonina. En personas con carcinoides gástricos, las zonas de rubor pruriginosas irregulares posiblemente provienen de la liberación de histamina, porque su aparición se puede evitar con el uso de antagonistas de receptores H_1 y H_2. Innumerables estudios han indicado que las taquicininas son almacenadas en los tumores carcinoides y liberadas durante la fase de hiperemia o rubor. Sin embargo, el octreótido alivia el rubor inducido por la pentagastrina en estos pacientes sin modificar el incremento estimulado en la sustancia P plasmática, lo cual sugiere que en el rubor quizá participen otros mediadores. La histamina y 5HT pudieran originar las sibilancias así como las reacciones fibróticas en el corazón, que originan enfermedad de Peyronie y fibrosis intraabdominal. No se ha dilucidado el mecanismo exacto de la cardiopatía. La valvulopatía cardiaca causada por la dexfenfluramina, un anorexígeno, es idéntica en su imagen histológica, a la observada en la enfermedad por carcinoides. Además, los agonistas del receptor dopamínico (cornezuelo del centeno) utilizados contra la enfermedad de Parkinson (pergolida, cabergolina) originan valvulopatía cardiaca muy similar a la observada en el síndrome carcinoide. Los metabolitos de la fenfluramina, al igual que los agonistas del receptor dopamínico, muestran gran afinidad por los receptores de $5HT_{2B}$, cuya activación origina mitogénesis de fibroblastos. En las válvulas cardiacas se sabe que hay abundancia de receptores de $5HT_{2B}$. Los estudios en células intersticiales cultivadas, obtenidas de válvulas cardiacas del humano, señalaron que dichos medicamentos valvulopáticos inducen la mitogénesis al activar los receptores de $5HT_{2B}$ y estimular el incremento del nivel de la biosíntesis del factor transformador del crecimiento beta y del colágeno. Las observaciones en cuestión refuerzan la conclusión de que la sobreproducción de 5HT por los tumores carcinoides es importante como elemento mediador de los cambios valvulares, posiblemente al activar los receptores de $5HT_{2B}$ en el endocardio. La magnitud de la hiperproducción de serotonina y los quimioterapéuticos utilizados son elementos importantes para predecir la evolución de la cardiopatía. También se ha señalado producción excesiva del péptido natriurético auricular en cardiópatas, pero se desconoce su intervención en la patogenia.

Los pacientes pueden desarrollar un síndrome carcinoide típico o atípico. En quienes padecen la forma típica, característicamente causada por un tumor carcinoide del intestino medio, la conversión del triptófano en 5HTP es el paso autolimitante (fig. 344-1). Una vez que se forma, 5HTP se convierte pronto en 5HT y se almacena en gránulos secretores del tumor o las plaquetas. Una pequeña cantidad persiste en el plasma y es convertida en 5-HIAA, que aparece en grandes cantidades en la orina. Estos pacientes tienen mayores cantidades de serotonina, un aumento en serotonina sanguínea y plaquetaria, y mayores niveles urinarios de 5-HIAA. Algunos tumores carcinoides producen un síndrome carcinoide atípico que se considera causado por un déficit de la enzima dopadescarboxilasa que impide la conversión de 5HTP en 5HT (serotonina), secretándose el 5HTP hacia el torrente sanguíneo. En estos enfermos, los niveles de serotonina en plasma son normales pero las concentraciones urinarias pueden aumentar debido a que parte del 5HTP es convertido en 5HT en el riñón. Es característico que aumenten los niveles de 5HTP y 5HT en la orina, pero los niveles urinarios de 5HIAA sólo están levemente altos. Los carcinomas del intestino anterior son la causa más probable del síndrome carcinoide atípico.

Una de las complicaciones más letales del síndrome carcinoide es el desarrollo de la crisis carcinoide. Ésta es más frecuente en los pacientes con síntomas intensos por tumores del intestino anterior o que tienen niveles en grado considerable aumentados de 5HIAA en la orina (es decir, >200 mg/día). Las crisis pueden presentarse de manera espontánea o estar desencadenadas por el estrés, la anestesia, la quimioterapia o una biopsia. Los pacientes presentan sofocos intensos, diarrea, dolor abdominal y anormalidades cardiacas, como taquicardia, hipertensión o hipotensión. Si no se trata en forma adecuada, puede resultar fatal.

DIAGNÓSTICO DEL SÍNDROME CARCINOIDE Y DE LOS TUMORES CARCINOIDES

El diagnóstico del síndrome carcinoide se basa en la medición de la serotonina urinaria o plasmática, o de sus metabolitos en la orina. Se utiliza con mayor frecuencia la valoración de 5HIAA. Pueden observarse elevaciones positivas falsas cuando el paciente consume alimentos ricos en serotonina, como plátanos, piña, nueces y aguacates, o toma determinados medicamentos (jarabes para la tos que contienen guaifenesina, paracetamol, salicilatos o L-dopa). El intervalo normal de la excreción urinaria diaria de 5HIAA oscila entre 2 y 8 mg/día. En un estudio, 92% de los sujetos con síndrome carcinoide mostraron producción excesiva de 5HT; en otro, 5HIAA tuvo sensibilidad de 73% y especificidad de 100%, para indicar la presencia del síndrome carcinoide.

La mayoría de los médicos utilizan únicamente la tasa de excreción urinaria de 5HIAA; sin embargo, los niveles de serotonina en plasma y en las plaquetas, si se pueden obtener, darán información adicional. Los niveles plaquetarios de serotonina son más sensibles que los urinarios de 5HIAA, pero en general no se cuenta con ellos. Debido a que los pacientes con carcinoides del intestino anterior pueden sufrir un síndrome carcinoide atípico, si se sospecha este síndrome y 5HIAA en orina es normal o está mínimamente elevado, habrán de medirse otros metabolitos urinarios del triptófano, como el 5HTP o la serotonina (5HT).

Los sofocos se presentan en otras enfermedades, como la mastocitosis generalizada o la leucemia mieloide crónica con aumento de la liberación de histamina, la menopausia y las reacciones al alcohol o al glutamato, y como efectos secundarios de la clorpropamida, los antagonistas de los canales del calcio y el ácido nicotínico. Algunos de estos trastornos producen un aumento del 5HIAA urinario.

El diagnóstico de tumor carcinoide lo sugieren el síndrome carcinoide, los síntomas abdominales recurrentes en un individuo de aspecto sano o el descubrimiento de una hepatomegalia o metástasis hepáticas junto con síntomas mínimos. Los carcinoides ileales, que constituyen 25% de todos los carcinoides clínicamente detectados, se sospecharán en los pacientes con obstrucción intestinal, dolor abdominal, sofocos o diarrea.

Los niveles séricos de cromogranina A están elevados en 56 a 100% de los pacientes con tumores carcinoides, y el nivel se correlaciona con la masa del tumor. Los niveles séricos de cromogranina A no son específicos de los tumores carcinoides, pero también están elevados en los pacientes con PET y otros tumores neuroendocrinos. Los niveles plasmáticos de enolasa específica de las neuronas también se utilizan como marcador de los tumores carcinoides, pero son menos sensibles que los de cromogranina A y sólo aumentan en 17 a 47% de los pacientes.

Rx SÍNDROME CARCINOIDE Y TUMORES CARCINOIDES NO METASTÁSICOS

SÍNDROME CARCINOIDE. El tratamiento incluye evitar las situaciones que desencadenen sofocos, la complementación de los alimentos con nicotinamida, el tratamiento de la insuficiencia cardiaca con diuréticos, el tratamiento de las sibilancias con broncodilatadores orales y el control de la diarrea con agentes antidiarreicos como la loperamida o el difenoxilato. Si los pacientes todavía tienen síntomas, los antagonistas del receptor de serotonina o los análogos de la somatostatina son los medicamentos indicados.

Hay 14 subclases de receptores de serotonina (5HT); no se cuenta con antagonistas para la mayor parte de ellos. Los antagonistas de los receptores $5HT_1$ y $5HT_2$ metisergida, ciproheptadina y ketanserina se han utilizado para controlar la diarrea, pero por lo general no reducen los sofocos. El uso de la metisergida está limitado en virtud de que produce o intensifica la fibrosis retroperitoneal. La ketanserina disminuye la diarrea en

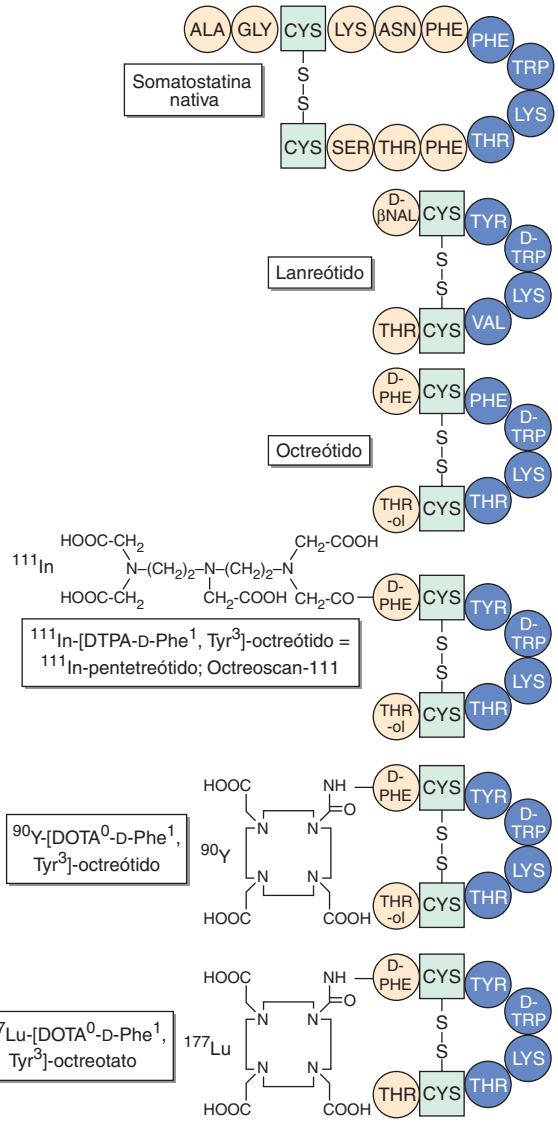

FIGURA 344-2. Estructura de la somatostatina y de los análogos sintéticos utilizados con propósitos diagnósticos o terapéuticos.

30 a 100% de los pacientes. Los antagonistas del receptor $5HT_3$ (ondansetrón, tropisetrón, alosetrón) controlan la diarrea y la náusea hasta en 100% de los pacientes, y en ocasiones mitigan los sofocos. Una combinación de antagonistas de los receptores H_1 y H_2 de la histamina (es decir, difenhidramina y cimetidina o ranitidina) pueden controlar los sofocos en los pacientes con carcinoide del intestino anterior.

En la actualidad, los análogos sintéticos de la somatostatina (octreótido, lanreótido) son los agentes que más se utilizan para controlar los síntomas de los pacientes con síndrome carcinoide **(fig. 344-2)**. Estos medicamentos son eficaces para aliviar los síntomas y disminuir los niveles urinarios de 5HIAA en los pacientes con síndrome carcinoide. El octreótido controla los síntomas en >80% de los pacientes, incluidos la diarrea y los sofocos, y produce una disminución de más de 50% en la excreción urinaria de 5HIAA en 70% de los pacientes. Los enfermos con síntomas leves a moderados deberán tratarse al principio con 100 μg por vía subcutánea cada 8 h. Son variables las respuestas individuales; se han administrado dosis de hasta 3 000 μg/día. Casi 40% de los pacientes no logran controlarse después de una mediana de cuatro meses, y puede requerirse aumentar la dosis. Se han comunicado resultados similares con el lanreótido.

En los pacientes con crisis carcinoides, los análogos de la somatostatina son eficaces para tratar el trastorno y para prevenir su desarrollo con ocasión de los acontecimientos desencadenantes conocidos, como las intervenciones quirúrgicas, la anestesia, la quimioterapia y el estrés. El octreótido, en dosis de 150 a 250 μg por vía subcutánea cada 6 a 8 h, se utilizará 24 a 48 h antes de la anestesia, y luego se continuará durante todo el procedimiento anestésico.

Los preparados de liberación sostenida del octreótido [octreótido-LAR (de liberación larga) (*long-acting release*)] y el lanreótido [lanreótido-PR (liberación prolongada, autogel de lanreótido) (*prolonged release*)] permiten las inyecciones espaciadas. Con el octreótido-LAR (30 mg/mes) se obtiene un nivel plasmático de 1 ng/ml, o mayor, durante 25 días, en tanto que se si usara la forma que no muestra liberación sostenida serían necesarias tres a seis inyecciones diarias. El lanreótido-PR se aplica por vía IM cada 10 a 14 días y el autogel de lanreótido, cada cuatro a seis semanas. Todas las formas de liberación sostenida son muy eficaces para controlar los síntomas del síndrome carcinoide (61 a 85% de los pacientes).

Se presentan efectos secundarios a corto plazo en 40 a 60% de los individuos que reciben análogos de la somatostatina por vía subcutánea. Los más comunes son dolor en el sitio de la inyección y los efectos secundarios relacionados con el tubo digestivo (59% malestar, 15% náusea, diarrea). Suelen ser breves y no es necesario interrumpir el tratamiento. Los efectos secundarios de importancia a largo plazo son la formación de cálculos biliares, la esteatorrea y el deterioro de la tolerancia a la glucosa. La frecuencia global de cálculos biliares/lodo biliar es de 52%, y 7% manifiestan enfermedad sintomática que requiere tratamiento quirúrgico.

El interferón alfa (IFN-α) es eficaz para controlar los síntomas del síndrome carcinoide, solo o en combinación con embolización de la arteria hepática. Con dicho producto solo, el índice de respuesta es de 42% y combinado con la embolización comentada, se logró el control de la diarrea durante un año en 43% de los pacientes y del rubor (hiperemia) en 86% de ellos.

La embolización de la arteria hepática sola o con quimioterapia (quimioembolización) se ha utilizado para controlar los síntomas del síndrome carcinoide. Se ha informado que la embolización, como modalidad exclusiva, controla los síntomas hasta en 76% de los pacientes, y que la quimioembolización (5-fluorouracilo, doxorrubicina, cisplatino, mitomicina) lo hace en 60 a 75% de los casos. La embolización de la arteria hepática puede tener efectos secundarios importantes, entre los que se incluyen náusea, vómito, dolor y fiebre. En dos estudios, 5 a 7% de los pacientes fallecieron por las complicaciones de la oclusión de la arteria hepática.

Se han utilizado con éxito otros medicamentos en pequeños números de pacientes para controlar los síntomas del síndrome carcinoide. La paraclorofenilanina inhibe la triptófano-hidroxilasa y, por tanto, la conversión del triptófano en 5HTP. Sin embargo, sus defectos secundarios graves, entre los que se incluyen trastornos psiquiátricos, lo vuelven intolerable para su uso a largo plazo. La metildopa alfa inhibe la conversión de 5HTP en 5HT; no obstante, sus efectos sólo son parciales.

CARCINOIDES (NO METASTÁSICOS). La cirugía es la única terapia que puede ser curativa. La magnitud de la ablación depende del tamaño del tumor primario. En el caso de los carcinoides apendiculares, la apendicectomía simple fue curativa en 103 pacientes sujetos a un seguimiento de hasta 35 años. En los carcinoides rectales <1 cm, la resección local es curativa. En los pacientes con carcinoides de intestino delgado <1 cm no se ha llegado a algún consenso. Puesto que en los diferentes estudios 15 a 69% de los carcinoides de intestino delgado de este tamaño ya han producido metástasis, hay quienes recomiendan una resección amplia, con resección en bloque del mesenterio adyacente que contiene linfa. Si el tumor carcinoide tiene un tamaño >2 cm y está ubicado en el recto, el apéndice o el intestino delgado, se llevará a cabo una operación anticancerosa completa. Esto comprende una hemicolectomía derecha para el carcinoide apendicular, una resección abdominoperineal o una resección anterior baja en los carcinoides rectales, y una resección en bloque de los ganglios linfáticos adyacentes para los carcinoides del intestino delgado. En los carcinoides de 1 a 2 cm en el apéndice, algunos proponen una apendicectomía simple, en tanto que otros están a favor de una hemicolectomía derecha formal. Para los carcinoides rectales de 1 a 2 cm se realiza una escisión local ampliada de espesor completo.

En el caso de los carcinoides gástricos de tipo I o II que por lo común tienen menos de 1 cm de diámetro, se recomienda su extirpación por endoscopia. En ese mismo tipo de carcinoides pero mayores de 2 cm o si surge invasión local, algunos autores recomiendan la gastrectomía total, en tanto que otros se inclinan por la antrectomía en el tipo I, para disminuir la hipergastrinemia; en algunos estudios la antrectomía permitió la regresión de los carcinoides. Para los carcinoides gástricos de los tipos I y III de 1 a 2 cm, algunos recomiendan el tratamiento endoscópico y otros el tratamiento quirúrgico. En los carcinoides gástricos de tipo III >2 cm se aconseja la escisión y la resección de los ganglios linfáticos regionales. La mayor parte de los tumores <1 cm se tratan con métodos endoscópicos.

La resección de metástasis hepáticas aisladas o limitadas puede ser beneficiosa (véase más adelante en el presente capítulo).

TUMORES ENDOCRINOS PANCREÁTICOS

Los tumores endocrinos pancreáticos funcionales suelen presentarse con síntomas secundarios al exceso de hormona. Sólo en una etapa tardía de la evolución de la enfermedad, el tumor en sí produce síntomas notorios, como dolor abdominal. En cambio, todos los síntomas que producen los tumores endocrinos pancreáticos no funcionales se deben al propio tumor. El resultado global es que algunos tumores endocrinos pancreáticos funcionales se presentan con síntomas graves y con un tumor primario pequeño o no detectable, en tanto que los tumores no funcionales casi siempre se presentan en una etapa tardía de la evolución de la enfermedad con tumores grandes que suelen haber establecido metástasis. La demora media entre el inicio de los síntomas persistentes y el diagnóstico de un síndrome de tumor endocrino pancreático funcional es de cuatro a siete años. Por tanto, a menudo se pasan por alto los diagnósticos durante periodos prolongados.

℞ TUMOR ENDOCRINO PANCREÁTICO

El tratamiento de los tumores endocrinos pancreáticos requiere dos estrategias diferentes. 1) Que se dirija contra el cuadro producido por el exceso hormonal, como la hipersecreción de ácido gástrico en los gastrinomas y la hipoglucemia en los insulinomas. La secreción de hormona ectópica es la que por lo general produce los síntomas de la presentación, pudiendo ocasionar complicaciones fatales. 2) Más de 50% de todos los tumores, excepto los insulinomas, son malignos (cuadro 344-2); por consiguiente, el tratamiento también deberá dirigirse contra el tumor en sí. Dado que estas neoplasias no suelen ser curables quirúrgicamente por la extensión de la enfermedad, en muchos casos no es posible la resección quirúrgica curativa, que aborda los dos aspectos del tratamiento.

GASTRINOMA (SÍNDROME DE ZOLLINGER-ELLISON)

Un gastrinoma es un tumor neuroendocrino (NET) que secreta gastrina; la hipergastrinemia resultante origina hipersecreción de ácido gástrico (ZES). La hipersecreción crónica comentada origina proliferación de la mucosa gástrica, en que hay un mayor número de células parietales y la multiplicación de células ECL del estómago. La hipersecreción de ácido gástrico es lo que característicamente produce la úlcera péptica (*peptic ulcer disease*, PUD), que suele ser de tratamiento difícil y grave, y diarrea. Los síntomas de presentación más comunes son el dolor abdominal (70 a 100%), la diarrea (37 a 73%) y el reflujo gastroesofágico (*gastroesophageal reflux disease*, GERD) (30 a 35%), si bien 10 a 20% de los casos tienen diarrea únicamente. Aunque las úlceras pépticas pueden presentarse en sitios poco comunes, la mayoría de los enfermos tiene una úlcera duodenal típica. Observaciones importantes que deberían sugerir este diagnóstico son: úlcera péptica con diarrea; úlcera péptica en un sitio raro o con múltiples lesiones, y úlcera péptica resistente al tratamiento, y que conlleva pliegues gástricos prominentes, con datos sugestivos de neoplasia endocrina múltiple 1 (endocrinopatía, antecedente familiar de úlcera o endocrinopatía, nefrolitiasis) o sin la presencia de *Helicobacter pylori*. Este último se halla en >90% de las úlceras pépticas idiopáticas, pero se presenta también en <50% de los individuos con gastrinomas. La diarrea crónica inexplicable también hará sospechar un gastrinoma.

Alrededor de 20 a 25% de los pacientes tienen neoplasia endocrina múltiple de tipo 1, y en la mayor parte de los casos se presenta hiperparatiroidismo antes del gastrinoma. Estos pacientes se tratan de manera diferente a los que no tienen neoplasia endocrina múltiple de tipo 1; por tanto, la neoplasia endocrina múltiple de tipo 1 deberá investigarse en todos los enfermos basándose en sus antecedentes familiares y en una valoración de los niveles plasmáticos de calcio ionizado y prolactina, y de hormonas (parathormona, hormona del crecimiento).

La mayor parte de los gastrinomas (50 a 70%) afectan al duodeno, al que siguen el páncreas (20 a 40%) y otros sitios intraabdominales (mesenterio, ganglios linfáticos, vías biliares, hígado, estómago, ovario). Se han descrito tres casos en dos sitios extraabdominales: gastrinomas del tabique interventricular izquierdo del corazón y cáncer pulmonar diferente del microcítico. En la neoplasia endocrina múltiple de tipo 1, los gastrinomas suelen también encontrarse en el duodeno (70 a 90%) o en el páncreas (10 a 30%), siendo casi siempre múltiples. Entre 60 y 90% de los gastrinomas son malignos (cuadro 344-2), con diseminación metastásica a los ganglios linfáticos y el hígado. Aparecen metástasis óseas en 12 a 30% de las personas con metástasis hepáticas.

Diagnóstico. El diagnóstico de gastrinoma requiere la demostración de una hipergastrinemia en ayunas y de una mayor secreción basal de ácido gástrico (*basal gastric acid output*, BAO) (hiperclorhidria). Más de 98% de los individuos con gastrinomas muestran hipergastrinemia en el ayuno, aunque en 40 a 60% el nivel no alcanza un incremento de 10 veces. Por tanto, cuando se sospeche el diagnóstico, se medirá primero el nivel de gastrina en ayunas. Los potentes supresores del ácido gástrico, como los inhibidores de la bomba de protones (omeprazol, esomeprazol), suprimen la secreción de ácido en grado suficiente como para ocasionar hipergastrinemia; debido a la prolongada duración de su acción, estos medicamentos habrán de suspenderse durante una semana antes de medir la gastrina. Si aumenta el nivel de gastrina es importante demostrar tal incremento cuando el pH estomacal es de 2.0 o menor; la hipergastrinemia fisiológica que es consecuencia de aclorhidria (gastritis atrófica, anemia perniciosa) es una de las causas más frecuentes de hipergastrinemia. Prácticamente todos los sujetos con gastrinoma tienen pH en el ayuno de dos o menos puntos cuando dejan de recibir fármacos antisecretores. Si el nivel de gastrina en el ayuno es mayor de 1 000 ng/L (incremento de 10 veces) y el pH es de 2.0 o menor, tal como se observa en 40 a 60% de personas con gastrinoma, el diagnóstico se confirma después de descartar la posibilidad de un síndrome de antro retenido con base en datos del interrogatorio. En personas con hipergastrinemia con un nivel de gastrina en el ayuno <1 000 ng/L y pH gástrico ≤2.0 pueden manifestarse falsamente como gastrinoma cuadros como la infección por *H. pylori*, hiperplasia/hiperfunción de células G antrales; obstrucción pilórica o, en raras ocasiones, insuficiencia renal. Para corroborar el diagnóstico en el grupo mencionado habrá que cuantificar BAO y hacer una prueba de estimulación con secretina. En individuos con gastrinoma sin previa cirugía para reducir el ácido gástrico, BAO por lo común aumenta (más de 90%) (p. ej., >15 meq/h). La prueba de estimulación con secretina por lo común arroja resultados positivos, y el criterio de >120 ng/L de aumento respecto al nivel basal es el elemento que posee la sensibilidad (94%) y la especificidad (100%) máximas.

℞ GASTRINOMAS

La hipersecreción de ácido gástrico en los pacientes con gastrinoma puede controlarse casi en todos los casos mediante agentes antisecretores gástricos por vía oral. Debido a su larga duración de acción y a su potencia, que permite una dosificación fragmentada en una o dos tomas al día, los inhibidores de la bomba de protones son los medicamentos preferentes. Los antagonistas de los receptores H_2 de la histamina también son eficaces, si bien suelen requerirse dosis más frecuentes (cada 4 a 8 h) y altas. En los pacientes con neoplasia endocrina múltiple de tipo 1 y con hiperparatiroidismo, la corrección de este último problema aumenta la sensibilidad a los antisecretores gástricos y disminuye la secreción basal de ácido.

Ante la mayor capacidad de controlar la hipersecreción ácida, más de la mitad de los pacientes que no son curados (más de 60%), fallecerán por causas dependientes de la neoplasia. En la primera consulta son esenciales los estudios imagenológicos cuidadosos para evaluar la magnitud del tumor. La tercera parte de los pacientes tiene como cuadro inicial metástasis en el hígado y en menos de 15% de quienes tienen tal problema la enfermedad está limitada, de tal manera que es posible la extirpación quirúrgica. La cura operatoria es factible en 30% de individuos sin MEN-1 o metástasis en hígado (40% de todos los enfermos). En personas con MEN-1 rara vez hay cura quirúrgica permanente porque los tumores son múltiples, a menudo con metástasis a ganglios linfáticos. Por tales razones es importante que un cirujano experto opere a todos los pacientes con gastrinomas sin MEN-1 o un cuadro médico que disminuya la esperanza de vida.

INSULINOMAS

Un insulinoma es un tumor endocrino del páncreas que deriva de las células beta y que secreta de manera ectópica insulina, lo que produce hipoglucemia. La edad promedio a la que se presenta son los 40 a 50 años de edad. Los síntomas clínicos más comunes se deben al efecto de la hipoglucemia sobre el sistema nervioso central (síntomas neuroglucémicos) e incluyen confusión, cefalalgia, desorientación, dificultades visuales, conducta irritativa o incluso estado de coma. Además, la mayoría de los pacientes tienen síntomas secundarios a un exceso de liberación de catecolaminas por la hipoglucemia, lo que incluye sudación, temblor y palpitaciones. Es característico que estos ataques se relacionen con el ayuno.

Los insulinomas suelen ser pequeños (>90% tienen <2 cm), no suelen ser múltiples (90%) y sólo 5 a 15% son malignos. Casi siempre se presentan únicamente en el páncreas, con una distribución igual en la cabeza, el cuerpo y la cola de esta glándula.

Se sospechará un insulinoma en todo paciente con hipoglucemia, ante todo en los que presenten ataques desencadenados por el ayuno, y en las personas con antecedentes familiares de neoplasia endocrina múltiple de tipo 1. La insulina es sintetizada en forma de proinsulina y consta de una cadena alfa de 21 aminoácidos y una cadena beta de 30 aminoácidos, conectadas por un péptido conector de 33 aminoácidos (péptido C). En los insulinomas, además de los niveles plasmáticos de insulina, se encuentran elevados los niveles plasmáticos de proinsulina, y pueden estar elevados también los niveles de péptido C.

Diagnóstico. El diagnóstico de insulinoma requiere la demostración de niveles altos de insulina en el plasma en el momento de la hipoglucemia. Diversos cuadros de otro tipo pueden originar hipoglucemia en el ayuno, como serían el uso inadvertido o subrepticio de insulina o hipoglucemiantes orales, hepatopatía grave, alcoholismo o desnutrición u otros tumores extrapancreáticos. La prueba más fiable para diagnosticar el insulinoma es un ayuno de hasta 72 h con determinaciones de glucosa, péptido C e insulina en suero cada 4 a 8 h. Si en algún momento el paciente presenta síntomas o sus niveles de glucemia se encuentran persistentemente por debajo de 2.2 mmol/L (40 mg/100 ml), se terminará la prueba y se volverán a obtener muestras para los estudios mencionados antes de administrar glucosa. Entre 70 y 80% de los enfermos con insulinoma desarrollarán hipoglucemia durante las primeras 24 h y 98% hacia las 48 h. En los sujetos normales no obesos, los niveles de insulina en

suero disminuyen a <43 pmol/L (<6 μU/ml) cuando la glucemia disminuye a ≤2.2 mmol/L (≤40 mg/100 ml), siendo el cociente insulina:glucosa <0.3 (en mg/100 ml). Además de un nivel de insulina de >6 μU/ml cuando la glucemia es ≤40 mg/100 ml, algunos investigadores también exigen una elevación del péptido C y del nivel de proinsulina en suero, o un cociente insulina:glucosa >0.3, y un decremento de hidroxibutirato beta plasmático para establecer el diagnóstico de insulinoma. El uso subrepticio de insulina o de agentes hipoglucemiantes es difícil de distinguir de los síntomas del insulinoma. La combinación de los niveles de proinsulina (normales en los usuarios de insulina/agentes hipoglucemiantes exógenos), de péptido C (bajos en los usuarios de insulina exógena), de anticuerpos contra la insulina (positivos en los usuarios de insulina exógena) y de sulfonilureas en suero o plasma permitirán establecer el diagnóstico correcto. El diagnóstico de insulinomas se ha complicado por la introducción de métodos específicos de insulina que no interactúan con la proinsulina, como lo hacen muchos de los antiguos radioinmunoanálisis (*radioimmunoassays*, RIA), y en consecuencia, señalan niveles de insulina plasmática más bajos. El empleo cada vez mayor de dichas cuantificaciones específicas de insulina ha hecho que un número cada vez más grande de individuos con insulinomas tengan cifras de insulina plasmática menores de 43 pmol/L (6 μU/ml), que han sido propuestas como las cifras características de los insulinomas, según métodos de RIA. Para corroborar el diagnóstico preciso, en los pacientes en cuestión asume utilidad particular la cuantificación de las concentraciones de proinsulina y de péptido C en el momento de la hipoglucemia.

Rx INSULINOMAS

Sólo 5 a 15% de los insulinomas son malignos; por tanto, después de obtener las imágenes apropiadas (véase más adelante en este capítulo) se llevará a cabo la intervención quirúrgica. En diferentes estudios, 75 a 95% de los pacientes curan con cirugía. Antes de llevar a cabo la operación se puede controlar la hipoglucemia mediante frecuentes comidas pequeñas y el uso de diazóxido (150 a 800 mg/día). El diazóxido es una benzotiadiazida cuyo efecto hiperglucémico se atribuye a la inhibición de la liberación de insulina. Sus efectos secundarios son retención de sodio y síntomas gastrointestinales, como náusea. Alrededor de 50 a 60% de los pacientes reaccionan al diazóxido. Otros agentes eficaces en algunos pacientes son el verapamilo y la difenilhidantoína. Los análogos de la somatostatina de acción prolongada, como el octreótido, tienen eficacia aguda en 40% de los pacientes. Sin embargo, hay que utilizar con gran cautela el octreótido, porque inhibe la secreción de hormona de crecimiento y altera los niveles plasmáticos de glucagon; por tal motivo en algunos enfermos empeora la hipoglucemia.

En 5 a 15% de los pacientes con insulinomas malignos se utilizan al principio los agentes antes mencionados o análogos de la somatostatina. Si no resultan eficaces se han empleado diversos tratamientos antitumorales, como la embolización de la arteria hepática, la quimioembolización o la quimioterapia (véase más adelante en este capítulo).

GLUCAGONOMAS

Un glucagonoma es un tumor endocrino del páncreas que secreta cantidades excesivas de glucagon, lo que origina un síndrome típico que se caracteriza por dermatitis, intolerancia a la glucosa o diabetes y pérdida de peso. Los glucagonomas aparecen predominantemente entre los 45 y los 70 años de vida. Entre las manifestaciones previas a la aparición están la dermatitis característica (eritema necrolítico migratorio) (67 a 90%), acompañado de intolerancia a la glucosa (40 a 90%), pérdida ponderal (66 a 96%), anemia (33 a 85%), diarrea (15 a 29%) y tromboembolia (11 a 24%). La erupción comienza en la forma de eritema anular en zonas intertriginosas y perioriificiales, en particular en la ingle o los glúteos. Más tarde se eleva y asume forma ampollosa. Una vez que se rompen las ampollas aparecen zonas erosionadas. Las lesiones aparecen y desaparecen sin orden alguno. Un signo característico en estudios de laboratorio es la hipoaminoacidemia, observada en 26 a 100% de los pacientes.

Los glucagonomas por lo común son grandes tumores (5 a 10 cm) en el momento del diagnóstico. Se sabe que 50 a 80% se localizan en la cola del páncreas. De 50 a 82% presentan invasión metastásica ya desde la primera consulta con el médico, por lo común en el hígado. Los glucagonomas rara vez son extrapancreáticos y por lo regular aparecen solos.

Diagnóstico. El diagnóstico se confirma demostrando un aumento de los niveles plasmáticos de glucagon (normal: <150 ng/L). Los niveles de glucagon en plasma son >1 000 ng/ml en 90%, de entre 500 y 1 000 ng/L en 7% y <500 ng/L en 3% de los casos. Un nivel plasmático de glucagon >1 000 ng/L se considera diagnóstico de glucagonoma. Otras enfermedades que producen un aumento en los niveles plasmáticos de glucagon son la insuficiencia renal, la pancreatitis aguda, el hipercortisolismo, la insuficiencia hepática, el ayuno prolongado y la hiperglucagonemia familiar. Estos trastornos no aumentan el glucagon plasmático a >500 ng/L, excepto en la cirrosis.

Rx GLUCAGONOMAS

En 50 a 80% de los pacientes ya hay metástasis en el momento de la presentación del cuadro clínico, de manera que no es posible la resección quirúrgica con fines curativos. La reducción quirúrgica de la masa tumoral y otros tratamientos antitumorales resultan beneficiosos en los pacientes con enfermedad avanzada (véase más adelante en este capítulo). Los análogos de la somatostatina de acción prolongada, como el octreótido o el lanreótido, mejoran el exantema cutáneo en 75% de los pacientes y pueden mejorar la pérdida de peso, el dolor y la diarrea, aunque por lo general no producen alguna mejoría de la intolerancia a la glucosa.

SÍNDROME DEL SOMATOSTATINOMA

El síndrome del somatostatinoma se debe a un tumor neuroendocrino que secreta cantidades excesivas de somatostatina, que origina un síndrome típico que se caracteriza por diabetes mellitus, enfermedad de la vesícula biliar, diarrea y esteatorrea. No se ha planteado una diferenciación general en las publicaciones, entre un tumor que contenga inmunorreactividad similar a la somatostatina (somatostatinoma), y que produce (11 a 45%), o no (55 a 89%) un síndrome clínico (síndrome de somatostatinoma) porque secreta somatostatina. En una revisión de 173 casos de somatostatinoma solamente 11% se asociaron al síndrome de somatostatinoma. La media de edad de los pacientes fue de 51 años. Los somatostatinomas aparecen predominantemente en el páncreas e intestino delgado, y la frecuencia de los síntomas difiere en uno y otro órganos. Cada uno de los síntomas usuales es más frecuente en los somatostatinomas pancreáticos, que en los intestinales: diabetes mellitus (95 en comparación con 21%), vesiculopatía (94 en comparación con 43%), diarrea (92 en comparación con 38%), esteatorrea (83 en comparación con 12%), hipoclorhidria (86 en comparación con 12%) y pérdida ponderal (90 en comparación con 69%). Los somatostatinomas aparecen en el páncreas en 56 a 74% de los pacientes y el sitio primario en que asientan es la cabeza de dicha glándula. Por lo regular son solitarios (90%) y grandes, con una media de 4.5 cm de diámetro. Frecuentemente hay metástasis en el hígado, aunque aparecen en 69 a 84% de los enfermos.

La somatostatina es un tetradecapéptido que se distribuye ampliamente en el sistema nervioso central y en el tubo digestivo, donde funciona como un neurotransmisor o tiene acciones paracrinas y autocrinas. Es un inhibidor potente de muchos procesos, entre los que se incluyen la liberación de casi todas las hormonas, la secreción de ácido, la secreción intestinal y pancreática, y la absorción intestinal. La mayor parte de las manifestaciones clínicas guardan relación directa con estas acciones inhibidoras.

Diagnóstico. En la mayor parte de los casos los somatostatinomas se encuentran casualmente en el momento de realizar una colecistectomía o durante una endoscopia. La presencia de cuerpos de psamoma en un tumor duodenal hará despertar la sospecha de este diagnóstico. Los tumores duodenales que contienen somatostatina tienden a incrementar su asociación con la enfermedad de von Recklinghausen. La mayor parte de ellos no producen síndrome del somatostatinoma. El diagnóstico de este síndrome requiere la elevación de los niveles plasmáticos de somatostatina.

Rx SOMATOSTATINOMAS

A menudo, los tumores pancreáticos ya han producido metástasis en el momento de presentarse (70 a 92%), en tanto que sólo 30 a 69% de los somatostatinomas de intestino delgado establecen metástasis. La cirugía es el tratamiento indicado en los pacientes que no tienen metástasis hepáticas difusas. Los pacientes con síndrome del somatostatinoma también mejoran con el octreótido.

VIPomas

Los VIPomas son tumores endocrinos que secretan cantidades excesivas de péptido intestinal vasoactivo (VIP), lo que origina un síndrome típico que se caracteriza por diarrea líquida de gran volumen, hipopotasiemia y deshidratación. Este síndrome también se denomina síndrome de Verner-Morrison, cólera pancreático o síndrome WDHA, por la diarrea líquida, la hipopotasiemia y la aclorhidria (*watery diarrhea with hipokalemia and achlorhydria*) que algunos pacientes desarrollan. La edad promedio de los enfermos es de 49 años; sin embargo, puede presentarse en niños y, cuando esto ocurre, por lo general se debe a un ganglioneuroma o a un ganglioneuroblastoma.

Los principales síntomas son: diarrea de gran volumen (100%) y lo bastante grave como para ocasionar hipopotasiemia (80 a 100%), deshidratación (83%), hipoclorhidria (54 a 76%) y sofocos (20%). La diarrea es de carácter

secretor, persiste durante el ayuno y casi siempre asciende a >1 L/día y >3 L/día en 70%. La mayoría de los pacientes no presenta esteatorrea concomitante (16%) y el aumento del volumen fecal se debe a la mayor excreción de sodio y potasio, los cuales, con los aniones correspondientes, contribuyen a la osmolalidad de las heces. Los pacientes a menudo tienen hiperglucemia (25 a 50%) e hipercalciemia (25 a 50%).

El péptido intestinal vasoactivo es un péptido de 28 aminoácidos que constituye un neurotransmisor importante, presente en todo el sistema nervioso central y el tubo digestivo. Sus acciones conocidas son la estimulación de la secreción de cloro por el intestino delgado y diversos efectos en la contractilidad del músculo liso, la inhibición de la secreción de ácido y efectos vasodilatadores que explican la mayor parte de las manifestaciones del síndrome clínico.

En el adulto, entre 80 y 90% de los VIPomas son de localización pancreática; los restantes casos son feocromocitomas secretores de péptido intestinal vasoactivo, carcinoides intestinales y, rara vez, ganglioneuromas. Estos tumores por lo general no son múltiples, 50 a 75% afectan a la cola pancreática y 37 a 68% tienen metástasis hepáticas en el momento del diagnóstico. En los niños <10 años, el síndrome suele deberse a ganglioneuromas o ganglioblastomas, y es maligno con menor frecuencia (10%).

Diagnóstico. El diagnóstico requiere la demostración de niveles altos de péptido intestinal vasoactivo en plasma y la presentación de diarrea de gran volumen. Un volumen fecal <700 ml/día descarta el diagnóstico de VIPoma. Haciendo ayunar al paciente pueden descartarse diversas causas que pueden ocasionar diarrea intensa. Otras enfermedades que originan diarrea secretora de gran volumen son los gastrinomas, el abuso crónico de laxantes, el síndrome carcinoide, la mastocitosis generalizada, rara vez el cáncer medular de tiroides, la diarrea diabética y el SIDA. De estos trastornos, sólo los VIPomas producen aumentos plasmáticos notables de péptido intestinal vasoactivo.

Rx PEPTIDOMAS INTESTINALES VASOACTIVOS

El tratamiento inicial más importante consiste en corregir la deshidratación, la hipopotasiemia y las pérdidas de electrólitos, así como en realizar una reposición hidroelectrolítica. Estos pacientes requieren 5 L/día de líquido y >350 meq/día de potasio. Dado que 37 a 68% de los adultos con VIPomas ya tienen metástasis hepáticas al presentarse, un número importante de pacientes no puede curarse con cirugía. En estos casos, los análogos de la somatostatina de acción prolongada, como el octreótido o el lanreótido, son los medicamentos de elección.

El octreótido controlará la diarrea en 87% de los pacientes. En quienes no responden, la combinación de glucocorticoides y octreótido ha resultado de utilidad en un pequeño número de casos. Se ha comunicado que otros medicamentos de utilidad en pequeños números de pacientes son la prednisona (60 a 100 mg/día), la clonidina, la indometacina, las fenotiazinas, la loperamida, la lidamidina, el litio, el propranolol y la metoclopramida. El tratamiento de la enfermedad avanzada con embolización, quimioembolización y quimioterapia también es de utilidad (véase más adelante en el presente capítulo).

TUMORES ENDOCRINOS DEL PÁNCREAS NO FUNCIONALES

Los tumores endocrinos del páncreas no funcionales son los tumores endocrinos que se originan en esta glándula y que no secretan productos o bien lo hacen en otros que no ocasionan síndrome clínico específico alguno. Los síntomas se deben por completo al tumor en sí. Los tumores endocrinos pancreáticos no funcionales casi siempre secretan cromogranina A (90 a 100%), cromogranina B (90 a 100%), PP (58%), gonadotropina coriónica humana alfa (α-hCG) (40%) y β-hCG (20%). Ya que los síntomas se deben al tumor en sí, los pacientes con tumores endocrinos del páncreas no funcionales por lo general se presentan en una etapa de la enfermedad en la que ya hay tumores invasores y metástasis hepáticas (64 a 92%), siendo los tumores por lo general de gran tamaño (72% tienen un tamaño >5 cm). Estas neoplasias suelen ser solitarias, excepto en los pacientes con neoplasia endocrina múltiple de tipo 1, en quienes son múltiples y ocurren principalmente en la cabeza del páncreas. Aunque estos tumores no producen algún síndrome funcional, los estudios inmunocitoquímicos demuestran que sintetizan múltiples péptidos, no pudiendo distinguirse de los tumores funcionales por la inmunocitoquímica.

Los síntomas más comunes son: dolor abdominal (30 a 80%), ictericia (20 a 35%), pérdida de peso, fatiga y hemorragia; 10 a 15% se encuentran casualmente. El tiempo medio desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico es de cinco años.

Diagnóstico. El diagnóstico se establece por confirmación histológica en un paciente que tiene un tumor endocrino pancreático sin síntomas clínicos ni las elevaciones de los niveles plasmáticos de hormonas. Aunque los niveles de cromogranina A están altos en casi todos los pacientes, esto no es específico de esta enfermedad y se puede encontrar en los tumores endocrinos funcionales del páncreas, los carcinoides y otros trastornos neuroendocrinos. El PP plasmático aumenta en 22 a 71% de los pacientes, lo que constituye un dato muy sugestivo para el diagnóstico en los enfermos que presentan una masa pancreática, ya que suele resultar normal en las personas con adenocarcinomas pancreáticos. La elevación del péptido pancreático (PP) en plasma no es diagnóstica de este tumor, ya que sus valores son altos en otros procesos, como la insuficiencia renal crónica, la edad avanzada, los trastornos inflamatorios y la diabetes.

Rx TUMORES ENDOCRINOS NO FUNCIONALES DEL PÁNCREAS

Por desgracia, sólo en un pequeño número de pacientes cabe pensar en la extirpación quirúrgica curativa, porque en la consulta inicial 64 a 92% tienen ya ataque metastásico. El tratamiento se orienta contra el propio tumor y para ello se usan quimioterapéuticos, embolización, quimioembolización y hormonoterapia (véase más adelante en este capítulo).

GRFOMAS

Los GRFomas son tumores endocrinos que secretan cantidades excesivas de GRF, lo cual produce acromegalia. La verdadera frecuencia de este síndrome se desconoce. El GRF es un péptido de 44 aminoácidos y 25 a 44% de los tumores endocrinos del páncreas tienen inmunorreactividad de GRF, si bien éste rara vez se secreta. Los GRFomas son tumores pulmonares en 47 a 54% de los casos, tumores endocrinos del páncreas en 29 a 30% y carcinoides del intestino delgado en 8 a 10%; hasta 12% se presentan en otros sitios. Los pacientes tienen una edad promedio de 38 años y los síntomas casi siempre se deben a acromegalia o al tumor en sí. La acromegalia causada por los GRFomas es indistinguible de la acromegalia típica. Los tumores pancreáticos suelen ser de gran tamaño (>6 cm) y existen metástasis hepáticas en 39% de los casos. Se sospecharán en todo paciente con acromegalia y una tumoración abdominal, en los enfermos con neoplasia endocrina múltiple de tipo 1 y acromegalia, y en aquéllos con un adenoma hipofisario y acromegalia o hiperprolactinemia, lo que ocurre en 70% de los GRFomas. Éstos representan una causa frecuente de acromegalia. El diagnóstico se establece llevando a cabo análisis en plasma para detectar la presencia de GRF y hormona del crecimiento. El nivel normal de GRF es <5 μg/L en el varón y <10 μg/L en la mujer. La mayor parte de los GRFomas se caracterizan por un nivel plasmático de GRF ≥300 μg/L. Los pacientes con GRFomas también tienen aumentado el nivel plasmático de factor de crecimiento semejante a la insulina 1, de forma parecida a lo que ocurre en la acromegalia clásica. La cirugía es el tratamiento indicado cuando no hay metástasis difusas. Los análogos de la somatostatina de acción prolongada, como el octreótido o el lanreótido, son los agentes preferibles, y 75 a 100% de los pacientes responden a ellos.

OTROS SÍNDROMES RAROS POR TUMOR ENDOCRINO PANCREÁTICO

El síndrome de Cushing (ACTHoma) debido a un tumor endocrino del páncreas se presenta en 4 a 16% de todos los casos de síndrome de Cushing ectópicos. Ocurre en 5% de los casos de gastrinomas esporádicos, casi siempre en pacientes con metástasis hepáticas, y es un factor de pronóstico desfavorable independiente. Rara vez se comunica hipercalciemia paraneoplásica, debido a que los tumores endocrinos pancreáticos liberan péptido relacionado con la hormona paratiroidea (*parathyroid hormone-related peptide*, PTHrP), una sustancia semejante a la hormona paratiroidea (*parathyroid hormone*, PTH), o un factor desconocido. Los tumores suelen ser de gran tamaño y por lo general ya han producido metástasis hepáticas cuando se diagnostican. La mayor parte (88%) se deben, al parecer, a la liberación de PTHrP. Los tumores endocrinos del páncreas a veces producen síndrome carcinoide. Los PET que secretan calcitonina parece que originan un síndrome clínico específico. El 50% de los pacientes manifiestan diarrea, que desaparece con la resección del tumor. El planteamiento de que podría tratarse de un síndrome particular y definido es reforzado por el dato de que 25 a 42% de enfermos de cáncer de la médula tiroidea, que tienen hipercalcitoninemia, terminan por presentar diarrea, quizá a consecuencia de un cuadro de dismotilidad. Se ha descrito un PET productor de renina en una persona cuyo cuadro inicial fue de hipertensión; PET produjo hormona luteinizante con lo cual hubo masculinización y disminución de la libido y un PET secretor de eritropoyetina que originó policitemia, según señalamientos (cuadro 344-2). La ghrelina es un péptido de 28 aminoácidos que ejerce funciones metabólicas inmunológicas. Por téc-

nicas inmunohistoquímicas se le detecta en muchas PET, pero sólo uno de 24 pacientes (4%) de PET tuvo mayores niveles plasmáticos de ghrelina según datos de un estudio y un paciente era asintomático. La liberación de ghrelina por PET puede ser asintomática en clínica.

LOCALIZACIÓN DEL TUMOR

La localización del tumor primario y la valoración de la magnitud de la enfermedad son esenciales para el tratamiento apropiado de todos los carcinoides y los tumores endocrinos pancreáticos. Se utilizan múltiples métodos para localizar el tumor en los dos tipos de tumores neuroendocrinos, entre los que se incluyen los estudios de imagen habituales (tomografía computadorizada, resonancia magnética [*magnetic resonance imaging*, MRI], ecografía transabdominal, angiografía selectiva), la gammagrafía de receptores de somatostatina (*somatostatin receptor scintigraphy*, SRS) y tomografía por emisión de positrones. En los tumores endocrinos pancreáticos, la ecografía endoscópica (*endoscopic ultrasound*, EUS) y la localización funcional mediante valoración de los gradientes hormonales en sangre venosa son también de utilidad. Los carcinoides bronquiales suelen detectarse mediante una radiografía simple de tórax y evaluarse a través de la tomografía computadorizada. Los carcinoides rectales, duodenales, colónicos y gástricos se suelen detectar mediante un examen endoscópico gastrointestinal.

Los tumores endocrinos pancreáticos y los tumores carcinoides a menudo expresan en exceso receptores de somatostatina de gran afinidad, tanto los primarios como los metastásicos. De los cinco tipos de receptores de somatostatina (sst_{1-5}), el octreótido radiomarcado se une con gran afinidad al sst_2 y el sst_5, y en menor grado al sst_3, teniendo muy baja afinidad por el sst_1 y el sst_4. Entre 90 y 100% de los tumores carcinoides y los tumores endocrinos pancreáticos expresan sst_2 y muchos también tienen los otros cuatro subtipos de sst. La interacción con estos receptores puede emplearse para localizar tumores neuroendocrinos mediante octreótido marcado con (^{111}In-DTPA-D-Phe^1) y gammagrafías (SRS), así como para tratar el estado de exceso hormonal con octreótido o lanreótido, como se expuso antes. Debido a su sensibilidad y capacidad para localizar tumores en todo el organismo a la vez, la gammagrafía de radioisótopos es en la actualidad la modalidad de imagen preferente para localizar tanto los tumores neuroendocrinos primarios como sus metástasis. Este estudio permite localizar el tumor en 73 a 89% de los pacientes con carcinoides y en 56 a 100% de los que presentan tumores endocrinos pancreáticos, a excepción de los insulinomas. Los insulinomas suelen ser pequeños y tienen bajas densidades de receptores de SRS, lo que hace que sean positivos en la gammagrafía en sólo 12 a 50% de los casos. La **figura 344-3** es un ejemplo de mayor sensibilidad de SRS en un sujeto con un tumor carcinoide. En la CT (fig. 344-3, *mitad superior*) se identifica una sola metástasis en hígado, en tanto que con SRS se demuestran tres metástasis en dicha glándula en varios sitios (fig. 344-3, *mitad inferior*). En ocasiones se observan respuestas positivas falsas en la gammagrafía (12% en un estudio) debido a que muchos otros tejidos normales y enfermedades pueden originar altas densidades de receptores de sst: por ejemplo, granulomas (sarcoide, tuberculosis, etc.), enfermedades de la tiroides (bocio, tiroiditis) y linfocitos activados (linfomas, infecciones de heridas). En los tumores endocrinos del páncreas ubicados en esta glándula, la ecografía endoscópica es muy sensible para localizar 77 a 93% de los insulinomas, que ocurren casi exclusivamente en el páncreas. Esta modalidad ecográfica es menos sensible para los tumores extrapancreáticos. Si se identifican metástasis hepáticas mediante la gammagrafía de receptores de somatostatina, se recomienda realizar después una tomografía computadorizada o una resonancia magnética para evaluar el tamaño y la localización exacta de las metástasis, ya que la gammagrafía de receptores de somatostatina no brinda información sobre el tamaño del tumor. La localización funcional mediante valoración de los gradientes hormonales después de inyecciones intraarteriales de calcio en los insulinomas (insulina), o de los gradientes de gastrina tras la inyección de secretina en el gastrinoma, es un método sensible que resulta positivo en 80 a 100% de los pacientes. Sin embargo, este método sólo permite la localización regional y se reserva para aquellos casos en que resultan negativas otras modalidades de imagen. La tomografía de emisión de positrones con ^{18}F-fluoro-DOPA en personas con carcinoides o el uso de ^{11}C-5HTP en individuos con PET o carcinoides tienen sensibilidad mayor que los estudios imagenológicos corrientes o SRS y posiblemente se les utilizará de manera más amplia en lo futuro.

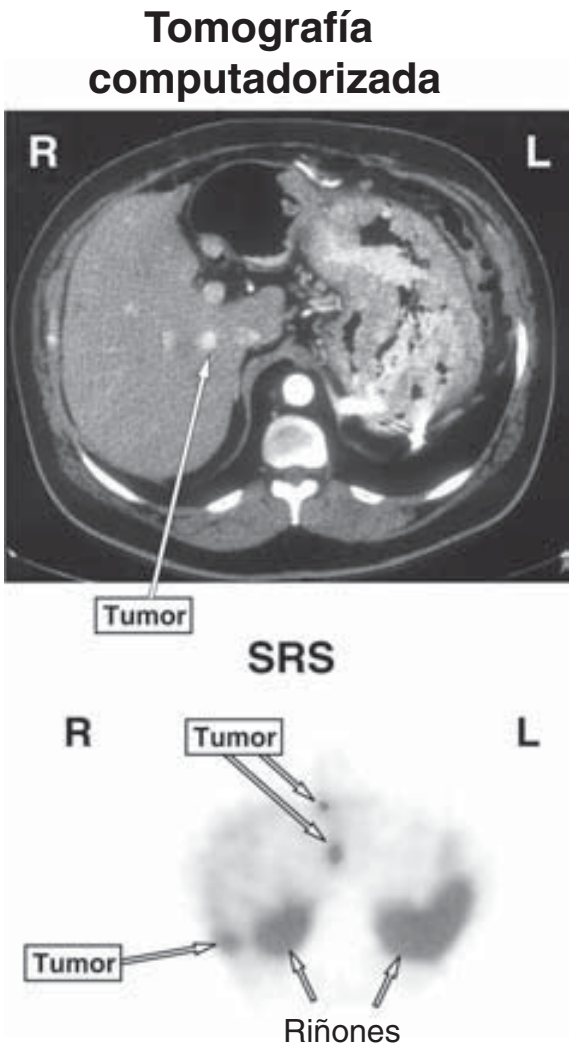

FIGURA 344-3. Capacidad de la tomografía computadorizada (*arriba*) o de la gammagrafía de receptores de la somatostatina (SRS) (*abajo*) para localizar los gastrinomas metastásicos de hígado. R, derecha (*right*); L, izquierda (*left*).

ENFERMEDAD AVANZADA (METASTÁSICA DIFUSA)

El factor pronóstico individual más importante para la supervivencia es la presencia de metástasis hepáticas **(fig. 344-4)**. En los pacientes con carcinoides del intestino anterior sin metástasis hepáticas, la supervivencia a cinco años es de 95%; en caso de metástasis a distancia, es de 20%. En el caso de los gastrinomas, la supervivencia a cinco años sin metástasis hepáticas es de 98%; cuando hay metástasis limitadas a un lóbulo hepático, es de 78%, y en los pacientes con metástasis difusas es de 16%. Existen varias modalidades diferentes que son eficaces, como, por ejemplo, la cirugía citorreductiva (resección de todo tumor visible), el tratamiento con quimioterapia, los análogos de la somatostatina, el interferón alfa, la embolización hepática sola o con quimioterapia (quimioembolización), la radioterapia y el trasplante hepático.

TRATAMIENTOS ANTITUMORALES ESPECÍFICOS. La cirugía citorreductiva, lamentablemente, sólo es posible en 9 a 22% de los pacientes que presentan metástasis hepáticas limitadas. Aunque no hay estudios aleatorizados que demuestren que prolonga la vida de los pacientes, los resultados de varios estudios sugieren que tal vez aumente la supervivencia, por lo que se recomienda siempre que sea posible.

La quimioterapia en los tumores carcinoides metastásicos en general ha sido desalentadora, obteniéndose tasas de respuesta de 0 a 40% con las diversas combinaciones de dos o tres fármacos. La quimioterapia de los tumores endocrinos pancreáticos ha tenido más éxito y se han comunicado reducciones tumorales en 30 a 70% de los pacientes. El régimen actual preferente es con la estreptozocina y la doxorrubicina.

Los análogos de la somatostatina de acción prolongada, como el octreótido y el lanreótido, y el interferón alfa rara vez reducen el tamaño del tumor (es decir, lo hacen en 0 a 17%); no obstante, estos agentes tienen efectos tumoristáticos y detienen el ulterior crecimiento en 26 a 95% de los pacientes con tumores neuroendocrinos. No se ha establecido cuánto tiempo dura la estabilización del tumor o si prolonga la supervivencia.

La embolización hepática y la quimioembolización (con dacarbacina, cisplatino, doxorrubicina, 5-fluorouracilo o estreptozocina) pueden disminuir la masa tumoral y ayudar a controlar los síntomas del estado de exceso hormonal. Estas modalidades se reservan normalmente para los casos en que fracasa el tratamiento con análogos de la

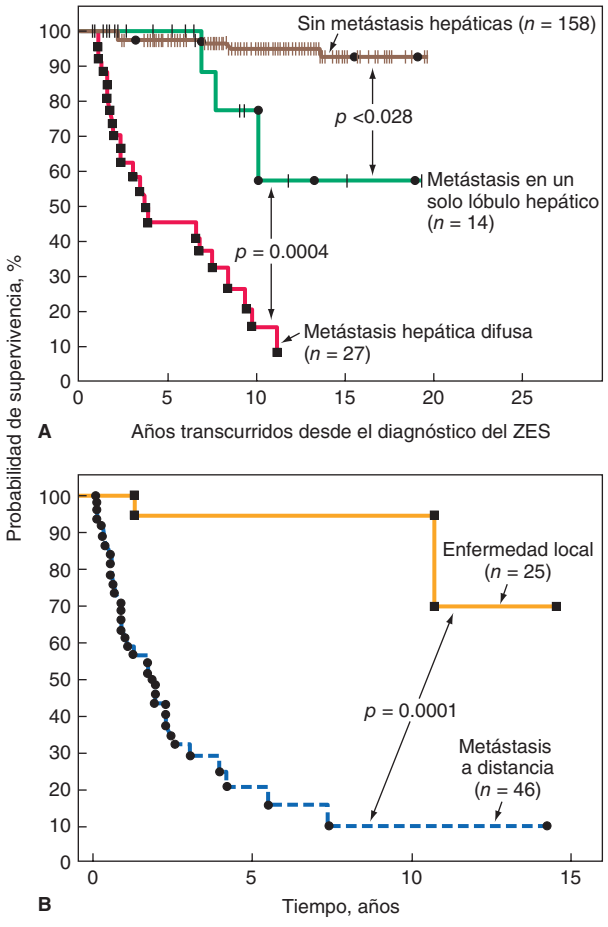

FIGURA 344-4. Efectos de la presencia y magnitud de las metástasis del hígado en la supervivencia de individuos con gastrinomas ***(A)*** o tumores carcinoides ***(B)***. ZES, síndrome de Zollinger-Ellison. (*A se calculó a partir de datos de 199 pacientes con gastrinomas. Modificada por F Yu et al: J Clin Oncol 17:615, 1999. B se calculó a partir de datos de 71 pacientes de tumores carcinoides del intestino anterior; con autorización de EW McDermott et al: Br J Surg 81:1007, 1994.*)

somatostatina, IFN-α (carcinoide) o quimioterapia (tumores endocrinos del páncreas). La embolización, cuando se combina con un tratamiento con octreótido e interferón alfa, reduce el avance del tumor significativamente más ($p = 0.008$) que la embolización y el octreótido solos en los pacientes con carcinoides avanzados del intestino medio.

La radioterapia con análogos de somatostatina marcados con radionúclidos, internalizados por los tumores, es una técnica en investigación. Se han utilizado tres radionúclidos: 1) dosis altas de [^{111}In-DTPA-D-Phe^1]octreótido (fig. 344-2) que emite rayos gamma, presenta conversión interna y electrones Auger; 2) itrio-90 que emite partículas beta de alta energía, acoplado por un grupo quelante DOTA al octreótido o al octreotato y 3) análogos acoplados con lutecio-177 que emite rayos beta y gamma. Todas están en fase de investigación. Se ha señalado estabilización del tumor en 41 a 81%, 44 a 88% y 23 a 40%, respectivamente, de los enfermos y disminución del volumen tumoral en 8 a 30%, 6 a 37% y 38%, respectivamente, de individuos con NET metastásico avanzado. Los resultados sugieren que esta forma nueva de tratamiento pudiera ser útil, en particular en sujetos con enfermedad metastásica avanzada.

Ya no se practica el trasplante de hígado para tratar muchos de los casos de metástasis en esa glándula. Sin embargo, en el caso de NET metastásico, constituye aún un método por considerar. En una revisión de 103 casos de NET cancerosos (48 PET, 43 carcinoides), las cifras de supervivencia bienal y quinquenal fueron de 60 y 47%, respectivamente. Sin embargo, la supervivencia sin recidivas fue pequeña (menos de 24%). De ello se concluyó que en el caso de personas más jóvenes con NET metastásica circunscrita al hígado pudiera estar justificado el trasplante de esa glándula.

LECTURAS ADICIONALES

Forrer F et al: Peptide receptor radiotherapy. Best Practice Res Clin Endocrinol Metab 21:111, 2007

Jensen RT, Doherty GM: Carcinoid tumors and the carcinoid syndrome, in *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, 7th ed, VT DeVita Jr, S Hellman, SA Rosenberg (eds). Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2005, pp 1559–1574

Modlin IM et al: Therapeutic options for gastrointestinal carcinoids. Clin Gastrointest Hepatol 4:526, 2006

Oberg K, Eriksson B: Neuroendocrine tumors. Best Pract Res Clin Endocrinol Metabol 21:1, 2007

Rindi G, Bordi C: Aetiology, molecular pathogenesis and genetics. Best Pract Res Clin Gastroenterol 19:519, 2005

——— et al (ed): Consensus guidelines on the management of patients with digestive neuroendocrine tumors. Neuroendocrinology 84:151, 2006

345 Trastornos que afectan a múltiples sistemas endocrinos

Camilo Jimenez, Robert F. Gagel

TRASTORNOS NEOPLÁSICOS QUE AFECTAN MÚLTIPLES ÓRGANOS ENDOCRINOS

El síndrome de neoplasia endocrina múltiple se define como un trastorno con neoplasias en dos o más tejidos hormonales diferentes en varios integrantes de una familia. Varios trastornos genéticos favorecen las neoplasias de las glándulas endocrinas y ocasionan síndromes de hipersecreción hormonal (cuadro 345-1). Actualmente se dispone de pruebas genéticas de detección basadas en el DNA para estos trastornos, pero el tratamiento eficaz de los mismos requiere la comprensión amplia tanto de la neoplasia endocrina como de las características clínicas que puede manifestar cada paciente.

NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE DE TIPO 1

La neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (*multiple endocrine neoplasia type 1*, MEN1), o síndrome de Wermer, se hereda como rasgo autosómico dominante. Este síndrome se caracteriza por neoplasia de las glándulas paratiroides, tumores enteropancreáticos, adenomas de la hipófisis anterior y otros tumores neuroendocrinos con penetrancia variable (cuadro 345-1). Aunque rara, MEN1 es el síndrome de neoplasia endocrina múltipla más frecuente, con una prevalencia estimada de dos a 20 por 100 000 en la población general. Este síndrome se produce por mutaciones desactivadoras del gen supresor tumoral *MEN1*, situado en el cromosoma 11q13. El gen *MEN1* codifica para una proteína nuclear llamada "menina". La menina interactúa con JunD, lo que suprime la activación transcripcional dependiente de JunD. Aún no queda claro cómo explica esto la actividad reguladora del crecimiento de la menina, ya que JunD se relaciona con la inhibición del crecimiento celular. Cada niño nacido de un progenitor afectado tiene una probabilidad de 50% de heredar el gen. La penetrancia variable de los diversos componentes neoplásicos puede hacer difícil el diagnóstico diferencial.

Manifestaciones clínicas. El *hiperparatiroidismo primario* es la manifestación más frecuente de MEN1, con una penetrancia estimada de 95 a 100%. La hipercalciemia puede aparecer durante la adolescencia y la mayoría de los individuos está afectado hacia los 40 años de edad (fig. 345-1). El hiperparatiroidismo es la manifestación más temprana del síndrome en la mayoría de los pacientes con el trastorno. Los cambios neoplásicos del hiperparatiroidismo constituyen un ejemplo específico de uno de los aspectos cardinales de los tumores endocrinos de MEN1: la multicentricidad. Los cambios neoplásicos afectan de manera inevitable a varias glándulas paratiroides, lo que vuelve difícil el tratamiento quirúrgico. La detección sistemática del hiperparatiroidismo se logra con la medición del calcio plasmático, corregido según la albúmina, o midiendo el calcio iónico. El diagnóstico se establece mediante el hallazgo de concentraciones plasmáticas elevadas de calcio y de hormona paratiroidea intacta. Las manifestaciones del hiperparatiroidismo de MEN1 no difieren mucho de las del hiperparatiroidismo esporádico; incluyen cálculos renales con calcio; insuficiencia renal; nefrocalcinosis; anormalidades óseas (p. ej., osteoporosis, osteítis fibrosa quística), y molestias gastrointestinales y muscu-

loesqueléticas. El tratamiento implica un desafío por el inicio temprano, los altos índices de recurrencia y el compromiso de múltiples glándulas paratiroides. La diferenciación entre el hiperparatiroidismo de MEN1 y el de otras formas de hiperparatiroidismo familiar casi siempre se basa en los antecedentes familiares, características histológicas del tejido paratiroideo extirpado, la presencia de una mutación en *MEN1* y a veces, de la observación a largo plazo para identificar otras manifestaciones de MEN1. La hiperplasia paratiroidea es la causa más frecuente de hiperparatiroidismo en MEN1, aunque se ha descrito la presencia de adenomas únicos y múltiples. La hiperplasia de una o más glándulas paratiroides es frecuente en pacientes jóvenes; los adenomas casi siempre se encuentran en pacientes mayores o en aquellos con enfermedad de larga evolución.

Los *tumores enteropancreáticos* son la segunda manifestación más frecuente de MEN1, con una penetrancia estimada de 50%. Tienden a ocurrir en paralelo con el hiperparatiroidismo (fig. 345-1); 30% de ellos es maligno. La mayor parte de estos tumores secreta hormonas peptídicas que causan síndromes clínicos específicos. Sin embargo, es posible que estos síndromes tengan un inicio insidioso y progresión lenta, lo que dificulta su diagnóstico y en muchos casos lo retrasa. Algunos tumores enteropancreáticos no secretan hormonas. Por lo general, estos tumores "silenciosos" se encuentran durante una detección radiográfica. No son infrecuentes las metástasis, por lo general al hígado.

Los *gastrinomas* son los tumores enteropancreáticos más frecuentes en pacientes con MEN1 y producen síndrome de Zollinger-Ellison (*Zollinger-Ellison syndrome*, ZES). Este síndrome se debe a la producción excesiva de gastrina y ocurre en más de la mitad de los pacientes con MEN1 que tienen tumores pequeños semejantes a carcinoides en la pared duodenal, o menos a menudo, con tumores de células del islote pancreático. Es posible que haya más de un tumor productor de gastrina, lo que dificulta la localización. La producción intensa de ácido puede causar esofagitis, úlceras duodenales en cualquier segmento del duodeno, úlceras en la parte proximal del yeyuno y diarrea. La diátesis ulcerosa muchas veces es rebelde al tratamiento conservador, como los antiácidos. El diagnóstico se hace con el hallazgo del aumento en la secreción de ácido gástrico, incremento en las concentraciones basales de gastrina sérica (casi siempre >115 pmol/L [200 pg/ml]) y por la respuesta exagerada de la gastrina sérica a la secretina o al calcio. Deben descartarse otras causas de hipergastrinemia, como la aclorhidria, tratamiento con antagonistas del receptor H_2 o inhibidores de la bomba de protones, retención de antro gástrico, resección del intestino delgado, obstrucción de la salida gástrica e hipercalciemia (fig. 345-1). La tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) de fase temprana con alta resolución, la imagen por resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI) abdominal con contraste, la gammagrafía con octreótido, la ecografía endoscópica, o ambos a la vez, son las mejores técnicas preoperatorias para identificar el gastrinoma primario y cualquier metastásico; la ecografía transoperatoria es el método más sensible para detectar tumores pequeños. Cerca de un cuarto de los casos de ZES ocurre en el contexto de la neoplasia endocrina múltiple tipo 1.

Los *insulinomas* ocupan el segundo lugar en frecuencia entre los tumores enteropancreáticos en pacientes con MEN1. A diferencia de los gastrinomas, la mayor parte de los insulinomas se origina en el lecho pancreático, son los tumores pancreáticos más frecuentes en MEN1. La hipoglucemia causada por insulinomas se observa en cerca de un tercio de los pacientes con MEN1 que tienen tumores de células del islote pancreático (fig. 345-1). Los tumores pueden ser benignos o malignos (25%). En ocasiones, el diagnóstico es sugerido por la demostración de hipoglucemia durante un ayuno corto, con elevación simultánea inadecuada de la insulina plasmática y de la concentración de péptido C. Con mayor frecuencia es necesario someter al paciente a un ayuno vigilado de 12 a 72 h para provocar hipoglucemia (cap. 339). Los insulinomas de gran tamaño se pueden localizar mediante CT o MRI; los tumores pequeños que no se detectan con técnicas radiológicas pueden identificarse por inyección arteriográfica selectiva de calcio en cada una de las arterias que irrigan el páncreas, con toma de muestras de las venas suprahepáticas para determinar la región anatómica que contiene el tumor. Con frecuencia se usa la ecografía transoperatoria para localizar estos tumores. Por tan tanto, la tendencia al diagnóstico más temprano de tumores más pequeños ha disminuido la utilidad de la gammagrafía con octreótido, que es positiva en una minoría de estos pacientes.

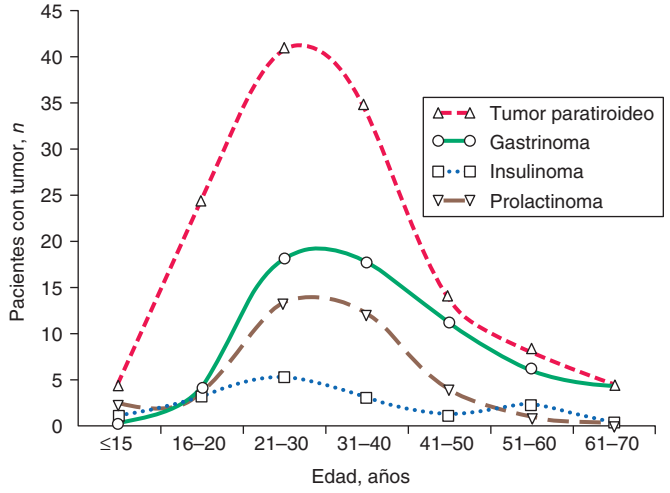

FIGURA 345-1. Edad de comienzo de la expresión de tumores endocrinos en la neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN1). Datos obtenidos de análisis retrospectivos para la hiperfunción de cada órgano endocrino en 130 casos de MEN1. La edad de comienzo es la del primer síntoma o, en tumores asintomáticos, la edad en el momento del primer hallazgo anormal en una prueba de detección sistemática. La tasa de diagnósticos de hiperparatiroidismo aumenta bruscamente entre los 16 y 20 años de edad. (*Reimpresa con permiso de S Marx et al: Ann Intern Med 129:484, 1998.*)

El *glucagonoma*, que ocurre de manera ocasional en la MEN1, causa un síndrome que consiste en hiperglucemia, exantema (eritema necrolítico migratorio), anorexia, glositis, anemia, depresión, diarrea y trombosis venosa. En la mitad de los pacientes, aproximadamente, la concentración plasmática de glucagon se encuentra elevada, lo que explica su denominación como *síndrome del glucagonoma*, aunque la elevación plasmática de glucagon en los pacientes con MEN1 no se asocia necesariamente a estos síntomas. Algunos pacientes con este síndrome tienen también concentraciones plasmáticas de ghrelina. El síndrome de glucagonoma puede representar una interacción compleja entre sobreproducción de ghrelina y glucagon y el estado nutricional del paciente.

El *síndrome de Verner-Morrison* o *de la diarrea acuosa* consiste en diarrea acuosa, hipopotasiemia, hipoclorhidria y acidosis metabólica. La diarrea puede ser abundante y casi siempre se encuentra asociada a un tumor de células de los islotes, lo que explica el término de *cólera pancreático*, aunque el síndrome no se limita a los tumores de los islotes pancreáticos y se ha observado en asociación con tumores carcinoides u otros tumores. El síndrome se atribuye a la producción excesiva de péptido intestinal vasoactivo (*vasoactive intestinal peptide*, VIP), aunque en algunas ocasiones las concentraciones plasmáticas de dicho péptido son normales. La hipercalciemia puede ser causada por efectos del VIP sobre los huesos, así como por hiper-

CUADRO 345-1 RELACIONES NOSOLÓGICAS DE LOS SÍNDROMES DE NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE (MEN)

MEN1	MEN2	Síndromes mixtos
Hiperplasia o adenoma paratiroideos	**MEN2A**	**Síndrome de von Hippel-Lindau**
Hiperplasia, adenoma o carcinoma de células del islote	MTC	Feocromocitoma
Hiperplasia o adenoma de la hipófisis	Feocromocitoma	Tumor de células del islote
Otras manifestaciones menos frecuentes: carcinoide del intestino primitivo anterior, feocromocitoma, lipomas subcutáneos o viscerales	Hiperplasia o adenoma paratiroideos	Carcinoma de células renales
	MEN2A con liquen cutáneo amiloidosis	Hemangioblastoma del sistema nervioso central
	MEN2A con enfermedad de Hirschsprung	Angiomas retinianos
	MTC familiar	**Neurofibromatosis con manifestaciones de MEN1 o 2**
	MEN2B	**Complejo de Carney**
	MTC	Mixomas cardiacos, cutáneos y mamarios
	Feocromocitoma	Pigmentación cutánea manchada
	Neurinomas mucosos y gastrointestinales	Tumores testicular, suprarrenal e hipofisario productor de GH
	Rasgos marfanoides	Schwannomas de nervio periférico

Abreviaturas: GH, hormona del crecimiento; MTC, carcinoma medular tiroideo.

paratiroidismo. Otros trastornos que deben considerarse en el diagnóstico diferencial de la diarrea crónica incluyen enfermedades infecciosas o parasitarias, enfermedad intestinal inflamatoria, esprúe y otras causas endocrinas como ZES, carcinoide o carcinoma medular de la tiroides.

Las neoplasias pancreáticas difieren de los otros componentes de MEN1 en que cerca de un tercio de los tumores tienen rasgos malignos, incluidas metástasis hepáticas. Las neoplasias hepáticas también pueden usarse para resaltar otra característica de MEN1, el impacto específico de una hormona producida por un componente de MEN1 en otro componente neoplásico de este síndrome. Los ejemplos específicos incluyen los efectos de la hormona liberadora de corticotropina (*corticotropin-releasing hormone*, CRH) o la hormona liberadora de hormona del crecimiento (*growth hormone-releasing hormone*, GHRH) producidas en un tumor de células del islote para originar un síndrome por síntesis hipofisaria excesiva de hormona adrenocorticotrópica (*adrenocorticotropic hormone*, ACTH) (síndrome de Cushing) o de hormona del crecimiento (*growth hormone*, GH) (acromegalia). Estas interacciones secundarias aumentan la complejidad del diagnóstico y tratamiento de estos síndromes tumorales. Los tumores de células del islote pancreático se diagnostican mediante la identificación de un síndrome clínico característico; ensayos hormonales con o sin pruebas de estimulación, o técnicas radiográficas. Una estrategia incluye la detección anual en personas con riesgo mediante la cuantificación de los niveles de polipéptido pancreático, basales y estimulados por una comida, para identificar los tumores lo más pronto posible. La justificación para esta estrategia de detección es el concepto de que la extirpación quirúrgica de los tumores de células del islote en una fase temprana puede ser curativa. Otras estrategias de detección incluyen la medición de la gastrina sérica y el polipéptido pancreático cada dos o tres años, con la justificación de que las neoplasias pancreáticas se detectarán en una etapa más temprana, pero pueden tratarse con medicamentos si es posible, o con cirugía. La CT de fase temprana con alta resolución o la ecografía endoscópica representan las mejores técnicas preoperatorias para identificar estos tumores; la ecografía transoperatoria es el método más sensible para detectar los tumores pequeños.

Los *tumores hipofisarios* ocurren en 20 a 30% de los pacientes con MEN1 y tienden a ser multicéntricos. Estas neoplasias pueden tener un comportamiento agresivo e invasividad local que los hace difíciles de extirpar (cap. 333). Los más comunes son los prolactinomas (fig. 345-1), que se diagnostican mediante el hallazgo de una concentración plasmática de prolactina mayor de 200 µg/L, con o sin masa hipofisaria detectada mediante imágenes por resonancia magnética (MRI). Las concentraciones inferiores a 200 µg/L pueden deberse a una neoplasia secretora de prolactina o a la compresión del tallo hipofisario por un tipo diferente de tumor hipofisario. El segundo síndrome por orden de frecuencia es la acromegalia, causada por exceso de producción de hormona del crecimiento (GH) por tumores hipofisarios en la MEN1 y en casos raros por la síntesis de GHRH por un tumor de células de los islotes (véase antes en este capítulo). También puede presentarse enfermedad de Cushing, por un tumor hipofisario productor de ACTH, o por la producción ectópica de ACTH o de CRH por otros tumores en el síndrome MEN1 como células de los islotes, tumores carcinoides o adenomas suprarrenales. El diagnóstico de enfermedad de Cushing hipofisaria se logra de forma ideal mediante la prueba de supresión con dosis altas de dexametasona o con la medición de ACTH en muestras de sangre venosa del seno petroso, tras la inyección intravenosa de CRH. La diferenciación entre un tumor hipofisario primario y un tumor productor de CRH ectópica puede resultar difícil, ya que en ambos casos la ACTH es de origen hipofisario; el único sistema para demostrar la síntesis ectópica de CRH puede ser la demostración de la síntesis de CRH por un tumor de los islotes pancreáticos o un tumor carcinoide.

Se encuentran *tumores de la corteza suprarrenal* en casi la mitad de los portadores genéticos, pero raramente son funcionales; la neoplasia maligna en los adenomas corticales es infrecuente. Se han descrito casos raros de feocromocitoma en el contexto de MEN1. Debido a su rareza, la detección de estos tumores sólo está indicada cuando hay síntomas sugestivos.

Los *tumores carcinoides* son poco frecuentes en la MEN1; en su mayor parte son del tipo intestinal anterior, y derivan del timo, pulmón, estómago o duodeno; pueden metastatizar o ser localmente invasores. Lo más frecuente es que estos tumores sinteticen serotonina, calcitonina o CRH; el síndrome carcinoide clásico, caracterizado por rubor, diarrea y broncoespasmo, es poco frecuente (cap. 344). Los tumores carcinoides mediastínicos (masas en la parte alta del mediastino) son más frecuentes en varones; los tumores carcinoides bronquiales son más frecuentes en mujeres. Los tumores carcinoides son una manifestación tardía de MEN1; algunos reportes subrayan la importancia de la detección habitual mediante CT torácica para los tumores carcinoides mediastínicos por su alta incidencia de transformación maligna y su comportamiento agresivo.

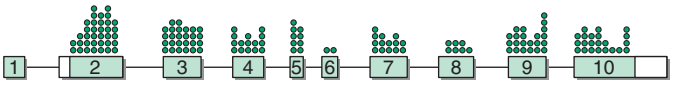

FIGURA 345-2. Representación esquemática del gen *MEN1* y la distribución de mutaciones. Las *áreas sombreadas* muestran secuencias de codificación. Los *círculos* muestran la distribución relativa de las mutaciones, la mayor parte inactivadas, en cada exón. Los datos de las mutaciones proceden del *Human Gene Mutation Database*, del cual se puede obtener información más detallada: (*www.uwcm.ac.uk/uwcm/mg/hgmd0.html*). (*Tomada de M Krawczak, DN Cooper: Trends Genet 13:1321, 1998.*)

MANIFESTACIONES POCO FRECUENTES DEL SÍNDROME MEN1. Pueden encontrarse también lipomas subcutáneos o viscerales o leiomiomas cutáneos, pero rara vez experimentan transformación maligna. Se observan angiofibromas o colagenomas cutáneos en la mayoría de los pacientes cuando se investiga cuidadosamente en ellos el síndrome de neoplasia endocrina múltiple 1.

CONSIDERACIONES GENÉTICAS. Se encuentran mutaciones en el gen *MEN1* en más de 90% de las familias que experimentan este síndrome **(fig. 345-2)**. Pueden efectuarse pruebas genéticas a individuos que se encuentran en riesgo de desarrollar síndrome MEN1, y en la actualidad se cuenta con equipos para hacerlas en el mercado de Estados Unidos y Europa. El valor principal de los estudios genéticos en un linaje con una mutación identificable es la asignación o exclusión del estado de portador del gen. En individuos identificados como portadores del gen mutante deberá efectuarse la investigación sistemática señalada con anterioridad para encontrar las manifestaciones del síndrome MEN1. Quienes tienen resultados negativos de los estudios genéticos (en un linaje con una mutación identificada) pueden excluirse de la investigación ulterior de este síndrome. Un porcentaje importante de los tumores esporádicos paratiroideos, de células insulares y carcinoides han perdido también el gen *MEN1* o experimentado una mutación de éste. Se supone que estas mutaciones son somáticas y se producen en una sola célula, lo que culmina en transformación subsiguiente.

Rx NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE DE TIPO 1

Casi todos los sujetos que heredan el gen mutante del *MEN1* presentarán manifestaciones al menos en uno de los posibles órganos afectados. La mayoría presenta hiperparatiroidismo, 80% tumores de los islotes pancreáticos y más de la mitad tumores hipofisarios. En la mayor parte de los casos, la cirugía no es curativa; la mayoría de los pacientes precisa cirugía de dos o más glándulas endocrinas en algún momento de su vida y muchos requieren múltiples intervenciones. Por ello, es importante para el médico establecer con claridad sus metas por lo que se refiere al tratamiento de dichos pacientes, más que recomendar de forma ocasional una intervención cada vez que se descubre un tumor. A continuación se comentarán los límites del tratamiento adecuado.

HIPERPARATIROIDISMO. Los sujetos hiperparatiroideos que presentan una concentración plasmática de calcio superior a 3 mmol/L (12 mg/100 ml), pruebas de litiasis renal cálcica o disfunción renal, síntomas neuropáticos o musculares o alteraciones óseas inducidas por la hormona paratiroidea (incluida la osteopenia) o los menores de 50 años deben someterse a exploración de las paratiroides. Existe menos acuerdo en cuanto a la necesidad de explorar las paratiroides en sujetos que no cumplen estos criterios, por lo que la observación a lo largo de varios años puede resultar adecuada en pacientes con MEN1 e hiperparatiroidismo asintomático.

En los casos de MEN1 en que está indicada la cirugía del hiperparatiroidismo, se debe identificar y eliminar todo el tejido paratiroideo en el momento de la primera intervención e implantar el tejido paratiroideo en el antebrazo no dominante. También se debe realizar timectomía por la posibilidad de que más tarde se desarrollen tumores carcinoides malignos. Si en fecha ulterior se necesita reoperar al paciente a causa de hiperparatiroidismo, puede extirparse el tejido tiroideo trasplantado a un antebrazo bajo anestesia local con titulación de la extirpación de tejido para disminuir la hormona paratiroidea (*parathyroid hormone*, PTH) intacta a menos de 50% del valor basal.

Otro método consiste en extirpar tres o tres y media de las glándulas paratiroides del cuello (dejando casi 50 mg de tejido paratiroideo), con marcación cuidadosa de la localización del tejido residual de modo que pueda encontrarse con facilidad durante una intervención quirúrgica ulterior. Si se recurre a este criterio deberán efectuarse mediciones transoperatorias de la PTH para vigilar la suficiencia de la extirpación de tejido paratiroideo de modo que se reduzca la concentración sérica de PTH intacta a 50% o menos de los valores basales.

El uso de CT de alta resolución (1 mm) y las imágenes durante tres fases del flujo de contraste ha mejorado de manera sustancial la capacidad para identificar el tejido

paratiroideo de localización aberrante. Como este tema surge con cierta frecuencia en el contexto del compromiso paratiroideo en MEN1, esta técnica debe usarse para localizar tejido paratiroideo antes de una nueva operación en caso de exploración fallida; puede usarse antes de la primera operación.

TUMORES INSULARES PANCREÁTICOS (Véase el cap. 344 para encontrar una descripción de los tumores insulares pancreáticos no acompañantes del síndrome MEN1.) Son dos las características de los tumores insulares pancreáticos en caso de síndrome MEN1 que complican el tratamiento. En primer lugar, los tumores de células insulares pancreáticas son multicéntricos y malignos en cerca de la tercera parte de las ocasiones, y producen la muerte en 10 a 20% de los pacientes que los sufren. En segundo lugar, la extirpación de todos los islotes pancreáticos para prevenir la neoplasia maligna produce diabetes mellitus, enfermedad con complicaciones importantes a largo plazo que incluyen neuropatía, retinopatía y nefropatía. Estos hechos dificultan la formulación de líneas de actuación claras, aunque algunos conceptos generales parecen ser válidos. 1) La extirpación quirúrgica de los tumores de células de los islotes productores de insulina, glucagon, péptido intestinal vasoactivo (VIP), GHRH o CRH resulta adecuada, ya que el tratamiento médico de estos trastornos es ineficaz. 2) Los tumores de células de los islotes productores de gastrina y causantes de un ZES son a menudo multicéntricos y el índice de curación quirúrgica es bajo. Experiencias recientes indican que un alto porcentaje de los ZES en la MEN1 está producido por tumores de la pared duodenal, y que la resección de estos tumores incrementa la tasa de curaciones. El tratamiento con antagonistas de los receptores H_2 (cimetidina o ranitidina) y con inhibidores de la bomba de protones (omeprazol, lansoprazol, esomeprazol, etc.) representa una alternativa eficaz a la cirugía en el tratamiento a largo plazo para el control de la diátesis ulcerosa en pacientes con tumores multicéntricos o metástasis hepáticas. 3) En las familias en las que existe una incidencia elevada de tumores malignos de células de los islotes causantes de mortalidad, la pancreatectomía total a una edad precoz puede estar justificada para evitar el desarrollo de tumores malignos.

El tratamiento del carcinoma metastásico de células de los islotes no resulta satisfactorio. En ocasiones, las alteraciones hormonales se pueden controlar. Por ejemplo, el ZES se puede controlar de forma eficaz con antagonistas de los receptores H_2 o con inhibidores de la bomba de protones. Los análogos de la somatostatina, octreótido y lanreótido, resultan útiles para el tratamiento del síndrome carcinoide y del síndrome de diarrea acuosa. La suprarrenalectomía bilateral puede ser necesaria para el tratamiento del síndrome de secreción ectópica de ACTH, si el tratamiento médico no resulta eficaz (cap. 336). Los carcinomas de células de los islotes suelen dar metástasis hepáticas, pero crecen con lentitud. La embolización de la arteria hepática y la quimioterapia (5-fluorouracilo, estreptozocina, clorozotocina, doxorrubicina o dacarbazina) pueden reducir la masa tumoral, controlar los síntomas de exceso hormonal y prolongar la vida, pero nunca son curativas. Hay que considerar la participación en estudios clínicos con nuevos agentes que se enfocan en las vías moleculares específicas.

TUMORES HIPOFISARIOS. El tratamiento de los prolactinomas con agonistas dopaminérgicos (bromocriptina, cabergolina o quinagolida) suele normalizar la concentración plasmática de prolactina y detiene el crecimiento tumoral (cap. 333). La extirpación quirúrgica de un prolactinoma rara vez es curativa, pero puede aliviar el efecto de masa. La resección transesfenoidal es adecuada en neoplasias productoras de ACTH, hormona del crecimiento (GH) o la subunidad alfa de las hormonas hipofisarias glucoproteínicas. El octreótido disminuye la masa tumoral en un tercio de los tumores secretores de GH y reduce la GH y los niveles de factor de crecimiento parecido a la insulina tipo I en más de 75% de los pacientes. Pegvisomant, un antagonista de GH, disminuye rápidamente los niveles del factor de crecimiento similar a la insulina en pacientes con acromegalia (cap. 333). La radioterapia puede ser útil en caso de tumores grandes o recurrentes.

El progreso en el tratamiento de MEN1, sobre todo la identificación más temprana de los tumores de células del islote e hipofisarios, ha mejorado el pronóstico de estos pacientes. Como resultado, en la actualidad se identifican con frecuencia creciente otras manifestaciones neoplásicas que se desarrollan más tarde durante la evolución de esta enfermedad, como el síndrome carcinoide.

NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE DE TIPO 2

Manifestaciones clínicas. La asociación de carcinoma medular de tiroides (*medullary thyroid carcinoma*, MTC) y feocromocitoma se da en dos síndromes principales: MEN tipos 2A y 2B (cuadro 345-1). La neoplasia endocrina múltiple de tipo 2A (MEN2A) consiste en la combinación de carcinoma medular de tiroides, hiperparatiroidismo y feocromocitoma. Tres subvariantes de la MEN2A son el carcinoma medular de tiroides familiar (*familial medullary thyroid carcinoma*, FMTC), la MEN2A asociada a amiloidosis tipo liquen cutáneo y la MEN2A asociada a enfermedad de Hirschsprung. La neoplasia endocrina múltiple de tipo 2B (MEN2B) consiste en la combinación de carcinoma medular de tiroides, feocromocitoma, neuromas mucosos, glanglioneuromatosis intestinal y rasgos marfanoides.

NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE DE TIPO 2A. El carcinoma medular de tiroides es la manifestación más frecuente. Este tumor suele aparecer en la infancia y comienza como una hiperplasia de células productoras de calcitonina (células C) de la tiroides. La neoplasia completamente desarrollada se localiza de forma característica en la unión del tercio superior y los dos tercios inferiores de cada lóbulo tiroideo, reflejando la alta densidad de células C en esa localización; los tumores mayores de 1 cm suelen asociarse con metástasis locales o a distancia. La medición de la concentración plasmática de calcitonina tras la inyección de un estimulador de su liberación, como el calcio o la pentagastrina, permite diagnosticar este trastorno cuando la probabilidad de metástasis es todavía baja (véase más adelante en este capítulo).

Cerca de 50% de los pacientes con MEN2A desarrolla feocromocitoma, el cual produce palpitaciones, nerviosismo, cefaleas y a veces transpiración (cap. 337). En casi la mitad de los casos hay tumores bilaterales y más de 50% de los pacientes que se sometieron a suprarrenalectomía unilateral presenta un feocromocitoma en la glándula contralateral antes de 10 años. Una segunda característica de estos feocromocitomas es la elevación desproporcionada de la secreción de adrenalina, en relación con la noradrenalina. Esta característica distingue a los feocromocitomas del síndrome MEN2 de los feocromocitomas esporádicos y de los que se encuentran relacionados con el síndrome de von Hippel-Lindau (VHL), el paraganglioma hereditario y la neurofibromatosis. Es frecuente la invasión capsular, pero son raras las metástasis. Por último, se encuentran casi siempre feocromocitomas en la glándula suprarrenal, lo que distingue a los del síndrome MEN2 y los tumores extrasuprarrenales que se encuentran en los síndromes de paraganglioma hereditario.

El hiperparatiroidismo se presenta en 15 a 20% de los pacientes, con una incidencia máxima en el tercer y cuarto decenios de la vida. La presentación clínica del hiperparatiroidismo no difiere de la de otros tipos de hiperparatiroidismo primario (cap. 347). El diagnóstico se establece ante el hallazgo de hipercalciemia, hipofosfatemia, hipercalciuria y una concentración plasmática inadecuadamente elevada de hormona paratiroidea intacta. La hiperplasia paratiroidea multiglandular es el hallazgo histológico más frecuente, aunque en la enfermedad de larga evolución se pueden superponer cambios adenomatosos a la hiperplasia.

La subvariante más frecuente del síndrome MEN2A es el carcinoma medular de la tiroides (MTC) familiar, síndrome autosómico dominante en el que el MTC es la única manifestación (cuadro 345-1). El diagnóstico clínico de FMTC se establece al identificar a este tipo de tumor de la glándula tiroides en múltiples generaciones sin un solo caso de feocromocitoma. Como la penetrancia del feocromocitoma es de 50% en el síndrome MEN2A es posible que este síndrome oculte al FMTC en linajes de pequeño tamaño. Es importante considerar esta posibilidad con mucho cuidado antes de clasificar a un linaje como portador de FMTC; de no hacerlo así podría provocar la muerte o morbilidad grave por feocromocitoma en un miembro del linaje que se encuentra afectado. La dificultad para diferenciar entre MEN2A y FMTC se discute más adelante.

NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE DE TIPO 2B. La asociación de carcinoma medular de tiroides, feocromocitoma, neuromas mucosos y hábito marfanoide recibe el nombre de MEN2B. El carcinoma medular de tiroides en la MEN2B es más precoz y agresivo que en la MEN2A. Se han descrito metástasis antes del año de edad y es frecuente la muerte en el segundo o tercer decenio de la vida. Sin embargo, el pronóstico no es invariablemente desfavorable, ni siquiera en los pacientes con enfermedad metastásica; existe una serie de familias en las que varias generaciones presentan esta enfermedad.

El feocromocitoma aparece en más de la mitad de los pacientes MEN2B y no difiere significativamente del que acompaña a la MEN2A. La hipercalciemia es rara en la MEN2B y no existen casos bien documentados de hiperparatiroidismo.

Los neuromas de las mucosas y el hábito marfanoide constituyen los rasgos más característicos y son identificables en la infancia. Se localizan en la punta de la lengua, bajo los párpados y por todo el tubo digestivo. Se trata de neuromas verdaderos, diferentes de los neurofibromas. La presentación más frecuente en niños se relaciona con sintomatología del tubo digestivo, como dolor cólico intermitente, seudoobstrucción intestinal y diarrea.

CONSIDERACIONES GENÉTICAS. Se han identificado mutaciones del protooncogén *RET* en la mayoría de quienes sufren el síndrome MEN2 **(fig. 345-3)**. El protooncogén *RET* codifica a un receptor de cinasa de tirosina (tirosincinasa) que, en combinación con un correceptor, GFRα, es activado normalmente por un factor neurotrópico derivado de las células gliales (*glial cell-derived neurotrophic factor*, GDNF) u otros miembros de esta familia de péptidos parecidos

al factor transformador del crecimiento beta como artemina, persefina y neurturina. En la célula C hay pruebas de que la persefina activa normalmente al complejo receptor *RET/GFRα-4* el cual es causante en parte de la migración de las células C hacia la glándula tiroides, en tanto que en el tubo digestivo el factor neurotrópico derivado de células gliales activa a un complejo *RET/GFRα-1*. Las mutaciones *RET* inducen actividad constitutiva del receptor, lo que explica la transmisión autosómica dominante de este trastorno.

Las mutaciones naturales se localizan en dos regiones del receptor *RET* de tirosincinasa. La primera es un dominio extracelular rico en cisteína; mutaciones puntuales en la secuencia de codificación de una de seis cisteínas (codones 609, 611, 618, 620, 630 o 634) causan sustituciones de aminoácidos que inducen la dimerización y activación del receptor en ausencia de su ligando. Se producen mutaciones del codón 634 en 80% de las familias con MEN2A, y lo más frecuente es que se acompañen de las características de la MEN2A clásica (figs. 345-2 y 345-3); la sustitución de una arginina en este codón es causante de la mitad del total de mutaciones de la MEN2A. Todas las familias descritas con MEN2A y amiloidosis con liquen cutáneo poseen una mutación en el codón 634. Las mutaciones de los codones 609, 611, 618 o 620 se dan en 10 a 15% de las familias con MEN2A y es más frecuente que se asocien a FMTC (fig. 345-3). También se han identificado mutaciones en los codones 609, 618 y 620 en la variante de MEN2A asociada a enfermedad de Hirschsprung (fig. 345-3). La segunda región de la tirosincinasa *RET* mutada en la MEN2 es la bolsa de reconocimiento del sustrato situada en el codón 918 (fig. 345-3). Esta mutación activadora está presente aproximadamente en 95% de los pacientes con MEN2B y es causante de 5% de todas las mutaciones del protooncogén *RET* en la MEN2. En un número pequeño de pacientes con MEN2B se han identificado mutaciones en los codones 883 y 922.

Las mutaciones infrecuentes (<5% del total) incluyen aquellas de los codones 533 (exón 8), 666, 768, 777, 790, 791, 804, 891 y 912. Las mutaciones relacionadas sólo con FMTC incluyen a los codones 533, 768 y 912. Con el crecimiento de la experiencia, las mutaciones que alguna vez se relacionaron sólo con FMTC (666, 791, V804L, V804M y 891) se han encontrado en MEN2A, ya que ha habido descripciones ocasionales de feocromocitoma. En la actualidad es razonable concluir que sólo los linajes con mutaciones en los codones 533, 768 o 912 tienen una relación consistente con FMTC; en las líneas familiares con todas las otras mutaciones en *RET*, existe la posibilidad de feocromocitoma. La aceptación de que existen mutaciones en la línea germinal al menos en 6% de los pacientes con MTC esporádico aparente condujo a la firme recomendación de que debe realizarse la detección de estas mutaciones a todos los pacientes con MTC. El esfuerzo para identificar a los pacientes con MTC esporádico combinado con el hecho de que cada vez se reconocen con menor frecuencia los linajes familiares con MEN2A clásica ha ocasionado un cambio en las frecuencias de las mutaciones. Estos hallazgos reflejan los resultados en otras neoplasias malignas, en las que las mutaciones de línea germinal en genes causantes de cáncer contribuyen a un mayor porcentaje de cáncer aparentemente esporádico de lo que se pensaba antes. La identificación de nuevas mutaciones en *RET* sugiere que se identificarán más en el futuro.

En el carcinoma medular de tiroides esporádico se han identificado mutaciones somáticas (mutaciones que se encuentran sólo en el tumor y que no se transmiten por la línea germinal) del protooncogén *RET*; entre 25 y 35% de los tumores esporádicos poseen mutaciones del codón 918, y se han identificado unas pocas mutaciones somáticas en los codones 630, 768 y 804 (fig. 345-3).

Rx NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE DE TIPO 2

DETECCIÓN SISTEMÁTICA DE LA NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE DE TIPO 2. La muerte por carcinoma medular de tiroides se puede evitar mediante una tiroidectomía precoz. El proceso de detección sistemática se ha simplificado gracias a la identificación de las mutaciones del protooncogén *RET* y las técnicas de diagnóstico molecular basadas en el DNA para detectarlas. Durante la valoración inicial de una familia se debe realizar un análisis del protooncogén *RET* en un individuo en el que está demostrada la MEN2A. El determinar la mutación específica de la familia facilita el análisis ulterior de los restantes miembros de la misma. Cada miembro de la familia que se encuentra en riesgo debe someterse a estudios en dos ocasiones por lo menos en busca de la mutación específica; el segundo análisis debe efectuarse con una nueva muestra de DNA y, de manera ideal, en un segundo laboratorio para excluir las mezclas de muestras o errores técnicos (consulte *www.genetests.org* para encontrar una lista actualizada de los sitios en los que se efectúan estos estudios de laboratorio). Se han informado resultados de los análisis tanto positivos falsos como negativos falsos; el resultado negativo falso es motivo de la más grande preocupación, porque en la actualidad sólo rara vez se efectúa medición de calcitonina como estudio diagnóstico de respaldo; si se produce un error de la prueba genética, el niño podría llegar a la asistencia médica en el segundo o tercer decenio de la vida con un MTC metastásico. Pueden excluirse de la investigación ulterior los individuos de un linaje portador de una mutación conocida que tienen dos análisis normales.

Existe un consenso general de que los niños con mutaciones en los codones 883, 918 y 922, o con las asociadas a MEN2B, deben ser sometidos a tiroidectomía total y disección de los ganglios linfáticos centrales (nivel VI) en los primeros meses de vida o poco después de que se identifique el síndrome. Si se descubren metástasis locales, generalmente está indicado realizar una disección ganglionar más extensa (niveles II a V). En niños con mutaciones en los codones 611, 618, 620, 630, 634 y 891 la tiroidectomía debe realizarse antes de los seis años de edad, porque se ha descrito la aparición de enfermedad metastásica local en niños de esa edad. Finalmente, hay familias con mutaciones en los codones 609, 768, 790, 791, 804 y 912 en las que el fenotipo del carcinoma medular de tiroides parece ser menos agresivo. El médico que atiende a niños con alguna de estas mutaciones enfrenta un dilema. En muchas familias nunca ha habido una muerte por MTC causado por alguna de estas mutaciones. Sin embargo, en otras familias hay ejemplos de metástasis a edades tempranas. Por ejemplo, hay descripciones de la enfermedad metastásica antes de los seis años de edad con mutaciones en los codones 609 y 804, y antes de los 14 años en un paciente con mutación en el codón 912. En las familias con estas mutaciones se han sugerido dos criterios terapéuticos: 1) realizar una tiroidectomía total con o sin disección ganglionar a una edad arbitraria (quizá entre los seis y los 10 años de edad), o 2) mantener vigilancia anual o bianual con pruebas de provocación con calcitonina, realizando la tiroidectomía total con o sin disección del cuello cuando la prueba se vuelve anormal. La prueba de la pentagastrina consiste en medir la calcitonina sérica basal y a los 2, 5, 10 y 15 min después de la administración de una inyección intravenosa rápida de 5 μg de pentagastrina/kg de peso. Es necesario avisar a los pacientes antes de la inyección de que pueden aparecer pesadez epigástrica, náusea, sensación de calor y temblores en las extremidades, tranquilizándoles porque los síntomas duran aproximadamente 2 min. Si no se dispo-

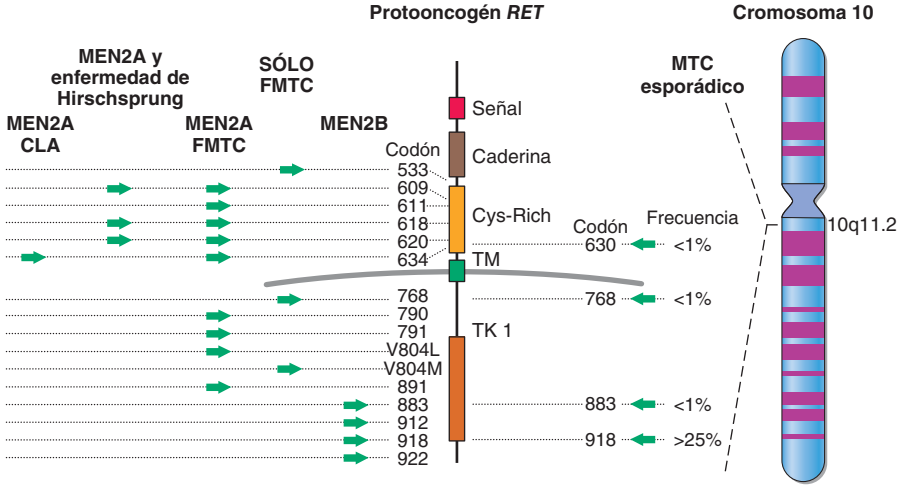

FIGURA 345-3. Diagrama esquemático que muestra el protooncogén *RET* con las mutaciones que se encuentran en MEN2 y en el carcinoma medular de tiroides (MTC) esporádico. El protooncogén *RET* está situado en el brazo proximal del cromosoma 10q (10q11.2). Se han identificado mutaciones activadoras en dos dominios funcionales del receptor RET de cinasa de tirosina. La primera afecta a una región rica en cisteína (*cysteine-rich*, Cys-Rich) en la porción extracelular del receptor. Cada una de las mutaciones de la línea germinal convierte una cisteína en otro aminoácido en los codones 609, 611, 618, 620 o 634. La segunda región es el dominio intracelular de la cinasa de tirosina (*tyrosine kinase*, TK). Las mutaciones del codón 634 suponen aproximadamente 80% de las mutaciones de la línea germinal. Se han identificado mutaciones de los codones 630, 768, 883 y 918 en forma de mutaciones somáticas (no en la línea germinal) que se producen en una única célula parafolicular o célula C en la glándula tiroides en el carcinoma medular de tiroides esporádico (MTC). La mutación somática más frecuente está situada en el codón 918. Abreviaturas: MEN2, neoplasia endocrina múltiple tipo 2; CLA, amiloidosis de liquen cutáneo (*cutaneous lichen amyloidosis*); FMTC, carcinoma medular de tiroides familiar; señal, péptido señal; caderina, una región análoga a la caderina en el dominio extracelular; TM, dominio transmembranoso (*transmembrane domain*); TK, dominio de la cinasa de tirosina; MTC, carcinoma medular de tiroides.

ne de pentagastrina, una alternativa es una infusión corta con calcio a fin de obtener una cifra basal de calcitonina sérica, luego se infunden 150 mg de sal de calcio por vía intravenosa durante 10 min con cuantificación de calcitonina sérica a los 5, 10, 15 y 30 min después de iniciar la infusión.

En pacientes en quienes se sospecha MEN2B se debe realizar el análisis del protooncogén *RET*, con el fin de detectar mutaciones en los codones 883, 918 y 922, especialmente en niños recién nacidos en los que se sospecha el diagnóstico pero no se ha desarrollado por completo el fenotipo clínico. También se debe realizar la prueba en otros miembros de la familia con riesgo de sufrir MEN2B si el diagnóstico no está claro, puesto que los neuromas de mucosas pueden ser sutiles. La mayor parte de las mutaciones del síndrome MEN2B representa mutaciones nuevas de la línea germinal derivadas del alelo del progenitor masculino. En los casos poco frecuentes de familias con transmisión de MTC de línea germinal comprobado pero sin mutación demostrable del protooncogén *RET*, los miembros de éstas que se encuentren en riesgo deben someterse a estudios anuales de laboratorio con pentagastrina o con calcio y ésta.

Los estudios de detección sistemática para el feocromocitoma se deben realizar de forma regular (anualmente) en sujetos con mutaciones de *RET* en la línea germinal. Se miden las catecolaminas y metanefrinas basales plasmáticas o en orina de 24 h. El objetivo es identificar un feocromocitoma antes de que cause síntomas importantes o probabilidad de muerte súbita, un suceso que a menudo acompaña a los tumores de gran tamaño. Aunque hay familias con FMTC y mutaciones específicas en *RET* en las que no se ha identificado feocromocitoma (fig. 345-3), la experiencia clínica es insuficiente para descartar la detección de feocromocitoma en estas personas. Los estudios radiográficos, como la MRI y CT, se reservan generalmente para sujetos con pruebas anormales o con síntomas sugerentes de feocromocitoma (cap. 337). Es necesario realizar pruebas a las mujeres durante la gestación, puesto que un feocromocitoma no detectado puede provocar la muerte de la madre durante el parto.

La medición de las concentraciones plasmáticas de calcio y hormona paratiroidea cada dos a tres años representa un método adecuado de detección sistemática del hiperparatiroidismo, excepto en familias en las que dicha alteración es notable, en cuyo caso la medición debe hacerse cada año.

CARCINOMA MEDULAR TIROIDEO. El MTC hereditario es un trastorno multicéntrico. Deberá efectuarse tiroidectomía total con disección de ganglios linfáticos centrales a todos los niños portadores del gen mutante. La tiroidectomía subtotal deja abierta la posibilidad a una transformación posterior de las células C residuales. El objetivo del tratamiento precoz es la curación, y una estrategia que no contemple este objetivo debe considerarse como una solución a corto plazo. Los estudios con seguimiento a largo plazo indican un excelente resultado, con casi 90% de los niños en quienes se realizó una tiroidectomía libres de enfermedad 15 a 20 años después de la cirugía; mientras que de 15 a 25% de los pacientes en quienes el diagnóstico se hizo por la presencia de un nódulo tiroideo palpable murieron de enfermedad metastásica en un plazo de 15 a 20 años.

En los adultos con un carcinoma medular de tiroides mayor de 1 cm son frecuentes las metástasis en ganglios linfáticos regionales (>75%). La tiroidectomía total con extirpación de los ganglios linfáticos centrales y disección selectiva de otras cadenas ganglionares proporciona las mayores probabilidades de curación. En pacientes con enfermedad metastásica local cervical evidente, la radioterapia puede evitar la recidiva local o reducir el tamaño tumoral, pero no es curativa. La quimioterapia con combinaciones de adriamicina, vincristina, ciclofosfamida y dacarbazina puede ser paliativa. Los estudios clínicos con pequeños compuestos que interactúan con el sitio para unión con trifosfato de adenosina (*adenosine triphosphate*, ATP) del receptor RET y previenen la fosforilación de la tirosina (inhibidores de la tirosincinasa) parecen prometedores para el tratamiento de MTC hereditario. Se iniciarán los estudios fase II y III con algunos de estos agentes y deben considerarse en pacientes con enfermedad metastásica. Los estudios fase I y II con algunos de estos compuestos documentaron la regresión tumoral, así como descenso de la calcitonina y antígeno carcinoembrionario en algunos pacientes.

FEOCROMOCITOMA. El objetivo a largo plazo del tratamiento del feocromocitoma consiste en prevenir la muerte y las complicaciones cardiovasculares. Los avances en las pruebas radiográficas de diagnóstico por imagen de las suprarrenales han disminuido la necesidad de examinar directamente la glándula opuesta durante la intervención quirúrgica, y la rápida evolución de la cirugía laparoscópica ha simplificado el tratamiento del feocromocitoma precoz. La principal duda está en extirpar ambas suprarrenales o solamente una, en el momento de la primera intervención. Los factores que hay que tener en cuenta comprenden la posibilidad de malignización (descrita en menos de 15 casos), la probabilidad de desarrollar un feocromocitoma en la glándula no afectada (puede ocurrir en un periodo de ocho a 10 años) y los riesgos de la insuficiencia suprarrenal secundaria a la extirpación de ambas glándulas (se han descrito dos casos de muerte por insuficiencia suprarrenal en pacientes con MEN2). La mayoría de los médicos recomiendan la extirpación de la glándula afectada solamente. Si se extirpan ambas suprarrenales es obligatorio realizar un tratamiento de sustitución con glucocorticoides y mineralocorticoides. Un enfoque alternativo es extirpar el feocromocitoma y la médula suprarrenal, dejando la corteza suprarrenal. Si este proceder tiene éxito, obvia la necesidad de tratamiento sustitutivo con esteroides, aunque en un pequeño porcentaje recidiva el feocromocitoma.

HIPERPARATIROIDISMO. Existen dos enfoques terapéuticos posibles. El procedimiento habitual consiste en extirpar tres glándulas y media, y mantener la mitad restante en su lugar. En las familias en las que el hiperparatiroidismo es un síntoma destacado (casi siempre asociado a una mutación en el codón 634 *RET*) y la recidiva frecuente, el tratamiento de preferencia es la paratiroidectomía total, con trasplante de parte del tejido paratiroideo en el antebrazo no dominante. Este procedimiento ha sido tratado anteriormente en el contexto del hiperparatiroidismo asociado a neoplasia endocrina múltiple tipo 1.

OTROS SÍNDROMES TUMORALES GENÉTICOS

Existe una serie de síndromes mixtos en los que las asociaciones neoplásicas difieren de las correspondientes a la MEN1 o 2 (cuadro 345-1).

El síndrome de von Hippel-Lindau (VHL), una asociación de tumores del sistema nervioso central, adenocarcinoma renal, feocromocitoma y tumores de células de los islotes, se debe a mutaciones de un gen supresor de tumores *VHL*. Las mutaciones inactivadoras del gen *VHL* en la línea germinal causan formación de tumores cuando existe una pérdida adicional o una mutación somática del alelo de *VHL* normal en el cerebro, riñón, islotes pancreáticos o células de la médula suprarrenal. Se han identificado mutaciones de sentido erróneo en más de 40% de las familias portadoras del síndrome de VHL con feocromocitomas, lo que sugiere que las familias con este tipo de mutación deben investigarse de manera sistemática en busca de estos tumores. Un aspecto que puede ser de gran utilidad para distinguir entre el síndrome de VHL y los de MEN1 (los aspectos que se sobreponen en ambos incluyen tumor de células insulares y feocromocitomas raros) y MEN2 (el aspecto sobrepuesto es el feocromocitoma) consiste en que rara vez ocurre hiperparatiroidismo en caso de síndrome de von Hippel-Lindau.

El defecto molecular en la neurofibromatosis de tipo 1 inactiva la neurofibromina, una proteína asociada a la membrana celular que en condiciones normales activa la trifosfatasa de guanosina (*guanosine triphosphatase*, GTPasa). La inactivación de esta proteína altera la GTPasa y causa una activación continua del p21 Ras y de la vía de la tirosincinasa que le sigue. Los tumores endocrinos también se forman en síndromes genéticos neoplásicos menos frecuentes. Entre éstos se encuentran la enfermedad de Cowden, el complejo de Carney, acromegalia familiar y síndrome carcinoide familiar. El complejo de Carney consiste en mixomas de corazón, piel y mama, schwannomas de nervios periféricos, pigmentación cutánea moteada, y tumores hipofisarios secretores de GH, testiculares y suprarrenales. El análisis de linaje ha permitido identificar dos loci: el cromosoma 2p en la mitad de las familias, y el cromosoma 17q en las restantes. Se ha identificado al gen 17q como subunidad reguladora (tipo IA) de la proteincinasa A (*protein kinase A*, PRKA1A).

SÍNDROMES INMUNITARIOS QUE AFECTAN A MÚLTIPLES ÓRGANOS ENDOCRINOS

Cuando hay una disfunción inmunitaria que afecta a dos o más glándulas endocrinas y existen otros trastornos inmunitarios no endocrinos, se debe considerar la posibilidad de que existan *síndromes poliglandulares autoinmunitarios* (*polyglandular autoimmune syndrome*, PGA). Los PGA se clasifican en dos tipos principales: el síndrome de tipo I comienza en la infancia y se caracteriza por candidosis mucocutánea, hipoparatiroidismo e insuficiencia suprarrenal. Es más probable que los pacientes con el síndrome de tipo II (de Schmidt) se presenten en la edad adulta y en los casos típicos sufren insuficiencia suprarrenal, tiroiditis y diabetes mellitus de tipo 1. Algunos autores han intentado subdividir al PGA II con base en la relación con algunos trastornos autoinmunitarios, pero no con otros (p. ej., tipo II y tipo III). El síndrome tipo III es heterogéneo y puede consistir en enfermedad tiroidea autoinmunitaria junto con varios trastornos endocrinos autoinmunitarios más **(cuadro 345-2)**. Sin embargo, esta subdivisión ha aportado poca información al conocimiento de la patogenia y la prevención de complicaciones endocrinas futuras en pacientes individuales o en familias afectadas.

SÍNDROME POLIGLANDULAR AUTOINMUNITARIO DE TIPO I

El PGA de tipo I se identifica generalmente durante el primer decenio de vida, y para el diagnóstico es necesaria la presencia de dos componentes de la tríada: candidosis mucocutánea, hipoparatiroidismo e insuficiencia suprarrenal. La candidosis mucocutánea y el hipoparatiroidismo se presentan con

CUADRO 345-2 CARACTERÍSTICAS DE LOS SÍNDROMES POLIGLANDULARES AUTOINMUNITARIOS (PGA)

PGA I	PGA II
Epidemiología	
Autosómico recesivo	Poligénico heredado
Mutaciones en el gen APECED	Asociados HLA-DR3 y HLA-DR4
Aparición en la infancia	Aparición en la edad adulta
Proporción similar entre varones y mujeres	Predominio en las mujeres
Asociación de enfermedades	
Candidosis mucocutánea	Insuficiencia suprarrenal
Hipoparatiroidismo	Hipotiroidismo
Insuficiencia suprarrenal	Enfermedad de Graves
Hipogonadismo	Diabetes de tipo 1
Alopecia	Hipogonadismo
Hipotiroidismo	Hipofisitis
Hipoplasia del esmalte dental	Miastenia grave
Malabsorción	Vitíligo
Hepatitis crónica activa	Alopecia
Vitíligo	Anemia perniciosa
Anemia perniciosa	Enfermedad celiaca

Nota: APECED, poliendocrinopatía autoinmunitaria-candidosis-distrofia ectodérmica.

altas frecuencias similares (100 y 79 a 96%, respectivamente). Existe insuficiencia suprarrenal en 60 a 72% de los pacientes. Los mineralocorticoides y los glucocorticoides se pierden al mismo tiempo o en forma secuencial. El PGA tipo I también se llama *distrofia ectodérmica-candidosis-poliendocrinopatía autoinmunitaria* (*autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy*, APECED). Otros defectos endocrinos posibles incluyen insuficiencia gonadal (60% femenina, 14% masculina), hipotiroidismo (5%) y destrucción de las células beta de los islotes pancreáticos con desarrollo de diabetes mellitus dependiente de insulina (tipo 1) (riesgo de 14% en toda la vida). Otras manifestaciones son hipoplasia del esmalte dental, distrofia de las uñas, esclerosis de la membrana timpánica, vitíligo, queratopatía y disfunción de las células parietales gástricas del estómago, que conduce a anemia perniciosa (13%). Algunos pacientes presentan hepatitis autoinmunitaria (12%), malabsorción (que se atribuye, de modo variable, a linfangiectasia intestinal, sobrecrecimiento bacteriano o hipoparatiroidismo), asplenia, acalasia y colelitiasis (cuadro 345-2). Al principio puede encontrarse un solo órgano afectado, pero el número de sistemas afectados aumenta con el tiempo, de manera que los pacientes pueden manifestar finalmente de dos a cinco componentes del síndrome.

La mayoría de los pacientes presenta inicialmente candidosis bucal en la infancia, que responde mal al tratamiento (cap. 347) y recidiva con frecuencia. El hipoparatiroidismo crónico suele presentarse antes del desarrollo de la insuficiencia suprarrenal. Más de 60% de las mujeres pospúberes presentan hipogonadismo prematuro. Los componentes endocrinos, incluidos la insuficiencia suprarrenal y el hipoparatiroidismo, pueden no presentarse hasta el cuarto decenio de la vida, por lo que es necesario un seguimiento a largo plazo.

El síndrome PGA tipo I no se relaciona con un tipo particular de antígeno leucocítico humano (*human leukocyte antigen*, HLA) y casi siempre se hereda como rasgo autosómico recesivo. Puede ocurrir en forma esporádica. El gen causante, designado *APECED* o *AIRE*, codifica un factor de transcripción que se expresa en el timo y ganglios linfáticos; se han publicado varias mutaciones diferentes. Aún se desconoce el mecanismo por el cual estas mutaciones conducen a las manifestaciones diversas del PGA tipo I.

SÍNDROME POLIGLANDULAR AUTOINMUNITARIO DE TIPO II

El PGA de tipo II se caracteriza por la presencia de dos o más de las endocrinopatías mostradas en el cuadro 345-2. Las más frecuentes son la insuficiencia suprarrenal primaria, enfermedad de Graves o hipotiroidismo autoinmunitario, la diabetes mellitus de tipo 1 e hipogonadismo primario. Dado que la insuficiencia suprarrenal es relativamente rara, con frecuencia se utiliza para definir la presencia de este síndrome. Entre los pacientes con insuficiencia suprarrenal, la diabetes de tipo 1 coexiste en 52% de los casos, y la enfermedad tiroidea autoinmunitaria en 69%. Sin embargo, muchos pacientes con anticuerpos antimicrosomales y antitiroglobulina nunca presentan alteraciones de la función tiroidea. De este modo, el incremento de los títulos de anticuerpos como único marcador es un mal factor predictivo de enfermedad futura. Otros trastornos asociados son la hipofisitis, el esprúe celiaco (2 a 3%), gastritis atrófica y anemia perniciosa (13%). El vitíligo, producido por anticuerpos contra los melanocitos, y la alopecia son menos frecuentes que en el síndrome de tipo I. No se produce candidosis mucocutánea. Un pequeño número de pacientes padece un hipoparatiroidismo tardío, y habitualmente transitorio, producido por anticuerpos que compiten con la hormona paratiroidea por su unión al receptor de dicha hormona. Hasta 25% de los pacientes con miastenia grave y timoma tienen un PGA de tipo II.

El síndrome de tipo II es de naturaleza familiar pero no muestra un patrón de transmisión mendeliano característico. Al igual que muchas endocrinopatías autoinmunitarias individuales, ciertos alelos del HLA-DR3 y HLA-DR4 incrementan la predisposición a la enfermedad; varios tipos diferentes de genes probablemente contribuyen a la expresión de este síndrome.

En el PGA de tipo II se observan diversos autoanticuerpos, como los dirigidos contra: 1) antígenos tiroideos como la peroxidasa tiroidea, la tiroglobulina o el receptor de la hormona estimulante de la tiroides (*thyroid-stimulating hormone*, TSH); 2) la enzima de rotura de la cadena lateral suprarrenal, 21-hidroxilasa esteroide, o el receptor de la ACTH, y 3) la descarboxilasa del ácido glutámico de los islotes pancreáticos, o el receptor de la insulina, entre otros. No se conocen las funciones de citocinas como el interferón y de la inmunidad mediada por células.

DIAGNÓSTICO

Los síntomas de insuficiencia suprarrenal suelen presentarse lentamente, pueden resultar difíciles de detectar y causan la muerte si no se diagnostican y tratan de forma adecuada. Por tanto, todos los pacientes con un posible síndrome PGA I y II y sus familiares deben someterse a estudios de detección sistemática prospectiva. La prueba de detección sistemática más eficaz para la enfermedad suprarrenal es la prueba de estimulación con cosintropina (cap. 336). La detección de la hiperglucemia se puede realizar con la obtención de una glucemia en ayuno. Otras pruebas de detección sistemática son la medición de TSH, de la hormona luteinizante y foliculoestimulante y las concentraciones de testosterona en los varones. En las familias con un posible síndrome PGA de tipo I se miden también las concentraciones de calcio y fósforo. Estas pruebas de detección sistemática deberían realizarse cada uno a dos años hasta la edad de 50 años en familias con síndromes PGA de tipo II y hasta los 40 años en pacientes con síndromes de tipo I. Las mediciones de autoanticuerpos contra los órganos endocrinos posiblemente afectados tienen un valor pronóstico incierto. El diagnóstico diferencial de los síndromes PGA comprende el síndrome de DiGeorge (hipoparatiroidismo por agenesia glandular y candidosis mucocutánea), síndrome de Kearns-Sayre (hipoparatiroidismo, hipogonadismo primario, diabetes mellitus de tipo 1 y panhipopituitarismo), síndrome de Wolfram (diabetes insípida congénita y diabetes mellitus), síndrome IPEX (disregulación ***i***nmunitaria, ***p***oliendocrinopatía y ***e***nteropatía ligadas al cromosoma ***X***) y rubéola congénita (diabetes mellitus tipo 1 e hipotiroidismo).

Rx SÍNDROME AUTOINMUNITARIO POLIGLANDULAR

Con excepción de la enfermedad de Graves, el control de cada componente endocrino de la enfermedad consiste en la sustitución hormonal y se explica con detalle en los capítulos sobre enfermedad suprarrenal, tiroidea, gonadal y paratiroidea (caps. 335, 336, 340, 341 y 347). Merece la pena destacar algunos aspectos del tratamiento. El hipotiroidismo primario puede enmascarar la insuficiencia suprarrenal mediante la prolongación de la semivida del cortisol; en consecuencia, la administración de hormona tiroidea a un paciente en quien no se sospecha insuficiencia suprarrenal puede precipitar una crisis suprarrenal. Por tanto, es necesario realizar una prueba de detección de la enfermedad suprarrenal en todos los pacientes hipotiroideos en un contexto de PGA, para, en caso de confirmarse su presencia, iniciar el tratamiento con glucocorticoides antes de o simultáneamente con el tratamiento de sustitución con hormona tiroidea. La hipoglucemia o la disminución en los requerimientos de insulina en un paciente con diabetes mellitus de tipo 1 pueden ser los primeros signos de insuficiencia suprarrenal. Por consiguiente, en estos pacientes debe buscarse compromiso suprarrenal. El tratamiento de la candidosis mucocutánea con cetoconazol puede inducir insuficiencia suprarrenal. Este fármaco también puede elevar las enzimas hepáticas, lo que dificulta más el diagnóstico de hepatitis autoinmunitaria. Es más frecuente que la hipocalciemia en el PGA tipo II se deba a malabsorción relacionada con enfermedad celiaca que a hipoparatiroidismo.

OTROS SÍNDROMES ENDOCRINOS AUTOINMUNITARIOS

Anticuerpos contra el receptor de insulina. En los pacientes que desarrollan anticuerpos que impiden la interacción de la insulina con su receptor se producen síndromes raros de resistencia a la insulina. Por el contrario, otro tipo de anticuerpos contra el receptor de la insulina es capaz de activar el receptor y causar hipoglucemia, por lo que se debe tener en cuenta en el diagnóstico diferencial de la hipoglucemia de ayuno (cap. 339).

Los pacientes con anticuerpos contra el receptor de insulina y acantosis nigricans son, a menudo, mujeres de mediana edad que adquieren la resistencia a la insulina en asociación con otros trastornos autoinmunitarios como el lupus eritematoso generalizado y el síndrome de Sjögren. También pueden presentar vitíligo, alopecia, fenómeno de Raynaud y artritis. Rara vez se presentan otros trastornos endocrinos autoinmunitarios, como tirotoxicosis, hipotiroidismo e hipogonadismo. A menudo la acantosis nigricans, una lesión aterciopelada, hiperpigmentada y engrosada, situada en el dorso del cuello o en otras zonas de pliegues cutáneos en la axila o la ingle, indica el diagnóstico en estos pacientes. Sin embargo, la acantosis nigricans también puede presentarse en pacientes con obesidad o síndrome de ovarios poliquísticos, asociados también a resistencia a la insulina por un defecto posterior al receptor, de manera que dicho trastorno cutáneo no es diagnóstico por sí mismo de resistencia inmunitaria a la insulina.

Algunos pacientes con acantosis nigricans tienen intolerancia leve a la glucosa, con un aumento compensatorio en la secreción de insulina que sólo se detecta cuando se miden los niveles de esta hormona. Otros tienen diabetes mellitus grave que requiere dosis masivas de insulina (varios miles de unidades al día) para reducir los niveles de glucosa sanguínea. La naturaleza de los anticuerpos determina las manifestaciones; aunque la resistencia a la insulina es más frecuente, la hipoglucemia en ayuno puede ser consecuencia de anticuerpos insulinomiméticos.

La diabetes mellitus resistente a la insulina relacionada con anticuerpos contra la insulina se presenta en pacientes con ataxia telangiectasia. Éste es un trastorno autosómico recesivo causado por mutaciones en *ATM*, un gen implicado en las respuestas celulares a la radiación ionizante y al daño oxidativo. Este trastorno se caracteriza por ataxia, telangiectasias, alteraciones inmunitarias y aumento en la incidencia de neoplasias malignas.

Síndrome de autoinmunidad a la insulina con hipoglucemia. Este trastorno aparece normalmente en pacientes con otros trastornos autoinmunitarios, y está originado por los autoanticuerpos policlonales de unión a la insulina, que se unen a la insulina endógena. Si la insulina se disocia de los anticuerpos varias horas después de una comida, o más tarde, se puede producir hipoglucemia. La mayor parte de los casos de dicho síndrome se han descrito en Japón y pueden tener un componente genético. En las discrasias de células plasmáticas, como el mieloma múltiple, dichas células pueden sintetizar anticuerpos monoclonales contra la insulina y causar hipoglucemia a través de un mecanismo similar.

Anticuerpos antitiroxina e hipotiroidismo. Los autoanticuerpos circulantes contra las hormonas tiroideas en pacientes que presentan una enfermedad tiroidea inmunitaria y una discrasia de células plasmáticas, como macroglobulinemia de Waldenström, pueden unirse a las hormonas tiroideas, reducir su actividad biológica y ocasionar hipotiroidismo primario. En otros pacientes, los anticuerpos se limitan a interferir los inmunoanálisis de hormonas tiroideas, lo que provoca falsas elevaciones o disminuciones de los niveles medidos de estas hormonas.

Síndrome de Crow-Fukase. Los elementos de este síndrome se ilustran con un acrónimo que destaca sus principales características: ***p***olineuropatía, ***o***rganomegalia, ***e***ndocrinopatía, proteína ***M*** y trastornos cutáneos (***skin changes***) (POEMS). La manifestación más importante es una polineuropatía sensitivomotora grave y progresiva asociada con discrasia de células plasmáticas. Los cúmulos localizados de células plasmáticas (plasmocitomas) pueden causar lesiones osteoescleróticas y sintetizar proteínas monoclonales IgG o IgA. Las manifestaciones endocrinas en varones y mujeres incluyen hiperprolactinemia, diabetes mellitus de tipo 2, hipotiroidismo primario e insuficiencia suprarrenal. Los hallazgos adicionales incluyen falla ovárica y amenorrea en mujeres, y falla testicular, impotencia y ginecomastia en los varones. Entre las alteraciones cutáneas se encuentran hiperpigmentación, engrosamiento dérmico, hirsutismo e hiperhidrosis. Dos terceras partes de los casos presentan hepatomegalia y linfadenopatías, mientras que se presenta esplenomegalia en una tercera parte aproximadamente. Otras manifestaciones son aumento de la presión del líquido cefalorraquídeo con edema de papila, edemas periféricos, ascitis, derrames pleurales, glomerulonefritis y fiebre. La supervivencia mediana puede pasar de 10 años, aunque es menos duradera en pacientes con sobrecarga del volumen extravascular o hipocratismo digital.

El carácter generalizado del trastorno puede causar confusión con otras enfermedades del tejido conjuntivo. Los síntomas endocrinos indican el origen autoinmunitario del trastorno, pero no se han demostrado anticuerpos circulantes contra las células endocrinas. Existe aumento de los niveles de interleucina 6, interleucina 1β, factor de crecimiento vasculoendotelial y factor de necrosis tumoral alfa en el suero y los tejidos, pero el origen fisiopatológico del síndrome POEMS es desconocido. El tratamiento orientado directamente hacia la discrasia de células plasmáticas, como la radiación local de las lesiones óseas, quimioterapia, talidomida, plasmaféresis, trasplante de médula ósea o de células progenitoras y tratamiento con ácido todo-*trans* retinoico puede mejorar las manifestaciones endocrinas.

LECTURAS ADICIONALES

Asari R et al: Estimated risk of pheochromocytoma recurrence after adrenal-sparing surgery in patients with multiple endocrine neoplasia type 2A. Arch Surg 141:1199, 2006

Clarke JT: Narrative review: Fabry disease. Ann Intern Med 146:425, 2007

Degroot JW et al: RET as a diagnostic and therapeutic target in sporadic and hereditary endocrine tumors. Endocr Rev 27:535, 2006

Dittmar M et al: Polyglandular autoimmune syndromes: Immunogenetics and long-term follow-up. J Clin Endocrinol Metab 88:2983, 2003

Linhart A, Elliott PM: The heart in Anderson-Fabry disease and other lysosomal storage disorders. Heart 93:528, 2007

Nakamura E, Kaelin WG Jr: Recent insights into the molecular pathogenesis of pheochromocytoma and paraganglioma. Endocr Pathol 17:97, 2006

Ozawa A et al: The parathyroid/pituitary variant of men1 usually has causes other than p27kip1 mutations. J Clin Endocrinol Metab 92(5):1948, 2007

Pellegata NS et al: Germ-line mutations in p27Kip1 cause a multiple endocrine neoplasia syndrome in rats and humans. Proc Natl Acad Sci USA 103:15558, 2006

Plaza-Menacho I et al: Current concepts in RET-related genetics, signaling and therapeutics. Trends Genet 22:627, 2006

Seevin M et al: The adult form of Niemann-Pick disease type C. Brain 130:120, 2007

SECCIÓN 2 TRASTORNOS DEL METABOLISMO ÓSEO Y MINERAL

346 Metabolismo óseo y mineral en personas sanas y enfermas

F. Richard Bringhurst, Marie B. Demay, Stephen M. Krane, Henry M. Kronenberg

ESTRUCTURA Y METABOLISMO ÓSEOS

El hueso es un tejido dinámico que se remodela constantemente durante toda la vida. La disposición del hueso compacto y del hueso poroso aporta fuerza y densidad suficientes para la movilidad y la protección del organismo. Además, el hueso constituye un depósito de calcio, magnesio, fósforo, sodio y otros iones necesarios para las funciones homeostáticas. El esqueleto está muy vascularizado y recibe casi 10% del gasto cardiaco. La remodelación del hueso se logra gracias a dos tipos de células características: los osteoblastos, que producen la matriz ósea y los osteoclastos, que la resorben.

Los componentes extracelulares del tejido óseo constan de una fase mineral sólida íntimamente ligada a una matriz orgánica, de la que 90 a 95% es colágena de tipo I (cap. 357). La porción no colagenosa de la matriz orgánica es heterogénea y contiene proteínas séricas, como la albúmina, al igual que muchas proteínas de producción local, cuyas funciones no se conocen del todo. Entre éstas hay proteínas de adhesión y señalización celular, como la trom-

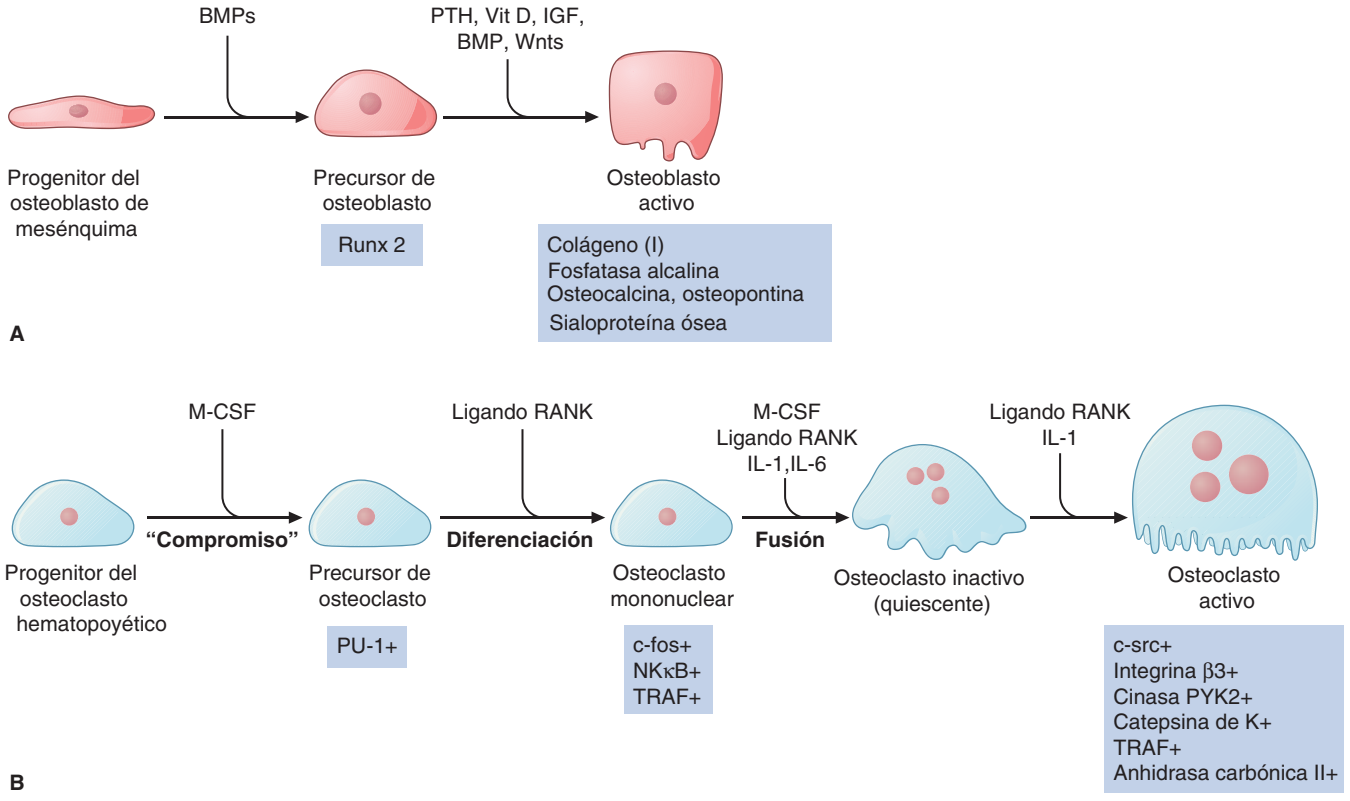

FIGURA 346-1. Vías que regulan el desarrollo de (*A*) osteoblastos y (*B*), osteoclastos. Por *arriba de las flechas* se señalan hormonas, citocinas y factores de crecimiento que controlan la proliferación y la diferenciación celulares. *Debajo de las flechas* están los factores de transcripción y otros marcadores que son específicos de las fases del desarrollo. BMP, proteínas morfógenas óseas; wnts, sitio de integración del virus del tumor mamario de ratón de tipo sin alas; PTH, hormona paratiroidea; Vit D, vitamina D; IGF, factores de crecimiento insuliniformes; Runx2, factor 2 de transcripción vinculado con desmedro (*runt-related transcription factor 2*); M-CSF, factor estimulante de colonias de macrófagos; PU-1, factor de transcripción de la familia ets con especificidad de monocitos y linfocitos B; NFκB, factor κB nuclear; TRAF, factores vinculados con el receptor del factor de necrosis tumoral (*tumor necrosis factor receptor-associated factors*); ligando RANK, activador del receptor de ligando NFκB; IL-1, interleucina 1; IL-6, interleucina 6. (*Modificada con permiso de T Suda et al: Endocr Rev 20:345, 1999.*)

bospondina, la osteopontina y la fibronectina; proteínas fijadoras de calcio, como la proteína gla de la matriz y la osteocalcina y proteoglucanos, como el biglucano y la decorina. Algunas de estas proteínas organizan las fibrillas de colágena; otras inician el proceso de mineralización y de fijación de la fase mineral a la matriz.

La fase mineral está constituida por calcio y fosfato y la mejor manera de clasificarla es como una hidroxiapatita mal cristalizada. La fase mineral del hueso se deposita al principio en relación íntima con las fibrillas de colágena y se encuentra en sitios específicos de los "agujeros" situados entre las fibrillas de colágena. Esta disposición estructural de mineral y matriz da lugar a un material bifásico bien adaptado para resistir las fuerzas mecánicas. La organización de la colágena influye en la cantidad y el tipo de fase mineral que se forma en el hueso. Aunque las estructuras primarias de la colágena de tipo I de la piel y el tejido óseo son similares, hay diferencias en cuanto a modificaciones postraduccionales y distribución de los enlaces cruzados intermoleculares. Los agujeros de la estructura compacta de colágena son mayores en la colágena mineralizada del hueso y la dentina que en las colágenas no mineralizadas, como la del tendón. Las sustituciones de aminoácidos individuales en la porción helicoidal de la cadena α1 (*COL1A1*) o α2 (*COL1A2*) de la colágena de tipo I disuelven la organización del hueso en la osteogénesis imperfecta. La marcada fragilidad esquelética que conllevan estos trastornos resalta la importancia que tiene la matriz fibrilar en la estructura ósea (cap. 357).

Los *osteoblastos* sintetizan y secretan la matriz orgánica. Derivan de células de origen mesenquimatoso (fig. 346-1*A*). Los osteoblastos activos se encuentran en la superficie del hueso de nueva formación. A medida que el osteoblasto secreta matriz, que luego se mineraliza, la célula se convierte en un *osteocito*, todavía conectado con su irrigación sanguínea por medio de un conjunto de canalículos. Los osteocitos representan la generalidad de las células del hueso. Se piensa que son mecanosensores del hueso y que comunican señales a los osteoblastos de la superficie y a sus progenitores a través de la red canalicular. La mineralización de la matriz, tanto en el hueso trabecular como en las osteonas de hueso cortical compacto (*sistemas haversianos*), comienza poco después de su secreción (mineralización primaria), pero no terminará hasta después de varias semanas o incluso más tiempo (mineralización secundaria). Aunque esta mineralización aprovecha las altas concentraciones séricas de calcio y fosfato, próximas a la saturación, la mineralización es un proceso regulado con todo cuidado que depende de la actividad de la fosfatasa alcalina derivada de los osteoblastos, que quizá funciona hidrolizando inhibidores de la mineralización.

Los estudios genéticos en seres humanos y en ratones han identificado varios genes decisivos que controlan el desarrollo del osteoblasto. El factor de fijación de núcleos A1 (*core-binding factor A1*, *CBFA1*; también llamado *Runx2*) es un factor de transcripción que se expresa específicamente en los progenitores de los condrocitos (células del cartílago) y los osteoblastos, así como en los osteoblastos maduros. El *Runx2* regula la expresión de varias proteínas importantes del osteoblasto, como el ostérix (otro factor de transcripción necesario para la maduración del osteoblasto), la osteopontina, la sialoproteína ósea, la colágena de tipo 1, la osteocalcina y el ligando del receptor activador de NFκB (*receptor-activator of NFκB*, RANK). La expresión de *Runx2* está regulada por las proteínas morfógenas óseas (*bone morphogenic proteins*, BMP). Los ratones con déficit de *Runx2* están carentes de osteoblastos, en tanto que los que presentan deleción de un solo alelo (*Runx2* +/−) muestran retraso en la formación de las clavículas y algunos huesos del cráneo. Las anormalidades ulteriores son similares a las observadas en el trastorno humano *displasia cleidocraneal*, que también se debe a mutaciones inactivadoras heterocigotas del *Runx2*.

La molécula de señalización paracrina llamada *erizo indio* (*Indian hedgehog*, Ihh) también desempeña un papel decisivo en el desarrollo del osteoblasto, como se pone de manifiesto por el hecho de que los ratones con deficiencia de Ihh carecen de osteoblastos en el hueso formado sobre un molde de cartílago (osificación endocondral). Las señales que se originan a partir de miembros de la familia de factores paracrinos wnt (sitio de integración del virus del tumor mamario de ratón sin alas [*wingless-type mouse mammary tumor virus*]) también son importantes. Los seres humanos y los ratones que carecen de un correceptor de la familia wnt, la LRP5 (proteína 5 relacionada con el receptor de lipoproteínas [*lipoprotein receptor-related protein 5*]), presentan osteoporosis. Curiosamente, los seres humanos con una forma hiperactiva de LRP5 presentan una mayor masa ósea. Existen otros factores reguladores del crecimiento que afectan a la función del osteoblasto, como los tres factores de crecimiento transformadores beta, íntimamente relacionados, los factores de crecimiento fibroblástico (*fibroblast growth factors*, FGF)

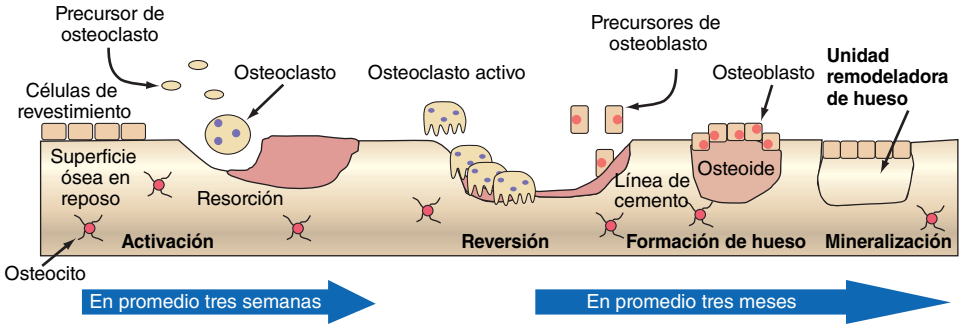

FIGURA 346-2. Representación esquemática del remodelamiento óseo. El ciclo de remodelamiento es llevado a cabo por la unidad multicelular básica (*basic multicellular unit*, BMU), que consta de un grupo de osteoclastos y osteoblastos. En el hueso cortical, las BMU forman túneles a través del tejido, en tanto que en el hueso esponjoso se desplazan a través de la superficie trabecular. El proceso de remodelamiento óseo es iniciado por una contracción de las células del revestimiento y el reclutamiento de precursores de osteoclastos. Estos precursores se fusionan para formar osteoclastos multinucleados activos que median en la resorción ósea. Los osteoclastos se adhieren al hueso y después lo eliminan por acidificación y digestión proteolítica. A medida que avanza la BMU, los osteoclastos abandonan el sitio de resorción y llegan los osteoblastos para cubrir la zona excavada y comenzar el proceso de formación de hueso nuevo por medio de la secreción de osteoide, que acaba por mineralizarse en hueso nuevo. Después de la mineralización del osteoide, los osteoblastos se aplanan y forman una capa de células de revestimiento sobre el hueso nuevo.

2 y 18, el factor de crecimiento derivado de plaquetas y los factores de crecimiento semejantes a la insulina (*insulin-like growth factors*, IGF) I y II. Hay hormonas, como la hormona paratiroidea (*parathyroid hormone*, PTH) y la 1,25-dihidroxivitamina D (1,25$[OH]_2$D), que activan receptores expresados por los osteoblastos para garantizar la homeostasia mineral y que influyen en diversas funciones de la célula ósea.

La resorción ósea es realizada principalmente por los *osteoclastos*, células multinucleadas que se forman por la fusión de células derivadas del precursor común de macrófagos y osteoclastos. Se han identificado múltiples factores que regulan el desarrollo del osteoclasto (fig. 346-1*B*). Los factores producidos por los osteoblastos o las células del estroma medular permiten que los osteoblastos controlen el desarrollo y la actividad del osteoclasto. El factor estimulador de colonias de macrófagos (*macrophage colony-stimulating factor*, M-CSF) desempeña un papel decisivo en varios de los pasos de esta vía y acaba por llevar a la fusión a las células progenitoras de los osteoclastos para dar lugar a la formación de osteoclastos activos multinucleados. El ligando del RANK, un miembro de la familia del factor de necrosis tumoral (*tumor necrosis factor*, TNF), se expresa en la superficie de los progenitores de los osteoblastos y los fibroblastos del estroma. En un proceso que conlleva interacciones intercelulares, el ligando de RANK se une al receptor RANK en los progenitores del osteoclasto, estimulando la diferenciación y la activación de éste. Por otra parte, existe un receptor señuelo soluble, llamado osteoprotegerina, que puede fijar el ligando de RANK e inhibir la diferenciación de los osteoclastos. Diversos factores de crecimiento y citocinas (incluidos las interleucinas 1, 6 y 11, el TNF y el interferón gamma) modulan la diferenciación y la función del osteoclasto. La mayor parte de las hormonas que influyen en el funcionamiento del osteoclasto no actúan directamente sobre esta célula, sino que más bien influyen en la señalización del M-CSF y el ligando de RANK por parte de los osteoblastos. Tanto la hormona paratiroidea como la 1,25$(OH)_2$D aumentan el número y la actividad de los osteoclastos, en tanto que el estrógeno disminuye el número y la actividad de los osteoclastos por este mecanismo indirecto. En cambio, la calcitonina se une a su receptor en la superficie basal de los osteoclastos e inhibe directamente la función de estas células.

La resorción ósea mediada por osteoclastos tiene lugar en espacios festoneados (*lagunas de Howship*), donde los osteoclastos se adhieren, a través de una integrina $\alpha_v\beta_3$ específica, a componentes de la matriz ósea como la osteopontina. El osteoclasto queda firmemente fijado a la matriz subyacente y secreta protones, cloro y proteinasas hacia un espacio confinado que podría compararse con un lisosoma extracelular. La superficie activa del osteoclasto forma un borde festoneado que contiene una trifosfatasa de adenosina (*adenosine triphosphatase*, ATPasa) de bomba de protones especializada que secreta ácido y solubiliza la fase mineral. La anhidrasa carbónica (isoenzima tipo II) que se encuentra dentro del osteoclasto genera los protones necesarios. La matriz ósea se resorbe en el ambiente ácido adyacente al borde festoneado bajo la acción de proteasas que actúan a un pH bajo, como la catepsina K.

En el embrión y en el niño en crecimiento, el hueso se desarrolla remodelando y reemplazando un cartílago previamente calcificado (formación de hueso endocondral) o se forma sin matriz cartilaginosa (formación de hueso intramembranoso). Los condrocitos proliferan, secretan y mineralizan la matriz, se agrandan (se hipertrofian) y luego mueren, aumentando de esta manera la masa ósea y brindando la matriz y los factores que estimulan la formación de hueso endocondral. Este proceso está regulado por factores locales, como el IGF-I y II, el péptido relacionado con la hormona paratiroidea (*parathyroid hormone-related peptide*, PTHrP) y el FGF y por hormonas de acción generalizada, como la hormona del crecimiento, los glucocorticoides y los estrógenos.

El hueso nuevo, ya sea el formado en los lactantes o en los adultos durante la reparación, tiene un cociente células/matriz relativamente alto y se caracteriza por ásperos haces de fibras de colágena que se entrelazan y dispersan aleatoriamente (hueso entretejido). En los adultos, el hueso más maduro se organiza con haces de fibras de disposición regular en láminas paralelas o concéntricas (hueso laminar). En los huesos largos, el depósito de hueso laminar en disposición concéntrica alrededor de los vasos sanguíneos forma los sistemas haversianos. El crecimiento longitudinal de los huesos depende de la proliferación de las células cartilaginosas y de la secuencia endocondral de la placa de crecimiento. El crecimiento en amplitud y espesor se logra por medio de la formación de hueso en la superficie perióstica y por resorción en la superficie endóstica, superando la tasa de formación a la de resorción. En los adultos, después de cerrarse las placas de crecimiento, cesa el crecimiento longitudinal y la formación de hueso endocondral, aunque queda cierta actividad en las células cartilaginosas subyacentes a la superficie articular. Sin embargo, incluso en los adultos, el remodelamiento del hueso (dentro de los sistemas haversianos y en el hueso trabecular) continúa durante toda la vida. En los adultos, aproximadamente 4% de la superficie del hueso trabecular (como la cresta iliaca) interviene en la resorción activa, en tanto que 10 a 15% de las superficies trabeculares está recubierta de osteoide. Los estudios con radioisótopos indican que cada año se deposita y elimina hasta 18% del calcio esquelético total. Por consiguiente, el hueso es un tejido con metabolismo activo que requiere una irrigación sanguínea intacta. El ciclo de resorción y formación de hueso es un proceso muy coordinado que lleva a cabo la unidad multicelular básica, que consta de un grupo de osteoclastos y de osteoblastos (fig. 346-2).

La respuesta del hueso a las fracturas, las infecciones, la interrupción de la irrigación sanguínea y las lesiones expansivas es relativamente limitada. El hueso muerto debe resorberse y es necesario que se forme hueso nuevo, proceso que se lleva a cabo junto con el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos en la zona afectada. En las lesiones que destruyen la organización del tejido, como ocurre en las fracturas con aposición de fragmentos deficiente o cuando existe movimiento en el sitio de fractura, las células del estroma progenitor se diferencian para formar células con capacidades funcionales diferentes de las de los osteoblastos, formándose cantidades variables de tejido fibroso y cartílago. Cuando hay una aposición satisfactoria con fijación y poco movimiento en el sitio de fractura, la reparación ocurre predominantemente por la formación de hueso nuevo sin otro tejido cicatrizal.

El remodelamiento del hueso ocurre a lo largo de las líneas de fuerza generadas por la tensión mecánica. Las señales de estas fuerzas mecánicas son percibidas por los osteocitos, que transmiten señales a los osteoclastos, a los osteoblastos o a sus precursores. Las deformidades en arco aumentan la formación de hueso nuevo en la superficie cóncava y la resorción en la convexa, aparentemente con el propósito de producir la estructura mecánica más sólida. Las lesiones expansivas del hueso, como los tumores, inducen la resorción en la superficie de contacto con el tumor, produciendo ligandos, como el PTHrP, que estimulan la diferenciación funcional del osteoclasto. Incluso en un trastorno tan estructuralmente destructivo como la enfermedad de Paget, el remodelamiento está determinado por fuerzas mecánicas. Por consiguiente, la plasticidad ósea refleja una interacción de las células entre sí y con el ambiente.

La medición de los productos de la actividad del osteoblasto y del osteoclasto ayuda a diagnosticar y tratar las enfermedades óseas. La actividad del osteoblasto puede valorarse determinando los niveles séricos de fosfatasa alcalina específica del hueso. Asimismo, prácticamente sólo los osteoblastos producen osteocalcina, una proteína que secretan. La actividad del osteoclasto se puede evaluar determinando los productos de degradación de la colágena. Las moléculas de colágena se unen entre sí de manera covalente en la matriz

extracelular a través de la formación de enlaces cruzados de hidroxipiridinio (cap. 357). Estos péptidos de enlaces cruzados pueden medirse tanto en la orina como en la sangre.

METABOLISMO DEL CALCIO

Más de 99% de los 1 a 2 kg de calcio que contiene normalmente el organismo humano adulto residen en el esqueleto, donde proporcionan estabilidad mecánica y sirven de depósito, que a veces se requiere para mantener la concentración de calcio en el líquido extracelular (*extracellular fluid*, ECF) **(fig. 346-3)**. El depósito de calcio en el esqueleto se vuelve importante al principio durante el primer trimestre de la vida fetal, aumenta durante la infancia y la adolescencia, alcanza su nivel máximo en las primeras etapas de la edad adulta y declina gradualmente, a partir de entonces, a velocidades que rara vez sobrepasan 1 a 2% anual. Estos cambios lentos en el contenido total de calcio del esqueleto contrastan con las tasas diarias relativamente altas de los flujos de calcio hacia dentro y fuera del hueso (alrededor de 250 a 500 mg de una y otra parte), que están íntimamente equilibrados y forman un proceso mediado por la actividad acoplada de los osteoblastos y los osteoclastos. Otro 0.5 a 1% del calcio esquelético es intercambiado libremente (p. ej., en equilibrio químico) con el que se encuentra en el líquido extracelular.

La concentración de calcio ionizado en el líquido extracelular debe mantenerse dentro de un intervalo estrecho en virtud de su participación decisiva en una amplia gama de funciones celulares, ante todo en las que intervienen en la actividad neuromuscular, la secreción y la transducción de señales. Los niveles intracelulares de calcio libre citosólico constituyen cerca de 100 nmol/L y son 10 000 veces más bajos que la concentración de calcio ionizado que se encuentra en la sangre y el líquido extracelular (1.1 a 1.3 mmol/L). Este gradiente químico escarpado favorece la afluencia rápida de calcio por los diversos canales del calcio de la membrana celular, que pueden ser activados por hormonas, metabolitos o neurotransmisores, modificando pronto el funcionamiento celular. En la sangre, la concentración total de calcio normalmente es de 2.2 a 2.6 m*M* (8.5 a 10.5 mg/100 ml), de los que alrededor de 50% se encuentra ionizado. La parte restante está unida iónicamente a proteínas de carga negativa (predominantemente albúmina e inmunoglobulinas) o formando complejos débiles con fosfato, citrato, sulfato y otros aniones. Las alteraciones de las concentraciones séricas de proteínas afectan directamente a la concentración total de calcio en sangre, aun cuando la concentración de calcio ionizado permanezca normal. En un algoritmo para corregir los cambios proteínicos se ajusta el calcio sérico total (en mg/100 ml) en sentido ascendente multiplicando por 0.8 el déficit de albúmina sérica (g/100 ml) o por 0.5 el déficit de inmunoglobulinas del suero (en g/100 ml). Sin embargo, estas correcciones son sólo aproximaciones de las concentraciones reales de calcio libre y pueden ser equívocas en particular durante enfermedades agudas. La acidosis también altera el calcio ionizado al disminuir su unión con las proteínas. Lo mejor es medir directamente el calcio sanguíneo ionizado por un método que utilice electrodos con selectividad para este mineral, en patologías agudas durante las cuales pueden surgir anormalidades de este ion.

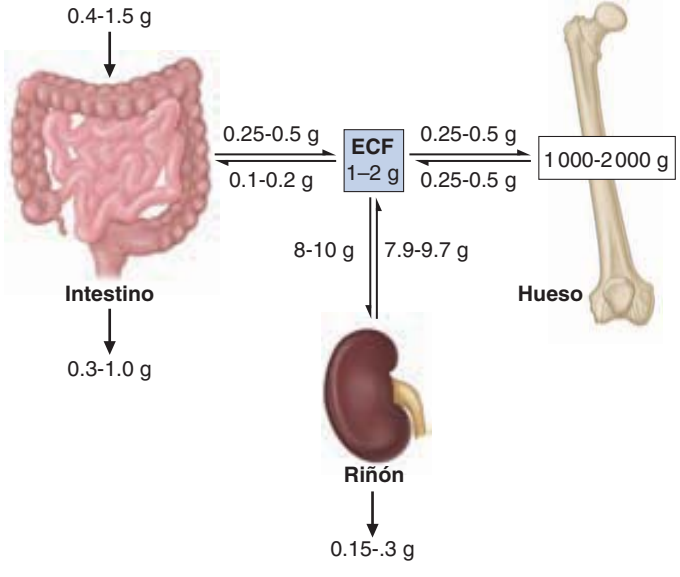

FIGURA 346-3. Homeostasia del calcio. Ilustración esquemática del contenido de calcio del líquido extracelular (ECF) y del tejido óseo, así como de la dieta y las heces; la magnitud del flujo de calcio por día, según se calcula con diversos métodos, se muestra en sitios de transporte en el intestino, el riñón y el hueso. Los intervalos de valores mostrados son aproximados y se escogieron para ilustrar algunos aspectos descritos en el texto. En los trastornos del equilibrio del calcio, las tasas de liberación de calcio por el hueso y la captación de este elemento por el mismo son iguales.

El control de la concentración de calcio ionizado en el líquido extracelular se logra normalmente ajustando las tasas de desplazamiento de calcio a través de los epitelios intestinales y renales. Estos ajustes son mediados principalmente por cambios en los niveles sanguíneos de las hormonas paratiroidea y $1,25(OH)_2D$. El calcio ionizado en sangre suprime directamente la secreción de PTH al activar receptores que perciben el calcio paratiroideo (*calcium-sensing receptors*, CaSR). De la misma manera, el calcio ionizado afecta indirectamente a la secreción de PTH a través de efectos en la producción de $1,25(OH)_2D$. Este metabolito activo de la vitamina D inhibe la producción de PTH por medio de un mecanismo no bien dilucidado de retroalimentación negativa (cap. 347).

En Estados Unidos, el aporte de calcio normal de la alimentación es muy variable y fluctúa entre 10 y 37 mmol/día (400 a 1 500 mg/día). Muchos individuos, para prevenir la osteoporosis, lo suplementan sistemáticamente con sales de calcio orales hasta lograr una ingesta total de 37 a 50 mmol/día (1 500 a 2 000 mg/día). La absorción intestinal de calcio ingerido implica mecanismos activos (transcelulares) y pasivos (paracelulares). La absorción pasiva de calcio no es saturable y asciende a cerca de 5% de la ingesta diaria de calcio, en tanto que el mecanismo activo, controlado principalmente por la $1,25(OH)_2D$, por lo regular fluctúa entre 20 y 70%. El transporte activo de calcio tiene lugar principalmente en la parte proximal del intestino delgado (duodeno y yeyuno proximal), si bien hay algo de absorción activa de calcio en casi todos los segmentos del intestino delgado. Las tasas óptimas de absorción de calcio requieren ácido gástrico. Este es el caso ante todo de los suplementos de calcio débilmente disociables, como el carbonato de calcio. De hecho, las grandes cargas de carbonato de calcio no se absorben bien debido a su efecto neutralizante sobre el ácido gástrico. En los sujetos con aclorhidria o en quienes toman medicamentos que inhiben la secreción de ácido gástrico, son necesarios suplementos con las comidas para optimizar su absorción. El empleo de citrato de calcio es preferible en estas circunstancias. La absorción de calcio también se ve limitada en estados patológicos como la insuficiencia pancreática o biliar, en la que el calcio ingerido permanece unido a los ácidos grasos no absorbidos o a otros componentes de los alimentos. A niveles altos de ingesta de calcio, se reduce la síntesis de $1,25(OH)_2D$, lo que disminuye la tasa de absorción activa de calcio en el intestino. Ocurre lo opuesto con la restricción de calcio en los alimentos. Parte del mismo, entre 2.5 y 5.0 mmol/día (100 a 200 mg/día), se excreta como un componente obligado de las secreciones intestinales y no es regulado por las hormonas calciotrópicas.

La regulación hormonal de la eficiencia absortiva intestinal, controlada por retroalimentación, da lugar a una absorción neta de calcio relativamente constante de casi 5 a 7.5 mmol/día (200 a 400 mg/día), aunque haya cambios importantes en el aporte diario de calcio con los alimentos. Esta carga diaria de calcio absorbido es excretada por los riñones de una manera que también está estrechamente regulada por la concentración de calcio ionizado en sangre. Alrededor de 8 a 10 g/día de calcio son filtrados por los glomérulos, de los que sólo 2 a 3% aparecen en la orina. La mayor parte del calcio filtrado (65%) se resorbe en los túbulos proximales a través de una vía paracelular pasiva acoplada a la resorción concomitante de NaCl y que no está regulada específicamente. La rama ascendente gruesa del asa de Henle a nivel cortical (*cortical thick ascending limb of Henle loop*, cTAL) resorbe alrededor de otro 20% del calcio filtrado, también por un mecanismo paracelular. La resorción de calcio en la cTAL requiere una proteína de unión densa denominada paracelina 1 y es inhibida por el aumento de las concentraciones sanguíneas de calcio o magnesio que actúa a través del CaSR, que se expresa en alto grado en las membranas basales y laterales de este segmento de la nefrona. La operación del CaSR renal brinda un mecanismo, independiente de aquellos por los que actúa directamente la hormona paratiroidea o la $1,25(OH)_2D$, por medio del cual el calcio sérico ionizado puede controlar la resorción renal de calcio. Por último, cerca de 10% del calcio filtrado sí se resorbe en los túbulos contorneados distales (*distal convoluted tubules*, DCT) por medio de un mecanismo transcelular. El calcio entra en la superficie luminal de la célula a través de canales del calcio apicales específicos, cuyo número está sujeto a regulación. Luego se desplaza a través de la célula junto con una proteína específica fijadora de calcio (calbindina-D28k) que amortigua las concentraciones de calcio citosólicas de la gran masa de calcio transportado. Las ATPasas de Ca^{2+} y los intercambiadores de Na^+/Ca^{2+} producen extrusión activa del calcio a través

de la superficie basal y lateral, y con ello mantienen el gradiente transcelular de calcio. Todos estos pasos son aumentados de manera directa o indirecta por la hormona paratiroidea. Los túbulos contorneados distales también representan el sitio de acción de los diuréticos tiazídicos, que reducen la excreción de calcio urinario. A la inversa, las cargas de sodio en la alimentación, o el aumento del aporte distal de sodio ocasionado por los diuréticos de asa o la infusión de solución salina, reducen la resorción de calcio en los túbulos contorneados distales.

Los mecanismos homeostáticos que normalmente mantienen una concentración constante de calcio ionizado en suero pueden fallar cuando existen aportes de calcio extremos o cuando se afectan los sistemas u órganos hormonales que intervienen en esta función. Por consiguiente, aunque la actividad del sistema de transporte intestinal activo dependiente de vitamina D sea máxima, las ingestas de calcio sostenidas <5 mmol/día (<200 mg/día) no pueden proporcionar una absorción neta de calcio suficiente como para reponer las pérdidas obligadas a través de intestino, riñón, sudor y otras secreciones. En este caso, el aumento de los valores sanguíneos de PTH y de $1,25(OH)_2D$ activa la resorción osteoclástica para obtener el calcio requerido a partir del tejido óseo, lo que lleva a una pérdida progresiva de hueso y a un balance de calcio negativo. El aumento de hormona paratiroidea y de $1,25(OH)_2D$ también intensifica la resorción renal de calcio y la $1,25(OH)_2D$ favorece la absorción de calcio en el intestino. Cuando los aportes de calcio son muy altos (>100 mmol/día; >4 g/día), la absorción intestinal pasiva continúa aportando calcio al líquido extracelular, aunque la regulación a la baja del transporte activo intestinal sea máxima y exista resorción de calcio por los túbulos renales. Esto puede ocasionar una hipercalciuria grave, nefrocalcinosis, insuficiencia renal progresiva e hipercalciemia (p. ej., "síndrome de la leche y los álcalis"). La deficiencia o el exceso de hormona paratiroidea o de vitamina D, las enfermedades intestinales y la insuficiencia renal representan otros retos frecuentes para la homeostasia normal del calcio (cap. 347).

METABOLISMO DEL FÓSFORO

Si bien 85% de los cerca de 600 g de fósforo corporal se encuentran en el mineral óseo, el fósforo también es un componente intracelular importante, como anión libre y como componente de múltiples compuestos organofosforados, como las proteínas estructurales, las enzimas, los factores de transcripción, los intermediarios de carbohidratos y de lípidos, las reservas de alta energía (trifosfato de adenosina [*adenosine triphosphate*, ATP], fosfato de creatina) y los ácidos nucleicos. A diferencia del calcio, el fósforo sale del interior de la célula en concentraciones cercanas a las del líquido extracelular (p. ej., 1 a 2 mmol/L). En las células y en el líquido extracelular, el fósforo sale en varias formas, predominantemente como $H_2PO_4^-$ o $NaHPO_4^-$ y tal vez 10% como HPO_4^{2-}. Esta mezcla de aniones es a la que llamaremos aquí "fosfatos". En suero, cerca de 12% del fósforo está unido a proteínas. Las concentraciones de fosfatos en sangre y líquido extracelular por lo general se expresan en términos de fósforo elemental y el intervalo normal en los adultos es de 0.75 a 1.45 mmol/L (2.5 a 4.5 mg/100 ml). Debido a que el volumen del compartimiento de líquido intracelular es el doble que el del líquido extracelular, las determinaciones de fosfato en líquido extracelular podrían no reflejar con precisión la disponibilidad de fosfato dentro de las células después de ocurrir desplazamientos incluso leves de fosfato de un compartimiento a otro.

El fosfato se encuentra ampliamente distribuido en los alimentos y se absorbe con eficiencia (65%) en el intestino delgado, incluso en ausencia de vitamina D. Por otra parte, la eficiencia de la absorción de fosfato se intensifica más (hasta 85 a 90%) por medio de mecanismos de transporte activo que son estimulados por la $1,25(OH)_2D$. Éstos entrañan la activación de cotransportadores de Na^+/PO_4^{2-} que desplazan el fosfato hacia las células intestinales en contra de un gradiente electroquímico desfavorable. La absorción diaria neta de fosfato a través del intestino varía mucho según la composición de la dieta, pero en general es del orden de 500 a 1 000 mg/día. La absorción de fosfato puede inhibirse con altas dosis de sales de calcio o con clorhidrato de sevelámero (Renagel), estrategias que suelen utilizarse para controlar los niveles de fosfato sérico en los pacientes con insuficiencia renal. Los antiácidos que contienen hidróxido de aluminio también reducen la absorción de fosfato, pero se utilizan con menos frecuencia debido a la potencial toxicidad del aluminio. El fosfato sérico bajo estimula directamente la síntesis de $1,25(OH)_2D$ por los túbulos proximales del riñón.

Los valores de fosfato en suero varían hasta en 50% en un día normal. Esto refleja el efecto del aporte alimentario, pero también un ritmo circadiano subyacente que tiene su nadir entre las 7:00 y las 10:00 horas. La administración de carbohidratos, en soluciones de glucosa intravenosas (IV) en sujetos en ayunas, puede reducir el fosfato sérico en >0.7 mmol/L (2 mg/100 ml) debido a la captación rápida hacia las células y su utilización por éstas. Se observa una respuesta similar en el tratamiento de la cetoacidosis diabética y durante la alcalosis metabólica o respiratoria. Como el fosfato sérico varía tanto, es mejor llevar a cabo determinaciones basales en ayunas.

El control del fosfato sérico está determinado principalmente por la tasa de resorción tubular renal de la carga filtrada, que se aproxima a 4 a 6 g/día. En virtud de que la absorción intestinal de fosfato es muy eficiente, la excreción urinaria no es constante, sino que varía directamente con el aporte alimentario. La excreción fraccionaria de fosfato (cociente de depuración de fosfato/creatinina) en general es de 10 a 15%. El túbulo proximal es el principal sitio en el que se regula la resorción renal de fosfato. Esto se logra por medio de cambios en la expresión apical y la actividad de un cotransportador de Na^+/PO_4^{2-} (NaPi-2) en el túbulo proximal. La expresión apical de NaPi-2 se reduce pronto con la hormona paratiroidea, la principal hormona reguladora conocida de la expresión renal de fosfato. El FGF23 puede alterar en grado considerable la resorción de fosfato (véase más adelante en este capítulo). Las mutaciones activadoras de *FGF23* producen el raro trastorno conocido con el nombre de raquitismo hipofosfatémico autosómico dominante. A diferencia de la hormona paratiroidea, esta molécula también lleva a una menor síntesis de $1,25(OH)_2D$, que puede agravar la hipofosfatemia resultante al reducir la absorción intestinal de fosfato. La resorción renal de fosfato responde a los cambios del aporte alimentario, de manera que la restricción experimental de fosfato en los alimentos origina una merma espectacular del fosfato urinario al cabo de algunas horas, lo que antecede a cualquier disminución del fosfato sérico (p. ej., carga filtrada). Esta adaptación renal fisiológica a los cambios de disponibilidad del fosfato alimentario ocurre de manera independiente de la hormona paratiroidea. Los datos en ratones con supresión génica de *FGF23* sugieren que el FGF23 normalmente actúa reduciendo los niveles sanguíneos de fosfato y de 1,25-dihidroxivitamina D. A su vez, los incrementos del fosfato en la sangre hacen que aumenten los valores de FGF23 en sangre.

La resorción renal de fosfato se ve alterada por la hipocalciemia, la hipomagnesiemia y la hipofosfatemia graves. La depuración de fosfato es intensificada por la expansión de volumen del líquido extracelular y es alterada por la deshidratación. La retención de fosfato es una característica fisiopatológica importante de la insuficiencia renal (cap. 274).

HIPOFOSFATEMIA

Causas. La hipofosfatemia puede presentarse por uno o más de tres mecanismos principales: 1) absorción intestinal insuficiente de fosfato, 2) excreción renal excesiva de fosfato o 3) distribución rápida del fosfato desde el líquido extracelular hasta el tejido óseo o los tejidos blandos **(cuadro 346-1)**. Como el fosfato es tan abundante en los alimentos, su absorción intestinal insuficiente ya no se ve casi nunca, ahora que los antiácidos que contienen hidróxido de aluminio, que fija el fosfato en el intestino, ya no se utilizan tan comúnmente. Sin embargo, el ayuno o la inanición produce depleción del fosfato del organismo y predisponen a una hipofosfatemia posterior durante la reanudación de la alimentación, ante todo si esto se lleva a cabo con glucosa intravenosa únicamente.

La hipofosfatemia crónica por lo general representa un trastorno de pérdida persistente de fosfato por los túbulos renales. La activación excesiva de los receptores PTH/PTHrP en el túbulo proximal, por hiperparatiroidismo primario o secundario o por el síndrome de hipercalciemia mediada por PTHrP en los procesos malignos (cap. 347), figura entre las causas más comunes de hipofosfatemia renal, ante todo por la alta prevalencia del déficit de vitamina D entre estadounidenses de edad avanzada. La hipercalciemia hipocalciúrica familiar y la condrodistrofia de Jansen son ejemplos raros de trastornos genéticos en esta categoría (cap. 347).

Varias enfermedades genéticas producen pérdida de potasio tubular independiente de la PTH/PTHrP, con raquitismo u osteomalacia concomitantes. Todas las enfermedades referidas presentan hipofosfatemia profunda; pérdida de fosfato por riñones que se acompaña a veces de aminoaciduria; bajos niveles de $1,25(OH)_2D$ en sangre; niveles de calcio en el rango bajo de lo normal en suero y manifestaciones de menor mineralización de cartílago o hueso. El análisis de estas alteraciones permitió identificar una "nueva" hormona, FGF23, reguladora fisiológica importante del metabolismo de fosfato. La FGF23 disminuye la resorción de fosfato en el túbulo proximal y también suprime la actividad de la 1-hidroxilasa, encargada de la síntesis de $1,25(OH)_2D$. La FGF23 es sintetizada por células de la línea de osteoblastos; las dietas con abundante fosfato hacen que la concentración de esta hormona aumente y las que tienen poco fosfato, que disminuyan. La primera enfermedad vinculada con anormalidades de FGF23 fue el raquitismo hipofosfatémico autosómico dominante (*autosomal dominant hypophosphatemic rickets*,

CUADRO 346-1 CAUSAS DE HIPOFOSFATEMIA

- I. Disminución en la resorción de fosfato por los túbulos renales
  - A. Dependiente de PTH/PTHrP
    - 1. Hiperparatiroidismo primario
    - 2. Hiperparatiroidismo secundario
      - a. Déficit o resistencia a la vitamina D
      - b. Inanición o absorción deficiente de calcio
      - c. Síndrome de Bartter
      - d. Hipercalciuria renal autosómica recesiva con hipomagnesiemia
    - 3. Hipercalciemia dependiente de PTHrP del cáncer
    - 4. Hipercalciemia hipocalciúrica familiar
  - B. Independiente de PTH/PTHrP
    - 1. Hipofosfatemia genética
      - a. Raquitismo hipofosfatémico ligado a X
      - b. Enfermedad de Dent
      - c. Raquitismo hipofosfatémico autosómico dominante
      - d. Síndrome de Fanconi
      - e. Cistinosis
      - f. Enfermedad de Wilson
      - g. Síndrome de McCune-Albright (displasia fibrosa)
      - h. Hipercalciuria idiopática (subtipo por absorción)
      - i. Hipofosfatemia hereditaria con hipercalciuria (beduinos)
    - 2. Osteomalacia inducida por tumor
    - 3. Otros trastornos generalizados
      - a. Diabetes mellitus mal controlada
      - b. Alcoholismo
      - c. Hiperaldosteronismo
      - d. Hipomagnesiemia
      - e. Amiloidosis
      - f. Síndrome urémico hemolítico
      - g. Trasplante renal o resección hepática parcial
      - h. Recalentamiento o hipertermia inducida
    - 4. Medicamentos o toxinas
      - a. Etanol
      - b. Acetazolamida, otros diuréticos
      - c. Estrógenos o glucocorticoides en dosis altas
      - d. Metales pesados (plomo, cadmio)
      - e. Tolueno, N-metilformamida
      - f. Cisplatino, ifosfamida, foscarnet, rapamicina
      - g. Calcitonina, pamidronato
- II. Alteraciones de la absorción intestinal de fosfato
  - A. Antiácidos que contienen aluminio
  - B. Sevalámero
- III. Desplazamientos de fosfato extracelular hacia las células
  - A. Glucosa intravenosa
  - B. Insulinoterapia de la hiperglucemia prolongada o cetoacidosis diabética
  - C. Catecolaminas (adrenalina, dopamina, albuterol)
  - D. Alcalosis respiratoria aguda
  - E. Sepsis por gramnegativos, síndrome del choque tóxico
  - F. Recuperación de inanición o acidosis
  - G. Proliferación celular rápida
    - 1. Crisis blástica leucémica
    - 2. Eritropoyetina intensiva, otro tratamiento de líquido cefalorraquídeo
- IV. Aceleración en la formación neta de hueso
  - A. Posterior a paratiroidectomía
  - B. Tratamiento de la deficiencia de vitamina D, enfermedad de Paget
  - C. Metástasis osteoblástica

ADHR). Esta entidad fue consecuencia de la activación de mutaciones en el gen que codifica FGF23. La causa hereditaria más frecuente de la hipofosfatemia es el raquitismo hipofosfatémico ligado a X (*X-linked hypophosphatemic rickets*, XLHR), que es consecuencia de mutaciones inactivadoras en una endopeptidasa llamada *PHEX* (gen regulador de fosfato [*phosphate*] con *homologías* con *endopeptidasas* en el cromosoma *X*), que se expresa abundantemente en la superficie de osteoblastos maduros. Los individuos con XLH por lo común tienen valores altos de FGF23 y la ablación de este gen revierte la hipofosfatemia que se detecta en la versión murina de XLH. No se sabe la forma en que la inactivación de PHEX hace que aumenten los valores de FGF23. El tercer trastorno hipofosfatémico, que es la osteomalacia inducida por tumores (*tumor-induced osteomalacia*, TIO), es una enfermedad adquirida en la cual los tumores, por lo común de origen mesenquimatoso y en términos generales, histológicamente benignos, secretan moléculas que inducen la pérdida de fosfato por riñones. El síndrome hipofosfatémico muestra resolución completa en término de horas o días de la eliminación satisfactoria del tumor patógeno. Las tumoraciones neoplásicas de ese tipo expresan grandes cantidades de mRNA de FGF23 y los sujetos con TIO suelen mostrar elevaciones de FGF23 en su sangre.

La enfermedad de Dent es un trastorno recesivo ligado a X causado por mutaciones inactivadoras en el CLCN5, un transportador de cloruro que se expresa en los endosomas del túbulo proximal; las manifestaciones comprenden hipercalciuria, hipofosfatemia y cálculos renales recurrentes. La pérdida renal de fosfato es común en los diabéticos mal controlados y los alcohólicos, quienes corren el riesgo de sufrir hipofosfatemia yatrógena cuando se tratan con insulina o glucosa intravenosa, respectivamente. Los diuréticos y otros medicamentos y toxinas pueden causar defectos en la resorción de fosfato en los túbulos renales (cuadro 346-1).

En los pacientes hospitalizados, la hipofosfatemia suele atribuirse a la redistribución masiva de fosfatos desde el líquido extracelular hasta las células. El tratamiento de la cetoacidosis diabética con insulina es paradigmático de este fenómeno, en el que la gravedad de la hipofosfatemia tiene relación con la magnitud de la depleción precedente de fosfato y otros electrólitos (cap. 338). La hipofosfatemia suele ser más intensa muchas horas después del inicio de la insulinoterapia y es difícil pronosticar, basándose en las determinaciones basales de fosfato sérico, el momento de la presentación, que es cuando la hiperazoemia prerrenal puede encubrir la depleción importante de fosfato. Otros factores que contribuyen a esta hipofosfatemia redistributiva aguda son la inanición y la desnutrición precedentes, la administración de glucosa intravenosa sin más nutrimentos, el aumento de las catecolaminas en sangre (endógenas o exógenas), la alcalosis respiratoria y la recuperación tras una acidosis metabólica.

La hipofosfatemia también se presenta en forma transitoria (en el curso de semanas a meses) durante la fase de formación neta acelerada de hueso después de una paratiroidectomía por hiperparatiroidismo primario grave o durante el tratamiento de la deficiencia de vitamina D o de la enfermedad de Paget lítica. Esto suele ser más notorio en los pacientes que en la fase preoperatoria tienen indicios de recambio óseo alto (p. ej., altos niveles séricos de fosfatasa alcalina). Las metástasis osteoblásticas también originan este síndrome.

Datos clínicos y de laboratorio. Las manifestaciones clínicas de la hipofosfatemia grave reflejan un defecto generalizado en el metabolismo energético celular a causa de la depleción de ATP, la desviación desde la fosforilación oxidativa hacia la glucólisis y la disfunción concomitante de tejidos y órganos. La hipofosfatemia grave aguda se presenta ante todo o exclusivamente en los pacientes hospitalizados con enfermedades médicas o quirúrgicas graves y con depleción de fosfatos preexistente a causa de una pérdida excesiva por la orina, una absorción deficiente grave o desnutrición. La hipofosfatemia crónica suele ser menos grave y en el cuadro clínico predominan las manifestaciones musculoesqueléticas, como la ostalgia, las seudofracturas y la debilidad de los músculos proximales o en los niños, el raquitismo y la estatura corta.

Las manifestaciones neuromusculares de la hipofosfatemia grave son variables, pero incluyen debilidad muscular, letargo, confusión, desorientación, alucinaciones, disartria, disfagia, parálisis oculomotoras, anisocoria, nistagmo, ataxia, temblor cerebeloso, balismo, hiporreflexia, alteraciones del control de esfínteres, deficiencias sensoriales distales, parestesias, hiperestesias, parálisis generalizada o ascendente semejante a la de Guillain-Barré, convulsiones, estado de coma y muerte. Las secuelas graves, como parálisis, confusión y convulsiones, posiblemente ocurren sólo con concentraciones de fosfato <0.25 mmol/L (<0.8 mg/100 ml). Se puede presentar rabdomiólisis durante la hipofosfatemia de rápido avance. Puede pasarse por alto el diagnóstico de la rabdomiólisis inducida por hipofosfatemia, ya que hasta 30% de los pacientes con hipofosfatemia aguda (<0.7 m*M*) muestran elevaciones de la creatinfosfocinasa que alcanzan su máximo de uno a dos días después del nadir del fosfato sérico, que es cuando la liberación de fosfato por los miocitos lesionados puede llevar a una casi normalización de los niveles de fosfato en la circulación sanguínea.

La insuficiencia respiratoria y la disfunción cardiaca, reversibles con el tratamiento con fosfato, pueden presentarse con concentraciones de fosfato en suero de 0.5 a 0.8 mmol/L (1.5 a 2.5 mg/100 ml). También pueden presentarse defectos tubulares renales, como acidosis tubular, glucosuria y alteraciones de la resorción de sodio y calcio. Las anormalidades hematológicas se correlacionan con las reducciones de ATP y 2,3-difosfoglicerato a nivel intracelular y comprenden la microesferocitosis eritrocítica y la hemólisis; alteraciones de la disociación de la oxihemoglobina; defectos de la quimiotaxis leucocítica, la fagocitosis y la destrucción de bacterias, y la disfunción plaquetaria con hemorragia gastrointestinal espontánea.

Rx HIPOFOSFATEMIA

La hipofosfatemia grave (<0.75 mmol/L [<2 mg/100 ml]), ante todo en caso de depleción de fosfatos subyacente, constituye una anormalidad electrolítica peligrosa que debe corregirse de inmediato. Lamentablemente, la deficiencia acumulada de

CUADRO 346-2 TRATAMIENTO INTRAVENOSO DE LA HIPOFOSFATEMIA

Considérense

Posible gravedad de la depleción de fosfato subyacente
Administración parenteral concomitante de glucosa
Presencia de complicaciones neuromusculares, cardiopulmonares o hematológicas de la hipofosfatemia
Función renal (reducir dosis en 50% si la creatinina en suero es >220 μmol/L [>2.5 mg/100 ml])
Concentración de calcio sérico (corregir primero la hipocalciemia; reducir dosis en 50% si existe hipercalciemia)

Lineamientos

Fósforo sérico, m*M* (mg/100 ml)	Tasa de infusión, mmol/h	Duración, h	Total administrado, mmol
<0.8 (<2.5)	2.0	6	12
<0.5 (<1.5)	4.0	6	24
<0.3 (<1.0)	8.0	6	48

Las tasas mostradas están calculadas en una persona de 70 kg; los valores de calcio y fósforo en suero deben medirse cada 6 a 12 h durante el tratamiento; las infusiones pueden repetirse para alcanzar concentraciones de fósforo sérico estables >0.8 mmol/L (>2.5 mg/100 ml); la mayor parte de las formulaciones disponibles en Estados Unidos proporcionan 3 mmol/ml de sodio o de fosfato de potasio.

fosfato en el organismo no puede pronosticarse fácilmente basándose en el nivel de fosfato en la circulación sanguínea y el tratamiento debe abordarse de manera empírica. El umbral para iniciar el tratamiento con fosfato por vía intravenosa y la dosis que se administre dependerán del funcionamiento renal, la posible gravedad y duración de la depleción de fosfato subyacente y la presencia y gravedad de los síntomas compatibles con hipofosfatemia. En los adultos, el fosfato puede administrarse de manera segura por vía intravenosa por medio de mezclas neutrales de sales de fosfato de sodio y de potasio en dosis iniciales de 0.2 a 0.8 mmol/kg de fósforo elemental en el transcurso de 6 h (p. ej., 10 a 50 mmol en 6 h); las dosis >20 mmol/6 h se reservarán para quienes tengan niveles séricos <0.5 mmol/L (1.5 mg/100 ml) y un funcionamiento renal normal. En el **cuadro 346-2** se presenta uno de los planteamientos recomendados. Los valores séricos de fosfato y calcio deben vigilarse estrechamente (cada 6 a 12 h) durante todo el tratamiento. Es necesario evitar los productos calcio-fósforo en suero >50, para reducir el riesgo de calcificación heterotópica. La hipocalciemia, si se presenta, se corregirá antes de administrar el fosfato intravenoso. La hipofosfatemia menos grave, del orden de 0.5 a 0.8 mmol/L (1.5 a 2.5 mg/100 ml), por lo general puede tratarse con fósforo elemental oral en dosis fraccionadas de 750 a 2 000 mg/día; las dosis más altas pueden ocasionar meteorismo y diarrea.

En el tratamiento de la hipofosfatemia crónica es necesario saber la causa o las causas del trastorno. La hipofosfatemia relacionada con el hiperparatiroidismo secundario del déficit de vitamina D suele responder al tratamiento con vitamina D y calcio solo. El raquitismo hipofosfatémico ligado a X, el raquitismo hipofosfatémico autosómico dominante, la osteomalacia inducida por tumores y los trastornos relacionados con los túbulos renales se tratan normalmente con dosis orales de fosfato fraccionadas, a menudo con calcio y suplementos de $1,25(OH)_2D$ para evitar el bloqueo de la síntesis renal de $1,25(OH)_2D$ y prevenir el hiperparatiroidismo secundario causado por la supresión de los niveles de calcio en el líquido extracelular. Se pueden utilizar diuréticos tiazídicos para prevenir la nefrocalcinosis en los pacientes tratados de esta manera. Por lo general no es posible una normalización completa de la hipofosfatemia en estos trastornos. El tratamiento óptimo de la osteomalacia inducida por tumores es la resección del tumor causal, que puede localizarse por medio de un reconocimiento esquelético radiográfico, con una gammagrafía ósea (muchos están situados en el hueso) o bien por medio de una gammagrafía radioisotópica marcada con sestamibi u octreótido. En un pequeño número de pacientes se ha tratado con éxito la hipofosfatemia originada por la osteomalacia inducida por tumores con octreótido.

HIPERFOSFATEMIA

Causas. Cuando la carga filtrada de fosfato y la tasa de filtración glomerular (*glomerular filtration rate*, GFR) son normales, se alcanza el control de los niveles de fosfato en suero por medio del ajuste de la tasa a la que se resorbe el fosfato por el cotransportador NaPi-2 del túbulo proximal. El principal regulador hormonal de la actividad del NaPi-2 es la hormona paratiroidea. La hiperfosfatemia, definida en el adulto como una concentración de fosfato sérico en ayunas de más de 1.8 mmol/L (5.5 mg/100 ml), por lo general se debe a alteraciones de la filtración glomerular, hipoparatiroidismo, aporte excesivo de fosfatos hacia el líquido extracelular (desde el hueso o el intestino, o por tratamiento parenteral con fosfato) o alguna combinación de estos factores

CUADRO 346-3 CAUSAS DE HIPERFOSFATEMIA

I. Alteraciones de la excreción renal de fosfato
  A. Insuficiencia renal
  B. Hipoparatiroidismo
    1. Del desarrollo
    2. Autoinmunitario
    3. Después de cirugía o radiación del cuello
    4. Mutaciones activadoras del receptor sensor de calcio
  C. Supresión paratiroidea
    1. Hipercalciemia independiente de la paratiroides
      a. Intoxicación por vitamina D o vitamina A
      b. Sarcoidosis, otras enfermedades granulomatosas
      c. Inmovilización, metástasis osteolíticas
      d. Síndrome de la leche y los álcalis
    2. Hipermagnesiemia grave o hipomagnesiemia
  D. Seudohipoparatiroidismo
  E. Acromegalia
  F. Calcinosis tumoral
  G. Tratamiento con heparina
II. Cargas masivas de fosfato en el líquido extracelular
  A. Administración rápida de fosfato exógeno (intravenoso, oral, rectal)
  B. Lesión o necrosis celular extensa
    1. Lesiones por aplastamiento
    2. Rabdomiólisis
    3. Hipertermia
    4. Hepatitis fulminante
    5. Tratamiento citotóxico
    6. Anemia hemolítica grave
  C. Desplazamientos transcelulares de fosfato
    1. Acidosis metabólica
    2. Acidosis respiratoria

(cuadro 346-3). El límite superior de las concentraciones séricas de fosfato es más alto en los niños y neonatos (2.4 mmol/L [7 mg/100 ml]). Resulta útil distinguir la hiperfosfatemia causada por una alteración de la excreción renal de fosfatos de la producida por un aporte excesivo de fosfatos hacia el líquido extracelular (cuadro 346-3).

En la insuficiencia renal crónica, la reducción de la tasa de filtración glomerular origina retención de fosfatos. La hiperfosfatemia, a su vez, altera además la síntesis renal de $1,25(OH)_2D$ y estimula la secreción de hormona paratiroidea y la hipertrofia de las paratiroides, tanto de manera directa como indirecta (al reducir los niveles sanguíneos de calcio ionizado). Por consiguiente, la hiperfosfatemia es una causa importante del hiperparatiroidismo secundario a insuficiencia renal y debe abordarse en una etapa temprana del curso de la enfermedad (caps. 274 y 347).

El hipoparatiroidismo origina hiperfosfatemia a través de una mayor excreción en los cotransportadores NaPi-2 del túbulo proximal. El hipoparatiroidismo o la supresión de la paratiroides, obedece a múltiples causas potenciales, como las enfermedades autoinmunitarias, la falta de tejido paratiroideo funcional (ya sea desde el desarrollo, por cirugía o inducida por radiación), la intoxicación por vitamina D u otras causas de hipercalciemia independiente de la hormona paratiroidea, la resistencia celular a la hormona paratiroidea (seudohipoparatiroidismo o hipomagnesiemia), los trastornos infiltrativos como la enfermedad de Wilson y la hemocromatosis y las alteraciones de la secreción de hormona paratiroidea causadas por hipermagnesiemia, hipomagnesiemia grave o mutaciones activadoras en el CaSR. La hipocalciemia también contribuye directamente a las alteraciones de la depuración de fosfato, ya que la infusión de calcio puede inducir hiperfosfaturia en los sujetos con hipoparatiroidismo. El aumento de la resorción tubular de fosfato también se presenta en los individuos con acromegalia, durante la administración de heparina y en la calcinosis tumoral. La calcinosis tumoral es causada por un grupo raro de trastornos genéticos en que el *FGF23* es inactivado de manera directa o como otra posibilidad, la proteína que produce (FGF23) es procesada de modo que hace que disminuyan los valores de su forma activa en la sangre. Estas anormalidades hacen que aumenten en el suero los valores de $1,25(OH)_2D$, haya supresión paratiroidea, mayor absorción de calcio por intestino e hiperostosis focal con grandes osificaciones heterotópicas periarticulares y lobuladas (en particular en hombros y caderas), que se acompañan de hiperfosfatemia. En algunas formas de calcinosis tumoral los niveles de fósforo sérico son normales.

Cuando grandes cantidades de fosfato se difunden rápidamente hacia el líquido extracelular, puede presentarse hiperfosfatemia aunque el riñón funcione normalmente. Algunos ejemplos son el tratamiento excesivo con fosfato intravenoso, la administración oral o rectal de grandes cantidades de laxantes con fosfato o enemas (ante todo en niños), la lesión considerable de tejidos

blandos o la necrosis (lesiones por aplastamiento, rabdomiólisis, hipertermia, hepatitis fulminante, quimioterapia citotóxica), la anemia hemolítica considerable y los desplazamientos transcelulares de fosfato inducidos por acidosis metabólica o respiratoria grave.

Datos clínicos. Las consecuencias clínicas de la hiperfosfatemia grave y aguda se deben principalmente a la formación de precipitados de fosfato o de calcio generalizados y a la posterior hipocalcemia. En consecuencia, pueden presentarse tetania, convulsiones, nefrocalcinosis acelerada (con insuficiencia renal, hiperpotasiemia, hiperuricemia y acidosis metabólica) y calcificaciones pulmonares o cardiacas (incluida la aparición de bloqueos cardiacos agudos). La gravedad de estas complicaciones tiene relación con la elevación de los niveles de fosfato en suero, que pueden alcanzar concentraciones de hasta 7 mmol/L (20 mg/100 ml) en caso de lesión masiva de tejidos blandos o de síndrome de lisis tumoral.

℞ HIPERFOSFATEMIA

Las opciones terapéuticas en la hiperfosfatemia grave son limitadas. La expansión de volumen puede favorecer la eliminación renal de fosfato. Los antiácidos que contienen hidróxido de aluminio o sevalámero son útiles como quelantes y para limitar la absorción de las sales de fosfato responsables en el intestino. La hemodiálisis es la estrategia terapéutica más eficaz y deberá considerarse en una etapa temprana de la evolución de la hiperfosfatemia grave, ante todo en caso de insuficiencia renal e hipocalcemia sintomática.

METABOLISMO DEL MAGNESIO

El magnesio es el principal catión divalente intracelular. Sus concentraciones extracelulares normales, al igual que las de calcio, son decisivas para la actividad neuromuscular normal. El magnesio intracelular forma un complejo crucial con el ATP y es un cofactor importante para una amplia gama de enzimas, transportadores y ácidos nucleicos necesarios para el funcionamiento, la replicación y el metabolismo energético normales de las células. La concentración sérica de magnesio está regulada estrechamente dentro de un intervalo de 0.7 a 1.0 mmol/L (1.5 a 2.0 meq/L; 1.7 a 2.4 mg/100 ml), estando 30% unido a proteínas y otro 15% formando complejos débiles con fosfato y otros aniones. El 50% de los 25 g (1 000 mmol) de magnesio corporal total está situado en el tejido óseo y sólo 50% de éste es insoluble en la fase mineral. La mayor parte del magnesio extraesquelético se encuentra dentro de las células, donde la concentración total es de 5 m*M*, y 95% está unido a proteínas y otras macromoléculas. Como únicamente 1% del magnesio corporal reside en el líquido extracelular, las determinaciones de los niveles de magnesio en suero pueden no reflejar con exactitud el valor de las reservas de magnesio de todo el organismo.

El contenido de magnesio de los alimentos normalmente fluctúa entre 6 y 15 mmol/día (140 a 360 mg/día), de los que se absorben 30 a 40% principalmente en el yeyuno e íleon. La eficiencia del intestino para absorber magnesio es estimulada por la $1,25(OH)_2D$ y puede llegar a 70% durante la privación de este elemento. La excreción urinaria de magnesio normalmente es igual a la absorción intestinal neta y es cercana a 4 mmol/día (100 mg/día). La regulación de las concentraciones séricas de magnesio se logra principalmente por medio del control de su resorción renal. Sólo 20% del magnesio filtrado se resorbe en el túbulo proximal, en tanto que 60% se recupera en la cTAL y otro 5 a 10% en el túbulo contorneado distal. La resorción de magnesio en la cTAL ocurre a través de una vía paracelular que requiere un potencial negativo en la luz, creado por la resorción de cloruro de sodio y la proteína paracelina 1. La resorción de magnesio en la cTAL aumenta con la hormona paratiroidea, pero es inhibida por la hipercalcemia o la hipermagnesiemia, que activan al CaSR en este segmento de la nefrona.

HIPOMAGNESIEMIA

Causas. La hipomagnesiemia por lo general representa una depleción sustancial de las reservas corporales de magnesio (0.5 a 1 mmol/kg). Puede deberse a una absorción intestinal deficiente por vómito prolongado, diarrea o drenaje intestinal, por un defecto en la resorción de magnesio por los túbulos renales o por desplazamientos rápidos del magnesio desde el líquido extracelular hacia las células, el hueso o el tercer espacio (cuadro 346-4). Es poco probable que exista déficit de magnesio en los alimentos, excepto posiblemente en caso de alcoholismo. Se ha descrito un trastorno genético raro que produce absorción deficiente selectiva de magnesio intestinal (hipomagnesiemia infantil primaria). Otro trastorno hereditario raro (hipomagnesiemia con hipocalcemia secundaria) es causado por mutaciones en el gen que codifica TRPM6, proteína que, junto con TRPM7, forma un canal importante para el transporte de magnesio en intestinos y riñones. Los estados de absorción deficiente, a menudo complicados con deficiencia de vitamina D, pueden limitar de manera crítica la absorción de magnesio y producir hipomagnesiemia, pese a los efectos compensadores del hiperparatiroidismo secundario, de la hipocalcemia y de la hipomagnesiemia para aumentar la resorción de magnesio en la cTAL. El líquido proveniente de la diarrea o del drenaje quirúrgico puede contener ≥5 mmol/L de magnesio.

Se han descrito algunos síndromes genéticos de pérdida de magnesio que incluyen mutaciones inactivantes de genes que codifican, en el túbulo contorneado distal, el cotransportador de NaCl (síndrome de Gitelman), proteínas necesarias para transporte de Na-K-2Cl en cTAL (síndrome de Bartter), la paracelina 1 (hipomagnesiemia renal recesiva autosómica con hipercalciuria) y una subunidad gamma y ATPasa-Na^+,K^+ en túbulo contorneado distal (hipomagnesiemia renal dominante autosómica con hipocalciuria); la subunidad gamma de FXYD2 de ATPasa y de Na^+,K^+ de la porción basolateral del túbulo distal y un gen de DNA mitocóndrico que codifica tRNA de esta fracción celular. La expansión del líquido extracelular, la hipercalciemia y la depleción grave de fosfato alteran la resorción de magnesio, lo mismo que diversas formas de lesión renal, como las producidas por medicamentos como cisplatino, ciclosporina, aminoglucósidos y pentamidina (cuadro 346-4). Una concentración sanguínea creciente de etanol altera directamente la resorción tubular de magnesio, y la glucosuria persistente con diuresis osmótica lleva a una pérdida de magnesio y posiblemente contribuya a la alta frecuencia de

CUADRO 346-4 CAUSAS DE HIPOMAGNESIEMIA

- I. Alteraciones en la absorción intestinal
  - A. Hipomagnesiemia infantil primaria
  - B. Síndromes de absorción deficiente
  - C. Deficiencia de vitamina D
- II. Aumento de pérdidas intestinales
  - A. Vómito y diarrea prolongados
  - B. Drenaje intestinal, fístulas
- III. Alteraciones en la resorción tubular renal
  - A. Síndromes genéticos de pérdida de magnesio
    1. Síndrome de Gitelman
    2. Síndrome de Bartter
    3. Mutaciones de paracelina 1
    4. Mutaciones de la subunidad g de la Na^+-K^+-ATPasa (FXYD2)
    5. Autosómica dominante, con masa ósea baja
  - B. Nefropatía adquirida
    1. Enfermedad tubulointersticial
    2. Posobstrucción, ATN (fase diurética)
    3. Trasplante renal
  - C. Fármacos y toxinas
    1. Etanol
    2. Diuréticos (de asa, tiazídicos, osmóticos)
    3. Cisplatino
    4. Pentamidina, foscarnet
    5. Ciclosporina
    6. Aminoglucósidos, anfotericina B
  - D. Otros
- IV. Expansión del volumen del líquido extracelular
  - A. Hiperaldosteronismo
  - B. SIADH
  - C. Diabetes mellitus
  - D. Hipercalciemia
  - E. Depleción de fosfato
  - F. Acidosis metabólica
  - G. Hipertiroidismo
- V. Desplazamientos rápidos desde el líquido extracelular
  - A. Redistribución intracelular
    1. Recuperación de cetoacidosis diabética
    2. Síndrome de realimentación
    3. Corrección de acidosis respiratoria
    4. Catecolaminas
  - B. Formación acelerada de hueso
    1. Posparatiroidectomía
    2. Tratamiento del déficit de vitamina D
    3. Metástasis osteoblásticas
  - C. Otros
    1. Pancreatitis, quemaduras, sudoración excesiva
    2. Embarazo (tercer trimestre) y lactancia

Nota: ATN, necrosis tubular aguda (*acute tubular necrosis*); SIADH, síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (*syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone*).

hipomagnesiemias en los diabéticos no bien controlados. La depleción de magnesio se agrava con la acidosis metabólica, que produce también pérdidas intracelulares.

La hipomagnesiemia debida a cambios rápidos del magnesio desde el líquido extracelular hacia el compartimiento intracelular puede presentarse durante la recuperación de la cetoacidosis diabética, por inanición o por acidosis respiratoria. Se observan desplazamientos menos agudos durante la formación rápida de hueso después de una paratiroidectomía, con los tratamientos para la deficiencia de vitamina D y en los pacientes con metástasis osteoblásticas. Se pueden perder grandes cantidades de magnesio en las pancreatitis agudas, las quemaduras extensas, la sudoración prolongada e intensa y durante el embarazo y la lactancia.

Datos clínicos y de laboratorio. La hipomagnesiemia puede causar alteraciones generalizadas en el funcionamiento neuromuscular, con tetania, temblor, convulsiones, debilidad muscular, ataxia, nistagmo, vértigo, apatía, depresión, irritabilidad, delirio y psicosis. Los pacientes suelen estar asintomáticos cuando las concentraciones séricas de magnesio son mayores de 0.5 mmol/L (1 meq/L; 1.2 mg/100 ml), aunque la gravedad de los síntomas puede no correlacionarse con los valores séricos de magnesio. Pueden presentarse arritmias cardiacas, como taquicardia sinusal, otras taquicardias supraventriculares y arritmias ventriculares. Las anormalidades electrocardiográficas incluyen intervalos PR o QT prolongados, aplanamiento o inversión de la onda T y enderezamiento del segmento ST. Puede verse intensificada la sensibilidad a la toxicidad de la digital.

A menudo se observan otras anormalidades electrolíticas junto con la hipomagnesiemia, como hipocalciemia (con hipocalciuria) e hipopotasiemia y no siempre son fáciles de corregir, a menos que también se administre magnesio. La hipocalciemia puede deberse a un déficit de vitamina D concomitante, si bien la hipomagnesiemia causa alteraciones en la síntesis de $1,25(OH)_2D$, resistencia celular a la hormona paratiroidea y a niveles de magnesio sérico muy bajos (<0.4 mmol/L [<0.8 meq/L; <1 mg/100 ml]), un defecto en la secreción de hormona paratiroidea; estas anormalidades son reversibles con el tratamiento.

℞ HIPOMAGNESIEMIA

La hipomagnesiemia asintomática leve puede tratarse por medio de sales de magnesio por vía oral ($MgCl_2$, MgO, $Mg[OH]_2$) en dosis divididas que asciendan a un total de 20 a 30 mmol/día (40 a 60 meq/día). Puede aparecer diarrea con dosis más altas. La hipomagnesiemia más grave se tratará por vía parenteral, de preferencia con $MgCl_2$ por vía intravenosa, que se puede administrar con seguridad en infusión continua de 50 mmol/día (100 meq de Mg^{2+}/día) si la función renal se encuentra normal. Si está reducida la tasa de filtración glomerular se reducirá la velocidad de infusión en 50 a 75%. No es conveniente el empleo de $MgSO_4$ por vía intramuscular; las inyecciones son dolorosas y proporcionan una cantidad relativamente pequeña de magnesio (2 ml de $MgSO_4$ a 50% aportan únicamente 4 mmol). Puede administrarse sulfato de magnesio por vía intravenosa en vez del $MgCl_2$, aunque los aniones de sulfato pueden fijar calcio en el suero y la orina y agravar la hipocalciemia. Se vigilará el magnesio sérico a intervalos de 12 a 24 h durante el tratamiento, que se continuará durante varios días debido a las alteraciones de la conservación renal de magnesio (sólo se retiene 50 a 70% de la dosis diaria de magnesio intravenoso) y al retraso en la restitución de los déficit intracelulares, que pueden ser de hasta 1 a 1.5 mmol/kg (2 a 3 meq/kg).

Es importante considerar la necesidad de dar suplementos de calcio, potasio y fosfato a los pacientes con hipomagnesiemia. Suele presentarse al mismo tiempo un déficit de vitamina D que deberá tratarse con vitamina D oral o parenteral o 25(OH)D (pero no $1,25[OH]_2D$, que puede alterar la resorción tubular de magnesio, posiblemente a través de una supresión de la hormona paratiroidea). En los pacientes con hipomagnesiemia grave y con hipocalciemia e hipofosfatemia concomitante, la administración de magnesio intravenoso únicamente agravará la hipofosfatemia desencadenando síntomas neuromusculares o rabdomiólisis, a consecuencia de la rápida estimulación de la secreción de hormona paratiroidea. Esto se evita si se administra tanto calcio como magnesio.

HIPERMAGNESIEMIA

Causas. La hipermagnesiemia rara vez se presenta en los pacientes sin insuficiencia renal, ya que los riñones normales pueden excretar grandes cantidades de magnesio (250 mmol/día). La hipermagnesiemia leve por resorción excesiva en la cTAL ocurre en las mutaciones de los receptores sensores de calcio en los pacientes con hipercalciemia hipocalciúrica familiar y se ha descrito en algunos casos de insuficiencia suprarrenal, hipotiroidismo o hipotermia. Las exposiciones masivas a magnesio exógeno, por lo general a través del tubo digestivo, pueden afectar la capacidad excretoria renal y ocasionar una hipermagnesiemia fatal (cuadro 346-5). Un notable ejemplo de esto es la retención prolongada de incluso cantidades normales de catárticos que contienen magnesio en los pacientes con íleo intestinal, obstrucción o perforación. Las lesiones extensas de los tejidos blandos o la necrosis también pueden descargar grandes cantidades de magnesio hacia el líquido extracelular en los pacientes que han sufrido traumatismos, choque, sepsis, paro cardiaco o quemaduras graves.

CUADRO 346-5 CAUSAS DE HIPERMAGNESIEMIA

- Alteraciones de la excreción de magnesio
  - Insuficiencia renal
  - Hipercalciemia hipocalciúrica familiar
- Aporte excesivo de magnesio
  - Catárticos
  - Obstrucción/perforación intestinal consecutiva a ingestión de magnesio
  - Administración parenteral de magnesio
  - Irrigantes urológicos ricos en magnesio
- Movilización rápida de magnesio de los tejidos blandos
  - Traumatismo
  - Quemaduras extensas
  - Choque, sepsis
  - Después de paro cardiaco
- Otros trastornos
  - Insuficiencia suprarrenal
  - Hipotiroidismo
  - Hipotermia

Datos clínicos y de laboratorio. Las manifestaciones clínicas más notorias de la hipermagnesiemia son la vasodilatación y el bloqueo neuromuscular, que pueden aparecer en concentraciones séricas de magnesio >2 mmol/L (>4 meq/L; >4.8 mg/100 ml). Un signo precoz puede ser la hipotensión, que es resistente a los vasopresores y a la expansión de volumen. La náusea, el letargo y la debilidad avanzan hacia la insuficiencia respiratoria, la parálisis y el estado de coma, con reflejos tendinosos hipoactivos, cuando los niveles séricos de magnesio son >4 mmol/L. Otros datos son: hipomotilidad gastrointestinal o íleo, sofocos, dilatación pupilar, bradicardia paroxística, prolongación de los intervalos PR, QRS y QT, bloqueo cardiaco y con niveles séricos de magnesio próximos a 10 mmol/L, asistolia.

La hipermagnesiemia, al actuar a través del CaSR, produce hipocalciemia e hipercalciuria a consecuencia de la supresión de la paratiroides y alteraciones en la resorción de calcio en la rama ascendente gruesa del asa de Henle a nivel cortical.

℞ HIPERMAGNESIEMIA

El tratamiento satisfactorio de la hipermagnesiemia por lo general implica la identificación y la interrupción del aporte de magnesio y la aplicación de medidas para aumentar su eliminación del líquido extracelular. El empleo de catárticos o enemas que no contengan magnesio es de utilidad para despejar del tubo digestivo el magnesio ingerido. Se intentará una hidratación intravenosa enérgica, si procede. La hemodiálisis resulta eficaz y puede requerirse en todos los pacientes con insuficiencia renal importante. Se ha comunicado que el calcio, administrado por vía intravenosa en dosis de 100 a 200 mg en el transcurso de 1 a 2 h, logra mejorar temporalmente los signos y síntomas de la hipermagnesiemia.

VITAMINA D

SÍNTESIS Y METABOLISMO

La 1,25-dihidroxivitamina D ($1,25[OH]_2D$) es la principal hormona esteroidea que interviene en la regulación de la homeostasis del ion mineral. La vitamina D y sus metabolitos son hormonas y precursores hormonales más que vitaminas, ya que en las condiciones biológicas apropiadas pueden sintetizarse de manera endógena (fig. 346-4). Por reacción a la radiación ultravioleta de la piel, un desdoblamiento fotoquímico produce la formación de vitamina D a partir de 7-dehidrocolesterol. La producción cutánea de vitamina D disminuye con la melanina y con los protectores solares que contienen factor de protección solar en gran concentración, que eficazmente alteran la penetración de la luz ultravioleta en la piel. El mayor uso de protectores solares en Norteamérica y Europa occidental y la menor exposición de la población general en los últimos decenios han llevado a que cada vez se confíe más en las fuentes alimentarias de vitamina D. En Estados Unidos y en Canadá, estas fuentes son en gran medida los cereales fortificados y los productos lácteos, además de los aceites de pescado y las yemas de huevo. La vitamina D de origen vegetal se encuentra en forma de vitamina D_2, mientras que la procedente de animales está en forma de vitamina D_3. Estas dos formas tienen una actividad biológica equivalente y se activan con la misma eficacia por medio de las hidroxilasas de vitamina D en el ser humano. Desde su lugar de absorción en el intestino

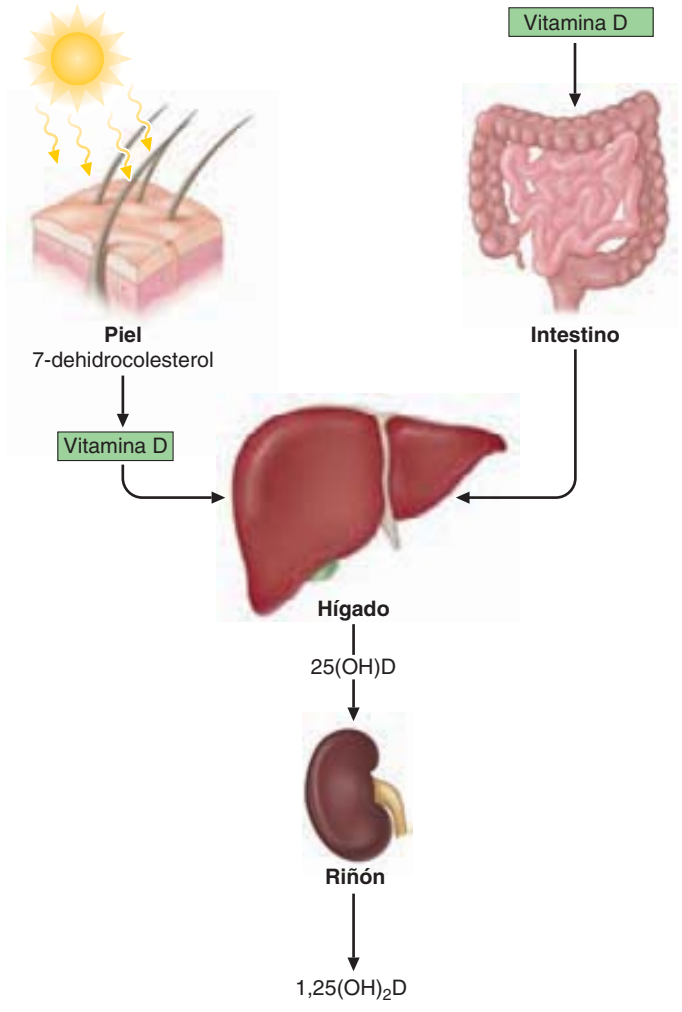

FIGURA 346-4. Síntesis y activación de la vitamina D. La vitamina D se sintetiza en la piel por reacción a la radiación ultravioleta y también se absorbe de los alimentos. Después es transportada al hígado, donde experimenta una 25-hidroxilación. Este metabolito es la principal forma de vitamina D que se encuentra en la circulación sanguínea. El paso final de la activación hormonal, 1α-hidroxilación, ocurre en el riñón.

o de síntesis en la piel, la vitamina D entra en la circulación unida a la proteína transportadora de vitamina D, una globulina alfa que se sintetiza en el hígado. La vitamina D sufre después una 25-hidroxilación en el hígado por enzimas semejantes a las del citocromo P450 que se encuentran en la mitocondria y los microsomas. La actividad de esta hidroxilasa no está muy bien regulada y el metabolito resultante, la 25-hidroxivitamina D (25[OH]D), es la principal forma circulante y de depósito de la vitamina D. Alrededor de 88% de la 25(OH)D circula unida a la proteína transportadora de vitamina D, 0.03% se encuentra en estado libre y el resto circula unido a la albúmina. La semivida de la 25(OH)D es de casi dos a tres semanas; sin embargo, se acorta espectacularmente cuando se reducen los niveles de proteína transportadora de vitamina D, como puede ocurrir cuando aumentan las pérdidas urinarias en el síndrome nefrótico.

La segunda hidroxilación necesaria para la formación de hormona madura ocurre en el riñón (fig. 346-5). La 25(OH)D-1α-hidroxilasa es una oxidasa de función mixta semejante a la del citocromo P450 que está estrechamente regulada en las células del túbulo contorneado proximal. La hormona paratiroidea estimula esta enzima microsómica, en tanto que el calcio, FGF23 y el producto de la acción de la enzima, la $1,25(OH)_2D$, la reprimen. La 25(OH)D-1α-hidroxilasa también se encuentra en los queratinocitos epidérmicos, pero la producción de $1,25(OH)_2D$ por el queratinocito no se considera que contribuya a la concentración de esta hormona en la circulación sanguínea. La 1α-hidroxilasa se encuentra en la capa trofoblástica de la placenta y se produce en los macrófagos relacionados a granulomas así como en los linfomas. En estos últimos estados patológicos, la actividad de la enzima es inducida por el interferón gamma y el factor de necrosis tumoral alfa, pero no está regulada por el calcio ni la $1,25(OH)_2D$; por tanto, puede surgir hipercalciemia por valores elevados de $1,25(OH)_2D$. El tratamiento de la hipercalciemia que acompaña a la sarcoidosis, a base de glucocorticoides, cetoconazol o cloroquina, disminuye la producción de $1,25(OH)_2D$ y reduce eficazmente la concentración de calcio sérico. A diferencia de ello, no se ha demostrado que la cloroquina reduzca la concentración mayor de $1,25(OH)_2D$ en suero en individuos con linfoma.

La principal vía de inactivación de los metabolitos de la vitamina D es un paso de hidroxilación adicional que realiza la vitamina D 24-hidroxilasa, una enzima que se expresa en casi todos los tejidos. La $1,25(OH)_2D$, el principal inductor de la vitamina D-24-hidroxilasa, promueve así su propia inactivación, limitando con ello sus efectos biológicos. Los metabolitos polares de la $1,25(OH)_2D$ se secretan hacia la bilis y se resorben a través de la circulación enterohepática. Las alteraciones de esta circulación, observadas en pacientes con enfermedades del íleon terminal, llevan a una pérdida acelerada de metabolitos de la vitamina D.

ACCIONES DE LA $1,25(OH)_2D$

La $1,25(OH)_2D$ ejerce sus efectos biológicos por medio de su unión a un miembro de la superfamilia de los receptores nucleares, el receptor de vitamina D (*vitamin D receptor*, VDR). Este receptor pertenece a la subfamilia que incluye los receptores de hormona tiroidea, los receptores retinoides y los receptores activados del proliferador de peroxisomas; no obstante, a diferencia de otros miembros de esta subfamilia, únicamente se ha aislado un receptor de vitamina D. Éste se une a las secuencias de DNA diana en for-

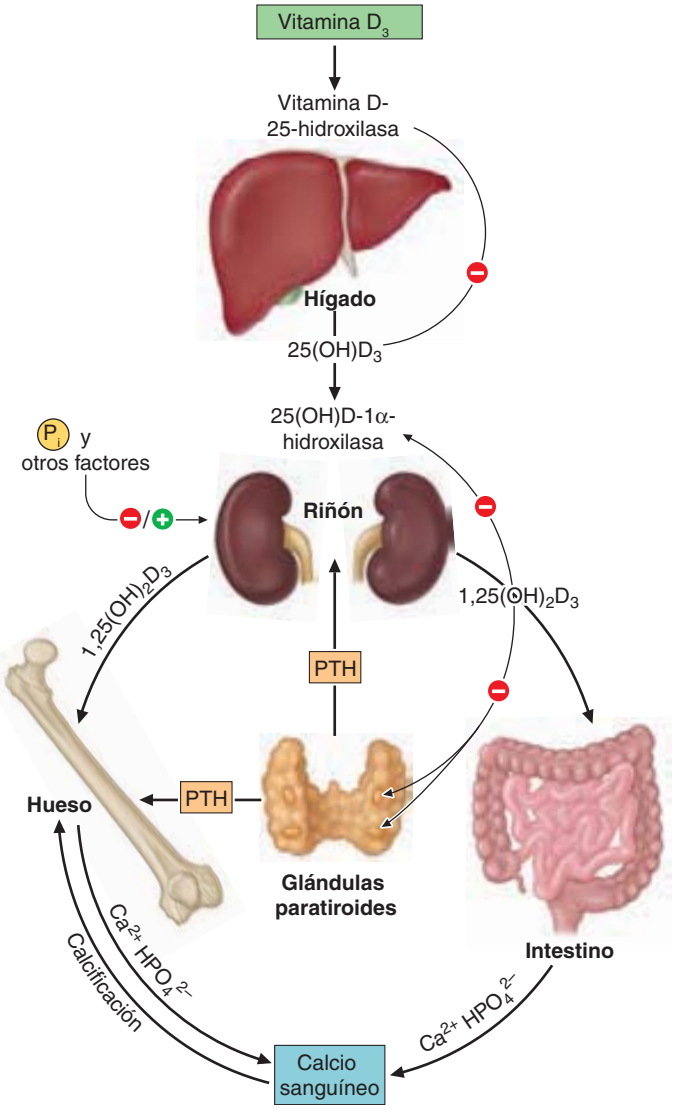

FIGURA 346-5. Representación esquemática del circuito de control hormonal para el metabolismo y el funcionamiento de la vitamina D. Una reducción del calcio sérico por debajo de aproximadamente 2.2 mmol/L (8.8 mg/100 ml) origina un aumento proporcional en la secreción de hormona paratiroidea (PTH) y, de esta manera, moviliza el calcio adicional del hueso. La PTH favorece la síntesis de $1,25(OH)_2D$ en el riñón, el cual, a su vez, estimula la movilización de calcio del hueso y el intestino, y regula la síntesis de hormona paratiroidea por medio de una retroalimentación negativa.

ma de heterodímero con el receptor de retinoide X, reclutando un conjunto de coactivadores que modifican la cromatina y acercan el VDR al aparato de transcripción basal, lo que da por resultado la inducción de la excreción del gen diana. El mecanismo de la represión transcriptiva por parte de VDR varía con los diversos genes destinatarios, pero según se ha demostrado, abarca la interferencia con la acción de la activación de factores de transcripción o el reclutamiento de nuevas proteínas hacia el complejo de VDR y de ello resulta una represión transcriptiva.

La afinidad del receptor de vitamina D por la $1,25(OH)_2D$ es alrededor de tres veces mayor que la que tiene por los demás metabolitos de la vitamina D. En circunstancias fisiológicas normales, estos otros metabolitos no estimulan las acciones dependientes del receptor. Sin embargo, en los estados de toxicidad por vitamina D, los niveles tan altos de 25(OH)D originan hipercalciemia al interactuar directamente con el receptor de vitamina D y desplazar a la $1,25(OH)_2D$ de la proteína transportadora de vitamina D en el suero, lo que trae consigo una mayor biodisponibilidad de la hormona activa.

El receptor de vitamina D se expresa en una amplia gama de células y tejidos. Se han estudiado más ampliamente las acciones moleculares de la $1,25(OH)_2D$ en los tejidos que intervienen en la regulación de la homeostasia del ion mineral. Esta hormona es un inductor importante de la calbindina 9K, una proteína fijadora de calcio que se expresa en el intestino y que, al parecer, desempeña un papel importante en el transporte activo de calcio a través del enterocito. Los dos principales transportadores de calcio expresados en los epitelios intestinales, TRPV5 y TRPV6 (vanilloide potencial transitoria del receptor [*transient receptor potential vanilloid*]), también responden a la vitamina D. La vitamina $1,25(OH)_2D$, al inducir la expresión de estos genes y otros más en el intestino delgado, incrementa la eficiencia de la absorción de calcio en este órgano y se ha demostrado que también ejerce acciones importantes en el esqueleto. El receptor de vitamina D (VDR) es expresado en los osteoblastos y regula la expresión de algunos genes en esta célula; estos genes incluyen los de las proteínas de la matriz ósea que son osteocalcina y osteopontina, cuya cantidad incrementa la $1,25(OH)_2D$ (plusregula), además del colágeno de tipo I que muestra represión transcriptiva por la vitamina. La hormona paratiroidea y esta vitamina inducen una expresión de ligando RANK, que estimula la diferenciación de osteoclastos e intensifica la actividad de los mismos al unirse a RANK, en los progenitores de osteoclastos maduros; es el mecanismo por el cual la vitamina D induce la resorción de hueso. Sin embargo, las características esqueléticas propias de los ratones en los que se ha eliminado el receptor de vitamina D (VDR) (raquitismo, osteomalacia) son corregidos en gran medida si se aumenta la ingesta de calcio y fósforo, lo cual destaca la importancia de la acción de la vitamina D en el intestino.

El VDR se expresa en la glándula paratiroides y se ha demostrado que $1,25(OH)_2D$ posee efectos antiproliferativos en las células paratiroideas y que suprime la transcripción del gen de la hormona que ellas producen; los efectos de la vitamina en la glándula mencionada también son parte importante de las bases teóricas de terapias actuales orientadas a evitar y combatir el hiperparatiroidismo que surge en la insuficiencia renal.

El VDR también se expresa en tejidos y órganos que no intervienen en la homeostasia de iones minerales. En este sentido es notable la observación de que $1,25(OH)_2D$ posee un efecto antiproliferativo en varios tipos celulares que incluyen los queratinocitos, células de cáncer mamario y de cáncer de próstata. Los efectos de $1,25(OH)_2D$ y de VDR en los queratinocitos son particularmente desconcertantes. Se observa alopecia en humanos y en ratones en los que hay mutaciones de VDR pero no es parte de la deficiencia de la vitamina D; de este modo, los efectos del receptor de la vitamina D en el folículo piloso no dependen de ligandos.

DEFICIENCIA DE VITAMINA D

La preocupación creciente sobre la relación que existe entre la exposición a la luz solar y el desarrollo del cáncer cutáneo ha llevado a que se confíe cada vez más en las fuentes alimentarias de vitamina D. Aunque la prevalencia del déficit de vitamina D es variable, la tercera *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES III) reveló que el déficit de vitamina D es común en todo Estados Unidos. El síndrome clínico por déficit de vitamina D puede deberse a producción deficiente de esta vitamina en la piel, falta de aporte en los alimentos, pérdidas aceleradas de esta vitamina, alteraciones en su activación o resistencia a los efectos biológicos de la $1,25(OH)_2D$ **(cuadro 346-6)**. Los ancianos y los residentes en hospicios corren particular riesgo de sufrir déficit de vitamina D, ya que tanto la eficiencia de su síntesis en la piel como su absorción en el intestino declinan con el envejecimiento. De modo similar, la absorción intestinal deficiente de grasas alimenticias también puede llevar a un déficit de vitamina D. Esto se exacerba más con la presencia de una enfermedad ileal terminal, que produce alteraciones en la circulación enterohepática de los metabolitos de la vitamina D. Además de las enfermedades entéricas, se observa inactivación acelerada de los metabolitos de vitamina D, con el uso de fármacos que inducen las oxidasas de función mixta del citocromo P450 del hígado, como barbitúricos, fenilhidantoína y rifampicina. La disminución de 25-hidroxilación, que acompaña a hepatopatías graves o el uso de isoniazida, es causa poco frecuente de hipovitaminosis D. La disminución de la 1α-hidroxilación prevalece en la población con disfunción renal grave y se debe al incremento en los niveles circulantes de FGF23 y a una disminución en la masa funcional de los riñones. De ese modo, habría que pensar en intervenciones terapéuticas en sujetos cuya depuración de creatinina es menor de 0.5 ml/s (30 ml/min). Las mutaciones en la 1α-hidroxilasa renal constituyen el fundamento de un trastorno genético que es el seudorraquitismo por deficiencia de vitamina D; esta patología recesiva autosómica surge con el síndrome de hipovitaminosis D (deficiencia de vitamina) en el primer año de vida. Las manifestaciones iniciales incluyen retardo del crecimiento, raquitismo y convulsiones por hipocalciemia. Los valores séricos de $1,25(OH)_2D$ son bajos a pesar de que los de 25(OH)D sean normales y aumenten los de PTH. El tratamiento con metabolitos de vitamina D que no necesitan 1α-hidroxilación permite la remisión de la enfermedad, aunque se necesita un tratamiento permanente. La segunda enfermedad recesiva autosómica, que es el raquitismo hereditario resistente a vitamina D, consecuencia de mutaciones del receptor de la vitamina, constituye un problema terapéutico de muy difícil solución; la sintomatología inicial es similar al anterior en el primer año de edad, pero a todo ello se suma alopecia, lo cual demuestra la intervención funcional de VDR en la regeneración capilar posnatal. Los valores séricos de $1,25(OH)_2D$ están muy altos en estos individuos, a causa de una mayor producción por la estimulación de la actividad de la 1α-hidroxilasa a causa del hiperparatiroidismo secundario y también a alteraciones de la inactivación, ya que para la inducción de la 24-hidroxilasa por la $1,25(OH)_2D$ se requiere que esté intacto el receptor de vitamina D. Puesto que la mutación del receptor produce resistencia a la hormona, en ocasiones se requieren infusiones diarias de calcio y fósforo para evitar el defecto en la absorción intestinal del mineral.

Sea cual sea la causa, las manifestaciones clínicas de deficiencia de vitamina D son en gran parte consecuencia de alteraciones en la absorción intestinal de calcio. El déficit leve a moderado de vitamina D es asintomático, en tanto que la deficiencia crónica de esta vitamina produce hipocalciemia acompañada de hiperparatiroidismo secundario, alteraciones en la mineralización del esqueleto (osteopenia en las radiografías o disminución en la densidad mineral ósea) y miopatía proximal. En ausencia de alguna enfermedad intercurrente, la hipocalciemia que acompaña al déficit crónico de vitamina D rara vez se manifiesta por síntomas agudos de hipocalciemia, como entumecimiento, sensación de hormigueo o convulsiones. Sin embargo, el desarrollo concomitante de una hipomagnesiemia, que altera el funcionamiento de la glándula paratiroides o la administración de bisfosfonatos potentes, que alteran la resorción ósea, puede llevar a una hipocalciemia sintomática aguda en los individuos con déficit de vitamina D.

CUADRO 346-6 CAUSAS DE ALTERACIONES EN LA ACCIÓN DE LA VITAMINA D

- Deficiencia de vitamina D
  - Alteraciones en la producción cutánea
  - Ausencia de la vitamina en los alimentos
  - Absorción deficiente
- Pérdida acelerada de vitamina D
  - Aumento del metabolismo (barbitúricos, difenilhidantoína, rifampicina)
  - Alteraciones de la circulación enterohepática
- Alteraciones de la 25-hidroxilación
  - Enfermedad hepática
  - Isoniazida
- Alteraciones de la 1α-hidroxilación
  - Hipoparatiroidismo
  - Insuficiencia renal
  - Cetoconazol
  - Mutación de 1α-hidroxilasa
  - Osteomalacia oncógena
  - Raquitismo hipofosfatémico ligado a X
- Resistencia de órganos diana
  - Mutación del receptor de vitamina D
  - Difenilhidantoína

RAQUITISMO Y OSTEOMALACIA

En los niños, antes de la fusión de las epífisis, el déficit de vitamina D produce un retraso del crecimiento en relación con la expansión de la placa de crecimiento que se denomina *raquitismo.* En la placa de crecimiento normal hay tres capas de condrocitos: la zona de reserva, la zona de proliferación y la zona hipertrófica. El raquitismo, que se vincula con un deterioro de la acción de la vitamina D, se caracteriza por una expansión de la capa condrocítica hipertrófica. La proliferación y la diferenciación de los condrocitos en la placa de crecimiento en el raquitismo son normales y la expansión de esta placa es consecuencia de la disminución de la apoptosis en los condrocitos hipertróficos tardíos, fenómeno que antecede a la reposición de estas células por osteoblastos durante la formación de hueso endocondral. Las investigaciones en modelos murinos demuestran que la hipofosfatemia, en la que la hipovita-

minosis D es consecuencia de hiperparatiroidismo secundario, es un factor etiológico fundamental en las características del desarrollo de la lámina de crecimiento en el raquitismo.

La hipocalciemia y la hipofosfatemia que acompañan al déficit de vitamina D producen alteraciones en la mineralización de las proteínas de la matriz ósea, trastorno que se denomina *osteomalacia*. Esta última también es una manifestación de la hipofosfatemia crónica, que puede ser consecuencia de la pérdida renal de fosfato o del uso crónico de etidronato o de antiácidos que fijan fosfato. Esta matriz hipomineralizada es inferior desde el punto de vista biomecánico al hueso normal y, en consecuencia, los pacientes con deficiencia de vitamina D son propensos al curvamiento de las extremidades que soportan peso por un remodelamiento anormal, así como a fracturas esqueléticas. Se ha demostrado que la suplementación de vitamina D y calcio disminuye la frecuencia de fracturas de cadera en residentes de hospicios ambulatorios de Francia, lo que sugiere que la submineralización del hueso contribuye en gran medida a la morbilidad en los ancianos. La miopatía proximal es una característica notable de la deficiencia grave de vitamina D, tanto en niños como en adultos. Se observa la resolución rápida de la miopatía al tratar con vitamina D.

Aunque la deficiencia de vitamina D es la causa más común de raquitismo y osteomalacia, muchos trastornos producen una mineralización deficiente de la placa de crecimiento y el hueso. La deficiencia de calcio sin déficit de vitamina D, los trastornos del metabolismo de la vitamina D antes descritos y la hipofosfatemia son todos factores que pueden originar una mineralización ineficiente. Aun en caso de valores normales de calcio y fosfato, la acidosis crónica y los medicamentos, como los bisfosfonatos, pueden desencadenar osteomalacia. No es posible formar la fase inorgánica de mineral calcio/fosfato del hueso a un pH bajo y los bisfosfonatos se fijan e impiden el crecimiento de cristales minerales. Puesto que se requiere fosfatasa alcalina para el depósito normal de mineral, probablemente debido a que la enzima puede hidrolizar inhibidores de la mineralización como el pirofosfato inorgánico, la inactivación genética del gen de la fosfatasa alcalina (hipofosfatasia hereditaria) también origina raquitismo y osteomalacia cuando los niveles de calcio y de fosfato son normales.

DIAGNÓSTICO DEL DÉFICIT DE VITAMINA D, EL RAQUITISMO Y LA OSTEOMALACIA

El método más específico de tamizaje en busca de hipovitaminosis D en una persona por lo demás sana es medir la concentración sérica de 25(OH)D. Los límites normales varían pero la concentración de 25(OH)D menor de 37 nmol/L (<15 ng/ml) se acompañan de mayores valores de PTH y menor densidad de hueso; los niveles óptimos de la vitamina son >62 nmol/L (>25 ng/ml). La deficiencia de vitamina D disminuye la absorción de calcio por el intestino, con lo cual se reducen las cifras séricas de calcio total y ionizado; esta hipocalciemia origina hiperparatiroidismo secundario, una respuesta homeostática que en los comienzos conserva los valores séricos de calcio, a expensas de la reserva esquelética. Ante el incremento del recambio óseo inducido por PTH también suelen aumentar los valores de fosfatasa alcalina. Además de incrementar la resorción ósea, la PTH disminuye la expresión urinaria de calcio y a la vez favorece la fosfaturia. Esto da por resultado una hipofosfatemia, que exacerba el defecto de mineralización del esqueleto. Con el déficit prolongado de vitamina D que produce osteomalacia, las reservas de calcio del esqueleto se vuelven relativamente inaccesibles, ya que los osteoclastos no pueden resorber osteoide no mineralizado, y sobreviene una hipocalciemia franca. Puesto que la hormona paratiroidea representa un estímulo importante para la 1α-hidroxilasa 25(OH)D renal, hay una mayor síntesis de hormona activa, la $1,25(OH)_2D$. Resulta paradójico que los niveles de esta hormona puedan resultar normales en pacientes con deficiencia de vitamina D. Por tanto, las determinaciones de $1,25(OH)_2D$ brindan un índice preciso de las reservas de vitamina D y no deberán utilizarse para diagnosticar los déficit de vitamina D en los pacientes con funcionamiento renal normal.

La característica radiológica del déficit de vitamina D en los niños es la placa de crecimiento ensanchada y expandida, característica del raquitismo. Estos datos se ponen de manifiesto no sólo en los huesos largos, sino también en las uniones costocondrales, donde la expansión de la placa de crecimiento produce unos ensanchamientos que se conocen con el nombre de "rosario raquítico". Las alteraciones de la mineralización del hueso intramembranoso traen consigo una fusión tardía de las suturas del cráneo y una menor radiopacidad del hueso cortical en los huesos largos. Si la deficiencia de vitamina D ocurre después de la fusión epifisaria, el principal dato radiológico es un menor espesor cortical y una radiolucidez relativa del esqueleto. Las seudofracturas o zonas de Looser representan una característica radiográfica específica de la osteomalacia, ya sea por pérdida de fosfato o por deficiencia de vitamina D (fig. 346-6). Éstas son líneas radiolúcidas que se presentan cuando las arterias de gran tamaño entran en contacto con los elementos esqueléticos subyacentes; se considera que las pulsaciones arteriales son las que ocasionan la radiolucidez. Por consiguiente, estas seudofracturas por lo general tienen un diámetro de unos cuantos milímetros, varios centímetros de longitud y se presentan ante todo en la escápula, la pelvis y el cuello del fémur.

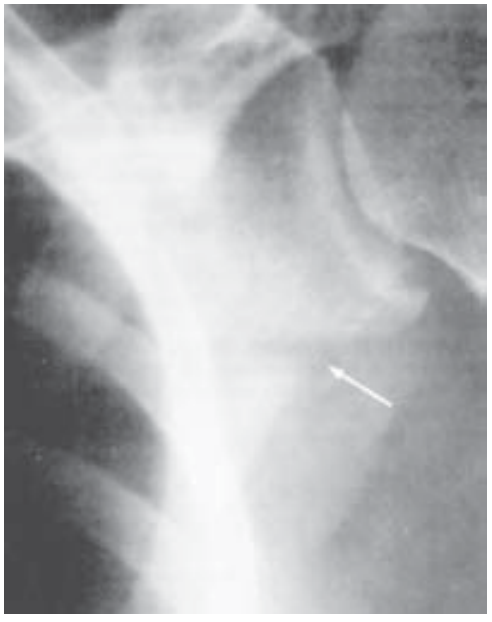

FIGURA 346-6. Radiografía de la escápula de una mujer de 58 años de edad con fosfaturia como causa de osteomalacia. La *flecha* indica la presencia de una seudofractura o zona de Looser.

℞ DEFICIENCIA DE VITAMINA D

La ingesta diaria de un preparado multivitamínico (con 400 UI de la vitamina) por lo común no basta para evitar la deficiencia del nutriente (hipovitaminosis D). Con base en la observación de que 800 UI de vitamina D con suplementos de calcio disminuyen el peligro de fracturas de la cabeza femoral en ancianas, se considera que esta dosis (mayor) constituiría la ingesta diaria adecuada para evitar la hipovitaminosis en los adultos. El margen de seguridad de la vitamina es amplio y los efectos tóxicos suelen observarse sólo en personas que ingieren cantidades en límites de 40 000 UI/día. El tratamiento de la deficiencia de la vitamina debe orientarse al trastorno primario, si es posible, y también se ajustará a la gravedad del mismo. Es importante reponer siempre la vitamina D y al mismo tiempo añadir suplementos de calcio, ya que muchas de las consecuencias de la hipovitaminosis (tal vez todas) son consecuencia del trastorno de la homeostasia de iones minerales. En individuos en quienes disminuye la 1α-hidroxilación, el tratamiento indicado incluye los metabolitos que no necesitan de esta fase activadora; comprenden $1,25(OH)_2D_3$ [calcitriol (Rocaltrol), 0.25 a 0.5 μg/día] y 1,25-dihidroxivitamina D_2 (Hectorol, 2.5 a 5 μg/día). Si está intacta la vía necesaria para la activación de la vitamina puede tratarse la hipovitaminosis profunda con la repleción farmacológica, en la etapa inicial (50 000 UI por semana durante tres a 12 semanas) seguida de dosis de sostén (800 UI/día). A veces se necesitan dosis farmacológicas en la fase de sostén en pacientes que reciben otros fármacos como barbitúricos o fenilhidantoína, que aceleran el metabolismo de $1,25(OH)_2D$ o producen resistencia a ella. Si un factor contribuyente es la malabsorción intestinal, la repleción se puede realizar con la aplicación intramuscular de vitamina D (250 000 UI semestralmente). La suplementación de calcio incluirá la administración de 1.5 a 2.0 g de calcio elemental/día. La normocalciemia suele observarse en término de una semana de haber iniciado el tratamiento, aunque los incrementos en los valores de PTH y fosfatasa alcalina pueden persistir tres a seis meses. Los métodos más eficaces para la vigilancia seriada del tratamiento y la resolución de la hipovitaminosis incluyen las mediciones del calcio en suero y orina. En individuos en quienes se produjo la repleción de la vitamina y que reciben suplementos adecuados de calcio, la excreción de calcio en orina de 24 h debe estar en límites de 100 a 250 mg/24 h. Las concentraciones menores sugieren cumplimiento ineficiente del régimen terapéutico o una menor absorción de los suplementos de calcio o vitamina D. Los niveles mayores de 250 mg/24 h predisponen a la nefrolitiasis y por ello será necesario disminuir las dosis de la vitamina, de los suplementos de calcio o ambas medidas.

LECTURAS ADICIONALES

Boyden LM et al: High bone density due to a mutation in LDL-receptor-related protein 5. N Engl J Med 346:1513, 2002

Deluca HF: Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. Am J Clin Nutr 80:1689S, 2004

Heaney RP: Bone health. Am J Clin Nutr 85(1):300S, 2007

Holick MF: Vitamin D deficiency. N Engl J Med 357(3):266, 2007

Karsenty G: The complexities of skeletal biology. Nature 316, 2003

Kobayashi T et al: Minireview: Transcriptional regulation in development of bone. Endocrinology 146:1012, 2005

Teitelbaum SL, Ross SP: Genetic regulation of osteoclast development and function. Nat Rev Genet 4:638, 2003

Yu X, White KE: FGF23 and disorders of phosphate homeostasis. Cytokine Growth Factor Rev 16:221, 2005

347 Enfermedades de las glándulas paratiroides y otros trastornos hipercalciémicos e hipocalciémicos

John T. Potts, Jr.

Las cuatro glándulas paratiroides están localizadas por detrás de la glándula tiroides. Producen la hormona paratiroidea (*parathyroid hormone*, PTH), que es el principal regulador de la fisiología del calcio. La PTH actúa directamente en el hueso, donde induce la resorción de calcio, y sobre el riñón, donde estimula la resorción de calcio y la síntesis de 1,25-dihidroxivitamina D [1,25$(OH)_2$D], una hormona que estimula la absorción intestinal de calcio. Las concentraciones séricas de PTH están estrechamente reguladas por un mecanismo de retroalimentación negativa. El calcio, a través del sensor de calcio y la vitamina D, a través de su receptor nuclear, inhiben la síntesis y liberación de PTH. Es esencial el conocimiento de las vías hormonales que regulan las concentraciones de calcio para realizar un diagnóstico y tratamiento eficaces del amplio espectro de trastornos que cursan con hipocalciemia e hipercalciemia.

El hiperparatiroidismo (HPT), que se caracteriza por una producción excesiva de PTH, es una causa frecuente de hipercalciemia y habitualmente es la consecuencia del funcionamiento autónomo de adenomas o hiperplasia. La cirugía para este trastorno es muy eficaz y recientemente se ha demostrado que es capaz de corregir algunos de los efectos nocivos sobre la densidad ósea por exceso de PTH durante un largo periodo. La hipercalciemia de los tumores malignos también es frecuente y habitualmente se debe a la sobreproducción de un péptido relacionado con la hormona paratiroidea (*parathyroid hormone-related peptide,* PTHrP) por las células tumorales. Las similitudes de las características bioquímicas entre el hiperparatiroidismo y la hipercalciemia de los tumores malignos, señaladas por primera vez por Albright en 1941, se sabe ahora que reflejan las acciones de la PTH y el PTHrP reguladas a través del mismo receptor de PTH/PTHrP acoplado a la proteína G.

Las bases genéticas de los síndromes de neoplasia endocrina múltiple (*multiple endocrine neoplasia*, MEN) de los tipos 1 y 2, la hipercalciemia hipocalciúrica familiar (*familial hypocalciuric hipercalcemia*, FHH), las diferentes formas de seudohipoparatiroidismo (*pseudohypoparathyroidism*, PHP), el síndrome de Jansen, los trastornos de la síntesis y la acción de la vitamina D y los sucesos moleculares que acompañan a las neoplasias de la glándula paratiroidea han brindado nueva información sobre el metabolismo del calcio. La aparición de nuevos fármacos, como los bisfosfonatos y los moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (*selective estrogen receptor modulators*, SERM), ofrecen nuevas posibilidades en el tratamiento y prevención de enfermedades metabólicas óseas. Los análogos de PTH son fármacos prometedores para el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica o senil y los calcimiméticos, que actúan a través del receptor sensor de calcio, pueden ser nuevas estrategias para la supresión de la hormona paratiroidea.

HORMONA PARATIROIDEA

FISIOLOGÍA

La función principal de la PTH es mantener la concentración de calcio en el líquido extracelular (*extracellular fluid*, ECF) dentro del estrecho margen normal. La hormona actúa directamente sobre el hueso y el riñón e indirectamente sobre el intestino a través de sus efectos en la síntesis de 1,25$(OH)_2$D para elevar las concentraciones de calcio en el suero; a su vez, la producción de PTH está regulada estrictamente por la concentración sérica del calcio ionizado. Este sistema de retroalimentación es el mecanismo homeostático esencial que mantiene el calcio del líquido extracelular. Toda tendencia hacia la hipocalciemia, como la que podrían inducir las dietas pobres en calcio, queda contrarrestada por una mayor secreción de PTH. Ésta a su vez: 1) aumenta la disolución del mineral óseo, lo que va seguido de mayor flujo de calcio desde el hueso hasta la sangre; 2) disminuye la eliminación renal del calcio, con lo que devuelve al líquido extracelular mayor proporción del calcio filtrado en el glomérulo, y 3) aumenta la eficiencia de la absorción del calcio en el intestino al estimular la producción de 1,25$(OH)_2$D. La regulación inmediata de la calciemia se debe a los efectos de la hormona sobre el hueso y, en menor grado, sobre la eliminación renal. Por otro lado, probablemente el calcio mantenga un estado de equilibrio constante gracias a los efectos de 1,25$(OH)_2$D sobre la absorción intestinal (cap. 346). Las acciones renales de la hormona se ejercen a múltiples niveles, como la inhibición del transporte de fosfato (túbulo proximal), el incremento de la reabsorción de calcio (túbulo distal) y la estimulación de la 25(OH)D-1α-hidroxilasa. Cada día se intercambian hasta 12 mmol (500 mg) de calcio entre el líquido extracelular y el hueso (una gran cantidad en relación con la reserva de calcio en el líquido extracelular) y el principal efecto de la PTH incide en este intercambio. La función homeostática de la hormona permite mantener la calciemia a corto plazo a costa de la destrucción del hueso.

La PTH tiene múltiples acciones sobre el hueso, algunas directas y otras indirectas. Se observan en minutos los cambios de la liberación del calcio óseo regulados por la PTH. Si la acción de la PTH se prolonga, aumenta el número de células óseas, tanto de osteoblastos como de osteoclastos y se acelera el remodelado óseo; estos efectos son evidentes horas después de administrar la hormona y perduran horas después de suspender la PTH. Una exposición continua, durante días, a concentraciones elevadas de PTH (como en el hiperparatiroidismo o en los goteos prolongados administrados a animales) produce incremento de la resorción ósea regulada por osteoclastos. En cambio, la administración intermitente de PTH que eleva las concentraciones hormonales por 1 a 2 h cada día estimula la formación de hueso más que su destrucción. Se han descrito incrementos sorprendentes del hueso trabecular, especialmente de la columna y cadera, con el empleo combinado de PTH y estrógenos. La PTH como monoterapia produjo una reducción significativa de la incidencia de fracturas en un estudio controlado con placebo realizado a escala mundial.

Los osteoblastos (o precursores de células del estroma), que cuentan con receptores para la PTH, son de importancia crucial para este efecto formador de hueso de la PTH; los osteoclastos, que regulan la desintegración del hueso, carecen de receptores de PTH. Se cree que la estimulación de los osteoclastos regulada por la PTH es indirecta y que se produce en parte por medio de citocinas secretadas por los osteoblastos para activar a los osteoclastos; se ha visto en estudios experimentales sobre la resorción ósea *in vitro* que debe haber osteoblastos a fin de que la PTH active a los osteoclastos para que resorban hueso (cap. 346).

ESTRUCTURA

La PTH es un péptido de cadena sencilla de 84 aminoácidos de longitud. La porción aminoácida, PTH(1-34), está altamente conservada y es muy importante para las acciones biológicas de la molécula. Bastan fragmentos sintéticos modificados de la secuencia aminoterminal tan pequeños como PTH(1-11) para activar al receptor principal (véase más adelante en este capítulo). La región carboxiloterminal de la PTH se fija a un receptor separado (cPTH-R), pero aún no se ha podido clonar. Los fragmentos acortados sobre la terminación amino se fijan al cPTH-R e inhiben las acciones de la PTH(1-84) de longitud completa o a los fragmentos PTH(1-34) activos.

BIOSÍNTESIS, SECRECIÓN Y METABOLISMO

Síntesis. Las células paratiroideas tienen múltiples métodos para adaptarse al incremento de la demanda de PTH. El más rápido (en minutos) es la secreción de hormona preformada como respuesta a la hipocalciemia. En segundo lugar, en el lapso de horas, la hipocalciemia sostenida induce a la expresión de mRNA de PTH. Finalmente, las necesidades prolongadas producen en días replicación celular, que incrementa la masa de la glándula.

El primer precursor detectado, la hormona preproparatiroidea, consta de 115 aminoácidos; este producto se convierte en una forma intermedia de 90 aminoácidos denominada hormona proparatiroidea y luego en el producto secretado de 84 aminoácidos, la PTH. En un linaje con hipoparatiroidismo, una mutación en la región preproteínica del gen interfiere con el transporte y secreción de la hormona.

La supresión transcripcional del gen de la PTH por el calcio es casi máxima a las concentraciones fisiológicas de este ion. La hipocalciemia incrementa la actividad transcripcional en plazo de horas. La $1,25(OH)_2D_3$ es un supresor poderoso de la transcripción del gen de la PTH. En individuos que sufren insuficiencia renal, la administración intravenosa de concentraciones supra-fisiológicas de $1,25(OH)_2D_3$ o los análogos de su metabolito activo puede suprimir de manera impresionante la sobreproducción de PTH, lo que en ocasiones es difícil de controlar como consecuencia de hiperparatiroidismo secundario grave. La regulación de la destrucción proteolítica de la hormona preformada (regulación postraduccional de la producción de hormona) es un mecanismo de importancia para regular los cambios rápidos (en minutos) de la disponibilidad de la hormona. A concentración elevada, el calcio incrementa la destrucción proteolítica de las reservas de la hormona y a concentración baja la inhibe.

Regulación de la secreción de PTH. La secreción de PTH aumenta bruscamente, hasta cinco veces como máximo por encima de la secreción basal, cuando el calcio desciende desde su concentración normal hasta valores de 1.9 a 2 mmol/L (7.5 a 8 mg/100 ml de calcio total). La fracción ionizada del calcio sanguíneo es el determinante principal para la secreción hormonal. Una deficiencia acentuada del magnesio intracelular disminuye la secreción de PTH (véase más adelante en este capítulo).

El calcio del líquido extracelular controla la secreción de PTH al entrar en interacción con un sensor de este ion, un receptor acoplado a la proteína G (*G protein-coupled receptor*, GPCR) para el que los iones Ca^{2+} actúan como ligandos (véase más adelante en este capítulo). Este receptor es un miembro de una subfamilia distintiva de la superfamilia GPCR que se caracteriza por un gran dominio extracelular adecuado para "pinzar" a la pequeña molécula ligando. La estimulación del receptor por las concentraciones elevadas de calcio suprime la secreción de PTH. El receptor se encuentra en las glándulas paratiroides y las células secretoras de calcitonina (células C) de la glándula tiroides, así como en otros sitios como cerebro y riñón. En estudios genéticos se ha revelado una función biológica clave del receptor sensible al calcio en la reactividad de la glándula paratiroides a este ion y en su depuración renal. Las mutaciones puntuales acompañadas de pérdida de la función producen un síndrome de FHH que se parece al hiperparatiroidismo pero con hipocalciuria. Por otra parte, las mutaciones con ganancia de función producen una forma de hipocalciemia que se parece al hipoparatiroidismo (véase más adelante en este capítulo).

Metabolismo. La forma secretada de la PTH es indistinguible por criterios inmunitarios y por el tamaño de su molécula del péptido de 84 aminoácidos PTH 1-84 extraído de las glándulas. Sin embargo, gran parte del material inmunorreactivo detectado en la circulación es de menor tamaño que la hormona extraída o secretada. Los principales fragmentos circulantes de la hormona inmunorreactiva carecen de una parte de la secuencia del grupo aminoterminal que es esencial para su actividad biológica y, por tanto, pueden ser fragmentos biológicamente inactivos (los llamados fragmentos intermedios y carboxiloterminales). Gran parte de esta proteólisis hormonal tiene lugar en el hígado y riñón. No parece que el metabolismo periférico de la PTH esté regulado por estímulos fisiológicos (calcio elevado o bajo, etc.); de ahí que el metabolismo periférico de la hormona, aunque ocasione rápida eliminación de la hormona secretada, se trate al parecer de un proceso catabólico de gran capacidad y metabólicamente invariable.

La eliminación de la sangre del péptido secretado de 84 aminoácidos es más rápida que la depuración de los fragmentos correspondientes a la región central y carboxiloterminal de la PTH, biológicamente inactivos. En consecuencia, la interpretación de los radioinmunoanálisis está influida por la naturaleza de los fragmentos de péptidos detectados por los anticuerpos.

Aunque se han resuelto la mayor parte de los problemas inherentes a las cuantificaciones de la PTH gracias a los estudios de doble anticuerpo que identifican sólo a la molécula intacta, estudios recientes han revelado la existencia de un fragmento de PTH de mayor tamaño hasta ahora no identificado que puede afectar a la interpretación de la mayor parte de los estudios disponibles de doble anticuerpo. Se encuentran grandes formas aminoterminales truncadas de PTH en los individuos normales y urémicos además de la PTH(1-84). La concentración de estos fragmentos en relación con la de la PTH(1-84) intacta es más elevada durante la hipercalciemia inducida que en condiciones eucalciémicas e hipocalciémicas, y es más elevada en quienes sufren insuficiencia renal. Estos fragmentos tienen porciones limitadas de la parte aminoterminal de la hormona degradada; la PTH(7-84) se ha identificado como un componente importante de estos fragmentos aminoterminales truncos. Va en aumento el número de pruebas sugerentes de que los fragmentos aminoterminales truncados del tipo de la PTH(7-84) pueden actuar como inhibidores de la acción de la PTH y tener importancia clínica, de manera particular en la insuficiencia renal. Los esfuerzos efectuados para prevenir el hiperparatiroidismo secundario por medio de diversas medidas (análogos de la vitamina D, ingestión más elevada de calcio y estrategias para reducir el fosfato) pueden haber tenido como consecuencia supresión excesiva de la PTH intacta biológicamente activa, puesto que la molécula de PTH aminoterminal truncada reacciona, según lo observado en muchos estudios de la PTH con doble anticuerpo de primera generación. No se ha podido dilucidar la función, si es que la tiene, de la supresión excesiva de la PTH a causa de una cuantificación imprecisa de esta hormona en la enfermedad ósea adinámica de la insuficiencia renal (véase más adelante en este capítulo). Se están efectuando nuevos estudios con epítopos del extremo aminoterminal para identificar nada más a la PTH(1-84) de longitud completa.

PROTEÍNA RELACIONADA CON LA HORMONA PARATIROIDEA

El factor paracrino denominado *PTHrP* produce hipercalciemia en los pacientes cancerosos (cap. 96), un síndrome que se parece al hiperparatiroidismo. El

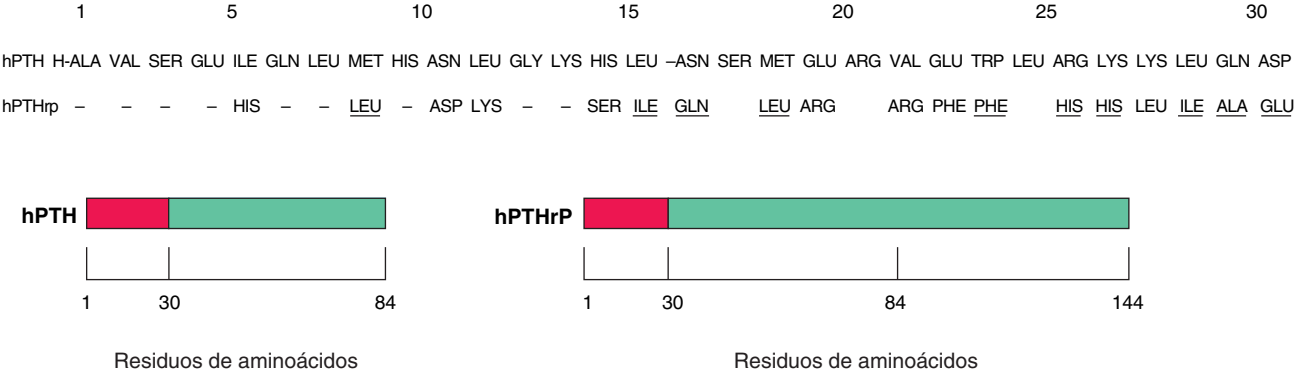

FIGURA 347-1. Esquema donde se representan las semejanzas y diferencias de la estructura de la PTH humana y el PTHrP humano. Existe gran semejanza estructural (y funcional) en los 30 primeros aminoácidos de la hPTH y la hPTHrP. La secuencia del PTHrP puede tener una longitud de 144 aminoácidos o más. La PTH tiene solamente 84 residuos de aminoácidos; a partir del residuo 30, la semejanza estructural de ambas moléculas es escasa. Los *guiones* que aparecen en la secuencia del PTHrP indican los lugares estructuralmente homólogos; los aminoácidos subrayados, aunque son diferentes de los de la PTH, aún corresponden a cambios conservadores (mantenimiento de la carga o la polaridad). Existen 11 aminoácidos idénticos, y 21 de un total de 30 homólogos.

PTHrP es elaborado por muchas células, como las del cerebro, páncreas, corazón, pulmones, tejido mamario, placenta, células endoteliales y fibras musculares lisas. En fetos animales el PTHrP dirige la transferencia transplacentaria de calcio y se producen grandes concentraciones de PTHrP en el tejido mamario, que luego se excretan por la leche. Las leches humana y bovina, por ejemplo, contienen concentraciones muy altas de la hormona; la importancia biológica de este hecho se desconoce todavía. El PTHrP interviene también en la contracción uterina y en otras funciones biológicas.

La PTH y el PTHrP, aunque son proteínas y productos especiales de distintos genes, tienen una considerable semejanza funcional y estructural (fig. 347-1) y se pueden haber formado a partir de un gen ancestral común. Sin embargo, la estructura del gen de PTHrP humano es más compleja que la de la PTH, pues contiene muchos exones y numerosos sitios de corte y empalme durante la formación del mRNA. Se producen proteínas de 141, 139 y 173 aminoácidos. En estas diversas formas moleculares existen muchos sitios interiores de posible fragmentación y no se conocen con claridad las funciones biológicas de estas moléculas distintas ni la naturaleza de las formas circulantes del PTHrP. Es dudoso que haya PTHrP circulando a una concentración significativa en los adultos; como factor paracrino, el PTHrP se puede producir, ejercer sus efectos y ser destruido en el interior de los tejidos. En los adultos, el PTHrP posiblemente influya poco en la homeostasia del calcio, salvo en circunstancias patológicas, como cuando existen grandes tumores, sobre todo de tipo epidermoide, que originan una sobreproducción masiva de la hormona.

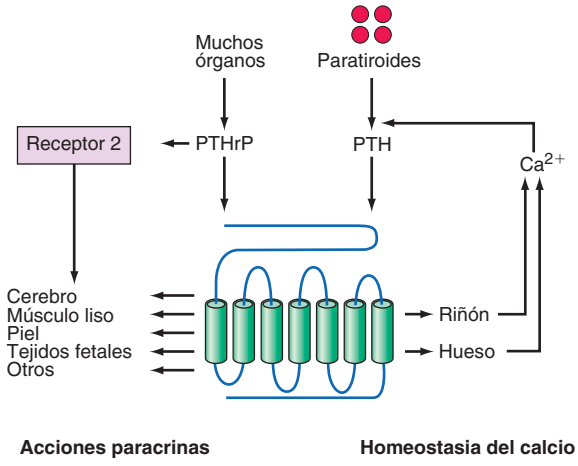

FIGURA 347-2. Función doble de las acciones del receptor PTH/PTHrP (PTH1R). Hormona paratiroidea (PTH; homeostasia endocrina del calcio) y péptido relacionado con la PTH (PTHrP; acciones hísticas paracrinas múltiples incluso sobre la placa cartilaginosa de crecimiento del hueso en desarrollo) emplean el receptor único para sus funciones diferentes reguladas por los 30 residuos terminales situados sobre cualquiera de los péptidos. Otras regiones de ambos ligandos entran en interacción con receptores diferentes (no se ilustran).

ACCIÓN HORMONAL DE LA PTH Y EL PTHrP

Tanto la PTH como el PTHrP se fijan al receptor de PTH/PTHrP y lo activan. Este receptor, de 500 aminoácidos de longitud (conocido también como receptor de PTH-1, PTH1R) pertenece a una subfamilia de GPCR que incluye a las de glucagon, secretina y péptido intestinal vasoactivo. Las regiones extracelulares participan en la fijación de la hormona y los dominios intracelulares, después de la activación de ésta, fijan a subunidades de proteínas G que transducen las señales hormonales en reacciones celulares por medio de estimulación de segundos mensajeros. Un segundo receptor que fija a la PTH, denominado *receptor PTH-2* (PTH2R), se expresa en los tejidos cerebrales, pancreático y de otros tipos. El PTH1R reacciona de manera equivalente a la PTH y el PTHrP, mientras que el PTH2R lo hace sólo a la PTH. En la actualidad se cree que el ligando endógeno de este receptor es un péptido diferente a la PTH, péptido hipotalámico de 39 aminoácidos (*péptido infundibular tubular* [*tubular infundibular peptide*, TIP-39]). Tanto el PTH1R como el PTH2R se pueden rastrear en sentido retrógrado en el tiempo de la evolución hasta los peces. Tanto el PTH1R como el PTH2R del pez cebra manifiestan las mismas reacciones selectivas a PTH y PTHrP que el PTH1R y el PTH2R humanos. La conservación evolutiva de la estructura y función sugieren funciones biológicas únicas de estos receptores, incluso en peces (que carecen de glándulas paratiroides bien definidas).

Los estudios en los que se empleó PTH1R clonado confirman que se puede acoplar con más de una proteína G y de una vía de cinasa de segundo mensajero, lo que explica al parecer la multiplicidad de las vías estimuladas por la PTH. La estimulación de las proteincinasas (A y C) y de los canales del transporte del calcio producen diversas respuestas hísticas específicas de hormonas. Estas respuestas comprenden la inhibición del transporte del fosfato y el bicarbonato y la estimulación del transporte del calcio y de la 1α-hidroxilasa en el riñón. En el hueso se observan efectos sobre la síntesis de colágeno; actividad de la fosfatasa alcalina; actividad de la descarboxilasa de ornitina, descarboxilasa de citrato y deshidrogenasa de glucosa-6-fosfato; síntesis de DNA, proteínas y fosfolípidos; y transporte del calcio y fosfato. Finalmente, estos fenómenos bioquímicos originan una respuesta hormonal integrada en el recambio óseo y la homeostasia del calcio. La PTH también activa los intercambios Na^+/Ca^{2+} en el túbulo distal y estimula la translocación de canales de transporte del calcio ya preformados, trasladándolos desde el interior hasta la superficie apical, donde funcionan como reguladores para incrementar la captación tubular de calcio. La estimulación dependiente de PTH de la excreción de fosfato (bloqueo de la reabsorción, el efecto opuesto a la acción sobre el calcio en el riñón) afecta al cotransportador de fosfato dependiente del sodio NPT-2, a través de la disminución de su contenido en la membrana apical (y por tanto su función). Es posible que en otros efectos de la PTH sobre el transporte tubular estén implicados mecanismos semejantes.

El PTHrP ejerce una influencia importante en el desarrollo del hueso fetal y en la fisiología del adulto. Una inactivación homocigota del gen PTHrP (o del gen del receptor de la PTH) en los ratones provoca una deformidad letal, por lo que los animales nacen con múltiples deformidades esqueléticas que semejan a la condrodisplasia (fig. 347-2). Los animales heterocigotos para el gen PTHrP tienen menor densidad mineral consistente con osteoporosis. Los experimentos con estos modelos en ratones señalan una función hasta ahora no apreciada del PTHrP, como un factor paracrino/autocrino que modula el metabolismo óseo en los adultos y durante el desarrollo del hueso.

CALCITONINA (Véase también cap. 345.)

La calcitonina es una hormona peptídica hipocalciémica que actúa en diversas especies de mamíferos como antagonista de la PTH. La calcitonina parece tener poca importancia fisiológica en el ser humano, tal vez en la homeostasia del calcio. Tiene importancia médica por su función como marcador tumoral en los casos esporádicos y hereditarios de carcinoma medular y por su empleo para el tratamiento adjunto de la hipercalciemia grave y enfermedad de Paget del hueso.

La acción hipocalciémica se obtiene principalmente al inhibir la resorción ósea regulada por osteoclastos, y en segundo lugar, estimulando la eliminación renal del calcio. Estos efectos están regulados por los receptores que poseen los osteoclastos y las células del túbulo renal. La calcitonina ejerce otros efectos por medio de receptores presentes en el cerebro, tubo digestivo y sistema inmunitario. Esta hormona posee efectos analgésicos directos sobre el hipotálamo y estructuras afines, posiblemente al actuar sobre los receptores de las hormonas peptídicas relacionadas, como el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (*calcitonin gene-related peptide*, CGRP) o amilina. Estos últimos ligandos tienen receptores específicos de gran afinidad y también se pueden unir a los receptores de la calcitonina y activarla. Los receptores de calcitonina tienen una estructura homóloga con respecto al receptor de hormona paratiroidea 1R.

La tiroides es la principal fuente de calcitonina y las células que intervienen en la síntesis de esta hormona proceden del tejido de la cresta neural. Durante la embriogénesis, estas células migran al cuerpo ultimobranquial, derivado de la última bolsa branquial. En los vertebrados inferiores, la bolsa ultimobranquial es un órgano individualizado, separado anatómicamente de la tiroides, pero en los mamíferos la glándula ultimobranquial se fusiona e incorpora la glándula tiroides.

Las calcitoninas naturales consisten en una cadena peptídica de 32 aminoácidos. Se observa variabilidad considerable de la secuencia entre las especies. La calcitonina de salmón, que se emplea como tratamiento, tiene una potencia 10 a 100 veces mayor que las formas de mamífero para disminuir el calcio sérico.

Existen dos genes de la calcitonina, alfa y beta; el control transcripcional de estos genes es complejo. Hay dos moléculas distintas de mRNA que son transcritas por el gen alfa; una se traduce en el precursor de la calcitonina y el otro mensaje se transcribe en un producto distinto, el CGRP. El CGRP se sintetiza siempre que se expresa el mRNA de calcitonina, por ejemplo, en el carcinoma medular de tiroides. El gen beta, o CGRP-2, se transcribe en el mRNA del CGRP en el sistema nervioso central (SNC); este gen no produce calcitonina. El CGRP posee acciones sobre el aparato cardiovascular y puede

actuar como neurotransmisor o intervenir en el desarrollo del sistema nervioso central.

La concentración de calcitonina circulante en el ser humano es menor que en otras especies de mamíferos. En seres humanos incluso las variaciones extremas de la producción de calcitonina no cambian el metabolismo del calcio y del fosfato; no se pueden atribuir efectos específicos a la deficiencia de calcitonina (los pacientes sometidos a tiroidectomía total sólo reciben reemplazo de tiroxina) o al exceso de esta hormona (pacientes con carcinoma medular tiroideo, que es un tumor secretor de calcitonina) (cap. 345). La calcitonina ha sido un fármaco de utilidad para suprimir la resorción ósea en la enfermedad de Paget (cap. 349), la osteoporosis (cap. 348) y para el tratamiento de la hipercalciemia de las enfermedades malignas (véase más adelante en este capítulo). Sin embargo, no está clara la función de la calcitonina en el ser humano, si es que la tiene. Sin embargo, la eliminación del gen de la calcitonina en ratones condujo a un *aumento* en la densidad mineral ósea, lo que sugiere que aún no se comprende del todo su papel biológico.

HIPERCALCIEMIA (Véase también cap. 47.)

La hipercalciemia puede ser la manifestación de una enfermedad grave, como una neoplasia maligna, o bien descubrirse casualmente al realizar pruebas de laboratorio a un paciente sin ninguna enfermedad evidente. El número de pacientes diagnosticados por hipercalciemia asintomática, habitualmente por un hiperparatiroidismo, aumentó a finales del siglo XX.

Siempre que se descubre una hipercalciemia hay que establecer un diagnóstico definitivo. El hiperparatiroidismo, una causa frecuente de hipercalciemia asintomática, es un trastorno crónico cuyas manifestaciones, si existen, puede que aparezcan solamente a lo largo de meses o años, pero la hipercalciemia también puede ser la primera manifestación de una neoplasia maligna, que es la segunda causa más frecuente de hipercalciemia en el adulto. Las causas de hipercalciemia son numerosas **(cuadro 347-1)**, pero el hiperparatiroidismo y el cáncer representan 90% de los casos.

Antes de realizar otros estudios se debe asegurar que la hipercalciemia es verdadera y no un positivo falso de laboratorio. La hipercalciemia positiva falsa se suele deber a hemoconcentración inadvertida durante la recolección de la sangre o a elevación de las proteínas séricas, como la albúmina. La hipercalciemia es un problema crónico y por tanto es una medida acertada y rentable cuantificar varias veces la calciemia; además, no es necesario hacer este análisis en ayuno.

Las manifestaciones clínicas son útiles para el diagnóstico diferencial. La hipercalciemia que aparece en un adulto asintomático se suele deber a hiperparatiroidismo primario. En la hipercalciemia asociada a una neoplasia maligna, la enfermedad de fondo suele ser evidente; lo habitual es que los síntomas del cáncer lleven al paciente a consulta y la hipercalciemia se descubre al realizar los análisis. En esos pacientes, el tiempo que transcurre entre el hallazgo de la hipercalciemia y la muerte suele ser menor a seis meses. Por consiguiente, si una persona asintomática ha tenido hipercalciemia o algunas manifestaciones de la misma, como litiasis renal, durante más de uno o dos años es poco probable que la causa sea una neoplasia maligna. A pesar de todo, en ocasiones puede ser difícil distinguir el hiperparatiroidismo de una neoplasia maligna *oculta*, lo que obliga a una valoración cuidadosa del paciente, especialmente si se desconoce la duración de la hipercalciemia. La hipercalciemia no atribuible a hiperparatiroidismo ni a una neoplasia maligna puede obedecer a la acción excesiva de vitamina D, a un elevado recambio óseo de cualquier origen o a insuficiencia renal (cuadro 347-1). Los antecedentes dietéticos y de ingestión de vitaminas y fármacos suele ser útil para diagnosticar algunas de las causas menos frecuentes. Los inmunoanálisis de la PTH basados en métodos con doble anticuerpo son la principal prueba de laboratorio para el diagnóstico diferencial.

CUADRO 347-1 CLASIFICACIÓN DE LAS CAUSAS DE HIPERCALCIEMIA

I. Relacionadas con las paratiroides
- A. Hiperparatiroidismo primario
  - 1. Adenomas solitarios
  - 2. Neoplasia endocrina múltiple
- B. Tratamiento con litio
- C. Hipercalciemia hipocalciúrica familiar

II. Relacionadas con cáncer
- A. Metástasis de tumores sólidos (mama)
- B. Tumores sólidos con efectos hipercalciémicos regulados por vía humoral (pulmón, riñón)
- C. Neoplasias hematológicas (mieloma múltiple, linfomas, leucemias)

III. Relacionadas con la vitamina D
- A. Intoxicación por vitamina D
- B. ↑ $1,25(OH)_2D$; sarcoidosis y otras enfermedades granulomatosas
- C. Hipercalciemia idiopática de la infancia

IV. Asociada a recambio óseo elevado
- A. Hipertiroidismo
- B. Inmovilización
- C. Tiazidas
- D. Intoxicación por vitamina A

V. Asociada a insuficiencia renal
- A. Hiperparatiroidismo secundario grave
- B. Intoxicación por aluminio
- C. Síndrome de leche y alcalinos

La hipercalciemia de cualquier origen puede producir fatiga, depresión, confusión mental, anorexia, náusea, vómito, estreñimiento, defectos tubulares renales reversibles, diuresis abundante, acortamiento del intervalo QT en el electrocardiograma y, en algunos pacientes, arritmias cardiacas. La relación entre la gravedad de la hipercalciemia y los síntomas varía de un paciente a otro. En general, los síntomas aparecen con concentraciones de calciemia que superan los 2.9 a 3 mmol/L (11.5 a 12 mg/100 ml), pero algunos pacientes siguen asintomáticos incluso con esas cifras. Cuando el calcio es mayor de 3.2 mmol/L (13 mg/100 ml) puede aparecer calcificación de los riñones, piel, vasos, pulmones, corazón y estómago, además de insuficiencia renal, especialmente si las concentraciones de fosfato en sangre son normales o altas por estar afectada la función renal. La hipercalciemia grave, que se define por una cifra de 3.7 a 4.5 mmol/L (15 a 18 mg/100 ml) o más, es una urgencia médica; pueden aparecer coma y paro cardiaco.

El tratamiento agudo de la hipercalciemia suele ser de utilidad. Dicho tratamiento se basa en la gravedad de la hipercalciemia y en la naturaleza de los síntomas acompañantes, como se describe más adelante.

HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO

Evolución natural e incidencia. El hiperparatiroidismo primario es un trastorno generalizado del metabolismo del calcio, de los fosfatos y del hueso por aumento de secreción de la hormona paratiroidea. Al elevarse las concentraciones circulantes de esta hormona suele aparecer hipercalciemia e hipofosfatemia. Las manifestaciones son muy variadas. Los pacientes pueden tener numerosos signos y síntomas, como nefrolitiasis recidivante, úlcera péptica, alteraciones mentales y, con menos frecuencia, resorción ósea acentuada. Sin embargo, desde que se sospecha más a menudo esta enfermedad y se usan más las pruebas multifásicas de detección sistemática, como la cuantificación de la calciemia, esta enfermedad se diagnostica con más frecuencia en pacientes sin síntomas y con signos mínimos o nulos de la misma, salvo la hipercalciemia y las concentraciones elevadas de hormona paratiroidea. Las manifestaciones pueden ser sutiles y, a veces, la enfermedad tiene una evolución benigna a lo largo de muchos años o durante toda la vida. Esta forma más leve de la enfermedad se denomina *hiperparatiroidismo asintomático.* En casos raros el hiperparatiroidismo se desarrolla o empeora de manera repentina y se acompaña de complicaciones graves, como deshidratación importante y coma, que es lo que se ha llamado crisis paratiroidea hipercalciémica.

Se calcula que la incidencia anual de la enfermedad llega a ser hasta de 0.2% en personas mayores de 60 años, con una prevalencia estimada, incluso en pacientes asintomáticos no descubiertos aún, de 1% o más; algunos informes sugieren que la incidencia puede estar disminuyendo. Si se confirman, estas estimaciones cambiantes podrían ser reflejo de las pruebas habituales de calcio sérico que en los últimos años se hacen con menor frecuencia, sobreestimaciones iniciales o factores desconocidos. La enfermedad tiene una incidencia máxima entre el tercer y quinto decenios de la vida, pero ocurre también en niños y en ancianos.

Etiología. Los tumores paratiroideos se encuentran más a menudo con adenomas aislados sin endocrinopatía adicional. También pueden formar parte de síndromes hereditarios, como MEN. Además, los tumores paratiroideos pueden ser secundarios a alguna enfermedad subyacente (estimulación excesiva en el hiperparatiroidismo secundario, sobre todo con insuficiencia renal crónica) o después de otras formas de estimulación excesiva, como el tratamiento con litio. A continuación se discuten estas causas.

ADENOMAS SOLITARIOS. La causa del hiperparatiroidismo es una sola glándula hiperfuncionante en aproximadamente 80% de los pacientes; la anormalidad de la glándula suele ser una neoplasia benigna o un adenoma, y rara vez un carcinoma paratiroideo. Algunos cirujanos y anatomopatólogos afirman que es frecuente que haya muchas glándulas aumentadas de tamaño; también se describen adenomas dobles. En casi 15% de los casos todas las glándulas son

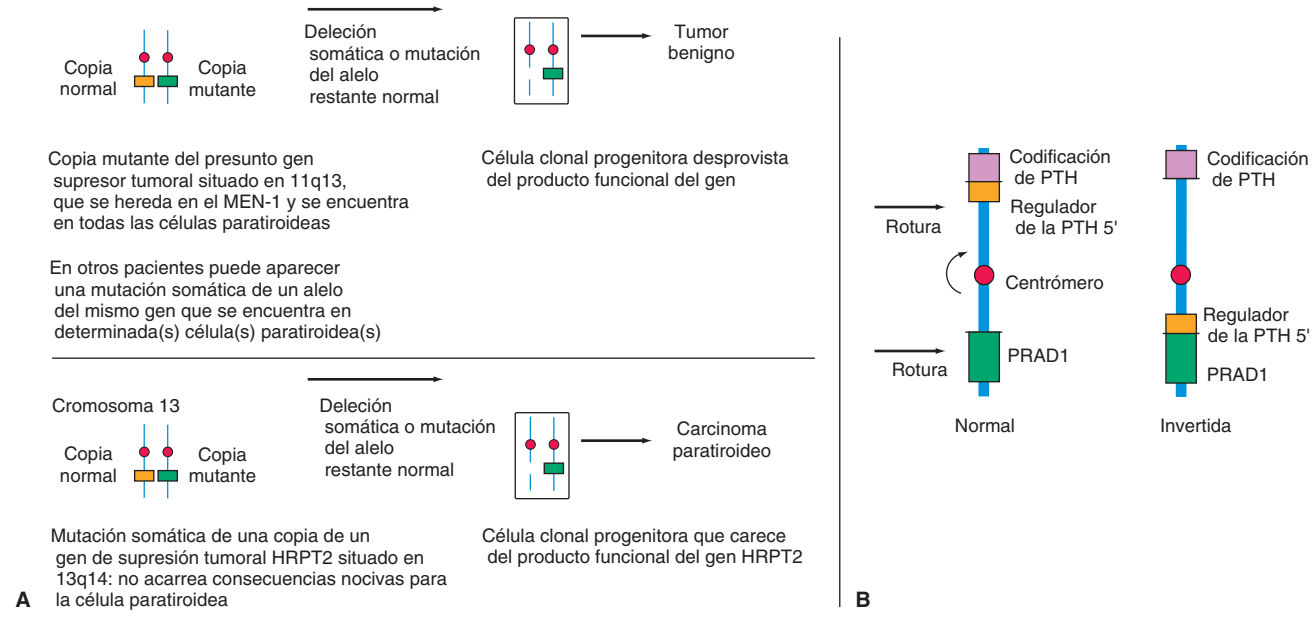

FIGURA 347-3. ***A*. Esquema sobre la idea de que la predisposición molecular** a los tumores se hereda con carácter autosómico recesivo en vez de autosómico dominante. El paciente que tiene una anomalía hereditaria (neoplasia endocrina múltiple o MEN) aparece representado como portador de un gen defectuoso (receptor mutante) situado en el cromosoma 11 y que ha heredado del padre afectado, pero existe una copia del gen normal procedente del padre no afectado. En los tumores monoclonales (benignos), un fenómeno somático, en este caso la deleción parcial de un cromosoma, elimina al gen normal de la célula. En los tumores no hereditarios tienen que producirse dos mutaciones somáticas sucesivas, un trastorno que lleva más tiempo. Por cualquiera de estas dos vías, la célula, desprovista de la función reguladora del crecimiento propia de ese gen, experimenta crecimiento desordenado y se convierte en un tumor. En la patogenia del carcinoma paratiroideo interviene otro locus genético afectado también por la pérdida de un gen supresor de tumor, llamado HRPT2. [*Tomada de A Arnold: J Clin Endocrine Metab 77(5):1108, 1993. Copyright 1993, The Endocrine Society.*] ***B*. Dibujo esquemático que representa el mecanismo y consecuencias del reordenamiento** y sobreexpresión génica del protooncogén PRAD1 (inversión pericentromérica del cromosoma 11) en los adenomas paratiroideos. La expresión excesiva de PRAD1 (proteína reguladora del ciclo celular, ciclina D_1) debida a la gran actividad del gen promotor de la PTH en la célula paratiroidea, favorece la proliferación celular excesiva. [*De J Habener et al, en L DeGroot, JL Jameson (eds): Endocrinology, 4th ed. Philadelphia, Saunders, 2001, con autorización.*]

hiperfuncionantes; esto se denomina *hiperplasia paratiroidea de células principales* y suele ser un trastorno hereditario que muchas veces se asocia a otras alteraciones endocrinas.

SÍNDROMES HEREDITARIOS Y TUMORES PARATIROIDEOS MÚLTIPLES. El hiperparatiroidismo hereditario se puede manifestar sin ningún otro trastorno endocrino, pero es más frecuente que forme parte de una *neoplasia endocrina múltiple* (MEN) (cap. 345). El MEN1 (síndrome de Wermer) consiste en hiperparatiroidismo acompañado de tumores de la hipófisis y páncreas y asociado muchas veces a hipersecreción gástrica y a enfermedad ulcerosa péptica (síndrome de Zollinger-Ellison). El MEN2A consiste en feocromocitoma y carcinoma medular de la tiroides, así como hiperparatiroidismo; el MEN2B tiene otras características asociadas, como neuromas múltiples, pero en general carece de hiperparatiroidismo. Cada uno de estos síndromes MEN se transmite de manera autosómica dominante, aunque, como se señala más adelante, la base genética de MEN1 no consiste siempre en un alelo dominante.

El *síndrome de hiperparatiroidismo con tumor mandibular* (*hyperparathyroidism jaw tumor*, HPT-JT) ocurre en familias con tumores paratiroideos (a veces carcinoma) relacionados con tumores mandibulares benignos.

Algunas familias presentan hiperparatiroidismo hereditario sin otras alteraciones endocrinas. Este trastorno a menudo se denomina *hiperparatiroidismo aislado familiar no sindromático* (*familial isolated hyperparathyroidism*, FIHP). Se especula si estas familias podrían ser ejemplos de la expresión variable de los otros síndromes, como MEN1, MEN2 o el síndrome HPT-JT, pero también es factible que tengan causas genéticas aún no identificadas.

Anatomía patológica. Los adenomas se localizan con mayor frecuencia en las paratiroideas inferiores, pero en 6 a 10% de los casos los adenomas paratiroideos se localizan en el timo, tiroides, pericardio o detrás del esófago. Los adenomas suelen tener un peso de 0.5 a 5 g pero pueden alcanzar incluso 10 a 20 g (las glándulas normales pesan en promedio 25 mg). En la hiperplasia y el adenoma predominan las células principales. En la hiperplasia de las células principales, el aumento de tamaño puede ser tan asimétrico que algunas glándulas afectadas ofrecen un aspecto macroscópico normal. En la hiperplasia generalizada, el examen histológico muestra una imagen uniforme de células principales, con desaparición de la grasa aunque la glándula no pese más de lo normal. Por eso, el estudio microscópico del tejido de biopsia de varias glándulas es esencial para interpretar los hallazgos quirúrgicos.

El carcinoma paratiroideo no suele ser de naturaleza agresiva. Si en la primera intervención se extirpa toda la glándula sin romper la cápsula lo habitual es conseguir una supervivencia prolongada sin recidivas. Incluso el carcinoma paratiroideo recidivante suele crecer lentamente por extensión local en el cuello y se puede corregir quirúrgicamente en caso de recidiva. En ocasiones, sin embargo, el carcinoma paratiroideo es más agresivo y en la primera cirugía se descubren metástasis distantes (pulmón, hígado y hueso). Al principio puede ser difícil advertir que un tumor primario de las paratiroides es un carcinoma; el crecimiento invasor puede ir precedido de mayor número de figuras mitóticas y de fibrosis abundante del estroma de la glándula. Con frecuencia, el diagnóstico de cáncer se establece retrospectivamente. El hiperparatiroidismo de un carcinoma paratiroideo puede ser indistinguible de otras formas de hiperparatiroidismo primario pero su gravedad clínica suele ser mayor. Una posible clave diagnóstica es la magnitud de elevación de la calciemia. En el carcinoma es frecuente encontrar cifras de calcio de 3.5 a 3.7 mmol/L (14 a 15 mg/100 ml) y esto puede poner sobre aviso al cirujano para que extirpe cuidadosamente la glándula anormal sin romper la cápsula. Los hallazgos recientes acerca de la base genética del carcinoma paratiroide (distinta a la de los adenomas benignos) indica la necesidad de detección familiar (véase más adelante en este capítulo).

DEFECTOS GENÉTICOS ASOCIADOS CON HIPERPARATIROIDISMO. Al igual que en otros muchos tipos de neoplasia, se han identificado dos tipos fundamentales de defectos genéticos en los tumores de las glándulas paratiroides: 1) sobreactividad de protooncogenes y 2) pérdida de la función de los genes supresores de tumor. La primera, por definición, puede provocar crecimiento celular incontrolado y funciona por activación (mutación de ganancia de función) de un solo alelo del gen causante, mientras que la segunda requiere de la pérdida de función de las dos copias de alelos. La pérdida de función bialélica de un gen supresor tumoral casi siempre se caracteriza por un defecto en la línea germinal (todas las células) y una deleción o mutación somática adicional en el tumor extirpado **(fig. 347-3)**.

Las mutaciones en el locus del gen MEN1, que codifica la proteína *MENIN* del cromosoma 11q13, son causantes del síndrome MEN1; el alelo normal de este gen cumple los criterios de un gen tumoral supresor. La herencia de un alelo mutado en

este síndrome hereditario, seguida de la pérdida de otro alelo por mutación celular somática conduce a la expansión monoclonal y al desarrollo de un tumor. Además, en cerca de 15 a 20% de los adenomas paratiroideos esporádicos hay deleción somática de ambos alelos en locus *MEN1* del cromosoma 11, lo que implica que el mismo defecto causante de MEN1 también puede causar enfermedad esporádica (fig. 347-3*A*). En consonancia con la hipótesis de Knudson del desarrollo de las neoplasias en dos etapas en ciertos síndromes heredados de cáncer (cap. 79), la aparición más temprana del hiperparatiroidismo en los síndromes hereditarios refleja la probabilidad estadística de que sólo una mutación dispare el crecimiento monoclonal. En los adenomas esporádicos, que típicamente aparecen a edades más tardías, se deben producir dos fenómenos somáticos diferentes antes de que quede silenciado el gen *MEN1*.

Otros presuntos antioncogenes implicados en el hiperparatiroidismo son un gen localizado en el cromosoma 1p, que se observa en 40% de los adenomas paratiroideos esporádicos y otro localizado en el cromosoma Xp11 en pacientes con hiperparatiroidismo secundario e insuficiencia renal, que progresaron a hiperparatiroidismo "terciario" y que ahora sabemos que refleja un crecimiento monoclonal de glándulas que antes eran hiperplásicas.

Un patrón aún más complejo, todavía no resuelto del todo, se produce con los defectos genéticos y el carcinoma paratiroideo que se encuentra en MEN2. Parece que esto se debe a la pérdida en ambos alelos de una copia funcional del gen *HRPT2* (o CDC73), originalmente identificado como la causa del síndrome HPT-JT. Se han identificado varias mutaciones desactivadoras en *HRPT2* (situado en el cromosoma 1q25), que codifica una proteína de 531 aminoácidos llamada parafibromina. El protooncogén *RET* está mutado en todos los casos de MEN2. En ambos tipos de síndromes con carcinoma determinados por mecanismos genéticos (como con la pérdida de *MEN1* en los adenomas paratiroideos) parecen necesarias las mutaciones genéticas causantes en *HRPT2* o *RET*, aunque no son suficientes para las neoplasias malignas que se describen más adelante.

En general, la detección de defectos genéticos adicionales en estos síndromes relacionados con tumores paratiroideos y las variaciones que se observan en la expresión fenotípica y la penetrancia indican la multiplicidad de los factores genéticos causantes. No obstante, la capacidad para detectar la presencia de los principales contribuyentes genéticos ha ayudado mucho a realizar un manejo más informado de los familiares de pacientes con síndromes hereditarios como MEN1, MEN2 y el de hiperparatiroidismo y tumor mandibular.

Una contribución importante de los estudios sobre el origen genético del carcinoma paratiroideo es el establecimiento de que las mutaciones representan una vía diferente a la afectada en los crecimientos glandulares benignos. A diferencia de la patogenia de las alteraciones genéticas que se observan en el cáncer colónico, en el que las lesiones evolucionan a partir de adenomas benignos hasta la enfermedad maligna por cambios genéticos progresivos, las alteraciones que se encuentran a menudo en la mayoría de los cánceres paratiroideos (mutaciones en *HRPT2*) son poco frecuentes en los adenomas paratiroideos esporádicos.

Las anormalidades en el gen *Rb* se encontraron por primera vez en el cáncer paratiroideo. *Rb* es un gen supresor tumoral localizado en el cromosoma 13q14 y al principio se relacionó con el retinoblastoma, pero después se le ha implicado en otras neoplasias, incluso en el carcinoma paratiroideo. Los estudios iniciales señalaron deleciones alélicas del gen *Rb* en muchos carcinomas paratiroideos y disminución o ausencia de expresión de la proteína Rb. Sin embargo, como a menudo hay deleciones grandes en el cromosoma 13 que incluyen muchos genes además del locus *Rb* (con hallazgos similares en algunos carcinomas hipofisarios), es posible que otros genes supresores tumorales del cromosoma 13 participen en el desarrollo del carcinoma paratiroideo.

El estudio de los cánceres paratiroideos encontrados en algunos pacientes con el síndrome HPT-JT condujo a la identificación de un papel mucho mayor para las mutaciones en el gen *HRPT2* en la mayoría de los carcinomas paratiroideos, incluidos los que surgen en forma esporádica, sin una relación aparente con el síndrome HPT-JT. Se han identificado mutaciones en la región codificadora en 75 a 80% de todos los cánceres paratiroideos analizados, lo que lleva a la conclusión de que además de las mutaciones posibles en las regiones no codificadoras, este defecto genético se puede encontrar en todos los carcinomas paratiroideos. Fue muy importante el descubrimiento de que en algunos cánceres paratiroideos esporádicos existen mutaciones en la línea germinal. A su vez, esto condujo a la investigación cuidadosa de las familias de estos pacientes y a una nueva indicación para pruebas genéticas en esta situación.

La hipercalciemia que presentan familiares (que también tienen las mutaciones en la línea germinal) puede conducir al hallazgo de tumores paratiroideos premalignos durante la cirugía de las paratiroides.

En conclusión, parece que existen múltiples factores en el cáncer paratiroideo además del gen *HRPT2*, aunque la mutación en este gen es la anormalidad más consistente. Es probable que las deleciones en el locus del gen *Rb* tengan un papel adicional en la patogenia del cáncer paratiroideo, así como otros defectos genéticos aún no caracterizados.

RET codifica un receptor de tipo tirosincinasa; mutaciones heredadas específicas en la línea germinal producen la activación constitutiva del receptor, lo que explica el modo dominante autosómico de la transmisión y el inicio relativamente temprano de la neoplasia. En el síndrome MEN2, el protooncogén *RET* puede ser el causante del trastorno más temprano detectado, el trastorno policlonal (hiperplasia de células C, que luego se transforma en un crecimiento clonal, un carcinoma medular con participación de otros defectos genéticos todavía sin caracterizar).

En algunos adenomas paratiroideos se identificó la activación de un protooncogén (fig. 347-3*B*). Se identificó una translocación recíproca que afecta al cromosoma 11 y que yuxtapone al promotor del gen *PTH* en un sitio arriba de la secuencia de un producto génico llamado *PRAD-1* y que codifica una proteína D cíclica con un papel clave en la división celular normal. Esta translocación, más otros mecanismos que causan una expresión excesiva equivalente de la ciclina D1, se encuentran en 20 a 40% de los adenomas paratiroideos.

Los modelos en ratón confirmaron el papel de varios defectos genéticos mayores identificados en la enfermedad paratiroidea y en los síndromes MEN. Se han analizado la pérdida del locus génico *MEN1*, la expresión excesiva del protooncogén *PRAD-1* o el protooncogén *RET* mutado por medio de manipulación genética en ratones, con el desarrollo esperado de tumores paratiroideos o carcinoma medular, respectivamente.

Signos y síntomas. Más de 50% de los pacientes con hiperparatiroidismo no tienen síntomas. En las series donde se vigila a los pacientes no operados, hasta 80% de ellos no presenta síntomas. Las manifestaciones del hiperparatiroidismo afectan principalmente a los riñones y al esqueleto. En los años anteriores a 1970, entre 60 y 70% de los pacientes tenía afección renal por depósito de calcio en el parénquima renal o por nefrolitiasis recurrente. Con la detección temprana, en grandes series de pacientes las complicaciones renales se producen en menos de 20% de los casos. Los cálculos renales suelen ser de oxalato cálcico o fosfato cálcico. En algunos pacientes, los episodios repetidos de nefrolitiasis o la formación de grandes cálculos pueden producir obstrucción e infecciones de las vías urinarias y deterioro de la función renal. La nefrocalcinosis también puede deteriorar la función renal y producir retención de fosfatos.

La manifestación ósea singular del hiperparatiroidismo es la *osteítis fibrosa quística*, que en una serie publicada hace 50 años aparecía en 10 a 25% de los pacientes. Los datos histopatológicos patognomónicos son disminución del número de trabéculas, aumento de los osteoclastos gigantes multinucleados en las zonas festoneadas de la superficie ósea (lagunas de Howship) y sustitución de las células normales y de los elementos de la médula ósea por tejido fibroso. Las manifestaciones radiográficas son la reabsorción de los penachos de las falanges y la sustitución de la cortical ósea de los dedos, habitualmente bien delimitada, por un reborde irregular (reabsorción subperióstica). En los últimos años se ha observado que la fibrosis quística es muy rara en caso de hiperparatiroidismo primario, probablemente por la detección más oportuna de la enfermedad.

Con el empleo de marcadores de recambio óseo, como los índices de formación (fosfatasa alcalina específica ósea, osteocalcina y péptidos procolágeno de tipo I) y de resorción ósea (incluidos los cruces de hidroxipiridinio de colágeno y los telopéptidos de colágeno tipo I), el incremento del recambio óseo se detecta en casi todos los pacientes con hiperparatiroidismo establecido.

La absorciometría de rayos X de doble energía (*dual-energy X-ray absorptiometry*, DEXA) de la columna vertebral aporta estimaciones cuantitativas reproducibles (dentro de un pequeño porcentaje) de la densidad ósea espinal. De igual manera se puede cuantificar la densidad ósea en las extremidades por medio de densitometría de la cadera o la parte distal del radio, en un sitio elegido por ser principalmente cortical. La tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) es una técnica muy sensible para estimar la densidad ósea espinal, pero la reproducibilidad de la CT estándar no es mejor a 5%. Las técnicas más recientes de CT (espiral, CT "extrema") son más reproducibles, pero por ahora sólo están disponibles en un número limitado de centros médicos. La densidad cortical ósea se reduce, mientras que la del hueso esponjoso, especialmente en la columna vertebral, se mantiene más o menos bien conservada. Los estudios seriados de pacientes que prefirieron seguimiento sin cirugía han señalado que la mayoría presentan pocos cambios más en el transcurso de los años, lo que es congruente con los datos de laboratorio que indican que las concentraciones sanguíneas de calcio y PTH se mantienen relativamente constantes. Después de una pérdida inicial de masa ósea en pacientes con hiperparatiroidismo leve asintomático, se alcanza una nueva situación de equilibrio, en la que la densidad ósea y las manifestaciones bioquímicas de la enfermedad se mantienen relativamente constantes. Sin embargo, hay evidencia sugestiva de que podría haber un mayor riesgo de fractura, incluso de la columna vertebral, a pesar de la conservación relativa de la densidad ósea espinal; por lo tanto, aún existe cierta incertidumbre sobre el tratamiento óptimo, incluso en pacientes asintomáticos (véase más adelante en este capítulo).

Los pacientes con síntomas pueden padecer también trastornos funcionales del sistema nervioso central, tubo digestivo, articulaciones, nervios periféricos y músculos. Se ha afirmado que las manifestaciones neuropsiquiátricas graves se pueden aliviar con la paratiroidectomía; no está claro que esa mejoría indique una evidente relación causa-efecto salvo en estudios controlados. Generalmente, el hecho de que el hiperparatiroidismo sea frecuente en los ancianos, quienes suelen padecer otros trastornos, sugiere la posibilidad de que esos otros problemas, como la hipertensión, insuficiencia renal y depresión quizá no estén relacionados con las paratiroides y eso obliga a ser prudentes al recomendar la cirugía de paratiroides con la intención de conseguir la curación de esos trastornos.

Cuando existen, las manifestaciones neuromusculares pueden consistir en debilidad de los músculos proximales, cansancio fácil y atrofia muscular, a veces de tal magnitud que hacen pensar en un trastorno neuromuscular primario. El dato distintivo es la desaparición completa de las manifestaciones neuromusculares después de corregir quirúrgicamente el hiperparatiroidismo.

Las manifestaciones digestivas pueden ser sutiles y consisten en síntomas abdominales vagos y en trastornos gástricos y pancreáticos. Tampoco aquí está clara la relación causa-efecto. En pacientes con MEN1 e hiperparatiroidismo, la úlcera duodenal es secundaria a los tumores pancreáticos asociados que secretan cantidades excesivas de gastrina (síndrome de Zollinger-Ellison). Se han descrito pancreatitis asociadas al hiperparatiroidismo, pero no se conocen su incidencia ni su mecanismo.

En reportes de centros europeos, la frecuencia del deterioro fisiopatológico, sobre todo cardiovascular (además de otros sistemas), es más frecuente que en la experiencia estadounidense con enfermedad leve. Las diferencias no están bien explicadas, pero la mayor gravedad al momento del diagnóstico (menos casos identificados por detección de rutina) y la deficiencia de vitamina D son las posibles explicaciones para las distintas manifestaciones de la enfermedad.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se establece normalmente con la detección de concentraciones elevadas de PTH con inmunoanálisis en un paciente con hipercalciemia asintomática (véase "Diagnóstico diferencial: pruebas especiales", más adelante en este capítulo). El fosfato sérico suele ser bajo, pero puede ser normal, especialmente si existe insuficiencia renal.

Anteriormente se utilizaron muchas pruebas basadas en la respuesta del riñón al exceso de PTH (eliminación renal de calcio y fosfatos; fosfatos, cloruros y magnesio en sangre; monofosfato de adenosina [*adenosine monophosphate*, AMP] cíclico urinario o nefrógeno). Estas pruebas tienen baja especificidad para hiperparatiroidismo, por lo que no tienen una utilidad efectiva; se les ha sustituido por inmunoensayos de PTH combinados con cuantificaciones simultáneas de calcio sérico **(fig. 347-4)**.

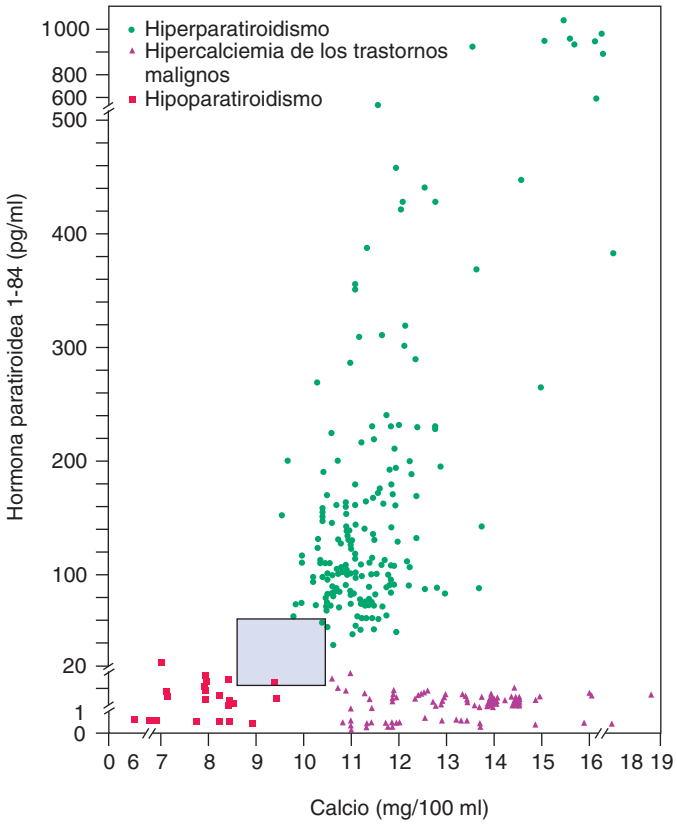

FIGURA 347-4. Concentraciones de hormona paratiroidea inmunorreactiva (PTH) detectados en pacientes con hiperparatiroidismo primario, hipercalciemia de los trastornos malignos e hipoparatiroidismo. El *recuadro* corresponde a los límites superior y normal del calcio en sangre, de la PTH inmunorreactiva, o de ambos. (*De SR Nussbaum, JT Potts, Jr, en L DeGroot, JL Jameson [eds]: Endocrinology, 4th ed. Philadelphia, Saunders, 2001; con autorización.*)

HIPERPARATIROIDISMO

VIGILANCIA MÉDICA Y TRATAMIENTO QUIRÚRGICO. Lo esencial es decidir si la enfermedad se debe tratar quirúrgicamente. Si existe hipercalciemia grave [3.7 a 4.5 mmol/L (15 a 18 mg/100 ml)], la cirugía es obligada tan pronto como se confirme el diagnóstico por medio de inmunoanálisis de la PTH. Sin embargo, en la mayoría de los pacientes con hiperparatiroidismo la hipercalciemia es leve y no es necesario ningún tratamiento médico o quirúrgico urgente.

Los *National Institutes of Health* (NIH) celebraron una conferencia de consenso sobre el tratamiento del hiperparatiroidismo asintomático en 1990. El *hiperparatiroidismo asintomático* se definió como un hiperparatiroidismo comprobado (presunto) sin signos ni síntomas atribuibles a la enfermedad. Se alcanzó el consenso de que los pacientes menores de 50 años deben ser sometidos a cirugía sistemáticamente, dada la prolongada vigilancia que requerirían. Otras consideraciones que favorecían la intervención quirúrgica eran preocupación de que no fuera posible la vigilancia adecuada o temor a que la enfermedad coexistente complicara el tratamiento. Los pacientes mayores de 50 años se consideraban apropiados para la vigilancia médica si satisfacían ciertos criterios, no aceptaban ser operados o no se contaba con guías de referencia para recomendar la intervención quirúrgica **(cuadro 347-2)**. La valoración cuidadosa de los pacientes durante los 12 años subsecuentes ha ofrecido tranquilidad de que en algunos casos es aún prudente la vigilancia médica en vez de la cirugía, pero al mismo tiempo ha planteado nuevas interrogantes sobre la evolución natural de la enfermedad con intervención quirúrgica o sin ella.

Los datos de la reunión de consenso indicaron que existían pacientes de un subgrupo que desarrollaban osteopenia vertebral selectiva totalmente fuera de proporción con la pérdida ósea observada en otros sitios y que reaccionaban a la intervención quirúrgica con restablecimiento impresionante de la masa ósea (promedio mayor de 20%). Debido a los reportes de aumento en el riesgo de fracturas en algunos centros, así como el advenimiento de nuevos tratamientos médicos y procedimientos quirúrgicos menos invasivos, los NIH convocaron a un Taller sobre Hiperparatiroidismo Asintomático en 2002 y un panel independiente (no NIH) ofreció un conjunto de recomendaciones. Los cambios reflejan tanto consideraciones prácticas (como la dificultad para cuantificar la depuración de creatinina y, por tanto, sustituirla con cálculos basados en la creatinina sérica) y las preocupaciones sobre los efectos esqueléticos nocivos potenciales en los pacientes sin tratamiento (cuadros 347-2 y **347-3**). De acuerdo con lo anterior, se redujeron las indicaciones para la intervención quirúrgica (o sea, criterios de calcio sérico y densidad ósea más estrictos). Como antes, se hizo énfasis en que los pacientes asintomáticos se deben vigilar de manera regular y que siempre se puede corregir quirúrgicamente el hiperparatiroidismo cuando está indicado y si es médicamente posible, ya que el índice de éxito es alto (>90%), la mortalidad es baja y la morbilidad es mínima. Los objetivos de la vigilancia son identificación oportuna de la hipercalciemia que empeora, deterioro del estado óseo o renal u otras complicaciones del hiperparatiroidismo. No se establecieron recomendaciones específicas sobre el tratamiento médico, pero se insistió en la promesa de contar con medicamentos más novedosos que supuestamente se emplearían en el ejercicio clínico para incre-

CUADRO 347-2 GUÍAS DE REFERENCIA PARA LAS CIRUGÍAS PARATIROIDEAS EN CASO DE HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO ASINTOMÁTICO[a]

Cuantificación	Guías de referencia de 1990	Guías de referencia de 2002
Calcio sérico (por arriba del límite superior normal)	0.3-0.4 mmol/L (1-1.5 mg/100 ml) superior de lo normal	0.3 mmol/L (1.0 mg/100 ml) superior de lo normal
Calcio en orina de 24 h	>400 mg	>400 mg
Depuración de creatinina	Reducida en 30%	Reducida en 30%
Densidad mineral ósea	Puntuación Z <–2.0 (antebrazo)	Puntuación T <–2.5 en cualquier sitio
Edad	<50 años	<50 años

[a] La cirugía también está indicada en pacientes en quienes no es posible o no es deseable la vigilancia médica.
Fuente: tomado de JP Bilezikian et al: J Clin Endocrinol Metab 87:5353, 2002.

CUADRO 347-3 GUÍAS PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO ASINTOMÁTICO QUE NO SE SOMETEN A CIRUGÍA

Cuantificación	Guías de referencia antiguas	Nuevas guías de referencia
Calcio sérico	Bianual	Bianual
Calcio urinario de 24 h	Anual	No se recomienda[a]
Depuración de creatinina	Anual	No se recomienda[a]
Creatinina sérica	Anual	Anual[b]
Densidad ósea	Anual (antebrazo)	Anual (columna lumbar, cadera, antebrazo)
Radiografía de abdomen (+/– ecografía)	Anual	No se recomienda[a]

[a] Excepto en el momento de la valoración inicial.
[b] Si la concentración sérica de creatinina sugiere un cambio en la depuración de ésta cuando se aplica la ecuación de Cockroft-Gault, se recomiendan otras valoraciones más directas de la depuración de creatinina.
Fuente: con autorización de JP Bilezikian et al: J Clin Endocrinol Metab 87:5353, 2002.

mentar la masa ósea en pacientes que deciden no someterse a cirugía conforme se va obteniendo más experiencia. Ninguno de los comités recomendó la administración de estrógenos a las pacientes que se había decidido no operar, porque la experiencia acumulativa con ese tipo de tratamiento era insuficiente para establecer la relación entre los riesgos teóricos (cánceres de mama y endometrio) y los beneficios. El raloxifén (Evista), el primero de los moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (SERM), ha demostrado poseer muchos de los efectos protectores de los estrógenos sobre el hueso en pacientes osteoporóticas y al mismo tiempo disminuye en ellas la incidencia de cáncer de mama; el empleo preliminar de este fármaco en una serie pequeña de pacientes hiperparatiroideos incrementó la densidad ósea. Se informan incrementos de hasta 5% en la densidad mineral ósea de la columna vertebral y la cadera con el uso de alendronato en pacientes asintomáticos. La experiencia con calcimiméticos, fármacos que estimulan de manera selectiva al sensor de calcio y suprimen la secreción de PTH, indica que estos fármacos disminuyen las concentraciones de calcio hasta cifras normales después de dos años de uso continuo. Los efectos en la PTH son menos marcados, pero significativos.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO. La exploración de las paratiroides es difícil y es mejor que sea realizada por un cirujano con experiencia. Algunos hechos permiten hacer un pronóstico de los rasgos anatomopatológicos; por ejemplo, en los casos familiares es probable que haya muchas glándulas anormales. Sin embargo, algunas decisiones importantes para el tratamiento sólo pueden tomarse durante la cirugía.

Cada vez se practican más procedimientos quirúrgicos de mínima invasión. Con la cirugía convencional hay una estrategia que aún se basa en que casi siempre sólo hay una glándula anormal (el adenoma). Si se encuentra una glándula crecida, se debe buscar una normal. Si la biopsia de una segunda glándula de tamaño normal demuestra su normalidad histológica (y presuntamente funcional), no se necesita ninguna otra exploración, biopsia ni extirpación. En el otro extremo está el punto de vista minoritario de que hay que buscar las cuatro glándulas y extirpar toda la masa de tejido paratiroideo. Las complicaciones vinculadas a la primera forma de tratamiento, son que el porcentaje de recidivas del hiperparatiroidismo puede ser alto si no se descubre una segunda glándula anormal y el segundo caso supondría una intervención innecesaria y una tasa inaceptable de hipoparatiroidismo. Cuando se encuentran glándulas normales acompañadas de una aumentada de tamaño, la resección de ese adenoma único suele producir curación o eliminar los síntomas al menos durante años. Los estudios de vigilancia a largo plazo son limitados, de modo que no bastan para establecer las tasas verdaderas de recurrencia.

Recientemente se empezó a tener experiencia con nuevas estrategias quirúrgicas que se caracterizan por un criterio invasor mínimo, guiado por localización preoperatoria y vigilancia transoperatoria de las concentraciones de PTH con inmunoanálisis. Se emplean gammagrafías preoperatorias con ^{99m}Tc sestamibi con tomografía computadorizada por emisión de fotón único (*single photon emission computed tomography*, SPECT) para predecir la localización de una glándula anormal y muestreo transoperatorio para determinar la PTH antes de extirpar el adenoma sospechado y a intervalos de 5 min después de extirpado para confirmar la disminución rápida (mayor de 50%) hasta los valores normales de la PTH. En diversos centros, la combinación de imágenes preoperatorias con sestamibi, anestesia por bloqueo cervical, incisión quirúrgica mínima y cuantificaciones transoperatorias de la PTH ha permitido el tratamiento quirúrgico ambulatorio con buenos resultados, caracterizados por buena relación costo-beneficio en comparación con la anestesia general y la cirugía más extensa del cuello. El empleo de estos criterios de invasión mínima requiere sentido común clínico para seleccionar a los pacientes que tienen pocas probabilidades de experimentar enfermedad de varias glándulas (p. ej., MEN o hiperparatiroidismo secundario). La aceptación reciente de la técnica y su agresividad relativamente baja para el paciente ha hecho que disminuya el umbral para las intervenciones quirúrgicas.

Por lo general, la gravedad de la hipercalciemia aporta una sospecha preoperatoria sobre un carcinoma paratiroideo. En estos casos, cuando se realiza la exploración cervical, se debe hacer una excisión amplia del tejido, con cuidado de no romper la cápsula a fin de prevenir la siembra local de células tumorales.

La hiperplasia de múltiples glándulas, previsible en los casos familiares, plantea problemas más difíciles al tratamiento quirúrgico. Una vez confirmado el diagnóstico de hiperplasia, hay que encontrar todas las glándulas y se han propuesto dos actitudes quirúrgicas. Una de ellas es extirpar totalmente tres glándulas y parcialmente la cuarta; es necesario conservar cuidadosamente la irrigación de la porción de la glándula restante. Otros cirujanos aconsejan una paratiroidectomía total seguida del trasplante inmediato de la porción desmenuzada de una glándula paratiroides en los músculos del antebrazo, porque si se reproduce la hiperfunción del tejido residual, resultará más fácil su extirpación al estar ubicada la glándula en el brazo.

En unos cuantos casos, si no se encuentra en el cuello ninguna glándula paratiroides anormal, se realizará una exploración más amplia. Se conocen casos con cinco o seis paratiroides y, por tanto, con localizaciones poco frecuentes de los adenomas, como el mediastino.

Cuando está indicada una segunda exploración de las paratiroides, las técnicas de invasión mínima para localización preoperatoria como ecografía, CT y gammagrafía se suelen combinar con una muestra venosa o una arteriografía digital selectiva realizada en alguno de los centros especializados en esa técnica. La vigilancia intraoperatoria de las concentraciones de PTH, con inmunoanálisis rápidos, puede ser útil como guía de la cirugía. En un centro especializado se han logrado curaciones prolongadas con la embolización selectiva o la inyección de grandes cantidades de medio de contraste en la circulación arterial terminal del tumor paratiroideo.

Cuando la intervención quirúrgica tiene éxito, la calciemia desciende en las 24 h siguientes; generalmente, este descenso alcanza valores inferiores a la normalidad durante tres a cinco días, hasta que el tejido paratiroideo restante reanuda la secreción hormonal. La aparición de una hipocalciemia posoperatoria aguda sólo es probable si hay osteítis fibrosa quística o si durante la cirugía se lesionan todas las glándulas paratiroides normales. En general, se encuentran pocos problemas en los pacientes con enfermedad no complicada; como un solo adenoma (la gran mayoría); sin compromiso óseo sintomático ni deficiencia mineral ósea marcada; que tienen cantidades suficientes de vitamina D y magnesio y cuyas funciones renal y gastrointestinal son adecuadas. La magnitud de la hipocalciemia posoperatoria varía con la técnica quirúrgica. Si se realiza biopsia de todas las glándulas, la hipocalciemia puede ser más prolongada y causar síntomas transitorios. Es más probable que la hipocalciemia produzca síntomas después de una segunda exploración de las paratiroides, especialmente cuando se extirpó tejido paratiroideo normal en la primera intervención y cuando se practicaron biopsias y manipulaciones repetidas de las glándulas normales restantes mientras se buscaba un adenoma que pudiera pasar inadvertido.

Los pacientes con hiperparatiroidismo absorben eficazmente el calcio intestinal al presentar concentraciones elevadas de 1,25-dihidroxivitamina D [1,25$(OH)_2$D] estimulados por el exceso de hormona paratiroidea. En cuanto aparece la hipocalciemia indicadora del éxito quirúrgico, los pacientes pueden seguir una dieta rica en calcio o tomar complementos de calcio por vía oral. Como la hipocalciemia es ligera, la mayoría de los pacientes no necesitan tratamiento parenteral. Si el calcio sérico desciende por debajo de 2 mmol/L (8 mg/100 ml), *en especial si simultáneamente se eleva la cifra de fosfato*, hay que sospechar que la cirugía ha causado hipoparatiroidismo. Cuando se encuentra hipocalciemia inesperada se debe pensar en hipomagnesiemia concomitante, puesto que interfiere con la secreción de PTH y produce hipoparatiroidismo funcional (cap. 346).

Los signos de hipocalciemia abarcan síntomas como fasciculaciones, sensación general de ansiedad y signos de Chvostek y Trousseau positivos acompañados de calcio sérico sostenidamente menor de 2 mmol/L (8 mg/100 ml). Se debe instituir restitución parenteral del calcio a dosis reducidas cuando la hipocalciemia es sintomática. La velocidad y duración de este goteo intravenoso (IV) varían según la gravedad de los síntomas y efectos del tratamiento sobre las cifras de la calciemia. Para mitigar los síntomas suele ser suficiente un goteo de 0.5 a 2 (mg/kg)/h, o de 30 a 100 ml/h de una solución en una concentración de 1 mg/ml. Lo habitual es que el tratamiento parenteral se necesite sólo durante unos días. Si los síntomas empeoran o si se necesita calcio parenteral durante más de dos a tres días, se debe empezar a administrar un análogo de la vitamina D, calcio por vía oral (2 a 4 g/día), o ambas cosas (véase más adelante en este capítulo). Es rentable usar calcitriol (en dosis de 0.5 a 1 μg/día) porque sus efectos comienzan y cesan más rápidamente a diferencia de otras formas de vitamina D. Si la calciemia se eleva bruscamente meses después del tratamiento sustitutivo con vitamina D, es posible que se esté normalizando la función paratiroidea. También conviene vigilar periódicamente la PTH sérica para vigilar la función paratiroidea de esos pacientes.

Si había deficiencia de magnesio puede complicar la evolución posoperatoria. La deficiencia de magnesio afecta la secreción de PTH, por lo que la hipomagnesiemia se debe corregir siempre que se descubra. La reposición de magnesio puede ser efectiva

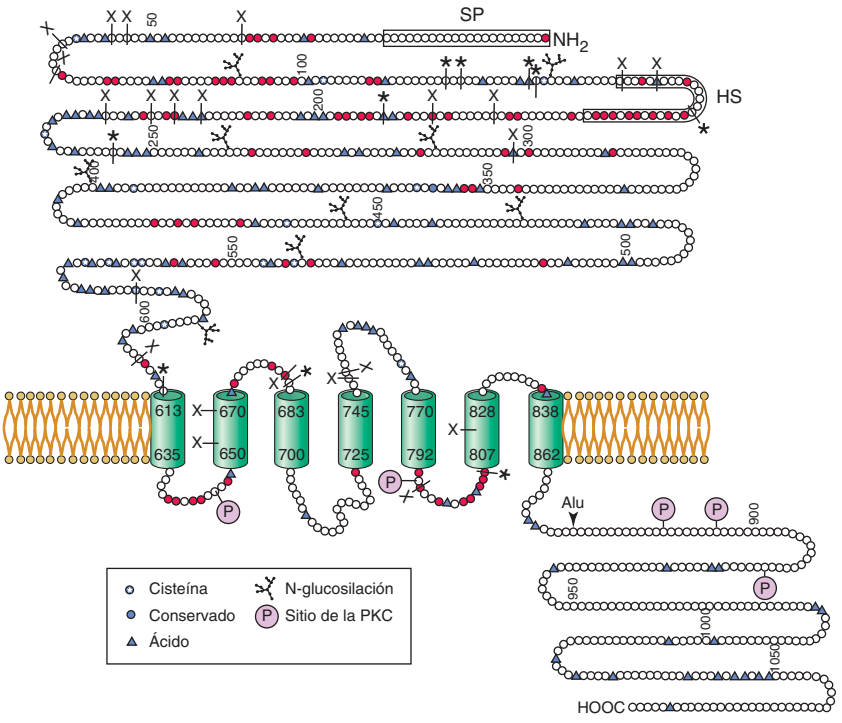

FIGURA 347-5. Mutaciones en el receptor sensor del calcio. El dominio extracelular fija calcio, lo que tiene como consecuencia cambios de la configuración que estimulan a la activación acoplada con Gq de la fosfolipasa C y supresión de la PTH. Las alteraciones de la secuencia (X) identificadas producen pérdida de la función y supresión inadecuada de la excreción de hormona paratiroidea y por este motivo, hipercalciemia leve (FHH). PKC, cinasa de proteína C (*protein kinase C*); *, mutación de ganancia de la función que produce hipocalciemia; •, residuos conservados; ▲, residuos ácidos. (*Con autorización de EM Brown et al: J Nutr 125:1965S, 1995.*)

por vía oral (p. ej., $MgCl_2$, $MgOH_2$), pero si se sospecha deficiencia de magnesio con base en concentraciones sanguíneas reducidas de este mineral, es usual la reposición parenteral para asegurar la recuperación posoperatoria. Como la acción depresora del magnesio sobre el sistema nervioso central y periférico no aparece con menos de 2 mmol/L (límites normales de 0.8 a 1.2 mmol/L), se puede administrar rápidamente magnesio por vía parenteral. Si la hipomagnesiemia es acentuada se administra una dosis acumulativa hasta de 0.5 a 1 mmol/kg de peso corporal, pero con frecuencia basta una dosis total de 20 a 40 milimoles.

OTRAS CAUSAS DE HIPERCALCIEMIA RELACIONADAS CON LAS PARATIROIDES

Tratamiento con litio. El litio, que se emplea para tratar la depresión bipolar y otros trastornos psiquiátricos, produce hipercalciemia en casi 10% de los pacientes. La hipercalciemia depende de la administración continua de litio, disminuyendo y reapareciendo cuando se interrumpe y se reanuda el litio, respectivamente. Los adenomas paratiroideos descritos en algunos pacientes hipercalciémicos en tratamiento con litio pueden reflejar en realidad la presencia de un tumor independiente de las paratiroides; en la mayor parte de los casos no es necesario que esté implicado un efecto permanente del litio sobre el crecimiento de las glándulas paratiroides ya que la interrupción del tratamiento elimina por completo la hipercalciemia. No obstante, la estimulación crónica de la replicación de las células de las paratiroides por parte del litio puede predisponer al desarrollo de adenomas (como se ha demostrado en el hiperparatiroidismo secundario y en la insuficiencia renal).

Con las concentraciones sanguíneas que se alcanzan en pacientes tratados, se puede demostrar *in vitro* que el litio desvía la curva de secreción de PTH hacia la derecha como reacción al calcio; es decir, se requieren concentraciones de calcio más elevadas para disminuir la secreción de PTH, con lo que actúa probablemente sobre el sensor del calcio (véase más adelante en este capítulo); este efecto puede producir concentraciones de PTH elevadas e hipercalciemia consecuente en individuos normales. Por fortuna, existen medicamentos alternativos para la enfermedad psiquiátrica subyacente. No se debe recomendar la resección quirúrgica de las paratiroides a menos que la hipercalciemia y las concentraciones elevadas de PTH persistan después de haber interrumpido la administración de litio.

TRASTORNOS GENÉTICOS QUE PRODUCEN SÍNDROMES DE TIPO HIPERPARATIROIDEO

Hipercalciemia hipocalciúrica familiar (FHH). La hipercalciemia hipocalciúrica familiar (*familial hypocalciuric hipercalciemia*, FHH) (llamada también *hipercalciemia familiar benigna*) se hereda como rasgo autosómico dominante. Los individuos afectados se descubren por la presencia de hipercalciemia asintomática. Este trastorno y la enfermedad de Jansen (que se estudia más adelante) son variedades de hiperparatiroidismo. La FHH consiste en una secreción excesiva de hormona paratiroidea, mientras que la enfermedad de Jansen se caracteriza por actividad biológica excesiva del receptor de la hormona paratiroidea en los órganos efectores. Sin embargo, ninguno de estos trastornos es un trastorno primario del crecimiento de las glándulas paratiroides.

Ahora ya se conoce la fisiopatología de la FHH. El defecto primario es un estímulo anormal del calcio sérico sobre las paratiroides y el túbulo renal, que ocasiona secreción inadecuada de hormona paratiroidea y reabsorción excesiva de calcio en el riñón. El sensor del calcio es un miembro de la tercera familia de GPCR (tipo C o III). El receptor responde a las concentraciones de calcio en el líquido extracelular y suprime la secreción de PTH por medio de una señal de segundo mensajero, lo que proporciona un mecanismo de regulación de retroalimentación negativa a la secreción de PTH. En pacientes con FHH se han identificado muchas mutaciones puntuales distintas en el receptor sensible al calcio (fig. 347-5). Estas mutaciones disminuyen la capacidad del sensor para fijar el calcio y los receptores mutantes funcionan como si los límites del calcio sérico estuvieran bajos; se produce secreción excesiva de hormona paratiroidea procedente de una glándula que, por lo demás, es normal. Aproximadamente, 66% de los pacientes con FHH presentan mutaciones en la región del gen que codifica la proteína. El 33% restante de las familias pueden tener mutaciones en el gen promotor o presentar mecanismos desconocidos en otras regiones del genoma identificadas por medio de estudios de cartografía (p. ej., en el cromosoma 19).

Incluso antes del descubrimiento de la fisiopatología de la FHH, la abundancia de evidencia clínica servía para separar a este trastorno del hiperparatiroidismo primario; estas manifestaciones clínicas aún son útiles para el diagnóstico diferencial. Los pacientes con hiperparatiroidismo primario experimentan reabsorción renal del calcio <99% y en la mayoría de los pacientes con FHH esta reabsorción supera 99%. La hipercalciemia de la FHH se suele encontrar en los familiares afectados en el primer decenio de la vida, mientras que la hipercalciemia es rara en pacientes con hiperparatiroidismo primario y en los síndromes MEN de personas menores de 10 años. En la FHH puede haber concentraciones altas de PTH, pero estas cifras suelen ser normales o más bajas para el mismo grado de elevación del calcio que en pacientes con hiperparatiroidismo primario. La cirugía de las paratiroides dio lugar en algunos pacientes a hipoparatiroidismo permanente, a pesar de lo que se mantuvo la hipercalciuria; por tanto, la hipocalciuria no depende de la PTH (ahora sabemos que se debe al sensor anormal del calcio situado en el riñón).

Los pacientes con FHH manifiestan pocos síntomas o signos clínicos y no padecen otras alteraciones endocrinas. La mayoría de los pacientes se descubren al someter a la familia a pruebas de detección sistemática después de que a un miembro se le haya detectado hipercalciemia. En pacientes que se han operado en forma inadvertida, las paratiroides tienen un aspecto normal o moderadamente hiperplásico. La cirugía de las paratiroides no es un tratamiento adecuado y la falta de síntomas secundarios a hipercalciemia, no requiere tratamiento médico alguno para reducir el calcio. Se están investigando los calcimiméticos que se unen al sensor del calcio y elevan el punto de ajuste.

Una llamativa excepción a la regla contra la cirugía de las paratiroides en este síndrome es la aparición, habitualmente en matrimonios consanguíneos (a causa de la rareza de la mutación del gen), de un estado homocigoto o heterocigoto compuesto, que producen pérdida completa de la función del sensor de calcio. En este caso se produce una grave hipercalciemia neonatal, que exige realizar paratiroidectomía total. Hay reportes de casos raros, pero bien documentados, de hipercalciemia hipocalciúrica adquirida debida a anticuerpos contra el sensor de calcio. Parecen ser complicación de algún trastorno autoinmunitario subyacente, al tiempo que responden a tratamientos enfocados en el trastorno subyacente.

Enfermedad de Jansen. Las mutaciones del receptor PTH1R se han identificado como las causantes de este raro síndrome autosómico dominante. Debido a que las mutaciones producen una función constitutiva del receptor, una copia anormal del receptor mutante es suficiente para causar la enfermedad, lo que implica su patrón dominante de herencia. El trastorno produce enanismo de miembros cortos a causa de una regulación anormal de la placa de crecimiento óseo. En la vida adulta se producen numerosas anomalías en el hueso, como múltiples áreas de resorción que recuerdan a las del hiperparatiroidismo grave. Normalmente se observan hipercalciemia e hipofosfatemia con concentraciones reducidas o indetectables de PTH. La patogenia se ha confirmado por medio de experimentos transgénicos, en los que la expresión del receptor mutante de la placa de crecimiento emula varias de las características de la enfermedad.

HIPERCALCIEMIA DEL CÁNCER

Síndromes clínicos y mecanismos de la hipercalciemia. La hipercalciemia secundaria a un tumor maligno es frecuente (ocurre hasta en 20% de los pacientes con cáncer, en especial con ciertos tipos de tumor, como el carcinoma pulmonar), a menudo grave y difícil de tratar y en casos raros es difícil de distinguir del hiperparatiroidismo primario. La neoplasia maligna suele ser evidente clínicamente, pero en ocasiones la hipercalciemia se debe a un tumor oculto. Tradicionalmente se creía que la hipercalciemia del cáncer era causada por la invasión y destrucción del hueso por las células del tumor; ahora se conocen muchos casos secundarios a la elaboración por las células cancerosas de reguladores tumorales de la hipercalciemia. En la mayor parte de los casos de tumores sólidos que causan hipercalciemia, la sustancia humoral causante es un péptido relacionado con la hormona paratiroidea.

Para predecir la hipercalciemia es más importante la naturaleza histológica del tumor que la extensión de las metástasis óseas. El carcinoma de células pequeñas (en avena) y el adenocarcinoma de pulmón raras veces producen hipercalciemia, a pesar de ser los tumores que más a menudo se asocian a metástasis óseas. En cambio, muchos de los pacientes con carcinoma escamoso del pulmón tienen hipercalciemia. El estudio histológico de los sitios del esqueleto afectados por un cáncer de pulmón, así como de las zonas de invasión tumoral a distancia, demuestran aumento de la resorción ósea.

En la hipercalciemia del cáncer intervienen al menos dos mecanismos. Muchos tumores sólidos que se asocian a hipercalciemia, especialmente los tumores renales y epidermoides, producen y secretan PTHrP que aumenta la resorción ósea y originan hipercalciemia a través de efectos generalizados sobre el esqueleto. Otras veces hay invasión directa de la médula ósea como ocurre en neoplasias hematológicas: leucemias, linfomas y mieloma múltiple. Las linfocinas y citocinas (incluido el PTHrP) elaboradas por células implicadas en la respuesta de la médula ósea a los tumores favorecen la resorción ósea a través de la destrucción local del hueso. Los análisis clínicos, las pruebas *in vitro* o el aislamiento químico han servido para implicar a varias hormonas, análogos hormonales, citocinas y factores del crecimiento. En la actualidad parece que el factor causante producido por los linfocitos normales activados y por las células de los mielomas y linfomas y llamado *factor activador de los osteoclastos*, representa la acción biológica de algunas citocinas diferentes, que probablemente son la interleucina 1 y la linfotoxina o factor de necrosis tumoral. En algunos linfomas opera un tercer mecanismo causado por aumento de la concentración sanguínea de $1,25(OH)_2D$, que al parecer es producida por los linfocitos.

En el mecanismo más frecuente, que se denomina *hipercalciemia humoral del cáncer*, los tumores sólidos (cánceres de pulmón y riñón en particular) sin metástasis óseas, con metástasis mínimas o incluso imperceptibles, las tumoraciones cancerosas secretan PTHrP que se puede medir por medio de inmunoanálisis. La secreción de un factor parecido a la PTH (PTHrP) por los tumores activa al PTH1R, lo que da por resultado una fisiopatología que se parece mucho al hiperparatiroidismo. La sintomatología se asemeja al hiperparatiroidismo primario (la hipercalciemia se acompaña de hipofosfatemia) y la eliminación o la regresión del tumor primario se caracteriza por desaparición de la hipercalciemia.

Al igual que en el hiperparatiroidismo, muchos pacientes con hipercalciemia humoral por cáncer presentan excreción urinaria elevada de AMP cíclico nefrógeno, hipofosfatemia y mayor eliminación del fosfato urinario. Sin embargo, en la hipercalciemia por cáncer hay concentraciones indetectables o muy disminuidas de la PTH inmunorreactiva, lo que facilita el diagnóstico diferencial. Existen otras manifestaciones distintas de las del verdadero hiperparatiroidismo. Las acciones biológicas de PTH y PTHrP se ejercen a través del mismo receptor, pero algunas diferencias sutiles en las respuestas deben explicar la discordancia. Es probable que otras citocinas producidas por el tumor maligno contribuyan a las variaciones del hiperparatiroidismo en estos pacientes. Es factible que los enfermos tengan concentraciones reducidas a normales de $1,25(OH)_2D$ en lugar de cifras elevadas, como en el hiperparatiroidismo verdadero. En algunos pacientes con hipercalciemia humoral de los tumores malignos, la resorción osteoclástica no se acompaña de respuesta osteoblástica o formadora de hueso, lo que implica la inhibición del vínculo normal de formación y resorción.

Se han desarrollado diferentes métodos analíticos (anticuerpo único o doble, diferentes epítopos) para detectar el PTHrP. La mayor parte de los datos indican la existencia de concentraciones circulantes indetectables (o bajos) en personas normales, elevados en muchos pacientes cancerosos con el síndrome humoral y altos también en la leche de la mujer. Los mecanismos etiológicos de la hipercalciemia del cáncer pueden ser múltiples en el mismo paciente. Por ejemplo, en el cáncer de mama (con metástasis óseas) y en un tipo peculiar de leucemia o linfoma de células T que es iniciado por el virus linfotrópico de las células T humanas tipo I, la hipercalciemia está producida directamente por la lisis local del hueso, así como por mecanismos humorales que implican exceso de producción del péptido relacionado con la hormona paratiroidea. Hay informes de hiperparatiroidismo coexistente con el síndrome canceroso humoral y raras veces se reporta hiperparatiroidismo ectópico secundario a la síntesis tumoral de PTH verdadera.

Problemas diagnósticos. Las concentraciones de PTH medidas con la técnica de anticuerpos dobles son indetectables o sumamente bajas en la hipercalciemia tumoral, como cabría esperar al estar regulada la hipercalciemia por algún factor distinto de la PTH (la hipercalciemia inhibe normalmente las paratiroides). En un paciente con síntomas mínimos remitido por hipercalciemia, una PTH indetectable o baja debe hacer pensar en un cáncer oculto.

Por lo general, el diagnóstico de la hipercalciemia por cáncer no es difícil porque cuando se detecta la hipercalciemia hay manifestaciones destacadas del tumor. Efectivamente, la hipercalciemia se puede advertir por casualidad mientras se estudia a un paciente con una neoplasia maligna o sospechoso de padecerla. La sospecha clínica de que la causa de una hipercalciemia es un cáncer se afianza cuando existen síntomas asociados a la neoplasia, como pérdida de peso, fatiga, debilidad muscular y erupciones cutáneas inexplicables, o cuando aparecen algunos síntomas que son específicos de un determinado tumor. Los tumores epidermoides son los que más a menudo se asocian a hipercalciemia, especialmente los tumores de pulmón, riñón, cabeza, cuello y aparato urogenital. Cuando no existen indicios clínicos evidentes, el examen radiográfico se puede centrar en esas áreas. Para detectar las metástasis osteolíticas es eficaz la gammagrafía con bisfosfonatos marcados con tecnecio; su sensibilidad es elevada, aunque la especificidad es baja; los resultados se deben confirmar con los estudios radiográficos convencionales para adquirir la certeza de que las zonas de aumento de la captación se deben a las propias metástasis osteolíticas. Las biopsias de médula ósea son útiles en pacientes con anemia o con frotis de sangre periférica anormal.

℞ HIPERCALCIEMIA DEL CÁNCER

El tratamiento de la hipercalciemia del cáncer tiene como objetivo controlar el tumor, pues al disminuir la masa tumoral se suele corregir la hipercalciemia. Si el paciente presenta hipercalciemia acentuada pero hay grandes posibilidades de que el tratamiento antitumoral sea eficaz, las medidas para corregir la hipercalciemia deben ser enérgicas mientras se esperan resultados del tratamiento definitivo. Por otro lado, si la hipercalciemia aparece en estadios tardíos de un tumor que es resistente al tratamiento, la corrección de ésta debe hacerse con prudencia, ya que las concentraciones altas de calcio pueden tener un ligero efecto sedante. Los tratamientos habituales de la hipercalciemia (que se estudian más adelante en este capítulo) se pueden aplicar a pacientes con cáncer.

HIPERCALCIEMIA RELACIONADA CON VITAMINA D

La hipercalciemia producida por la vitamina D se puede deber a ingestión excesiva de vitamina D o al metabolismo anormal de la misma. El metabolismo anormal de la vitamina suele ser adquirido y está asociado a alguna enfermedad granulomatosa extensa. El metabolismo de la vitamina D está regulado minuciosamente, en particular la actividad de la 1α-hidroxilasa renal causante de la producción de $1,25(OH)_2D$ (cap. 346). La regulación de la 1α-hidroxilasa y la inhibición del mecanismo de retroactivación nor-

mal por acción de la $1,25(OH)_2D$ son aparentemente menos activas en lactantes que en adultos y funcionan poco o nada en sitios ajenos al túbulo renal; estos fenómenos explican la aparición de hipercalciemia secundaria a la producción excesiva de $1,25(OH)_2D_3$ en los lactantes con síndrome de Williams (véase más adelante en este capítulo) y en adultos con sarcoidosis o linfomas.

Intoxicación por vitamina D. Se necesita una ingestión prolongada de cantidades que superen en 40 a 100 veces las necesidades normales de vitamina D (más de 40 000 a 100 000 U/día) para que los individuos sanos presenten hipercalciemia. Sin embargo, ahora se recomienda un límite superior de ingestión diaria de 2 000 U/día (50 µg/día) a causa de los posibles efectos tóxicos que produce la acumulación de dosis suprafisiológicas. El exceso de vitamina D incrementa la absorción intestinal de calcio y, si es grave, también aumenta la resorción ósea.

La hipercalciemia en la intoxicación por vitamina D se debe a una acción biológica excesiva de la vitamina, quizá como consecuencia del incremento de las concentraciones del 25(OH)D del metabolito activo habitual $1,25(OH)_2D$ (que con frecuencia no está elevado en la intoxicación por vitamina D). La 25(OH)D posee actividad biológica evidente, aunque escasa, sobre el intestino y el hueso. La producción de 25(OH)D no está regulada tan rígidamente como la de $1,25(OH)_2D$. Por eso, las concentraciones de 25(OH)D se elevan varias veces por encima de los valores normales en pacientes que toman vitamina D en dosis excesivas.

El diagnóstico se obtiene demostrando concentraciones elevadas de 25(OH)D. La hipercalciemia se suele corregir disminuyendo la ingestión de calcio y manteniendo una hidratación adecuada. Estas medidas y la interrupción de la vitamina D consiguen habitualmente que desaparezca la hipercalciemia. Sin embargo, las reservas de vitamina D en la grasa corporal pueden ser considerables y por ese motivo la intoxicación por vitamina D suele persistir incluso durante unas semanas después de interrumpir su ingestión. Estos pacientes responden a los glucocorticoides, los cuales en dosis de 100 mg/día de hidrocortisona o su equivalente suelen normalizar las concentraciones de la calciemia al cabo de unos días; una intoxicación grave puede exigir un tratamiento agresivo.

Sarcoidosis y otras enfermedades granulomatosas. En pacientes con sarcoidosis y otras enfermedades granulomatosas, como la tuberculosis y las infecciones por hongos, la $1,25(OH)_2D$ es sintetizada por los macrófagos u otras células que se encuentran en los granulomas. De hecho, se han reportado concentraciones elevadas de $1,25(OH)_2D$ en pacientes anéfricos con sarcoidosis e hipercalciemia. Los macrófagos extraídos del tejido granulomatoso convierten con gran rapidez la 25(OH)D en $1,25(OH)_2D$. En pacientes con sarcoidosis existe una correlación positiva entre las concentraciones de 25(OH)D (paralelamente a la ingestión de vitamina D) y las concentraciones de $1,25(OH)_2D$ circulante, mientras que normalmente no se eleva la $1,25(OH)_2D$ cuando aumentan las concentraciones de 25(OH)D debido a los numerosos controles de retroalimentación que actúan sobre la 1-hidroxilasa (cap. 346). En estos pacientes no interviene la regulación habitual de la producción de metabolitos activos por acción del calcio o de la PTH. En la sarcoidosis también puede estar disminuida la eliminación de la $1,25(OH)_2D$ de la sangre. Las concentraciones de PTH son habitualmente bajas y las de $1,25(OH)_2D$ suelen estar elevadas, aunque en algunos pacientes pueden coexistir el hiperparatiroidismo y la sarcoidosis.

El tratamiento de la hipercalciemia incluye evitar la exposición excesiva a la luz solar y disminución de la ingestión de calcio y vitamina D. Sin embargo, es de suponer que la sensibilidad anormal a la vitamina D y la regulación anormal de la síntesis de la $1,25(OH)_2D$ persistan mientras la enfermedad se mantiene en actividad. Los glucocorticoides en dosis equivalentes a 100 mg/día o menos de hidrocortisona suelen ser suficientes para combatir la hipercalciemia. Parecen actuar bloqueando la producción excesiva de $1,25(OH)_2D$, así como la respuesta a ésta en los órganos efectores.

Hipercalciemia idiopática infantil. Este raro trastorno denominado también *síndrome de Williams* es un trastorno autosómico dominante en el que existen numerosos defectos congénitos del desarrollo, como estenosis aórtica supravalvular, retraso mental y cara de duende, que se asocian a hipercalciemia causada por sensibilidad anormal a la vitamina D. Este trastorno se diagnosticó por primera vez en Inglaterra después de enriquecer la leche con vitamina D. Existen concentraciones de $1,25(OH)_2D$ elevadas, que oscilan entre 46 y 120 nmol/L (150 a 500 pg/ml). No se conoce bien el mecanismo causante de la sensibilidad anormal a la vitamina D, ni de la elevación de las concentraciones de $1,25(OH)_2D$ circulantes. Hay estudios que sugieren que en la patogenia podrían intervenir mutaciones que afecten al locus de la elastina y quizá también a otros genes del cromosoma 7.

HIPERCALCIEMIA ASOCIADA A RECAMBIO ÓSEO ELEVADO

Hipertiroidismo. Cerca de 20% de los pacientes hipertiroideos tienen concentraciones séricas de calcio en el límite normal superior o ligeramente elevadas; la hipercalciuria es todavía más frecuente. La hipercalciemia se debe a aumento del recambio óseo, con predominio de la resorción sobre la formación de hueso. No es frecuente que el calcio se eleve mucho, pero si lo hace se debe sospechar alguna enfermedad concomitante como el hiperparatiroidismo. En general el diagnóstico es fácil, pero en ocasiones los signos de hipertiroidismo permanecen ocultos, especialmente en los ancianos (cap. 335). La hipercalciemia se corrige al tratar el hipertiroidismo. Los informes de que la hormona estimulante del tiroides (*thyroid-stimulating hormone*, TSH) tiene por sí misma un efecto protector óseo en condiciones normales sugieren que las concentraciones suprimidas de TSH influyen en la hipercalciemia.

Inmovilización. La inmovilización es una causa rara de hipercalciemia en adultos que no padecen otra enfermedad, pero puede haber hipercalciemia en los niños y adolescentes, especialmente si sufren una lesión de la médula espinal con paraplejía o tetraplejía. Al reanudar la deambulación, la hipercalciemia de los niños se corrige.

El mecanismo parece consistir en una desproporción entre la formación y resorción óseas. Los voluntarios normales que tienen reposo prolongado en cama pueden presentar hipercalciuria y mayor resorción del calcio óseo aunque no suele haber hipercalciemia. Si se inmoviliza a un adulto que padece un trastorno con recambio óseo elevado, como enfermedad de Paget, también puede aparecer hipercalciemia.

Tiazidas. El tratamiento con benzotiadiazinas (tiazidas) puede causar hipercalciemia en pacientes con recambio óseo elevado, como sucede en los pacientes con hipoparatiroidismo que se tratan con dosis altas de vitamina D. Clásicamente, las tiazidas agravaban la hipercalciemia del hiperparatiroidismo primario, pero esto puede ocurrir también en otros estados de recambio óseo elevado. El mecanismo de acción de las tiazidas es complicado. El tratamiento prolongado con tiazidas produce disminución del calcio en orina; esta acción hipocalciúrica parece ser consecuencia de la mayor reabsorción del sodio y el calcio en el túbulo contorneado proximal secundaria a la depleción del sodio. Parte de esta acción renal obedece al incremento de la acción de la PTH y es más marcada en individuos que mantienen íntegra la secreción paratiroidea. Sin embargo, si se restringe la ingestión de sodio, las tiazidas producen hipocalciuria en pacientes con hipoparatiroidismo que toman tratamiento sustitutivo con dosis altas de vitamina D y calcio por vía oral. En esto se funda el empleo de las tiazidas como tratamiento coadyuvante en pacientes hipoparatiroideos, como se verá más adelante. Cuando se administran tiazidas a las personas sanas se observa elevación transitoria del calcio en sangre (generalmente dentro de los límites altos de la normalidad), pero que vuelve a las concentraciones previas cuando la administración prosigue durante una semana o más. Si el metabolismo del calcio, del hueso y la función hormonal son normales se produce reajuste de los controles y esto contrarresta la acción hipercalcemiante de las tiazidas. Pero los mecanismos homeostáticos son ineficaces si existe hiperparatiroidismo o aumento del recambio óseo de algún otro origen. Los efectos anormales de las tiazidas sobre el metabolismo del calcio desaparecen unos días después de suspender el fármaco.

Intoxicación por vitamina A. La intoxicación por vitamina A es una causa rara de hipercalciemia; gran parte de los casos se deben a caprichos alimentarios (cap. 71). Las concentraciones de calcio se pueden elevar hasta alcanzar cifras de 3 a 3.5 mmol/L (12 a 14 mg/100 ml) después de tomar 50 000 a 100 000 U diarias de vitamina A (10 a 20 veces más que las necesidades mínimas diarias). Las manifestaciones típicas de la hipercalciemia acentuada son fatiga, anorexia y, en algunos casos, dolores osteomusculares severos. Se supone que el aporte excesivo de vitamina A aumenta la resorción ósea.

El diagnóstico se puede establecer por la historia y al medir las concentraciones séricas de vitamina A. En ocasiones, las radiografías revelan la presencia de calcificaciones periósticas, sobre todo en las manos. Al suspender la vitamina suele desaparecer rápidamente la hipercalciemia y retroceder las alteraciones esqueléticas. Al igual que en la intoxicación por vitamina D, con la administración de 100 mg/día de hidrocortisona o su equivalente se obtiene una rápida normalización de la calciemia.

HIPERCALCIEMIA ASOCIADA A INSUFICIENCIA RENAL

Hiperparatiroidismo secundario grave. El hiperparatiroidismo secundario aparece cuando la resistencia parcial a los efectos metabólicos de la hormona ocasiona una producción excesiva de PTH. La hiperplasia de las paratiroides se produce porque la resistencia a concentraciones normales de la hormona causa hipocalciemia y ésta es un estímulo para que las paratiroides aumenten de tamaño.

El hiperparatiroidismo secundario aparece no sólo en pacientes con insuficiencia renal, sino también en los que presentan osteomalacia por múltiples causas (cap. 346), incluidos la deficiencia de vitamina D y seudohipoparatiroidismo (respuesta insuficiente del receptor a la PTH). Al parecer, la hipocalciemia es el común denominador del hiperparatiroidismo secundario. El hiperparatiroidismo primario y secundario se distinguen conceptualmente porque, en el primer caso, el crecimiento de las paratiroides es autónomo (y supuestamente irreversible), mientras que en el hiperparatiroidismo secundario, el crecimiento de las glándulas es de carácter compensador (y supuestamente reversible). En efecto, en pacientes que siguen tratamiento médico para contrarrestar la resistencia a la PTH (calcio y vitamina D en la osteomalacia), se observa en semanas que desaparece el patrón de secreción anormal, tal vez por involución del volumen de las paratiroides hasta recuperar su tamaño normal. Sin embargo, ahora se reconoce que se puede formar excrecencia clonal verdadera (irreversible) en la insuficiencia renal crónica prolongada con tratamiento inadecuado (p. ej., hiperparatiroidismo terciario; véase más adelante en este capítulo).

Los pacientes con hiperparatiroidismo secundario pueden experimentar dolores óseos, calcificaciones ectópicas y prurito. La osteopatía de los pacientes con hiperparatiroidismo secundario e insuficiencia renal se suele denominar *osteodistrofia renal*. Al mismo tiempo puede haber osteomalacia (por deficiencia de calcio y vitamina D) u osteítis fibrosa quística (por acción excesiva de la PTH sobre el hueso).

En pacientes con insuficiencia renal tratados con diálisis prolongadas se observan otros dos trastornos esqueléticos. El depósito de aluminio (véase más adelante en este capítulo), que se acompaña de una enfermedad parecida a la osteomalacia y otra entidad caracterizada por un recambio óseo bajo que se denomina osteopatía "aplásica" o "adinámica"; las concentraciones de la PTH son inferiores a las que existen en el hiperparatiroidismo secundario habitual. Se cree que este trastorno es producido, al menos en parte, por la excesiva supresión de la PTH, que puede ser incluso mayor que la que se apreciaba antes, dado que, como ya se ha dicho, el inmunoanálisis de la PTH en gran parte de los sistemas comercializados para medirla detecta una parte de la hormona sin actividad biológica porque no tiene la longitud completa (véase más adelante) pero se puede tratar de fragmentos truncados en el extremo aminoterminal que no activan el receptor 1 de hormona paratiroidea (PTH1R).

Rx HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO

El tratamiento médico que se emplea para contrarrestar el hiperparatiroidismo secundario consiste en reducir el fosfato sanguíneo excesivo por medio de la restricción del consumo de fosfatos, el uso de antiácidos no absorbibles y la administración cuidadosa y selectiva de calcitriol (0.25 a 2.0 μg/día); es mejor el carbonato cálcico que los antiácidos con aluminio para evitar una intoxicación por aluminio. Sin embargo, con frecuencia se usan geles sintéticos que también se unen al fosfato (como sevelamer; cap. 274), con la ventaja de evitar no sólo la retención del aluminio, sino también el incremento excesivo del calcio. El uso intravenoso de calcitriol, que a veces se administra en varios bolos por semana, ayuda a controlar el hiperparatiroidismo secundario. El tratamiento médico agresivo con frecuencia (aunque no siempre) corrige el hiperparatiroidismo y todos sus síntomas y manifestaciones.

Unos cuantos pacientes presentan manifestaciones graves de hiperparatiroidismo secundario, como hipercalciemia, prurito, calcificaciones de partes blandas y dolores óseos a pesar de las enérgicas medidas dirigidas a suprimir el hiperparatiroidismo. La hipersecreción de PTH que no responde al tratamiento médico, un estado de hiperparatiroidismo grave de pacientes con insuficiencia renal que requiere cirugía de las paratiroides ha sido denominado *hiperparatiroidismo terciario*. La cirugía paratiroide es necesaria para controlar esta enfermedad. Con base en los estudios genéticos de las muestras de estos pacientes, sabemos que la aparición de una función paratiroide autónoma se debe al sobrecrecimiento monoclonal de una o más glándulas previamente hiperplásicas. La reacción adaptativa se ha convertido en un aspecto contribuyente independiente a la enfermedad; esto parece poner de relieve la importancia de la asistencia médica óptima para reducir la reacción proliferativa de las células paratiroideas que permite el cambio genético irreversible.

Intoxicación por aluminio. La intoxicación por aluminio y la frecuente hipercalciemia como complicación del tratamiento médico puede aparecer en pacientes sometidos a diálisis crónica; sus manifestaciones consisten en demencia aguda y resistente al tratamiento y osteomalacia grave. Puede haber dolores óseos, numerosas fracturas, especialmente de costillas y pelvis, que no consolidan y miopatía proximal. Cuando estos pacientes se tratan con vitamina D o calcitriol aparece hipercalciemia, a causa de la menor capacidad de respuesta del esqueleto. El aluminio se encuentra en los puntos de mineralización osteoide, la actividad osteoblástica es mínima y está disminuida la incorporación del calcio al esqueleto. La prevención se consigue al evitar el exceso de aluminio en los líquidos de la diálisis; el tratamiento consiste en movilizar el aluminio por medio del empleo de desferoxamina, un quelante (cap. 354).

Síndrome de leche y alcalinos. Este trastorno se debe a la ingestión excesiva de calcio y antiácidos absorbibles, como la leche o el carbonato de calcio y es menos frecuente desde que existen antiácidos no absorbibles y otros fármacos eficaces para tratar la enfermedad ulceropéptica. Sin embargo, el incremento del empleo del carbonato cálcico para el tratamiento de la osteoporosis ha hecho que reaparezca el síndrome. Se han descrito diversas presentaciones clínicas (agudas, subagudas y crónicas), propias todas ellas de hipercalciemia, alcalosis e insuficiencia renal. La forma crónica de la enfermedad, denominada *síndrome de Burnett* se asocia con una lesión renal irreversible. El síndrome agudo desaparece si se interrumpe el aporte excesivo de calcio y alcalinos absorbibles.

En la patogenia debe ser importante la predisposición individual, pues hay muchos pacientes que se tratan con carbonato cálcico y no padecen este síndrome. Una variable es la absorción fraccionada de calcio, que depende de la cantidad de calcio ingerida. Algunas personas absorben gran cantidad de calcio incluso al tomar diariamente cantidades tan altas como 2 g o más de calcio elemental, en lugar de tener una absorción baja cuando ingieren mucho calcio, como ocurre en la mayoría de las personas sanas. Se sostiene que la ligera hipercalciemia que aparece después de las comidas en esos pacientes favorece la aparición de alcalosis. El desarrollo de la hipercalciemia causa una mayor excreción de sodio y cierta pérdida del agua corporal total. Estos fenómenos y quizá también cierta inhibición de la secreción endógena de PTH causada por ligera hipercalciemia producen aumento de la reabsorción de bicarbonato y alcalosis mientras prosigue la ingestión de carbonato cálcico. La alcalosis por sí sola incrementa selectivamente la reabsorción de calcio en la nefrona distal y, de esa manera, agrava la hipercalciemia. El ciclo de hipercalciemia leve → retención de bicarbonato → alcalosis → retención renal de calcio → hipercalciemia acentuada se perpetúa y agrava la hipercalciemia y alcalosis mientras continúa la ingestión de calcio y de alcalinos absorbibles.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL: PRUEBAS ESPECIALES

Para hacer el diagnóstico diferencial de la hipercalciemia lo mejor es atender a los criterios clínicos, pero el radioinmunoanálisis de la PTH sirve para distinguir las causas principales (fig. 347-6). Las manifestaciones clínicas que merecen subrayarse son la existencia o ausencia de signos o síntomas de la enfermedad y los indicios de cronicidad. Si se excluye la fatiga o la depresión, más de 90% de los pacientes con hiperparatiroidismo primario presentan *hipercalciemia asintomática*; en la hipercalciemia asociada al cáncer suele haber síntomas propios de la neoplasia maligna. No pasan de 10% los casos de hipercalciemia secundaria que son ajenos al hiperparatiroidismo y al cáncer y algunos trastornos que no dependen de las paratiroides se acompañan de manifestaciones claras como insuficiencia renal.

El hiperparatiroidismo es el diagnóstico más probable en los pacientes con *hipercalciemia crónica*. Si la hipercalciemia se ha manifestado durante más de un año se puede excluir al cáncer como trastorno causante. Un dato llamativo de la hipercalciemia asociada a un trastorno maligno es su rapidez evolutiva, pues los signos y síntomas de la neoplasia subyacente se manifiestan en los meses que siguen al hallazgo de la hipercalciemia. Aunque los aspectos clínicos son útiles para diagnosticar correctamente la causa de una hipercalciemia, las pruebas de laboratorio son esenciales para establecer el diagnóstico definitivo. El radioinmunoanálisis de la PTH debería servir para distinguir el hiperparatiroidismo de todas las demás causas de hipercalciemia, ya que en el primer caso hay concentraciones altas de PTH a pesar de la hipercalciemia, mientras que los pacientes con cáncer y otras causas de hipercalciemia (salvo los trastornos regulados por la PTH, como la hipercalciemia inducida por el litio) tienen concentraciones hormonales subnormales o indetectables. Los análisis basados en el método del doble anticuerpo para la detección de PTH tienen una sensibilidad (especialmente si se estudia simultáneamente el calcio

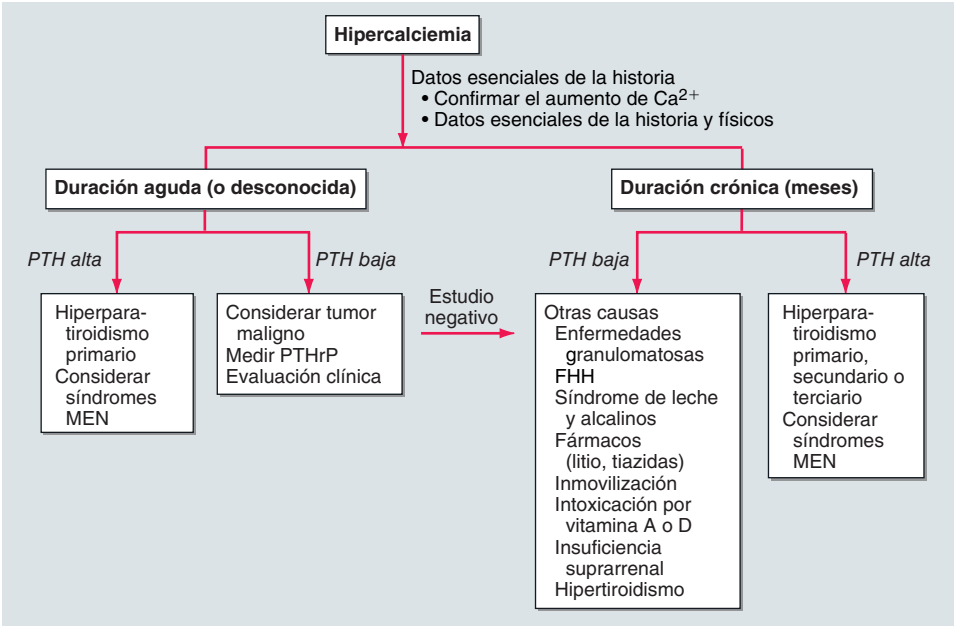

FIGURA 347-6. Algoritmo para el estudio de un paciente con hipercalciemia. Véanse los detalles en el texto. FHH, hipercalciemia hipercalciúrica familiar; MEN, neoplasia endocrina múltiple; PTH, hormona paratiroidea; PTHrP, péptido relacionado con la hormona paratiroidea.

en suero) y especificidad muy altas para el diagnóstico del hiperparatiroidismo primario (fig. 347-4).

En resumen, las concentraciones de la PTH están elevadas en más de 90% de los casos de hipercalciemia relacionada con las paratiroides, son bajas o indetectables en la hipercalciemia relacionada con cáncer y normales o indetectables en las causas de hipercalciemia relacionadas con vitamina D y con un recambio óseo elevado. Debido a la especificidad del inmunoanálisis de la PTH y la elevada frecuencia del hiperparatiroidismo en pacientes con hipercalciemia, está indicado cuantificar la PTH en todos los pacientes hipercalciémicos salvo que haya un cáncer o un trastorno específico ajeno a las paratiroides. Los análisis de PTH positivos falsos son raros. Hay muy pocas publicaciones de producción ectópica de un exceso de PTH por parte de tumores no paratiroideos. Los inmunoanálisis de PTHrP son útiles para el diagnóstico de ciertos tipos de hipercalciemia asociada a tumores malignos. Aunque la FHH está relacionada con las paratiroides, la enfermedad se debe enfocar de forma distinta a los hiperparatiroidismos. Las características clínicas y la baja excreción urinaria de calcio pueden ayudar a hacer la distinción. Debido a que tanto la incidencia de tumores malignos como la de hiperparatiroidismo aumentan con la edad, pueden coexistir como dos causas independientes de hipercalciemia.

Las concentraciones de $1,25(OH)_2D$ están elevadas en muchos pacientes (pero no en todos) con hiperparatiroidismo primario. En otros trastornos asociados a hipercalciemia, las concentraciones de $1,25(OH)_2D$ son bajas o normales. Como no todos los pacientes con hiperparatiroidismo tienen concentraciones elevadas de $1,25(OH)_2D$, y como no todos los hipercalciémicos sin hiperparatiroidismo tienen bajas concentraciones de $1,25(OH)_2D$, la prueba tiene escasa especificidad y no es rentable para el diagnóstico diferencial; la determinación de la $1,25(OH)_2D$ es decisiva para confirmar el origen de la hipercalciemia en la sarcoidosis y en ciertos linfomas.

En la figura 347-6 se muestra una estrategia de utilidad general. Si el paciente está *asintomático* y hay antecedentes de *cronicidad* de la hipercalciemia, es casi seguro que la causa es el hiperparatiroidismo. Si las concentraciones de PTH (que se miden al menos dos veces) están elevadas, se confirma la impresión clínica y no se necesita ninguna otra valoración. Cuando el padecimiento es de corta duración o no hay datos sobre la duración de la hipercalciemia, hay que pensar en un *cáncer oculto*; si las concentraciones de PTH no son elevadas, entonces se debe realizar un estudio concienzudo para buscar un cáncer, con radiografía de tórax, CT de tórax y abdomen y gammagrafía ósea. En estas situaciones pueden ser especialmente útiles los inmunoanálisis de PTHrP. Conviene prestar atención a los posibles indicios de un trastorno hematológico subyacente, como anemia, aumento de las globulinas plasmáticas o una inmunoelectroforesis sérica anormal; la gammagrafía ósea puede ser negativa en algunos pacientes con metástasis, así como en el mieloma múltiple. Finalmente, si un paciente con hipercalciemia crónica está asintomático pero no tiene concentraciones de PTH elevadas y basándose en la sintomatología es poco probable que sufra un cáncer, se debe buscar alguna otra causa de hipercalciemia crónica, como una sarcoidosis oculta. La recopilación cuidadosa de los antecedentes de ingestión de complementos dietéticos y de consumo de fármacos puede sugerir intoxicación con vitamina D o vitamina A, o bien empleo de tiazidas.

℞ ESTADOS HIPERCALCIÉMICOS

El tratamiento de la hipercalciemia varía en función de su gravedad **(cuadro 347-4)**. La hipercalciemia leve, <3.0 mmol/L (12 mg/100 ml) se puede tratar sólo con hidratación. La que es más acentuada [concentraciones de 3.2 a 3.7 mmol/L (13 a 15 mg/100 ml)] se debe tratar de manera más agresiva; por encima de esta concentración, la hipercalciemia es una amenaza para la vida y es necesario tomar medidas de urgencia. Con esta combinación de estrategias, en la mayoría de los pacientes se puede reducir la concentración del calcio sérico en 0.7 a 2.2 mmol/L (3 a 9 mg/100 ml) en 24 a 48 h, cantidad suficiente para aliviar los síntomas agudos, impedir la muerte por crisis hipercalciémica y conseguir una valoración diagnóstica. La segunda prioridad es el tratamiento del trastorno subyacente.

Puede aparecer hipercalciemia por liberación excesiva del calcio del esqueleto, por aumento de la absorción intestinal del calcio o por excreción insuficiente del calcio por el riñón. Si se conoce la patogenia de cada caso, es más fácil elegir el tratamiento adecuado. Por ejemplo, la hipercalciemia de los pacientes con tumores malignos se debe principalmente a liberación de calcio del esqueleto y, por tanto, apenas mejora con la restricción de calcio en la dieta. En cambio, los pacientes hipersensibles o intoxicados con vitamina D presentan absorción excesiva de calcio en el intestino y la restricción del calcio en la dieta les beneficia. El deterioro de la función renal o la reducción del líquido extracelular disminuyen la excreción renal de calcio. En esos casos, la rehidratación puede disminuir o neutralizar rápidamente la hipercalciemia, aunque persista el incremento de la resorción ósea. Como se ha señalado antes, cuanto más grave sea la hipercalciemia, mayor es el número de tratamientos combinados que se emplean a la vez. Las medidas de acción rápida (en horas) (rehidratación, diuresis forzada, calcitonina) se pueden emplear combinadas con los fármacos antirresortivos más eficaces, como los bisfosfonatos (ya que la hipercalciemia grave suele implicar que existe incremento de la resorción de hueso).

HIDRATACIÓN, MAYOR INGESTIÓN DE SAL, DIURESIS LEVE Y FORZADA. La primera norma del tratamiento es restablecer un grado de hidratación normal. La mayoría de los pacientes hipercalciémicos se deshidratan con el vómito, la inanición y los defectos de la capacidad renal para concentrar la orina inducidos por la hipercalciemia. La reducción consiguiente de la filtración glomerular se acompaña de un descenso adicional de la reabsorción tubular de sodio y de la eliminación del calcio. Al restablecer el volumen normal de líquido extracelular se corrigen estas alteraciones y aumenta la excreción de calcio por la orina en 2.5 a 7.5 mmol/día (100 a 300 mg/día). El aumento de la excreción urinaria de sodio a 400 a 500 mmol/día incrementa la excreción de calcio por la orina todavía más que la simple rehidratación. Una vez lograda la rehidratación, se puede administrar solución salina o bien furosemida o ácido etacrínico dos veces al día para inhibir el mecanismo de la reabsorción tubular del calcio (con cuidado para evitar la deshidratación). Cuando se combinan estas medidas, la excreción de calcio por la orina puede llegar a 12.5 mmol/día (500 mg/día) o más en gran número de hipercalciémicos. Como esto constituye un porcentaje considerable de la reserva del calcio intercambiable, la calciemia suele descender 0.25 a 0.75 mmol/L (1 a 3 mg/100 ml) en 24 h. Hay que tener cuidado para evitar el agotamiento de potasio y magnesio; la aparición de cálculos renales de calcio es una de las posibles complicaciones.

En circunstancias que amenazan la vida, las medidas citadas pueden llevarse a cabo de un modo más enérgico con la administración diaria de hasta 6 L de solución salina (900 mmol de sodio) con furosemida u otro diurético similar en dosis de hasta 100 mg cada 1 a 2 h, o con ácido etacrínico en dosis de 40 mg cada 1 a 2 h. La excreción urinaria de calcio puede superar los 25 mmol/día (1 000 mg/día) y la calciemia puede descender 1 mmol/L (4 mg/100 ml) o más en 24 h. Es inevitable el agotamiento del potasio y el magnesio salvo que se administren dosis sustitutivas de los mismos y a veces se desencadena edema pulmonar. Estas eventuales complicaciones se pueden evitar al vigilar cuidadosamente la presión venosa central y las concentraciones de electrólitos en plasma o en orina; puede ser necesario el cateterismo vesical. Estas medidas terapéuticas se deben complementar con un

CUADRO 347-4 ASPECTOS DEL TRATAMIENTO DE LA HIPERCALCIEMIA GRAVE

Tratamiento	Inicio de la acción	Duración de la acción	Ventajas	Desventajas
Tratamientos de máxima utilidad				
Hidratación con solución salina	Horas	Durante la administración	Se necesita rehidratación invariablemente	Sobrecarga de volumen, descompensación cardiaca, vigilancia estrecha, trastorno electrolítico, incomodidad
Diuresis forzada; solución salina más diurético de asa	Horas	Durante el tratamiento	Acción rápida	
Bisfosfonatos				
De primera generación: etidronato	1-2 días	5-7 días a las dosis empleadas	Primer bisfosfonato disponible; inicio intermedio de la acción	Menos eficaz que otros bisfosfonatos
De segunda generación: pamidronato	1-2 días	10-14 días a semanas	Alta potencia; inicio intermedio de la acción	Fiebre en 20%, hipofosfatemia, hipocalciemia, hipomagnesiemia
De tercera generación: zolendronato	1-2 días	>3 semanas	Alta potencia; administración IV rápida; acción de duración prolongada	Menores; fiebre, rara vez hipocalciemia o hipofosfatemia
Calcitonina	Horas	1-2 días	Inicio rápido de la acción; útil como medicación adjunta en la hipercalciemia grave	Taquifilaxis rápida
Tratamientos especiales				
Fosfato				
Oral	24 h	Durante la administración	Tratamiento crónico (con hipofosfatemia); toxicidad baja si P <4 mg/100 ml	Empleo limitado, salvo como coadyuvante o para el tratamiento crónico
Intravenoso	Horas	Durante la administración y 24-48 h después de ésta	Acción rápida, muy potente pero *empleada rara vez* salvo en caso de hipercalciemia grave y descompensación cardiaca y renal	Calcificación ectópica; lesión renal, hipocalciemia letal
Glucocorticoides	Días	Días, semanas	Tratamiento oral, fármaco antitumoral	Activos sólo en caso de ciertas enfermedades malignas; efectos adversos de estos fármacos
Diálisis	Horas	Durante la administración y 24-48 h después de ésta	De utilidad en la insuficiencia renal; su efecto se inicia en plazo de horas; puede corregir de inmediato la hipercalciemia que amenaza la vida	Procedimiento complejo que se reserva para circunstancias extremas o especiales

bloqueo de la resorción ósea que comienza a ser eficaz unos días después, porque es difícil mantener la diuresis forzada incluso en pacientes con buena función cardiorrespiratoria y renal.

BISFOSFONATOS. Los bisfosfonatos son análogos del pirofosfato con gran afinidad por el hueso, especialmente por las zonas de recambio óseo elevado, donde actúan como poderosos inhibidores de la resorción ósea. Estos compuestos con afinidad por el hueso son estables *in vivo* porque las enzimas fosfatasas no pueden hidrolizar el enlace central de carbono-fósforo-carbono. Los bisfosfonatos se acumulan en las áreas de recambio óseo intenso y son captados por los osteoclastos, a los que, seguidamente, inhiben por un mecanismo de acción complejo. Los bisfosfonatos pueden alterar el funcionamiento de la bomba de protones o reducir la liberación de las hidrolasas ácidas de los lisosomas extracelulares contiguos al hueso mineralizado. También pueden inhibir la diferenciación de los precursores de monocito-macrófago y su conversión en osteoclastos, además de tener, posiblemente, efectos sobre los osteoblastos. Las moléculas de bisfosfonatos que contienen grupos amino en la estructura de la cadena lateral (véase más adelante en este capítulo) interfieren con la prenilación de las proteínas y pueden llevar a apoptosis celular. Los bisfosfonatos que no contienen grupos amino, pero que también son muy eficaces, se metabolizan igualmente a productos citotóxicos.

El bisfosfonato que se empleó con amplitud inicialmente en el ejercicio clínico, etidronato, resultó eficaz pero tenía varias desventajas, entre ellas capacidad para inhibir la formación ósea al igual que para bloquear la resorción. A continuación aparecieron varios compuestos de segunda generación que se han convertido en las piedras angulares del tratamiento contra la resorción en los casos de hipercalciemia y osteoporosis. Los nuevos bisfosfonatos tienen una tasa altamente favorable de bloqueo de la resorción en comparación con la inhibición de la formación de hueso; inhiben la resorción esquelética regulada por osteoclastos y a la vez no producen defectos de la mineralización a dosis ordinarias. Aunque los bisfosfonatos tienen estructuras semejantes, varían diversas características de éstos como vía de administración, eficacia, toxicidad y efectos adversos. La potencia de estos compuestos para la inhibición de la resorción ósea varía 10 000 veces, con incremento progresivo a partir de etidronato y subsecuentemente tiludronato, pamidronato, alendronato, risedronato y zolendronato. El alendronato y el risedronato orales están aprobados para el tratamiento de osteoporosis en Estados Unidos y en otros países. El uso intravenoso de pamidronato y zolendronato está aprobado para el tratamiento de hipercalciemia en Estados Unidos; una dosis de 30 a 90 mg de pamidronato, administrado en dosis única intravenosa durante unas cuantas horas, normaliza el calcio sérico en 24 a 48 h y su efecto dura varias semanas en 80 a 100% de los pacientes. En una comparación directa, una dosis de 4 u 8 mg de zolendronato en infusión durante 5 min tiene un efecto más rápido y sostenido que el pamidronato.

Estos fármacos se utilizan con frecuencia en pacientes con cáncer. Por ejemplo, se observan mejorías absolutas en la supervivencia con pamidronato y zolendronato en mieloma múltiple. Sin embargo, aunque todavía son raros, cada vez hay más informes de necrosis mandibular, en especial después de una cirugía dental y sobre todo en pacientes con cáncer tratados con dosis múltiples de los bisfosfonatos más potentes.

CALCITONINA. La calcitonina actúa unas cuantas horas después de su administración a través de receptores en los osteoclastos. Bloquea la resorción ósea y además aumenta la excreción urinaria de calcio porque inhibe la reabsorción tubular renal de calcio. Si se administra como fármaco único, después de 24 h de uso la calcitonina produce un descenso mínimo del calcio. La taquifilaxia, un fenómeno conocido con este fármaco, parece explicar los resultados, ya que el fármaco es efectivo en las primeras horas de uso. No obstante, en la hipercalciemia potencialmente letal, se puede usar con eficacia la calcitonina en las primeras 24 h en combinación con rehidratación y diuresis salina, aunque con efectos más persistentes que un bisfosfonato administrado simultáneamente como el pamidronato. Las dosis habituales de calcitonina son 2 a 8 U/kg de peso por vía intravenosa, subcutánea o intramuscular cada 6 a 12 horas.

OTROS TRATAMIENTOS. La *plicamicina* (llamada antes mitramicina), que inhibe la resorción ósea, ha sido un fármaco de utilidad pero se prescribe poco en la actualidad a causa de su toxicidad y de la eficacia de los bisfosfonatos. La plicamicina se debe administrar por vía intravenosa, ya sea en forma de dosis rápida o en venoclisis lenta; la dosis ordinaria es de 25 μg/kg de peso corporal. El *nitrato de galio* ejerce una acción hipocalciémica al inhibir la resorción ósea y alterar la estructura de los cristales óseos. No se emplea con frecuencia en la actualidad porque se cuenta con otras alternativas mejores.

Los *glucocorticoides* tienen utilidad, de manera particular, para tratar la hipercalciemia que complica a ciertos trastornos malignos. Incrementan la excreción urinaria de calcio y disminuyen su absorción intestinal cuando se administran a dosis farmacológicas, pero también producen equilibrio negativo del calcio esquelético. En las personas sanas y en pacientes con hiperparatiroidismo primario, los glucocorticoides no modifican las concentraciones del calcio sérico. Sin embargo, en pacientes con hipercalciemia por ciertos cánceres osteolíticos, pueden ser eficaces gracias a sus efectos antitumorales. Los cánceres donde la hipercalciemia mejora con los glucocorticoides son el mieloma múltiple, leucemias, enfermedad de Hodgkin, otros linfomas y carcinoma de mama, al menos en sus primeras fases evolutivas. También son eficaces para combatir la hipercalciemia por intoxicación con vitamina D y sarcoidosis. Los glucocorticoides también son útiles en una forma rara de hipercalciemia que ahora se reconoce en ciertos trastornos autoinmunitarios en los cuales los anticuerpos desactivadores contra el receptor imitan la FHH. Los glucocorticoides disminuyen de manera

efectiva las concentraciones elevadas de PTH y calcio. En todos los casos citados, la acción hipocalciémica aparece en unos días y la dosis habitual de glucocorticoides es de 40 a 100 mg/día de prednisona (o su equivalente) repartidos en cuatro tomas. Los efectos secundarios del tratamiento prolongado con glucocorticoides son aceptables en algunas circunstancias.

La hipercalciemia complicada con insuficiencia renal es difícil de corregir con tratamiento médico; el tratamiento de elección suele ser la *diálisis*. La diálisis peritoneal con líquidos exentos de calcio es capaz de eliminar 5 a 12.5 mmol (200 a 500 mg) de calcio en 24 a 48 h y de reducir la calciemia en 0.7 a 3 mmol/L (3 a 12 mg/100 ml). Durante la diálisis se pierden grandes cantidades de fosfato, lo que habitualmente produce un descenso de las concentraciones séricas de fosfato inorgánico, lo cual agrava la hipercalciemia. Por tanto, después de la diálisis hay que medir las concentraciones séricas de fosfato inorgánico y añadir complementos de fosfato a la dieta o a los líquidos de la diálisis, si es necesario.

El tratamiento con *fosfato* por vía oral o intravenosa tiene una función limitada en ciertas circunstancias (cap. 346). Al corregir la hipofosfatemia disminuye la concentración sérica de calcio por diversos mecanismos, entre ellos intercambio con el calcio óseo. El tratamiento oral ordinario es de 1 a 1.5 g de fósforo diarios durante varios días, repartidos en dosis fraccionadas. Se cree, aunque aún no se ha establecido, que no ocurre toxicidad si el tratamiento se limita a la normalización de las concentraciones séricas de fosfato inorgánico.

Cuando la concentración sérica de fosfato inorgánico se eleva por encima de lo normal, las concentraciones séricas de calcio descienden a veces en forma acentuada. Uno de los tratamientos existentes de mayor eficacia para combatir la hipercalciemia grave es el fosfato por vía intravenosa, pero esta medida tiene efectos tóxicos e incluso peligrosos (hipocalciemia letal). Por estas razones, se usa raras veces y sólo en pacientes con hipercalciemia grave e insuficiencia cardiaca o renal, cuando la mejor alternativa, la diálisis, es imposible o inaccesible.

RESUMEN. En el cuadro 347-4 se citan los diversos tratamientos de la hipercalciemia. La elección depende de la enfermedad subyacente, gravedad de la hipercalciemia, concentración sérica de fosfato inorgánico y de las funciones renal, hepática y de la médula ósea. La hipercalciemia leve [≤3 mmol/L (12 mg/100 ml)] se puede tratar habitualmente primero con hidratación. La hipercalciemia grave [≥3.7 mmol/L (15 mg/100 ml)] se debe corregir inmediatamente. Se debe dar calcitonina por su acción rápida, aunque breve, como bloqueador de la resorción ósea y conviene administrar pamidronato o zolendronato por vía intravenosa aunque sus efectos tarden en aparecer uno a dos días. Además, en las primeras 24 a 48 h se provoca una diuresis enérgica de sodio y calcio, después de la hidratación inicial, que se obtiene al administrar solución salina y grandes dosis de furosemida y ácido etacrínico; este tratamiento sólo se debe iniciar si se garantiza una vigilancia adecuada y hay buena función cardiaca y renal. De lo contrario, puede ser necesaria una diálisis. Los grados intermedios de hipercalciemia, entre 3 y 3.7 mmol/L (12 a 15 mg/100 ml) se deben tratar con hidratación enérgica y la combinación más adecuada para cada paciente que se emplea en la hipercalciemia grave.

HIPOCALCIEMIA (Véase también cap. 47.)

FISIOPATOLOGÍA DE LA HIPOCALCIEMIA: CLASIFICACIÓN BASADA EN EL MECANISMO

La *hipocalciemia crónica* es menos frecuente que la hipercalciemia; las causas son insuficiencia renal crónica, hipoparatiroidismo hereditario y adquirido, deficiencia de vitamina D, seudohipoparatiroidismo (PHP) e hipomagnesiemia.

Se observa hipocalciemia aguda más que crónica en pacientes graves o como consecuencia de ciertos fármacos y a menudo no requiere tratamiento específico. Se manifiesta hipocalciemia transitoria en caso de septicemia grave, quemaduras, insuficiencia renal aguda y grandes transfusiones de sangre con citrato. Se ha publicado que incluso 50% de los pacientes de una unidad de cuidados intensivos tiene concentraciones de calcio inferiores a 2.1 mmol/L (8.5 mg/100 ml), pero el descenso del calcio ionizado no ocurre en algunos casos. En pacientes con septicemia grave, el calcio ionizado puede disminuir (hipocalciemia verdadera), pero en otros enfermos graves el descenso de la concentración del calcio total se debe a hipoalbuminemia. La alcalosis favorece la unión del calcio a las proteínas y en esa circunstancia se debe cuantificar directamente el calcio ionizado.

Ciertos medicamentos como la protamina, la heparina y el glucagon pueden causar hipocalciemia transitoria. Estas formas de hipocalciemia no se acompañan de tetania y desaparecen al mejorar el estado general del paciente. La hipocalciemia consecutiva a transfusiones repetidas de sangre con citrato también se resuelve con rapidez.

Los pacientes con *pancreatitis aguda* tienen hipocalciemia durante la fase de inflamación aguda y su gravedad varía según la gravedad de la pancreatitis. Sigue sin conocerse bien la causa de la hipocalciemia. Se han descrito concentraciones de PTH bajas, normales o elevadas y se ha invocado tanto una resistencia a la PTH como una menor secreción de esta hormona. En ocasiones se descubre a un paciente anciano que, sin causa evidente y con escasos síntomas, presenta concentraciones de calcio total y de calcio ionizado prolongadamente reducidos sin una patogenia clara.

Sin embargo, la hipocalciemia crónica suele dar síntomas y exige tratamiento. Las manifestaciones neuromusculares y neurológicas de la hipocalciemia crónica consisten en espasmos musculares, espasmos carpopedios, gesticulación facial y, en casos extremos, espasmos laríngeos y convulsiones. Puede aparecer paro respiratorio. En algunos pacientes con hipocalciemia antigua sobreviene hipertensión intracraneal asociada con frecuencia a edema de papila y alteraciones mentales como irritabilidad, depresión y psicosis. El intervalo QT del electrocardiograma está prolongado a diferencia del acortamiento que produce la hipercalciemia. Se observan arritmias y los digitálicos pueden perder parte de su eficacia. A veces hay cólicos y malabsorción crónica. Para confirmar la tetania latente se pueden explorar los signos de Chvostek o de Trousseau.

La clasificación de la hipocalciemia que se ofrece en el **cuadro 347-5** se basa en el supuesto de que la PTH regula en forma instantánea la concentración plasmática de calcio dentro de estrechos límites y, por tanto, la aparición de hipocalciemia indica una falla de la acción homeostática de la PTH. La falta de respuesta a la administración de PTH se puede deber a insuficiencia hereditaria o adquirida de las paratiroides si la PTH es ineficaz en los órganos efectores o si la acción de la hormona es superada por la pérdida del calcio en el líquido extracelular a un ritmo más rápido que el de su reposición.

AUSENCIA DE PTH

El hipoparatiroidismo, sea hereditario o adquirido, tiene varios elementos comunes. Los síntomas de la hipocalciemia no tratada aparecen en ambas formas de hipoparatiroidismo, aunque habitualmente el hipoparatiroidismo hereditario comienza de un modo más gradual y se asocia a defectos del desarrollo. La calcificación de los núcleos basales y los síndromes extrapiramidales son más frecuentes y aparecen antes en el hipoparatiroidismo hereditario. En años previos, el hipoparatiroidismo adquirido secundario a la cirugía del cuello era más frecuente que el hipoparatiroidismo hereditario, pero la frecuencia de la insuficiencia paratiroidea inducida por la cirugía ha disminuido desde que se han perfeccionado las técnicas quirúrgicas que respetan las paratiroides y desde que se emplea menos la cirugía en hipertiroidismo. El PHP, que es un ejemplo de la ineficacia de la PTH más que una falla de la producción hormonal de las paratiroides, tiene varias manifestaciones clínicas en común con el hipoparatiroidismo, como las calcificaciones extraóseas y los síntomas extrapiramidales, es decir, hipercinesias coreoatetósicas y distonías.

En ambos trastornos hay edema de papila e hipertensión intracraneal, como también alteraciones ungueales crónicas, del cabello y cataratas por alteraciones del cristalino, que suelen ser reversibles al corregir la hipocalciemia. Ciertas manifestaciones cutáneas, como la alopecia y candidosis, se observan

CUADRO 347-5 CLASIFICACIÓN FUNCIONAL DE LA HIPOCALCIEMIA (EXCLUIDOS LOS TRASTORNOS NEONATALES)

Ausencia de PTH	
Hipoparatiroidismo hereditario	Hipomagnesiemia
Hipoparatiroidismo adquirido	
PTH ineficaz	
Insuficiencia renal crónica	Vitamina D activa ineficaz
Ausencia de vitamina D activa	Malabsorción intestinal
Descenso de la ingestión dietética o exposición al sol	Raquitismo dependiente de la vitamina D tipo II
Metabolismo defectuoso:	Seudohipoparatiroidismo
Tratamiento con anticonvulsivos	
Raquitismo dependiente de la vitamina D tipo I	
Acción de la PTH superada	
Hiperfosfatemia aguda y acentuada	Osteítis fibrosa después de la paratiroidectomía
Lisis tumoral	
Insuficiencia renal aguda	
Rabdomiólisis	

Nota: PTH, hormona paratiroidea.

exclusivamente en el hipoparatiroidismo hereditario asociado a la insuficiencia autoinmunitaria poliglandular (cap. 345).

La hipocalciemia asociada a hipomagnesiemia se acompaña de deficiencia de liberación de PTH y de menor reactividad a la hormona. Los pacientes con hipocalciemia secundaria a hipomagnesiemia tienen concentraciones bajas o nulas de PTH que indican la menor liberación de la hormona a pesar del estímulo fisiológico máximo que representa la hipocalciemia. Las concentraciones plasmáticas de PTH se normalizan al corregir la hipomagnesiemia. Por tanto, el hipoparatiroidismo con concentraciones reducidas de PTH se puede deber a insuficiencia glandular, hereditaria unas veces y adquirida otras, o a un trastorno funcional agudo pero reversible de las glándulas (hipomagnesiemia).

Alteraciones genéticas e hipoparatiroidismo hereditario. El hipoparatiroidismo hereditario puede aparecer como un trastorno aislado no asociado a otras manifestaciones endocrinas ni cutáneas (hipoparatiroidismo idiopático) o, con más frecuencia, se puede acompañar de otros trastornos, como hipoplasia del timo o insuficiencia funcional de otros órganos endocrinos, como las suprarrenales, tiroides u ovario (cap. 345). Las formas idiopáticas y hereditarias del hipoparatiroidismo se manifiestan muchas veces en el primer decenio de la vida, pero pueden aparecer más adelante.

Los defectos genéticos relacionados con hipoparatiroidismo son raros, pero sirven para mostrar la complejidad del desarrollo orgánico; la biosíntesis y secreción hormonal, y los patrones hísticos específicos de la función efectora pancreática. A menudo, el hipoparatiroidismo es aislado, lo que indica un trastorno funcional muy específico. Cuando el hipoparatiroidismo se relaciona con otros defectos en el desarrollo u orgánicos, el tratamiento de la hipocalciemia aún puede ser efectivo.

Una forma rara de hipoparatiroidismo que se asocia a desarrollo defectuoso del timo y las paratiroides es el denominado *síndrome de DiGeorge* o *síndrome velocardiofacial*. Existen defectos congénitos del aparato cardiovascular, faciales y del desarrollo y la mayoría de los pacientes muere al principio de la infancia por infecciones graves, hipocalciemia y convulsiones o por complicaciones cardiovasculares. No obstante, algunos llegan a adultos y existen formas incompletas más leves. La mayor parte de los casos son esporádicos, aunque se ha descrito una forma autosómica dominante que implica microdeleciones en el cromosoma 22q11.2. Se observan deleciones más limitadas en esta región en las formas incompletas del síndrome de DiGeorge, que aparecen en la infancia o la adolescencia y se manifiestan principalmente por insuficiencia de las glándulas paratiroides. El defecto en el cromosoma 22 se denomina *DSG1*; recientemente se reconoció también un defecto en el cromosoma 10p, ahora llamado *DSG2*. Los fenotipos son similares. Los estudios del defecto en el cromosoma 22 señalan a un factor de transcripción, TBX1. Las deleciones del gen de ratón ortólogo muestran un fenotipo similar al síndrome humano.

Se ha estudiado a nivel genético otro defecto autosómico dominante del desarrollo que causa hipoparatiroidismo, sordera y displasia renal (*hypoparathyroidism, deafness, and renal dysplasia*, HDR). Las anormalidades citogénicas en algunas familias, no en todas, orientan hacia defectos por translocación en el cromosoma 10, como en el síndrome de DiGeorge. Sin embargo, la falta de inmunodeficiencia y los defectos cardiacos distinguen ambos síndromes. Los modelos de ratón y el análisis por deleción en algunos pacientes con HDR apuntan hacia la transcripción del factor GATA3, que es importante en el desarrollo embrionario y se expresa en el riñón en desarrollo, estructuras del oído y las paratiroides.

Se conoce otro par de trastornos del desarrollo, que afectan a las paratiroides. El *síndrome de Kenney-Caffey* incluye hipoparatiroidismo, talla baja, osteoesclerosis y huesos corticales gruesos. Un defecto que se observa en pacientes del Medio Oriente, incluido el linaje beduino, se conoce como *síndrome de Sanjad-Sakati*, también presenta talla baja y otros rasgos dismórficos. Este síndrome tiene una transmisión autosómica recesiva clara y afecta a un gen del cromosoma 1q42-q43. Parece que en ambos síndromes participa una proteína acompañante llamada *TBCE*, relevante para la función de la tubulina.

El hipoparatiroidismo puede aparecer con un síndrome autoinmunitario hereditario complejo con falla de las suprarrenales, ovarios, sistema inmunitario y paratiroides, además de candidosis mucocutánea recurrente, alopecia, vitíligo y anemia perniciosa (cap. 345). Ya se identificó el gen causante en el cromosoma 21q22.3. El producto proteico, que parece un factor de transcripción, se denominó *regulador autoinmunitario*, o AIRE. Muchas familias finlandesas con este trastorno tienen una mutación en el codón de paro, a menudo conocido como *deficiencia poliglandular autoinmunitaria tipo 1*.

El hipoparatiroidismo se presenta en dos trastornos relacionados con disfunción mitocondrial y miopatía, uno llamado *síndrome de Kearns-Sayre* (*Kearns-Sayre syndrome*, KSS), con oftalmoplejía y retinopatía pigmentaria y el otro llamado *síndrome MELAS*, con encefalopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios similares a apoplejía (*mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes*). Se identificaron mutaciones o deleciones en genes mitocondriales.

Diferentes formas de hipoparatiroidismo, todas raras, se ven como defectos aislados; los mecanismos genéticos son diversos. La herencia incluye modos autosómico dominante, autosómico recesivo y ligado a X. Se han reconocido tres defectos autosómicos separados que afectan al gen paratiroideo: uno es dominante, los otros dos son recesivos. La forma dominante tiene una mutación puntual en la secuencia inicial, una región crítica implicada en el transporte intracelular del precursor hormonal. Una mutación de arginina por cisteína interfiere con la transformación del precursor y parece bloquear el producto del alelo normal. Las otras dos formas son recesivas. Una mutación puntual también bloquea la división del precursor de PTH, pero requiere de ambos alelos para causar hipoparatiroidismo. La tercera forma implica el cambio de una sola base de nucleótido, lo que deriva en un defecto que divide un exón; el exón perdido contiene al promotor, por lo que el gen queda silencioso. Se ha descrito una forma de hipoparatiroidismo recesiva ligada a X en varones y el defecto se localizó en el cromosoma Xq26-q27, tal vez afecte al gen *SOX3*.

Se detectan anormalidades en el receptor sensible a calcio (*calcium-sensing receptor*, CaSR) en tres trastornos hipocalciémicos distintivos. Todos son raros, pero se han encontrado al menos 10 mutaciones distintas con ganancia de función en una forma de hipocalciemia llamada *hipercalciuria hipocalciémica autosómica dominante* (*autosomal dominant hypocalcemic hypercalciuria*, ADHH). El receptor percibe la concentración ambiental de calcio como excesivo y suprime la secreción de PTH, lo que causa hipocalciemia. La hipocalciemia se agrava por la actividad constitutiva del receptor en el túbulo renal, lo que causa pérdida de calcio. Es importante identificar el síndrome porque los esfuerzos para tratar la hipocalciemia con análogos de vitamina D y aumento del calcio por vía oral exacerba la secreción urinaria de calcio que ya es excesiva (varios gramos o más en 24 h), lo que conduce a daño renal irreversible por cálculos y calcificación ectópica.

El *síndrome de Bartter* es un grupo de trastornos relacionados con alteraciones electrolíticas y acidobásicas en el equilibrio, a veces con nefrocalcinosis y otras manifestaciones. Se afectan varios tipos de canales o transportadores iónicos. Resulta curioso que el *síndrome de Bartter tipo V* incluya trastornos electrolíticos y del pH que se ven en otros síndromes, pero parece estar causado por una ganancia de función del CaSR. Es probable que el defecto sea más grave que en la ADHH y explica las manifestaciones que se observan aparte de hipocalciemia e hipocalciuria.

Como ocurre con los trastornos autoinmunitarios que bloquean el CaSR (explicados antes en los trastornos hipercalciémicos) hay autoanticuerpos que activan al menos en forma transitoria al CaSR, lo que suprime la secreción de PTH y produce hipocalciemia. Este trastorno, que puede aparecer y desaparecer se puede clasificar como una forma adquirida de hipoparatiroidismo, pero se enuncia aquí con otros trastornos que afectan al receptor sensible al calcio.

Hipoparatiroidismo adquirido. El *hipoparatiroidismo adquirido crónico* se debe a la extirpación quirúrgica involuntaria de todas las glándulas paratiroides; en algunos casos no se ha eliminado todo el tejido, pero el que queda sufre un deterioro del riego sanguíneo consecutivo a los cambios fibrosos que aparecen en el cuello después de la cirugía. Antiguamente, la causa más frecuente de hipoparatiroidismo adquirido era la cirugía tiroidea para tratar el hipertiroidismo. Actualmente, el hipoparatiroidismo suele ser consecutivo a una intervención quirúrgica encaminada a corregir el hiperparatiroidismo, donde el cirujano, para evitar una resección demasiado escasa que resulte insuficiente para curar el hiperparatiroidismo, extirpa entonces demasiado tejido. La función paratiroidea a veces no se suprime por completo en todos los pacientes con hipoparatiroidismo posoperatorio.

Todavía hay causas más raras de hipoparatiroidismo crónico adquirido, como las lesiones por radiación secundarias al empleo de yodo radiactivo en el hipertiroidismo y las lesiones glandulares que sufren los pacientes con hemocromatosis o hemosiderosis consecutivas a transfusiones repetidas. Las infecciones pueden afectar a las paratiroides, pero no suelen producir hipoparatiroidismo porque es raro que se lesionen las cuatro glándulas.

El *hipoparatiroidismo transitorio* es frecuente después de la cirugía del hiperparatiroidismo. Pasado un intervalo variable de hipoparatiroidismo, se puede recuperar una función paratiroidea normal gracias a la hiperplasia o a

la recuperación del tejido restante. En ocasiones, esa recuperación tarda meses en producirse.

℞ HIPOPARATIROIDISMO ADQUIRIDO Y HEREDITARIO

El tratamiento del hipoparatiroidismo adquirido y hereditario consiste en reponer la vitamina D o $1,25(OH)_2D_3$ (calcitriol), combinado con una elevada ingestión oral de calcio. En la mayoría de los pacientes las concentraciones sanguíneas de calcio y fosfato se regulan satisfactoriamente, aunque algunos enfermos presentan resistencia y un equilibrio precario, con tendencia a alternar entre la hipocalciemia y la hipercalciemia de aparición brusca. En muchos pacientes, la vitamina D en dosis de 1 a 3 mg/día (40 000 a 120 000 U/día) combinada con 1 g o más de calcio elemental logra resultados satisfactorios. El amplio margen de dosis refleja la variabilidad que se produce de un paciente a otro, por lo que es necesario ajustar la dosis precisa en cada uno. En comparación con las dosis típicas necesarias en los individuos euparatiroideos, 200 U/día (en ancianos tan alto como 800 U/día), las dosis altas de vitamina D (tanto como 100 veces o más) necesarias en estos pacientes reflejan la escasa conversión de vitamina D en $1,25(OH)_2D$. Muchos médicos emplean ahora 0.5 a 1 μg de calcitriol para tratar a estos pacientes, especialmente si el control resulta difícil. A causa de su almacenamiento en la grasa, cuando se interrumpe la administración de vitamina D se requieren varias semanas para la desaparición de sus efectos biológicos, en comparación con unos cuantos días para que ocurra con los del calcitriol, que tiene un recambio rápido.

El calcio y la vitamina D por vía oral restablecen en general el equilibrio calcio-fosfatos, pero no suprimen la menor reabsorción urinaria del calcio típica del hipoparatiroidismo. Por lo tanto, hay que tratar de evitar una excreción excesiva de calcio por la orina después del tratamiento sustitutivo con vitamina D y calcio, pues de lo contrario se pueden formar cálculos renales. Los diuréticos tiazídicos disminuyen el calcio urinario hasta en 100 mg/día en pacientes con hipoparatiroidismo que toman vitamina D, siempre que mantengan una dieta pobre en sodio. Las tiazidas son útiles para aliviar la hipercalciuria y facilitan el control diario de estos pacientes.

Hipomagnesiemia. La hipomagnesiemia grave (menos de 0.4 mmol/L; menos de 0.8 meq/L) se acompaña de hipocalciemia (cap. 346). La restauración de la deficiencia de magnesio corporal total produce inversión rápida de la hipocalciemia. Por lo menos son dos las causas de esta última: secreción anormal de PTH y reactividad reducida a la PTH. **Consulte el capítulo 46 para encontrar una descripción de las causas y el tratamiento de la hipomagnesiemia.**

Los efectos del magnesio sobre la secreción de PTH son parecidos a los del calcio; la hipermagnesiemia inhibe la secreción de PTH y la hipomagnesiemia la estimula, pero estos efectos del magnesio sobre la PTH son poco importantes porque predominan los causados por el calcio. Se necesitan cambios más acentuados de magnesio que de calcio para que se modifique la secreción hormonal. Aun así, la hipomagnesiemia debería aumentar la secreción de PTH. De ahí que sorprenda encontrar una secreción de PTH amortiguada en caso de hipomagnesiemia acentuada. La explicación de este efecto paradójico es que la hipomagnesiemia acentuada y crónica es el reflejo de deficiencia intracelular de magnesio, el cual interfiere la secreción de PTH y la respuesta de los tejidos periféricos a la hormona. Se desconoce el mecanismo de los defectos celulares de la hipomagnesiemia, pero se ha propuesto la existencia de una adenilato ciclasa defectuosa (de la que el magnesio puede ser un cofactor).

Las concentraciones de PTH son imperceptibles o inapropiadamente bajas en caso de hipomagnesiemia importante a pesar del estímulo de la hipocalciemia grave y la restitución aguda del magnesio produce incremento rápido de la concentración de esta hormona. Con frecuencia no están elevadas las concentraciones séricas de fosfato, a diferencia de los casos de hipoparatiroidismo adquirido o idiopático, probablemente porque la deficiencia de fosfato es un acompañante frecuente de hipomagnesiemia.

En algunos pacientes aparece menor reactividad periférica al administrar PTH, lo que se traduce en una excreción urinaria subnormal de fósforo y AMP cíclico después de administrar PTH exógena a pacientes con hipocalciemia e hipomagnesiemia. En un mismo paciente se puede observar tanto secreción amortiguada de PTH como falta de respuesta del riñón a la PTH administrada. Cuando se repone rápidamente la falta de magnesio, la recuperación de las concentraciones de PTH a la normalidad o por encima de lo normal se puede anticipar en varios días a la normalización de las concentraciones del calcio.

℞ HIPOMAGNESIEMIA

Este trastorno se corrige con la restitución de magnesio. Ésta se debe efectuar por vía parenteral. Es necesario prestar atención al restablecimiento de la deficiencia intracelular, que puede ser considerable. Después de la administración intravenosa de magnesio, la concentración sérica de éste puede regresar transitoriamente a las concentraciones normales pero, a menos que el tratamiento para la restitución sea el adecuado, volverá a disminuir. Si la causa de la hipomagnesiemia es la pérdida renal de magnesio, quizá sea necesario administrarlo de manera crónica para prevenir las recurrencias.

INEFICACIA DE LA PTH

Se considera ineficaz a la PTH cuando el complejo receptor hormonal-proteína captadora de guanilnucleótido (PHP, véase más adelante en este capítulo) es defectuoso, cuando la acción estimulante de la PTH sobre la absorción del calcio de la dieta disminuye debido a la deficiencia o ineficacia de la vitamina D (defectos del receptor o de la síntesis) o en la insuficiencia renal crónica, donde hay deterioro de la acción hipercalciemiante de la hormona paratiroidea.

Característicamente, la hipofosfatemia es más acentuada que la hipocalciemia por la mayor secreción de PTH, que tiene una eficacia solamente parcial para elevar la calciemia, pero es capaz de favorecer la excreción renal de fosfatos cuando hay deficiencia de vitamina D, de modo que la fosfaturia ocasiona hipofosfatemia.

Por otro lado, el PHP tiene una fisiopatología distinta de la de los otros trastornos caracterizados por ineficacia de la PTH. El PHP se parece al hipoparatiroidismo (en el que hay deficiencia de la síntesis de PTH) y se manifiesta por hipocalciemia e hiperfosfatemia, pero concentraciones elevadas de PTH. La causa de la afección es una activación insuficiente de las proteínas de unión al guanilnucleótido, lo que se traduce en incapacidad de la PTH para aumentar el AMP cíclico intracelular (véase más adelante en este capítulo).

Insuficiencia renal crónica. El tratamiento médico de la insuficiencia renal crónica permite en la actualidad a muchos pacientes sobrevivir durante años y les brinda tiempo suficiente para desarrollar osteodistrofia renal, que se debe controlar a fin de evitar su morbilidad. La retención de fosfato y producción irregular de $1,25(OH)_2D$ son los factores causantes principales de la deficiencia de calcio, hiperparatiroidismo secundario y enfermedad ósea. Las concentraciones bajas de $1,25(OH)_2D$ a causa de hiperfosfatemia y destrucción del tejido renal son aspectos de importancia crítica en el desarrollo de la hipocalciemia. El estado urémico trastorna la absorción intestinal por mecanismos distintos a los defectos del metabolismo de la vitamina D. El tratamiento con cantidades suprafisiológicas de vitamina D o calcitriol corrige el trastorno de la absorción de calcio.

La hiperfosfatemia de la insuficiencia renal disminuye las concentraciones sanguíneas de calcio por varios mecanismos, como formación de depósitos de calcio y fosfatos fuera del hueso, menor acción de resorción ósea de la PTH y menor producción de $1,25(OH)_2D$ por el tejido renal residual.

℞ INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA

El tratamiento de la insuficiencia renal crónica (cap. 274) consiste en controlar adecuadamente a los pacientes antes de la diálisis y en ajustar las pautas terapéuticas cuando la diálisis resulta necesaria. Hay que restringir los fosfatos de la dieta; usar sales de calcio como antiácidos fijadores de los fosfatos, en lugar de los compuestos de aluminio, para evitar el problema de la intoxicación por aluminio; mantener un aporte suficiente de calcio por vía oral, de 1 a 2 g/día en general; y dar complementos de calcitriol en dosis de 0.25 a 1 μg/día. Todos los pacientes deben ser estrechamente vigilados. La finalidad del tratamiento es restablecer el equilibrio normal del calcio a fin de prevenir la osteomalacia y el hiperparatiroidismo secundario y cuando se comprueban cambios genéticos y proliferaciones monoclonales de las glándulas paratiroides en pacientes con insuficiencia renal, prevenir que el hiperparatiroidismo secundario se convierta en autónomo. La reducción de la hiperfosfatemia y el restablecimiento de la absorción intestinal normal de calcio al administrar calcitriol puede mejorar las concentraciones sanguíneas de este ion y reducir las manifestaciones del hiperparatiroidismo secundario. Como puede ocurrir enfermedad ósea adinámica como acompañante de las concentraciones bajas de PTH, es importante evitar la supresión excesiva de las glándulas paratiroides en tanto se reconocen los efectos benéficos del control del hiperparatiroidismo secundario. Tal vez sea necesario vigilar estrechamente a estos

pacientes con cuantificaciones de PTH que identifiquen solo a la hormona de longitud completa (1-84) para garantizar que se está midiendo a la PTH biológicamente activa y no a sus fragmentos inhibidores inactivos.

Deficiencia de vitamina D por aporte dietético o luz solar insuficientes. El origen de la deficiencia de vitamina D producido por un aporte insuficiente de productos lácteos enriquecidos con vitamina D, por la falta de ingestión de complementos de vitamina D y por la menor exposición a la luz solar de los ancianos, especialmente durante el invierno y en las latitudes nórdicas, es más frecuente en Estados Unidos de lo que se creía. Las biopsias óseas de los ancianos con fracturas de cadera (para comprobar la osteomalacia) y con concentraciones anormales de metabolitos de la vitamina D, de la PTH, de calcio y de fosfatos indican que hasta 25% de estos pacientes pueden tener deficiencia de vitamina D, especialmente en las zonas donde escasea la luz solar ambiental. Estos pacientes muestran concentraciones de 25(OH)D bajas o en el límite bajo de la normalidad. La histomorfometría cuantitativa de las muestras de biopsia ósea descubre la existencia de amplios rebordes osteoides compatibles con osteomalacia (cap. 346). La hipersecreción de PTH compensa la tendencia al descenso de la calciemia, pero también provoca pérdida de fosfatos por el riñón, lo que ocasiona osteomalacia.

El tratamiento consiste en administrar vitamina D y calcio hasta reponer la deficiencia. En la deficiencia moderadamente grave de vitamina D de los ancianos rara vez se observa hipocalciemia acentuada, pero la deficiencia de vitamina D se debe tener en cuenta en el diagnóstico diferencial de la hipocalciemia leve.

En las enfermedades gastrointestinales aparecen hipocalciemia leve, hiperparatiroidismo secundario, hipofosfatemia acentuada y diversas deficiencias nutricionales. En las alteraciones de la función hepatocelular, como ocurre en la cirrosis hepática portal o biliar, puede haber concentraciones reducidas de 25(OH)D, y en diversas enfermedades intestinales hereditarias o adquiridas puede aparecer malabsorción de la vitamina D y sus metabolitos, incluida la $1,25(OH)_2D$. La hipocalciemia por sí misma puede causar esteatorrea por insuficiente producción de enzimas pancreáticas y sales biliares. Dependiendo del trastorno subyacente se puede administrar vitamina D o sus metabolitos por vía parenteral para garantizar concentraciones sanguíneas suficientes de los metabolitos activos.

Metabolismo defectuoso de la vitamina D • ***TRATAMIENTO ANTICONVULSIVO.*** La administración de cualquier anticonvulsivo provoca deficiencia adquirida de vitamina D al aumentar la conversión de ésta en compuestos inactivos, inducir resistencia a su acción o ambas cosas. Cuanto más escaso es el aporte dietético de vitamina D, más probable es que el tratamiento anticonvulsivo induzca un metabolismo mineral y óseo anormal.

RAQUITISMO DEPENDIENTE DE VITAMINA D TIPO I. El raquitismo puede ser por *resistencia a la acción* de la vitamina D o por deficiencia de ésta. El raquitismo dependiente de vitamina D tipo I, denominado anteriormente *seudorraquitismo dependiente de vitamina D*, se distingue del raquitismo verdadero, resistente de vitamina D (raquitismo dependiente de vitamina D tipo II, véase más adelante en este capítulo), en que es menos grave y en que las alteraciones bioquímicas y radiográficas se pueden corregir con dosis adecuadas de la vitamina o de su metabolito activo $1,25(OH)_2D_3$. Las cantidades fisiológicas del calcitriol curan la enfermedad (cap. 346). Esta observación concuerda con la fisiopatología del trastorno, que es autosómico recesivo y en la actualidad se sabe que es causado por mutaciones del gen que codifica a la 25(OH)D-1α-hidroxilasa. Ambos alelos están inactivados en todos los pacientes y son frecuentes los heterocigotos combinados que albergan mutaciones definidas.

Los aspectos clínicos consisten en hipocalciemia, a menudo con tetania o convulsiones, hipofosfatemia, hiperparatiroidismo secundario y osteomalacia, acompañada a menudo por deformidades esqueléticas y elevación de la fosfatasa alcalina. El tratamiento abarca administración de dosis de restitución fisiológica de $1,25(OH)_2D_3$ (cap. 346).

RAQUITISMO DEL TIPO II DEPENDIENTE DE VITAMINA D. El raquitismo tipo II dependiente de la vitamina D es resultado de la resistencia del órgano terminal al metabolito activo $1,25(OH)_2D_3$. Los aspectos clínicos de esta forma de raquitismo se parecen a los del trastorno del tipo I y consisten en hipocalciemia, hipofosfatemia, hiperparatiroidismo secundario y raquitismo, pero también alopecia parcial o total. Las concentraciones plasmáticas de $1,25(OH)_2D$ son por lo menos tres veces más elevadas que las normales, lo que concuerda con la resistencia de los órganos terminales. Todos los genotipos caracterizados desde el punto de vista genético tienen mutaciones en el gen del receptor de vitamina D. El tratamiento es difícil a causa del defecto del receptor (cap. 346).

Seudohipoparatiroidismo. El PHP es un trastorno hereditario caracterizado por signos y síntomas de hipoparatiroidismo que se asocian a defectos peculiares del desarrollo esquelético. El hipoparatiroidismo se debe a una respuesta insuficiente de los órganos efectores a la PTH. La hiperplasia de la paratiroides, secundaria a resistencia a la acción hormonal, eleva las concentraciones de PTH. Los estudios, tanto clínicos como básicos, han logrado aclarar algunos aspectos de este trastorno, como la variabilidad de las manifestaciones clínicas, fisiopatología, defectos genéticos y tipo de herencia.

En el cuadro 347-6 se ofrece una clasificación práctica de las diversas formas del PHP. Esta clasificación se basa en los signos de ineficacia de la PTH (calcio bajo y fosfatos elevados), en la respuesta del AMP cíclico urinario a la PTH exógena, en presencia o ausencia de *osteodistrofia hereditaria de Albright* (*Albright's hereditary osteodystrophy*, AHO) y en los análisis que cuantifican la concentración de la subunidad $G_s\alpha$ de la enzima ciclasa de adenilato. Al aplicar estos criterios se distinguen cuatro formas: el PHP tipo I, que comprende dos grupos: a y b; el PHP-II; y el seudoseudohipoparatiroidismo (*pseudopseudohypoparathyroidism*, PPHP).

PHP-IA Y PHP-IB. Los individuos con PHP-I, la forma más frecuente del trastorno, muestran una respuesta urinaria insuficiente del AMP cíclico a la administración de PTH exógena. Los pacientes con PHP-I se dividen en tipo a, que tiene cantidades reducidas de $G_s\alpha$ en los análisis *in vitro* con eritrocitos y el tipo b, con cantidades eritrocíticas de $G_s\alpha$ normales. Existe un tercer tipo (PHP-Ic, descrito en un número menor de pacientes) que difiere del PHP-Ia tan sólo en que presenta cantidades eritrocíticas de $G_s\alpha$ normales a pesar de tener AHO, hipocalciemia y disminución de las respuestas urinarias de AMP cíclico a la PTH (probablemente por un defecto en la estimulación de la ciclasa de adenilato después de $G_s\alpha$).

La mayoría de los pacientes tiene PHP-Ia y presenta las manifestaciones características de AHO, como talla baja, cara redonda, anomalías esqueléticas (bradidactilia) y calcificación heterotópica. Los pacientes presentan concentraciones reducidas de calcio y fosfatos elevados, como en el hipoparatiroidismo verdadero. Sin embargo, las concentraciones de PTH están elevadas y se puede demostrar resistencia a la acción de la hormona.

Alrededor de la mitad de los pacientes tiene depósitos amorfos de calcio y fosfatos en los núcleos basales. Los defectos óseos del metacarpo y metatarso se acompañan a veces de falanges cortas, que, posiblemente, reflejen el cierre prematuro de las epífisis. Lo típico es el acortamiento del cuarto y quinto metacarpiano y metatarsiano, que suele ser bilateral. Son frecuentes las exostosis y el radio incurvado. Se han publicado casos de deterioro del olfato y del gusto y alteraciones poco frecuentes de los dermatoglifos.

Patrones genéticos y de herencia. Ya se han identificado múltiples defectos en el gen *GNAS-1* en pacientes con PHP-Ia y PPHP. Este gen, que se localiza en el cromosoma 20q13, codifica la subunidad $G_S\alpha$ estimulante de la proteína G entre otros productos (véase más adelante en este capítulo). Las mutaciones incluyen anormalidades en las uniones de empalme que causan producción deficiente de mRNA y mutaciones puntuales que dan origen a una proteína con función defectuosa. Estas mutaciones se pueden detectar, con una dismi-

CUADRO 347-6 CLASIFICACIÓN DEL SEUDOHIPOPARATIROIDISMO (PHP) Y DEL SEUDOSEUDOHIPOPARATIROIDISMO (PPHP)

Tipo	Hipocalciemia, hiperfosfatemia	Respuesta del cAMP urinario a la PTH	PTH sérica	Deficiencia de la subunidad $G_s\alpha$	AHO	Resistencia a otras hormonas además de la PTH
PHP-Ia	Sí	↓	↑	Sí	Sí	Sí
PHP-Ib	Sí	↓	↑	No	No	No
PHP-II	Sí	Normal	↑	No	No	No
PPHP	No	Normal	Normal	Sí	Sí	±

Nota: ↓, disminución; ↑, aumento; AHO, osteodistrofia hereditaria de Albright; PTH, hormona paratiroidea.

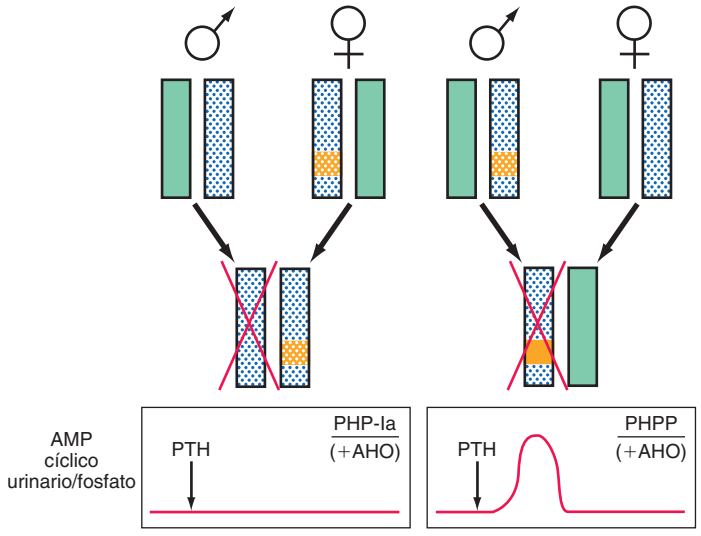

FIGURA 347-7. Impresión paterna de la resistencia renal a la hormona paratiroidea (PTH) (gen *GNAS-1* para la subunidad $G_s\alpha$ en el seudohipoparatiroidismo (PHP-Ia). En estos pacientes se observa alteración de la excreción urinaria de AMP cíclico y de fosfato. En la corteza renal existe un silenciamiento selectivo del mRNA del gen paterno de $G_s\alpha$. La enfermedad se manifiesta sólo en pacientes que heredan el defecto genético de una portadora femenina obligada (*izquierda*). Si el defecto genético es heredado de un portador masculino obligado no se produce anomalía bioquímica; la administración de PTH produce incremento apropiado de la concentración urinaria de AMP cíclico y de fosfato [seudo-PHP (PPHP): *derecha*]. Ambos patrones de herencia inducen una osteodistrofia hereditaria de Albright (AHO), quizás a causa de la insuficiencia del haplotipo, es decir, ambas copias de $G_s\alpha$ deben estar activas en el feto para que se produzca un desarrollo óseo normal.

nución de 50% en la concentración de $G_S\alpha$, en los eritrocitos y es reflejo de la pérdida de la proteína del alelo mutado.

El análisis de los detalles de la transmisión de la enfermedad en las familias afectadas ha permitido clarificar muchas de las características del PHP-Ia, PPHP y PHP-Ib **(fig. 347-7)**. Las dos primeras entidades, observadas en muchas familias, tienen un patrón de herencia compatible con la impresión del gen (sólo las mujeres y no los varones, pueden transmitir la enfermedad completa con hipocalciemia) y el PHP y el PPHP no coexisten en la misma generación. El fenómeno de impresión del gen implica inactivación selectiva del alelo materno o paterno (cap. 62). En caso del transcrito $G_S\alpha$, se impronta (se silencia) por vía paterna en la corteza renal (donde se expresa la enfermedad), por lo que la enfermedad PHP-Ia nunca se puede heredar del padre que porta el alelo defectuoso, sólo de la madre cuyo producto alélico es crítico en los riñones. Se postula que en la corteza renal sólo el alelo materno está activo en condiciones normales (independientemente de cualquier mutación), por lo que la falta de actividad de un alelo paterno defectuoso no tiene consecuencias. Esto explica la aparición en la PHP-Ia de hipocalciemia, hiperfosfatemia y otros estigmas como la resistencia variable a otras hormonas (porque ocurre una impresión similar específica de cada tejido en otros órganos endocrinos). La evidencia importante que favorece esta hipótesis general proviene de estudios con eliminación génica en el ratón (eliminación del exón 2 del gen encargado de la síntesis de $G_S\alpha$). Los ratones que heredan el alelo mutante de las hembras presentaron una cantidad de proteína $G_s\alpha$ indetectable en la corteza renal y eran hipocalciémicos y resistentes a las acciones renales de la PTH. Las crías que heredaron el alelo mutante del padre no presentaron algún indicio de resistencia a la PTH ni de hipercalciemia.

La impronta es selectiva para cada tejido. El alelo *GNAS* defectuoso no se imprime ni silencia en muchos tejidos. Por lo tanto, es probable que el fenotipo AHO reconocido en PPHP y en PHP-Ia sea un reflejo de la insuficiencia de haplotipo durante el desarrollo embrionario.

Los complejos mecanismos que controlan al gen *GNAS* contribuyen a los desafíos para dilucidar la patogenia de estos trastornos, sobre todo la de PHP-1b. El trabajo que se ha realizado con familias que tienen PHP-1b, así como estudios de la regulación compleja del locus del gen *GNAS* ofrecen ahora una explicación para las características de PHP-1b, en especial la ausencia de deficiencia de $G_s\alpha$ en los eritrocitos usados para identificar la deficiencia de la subunidad $G_s\alpha$ (cuadro 347-6) en presencia de una respuesta cíclica urinaria defectuosa a PTH, ausencia del fenotipo AHO y la herencia materna de la enfermedad.

El defecto en PHP-1b no es una mutación en la porción $G_s\alpha$ del gen, sino deleciones en la vía ascendente del alelo materno que interfieren con los patrones normales de metilación, de manera que en la corteza renal ni el alelo paterno (impreso en forma normal) ni el alelo usual expresado en la madre tiene actividad en la transcripción de $G_s\alpha$. No hay $G_s\alpha$ en la corteza renal, pero la expresión es normal en otros tejidos, de ahí las concentraciones normales de $G_s\alpha$ en los eritrocitos y el desarrollo óseo normal (sin fenotipo de AHO).

El PHP-Ib sin el fenotipo AHO comparte con PHP-Ia la resistencia a la acción de la PTH, una respuesta amortiguada urinaria del AMP cíclico a la PTH administrada, una prueba estándar para resistencia hormonal (cuadro 347-6) y un patrón hereditario para transmisión de la enfermedad sólo a través de la madre. Sin embargo, los pacientes con PHP-Ib tienen concentraciones normales de $G_s\alpha$ en los eritrocitos. Es posible que la capacidad de respuesta ósea sea excesiva y no amortiguada en PHP-Ib, en comparación con los pacientes con PHP-Ia, según los informes de casos que subrayan un patrón similar a la osteítis fibrosa en algunos pacientes con PHP que carecen del fenotipo de osteodistrofia hereditaria de Albright.

El *PHP-II* hace referencia a pacientes con hipocalciemia e hiperfosfatemia que presentan respuesta urinaria normal del AMP cíclico a la PTH. Se supone que estos pacientes poseen un defecto en la respuesta a la PTH en el locus distal de la producción del AMP cíclico, aunque al menos algunos pacientes pueden tener en su lugar una deficiencia oculta de vitamina D.

El diagnóstico de estos estados de resistencia hormonal en general se puede hacer sin dificultad cuando hay antecedentes familiares de alteraciones o presencia de anomalías del desarrollo, como braquidactilia, asociados a signos y síntomas de hipoparatiroidismo. En todos los grupos (PHP-Ia y Ib) las concentraciones séricas de PTH están elevadas, especialmente en pacientes hipocalciémicos. Sin embargo, los pacientes con PHP-Ib o PHP-II no tienen anomalías fenotípicas, sólo hipocalciemia con concentraciones elevadas de PTH, lo que confirma la resistencia a la hormona. En el PHP-Ib la respuesta urinaria del AMP cíclico a la PTH exógena está atenuada. El diagnóstico del PHP-II es más complejo, ya que la respuesta urinaria del AMP es, por definición, normal. Debido a que la deficiencia de vitamina D puede por sí misma disociar las respuestas fosfatúrica y del AMP cíclico urinario a la PTH exógena, es necesario descartar deficiencia de vitamina D antes de plantearse el diagnóstico de un seudohipoparatiroidismo tipo II.

℞ SEUDOHIPOPARATIROIDISMO

El tratamiento del PHP es similar al del hipoparatiroidismo, salvo que las dosis de calcio y vitamina D suelen ser menores que las que se necesitan en el hipoparatiroidismo verdadero, tal vez porque el defecto del PHP es solamente parcial a causa de la impresión genética en tejidos específicos (sólo en la corteza renal y no en la médula); por lo tanto, la depuración del calcio urinario y la función del túbulo distal no se afectan. Como la mejoría es variable, es necesario elegir la mejor pauta terapéutica para cada paciente basándose en conservar la concentración de la calciemia y en una excreción adecuada de calcio en orina.

SUPERACIÓN DEL EFECTO DE LA PTH

En ocasiones la salida de calcio del líquido extracelular es tan abundante que la PTH no puede compensarla. Así ocurre en la pancreatitis aguda y la hiperfosfatemia aguda y pronunciada que a menudo acompaña a la insuficiencia renal, trastornos en los que el calcio abandona rápidamente el líquido extracelular. Puede aparecer después de una hipocalciemia acentuada; la PTH se eleva, estimulada por la hipocalciemia, pero el calcio sanguíneo no se normaliza.

Hiperfosfatemia aguda y acentuada. La hiperfosfatemia acentuada se observa en lesiones extensas hísticas o destrucción celular (cap. 346). La mayor liberación de fosfatos por la musculatura y la menor capacidad para excretar el fósforo a causa de la insuficiencia renal ocasiona hiperfosfatemia moderada a acentuada y una hiperfosfatemia excesiva produce un descenso ligero a moderado del calcio sanguíneo. Esta hipocalciemia se corrige cuando las lesiones hísticas se reparan y la función renal se recupera hasta normalizar las concentraciones de fósforo y creatinina. Puede haber incluso un periodo de hipercalciemia leve durante la fase oligúrica de recuperación de la función renal. Esta secuencia de hipocalciemia acentuada seguida de hipercalciemia leve indica un depósito abundante de calcio en los músculos y la consiguiente redistribución del calcio al líquido extracelular una vez normalizadas las concentraciones de fosfatos.

Otras causas de hiperfosfatemia son la hipotermia, insuficiencia hepática grave y trastornos hematológicos malignos, bien por el elevado recambio celular del cáncer o bien por la destrucción celular causada por la quimioterapia.

℞ HIPERFOSFATEMIA AGUDA GRAVE

El tratamiento tiene como finalidad disminuir el fosfato sanguíneo con la administración de antiácidos fijadores del fosfato y con diálisis, que suele ser necesaria para tratar la insuficiencia renal. Si hay hipocalciemia acentuada y sintomática es necesario reponer el calcio, pero si se administra calcio cuando hay hiperfosfatemia hay una tendencia al depósito extraóseo de calcio y al agravamiento de las lesiones hísticas. Las concentraciones de $1,25(OH)_2D$ pueden ser reducidas durante la hiperfosfatemia y se normalizan durante la fase oligúrica de la recuperación.

Osteítis fibrosa después de la paratiroidectomía. Después de la cirugía de paratiroides es menos frecuente una hipocalciemia acentuada porque actualmente la osteítis fibrosa quística es una manifestación poco habitual del hiperparatiroidismo. Sin embargo, cuando la osteítis fibrosa quística es grave, puede haber deficiencias importantes de mineral óseo y después de la paratiroidectomía, la hipocalciemia puede durar días si no se repone el calcio suficiente. Puede ser necesario administrar calcio por vía parenteral; la adición de calcitriol y de complementos orales de calcio a veces se debe mantener durante semanas o entre uno y dos meses, hasta que se hayan corregido los defectos óseos (que resulta benéfico para el esqueleto), lo cual permite la interrupción del calcio parenteral o disminuir la cantidad aportada.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA HIPOCALCIEMIA

Es necesario asegurarse de que existe una verdadera hipocalciemia; la hipocalciemia aguda transitoria puede ser una manifestación de diversas enfermedades agudas y graves, como se señaló anteriormente. Sin embargo, es frecuente que la *hipocalciemia crónica* se pueda atribuir a algunos trastornos que cursan con PTH nula o ineficaz. Los criterios clínicos importantes son la duración de la enfermedad, signos y síntomas de los trastornos asociados y presencia de manifestaciones que sugieran un trastorno hereditario. La historia nutricional puede servir para identificar un aporte escaso de calcio y vitamina D en ancianos y los antecedentes de ingestión excesiva de alcohol pueden ser la clave de una deficiencia de magnesio.

El hipoparatiroidismo y el PHP son enfermedades que en general persisten toda la vida, desde que aparecen (aunque no siempre) en la adolescencia; por eso, la aparición reciente de hipocalciemia en un adulto suele ser deficiencia nutricional, insuficiencia renal o trastornos intestinales que producen deficiencia o ineficacia de la vitamina D. Las intervenciones quirúrgicas del cuello, aunque sean antiguas, se pueden asociar al desarrollo de hipoparatiroidismo posoperatorio tardío. El antecedente de un trastorno convulsivo suscita el tema de los antiepilépticos. Los defectos del desarrollo, especialmente en la niñez y adolescencia, orientan a veces al diagnóstico del PHP. El raquitismo y diversos síndromes y deformidades neuromusculares pueden indicar una acción ineficaz de la vitamina D, bien por carencia de la misma o bien por defectos de su metabolismo.

La combinación de *calcio bajo con fósforo elevado* sin que exista insuficiencia renal ni destrucción hística masiva equivale casi siempre a hipoparatiroidismo o a PHP. Un *calcio reducido con fósforo bajo* orienta hacia una carencia o ineficacia de la vitamina D, con lo que disminuye la acción de la PTH sobre el metabolismo del calcio, aunque no sobre la depuración de fosfato. La relativa ineficacia de la PTH cuando hay deficiencia de vitamina D, los tratamientos anticonvulsivos, trastornos gastrointestinales y defectos metabólicos hereditarios de la vitamina D producen hiperparatiroidismo secundario compensador. La acción excesiva de la PTH sobre el transporte de fosfato en el túbulo renal explica la pérdida renal de fosfato y la hipofosfatemia.

Puede haber excepciones a esto. La mayoría de las formas de hipomagnesiemia se deben a carencias nutricionales prolongadas, como las que se ven en los alcohólicos crónicos y aunque la hipocalciemia obedece principalmente a la ausencia aguda de PTH, las cifras de fosfato suelen disminuir y no elevarse, como en el hipoparatiroidismo. La insuficiencia renal crónica se suele asociar a hipocalciemia y a hiperfosfatemia, a pesar del hiperparatiroidismo secundario.

El diagnóstico se confirma con las técnicas de radioinmunoanálisis de la PTH, con pruebas de los metabolitos de la vitamina D y cuantificando la respuesta de AMP cíclico urinario a la PTH exógena. En el hipoparatiroidismo hereditario y adquirido y en la hipomagnesiemia acentuada, la PTH es indetectable o normal y este hallazgo en un paciente con hipocalciemia orienta a hipoparatiroidismo y no a una acción ineficaz de la PTH, donde incluso una ligera hipocalciemia se asocia a concentraciones elevadas de PTH. Por lo tanto, la imposibilidad de encontrar concentraciones elevadas de PTH confirma el diagnóstico de hipoparatiroidismo; las concentraciones elevadas indican la existencia de hiperparatiroidismo secundario, como ocurre en muchas situaciones en que la hormona es ineficaz por existir alteraciones asociadas de la acción de la vitamina D. Puede ser útil analizar la 25(OH)D. Una 25(OH)D reducida o en límites bajos normales sugiere deficiencia de vitamina D por falta de exposición a la luz solar, por ingestión insuficiente de vitamina D o por malabsorción intestinal. Por la anamnesis se detecta si la hipocalciemia leve, raquitismo e hipofosfatemia se deben a un tratamiento anticonvulsivo.

℞ ESTADOS HIPOCALCIÉMICOS

El tratamiento del hipoparatiroidismo, la PHP, insuficiencia renal crónica y defectos hereditarios del metabolismo de la vitamina D consiste en el empleo de complementos de calcio y de vitamina D o de sus metabolitos. La vitamina D es el tratamiento sustitutivo más barato y se emplea muchas veces para tratar el hipoparatiroidismo no complicado y los trastornos asociados a una acción ineficaz de la vitamina D. Cuando se emplea profilácticamente vitamina D, como en los ancianos o en pacientes tratados por mucho tiempo con anticonvulsivos, el margen de inocuidad es mayor que cuando se emplean metabolitos más potentes. Sin embargo, la mayoría de los trastornos que se tratan de manera prolongada con vitamina D para corregir hipocalciemia requieren cantidades 50 a 100 veces mayores que las dosis de reposición diarias porque hay deficiencia de la formación de $1,25(OH)_2D$. En esos casos, la inocuidad de la vitamina D no es mayor que la de los metabolitos activos, ya que un tratamiento con dosis elevadas puede producir intoxicación (a causa de la acumulación en la grasa). El calcitriol tiene una acción más rápida y también una semivida biológica breve.

Se necesita vitamina D (al menos 2 000 U/día [5 μg/día] [se requieren concentraciones más elevadas en personas mayores]) o calcitriol (0.25 a 1.0 μg/día) para prevenir el raquitismo en individuos normales. En contraste, casi siempre se necesitan 40 000 a 120 000 U (1 a 3 mg) de vitamina D_2 o D_3 en el hipoparatiroidismo. La dosis de calcitriol no se modifica en el hipoparatiroidismo, ya que el defecto está en la hidroxilación por efecto de la 25(OH)D-1α-hidroxilasa. El calcitriol también se usa en trastornos de la 25(OH)D-1α-hidroxilasa; los defectos en el receptor para vitamina D son mucho más difíciles de tratar.

Los pacientes con hipoparatiroidismo deben tomar 2 a 3 g/día de calcio elemental por vía oral. Ambas sustancias, la vitamina D o calcitriol y el calcio oral se pueden modificar en forma independiente. Si la hipocalciemia alterna con episodios de hipercalciemia en pacientes con hipoparatiroidismo inestable, la administración de calcitriol y tiazidas, como se ha señalado antes, puede facilitar el tratamiento.

LECTURAS ADICIONALES

Bastepe M, Jüppner H: *GNAS* locus and pseudohypoparathyroidism. Horm Res 63:65, 2005

Bilezikian JP et al: Summary statement from a workshop on asymptomatic primary hyperparathyroidism: A perspective for the 21st century. J Bone Min Res 17(Suppl 2):N2, 2002

———, Potts JT Jr: Asymptomatic primary hyperparathyroidism: New issues and new questions—bridging the past with the future. J Bone Min Res 17(Suppl 2):N57, 2002

DeGroot LJ, Jameson JL (eds): *Endocrinology*, 5th ed. Philadelphia, Saunders, 2005

Krebs LJ et al: *HRPT2* mutational analysis of typical sporadic parathyroid adenomas. J Clin Endocrinol Metab 90:5015, 2005

Peacock M et al: Cinacalcet hydrochloride maintains long-term normocalcemia in patients with primary hyperparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab 90:135, 2005

Stewart AF: Clinical practice: Hypercalcemia associated with cancer. N Engl J Med 352:373, 2005

Weinstein LS et al: Minireview: GNAS: Normal and abnormal functions. Endocrinology 145:5459, 2004

348 Osteoporosis

Robert Lindsay, Felicia Cosman

La osteoporosis, trastorno caracterizado por resistencia ósea disminuida, es preponderante entre las mujeres posmenopáusicas pero también afecta a varones y a mujeres con trastornos subyacentes o factores mayores de riesgo relacionados con desmineralización ósea. Sus principales manifestaciones clínicas son fracturas vertebrales y de la cadera, aunque estas lesiones pueden ocurrir en cualquier parte del esqueleto. La osteoporosis afecta a más de 10 millones de personas en Estados Unidos, pero sólo se diagnostican y tratan proporciones muy pequeñas de casos.

DEFINICIÓN

La *osteoporosis* se define como reducción de la resistencia ósea que incrementa el riesgo de fracturas. La pérdida de tejido óseo se relaciona con deterioro de la microarquitectura esquelética. La Organización Mundial de la Salud (OMS) define operacionalmente a la osteoporosis como una densidad ósea que cae 2.5 desviaciones estándar (*standard deviations*, SD) por debajo del promedio de los adultos jóvenes sanos del mismo género, también conocida como una *calificación T* de −2.5. Se dice que las mujeres posmenopáusicas que caen en el extremo inferior del intervalo normal para la joven (una calificación T >1 SD por debajo del promedio) tienen densidad ósea baja, así como un riesgo mayor de osteoporosis. Más de 50% de las fracturas, incluidas las de cadera, entre las mujeres posmenopáusicas ocurre en este grupo.

EPIDEMIOLOGÍA

En Estados Unidos hasta ocho millones de mujeres y dos millones de varones tienen osteoporosis (puntuación T < −2.5) y otros 18 millones de individuos presentan niveles de masa ósea que pueden suponerles un mayor riesgo de padecer osteoporosis (p. ej., masa ósea de puntuación T < −1.0). La osteoporosis aparece con mayor frecuencia al incrementarse la edad, a medida que se pierde progresivamente tejido óseo. En las mujeres, la pérdida de la función ovárica en la menopausia (habitualmente hacia los 50 años) precipita pérdida ósea rápida, de tal modo que la mayoría cumple los criterios de la osteoporosis hacia los 70 a 80 años de edad.

La epidemiología de las fracturas sigue una tendencia similar a la de la pérdida de densidad ósea. Las fracturas del radio distal se incrementan en frecuencia antes de los 50 años y alcanzan la meseta a los 60, con tan sólo un moderado incremento relacionado con la edad a partir de entonces. Por el contrario, las incidencias de fracturas de cadera se duplican cada cinco años después de los 70 años de edad (fig. 348-1). Estos aspectos epidemiológicos definidos pueden relacionarse con la manera en que sufren caídas las personas conforme envejecen, pues son menos las que ocurren sobre el brazo estirado y más las que se producen directamente sobre la cadera. Suceden por lo menos 1.5 millones de fracturas cada año en Estados Unidos como consecuencia de la osteoporosis. El número total de fracturas seguirá aumentando conforme lleguen a la senectud cada vez más miembros de la población.

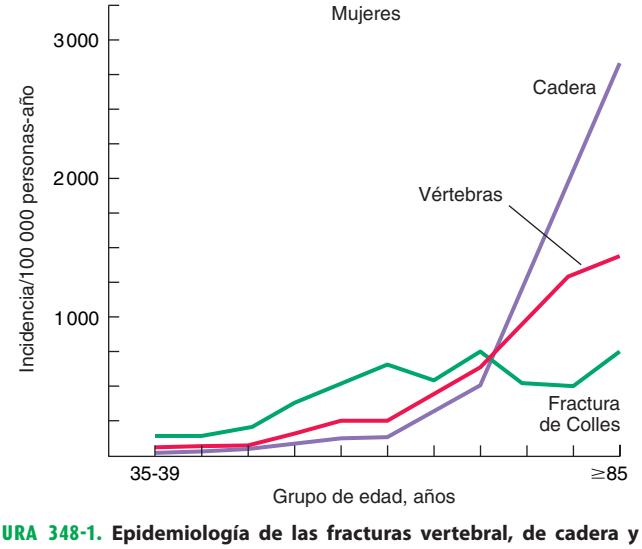

FIGURA 348-1. Epidemiología de las fracturas vertebral, de cadera y de Colles con la edad. (*Adaptada de C Cooper, LJ Melton III: Trends Endocrinol Metab 3:224, 1992; con autorización.*)

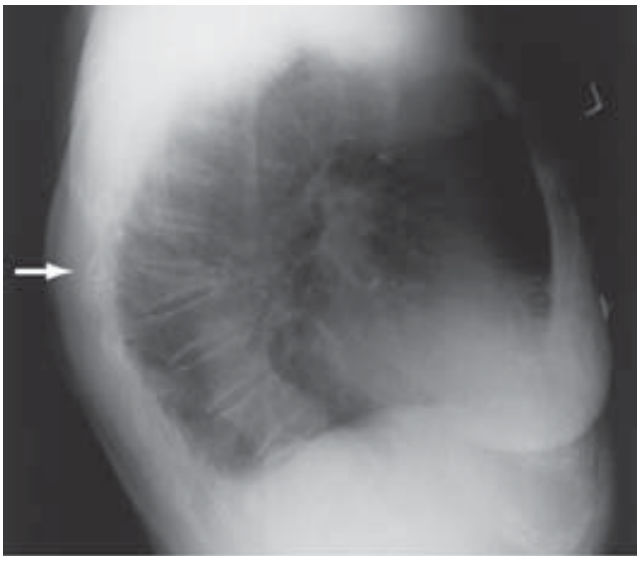

FIGURA 348-2. Radiografía lateral de columna que muestra una intensa osteopenia y una grave deformidad en cuña (compresión anterior grave).

En Estados Unidos cada año se producen cerca de 300 000 fracturas de cadera, la mayoría de las cuales requiere ingreso hospitalario e intervención quirúrgica. La probabilidad de que un individuo de raza blanca de 50 años de edad sufra una fractura de cadera durante su vida es de 14% para las mujeres y 5% para los varones. El riesgo para los estadounidenses de raza negra es mucho más bajo (alrededor de la mitad de estas tasas). Las fracturas de cadera se asocian con una elevada incidencia de trombosis venosa profunda y embolia pulmonar (20 a 50%), y una tasa de mortalidad entre 5 y 20% durante los primeros meses tras la cirugía.

Se producen cerca de 700 000 fracturas vertebrales por aplastamiento cada año en Estados Unidos. Sólo una fracción de éstas se diagnostica por clínica, ya que muchas son relativamente asintomáticas y se identifican de manera incidental en una radiografía para otros fines (fig. 348-2). Las fracturas vertebrales rara vez requieren hospitalización, pero se relacionan con morbilidad a largo plazo y un ligero aumento en la mortalidad, sobre todo vinculada con enfermedad pulmonar. Las fracturas vertebrales múltiples producen pérdida de talla (a menudo varios centímetros); cifosis, y dolor y molestias secundarios a la alteración biomecánica de la espalda. Las fracturas torácicas a veces se relacionan con enfermedad pulmonar restrictiva, mientras que las fracturas lumbares se relacionan con síntomas abdominales que incluyen distensión, saciedad temprana y estreñimiento.

En Estados Unidos se producen cerca de 250 000 fracturas de la muñeca cada año. También suceden en caso de osteoporosis fracturas de otros huesos (con una cifra aproximada de 300 000 cada año), lo que no es sorprendente dado que la pérdida de hueso es un fenómeno generalizado. Las fracturas de la pelvis y del húmero proximal están muy bien asociadas con la osteoporosis. Aunque algunas fracturas son claramente la consecuencia de un traumatismo importante, el umbral de fractura se reduce en un hueso osteoporótico (fig. 348-3). Además de la densidad ósea, existen varios factores de riesgo para la fractura; los frecuentes se resumen en el cuadro 348-1. La edad, fractu-

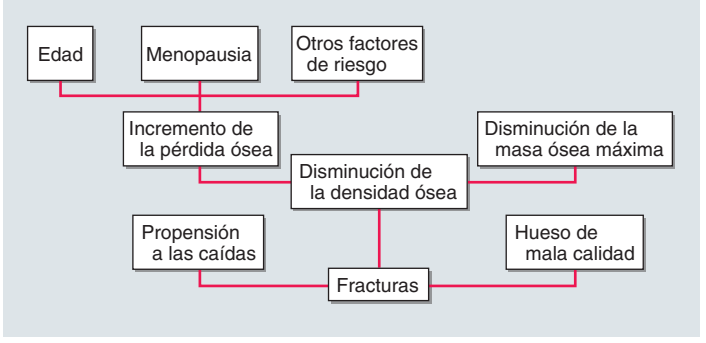

FIGURA 348-3. Factores que favorecen las fracturas osteoporóticas.

CUADRO 348-1 FACTORES DE RIESGO DE LAS FRACTURAS OSTEOPORÓTICAS

No modificables	Déficit de estrógenos
Antecedentes personales de fracturas como adulto	Menopausia precoz (<45 años u ooforectomía bilateral)
Antecedentes de fracturas en familiares de primer grado	Amenorrea premenopáusica prolongada (>1 año)
Sexo femenino	Bajo consumo de calcio
Edad avanzada	Alcoholismo
Raza caucásica	Alteración de la agudeza visual a pesar de una corrección adecuada
Demencia	
Potencialmente modificables	Caídas recurrentes
Consumo activo de cigarrillos	Actividad física inadecuada
Bajo peso corporal (<58 kg)	Mala salud y fragilidad

ras previas, antecedente familiar de fracturas relacionadas con osteoporosis, peso corporal bajo, consumo de cigarrillos y consumo excesivo de alcohol son factores predictivos independientes de fractura. La enfermedad crónica con componentes inflamatorios que aumentan la remodelación esquelética, como la artritis reumatoide, aumentan el riesgo de osteoporosis, al igual que las enfermedades relacionadas con malabsorción. Las enfermedades crónicas que incrementan el riesgo de caída o de fragilidad, como las demencias, enfermedad de Parkinson o esclerosis múltiple, también incrementan el riesgo de fracturas.

En Estados Unidos y Europa las fracturas relacionadas con la osteoporosis son más frecuentes en mujeres que en varones, probablemente a causa de menor masa ósea máxima, así como por la pérdida posmenopáusica de masa ósea en las mujeres. No obstante, esta diferencia de género en la densidad ósea y el incremento de las fracturas de cadera relacionadas con la edad no es tan evidente en otras culturas, posiblemente por factores genéticos, nivel de actividad física o elementos de la dieta.

Las fracturas son factores de riesgo por sí mismas para fracturas futuras (cuadro 348-1). Las vertebrales aumentan el riesgo de otras fracturas vertebrales y en el esqueleto periférico, como la cadera y la muñeca. Las de muñeca también aumentan el riesgo de fracturas vertebrales y de cadera. Por consiguiente, entre individuos mayores de 50 años de edad, debe considerarse que cualquier fractura podría relacionarse con osteoporosis, sin importar las circunstancias de la fractura. El hueso osteoporótico tiene mayor probabilidad de romperse que el hueso normal con un traumatismo de cualquier intensidad, y una fractura en una persona mayor de 50 años es indicación para iniciar un estudio de osteoporosis.

FISIOPATOLOGÍA

REMODELACIÓN DEL HUESO

La osteoporosis es consecuencia de la pérdida de hueso por cambios normales relacionados con la edad que se producen en la remodelación ósea, así como por factores intrínsecos y extrínsecos que exageran este proceso. Estos cambios pueden superponerse a una menor masa ósea máxima. En consecuencia, el proceso de remodelación ósea es fundamental para entender la fisiopatología de la osteoporosis (cap. 346). Durante el crecimiento, el esqueleto aumenta de tamaño mediante el crecimiento lineal y por aposición de tejido óseo nuevo sobre las superficies externas de la corteza (fig. 348-4). Este último proceso es el fenómeno de *modelación* y también permite que los huesos largos se adapten en su forma a las fuerzas que actúan sobre ellos. El incremento de la producción de hormonas sexuales en la pubertad es imprescindible para que se produzca la maduración máxima del esqueleto, que alcanza su nivel más alto de masa y densidad al principio de la edad adulta. Es alrededor de la pubertad que el dimorfismo sexual en el tamaño esquelético se hace evidente, aunque la densidad ósea real se mantiene similar en personas de ambos sexos. La nutrición y el estilo de vida también son elementos importantes en el crecimiento, aunque los factores genéticos son los principales determinantes de la masa ósea máxima y densidad esquelética. Numerosos genes controlan el crecimiento del esqueleto, de la masa ósea máxima y el tamaño corporal, pero es probable que existan genes distintos que controlen la estructura y densidad esquelética. A partir de estudios en gemelos se ha calculado que se heredan de 50 a 80% de los caracteres de densidad y tamaño óseo. Aunque la masa ósea máxima es a menudo más baja entre las personas que tienen antecedentes familiares de osteoporosis, no han sido concluyentes los estudios de relación de los posibles genes [receptor de vitamina D; colágena del tipo I, receptor de estrógenos (*estrogen receptor*, ER), interleucina (IL) 6; por último, factor de crecimiento similar a la insulina I (*insulin-like growth factor*, IGF) I] y de la masa ósea, el recambio de hueso y la prevalencia de las fracturas. Los estudios de enlace sugieren que hay un locus genético sobre el cromosoma 11 relacionado con masa ósea elevada. Hace poco se identificó una familia con masa ósea extremadamente elevada con una mutación puntual en LRP 5, proteína relacionada con una lipoproteína receptora de baja densidad. No está clara la participación de este gen en la población general, aunque una mutación no funcional causa síndrome de osteoporosis-seudoglioma y parece que la señalización LRP 5 es importante para controlar la formación ósea.

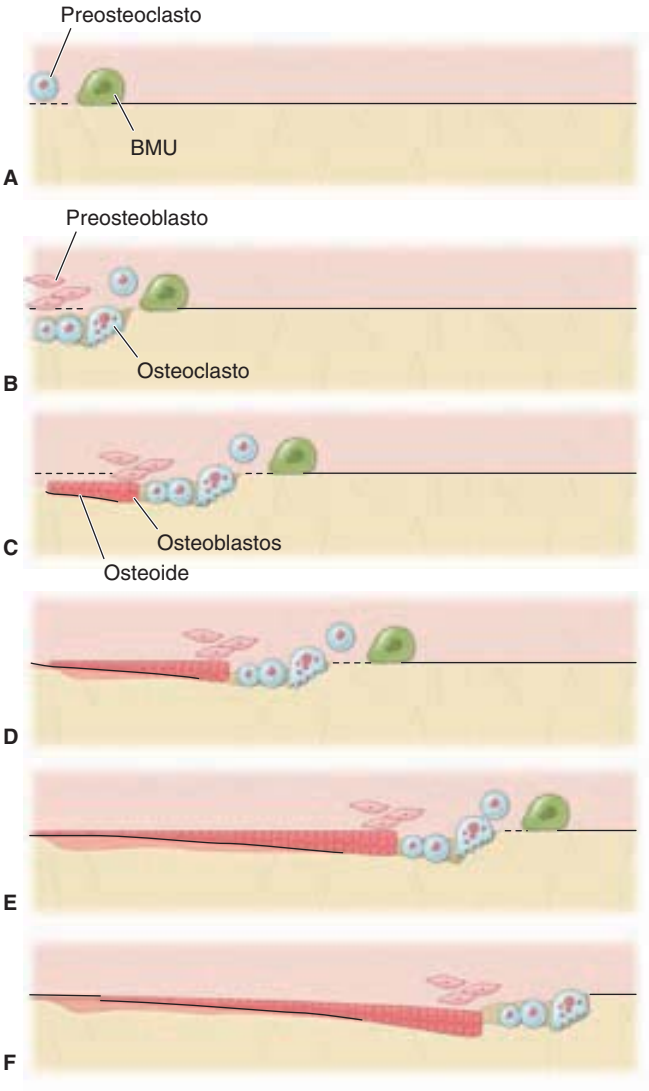

FIGURA 348-4. Mecanismo de la remodelación ósea. La unidad molecular básica (*basic molecular unit*, BMU) se mueve a lo largo de la superficie trabecular a una velocidad de 10 μm/día. La figura muestra la remodelación que tiene lugar en unos 120 días. ***A.*** Origen de la BMU. Las células tapizadoras se contraen para exponer el colágeno y atraer los preosteoclastos. ***B.*** Los osteoclastos se funden en células multinucleadas que reabsorben una cavidad. Las células mononucleares continúan la resorción y los preosteoblastos son estimulados para proliferar. ***C.*** Los osteoblastos se alinean al final de la cavidad y comienzan a formar osteoide (*negro*). ***D.*** Los osteoblastos continúan la formación y mineralización. El osteoide previo empieza a mineralizarse (*líneas horizontales*). ***E.*** Los osteoblastos se aplanan. ***F.*** Los osteoblastos se convierten en células tapizadoras, el hueso remodelado en la superficie inicial (*a la izquierda del dibujo*) es ahora completado, pero la BMU todavía sigue avanzando (*hacia la derecha*). [*Adaptada de SM Ott, en JP Bilezikian et al. (eds): Principles of Bone Biology, vol. 18. San Diego, Academic Press, 1996, pp 231-241.*]

En los adultos, la remodelación, y no la modelación, es el principal proceso metabólico esquelético. La remodelación ósea tiene dos funciones primarias: 1) reparar las microlesiones óseas para conservar la resistencia del esqueleto, y 2) obtener calcio del esqueleto para conservar la concentración sérica de este ion. La remodelación puede ser activada por lesiones óseas microscópicas resultantes de cargas excesivas o acumuladas. En las demandas agudas de calcio participa la resorción mediada por osteoclastos, lo mismo que el transporte de calcio por los osteocitos. Las demandas crónicas de calcio resultan en hiperparatiroidismo secundario, aumento en la remodelación ósea y pérdida general del tejido óseo.

La remodelación ósea es regulada también por varias hormonas circulantes, entre ellas estrógenos, andrógenos, vitamina D y hormona paratiroidea

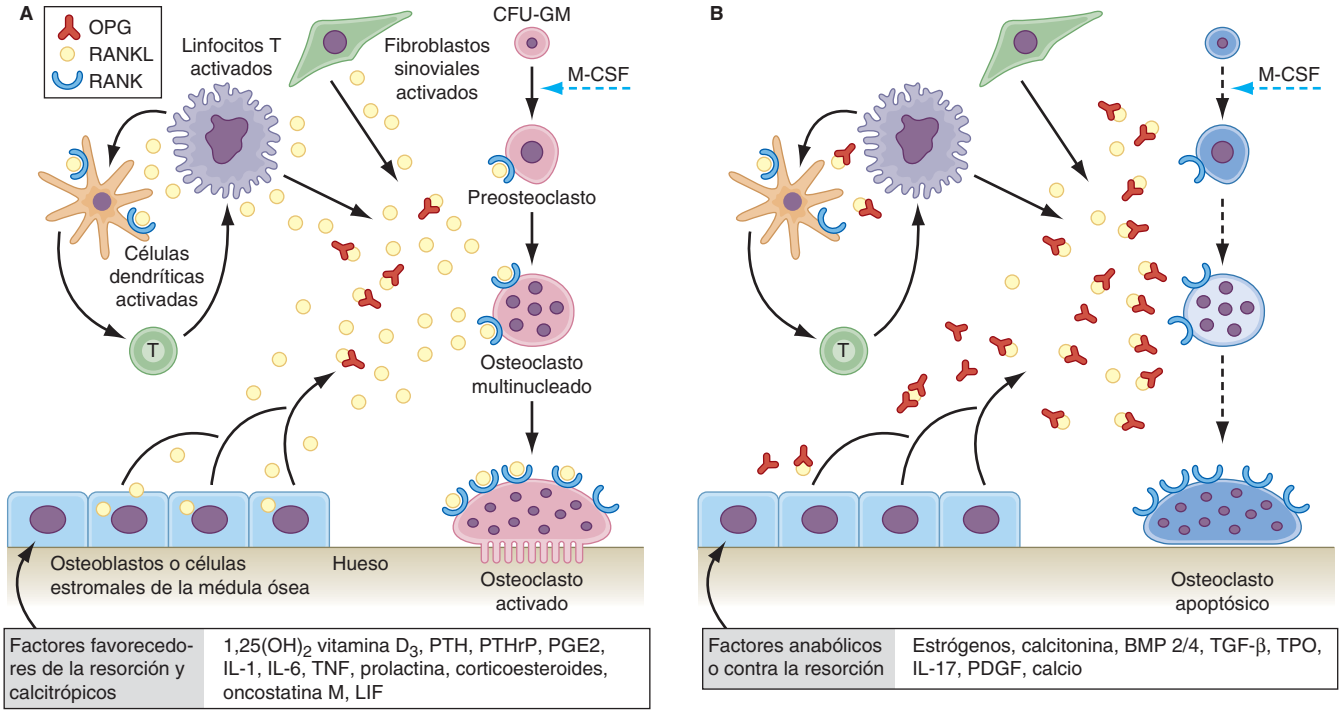

FIGURA 348-5. Control hormonal de la resorción ósea. *A.* Factores favorecedores de la resorción y calcitrópicos. ***B.*** Factores anabólicos y antiosteoclásticos. La expresión de RANKL se induce en los osteoclastos, células T activadas, fibroblastos sinoviales y células estromales de la médula ósea. Se acopla con el receptor RANK, unido a la membrana, para promover la diferenciación, activación y supervivencia de los osteoclastos. Por el contrario, la expresión de osteoprotegerina (OPG) se induce mediante factores que bloquean el catabolismo óseo y promueven efectos anabólicos. OPG se une con RANKL y lo neutraliza, lo que conduce a un bloqueo en la osteoclastogénesis y menor supervivencia de los osteoclastos preexistentes. RANKL, receptor activador del factor nuclear NFκB; PTH, hormona paratiroidea; PGE2, prostaglandina E2; TNF, factor de necrosis tumoral; LIF, factor inhibidor de leucemia (*leukemia inhibitory factor*); TPO, trombospondina; PDGF, factor de crecimiento derivado de las plaquetas (*platelet-derived growth factor*); OPG-L, ligando de osteoprotegerina; IL, interleucina; TGF-β, factor transformador del crecimiento beta. (*Tomada de WJ Boyle et al. Nature 423:337, 2003.*)

(*parathyroid hormone*, PTH), así como por factores de crecimiento producidos a nivel local como IGF-I e IGF-II, factor transformador del crecimiento (*transforming growth factor*, TGF) beta, péptido relacionado con la hormona paratiroidea (*parathyroid hormone-related peptide*, PTHrP), diversas interleucinas, prostaglandinas y miembros de la superfamilia de factores de necrosis tumoral (*tumor necrosis factor*, TNF). Estos factores modulan sobre todo la velocidad con la que se activan los sitios nuevos de remodelación, un proceso que al principio causa resorción ósea por parte de los osteoclastos, seguida de un periodo de reparación durante el cual los osteoblastos sintetizan nuevo tejido óseo. La citocina encargada de la comunicación entre los osteoblastos, otras células medulares y los osteoclastos se identificó como ligando RANK (activador del receptor de NF-kappa-B [*receptor activator of nuclear factor-κB ligand*]; RANKL). RANKL, un miembro de la familia de TNF, es producto de los osteoblastos y ciertas células del sistema inmunitario (cap. 346). El receptor de los osteoclastos para esta proteína se conoce como *RANK*. La activación de RANK por efecto de RANKL es una vía final común en el desarrollo y activación del osteoclasto. La *osteoprotegerina* es un señuelo humoral para RANKL que también secretan los osteoclastos (fig. 348-5). La modulación del reclutamiento y actividad de los osteoclastos parece relacionarse con la interrelación entre estos tres factores. Las influencias adicionales incluyen la nutrición (sobre todo la ingesta de calcio) y el nivel de actividad física.

En adultos jóvenes, el hueso resorbido se repone con una cantidad igual de tejido óseo nuevo. Por tanto, la masa esquelética permanece constante después de alcanzar la masa ósea máxima en la adultez. Sin embargo, después de los 30 a 45 años de edad se desequilibran los procesos de resorción y formación de hueso y la resorción excede a la formación. Este desequilibrio puede comenzar en distintas edades y varía en diferentes puntos del esqueleto; se exagera en las mujeres después de la menopausia. La pérdida ósea excesiva puede ser resultado del aumento en la actividad osteoclástica, del descenso en la actividad osteoblástica, o ambas a la vez. Además, el aumento en la frecuencia de activación de la remodelación y, por tanto, del número de sitios en remodelación, puede magnificar el pequeño desequilibrio que se observa en cada unidad de remodelación. El aumento en el reclutamiento de los sitios para remodelación ósea produce una disminución reversible en el tejido óseo, pero también puede causar la pérdida permanente de tejido con rompimiento de la arquitectura esquelética. En el hueso trabecular, si los osteoclastos penetran las trabéculas, no dejan un molde para la formación de hueso nuevo; por consiguiente sobreviene la pérdida ósea rápida y se afecta la conectividad del hueso esponjoso. Un mayor número de sitios en remodelación aumenta la probabilidad de este fenómeno. En el hueso cortical, el aumento de la activación para remodelación crea hueso más poroso. El efecto de este aumento en la porosidad en la fuerza del hueso cortical puede ser modesto si no se modifica el diámetro total del hueso. Sin embargo, el descenso en la aposición de hueso nuevo en la superficie perióstica, aunado al aumento en la resorción endocortical del hueso, disminuye la fortaleza biomecánica de los huesos largos. Incluso una exageración pequeña en la pérdida ósea normal aumenta el riesgo de fracturas relacionadas con osteoporosis, debido a los cambios arquitectónicos que se producen.

CALCIO NUTRICIONAL

La masa ósea máxima puede resultar trastornada por la ingestión insuficiente de calcio, entre otros factores nutricionales (calorías, proteínas y otros minerales) durante el crecimiento, lo que origina incremento del riesgo de osteoporosis en una etapa ulterior de la vida. Durante la etapa de la vida adulta, la ingestión de calcio en cantidades insuficientes induce hiperparatiroidismo secundario e incremento de la tasa de remodelación a fin de conservar normales las concentraciones séricas de este ion. La PTH estimula la hidroxilación de la vitamina D en el riñón, lo que tiene como consecuencia incremento de las concentraciones de 1,25-dihidroxivitamina D [$1,25(OH)_2D$] y aumento de la absorción del calcio por el tubo digestivo. La PTH reduce además la pérdida renal de calcio. Aunque estas son respuestas homeostásicas compensatorias apropiadas para ajustar la economía del calcio, los efectos a largo plazo son nocivos para el esqueleto porque el aumento en los índices de remodelación y el desequilibrio continuo entre la resorción y la formación en sitios de remodelación se combinan para acelerar la pérdida de tejido óseo.

Las ingestas totales diarias de calcio menores de 400 mg son nocivas para el esqueleto, y es probable que el consumo de 600 a 800 mg, que es la ingestión promedio entre los adultos estadounidenses, también sea inferior a la óptima. Las cantidades diarias recomendadas son de 1 000 a 1 200 mg para adultos, lo que permite acomodarse a la heterogeneidad de la población en el control del equilibrio del calcio (cap. 70).

VITAMINA D

(Véase también cap. 346.) La deficiencia grave de vitamina D causa raquitismo en niños y osteomalacia en adultos. Sin embargo, cada vez hay más

evidencia de que la insuficiencia de vitamina D puede ser más frecuente de lo que se creía, sobre todo entre individuos con riesgo elevado, como los ancianos; los que viven en latitudes septentrionales, y personas con deficiencias nutricionales, malabsorción y enfermedad crónica hepática o renal. Los individuos de piel oscura también tienen mayor riesgo de deficiencia de vitamina D. Un panel experto de consenso sugirió que los niveles aceptados de 25-hidroxivitamina D [25(OH)D] se establecieron en cifras muy bajas y que los objetivos óptimos para la 25(OH)D sérica son mayores de 75 nmol/L (30 ng/ml). Para alcanzar estos niveles en la mayoría de los adultos se requieren ingestas de 800 a 1 000 U/día, sobre todo en personas que evitan la luz solar o usan lociones bloqueadoras de rayos ultravioleta en forma habitual. La insuficiencia de vitamina D conduce a hiperparatiroidismo secundario compensatorio, y es un factor de riesgo importante para osteoporosis y fracturas. Algunos estudios muestran que más de 50% de los pacientes internados en el servicio de medicina general presentan rasgos bioquímicos de deficiencia de vitamina D, incluidos niveles altos de PTH, fosfatasa alcalina y calcio ionizado. Se demostró que en las mujeres que viven en latitudes nórdicas los niveles de vitamina D disminuyen durante los meses invernales. Esto se relaciona con la pérdida estacional de hueso, reflejo del aumento del recambio óseo. Incluso entre personas ambulatorias sanas, la prevalencia de deficiencia ligera de vitamina D va en aumento. El tratamiento con vitamina D puede normalizar los niveles [>75 µmol/L (30 ng/ml)] y prevenir el aumento relacionado en la remodelación del hueso, pérdida ósea y fracturas. También se han documentado índices más bajos de fracturas entre personas de latitudes nórdicas con mayor ingesta de vitamina D y niveles más altos de 25(OH)D (véase más adelante en este capítulo). La adecuación de la vitamina D también influye en el riesgo y gravedad de otras enfermedades, incluidos cánceres (colorrectal, prostático y mamario), enfermedades autoinmunitarias y diabetes.

CUADRO 348-2 ENFERMEDADES ASOCIADAS CON INCREMENTO DEL RIESGO DE OSTEOPOROSIS GENERALIZADA EN ADULTOS

- Estados hipogonadales
  - Síndrome de Turner
  - Síndrome de Klinefelter
  - Anorexia nerviosa
  - Amenorrea hipotalámica
  - Hiperprolactinemia
  - Otros estados hipogonadales primarios y secundarios
- Trastornos endocrinos
  - Síndrome de Cushing
  - Hiperparatiroidismo
  - Tirotoxicosis
  - Diabetes mellitus tipo 1
  - Acromegalia
  - Insuficiencia suprarrenal
  - Trastornos nutricionales y gastrointestinales
  - Desnutrición
  - Nutrición parenteral
  - Síndromes de malabsorción
  - Gastrectomía
  - Enfermedad hepática grave, especialmente cirrosis biliar
  - Anemia perniciosa
- Trastornos reumatológicos
  - Artritis reumatoide
  - Espondilitis anquilosante
- Enfermedades y cánceres hematológicos
  - Mieloma múltiple
  - Linfoma y leucemia
  - Producción de péptido relacionado con hormona paratiroidea (PTHrP) asociado con tumores malignos
  - Mastocitosis
  - Hemofilia
  - Talasemia
- Trastornos hereditarios seleccionados
  - Osteogénesis imperfecta
  - Síndrome de Marfan
  - Hemocromatosis
  - Hipofosfatasia
  - Enfermedades por depósito de glucógeno
  - Homocistinuria
  - Síndrome de Ehlers-Danlos
  - Porfiria
  - Síndrome de Menkes
  - Epidermólisis ampollosa
- Otros trastornos
  - Inmovilización
  - Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
  - Embarazo y lactancia
  - Escoliosis
  - Esclerosis múltiple
  - Sarcoidosis
  - Amiloidosis

ESTADO ESTROGÉNICO

El déficit de estrógenos probablemente provoca pérdida ósea por dos mecanismos distintos, aunque interrelacionados: 1) la activación de nuevos sitios de remodelación ósea, y 2) la exageración del desequilibrio entre la formación y resorción ósea. Los cambios en la frecuencia de activación producen pérdida transitoria de hueso hasta que se alcanza un nuevo estado de equilibrio entre la formación y resorción. No obstante, el desequilibrio en la remodelación produce disminución permanente de la masa. Además, la mera presencia de más sitios de remodelación en el esqueleto incrementa la probabilidad de que las trabéculas sean perforadas, eliminando así la capa sobre la que se puede formar nuevo hueso y acelerando la pérdida de tejido óseo.

El estado de deficiencia estrogénico más frecuente es la interrupción de la función ovárica en el momento de la menopausia, que se produce como media a los 51 años de edad (cap. 342). De este modo, con la actual esperanza de vida, una mujer normal vivirá alrededor de 30 años sin el aporte ovárico de estrógenos. Los mecanismos por los que la deficiencia de estrógenos produce pérdida de hueso se resumen en la figura 348-5. Las células de la médula ósea (macrófagos, monocitos, precursores de osteoclastos, células cebadas), así como las células óseas (osteoblastos, osteocitos, osteoclastos) expresan ER alfa y beta. La pérdida de estrógeno aumenta la producción de RANKL y puede reducir la síntesis de osteoprogerina, lo que incrementa el reclutamiento de osteoclastos. Los estrógenos pueden ser también importantes para determinar el tiempo de vida de las células óseas controlando la velocidad de apoptosis. De este modo, en situaciones de carencia estrogénica, el tiempo de vida de los osteoblastos disminuye, mientras que aumenta la longevidad de los osteoclastos.

Dado que la remodelación se inicia por la superficie del hueso, ello conlleva que el hueso trabecular (que tiene una superficie considerablemente mayor [80% del total] que el cortical) se verá preferentemente afectado por el déficit de estrógenos. Las fracturas aparecen antes en los sitios donde el hueso trabecular tiene más importancia para la resistencia ósea; en consecuencia, las que se producen primero son las fracturas vertebrales como consecuencia de la falta de estrógenos.

ACTIVIDAD FÍSICA

La inactividad, como el reposo prolongado en cama o la parálisis, produce pérdida de masa ósea significativa. Por el contrario, los deportistas tienen una masa ósea mayor que la población general. Estos cambios de la masa esquelética son más intensos cuando el estímulo comienza durante el crecimiento y antes de alcanzar la pubertad. Los adultos son menos capaces que los niños de incrementar la masa ósea después de la restitución de la actividad física. Los datos epidemiológicos apoyan los efectos beneficiosos del esqueleto para incrementar de forma importante y crónica la actividad física. El riesgo de fracturas es más bajo en las comunidades rurales y en los países donde la actividad física se mantiene hasta la ancianidad. Sin embargo, cuando se inicia el ejercicio durante la vida adulta los efectos de la actividad física moderada son leves, con incremento de la masa ósea de 1 a 2% según los resultados de los estudios a corto plazo (menos de dos años de duración). Se afirma que los individuos más activos tienden a sufrir menos caídas y son más capaces de protegerse al caer, con lo que reducen su riesgo de experimentar fracturas.

ENFERMEDAD CRÓNICA

Varias enfermedades genéticas y adquiridas se asocian con incremento del riesgo de osteoporosis **(cuadro 348-2)**. Los mecanismos que contribuyen a la pérdida de hueso son específicos para cada enfermedad, y habitualmente son la consecuencia de múltiples factores, como la nutrición, reducción de los niveles de actividad física y factores que afectan a las tasas de remodelación ósea. En la mayor parte de las circunstancias el diagnóstico primario se hace antes que haya manifestaciones clínicas de la osteoporosis.

MEDICACIÓN

Un gran número de fármacos que se utilizan en la práctica clínica pueden tener efectos negativos sobre el esqueleto **(cuadro 348-3)**. Los *glucocorticoides* son una causa frecuente de osteoporosis inducida por la medicación. Con frecuencia no es posible determinar el grado en que la osteoporosis se relaciona con el empleo de glucocorticoides o con otros factores, ya que el tratamiento se superpone con los efectos de la enfermedad primaria, que por sí misma puede asociarse también con pérdida de la masa ósea (p. ej., artritis reumatoide). Las dosis excesivas de hormona tiroidea pueden acelerar la remodelación ósea y producir pérdida de masa ósea.

Otros fármacos tienen menos efectos negativos sobre el esqueleto que las dosis farmacológicas de glucocorticoides. Los *anticonvulsivos* parecen incrementar el riesgo de osteoporosis, aunque muchos individuos afectados tienen también un déficit de 1,25(OH)2D, ya que los anticonvulsivos que inducen el

CUADRO 348-3 FÁRMACOS ASOCIADOS CON INCREMENTO DEL RIESGO DE OSTEOPOROSIS EN ADULTOS

- Glucocorticoides
- Ciclosporina
- Fármacos citotóxicos
- Anticonvulsivos
- Exceso de alcohol
- Inhibidores de aromatasa
- Exceso de tiroxina
- Aluminio
- Agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas
- Heparina
- Litio

sistema del citocromo P450 alteran también el metabolismo de la vitamina D. Los pacientes sometidos a trasplante tienen un alto riesgo de sufrir una rápida pérdida de masa ósea y fracturas no sólo por los glucocorticoides, sino también por el tratamiento con otros *inmunodepresores*, como ciclosporina y tacrolimús (FK506). Además, estos pacientes con frecuencia presentan alteraciones metabólicas subyacentes, como insuficiencia hepática o renal, que predisponen a pérdida ósea.

Los inhibidores de la aromatasa, que ejercen un bloqueo potente en la enzima aromatasa que convierte los andrógenos y otros precursores suprarrenales en estrógeno, disminuyen mucho los niveles circulantes de estrógeno posmenopáusico. Estos agentes, que se usan en varias etapas del tratamiento contra cáncer mamario, también tienen un efecto nocivo demostrado en la densidad ósea y el riesgo de fractura.

TABAQUISMO

Cuando se fuma durante mucho tiempo, los cigarrillos tienen efectos negativos sobre la masa ósea, que pueden estar mediados por la acción tóxica directa sobre los osteoclastos, o de forma indirecta modificando el metabolismo de los estrógenos. Como media, las fumadoras de cigarrillos alcanzan la menopausia de uno a dos años antes que la población general. El tabaquismo de cigarrillos produce también efectos secundarios que pueden modular el estado del esqueleto, incluso enfermedades intercurrentes de vías respiratorias y de otros tipos, debilidad, disminución del nivel de ejercicio, mala nutrición y necesidad de medicaciones adicionales (p. ej., glucocorticoides para la enfermedad pulmonar).

MEDICIÓN DE LA MASA ÓSEA

Actualmente se dispone de varias técnicas no cruentas que permiten determinar la masa o densidad del esqueleto. Son la absorciometría por rayos X de doble nivel de energía (*dual-energy x-ray absorptiometry*, DXA), la absorciometría por rayos X de un solo nivel de energía (*single-energy x-ray absorptiometry*, SXA), tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) cuantitativa y la ecografía.

La DXA es una técnica radiológica muy exacta que se ha convertido en la referencia para medir la densidad ósea en la mayor parte de los hospitales. Aunque se puede utilizar para medir cualquier lugar del esqueleto, las mediciones clínicas habitualmente se realizan en la columna lumbar y cadera. Se han desarrollado aparatos portátiles de DXA que miden el talón (calcáneo), antebrazo (cúbito y radio) o dedos (falanges), y también se pueden utilizar para medir la composición del hueso. En la técnica con DXA se utilizan rayos X de doble energía para calcular el área de tejido mineralizado, y el contenido mineral se divide por el área, que se corrige parcialmente en función del tamaño corporal. Sin embargo, esta corrección es sólo parcial, ya que la DXA es una técnica de exploración bidimensional, y no puede determinar la profundidad o longitud posteroanterior del hueso. De este modo, las personas de tamaño pequeño tienden a presentar una densidad mineral ósea (*bone mineral density*, BMD) menor que la media. Los espolones óseos, frecuentes en la osteoartritis, tienden a aumentar falsamente la densidad ósea de la columna vertebral y representan un problema particular para hacer mediciones espinales en personas mayores. Dado que los aparatos para la DXA son de varios fabricantes, los resultados varían en términos absolutos. En consecuencia, se ha convertido en una práctica normal relacionar los resultados con concentraciones "normales" utilizando puntuaciones T, que comparan los resultados individuales con los de una población joven comparable en raza y sexo. Otra alternativa son las puntuaciones Z, que comparan resultados individuales con los de la población de la misma edad que también se ajusta al sexo y raza. De este modo, una mujer de 60 años con una puntuación Z de −1 (1 SD por debajo de la media para su edad) podría tener una puntuación T de −2.5 (2.5 SD por debajo de la media para el grupo testigo con individuos jóvenes) (fig. 348-6). Una calificación T menor de −2.5 en la columna lumbar, cuello femoral o cadera total se considera diagnóstica de osteoporosis.

Se utiliza la CT para la medición espinal y, más recientemente, de la cadera. La CT periférica se usa para medir el hueso en el antebrazo o la tibia. Los resultados obtenidos con CT son distintos a todos los demás disponibles en la actualidad porque esta técnica es tridimensional y proporciona una densidad verdadera (masa de tejido óseo por unidad de volumen). La CT también hace un análisis específico del contenido y el volumen del hueso trabecular y el cortical por separado. Sin embargo, la CT aún es costosa, implica una exposición importante a radiación y es menos reproducible que la DXA. Una nueva técnica que emplea CT de alta resolución (llamada *CT extrema*) también aporta información sobre la arquitectura esquelética, incluida la conectividad esponjosa.

La ecografía se utiliza para medir la masa ósea mediante el cálculo de la atenuación de la señal a su paso por el hueso y de la velocidad con la que lo cruza.

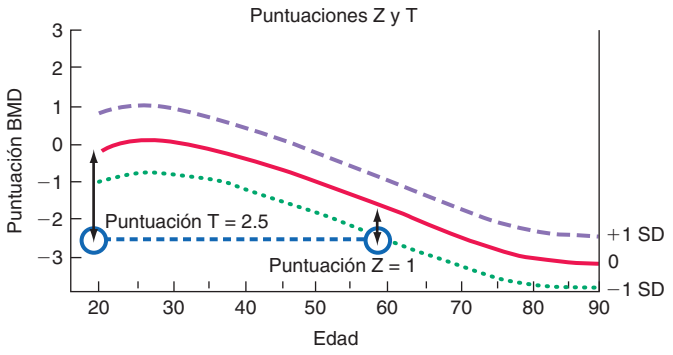

FIGURA 348-6. Relación entre la puntuación Z y la puntuación T en una mujer de 60 años. BMD, densidad mineral ósea; SD, desviación estándar.

Aún no queda claro si la ecografía valora propiedades del hueso distintas a la masa (p. ej., calidad), pero esto es una ventaja potencial en la técnica. Por su costo relativamente bajo y su movilidad, es susceptible para usarlo como procedimiento de detección.

Todas las técnicas mencionadas para medir la BMD están aprobadas por la *Food and Drug Administration* (FDA) de Estados Unidos basándose en su capacidad para predecir el riesgo de fracturas. La cadera es el sitio de elección para realizar la medición en la mayoría de los individuos, ya que valora directamente la masa ósea en una de las localizaciones más frecuentes de las fracturas. Cuando se realizan medidas de la cadera con la DXA, es necesario medir al mismo tiempo la columna. En individuos más jóvenes, como mujeres perimenopáusicas, las medidas de la columna pueden ser un indicador más sensible de la pérdida de masa ósea.

CUÁNDO SE DEBE MEDIR LA MASA ÓSEA

Se desarrollaron lineamientos clínicos para usar la densitometría ósea en la práctica clínica. Los lineamientos originales de la *National Osteoporosis Foundation* recomiendan medir la masa ósea en las mujeres posmenopáusicas, asumiendo que tienen uno o más factores de riesgo para osteoporosis además de la edad, sexo y deficiencia de estrógeno. Las guías de referencia recomiendan además que se mida la masa ósea a *todas* las mujeres de aproximadamente 65 años de edad, posición que ha sido ratificada por la *U.S. Preventive Health Services Task Force*. En el cuadro 348-4 se encuentran resumidos los criterios de Medicare aprobados para el reembolso de los casos con problemas de la densidad mineral ósea.

CUÁNDO DAR TRATAMIENTO CON BASE EN LOS RESULTADOS DE LA MEDICIÓN DE LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA

La mayor parte de los lineamientos sugieren que se considere el tratamiento cuando la BMD es >2.5 SD por debajo del valor promedio para adultos jóvenes (calificación T ≤ −2.5), un nivel consistente con el diagnóstico de osteoporosis. El tratamiento también debe considerarse en mujeres posmenopáusicas con factores de riesgo, incluso si la BMD no está en el intervalo de osteoporosis. Es importante considerar el riesgo de fractura para los individuos, incluidos aquellos con BMD dentro del intervalo premenopáusico. Los factores de riesgo (edad, fractura previa, antecedente familiar de fractura de cadera, peso corporal bajo, consumo de cigarrillos, consumo excesivo de alcohol, uso de esteroides y artritis reumatoide) pueden combinarse con la BMD para valorar la probabilidad de una fractura en un periodo de cinco o 10 años. Los umbrales para iniciar tratamiento dependen de los análisis de efectividad del costo, pero es probable que sean cercanos a 1% de riesgo por año en Estados Unidos.

CUADRO 348-4 INDICACIONES APROBADAS POR LA FDA PARA LAS PRUEBAS DE DENSIDAD MINERAL ÓSEA[a]

Mujeres con déficit de estrógenos y riesgo clínico de osteoporosis
Alteraciones vertebrales en la radiología indicativas de osteoporosis (osteopenia, fracturas vertebrales)
Tratamiento con glucocorticoides equivalente a ≥7.5 mg de prednisona, o duración del tratamiento >3 meses
Hiperparatiroidismo primario
Vigilancia de la respuesta a un fármaco aprobado por la FDA para la osteoporosis
Repetir las mediciones de la BMD con intervalos de más de 23 meses, o con mayor frecuencia si está médicamente justificado

[a] Criterios adaptados de la *Bone Mass Measurement Act*, de 1998.
Nota: FDA, *Food and Drug Administration*, de Estados Unidos; BMD, densidad mineral ósea.

ESTUDIO DEL PACIENTE: Osteoporosis

La transición perimenopáusica es una buena oportunidad para iniciar la discusión sobre los factores de riesgo de osteoporosis y para considerar las indicaciones de realizar una prueba para medir la BMD. La historia clínica y exploración física cuidadosas permitirán identificar los factores de riesgo de osteoporosis. Una puntuación Z baja incrementa las sospechas de una enfermedad secundaria. La pérdida de talla mayor de 2.5 a 3.8 cm es una indicación para realizar radiografías o valoración en busca de fractura vertebral por DXA que permitan descartar fracturas vertebrales asintomáticas, al igual que lo es la presencia de una cifosis significativa o de dolor de espalda, particularmente si aparece después de la menopausia. En pacientes que presentan fracturas es importante asegurarse de que éstas se deben realmente a un traumatismo o a osteoporosis y no a una enfermedad maligna subyacente. Esto suele quedar claro con las radiografías utilizadas habitualmente, pero algunas veces es necesario realizar una CT, resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI) o gammagrafía.

PRUEBAS DE LABORATORIO HABITUALES. No existe un algoritmo establecido para el estudio de las mujeres con osteoporosis. Un estudio general con análisis completo de sangre, calcio sérico y, quizás, calcio en orina de 24 h y pruebas de función hepática y renal son útiles para identificar causas selectas de pérdida de masa ósea, especialmente en mujeres con fracturas o con puntuaciones Z muy bajas. Una concentración sérica de calcio elevado sugiere hiperparatiroidismo o un tumor maligno, mientras que una concentración baja puede reflejar desnutrición y osteomalacia. En presencia de hipercalciemia la medición del nivel sérico de PTH puede permitir distinguir entre el hiperparatiroidismo (PTH elevada) y una enfermedad maligna (PTH baja), y una concentración alta de PTHrP puede ayudar a demostrar la presencia de hipercalciemia humoral relacionada con cáncer (cap. 347). El calcio bajo en orina (<50 mg/24 h) sugiere osteomalacia, desnutrición o malabsorción; el calcio elevado en orina (>300 mg/24 h) es indicativo de hipercalciuria y debe ser investigado. La hipercalciuria se produce principalmente en tres situaciones: 1) pérdida renal de calcio, que es más frecuente en varones con osteoporosis; 2) hipercalciuria absortiva, que puede ser idiopática o asociarse con incremento de la $1,25(OH)_2D$ en enfermedades granulomatosas, o 3) enfermedad maligna, o trastornos asociados con recambio óseo excesivo, como la enfermedad de Paget, hiperparatiroidismo e hipertiroidismo.

En las personas con fracturas relacionadas a osteoporosis o densidad ósea en niveles osteoporóticos debe medirse el nivel sérico de 25(OH)D, ya que la ingesta de vitamina D necesaria para alcanzar un nivel deseado >32 ng/ml es muy variable. Los niveles de vitamina D deben mejorarse en todas las personas en tratamiento para osteoporosis. Hay que hacer una valoración de hipertiroidismo mediante la cuantificación de la hormona estimulante de la tiroides (*thyroid-stimulating hormone*, TSH).

Cuando hay sospecha clínica de síndrome de Cushing, será necesario medir las concentraciones urinarias de cortisol libre o la concentración sérica de éste en ayuno después de administrar dexametasona durante la noche. Cuando se sospechan enfermedad intestinal, malabsorción o desnutrición, será necesario valorar las concentraciones séricas de albúmina y colesterol y la citología hemática completa. Podría anunciar malabsorción asintomática el descubrimiento de anemia (macrocítica por deficiencia de vitamina B_{12} o folato, o microcítica por deficiencia de hierro) o bien el de concentraciones séricas bajas de colesterol o el de concentraciones urinarias bajas de calcio. Si éstas u otras características sugieren malabsorción, habrá necesidad de valorar el caso más a fondo. En la actualidad se encuentra enfermedad celiaca asintomática con frecuencia creciente; el diagnóstico puede establecerse mediante mediciones de anticuerpos antigliadina, antiendomisiales o antitransglutaminasa, pero podría requerir también biopsia endoscópica. Suele ofrecer confirmación el estudio con una dieta sin gluten (cap. 288). Cuando se encuentra osteoporosis acompañada de síntomas como erupciones, manifestaciones de alergia múltiple, diarrea o bochornos, deberá excluirse la posibilidad de mastocitosis mediante medición de histamina en orina recolectada durante 24 h o de triptasa en suero.

El mieloma puede enmascararse y manifestarse como osteoporosis generalizada, aunque a menudo lo hace con dolor óseo y lesiones características en "sacabocado" en las radiografías. Para excluir este diagnóstico se requieren electroforesis sérica y urinaria y medición de cadenas ligeras en orina. Puede requerirse también biopsia de médula ósea para descartar la presencia de mieloma (en pacientes con resultados dudosos de la electroforesis), y también puede recurrirse a ella para excluir la presencia de mastocitosis, leucemia y otros trastornos medulares infiltrativos, como enfermedad de Gaucher.

CUADRO 348-5 MARCADORES BIOQUÍMICOS DE METABOLISMO ÓSEO DE APLICACIÓN CLÍNICA

Formación de hueso
Fosfatasa alcalina sérica específica del hueso
Osteocalcina sérica
Péptido sérico de procolágeno de tipo I
Resorción ósea
N-telopéptido entrecruzado en suero y orina
C-telopéptido entrecruzado en suero y orina
Desoxipiridinolina libre total urinaria

BIOPSIA ÓSEA. El marcado con tetraciclinas del esqueleto permite determinar la tasa de remodelación, así como valorar otras enfermedades metabólicas óseas. El empleo actual de pruebas para determinar la BMD, combinadas con estudios hormonales y marcadores biomecánicos de remodelación ósea han sustituido en buena medida a las biopsias de hueso, aunque éstas siguen siendo un recurso importante en la investigación clínica.

MARCADORES BIOQUÍMICOS. Existen varios marcadores bioquímicos que proporcionan un índice de la tasa global de remodelación ósea **(cuadro 348-5)**. Estos marcadores están relacionados principalmente con la *formación* o *resorción ósea*. Miden la tasa global de remodelación de hueso en un solo punto en el tiempo. Su aplicación clínica se ha visto obstaculizada por la variabilidad biológica (en parte relacionada con los ritmos circadianos), así como por la variabilidad analítica, aunque ésta ha venido mejorando.

La mayor parte de los marcadores de remodelación no predicen las tasas de pérdida ósea con suficiente exactitud como para poder utilizar esta información desde el punto de vista clínico. Sin embargo, los marcadores de resorción ósea pueden ayudar a predecir el riesgo de fracturas, especialmente en individuos ancianos. En mujeres de 65 años o más, cuando los resultados de la densidad ósea están por encima de los umbrales de tratamiento mencionados antes, un nivel alto de resorción ósea debe inclinar al médico a empezar el tratamiento. La principal aplicación de los marcadores bioquímicos es vigilar la respuesta al tratamiento. Con la introducción de los nuevos antirresortivos, la remodelación del hueso desciende rápidamente, haciéndolo antes la resorción que la formación de hueso. La inhibición de la resorción ósea es máxima entre los tres y seis meses. De este modo, la medición de la resorción ósea antes de iniciar el tratamiento, y a los cuatro a seis meses, proporciona una estimación más precoz de la respuesta del paciente que una densitometría ósea. Es posible comprobar la disminución de los marcadores resortivos después del tratamiento con bisfosfonatos o estrógenos; este efecto es menos marcado después del tratamiento con raloxifeno o calcitonina intranasal. Una respuesta al tratamiento del marcador bioquímico es particularmente útil en pacientes asintomáticos y ayuda a garantizar el cumplimiento a largo plazo. Son también de utilidad los marcadores del recambio óseo para vigilar los efectos de la 1-34hPTH, o la administración de la teriparatida, que incrementa con rapidez la formación de hueso y resorción ósea ulterior.

Rx OSTEOPOROSIS

TRATAMIENTO DE LAS FRACTURAS OSTEOPORÓTICAS. La atención de los pacientes con osteoporosis con frecuencia implica tratar tanto las fracturas agudas como la enfermedad subyacente. La fractura de cadera casi siempre exige reparación quirúrgica si se pretende que el paciente vuelva a andar. Dependiendo de la localización y gravedad de la fractura, el estado de las articulaciones vecinas y el estado general del paciente, las técnicas pueden consistir en reducción abierta y fijación interna con clavos y placas, hemiartroplastias y artroplastias completas. Estas técnicas quirúrgicas se complementan con una intensa rehabilitación para intentar devolver al paciente a su nivel funcional previo a la fractura. Las fracturas de los huesos largos con frecuencia requieren fijación externa o interna, mientras que otras fracturas (p. ej., las vertebrales, de costillas y pélvicas) suelen tratarse sólo con medidas de sostén, y no requieren tratamiento ortopédico específico.

Sólo casi 25 a 30% de las fracturas con compresión vertebral se manifiestan con dolor de espalda brusco. En el caso de las fracturas sintomáticas agudas es necesario administrar analgésicos, del tipo de los antiinflamatorios no esteroideos, paracetamol,

o ambos, combinados algunas veces con un narcótico (codeína y oxicodona). Algunos ensayos clínicos aleatorizados de pequeño tamaño han demostrado que la calcitonina puede reducir el dolor relacionado con las fracturas agudas con compresión vertebral. Una técnica desarrollada recientemente, aunque todavía experimental, consiste en la inyección percutánea de cemento artificial (polimetilmetacrilato) en el cuerpo vertebral (vertebroplastia o cifoplastia); se ha comunicado que esta técnica ofrece un importante alivio del dolor de forma inmediata a la mayoría de los pacientes. No se conocen los efectos a largo plazo, y las conclusiones se basan en estudios de observación efectuados con pacientes que experimentaban dorsalgia intensa y persistente por fracturas vertebrales agudas o subagudas. No se han publicado hasta ahora estudios clínicos de distribución al azar con testigos sobre vertebroplastia o cifoplastia. Para el tratamiento del dolor pueden ser útiles periodos cortos de reposo en cama, aunque en general se recomienda la movilización precoz, porque evita el aumento de la pérdida de masa ósea asociada con la inmovilidad. Ocasionalmente, la movilización precoz se puede facilitar con una férula elástica suave. Con frecuencia se producen espasmos musculares en las fracturas con compresión aguda, que se pueden tratar con relajantes musculares y calor.

El dolor intenso generalmente desaparece entre las seis y 10 semanas. Si aparece dolor crónico probablemente no sea de origen óseo, sino que puede estar relacionado con tensiones anormales en músculos, ligamentos y tendones, o una artritis secundaria de alguna carilla articular asociada con alteraciones de la forma torácica o abdominal. El dolor crónico es difícil de tratar y con frecuencia precisa de analgésicos, algunas veces hasta narcóticos. Muchas veces es necesario un reposo intermitente frecuente en decúbito dorsal o en posición semirreclinada para permitir que se relajen los tejidos blandos en tensión. Los ejercicios de estiramiento posterior (paravertebrales) pueden ser beneficiosos, al igual que la aplicación de calor ayuda a relajar los músculos y reduce el componente muscular de las molestias. En algunos pacientes pueden ser útiles diversas técnicas físicas, como ecografía y estimulación nerviosa transcutánea. El dolor también se produce en la región del cuello, no como consecuencia de fracturas compresivas (que casi nunca se producen en la columna cervical como consecuencia de osteoporosis), sino por la tensión crónica asociada con los intentos de elevar la cabeza en una persona con cifosis dorsal grave.

Las fracturas vertebrales múltiples se asocian con frecuencia a síntomas citológicos, que no siempre se aprecian correctamente. Los cambios en la configuración del cuerpo y el dolor de espalda pueden provocar deterioro intenso de la propia imagen y depresión secundaria. El equilibrio alterado, precipitado por la cifosis y el movimiento anterior del centro de gravedad del cuerpo, produce miedo a las caídas, una tendencia a permanecer en casa, que se convierte en el comienzo de un proceso de aislamiento social. Estos síntomas a veces pueden aliviarse con apoyo familiar o psicoterapia, o ambas cosas. También suele ser necesario utilizar antidepresivos cuando hay síntomas de esta enfermedad.

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD SUBYACENTE. Reducción de los factores de riesgo. Los pacientes deben ser intensamente instruidos para reducir la probabilidad de cualquiera de los factores de riesgo asociados con la pérdida de masa ósea y las caídas. Deben revisarse los medicamentos para confirmar que todos son necesarios. Si el paciente recibe glucocorticoides, deben evaluarse para decidir si hay una indicación real y si se administra en las dosis más bajas posibles. En pacientes con tratamiento sustitutivo de hormonas tiroideas se medirá la TSH para asegurarse que se está administrando una dosis adecuada que no sea excesiva, ya que la tirotoxicosis se puede asociar con aumento de la pérdida de masa ósea. En pacientes que fuman se debe hacer todo lo posible para que abandonen el hábito. La reducción de los factores de riesgo de las caídas incluye también el tratamiento del abuso de alcohol y la revisión de la medicación para detectar cualquier fármaco que pueda producir hipotensión ortostática o sedación, incluidos los hipnóticos y ansiolíticos. Si se produce nicturia se reducirá la frecuencia urinaria si es posible (p. ej., disminuyendo o modificando la administración de diuréticos), ya que el levantarse a mitad de la noche es un motivo frecuente de caídas. Es necesario instruir a los pacientes sobre los dispositivos de seguridad ambiental para eliminar los alambres expuestos, cuerdas de cortina, alfombras resbaladizas y mesas móviles. También deben evitar el andar con calcetines sobre suelos de madera, comprobar el estado de las alfombras (particularmente en las escaleras) e iluminar adecuadamente los caminos a los cuartos de baño y fuera de la casa. También es recomendable tratar los problemas de visión, particularmente si son de percepción de la profundidad, que se asocian específicamente con aumento del riesgo de caídas. Los pacientes ancianos con deterioro neurológico (p. ej., ictus, enfermedad de Parkinson o enfermedad de Alzheimer) tienen un riesgo particularmente elevado de caídas y deben ser supervisados y cuidados por personal especializado.

Necesidades nutricionales. ***Calcio.*** Existe un gran número de datos que indica que la ingestión óptima de calcio reduce la pérdida de masa ósea y suprime el recambio de hueso. En el **cuadro 348-6** se muestran las últimas recomendaciones procedentes de una publicación del *Institute of Medicine*. Los *National Health and Nutritional Evaluation Studies* (NHANES) han documentado de forma constante que la ingestión media de calcio está muy por debajo de estas recomendaciones. La fuente

CUADRO 348-6 INGESTIÓN ADECUADA DE CALCIO

Grupo de edad	Ingestión diaria de calcio que se considera adecuada, mg/día
Niños pequeños (1-3 años)	500
Niños mayores (4-8 años)	800
Adolescentes y adultos jóvenes (9-18 años)	1 300
Varones y mujeres (19-50 años)	1 000
Varones y mujeres (51 años o más)	1 200

Nota: en el embarazo y la lactancia las necesidades son las mismas que en la mujer no embarazada (p. ej., 1 300 mg/día en adolescentes/adultos jóvenes y 1 000 mg/día en 19 años o más).
Fuente: adaptado del Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes. Food and Nutrition Board. Institute of Medicine. Washington, DC, 1997. National Academy Press.

preferida de calcio son los productos lácteos y otros alimentos, aunque muchos pacientes requieren además otros complementos. Los alimentos que sirven como fuente de calcio son los lácteos (leche, yogur y queso) y los alimentos enriquecidos, como ciertos cereales, barquillos (*waffles*), aperitivos, jugos y galletitas. Algunos de estos alimentos enriquecidos contienen tanto calcio por ración como la leche.

Si son necesarios los complementos de calcio deben administrarse en una cantidad de 600 mg o menos por dosis, ya que la absorción del calcio disminuye con el aumento de la dosis. Los complementos deben calcularse en función del contenido de calcio elemental del preparado, y no a partir del peso de la sal de calcio **(cuadro 348-7)**. Los complementos de calcio que contienen carbonato deben tomarse con los alimentos, ya que precisan de ácido para solubilizarse. Los complementos de citrato de calcio se pueden tomar en cualquier momento. Para confirmar la biodisponibilidad, los complementos de calcio pueden colocarse en vinagre destilado. Deben disolverse en 30 minutos.

Diversos ensayos clínicos controlados de calcio más vitamina D han confirmado la reducción de la tasa de fracturas clínicas, incluidas las de cadera (casi 20 a 30% de reducción del riesgo). Todos los estudios recientes con fármacos se han realizado en el contexto de la sustitución de calcio (con o sin vitamina D). De este modo, se ha convertido en práctica diaria asegurar una ingestión adecuada de calcio y vitamina D en pacientes con osteoporosis, independientemente de que reciban o no otro tratamiento farmacológico adicional. Una revisión sistemática confirmó una mayor respuesta en la BMD al tratamiento contra la resorción cuando la ingesta de calcio era adecuada.

Aunque los efectos colaterales del calcio complementario son mínimos (en su mayor parte eructos y estreñimiento con las sales de carbonato), las personas con antecedente de cálculos renales deben someterse a medición del calcio urinario en 24 h antes de incrementar su consumo de calcio, a fin de evitar la hipercalciuria significativa.

Vitamina D. La vitamina D se sintetiza en la piel bajo la influencia del calor y la luz ultravioleta (cap. 346). Sin embargo, grandes segmentos de la población no logran obtener vitamina D suficiente para conservar lo que se considera en la actualidad una provisión suficiente [concentración sérica de 25(OH)D sostenidamente por arriba de 75 μmol/L (30 ng/ml)]. Como la complementación de vitamina D a dosis que satisfagan estas concentraciones séricas es segura y barata, el *Institute of Medicine* recomienda ingestiones diarias de 200 UI para adultos menores de 50 años de edad, 400 UI para los que tienen de 50 a 70 años, y 600 UI para los mayores de 70 años. Los multivitamínicos suelen contener 400 UI y muchos complementos de calcio contienen también vitamina D. Algunos datos sugieren que los ancianos y enfermos con padecimientos crónicos podrían necesitar dosis más elevadas (≥1 000 UI).

Otros nutrientes. Otros elementos nutrientes, como la sal y la cafeína, pueden tener efectos menores sobre la secreción o absorción del calcio. Para que la carboxilación de la osteocalcina sea óptima es necesario que los niveles de vitamina K sean adecuados. Los estados en los que la nutrición o el metabolismo de la vitamina K están

CUADRO 348-7 CONTENIDO DE CALCIO ELEMENTAL DE DIVERSOS PREPARADOS ORALES DE CALCIO

Preparado de calcio	Contenido de calcio elemental
Citrato de calcio	60 mg/300 mg
Lactato de calcio	80 mg/600 mg
Gluconato de calcio	40 mg/500 mg
Carbonato cálcico	400 mg/g
Carbonato cálcico +5 μg de vitamina D_2 (OsCal 250)	250 mg/comprimido
Carbonato cálcico (Tums 500)	500 mg/comprimido

Fuente: SM Krane y MF Holick, cap. 355 en HPIM, 14a edición, 1998.

alterados, como en el tratamiento con dicumarínicos a largo plazo, se han asociado con reducción de la masa ósea. La investigación sobre la ingestión de bebidas de cola es motivo de controversia, pero sugiere un posible vínculo con la disminución de la masa ósea a través de factores independientes de la cafeína.

El magnesio abunda en los alimentos y su déficit es muy raro en ausencia de una enfermedad crónica grave. Los complementos de magnesio pueden justificarse en pacientes con enfermedad intestinal inflamatoria crónica, enfermedad celiaca, tratados con antineoplásicos con diarrea grave, desnutrición o alcoholismo. Los fitoestrógenos de la dieta, que derivan principalmente de los productos de la soja y de las leguminosas (p. ej., garbanzos y lentejas), no son lo suficientemente potentes como para justificar su empleo en lugar de un fármaco para el tratamiento de la osteoporosis.

Los pacientes con fractura de cadera con frecuencia son frágiles y están relativamente desnutridos. Algunos datos sugieren que su evolución puede mejorar cuando se les proporciona complementos de calorías y proteínas. La ingestión excesiva de proteínas puede incrementar la excreción renal de calcio, pero este problema suele corregirse con una ingestión adecuada de éste.

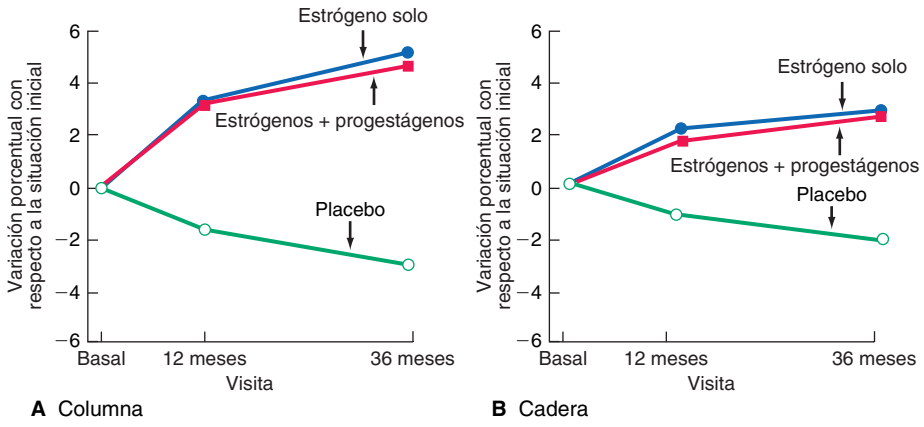

FIGURA 348-7. Resultados de diferentes tratamientos hormonales de sustitución sobre la densidad mineral ósea (BMD) en la columna (***A***) y la cadera (***B***). Media del cambio porcentual no ajustado en la BMD de la cadera por asignación de tratamiento y visita: sólo se muestran los participantes que cumplieron el protocolo PEPI. Resultados del estudio *Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions* (PEPI). Estrógenos, estrógeno equino conjugado 0.625 mg/día; progestágeno, acetato de medroxiprogesterona 10 mg/día. (*Adaptada de TL Bush et al: JAMA 276:1389, 1996.*)

Ejercicio. El ejercicio efectuado por las personas jóvenes aumenta la probabilidad de que logren la masa ósea máxima genéticamente determinada. Los metaanálisis de estudios efectuados con mujeres posmenopáusicas indican que el ejercicio con carga de peso previene la pérdida de hueso, aunque no parece producir un aumento sustancial de la masa ósea. Este efecto beneficioso se disipa si se deja de hacer ejercicio. La mayor parte de los estudios son a corto plazo y es probable que haya un efecto más importante en la masa ósea si el ejercicio se continúa por un periodo prolongado. Esta actividad tiene también buenos efectos sobre la función neuromuscular, y además mejora la coordinación, equilibrio y fuerza, con lo que disminuye el riesgo de experimentar caídas. Un programa para caminar es una buena manera de empezar. Otras actividades, como el baile, deportes de raqueta, esquí a campo traviesa y el empleo de aparatos de gimnasio son también recomendables, dependiendo de las preferencias personales de cada individuo y su condición general. Incluso las mujeres que no pueden caminar se benefician de nadar o hacer ejercicios en el agua, no tanto por sus efectos sobre el hueso, que son mínimos, como por sus efectos sobre la musculatura. Los hábitos de ejercicio deben ser constantes y deberían realizarse al menos tres veces por semana.

TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS. Hasta muy recientemente, el tratamiento con estrógenos, solos o combinados con progestágenos, era la modalidad principal para la prevención o tratamiento de la osteoporosis. Sin embargo, han aparecido nuevos fármacos, y en el futuro inmediato se esperan otros más. Algunos de estos fármacos tratan específicamente la osteoporosis (bisfosfonatos, calcitonina, PTH); otros, como los moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (*selective estrogen response modulators*, SERM) tienen efectos más amplios. La disponibilidad de estos fármacos permite ajustar el tratamiento a las necesidades de cada paciente.

Estrógenos. Existen muchos datos procedentes de ensayos clínicos que indican que diversos tipos de estrógenos (estrógenos equinos conjugados, estradiol, estrona, estrógenos esterificados, etinilestradiol y mestranol) reducen el recambio óseo, evitan la pérdida de masa ósea e incluso inducen un ligero incremento de la masa en la columna y cadera, así como de la masa ósea corporal total. Los efectos de los estrógenos se ven en las mujeres con menopausia natural o quirúrgica y en mujeres posmenopáusicas tardías con o sin osteoporosis establecida. Son eficaces y se administran por vía oral o transdérmica. Para estas vías de administración existen en muchos países preparados combinados de estrógenos y progesterona, lo que elimina el problema de tomar dos pastillas o utilizar un parche y un progestágeno oral. Un extenso estudio, conocido como PEPI (*Postmenopausal Estrogen/Progestin Intervention Trial*), demostró que los progestágenos C-21 solos no aumentan el efecto de los estrógenos sobre la masa ósea **(fig. 348-7)**.

Dosis de estrógenos. Para los estrógenos orales, la dosis recomendada es de 0.3 mg/día de estrógenos esterificados, 0.625 mg/día de estrógenos equinos conjugados y 5 μg/día de etinilestradiol. Para los estrógenos transdérmicos, la dosis habitual es de 50 μg de estradiol al día, aunque una dosis más baja puede ser adecuada en algunas mujeres. Los datos de respuesta a la dosis de estrógenos equinos conjugados indican que las dosis más bajas (0.3 y 0.45 mg/día) son efectivas. Dosis aun más bajas se han relacionado con protección de la masa ósea.

Datos sobre fracturas. Los datos epidemiológicos indican que las mujeres que toman estrógenos de sustitución presentan una reducción de 50%, como media, de las fracturas osteoporóticas, incluidas las de cadera. El efecto beneficioso de los estrógenos es máximo entre las que empiezan pronto el tratamiento de sustitución y lo continúan; este beneficio desaparece después de interrumpirlo, de tal forma que no existe efecto protector residual contra las fracturas a los 10 años de interrumpirlo. El primer estudio clínico efectuado para valorar las fracturas como resultados secundarios, *Heart and Estrogen-Progestin Replacement Study* (HERS) no demostró efecto alguno del tratamiento hormonal contra las fracturas de la cadera o clínicas de otros sitios en mujeres con arteriopatía coronaria establecida. Estos datos han vuelto de importancia extrema los resultados de la *Women's Health Initiative* (WHI) (cap. 342). El grupo de estrógenos y progestágenos de la WHI aplicada a más de 16 000 mujeres sanas posmenopáusicas indicó que el tratamiento hormonal reduce el riesgo de fracturas de la cadera en 34% y el de todas las otras fracturas clínicas en 24 por ciento.

Unos cuantos estudios clínicos pequeños evaluaron la ocurrencia de fractura espinal como resultado del tratamiento estrogénico. Muestran de manera consistente que el tratamiento con estrógeno reduce la incidencia de fracturas vertebrales por compresión.

El estudio WHI ha ofrecido hasta estos momentos una gran cantidad de datos sobre los efectos multisistémicos del tratamiento hormonal. Aunque estudios de observación efectuados con anterioridad sugirieron que la restitución de estrógenos podría reducir las cardiopatías, la WHI demostró que el tratamiento combinado con estrógenos y progestágenos incrementaba el riesgo de sufrir infarto del miocardio letal y no letal en cerca de 29%, lo que confirma los datos obtenidos en el estudio HERS. Otros riesgos relativamente importantes incluyeron el de 40% de ictus, aumento en 100% de los casos de enfermedad venosa tromboembólica y aumento en 26% del cáncer de mama. Análisis subsecuentes han confirmado el riesgo incrementado de ictus y han mostrado aumento de la demencia al doble. Los beneficios añadidos al de reducción de las fracturas señalado con anterioridad incluyeron disminución de 37% en el riesgo de experimentar cáncer de colon. Estos riesgos relativos deben interpretarse a la luz del riesgo absoluto **(fig. 348-8)**. Por ejemplo, entre 10 000 mujeres tratadas con estrógenos y progestágenos durante un año, habrá, en relación con lo esperado, un exceso de ocho ataques cardiacos, ocho cánceres de mama y 18 sucesos tromboembólicos venosos, y reducciones en los números de fracturas de la cadera (cinco casos menos), fracturas clínicas de otros sitios (44 casos menos) y cánceres colorrectales (seis casos menos). Estas cifras deben multiplicarse por los años de tratamiento hormonal. No se observó efecto alguno del tratamiento hormonal sobre el riesgo de cáncer uterino o la mortalidad total.

Es importante señalar que los datos encontrados por el estudio WHI se aplican de manera específica al tratamiento hormonal en forma de estrógenos equinos conjugados más acetato de medroxiprogesterona. Los beneficios y riesgos relativos del estrógeno sin oposición en mujeres sometidas a histerectomía varían un poco. Aún muestran beneficios contra la presencia de fracturas, así como un mayor riesgo de trombosis venosa y accidente vascular cerebral, de magnitud similar a la de riesgos del tratamiento hormonal combinado. En contraste, el grupo del estudio WHI que sólo recibió estrógenos no indicó un mayor riesgo de infarto miocárdico o cáncer mamario. Los datos sugieren que al menos algunos de los efectos nocivos del tratamiento combinado se relacionan con el componente progestina.

Modo de acción. Se han identificado en el hueso y otros tejidos dos clases de receptores de estrógenos (ER) alfa y beta. Las células del linaje monocítico expresan ambos tipos de ERα y ERβ, al igual que los osteoblastos. Los efectos mediados por los estrógenos varían según el tipo de receptor. Mediante modelos murinos sometidos a inactivación de los ER se observó que la eliminación de los ERα produce reducción

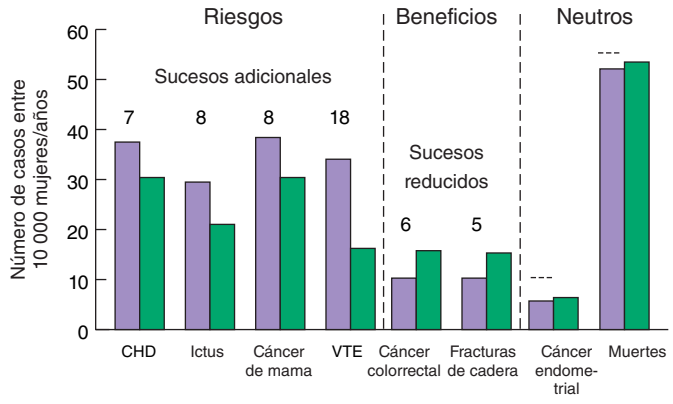

FIGURA 348-8. Efectos del tratamiento hormonal sobre las tasas de sucesos: *verde*, placebo; *morado*, estrógeno y progestágeno. (CHD, arteriopatía coronaria [*coronary heart disease*]; VTE, tromboembolia venosa [*venous thromboembolic events*].) (*Con autorización de: Women's Health Initiative, WHI HRT Update. Disponible en http://www.nhlbi.nih.gov/health/women/upd2002.htm.*)

leve de la masa ósea, en tanto que la mutación de los ERβ tiene menor efecto sobre el hueso. Un paciente varón con una mutación homocigota de los ERα tenía una intensa disminución de la densidad ósea, así como alteraciones del cierre epifisario, confirmando la importante función de los ERα en la biología del hueso. El mecanismo de acción de los estrógenos en el hueso es objeto de investigación muy activa (fig. 348-5). Aunque los datos son contradictorios, los estrógenos parecen inhibir directamente los osteoclastos. Sin embargo, la mayor parte de los efectos de los estrógenos (y de los andrógenos) en la resorción ósea están mediados indirectamente a través de factores paracrinos producidos por los osteoblastos. Estas acciones son: 1) incremento del IGF-I y del TGF-β, y 2) supresión de IL-1 (alfa y beta), IL-6, TNF-α y síntesis de osteocalcina. Las acciones indirectas de los estrógenos consisten, primordialmente, en disminuir la resorción ósea.

Progestágenos. En las mujeres con útero se prescriben progestágenos diarios o cíclicos durante al menos 12 días al mes, combinados con estrógenos, para reducir el riesgo de cáncer de útero. El acetato de medroxiprogesterona y el acetato de noretindrona atenúan la respuesta de las lipoproteínas de alta densidad a los estrógenos, aunque la progesterona micronizada no lo hace. Ni el acetato de medroxiprogesterona ni la progesterona micronizada parecen tener un efecto independiente sobre el hueso; por su parte, la noretindrona, en dosis más bajas, podría proporcionar un beneficio aditivo. Sobre el tejido mamario los progestágenos podrían incrementar el riesgo de cáncer de mama.

Estrógenos selectivos de tejido, o SERM. Actualmente se están utilizando dos SERM en mujeres posmenopáusicas: el raloxifén, que está aprobado para la prevención y tratamiento de la osteoporosis, y el tamoxifén, aprobado para la prevención y tratamiento del cáncer de mama.

El *tamoxifén* reduce el recambio y pérdida de masa ósea en las mujeres posmenopáusicas en comparación con los grupos tratados con placebo. Estos hallazgos apoyan la idea de que el tamoxifén actúa como un agente estrogénico en el hueso. Existen datos limitados acerca del efecto sobre el riesgo de fracturas, pero el estudio *Breast Cancer Prevention* indicó una posible reducción de las fracturas clínicas, vertebrales, de cadera y de Colles. El principal beneficio del tamoxifén se produce en la incidencia del cáncer de mama. El ensayo de prevención del cáncer de mama indicó que el tamoxifén, administrado durante cuatro a cinco años, reduce la incidencia de cánceres de mama invasores y no invasores nuevos en casi 45% en mujeres que presentan un incremento del riesgo de padecerlo. La incidencia de cánceres mamarios positivos para ER disminuyó en un 65%. El tamoxifén aumenta el riesgo de cáncer uterino en mujeres posmenopáusicas, lo que limita su empleo para la prevención de cáncer a las mujeres con riesgo bajo o moderado.

El *raloxifén* (60 mg/día) tiene efectos sobre el recambio óseo y la masa ósea muy similares a los del tamoxifén, lo que indica que este fármaco también actúa como estrógeno en el esqueleto. Su efecto sobre la densidad ósea (+1.4 a 2.8% frente al placebo en la columna, cadera y masa ósea corporal total) es algo menor que el que se observa con las dosis habituales de estrógenos. El raloxifén reduce la ocurrencia de fracturas vertebrales en 30 a 50%, según la subpoblación tratada; sin embargo, no se cuenta con datos que confirmen que el raloxifén puede reducir el riesgo de fracturas no vertebrales en ocho años de observación.

El raloxifén, al igual que el tamoxifén y los estrógenos, tiene efectos a través de otros órganos y sistemas. El más positivo parece ser una reducción del cáncer invasor de mama (principalmente de los tumores ER-positivos) de casi 65% en las mujeres que tomaron raloxifén en comparación con el placebo. En un estudio frente a frente, raloxifén fue tan efectivo como tamoxifén para prevenir el cáncer mamario en mujeres de alto riesgo, pero en un estudio separado no se observó efecto en la cardiopatía en mujeres con riesgo elevado para este resultado. En contraste con tamoxifén, raloxifén no se relaciona con un mayor riesgo de cáncer uterino ni enfermedad uterina benigna. El raloxifén aumenta la ocurrencia de bochornos, pero reduce las concentraciones séricas de colesterol total y de lipoproteína de baja densidad, lipoproteína y fibrinógeno.

Mecanismo de acción de los SERM. Todos los SERM se unen a los ER, aunque cada uno produce una configuración única del receptor. Como consecuencia de ello, las proteínas que actúan como coactivadoras o correpresoras específicas se unen al receptor (cap. 332), lo que da lugar a diferentes efectos sobre la transcripción genética, que varían en función de otros factores de transcripción presentes en la célula. Otro aspecto de la selectividad es la afinidad de cada SERM por los diferentes subtipos de ERα y ERβ, que se expresan de forma distinta en cada tejido. Estos efectos selectivos sobre los tejidos de los SERM ofrecen la posibilidad de ajustar el tratamiento estrogénico a las necesidades de cada mujer y a los factores de riesgo que presenta cada paciente.

Bisfosfonatos. Alendronato, risedronato e ibandronato están aprobados para la prevención y tratamiento de osteoporosis posmenopáusica. Risedronato y alendronato están aprobados para el tratamiento de osteoporosis inducida por esteroides, y risedronato también tiene aprobación para prevenir la osteoporosis inducida por esteroides. Tanto alendronato como risedronato están aprobados para el tratamiento de osteoporosis en varones.

Se ha demostrado que el *alendronato* disminuye el recambio de hueso e incrementa la masa ósea de la columna vertebral en 8% en comparación con lo observado con placebo y el riesgo de fractura de la cadera en 6% en comparación con placebo. Se ha valorado su efecto sobre la ocurrencia de fracturas en múltiples estudios. El *Fracture Intervention Trial* demostró, en más de 2 000 mujeres con fracturas vertebrales prevalentes, que el tratamiento diario con alendronato (5 mg/día durante dos años y 10 mg/día durante nueve meses, posteriormente) reduce el riesgo de fracturas vertebrales en 50%, de fracturas vertebrales múltiples hasta en 90% y de fracturas de cadera en 50% **(fig. 348-9)**. Varios ensayos posteriores han confirmado estos hallazgos. Por ejemplo, en un estudio realizado con más de 1 900 mujeres con masa ósea baja y tratadas con alendronato (10 mg/día) frente a placebo, la incidencia de todas las fracturas no vertebrales se redujo aproximadamente en 47% justo al año.

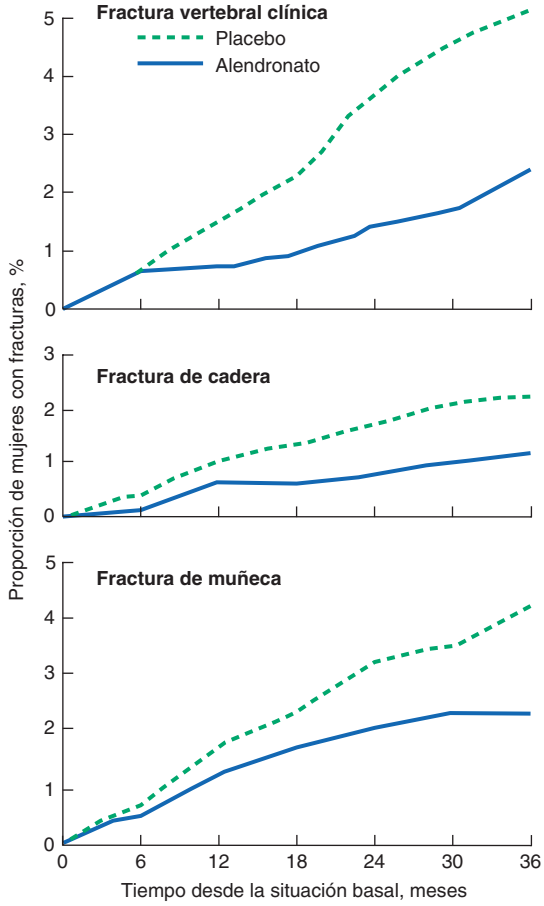

FIGURA 348-9. Proporciones acumuladas de mujeres con osteoporosis que sufrieron fracturas clínicas vertebrales, de cadera o de muñeca, durante los tres años de tratamiento con alendronato o placebo (FIT 1). (*De DM Black et al: Lancet 348:1535, 1996.*)

Los estudios en los que se compararon la administración de 70 mg de alendronato una vez a la semana con la de este fármaco a la dosis de 10 mg/día han demostrado equivalencia con respecto a las reacciones de la masa ósea y de recambio de hueso. Por este motivo, se prefiere en general el criterio terapéutico de tomar el fármaco una vez a la semana a causa de la baja incidencia de efectos adversos sobre el tubo digestivo y la facilidad de su administración. El alendronato debe administrarse con un vaso grande de agua antes del desayuno, ya que los bisfosfonatos se absorben mal. Debido a que puede producir irritación esofágica, está contraindicado en pacientes con estenosis o vaciamiento inadecuado del esófago. Se recomienda que los pacientes se mantengan en posición erecta durante al menos 30 min después de tomar el medicamento para evitar irritación esofágica. Se han descrito casos de esofagitis, úlcera esofágica y estenosis esofágica, pero su incidencia parece ser baja. En los ensayos clínicos los síntomas gastrointestinales en conjunto no fueron diferentes en el grupo tratado con alendronato del tratado con placebo. Alendronato también está disponible en una preparación que contiene vitamina D.

El *risedronato* reduce también el recambio de hueso e incrementa la masa ósea. Estudios clínicos controlados han demostrado una reducción de 40 a 50% del riesgo de fracturas vertebrales durante tres años, acompañada de reducción de 40% de los casos de fracturas clínicas no raquídeas. El único estudio clínico diseñado de manera específica para valorar los resultados sobre la ocurrencia de fracturas de la cadera (HIP) indicó que el risedronato redujo en 40% el riesgo de estas fracturas en mujeres que se encontraban en el octavo decenio de la vida con osteoporosis confirmada. Por el contrario, este fármaco careció de eficacia para reducir la incidencia de fracturas de cadera en mujeres ancianas (≥80 años) sin osteoporosis comprobada. Estudios efectuados al respecto han demostrado que la administración de 35 mg de risedronato una vez a la semana equivale, desde el punto de vista terapéutico, a la de 5 mg/día de este fármaco. Quienes reciben este tratamiento con risedronato deben tomarlo con un vaso lleno de agua simple para facilitar su llegada al estómago, y no deben recostarse durante los 30 min que siguen a la ingestión. La incidencia de efectos adversos del risedronato sobre el tubo digestivo fue semejante a la observada con placebo.

El *etidronato* fue el primer bisfosfonato que se aprobó para aplicación terapéutica, inicialmente para la enfermedad de Paget del hueso y la hipercalciemia. Este agente se ha utilizado también en estudios de tratamiento de la osteoporosis de menor magnitud que la de los efectuados con el alendronato y el risedronato, pero no lo ha aprobado la FDA para esta aplicación terapéutica. El etidronato tiene, probablemente, cierta eficacia contra la ocurrencia de fracturas vertebrales cuando se administra en un régimen cíclico intermitente (dos semanas de administración y 2.5 meses sin ella). No se ha publicado estudio alguno sobre su eficacia contra las fracturas no vertebrales.

Ibandronato es el tercer aminobisfosfonato aprobado en Estados Unidos. En estudios clínicos se demostró que una dosis de 2.5 mg/día de ibandronato reduce el riesgo de fractura vertebral en cerca de 40%, pero sin efecto general en las fracturas no vertebrales. En un análisis *post hoc* de sujetos con calificación T −3 o menor en el cuello femoral, el ibandronato redujo el riesgo de fracturas no vertebrales en cerca de 60%. En estudios clínicos, las dosis de ibandronato de 150 mg al mes por vía oral 3 mg cada tres meses por vía intravenosa, tuvieron mayores efectos en el recambio y la masa óseos que 2.5 mg/día. Los pacientes deben tomar ibandronato oral de la misma forma que los otros bisfosfonatos, pero 1 h antes de cualquier alimento o bebida (aparte de agua simple).

El *ácido zoledrónico* es un bisfosfonato potente con regímenes de administración únicos (una vez al año IV). Aunque todavía no se aprueba para usarlo en osteoporosis, los datos sugieren que es muy efectivo para disminuir el riesgo de fracturas. En un estudio con más de 7 000 mujeres seguidas durante tres años, el ácido zoledrónico (5 mg como infusión IV única cada año) redujo el riesgo de fracturas vertebrales en 70%, el de fracturas no vertebrales en 25% y el de fracturas de cadera en 40%. Estos resultados se relacionaron con menor pérdida de peso y discapacidad. En la población tratada hubo un riesgo más alto de fibrilación auricular (2%) y artralgia, así como un riesgo de 15% de fiebre, en comparación con el placebo.

Modo de acción. Los bisfosfonatos están relacionados, desde el punto de vista estructural, con los pirofosfatos, compuestos que se incorporan en la matriz ósea. Los bisfosfonatos alteran de manera específica la función de los osteoclastos y reducen su número, en parte al inducir la apoptosis en ellos. La evidencia reciente sugiere que los bisfosfonatos que contienen nitrógeno también inhiben la prenilación de proteínas, uno de los productos finales en la vía del ácido mevalónico, mediante la inhibición de la enzima sintasa de pirofosfato de farnesilo. Este efecto interrumpe el tráfico intracelular de proteínas y al final puede conducir a la apoptosis. Algunos bisfosfonatos tienen una retención muy prolongada en el esqueleto y ejercen efectos a largo plazo. Las consecuencias de esto, si las hay, se desconocen. Se ha descrito un fenómeno conocido como *osteonecrosis mandibular* (*osteonecrosis of the jaw*, ONJ), sobre todo en pacientes con cáncer que reciben dosis altas de ácido zoledrónico o pamidronato. Se han descrito unos cuantos casos en pacientes con osteoporosis tratada con bisfosfonatos orales. Se desconoce la incidencia de fondo de ONJ en esta población, por lo que aún no queda claro el riesgo atribuible a los bisfosfonatos, aunque parece que es relativamente rara.

Calcitonina. La calcitonina es una hormona polipeptídica producida por la glándula tiroides (cap. 347). No está clara su función porque no se ha descrito enfermedad alguna del esqueleto producida por su deficiencia o su exceso. La FDA ha aprobado el empleo de ciertos preparados de calcitonina para tratar la enfermedad de Paget del hueso, hipercalciemia y osteoporosis en mujeres en quienes la menopausia ocurrió más de cinco años antes de la prescripción de estos agentes.

La calcitonina inyectable produce pequeños incrementos de la masa ósea de la columna lumbar. Sin embargo, limitan su empleo general la dificultad para administrarla y las reacciones frecuentes que produce, entre ellas náusea y bochornos. Hay un aerosol nasal que contiene calcitonina (200 UI/día) disponible para el tratamiento de osteoporosis en mujeres posmenopáusicas. Los resultados de un estudio sugieren que la calcitonina nasal produce incrementos pequeños de la masa ósea y también una reducción pequeña de la incidencia de nuevas fracturas vertebrales en las pacientes tratadas con calcitonina en comparación con lo ocurrido a las que recibieron sólo calcio. No se ha demostrado su eficacia contra las fracturas no vertebrales. Hace poco se aprobó una preparación oral de calcitonina para usarla en osteoporosis.

La calcitonina no está indicada en la prevención de la osteoporosis y no es suficientemente potente para evitar la pérdida de masa ósea en mujeres al principio de la menopausia. Podría tener un efecto analgésico sobre el dolor óseo, tanto en la forma subcutánea como en su presentación nasal.

Mecanismo de acción. La calcitonina suprime la actividad de los osteoclastos mediante una acción directa sobre el receptor de la calcitonina. Los osteoclastos expuestos a la calcitonina no pueden mantener su actividad en el borde rugoso, que normalmente mantiene un íntimo contacto con el hueso subyacente.

Hormona paratiroidea. La PTH endógena es un péptido de 84 aminoácidos y es el principal regulador de la homeostasia del calcio (cap. 347). Aunque su elevación crónica, como en el hiperparatiroidismo, se asocia con pérdida de masa ósea (particularmente de hueso cortical), la PTH puede ejercer también efectos anabólicos sobre el hueso. En consonancia con este hecho algunos estudios de observación han señalado que las elevaciones leves de PTH se asocian con el mantenimiento de la masa ósea trabecular. Con base en estos hallazgos se han realizado varios estudios clínicos con un análogo exógeno de PTH (1-34hPTH; teriparatida) que ya está aprobado para el tratamiento de la osteoporosis establecida en varones y mujeres. El primer estudio aleatorio controlado en mujeres posmenopáusicas mostró que cuando la PTH se superpone al tratamiento estrogénico continuo, produce incrementos sustanciales en la masa ósea (13% en un periodo de tres años, en comparación con el estrógeno solo) y reduce el riesgo de deformidad vertebral por compresión. En el estudio central (mediana de duración, 19 meses), la inyección subcutánea diaria de 20 μg de PTH(1-34) redujo las fracturas vertebrales en 65% y las no vertebrales en 45% **(fig. 348-10)**. El

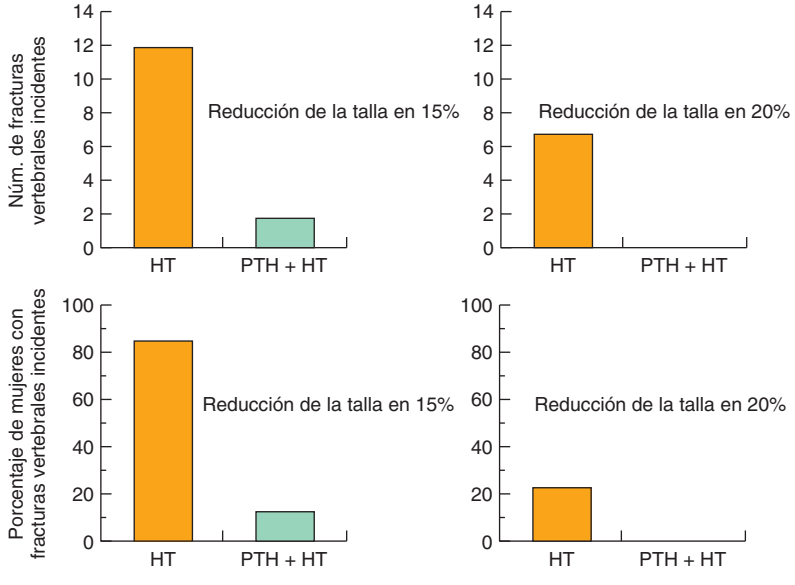

FIGURA 348-10. Número de deformidades vertebrales incidentes (reducciones de 15 y 20%) en mujeres con osteoporosis que estaban recibiendo tratamiento hormonal (*hormone therapy*, HT), comparadas con las que lo recibieron con HT + PTH durante tres años. (HT, tratamiento hormonal; PTH, hormona paratiroidea.) (*Con autorización de F Cosman et al: J Bone Miner Res 16:925, 2001.*)

tratamiento se administra como inyección diaria única por un máximo de dos años. La teriparatida produce aumentos en la masa ósea e induce mejorías en la estructura esquelética. Estos efectos son menores cuando los pacientes estuvieron expuestos antes a bisfosfonatos, tal vez en proporción con la potencia del efecto contra la resorción. Cuando se considera el uso de 1-34hPTH en pacientes sin tratamiento previo, es mejor administrarla como fármaco único y seguir luego con un agente que detenga la resorción, como un bisfosfonato.

Los efectos adversos de la teriparatida son por lo general leves, y consisten en mialgias, debilidad, mareos, cefalea y náusea. Los roedores que recibieron tratamiento prolongado con PTH a dosis relativamente elevadas desarrollaron sarcomas osteógenos. Se ha descrito un caso de osteosarcoma en un paciente tratado con teriparatida. Por ahora, parece que esto es igual a la incidencia de fondo de osteosarcoma en esta población.

El empleo de la PTH puede verse limitado por su modo de administración; se están investigando maneras alternativas de administrarla. También falta definir aún la frecuencia óptima con que debe aplicarse al paciente y es posible que la PTH sea también eficaz cuando se aplique de manera intermitente. El costo puede ser, por añadidura, un factor limitante.

Modo de acción. La PTH administrada de manera exógena parece ejercer acciones directas sobre la actividad de los osteoblastos, con pruebas bioquímicas e histomorfométricas de formación temprana de hueso nuevo como reacción a la PTH, antes de activarse la resorción ósea. De manera subsiguiente, la PTH activa la remodelación del hueso pero sigue favoreciendo al parecer la formación sobre la resorción de éste. La PTH estimula la producción de IGF-I y de colágena, y al parecer acrecienta el número de osteoblastos al estimular su replicación, intensificar su reclutamiento e inhibir la apoptosis en ellos. A diferencia de lo que ocurre con otros tratamientos, la PTH produce aumento verdadero del tejido óseo y restauración manifiesta de la microestructura del hueso **(fig. 348-11)**.

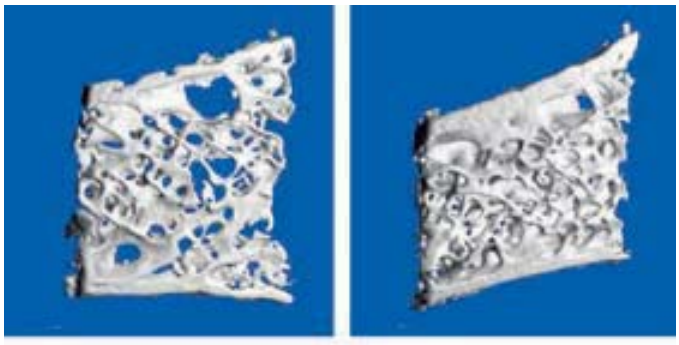

FIGURA 348-11. Efecto de la hormona paratiroidea (PTH) sobre la microestructura ósea. Muestras de biopsias pares de una mujer de 64 años de edad antes (***A***) y después (***B***) del tratamiento con PTH. (*Con autorización de DW Dempster et al: J Bone Miner Res 16:1846, 2001.*)

Fluoruro. Se ha dispuesto del fluoruro como agente terapéutico desde hace muchos años y resultó un estimulante poderoso de las células osteoprogenitoras cuando se estudió *in vitro*. Se ha utilizado en muchos estudios de la osteoporosis con resultados contradictorios, relacionados en parte con las dosis variables y los diversos preparados. A pesar de los incrementos de la masa ósea de hasta 10% que produce, no parece tener efectos sostenidos sobre la incidencia de fracturas vertebrales y no vertebrales, que podría aumentar en realidad cuando se administra en grandes dosis. El fluoruro sigue siendo un agente experimental a pesar de su historia prolongada y de los numerosos estudios a los que se ha sometido.

El ranelato de estroncio está aprobado en varios países europeos para el tratamiento de la osteoporosis. Aumenta la masa ósea en todo el esqueleto; en estudios clínicos se observó que este fármaco reduce el riesgo de fracturas vertebrales en 37% y las no vertebrales en 14%. Parece que tiene un ligero efecto de antirresorción, pero al mismo tiempo no produce un descenso tan marcado en la formación ósea (medida por parámetros bioquímicos). El estroncio se incorpora en la hidroxiapatita en lugar del calcio, una característica que podría explicar parte de sus beneficios contra las fracturas. Se ha observado un ligero aumento en el riesgo de trombosis venosa, convulsiones y alteraciones cognitivas, lo cual requiere mayor estudio.

Otros posibles anabólicos. Diversos estudios de pequeño tamaño con hormona del crecimiento (*growth hormone*, GH), sola o en combinación con otros fármacos, no han demostrado que produzca efectos positivos constantes o sustanciales sobre la masa esquelética. Muchos de estos estudios tenían un seguimiento relativamente corto, y los efectos de la GH, hormona liberadora de GH y de IGF siguen siendo motivo de investigación. Los esteroides anabólicos, la mayoría derivados de la testosterona, actúan principalmente como fármacos antirresortivos para reducir el recambio óseo, aunque también pueden estimular la actividad de los osteoblastos. Los efectos sobre la masa ósea siguen sin estar claros, pero parecen ser en general débiles, y su aplicación está limitada por los efectos secundarios masculinizantes. Varios estudios de observación reciente sugieren que las estatinas, utilizadas actualmente para el tratamiento de la hipercolesterolemia, podrían producir incremento de la masa ósea y reducción del número de fracturas, aunque las conclusiones procedentes de ensayos clínicos son contradictorias.

ESTRATEGIAS NO FARMACOLÓGICAS. Las almohadillas protectoras en la cara externa de los muslos, que cubren la región trocantérea de la cadera, pueden evitar las fracturas en esta zona en personas ancianas que viven en asilos. Su empleo está limitado sustancialmente por la comodidad, aunque se están desarrollando nuevos dispositivos que pueden evitar estos problemas y proporcionar ventajas terapéuticas.

La *cifoplastia* y la *vertebroplastia* son también métodos terapéuticos no farmacológicos de utilidad para las fracturas vertebrales dolorosas. Sin embargo, aún no se cuenta con datos a largo plazo sobre estos procedimientos.

VIGILANCIA DEL TRATAMIENTO. Actualmente no existen guías aceptadas universalmente para la vigilancia del tratamiento de la osteoporosis. Dado que la mayor parte de los tratamientos para este trastorno producen, como media, incrementos pequeños o moderados de la masa ósea, es razonable utilizar como medida de vigilancia la BMD. Los cambios deben superar casi 4% en la columna y 6% en la cadera para considerarse significativos en cualquier individuo. Se prefiere la cadera como lugar de referencia, dada su mayor superficie y reproducibilidad. Los incrementos inducidos por la medicación pueden tardar varios años en producir cambios de esta magnitud, si es que lo hacen. En consecuencia, puede ser razonable no repetir la determinación de la BMD en periodos mayores a dos años. Tan sólo sus reducciones significativas deben inducir a un cambio del tratamiento médico, ya que es de esperarse que muchas de las personas tratadas no muestren respuestas que estén por encima de los límites de detección de las técnicas actuales.

Los marcadores bioquímicos de recambio óseo pueden resultar útiles para vigilar el tratamiento, aunque actualmente existen pocos datos que apoyen esta hipótesis; sigue sin estar claro cuál es el objetivo más útil. Si se utilizan marcadores de recambio óseo se debe hacer una medición antes de empezar el tratamiento y repetirla a los cuatro meses, o más, de duración de éste. En general, para resultar significativo, un cambio del marcador de recambio óseo debe ser de 30 a 40% inferior con respecto al basal a causa de la variabilidad biológica y técnica de estas medidas. Un cambio positivo en los marcadores bioquímicos o en la densidad ósea puede ser útil para ayudar a los pacientes a cumplir los tratamientos.

OSTEOPOROSIS INDUCIDA POR GLUCOCORTICOIDES

Las fracturas osteoporóticas son una consecuencia bien conocida del hipercortisolismo asociado con el síndrome de Cushing. Sin embargo, el empleo terapéutico de los glucocorticoides es con mucho la forma más frecuente de osteoporosis esteroidea. Los glucocorticoides se utilizan ampliamente en el tratamiento de diversos trastornos, como las enfermedades pulmonares crónicas, artritis reumatoide y otras colagenopatías, enfermedad intestinal inflamatoria y después de trasplantes. La osteoporosis y fracturas relacionadas son efectos secundarios graves del tratamiento crónico con estos preparados. Dado que sus efectos sobre el esqueleto con frecuencia se superponen a los que producen la edad y la menopausia, no es sorprendente que las mujeres y las personas ancianas sean los grupos que se ven afectados con mayor frecuencia. No obstante, la respuesta del esqueleto a los esteroides es muy heterogénea, e incluso individuos jóvenes y en crecimiento tratados con glucocorticoides pueden sufrir fracturas.

El riesgo de experimentar fracturas depende de la dosis y duración del tratamiento con glucocorticoides, aunque datos obtenidos recientemente sugieren que quizá no exista una dosis segura por completo. La pérdida de hueso es más rápida durante los primeros meses del tratamiento y el hueso trabecular se afecta de manera más grave que el hueso cortical. Como resultado, se ha visto que la frecuencia de fracturas aumenta dentro de los tres primeros meses del tratamiento con esteroides. No se incrementa el riesgo de fracturas en el esqueleto axial ni en las extremidades, incluso el de fractura de la cadera. Puede ocurrir pérdida de hueso tras la administración de esteroides por cualquier vía, incluso la de inhalación de glucocorticoides a grandes dosis y las inyecciones intraarticulares. La administración de estos agentes en días alternos no parece mejorar los efectos esqueléticos de los glucocorticoides.

FISIOPATOLOGÍA

Los esteroides incrementan la pérdida de masa ósea por múltiples mecanismos, como: 1) inhibición de la función de los osteoblastos y posible incremento de su

apoptosis, lo que altera la síntesis de hueso nuevo; 2) estimulación de la resorción ósea, probablemente como efecto secundario; 3) alteración de la absorción del calcio en el intestino, tal vez como efecto independiente de la vitamina D; 4) incremento de la pérdida urinaria de calcio y la inducción de cierto grado de hiperparatiroidismo secundario; 5) reducción de los andrógenos suprarrenales y supresión de la secreción ovárica y testicular de estrógenos y andrógenos, y 6) inducción de miopatía esteroidea, que agrava los efectos sobre el esqueleto y la homeostasia del calcio, además de incrementar el riesgo de caídas.

ESTUDIO DEL PACIENTE

Dada la prevalencia de la osteopenia inducida por esteroides es importante valorar el estado del esqueleto en todos los pacientes que vayan a iniciar o que ya estén recibiendo tratamiento con glucocorticoides a largo plazo. Además, es necesario identificar los factores de riesgo modificables, como los que favorecen las caídas. En el estudio es necesario medir la talla y fuerza muscular. Las pruebas de laboratorio deben incluir la medición del calcio en orina de 24 h. En todos los pacientes en los que se vaya a iniciar tratamiento con glucocorticoides, y en los que reciban tratamiento a largo plazo (más de tres meses) es necesario medir la masa ósea en la columna y en la cadera utilizando DXA. Si sólo puede medirse una de estas zonas se prefiere la columna en individuos de menos de 60 años y la cadera en mayores de 60.

PREVENCIÓN

La pérdida de masa ósea producida por los esteroides se puede evitar, y también es posible reducir significativamente el riesgo de fracturas. Las medidas terapéuticas abarcan empleo de pequeñas dosis de glucocorticoides para manejo de la enfermedad. Con tal intención deben utilizarse las dosis de esteroides más bajas posibles, y elegir las vías tópica e inhalada siempre que se pueda. Es importante reducir factores de riesgo como el tabaquismo, consumo de alcohol y fomentar la participación en ejercicios con carga de peso. Todos los pacientes deben recibir dosis adecuadas de calcio y vitamina D, bien sea a partir de la dieta o mediante complementos.

Rx OSTEOPOROSIS POR GLUCOCORTICOIDES

Sólo los bisfosfonatos han demostrado en extensos ensayos clínicos reducir el riesgo de fracturas en pacientes tratados con esteroides. Se ha demostrado que el risedronato impide la pérdida de masa ósea y disminuye el riesgo de fracturas vertebrales en casi 70%. Se han observado efectos beneficiosos similares en estudios con alendronato. Los ensayos controlados con tratamiento hormonal de sustitución han demostrado que conserva el hueso y la calcitonina también ha mostrado un cierto efecto protector en la columna vertebral. Las tiazidas reducen la pérdida urinaria de calcio, aunque su función en la prevención de las fracturas no está clara. La PTH también se ha estudiado en un pequeño grupo de mujeres con osteoporosis inducida por glucocorticoides en las que la masa ósea tuvo aumentos sustanciales. La teriparatida está en proceso de investigación en un estudio multicéntrico más grande.

LECTURAS ADICIONALES

Barrett-Connor E et al: Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. N Engl J Med 355:125, 2006

Cosman F: Anabolic therapy for osteoporosis: Parathyroid hormone. Curr Rheumatol Rep 8:63, 2006

Deroo BJ et al: Estrogen receptors and human disease. J Clin Invest 116:561, 2006

Heaney RP: Bone health. Am J Clin Nutr 85:300S, 2007

Lyles KW et al: Zolendroic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. N Engl J Med 357:1799, 2007

Mauck KF, Clarke BL: Diagnosis, screening, prevention, and treatment of osteoporosis. Mayo Clin Proc 81:662, 2006

Mulder JE et al: Drug insight: Existing and emerging therapies for osteoporosis. Nat Clin Pract Endocrinol Metab 2:670, 2006

Poole KE, Compston JE: Osteoporosis and its management. BMJ 333:1251, 2006

Vogel V et al: Effects of tamoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes. JAMA 295:2727, 2006

349 Enfermedad de Paget y otras displasias del hueso

Murray J. Favus, Tamara J. Vokes

OSTEOPATÍA DE PAGET

La enfermedad de Paget es un trastorno óseo circunscrito que suele afectar zonas difusas del esqueleto y que se debe a un mayor remodelamiento del hueso. El proceso patológico es iniciado por una hiperactividad en la resorción ósea osteoclástica, a la que le sigue un aumento compensador de la formación de hueso nuevo osteoblástico. El hueso nuevo formado en esta enfermedad está desorganizado desde el punto de vista estructural y es más susceptible a deformidades y fracturas. Si bien la mayoría de los pacientes no presentan síntomas, diversas manifestaciones clínicas y complicaciones pueden deberse directamente a la afección ósea o, secundariamente, a la expansión ósea y compresión subsiguiente del tejido neural contiguo.

Epidemiología. Hay una notable variación geográfica en la frecuencia de la enfermedad de Paget y es alta su prevalencia en Europa occidental (Gran Bretaña, Francia y Alemania, pero no en Suiza ni en Escandinavia) y entre quienes han inmigrado a Australia, Nueva Zelanda, Sudáfrica y Norteamérica y Sudamérica. La enfermedad es rara en las poblaciones nativas de los países americanos, África, Asia y Medio Oriente. La prevalencia es mayor en los varones y aumenta con la edad. Las series de necropsias revelan enfermedad de Paget en cerca de 3% de las personas mayores de 40 años. La prevalencia de las radiografías esqueléticas positivas en individuos de más de 55 años es de 2.5% para los varones y de 1.6% para las mujeres. Las concentraciones de fosfatasa alcalina (*alkaline phosphatase*, ALP) son altas en pacientes asintomáticos que tienen una frecuencia ajustada para la edad de 12.7 y siete por 100 000 personas-años en varones y en mujeres, respectivamente. La frecuencia del diagnóstico mediante criterios radiográficos o bioquímicos ha declinado en los últimos 20 años.

Etiología. Todavía se desconocen las causas de la enfermedad de Paget, pero las evidencias apoyan tanto causas genéticas como víricas. Se encuentra un antecedente familiar positivo en 15 a 25% de los pacientes y, cuando existe, aumenta la prevalencia de la enfermedad siete a 10 tantos en parientes de primer grado.

La eliminación homocigota del gen *TNFRSF11B*, que codifica la osteoprotegrina **(fig. 349-1)**, ocasiona enfermedad de Paget juvenil, cuadro caracterizado por diferenciación y resorción osteoclásticas incontroladas. Las características familiares de la enfermedad en algunas grandes "familias" de hermanos son compatibles con un modelo de herencia dominante autosómico con penetrancia variable. Se ha identificado cartográficamente un locus de susceptibilidad de aparición de la enfermedad, en el cromosoma 18q21-22, región que contiene un gen encargado de un raro trastorno esquelético similar a la enfermedad de Paget conocido como *osteólisis expansiva familiar*. El gen codifica el activador del receptor del factor-κB nuclear (*receptor activator of nuclear factor-κB*, RANK), miembro de la superfamilia de factores de necrosis tumoral que son indispensables para la diferenciación del osteoclasto (fig. 349-1). En otras familias se han identificado cartográficamente loci de susceptibilidad, también en loci de cromosomas 18q23, 6p21.3, 5q31 y 5q35. En casos familiares y esporádicos de enfermedad de Paget se han detectado mutaciones del gen *SQSTM1* (secuestasoma 1 o proteína p62) en el dominio de carboxilo terminal C de unión con ubicuitina. La proteína p62 interviene en las señales que envía el factor nuclear κB (*nuclear factor-κB*, NF-κB) y regula la diferenciación osteoclástica. La variabilidad fenotípica en sujetos con mutaciones de *SQSTM1* sugiere que pudieran influir en la expresión clínica de la enfermedad factores adicionales, como influencias genéticas o de otro tipo, o infección por virus.

Varias líneas de evidencia sugieren que la enfermedad de Paget tiene un origen vírico y entre ellas se incluyen: 1) la presencia de inclusiones citoplásmicas nucleares que semejan a los paramixovirus (virus del sarampión y virus sincitial respiratorio) en los osteoclastos pagéticos y 2) mRNA vírico en osteoclastos precursores y maduros. La causa vírica se ve apoyada, además, por la conversión de precursores de osteoclastos en osteoclastos semejantes a los de Paget por vectores que contienen la nucleocápside del virus del sarampión o genes de la matriz. Sin embargo, se ha puesto en duda este origen vírico por la incapacidad para cultivar un virus vivo a partir del hueso de Paget y por la

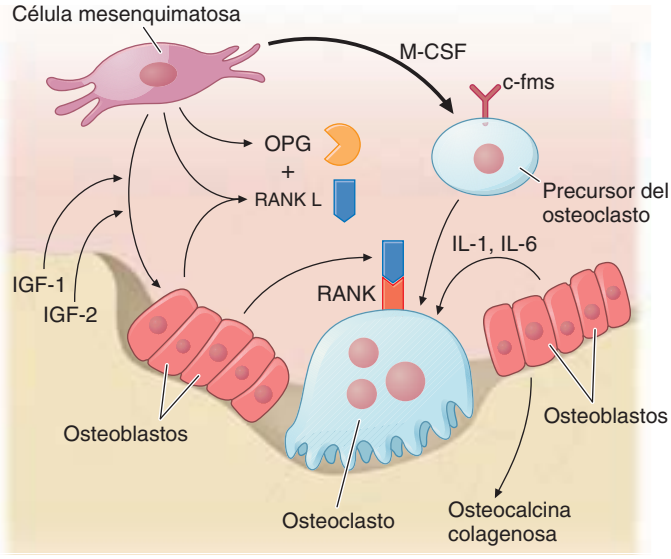

FIGURA 349-1. Diagrama que ilustra los factores que promueven la diferenciación y el funcionamiento de osteoclastos y osteoblastos y el papel que desempeña la vía del RANK. Las células del estroma de la médula ósea (mesenquimatosas) y los osteoblastos diferenciados producen múltiples factores de crecimiento y citocinas, que incluyen el factor estimulador de colonias de macrófagos (*macrophage colony-stimulating factor*, M-CSF), para modular la osteoclastogénesis. El RANKL (ligando del receptor activador de NFκB) es producido por progenitores osteoblásticos y por osteoblastos maduros y puede fijarse a un receptor señuelo soluble denominado OPG (osteoprotegrina) para inhibir la acción del RANKL. Como alternativa, una interacción intercelular entre los progenitores de osteoblastos y osteoclastos permite la fijación del RANKL a su receptor unido a la membrana, RANK, estimulando de esta manera la diferenciación y el funcionamiento del osteoclasto. RANK fija proteínas intracelulares denominadas TRAFS (factores relacionados con el receptor al factor de necrosis tumoral [*tumor necrosis factor receptor-associated factors*]) que sirven de mediadores en la señalización del receptor a través de factores de transcripción como NFκB. El M-CSF se une a su receptor, c-fms, que es el homólogo celular del oncogén *fms*. Véase en el texto el posible papel que desempeñan estas vías en los trastornos de la función del osteoclasto como la enfermedad de Paget y la osteopetrosis.

imposibilidad de clonar los genes víricos de longitud completa del material obtenido en pacientes con la enfermedad.

Fisiopatología. La principal anormalidad en la enfermedad de Paget es el mayor número y actividad de los osteoclastos. Los osteoclastos de Paget son de gran tamaño, su población aumenta de 10 a 100 veces y tienen un mayor número de núcleos (hasta 100, en comparación con los tres a cinco núcleos del osteoclasto normal). Los osteoclastos hiperactivos producen un incremento de siete veces en las superficies de resorción y una tasa de erosión de 9 μg/día (lo normal es de 1 μg/día). Se han identificado varias causas del mayor número y actividad de los osteoclastos pagéticos: 1) los precursores osteoclásticos son hipersensibles a $1,25(OH)_2D_3$; 2) los osteoclastos tienen una respuesta excesiva al ligando de RANK (RANKL), el factor estimulador del osteoclasto que media los efectos de la mayor parte de los factores osteotrópicos que median la formación de osteoclastos; 3) las células del estroma medular de las lesiones pagéticas muestran una mayor expresión del ligando de RANK; 4) el reclutamiento de precursores de osteoclastos está potenciado por la interleucina (IL) 6, la cual se encuentra alta en la sangre de pacientes con enfermedad de Paget y se expresa excesivamente en los osteoclastos pagéticos; 5) la expresión del protooncogén c-*fos*, que favorece la actividad osteoclástica, se encuentra aumentada, y 6) hay una sobreexpresión del oncogén antiapoptósico *Bcl*-2 en el hueso pagético. Múltiples osteoblastos son reclutados a los sitios de resorción activa y producen gran cantidad de matriz de hueso nuevo. Por consiguiente, el recambio óseo es alto y la masa ósea es normal o está aumentada, no reducida.

La manifestación característica de la enfermedad de Paget es una mayor resorción ósea que conlleva una formación acelerada de hueso. Una fase osteolítica inicial entraña una resorción ósea prominente y una notable hipervascularización. Desde el punto de vista radiográfico, esto se manifiesta por un borde lítico que avanza o lesión de "hoja de hierba". La segunda fase es un periodo de formación y resorción muy activas de hueso que reemplaza al hueso laminar normal con un hueso dispuesto al azar (entrelazado). La disposición en mosaico del hueso entrelazado es inferior desde el punto de vista estructural y puede combarse y fracturarse con más facilidad. Al mismo tiempo, el tejido conjuntivo fibroso puede reemplazar a la médula ósea normal. En la fase esclerótica final, la resorción de hueso declina progresivamente y lleva a la formación de un hueso duro, denso, menos vascular, denominado pagético o de mosaico, el cual representa la llamada fase de devastamiento o apagada de la enfermedad de Paget. Las tres fases pueden presentarse al mismo tiempo en diferentes localizaciones esqueléticas.

Manifestaciones clínicas. Los pacientes asintomáticos a menudo se diagnostican por el descubrimiento de un mayor nivel de fosfatasa alcalina en la química sanguínea sistemática o por una anormalidad en una radiografía esquelética obtenida por otra indicación. Las localizaciones esqueléticas afectadas con mayor frecuencia son pelvis, cuerpos vertebrales, cráneo, fémur y tibia. Los sitios activos múltiples de afección esquelética son más comunes en los casos familiares con presentación temprana.

El dolor es el síntoma de presentación más común. Se debe a una mayor vascularidad ósea, lesiones líticas en expansión, fracturas, combamiento u otras deformidades de las extremidades. El combamiento del fémur o la tibia produce anormalidades en la marcha y fuerzas mecánicas anormales, con osteoartritis (artrosis) secundaria de la cadera o de la rodilla. El combamiento de los huesos largos también produce dolor de la extremidad, por distensión de los músculos insertados en el hueso reblandecido por el proceso pagético. La dorsalgia se debe a un agrandamiento de las vértebras pagéticas, fracturas por compresión vertebral, estenosis raquídea, cambios degenerativos de las articulaciones y alteraciones de la mecánica corporal con xifosis e inclinación de la parte superior del dorso hacia delante. Rara vez, la compresión de la médula espinal puede deberse al crecimiento óseo o al síndrome de robo vascular. La afección craneal puede causar cefalalgias, crecimiento simétrico o asimétrico de los huesos parietales o frontales (giba frontal) y un mayor tamaño de la cabeza. La expansión craneal puede estrechar el diámetro de los agujeros craneales y ocasionar complicaciones neurológicas que incluyen hipoacusia por daño del nervio coclear debido a la afección del hueso temporal, parálisis de pares craneales y reblandecimiento de la base del cráneo (*platibasia*) y riesgo de compresión del tallo encefálico. La afección pagética de los huesos faciales ocasiona deformidad del rostro, pérdida de dientes y otros trastornos dentales y, rara vez, compresión de las vías respiratorias.

Las fracturas son complicaciones graves de la enfermedad de Paget y suelen presentarse en los huesos largos, en zonas de lesiones líticas activas o que avanzan. Las zonas de fractura comunes son la diáfisis femoral y las regiones subtrocantéreas. Las neoplasias que se originan en hueso pagético son raras. La frecuencia de sarcomas al parecer está disminuyendo, posiblemente debido a un tratamiento más temprano y más eficaz con agentes potentes que impiden la resorción. La mayor parte de los tumores son osteosarcomas, que por lo general se presentan con dolor de aparición nueva en una lesión pagética crónica. Los tumores benignos de células gigantes, ricos en osteoclastos, pueden aparecer en zonas adyacentes al hueso pagético y responden al tratamiento con glucocorticoides.

Las complicaciones cardiovasculares ocurren en pacientes con afección de grandes porciones (15 a 35%) del esqueleto y un alto grado de actividad de la enfermedad (fosfatasa alcalina cuatro veces mayor de lo normal). Las fístulas arteriovenosas extensas y los notables aumentos del flujo sanguíneo a través del hueso pagético vascular originan un estado de alto gasto y cardiomegalia. Sin embargo, la insuficiencia de alto gasto es relativamente rara y por lo general se desarrolla en pacientes con enfermedad cardiaca concomitante. Además, la estenosis aórtica calcificada y las calcificaciones vasculares difusas se han vinculado a la enfermedad de Paget.

Diagnóstico. El diagnóstico es sugerido en el examen clínico por la presencia de agrandamiento craneal con giba frontal, combamiento de una extremidad o estatura corta con postura de simio. Una extremidad con una zona de calor y dolor a la palpación sugiere una lesión pagética subyacente. Otros datos son deformidad ósea de pelvis, cráneo, columna y extremidades; afección artrítica en las articulaciones adyacentes a lesiones, y discrepancia en la longitud de las piernas resultante de deformidades de los huesos largos.

La enfermedad de Paget suele diagnosticarse por las anormalidades radiográficas y bioquímicas. Los datos radiográficos típicos comprenden crecimiento o expansión de todo un hueso o de una zona de un hueso largo, engrosamiento cortical, agrandamiento de las marcas trabeculares y cambios líticos y escleróticos típicos. Las radiografías craneales (fig. 349-2) revelan regiones de "algodón" u osteoporosis circunscrita; engrosamiento de zonas diploicas y crecimiento y esclerosis de una porción o de todo de uno o más huesos craneales. El engrosamiento de las placas terminales superior e inferior de la cortical de las vértebras crea unas vértebras "en marco de fotografía". El crecimiento radiodenso difuso de las vértebras se denomina "vértebra de marfil". Las

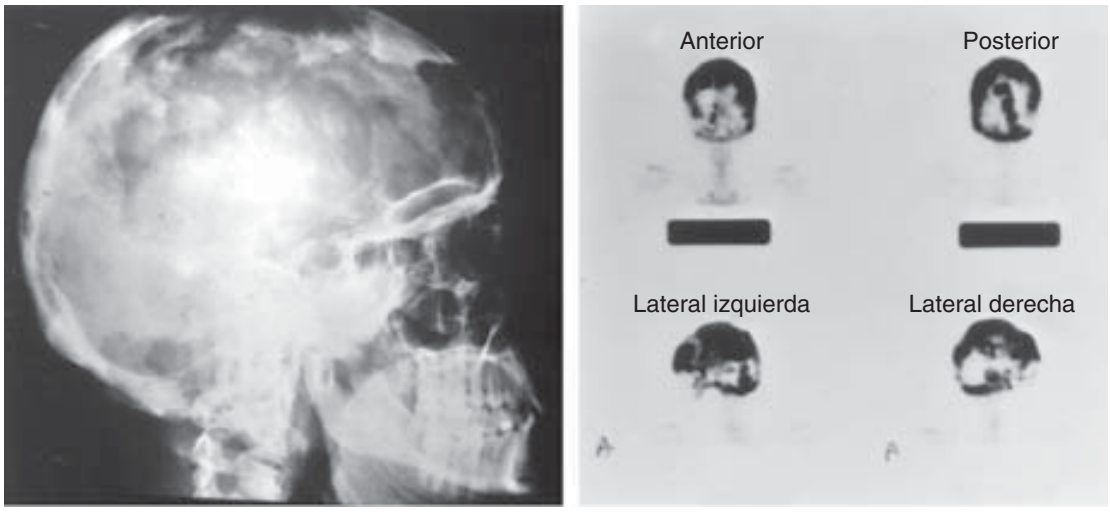

FIGURA 349-2. Mujer de 48 años de edad con enfermedad de Paget del cráneo. *Izquierda.* Radiografía lateral que muestra zonas de resorción ósea y esclerosis. ***Derecha.*** Gammagrafía ósea mediante HDP marcado con tecnecio-99m y proyecciones anterior, posterior y lateral del cráneo que muestran captación difusa del isótopo por los huesos frontal, parietal, occipital y petroso.

radiografías pélvicas demuestran destrucción o fusión de las articulaciones sacroiliacas; lesiones poróticas y radiodensas del hueso iliaco con espirales de trabeculaciones burdas; engrosamiento y esclerosis de la línea iliopectínea (signo de Brim) y reblandecimiento con protrusión de los acetábulos, con migración axial de las caderas y contractura en flexión funcional. Las radiografías de los huesos largos revelan deformidad por combamiento y cambios pagéticos típicos de engrosamiento cortical y expansión, así como zonas de radiolucidez y esclerosis **(fig. 349-3)**. Los gammagramas óseos con tecnecio-99m son menos específicos pero más sensibles que las radiografías estándar para identificar los lugares con lesiones esqueléticas activas. Las zonas sospechosas de transformación maligna del hueso pagético se distinguen mejor mediante la tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) o las imágenes obtenidas por resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI). Para el diagnóstico definitivo de cáncer es necesaria la biopsia ósea.

La evaluación bioquímica es de utilidad en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Paget. El notable aumento en el recambio óseo puede vigilarse utilizando marcadores bioquímicos de formación y resorción óseas. El aumento paralelo de los niveles séricos de fosfatasa alcalina y urinarios de hidroxiprolina, marcadores de la formación y la resorción ósea respectivamente, confirman el acoplamiento de ambos procesos en la enfermedad de Paget. El grado de elevación del marcador óseo refleja la magnitud y la gravedad de la enfermedad. Los pacientes con las elevaciones más altas de la fosfatasa alcalina (10 veces el límite superior de lo normal) típicamente manifiestan afección del cráneo y por lo menos de otro sitio esquelético. Los valores más bajos sugieren una afección menos extensa o una fase quiescente de la enfermedad. En la mayoría de los pacientes, la fosfatasa alcalina total en suero sigue siendo la prueba preferente tanto para el diagnóstico como para la evaluación de la respuesta al tratamiento. En ocasiones, un paciente sintomático con datos de avance de una sola localización podrá tener un nivel de fosfatasa alcalina total que sea normal, pero un aumento de la fosfatasa alcalina específica de hueso. La osteocalcina sérica, un marcador de la formación ósea, no siempre se encuentra elevada en los pacientes con enfermedad de Paget activa y no es recomendable su uso en el diagnóstico o en el tratamiento.

La desoxipiridinolina urinaria y sérica, el N-telopéptido y el C-telopéptido son productos de degradación de la colágena de tipo I y son más específicos de la resorción ósea que la hidroxiprolina. Estos nuevos marcadores de la resorción ósea tienen ventajas distintas sobre el cálculo de la razón hidroxiprolina/creatinina en la micción de 24 h o en la segunda micción matutina, que requieren el control de la ingesta de gelatina de los alimentos y obtención y análisis precisos de la orina. Los nuevos marcadores de la resorción disminuyen por reacción al tratamiento con mayor prontitud que la fosfatasa alcalina.

Los niveles de calcio y fosfato en suero son normales en la enfermedad de Paget. La inmovilización de un paciente con enfermedad de Paget activa rara vez produce hipercalciemia e hipercalciuria y aumenta el riesgo de nefrolitiasis. Sin embargo, el descubrimiento de hipercalciemia, aun en personas inmovilizadas, será motivo para investigar otra causa de esta alteración electrolítica. En cambio, la hipocalciemia o el hiperparatiroidismo secundario leve pueden desarrollarse en pacientes con enfermedad de Paget que tienen una formación de hueso muy activa y un aporte insuficiente de calcio en la alimentación. La hipocalciemia puede presentarse durante el tratamiento con bisfosfonato, cuando se suprime pronto la resorción ósea y continúa la formación activa de hueso. La hipocalciemia puede prevenirse mediante el aporte apropiado de calcio y vitamina D.

FIGURA 349-3. Radiografía de un varón de 73 años de edad con enfermedad de Paget del fémur proximal derecho. Adviértase lo burdo del patrón trabecular con notable engrosamiento cortical y estrechamiento del espacio articular, compatible con osteoartritis consecutiva a deformidad pagética del fémur derecho.

Rx OSTEOPATÍA DE PAGET

El desarrollo de agentes farmacológicos eficaces y potentes **(cuadro 349-1)** ha modificado la filosofía terapéutica y ahora, en vez de tratar únicamente a los pacientes sintomáticos, se trata a los que no tienen síntomas y que corren el riesgo de sufrir complicaciones. La farmacoterapia está indicada en las siguientes circunstancias: control de los síntomas causados por la enfermedad de Paget metabólicamente activa como ostalgia, fracturas, cefalalgia, dolor por radiculopatía o artropatía pagética o complicaciones neurológicas; disminución del flujo sanguíneo local y reducción de la pérdida de sangre en los procedimientos quirúrgicos de pacientes sometidos a cirugía en un foco pagético activo; descenso de la hipercalciuria que puede presentarse durante la inmovilización; y descenso del riesgo de complicaciones cuando la actividad de la enfermedad es alta (ALP alta) y cuando los sitios afectados son huesos que soportan peso, zonas adyacentes a articulaciones mayores, cuerpos vertebrales y cráneo. Aún no se ha determinado si el tratamiento en la fase temprana previene las complicaciones tardías. Sin embargo, el restablecimiento de la arquitectura ósea normal tras la supresión de la actividad pagética sugiere que el tratamiento podría prevenir las deformidades y complicaciones adicionales.

Los agentes aprobados para tratar la enfermedad de Paget suprimen las tasas muy altas de resorción ósea y, en forma secundaria, reducen las altas tasas de formación de

CUADRO 349-1 AGENTES FARMACOLÓGICOS APROBADOS PARA TRATAR LA ENFERMEDAD DE PAGET

Nombre y marca comercial	Potencia[a]	Dosis	Vía de administración
Etidronato (Didronel)	1	400 mg/día durante 6 meses	Después de ayuno
Tiludronato (Skelid)	10	400 mg/día durante 3 meses	Después de ayuno
Pamidronato (Aredia)	100	30 mg/día, en un total de 3 dosis *o* 60-90 mg una vez	IV
Alendronato (Fosamax)	700	30 mg/día durante 2 meses	Después de ayuno
Risedronato (Actonel)	1 000	30 mg/día durante 2 meses	Después de ayuno
Zoledronato (Zometa)	NK	5 mg	IV
Calcitonina (Miacalcin)	NA	100 U/día	SC

[a] La potencia se valora en comparación con el etidronato. En lo que toca a cada comprimido, la potencia del etidronato es 400 mg; la de tiludronato, 200 mg; la de alendronato, 40 mg y la de risedronato, 30 mg. No se ha aprobado el uso de nebulización nasal de la calcitonina, en la enfermedad de Paget.
Nota: NK, se desconoce (*not known*); NA, no aplicable.

hueso (cuadro 349-1). Por efecto de la disminución en el recambio óseo, los patrones estructurales pagéticos, incluidas las zonas de hueso entretejido mal mineralizado, son reemplazados por hueso esponjoso o laminar de características más normales. La mejoría en la estructura esquelética puede demostrarse en las radiografías estándar y en las gammagrafías óseas con tecnecio-99m, que revelan una menor acumulación del isótopo en sitios pagéticos. La caída del recambio óseo puede documentarse por una declinación en los marcadores de resorción en orina o en suero (piridinolina, desoxipiridinolina, N-telopéptido, C-telopéptido) y marcadores séricos de formación ósea (fosfatasa alcalina, osteocalcina).

Las potencias de los diversos bisfosfonatos se expresan en relación con la del etidronato, el primer agente de utilidad clínica de esta clase. El uso de etidronato en la actualidad es limitado, ya que las dosis necesarias para suprimir la resorción ósea pueden alterar la mineralización. Por consiguiente, el etidronato se administra en ciclos de tratamiento de seis meses, seguidos de un periodo sin medicación de otros seis meses. La falta de cumplimiento del régimen cíclico puede originar osteomalacia, manifestada por ostalgia y fractura. No se utilizará etidronato en pacientes con lesiones líticas avanzadas en huesos que sostienen peso. La principal ventaja de este fármaco es que es relativamente bien tolerado y sólo en ocasiones produce diarrea transitoria u ostalgia.

Los bisfosfonatos orales de segunda generación, tiludronato, alendronato y risedronato, son más potentes que el etidronato para controlar el recambio óseo y por consiguiente inducen a una remisión más prolongada con dosis más bajas. Las menores dosis disminuyen los riesgos de alteración en la mineralización y osteomalacia. Los bisfosfonatos orales no se absorben bien y tienen el potencial de producir ulceración esofágica, reflujo y, rara vez, perforación. Se tomarán a primera hora de la mañana con el estómago vacío y después de ello se mantendrá la postura vertical y no se ingerirán alimentos ni bebidas durante 30 a 60 min. Otros medicamentos, líquidos y alimentos se pospondrán por lo menos 30 a 60 min después de tomar los bisfosfonatos, para mejorar la absorción. El tiludronato diariamente durante tres meses normaliza la fosfatasa alcalina en 24 a 35% de los pacientes con afección moderada. En pacientes con enfermedad moderada a grave, el alendronato durante seis meses normaliza la fosfatasa alcalina en >67% de los casos, con un descenso global de la fosfatasa alcalina de 79%, en comparación con 44% conseguido del etidronato. En pacientes con enfermedad moderadamente activa, el uso diario de risedronato durante dos a tres meses disminuye la fosfatasa alcalina en suero en 80% y seis meses después normaliza los índices de recambio óseo en 73% de los pacientes, en comparación con 15% de los que reciben etidronato.

El pamidronato está aprobado para uso intravenoso en la enfermedad de Paget. La dosis recomendada es de 30 mg disueltos en 500 ml de solución salina normal o glucosa por vía intravenosa en el curso de 4 h durante tres días consecutivos. La dosis puede ajustarse a las necesidades de cada paciente. Una sola dosis de 60 mg de pamidronato por vía intravenosa puede normalizar el recambio óseo en pacientes con enfermedad leve. En cambio, los individuos con enfermedad moderada a grave (elevación de la fosfatasa alcalina de tres a cuatro veces su valor normal) pueden requerir dos a cuatro dosis de pamidronato, 60 a 90 mg por vía intravenosa, cada una o dos semanas. Los pacientes con enfermedades muy graves pueden precisar una dosis total de pamidronato de 300 a 500 mg administrados cada semana por varias semanas. Si bien la supresión de los marcadores óseos urinarios ocurre después de unos días a semanas, para que se normalicen los niveles séricos de fosfatasa alcalina por lo general se requieren por lo menos tres meses. En consecuencia, la mejor manera de valorar los efectos del pamidronato es a los tres meses después de la dosis inicial.

En 2006, la *Food and Drug Administration* (FDA) aprobó el uso IV de zoledronato contra la enfermedad de Paget. La venoclisis de 5 mg del fármaco normaliza la ALP en 90% de los pacientes, en promedio, a los seis meses, y el efecto terapéutico persiste seis meses más en muchos enfermos.

En general, pamidronato y zoledronato son bien tolerados; sin embargo, un pequeño número de pacientes experimenta un síndrome semejante a la influenza que puede comenzar 24 h después de la primera infusión. En los pacientes con un alto recambio óseo se administrarán vitamina D (400 a 800 UI/día) y calcio (500 mg tres veces al día) para evitar la hipocalciemia y el hiperparatiroidismo secundario. Las indicaciones del tratamiento intravenoso incluyen enfermedad leve y normalización del recambio óseo después de una sola infusión, prevención previa del avance de la enfermedad, resistencia al tratamiento oral, necesidad de una respuesta rápida, por ejemplo, en quienes presentan síntomas neurológicos u osteopatía intensa como consecuencia de una lesión lítica, quienes tienen un riesgo de fractura inminente, y como tratamiento preliminar a la cirugía electiva en una zona de enfermedad activa. La remisión subsiguiente al tratamiento con pamidronato y zoledronato puede persistir hasta por un año o más.

La forma inyectable subcutánea de la calcitonina de salmón está aprobada para el tratamiento de la enfermedad de Paget. La atomización de la calcitonina intranasal está aprobada para el tratamiento de la osteoporosis en dosis de 200 U/día; sin embargo, no se ha estudiado minuciosamente la eficacia de esta dosis en la enfermedad de Paget. La dosis inicial que suele utilizarse para la calcitonina inyectable (100 U/día) reduce la fosfatasa alcalina en 50% y puede aliviar los síntomas esqueléticos. La dosis puede reducirse a 50 U/día tres veces por semana después de una respuesta inicial favorable a 100 U/día; sin embargo, la dosis más baja se debe utilizar a largo plazo para mantener la eficacia. Los efectos secundarios comunes del tratamiento con calcitonina son náusea y bochornos (sofocos). La resistencia secundaria tras el uso prolongado puede deberse a la formación de anticuerpos anticalcitonina o a la regulación por decremento de los receptores a la calcitonina en la superficie de la célula osteoclástica. La menor potencia y la vía de administración inyectable hacen de este agente una opción terapéutica menos atractiva que deberá reservarse para los pacientes que no toleran o que no responden a los bisfosfonatos.

TRASTORNOS ÓSEOS ESCLEROSANTES

OSTEOPETROSIS

La *osteopetrosis* se refiere a un grupo de trastornos causados por alteraciones graves en la resorción ósea mediada por los osteoclastos. Otros términos que suelen utilizarse incluyen osteopatía marmórea, que traduce la imagen radiográfica sólida del hueso afectado, y enfermedad de Albers-Schonberg, que alude a la forma más leve de osteopetrosis que se presenta en adultos y también denominada osteopetrosis autosómica dominante tipo II. Los principales tipos de osteopetrosis incluyen osteopetrosis maligna (grave, infantil, autosómica recesiva) y osteopetrosis benigna (del adulto, autosómica dominante) tipos I y II. Una forma autosómica recesiva intermedia rara tiene un pronóstico más benigno. La deficiencia autosómica recesiva de anhidrasa carbónica (*carbonic anhydrase*, CA) II produce osteopetrosis de gravedad intermedia que conlleva acidosis tubular renal y calcificación cerebral.

Etiología y genética. Los modelos de animales de presentación natural y conseguidos mediante supresión genética que tienen fenotipos similares a los de los trastornos humanos se han utilizado para explorar la base genética de la osteopetrosis. El defecto primario de la enfermedad es la pérdida de la resorción ósea osteoclástica y la preservación de la formación normal de hueso osteoblástico. La osteoprotegerina (OPG) es un receptor señuelo soluble que fija el ligando de RANK derivado del osteoblasto y que sirve de mediador en la diferenciación y activación del osteoclasto (fig. 349-1). Los ratones transgénicos con una expresión excesiva de osteoprotegerina desarrollan osteopetrosis, probablemente por bloqueo del ligando de RANK. Los ratones con deficiencia de RANK carecen de osteoclastos y desarrollan osteopetrosis grave.

Las mutaciones recesivas de CA II evitan que los osteoclastos generen un medio ácido en la zona clara entre su borde fruncido y la superficie mineral adyacente. Por tanto, la ausencia de anhidrasa carbónica II altera la resorción osteoclástica del hueso. Otras formas de enfermedad humana tienen defectos genéticos menos esclarecidos. Cerca de 50% de los pacientes con osteopetrosis infantil maligna tienen una mutación en el gen *TCIRG1* que codifica la síntesis de la subunidad de la bomba de protones vacuolares específica del osteoclasto, que sirve de mediador en la acidificación de la superficie de contacto entre el mineral óseo y el borde ondulado del osteoclasto. Las mutaciones en el gen del canal del cloruro *CICN7* producen osteopetrosis autosómica dominante tipo II.

Presentación clínica. La frecuencia de la osteopetrosis grave (maligna) autosómica recesiva fluctúa entre uno por 200 000 y uno por 500 000 nacidos

vivos. A medida que el hueso y el cartílago dejan de experimentar modelamiento, puede ocurrir parálisis de uno o más pares craneales debida al estrechamiento de los agujeros craneales. La falta de modelamiento esquelético también da por resultado un espacio medular estrecho e insuficiente, lo cual origina la hematopoyesis extramedular, con hiperesplenismo y pancitopenia. La hipocalciemia debida a la falta de resorción ósea osteoclástica puede presentarse en lactantes y en niños pequeños. La enfermedad infantil no tratada es fatal, a menudo antes de los cinco años de edad.

La osteopetrosis del adulto (benigna) es una enfermedad autosómica dominante que por lo general se diagnostica al descubrir cambios esqueléticos típicos en adultos jóvenes que se someten a una evaluación radiográfica por una fractura. La prevalencia es de uno por 100 000 a uno por 500 000 en adultos. La evolución clínica no siempre es benigna, ya que las fracturas pueden asociarse a pérdida de la visión, sordera, retraso psicomotor, osteomielitis mandibular y otras complicaciones que por lo general acompañan a la forma juvenil. En algunas estirpes, la falta de penetrancia produce generaciones salteadas, en tanto que en otras familias, niños con afección grave nacen de estirpes con enfermedad benigna. La forma más leve de la enfermedad por lo general no requiere tratamiento.

Radiografías. Es típico que haya aumentos simétricos generalizados en la masa ósea con engrosamiento del hueso cortical y trabecular. Las diáfisis y las metáfisis están ensanchadas y se pueden ver bandas escleróticas y radiolúcidas alternantes en las crestas iliacas, en los extremos de los huesos largos y en los cuerpos vertebrales. El cráneo suele estar engrosado, ante todo en la base, y la neumatización de los senos paranasales y mastoideos es insuficiente.

Datos de laboratorio. Los únicos datos de laboratorio importantes son la elevación en los niveles séricos de fosfatasa ácida resistente al tartrato derivado del osteoclasto (*tartrate-resistant acid phosphatase*, TRAP) y la isoenzima cerebral de la creatincinasa. El calcio en suero puede estar bajo en pacientes con enfermedad grave y es posible que se eleven la hormona paratiroidea y la 1,25-dihidroxivitamina D por reacción a la hipocalciemia.

Rx OSTEOPETROSIS

El trasplante alogénico de médula ósea de injertos con antígeno leucocítico humano (*human leukocyte antigen,* HLA) idéntico ha dado resultado en algunos niños. Después del trasplante, la médula contiene células progenitoras y osteoclastos de función normal. La curación es más factible cuando los niños se someten al trasplante antes de los cuatro años de edad. El trasplante medular de donadores de HLA equiparable no idénticos tiene una frecuencia de fracaso mucho más alta. Estudios limitados en pequeños números de pacientes han sugerido beneficios variables después del tratamiento con interferón gamma-1β, 1,25-dihidroxivitamina D (que estimula directamente a los osteoclastos), metilprednisolona y una dieta baja en calcio y rica en fosfato.

La intervención quirúrgica está indicada para liberar la compresión del nervio óptico o auditivo. Es necesaria la atención ortopédica para el tratamiento quirúrgico de las fracturas y sus complicaciones, que incluyen seudoartrosis y deformidad consecutiva a fractura.

PICNODISOSTOSIS

Se trata de una forma de osteoesclerosis autosómica recesiva que al parecer padeció el pintor impresionista francés Henri de Toulouse-Lautrec. La base molecular implica mutaciones en el gen que codifica la catepsina K, una metaloproteinasa lisosómica con una alta expresión en los osteoclastos e importante para la degradación de la matriz ósea. Los osteoclastos existen en el individuo, pero no funcionan normalmente. La picnodisostosis es una forma de enanismo de extremidades cortas que se presenta con fracturas frecuentes pero, por lo general, con una longevidad normal. Las manifestaciones clínicas incluyen estatura corta; xifoescoliosis y deformidades del tórax; paladar de arco alto; proptosis; escleróticas azules; manifestaciones dismórficas que comprenden rostro y mentón pequeños, prominencia frontooccipital, nariz en pico puntiaguda, cráneo grande y ángulo mandibular obtuso, así como manos pequeñas y cuadradas con uñas hipoplásicas. Las radiografías demuestran un aumento generalizado de la densidad ósea pero, a diferencia de la osteopetrosis, los huesos largos tienen forma normal. Las suturas craneales separadas, que incluyen permeabilidad persistente de la fontanela anterior, son características del trastorno. También puede haber hipoplasia de los senos paranasales, mandíbula, porción distal de las clavículas y falanges terminales. Asimismo, son comunes la persistencia de los dientes deciduos y la esclerosis del cráneo y la base de éste. La evaluación histológica demuestra una estructura normal del hueso cortical con disminución de las actividades osteoblástica y osteoclástica. Las químicas sanguíneas son normales y, a diferencia de la osteopetrosis, no hay anemia. No se conoce tratamiento alguno para este trastorno y no hay informes sobre esfuerzos por trasplante de la médula ósea.

DISPLASIA DIAFISARIA PROGRESIVA

Llamada también *enfermedad de Camurati-Engelman*, la displasia diafisaria progresiva es un trastorno autosómico dominante que se caracteriza en las radiografías por hiperostosis diafisaria y un engrosamiento simétrico así como un mayor diámetro de las superficies endóstica y perióstica de las diáfisis de los huesos largos, ante todo del fémur y la tibia y, con menos frecuencia, del peroné, el radio y el cúbito. El defecto genético que interviene en esta enfermedad se ha ubicado en la región del cromosoma 19q13.2 que codifica la síntesis del factor de crecimiento tumoral (*tumor growth factor*, TGF)-β1. La mutación favorece la activación de este factor. La gravedad clínica es variable. Los síntomas iniciales más comunes son dolor e hipersensibilidad en las zonas afectadas, fatiga, emaciación muscular y trastornos en la marcha. La debilidad puede confundirse con distrofia muscular. La complexión corporal característica incluye extremidades delgadas con poca masa muscular y a la vez huesos prominentes y palpables y, cuando hay afección del cráneo, cabeza grande con una frente prominente y proptosis. Los pacientes también manifiestan signos de parálisis de pares craneales, hidrocefalia, hipogonadismo central y fenómeno de Raynaud. Desde el punto de vista radiográfico se observa una progresiva formación de hueso nuevo endóstico y perióstico en placas a lo largo de las diáfisis de los huesos largos. La gammagrafía ósea demuestra una mayor captación del radiomarcador en zonas afectadas.

El tratamiento con glucocorticoides en dosis bajas alivia la ostalgia y puede revertir la formación de hueso anormal. El tratamiento intermitente con bisfosfonato ha producido mejoría clínica en un número limitado de pacientes.

HIPEROSTOSIS CORTICAL GENERALIZADA

Conocida también como *enfermedad de van Buchem* es un trastorno autosómico recesivo caracterizado por hiperostosis endóstica, en la cual la osteoesclerosis afecta al cráneo, la mandíbula, las clavículas y las costillas. Las principales manifestaciones se deben a agujeros craneales estrechos con compresiones neurales que pueden originar atrofia óptica, parálisis facial y sordera. Los adultos pueden tener una mandíbula agrandada. Los niveles de fosfatasa alcalina en suero están altos, lo cual refleja el remodelamiento óseo no acoplado y las altas tasas de formación osteoblástica, al igual que una escasa resorción osteoclástica. Por consiguiente, hay una mayor acumulación de hueso normal. La hiperostosis endóstica con sindactilia, denominada *esclerosteosis*, es una forma más grave. Los defectos genéticos tanto de la esclerosteosis como de la enfermedad de van Buchem se han asignado a la misma región del cromosoma 17q12-q21. Es posible que ambos trastornos tengan mutaciones desactivadoras en el gen *BEER* (regulador del equilibrio expresado en el hueso [*bone-expressed equilibrium regulator*]).

MELORREOSTOSIS

La melorreostosis (del griego "hiperostosis que fluye") puede presentarse de manera esporádica o seguir un modelo compatible con un trastorno autosómico recesivo. La principal manifestación es la hiperostosis lineal progresiva en uno o más huesos de una extremidad, por lo general inferior. El nombre proviene del aspecto radiográfico del hueso afectado, que semeja cera derretida que se ha escurrido de una vela. Los síntomas aparecen durante la infancia y consisten en dolor o rigidez en la zona de hueso esclerótico. Pueden acompañarse de masas de tejidos blandos ectópicos, que constan de cartílago o tejido óseo, y cambios en la piel superpuesta al hueso afectado, los cuales consisten en zonas semejantes a esclerodermia e hipertricosis. La enfermedad no avanza en los adultos, pero el dolor y la rigidez persisten. Las pruebas de laboratorio no son relevantes. No se ha establecido su causa. No se cuenta con un tratamiento específico. A menudo no dan resultado las intervenciones quirúrgicas para corregir las contracturas.

OSTEOPOIQUILOSIS

La traducción literal de este término es "huesos manchados"; es un trastorno autosómico dominante benigno en el cual se observan múltiples focos de forma variable (por lo general, redondos u ovalados) de esclerosis ósea en las epífisis y en las metáfisis adyacentes. Las lesiones pueden afectar a todos

los huesos excepto cráneo, costillas y vértebras. Es posible que se confundan con lesiones metastásicas. Los principales datos que permiten distinguir este trastorno son las lesiones óseas que son estables y que no acumulan radioisótopos en la gammagrafía ósea. En algunos familiares afectados, la osteopoiquilosis conlleva nevos del tejido conjuntivo que se denominan *dermatofibrosis lenticular diseminada*, o también como *síndrome de Buschke-Ollendorf.* La inspección histológica revela engrosamiento de las trabéculas por lo demás normales e islotes de hueso cortical normal. No es necesario tratamiento.

OSTEOESCLEROSIS QUE ACOMPAÑA A LA HEPATITIS C

La osteoesclerosis que acompaña a la hepatitis C (*hepatitis C-associated osteosclerosis*, HCAO) es una osteoesclerosis rara, difusa y adquirida en adultos que han tenido infección por hepatitis C. Después de un lapso de latencia de algunos años aparece dolor difuso en huesos apendiculares y aumenta en forma generalizada la masa ósea, con un mayor nivel de ALP sérica. En la biopsia y la histomorfometría ósea se advierte aceleración de la formación de hueso, menor resorción del mismo, con disminución notable en el número de osteoclastos y en el hueso laminar denso. En un paciente se observaron mayores niveles séricos de OPG, y en la biopsia de hueso se identificaron grandes números de osteoblastos con positividad de OPG y un menor número de osteoclastos. Las medidas terapéuticas empíricas comprenden fármacos analgésicos y pudiera haber una respuesta beneficiosa a la calcitonina o a los bisfosfonatos.

TRASTORNOS RELACIONADOS CON MINERALIZACIÓN DEFECTUOSA

HIPOFOSFATASIA

Se trata de un trastorno raro hereditario que se presenta como raquitismo en los lactantes y en los niños o como osteomalacia en adultos, con niveles séricos de fosfatasa alcalina paradójicamente bajos. La frecuencia de las formas neonatales e infantiles graves es de casi uno por 100 000 nacidos vivos en Canadá, donde la enfermedad es más común debido a su alta prevalencia entre menonitas y huteritas. Es rara en afroestadounidenses. La gravedad de la enfermedad es muy variable y fluctúa desde la muerte intrauterina a causa de hipomineralización esquelética intensa en un extremo, hasta la pérdida prematura de dientes como única manifestación en algunos adultos. Los casos graves son heredados de manera autosómica recesiva, pero los patrones genéticos son menos claros para las formas más leves. La enfermedad es causada por la deficiencia de fosfatasa alcalina inespecífica de tejido (hueso/hígado/riñón) (*tissue nonspecific ALP*, TNSALP) que, si bien se encuentra en todo el organismo, sólo produce anormalidades óseas. Los niveles proteínicos y funciones de otras isoenzimas de la fosfatasa alcalina (célula germinal, intestinal, placentaria) son normales. El defecto de la fosfatasa alcalina permite la acumulación de sus principales sustratos naturales fosfoetanolamina (*phosphoethanolamine*, PEA), pirofosfato inorgánico (*inorganic pyrophosphate*, PPi) y piridoxal 5′-fosfato (*pyridoxal 5′-phosphate*, PLP). La acumulación de PPi interfiere en la mineralización debido a su acción como inhibidor potente del crecimiento de los cristales de hidroxiapatita.

La hipofosfatasia perinatal se pone de manifiesto durante el embarazo y a menudo se complica con polihidramnios y muerte intrauterina. La forma infantil se hace clínicamente evidente antes de los seis meses de edad por una deficiencia para medrar, deformidades raquíticas, craneosinostosis funcional pese a fontanelas muy abiertas (las cuales, de hecho, son zonas hipomineralizadas del cráneo), hipertensión intracraneal, tórax inestable y predisposición a la neumonía. La hipercalciemia y la hipercalciuria son comunes. Esta variante tiene una tasa de mortalidad de cerca de 50%. El pronóstico parece mejorar en los niños que sobreviven a la lactancia. La hipofosfatasia infantil tiene un cuadro clínico variable. La pérdida prematura de los dientes deciduos (antes de los cinco años de edad) es el dato distintivo de la enfermedad. El raquitismo produce retraso para caminar y una marcha de pato, estatura corta y dolicocefalia con prominencia frontal. La enfermedad a menudo mejora durante la pubertad, pero puede experimentar recurrencias en la vida adulta. La hipofosfatasia del adulto se manifiesta durante la edad mediana con fracturas metatarsianas por estrés que son dolorosas y tardan en cicatrizar o por dolor en el muslo consecutivo a seudofracturas femorales.

Los estudios de laboratorio revelan niveles bajos de fosfatasa alcalina o niveles normales o altos de calcio y fósforo en suero, pese a datos clínicos y radiográficos de raquitismo u osteomalacia. La hormona paratiroidea, la 25-hidroxivitamina D y la 1,25-dihidroxivitamina D en suero tiene valores normales. La elevación de PLP es específica de la enfermedad e incluso puede presentarse en individuos asintomáticos con hijos gravemente afectados. Dado que la vitamina B_6 aumenta los niveles de PLP se suspenderán los suplementos de esta vitamina una semana antes de realizar los estudios.

No hay un tratamiento médico establecido para esta enfermedad. A diferencia de otras formas de raquitismo y osteomalacia se evitarán los suplementos de calcio y vitamina D, ya que pueden agravar la hipercalciemia y la hipercalciuria. Se ha utilizado una dieta baja en calcio, glucocorticoides y calcitonina en un pequeño número de pacientes, con respuestas variables. Dado que la cicatrización de las fracturas es deficiente, la colocación de clavos intramedulares es mejor para la reparación de fracturas agudas y para la prevención profiláctica de las fracturas.

OSTEOMALACIA AXIAL

Este trastorno raro se caracteriza por mineralización esquelética defectuosa, no obstante niveles normales de calcio y fosfato en suero. Desde el punto de vista clínico, el trastorno se presenta en varones de edad promedio o avanzada con malestar crónico del esqueleto axial. También puede haber dolor en la región cervical. Los datos radiográficos son principalmente osteoesclerosis debida a patrones trabeculares burdos, típicos de las osteomalacias. La columna, la pelvis y las costillas son los huesos más afectados. Los cambios histopatológicos consisten en una mineralización defectuosa, así como osteoblastos planos e inactivos. El defecto primario parece ser un defecto adquirido de la función del osteoblasto. La evolución es benigna y no hay un tratamiento establecido. Los suplementos con calcio y vitamina D no son eficaces.

FIBROGÉNESIS IMPERFECTA ÓSEA

Es un trastorno raro de origen desconocido. Se presenta en individuos de uno y otro sexos, de edad mediana o avanzada, con dolor y fracturas del esqueleto que son progresivos e intratables, inmovilización creciente y una evolución debilitante. La valoración radiográfica revela osteomalacia generalizada, osteopenia y seudofracturas ocasionales. Las características histopatológicas incluyen un patrón de fibras de colágena enmarañadas con abundantes osteoblastos y osteoclastos. No hay un tratamiento eficaz. Se ha comunicado la remisión espontánea en un pequeño número de pacientes. No han sido beneficiosos el calcio ni la vitamina D.

DISPLASIA FIBROSA Y SÍNDROME DE McCUNE-ALBRIGHT

La displasia fibrosa es un trastorno esporádico que se caracteriza por la presentación de una (monostósica) o más (poliostósicas) lesiones fibrosas expansivas del esqueleto, formadas por un mesénquima formador de hueso. La relación de la forma poliostósica con manchas café con leche y un hiperfuncionamiento del sistema endocrino manifestado por una pubertad seudotemprana de origen ovárico se denomina *síndrome de McCune-Albright* (*McCune-Albright syndrome*, MAS). Una gama de fenotipos es causada por mutaciones activadoras en el gen *GNAS1,* el cual codifica la síntesis de la subunidad alfa de la proteína G estimuladora ($G_s\alpha$). Dado que las mutaciones poscigóticas ocurren en diferentes etapas del desarrollo temprano, la magnitud y el tipo de tejidos afectados son variables y explican la distribución en mosaico de los cambios cutáneos y óseos. La fijación de trifosfato de guanosina (*guanosine triphosphate*, GTP) activa a la proteína reguladora $G_s\alpha$ y mutaciones en las regiones de $G_s\alpha$ que inhiben de manera selectiva la actividad de GTPasa (trifosfatasa de guanosina), lo cual da por resultado una estimulación constitutiva de la vía de transducción de la señal de la proteincinasa A relacionada con el monofosfato de adenosina (*adenosine monophosphate,* AMP) cíclico. Estas mutaciones del receptor acoplado a la proteína $G_s\alpha$ pueden ocasionar un funcionamiento autónomo del hueso (receptor de la hormona paratiroidea), la piel (receptor de la hormona estimulante del melanocito) y diversas glándulas endocrinas, que incluyen el ovario (receptor de la hormona estimulante del folículo), la tiroides (receptor de la hormona estimulante de la tiroides), las suprarrenales (receptor de la hormona adrenocorticotrópica) y la hipófisis (receptor de la hormona liberadora de hormona del crecimiento). Las lesiones esqueléticas constan en gran parte de células mesenquimatosas que no se diferencian hacia osteoblastos, lo que trae consigo la formación de hueso imperfecto. En algunas zonas óseas, células semejantes a fibroblasto desarrollan características de osteoblastos, por cuanto producen matriz extracelular que se organiza para formar hueso entrelazado. Puede ocurrir calcificación en algunas regiones. En otras, las células tienen características de condrocitos y producen una matriz extracelular semejante a cartílago.

Presentación clínica. La displasia fibrosa ocurre con la misma frecuencia en individuos de uno y otro sexos, en tanto que la MAS con pubertad precoz es

más común en las niñas (10:1). La forma monostósica es la más común y suele diagnosticarse en pacientes de entre 20 y 30 años de edad sin lesiones cutáneas concomitantes. La forma poliostósica típicamente se manifiesta en niños <10 años de edad y puede avanzar con la edad. La enfermedad de inicio temprano suele ser más grave. Las lesiones se tornan quiescentes en la pubertad y avanzan durante el embarazo o con el tratamiento estrogénico. En la displasia fibrosa poliostósica, las lesiones afectan muy comúnmente al maxilar y a otros huesos craneofaciales, arcos costales y porciones metafisarias o diafisarias proximales del fémur o la tibia. Las lesiones óseas expansivas producen dolor, deformidad, fracturas y compresión de nervios. La degeneración sarcomatosa que afecta a los huesos de la cara o al fémur es infrecuente (<1%). El riesgo de transformación maligna aumenta con la radiación, la cual ha resultado ser un tratamiento ineficaz. En raros pacientes con lesiones difusas, la pérdida renal de fosfato y la hipofosfatemia pueden ocasionar raquitismo u osteomalacia. La hipofosfatemia puede deberse a la producción de un factor fosfatúrico por el tejido fibroso anormal.

Los pacientes con el síndrome de McCune-Albright pueden tener manchas café con leche, las cuales constituyen lesiones cutáneas planas e hiperpigmentadas que tienen bordes ásperos ("costa de Maine"), a diferencia de las lesiones café con leche que ocurren en la neurofibromatosis, que muestran bordes lisos ("costa de California"). La endocrinopatía más común es la pubertad seudotemprana isosexual en las niñas. Otros trastornos endocrinos menos frecuentes incluyen tirotoxicosis, síndrome de Cushing, acromegalia, hiperparatiroidismo, hiperprolactinemia y pubertad seudoprecoz en niños.

Datos radiográficos. En los huesos largos es típico que las lesiones displásicas fibrosas sean zonas radiolúcidas bien definidas, con cortezas delgadas y un aspecto de cristal esmerilado. Las lesiones pueden estar lobuladas y mostrar zonas trabeculadas de radiolucidez **(fig. 349-4)**. La afección de los huesos de la cara por lo general produce lesiones radiodensas, las cuales pueden crear un aspecto leonino (leontiasis ósea). Las lesiones craneales expansivas reducen el diámetro de los agujeros y causan lesiones ópticas, disminuyen la capacidad auditiva y originan otras manifestaciones de compresión de pares craneales.

Resultados de estudios de laboratorio. La fosfatasa alcalina en suero a veces se encuentra alta, pero son normales los niveles de calcio, hormona paratiroidea, 25-hidroxivitamina D y 1,25-dihidroxivitamina D. Los pacientes con lesiones poliostósicas extensas pueden manifestar hipofosfatemia, hiperfosfaturia y osteomalacia. La hipofosfatemia y la fosfaturia guardan relación directa con los niveles del factor de crecimiento fibroblástico 23 (*fibroblast growth factor 23*, FGF-23). Pudieran aumentar los marcadores bioquímicos del recambio óseo.

FIGURA 349-4. Radiografía de un varón de 16 años de edad con displasia fibrosa de la parte proximal del fémur derecho. Adviértanse las múltiples lesiones quísticas, que incluyen la gran lesión radiolúcida en la parte media y proximal de la diáfisis con el festoneado de la superficie interior. El cuello femoral contiene dos lesiones quísticas radiolúcidas.

Rx DISPLASIA FIBROSA Y SÍNDROME DE McCUNE-ALBRIGHT

No ocurre una curación espontánea de las lesiones ni se cuenta con un tratamiento eficaz. Se ha comunicado el mejoramiento en la ostalgia y la resolución parcial o completa de las lesiones radiográficas después del tratamiento intravenoso con bisfosfonatos. Se utiliza la estabilización quirúrgica para evitar fracturas patológicas o la destrucción de un espacio articular importante, así como para aliviar la compresión de las raíces nerviosas o de los pares craneales o de la obstrucción sinusal.

OTRAS DISPLASIAS DE HUESO Y CARTÍLAGO

PAQUIDERMOPERIOSTOSIS

La paquidermoperiostosis u osteoartropatía hipertrófica (primaria o idiopática) es un trastorno autosómico dominante caracterizado por la formación de hueso nuevo perióstico que afecta las partes más distales de las extremidades. Las lesiones se manifiestan por hipocratismo digital e hiperhidrosis y engrosamiento de la piel, principalmente de la cara y la frente. Los cambios suelen aparecer durante la adolescencia, avanzan en el siguiente decenio y luego se vuelven quiescentes. Durante la fase activa, el crecimiento progresivo de las manos y los pies produce un aspecto semejante al de una garra que puede confundirse con acromegalia. También se presentan artralgias, seudogota y limitación de la movilidad. El trastorno debe distinguirse de la osteopatía hipertrófica secundaria que se desarrolla durante la evolución de los trastornos pulmonares graves. Los dos trastornos pueden diferenciarse con las radiografías estándar de los dedos de las manos, en las cuales la paquidermoperiostosis secundaria produce una abundante formación de hueso nuevo perióstico y una superficie lisa y ondulante. En cambio, la osteopatía hipertrófica primaria se caracteriza por una superficie perióstica irregular.

No hay pruebas sanguíneas o urinarias que sean diagnósticas. El líquido sinovial no tiene un perfil inflamatorio. No se cuenta con tratamiento específico, si bien la experiencia limitada con colquicina sugiere cierto beneficio en el control de las artralgias.

OSTEOCONDRODISPLASIAS

Éstas incluyen varios centenares de trastornos hereditarios del tejido conjuntivo. Estas anormalidades primarias del cartílago se manifiestan por trastornos del crecimiento cartilaginoso y óseo. Aquí se describirán algunas condrodisplasias de la placa de crecimiento. **En el capítulo 357 se describirán las condrodisplasias.**

Acondrodisplasia. Se trata de una forma relativamente común de enanismo de extremidades cortas que se presenta en uno de cada 15 000 a uno de cada 40 000 nacidos vivos. La enfermedad es causada por una mutación del gen del receptor al factor de crecimiento del fibroblasto 3 (*fibroblast growth factor receptor 3*, FGFR3), que produce un estado de ganancia de función. Casi todos los casos son mutaciones esporádicas. Sin embargo, cuando el trastorno aparece en familias, el patrón de herencia es compatible con un trastorno autosómico dominante. El defecto primario es una proliferación anormal del condrocito y la placa de crecimiento que produce desarrollo de huesos largos proporcionalmente gruesos pero cortos. Otras regiones de los huesos largos pueden estar relativamente ilesas. El trastorno se manifiesta por la presentación de extremidades cortas (ante todo las porciones proximales), tronco normal, cabeza grande, nariz en silla de montar y una lordosis lumbar acentuada. La deformidad raquídea grave puede llevar a la compresión medular. El trastorno homocigoto es más grave que la forma esporádica y puede causar la muerte en el neonato. La seudoacondroplasia desde el punto de vista clínico semeja a una acondroplasia, pero no conlleva anormalidades craneales.

Encondromatosis. A ésta se le llama *discondroplasia* o *enfermedad de Ollier*; también es un trastorno de la placa del crecimiento en el cual no se resorbe el cartílago primario. La osificación de cartílago ocurre de manera normal pero no se resorbe normalmente, con su consiguiente acumulación. Los cambios son más intensos en los extremos de los huesos largos, donde ocurren las tasas de crecimiento más altas. El condrosarcoma se desarrolla rara vez. A la relación de encondromatosis y hemangiomas cavernosos de la piel y los tejidos blandos se denomina *síndrome de Maffucci.* Tanto la enfermedad de Ollier como el síndrome de Maffucci guardan relación con diversos cánceres, entre los que figuran el tumor de células de la granulosa del ovario y el glioma cerebral.

Exostosis múltiples. Al cuadro en cuestión también se le denomina *aclasia diafisaria* u *osteocondromatosis*; es un trastorno genético que se caracteriza por un patrón de herencia autosómico dominante. En este trastorno, se desplazan las zonas de las placas de crecimiento, al parecer por el crecimiento que ocurre a través de un defecto en el pericondrio. La lesión comienza con invasión vascular del cartílago de la placa de crecimiento, dando por resultado un dato radiográfico característico de una masa que está en comunicación directa con la cavidad medular del hueso progenitor. Se resorbe la corteza subyacente. La enfermedad es causada por mutaciones inactivantes de los genes *EXT1* y *EXT2*, cuyos productos normalmente regulan el procesamiento de las proteínas citoesqueléticas del condrocito. Los productos del gen *EXT* posiblemente funcionan como supresores tumorales y la mutación de la pérdida de la función origina una proliferación anormal del cartílago de la placa de crecimiento. Las lesiones solitarias o múltiples están situadas en las metáfisis de los huesos largos. Aunque suelen ser asintomáticas, las lesiones interfieren en el funcionamiento articular o tendinoso o comprimen los nervios periféricos. Las lesiones dejan de aumentar de tamaño cuando cesa el crecimiento, pero pueden experimentar recurrencia durante el embarazo. Hay un pequeño riesgo de transformación maligna hacia condrosarcoma.

CALCIFICACIÓN Y OSIFICACIÓN EXTRAESQUELÉTICAS (ECTÓPICAS)

El depósito de cristales de fosfato de calcio (*calcificación*) o la formación de hueso verdadero (*osificación*) en tejido blando no óseo puede presentarse por uno de tres mecanismos: 1) calcificación metastásica debida a un producto supranormal de la concentración de calcio por fosfato en el líquido extracelular; 2) calcificación distrófica debida al depósito de mineral en el tejido metabólicamente alterado o necrótico pese a los niveles séricos normales de calcio y fosfato, y 3) osificación ectópica o formación de hueso verdadero. En el cuadro 349-2 se enumeran los trastornos que pueden ocasionar calcificación u osificación extraesqueléticas.

CALCIFICACIÓN METASTÁSICA

La calcificación de los tejidos blandos puede complicar las enfermedades que conllevan grados importantes de hipercalciemia, hiperfosfatemia o de ambas a la vez. Además, los tratamientos con vitamina D y fosfato o la administración de calcio en presencia de hiperfosfatemia leve, como durante la hemodiálisis, pueden inducir a la calcificación ectópica. La precipitación de fosfato de calcio suele complicar cualquier trastorno cuando el producto de la concentración de calcio por fosfato en suero es >75. El depósito inicial de fosfato de calcio consiste en pequeños cristales mal organizados, que después se organizan para formar cristales de hidroxiapatita. Las calcificaciones que ocurren en los estados hipercalciémicos con fosfato normal o bajo tienen predilección por el riñón, los pulmones y la mucosa gástrica. La hiperfosfatemia con calcio sérico normal o bajo favorece la calcificación de los tejidos blandos, con predilección por los riñones y las arterias. Los trastornos del calcio y el fosfato en la insuficiencia renal y la hemodiálisis son causas comunes de calcificación de los tejidos blandos (metastásica).

CALCINOSIS TUMORAL

Es un trastorno genético raro que se caracteriza por masas de calcificaciones metastásicas en tejidos blandos que rodean articulaciones mayores, con mayor frecuencia hombros, caderas y tobillos. La calcinosis tumoral difiere de otros trastornos donde las masas periarticulares contienen cristales de hidroxiapatita o complejos amorfos de fosfato y calcio, en tanto que en la fibrodisplasia osificante progresiva (véase más adelante en el presente capítulo) se forma hueso verdadero en los tejidos blandos. Alrededor de 33% de los casos de calcinosis tumoral son familiares y se han comunicado modos de herencia autosómicos recesivos y autosómicos dominantes. La enfermedad también se vincula con una anormalidad en la dentición de expresión variable y que se caracteriza por raíces bulbosas cortas, calcificación de la pulpa y depósito de dentina radicular en remolinos. El defecto primario que interviene en la calcificación metastásica parece ser la hiperfosfatemia, que resulta de la mayor capacidad del túbulo renal para resorber el fosfato filtrado. La calcificación espontánea de los tejidos blandos guarda relación con la elevación en el fosfato sérico, que junto con el calcio sérico normal sobrepasa un producto de concentración de 75.

Todos los pacientes estadounidenses notificados han sido de ascendencia africana. La enfermedad suele presentarse en la infancia y continúa de por vida. Es típico que las masas calcificadas sean indoloras y crezcan con frecuencias variables, volviéndose a veces grandes y voluminosas. Las masas a menudo están situadas cerca de articulaciones mayores, pero se mantienen extracapsulares. Por lo general la esfera de movimiento de las articulaciones no está restringida, a menos que los tumores sean grandes. Entre las complicaciones destacan la compresión de estructuras neurales y la ulceración de la piel que las cubre, con drenaje de líquido cretáceo y riesgo de infección secundaria. Los depósitos pequeños no detectados en las radiografías estándar pueden identificarse mediante gammagrafía ósea con tecnecio-99m. Los datos de laboratorio más comunes son hiperfosfatemia y elevación en los niveles séricos de 1,25-dihidroxivitamina D. Los niveles de calcio, hormona paratiroidea y fosfatasa alcalina en suero suelen resultar normales. La función renal también suele ser normal. La excreción urinaria de calcio y fosfato es baja y los balances de calcio y fosfato positivos.

Puede presentarse una forma adquirida de esta enfermedad con otras causas de la hiperfosfatemia, por ejemplo, hiperparatiroidismo secundario consecutivo a hemodiálisis, hipoparatiroidismo, seudohipoparatiroidismo y lisis celular masiva debida a quimioterapia por leucemia. El traumatismo de los tejidos por el movimiento articular contribuye a las calcificaciones periarticulares. También se observan calcificaciones metastásicas en trastornos que se relacionan con hipercalciemia, como la sarcoidosis, la intoxicación por vitamina D, el síndrome de la leche y los alcalinos y el hiperparatiroidismo primario. Sin embargo, en estos trastornos es más factible que los depósitos minerales ocurran en órganos con transporte de protones activo como el riñón, el pulmón y la mucosa gástrica, en los cuales las bombas de protones generan un medio alcalino.

CUADRO 349-2 ENFERMEDADES Y TRASTORNOS RELACIONADOS CON LA CALCIFICACIÓN Y LA OSIFICACIÓN ECTÓPICAS

- Calcificación metastásica
  - Estados hipercalciémicos
    - Hiperparatiroidismo primario
    - Sarcoidosis
    - Intoxicación por vitamina D
    - Síndrome de leche y alcalinos
    - Insuficiencia renal
  - Hiperfosfatemia
    - Calcinosis tumoral
    - Hiperparatiroidismo secundario
    - Seudohipoparatiroidismo
    - Insuficiencia renal
    - Hemodiálisis
    - Lisis celular consecutiva a quimioterapia
    - Tratamiento con vitamina D y fosfato
- Calcificación distrófica
  - Trastornos inflamatorios
    - Esclerodermia
    - Dermatomiositis
    - Lupus eritematoso generalizado
  - Inducida por traumatismo
- Osificación ectópica
  - Miositis osificante
    - Consecutiva a cirugía
    - Quemaduras
    - Lesión neurológica
    - Otros traumatismos
  - Fibrodisplasia osificante progresiva

Rx CALCINOSIS TUMORAL

Se han logrado éxitos terapéuticos con la resección quirúrgica de masas calcificadas subcutáneas, las cuales por lo general no experimentan recurrencia cuando se elimina toda la calcificación del sitio. La reducción del fosfato sérico mediante la restricción crónica de fósforo puede lograrse utilizando una baja ingesta de fósforo alimentario sola o en combinación con fijadores de fosfato orales. La adición del agente fosfatúrico acetazolamida es de utilidad. Las experiencias limitadas con el uso de la acción fosfatúrica de la calcitonina merecen pruebas adicionales.

CALCIFICACIÓN DISTRÓFICA

La calcificación postraumática puede presentarse con niveles séricos de calcio y fosfato normales y con un producto normal de solubilidad del ion. El mineral depositado se encuentra en forma de fosfato de calcio amorfo o de cristales de hidroxiapatita. La calcificación de los tejidos blandos que complica a trastornos del tejido conjuntivo como esclerodermia, dermatomiositis y lupus eritematoso generalizado puede afectar a zonas circunscritas de la piel o del tejido subcutáneo más profundo y se denomina *calcinosis circunscrita*. El depósito de mineral en zonas de lesión de tejidos más profunda, incluidos sitios periarticulares, se denomina *calcinosis universal*.

OSIFICACIÓN ECTÓPICA

La verdadera formación de hueso extraesquelético que comienza en zonas de fascitis consecutiva a intervención quirúrgica, traumatismo, quemaduras o lesión neurológica se denomina *miositis osificante*. El hueso formado se organiza como laminar o trabecular y los osteoblastos y los osteoclastos normales conducen la remodelación activa. Puede haber sistemas haversianos bien desarrollados y elementos medulares. Una segunda causa de formación de

hueso ectópico ocurre en un trastorno hereditario, la *fibrodisplasia osificante progresiva.*

FIBRODISPLASIA OSIFICANTE PROGRESIVA

A ésta se le denomina *miositis osificante progresiva*; es un trastorno autosómico dominante raro que se caracteriza por deformidades congénitas de las manos y los pies y tumefacciones episódicas de los tejidos blandos que después se osifican. La formación de hueso ectópico ocurre en fascias, tendones, ligamentos y el tejido conjuntivo situado dentro de músculos voluntarios. La induración dolorosa y ahulada, a veces desencadenada por traumatismo, se desarrolla en los tejidos blandos y gradualmente se calcifica. Tarde o temprano se forma hueso heterotópico en estos sitios de traumatismo de tejidos blandos. La morbilidad obedece a que el hueso heterotópico interfiere en el movimiento y funcionamiento normales del músculo y otros tejidos blandos. La mortalidad suele relacionarse con la neumopatía restrictiva causada por una incapacidad del tórax para distenderse. Las pruebas de laboratorio son irrelevantes.

No hay un tratamiento médico eficaz. Los bisfosfonatos, los glucocorticoides y una dieta baja en calcio en gran parte han sido ineficaces para detener el avance de la osificación. No es recomendable la resección quirúrgica de hueso ectópico, ya que el traumatismo por dicha intervención puede desencadenar la formación de nuevas zonas de hueso heterotópico. Las complicaciones dentales, que incluyen mandíbula congelada, pueden ocurrir tras la inyección de anestésicos locales. En consecuencia, las imágenes de tomografía computadorizada de la mandíbula deberán obtenerse para detectar los primeros puntos de osificación de los tejidos blandos antes que se aprecien en la radiografía estándar.

LECTURAS ADICIONALES

Hocking LJ et al: Domain-specific mutations in sequestosome 1 (SQSTM1) cause familial and sporadic Paget disease. Hum Mol Genet 11:2735, 2002

Whyte MP: Paget's disease of bone. N Engl J Med 355:593, 2006

SECCIÓN 3 TRASTORNOS DEL METABOLISMO INTERMEDIARIO

350 Trastornos del metabolismo de las lipoproteínas

Daniel J. Rader, Helen H. Hobbs

Las lipoproteínas son complejos de lípidos y proteínas esenciales que sirven para el transporte de colesterol, triglicéridos y vitaminas liposolubles. Antiguamente los trastornos de las lipoproteínas eran de la incumbencia de los lipidólogos, pero al demostrar que el tratamiento liporreductor disminuye considerablemente las complicaciones clínicas de las enfermedades cardiovasculares ateroescleróticas (*atherosclerotic cardiovascular disease*, ASCVD) han llevado el diagnóstico y el tratamiento de estos trastornos al dominio del médico internista. El número de personas que son candidatos para recibir tratamiento liporreductor se ha incrementado. La producción de fármacos seguros, eficaces y bien tolerados ha expandido considerablemente el arsenal terapéutico que el médico tiene a su disposición para tratar los trastornos del metabolismo de los lípidos. Así, el diagnóstico y el tratamiento apropiados de estos trastornos constituyen factores decisivos en el ejercicio de la medicina. En este capítulo se revisan la fisiología normal de las lipoproteínas, la fisiopatología de los trastornos primarios (hereditarios) del metabolismo de las lipoproteínas, las enfermedades y factores ambientales que provocan alteraciones secundarias del metabolismo de las lipoproteínas y los métodos prácticos para su diagnóstico y tratamiento.

METABOLISMO DE LAS LIPOPROTEÍNAS

CLASIFICACIÓN Y COMPOSICIÓN DE LAS LIPOPROTEÍNAS

Las lipoproteínas son macromoléculas de gran tamaño que transportan lípidos hidrófobos (principalmente triglicéridos, ésteres colesterilo y vitaminas liposolubles) a través de los líquidos del organismo (plasma, líquido intersticial y linfa) hacia y desde los tejidos. Las lipoproteínas desempeñan un papel esencial en la absorción del colesterol de los alimentos, los ácidos grasos de cadena larga y las vitaminas liposolubles, el transporte de triglicéridos, colesterol y vitaminas liposolubles desde el hígado hasta los tejidos periféricos y el transporte de colesterol desde los tejidos periféricos hasta el hígado.

Las lipoproteínas contienen un núcleo de lípidos hidrófobos (triglicéridos y ésteres colesterilo) rodeados de lípidos hidrófilos (fosfolípidos, colesterol no esterificado) y por proteínas que actúan de manera recíproca con los líquidos corporales. Las lipoproteínas del plasma se dividen en cinco clases principales según sus densidades relativas (**fig. 350-1** y **cuadro 350-1**): quilomicrones, lipoproteínas de muy baja densidad (*very low density lipoproteins*, VLDL), lipoproteínas de densidad intermedia (*intermediate-density lipoproteins*, IDL), lipoproteínas de baja densidad (*low-density lipoproteins*, LDL) y lipoproteínas de alta densidad (*high-density lipoproteins*, HDL). Cada clase de lipoproteínas comprende a una familia de partículas con variaciones leves en cuanto a densidad, tamaño, migración durante la electroforesis y composición proteínica.

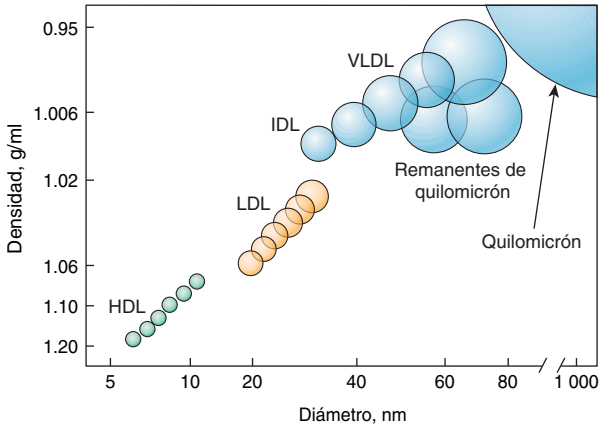

FIGURA 350-1. Densidad y distribución según tamaño de las principales clases de partículas de lipoproteína. Las lipoproteínas se clasifican de acuerdo con su densidad y tamaño, los cuales guardan una relación inversa. VLDL, lipoproteínas de muy baja densidad; IDL, lipoproteínas de densidad intermedia; LDL, lipoproteínas de baja densidad; HDL, lipoproteínas de alta densidad.

La densidad de una lipoproteína está determinada por la cantidad de lípido y proteína por partícula. Las lipoproteínas de alta densidad son las menores y más densas de las lipoproteínas, en tanto que los quilomicrones y las VLDL son las partículas de lipoproteína de mayor tamaño y menos densas. La mayor parte de los triglicéridos plasmáticos es transportada en quilomicrones o en VLDL y la mayor parte del colesterol es transportada en forma de ésteres de colesterilo en las LDL y las lipoproteínas de alta densidad.

Las proteínas unidas a las lipoproteínas, llamadas *apolipoproteínas* (**cuadro 350-2**), son necesarias para el ensamblado, la estructura y la función de las lipoproteínas. Las apolipoproteínas activan enzimas importantes para el metabolismo de las lipoproteínas y para mediar su fijación a los receptores de la superficie. La ApoA-I, que es sintetizada en el hígado y el intestino, existe prácticamente en todas las partículas de HDL. La ApoA-II es la segunda apolipoproteína de HDL más abundante y se observa en casi dos tercios de las partículas de HDL. La ApoB es la principal proteína estructural de los quilomicrones, VLDL, IDL y LDL; todas las partículas de lipoproteína contienen una molécula de apoB, ya sea apoB-48 (quilomicrones) o apoB-100 (VLDL, IDL o LDL). El hígado humano sintetiza únicamente apoB-100 y el intestino elabora apoB-48, que deriva del mismo gen por medio de la edición del mRNA. Los quilomicrones, VLDL y IDL contienen copias múltiples de ApoE, que desempeña un papel decisivo en el metabolismo y la depuración de las partículas ricas en triglicéridos. Tres apolipoproteínas de la serie C (apoC-I, -II y -III) también participan en el metabolismo de las lipoproteínas ricas en triglicéridos. Las demás apolipoproteínas se enuncian en el cuadro 350-2.

CUADRO 350-1 CLASES PRINCIPALES DE LIPOPROTEÍNAS

Lipoproteínas	Densidad, g/ml[a]	Tamaño en nm[b]	Movilidad electroforética[c]	Apolipoproteínas		Otros constituyentes
				Mayores	Otros	
Quilomicrones	0.930	75-1 200	Origen	ApoB-48	A-I, A-IV, C-I, C-II, C-III	Ésteres retinil
Remanentes de quilomicrón	0.930-1.006	30-80	Pre-beta lenta	ApoB-48	E, A-I, A-IV, C-I, C-II, C-III	Ésteres retinil
VLDL	0.930-1.006	30-80	Pre-beta	ApoB-100	E, A-I, A-II, A-V, C-I, C-II, C-III	Vitamina E
IDL	1.006-1.019	25-35	Pre-beta lenta	ApoB-100	E, C-I, C-II, C-III	Vitamina E
LDL	1.019-1.063	18-25	Beta	ApoB-100		Vitamina E
HDL	1.063-1.210	5-12	Alfa	ApoA-I	A-II, A-IV, E, C-III	LCAT, CETP, paroxonasa
Lp(a)	1.050-1.120	25	Pre-beta	ApoB-100	Apo(a)	

Nota: todas las clases de lipoproteína contienen fosfolípidos, colesterol esterificado y no esterificado y triglicéridos en grados variables.
[a] La densidad de la partícula es determinada por medio de ultracentrifugación.
[b] El tamaño de la partícula se determina utilizando electroforesis de gel.
[c] La movilidad electroforética de la partícula en electroforesis en gel de agarosa refleja el tamaño y la carga de superficie de la partícula, en la que beta es la posición de LDL y alfa, la posición de las lipoproteínas de alta densidad.
Abreviaturas: VLDL, lipoproteína de muy baja densidad; IDL, lipoproteína de densidad intermedia; LDL, lipoproteína de baja densidad; HDL, lipoproteína de alta densidad; Lp(a), lipoproteína A; LCAT, aciltransferasa de lecitina y colesterol; CETP, proteína de transferencia de ésteres colesterilo.

TRANSPORTE DE LÍPIDOS ALIMENTARIOS (VÍA EXÓGENA)

La vía exógena del metabolismo de las lipoproteínas permite el transporte eficiente de los lípidos alimentarios (fig. 350-2). Los triglicéridos alimentarios son hidrolizados por lipasas pancreáticas dentro de la luz intestinal y son emulsificados con ácidos biliares para formar micelios. En la porción proximal del intestino delgado se absorben colesterol, ácidos grasos y vitaminas liposolubles de los alimentos. En el enterocito son esterificados el colesterol y el retinol (al agregarles un ácido graso) hasta formar ésteres de colesterilo y de retinilo, respectivamente. Los ácidos grasos de cadena más larga (>12 carbonos) son incorporados a los triglicéridos y empacados con apoB-48, ésteres de colesterilo, ésteres de retinil, fosfolípidos y colesterol para formar quilomicrones. Los quilomicrones que se van generando son secretados hacia la linfa intestinal y a continuación se descargan directamente en la circulación general, donde experimentan múltiples cambios en los tejidos periféricos antes de llegar al hígado. Las partículas se topan con lipasa de lipoproteína (*lipoprotein lipase*, LPL), la cual se encuentra anclada a los proteoglucanos que revisten las superficies del endotelio capilar del tejido adiposo, el corazón y el músculo estriado (fig. 350-2). Los triglicéridos de los quilomicrones son hidrolizados por la LPL liberando ácidos grasos libres; la ApoC-II, que es transferida por los quilomicrones de HDL, actúa como un cofactor para LPL en esta reacción. Los ácidos grasos libres son captados por los miocitos o adipocitos adyacentes y oxidados o reesterificados y almacenados en forma de triglicéridos. Algunos ácidos grasos libres fijan albúmina y son transportados a otros tejidos, principalmente al hígado. El quilomicrón se contrae de modo progresivo conforme se hidroliza su centro hidrófobo y los lípidos hidrófilos (colesterol y fosfolípidos) y apolipoproteínas de la superficie de la partícula son transferidas hacia la HDL, con lo que surgen restos de quilomicrones. Estos restos son eliminados rápidamente de la circulación a través del hígado en un proceso en que se necesita apoE como enlazador de los receptores en el hígado. Por lo tanto, después de un ayuno de 12 h quedan pocos quilomicrones en la sangre, excepto en los individuos con trastornos del metabolismo de los quilomicrones.

TRANSPORTE DE LOS LÍPIDOS HEPÁTICOS (VÍA ENDÓGENA)

La vía endógena del metabolismo de las lipoproteínas comprende la secreción hepática de lipoproteínas que contienen apoB y el metabolismo de las mismas (fig. 350-2). Las partículas VLDL se asemejan a los quilomicrones en su composición proteínica, pero contienen apoB-100 y no apoB-48 y la proporción entre colesterol/triglicéridos es mayor (en promedio 1 mg de colesterol por cada 5 mg de triglicérido). Los triglicéridos de las VLDL provienen principalmente de la esterificación hepática de ácidos grasos de cadena larga. Para el empaquetado hepático de los triglicéridos con los demás componentes importantes de la partícula nueva de VLDL (apoB-100, ésteres de colesterilo, fosfolípidos y vitamina E), se necesita la acción de la enzima conocida como proteína de transferencia de triglicéridos microsómicos (*microsomal triglyceride transfer protein*, MTP). Después de su secreción y transferencia al plasma, las VLDL adquieren múltiples copias de apoE y apolipoproteínas de la serie C por transferencia a partir de las HDL. Al igual que con los quilomicrones, las LPL hidrolizan los triglicéridos de las VLDL, especialmente en el tejido muscular y adiposo. Una vez que se disocian los restos de VLDL de las LPL se les clasifica como IDL, con un contenido más o menos similar de colesterol y triglicéridos. El hígado retira entre 40 y 60% de las IDL por medio de endocitosis mediada por el receptor de LDL a través de su unión a la apoE. Las IDL restantes son remodeladas por la lipasa hepática (*hepatic lipase*, HL) para formar LDL; durante este proceso, la mayor parte del triglicérido de la partícula es hidrolizada y todas las apolipoproteínas excepto apoB-100 son transmitidas a otras lipoproteínas. En la mayoría de las personas, el colesterol de las LDL constituye más de 50% del colesterol plasmático. Aproximadamente 70% de las LDL de la circulación son despejadas por medio de endocitosis mediada por el receptor hepático de LDL. La *lipoproteína(a)* (Lp[a]) es una lipoproteína similar a las LDL en cuanto a su composición de lípidos y proteínas, pero contiene una proteína adicional denominada *apolipoproteína(a)* (apo[a]). La apo(a) es sintetizada en el hígado y se adhiere a la apoB-100 por medio de un puente disulfuro. Se desconoce el mecanismo por el cual la Lp(a) es retirada de la circulación.

METABOLISMO DE LAS HDL Y TRANSPORTE INVERSO DE COLESTEROL

Todas las células nucleadas sintetizan colesterol, pero sólo los hepatocitos y los enterocitos lo excretan eficazmente del organismo por la bilis o en el interior del intestino. En el hígado, este alcohol es excretado en la bilis de manera directa o después de ser transformado en ácidos biliares. El colesterol en las células periféricas es transportado de la membrana plasmática de las células de estas regiones al hígado y el intestino, por un proceso llamado "transporte inverso de colesterol" facilitado por HDL (fig. 350-3).

CUADRO 350-2 APOLIPOPROTEÍNAS IMPORTANTES

Apolipoproteína	Sitio primario de origen	Asociación con lipoproteína	Función
ApoA-I	Intestino, hígado	HDL, quilomicrones	Proteína estructural de HDL Activa LCAT
ApoA-II	Hígado	HDL, quilomicrones	Proteína estructural de HDL
ApoA-IV	Intestino	HDL, quilomicrones	Se desconoce
ApoA-V	Hígado	VLDL, quilomicrones	Estimula la lipólisis de triglicéridos mediada por LPL
ApoB-48	Intestino	Quilomicrones	Proteína estructural de quilomicrones
ApoB-100	Hígado	VLDL, IDL, LDL, Lp(a)	Proteína estructural de VLDL, LDL, IDL, Lp(a) Ligando que se une al receptor de LDL
ApoC-I	Hígado	Quilomicrones, VLDL, HDL	Se desconoce
ApoC-II	Hígado	Quilomicrones, VLDL, HDL	Cofactor de LPL
ApoC-III	Hígado	Quilomicrones, VLDL, HDL	Inhibe la unión de lipoproteína a receptores
ApoD	Bazo, encéfalo, testículos, suprarrenales	HDL	Se desconoce
ApoE	Hígado	Restos de quilomicrones, IDL, HDL	Ligando para la unión al receptor de LDL
ApoH	Hígado	Quilomicrones, VLDL, LDL, HDL	Glucoproteína I B_2
ApoJ	Hígado	HDL	Se desconoce
ApoL	Se desconoce	HDL	Se desconoce
ApoM	Hígado	HDL	Se desconoce
Apo(a)	Hígado	Lp(a)	Se desconoce

Nota: HDL, lipoproteína de alta densidad; LCAT, aciltransferasa de lecitina y colesterol; VLDL, lipoproteína de muy baja densidad; IDL, lipoproteína de densidad intermedia; LDL, lipoproteína de baja densidad; Lp(a), lipoproteína A; LPL, lipoproteinlipasa.

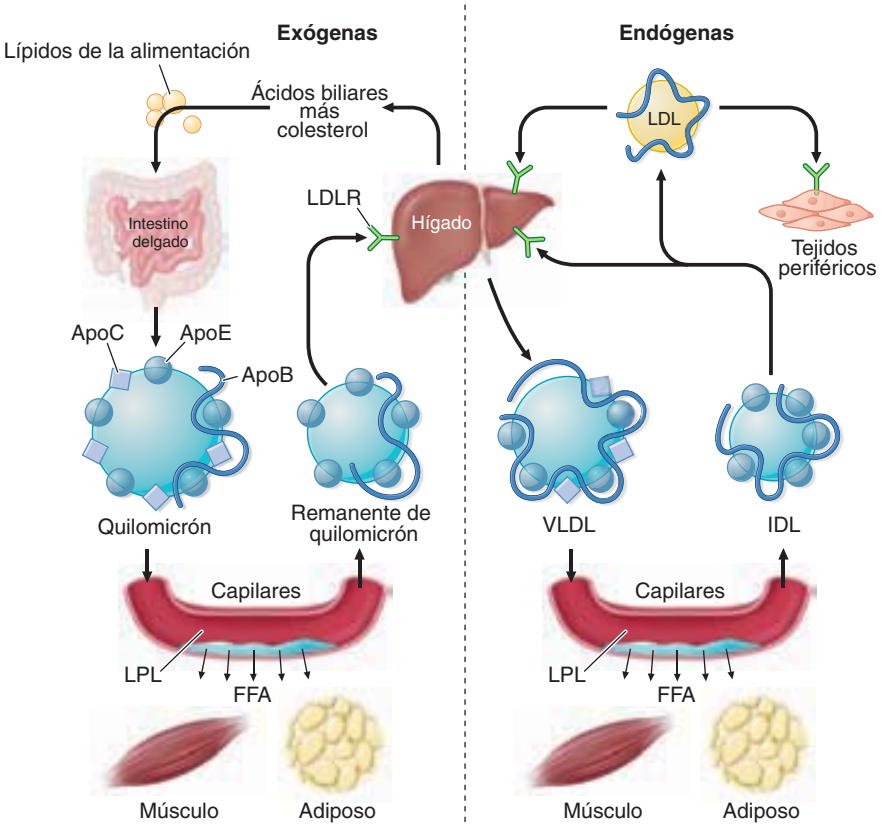

FIGURA 350-2. Las vías metabólicas exógenas y endógenas de las lipoproteínas. La vía exógena transporta lípidos alimentarios a la periferia y al hígado. La vía exógena transporta lípidos hepáticos a la periferia. LPL, lipasa de lipoproteína; FFA, ácidos grasos libres (*free fatty acids*); VLDL, lipoproteínas de muy baja densidad; IDL, lipoproteínas de densidad intermedia; LDL, lipoproteínas de baja densidad; LDLR, receptor de lipoproteína de baja densidad.

Las partículas de HDL nacientes son sintetizadas en el intestino y el hígado. La ApoA-1 recién secretada adquiere rápidamente fosfolípidos y colesterol no esterificado, proveniente de su sitio de síntesis (intestino o hígado), a través de la salida estimulada por la proteína A1 del transportador de secuencias de unión a trifosfato de adenosina (*adenosine triphosphate*, ATP) a las proteínas de membrana (*ATP-binding cassette protein A1*, ABCA1). Este fenómeno hace que se formen partículas de HDL discoides que reclutan colesterol no esterificado adicional desde la periferia. Dentro de la partícula de HDL el colesterol es esterificado por la aciltransferasa de lecitina-colesterol (*lecithin-cholesterol acyltransferase*, LCAT), enzima plasmática vinculada con HDL y el éster de colesterilo más hidrófilo se desplaza al centro de la partícula. Conforme las HDL adquieren más ésteres colesterilo se vuelven esféricas y apolipoproteínas y lípidos adicionales son transmitidos a las partículas desde las superficies de quilomicrones y VLDL durante la lipólisis.

El colesterol de las HDL es transportado a los hepatocitos por una vía indirecta y una directa. Los ésteres colesterilo de las HDL se transfieren a lipoproteínas que contienen apoB en intercambio por un triglicérido, por acción de la proteína de transporte de ésteres colesterilo (*cholesteryl ester transfer protein*, CETP). Los ésteres colesterilo luego son retirados de la circulación por medio de endocitosis mediada por el receptor de LDL. El colesterol de las HDL también puede ser captado directamente por los hepatocitos a través de la clase de receptores depuradores BI (*scavenger receptor class BI*, SR-BI), un receptor de la superficie celular que regula el transporte selectivo de lípidos hacia las células.

Las partículas de HDL experimentan una extensa remodelación dentro del compartimiento plasmático, por la acción de diversas proteínas de transferencia de lípidos y lipasa. La proteína de transferencia tiene el efecto neto de transferir fosfolípidos desde otras lipoproteínas a HDL. Después del intercambio de lípidos regulado por CETP, la HDL enriquecida por triglicéridos se torna un sustrato mucho mejor para HL, que hidroliza los triglicéridos y los fosfolípidos hasta generar partículas de HDL más pequeñas. Una enzima afín llamada *lipasa endotelial* hidroliza los fosfolípidos de las HDL y así genera partículas de HDL más pequeñas que son catabolizadas más rápidamente. La remodelación de la HDL influye en el metabolismo, la función y las concentraciones plasmáticas de lipoproteínas de alta densidad.

TRASTORNOS DEL METABOLISMO DE LIPOPROTEÍNAS

Frederickson y Levy clasificaron las hiperlipoproteinemias con base en el tipo de partículas lipoproteínicas que se acumulan en la sangre (tipos I a V) **(cuadro 350-3)**. Un esquema de clasificación basado en el origen molecular y la fisiopatología de los trastornos lipoproteínicos complementa este sistema y constituye la base de la exposición de este capítulo. La identificación y la descripción de genes encargados de las formas génicas de hiperlipidemia han aportado conocimientos importantes de índole molecular sobre la participación imprescindible de apolipoproteínas estructurales, enzimas y receptores en el metabolismo de lípidos **(cuadro 350-4)**.

TRASTORNOS PRIMARIOS DEL INCREMENTO EN LOS VALORES DE LIPOPROTEÍNAS QUE CONTIENEN APOB

Diversos cuadros de origen genético se acompañan de la acumulación de clases específicas de partículas lipoproteínicas en el plasma. En términos generales, se dividen en los que originan mayor valor de colesterol de las LDL (LDL-C), con normalidad de triglicéridos y los que originan incremento de estos últimos (cuadro 350-4).

Trastornos de lípidos que se acompañan de mayor valor de LDL-C con triglicéridos normales

• ***HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR (FH).*** La hipercolesterolemia familiar (*familial hypercholesterolemia*, FH) es un trastorno codominante autosómico que se caracteriza por valores plasmáticos de LDL-C con triglicéridos normales, xantomas en tendones y ateroesclerosis coronaria prematura. El trastorno es causado por diversas mutaciones (más de 900) en el gen del receptor de LDL. Muestra una mayor incidencia en algunas poblaciones originales (fundadoras) como los

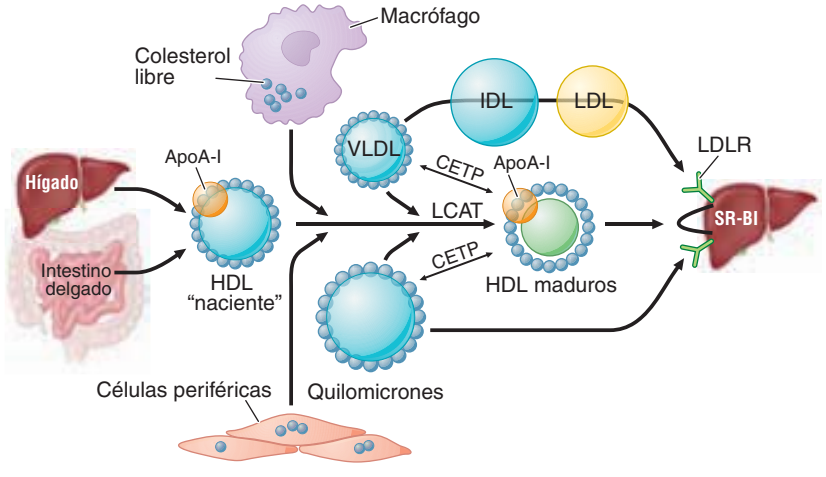

FIGURA 350-3. Metabolismo de las HDL y transporte inverso de colesterol. Esta vía transporta el exceso de colesterol desde la periferia de nuevo al hígado para su excreción en la bilis. El hígado y el intestino producen HDL nacientes. El colesterol libre es adquirido por macrófagos y otras células periféricas y esterificado por LCAT, formando HDL madura. El colesterol unido a HDL puede ser captado selectivamente por el hígado a través de SR-BI. Como alternativa, el éster colesterilo de HDL puede ser transferido por CETP desde las HDL hasta las VLDL y los quilomicrones, que luego pueden ser captados por el hígado. LCAT, aciltransferasa de lecitina y colesterol; CETP, proteína de transferencia de ésteres colesterilo; VLDL, lipoproteínas de muy baja densidad; IDL, lipoproteínas de densidad intermedia; LDL, lipoproteínas de baja densidad; HDL, lipoproteínas de alta densidad; LDLR, receptor de lipoproteína de baja densidad; TG, triglicéridos.

CUADRO 350-3 CLASIFICACIÓN DE FREDERICKSON DE HIPERLIPOPROTEINEMIAS

Fenotipo	I	IIa	IIb	III	IV	V
Lipoproteína, incremento	Quilomicrones	LDL	LDL y VLDL	Restos de quilomicrones y VLDL	VLDL	Quilomicrones y VLDL
Triglicéridos	++++	–	++	++ a +++	++	++++
Colesterol	+ a ++	+++	++ a +++	++ a +++	-- a +	++ a +++
Colesterol de las LDL	↓	↑	↑	↓	↓	↓
Colesterol de las HDL	+++	+	++	++	++	+++
Aspecto del plasma	Lactescente	Claro	Claro	Turbio	Turbio	Lactescente
Xantomas	Eruptivos	Tendones, tuberoso	Ninguna	Palmares, tuberoeruptivos	Ninguna	Eruptivo
Pancreatitis	+++	0	0	0	0	+++
Aterosclerosis coronaria	0	+++	+++	+++	+/–	+/–
Aterosclerosis periférica	0	+	+	++	+/–	+/–
Defectos moleculares	LPL y apoC-II	Receptor de LDL, ApoB-100, PCSK9, ARH, ABCG5 y ABCG8	Se desconoce	ApoE	ApoA-V y desconocido	ApoA-V y desconocido
Nomenclatura genética	FCS	FH, FDB, ADH, ARH, sitosterolemia	FCHL	FDBL	FHTG	FHTG

Nota: LPL, lipasa de lipoproteína; apo, apolipoproteína; FCS, síndrome de quilomicronemia familiar (*familial chylomicronemia syndrome*); FH, hipercolesterolemia familiar; FDB, apoB deficiente familiar; ARH, hipercolesterolemia recesiva autosómica; ADH, hipercolesterolemia dominante autosómica; FCHL, hiperlipidemia combinada familiar; FDBL, disbetalipoproteinemia familiar; FHTG, hipertrigliceridemia familiar.

boers, libaneses cristianos y canadienses franceses. El incremento de los valores de LDL-C en FH proviene de una mayor producción de LDL, a partir de IDL y del catabolismo lento de LDL, de la sangre. Hay un importante efecto de dosis génica, ya que los individuos con dos alelos de receptor a LDL mutados (homocigotos para FH) son afectados con mucha mayor frecuencia que aquéllos con un alelo mutante (heterocigotos FH).

La hipercolesterolemia familiar homocigota ocurre en cerca de una por cada millón de personas en todo el mundo. Los pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota pueden clasificarse en uno de dos grupos, según la magnitud de la actividad del receptor de LDL medida en sus fibroblastos cutáneos: pacientes con <2% de la actividad normal del receptor de LDL (receptor negativo) y pacientes con 2 a 25% de actividad normal del receptor de LDL (receptor defectuoso). La mayoría de los pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota presentan desde la infancia xantomas cutáneos en manos, muñecas, codos, rodillas, tobillos o nalgas. Los valores de colesterol total por lo común son mayores de 500 mg/100 ml y pueden rebasar los 1 000 mg/100 ml. La complicación más devastadora de FH homocigota es la ateroesclerosis acelerada que puede originar incapacidad y muerte desde la niñez. La ateroesclerosis suele aparecer originalmente en la base de la aorta, sitio donde causa estenosis de tipo valvular o supravalvular que de modo típico termina por afectar el interior de los orificios coronarios, reduciendo su diámetro. Los niños con hipercolesterolemia familiar homocigota a menudo sufren una enfermedad vascular sintomática antes de la pubertad, cuando los síntomas pueden ser atípicos y es común la muerte súbita. Los pacientes con receptor negativo no tratados y con hipercolesterolemia familiar homocigota rara vez sobreviven después del segundo decenio; los individuos con defectos en el receptor a LDL poseedores de un receptor defectuoso tienen un mejor pronóstico, pero por lo general desarrollan una vasculopatía ateroesclerótica clínicamente evidente hacia los 30 años de edad y a menudo, mucho antes. La enfermedad de la carótida y de la femoral se desarrolla más tarde y no suele ser de trascendencia clínica.

Se investigarán con cuidado los antecedentes familiares y se medirán los valores de lípidos plasmáticos en los padres y en otros familiares de primer grado de pacientes con FH homocigota. El diagnóstico puede confirmarse obteniendo una biopsia cutánea y determinando la actividad del receptor de LDL en los fibroblastos de piel cultivados o por medio de la cuantificación de los receptores de LDL en las superficies de los linfocitos, utilizando una tecnología de selección celular. Se cuenta con métodos moleculares para definir mutaciones en el receptor de LDL, por establecimiento de secuencias del ácido desoxirribonucleico.

La combinación de un inhibidor de la reductasa de hidroximetilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) y un inhibidor de la absorción de colesterol a veces logra disminuciones relativamente pequeñas en los valores plasmáticos de LDL-C en las personas con FH homocigota. Los pacientes con FH homocigota invariablemente requieren tratamiento liporreductor adicional. Puesto que el hígado es, desde el punto de vista cuantitativo, el tejido más importante para el retiro de las LDL de la circulación por medio de sus receptores de LDL, el trasplante hepático resulta eficaz para disminuir los valores plasmáticos de LDL-C en este trastorno. Sin embargo, el trasplante de hígado conlleva riesgos sustanciales, como la necesidad de inmunodepresión a largo plazo. El tratamiento actual indicado para la FH homocigota es la aféresis de LDL (un proceso en el que las partículas de LDL son retiradas selectivamente de la circulación), lo cual favorece la regresión de xantomas y puede ralentizar el avance de la ateroesclerosis. El inicio de la aféresis de LDL deberá postergarse hasta aproximadamente los cinco años de edad, excepto cuando haya indicios de enfermedad vascular ateroesclerótica.

CUADRO 350-4 HIPERLIPOPROTEINEMIAS PRIMARIAS CAUSADAS POR MUTACIONES DE GENES ÚNICOS CONOCIDOS

Trastorno genético	Defecto génico	Lipoproteínas cuyo valor aumenta	Signos clínicos	Transmisión genética	Incidencia calculada
Deficiencia de lipoproteinlipasa	LPL (*LPL*)	Quilomicrones	Xantomas eruptivos, hepatoesplenomegalia, pancreatitis	AR	1/1 000 000
Deficiencia de apolipoproteína C-II familiar	ApoC-II (*APOC2*)	Quilomicrones	Xantomas eruptivos, hepatoesplenomegalia, pancreatitis	AR	<1/1 000 000
Deficiencia de apoA-V	ApoA-V (*APOAV*)	Quilomicrones, VLDL	Xantomas eruptivos, hepatoesplenomegalia, pancreatitis	AD	<1/1 000 000
Deficiencia de lipasa hepática familiar	Lipasa hepática (*LIPC*)	Restos de VLDL	Ateroesclerosis prematura, pancreatitis	AR	<1/1 000 000
Disbetalipoproteinemia familiar	apoE (*APOE*)	Quilomicrones y restos de VLDL	Xantomas palmares y tuberoeruptivos, CHD, PVD	AR AD	1/10 000
Hipercolesterolemia familiar	Receptor de LDL (*LDLR*)	LDL	Xantomas en tendones, CHD	AD	1/500
Deficiencia familiar de apoB-100	ApoB-100 (APOB) (Arg_{3500}→Gln)	LDL	Xantomas en tendones, CHD	AD	<1/1 000
Hipercolesterolemia autonómica dominante	PCSK9 (*PCSK9*)	LDL	Xantomas en tendones, CHD	AD	<1/1 000 000
Hipercolesterolemia autonómica recesiva	ARH (*ARH*)	LDL	Xantomas en tendones, CHD	AR	<1/1 000 000
Sitosterolemia	*ABCG5* o *ABCG8*	LDL	Xantomas en tendones, CHD	AR	<1/1 000 000

Nota: LPL, lipasa de lipoproteína; LDL, lipoproteína de baja densidad; VLDL, lipoproteína de muy baja densidad; ARH, hipercolesterolemia recesiva autosómica; CHD, cardiopatía coronaria; PVD, vasculopatía periférica (*peripheral vascular disease*); AR, autosómico recesivo; AD, autosómico dominante.

La FH heterocigota es causada por la herencia de un alelo mutante de receptor a LDL y ocurre en casi una de cada 500 personas en todo el mundo, por lo que es uno de los trastornos monogénicos más comunes. Se caracteriza por elevación del LDL-C en el plasma (por lo general 200 a 400 mg/100 ml) y valores de triglicéridos normales. Los pacientes con FH heterocigota tienen hipercolesterolemia desde el nacimiento, aunque la enfermedad a menudo no se detecta hasta la edad adulta, por lo general a causa de la búsqueda de hipercolesterolemia en los estudios de detección rutinarios, la aparición de xantomas tendinosos o el desarrollo prematuro de cardiopatía ateroesclerótica coronaria sintomática (*coronary atherosclerotic disease*, CAD). Puesto que la enfermedad es codominante en su herencia y tiene una alta penetrancia (>90%), un progenitor y alrededor de 50% de los hermanos del paciente por lo general tendrán hipercolesterolemia. El antecedente familiar suele ser positivo para CAD prematura en una rama de la familia, sobre todo entre los familiares del sexo masculino. Es común el arco corneal y los xantomas tendinosos que afectan al dorso de las manos, codos, rodillas y, sobre todo, en los tendones de Aquiles, se presentan en cerca de 75% de los pacientes. La edad de comienzo de la CAD es muy variable y depende en parte del defecto molecular en el gen receptor a LDL y otros factores de riesgo cardiaco concomitantes. Los heterocigotos para FH con LP(a) plasmática elevada al parecer tienen mayor riesgo de complicaciones cardiovasculares. Los varones no tratados con FH heterocigota tienen una posibilidad de cerca de 50% de sufrir infarto miocárdico antes de los 60 años de edad. Si bien la edad a la que comienza la cardiopatía ateroesclerótica es más avanzada en las mujeres con hipercolesterolemia familiar, la cardiopatía coronaria (*coronary heart disease*, CHD) es significativamente más frecuente en las mujeres con FH que en la población femenina general.

No se cuenta con un método diagnóstico definitivo para FH heterocigota. Las personas con esta variante tienden a mostrar menor función del receptor de LDL, en los fibroblastos cutáneos, pero hay superposición notable con los valores de actividad del receptor LDL en los fibroblastos normales. Actualmente existen métodos moleculares para identificar la mutación en la secuencia de DNA, pero no se ha demostrado la utilidad de identificar en forma particular la mutación, en humanos. El diagnóstico clínico por lo general no es problemático, pero obliga a descartar un hipotiroidismo, un síndrome nefrótico o una hepatopatía obstructiva antes de iniciar el tratamiento.

Es importante tratar de modo intensivo a los pacientes de FH para disminuir sus valores plasmáticos de LDL-C. Se recomienda instituir una dieta con poca grasa y poco colesterol, pero casi todos los sujetos con FH heterocigota necesitan fármacos liporreductores. Las estatinas son eficaces en la forma heterocigota de la enfermedad, pero a menudo se necesita combinarlos con algún inhibidor de la absorción de colesterol e incluso agregar un tercer producto como un secuestrador de ácidos biliares o ácido nicotínico. Los individuos con FH heterocigota que no pueden ser controlados de manera adecuada por las combinaciones farmacoterapéuticas son candidatos a la aféresis de lipoproteína de baja densidad.

ApoB-100 defectuosa familiar (FDB). Es un trastorno que se hereda por mecanismos dominantes y que en su sintomatología se asemeja a la FH heterocigota. La apoB-100 defectuosa familiar (*familial defective apoB-100*, FDB) es una causa rara de hipercolesterolemia, excepto en poblaciones con un número notable de personas descendientes de alemanes, en las cuales la frecuencia puede llegar a un caso por 1 000 individuos. La enfermedad se caracteriza por elevación de los valores plasmáticos de LDL-C con triglicéridos normales, xantomas tendinosos y mayor frecuencia de ASCVD prematura. El defecto familiar de la apoB-100 es causado por mutaciones en el dominio de la apoB-100 que se une al receptor de LDL. Casi todos los pacientes con FDB tienen sustituida una arginina con glutamina en la posición 3 500 en la apoB-100, aunque se ha comunicado que otras mutaciones más raras también producen esta enfermedad. A causa de la mutación en apoB-100, las LDL que se unen a su receptor con menos afinidad son retiradas de la circulación con menos rapidez. Los pacientes con FDB no pueden distinguirse clínicamente de los que tienen una hipercolesterolemia familiar heterocigota, si bien aquéllos con FDB por lo general tienen valores plasmáticos de LDL-C más bajos que los heterocigotos para FH. La mutación del gen de apoB-100 puede detectarse directamente, pero en la actualidad el diagnóstico genético no es recomendable, ya que el tratamiento recomendado para la FDB y la FH heterocigota es idéntico.

HIPERCOLESTEROLEMIA AUTOSÓMICA RECESIVA. La hipercolesterolemia autosómica recesiva (*autosomal recessive hypercholesterolemia*, ARH) es un trastorno raro (excepto en Cerdeña, Italia) debido a mutaciones en una proteína (ARH, también llamada *proteína adaptadora LDLR*) que interviene en la endocitosis hepática mediada por el receptor a LDL. La hipercolesterolemia autosómica recesiva semeja desde el punto de vista clínico a la hipercolesterolemia homocigota y se caracteriza por hipercolesterolemia, xantomas tendinosos y cardiopatía coronaria prematura. La hipercolesterolemia tiende a ser intermedia entre los valores observados en homocigotos para FH y los de los heterocigotos para FH. La función del receptor de LDL en fibroblastos cultivados es normal y sólo está modestamente reducida en ARH, en tanto que la función del receptor de LDL en linfocitos y hepatocitos es insignificante. A diferencia de los homocigotos para FH, la hiperlipidemia responde parcialmente al tratamiento con inhibidores de la reductasa de HMG-CoA, pero estos pacientes por lo general requieren aféresis de LDL para reducir los valores plasmáticos de LDL-C hasta las cifras aconsejadas.

HIPERCOLESTEROLEMIA DOMINANTE AUTOSÓMICA (ADH). La hipercolesterolemia dominante autosómica (*autosomal dominant hypercholesterolemia*, ADH) es un trastorno causado por mutaciones con "ganancia de función" en la subtilisina de convertasa (una proproteína)/kexina de tipo 9 (*proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*, PCSK9). Al parecer la mayor actividad de PCSK9 origina hipercolesterolemia dominante al facilitar la degradación de los receptores de LDL en el hígado y con ello reduce la eliminación de LDL circulante. Como dato interesante, las mutaciones con "pérdida de función" en este gen originan menores concentraciones de LDL-C (véase más adelante en este capítulo).

SITOSTEROLEMIA. Es un trastorno autosómico recesivo raro causado por mutaciones de uno de los dos miembros de la familia de los transportadores de secuencia de unión a ATP (*ATP-binding cassette*, ABC), ABCG5 y ABCG8. Los genes se expresan en el intestino y el hígado, sitios donde forman un complejo funcional y bombean esteroles vegetales como el sitosterol y campesterol y esteroles animales principalmente colesterol, desde los enterocitos al interior del intestino y de los hepatocitos, a la bilis. En los individuos normales, <5% de los esteroles vegetales, de los cuales el sitosterol es el más abundante, se absorben en la parte proximal del intestino delgado y se descargan hacia el hígado. Los esteroles de origen vegetal son secretados por el hígado de manera preferente hacia la bilis y los valores de esterol vegetal en plasma normalmente son muy bajos. En la sitosterolemia, la absorción intestinal de esteroles vegetales está aumentada y su excreción biliar está reducida, lo cual ocasiona un aumento de los valores plasmáticos de sitosterol y otros esteroles vegetales.

El destino del colesterol también se altera en la sitosterolemia. Las personas con esta anomalía por lo común muestran mayores valores plasmáticos del colesterol de las LDL y terminan por presentar xantomas en tendones y ateroesclerosis prematura y se les puede confundir con pacientes de FH. Los episodios de hemólisis, posiblemente consecutivos a la incorporación de esteroles vegetales a la membrana eritrocítica, son una manifestación clínica distintiva de esta enfermedad. La hipercolesterolemia de los pacientes con sitosterolemia rara vez responde a reducciones en el contenido de colesterol de los alimentos. Se sospechará sitosterolemia cuando el valor de colesterol en plasma descienda >40% con una dieta baja en colesterol.

La sitosterolemia se confirma al demostrar un incremento en la concentración plasmática de sitosterol, por medio de la cromatografía gaseosa. La hipercolesterolemia no mejora con los inhibidores de reductasa de HMG-CoA; sin embargo, los secuestradores de ácidos biliares y los inhibidores de la absorción de colesterol como el ezetimibe, disminuyen eficazmente los valores de esteroles en plasma en estos pacientes.

HIPERCOLESTEROLEMIA POLIGÉNICA. La hipercolesterolemia poligénica se caracteriza por hipercolesterolemia con triglicéridos plasmáticos normales en ausencia de causas secundarias de hipercolesterolemia. Los valores plasmáticos de LDL-C no son tan altos como en la FH o en la FDB. Los estudios familiares resultan útiles para diferenciar la hipercolesterolemia poligénica de los trastornos monogénicos antes descritos: 50% de los familiares de primer grado de pacientes con FH y FDB tienen hipercolesterolemia, en tanto que <10% de los familiares de primer grado de los pacientes con hipercolesterolemia poligénica presentan hipercolesterolemia. El tratamiento de la hipercolesterolemia poligénica es idéntico al de otras formas de hipercolesterolemia.

Lipidopatías que se acompañan de hipertrigliceridemia • ***SÍNDROME DE QUILOMICRONEMIA FAMILIAR (HIPERLIPOPROTEINEMIA DE TIPO I; DEFICIENCIA DE LIPASA DE LIPOPROTEÍNA Y APOC-II).*** Como señalamos, se necesita LPL para la hidrólisis de los triglicéridos en los quilomicrones y en la VLDL y un cofactor para LDL es apoC-II (fig. 350-2). La deficiencia genética o la inactividad de

cualquiera de las dos proteínas hacen que disminuya la lipólisis y haya incrementos extraordinarios en la concentración de los quilomicrones plasmáticos. Los enfermos también muestran mayores concentraciones plasmáticas de VLDL, pero predomina la quilomicronemia. El plasma del sujeto en ayunas es turbio y si se deja unas cuantas horas a 4°C los quilomicrones flotan en la parte superior y forman un sobrenadante cremoso. En los trastornos de este tipo, llamados *síndromes de quilomicronemia familiar*, casi siempre los valores de triglicéridos en ayunas exceden de 1 000 mg/100 ml. Por lo regular la concentración de colesterol en el ayuno aumenta, pero en grado mucho menor.

La *deficiencia de LPL* tiene un mecanismo de herencia autosómico recesivo y su frecuencia aproximada de aparición es de un caso en un millón de personas. La *deficiencia de ApoC-II* también muestra un mecanismo recesivo de herencia y es aún menos frecuente que la deficiencia de LPL. Existen múltiples mutaciones en los genes de LPL y apoC-II que causan estas enfermedades. Los heterocigotos LPL obligados muestran incrementos leves o moderados o valores normales de los triglicéridos plasmáticos, mientras que los heterocigotos para la mutación de apoC-II no tienen hipertrigliceridemia.

Las deficiencias de LPL y apoC-II por lo común se manifiestan en la niñez, en forma de episodios repetitivos de dolor abdominal intenso por pancreatitis aguda. En la exploración fundoscópica, los vasos retinianos muestran opalescencia (lipemia retiniana). Aparecen a menudo xantomas eruptivos, que son pápulas pequeñas blanco amarillentas, que surgen en cúmulos en el dorso, los glúteos y las caras extensoras de brazos y piernas; son lesiones cutáneas típicamente indoloras, pero pueden mostrar prurito. Existe hepatoesplenomegalia por la captación de quilomicrones circulantes por parte de células reticuloendoteliales en el hígado y el bazo. Por razones desconocidas, algunos individuos con quilomicronemia persistente y notable nunca muestran pancreatitis, xantomas eruptivos ni hepatoesplenomegalia. En términos generales la ASCVD prematura no es un signo de los síndromes de quilomicronemia familiar.

El diagnóstico de deficiencias de LPL y apoC-II se corrobora por métodos enzimáticos en laboratorios especializados al cuantificar la actividad lipolítica de triglicéridos en plasma heparinizado. Se extrae una muestra de sangre después de la inyección intravenosa de heparina para liberar LPL que está unido al endotelio. En las deficiencias de LPL y apoC-II disminuye extraordinariamente la actividad de la lipasa de lipoproteína en sujetos con deficiencia de apoC-II se normaliza después de agregar plasma normal (que se torna la fuente de apoC-II).

La principal intervención terapéutica en los síndromes de quilomicronemia familiar es la restricción de grasas en los alimentos (llegar incluso a 15 g/día) y suplementar con vitaminas liposolubles. Es esencial consultar con un dietista titulado que conozca en detalle la enfermedad. Puede ser útil el suplemento calórico con triglicéridos de cadena mediana que se absorben directamente en la circulación porta, pero se acompaña de fibrosis hepática si se usa por largo tiempo. Si con la sola restricción de grasas alimenticias no muestra resolución la quilomicronemia, en algunos pacientes se han logrado beneficios con los aceites de pescado. En individuos con deficiencia de apoC-II es posible aportar esta última si se introduce en goteo intravenoso plasma fresco congelado, para corregir la quilomicronemia. El tratamiento de individuos con el síndrome familiar es particularmente difícil en la embarazada, en quien la producción de VLDL aumenta y puede necesitar plasmaféresis para eliminar los quilomicrones de la circulación.

DEFICIENCIA DE APOA-V. La apolipoproteína recién descubierta *ApoA-V* circula en concentraciones mucho menores que muchas de sus congéneres. Las personas que son heterocigotas compuestas en cuanto a una mutación que origina truncamiento prematuro de ApoA-V y una secuencia variante que se vincula con mayores concentraciones de triglicéridos, presentan quilomicronemia de comienzo tardío. Se desconoce el mecanismo exacto de acción de ApoA-V pero al parecer se necesita que intervenga para la asociación de VLDL y quilomicrones, con lipasa de lipoproteína (LPL).

DEFICIENCIA DE LIPASA HEPÁTICA. La lipasa hepática (HL) pertenece a la misma familia génica que la LPL e hidroliza los triglicéridos y los fosfolípidos en lipoproteínas y HDL residuales. La deficiencia de la lipasa hepática es una enfermedad autonómica recesiva rarísima que se caracteriza por mayores concentraciones plasmáticas de colesterol y triglicéridos (hiperlipidemia mixta), por la acumulación de los residuos de lipoproteína circulantes y una concentración plasmática normal o mayor de HDL-C. El diagnóstico se confirma al medir la actividad de la HL en el plasma posheparinizado. Debido a los pocos individuos con deficiencia de HL, no se conoce en detalle el vínculo de este defecto genético con ASCVD, pero se recomienda instituir medidas liporreductoras.

DISBETALIPOPROTEINEMIA FAMILIAR (HIPERLIPOPROTEINEMIA DE TIPO III). A semejanza de la deficiencia de HL, la disbetalipoproteinemia familiar (*familial dysbetalipoproteinemia*, FDBL) (conocida también como *hiperlipoproteinemia de tipo III* o *enfermedad beta amplia familiar*) se caracteriza por hiperlipidemia mixta por acumulación de partículas de lipoproteínas residuales. La ApoE aparece en múltiples copias en los restos de quilomicrones y de VLDL y es el factor que media su eliminación, a través de receptores de lipoproteínas hepáticos (fig. 350-2). La FDBL se debe a variaciones genéticas en ApoE que interfiere en su capacidad de unirse a los receptores lipoproteínicos. El gen *ApoE* tiene una secuencia polimórfica de lo cual surge una expresión de tres isoformas comunes: apoE3, que es la fracción más frecuente y apoE2 y apoE4, que difieren de apoE3 por la presencia de un solo aminoácido. El alelo de apoE4, a pesar de que se acompaña de valores levemente mayores de LDL-C y un mayor riesgo de CHD, no se vincula con FDBL. Los individuos con apoE4 tienen una mayor frecuencia de enfermedad de Alzheimer de comienzo tardío. La ApoE2 tiene una mayor afinidad por el receptor de LDL; por tal motivo, se eliminan del plasma con mayor lentitud los restos de quilomicrones y VLDL que tienen apoE2. Los individuos homocigotos respecto al alelo E2 (genotipo E2/E2) comprenden el subgrupo más frecuente de individuos con disbetalipoproteinemia familiar.

Se sabe que aproximadamente 0.5% de la población general son individuos homocigotos de apoE2/E2, pero sólo un número pequeñísimo de ellos terminan por mostrar FDBL. En muchos casos un factor adicional identificable desencadena la aparición de hiperlipoproteinemia; algunos de los más comunes son una dieta con abundante grasa, diabetes mellitus, obesidad, hipotiroidismo, nefropatías, deficiencia de estrógeno y consumo de alcohol o algunos fármacos. Otras mutaciones en apoE pueden originar una forma dominante de FDBL donde la hiperlipidemia se manifiesta plenamente en el estado heterocigoto, pero estas mutaciones son raras.

Los individuos con FDBL habitualmente muestran en la vida adulta xantomas, coronariopatía prematura y enfermedad vascular periférica. La enfermedad rara vez afecta inicialmente a las mujeres antes de la menopausia. En sujetos con FDBL se identifican dos tipos característicos de xantomas, el tuberoeruptivo y el palmar. La primera variedad comienza en la forma de cúmulos de pápulas pequeñas en codos, rodillas o glúteos y puede alcanzar el diámetro de uvas pequeñas. Los xantomas palmares (también llamados *xanthomata striata palmaris*) son zonas de color amarillo naranja en los pliegues de manos y muñecas. En la FDBL, los valores plasmáticos de colesterol y triglicéridos suelen aumentar en grado similar; la LDL-C medida de manera directa muestra concentración baja y el HDL-C suele ser normal (a diferencia de la menor concentración de HDL-C que suele aparecer en individuos con mayores concentraciones de triglicéridos).

Los métodos tradicionales para el diagnóstico de la enfermedad son la electroforesis de lipoproteínas (banda beta amplia) o la ultracentrifugación (relación VLDL-C/triglicéridos plasmáticos totales mayor de 0.30). Se puede recurrir a métodos de valoración de proteínas (fenotipificación de apoE) o métodos basados en DNA (genotipo de apoE) para confirmar la homocigosidad respecto a apoE2. Sin embargo, la ausencia del genotipo apoE2/2 no descarta el diagnóstico de FDBL, porque otras mutaciones en apoE pueden ocasionar el problema.

La FDBL se acompaña de un mayor riesgo de ASCVD prematura y por ello debe ser tratada de manera intensiva. Los sujetos con FDBL muestran una frecuencia de enfermedad vascular periférica, mayor de la que se observa típicamente en la FH. Hay que tratar de manera activa otras enfermedades metabólicas que empeoran la hiperlipidemia (véase antes en este capítulo). En forma típica los individuos con FDBL reaccionan muy bien a la dieta y también lo hacen de manera favorable a la disminución ponderal y a dietas con poco colesterol y poca grasa. Es importante disminuir la ingestión de bebidas alcohólicas. En el tratamiento de la FDBL suelen ser eficaces los inhibidores de la reductasa de HMG-CoA, los fibratos y la niacina y a veces se necesita una combinación de fármacos.

HIPERTRIGLICERIDEMIA FAMILIAR (FHTG). La hipertrigliceridemia familiar (*familial hypertriglyceridemia*, FHTG) es un trastorno autosómico dominante relativamente frecuente (en promedio, un caso en 500) de causa desconocida, caracterizado por incremento moderado en la concentración de triglicéridos plasmáticos, que se acompaña de aumentos menos manifiestos en la cantidad de colesterol. Dado que la VLDL constituye la clase principal de lipoproteínas cuya concentración aumenta en esta enfermedad, otro de los nombres que se le da es *hiperlipoproteinemia de tipo IV* (clasificación de Frederickson, cuadro 350-3). Los mayores valores plasmáticos de VLDL dependen del incremento en la producción de VLDL, el menor catabolismo de esta lipoproteína o una combinación de ambos mecanismos. Algunos sujetos con FHTG muestran una forma más grave de hiperlipidemia en

que aumentan los valores de VLDL y los quilomicrones (hiperlipidemia de tipo V), dado que las dos clases de lipoproteínas establecen competencia por la misma vía lipolítica. Factores como el mayor consumo de carbohidratos simples, obesidad, resistencia a la insulina, consumo de alcohol y tratamiento con estrógeno, que incrementan la síntesis de VLDL pueden exacerbar el síndrome. Al parecer la FHTG no se acompaña de un mayor riesgo de ASCVD en muchas familias.

El diagnóstico de FHTG lo sugiere la tríada de valores mayores de triglicéridos plasmáticos (250 a 1 000 mg/100 ml), valores normales o con moderado incremento, de colesterol (<250 mg/100 ml) y menores concentraciones plasmáticas de HDL-C. En términos generales, no aumentan los valores plasmáticos de LDL-C y a menudo disminuyen por deficiente metabolismo de partículas con abundantes triglicéridos. Para confirmar el diagnóstico es útil identificar otros familiares de primer grado, con hipertrigliceridemia. Es importante también descartar FDBL e hiperlipidemia combinada familiar (*familial combined hyperlipidemia*, FCHL), porque los dos trastornos se acompañan de un riesgo significativamente mayor de presentar ASCDV. Los valores de apoB plasmáticos son menores y es mayor la relación de TG plasmático/colesterol en FHTG, que en FDBL o hiperlipidemia combinada familiar.

Es importante pensar en causas secundarias de la hipertrigliceridemia y descartarlas **(cuadro 350-5)** antes de hacer el diagnóstico de FHTG. Es factible evitar el uso de fármacos liporreductores por medio de alimentación apropiada y cambios en el modo de vida. Es necesario pensar en la farmacoterapia en sujetos con valores de triglicéridos plasmáticos mayores de 500 mg/100 ml después de un lapso de prueba con dieta y ejercicio, para evitar que surja quilomicronemia y pancreatitis. Algunos elementos razonables de primera línea para el tratamiento de la FHTG son los fibratos y los aceites de pescado (ácidos grasos omega 3) y también se debe valorar el uso de niacina.

***HIPERLIPIDEMIA COMBINADA FAMILIAR* (FCHL).** La FCHL se caracteriza por incrementos moderados en los valores plasmáticos de triglicéridos (VLDL) y colesterol (LDL) y menores valores de HDL-C. Constituye el trastorno de lípidos hereditario más frecuente y afecta en promedio una persona de cada 200. Aproximadamente 20% de individuos que terminan por presentar CHD antes de los 60 años, tienen FCHL. El mecanismo de herencia es autosómico dominante y de modo típico los familiares afectados tienen uno de tres fenotipos posibles: 1) mayores valores plasmáticos de LDL-C; 2) mayores valores plasmáticos de triglicéridos por incremento en el valor de VLDL-C, o 3) mayores valores plasmáticos de ambas lipoproteínas. Un signo clásico de FCHL es que el perfil de lipoproteínas puede cambiar entre los tres fenotipos con el paso del tiempo y depender de factores como la alimentación. La FCHL se manifiesta en la niñez, pero por lo común se expresa plenamente en la vida adulta. Por lo común se detecta un conjunto de otros factores metabólicos de riesgo vinculados con la hiperlipidemia, que incluyen obesidad, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina e hipertensión (el llamado síndrome metabólico, cap. 236). En estos pacientes no aparecen xantomas.

Los sujetos con FCHL casi siempre muestran incremento significativo de los valores plasmáticos de apoB, que son desproporcionadamente grandes en comparación con la concentración plasmática de LDL-C, lo cual denota la presencia de partículas pequeñas densas de LDL, características del síndrome. La *hiperapobetalipoproteinemia*, término que se ha utilizado para describir el incremento de los valores plasmáticos de apoB con valores plasmáticos normales de LDL-C, probablemente constituye una forma de FCHL. Las personas que muestran este último problema por lo común comparten el mismo defecto metabólico que es la producción excesiva de VLDL por el hígado. No se conoce en detalle el origen molecular de FCHL, pero es posible que defectos en diferentes genes puedan originar el fenotipo del trastorno.

La presencia de dislipidemia mixta (valores plasmáticos de triglicéridos entre 200 a 800 mg/100 ml y valores de colesterol total entre 200 a 400 mg/100 ml por lo común con valores de HDL-C menores de 40 mg/100 ml en varones o menores de 50 mg/100 ml en mujeres) y el antecedente familiar de hiperlipidemia, CHD prematura o ambas entidades sugiere fuertemente el diagnóstico de FCHL. La detección de un mayor valor plasmático de apoB o de un mayor número de partículas de LDL densas y pequeñas en el plasma, con el uso de métodos avanzados para evaluar lipoproteínas refuerza el diagnóstico. Hay que pensar en FDBL y descartarlo por la cuantificación beta en personas sospechosas, con hiperlipidemia mixta.

Se tratará en forma radical a los individuos con FCHL en virtud de que corren un riesgo considerablemente aumentado de cardiopatía coronaria prematura. La menor ingesta alimentaria de grasas saturadas y de carbohidratos simples, el ejercicio aeróbico y la pérdida de peso tienen efectos favorables sobre el perfil de los lípidos. Los diabéticos se tratarán de manera intensiva para mantener un control satisfactorio de la glucemia. Muchos enfermos de FCHL necesitan fármacos liporreductores para disminuir los valores de lipoproteínas a los límites recomendados y reducir el riesgo de ASCVD. Son eficaces las estatinas, pero muchos enfermos necesitarán otro medicamento (inhibidor de la absorción de colesterol, niacina o fibrato) para el control óptimo de los valores de lipoproteína.

CAUSAS HEREDITARIAS DE LOS VALORES BAJOS DE LIPOPROTEÍNAS QUE CONTIENEN APOB

Abetalipoproteinemia. La síntesis y la secreción de lipoproteínas que contienen apoB en los enterocitos de la porción proximal del intestino delgado

CUADRO 350-5 FORMAS SECUNDARIAS DE HIPERLIPIDEMIA

LDL		HDL					
Altas	**Reducidas**	**Altas**	**Reducidas**	**VLDL altas**	**IDL altas**	**Quilomicrones altos**	**Lp(a) alta**
Hipotiroidismo Síndrome nefrótico Colestasis Porfiria intermitente aguda	Hepatopatía grave Absorción deficiente Desnutrición Enfermedad de Gaucher Enfermedades infecciosas crónicas	Alcohol Ejercicio Exposición a hidrocarburos clorados Fármacos: estrógenos	Tabaquismo Diabetes mellitus tipo 2 Obesidad Desnutrición Enfermedad de Gaucher	Obesidad Diabetes mellitus tipo 2 Enfermedad por almacenamiento de glucógeno Hepatitis Alcohol	Mieloma múltiple Gammapatía monoclonal Enfermedad autoinmunitaria	Enfermedad autoinmunitaria Diabetes mellitus tipo 2	Insuficiencia renal Inflamación Menopausia Orquiectomía Hipotiroidismo
Anorexia nerviosa Hepatoma Fármacos: tiazidas, ciclosporinas, tegretol	Hipertiroidismo Fármacos: toxicidad de niacina		Fármacos: esteroides anabólicos, bloqueadores beta	Insuficiencia renal Sepsis Estrés Síndrome de Cushing Embarazo	Hipotiroidismo		Acromegalia Nefrosis Fármacos: hormona de crecimiento, isotretinoína
				Acromegalia Lipodistrofia Fármacos: estrógenos, bloqueadores beta, glucocorticoides, resinas fijadoras de ácidos biliares, ácido retinoico			

Nota: LDL, lipoproteína de baja densidad; HDL, lipoproteína de alta densidad; VLDL, lipoproteína de muy baja densidad; IDL, lipoproteína de densidad intermedia; Lp(a), lipoproteína A.

y en los hepatocitos comprenden una serie compleja de fenómenos que coordinan el acoplamiento de diversos lípidos con apoB-48 y apoB-100, respectivamente. La abetalipoproteinemia es un trastorno autosómico recesivo raro originado por mutaciones de pérdida de función en el gen que codifica MTP, proteína que transfiere lípidos a quilomicrones y VLDL nacientes, en el intestino y el hígado, respectivamente. Los valores plasmáticos de colesterol y triglicéridos son mucho muy reducidos en este trastorno y en el plasma no se detectan quilomicrones, VLDL, LDL y apoB. Los padres de los sujetos con abetalipoproteinemia (heterocigotos obligados) tienen valores normales de lípidos y apoB en plasma. La sintomatología inicial de la abetalipoproteinemia surge en la niñez temprana con diarrea, falta de crecimiento y se caracteriza clínicamente por malabsorción de grasas, degeneración espinocerebelosa, retinopatía pigmentada y acantocitosis. Las primeras manifestaciones neurológicas son arreflexia en tendones profundos, seguida de sentido vibratorio menor en la porción distal de extremidades pélvicas y reducción de la propiocepción, dismetría, ataxia y la aparición de marcha atáxica, a menudo entre los 30 y los 49 años. Los individuos con abetalipoproteinemia también presentan una retinopatía pigmentada progresiva cuyo cuadro inicial es disminución de la visión nocturna y de color, seguida de disminución en la agudeza visual diurna y al final una situación cercana a la ceguera. La presencia de degeneración espinocerebelosa y retinopatía pigmentada en la enfermedad ha hecho que se diagnostique equivocadamente la abetalipoproteinemia como ataxia de Friedreich. En raras ocasiones, las personas con la abetalipoproteinemia terminan por mostrar una miocardiopatía con arritmias que pueden ser fatales.

Muchas de las manifestaciones clínicas de la abetalipoproteinemia son consecuencia de defectos en la absorción y el transporte de vitaminas liposolubles. La vitamina E y los ésteres de retinilo normalmente son transportados desde los enterocitos hasta el hígado, por medio de los quilomicrones y la vitamina E depende de VLDL para su salida del hígado y su paso a la circulación. Como consecuencia de la incapacidad de estos enfermos para secretar partículas que contienen apoB, se advierte extraordinaria deficiencia de vitamina E en sujetos con abetalipoproteinemia y también deficiencia leve o moderada de vitaminas A y K. Las personas con abetalipoproteinemia deben ser enviadas a centros especializados para confirmar el diagnóstico e iniciar el tratamiento apropiado. Éste consiste en una alimentación con pocas grasas, abundantes calorías y reforzada con vitaminas, en particular grandes dosis suplementarias de vitamina E. Es indispensable iniciar lo más pronto posible el tratamiento para impedir secuelas neurológicas que al final seguirán evolucionando incluso con tratamiento apropiado. Se necesitan nuevas terapias contra esta enfermedad grave.

Hipobetalipoproteinemia familiar. Los menores valores plasmáticos de LDL-C (la "lipoproteína beta") de origen genético o hereditario, se conocen genéricamente como *hipobetalipoproteinemia familiar*. Por costumbre este término se utilizó para designar la disminución del colesterol total y de LDL-C por mutaciones en apoB. Hay diversas mutaciones sin sentido (principalmente) en apoB que originan la "traducción" de una proteína truncada que muestra menor secreción, acelerado catabolismo o ambas características. Los sujetos heterocigotos respecto a estas mutaciones suelen tener valores de LDL-C menores de 80 mg/100 ml. Se les puede proteger de la aparición de vasculopatía ateroesclerótica, situación que no ha sido demostrada rigurosamente. Algunos de los pacientes muestran signos de incremento de la grasa en hígado. Se conocen algunos pacientes que han mostrado mutaciones de ambos alelos de apoB y cuyos valores de lípidos plasmáticos son semejantes a los de la abetalipoproteinemia, pero con un fenotipo neurológico menos intenso. Las personas con hipobetalipoproteinemia homocigota deben ser diferenciadas de individuos con abetalipoproteinemia, al medir los valores de LDL-C en los padres, que también estarán en rango bajo.

Deficiencia de PCSK9. En fecha reciente se ha demostrado que la fenocopia de la hipobetalipoproteinemia familiar es resultado de mutaciones con pérdida funcional en PCSK9, proteína que circula en la sangre y que regula los valores de receptores de LDL. El problema es más frecuente en personas que descienden de africanos. Los individuos que tienen las mutaciones muestran menores valores plasmáticos de LDL-C y una disminución sustancial en el riesgo permanente de CHD, sin consecuencias adversas manifiestas. Al parecer el mecanismo por el que disminuye el valor de LDL-C incluye el incremento en el número de receptores de LDL en el hígado y con ello un mayor catabolismo de esta lipoproteína de baja densidad.

TRASTORNOS GENÉTICOS DEL METABOLISMO DE LAS HDL

Las mutaciones en determinados genes que codifican proteínas decisivas en la síntesis y el catabolismo de las HDL producen variaciones notables en los valores plasmáticos de HDL-C. A diferencia de las formas genéticas de hipercolesterolemia, que siempre conllevan ateroesclerosis coronaria prematura, las formas genéticas de la hipoalfalipoproteinemia (HDL-C baja) no siempre se relacionan con una ateroesclerosis acelerada.

CAUSAS HEREDITARIAS DE LOS VALORES BAJOS DE HDL-C

Deficiencia de apoA-I y mutaciones estructurales. La deficiencia genética completa de apoA-I causada por deleción del gen homónimo origina la ausencia virtual de HDL en el plasma. En el cromosoma 11 están reunidos los genes que codifican apoA-I, apoC-III, apoA-IV y apoA-V y algunos de los individuos con ausencia completa de apoA-I muestran deleciones que abarcan varios de los genes dentro del complejo. La ApoA-I es necesaria para la función de LCAT; por esto, los valores de colesterol libre plasmático y tisular aumentan en la enfermedad y así surgen opacidades de córnea y xantomas. En individuos con deficiencia de apoA-I, surge CHD prematura.

Se han identificado en pacientes con bajos valores plasmáticos de HDL (por lo común 15 a 30 mg/100 ml), mutaciones en sentido alterado u otras sin sentido en el gen apoA-I, pero son causas rarísimas de los valores bajos de HDL-C en la población general. Los individuos heterocigotos respecto a la sustitución apoA-I_{Milano} Arg173Cys tienen valores plasmáticos muy reducidos de HDL por el catabolismo rápido de la apolipoproteína mutante, pero al parecer no están expuestos a un mayor riesgo de presentar CHD prematura. Muchos de los individuos con valores plasmáticos bajos de HDL-C causado por mutaciones "de sentido equivocado" en apoA-I al parecer no tienen CHD prematura ni otras secuelas clínicas, aunque el trastorno es demasiado raro como para estudiarlo en forma sistemática. Unas cuantas mutaciones específicas de sentido equivocado en apoA-I causan amiloidosis generalizada y se ha observado que apoA-I mutante es el principal componente de la placa de amiloide.

Enfermedad de Tangier (deficiencia de ABCA1). La enfermedad de Tangier es una forma codominante autosómica rara de HDL-C plasmática baja ocasionada por mutaciones en el gen que codifica la síntesis de ABCA1, un transportador celular que facilita el flujo de colesterol no esterificado y fosfolípidos de las células a apoA-I (fig. 350-3). ABCA1 desempeña un papel decisivo en la generación y estabilización de la partícula de HDL madura. En su ausencia, la HDL rápidamente es depurada de la circulación. Los pacientes que padecen enfermedad de Tangier tienen valores plasmáticos de HDL-C <5 mg/100 ml y cifras extremadamente bajas de apoA-I en la circulación. La enfermedad guarda relación con la acumulación de colesterol en el sistema reticuloendotelial, lo que da por resultado hepatoesplenomegalia y amígdalas hipertróficas de color amarillo o naranja grisáceo patognomónicas. También se ven en este trastorno una neuropatía periférica intermitente (mononeuritis múltiple) o un trastorno neurológico semejante a la esfingomielia. La enfermedad de Tangier tiene relación con enfermedad ateroesclerótica prematura, pero el riesgo no es tan alto como podría deducirse de la notable reducción de los valores plasmáticos de HDL-C y apoA-I. Los individuos con enfermedad de Tangier tienen valores plasmáticos bajos de LDL-C, lo que podría reducir el riesgo de ateroesclerosis. Los heterocigotos obligados respecto a mutaciones ABCA1 tienen valores plasmáticos de HDL-C moderadamente menores (15 a 30 mg/100 ml), pero también están expuestos a un mayor riesgo de CHD prematura. Las mutaciones de ABCA1 pudieran causar disminución del valor de HDL-C en una minoría importante de individuos que tienen disminución de esta combinación.

Deficiencia de LCAT. Se trata de un rarísimo trastorno autosómico recesivo causado por mutaciones del gen que codifica la enzima plasmática aciltransferasa de lecitina-colesterol (fig. 350-3). La LCAT es sintetizada en el hígado y secretada al plasma, donde circula asociada con lipoproteínas. Esta enzima regula la esterificación del colesterol y, en consecuencia, aumenta extraordinariamente la proporción de colesterol libre en las lipoproteínas circulantes (de 25%, aproximadamente, a más de 70% del colesterol plasmático total). El hecho de que no se produce la esterificación normal del colesterol impide la formación de partículas de HDL madura y con ello origina un catabolismo rápido de apoA-I circulante. En humanos se han descrito dos formas genéticas de deficiencia de LCAT: la forma completa (llamada también *deficiencia clásica de LCAT*) y la parcial (llamada también *enfermedad de ojo de pescado*). La opacificación progresiva de la córnea por el depósito de colesterol libre en el cristalino, los valores plasmáticos muy reducidos de HDL-C (por lo común menos de 10 mg/100 ml) y la hipertrigliceridemia variable son los signos característicos de los dos tipos. En la deficiencia parcial no se conocen otras secuelas clínicas. A diferencia de ello, la deficiencia completa se caracteriza por anemia hemolítica e insuficiencia renal progresiva que culmina en nefro-

patía terminal (*end-stage renal disease*, ESRD). Como aspecto destacable, a pesar de los valores plasmáticos tan reducidos de HDL-C y apoA-I, no siempre la ASCVD prematura forma parte de la deficiencia completa o parcial de LCAT, lo que ejemplifica una vez más las relaciones complejas entre los valores plasmáticos bajos de HDL-C y la aparición de ASCVD. El diagnóstico se confirma en un laboratorio especializado al evaluar la actividad de LCAT en plasma.

Hipoalfalipoproteinemia primaria. Se conoce con este nombre a los valores plasmáticos bajos de HDL-C (la "lipoproteína alfa"). La entidad primaria se define como el valor plasmático de HDL-C por debajo del décimo percentil, en el contexto de valores relativamente normales de colesterol y triglicéridos, sin causas secundarias manifiestas de disminución de HDL-C plasmático ni signos clínicos de deficiencia de LCAT o enfermedad de Tangier. El síndrome suele conocerse también como HDL baja aislada. El antecedente familiar del síndrome facilita el diagnóstico de un cuadro hereditario que por lo general surge por un mecanismo autosómico dominante. El origen metabólico de la enfermedad al parecer es básicamente la aceleración del catabolismo de HDL y sus apolipoproteínas. Algunos de los pacientes pueden tener mutaciones de ABCA1 y con ello técnicamente tienen enfermedad de Tangier heterocigota. Algunas familias con hipoalfalipoproteinemia primaria han sido descritas, junto con una mayor incidencia de CHD-prematura, aunque ello no constituye una asociación invariable. La asociación de hipoalfalipoproteinemia con CHD prematura puede depender de la naturaleza específica del defecto génico de la enfermedad metabólica primaria que origina los bajos valores de HDL-C plasmáticos.

CAUSAS HEREDITARIAS DE LOS VALORES ALTOS DE HDL-C

Deficiencia de CETP. Las mutaciones de pérdida de función de ambos alelos del gen que codifica la proteína de transferencia del éster de colesterilo (CETP) origina incrementos sustanciales de los valores de HDL-C (por lo común mayores de 150 mg/100 ml). Como destacamos, la CETP facilita la transferencia de ésteres de colesterilo desde HDL hasta las lipoproteínas que contienen apoB (fig. 350-3). El hecho de que no se produzca la transferencia hace que disminuya el catabolismo de las HDL e incrementa las concentraciones plasmáticas de las partículas grandes de HDL con abundante colesterol. La deficiencia de CETP surge casi exclusivamente en individuos descendientes de japoneses. No se conoce de manera definitiva la relación de esta deficiencia con el riesgo de que surja ASCVD y sigue siendo objeto de debate. Los heterocigotos respecto a la deficiencia de CETP tienen sólo incremento pequeño de los valores de HDL-C. Con base en el fenotipo de incremento de las HDL-C en la deficiencia de CETP, está en estudio la inhibición farmacológica de la CETP como una nueva estrategia terapéutica en el tratamiento de los valores bajos de HDL-C y enfermedad cardiovascular ateroesclerótica.

Hiperalfalipoproteinemia familiar. Se conoce con ese nombre a los valores plasmáticos mayores de HDL-C y se define como el valor mayor del percentil 90; el rasgo persiste en familias y fuera del Japón es poco posible que dependa de deficiencia de CETP. Muchas de las personas (no todas) con este problema al parecer tienen un menor riesgo de CHD y más larga longevidad. Salvo la deficiencia de CETP, no se conoce el origen genético de la hiperalfalipoproteinemia primaria.

TRASTORNOS SECUNDARIOS DEL METABOLISMO DE LAS LIPOPROTEÍNAS

En diversas enfermedades se observan cambios importantes en los valores plasmáticos de las lipoproteínas. Es obligado considerar las causas secundarias de hiperlipidemia (cuadro 350-5) antes de comenzar el tratamiento liporeductor.

Obesidad. (Véanse también caps. 74 y 75.) La obesidad a menudo se vincula con hiperlipidemia. El incremento de la masa de adipocitos y la disminución concomitante de la sensibilidad a la insulina que acompaña a la obesidad tienen múltiples efectos en el metabolismo de los lípidos. Mayores cantidades de ácidos grasos libres se descargan desde el tejido adiposo expandido hasta el hígado, donde son reesterificadas en los hepatocitos para formar triglicéridos, los cuales son empaquetados en VLDL para su secreción hacia la circulación. Los mayores valores de insulina estimulan la síntesis de ácidos grasos por el hígado. La mayor ingestión de carbohidratos simples en los alimentos también estimula la producción de VLDL por esta glándula, con la cual aumentan los valores de VLDL, LDL o ambas en algunos obesos. Los valores plasmáticos de HDL-C tienden a ser bajos en la obesidad, en parte por la disminución de la lipólisis. La pérdida de peso a menudo conlleva una reducción de lipoproteínas plasmáticas que contienen apoB y una mayor HDL-C en el plasma.

Diabetes mellitus. (Véase también cap. 338.) Los pacientes con diabetes mellitus tipo I en general no serán hiperlipidémicos si tienen un control satisfactorio de la glucemia. La cetoacidosis diabética a menudo conlleva hipertrigliceridemia, debida a un aumento de la afluencia hepática de ácidos grasos libres procedentes del tejido adiposo. Los pacientes con diabetes mellitus tipo II suelen ser dislipidémicos, aun cuando tengan un control relativamente satisfactorio de la glucemia. Los altos valores de insulina y la resistencia a la insulina que acompañan a la diabetes tipo II ejercen múltiples efectos en el metabolismo de las grasas: 1) disminución en la actividad de LPL, con menor catabolismo de quilomicrones y de VLDL, 2) aumento de la liberación de ácidos grasos libres por el tejido adiposo, 3) incremento de la síntesis de ácidos grasos en el hígado y 4) mayor producción hepática de VLDL. Los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tienen varias anormalidades en los lípidos, como la elevación de los triglicéridos plasmáticos (debida al aumento de los remanentes de VLDL y de lipoproteínas), ascenso de las LDL densas y disminución de las HDL-C. En algunos diabéticos, ante todo en aquéllos con un defecto genético en el metabolismo de los lípidos, los triglicéridos pueden estar muy elevados, de lo que resulta el desarrollo de pancreatitis. La elevación de los valores plasmáticos de LDL-C por lo general no es una característica de la diabetes mellitus y sugiere la presencia de una anormalidad en las lipoproteínas subyacente o puede indicar el desarrollo de nefropatía diabética. Los pacientes con lipodistrofia, que tienen una profunda resistencia a la insulina, manifiestan una elevación notable de las VLDL y de los quilomicrones.

Enfermedades tiroideas. (Véase también cap. 335.) El hipotiroidismo conlleva elevación en los valores plasmáticos de LDL-C, debido principalmente a un menor funcionamiento del receptor de LDL hepático y una depuración tardía de las LDL. A la inversa, a menudo se encuentran reducidos los valores de LDL-C plasmáticos en los pacientes con hipertiroidismo. Los pacientes hipotiroideos tienen valores más altos de IDL en la circulación y algunos presentan una hipertrigliceridemia leve. Dado que fácilmente se pasa por alto el hipotiroidismo, todos los pacientes que muestren elevación en las LDL-C o en las IDL plasmáticas deberán someterse a estudios de detección del hipotiroidismo. La reposición tiroidea también reduce la hipercolesterolemia; de no ser así, la persona probablemente tenga un problema primario de lipoproteínas y sean necesarios los fármacos liporreductores.

Trastornos renales. (Véase también cap. 274.) El síndrome nefrótico suele acompañarse de hiperlipoproteinemia notable que suele ser mixta, pero que puede manifestarse en la forma de hipercolesterolemia o hipertrigliceridemia. La hiperlipidemia del síndrome nefrótico parece deberse a una combinación de mayor producción hepática y menor depuración de VLDL, con aumento en la producción de LDL. El tratamiento eficaz de la nefropatía subyacente normaliza el perfil de los lípidos, pero la mayoría de los enfermos con síndrome nefrótico crónico requieren farmacoterapia liporreductora.

La ESRD a menudo se vincula con hipertrigliceridemia leve (<300 mg/100 ml]), debida a la acumulación de VLDL y remanentes de lipoproteínas en la circulación. La lipólisis de los triglicéridos y la depuración de los remanentes se encuentran reducidas en los pacientes con insuficiencia renal. En virtud de que es mayor el riesgo de ASCVD en enfermos hiperlipidémicos con ESRD, estos pacientes se tratarán intensivamente con fármacos liporreductores.

Los pacientes con trasplantes renales suelen ser hiperlipidémicos a causa de los fármacos inmunosupresores (ciclosporina y glucocorticoides); plantean un problema de tratamiento difícil, ya que en estos casos se deben utilizar con precaución los inhibidores de la reductasa del hidroximetilglutaril coenzima A.

Trastornos del hígado. (Véase también cap. 295.) Dado que el hígado es el principal sitio de formación y depuración de lipoproteínas, no es de sorprender que las enfermedades hepáticas puedan influir profundamente en los valores plasmáticos de lípidos de diversas maneras. La hepatitis debida a infección, fármacos o alcohol a menudo se vincula con un aumento de la síntesis de VLDL e hipertrigliceridemia leve a moderada. La hepatitis grave y la insuficiencia hepática conllevan reducciones importantes en el colesterol y los triglicéridos plasmáticos, originadas por una menor capacidad de biosíntesis de lipoproteínas. La colestasis conlleva hipercolesterolemia, la cual a veces es muy grave. Una vía importante por la cual el colesterol es excretado, es su secreción hacia la bilis, sea directamente o tras su conversión en ácidos biliares y la colestasis bloquea esta vía excretoria decisiva. En la colestasis, el colesterol

libre y los fosfolípidos son secretados hacia el plasma como componentes de una partícula laminar denominada *Lp-X*. Estas partículas pueden depositarse en los pliegues cutáneos, produciendo lesiones que semejan a las observadas en pacientes con FDBL (*xanthomata strata palmaris*). También se observan xantomas planos y eruptivos en las personas con colestasis.

Alcohol. El consumo regular de alcohol tiene un efecto variable sobre los valores plasmáticos de los lípidos. El efecto más común del consumo de alcohol es el aumento de las concentraciones plasmáticas de triglicéridos. El consumo de alcohol estimula la secreción hepática de VLDL, posiblemente inhibiendo la oxidación hepática de ácidos grasos libres, los cuales luego favorecen la secreción de VLDL y la síntesis hepática de triglicéridos. La lipoproteína que suele observarse en los individuos que consumen bebidas alcohólicas es tipo IV (VLDL aumentadas), pero las personas con un trastorno primario subyacente de los lípidos pueden desarrollar hipertrigliceridemias graves (tipo V) cuando ingieren bebidas alcohólicas. El uso regular de bebidas alcohólicas también se vincula con un aumento de HDL-C.

Estrógenos. La administración de estrógenos conlleva una mayor síntesis de VLDL y HDL que da por resultado una elevación en los triglicéridos plasmáticos y en las HDL-C. Este modelo de lipoproteína es distintivo, ya que los valores de triglicéridos y HDL-C en el plasma típicamente tienen una relación inversa. Los valores de triglicéridos en plasma deben medirse en forma seriada, si se utilizan píldoras anticonceptivas o estrogenoterapia después de la menopausia, para asegurar que la mayor producción de VLDL no culminará en hipertrigliceridemia grave. El empleo de preparados con dosis bajas de estrógeno o bien el parche de esta hormona, pueden llevar al mínimo los efectos de los estrógenos exógenos en los lípidos.

Enfermedades de depósito lisosómico. (Véase también cap. 355.) La enfermedad por depósito de éster de colesterilo (por deficiencia en la lipasa ácida lisosómica) y la de depósito de glucógeno como la de von Gierke (causada por mutaciones en la glucosa-6-fosfatasa), son causas raras de hiperlipidemias secundarias.

Síndrome de Cushing. (Véase también cap. 336.) El exceso de glucocorticoides tiene relación con un aumento de la síntesis de VLDL e hipertrigliceridemia. Los pacientes con síndrome de Cushing también tienen elevaciones leves de la LDL-C plasmática.

Fármacos. Muchos fármacos tienen un impacto importante sobre el metabolismo de los lípidos y pueden ocasionar alteraciones notables en el perfil de las lipoproteínas (cuadro 350-5).

ESTUDIOS DE DETECCIÓN

(Véanse también caps. 218 y 236.) Las pautas para los estudios de detección y el tratamiento de los trastornos de los lípidos fueron proporcionadas por un grupo de expertos del *Adult Treatment Panel* (ATP) convocado por el *National Cholesterol Education Program* (NCEP) del *National Heart Lung and Blood Institute*, de Estados Unidos. Los lineamientos del ATP III del NCEP publicados en 2001 recomiendan que a todos los adultos de más de 20 años de edad se les determinen los valores de colesterol, triglicéridos, LDL-C y HDL-C después de un ayuno nocturno de 12 h. Casi en todos los laboratorios clínicos, el colesterol total y los triglicéridos en el plasma se determinan enzimáticamente y luego se cuantifica el colesterol del sobrenadante tras la precipitación de las lipoproteínas que contienen apoB para medir las HDL-C. Las LDL-C se calculan utilizando la siguiente ecuación:

$$LDL\text{-}C = colesterol\ total - (triglicéridos/5) - HDL\text{-}C.$$

(VLDL-C se calcula al dividir los triglicéridos plasmáticos entre cinco y ello refleja la relación de colesterol/triglicéridos en las partículas de VLDL.) La fórmula anterior es razonablemente exacta si la prueba se hace en plasma con el sujeto en ayunas y si el valor de triglicéridos no rebasa los 300 mg/100 ml, aproximadamente; por convención no puede utilizarse si los triglicéridos (TG) son mayores de 400 mg/100 ml. La cuantificación precisa de los valores de LDL-C en individuos con cantidades de triglicéridos mayores de 300 mg/100 ml obliga a aplicar técnicas de ultracentrifugación u otras cuantificaciones directas de LDL-C. La evaluación y el tratamiento ulteriores se basan más bien en el valor plasmático de LDL-C y la valoración del riesgo cardiovascular global.

DIAGNÓSTICO

La primera medida decisiva para tratar un trastorno de los lípidos es identificar la clase o clases de lipoproteínas, cuyos valores aumentaron o disminuyeron en el paciente. En este sentido puede ser útil la clasificación de Frederickson de hiperlipoproteinemias (cuadro 350-3), aunque actualmente se usa menos que antes. Una vez clasificada con precisión la hiperlipidemia se orientarán los esfuerzos a descartar cualquier causa secundaria del problema (cuadro 350-5). Muchos sujetos con el trastorno pueden tener una causa primaria o genética en su enfermedad, pero los factores secundarios a menudo contribuyen al trastorno. En la investigación inicial de todos los sujetos con triglicéridos elevados, hay que medir la glucosa en ayunas. También se descartarán el síndrome nefrótico y la insuficiencia renal crónica al cuantificar la proteína en orina y la creatinina sérica. Se realizarán pruebas de función hepática para descartar hepatitis y colestasis. Se necesita excluir hipotiroidismo y para ello habrá que medir la hormona estimulante de la tiroides (*thyroid-stimulating hormone*, TSH) sérica. Las personas con hiperlipidemia y en particular hipertrigliceridemia, que consumen alcohol o son obesos, recibirán apoyo para disminuir la ingestión de licores o alimentos. La vida sedentaria, la obesidad y el tabaquismo tienen relación con valores bajos de HDL-C y todos los pacientes deberán recibir orientación al respecto.

Una vez descartadas las causas secundarias de la hiperlipoproteinemia se intentará diagnosticar los trastornos primarios de los lípidos, porque la causa fundamental tiene un efecto notable en el riesgo de que surja CHD, la respuesta a la farmacoterapia y en el tratamiento de otros miembros de la familia. A menudo identificar la enfermedad requiere un interrogatorio detallado de antecedentes clínicos de la familia y en algunas situaciones, realizar en ellos análisis de lípidos.

Si el valor plasmático de triglicéridos en ayunas es mayor de 1 000 mg/100 ml, casi siempre coexiste con quilomicronemia y puede ser hiperlipoproteinemia de tipo I o V (cuadro 350-3). La relación de triglicéridos/colesterol plasmáticos permite diferenciar entre las dos posibilidades y es mayor en la hiperlipoproteinemia de tipo I que en la de tipo V. Si existe la de tipo I habrá que realizar una cuantificación lipolítica posheparínica para saber si la persona tiene deficiencia de LPL o apoC-II. En el adulto es mucho más frecuente la quilomicronemia de tipo V. A menudo el tratamiento de factores secundarios que contribuyen a la hiperlipidemia (dieta, obesidad, intolerancia a la glucosa, ingestión de alcohol, estrogenoterapia), cambiará el tipo V en tipo IV y así reduce el riesgo de que surja pancreatitis aguda.

Si los valores de LDL-C son muy elevados (mayores del percentil 95) es posible que la persona tenga alguna forma genética de hiperlipidemia. La presencia de hipercolesterolemia acentuada, xantomas tendinosos y un perfil autosómico dominante de herencia son compatibles con el diagnóstico de FH, FDB o ADH por mutaciones en PCSK9. No existe una razón de gran peso para realizar estudios moleculares y ampliar el diagnóstico, porque el tratamiento de FH y FDB es idéntico. Los sujetos con hipercolesterolemia moderada que no se segrega en familias en la forma de un rasgo monogénico, posiblemente tienen hipercolesterolemia poligénica. Son raras las formas recesivas de la hipercolesterolemia acentuada; un dato que orienta en el diagnóstico de sitosterolemia es la respuesta de la hipercolesterolemia a disminuciones en el contenido de colesterol de alimentos y el uso de resinas que se ligan a ácidos biliares.

El error más frecuente en el diagnóstico y el tratamiento de los trastornos de los lípidos, lo constituyen los casos de individuos con hiperlipidemia mixta sin quilomicronemia. En personas con mayores valores plasmáticos de IDL (tipo III) y de LDL y VLDL (tipo IIB) y en sujetos con mayores valores de VLDL (tipo IV) se identifican incrementos en los valores plasmáticos del colesterol y los triglicéridos. La relación de triglicéridos/colesterol es mayor en la variante de tipo IV que en otras formas. Es importante realizar una cuantificación beta para saber la relación de VLDL-C/triglicéridos en plasma (véase comentarios de FDBL) o una cuantificación directa de LDL-C en plasma, como mínimo una vez antes de comenzar la administración de productos liporreductores, para saber si la hiperlipidemia proviene de la acumulación de restos o de un incremento en los valores de LDL y lipoproteína de muy baja densidad.

Rx TRASTORNOS DE LIPOPROTEÍNAS

PRUEBAS CLÍNICAS DE QUE EL TRATAMIENTO DE LA DISLIPIDEMIA DISMINUYE EL RIESGO DE CHD. Diversos estudios epidemiológicos han demostrado una relación entre los valores de colesterol sérico y CHD. En humanos se estableció una relación directa entre los valores plasmáticos de colesterol y el proceso ateroesclerótico cuando se demostró que las estrías grasas en la aorta de personas jóvenes tenían relación importante con los valores de colesterol sérico. Dilucidar la hipercolesterolemia familiar homocigota constituye una prueba de que la propia hipercolesterolemia originaba vasculopatía ateroesclerótica. Además, la deficiencia de PCSK9 indica que valores muy reducidos de LDL-C se acompañan de una disminución sustancial en la duración de la vida, en cuanto a riesgo cardiovascular.

Disminución de LDL-C. Los primeros estudios clínicos de disminución del valor de colesterol (en su mayor parte LDL-C) utilizaron niacina, secuestrador de ácidos biliares e incluso un método quirúrgico como la derivación ileal parcial para disminuir los valores de colesterol en suero. En muchos de estos estudios se detectó una disminución pequeña aunque significativa de problemas cardiacos agudos, pero no se detectó decremento en la mortalidad total, lo cual redujo el entusiasmo por tratamientos intensivos de tipo poblacional, de la hipercolesterolemia. El descubrimiento de fármacos hipocolesterolemiantes más potentes y mejor tolerados, en particular los inhibidores de la reductasa de HMG-CoA (estatinas) fue el comienzo de diversos estudios importantes de disminución del colesterol, que definitivamente corroboraron el beneficio de su reducción. Algunas de las investigaciones se realizaron en personas que tenían ya CHD estable. El *Scandinavian Simvastatin Survival Study* hecho en varones hipercolesterolémicos que tenían CHD, indicó una disminución en el número de trastornos coronarios agudos y graves en 44% y la mortalidad total en 30% con la simvastatina. El estudio *Cholesterol and Recurrent Events* (CARE) y el llamado *Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Heart Disease* (LIPID) demostraron que disminuía el número de crisis cardiacas agudas y fallecimientos de origen cardiovascular en mujeres y varones con CHD establecida y valores normales de LDL-C o con mínimo incremento. Algunos de los primeros estudios con estatinas se hicieron en individuos que no habían tenido CHD. En el *West of Scotland Coronary Prevention Study* (WOSCOPS) con pravastatina, los sujetos mostraron valores iniciales de LDL-C significativamente altos, en tanto que en la investigación *Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Study* (AFCAPS/TexCAPS) con lovastatina, sólo hubo incremento moderado de los valores basales de LDL-C. En los dos estudios se demostraron disminuciones significativas en las crisis cardiovasculares agudas y se definió con nitidez que la farmacoterapia contra la hipercolesterolemia constituye un método eficaz para disminuir el riesgo de crisis cardiovasculares, incluso en personas que no han tenido CHD sintomática.

Estudios más recientes han incorporado a sujetos con valores promedio o subpromedio de LDL-C y han centrado el tratamiento en lograr valores todavía menores de LDL-C. El *Heart Protection Study* (HPS) incluyó a 20 536 varones y mujeres de 40 a 80 años, que tenían ya ASCVD definida o que estaban expuestos a gran riesgo de que surgiera CHD (principalmente diabetes); el único criterio de ingreso en cuanto a lípidos fue que el valor de colesterol plasmático total fuera mayor de 135 mg/100 ml. La administración de simvastatina durante cinco años, como promedio, permitió una disminución de 24% en crisis coronarias mayores y una disminución de 13%, altamente significativa en la mortalidad de todas las causas. Como aspecto importante, el beneficio relativo de la administración de estatinas fue semejante en todos los terciles de LDL-C inicial e incluso el gran subgrupo de sujetos con LDL-C <100 mg/100 ml en la primera cuantificación, obtuvo beneficios notables con el tratamiento. El estudio demostró que la administración de estatinas es benéfica en personas de alto riesgo, incluso si el valor inicial de LDL-C está por debajo del objetivo buscado y recomendado; también ayuda a que se modifique el interés y en vez de tratar simplemente la hipercolesterolemia, se atienda a pacientes con elevado riesgo de mostrar cardiopatía coronaria.

El componente del *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid-Lowering Arm* (ASCOT-LLA) incluyó a 19 342 individuos hipertensos que como mínimo tenían otros tres factores de riesgo cardiovascular así como valores de colesterol total <242 mg/100 ml. El componente liporreductor incluyó la intervención de atorvastatina en dosis de 10 mg en comparación con placebo y se terminó después de 3.3 años porque hubo una disminución altamente significativa de 36% en el riesgo relativo de crisis cardiovasculares mayores. En el *Collaborative Atorvastatin Diabetes Study* (CARDS) se asignó en forma aleatoria a 2 838 sujetos con diabetes de tipo 2 para que recibieran 10 mg de atorvastatina o placebo y también se terminó en etapa temprana, por una disminución significativa de 37% en la frecuencia de crisis cardiovasculares mayores. Los dos estudios tuvieron como condición que los valores de LDL-C durante el tratamiento estuvieran muy por debajo de las cifras buscadas y recomendadas para los pacientes, pero aun así incluyeron todavía la comparación con el placebo.

Los datos de mayor peso en pro del concepto de que "menos es mejor" provinieron de estudios donde se hizo una comparación directa de los regímenes con estatinas. En el estudio *Treat to New Targets* (TNT) se hizo una asignación aleatoria de modo que 10 001 sujetos con CHD y LDL-C <130 mg/100 ml recibieran 80 mg de atorvastatina en comparación con 10 mg/día del producto. La dosis de 80 mg de atorvastatina se acompañó de una disminución de 22%, significativa en el caso de crisis cardiovasculares mayores y una media del valor de LDL-C durante el tratamiento, de 77 mg/100 ml (en comparación con 101 mg/100 ml correspondiente a una dosis de 10 mg). En el estudio de la *Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy* (PROVE-IT), los individuos con un síndrome coronario agudo inicial fueron asignados en forma aleatoria para recibir 80 mg de atorvastatina (forma más intensiva) o 40 mg de pravastatina (forma menos intensiva). El grupo que recibió 80 mg de atorvastatina, presentó una disminución significativa de 16% en el riesgo relativo en cuanto a crisis cardiovasculares mayores, en comparación con el régimen menos intensivo que incluyó 40 mg de pravastatina. La media de los valores LDL-C durante el tratamiento fue de 62 mg/100 ml en el grupo que recibió 80 mg de atorvastatina y de 95 mg/100 ml en el grupo que recibió 40 mg de pravastatina. Con base en los datos de algunas de estas investigaciones, en 2004 la NCEP distribuyó un artículo de respaldo en que se definía un objetivo opcional en LDL-C menor de 70 mg/100 ml en sujetos de alto riesgo con CHD y menor de 100 mg/100 ml en personas con riesgo muy elevado sin CHD identificada. Estos objetivos opcionales han sido aceptados ampliamente en la práctica clínica para tratar CHD en sujetos de alto riesgo de manera más intensiva en cuanto a la disminución de lipoproteína de baja densidad.

Tratamiento del eje TG-HDL. Las anormalidades del eje de TG-lipoproteínas de alta densidad (TG-HDL) se observan con mayor frecuencia en sujetos con CHD o en riesgo de mostrarla, ya que aumenta la concentración de LDL-C. Aun así, los datos en pro de la intervención farmacológica en el eje TG-HDL son menos abundantes y de menor peso que los que apoyan la disminución de LDL-C. Los fármacos primarios de que se dispone para intervenciones en relación con el eje TG-HDL son los derivados del ácido fíbrico (fibratos), ácido nicotínico (niacina) y ácidos grasos omega 3 (aceites de pescado). Los fibratos han sido utilizados como liporreductores durante varios decenios, son más eficaces para disminuir los valores de TG plasmático y son relativamente menos útiles para incrementar los valores plasmáticos de HLD-C. Es positivo el cúmulo global de datos respecto a fibratos en cuanto a puntos finales cardiovasculares, pero con resultados mixtos. El *Helsinki Heart Study* (HHS) comparó el gemfibrozil con el placebo en individuos hipercolesterolémicos sin CHD y en él se demostró una disminución significativa de 36% en el número de crisis coronarias. El *Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial* (VA-HIT) exploró los beneficios del gemfibrozil en varones con CHD, en valores plasmáticos normales de LDL-C y valores plasmáticos bajos de HDL-C y demostró una disminución significativa de 22% en casos de infarto no fatal del miocardio y muerte de origen coronario con la administración de gemfibrozil. Sin embargo, la investigación *Bezafibrate Infarction Prevention* (BIP) donde se compararon el bezafibrato y el placebo en individuos con CHD y menor valor de HDL-C no demostraron una disminución estadísticamente significativa en la frecuencia de crisis coronarias, aunque se observó una tendencia positiva. En forma semejante, el estudio *Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes* (FIELD) sobre el fenofibrato en 9 795 personas con diabetes de tipo 2 tampoco demostró una disminución significativa en su punto final primario, de infarto miocárdico no letal y muerte de origen coronario, aunque se identificó una tendencia positiva (disminución de 11% del riesgo relativo) y reducciones significativas en los problemas graves totales de enfermedad cardiovascular. Se identificó una disminución significativamente mayor en el grupo placebo, que recibía tratamiento liporreductor en su mayoría con estatinas, de modo que la interpretación se volvió compleja. A pesar de todo, el cúmulo global de datos sobre disminución de riesgos con los fibratos y CVD, es ambiguo. Como dato interesante, a pesar de que los fibratos son más eficaces para disminuir el valor de triglicéridos, no se ha realizado específicamente una investigación sobre el fibrato en personas con hipertrigliceridemia; además, nunca se ha evaluado el beneficio de agregar un fibrato a la terapia inicial con estatinas.

La niacina es el fármaco más eficaz que incrementa la HDL en la actualidad, pero nunca se ha evaluado su capacidad para disminuir el riesgo cardiovascular en una investigación con sujetos que tengan valores bajos de HDL-C. El *Coronary Drug Project* indicó que la niacina disminuía apenas la frecuencia de crisis cardiovasculares, pero el estudio se realizó en varones hipercolesterolémicos con CHD. El estudio AIM-HIGH está en marcha para investigar el efecto de la adición de niacina a la de estatinas basales en personas con CHD y disminución de HDL-C. Por último, las dosis bajas de aceites de pescado, según algunos estudios, disminuye la frecuencia de crisis cardiovasculares, pero no se han estudiado dosis mayores que disminuyan los valores de triglicéridos y su capacidad de reducir la frecuencia de crisis cardiovasculares. La prueba definitiva de que tratar el eje TG-HDL reduce las crisis cardiovasculares posiblemente provenga de nuevos tratamientos que son mucho más eficaces para corregir estas anormalidades.

TERAPIA MODIFICADORA DE LÍPIDOS. El objetivo principal en la terapia modificadora de lípidos en muchos sujetos con trastornos del metabolismo de lípidos es evitar ASCVD y sus complicaciones. El tratamiento de los trastornos de los lípidos debe basarse en datos de investigaciones clínicas que demuestren la reducción de la morbilidad y la mortalidad de origen cardiovascular, aunque a veces se necesita una extrapolación razonable de estos datos a subgrupos específicos. Sin duda, los mayores valores plasmáticos de LDL-C se vinculan notablemente con un mayor riesgo de ASCVD y el tratamiento para reducir los valores de LDL-C plasmáticos disminuye el riesgo de crisis cardiovasculares clínicas, tanto en la prevención secundaria como en la primaria. Al parecer el beneficio proporcional obtenido con la disminución de LDL-C plasmático es semejante en toda la gama de cifras de LDL-C, pero la disminución del riesgo absoluto depende del valor inicial de riesgo cardiovascular. Las directrices terapéuticas creadas por NCEP ATPIII incorporan estos principios. Como destacamos, las anormalidades en el eje TG-HDL (elevación de TG, disminución de HDL-C o ambos), se observa con frecuencia en individuos con CHD o con elevado riesgo de presentarla, pero en los datos de investigaciones clínicas en pro del tratamiento de estas anormalidades, tienen un peso mucho menor y son más escasas las herramientas farmacológicas para su tratamiento. Como dato importante, las directrices de NCEP ATPIII estimulan el empleo de un objetivo terapéutico secundario "que no sea HDL-C" en individuos con valores de TG >200 mg/100 ml. Los objetivos en el caso de las directrices que no correspondan a HDL-C son 30 mg/100 ml, más altas que los objetivos en el caso de LDL-C. Por esto, muchos sujetos con anormalidades en el eje TG-HDL necesitan terapia adicional para disminuir factores que no sean HDL-C, hasta los objetivos recomendados.

TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO. Dieta. La modificación de la alimentación es un componente importante en el tratamiento de la dislipidemia. El médico debe evaluar el contenido de la dieta y hacer sugerencias o modificaciones. En la persona con mayor concentración de LDL-C habrá que restringir el consumo de grasas saturadas y colesterol en los alimentos. En los pacientes con hipertrigliceridemia, también deberá limitarse la ingesta de azúcares simples. Para la hipertrigliceridemia grave (>1 000 mg/100 ml) es decisiva la restricción de la ingesta total de grasas. La dieta que más ampliamente se utiliza para disminuir el valor de LDL-C es la "dieta del paso 1" ideada por la *American Heart Association*. La mayoría de los pacientes obtienen una disminución relativamente modesta (<10%) en los valores plasmáticos de LDL-C con una dieta de paso I en ausencia de pérdida de peso concomitante. Casi todas las personas experimentan una disminución en los valores plasmáticos de HDL-C con una reducción en la cantidad de grasas totales y saturadas en su dieta.

Alimentos y aditivos. Determinados alimentos y aditivos alimentarios conllevan reducciones modestas de los valores plasmáticos de colesterol. El estanol vegetal y los ésteres de esteroles se hallan presentes en diversos alimentos como pastas para untar, aderezos de ensalada y tentempiés. Interfieren la absorción de colesterol y reducen los valores plasmáticos de LDL-C en alrededor de 10% cuando se toman tres veces al día. La adición a la dieta de psillium, proteína de soya o arroz chino (que contiene lovastatina) puede tener efectos modestos en la reducción de colesterol. Se ha demostrado que otros tratamientos fitoterapéuticos como el guggulipid no disminuyen el LDL-C. No se han realizado estudios comparativos donde se hayan combinado algunas de estas opciones no farmacológicas, para esclarecer sus efectos aditivos o sinérgicos.

Pérdida de peso y ejercicio. El tratamiento de la obesidad, de haberla, puede tener una trascendencia favorable en los valores de lípidos plasmáticos y hay que alentarla en forma activa. Los valores de triglicéridos plasmáticos tienden a disminuir y los de HDL-C a aumentar en obesos, después de la disminución ponderal. El ejercicio aeróbico regular también ejerce un efecto positivo en los lípidos en gran medida por la disminución ponderal acompañante. Los ejercicios aeróbicos sólo incrementan muy poco los valores plasmáticos de HDL-C en muchos sujetos, pero generan beneficios cardiovasculares que rebasan los efectos en los valores de lípidos plasmáticos.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO. La decisión de utilizar fármacos depende del valor de riesgo cardiovascular. La farmacoterapia contra la hipercolesterolemia en individuos con CHD establecida se apoya firmemente en datos de investigaciones en humanos. Incluso individuos con CHD o factores de riesgo que muestran valores "promedio" de LDL-C se benefician del tratamiento. El uso de fármacos para disminuir los valores de estas lipoproteínas (LDL-C) en individuos con CHD tiene una eficacia alta en relación con su costo. Los sujetos con diabetes mellitus que no tienen CHD están expuestos a un riesgo cardiovascular semejante a los que no tienen este problema pero que sí tienen CHD preexistente. Una forma eficaz de estimar el riesgo absoluto de que surja una crisis cardiovascular en un lapso de 10 años es utilizar un sistema cuantitativo basado en la base de datos del *Framingham Heart Study*. Los individuos con un riesgo decenal absoluto de CHD mayor de 20% son considerados como "equivalentes de riesgo de CHD". Las directrices actuales de NCEP ATPIII indican la necesidad de farmacoterapia para disminuir la LDL-C a menos de 100 mg/100 ml en individuos con CHD establecida, otras ASCVD (aneurisma aórtico, enfermedad vascular periférica o enfermedad vascular cerebral), diabetes mellitus o equivalentes de riesgo de CHD; y "opcionalmente" para disminuir LDL-C a menos de 70 mg/100 ml en individuos con alto riesgo de sufrir CHD. Con base en las directrices, prácticamente todos los enfermos de CHD y con "equivalente de riesgo de CHD" necesitan hipocolesterolemiantes. Los sujetos con riesgo moderado y que tienen dos o más factores de riesgo y un riesgo decenal absoluto entre 10 y 20%, deben ser sometidos a tratamiento para alcanzar como objetivo LDL-C menor de 130 mg/100 ml o en forma "opcional", LDL-C <100 mg/100 mililitros.

Los individuos con valores de LDL-C plasmáticos muy altos (>190 mg/100 ml) se considerarán aptos para recibir farmacoterapia aun cuando su riesgo de cardiopatía coronaria absoluto a 10 años no sea muy alto. Puede ser difícil tomar la decisión de iniciar la farmacoterapia en individuos con valores plasmáticos de LDL-C de entre 130 y 190 mg/100 ml. Aunque es conveniente evitar la farmacoterapia en pacientes con pocas posibilidades de desarrollar cardiopatía coronaria, una muy alta proporción de los que al final desarrollan cardiopatía coronaria tienen valores plasmáticos de LDL-C dentro de este intervalo. Otra información clínica puede ayudar al proceso de la toma de decisiones. Por ejemplo, un valor plasmático bajo de HDL-C (<40 mg/100 ml) apoya una decisión favorable a un tratamiento más intensivo. El diagnóstico del síndrome metabólico también identifica a los individuos con mayor riesgo, a quienes debe orientarse hacia los cambios terapéuticos en el modo de vida y que podrían ser aptos para una farmacoterapia más intensiva (cap. 236). Otros estudios de laboratorio como las cuantificaciones del valor alto plasmático de apoB, Lp(a) o proteína C reactiva de alta sensibilidad permiten identificar a individuos de alto riesgo, en quienes se puede iniciar la farmacoterapia cuando sus valores de LDL-C estén en una "zona indefinida".

La farmacoterapia también está indicada en pacientes con valores de triglicéridos >1 000 mg/100 ml en los que se han detectado y tratado causas secundarias de quilomicronemia. La meta es reducir los triglicéridos plasmáticos a <500 mg/100 ml para prevenir el riesgo de pancreatitis aguda. Si las cifras de triglicéridos están entre 500 y 1 000 mg/100 ml, la decisión de iniciar la farmacoterapia depende de los datos de evaluación del riesgo cardiovascular. Muchas de las grandes investigaciones clínicas sobre decisiones finales con estatinas han descartado a las personas con valores de triglicéridos mayores de 350 a 450 mg/100 ml y por ello son escasos los datos en cuanto a la eficacia de ese tipo de fármacos para reducir el riesgo cardiovascular en sujetos cuyo valor de triglicéridos es mayor que las cifras referidas. Se necesitan más datos en cuanto a la eficacia relativa de estatinas, fibratos, niacina y aceites de pescado para reducir el riesgo cardiovascular en estas situaciones. A menudo se necesitan fármacos combinados para el control óptimo de la dislipidemia mixta.

Inhibidores de reductasa de HMG-CoA (estatinas). La reductasa de HMG-CoA es el elemento limitante en la biosíntesis de colesterol y la inhibición de esta enzima disminuye su síntesis. Al inhibir la síntesis del colesterol, las estatinas hacen que aumente la actividad del receptor de LDL (sintetizado por el hígado) y hay una aceleración en la eliminación de LDL circulante, con lo que disminuyen los valores plasmáticos de LDL-C de una forma que depende de la dosis. Se advierte una enorme variación de una persona a otra en la respuesta inicial a una estatina, pero una vez que lo reciben, duplicar la dosis genera una disminución adicional de 6% en el valor de LDL-C plasmático. Las estatinas en el comercio difieren en sus efectos de disminución de LDL-C **(cuadro 350-6)**. Estos fármacos también disminuyen el valor de los triglicéridos plasmáticos, como un mecanismo que depende de la dosis y que es proporcional a sus efectos de disminución en LDL-C (si los triglicéridos están en valor menor de 400 mg/100 ml). Las estatinas presentan un efecto pequeño de incremento de HDL (5 a 10%), que no depende de la dosis.

Las estatinas son toleradas satisfactoriamente y el paciente puede tomar un comprimido una vez al día. Entre sus posibles reacciones adversas están dispepsia, cefaleas, fatiga y mialgias o artralgias. Rara vez con estos fármacos surge miopatía grave e incluso rabdomiólisis. El riesgo de la miopatía con estos medicamentos aumenta por la participación de factores como ancianidad, debilidad, insuficiencia renal y administración conjunta de fármacos que interfieren en el metabolismo de las estatinas como eritromicina y antibióticos similares, antimicóticos, inmunosupresores y derivados del ácido fíbrico (en particular gemfibrozil). La miopatía grave por lo común se evita por medio de la selección cuidadosa de pacientes, evitando interacciones medicamentosas y orientando a la persona para que recurra al médico inmediatamente en caso de que surjan mialgias inexplicables. En el caso de los síntomas musculares habrá que cuantificar la cinasa de creatina (*creatine kinase*, CK) plasmática para corroborar la presencia de miopatía. Es necesario cuantificar sistemáticamente los valores séricos de cinasa de creatina en individuos que reciben estatinas porque el incremento de esta enzima en caso de no haber síntomas, no es un elemento que anticipe la aparición de miopatía y tampoco sugiere necesariamente la necesidad de interrumpir el uso del medicamento.

Otra consecuencia de la administración de estatinas es la mayor concentración de transaminasas del hígado (aminotransferasa de alanina [*alanine aminotransferase*, ALT] y aminotransferasa de aspartato [*aspartate aminotransferase*, AST]). Es importante cuantificar la concentración antes de iniciar la administración de estatinas, a los dos a tres meses de iniciada y después cada año. Es relativamente rara la elevación sustancial de las transaminasas (más de tres veces el límite superior de lo normal) y el incremento leve o moderado (una a tres veces de lo normal) en ausencia de síntomas no obliga a interrumpir el uso del fármaco. La hepatitis clínica grave que surge con las estatinas es extraordinariamente rara y en la actualidad la tendencia es cuantificar con menor frecuencia las transaminasas en individuos que reciben este fármaco. El incremento en el valor de enzimas hepáticas vinculado con estatinas muestra resolución cuando se interrumpe el empleo del fármaco.

Las estatinas al parecer son inocuas. Los metaanálisis de grandes estudios clínicos comparativos y aleatorizados con estatinas no sugieren incremento en la frecuencia de enfermedades no cardiacas mayores. Las estatinas son los fármacos indicados para disminuir LDL-C y con mucho son los liporreductores de mayor empleo.

Inhibidores de la absorción de colesterol. El colesterol que está en la luz del intestino delgado proviene de alimentos (33%, en promedio) y la bilis (66%, aproximadamente) y los enterocitos lo absorben de manera activa, gracias a un proceso en que interviene la proteína NPC1L1. El ezetimibe (cuadro 350-6) es un inhibidor de la absorción de colesterol que se une de manera directa a NPC1L1 y lo inhibe y con ello bloquea la absorción de colesterol en el intestino. En humanos, el ezetimibe en dosis de 10 mg inhibe casi 60% la absorción de colesterol. Es posible que el resultado de la inhibición en la absorción de colesterol por el intestino sea la disminución de su síntesis en el hígado y un incremento en la expresión del receptor de LDL en esta glándula. Después de administrar 10 mg de ezetimibe, la disminución media de LDL-C plasmático es de 18% y el efecto es aditivo cuando este medicamento se combina con una estatina. Los efectos en los valores de TG y HDL-C son insignificantes y no hay datos de resultados cardiovasculares. Cuando se utiliza en combinación con una estatina se recomienda la cuantificación seriada de las transaminasas hepáticas. El ezetimibe es el fármaco preferido para usar con una estatina en personas que necesitan una disminución mayor de LDL-C y también se utiliza ampliamente en individuos que no toleran las estatinas.

CUADRO 350-6 RESUMEN DE LOS PRINCIPALES FÁRMACOS USADOS PARA TRATAR LA HIPERLIPIDEMIA

Fármaco	Indicaciones principales	Dosis inicial	Dosis máxima	Mecanismo	Reacciones adversas frecuentes
Inhibidores de la reductasa de HMG-CoA (estatinas)	Mayor valor de LDL-C			↓ Síntesis de colesterol ↑ Receptores hepáticos de LDL ↓ Producción de VLDL	Mialgias, artralgias, incremento del valor de transaminasas, dispepsia
Lovastatina		20 mg/día	80 mg/día		
Pravastatina		40 mg qhs	80 mg qhs		
Simvastatina		20 mg qhs	80 mg qhs		
Fluvastatina		20 mg qhs	80 mg qhs		
Atorvastatina		10 mg qhs	80 mg qhs		
Rosuvastatina		10 mg qhs	40 mg qhs		
Inhibidores de la absorción de colesterol				↓ Absorción intestinal de colesterol	Mayor concentración de transaminasas
Ezetimibe	Mayor valor de LDL-C	10 mg/día	10 mg/día		
Secuestrador de ácidos biliares	Mayor valor de LDL-C			↑ Excreción de ácidos biliares y ↑ de receptores de LDL	Timpanismo, estreñimiento y mayor valor de triglicéridos
Colestiramina		4 g/día	32 g/día		
Colestipol		5 g/día	40 g/día		
Colesevelam		3 750 mg/día	4 375 mg/día		
Ácido nicotínico	Mayor valor de LDL-C, disminución del valor de HDL-C, incremento de TG			↓ Síntesis de VLDL por el hígado	Hiperemia cutánea, trastornos de vías GI, incremento del valor de glucosa y ácido úrico y de las cifras de las pruebas de función hepática
Liberación inmediata		100 mg tid	1 g tid		
Liberación sostenida		250 mg bid	1.5 g bid		
Liberación extendida		500 mg qhs	2 g qhs		
Derivados del ácido fíbrico	Incremento de TG y mayor cantidad de restos			↑ LPL, ↓ síntesis de VLDL	Dispepsia, mialgias, cálculos vesiculares, mayor valor de transaminasas
Gemfibrozil		600 mg bid	600 mg bid		
Fenofibrato		145 mg qd	145 mg qd		
Ácidos grasos omega 3	Incremento de TG	3 g/día	6 g/día	↑ Catabolismo de TG	Dispepsia, diarrea, olor del aliento "a pescado"

Nota: LDL, lipoproteína de baja densidad; VLDL, lipoproteína de muy baja densidad; HDL, lipoproteína de alta densidad; LDL-C, colesterol de las LDL; HDL-C, colesterol de las HDL; TG, triglicéridos; LPL, lipasa de lipoproteína; GI, vías gastrointestinales; qhs, a la hora de dormir; bid, dos veces al día; qd, diariamente; tid, tres veces al día.

Secuestradores de ácidos biliares (resinas). Los secuestradores de ácidos biliares fijan los ácidos biliares en el intestino y favorecen su excreción en las heces. Para mantener una poza adecuada de ácidos biliares, el hígado desvía el colesterol hacia la síntesis de éstos. El menor contenido de colesterol dentro de las células hepáticas regula al alza al receptor de LDL y favorece la eliminación de ésta del plasma. Los secuestradores de ácidos biliares, que incluyen colestiramina, colestipol y colesevelam (cuadro 350-6), reducen en forma primaria los valores plasmáticos de LDL-C, pero pueden aumentar los triglicéridos en el plasma. Por tanto, a los pacientes con hipertrigliceridemia no se les tratará con resinas fijadoras de ácidos biliares. La colestiramina y el colestipol son resinas insolubles que deben mezclarse con líquidos. El colesevelam existe en comprimidos, pero se necesita el consumo de seis a siete de ellos al día para la disminución eficaz de LDL-C. Muchas de las reacciones adversas de las resinas se circunscriben al aparato gastrointestinal e incluyen timpanismo y estreñimiento. Los secuestradores de ácidos biliares no se absorben a nivel intestinal y por ello son inocuos y son los hipocolesterolemiantes más indicados en niños y en mujeres en edad reproductiva que amamantan a su hijo, están embarazadas o pueden embarazarse. Son eficaces en combinación con las estatinas y también con el ezetimibe y particularmente útiles cuando se agregan a uno o a ambos de los fármacos mencionados en individuos difíciles de tratar o quienes tienen intolerancia a las estatinas.

Ácido nicotínico (niacina). Este compuesto es una vitamina del complejo B que se utiliza como modificador de los lípidos durante decenios. Se demostró que disminuye la llegada de ácidos grasos no esterificados (*nonesterified fatty acids*, NEFA) al hígado, con lo cual reduce en esa glándula la síntesis de TG y la secreción de VLDL. En fecha reciente se identificó un receptor de ácido nicotínico llamado GPR109A; lo expresan los adipocitos y una vez activados, suprime la liberación de los NEFA por el tejido adiposo. La niacina disminuye los valores de triglicéridos y LDL-C plasmáticos y aumenta los de HDL-C (cuadro 350-6). También es el único producto liporreductor en el comercio que disminuye en grado significativo los valores plasmáticos de Lp(a). Si se le administra y se valora su efecto periódicamente es un liporreductor inocuo y eficaz.

La reacción adversa más frecuente con la niacina es la hiperemia cutánea, mediada por activación del mismo receptor GPR109A en la piel, que origina la generación local de prostaglandina D2. La hiperemia puede disminuir con preparados que lentifiquen la absorción, y por la ingestión de ácido acetilsalicílico antes de administrar el fármaco. Además, puede haber taquifilaxia a la hiperemia. La administración del producto por lo común comienza con dosis bajas que se ajustan con el paso del tiempo. La niacina cristalina de liberación inmediata habitualmente se administra tres veces al día; la niacina de liberación sostenida que se adquiere sin receta se ingiere dos veces al día y la forma de liberación prolongada se ingiere una vez al día. Incluso en 15% de personas que reciben cualquier forma de niacina hay incremento leve del valor de las transaminasas, pero estas elevaciones a veces obligan a interrumpir la administración del medicamento. La niacina potencia el efecto de la warfarina y estos dos fármacos deben utilizarse con cautela si se administran simultáneamente. La acantosis nigricans, una dermatosis de color oscuro y rugosa, así como las maculopatías son reacciones adversas poco frecuentes a la niacina. Está contraindicada en individuos con enfermedad péptica y exacerba los síntomas del reflujo esofágico. También a veces hace que aumenten los valores plasmáticos de ácido úrico y desencadena ataques gotosos en personas susceptibles.

La niacina incrementa la glucemia en ayunas. Sin embargo, en un estudio hecho en diabéticos de tipo 2, la administración de la vitamina se acompañó solamente de un incremento leve en la glucemia en el ayuno y no hubo cambios importantes en las cifras iniciales de HbA1c. En otro estudio se observó que las dosis pequeñas de niacina disminuían eficazmente los valores de triglicéridos y aumentaban los de HDL-C, sin influir de manera adversa en el control de la glucemia, y por ello puede utilizarse en diabéticos, pero se hará un intento por mejorar el tratamiento de esta enfermedad antes de comenzar la administración de niacina cuantificando en forma seriada la glucosa en personas no diabéticas, que después de comenzar la administración de niacina muestran variaciones en el valor de la glucemia de ayunas.

El tratamiento exitoso con niacina requiere educación y motivación cuidadosas del paciente. Sus ventajas son su bajo costo y su seguridad a largo plazo. Es el fármaco más eficaz disponible en la actualidad para aumentar los valores de HDL-C. Es de gran utilidad en pacientes con hiperlipidemia combinada y valores plasmáticos reducidos de HDL-C y resulta eficaz en combinación con las estatinas.

Derivados de ácido fíbrico (fibratos). Los derivados de ácido fíbrico, o fibratos, son agonistas del receptor activado por el proliferador de los peroxisomas alfa (*peroxisome proliferator-activated receptor alpha*, PPARα), un receptor nuclear que interviene en la regulación del metabolismo de los carbohidratos y los lípidos. Los fibratos estimulan la actividad de las LPL (favoreciendo la hidrólisis de triglicéridos), reducen la síntesis de apoC-III (aumentando la depuración de remanentes de lipoproteínas) y podrían reducir la producción de VLDL. Los fibratos son los fármacos más eficaces disponibles para reducir los valores de triglicéridos y también aumentan en grado modesto los valores de HDL-C (cuadro 350-6). Los fibratos tienen efectos variables sobre las LDL-C y en pacientes con hipertrigliceridemia a veces conllevan aumentos de los valores plasmáticos del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad.

Los fibratos en general son muy bien tolerados. El efecto secundario más común es la dispepsia. La miopatía y la hepatitis ocurren rara vez cuando no se combinan con otros fármacos liporreductores. Los fibratos favorecen la secreción de colesterol hacia la bilis y conllevan un mayor riesgo de cálculos biliares. Es importante que los fibratos puedan potenciar el efecto de la warfarina y determinados fármacos hipoglucemiantes orales; se vigilarán el estado de anticoagulación y los valores plasmáticos de glucosa estrechamente en pacientes que reciben estos fármacos.

Los fibratos son los medicamentos más adecuados en individuos con hipertrigliceridemia intensa (más de 1 000 mg/100 ml) y tienen un lugar entre los fármacos de primera línea en individuos con hipertrigliceridemia moderada (500 a 1 000 mg/100 ml) y FDBL. Los datos de estudios clínicos con los fibratos en forma global sugieren beneficio en la esfera cardiovascular, pero los resultados son indistintos. En individuos con TG menores de 500 mg/100 ml la utilidad de estos productos reside en su combinación

con las estatinas en pacientes escogidos que tienen dislipidemia mixta. En ellos hay que comparar con cuidado el riesgo de miopatía con los beneficios clínicos.

Ácidos grasos omega 3 (aceite de pescado). En los pescados y semillas de linaza existen concentraciones grandes de ácidos grasos poliinsaturados n-3 ([*polyunsaturated fatty acids*, PUFA] n-3). Los n-3 PUFA más usados para tratar la hiperlipidemia son las dos moléculas activas del aceite de pescado: ácidos eicosapentanoico (*eicosapentanoic acid*, EPA) y decohexanoico (*decohexanoic acid*, DHA); se ha concentrado n-3 PUFA en comprimidos y en dosis de 3 a 4 g/día disminuyen los valores de triglicéridos en el ayuno. Los aceites de pescado pueden aumentar los valores de LDL-C plasmáticos en algunos pacientes. Los suplementos de aceites de pescado pueden utilizarse en combinación con fibratos, niacina o estatinas para la hipertrigliceridemia. En términos generales, los aceites de pescado son tolerados de modo satisfactorio y al parecer son inocuos, por lo menos en dosis incluso de 3 a 4 g. La administración de estos productos se acompaña de prolongación en el tiempo de sangrado, pero en investigaciones en humanos no se ha identificado incremento en la frecuencia de pérdida hemática. Una dosis menor de ácidos omega 3 (en promedio 1 g) se ha relacionado con una disminución de crisis cardiovasculares en sujetos con CHD y algunos clínicos lo utilizan con esta finalidad.

Combinación de fármacos. En ocasiones se requieren combinaciones en quienes no se alcanzan las cifras "buscadas" de lípidos con un solo fármaco. Las combinaciones de medicamentos suelen utilizarse en: 1) pacientes en quienes no se pueden alcanzar los objetivos en cuanto a LDL-C y en otras lipoproteínas diferentes (no HDL-C) únicamente con las estatinas; 2) sujetos que muestran tanto incremento de los valores de LDL-C como anormalidades del eje TG-HDL, y 3) individuos con hipertrigliceridemia intensa en quienes no se alcanzan los objetivos con fibratos o aceites de pescado solos en relación con lipoproteínas diferentes de HDL-C. La imposibilidad de alcanzar los objetivos respecto a LDL-C (y no HDL-C) es frecuente únicamente con las estatinas. En este caso se debe agregar un inhibidor de la absorción de colesterol o un secuestrador de ácidos biliares. Una opción en sujetos de alto riesgo en quienes no se alcanza el objetivo prefijado en cuanto al valor de LDL-C únicamente con las estatinas y que tienen disminución de HDL-C como su anormalidad lipídica primaria, es la combinación de niacina y una estatina. Por el contrario, en los pacientes de alto riesgo que se encuentran recibiendo estatinas y cuya principal anormalidad restante es la hipertrigliceridemia, es razonable agregar algún fibrato o aceite de pescado. Los enfermos hipertrigliceridémicos tratados con un fibrato a menudo no alcanzan su meta de LDL-C y no HDL-C, por lo cual son candidatos para la adición de una estatina. La administración concomitante de estatinas y fibratos tiene un atractivo evidente en pacientes con hiperlipidemia combinada, pero en los estudios clínicos no se ha valorado la eficacia de una combinación de estatina y fibrato en comparación con una estatina o un fibrato solo para reducir los efectos cardiovasculares y se desconoce la seguridad a largo plazo de esta combinación. Se sabe que las combinaciones de estatina y fibrato conllevan una mayor frecuencia de miopatía grave (hasta 2.5%) y rabdomiólisis y los pacientes tratados con estos dos fármacos deben ser asesorados y vigilados cuidadosamente. Esta combinación de fármacos deberá utilizarse con precaución en caso de insuficiencia renal o hepática subyacente, en los ancianos, en los pacientes débiles o con enfermedades crónicas y en quienes están recibiendo múltiples medicamentos.

OTRAS ESTRATEGIAS. En ocasiones los individuos no toleran los liporreductores en las dosis necesarias para el control adecuado de sus valores de lípidos. Un grupo importante de pacientes, de los cuales muchos tienen enfermedades genéticas de los lípidos, siguen siendo notablemente hipercolesterolémicos a pesar de recibir combinaciones de fármacos. Ellos están expuestos a un elevado riesgo de que aparezca o evolucione a CHD y de crisis clínicas de CHD. La mejor opción para tratar pacientes con hipercolesterolemia intensa y rebelde al tratamiento es la aféresis de LDL. En este proceso se pasa el plasma del enfermo por una columna que elimina de manera selectiva LDL y el plasma sin lipoproteínas retorna al enfermo. Son candidatos para que se les practique aféresis de LDL cada 15 días los individuos que reciben una combinación de fármacos máximamente tolerados, que tienen CHD y un valor plasmático de LDL-C mayor de 200 mg/100 ml o que no tienen CHD pero la LDL-C rebasa los 300 mg/100 ml y es conveniente enviarlos a un centro especializado en estos problemas.

TRATAMIENTO DE LA DISMINUCIÓN DE HDL-C. La disminución importante en los valores plasmáticos de HDL-C (<20 mg/100 ml), acompañada de valores de triglicéridos <400 mg/100 ml, por lo común denota la presencia de un problema genético, como alguna mutación en la deficiencia de apoA-I, LCAT o enfermedad de Tangier. Los valores de HDL-C <20 mg/100 ml son frecuentes en casos de hipertrigliceridemia profunda y en esta situación el objetivo primario debe ser la corrección de los triglicéridos. Los valores de HDL-C <20 mg/100 ml también se observan en sujetos que utilizan esteroides anabólicos. Es importante pensar en causas secundarias en el caso de disminuciones moderadas del HDL-C plasmático (20 a 40 mg/100 ml) (cuadro 350-5). El sujeto debe dejar de fumar; se instará a los obesos a perder peso; también se alentará a las personas sedentarias a que hagan ejercicio y debe haber un control óptimo de la diabetes. En la medida de lo posible, hay que interrumpir el uso de fármacos que originan menores valores plasmáticos de HDL-C. El hecho de que surja en forma aislada un valor plasmático bajo de HDL-C en una persona con un valor plasmático de LDL-C en los límites normales, debe hacer que el clínico piense en el uso de algún fármaco que disminuya LDL en sujetos de alto riesgo. Las estatinas incrementan los valores plasmáticos de HDL-C sólo en grado moderado (casi 5 a 10%). Los fibratos también tienen un efecto reducido en los valores plasmáticos de estas lipoproteínas (incrementan los valores alrededor de 5 a 15%), excepto en personas con hipertrigliceridemia coexistente, en que pueden ser más eficaces. La niacina es el fármaco más eficaz con que se cuenta para incrementar los valores de HDL-C y su uso se acompaña de aumento, de 30% en promedio, en los valores plasmáticos de esta lipoproteína aunque algunos pacientes no mejoran con su administración.

No se ha estudiado adecuadamente en humanos si se debe recurrir a fármacos para incrementar de modo específico los valores de HDL-C. En sujetos con CHD establecida, bajos valores de HDL-C y valores plasmáticos de LDL-C que están en las cifras "prefijadas como objetivos" o por debajo de las mismas, tal vez sea razonable iniciar el uso de fármacos (fibrato o niacina) dirigidos específicamente a disminuir los valores de triglicéridos plasmáticos e incrementar los de HDL-C. Se necesitan más datos antes de hacer recomendaciones más generales en cuanto a fármacos que incrementen de manera específica los valores de HDL-C para evitar crisis cardiovasculares. Están en fase de estudio y perfeccionamiento nuevas estrategias para aumentar los valores de HDL que pudieran ser útiles en este aspecto.

LECTURAS ADICIONALES

Baigent C et al: Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: Prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. Lancet 366:1267, 2005

Brunzell JD: Clinical practice. Hypertriglyceridemia. N Engl J Med 357(10):1009, 2007

Cannon CP et al: Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. N Engl J Med 350:1495, 2004

Carlson LA: Nicotinic acid: The broad-spectrum lipid drug. A 50th anniversary review. J Intern Med 258:94, 2005

Duffy D, Rader DJ: Emerging therapies targeting high-density lipoprotein metabolism and reverse cholesterol transport. Circulation 113:1140, 2006

Grundy SM: The issue of statin safety: Where do we stand? Circulation 111:3016, 2005

——— et al: Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. Circulation 110:227, 2004

LaRosa JC et al: Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. N Engl J Med 352:1425, 2005

National Cholesterol Education Program: Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 285:2486, 2001

Rader DJ et al: Monogenic hypercholesterolemia: New insights in pathogenesis and treatment. J Clin Invest 111:1795, 2003

Singh IM et al: High-density lipoprotein as a therapeutic target: A systematic review. JAMA 298(7):786, 2007

351 Hemocromatosis

Lawrie W. Powell

DEFINICIÓN

La hemocromatosis es un trastorno frecuente del almacenamiento de hierro en el que la absorción intestinal excesiva de hierro tiene como resultado el depósito de enormes cantidades de este mineral en las células parenquimatosas con lesión hística y deterioro de la función orgánica. El pigmento producido por el almacenamiento del hierro se denominó *hemosiderina* porque se creyó que se derivaba de la sangre. Se emplea el término *hemosiderosis* para describir la presencia de hierro que se puede teñir en los tejidos, pero es necesario medir la cantidad de hierro hístico para evaluar con precisión el hierro corporal (véase más adelante en este capítulo y el cap. 98). El término *hemocromatosis* implica sobrecarga progresiva potencialmente grave de hierro que tiene como consecuencia fibrosis y falla orgánica. Algunas de las manifestaciones más frecuentes de este problema son cirrosis hepática, diabetes mellitus, artritis, miocardiopatía e hipogonadismo hipogonadotrópico.

CUADRO 351-1 CLASIFICACIÓN DE LAS ENFERMEDADES CON SOBRECARGA DE HIERRO

Hemocromatosis hereditaria

Hemocromatosis, con *HFE* (tipo 1)
- Homocigosidad C282Y
- Heterocigosidad compuesta C282Y/H63D

Hemocromatosis, sin *HFE*
- Hemocromatosis juvenil (tipo 2A) (mutación en hepcidina)
- Hemocromatosis juvenil (tipo 2B) (mutaciones en hemojuvelina)
- Receptor 2 mutado de transferrina *TRF2* (tipo 3)
- Gen mutado de ferroportina 1, *SLC11A3* (tipo 4)

Sobrecarga adquirida de hierro

Anemias con exceso de hierro
- Talasemia mayor
- Anemia sideroblástica
- Anemias hemolíticas crónicas
- Exceso por transfusión y hierro parenteral
- Exceso de hierro en la alimentación

Hepatopatías crónicas
- Hepatitis C
- Cirrosis alcohólica, principalmente en fase avanzada
- Esteatohepatitis no alcohólica
- Porfiria cutánea tardía
- Síndrome de sobrecarga dismetabólica de hierro
- Posterior a derivación portocava

Diversos

Sobrecarga de hierro en África subsahariana
Sobrecarga de hierro neonatal
Aceruloplasminemia
Atransferrinemia congénita

Aunque hay debate sobre las definiciones, la terminología siguiente es ampliamente aceptada:

1. La *hemocromatosis hereditaria* es causada principalmente por la herencia de un gen mutante denominado *HFE* que se encuentra firmemente enlazado con el locus HLA-A sobre el cromosoma 6p (véase "Bases genéticas" más adelante). Recientemente se describieron variedades más raras de hemocromatosis independientes del gen *HFE* causada por mutaciones en otros genes clave participantes en el metabolismo del hierro **(cuadro 351-1)**. La enfermedad se puede reconocer durante sus etapas incipientes cuando la sobrecarga de hierro y la lesión orgánica todavía son mínimas. En esta etapa la enfermedad se denomina *hemocromatosis temprana* o *hemocromatosis precirrótica*.
2. La *sobrecarga secundaria de hierro* suele ser secundaria a anemia con sobrecarga de hierro, como en la talasemia o anemia sideroblástica, donde la eritropoyesis aumenta pero es insuficiente. En estos trastornos adquiridos por sobrecarga de hierro los depósitos masivos de hierro en los tejidos parenquimatosos originan las mismas manifestaciones clínicas y patológicas que la hemocromatosis.

PREVALENCIA

La hemocromatosis con *HFE* es uno de los trastornos genéticos más frecuentes, aunque su prevalencia varía en los distintos grupos étnicos. Es más frecuente en las poblaciones del norte de Europa, en las que aproximadamente una de cada 10 personas es portadora heterocigota y de 0.3 a 0.5% de la población es homocigota. Sin embargo, la expresión de la enfermedad depende de varios factores, principalmente del consumo de hierro en los alimentos, la hemorragia de la menstruación y el embarazo y la donación de sangre. La expresión clínica de esta enfermedad es de cinco a 10 veces más frecuente en varones que en mujeres. Aproximadamente 70% de los pacientes manifiesta sus primeros síntomas entre los 40 y 60 años de edad. La enfermedad rara vez se manifiesta antes de los 20 años, aunque se puede diagnosticar en personas asintomáticas con sobrecarga de hierro, como mujeres jóvenes menstruantes, gracias a los estudios de detección sistemática familiar (véase más adelante en este capítulo "Detección sistemática de hemocromatosis") y a los análisis periódicos. Algunos estudios recientes realizados en poblaciones sin relación con el banco de sangre revelaron que de 30 a 50% de las personas homocigotas carece de síntomas de sobrecarga de hierro.

A diferencia de la hemocromatosis con *HFE*, las variedades de hemocromatosis sin *HFE* son raras (cuadro 351-1).

BASES GENÉTICAS

El gen implicado en la variedad más frecuente de hemocromatosis fue clonado en 1996 y se denomina *HFE*. La mutación más común es un homocigoto G → A, que genera la sustitución de cisteína por tirosina en la posición 282 (C282Y). Esta mutación se ha identificado en 85 a 90% de los pacientes con hemocromatosis hereditaria en poblaciones del norte de Europa y sólo en 60% de las poblaciones de origen mediterráneo (p. ej., el sur de Italia). Una segunda mutación de *HFE* relativamente frecuente (H63D) causa una sustitución de histidina por ácido aspártico en el codón 63. La homocigosidad para H63D no se acompaña de sobrecarga de hierro importante desde el punto de vista clínico. Algunos heterocigotos mixtos (p. ej., con una copia de C282Y y otra de H63D) exhiben un aumento leve o moderado de los depósitos de hierro. De este modo, la hemocromatosis con *HFE* se hereda como un rasgo autosómico recesivo; los heterocigotos exhiben un incremento mínimo o nulo de los depósitos de hierro. Sin embargo, en algunos casos este ligero incremento del hierro hepático actúa como cofactor que agrava otras enfermedades, como la porfiria cutánea tardía (PCT) y la esteatohepatitis no alcohólica.

Ciertas mutaciones de otros genes todavía no identificadas causan hemocromatosis sin *HFE*, incluida la hemocromatosis juvenil, que se manifiesta entre el segundo y tercer decenios de la vida (cuadro 351-1). Las mutaciones en los genes que codifican la hepcidina, el receptor 2 para transferrina (TfR2) y la hemojuvelina **(fig. 351-1)** generan rasgos clinicopatológicos idénticos a la hemocromatosis con HFE. Sin embargo, las mutaciones en la ferroportina, encargada de la salida de hierro de los enterocitos y la mayor parte de los demás tipos celulares, originan una carga de hierro en las células reticuloendoteliales y macrófagos, así como en las células parenquimatosas.

FISIOPATOLOGÍA

Normalmente el contenido corporal de hierro de 3 a 4 g se mantiene constante, de tal modo que su absorción en la mucosa intestinal equivale a las pérdidas. Esta cantidad es de aproximadamente 1 mg/día en el varón y 1.5 mg/día en la mujer menstruante. En la hemocromatosis, la absorción en la mucosa es mayor que las necesidades corporales y asciende hasta 4 mg/día o más. La acumulación progresiva de hierro provoca elevación precoz del hierro plasmático, aumento de la saturación de la transferrina y elevación progresiva de la ferritina plasmática **(fig. 351-2)**. Un péptido hepático, la hepcidina, reprime el transporte basolateral de hierro en el intestino y la liberación de hierro de los macrófagos y otras células. A su vez, la hepcidina responde a las señales hepáticas mediadas por HFE, TfR2 y hemojuvelina (fig. 351-1). Por lo tanto, la hepcidina es una molécula crucial en el metabolismo del hierro que une a las reservas corporales con la absorción intestinal de este metal.

El gen *HFE* codifica una proteína de 343 aminoácidos que tiene relación estructural con las proteínas del complejo mayor de histocompatibilidad (*major histocompatibility complex*, MHC) de clase I. El defecto básico en la hemocromatosis es la falta de expresión en la superficie celular de HFE (a causa de la mutación C282Y). La proteína HFE normal (tipo natural) forma un complejo con la microglobulina β_2 y el receptor 1 de transferrina (TfR1) y esta interacción queda completamente anulada por la mutación C282Y. Como consecuencia, la proteína HFE mutante queda atrapada en el interior de la célula, reduciendo la captación de hierro mediada por el receptor 1 de transferrina a nivel de las células de las criptas intestinales. La captación anormal de hierro mediada por TfR1 genera aumento del transportador metálico divalente (*divalent metal transporter*, DMT1) en el borde en cepillo de las células vellosas, lo que provoca una absorción intestinal excesiva de hierro (fig. 351-1). En la enfermedad avanzada, el organismo llega a contener 20 g de hierro o más, que se deposita principalmente en las células parenquimatosas del hígado, páncreas y corazón. El hierro en el hígado y páncreas aumenta hasta 50 a 100 veces y en el corazón se eleva de cinco a 25 veces. La acumulación de hierro en la hipófisis produce hipogonadismo hipogonadotrópico en varones y mujeres. La lesión hística es producida por la rotura de los lisosomas llenos de hierro, la peroxidación de los lípidos de los organelos subcelulares por el exceso de hierro o el estímulo de la síntesis de colágena por parte de los fibroblastos activados.

La *sobrecarga de hierro secundaria* con acumulación en las células parenquimatosas se observa en los trastornos crónicos de la eritropoyesis, especialmente en enfermedades con defectos en la síntesis de hemoglobina o eritropoyesis ineficaz como anemia sideroblástica y talasemia (cap. 99). En estos trastornos la absorción de hierro aumenta, lo que se combina con el tratamiento incorrecto de estos pacientes con hierro y transfusiones sanguíneas. La porfiria cutánea tardía (PCT), trastorno caracterizado por un defecto en la biosíntesis de porfirinas (cap. 352), también se acompaña en ocasiones de un mayor depósito parenquimatoso de hierro, aunque la magnitud de la sobrecarga no suele ser suficiente como para dañar los tejidos. Sin embargo, varios estudios recientes han encontrado que muchos pacientes con PCT tienen también mutaciones en el gen *HFE* y en algunos se acompaña de infección por el virus de hepatitis C (*hepatitis C virus*, HCV). Aunque todavía no se conoce la relación exacta entre estos dos trastornos, la sobrecarga de hierro acentúa la deficiencia

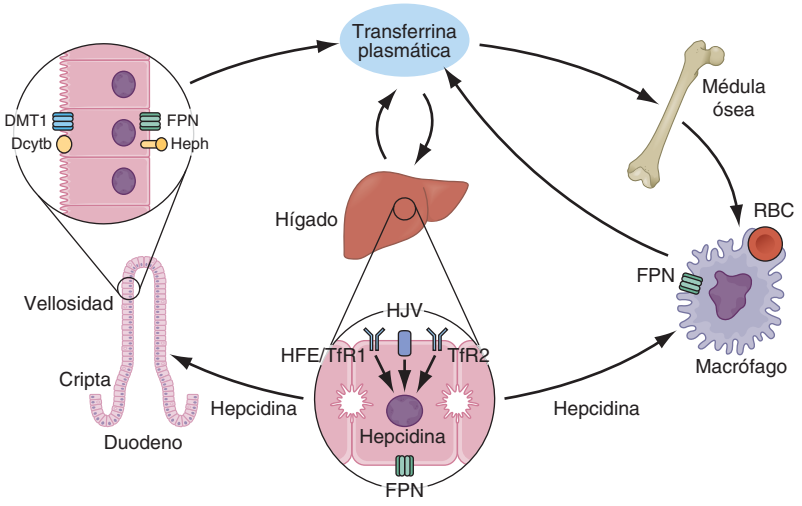

FIGURA 351-1. Vías de la homeostasia normal del hierro. El hierro inorgánico de la alimentación cruza la membrana del borde en cepillo de los enterocitos duodenales a través de DMT1 después de la reducción del hierro férrico (Fe^{3+}) al estado ferroso (Fe^{2+}) por acción del citocromo B duodenal (*duodenal cytochrome B*, Dcytb). A continuación, el hierro se desplaza del enterocito a la circulación por un proceso que requiere al exportador basolateral ferroportina (FPN) y a la oxidasa de hierro hefaestina (*hephaestin*, Heph). En la circulación, el hierro se une a la transferrina plasmática y así se distribuye a los sitios donde se utiliza y almacena. Gran parte de esta transferrina diférrica suministra hierro a las células eritroides inmaduras de la médula ósea para la síntesis de hemoglobina. Al final de su vida, los eritrocitos (*red blood cells*, RBC) viejos son fagocitados por los macrófagos y el hierro regresa a la circulación después de su exportación por medio de la ferroportina. El péptido hepático hepcidina reprime el transporte basolateral del hierro en el intestino, así como la liberación de hierro de los macrófagos y otras células; sirve como regulador central del tránsito corporal de hierro. La hepcidina responde a los cambios de los requerimientos corporales de hierro a través de señales mediadas por HFE, TfR2 y hemojuvelina (HJV). La molécula hem se metaboliza por acción de la oxidasa de hem dentro de los enterocitos y el hierro liberado sigue la misma vía.

Todas las mutaciones en los genes que codifican HFE, TfR2, hemojuvelina y hepcidina reducen la liberación de hepcidina y aumentan la absorción de hierro, lo que deriva en hemocromatosis (cuadro 351-1).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Muchos sujetos con exceso de hierro permanecen asintomáticos. Por ejemplo, en un estudio de 672 sujetos homocigotos C282Y asintomáticos que fueron identificados por detección familiar o por un examen médico de rutina, se encontró exceso hepático de hierro (grados 2 a 4) en 56% de los varones y 34.5% de las mujeres; fibrosis hepática (etapas 2 a 4) en 18.4 y 5.4%, respectivamente, y cirrosis en 5.6% de los varones y 1.9% de las mujeres.

Los síntomas iniciales son debilidad, cansancio, pérdida de peso, cambio de coloración de la piel, dolor abdominal, pérdida de la libido y síntomas de diabetes mellitus. La hepatomegalia, hiperpigmentación, telangiectasias, esplenomegalia, artropatía, ascitis, arritmias cardiacas, insuficiencia cardiaca congestiva, pérdida de vello, atrofia testicular y la ictericia son signos físicos llamativos en la enfermedad avanzada.

El *hígado* suele ser el primer órgano afectado, detectándose hepatomegalia en más de 95% de pacientes sintomáticos. Algunas veces la hepatomegalia no produce síntoma alguno ni altera las pruebas de la función hepática. La hipertensión portal y las várices esofágicas son menos frecuentes que en la cirrosis por otras causas. El carcinoma hepatocelular tiene una frecuencia aproximada de 30% de los pacientes cirróticos y es la causa de muerte más frecuente en los pacientes tratados; de ahí la importancia del diagnóstico y tratamiento oportunos. Su frecuencia aumenta con la edad, es más frecuente en varones y se da casi exclusivamente en pacientes cirróticos.

En los pacientes con un grado avanzado de la enfermedad se observa hiperpigmentación cutánea. El color gris metálico o de pizarra característico a veces se describe como *bronceado* y obedece a un mayor depósito de melanina y hierro en la dermis. La pigmentación suele ser difusa y generalizada, aunque es más intensa en la cara, cuello, zonas de extensión de los antebrazos, dorso de las manos, piernas, genitales y cicatrices.

Alrededor de 65% de los pacientes manifiesta *diabetes mellitus*. Esta enfermedad es más probable en aquellos con antecedentes familiares de diabetes, lo que sugiere que el daño directo de los islotes pancreáticos por el depósito de hierro tiene cierta predisposición genética. Su tratamiento es similar al de las otras variedades de diabetes, aunque la resistencia insulínica pronunciada es más frecuente cuando se acompaña de hemocromatosis. Las secuelas tardías son las mismas que en la diabetes mellitus por otras causas.

enzimática hereditaria de la PCT y se debe evitar su combinación con otras sustancias (alcohol, estrógenos, compuestos haloaromáticos) que pueden exacerbar la PCT. Otra causa de sobrecarga parenquimatosa hepática de hierro es la aceruloplasminemia hereditaria. En este trastorno, la alteración en la movilización del hierro por deficiencia de ceruloplasmina (una ferroxidasa) da lugar a sobrecarga del mismo en los hepatocitos.

El *consumo excesivo de hierro* durante varios años rara vez genera hemocromatosis. La única excepción importante se da en los negros sudafricanos que ingerían cantidades excesivas de hierro con las bebidas alcohólicas fermentadas en recipientes de este metal. Se ha descrito ocasionalmente hemocromatosis en personas aparentemente sanas que han consumido fármacos con hierro durante varios años, aunque lo más probable es que estos enfermos tengan un trastorno genético.

El denominador común de todos los pacientes con hemocromatosis es una *cantidad excesiva de hierro en los tejidos parenquimatosos.* La administración parenteral de hierro en forma de transfusiones sanguíneas o preparados farmacológicos provoca fundamentalmente una sobrecarga de hierro de las células reticuloendoteliales, lo que en principio causa menor daño a los tejidos que el depósito de hierro en las células parenquimatosas.

En el hígado, el hierro del parénquima se encuentra en forma de ferritina y hemosiderina. Al principio estos depósitos se ubican en las células parenquimatosas periportales, en particular dentro de los lisosomas del citoplasma pericanalicular de los hepatocitos. Esta etapa degenera en fibrosis perilobulillar y al final el hierro se deposita en el epitelio del conducto biliar, las células de Kupffer y los tabiques fibrosos por activación de las células estelares. En la etapa avanzada aparece cirrosis macronodular o mixta, esto es, tanto macronodular como micronodular. La fibrosis hepática y la cirrosis son directamente proporcionales a las concentraciones hepáticas de hierro.

El hígado y el páncreas son hipertróficos y de aspecto nodular con una coloración oxidada llamativa en la autopsia. Desde el punto de vista histológico, el contenido de hierro en muchos órganos se eleva, especialmente en el hígado, corazón, páncreas y, en menor medida, en las glándulas endocrinas. La epidermis es delgada, apreciándose aumento de melanina en las células de la capa basal y la dermis. El hierro también se deposita alrededor de las células del revestimiento sinovial de las articulaciones.

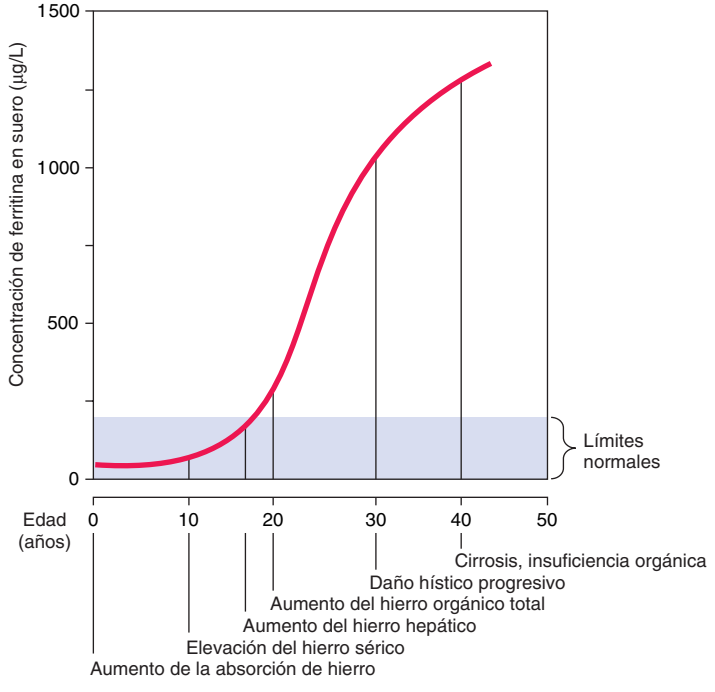

FIGURA 351-2. Secuencia de acontecimientos en la hemocromatosis genética y su relación con la concentración sérica de ferritina. La mayor absorción de hierro persiste por tiempo indefinido. La enfermedad sintomática florida suele presentarse entre los 40 y 60 años de edad, pero la fase latente puede detectarse mucho antes.

Entre 25 y 50% de los pacientes padece *atropatía*, generalmente después de los 50 años, aunque también puede aparecer antes, incluso como manifestación inicial, o mucho tiempo después del tratamiento. En general, las primeras articulaciones que se dañan son la segunda y tercera articulaciones metacarpofalángicas. Este síntoma contribuye a distinguir entre condrocalcinosis hemocromatósica y la variedad idiopática (cap. 327). Posteriormente aparece poliartritis progresiva en muñecas, caderas, tobillos y rodillas. En ocasiones se acompaña de episodios agudos y transitorios de sinovitis por el depósito de pirofosfato cálcico (condrocalcinosis o seudogota), principalmente en las rodillas. Las manifestaciones radiológicas consisten en cambios quísticos con esclerosis del hueso subcondral, pérdida del cartílago articular con reducción del espacio articular, desmineralización difusa, proliferación ósea hipertrófica y calcificación sinovial. La artropatía tiende a avanzar pese a la eliminación del hierro por medio de una flebotomía. Aunque se desconoce la relación entre estas alteraciones y el metabolismo del hierro, el hecho de que ocurran cambios similares en otros tipos de sobrecarga de hierro sugiere que éste desempeña una función clave.

Aproximadamente en 15% de los pacientes asintomáticos la manifestación inicial es un **problema cardiaco**. La manifestación clínica más frecuente es insuficiencia cardiaca congestiva y se observa en 10% de los adultos jóvenes con esta enfermedad, especialmente en aquellos con hemocromatosis juvenil. Los síntomas de insuficiencia congestiva aparecen súbitamente y provocan de inmediato la muerte en ausencia de tratamiento. El corazón exhibe hipertrofia difusa, por lo que si no se descubren otras manifestaciones clínicas de este trastorno algunos casos se confunden con miocardiopatía idiopática. Las arritmias cardiacas comprenden extrasístoles supraventriculares, taquiarritmias paroxísticas, aleteo auricular, fibrilación auricular y grados variables de bloqueo auriculoventricular.

El *hipogonadismo* es frecuente en ambos sexos y algunas veces precede a otros síntomas. Los síntomas comprenden pérdida de la libido, impotencia, amenorrea, atrofia testicular, ginecomastia y vello corporal escaso. La causa de estos trastornos es la síntesis reducida de gonadotropinas por la función hipotálamo-hipófisis alterada por depósito de hierro. Algunas manifestaciones raras son insuficiencia suprarrenal, hipotiroidismo e hipoparatiroidismo.

DIAGNÓSTICO

La combinación de 1) hepatomegalia, 2) pigmentación cutánea, 3) diabetes mellitus, 4) cardiopatía, 5) artritis y 6) hipogonadismo sugiere el diagnóstico. Sin embargo, la sobrecarga parenquimatosa de hierro de duración relativamente corta o de poca intensidad puede darse sin ninguna o sólo con alguna de estas manifestaciones. Por tanto, se necesita un elevado índice de sospecha para llegar a establecer el diagnóstico de modo precoz. El tratamiento antes de que la lesión hística sea irreversible permite corregir los efectos adversos del hierro y devolver la longevidad normal.

La anamnesis debe considerar de forma específica las enfermedades familiares, el consumo de alcohol, la ingestión de hierro y macrodosis de ácido ascórbico, que fomenta la absorción de hierro (cap. 71). Se deben realizar pruebas adecuadas para excluir la sobrecarga de hierro secundaria a una enfermedad hematológica. Los problemas hepáticos, pancreáticos, cardiacos y articulares se confirman por medio de la exploración física, radiografías y pruebas convencionales de la función de estos órganos.

La magnitud de las reservas corporales totales de hierro se evalúa: 1) midiendo el hierro sérico y el porcentaje de saturación de la transferrina (o de la capacidad de unión del hierro insaturado); 2) midiendo la concentración sérica de ferritina; 3) realizando una biopsia hepática, midiendo la concentración de hierro y calculando el índice hepático de hierro (**cuadro 351-2**); 4) realizando una resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI) del hígado. Además, también se hace una valoración retrospectiva del almacenamiento corporal de hierro por medio de una flebotomía semanal con cálculo de la cantidad de hierro extraído antes que se agoten las reservas de hierro (1 ml de sangre = 0.5 mg de hierro, aproximadamente).

Cada una de estas técnicas posee sus ventajas e inconvenientes. La concentración sérica de hierro y el porcentaje de saturación de la transferrina se elevan al principio de la enfermedad, pero su especificidad se reduce por el número relativamente elevado de resultados positivos falsos y negativos falsos. Por ejemplo, la concentración sérica de hierro aumenta en pacientes con hepatopatía alcohólica sin sobrecarga de hierro; sin embargo, en este caso el índice hepático de hierro no suele elevarse como en la hemocromatosis (cuadro 351-1). Una saturación de transferrina sérica de ayuno superior a 50% en personas por lo demás sanas es anormal y sugiere un estado homocigoto para la hemocromatosis.

La concentración sérica de ferritina constituye un buen índice de los depósitos orgánicos de hierro, tanto elevados como reducidos. De hecho, cada elevación de 1 µg/L en la concentración plasmática de ferritina refleja una elevación aproximada de 5 mg en los depósitos corporales. La concentración de ferritina sérica en la mayoría de los pacientes con hemocromatosis sin tratamiento se eleva considerablemente (fig. 351-2 y cuadro 351-1). Sin embargo, esta misma concentración se eleva de manera desproporcionada en relación con el depósito orgánico de hierro en los pacientes con inflamación y necrosis hepatocelular a causa de una mayor liberación hística. Por consiguiente, una vez que remite la lesión hepatocelular aguda concomitante es necesario medir de nuevo la ferritina sérica, como sucede en la hepatopatía alcohólica. En la clínica, la medición combinada del porcentaje de saturación de transferrina y de la concentración sérica de ferritina constituye el método más sencillo y adecuado para la detección sistemática de la hemocromatosis, incluida la fase precirrótica de la enfermedad. Si se observa una anormalidad en cualquiera de estas dos pruebas se debe realizar una prueba genética de hemocromatosis **(fig. 351-3)**.

La utilidad de la biopsia hepática en el diagnóstico y tratamiento de la hemocromatosis se está evaluando de nuevo como consecuencia de la amplia difusión de la prueba genética para establecer la presencia de la mutación C282Y. La ausencia de fibrosis grave se puede predecir con precisión en la mayoría de los pacientes utilizando variables clínicas y bioquímicas. De este modo no existe prácticamente algún riesgo de fibrosis grave en una persona homocigota para C282Y si se dan las siguientes condiciones: 1) concentración de ferritina sérica menor de 1 000 µg/L; 2) concentración sérica normal de aminotransferasa de alanina; 3) ausencia de hepatomegalia, y 4) ausencia de alcoholismo. Sin embargo, es necesario subrayar que la biopsia hepática es el único método fiable para demostrar o descartar la presencia de cirrosis hepática, que es el factor esencial que determina el pronóstico y riesgo de presentar carcinoma hepatocelular. La biopsia también permite efectuar un cálculo histoquímico del hierro hístico y medir la concentración hepática de hierro. El aumento en la densidad hepática por depósito de hierro se observa en la tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) o MRI; conforme mejora la tecnología, la MRI es cada vez más precisa para determinar la concentración hepática de hierro.

DETECCIÓN SISTEMÁTICA DE HEMOCROMATOSIS

Después de establecer el diagnóstico de hemocromatosis se debe examinar y asesorar a los familiares (cap. 64). En general, tanto los familiares asintomáticos como los sintomáticos exhiben una mayor saturación de transferrina y una concentración elevada de ferritina sérica. Todos estos cambios tienen lugar incluso antes de que se deposite demasiado hierro (fig. 351-2). A todos los familiares adultos en primer grado de los pacientes con mutaciones C282Y y H63D se les debe realizar análisis genéticos y asesoramiento (fig. 351-3). En los pacientes es importante confirmar o excluir la presencia de cirrosis y empezar el tratamiento tan pronto como sea posible. Cuando los hijos de un individuo con hemocromatosis enferman, lo más probable es que se trate de una variedad homocigota-heterocigota. Para fines prácticos, no es necesario revisar a los niños antes de los 18 años de edad.

CUADRO 351-2 CIFRAS REPRESENTATIVAS DE HIERRO EN SUJETOS SANOS, PACIENTES CON HEMOCROMATOSIS Y PACIENTES CON HEPATOPATÍA ALCOHÓLICA

Parámetro	Normal	Hemocromatosis sintomática	Homocigotos con hemocromatosis asintomática temprana	Heterocigotos	Hepatopatía alcohólica
Hierro plasmático, µmol/L (µg/100 ml)	9-27 (50-150)	32-54 (180-300)	Casi siempre alto	Alto o normal	A menudo elevado
Capacidad total de unión con hierro, µmol/L (µg/100 ml)	45-66 (250-370)	36-54 (200-300)	36-54 (200-300)	Alta o normal	45-66 (250-370)
Saturación de transferrina, porcentaje	22-46	50-100	50-100	Normal o alta	27-60
Ferritina sérica, µg/L Varones Mujeres	 20-250 15-150	900-6 000	200-500	Casi siempre <500	10-500
Hierro hepático, µg/g de peso seco	300-1 400	6 000-18 000	2 000-4 000	300-3 000	300-2 000
Índice de hierro hepático	<1.0	>2	1.5-2.0	<2	<2

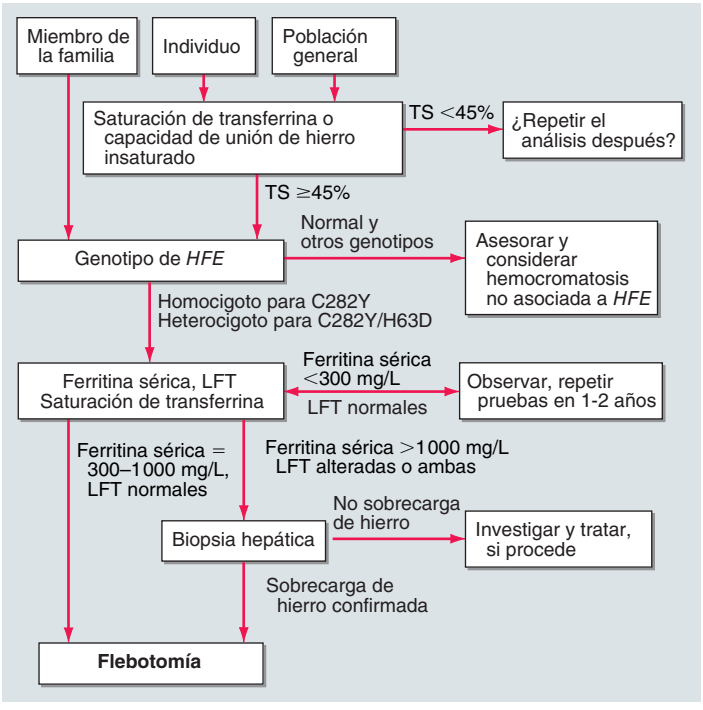

FIGURA 351-3. Algoritmo para la detección sistemática de la hemocromatosis con *HFE*. LFT, pruebas de la función hepática (*liver function tests*); TS, saturación de transferrina (*transferrin saturation*). (*Con autorización de EJ Eijkelkamp et al: Can J. Gastroenterol 14:121, 2000.*)

La función de la detección sistemática de hemocromatosis en la población es tema de debate. En un estudio reciente se demostró que es útil que los médicos de atención primaria realicen la detección por medio del hierro sérico, la saturación de transferrina y la concentración de ferritina sérica. Esta detección también permite identificar la deficiencia de hierro. En la población sana se puede realizar una detección genética, pero aún no se establece su rentabilidad.

HEMOCROMATOSIS

El tratamiento de la hemocromatosis consiste en eliminar el exceso de hierro corporal y aplicar terapia de sostén a los órganos lesionados. El mejor método para eliminar el hierro es la flebotomía de 500 ml una o dos veces a la semana. Aunque al principio el hematócrito desciende hasta 35 ml/100 ml, este parámetro se estabiliza tras varias semanas. La saturación plasmática de transferrina permanece elevada hasta que se reducen los depósitos de hierro. En cambio, la concentración plasmática de ferritina disminuye progresivamente, lo que refleja la reducción gradual del depósito de hierro en los órganos. Una unidad de 500 ml de sangre contiene de 200 a 250 mg de hierro, de manera que se extraen hasta 25 g de hierro o más. Por lo tanto, es necesario realizar flebotomías semanales durante uno a dos años, hasta que la concentración de ferritina sérica sea inferior a 50 μg/L. Posteriormente las flebotomías se realizan a los intervalos necesarios para mantener la concentración de ferritina entre 50 y 100 μg/L. Por lo general basta con una flebotomía cada tres meses.

La administración parenteral de quelantes como desferoxamina permite eliminar de 10 a 20 mg de hierro/día, una fracción de lo que se moviliza con una flebotomía semanal. Por otra parte, la flebotomía es más económica, cómoda y segura para la mayoría de los pacientes. Sin embargo, los quelantes están indicados cuando la anemia o la hipoproteinemia son pronunciadas e impiden la flebotomía. La administración subcutánea de desferoxamina con una bomba portátil constituye un método extraordinariamente eficaz.

Desde hace poco está disponible un agente quelante oral efectivo, el deferasirox (Exjade). Este fármaco es efectivo en la talasemia y la sobrecarga secundaria de hierro, pero todavía no se establece su participación en la sobrecarga primaria de hierro.

El consumo de alcohol se debe limitar, puesto que aumenta casi 10 veces el riesgo de cirrosis en caso de hemocromatosis hereditaria. El tratamiento de la insuficiencia hepática, la insuficiencia cardiaca y la diabetes mellitus no difiere del tratamiento convencional de estas enfermedades. La pérdida de la libido y los cambios de los caracteres sexuales secundarios se alivian parcialmente con testosterona parenteral o gonadotropinas (cap. 340).

La hepatopatía terminal es indicación para realizar un trasplante hepático, aunque los resultados mejoran si antes se elimina el exceso de hierro. La evidencia disponible indica que la anormalidad metabólica fundamental de la hemocromatosis se invierte con el trasplante hepático satisfactorio.

PRONÓSTICO

Las causas principales de muerte en los pacientes que no reciben tratamiento son insuficiencia cardiaca, insuficiencia hepatocelular o hipertensión portal y carcinoma hepatocelular.

La longevidad aumenta si se eliminan los depósitos excesivos de hierro y si se mantienen en cifras casi normales. La supervivencia a cinco años aumenta con el tratamiento de 33 a 89%. Las flebotomías reducen el tamaño de bazo e hígado, mejoran las pruebas de la función hepática, reducen la pigmentación cutánea y corrigen la insuficiencia cardiaca. La diabetes mejora aproximadamente en 40% de los casos, pero la eliminación del exceso de hierro no modifica el hipogonadismo ni la artropatía. La fibrosis hepática disminuye en ocasiones, pero la cirrosis es irreversible. El carcinoma hepatocelular es una secuela tardía de los pacientes que acuden con cirrosis. Su mayor frecuencia en los pacientes que reciben tratamiento quizá se debe a su longevidad más prolongada. Esta complicación no ocurre si la enfermedad se trata en fase precirrótica, puesto que la esperanza de vida de las personas homocigotas diagnosticadas y tratadas antes de la aparición de la cirrosis es normal.

Por estas razones se debe destacar una vez más la importancia del estudio sistemático familiar y del tratamiento precoz. Las personas asintomáticas, diagnosticadas por estudios familiares, deben recibir tratamiento mediante flebotomías si los depósitos de hierro se elevan de forma moderada a grave. El análisis de los depósitos de hierro a intervalos regulares también es importante, puesto que evita la mayor parte de las manifestaciones clínicas.

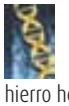

PARTICIPACIÓN DE LAS MUTACIONES *HFE* EN OTRAS ENFERMEDADES HEPÁTICAS

Existe interés considerable en la participación de las mutaciones *HFE* y el hierro hepático en otras enfermedades del hígado. Varios estudios muestran una mayor prevalencia de mutaciones *HFE* en los pacientes con PCT. El hierro acentúa la deficiencia enzimática hereditaria y las manifestaciones clínicas de la PCT. La situación en la esteatosis no alcohólica (*non-alcoholic steatosis*, NASH) es menos clara, pero algunos estudios muestran un aumento en la prevalencia de una de las dos mutaciones en *HFE* en los pacientes con NASH. Sin embargo, la función de la flebotomía terapéutica no se ha comprobado. En la infección crónica por HCV, las mutaciones *HFE* no son más frecuentes, pero algunos sujetos exhiben elevación del hierro hepático. Antes de iniciar el tratamiento antivírico en estas personas, es razonable realizar una flebotomía terapéutica para eliminar las reservas excesivas de hierro, ya que esto reduce la concentración enzimática hepática.

Las mutaciones de *HFE* no son más frecuentes en la hepatopatía alcohólica. La hemocromatosis en un alcohólico se distingue de la hepatopatía alcohólica por la presencia de la mutación C282Y.

La hepatopatía terminal también es causada por sobrecarga de hierro del grado observado en la hemocromatosis. El mecanismo se desconoce, aunque participa la hemólisis. Las mutaciones *HFE* son poco frecuentes.

Agradecimiento

El autor agradece la contribución del Dr. Kurt J. Isselbacher a este capítulo en las ediciones previas de Harrison.

LECTURAS ADICIONALES

Allen KJ et al: A prospective study of mutations in the HFE gene and development of hereditary hemochromatosis disease. N Engl J Med, 2008 (in press)

Adams PC et al: Hemochromatosis and iron-overload screening in a racially diverse population. N Engl J Med 352:1769, 2005

Pietrangelo A: Hemochromatosis: An endocrine liver disease. Hepatology. 46:1291, 2007

———: Non-HFE-linked hemochromatosis. Semin Liver Dis 25:450, 2005

———: Hereditary hemochromatosis—a new look at an old disease. N Engl J Med 350:2383, 2004

Piperno A et al: Blunted hepcidin response to oral iron challenge in HFE-hemochromatosis. Blood August 27 2007, epub ahead of print

Powell LW et al: Screening for hemochromatosis in asymptomatic subjects with or without a family history. Arch Intern Med 166:294, 2006

St. Pierre TG et al: Noninvasive measurement and imaging of liver iron concentrations using proton magnetic resonance. Blood 105:855, 2005

352 Porfirias

Robert J. Desnick, Kenneth H. Astrin

Las porfirias son trastornos metabólicos y cada una de ellas es consecuencia de la deficiencia de alguna enzima específica en la vía de biosíntesis del grupo hemo (fig. 352-1 y cuadro 352-1). Las deficiencias enzimáticas se heredan por medio de rasgos autosómicos dominantes o recesivos, con excepción de la porfiria cutánea tardía (PCT), que suele ser esporádica (cuadro 352-1). Las porfirias se clasifican en *hepáticas* o *eritropoyéticas*, según el sitio primario de producción excesiva y acumulación de sus precursores respectivos porfirínicos o porfirinas (cuadros 352-1 y 352-2), aunque algunas comparten características comunes. Por ejemplo, la PCT que es la porfiria más frecuente, es de tipo hepático y su sintomatología inicial incluye fotosensibilidad cutánea ampollosa. Las principales manifestaciones de las porfirias de tipo hepático agudas son neurológicas y comprenden dolor abdominal neuropático, neuropatía motora periférica y perturbaciones psíquicas y sus ataques suelen ser desencadenados por hormonas esteroides, algunos fármacos e influencias nutricionales. Las porfirias de origen hepático generan síntomas principalmente en los adultos, pero se han identificado variantes homocigotas raras de las porfirias autonómicas dominantes de tipo hepático que por lo general surgen clínicamente antes de la pubertad.

A diferencia de ello, las porfirias eritropoyéticas suelen manifestarse inicialmente por fotosensibilidad cutánea desde la etapa neonatal o inicio de la niñez o en el caso de la porfiria congénita eritropoyética (*congenital erythropoietic porphyria*, CEP), incluso en el útero, en forma de anasarca fetal no inmunitaria. La sensibilidad cutánea a la luz solar es consecuencia de que las porfirinas en exceso en la piel son excitadas por la luz ultravioleta de onda larga, con lo cual surge lesión celular, cicatrices y deformaciones. Por consiguiente, las porfirias son enfermedades metabólicas en que interactúan factores ambientales, fisiológicos y genéticos para originar una enfermedad.

Muchos de los síntomas de las porfirias son inespecíficos, razón por la cual el diagnóstico no es inmediato. Para afirmar o descartar la presencia de los diversos tipos de porfiria se requiere (véase más adelante el presente capítulo) cuantificar en el laboratorio los precursores de porfirina [ácido 5′-aminolevulínico (ALA) y el porfobilinógeno (PBG)] o las porfirinas en orina, plasma, eritrocitos o heces. Sin embargo, para el diagnóstico definitivo se necesita demostrar la deficiencia de alguna enzima específica o un defecto genético (cuadro 352-3). El aislamiento y la definición de los genes que codifican todas las enzimas de la biosíntesis del grupo hemo han permitido identificar las mutaciones que ocasionan cada porfiria (cuadro 352-2). En la actualidad es posible, con los análisis genéticos moleculares, la identificación precisa heterocigota u homocigota y el diagnóstico prenatal en familias con mutaciones identificadas.

Además de las revisiones recientes sobre las porfirias (consultar el índice bibliográfico), la *American Porphyria Foundation (www.porphyriafoundation.com)* y la *European Porphyria Initiative (www.porphyria-europe.org)* han auspiciado sitios en la red (web sites) con información y actualización. En *Drug Database for Acute Porphyrias* (*www.drugs-porphyria.com*) se incluye una lista extensa de fármacos y agentes nocivos o inocuos para personas con porfirias agudas.

BIOSÍNTESIS DEL HEMO

La biosíntesis de este pigmento comprende ocho etapas enzimáticas, para la conversión de glicina y succinil-CoA en hemo (fig. 352-2 y cuadro 352-2). Las ocho enzimas son codificadas por nueve genes, ya que la primera enzima en la vía, que es la sintasa de 5′-aminolevulinato (ALA-sintasa) tiene dos genes que codifican las isoenzimas peculiares de acción interna (ALAS1) y la eritroido-específica (ALAS2). La primera y las últimas tres enzimas en la vía están en la mitocondria, en tanto que las otras cuatro están en el citosol. Se necesita hemo para diversas hemoproteínas como la hemoglobina, la mioglobina, citocromos respiratorios y el citocromo P450 (*cytochrome P450*, CYP). La síntesis de hemoglobina en los precursores eritroides comprende, en promedio, 85% de la síntesis diaria de hemo en humanos. Los hepatocitos se ocupan del resto de esta cantidad más bien para la síntesis de CYP que abunda particularmente en el retículo endoplásmico del hígado y que muestra recambio más rápido que muchas de las demás hemoproteínas como los citocromos respiratorios mitocondriales. Como se demuestra en la figura 352-2, algunos productos intermedios son los precursores porfirínicos, ALA y PBG y las porfirinas (predominantemente en sus formas reducidas, conocidas como *porfirinógenos*). Por lo menos, en los humanos, estos productos intermedios no se acumulan en cantidades importantes en situaciones fisiológicas y poseen funciones de gran trascendencia.

La primera enzima, sintasa de ALA, cataliza la condensación de glicina, activada por el fosfato de piridoxal y la succinilcoenzima A, para formar ALA. En el hígado, esta enzima cineticolimitante puede ser inducida por diversos fármacos o drogas, esteroides y otras sustancias químicas. Las formas peculiares no eritroides (como sería la de acción interna) y las eritroidoespecíficas de la sintasa ALA son codificadas por genes separados situados en los cromosomas 3p21.1 (ALAS1) y Xp11.2 (ALAS2), respectivamente. Los defectos en el gen eritroide ALAS2 originan anemia sideroblástica ligada a X (*X-linked sideroblastic anemia*, XLSA).

La segunda enzima, 5′-aminolevulinato deshidratasa (ALA-deshidratasa), cataliza la condensación de dos moléculas de ALA para formar PBG. La sintasa de hidroximetilbilano (HMB-sintasa, conocido también como PBG-desaminasa) cataliza la condensación cefalocaudal de cuatro moléculas de PBG por una serie de desaminaciones hasta formar el tetrapirrol lineal, HMB. La sintasa de uroporfirinógeno III (URO-sintasa) cataliza la redisposición y ciclización rápida de HMB para formar el porfirinógeno octacarboxilado, uroporfirinógeno III (URO), asimétrico y fisiológico.

La quinta enzima en la vía, que es la descarboxilasa de uroporfirinógeno (URO-descarboxilasa), cataliza la separación seriada de cuatro grupos carboxilo desde las cadenas laterales de ácido acético de URO III, para formar coproporfirinógeno (COPRO) III, un porfirinógeno tetracarboxilado; este último penetra en la mitocondria en donde la COPRO-oxidasa que es la sexta enzima, cataliza la descarboxilación de dos de los cuatro grupos de ácido propiónico hasta formar los dos grupos vinilo del protoporfirinógeno (PROTO) IX, un porfirinógeno descarboxilado. Posteriormente, PROTO-oxidasa

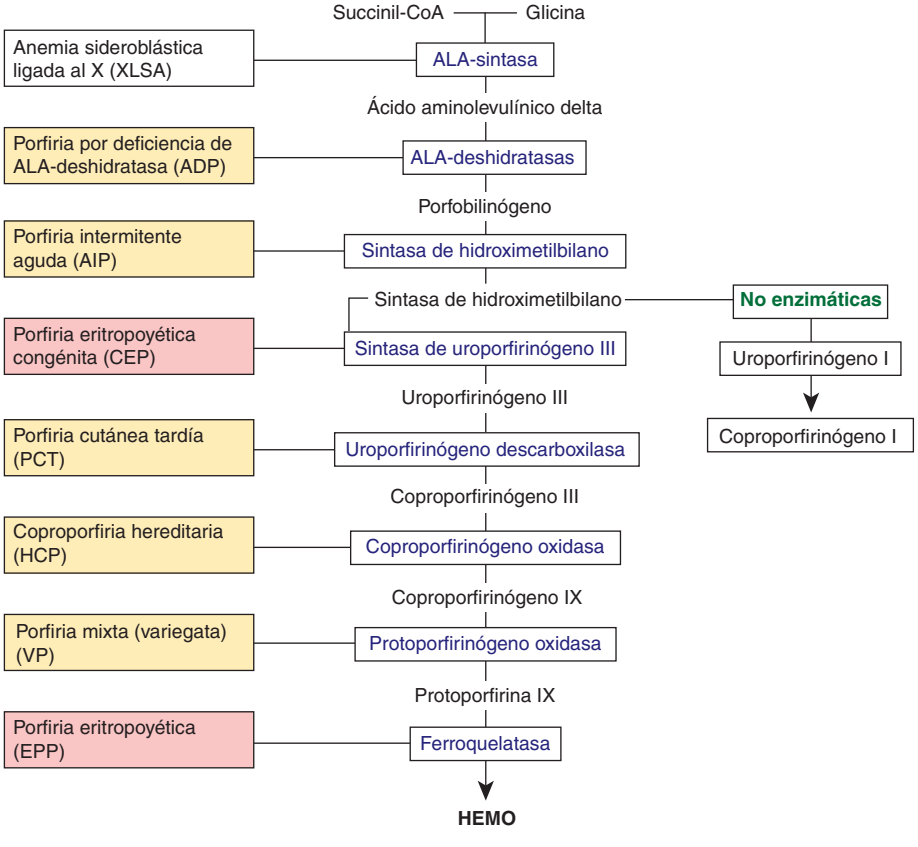

FIGURA 352-1. Vía de la biosíntesis del hemo humano que denota en *rectángulos unidos por rayas* la enzima que, si es deficiente, origina la porfiria respectiva. Las porfirias de origen hepático se señalan en *rectángulos de color amarillo* y las eritropoyéticas en *rectángulos de color rosa*.

CUADRO 352-1 PORFIRIAS DE HUMANOS: SIGNOS CLÍNICOS IMPORTANTES Y DATOS DE ESTUDIOS DE LABORATORIO

Porfiria	Enzima deficiente	Mecanismo de herencia	Síntomas principales	Actividad enzimática en % de lo normal	Incremento de los precursores de porfirina, de las porfirinas, o de ambos		
			NV o CP		Eritrocitos	Orina	Heces
Porfirias de origen hepático							
Porfiria por deficiencia de 5-ALA deshidratasa (ADP)	ALA-deshidrogenasa	AR	NV	Aproximadamente 5	Protoporfirina-cinc	ALA, coproporfirina III	—
Porfiria intermitente aguda (AIP)	Sintasa de HMB	AD	NV	Aproximadamente 50	—	ALA,[a] PBG, uroporfirina	—
Porfiria cutánea tardía (PCT)	URO-descarboxilasa	AD	CP	Aproximadamente 20	—	Uroporfirina, 7-carboxilato porfirina	Isocoproporfirina
Coproporfiria hereditaria (HCP)	COPRO-oxidasa	AD	NV y CP	Aproximadamente 50	—	ALA, PBG, coproporfirina III	Coproporfirina III
Porfiria mixta (variegada) (VP)	PROTO-oxidasa	AD	NV y CP	Aproximadamente 50	—	ALA, PBG, coproporfirina III	Coproporfirina III Protoporfirina
Porfirias eritropoyéticas							
Porfiria eritropoyética congénita (CEP)	URO-sintasa	AR	CP	1-5	Uroporfirina I Coproporfirina I	Uroporfirina I Coproporfirina I	Coproporfirina I
Protoporfiria eritropoyética (EPP)	Ferroquelatasa	AD[a]	CP	Aproximadamente 20-30	Protoporfirina	—	Protoporfirina

[a] El polimorfismo en el intrón 3 del alelo "natural" afecta el nivel de actividad enzimática y de expresión clínica.
Abreviaturas: AD, autosómico dominante; ALA, ácido 5′-aminolevulínico; AR, autosómico recesivo; CP, fotosensibilidad cutánea (*cutaneous photosensitivity*); COPRO, coproporfirinógeno; HMB, hidroximetilbilano; NV, neurovisceral; PBG, porfobilinógeno; PROTO, protoporfirinógeno; URO, uroporfirinógeno.

oxida PROTO IX hasta generar la protoporfirina IX por eliminación de seis átomos de hidrógeno. El producto de la reacción es una porfirina (forma oxidada), a diferencia de los anteriores productos intermediarios de tetrapirrol, que son porfirinógenos (formas reducidas). Por último, se inserta el hierro ferroso en la protoporfirina IX hasta formar hemo, reacción catalizada por la octava enzima en la vía, que es la ferroquelatasa (conocida también como sintasa de hemo o protohemo ferroliasa).

REGULACIÓN DE LA BIOSÍNTESIS DE HEMO

La regulación de la síntesis del hemo difiere en los dos principales tejidos que lo forman, que son el hígado y el eritrón (tejido formado por los eritrocitos circulantes y las células de las que éstos derivan). En el hígado, el hemo "libre" regula la síntesis y la translocación mitocóndrica de la forma de la ALA-sintasa de acción interna o no eritroide. El hemo reprime la síntesis del mRNA de la ALA-sintasa e interfiere en el transporte de la enzima desde el citosol al interior de la mitocondria. La cantidad de ALA-sintasa hepática aumenta por acción de las mismas sustancias químicas que inducen la actividad de las enzimas del citocromo P450 en el retículo endoplásmico de los hepatocitos. Gran parte del heme en el hígado es utilizado para la síntesis de enzimas del citocromo P450, razón por la cual la ALA-sintasa y el citocromo P450 en esa víscera son reguladas en forma coordinada y muchos fármacos que inducen la ALA-sintasa también inducen CYP en el hígado. Las otras enzimas para biosíntesis de hemo en el hígado posiblemente son expresadas en niveles constantes, aunque hay diferencias en sus actividades relativas y propiedades cinéticas. Por ejemplo, las personas normales tienen gran actividad de ALA-deshidratasa, pero escasa actividad de HMB-sintasa y esta última es la segunda etapa limitante de la velocidad en la síntesis.

En el eritrón, mecanismos regulatorios nuevos permiten la producción de cantidades muy grandes del hemo necesario para la síntesis de hemoglobina. La respuesta a estímulos para que suceda la síntesis surge durante la diferenciación celular, que culmina en un mayor número de células. La ALA-sintasa eritroidoespecífica se expresa en mayores concentraciones que la enzima no eritroide, y los mecanismos de control eritroidoespecífico regulan otras enzimas de la vía de síntesis, así como el transporte de hierro al interior de las células eritroides. Se sabe que las primeras cuatro enzimas en esta vía son transcriptos separados eritroidoespecíficos y no eritroideos o de actividad o acción interna. Como destacamos, las sintasas no eritroidea y eritroidoespecífica de ALA son codificadas por genes en cromosomas diferentes, pero para

CUADRO 352-2 ENZIMAS Y GENES EN LA BIOSÍNTESIS DEL HEMO HUMANO

Enzima	Símbolo del gen	Sitio en el cromosoma	cDNA (bp)	Gen		Proteína (aa)	Sitio subcelular[b]	Mutaciones identificadas[c]	Estructura tridimensional[d]
				Tamaño (kb)	Exones[a]				
Sintasa de ALA:									
Eritroide inespecífica	ALAS1	3p21.1	2 199	17	11	640	M	—	
Eritroide específica	ALAS2	Xp11.2	1 937	22	11	587	M	26	—
Deshidratasa de ALA:									
Eritroide inespecífica	ALAD	9q32	1 149	15.9	12(1A + 2-12)	330	C	9	Y
Eritroide específica	ALAD	9q32	1 154	15.9	12(1B + 2-12)	330	C	—	
Sintasa de HMB:									
Eritroide inespecífica	HMBS	11q23.3	1 086	11	15(1 + 3-15)	361	C	236	E
Eritroide específica	HMBS	11q23.3	1 035	11	15(2-15)	344	C	10	
URO-sintasa									
Eritroide inespecífica	UROS	10q26.2	1 296	34	10(1 + 2B-10)	265	C	32	H
Eritroide específica	UROS	10q26.2	1 216	34	10(2A + 2B-10)	265	C	4	
URO-descarboxilasa	UROD	1p34.1	1 104	3	10	367	C	65	H
COPRO-oxidasa	CPOX	3q12.1	1 364	14	7	454	M	37	H
PROTO-oxidasa	PPOX	1q23.3	1 431	4.8	13	477	M	129	—
Ferroquelatasa	FECH	18q21.31	1 286	38.4	11	429	M	88	B

[a] Se indica en paréntesis el número de los exones y los que codifican formas eritroide específicas y eritroide inespecíficas.
[b] M, mitocondria; C, citoplasma.
[c] Número de mutaciones identificadas, incluidas en Human Gene Mutation Database *(www.hgmd.org)*, del 2/1/2007.
[d] Cristalizado de enzimas purificadas de humano (H), murinas (M), *E. coli* (E), *B. subtilis* (B) o levadura (yeast, Y). Referencias en Protein Data Bank *(www.rcsb.org)*.
Abreviaturas: ALA, ácido 5′-aminolevulínico; COPRO, coproporfirina; HMB, hidroximetilbilano; PROTO, protoporfirina; URO, uroporfirina.
Fuente: con autorización de KE Anderson et al., 2001.

CUADRO 352-3 DIAGNÓSTICO DE PORFIRIAS AGUDAS Y CUTÁNEAS

Síntomas	Estudio de primera línea	Posible porfiria	Estudio de segunda línea si se obtuvo un resultado positivo con el de la primera línea	Prueba confirmatoria
	Anormalidad bioquímica		Para incluir: porfirinas en orina (U), plasma (P) y heces (F); en caso de porfirias aguda agregar sintasa de HMB eritrocítica (RBC); en lesiones cutáneas ampollosas agregar porfirinas P y RBC	Cuantificación enzimática, análisis de mutaciones, o ambas técnicas
Neuroviscerales	**Muestra única de orina** ↑↑ ALA y normal PBG	ADP	**Porfirinas en U:** ↑↑, predominantemente coproporfirina III **Porfirinas en P y F:** normales o levemente ↑ **Sintasa de HMB en RBC:** normal	Descartar otras causas de incremento de ALA; ↓↓ de la actividad de ALA-deshidratasa eritrocítica (<10%) Análisis para buscar mutación de ALAD
	Muestra única de orina: ↑↑ PBG	AIP	**Porfirinas en U:** ↑↑, predominantemente uroporfirinas y coproporfirinas **Porfirinas en P y F:** normales o levemente ↑ **Sintasa de HMB de RBC:** por lo general ↓	Análisis para buscar mutación de HMBS
	Muestra única de orina: ↑↑ PBG	HCP	**Porfirinas en U:** ↑↑, predominantemente coproporfirina III **Porfirinas de P:** normales o levemente ↑ (↑ si aparecen lesiones de la piel) **Porfirinas en F:** ↑↑, predominantemente coproporfirina III	Medir la sintasa de HMB de eritrocitos; actividad normal Análisis en busca de mutación de CPOX
	Muestra única de orina: ↑↑ PBG	VP	**Porfirinas en U:** ↑↑, predominantemente coproporfirina III **Porfirinas en P:** ↑↑ (pico característico en fluorescencia, con pH neutro) **Porfirinas en F:** ↑↑, predominantemente coproporfirinas y protoporfirina	Medir la sintasa de HMB de RBC: actividad normal Análisis en busca de mutación de PPOX
Lesiones cutáneas ampollosas	**Plasma:** ↑ de porfirinas	PCT y HEP	**Porfirinas en U:** ↑↑, predominantemente uroporfirinas y porfirina heptacarboxilada **Porfirinas en P:** ↑↑ **Porfirinas en F**: ↑↑, como incremento de isocoproporfirina **Porfirinas en RBC:** ↑↑, protoporfirina-cinc en HEP[a]	Actividad de URO-descarboxilasa de RBC; seminormal en PCT familiar (aproximadamente 20% en todos los casos de PCT); deficiencia sustancial en HEP Análisis en busca de mutación de UROD; aparecen mutaciones en PCT familiar (heterocigota) y HEP (homocigota)
	Plasma: ↑ de porfirinas	HCP y VP	Véase HCP y VP en párrafos anteriores. También ALA y PBG o puede ↑	
	Plasma: ↑ de porfirinas	CEP	**Porfirinas en RBC y U:** ↑↑, predominantemente uroporfirina I y coproporfirina I **Porfirinas en F:** ↑↑, predominantemente coproporfirina I	↓↓ actividad de URO-sintasa de RBC (<15%) Análisis en busca de mutación de UROS
Fotosensibilidad no ampollosa	**Plasma:** ↑ de porfirinas (por lo general)	EPP	**Porfirinas en RBC:** ↑↑, predominantemente protoporfirina libre **Porfirinas en U:** normales **Porfirinas en F:** normales o ↑, predominante protoporfirina	Análisis en busca de mutación de FECH

[a] Los incrementos inespecíficos en las protoporfirinas-cinc son frecuentes en otras porfirias.
Abreviaturas: H, heces (*fecal*); RBC, eritrocitos (*red blood cell*); U, orina (*urine*); ALA, ácido 5-aminolevulínico; COPRO, coproporfirinógeno; HMB, hidroximetilbilano; PBG, porfobilinógeno; PROTO, protoporfirinógeno; URO, uroporfirinógeno.
Fuente: con autorización de KE Anderson et al, 2005.

cada uno de los siguientes tres genes en la vía, se transcriben los transcriptos eritroideo y no eritroideo por promotores alternativos, a partir de sus genes propios respectivos.

CLASIFICACIÓN DE LAS PORFIRIAS

Las porfirias se clasifican en las de tipo *hepático* o *eritropoyético*, con base en el hecho de si los productos intermediarios de la biosíntesis del hemo que se acumulan provienen inicialmente del hígado o de los eritrocitos en desarrollo o también en *agudas* o *cutáneas* con base en sus manifestaciones clínicas. El cuadro 352-1 incluye las porfirias, sus síntomas principales y anormalidades bioquímicas significativas. Cuatro de las cinco porfirias de origen hepático [porfiria intermitente aguda (*acute intermittent porphyria*, AIP), coproporfiria hereditaria (*hereditary coproporphyria*, HCP), porfiria mixta o variada (*variegate porphyria*, VP) y porfiria por ALA-deshidratasa (*ALA-dehydratase porphyria*, ADP)] se manifiestan durante la vida adulta en forma de ataques agudos del sistema nervioso y concentraciones mayores de uno o ambos de los precursores porfirínicos, ALA y PBG, razón por la cual se les clasifica como *porfirias agudas*. La quinta de origen hepático, que es la porfiria cutánea tardía (PCT), tiene como manifestaciones iniciales lesiones vesiculosas de la piel. La HCP y la VP también muestran manifestaciones en la piel semejantes a las de porfiria cutánea tardía.

Las porfirias eritropoyéticas, que son la congénita (*congenital erythropoietic porphyria*, CEP) y la protoporfiria (*erythropoietic protoporphyria*, EPP), se caracterizan por incremento del valor de porfirinas en médula roja y eritrocitos, y su manifestación inicial es la fotosensibilidad cutánea. Las lesiones de la CEP en la piel se asemejan a las de la PCT, pero suelen ser mucho más graves, en tanto que la EPP origina un tipo de fotosensibilidad no ampulosa, dolorosa y más inmediata. La EPP es la porfiria más común que origina síntomas antes de la pubertad. En promedio, 20% de los sujetos con EPP terminan por mostrar anormalidades menores en la función hepática, incluso 5% muestra complicaciones hepáticas que pueden ser letales.

DIAGNÓSTICO DE LAS PORFIRIAS

Es importante recurrir a algunos estudios específicos y sensibles de "primera línea" de laboratorio, siempre que los síntomas o los signos sugieran la existencia de una porfiria (cuadro 352-3). Si hay anormalidades extraordinarias en los resultados del estudio de primera línea habrá que realizar otro estudio más completo para definir el tipo de la enfermedad.

Porfirias agudas. Es importante que el médico sospeche la presencia de una porfiria aguda en un individuo con síntomas neuroviscerales después de la pubertad, como dolor abdominal y si la evaluación clínica inicial no sugiere otra causa, habrá que medir los precursores porfirínicos en orina (ALA y PBG) (fig. 352-2). Casi siempre aumenta el nivel de PBG durante los ataques agudos de AIP, HCP y VP, pero no se incrementa sustancialmente en otras enfermedades. Por esta razón, la cuantificación anterior es sensible y específica. Se debe realizar una cuantificación casera rápida de PBG en orina como el equipo Trace PBG (Trace America/Trace Diagnostics, Louisville, Colorado). Los resultados de muestras de orina obtenidas en el momento (micción aislada) son muy esclarecedores, porque se esperan durante los ataques agudos de porfiria incrementos extraordinarios en el nivel de PBG. Si se colecciona la orina durante 24 h puede retrasarse innecesariamente el diagnóstico. Es importante guardar parte de la muestra de orina de una sola

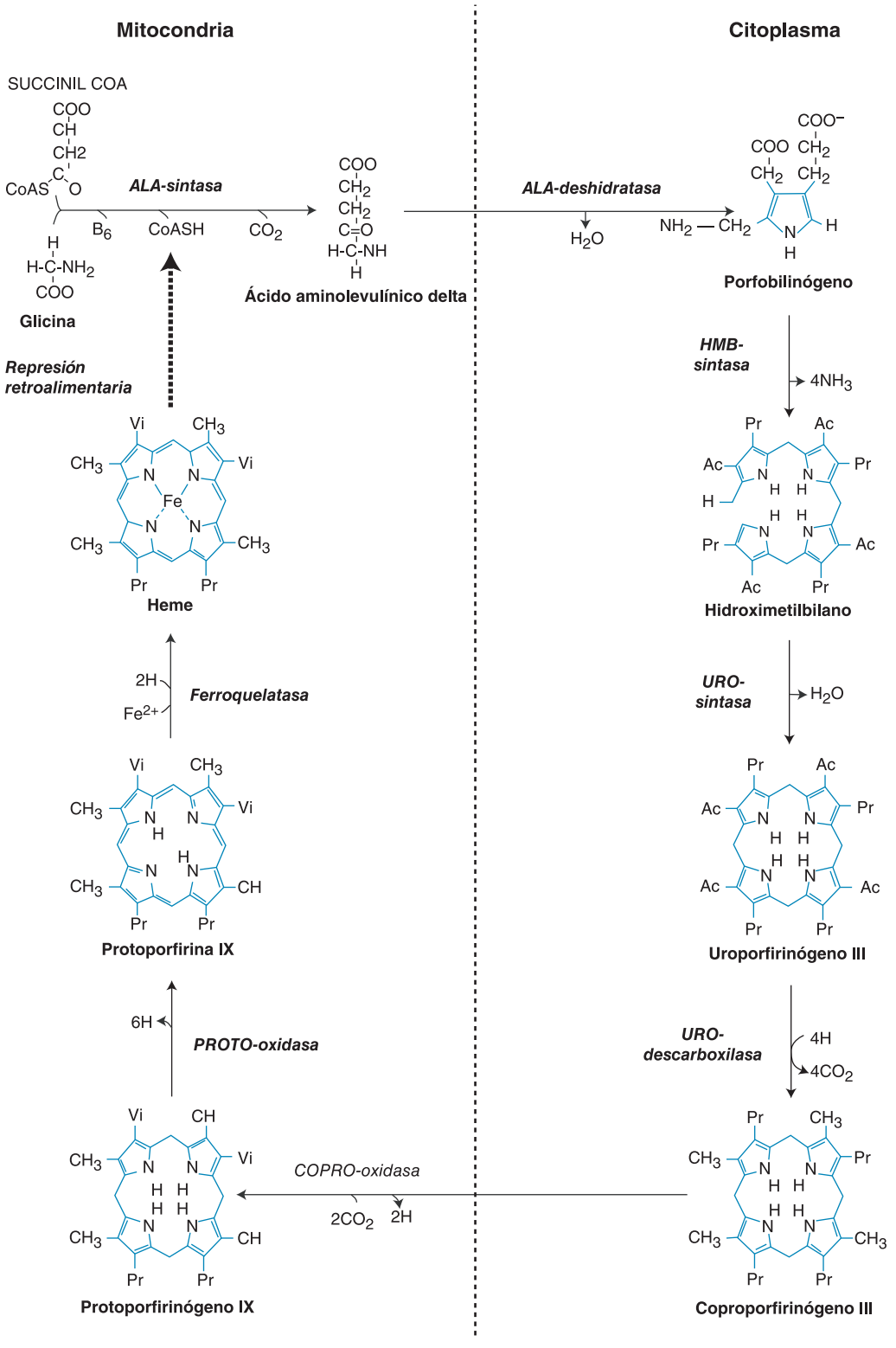

FIGURA 352-2. Vía de la biosíntesis de hemo que incluye las ocho enzimas y sus sustratos y productos. Cuatro de las enzimas están dentro de la mitocodria y las otras cuatro en el citosol.

micción para la cuantificación de ALA y PBG y así confirmar el resultado cualitativo de PBG y detectar a los pacientes de porfiria por deficiencia de ALAD. El valor de porfirinas en orina puede permanecer elevado durante un tiempo mayor que el de los precursores porfirínicos en HCP y VP. Por esa razón, es útil medir las porfirinas totales en la misma muestra de orina, sin olvidar que los incrementos en orina suelen ser inespecíficos. La cuantificación de porfirinas en orina no se debe utilizar como cribado porque pueden también aumentar en otras patologías como las hepatopatías crónicas y a veces el médico diagnostica equivocadamente un trastorno como porfiria, a partir de incrementos mínimos en las porfirinas de orina, los cuales carecen de significado diagnóstico. Tampoco es útil cuantificar la HMB-sintasa eritrocítica como estudio de primera línea en casos agudos, porque no permite diferenciar la forma latente de AIP, de la forma activa. Es más, la actividad enzimática no disminuye en todos los enfermos de AIP y nunca es deficiente en otras porfirias agudas.

Porfirias cutáneas. Las lesiones ampulosas de la piel causadas por porfiria casi siempre se acompañan de mayores concentraciones de porfirinas plasmáticas totales. Se prefiere el método fluorométrico, porque las porfirinas en el plasma en la VP están unidas en forma covalente en su mayor parte, a proteínas plasmáticas y quizá no se detecten tan fácilmente con cromatografía de líquidos a alta presión (*high pressure liquid chromatography*, HPLC). Los valores normales de las porfirinas en plasma aumentan un poco en individuos en la fase final de su nefropatía.

La cuantificación de las porfirinas plasmáticas totales por lo general permitirá detectar EPP, pero es más sensible la valoración de la protoporfirina

eritrocítica, aunque puedan observarse incrementos de ella en otras enfermedades. Por esta razón, el diagnóstico de EPP debe confirmarse al corroborar un incremento predominante en la protoporfirina libre y no la protoporfirina de cinc. Es difícil interpretar los datos de estudios de laboratorio, porque el término *protoporfirina eritrocítica libre* a veces representa en la realidad la protoporfirina de cinc.

Está justificada la realización de estudios más amplios si el primero arroja resultados positivos. El incremento notable de la PBG puede provenir de AIP, HCP o VP. Es importante diferenciar las porfirias agudas por medio de la cuantificación de la HMB-sintasa eritrocítica, las porfirinas en orina (por empleo de la misma muestra de orina de toma única), porfirinas fecales y también las plasmáticas. No se realizan de manera extensa las mediciones de COPRO-oxidasa ni de PROTO-oxidasa. Las porfirias que originan ampollas en la piel se diferencian al cuantificar las porfirinas en orina, heces y plasma. La confirmación del valor de DNA por demostración de las mutaciones causales es importante después de definir el diagnóstico por métodos bioquímicos y también porque permite estudios de tipo familiar. Se dan mayores detalles al respecto en las secciones que tratan cada tipo de porfiria.

Estudios para identificar la porfiria subclínica. Suele ser difícil diagnosticar o "descartar" la presencia de porfiria en individuos que han tenido síntomas sugestivos durante meses o años y en familiares de enfermos de porfirias agudas, porque los precursores de porfirina y las propias porfirinas pueden ser normales. A veces se necesitan pruebas más amplias y la consulta con un laboratorio y un médico especializado. Antes de valorar a los familiares debe corroborarse con certeza el diagnóstico de porfiria en el caso original y revisar los resultados de estudios de laboratorio, para orientar la selección de estudios que se practicarán en los miembros de la familia. Se repetirán las investigaciones, si es necesario, en el caso original o en otro miembro de la familia con porfiria confirmada. La identificación de una mutación patógena en el caso original facilita enormemente la detección de más portadores de mutaciones.

PORFIRIAS DE ORIGEN HEPÁTICO

Se advierten en particular en los ataques de trastornos neurológicos, en las cuatro porfirias agudas, incremento extraordinario en las concentraciones de precursores porfirínicos ALA o PBG, provenientes del hígado, pero cuantificados en plasma y orina. En la PCT, las porfirinas en exceso se acumulan inicialmente en el hígado y ocasionan en la piel las ampollas crónicas en áreas expuestas a la luz solar.

PORFIRIA POR DEFICIENCIA DE ALA-DESHIDRATASA

La ADP es una porfiria aguda rara de tipo autosómico recesivo de origen hepático causada por la deficiencia profunda de actividad de la ALA-deshidratasa. Se conocen sólo unos cuantos casos documentados, en niños y adultos jóvenes, donde se identificaron mutaciones génicas específicas; estos homocigotos afectados tuvieron menos de 10% de la actividad de ALA-deshidratasa normal en los eritrocitos, pero sus padres y familiares heterocigotos, ambos asintomáticos, tuvieron, en promedio, la mitad de los valores normales de actividad y no excretaron más ALA. Se desconoce la frecuencia de ADP, pero la frecuencia de sujetos heterocigotos con <50% de la actividad normal de ALA-deshidratasa fue, en promedio, de 2% en un estudio de tamizaje en Suecia. Se han identificado múltiples causas de deficiencia de la actividad de ALA-deshidratasa, pero es importante confirmar el diagnóstico de ADP por análisis mutacional.

Cuadro clínico. Las manifestaciones iniciales dependen del grado de actividad residual de deshidratasa de ALA. Cuatro de los seis pacientes corroborados fueron adolescentes varones con síntomas similares a los de AIP, incluidos dolor abdominal y neuropatía. Un paciente fue un lactante con la enfermedad más grave, que desde el nacimiento no se desarrolló ni creció normalmente. La etapa más temprana en que comenzó el problema y las manifestaciones más graves en este lactante reflejan una deficiencia más significativa de la actividad de la deshidratasa de ALA. Otro individuo terminó por mostrar una neuropatía motora aguda a los 63 años, que acompañó a un trastorno mieloproliferativo. Mostraba heterocigosidad respecto a una mutación de ALAD que probablemente estaba presente en los eritroblastos que pasaron por una fase de expansión clonal, a causa del cáncer de médula roja.

Diagnóstico. Todos los pacientes tuvieron incremento significativo de los valores plasmáticos y urinarios de ALA, de coproporfirina III en orina y de la actividad de ALAD en eritrocitos, menor de 10% de lo normal. Hay que incluir en el diagnóstico diferencial a la tirosinemia hereditaria de tipo 1 (deficiencia de acetoacetasa de fumaril) y la intoxicación por plomo, dado que la succinilacetona (que se acumula en la tirosinemia hereditaria y cuya estructura es similar a la de ALA) o el plomo inhiben la ALA-deshidratasa, incrementan en orina la excreción de ALA y coproporfirina y originan manifestaciones similares a las de las porfirinas agudas. Los heterocigotos no muestran signos clínicos ni excretan mayores cantidades de ALA, pero esta sustancia se puede detectar al demostrar valores intermedios de la actividad de ALA-deshidratasa eritrocítica o una mutación específica en el gen de ALAD. Actualmente, por medio de estudios moleculares de individuos con ADP se han identificado ocho mutaciones puntuales, dos mutaciones en el sitio de corte y empalme y deleción de dos bases en el gen de ALAD (*Human Gene Mutation Database*; *www.hgmd.org*). Los progenitores en cada caso no eran consanguíneos y el caso original heredó una mutación de ALAD diferente, de cada padre. El diagnóstico prenatal de este problema es posible por cuantificación de la actividad de deshidratasa de ALA, identificación de la mutación génica en vellosidades coriónicas o amniocitos cultivados o con ambas técnicas.

Rx PORFIRIA POR DEFICIENCIA DE DESHIDRATASA DE ALA

El tratamiento de los ataques agudos de la ADP es semejante al de la AIP (véase más adelante en este capítulo). El lactante con ataque muy grave que aludimos en párrafos anteriores fue tratado por medio de hiperalimentación y transfusiones periódicas de sangre, pero no mejoró con la hemina intravenosa y falleció después del trasplante de hígado.

PORFIRIA INTERMITENTE AGUDA

Este tipo de porfiria (de tipo hepático) es una enfermedad autosómica dominante que es consecuencia de la disminución de la actividad de sintasa de HMB, a la mitad de lo normal. La enfermedad está muy diseminada pero es especialmente común en la Península Escandinava y en Gran Bretaña. Su expresión clínica es muy variable y la activación de la enfermedad suele depender de factores ambientales u hormonales como fármacos o drogas, dieta y hormonas esteroides. Se pueden impedir los ataques si la persona evita la exposición a factores desencadenantes conocidos. En niños se han descrito también casos raros de AIP dominante homocigota (véase más adelante en este capítulo).

Cuadro clínico. Según expertos, los ataques agudos en AIP se explican por la inducción de la enzima hepática limitante de la velocidad de sintasa de ALA en sujetos heterocigotos con la mitad de la actividad de sintasa de HMB de lo normal. El problema permanece latente o asintomático en la mayoría de los sujetos heterocigotos respecto a mutaciones de sintasa de HMB, lo cual casi siempre ocurre antes de la pubertad. En individuos sin antecedentes de síntomas agudos es normal la excreción del precursor de porfirina, lo cual sugiere que la actividad de la sintasa de HMB hepática de la mitad de lo normal es suficiente y que no aumenta la actividad de la sintasa de ALA de origen hepático. En situaciones donde aumenta en el hígado la síntesis de hemo, se puede tornar un factor limitante la actividad de la sintasa de HMB de 50% de lo normal y pueden acumularse ALA, PBG y otros productos intermedios en la vía del hemo. Los factores desencadenantes comunes incluyen esteroides endógenos y exógenos, fármacos porfirinógenos, ingestión de alcohol y dietas hipocalóricas para adelgazar.

El hecho de que la AIP casi siempre permanezca latente antes de la pubertad, sugiere que para la expresión clínica son importantes los valores de hormonas esteroides propios de los adultos. Los síntomas son más frecuentes en mujeres y ello sugiere la participación de estrógenos o progestágenos. Es probable que los ataques premenstruales provengan de la progesterona endógena. Las porfirias agudas a veces son exacerbadas por los esteroides exógenos como los anticonceptivos orales que contienen progestágenos. Como dato sorprendente, la mujer suele tolerar de modo satisfactorio el embarazo, lo cual sugiere que algunos cambios metabólicos benéficos reducen los efectos de las altas concentraciones de progesterona. El **cuadro 352-4** incluye una lista parcial de los principales fármacos (y drogas) que son dañinos en la AIP (y también en HCP y VP). Se pueden obtener en sitios de Internet auspiciados por la *American Porphyria Foundation* (*www.porphyriafoundation.com*), la

CUADRO 352-4 FÁRMACOS NOCIVOS (RIESGOSOS) EN LA PORFIRIA

Porfirinógenos corroborados	Porfirinógenos probables		Porfirinógenos posibles		
Carbamazepina	Altretamina	Lidocaína	Aceclofenaco	Fluvoxamina	Pentifilina
Carisoprodol	Aminofilina	Limeciclina	Acitretina	Folitropina alfa y beta	Pentoxiverina
Cetoconazol	Amiodarona	Lopinavir	Acrivastina	Galantamina	Pizotifén
Clindamicina	Amitriptilina	Lutropina alfa	Alfuzosina	Glimepirida	Polidocanol
Cloranfenicol	Amlodipina	Meclozina	Anastrozol	Glipizida	Poliestradiol, fosfato
Dextropropoxifeno	Amprenavir	Medroxiprogesterona +estrógeno	Auranofin	Gonadorelina	Potásico, canrenoato
Didrogesterona	Aprepitant	Metirapona	Azelastina	Gramicidina	Pravastatina
Dihidralazina	Atorvastatina	Metoclopramida	Benzatropina	Guayfenesina	Prednisolona
Dihidroergotamina	Azatioprina	Metronidazol	Benzidamina	Hidrocortisona	Prilocaína
Drospirenona + estrógeno	Bosentán	Moxonidina	Betaxolol	Hidroxicarbamida	Proguanil
Espironolactona	Bromocriptina	Nandrolona	Bicalutamida	Hidroxicloroquina	Propafenona
Etonogestrel	Buspirona	Nefazodona	Biperiden	Ibutilida	Seudoefedrina + dexbromofeniramina
Fenitoína	Busulfán	Nelfinavir	Bupropión	Imatinib	Quilaia, extracto
Fenobarbital	Butilescopolamina	Nevirapina	Carvedilol	Indometacina	Quinagólido
Fosfofenitoína sódica	Cabergolina	Nifedipina	Cetobemidona + DDBA	Lamotrigina	Quinina
Hidralazina	Ceftriaxona + lidocaína	Nimodipina	Cetoconazol	Letrozol	Quinupristina + dalfopristina
Hidroxizina	Cerivastatina	Nitrazepam	Cetorolaco	Levodopa + benserazida	Reboxetina
Indinavir	Cetirizina	Noretisterona	Ciclandelato	Levonorgestrel, intrauterino	Repaglinida
Ketamina	Claritromicina	Nortriptilina	Ciclofosfamida	Levosimendan	Rizatriptán
Lidocaína	Clemastina	Oxcarbazepina	Ciclosporina	Lidocaína	Rofecoxib
Linestrenol	Clonidina	Oxitetraciclina	Ciproheptadina	Linezolid	Ropinirol
Linestrenol + estrógeno	Ciclizina	Paclitaxel	Cisaprida	Lofepramina	Ropivacaína
Mecilinam	Ciproterona	Paroxetina	Citalopram	Lomustina	Roxitromicina
Medroxiprogesterona	Colina, teofilinato	Pioglitazona	Clometiazol	Malatión	Sertralina
Megestrol	Danazol	Probenecid	Clomifeno	Maprotilina	Sevoflurano
Metilergometrina	Delavirdina	Progesterona, gel vaginal	Clomipramina	Mebendazol	Sibutramina
Metildopa	Desogestrel + estrógeno	Quinidina	Clopidogrel	Mefloquina	Sildenafil
Mifepristona	Diazepam	Rabeprazol	Clotrimazol	Melfalán	Sirolimús
Nicotínico, ácido/ meclozina/ hidroxizina	Dienogest + estrógeno	Raloxifeno	Clorambucil	Melperona	Sódico, aurotiomalato
Nitrofurantoína	Diclofenaco	Rifabutina	Clorciclizina + guayfenesina	Mepenzolato	Sódico, oleato + clorocimol
Noretisterona	Diltiazem	Riluzol	Cloroquina	Mepivacaína	Sulindac
Norgestimato + estrógeno	Difenhidramina	Risperidona	Clorprotixeno	Mercaptopurina	Sumatriptán
Orfenadrina	Disopiramida	Rosiglitazona	Clorzoxazona	Metadona	Tacrolimús
Pivampicilina	Disulfiram	Saquinavir	Coriónica, gonadotropina	Metilprednisolona	Tadalafil
Pivmecilinam	Drospirenona + estrógeno	Selegilina	Cortisona	Metixeno	Tegafur + uracilo
Primidona	Didrogesterona	Simvastatina	Dacarbazina	Metolazona	Telmisartán
Rifampicina	Ergoloide, mesilato	Sulfasalazina	Daunorrubicina	Metronidazol	Tioguanina
Ritonavir	Eritromicina	Telitromicina	Desogestrel	Mexiletina	Tioridazina
Sulfadiazina + trimetoprim	Estramustina	Teofilina	Diclorobenzil alcohol	Mianserina	Tolfenámico, ácido
Tamoxifén	Etopósido	Terbinafina	Ditranol	Midazolam	Tolterodina
Testosterona inyectable	Etosuximida	Terfenadina	Docetaxel	Minoxidil	Torsemida
Tiopental	Exemestano	Testosterona, parche transdérmico	Donepezil	Mirtazapina	Triamcinolona
Trimetoprim	Felbamato	Tetraciclina	Doxiciclina	Mitomicina	Trihexifenidilo
Valproico, ácido	Felodipina	Tiamazol	Ebastina	Mitoxantrona	Trimipramina
Venlafaxina	Fenozona + cafeína	Tibolona	Econazol	Moclobemida	Valeriana
Vinblastina	Fluconazol	Ticlopidina	Efavirenz	Montelukast	Venlafaxina
Vincristina	Flunitrazepam	Tinidazol	Escitalopram	Morfina + escopolamina	Vinblastina
Vindesina	Fluvastatina	Tiotepa	Esomeprazol	Multivitaminas	Vincristina
Vinorelbina	Glibenclamida	Topiramato	Estavudina	Mupirocina	Vindesina
Xilometazolina	Halotano	Topotecán	Estradiol/comprimidos	Nabumetona	Vinorelbina
Zaleplón	Hiosciamina	Toremifeno	Estriol/comprimidos	Nafarelina	Xilometazolina
Ziprasidona	Ifosfamida	Tramadol	Estriol/vaginal, crema o tableta	Naltrexona	Zaleplón
Zolmitriptán	Imipramina	Trimegestona + estrógeno	Estrógenos conjugados	Nateglinida	Ziprasidona
Zolpidem	Irinotecán	Verapamilo	Fenilpropanolamina + cinarizina	Nilutamida	Zolmitriptán
Zuclopentixol	Isoniazida	Voriconazol	Finasterida	Noscapina	Zolpidem
	Isradipina	Zidovudina/AZT	Flecainida	Omeprazol	Zuclopentixol
	Itraconazol		Flucloxacilina	Oxibutinina	
	Lamivudina + zidovudina		Fluoxetina	Oxicodona	
	Lansoprazol		Flupentixol	Pantoprazol	
	Lercanidipina		Flutamida	Papaverina	
	Levonorgestrel			Parecoxib	

Nota: basado en "Patient's and Doctor's Guide to Medication in Acute Porphyria". Swedish Porphyria Association and Porphyria Centre, Sweden. Consultar también el website Drug Database for Acute Porphyrias *(www.drugs-porphyria.com)* para una lista identificable de fármacos seguros y riesgosos.

European Porphyria Initiative (*www.porphyria-europe.org*) y la *Drug Database for Acute Porphyrias website* (*www.drugs-porphyria.com*) listas extensas de fármacos inseguros y seguros. La menor ingesta de alimentos calóricos y carbohidratos, como a veces se observa en el caso de enfermedades o en intentos de adelgazamiento, pueden intensificar la excreción de precursores de porfirina e inducir ataques de porfiria. La mayor ingesta de carbohidratos puede reducir los ataques. Los estudios en un modelo murino de AIP, con inactivación génica, indican que el gen de ALAS1 hepático es regulado por el coactivador 1α del receptor gamma activado por el proliferador de peroxisomas (PGC-1α). El PGC-1α hepático es inducido por el ayuno, que a su vez activa la transcripción de ALAS1, con lo cual surge una mayor biosíntesis de hemo. El dato anterior sugiere un vínculo importante entre el estado nutricional y los ataques de porfirias agudas, que pueden ser desencadenados por infecciones, cirugías y etanol.

Los síntomas neuroviscerales rara vez surgen antes de la pubertad y suelen ser inespecíficos; por esta razón el médico necesita tener una fuerte sospecha para definir el diagnóstico. La enfermedad puede ser incapacitante, aunque rara vez es letal. El dolor abdominal, que es el síntoma más común, suele ser constante y poco localizado pero puede tener características de cólico. Es frecuente identificar íleo adinámico, distensión abdominal y disminución de los ruidos intestinales. Sin embargo, puede haber intensificación de los ruidos y diarrea; pero por lo regular no se identifican o son leves. Generalmente no existe hiperestesia abdominal, fiebre o leucocitosis porque los síntomas son de índole neurológica y no inflamatoria. Son características las náuseas, vómito, estreñimiento, taquicardia, hipertensión, síntomas psíquicos, dolor en las extremidades, cabeza, cuello o tórax; debilidad muscular; pérdida sensitiva; disuria y retención de orina. La taquicardia, hipertensión, inquietud, temblores y la hiperhidrosis provienen de la hiperactividad simpática.

La neuropatía periférica es causada por degeneración axónica (y no por desmielinización) y afecta predominantemente a las motoneuronas. No se desencadena neuropatía grave en todos los ataques agudos. Los síntomas abdominales por lo general son intensos. La neuropatía motora afecta al inicio a los músculos proximales, muy a menudo en los hombros y los brazos. El curso y el grado de los ataques son variables y a veces pueden ser focales y afectar a los pares craneales. En el comienzo los reflejos tendinosos profundos son normales o hiperactivos, pero pueden disminuir o faltar conforme progresa la neuropatía. Son menos notables los cambios sensitivos como las parestesias y la insensibilidad. Puede evolucionar hasta la parálisis respiratoria y bulbar y la muerte, si se hacen tardíamente el diagnóstico y el tratamiento. La muerte repentina puede ser consecuencia de hiperactividad simpática y de arritmias cardiacas.

En los ataques agudos se observan síntomas psíquicos como ansiedad, insomnio, depresión, desorientación, alucinaciones o paranoia. Las convulsiones pueden provenir de efectos neurológicos o de hiponatriemia. El tratamiento de las convulsiones es difícil, porque muchos de los anticonvulsivos exacerban la AIP (el clonazepam puede ser más inocuo que la fenilhidantoína o los barbitúricos). La hiponatriemia es consecuencia de la afección hipotalámica y de la secreción inapropiada de vasopresina o de depleción de electrólitos por vómito, diarrea, ingesta deficiente o pérdida excesiva de sodio por riñones. También puede haber hipertensión persistente y deterioro de la función renal. Una vez que cede el ataque puede desaparecer el dolor abdominal en término de horas y las paresias comienzan a mejorar en término de días aunque pueden seguir mejorando en el curso de años.

La AIP dominante homocigota es una forma rara de AIP en la cual los individuos heredan las mutaciones de HMBS de cada uno de sus padres heterocigotos y por este motivo tienen muy baja actividad enzimática (<2%). La enfermedad ha sido descrita en una joven holandesa, en dos hermanos ingleses y en un niño español. En estos pacientes homocigotos afectados, la sintomatología inicial en la lactancia incluyó retraso del crecimiento y del desarrollo, cataratas bilaterales, hepatoesplenomegalia o ambas. Hubo incremento notable en las concentraciones de ALA y PBG en orina. Todos los pacientes tuvieron mutaciones de HMBS (R167W, R167Q y R172Q) y se localizaron en el exón 10, separadas por cinco bases. Los estudios de resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI) encefálica en niños con AIP homocigota han sugerido que predominantemente hay lesión de la sustancia blanca, que muestra mielinización posnatal, en tanto que las evaluaciones ulteriores indicaron que los mielinizados en fase prenatal eran normales. Muchos de los niños con AIP homocigota fallecieron a temprana edad.

Diagnóstico. Los niveles de ALA y PBG aumentan sustancialmente en plasma y orina, en particular durante los ataques agudos y se normalizan sólo después de una latencia duradera. Por ejemplo, la excreción de PBG en orina durante un ataque suele ser de 50 a 200 mg/24 h (220 a 880 µmol/24 h) [cifras normales, 0 a 4 mg/24 h (0 a 18 µmol/24 h)] y la excreción de ALA por orina es de 20 a 100 mg/24 h (150 a 760 µmol/24 h) [normal, 1 a 7 mg/24 h (8 a 53 µmol/24 h)]. Los valores suelen permanecer altos después de que ceden los síntomas, razón por la cual el diagnóstico de un ataque agudo en un individuo con AIP corroborada por estudios bioquímicos se basa más bien en los signos clínicos. Después de la administración de hemina intravenosa disminuyó extraordinariamente la excreción de ALA y PBG. El hecho de que la concentración de PBG en orina sea normal antes de administrar hemina descarta eficazmente AIP como causa de los síntomas actuales. Los valores de porfirinas en heces suelen ser normales o aumentan muy poco en AIP, a diferencia de lo observado en la HCP y VP. Muchos heterocigotos con deficiencia de sintasa de HMB sin antecedentes de síntomas tienen excreción de ALA y PBG normales por orina. Por esto, la cuantificación de sintasa de HMB en los eritrocitos o, mejor, la detección de la mutación de HMBS familiar permitirá diagnosticar a miembros de la familia asintomáticos.

La deficiencia enzimática es detectable en eritrocitos de muchos de los heterocigotos con AIP. La actividad es mayor en los eritrocitos jóvenes y por ello puede aumentar dentro de los límites normales si se identifica la eritropoyesis por alguna patología coexistente. Además, los pacientes que tienen mutaciones de HMBS en el comienzo del codón de traducción del exón 1 y del intrón 1 del sitio donante del empalme 5′ tienen valores enzimáticos normales en los eritrocitos y deficiencia de la actividad únicamente en tejidos no eritroides; esto es porque las formas de la sintasa de HMB eritroide y no eritroide (actividad interna) son codificados por un solo gen que tiene dos sitios promotores. En la AIP se han identificado más de 240 mutaciones de HMBS como la de tipo de sentido equivocado, sin sentido y de empalme, y muchas se han detectado sólo en una o pocas familias (*Human Gene Mutation Database*, *www.hgmd.org*). El diagnóstico prenatal de un feto en riesgo se puede realizar por medio del cultivo de células amnióticas o vellosidades coriónicas. Sin embargo, estos métodos rara vez se realizan, porque suele ser favorable el pronóstico de personas con las mutaciones de sintasa de hidroximetilbilano.

Rx PORFIRIA INTERMITENTE AGUDA

En los ataques agudos se necesitan a veces analgésicos narcóticos para aliviar el dolor abdominal y las fenotiazinas son útiles para la náusea, el vómito, la ansiedad y la inquietud. Se puede administrar hidrato de cloral para tratar el insomnio y las benzodiazepinas probablemente sean inocuas en dosis pequeñas si se necesita un tranquilizante menor. Puede ser eficaz una carga inicial de carbohidratos, por lo general con una solución glucosada intravenosa (como mínimo 300 g/100 ml/día) en los ataques agudos de poca intensidad de la porfiria (sin paresias, hiponatriemia ni otros elementos). La hemina intravenosa es más eficaz y la respuesta es más lenta si se retrasa el tratamiento; por esto, ya no se recomienda iniciar la administración de hemina en un ataque grave, sólo después de que no se obtuvieron buenos resultados en un lapso de prueba con solución intravenosa de glucosa durante varios días. La hemina debe utilizarse al inicio, contra ataques graves y en ataques leves que no mejoran con la solución de saturación o carga de carbohidratos en término de uno a dos días. El régimen habitual incluye 3 a 4 mg de hemo/kg de peso en forma de hematina liofilizada (Ovation Pharmaceuticals), albúmina de hemo (hematina reconstituida con albúmina humana) o arginato de hemo (Orphan Europe) en venoclisis diaria durante cuatro días. El arginato y la albúmina de hemo muestran estabilidad química y menor propensión a que la hematina produzca flebitis o tenga un efecto anticoagulante. La recuperación dependerá de la magnitud del daño neuronal y por lo regular es rápida si se inicia en forma temprana la terapia. La recuperación después de una neuropatía motora grave obliga a veces a que transcurran meses o años. La identificación y la anulación de los factores desencadenantes pueden acelerar la recuperación después de un ataque y evitar los futuros. Los factores desencadenantes por lo regular son múltiples y la eliminación de uno o varios acelera la recuperación y evita los ataques futuros. Es posible evitar los ataques frecuentes durante la fase luteínica del ciclo menstrual por medio de un análogo de la hormona liberadora de gonadotropina, que evita la ovulación y la producción de progesterona.

El riesgo a largo plazo de hipertensión y nefropatía crónica aumenta en caso de AIP. En algunos pacientes se han obtenido buenos resultados con el trasplante renal. Es frecuente observar anormalidades crónicas de poca intensidad en los estudios de función hepática y aumenta el riesgo de carcinoma hepatocelular. Se recomienda practicar como mínimo cada año estudios imagenológicos de hígado para la detección temprana de estos tumores.

Se hizo un trasplante alógeno de hígado en una joven de 19 años heterocigota con AIP que mostró 37 ataques agudos en los 29 meses anteriores al injerto. Después de la cirugía, los valores de ALA y BPG en orina se normalizaron en un lapso de 24 h y no mostró ataques neurológicos agudos durante más de 18 meses después de colocado el injerto. El trasplante de hígado conlleva riesgos y es mejor no pensar en él como un tratamiento rutinario de las porfirias agudas.

PORFIRIA CUTÁNEA TARDÍA (PCT)

Este tipo de porfiria, que es la más común de todas, puede ser esporádica (tipo 1) o familiar (tipos 2 y 3) y también surgir después de exposición a los hidrocarburos aromáticos halogenados. La URO-descarboxilasa hepática muestra deficiencia en todos los tipos de PCT y para que se manifiesten los signos clínicos debe ser importante la deficiencia de esta enzima (casi 20% de la actividad normal o incluso menos); por lo general se le atribuye a la generación de un inhibidor de URO-descarboxilasa específicamente en el hígado. Se sospecha que la disminución es causada por la generación de este inhibidor, particularmente en el hígado, en presencia de hierro y en situaciones de estrés oxidativo, aunque habría que identificarlo y aislarlo.

La mayor parte de los pacientes con PCT (en promedio 80%) no tienen mutaciones de UROD y, según se sabe, muestran la enfermedad esporádica (tipo 1) o tipo 3 si hay afección a familiares. Los individuos con PCT que son heterocigotos respecto a las mutaciones de UROD, tienen la forma familiar de PCT (tipo 2). En ellos, heredar una mutación de UROD de uno de los progenitores hace que disminuya a la mitad de lo normal la actividad enzimática en el hígado y en todos los demás tejidos, lo cual es un factor predisponente importante, pero por sí mismo no basta para causar la sintomatología de la PCT. Otros factores genéticos y ambientales contribuyen a la susceptibilidad de todos los tipos de PCT. Es poca la penetrancia de este rasgo genético, y por ello muchos individuos con PCT de tipo familiar no tienen el antecedente familiar de la enfermedad. La porfiria hepatoeritropoyética (*hepatoerythropoietic porphyria*, HEP) es una forma autosómica recesiva de porfiria que es consecuencia de la extraordinaria deficiencia generalizada de la actividad de URO-descarboxilasa, con síntomas clínicos desde la niñez.

Cuadro clínico. El signo clínico más importante (fig. 352-3) es la aparición de ampollas en la piel, con mayor frecuencia en el dorso de la mano. Las ampollas se rompen y forman costra y al final quedan zonas de atrofia y cicatriz. Las lesiones también pueden aparecer en antebrazos, cara, piernas y pies. La friabilidad de la piel y las pequeñas pápulas blancas llamadas milios son frecuentes, en particular en el dorso de las manos y de los dedos. En las mujeres son especialmente molestas la hipertricosis y la hiperpigmentación, particularmente de la cara. A veces la piel en zonas expuestas a la luz solar muestra engrosamiento extraordinario, con cicatrices y calcificación que imitan la esclerosis generalizada. En esos casos pueden no aparecer las manifestaciones neurológicas.

Es posible identificar clínicamente diversos factores de susceptibilidad además de las mutaciones de UROD heredadas en la PCT de tipo 2 y pueden modificar el tratamiento; algunas son hepatitis C, VIH, consumo excesivo de alcohol, mayores concentraciones de hierro y estrógenos. La importancia del exceso de hierro en el hígado como factor desencadenante lo destaca el hecho de que en individuos con los tipos 1 y 2 de PCT (cap. 351) aumentan la incidencia de las mutaciones frecuentes que originan hemocromatosis, que son las mutaciones del gen de hemocromatosis (HFE) C282Y y H63D. El consumo excesivo de alcohol es un factor contribuyente identificado desde hace mucho, así como lo es el consumo de estrógeno en mujeres. Es probable que VIH constituya un factor de riesgo independiente aunque menos frecuente y a semejanza de la hepatitis C, no aparece aislado. Los múltiples factores de susceptibilidad que al parecer actúan de manera sinérgica se identifican en el paciente individual de PCT. Los individuos con PCT de manera característica tienen alguna hepatopatía crónica y a veces cirrosis y están en riesgo de tener carcinoma hepatocelular. Varias sustancias químicas también inducen PCT; en la zona oriental de Turquía en el decenio de 1950 surgió una epidemia de PCT como consecuencia de la contaminación del trigo con el fungicida hexaclorobenzeno. La PCT también aparece después de la exposición a otras sustancias como diclofenoles y triclorofenos y 2,3,7,8-tetraclorodibenzeno-(*p*)-dioxina (TCDD, dioxina).

FIGURA 352-3. Lesiones cutáneas típicas en una persona con porfiria cutánea tardía. En el dorso de la mano del paciente con PCT se identifican lesiones crónicas con costras que son consecuencia de ampollas por fotosensibilidad. (*Con autorización del Dr. Karl E. Anderson.*)

Diagnóstico. La concentración de porfirinas aumenta en el hígado, el plasma, la orina y las heces. Puede haber incremento leve del nivel de ALA en orina, pero el de PBG es normal. Las porfirinas en orina comprenden más bien la uroporfirina y la porfirina heptacarboxilada, con menores cantidades de coproporfirina y porfirinas hexacarboxilada y pentacarboxilada. También aumentan los valores plasmáticos de porfirinas y por medio de la detección fluorométrica en plasma diluido, con pH neutro, es posible diferenciar en forma rápida entre VP y PCT (cuadro 352-3). Tiene valor diagnóstico respecto a la deficiencia de URO-descarboxilasa hepática la presencia de isocoproporfirinas, que aumentan en las heces y a veces en plasma y orina.

La PCT de tipo 2 y la HEP deben ser diferenciadas de los tipos 1 y 3, por una menor concentración de URO-descarboxilasa en los eritrocitos. La actividad de esta enzima en el hígado, eritrocitos y fibroblastos cutáneos cultivados en PCT de tipo 2, en promedio, es la mitad de lo normal en los sujetos afectados y en familiares con la enfermedad latente. En la HEP hay deficiencia extraordinaria de la actividad de UROD y los valores típicos son de 3 a 10% de lo normal. Se han identificado en el gen de UROD más de 65 mutaciones (*Human Gene Mutation Database*; *www.hgmd.org*). De las mutaciones incluidas en esta base de datos, 57.4% tuvieron sentido equivocado, 0.7% no tuvieron sentido y 13.1% fueron mutaciones en sitios de empalme. Muchas de la mutaciones de UROD se han identificado solamente en una o dos familias.

℞ PORFIRIA CUTÁNEA TARDÍA

Es importante interrumpir el consumo de bebidas alcohólicas, estrógenos, suplementos de hierro y de ser posible, de cualquier fármaco que exacerbe la enfermedad. Esta medida no siempre logra la mejoría. Casi siempre se logra una respuesta completa con el tratamiento habitual, que son las flebotomías repetidas, para así reducir el nivel de hierro en hígado. Es posible extraer cada una a dos semanas 450 ml de sangre. El objetivo es disminuir poco a poco el exceso de hierro hepático hasta que la ferritina sérica alcance los límites normales inferiores. En muchos casos la sobrecarga de hierro no es muy grande y por ello a veces se logra remisión después de cinco o seis flebotomías. Sin embargo, se necesitan más tratamientos en individuos con PCT y hemocromatosis, para que sus niveles de hierro sean menores de los límites normales. Para corroborar la mejoría de la PCT es muy cómodo medir en forma seriada las concentraciones plasmáticas totales de porfirina, que se normalizan después de algún tiempo de alcanzado el nivel prefijado de ferritina. Es importante medir con gran detenimiento los valores de hemoglobina o los valores hematócritos y la ferritina sérica para evitar que surjan ferropenia y anemia. Después de lograda la remisión, quizá ya no se necesite la flebotomía continua. Se hacen evaluaciones seriadas de las concentraciones plasmáticas de porfirina a intervalos de seis a 12 meses para detección temprana de recidivas que se tratarán con flebotomías adicionales.

Si la flebotomía está contraindicada o la persona no la tolera, otra posibilidad es iniciar un régimen a base de cloroquina o hidroxicloroquina en dosis bajas, que forman complejos con las porfirinas en exceso y estimulan su excreción. Habrá que administrar dosis pequeñas (como 125 mg de fosfato de cloroquina dos veces por semana), ya que las dosis habituales inducen incrementos transitorios y a veces extraordinarios en la fotosensibilidad y el daño hepatocelular. Por medio de estudios imagenológicos del hígado es posible diagnosticar o descartar carcinoma hepatocelular como complicación. El tratamiento de la PCT en sujetos con nefropatía terminal se facilita con la administración de eritropoyetina.

COPROPORFIRIA HEREDITARIA

La HCP es una porfiria autosómica dominante de origen hepático que es consecuencia de la actividad seminormal de COPRO-oxidasa. La sintomatología inicial incluye ataques agudos, como se observa en la AIP. También puede haber fotosensibilidad cutánea, aunque es menos frecuente en la VP. Los individuos con HCP pueden tener ataques agudos y fotosensibilidad cutánea juntos o por separado. La HCP es menos frecuente que la AIP y la VP. La HCP dominante homocigota y harderoporfiria, una variante identificada por estudios bioquímicos de HCP, tiene sintomatología inicial desde la niñez (véase más adelante en este capítulo).

Cuadro clínico. La HCP está influida por los mismos factores que originan los ataques de la AIP. La enfermedad es latente antes de la pubertad y los síntomas, que son prácticamente idénticos a los de la AIP, son más frecuentes en mujeres. Por lo regular la HCP es menos intensa que la AIP. Las ampollas cutáneas son idénticas a las de PCT y VP y comienzan en la niñez en casos homocigotos raros.

Diagnóstico. La COPRO III aumenta extraordinariamente en la orina y las heces en la enfermedad sintomática y suele persistir particularmente en las heces cuando ya no hay síntomas. Aumentan los niveles de ALA y PBG en orina (pero menos que en la AIP) en los ataques agudos, aunque pueden normalizarse con mayor rapidez que en la AIP al mostrar resolución los síntomas. Las porfirinas plasmáticas suelen ser normales o con incremento leve, pero pueden ser mayores en casos donde hay lesiones de la piel. El diagnóstico de HCP se puede confirmar fácilmente por incremento en la cantidad de porfirinas en heces, que comprende casi por completo COPRO III y que permite diferenciarla de otras porfirias. El incremento en la relación de COPRO III/COPRO I en heces es útil para detectar casos latentes.

El diagnóstico se confirma por cuantificación de la actividad de COPRO-oxidasa, pero no siempre se practican los métodos para cuantificar esta enzima mitocondrial y para ello se necesitan células que no sean eritrocitos. Se ha clonado el gen de CPOX y se han identificado en sujetos no emparentados más de 35 mutaciones, de las cuales 66% tienen sentido equivocado (*Human Gene Mutation Database*; *www.hgmd.org*).

℞ COPROPORFIRIA HEREDITARIA

Los síntomas neurológicos se tratan como se hace en la AIP (véase antes en este capítulo). La flebotomía y la cloroquina son ineficaces cuando existen lesiones de la piel.

PORFIRIA MIXTA (VP)

La VP es una porfiria autosómica dominante de origen hepático que es consecuencia de la actividad deficiente de la PROTO-oxidasa, la séptima enzima en la vía del hemo y su sintomatología inicial incluye síntomas neurológicos, fotosensibilidad o ambas. La VP es particularmente frecuente en Sudáfrica, donde tres personas de cada 1 000 blancos tienen el trastorno. Muchos son descendientes de una pareja que emigró de Holanda a este país en 1688. En otros países la VP es menos común que la AIP. Se han notificado casos raros de VP dominante homocigota que apareció desde la niñez por medio de síntomas cutáneos.

Cuadro clínico. La sintomatología inicial de la VP puede ser fotosensibilidad de la piel, crisis neurovisceral agudas o ambas alteraciones. En dos grandes estudios de individuos con VP, 59% tuvieron sólo lesiones de la piel, 20% solamente ataques agudos y 22%, ambos componentes. Los ataques agudos son idénticos a los de la AIP y son desencadenados por los mismos factores que actúan en la AIP (véase antes en este capítulo). Las ampollas en la piel son semejantes a las que aparecen en la PCT, pero más difíciles de tratar y por lo general duran más. La VP homocigota se acompaña de fotosensibilidad, síntomas neurológicos y perturbaciones del desarrollo, como retardo del mismo en lactantes o niños; en todos los casos aumentan los valores de protoporfirina-cinc en eritrocitos, signo característico en todas las porfirias homocigotas descritas hasta el momento.

Diagnóstico. Los niveles de ALA y PBG en orina aumentan durante los ataques agudos y pueden normalizarse con mayor rapidez que en el caso de la AIP. Son más persistentes los incrementos de la protoporfirina fecal y de COPRO III y también de COPRO III en orina. También aumentan los valores plasmáticos de porfirina, particularmente cuando hay lesiones cutáneas. Es posible diferenciar rápidamente la VP de las demás porfirias al explorar el espectro de emisión fluorescente de porfirinas en plasma con pH neutro, porque la VP tiene un pico peculiar de fluorescencia con pH neutro.

En la actualidad se han practicado ampliamente las mediciones de actividad de PROTO-oxidasa en fibroblastos o linfocitos cultivados. Se han identificado en el gen PPOX de sujetos no emparentados con VP (*Human Gene Mutation Database*; *www.hgmd.org*) unas 130 mutaciones. La mutación con sentido equivocado R59W es común en muchos sudafricanos con VP de origen holandés. En sujetos ingleses y franceses con VP fueron frecuentes cinco mutaciones con sentido equivocado; sin embargo, muchas de ellas se identificaron sólo en una o dos familias.

℞ PORFIRIA MIXTA

Los ataques agudos son tratados como en la AIP y habrá que iniciar tempranamente en todos ellos la administración de hemina. Salvo evitar la exposición a la luz solar, son escasas las medidas eficaces para tratar las lesiones de la piel. No son útiles el caroteno beta, la flebotomía ni la cloroquina.

PORFIRIAS ERITROPOYÉTICAS

En este tipo de porfirias, las porfirinas en exceso desde los precursores eritrocíticos de médula roja son transportadas por el plasma a la piel y originan fotosensibilidad en ella.

ANEMIA SIDEROBLÁSTICA LIGADA AL X (XLSA)

Esta patología es consecuencia de la actividad deficiente de la forma eritroide de sintasa de ALA y se acompaña de eritropoyesis ineficaz, debilidad y palidez.

Cuadro clínico. En forma típica, los varones con XLSA terminan por mostrar anemia hemolítica refractaria, palidez y debilidad durante la lactancia; también muestran hiperesplenismo secundario, sobrecarga de hierro y a veces presentan hemosiderosis. La gravedad depende del nivel de la actividad residual de sintasa de ALA eritroide y de la reactividad de la mutación específica, a los suplementos de 5′-fosfato de piridoxal (véase más adelante en este capítulo). En los frotis de sangre periférica se identifica anemia hipocrómica, microcítica con anisocitosis, poiquilocitosis y policromasia notables; los leucocitos y las plaquetas tienen aspecto normal. Disminuye el contenido de hemoglobina y también lo hacen el volumen corpuscular medio y la concentración corpuscular media de hemoglobina. Recientemente se han señalado casos de individuos con enfermedad más benigna de comienzo tardío.

Diagnóstico. El examen de médula ósea muestra hipercelularidad con desplazamiento de la imagen de Arneth a la izquierda y eritropoyesis megaloblástica, con maduración anormal. Se observan diversos sideroblastos que captan el azul de Prusia. Son normales los valores de precursores porfirínicos en orina y de porfirinas en orina y heces. En la médula roja disminuye la concentración de sintasa de ALA eritroide, pero esta enzima es difícil de medir si es normal la enzima sintasa de ALA no eritroide. Para el diagnóstico definitivo se necesita la demostración de mutaciones en el gen de ALAS eritroide.

℞ ANEMIA SIDEROBLÁSTICA LIGADA AL X

La anemia profunda puede mejorar con los suplementos de piridoxina; este cofactor es esencial para la actividad de sintasa de ALA y en varios individuos que reaccionaron a la terapia se han identificado mutaciones en el sitio de unión de la enzima con piridoxina. Es posible eliminar o disminuir la frecuencia de transfusiones si se administran suplementos del cofactor. Los individuos que no reaccionan quizá dependan de transfusiones y necesitan quelantes.

PORFIRIA ERITROPOYÉTICA CONGÉNITA (CEP)

Este tipo de porfiria, conocida también como enfermedad de Günther, es una enfermedad autosómica recesiva que proviene de la deficiencia extraordinaria (pero no la ausencia) de la actividad de URO-sintasa y la acumulación resultante de los isómeros de uroporfirina I y coproporfirina I. La CEP se acompaña de anemia hemolítica y lesiones cutáneas.

Cuadro clínico. La fotosensibilidad cutánea intensa comienza desde los inicios de la lactancia. La piel en zonas expuestas a la luz solar es friable y las ampollas y vesículas fácilmente se rompen e infectan. Una característica es el engrosamiento de la piel, la hipopigmentación y la hiperpigmentación focales y la hipertricosis de la cara y las extremidades. La infección secundaria de las lesiones en la piel puede ocasionar desfiguración de la cara y las manos. Las porfirinas se depositan en dientes y en huesos y con frecuencia estos últimos tienen color pardo rojizo y muestran fluorescencia al entrar en contacto con la luz ultravioleta de onda larga. La hemólisis probablemente proviene del incremento notable de las porfirinas eritrocíticas y ocasiona esplenomegalia. Se han descrito casos de adultos con la forma menos intensa de la enfermedad.

Diagnóstico. La uroporfirina y la coproporfirina (en su mayor parte isómeros de tipo I) se acumulan en la médula ósea, eritrocitos, plasma, orina y

heces. La porfirina predominante en las heces es la coproporfirina I. El diagnóstico de CEP se confirma al demostrar extraordinaria deficiencia de la actividad de URO-sintasa, la identificación de mutaciones específicas del gen UROS o la presencia de ambos factores. La enfermedad se puede detectar en el feto al medir las porfirinas en líquido amniótico y la actividad de URO-sintasa en células amnióticas o vellosidades coriónicas en cultivo o por detección de mutaciones en el gen específico de la familia. Los análisis moleculares de los alelos mutantes de más de 50 personas no emparentadas han indicado la presencia de 35 mutaciones en el gen de UROS, incluidas cuatro en el promotor eritroide específico de este gen. En la CEP se identifican correlaciones de genotipo/fenotipo.

℞ PORFIRIA ERITROPOYÉTICA CONGÉNITA

Los casos graves obligan a realizar transfusiones contra la anemia. Las transfusiones por largo tiempo con sangre suficiente para suprimir la eritropoyesis son eficaces para disminuir la producción de porfirina, aunque originan sobrecarga de hierro. La esplenectomía puede reducir la hemólisis y la necesidad de transfusiones. Es importante proteger a la persona de la luz solar y de pequeños traumatismos de la piel. Pudiera tener alguna utilidad el caroteno beta. Es importante tratar inmediatamente las infecciones bacterianas. Recientemente han sido eficaces los trasplantes de médula ósea y de sangre del cordón umbilical en algunos niños que dependen de transfusiones y han sentado las bases teóricas para la terapia de genes de blastos.

PROTOPORFIRIA ERITROPOYÉTICA (EPP)

Se trata de un trastorno hereditario que es consecuencia de la deficiencia parcial de actividad de ferroquelatasa, la última enzima en la vía de biosíntesis del hemo. La EPP es la porfiria eritropoyética más frecuente en niños y después de la PCT ocupa el segundo lugar en los adultos. Los sujetos con EPP tienen actividad de ferroquelatasa incluso de 15 a 25% en linfocitos y fibroblastos cultivados. La protoporfirina se acumula en los reticulocitos de médula roja y después aparece en plasma, es captada por el hígado y excretada por la bilis y las heces. Las protoporfirinas transportadas en la piel originan fotosensibilidad no ampollosa. En muchos de los enfermos sintomáticos (en promedio, 90%) se combina una mutación incapacitante (es decir, causal) en un alelo de FECH, con una alteración de un solo nucleótido del intrón 3 (IVS3) (en promedio 10% de sujetos blancos normales), que es relativamente común (IVS3-48T→C), en el alelo normal, con lo cual disminuyen las cantidades de la enzima normal. En unas cuantas familias se han identificado dos mutaciones de FECH y un perfil de herencia autosómico recesivo.

Cuadro clínico. La fotosensibilidad cutánea, diferente de la observada en otras porfirias, suele comenzar en la niñez e incluye dolor, enrojecimiento y prurito en término de minutos de exposición a la luz solar **(fig. 352-4)**. Esta alteración se acompaña de incrementos sustanciales en el valor de protoporfirina eritrocítica y afecta solamente a individuos con genotipos que originan actividades de ferroquelatasa menores de 35% de lo normal. Pocas veces hay lesiones vesiculosas. Poco después de la exposición a la luz solar hay rubor, edema, ardor y prurito que se asemejan a los del angioedema. Los síntomas quizá parezcan no guardar proporción con las lesiones cutáneas visibles. En 10% de los enfermos hay vesículas y ampollas escasas. Algunos cambios crónicos en la piel son liquenificación, seudovesículas coriáceas, grietas en labios y cambios en uñas. Rara vez hay cicatrices profundas y también son raros los cambios en los pigmentos, la friabilidad y el hirsutismo. Salvo que surjan complicaciones de índole hepática o de otro tipo, siempre son extraordinariamente estables en el curso de los años en muchos individuos los valores de protoporfirina y los síntomas de la fotosensibilidad. Los factores que exacerban las porfirias de tipo hepático intervienen muy poco o no lo hacen en protoporfiria eritropoyética.

La fuente primaria de las protoporfirinas en exceso son los reticulocitos de médula roja. La protoporfirina eritrocítica es libre (no forma complejos con cinc) y más bien está unida a la hemoglobina. En el plasma, la protoporfirina está ligada a la albúmina. Por lo general no aparecen la hemólisis ni la anemia o son leves.

La EPP es una porfiria eritropoyética, pero incluso 20% de los individuos que la padecen tienen a veces anormalidades de poca monta en la función hepática y aproximadamente en 5% de ellos la acumulación de protoporfirinas origina hepatopatía crónica que puede evolucionar y llegar a la insuficiencia del hígado y la muerte. La protoporfirina es insoluble y sus cantidades excesivas forman estructuras cristalinas en los hepatocitos (fig. 352-4) y con ello disminuye la corriente de bilis hepática. Los estudios en el modelo murino de EPP han indicado que la bilis tóxica puede dañar el epitelio de los conductos biliares y originar fibrosis de tales vías. De este modo, al parecer la hepatopatía de evolución rápida depende de los efectos colestásicos de las protoporfirinas y con ello hace que aumenten los niveles de estas sustancias hepáticas, por la menor excreción hepatobiliar y el incremento de la fotosensibilidad. Las complicaciones hepáticas suelen caracterizarse por mayores niveles de protoporfirinas en los eritrocitos y el plasma, así como intenso dolor abdominal y del dorso, especialmente en el cuadrante superior derecho. En algunos pacientes aparecen cálculos vesiculares compuestos en parte (cuando menos) de protoporfirina.

FIGURA 352-4. Eritema y edema de las manos por fotosensibilidad aguda en un niño de 10 años con protoporfiria eritropoyética. (*Con autorización de P Poblette-Gutierrez et al.*)

Diagnóstico. El signo definitorio de la enfermedad es el incremento sustancial en la protoporfirina eritrocítica que predominantemente es libre y no está unida en complejos con el cinc. Los valores de este pigmento aumentan casi invariablemente en la médula roja, plasma, bilis y heces. Las concentraciones del pigmento eritrocítico aumentan en otras enfermedades como la intoxicación por plomo (saturnismo), ferropenia, algunos trastornos hemolíticos, todas las formas homocigotas de porfiria y a veces incluso en porfirias agudas. Sin embargo, en todas estas enfermedades, a diferencia de lo observado en la EPP, la protoporfirina está unida en complejos al cinc. En consecuencia, después de que se identifica un incremento en la protoporfirina eritrocítica en un paciente sospechoso de EPP, es importante confirmar el diagnóstico por una cuantificación que diferencie entre la protoporfirina y la unida en complejos al cinc. Los eritrocitos en la EPP también muestran fluorescencia rojiza en el microscopio de fluorescencia en 620 nm. Los valores de porfirinas y sus precursores en la orina son normales. La actividad de ferroquelatasa disminuye en los linfocitos o fibroblastos cultivados. Se recomienda realizar el análisis de mutación para el diagnóstico de DNA y así detectar la mutación causal de FECH y la presencia de la alteración IVS3-48T→C en el alelo codificador normal. Hasta la fecha se han identificado en el gen de FECH más de 90 mutaciones, muchas de las cuales hacen que se sintetice una proteína enzimática inestable o no se sintetice (alelos cero) (*Human Gene Mutation Database*; *www.hgmd.org*). Algunos estudios sugieren que los sujetos con EPP y un alelo cero (el polimorfismo IVS3-48T→C) muestran un mayor riesgo de presentar graves complicaciones hepáticas.

℞ PROTOPORFIRIA ERITROPOYÉTICA

Algunas medidas esenciales son evitar la exposición a la luz solar y usar ropas que protejan de la fotosensibilidad crónica. El caroteno beta ingerible (120 a 180 mg/100 ml) mejora la tolerancia a la luz solar en muchos pacientes. A veces se necesita ajustar su dosis para que los valores séricos de esta sustancia estén dentro de los límites recomendados de 10 a 15 mmol/L (600 a 800 mg/100 ml). La única reacción adversa importante sería el color leve en la piel por la carotenemia. Los efectos benéficos de este metabolito pueden incluir la disminución del oxígeno monoatómico o de radicales libres.

El tratamiento de las complicaciones hepáticas que pueden acompañarse de neuropatía motora es difícil. La colestiramina y otros absorbentes de porfirina como el carbón vegetal activado, pueden interrumpir la circulación enterohepática de la protoporfirina y estimular su excreción por heces y con ello lograr alguna mejoría. La esplenectomía

puede ser útil si la enfermedad se acompaña de hemólisis y esplenomegalia notable. A veces se obtienen beneficios con la plasmaféresis y la hemina intravenosa.

En algunos pacientes con EPP y complicaciones hepáticas graves se han realizado trasplantes de hígado que suelen tener resultados satisfactorios a corto plazo. Sin embargo, la hepatopatía casi siempre recurre en el hígado trasplantado por la producción medular excesiva de la protoporfirina. En un estudio retrospectivo de 17 pacientes con EPP que recibieron trasplantes de hígado, en 11 (65%) recurrió la hepatopatía por EPP. Es importante considerar la posibilidad de administrar hematina y plasmaféresis después del trasplante para prevenir la recurrencia del problema hepático. El trasplante de médula ósea, que ha tenido resultados satisfactorios en la EPP del ser humano y previno la hepatopatía en un modelo de ratones, se realiza después del trasplante de hígado cuando se tiene un donante adecuado.

Agradecimiento

Los autores agradecen al doctor Karl E. Anderson por revisar el manuscrito y hacer comentarios y sugerencias de gran utilidad.

LECTURAS ADICIONALES

Anderson KE et al: Recommendations for the diagnosis and treatment of the acute porphyrias. Ann Intern Med 142:439, 2005

Anderson KE et al: Disorders of heme biosynthesis: X-linked sideroblastic anemia and the porphyrias, in *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Diseases*, Scriver CR et al (eds). McGraw-Hill: New York, 2991–3062, 2001. *www.genetics.accessmedicine.com*

Bishop DF et al: Uroporphyrinogen III synthase knock-in mice have the human congenital erythropoietic porphyria phenotype, including the characteristic light-induced cutaneous lesions. Am J Hum Genet 78:645, 2006

Handschin C et al: Nutritional regulation of hepatic heme biosynthesis and porphyria through PCG-1α. Cell 122:505, 2005

Kauppinen R: Porphyrias. Lancet 365:241, 2005

Poblette-Gutierrez P et al: The porphyrias: Clinical diagnosis and treatment. Eur J Dermatol 16:230, 2006

353 Trastornos del metabolismo de purinas y pirimidinas

Robert L. Wortmann

Las purinas (adenina y guanina) y las pirimidinas (citosina, timina, uracilo) tienen funciones esenciales en la replicación del material genético, transcripción génica, síntesis de proteínas y metabolismo celular. Los trastornos que implican anomalías en el metabolismo de los nucleótidos comprenden desde enfermedades relativamente frecuentes, como gota e hiperuricemia, en las que existe incremento de la producción o alteración de la eliminación de un producto final del metabolismo de las purinas, el ácido úrico, hasta deficiencias enzimáticas raras que afectan a la síntesis o degradación de las purinas y las pirimidinas. El mejor conocimiento de estas vías bioquímicas ha conducido, en algunos casos, a establecer formas específicas de tratamiento, como el empleo del alopurinol para reducir la producción de ácido úrico.

METABOLISMO DEL ÁCIDO ÚRICO

El ácido úrico es el producto final de la degradación de las purinas en el ser humano. Se trata de un ácido débil, con pK_a de 5.75 y 10.3. Los uratos, la forma ionizada del ácido úrico, predominan en el plasma, líquido extracelular y líquido sinovial, de manera que aproximadamente 98% de los mismos se encuentra en forma de urato monosódico, a un pH de 7.4.

El plasma se satura con urato monosódico a una concentración de 415 µmol/L (6.8 mg/100 ml) a 37°C. Por tanto, a concentraciones superiores, el plasma se encuentra sobresaturado y existe la posibilidad de precipitación de cristales de urato. Sin embargo, la precipitación a veces no se produce ni siquiera ante concentraciones plasmáticas de urato de hasta 4 800 µmol/L (80 mg/100 ml), quizá por la presencia de sustancias solubilizadoras en el plasma.

El pH de la orina influye notablemente en la solubilidad del ácido úrico. En presencia de un pH de 5.0 la orina se satura con ácido úrico a concentraciones situadas entre 360 y 900 µmol/L (6 a 15 mg/100 ml). A un pH de 7.0, la saturación se alcanza con concentraciones entre 9 480 y 12 000 µmol/L (158 y 200 mg/100 ml). Las formas ionizadas del ácido úrico en orina comprenden uratos monosódico y disódico, urato potásico, urato amónico y urato cálcico.

Aunque la síntesis de los nucleótidos de purina y su degradación tienen lugar en todos los tejidos, el urato sólo se sintetiza en los tejidos que contienen xantinooxidasa, sobre todo el hígado y el intestino delgado. La producción de uratos varía en función del contenido de purinas del alimento y de las velocidades de biosíntesis, degradación y salvamento de purinas (fig. 353-1). En condiciones normales, entre dos terceras y tres cuartas partes del urato se eliminan a través de los riñones, y gran parte del urato restante lo hace a través del intestino.

Los riñones eliminan urato (ácido úrico) del plasma y conservan el equilibrio fisiológico al utilizar transportadores específicos de aniones orgánicos (*organic anion transporters*, OAT) que incluyen el transportador de urato 1 (*urate transporter 1*, URAT1) y el transportador de ácido úrico humano (*human uric acid transporter*, hUAT) (fig. 353-2). Los dos transportadores mencionados y otros más transportan urato al interior de las células tubulares desde el lado apical del interior del túbulo. Una vez dentro de las células, el urato debe pasar al lado basolateral del conducto interior en un proceso controlado por el portador hUAT que depende de voltaje. Hasta fecha reciente se había utilizado un modelo de cuatro componentes para describir la forma en que el riñón metaboliza uratos/ácido úrico: 1) filtración glomerular; 2) resorción tubular; 3) secreción, y 4) resorción postsecretora. Los procesos mencionados, según se ha considerado, ocurren en serie (secuencia), pero hoy se sabe que son realizados en paralelo por dichos transportadores. El URAT1 es un transportador nuevo expresado en el borde en cepillo apical de la porción proximal de la nefrona. Los compuestos uricosúricos (cuadro 353-1) inhiben directamente URAT1 en el lado apical de la célula tubular (la llamada inhibición *cis*). A diferencia de ello, los compuestos antiuricosúricos (los que estimulan la hiperuricemia) como nicotinato, pirazinoato, lactato y otros ácidos orgánicos aromáticos, actúan como los aniones de intercambio dentro de la célula y de este modo estimulan dicha función y también la resorción de uratos (estimulación *trans*). Las actividades de URAT1, otro OAT y el transportador de anión sódico hacen que 8 a 12% del urato filtrado sea excretado en la forma de ácido úrico.

La mayoría de los niños presenta una concentración entre 180 y 240 µmol/L (3.0 a 4.0 mg/100 ml). La concentración aumenta durante la pubertad en los varones, pero en las mujeres permanece baja, hasta la menopausia. Las concentraciones plasmáticas medias de urato en varones adultos y mujeres premenopáusicas son de 415 y 360 µmol/L (6.8 y 6.0 mg/100 ml), respectivamente. Después de la menopausia, las concentraciones en mujeres se elevan hasta alcanzar aproximadamente las de los varones. En adultos, las concentraciones se elevan de modo estable con el tiempo y varían en función de la talla, peso corporal, presión arterial, función renal y consumo de alcohol.

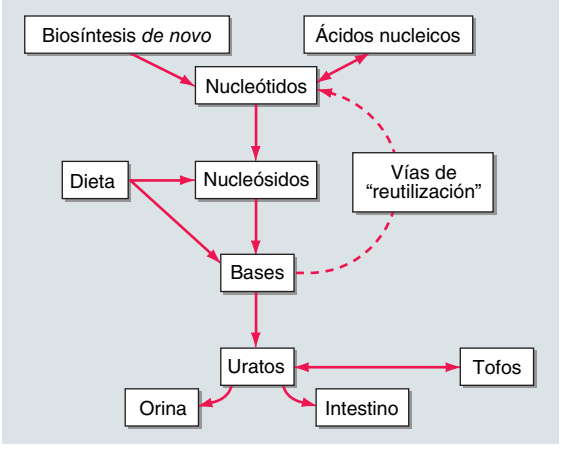

FIGURA 353-1. La cantidad corporal total de uratos es el resultado neto entre la síntesis y la eliminación de uratos. La síntesis de uratos se ve influida por la ingestión de purinas en la dieta y velocidades de biosíntesis *de novo* de las purinas a partir de precursores no purínicos, del recambio de los ácidos nucleicos y del salvamento por acción de la fosforribosiltransferasa. El urato sintetizado en condiciones normales se elimina por vía intestinal y urinaria. La hiperuricemia puede aparecer como consecuencia del aumento de la síntesis, de la disminución de la eliminación, o ambos mecanismos combinados. En presencia de hiperuricemia, los uratos pueden precipitarse y depositarse en los tejidos en forma de tofos.

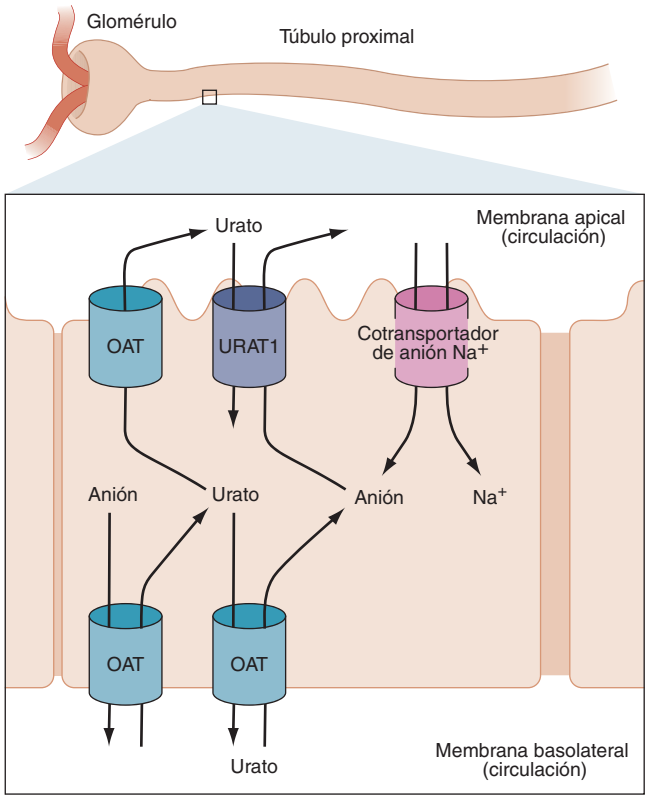

FIGURA 353-2. Esquema del metabolismo de ácido úrico por los riñones. Los transportadores de aniones orgánicos (OAT), que incluyen el transportador de urato 1 (URAT1), transportan ácido úrico al interior de la célula tubular. Los compuestos uricosúricos inhiben URAT1 en el lado apical de la célula tubular.

HIPERURICEMIA

La hiperuricemia puede producirse por aumento de la producción de ácido úrico, por descenso en su eliminación, o por una combinación de ambos procesos. La hiperuricemia mantenida predispone a algunas personas a presentar manifestaciones clínicas como artritis gotosa (cap. 327), urolitiasis y disfunción renal (véase más adelante en este capítulo).

La hiperuricemia se puede definir como una concentración plasmática (o sérica) de urato mayor de 408 µmol/L (6.8 mg/100 ml). El riesgo de artritis gotosa o urolitiasis aumenta a altas concentraciones de urato y crece de modo proporcional a medida que dicha cifra se eleva. La hiperuricemia presenta una prevalencia entre 2.0 y 13.2% en los adultos en régimen ambulatorio y algo mayor en pacientes hospitalizados.

CAUSAS DE HIPERURICEMIA

La hiperuricemia se puede clasificar como primaria o secundaria, dependiendo de si la causa es innata o el resultado de un trastorno adquirido. Sin embargo, resulta útil clasificar la hiperuricemia en relación con la fisiopatología subyacente; es decir, según se deba a aumento de la síntesis, reducción de la eliminación, o combinación de ambas (fig. 353-1 y cuadro 353-2).

CUADRO 353-1 FÁRMACOS CON ACTIVIDAD URICOSÚRICA

Acetohexamida	Fenolsulfonftaleína
ACTH	Glicerol, guayacolato de
Ascórbico, ácido	Glucocorticoides
Azauridina	Glucopirrolato
Benzbromarona	Halofenato
Calcitonina	Losartán
Citrato	Meclofenamato
Clorprotixeno	Probenecid
Dicumarol	Radiológicos, agentes de contraste
Diflunisal	Salicilatos (>2 g/2 días)
Estrógenos	Sulfinpirazona
Fenilbutazona	Tetraciclinas caducadas
Fenofibrato	Zoxazolamina

Nota: ACTH, hormona adrenocorticotrópica (*adrenocorticotropic hormone*).

CUADRO 353-2 CLASIFICACIÓN DE LA HIPERURICEMIA POR SU FISIOPATOLOGÍA

Sobreproducción de uratos		
Idiopática primaria	Enfermedades mieloproliferativas	Rabdomiólisis
Déficit de HPRT	Policitemia vera	Ejercicio
Sobreactividad de sintasa de PRPP	Psoriasis	Alcohol
Procesos hemolíticos	Enfermedad de Paget	Obesidad
Enfermedades linfoproliferativas	Glucogenosis de tipos III, V y VII	Alimentación con abundantes purinas
Eliminación de ácido úrico disminuida		
Idiopática primaria	Cetosis por inanición	Ingestión de fármacos
Insuficiencia renal	Beriliosis	Salicilatos (>2 g/día)
Enfermedad renal poliquística	Sarcoidosis	Diuréticos
Diabetes insípida	Intoxicación por plomo	Alcohol
Hipertensión	Hiperparatiroidismo	Levodopa
Acidosis	Hipotiroidismo	Etambutol
Acidosis láctica	Toxemia del embarazo	Pirazinamida
Cetoacidosis diabética	Síndrome de Bartter	Ácido nicotínico
	Síndrome de Down	Ciclosporina
Mecanismo combinado		
Déficit de glucosa-6-fosfatasa	Déficit de aldolasa de fructosa-1-fosfato	Alcohol
		Estado de choque

Nota: HPRT, fosforribosiltransferasa de hipoxantina; PRPP, fosforribosilpirofosfato.

Producción incrementada de uratos. La dieta contribuye a la concentración sérica de uratos en proporción con su contenido de purina. La restricción estricta del consumo de purinas reduce la concentración sérica media de uratos en cerca de 60 µmol/L (1.0 mg/100 ml) y la excreción urinaria de ácido úrico en cerca de 1.2 mmol/día (200 mg/día). Entre los alimentos con gran contenido de ácidos nucleicos están el hígado, "vísceras" (p. ej., timo y páncreas), riñón y anchoas.

Las fuentes endógenas de purinas influyen también en la concentración sérica de uratos (fig. 353-3). La biosíntesis de purinas nuevas es un proceso de 11 etapas que forma monofosfato de inosina (*inosine monophosphate*, IMP). Las tasas de biosíntesis de purinas y producción de uratos dependen, en su mayor parte, de la amidofosforribosiltransferasa (*amidophosphoribosyltransferase*, amidoPRT), que es una combinación de fosforribosilpirofosfato (*phosphoribosylpyrophosphate*, PRPP) y glutamina. Una ruta reguladora secundaria es el salvamento de las bases de purinas por la fosforribosiltransferasa de hipoxantina (*hypoxanthine phosphoribosyltransferase*, HPRT). Dicha enzima cataliza la combinación de las bases púricas hipoxantina y guanina con el PRPP para formar los respectivos ribonucleótidos IMP y monofosfato de guanosina (*guanosine monophosphate*, GMP).

La concentración plasmática de uratos está acoplada de forma estrecha con la velocidad de biosíntesis *de novo* de las purinas, que depende en parte de la concentración de PRPP, como queda evidenciado por dos errores innatos del metabolismo, ligados al cromosoma X, de las purinas. Tanto el incremento de la actividad de la sintasa de PRPP, como el déficit de HPRT se asocian con una producción excesiva de purinas, hiperuricemia e hiperaciduria (véanse más adelante las descripciones clínicas).

La degradación acelerada de los nucleótidos de purina también puede causar hiperuricemia, por ejemplo, en condiciones de intercambio celular rápido, proliferación o muerte celular, como ocurre durante la crisis blástica leucémica, el tratamiento citotóxico de los tumores malignos, hemólisis o rabdomiólisis. La hiperuricemia puede aparecer como consecuencia de la degradación excesiva de trifosfato de adenosina (*adenosine triphosphate*, ATP) del músculo esquelético por ejercicio físico excesivo o estado epiléptico y en enfermedades por depósito de glucógeno tipos III, V y VII (cap. 356). La hiperuricemia por infarto de miocardio, inhalación de humo e insuficiencia respiratoria aguda también puede tener relación con la degradación acelerada del trifosfato de adenosina.

Disminución de la excreción de ácido úrico. Más de 90% de las personas con hiperuricemia mantenida presenta un trastorno en el control renal del ácido úrico. Los pacientes con gota eliminan aproximadamente 40% menos ácido úrico que la población general, para cualquier concentración plasmática de uratos. La eliminación de ácido úrico aumenta en personas con gota y en aquellas que no la padecen cuando la concentración plasmática de uratos aumenta como consecuencia de ingestión o administración intravenosa de purinas, pero en los primeros, la concentración plasmática de uratos debe

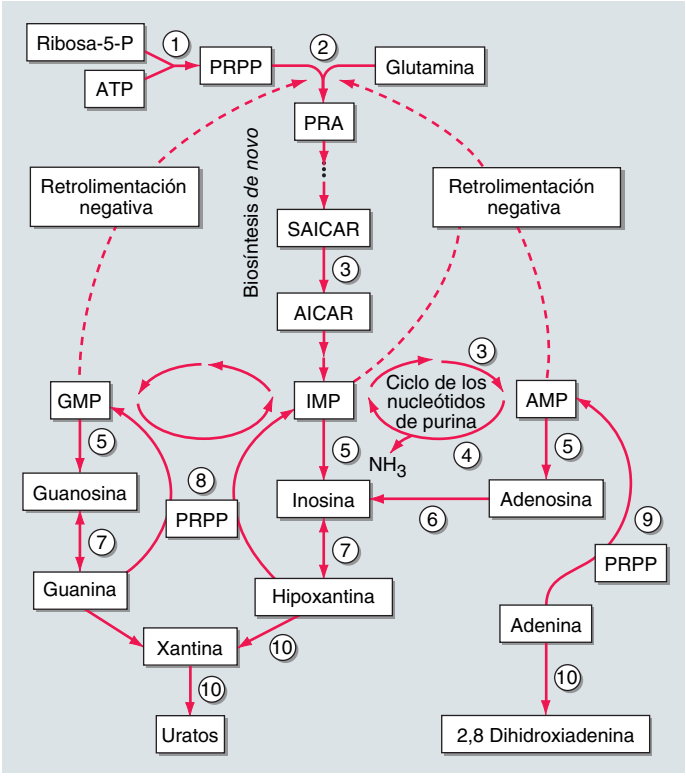

FIGURA 353-3. Esquema abreviado del metabolismo de las purinas: (1) sintasa de fosforribosilpirofosfato (PRPP); (2) amidofosforribosiltransferasa (amido-PRT); (3) liasa de adenilosuccinato; (4) desaminasa de (mio-)adenilato (AMP); (5) 5′-nucleotidasa; (6) desaminasa de adenosina; (7) fosforilasa de nucleósidos de purina; (8) fosforribosiltransferasa de hipoxantina (HPRT); (9) fosforribosiltransferasa de adenina (APRT); (10) xantina oxidasa. PRA, fosforribosilamina (*phosphoribosylamine*); SAICAR, ribótido de carboxamida de succinilaminoimidazol (*succinylaminoimidazole carboxamide ribotide*); AICAR, ribótido de carboxamida de aminoimidazol (*aminoimidazole carboxamide ribotide*); GMP, guanilato; IMP, monofosfato de inosina (*inosine monophosphate*).

ser 60 a 120 µmol/L (1 a 2 mg/100 ml) mayor de lo normal para alcanzar una eliminación de ácido úrico equivalente.

La alteración de la eliminación de ácido úrico puede aparecer, en teoría, como consecuencia de una filtración glomerular reducida, secreción tubular reducida o reabsorción tubular aumentada. La reducción de la filtración de urato no parece ocasionar hiperuricemia primaria, pero contribuye a la hiperuricemia de la insuficiencia renal. Aunque la hiperuricemia está presente de forma invariable en la nefropatía crónica, la correlación entre la creatinina plasmática, el nitrógeno ureico y la concentración de urato es escasa, ya que aunque la eliminación de ácido úrico por unidad de filtración glomerular aumenta progresivamente en la nefropatía crónica, la capacidad secretora tubular tiende a mantenerse, la capacidad de reabsorción disminuye y la depuración extrarrenal de ácido úrico aumenta a medida que se agrava la enfermedad renal.

Muchos agentes que causan hiperuricemia ejercen sus efectos al estimular la resorción y no al inhibir la secreción; tal situación al parecer acaece por un proceso de "preparación previa" de la resorción de uratos por riñones, por medio de la carga que depende de sodio, de células del epitelio tubular proximal con aniones capaces de la estimulación *trans* de la resorción de urato. Un transportador en el borde en cepillo de las células tubulares proximales media la resorción (dependiente de sodio) de componentes que se sabe causan hiperuricemia por mecanismos renales; entre ellos están el pirazinoato (por administración de pirazinamida); el nicotinato (por administración de niacina) y los ácidos orgánicos lactato, hidroxibutirato beta y acetoacetato. Dichos aniones monovalentes también sirven de sustrato de URAT1. Por lo expuesto, los mayores niveles sanguíneos de dichas sustancias hacen que aumente la filtración glomerular y haya una mayor resorción por parte de las células tubulares proximales. Las mayores concentraciones intraepiteliales celulares originan una mayor resorción de uratos al estimular el intercambio aniónico que depende de URAT1. Las dosis pequeñas de salicilatos también estimulan la hiperuricemia por dicho mecanismo. Además, la "carga" de sodio de las células tubulares proximales estimula el intercambio de uratos en el borde en cepillo y ello explica la retención de tales sustancias desencadenada por la disminución del volumen extracelular y estados de exceso de angiotensina II, insulina y hormona paratiroidea.

El alcohol facilita la hiperuricemia por aumento de la producción de uratos y decremento de la excreción de ácido úrico. El consumo excesivo de alcohol acelera la degradación hepática del ATP, aumenta la síntesis de uratos y también puede causar hiperlactacidemia, que bloquea la secreción de ácido úrico. También puede influir el alto contenido de purinas de algunas bebidas alcohólicas como la cerveza.

VALORACIÓN

La hiperuricemia no representa necesariamente una enfermedad, ni es una indicación específica para recibir tratamiento. La decisión de administrar tratamiento depende de la causa y de las posibles consecuencias de la hiperuricemia en cada persona.

Se puede utilizar la cuantificación de la eliminación de ácido úrico para determinar si la hiperuricemia se debe a sobreproducción o a descenso de la eliminación. Los varones con una función renal normal eliminan menos de 3.6 mmol/día (600 mg/día) cuando toman una dieta sin purinas. Así, la hiperuricemia de las personas que eliminan más ácido úrico al día mientras consumen una dieta sin purinas se debe a la sobreproducción de purinas, y en aquellas que eliminan menos se debe a reducción de la eliminación. Si el estudio se realiza mientras el paciente sigue una dieta normal se puede establecer el límite de 4.2 mmol/día (800 mg/día) como valor de discriminación.

COMPLICACIONES

La principal complicación identificada de la hiperuricemia es la *artritis gotosa*. Se calcula que en la población general, la prevalencia de la hiperuricemia se encuentra entre 2.0 y 13.2%, mientras la prevalencia de la gota varía entre 1.3 y 3.7%. Cuanto mayor es la concentración plasmática de uratos, mayores son las probabilidades de que una persona padezca gota. En un estudio amplio, la incidencia de gota fue de 4.9% para personas con concentraciones de uratos >540 µmol/L (9.0 mg/100 ml) o más, en comparación con 0.5% para aquellas con concentraciones entre 415 y 535 µmol/L (7.0 y 8.9 mg/100 ml). Las complicaciones de la gota se relacionan con la duración y gravedad de la hiperuricemia. **Para una exposición más amplia sobre la gota véase el capítulo 327.**

La hiperuricemia también puede ocasionar diversos trastornos renales: 1) nefrolitiasis; 2) nefropatía por uratos, una causa infrecuente de insuficiencia renal atribuida al depósito de cristales de urato monosódico en el intersticio renal, y 3) nefropatía por ácido úrico, que es una causa reversible de insuficiencia renal aguda por el depósito de grandes cantidades de cristales de ácido úrico en los túbulos colectores, pelvis renal y uréteres.

Nefrolitiasis. La nefrolitiasis por ácido úrico aparece con más frecuencia, aunque no exclusivamente, en personas con gota. En la gota, la prevalencia de nefrolitiasis se relaciona con las concentraciones plasmática y urinaria de ácido úrico, de manera que alcanza 50% aproximadamente cuando la concentración plasmática de urato es de 770 µmol/L (13 mg/100 ml) o la eliminación urinaria de ácido úrico es mayor de 6.5 mmol/día (1 100 mg/día).

Los cálculos de ácido úrico pueden aparecer en pacientes sin síntomas de artritis, de los cuales sólo 20% presenta hiperuricemia. El ácido úrico también puede influir en otros tipos de cálculos renales. Algunas personas sin gota y con cálculos de oxalato cálcico o fosfato cálcico presentan hiperuricemia o hiperuricaciduria. El ácido úrico puede actuar como un nido en el que el oxalato cálcico puede precipitar o disminuir la formación de los productos de cristalización.

Nefropatía por uratos. La nefropatía por uratos, conocida también como *nefrosis por uratos*, es un síntoma tardío de la gota grave e histológicamente se caracteriza por presencia de depósitos de cristales de urato monosódico, rodeados por una reacción inflamatoria de células gigantes, en el intersticio medular y las pirámides. Se trata de un trastorno infrecuente que no se puede diagnosticar en ausencia de artritis gotosa. Desde el punto de vista clínico, las lesiones pueden ser asintomáticas o asociarse con proteinuria, hipertensión e insuficiencia renal.

Nefropatía por ácido úrico. Esta causa reversible de insuficiencia renal aguda se debe a la precipitación del ácido úrico en los túbulos renales y túbulos colectores, lo que ocasiona obstrucción al flujo de la orina. La nefropatía por ácido úrico aparece después de una sobreproducción brusca de urato con hiperaciduria notable. Los factores que favorecen la formación de cristales de ácido úrico son la deshidratación y la acidosis. Este tipo de insuficiencia renal

aguda es más frecuente durante la fase "blástica" agresiva de una leucemia o un linfoma, antes de, o simultáneamente al tratamiento citolítico, pero también se presenta en pacientes con otras neoplasias, tras ataques epilépticos y después de ejercicio intenso en situación de calor. Los estudios de autopsia han demostrado precipitados intraluminales de ácido úrico, túbulos proximales dilatados y glomérulos normales. Se supone que los acontecimientos patogénicos iniciales comprenden la obstrucción de los conductos colectores con ácido úrico y obstrucción vascular distal del riñón.

La nefropatía por ácido úrico es potencialmente reversible, siempre que se diagnostique. El tratamiento adecuado ha reducido la mortalidad desde 50% hasta convertirla en prácticamente nula. No se puede confiar en la concentración plasmática para llegar al diagnóstico, ya que este trastorno se desarrolla en presencia de concentraciones de uratos que abarcan desde 720 hasta 4 800 µmol/L (12 a 80 mg/100 ml). El hallazgo distintivo es la concentración urinaria de ácido úrico. En la mayor parte de los casos de insuficiencia renal aguda con disminución de la producción de orina, el contenido de ácido úrico en la orina es normal o reducido, y el índice ácido úrico/creatinina es menor de uno. En la nefropatía aguda por ácido úrico el índice ácido úrico/creatinina en una muestra de orina de 24 h o tomada al azar es mayor de 1 y, por tanto, si está elevado es un dato esencialmente diagnóstico.

HIPERURICEMIA Y SÍNDROME METABÓLICO

El síndrome metabólico (cap. 236) se caracteriza por obesidad abdominal con adiposidad visceral, intolerancia a la glucosa por resistencia a la insulina con hiperinsulinemia, hipertrigliceridemia, aumento de colesterol de lipoproteínas de baja densidad, disminución de colesterol de lipoproteínas de alta densidad e hiperuricemia. La hiperinsulinemia reduce la excreción renal de ácido úrico y sodio. No es sorprendente que la hiperuricemia resultante de hiperinsulinemia euglucémica preceda al inicio de la diabetes tipo 2, hipertensión, arteriopatía coronaria y gota en individuos con síndrome metabólico.

Rx HIPERURICEMIA

HIPERURICEMIA ASINTOMÁTICA. Hay hiperuricemia en cerca de 5% de la población y hasta en 25% de los individuos hospitalizados. En su gran mayoría estos individuos no se encuentran en riesgo clínico. En el pasado, la asociación de enfermedades cardiovasculares e insuficiencia renal con hiperuricemia hizo que se utilizaran agentes reductores de uratos en personas que padecían hiperuricemia asintomática. Ha dejado de recomendarse este criterio salvo para los individuos que reciben tratamiento citolítico por enfermedad neoplásica, a los que se administra el tratamiento en un esfuerzo por prevenir la nefropatía por ácido úrico. Como la hiperuricemia puede ser un componente del síndrome metabólico, su presencia es una indicación para investigar y tratar enérgicamente los fenómenos acompañantes como obesidad, hiperlipidemia, diabetes mellitus e hipertensión.

Los sujetos hiperuricémicos están en riesgo de desarrollar artritis gotosa, en particular los que tienen concentraciones séricas más altas de uratos. Sin embargo, la mayoría de las personas hiperuricémicas nunca desarrollan gota, y no está indicado en ellas el tratamiento profiláctico. Más aún, ni la lesión renal estructural ni los tofos son identificables antes del primer ataque de ésta. Tampoco puede atribuirse la reducción de la función renal a la hiperuricemia asintomática, y el tratamiento de esta forma del trastorno no altera el progreso de la disfunción renal en pacientes que sufren una nefropatía. No se ha establecido con certeza el incremento del riesgo de formación de cálculos en personas que tienen hiperuricemia asintomática.

Por tanto, dado que el tratamiento con agentes antihiperuricémicos resulta inadecuado, caro y potencialmente tóxico, el tratamiento sistemático de la hiperuricemia asintomática no está justificado, salvo para prevenir la nefropatía aguda por ácido úrico. Además, no se recomienda la detección sistemática de hiperuricemia asintomática. Sin embargo, si ésta se diagnostica, es necesario determinar la causa. Si se trata de un trastorno secundario se deben corregir los factores etiológicos y controlar los problemas asociados, como la hipertensión, hipercolesterolemia, diabetes mellitus y obesidad.

HIPERURICEMIA SINTOMÁTICA. Nefrolitiasis. (Véase el cap. 327 para el tratamiento de la gota.) El tratamiento antihiperuricemiante es recomendable en pacientes que presentan artritis gotosa y cálculos, bien de ácido úrico o bien de calcio, ya que ambos tipos pueden aparecer asociados con la hiperaciduria. Independientemente de la naturaleza de los cálculos, la ingestión de agua debe ser suficiente para crear un volumen diario de orina mayor de 2 L. Está justificada la alcalinización de la orina con bicarbonato sódico o acetazolamida para aumentar la solubilidad del ácido úrico. El tratamiento específico de los cálculos de ácido úrico obliga a disminuir la concentración de dicha sustancia en orina con un inhibidor de xantina oxidasa como el alopurinol o el febuxostat. Los agentes mencionados disminuyen la concentración de uratos séricos y la excreción de ácido úrico por orina en las primeras 24 h, con una disminución máxima en término de dos semanas. La dosis eficaz promedio de alopurinol es de 300 a 400 mg/día. Se puede administrar una vez al día, porque su metabolito activo, el oxipurinol, tiene una semivida larga (18 h). El fármaco es eficaz en individuos en insuficiencia renal pero habrá que disminuir en ellos la dosis. El alopurinol también es útil para disminuir la reaparición de cálculos de oxalato de calcio en gotosos y en sujetos no gotosos con hiperuricemia o hiperuricaciduria. El febuxostat (80 a 240 mg/día) también se ingiere una vez al día y no es necesario ajustar sus dosis en presencia de disfunción renal leve o moderada. El citrato potásico (administrado por vía oral en dosis divididas de 30 a 80 mmol/día) representa un tratamiento alternativo en pacientes con cálculos de ácido úrico solo o mezcla de ácido úrico y calcio. Un inhibidor de xantina oxidasa también está indicado para el tratamiento de los cálculos renales de 2,8-dihidroxiadenina.

Nefropatía por ácido úrico. Generalmente es posible prevenir la nefropatía por ácido úrico y el tratamiento adecuado e inmediato ha reducido la mortalidad prácticamente a cero. La hidratación intravenosa intensa y la diuresis con furosemida diluyen el ácido úrico en los túbulos y crean un flujo de orina ≥100 ml/h. La administración de acetazolamida en dosis de 240 a 500 mg cada 6 a 8 h, y de bicarbonato sódico en dosis de 89 mmol/L por vía intravenosa, aumenta la alcalinidad de la orina y así solubiliza más ácido úrico. Es importante asegurarse que el pH de la orina se mantiene por encima de 7.0 y vigilar la aparición de signos de sobrecarga circulatoria. Además, el tratamiento antihiperuricemiante en forma de una dosis única de 8 mg/kg de alopurinol se administra para reducir la cantidad de uratos que llega al riñón. Si persiste la insuficiencia renal, las dosis diarias posteriores se deben reducir a 100 a 200 mg, porque el oxipurinol, el metabolito activo del alopurinol, se acumula en la insuficiencia renal. A pesar de estas medidas puede ser necesaria la hemodiálisis. La oxidasa de urato (Rasburicasa) también se puede administrar por vía IV para evitar o combatir el síndrome de lisis tumoral.

HIPOURICEMIA

La hipouricemia se define por una concentración sérica de uratos <120 µmol/L (2.0 mg/100 ml) y puede aparecer como consecuencia de un descenso de la síntesis de uratos, aumento de la eliminación de ácido úrico, o una combinación de ambos mecanismos. Se observa en menos de 0.2% de la población general y en menos de 0.8% de los pacientes hospitalizados. La hipouricemia no causa síntomas identificables ni patología, por lo que no precisa tratamiento.

La mayor parte de los casos de hipouricemia se deben a un aumento en la eliminación renal de ácido úrico. El hallazgo de cantidades normales de ácido úrico en orina de 24 h de una persona con hipouricemia es diagnóstico de enfermedad renal. Los medicamentos con propiedades uricosúricas (cuadro 353-1) son ácido acetilsalicílico (en dosis >2.0 g/día), losartán, fenofibrato, medios de contraste radiológico y glicerilguayacolato. La hiperalimentación parenteral total también puede causar hipouricemia, probablemente como consecuencia del elevado contenido en glicina de dichos preparados. Otras causas de eliminación aumentada de urato son las enfermedades neoplásicas, cirrosis hepática, diabetes mellitus, secreción inadecuada de vasopresina; los trastornos en el transporte tubular, como el síndrome de Fanconi primario y el secundario a la enfermedad de Wilson, cistinosis, mieloma múltiple y toxicidad por metales pesados, así como los trastornos congénitos aislados del transporte bidireccional del ácido úrico. La hipouricemia puede ser de índole familiar. Algunos de los casos en cuestión son consecuencia de la mutación por pérdida de función de *SLC22A12*, gen que codifica el transportador de urato 1.

METABOLOPATÍAS CONGÉNITAS (SELECCIONADAS) DE LAS PURINAS

(Véanse también **cuadro 353-3** y fig. 353-3.)

DEFICIENCIA DE FOSFORRIBOSILTRANSFERASA DE HIPOXANTINA

El gen de la fosforribosiltransferasa de hipoxantina (HPRT) se encuentra sobre el cromosoma X. Los varones afectados son hemicigotos para el gen mutante; las mujeres portadoras son asintomáticas. El déficit completo de fosforribosiltransferasa de hipoxantina o síndrome de Lesch-Nyhan se caracteriza por hiperuricemia, comportamiento de automutilación, coreoatetosis, espasticidad y retraso mental. El déficit parcial de HPRT, o síndrome de Kelley-Seegmiller, se asocia con hiperuricemia, pero sin síntomas del sistema nervioso central. En ambos síndromes la hiperuricemia aparece como consecuencia de la sobreproducción de uratos, que puede causar cristaluria por ácido úrico, nefrolitiasis, uropatía obstructiva y artritis gotosa. El diagnóstico precoz y tratamiento adecuado con alopurinol pueden evitar o eliminar todos los trastor-

CUADRO 353-3 ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO DE PURINAS

Enzima	Actividad	Mecanismo de herencia	Signos clínicos	Datos de estudios de laboratorio
Hipoxantina fosforribosiltransferasa	Deficiencia completa	Ligado al X	Automutilación, coreoatetosis, gota y litiasis de ácido úrico	Hiperuricemia, hiperuricosuria
	Deficiencia parcial	Ligado al X	Gota y litiasis de ácido úrico	Hiperuricemia, hiperuricosuria
Fosforribosilpirofosfato sintetasa	Hiperactividad	Ligado al X	Gota, litiasis de ácido úrico y sordera	Hiperuricemia, hiperuricosuria
Adenina fosforribosiltransferasa	Deficiencia	Recesivo autosómico	Litiasis de 2,8-dihidroxiadenina	—
Xantina oxidasa	Deficiencia	Recesivo autosómico	Xantinuria y litiasis de xantina	Hiperuricemia, hiperuricosuria
Adenilsuccinato liasa	Deficiencia	Recesivo autosómico	Autismo y retardo psicomotor	—
Mioadenilato desaminasa	Deficiencia	Recesivo autosómico	Miopatía con intolerancia al ejercicio o sujeto asintomático	—
Adenosina desaminasa	Deficiencia	Recesivo autosómico	Enfermedad por inmunodeficiencia combinada grave y displasia condroósea	—
Fosforilasa del nucleósido de purina	Deficiencia	Recesivo autosómico	Inmunodeficiencia mediada por células T	—

nos atribuibles a la hiperuricemia, pero carecen de efecto sobre los trastornos del comportamiento o los neurológicos.

AUMENTO DE LA ACTIVIDAD DE LA SINTASA DE PRPP

De manera similar a los casos de déficit de HPRT, el exceso de actividad de la sintasa de PRPP está ligado al cromosoma X y da lugar a artritis gotosa y nefrolitiasis por ácido úrico. En algunas familias aparece sordera de origen neural.

DEFICIENCIA DE FOSFORRIBOSILTRANSFERASA DE ADENINA

La deficiencia de fosforribosiltransferasa de adenina (*adenine phosphoribosyltransferase*, APRT) se hereda como rasgo autosómico recesivo. Los individuos afectados desarrollan cálculos renales compuestos por 2,8-dihidroxiadenina. Los caucásicos con el trastorno tienen deficiencia completa (tipo I), en tanto que los japoneses que lo sufren cuentan con actividad enzimática que se puede medir (tipo II). La expresión del defecto es semejante en ambas poblaciones, como lo es la frecuencia del estado heterocigoto (0.4 a 1.1%). El tratamiento con alopurinol previene la formación de cálculos.

XANTINURIA HEREDITARIA

El déficit de xantinooxidasa hace que todas las purinas de la orina se encuentren en forma de hipoxantina y xantina. Dos terceras partes de las personas afectadas, aproximadamente, se encuentran asintomáticas. Las restantes presentan cálculos renales compuestos por xantina.

DÉFICIT DE DESAMINASA DE MIOADENILATO

Se han descrito tanto una forma primaria (hereditaria) como una secundaria (adquirida) del déficit de desaminasa de mioadenilato. La forma primaria se hereda como rasgo autosómico recesivo. Desde el punto de vista clínico puede haber síntomas miopáticos relativamente leves, desencadenados por el ejercicio o por otros factores pero la mayoría de las personas con dicho trastorno pueden encontrarse asintomáticas. En pacientes sintomáticos se deben descartar otras posibilidades diagnósticas para la miopatía. La forma adquirida se asocia a una amplia variedad de enfermedades neuromusculares, entre ellas distrofias musculares, neuropatías, miopatías inflamatorias y colagenopatías.

DÉFICIT DE LIASA DE ADENILOSUCCINATO

El déficit de esta enzima se transmite como rasgo autosómico recesivo y causa retraso psicomotor profundo, convulsiones y otros trastornos del movimiento. Todos los pacientes presentan retraso mental y la mayoría son autistas.

DÉFICIT DE DESAMINASA ADENOSINA Y DE FOSFORILASA DE LOS NUCLEÓTIDOS DE PURINA

Véase el capítulo 310.

TRASTORNOS DE LAS PIRIMIDINAS

La citidina es una pirimidina que se encuentra tanto en el RNA como en el DNA; es una base complementaria que se aparea con la guanina. La timidina se encuentra sólo en el DNA, donde se aparea con adenina. La uridina se encuentra sólo en el RNA, donde puede aparearse tanto con la adenina como con la guanina en las estructuras secundarias del RNA. Las pirimidinas se pueden sintetizar a partir de una ruta *de novo* (fig. 353-4), o bien reutilizarse a través de una ruta de salvamento. Aunque participan más de 25 enzimas diferentes en el metabolismo de las pirimidinas son raros los trastornos de estas vías. Se han descubierto siete trastornos del metabolismo de las pirimidinas (cuadro 353-4) y se habla a continuación de tres de ellas.

ACIDURIA ORÓTICA

La aciduria orótica hereditaria se debe a mutaciones en una enzima bifuncional, sintasa de uridina 5′-monofosfato (*uridine-5′-monophosphate*, UMP), que convierte al ácido orótico en UMP en la vía de la nueva síntesis (fig. 353-4). El trastorno se caracteriza por anemia megaloblástica hipocrómica que no responde a la vitamina B_{12} ni al ácido fólico, retraso del crecimiento y alteraciones neurológicas. El incremento de la eliminación de ácido orótico

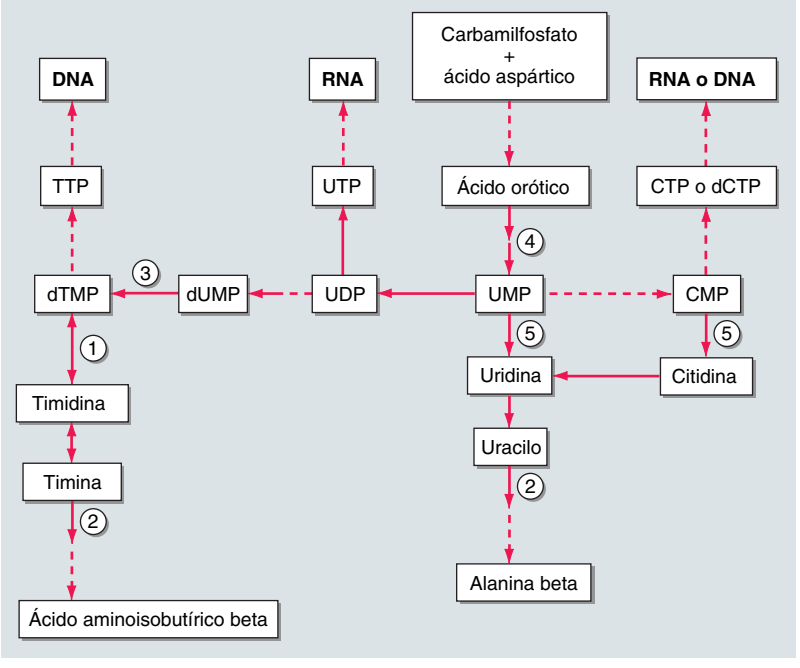

FIGURA 353-4. Esquema abreviado del metabolismo de las pirimidinas. (1) timidincinasa, (2) deshidrogenasa de dihidropirimidina, (3) sintasa de timidilato, (4) sintasa de UMP, (5) 5′-nucleotidasa. CMP, citidina-5′-monofosfato (*cytidine-5′-monophosphate*); UMP, uridina-5′-monofosfato; UDP, uridina-5′-difosfato (*uridine-5′-diphosphate*); dUMP, desoxiuridina-5′-monofosfato (*deoxyuridine-5′-monophosphate*); dTMP, desoxitimidina-5′-monofosfato (*deoxythymidine-5′-monophosphate*).

CUADRO 353-4 ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO DE PIRIMIDINA

Enzima	Actividad	Mecanismo de herencia	Signos clínicos	Datos de estudios de laboratorio
Uridina-5′-monofosfato sintetasa	Deficiencia	Recesivo autosómico	Cristaluria de ácido orótico; uropatía obstructiva; anemia megaloblástica hipocrómica	Oroticaciduria
Pirimidina 5′-nucleotidasa	Deficiencia	Recesivo autosómico	Anemia hemolítica	Moteado basófilo de eritrocitos; niveles altos de los ribonucleótidos citidina y uridina
Pirimidina 5′-nucleotidasa	Superactividad	No se sabe	Retraso del desarrollo, convulsiones, ataxia, deficiencias del lenguaje	Hipouricosuria
Timidina fosforilasa	Deficiencia	Recesivo autosómico	Encefalopatía neurogastrointestinal mitocondrial	Hipouricosuria
Dihidropirimidina deshidrogenasa	Deficiencia	Recesivo autosómico	Convulsiones, retardo motor y mental	Niveles altos de uracilo, timina y 5-hidroximetiluracilo y niveles bajos de dihidropirimidinas en orina
Dihidropirimidinasa	Deficiencia	No se sabe	Convulsiones, retardo motor y mental	Dihidropirimidinuria
Ureidopropionasa	Deficiencia	No se sabe	Hipotonía, distonía, retraso del desarrollo	Excreción alta de N-carbamil-β-alanina y del ácido N-carbamil β-aminoisobutírico por orina

produce cristaluria y uropatía obstructiva. La reposición de uridina (100 a 200 mg/kg/día) corrige la anemia, reduce la eliminación de ácido orótico y mejora las demás secuelas del trastorno.

DÉFICIT DE 5′-NUCLEOTIDASA DE PIRIMIDINA

Esta enzima cataliza la extracción del grupo fosfato de los ribonucleósidos monofosfatos de pirimidina (citidina-5′-monofosfato o UMP) (fig. 353-4). Una deficiencia heredada de esta enzima produce anemia hemolítica con punteado basófilo prominente de los eritrocitos. La acumulación de pirimidinas o citidina difosfato de colina (*cytidine diphosphate choline*, CDPC) al parecer induce la hemólisis. No se cuenta con tratamiento específico. Se ha informado deficiencia adquirida de 5′-nucleotidasa de pirimidina en casos de envenenamiento con plomo y de talasemia.

DÉFICIT DE DESHIDROGENASA DE DIHIDROPIRIMIDINA

La deshidrogenasa de dihidropirimidina (*dihydropyrimidine dehydrogenase*, DPD) es la enzima limitante de la ruta de degradación del uracilo y la timina (fig. 353-4). Su déficit produce eliminación excesiva de uracilo y timina en orina. El déficit de DPD se transmite de forma recesiva y produce disfunción cerebral inespecífica con trastornos convulsivos, retraso motor y retraso mental. No tiene tratamiento específico.

EFECTOS DE LAS MEDICACIONES SOBRE EL METABOLISMO DE LAS PIRIMIDINAS

Diversas medicaciones pueden influir en el metabolismo de las pirimidinas. Los antineoplásicos fluorodesoxiuridina y 5-fluorouracilo (5-FU) y el agente antimicrobiano fluorocitosina producen citotoxicidad cuando se convierten en fluorodesoxiuridilato (FdUMP), inhibidor suicida específico de la sintasa de timidilato. La fluorocitosina debe convertirse en 5-FU para ser eficaz. La actividad de desaminasa de citocina cataliza esta conversión. La acción de la fluorocitosina es selectiva, porque hay desaminasa de citocina en las bacterias y hongos pero no en las células humanas.

La DPD participa en la degradación de 5-FU. En consecuencia, la deficiencia de esta enzima se acompaña de neurotoxicidad por 5-fluorouracilo.

La leflunomida, que se utiliza para tratar la artritis reumatoide, inhibe la síntesis *de novo* de las pirimidinas inhibiendo a la deshidrogenasa de dihidroorotato, lo que provoca un efecto antiproliferativo sobre las células T. El alopurinol, un inhibidor de la xantinooxidasa y de la síntesis de purinas, también inhibe a la descarboxilasa de orotidina-5′-fosfato, un paso de la síntesis de UMP. En consecuencia, el empleo de alopurinol se asocia con aumento de la eliminación de orotidina y de ácido orótico; no se conocen consecuencias clínicas de esta inhibición.

LECTURAS ADICIONALES

Becker MA et al: Febuxostat compared to allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. N Engl J Med 353:2450, 2005

Choi HK et al: Pathogenesis of gout. Ann Intern Med 143:499, 2005

Lee SJ, Terkeltaub RA: New developments in clinically relevant mechanisms and treatment of gout. Curr Rheum Rep 8:224, 2006

Scriver CR et al (eds): Part 11. Purines and Pyrimidines, in *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, 8th ed. New York, McGraw-Hill, 2001, pp 2513–2702; OMMBID, 2006

Wortmann RL, Kelley WN: Gout and hyperuricemia, in *Kelly's Textbook of Rheumatology*, 7th ed, ED Harris, Jr et al (eds). Philadelphia, Saunders, 2005, pp 1402–1429

——— et al (eds): *Crystal-Induced Arthropathies*. New York, Informa Healthcare, 2006, pp 189–212, 255–276, 369–400

354 Enfermedad de Wilson

George J. Brewer

La enfermedad de Wilson es un trastorno autosómico recesivo causado por mutaciones del gen *ATP7B*, cuyo producto es una trifosfatasa de adenosina (*adenosine triphosphatase*, ATPasa) transportadora de cobre ligada a la membrana. Las manifestaciones clínicas se deben a los efectos tóxicos del cobre, que dañan principalmente al hígado y el encéfalo. Dado que se cuenta con un tratamiento eficaz es importante establecer este diagnóstico en una etapa temprana.

La frecuencia de la enfermedad de Wilson en casi todas las poblaciones es de uno por 30 000 a 40 000 y la frecuencia de los portadores de mutaciones del gen *ATP7B* es por tanto cercana a 1%. Los hermanos de un enfermo diagnosticado tienen un riesgo de uno en cuatro de padecer enfermedad de Wilson, en tanto que los hijos de un paciente tienen un riesgo de 1:200. En el gen *ATP7B* se han observado numerosas mutaciones inactivadoras, por lo que actualmente resulta poco práctico detectar una mutación para el diagnóstico. Sin embargo, quizás en un futuro cercano las cosas cambien. El análisis del haplotipo de DNA se utiliza para elaborar el genotipo de los hermanos de los pacientes.

PATOGENIA

La deficiencia de proteína ATP7B altera la excreción biliar de cobre, dando por resultado un balance positivo de este elemento, acumulación del mismo en el hígado y efectos tóxicos por daño oxidante. El excedente de cobre en el hígado al principio se une a la metalotioneína, pero a medida que excede su

CUADRO 354-1 PRUEBAS ÚTILES PARA EL DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD DE WILSON

Prueba	Utilidad[a]	Valor normal	Portadores heterocigotos	Enfermedad de Wilson
Ceruloplasmina sérica	+	180-350 mg/L (18-35 mg/100 ml)	Baja en 20%	Baja en 90%
Anillos de KF	++	Ausentes	Ausentes	Presente en 99% + si hay síntomas neurológicos y psiquiátricos Presente en 30 a 50% de la variedad hepática y estado presintomático
Cobre en orina de 24 h	+++	0.3-0.8 µmol (20-50 µg)	Normal a 1.3 µmol (80 µg)	>1.6 µmol (>100 µg) en pacientes sintomáticos 0.9 a >1.6 µmol (60 a >100 µg) en pacientes presintomáticos
Cobre hepático	++++	0.3-0.8 µmol/g (20-50 µg) de tejido	Normal a 2.0 µmol (125 µg)	>3.1 µmol (>200 µg) (la hepatopatía obstructiva origina resultados falsos positivos)
Análisis de haplotipo	++++ (Sólo hermanos)	0 cofrecuencias	Uno compatible	Dos compatibles

[a] Utilidad: de +, algo útil, a ++++, muy útil.
Abreviaturas: KF, Kayser-Fleischer.

capacidad de almacenamiento el daño hepático comienza ya desde los tres años de edad. La incorporación defectuosa de cobre en la apoceruloplasmina origina un catabolismo excesivo y una concentración sanguínea reducida de ceruloplasmina. La concentración sérica de cobre suele ser menor que lo normal en virtud de la cifra reducida de ceruloplasmina en la sangre, la cual normalmente fija >90% del cobre sérico. A medida que avanza la enfermedad, la concentración sérica de cobre separado de la ceruloplasmina (cobre "libre") se eleva, lo cual ocasiona la acumulación de este elemento en otras partes del organismo, como el cerebro, con los consecuentes trastornos neurológicos y psiquiátricos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Hepáticas. La enfermedad de Wilson se manifiesta por hepatitis, cirrosis o descompensación hepática, típicamente durante la adolescencia en los países occidentales, aunque la edad en que se manifiesta es variable y puede aparecer hasta en el quinto decenio de vida.

En algunos casos aparece un episodio de hepatitis con elevación de las transaminasas sanguíneas, con o sin ictericia, seguida de regresión espontánea. La hepatitis a menudo recurre y la mayoría de estos pacientes tarde o temprano desarrolla cirrosis.

La descompensación hepática origina elevación de la bilirrubina sérica, reducción en la albúmina sérica y de los factores de la coagulación, ascitis, edema periférico y encefalopatía hepática. La insuficiencia hepática grave a menudo se acompaña de anemia hemolítica por la gran cantidad de cobre que se libera hacia el torrente sanguíneo. La presencia simultánea de hemólisis y hepatopatía despierta la sospecha de enfermedad de Wilson.

Neurológicas. Las manifestaciones neurológicas de la enfermedad de Wilson por lo general aparecen entre los 20 y 25 años de edad, si bien la edad de inicio va desde el segundo hasta el quinto decenios de vida. La resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI) y la tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) revelan daño en los ganglios basales y, en ocasiones, en la protuberancia anular, el bulbo raquídeo, el tálamo, el cerebelo y las zonas subcorticales. Los tres principales trastornos del movimiento son: distonía, incoordinación y temblores. Con frecuencia aparecen disartria y disfagia. En algunos pacientes el cuadro clínico es similar al de la enfermedad de Parkinson. La distonía se ubica en cualquier parte del cuerpo y tarde o temprano origina posturas grotescas de las extremidades, el cuello y el tronco. Los trastornos del sistema nervioso autónomo comprenden hipotensión ortostática, anormalidades de la sudación, disfunción intestinal, vesical y sexual. Otras veces se acompaña de pérdida de la memoria, cefalalgias tipo jaqueca y convulsiones. Los pacientes tienen dificultad para concentrarse en sus tareas, pero el estado mental no suele alterarse notablemente. Las anormalidades sensitivas y la debilidad muscular no son manifestaciones de la enfermedad.

Psiquiátricas. Alrededor de 50% de los pacientes con daño neurológico posee algún antecedente de trastornos de la conducta en los cinco años previos al diagnóstico. Las manifestaciones son diversas y comprenden desinhibición emocional (rabietas, accesos de llanto), depresión, hiperactividad o desinhibición sexual.

Otras manifestaciones. Algunas pacientes sufren abortos espontáneos repetidos y la mayoría manifiesta amenorrea antes del diagnóstico. También son más frecuentes la colelitiasis y la nefrolitiasis. En algunos casos aparece artrosis, particularmente de la rodilla. La hematuria microscópica es frecuente y algunas veces se observa excreción urinaria de fosfatos, aminoácidos, glucosa o uratos; sin embargo, es raro un síndrome de Fanconi florido. Otras veces se acompaña de cataratas en girasol y anillos de Kayser-Fleischer (depósitos de cobre en el borde externo de la córnea). Se han publicado varias anormalidades electrocardiográficas y otras anomalías cardiacas, pero no son comunes.

DIAGNÓSTICO

En el cuadro 354-1 se enumeran los métodos utilizados para el diagnóstico de enfermedad de Wilson. No se recomienda medir la concentración sérica de ceruloplasmina para el diagnóstico definitivo puesto que es normal hasta en 10% de los pacientes y sólo disminuye en 20% de los portadores. El único profesional que puede diagnosticar de manera definitiva los anillos de Kayser-Fleischer (fig. 354-1) es el oftalmólogo utilizando una lámpara de hendidura. Estos fenómenos aparecen en >99% de los pacientes con la variedad neurológica/psiquiátrica del padecimiento y se han descrito rara vez en ausencia de enfermedad de Wilson. Los anillos de Kayser-Fleischer aparecen únicamente en 30 a 50% de los pacientes diagnosticados en fase hepática o presintomática; por consiguiente, la ausencia de anillos no descarta el diagnóstico.

La medición del cobre en la orina es un método importante para el diagnóstico, pero la muestra se debe obtener con gran cuidado para evitar la contaminación. La concentración urinaria de cobre en los enfermos con síntomas es >1.6 µmol (>100 µg) en 24 h. Los heterocigotos no tienen cifras <1.6 µmol (<100 µg) en 24 h. Cerca de 50% de los pacientes presintomáticos a los que finalmente se les diagnostica el problema tiene una concentración urinaria de cobre intermedia de 0.9 a 1.6 µmol (60 a 100 µg) en 24 h. Dado que los heterocigotos pueden tener valores hasta de 1.3 µmol (80 µg) en 24 h, algunos de estos pacientes necesitan una biopsia hepática para el diagnóstico definitivo.

El recurso diagnóstico por excelencia sigue siendo la biopsia hepática con análisis cuantitativos de cobre. Los pacientes tienen valores >3.1 µmol/g (>200 µg/g) de peso seco de hígado. Las tinciones de cobre no son fiables. Pueden ocurrir resultados falsos positivos en los pacientes con hepatopatía obstructiva crónica, la cual eleva el cobre hepático y urinario y rara vez ocasiona anillos de Kayser-Fleischer.

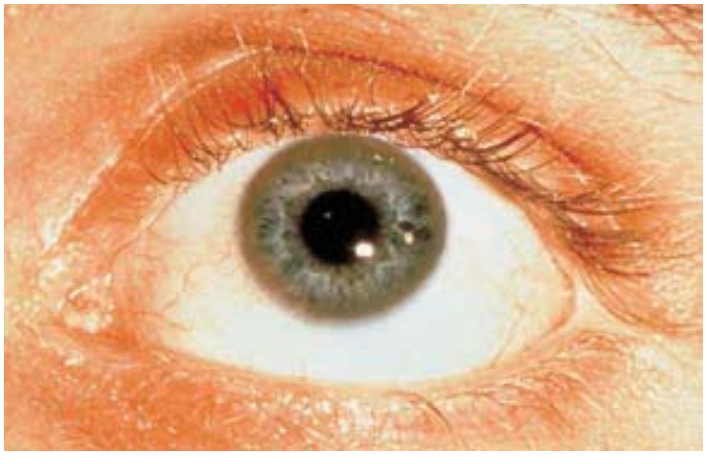

FIGURA 354-1. Anillo de Kayser-Fleischer. En este paciente era posible observar claramente el anillo pardo en la córnea a simple vista, pero su presencia por lo general se confirma con lámpara de hendidura.

CUADRO 354-2 FÁRMACOS ANTAGONISTAS DEL COBRE RECOMENDADOS EN LA ENFERMEDAD DE WILSON

Estado de la enfermedad	Primera elección	Segunda elección
Fase hepática inicial		
Hepatitis o cirrosis sin descompensación	Cinc[a]	Trientina
Descompensación hepática		
Leve	Trientina[b] y cinc	Penicilamina[b] y cinc
Moderada	Trientina y cinc	Trasplante de hígado
Intensa	Trasplante de hígado	Trientina y cinc
Signos neurológicos/ psiquiátricos iniciales	Tetratiomolibdato[c] y cinc	Cinc
Fármaco de sostén	Cinc	Trientina
Fase presintomática	Cinc	Trientina
Niños	Cinc	Trientina
Embarazadas	Cinc	Trientina

[a] El nombre comercial del acetato de cinc es Galzin y es fabricado por Gate Pharmaceutical. La dosis recomendada para el adulto en las indicaciones mencionadas es de 50 mg de cinc elemental tres veces al día; deben transcurrir cuando menos 60 min entre el consumo de alimentos y bebidas (salvo agua) y la dosis del medicamento. Lo mismo sucede con la trientina o penicilamina.
[b] El nombre comercial de la trientina es Syprine y el de la penicilamina es Cuprimine, ambos fabricados por Merck. La dosis recomendada de ambos productos para el adulto es de 500 mg dos veces al día y cada dosis se debe administrar cuando menos 30 min antes o 2 h después de comer.
[c] El tetratiomolibdato no existe aún en el comercio, pero se espera su presencia a finales de 2007.

℞ ENFERMEDAD DE WILSON

En el **cuadro 354-2** se enumeran los tratamientos anticúpricos recomendados. Antiguamente la penicilamina era el principal fármaco utilizado para el tratamiento anticúprico, pero en la actualidad desempeña un papel menor debido a sus efectos tóxicos y a que agrava el trastorno neurológico existente si se utiliza como tratamiento inicial. Si se administra penicilamina, siempre se debe acompañar de 25 mg/día de piridoxina. La trientina es un quelante menos tóxico y ha sustituido a la penicilamina cuando conviene utilizar este tipo de fármacos.

En las personas con hepatitis o cirrosis pero sin manifestaciones de descompensación hepática ni síntomas neurológicos/psiquiátricos, el cinc es el tratamiento más indicado, aunque algunos expertos recomiendan el uso de trientina. Se ha demostrado que el cinc es eficaz en la enfermedad de Wilson y esencialmente no es tóxico. Ocasiona un balance de cobre negativo al bloquear la absorción intestinal de cobre e induce la síntesis hepática de metalotioneína, la cual secuestra al cobre nocivo adicional. Todos los pacientes presintomáticos deben recibir profilaxis puesto que la enfermedad tiene una penetrancia cercana a 100 por ciento.

El primer paso para evaluar a los pacientes con descompensación hepática es establecer la gravedad de la enfermedad, la cual se valora utilizando el índice de pronóstico de Nazer **(cuadro 354-3)**. Los pacientes con una calificación <7 suelen recibir tratamiento médico. Aquellos con una calificación >9 se consideran candidatos para el trasplante hepático inmediato y aquellos con una calificación de 7 a 9 se calificarán según el criterio clínico para recomendar el trasplante o el tratamiento médico. Se ha utilizado una combinación de trientina y cinc para tratar a los pacientes con calificaciones de Nazer hasta de 9, pero estos individuos se deben vigilar en busca de signos de deterioro hepático, que obligaría al trasplante.

En el tratamiento médico inicial de la descompensación hepática se recomienda utilizar un quelante (de preferencia trientina) más cinc (cuadro 354-2). Sin embargo, nunca debe ingerirse simultáneamente cinc con trientina, ya que quelará cinc y formará complejos ineficaces desde el punto de vista terapéutico; los dos medicamentos deben administrarse por separado a un intervalo mínimo de una hora.

Para el tratamiento neurológico inicial, el tetratiomolibdato está surgiendo como el medicamento preferente gracias a su rápida acción, conservación de la función neurológica y baja toxicidad. Conviene evitar la penicilamina y la trientina puesto que elevan considerablemente el riesgo de empeorar el problema neurológico. Mientras no se disponga de tetratiomolibdato en el comercio, es recomendable la administración del cinc. Si bien la acción de este mineral es relativamente lenta, no empeora el cuadro neurológico. El trasplante de hígado mejora los síntomas del sistema nervioso al eliminar el cobre, lo que se logra con menos peligro y sin gran costo con fármacos contra este mineral. Las mujeres embarazadas deben recibir cinc o trientina durante la gestación, pero sin un control excesivo del cobre, porque la deficiencia de dicho mineral puede ser teratógena.

El tratamiento anticúprico debe ser de por vida. Con el tratamiento, la función hepática suele recuperarse después de más o menos un año, si bien suele haber daño hepático residual. Los síntomas neurológicos y psiquiátricos suelen mejorar entre seis y 24 meses de tratamiento.

VIGILANCIA DEL TRATAMIENTO ANTICÚPRICO. Cuando se utiliza por primera vez trientina o penicilamina es necesario vigilar sus efectos adversos, especialmente la supresión de la médula ósea y la proteinuria. Se deben realizar biometrías hemáticas completas, perfiles bioquímicos habituales y exámenes generales de orina a intervalos semanales durante un mes, posteriormente a intervalos quincenales durante dos o tres meses, después a lapsos mensuales durante tres o cuatro meses y finalmente cada cuatro a seis meses.

Los efectos anticúpricos de la trientina y la penicilamina se vigilan midiendo el cobre sérico "libre" en 24 h. Los cambios del cobre urinario son más difíciles de interpretar puesto que la excreción refleja tanto el efecto del fármaco como el contenido corporal de cobre. El cobre sérico libre se calcula sustrayendo el cobre unido a la ceruloplasmina del cobre sérico total. Cada 10 mg/L (mg/100 ml) de ceruloplasmina aporta 0.5 μmol/L (3.0 μg/100 ml) de cobre sérico. El valor normal de cobre libre es de 1.6 a 2.4 μmol/L (10 a 15 μg/100 ml) y en la enfermedad de Wilson no tratada a menudo alcanza los 7.9 μmol/L (50 μg/100 ml). Con tratamiento, el cobre libre debe alcanzar cifras <3.9 μmol/L (<25 μg/100 ml).

El tratamiento con cinc no requiere de exámenes de sangre ni orina para identificar reacciones adversas. Su único efecto secundario importante es el ardor gástrico o la náusea en casi 10% de los pacientes, por lo general con la primera dosis matutina. Esta reacción disminuye tomando la primera dosis 1 h después del desayuno o con un poco de proteína. El cinc modifica principalmente el cobre de las heces fecales, de manera que se puede utilizar el cobre en orina de 24 h como aproximación del contenido corporal de cobre. El valor típico en los pacientes sintomáticos sin tratamiento es >3.1 μmol (>200 μg) en 24 h. Esta concentración se debe reducir durante los primeros dos años de tratamiento por debajo de 2.0 μmol (<125 μg) en 24 h. Rara vez se alcanza un valor normal (0.3 a 0.8 μmol [20 a 50 μg]) durante el primer decenio de tratamiento; si ocurre significa que quizá el tratamiento ha sido excesivo (deficiencia de cobre) y su primer signo es anemia o leucopenia y a veces ambas.

CONSIDERACIONES GENERALES

La edad de inicio es mucho menor en India y en otros países del Lejano Oriente, donde aparece desde los cinco o seis años de edad. Su frecuencia aumenta en ciertas poblaciones por los efectos de fundador, por ejemplo, en Cerdeña la frecuencia es de uno en 3 000. En los países que carecen de penicilamina, trientina y acetato de cinc (p. ej., Galzin) la alternativa terapéutica es utilizar sales de dicho metal, como gluconato o sulfato.

CUADRO 354-3 ÍNDICE PRONÓSTICO DE NAZER

Análisis	Valor normal	Calificación (en puntos) 0	1	2	3	4
Bilirrubina sérica[a]	0.2-1.2 mg/100 ml	<5.8	5.8-8.8	8.8-11.7	11.7-17.5	>17.5
Transferasa de aspartato sérica	10-35 UI/L	<100	100-150	151-200	201-300	>300
Prolongación del tiempo de protrombina (segundos)	—	<4	4-8	9-12	13-20	>20

[a] Cuando existe hemólisis no es posible utilizar la bilirrubina sérica como medida de la función hepática hasta que ceda la hemólisis.
Fuente: modificado de H Nazer et al: Wilson's disease: Clinical presentation and use of prognostic index. Gut, 27:1377-81, 1986; con autorización de BMJ Publishing Group.

LECTURAS ADICIONALES

Ala A et al: Wilson's disease. Lancet 369(9559):397, 2007

Askari FK et al: Treatment of Wilson's disease with zinc XVIII. Initial treatment of the hepatic decompensation presentation with trientine and zinc. J Lab Clin Med 142:385, 2003

Brewer GJ: Recognition, diagnosis and management of Wilson's disease. Proc Soc Ex Biol Med 223:39, 2000

———, Askari FK: Wilson's disease: Clinical management and therapy. J Hepatol 42:S13, 2005

——— et al: Treatment of Wilson disease with ammonium tetrathiomolybdate: III. Initial therapy in 55 neurologically affected patients and follow-up with zinc therapy. Arch Neurol 60:379, 2003

——— et al: Treatment of Wilson's disease with ammonium tetrathiomolybdate: IV. Comparison of tetrathiomolybdate and trientine in a double blind study of treatment of the neurologic presentation of Wilson's disease. Arch Neurol 63:521, 2006

Cox DW, Roberts EA: Wilson Disease. GeneClinics, University of Washington, Seattle. Online. Available at *http://www.geneclinics.org/profiles/wilson/details.html*

Merle U et al: Clinical presentation, diagnosis, and long-term outcome of Wilson's disease: A cohort study. Gut 56:115, 2007

355 Enfermedades por almacenamiento lisosómico

Robert J. Hopkin, Gregory A. Grabowski

Los *lisosomas* son organelos subcelulares heterogéneos cuyo contenido de hidrolasas específicas permiten el procesamiento o la degradación dirigidos de proteínas, ácidos nucleicos, carbohidratos y lípidos. Hay más de 30 diferentes enfermedades por almacenamiento lisosómico, que se han clasificado con base en el material almacenado **(cuadro 355-1)**. En este capítulo se revisarán los trastornos más preponderantes en adultos, tales como la enfermedad de Tay-Sachs, la enfermedad de Fabry, la enfermedad de Niemann-Pick, la enfermedad de Gaucher, y la mucopolisacaridosis. Las enfermedades por almacenamiento lisosómico deben considerarse en el diagnóstico diferencial de los pacientes que experimentan degeneración neurológica, muscular o renal y hepatomegalia, esplenomegalia, miocardiopatía o displasias y deformaciones

CUADRO 355-1 ALGUNAS ENFERMEDADES POR ALMACENAMIENTO LISOSÓMICO

Trastornos[a]	Deficiencia enzimática (tratamiento específico)	Material almacenado	Tipos clínicos (inicio)	Herencia	Manifestaciones clínicas: Neurológico	Crecimiento de hígado y bazo	Displasia esquelética	Oftalmológicas	Hematológicas	Manifestaciones únicas
Mucopolisacaridosis (MPS)										
MPS I H, Hurler (136) MPS I H/S, Hurler/Scheie MPS I S, Scheie	α-L-Iduronidasa (ET, BMT)	Sulfato de dermatán Sulfato de heparán	Infantil Intermedio Adulto	AR	Retraso mental Ninguno	+++	++++	Opacidad corneal	Linfocitos vacuolados	Facies tosca, afección cardiovascular, rigidez articular
MPS II, Hunter (136)	Sulfatasa de iduronato (ET)	Sulfato de dermatán Sulfato de heparán	Infantil grave Juvenil leve	Ligado a X	Retraso mental, menos en la forma leve	+++	++++	Degeneración retiniana, sin opacidad corneal	Linfocitos granulados	Facies tosca, cardiovascular, rigidez articular, lesiones cutáneas guijarrosas distintivas
MPS III A, Sanfilippo A (136)	*N*-Sulfatasa de heparán	Sulfato de heparán	Infantil tardío	AR	Retraso mental grave	+	+	Ninguna	Linfocitos granulados	Facies un poco tosca
MPS III B, Sanfilippo B	*N*-Acetil-α-glucosaminidasa	Sulfato de heparán	Infantil tardío	AR	Retraso mental grave	+	+	Ninguna	Linfocitos granulados	Facies un poco tosca
MPS III C, Sanfilippo C	Acetil-CoA: *N*-acetiltransferasa de glucosaminida alfa	Sulfato de heparán	Infantil tardío	AR	Retraso mental grave	+	+	Ninguna	Linfocitos granulados	Facies un poco tosca
MPS III D, Sanfilippo D	Sulfatasa de *N*-acetilglucosamina-6-sulfato	Sulfato de heparán	Infantil tardío	AR	Retraso mental grave	+	+	Ninguna	Linfocitos granulados	Facies un poco tosca
MPS IV A, Morquio (136)	Sulfatasa de *N*-acetilgalactosamina-6-sulfato	Sulfato de queratán Sulfato 6 de condroitina	Infancia	AR	Ninguno	+	++++	Opacidad corneal	Neutrófilos granulados	Deformidad esquelética distintiva, hipoplasia odontoidea, daño valvular aórtico
MPS VI B, Morquio (136)	Galactosidasa beta		Infancia	AR	Ninguno	±	++++			
MPS VI, Maroteaux-Lamy (136)	Arilsulfatasa B (ET, BMT)	Sulfato de dermatán	Infantil tardío	AR	Ninguno	++	++++	Opacidad corneal	Neutrófilos y linfocitos granulados	Facies tosca, afección vascular
MPS VII (136)	Glucuronidasa beta	Sulfato de dermatán Sulfato de heparán	Neonatal Infantil Adulto	AR	Retraso mental, ausente en algunos adultos	+++	+++	Opacidad corneal	Neutrófilos granulados	Facies tosca, afección vascular, hidropesía fetal en la forma neonatal

(continúa)

CUADRO 355-1 ALGUNAS ENFERMEDADES POR ALMACENAMIENTO LISOSÓMICO (CONTINUACIÓN)

Trastornos[a]	Deficiencia enzimática (tratamiento específico)	Material almacenado	Tipos clínicos (inicio)	Herencia	Manifestaciones clínicas: Neurológico	Crecimiento de hígado y bazo	Displasia esquelética	Oftalmológicas	Hematológicas	Manifestaciones únicas
Gangliosidosis GM_2										
Enfermedad de Tay-Sachs (153)	Hexosaminidasa beta A	Gangliósidos GM_2	Infantil Juvenil	AR	Retraso mental, convulsiones, forma juvenil tardía	Ninguno	Ninguna	Mancha rojo cereza en la forma infantil	Ninguna	Macrocefalia, hiperacusia en la forma infantil
Enfermedad de Sandhoff (153)	Hexosaminidasas beta A y B	Gangliósidos GM_2	Infantil	AR	Retraso mental, convulsiones	++	±	Mancha rojo cereza	Ninguna	Macrocefalia, hiperacusia
Glucoesfingolipidosis neutra										
Enfermedad de Fabry (150)	Galactosidasa alfa A (ET)	Globotriaosilceramida	Infancia	Ligado a X	Acroparestesias dolorosas	Ninguno	Ninguna	Distrofia corneal, lesiones vasculares	Ninguna	Angioqueratomas cutáneos, hipohidrosis
Enfermedad de Gaucher (146)	Glucosidasa beta ácida (ET, SRT)	Glucosilceramida	Tipo 1 Tipo 2 Tipo 3	AR	Ninguno ++++ ++	++++ +++ ++++	++++ + ++++	Ninguna Movimientos oculares Movimientos oculares	Células de Gaucher en médula ósea, citopenias	Forma del adulto muy variable
Enfermedad de Niemann-Pick (144) A y B	Esfingomielinasa	Esfingomielinasa	Neuronopático, tipo A No neuronopático tipo B	AR	Retraso mental y convulsiones	++++	Ninguna Osteoporosis	Degeneración macular	Células espumosas en médula ósea	Infiltrados pulmonares Insuficiencia pulmonar
Glucoproteinosis										
Fucosidosis (140)	Fucosidasa alfa	Glucopéptidos, oligosacáridos	Infantil Juvenil	AR	Retraso mental	++	++	Ninguna	Linfocitos vacuolados, células espumosas	Facies tosca, angioqueratomas en la forma juvenil
Manosidosis alfa (140)	Manosidasa alfa	Oligosacáridos	Infantil Variante leve	AR	Retraso mental	+++	++	Catarata, opacidad corneal	Linfocitos vacuolados, neutrófilos granulados	Facies tosca, crecimiento lingual
Manosidosis beta (140)	Manosidasa beta	Oligosacáridos		AR	Convulsiones, retraso mental		++	Ninguna	Linfocitos vacuolados, células espumosas	Angioqueratomas
Aspartilglucosaminuria (140)	Aspartilglucosaminidasa	Aspartilglucosamina, glucopéptidos	Inicio en el adulto joven	AR	Retraso mental	±	++	Ninguna	Linfocitos vacuolados, células espumosas	Facies tosca
Sialidosis (140)	Neuraminidasa	Sialiloligosacáridos	Tipo I, congénito Tipo II, formas infantil y juvenil	AR	Mioclono, retraso mental	++, menos en tipo I	++, menos en tipo I	Mancha rojo cereza	Linfocitos vacuolados	Fenotipo MPS en tipo II
Mucolipidosis (ML)										
ML-II, enfermedad de célula I (138)	Fosfotransferasa-1 de UDP-*N*-acetilglucosamina	Glucoproteína, glucolípidos	Infantil	AR	Retraso mental	±	++++	Opacidad corneal	Neutrófilos vacuolados y granulados	Facies tosca, ausencia de mucopolisacariduria, hipoplasia gingival
ML-III, seudopolidistrofia de Hurler (138)	Fosfotransferasa-1 de UDP-*N*-acetilglucosamina	Glucoproteína, glucolípidos	Infantil tardío	AR	Retraso mental leve	Ninguno	+++	Opacidad corneal, retinopatía leve, astigmatismo hiperópico		Facies tosca, rigidez de manos y hombros
Leucodistrofias										
Enfermedad de Krabbe (147)	Galactosilceramidasa (BMT)	Galactosilceramida Galactosilesfingosina	Infantil	AR	Retraso mental	Ninguno	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Células globosas en la sustancia blanca

(continúa)

CUADRO 355-1 ALGUNAS ENFERMEDADES POR ALMACENAMIENTO LISOSÓMICO (CONTINUACIÓN)

Trastornos[a]	Deficiencia enzimática (tratamiento específico)	Material almacenado	Tipos clínicos (inicio)	Herencia	Manifestaciones clínicas: Neurológico	Crecimiento de hígado y bazo	Displasia esquelética	Oftalmológicas	Hematológicas	Manifestaciones únicas
Leucodistrofia metacromática (148)	Arilsulfatasa A	Sulfato de cerebrósido	Infantil Juvenil Adulto	AR	Retraso mental, demencia y psicosis en el adulto	Ninguno	Ninguna	Atrofia óptica	Ninguna	Anormalidades en la marcha en la forma infantil tardía
Deficiencia múltiple de sulfatasa (149)	Enzima convertidora de cisteína de sitio activo en C_{α}-formilglicina	Sulfátidos, mucopolisacáridos	Infantil tardío	AR	Retraso mental	+	++	Degeneración retiniana	Células vacuoladas y granuladas	Actividad ausente de todas las sulfatasas celulares conocidas
Trastornos de los lípidos neutros										
Enfermedad de Wolman (142)	Lipasa liposómica ácida (BMT)	Ésteres de colesterol, triglicéridos	Infantil	AR	Retraso mental leve	+++	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Calcificación suprarrenal
Enfermedad por almacenamiento de éster de colesterilo (142)	Lipasa liposómica ácida	Ésteres de colesterilo	Infancia	AR	Ninguno	Hepatomegalia	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Cirrosis
Enfermedad de Farber (142)	Ceramidasa ácida	Ceramida	Infantil Juvenil	AR	Retraso mental ocasional	±	Ninguna	Degeneración macular	Ninguna	Artropatía, nódulos subcutáneos
Enfermedad de Pompe (135)	Glucosidasa alfa ácida (ET)	Glucógeno	Infantil de inicio tardío	AR	Neuromuscular	±	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Miocardiopatía,

[a] Los números entre paréntesis se refieren a los capítulos en Scriver et al., 8th ed., para hacer una revisión detallada.
Nota. AR, autosómica recesiva; BMT, trasplante de médula ósea (o células primordiales) (*bone marrow transplantation*); ET, tratamiento enzimático (*enzyme therapy*); SRT, tratamiento de reducción de sustrato (*substrate reduction therapy*).

esqueléticas inexplicables. Los datos clínicos son específicos de cada enfermedad, y el diagnóstico definitivo se efectúa mediante estudios enzimáticos o pruebas genéticas.

PATOGÉNESIS DE LAS ENFERMEDADES DEL ALMACENAMIENTO LISOSÓMICO

La biogénesis lisosómica abarca la síntesis continua de hidrolasas, proteínas constitutivas de la membrana y nuevas membranas. Los lisosomas se originan de la fusión de vesículas de la red *trans*-Golgi (trans-*Golgi network*, TGN) con endosomas tardíos. La maduración de las vesículas de la TGN se acompaña de acidificación vesicular progresiva, y este gradiente facilita la disociación dependiente del pH de receptores y ligandos, así como la activación de las hidrolasas lisosómicas.

Las anormalidades en cualquier etapa de la biosíntesis pueden alterar la activación enzimática y dar por resultado un trastorno por almacenamiento lisosómico. Luego del corte de la secuencia líder, los oligosacáridos complejos sufren modificaciones durante el tránsito por el sistema de Golgi, que incluyen la modificación de la manosa-6-fosfato de las cadenas de oligosacáridos abundantes en manosa de muchas hidrolasas lisosómicas solubles. Las proteínas que integran los lisosomas o su membrana se acomodan en la membrana o en el interior del lisosoma obedeciendo diferentes señales. Simultáneamente ocurren procesos de fosforilación, sulfatación, procesamiento hidrolítico adicional y ensamblaje macromolecular de los heteróméros. Estos procesos son de gran importancia para la acción enzimática y las alteraciones pueden provocar múltiples deficiencias enzimáticas y proteínicas.

La vía final común de las enfermedades por almacenamiento lisosómico es la acumulación de macromoléculas específicas dentro de los tejidos y las células que normalmente tienen un flujo elevado de estos sustratos. La mayor parte de las deficiencias de enzimas lisosómicas son resultado de mutaciones de punto o redistribuciones genéticas en un locus que codifica a una sola hidrolasa lisosómica. Sin embargo, algunas mutaciones causan deficiencias de varias hidrolasas lisosómicas diferentes al alterar a las enzimas y proteínas que participan en la orientación de la acción, las modificaciones del sitio activo o la relación o el tránsito molecular. Todas estas enfermedades se heredan como trastornos autosómicos recesivos, salvo la de Hunter (mucopolisacaridosis de tipo II) y la de Fabry, que son entidades patológicas ligadas al cromosoma X. La acumulación del sustrato deforma al lisosoma provocando graves consecuencias patológicas. Además, las cantidades anormales de metabolitos pueden tener efectos farmacológicos importantes en la fisiopatología de la enfermedad.

En el caso de muchas enfermedades lisosómicas, los sustratos acumulados se sintetizan de manera endógena dentro de los tejidos afectados. Otras enfermedades tienen mayor abastecimiento de sustratos exógenos. Por ejemplo, en la enfermedad de Fabry y en el almacenamiento de ésteres de colesterol se depositan por captación mediada por receptores de lipoproteínas de baja densidad, y en la enfermedad de Gaucher tipo 1 por fagocitosis. El término *hipótesis del umbral* se refiere a un nivel de actividad enzimática por debajo del cual se desarrolla enfermedad. En consecuencia, los cambios pequeños de la actividad enzimática cerca del umbral pueden producir la enfermedad o prevenirla. Un elemento de importancia crítica en este modelo consiste en que la actividad de las enzimas se puede ver afectada por cambios en el flujo de sustrato debido a factores genéticos, recambio de células, recirculación o demandas metabólicas. De esta manera, una determinada concentración enzimática residual puede ser suficiente para el sustrato en ciertos tejidos y células, pero no en otros. Además, existen diversas variantes clínicas de cada enfermedad por almacenamiento lisosómico. Por lo tanto, estos trastornos representan un continuo de manifestaciones que no son fáciles de disociar en entidades discretas. Las bases de tales variaciones aún no se descubren con detalle.

TRASTORNOS SELECCIONADOS

ENFERMEDAD DE TAY-SACHS

Cerca de uno de cada 30 judíos de origen asquenazí son portadores de la enfermedad de Tay-Sachs, causada por deficiencia total de hexosaminidasa A (Hex A). La forma infantil es una enfermedad neurodegenerativa letal con macrocefalia, pérdida de las capacidades motoras, intensificación de la reacción de sobresalto y mancha retiniana de color rojo cereza. La forma de iniciación juvenil se manifiesta con ataxia y demencia, y el paciente fallece entre los 10 y los 15 años de edad. La variante del trastorno que se inicia en la vida adulta se caracteriza por antecedentes de torpeza durante la infancia, debilidad motora progresiva en la adolescencia; durante la edad adulta se añaden síntomas espinocerebelosos, de la neurona motora inferior y disartria. La inteligencia se va mermando con lentitud y es frecuente la psicosis. Es recomendable la búsqueda e identificación de portadores de la enfermedad de Tay-Sachs en la población judía de origen asquenazí. La *enfermedad de Sandhoff* es casi idéntica a la enfermedad de Tay-Sachs, pero se acompaña además de esplenomegalia y displasias óseas.

ENFERMEDAD DE FABRY

La enfermedad de Fabry es un trastorno ligado a X que resulta de mutaciones en el gen de la galactosidasa alfa. La prevalencia estimada en varones hemicigotos es de uno en 40 000. Desde el punto de vista clínico, la enfermedad se manifiesta con angioqueratomas (lesiones cutáneas telangiectásicas), hipohidrosis, opacidades corneales y del cristalino, acroparestesias y lesión de vasos pequeños de riñón, corazón y cerebro.

Los angioqueratomas y las acroparestesias pueden aparecer durante la infancia, lo cual facilita el diagnóstico temprano cuando se sospecha éste. Los angioqueratomas son lesiones punteadas de color rojo oscuro a azul negruzco, planas o ligeramente elevadas, por lo general simétricas, y no se blanquean a la presión. Varían entre manchas apenas visibles y lesiones de varios milímetros de diámetro, y su número y su tamaño tienden a aumentar con el paso de la edad. Suelen ser más densas desde el ombligo hasta las rodillas, la "zona del traje de baño", pero pueden aparecer en cualquier sitio, incluso las superficies mucosas. Estas lesiones cutáneas aparecen también en la enfermedad angioqueratómica escrotal de Fordyce y en varias otras enfermedades del almacenamiento lisosómico. Las lesiones de la córnea y el cristalino, que se identifican durante el examen con lámpara de hendidura, ayudan a establecer el diagnóstico de enfermedad de Fabry. Los episodios debilitantes de acroparestesias se manifiestan por crisis de dolor quemante en manos, pies y porciones proximales de las extremidades (acroparestesias) que pueden durar entre minutos y días. Los cambios de temperatura ambiental, el ejercicio, la fatiga o la fiebre precipitan los ataques. El dolor abdominal puede parecer apendicitis o cólico renal. Entre el segundo y el cuarto decenios de la vida aparecen proteinuria, isostenuria y disfunción renal progresiva. Entre el tercero y el cuarto decenios tienden a producirse hipertensión, hipertrofia del ventrículo izquierdo, dolor precordial de tipo anginoso con o sin isquemia o infarto del miocardio e insuficiencia cardiaca congestiva. Alrededor de 1 a 3% de los pacientes con miocardiopatía hipertrófica idiopática tiene enfermedad de Fabry. También hay linfedema de las piernas sin hipoproteinemia y crisis de diarrea. Los pacientes que no reciben tratamiento mueren por insuficiencia renal o enfermedad cardiovascular o cerebrovascular. Las variantes con actividad residual de galactosidasa alfa pueden tener manifestaciones tardías limitadas al sistema cardiovascular que dan la impresión de miocardiopatía hipertrófica. Las variantes con predominio de manifestaciones cardiacas, renales o del sistema nervioso central (SNC) se definen cada vez mejor. Hasta 70% de las mujeres heterocigóticas pueden tener manifestaciones clínicas, que incluyen acroparestesia, además de afección del SNC, cardiaco y renal.

La fenilhidantoína y la carbamazepina disminuyen los episodios de acroparestesias y sus manifestaciones crónicas. En los pacientes con insuficiencia renal la hemodiálisis crónica o el trasplante de riñón pueden ser medidas terapéuticas que les salvan la vida. El tratamiento enzimático depura los lípidos almacenados en diversos tejidos, en particular en las células de los endotelios vasculares renal, cardiaco y cutáneo. La insuficiencia renal es irreversible. Es probable que el tratamiento enzimático oportuno prevenga las complicaciones que ponen en peligro la vida o, al menos, vuelva más lento su avance.

ENFERMEDAD DE GAUCHER

La enfermedad de Gaucher es un trastorno autosómico recesivo causado por un defecto en la actividad de la glucosidasa beta ácida; se han descrito más de 250 mutaciones en el locus GBA de tales pacientes. Las variantes de la enfermedad se clasifican con base en la ausencia o presencia y gravedad de la afección neuropática.

La *enfermedad de Gaucher tipo 1* es un trastorno no neuropático que puede manifestarse en la infancia o en la edad adulta con afección visceral lenta o rápidamente progresiva. El trastorno se diagnostica en 55 a 60% de estos pacientes antes de los 20 años en poblaciones caucásicas, incluso más jóvenes en otros grupos. Dicho tipo de presentación es típicamente bimodal, con picos de incidencia máxima entre menos de 10 y 15 años de edad, y alrededor de los 25 años. Los pacientes más jóvenes tienen hepatoesplenomegalia y hematocitopenias más acentuadas, mientras que en el grupo de mayor edad es mayor la tendencia a la enfermedad ósea crónica. Virtualmente todos los pacientes sintomáticos presentan hepatoesplenomegalia, ya sea leve o masiva. La intensidad de la anemia y la trombocitopenia acompañante, es variable, sin relación lineal con el tamaño del hígado o del bazo. Es poco frecuente la disfunción hepática grave. Los infartos esplénicos pueden producir un cuadro de abdomen agudo. La hipertensión pulmonar y la acumulación de células de Gaucher en los alvéolos son poco frecuentes, pero potencialmente fatales y pueden aparecer en cualquier momento.

Todos los pacientes con enfermedad de Gaucher experimentan infiltración no uniforme de la médula ósea por macrófagos cargados de lípidos que se denominan *células de Gaucher*. Este fenómeno puede tener como consecuencia taponamiento medular e infarto, isquemia, necrosis y destrucción de hueso cortical. La afección de la médula ósea se extiende desde las porciones proximales de las extremidades hacia las distales y puede abarcar también al esqueleto axial y causar colapso vertebral. Además de la afección de la médula ósea, la remodelación del hueso está alterada; la pérdida del calcio óseo total da por resultado osteopenia, osteoporosis, infarto avascular y fracturas vertebrales por compresión que lesionan la médula espinal. Son frecuentes la necrosis aséptica de la cabeza del fémur y la fractura del cuello femoral. No se ha aclarado del todo el mecanismo por medio del cual los macrófagos de la médula ósea interactúan con los osteoclastos y osteoblastos para producir la enfermedad. El dolor óseo crónico difuso puede ser debilitante y estar mal relacionado con los datos radiográficos. Las "crisis óseas" se acompañan de dolor localizado muy intenso y, en ocasiones, eritema local, fiebre y leucocitosis. Algunos pacientes sufren crisis frecuentes, en tanto que otros sólo tienen una. Estos episodios representan infartos agudos del hueso que se manifiestan en las imágenes nucleares como falta de captación de agentes de pirofosfato. Debe excluirse la presencia de osteomielitis mediante cultivos apropiados.

El diagnóstico se establece al encontrar disminución importante de la actividad de glucosidasa beta ácida (0 a 20% de lo normal) en las células nucleadas. La enzima no se encuentra en los líquidos corporales. La sensibilidad de las pruebas enzimáticas es mala para la identificación de los sujetos heterocigotos; se prefieren las pruebas moleculares cuando se conocen las mutaciones. La frecuencia de la enfermedad varía entre uno de cada 1 000 judíos asquenazíes y menos de uno de cada 100 000 en otros grupos étnicos. Aproximadamente uno de cada 12 a 15 judíos asquenazíes es portador del alelo de la enfermedad de Gaucher. Son cuatro las mutaciones frecuentes en casi 85% de los pacientes afectados: N370S (1226G), 84GG (una inserción G en la posición 84 del cDNA), L444P (1448C) e IVS-2 (una mutación de unión 2 de intrón).

Los estudios de genotipo y fenotipo indican una correlación significativa, aunque no absoluta, entre el tipo y la gravedad de la enfermedad y el genotipo de la glucosidasa beta ácida. La mutación más frecuente en la población judía asquenazí (N370S) comparte una relación de 100% con la enfermedad de Gaucher del tipo 1 no neuropática. Los genotipos N370S/N370S y N370S/otros genotipos de alelos mutantes se acompañan de enfermedad menos grave de iniciación tardía y enfermedad más grave de iniciación temprana, respectivamente. Se ha calculado que hasta 50 a 60% de los pacientes con el genotipo N370S/N370S son asintomáticos. Otros alelos son L444P (muy baja actividad), 84GG (mutación completa) o IVS-2 (mutación completa) y además alelos raros privados o no reconocidos. Los pacientes L444P/L444P experimentan casi siempre una enfermedad de iniciación temprana que amenaza su vida o que al menos es muy grave, y muchos de ellos desarrollan afección del SNC en algún momento durante los dos primeros decenios de su vida.

El tratamiento sintomático de las citopenias sanguíneas y las operaciones de restitución de las articulaciones siguen teniendo una función muy importante en la asistencia de estos pacientes. Sin embargo, en la actualidad la administración de enzimas es el tratamiento de elección para los pacientes gravemente afectados pues disminuye la hepatoesplenomegalia y mejora la afección de la médula ósea y los problemas hematológicos con eficacia y seguridad. El tratamiento de restitución hormonal disminuye la magnitud de la enfermedad ósea, pero no la elimina. Los pacientes adultos a veces se benefician con bisfosfonatos adjuntos para mejorar la densidad ósea. Las personas que no pueden tratarse con reposición enzimática, ya sea porque no es efectiva, o porque tienen alergia o alguna otra hipersensibilidad, pueden tratarse con medicamentos que disminuyen la síntesis de moléculas complejas de lípidos que se degradan por acción de la glucosidasa beta ácida (tratamiento por inhibición de sustrato). En este momento se estudian otras estrategias terapéuticas para la enfermedad de Gaucher, enfermedad de Fabry y otras enfermedades lisosómicas que estabilizan la enzima anormal producida por alelos mutantes y permiten una mejor función enzimática (conocido como *tratamiento molecular chaperón*).

La *enfermedad de Gaucher tipo 2* es un trastorno raro y grave del SNC que provoca la muerte hacia los dos años de edad. La *enfermedad de Gaucher tipo 3* tiene manifestaciones muy variables en el SNC y las vísceras. Puede presentarse en los primeros años de la infancia como enfermedad visceral masiva que avanza rápidamente y afección del SNC de avance lento o no progresivo, aparecer durante la adolescencia como demencia, o hacerlo al principio de la edad adulta con convulsiones mioclónicas incontrolables y rápidamente progresivas y afección visceral leve. La afección visceral en el tipo 3 de la enfermedad es casi idéntica a la observada en la del tipo 1, pero en general más grave. Los datos iniciales del SNC pueden estar limitados a alteraciones del seguimiento lateral con la mirada, que pueden conservarse estáticos durante decenios. El retraso mental puede avanzar lentamente o

permanecer sin cambios. Esta variante tiene su incidencia máxima entre individuos de origen sueco.

ENFERMEDAD DE NIEMANN-PICK

Éste es un trastorno autosómico recesivo causado por defectos de la esfingomielinasa ácida. El tipo A de la enfermedad se distingue del tipo B por la edad temprana de inicio y afección progresiva del SNC. El trastorno del tipo A se inicia, de manera característica, durante los seis primeros meses de la vida con deterioro neurológico rápidamente progresivo, espasticidad, detención del crecimiento y hepatoesplenomegalia masiva. En la forma B la hepatoesplenomegalia inicia más tarde y evoluciona de manera variable, pero al final se desarrolla cirrosis y los hepatocitos son reemplazados por células espumosas. Los individuos afectados desarrollan enfermedad pulmonar progresiva con disnea, hipoxemia y un modelo infiltrativo reticular en las radiografías de tórax. Se encuentran células espumosas en alvéolos, vasos linfáticos y arterias de los pulmones. La enfermedad hepática o pulmonar progresiva causa la muerte durante la adolescencia o al inicio de la vida adulta.

El diagnóstico se establece al identificar una disminución importante en la actividad de la esfingomielinasa (1 a 10% de lo normal) en las células nucleadas. No se cuenta con tratamiento específico para la enfermedad de Niemann-Pick y tampoco se ha demostrado la eficacia del trasplante de hígado o médula ósea. Se espera que pronto se lleven a cabo estudios clínicos sobre el tratamiento enzimático.

MUCOPOLISACARIDOSIS

La mucopolisacaridosis tipo I (MPS I) es un trastorno autosómico recesivo causado por la deficiencia de α-L-iduronidasa. Tradicionalmente se le ha dividido en tres categorías: 1) enfermedad de Hurler para la deficiencia grave con neurodegeneración; 2) enfermedad de Scheie para enfermedad de inicio tardío sin afección neurológica y con daño relativamente menos grave en otros sistemas orgánicos, y 3) enfermedad de Hurler-Scheie para pacientes intermedios entre estos extremos. La enfermedad de Hurler-Scheie se caracteriza por afección somática grave sin deterioro neurológico.

La MPS I a menudo se presenta en la lactancia o infancia temprana con rinitis crónica, opacidad corneal y hepatoesplenomegalia. Conforme la enfermedad progresa puede afectar a casi cualquier órgano. En las formas más graves, la enfermedad cardiaca y la respiratoria ponen en riesgo la vida durante la infancia. El trastorno esquelético puede ser bastante grave y deriva en movilidad muy limitada.

Existen dos tratamientos actuales para la MPS I. El trasplante de células primordiales es el tratamiento estándar para pacientes que se presentan en la lactancia y parecen tener el mayor peligro de degeneración neurológica. El injerto de células primordiales produce la estabilización de la enfermedad del sistema nervioso central y revierte la hepatoesplenomegalia. También mejora la enfermedad cardiaca y respiratoria. El trasplante de células primordiales no elimina la enfermedad corneal ni detiene la progresión de la enfermedad esquelética. El segundo tratamiento disponible por ahora es la infusión enzimática. La terapia enzimática corrige la hepatoesplenomegalia y mejora las alteraciones cardiacas y respiratorias. No penetra al SNC, por lo que no es efectiva para la enfermedad neurológica. La enzimoterapia y el trasplante de células primordiales parecen tener efectos similares en los signos y síntomas fuera del SNC. La administración de enzima implica menor riesgo de complicaciones que pongan en peligro la vida y, por tanto, tiene ventajas para pacientes sin degeneración neurológica. Se ha usado una combinación de tratamiento enzimático seguido de trasplante de células primordiales en un intento para disminuir la carga de enfermedad antes del trasplante. Sin embargo, hay poca experiencia con esta estrategia y no quedan claras las ventajas sobre el trasplante de células primordiales solo.

En fecha reciente, la terapia enzimática recibió la aprobación de la *US Food and Drug Administration* (FDA) para el tratamiento de la enfermedad de Maroteaux-Lamy (MPS VI). Este trastorno autosómico recesivo muy raro se caracteriza por hepatoesplenomegalia, enfermedad ósea, afección cardiaca y respiratoria similares a las observados en la MPS I, pero se debe a la deficiencia de arilsulfatasa B y no se acompaña de degeneración neurológica.

La enfermedad de Hunter (MPS II) es un trastorno ligado a X debido a la deficiencia de sulfatasa de iduronato; sus manifestaciones son muy similares a la MPS I, incluida la degeneración neurológica, pero no hay opacidad corneal ni afección ocular de otro tipo. Al igual que la MPS I, la MPS II tiene variaciones clínicas. Por desgracia, el trasplante de células primordiales no ha tenido éxito en el tratamiento de la alteración del SNC relacionada con MPS II. La FDA y EMEA aprobaron la reposición enzimática para el tratamiento de mucopolisacaridosis tipo II.

ENFERMEDAD DE POMPE

La deficiencia de maltasa ácida (glucosidasa alfa ácida), también llamada *enfermedad de Pompe*, es una enfermedad por almacenamiento de glucógeno y lisosómico con herencia autosómica recesiva. La forma infantil grave clásica se presenta con hipotonía, miocardiopatía y hepatoesplenomegalia. Esta variante progresa con rapidez y casi siempre causa la muerte en el primer año de vida. Sin embargo, como ocurre con otras enfermedades lisosómicas, existen formas de inicio temprano y tardío. Por lo general, los pacientes con inicio tardío se presentan con miopatía de avance lento que puede parecer distrofia muscular del cinturón de las extremidades. Conforme avanza la enfermedad puede haber insuficiencia respiratoria. En las etapas tardías del trastorno, es probable que los pacientes necesiten ventilación mecánica, refieren dificultades para deglutir y a veces pierden el control intestinal y vesical. La miocardiopatía no suele verse en las variantes tardías de la enfermedad de Pompe.

Hace poco la FDA aprobó el tratamiento con infusión enzimática para la enfermedad de Pompe. Esto tiene claros beneficios en la forma infantil, siempre mejora la función cardiaca y prolonga la supervivencia. La mayoría de los lactantes tratados presentan mejoría en la función respiratoria. Algunos lactantes tienen recuperación marcada en las funciones motoras, mientras que otros tuvieron cambios mínimos en el tono o fuerza muscular. Existen unos cuantos informes anecdóticos sobre la mejoría con terapia enzimática en las formas de inicio tardío, pero por el momento los estudios son limitados. Es probable que sea benéfica la intervención con el tratamiento enzimático en pacientes con deficiencia de glucosidasa alfa ácida de inicio tardío, pero la enfermedad muy avanzada tiene componentes significativos irreversibles.

LECTURAS ADICIONALES

Clarke JT: Narrative review: Fabry disease. Ann Intern Med 146:425, 2007

Giugliani R et al: Management guidelines for mucopolysaccharidosis VI. Pediatrics 120:405, 2007

Muenzer J et al: A phase I/II clinical trial of enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). Mol Genet Metab 90:329, 2007

Risch N: Molecular epidemiology of Tay-Sachs disease. Adv Genet 44:233, 2001

Schiffmann R, Brady RO: New prospects for the treatment of lysosomal storage diseases. Drugs 62:733, 2002

Scriver CR et al (eds): *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Diseases*, 8th ed. New York, McGraw-Hill, 2001; *ommbid.com*, 2006

Zhao H, Grabowski GA: Gaucher disease: Perspectives on a prototype lysosomal disease. Cell Mol Life Sci 59:694, 2002

356 Enfermedades por depósito de glucógeno y otros trastornos hereditarios del metabolismo de los carbohidratos

Yuan-Tsong Chen

El metabolismo de los carbohidratos desempeña una función vital para la célula al proveerle la energía requerida para la mayor parte de sus procesos metabólicos. En la **figura 356-1** se ilustran las vías bioquímicas importantes que participan en el metabolismo de los carbohidratos. La glucosa es el sustrato principal del metabolismo energético en el ser humano. Su metabolismo genera trifosfato de adenosina (*adenosine triphosphate*, ATP) por las vías de la glucólisis y la fosforilación oxidativa mitocondrial. Este azúcar se obtiene de los polisacáridos de la dieta, primordialmente almidón y de los disacáridos como lactosa, maltosa y sacarosa. La galactosa y la fructosa son otros dos monosacáridos que sirven de combustible para el metabolismo celular; sin embargo, su función como fuentes de energía es mucho menos importante que la de la glucosa. La galactosa se deriva de la lactosa (galactosa + glucosa), que se encuentra en los productos lácteos y es un componente importante de ciertos glucolípidos, glucoproteínas y glucosaminoglucanos. Las dos fuentes dietéticas de fructosa son sacarosa (fructosa + glucosa), nutrimento edulcorante empleado con frecuencia y la propia fructosa, que se encuentra en frutas, vegetales y mieles.

El glucógeno, la forma en la que se almacena la glucosa en las células animales, está compuesto por residuos de glucosa unidos en cadenas rectas por enlaces α1-4, las cuales se ramifican a intervalos de cuatro a 10 residuos por medio de enlaces α1-6. El glucógeno es una molécula en forma de árbol que puede alcanzar un peso molecular de muchos millones; puede agregarse para formar estructuras que se reconocen mediante microscopia electrónica. Las alteraciones en el metabolismo del glucógeno producen una acumulación de este azúcar complejo en los tejidos; de aquí el nombre *enfermedades por almacenamiento de glucógeno*. Los defectos de la gluconeogénesis o las vías glucolíticas, que incluyen las alteraciones en el metabolismo de la galactosa y la fructosa, no suelen dar por resultado acumulación de glucógeno.

Las manifestaciones clínicas de los diversos trastornos del metabolismo de los carbohidratos difieren notablemente. Los síntomas varían desde manifestaciones inocuas hasta problemas letales. A diferencia de los trastornos del metabolismo de los lípidos, las mucopolisacaridosis y otras enfermedades del almacenamiento, el tratamiento dietético de muchos trastornos de los carbohidratos ha sido eficaz. Se han clonado todos los genes causantes de los defectos hereditarios del metabolismo de los carbohidratos y se han identificado mutaciones en ellos. Los progresos en los conocimientos sobre las bases moleculares de estas enfermedades se están empleando para mejorar el diagnóstico y el tratamiento y algunos de estos trastornos son candidatos a la restitución enzimática y los primeros estudios sobre el tratamiento génico.

Las enfermedades por depósito de glucógeno se clasificaron históricamente de forma numérica en el mismo orden en el que se identificaron los defectos enzimáticos. Estos trastornos también se pueden clasificar de acuerdo al órgano afectado y a las manifestaciones clínicas, que es el sistema que se utiliza en este capítulo **(cuadro 356-1)**. La frecuencia global de todas las formas de enfermedad por depósito de glucógeno es de alrededor de uno en 20 000 nacidos vivos. La mayor parte se hereda de forma autosómica recesiva, aunque la deficiencia de cinasa de fosfoglicerato y una forma de deficiencia de cinasa de fosforilasa son trastornos ligados al cromosoma X. Los trastornos infantiles más frecuentes son la deficiencia de glucosa-6-fosfatasa (tipo I), la deficiencia de glucosidasa alfa ácida lisosómica (tipo II), la deficiencia de la enzima desramificante (tipo III) y la deficiencia de cinasa de fosforilasa hepática (tipo IX). El trastorno más frecuente del adulto es la deficiencia de miofosforilasa (tipo V, o enfermedad de McArdle).

GLUCOGENOSIS HEPÁTICAS SELECCIONADAS

TRASTORNOS CON HEPATOMEGALIA E HIPOGLUCEMIA

Enfermedad por depósito de glucógeno tipo I (deficiencia de glucosa-6-fosfatasa o translocasa, enfermedad de von Gierke). La enfermedad por almacenamiento de glucógeno tipo I se debe a un defecto de la glucosa-6-fosfatasa en hígado, riñón y mucosa intestinal. Se puede clasificar en dos subtipos: tipo Ia, en el que la enzima glucosa-6-fosfatasa es anómala y tipo Ib, que se debe a un defecto en la translocasa que transporta la glucosa-6-fosfato a través de la membrana microsómica. Los defectos en los tipos Ia y Ib dan lugar a una con-

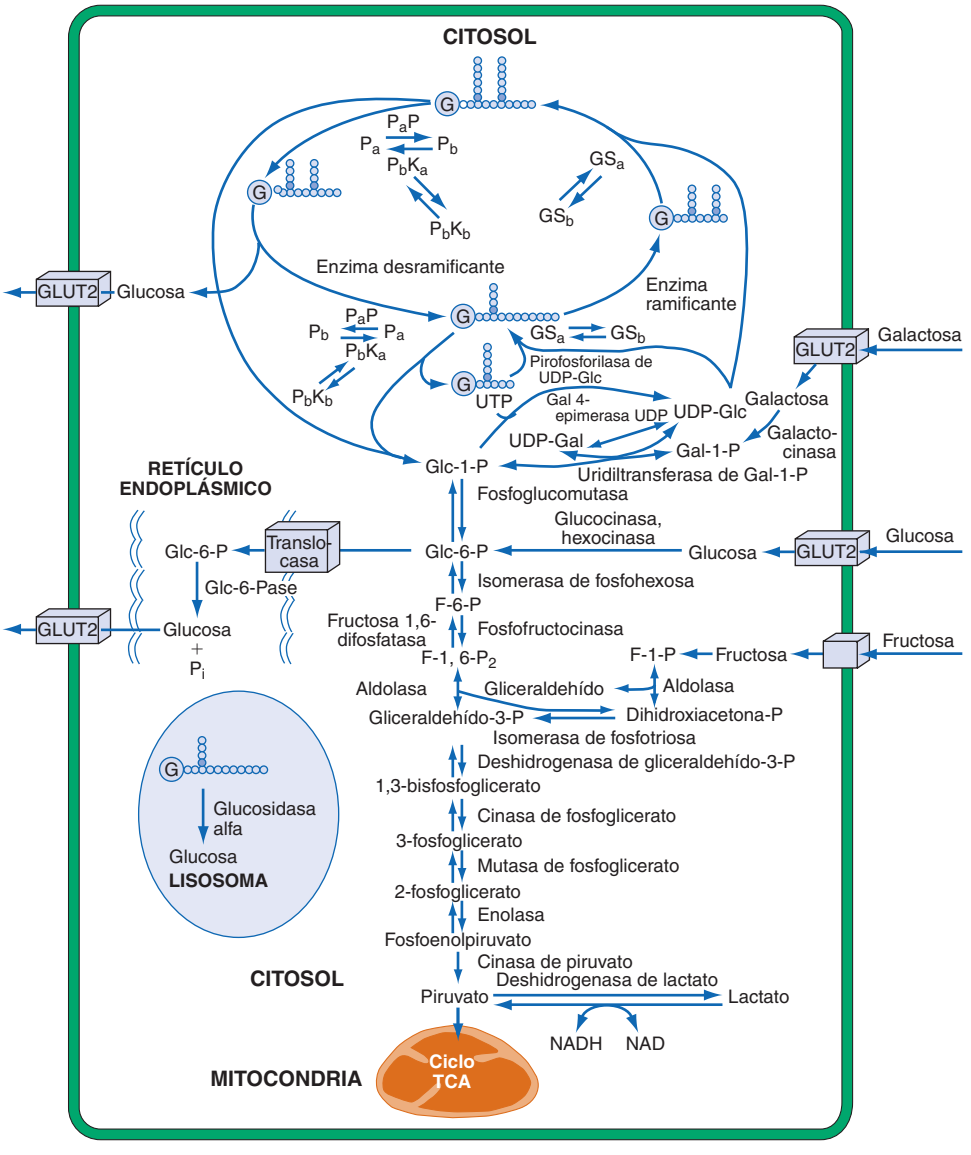

FIGURA 356-1. Rutas metabólicas implicadas en las enfermedades por depósito de glucógeno y los trastornos de la galactosa y la fructosa. Las abreviaturas no convencionales son las siguientes: GS_a, glucógeno sintasa activa (*active glycogen synthase*); GS_b, glucógeno sintasa inactiva (*inactive glycogen synthase*); P_a, fosforilasa activa (*active phosphorylase*); P_b, fosforilasa inactiva (*inactive phosphorylase*); P_aP, fosforilasa *a* fosfatasa (*phosphorylase* a *phosphatase*); P_bK_a, fosforilasa *b* cinasa activa (*active phosphorylase* b *kinase*); P_bK_b, fosforilasa *b* cinasa inactiva (*inactive phosphorylase* b *kinase*); G, glucogenina, la proteína cebadora para la síntesis de glucógeno. NADH, nicotinamida y adenina reducida (*nicotinamide adenine dinucleotide*); NAD, dinucleótido de nicotina y adenina (*nicotine adenine dinucleotide*) (en su forma reducida, NADH). [*Modificado de AR Beaudet: en KJ Isselbacher et al (eds.): Harrison's Principles of Internal Medicine, 13th ed. New York, McGraw-Hill, 1994, p 1855.*]

CUADRO 356-1 CARACTERÍSTICAS DE LAS ENFERMEDADES POR DEPÓSITO DE GLUCÓGENO Y LOS TRASTORNOS DE LA GALACTOSA Y LA FRUCTOSA

Tipo/nombre común	Deficiencia básica	Característica clínica	Comentarios
Glucogenosis hepáticas			
Trastornos con hepatomegalia e hipoglucemia			
Ia/von Gierke	Glucosa-6-fosfatasa	Retraso del crecimiento, hepatomegalia y nefromegalia, hipoglucemia, elevación de lactato, colesterol, triglicéridos y ácido úrico en sangre	Frecuente, hipoglucemia grave Complicaciones tardías en adultos
Ib	Glucosa-6-fosfato translocasa	Igual que en Ia, además de neutropenia y disfunción de los neutrófilos	Aproximadamente 10% del tipo I
IIIa/Cori o Forbes	Enzima desramificante hepática y muscular	Niñez: hepatomegalia, retraso del crecimiento, debilidad muscular, hipoglucemia, hiperlipidemia, elevación de las transaminasas hepáticas; los síntomas hepáticos mejoran con la edad Edad adulta: atrofia y debilidad muscular, inicio en el tercero o cuarto decenio de la vida; miocardiopatía variable	Frecuente, hipoglucemia de gravedad intermedia La cirrosis hepática puede aparecer
IIIB	Enzima desramificante hepática (actividad normal de la desramificante muscular)	Síntomas hepáticos similares a los del tipo IIIA; ausencia de sintomatología muscular	Aproximadamente 15% del tipo III
VI/Hers	Fosforilasa hepática	Hepatomegalia, hipoglucemia leve, hiperlipidemia y cetosis; los síntomas mejoran con la edad	Infrecuente, glucogenosis "benigna"
IX/deficiencia de cinasa de fosforilasa	Subunidad alfa de la cinasa de fosforilasa hepática	Igual que el tipo VI	Frecuente, "glucogenosis benigna" ligada al cromosoma X
0/deficiencia de sintasa de glucógeno	Sintasa de glucógeno	Hipoglucemia y cetosis en ayunas; elevación del ácido láctico e hiperglucemia tras la ingestión de glucosa	Disminución de los depósitos de glucógeno
XI/Fanconi-Bickel	Transportador de la glucosa 2	Retraso del crecimiento, raquitismo, hepatomegalia, disfunción renal tubular proximal, alteración de la utilización de la glucosa y la galactosa	Infrecuente, consanguinidad en 70% de los casos
Trastornos asociados con cirrosis hepática IV/Andersen	Enzima ramificante	Retraso del crecimiento, hipotonía, hepatoesplenomegalia, cirrosis hepática progresiva e insuficiencia (fallecimiento habitualmente antes de los cinco años); algunos casos no presentan progresión	Una de las glucogenosis más infrecuentes; existen otras variantes neuromusculares
Glucogenosis musculares			
Trastornos con alteración de la energía muscular			
V/McArdle	Fosforilasa muscular	Intolerancia al ejercicio físico, calambres musculares, mioglobinuria con ejercicio extenuante, elevación de la CK	Frecuente, predominio en los varones
VII/Tarui	Fosfofructocinasa: subunidad M	Igual que el tipo V, además de hemólisis compensadora	Prevalente en los judíos asquenazíes y los japoneses
Deficiencia de cinasa de fosfoglicerato	Cinasa de fosfoglicerato	Igual que el tipo V, con hallazgos adicionales de anemia hemolítica y disfunción del SNC	Infrecuente, ligada al cromosoma X
Deficiencia de mutasa de fosfoglicerato	Mutasa de fosfoglicerato: subunidad M	Igual que el tipo V	Infrecuente, casi todos los pacientes son afroestadounidenses
Deficiencia de deshidrogenasa de lactato	Deshidrogenasa de lactato: subunidad M	Igual que el tipo V, además de erupciones cutáneas eritematosas y rigidez uterina que provoca partos difíciles en las mujeres	Infrecuente
Deficiencia de aldolasa A de fructosa 1,6-bisfosfato	Aldolasa A de fructosa 1,6-bisfosfato	Igual que el tipo V, más anemia hemolítica	Infrecuente
Deficiencia de cinasa de piruvato	Cinasa de piruvato: isoenzima muscular	Calambres musculares y/o debilidad muscular fija	Infrecuente
Deficiencia de cinasa de fosforilasa muscular	Cinasa de fosforilasa específica del músculo	Igual que el tipo V; algunos pacientes pueden presentar debilidad muscular y atrofia	Infrecuente, autosómica recesiva
Deficiencia de enolasa beta	Enolasa beta muscular	Intolerancia al ejercicio	Infrecuente
Trastornos con miopatía esquelética progresiva y/o miocardiopatía			
II/Pompe	Glucosidasa alfa ácida lisosómica	Infantil: hipotonía, debilidad muscular, aumento del tamaño del corazón e insuficiencia cardiaca, muerte precoz; juvenil y edad adulta: debilidad musculoesquelética y atrofia progresivas; la musculatura proximal y respiratoria está gravemente afectada	Frecuente; indetectable, o niveles muy bajos de actividad enzimática en la forma infantil; actividad enzimática residual en la forma de inicio tardío
Deficiencia de cinasa de fosforilasa cardiaca	Cinasa de fosforilasa específica del músculo cardiaco	Miocardiopatía grave e insuficiencia cardiaca precoz	Muy infrecuente
Trastornos de la galactosa			
Galactosemia con deficiencia de uridiltransferasa	Uridiltransferasa de galactosa 1-fosfato	Vómito, hepatomegalia, ictericia, cataratas, aminoaciduria, retraso del crecimiento	Existen complicaciones a largo plazo, a pesar del diagnóstico y tratamiento precoces
Deficiencia de galactocinasa	Galactocinasa	Cataratas	Benigna
Deficiencia de galactosa 4-epimerasa de uridindifosfato	Galactosa 4-epimerasa de uridindifosfato	Similar a la deficiencia de transferasa, con hipotonía y sordera nerviosa adicionales	Existen variantes benignas
Trastornos de la fructosa			
Fructosuria esencial	Fructocinasa	Asintomática; sustancias reductoras en la orina	Benigna
Intolerancia hereditaria a la fructosa	Aldolasa B de fructosa 1-fosfato	Vómito, letargia, retraso del crecimiento, insuficiencia hepática	Buen pronóstico con diagnóstico precoz y restricción de la fructosa
Deficiencia de fructosa 1,6-difosfatasa	1,6-Difosfatasa de fructosa	Hipoglucemia y acidosis láctica episódicas	Buen pronóstico, evitando el ayuno

Nota: CK, cinasa de creatina; M, músculo; SNC, sistema nervioso central.

versión hepática inadecuada de la glucosa-6-fosfato en glucosa y por tanto, hacen que los pacientes afectados sean susceptibles a la hipoglucemia en ayunas.

ESTUDIOS CLÍNICOS Y DE LABORATORIO. Las personas que sufren la enfermedad de tipo I pueden desarrollar hipoglucemia y acidosis láctica durante el periodo neonatal pero es más frecuente que se manifiesten por hepatomegalia entre los tres y los cuatro meses de edad. Un ayuno breve puede provocar hipoglucemia y acidosis láctica. Estos niños tienen a menudo rostros que parecen de muñeca con carrillos regordetes, extremidades relativamente delgadas, baja estatura y abdomen protuberante a causa de la hepatomegalia masiva; también hay nefromegalia, pero el bazo y el corazón son de tamaño normal. Los hepatocitos se encuentran distendidos por glucógeno y grasa y contienen vacuolas prominentes llenas de lípidos. A pesar de la hepatomegalia, las concentraciones de enzimas hepáticas suelen ser normales o casi normales. Las alteraciones en la agregación y la adherencia plaquetarias que prolongan el tiempo de sangrado provocan moretones y epistaxis con facilidad. Además cursan con hiperuricemia. La hiperlipidemia se caracteriza por elevación de triglicéridos, colesterol y fosfolípidos. Los pacientes de tipo Ib tienen signos adicionales como neutropenia y disminución de la función de los neutrófilos, de lo cual surgen infecciones bacterianas repetitivas y úlceras en la mucosa de la boca y del intestino.

COMPLICACIONES A LARGO PLAZO. La gota suele volverse sintomática cerca de la pubertad como resultado de la hiperuricemia prolongada. Con frecuencia se retrasa la pubertad. Casi todas las mujeres tienen datos ecográficos sugerentes de ovarios poliquísticos; sin embargo, no manifiestan otras características clínicas del síndrome de ovario poliquístico como acné e hirsutismo. Debido a las anormalidades de los lípidos, estos pacientes tienen mayor riesgo de sufrir pancreatitis. Son frecuentes las fracturas y los signos radiográficos de osteopenia en los adultos, mientras que en los niños prepuberales está notablemente reducido el contenido mineral del radio. Hacia el segundo o el tercer decenio de la vida, la mayoría de los individuos con enfermedad por almacenamiento de glucógeno tipo I desarrollan adenomas hepáticos que pueden sangrar y, en algunos casos, se tornan malignos. La nefropatía es una complicación tardía grave. Casi todos los enfermos mayores de 20 años experimentan proteinuria y muchos tienen, además, hipertensión, litiasis renal, nefrocalcinosis y disminución de la depuración de creatinina. En algunos casos la función renal se deteriora y avanza a insuficiencia, la cual requiere diálisis o trasplante.

DIAGNÓSTICO. El diagnóstico de la enfermedad de tipo I se sospecha por las manifestaciones clínicas y las alteraciones en las concentraciones plasmáticas de lactato y de lípidos. Antes de la clonación de los genes de la glucosa-6-fosfatasa y de la translocasa de glucosa-6-fosfato, el diagnóstico definitivo requería de biopsia hepática para demostrar la deficiencia. En la actualidad, los análisis basados en las mutaciones genéticas suponen un método no cruento de diagnóstico para la mayoría de los pacientes con enfermedad de tipos Ia y Ib.

℞ ENFERMEDAD POR DEPÓSITO DE GLUCÓGENO DE TIPO I

El tratamiento persigue mantener la glucemia dentro de límites normales y se lleva a cabo por medio de la infusión nasogástrica continua de glucosa o a través de la administración oral de almidón de maíz no cocinado. El almidón de maíz crudo actúa como una forma de liberación lenta de glucosa y se administra a dosis de 1.6 g/kg cada 4 h a los lactantes menores de dos años de edad. A medida que el niño crece, el régimen de almidón de maíz se puede administrar cada 6 h y se puede dar por vía oral en forma líquida (1:2, peso:volumen) a una dosis de 1.75 a 2.5 g/kg de peso corporal. Debido a que la fructosa y la galactosa no se pueden convertir en glucosa libre, es necesario restringir su ingestión, así como administrar suplementos dietéticos de multivitaminas y calcio. El alopurinol es útil para disminuir la concentración de ácido úrico. La hiperlipidemia se puede reducir con fármacos que disminuyen los lípidos, como los inhibidores de la reductasa de hidroximetilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) y ácidos fíbricos. Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (*angiotensin-converting enzyme*, ACE) son benéficos para tratar la microalbuminuria, que es un indicador temprano de la disfunción renal de estos pacientes. El citrato como suplemento puede ser benéfico para evitar o reducir la nefrocalcinosis y la aparición de cálculos urinarios.

Enfermedad por depósito de glucógeno de tipo III (deficiencia de enzima desramificante, dextrinosis límite). La glucogenosis de tipo III se debe a la deficiencia de una enzima desramificante del glucógeno. La enzima desramificante y la fosforilasa se encargan de la degradación completa del glucógeno; cuando la enzima desramificante está alterada, el glucógeno se degrada de manera incompleta y se acumula un glucógeno anómalo que tiene cadenas externas cortas y que se parece a la dextrina.

DATOS CLÍNICOS Y DE LABORATORIO. La deficiencia de la enzima desramificante del glucógeno produce hepatomegalia, hipoglucemia, talla corta, miopatía esquelética variable y miocardiopatía. Lo habitual es que el trastorno afecte al hígado y al músculo y se denomina *glucogenosis tipo IIIa.* Sin embargo, en cerca de 15% de los pacientes, la enfermedad sólo afecta al hígado y se clasifica como *tipo IIIb*. Durante la niñez se producen hipoglucemia, hiperlipidemia y elevación de las transaminasas hepáticas. A diferencia de la enfermedad de tipo I, la cetosis en ayunas es prominente y las concentraciones de lactato y ácido úrico en sangre son normales. En ocasiones se pueden utilizar los niveles séricos de cinasa de creatina (*creatine kinase*, CK) para identificar los pacientes con afección muscular, aunque los valores normales no permiten excluir una deficiencia de la enzima muscular. En muchos sujetos con enfermedad de tipo III, la hepatomegalia mejora con el paso del tiempo; sin embargo, a finales de la vida adulta pueden surgir cirrosis hepática y carcinoma hepatocelular.

DIAGNÓSTICO. En la glucogenosis de tipo IIIa se puede demostrar la deficiencia de actividad de la enzima desramificante en el hígado, el músculo esquelético y el corazón. Por el contrario, los pacientes del tipo IIIb presentan deficiencia de enzima desramificante sólo en el hígado y no en el músculo. La asignación definitiva del subtipo en esta enfermedad se hacía por medio de determinaciones enzimáticas, tanto en hígado como en músculo. Actualmente, los análisis basados en el DNA ofrecen un método no cruento para tipificar el trastorno en la mayoría de los pacientes.

℞ ENFERMEDAD POR DEPÓSITO DE GLUCÓGENO DE TIPO III

El tratamiento dietético de la enfermedad de tipo III no es tan importante como en el tipo I. Cuando existe hipoglucemia, suelen ser eficaces las comidas frecuentes con elevado contenido en hidratos de carbono o con suplementos de almidón de maíz, así como la administración nocturna de alimentación mediante sonda gástrica. En los pacientes con miopatía se puede intentar una dieta con alto contenido en proteínas durante el día, más una infusión enteral de proteínas durante la noche, aunque no se ha establecido si este régimen es eficaz.

Enfermedad del almacenamiento de glucógeno de tipo IX (deficiencia de cinasa de fosforilasa hepática). Los defectos de la cinasa de fosforilasa producen un grupo heterogéneo de glucogenosis. El complejo enzimático cinasa de fosforilasa consiste en cuatro subunidades (alfa, beta, gamma y delta), cada una codificada por genes diferentes (en el cromosoma X al igual que en los autosomas) que se expresan de manera diferencial en diversos tejidos. La deficiencia de cinasa de fosforilasa se puede clasificar en varios subtipos con base en los genes y las subunidades participantes, los tejidos afectados de manera primaria y el modo de herencia. El subtipo más frecuente es la deficiencia de cinasa de fosforilasa hepática ligada a X, que es también una de las glucogenosis hepáticas más frecuentes. La actividad de cinasa de fosforilasa puede ser también deficiente en eritrocitos y leucocitos, pero es normal en el músculo. El caso típico es el de un niño de uno a cinco años de edad que experimenta retraso del crecimiento y hepatomegalia. Sus concentraciones de triglicéridos, colesterol y enzimas hepáticas están ligeramente elevadas. Pueden sufrir cetosis después de ayunar. Las concentraciones de ácidos láctico y úrico son normales. Cuando hay hipoglucemia, ésta es leve. La hepatomegalia y los resultados anormales de la química sanguínea se normalizan gradualmente con el paso de los años. La mayoría de los adultos alcanzan una estatura normal y se encuentran asintomáticos a pesar de que persiste la deficiencia de la cinasa de fosforilasa.

El tratamiento es sintomático. La dieta abundante en carbohidratos y las comidas frecuentes previenen la hipoglucemia; algunos enfermos no requieren tratamiento específico. El pronóstico es bueno; los adultos que presentan este trastorno alcanzan una estatura normal y tienen hepatomegalia mínima.

Otros subtipos de la enfermedad del tipo IX son: una forma autosómica recesiva de deficiencia de cinasa de fosforilasa hepática y muscular; una forma autosómica recesiva de deficiencia de la enzima que a menudo evoluciona a cirrosis hepática; una deficiencia enzimática específica del músculo que origina calambres y mioglobinuria al hacer ejercicio y una deficiencia de cinasa de fosforilasa específica del miocardio que causa la muerte en la infancia a causa del depósito masivo de glucógeno en el músculo cardiaco.

Otras glucogenosis hepáticas con hepatomegalia e hipoglucemia. Estos dos trastornos son la deficiencia de sintasa de glucógeno (tipo 0) y la glucogenosis hepática con síndrome de Fanconi renal (tipo XI). Esta última se debe a defectos del facilitador del transportador de la glucosa 2 (*glucose transporter 2*, GLUT-2), que transporta a la glucosa hacia el interior y el exterior de he-

patocitos y células pancreáticas y a través de las membranas basolaterales de las células epiteliales de intestino y riñón. La enfermedad se caracteriza por disfunción tubular renal proximal, trastorno de la utilización de glucosa y galactosa y acumulación de glucógeno en hígado y riñón.

GLUCOGENOSIS MUSCULARES SELECCIONADAS

TRASTORNOS CON ALTERACIÓN DE LA ENERGÍA MUSCULAR

Enfermedad por depósito de glucógeno de tipo V (deficiencia de fosforilasa muscular, enfermedad de McArdle). La deficiencia de fosforilasa muscular, trastorno autosómico recesivo, es el prototipo de los trastornos con alteración de la energía muscular. La deficiencia de esta enzima limita la producción de ATP en la glucogenólisis y da lugar a la acumulación de glucógeno en el músculo.

DATOS CLÍNICOS Y DE LABORATORIO. Los síntomas aparecen habitualmente en la edad adulta y se caracterizan por intolerancia al ejercicio físico con calambres musculares. Existen dos tipos de actividad física que tienden a causar los síntomas: 1) ejercicio breve de elevada intensidad, como una carrera de velocidad y la carga de gran cantidad de peso y 2) actividad física menos intensa pero sostenida, como subir escaleras o caminar cuesta arriba. La mayoría de los pacientes puede realizar ejercicio físico moderado, como caminar en plano, durante largos periodos. Aproximadamente, la mitad de los pacientes presenta orina con color de vino tras el ejercicio físico, debido a la mioglobinuria secundaria a la rabdomiólisis. La mioglobinuria intensa después de un ejercicio físico extenuante puede causar una insuficiencia renal. En algunos casos, los hallazgos electromiográficos (EMG) pueden sugerir una miopatía inflamatoria y el diagnóstico se puede confundir con una polimiositis.

El nivel de cinasa de creatina sérica suele estar elevado en reposo y aumenta todavía más después del ejercicio. El ejercicio también incrementa las concentraciones de amoniaco, inosina, hipoxantina y ácido úrico en sangre. Estas últimas alteraciones son atribuibles al reciclaje acelerado de los nucleótidos de purinas musculares en un contexto de producción insuficiente de trifosfato de adenosina.

DIAGNÓSTICO. La ausencia de un aumento del lactato en sangre y las elevaciones exageradas de amoniaco sanguíneo tras una prueba de ejercicio isquémico son indicativas de glucogenosis muscular y sugieren un defecto en la conversión del glucógeno o glucosa a lactato. Sin embargo, esta respuesta patológica frente al ejercicio físico no es exclusiva de la enfermedad de tipo V y se puede observar en otros defectos de la glucogenólisis o la glucólisis, como la deficiencia de fosfofructocinasa muscular o de la enzima desramificante (cuando la prueba se realiza después del ayuno). El diagnóstico definitivo se realiza mediante la determinación enzimática en el tejido muscular o por análisis de mutaciones en el gen de la miofosforilasa.

℞ ENFERMEDAD POR DEPÓSITO DE GLUCÓGENO DE TIPO V

En general, evitar el ejercicio agotador puede prevenir las crisis mayores de rabdomiólisis; sin embargo, se recomienda ejercicio moderado con regularidad para mejorar la condición física. Es posible mejorar sustancialmente la tolerancia al ejercicio en estos pacientes con la administración previa de sacarosa. La dieta con proteínas abundantes puede incrementar la tolerancia al ejercicio y se ha demostrado que la complementación con creatina mejora la función muscular en algunos de estos enfermos. No suele verse afectada la longevidad.

TRASTORNOS CON DEBILIDAD MUSCULAR ESQUELÉTICA PROGRESIVA Y/O MIOCARDIOPATÍA

Enfermedad por depósito de glucógeno de tipo II (deficiencia de glucosidasa α-1,4 ácida, enfermedad de Pompe). La glucogenosis de tipo II, trastorno autosómico recesivo, se debe a la deficiencia de la glucosidasa α-1,4 ácida lisosómica (maltasa ácida), una enzima que se encarga de la degradación del glucógeno en los lisosomas. Esta enfermedad se caracteriza por la acumulación de glucógeno en los lisosomas, a diferencia de su acumulación en el citoplasma en las otras glucogenosis.

DATOS CLÍNICOS Y DE LABORATORIO. Este trastorno incluye un espectro de fenotipos que tienen como denominador común la miopatía, pero que difieren en cuanto a la edad de inicio, la afección de otros órganos y la gravedad clínica. La más grave es la enfermedad que inicia durante la lactancia con cardiomegalia, hipotonía y fallecimiento antes del primer año de edad. El lactante parece normal al nacimiento pero al poco tiempo presenta debilidad muscular generalizada con dificultades para la alimentación, macroglosia, hepatomegalia e insuficiencia cardiaca congestiva secundaria a miocardiopatía hipertrófica.

La forma juvenil o de inicio en la fase tardía de la niñez se caracteriza por manifestaciones musculoesqueléticas, ausencia de afección cardiaca y lenta evolución. La forma juvenil se inicia de manera característica con un retraso en la adquisición de habilidades motoras (si la edad de inicio es lo suficientemente temprana) y dificultades para caminar; más adelante aparecen dificultades para la deglución, debilidad muscular proximal y afección de los músculos respiratorios, que pueden causar el fallecimiento antes del final del segundo decenio de la vida.

La forma del adulto se inicia entre el segundo y séptimo decenios de la vida como una miopatía que avanza lentamente, sin afección cardiaca. El cuadro clínico se caracteriza por debilidad muscular proximal de lenta evolución acompañada de afección del tronco. Las zonas más afectadas son la cintura pélvica, la musculatura paraespinal y el diafragma. Los síntomas iniciales pueden ser insuficiencia respiratoria que se manifiesta mediante somnolencia, cefalea matutina, ortopnea y disnea de esfuerzo.

Las alteraciones de laboratorio consisten en elevación de las actividades séricas de la cinasa de creatina, la transaminasa de aspartato y la deshidrogenasa de lactato, especialmente en los lactantes. La biopsia muscular muestra la presencia de vacuolas que presentan positividad en la tinción para glucógeno, y se observa incremento de la actividad de la fosfatasa ácida muscular, debido presumiblemente a un aumento compensador de las enzimas lisosómicas. En la electromiografía se observan características miopáticas con irritabilidad de las fibras musculares y descargas seudomiotónicas. La actividad sérica de la cinasa de creatina no siempre está elevada en los adultos y dependiendo del músculo sometido a biopsia o estudiado, la histología muscular o el EMG puede ser normal. Una medida prudente es la de realizar el estudio en el músculo afectado.

DIAGNÓSTICO. El diagnóstico se puede establecer por la ausencia o la disminución de la actividad de la glucosidasa alfa ácida en el músculo, en los fibroblastos cutáneos en cultivo o en manchas de sangre. La deficiencia suele ser más intenso en la forma infantil que en las formas juvenil y del adulto.

℞ ENFERMEDAD POR DEPÓSITO DE GLUCÓGENO DE TIPO II

El apoyo respiratorio por la noche en sujetos con enfermedad de comienzo tardío mejora la calidad de la vida y es benéfico durante la descompensación respiratoria. Actualmente existe tratamiento definitivo e incluye la aglucosidasa alfa (Myozyme), una glucosidasa alfa ácida humana obtenida por bioingeniería, que se administra a dosis de 20 mg/kg de peso corporal cada dos semanas en goteo intravenoso. En las investigaciones clínicas se demostró que este producto mejora la supervivencia sin necesidad de respirador, así como la función motora en individuos con enfermedad de Pompe de inicio infantil, en comparación con testigos no tratados.

ENFERMEDAD POR DEPÓSITO DE GLUCÓGENO QUE SIMULA LA MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA

Las deficiencias en la proteína 2 de membrana, propia de los lisosomas ([*lysosomal-associated membrane protein 2*, LAMP2], llamada también enfermedad de Danon) y la proteincinasa, subunidad no catalítica gamma 2 activada por monofosfato de adenosina (*adenosine monophosphate*, AMP) (*protein kinase, AMP-activated gamma 2*, PRKAG2), permiten la acumulación de glucógeno en el corazón y el músculo de fibra estriada. En el aspecto clínico la sintomatología inicial es de miocardiopatía hipertrófica, pero hay que diferenciarla de las causas habituales de esta entidad cardiológica, por defectos en los genes de proteínas sarcoméricas, de acuerdo con las anormalidades electrofisiológicas, en particular la preexcitación ventricular y los defectos de conducción. Los síntomas cardiológicos pueden comenzar entre los ocho y 15 años de edad en el caso de deficiencia de LAMP2 e incluyen dolor retroesternal, palpitaciones, síncope y paro cardiaco en una etapa más anterior que la edad promedio de los pacientes con deficiencia de PRKAG2, que es de 33 años. El pronóstico en cuanto a la deficiencia de LAMP2 es sombrío y al inicio de la vida adulta surge insuficiencia cardiaca que progresa hasta la etapa terminal. A diferencia de ello, la miocardiopatía por mutaciones de PRKAG2 es compatible con la supervivencia a largo plazo, si bien algunos enfermos necesitan a veces que se les implante un marcapasos y haya un control intensivo de sus arritmias.

TRASTORNOS SELECCIONADOS DEL METABOLISMO DE LA GALACTOSA

La *galactosemia* "clásica" se debe a deficiencia de uridiltransferasa de galactosa 1-fosfato. Es una enfermedad grave con iniciación temprana de los síntomas; su incidencia es de uno por cada 60 000 habitantes. El neonato recibe normalmente 20% de su ingestión calórica en forma de lactosa, disacárido constituido por glucosa y galactosa. Sin la transferasa el lactante es incapaz

de metabolizar la galactosa 1-fosfato (fig. 356-1), que al acumularse produce lesión de las células parenquimatosas de riñón, hígado y encéfalo.

La investigación generalizada de los neonatos en busca de galactosemia ha identificado con oportunidad a los lactantes que la sufren y ha permitido colocarlos bajo restricción dietética. La eliminación de la galactosa de la dieta corrige el problema así como las disfunciones renal y hepática y mejora el pronóstico. Sin embargo, tras la vigilancia a largo plazo las niñas con este trastorno siguen experimentando insuficiencia ovárica que se manifiesta como amenorrea primaria o secundaria y los niños de ambos sexos manifiestan retraso del desarrollo e incapacidad para el aprendizaje que aumentan de gravedad con el paso de los años. Además, la mayoría de quienes sufren el trastorno tienen dificultades del lenguaje y unos cuantos manifiestan crecimiento deficiente y función motora y equilibrio trastornados (con ataxia franca o sin ella). El tratamiento de la galactosemia para prevenir las complicaciones a largo plazo sigue siendo un gran desafío.

La deficiencia de *galactocinasa* (fig. 356-1) produce cataratas. La de *galactosa 4-epimerasa de uridindifosfato* puede ser benigna cuando la deficiencia enzimática se limita a los eritrocitos, pero puede ser tan grave como la galactosemia "clásica" cuando la deficiencia enzimática es generalizada.

TRASTORNOS SELECCIONADOS DEL METABOLISMO DE LA FRUCTOSA

La deficiencia de *fructocinasa* (fig. 356-1) produce un trastorno benigno que suele descubrirse de manera incidental durante el estudio de identificación de la fructosa como sustancia reductora en la orina.

La deficiencia de *aldolasa de fructosa 1,6-bisfosfato* (aldolasa B, intolerancia hereditaria a la fructosa) es una enfermedad grave de los lactantes. Estos pacientes se encuentran sanos y asintomáticos hasta que ingieren fructosa o sacarosa (azúcar de mesa) (por lo general de frutas, cereal endulzado o leche de fórmula que contiene sacarosa). Las manifestaciones clínicas suelen consistir en ictericia, hepatomegalia, vómito, letargo, irritabilidad y convulsiones. Los datos de laboratorio consisten en tiempo de coagulación prolongado, hipoalbuminemia, elevación de la bilirrubina y las transaminasas y disfunción tubular renal proximal. Si no se diagnostica la enfermedad y persiste la ingestión del azúcar dañino, reaparecerán las crisis hipoglucémicas y progresarán las insuficiencias hepática y renal con muerte consecuente de quien sufre este trastorno. El tratamiento consiste en eliminación completa de todas las fuentes de sacarosa, fructosa y sorbitol de la dieta. Con este tratamiento mejoran las disfunciones hepática y renal y es frecuente que se recupere el crecimiento. El desarrollo intelectual suele quedar indemne. Conforme madura el paciente sus síntomas se vuelven más leves, incluso después de la ingestión de fructosa y su pronóstico a largo plazo es bueno.

La deficiencia de *fructosa 1,6-difosfatasa* se caracteriza por crisis de acidosis, hipoglucemia, hiperventilación, convulsiones y coma durante la infancia que ponen en peligro la vida. Estas crisis se desencadenan como consecuencia de infecciones febriles y gastroenteritis en la que disminuye la ingestión de alimentos. Los datos de laboratorio consisten en glucemia baja, concentraciones elevadas de lactato y ácido úrico y acidosis metabólica. En contraste con la intolerancia hereditaria a la fructosa, no suele haber aversión a los dulces y las funciones tubular renal y hepática son normales. El tratamiento de los ataques agudos consiste en corrección de la hipoglucemia y la acidosis mediante administración de líquidos intravenosos. Más adelante se previenen las crisis ulteriores al evitar el ayuno y eliminar la fructosa y la sacarosa de la dieta. Para la prevención de la hipoglucemia a largo plazo es de utilidad un carbohidrato de desintegración lenta en sus componentes como el almidón de maíz. El pronóstico es bueno, porque los pacientes que sobreviven a la infancia se desarrollan de manera normal.

LECTURAS ADICIONALES

Arad M et al: Glycogen storage disease presenting as hypertrophic cardiomyopathy. N Engl J Med 352:362, 2005

Bali DS, Chen YT: Glycogen storage disease, in *Encyclopedia of Diagnostic Genomics and Proteomics*, J Fuchs, M Podda (eds). New York, Dekker, 2004

Kishnani PS et al: Chinese hamster ovary cell-derived recombinant human acid alpha-glucosidase in infantile-onset Pompe disease. J Pediatr 149:89, 2006

——— et al: Recombinant human acid ±-glucosidase: Major clinical benefits in patients with infantile-onset Pompe disease. Neurology 68:99, 2007

Koeberl DD et al: Glycogen storage disease type I and II: Treatment updates. J Inherited Metab Dis 30:159, 2007

Ozen H: Glycogen storage diseases: New perspectives. World J Gastroenterol 13(18):2541, 2007

Vessing J, Haller RG: The effect of oral sucrose on exercise tolerance in patients with McArdle's disease. N Engl J Med 349:2503, 2003

357 Conjuntivopatías hereditarias

Darwin J. Prockop, Malwina Czarny-Ratajczak

Las enfermedades hereditarias que atacan a los principales tejidos conjuntivos del organismo como hueso, piel, cartílago, vasos sanguíneos y membranas basales se encuentran entre las enfermedades genéticas más frecuentes del ser humano. Aquí se describirán principalmente las enfermedades que generan manifestaciones graves, que son relativamente frecuentes o que son lo bastante bien conocidas a nivel molecular como para que puedan servir como modelos útiles: la osteogénesis imperfecta (OI), el síndrome de Ehlers-Danlos (*Ehlers-Danlos syndrome*, EDS), las condrodisplasias (CD), el síndrome de Marfan (*Marfan syndrome*, MFS), la epidermólisis ampollosa (*epidermolysis bullosa*, EB) y el síndrome de Alport (*Alport syndrome*, AS).

CLASIFICACIÓN ARDUA DE ESTAS ENFERMEDADES

La clasificación original de las conjuntivopatías se basó en los patrones de herencia, el conjunto de signos y síntomas, las alteraciones histológicas de los tejidos y la limitada información acerca de los defectos moleculares implicados. Esta clasificación comprendía alrededor de una docena de tipos y subtipos de OI, aproximadamente el mismo número de EDS, y más de 200 de CD. Sin embargo, en algunos casos la identificación de la base genética de estas enfermedades permite hacer clasificaciones más exactas. Por ejemplo, el descubrimiento de que la mayoría de los pacientes con MFS posee mutaciones en el gen para fibrilina 1 permitió establecer criterios más rigurosos para definir el síndrome clásico (tipo I). Este descubrimiento también identificó a un subgrupo nuevo de pacientes (tipo II) que no satisface los mismos criterios y posee mutaciones demostradas en otros genes. En otras enfermedades ha sido más difícil correlacionar el genotipo con el fenotipo. Por ejemplo, casi todos los pacientes con OI tienen mutaciones en uno de los dos genes para colágena tipo I, pero se pueden hacer muy pocas generalizaciones sobre la naturaleza de la mutación y la gravedad del fenotipo. Además, en varias de estas enfermedades, la misma mutación no siempre produce el mismo fenotipo en pacientes no relacionados o en miembros de la misma familia. Como resultado, las clasificaciones actuales tienden a subrayar demasiado las diferencias causales entre las enfermedades genéticas graves que se manifiestan desde la lactancia y las enfermedades más frecuentes que aparecen a edades más avanzadas. Por ejemplo, un pequeño subgrupo de mujeres con osteoporosis posmenopáusica exhibe mutaciones en los genes de la procolágena I similares a las mutaciones que se observan en los mismos genes y que generan variedades letales de OI. Igualmente, un subgrupo de pacientes con aneurismas aórticos familiares tiene mutaciones en el gen de la procolágena III similares a las que en este mismo gen producen variedades letales de EDS tipo IV y algunos pacientes con artrosis exhiben mutaciones en el gen de la procolágena II similares a las que en este mismo gen dan lugar a condrodisplasia letales.

Como se indicó antes, las pruebas moleculares para mutaciones ayudan a clasificar las enfermedades (p. ej., MFS). En varios síndromes, el uso de estas pruebas dio lugar a criterios de clasificación clínica más rigurosos, lo que resta importancia a las pruebas moleculares para la atención habitual, excepto para tranquilizar a los pacientes y sus familias o para descartar mutaciones en familiares con fenotipos más leves. En otros síndromes las pruebas moleculares son menos útiles porque ha sido difícil establecer la relación entre el genotipo y el fenotipo. Además, muchas de estas pruebas aún son costosas por los reactivos e instrumentos necesarios, así como el personal altamente entrenado. Como resultado, muchas veces es difícil mantener laboratorios que ofrezcan estas pruebas en forma cotidiana, principalmente para las enfermedades más raras o para los pacientes en quienes el mismo fenotipo clínico puede ser resultado de mutaciones en varios genes.

DEFINICIÓN Y COMPOSICIÓN DEL TEJIDO CONJUNTIVO

La característica distintiva de los tejidos conjuntivos es que las macromoléculas que los componen se organizan formando una matriz extracelular

insoluble (cuadro 357-1). Estas macromoléculas comprenden por lo menos 28 tipos diferentes de colágena y muchos otros componentes de la matriz. Las diferencias entre los tejidos conjuntivos del hueso, la piel y el cartílago se explican, en parte, por su contenido diverso de componentes específicos (cuadro 357-1). Así, por ejemplo, los tendones y ligamentos están formados principalmente por fibrillas de colágena tipo I y pequeñas cantidades de otros componentes que contribuyen a la organización de las fibrillas de colágena tipo I en fibras y haces de fibras. El cartílago está constituido fundamentalmente por fibrillas de colágena tipo II que forman estructuras similares a arcadas que se distienden por medio de proteoglucanos de carga elevada. La matriz extracelular de la aorta posee colágena, que confiere resistencia al estiramiento, y elastina, que aporta elasticidad. Las diferencias entre los distintos tejidos conjuntivos dependen también de la organización tridimensional de sus componentes moleculares. Las fibrillas de colágena tipo I del tendón se agrupan formando haces densos y paralelos de fibras, mientras que las fibrillas de colágena tipo I de la piel se orientan al azar en el plano de la piel. En el hueso cortical, alrededor de los conductos de Havers se depositan fibrillas de colágena tipo I con disposición helicoidal. Las fuerzas que regulan la organización tridimensional de los componentes todavía no se conocen.

BIOSÍNTESIS DEL TEJIDO CONJUNTIVO

Los tejidos conjuntivos se forman en parte por un proceso de autoensamblado en el que una molécula del tamaño, forma y propiedad superficial correctos se une con otras moléculas de estructura igual o similar. Los mecanismos moleculares y las fuerzas promotoras son parecidas a las que participan en la formación de cristales, pero son más complejas por la gran cantidad de componentes participantes y los distintos ritmos con los que se secretan hacia la matriz extracelular.

Síntesis de la colágena. Las colágenas tienen conformación helicoidal triple, donde cada una de las tres cadenas de polipéptidos, conocidas como cadenas alfa, posee una secuencia simple y repetitiva de unos 1 000 aminoácidos en la que aparece la glicina (*glycine*, Gly) cada tres aminoácidos. Por tanto, la secuencia de cada cadena alfa puede designarse como $(\text{-Gly-X-Y-})_{333}$, donde X y Y representan a otros aminoácidos distintos de la glicina. Para plegarse en forma de triple hélice, es imprescindible que uno de cada tres aminoácidos de la cadena alfa sea glicina, el aminoácido más pequeño, ya que este residuo se debe adaptar a un espacio limitado desde el punto de vista estérico en el que se unen las tres cadenas de la triple hélice. Muchos de los aminoácidos de las posiciones X y Y son prolina e hidroxiprolina que, en vista de su estructura anular, proporcionan rigidez a la estructura de triple hélice.

Se han identificado 28 colágenas diferentes. Casi todas ellas son componentes menores que probablemente tienen funciones muy especializadas. Las colágenas fibrilares se disponen en los tejidos en forma de fibrillas largas muy ordenadas que al microscopio electrónico exhiben un patrón característico en forma de bandas. La colágena tipo I es la más abundante y está formada por dos cadenas α1 idénticas (I) y una tercera cadena α2(I), producto de un gen distinto cuya secuencia de aminoácidos difiere ligeramente. La colágena tipo II, que es la colágena fibrilar del cartílago, está formada por tres cadenas α1(II) idénticas. La colágena tipo III está compuesta por tres cadenas α(III) idénticas. Se encuentra en pequeñas cantidades en muchos tejidos que contienen colágena tipo I y en grandes cantidades en los vasos sanguíneos mayores. La colágena tipo IV está formada por tres cadenas alfa sintetizadas con la información de uno de seis genes diferentes. Se dispone en las membranas basales, donde se une por sí misma con lamininas y otras macromoléculas para formar una red tridimensional compleja que ofrece una barrera de difusión en el glomérulo renal, el alvéolo pulmonar y otros tejidos.

Las colágenas se sintetizan primero como precursores grandes y solubles llamados *procolágenas* que están compuestos por cadenas proα. Conforme estas cadenas se sintetizan en los ribosomas, sus extremos libres se desplazan hacia las cisternas del retículo endoplásmico rugoso (fig. 357-1). Los péptidos de señal hidrófoba se segmentan a nivel de la terminación N y comienzan otras reacciones posteriores a la traducción. Los residuos de prolina en la posición Y de las secuencias repetitivas -Gly-X-Y- se convierten en hidroxiprolina por acción de la prolil-hidroxilasa. Esta enzima necesita ácido ascórbico como cofactor, lo que explica la razón por la que las heridas no cicatrizan en el escorbuto (cap. 71). Si no se convierten suficientes residuos de prolina en hidroxiprolina, la colágena no podrá plegarse en la triple espiral que es estable a la temperatura corporal. La proteína anormal se acumula en las cisternas del retículo endoplásmico rugoso y se degrada con lentitud. La hidroxilasa de lisilo actúa de manera similar sobre los residuos de lisina en la posición Y, convirtiéndolos en hidroxilisina. Muchos de los residuos de hidroxilisina se glucosilan con galactosa o bien con galactosa y glucosa. Sobre el propéptido terminal C de cada cadena se ensambla un gran oligosacárido con un alto contenido de manosa.

Después de la secreción, la procolágena se convierte en colágena gracias a que la proteinasa de procolágena N segmenta a sus propéptidos N y la proteinasa de procolágena C hace lo mismo con los propéptidos C hasta convertirlos en colágena. Esta transformación convierte al precursor en colágena tipo I, lo que reduce la solubilidad de la proteína unas 1 000 veces. La energía entrópica que se libera impulsa el autoensamblaje espontáneo de la colágena formando fibrillas. Las fibras de colágena autoensambladas son bastante resistentes a la tensión. La resistencia aumenta todavía más con las reacciones de enlace cruzado que forman uniones covalentes entre las cadenas alfa de una molécula y las cadenas alfa de las moléculas adyacentes. En la primera etapa del enlace cruzado la lisiloxidasa oxida a los grupos amino de unos cuantos residuos de lisina o hidroxilisina para formar aldehídos que interactúan para formar enlaces covalentes estables.

Durante el crecimiento y desarrollo las fibrillas de colágena de todos los tejidos se someten de manera repetitiva a síntesis, degradación y nueva síntesis. Ciertas colagenasas inician la degradación de las fibras de colágena en los tejidos. Las fibras de colágena de la mayor parte de los tejidos del adulto sano sufren un recambio metabólico mínimo. Una excepción son las fibrillas de colágena que se degradan y sintetizan de nuevo como parte de la remodelación continua del hueso. Además, aunque la colágena de muchos tejidos del adulto es estable desde el punto de vista metabólico, la velocidad de recambio aumenta bajo ciertas circunstancias. En la inanición se degrada gran parte de

CUADRO 357-1 COMPONENTES DE LOS TEJIDOS CONJUNTIVOS EN DIVERSOS TEJIDOS

Tejido conjuntivo	Componentes principales	Cantidades aproximadas (% peso seco)	Características o funciones
Dermis, ligamentos, tendones	Colágena tipo I	80	Haces de fibrillas
	Colágena tipo III	5-15	Fibrillas finas
	Colágena tipo IV, laminina, nidógeno	<5	En las láminas basales bajo el epitelio y en los vasos sanguíneos
	Colágenas, tipos V, VI y VII	<5	El tipo VII forma los anclajes de las fibrillas; otras desconocidas
	Elastina, fibrilina	<5	Confiere elasticidad
	Fibronectina	<5	En fibras de colágena y superficies celulares
	Proteoglucanos,[a] hialuronato	0.5	Confiere resistencia
Hueso (desmineralizado)	Colágena tipo I	90	Red compleja de fibrillas
	Colágena tipo VI	1-2	Función desconocida
	Proteoglucanos[a]	1	Función desconocida
	Osteonectina, osteocalcina, osteopontina, α2-glucoproteína, sialoproteínas	1-5	Quizá regula la mineralización
Aorta	Colágena tipo I	20-40	Red de fibrillas
	Colágena tipo III	20-40	Fibrillas finas
	Elastina, fibrilina	20-40	Confieren elasticidad
	Colágena tipo IV, laminina, nidógeno	<5	Forman la lámina basal
	Colágena tipos V y VI	<2	Funciones desconocidas
	Proteoglucanos[a]	<3	Confieren resistencia
Cartílago	Colágena tipo II	40-50	Arcadas de fibrillas finas
	Colágena tipo IX	5-10	Conecta las fibrillas tipo II
	Colágena tipo X	5-10	Rodea a las células hipertróficas
	Colágena tipo XI	<10	Función desconocida
	Proteoglucanos,[a] hialuronato	15-50	Confieren resistencia

[a] Como se señala en el texto se han identificado más de 30 proteoglucanos, que difieren en las estructuras de sus proteínas centrales y en su contenido de cadenas laterales de glucosaminoglucanos de sulfato-4-condroitina, sulfato-6-condroitina, sulfato de dermatano y sulfato de queratina. La lámina basal contiene un proteoglucano con una cadena lateral de heparano sulfato que es similar a la heparina.

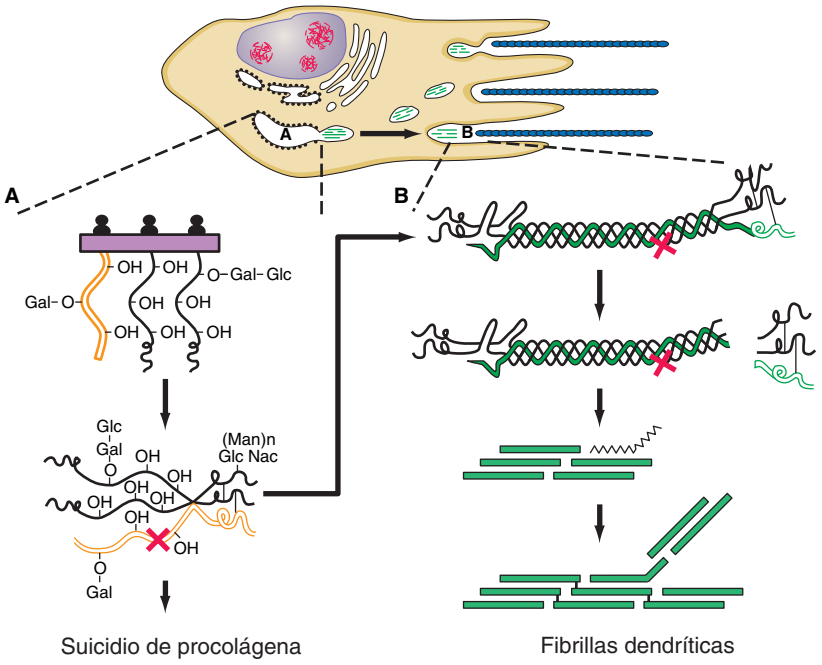

FIGURA 357-1. Esquema de la síntesis de una fibrilla de colágena tipo I en un fibroblasto. *A.* Pasos intracelulares del ensamblaje de la molécula de procolágena. Las hidroxilaciones y glucosilaciones de las cadenas proα comienzan poco después de que los grupos aminoterminales pasan a las cisternas del retículo endoplásmico rugoso y continúan una vez que se asocian las tres cadenas por sus propéptidos carboxiterminales y se unen por puentes disulfuro. ***B.*** Escisión de procolágena en colágena, autoensamblaje de la molécula de colágena en fibrillas escalonadas y formación de enlaces cruzados de las moléculas en las fibrillas. La escisión de los propéptidos puede ocurrir dentro de las criptas del fibroblasto, como se muestra en la figura, o a cierta distancia de la célula. Las mutaciones (representadas por X) provocan la síntesis de cadenas proα1(I) y proα2(I) de procolágena tipo I estructuralmente anormales, por interferencias con el ensamblaje de la proteína (suicidio de procolágena) (***A***) o con la transformación de las fibrillas de colágena normales (***B***). (*Tomada de DJ Prockop et al: Am J Med Genet 34:60, 1989; con autorización.*)

la colágena de la piel y otros tejidos conjuntivos, liberando aminoácidos para la gluconeogénesis (cap. 72). Asimismo, la mayor parte de los tejidos conjuntivos pierde grandes cantidades de colágena durante la inmovilización o tras periodos prolongados de poco estrés gravitatorio. En la artritis reumatoide, la invasión del cartílago articular por el paño sinovial provoca la degradación rápida de la colágena. Los glucocorticoides reducen la velocidad de síntesis de la colágena, con lo cual disminuye su contenido en gran parte de los tejidos conjuntivos, entre ellos el hueso. La falta de colágena debilita los tejidos. Sin embargo, en muchos estados patológicos existe un depósito excesivo de colágena. Cuando un tejido se lesiona, después de la respuesta inflamatoria aumenta el depósito de fibrillas de colágena en forma de tejido fibrótico y cicatrices. Ese depósito de fibrillas durante la reparación es en gran parte irreversible y, por tanto, una de las características anatomopatológicas fundamentales de la cirrosis hepática, la fibrosis pulmonar, la ateroesclerosis y la nefroesclerosis.

Síntesis de elastina. Aparentemente el ensamblaje de la elastina se encuentra íntimamente ligado al de la colágena, ya que algunas de las prolinas de la proteína se hidroxilan a hidroxiprolina por acción de la prolilhidroxilasa. No obstante, el monómero de la elastina es un polipéptido único que no se pliega formando una estructura tridimensional definida y que no se sintetiza en forma de una molécula precursora grande. Por el contrario, se segrega lentamente desde las células hasta los compartimientos extracelulares, donde forma depósitos amorfos alrededor de microfibrillas previamente depositadas. A continuación se establecen enlaces cruzados covalentes en los depósitos de elastina por medio de la oxidación de los residuos de lisina a aldehídos por acción de la misma lisiloxidasa que origina la formación de enlaces cruzados de la colágena. Las microfibrillas de los depósitos de elastina están formadas en gran parte por fibrilina, una proteína de gran tamaño que forma hileras similares a rosarios.

Síntesis de proteoglucanos. La síntesis de proteoglucanos comienza con la formación de una proteína central en las cisternas del retículo endoplásmico rugoso que posteriormente sufre una serie de modificaciones gracias a las transferasas de azúcar y sulfato que generan largas cadenas laterales de glucosaminoglucanos. Se han identificado al menos 30 proteoglucanos basándose en las diferencias existentes en las estructuras de sus proteínas centrales y cadenas laterales. El principal proteoglucano del cartílago, llamado *agrecano*, posee una proteína central de alrededor de 2 000 aminoácidos a la que se unen múltiples cadenas laterales de sulfato de condroitina y sulfato de queratina, mucopolisacáridos formados por secuencias repetitivas de disacáridos de carga elevada. El conjunto de proteoglucanos de carga elevada fija agua y pequeños iones que distienden la redecilla de colágena y, de este modo, confieren al tejido resistencia a la presión.

ENFERMEDADES ESPECÍFICAS

OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA

La OI se caracteriza principalmente por una reducción generalizada de la masa ósea (osteopenia) y por huesos frágiles. A menudo se acompaña de escleróticas azules, anormalidades dentales (dentinogénesis imperfecta), pérdida auditiva progresiva y antecedente familiar positivo.

Clasificación. La clasificación más frecuente de la OI fue creada por Sillence (cuadro 357-2). El tipo I es la variedad más leve y la mayoría de los pacientes tiene escleróticas azules distintivas. El tipo II es letal dentro del útero o poco después del nacimiento. Los tipos III y IV son intermedios entre los tipos I y II. Difieren del tipo I en el sentido de que son más graves y las escleróticas no son azules, sólo un poco azuladas durante la lactancia y blancas en la madurez. El tipo III difiere del tipo IV en que tiende a ser más grave con la edad, probablemente porque la distinción entre los tipos IV y III de osteogénesis imperfecta carece de utilidad clínica. Por lo tanto, basta con clasificar a los pacientes en un grupo que padece la variedad leve (tipo I), otro que sufre el tipo letal (tipo II) y otro que experimenta la variedad de gravedad moderada (tipo III). Recientemente se observó que unos cuantos pacientes con varios síntomas de OI carecen de mutaciones en los genes para la colágena tipo I. Estos pacientes tienen un patrón óseo lamelar característico, así como hallazgos clínicos y radiográficos distintivos. Se les ha clasificado como tipos V, VI y VII de osteogénesis imperfecta.

La clasificación de las formas leve y moderada de OI no siempre tiene valor pronóstico por las variaciones en la evolución clínica. Algunos pacientes parecen normales al nacer y se agravan en forma progresiva; otros tienen múltiples fracturas durante la lactancia e infancia, mejoran después de la pubertad y las fracturas vuelven a aumentar posteriormente. Las mujeres tienen una proclividad particular a las fracturas durante el embarazo y después de la menopausia. Algunas mujeres de familias con variantes leves de OI no sufren fracturas hasta después de la menopausia y su enfermedad puede ser difícil de distinguir de la osteoporosis posmenopáusica.

Frecuencia. La frecuencia de la OI tipo I es de cerca de uno por cada 30 000 habitantes. El tipo II tiene una frecuencia al nacer de alrededor de uno por 60 000,

CUADRO 357-2 CLASIFICACIÓN AMPLIADA DE OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA (OI)

Tipo	Fragilidad ósea	Escleróticas azules	Dentición anormal	Pérdida auditiva	Herencia[a]
I	Leve	Presentes	Presente en algunos	Presente en la mayoría	AD
II	Extrema	Presentes	Presente en algunos	Desconocida	S, raras veces AR
III	Grave	Azuladas al nacer	Presente en algunos	Frecuencia elevada	AD, raras veces AR
IV	Variable	Ausentes	Ausente en IVA, presente en IVB	Frecuencia elevada	AD
V	Moderada a grave	Ausentes	Ausente		AD
VI	Moderada a grave	Ausentes	Ausente		Desconocida
VII	Moderada	Ausentes	Ausente	Ausente	AR

[a] AD, autosómica dominante; AR, autosómica recesiva; S, esporádica (*sporadic*).

pero la frecuencia de las tres formas graves identificables en el nacimiento (tipos II, III y IV) puede ser mucho mayor. Sólo se han detectado unos pocos pacientes con los tipos V, VI y VII.

Efectos esqueléticos. En la OI tipo I, la fragilidad de los huesos puede ser tan intensa que limite la actividad física o tan leve que las personas no limiten su actividad. Las radiografías del cráneo de los pacientes con formas leves pueden mostrar un aspecto moteado por la existencia de pequeños islotes de osificación irregular. En la OI tipo II, los huesos y otros tejidos conjuntivos son tan frágiles que se pueden producir lesiones durante la vida intrauterina o en el parto. A menudo se observa una osificación incompleta de muchos huesos. También se pueden identificar fracturas costales o costillas arrosariadas y huesos largos aplastados (*accordina femora*). Por razones que se ignoran, los huesos largos pueden ser demasiado gruesos o demasiado delgados. En los tipos III y IV, las fracturas múltiples secundarias a fuerzas físicas menores pueden dar lugar a deformidades graves. La xifoescoliosis puede alterar la respiración, causar corazón pulmonar y predisponer a infecciones pulmonares. El aspecto radiográfico en "palomitas de maíz" de los depósitos de mineral en los extremos de los huesos largos es un signo de mal pronóstico. Algunos pacientes presentan síntomas neurológicos progresivos secundarios a compresión basilar y a hidrocefalia comunicante. La OI tipo V se reconoce por la presencia de luxación de la cabeza radial y formación de un callo hiperplásico. En pacientes con el tipo VII de la enfermedad se observan rizomelia y coxa vara.

En todas las formas de OI la densidad mineral ósea está disminuida. Sin embargo, el grado de osteopenia puede ser difícil de valorar, ya que las fracturas recidivantes limitan el ejercicio, lo que agrava aún más la pérdida de la masa ósea. Sorprendentemente, la consolidación de las fracturas parece normal.

Alteraciones oculares. Las escleróticas pueden tener desde un color normal hasta un color ligeramente azulado o azul intenso. El color azul probablemente se debe a la delgadez de las capas de colágena de la esclerótica, que permite visualizar las capas de la coroides. Las escleróticas azules son, sin embargo, un rasgo hereditario en algunas familias que no presentan un aumento de la fragilidad ósea.

Dentinogénesis. Los dientes pueden ser normales, mostrar una moderada alteración de la coloración o ser claramente anormales. El esmalte suele tener un aspecto normal, pero los dientes presentan a veces color ámbar, amarillo-marrón o un azul translúcido característico debido al depósito inadecuado o a la deficiencia de dentina. En general, parece que los dientes temporales son menores de lo normal, mientras que los permanentes a menudo tienen forma acampanada con una base reducida. En algunos enfermos, los dientes se fracturan con facilidad y deben extraerse. El defecto de la dentina es atribuible directamente al hecho de que la dentina normal tiene abundante colágena tipo I. Sin embargo, se pueden heredar defectos dentales similares en ausencia de signos de osteogénesis imperfecta.

Pérdida de audición. La pérdida de audición suele comenzar durante el segundo decenio de la vida y ocurre en más de 50% de los pacientes mayores de 30 años. La pérdida puede ser de conducción, sensitivoneural o mixta y su gravedad es muy variable. El oído medio suele mostrar un desarrollo anómalo, osificación deficiente, persistencia del cartílago en zonas que normalmente deberían estar osificadas y depósitos anormales de calcio.

Otras manifestaciones. Otras manifestaciones de afección de los tejidos conjuntivos son piel fina, en la que se producen grandes cicatrices, laxitud articular con luxaciones permanentes indistinguibles de las del EDS y en ocasiones manifestaciones cardiovasculares, como insuficiencia aórtica, prolapso de las válvulas mitrales, insuficiencia mitral y fragilidad de los grandes vasos sanguíneos. Por razones desconocidas algunos enfermos desarrollan un estado hipermetabólico con elevación de la concentración sérica de tiroxina, hipertermia y sudoración excesiva.

Defectos moleculares. La mayoría de los pacientes que cumplen los criterios clínicos de OI son heterocigotos para mutaciones en cualquiera de los genes para la cadena proα1(I) o en el gen para la cadena proα2(I) de la procolágena tipo I (los genes *COL1A1* y *COL1A2*). Sorprendentemente, se encuentran mutaciones nulas que producen insuficiencia haploide en pacientes con OI tipo I, la forma más leve de la enfermedad. Más de 90% de los enfermos con OI tipo I y escleróticas azules tienen mutaciones que reducen a cerca de 50% la síntesis de las cadenas proα1(I). Las mutaciones que reducen la síntesis de cadenas proα2(I) originan fenotipos un poco más graves que se pueden superponer con EDS. Las variantes más graves (tipos II, III y IV) se producen por mutaciones que producen cadenas proα de estructura anormal, pero con función parcial. Estas mutaciones comprenden supresiones génicas parciales, duplicaciones génicas parciales y mutaciones por corte y empalme. Sin embargo, las mutaciones más frecuentes son sustituciones de bases únicas que introducen un aminoácido con una cadena colateral voluminosa en lugar de uno de los residuos de glicina que aparecen cada tercer aminoácido en el dominio helicoidal triple de una cadena proα. De hecho, cualquiera de los 338 residuos de glicina en la cadena proα1(I) o proα2(I) es un sitio potencial para una mutación que cause enfermedad. Las mutaciones que producen cadenas proα de estructura anormal ejercen sus efectos a través de alguno de tres mecanismos (fig. 357-1). Primero, la presencia de una cadena proα anormal en una molécula de procolágena que contiene dos cadenas proα normales puede impedir el plegamiento de la proteína hasta adquirir su conformación helicoidal triple, provocando la degradación de la molécula entera en un proceso llamado *suicidio de procolágena*. Se observan mutaciones negativas dominantes similares con otras proteínas formadas por múltiples subunidades. El resultado neto del suicidio de la procolágena es la acumulación de la proteína no plegada en el retículo endoplásmico rugoso de las células y la menor cantidad de colágena disponible para el ensamble de fibrillas. Segundo, la presencia de una cadena proα anormal en una molécula de procolágena puede interferir con la división del N-propéptido de la proteína. La persistencia del N-propéptido en una fracción de las moléculas interfiere con el autoensamble de la colágena normal, de manera que se forman fibrillas de colágena delgadas e irregulares. Tercero, la sustitución de la glicina por un aminoácido más voluminoso provoca un cambio en la conformación de la molécula que deriva en el ensamble de fibrillas de colágena con ramificaciones anormales, o demasiado gruesas y cortas. Los datos sobre las consecuencias moleculares de las mutaciones en los genes de procolágena tipo I que causan OI han servido como paradigma para explicar los efectos de las mutaciones en otros genes de la colágena.

Es posible hacer varias generalizaciones sobre las mutaciones en los genes de colágena. Una es que los pacientes que no son familiares rara vez comparten la misma mutación en el mismo gen. Se han identificado más de 900 de estas mutaciones "privadas", con un poco más en el gen *COL1A1* que en el *COL1A2*. Otra tendencia general es que mutaciones similares en distintas regiones del mismo gen producen síndromes distintos, tanto en cuanto a la gravedad como a los tejidos afectados. Una causa de las manifestaciones clínicas tan heterogéneas es que diferentes regiones de la gran molécula de colágena son más importantes para su función en algunos tejidos conjuntivos que en otros. Por ejemplo, algunas regiones de la molécula de colágena tipo I son indispensables para la unión de las proteínas de mineralización en el hueso, de manera que las mutaciones en estas regiones causan huesos frágiles pero no modifican la función de la piel y otros tejidos sin mineralización. Sin embargo, es más difícil explicar cómo estas mismas mutaciones generan un fenotipo grave en algunos y un fenotipo leve en otros integrantes de la misma familia. Al parecer, estas variaciones fenotípicas son características de la OI en la que algunos miembros de la familia son bajos y sufren fracturas múltiples por traumatismos menores, mientras que otros integrantes de la misma familia tienen talla normal y carecen de fracturas. Antiguamente estas diferencias fenotípicas se explicaban por ciertas variaciones indefinidas en el fondo genético de distintos miembros de la familia. Sin embargo, los estudios en ratones transgénicos demuestran una variación fenotípica similar con expresión de un gen de colágena mutado en una cepa endogámica de ratones cuyo fondo genético es uniforme. Por lo tanto, es probable que la variación fenotípica se deba a fenómenos fortuitos o aleatorios indefinidos durante el desarrollo embrionario y fetal. Aunque las variaciones fenotípicas drásticas son raras en la OI y otras enfermedades similares, es importante incluirlas en el asesoramiento que se ofrece a las familias sobre las consecuencias de las mutaciones heredadas. Hace poco se detectaron mutaciones en el gen para la proteína del cartílago ([*cartilage-associated protein*, CASP] o CRTAP) en una familia con la variedad recesiva de OI tipo II y en otra familia con OI tipo VII. La CRTAP se une con la hidroxilasa-3 de prolilo y al parecer es esencial para la hidroxilación eficaz del carbono en posición 3 de un residuo único de prolilo en la posición X de la secuencia de la colágena tipo I. La hidroxilasa-3 de prolilo está codificada por el gen *LEPRE1* y se encontraron mutaciones completas de este gen en cinco casos de una nueva enfermedad ósea recesiva similar a la osteogénesis imperfecta grave o letal.

Herencia y mosaicismo en las células de la línea germinativa y en células somáticas. La OI tipo I casi siempre se hereda como rasgo autosómico dominante. Sin embargo, algunos pacientes con esta enfermedad al parecer constituyen mutaciones nuevas esporádicas, o tal vez el diagnóstico haya pasado desapercibido en generaciones previas. La OI más letal es resultado de mutaciones esporádicas que ocurren en la línea germinativa de uno de los padres. Por la posibilidad de mosaicismo en la línea germinativa en las mutaciones nuevas, existe una probabilidad cercana a 7% de que un segundo hijo herede una variante grave de osteogénesis imperfecta.

Diagnóstico. El diagnóstico se establece con base en los criterios clínicos. Casi siempre basta la presencia de fracturas acompañadas de escleróticas azules, dentinogénesis imperfecta o antecedentes heredofamiliares de la enfermedad. Se deben excluir otras causas posibles de fracturas patológicas como síndrome del niño maltratado, deficiencias alimentarias, cáncer y otros trastornos hereditarios como las condrodisplasias y la hipofosfatasia. La ausencia de equimosis superficiales ayuda a distinguir a la OI del síndrome del niño maltratado. Las radiografías exhiben reducción de la densidad ósea que se comprueba con absorciometría fotónica o de rayos X. La microscopia ósea ayuda al diagnóstico. Es posible demostrar un defecto molecular en la procolágena tipo I en dos tercios de los pacientes por medio de la incubación de fibroblastos con aminoácidos radiactivos para luego analizar las cadenas proα por medio de electroforesis en gel de poliacrilamida. Sin embargo, las mutaciones en los exones que codifican el extremo N de la región helicoidal, donde las anormalidades bioquímicas no generan una colágena muy modificada, son difíciles de detectar por medio de electroforesis en gel. Las mutaciones mismas pueden definirse en la mayoría de los pacientes por medio de la identificación de la secuencia del DNA genómico con pruebas disponibles en laboratorios especializados. Puesto que cada probando y cada familia suele tener una mutación privada, se requiere del análisis extenso de casi 10 000 bases en cada uno de los dos genes para identificar la mutación exacta. El análisis de los genes de colágena y la mayor parte de los otros genes grandes casi siempre se realiza por medio de unas 100 reacciones en cadena de polimerasa (*polymerase chain reaction*, PCR) para amplificar los exones y los límites entre exones e introns de los dos grandes genes, seguidas de la detección de los productos de la PCR para identificar heterodobles de las cadenas normales y mutadas. Si no se encuentra una mutación con la técnica de detección, se establece la secuencia de los productos de la PCR. Después de identificar una mutación en un gen de procolágena tipo I se puede utilizar una prueba simple de PCR para detectar a los miembros de la familia con riesgo o para el diagnóstico prenatal. Las pruebas de DNA son útiles en los pacientes que no satisfacen todos los criterios de OI; como adjunto al diagnóstico prenatal; para distinguir a la OI del síndrome de niño maltratado y para tranquilizar a pacientes y familiares.

℞ OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA

Muchos pacientes con OI llevan a cabo sus actividades de manera satisfactoria a pesar de tener graves deformidades. Los individuos con variedades más leves de la enfermedad necesitan poco tratamiento cuando la frecuencia de las fracturas disminuye tras la pubertad, pero las mujeres sí requieren una atención especial durante el embarazo y después de la menopausia, cuando la frecuencia de las fracturas aumenta de nuevo. En los casos más graves, los niños necesitan un programa completo de fisioterapia, tratamiento quirúrgico de las fracturas y de las deformidades esqueléticas y educación vocacional.

Muchas de las fracturas sólo provocan desplazamientos discretos y se acompañan de edema mínimo de los tejidos blandos. Por tanto, el tratamiento consta de un apoyo mínimo o tracción durante una o dos semanas seguido de un yeso ligero. Si las fracturas son relativamente indoloras, la fisioterapia se inicia pronto. La pérdida de masa ósea secundaria a la inactividad física se previene por medio de la realización prudente de ejercicio. Algunos médicos recomiendan la inserción de vástagos de acero en los huesos largos para corregir las deformidades de las extremidades, pero es difícil valorar la relación riesgo/beneficio y la rentabilidad de este tipo de intervenciones. En los casos de neumonía y corazón pulmonar está justificado administrar el tratamiento convencional agresivo. Cuando la sordera es acentuada, se puede obtener un resultado satisfactorio por medio de estapedectomía o sustituyendo el estribo por una prótesis. Los sujetos con una variedad moderada a grave de la enfermedad deben ser evaluados de manera periódica para evitar posibles problemas neurológicos. Alrededor de la mitad de los niños logra crecer de modo considerable si reciben hormona de crecimiento. Recientemente se empezó a utilizar el tratamiento con bisfosfonatos para reducir la pérdida ósea en las formas moderada y grave de OI. Los resultados iniciales son alentadores, pero aún se desconocen los efectos a largo plazo del descenso en la resorción ósea y el recambio óseo. Se está llevando a cabo un estudio clínico en el que los pacientes recibieron por vía intravenosa células madre de médula ósea, conocidas como células primordiales mesenquimatosas o células multipotenciales del estroma (*multipotential stromal cells*, MSC), que se alojan en los sitios de lesión hística y reparan los tejidos a través de varios mecanismos, incluida la diferenciación en osteoblastos (cap. 67). En la primera fase del estudio, cuatro niños con OI grave (tipo III) mostraron mejoría clínica después de la ablación de la médula ósea y el trasplante de médula ósea completa de un hermano con antígeno leucocítico humano (*human leukocyte antigen*, HLA) compatible. La justificación del estudio fue que la médula ósea del donante quizá aporta MSC naturales capaces de diferenciarse en osteoblastos normales, lo que mejoraría la calidad de hueso en los pacientes. En la segunda fase del estudio, los niños mejoraron más pero transitoriamente después de la administración intravenosa de grandes cantidades de MSC naturales de los mismos donantes con los que los pacientes compartían ahora un sistema inmunitario. Estos resultados despertaron la posibilidad de crear en el futuro tratamientos efectivos con células primordiales para la OI una vez que existan protocolos efectivos y seguros para corregir la mutación en la colágena tipo I de la MSC del propio paciente.

Es de gran importancia ofrecer asesoramiento y apoyo emocional tanto al paciente como a sus padres; en algunos países existen asociaciones que proporcionan ayuda en estas áreas. La ecografía prenatal permite detectar a los fetos con una variedad grave de la enfermedad alrededor de las 16 semanas de gestación. El diagnóstico se confirma demostrando la síntesis de cadenas proα anormales o bien estableciendo la secuencia del DNA en las vellosidades coriónicas obtenidas por biopsia entre las ocho y 12 semanas de gestación.

SÍNDROME DE EHLERS-DANLOS

El síndrome de Ehlers-Danlos (EDS) se caracteriza por hiperelasticidad de la piel e hipermovilidad articular.

Clasificación. Se han identificado varios tipos de EDS con base en la magnitud del desorden cutáneo, articular y de otros tejidos; el modo de herencia; y el análisis molecular y bioquímico **(cuadro 357-3)**. El EDS clásico comprende una variedad grave (tipo I) y otra más leve (tipo II), ambas caracterizadas por hipermovilidad articular y piel de textura aterciopelada, hiperextensible y con formación fácil de cicatrices. En el EDS con hipermovilidad articular (tipo III), esta característica es más prominente que los cambios cutáneos. En el EDS tipo vascular (tipo IV), los cambios cutáneos son más prominentes que los articulares y los pacientes tienden a morir súbitamente por rotura de algún vaso grande o víscera hueca. El EDS V es similar al tipo II, pero se hereda como rasgo ligado a X. La variedad ocular-escoliótica de EDS (tipo VI) se caracteriza por escoliosis, fragilidad ocular y deformidad cónica de la córnea (queratocono). La variedad artrocalásica de EDS (tipos VII A y B) se caracteriza por hipermovilidad articular marcada difícil de distinguir del EDS tipo III salvo por los defectos moleculares específicos en la transformación de la procolágena tipo I a colágena. La variedad periodontal de EDS (tipo VIII) se distingue por cambios periodontales prominentes. Los EDS IX, X y XI se definieron con base en los resultados bioquímicos y clínicos preliminares. Al EDS por deficiencia de tenascina X no se le ha asignado un tipo; es una variedad autosómica recesiva del síndrome similar al EDS II. En vista de la superposición de signos y síntomas, muchos pacientes y familias con algunas de las características de EDS no se pueden adscribir a ninguno de los tipos definidos.

Frecuencia. La frecuencia general de EDS es cercana a uno de cada 5 000 nacimientos, con cifras más altas entre los de raza negra. Los tipos más frecuentes de EDS son el clásico y el de hipermovilidad. Los pacientes con variedades más leves no suelen buscan atención médica.

Piel. Los cambios cutáneos varían desde una piel delgada y aterciopelada hasta una hiperextensibilidad exagerada (síndrome del "hombre de goma") o una que se lesiona y cicatriza fácilmene. Los pacientes con EDS clásico fabrican cicatrices características en "papel de cigarrillo". En el EDS tipo vascular se forman grandes cicatrices e hiperpigmentación sobre las prominencias óseas y la piel es tan delgada que se ven los vasos sanguíneos subcutáneos. En la variedad periodontal del síndrome, la piel es más frágil que hiperextensible y fabrica cicatrices atróficas pigmentadas. En varios tipos de EDS se forman equimosis fácilmente.

Alteraciones de los ligamentos y articulaciones. La laxitud e hipermovilidad articular varían de formas leves a luxaciones irreducibles de las

CUADRO 357-3 DIFERENTES FORMAS DE SÍNDROME DE EHLERS-DANLOS

Tipo	Manifestaciones típicas	Herencia	Defecto genético	Defecto proteico
Clásico (EDS I, grave; EDS II, leve)	Piel hiperextensible y frágil, hipermovilidad articular, fragilidad hística manifestada por cicatrices atróficas anchas	AD AD AD, AR	*COL5A1* *COL5A2* *COL1A1* *COL1A2*	Colágena V Cadenas proα1(I) y proα2(I) de la procolágena I
Con hipermovilidad (EDS III)	Hipermovilidad articular, lesiones cutáneas moderadas, ausencia de fragilidad hística	AD	*TNX*	Tenascina X
Vascular (EDS IV)	Longevidad muy reducida por rotura espontánea de órganos internos, como arterias e intestinos; la piel es delgada, traslúcida y frágil, con equimosis extensas; hipermovilidad articular en espejo; apariencia facial característica	AD	*COL3A1*	Colágena III
EDS ligado a X (EDS V)	Similar al tipo clásico	Recesiva ligada a X	Desconocido	Desconocido
EDS VI ocular-escoliótico (EDS VIA y EDS VIB)	Manifestaciones de EDS clásico, así como hipotonía muscular grave después de nacer, xifoescoliosis progresiva, fenotipo marfanoide, osteopenia, a veces rotura del globo ocular y grandes arterias	AR	*PLOD1* Desconocido para EDS VIB	Deficiencia de actividad de la dioxigenasa-5 de procolágena-lisina (EDS VIA) Desconocido para EDS VIB
EDS VII artrocalásico (EDS VIIA y EDS VIIB)	Luxación congénita bilateral de la cadera, hipermovilidad articular, lesiones cutáneas moderadas, osteopenia	AD	*COL1A1* *COL1A2*	Mutaciones que impiden la división de los N-propéptidos
EDS dermatoespa-ráctico VII C	Piel frágil y redundante, hernias prominentes, laxitud articular, rasgos dismórficos	AR	*ADAMTS2*	Deficiencia de proteinasa N-terminal de procolágena I
EDS periodontal VIII	Periodontitis por absorción con pérdida prematura de dientes permanentes, fragilidad cutánea, lesiones cutáneas	AD	Desconocido	Desconocido
EDS por deficiencia de tenascina X	Similar al EDS II	AR	*TNX*	Tenascina X

Nota: AD, autosómica dominante; AR, autosómica recesiva.

caderas y otras grandes articulaciones. En las formas leves, los pacientes aprenden a reducir por sí mismos las luxaciones y a evitarlas limitando sus actividades físicas. Las variedades más graves requieren incluso de reparaciones quirúrgicas. Algunos pacientes tienen dificultad funcional progresiva con la edad.

Otras manifestaciones. Algunos casos se acompañan de prolapso mitral y hernias, principalmente el tipo I. Son frecuentes los pies planos y una escoliosis leve a moderada. La laxitud articular extrema y las luxaciones repetidas pueden ocasionar una artritis degenerativa. En el tipo ocular-escoliótico de EDS se pueden producir roturas oculares con traumatismos leves y la xifoescoliosis puede causar dificultad respiratoria. Además, las escleróticas pueden ser azules.

Defectos moleculares. Muchos pacientes tienen mutaciones en los genes estructurales de la colágena o en los genes para la transformación de la procolágena (cuadro 357-3). Sin embargo, varios genes de la colágena y relacionados con la colágena se excluyeron como loci para el EDS y es probable que participen mutaciones de otros genes. Cerca de 50% de los pacientes con EDS clásico (tipos I y II) tienen mutaciones en dos de los tres genes (*COL5A1* y *COL5A2*) para la colágena tipo V, una colágena menor que se encuentra relacionada con la colágena tipo I en muchos tejidos. A diferencia de las mutaciones en los genes de la colágena que causan otros síndromes, la mayor parte de las mutaciones es de tipo completo, lo que provoca insuficiencia haploide; las mutaciones puntuales son raras. Unos cuantos pacientes con el fenotipo de EDS clásico grave tienen mutaciones en el gen *COL1A2*. Algunos sujetos con EDS con hipermovilidad (tipo III) tienen mutaciones en el gen TNX que codifica la tenascina X, otro componente menor del tejido conjuntivo que parece regular el ensamble de las fibras de colágena. La mayoría de los pacientes con la forma vascular de EDS (tipo IV) tiene un defecto en la síntesis o la estructura de la procolágena tipo III, un precursor de una colágena moderadamente abundante que se encuentra en muchos tejidos relacionada con la colágena I. Casi todas las mutaciones en el gen de procolágena tipo II son sustituciones de una sola base para los residuos de glicina, con consecuencias similares a las de sustituciones de glicina en otras colágenas (fig. 357-1). La presencia de mutaciones en el gen para la colágena tipo III (*COL3A1*) coincide con el hecho de que los pacientes tienden a la rotura aórtica e intestinal espontánea, tejidos con abundante colágena tipo III. El fenotipo delgado y la tendencia a la cicatrización de la piel son más difíciles de explicar, ya que el tipo III constituye un pequeño porcentaje de la colágena cutánea (cuadro 357-1).

El tipo ocular escoliótico del EDS (tipo IV) se produce por mutaciones homocigóticas o heterocigóticas compuestas en el gen *PLOD 1* que codifica la dioxigenasa 5 de procolágena-lisina (hidroxilasa 1 de lisilo). El descenso en la actividad de la enzima reduce el contenido de hidroxilisina en la colágena y da origen a una colágena más débil porque los enlaces formados con los residuos de lisina son menos estables que los formados con residuos de hidroxilisina. Las mutaciones en el gen *PLOD 1* no se detectan en un pequeño grupo de pacientes con EDS tipo VI que se clasifican como EDS tipo VIB.

El tipo artrocalásico del EDS ocurre por un defecto en la conversión de procolágena en colágena causado por mutaciones que vuelven a la procolágena tipo I resistente a la división por acción de la N-proteinasa de procolágena o por mutaciones que disminuyen la actividad de esta enzima. Las mutaciones en el EDS tipo VIIA alteran el sitio de división en la cadena proα1(I) y las mutaciones en el EDS tipo VIIB alteran el sitio de división en la cadena proα2(I). Ambos tipos se heredan en forma dominante. El EDS tipo dermatosparáctico (tipo VIIC) se debe a mutaciones en el gen *ADAMTS2* que disminuyen la actividad de la N-proteinasa de la procolágena y se hereda como rasgo autosómico recesivo. En las tres formas de EDS tipo VII, la persistencia del N-propéptido en la molécula da lugar a la formación de fibrillas de colágena finas e irregulares. Puesto que la mayoría de estos pacientes no presentan osteopenia clínica, parece que esas fibrillas finas e irregulares bastan para la mineralización del hueso, aunque no proporcionan la fuerza de tensión necesaria a los ligamentos y cápsulas articulares. Sin embargo, algunos pacientes tienen tendencia a las fracturas y son difíciles de distinguir de las variantes de osteogénesis imperfecta.

La causa del EDS tipo periodontótico (tipo VIII) se desconoce. Existen mutaciones dominantes en la tenacina X (*TNX*) en pacientes con EDS III (cuadro 357-3), pero algunos pacientes con síntomas de EDS II y herencia recesiva tienen mutaciones en ambos alelos del gen relacionado con la fragmentación de las fibras elásticas y la reducción de la colágena. Una variante de EDS, al principio conocida como tipo IX, ahora se clasifica como síndrome de Menke y se debe a mutaciones en el gen que codifica una trifosfatasa de adenosina (*adenosine triphosphatase*, ATPasa) transportadora de cobre (caps. 354 y 359). Las observaciones iniciales sugerían que el EDS X podría ser resultado de defectos en la fibronectina, pero no se han definido mutaciones específicas.

Diagnóstico. El diagnóstico se basa en criterios clínicos. Los ensayos bioquímicos y los análisis genéticos para los defectos moleculares conocidos de EDS son difíciles y prolongados, pero a veces se dispone de pruebas en laboratorios especializados. Las correlaciones entre el genotipo y el fenotipo representan un desafío, pero las pruebas son muy útiles para el diagnóstico del EDS vascular tipo IV con su pronóstico catastrófico.

Como ocurre con otras enfermedades hereditarias del tejido conjuntivo, existe un alto grado de variabilidad entre integrantes de una misma familia con la misma mutación. Algunos pacientes tienen múltiples fracturas y son difíciles de distinguir de la osteogénesis imperfecta. Unas cuantas familias con aneurisma aórtico hereditario tienen mutaciones en el gen para colágena tipo III sin evidencia de EDS ni osteogénesis imperfecta.

Rx SÍNDROME DE EHLERS-DANLOS

La reparación quirúrgica y el ajuste de los ligamentos articulares requieren una evaluación quirúrgica cuidadosa en cada paciente, ya que los ligamentos a menudo no soportan las suturas. Los pacientes con equimosis fáciles se deben evaluar en busca de trastornos hemorrágicos. Aquellos con EDS tipo IV y sus familiares se deben evaluar a intervalos regulares para la detección temprana de aneurismas, pero la reparación quirúrgica puede ser difícil por la friabilidad de los tejidos. Además, las mujeres con EDS tipo IV se deben asesorar sobre el riesgo elevado de rotura uterina, hemorragia y otras complicaciones del embarazo.

CONDRODISPLASIAS

(Véase también cap. 349.) Las condrodisplasias (CD), también llamadas displasias esqueléticas, son trastornos esqueléticos hereditarios caracterizados por enanismo y proporciones corporales anormales. En esta categoría se incluyen también algunas personas con estatura y proporciones corporales normales que muestran características como alteraciones oculares peculiares o hendidura palatina, frecuentes en las formas más graves de CD. Además, muchos pacientes con condrodisplasia presentan alteraciones articulares degenerativas y la condrodisplasia leve en los adultos puede ser difícil de distinguir de la artrosis generalizada primaria.

Clasificación. Se han identificado más de 200 tipos y subtipos distintos basándose en diversos criterios, como "portador de la muerte" (tanatóforo), productor de huesos "retorcidos" (diastrófico), con afección de las metáfisis (metafisario), con afección de las epífisis (epifisario), con afección a la columna (espondilo-) o productor de alteraciones histológicas características, como un aumento evidente del material fibroso de las epífisis (fibrocondrogénesis). Además, varios epónimos se basan en los primeros informes de casos o en los más completos. Las formas graves de estas enfermedades producen deformaciones evidentes de gran parte de las estructuras cartilaginosas y del globo ocular. Las formas leves son más difíciles de clasificar. Algunas de sus características son cataratas, degeneración del vítreo y desprendimiento de retina, frente alta, cara hipoplásica, paladar hendido, extremidades cortas y delgadas y grandes deformaciones de las epífisis, metáfisis y superficies articulares. Los pacientes con síndrome de Stickler (artrooftalmopatía hereditaria) se clasifican en tres tipos según una combinación del fenotipo ocular y los genes mutados.

Frecuencia. No existen datos sobre la frecuencia de la mayoría de las CD, pero se calcula que la frecuencia del síndrome de Stickler quizá alcanza hasta uno por 10 000. Por tanto, es probable que estas enfermedades se encuentren entre las conjuntivopatías hereditarias más frecuentes.

Defectos moleculares. Un grupo de condrodisplasia es resultado de mutaciones en el gen *COL2A1* para la colágena tipo II. Otros pacientes con condrodisplasia tienen en genes para la proteína central de agrecano, cuatro colágenas más (tipos VI, IX, X y XI) o tres macromoléculas estructurales (proteína de la matriz de oligómero de cartílago, matrilina 3 y perlecán) que modifican las interacciones entre la colágena tipo II y el agrecano. Sin embargo, aún no se identifican los genes mutados en cierto porcentaje de pacientes con condrodisplasia.

El síndrome de Stickler exhibe la relación más clara entre las mutaciones en el gen *COL2A1* con los hallazgos clínicos. Al principio se encontraron mutaciones en el gen de algunos pacientes con el síndrome. Posteriormente se analizó de nuevo a los pacientes con el fin de establecer criterios clínicos más rigurosos para lo que se define como síndrome de Stickler tipo I. Los criterios se basan en una calificación numérica de las anormalidades bucofaciales, como el paladar hendido y la facies característica; las anormalidades auditivas como la gran frecuencia de pérdida sensorioneural; los cambios esqueléticos como la osteoartritis precoz y los antecedentes familiares, con o sin datos moleculares. En esencia, todos los pacientes que satisfacen los criterios clínicos tienen mutaciones en *COL2A1*. La mayor parte de las mutaciones corresponde a codones que se interrumpen en forma prematura causando insuficiencia haploide. Aunque no todos, muchos de los pacientes que no satisfacen los criterios para el síndrome de Stickler tipo I pero que tienen varias de sus manifestaciones, poseen mutaciones en dos genes específicos para la colágena tipo XI, que es un heterotrímero raro formado por cadenas alfa codificadas por el gen para la colágena tipo II (*COL2A1*) y dos genes distintivos para la colágena tipo XI (*COL11A1* y *COL11A2*). Las mutaciones en el gen *COL11A1* también se observan en pacientes con síndrome de Marshall, que es similar al síndrome de Stickler clásico pero con hipoacusia más pronunciada y rasgos dismórficos, como aplanamiento o retracción del segmento intermedio de la cara, puente nasal plano, nariz corta, narinas en anteversión, filtrum largo y ojos grandes. Otros hallazgos radiográficos típicos del síndrome de Marshall son bóveda craneal gruesa, senos frontales anormales y osificación intracraneal.

En los pacientes con otras CD que no se clasifican como síndrome de Stickler también se observan mutaciones en el gen *COL2A1*. Al igual que las mutaciones en los genes para otras colágenas, los fenotipos varían desde graves hasta leves y se observan diversas mutaciones, incluidas sustituciones de glicina. Las condrodisplasias graves se caracterizan por deformidades macroscópicas en huesos y cartílago, como las que se observan en la displasia espondiloepifisaria congénita, displasia espondiloepimetafisaria congénita, hipocondrogenesia/acondrogenesia tipo II y síndrome de Kniest. Sin embargo, las mutaciones en el gen *COL2A1* se observan en las condrodisplasias más leves y también en algunas familias con pocos síntomas en la infancia, aunque desarrollan cambios degenerativos de osteoartritis en la madurez. Como ocurre en las mutaciones de otros genes de colágena, la correlación entre el genotipo y la gravedad del fenotipo es variable.

Muchas personas con condrodisplasia metafisaria de Schmidt tienen mutaciones en el gen para la colágena tipo X, una colágena corta formadora de redes que se encuentra principalmente en la zona hipertrófica del cartílago endocondral. El síndrome se caracteriza por talla baja, *coxa vara*, metáfisis abiertas y marcha de pato.

Los pacientes con acondroplasia tienen mutaciones en el gen para el receptor del factor de crecimiento de fibroblastos (*fibroblast growth factor*, FGF) (*FGFR3*). Este síndrome es la causa más frecuente de enanismo con extremidades cortas acompañado de macrocefalia y displasia de las metáfisis de los huesos largos. Más de 90% de los pacientes posee la misma mutación de una sola base en el gen que convierte a la glicina en arginina en la posición 380 del gen *FGFR3*. La mayor parte de los casos representa mutaciones nuevas esporádicas y este cambio de nucleótido debe ser una de las mutaciones recurrentes más frecuentes en el genoma humano. La mutación provoca la traducción no regulada de la señal a través del receptor con formación deficiente del cartílago. Se han encontrado mutaciones que alteran otros dominios de *FGFR3* en pacientes con hipocondroplasia pronunciada y displasia tanatofórica, así como en unas cuantas familias con una variedad de craneosinostosis. Sin embargo, al parecer la mayoría de los pacientes con craneosinostosis tiene mutaciones en el gen *FGFR2*. Las similitudes entre los fenotipos generados por las mutaciones en genes para los receptores FGF y las mutaciones en proteínas estructurales del cartílago quizá se pueden explicar por la observación de que la actividad de los FGF es regulada en parte por proteínas de unión secuestradas en la matriz extracelular.

Los pacientes con seudoacondroplasia, o displasia epifisaria múltiple autosómica dominante, tienen mutaciones en el gen para la proteína de la matriz oligomérica del cartílago (*cartilage oligomeric matrix protein*, COMP), que es una proteína que actúa de manera recíproca tanto con colágenas como con proteoglucanos en el cartílago. No obstante, algunas familias con displasia epifisaria múltiple tienen un defecto en uno de los tres genes para la colágena tipo IX (*COL9A1, COL9A2* y *COL9A3*), o en la matrilina 3, otra proteína extracelular que se encuentra en el cartílago. Los pacientes con una variedad autosómica recesiva de displasia epifisaria múltiple tienen mutaciones en un gen que codifica una proteína transportadora de sulfato (*DTDST*).

Diagnóstico. El diagnóstico de las variedades graves de condrodisplasia se establece por el aspecto físico, los hallazgos radiológicos, las alteraciones histológicas y la evolución clínica. Casi siempre es necesario que los pacientes sean evaluados por especialistas en el campo para establecer el diagnóstico. Los laboratorios más especializados cuentan con análisis de DNA para mutaciones en algunos de los genes. Para el síndrome de Stickler, los criterios diagnósticos más precisos permitieron identificar con gran precisión a las variantes del tipo I con mutaciones en el gen *COL2A1*. Se dice que la variante tipo II con mutaciones en el gen *COL11A1* se identifica por el fenotipo del vítreo como

rosario, y la variante tipo III con mutaciones en el gen *COL11A2* se identifica por las manifestaciones sistémicas características sin alteraciones oculares. Es posible hacer el diagnóstico prenatal con el análisis del DNA obtenido de las vellosidades coriónicas o el líquido amniótico.

℞ CONDRODISPLASIAS

El tratamiento es sintomático y está encaminado a reparar las manifestaciones secundarias como artritis degenerativa. Muchos pacientes requieren de un reemplazo articular y de la corrección quirúrgica del paladar hendido. Los ojos se vigilan con regularidad para detectar la aparición de cataratas y la necesidad de aplicar tratamiento con láser para prevenir el desprendimiento de retina. Es importante recomendar a los pacientes que eviten la obesidad y los deportes de contacto. También es importante el asesoramiento para los problemas psicológicos que conlleva la talla baja; en muchos países incluso se han formado grupos de apoyo.

SÍNDROME DE MARFAN

El síndrome de Marfan (MFS) comprende ciertas características principalmente del esqueleto, el aparato cardiovascular y los ojos.

Clasificación. Este síndrome se definió al principio por una tríada de manifestaciones: a) cambios esqueléticos que incluyen extremidades largas y delgadas, a menudo con articulaciones laxas; b) reducción visual como consecuencia de la luxación del cristalino (ectopia lenticular), y c) aneurismas aórticos. El uso de la tríada para definir el trastorno resultó difícil porque distintos pacientes presentaban las manifestaciones en grados variables. El descubrimiento de que algunos pacientes con diagnóstico de MFS tenían una mutación en el gen para fibrilina 1 (*FBN1*) generó un esfuerzo internacional a fin de desarrollar "criterios de Gante" más estrictos para establecer el diagnóstico. Con los criterios más estrictos se encontró que más de 90% de los pacientes definidos como MFS tipo I tenía una mutación en el gen *FBN1*. Los análisis de pacientes sin mutaciones en el gen *FBN1* identificaron mutaciones en el gen que codifica el receptor 2 para el factor transformador del crecimiento beta (*transforming growth factor beta receptor 2*, TGFBR2). Estos sujetos se clasificaron como MFS tipo II. Los pacientes con MFS tipo II son similares a los del tipo I pero sin los cambios oculares. En estudios subsiguientes se encontraron mutaciones tanto en *TGFB2* como en *TGFB1* en pacientes con un nuevo síndrome conocido como *síndrome aneurismático de Loeys-Dietz* (*Loeys-Dietz aneurysm syndrome*, LDAS). Los pacientes con este síndrome exhiben aneurismas de la aorta ascendente, arterias tortuosas, paladar hendido e hipertelorismo. En otra serie de análisis se encontraron mutaciones en la fibrilina 2, que es una proteína similar a la fibrilina 1, en algunos pacientes que al principio se habían clasificado como MFS. Sin embargo, una evaluación más cuidadosa indicó que estos pacientes, incluido el paciente original reportado por Marfan, tenían algunas de las características del MFS y otras de osteogénesis imperfecta, además de contracturas articulares. Por lo tanto, se clasificaron dentro del grupo de aracnodactilia contractural congénita (*congenital contractual arachnodactyly*, CCA).

Frecuencia y herencia. La frecuencia aproximada del MFS es de uno en 3 000 a 5 000 en la mayoría de los grupos raciales y étnicos; el MFS tipo I es mucho más frecuente que el MFS tipo II, LDAS o CCA. La mayor parte de las variedades se hereda como rasgo autosómico dominante, pero alrededor de 25% de los pacientes tiene mutaciones nuevas esporádicas.

Alteraciones esqueléticas. Los pacientes suelen ser más altos que los demás miembros de la familia y tienen extremidades largas. La relación entre el segmento superior (de la parte superior de la cabeza a la rama superior del pubis) y el segmento inferior (de la rama superior del pubis al suelo) suele encontrarse dos desviaciones estándar por debajo de la media para la edad, raza y sexo. Los dedos y las manos son largos y delgados con aspecto de araña (aracnodactilia). Muchos pacientes tienen graves deformaciones torácicas como depresión (*pectus excavatum*), convexidad (*pectus carinatum*) o asimetría. La escoliosis es frecuente y suele acompañarse de xifosis. La tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) y la resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI) de la región lumbosacra a menudo revelan crecimiento del canal medular, adelgazamiento de los pedículos y láminas, ensanchamiento de los agujeros intervertebrales o meningocele anterior (ectasia ductal). Son frecuentes el paladar ojival y los arcos pedios elevados o los pies planos. Algunos pacientes manifiestan hipermovilidad articular pronunciada similar a la del síndrome de Ehlers-Danlos.

Manifestaciones cardiovasculares. Las alteraciones cardiovasculares constituyen la principal fuente de morbilidad y mortalidad (cap. 242). El prolapso mitral comienza desde las primeras etapas de la vida y avanza hasta convertirse en insuficiencia mitral de gravedad gradual aproximadamente en 25% de los pacientes. La dilatación aórtica y de los senos de Valsalva son rasgos característicos y ominosos de la enfermedad que pueden aparecer a cualquier edad. El ritmo de la dilatación es impredecible, pero puede causar insuficiencia aórtica, disección de la aorta y rotura. Quizá la dilatación se acelera con la tensión física y emocional, así como con el embarazo. Los pacientes con aneurismas aórticos familiares tienden a formar aneurismas en la base de la aorta abdominal. Sin embargo, la ubicación de los aneurismas es variable y la gran frecuencia de aneurismas aórticos en la población general (uno en 100) dificulta el diagnóstico diferencial, a menos que haya otras manifestaciones claras de síndrome de Marfan.

Manifestaciones oculares. El desplazamiento descendente del cristalino es bastante frecuente. No suele ser progresivo, pero contribuye a la formación de cataratas. Con frecuencia el globo ocular es alargado, la gran mayoría de los pacientes son miopes y en algunos se desprende la retina. Otros pacientes presentan degeneración reticular y desgarros retinianos; la mayoría tiene una visión satisfactoria.

Otras manifestaciones. En los hombros y nalgas se forman estrías. Algunos pacientes presentan neumotórax espontáneo, y son frecuentes las hernias inguinales y en las incisiones. Los pacientes en general son delgados con escaso tejido adiposo subcutáneo, pero algunos adultos manifiestan obesidad centrípeta.

Defectos moleculares. Los pacientes que satisfacen los criterios de Gante para MFS tipo I son heterocigotos para una mutación en el gen *FBN1* del cromosoma 15. Se han identificado más de 550 mutaciones diferentes y están dispersas en los 65 exones codificadores del gen. La mayor parte corresponde a mutaciones privadas, pero cerca de 10% es una mutación nueva recurrente que se sitúa principalmente en las secuencias CpG conocidas como "puntos calientes" para mutaciones. Por razones que se desconocen, las mutaciones en nueve exones centrales (24 a 32) explican la mayor parte de las mutaciones en la variedad más rara y grave de MFS que es letal en los recién nacidos. Alrededor de 33% de las mutaciones introducen codones de terminación prematura que codifican variedades truncas de la proteína. Casi 66% de las mutaciones son mutaciones sin sentido que alteran los dominios de unión con calcio en los dominios semejantes al factor de crecimiento epidérmico repetitivos de la proteína. Los efectos de las mutaciones son complejos y comprenden alteración del tránsito de la proteína, retraso en la secreción o mayor sensibilidad a las proteasas por alteraciones en la conformación proteica. En general, no es posible predecir la gravedad del fenotipo con base en la naturaleza de la mutación.

La glucoproteína fibrilina 1 es un componente importante de las microfibrillas de elastina, abundantes en los grandes vasos sanguíneos y otros tejidos como los ligamentos del cristalino. Por lo tanto, al principio se pensó que los síntomas del MFS se deben a una falla en la integridad mecánica de las fibras de elastina. Al descubrir que el MFS tipo II es resultado de mutaciones en *TGFB2* el interés se enfocó en la similitud estructural entre la fibrilina 1 y las proteínas de unión con el factor transformador del crecimiento beta (TGF-β) que secuestran TGF-β en la matriz extracelular. Por lo tanto, probablemente algunas de las manifestaciones del MFS tipo I son consecuencia de los cambios en los sitios de unión que median la actividad de TGF-β durante las primeras etapas del desarrollo del esqueleto y otros tejidos.

Diagnóstico. Los pacientes en los que se sospecha el diagnóstico de MFS deben someterse a un examen con lámpara de hendidura y a una ecocardiografía. Además, se debe descartar homocistinuria por medio del análisis de los aminoácidos plasmáticos (cap. 358). El diagnóstico de MFS tipo I de acuerdo con los estándares internacionales de Gante subraya los criterios mayores, que incluyen la presencia de al menos cuatro anormalidades esqueléticas: ectopia lenticular; dilatación de la aorta ascendente con o sin disección; ectasia dural, y un familiar consanguíneo que satisfaga los mismos criterios, con o sin diag-

nóstico de DNA. El diagnóstico final se basa en una evaluación equilibrada de los criterios mayores y varios criterios menores. La ausencia de cambios oculares sugiere MFS tipo II y la presencia de contracturas con algunos signos de osteogénesis imperfecta sugiere aracnodactilia contractural congénita.

Ahora ya se cuenta con pruebas de diagnóstico basadas en la detección de defectos proteicos de la fibrilina 1 en fibroblastos cutáneos cultivados o análisis del DNA del gen en diversos laboratorios. Puesto que más de 90% de los pacientes que llena los criterios de Gante para MFS tipo I tiene mutaciones en el gen *FBN1*, probablemente los análisis del gen carecen de utilidad salvo para tranquilizar a los pacientes y sus familiares o para descartar rápidamente el diagnóstico en otros familiares. Sin embargo, las mutaciones en el gen *FBN1* también pueden generar rasgos aislados del MFS. Las mismas consideraciones se aplican a los análisis de DNA para el MFS tipo II, LDAS o CCA. Los análisis de DNA de los genes también se realizan en varios laboratorios.

Rx SÍNDROME DE MARFAN

El propranolol u otros bloqueadores adrenérgicos beta son efectivos para reducir la presión arterial y así retrasar o prevenir la dilatación aórtica. La corrección quirúrgica de la aorta, la válvula aórtica y la válvula mitral han tenido éxito en muchos pacientes, pero a menudo los tejidos son friables. Se debe advertir a los pacientes sobre el riesgo de la tensión física y emocional, así como del embarazo.

La escoliosis tiende a ser progresiva y se corrige con férulas mecánicas y fisioterapia si supera los 20°, o con cirugía si es mayor de 45°. La luxación de los cristalinos rara vez obliga a su extirpación quirúrgica, pero se debe vigilar constantemente la posibilidad de desprendimiento de retina en estos enfermos.

ENFERMEDADES RELACIONADAS CON LA ELASTINA

La participación de la elastina en la elasticidad de la piel ha despertado posibilidad de que las mutaciones en el gen de la elastina (*ELN*) causan variedades genéticas de *piel laxa*, grupo raro y heterogéneo de trastornos caracterizados por piel redundante, péndula y poco elástica. Sin embargo, las mutaciones del gen *ELN* mismo se han detectado en un número pequeño de pacientes con este trastorno. En dos familias, las mutaciones genéticas se acompañaban tanto de piel laxa como de aneurismas aórticos.

EPIDERMÓLISIS AMPOLLOSA

La epidermólisis ampollosa (EB) es un grupo de trastornos similares en los que la piel y los tejidos epiteliales se rompen y forman ampollas con cualquier traumatismo.

Clasificación y frecuencia. Teniendo en cuenta el plano en que se forma la ampolla, se distinguen cuatro categorías: 1) EB simple, en la que las ampollas se ubican en la epidermis; 2) EB hemidesmosómica, en la que aparecen fisuras entre los queratinocitos y entre éstos y la lámina basal; 3) EB de la unión, en la que las ampollas se forman en la unión dermoepidérmica, y 4) EB distrófica, en la que las ampollas se forman en la dermis.

Se calcula que la frecuencia de la EB en Estados Unidos es de uno por 50 000.

Defectos moleculares. En una serie de pacientes con EB se encontraron mutaciones en el gen de las queratinas 14 o 5, dos de las queratinas principales de las células epiteliales basales. Los pacientes con ictiosis epidermolítica, que es una enfermedad similar, tienen mutaciones en las queratinas 1 y 10. El nuevo fenotipo patológico de la EB hemidesmosómica tiene tres variantes clínicas producidas por mutaciones en uno de cuatro genes: 1) una forma generalizada de EB, atrófica y benigna, secundaria a mutaciones en el gen *COL17A1* de la colágena tipo XVII; 2) EB con atresia pilórica y otras alteraciones intestinales secundaria a mutaciones en el gen de la integrina α6 (*ITG A6*) o el gen de la integrina β4 (*ITG B4*), y 3) formación moderada de ampollas al nacimiento, pero con distrofia muscular tardía por mutaciones en el gen de la plectina (*PLEC-1*). La EB de la unión es secundaria a mutaciones en cualquiera de los tres genes para laminina (*LAMA-3, LAMB-3, LAMC-2*), que es un componente importante de la unión dermoepidérmica. La forma distrófica más grave de EB es resultado de mutaciones en el gen de la colágena del tipo VII (*COL7A1*) que forma las fibrillas que fijan a la epidermis contra la dermis.

Diagnóstico y tratamiento. El diagnóstico se basa en la fragilidad de la piel, que se rompe y forma vesículas con facilidad. La EB simple y la hemidesmosómica casi siempre son más leves que la EB de la unión o la distrófica. Las variantes de EB distrófica casi siempre generan cicatrices grandes y prominentes. La clasificación precisa en subtipos casi siempre requiere de microscopia electrónica. Además, existe una prueba de DNA. El tratamiento es sintomático.

SÍNDROME DE ALPORT

El síndrome de Alport (AS) es una enfermedad hereditaria que se caracteriza por hematuria. En la actualidad se conocen cuatro variedades: 1) AS clásico, que es un trastorno hereditario ligado al cromosoma X y que se caracteriza por hematuria, sordera neurisensorial y deformación cónica de la superficie anterior del cristalino (lenticono); 2) un subtipo de la forma ligada el cromosoma X que se acompaña de leiomiomatosis difusa; 3) una forma autosómica recesiva, y 4) una forma autosómica dominante. Ambas variedades autosómicas pueden causar nefropatía sin sordera ni lenticono.

Frecuencia. La frecuencia del AS es de alrededor de uno por 10 000 en la población general, aunque llega a ser de uno por 5 000 en ciertos grupos étnicos. Alrededor de 80% de los pacientes con AS presentan la variante ligada al cromosoma X.

Defectos moleculares. La mayoría de los pacientes tiene mutaciones en cuatro de los seis genes para las cadenas de colágena tipo IV (*COL4A3*, *COL4A4*, *COL4A5* y *COL4A6*). Los genes para las proteínas están dispuestos por pares formando filas en distintos cromosomas en una orientación inusitada cabeza con cabeza y con promotores superpuestos; o sea, los genes *COL4A1* y *COL4A2* están cabeza con cabeza en el cromosoma 13q34, los genes *COL4A3* y *COL4A4* se encuentran en el cromosoma 2q35-37 y los genes *COL4A5* y *COL4A6* se ubican en el cromosoma Xq22. Las variantes ligadas a X son secundarias a mutaciones en el gen *COL4A5* o a supresiones parciales de ambos genes adyacentes *COL4A4* y *COL4A5*. Las variantes autosómicas recesivas son resultado de mutaciones en los genes *COL4A3* y *COL4A4* y todavía no se han identificado las mutaciones que generan las variantes autosómicas dominantes, pero se han mapeado en el mismo locus que los genes *COL4A3* y *COL4A4*.

Diagnóstico. El diagnóstico del AS clásico se basa en la hematuria, la anacusia sensorineural y el lenticono hereditarios y ligados al cromosoma X. El lenticono con hematuria es patognomónico del AS clásico. La sordera sensorioneural es más marcada en el intervalo de tonos agudos. Con frecuencia se detecta sólo con un audiograma y casi nunca es progresiva. Por la transmisión ligada a X, muchas veces el diagnóstico pasa desapercibido en las mujeres, cuya enfermedad es de menor magnitud que en los varones. Por lo general, la hematuria degenera en nefritis y puede causar insuficiencia renal al final de la adolescencia en los varones y en edades más avanzadas en algunas mujeres. El trasplante renal casi siempre tiene éxito.

Agradecimiento

Los autores agradecen las contribuciones de Helena Kuivaniemi, Gerard Tromp y Leena Ala-Kokko a este capítulo en las ediciones anteriores de Harrison.

LECTURAS ADICIONALES

Boileau C et al: Molecular genetics of Marfan syndrome. Curr Opinions Cardiol 20:194, 2005

Cabral WA et al: Prolyl 3-hydroxylase 1 deficiency causes a recessive metabolic bone disorder resembling lethal/severe osteogenesis imperfecta. Nat Genet 39(3):359, 2007

Morello R et al: CRTAP is required for prolyl 3-hydroxylation and mutations cause recessive osteogenesis imperfecta. Cell 127(2):291, 2006

Ramirez F, Dietz HC: Marfan's syndrome: From molecular pathogenesis to clinical treatment. Curr Opin Genet Dev 17(3):252, 2007

Rauch F, Glorieux FH: Osteogenesis imperfecta. Lancet 367:1377, 2004

Rose PS et al: Stickler syndrome. Clinical characteristics and diagnostic criteria. Am J Med Genet 138A:199, 2005

Royce PM, Steinmann B (eds): *Connective Tissue and Its Heritable Disorders*, 2d ed. New York, Wiley-Liss, 2002

Zweers MC et al: Elastic fiber abnormalities in hypermobility type Ehlers-Danlos syndrome patients with tenascin-X mutations. Clin Genet 67:330, 2005

358 Trastornos hereditarios del metabolismo de los aminoácidos en adultos

Nicola Longo

Los aminoácidos no son sólo los "bloques de construcción" de las proteínas, sino que además sirven como neurotransmisores (glicina, glutamato, ácido aminobutírico gamma) o como precursores de hormonas, coenzimas, pigmentos, purinas y pirimidinas. El hombre no puede sintetizar ocho aminoácidos, que se consideran *esenciales* y debe obtenerlos de fuentes dietéticas. Los otros se forman de manera endógena. Cada aminoácido tiene una vía de degradación única por medio de la cual se emplean sus nitrógenos y sus carbonos componentes para la síntesis de otros aminoácidos, carbohidratos y lípidos. Los trastornos del metabolismo y el transporte de los aminoácidos (cap. 359) son raros de manera individual, pues las incidencias varían entre uno en 10 000 en casos de cistinuria o fenilcetonuria y uno en 200 000 en los de homocistinuria y alcaptonuria, pero de manera colectiva afectan quizá a uno de cada 1 000 recién nacidos. Casi todos se transmiten como rasgos autosómicos recesivos.

Las características de los trastornos hereditarios del catabolismo de los aminoácidos se resumen en el **cuadro 358-1**. En general, estos trastornos reciben su nombre por el compuesto que se acumula en concentración más alta en la sangre (*-emias*) o la orina (*-urias*). En muchos trastornos (a menudo llamados *aminoacidopatías*) el aminoácido que los origina se encuentra en exceso; en otros, denominados en general *acidemias orgánicas*, se acumulan los productos de las vías catabólicas. El compuesto o los compuestos que se acumulan dependen, desde luego, del sitio del bloqueo enzimático, la reversibilidad de las reacciones a nivel proximal de la lesión y la disponibilidad de vías alternativas de "afluencia". Son frecuentes las heterogeneidades bioquímica y genética. Se reconocen cinco formas diferentes de fenilalaninemia, siete de homocistinuria y siete de acidemia metilmalónica. Esta heterogeneidad refleja la presencia de un conjunto incluso más grande de defectos moleculares.

Las manifestaciones de estos trastornos varían ampliamente (cuadro 358-1). Algunos, como la sarcosinemia, no tienen manifestaciones clínicas. Por otro lado, la deficiencia completa de transcarbamilasa de ornitina es letal en el neonato que se deja sin tratamiento. En más de la mitad de los problemas de esta clase ocurren disfunción del sistema nervioso central (SNC) en forma de retraso del desarrollo, convulsiones, alteraciones sensoriales o trastornos de la conducta. En muchas de las perturbaciones de los intermediarios del ciclo de la urea se producen vómitos inducidos por proteínas, disfunción neurológica e hiperamoniemia. Un problema frecuente de presentación en las alteraciones del metabolismo de los aminoácidos de cadena ramificada es la cetoacidosis metabólica, que suele acompañarse de hiperamoniemia. Algunas otras alteraciones se caracterizan por afección hística u orgánica, como hepatopatía, insuficiencia renal, anormalidades cutáneas o lesiones oculares.

Se emplea con frecuencia el análisis de los aminoácidos plasmáticos (por medio de cromatografía de intercambio de iones) y los ácidos orgánicos urinarios (por cromatografía de gases y espectrometría de masa) para diagnosticar y vigilar a la mayor parte de estas enfermedades. El diagnóstico se confirma por medio de análisis enzimático de las células o los tejidos de los pacientes o por medio de pruebas del DNA. Las manifestaciones clínicas de muchos de estos padecimientos se pueden prevenir o mitigar si se logra el diagnóstico de manera oportuna y se instituye con prontitud el tratamiento apropiado (p. ej., restricción dietética de proteínas o aminoácidos o complementación con vitaminas). Por tal motivo, los programas de detección en neonatos intentan identificar algunos de estos trastornos. En caso de que la detección sea positiva se requieren más pruebas metabólicas (sugeridas por el programa de detección o tamizaje de neonatos), para confirmar o descartar el diagnóstico. Si se confirma habrá que enviar al recién nacido a un centro metabólico para comenzar el tratamiento. También se debe orientar a los padres en cuanto al peligro de que reaparezca la misma enfermedad en nuevos embarazos. En algunos casos habrá que someter a estudios a los progenitores para descartar las alteraciones metabólicas propias de portadores de algunos de estos trastornos (como algunas formas de homocistinuria) o porque ellos mismos pueden tener la enfermedad (como la deficiencia de metilcrotonil CoA carboxilasa o defectos en la oxidación de ácidos grasos). Algunas enfermedades metabólicas permanecen asintomáticas hasta la vida adulta y surgen sólo cuando el ayuno o alguna situación de estrés extremo obligan a que las vías metabólicas afectadas entren en actividad plena para aportar energía.

En este capítulo se habla de trastornos seleccionados que ilustran los principios, las propiedades y los problemas planteados por las perturbaciones del metabolismo de los aminoácidos.

HIPERFENILALANINEMIAS

Las hiperfenilalaninemias (cuadro 358-1) son resultado de la conversión deficiente de la fenilalanina en tirosina. La más frecuente y de mayor importancia clínica es la *fenilcetonuria* (con una frecuencia de 1:10 000), que es un trastorno autosómico recesivo caracterizado por aumento de la concentración de fenilalanina y sus productos metabólicos en los líquidos corporales y por retraso mental grave si no se trata durante la lactancia. Es resultado de reducción de la actividad de la hidroxilasa de la fenilalanina (fenilcetonuria del tipo I). La acumulación de fenilalanina inhibe el transporte de otros aminoácidos requeridos para la síntesis de proteínas y neurotransmisores, reduce la síntesis y aumenta la degradación de la mielina y tiene como consecuencia formación inadecuada de noradrenalina y serotonina. La fenilalanina es un inhibidor competitivo de la tirosinasa, enzima clave en la vía de la síntesis de melanina y es la causa de la hipopigmentación del pelo y la piel. Los niños con fenilcetonuria clásica no tratados son normales al nacer, pero no alcanzan los aspectos básicos del desarrollo, experimentan microcefalia y ponen de manifiesto un trastorno progresivo de la función cerebral. Algunos problemas clínicos de primera importancia que experimentan más adelante durante su vida son hiperactividad, convulsiones y retraso mental grave. Algunas anormalidades electroencefalográficas, olor a "ratón" de la piel, pelo y orina (a causa de la acumulación de fenilacetato) y tendencia a la hipopigmentación y el eccema completan este cuadro clínico de devastación. En contraste, los niños afectados que se identifican y tratan al nacer no manifiestan estas anomalías.

Rx FENILCETONURIA

Para prevenir el retraso mental es indispensable que se establezca el diagnóstico y se aplique el tratamiento dietético adecuado de la fenilcetonuria clásica antes que estos niños cumplan tres semanas de edad. Por este motivo, la mayoría de los neonatos de Estados Unidos y Canadá, Australia y Europa se someten a investigación por medio de determinaciones de las concentraciones sanguíneas de fenilalanina. Los valores anormales se confirman por medio de análisis cuantitativo de los aminoácidos plasmáticos. Suele instituirse restricción dietética de la fenilalanina si sus concentraciones sanguíneas pasan de 250 μmol/L (4 mg/100 ml). El tratamiento consiste en administrar una dieta especial con poco contenido de este aminoácido y complementada con tirosina, puesto que esta última se convierte en un aminoácido esencial en la deficiencia de hidroxilasa de fenilalanina. Con este tratamiento las concentraciones plasmáticas del aminoácido causante del problema deben conservarse entre 120 y 360 μmol/L (2 y 6 mg/100 ml). Debe proseguirse con la restricción dietética y la vigilancia del paciente por tiempo indefinido. Algunos individuos con formas más leves de fenilcetonuria (concentración de fenilalanina menor de 1 200 μm en el momento de su presentación) ponen de manifiesto tolerancia creciente a las proteínas dietéticas y mejor control metabólico cuando se tratan con tetrahidrobiopterina (20 mg/kg/día), que es un cofactor esencial de la hidroxilasa de la alanina.

Varias de las mujeres con fenilcetonuria que se han tratado desde la lactancia llegarán a la edad adulta y podrán quedar embarazadas. Si no se controlan de manera estricta las concentraciones sanguíneas de fenilalanina en estas mujeres antes de la gestación y durante ésta, sus descendientes se encontrarán con un riesgo incrementado de experimentar defectos congénitos y microcefalia (*fenilcetonuria materna*). Después de nacer estos niños tendrán retraso mental y del crecimiento grave. Es posible minimizar los riesgos del embarazo si se prosigue durante toda la vida de la mujer afectada con la restricción dietética de fenilalanina y se garantiza la restricción enérgica de la ingestión de ésta dos meses antes de concebir y durante toda la gestación.

HOMOCISTINURIAS (HIPERHOMOCISTINEMIAS)

Las homocistinurias son siete trastornos diferentes desde los puntos de vista bioquímico y clínico (cuadro 358-1) caracterizados por aumento de las concentraciones sanguíneas y urinarias del aminoácido que contiene azufre, la homocistina.

La homocistinuria clásica, que es la más frecuente (1:200 000), es resultado de la actividad reducida de sintasa beta de cistationina **(fig. 358-1)**, enzima dependiente del fosfato de piridoxal que condensa a la homocisteína con serina para formar cistationina. En su mayoría, los pacientes que la sufren buscan asistencia médica entre los tres y los cinco años de edad con cristalinos luxados y retraso mental (cerca de la mitad de los casos). Algunos pacien-

CUADRO 358-1 TRASTORNOS HEREDITARIOS DEL METABOLISMO DE LOS AMINOÁCIDOS

Aminoácidos	Enfermedad	Enzima deficiente	Signos clínicos	Mecanismo de herencia[a]
Fenilalanina	Fenilcetonuria tipo I	Hidroxilasa de fenilalanina	Retraso mental, microcefalia, hipopigmentación de piel y cabello, eccema, "olor a ratón"	AR
	Fenilcetonuria tipo II	Reductasa de dihidropteridina	Retraso mental, hipotonía, espasticidad y mioclono	AR
	Fenilcetonuria tipo III	Sintasa de 6-piruvoil-tetrahidropterina	Distonía, deterioro neurológico, convulsiones, retraso mental	AR
	Deficiencia de GTP ciclohidrolasa I	Ciclohidrolasa de GTP I	Retraso mental, convulsiones, distonía, inestabilidad térmica	AR
	Deficiencia de carbinolamina deshidratasa	Deshidratasa de pterina-4α-carbinolamina	Hiperfenilalaninemia transitoria (benigna)	AR
Tirosina	Tirosinemia tipo I (hepatorrenal)	Hidrolasa de fumarilacetoacetato	Insuficiencia hepática, cirrosis, raquitismo, retraso del crecimiento, neuropatía periférica, olor a "calabaza hervida"	AR
	Tirosinemia tipo II (oculocutánea)	Tirosina transaminasa	Queratosis palmoplantar, erosiones corneales dolorosas con fotofobia, retraso mental (?)	AR
	Tirosinemia tipo III	Dioxigenasa de 4-hidroxifenilpiruvato	Hipertirosinemia con función normal del hígado y a veces retraso mental	AR
	Hawkinsinuria	Dioxigenasa de 4-hidroxifenilpiruvato	Incapacidad transitoria para el crecimiento, acidosis metabólica en la lactancia	AD
	Alcaptonuria	Oxidasa de ácido homogentísico	Ocronosis, artritis, ataque de válvulas cardiacas, calcificación de arterias coronarias	AR
	Albinismo (oculocutáneo)	Tirosinasa	Hipopigmentación de cabello, piel y fondo de ojo; pérdida visual; fotofobia	AR
	Albinismo (ocular)	Enzimas o transportadores diferentes	Hipopigmentación del fondo óptico, pérdida visual	AR, XL
	Distonía que reacciona a DOPA	Hidroxilasa de tirosina	Rigidez, hipotonía troncal, temblor, retraso mental	AR
GABA	4-hidroxibutírico aciduria	Deshidrogenasa de semialdehído succínico	Convulsiones, retraso mental, ataxia	AR
Triptófano	Triptofanuria	Se desconoce	Retraso mental, ataxia, fotosensibilidad cutánea	AR
	Hidroxicinureninuria	Cinureninasa	Retraso mental, espasticidad	AR
Histidina	Histidinemia	Liasa de histidina-amonio	Benigna	AR
	Urocanicoaciduria	Urocanasa	Benigna	AR
	Formiminoglutámico aciduria	Formiminotransferasa	A veces retraso mental	AR
Glicina	Encefalopatía por glicina	Separación de glicina (cuatro enzimas)	Convulsiones en lactancia, letargo, apnea, retraso mental profundo	AR
	Sarcosinemia	Deshidrogenasa de sarcosina	Benigna	AR
	Hiperoxaluria tipo I	Aminotransferasa de alanina: glioxilato	Nefrolitiasis de oxalato de calcio, insuficiencia renal	AR
	Hiperoxaluria tipo II	Deshidrogenasa de ácido D-glicérico/glioxilato reductasa	Nefrolitiasis de oxalato de calcio, insuficiencia renal	AR
Serina	Deficiencia de fosfoglicerato deshidrogenasa	Deshidrogenasa de fosfoglicerato	Convulsiones, microcefalia y retraso mental	AR
Prolina	Hiperprolinemia tipo I	Oxidasa de prolina	Benigna	AR
	Hiperprolinemia tipo II	Deshidrogenasa de Δ^1-pirrolina-5-carboxilato	Convulsiones por fiebre, retraso mental	AR
	Hiperhidroxiprolinemia	Oxidasa de hidroxiprolina	Benigna	AR
	Deficiencia de prolidasa	Prolidasa	Retraso mental leve, dermatitis crónica	AR
Metionina	Hipermetioninemia	Adenosiltransferasa de metionina	Por lo común benigna	AR
	Deficiencia de S-adenosilhomocisteína hidrolasa	Hidrolasa de S-adenosilhomocisteína	Hipotonía, retraso mental, arreflexia tendinosa, retraso de la mielinización	AR
	Deficiencia de glicina N-metiltransferasa	Metiltransferasa de glicina N	Mayor concentración de transaminasas hepáticas	AR
Homocistina	Homocistinuria	Sintasa beta de cistationina	Luxación de cristalino, vasculopatía trombótica, retraso mental, osteoporosis	AR
	Homocistinuria	Reductasa de 5,10-metilentetrahidrofolato	Retraso mental, anormalidades de la marcha y psiquiátricas, accidentes cerebrovasculares repetitivos	AR
	Homocistinuria	Sintasa de metionina (cblE, -G)	Retraso mental, hipotonía, convulsiones, anemia megaloblástica	AR
	Homocistinuria y metilmalonicoacidemia	Salida y metabolismo de vitamina B_{12} en lisosomas (cbl C, -D, -F)	Retraso mental, letargo, retraso del crecimiento, hipotonía, convulsiones y anemia megaloblástica	AR
Cistationina	Cistationinuria	Cistationinasa beta	Benigna	AR
Cistina	Cistinosis	Cistinosina CTNS (salida del lisosoma)	Síndrome de Fanconi renal, raquitismo, fotofobia, hipotonía e insuficiencia renal	AR
S-sulfo-L-cisteína	Sulfocisteinuria	Deficiencia de sulfato oxidasa o del cofactor molibdeno	Convulsiones, retraso mental, luxación de cristalinos	AR
Lisina	Hiperlisinemia, sacaropinuria	Sintasa de semialdehído aminoadípico alfa	Benigna	AR
	Convulsiones que dependen de piridoxina	L-Δ^1-piperideína-6-carboxilato deshidrogenasa	Convulsiones	AR

(continúa)

CUADRO 358-1 TRASTORNOS HEREDITARIOS DEL METABOLISMO DE LOS AMINOÁCIDOS *(CONTINUACIÓN)*

Aminoácidos	Enfermedad	Enzima deficiente	Signos clínicos	Mecanismo de herencia[a]
Lisina, triptófano	Acidemia cetoadípica alfa	Deshidrogenasa de ácido cetoadípico alfa	Benigna	?
	Glutaricacidemia tipo I	Deshidrogenasa de glutaril-CoA	Distonía y atetosis graves y progresivas; retraso mental leve	AR
	Glutaricacidemia tipo II	Flavoproteína de transferencia electrónica u oxidorreductasa de ETF: ubiquinona	Hipoglucemia, acidosis metabólica, olor a "pies sudados", hipotonía, miocardiopatía	AR
Ornitina	Atrofia gírica del coroides y la retina	Aminotransferasa de ornitina-δ	Miopía, nictalopía, pérdida de la visión periférica, cataratas, degeneración coriorretiniana	AR
Ciclo de la urea	Deficiencia de carbamilfosfato sintasa-1	Sintasa-1 de carbamilfosfato	Letargo que evoluciona al coma, inapetencia hacia las proteínas, retraso mental e hiperamoniemia	AR
	Deficiencia de *N*-acetilglutamato sintasa	Sintasa de *N*-acetilglutamato	Letargo que evoluciona al coma, inapetencia hacia las proteínas, retraso mental e hiperamoniemia	AR
	Deficiencia de ornitina transcarbamilasa	Transcarbamilasa de ornitina	Letargo que evoluciona al coma, inapetencia hacia las proteínas, retraso mental e hiperamoniemia	XL
	Citrulinemia tipo 1	Sintasa de argininosuccinato	Letargo que evoluciona al coma, inapetencia hacia las proteínas, retraso mental e hiperamoniemia	AR
	Argininosuccinicoacidemia	Liasa de argininosuccinato	Letargo que evoluciona al coma, inapetencia hacia las proteínas, retraso mental e hiperamoniemia, tricorrexis nudosa	AR
	Deficiencia de arginasa	Arginasa	Tetraparesia espástica, retraso mental e hiperamoniemia leve	AR
	Hiperornitidemia, hiperamoniemia y homocitrulinuria	Portador de ornitina y mitocondria ORNT1	Vómitos, letargo, retraso del crecimiento, retraso mental, confusión episódica, hiperamoniemia, intolerancia de proteínas	AR
	Citrulinemia tipo 2	Aspartato mitocóndrico/transportador de glutamato CTLN2	Colestasis intrahepática neonatal; en el adulto la sintomatología inicial incluye cambios conductuales repentinos, estupor, coma e hiperamoniemia	AR
Prolina, ornitina y arginina	Deficiencia de Δ^1-pirrolina-5-carboxilato sintasa	Sintasa de Δ^1-pirrolina-5-carboxilato	Hipotonía, convulsiones, neurodegeneración, neuropatía periférica, laxitud articular, hiperelasticidad cutánea, cataratas subcapsulares, hiperamoniemia	AR
Glutamina	Deficiencia de glutamina sintasa	Sintasa de glutamina	Malformaciones encefálicas, paquigiria, convulsiones, hipotonía, rasgos dismórficos	AR
Valina	Hipervalinemia	Aminotransferasa de valina	Vómito, fiebre, retraso del crecimiento, hipotonía	AR
	Deficiencia de isobutiril-CoA deshidrogenasa	Deshidrogenasa de isobutiril-CoA	Retraso del crecimiento, anemia y miocardiopatía dilatada (?)	AR
Leucina, isoleucina	Hiperleucina-isoleucinemia	Aminotransferasa de leucina-isoleucina	Convulsiones, retraso del crecimiento, retraso mental	?
Valina, leucina e isoleucina	Enfermedad de orina en jarabe de arce (deficiencia de E1α, E1β, E2, E3)	Deshidrogenasa de cetoácidos de cadena ramificada	Letargo, vómito, encefalopatía, convulsiones, retraso mental, olor a "jarabe de arce", intolerancia a proteínas	AR
Leucina	Isovalericoacidemia	Deshidrogenasa de isovaleril-CoA	Acidosis, cetosis, vómito, coma, hiperamoniemia, "olor a pies sudados", intolerancia a proteínas	AR
	3-metilcrotonil glicinuria	Carboxilasa de 3-metilcrotonil-CoA	Acidosis metabólica inducida por estrés, hipotonía, hipoglucemia, olor a "orina de gato"	AR
	3-metilglutaconicoaciduria de tipo I	Deficiencia de hidratasa de 3-metilconil-CoA	Acidosis inducida por estrés, retraso mental, hipotonía, hepatomegalia	AR
	3-hidroxi-3-metilglutaricoaciduria	Liasa de 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA	Hipoglucemia y acidosis hipocetósicas inducidas por estrés, encefalopatía, hiperamoniemia	AR
Isoleucina	2-metilbutiril-glicinuria	Deshidrogesasa de 2-metilbutiril-CoA	Acidosis metabólica/hipoglucemia inducidas por el ayuno	AR
	Deficiencia de deshidrogenasa de 2-metil-3-hidroxibutiril-CoA	Deshidrogenasa de 2-metil-3-hidroxibutiril-CoA	Regresión del desarrollo, convulsiones y rigidez a veces desencadenada por enfermedades	XL
	Deficiencia de 3-oxotiolasa	3-oxotiolasa	Acidosis y cetosis inducidas por el ayuno, vómito y letargo	AR
Valina, isoleucina, metionina y treonina	Acidemia propiónica (pccA, -B, -C)	Carboxilasa de propionil-CoA	Cetoacidosis metabólica, hiperamoniemia, hipotonía, letargo, coma, intolerancia de proteínas, retraso mental, hiperglicinemia	AR
	Deficiencia múltiple de carboxilasa/biotinidasa	Sintasa o biotinidasa de holocarboxilasa	Cetoacidosis metabólica, erupción difusa, alopecia, convulsiones, retraso mental	AR
	Metilmalonicoacidemia (mutasa, cb1A, -B, racemasa)	Metilmalonil-CoA mutasa/reductasa de racemasa o cobalamina/adenosiltransferasa	Cetoacidosis metabólica, hiperamoniemia, hipertonía, letargo, coma, intolerancia a proteínas, retraso mental, hiperglicinemia	AR

[a] AR, autosómico recesivo; XL, ligado a X; AD, autosómico dominante.
Nota: GTP, guanosina 5′-trifosfato (*guanosine 5′-triphosphate*); DOPA, dihidroxifenilalanina (*dihydroxyphenylalanine*); GABA, ácido aminobutírico gamma (*gamma-aminobutyric acid*); Cbl, cobalamina.

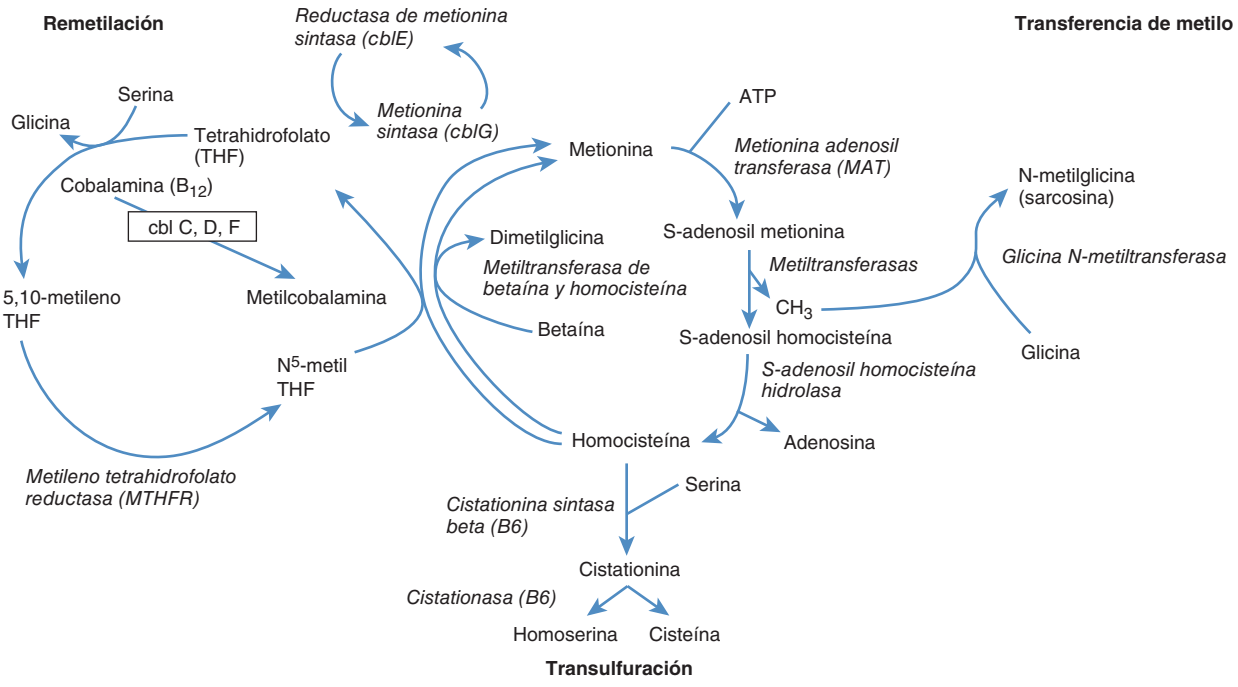

FIGURA 358-1. Vías, enzimas y coenzimas que intervienen en las homocistinurias. La metionina transfiere un grupo metilo durante su conversión en homocisteína. Los defectos en la transferencia del grupo metilo o en el metabolismo ulterior de homocisteína por parte de la cistationina-β-sintasa que depende del fosfato de piridoxal (vitamina B_6) aumentan los niveles plasmáticos de metionina. La homocisteína es transformada en metionina por remetilación; esta acción depende de la sintasa de metionina y en ella se necesitan metilcobalamina y ácido fólico. Las deficiencias de estas enzimas o la ausencia de cofactores se acompañan se valores menores o normales de metionina. En la vía alternativa es posible la remetilación de la homocisteína por la betaína:homocisteína metiltransferasa.

tes desarrollan aspecto marfanoide y pruebas radiográficas de osteoporosis. Pueden ocurrir en ellos durante el primer decenio de la vida complicaciones vasculares que ponen en peligro su supervivencia (afección de arterias coronarias, renales y cerebrales), y son las causas principales de la morbilidad y la mortalidad. La homocistinuria clásica se puede diagnosticar por medio de análisis de los aminoácidos sanguíneos, que muestra concentración elevada de metionina y presencia de homocistina libre. También está muy elevada la homocisteína plasmática total (por lo general más de 100 μ*M*). El tratamiento consiste en una dieta especial en la que se restringen las proteínas y la metionina y que se complementa con cistina. En cerca de la mitad de estos pacientes la administración de piridoxina por vía oral (25 a 500 mg/día) produce disminución de la concentración plasmática de metionina y de la concentración de homocistina en los líquidos corporales. Es necesario prevenir la deficiencia de folato por medio de complementación adecuada con éste. La betaína es también eficaz para reducir las concentraciones de homocistina en los pacientes que no reaccionan a la piridoxina.

Las otras formas de homocistinuria son resultado de un trastorno de la remetilación de la homocisteína hasta metionina. Las causas de lo anterior es la sintasa de metionina defectuosa o la disponibilidad reducida de dos cofactores esenciales, 5-metiltetrahidrofolato y metilcobalamina (metil-vitamina B_{12}).

El término *hiperhomocisteinemia* se refiere a la concentración plasmática total elevada de homocisteína con aumento de la homocistina libre (forma disulfúrica) o sin éste. Se encuentra hiperhomocisteinemia, en ausencia de homocistinuria importante, en algunos heterocigotos para los defectos genéticos mencionados con anterioridad o en los homocigotos para las variantes más leves. Se observan también cambios de las concentraciones de homocisteína con el paso de la edad, en mujeres posmenopáusicas, en pacientes con insuficiencia renal, hipotiroidismo, leucemias o psoriasis y durante el tratamiento con fármacos como metotrexato, óxido nitroso, isoniazida y algunos fármacos antiepilépticos. La homocisteína actúa como aterógeno y trombofílico. El aumento de la concentración plasmática total de homocisteína representa un factor de riesgo independiente de arteriopatía coronaria, cerebral y periférica así como de trombosis venosa profunda (cap. 235). La homocisteína tiene sinergia con la hipertensión y el tabaquismo y es aditiva con otros factores de riesgo que predisponen a la enfermedad arterial periférica. Por añadidura, la hiperhomocisteinemia y las deficiencias de folato y vitamina B_{12} se han acompañado de aumento del riesgo de defectos del tubo neural en los fetos de mujeres embarazadas con estos problemas. Los complementos vitamínicos reducen con eficacia las concentraciones plasmáticas de homocisteína en estos casos.

ALCAPTONURIA

La alcaptonuria es una enfermedad rara (frecuencia de 1:200 000) del catabolismo de la tirosina en la que la deficiencia de 1,2-dioxigenasa de homogentisato (conocida también como *oxidasa del ácido homogentísico*) que produce excreción de grandes cantidades de ácido homogentísico en la orina y acumulación de pigmento oxidado de este ácido en los tejidos conjuntivos (*ocronosis*). La alcaptonuria puede pasar inadvertida hasta la edad madura, época en la que se desarrolla artropatía degenerativa. Antes de llegar esta etapa, cerca de la mitad de los pacientes podrían haberse diagnosticado por el oscurecimiento de su orina. Suelen desarrollar, después de los 30 años de edad, focos de pigmento escleral gris pardusco y oscurecimiento generalizado de la oreja (concha, antehélix y finalmente, hélix). También desarrollan con gran frecuencia dorsalgia baja entre los 30 y los 40 años de edad. La *artritis ocronótica* se manifiesta por dolor, rigidez y cierta limitación de los movimientos en caderas, rodillas y hombros. La artritis aguda puede dar la impresión de artritis reumatoide, pero suelen encontrarse indemnes las articulaciones pequeñas. Ocurre pigmentación de válvulas cardiacas, laringe, membranas timpánicas y piel y algunos pacientes desarrollan cálculos renales o prostáticos. En los pacientes de mayor edad está aumentada la frecuencia de enfermedad cardiovascular degenerativa. Debe sospecharse este diagnóstico en todas las personas que desarrollen oscurecimiento de la orina hasta llegar al ennegrecimiento de ésta. El ácido homogentísico contenido en la orina se identifica por medio de análisis de ácidos orgánicos urinarios o una prueba colorimétrica específica. La artritis ocronótica se trata de manera sintomática (cap. 326). Carecen de eficacia el ácido ascórbico y la restricción de proteínas para reducir la producción de ácido homogentísico. En contraste, la nitisona [2-(2-nitro-4-trifluorometilbenzoil)-1,3-ciclohexanodiona], fármaco empleado para tratar la tirosinemia de tipo I, reduce la excreción urinaria de ácido homogentísico y en conjunto con una dieta baja en proteínas, podría prevenir las complicaciones de la alcaptonuria a largo plazo.

DEFECTOS EN EL CICLO DE LA UREA

El amoniaco en exceso generado a partir del nitrógeno proteínico es eliminado por el ciclo de la urea, mediado por enzimas y transportadores (cuadro 358-1). La ausencia total de cualquiera de las enzimas suele originar hiperamoniemia profunda en neonatos, en tanto que en adultos a veces se identifican variantes menos graves. La acumulación de amoniaco y glutamina origina edema encefálico y efectos tóxicos directos en las neuronas. Las deficiencias en las enzimas del ciclo de la urea individualmente son raras, pero en forma de grupo pueden afectar incluso a uno de cada 25 000 individuos. El mecanismo de

herencia incluye rasgos autosómicos recesivos, con excepción de la deficiencia de ornitina transcarbamilasa, que está ligada a X. Los hepatocitos de mujeres con esta deficiencia expresan el alelo normal o el mutante por inactivación del X aleatoria y quizá no puedan eliminar el amoniaco en exceso, si predominan las células mutantes.

Los lactantes con los defectos clásicos del ciclo de urea desde el primer al cuarto días de vida, tienen que recibir atención médica porque rechazan el alimento y muestran letargo que evoluciona al coma y la muerte. Las deficiencias más leves de enzimas tienen como sintomatología inicial inapetencia de proteínas, vómito repetitivo, migrañas, oscilaciones del ánimo, fatiga crónica, irritabilidad y desorientación que a veces evoluciona al coma. Las mujeres con deficiencia de ornitina transcarbamilasa desde el momento en que nacen pueden presentar síntomas, por una combinación de ayuno involuntario y estrés que facilite el catabolismo. Para realizar el diagnóstico se necesita medir en el plasma amoniaco y aminoácidos y en la orina, ácido orótico y ello será útil para diferenciar entre la deficiencia de ornitina transcarbamilasa, de la de sintasa-1 de carbamil fosfato y de la de sintasa de N-acetilglutamato. La hiperamoniemia también puede ser causada por alguna hepatopatía de cualquier origen y acidemias orgánicas, así como defectos de la oxidación de ácidos grasos (estas dos entidades se excluyen por el análisis de ácidos orgánicos en orina y el perfil de acilcarnitina plasmática).

Rx DEFECTOS EN EL CICLO DE LA UREA

El tratamiento se orienta a interrumpir el catabolismo y la producción de amoniaco, por medio del aporte de calorías adecuadas (en la forma de soluciones con glucosa y lípidos por vía intravenosa en el comatoso) y si es necesario, insulina. El exceso de nitrógeno se elimina por la aplicación intravenosa de fenilacetato y benzoato (0.25 g/kg de peso para la dosis de preparación y más tarde en venoclisis en un lapso de 24 h), donde se conjugan con glutamina y glicina, respectivamente y forman fenilacetilglutamina y ácido hipúrico, moléculas hidrosolubles que pueden excretarse fácilmente por la orina. La arginina (200 mg/kg/día) se torna un aminoácido esencial (excepto en la deficiencia de arginasa) y hay que administrarla por vía endovenosa para reanudar la síntesis de proteína. Si con las medidas anteriores no disminuye la concentración de amoniaco habrá que iniciar a breve plazo hemodiálisis. El tratamiento a largo plazo consiste en una dieta con restricción proteínica y suplementos de fenilbutirato (un precursor de sabor más agradable, del fenilacetato), arginina o citrulina, según el diagnóstico específico. Habrá que pensar en el trasplante de hígado en sujetos con defectos graves del ciclo de la urea, que son difíciles de controlar con medidas médicas.

La hiperamoniemia por la deficiencia funcional en la sintasa de glutamina se observa a veces en personas que reciben quimioterapéuticos contra diversos cánceres o son receptoras de órganos sólidos en trasplante. Se ha logrado rescatar satisfactoriamente de la hiperamoniemia a varios de estos pacientes y para ello se ha utilizado el protocolo descrito al exponer los defectos en el ciclo de la urea.

LECTURAS ADICIONALES

Levy HL et al: Efficacy of sapropterin dihydrochloride (tetrahydrobiopterin, 6R-BH4) for reduction of phenylalanine concentration in patients with phenylketonuria: A phase III randomised placebo controlled study. Lancet 370(9586):504, 2007

Mudd SH et al: Disorders of transulfuration, in *The Molecular & Metabolic Bases of Inherited Disease*, 8th ed., CR Scriver et al (eds). New York, McGraw-Hill, 2001, pp 2007–2056 *www.OMMBID.com*

Muntau AC et al: Tetrahydrobiopterin as an alternative treatment for mild phenylketonuria. N Engl J Med 347:2122, 2002

Nyhan WL et al: *Atlas of Metabolic Diseases*. London, Hodder Education, 2005

Phornphutkul C et al: Natural history of alkaptonuria. N Engl J Med 347:2111, 2002

Tuchman M et al: Hepatic glutamine synthetase deficiency in fatal hyperammonemia after lung transplantation. Ann Intern Med 127:446, 1997

359 Defectos hereditarios del transporte a través de las membranas

Nicola Longo

Existen transportadores específicos que regulan el paso de una gran variedad de sustancias a través de las membranas celulares. Algunas clases de sustratos son aminoácidos, azúcares, cationes, aniones, vitaminas y agua. El número de trastornos hereditarios del transporte a través de las membranas sigue incrementándose gracias a la identificación de nuevos transportadores y a que han quedado en claro las bases moleculares de las enfermedades cuya fisiopatología no se conocía con anterioridad. Los primeros trastornos del transporte identificados afectaban al intestino y al riñón, pero en la actualidad se ha comprobado que los procesos del transporte son esenciales para el funcionamiento normal de todos los órganos. Se han identificado mutaciones en las moléculas transportadoras en trastornos de corazón, músculo, encéfalo y órganos endocrinos y sensoriales **(cuadro 359-1)**. En este capítulo se presentan los defectos hereditarios que trastornan el transporte de aminoácidos seleccionados que pueden presentarse en adultos como ejemplos de las anormalidades que se han identificado; los no mencionados aquí se tratan en otras partes de esta obra.

CISTINURIA

La cistinuria (frecuencia de uno por cada 10 000 a uno por cada 15 000 recién nacidos vivos) es un trastorno autosómico recesivo causado por defectos en las moléculas transportadoras del borde apical en cepillo de las células del túbulo renal proximal y del intestino delgado. Se caracteriza por resorción trastornada y excreción urinaria excesiva de los aminoácidos dibásicos lisina, arginina, ornitina y cistina. Como la cistina es poco soluble, su excreción en cantidades excesivas predispone a la formación de cálculos renales, ureterales y vesicales. Estos cálculos son los causantes de los signos y síntomas del trastorno.

Son dos las variantes de la cistinuria. Los homocigotos para ambas variantes tienen una excreción urinaria elevada de cistina, lisina, arginina y ornitina. Los heterocigotos de tipo I tienen aminoácidos urinarios normales, en tanto que los heterocigotos que no son de tipo I (antes de tipos II y III) tienen una excreción urinaria moderadamente incrementada de cada uno de los cuatro aminoácidos. El gen para la cistinuria de tipo I (*SLC3A1*, cromosoma 2p16.3) codifica a una glucoproteína de membrana. La cistinuria que no es de tipo I se debe a mutaciones en el gen *SLC7A9* (cromosoma 19q13) que codifica al transportador de aminoácidos $b^{0,+}$. La glucoproteína codificada por *SLC3A1* favorece el procesamiento correcto del transportador de membrana $b^{0,+}$, lo que explica por qué las mutaciones en dos genes diferentes producen una enfermedad semejante.

Los cálculos de cistina constituyen 1 a 2% del total de cálculos de las vías urinarias, pero son los más frecuentes en niños. Los homocigotos para la cistinuria excretan con regularidad 2 400 a 7 200 µmol (600 a 1 800 mg) de cistina cada 24 h. Como la solubilidad máxima de la cistina en los límites fisiológicos del pH urinario de 4.5 a 7.0 es de aproximadamente 1 200 µmol/L (300 mg/L) es necesario que la cistina se diluya en 2.5 a 7 L de agua para prevenir la cristaluria de este aminoácido. La formación de cálculos suele manifestarse en el segundo o el tercer decenio de la vida, pero puede ocurrir también durante el primer año de ésta. Los síntomas y signos son los típicos de la litiasis urinaria (urolitiasis): hematuria, dolor en el flanco, cólico renal, uropatía obstructiva e infección (cap. 281). La urolitiasis recurrente puede terminar en insuficiencia renal progresiva.

La cistinuria se sospecha después de observar los cristales hexagonales típicos en el sedimento de la orina acidificada, concentrada y enfriada o después de efectuar una prueba urinaria del nitroprusiato. El análisis cuantitativo de los aminoácidos urinarios confirma el diagnóstico de cistinuria al poner de manifiesto excreción selectiva excesiva de cistina, lisina, arginina y ornitina. La cuantificación es importante para distinguir entre los heterocigotos y los homocigotos y para vigilar la excreción de cistina libre durante el tratamiento.

El tratamiento tiene como finalidad prevenir la formación de cristales de cistina mediante incremento del volumen urinario y conservación del pH de la orina en el lado alcalino. Es esencial que el paciente ingiera más de 4 L de agua/día y el volumen óptimo es de 5 a 7 L/día. La concentración urinaria de cistina debe ser menor de 1 000 µmol/L (250 mg/L). La ingestión diaria de líquido para conservar esta dilución de la cistina excretada debe espaciarse durante 24 h, con ingestión de una tercera parte del volumen total entre la hora de acostarse y las 3:00 horas. La solubilidad de la cistina se incrementa de manera notable cuando el pH está por arriba de 7.5 y puede ser terapéutica la alcalinización urinaria (con bicarbonato o citratos de potasio). La penicilamina (1 a 3 g/día) y la tiopronina (mercaptopropionilglicina alfa, 800 a 1 200 mg/día

CUADRO 359-1 TRASTORNOS GENÉTICOS DEL TRANSPORTE DE LA MEMBRANA (EJEMPLOS ESCOGIDOS)

Clase de sustancia y de trastorno	Sustratos individuales	Tejidos en que se manifiesta el defecto de transporte	Defecto molecular	Principales manifestaciones clínicas	Mecanismo
Aminoácidos					
Cistinuria	Cistina, lisina, arginina, ornitina	Túbulo renal proximal, mucosa de yeyuno	Transportador dibásico-cistina compartido SLC3A1, SLC7A9	Litiasis renal de cistina	AR
Aminoaciduria dibásica	Lisina, arginina, ornitina	Túbulo renal proximal, mucosa de yeyuno	Transportador dibásico SLC7A7	Tipo I: benigna Tipo II: intolerancia a proteína, hiperamoniemia, retraso	AR
Enfermedad de Hartnup	Aminoácidos neutros	Túbulo renal proximal, mucosa de yeyuno	Transportador de aminoácidos neutros SLC6A19	Aminoaciduria neutra constante, síntomas intermitentes de pelagra	AR
Malabsorción de metionina	Metionina	Mucosa de yeyuno	Transportador de metionina	Cabello canoso, retraso mental, convulsiones, ataques hiperpneicos, edema	Probable AR
Histidinuria	Histidina	Túbulo renal proximal, mucosa de yeyuno	Transportador de histidina	Retraso mental	AR
Iminoglicinuria	Glicina, prolina, hidroxiprolina	Túbulo renal proximal, mucosa de yeyuno	Transportador de glicina-iminoácidos compartido	Ninguno	AR
Dicarboxilicaminoaciduria	Ácidos glutámico y aspártico	Túbulo renal proximal, mucosa de yeyuno	Transportador de aminoácidos dicarboxílicos compartido	Ninguno	Probable AR
Cistinosis	Cistina	Membranas lisosómicas	Transportador de cistina lisosómica	Insuficiencia renal, hipotiroidismo, ceguera	AR
Hexosas					
Malabsorción de glucosa-galactosa	D-glucosa D-galactosa	Túbulo renal proximal, mucosa de yeyuno	Transportador de glucosa que depende de sodio/galactosa SGLT1	Diarrea acuosa con el consumo de glucosa, lactosa, sacarosa o galactosa	AR
Defecto en el transporte de glucosa	D-glucosa	En cualquier parte de la barrera hematoencefálica	Transportador de glucosa facilitador GLUT1	Convulsiones, retraso mental	AD
Síndrome de Fanconi-Bickel	D-glucosa	Hígado, riñones, páncreas, intestinos	Transportador de glucosa facilitador GLUT2	Retraso del crecimiento, raquitismo, glucogenosis hepatorrenal, hipoglucemia e hiperglucemia	AR
Uratos					
Hipouricemia	Ácido úrico	Túbulo renal proximal	Transportador de uratos SLC22A12	Hipouricemia, urolitiasis de ácido úrico	AR
Aniones					
Cloridorrea congénita	Cloruro, sulfato	Mucosa del íleon y el colon	Intercambiador de Cl^-/HCO_3^- (DRA)	Polihidramnios, diarrea acuosa, mayor cantidad de cloruro en heces, alcalosis metabólica con depleción volumétrica, hiperaldosteronismo	AR
Enfermedad de Dent, raquitismo hipofosfatémico recesivo ligado al X y nefrocalcinosis	Cloruro, fosfato	Túbulo renal proximal	Conducto de Cl- regulado por voltaje CLCN5	Proteinuria, hipercalciuria, calcinosis, nefrolitiasis, raquitismo	XL
Cationes					
Hipoglucemia hiperinsulinémica	Potasio	Células pancreáticas beta	Receptor de sulfonilurea SUR1, conducto de K^+ KCNJ11	Hipoglucemia e hiperinsulinemia neonatales	AR
Epilepsia neonatal familiar benigna	Potasio	Encéfalo	Conductos de K^+ regulados por voltaje KCNQ2, KCNQ3	Convulsiones del neonato y desarrollo normal	AD
Agua					
Diabetes insípida nefrógena de tipo 2	Agua	Túbulo colector renal	Acuaporina 2 (conducto de agua)	Poliuria, deshidratación, hipostenuria	AR
Vitaminas					
Anemia megaloblástica que reacciona a tiamina	Tiamina	Distribución muy amplia	Transportador de tiamina SLC19A2	Anemia megaloblástica, hipoacusia, diabetes mellitus	AR
Otros					
Deficiencia de carnitina	Carnitina	Riñones, músculos, corazón	Transportador de carnitina OCTN2	Hipoglucemia hipocesótica, miocardiopatía, hipotonía	AR
Deficiencia de creatina	Creatina	Encéfalo	Transportador de creatina SLC6A8	Retraso mental, convulsiones, hipotonía	XL

Nota: AR, autosómico recesivo; AD, autosómico dominante; XL, recesivo ligado al X.

repartidos en cuatro dosis) experimentan intercambio de sulfhidrilo y disulfuro con la cistina para formar disulfuros mixtos. Como estos disulfuros son mucho más solubles que la cistina, el tratamiento farmacológico puede prevenir los cálculos o promover su disolución. La penicilamina puede tener efectos adversos importantes, por lo que debe reservarse para los pacientes que no reaccionan a la hidratación nada más o que se encuentran en una categoría de alto riesgo (p. ej., un solo riñón, insuficiencia renal). Si fracasa el tratamiento médico son eficaces contra muchos de los cálculos métodos como la litotripsia con onda de choque, la ureteroscopia y la nefrolitotomía percutánea. En caso de que haya cálculos complejos con forma de asta de ciervo o si la persona tiene anormalidades de riñones o uréteres, se puede considerar la posibilidad de una cirugía urológica abierta. A veces el individuo evoluciona a insuficiencia renal y requiere trasplante renal.

AMINOACIDURIA DIBÁSICA

Este trastorno se caracteriza por un defecto de la resorción tubular renal de los tres aminoácidos dibásicos lisina, arginina y ornitina, pero *no* de cistina. Existen dos variantes que se transmiten como rasgos autosómicos recesivos. En la forma común de aminoaciduria dibásica (tipo II), llamada también *intolerancia a las proteínas lisinúricas*, los homocigotos manifiestan transporte intestinal defectuoso de aminoácidos dibásicos así como pérdidas renales de éstos en cantidades excesivas. Esta enfermedad es frecuente en Finlandia (uno de cada 60 000 recién nacidos), el sur de Italia y Japón y rara en otros sitios. El defecto del transporte afecta a la porción basolateral más que luminal de la membrana y se acompaña de trastornos del ciclo de la urea. El gen defectuoso (*SLC7A7,* cromosoma 14q11.2) codifica a un transportador de membrana único, y^+LAT, que se combina con la cadena pesada de la glucoproteína 4F2 de la superficie celular para formar el transportador independiente de sodio completo y^+L.

Las manifestaciones se relacionan con las pérdidas de ornitina, arginina y lisina. Los afectados manifiestan la enfermedad durante la infancia con hepatoesplenomegalia, intolerancia a las proteínas y crisis de intoxicación con amoniaco. Los pacientes de mayor edad pueden manifestar su trastorno con osteoporosis grave, trastorno de la función renal y cambios intersticiales en los pulmones. Están reducidas las concentraciones plasmáticas de lisina, arginina y ornitina, en tanto que se encuentra incrementada la excreción urinaria de lisina y ácido orótico. Puede desarrollarse hiperamoniemia después de la ingestión de grandes cantidades de proteínas o cuando ocurre infección, probablemente como consecuencia de las cantidades insuficientes de arginina y ornitina para conservar funcionando apropiadamente el ciclo de la urea. Los aspectos clínicos se han atribuido a la hiperamonemia, a cantidades insuficientes de lisina para la síntesis adecuada de proteínas durante el crecimiento y a producción disminuida de óxido nítrico a causa de la deficiencia de arginina.

El tratamiento consiste en restricción de las proteínas de la dieta y complementación con citrulina (2 a 8 g/día), aminoácido neutro que brinda energía al ciclo de la urea cuando se metaboliza hasta arginina y ornitina. La enfermedad pulmonar reacciona al tratamiento con glucocorticoides o lavado broncoalveolar en algunos pacientes. Las mujeres con intolerancia a la proteína lisinúrica y que se embarazan tienen un mayor peligro de anemia, toxemia y complicaciones hemorrágicas en el parto; se pueden reducir con tratamiento nutricional y control de la tensión arterial; los fetos pueden tener retraso del crecimiento intrauterino pero su función neurológica es normal.

ENFERMEDAD DE HARTNUP

La enfermedad de Hartnup (frecuencia de uno de cada 24 000 recién nacidos) es un trastorno autosómico recesivo caracterizado por lesiones cutáneas parecidas a las de la pelagra, manifestaciones neurológicas variables y aminoaciduria aromática. Se excretan en la orina alanina, serina, treonina, valina, leucina, isoleucina, fenilalanina, tirosina, triptófano, glutamina, asparagina e histidina en cantidades cinco a 10 veces superiores a lo normal y es defectuoso el transporte intestinal de estos mismos aminoácidos. El transportador defectuoso de aminoácidos neutros, B°AT1 codificado por el gen *SLC6A19* en el cromosoma 5p15, se localiza en la membrana apical de las células de túbulos renales y del intestino.

Las manifestaciones clínicas son resultado de deficiencia nutricional del aminoácido esencial triptófano causada por su malabsorción intestinal y renal y de niacina, que se deriva en parte del metabolismo del triptófano. Sólo desarrollan un síndrome del tipo de la pelagra algunos pacientes que tienen los datos químicos de este trastorno, lo que implica que las manifestaciones dependen de otros factores además del defecto del transporte. Debe sospecharse de enfermedad de Hartnup en todo paciente que manifieste datos clínicos de la pelagra pero sin antecedentes de deficiencia dietética de niacina (cap. 71). Las manifestaciones neurológicas y psiquiátricas varían desde ataques de ataxia cerebelosa y labilidad emocional leve hasta delirio franco y suelen acompañarse de exacerbaciones de una erupción cutánea eccematoide eritematosa. Provocan recaída clínica la fiebre, luz del sol, estrés y tratamiento con sulfonamidas. El diagnóstico se establece al identificar la aminoaciduria neutra, que no ocurre en la deficiencia de niacina. El tratamiento tiene como finalidad restituir la niacina y consiste en una dieta con abundantes proteínas y complementación diaria con nicotinamida (50 a 250 mg).

LECTURAS ADICIONALES

Broer S, Wagner CA: *Membrane Transporter Diseases. Molecular Bases of Inherited Transport Defects*. New York, Kluver Academic/Plenum, 2003, 1–390

Kleta R et al: Mutations in SLC6A19, encoding B°AT1, cause Hartnup disorder. Nat Genet 36:999, 2004

Palacin M et al: The genetics of heteromeric amino acid transporters. Physiology (Bethesda) 20:112, 2005

Seow HF et al: Hartnup disorder is caused by mutations in the gene encoding the neutral amino acid transporter SLC6A19. Nat Genet 36:1003, 2004

SECCIÓN 1 DIAGNÓSTICO DE LAS ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS

360 Mecanismos de las enfermedades neurológicas

Stephen L. Hauser, M. Flint Beal

El sistema nervioso del ser humano es el órgano de la conciencia, del conocimiento, de la ética y del comportamiento; de las estructuras conocidas, es la más complicada. Una tercera parte de los 35 000 genes que codifican el genoma humano se expresan en el sistema nervioso. Todo cerebro maduro está compuesto por 100 000 millones de neuronas, varios miles de millones de axones y dendritas y más de 10^{15} sinapsis. Las neuronas viven dentro de un denso parénquima de células de la neuroglia multifuncional y sintetizan mielina, mantienen la homeostasis y regulan las respuestas inmunitarias. Ante este trasfondo de complejidad, los logros de la neurociencia molecular han sido extraordinarios. En este capítulo se revisan temas escogidos de la neurobiología que ofrecen una base para la comprensión de los mecanismos fundamentales que subyacen en las enfermedades neurológicas.

NEUROGENÉTICA

El campo de la neurología se ha visto transformado por los conceptos modernos de genética molecular (cap. 62). Se han identificado más de 350 genes que causan enfermedades y se ha hecho una cartografía genética de más de 1 000 enfermedades neurológicas, en varios cromosomas. La mayor parte de ellas representan mutaciones muy penetrantes que originan cuadros neurológicos raros; otra posibilidad sería que constituyen causas monogénicas raras de fenotipos comunes. Ejemplos de esto último son las mutaciones de la proteína precursora de amiloide en la enfermedad familiar de Alzheimer; la proteína tau de microtúbulos (*microtubule-associated protein tau*, MAPT) en la demencia frontotemporal y la sinucleína α en la enfermedad de Parkinson. Estos descubrimientos han revestido extraordinaria importancia porque el gen mutado en el padecimiento familiar suele codificar una proteína que también participa en la patogenia (aunque no mutada) de la forma esporádica típica. El mecanismo común consiste en un procesamiento desordenado y, al final, en la agregación de la proteína, lo que conduce a la muerte celular (véase "Agregación proteínica y neurodegeneración", más adelante en este capítulo).

Hay un gran optimismo porque enfermedades genéticas complejas, causadas por combinaciones de factores genéticos y ambientales, se volvieron problemas tratables. La creación de nuevas estrategias genéticas, como el mapeo de haplotipos para identificar de manera eficiente las variantes en todo el genoma, junto con los progresos en la secuenciación ultrarrápida, comienzan a definir, aunque en forma incompleta, variantes genéticas penetrantes que modifican la susceptibilidad a la expresión de enfermedades complejas o que influyen en ella, como la degeneración macular de tipo senil, la diabetes mellitus de tipo 2 y la enfermedad de Alzheimer.

No todas las enfermedades de origen genético del sistema nervioso son causadas por cambios sencillos en la secuencia lineal de nucleótidos de los genes. A medida que se defina con mayor detalle la arquitectura compleja del genoma humano, es posible que se identifiquen muchos trastornos que surgen a consecuencia de alteraciones en el número de copias de los genes ("efectos de dosis génica") que son resultado del cruzamiento desigual. Las primeras enfermedades identificadas provenientes del número de copias fueron la de Charcot-Marie-Tooth tipo 1A (CMT1A) por duplicación del gen que codifica la proteína PMP22 de mielina y la deleción recíproca del gen que origina la posibilidad hereditaria de que surja parálisis por presión (*hereditary neuropathy with liability to pressure palsies*, HNPP) (cap. 379). Los efectos de la dosis génica tienen índole causal en algunos casos de enfermedad de Parkinson (sinucleína α), la de Alzheimer (proteína precursora de amiloide), la atrofia de músculos espinales (motoneurona 2 superviviente) y el síndrome desmielinizante de Pelizaeus-Merzbacher (proteína proteolípida 1); la leucodistrofia de comienzo tardío (laminina B1) y diversas enfermedades del desarrollo del sistema nervioso. En la actualidad ha quedado claro que las variaciones del número de copias contribuyen en forma sustancial a la variación del genoma humano normal en cuanto a innumerables genes que intervienen en la función neurológica, la regulación del crecimiento celular y también la del metabolismo. Asimismo es posible que los efectos de la dosis génica influyan en muchos fenotipos conductuales, trastornos de aprendizaje y diversas variantes del autismo.

Otro terreno en que se realiza investigación activa es el de las variaciones de empalme y su contribución a las enfermedades del sistema nervioso. El *empalme alternativo* es la inclusión de combinaciones distintas de exones en mRNA maduro, lo que da lugar a la posibilidad de que existan diferentes productos proteínicos codificados por un solo gen. El empalme alternativo constituye un mecanismo esencial para la generación de fenómenos complejos y variables, y al parecer surge muy a menudo en el sistema nervioso y modifica procesos fundamentales como los receptores de neurotransmisores y los canales iónicos. Ahora se sabe que muy diversas enfermedades son consecuencia de alteraciones en el empalme alternativo. La mayor inclusión de transcritos que contienen 10 exones de MAPT puede originar demencia frontotemporal. El empalme aberrante también contribuye a la patogenia de distrofias musculares de Duchenne, miótica y fascioescapulohumeral; a la ataxia telangiectasia; a la neurofibromatosis; a algunas ataxias hereditarias, y al síndrome de X frágil, entre otros trastornos. También es posible que variaciones sutiles en el empalme influyan en muchos trastornos complejos desde el punto de vista genético. En fecha reciente se supo que una variante de empalme de la cadena α del receptor de interleucina 7, que ocasionaba la producción de un receptor más soluble y menos unido a la membrana, se vinculaba con la susceptibilidad de padecer esclerosis múltiple (*multiple sclerosis*, MS) en diferentes poblaciones.

La *epigenética* se ocupa de los mecanismos por los que es posible modular en forma muy precisa los niveles de expresión génica, no por variaciones en la secuencia primaria del DNA, sino más bien por alteraciones posgenómicas en la estructura del DNA y de la cromatina, situación que influye en la forma, el momento y el sitio donde se expresan los genes. Entre los mediadores fundamentales de todos estos episodios está la metilación del DNA, así como la metilación y la acetilación de proteínas histónicas que interactúan con el DNA nuclear para formar cromatina. Al parecer, los procesos epigenéticos muestran actividad dinámica incluso en neuronas posmitóticas. El *sellado genómico* es un rasgo epigenético que aparece en algún subgrupo de genes en que la expresión predominante de un alelo depende de su progenitor. Ejemplos clásicos de trastornos del sellado son las enfermedades características del desarrollo neurológico, como el síndrome de Prader-Willi (retraso mental leve y anomalías endocrinas) y el síndrome de Angelman (atrofia cortical, desmielinización cerebelosa y pérdida de células de Purkinje), en los cuales sus características propias dependen del origen, es decir, si está afectada alguna copia paterna o materna del cromosoma de la región genética crítica 15q11-13. Es posible que la expresión alélica preferente, causada por el sellado, la resistencia a la desactivación del cromosoma X u otros mecanismos, intervenga de manera decisiva en la aparición de comportamientos complejos, así como en la susceptibilidad a muchas enfermedades del sistema nervioso y psiquiátricas.

CANALES IÓNICOS Y CANALOPATÍAS

El potencial de reposo de las neuronas y los potenciales de acción encargados de la conducción de los impulsos se generan mediante corrientes y canales iónicos. Gran parte de los canales iónicos se comportan como una puerta, lo que quiere decir que pueden cambiar su conformación y estar abiertos o cerrados a la conducción de iones. Cada canal iónico se distingue de los demás por los iones específicos que conduce, por su cinética y por si detectan de manera directa el voltaje, están ligados a receptores de neurotransmisores u otros ligandos como las neurotropinas, o están activados por segundos mensajeros. Las diferentes características de los canales iónicos proporcio-

CUADRO 360-1 EJEMPLOS DE CANALOPATÍAS NEUROLÓGICAS

Categoría	Enfermedad	Tipo de canal	Gen mutado	Referencia en el capítulo
Genéticas				
Ataxias	Ataxia episódica 1	K	*KCNA1*	368
	Ataxia episódica 2	Ca	*CACNL1A*	
	Ataxia espinocerebelosa 6	Ca	*CACNL1A*	
Migraña	Migraña hemipléjica familiar 1	Ca	*CACNL1A*	15
	Migraña hemipléjica familiar 2	Na	*SCN1A*	
Epilepsia	Convulsiones familiares neonatales benignas	K	*KCNQ2, KCNQ3*	363
	Epilepsia generalizada con convulsiones de origen febril	Na	*SCN1B*	
Parálisis periódicas	Parálisis hiperpotasiémica periódica	Na	*SCN4A*	382
	Parálisis hipopotasiémica periódica	Ca	*CACNL1A3*	
Miotonía	Miotonía congénita	Cl	*CLCN1*	382
	Paramiotonía congénita	Na	*SCN4A*	
Sordera	Síndrome de Jorvell y Lange-Nielsen (sordera, prolongación del intervalo QT y arritmias)	K	*KCNQ1, KCNE1*	30
	Sordera progresiva dominante autosómica	K	*KCNQ4*	
Autoinmunitarias				
Paraneoplásica	Encefalitis límbica	Kv1	—	97
	Neuromiotomía adquirida	Kv1	—	97
	Ataxia cerebelosa	Ca (tipo P/Q)	—	97
	Síndrome de Lambert-Eaton	Ca (tipo P/Q)	—	97

nan una manera de modular la excitabilidad neuronal en forma precisa, tanto en el nivel celular como subcelular. Los trastornos de los canales iónicos (llamados también canalopatías) son causa de un número cada vez mayor de enfermedades del sistema nervioso **(cuadro 360-1)**. Muchas se deben a mutaciones en los genes de un canal iónico y son causados por autoanticuerpos contra las proteínas de dicho canal. Un ejemplo es la epilepsia, un síndrome de diversas causas que se caracteriza por la presencia de descargas repetidas y sincrónicas de los potenciales de acción neuronales. Los potenciales de acción casi siempre se generan mediante la abertura de los canales del sodio y la consiguiente entrada de iones sodio a favor del gradiente de concentración intracelular. La despolarización de la membrana neuronal abre los canales del potasio y provoca un movimiento de iones potasio hacia el exterior, la repolarización, el cierre de los canales del sodio y la hiperpolarización. Los genes de las subunidades de los canales del sodio y del potasio se han considerado durante mucho tiempo candidatos a ser los genes determinantes de la enfermedad en los síndromes epilépticos hereditarios, y en fecha reciente se identificaron algunas de estas mutaciones. Estas mutaciones alteran la función de puerta normal de estos canales y aumentan la excitabilidad inherente de las membranas neuronales en las regiones donde se expresan los canales anómalos.

Aunque las manifestaciones clínicas de las canalopatías son muy variables, tienen como característica común que tienden a ser intermitentes o paroxísticas, como ocurre en la epilepsia, la jaqueca, la ataxia, la miotonía o las parálisis periódicas. Entre las excepciones están las canalopatías progresivas, como el trastorno auditivo autosómico dominante. Las canalopatías genéticas identificadas hasta la fecha son trastornos poco frecuentes producidos por mutaciones en los genes de los canales. Hasta que se identifique el repertorio completo de los canales iónicos humanos y las proteínas relacionadas con ellos, es probable que se sigan descubriendo nuevas canalopatías. Además de los escasos trastornos derivados de mutaciones en los genes de los canales iónicos, es posible también que ligeras variaciones alélicas en los genes de los canales o en su patrón de expresión establezcan la predisposición a padecer algunas de las variedades más frecuentes de epilepsia, jaqueca u otras enfermedades. Por ejemplo, las mutaciones en el gen *CACNA1H* del canal del calcio de tipo T, así como en el del potasio (*KCND2*) y diversos genes del receptor de ácido aminobutírico γ (*gamma-aminobutyric acid*, GABA), se han vinculado con un mayor riesgo de padecer epilepsia.

NEUROTRANSMISORES Y SUS RECEPTORES

La neurotransmisión sináptica es la forma principal por la que se comunican entre sí las neuronas. Los neurotransmisores clásicos se sintetizan en la región presináptica de la terminación nerviosa, se almacenan en vesículas y se liberan en la hendidura sináptica donde se unen a los receptores de la célula postsináptica. Los neurotransmisores secretados se eliminan mediante la recaptura por la neurona presináptica (o las células de la neuroglia), por difusión fuera de la hendidura sináptica, por inactivación o por una combinación de estos mecanismos. Además de los neurotransmisores clásicos se han identificado como probables o seguros neurotransmisores a muchos neuropéptidos, entre ellos la sustancia P, la neurotensina, las encefalinas, la endorfina β, la histamina, el polipéptido intestinal vasoactivo, la colecistocinina, el neuropéptido Y y la somatostatina. Los péptidos neurotransmisores se sintetizan en el cuerpo celular más que en la terminación nerviosa y en determinadas neuronas se sitúan junto a los neurotransmisores clásicos. El óxido nítrico y el monóxido de carbono son gases que parecen actuar también como neurotransmisores y generan en parte señales de forma retrógrada desde la célula postsináptica hacia la presináptica.

Los neurotransmisores modulan la función de las células postsinápticas y se unen a receptores específicos de los que existen dos clases. Los *receptores ionotrópicos* son canales iónicos directos que se abren una vez que el neurotransmisor se ha unido a ellos. Los *receptores metabotrópicos* interactúan con las proteínas G al estimular la producción de segundos mensajeros y activar las proteínas cinasas que modulan diferentes procesos celulares. Los receptores ionotrópicos son estructuras compuestas por múltiples subunidades, mientras que los receptores metabotrópicos están compuestos por una sola subunidad. Una diferencia importante entre los receptores ionotrópicos y los metabotrópicos es que la cinética de los efectos de los receptores ionotrópicos es más rápida (por lo general menor de 1 ms) debido a que su unión con el neurotransmisor altera en forma directa las propiedades eléctricas de la célula postsináptica, mientras que los receptores metabotrópicos actúan durante un periodo más prolongado. Estas características diferentes contribuyen a la propiedad que tienen los neurotransmisores de modular la señalización de forma selectiva y precisa.

Cada sistema de neurotransmisores puede verse alterado por un número considerable de trastornos, algunos de los cuales se muestran en el **cuadro 360-2**. Un ejemplo es la lesión de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra mesencefálica que se proyectan hasta el cuerpo estriado (vía nigroestriada) que aparece en la enfermedad de Parkinson y en los adictos a la heroína después de ingerir MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,5,6,-tetrahidropiridina [*1-methyl-4-phenyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine*]).

Otro sistema dopaminérgico importante que se origina en el mesencéfalo es la vía mediocorticolímbica que, según los expertos, interviene en la patogenia de las conductas "adictivas" como la "recompensa" de las drogas; sus componentes fundamentales comprenden al área tegmentaria ventral del mesencéfalo (*ventral tegmental area*, VTA), el fascículo prosencefálico mediano y el núcleo auditivo (fig. 385-2). La vía colinérgica que nace en el núcleo basal de Meynert interviene de manera decisiva en el funcionamiento de la memoria en la enfermedad de Alzheimer.

Las drogas que causan adicción aumentan la liberación de dopamina en el nucleus accumbens. Las anfetaminas acentúan la liberación intracelular de dopamina desde las vesículas e invierten su transporte a través de sus elementos de traslado. Los individuos que con facilidad caen en adicciones muestran una mayor activación del *nucleus accumbens* después de administrar anfetaminas. La cocaína se fija a los transportadores de dopamina e inhibe la captura de este mediador. El etanol inhabilita a las neuronas inhibidoras en el VTA, de tal forma que se libera más dopamina en el *nucleus accumbens*. Los opiáceos también desinhiben a las neuronas dopaminérgicas al ligarse a receptores μ expresados por las interneuronas que contienen ácido aminobutírico γ (GABA) en el VTA. La nicotina incrementa la liberación de dopamina al activar a los receptores acetilcolínicos de nicotina en el cuerpo celular y las terminaciones nerviosas de las neuronas dopaminérgicas del VTA. El tetrahidrocannabinol, que es el ingrediente activo de la marihuana, también aumenta la concentración de dopamina en el *nucleus accumbens*. El bloqueo de la dopamina en el núcleo mencionado interrumpe los efectos de recompensa de las drogas adictivas.

En el sistema nervioso no toda la comunicación entre célula y célula tiene lugar por medio de los neurotransmisores. Las uniones intracelulares comunicantes permiten una conducción eléctrica directa de una neurona a otra y

CUADRO 360-2 PRINCIPALES NEUROTRANSMISORES CLÁSICOS

Neurotransmisor	Anatomía	Aspectos clínicos
Acetilcolina (ACh) 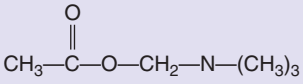	Neuronas motoras en la médula espinal → unión neuromuscular	Acetilcolinesterasa (gases nerviosos) Miastenia grave (anticuerpos frente al receptor de la Ach) Síndromes miasténicos congénitos (mutaciones en las subunidades del receptor de Ach) Síndrome de Lambert-Eaton (anticuerpos frente a los canales del Ca alteran la liberación de Ach) Botulismo (toxina que altera la liberación por exocitosis de la Ach)
	Prosencéfalo basal → numerosas áreas de la corteza	Enfermedad de Alzheimer (muerte celular selectiva) Epilepsia del lóbulo frontal autosómica dominante (mutaciones en el receptor de la Ach del SNC)
	Interneuronas en el cuerpo estriado Sistema nervioso autónomo (simpático pre y posganglionar)	Enfermedad de Parkinson (temblor)
Dopamina 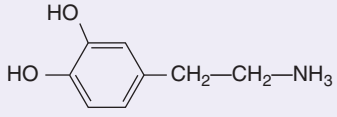	Sustancia negra → cuerpo estriado (vía nigroestriada) Sustancia negra → sistema límbico y numerosas áreas de la corteza Núcleo arcuato del hipotálamo → hipófisis anterior (a través de las venas portales)	Enfermedad de Parkinson (muerte celular selectiva) Parkinsonismo por MPTP (toxina transportada a las neuronas) Adicción, trastornos de la conducta Inhibe la secreción de prolactina
Noradrenalina (NE) 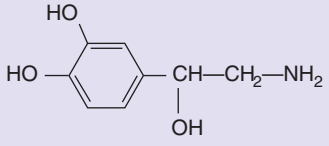	*Locus coeruleus* (protuberancia) → sistema límbico, hipotálamo, corteza Bulbo raquídeo → *locus coeruleus*, médula espinal Neuronas posganglionares del sistema nervioso simpático	Trastornos del estado de ánimo (inhibidores de la MAOA y los tricíclicos aumentan la NE y mejoran la depresión) Ansiedad Síndrome de taquicardia ortostática (mutaciones en el transportador de la NE)
Serotonina 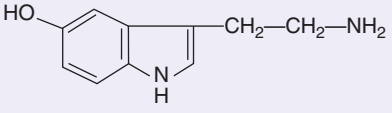	Núcleos del rafe protuberancial → múltiples proyecciones Bulbo raquídeo/protuberancia → asta posterior de la médula espinal	Trastornos del estado de ánimo (los SSRI mejoran la depresión) Vía del dolor en la jaqueca Vía del dolor
Ácido aminobutirico γ (GABA) 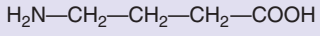	Principal neurotransmisor inhibidor del cerebro; interneuronas corticales muy extendidas y vías de proyección largas	Síndrome del hombre rígido (anticuerpos frente al ácido glutámico descarboxilasa, la enzima biosintética del GABA) Epilepsia (la gabapentina y el ácido valproico aumentan el GABA)
Glicina 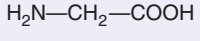	Principal neurotransmisor inhibidor de la médula espinal	Espasticidad Hiperecplexia (síndrome del sobresalto mioclónico) debida a mutaciones en el receptor de glicina
Glutamato 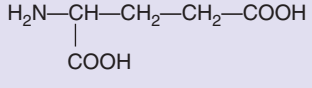	Principal neurotransmisor excitador; localizado por todo el SNC, incluso en las células piramidales corticales	Convulsiones por ingestión de ácido domoico (análogo del glutamato) Encefalitis de Rasmussen (anticuerpos frente al receptor 3 del glutamato) Muerte celular excitotóxica

Nota: SNC, sistema nervioso central; MPTP, 1-metil-4-fenil-1,2,5,6,-tetrahidropiridina; MAOA, monoaminooxidasa A; SSRI, inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (*selective serotonin reuptake inhibitor);* ACh, acetilcolina (*acetylcholine*); NE, noradrenalina (*norepinephrine*); GABA, ácido aminobutírico γ.

crean también vías de paso entre las células para la difusión de los iones y de los metabolitos. Además de estar presentes en las neuronas, las uniones intercelulares comunicantes tienen una amplia presencia en las células de la neuroglia y crean un sincitio que protege a las neuronas al retirar el glutamato y el potasio del medio extracelular. Las uniones intercelulares comunicantes están formadas por unas proteínas que se extienden de una membrana a otra, denominadas *conexinas* y que se igualan con las de las células adyacentes. Se ha relacionado a los mecanismos que participan en las uniones intercelulares comunicantes con diferentes enfermedades neurológicas. Las mutaciones de la conexina 32, una proteína de unión intracelular comunicante que se expresa en las células de Schwann, son las causantes de la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth ligada al cromosoma X (cap. 379). Las mutaciones en cualquiera de las dos proteínas de las uniones intercelulares comunicantes que se expresan en el oído interno (la conexina 26 y la conexina 31) ocasionan la sordera progresiva autosómica dominante (cap. 30). Las ondas de calcio neurogliales que se producen por las uniones intercelulares comunicantes parecen explicar también el fenómeno de la depresión propagada que se asocia con el aura de la jaqueca y la propagación de las descargas epilépticas. La depresión propagada es una respuesta neural desencadenada por muy diferentes estímulos, que se caracteriza por la aparición de un potencial negativo que se expande de forma concéntrica a una velocidad característica de 20 m/s y que se asocia a un aumento del potasio extracelular.

VÍAS DE SEÑALIZACIÓN Y DE TRANSCRIPCIÓN DE LOS GENES

La cuestión fundamental de cómo están codificados la memoria, el aprendizaje y el pensamiento en el sistema nervioso podrá aclararse tal vez cuando se identifiquen las vías de señalización que intervienen en la diferenciación neuronal, en la orientación de los axones y en la formación de sinapsis, y se comprenda cómo la experiencia es capaz de modular estas vías. En el sistema nervioso se expresan muchas familias de factores de transcripción, cada una de las cuales cuenta con numerosos componentes. El conocimiento de estas vías de señalización ha comenzado ya a proporcionar información sobre la

causa de las diferentes enfermedades neurológicas, entre ellas los trastornos cognitivos hereditarios como el retraso mental ligado al cromosoma X. Este problema afecta a cerca de uno de cada 500 varones, y los estudios de ligamiento en varias familias permiten suponer que pueden ocasionar el síndrome hasta 60 genes diferentes codificados en el cromosoma X. El síndrome de Rett, una causa frecuente de retraso mental progresivo ligado al cromosoma X (dominante) en las niñas, se debe también a una mutación en un gen (*MECP2*) que codifica una proteína de unión al DNA que participa en la represión de la transcripción. Como el cromosoma X sólo compone 3% del DNA de la línea germinal, entonces, por extrapolación, el número de genes que pueden contribuir a los trastornos clínicos que afectan a la inteligencia en el ser humano podría ser potencialmente muy grande. Como se expondrá más adelante, se han acumulado cada vez más datos de que la transcripción anormal de los genes participa en las enfermedades neurodegenerativas como la de Huntington, en la cual las proteínas con expansiones poliglutamínicas se fijan a los factores de transcripción y los secuestran. La CREB (proteína que se liga a elementos que reaccionan al monofosfato cíclico de adenosina [*cyclic adenosine monophosphate responsive element-binding*]) es un factor de transcripción indispensable para la supervivencia neuronal y también interviene en la función de la memoria en el hipocampo.

MIELINA

La mielina es la sustancia aislante de varias capas que rodea a los axones y acelera la conducción del impulso nervioso al permitir que los potenciales de acción salten entre las regiones desnudas de los axones (nódulos de Ranvier) y a lo largo de los segmentos mielinizados. En el sistema nervioso central (SNC) un único oligodendrocito suele envolver a múltiples axones, mientras que en el sistema nervioso periférico (SNP) cada célula de Schwann mieliniza de manera característica un solo axón. La mielina es un material con abundantes lípidos que se forma por el enrollamiento de la célula mielinizante alrededor del axón, creando múltiples bicapas de membrana que se disponen de manera cercana y yuxtapuestas (mielina compacta) por las interacciones de proteínas cargadas. Algunos inhibidores del crecimiento axónico se expresan en las láminas más internas (periaxónicas) de la membrana de mielina (consúltese "Los citoblastos y los trasplantes", más adelante en este capítulo). Algunas enfermedades neurológicas de relevancia clínica se deben a mutaciones heredadas en las proteínas de la mielina del SNC o del SNP **(fig. 360-1)**. Los constituyentes de la mielina también muestran una tendencia a convertirse en autoantígenos en las enfermedades desmielinizantes autoinmunitarias **(fig. 360-2)**.

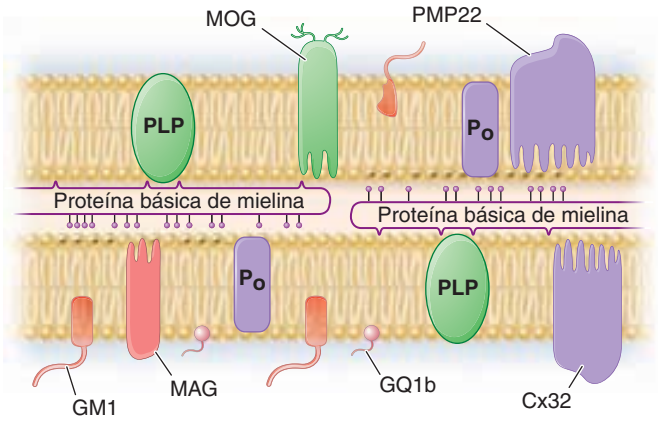

FIGURA 360-1. Arquitectura molecular de la vaina de mielina que ilustra las principales proteínas relacionadas con enfermedades. El dibujo representa una composición sobre la mielina del SNC y del SNP. Las proteínas con presencia restringida a la mielina del SNC están representadas en *verde*, las proteínas de la mielina del SNP en *violeta* y las proteínas presentes tanto en el SNC como en el SNP en *rojo*. En el SNC, las enfermedades alélicas ligadas al cromosoma X, como la enfermedad de Pelizaeus Merzbacher y una variante de la paraplejía espástica familiar, están producidas por mutaciones en el gen de la proteína proteolipídica (*proteolipid protein*, PLP) que en condiciones normales favorece la unión de capas adyacentes de mielina. La proteína homóloga de PLP en el SNP es la proteína P_0, cuyas mutaciones provocan la enfermedad neuropática de Charcot-Marie-Tooth (CMT) tipo 1B. La forma más frecuente de CMT es el subtipo 1A que está producido por una duplicación del gen *PMP22*; las pérdidas en el *PMP22* ocasionan otra neuropatía hereditaria denominada *propensión hereditaria a las parálisis por presión* (cap. 379).

En la esclerosis múltiple (MS) es probable que la proteína básica de la mielina (*myelin basic protein*, MBP) y la proteína del SNC cuantitativamente menor denominada glucoproteína oligodendrocitaria de la mielina (*myelin oligodendrocyte glycoprotein*, MOG) actúen como antígenos para las células T y B, respectivamente (cap. 375). La ubicación de la MOG en la lámina más externa de la cubierta de mielina del SNC permite que sea el objetivo de los autoanticuerpos. En el SNP, los autoanticuerpos frente a los gangliósidos de la mielina participan en varias enfermedades, como el GQ1b en la variante de Fisher del síndrome de Guillain-Barré, el GM1 en la neuropatía multifocal motora y los sulfátidos de la glucoproteína asociada a la mielina (*myelin-associated glycoprotein*, MAG) en las neuropatías periféricas que se asocian a las gammapatías monoclonales (cap. 380).

FACTORES NEUROTRÓFICOS

Los factores neurotróficos **(cuadro 360-3)** son proteínas segregadas que modulan el crecimiento, la diferenciación, la reparación y la supervivencia de las neuronas; algunos tienen otras funciones, como cierto papel en la neurotransmisión y en la reorganización sináptica que tiene lugar en el aprendizaje y en la memoria. La familia de las neurotropinas (NT) contiene el factor de crecimiento nervioso (*nerve growth factor*, NGF), el factor neurotrófico derivado del encéfalo (*brain-derived neurotrophic factor*, BDNF), NT3 y NT4/5. Las neurotropinas actúan en los receptores TrK y p75 para estimular la supervivencia de las neuronas. Por sus efectos de estimular la supervivencia y antiapoptóticos, los factores neurotróficos en teoría son "candidatos" notables para tratar trastornos caracterizados por la muerte prematura de neuronas, como se observa en la esclerosis lateral amiotrófica (*amyotrophic lateral sclerosis*, ALS) y otros trastornos degenerativos de motoneuronas. Los ratones "transgénicos" que no tienen receptores del factor neurotrópico ciliar (*ciliary neurotrophic factor*, CNTF) o de BDNF, muestran desaparición de neuronas motoras y es posible rescatar de la muerte experimental a motoneuronas si se administran algunos factores neurotróficos, como CNTF, BDNF y factor de crecimiento del endotelio vascular (*vascular endothelial growth factor*, VEGF). Sin embargo, en estudios en fase 3 en seres humanos, fueron ineficaces los factores de crecimiento en pacientes con ALS. Es importante el factor de crecimiento neurotrófico derivado de neuroglia (*glial derived neurotrophic factor*, GDNF) para la supervivencia de neuronas dopaminérgicas. Se han demostrado efectos neurorrestauradores promisorios en modelos experimentales de enfermedad de Parkinson y se está poniendo a prueba con terapia génica en la etapa inicial de investigaciones clínicas en seres humanos.

LOS CITOBLASTOS Y LOS TRASPLANTES

El sistema nervioso se ha considerado por tradición como un órgano no mitótico, sobre todo en lo que respecta a las neuronas. Estos conceptos han sido puestos en duda por el descubrimiento de que en el SNC adulto existen progenitores o citoblastos neurales que son capaces de diferenciarse, de migrar largas distancias y de formar una densa arborización axonal y sinapsis con células diana adecuadas. Esta capacidad también indica que en el sistema nervioso maduro existe un conjunto de factores necesarios para el crecimiento, la supervivencia, la diferenciación y la migración de estas células. En los roedores, los citoblastos neurales, definidos como células progenitoras capaces de diferenciarse en células maduras de estirpe neural o neuroglial, han podido propagarse de manera experimental desde los tejidos del SNC y neuroectodérmicos fetales, así como desde la matriz germinal y las regiones ependimarias del adulto. Cuando se cultiva el tejido del SNC fetal humano en presencia de ciertos factores de crecimiento, éste también es capaz de diferenciarse en células con morfología de neuronas, astrocitos y oligodendrocitos. Fue sorprendente que tales células pudieran injertarse de forma estable en el tejido del SNC del ratón y crearan quimeras neurales. Otro método consiste en utilizar la transferencia de núcleos de células somáticas, en los cuales dichos núcleos celulares son llevados al interior por medio de un ovocito nucleado, y después diferenciados en citoblastos que poseen un entorno genético idéntico para el donante. Esta técnica se ha empleado de forma satisfactoria en modelos animales de enfermedad de Parkinson. Ya que se conozca mejor el repertorio de señales necesarias para la especificación de cada tipo celular, será posible dirigir *in vitro* la diferenciación en subpoblaciones específicas de neuronas o neuroglias; también es posible manipular en forma genética a las células en cuestión para expresar moléculas terapéuticas. Otra estrategia promisoria es utilizar factores de crecimiento como BDNF para estimular la proliferación de los citoblastos endógenos y su desplazamiento hacia las zonas de daño neuronal. Cuando se administra factor de crecimiento epidérmico, junto con factor de crecimiento de fibroblastos, es posible reponer incluso la mitad de las neuronas CA1 de hipocampo un mes después de la isquemia global en ratas. Las neuronas nuevas hicieron conexiones y mejoraron su actuación en las tareas donde participa la memoria.

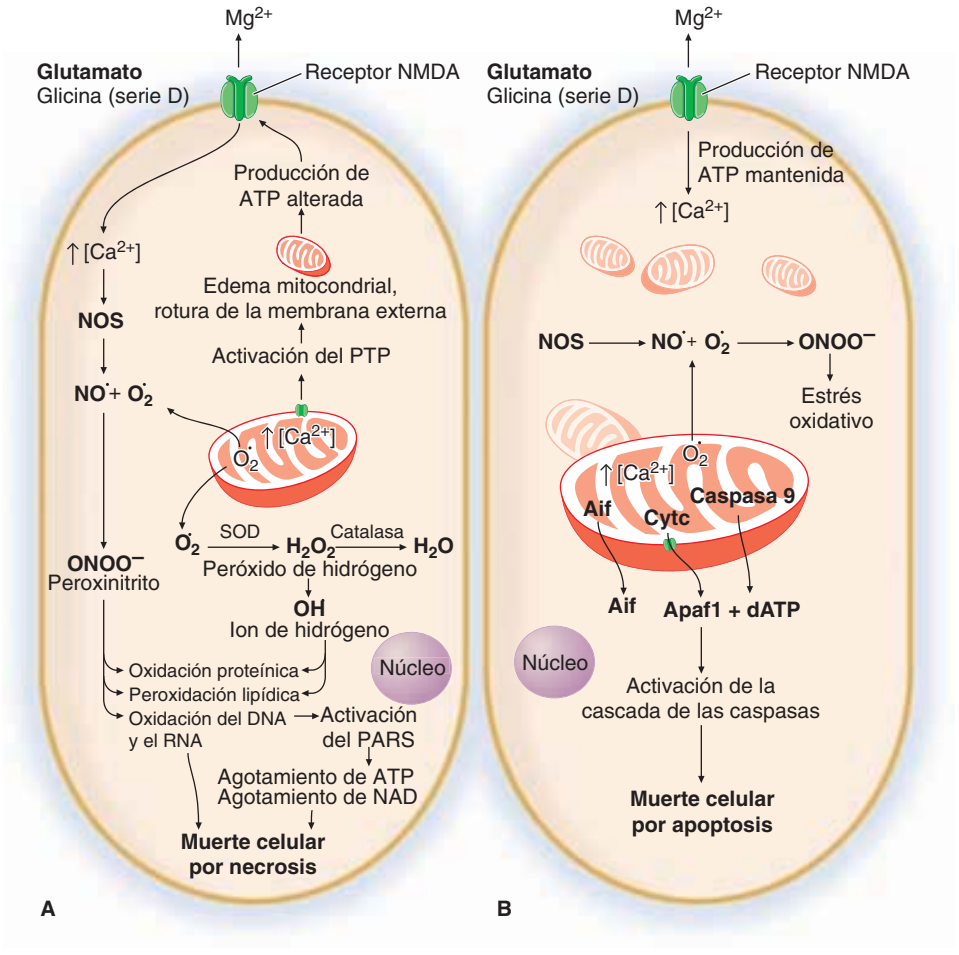

FIGURA 360-2. Participación de las mitocondrias en la muerte celular. Un daño excitotóxico grave (***A***) provoca la muerte celular mediante necrosis, mientras que un daño excitotóxico leve (***B***) provoca apoptosis. Después de un daño grave (como es la isquemia), tiene lugar una intensa activación del glutamato de los receptores del NMDA, un aumento de las concentraciones intracelulares de Ca^{2+}, la activación de la sintasa de óxido nítrico (*nitric oxide synthase*, NOS) y un aumento del Ca^{2+} mitocondrial y de la producción de superóxido seguida de la formación de $ONOO^-$. Esta secuencia acaba dañando macromoléculas celulares como el DNA y origina la activación de la polimerasa de poli-ADP-ribosa (PARP). Tanto el amontonamiento del Ca^{2+} mitocondrial como el daño oxidativo definen la activación del poro de paso de la permeabilidad (*permeability transition pore*, PTP) que se relaciona con la muerte celular por excitotoxicidad. Puede haber daño excitotóxico leve tanto por una anomalía en un receptor de aminoácidos de la excitotoxicidad, lo que permite un mayor flujo de Ca^{2+}, como por una alteración en el funcionamiento de otros canales iónicos o en la producción de energía, lo que provoca que las concentraciones de glutamato en el medio activen al receptor del NMDA supeditado al voltaje. Este hecho puede entonces determinar un aumento del Ca^{2+}, mitocondrial y de la producción de radicales libres, a pesar de mantenerse de manera relativa la producción de trifosfato de adenosina (ATP). En esta situación las mitocondrias liberan citocromo c (*cytochrome c*, Cytc), caspasa 9, factor inductor de apoptosis (*apoptosis-inducing* factor, Aif) y quizá también otros mediadores que conducen a la apoptosis. Todavía se está investigando cuál es el papel preciso que desempeña el PTP en esta forma de muerte celular, aunque parece que en ella interviene el transportador del nucleótido de adenina, que es un componente fundamental del poro de paso de la permeabilidad.

Si bien los citoblastos son un elemento muy promisorio para tratar enfermedades neurológicas debilitantes como la de Parkinson y lesiones de la médula espinal, hay que destacar que apenas comienza su aplicación en seres humanos. Entre los obstáculos principales están la generación de subtipos de neuronas con definición de posición y de neurotransmisores, y su aislamiento en la forma de poblaciones puras de las células buscadas. Este elemento es definitivo para evitar la persistencia de células embrionarias no diferenciadas (*embryonic stem*, ES) que pueden generar cánceres. También es de máxima importancia identificar las conexiones nerviosas apropiadas y el control aferente. Por ejemplo, será necesario introducir motoneuronas ES humanas en múltiples segmentos del neuroeje y se necesitará más adelante que sus axones se regeneren desde la médula espinal hasta los músculos distales.

El trasplante experimental de neuronas dopaminérgicas fetales a sujetos con enfermedad de Parkinson permitió conocer que dichas células trasplantadas sobreviven dentro del cuerpo estriado del hospedador; sin embargo, algunos pacientes presentaron discinesias discapacitantes, por lo que esta estrategia dejó de ser objeto de experimentación clínica. Las células ES humanas se pueden diferenciar en neuronas dopaminérgicas que reviertan los síntomas de la enfermedad de Parkinson en modelos de experimentación animal. Se ha informado de estudios alentadores del trasplante en sujetos con enfermedad de Huntington, aunque son resultados muy preliminares. Las células precursoras de oligodendrocitos trasplantadas a ratones con un trastorno desmielinizante migraron de manera eficaz en un nuevo entorno, interactuaron con los axones y mediaron la mielinización; estos experimentos permiten albergar esperanzas sobre la posibilidad de realizar estrategias similares de trasplante en pacientes con trastornos mielinizantes análogos como esclerosis múltiple. La posibilidad de utilizar citoblastos para tratar enfermedades neurodegenerativas y daño neuronal es muy alta, pero estos avances se han visto obstaculizados por una serie de problemas no resueltos en cuanto a inocuidad (que comprenden el riesgo teórico de transformación cancerosa de las células trasplantadas), ética (sobre todo con el uso de tejido fetal) y eficacia.

En el encéfalo en desarrollo, la matriz extracelular envía señales estimuladoras e inhibidoras que incitan la migración neuronal, la proliferación de dendritas y la extensión axónica. Después de la lesión neuronal, la reexpresión de moléculas inhibidoras como los sulfatos de condroitina de proteoglucanos evita la regeneración hística. En un modelo de lesión medular de rata, la condroitinasa degradó dichas moléculas inhibidoras e intensificó la regeneración axónica y la recuperación motora. También interfieren en la regeneración de los axones algunas proteínas de la mielina, de manera específica Nogo, la glucoproteína mielínica oligodendrocítica (*oligodendrocyte myelin glycoprotein*, OMGP) y la glucoproteína propia de la mielina (*myelin-associated glycoprotein*, MAG). La sialidasa, que separa una clase de receptores de MAG, intensifica la proliferación axónica. Los anticuerpos contra Nogo estimulan la regeneración después de isquemia focal experimental o lesión de médula espinal. Sustancias como Nogo, OMGP y MAG se fijan al mismo receptor nervioso, Nogo, que media su función inhibidora a través de ciertas señales al receptor p75 de neurotrofina.

MUERTE CELULAR: EXCITOTOXICIDAD Y APOPTOSIS

La *excitotoxicidad* hace referencia a la muerte de las neuronas producida por la activación de los receptores de los aminoácidos excitadores (fig. 360-3). Pruebas evidentes del papel de la excitotoxicidad, sobre todo en el daño neuronal isquémico, provienen de los experimentos realizados en modelos animales. Los modelos experimentales de enfermedad vascular cerebral se asocian a un

CUADRO 360-3 FACTORES NEUROTRÓFICOS

Familia de las neurotrofinas	Familia del factor transformador del crecimiento β
Factor de crecimiento nervioso	Familia del factor neurotrófico derivado de las células de la neuroglia
Factor neurotrófico derivado del cerebro	Neurturina
Neurotrofina 3	Persefina
Neurotrofina 4	Familia del factor de crecimiento de los fibroblastos
Neurotrofina 6	Factor de crecimiento de los hepatocitos
Familia de las citocinas	Familia del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF)
Factor neurotrófico ciliar	IGF-1
Factor inhibidor de la leucemia	IGF-2
Interleucina 6	
Cardiotrofina 1	

Nota: IGF, factor de crecimiento insulinoide *(insulin-like growth factor)*.

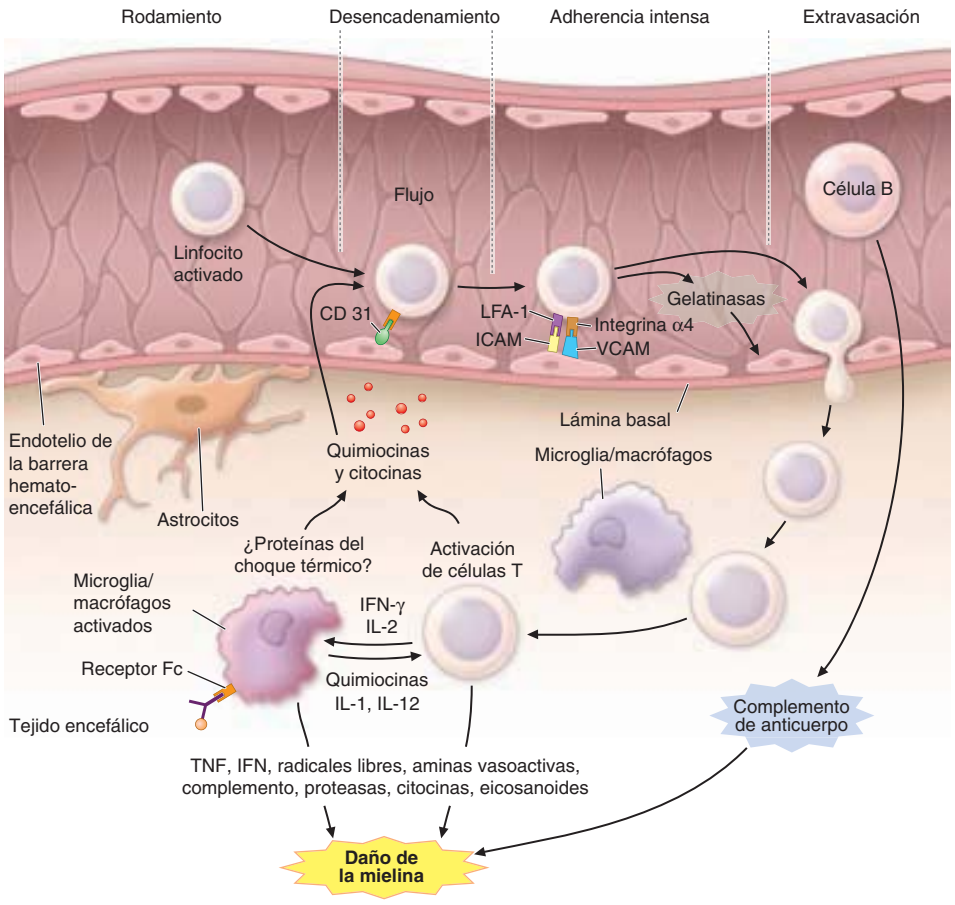

FIGURA 360-3. Modelo experimental de encefalomielitis alérgica (*experimental allergic encephalomyelitis*, EAE). Las etapas fundamentales para el comienzo y la evolución de la enfermedad consisten en la activación periférica de células T autorreactivas preexistentes; su destino y residencia en el sistema nervioso central y su extravasación a través de la barrera hematoencefálica; la reactivación de células T por autoantígenos expuestos; la secreción de citocinas, la activación de microglia y astrocitos y el reclutamiento de una onda inflamatoria secundaria, así como la destrucción de mielina por mecanismos inmunitarios. ICAM, molécula de adherencia intercelular (*intercellular adhesion molecule*); LFA-1, antígeno vinculado con la función leucocítica 1 (*leukocyte function-associated antigen-1*); VCAM, molécula de adherencia de células vasculares (*vascular cell adhesion molecule*); IFN, interferón; IL, interleucina; TNF, factor de necrosis tumoral (*tumor necrosis factor*).

aumento de las concentraciones extracelulares de glutamato, un aminoácido neurotransmisor excitador; por otra parte, es posible atenuar el daño neuronal mediante la desnervación de las neuronas que contienen glutamina o la administración de antagonistas de los receptores del glutamato. La distribución de las células que son sensibles a la isquemia tiene una estrecha relación con la de los receptores del *N*-metil-D-aspartato (NMDA) (excepto en el caso de las células cerebelosas de Purkinje, que son vulnerables a la hipoxia y a la isquemia pero no tienen receptores del NMDA); además, los antagonistas competitivos y no competitivos del NMDA logran prevenir la isquemia focal. En la isquemia cerebral global se activan unos receptores diferentes a los del NMDA (los del ácido caínico y los del AMPA), además, los antagonistas de estos receptores tienen propiedades protectoras. Los antagonistas del NMDA también atenúan el daño cerebral experimental inducido por la hipoglucemia.

La excitotoxicidad no es un suceso único, sino más bien una cascada del daño celular. La excitotoxicidad provoca entrada de calcio en las células, y gran parte de este calcio es secuestrado en las mitocondrias en lugar de en el citoplasma. El aumento del calcio mitocondrial provoca una disfunción metabólica y la producción de radicales libres, activa las proteincinasas, las fosfolipasas, la sintasa de óxido nítrico, las proteasas y las endonucleasas, e inhibe la síntesis de proteínas. La activación de la sintasa de óxido nítrico genera óxido nítrico ($NO^{\bullet}$), que reacciona con el superóxido ($O^{\bullet}_2$) para generar peroxinitrito ($ONOO^-$), que desempeña un papel directo en el daño neuronal. Otra vía crucial es la activación de la polimerasa de poli-ADP ribosa, que se produce como respuesta al daño del DNA mediado por los radicales libres. De manera experimental, los ratones con mutaciones que suponen la pérdida del gen de la sintasa de óxido nítrico neuronal o de la polimerasa de poli-ADP ribosa, o los ratones que expresan en exceso la dismutasa de superóxido, son resistentes a la isquemia focal.

La excitotoxicidad interviene de manera clara en la patogenia de la muerte cerebral en el accidente vascular cerebral, pero hasta el momento no se ha demostrado el beneficio clínico del tratamiento con antagonistas del NMDA. Los potenciales de receptor transitorios (*transient receptor potentials*, TRP) son canales de calcio activados por la agresión oxidativa, en paralelo con las vías de señales excitotóxicas. Además, se han identificado vías de penetración de calcio independientes de glutamato, por medio de canales iónicos que captan ácido; estos canales transportan calcio en un medio de acidosis y depleción de sustrato, y el bloqueo farmacológico de dichos canales reduce en gran medida el daño que causa el accidente vascular cerebral. Estos canales constituyen un posible blanco terapéutico para los nuevos fármacos contra el accidente vascular cerebral.

La *apoptosis*, o muerte celular programada, desempeña un papel importante tanto en circunstancias fisiológicas como patológicas. Durante la embriogénesis, las rutas apoptóticas actúan destruyendo las neuronas que no consiguen diferenciarse de manera adecuada o alcanzar sus destinos previstos. Cada vez hay más datos que respaldan la existencia de un aumento de la muerte celular por apoptosis en diferentes enfermedades neurológicas agudas y crónicas. La apoptosis se caracteriza por la pérdida del volumen celular, la condensación de la cromatina y la fragmentación del DNA, mientras que la muerte celular por necrosis se asocia a edema citoplásmico y mitocondrial seguido de la disolución de la membrana celular. De acuerdo con la gravedad de la lesión inicial, la muerte celular por apoptosis y por necrosis pueden ser simultáneas, o bien secuenciales. Las reservas energéticas de la célula desempeñan un papel importante en estas dos formas de muerte celular; la apoptosis se ve favorecida en situaciones en las que se mantienen los niveles de trifosfato de adenosina (*adenosine triphosphate*, ATP). En diversas enfermedades neurológicas se ha demostrado la presencia de fragmentación del DNA, como en la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Huntington y la esclerosis lateral amiotrófica (*amyotrophic lateral sclerosis*, ALS). El trastorno neurológico de origen genético relacionado con la apoptosis que se ha descrito mejor es la atrofia muscular espinal infantil (enfermedad de Werdnig-Hoffmann), en la que intervienen dos genes que al parecer participan en la apoptosis.

Las mitocondrias desempeñan un papel fundamental en el control de las vías específicas de la apoptosis. La redistribución del citocromo c y del factor inductor de la apoptosis (*apoptosis-inducing factor*, AIF) desde las mitocondrias durante la apoptosis, provoca la activación de una cascada de proteasas intracelulares conocidas como *caspasas*. Después del daño del DNA, de la activación de la polimerasa de poli-ADP ribosa y de la translocación de AIF en el interior del núcleo, surge apoptosis independiente de la caspasa. La producción excesiva de la proteína apoptótica BCL2 evita la redistribución del citocromo c y la proteína proapoptótica BAX la estimula. Las dos vías mencionadas pueden ser estimuladas por activación de un gran poro en la membrana interna de la mitocondria, conocido como *poro de transición de permeabilidad*, aunque en otras circunstancias tales fenómenos ocurren de manera independiente. Estudios recientes sugieren que el bloqueo del poro mitocondrial reduce la muerte celular por hipoglucemia o por isquemia. Los ratones con deficiencia de ciclofilina D, proteína fundamental que interviene en la abertura del poro de transición de permeabilidad, son resistentes a la necrosis producida por isquemia cerebral focal.

AGREGACIÓN PROTEÍNICA Y NEURODEGENERACIÓN

La posibilidad de que la agregación proteínica participe en la patogenia de las enfermedades neurodegenerativas es en la actualidad un tema importante de investigación. La agregación proteínica es una de las principales bases histopatológicas de las enfermedades neurodegenerativas. El depósito de amiloide β desempeña un papel muy importante en la patogenia de la enfermedad de Alzheimer. Las mutaciones genéticas en la enfermedad de Alzheimer familiar determinan la producción de grandes cantidades de ami-

loide β de 42 aminoácidos, que tiende a agregarse más que el amiloide β de 40 aminoácidos. Las mutaciones en los genes que codifican la proteína tau asociada a los microtúbulos provocan una alteración en el procesamiento de corte y empalme de tau y en la producción de ovillos neurofibrilares en la demencia frontotemporal y en la parálisis supranuclear progresiva. El parkinsonismo familiar se asocia a mutaciones de la sinucleína α, de la parkina y de la hidrolasa carboxiterminal de ubicuitina (*ubiquitin*). La parkina, una proteína ligada a ubicuitina, origina la enfermedad de Parkinson de tipo autonómico recesivo y de comienzo temprano. La principal característica histopatológica de la enfermedad de Parkinson es el cuerpo de Lewy, una inclusión eosinófila citoplásmica que contiene neurofilamentos y sinucleína α. La enfermedad de Huntington y las degeneraciones cerebelosas se asocian a expansiones de las repeticiones de poliglutamina de las proteínas, que se agregan y forman inclusiones neuronales intranucleares. La ALS familiar se asocia a mutaciones de la dismutasa de superóxido y con inclusiones citoplásmicas que contienen dismutasa de superóxido. En la diabetes insípida neurohipofisaria autosómica dominante, las mutaciones de la vasopresina producen un procesamiento anormal de las proteínas, su acumulación en el retículo endoplásmico y la muerte celular.

La principal interrogante científica que se plantea en la actualidad es si los agregados proteínicos contribuyen a la muerte celular o si son tan sólo un producto secundario. En todas las enfermedades neurodegenerativas se está prestando mucha atención en la actualidad a los agregados de proteínas pequeñas llamados *oligómeros*. Es posible que se trate de las especies tóxicas de amiloide β, sinucleína α y proteínas que tienen poliglutaminas "expandidas" como las vinculadas con la enfermedad de Huntington. Los agregados proteínicos suelen contener ubicuitina, lo que los señala para su degradación por el componente 26S del proteosoma. Una incapacidad para degradar los agregados proteínicos podría provocar una disfunción celular, la alteración del transporte axonal y la muerte celular por mecanismos apoptóticos.

En modelos experimentales de enfermedad de Huntington y degeneración cerebelosa, no existe una correlación precisa entre los agregados proteínicos con la muerte neuronal, y tales agregados pueden ser protectores. Un cúmulo importante de datos hace pensar que las proteínas mutantes con expansiones poliglutamínicas en tales enfermedades se ligan a los factores de transcripción y ello contribuye a la patogenia de la enfermedad. En la enfermedad de Huntington se ha identificado una disfunción del corregulador de transcripción, PGC-1α, que es un regulador esencial de la biogénesis mitocóndrica. Los medicamentos que regulan la transcripción génica protegen al sistema nervioso de tales enfermedades en modelos animales. Se han creado compuestos diversos para bloquear la producción de amiloide β, su agregación o ambos fenómenos y se les estudia en investigaciones clínicas incipientes en seres humanos.

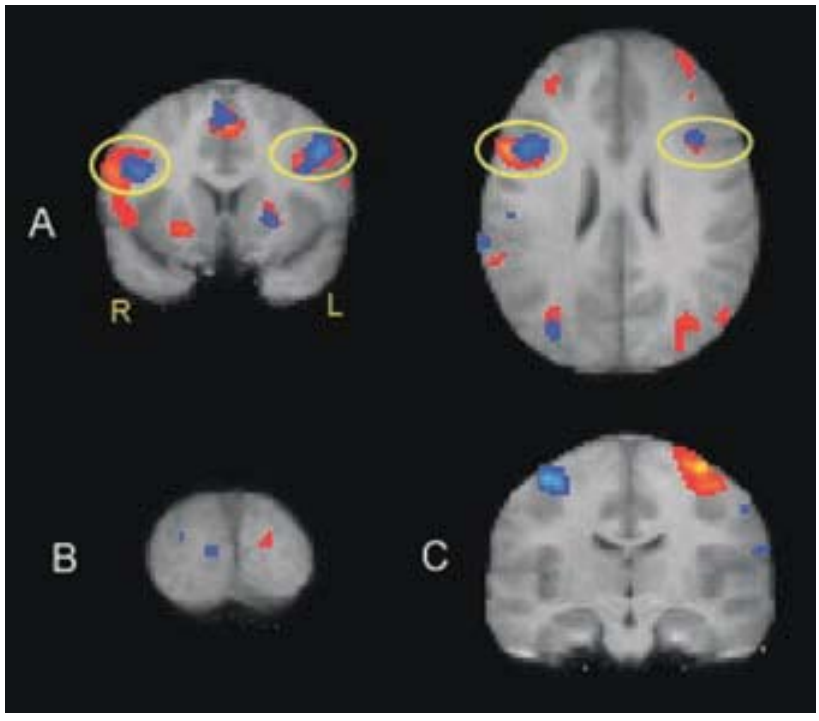

FIGURA 360-4. Los sistemas neuronales en espejo se activan en ambos lados durante la imitación. *A.* Activaciones bilaterales (señaladas con *círculos amarillos*) en áreas espejo de neuronas frontales inferiores durante la imitación, medidas por cambios en las señales de fMRI BOLD. En *rojo* se indica la activación durante la imitación de la mano derecha. En *azul*, la activación durante la imitación de la mano izquierda. ***B.*** A diferencia de ello, se advierte una activación visual primaria lateralizada (contralateral) de la corteza visual primaria en el caso de acciones imitadas que son presentadas al campo visual derecho (en *rojo*, corteza visual izquierda) y al campo visual izquierdo (en *azul*, corteza visual derecha). ***C.*** Activación de motoneurona primaria lateralizada en el caso de acciones de manos imitadas con la mano derecha (en *rojo*, corteza motora izquierda) y con la mano izquierda (en *azul*, corteza motora derecha). R, derecho (*right*); L, izquierdo (*left*). (*Con autorización de L Aziz-Zadeh et al: J Neurosci 26:2964, 2006.*)

NEUROCIENCIA DE SISTEMAS

Este término es el estudio de las funciones de los neurocircuitos y la forma en que influyen en el funcionamiento del encéfalo, el comportamiento, la actividad motora y la función intelectual (cognición). Las técnicas de obtención de imágenes en el encéfalo, en particular la resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI) y la funcional (fMRI) y la tomografía por emisión de positrones (*positron emission tomography*, PET), han permitido investigar procesos cognitivos como la percepción, la elaboración de juicios, la atención y la ideación, y de esta manera se han acumulado conocimientos de la forma en que operan las redes neuronales para dar lugar a comportamientos. En la actualidad, muchos de los estudios consisten en identificar la capacidad de conexión de circuitos neuronales y la forma en que operan, así como la manera en que pueden ser modelados para mejorar los conocimientos de los procesos fisiológicos. La fMRI utiliza mecanismos de contraste que surgen con los cambios fisiológicos en los tejidos, y se puede estudiar el riego cerebral al observar la sucesión cronológica de modificaciones en las señales de agua cerebral a medida que se desplaza en todo el encéfalo una dosis de gadolinio paramagnético inyectado, que sirve como material de contraste. En fecha más reciente, se ha utilizado la técnica de contraste que depende del nivel de oxígeno en la sangre (*blood-oxygen-level-dependent*, BOLD) para estudiar los cambios locales intrínsecos por el elemento de contraste en la oxigenación sanguínea y la actividad encefálica, y así contar con un método rápido e incruento para la valoración de las funciones. Estas técnicas se han utilizado de manera confiable en el campo de las ciencias de la conducta y la cognición. Un ejemplo sería el uso de fMRI para demostrar sistemas neuronales en espejo, que son vías de imitación, activadas al producirse acciones en otras (fig. 360-4). Se piensa que las neuronas en espejo son importantes para el condicionamiento social y muchas formas de aprendizaje, y las alteraciones en dichas estructuras pudieran ser el elemento fundamental de algunos trastornos de autismo. Los datos también permiten suponer que la intensificación de las vías de neuronas en espejo pudieran ser útiles en la rehabilitación después del accidente vascular cerebral. Otro ejemplo del empleo de fMRI es el estudio de la memoria. Investigaciones recientes han demostrado que la actividad del hipocampo no sólo se relaciona con la consolidación de la memoria declarativa, sino también comprende la activación en la corteza prefrontal medial ventral. La consolidación de la memoria con el tiempo es consecuencia de menor actividad del hipocampo y una activación cada vez más potente de la región prefrontal mencionada, vinculada con la recuperación de recuerdos consolidados. Una investigación excelente utilizó MRI para identificar la proteína encefálica KIBRA como un elemento vinculado de manera importante con la memoria activa del ser humano. El locus fue identificado por primera vez en un estudio genómico de tres poblaciones independientes que fueron analizadas en relación con la incapacidad de realizar tareas de memoria verbal. Varios alelos de KIBRA se vinculan con una mejoría en la recordación libre. Los autores después utilizaron fMRI para detectar diferencias de KIBRA dependiente de alelos en la activación del hipocampo durante la recuperación de recuerdos. Dichos experimentos aportaron pruebas de peso de que KIBRA interviene de manera directa en el funcionamiento de la memoria humana. También se ha utilizado fMRI para identificar sucesiones de activación encefálica que intervienen en los movimientos normales y en las alteraciones de su activación, que surgen en casos de lesión y recuperación y también para planificar operaciones neuroquirúrgicas. Las imágenes por tensor de difusión constituyen una técnica de MRI de creación reciente que mide la organización axónica macroscópica en tejidos del sistema nervioso; al parecer ayuda a valorar las lesiones en la mielina y el axón, así como el desarrollo del encéfalo.

LECTURAS ADICIONALES

Goldman S: Stem and progenitor cell-based therapy of the human central nervous system. Nat Biotechnol 23:862, 2005

Iacoboni M, Mazziotta JC: Mirror neuron system: Basic findings and clinical applications. Ann Neurol 62:213, 2007

Lee JA, Lupski JR: Genomic rearrangements and gene copy-number alterations as a cause of nervous system disorders. Neuron 52:103, 2006

Licatalosi DD, Darnell RB: Splicing regulation in neurologic disease. Neuron 52:93, 2006

Lin MT, Beal MF: Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in neurodegenerative diseases. Nature 443:787, 2006

Matthews PM et al: Applications of fMRI in translational medicine and clinical practice. Nat Rev Neurosci 7:732, 2006

Papassotiropoulos A et al: Common Kibra alleles are associated with human memory performance. Science 314:475, 2006

Pasinelli P, Brown RH: Molecular biology of amyotrophic lateral sclerosis: Insights from genetics. Nat Rev Neurosci 7:710, 2006

Roy NS et al: Functional engraftment of human ES cell–derived dopaminergic neurons enriched by coculture with telomerase-immortalized midbrain astrocytes. Nat Med 12:1259, 2006

Simon R, Xiong S: Acidotoxicity in brain ischemia. Biochem Soc Trans 34:1356, 2006

Storkebaum E et al: Treatment of motoneuron degeneration by intracerebroventricular delivery of VEGF in a rat model of ALS. Nat Neurosci 8:85, 2005

Takashima A et al: Declarative memory consolidation in humans: A prospective functional magnetic resonance imaging study. Proc Natl Acad Sci USA 103:756, 2006

Yang LJS et al: Sialidase enhances spinal axon outgrowth in vivo. Proc Natl Acad Sci USA 103:11057, 2006

361 Estudio del paciente con enfermedades neurológicas

Daniel H. Lowenstein, Joseph B. Martin, Stephen L. Hauser

Las enfermedades neurológicas son frecuentes y costosas. Según una estimación, en Estados Unidos 180 millones de personas sufren de alguna enfermedad del sistema nervioso, lo que redunda en un costo anual que excede los 700 000 millones de dólares. Este costo agregado es incluso mayor que el que corresponde a enfermedades cardiovasculares **(cuadro 361-1)**. En conjunto, estas enfermedades componen 28% de todos los años vividos con una discapacidad. Muchos sujetos con síntomas del sistema nervioso buscan la atención de internistas y otros médicos generales y no de neurólogos. En la actualidad existen innumerables tratamientos contra muchos padecimientos de este tipo, por lo que la atención especializada para el diagnóstico es esencial. Los errores suelen surgir por depender en exceso de costosos estudios de imágenes y de laboratorio que, a pesar de ser valiosos, no sustituyen un interrogatorio o una exploración física correctos. La estrategia adecuada para estudiar a un individuo con una enfermedad del sistema nervioso comienza con el propio paciente y consiste en abordar el problema clínico primero en su aspecto anatómico y después en el fisiopatológico; sólo entonces se podrá plantear un diagnóstico específico. Con este método se asegura la aplicación acertada de la tecnología, la formulación eficiente del diagnóstico correcto y el comienzo inmediato del tratamiento.

EL MÉTODO NEUROLÓGICO

Localización de las lesiones. La prioridad es identificar la región del sistema nervioso que posiblemente sea el origen de los síntomas. ¿Es posible localizar el trastorno en un sitio específico, es multifocal o es difuso? ¿Los síntomas están circunscritos al sistema nervioso o aparecen en el marco de una enfermedad diseminada? ¿El problema tiene su origen en los sistemas nerviosos central (SNC), periférico (SNP), o en ambos? Si está confinado al SNC: ¿Las manifestaciones patológicas provienen de la corteza encefálica, los ganglios basales, el tallo encefálico, el cerebelo o la médula espinal? ¿Participan las meninges sensibles al dolor? En caso de que la enfermedad se circunscriba al sistema nervioso periférico (SNP): ¿Podría originarse en nervios periféricos, y de ser así, están afectados de manera predominante nervios motores o sensitivos o es posible que la lesión se localice en la unión neuromuscular o en los músculos?

Los primeros indicios para definir la zona anatómica afectada surgen en el interrogatorio, y luego la exploración física se orienta a confirmar o descartar las impresiones obtenidas y esclarecer dudas. Con frecuencia está indicado realizar una exploración más detallada de una región particular del SNC o del SNP. Por ejemplo, la exploración de la persona que acude por primera vez con antecedentes de parestesias y debilidad ascendentes debe orientarse a decidir, entre otras cosas, si la lesión está localizada en la médula espinal o en los nervios periféricos. La dorsalgia focal, la presencia de un punto sensitivo en la médula espinal y la incontinencia sugieren que el trastorno proviene de la médula, en tanto que una distribución de hipoestesia en "guante y media" hace pensar en una neuropatía periférica; la arreflexia por lo general denota neuropatía periférica, pero también existe en casos de choque espinal o en trastornos agudos de la médula espinal.

La localización del sitio exacto de la lesión ofrece la ventaja, entre otras, de que limita las causas y las reduce a un número finito y manejable. Además, protege de errores trágicos. Los síntomas de vértigo recurrente, diplopía y nistagmo no deben hacer pensar de inmediato en "esclerosis múltiple" como explicación, sino en el "tallo encefálico" o la "protuberancia anular" (sitio); si se aplica tal estrategia no se omitirá (por no haber pensado en ella), una posible malformación arteriovenosa del tallo encefálico. De la misma manera, en un inicio la combinación de neuritis óptica y paraparesia atáxica espástica debe sugerir alguna lesión del nervio óptico y de la médula espinal. La esclerosis múltiple (*multiple sclerosis*, MS), la sífilis del SNC y la deficiencia de vitamina B_{12} son enfermedades tratables que a veces originan tal síndrome. Una vez esclarecido el sitio del cual proviene la lesión se podrá abordar el siguiente planteamiento en cuanto a la identidad: ¿Cuál es la lesión?

Definición de los aspectos fisiopatológicos. Los antecedentes permiten identificar una serie de indicios que orienten en los aspectos fisiopatológicos del cuadro clínico. Los trastornos neuronales primarios (sustancia gris) se manifiestan al principio en forma de perturbaciones cognitivas tempranas, trastornos cinéticos o convulsiones, en tanto que la lesión de la sustancia blanca origina de manera predominante trastornos de haces largos en las vías motoras, sensitivas, visuales y cerebelosas. Los síntomas progresivos y simétricos suelen tener origen metabólico o degenerativo; en tales casos las lesiones no están circunscritas de manera clara. Así, es posible que la persona con paraparesia y la demarcación evidente de un punto sensitivo en la médula espinal tenga deficiencia de vitamina B_{12}. El síntoma de Lhermitte (sensaciones parecidas a choques eléctricos desencadenadas por la flexión del cuello), proviene de la generación de impulsos ectópicos en las vías de la sustancia blanca y surge con la desmielinización de la médula cervical. Entre muchas causas posibles, tal signo puede denotar la presencia de esclerosis múltiple en un adulto joven o espondilosis compresiva de vértebras cervicales en una persona de mayor edad. Los síntomas que se agravan después de la exposición al calor o al ejercicio indican un bloqueo de la conducción en axones desmielinizados, como se observa en la esclerosis múltiple. Algunos episodios recurrentes de

CUADRO 361-1 PREVALENCIA DE ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS Y PSIQUIÁTRICAS EN TODO EL MUNDO

Enfermedad	Millones de pacientes
Trastornos nutricionales y neuropatías	352
Migraña	326
Traumatismos	170
Depresión	154
Alcoholismo	91
Enfermedades vasculares cerebrales	61
Epilepsia	50
Esquizofrenia	25
Demencia	24
Infecciones del sistema nervioso	18
Drogadicción	15

Fuente: con autorización de la Organización Mundial de la Salud, 2002-2005.

diplopía y disartria que aparecen con el ejercicio o la fatiga indican un trastorno en la transmisión neuromuscular, como la miastenia grave. El escotoma visual de ensanchamiento lento con bordes luminosos, denominado *espectro de fortificación*, denota depresión cortical cada vez más amplia, casi siempre con migraña.

ANTECEDENTES NEUROLÓGICOS

Prestar atención a los síntomas que ha mostrado y descrito el paciente, corroborados por familiares y otras personas, permite a menudo la localización y la identificación precisas de la causa probable de las molestias, incluso antes de realizar el examen neurológico. Los datos del interrogatorio también permiten orientar la exploración neurológica posterior. Es importante investigar cada dato hasta donde sea posible para dilucidar el sitio de la lesión, los aspectos fisiopatológicos básicos y las causas posibles. Por ejemplo, en el caso de una persona que señala debilidad del brazo derecho: ¿Cuáles son las manifestaciones de su cuadro? ¿Tiene dificultad para cepillarse el cabello o alcanzar desde arriba la zona de su nuca (en sentido proximal), abrocharse los botones de la camisa o abrir un recipiente con tapa giratoria (distal)? Los vínculos negativos también son importantes. La persona con hemiparesia derecha sin deficiencia de lenguaje tal vez tenga una lesión (en la cápsula interna, el tallo encefálico o la médula espinal), diferente de la del individuo con hemiparesia derecha y afasia (hemisferio izquierdo). Otros datos del interrogatorio incluyen:

1. *Evolución cronológica de la enfermedad.* Es importante determinar la fecha exacta de aparición de los síntomas y la rapidez de su evolución. Si una manifestación neurológica comienza en término de segundos o minutos, ello indicará a menudo un trastorno vascular, una convulsión o una jaqueca. Los síntomas sensitivos de una extremidad que comienzan y se propagan en cuestión de segundos a zonas vecinas de la misma extremidad para pasar a otras regiones del cuerpo, hacen pensar en la presencia de una convulsión. Un inicio gradual con síntomas menos "localizados" orienta hacia un ataque isquémico transitorio (*transient ischemic attack*, TIA). La evolución cronológica de los síntomas semejante pero más lenta que se acompaña de cefalea, náusea y perturbaciones visuales, sugiere jaqueca. La presencia de síntomas sensitivos positivos (como disestesias o sensaciones difíciles de describir) o movimientos motores involuntarios hace pensar en un episodio convulsivo; a diferencia de ello, la pérdida transitoria de la función (síntomas negativos) permite suponer que se trata de un ataque isquémico transitorio. El cuadro de comienzo incierto en donde los síntomas aparecen, se estabilizan y luego evolucionan en horas o días también sugiere enfermedad vascular cerebral; el antecedente de remisión o regresión transitoria denota que tal vez la alteración se deba a isquemia y no a hemorragia. La evolución gradual de los síntomas en el curso de horas o días sugiere un trastorno tóxico, metabólico, infeccioso o inflamatorio. Los síntomas en evolución que se acompañan de manifestaciones generalizadas como fiebre, rigidez de cuello y alteración del nivel de conciencia orientan hacia la posibilidad de un proceso infeccioso. Los síntomas recidivantes y remitentes que afectan niveles diferentes del sistema nervioso hacen pensar en esclerosis múltiple u otros cuadros inflamatorios: tales trastornos a veces originan síntomas nuevos que evolucionan con rapidez en cuestión de horas. Los síntomas de evolución lenta sin remisiones son característicos de enfermedades neurodegenerativas, infecciones crónicas, intoxicaciones graduales y neoplasias.
2. *Descripción de los síntomas por el paciente*. Los mismos términos suelen significar cosas o hechos diferentes para cada individuo. El término "mareo" significa tanto síncope inminente, como sensación de desequilibrio o vértigo verdadero. "Insensibilidad" denota la pérdida completa de la sensibilidad, una sensación positiva como el "hormigueo" o bien parálisis. "Visión borrosa" es un término que se utiliza para describir la pérdida de la visión en un ojo, como sería la ceguera monocular transitoria o la diplopía. La interpretación del significado verdadero de los términos usados por los pacientes para describir sus síntomas se complica mucho más si existen diferencias en las lenguas y culturas originales.
3. *Corroboración de los datos por parte de terceros.* Casi siempre es conveniente obtener información complementaria de los familiares, los amigos u observadores, para corroborar o ampliar la descripción hecha por el paciente. La amnesia, la afasia, la pérdida de la introspección, las intoxicaciones y otros factores reducen la capacidad del sujeto para comunicarse de forma normal con el explorador o le impiden señalar los factores que contribuyeron a la enfermedad. Los episodios de inconciencia obligan a solicitar a los observadores que aporten detalles para saber con exactitud lo que ocurrió durante el hecho.
4. *Antecedentes familiares.* Muchas enfermedades del sistema nervioso tienen un componente genético primario. Si se cuenta con datos familiares, por lo general se detecta la presencia de algún trastorno de tipo mendeliano como la enfermedad de Huntington o la neuropatía de Charcot-Marie-Tooth. Se necesitan preguntas más minuciosas sobre los antecedentes familiares para detectar trastornos poligénicos como la esclerosis múltiple, la jaqueca y muchos tipos de epilepsia. Es importante obtener los antecedentes de todas las enfermedades, además de los trastornos neurológicos y psiquiátricos. La propensión familiar de hipertensión o cardiopatías es importante en un individuo cuyo cuadro inicial es un accidente vascular cerebral. Se conocen muchas enfermedades hereditarias del sistema nervioso que se acompañan de manifestaciones en múltiples órganos y sistemas y que aportan claves que conducen hacia el diagnóstico (como neurofibromatosis, enfermedad de Wilson y síndromes neurooftálmicos).
5. *Antecedentes personales* (enfermedades clínicas). Muchas enfermedades del sistema nervioso se manifiestan en el contexto de trastornos generalizados. La diabetes mellitus, la hipertensión y las alteraciones de los lípidos sanguíneos predisponen a la aparición de enfermedad vascular cerebral. Una tumoración solitaria en el encéfalo pudiera ser un absceso en un individuo con valvulopatía cardiaca, una hemorragia primaria en un sujeto con una coagulopatía, un linfoma o toxoplasmosis en el paciente de SIDA o metástasis en una persona con cáncer subyacente. Algunos individuos con cáncer manifiestan en un principio un síndrome paraneoplásico (cap. 97) o bien alguna complicación de la quimioterapia o radioterapia. El síndrome de Marfan y las conjuntivopatías similares predisponen a la disección de las arterias intracraneales y hemorragia subaracnoidea aneurismática; el riñón poliquístico también se acompaña de esta última. Diversos cuadros neurológicos surgen con enfermedades tiroideas u otras endocrinopatías. Es muy importante averiguar la presencia de enfermedades generalizadas en personas con neuropatía periférica. Muchos individuos en coma dentro del hospital tienen alguna causa metabólica, tóxica o infecciosa.
6. *Uso y abuso de fármacos y drogas y exposición a toxinas*. Es esencial interrogar los antecedentes farmacológicos, como el uso y abuso de fármacos y drogas prescritos por un médico e ilícitos. Los aminoglucósidos exacerban los síntomas de debilidad en personas con trastornos de la transmisión neuromuscular como miastenia grave y originan mareos como consecuencia de ototoxicidad. La vincristina y otros antineoplásicos originan en ocasiones neuropatía periférica, y los inmunosupresores como la ciclosporina originan en ocasiones encefalopatía. La ingestión excesiva de vitaminas puede causar trastornos; por ejemplo, la vitamina A origina en ocasiones hipertensión intracraneal (seudotumor cerebral) o la piridoxina provoca neuropatía periférica. Muchos individuos no se percatan de que los somníferos que se adquieren sin receta, los productos antigripales y las pastillas para adelgazar en realidad son fármacos. Estos pacientes no se dan cuenta de que el alcohol, que es la neurotoxina que se consume con más frecuencia, y otras drogas adictivas como la cocaína y la heroína originan anomalías neurológicas diversas. El antecedente de exposición ambiental o laboral a las neurotoxinas constituye una pista esencial; se necesita a veces consultar con los compañeros o con el patrón del enfermo.
7. *Elaboración de una impresión del enfermo*. El médico aprovechará la oportunidad al interrogar al paciente, de formarse una impresión de él. ¿Los datos que aporta son directos o lo hace de manera sinuosa? ¿Aporta signos de ansiedad, depresión o hipocondriasis? ¿Hay alguna clave que oriente hacia defectos del lenguaje, la memoria, introspección o comportamiento inapropiado? La valoración neurológica comienza en cuanto el paciente llega al consultorio y se hace la presentación inicial.

EXPLORACIÓN NEUROLÓGICA

La exploración del sistema nervioso es una tarea difícil y compleja; tiene muchos componentes y se necesitan conocimientos teóricos y prácticos que se adquieren sólo después del empleo repetido de las técnicas en un gran número de personas con enfermedades neurológicas o sin ellas. Dominar en forma absoluta la exploración completa del sistema nervioso tiene importancia sólo para los neurólogos y especialistas afines. Sin embargo, es indispensable que todos los médicos clínicos y en particular los médicos generales, conozcan los aspectos básicos de la misma, en especial las técnicas que son eficaces para descartar o detectar cualquier disfunción.

No existe una sola secuencia aceptada de manera unánime para realizar la exploración, pero muchos comienzan con una evaluación del estado psíquico, a la que sigue la revisión de pares craneales, aparato motor y sensitivo, coordinación y marcha. Ya sea la exploración básica o integral, es importante realizarla en forma ordenada y sistemática para evitar errores y omisiones

graves. De esta manera, la mejor forma de obtener experiencia en cuanto a la exploración es escoger una estrategia personal, practicarla con frecuencia y realizarla siempre de la misma manera.

La exploración neurológica que se describe a continuación menciona las partes más frecuentes, con énfasis particular en los componentes que, según los expertos, son más útiles para evaluar e identificar los problemas más comunes del sistema nervioso. Cada sección incluye también una descripción somera de la exploración mínima necesaria para la identificación inicial y adecuada de anomalías en una persona que no tiene síntomas de alguna disfunción neurológica. El examen inicial de detección que se realiza en la forma mencionada concluye en 3 a 5 minutos.

Vale la pena destacar algunos aspectos de la exploración. En primer lugar, al registrar las observaciones, es importante describir lo que el médico detectó y no utilizar un término indefinido (como sería el "paciente emitió un quejido al frotarle el esternón", en vez de "mostró respuesta disminuida"). En segundo lugar, las anomalías sutiles del SNC se detectan mejor si se compara la ejecución de tareas por parte del paciente, que requieren la activación simultánea de ambos hemisferios cerebrales (p. ej., intentar el movimiento de pronación con el brazo en extensión total y los ojos cerrados; extinción en un lado, del estímulo táctil leve aplicado en ambos lados y con los ojos cerrados; o disminución de la oscilación del brazo o asimetría leve durante la marcha). En tercer lugar, si algunas actividades desencadenan la molestia o síntoma, habrá que "reproducirlas" en el consultorio. Si el individuo se queja de mareo cuando gira la cabeza en una dirección se le pedirá que lo haga y se buscarán signos acompañantes durante la exploración (como sería nistagmo o dismetría). Si el individuo siente dolor después de caminar dos cuadras se le pedirá que salga del consultorio, que camine dicha distancia y que vuelva de inmediato, y se repetirán las partes importantes de la exploración. Por último, el médico debe adaptar los métodos que conoce al problema del enfermo para evaluar los cambios que suceden con el tiempo. Algunos ejemplos son: caminar 7.5 m de distancia (normal, 5 a 6 s; observar si necesita ayuda); percusión repetitiva de los dedos de la mano o del pie (normal, 20 a 25 percusiones en 5 s) o la escritura manual.

Exploración del estado psíquico

- *Como mínimo: durante la entrevista el operador intentará detectar problemas de la comunicación y valorar si el paciente tiene memoria e introspección de hechos pasados y recientes.*

La exploración del estado psíquico inicia cuando el médico ve y habla con el enfermo. Si en el interrogatorio existen dudas o preocupación por anomalías de la función cortical superior o si se detectan problemas de la esfera cognitiva durante el interrogatorio, convendrá la evaluación detallada del estado psíquico. Es importante tener en cuenta la capacidad del sujeto para entender el lenguaje usado en la exploración, sus antecedentes culturales y experiencia académica, problemas sensitivos o motores u otros cuadros coexistentes para decidir los métodos que se utilizarán e interpretar los resultados.

El miniexamen de Folstein del estado psíquico (*mini-mental status examination*, MMSE) (cuadro 365-5) es un estudio estandarizado de la función cognitiva, fácil de aplicar y que requiere menos de 10 min. Se utilizan cifras ajustadas a la edad para definir el rendimiento normal, la sensibilidad es de 85% y la especificidad es de cerca de 85% para establecer demencia senil moderada o profunda, en especial en individuos cultos. Si se dispone de tiempo, el MMSE es uno de los mejores métodos para verificar el estado psíquico actual del enfermo y sirve como una valoración inicial contra la cual comparar evaluaciones posteriores del mismo examen.

Los elementos individuales de la exploración del estado psíquico se subdividen en: nivel de conciencia, orientación, habla y lenguaje, memoria, fondo de información, introspección y juicio, pensamiento abstracto y cálculos.

El *nivel de conciencia* es el estado de percepción que la persona tiene de sí misma y del entorno y varía desde la conciencia plena hasta el coma. Si el individuo no está del todo consciente, el explorador debe describir las respuestas con el estímulo mínimo necesario para desencadenar una reacción que va desde órdenes verbales hasta un estímulo breve y doloroso como la presión del músculo trapecio. Es importante distinguir entre las reacciones dirigidas hacia el estímulo y que denotan una función encefálica intacta (como sería abrir los párpados y mirar al examinador o apartar una extremidad para alejarla del estímulo doloroso), y respuestas reflejas de origen medular (como la respuesta de la triple flexión que incluye la flexión del tobillo, la rodilla y la cadera en reacción a un estímulo doloroso del pie).

La *orientación* se valora al solicitar a la persona que diga su nombre, lugar donde se encuentra, día de la semana y fecha; el sentido del tiempo es uno de los primeros elementos que se deterioran en diversos trastornos.

El *habla* se valora al observar la articulación, la rapidez, el ritmo y la prosodia (como serían los cambios en el tono y la acentuación de sílabas y palabras).

El *lenguaje* se valora al observar el contenido de la expresión verbal y escrita, la reacción a órdenes verbales y la capacidad de leer. La prueba típica consiste en solicitar a la persona que diga los componentes de su atuendo, un reloj o una pluma; que repita la frase "para todo perro hay un garrote"; que siga una orden verbal de tres frases; que escriba una oración y lea y responda una orden escrita.

La *memoria* debe analizarse con base en tres escalas cronológicas: 1) la memoria inmediata se evalúa al decir tres frases y pedir al paciente que las repita de inmediato; 2) para valorar la memoria a corto plazo se solicita a la persona que recuerde 5 y 15 min más tarde, las tres frases, y 3) la memoria a largo plazo se estudia al valorar la capacidad del paciente para relatar una historia cronológica coherente de su enfermedad o situaciones personales.

El *fondo común* de información se valora al plantear preguntas de hechos históricos, actuales e importantes con atención al nivel académico y experiencias vitales.

Las anomalías de la *introspección y el juicio* (*criterio personal*) se detectan durante la entrevista y se puede profundizar si se pide al paciente que describa la forma como reaccionaría a situaciones diversas (p. ej., "¿Qué haría usted si se hallara una cartera en la banqueta?").

El *pensamiento abstracto* se valora solicitando a la persona que describa semejanzas entre diversos objetos o conceptos (p. ej., manzana y naranja; escritorio y silla; poesía y escultura) o que mencione objetos que poseen los mismos atributos (como una lista de animales cuadrúpedos).

La *capacidad de cálculo* se valora al pedir al individuo que realice una operación aritmética adecuada para su edad y nivel de enseñanza (como sería la resta seriada de sietes al número 100 o de tres al número 20; o problemas aritméticos sencillos).

Exploración de pares craneales

- *Como mínimo: revisar fondos de ojo, campos visuales, diámetro y reactividad de las pupilas, movimientos extraoculares y de la cara.*

Los pares craneales (*cranial nerves*, CN) se estudian mejor en orden numérico, excepto al agrupar tercero, cuarto y sexto por tener función similar.

PRIMER PAR (OLFATORIO). Por lo general no se estudia el nervio olfatorio, salvo que se sospeche alguna enfermedad de la porción inferior del lóbulo frontal, como un meningioma. Con los párpados cerrados se pide a la persona que huela alguna sustancia poco olorosa como un dentífrico o café y que la identifique.

SEGUNDO PAR (ÓPTICO). El médico valorará la agudeza visual (con anteojos o lentes de contacto) y para ello utilizará una tabla de Snellen o un cartelón semejante. Se estudiarán los campos visuales por confrontación, es decir, comparando los del paciente con los del explorador. Como prueba de detección suele bastar el examen de los campos visuales de ambos ojos de manera simultánea; pero habrá que evaluar los campos en forma individual si se sospecha un problema visual, con base en los datos del interrogatorio u otros elementos de la exploración, o si en las pruebas de detección se identifica alguna anomalía. El explorador se coloca cara a cara frente al paciente a 0.6 a 1.0 m de distancia y pone sus manos en la periferia de los campos visuales, en un plano equidistante entre él y el enfermo. Se pide al enfermo que mire de manera directa al centro de la cara del explorador y que indique el momento y el sitio en que detecta el movimiento de alguno de los dedos. La maniobra se inicia en los cuadrantes inferiores y después con los superiores, de modo que el explorador mueve el dedo índice de alguna o ambas manos al mismo tiempo, y observa si la persona detecta los movimientos. Un solo movimiento de poca amplitud del dedo basta para obtener una respuesta normal. Los estudios de perimetría focal y pantalla tangente se utilizarán para la "localización gráfica" de defectos del campo visual de manera plena, o para buscar anomalías sutiles. Es necesario explorar el fondo de ambos ojos con un oftalmoscopio y observar el color, el tamaño y el grado de turgencia o elevación del disco óptico, así como el color y la textura de la retina. Se revisan los vasos retinianos en cuanto a su calibre, regularidad, "muescas" arteriovenosas en los puntos de cruce, hemorragias, exudados y otras anomalías.

III, IV y VI PARES (NERVIOS MOTOR OCULAR COMÚN, TROCLEAR Y MOTOR OCULAR EXTERNO). Es importante describir el diámetro y la forma de las pupilas,

su reacción a la luz y a la acomodación (es decir al converger ambos ojos mientras siguen el dedo del explorador acercándolo hacia el puente de la nariz). Para evaluar los movimientos extraoculares se pedirá al enfermo que conserve fija la cabeza en tanto sigue el movimiento del dedo, que se desplazará con lentitud en los planos horizontal y vertical y se buscará cualquier paresia, nistagmo o alteraciones de la búsqueda uniforme (movimientos sacádicos, ataxia del motor ocular común y otras). Si es necesario, se valorará la posición relativa de los ojos, con la mirada primaria y multidireccional, comparando los reflejos de luz intensa fuera de las pupilas. Sin embargo, es más útil saber si la persona describe diplopía en cualquier dirección de la mirada. La diplopía verdadera casi siempre se resuelve cuando el individuo cierra un ojo. El nistagmo horizontal se evalúa mejor a 45° y no en el extremo lateral de los campos visuales (situación incómoda para el enfermo); el dedo debe sostenerse en la posición lateral unos segundos para detectar cualquier anomalía.

V PAR (TRIGÉMINO). Se explora la función sensitiva en los tres territorios de las ramas del nervio trigémino (oftálmico, maxilar superior e inferior) y en cada lado de la cara. Como ocurre con otros elementos de la exploración sensitiva, para el estudio de detección basta la evaluación de dos modalidades sensitivas derivadas de vías anatómicas diferentes (como el tacto leve y la temperatura). Si algunos datos del interrogatorio lo sugieren, conviene evaluar otras modalidades, el reflejo corneal y el componente motor del trigémino (acción del músculo masetero al cerrar la boca con fuerza).

VII PAR (FACIAL). Aquí se busca asimetría de la cara en el reposo y con movimientos espontáneos. También se evalúa la elevación de las cejas, la aparición de arrugas en la frente, el cierre de los párpados, la sonrisa y el inflar los carrillos. Se buscarán en particular diferencias en la mitad inferior de los músculos de la cara en comparación con la mitad superior; la debilidad de los dos tercios inferiores de la cara con conservación del tercio superior permite suponer que se trata de una lesión de motoneurona superior, en tanto que la debilidad de toda esa mitad sugiere una lesión de motoneurona inferior.

VIII PAR (VESTIBULOCOCLEAR). Se valora la capacidad del sujeto para captar el frote de un dedo o la voz susurrada en cada oído. Si el interrogatorio o la exploración física detecta alguna alteración, se realizan pruebas más específicas de conducción aérea y ósea en mastoides (Rinne) y de lateralización, colocando un diapasón que suene a 512 Hz en el centro de la frente (Weber). Habrá que hacer audiometría formal después de identificar cualquier problema. **Para un análisis más completo de la evaluación de la función del nervio vestibular en casos de mareo o coma habrá que consultar los capítulos 22 y 268, respectivamente.**

NERVIOS GLOSOFARÍNGEO Y NEUMOGÁSTRICO (IX Y X PARES). Se observa la posición y la simetría del paladar blando y la úvula en el reposo y con la fonación ("aah"). También se valorará el reflejo nauseoso o faríngeo al estimular la pared retrofaríngea en cada lado con un objeto estéril y romo (como un abatelenguas), pero tal reflejo a menudo no se detecta en personas normales.

XI PAR (NERVIO ESPINAL). Aquí se valora el músculo trapecio por medio de la contracción de los hombros (encoger los hombros) y por la rotación de la cabeza hacia cada lado (esternocleidomastoideo) contra resistencia.

XII PAR (HIPOGLOSO). Se revisa la lengua en busca de atrofia o fasciculaciones, posición con la protrusión y fuerza cuando se le extiende contra la superficie interna de los carrillos.

Exploración motora

- *Como mínimo: habrá que buscar atrofia muscular y valorar el tono de las extremidades. Estudiar la fuerza de la extremidad escapular evaluando el "impulso" pronador y la fuerza de los extensores de la muñeca o de los dedos. Se percutirán el bíceps, la rótula y el tendón de Aquiles para estudiar los reflejos. También se estudia la fuerza de la extremidad pélvica al solicitar a la persona que camine en forma normal y que lo haga sobre los talones y las puntas de los pies.*

La exploración motora incluye observaciones del aspecto, el tono, la fuerza y los reflejos de los músculos. La marcha constituye, en parte, una evaluación de la función motora, pero casi siempre se valora por separado al finalizar la exploración.

ASPECTO. Es importante revisar y palpar los grupos musculares, con iluminación suficiente y con la persona en posición cómoda y simétrica. Se buscarán fasciculaciones, dolor a la palpación y atrofia o hipertrofia de músculos. Algunos individuos exhiben movimientos involuntarios (como tics, mioclono, coreoatetosis) durante el reposo; con la postura sostenida (temblor de "pildorero" propio de la enfermedad de Parkinson) o con movimientos voluntarios (temblor intencional de la enfermedad del cerebelo o el temblor de tipo familiar).

TONO. El tono muscular se evalúa al medir la resistencia contra el movimiento pasivo de una extremidad relajada. Las personas a menudo tienen dificultad para relajarse durante tal procedimiento y por ello es útil distraerlas para reducir al mínimo los movimientos activos. En las extremidades escapulares el tono se evalúa por la pronación y supinación rápidas del antebrazo y flexión y extensión en la muñeca. En las extremidades pélvicas, con el individuo en decúbito dorsal, el explorador coloca sus manos detrás de las rodillas y hará un movimiento de elevación rápida; con el tono normal los tobillos se arrastrarán siguiendo la superficie de la mesa, un tramo variable, antes de elevarse, en tanto que en situaciones de hipertonía, el talón mostrará un movimiento inmediato de levantamiento desde el plano inferior. La hipotonía es más frecuente en trastornos de la motoneurona inferior o de nervios periféricos. La hipertonía se manifiesta en forma de espasticidad (la resistencia depende del ángulo y la velocidad de movimiento; enfermedad de haces corticoespinales), rigidez, resistencia similar en todos los ángulos de movimiento; enfermedad extrapiramidal, o paratonía (cambios fluctuantes de la resistencia; problemas en las vías de los lóbulos frontales o dificultad normal para relajación). La rigidez en rueda dentada se observa en el mal de Parkinson y en ella el movimiento pasivo desencadena interrupciones espasmódicas en la resistencia.

POTENCIA. La evaluación del impulso pronador es un método muy útil para valorar la debilidad de la extremidad escapular. Se pide a la persona que sostenga ambos brazos en extensión completa y en sentido paralelo al suelo y cierre los ojos. Tal posición debe conservarse durante casi 10 s; signos de debilidad son cualquier flexión del codo o de los dedos de la mano o pronación del antebrazo, en particular si es asimétrica. La fuerza muscular se valora con mayor detalle al solicitar al individuo que imponga el esfuerzo máximo al músculo o grupo muscular en estudio. Es importante aislar los músculos en la medida de lo posible; es decir, sostener la extremidad de manera que sólo los músculos de interés se activen. También es conveniente palpar músculos accesibles a medida que se contraen. La graduación de la fuerza muscular y la evaluación del esfuerzo es un arte que necesita tiempo y paciencia para dominarlo. Por costumbre la fuerza muscular se clasifica en la escala siguiente:

0 = ausencia de movimiento
1 = indicios leves o aislados de contracción, pero ningún movimiento concomitante en alguna articulación
2 = el sujeto mueve el miembro si se elimina la fuerza de gravedad
3 = el sujeto mueve el miembro contra la gravedad, pero no contra la resistencia
4– = movimiento contra un grado pequeño de resistencia
4 = movimiento contra resistencia moderada
4+ = movimiento contra resistencia intensa
5 = potencia completa

Sin embargo, en muchos casos es más práctico utilizar los términos siguientes:

Parálisis = ausencia de movimientos
Debilidad intensa = movimiento después de eliminar la fuerza de gravedad
Debilidad moderada = movimiento contra la gravedad, pero no contra resistencia leve
Debilidad leve = movimiento contra resistencia moderada
Potencia completa

Es importante observar el perfil y la magnitud de la debilidad al evaluarla. La debilidad unilateral o bilateral de los extensores de la extremidad escapular o de los flexores de la extremidad pélvica ("debilidad piramidal") permite

suponer que se trata de una lesión de la vía piramidal, la debilidad proximal bilateral sugiere miopatía y la debilidad distal bilateral sugiere neuropatía periférica.

REFLEJOS. Reflejos de estiramiento muscular (miotáticos). Los reflejos de esta categoría que se estudian son bicipital (**C5**, C6), el del supinador largo (C5, **C6**) y el tricipital (**C7**, C8) en las extremidades escapulares y el rotuliano o cuadricipital (**L3**, L4) y el aquilino (**S1**, S2) en las extremidades pélvicas. Es importante que el sujeto se relaje y coloque el músculo en un punto intermedio entre la contracción y la extensión plenas. Los reflejos aumentan si se solicita a la persona que contraiga de manera voluntaria otros grupos musculares distantes (maniobra de Jendrassik). Por ejemplo, es posible reforzar los reflejos de la extremidad escapular si el individuo en forma voluntaria aprieta la mandíbula y también se intensifica el reflejo aquilino al "trabar" los dedos flexionados de las dos manos y se intenta separarlos. Para cada reflejo estudiado habrá que evaluar en forma seriada ambos lados y es importante evaluar el estímulo mínimo indispensable para desencadenar un reflejo y no la respuesta máxima. Los reflejos se clasifican con la escala siguiente:

0 = ausente
1 = presente, pero disminuido
2 = normal
3 = aumentado
4 = clono

Reflejos cutáneos. El reflejo plantar es desencadenado al estimular la zona lateral de la planta del pie con un estímulo intenso como el de un abatelenguas y se inicia cerca del talón desplazándose a la parte anterior del pie y el primer dedo. El reflejo normal comprende la flexión plantar de los dedos del pie. Si hay lesiones de motoneurona superior por arriba del nivel S1 de la médula espinal, se advierte una extensión paradójica del primer dedo, que se acompaña de extensión lateral y superior de los demás dedos (la llamada *respuesta plantar extensora* o *signo de Babinski*). Los reflejos abdominales superficiales se desencadenan al estimular con suavidad la superficie del abdomen cerca del ombligo en sentido diagonal con un objeto duro (abatelenguas) y al observar el movimiento del ombligo. En circunstancias normales, el ombligo se desplazará hacia el cuadrante estimulado. Si hay lesiones de neurona motora superior los reflejos no se producirán. Su aparición es útil cuando se conservan los reflejos superiores (nivel T9 de médula espinal), pero no inferiores (T12) del abdomen, lo cual denota una lesión medular entre T9 y T12 o cuando la respuesta es asimétrica. Otros reflejos cutáneos útiles son el cremasteriano (elevación ipsolateral de un testículo después de estimular la cara interna del muslo, es mediado por L1 y L2) y el anal (contracción del esfínter anal cuando se frota la piel perianal; mediado por S2, S3 y S4). Es importante buscar estos reflejos en toda persona en quien se sospeche daño de la médula espinal o de las raíces lumbosacras.

Reflejos primitivos. En caso de lesión de las vías del lóbulo frontal aparecen algunos reflejos primitivos que normalmente han desaparecido en el adulto. La respuesta de succión aparece al tocar levemente con un abatelenguas el centro de los labios, y la respuesta "de puntos cardinales" en el ángulo de la boca. El individuo desplazará los labios para succionar o girará su boca en dirección del estímulo. El reflejo de prensión se obtiene al tocar la palma de la mano entre el pulgar y el índice y para ello el explorador usa sus dedos; la respuesta positiva es que el individuo toma con fuerza la mano del explorador. En muchos casos, al estimular la porción dorsal de la mano provocará que el individuo suelte la mano del operador. La respuesta palmomentoniana es una contracción del músculo del mentón en sentido ipsolateral al estímulo de rascado aplicado diagonalmente a la palma.

Exploración de la función sensitiva

- *Como mínimo*: *habrá que preguntar a la persona si percibe el tacto leve y la temperatura de un objeto frío en cada zona distal de las extremidades. Se evaluará el doble estímulo simultáneo por medio del tacto leve en las manos.*

La valoración de la función sensitiva es la parte menos fiable de la exploración, porque las reacciones son subjetivas y difíciles de cuantificar. En el sujeto cooperador y con discernimiento, la exploración de la sensibilidad permite la localización precisa de una lesión. En las personas que no colaboran o que no entienden el sentido de los estudios, esta evaluación será inútil. El estudio debe orientarse a la lesión sospechada. Por ejemplo, en anomalías de la médula espinal, raíces raquídeas o nervios periféricos hay que evaluar todas las modalidades sensitivas mientras se investiga un perfil compatible con el nivel medular y distribución por dermatomas o nervios. En sujetos con lesiones en el nivel del tallo encefálico o por arriba del mismo, basta con la valoración inicial de las modalidades sensitivas primarias en la porción distal de extremidades, así como los métodos de valoración "cortical".

En cada extremidad se estudian las cinco modalidades sensitivas primarias que son tacto leve, dolor, temperatura, vibración y posición de articulaciones. El tacto leve se valora al estimular la piel con el tacto único y suave de un dedo del explorador o un filamento de algodón. El dolor se explora utilizando un alfiler nuevo y la temperatura se valora con un objeto metálico (como un diapasón) que haya estado en agua caliente o a temperatura corporal. La vibración se estudia con un diapasón que suena a 128 Hz y se aplica en la falange distal del primer dedo del pie o el índice, exactamente por debajo del lecho ungueal. Al colocar un dedo en la cara contraria de la articulación que se estudia, el explorador comparará el umbral de percepción de la vibración del paciente, con la suya propia. Para evaluar la posición de articulaciones el explorador sostiene un dedo de la mano o la extremidad en sentido lateral y en sentido distal a la articulación que estudia; por lo general se captan "excursiones" pequeñas de 1 o 2 mm. La maniobra de Romberg es sobre todo un estudio de la propiocepción. Se solicita a la persona que se ponga de pie con ambos pies muy cercanos (como se necesita para conservar el equilibrio) con los ojos abiertos, y luego se le pide que los cierre. La pérdida de equilibrio al cerrar los ojos es una respuesta anormal.

La función sensitiva "cortical" es mediada por los lóbulos parietales y representa la integración de las modalidades sensitivas primarias; su evaluación adquiere importancia cuando se encuentra intacta la sensación primaria. La estimulación simultánea doble es muy útil como método de detección para evaluar la función de la corteza encefálica; con los ojos cerrados del paciente, el explorador toca levemente una o ambas manos y le pide que identifique los estímulos. Si hay una lesión del lóbulo parietal el individuo no podrá identificar el estímulo en la mitad contralateral cuando lo tocan ambas manos. Otras modalidades que dependen de la corteza parietal incluyen la discriminación de dos estímulos aplicados en sitios muy cercanos (discriminación de dos puntos) que percibe como separados; identificación de un objeto por el mero tacto y la manipulación (estereognosia) y la identificación de números o letras "escritos" en la superficie de la piel (grafestesia).

Exploración de la coordinación

- *Como mínimo: habrá que evaluar los movimientos de alternancia rápida de los dedos de la mano y los pies y la maniobra del dedo dirigido a la punta de la nariz.*

La coordinación es un término que señala la concertación y fluidez de los movimientos. Incluso actos sencillos obligan a la colaboración de músculos agonistas y antagonistas, la conservación de la postura y la actuación de servomecanismos complejos para controlar la rapidez y amplitud de un movimiento. Parte de esto depende del funcionamiento normal de los ganglios cerebelosos y basales. Sin embargo, también necesita que la fuerza muscular esté intacta y haya información cinestésica y propioceptiva. Por esto, si la exploración detecta anomalías de los sistemas motor o sensitivo, habrá que valorar la coordinación del individuo, sin olvidar tales limitaciones.

Los movimientos alternantes rápidos de extremidades superiores (diadococinesia) se estudian por separado en cada lado al pedir a la persona que contraiga el puño, extienda en forma parcial el dedo índice y después con dicho dedo percuta la porción distal del pulgar con la mayor rapidez posible. En la extremidad pélvica, el individuo golpea con rapidez el pie contra el piso o la mano del explorador. La prueba de llevar el dedo a la punta de la nariz valora sobre todo la función cerebelosa; se pide al individuo que toque con su índice repetidas veces la punta de la nariz y después el dedo extendido del explorador que se mueve con cada repetición. Un método semejante en la extremidad pélvica es pedir a la persona que eleve la pierna y toque el dedo del explorador con el primer dedo del pie. Otro estudio para valorar la función cerebelosa en las extremidades inferiores es la maniobra de tobillo-rodilla-borde tibial; en decúbito dorsal la persona desliza el talón de cada pie desde la rodilla pasando por el borde tibial del otro miembro. En todos estos movimientos se valoran exactitud, velocidad y ritmo.

Exploración de la marcha

- *Como mínimo: habrá que observar a la persona cuando camina en forma normal, sobre los talones y puntas de los pies y siguiendo una línea recta.*

Observar a la persona durante la marcha es la parte más importante de la exploración neurológica. La marcha normal obliga a la participación de in-

CUADRO 361-2 SIGNOS ÚTILES PARA LA LOCALIZACIÓN EN EL SISTEMA NERVIOSO

	Signos
Encéfalo	Alteraciones del estado psíquico o deficiencias cognitivas Convulsiones Debilidad[a] y anomalías sensitivas, ambas unilaterales, incluidas cabeza y extremidades Anomalías en campos de visión Alteraciones motoras (como incoordinación difusa, temblores, corea)
Tallo encefálico	Anomalías de pares craneales aislados (únicos o múltiples) Debilidad "cruzada"[a] y anomalías sensitivas de cabeza y extremidades, como debilidad de la mitad derecha de la cara y del brazo y pierna izquierdos
Médula espinal	Dorsalgia o hipersensibilidad del dorso Debilidad[a] y anomalías sensitivas que no afectan la cabeza Datos de neuronas motoras superior e inferior mixtos Nivel sensitivo Disfunción de esfínteres
Raíces raquídeas	Dolor que se irradia a extremidades Debilidad[b] o anomalías sensitivas, con distribución radicular (véanse figs. 25-2 y 25-3) Arreflexia
Nervios periféricos	Dolor en la porción media o distal de las extremidades Debilidad[b] o anomalías sensitivas que siguen la distribución de nervios (véanse figs. 25-2 y 25-3) Distribución en "guante y media" de la pérdida sensitiva Arreflexia
Unión neuromuscular	Debilidad bilateral que incluye la cara (ptosis, diplopía, disfagia) y zona proximal de extremidades Mayor debilidad con el ejercicio Sensibilidad indemne
Músculos	Debilidad proximal o distal en ambos lados Sensibilidad indemne

[a] Debilidades junto con otras alteraciones que siguen un patrón de "neurona motora superior" como espasticidad, debilidad de extensores más intensa que de flexores en la extremidad escapular, y en flexores más intensa que en extensores en la extremidad pélvica, e hiperreflexia.
[b] Debilidad junto con otras alteraciones que siguen un patrón de "neurona motora inferior" como flacidez e hiporreflexia.

numerables sistemas, como potencia, sensación y coordinación, que actúan en forma muy integrada. Es posible identificar ciertas anomalías inesperadas que obligan al explorador a volver con mayor detalle a otros aspectos de la exploración. El paciente debe ser observado durante la marcha y los giros normales, cuando camina sobre los talones y sobre la punta de los dedos y cuando sigue una línea recta alternando el talón de un pie con los dedos del otro. En la exploración se observa en ocasiones disminución de la oscilación del brazo en un lado (ataque de vías corticoespinales), una postura agachada y una marcha de pasos cortos (mal de Parkinson), una marcha inestable de base amplia (ataxia), marcha en tijeras (espasticidad) u otra marcha con golpeteo de los pies y elevación exagerada de la pierna (enfermedad de columna posterior o nervios periféricos) o la persona parece estar atorada (apraxia con enfermedad de lóbulo frontal).

DIAGNÓSTICO NEUROLÓGICO

Se interpretan los datos clínicos obtenidos en el interrogatorio y la exploración física para identificar algún sitio anatómico que explique mejor las alteraciones clínicas **(cuadro 361-2)**, disminuir el número de posibilidades diagnósticas y escoger los métodos de laboratorio con los que se obtendrá información valiosa. Los estudios de laboratorio comprenden: 1) electrólitos en suero, biometría hemática completa y estudios renales, hepáticos, del sistema endocrino e inmunitario; 2) estudio de líquido cefalorraquídeo; 3) estudios de imágenes específicos (cap. 362), o 4) estudios electrofisiológicos **(cap. e31)**. Para elaborar un diagnóstico etiológico se integrarán los datos de localización anatómica, inicio y evolución de la enfermedad, otra información médica y resultados de estudios de laboratorio.

Los datos de la exploración neurológica pueden ser normales incluso en los individuos con alguna enfermedad grave del sistema nervioso como convulsiones, meningitis crónica o TIA. Es posible que un sujeto comatoso ingrese sin antecedentes disponibles y en estos casos se sigue la estrategia descrita en el capítulo 268. En otros enfermos, el interrogatorio insuficiente se sustituye por una serie de exámenes, los cuales ayudan a deducir la evolución de la enfermedad. En casos difíciles es útil recordar que son más probables las manifestaciones inusuales de trastornos comunes que las etiologías extrañas. Por lo anterior, incluso en las instituciones de atención terciaria, los diversos accidentes vasculares cerebrales suelen provenir de émbolos y no de vasculitis, y la demencia senil con mioclono por lo regular denota enfermedad de Alzheimer y no prionopatía ni una causa paraneoplásica. Por último, la labor más importante de un médico general que atiende a una persona con un nuevo signo neurológico es evaluar la urgencia con que la enviará a un especialista. En estos casos es importante identificar en forma rápida a los individuos que quizá tengan infecciones del sistema nervioso, accidentes vasculares cerebrales agudos y compresión de médula espinal u otras tumoraciones tratables y preparar los medios para su atención inmediata.

LECTURAS ADICIONALES

Blumenthal H: *Neuroanatomy Through Clinical Cases.* Sunderland, Massachusetts, Sinauer Associates, 2002

Campbell WW: *DeJong's The Neurological Examination,* 6th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2005

Ropper AH, Brown RH: *Principles of Neurology,* 8th Ed. New York, McGraw-Hill, 2005

362 Estudios de imágenes en enfermedades neurológicas

William P. Dillon

El médico que atiende a personas con síntomas del sistema nervioso tiene cada vez más opciones de estudios de imágenes que comprenden la tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT), la angiografía por CT (*computed tomography angiography*, CTA), la CT de perfusión (*perfusion computed tomography*, pCT), las imágenes por resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI), la angiografía por MR (*magnetic resonance angiography,* MRA), la MRI funcional (*functional magnetic resonance imaging,* fMRI), la espectroscopia por MR (*magnetic resonance spectroscopy*, MRS), la neurografía por MR, las imágenes de difusión y de seguimiento de difusión (*diffusion track imaging*, DTI) y la MRI de perfusión (*perfusion magnetic resonance imaging*, pMRI). Además, dispone de un número cada vez mayor de técnicas neurorradiológicas intervencionistas como la angiografía, la embolización y colocación de endoprótesis en vasos y las intervenciones en columna como discografía, inyección selectiva de raíces nerviosas e inyecciones epidurales. Los avances más recientes como la angiografía por CT con detector múltiple de MRA con gadolinio han restringido las indicaciones de la angiografía habitual, que se reserva en la actualidad para personas en quienes es esencial conocer el detalle de vasos finos o en quienes se planean tratamientos intervencionistas **(cuadro 362-1)**.

En términos generales, la MRI es más sensible que la CT para la detección de lesiones en el sistema nervioso central (SNC), en particular las de médula espinal, pares craneales y estructuras de la fosa posterior del cráneo. La MR por difusión, secuencia que detecta la reducción del movimiento microscópico del agua, es la técnica más sensible para identificar accidentes isquémicos y permite detectar encefalitis, abscesos y prionopatías. Sin embargo, la CT se puede practicar en forma rápida y de usa de manera más generalizada, de tal forma que es el método ideal para la evaluación inicial de individuos en quienes se sospecha accidente vascular cerebral, hemorragia y traumatismo intracraneal o raquídeo. La CT también es más sensible que la MRI para observar los detalles óseos y está indicada en la evaluación inicial de la hipoacusia de conducción, así como en lesiones que afectan la base del cráneo y la bóveda craneal.

TOMOGRAFÍA COMPUTADORIZADA

TÉCNICA

La imagen de la CT es una representación seccional de estructuras anatómicas, generada por el análisis en computadora de la atenuación de los rayos X que pasan a través de una sección del cuerpo. Al rotar alrededor del paciente

CUADRO 362-1 DIRECTRICES PARA UTILIZAR CT, ECOGRAFÍA E MRI

Cuadro patológico	Técnica recomendada
Hemorragias	
Hemorragia aguda del parénquima	CT, MR
Subaguda/crónica	MRI
Subaracnoidea	CT, CTA, punción lumbar → angiografía
Aneurisma	Angiografía > CTA, MRA
Infarto isquémico	
Infarto hemorrágico	CT o MRI
Infarto blando	MRI > CT, CTA, angiografía
Disección de carótida o arteria vertebral	MRI/MRA
Insuficiencia vertebrobasilar	CTA, MRI/MRA
Estenosis carotídea	CTA > ecografía Doppler, MRA
Sospecha de tumoración	
Neoplasia primaria o metastásica	MRI + medio de contraste
Infección/absceso	MRI + medio de contraste
Inmunodepresión con signos locales	MRI + medio de contraste
Malformación vascular	MRI +/– angiografía
Trastornos de sustancia blanca	MRI
Enfermedad desmielinizante	MRI +/– medio de contraste
Demencia	MRI > CT
Traumatismo	
Traumatismo agudo	CT (sin medio de contraste)
Lesión tangencial/hemorragia crónica	MRI
Cefalea/jaqueca	CT (sin medio de contraste)/MRI
Convulsiones	
Primera vez, sin deficiencias neurológicas focales	¿CT como método de detección? +/– medio de contraste
Compleja parcial/refractaria	MRI con la modalidad T2W coronal
Neuropatía de pares craneales	MRI con medio de contraste
Enfermedad meníngea	MRI con medio de contraste
Columna	
Dorsalgia baja	
Sin deficiencias neurológicas	MRI o CT después de 4 semanas
Con deficiencias neurológicas	MRI > CT
Estenosis raquídea	MRI o CT
Espondilosis cervical	MRI o mielografía con CT
Infección	MRI + medio de contraste, CT
Mielopatía	MRI + con medio de contraste > mielografía
Malformación arteriovenosa	MRI, mielografía/angiografía

Nota: CT, tomografía computadorizada, MRI, imágenes por resonancia magnética; MRA, angiografía por resonancia magnética; CTA, angiografía por CT; T2W, con tiempo de relajación T2.

los rayos X, colimados hasta obtener el corte con la anchura deseada, pasan por regiones escogidas del organismo. Los rayos X que no son atenuados por el cuerpo son detectados por detectores sensibles alineados a 180° en relación con el tubo de rayos X. Una computadora calcula una imagen de retroproyección desde un perfil de atenuación de rayos X de 360°. La mayor atenuación, como la causada por los huesos origina zonas de alta densidad, en tanto que las partes blandas que tienen poca atenuación de los rayos X tienen menor densidad. La resolución de una imagen depende de la dosis de radiación, la colimación (espesor del corte), el campo de visión y el tamaño de matriz de la imagen. Un escáner moderno de CT es capaz de lograr cortes de 0.5 a 1 mm de espesor con una resolución submilimétrica y con una velocidad de 0.5 a 1 s por corte; de esta manera, se realizan en 2 a 10 s los estudios completos del encéfalo.

La CT helicoidal o multidetectora (*multidetector CT*, MDCT) es un método habitual en muchos departamentos de radiología. Se obtiene información continua en tanto el paciente se desplaza en el arco de un haz tomográfico. En la modalidad helicoidal la mesa se mueve en forma continua a través de los rayos X en rotación y así genera una hélice de información que se puede mostrar en cortes de diverso espesor. Los detectores únicos o múltiples (de cuatro a 256) colocados a 180° en relación con la fuente de rayos X pueden originar múltiples cortes por revolución del haz alrededor del paciente. Las ventajas del rastreo con el detector múltiple son: lapsos breves en el uso del escáner, disminución del movimiento del enfermo y de órganos y la posibilidad de generar imágenes dinámicas durante la administración del medio de contraste, que pueden utilizarse para la elaboración de angiografías por CT de vasos y también imágenes de perfusión con CT (**figs. 362-1*B***, **362-2*B*** y **362-3*B***). Las imágenes de CTA pueden ser transformadas en tridimensionales para tener imágenes similares a las de una angiografía (figs. 362-1*C* y 364-4). La CTA permite evaluar la bifurcación carotídea y la anatomía de los vasos intracraneales.

El medio de contraste se introduce antes de practicar la CT o durante su realización, para identificar estructuras vasculares y defectos en la barrera hematoencefálica (*blood-brain barrier*, BBB) que aparecen en trastornos como tumores, infartos e infecciones. En el SNC normal, sólo los vasos y las estructuras no incluidas dentro de la barrera hematoencefálica (como la hipófisis, el plexo coroides y la duramadre) muestran mayor contraste después de introducir el material radiológico. El empleo de agentes yodados plantea el peligro de una reacción alérgica e incrementa los gastos y la dosis de radiación. Son útiles para definir tumoraciones y esenciales para la práctica de estudios de CTA, pero la decisión de usar medio de contraste debe ser evaluada con gran cuidado.

INDICACIONES

La tomografía computadorizada es el mejor estudio inicial para evaluar traumatismo del encéfalo y la columna, sospecha de hemorragia subaracnoidea, e hipoacusia de conducción (cuadro 362-1). La CT complementa a la resonancia magnética en la evaluación de la base del cráneo, las órbitas y las estructuras óseas de la columna. En este último órgano, la CT ayuda a evaluar a individuos con estenosis del conducto raquídeo y espondilosis, pero se prefiere la MRI en individuos con deficiencia neurológica. También se puede realizar CT después de inyectar material intrarraquídeo de contraste para valorar las cisternas intracraneales (*cisternografía por CT*) en busca de una fístula de líquido cefalorraquídeo (LCR) y también el espacio subaracnoideo medular (*mielografía por CT*).

COMPLICACIONES

La tomografía computadorizada es un método inocuo, rápido y fiable. La exposición a la radiación depende de la dosis, pero por lo general se sitúa entre 3 y 5 cGy para un estudio sistemático del encéfalo. Hay que tener cuidado de disminuir la exposición en el caso de niños. Con el advenimiento de MDCT, CTA y CT por perfusión hay que procurar llevar al mínimo la dosis de radiación siempre que sea posible. Las complicaciones más frecuentes son las producidas por los medios de contraste intravenosos. Se utilizan dos grupos de medios de contraste, que son los de composición iónica y los no iónicos. Los primeros son relativamente seguros y baratos, pero se acompañan de una mayor incidencia de reacciones y efectos adversos. Como consecuencia, han sido sustituidos en gran medida por compuestos no iónicos más inocuos **(cuadro 362-2)**.

La *nefropatía por medio de contraste* puede ser consecuencia de cambios hemodinámicos, obstrucción de túbulos renales y daño celular o de reacciones inmunológicas a los agentes radiológicos. Para establecer este diagnóstico se utiliza el incremento de 85 µmol/L (1 mg/100 ml) de creatinina sérica, como mínimo, dentro de las siguientes 48 h posteriores al uso de medio de contraste, aunque hay que descartar otras causas de insuficiencia renal aguda. El pronóstico casi siempre es favorable y en una a dos semanas los niveles de creatinina sérica vuelven a la normalidad. Entre los factores de riesgo de una nefropatía por material de contraste están tener más de 80 años, nefropatía preexistente (creatinina sérica que exceda de 2.0 mg/100 ml); riñón único, diabetes mellitus, deshidratación, paraproteinemia, empleo concomitante de fármacos o quimioterápicos nefrotóxicos y altas dosis de material de contraste. Es importante hidratar antes de administrar los agentes de contraste a todo diabético y a todo sujeto con insuficiencia renal leve, aunque también hay que considerar otras técnicas de imágenes como la resonancia magnética y los estudios sin medio de contraste. Los medios hipoosmolares no iónicos producen menos alteraciones en la corriente sanguínea renal y menor daño al endotelio, pero deben utilizarse con gran cautela en pacientes bajo riesgo de reacción alérgica **(cuadro 362-3)**.

Otras reacciones adversas son muy poco frecuentes, pero en algunos casos aparece sensación de calor en todo el cuerpo y sabor metálico durante la administración intravenosa de medios de contraste yodados. Los efectos adversos más graves son las reacciones anafilácticas que van desde la aparición de pequeñas ronchas hasta broncoespasmo, anafilaxia aguda y muerte. La patogenia de las reacciones alérgicas no se conoce con detalle, pero al parecer comprende la liberación de mediadores como histamina, reacciones de antígeno-anticuerpo y activación del complemento. Las reacciones alérgicas graves aparecen en cerca de 0.04% de los individuos a quienes se aplican medios no iónicos, cifras seis veces menores que la observada con los medios iónicos. Algunos factores de riesgo son el antecedente de una reacción similar a medios de contraste, las alergias a los mariscos y la atopia (asma y rinitis estacional). En estos individuos hay que pensar en un método de CT o MRI que no requiera medio de contraste. Si es indispensable el medio yodado de contraste habrá

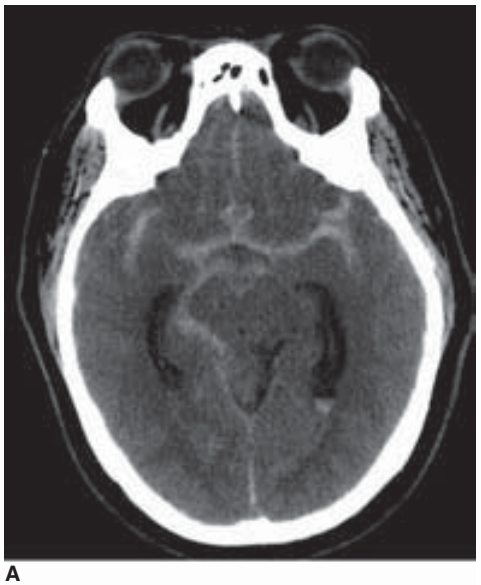

A

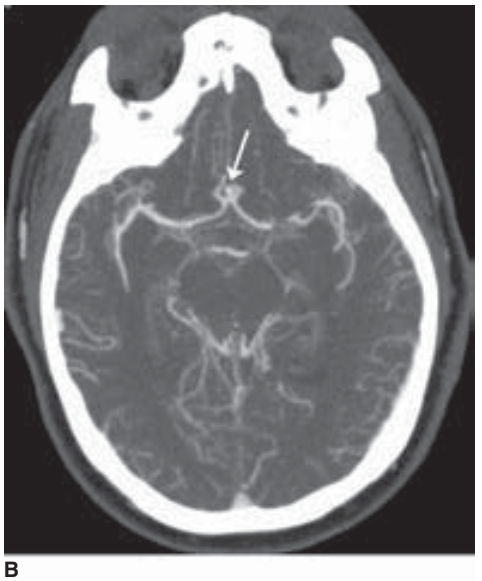

B

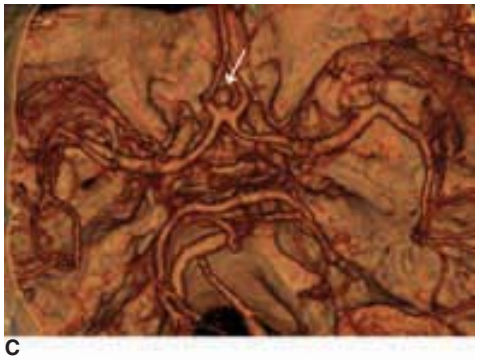

C

FIGURA 362-1. Angiografía por CT (CTA) de un aneurisma roto en arteria cerebral anterior en una persona con cefalea aguda como signo inicial. ***A.*** La CT sin contraste demuestra la presencia de hemorragia subaracnoidea e hidrocefalia obstructiva leve. ***B.*** La proyección de intensidad máxima axil a partir de la angiografía por CT muestra agrandamiento de la arteria cerebral anterior (*flecha*). ***C.*** La reconstrucción superficial tridimensional por medio de una estación confirma el aneurisma en la arteria cerebral anterior y muestra su orientación y relación con vasos vecinos (*flecha*). La imagen de CTA se origina en aparatos de CT helicoidales de 0.5 a 1 mm durante el goteo rápido de un medio de contraste intravenoso.

que utilizar algún agente no iónico con un tratamiento previo a base de glucocorticoides y antihistamínicos (cuadro 362-4). Los individuos que muestran reacciones alérgicas al medio yodado por lo general no reaccionan al medio de contraste a base de gadolinio usado en la MR, aunque sería prudente que aquéllos con el antecedente de alergias al medio de contraste de la MR, sean sometidos al tratamiento previo.

RESONANCIA MAGNÉTICA

TÉCNICA

La resonancia magnética comprende la interacción compleja entre los protones de hidrógeno y tejidos biológicos, un campo magnético estático (el imán o magneto) y la energía en la forma de ondas de radiofrecuencia (Rf) específica, introducida por espirales colocadas cerca de la zona de interés del cuerpo. La potencia del campo del magneto guarda relación directa con la proporción entre señal y ruido. Los imanes con 1.5 teslas se han vuelto las unidades habituales en MRI de campo elevado y en la actualidad se dispone de imanes o magnetos de 3T-8T que ofrecen ventajas evidentes en el encéfalo y el sistema musculoesquelético. La localización espacial se logra por gradientes magnéticos que rodean al imán principal y que originan cambios leves del campo magnético en todo el volumen en estudio. El estado de energía de los protones de hidrógeno es excitado de manera transitoria por Rf que se aplica con una frecuencia específica para el campo de potencia del imán. La vuelta al estado de energía en equilibrio (*relajación*) de los protones hace que se libere energía de Rf (*eco*) detectada por las espigas que generaron los pulsos de Rf. El eco es transformado por medio de análisis de Fourier, en la información usada para elaborar una imagen de resonancia magnética; de este modo, es un mapa de la distribución de los protones de hidrógeno y la intensidad de la señal depende del número de protones y también de diferencias en el tiempo de relajación (véase más adelante en este capítulo) de los protones de hidrógeno en diferentes moléculas. Si bien en la actualidad la MRI clínica aprovecha los protones de hidrógeno que están presentes en todos los tejidos, son promisorias las investigaciones con técnicas a base de sodio y carbono.

Tiempos de relajación T1 y T2. La rapidez con que se recupera el equilibrio de los protones perturbados recibe el nombre de *velocidad de relajación* y varía entre los tejidos normales y los anormales. La velocidad de relajación de un protón de hidrógeno en un tejido recibe la influencia de interacciones locales con moléculas vecinas y átomos en la cercanía. Dos velocidades de relajación T1 y T2 influyen en la intensidad de señal en la imagen. El tiempo de relajación T1 es el tiempo medido en milisegundos en el cual 63% de los protones de hidrógeno vuelven a su estado de equilibrio normal, en tanto que la relajación T2 es el tiempo para que se desfasen 63% de los protones por interacciones con protones vecinos. La intensidad de la señal dentro de algunos tejidos y el contraste de la imagen se modulan al modificar los parámetros de adquisición u operación, como el intervalo entre los pulsos de Rf (TR) y el que media entre el pulso de Rf y la recepción de la señal (TE). Se producen las llamadas imágenes con tiempo de relajación T1 (*T1-weighted*, T1W) al conservar en forma relativamente breve TR y TE. Las imágenes con tiempo de relajación T2 (T2W) se generan al usar tiempos TR y TE más largos. La grasa y la hemorragia subaguda tienen tiempos de relajación T1 breves y una señal de alta intensidad en las imágenes T1W. Las estructuras que contienen más agua como el líquido cefalorraquídeo y el edema, tienen tiempos de relajación T1 y T2 largos, una señal de baja intensidad en las imágenes T1W y una señal de alta intensidad en las imágenes T2W (cuadro 362-5). La sustancia gris contiene 10 a 15% más de agua que la sustancia blanca, lo cual explica gran parte del contraste generado en la MRI (fig. 362-3). Las imágenes T2W son más sensibles que las T1W en casos de edema, desmielinización, infarto y hemorragias crónicas, en tanto que las imágenes con tiempo de relajación T1W son más sensibles a hemorragias subagudas y estructuras que contienen grasa.

Existen muchas secuencias de pulsos de MR y es posible practicar cada una en diversos planos (figs. 362-3, 362-4 y 362-5). La selección del mejor protocolo que esclarecerá una duda clínica depende de una anamnesis precisa y la indicación para el estudio. La recuperación de inversión atenuada por líquido (*fluid-attenuated inversion recovery*, FLAIR) es una secuencia de pulsos útil que origina imágenes T2W en donde queda suprimida la señal de alta intensidad (normal) de líquido cefalorraquídeo (fig. 362-5*A*). Las imágenes por FLAIR son más sensibles que las obtenidas con la técnica de eco-espín en el caso de cualquier lesión o edema que tenga agua. Las imágenes por gradiente de eco son más sensibles a la susceptibilidad magnética generada por la sangre, el calcio y el aire y conviene obtenerlas en personas con traumatismos craneoencefálicos en busca de contusiones sutiles y microhemorragias por cizallamiento. Las imágenes MR se pueden generar en cualquier plano sin modificar la posición del enfermo. Sin embargo, es necesario obtener de manera independiente cada secuencia, y para completar el método se necesita el transcurso de 1 a 5 min. También con la MRI es posible obtener imágenes volumétricas tridimensionales de las que se obtienen datos importantes que pueden ser reordenados para identificar algunos cuadros patológicos.

Resonancia magnética con medio de contraste. El gadolinio, metal pesado, es el elemento a partir del cual se elaboran todos los agentes de contraste intravenoso aprobados para usar en la MR. Es una sustancia paramagnética que actúa al acortar los tiempos de relajación T1 y T2 de los protones vecinos de agua, con lo cual surge una señal intensa en las imágenes T1W y débil en las imágenes T2W (para esta última modalidad se necesita que haya una concentración local suficiente que se logra por aplicación intravenosa rápida). A diferencia de los agentes yodados, el efecto de los medios de contraste para la MR depende de la presencia de protones locales de hidrógeno en los cuales debe actuar para obtener el efecto buscado. El gadolinio es quelado hasta la forma de DTPA (ácido dietilentriaminopentacético), lo cual permite su excreción inocua por los riñones. Se administran 0.2 ml/kg de peso corporal por vía intravenosa; el costo es alrededor de 60 dólares por dosis. El complejo

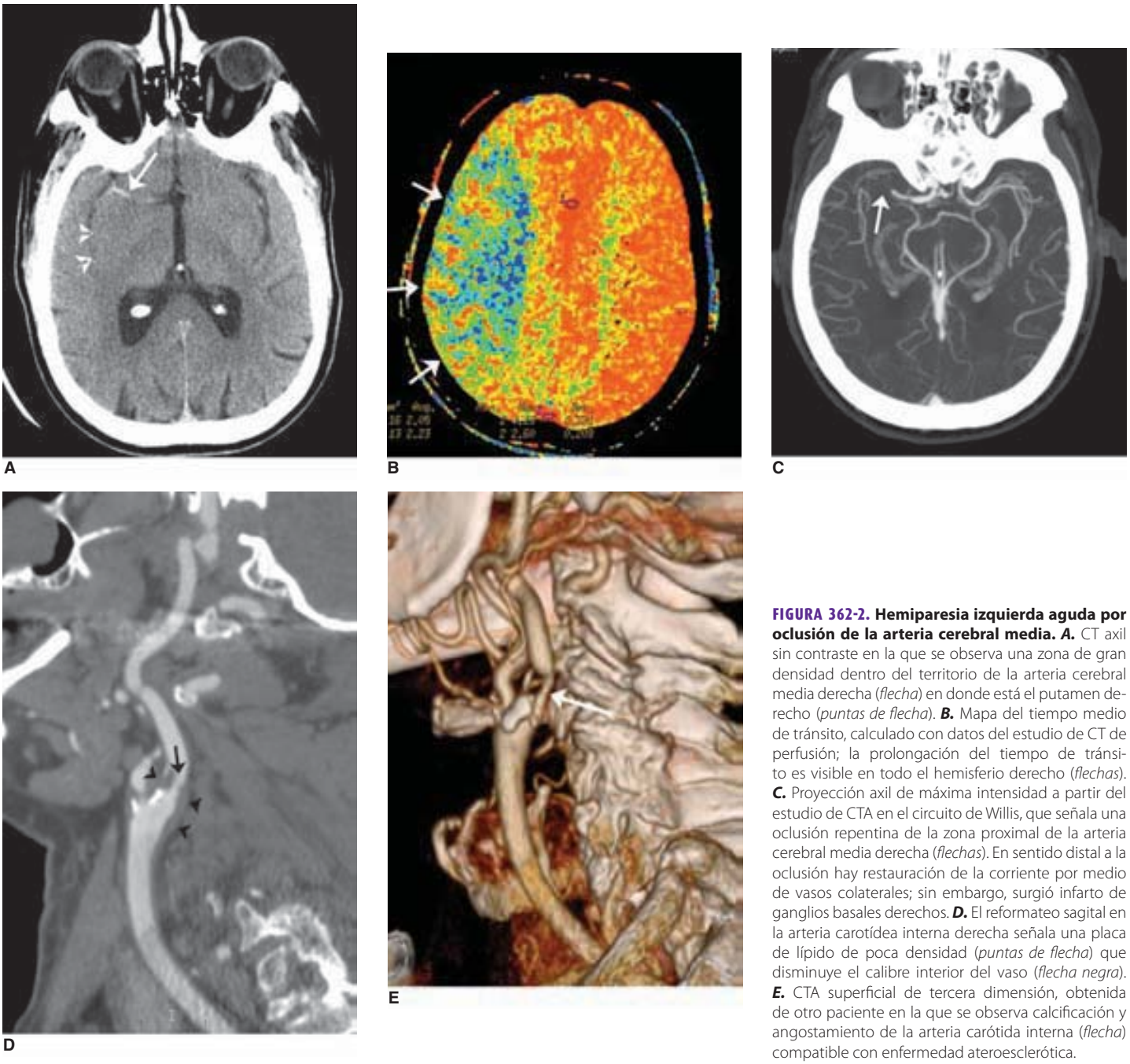

FIGURA 362-2. Hemiparesia izquierda aguda por oclusión de la arteria cerebral media. ***A.*** CT axil sin contraste en la que se observa una zona de gran densidad dentro del territorio de la arteria cerebral media derecha (*flecha*) en donde está el putamen derecho (*puntas de flecha*). ***B.*** Mapa del tiempo medio de tránsito, calculado con datos del estudio de CT de perfusión; la prolongación del tiempo de tránsito es visible en todo el hemisferio derecho (*flechas*). ***C.*** Proyección axil de máxima intensidad a partir del estudio de CTA en el circuito de Willis, que señala una oclusión repentina de la zona proximal de la arteria cerebral media derecha (*flechas*). En sentido distal a la oclusión hay restauración de la corriente por medio de vasos colaterales; sin embargo, surgió infarto de ganglios basales derechos. ***D.*** El reformateo sagital en la arteria carotídea interna derecha señala una placa de lípido de poca densidad (*puntas de flecha*) que disminuye el calibre interior del vaso (*flecha negra*). ***E.*** CTA superficial de tercera dimensión, obtenida de otro paciente en la que se observa calcificación y angostamiento de la arteria carótida interna (*flecha*) compatible con enfermedad ateroesclerótica.

de gadolinio-DTPA no cruza la barrera hematoencefálica intacta, pero destacará las lesiones en donde se haya transgredido dicha barrera (fig. 362-4*A*) y las zonas encefálicas que normalmente no poseen dicha barrera (hipófisis, plexo coroideo). Sin embargo, se ha observado que el gadolinio como medio de contraste cruza en forma lenta una barrera hematoencefálica intacta si se ofrece el tiempo suficiente, y en especial si disminuye la depuración de riñones. Los agentes por lo común se toleran bien y muy pocas veces hay reacciones alérgicas graves, aunque han sido notificadas algunas. La cifra de las reacciones adversas en individuos con el antecedente de atopia o asma es de 3.7%; sin embargo, la cifra aumenta 6.3% en sujetos con el antecedente de una reacción alér-

CUADRO 362-2 DIRECTRICES PARA UTILIZAR MEDIO DE CONTRASTE INTRAVENOSO EN PERSONAS CON DEFICIENCIA DE LA FUNCIÓN RENAL

Creatinina sérica μmol/L (mg/100 ml)[a]	Recomendación
<133 (<1.5)	Utilizar medio iónico o no iónico a razón de 2 ml/kg de peso hasta un total de 150 ml
133-177 (1.5-2.0)	Medio no iónico; hidratar a los diabéticos a razón de 1 ml/kg/h × 10 h
>177 (>2.0)	Pensar en el uso de CT sin medio de contraste o MRI; si es necesario, usar medio de contraste no iónico
177-221 (2.0-2.5)	Medio no iónico sólo si es necesario (véase antes); contraindicado en diabéticos
>265 (>3.0)	Se administra el medio no iónico por vía IV sólo a individuos a quienes se practicará diálisis en término de 24 h

[a] El riesgo alcanza su máximo en personas con niveles cada vez mayores de creatinina.
Nota: CT, tomografía computadorizada; MRI, imágenes por resonancia magnética.

CUADRO 362-3 INDICACIONES PARA USAR MEDIOS DE CONTRASTE NO IÓNICOS

- Reacción adversa previa a los medios de contraste, con excepción de la sensación de calor, hiperemia o un episodio de náusea o vómito
- Asma u otra neumopatía grave
- Antecedente de alergias atópicas (se recomienda el tratamiento previo a base de corticoesteroides/antihistamínicos)
- Niños menores de 2 años
- Insuficiencia renal o creatinina >177 μmol/L (>2.0 mg/100 ml)
- Disfunción cardiaca, que comprende descompensación cardiaca reciente o inminente, arritmias graves, angina de pecho inestable, infarto reciente del miocardio e hipertensión pulmonar
- Diabetes
- Debilidad intensa

CUADRO 362-4 DIRECTRICES PARA USAR PREMEDICACIÓN EN CASO DE ALERGIA PREVIA AL MEDIO DE CONTRASTE

12 h antes del estudio:
Prednisona, 50 mg, PO *o* metilprednisolona, 32 mg PO
2 h antes del estudio:
Prednisona, 50 mg PO *o* metilprednisolona, 32 mg PO *y*
Cimetidina, 300 mg PO *o* ranitidina, 150 mg PO
Inmediatamente antes del estudio:
Benadril, 50 mg IV (como otra posibilidad se puede administrar PO 2 h antes del estudio)

CUADRO 362-5 ALGUNAS INTENSIDADES DE USO COMÚN EN LAS SECUENCIAS DE MRI CON TIEMPOS DE RELAJACIÓN T1 Y T2

			Intensidad de señal			
Modalidad de imagen	**TR**	**TE**	**LCR**	**Grasa**	**Tejido encefálico**	**Edema**
T1W	Breve	Breve	Bajo	Alta	Bajo	Bajo
T2W	Largo	Largo	Alto	Baja	Alto	Alto

Nota: TR, intervalo entre los pulsos de radiofrecuencia (Rf); TE, intervalo entre el pulso (Rf) y la recepción de la señal; LCR, líquido cefalorraquídeo; T1W y T2W, MRI con tiempo de relajación T1 y T2.

gica inespecífica a medios yodados de contraste. El gadolinio como material de contraste puede administrarse en forma inocua a niños y adultos, aunque será mejor no utilizarlo en pequeños menores de seis meses de vida. No acaece insuficiencia renal.

En fecha reciente se informó de una complicación rara, la fibrosis sistémica nefrógena (*nephrogenic systemic fibrosis*, NSF), en personas con insuficiencia renal expuestas a agentes de contraste con gadolinio. Según los informes, la fibrosis comienza cinco a 75 días después de la exposición; entre los signos histológicos están engrosamiento de los haces de colágeno con hendiduras periféricas, depósito de mucina y mayor número de fibrocitos y fibras elásticas en la piel. Además de las manifestaciones cutáneas hay fibrosis generalizada de músculo de fibra estriada, huesos, pulmones, pleura, pericardio, miocardio, riñones, testículos y duramadre.

COMPLICACIONES Y CONTRAINDICACIONES

Desde la perspectiva del paciente la posibilidad de ser sometido a un examen de resonancia magnética puede ser amedrentadora y se necesita colaboración de su parte, mayor que en el caso de la CT. La persona está sobre una mesa que se desplaza y penetra en un largo túnel dentro del imán. En promedio, 5% de la población siente claustrofobia por el método y se puede administrar una sedación leve, aunque el problema persiste en algunos casos. A diferencia de la CT, el movimiento del paciente durante una secuencia de resonancia distorsiona todas las imágenes; por esta razón, si el enfermo no colabora, habrá que sedarlo para practicar el estudio o realizar una CT. En términos generales, los niños menores de 10 años necesitan sedación

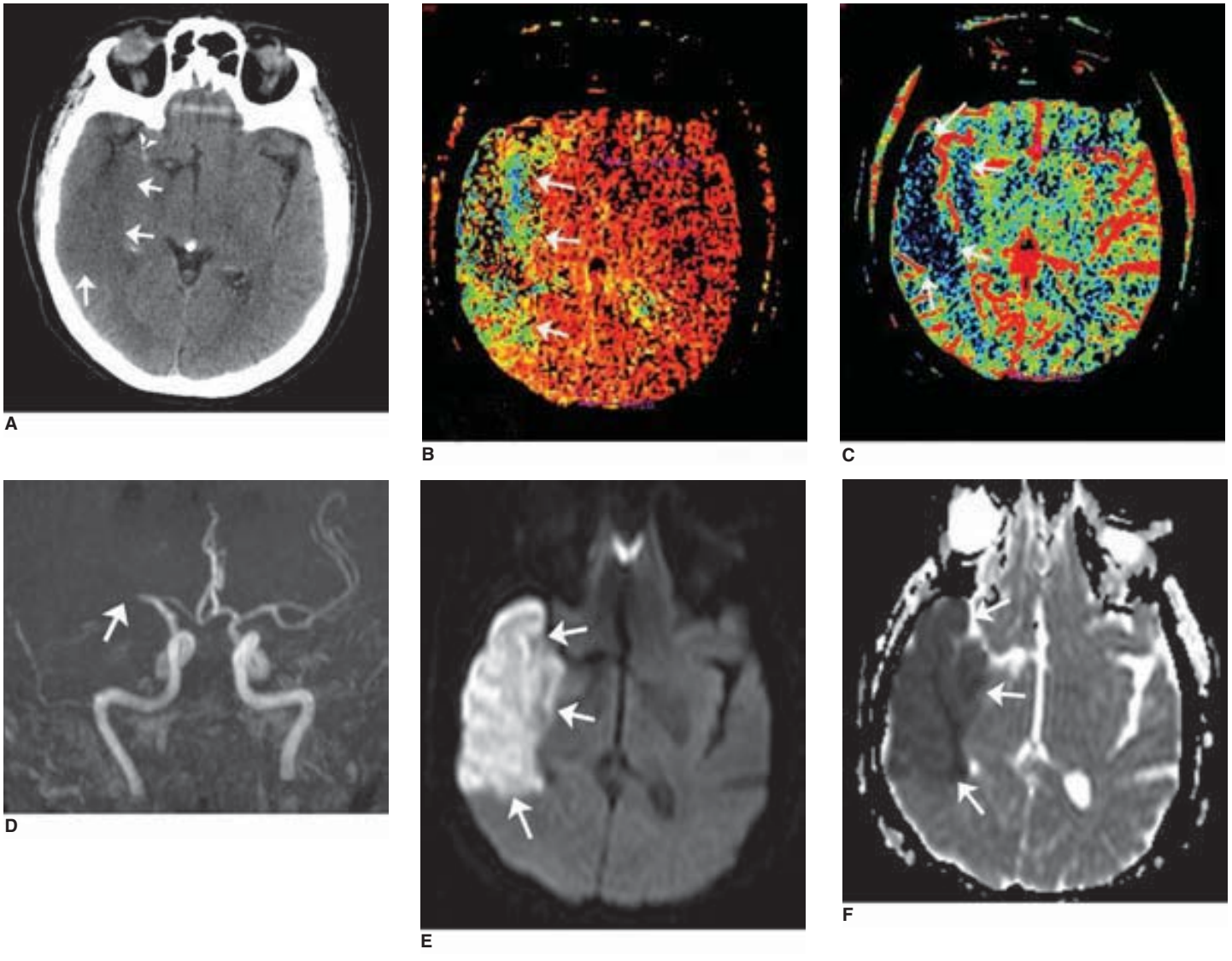

FIGURA 362-3. *A.* CT axil sin medio de contraste en una persona con hemiparesia izquierda en donde se observa una zona sutil de poca densidad que abarca los lóbulos temporal y frontal derechos (*flechas*). La arteria cerebral media hiperdensa (*punta de flecha*) señala una oclusión embólica de dicho vaso. ***B.*** El mapa paramétrico de riego por CT y tiempo medio de tránsito señala prolongación de dicho tiempo dentro del territorio de la arteria cerebral media derecha (*flechas*). ***C.*** Mapa de volumen sanguíneo cerebral en el que se observa disminución del volumen sanguíneo cerebral (*cerebral blood volume*, CBV) en un área dentro del defecto señalado en ***B,*** y denota la presencia de infarto (*flechas*). ***D.*** Proyección coronal de máxima intensidad a partir de MRA en donde se identifica oclusión de la arteria cerebral media derecha (*middle cerebral artery*, MCA) (*flecha*). ***E*** y ***F.*** Imagen ponderada por difusión axil (***E***) e imagen del coeficiente de difusión (***F***) corroboran la presencia de un infarto en el territorio de la arteria cerebral media derecha.

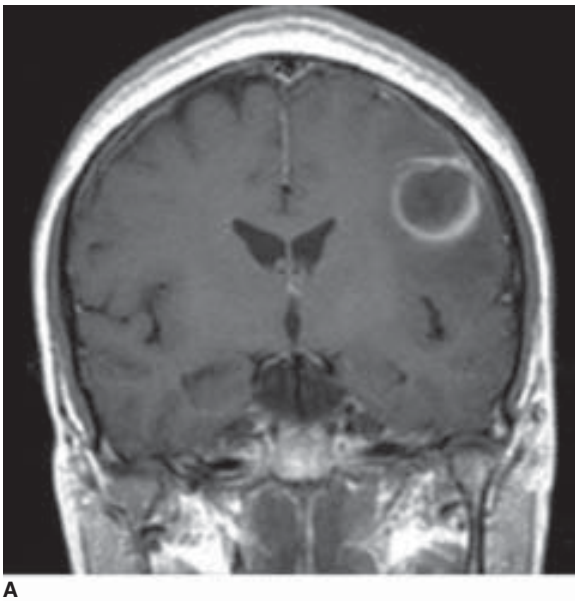

A

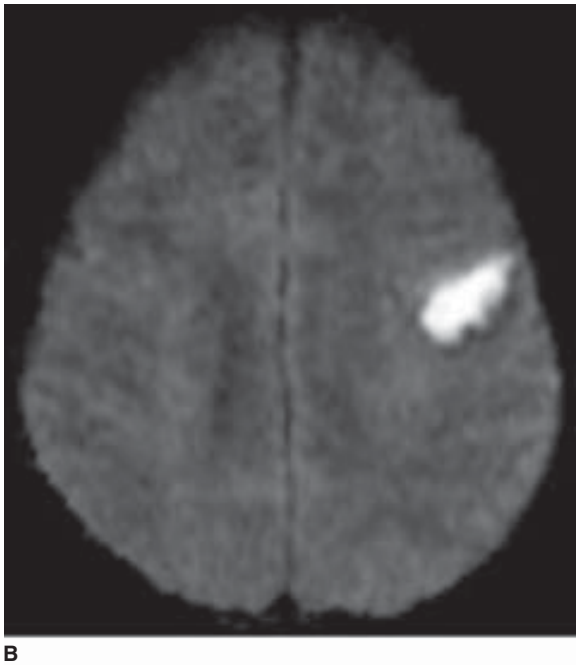

B

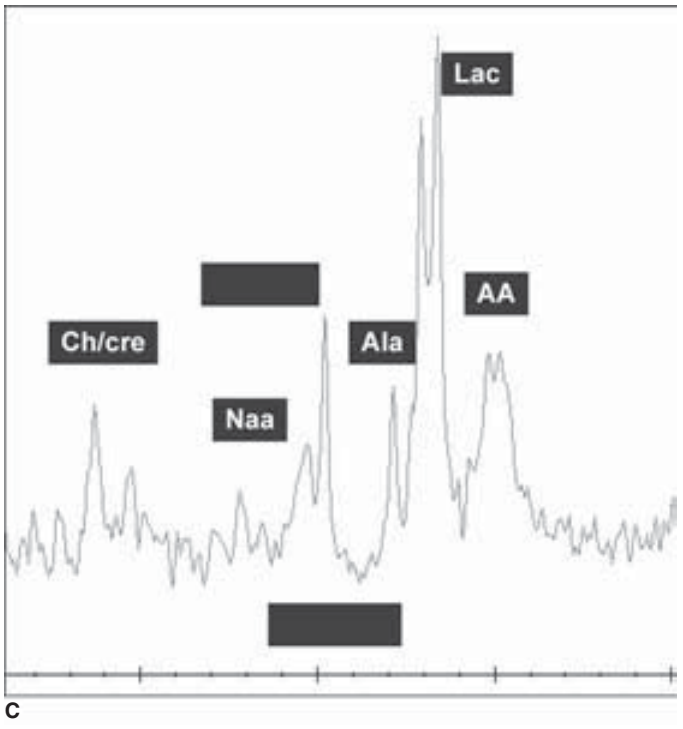

C

FIGURA 362-4. Absceso cerebral en una persona con fiebre y hemiparesia derecha. ***A.*** Imagen poscontraste de tipo coronal con preponderancia T1 en donde se señala una masa anular "contrastada" en el lóbulo frontal izquierdo. ***B.*** La imagen por difusión/ponderada axil indica disminución de la difusión (señal de alta intensidad) dentro de la lesión, y en esta situación el signo permite suponer que se trata de un absceso cerebral. ***C.*** Espectroscopia protónica de voxel único (TE de 288 ms) indica disminución del pico Naa y picos anormales correspondientes a acetato, alanina (Ala), lactato (Lac) y aminoácidos (AA). Los signos en cuestión sugieren de manera enfática la presencia de un absceso cerebral; en el material de biopsia se identificó un absceso estreptocócico.

consciente para realizar la resonancia, sin que haya degradación por artefactos cinéticos.

Se considera que la resonancia magnética es inocua, incluso con potencias altísimas de campo (más de 3 a 4 T). Sin embargo, han surgido lesiones graves por la atracción de objetos ferromagnéticos por el imán, que actúan como proyectiles si se les acerca mucho a él. En forma semejante, los implantes ferromagnéticos como los clips colocados en aneurismas, pueden girar en el interior del aparato y dañar vasos y causar incluso la muerte. Los cuerpos metálicos extraños en los ojos se han desplazado y originado hemorragia intraocular; conviene revisar a la persona en busca de tales fragmentos en esos órganos si hubo el antecedente de que la persona trabaja con metales o alguna vez se le introdujeron cuerpos extraños metálicos en el ojo. Por lo general, la presencia de marcapasos cardiacos constituye una contraindicación para la práctica de MRI ante el peligro de inducir arritmias; sin embargo, algunos aparatos nuevos han sido seguros en este aspecto. Es importante estudiar y orientar a todo el personal asistencial y a los pacientes para evitar los accidentes al activar el imán o magneto. En el **cuadro 362-6** se muestran las contraindicaciones más comunes para practicar una resonancia magnética.

ANGIOGRAFÍA POR RESONANCIA MAGNÉTICA

La *angiografía por resonancia magnética* (MRA) es un término general para referirse a algunas técnicas de resonancia que generan imágenes con ponderación vascular. De este modo, se puede contar con un mapa de flujo vascular y no el simple perfil anatómico que se obtiene en la angiografía corriente. En las secuencias corrientes de eco-espín de la MR, los protones en movimiento (como la sangre que fluye o el LCR) emiten señales complejas que van desde las de gran intensidad hasta las débiles, en comparación con el fondo de tejido estacionario. La sangre en movimiento rápido vuelve a un estado sin señales (ausencia de flujo) en las imágenes corrientes de T1W o T2W de eco-espín. La sangre con flujo más lento, como en las venas o en puntos distales a las estenosis arteriales, puede emitir señales intensas. Sin embargo, el uso de secuencias de pulsos especiales llamadas *secuencias de eco-gradiente* puede incrementar la intensidad de las señales de los protones móviles, a diferencia de la poca intensidad del fondo que es propia del tejido estacionario. De esta manera, surgen imágenes similares a las de la angiografía y pueden ser manipuladas en tres dimensiones para definir la anatomía vascular y sus relaciones.

La técnica de MRA denominada "tiempo de vuelo" (*time-of-flight*, TOF), que es la más usada, se basa en la supresión del tejido estacionario, para que genere un fondo de intensidad leve en donde destaque la señal de alta intensidad de la sangre en movimiento que penetra en la zona y así se puedan resaltar las arterias y venas. La típica secuencia de angiografía-TOF origina una serie de cortes finos contiguos (de 0.6 a 0.9 mm de espesor) que podría ser considerada como una pila y manipulada para generar datos de imágenes angiográficas que se pueden reformatear y estudiar en diversos planos y ángulos, muy semejante a lo que se obtiene con la angiografía común (fig. 362-3*D*).

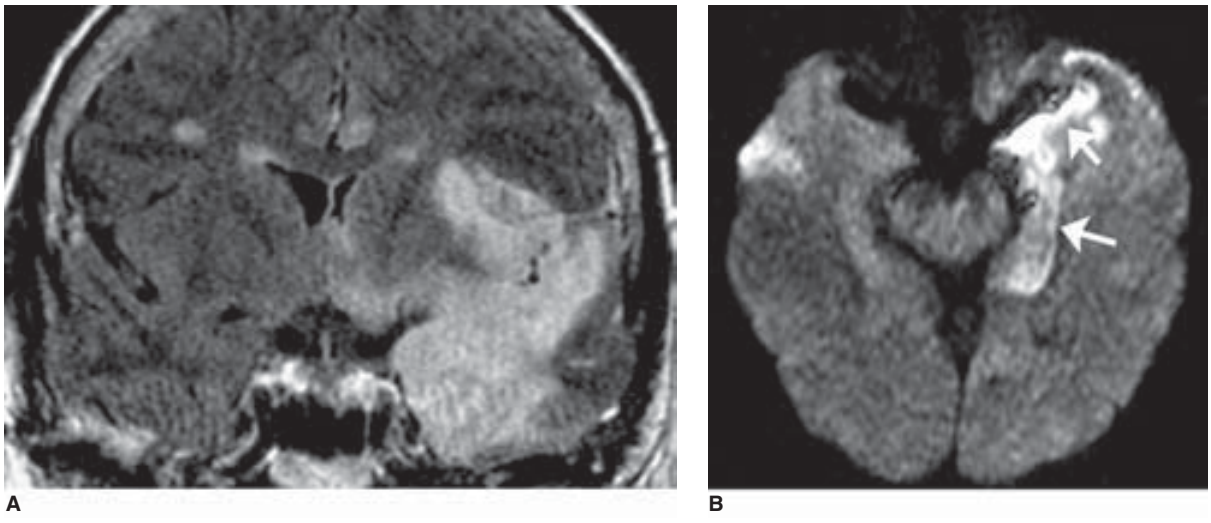

FIGURA 362-5. Encefalitis por herpes simple en una persona que tuvo alteraciones del estado psíquico y fiebre como manifestaciones iniciales. *A.* FLAIR coronal ponderada en T2 en donde se observa expansión y señal de alta intensidad en el lóbulo temporal medial izquierdo, la corteza insular y la circunvolución del cíngulo izquierdo. ***B.*** Imagen con ponderación/difusión que identifica una señal de alta intensidad que denota disminución de la difusión en el lóbulo temporal medial izquierdo y el hipocampo (*flechas*). La imagen en cuestión es indicativa de muerte neuronal y puede observarse en casos de infarto agudo, de encefalitis y de otros cuadros inflamatorios. El diagnóstico sospechado de encefalitis por herpes simple se confirmó con el análisis de líquido cefalorraquídeo por empleo de la reacción en cadena de polimerasa. (*Por cortesía de Howard Rowley, MD, University of Wisconsin; con autorización.*)

La MRA con contraste de fase tiene un tiempo de operación más largo que la TOF, pero además de generar información anatómica semejante a la de la TOF, se puede utilizar para revelar la velocidad y la dirección del flujo sanguíneo en un vaso particular. Al seleccionar diversos parámetros de obtención de imágenes se destacan las velocidades distintas de la sangre y de esta forma se obtienen imágenes venosas y arteriales selectivas en la MRA. Una ventaja de la modalidad de contraste de fase es la supresión excelente de estructuras del fondo que tienen gran intensidad.

También se puede practicar MRA durante el goteo endovenoso de material de contraste. Algunas ventajas que ofrece son un lapso más breve para la obtención de imágenes (1 a 2 min en comparación con 10 min), un menor número de artefactos de flujo e imágenes de mayor resolución. En fecha reciente la MRA con intensificación por medio de contraste se ha vuelto el método habitual en caso de usar la MRA para estudiar los vasos extracraneales. La técnica se basa en la obtención rápida de imágenes por el empleo de secuencias de TOF tridimensionales coronales durante el goteo rápido de 15 a 20 ml de gadolinio-DTPA. Para obtener buenos resultados es indispensable contar con una técnica apropiada y cronometrar de manera exacta la obtención de imágenes en relación con la llegada al torrente del medio de contraste.

La resolución espacial con la MRA es menor que la que se obtiene con la angiografía habitual basada en filmes, por lo que es difícil detectar los detalles de vasos finos como se requieren en el estudio de la vasculitis. La MRA también es menos sensible a la sangre que circula en forma lenta, así que quizá no permita distinguir con precisión entre las oclusiones completas y las casi completas. El movimiento del cuerpo del enfermo o de sus estructuras anatómicas puede distorsionar las imágenes de la MRA y crear artefactos. A pesar de las limitaciones mencionadas, la resonancia ha permitido valorar la circulación extracraneal de las arterias carótidas y vertebrales y también estudiar las arterias intracraneales y senos durales de mayor calibre. También es útil en la detección no cruenta de aneurismas intracraneales y malformaciones vasculares.

CUADRO 362-6 CONTRAINDICACIONES COMUNES PARA PRACTICAR MR

Presencia de un marcapasos cardiaco o electrodos permanentes de marcapasos
Desfibrilador interno
Prótesis cocleares
Estimuladores del crecimiento óseo
Estimuladores de la médula espinal
Dispositivos de goteo accionados en forma electrónica
Clips en aneurisma intracraneal (algunos)
Implantes oculares (algunos) o un cuerpo extraño metálico dentro del ojo
Prótesis en pistón de estapedectomía de McGee
Implante Omnifase del pene
Catéter de Swan-Ganz
Tapones del estoma magnéticos
Implantes dentales magnéticos
Esfínteres magnéticos
Filtros ferromagnéticos de IVC, espirales y endoprótesis (lapso seguro, 6 semanas después del implante)
Delineador tatuado de ojos (contiene material ferromagnético y puede irritar los ojos)

RESONANCIA MAGNÉTICA ECOPLANAR

Las mejorías recientes en factores como gradientes, programas de cómputo y procesadores de alta velocidad en computadoras, permiten realizar con enorme rapidez la resonancia magnética del encéfalo. Con la MRI ecoplanar (*echo-planar MRI*, EPI) se activan e interrumpen en forma muy veloz, gradientes rápidos para crear la información usada para elaborar una imagen. En el estudio habitual de eco-espín se pueden obtener imágenes del encéfalo en 5 a 10 min. En el caso de la EPI, toda la información necesaria para procesar una imagen se acumula en 50 a 150 ms y la observación de todo el encéfalo se obtiene en 1 a 2 min, según el grado de resolución necesaria o buscada. La MRI rápida disminuye el movimiento del paciente y de sus órganos y permite obtener imágenes por difusión (figs. 362-3, 362-4, 362-5, 362-6 y 364-16), imágenes de riego (perfusión) durante la administración del medio de contraste en fMRI y estudios cinemáticos.

Las técnicas de perfusión y difusión son procedimientos de EPI que son útiles en la detección temprana de lesión isquémica del encéfalo y pueden ser de ayuda para demostrar la presencia de infartos e isquemia en tejido que puede ser viable pero que está en peligro de mostrar infartos (p. ej., la penumbra isquémica). Las imágenes obtenidas con la técnica de difusión (*diffusion-weighted imaging*, DWI) valoran el movimiento microscópico del agua; la restricción del movimiento se manifiesta en la forma de una señal de alta intensidad relativa en las imágenes obtenidas por difusión. La DWI es la técnica más sensible para detectar infarto cerebral agudo de menos de siete días y también es sensible para captar la presencia de encefalitis y abscesos, patologías todas que presentan decremento de la difusión y dan por resultado señales intensas en las imágenes obtenidas por difusión.

La MRI por perfusión consiste en la obtención de imágenes EPI durante la administración rápida de material de contraste de gadolinio en la vena. Es posible identificar anomalías relativas en el riego en imágenes del volumen sanguíneo cerebral relativo, el tiempo medio de tránsito y el flujo sanguíneo cerebral. El retraso en el tiempo medio de tránsito y la disminución del volumen sanguíneo del cerebro y la corriente por ese órgano son típicos de infarto. En caso de disminución del flujo sanguíneo, la prolongación del tiempo promedio de tránsito del material de contraste pero con cifras normales o más altas del volumen sanguíneo cerebral pueden indicar que el tejido recibe sangre de colaterales y está en peligro de infarto. La técnica pMRI también ayuda a valorar tumores encefálicos para diferenciar los primarios intraaxiles y los extraaxiles o metástasis.

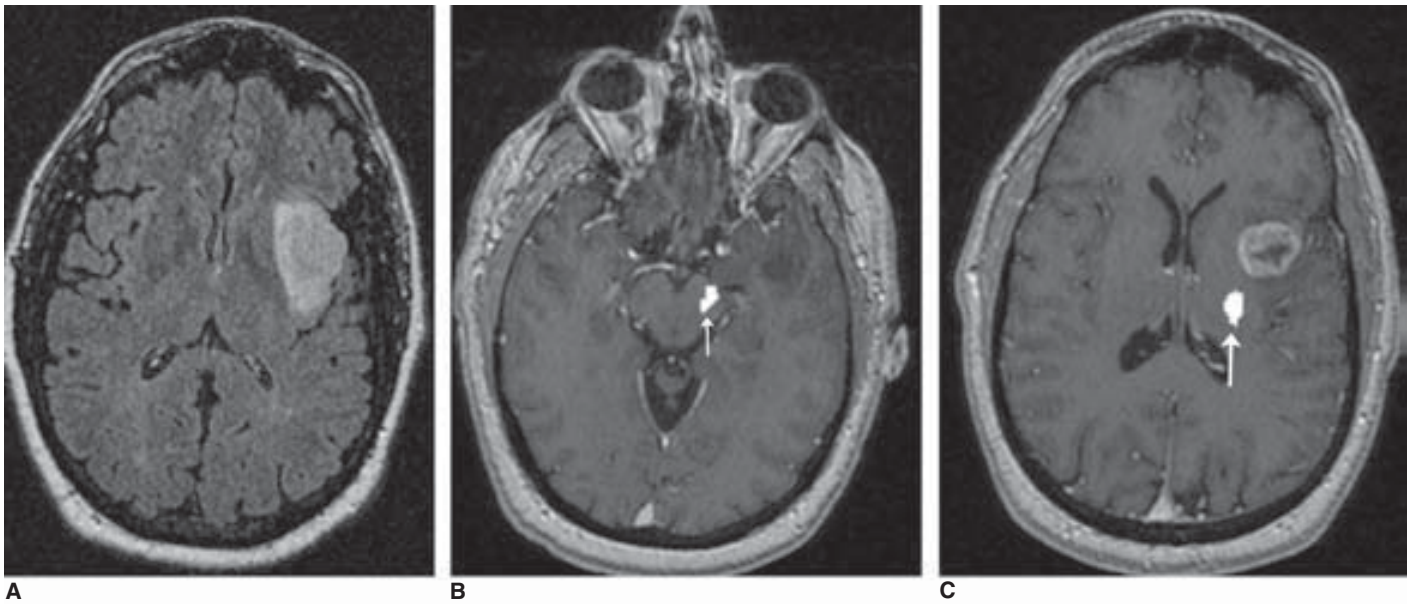

FIGURA 362-6. Tractografía por difusión en caso de glioma cerebral. *A.* La imagen ponderada en T2 de eco-espín rápida axil muestra un glioma con señales de alta intensidad en la corteza insular por fuera de las fibras de la cápsula interna. ***B*** y ***C.*** Imágenes axiles después de la introducción de gadolinio, con una tractografía por difusión sobreañadida a dichas imágenes. En ella se observa la posición de la cápsula interna (*flechas*) en relación con el tumor contrastado.

De las técnicas de MRI de difusión se han derivado otras de "rastreo" por difusión (*diffusion tract imaging*, DTI). La resonancia por difusión detecta el movimiento microscópico del agua en los fascículos y de esta manera se observa la dirección que siguen. Esta técnica nueva puede ser muy útil para la evaluación de la maduración del encéfalo y también para identificar entidades patológicas que alteran la integridad de la sustancia blanca **(fig. 362-7)**.

La fMRI del cerebro es una técnica EPI que localiza regiones de actividad en el encéfalo después de activación "érgica". La actividad neuronal desencadena un incremento mínimo en el aporte de sangre oxigenada que llega a una región específica del encéfalo activado; de este modo se modifica el equilibrio de oxihemoglobina y desoxihemoglobina, con lo que aparece un incremento de 2 a 3% en la intensidad de las señales en el interior de venas y capilares locales. Investigaciones posteriores dilucidarán si la eficacia de estas técnicas tiene relación con su costo o si son útiles en los seres humanos, pero en la actualidad es posible localizar en el periodo preoperatorio las cortezas somatosensitiva y auditiva. El procedimiento ha sido útil para los neurocientíficos interesados en investigar el sitio y la localización de algunas funciones encefálicas.

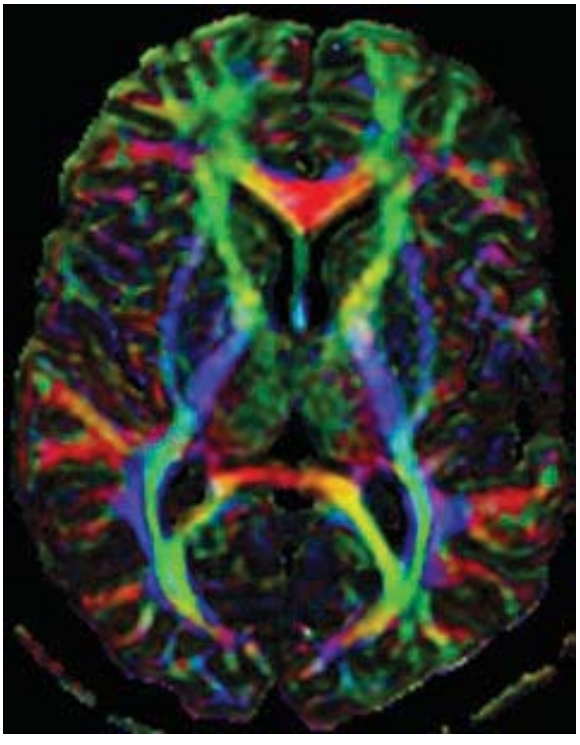

FIGURA 362-7. Tractografía por difusión en una persona sana, con técnica tridimensional en el que se advierten vías normales de fibras subcorticales. La dirección de las fibras ha sido codificada por color (*rojo*, izquierda-derecha; *verde*, anterior-posterior; *azul*, superior-inferior). (*Por cortesía de Pratik Mukherjee, MD, PhD; con autorización.*)

NEUROGRAFÍA POR RESONANCIA MAGNÉTICA

Esta técnica es un método promisorio para detectar la intensificación de señales de nervios irritados, inflamados o con infiltrados. Las imágenes se obtienen con una variante de eco-espín rápida con supresión de grasa o secuencias breves de recuperación de inversión. Los nervios irritados o con infiltraciones emitirán señales intensas en la variante de tiempo de relajación T2.

TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES (PET)

La tomografía por emisión de positrones (*positron emission tomography*, PET) se basa en la detección de aquéllos emitidos durante la desintegración de un radionúclido inyectado al enfermo. La fracción más usada es 2-[^{18}F]fluoro-2-desoxi-D-glucosa (FDG), análogo de la glucosa, que es captada por células en forma competitiva con la 2-desoxiglucosa. Después de 45 a 60 min se forman imágenes múltiples de la captación activa de glucosa. Dichas imágenes indican diferencias en la actividad regional del carbohidrato en estructuras encefálicas normales y patológicas. La menor actividad de la FDG en los lóbulos parietales se ha vinculado con la enfermedad de Alzheimer. La PET de la FDG se utiliza más bien para detectar metástasis extracraneales. Las técnicas de PET solas están siendo sustituidas por una combinación de PET-CT en que se obtienen las imágenes con ambas técnicas en una sola sesión para muchas indicaciones clínicas. Las imágenes funcionales superpuestas a las de CT de alta resolución originan una imagen anatómica más exacta para el diagnóstico.

MIELOGRAFÍA

TÉCNICAS

La mielografía se realiza con la instilación de un medio de contraste yodado hidrosoluble especial, en el espacio subaracnoideo lumbar o cervical. Por lo general, después de la mielografía se realiza un rastreo con CT (*mielografía con CT*) para definir mejor la médula espinal y las raíces con defectos de llenado en el espacio subaracnoideo opacificado. La *mielografía por CT en dosis pequeñas*, que se realiza por medio de una CT después de inyectar en el espacio subaracnoideo un volumen pequeño de medio de contraste relativamente diluido, ha sustituido a la mielografía ordinaria en muchas indicaciones y con ello se reduce la exposición a la radiación y a los medios de contraste. Gracias a los escáneres nuevos de detección múltiple se pueden realizar en forma rápida estudios de CT, al grado de que se han hecho rutinarias, técnicas como el reformateo en planos sagital y coronal que equivalen a las proyecciones de la mielografía tradicional.

INDICACIONES

La mielografía habitual ha sido sustituida en gran medida por la mielografía por CT e MRI para el diagnóstico de enfermedades del conducto raquídeo y la médula espinal (cuadro 362-1). Entre las indicaciones que aún quedan para la mielografía tradicional con radiografías simples están la evaluación de casos sospechosos de quistes meníngeos o aracnoideos y la localización de fístulas arteriovenosas de la duramadre espinal o del LCR. Con la mielografía habitual y la que se hace con CT se tiene información más exacta en caso de haber realizado fusión y con la colocación de dispositivos para la fusión espinal.

CONTRAINDICACIONES

La mielografía es una técnica relativamente inocua; sin embargo, debe practicarse con cuidado en cualquier individuo con hipertensión intracraneal o con antecedente de reacción alérgica a medios de contraste intracraneal. En individuos en quienes se sospecha bloqueo raquídeo, la técnica preferida es la MR. Si se necesita una mielografía se instilará debajo de la lesión sólo un pequeño volumen de medio de contraste, para minimizar el peligro de deterioro neurológico. Es importante evitar la punción lumbar en los individuos con trastornos de la coagulación, incluso en los que reciben anticoagulantes y las personas con infecciones de los tejidos blandos.

COMPLICACIONES

Las complicaciones más frecuentes de la mielografía que afectan hasta 38% de los pacientes, son cefalea, náuseas y vómitos. Al parecer, los síntomas son consecuencia de los efectos neurotóxicos del agente de contraste, fuga persistente de LCR en el sitio de punción o reacciones psicológicas al método. Durante la punción lumbar puede surgir un síncope vasovagal, intensificado por la posición erecta utilizada durante la mielografía lumbar. La hidratación adecuada antes de la mielografía y después de practicada reducirá la incidencia de tal complicación. Por lo general, la cefalea postural (la que ocurre después de punción lumbar) se debe a la fuga de líquido cefalorraquídeo en el sitio de punción y con ello disminuye la tensión de dicho líquido. **El tratamiento de dicha forma de cefalea se expone en el capítulo 15.**

Si subsiste por más de 48 h el dolor intenso habrá que pensar en la colocación de sangre a nivel epidural "en un parche". La hipoacusia es una complicación rara de la mielografía; puede ser consecuencia del efecto tóxico directo del medio de contraste o de alguna alteración en el equilibrio tensional entre el LCR y la perilinfa del oído interno. La punción de la médula espinal es una complicación rara pero grave del método en el segmento cervical (C1-2) y lumbar alto. El peligro de la punción alcanza su máximo en sujetos con estenosis raquídea, malformaciones de Chiari o con cuadros que disminuyen el volumen del LCR. En este caso, la inyección de volumen en la zona lumbar, seguida de una CT de cortes delgados o MRI, es una alternativa más segura en vez de la punción a nivel cervical. Las reacciones por el medio de contraste intrarraquídeo son raras, pero a veces originan meningitis aséptica y encefalopatía; esta última por lo general depende de la dosis y aparece cuando penetra el medio de contraste en el espacio subaracnoideo intracraneal. En 0.1 a 0.3% de los pacientes aparecen convulsiones después de la mielografía. Los factores de riesgo en este sentido son la aparición de un cuadro convulsivo previo y el uso de una dosis de producto yodado total mayor de 4 500 mg. Otros síntomas son hipertermia, alucinaciones, depresión y estados de ansiedad. Las reacciones adversas mencionadas han disminuido en frecuencia con la obtención de medios de contraste hidrosolubles no iónicos, así como con maniobras como elevar la cabeza del enfermo y la hidratación abundante después de la mielografía.

INTERVENCIONES EN LA COLUMNA

DISCOGRAFÍA

La evaluación de la dorsalgia y la radiculopatía obliga a veces a la práctica de métodos diagnósticos para reproducir el dolor o aliviarlo y así se conozca su origen preciso antes de la fusión lumbar. La discografía se realiza colocando bajo guía fluoroscópica una aguja de calibre 22 a 25 en el disco intervertebral e inyectando de 1 a 3 ml de medio de contraste. El operador registra la presión intradiscal y también evalúa la respuesta del enfermo a la introducción del medio de contraste. En forma típica, durante la inyección de un disco normal no se percibe dolor o si surge es mínimo y la estructura en cuestión no acepta más de 1 ml de medio de contraste, incluso si se hace con presiones de 415 a 690 kPa (60 a 100 lb/pulg^2). Después de realizada la discografía se practica una CT y radiografías simples.

INYECCIONES SELECTIVAS DE RAÍCES NERVIOSAS Y PLANO EPIDURAL ESPINAL

Los bloqueos percutáneos selectivos de raíces nerviosas y epidurales, con mezclas de glucocorticoides y anestésicos, pueden ser terapéuticos y también diagnósticos, en particular si alivian el dolor. En forma típica se introducen, bajo orientación por CT o guía fluoroscópica, de 1 a 2 ml de una mezcla en partes iguales de un glucocorticoide de larga acción y un anestésico como la bupivacaína a 0.75% en el espacio epidural intrarraquídeo o en un sitio cercano al punto de salida de una raíz nerviosa.

ANGIOGRAFÍA

La angiografía por catéter es un método indicado para evaluar alteraciones de vasos finos intracraneales (como el caso de la vasculitis), para identificar malformaciones y aneurismas vasculares, y como parte de métodos terapéuticos endovasculares (cuadro 362-1). La angiografía ha sustituido a la CT/CTA o a la MRI/MRA para muchas indicaciones.

De todas las técnicas de diagnóstico por imágenes la angiografía es la que conlleva el mayor peligro de complicaciones, por la necesidad de introducir un catéter en un vaso, dirigirlo al sitio necesario, inyectar material de contraste para visualizar el vaso y extraer el catéter y al mismo tiempo conservar la hemostasia. Los métodos terapéuticos a través del catéter (véase más adelante en este capítulo) son opciones importantes para tratar algunas enfermedades vasculares cerebrales. La decisión de utilizar un método angiográfico con fines diagnósticos o terapéuticos obliga a la evaluación cuidadosa de las finalidades de la investigación y los riesgos que conlleva.

Para mejorar la tolerancia a los medios de contraste es necesario que todo individuo a quien se practique angiografía esté muy bien hidratado antes y después de realizar la técnica. La vía femoral es la más usada y por ello habrá que comprimir la arteria después de practicar el procedimiento, para evitar que surja un hematoma. Después de realizar la técnica se valorará el sitio de punción y los pulsos distales; entre las complicaciones están un hematoma en el muslo o émbolos en la extremidad pélvica.

COMPLICACIONES

La punción de la arteria femoral permite el acceso retrógrado hasta la aorta, el cayado aórtico y los grandes vasos. La complicación más peligrosa de la angiografía cerebral es el accidente vascular cerebral. Se puede formar un trombo en la punta del catéter o en su interior o con el propio catéter, o la guía desprender un trombo o placa ateroesclerótica o por la fuerza del líquido inyectado y enviar émbolos en sentido distal en la circulación cerebral. Entre los factores de riesgo de que surjan complicaciones isquémicas están la escasa experiencia por parte del médico, ateroesclerosis, vasoespasmo, deficiente gasto cardiaco, menor capacidad en el transporte de oxígeno, senectud y posiblemente jaqueca. El riesgo de complicaciones neurológicas varía, pero es de casi 4% en lo relativo al ataque isquémico transitorio y al accidente vascular cerebral, 1% de que quede una deficiencia permanente y menos de 0.1% de muerte.

El medio de contraste iónico inyectado en los vasos cerebrales puede ser neurotóxico si transgrede la barrera hematoencefálica ya sea por alguna enfermedad primaria o al inyectar un agente hiperosmolar. Los medios iónicos no son tolerados tan bien como los no iónicos, tal vez porque inducen cambios en los potenciales eléctricos de la membrana celular. Las personas con dolicoectasia del tronco basilar sufren a veces disfunción reversible del tallo encefálico y amnesia aguda breve durante la angiografía, al filtrarse con lentitud el medio de contraste y por la exposición duradera del encéfalo. En raras ocasiones y quizá por inyectar a gran presión el medio de contraste, se rompe un aneurisma intracraneal durante su aplicación y origina hemorragia subaracnoidea.

ANGIOGRAFÍA ESPINAL

Puede estar indicada para valorar malformaciones vasculares y tumores e identificar la arteria espinal de Adamkiewicz (cap. 372) antes de la reparación de un aneurisma aórtico. El procedimiento es largo y obliga a utilizar volúmenes relativamente grandes de medio de contraste; la cifra de complicaciones graves que comprenden paraparesia, visión borrosa (subjetiva) y alteraciones del habla se acerca a 2%. En esta situación se han obtenido buenos resultados con la MRA intensificada por gadolinio y es una técnica promisoria que quizá sustituya a la angiografía espinal diagnóstica en algunas situaciones.

NEURORRADIOLOGÍA INTERVENCIONISTA

Los procedimientos en esta área, en desarrollo rápido, han terminado por constituir nuevas opciones terapéuticas para sujetos con problemas neurovasculares difíciles de resolver. Entre las técnicas disponibles están la terapia con espiral desprendible en el caso de aneurismas, la embolización de malformaciones arteriovenosas con partículas o líquidos adherentes; la angioplastia con globo, la colocación de endoprótesis en estenosis arteriales o vasoespas-

mos, la embolización transarterial o transvenosa de fístulas arteriovenosas durales; la oclusión de fístulas entre la carótida y el seno cavernoso y la arteria vertebral por medio de globo; el tratamiento endovascular de las malformaciones de la vena de Galeno; la embolización preoperatoria de tumores y la trombólisis de trombosis arterial o venosa aguda. Muchos de estos trastornos conllevan un alto peligro de hemorragia cerebral, accidente vascular cerebral o muerte.

Las cifras más altas de complicaciones se detectan con los tratamientos planeados para combatir enfermedades de máximo riesgo. El advenimiento de la espiral de desprendimiento electrolítico ha disminuido las cifras en cuestión y ha abierto nuevas posibilidades en el tratamiento de los aneurismas cerebrales. En un estudio aleatorizado se detectó una disminución de 28% de la morbilidad y de la mortalidad anual, entre las personas tratadas de un aneurisma de la circulación anterior, por medio de espirales desprendibles, en comparación con la colocación de clips neuroquirúrgicos. Queda por dilucidar la utilidad de las espirales en comparación con las opciones quirúrgicas, pero en muchos centros se ha vuelto una técnica habitual la colocación de ellas en casos de aneurismas.

LECTURAS ADICIONALES

Berman JI et al: Diffusion-tensor imaging-guided tracking of fibers of the pyramidal tract combined with intraoperative cortical stimulation mapping in patients with gliomas. J Neurosurg 101:66, 2004

Gonzalez RG: Imaging-guided acute ischemic stroke therapy: From "time is brain" to "physiology is brain." AJNR 27:728, 2006

Schaefer PW: Diffusion-weighted imaging in acute stroke. Magn Reson Imaging Clin N Am 14:141, 2006

SECCIÓN 2 ENFERMEDADES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

363 Convulsiones y epilepsia

Daniel H. Lowenstein

Una *convulsión* (del latín *convulsio*) es un fenómeno paroxístico producido por descargas anormales, excesivas e hipersincrónicas de un grupo de neuronas del sistema nervioso central (SNC). De acuerdo con la distribución de las descargas, esta actividad anormal del SNC se manifiesta de diferentes formas, que van desde una llamativa actividad convulsiva hasta fenómenos de experiencia subjetiva difíciles de advertir por un observador. Aunque una gran variedad de factores influyen en la incidencia y prevalencia de las convulsiones, entre 5 y 10% de la población tendrá al menos una convulsión durante su vida; la incidencia es mayor en la primera infancia y al final de la vida adulta.

El significado del término *convulsión* se debe distinguir claramente del de epilepsia. *Epilepsia* describe un trastorno en el que una persona tiene convulsiones *recurrentes* debido a un proceso crónico subyacente. Esta definición implica que una persona que ha sufrido una sola convulsión o convulsiones recurrentes debidas a factores corregibles o evitables, no tiene necesariamente epilepsia. El término epilepsia hace referencia a un fenómeno clínico más que a una sola enfermedad, puesto que existen muchas formas y causas de epilepsia. Sin embargo, entre las muchas causas de epilepsia hay diferentes *síndromes epilépticos*, cada uno con sus peculiares manifestaciones clínicas y patológicas, que sugieren una etiología específica.

Utilizando la definición de epilepsia como dos o más convulsiones no provocadas, la incidencia de epilepsia es de aproximadamente 0.3 a 0.5% en las distintas poblaciones de todo el mundo, estimándose su prevalencia entre 5 y 10 por 1 000 habitantes.

CLASIFICACIÓN DE LAS CONVULSIONES

La identificación del tipo de convulsión que ha ocurrido es esencial para enfocar la estrategia diagnóstica a causas particulares, escoger la terapia apropiada y aportar información útil para el pronóstico. En 1981, la *International League Against Epilepsy* (ILAE) publicó una versión modificada de la Clasificación Internacional de las Convulsiones Epilépticas, que continúa siendo un método útil de clasificación **(cuadro 363-1)**. Este sistema se basa en las manifestaciones clínicas de las convulsiones y en los hallazgos asociados del electroencefalograma (EEG). Otras características potencialmente distintivas, como la etiología o el sustrato celular, no se contemplan en este sistema de clasificación, aunque esto probablemente cambie en el futuro a medida que conozcamos más acerca de los mecanismos fisiopatológicos que subyacen bajo cada tipo de convulsión específica.

Un principio fundamental es que existen dos tipos de convulsiones: parciales (focales) o generalizadas. Las *parciales* son aquéllas en que la actividad convulsiva se circunscribe a zonas delimitadas de la corteza cerebral. Las *convulsiones generalizadas* abarcan regiones difusas del encéfalo, simultáneamente. Las primeras por lo general aparecen en caso de anormalidades estructurales del encéfalo, en tanto que las segundas son consecuencia de anormalidades celulares, bioquímicas o estructurales que tienen una distribución más amplia.

CONVULSIONES PARCIALES

Las convulsiones parciales se originan en regiones concretas del cerebro. Si la conciencia se mantiene totalmente durante las crisis, las manifestaciones clínicas se consideran relativamente simples y la convulsión se denomina *convulsión parcial simple*. Si la conciencia se altera, la sintomatología es más compleja y la convulsión se denomina *convulsión parcial compleja*. Un subgrupo adicional importante comprende las convulsiones que comienzan como parciales y a continuación se propagan en forma difusa por toda la corteza cerebral, es decir, *convulsiones parciales con generalización secundaria*.

Convulsiones parciales simples. Las convulsiones parciales simples producen síntomas motores, sensitivos, autónomos o psíquicos sin alteración evidente de la conciencia. Por ejemplo, un paciente con una convulsión parcial motora que se origine en la corteza motora primaria derecha, en la vecindad de la región que controla los movimientos de la mano, experimentará la aparición de movimientos involuntarios de la mano contralateral izquierda. Estos movimientos son clónicos (es decir, movimientos repetidos de flexoextensión) con una frecuencia de alrededor de 2 a 3 Hz; en ocasiones se observan posturas exclusivamente tónicas. Teniendo en cuenta que la región cortical que controla los movimientos de la mano está situada inmediatamente adyacente a la región de la expresión facial, la convulsión también origina movimientos anormales de la cara sincrónicos con los movimientos de la mano. El EEG registrado con electrodos en el cuero cabelludo durante la convulsión (EEG ictal) exhibe, si el foco de la convulsión se ubica en la convexidad cerebral, descargas anormales en una región circunscrita situada sobre el área de la corteza cerebral implicada. La actividad convulsiva que se produce dentro de estructuras cerebrales más profundas no se registra con el EEG estándar y para detectarla es necesario aplicar electrodos intracraneales.

CUADRO 363-1 CLASIFICACIÓN DE LAS CONVULSIONES

1. **Convulsiones parciales**
   - a. Convulsiones parciales simples (con signos motores, sensitivos, autónomos o psíquicos)
   - b. Convulsiones parciales complejas
   - c. Convulsiones parciales con generalización secundaria
2. **Convulsiones primariamente generalizadas**
   - a. De ausencia (pequeño mal)
   - b. Tónico-clónicas (gran mal)
   - c. Tónicas
   - d. Atónicas
   - e. Mioclónicas
3. **Convulsiones sin clasificar**
   - a. Convulsiones neonatales
   - b. Espasmos infantiles

Hay que destacar otras tres características de las convulsiones parciales motoras. La primera es que en algunos pacientes los movimientos anormales comienzan en una región muy restringida, como los dedos de la mano y avanza de manera gradual (durante segundos a minutos) hasta abarcar gran parte de la extremidad. Este fenómeno fue descrito originalmente por Hughlings Jackson y se conoce como "marcha jacksoniana"; representa el avance de la actividad convulsiva sobre una región cada vez más extensa de la corteza motora. La segunda característica es que, después de la convulsión, algunos pacientes sufren una paresia focal (parálisis de Todd) de la parte afectada durante varios minutos a horas. La tercera es que en raras ocasiones la convulsión se prolonga durante varias horas o días. Esta situación, denominada *epilepsia parcial continua*, a menudo es muy resistente al tratamiento médico.

Las convulsiones parciales simples también se manifiestan en forma de alteraciones sensoriales somáticas (p. ej., parestesias), de la visión (destellos luminosos o alucinaciones elaboradas), del equilibrio (sensación de caída o vértigo) o de la función autónoma (enrojecimiento facial, sudación, piloerección). Las convulsiones parciales simples se originan en la corteza temporal o frontal y causan alteraciones en la audición, el olfato o las funciones corticales superiores (síntomas psíquicos). Estos últimos comprenden la percepción de olores intensos y poco habituales (p. ej., olor a goma quemada o gasolina), sonidos raros (toscos o muy complejos) o bien una sensación epigástrica que asciende desde el estómago o el tórax hasta la cabeza. Algunos pacientes refieren sensaciones extrañas, como de miedo, de algún cambio inminente, de distanciamiento, de despersonalización, de *déjà vu* o ilusiones en las que los objetos se vuelven más pequeños (micropsia) o más grandes (macropsia). Cuando estos síntomas preceden a una convulsión parcial compleja o a una convulsión secundariamente generalizada, estas convulsiones parciales simples actúan de aviso y reciben el nombre de *aura*.

Convulsiones parciales complejas. Las convulsiones parciales complejas se caracterizan por una actividad convulsiva focal que se acompaña de una alteración transitoria de la capacidad del paciente para mantener un contacto normal con el medio. De forma práctica, esto significa que el paciente es incapaz de responder a órdenes visuales o verbales durante la convulsión y no se da cuenta de ella ni la recuerda bien. Las convulsiones comienzan con un aura (es decir, con una convulsión parcial simple), que es estereotipada en cada paciente. El inicio de la convulsión consiste en una interrupción brusca de la actividad del paciente, que se queda inmóvil y con la mirada perdida, lo que marca el comienzo del periodo que el paciente no recordará. La inmovilidad del paciente se acompaña de *automatismos*, que son conductas automáticas, involuntarias, que comprenden una amplia gama de manifestaciones. Los automatismos constan de comportamientos muy básicos, como movimientos de masticación, chupeteo con los labios, de deglución, de coger cosas con las manos o bien de comportamientos más elaborados, como la expresión de una emoción o echar a correr. Después de la convulsión el paciente exhibe un estado de confusión característico, pudiendo durar el intervalo hasta que recupera por completo la conciencia desde segundos hasta 1 h. La exploración minuciosa del paciente inmediatamente después de una convulsión permite detectar una amnesia anterógrada o en los casos en los que se afecta el hemisferio dominante, una afasia posictal.

En los pacientes con convulsiones parciales complejas el EEG interictal de rutina (es decir, entre convulsiones) suele ser normal o bien exhibir pequeñas descargas denominadas *puntas epileptiformes* u *ondas agudas*. Como las convulsiones parciales complejas se suelen originar en la región medial del lóbulo temporal o en la región inferior del lóbulo frontal, es decir, en regiones lejanas del cuero cabelludo, el EEG que se registra durante la convulsión no siempre ayuda a definir la ubicación. Sin embargo, cuando se utilizan electrodos especiales, como los esfenoidales o los intracraneales de implantación quirúrgica, el foco convulsivo se suele detectar casi siempre.

La gama de posibles comportamientos clínicos relacionados con las convulsiones parciales complejas es tan amplia que es aconsejable ser cautos antes de llegar a la conclusión de que unos episodios estereotipados de comportamiento extraño o atípico no se deben a una actividad convulsiva. En estos casos se realizan otros estudios electroencefalográficos detallados.

Convulsiones parciales con generalización secundaria. Algunas convulsiones parciales se propagan hasta abarcar a ambos hemisferios cerebrales originando una convulsión generalizada, por lo regular del tipo tónico-clónico (descrita más adelante en este capítulo). La generalización secundaria casi siempre es posterior a una convulsión parcial simple, especialmente si su foco se ubica en el lóbulo frontal, aunque también acompañan a las convulsiones parciales originadas en cualquier parte del cerebro. Es difícil distinguir entre una convulsión parcial con generalización secundaria y una convulsión generalizada tónico-clónica primaria, dado que los testigos tienden a prestar más atención a la fase generalizada convulsiva, que es la más espectacular de la convulsión y a ignorar los síntomas focales más sutiles que aparecen al inicio. En algunos casos, el comienzo focal de la convulsión sólo se hace evidente cuando una anamnesis detallada identifica el aura previa (es decir, la convulsión parcial simple). Sin embargo, con frecuencia el comienzo focal no es clínicamente evidente y sólo se reconoce realizando un estudio minucioso con EEG. La distinción entre estas dos entidades es extremadamente importante ya que pueden haber grandes diferencias en la valoración y el tratamiento entre las convulsiones parciales y las generalizadas.

CONVULSIONES GENERALIZADAS

Por definición, las convulsiones generalizadas se originan simultáneamente en ambos hemisferios cerebrales. Sin embargo, suele ser imposible excluir por completo la existencia de una región focal, de actividad anormal, que inicia la crisis antes de una rápida generalización secundaria. Por este motivo, las convulsiones generalizadas se definen desde un punto de vista práctico como episodios clínicos y electrográficos bilaterales sin un comienzo focal detectable. Afortunadamente, cierto número de subtipos de convulsiones generalizadas tienen características peculiares que facilitan su diagnóstico clínico.

Crisis de ausencia (pequeño mal). Las crisis de ausencia se caracterizan por breves y repentinos lapsos de pérdida de conciencia sin pérdida del control postural. De forma característica la convulsión dura sólo unos segundos, la conciencia se recupera tan rápido como se perdió y no hay confusión posictal. La pérdida breve de la conciencia puede pasar inadvertida o bien ser la única manifestación de la descarga convulsiva, pero las crisis de ausencia se suelen acompañar de signos motores bilaterales sutiles, como movimientos rápidos de los párpados, movimientos de masticación o clónicos de pequeña amplitud de las manos.

Casi siempre las crisis de ausencia comienzan en la infancia (cuatro a ocho años de edad) o al principio de la adolescencia y son el tipo de convulsión principal en 15 a 20% de los niños con epilepsia. En ocasiones se producen cientos de crisis al día, aunque el niño no se dé cuenta o no sea capaz de comunicar su existencia. Ya que los signos clínicos de las convulsiones son muy sutiles, especialmente para los padres que se enfrentan por primera vez a esta experiencia, no es de extrañar que la primera pista sobre la existencia de una epilepsia con ausencias suela ser un "ensimismamiento" y una disminución del rendimiento escolar que son reconocidos por un profesor.

El sustrato electrofisiológico de las crisis de ausencia típicas son las descargas generalizadas y simétricas de punta-onda de 3 Hz que comienzan y terminan bruscamente sobre un EEG de fondo normal. Los periodos de descargas punta-onda que duran más de unos pocos segundos suelen ser los que tienen traducción clínica, aunque el EEG muestra muchos más periodos de actividad cortical anormal que los que se sospechan clínicamente. La hiperventilación tiende a provocar estas descargas electrográficas e incluso las propias convulsiones y se utiliza de forma rutinaria cuando se registra el electroencefalograma.

Las crisis de ausencia típicas no se asocian a otros problemas neurológicos y responden bien al tratamiento con anticonvulsivos específicos. Aunque las estimaciones varían, aproximadamente entre 60 y 70% de estos pacientes tendrán una remisión espontánea durante la adolescencia.

Convulsiones (crisis) de ausencia atípicas. Las crisis de ausencia atípicas tienen unas características algo diferentes, tanto desde el punto de vista clínico como en el EEG, de las que presentan las crisis de ausencia típicas. Por ejemplo, la de pérdida de conciencia suele ser de mayor duración y tiene un comienzo y un final menos bruscos y la convulsión se acompaña de signos motores más evidentes que comprenden signos focales o lateralizadores. El EEG muestra un patrón lento y generalizado de punta-onda a una frecuencia de 2.5/s o menos, así como otras actividades anormales. Las crisis de ausencia atípicas se suelen acompañar de anomalías estructurales difusas o multifocales del cerebro y, por tanto, se acompañan de otros signos de disfunción neurológica, como retraso mental. Además, en comparación con las crisis de ausencia típicas, estas convulsiones no responden bien a los anticonvulsivos.

Convulsiones generalizadas tónico-clónicas (gran mal). Las convulsiones generalizadas tónico-clónicas primarias son el tipo de convulsión principal de, aproximadamente, 10% de todas las personas que sufren epilepsia. Suelen ser también el tipo de convulsión más frecuente como consecuencia de trastornos metabólicos y, por este motivo, aparecen con frecuencia en situaciones clíni-

cas muy diversas. La convulsión suele comenzar de forma brusca sin previo aviso, aunque algunos pacientes refieren síntomas premonitorios vagos en las horas previas a la convulsión. Este pródromo se debe distinguir de las auras estereotipadas que se asocian a las convulsiones focales que se generalizan secundariamente. La fase inicial de la convulsión suele ser una contracción tónica de los músculos de todo el cuerpo, siendo responsable de gran parte de las características típicas de estos episodios. La contracción tónica inicial de los músculos de la espiración y de la laringe produce un gruñido o "grito ictal". Se altera la respiración, las secreciones se acumulan en la orofaringe y el paciente se torna cianótico. La contracción de los músculos mandibulares provoca la mordedura de la lengua. El considerable incremento del tono simpático origina un aumento del ritmo cardiaco, de la presión arterial y del tamaño pupilar. Transcurridos 10 a 20 s, la fase tónica de la convulsión continúa de forma característica con una fase clónica, producida al superponerse sobre la contracción muscular tónica periodos de relajación muscular. Los periodos de relajación aumentan progresivamente hasta el final de la fase ictal, que normalmente no dura más de 1 min. La fase posictal se caracteriza por la ausencia de respuesta, la flacidez muscular y la salivación excesiva, que origina una respiración con estridor y una obstrucción parcial de la vía aérea. También en este momento aparece incontinencia vesical o intestinal. Gradualmente, los pacientes recuperan la conciencia a lo largo de minutos a horas y durante este periodo de transición habitualmente se produce una fase de confusión posictal. A continuación los pacientes se quejan de cefalea, fatiga y dolores musculares que continúan durante muchas horas. En los pacientes que sufren convulsiones prolongadas o que tienen enfermedades subyacentes del SNC, como atrofia cerebral alcohólica, la duración de la alteración de la conciencia de la fase posictal en ocasiones se prolonga durante varias horas.

Durante la fase tónica de la convulsión el EEG muestra un aumento progresivo de una actividad generalizada rápida de bajo voltaje, seguida de descargas generalizadas y polipuntas de gran amplitud. En la fase clónica, la actividad de gran amplitud se sustituye característicamente por ondas lentas originándose un patrón de punta-onda. El EEG posictal muestra una lentitud difusa que se normaliza gradualmente a medida que el paciente se despierta.

Existen muchas variantes de las convulsiones generalizadas tónico-clónicas, entre ellas las convulsiones tónicas puras y las clónicas puras. Las crisis tónicas breves, que duran únicamente algunos segundos, tienen un interés especial, puesto que se asocian a síndromes epilépticos conocidos, que tienen unos fenotipos de convulsiones mixtos, como el síndrome de Lennox-Gastaut (véase más adelante en este capítulo).

Convulsiones atónicas. Las convulsiones atónicas se caracterizan por una pérdida repentina, durante 1 a 2 s, del tono muscular postural. La conciencia se altera brevemente, pero no suele haber confusión posictal. Algunas convulsiones breves provocan sólo una rápida caída de la cabeza, como un asentimiento, mientras que las convulsiones más prolongadas harán que el paciente se caiga. Este fenómeno es muy espectacular y extremadamente peligroso, ya que existe riesgo de golpearse la cabeza con la caída. El EEG muestra descargas generalizadas y breves de punta-onda, seguidas inmediatamente de ondas lentas difusas que tienen relación con la pérdida del tono muscular. Al igual que las convulsiones tónicas puras, las convulsiones atónicas se acompañan de síndromes epilépticos conocidos.

Convulsiones mioclónicas. Una mioclonía es una contracción muscular breve y repentina de una parte del cuerpo o el cuerpo entero. Una forma fisiológica frecuente y característica de mioclonía es el movimiento brusco de sacudida que aparece cuando nos quedamos dormidos. Las mioclonías patológicas aparecen asociadas a trastornos metabólicos, enfermedades degenerativas del SNC o a lesiones cerebrales anóxicas (cap. 269). Aunque la diferenciación con otras formas de mioclonías es poco precisa, las convulsiones mioclónicas se consideran verdaderos fenómenos epilépticos, puesto que están originadas por una disfunción cortical (frente a las de origen subcortical o medular). En el EEG se observan descargas sincrónicas en ambos lados de punta-onda, sincronizadas con el mioclono, aunque en ocasiones son disimuladas por artificios cinéticos. Algunas convulsiones mioclónicas coexisten con otras formas de trastornos convulsivos generalizados, pero son el signo predominante de la epilepsia mioclónica juvenil (véase más adelante en este capítulo).

CONVULSIONES NO CLASIFICADAS

No todos los tipos de convulsiones se pueden clasificar como parciales o generalizadas; esto es especialmente cierto en el caso de las convulsiones de los neonatos y los lactantes. En esta época de la vida, los fenotipos peculiares de convulsiones son, en parte, fruto de las diferencias en cuanto a funciones y conexiones neuronales del SNC inmaduro en comparación con el SNC maduro.

SÍNDROMES EPILÉPTICOS

Los síndromes epilépticos son trastornos en los que la epilepsia es una manifestación predominante y en los que hay pruebas suficientes (p. ej., a través de observaciones clínicas, del EEG, radiológicas o genéticas) para sugerir un mecanismo subyacente común. A continuación se exponen tres importantes síndromes epilépticos y en el **cuadro 363-2** se enumeran otros ejemplos de base genética conocida.

EPILEPSIA MIOCLÓNICA JUVENIL

La epilepsia mioclónica juvenil (*juvenile myoclonic epilepsy*, JME) es un trastorno convulsivo generalizado de causa desconocida que aparece al inicio de la adolescencia y que se caracteriza por sacudidas mioclónicas bilaterales, que pueden ser únicas o repetitivas. Las convulsiones mioclónicas son más frecuentes por la mañana, después de despertar y en ocasiones son desencadenadas por la privación de sueño. La conciencia no se altera, a menos que las mioclonías sean especialmente intensas. Muchos pacientes presentan también convulsiones generalizadas tónico-clónicas y hasta 33% tiene crisis de ausencia. Este síndrome es por lo demás benigno y aunque no es frecuente que se produzca una remisión completa, las convulsiones responden bien a un tratamiento anticonvulsivo adecuado. Suelen existir antecedentes familiares de epilepsia y los estudios de ligamiento genético sugieren una causa poligénica.

SÍNDROME DE LENNOX-GASTAUT

El síndrome de Lennox Gastaut afecta a niños y se caracteriza por la siguiente tríada: 1) múltiples tipos de convulsiones (generalmente convulsiones generalizadas tónico-clónicas, atónicas y de ausencias atípicas); 2) descargas de punta-onda lenta (<3 Hz) y otras anomalías diversas en el EEG, y 3) alteración de la función cognitiva en gran parte de los casos, aunque no en todos. El síndrome de Lennox-Gastaut se asocia a enfermedad o disfunción del SNC de diversas causas, entre ellas anomalías del desarrollo, hipoxia o isquemia perinatal, traumatismos, infección y otras lesiones adquiridas. La naturaleza multifactorial de este síndrome sugiere que se trata de una respuesta inespecífica del cerebro a una lesión neural difusa. Por desgracia, muchos pacientes tienen un mal pronóstico debido a la enfermedad del SNC subyacente y a las consecuencias físicas y psicosociales de una epilepsia grave mal controlada.

SÍNDROME DE EPILEPSIA DEL LÓBULO TEMPORAL MESIAL

La epilepsia del lóbulo temporal mesial (*mesial temporal lobe epilepsy*, MTLE) es el síndrome más frecuente que se acompaña de convulsiones parciales complejas y es un ejemplo de epilepsia parcial sintomática con signos característicos de tipo clínico, electroencefalográfico y patológico **(cuadro 363-3)**. Las imágenes por resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI) de alta resolución permiten identificar a la típica esclerosis del hipocampo que, en muchos pacientes, parece ser un elemento fundamental de la fisiopatología de la MTLE **(fig. 363-1)**. La identificación de este síndrome es importante debido a que suele ser rebelde al tratamiento con anticonvulsivos, pero responde extraordinariamente bien a la cirugía. De los estudios de modelos experimentales de MTLE han surgido avances importantes en el conocimiento de los mecanismos básicos de la epilepsia que se comentan más adelante.

CAUSAS DE LAS CONVULSIONES Y DE LA EPILEPSIA

Las convulsiones son la consecuencia de un desequilibro entre la excitación e inhibición dentro del SNC. Teniendo en cuenta el gran número de factores que controla la excitabilidad neuronal, no sorprende que existan muchas formas diferentes de alterar este equilibrio y, por tanto, muchas causas distintas de convulsiones y de epilepsia. Tres observaciones clínicas destacan la forma en que factores diversos son los que median algunas situaciones que originan convulsiones o epilepsia en un paciente particular.

1. *El cerebro normal, bajo determinadas circunstancias es capaz de sufrir una convulsión y existen diferencias entre las personas respecto a la susceptibilidad o el umbral para las convulsiones*. Por ejemplo, la fiebre induce convulsiones en algunos niños que son sanos y que no presentarán nunca otros problemas neurológicos, incluida la epilepsia. Sin embargo, las convulsiones febriles aparecen sólo en un porcentaje relativamente reducido de niños. Esto sugiere que existen diversos *factores endógenos* subyacentes que influyen sobre el umbral para sufrir una convulsión. Algunos de estos factores son claramente genéticos ya que se ha demostrado que la existencia de antecedentes familiares de epilepsia influye sobre la probabilidad de que personas

CUADRO 363-2 EJEMPLOS DE GENES VINCULADOS CON SÍNDROMES DE EPILEPSIA[a]

Gen (locus)	Función del gen	Síndrome clínico	Comentarios
CHRNA4 (20q13.2)	Subunidad del receptor de acetilcolina nicotínico; las mutaciones alteran el flujo de calcio a través del receptor, lo que reduce la cantidad de GABA liberado en terminaciones presinápticas	Epilepsia nocturna dominante autosómica del lóbulo frontal (ADNFLE); comienza en la niñez; episodios nocturnos breves con predominancia de movimientos motores; a menudo se diagnostica erróneamente como un trastorno primario del sueño	Raro; identificado originalmente en una gran familia australiana; se observó que otras familias tenían mutaciones en CHRNA2 o CHRNB2 y otras más al parecer tenían mutaciones en otros loci
KCNQ2 (20q13.3)	Subunidades de conductos de potasio regulados por voltaje; las mutaciones en las regiones del poro reducen de 20-40% las corrientes de potasio y ello culmina en deficiencias de la repolarización	Convulsiones familiares benignas de neonatos (BFNC); mecanismo hereditario, autosómico dominante; comienza en la primera semana de vida en lactantes por lo demás normales; habrá remisión en semanas o meses; en 10-15% de los casos hay epilepsia a largo plazo	Raro; otras familias tienen mutaciones en KCNQ3; homología en secuencias y funcional con mutaciones KCNQ1, en las cuales origina síndrome de QT largo y un síndrome cardiaco-auditivo
SCN1B (19q12.1)	Subunidad beta del conducto de sodio regulado por voltaje; la mutación perturba el puente de disulfuro que es crucial para la estructura del dominio extracelular; la subunidad beta mutada lentifica la inactivación del conducto de sodio	Epilepsia generalizada además de episodios febriles (GEFS+); mecanismo hereditario, autosómico dominante; surge con episodios febriles en una mediana de un año y persiste durante más de seis años para seguir con convulsiones variables no vinculadas con la fiebre	No se conoce su incidencia; se identificó GEFS+ en otras familias con mutaciones en otras subunidades de conductos de sodio (SCN1A y SCN2A) y subunidad en el receptor $GABA_A$ (GABRG2 y GABRA1); notable heterogeneidad fenotípica en la misma familia que incluye miembros que sólo presentan convulsiones con fiebre
LGI1 (10q24)	Gen 1 inactivado por glioma con abundante leucina; había pruebas de su intervención en la evolución de tumores gliales; posiblemente interviene en el desarrollo del sistema nervioso	Epilepsia parcial de tipo dominante autosómico con manifestaciones auditivas (ADPEAF); epilepsia del lóbulo temporal con gran diversidad de síntomas auditivos y sensitivos de otra índole, como principales manifestaciones; suele comenzar entre los 10 y 25 años de edad	Se han detectado mutaciones en aproximadamente 50% de familias que tienen dos o más de sus miembros con epilepsia vinculada a la localización, de tipo idiopático y síntomas auditivos en la fase ictal, se han detectado mutaciones, lo cual sugiere que cuando menos otro gen pudiera explicar el síndrome. El único gen identificado en la epilepsia de lóbulo temporal es *LGI1*.
CSTB (21q22.3)	Cistatina B, inhibidor de proteasa cisteínica diferente de caspasa; la proteína normal bloquea la apoptosis neuronal al inhibir de manera directa o indirecta las caspasas (a través de las catepsinas) o controlar la proteólisis	Epilepsia mioclónica progresiva (PME) (enfermedad de Unverricht-Lundborg); mecanismo hereditario, autosómico recesivo; comienza entre los 6 y 15 años; convulsiones mioclónicas, ataxia y deterioro cognitivo progresivo; el encéfalo presenta degeneración neuronal	Es rara en forma general pero relativamente frecuente en Finlandia y zonas occidentales del Mediterráneo (más de un caso en 20 000 habitantes); se desconoce la intervención exacta de la cistatina B en la enfermedad de humanos, aunque tienen un síndrome similar los ratones con mutaciones cero de cistatina B
EPM2A (6q24)	Laforina, tirosina fosfatasa proteínica; quizá influye sobre el metabolismo de glucógeno, que es regulado por fosfatasas	Epilepsia mioclónica progresiva (enfermedad de Lafora); mecanismo hereditario, autosómico recesivo; comienza entre los 6-19 años y la persona muere en término de 10 años; degeneración encefálica vinculada con la inclusión intracelular de poliglucosanos, en diversos órganos	Es la PME más común en el sur de Europa, Cercano Oriente, norte de África y subcontinente indio; heterogeneidad genética; se desconoce si el fenotipo convulsivo es causado por degeneración o por efectos directos de la expresión anormal de laforina
Doblecortina (Xq21-24)	Doblecortina, que se expresa predominantemente en los lóbulos frontales; se desconoce su función; quizá es una molécula de señales intracelulares	Lisencefalia clásica vinculada con retardo psíquico profundo y convulsiones en varones; en mujeres hay heterotopia cortical en bandas con signos más sutiles (quizá por inactivación aleatoria del X); dominante ligado al X	Relativamente rara pero su incidencia no se ha precisado; en fecha reciente aumentó su identificación por mejores técnicas imagenológicas; se desconoce la relación que guarda entre un defecto de migración y el fenotipo de convulsiones

[a] Los primeros cuatro síndromes incluidos en el cuadro (ADNFLE, BFNC, GEFS+ y ADPEAF) son ejemplos de epilepsias generalizadas idiopáticas que se relacionan con mutaciones de genes identificados. Los últimos tres síndromes son ejemplos de innumerables trastornos mendelianos en que las convulsiones son sólo una parte del fenotipo.

Nota: GABA, ácido aminobutírico gamma; PME, epilepsia mioclónica progresiva (*progressive myoclonus epilepsy*).

normales tengan convulsiones. El desarrollo normal también desempeña un papel importante, pues parece ser que en los diferentes estadios de maduración el cerebro tiene diferentes umbrales convulsivos.

2. *Algunos procesos tienen muchas probabilidades de producir un trastorno convulsivo crónico*. Uno de los mejores ejemplos son los traumatismos craneales penetrantes graves, que se asocian a un riesgo de desarrollar epilepsia de hasta 50%. La gran propensión de las lesiones cerebrales traumáticas graves a desencadenar la aparición de epilepsia sugiere que estas lesiones provocan alteraciones anatomopatológicas permanentes en el SNC, que a su vez transforman una red neuronal presumiblemente normal en una anormalmente hiperexcitable. Este proceso se conoce como *epileptogénesis* y los cambios específicos que provocan la disminución del umbral convulsivo se pueden considerar como *factores epileptógenos*. Otros procesos que se asocian con epileptogénesis son los accidentes cerebrovasculares, las infecciones y las anomalías del desarrollo del SNC. De igual modo, las anomalías genéticas que se asocian a epilepsia probablemente conllevan procesos que desencadenan la aparición de grupos específicos de factores epileptógenos.
3. *Las convulsiones son episódicas*. Los pacientes con epilepsia sufren convulsiones de forma intermitente y según la causa subyacente, en el periodo entre las convulsiones muchos pacientes permanecen completamente normales durante meses o incluso años. Esto sugiere que existen *factores desencadenantes* importantes que inducen convulsiones en los pacientes con epilepsia. De igual forma, los factores desencadenantes son responsables de convulsiones aisladas en algunas personas sin epilepsia. Los factores desencadenantes comprenden también a los que se deben a ciertos procesos fisiológicos intrínsecos, como el estrés físico o psicológico, la privación de sueño o los cambios hormonales que acompañan al ciclo menstrual. También comprenden factores exógenos, como la exposición a sustancias tóxicas y a ciertos fármacos.

Estas observaciones refuerzan el concepto de que muchas causas de las convulsiones y de la epilepsia son el resultado de una interrelación dinámica entre factores endógenos, factores epileptógenos y factores desencadenantes. El papel potencial de cada uno de ellos debe ser considerado minuciosamente cuando haya que decidir el tratamiento más adecuado para un paciente con convulsiones. Por ejemplo, la identificación de factores predisponentes (p. ej., antecedentes familiares de epilepsia) en un paciente con crisis febriles obligan a vigilarlo con más frecuencia y realizar una evaluación diagnóstica más agresiva. El hallazgo de una lesión epileptógena ayuda a calcular la recurrencia de la convulsión y la duración del tratamiento. Por último, la supresión o modificación de un factor desencadenante es el método más eficaz y seguro para prevenir futuras convulsiones que el uso preventivo de medicación anticonvulsiva.

CUADRO 363-3 CARACTERÍSTICAS DEL SÍNDROME DE LA EPILEPSIA DE LA PORCIÓN MESIAL DEL LÓBULO TEMPORAL

Antecedentes
- Antecedentes de convulsiones febriles
- Antecedentes familiares de epilepsia
- Comienzo precoz
- Convulsiones secundariamente generalizadas infrecuentes
- Las convulsiones pueden remitir y reaparecer
- Las convulsiones suelen ser intratables

Observaciones clínicas
- Aura frecuente
- El paciente queda inmóvil y con la mirada perdida
- Automatismos complejos
- Posturas unilaterales
- Desorientación posictal, pérdida de memoria, disfasia (con el foco en el hemisferio dominante)

Pruebas de laboratorio
- En el EEG: puntas unilaterales o bilaterales en la región temporal anterior
- Hipometabolismo en la PET interictal
- Hipoperfusión en la SPECT interictal
- Deficiencia de la memoria para hechos específicos en la prueba intracraneal con amobarbital (de Wada)

Datos en la MRI
- Hipocampo reducido con aumento de señal en secuencias ponderadas en T2
- Lóbulo temporal pequeño
- Asta temporal agrandada

Datos anatomopatológicos
- En gran parte de los casos pérdida muy selectiva de poblaciones celulares específicas en el hipocampo

Nota: EEG, electroencefalograma; PET, tomografía por emisión de positrones; SPECT, tomografía computadorizada de emisión de fotón único.

CUADRO 363-4 CAUSAS DE LAS CONVULSIONES

Neonatos (<1 mes)	Hipoxia e isquemia perinatales Hemorragia intracraneal y traumatismos Infecciones agudas del SNC Trastornos metabólicos (hipoglucemia, hipocalciemia, hipomagnesiemia, deficiencia de piridoxina) Abstinencia de drogas Trastornos del desarrollo Trastornos genéticos
Lactantes y niños (>1 mes y <12 años)	Convulsiones febriles Trastornos genéticos (metabólicos, degenerativos, síndromes epilépticos primarios) Infecciones del SNC Trastornos del desarrollo Traumatismos Idiopáticas
Adolescentes (12-18 años)	Traumatismos Trastornos genéticos Infecciones Tumores cerebrales Consumo de drogas Idiopáticas
Adultos jóvenes (18-35 años)	Traumatismos Abstinencia de alcohol Consumo de drogas Tumores cerebrales Idiopáticas
Otros adultos (>35 años)	Accidente cerebrovascular Tumores cerebrales Abstinencia alcohólica Trastornos metabólicos (uremia, insuficiencia hepática, anomalías electrolíticas, hipoglucemia) Enfermedad de Alzheimer y otras enfermedades degenerativas del SNC Idiopáticas

Nota: SNC, sistema nervioso central.

CAUSAS SEGÚN LA EDAD

En la práctica es útil tener en cuenta las causas de las convulsiones según la edad del paciente, puesto que la edad es uno de los factores más importantes que determina tanto la incidencia como el origen más probable de las convulsiones o de la epilepsia **(cuadro 363-4)**. Son causas potenciales durante el *periodo neonatal* y la *primera infancia,* la encefalopatía hipóxico-isquémica, traumatismos, infecciones del SNC, anomalías congénitas del SNC y los trastornos metabólicos. Los niños que nacen de madres que consumen sustancias neurotóxicas, como cocaína, heroína o etanol, son propensos a sufrir convulsiones por abstinencia de drogas en los primeros días después del parto. La hipoglucemia y la hipocalciemia, que son en ocasiones complicaciones secundarias a lesiones perinatales, son también causas de convulsiones en el puerperio. Las convulsiones secundarias a errores congénitos del metabolismo suelen aparecer después de que el niño inicia su alimentación de forma regular, generalmente dos o tres días después del parto. La carencia de piridoxina (vitamina B_6), una causa importante de convulsiones neonatales, se corrige con piridoxina. Las formas idiopáticas o hereditarias de las convulsiones neonatales benignas también aparecen en este periodo.

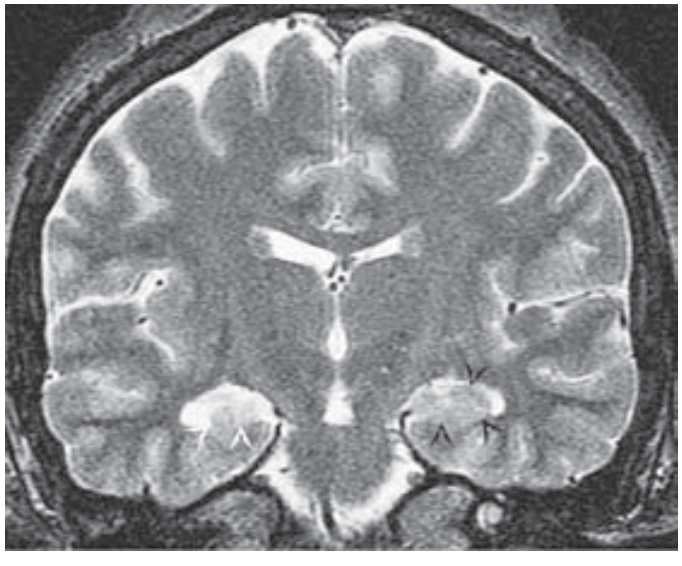

FIGURA 363-1. Epilepsia de la porción mesial del lóbulo temporal. El EEG indicaba la presencia de un foco en el lóbulo temporal. La MRI de eco espín rápido ponderada en T2 obtenida a través del cuerpo del hipocampo demuestra una hiperdensidad de señal anormal en el hipocampo derecho (*flechas blancas*; compárese con el hipocampo izquierdo normal; *flechas negras*), compatible con esclerosis temporal mesial.

Las convulsiones más frecuentes que aparecen *al final de la lactancia y al comienzo de la infancia* son las convulsiones febriles, que son convulsiones que se asocian a la fiebre, pero sin datos de infección del SNC ni otras causas definidas. La prevalencia total es de 3 a 5%, y aun mayor en algunas partes del mundo, como en Asia. Los pacientes suelen tener antecedentes familiares de convulsiones febriles o de epilepsia. Las convulsiones febriles suelen aparecer entre los tres meses y los cinco años de edad, con un pico de incidencia entre los 18 y 24 meses. El caso típico es el de un niño que sufre una convulsión generalizada tónico-clónica durante una enfermedad febril en el contexto de una infección propia de la infancia, como una otitis media, una infección respiratoria o una gastroenteritis. Es más probable que la convulsión aparezca cuando sube la curva de temperatura (es decir, en el primer día) más que cuando el curso de la enfermedad está ya avanzado. Una convulsión febril *simple* es un suceso aislado, breve y simétrico. Las crisis febriles *complejas* son las que tienen una actividad convulsiva repetida, duran más de 15 min o tienen signos focales. Un 33% aproximadamente de los pacientes con convulsiones febriles tendrán una recidiva, pero menos de 10% sufre tres o más episodios. Las recidivas son mucho más probables cuando la convulsión febril se produce en el primer año de vida. Las convulsiones febriles simples no se asocian con un aumento del riesgo de presentar epilepsia, mientras que las convulsiones febriles complejas tienen un riesgo de 2 a 5%; otros factores de riesgo son la presencia de deficiencias neurológicas previas y los antecedentes familiares de convulsiones no febriles.

La *infancia* es la edad en la que comienzan muchos de los síndromes epilépticos bien definidos. Algunos niños normales presentan convulsiones generalizadas tónico-clónicas idiopáticas sin otros signos que permitan encuadrarlas en síndromes específicos. La epilepsia del lóbulo temporal suele comenzar en la infancia y en ocasiones acompaña a una esclerosis temporal mesial (como parte del síndrome MTLE) o a otras anomalías focales como la disgenesia cortical. Otros tipos de convulsiones parciales, como las generalizadas secundarias, constituyen una manifestación más bien tardía de un trastorno del desarrollo, de una lesión adquirida, como los traumatismos craneales o las infecciones del SNC (sobre todo las encefalitis víricas) y ocasionalmente de un tumor del sistema nervioso central.

CUADRO 363-5 FÁRMACOS Y OTRAS SUSTANCIAS QUE PUEDEN ORIGINAR CONVULSIONES

- Sustancias alquilantes (como busulfán, clorambucilo)
- Antipalúdicos (cloroquina, mefloquina)
- Antimicrobianos/antivíricos
  - Lactámicos beta y compuestos similares
  - Quinolonas
  - Aciclovir
  - Isoniazida
  - Ganciclovir
- Anestésicos y analgésicos
  - Meperidina
  - Tramadol
  - Anestésicos locales
- Suplementos alimenticios
  - Efedra (ma huang)
  - Gingko
- Fármacos inmunomoduladores
  - Ciclosporina
  - OKT3 (anticuerpos monoclonales contra células T)
  - Tacrolimús
  - Interferones
- Psicotrópicos
  - Antidepresivos
  - Antipsicóticos
  - Litio
- Medios de contraste radiográfico
- Teofilina
- Etapa de abstención de sedantes-hipnóticos
  - Alcohol
  - Barbitúricos (de acción breve)
  - Benzodiazepinas (de acción breve)
- Drogas ilegales
  - Anfetamina
  - Cocaína
  - Fenciclidina
  - Metilfenidato
- Flumazenil[a]

[a] En sujetos que dependen de benzodiazepina.

La *adolescencia* y el *comienzo de la edad adulta* constituyen un periodo de transición durante el cual los síndromes epilépticos idiopáticos o de base genética, como la JME y la epilepsia juvenil con ausencias, se hacen menos frecuentes, mientras que las epilepsias secundarias a las lesiones adquiridas del SNC comienzan a predominar. En los pacientes de este grupo de edad, las convulsiones son causadas por traumatismos craneales, infecciones del SNC (incluso infecciones parasitarias como la cisticercosis), tumores cerebrales, anomalías congénitas del SNC, consumo de drogas o abstinencia de alcohol.

En los adolescentes y los adultos los traumatismos craneales son una causa frecuente de epilepsia. La lesión craneal es producida por diversos mecanismos y la probabilidad de presentar epilepsia tiene una estrecha relación con la gravedad de la lesión. Un paciente con una herida craneal penetrante, una fractura craneal deprimida, una hemorragia intracraneal, un coma postraumático prolongado o una amnesia postraumática, tiene de 40 a 50% de probabilidades de presentar epilepsia, mientras que un paciente con un traumatismo craneal cerrado y contusión cerebral presenta un riesgo de 5 a 25%. Las convulsiones recurrentes suelen aparecer en el plazo de un año después del traumatismo, aunque se conocen intervalos de hasta 10 años o más. En estudios controlados, los traumatismos craneales leves, definidos como una conmoción con amnesia o pérdida de conocimiento inferior a media hora, no se han asociado a un aumento del riesgo de epilepsia. Sin embargo, la mayoría de los epileptólogos conocen pacientes que presentan convulsiones parciales horas o días después de un traumatismo craneal leve y posteriormente presentan convulsiones crónicas del mismo tipo; estos casos representan ejemplos raros de epilepsia crónica secundaria a traumatismos craneales leves.

Las causas de las convulsiones en los *adultos de mayor edad* comprenden al accidente cerebrovascular, los traumatismos (incluso el hematoma subdural), los tumores del SNC y las enfermedades degenerativas. Los accidentes cerebrovasculares causan aproximadamente 50% de los casos nuevos de epilepsia en los pacientes mayores de 65 años. Las convulsiones agudas (es decir, las que se producen en el momento del accidente cerebrovascular) acompañan a los accidentes cerebrovasculares embólicos con una frecuencia mayor que a los hemorrágicos o trombóticos. Las convulsiones crónicas habitualmente aparecen meses o años después del suceso inicial y se asocian a todas las formas de accidentes cerebrovasculares.

Los trastornos metabólicos, como el desequilibrio electrolítico, la hipoglucemia o hiperglucemia, la insuficiencia renal y la hepática, producen convulsiones a cualquier edad, al igual que los trastornos endocrinos, hematológicos, vasculitis y muchas otras enfermedades isquémicas producen convulsiones durante un margen de edad muy amplio. También se sabe que una gran variedad de fármacos y de drogas desencadenan convulsiones **(cuadro 363-5)**.

MECANISMOS BÁSICOS

MECANISMOS DEL INICIO Y PROPAGACIÓN DE LAS CONVULSIONES

La actividad convulsiva parcial comienza en una zona muy restringida de la corteza cerebral y luego se propaga hacia las regiones colindantes, es decir, existe una fase de *inicio de la convulsión* y otra fase de *propagación de la convulsión*. La fase de inicio se caracteriza por dos sucesos concurrentes que tienen lugar en un grupo de neuronas: 1) descargas de potenciales de acción de alta frecuencia y 2) hipersincronización. La actividad de descarga está producida por una despolarización relativamente prolongada de la membrana neuronal debida a la entrada de calcio extracelular (Ca^{2+}), que provoca la abertura de los canales de sodio (Na^+) supeditada al voltaje, la entrada de Na^+ y la generación de potenciales de acción repetitivos. A continuación se produce un potencial de hiperpolarización regulado por los receptores del ácido aminobutírico gamma (*gamma-aminobutyric acid*, GABA) o por los canales del potasio (K^+), según el tipo de célula. Las descargas sincronizadas de un número suficiente de neuronas producen en el EEG una punta.

En condiciones normales, la propagación de las descargas se evita gracias a una hiperpolarización normal y a la existencia de una región circundante de inhibición creada por las neuronas inhibidoras. Cuando la activación alcanza cierto grado se produce un reclutamiento de las neuronas vecinas por medio de distintos mecanismos. Las descargas repetitivas provocan los siguientes cambios: 1) un aumento del K^+ extracelular, que limita la extensión de la hiperpolarización y despolariza a las neuronas colindantes; 2) una acumulación de Ca^{2+} en las terminaciones presinápticas, potenciándose la liberación del neurotransmisor, y 3) una activación, inducida por la despolarización del subtipo *N*-metil-D-aspartato (NMDA) del receptor del aminoácido excitador, lo que produce una mayor entrada de Ca^{2+} y activación neuronal. El reclutamiento de un número suficiente de neuronas conduce a una pérdida de la inhibición circundante y a la propagación de la actividad convulsiva hacia áreas contiguas a través de conexiones corticales locales y hacia áreas más distantes a través de vías comisurales largas, como el cuerpo calloso.

La excitabilidad neuronal está controlada por muchos factores y por ello existen muchos mecanismos potenciales para alterar la propensión de una neurona a realizar descargas paroxísticas. Ejemplos de mecanismos *intrínsecos* de la neurona son los cambios en la conductancia de los canales iónicos, las respuestas características de los receptores de la membrana, el amortiguamiento del citoplasma, los sistemas de segundo mensajero y la expresión proteínica que viene determinada por la transcripción, traducción y modificación postraducción de los genes. Algunos mecanismos *extrínsecos* a la neurona son los cambios en la cantidad o el tipo de neurotransmisores presentes en la sinapsis, la modulación de receptores por medio de iones extracelulares y otras moléculas y las propiedades temporales y espaciales del flujo sináptico y no sináptico. Otras células diferentes a las neuronas, como los astrocitos y los oligodendrocitos, desempeñan también un papel importante en muchos de estos mecanismos.

Estos mecanismos explican algunas causas conocidas de convulsiones. Por ejemplo, la ingestión accidental de ácido domoico, que es un análogo del glutamato (el principal neurotransmisor excitador cerebral), produce convulsiones intensas por medio de la activación directa de los receptores de los aminoácidos excitadores en todo el SNC. La penicilina reduce el umbral convulsivo en el ser humano y es un potente convulsivo en modelos experimentales; disminuye la inhibición al antagonizar los efectos del GABA y de su receptor. Los mecanismos básicos de otros factores desencadenantes de convulsiones, como privación de sueño, fiebre, abstinencia de alcohol, hipoxia e infecciones no se conocen tan bien, pero supuestamente conllevan alteraciones similares de la excitabilidad neuronal. De igual forma, los factores endógenos que determinan el umbral de convulsión de una persona también están relacionados con estas propiedades.

El conocimiento de los mecanismos responsables del inicio y de la propagación de gran parte de las convulsiones generalizadas (tónico-clónicas, mioclónicas y atónicas) es aún muy rudimentario y refleja el limitado conocimiento que tenemos sobre la conectividad del cerebro en determinados sistemas. Sabemos mucho más sobre el origen de las descargas generalizadas de punta-onda de las crisis de ausencia. Estas descargas parecen estar relacionadas con los ritmos oscilatorios que se generan normalmente durante el sueño en los circuitos que conectan el tálamo y la corteza cerebral. Este comportamiento oscilatorio supone una interrelación entre los receptores del $GABA_B$, los canales del Ca^{2+} del tipo T y los canales del K^+ localizados dentro del tálamo. Los estudios farmacológicos indican que la modulación de estos receptores y canales induce crisis de ausencia y existen teorías sobre la participación de ciertas mutaciones en los componentes de este sistema en las ausencias de tipo genético.

MECANISMOS DE LA EPILEPTOGÉNESIS

El término "epileptogénesis" se refiere a la transformación de una red neuronal normal en una que es hiperexcitable de forma crónica. Por ejemplo, suele existir un intervalo de meses o años entre una lesión inicial del SNC, como un traumatismo, un accidente cerebrovascular o una infección y la aparición de

la primera convulsión. Parece ser que la lesión inicia un proceso que gradualmente disminuye el umbral de convulsión en la región afectada hasta que se produce una convulsión espontánea. En muchas formas idiopáticas y genéticas de epilepsia, la epileptogénesis parece estar determinada por factores que regulan el desarrollo.

Los estudios anatomopatológicos del hipocampo de los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal han sugerido que algunas formas de epileptogénesis tienen relación con *cambios estructurales en las redes neuronales.* Por ejemplo, muchos pacientes con el síndrome de MTLE presentan una pérdida muy selectiva de neuronas que se cree contribuye a la inhibición de las principales neuronas excitadoras de la circunvolución dentada. Existen también pruebas de que, en respuesta a la pérdida de neuronas, se produce una reorganización o "brote" de las neuronas supervivientes en una forma que afecta a la excitabilidad de la red neuronal. Algunos de estos cambios se observan en modelos experimentales de convulsiones eléctricas prolongadas o en lesiones cerebrales traumáticas. De este modo una lesión inicial, como un traumatismo craneal, origina cambios estructurales en una región muy delimitada que producirán una hiperexcitabilidad local. La hiperexcitabilidad local produce mayores cambios estructurales, que evolucionan con el tiempo hasta que la lesión focal produce convulsiones clínicamente evidentes. Modelos similares han proporcionado también pruebas de la existencia de alteraciones a largo plazo en las *propiedades bioquímicas e intrínsecas de las células* dentro de la red neuronal, así como las alteraciones crónicas de la función del receptor de ácido aminobutírico gamma.

CAUSAS GENÉTICAS DE EPILEPSIA

La identificación de las mutaciones genéticas que se asocian a diferentes síndromes epilépticos ha supuesto el avance reciente más importante en la investigación de la epilepsia (cuadro 363-2). Hasta la fecha, todas las mutaciones que se han identificado son responsables de formas poco frecuentes de epilepsia, pero han aportado importantes avances de carácter conceptual. Por ejemplo, parece ser que muchas de las epilepsias hereditarias idiopáticas (es decir, las formas relativamente "puras" de epilepsia en las que las convulsiones constituyen la anomalía fenotípica y la estructura y la función cerebrales son, por lo demás, normales) se deben a mutaciones que afectan a la función de los canales iónicos. Estos síndromes son, por tanto, parte del gran grupo de "canalopatías" que provocan trastornos paroxísticos como arritmias cardiacas, ataxia episódica, parálisis periódica y migraña hemipléjica familiar. Por el contrario, las mutaciones genéticas que se observan en las epilepsias sintomáticas (es decir, los trastornos en los que con las convulsiones coexisten otras anomalías neurológicas como por ejemplo la alteración cognitiva) se asocian con vías relacionadas con el desarrollo del SNC o la homeostasia neuronal. Actualmente, la identificación de los genes de susceptibilidad, responsables de las formas más frecuentes de epilepsia idiopática constituye todo un reto.

MECANISMOS DE ACCIÓN DE LOS FÁRMACOS ANTIEPILÉPTICOS

Al parecer, los fármacos antiepilépticos actúan bloqueando el inicio o la propagación de las convulsiones. En este fenómeno participan diversos mecanismos y la mayor parte de los fármacos posee mecanismos de acción múltiples; entre ellos, la inhibición de los potenciales de acción supeditados al Na^+ actuando según la frecuencia (p. ej., la fenitoína, la carbamazepina, la lamotrigina, el topiramato y la zonisamida), la inhibición de los canales del Ca^{2+} supeditados al voltaje (fenitoína), la disminución de la liberación de glutamato (lamotrigina), la potenciación de la función de los receptores del GABA (benzodiazepinas y barbitúricos) y el aumento de la disponibilidad del GABA (ácido valproico, gabapentina, tiagabina) y la regulación en la liberación de las vesículas presinápticas (levetiracetam). Los dos fármacos más eficaces para las crisis de ausencia, la etosuximida y el ácido valproico, probablemente actúan inhibiendo los canales del Ca^{2+} de tipo T en las neuronas talámicas.

En contraste con el número relativamente alto de fármacos antiepilépticos que atenúan la actividad convulsiva, actualmente no existen fármacos para prevenir en los seres humanos la formación de un foco convulsivo después de una lesión del SNC. El posible desarrollo de estos fármacos "antiepileptógenos" proporcionaría un medio importante para prevenir la aparición de epilepsia después de lesiones como los traumatismos craneales, los accidentes cerebrovasculares y las infecciones del sistema nervioso central.

ESTUDIO DEL PACIENTE: Convulsión

Cuando atendemos a un paciente que acaba de sufrir una convulsión, lo primero es el control de los signos vitales, el soporte respiratorio y cardiovascular y el tratamiento de las convulsiones, si reaparecen (véase "RX Convulsiones y epilepsia" más adelante). Los trastornos que ponen en riesgo la vida, como las infecciones del SNC, los trastornos metabólicos o la intoxicación por fármacos o drogas, se deben identificar y tratar adecuadamente.

Cuando el paciente no presenta un episodio agudo, la evaluación se dirigirá en primer lugar a averiguar antecedentes de convulsiones previas **(fig. 363-2)**. Si se trata de la primera convulsión del paciente se pondrá atención en: 1) aclarar si el episodio referido ha sido una convulsión y no otro suceso paroxístico, 2) determinar la causa de la convulsión identificando los factores de riesgo y los desencadenantes y 3) decidir si es necesario un tratamiento anticonvulsivo además de tratar cualquier otra enfermedad subyacente.

En el paciente con convulsiones previas o antecedentes conocidos de epilepsia, la valoración se dirigirá hacia: 1) la identificación de la causa subyacente y los factores desencadenantes y 2) valorar si el tratamiento actual del paciente es el adecuado.

ANAMNESIS Y EXPLORACIÓN FÍSICA

El objetivo primario es saber si el episodio fue realmente convulsivo. Es esencial el interrogatorio detallado, ya que *en muchos casos el diagnóstico de una convulsión se basa sólo en la sintomatología, es decir, los datos de la exploración y de estudios de laboratorio suelen ser normales.* Las preguntas se deben orientar hacia los síntomas que ocurrieron antes del episodio, durante el mismo y después de ocurrido, para diferenciar así una convulsión, de otros fenómenos paroxísticos (véase "Diagnóstico diferencial de las convulsiones" más adelante en este capítulo). Las convulsiones suelen aparecer fuera del hospital y la persona quizá no se percate de las fases ictal y posictal inmediatas; en estos casos habrá que entrevistar a los testigos del hecho.

La anamnesis se debe enfocar también sobre los factores de riesgo y los desencadenantes. Algunos factores que predisponen a padecer convulsiones son el antecedente de convulsiones febriles, las auras o convulsiones breves no reconocidas como tales y los antecedentes familiares de epilepsia. Se deben identificar los factores epileptógenos, como el haber padecido previamente un traumatismo craneal, un accidente cerebrovascular, un tumor o una malformación vascular. En los niños, una detallada valoración de las etapas del desarrollo proporciona la clave de una enfermedad subyacente del SNC. También es importante identificar los factores desencadenantes, como la privación de sueño, las enfermedades generalizadas, los trastornos electrolíticos o metabólicos, las infecciones agudas, los fármacos que disminuyen el umbral epileptógeno (cuadro 363-5) o el consumo de alcohol o de drogas.

La exploración física general comprende la búsqueda de signos de infección o de enfermedades generales. Una exploración minuciosa de la piel revela una serie de signos de trastornos neurocutáneos, como esclerosis, nefropatía o hepatopatía crónicas. El hallazgo de una organomegalia indica la presencia de una enfermedad metabólica de almacenamiento y la asimetría de las extremidades despierta la sospecha de una lesión cerebral que ocurrió en las primeras fases del desarrollo. Se debe buscar la presencia de signos de traumatismo craneal y de consumo de alcohol o de drogas. La auscultación del corazón y de las arterias carótidas permite identificar anomalías que predisponen a padecer un accidente cerebrovascular.

Todos los pacientes requieren una exploración neurológica completa, con especial énfasis en la búsqueda de signos de una lesión cerebral hemisférica (cap. 361). Un estudio minucioso del estado mental (que abarca a la memoria, el lenguaje y el pensamiento abstracto) puede sugerir la presencia de lesiones en los lóbulos parietal, temporal o en la parte anterior del frontal. La exploración de los campos visuales ayudará a detectar lesiones en el nervio óptico y en los lóbulos occipitales. Las pruebas de la función motora, como desviación en pronación, reflejos de estiramiento muscular, marcha y coordinación, pueden sugerir la presencia de lesiones en la corteza motora (frontal) y la exploración de la sensibilidad cortical (p. ej., la estimulación doble simultánea) puede detectar lesiones de la corteza parietal.

PRUEBAS DE LABORATORIO

Los análisis de rutina están indicados para identificar las causas metabólicas más frecuentes de convulsiones, como son las alteraciones de los electrólitos, glucosa, calcio o magnesio y la enfermedad hepática o renal. En todos los pacientes de determinados grupos de riesgo se debe realizar un análisis toxicológico en sangre y orina, sobre todo cuando no se ha identificado algún factor desencadenante. La punción lumbar está indicada si existe alguna sospecha de meningitis o encefalitis y es obligatoria en todos los pacientes infectados con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), incluso en ausencia de síntomas o signos sugestivos de infección.

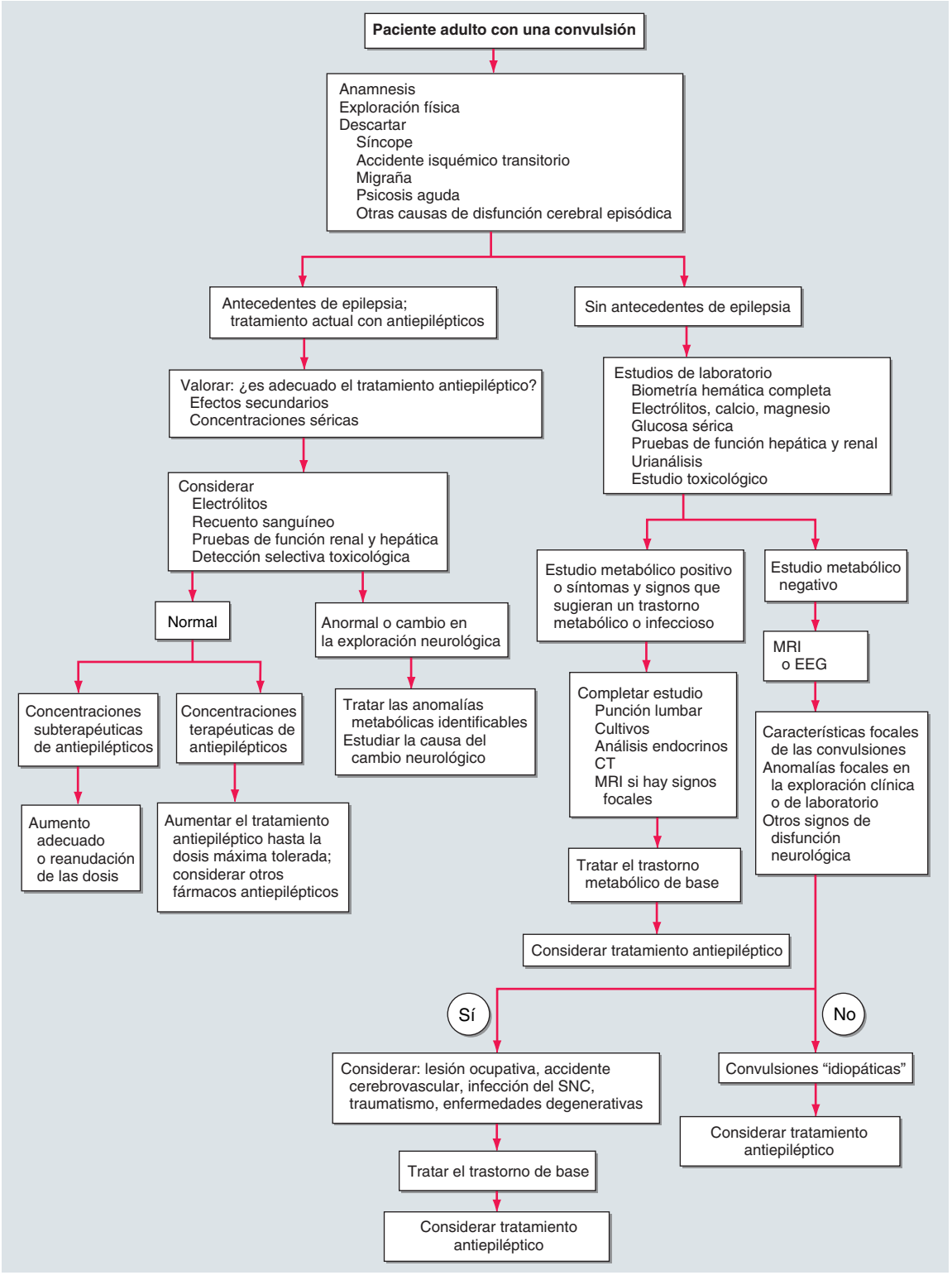

FIGURA 363-2. Valoración del paciente adulto que ha sufrido una convulsión. CT, tomografía computadorizada; MRI, imágenes por resonancia magnética; EEG, electroencefalograma; SNC, sistema nervioso central.

ESTUDIOS ELECTROFISIOLÓGICOS

Todo individuo con un probable trastorno convulsivo debe ser sometido a una evaluación electroencefalográfica, tan pronto sea posible. **En el capítulo e31 se incluyen los detalles de este estudio.**

Al evaluar a la persona en quien se sospecha epilepsia, es posible hacer el diagnóstico por la presencia de *actividad convulsiva electrográfica* durante el hecho, es decir, la actividad rítmica, repetitiva y anormal que tiene comienzo y terminación repentinos. Sin embargo, la ausencia de actividad convulsiva en el electroencefalograma no descarta la posibilidad de un cuadro convulsivo ya que las convulsiones simples o complejas se pueden originar en una región de la corteza que no esté dentro del radio de los electrodos. Los trazos del EEG siempre son anormales durante las convulsiones tónico-clónicas generalizadas. En forma típica, las convulsiones son poco frecuentes e impredecibles, por lo que a menudo es imposible realizar un EEG durante un evento clínico. La vigilancia (monitoreo) continua durante periodos largos en unidades de telemetría de video-EEG en sujetos hospitalizados o el uso de equipo portátil para registro continuo en casetes durante 24 h o más en individuos ambulatorios, ha facilitado la captura de los elementos electrofisiológicos que acompañan a los hechos clínicos. En particular, la videotelemetría EEG es una técnica habitual para el diagnóstico preciso de epilepsia en individuos en que hay poca definición de las manifestaciones o cuyas convulsiones son difíciles de controlar.

La magnetoencefalografía (MEG) es otra técnica para visualizar en forma incruenta la actividad cortical. En vez de medir la actividad eléctrica del encéfalo se miden los pequeños campos magnéticos generados durante la actividad de esa zona. Con ella, es posible analizar la actividad epileptiforme detectada en MEG y calcular su origen en el encéfalo, por medio de técnicas

matemáticas. Más adelante, los datos pueden ser expresados gráficamente en una imagen anatómica del cerebro como una MRI (véase más adelante en este capítulo), para generar una imagen de origen magnético (*magnetic source image*, MSI), que a su vez sea útil para localizar posibles focos convulsivos.

El EEG también es útil en el periodo interictal al detectar algunas anormalidades que refuerzan el diagnóstico de epilepsia. La *actividad epileptiforme* consiste en andanadas de descargas anormales que contienen espigas u ondas con pico. La presencia de actividad epileptiforme no es específica de la epilepsia, pero muestra una prevalencia mucho mayor en sujetos epilépticos que en individuos normales. Sin embargo, incluso en la persona con epilepsia diagnosticada, puede ser normal hasta en 60% del EEG inicial interictal. Por lo tanto, en muchos casos es imposible realizar por medio de EEG el diagnóstico de epilepsia.

El EEG también se utiliza para clasificar los trastornos convulsivos y seleccionar los fármacos anticonvulsivos. Por ejemplo, la actividad episódica y generalizada en punta-onda se suele observar en individuos con el típico mal de ausencia y también se observa en otros síndromes de epilepsia generalizada. Las descargas epileptiformes interictales focales reforzarán el diagnóstico de un trastorno de epilepsia parcial como la del lóbulo temporal o la de lóbulos frontales y ello depende del sitio en el que se originan estas descargas.

El EEG habitual registrado en el cuero cabelludo se utiliza también para evaluar el pronóstico de las crisis convulsivas; en términos generales, los trazos normales equivalen a un mejor pronóstico, en tanto que la actividad anormal de fondo o la epileptiforme profusa sugiere mal pronóstico. Por desgracia, el EEG no ha sido útil para identificar a los pacientes con lesiones predisponentes, como la lesión craneoencefálica o un tumor cerebral, que terminarán por mostrar epilepsia, porque en esas circunstancias se suele detectar actividad epileptiforme, hayan ocurrido o no las crisis convulsivas.

IMAGENOLOGÍA CEREBRAL

Todos los pacientes con convulsiones de inicio reciente se deben someter a un estudio imagenológico para determinar si existe una anomalía estructural subyacente responsable de las convulsiones. La única posible excepción a esta regla, son los niños con antecedentes claros y una exploración sugestiva de trastorno convulsivo generalizado benigno, como una epilepsia de ausencias. La MRI es mejor que la tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) para la detección de lesiones cerebrales asociadas a la epilepsia. En algunos casos, la MRI identifica lesiones como tumores, malformaciones vasculares u otros procesos patológicos que exigen un tratamiento inmediato. La utilización de las nuevas técnicas de MRI, como la de recuperación por inversión con atenuación de los líquidos (*fluid-attenuated inversion recovery*, FLAIR) ha aumentado la sensibilidad para detectar anomalías en la estructura cortical, como la atrofia del hipocampo, que se asocia a la esclerosis temporal mesial y las anomalías de la migración neuronal cortical. En estos casos, los hallazgos no hacen necesario un tratamiento inmediato, pero proporcionan una explicación de las convulsiones del paciente y subrayan la necesidad de un tratamiento anticonvulsivo crónico o de una posible resección quirúrgica.

En el paciente en quien se sospecha una infección o una lesión ocupativa del SNC se debe realizar una CT urgente cuando no sea posible realizar con rapidez una MRI. No obstante, es adecuado realizar un estudio de MRI posterior al primer estudio. Las técnicas de imagen funcional, como la tomografía por emisión de positrones (*positron emission tomography*, PET) y la tomografía computadorizada por emisión de fotón único (*single photon emission computed tomography*, SPECT) se utilizan también para evaluar a pacientes con convulsiones refractarias al tratamiento médico (véase más adelante en este capítulo).

CUADRO 363-6 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LAS CONVULSIONES

- Síncope
  - Síncope vasovagal
  - Arritmia cardiaca
  - Valvulopatía cardiaca
  - Insuficiencia cardiaca
  - Hipotensión ortostática
- Trastornos psicológicos
  - Convulsión psicógena
  - Hiperventilación
  - Crisis de pánico
- Trastornos metabólicos
  - Lapsos de memoria etílicos
  - *Delirium tremens*
  - Hipoglucemia
  - Hipoxia
  - Fármacos psicoactivos (p. ej., alucinógenos)
- Migraña
  - Migraña confusional
  - Migraña basilar
- Accidente isquémico transitorio (TIA)
  - TIA basilar
- Trastornos del sueño
  - Narcolepsia/cataplejía
  - Mioclonías benignas del sueño
- Trastornos del movimiento
  - Tics
  - Mioclonías no epilépticas
  - Coreoatetosis paroxística
- Trastornos especiales de los niños
  - Episodios de contención de la respiración
  - Migraña con dolor abdominal recidivante y vómito cíclico
  - Vértigo paroxístico benigno
  - Apnea
  - Terrores nocturnos
  - Sonambulismo

CUADRO 363-7 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE UNA CONVULSIÓN TÓNICO-CLÓNICA GENERALIZADA EN COMPARACIÓN CON UN SÍNCOPE

Características	Convulsión	Síncope
Factores desencadenantes inmediatos	Generalmente ninguno	Estrés emocional, maniobra de Valsalva, hipotensión ortostática, causa cardiaca
Síntomas premonitorios	Ninguno o un aura (p. ej., un olor extraño)	Debilidad, náusea, sudoración profusa, visión en túnel
Postura al comienzo	Variable	Generalmente erecta
Transición a la inconsciencia	Suele ser inmediata	Gradual durante segundos[a]
Duración de la pérdida de conocimiento	Minutos	Segundos
Duración de los movimientos tónico-clónicos	30-60 s	Nunca más de 15 s
Aspecto de la cara durante el episodio	Cianosis, espuma por la boca	Palidez
Desorientación y somnolencia posterior	Muchos minutos a horas	<5 min
Dolores musculares posteriores	Frecuentes	Algunas veces
Mordedura de la lengua	Algunas veces	Raramente
Incontinencia	Algunas veces	Algunas veces
Cefalea	Algunas veces	Raramente

[a] Puede ser brusca con ciertas arritmias cardiacas.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LAS CONVULSIONES

Los trastornos que simulan convulsiones se enumeran en el cuadro 363-6. En gran parte de los casos, las convulsiones se distinguen de éstos y otros trastornos si prestamos atención a los antecedentes y las pruebas de laboratorio relevantes. Algunas veces, para obtener un diagnóstico correcto son necesarias otras pruebas adicionales como vigilancia con video-EEG, estudios de sueño, prueba de la mesa inclinada o estudios electrofisiológicos cardiacos. Se estudian a continuación dos de los síndromes más frecuentes del diagnóstico diferencial.

SÍNCOPE

(Véase también el cap. 21.) El problema diagnóstico más frecuente es distinguir entre una convulsión generalizada y un síncope. Las observaciones del propio paciente o de los testigos ayudan a distinguir los dos procesos y se enumeran en el cuadro 363-7. Son característicos de una convulsión la presencia de un aura, cianosis, pérdida de la conciencia, manifestaciones motoras que duren más de 30 s, desorientación posictal, dolores musculares y somnolencia. Por el contrario, es más probable que se trate de un síncope si el episodio ha sido provocado por un dolor agudo o por ansiedad o si se ha producido inmediatamente después de levantarse de la posición de decúbito o sentado. Los pacientes que han sufrido un síncope suelen describir una transición entre el estado normal de conciencia y la pérdida de conocimiento muy estereotipada, que comprende debilidad, sudoración, náusea y visión en túnel, sufriendo a continuación pérdida del conocimiento relativamente breve. La cefalea o la incontinencia suelen sugerir una convulsión, pero algunas veces también acompañan a un síncope. Es frecuente que al inicio de un síncope exista un periodo breve (1 a 10 s) de actividad motora convulsiva, sobre todo si el paciente permanece de pie después del desvanecimiento (p. ej., en el sillón de un dentista) y por ello sufre una disminución sostenida de la perfusión cerebral. En raras ocasiones un síncope induce una convulsión tónico-clónica completa. En estos casos, la evaluación se debe dirigir tanto a la causa del síncope como a la posibilidad de que el paciente sea propenso a padecer convulsiones recurrentes.

CONVULSIONES PSICÓGENAS

Las convulsiones psicógenas son comportamientos de naturaleza no epiléptica que simulan convulsiones y que forman parte de una reacción de conversión causada por un estrés psicológico. Ciertos comportamientos, como los giros de la cabeza de lado a lado, los movimientos amplios y asimétricos de sacudidas de las extremidades, los movimientos de agitación de las cuatro extremidades sin pérdida de conocimiento, los movimientos de empuje con la pelvis y el gritar o hablar durante el episodio se asocian más frecuentemente a las convulsiones psicógenas que a las epilépticas. Las convulsiones psicógenas suelen durar más que las epilépticas y aparecer y desaparecer en minutos u horas. Sin embargo,

en ocasiones resulta difícil realizar la distinción basándose sólo en los datos clínicos, existiendo numerosos ejemplos de diagnósticos erróneos realizados por epileptólogos experimentados. Esto es especialmente cierto para las convulsiones psicógenas que simulan convulsiones parciales complejas ya que el comportamiento de las convulsiones parciales complejas (sobre todo las que tienen su origen en el lóbulo frontal) son extremadamente raras y el EEG de superficie habitual puede ser normal en ambos casos. Cuando las observaciones clínicas no son diagnósticas, el control con video-EEG suele ser de utilidad. Las convulsiones tónico-clónicas generalizadas siempre producen marcadas anomalías en el EEG durante y después de la convulsión. Cuando se sospecha de convulsiones parciales complejas con origen en el lóbulo temporal es necesario ubicar los electrodos en otros sitios del cuero cabelludo para situar el origen (p. ej., electrodos esfenoidales). En la diferenciación entre convulsiones psicógenas y convulsiones orgánicas es útil medir la concentración sérica de prolactina, ya que la mayor parte de las convulsiones generalizadas y muchas de las convulsiones parciales complejas se acompañan de elevación de la prolactina sérica (en los 30 min siguientes al periodo posictal), mientras que en las convulsiones psicógenas esto no ocurre. El diagnóstico de convulsiones psicógenas no excluye un diagnóstico concurrente de epilepsia ya que con frecuencia ambos coexisten.

Rx CONVULSIONES Y EPILEPSIA

El tratamiento de un paciente con un trastorno convulsivo es casi siempre multimodal y comprende el tratamiento de los procesos subyacentes que causan o contribuyen a las convulsiones, el evitar los factores desencadenantes, la supresión de las convulsiones recurrentes por medio de tratamiento preventivo con fármacos antiepilépticos o cirugía y la orientación de diversos factores sociales y psicológicos. El plan de tratamiento debe ser individualizado, teniendo en cuenta los distintos tipos y causas de convulsiones, así como las diferencias en cuanto a eficacia y toxicidad de los fármacos antiepilépticos en cada paciente. En casi todos los casos un neurólogo con experiencia en el tratamiento de la epilepsia debe diseñar y supervisar el cumplimiento del plan terapéutico, además, los pacientes que sufren una epilepsia refractaria o aquéllos que requieren varios antiepilépticos deben permanecer bajo la atención periódica de un neurólogo.

TRATAMIENTO DE LOS PROCESOS SUBYACENTES. Si la única causa de una convulsión es un trastorno metabólico, como una anomalía de los electrólitos o de la glucosa sérica, el tratamiento se debe dirigir a revertir el problema metabólico y a prevenir su recidiva. Generalmente, el tratamiento con fármacos antiepilépticos no es necesario, a menos que el trastorno metabólico no se pueda corregir rápidamente y el paciente corra el riesgo de sufrir más convulsiones. Si la causa aparente de una convulsión ha sido una medicación (p. ej., la teofilina) o el consumo de una droga (p. ej., cocaína), el tratamiento más adecuado es la supresión de la sustancia y no es necesaria la medicación antiepiléptica a menos que aparezcan nuevas convulsiones.

Las convulsiones originadas por una lesión estructural del SNC, como un tumor cerebral, una malformación vascular o un absceso cerebral, no siempre recurren después de corregir la lesión de fondo. Sin embargo, a pesar de extirpar la lesión estructural, existe el riesgo de que el foco convulsivo permanezca en el tejido circundante o que aparezca *de novo*, como resultado de una gliosis y otros procesos inducidos por la cirugía, la radioterapia u otros tratamientos. Por estos motivos, a la mayoría de los pacientes se les mantiene con medicación antiepiléptica al menos un año, retirándola sólo si el paciente ha estado libre de convulsiones. Si las convulsiones son resistentes a la medicación, el paciente se puede beneficiar de la resección quirúrgica de la región cerebral epileptógena (véase más adelante en este capítulo).

EVITAR LOS FACTORES DESENCADENANTES. Lamentablemente, se conoce poco acerca de los factores que determinan cuándo va a ocurrir una convulsión en un paciente con epilepsia. Algunos pacientes son capaces de identificar situaciones concretas que parecen disminuir su umbral a las convulsiones; estas situaciones se deben evitar. Por ejemplo, a un paciente que tiene convulsiones con relación a la privación de sueño hay que aconsejarle que mantenga un horario normal de sueño. Muchos pacientes refieren una asociación entre la ingesta de alcohol y sus convulsiones, por lo que hay que insistirles en que modifiquen su hábito de bebida. En algunos pocos pacientes las convulsiones están inducidas por estímulos muy específicos, como un monitor de videojuegos, la música o la voz de una persona ("epilepsia refleja"). Si existe una relación entre el estrés y las convulsiones es de utilidad recurrir a las técnicas de relajación como el ejercicio físico, la meditación o el consejo de un especialista.

TRATAMIENTO CON FÁRMACOS ANTIEPILÉPTICOS. En la mayoría de los pacientes con epilepsia los antiepilépticos constituyen la base del tratamiento. La finalidad es prevenir completamente las convulsiones sin producir efectos secundarios indeseables, preferiblemente con un solo medicamento y con una dosificación que al paciente le resulte fácil seguir. El tipo de convulsión es un factor importante cuando se elabora el plan de tratamiento ya que algunos fármacos antiepilépticos presentan acciones diferentes frente a los distintos tipos de convulsiones. No obstante, existe superposición entre muchos antiepilépticos, por lo que con frecuencia la elección depende más de las exigencias del paciente, como la presencia de efectos secundarios.

CUADRO 363-8 SELECCIÓN DE ANTIEPILÉPTICOS

Cuadro tonico-clónico generalizado primario	Crisis parciales[a]	Crisis de ausencia	Convulsiones atípicas, crisis de ausencia, de tipo mioclónico o atónico
Primera elección			
Ácido valproico Lamotrigina Topiramato	Carbamazepina Fenilhidantoína Lamotrigina Oxcarbazepina Ácido valproico	Ácido valproico Etosuximida	Ácido valproico Lamotrigina Topiramato
Fármacos alternativos			
Zonisamida[b] Fenilhidantoína Carbamazepina Oxcarbazepina Fenobarbital Primidona Felbamato	Levetiracetam[b] Topiramato Tiagabina[b] Zonisamida[b] Gabapentina[b] Fenobarbital Primidona Felbamato	Lamotrigina Clonazepam	Clonazepam Felbamato

[a] Incluye convulsiones parciales simples o complejas, y generalizadas en forma secundaria.
[b] Como terapia complementaria.

Cuándo comenzar el tratamiento con los fármacos antiepilépticos. El tratamiento con antiepilépticos se debe comenzar en todo paciente con convulsiones recurrentes de causa desconocida o con un origen conocido que no se puede corregir. Existe controversia sobre cuándo empezar el tratamiento en un paciente que ha sufrido una sola convulsión. Los pacientes que hayan sufrido una sola convulsión deben ser tratados si ésta se debe a una lesión ya identificada, como un tumor, una infección o un traumatismo del SNC y si existen signos inequívocos de que la lesión es epileptógena. El riesgo de recidiva en un paciente con una convulsión aparentemente no provocada o idiopática es incierto, con estimaciones que varían desde 31 a 71% en los primeros 12 meses después de la primera convulsión. Esta incertidumbre proviene de las diferencias entre tipos de convulsiones y etiologías de los diferentes estudios epidemiológicos publicados. Los factores de riesgo que se asocian con convulsiones recidivantes y que están admitidos de forma general son los siguientes: 1) exploración neurológica anormal, 2) convulsiones que se presentan como *status* epiléptico, 3) parálisis posictal de Todd, 4) antecedentes familiares frecuentes de convulsiones y 5) EEG anormal. La mayoría de los pacientes que tienen uno o más factores de riesgo deben recibir tratamiento. También influye en la decisión de iniciar o no el tratamiento con fármacos el tipo de trabajo del paciente o si tiene que conducir. Por ejemplo, un paciente que ha sufrido una sola convulsión idiopática y cuyo trabajo es conducir un vehículo quizá prefiera tomar fármacos antiepilépticos a correr el riesgo de que se repita la convulsión y le sea retirado el permiso de conducir.

Selección de antiepilépticos. Los antiepilépticos que se distribuyen en Estados Unidos se enumeran en el **cuadro 363-8** y las características farmacológicas principales de los productos más utilizados figuran en el **cuadro 363-9**. Otros fármacos como fenilhidantoína, ácido valproico, carbamazepina y etosuximida son frecuentemente utilizados como tratamiento de primera elección en casi todos los trastornos epilépticos, porque han sido tan eficaces y son más baratos que los medicamentos de introducción reciente. Muchos de estos nuevos fármacos, que han aparecido en los últimos 10 años, se utilizan como terapia aditiva o alternativa.

Los factores para seleccionar el medicamento son, además de la eficacia, la comodidad de la posología (como sería una vez al día en comparación con tres o cuatro veces) y los posibles efectos adversos. En este sentido, los nuevos fármacos tienen la ventaja de que no ocasionan (relativamente) interacciones intermedicamentosas y su dosificación es más fácil. Casi todos los antiepilépticos de uso habitual producen efectos secundarios similares, que dependen de la dosis, como sedación, ataxia y diplopía. Es necesario un buen seguimiento del paciente para asegurarse que estos efectos se reconocen y tratan rápidamente. Una gran parte de los fármacos produce también efectos tóxicos idiosincrásicos como exantemas, depresión de la médula ósea o hepatotoxicidad. Las reacciones adversas, si bien son raras, deben ser consideradas durante la selección del fármaco y se orientará a la persona sobre los síntomas o signos que deba reportar a su médico. En el caso de algunos fármacos se recomienda realizar estudios de laboratorio (como biometría hemática completa y estudios de función hepática) antes de iniciar su administración (para obtener cifras iniciales) y durante la fase inicial de la dosificación y el ajuste de las dosis.

Selección del antiepiléptico contra crisis parciales. Los fármacos más usuales, aprobados para el tratamiento inicial de convulsiones parciales, incluidas aquellas que se generalizan en forma secundaria, son carbamazepina (o un producto similar como la oxcarbazepina), fenilhidantoína, lamotrigina y topiramato. En forma global su eficacia es muy semejante, pero los factores determinantes para emplearlas en un paciente particular son las diferencias en su farmacocinética y efectos tóxicos. Por ejemplo, la

CUADRO 363-9 DOSIS Y EFECTOS ADVERSOS DE FÁRMACOS ANTIEPILÉPTICOS DE USO HABITUAL

Nombre genérico	Nombre comercial	Indicación principal	Dosificación habitual e intervalo de las dosis	Semivida	Rango terapéutico	Efectos adversos		Interacción con otros fármacos
						Neurológicos	Generales	
Fenitoína (difenilhidantoína)	Dilantin	Tónico-clónicas (gran mal) Comienzo focal	300-400 mg/día (3-6 mg/kg en adultos; 4-8 mg/kg en niños) cada 12-24 h	24 h (gran variación, supeditados a la dosis)	10-20 μg/ml	Mareo Diplopía Ataxia Falta de coordinación Confusión	Hiperplasia gingival Linfadenopatía Hirsutismo Osteomalacia Rasgos faciales toscos Exantema	Aumento de la concentración por isoniazida y sulfonamidas Disminución de la concentración por fármacos inductores enzimáticos[a] Alteración del metabolismo del folato
Carbamazepina	Tegretol Carbatrol	Tónico-clónicas Comienzo focal	600-1 800 mg/día (15-35 mg/kg en niños) cada 6-12 h	10-17 h	6-12 μg/ml	Ataxia Mareo Diplopía Vértigo	Anemia aplásica Leucopenia Irritación gastrointestinal Hepatotoxicidad Hiponatriemia	Disminución de la concentración por fármacos inductores enzimáticos[a] Aumento de la concentración por eritromicina, propoxifeno, isoniazida, cimetidina y fluoxetina
Ácido valproico	Depakene Depakote Depakote ER	Tónico-clónicas Ausencias Ausencias atípicas Mioclónicas Comienzo focal	750-2 000 mg/día (20-60 mg/kg) cada 6-12 h	15 h	50-125 μg/ml	Ataxia Sedación Temblor	Hepatotoxicidad Trombocitopenia Irritación gastrointestinal Aumento de peso Alopecia transitoria Hiperamoniemia	Disminución de la concentración por fármacos inductores enzimáticos[a]
Lamotrigina	Lamictal	Comienzo focal Tónico-clónicas Ausencias atípicas Mioclónicas Síndrome de Lennox-Gastaut	150-500 mg/día cada 12 h	25 h 14 h (con inductores enzimáticos) 59 h (con ácido valproico)	No establecido	Mareo Diplopía Sedación Ataxia Cefalea	Exantema Síndrome de Stevens-Johnson	Disminución de la concentración por fármacos inductores enzimáticos[a] y anticonceptivos orales Aumento de la concentración por ácido valproico
Etosuximida	Zarontin	Ausencias (pequeño mal)	750-1 250 mg/día (20-40 mg/kg) cada 12-24 h	60 h en adultos 30 h en niños	40-100 μg/ml	Ataxia Aletargamiento Cefalea	Irritación gastrointestinal Exantema Depresión de la médula ósea	
Gabapentina	Neurontin	Comienzo focal	900-2 400 mg/día cada 6-8 h	5-9 h	No establecido	Sedación Mareo Ataxia Cansancio	Irritación gastrointestinal Aumento de peso Edema	No se conocen interacciones significativas
Topiramato	Topamax	Comienzo focal Tónico-clónicas Síndrome de Lennox-Gastaut	200-400 mg/día cada 12 h	20-30 h	No establecido	Lentitud psicomotora Sedación Alteración del habla o del lenguaje Cansancio Parestesias	Cálculos renales (evítese su uso con otros inhibidores de la anhidrasa carbónica) Glaucoma Pérdida de peso Hipohidrosis	Disminución de la concentración por fármacos inductores enzimáticos[a]
Tiagabina	Gabatrilo	Comienzo focal Tónico-clónicas	32-56 mg/día cada 6-12 h	7-9 h	No establecido	Confusión Sedación Depresión Mareo Alteración del habla o del lenguaje Parestesias Psicosis	Irritación gastrointestinal	Disminución de la concentración por fármacos inductores enzimáticos[a]
Fenobarbital	Luminol	Tónico-clónicas Comienzo focal	60-180 mg/día (1-4 mg/kg en adultos); (3-6 mg/kg en niños) cada 24 h	90 h (70 h en niños)	10-40 μg/ml	Sedación Ataxia Confusión Mareo Disminución de la libido Depresión	Exantema	Aumento de la concentración por ácido valproico y fenitoína
Primidona	Mysoline	Tónico-clónicas Comienzo focal	750-1 000 mg/día (10-25 mg/kg) cada 8-12 h	Primidona, 8-15 h Fenobarbital, 90 h	Primidona, 4-12 μg/ml Fenobarbital, 10-40 μg/ml	Los mismos que el fenobarbital		

(continúa)

CUADRO 363-9 DOSIS Y EFECTOS ADVERSOS DE FÁRMACOS ANTIEPILÉPTICOS DE USO HABITUAL (CONTINUACIÓN)

Nombre genérico	Nombre comercial	Indicación principal	Dosificación habitual e intervalo de las dosis	Semivida	Rango terapéutico	Efectos adversos		Interacción con otros fármacos
						Neurológicos	Generales	
Clonazepam	Klonopin	Ausencias Ausencias atípicas Mioclónicas	1-12 mg/día (0.1-0.2 mg/kg) cada 8-24 h	24-48 h	10-70 ng/ml	Ataxia Sedación Aletargamiento	Anorexia	Disminución de la concentración por fármacos inductores enzimáticos[a]
Felbamato	Felbatol	Comienzo focal Síndrome de Lennox-Gastaut	2 400-3 600 mg/día (45 mg/kg en niños) cada 6-8 h	16-22 h	No establecido	Insomnio Mareo Sedación Cefalea	Anemia aplásica Insuficiencia hepática Pérdida de peso Irritación gastrointestinal	Aumenta la concetración de fenitoína, ácido valproico y el metabolito activo de la carbamazepina
Levetiracetam	Keppra	Comienzo focal	1 000-3 000 mg/día cada 12 h	6-8 h	No establecido	Sedación Cansancio Falta de coordinación Psicosis	Anemia Leucocitopenia	Ninguna conocida
Zonisamida	Zonegran	Comienzo focal	200-400 mg/día cada 12-24 h	50-68 h	No establecido	Sedación Mareo Confusión Cefalea Psicosis	Anorexia Cálculos renales Hipohidrosis	Disminución de la concentración por fármacos inductores enzimáticos[a]
Oxcarbazepina	Trileptal	Comienzo focal	900-2 400 mg/d (30-45 mg/kg en niños); cada 12 h	10-17 h (para el metabolito activo)	No establecido	Cansancio Ataxia Mareo Diplopía Vértigo Cefalea	Véase carbamazepina	Disminución de la concentración por fármacos inductores enzimáticos[a] Puede aumentar la fenitoína

[a] Fenitoína, carbamazepina y fenobarbital.

fenilhidantoína tiene una semivida relativamente larga y la ventaja de su administración una o dos veces al día en comparación con las dos o tres dosis diarias necesarias en muchos de los demás productos. Sin embargo, la fenilhidantoína posee propiedades de cinética de saturación, ya que pequeños incrementos en sus dosis por arriba de la concentración de mantenimiento habitual pueden desencadenar notables efectos adversos. Ésta es una de las causas principales de los efectos tóxicos agudos del fármaco. El empleo de este antiepiléptico por largo tiempo se acompaña de efectos antiestéticos (como hirsutismo, engrosamiento de los rasgos de la cara e hipertrofia de encías) y también alteraciones en el metabolismo de los huesos, así que con frecuencia no se le utiliza en pacientes jóvenes que posiblemente lo necesiten durante muchos años. Una ventaja de las carbamazepinas (que también se distribuyen en la presentación de liberación prolongada) es que su metabolismo cumple con la farmacocinética de primer orden y es lineal la relación entre la dosis, la concentración sérica y los efectos tóxicos. Las carbamazepinas pueden causar leucopenia, anemia aplásica o efectos tóxicos en hígado y por ello están contraindicadas en personas con predisposición a estos problemas. La oxcarbazepina tiene la ventaja de que se la metaboliza por una vía que evita la aparición de un metabolito intermedio que ocasiona algunas de las reacciones adversas de la carbamazepina. También genera menos interacciones medicamentosas que la carbamazepina. La lamotrigina es bien tolerada en lo que se refiere a efectos adversos. Sin embargo, hay que vigilar minuciosamente a los pacientes por la posibilidad de que surja un eritema al inicio del tratamiento; el trastorno puede ser muy intenso y culminar en síndrome de Stevens-Johnson si no se le identifica y si no se interrumpe inmediatamente el consumo del fármaco. El riesgo disminuye con la introducción lenta y el ajuste de dosis. Es importante iniciar en forma lenta la administración de lamotrigina cuando se le utiliza como un complemento del ácido valproico, porque este último inhibe el metabolismo del medicamento y prolonga en forma notable su semivida. En fecha reciente, en Estados Unidos se ha aprobado el uso del topiramato como monofármaco contra convulsiones parciales y primarias generalizadas. El topiramato, en forma similar a otros antiepilépticos, puede ocasionar notable lentificación psicomotora y otros problemas cognitivos y es mejor no usarlo en individuos expuestos al riesgo de presentar el glaucoma o cálculos renales.

El ácido valproico es una alternativa eficaz para algunos pacientes con convulsiones parciales, en especial cuando éstas son secundariamente generalizadas. Los efectos secundarios digestivos son menores cuando se utiliza el valproato semisódico (Depakote). El ácido valproico también provoca ocasionalmente una depresión reversible de la médula ósea y hepatotoxicidad, siendo necesarios los análisis de control para descartarla. Este fármaco se debe evitar en los pacientes con antecedentes de enfermedad de la médula ósea o hepática. Una complicación relativamente rara es la insuficiencia hepática irreversible fatal, que aparece más como una reacción idiosincrásica que como un efecto secundario sujeto a la dosis; su riesgo es mayor en los niños menores de dos años, especialmente en aquéllos que toman otros antiepilépticos o que padecen errores congénitos del metabolismo.

Otros fármacos que se utilizan para tratar las convulsiones parciales, con generalización secundaria y sin ella son levetiracetam, tiagabina, zonisamida y gabapentina. Se utilizaban con frecuencia el fenobarbital y otros barbitúricos como fármacos de primera elección en muchas formas de epilepsia. Sin embargo, todos ellos a menudo originan sedación en los adultos, hiperactividad en niños y otros cambios cognitivos más sutiles; por esas razones, su uso se limita a situaciones en donde no se cuenta con otros tratamientos idóneos.

Selección de un antiepiléptico contra convulsiones generalizadas. Actualmente el ácido valproico y la lamotrigina son los mejores fármacos para iniciar el tratamiento de las convulsiones tonicoclónicas primarias generalizadas. Otros medicamentos adecuados son fenilhidantoína, seguida de topiramato, carbamazepina y zonisamida. El ácido valproico es particularmente eficaz en crisis de ausencia, en convulsiones mioclónicas y atónicas, y es el fármaco indicado en individuos con síndromes de epilepsia generalizada que tienen combinaciones de las crisis. Como aspecto importante, la carbamazepina y la fenilhidantoína a veces empeoran algunos tipos de convulsiones generalizadas, así como las crisis de ausencia, las mioclónicas, las tónicas y las atónicas. La etosuximida es particularmente eficaz para tratar crisis de ausencia no complicadas, pero no lo es en las tónico-clónicas o convulsiones parciales. Este fármaco ocasionalmente origina supresión de médula ósea, de manera que se necesita realizar biometrías hemáticas en forma periódica. La lamotrigina es particularmente eficaz en tipos mixtos de epilepsia generalizada como JME y síndrome de Lennox-Gastaut. El topiramato, la zonisamida y el felbamato tienen una eficacia amplia y similar.

Inicio y seguimiento del tratamiento. Puesto que no es posible predecir la respuesta a los fármacos antiepilépticos, es necesario educar al paciente sobre el tratamiento. La finalidad del tratamiento es prevenir las convulsiones y minimizar los efectos secundarios; conseguir la dosis óptima conlleva ajustes del tratamiento. Este proceso puede durar meses o incluso más tiempo si la frecuencia de las convulsiones es reducida. Con la mayoría de los fármacos anticonvulsivos es necesario incrementar las dosis de forma muy lenta para minimizar los efectos secundarios y los pacientes deben saber que los efectos secundarios menores como una ligera sedación, discretos cambios cognitivos o una sensación de desequilibrio, suelen desaparecer al cabo de unos pocos días. Las dosis de inicio suelen ser los valores más bajos que se enumeran en la columna de dosificación del cuadro 363-9. Los siguientes incrementos se deben realizar únicamente después de haber alcanzado un estado de equilibrio con la dosis previa (es decir, después de cinco o más semividas).

El control de las concentraciones séricas del fármaco antiepiléptico es útil para establecer la dosificación inicial. Sin embargo, los intervalos terapéuticos publicados de las concentraciones séricas del fármaco constituyen únicamente una guía para determinar cuál es la dosis más adecuada para cada determinado paciente. Una orientación más importante es la frecuencia de las crisis y la presencia de efectos secundarios, no los valores de laboratorio. Los análisis convencionales de la concentración sérica del

fármaco cuantifican la cantidad total del fármaco (es decir, tanto la forma libre como la unida a las proteínas), aunque es la concentración libre la que refleja la concentración extracelular en el cerebro y la que tiene una mejor relación con su eficacia. De este modo, cuando las proteínas séricas disminuyen (p. ej., descenso de la albúmina sérica por un trastorno hepático o renal) el cociente entre el fármaco libre y el fármaco unido a proteínas aumenta aunque la concentración libre del fármaco sea la adecuada para el control de las convulsiones. En estos pacientes quizá la concentración del fármaco es "subterapéutica", pero la dosis total se modifica únicamente si no es posible suprimir las convulsiones y no sólo para alcanzar una concentración "terapéutica". También es útil la vigilancia de la concentración del fármaco libre en estos pacientes. En la práctica, el control de la concentración de los fármacos antiepilépticos además de ser útil durante el inicio o para la modificación del tratamiento, tiene su mayor utilidad para comprobar si el paciente sigue adecuadamente la medicación.

Si las convulsiones continúan a pesar de haber incrementado gradualmente las dosis hasta la dosis máxima tolerada, es necesario cambiar de fármaco. Esto se hace manteniendo al paciente con el primer fármaco mientras se añade el segundo. La dosis del segundo fármaco se debe ajustar hasta que disminuyan la frecuencia de las convulsiones sin provocar toxicidad. Una vez que esto se ha conseguido, el primer fármaco se puede retirar de forma gradual (generalmente a lo largo de varias semanas, a menos que exista una importante toxicidad). A continuación, se ajusta la dosis del segundo fármaco según la respuesta de las convulsiones y los efectos secundarios. Siempre que sea posible, el objetivo debe ser la monoterapia.

Cuándo suspender el tratamiento. Cerca de 70% de los niños y 60% de los adultos con convulsiones bajo control medicamentoso pueden suspender el tratamiento. Las siguientes características son las que ofrecen las mayores posibilidades de permanecer sin convulsiones después de retirar la medicación: 1) control médico completo de las convulsiones durante uno a cinco años, 2) un solo tipo de convulsiones ya sea parcial o generalizada, 3) exploración neurológica normal, incluso la inteligencia y 4) EEG normal. Se desconoce cuál es el intervalo sin convulsiones más adecuado y seguramente éste varía según las diferentes formas de epilepsia. Sin embargo, en un paciente que cumple los criterios mencionados, que está motivado para dejar la medicación y claramente entiende los posibles riesgos y beneficios, parece razonable retirar la medicación después de dos años. En gran parte de los casos es aconsejable reducir la dosis del fármaco gradualmente a lo largo de dos o tres meses. La mayor parte de las recidivas ocurre en los primeros tres meses después de suspender el tratamiento y por este motivo conviene aconsejar a los pacientes que eviten situaciones potencialmente peligrosas, como conducir o nadar, durante este periodo.

Tratamiento de la epilepsia refractaria. Aproximadamente una tercera parte de los pacientes con epilepsia no responde al tratamiento con un solo fármaco antiepiléptico y es necesario probar una combinación de fármacos para controlar las convulsiones. Los pacientes que sufren una epilepsia focal relacionada con una lesión estructural subyacente o aquéllos que presentan múltiples tipos de convulsiones y retraso del desarrollo, son especialmente propensos a necesitar varios fármacos. En la actualidad no hay directrices claras ni bases racionales del tratamiento múltiple, aunque en teoría se obtendría más utilidad con una combinación de fármacos con mecanismos de acción diferentes. En la mayoría de los casos la combinación terapéutica inicial se lleva a cabo con dos de los tres fármacos de primera elección, es decir, carbamazepina, fenitoína, ácido valproico y lamotrigina. Si estos fármacos no tienen éxito, está indicada entonces la adición de un fármaco nuevo como el topiramato o la gabapentina. Los pacientes con convulsiones mioclónicas resistentes al ácido valproico se pueden beneficiar de la adición de clonazepam y aquellos que sufren crisis de ausencia pueden responder a la combinación de ácido valproico y etosuximida. Los mismos principios respecto al control de la respuesta terapéutica, toxicidad y concentraciones séricas de la monoterapia se aplican al tratamiento múltiple, siendo necesario conocer posibles interacciones entre los fármacos. Si no se consigue mejoría se adiciona un tercer fármaco mientras se mantienen los dos primeros. Si hay respuesta, el fármaco menos eficaz de los dos primeros debe ser retirado gradualmente.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LA EPILEPSIA REFRACTARIA. Aproximadamente de 20 a 30% de los pacientes con epilepsia son resistentes al tratamiento médico a pesar de los esfuerzos realizados para encontrar una combinación eficaz de fármacos antiepilépticos. En algunos, la cirugía es de gran utilidad para reducir sustancialmente la frecuencia de sus convulsiones e incluso, para conseguir un control completo. Un buen conocimiento de las posibilidades de la cirugía es especialmente útil cuando, en el momento del diagnóstico, un paciente tiene un síndrome epiléptico que se sospecha vaya a ser resistente a los fármacos. Antes de someter al paciente durante años a un tratamiento médico condenado al fracaso y al trauma psicosocial que supone tener convulsiones frecuentes, el paciente debe tener un intento adecuado, pero relativamente breve, de tratamiento médico y después se debe remitir para la valoración quirúrgica.

La técnica quirúrgica más frecuente para los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal supone la resección de la porción anteromedial del lóbulo temporal (lobectomía temporal) o una resección más limitada del hipocampo y la amígdala subyacentes (amigdalohipocampectomía). Las convulsiones focales que se originan en las regiones extratemporales se suprimen por medio de una resección neocortical focal o la resección exacta de una lesión previamente identificada (lesionectomía). Cuando no es posible resecar la región cortical y para evitar la propagación de las convulsiones, se realiza en ocasiones una transección subpial múltiple, que interrumpe las conexiones intracorticales. La hemisferectomía o la resección multilobular es útil en algunos pacientes con convulsiones graves secundarias a anomalías hemisféricas, como la hemimegaloencefalia u otras anomalías displásicas. La sección del cuerpo calloso es eficaz en las convulsiones tónicas o atónicas intratables, generalmente cuando forman parte de un síndrome de convulsiones mixtas (p. ej., el síndrome de Lennox-Gastaut).

La valoración prequirúrgica está diseñada para identificar la base estructural y funcional del trastorno convulsivo que sufre el paciente. El seguimiento con video-EEG del paciente hospitalizado se utiliza para averiguar la localización anatómica del foco convulsivo y correlacionar la actividad electrofisiológica anormal con las manifestaciones clínicas de la convulsión. Los registros habituales en el cuero cabelludo o en el cuero cabelludo-esfenoides suelen ser suficientes para la localización ya que los avances en las técnicas de neuroimagen han hecho mucho menos frecuente el uso de controles electrofisiológicos cruentos, como los que se realizan por medio de la implantación de electrodos profundos o electrodos subdurales. Para identificar posibles lesiones estructurales habitualmente se utiliza un estudio de MRI de alta resolución, a veces apoyado por MEG. Los estudios de imagen funcionales como la SPECT y la PET son pruebas complementarias que ayudan a confirmar la localización de una región aparentemente epileptógena. Una vez que se ha identificado dónde comienza la convulsión se recurre a otros estudios, como las pruebas neuropsicológicas y la prueba del amobarbital intracarotídeo (prueba de Wada), para localizar las funciones del lenguaje y de la memoria y valorar las posibles consecuencias funcionales de la resección quirúrgica de la zona epileptógena. En algunos casos, la extensión exacta de la resección que se ha de llevar a cabo se determina realizando un estudio del mapa cortical en el mismo momento de la cirugía. Esto supone la realización de registros electrofisiológicos en el paciente despierto para identificar la extensión de las alteraciones epileptiformes y la función de las regiones corticales involucradas. Si la región que se va a extirpar se encuentra cerca o dentro de las regiones cerebrales sensoriales, motoras o del área del lenguaje, el mapeo de la estimulación cortical eléctrica se realiza con el paciente despierto para determinar la función de las regiones corticales involucradas y así evitar la resección de la llamada corteza de la elocuencia y minimizar las deficiencias posoperatorias.

Los avances en la evaluación prequirúrgica y en las técnicas de microcirugía han conducido a un notable incremento del éxito de la cirugía. Las complicaciones clínicamente significativas de la cirugía son menores de 5% y el uso de técnicas funcionales de mapeo ha reducido considerablemente las secuelas neurológicas secundarias a la resección o a la sección del tejido cerebral; por ejemplo, aproximadamente 70% de los pacientes tratados con lobectomía temporal quedarán libres de convulsiones y otro 15 a 25% tendrán al menos 90% de reducción de sus convulsiones. En casos de trastornos convulsivos muy graves debido a grandes anomalías hemisféricas también se observa una marcada mejoría en aquellos pacientes que son tratados con hemisferectomía. Después de la cirugía los pacientes generalmente necesitan seguir con tratamiento antiepiléptico, pero la reducción considerable en el número de convulsiones que presentan después de la cirugía tiene un efecto espectacular sobre su calidad de vida.

No todos los pacientes refractarios a terapia médica son candidatos idóneos para cirugías ablativas. Por ejemplo, algunos individuos tienen convulsiones que provienen de diferentes sitios, así que se torna inaceptablemente grande el riesgo de que continúen las convulsiones o exista posible daño por la cirugía. La estimulación del nervio neumogástrico (*vagus nerve stimulation*, VNS) puede ser útil en algunos casos, aunque el beneficio en muchos pacientes al parecer es escaso; es decir, la eficacia de VNS al parecer no es mayor que el intento de usar otro fármaco, que rara vez actúa si se ha corroborado que la persona es refractaria a los primeros dos o tres medicamentos. Se desconoce el mecanismo preciso de acción de la VNS, aunque estudios experimentales han indicado que la estimulación de los núcleos vagales ocasiona activación extensa de vías corticales y subcorticales e incremento del umbral para que surjan convulsiones. Los efectos adversos de la cirugía son raros y por lo general las reacciones adversas son leves y transitorias inducidas por la estimulación como ronquera, tos y disnea.

Se cuenta con otras terapias en fase de perfeccionamiento que posiblemente brinden beneficio a individuos con epilepsia refractaria a tratamiento médico. Los estudios preliminares sugieren que la radiocirugía estereotáctica puede ser eficaz en algunas convulsiones parciales. También ha surgido enorme interés en la creación de dispositivos implantables que detecten el inicio de una convulsión (y en algunos casos antes de que se manifieste clínicamente) y emitan un estímulo eléctrico o un fármaco directamente al foco de inicio para yugular su activación.

ESTADO EPILÉPTICO (*STATUS EPILEPTICUS*)

Conocemos por estado epiléptico la presencia de convulsiones continuas o de convulsiones aisladas de repetición, con alteración de la conciencia en el periodo intericta l. El estado epiléptico incluye numerosos subtipos como son el convulsivo generalizado (*generalized convulsive status epilepticus*, GCSE) (p. ej., convulsiones electrográficas persistentes y generalizadas, coma y movimientos

tónico-clónicos) y la variante no convulsiva (crisis de ausencia o convulsiones parciales persistentes, confusión o disminución parcial de la conciencia y anormalidades motoras mínimas). Tradicionalmente se ha estimado que una convulsión debe durar entre 15 y 30 min para que cumpla los criterios de estado epiléptico. Sin embargo, una definición más práctica es la que considera el estado epiléptico como una situación en la que la duración de las convulsiones exige el uso inmediato de tratamiento anticonvulsivo, generalmente cuando las convulsiones duran más de 5 minutos.

El *GCSE es una urgencia médica que se debe tratar de forma inmediata*, ya que las convulsiones prolongadas pueden provocar disfunción cardiorrespiratoria, hipertermia, alteraciones metabólicas y conducir a una lesión neuronal irreversible. Además, es posible causar una lesión del SNC incluso cuando el paciente aún estando paralizado por un bloqueo neuromuscular continúa presentando convulsiones electrográficas. Las causas más frecuentes del GCSE son supresión de fármacos antiepilépticos o falta de seguimiento del tratamiento, trastornos metabólicos, toxicidad de los fármacos, infecciones y tumores del SNC, epilepsia resistente y traumatismos craneales.

El GCSE es evidente cuando el paciente está sufriendo convulsiones manifiestas; sin embargo, después de 30 a 45 min de convulsiones ininterrumpidas, los signos son cada vez más sutiles. Los pacientes manifiestan sólo ligeros movimientos clónicos de los dedos de las manos o movimientos finos de los ojos. Algunas veces aparecen episodios paroxísticos de taquicardia, hipertensión y dilatación pupilar. En estos casos, el EEG es el único método para establecer el diagnóstico. Por tanto, si el paciente deja de tener convulsiones evidentes pero continúa comatoso se debe realizar un EEG para descartar un estado epiléptico. Obviamente, esto es esencial cuando una persona con GCSE ha sido paralizada por bloqueo neuromuscular como protección de la ventilación (vías respiratorias).

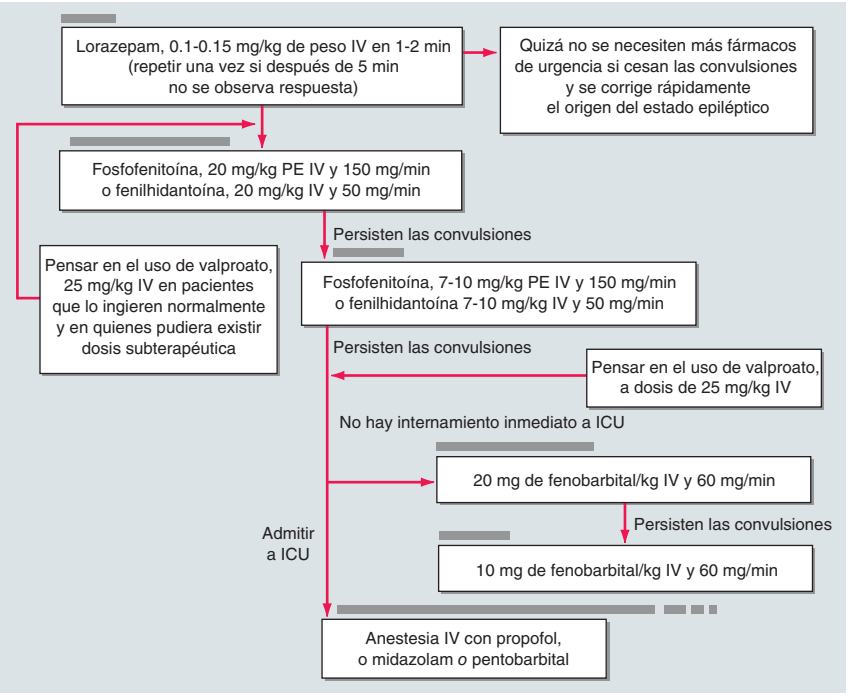

FIGURA 363-3. Farmacoterapia del estado epiléptico tónico-clónico generalizado en adultos. Las *barras horizontales* señalan la duración aproximada de la venoclisis del fármaco. IV, vía intravenosa; PE, equivalentes de fenilhidantoína (*phenytoin equivalents*); ICU, unidad de cuidados intensivos (*intensive care unit*).

El primer paso del tratamiento de un paciente con GCSE es atender cualquier complicación cardiorrespiratoria aguda o la hipertermia, realizar una exploración rápida médica y neurológica, conseguir una vía intravenosa y enviar muestras al laboratorio para identificar cualquier anomalía metabólica. A continuación se debe comenzar el tratamiento anticonvulsivo; un posible esquema de tratamiento se muestra en la **figura 363-3**.

El tratamiento del estado epiléptico no convulsivo es menos urgente que el del GCSE, porque las crisis no se acompañan de las perturbaciones metabólicas profundas que surgen con el GCSE. Sin embargo, algunos datos sugieren que la variante no convulsiva, en particular si es causada por actividad focal constante, se acompaña de daño celular en la región del foco convulsivo, de forma que el problema debe ser tratado con la mayor celeridad, por medio de la estrategia descrita para estado epiléptico convulsivo generalizado.

MÁS ALLÁ DE LAS CONVULSIONES: OTROS ASPECTOS DEL TRATAMIENTO

Comportamiento interictal

Los efectos adversos de la epilepsia suponen algo más que el padecimiento de convulsiones clínicas y el grado de intensidad de estos efectos depende en gran medida de la etiología del trastorno convulsivo, del grado de control de las convulsiones y de la presencia de efectos secundarios derivados de la medicación antiepiléptica. Muchos pacientes con epilepsia son completamente normales entre las crisis y son capaces de llevar una vida fructífera y productiva. Por el contrario, algunos pacientes con convulsiones secundarias a anomalías del desarrollo o a lesiones cerebrales adquiridas tienen una función cognitiva alterada y presentan otras deficiencias neurológicas. Se ha demostrado que la aparición frecuente de anomalías interictales en el EEG se asocia a una leve disminución de la memoria y de la atención. Los pacientes que sufren muchas convulsiones, especialmente las que se originan en el lóbulo temporal, suelen notar una alteración de la memoria a corto plazo que avanza con el tiempo.

Los pacientes con epilepsia están expuestos a padecer diversos problemas psiquiátricos, como depresión, ansiedad y psicosis. El riesgo varía dependiendo de muchos factores, como la etiología, frecuencia e intensidad de las convulsiones, además de la edad del paciente y los antecedentes personales. Aproximadamente, 20% de los pacientes presentan depresión y la incidencia de suicidio es mayor entre los pacientes epilépticos que en la población general. La depresión se debe tratar con psicoterapia o con medicación antidepresiva. Los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina no tienen efecto sobre las convulsiones, mientras que los antidepresivos tricíclicos reducen el umbral convulsivo. Algunas veces la ansiedad es una manifestación convulsiva y otras se observa un comportamiento ansioso o psicótico como parte de un delirio posictal. La psicosis posictal es un fenómeno raro que ocurre típicamente después de un periodo de aumento del número de convulsiones. Suele existir un breve intervalo lúcido que dura hasta una semana, seguido durante días a semanas de un comportamiento agitado y psicótico. La psicosis se suele resolver espontáneamente, pero algunas veces se necesita tratamiento con medicamentos antipsicóticos o ansiolíticos.

Existe controversia sobre si algunos pacientes con epilepsia (especialmente con epilepsia del lóbulo temporal) tienen una "personalidad interictal" típica. El punto de vista predominante defiende que los rasgos de personalidad anormal o infrecuente que se observan en estos pacientes, en gran parte de los casos no se deben a la epilepsia, sino que son consecuencia de una lesión estructural cerebral subyacente, por efectos de los fármacos antiepilépticos o por factores psicosociales relacionados con un padecimiento crónico.

MORTALIDAD DE LA EPILEPSIA

Los pacientes con epilepsia tienen un riesgo de muerte entre dos y tres veces mayor que el esperado en una población de similares características pero sin epilepsia. La mayor parte de este aumento de la mortalidad se debe a la etiología subyacente de la epilepsia, es decir, a las enfermedades neurológicas o generales graves en los niños y a los tumores o los accidentes cerebrovasculares en los adultos. Sin embargo, un reducido número de pacientes fallece de un síndrome conocido como *muerte súbita inesperada en pacientes epilépticos* (*sudden unexpected death in epileptic patients*, SUDEP), que suele afectar a personas jóvenes con crisis convulsivas y que generalmente ocurre durante la noche. Se desconoce la causa de SUDEP; puede ser consecuencia de efectos de las convulsiones (regulados por el tallo encefálico) sobre el ritmo cardiaco o la función pulmonar.

ASPECTOS PSICOSOCIALES

Continúa existiendo un estigma cultural sobre la epilepsia, aunque está declinando lentamente en aquellas sociedades que cuentan con programas de salud eficaces. Debido a este estigma, muchos pacientes con epilepsia albergan miedos, como el miedo a volverse retrasado mental o a morir durante una crisis. Estos aspectos tienen que ser cuidadosamente tratados por medio de la instrucción del paciente respecto a su enfermedad y asegurándose de que los miembros de la familia, profesores, compañeros de trabajo y otras personas cercanas estén igualmente bien informadas. La *Epilepsy Foundation of America* (1-800-EFA-1000) es una organización de defensa del paciente y fuente útil de material informativo.

EMPLEO, CONDUCCIÓN DE VEHÍCULOS Y OTRAS ACTIVIDADES

Muchos pacientes con epilepsia encuentran dificultades para conseguir o mantener un empleo, incluso cuando sus convulsiones están bien controladas. La legislación federal y estatal de Estados Unidos está diseñada para evitar que los patrones discriminen a los pacientes con epilepsia y se debe animar a los pacientes para que comprendan y reclamen sus derechos. Los pacientes que se encuentran en estas circunstancias también se benefician de la ayuda de las compañías sanitarias que actúan como defensoras del paciente.

La pérdida del permiso de conducir es una de las consecuencias de la epilepsia que tiene mayor repercusión social. Los médicos deben conocer bien las normas locales que regulan la conducción en casos de epilepsia, puesto que las leyes varían mucho entre los distintos estados y países. En todos los casos es responsabilidad del médico advertir a los pacientes del riesgo que corren ellos mismos y otras personas si conducen cuando sus convulsiones no están bien controladas (a menos que las convulsiones no se asocien con alteración de la conciencia ni del control motor). En general, la mayoría de los estados permiten conducir a los pacientes después de un intervalo sin convulsiones (con o sin medicación) que oscila entre tres meses y dos años.

Las personas con un control incompleto de las convulsiones también deben afrontar el riesgo de situaciones en que la disminución de la conciencia o la pérdida del control motor pueden culminar en daño grave o muerte. Por esto, dependiendo del tipo y la frecuencia de las convulsiones, habrá que orientar a muchos enfermos a que no trabajen en sitios altos o con aparatos y maquinaria o que cuenten con alguna persona que los vigile de cerca en actividades como el baño y la natación.

ASPECTOS ESPECIALES DE LA EPILEPSIA EN LA MUJER

EPILEPSIA CATAMENIAL

Algunas mujeres experimentan un marcado incremento de la frecuencia de las convulsiones en relación con la menstruación. Se cree que esto es un reflejo del efecto de los estrógenos y la progesterona sobre la excitabilidad neural o de cambios de la concentración de los fármacos antiepilépticos provocados por una alteración en su unión a las proteínas. La acetazolamida (250 a 500 mg/día) ha demostrado ser eficaz como tratamiento asociado cuando se comienza siete a 10 días antes del inicio de la menstruación y se continúa hasta que cesa la hemorragia. En este periodo algunas pacientes mejoran aumentando la dosis de los antiepilépticos o regulando los ciclos menstruales con anticonceptivos orales. Los progestágenos naturales son de utilidad en algunas de estas mujeres.

EMBARAZO

La mayoría de las mujeres con epilepsia que se embarazan tendrán una gestación sin complicaciones y un niño normal. Sin embargo, la epilepsia conlleva algún riesgo importante para el embarazo. La frecuencia de las convulsiones durante el embarazo permanece sin cambios en aproximadamente 50% de las mujeres, aumenta en 30% y disminuye en 20%. Los cambios en la frecuencia de las convulsiones se atribuyen a los efectos endocrinos sobre el SNC, a los cambios de la farmacocinética de los antiepilépticos (como la aceleración del metabolismo hepático del fármaco o los efectos sobre la unión a las proteínas plasmáticas) y a cambios en el seguimiento de la medicación. Por tanto, durante el embarazo es útil ver a las pacientes a intervalos más frecuentes y controlar las concentraciones séricas de los antiepilépticos. El análisis de la concentración de la fracción libre del fármaco es útil si existe un aumento en la frecuencia de las convulsiones o un agravamiento de los efectos secundarios de los antiepilépticos.

La incidencia total de anomalías fetales en los niños nacidos de madres con epilepsia es de 5 a 6% en comparación con 2 a 3% de las mujeres sanas. Parte de esta mayor incidencia se debe a los efectos teratógenos de los fármacos antiepilépticos, riesgo que aumenta con el número de medicamentos que se utilizan (p. ej., 10% de riesgo de malformaciones con tres fármacos). Inicialmente se atribuyó al tratamiento con fenitoína un síndrome que comprende dismorfismo facial, labio y paladar hendidos, defectos cardiacos, hipoplasia de los dedos y displasia ungueal, pero hoy en día se sabe que puede ocurrir con cualesquiera de los otros fármacos antiepilépticos de primera elección (es decir, la carbamazepina y el ácido valproico). El ácido valproico y la carbamazepina se asocian también con 1 a 2% de incidencia de defectos del tubo neural, en comparación con 0.5 a 1% de la población general. Es poco lo que se sabe de la inocuidad de fármacos nuevos, aunque algunos señalamientos recientes sugieren una incidencia de labio hendido mayor de la calculada con el uso de lamotrigina en embarazadas.

El daño potencial de las convulsiones no controladas en la madre y el feto es considerablemente mayor que el de los efectos teratógenos de los fármacos antiepilépticos, de manera que la mujer embarazada debe continuar con su tratamiento. Siempre que sea posible se deberá utilizar una monoterapia y con las dosis mínimas eficaces, especialmente durante el primer trimestre. Las pacientes deben también tomar folato (1 a 4 mg/día), puesto que quizá los efectos antifolato de los anticonvulsivos desempeñan un papel importante en el desarrollo de los defectos del tubo neural, aunque los beneficios de este tratamiento todavía no han sido probados.

Aproximadamente en 50% de los neonatos, los fármacos que inducen la actividad del citocromo 450 en el hígado como fenilhidantoína, fenobarbital y primidona originan una deficiencia transitoria y reversible de los factores de la coagulación que dependen de vitamina K. Pocas veces se presenta hemorragia en el recién nacido, pero la madre debe ingerir vitamina K (20 mg/día) en las últimas dos semanas del embarazo y el pequeño al nacer debe recibir 1 mg por vía intramuscular.

ANTICONCEPCIÓN

Hay que tener un especial cuidado al prescribir antiepilépticos a las mujeres que estén tomando anticonceptivos orales. Los fármacos como la carbamazepina, la fenitoína, el fenobarbital y el topiramato antagonizan considerablemente los efectos de los anticonceptivos orales por medio de inducción enzimática y otros mecanismos. Hay que aconsejar a las pacientes que valoren otros posibles métodos anticonceptivos o habría que ajustar su tratamiento anticonceptivo para compensar los efectos de los antiepilépticos.

LACTANCIA MATERNA

Los medicamentos antiepilépticos pasan a la leche materna en cantidades variables. El porcentaje de concentración del fármaco en la leche materna respecto a la del suero es de aproximadamente 80% para la etosuximida, 40 a 60% para el fenobarbital, 40% para la carbamazepina, 15% para la fenitoína y 5% para el ácido valproico. Dados los beneficios globales que conlleva el amamantar al niño y la ausencia de datos que sugieran un daño a largo plazo para el niño al ser expuesto a fármacos antiepilépticos, las madres con epilepsia deben amamantar a su hijo. No obstante, esto habría que reconsiderarlo si aparece cualquier prueba de la existencia de efectos del fármaco sobre el recién nacido, como letargo o signos de mala alimentación.

LECTURAS ADICIONALES

Chang B, Lowenstein DH: Mechanisms of disease: Epilepsy. N Engl J Med 349:1257, 2003

Duncan JS et al: Adult epilepsy. Lancet 367:1087, 2006

French JA et al: Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I: Treatment of new onset epilepsy: Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. Neurology 62:1252, 2004

———: Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: Treatment of refractory epilepsy: Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. Neurology 62:1261, 2004

Karceski S et al: Treatment of epilepsy in adults: Expert opinion, 2005. Epilepsy Behav 7(Suppl 1):S1, 2005

Lowenstein DH, Alldredge BK: Status epilepticus. N Engl J Med 338:970, 1998

Luciano AL, Shorvon SD: Results of treatment changes in patients with apparently drug-resistant chronic epilepsy. Ann Neurol 62:375, 2007

Pack AM, Morrell MJ: Treatment of women with epilepsy. Semin Neurol 22:289, 2002

Tan NC et al: Genetic dissection of the common epilepsies. Curr Opin Neurol 19:157, 2006

Wiebe S et al: A randomized, controlled trial of surgery for temporal lobe epilepsy. N Engl J Med 345:311, 2001

364 Enfermedades cerebrovasculares

Wade S. Smith, Joey D. English, S. Clairborne Johnston

Las enfermedades cerebrovasculares comprenden algunos de los trastornos más frecuentes y devastadores: enfermedades isquémicas o hemorrágicas y anomalías vasculares cerebrales como aneurismas intracraneales y malformaciones arteriovenosas (*arteriovenous malformations*, AVM). En Estados Unidos estos trastornos provocan alrededor de 200 000 fallecimientos anuales y son una causa importante de incapacidad. Su frecuencia aumenta con la edad y se ha deducido que el número de accidentes cerebrovasculares aumentará conforme se incremente la población de ancianos; para el año 2030 la cifra de fallecimientos por enfermedad cerebrovascular se duplicará. Casi todas las enfermedades de esta categoría se caracterizan por una deficiencia neurológica focal de comienzo repentino, como si el paciente fuera "derribado por un rayo". La enfermedad cerebrovascular (apoplejía en la nomenclatura antigua) se define por la deficiencia neurológica repentina atribuible a una causa vascular focal. Por esta razón, la definición es clínica y para reforzar el diagnóstico se utilizan los resultados de varios estudios como los de imagenología encefálica. Las manifestaciones clínicas de la enfermedad cerebrovascular son muy variables por la anatomía tan compleja del encéfalo y sus vasos. La *isquemia cerebral* es causada por la reducción del flujo sanguíneo durante unos cuantos segundos. Los síntomas aparecen en segundos por la privación neuronal de glucosa y, por consiguiente, la deficiencia energética es muy rápida. Si la interrupción del flujo dura bastantes minutos surgirá *infarto* o muerte del tejido encefálico. Si se reanuda a muy breve plazo la irrigación, puede haber recuperación plena del tejido y los síntomas serán sólo transitorios. Esta situación recibe el nombre de *ataque isquémico transitorio* (*transient ischemic attack*, TIA). La definición de TIA señala que todos los signos y síntomas neurológicos deben mostrar resolución en término de 24 h, independientemente de que haya signos imagenológicos de una nueva lesión permanente del encéfalo. Se ha producido una enfermedad cerebrovascular si duran más de 24 h los signos y síntomas. Sin embargo, una nueva definición propone que se considere como accidentes isquémicos a todos los casos de nuevo infarto cerebral, independientemente de que persistan los síntomas. La hipoperfusión cerebral generalizada por hipotensión arterial (como sucede en el caso de arritmias, infarto del miocardio o choque hemorrágico) generalmente origina síncope (cap. 21). Si la deficiencia de la irrigación cerebral persiste, aparecen infartos en las zonas limítrofes de la distribución de las grandes arterias cerebrales. En los casos más graves la *hipoxia-isquemia global* origina una lesión amplia del encéfalo; la constelación de secuelas en la esfera cognitiva recibe el nombre de *encefalopatía hipóxica-isquémica* (cap. 269). Por otra parte, la *isquemia* o el *infarto focal* suelen ser producidos por trombosis de los propios vasos cerebrales o por émbolos que provienen de una arteria proximal o del corazón. La *hemorragia intracraneal* es causada por el paso directo de sangre al parénquima encefálico o en zonas que lo rodean; genera síntomas neurológicos por un efecto de masa (expansivo) en estructuras nerviosas, por los efectos tóxicos de la propia sangre o por el incremento de la presión intracraneal.

ESTUDIO DEL PACIENTE: Enfermedad cerebrovascular

La evaluación rápida es esencial para recurrir a tratamientos "cronosensibles" como la trombólisis. Sin embargo, los individuos con una enfermedad cerebrovascular no suelen acudir con el médico por voluntad propia puesto que rara vez sienten dolor y no siempre se dan cuenta de su padecimiento (anosognosia). En estos casos, quien solicita ayuda es por lo general algún familiar o espectador fortuito. En consecuencia, se debe aconsejar a los pacientes y sus familiares que soliciten los servicios de urgencia en cuanto perciban la aparición repentina de alguno de los signos siguientes: pérdida de la función sensitiva, motora o ambas en una mitad del cuerpo (prácticamente 85% de las personas con accidente isquémico tienen hemiparesia); cambios de la visión, marcha, habla o comprensión; o cefalea intensa inesperada.

Se conocen algunas causas frecuentes de síntomas repentinos del sistema nervioso que pueden simular el accidente cerebrovascular, e incluyen convulsiones, tumor intracraneal, migraña y encefalopatía metabólica. El hecho de que un observador exprese ausencia de actividad convulsiva durante la crisis permite descartar con bastante certeza la posibilidad de una convulsión. Los tumores se manifiestan en ocasiones con algunos síntomas agudos del sistema nervioso como hemorragia, convulsión o hidrocefalia. Como dato sorprendente, la migraña puede simular una isquemia cerebral incluso en personas sin antecedente migrañoso. Si no se acompaña de cefalea (*migraña acefálgica*) es difícil corroborar el diagnóstico. Algunos individuos sin antecedente de migraña complicada manifiestan migraña acefálgica incluso después de los 65 años de edad. Por lo general sobresale la perturbación y la deficiencia sensitiva, al igual que las deficiencias motoras de cualquier tipo que tienden a migrar lentamente en toda la extremidad en minutos y no en segundos como ocurre con el accidente cerebrovascular. El diagnóstico de migraña se torna más firme conforme la perturbación cortical comienza a cruzar límites o fronteras vasculares o si aparecen los típicos síntomas visuales como escotomas (puntos centelleantes) (cap. 15). A veces es difícil hacer el diagnóstico hasta que se han producido múltiples episodios que no han dejado síntomas residuales y cuando la resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI) del encéfalo muestra signos normales. Tradicionalmente, las encefalopatías metabólicas originan cambios mentales sin signos neurológicos focales. Sin embargo, en caso de accidente cerebrovascular o lesión encefálica previa, el paciente con fiebre o sepsis presenta hemiparesia, que desaparece rápidamente cuando se elimina la infección. La enfermedad metabólica sirvió para "desenmascarar" una deficiencia previa.

Una vez que se hace el diagnóstico de enfermedad cerebrovascular se necesita un estudio imagenológico del encéfalo para saber si el accidente se debió a isquemia o hemorragia **(fig. 364-1)**. El método más utilizado para identificar la presencia o ausencia de hemorragia intracraneal (véase "Imagenología", más adelante en este capítulo) es la tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT). En los accidentes de tipo isquémico conviene administrar activador de plasminógeno hístico recombinante (*recombinant tissue plasminogen activator*, rtPA) para restaurar el riego cerebral (véase "RX Enfermedad isquémica aguda"). La siguiente prioridad es administrar tratamiento médico para reducir el riesgo de complicaciones y a continuación se procede a planear la prevención secundaria. En el caso de los accidentes de tipo isquémico, existen varias estrategias que reducen el riesgo de un accidente ulterior en cualquier paciente, en tanto que otras modalidades son efectivas en las personas con causas específicas como embolias de origen cardiaco y ateroesclerosis carotídea. En el caso de la enfermedad hemorrágica, dos causas importantes son las hemorragias subaracnoideas (*subarachnoid hemorrhage*, SAH) aneurismáticas y la intracraneal hipertensiva. El tratamiento y la prevención de esta última se exponen con mayor detalle en este capítulo. **La SAH se expone en el capítulo 269.**

ACCIDENTE CEREBROVASCULAR DE ORIGEN ISQUÉMICO

ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS

La oclusión repentina de un vaso intracraneal reduce la irrigación en la región encefálica que el vaso irriga. Las consecuencias del riego reducido dependen de la circulación colateral, que a su vez está sujeta a la anatomía vascular de cada persona y al sitio de la oclusión. La ausencia completa de circulación cerebral origina la muerte del tejido encefálico en 4 a 10 min; cuando es menor de 16 a 18 ml/100 g de tejido por minuto se produce un infarto en unos 60 min y si la irrigación es menor de 20 ml/100 g de tejido por minuto aparece isquemia sin infarto, a menos que se prolongue durante varias horas o días. Si la irrigación se reanuda antes de que haya muerto un gran número de células, el individuo experimenta únicamente síntomas transitorios, como es el caso del TIA. El tejido que rodea al centro del infarto sufre de isquemia, pero su disfunción es reversible y por ello se le conoce como *zona de penumbra isquémica*. Esta zona se observa en las técnicas imagenológicas de perfusión-difusión con MRI (véase más adelante en este capítulo y la fig. 364-16). Si no se producen cambios en la irrigación, finalmente la penumbra isquémica culminará en un infarto y por este motivo el objetivo de la revascularización es salvar la penumbra isquémica.

El infarto cerebral focal ocurre por dos mecanismos **(fig. 364-2)**: 1) la ruta necrótica, en la que la degradación del citoesqueleto celular es rápida, principalmente al faltar sustratos energéticos a la célula y 2) la ruta de la apoptosis, en que la célula está "programada" para morir. La isquemia produce necrosis al privar a las neuronas de glucosa, que a su vez impide la producción de trifosfato de adenosina (*adenosine triphosphate*, ATP) en las mitocondrias. Sin este compuesto fosfatado, las bombas iónicas de la membrana dejan de funcionar y las neuronas se despolarizan, con lo que aumenta la concentración intracelular de calcio. La despolarización también provoca la liberación de glutamato en las terminaciones sinápticas y el exceso de esta sustancia fuera de la célula es neurotóxico puesto que anula la actividad de los receptores postsinápticos de glutamato, lo que aumenta la penetración de calcio a la neurona. La de-

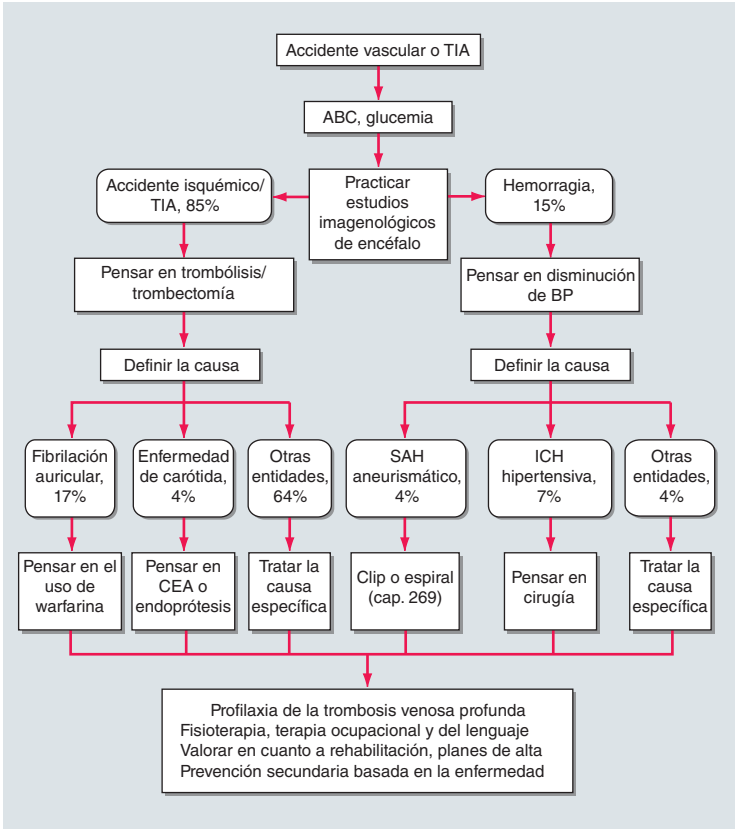

FIGURA 364-1. Tratamiento médico de la apoplejía (accidente cerebrovascular) y del TIA. Los *cuadrángulos redondeados* incluyen entidades diagnósticas; los *cuadrángulos rectos* son intervenciones. Las cifras son porcentajes del accidente vascular global. Abreviaturas: TIA, ataque isquémico transitorio; ABC, medidas inmediatas para restaurar ventilación, respiración y circulación (*airway, breathing, circulation*); BP, presión arterial (*blood pressure*); CEA, endarterectomía carotídea (*carotid endarterectomy*); SAH, hemorragia subaracnoidea; ICH, hemorragia intracerebral (*intracerebral hemorrhage*).

gradación de lípidos de la membrana y la disfunción mitocondrial originan radicales libres, que provocan la destrucción catalítica de las membranas y probablemente dañan otras funciones vitales de las células. La isquemia moderada, como la que se observa en la zona de penumbra isquémica, favorece la muerte por apoptosis, donde las células se destruyen días o semanas después. La fiebre acentúa de manera dramática la isquemia, al igual que la hiperglucemia [glucosa >11.1 mmol/L (200 mg/100 ml)], lo que justifica suprimir la hipertermia y evitar la hiperglucemia en la medida de lo posible. Constantemente se están investigando la hipotermia y otras estrategias neuroprotectoras.

ENFERMEDAD ISQUÉMICA AGUDA

Una vez corroborado el diagnóstico clínico de enfermedad cerebrovascular es importante emprender una estrategia ordenada para la evaluación y el tratamiento iniciales (fig. 364-1). El objetivo primario es evitar o revertir el daño encefálico. Las prioridades de atención son la ventilación (libre tránsito de aire por vías respiratorias), la respiración, la circulación y el tratamiento de la hipoglucemia, si se identifica. También se debe practicar como método de urgencia una CT de la cabeza, sin medio de contraste, para diferenciar entre el accidente isquémico y el hemorrágico; no se cuenta con signos clínicos fidedignos que permitan diferenciar en forma concluyente, la isquemia de la hemorragia. Se sospecha hemorragia si el grado de conciencia muestra mayor depresión, la presión arterial inicial es más elevada y los síntomas empeoran después del inicio. Las deficiencias que muestran remisión sugieren isquemia. Los tratamientos elaborados para revertir o aminorar la magnitud del infarto hístico y mejorar los resultados clínicos pertenecen a seis categorías: 1) apoyo médico; 2) trombólisis intravenosa; 3) técnicas endovasculares; 4) tratamiento antitrombótico; 5) neuroprotección, y 6) centros y rehabilitación para la enfermedad cerebrovascular.

MEDIDAS MÉDICAS DE SOSTÉN. Después de un infarto cerebral, el objetivo inmediato es mejorar la irrigación en la zona de la penumbra isquémica circundante. También es importante prevenir las complicaciones que son frecuentes en los individuos que deben permanecer en cama: infecciones (neumonía, vías urinarias y piel) y trombosis venosa profunda (*deep venous thrombosis*, DVT) con embolia pulmonar. Muchos médicos prescriben las medias elásticas neumáticas para evitar la DVT; al parecer, la heparina subcutánea también es inocua y se puede usar de manera concurrente.

La irrigación colateral en el cerebro isquémico depende de la presión arterial, de manera que la reducción inmediata de la presión es todavía controversial. Por el contrario, la presión se debe reducir en caso de hipertensión maligna (cap. 241), isquemia concomitante del miocardio o presión arterial mayor de 185/110 mmHg y se prevé el uso de trombolíticos. Ante la demanda competitiva del miocardio y el encéfalo, muchas veces el primer paso para reducir el trabajo del corazón y mantener la presión arterial es reducir la frecuencia cardiaca con un bloqueador adrenérgico β_1 (como esmolol). La fiebre es perjudicial y debe tratarse con antipiréticos y enfriamiento superficial. Es importante medir en forma seriada la glucemia y conservarla por debajo de 110 mg/100 ml (menos de 6.1 mmol/L) y para ello se emplea insulina en goteo endovenoso.

Entre 5 y 10% de los pacientes desarrollan suficiente edema cerebral como para originar obnubilación o hernia encefálica. El edema alcanza su punto máximo entre el segundo y el tercer días, pero su efecto de masa ocupativa puede durar alrededor de 10 días. Cuanto más grande es el infarto, mayor será la posibilidad de que se forme un edema con consecuencias clínicas. Con el fin de incrementar la osmolaridad sérica se limita el consumo de agua y se administra manitol por vía intravenosa, pero es importante evitar a toda costa la hipovolemia porque contribuye a la hipotensión y empeora el infarto. El análisis combinado de tres estudios aleatorizados de hemicraniectomía realizados en Europa (craneotomía y extracción de parte del cráneo temporal) indica que este método reduce extraordinariamente la mortalidad y que son aceptables los resultados clínicos de los supervivientes.

Está justificada la vigilancia especial en individuos con infarto cerebeloso; los accidentes de ese tipo pueden simular laberintitis por incluir en forma notable vértigo y vómito; la presencia de dolor de cabeza o cuello debe alertar al médico para que piense en accidente cerebeloso por disección del tronco vertebral. Incluso grados mínimos de edema cerebeloso pueden incrementar en forma aguda la presión intracraneal (*intracranial pressure*, ICP) o de manera directa comprimir el tallo encefálico. La compresión resultante puede originar coma y paro respiratorio y obligar a la descompresión quirúrgica de urgencia. En muchos centros especializados se practica la descompresión suboccipital profiláctica en caso de grandes infartos cerebelosos y antes de que compriman el tallo encefálico, aunque el método no ha sido sometido rigurosamente a prueba en humanos.

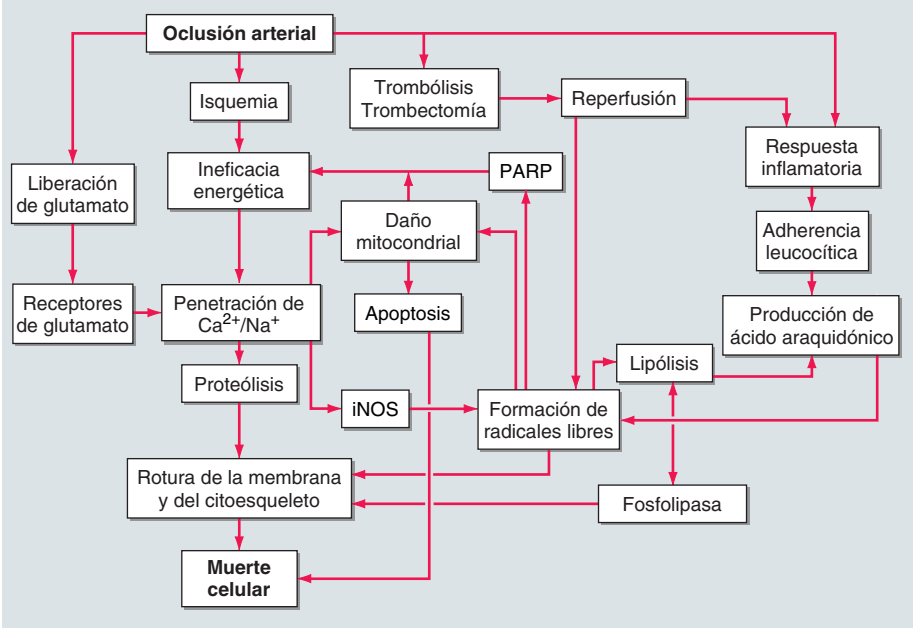

FIGURA 364-2. Fases principales de la cascada de la isquemia cerebral. Consúltese el texto respecto a detalles. Abreviaturas: PARP, polimerasa de poli-A ribosa (*poly-A ribose polymerase*); iNOS, sintasa inducible de óxido nítrico (*inducible nitric oxide synthase*).

TROMBÓLISIS INTRAVENOSA. En su estudio sobre el tPA recombinante (rtPA) y la enfermedad cerebrovascular, el *National Institute of Neurological Disorders and Stroke* (NINDS) encontró que el rtPA intravenoso tiene efectos positivos en algunos pacientes con enfermedad cerebrovascular. En este estudio se utilizó rtPA intravenoso (0.9 mg/kg hasta un máximo de 90 mg; 10% por vía intravenosa rápida y el resto en un lapso de 60 min) y lo comparó con placebo en sujetos con una enfermedad de origen isquémico durante las primeras 3 h después del episodio. La mitad de los pacientes recibió el tratamiento en los primeros 90 min. En 6.4% de los individuos que recibieron rtPA y en 0.6% de los que recibieron placebo se observó hemorragia intracerebral sintomática. Asimismo, se advirtió una reducción no significativa de 4% en la mortalidad de los pacientes que recibieron rtPA (21% recibieron placebo y 17% recibieron rtPA); también se observó un incremento absoluto significativo de 12% en el número de pacientes con incapacidad mínima (32% recibieron placebo y 44% recibieron rtPA). Por lo tanto, pese a la mayor frecuencia de hemorragia intracerebral sintomática, la administración intravenosa de rtPA durante las primeras 3 h después de iniciado el episodio isquémico finalmente mejoró el desenlace clínico.

Los resultados de otros estudios clínicos con rtPA han sido negativos, quizá por la dosis del fármaco y el momento de su aplicación. En el *European Cooperative Acute Stroke Study* (ECASS) I se utilizó una dosis mayor de rtPA (1.2 mg/kg) y en el ECASS II se utilizó la misma dosis que en el NINDS (0.9 mg/kg; dosis máxima, 90 mg) pero se administró hasta la sexta hora después de iniciado el episodio. No se observaron beneficios significativos, pero en los análisis subsiguientes se advirtió mejoría. En el estudio ATLANTIS se aplicaron las mismas dosis de rtPA utilizadas en el NINDS pero entre 3 y 5 h después del episodio y no se observaron beneficios. Ante las extraordinarias diferencias en el diseño de las investigaciones en cuanto a fármacos y dosis usadas, lapso hasta la trombólisis y gravedad del accidente, no se ha precisado la eficacia exacta de los trombolíticos por vía intravenosa (IV) en el accidente isquémico agudo. Al parecer el riesgo de hemorragia intracraneal se acentúa con los accidentes de mayor magnitud, con lapsos más largos a partir del inicio de los síntomas y con las dosis mayores de rtPA. Al parecer es inocua la dosis establecida de 0.9 mg/kg de peso administrada por vía IV en las siguientes 3 h de haber comenzado el accidente. Después de combinar los datos de todos los estudios aleatorizados de rtPA por vía intravenosa, se ha confirmado la eficacia dentro de un tiempo menor de 3 h y la eficacia posiblemente se amplíe a 4.5 h. Se deben seleccionar pacientes con menos de tres horas de evolución que se beneficiarán de los trombolíticos y para ellos se utilizan métodos imagenológicos avanzados (consúltese la sección de neuroimagenología), pero todavía está en fase de investigación. Este fármaco ya ha sido aprobado en Estados Unidos, Canadá y Europa en casos de accidente agudo aplicándolo durante las primeras 3 h después de iniciados los síntomas; es importante hacer lo posible por aplicarlo lo más pronto posible dentro de esta "ventana" de 3 h. El inicio del accidente vascular se define como el momento en que comienzan los síntomas o la última vez en que se observó que el estado del sujeto era normal. En el caso de la persona que al despertar tiene el accidente vascular, su comienzo se define tomando como punto de referencia la hora en que se acostó por la noche. El **cuadro 364-1** resume los criterios para considerar a los candidatos y las instrucciones para administrar rtPA por vía intravenosa.

CUADRO 364-1 TRATAMIENTO DE LOS ACCIDENTES CEREBROVASCULARES ISQUÉMICOS CON ACTIVADOR DEL PLASMINÓGENO HÍSTICO RECOMBINANTE (rtPA) POR VÍA INTRAVENOSA[a]

Indicaciones	Contraindicaciones
Diagnóstico clínico de accidente cerebrovascular	Presión arterial sostenida >185/110 a pesar del tratamiento
Tiempo transcurrido desde el comienzo de los síntomas hasta la administración del fármaco ≤3 h	Plaquetas <100 000; HCT <25%; glucosa <50 o >400 mg/100 ml
CT sin signos de hemorragia ni de edema > 1/3 del territorio de la MCA	Tratamiento con heparina en las 48 h previas y PTT prolongado o INR elevado
Edad ≥18 años	Síntomas que mejoran con rapidez
Consentimiento del paciente o de su representante	Antecedente de accidente cerebrovascular o de traumatismo craneal en los tres meses anteriores; antecedente de hemorragia intracraneal
	Cirugía mayor en los 14 días previos
	Síntomas de accidente cerebrovascular menor
	Hemorragia digestiva en los 21 días previos
	Infarto de miocardio reciente
	Estupor o coma

Administración del rtPA

- Colocación de dos vías intravenosas (evítense vías arteriales o centrales)
- Revisar la idoneidad del paciente para el tratamiento con rtPA
- Administre 0.9 mg/kg IV (máximo 90 mg), 10% de la dosis total en forma de bolo y el resto en 1 h
- Vigilancia constante de la presión arterial
- No administre ningún otro tratamiento antitrombótico en 24 h
- Si se deteriora la situación neurológica o se descontrola la presión arterial, detenga el goteo, administre crioprecipitado y solicite otro estudio imagenológico urgente
- Evite la sonda uretral durante ≥2 h

[a] Véase en la documentación de la activasa (activador del plasminógeno hístico) la lista completa de contraindicaciones y la dosificación.
Nota: HCT, hematócrito; INR, índice normalizado internacional; MCA, arteria cerebral media; PTT, tiempo parcial de tromboplastina.

TÉCNICAS ENDOVASCULARES. El accidente isquémico por oclusión de un gran vaso intracraneal origina mortalidad y morbilidad elevadas. Las oclusiones de los vasos gruesos [arteria cerebral media (*middle cerebral artery*, MCA), carótida interna y tronco basilar] por lo general incluyen un coágulo de gran volumen y a menudo no se canalizan con la administración IV de rtPA. Por esta razón, hay un interés cada vez mayor en el uso de trombolíticos por vía endoarterial para incrementar la concentración de ellos en el mismo coágulo y llevar al mínimo las complicaciones hemorrágicas generalizadas. En el estudio *Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism* (PROACT) II se obtuvieron beneficios con la prourocinasa endoarterial en oclusiones agudas de MCA incluso hasta la sexta hora de iniciado el accidente. El tratamiento endoarterial de oclusiones del tronco basilar también puede ser benéfico en pacientes seleccionados. En Estados Unidos la *Food and Drug Administration* (FDA) no ha aprobado la administración endoarterial de los trombolíticos contra el accidente isquémico agudo; sin embargo, muchos centros especializados ofrecen el tratamiento con base en los datos mencionados.

Recientemente ha sido promisoria la trombectomía mecánica intravascular como otro tratamiento del accidente agudo en individuos que no son candidatos para el uso de trombolíticos, muestran contraindicaciones para su empleo o aquellos en que fue ineficaz la recanalización vascular con trombolíticos IV (véase fig. 364-15). La investigación unimodal MERCI (*Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia*) investigó la capacidad de un nuevo dispositivo de trombectomía endovascular para restaurar el libre tránsito de vasos intracraneales ocluidos, en término de 8 h de aparecer los síntomas del accidente isquémico. En 48% de los pacientes hubo recanalización del vaso y también la hubo en 60% después de emplear métodos endovasculares complementarios. La recanalización satisfactoria a los 90 días tuvo relación con resultados favorables. La FDA en Estados Unidos, con base en estos datos de estudios no aleatorizados, aprobó el uso del dispositivo para revascularización de vasos ocluidos en término de 8 h de haber iniciado los síntomas del accidente isquémico agudo. Algunas investigaciones recientes han indicado que su uso es inocuo incluso en personas que han recibido por vía IV rtPA y que no lograron la recanalización. Este tratamiento permite a los centros especializados en accidentes primarios administrar rtPA en individuos que son candidatos idóneos y enviarlos inmediatamente a centros integrales de atención con capacidad de practicar técnicas endovasculares.

TRATAMIENTO ANTITROMBÓTICO. Inhibición plaquetaria. El ácido acetilsalicílico es el único antiplaquetario con eficacia probada para el tratamiento inmediato de la crisis isquémica; se cuenta con otros fármacos de este tipo para la prevención secundaria de los accidentes vasculares (véase más adelante en este capítulo). En dos estudios grandes, el *International Stroke Trial* (IST) y el *Chinese Acute Stroke Trial* (CAST), se observó que la administración de ácido acetilsalicílico en las primeras 48 h después del accidente reducía muy poco el riesgo de una recaída y el de mortalidad. De 19 435 pacientes comprendidos en el estudio IST, los que recibieron 300 mg/día de ácido acetilsalicílico mostraron menos fallecimientos en los primeros 14 días (9.0 comparado con 9.4%), un número mucho menor de episodios isquémicos recurrentes (2.8 comparado con 3.9%), ningún aumento en la cifra de accidentes de tipo hemorrágico (0.9 comparado con 0.8%) y cierta tendencia a que disminuyera la mortalidad o la invalidez a los seis meses (61.2 comparado con 63.5%). En el caso de CAST, 21 106 individuos con accidente isquémico recibieron 160 mg/día de ácido acetilsalicílico o placebo durante un periodo hasta de cuatro semanas. En el grupo que recibió ácido acetilsalicílico se observó una reducción mínima en varios aspectos como mortalidad inmediata (3.3 comparado con 3.9%), accidentes isquémicos recurrentes (1.6 comparado con 2.1%), invalidez al volver a casa o muerte (30.5 comparado con 31.6%). Estos estudios demuestran que el ácido acetilsalicílico en el tratamiento del accidente isquémico es inocuo y a la vez genera un beneficio neto reducido. Por cada 1 000 accidentes cerebrovasculares tratados con este fármaco, en promedio se evitarán en las primeras semanas nueve fallecimientos o recurrencias no fatales y aproximadamente 13 pacientes menos habrán muerto o quedarán inválidos en los siguientes seis meses.

El abciximab, inhibidor del receptor de glucoproteína IIb/IIIa es un producto promisorio para tratamiento inmediato, pero recientemente hubo necesidad de interrumpir un estudio en humanos por la frecuencia excesiva de hemorragia intracraneal.

Anticoagulantes. En innumerables estudios clínicos no se ha demostrado beneficio de los anticoagulantes en el tratamiento primario de la isquemia cerebral ate-

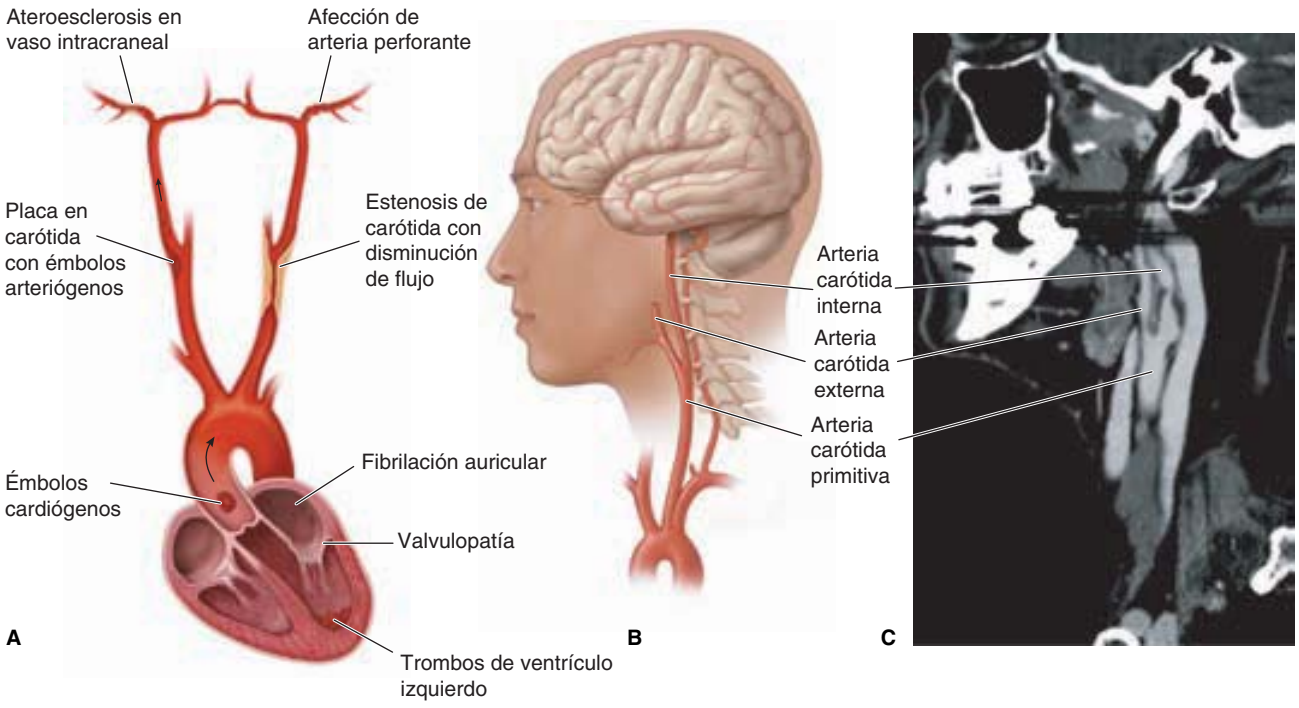

FIGURA 364-3. Fisiopatología del accidente isquémico. *A.* Esquema que ilustra los tres mecanismos principales que explican el accidente isquémico: 1) oclusión de vaso intracraneal por un émbolo que se origina en un sitio distante (p. ej., punto de origen en el corazón como el caso de la fibrilación auricular o émbolos arterioarteriales por una placa ateroesclerótica en carótida) y que suelen afectar grandes vasos intracraneales; 2) trombosis *in situ* de un vaso intracraneal que afecta en forma típica las arterias perforantes pequeñas que provienen de las grandes arterias intracraneales; 3) deficiencia de irrigación causada por estenosis que limita el flujo de un gran vaso extracraneal (como la carótida interna) o intracraneal y así se origina isquemia en "parteaguas". ***B*** y ***C.*** Esquema y angiograma por CT reformateado de las arterias carótidas primitiva, interna y externa. La estenosis muy ajustada de la arteria carótida interna que se puede acompañar de émbolos cerebrales o isquemia con limitación de flujo, fue el trastorno identificado en este paciente.

rotrombótica. En algunas investigaciones se han comparado los antiplaquetarios con los anticoagulantes administrados en las siguientes 12 a 24 h del hecho patológico inicial. El *U.S. Trial of Organon 10172 in Acute Stroke Treatment* (TOAST), en donde se investigó la utilidad de la heparina de bajo peso molecular, no demostró beneficio en comparación con el ácido acetilsalicílico. En el IST se probó la heparina SC no fraccionada, en comparación con el ácido acetilsalicílico. Este anticoagulante por vía subcutánea no brindó mayor beneficio en comparación con el ácido acetilsalicílico, pero sí incrementó los índices de hemorragia. Algunas investigaciones con heparina de bajo peso molecular tampoco han mostrado beneficio constante en el accidente isquémico agudo. Por lo general, los estudios han mostrado un riesgo excesivo de hemorragia cerebral y generalizada con la anticoagulación inmediata o aguda. Por este motivo, los estudios no apoyan el empleo de la heparina ni de otros anticoagulantes en sujetos con accidente aterotrombótico.

NEUROPROTECCIÓN. La neuroprotección consiste en aplicar un tratamiento que prolongue la tolerancia del encéfalo a la isquemia. Se ha demostrado que los fármacos que bloquean las vías de los aminoácidos excitadores protegen a las neuronas y las células de la glia en los animales, pero a pesar de los estudios clínicos no se ha demostrado su utilidad en los humanos. La hipotermia es un neuroprotector potente en individuos en paro cardiaco (cap. 269) y también protege el sistema nervioso contra el accidente cerebrovascular en modelos animales, pero no se ha estudiado en forma adecuada en sujetos con el accidente isquémico.

CENTROS ESPECIALIZADOS EN ACCIDENTES CEREBROVASCULARES Y SU REHABILITACIÓN. La atención dentro de unidades integrales y especializadas en accidentes cerebrovasculares seguida de rehabilitación mejora los resultados neurológicos y reduce la mortalidad. El empleo de "rutas" clínicas y personal especializado en sujetos con este tipo de accidentes mejora la atención. Los grupos especializados que atienden a estos pacientes durante las 24 h son muy importantes para el tratamiento médico inmediato y la posible aplicación de trombolíticos.

La rehabilitación correcta del paciente que ha sufrido un accidente cerebrovascular comprende la aplicación temprana de fisioterapia, terapia ocupacional (ergoterapia) y terapia foniátrica. Es importante enseñar al enfermo y sus familiares todo lo referente a la deficiencia neurológica; la manera de evitar las complicaciones de la inmovilidad (como neumonía, DVT y embolia pulmonar, úlceras de decúbito y contracturas musculares) y brindar apoyo y orientación para superar las deficiencias. Con la rehabilitación se intenta devolver al paciente a su hogar y optimizar su recuperación al aplicar un régimen seguro y progresivo que se adapte a cada enfermo. Además, se ha demostrado que la terapéutica de "sujeción" (sujetar el lado no afectado) mejora la hemiparesia incluso varios años después del accidente, lo que indica que quizá la fisioterapia "recluta" vías nerviosas no utilizadas. Este hallazgo revela que el sistema nervioso del ser humano es más adaptable de lo que se pensaba, lo que constituye el punto de partida para realizar una serie de investigaciones en busca de estrategias físicas y farmacológicas que mejoren la recuperación neurológica a largo plazo.

CAUSAS DE LA ENFERMEDAD ISQUÉMICA

(Figs. 364-1 y **364-3** y **cuadro 364-2.)** El tratamiento inicial del evento isquémico no suele depender de su origen, pero es indispensable definir su causa para reducir el riesgo de una recurrencia. Algunos aspectos a los que hay que prestar atención particular son la fibrilación auricular y la ateroesclerosis carotídea, porque obligan a estrategias de prevención secundaria. La sintomatología inicial y los datos de la exploración física son los elementos que a menudo señalan el origen del accidente o limitan las posibilidades a unas cuantas causas. El empleo sensato de los análisis de laboratorio y estudios imagenológicos completa la evaluación inicial. Sin embargo, cerca de 30% de los accidentes vasculares permanecen sin explicación pese a la evaluación extensa.

La exploración clínica se debe orientar al sistema vascular periférico y cervical (auscultación carotídea en busca de soplos, presión arterial y comparación de la presión en ambos brazos); el corazón (disritmias, soplos), las extremidades (émbolos periféricos) y la retina [efectos de la hipertensión y de los émbolos de colesterol (placas de Hollenhorst)]. Se realiza una exploración neurológica completa para localizar el sitio de la lesión. Casi siempre está indicado algún estudio imagenológico del encéfalo y es necesario en sujetos en quienes se piensa usar trombolíticos; se puede combinar con angiografía CT o angiografía por MRI para explorar el cuello y los vasos intracraneales (consúltese "Imagenología" más adelante en este capítulo). Además se piden varios estudios, como radiografía de tórax, electrocardiograma (ECG), análisis de orina, biometría hemática completa, velocidad de sedimentación globular, electrólitos séricos y nitrógeno ureico en sangre, creatinina, glucemia, los estudios serológicos de sífilis, perfil de lípidos séricos, tiempo de protrombina y tiempo parcial de tromboplastina (*partial thromboplastin time*, PTT). El ECG exhibe anormalidades de la conducción y arritmias o bien datos de infarto reciente del miocardio (*myocardial infarction*, MI).

Accidente cardioembólico. Los émbolos provenientes del corazón causan, en promedio, 20% de los accidentes de tipo isquémico. El accidente cerebrovascular que es consecuencia de una cardiopatía se debe casi siempre a la embolización del material trombótico que se formó en la pared auricular o

CUADRO 364-2 CAUSAS DEL ACCIDENTE CEREBROVASCULAR

Causas frecuentes	Causas poco frecuentes
Trombosis	Hipercoagulación
Infarto lagunar (vaso pequeño)	Deficiencia de proteína C
Trombosis de un vaso grande	Deficiencia de proteína S
Deshidratación	Deficiencia de antitrombina III
Oclusión embólica	Síndrome de antifosfolípidos
Arterioarterial	Mutación del factor V Leiden[a]
Bifurcación carotídea	Mutación de la protrombina G20210[a]
Arco sónico	Neoplasia diseminada
Disección arterial	Drepanocitosis
Cardioembólica	Talasemia beta
Fibrilación auricular	Policitemia vera
Trombo mural	Lupus eritematoso generalizado
Infarto del miocardio	Homocisteinemia
Miocardiopatía dilatada	Púrpura trombótica trombocitopénica
Valvulopatías	Coagulación intravascular diseminada
Estenosis mitral	Disproteinemias
Prótesis valvular	Síndrome nefrótico
Endocarditis bacteriana	Enfermedad inflamatoria intestinal
Embolia paradójica	Anticonceptivos orales
Comunicación interauricular	Trombosis de senos venosos[b]
Agujero oval permeable	Displasia fibromuscular
Aneurisma del tabique interauricular	Vasculitis
Contraste espontáneo del eco	Vasculitis diseminada (PAN, Wegener, Takayasu, arteritis de células gigantes)
	Vasculitis primaria del SNC
	Meningitis (sífilis, tuberculosis, fúngica, bacteriana, zoster)
	Cardiógena
	Calcificación de la válvula mitral
	Mixoma auricular
	Tumor intracardiaco
	Endocarditis marántica
	Endocarditis de Libman-Sacks
	Vasoespasmo por hemorragia subaracnoidea
	Drogas: cocaína, anfetamina
	Enfermedad de moyamoya
	Eclampsia

[a] Origina principalmente trombosis de senos venosos.
[b] En ocasiones se acompaña de hipercoagulación.
Nota: SNC, sistema nervioso central; PAN, poliarteritis nudosa.

CUADRO 364-3 RECOMENDACIONES APROBADAS SOBRE LA PROFILAXIS ANTITROMBÓTICA EN LA FIBRILACIÓN AURICULAR

Edad	Factores de riesgo[a]	Recomendación
≤65	≥1	Warfarina INR 2-3
	0	Ácido acetilsalicílico
65-75	≥1	Warfarina INR 2-3
	0	Warfarina INR 2-3 o ácido acetilsalicílico
>75		Warfarina INR 2-3

[a] Los factores de riesgo incluyen haber padecido un ataque isquémico transitorio o accidente vascular, hipertensión, insuficiencia cardiaca, diabetes, embolia generalizada, estenosis mitral o la colocación de una prótesis valvular cardiaca.
Fuente: con autorización de DE Singer et al: Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Chest: 126:429S, 2004.

ventricular o en las válvulas de la mitad izquierda del corazón. Los trombos se desprenden y se convierten en émbolos que viajan por la circulación arterial. Algunas veces el trombo se fragmenta o lisa momentáneamente y provoca un TIA. Por el contrario, cuando la oclusión arterial se prolonga origina una enfermedad cerebrovascular. Los accidentes de tipo embólico son de inicio repentino e inmediatamente se alcanza la deficiencia neurológica máxima. Después de la isquemia prolongada, el tejido se irriga de nuevo y se forman hemorragias petequiales dentro del territorio isquémico. Este fenómeno no tiene importancia desde el punto de vista clínico y se debe distinguir de la hemorragia intracraneal franca en la región del accidente isquémico, donde el efecto ocupativo de la sangre (hemorragia) provoca deterioro de la función neurológica.

Los émbolos provenientes del corazón se alojan en la arteria cerebral media (MCA), arteria cerebral posterior (*posterior cerebral artery*, PCA) o alguna de sus ramas; rara vez se instalan en el territorio de la arteria cerebral anterior (ACA). Los émbolos que son lo suficientemente grandes como para obstruir el tallo de la MCA (3 a 4 mm) originan infartos más grandes que abarcan sustancias blanca y gris además de algunas porciones de la superficie cortical y la sustancia blanca subyacente. Los émbolos más pequeños casi siempre obstruyen las ramas más pequeñas de las arterias corticales o penetrantes. La ubicación y el tamaño de los infartos en determinado lecho vascular dependen de la circulación colateral.

En casi todo el mundo, las causas principales de accidente cardioembólico son la fibrilación auricular no reumática (llamada a menudo no valvular), el infarto del miocardio, las prótesis valvulares, la cardiopatía reumática y la miocardiopatía isquémica (cuadro 364-2). Los trastornos cardiacos que originan embolias cerebrales se describen en los capítulos correspondientes sobre cardiopatías. Sin embargo, destacaremos en este apartado algunos aspectos pertinentes.

En general, la fibrilación auricular no reumática constituye la causa más frecuente de embolia cerebral. Supuestamente, en la aurícula o la orejuela que se encuentra fibrilando se forma un trombo que posteriormente emboliza. Los individuos con fibrilación auricular tienen un riesgo anual promedio de sufrir un accidente vascular de alrededor de 5% y esta cifra varía con algunos factores de riesgo como senectud, hipertensión, función deficiente del ventrículo izquierdo, cardioembolia previa, estenosis mitral, válvula cardiaca protésica o diabetes. Las personas menores de 65 años de edad y sin ninguno de estos factores tienen un riesgo anual de padecer un accidente cerebrovascular de alrededor de 0.5%, en tanto que quienes poseen casi todos los factores aludidos tienen un riesgo anual de aproximadamente 15%. Otros factores de riesgo para la formación de trombos auriculares son la hipertrofia auricular izquierda y la insuficiencia cardiaca congestiva. La cardiopatía reumática suele causar accidentes de tipo isquémico cuando se acompaña de una estenosis mitral apretada o de fibrilación auricular. Los principios para utilizar warfarina y ácido acetilsalicílico en la prevención secundaria se basan en los factores de riesgo **(cuadro 364-3)**.

El infarto reciente del miocardio puede ser el punto de origen de émbolos, en particular si es transmural y se ubica en la pared anteroapical del ventrículo; se ha demostrado que los anticoagulantes con fines profilácticos después de un infarto reducen el riesgo de que se produzca un accidente cerebrovascular. El prolapso de válvula mitral no suele producir émbolos, a menos que sea muy pronunciado.

La embolización paradójica se observa cuando los trombos venosos se desplazan hasta la circulación arterial a través de un agujero oval persistente o una comunicación interauricular. La ecocardiografía con medio de contraste de "burbujas" (inyección intravenosa de solución salina agitada durante una ecocardiografía transtorácica o transesofágica) demuestra la presencia de un cortocircuito de derecha a izquierda en el corazón y exhibe al conducto que provoca la embolización paradójica. Como otra posibilidad, se puede deducir la presencia de un cortocircuito de derecha a izquierda si inmediatamente después de la inyección IV de solución salina agitada, se observan por medio de ecosonografía burbujas durante el estudio Doppler transcraneal de la MCA; hay que pensar en la presencia de AVM pulmonar si el estudio es positivo, aunque en el ecocardiograma no se detecten cortocircuitos intracardiacos. Ambas técnicas son muy sensibles para detectar los cortocircuitos de derecha a izquierda. Además de los coágulos venosos, la embolización paradójica es causada a veces por émbolos de grasa y células neoplásicas, endocarditis bacteriana, aire intravenoso y émbolos de líquido amniótico que se forman durante el parto. La importancia del cortocircuito de derecha a izquierda como causa de accidentes cerebrovasculares es controversial, especialmente porque estos cortocircuitos se observan en alrededor de 15% de la población general. Algunos estudios indican que el riesgo aumenta únicamente en presencia de un aneurisma concomitante en el tabique interauricular. El hecho de que algunos émbolos se originan en alguna vena, casi siempre un trombo de una vena profunda, confirma la importancia del cortocircuito de derecha a izquierda en ciertos casos.

La endocarditis bacteriana origina la formación de vegetaciones valvulares que constituyen el punto de partida de émbolos sépticos múltiples. La presencia de síntomas y signos multifocales en un paciente con un accidente cerebrovascular despierta la posibilidad de endocarditis bacteriana. En estos enfermos aparecen infartos microscópicos y los grandes infartos sépticos evolucionan a veces hasta transformarse en abscesos cerebrales o bien provocan una hemorragia al interior del infarto, lo que impide utilizar anticoagulantes o trombolíticos. Los aneurismas micóticos causados por émbolos sépticos originan una hemorragia subaracnoidea o intracerebral.

Accidente embólico arterioarterial. Algunos trombos formados en las placas ateroescleróticas se embolizan hasta llegar a las arterias intracraneales

CUADRO 364-4 FACTORES DE RIESGO PARA LA APARICIÓN DE UN ACCIDENTE CEREBROVASCULAR

Factores de riesgo	Riesgo relativo	Reducción del riesgo relativo con el tratamiento	Núm. necesario para tratar[a]	
			Prevención primaria	Prevención secundaria
Hipertensión	2-5	38%	100-300	50-100
Fibrilación auricular	1.8-2.9	68% con warfarina y 21% con ácido acetilsalicílico	20-83	13
Diabetes	1.8-6	No se obtiene ningún efecto probado		
Tabaquismo	1.8	50% anual; riesgo "basal" a los 5 años después de interrupción del tabaquismo		
Hiperlipidemia	1.8-2.6	16–30%	560	230
Estenosis asintomática de carótida	2.0	53%	85	N/A
Estenosis sintomática de carótida (reducción de 70-99%)		65% a los 2 años	N/A	12
Estenosis sintomática de carótida (reducción de 50-69%)		29% a los 5 años	N/A	77

[a] Número necesario para tratar o evitar un accidente cerebrovascular, anualmente. En este punto no se considera la prevención de otros resultados cardiovasculares.
Nota: N/A, no aplicable.

originando un accidente embólico arterioarterial. Otra posibilidad es la trombosis aguda de un vaso enfermo y el bloqueo resultante origina el accidente cerebrovascular al provocar isquemia en el territorio encefálico que irriga. A diferencia de lo que sucede en los vasos del miocardio, la embolia arterioarterial al parecer constituye el mecanismo que origina la isquemia. El punto de partida más frecuente de los émbolos es la bifurcación carotídea, pero puede ser cualquier vaso enfermo como el cayado aórtico, la carótida primitiva o interna, las arterias vertebrales y el tronco basilar. El origen más frecuente de las embolias arterioarteriales es la ateroesclerosis de la bifurcación carotídea, pero los tratamientos hipolipidemiantes reducen este riesgo.

ATEROESCLEROSIS CAROTÍDEA. La ateroesclerosis carotídea es más frecuente en la bifurcación de la carótida primitiva y el segmento proximal de la carótida interna. También puede haber ateroesclerosis en el sifón carotídeo, que es una zona dentro del seno cavernoso. Algunos de los factores de riesgo para padecer ateroesclerosis carotídea son sexo masculino, senectud, tabaquismo, hipertensión, diabetes e hipercolesterolemia; son los mismos factores de riesgo para padecer cualquier accidente cerebrovascular **(cuadro 364-4)**. Se ha calculado que la aterosclerosis carotídea origina 10% de los accidentes isquémicos. **Para un comentario más detallado de la patogenia de la ateroesclerosis, consultar el capítulo 235.**

La estenosis carotídea se clasifica según la presencia o ausencia de síntomas y el grado de estenosis (porcentaje de estrechez del segmento más angosto, comparado con un segmento más distal de la carótida interna). La estenosis carotídea sintomática implica que la persona ha sufrido ya un accidente cerebrovascular o TIA en la distribución de la arteria y tiene mayor riesgo de recurrir que la estenosis asintomática, donde la persona no tiene síntomas y la estenosis se identifica por métodos de cribado. Entre mayor es la estenosis mayor será el riesgo de padecer un accidente cerebrovascular, con excepción de aquellos con una oclusión casi total, en quienes el riesgo de este accidente es menor.

℞ ATEROESCLEROSIS DE CARÓTIDA

El segmento enfermo puede ser extraído por cirugía (endarterectomía), o tratado en forma paliativa con endoprótesis o con angioplastia con balón o sin él.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO. La *estenosis carotídea sintomática* se estudió en el *North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial* (NASCET) y el *European Carotid Surgery Trial* (ECST). En ambos estudios se observaron efectos positivos considerables de la cirugía en los pacientes con una estenosis de 70% o más. En el NASCET, el riesgo promedio acumulado de accidente ipsolateral a los dos años fue de 26% en los pacientes tratados con medidas médicas y de 9% en quienes se combinó el mismo tratamiento médico con endarterectomía carotídea; esta reducción *absoluta* de 17% en el grupo tratado quirúrgicamente corresponde a una reducción de 65% del riesgo *relativo* a favor de la cirugía (cuadro 364-4). Asimismo, en el NASCET se demostraron efectos positivos considerables (aunque no tan notables) de la cirugía en los pacientes con una estenosis de 50 a 70%. En el ECST se advirtieron efectos negativos con el tratamiento quirúrgico de los individuos con estenosis <30 por ciento.

El riesgo de un accidente cerebrovascular y el posible beneficio que se obtendría con la cirugía, dependen de la presencia de síntomas retinianos en comparación con los hemisféricos, la magnitud de la estenosis arterial, el grado de otros trastornos médicos (como aspecto destacable, en los estudios NASCET y ECST se excluyeron a pacientes de alto riesgo con enfermedades graves de corazón, pulmones o riñones); las cifras institucionales de morbilidad y mortalidad operatoria, la fecha de la cirugía en relación de los síntomas y otros factores. Un metaanálisis reciente de los datos de los estudios NASCET y ECST señaló que la endarterectomía tiene mayores beneficios si se realiza en las siguientes dos semanas de haber iniciado los síntomas. Como aspecto adicional, el beneficio es más notable en personas mayores de 75 años y al parecer es mayor en los varones que en las mujeres.

En resumen, en el paciente con múltiples factores de riesgo de ateroesclerosis, isquemia hemisférica sintomática, estenosis apretada de la arteria carótida interna y un índice institucional de morbilidad y mortalidad perioperatoria menor de 6%, se debe realizar una endarterectomía. Sin embargo, si el índice de accidente cerebrovascular perioperatorio es mayor de 6%, los beneficios de la cirugía son dudosos.

Las indicaciones del tratamiento quirúrgico de la *enfermedad asintomática de la carótida* han sido esclarecidas por los resultados del *Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study* (ACAS) y el *Asymptomatic Carotid Surgery Trial* (ACST). En el primer estudio se asignaron de forma aleatoria a personas asintomáticas con estenosis de 60% o mayor, para recibir tratamiento médico a base de ácido acetilsalicílico o la misma terapia médica y además endarterectomía carotídea. En el grupo quirúrgico surgió el riesgo quinquenal de accidente ipsolateral (y cualquier accidente perioperatorio o muerte) de 5.1% en comparación con el riesgo en el grupo médico que fue de 11%. Los datos anteriores demuestran una disminución de 53% en el riesgo *relativo*, pero la disminución del riesgo *absoluto* es sólo de 5.9% a los cinco años o 1.2% anual (cuadro 364-4). Prácticamente la mitad de los accidentes cerebrovasculares del grupo quirúrgico fueron causados por angiogramas preoperatorios. Datos recientes del ACST, realizado en 3 120 pacientes asintomáticos con asignación aleatoria para ser sometidos a endarterectomía o terapia médica con estenosis de la carótida mayor de 60% muestran que el riesgo quinquenal de accidente cerebrovascular del grupo quirúrgico (incluido el accidente perioperatorio o la muerte) fue de 6.4%, en comparación con 11.8% en el grupo sometido a tratamiento médico (disminución de riesgo relativo de 46% y de riesgo absoluto, 5.4%).

En los estudios ACAS y ACST, el índice de complicaciones perioperatorias fue mayor en mujeres y ello quizá anula cualquier beneficio en la disminución quinquenal del riesgo de accidente cerebrovascular. Es posible que con la vigilancia a plazo más largo surja un beneficio neto en ellas. En la actualidad la práctica de endarterectomía carotídea en mujeres asintomáticas es un punto particularmente controvertido.

En resumen, la evolución natural de la estenosis asintomática tiene un índice de accidentes cerebrovasculares de casi 2% anual, en tanto que el individuo sintomático tiene un riesgo anual de 13%. Todavía no se sabe si la revascularización carotídea es recomendable en el individuo asintomático y la decisión depende de factores numerosos como las preferencias individuales, la edad del paciente y la presencia de otras enfermedades concomitantes. En el paciente con estenosis carotídea asintomática se recomienda utilizar las medidas médicas destinadas a reducir los factores de riesgo de ateroesclerosis, por ejemplo, estatinas y ácido acetilsalicílico. Al igual que en la fibrilación auricular, es indispensable orientar al paciente sobre los accidentes isquémicos para poder revisar su tratamiento en caso de presentar síntomas.

TERAPIA ENDOVASCULAR. La angioplastia con balón, combinada con la colocación de endoprótesis, es un procedimiento que se utiliza cada vez con mayor frecuencia para recanalizar arterias carótidas estenóticas y conservar su luz permeable. Estas técnicas permiten tratar la estenosis no sólo en la bifurcación carotídea sino también cerca de la base del cráneo y en los segmentos intracraneales. En el estudio SAPPHIRE (*Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy*) se asignó de forma aleatoria a enfermos de alto riesgo (definidos como aquellos que tenían coronariopatía o neumopatía clínicamente importante, oclusión de la carótida contralateral, nueva estenosis después de una endarterectomía, parálisis del nervio laríngeo contralateral, haber sido sometidos a cirugía radical de cuello o radiación y tener más de 80 años), con estenosis carotídea sintomática mayor de 50% o estenosis asintomática mayor de 80%, para que se les colocara una endoprótesis con un dispositivo para protección de émbolos distales o realizar una endarterectomía. El riesgo de muerte, accidente cerebrovascular o infarto del miocardio en término de 30 días y de accidente ipsolateral en un año, fue de 12.2% en el grupo al que se colocó la endoprótesis y 20.1% en el grupo sometido a endarterectomía ($p = 0.055$) y ello sugirió que la endoprótesis, como mínimo, es

similar a la endarterectomía como opción terapéutica en este grupo de enfermos con elevado riesgo quirúrgico. Sin embargo, los resultados con las dos intervenciones quizá no sean mejores que dejar sin tratamiento las estenosis carotídeas, particularmente en personas asintomáticas y gran parte del beneficio observado en el grupo al que se colocó la endoprótesis provino de disminución en la frecuencia de MI antes y después del procedimiento. Están en marcha estudios multicéntricos que comparan la colocación de endoprótesis con la endarterectomía en sujetos de menor riesgo que en la población estudiada previamente en los estudios NASCET, ECST, ACAS y ACST (véase antes en este capítulo).

CORTOCIRCUITOS QUIRÚRGICOS. La cirugía de derivación extracraneal/intracraneal (EC-IC) no ha sido eficaz contra las estenosis ateroescleróticas no accesibles por la endarterectomía carotídea habitual. Sin embargo, está en marcha un estudio para valorar si los individuos con menor riego cerebral, basado en los datos de la tomografía de emisión positrónica (*positron emission tomography*, PET) se beneficiarán de la derivación extracraneal/intracraneal.

OTRAS CAUSAS DE ACCIDENTE EMBÓLICO ARTERIOARTERIAL. La *ateroesclerosis intracraneal* provoca accidentes cerebrovasculares por un mecanismo embólico o por trombosis de un vaso enfermo y es más frecuente en las personas de ascendencia asiática y afroamericana. El estudio WASID (*Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease*) se asignó en forma aleatoria a pacientes con estenosis sintomática (50 a 99%) de un gran vaso intracraneal, para recibir dosis elevadas de ácido acetilsalicílico (1 300 mg/día) o warfarina (buscando como meta un índice internacional normalizado [*international normalized ratio*, INR]) entre 2.0 y 3.0 y que tuvieran un desenlace combinado de accidente isquémico, hemorragia cerebral o fallecimiento por alguna causa vascular distinta de accidente cerebrovascular. El estudio fue interrumpido en forma temprana por mayores riesgos vinculados a la anticoagulación con warfarina. Con una vigilancia media de 1.8 años se observó el desenlace primario en 22.1% del grupo que recibió ácido acetilsalicílico y en 21.8% del que recibió warfarina. El fallecimiento por todas las causas se identificó en 4.3% del grupo que recibió ácido acetilsalicílico y en 9.7% del grupo en que se usó warfarina; 3.2% de los pacientes que recibieron ácido acetilsalicílico presentaron hemorragias importantes, en comparación con 8.3% de los sujetos que ingirieron warfarina.

Ante la evolución natural grave de la ateroesclerosis intracraneal sintomática (en el grupo del ácido acetilsalicílico del estudio WASID, 15% de los enfermos presentaron un accidente cerebrovascular en término de los primeros 12 meses, a pesar de las medidas médicas intensivas actuales), algunos centros tratan las lesiones sintomáticas con angioplastia intracraneal y colocación de endoprótesis. Esta intervención no ha sido comparada con las medidas médicas para evitar el accidente en esta población de pacientes, pero es posible que en el futuro cercano se lleven a la práctica investigaciones en humanos. Tampoco se sabe si la derivación por EC-IC u otros procedimientos en los vasos extracraneales que llevan sangre a las arterias piales, sea de utilidad.

La *disección* de la carótida interna, las arterias vertebrales o incluso de los vasos ubicados más allá del círculo de Willis constituye una causa frecuente de accidente embólico en las personas jóvenes (menores de 60 años de edad). Esta disección suele ser dolorosa y se manifiesta varias horas o días antes del accidente. La disección de los vasos extracraneales rara vez causa hemorragia gracias a su capa adventicia tan resistente. Las disecciones intracraneales, por otra parte, originan en ocasiones una hemorragia subaracnoidea ya que la adventicia de los vasos intracraneales es delgada y facilita la formación de seudoaneurismas, que obligan a corregirlos en forma quirúrgica para evitar que se rompan de nuevo. Un aspecto controvertido es tratar los seudoaneurismas asintomáticos, después de una disección. La causa de la disección a menudo se desconoce y las recurrencias son ocasionales. Algunas enfermedades vinculadas con la disección son la enfermedad de Ehlers-Danlos tipo IV, el síndrome de Marfan, la necrosis quística de la capa media y la displasia fibromuscular. Los traumatismos (por lo general un accidente automovilístico o una lesión deportiva) causan en ocasiones disecciones de las arterias carótidas y vertebrales. La terapia manual de la columna se ha vinculado de manera independiente con disección de las arterias vertebrales y accidente cerebrovascular. Muchos de los casos de disección se resuelven de manera espontánea y es raro observar accidentes cerebrovasculares o TIA después de dos semanas. No se han realizado estudios comparativos de anticoagulantes y antiplaquetarios, pero muchos médicos administran los primeros durante tres a seis meses y luego cambian durante seis a nueve meses a antiplaquetarios una vez que el vaso se ha recanalizado.

Accidente de vasos pequeños. El término *infarto lagunar* se refiere a la necrosis residual después de una oclusión aterotrombótica o lipohialinótica de una arteria de calibre pequeño (30 a 300 μm) en el encéfalo. El término *accidente de vasos pequeños* se refiere a la oclusión de las arterias penetrantes pequeñas y en la actualidad es el término que se prefiere. Los accidentes de este tipo comprenden alrededor de 20% de todos los accidentes cerebrovasculares.

ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS. El tronco de la arteria cerebral media, las arterias que integran el polígono de Willis (segmento A1, arterias comunicantes anterior y posterior y segmento P1) y las arterias basilares y vertebrales emiten ramas de 30 a 300 μm que penetran en la sustancia profunda gris y blanca del cerebro o el tallo encefálico (**fig. 364-4**). Cada una de las ramas de menor calibre se puede ocluir por aterotrombosis en su origen o por engrosamiento

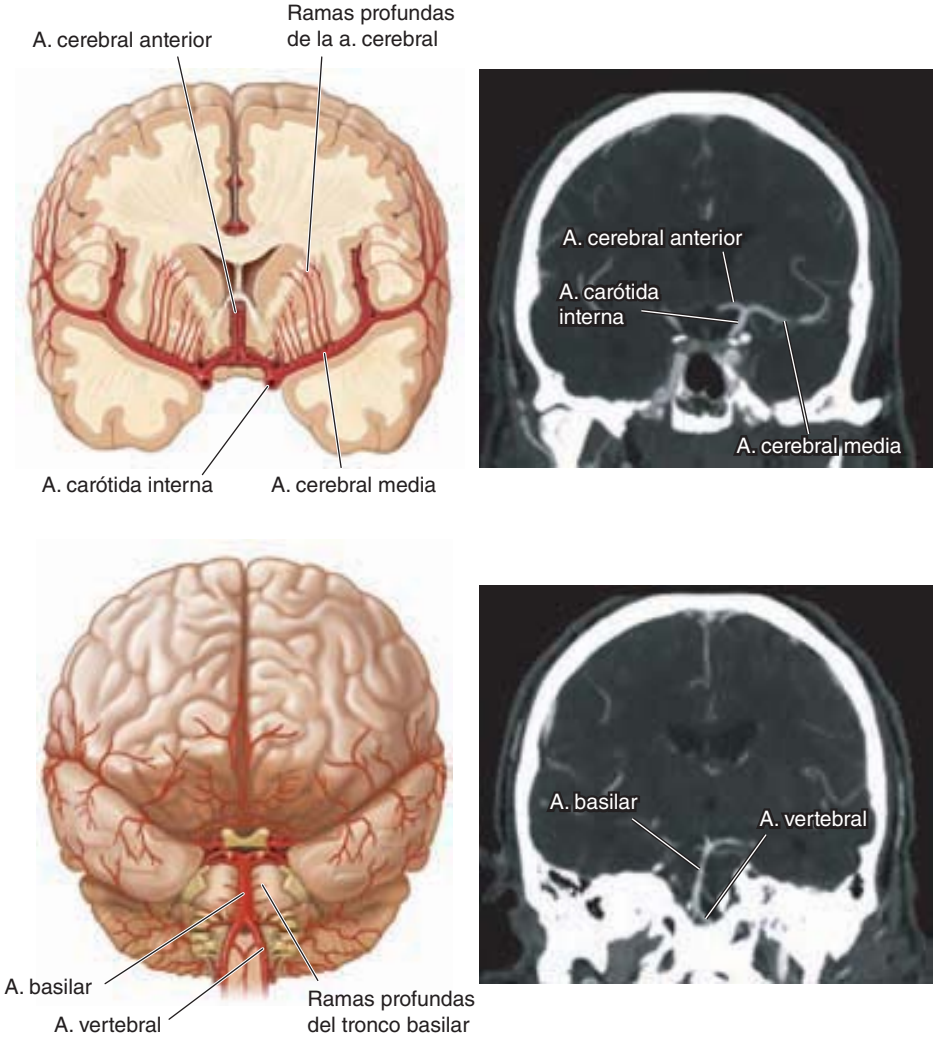

FIGURA 364-4. Esquemas y angiogramas por CT reformateados en el corte coronal que ilustran arterias perforantes profundas que intervienen en accidentes de vasos pequeños. En la circulación anterior, las arterias perforantes pequeñas llamadas lenticuloestriadas provienen de la porción proximal de las arterias cerebrales anterior y media, llevan sangre a estructuras subcorticales profundas (***esquema e imagen superiores***). En la circulación posterior, arterias similares nacen directamente de la arteria vertebral y del tronco basilar para llevar sangre al tallo encefálico (***esquema e imagen inferiores***). La oclusión de una sola arteria perforante origina una zona circunscrita de infarto (en el lenguaje histopatológico recibe el nombre de "laguna"). Estos vasos son demasiado finos como para ser visualizados en la angiografía por tomografía computadorizada.

lipohialinótico. La trombosis de estos vasos origina infartos pequeños conocidos como *lagunas* (del latín *lacuna*, o "cúmulo" de líquido detectado en la necropsia). Su diámetro varía entre 3 mm y 2 cm. Los principales factores de riesgo son la hipertensión y el envejecimiento.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS. Los *síndromes lagunares* más frecuentes son: 1) *hemiparesia motora pura* con infarto en el brazo posterior de la cápsula interna o la base de la protuberancia; casi siempre se extiende hasta la cara, los brazos y las piernas; 2) *accidente sensitivo puro* por un infarto en la porción ventrolateral del tálamo; 3) *hemiparesia atáxica* por infarto en la porción ventral de la protuberancia o en la cápsula interna, y 4) *disartria y torpeza de la mano* o el brazo por infarto en la porción ventral de la protuberancia o en la rodilla de la cápsula interna.

Los síntomas transitorios (TIA de vasos pequeños) presagian en ocasiones un infarto de vasos pequeños; aparecen varias veces al día y duran sólo unos minutos. La recuperación de un infarto de vasos pequeños comienza en horas o días y concluye en varias semanas o meses; no obstante, en algunos casos originan incapacidad permanente. El tratamiento antitrombótico combinado no suele prevenir los accidentes vasculares en las "lagunas fluctuantes".

Algunos accidentes cerebrovasculares que se originan en un vaso grande (por trombosis o embolia) se manifiestan al principio en forma de síndrome lagunar con infarto de vasos pequeños. Por lo tanto, es importante buscar el origen embólico (carótidas y corazón) al examinar a estos pacientes. La prevención secundaria del accidente lagunar entraña modificar varios factores de riesgo, específicamente reducir la presión arterial (consúltese "Prevención primaria y secundaria de infarto cerebral y TIA", más adelante en este capítulo).

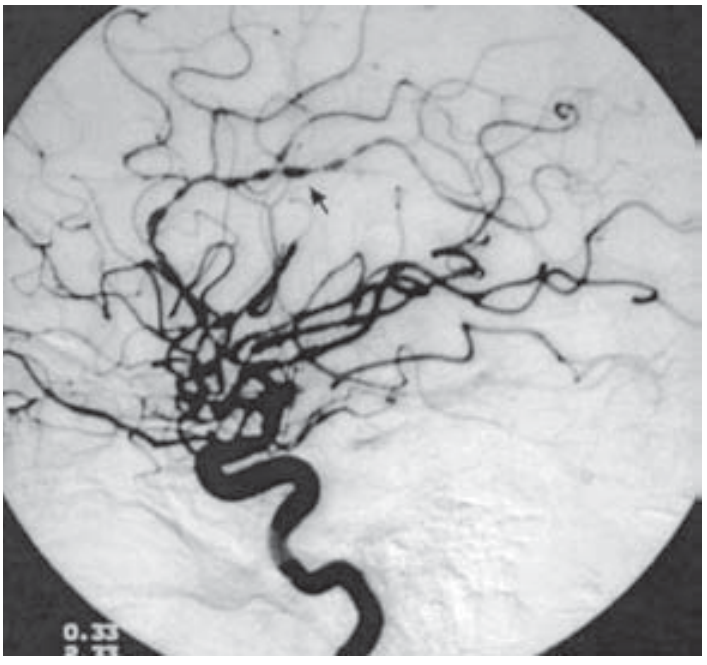

FIGURA 364-5. Angiograma cerebral de un varón de 32 años con vasculitis del sistema nervioso central. Se observa como dato impresionante las "cuentas" (*flechas*) típicas de esta enfermedad.

CAUSAS MENOS FRECUENTES DE INFARTO CEREBRAL

(Cuadro 364-2.) Los *estados de hipercoagulación* (cap. 59) aumentan el riesgo de padecer una trombosis venosa y por tanto pueden producir una trombosis de los senos venosos. La deficiencia de proteína S y la homocisteinemia también originan trombosis arteriales. El lupus eritematoso generalizado con endocarditis de Libman-Sacks provoca en ocasiones una embolia cerebral. Estas enfermedades se superponen con el síndrome antifosfolípido, que suele requerir de anticoagulantes permanentes para evitar nuevos accidentes.

La *trombosis venosa de los senos* lateral o sagital o la trombosis de las pequeñas venas corticales es una complicación del embarazo o puerperio, sepsis, infecciones intracraneales (meningitis) y deshidratación. Es más frecuente en los pacientes con una trombofilia confirmada en el laboratorio (cuadro 364-2) como policitemia, drepanocitosis, deficiencia de proteína C o de proteína S, mutación del factor V de Leiden (resistencia a la proteína C activada), deficiencia de antitrombina III, homocisteinemia y mutación G20210 de la protrombina. Las mujeres que toman anticonceptivos orales y poseen la mutación G20210 tienen un alto riesgo de sufrir una trombosis venosa. Estas pacientes manifiestan cefalea, signos neurológicos focales (sobre todo paraparesia) y convulsiones. La CT a menudo es normal, a menos que se haya producido una hemorragia venosa intracraneal, pero la venografía por MRI o la arteriografía convencional por rayos X permiten ver fácilmente la oclusión del seno venoso. Si la trombosis de los senos venosos es más grave se acompaña de signos de hipertensión intracraneal y coma. La heparina intravenosa, a pesar de la presencia de hemorragia intracraneal, reduce la morbilidad y mortalidad y el pronóstico a largo plazo es bueno. La heparina impide que la trombosis avance y reduce la hipertensión venosa y la isquemia. Dependiendo de la resolución del coágulo del seno venoso y mientras no se detecta un estado de hipercoagulación subyacente, muchos médicos administran warfarina sódica durante tres a seis meses y después la sustituyen por ácido acetilsalicílico. Los anticoagulantes se prolongan indefinidamente en caso de trombofilia.

La *anemia drepanocítica* (enfermedad SS) es una causa frecuente de accidente cerebrovascular en niños. Un subgrupo de portadores homocigotos de esta mutación de la hemoglobina presentan el accidente en la niñez, situación que puede ser prevista por la cuantificación del flujo sanguíneo de alta velocidad dentro de la MCA por medio de ecosonografía Doppler transcraneal. En caso de identificar una gran velocidad de flujo en los niños, la exanguinotransfusión agresiva reduce de manera importante el riesgo de accidente cerebrovascular y si se interrumpe aumenta nuevamente el problema, de manera proporcional al aumento de la velocidad de flujo de la arteria cerebral media.

La *displasia fibromuscular* afecta a las arterias cervicales y predomina en mujeres. Las arterias carótidas o vertebrales adquieren aspecto de rosario, con estenosis múltiples que alternan con dilataciones segmentarias. La oclusión suele ser incompleta. Por lo general es asintomática, pero en ocasiones se acompaña de un soplo audible, un TIA o un infarto cerebral. Es frecuente la afección de las arterias renales y puede originar hipertensión. La causa y la evolución natural de la displasia fibromuscular se desconocen (cap. 243). El TIA o el infarto cerebral se manifiesta únicamente cuando la estenosis es muy apretada. Los anticoagulantes y los antiplaquetarios tienen buenos resultados en algunos casos.

La *arteritis de la temporal* (*arteritis de células gigantes*) (cap. 319) es una enfermedad casi exclusiva de los ancianos donde el sistema de la carótida externa, en concreto las arterias temporales, se convierten en el asiento de una inflamación granulomatosa subaguda con células gigantes. La oclusión de las ramas coroideas posteriores de la arteria oftálmica produce ceguera en uno o en ambos ojos, que se puede evitar con corticoesteroides. Rara vez es causa de infarto cerebral, pues la arteria carótida interna no se suele inflamar. La arteritis idiopática de células gigantes afecta a los grandes vasos que se originan en el cayado aórtico (*arteritis de Takayasu*) y puede, en raras ocasiones, producir trombosis carotídea o vertebral. Esta arteritis es rara en el hemisferio occidental.

La *arteritis necrosante o granulomatosa* ocurre de forma aislada o acompañada de una poliarteritis nudosa generalizada o de una granulomatosis de Wegener; afecta a las pequeñas ramas distales (<2 mm de diámetro) de las principales arterias intracraneales y origina pequeños infartos isquémicos en el cerebro, el nervio óptico y la médula espinal. El líquido cefalorraquídeo (LCR) exhibe pleocitosis y el contenido de proteínas es elevado. La *vasculitis primaria del sistema nervioso central* es rara; por lo general afecta vasos pequeños o de mediano calibre, sin vasculitis generalizada manifiesta. Por lo general se necesita de una biopsia encefálica o angiografía habitual de alta resolución para corroborar el diagnóstico **(fig. 364-5)**. En el diagnóstico diferencial se consideran infección (tuberculosa o micótica), ateroesclerosis, émbolos, conjuntivopatías, sarcoidosis, linfoma angiocéntrico, meningitis carcinomatosa, vasoespasmo o problemas vinculados con fármacos y drogas. En algunas ocasiones aparece el problema en el posparto y cede por sí solo. Las personas con cualquier forma de vasculitis muestran desde el inicio una progresión insidiosa con una combinación de infartos en las sustancias blanca y gris, cefalea notable y deterioro cognitivo. Por lo general se necesita la inmunosupresión agresiva con glucocorticoides y a menudo con ciclofosfamida para detener la evolución; es esencial antes de usar la inmunosupresión, un estudio minucioso en busca de causas infecciosas como la tuberculosis. Dependiendo de la duración de la enfermedad, muchos enfermos tienen una recuperación excelente.

Algunos *fármacos*, en concreto las anfetaminas y quizá la cocaína, provocan accidentes cerebrovasculares secundarios a la hipertensión y vasculitis medicamentosas. Al parecer, el tratamiento más adecuado es la abstinencia, pues no existen datos que avalen algún tratamiento. La fenilpropanolamina ha sido vinculada con la hemorragia intracraneal al igual que la cocaína, quizá

por una vasculitis medicamentosa. La meningitis bacteriana, tuberculosa o sifilítica también originan en ocasiones una arteritis.

La *enfermedad de moyamoya* es un padecimiento de tipo oclusivo, poco conocido, que afecta a las grandes arterias intracraneales, sobre todo a la porción distal de la arteria carótida interna y al tronco de las arterias cerebrales media y anterior. No se acompaña de inflamación vascular. Las arterias lenticuloestriadas tienen una circulación colateral abundante alrededor de la lesión oclusiva, que en la arteriografía convencional por rayos X produce la imagen de "volutas de humo" ("moyamoya" en japonés). También se forman anastomosis transdurales, a modo de colaterales, entre las ramas superficiales corticales de las arterias meníngeas y las arterias del cuero cabelludo. Esta enfermedad predomina en niños o adultos jóvenes asiáticos, pero el inicio suele ser idéntico en los adultos con ateroesclerosis, en particular relacionada con diabetes. La causa de la variedad infantil se desconoce. Los anticoagulantes son peligrosos por la posibilidad de provocar hemorragias subaracnoideas a causa de la rotura de los vasos anastomóticos transdurales. La rotura de las arterias lenticuloestriadas dilatadas produce una hemorragia parenquimatosa y la oclusión progresiva de las grandes arterias superficiales origina infartos en el territorio de las grandes arterias. La derivación de las arterias carótidas extracraneales hacia las arterias de la duramadre o las arterias cerebrales medias evita el infarto y la hemorragia cerebrales.

La *leucoencefalopatía posterior reversible* se manifiesta en los traumatismos craneoencefálicos, migraña, uso de simpaticomiméticos, eclampsia y durante el puerperio. Su origen se desconoce, pero probablemente participan la vasoconstricción amplia segmentaria cerebral y edema cerebral. Estos pacientes se quejan de cefalea y manifiestan síntomas y signos neurológicos fluctuantes, en particular de la esfera visual. En algunas ocasiones aparece como paso siguiente infarto cerebral, pero de manera típica, los signos clínicos e imagenológicos sugieren reversión completa de la isquemia. La angiografía convencional es el único método para corroborar el diagnóstico, pero los signos en la MRI son característicos.

La *leucoariosis* o *enfermedad de la sustancia blanca periventricular* es el resultado de múltiples infartos de vasos pequeños dentro de la sustancia blanca subcortical. Se le identifica fácilmente en la CT o MRI en lesiones de la sustancia blanca que rodea los ventrículos y dentro de la corona radiada. También se observan a menudo zonas de infarto lagunar. La base fisiopatológica de la enfermedad es la lipohialinosis de arterias perforantes pequeñas dentro de la sustancia blanca, quizá producto de la hipertensión crónica. Las personas con afección de la sustancia blanca periventricular pueden mostrar un síndrome de demencia subcortical, dependiendo de la magnitud del infarto de este tejido.

La *CADASIL* (arteriopatía dominante autosómica cerebral con infartos subcorticales y leucoencefalopatía [*cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy*]) es un trastorno hereditario cuyo inicio incluye accidentes de vasos pequeños, demencia progresiva y cambios extensos y simétricos de la sustancia blanca visualizados por la MRI. En promedio, 40% de los pacientes tienen migraña con aura que se suele manifestar como deficiencias motoras o sensitivas transitorias. El problema comienza entre el cuarto o el quinto decenio de la vida. Este trastorno autonómico dominante es causado por algunas mutaciones en Notch-3, miembro de la familia génica muy conservada que se caracteriza por repeticiones del factor de crecimiento epidérmico en su dominio extracelular. Otros síntomas monogénicos de enfermedad isquémica son la arteriopatía recesiva autosómica cerebral con infartos subcorticales y leucoencefalopatía (*cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy*, CARASIL), endoteliopatía hereditaria, retinopatía, nefropatía y accidente cerebrovascular (*hereditary endotheliopathy, retinopathy, nephropathy, and stroke,* HERNS). La enfermedad de Fabry también origina arteriopatía de grandes vasos e infartos de vasos pequeños por un mecanismo no identificado.

ATAQUES ISQUÉMICOS TRANSITORIOS (TIA)

Los TIA son episodios de enfermedad cerebrovascular sintomática que duran poco tiempo; la definición convencional de duración es menor de 24 h, pero muchos TIA duran menos de 1 h. Las causas de los ataques son similares a las de otros accidentes cerebrovasculares, pero ya que el TIA constituye en ocasiones el signo premonitorio de un accidente, es un factor de riesgo importante que se debe estudiar por separado. Los TIA son consecuencia de una embolia encefálica o una trombosis de un vaso intracraneal. En el caso de TIA, el vaso ocluido se recanaliza y la función neurológica se restaura. Sin embargo, entre 15 y 50% de los TIA se acompaña de infartos cerebrales a pesar de la ausencia de signos y síntomas neurológicos. Las definiciones nuevas de TIA colocan a las personas con infarto reciente, en la categoría de enfermedad isquémica y no en la de TIA, independientemente de la duración de los síntomas, pero la mayor parte de los estudios han utilizado la definición "cronológica" habitual.

Además de los síndromes de accidente cerebrovascular que comentaremos, se debe prestar atención especial al síntoma específico de TIA. La *amaurosis fugaz* o ceguera monocular transitoria es consecuencia del alojamiento de émbolos en la arteria central de la retina en un ojo; indica que la causa es una estenosis carotídea o un problema local de la arteria oftálmica.

El riesgo de accidente cerebrovascular después de un TIA es de casi 10 a 15% en los primeros tres meses y la mayor parte de los episodios se manifiestan durante los primeros dos días. Por lo tanto, está justificada la evaluación y el tratamiento urgentes. Las causas del accidente cerebrovascular y del TIA son idénticas, de manera que su evaluación debe ser similar (figs. 364-1 y 364-3). La mejoría característica del TIA constituye una contraindicación para usar trombolíticos. Sin embargo, debido al riesgo elevado de un nuevo accidente cerebrovascular en los primeros días después del TIA, la oportunidad de administrar con mayor frecuencia y rapidez rtPA en caso de surgir el accidente, probablemente justifica la hospitalización de muchos enfermos. No se ha estudiado de manera específica después del TIA la terapia antiplaquetaria inmediata, pero posiblemente sea eficaz y recomendable. Tampoco se han hecho estudios a gran escala que valoren la anticoagulación inmediata después del TIA, situación en que el riesgo de hemorragia pudiera ser menor que el de otras formas de enfermedad vascular.

FACTORES DE RIESGO DEL ACCIDENTE ISQUÉMICO TRANSITORIO Y TIA

La mejor estrategia para reducir los estragos del accidente cerebrovascular es identificar y controlar los factores de riesgo modificables, lo que permite reducir considerablemente el número de estos accidentes (cuadro 364-4).

PREVENCIÓN PRIMARIA Y SECUNDARIA DE INFARTO CEREBRAL Y TIA

Principios generales. Actualmente existen métodos médicos y quirúrgicos, además de medidas para modificar el estilo de vida, con el fin de prevenir los accidentes cerebrovasculares. Algunos se pueden aplicar en grandes poblaciones puesto que son efectivos, baratos y su riesgo es mínimo. Otras medidas son caras y conllevan riesgos considerables, pero son útiles en determinados pacientes de alto riesgo.

La valoración del *perfil clínico de riesgo* de un paciente ayuda a definir el tipo de tratamiento preventivo que se le puede ofrecer. Además de los factores de riesgo conocidos para el accidente isquémico, ciertas características clínicas incrementan también el riesgo de padecerlo (cuadro 364-4).

Factores de riesgo de ateroesclerosis. En el capítulo 235 se describe la relación entre una serie de factores y el riesgo de padecer ateroesclerosis. Algunos de los factores comprobados o probables para sufrir un accidente isquémico, en gran medida por su relación con la ateroesclerosis, son envejecimiento, antecedente familiar de un accidente trombótico, diabetes mellitus, hipertensión, tabaquismo, hipercolesterolemia (especialmente la concentración reducida de lipoproteína de alta densidad, *high-density lipoprotein*, HDL), concentración elevada de lipoproteína de baja densidad (*low-density lipoprotein*, LDL) o ambas y otros factores más. El riesgo de que repita el accidente cerebrovascular es mucho mayor en caso de un accidente o TIA previo. Varios trastornos cardiacos predisponen al accidente cerebrovascular, como la fibrilación auricular y el infarto reciente del miocardio. Los anticonceptivos orales aumentan el riesgo de padecer accidentes vasculares, al igual que algunos estados de hipercoagulación hereditarios o adquiridos. La hipertensión constituye uno de los factores de riesgo más significativos y, en términos generales, se debe tratar. La enfermedad cerebrovascular diagnosticada no impide el tratamiento para lograr la normotensión. Asimismo, se han definido con toda claridad los beneficios del tratamiento antihipertensivo en los ancianos. Al parecer, la reducción de la presión arterial por debajo de las cifras que se consideran tradicionalmente como hipertensión, reduce todavía más el riesgo de padecer un accidente cerebrovascular. Los informes que apoyan el empleo de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los bloqueadores de los receptores de angiotensina son especialmente valiosos.

Los resultados de algunas investigaciones han confirmado que las estatinas reducen el riesgo de padecer un accidente cerebrovascular incluso en las personas sin LDL elevadas o HDL reducidas. Los datos publicados del estudio SPARCL (*Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels*) señalaron beneficios en la disminución secundaria de accidentes vasculares, en pacientes con accidente o TIA reciente a quienes se administraron 80 mg de atorvastatina/día. Se están realizando algunos estudios específicos sobre la prevención de un segundo accidente cerebrovascular, aunque los resultados en

los individuos con factores de riesgo cardiovascular o dislipidemia son alentadores, ya que se ha observado una reducción de 16 a 30% en el riesgo relativo de estos accidentes. Por lo tanto, es importante considerar la posibilidad de administrar alguna estatina en todo paciente con un accidente isquémico previo. Además, los fumadores deben suspender su hábito tabáquico (cap. 390). No se sabe si el control más estricto de la glucemia en diabéticos reduce el riesgo de accidente vascular, pero son eficaces los estatínicos, un control más intensivo de la presión arterial y el uso de pioglitazona (agonista del proliferador de peroxisoma activado por el receptor gamma).

Antiplaquetarios. Los *antiagregantes plaquetarios* previenen los episodios aterotrombóticos, como el TIA y el infarto cerebral, al inhibir la formación de agregados plaquetarios intraarteriales. Estos cúmulos se forman en las arterias enfermas, inducen la formación de trombos y obstruyen la arteria o se embolizan hacia la circulación distal. El ácido acetilsalicílico, el clopidogrel y el ácido acetilsalicílico con dipiridamol de liberación prolongada son los fármacos antiplaquetarios que más se utilizan. La ticlopidina casi no se utiliza por sus efectos adversos.

El ácido acetilsalicílico es el antiplaquetario más estudiado. Esta sustancia acetila a la ciclooxigenasa plaquetaria, inhibiendo de manera irreversible la formación de tromboxano A_2 plaquetario, que es una prostaglandina que agrega trombocitos y es vasoconstrictora. Este efecto es permanente y dura los ocho días de vida de una plaqueta. Paradójicamente, el ácido acetilsalicílico también inhibe en las células endoteliales la formación de prostaciclina, que es una prostaglandina antiagregante y vasodilatadora. Este efecto es transitorio; tan pronto como el ácido acetilsalicílico desaparece de la sangre las células endoteliales nucleadas vuelven a producir prostaciclina. El ácido acetilsalicílico en dosis reducidas, administrada una vez al día, inhibe la formación de tromboxano A_2 en las plaquetas sin inhibir la producción de prostaciclina. No se ha corroborado que las dosis elevadas de ácido acetilsalicílico sean más eficaces que las bajas y por lo general se recomiendan, para evitar los accidentes vasculares, entre 50 y 325 mg de ácido acetilsalicílico al día.

La ticlopidina y el clopidogrel bloquean al receptor del difosfato de adenosina (*adenosine diphosphate*, ADP) en las plaquetas, evitando así la secuencia que origina la activación del receptor de la glucoproteína IIb/IIIa, que provoca la unión del fibrinógeno a la plaqueta y la consiguiente agregación plaquetaria. La ticlopidina es más eficaz que el ácido acetilsalicílico. Sin embargo, tiene la desventaja de producir diarrea, exantema, algunos casos de neutropenia y púrpura trombocitopénica trombótica. El clopidogrel no origina reacciones adversas importantes. Sin embargo, los resultados del estudio CAPRIE (*Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events*) gracias al cual la FDA aprobó su aplicación, demostraron que su eficacia es ligeramente mayor que la del ácido acetilsalicílico en cuanto a reducir el riesgo de padecer accidentes cerebrovasculares. El estudio MATCH (*Management of Atherothrombosis with Clopidogrel in High-Risk Patients*) fue una investigación multicéntrica grande, aleatorizada, doblemente ciega en que se comparó la combinación de clopidogrel y ácido acetilsalicílico con sólo clopidogrel para la prevención secundaria de TIA o accidente vascular. En él, no se identificó diferencia alguna en la prevención de TIA o accidente vascular con la combinación estudiada, pero sí hubo un incremento pequeño aunque significativo de complicaciones hemorrágicas mayores (3% en comparación con 1%). En el estudio CHARISMA (*Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance*) que incluyó un subgrupo de enfermos con accidente o TIA previo, con otros grupos de alto riesgo por problemas cardiovasculares agudos, no se obtuvo beneficio de la combinación de clopidogrel y ácido acetilsalicílico en comparación con el ácido acetilsalicílico solo. Por esto, para evitar los accidentes vasculares no se recomienda la combinación de clopidogrel y ácido acetilsalicílico. Sin embargo, estas investigaciones no reclutaron enfermos inmediatamente después del accidente vascular ni del TIA y los beneficios del tratamiento combinado fueron mayores en personas tratadas en fechas más tempranas, así que es posible que en el periodo agudo se obtengan beneficios de la combinación de los dos fármacos. Están en marcha estudios para esclarecer este problema.

El dipiridamol es un antiplaquetario que actúa inhibiendo la captación de adenosina en varios tipos de células, entre ellas las del endotelio vascular. La adenosina acumulada actúa como inhibidor de la agregación. Cuando menos parcialmente, gracias al efecto sobre las fosfodiesterasas plaquetarias y de la pared vascular, el dipiridamol refuerza también el efecto antiagregante de la prostaciclina y el óxido nítrico que produce el endotelio. El dipiridamol actúa inhibiendo a la fosfodiesterasa plaquetaria, que participa en la degradación del monofosfato de adenosina (*adenosine monophosphate*, AMP). El incremento ulterior del AMP cíclico inhibe la agregación de las plaquetas. El dipiridamol se absorbe en forma irregular dependiendo del pH gástrico, pero en las nuevas presentaciones se combinan 200 mg de dipiridamol de liberación prolongada, con 25 mg de ácido acetilsalicílico y la biodisponibilidad después de su ingestión es mejor. Esta combinación farmacológica se estudió en dos investigaciones. En el *European Stroke Prevention Study* (ESPS) II existió eficacia con 50 mg de ácido acetilsalicílico/día y dipiridamol de liberación prolongada para evitar el accidente vascular y hubo una disminución significativamente mayor del riesgo cuando se combinaron los dos fármacos. Los datos del ESPRIT (*European/Australasian Stroke Prevention in Reversible Ischaemia Trial*) confirmaron los resultados de ESPS-II. El segundo estudio fue abierto y académico con asignación aleatoria de 2 739 individuos con accidente vascular o TIA tratados con ácido acetilsalicílico solo o combinado con 200 mg de dipiridamol dos veces al día. Los resultados finales primarios fueron la combinación de fallecimiento por todas las causas vasculares, accidente no letal, MI no letal, o una complicación hemorrágica mayor. Después de 3.5 años de vigilancia, 13% de las personas que recibían ácido acetilsalicílico y dipiridamol y 16% que recibían ácido acetilsalicílico solo (índice de riesgo 0.80, CI de 95%, 0.66 a 0.98) alcanzaron la meta primaria. En el metaanálisis de todos los datos obtenidos con dipiridamol para la prevención de accidentes secundarios, se identificó una relación global de riesgo para el "conjunto" de muerte de origen vascular, accidente vascular o MI, de 0.82 (CI de 95%, 0.74 a 0.91). La principal reacción adversa del fármaco fue la cefalea. Se ha aprobado en Estados Unidos para evitar el accidente vascular una cápsula con la combinación de dipiridamol de liberación prolongada y ácido acetilsalicílico.

En varios estudios clínicos de gran escala se ha demostrado claramente que la mayor parte de los antiplaquetarios reduce el riesgo de padecer trastornos vasculares aterotrombóticos (accidente isquémico, infarto del miocardio y muerte por cualquier causa vascular). La reducción global *relativa* del riesgo de padecer un accidente cerebrovascular no mortal es de 25 a 30% y de cualquier trastorno vascular es de 25%. La reducción *absoluta* varía considerablemente según el riesgo de cada paciente. Los que tienen un riesgo bajo de padecer un accidente cerebrovascular parecen presentar la misma reducción relativa, pero su riesgo puede ser tan bajo que el "beneficio" sea insignificante. Por otra parte, alguien con un riesgo de sufrir procesos vasculares de 10 a 15% por año puede reducir el riesgo situándolo entre 7.5 y 11 por ciento.

El ácido acetilsalicílico es barato, se puede administrar en dosis bajas y se puede recomendar a todos los adultos para prevenir tanto los accidentes cerebrovasculares como el infarto del miocardio. Sin embargo, produce efectos secundarios como malestar epigástrico, úlcera gástrica y hemorragia digestiva. La hemorragia gástrica puede ser asintomática o poner en riesgo la vida. En consecuencia, no sería prudente aconsejar a todas las personas en el tercero o cuarto decenio de la vida que tomen ácido acetilsalicílico de forma regular, puesto que el riesgo de sufrir un accidente cerebrovascular aterotrombótico es reducido y mucho menor que el riesgo de los efectos secundarios. Por el contrario, todo paciente que haya sufrido un accidente cerebrovascular aterotrombótico o TIA y que no tenga alguna contraindicación, debe tomar algún antiplaquetario en forma regular ya que el riesgo anual medio de padecer otro accidente cerebrovascular es de 8 a 10% y otro pequeño porcentaje tendrá un infarto de miocardio o morirá por una causa vascular. En este contexto, los posibles beneficios superan con mucho a los riesgos del tratamiento.

La selección del antiplaquetario y su dosis deberán equilibrar el riesgo de sufrir un accidente cerebrovascular, el beneficio esperado y los riesgos y costos del tratamiento. Sin embargo, no existen datos definitivos y las opiniones son variables. Muchos expertos consideran que el ácido acetilsalicílico en dosis reducida (30 a 75 mg/día) y elevada (650 a 1 300 mg/día) es igual de eficaz. Hay quienes defienden las dosis muy bajas para evitar efectos adversos, pero también hay quienes argumentan que las dosis muy altas aseguran el máximo beneficio. La mayoría de los médicos en Estados Unidos recomiendan 81 a 325 mg/día, mientras que en Europa se prescribe con más frecuencia entre 50 y 100 mg/día. De igual modo, la elección entre ácido acetilsalicílico, clopidogrel o dipiridamol con ácido acetilsalicílico debe considerar el hecho de que esta última combinación es más eficaz que el ácido acetilsalicílico, pero su costo es superior y es probable que ello afecte el cumplimiento a largo plazo del paciente.

Tratamiento anticoagulante y embolia cerebral. En varios estudios clínicos se ha demostrado que la anticoagulación (INR entre 2 y 3) en los pacientes con fibrilación auricular crónica no valvular (no reumática) evita la embolia cerebral y constituye un tratamiento seguro. En la prevención primaria y en los pacientes que ya han sufrido un infarto cerebral o TIA, la anticoagulación con warfarina reduce el riesgo 67% y claramente compensa el índice de 1% anual de complicaciones hemorrágicas graves.

La decisión de emplear anticoagulantes en la prevención primaria depende principalmente de los factores de riesgo (cuadro 364-3). La presencia de cualquier factor de riesgo inclina la balanza a favor de la anticoagulación.

El índice anual de accidentes cerebrovasculares en los pacientes con cardiopatía reumática sin tratamiento es muy elevado, de manera que no existen estudios clínicos doble ciego sobre la profilaxis primaria de los accidentes cerebrovasculares. Estos pacientes generalmente se anticoagulan de forma permanente.

La anticoagulación también reduce el riesgo de embolia cerebral en los pacientes con un infarto agudo del miocardio. La mayoría de los médicos recomiendan anticoagular durante tres meses cuando existe infarto de cara anterior con onda Q, disfunción ventricular izquierda, insuficiencia cardiaca congestiva, trombosis mural o fibrilación auricular. Si persiste la fibrilación auricular hay que mantener la anticoagulación con warfarina. En la actualidad se está estudiando el uso de warfarina en los pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva.

El accidente vascular secundario a tromboembolia constituye una de las complicaciones más graves de la colocación de una prótesis valvular cardiaca. La intensidad del tratamiento con anticoagulantes, antiplaquetarios o ambos depende del tipo de prótesis valvular y el sitio en que se colocó. La *Seventh American College of Chest Physicians Conference on Antithrombotic Therapy for Valvular Heart Disease* publicó en 2004 las directrices siguientes: 1) en el caso de válvulas bicúspides St. Jude Medical en posición aórtica, warfarina a largo plazo con un INR de 2.5 (límites 2.0 a 3.0); 2) en caso de válvulas discales inclinadas y mecánicas bicúspides en posición mitral, warfarina a largo plazo con INR de 3.0 (límites 2.5 a 3.5); 3) en el caso de esfera y jaula o válvulas de disco en jaula, warfarina a largo plazo con INR de 3.0 (límites, 2.5 a 3.5), en combinación con ácido acetilsalicílico (75 a 100 mg/día); 4) en el caso de válvulas bioprotésicas, anticoagulación con warfarina con INR de 2.5, durante tres meses, seguida de ácido acetilsalicílico solo por largo tiempo (75 a 100 mg/día), en el supuesto de que no exista antecedente de fibrilación auricular.

Cuando no es posible eliminar el origen de los émbolos, casi siempre es preciso prolongar indefinidamente la anticoagulación. Muchos neurólogos recomiendan combinar antiplaquetarios con anticoagulantes en aquellos pacientes en los que ha "fallado" la anticoagulación (es decir, que han sufrido otro infarto cerebral o TIA).

Terapia anticoagulante y accidente cerebrovascular no cardiógeno. Los datos existentes no confirman la utilidad de la warfarina usada por largo tiempo para evitar el accidente aterotrombótico, causado por enfermedad cerebrovascular intracraneal o extracraneal. En el estudio WARSS (*Warfarin-Aspirin Reinfarction Stroke Study*) no se detectó beneficio de la warfarina sódica (INR, 1.4 a 2.8) en comparación con el ácido acetilsalicílico a dosis de 325 mg, para la prevención secundaria del accidente vascular, pero se detectó una tasa levemente mayor de hemorragia en el grupo que recibió warfarina. Un estudio europeo reciente confirmó este hallazgo. La investigación WASID (véase antes en este capítulo) no demostró beneficio de la warfarina (INR, 2 a 3) en comparación con el ácido acetilsalicílico, en personas con ateroesclerosis intracraneal sintomática y también se detectó una tasa mayor de complicaciones hemorrágicas.

Otras causas de accidente cerebrovascular • ***ATEROESCLEROSIS CAROTÍDEA.*** En el caso de ateroesclerosis carotídea sintomática es preferible recurrir a la reparación quirúrgica o endovascular en lugar del tratamiento médico (véase la sección anterior). En estos pacientes no se han comparado directamente los anticoagulantes con los antiplaquetarios.

TROMBOSIS DEL SENO DURAL. Todavía no existen informes suficientes apoyando la administración breve de anticoagulantes, independientemente de la presencia de hemorragia intracraneal, en los infartos venosos después de una trombosis del seno.

SÍNDROMES "APOPLÉTICOS"

El interrogatorio detallado y la exploración neurológica minuciosa permiten ubicar la región de la disfunción cerebral; si esta zona corresponde a la distribución de una arteria específica es posible reducir el número de causas posibles del síndrome. Esto resulta especialmente importante cuando la sintomatología inicial es de TIA y la exploración física es normal. Por ejemplo, si la persona pierde el habla y muestra hemianopsia homónima derecha, se buscarán causas de embolia de la arteria cerebral media izquierda. Si en este paciente se identifica estenosis aislada de la carótida interna derecha que sugiere estenosis carotídea asintomática, se deben buscar otras causas del accidente vascular.

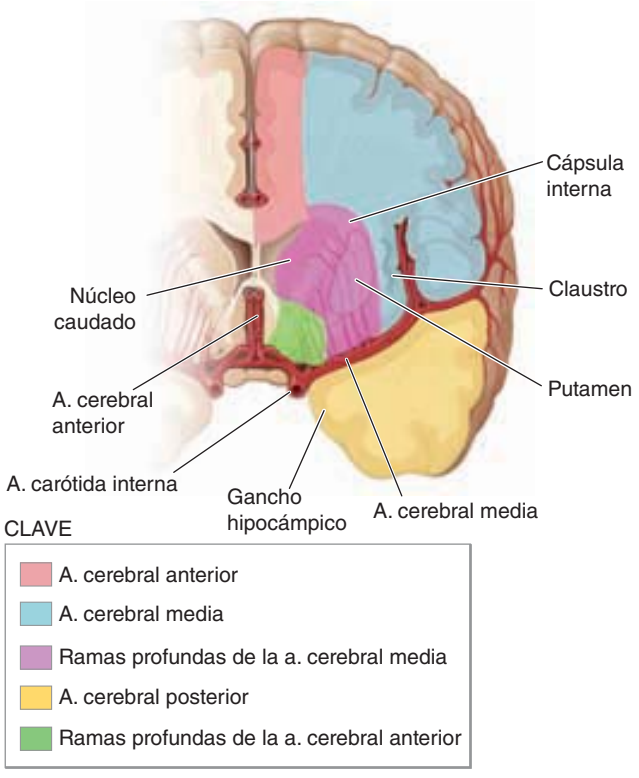

FIGURA 364-6. Esquema de un hemisferio cerebral en el corte coronal en el que se identifican los territorios de los grandes vasos cerebrales que provienen de las arterias carótidas internas.

En las secciones siguientes se describen los hallazgos clínicos de la isquemia cerebral en el territorio de los vasos cerebrales señalados en las figuras 364-4 y 364-6 a 364-14. Los síndromes "apopléticos" se dividen en: 1) accidente de un vaso grande dentro de la circulación anterior; 2) accidente de un vaso grande dentro de la circulación posterior, y 3) accidente de vasos pequeños en cualquiera de estos lechos vasculares.

Accidente dentro de la circulación anterior. La arteria carótida interna y sus ramas irrigan la porción anterior en el encéfalo. Cualquiera de estos vasos se puede obstruir por una lesión intrínseca (ateroesclerosis o disección) o por émbolo proveniente de un origen distal, como ya se describió anteriormente. La oclusión de cada vaso intracraneal mayor genera manifestaciones clínicas distintas.

ARTERIA CEREBRAL MEDIA. La obstrucción de la porción proximal de la arteria cerebral media (MCA) o de alguna de sus ramas principales suele ser producida por un trombo (arterioarterial, cardiaco o de origen desconocido) y no por aterotrombosis intracraneal. Esta lesión envía émbolos distales hacia el territorio de la arteria cerebral media y con menor frecuencia, origina TIA por una circulación reducida. La formación de colaterales a través de los vasos leptomeníngeos impide que la estenosis de la MCA se acompañe de síntomas.

Las ramas corticales de la arteria cerebral media (MCA) irrigan la superficie lateral del hemisferio cerebral, con excepción de: 1) el polo frontal y una franja que discurre a lo largo del borde superointerno del lóbulo frontal y que está irrigada por la arteria cerebral anterior y 2) las circunvoluciones temporales inferiores y del polo occipital, que reciben su irrigación de la arteria cerebral posterior (figs. 364-6 a 364-9).

La porción proximal de la MCA (segmento M1) da origen a ramas penetrantes (denominadas arterias *lenticuloestriadas*) que irrigan el putamen, el globo pálido externo, el brazo posterior de la cápsula interna, la corona radiada adyacente y la mayor parte del núcleo caudado (fig. 364-6). En la mayoría de los pacientes la arteria cerebral media se divide en una rama *superior* y otra *inferior* (ramas M2) a nivel de la cisura de Silvio. Las ramas del segmento inferior irrigan la corteza parietal inferior y la temporal inferior, mientras que las ramas procedentes del segmento superior irrigan la corteza frontal y la parietal superior (fig. 364-7).

Si se ocluye totalmente la MCA a nivel de su origen (bloqueando tanto sus ramas penetrantes como corticales) y las colaterales distales son insuficientes, la sintomatología resultante se caracteriza por hemiplejía, hemianestesia y hemianopsia homónima contralaterales acompañadas durante un día o dos de

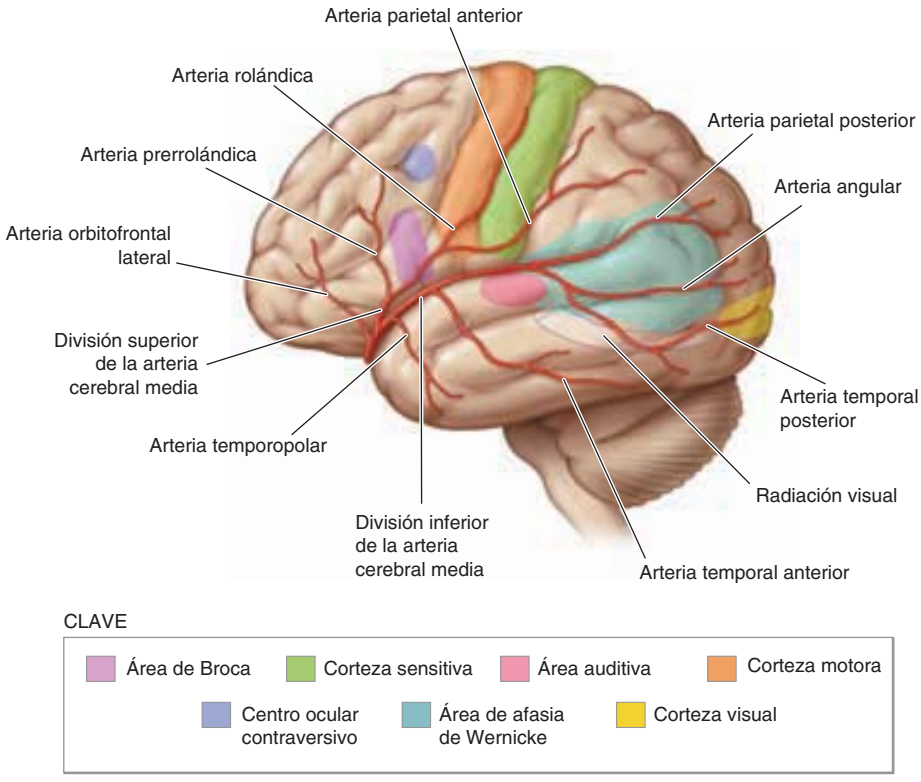

FIGURA 364-7. Esquema de la cara lateral de un hemisferio cerebral en el que se muestran las ramas y territorios de distribución de la arteria cerebral media y las principales áreas de localización cerebral. Obsérvese cómo la arteria cerebral media se bifurca en una división superior y otra inferior.

Signos y síntomas: *estructuras afectadas*

Parálisis de la cara, extremidad superior e inferior contralaterales; afección sensitiva en la misma área (dolorosa, táctil, vibratoria, posicional, discriminación entre dos puntos, estereognosia, localización táctil, barognosia, dermografismo): *área motora somática de la cara y la extremidad superior y fibras que proceden del área de la extremidad inferior y descienden hacia la corona radiada y el sistema sensitivo somático correspondiente*

Afasia motora: *área motora del lenguaje en el hemisferio dominante*

Afasia central, agnosia verbal, anomia, jergafasia, agrafia sensorial, acalculia, alexia, agnosia de los dedos, confusión izquierda-derecha (las cuatro últimas constituyen el síndrome de Gerstmann): *área del lenguaje suprasilviana central y corteza parietooccipital del hemisferio dominante*

Afasia de conducción: *área del lenguaje central (opérculo parietal)*

Apractognosia del hemisferio no dominante (amorfosíntesis), anosognosia, hemiasomatognosia, indiferencia por la mitad del cuerpo, agnosia de la mitad izquierda del espacio externo, "apraxia" de construcción, distorsión de las coordenadas visuales, localización inadecuada en el hemicampo, alteración de la capacidad para medir distancias, lectura de arriba a abajo, ilusiones visuales (p. ej., puede parecer que otra persona camina por encima de una mesa): *lóbulo parietal no dominante (área que se corresponde en el hemisferio dominante con el área del lenguaje); la pérdida de memoria topográfica se suele deber a una lesión del hemisferio no dominante y sólo en raras ocasiones al dominante*

Hemianopsia homónima (generalmente cuadrantanopsia homónima inferior): *radiación óptica en la profundidad de la segunda circunvolución temporal*

Parálisis de la mirada conjugada hacia el lado opuesto: *campo contraversivo frontal o sus fibras de proyección*

desviación de la mirada de preferencia hacia el lado ipsolateral. También hay disartria por la debilidad de músculos faciales. Cuando se lesiona el hemisferio dominante aparece además afasia global y cuando se lesiona el hemisferio no dominante se produce anosognosia, apraxia constructiva e indiferencia por la mitad contralateral del cuerpo (cap. 27).

Los síndromes por obstrucción completa del territorio de la MCA ocurren cuando un émbolo ocluye el tronco de la arteria. Los síndromes por obstrucción parcial de la MCA quizá son el resultado de la circulación cortical colateral y las diferentes configuraciones arteriales. Otra causa es el émbolo que penetra en la porción proximal de la MCA sin ocluirla por completo y que obstruye las ramas distales de la MCA o que se lisa y desplaza en dirección distal.

Los síndromes por obstrucción parcial son producidos por la oclusión embólica de una sola rama y se manifiestan por pérdida de la fuerza de la mano o de la mano y el brazo (síndrome braquial) o bien por debilidad facial con afasia no fluida (motora de Broca) (cap. 27) con o sin pérdida de la fuerza del brazo (síndrome opercular frontal). La combinación de alteración sensitiva, pérdida de la fuerza y afasia motora sugiere el alojamiento de un émbolo en la porción proximal de la división superior con infarto de grandes zonas de la corteza de los lóbulos frontal y parietal (fig. 364-7). En el caso de afasia fluida (de Wernicke) sin pérdida de la fuerza, lo más probable es que se haya obstruido la división inferior de la MCA que irriga la parte posterior (corteza temporal) del hemisferio dominante. Algunas de las características más importantes de este tipo de afasia son la jergafasia y la incapacidad para comprender el lenguaje escrito y hablado, acompañados frecuentemente de cuadrantanopsia homónima superior contralateral. La presencia de indiferencia por el lado derecho del cuerpo o agnosia espacial sin pérdida de la fuerza indica obstrucción de la división inferior de la MCA del hemisferio no dominante.

La oclusión de la arteria lenticuloestriada origina un accidente cerebrovascular de vasos pequeños (lagunar) dentro de la cápsula interna (fig. 364-6); ello origina sintomatología de accidente cerebrovascular motor puro o sensorimotor contralateral a la lesión. La isquemia en la rodilla de la cápsula interna origina principalmente debilidad de los músculos faciales seguidos de los músculos del brazo y por último de los de la pierna, conforme la isquemia se desplaza en sentido posterior dentro de la cápsula. En otros casos se acompaña de ataxia de la mano contralateral y disartria (torpeza en los movimientos, síndrome lagunar de disartria). El infarto lagunar del globo pálido y el putamen a menudo se acompaña de pocos signos clínicos, pero se han señalado casos de parkinsonismo y hemibalismo.

ARTERIA CEREBRAL ANTERIOR. La arteria cerebral anterior se divide en dos segmentos: el polígono de Willis precomunicante (A1) o troncal, que comunica a la carótida interna con la arteria comunicante anterior y el segmento poscomunicante (A2), distal a la arteria comunicante anterior (figs. 364-4, 364-6 y **364-8**). Del segmento A1 de la arteria cerebral anterior nacen varias ramas penetrantes profundas que irrigan el brazo anterior de la cápsula interna, la sustancia perforada anterior, la amígdala, la porción anterior de hipotálamo y la porción inferior de la cabeza del núcleo caudado (fig. 364-6).

La obstrucción de la porción proximal de la arteria cerebral anterior suele ser bastante bien tolerada gracias a la formación de vasos colaterales que provienen de la arteria comunicante anterior, la MCA y la PCA. La oclusión de un solo segmento A2 produce los síntomas contralaterales que se describen en la figura 364-8. Si ambos segmentos A2 se originan en un solo tronco de la cerebral anterior (atresia del segmento A1 contralateral) la obstrucción lesiona a ambos hemisferios y se manifiesta por abulia pronunciada (retraso en las respuestas verbales y motoras) y signos piramidales bilaterales con paraparesia e incontinencia urinaria.

ARTERIA COROIDEA ANTERIOR. Esta arteria nace de la carótida interna e irriga el brazo posterior de la cápsula interna y la sustancia blanca posterolateral a ella, a través de la cual pasan algunas de las fibras geniculocalcarinas **(fig. 364-9)**. El síndrome clínico de obstrucción completa de la arteria coroidea anterior consta de hemiplejía contralateral, hemianestesia (hipoestesia) y hemianopsia homónima. Sin embargo, puesto que este territorio también está irrigado por arterias penetrantes procedentes de la porción proximal de la cerebral media, de la comunicante posterior y de las arterias coroideas posteriores, la deficiencia neurológica en ocasiones es mínima y los pacientes se recuperan bastante bien. Los accidentes en la arteria coroidea anterior son por lo general consecuencia de una trombosis local y este vaso es particularmente propenso a la oclusión yatrógena durante la colocación quirúrgica de clips en los aneurismas que nacen de la carótida interna.

ARTERIA CARÓTIDA INTERNA. La sintomatología de la oclusión de la arteria carótida interna varía según la causa de la isquemia: propagación de un trombo, una embolia o flujo reducido. Por lo general se lesiona la corteza del territorio irrigado por la arteria cerebral media (MCA). Cuando el polígono de Willis se

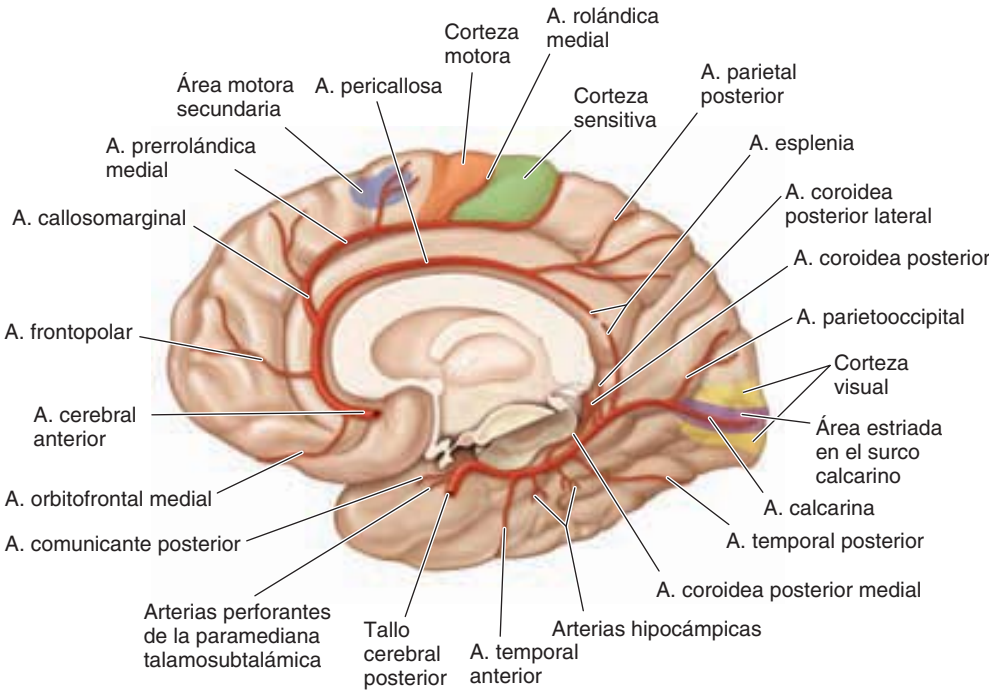

FIGURA 364-8. Esquema de la cara medial de un hemisferio cerebral en el que se muestran las ramas y territorios de distribución de la arteria cerebral anterior y las principales áreas de localización cerebral.

Signos y síntomas: *estructuras afectadas*

Parálisis de la extremidad inferior y del pie contralaterales: *área motora de la extremidad inferior*

Un grado menor de paresia de la extremidad superior contralateral: *área cortical de la extremidad superior o fibras que descienden hacia la corona radiada*

Deficiencia sensitiva cortical en los dedos del pie, pie y pierna: *área sensitiva del pie y de la pierna*

Incontinencia urinaria: *área sensitivomotora del lóbulo paracentral*

Reflejo de presión palmar contralateral, reflejo de succión, "gegenhalten" (rigidez paratónica): *superficie interna de la parte posterior del lóbulo frontal; al igual al área motora suplementaria*

Abulia (mutismo acinético), enlentecimiento, retraso, interrupciones intermitentes, falta de espontaneidad, emisión de suspiros, distracción refleja con imágenes o sonidos: *localización dudosa, probablemente en la circunvolución del cuerpo calloso y en la parte inferointerna de los lóbulos frontal, parietal y temporal*

Alteración de la marcha y de la bipedestación (apraxia de la marcha): *corteza frontal cerca del área motora de la pierna*

Dispraxia de las extremidades izquierdas, afasia táctil en las extremidades izquierdas: *cuerpo calloso*

encuentra libre, la obstrucción suele ser asintomática. Si el trombo se propaga desde la arteria carótida interna hacia la arteria cerebral media, o la emboliza, los síntomas resultantes son similares a los de la obstrucción proximal de la MCA (véase anteriormente en este capítulo). En ocasiones se forma un infarto masivo de la sustancia blanca profunda y la superficie cortical. Cuando en la parte más distal de la arteria carótida se obstruyen simultáneamente los orígenes de las arterias cerebral anterior (ACA) y media, la sintomatología resultante se caracteriza por abulia o estupor con hemiplejía, hemianestesia y afasia o anosognosia. Si la arteria cerebral posterior (PCA) nace de la carótida interna (fenómeno poco frecuente denominado *arteria cerebral posterior fetal*), también se obstruye y origina los síntomas que corresponden a su territorio periférico (figs. 364-8 y 364-9).

Además de irrigar el cerebro ipsolateral, la arteria carótida interna nutre al nervio óptico y la retina a través de la arteria oftálmica. Cerca de 25% de los casos de obstrucción sintomática de la carótida interna se acompaña de episodios recurrentes de ceguera monocular transitoria (amaurosis fugaz) anunciando el problema. Los pacientes refieren una sombra que cubre de arriba a abajo o de abajo a arriba el campo visual. Otros se quejan de visión borrosa en el ojo afectado o pérdida de la mitad superior o inferior del campo visual. En la mayoría de los casos estos síntomas duran unos cuantos minutos. En algunos casos raros la isquemia o infarto de la arteria oftálmica o las arterias centrales de la retina aparece al mismo tiempo que un TIA o infarto cerebral.

En presencia de una estenosis apretada se ausculta un soplo carotídeo prolongado de tono alto que se desvanece con la diástole. A medida que la estenosis se acentúa y el flujo distal disminuye, el soplo se debilita y desaparece cuando la oclusión es ya inminente.

ARTERIA CARÓTIDA COMÚN. Todos los síntomas y signos neurológicos que acompañan a la oclusión de la arteria carótida interna aparecen también en la oclusión de la arteria carótida común. En la arteritis de Takayasu algunas veces la obstrucción es bilateral al formarse en el origen de ambas arterias carótidas comunes (cap. 319).

Infarto en el territorio de la circulación posterior. La circulación posterior está formada por las dos arterias vertebrales, la arteria basilar y las dos arterias cerebrales posteriores. Ambas arterias vertebrales se unen para formar la arteria basilar a nivel de la unión bulboprotuberancial. En la fosa interpeduncular la arteria basilar se divide formando dos arterias cerebrales posteriores (figs. 364-4, 364-8 y 364-9). Cada una de estas arterias principales da lugar a ramas circunferenciales largas y cortas y a pequeñas ramas penetrantes profundas que irrigan al cerebelo, bulbo raquídeo, protuberancia, mesencéfalo, subtálamo, tálamo, hipocampo y la cara interna de los lóbulos temporal y occipital. La oclusión de cada uno de estos vasos produce un síndrome clínico distinto.

ARTERIA CEREBRAL POSTERIOR. En 75% de los casos, ambas arterias cerebrales posteriores nacen de la bifurcación de la arteria basilar; en 20%, una nace de la carótida interna ipsolateral a través de la arteria comunicante posterior y en 5% ambas proceden de la carótida interna ipsolateral (figs. 364-8 y 364-9). En estos casos existe atresia del segmento precomunicante, o P1, de la verdadera arteria cerebral posterior.

Los síndromes de la arteria cerebral posterior (PCA) por lo general son consecuencia de la formación de ateromas o émbolos que se alojan en la porción más alta del tronco basilar; la disección de las arterias vertebrales y la displasia fibromuscular también son causas de obstrucción de la arteria comunicante posterior.

La obstrucción de la PCA origina dos síndromes clínicos: 1) *síndrome de P1*: signos del mesencéfalo, zonas subtalámica y talámica que provienen de la obstrucción del segmento P1 proximal de la PCA o de sus ramas penetrantes (talamogeniculada, de Percheron y arterias coroideas posteriores) y 2) *síndrome de P2*: signos de los lóbulos temporal y occipital (corteza) por oclusión del segmento P2 en sentido distal a la unión de la PCA con la arteria comunicante posterior.

Síndromes de P1. El infarto suele ocurrir en el subtálamo ipsolateral y porción medial del tálamo, así como en el pedúnculo cerebral ipsolateral y el mesencéfalo (figs. 364-9 y 364-14). El resultado es una parálisis del motor ocular común (tercer par) con ataxia contralateral (síndrome de Claude) o hemiplejía contralateral (síndrome de Weber). La presencia de ataxia indica que existe una lesión del núcleo rojo o del fascículo dentado rubrotalámico; la hemiplejía se ubica en el pedúnculo cerebral (fig. 364-14). En caso de lesión del núcleo subtalámico aparece hemibalismo contralateral. La oclusión de la arteria de Percheron origina paresia de la mirada ascendente, somnolencia y a veces abulia. La sintomatología inicial del infarto extenso del mesencéfalo y el subtálamo por la oclusión proximal y bilateral de la PCA se caracteriza por coma, pupilas no reactivas, signos piramidales bilaterales y rigidez de descerebración.

La oclusión de las ramas penetrantes de las arterias talámica y talamogeniculada origina síndromes talámicos y talamocapsulares lagunares menos extensos. El *síndrome talámico de Déjerine-Roussy* consiste de pérdida hemisensitiva contralateral, seguida de dolor intenso de naturaleza lacerante o urente en las zonas afectadas. Es un cuadro persistente y casi no mejora con los analgésicos. Los anticonvulsivos (carbamazepina y gabapentina) en ocasiones tienen buenos resultados, al igual que los antidepresivos tricíclicos.

Síndromes de P2. (Véanse también las figs. 364-8 y 364-9.) La oclusión de la porción distal de la PCA origina un infarto de la porción medial y occipital

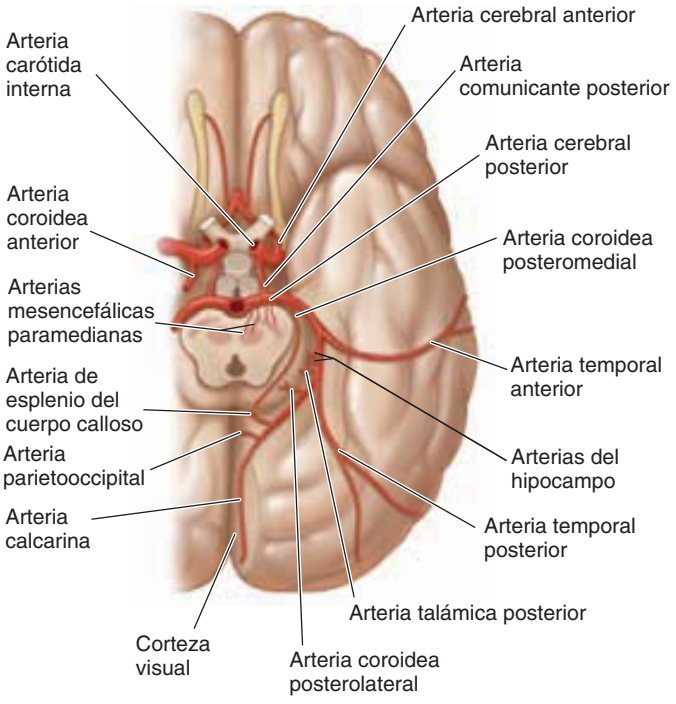

FIGURA 364-9. Cara inferior del cerebro que muestra las ramas y distribución de la arteria cerebral posterior y las principales estructuras anatómicas relacionadas.

Signos y síntomas: *estructuras afectadas*

Territorio periférico (véase también la fig. 364-12). Hemianopsia homónima (generalmente cuadrantanopsia superior): *corteza calcarina o radiación óptica próxima*. Hemianopsia homónima bilateral, ceguera cortical, conciencia o negación de la ceguera; nominación de objetos por el tacto, acromatopsia (ceguera para el color), incapacidad para ver movimientos en vaivén, incapacidad para percibir objetos que no estén localizados en el centro del campo visual, apraxia de los movimientos oculares, incapacidad para contar o enumerar objetos, tendencia a chocar con objetos que el paciente ve y trata de evitar: *lóbulo occipital bilateral con posible afección del lóbulo parietal*. Dislexia verbal sin agrafia, anomia para los colores: *lesión calcarina y parte posterior del cuerpo calloso del hemisferio dominante*. Alteración de la memoria: *lesión hipocámpica bilateral o sólo en el lado dominante*. Desorientación topográfica y prosopagnosia: *generalmente con lesiones de la corteza calcarina y la circunvolución lingual del hemisferio no dominante*. Simultagnosia, indiferencia por el hemicampo visual: *corteza visual dominante, hemisferio contralateral*. Alucinaciones visuales no estructuradas, alucinosis peduncular, metamorfopsia, teleopsia, extensión visual ilusoria, palinopsia, distorsión de los contornos, fotofobia central: *corteza calcarina*. Alucinaciones complejas: *generalmente hemisferio no dominante*.

Territorio central. Síndrome talámico: pérdida de sensibilidad (todas las modalidades), dolor y disestesias espontáneos, coreoatetosis, temblor intencional, espasmos de la mano, hemiparesia leve: *núcleo posteroventral del tálamo; afección del núcleo subtalámico adyacente o de sus vías aferentes*. Síndrome talamoperforante: ataxia cerebelosa cruzada con parálisis ipsolateral del III par (síndrome de Claude): *haz dentotalámico y III par correspondiente*. Síndrome de Weber: parálisis del tercer par y hemiplejía contralateral: *III par craneal y pedúnculo cerebral*. Hemiplejía contralateral: *pedúnculo cerebral*. Parálisis o paresia de los movimientos oculares verticales, desviación oblicua, respuestas pupilares lentas a la luz, miosis y ptosis leves (se puede asociar nistagmo de retracción y "cansancio" de los párpados): *fibras supranucleares para el III par, núcleo intersticial de Cajal, núcleo de Darkschewitsch y comisura posterior*. Temblor contralateral rítmico, atáxico y de acción; temblor rítmico postural o "de mantenimiento" (temblor rubrico): *haz dentatotalámico*.

de los lóbulos temporales. Se acompaña de hemianopsia homónima contralateral sin lesión macular. Algunas veces sólo se altera el cuadrante superior del campo visual. En ausencia de lesión en las áreas de asociación visual con infarto de la corteza calcarina, la persona quizá se percate de los defectos visuales. El infarto de la porción medial del lóbulo temporal y el hipocampo origina alteraciones inmediatas de la memoria, especialmente cuando se ubica en el hemisferio dominante. Esta anormalidad suele desaparecer puesto que la memoria posee representación en ambos hemisferios. En caso de lesión del hemisferio dominante y extensión del infarto hasta abarcar al rodete del cuerpo calloso, la persona manifiesta alexia sin agrafia. Esta situación se acompaña en ocasiones de agnosia visual (respecto a caras), objetos, símbolos matemáticos y colores y anomia con errores parafásicos (afasia amnésica), incluso sin lesión del cuerpo calloso. La oclusión de la arteria cerebral posterior origina *alucinosis peduncular* (alucinaciones visuales con escenas y objetos de colores brillantes).

El infarto bilateral en la porción distal de la PCA origina ceguera cortical (ceguera conservando la reacción fotomotora pupilar). La persona no se percata de su ceguera e incluso la niega (*síndrome de Anton*). En otros casos persisten pequeños segmentos del campo visual y el paciente manifiesta visión fluctuante conforme capta las imágenes en las zonas indemnes. En raras ocasiones se pierde sólo la visión periférica y se conserva la visión central, llamada visión de "túnel". Las lesiones bilaterales del área de asociación visual originan el *síndrome de Balint*, donde se altera el reconocimiento visual sistematizado del entorno (cap. 27); este síndrome suele ser consecuencia de infartos por hipoperfusión de las "zonas limítrofes" entre los territorios de las arterias cerebrales posterior y media en su segmento distal, como sucede después de un paro cardiaco. Estos pacientes manifiestan persistencia de la imagen visual durante varios minutos a pesar de desviar la mirada hacia otro sitio (*palinopia*) o incapacidad de sintetizar la imagen completa (*asimultanagnosia*). La oclusión embólica de la porción superior del tronco basilar da origen a los mismos síntomas del accidente del territorio central o periférico o únicamente a algunos de ellos. El signo distintivo es la aparición repentina de signos bilaterales como ptosis, anisocoria o ausencia de la reacción fotomotora y somnolencia.

ARTERIAS VERTEBRAL Y CEREBELOSA POSTEROINFERIOR. La arteria vertebral, que tiene su origen en la arteria innominada en el lado derecho y en la arteria subclavia en el lado izquierdo, se divide en cuatro segmentos anatómicos. El primero (V1) se extiende desde su origen hasta su entrada en el sexto o quinto agujero transverso vertebral. El segundo (V2) atraviesa los agujeros vertebrales desde C6 hasta C2. El tercero (V3) atraviesa el agujero transverso del atlas y discurre alrededor de su arco hasta cruzar la duramadre a nivel del agujero occipital. El cuarto segmento (V4) tiene un trayecto ascendente hasta que se une con la otra arteria vertebral para formar la arteria basilar; sólo el cuarto segmento origina ramas que irrigan el tronco encefálico y el cerebelo. La arteria cerebelosa posteroinferior (*posterior inferior cerebellar artery*, PICA) irriga en su segmento proximal la cara lateral del bulbo raquídeo y con sus ramas distales, la cara inferior del cerebelo.

Las lesiones aterotrombóticas se suelen establecer en los segmentos V1 y V4 de la arteria cerebral. El primer segmento se obstruye en ocasiones a nivel de su origen, enviando embolias hacia la circulación posterior. Sin embargo, casi siempre basta la irrigación colateral procedente de la arteria vertebral contralateral o de las arterias cervical, tirocervical u occipital ascendentes para prevenir los TIA o accidentes cerebrovasculares por hipoperfusión. En caso de atresia de una de las arterias vertebrales y una lesión aterotrombótica en el origen de la otra, no es suficiente la circulación colateral, que a menudo consta incluso de un flujo retrógrado proveniente de la arteria basilar (figs. 364-4 y 364-9). En este contexto la hipoperfusión origina un TIA, que se caracteriza por síncope, vértigo y hemiplejía alterna; esta situación también favorece la aparición de trombosis. La ateromatosis de la porción distal del cuarto segmento de la arteria vertebral facilita la formación de trombos que se manifiestan en forma de embolia o por su propagación, como trombosis de la arteria basilar. La estenosis del segmento proximal al origen de la arteria cerebelosa posteroinferior pone en riesgo al bulbo raquídeo y la superficie posteroinferior del cerebelo.

En caso de obstrucción de la arteria subclavia en la zona proximal al origen de la arteria vertebral, el flujo de la arteria vertebral ipsolateral se invierte. El ejercicio del brazo ipsolateral incrementa la demanda de irrigación vertebral, provocando un TIA en la circulación posterior, o "robo de la subclavia".

La ateromatosis es rara en el segundo y tercer segmentos de la arteria vertebral, pero esta región puede sufrir disección, displasia fibromuscular y, en ocasiones, compresión por los vértices de los osteofitos situados dentro del agujero vertebral.

La oclusión embólica y la trombosis del segmento V4 originan isquemia de la porción lateral del bulbo. Recibe el nombre de síndrome bulbar lateral y se caracteriza por vértigo, falta de sensibilidad de la mitad ipsolateral de la cara y las extremidades contralaterales, diplopía, disfonía, disartria, disfagia y síndrome de Horner ipsolateral también llamado *síndrome lateral medular* (*o de Wallenberg*) **(fig. 364-10)**. Muchos casos son consecuencia de la oclusión de la arteria vertebral ipsolateral, pero en otros también participa la obstrucción de la PICA. La oclusión de las ramas penetrantes bulbares de la arteria vertebral o de la PICA origina síndromes parciales. *Sin embargo, la hemiparesia no es un signo de oclusión de la arteria vertebral y la cuadriparesia puede ser consecuencia de oclusión de la arteria espinal anterior.*

En raras ocasiones surge un *síndrome bulbar medial* por infarto de la pirámide del bulbo y hemiparesia contralateral de brazos y piernas, sin alteracio-

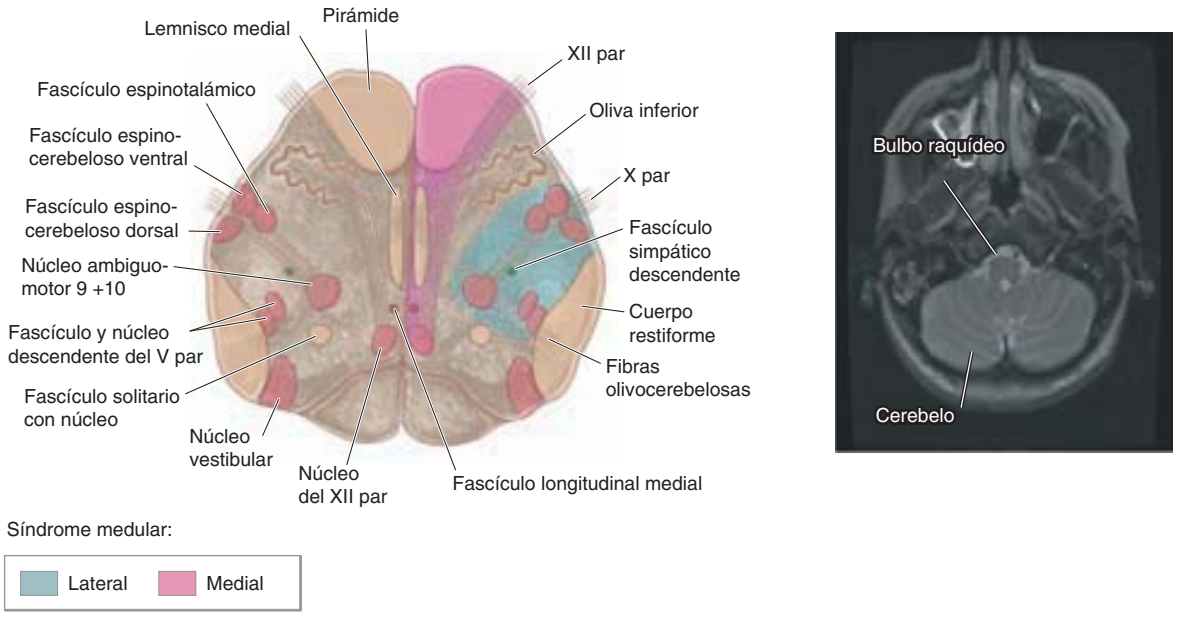

FIGURA 364-10. Corte axial a nivel del bulbo raquídeo, que se señala esquemáticamente a la izquierda y a la derecha su correspondiente imagen en resonancia magnética. Obsérvese que en las figuras 364-10 a 364-14, todos los esquemas están orientados de modo que la superficie dorsal quede en la parte inferior, que concuerde con la orientación del tallo encefálico que se suele identificar en los modernos estudios neuroimagenológicos. Se incluyen las regiones aproximadas que son afectadas en los síndromes de accidente bulbar medial y lateral.

Signos y síntomas: *estructuras afectadas*

1. Síndrome bulbar medial (oclusión de la arteria vertebral, de alguna de sus ramas o de alguna rama de la parte inferior de la basilar)
   - En el lado de la lesión:
     - Parálisis con atrofia de la mitad de la lengua: *XII par ipsolateral*
   - En el lado opuesto de la lesión:
     - Parálisis de las extremidades superior e inferior sin afección de la cara; alteración de la sensibilidad táctil y propioceptiva en medio cuerpo: *haz piramidal y lemnisco internocontralaterales*
2. Síndrome bulbar lateral (oclusión de cualesquiera de las cinco arterias siguientes: vertebral cerebelosa posteroinferior, bulbares laterales superior, media o inferior)
   - En el lado de la lesión:
     - Dolor, entumecimiento, alteración de la sensibilidad en la mitad de la cara: *haz descendente y núcleo del V par*
     - Ataxia de miembros, caída hacia el lado de la lesión: incierto: *cuerpo restiforme, hemisferio cerebeloso, fibras cerebelosas, haz espinocerebeloso (?)*
     - Nistagmo, diplopía, oscilopsia, vértigo, náusea, vómito: *núcleo vestibular*
     - Síndrome de Horner (miosis, ptosis, disminución de la sudoración): *haz simpático descendente*
     - Disfagia, disfonía, parálisis del paladar, parálisis de cuerda vocal, disminución del reflejo nauseoso: *fibras emergentes de los pares IX y X*
     - Pérdida del gusto: *núcleo y tracto solitario*
     - Entumecimiento de la extremidad superior, del tronco o de la extremidad inferior ipsolaterales: *núcleos delgado y cuneiforme*
     - Debilidad de la parte inferior de la cara: *genuflexión de las fibras motoras superiores hacia el núcleo facial ipsolateral*
   - En el lado opuesto de la lesión:
     - Alteración de la sensibilidad dolorosa y térmica en un hemicuerpo, con afección ocasional de la cara: *haz espinotalámico*
3. Síndrome bulbar unilateral total (oclusión de una arteria vertebral): combinación de los síndromes medial y lateral
4. Síndrome bulboprotuberancial lateral (oclusión de una arteria vertebral): combinación de los síndromes bulbar lateral y protuberancial inferolateral
5. Síndrome de la arteria basilar (el síndrome de la arteria vertebral única es equivalente): combinación de los diferentes síndromes troncoencefálicos, además de los que se producen en el territorio de distribución de la arteria cerebral posterior
   - Signos de afección bilateral de vías largas (sensitivos y motores; alteraciones cerebelosas y de pares craneales a nivel periférico): *vías largas bilaterales; cerebelo y pares craneales periféricos*
   - Parálisis o debilidad en las cuatro extremidades, además de toda la musculatura bulbar: *haces corticobulbar y corticoespinal de forma bilateral*

nes de la cara. Cuando se lesiona el lemnisco medial así como las fibras que abandonan el nervio hipogloso, se observa pérdida contralateral del sentido de la posición articular y debilidad ipsolateral de la lengua.

El infarto cerebeloso con edema origina *paro respiratorio repentino* por elevación de la presión intracraneal en la fosa posterior. Antes del paro respiratorio algunas veces aparece fugazmente somnolencia, signo de Babinski, disartria y debilidad en ambas mitades de la cara. En ocasiones los primeros síntomas y signos son inestabilidad de la marcha, cefalea, mareos, náusea y vómito; su presencia indica la inminencia de una complicación que obligue quizá a realizar una descompresión neuroquirúrgica, a menudo con resultados excelentes. Es difícil distinguir estos síntomas de los de una laberintitis vírica, pero la cefalea, la rigidez del cuello y la dismetría unilateral hacen sospechar de un accidente cerebrovascular.

ARTERIA BASILAR. Varias ramas de la arteria basilar irrigan la base de la protuberancia y la cara superior del cerebelo y se dividen en tres grupos: 1) paramedianas, en número de siete a 10, irrigan la franja de la protuberancia situada a ambos lados de la línea media; 2) circunferenciales cortas, en número de cinco a siete, irrigan los dos tercios externos de la protuberancia y los pedúnculos cerebelosos medio y superior, y 3) circunferenciales largas bilaterales (arterias cerebelosas superior y anteroinferior), que yacen alrededor de la protuberancia para irrigar los hemisferios cerebelosos.

En cualquier punto a lo largo del tronco de la basilar se pueden formar lesiones ateromatosas, pero son más frecuentes en la región proximal de la basilar y los segmentos distales de las vertebrales. Estas lesiones ocluyen casi siempre la porción proximal de la basilar y una o ambas arterias vertebrales. La sintomatología varía conforme a la circulación colateral retrógrada proveniente de las arterias comunicantes posteriores. En raras ocasiones, la dirección de una arteria vertebral altera a la arteria basilar y según la ubicación de la luz verdadera o falsa, produce infartos múltiples de las arterias penetrantes.

Aunque en ocasiones la aterotrombosis ocluye la porción distal de la arteria basilar, los síndromes de "la punta de la basilar" se deben con mayor frecuencia a émbolos procedentes del corazón, los segmentos proximales de las vertebrales o de la propia arteria basilar.

El tallo cerebral contiene estructuras numerosas en íntima aposición y por ello pueden surgir síndromes clínicos muy diversos que comprenden isquemia que refleja una lesión de los fascículos corticoespinales y corticobulbares, los haces sensitivos ascendentes y los núcleos de los pares craneales **(figs. 364-11 a 364-14)**.

Los síntomas de isquemia transitoria o de infarto en el territorio del tronco basilar a menudo no indican si existe una lesión en el tronco o alguna de sus ramas, aunque hacer esta diferenciación tiene consecuencias importantes para el tratamiento. *A pesar de esto, es fácil identificar la sintomatología de la oclusión completa del tronco basilar porque comprende un conjunto de signos de los fascículos largos en ambos lados (sensitivos y motores) con signos de disfunción de los pares craneales y el cerebelo.* El estado de "desaferentación", donde se conserva la conciencia pero hay cuadriplejía y signos de los pares craneales, sugiere un infarto de toda la protuberancia y de la porción inferior

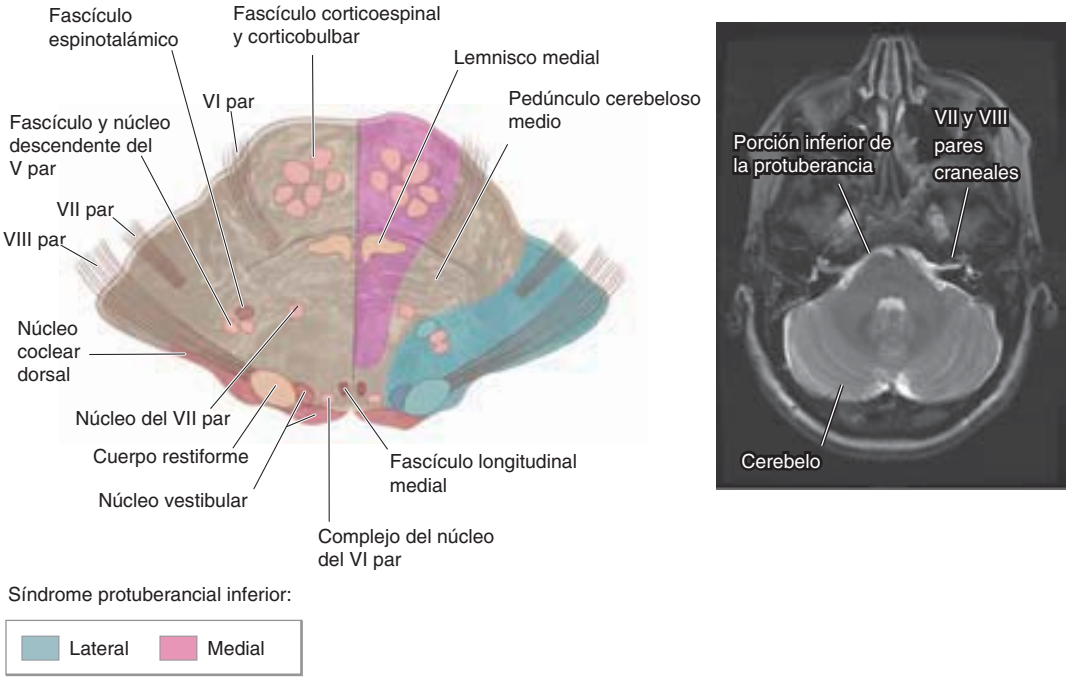

FIGURA 364-11. Corte axial a nivel de la porción inferior de la protuberancia, que se señala en forma esquemática a la izquierda y a la derecha su correspondiente imagen en resonancia magnética. Se presentan regiones aproximadas afectadas en síndromes protuberanciales inferior, medial y lateral.

Signos y síntomas: *estructuras afectadas*

1. Síndrome protuberancial inferior medial (oclusión de la rama paramediana de la arteria basilar)
   - En el lado de la lesión:
     - Parálisis de la mirada conjugada hacia el lado de la lesión (convergencia conservada): *"centro" de la mirada conjugada lateral*
     - Nistagmo: *núcleo vestibular*
     - Ataxia de las extremidades y de la marcha: *probablemente pedúnculo cerebeloso medio*
     - Diplopía en la mirada lateral: *VI par*
   - En el lado opuesto de la lesión:
     - Parálisis de cara, brazo y pierna: *haces corticobulbar y corticoespinal en la parte inferior de la protuberancia*
     - Alteración de la sensibilidad táctil y propioceptiva en la mitad del cuerpo: *lemnisco interno*
2. Síndrome protuberancial inferior lateral (oclusión de la arteria cerebelosa anteroinferior)
   - En el lado de la lesión:
     - Nistagmo horizontal y vertical, vértigo, náusea, vómito, oscilopsia: *nervio o núcleo vestibular*
     - Parálisis facial: *VII par*
     - Parálisis de la mirada conjugada hacia el lado de la lesión: "*centro*" *de la mirada conjugada lateral*
     - Hipoacusia, acúfenos: *nervio auditivo o núcleo coclear*
     - Ataxia: *pedúnculo cerebeloso medio y hemisferio cerebeloso*
     - Alteración de la sensibilidad en la cara: *haz descendente y núcleo del V par*
   - En el lado opuesto de la lesión:
     - Alteración de la sensibilidad dolorosa y térmica en la mitad del cuerpo (puede incluir la cara): *haz espinotalámico*

del mesencéfalo. El objetivo terapéutico es identificar la oclusión *inminente* del tronco basilar antes de que se verifique el infarto devastador. La presencia de una serie de TIA y de accidente cerebrovascular de evolución lenta y fluctuante es de gran importancia, ya que suelen anticipar una oclusión aterotrombótica de la porción distal de la arteria vertebral de la zona proximal del tronco basilar en su zona proximal.

Los TIA dentro de la distribución de la porción proximal del tronco basilar originan mareos (que los pacientes describen como sensación de que "nadan", "se columpian", "se desplazan", "inestabilidad" o "atolondramiento"). Otros síntomas que presagian la aparición de una trombosis del tronco basilar con diplopía, disartria, insensibilidad facial o peribucal y síntomas hemisensitivos. En términos generales, los datos clínicos de los TIA de las ramas del tronco basilar se manifiestan en un lado del tallo encefálico, en tanto que los síntomas de los TIA de todo el tronco se manifiestan en ambos lados, aunque se ha insistido en que uno de los primeros síntomas de obstrucción del tronco basilar es la hemiparesia "anticipadora". Los TIA por la oclusión inminente del tronco basilar o una de sus ramas son muy breves (de 5 a 30 min) y se repiten hasta varias veces al día. Este perfil sugiere una hipoperfusión intermitente. Muchos neurólogos administran heparina para evitar la propagación del coágulo.

La oclusión aterotrombótica del tronco basilar con infarto suele originar signos *bilaterales* del tronco encefálico. La única manifestación de isquemia bilateral del tronco es quizá la paresia de la mirada o la oftalmoplejía internuclear que se acompaña de hemiparesia ipsolateral. Con frecuencia aparecen signos inequívocos de lesión protuberancial en ambos lados. La trombosis completa del tronco basilar tiene un índice de mortalidad muy elevado.

La oclusión de una rama del tronco basilar origina síntomas y signos *unilaterales*, con lesión de los nervios motores y sensitivos y de los pares craneales. Siempre y cuando los síntomas permanezcan unilaterales, la oclusión inminente del tronco basilar será menos inminente.

La oclusión de la arteria cerebelosa superior origina ataxia cerebelosa ipsolateral pronunciada, náusea y vómito, disartria y pérdida de la sensibilidad al dolor y la temperatura (contralateral) en las extremidades, el cuerpo y la cara (haz espinotalámico y trigeminotalámico). Pocas veces se acompaña de sordera parcial, temblor atáxico del brazo ipsolateral, síndrome de Horner y mioclono del paladar. Los síndromes parciales son bastante frecuentes (fig. 364-13). En el caso de un accidente cerebrovascular grande, el edema y el efecto de masa ocupativa comprimen al mesencéfalo u originan hidrocefalia, síntomas que a veces evolucionan con gran rapidez. La neurocirugía permite salvar a estos pacientes.

La oclusión de la arteria cerebelosa anteroinferior origina grados variables de infarto gracias a que el calibre de esta arteria y el territorio que irriga son inversamente proporcionales a los de las PICA. Los síntomas principales son: 1) anacusia ipsolateral, debilidad facial, vértigo, náusea y vómito, nistagmo, acúfenos, ataxia cerebelosa, síndrome de Horner y paresia de la mirada conjugada lateral y 2) pérdida contralateral de la sensibilidad al dolor y la temperatura. La oclusión en un punto cercano al nacimiento de la arteria origina signos de los haces corticoespinales (fig. 364-11).

La obstrucción de algunas de las ramas circunferenciales cortas del tronco basilar lesiona a las dos terceras partes laterales de la protuberancia y el pedúnculo cerebeloso medio superior, en tanto que la oclusión de algunas de las ramas paramedianas lesiona una zona cuneiforme en uno y otro lados de la porción medial de la protuberancia (figs. 364-11 a 364-13).

IMAGENOLOGÍA

Véase también el capítulo 362.

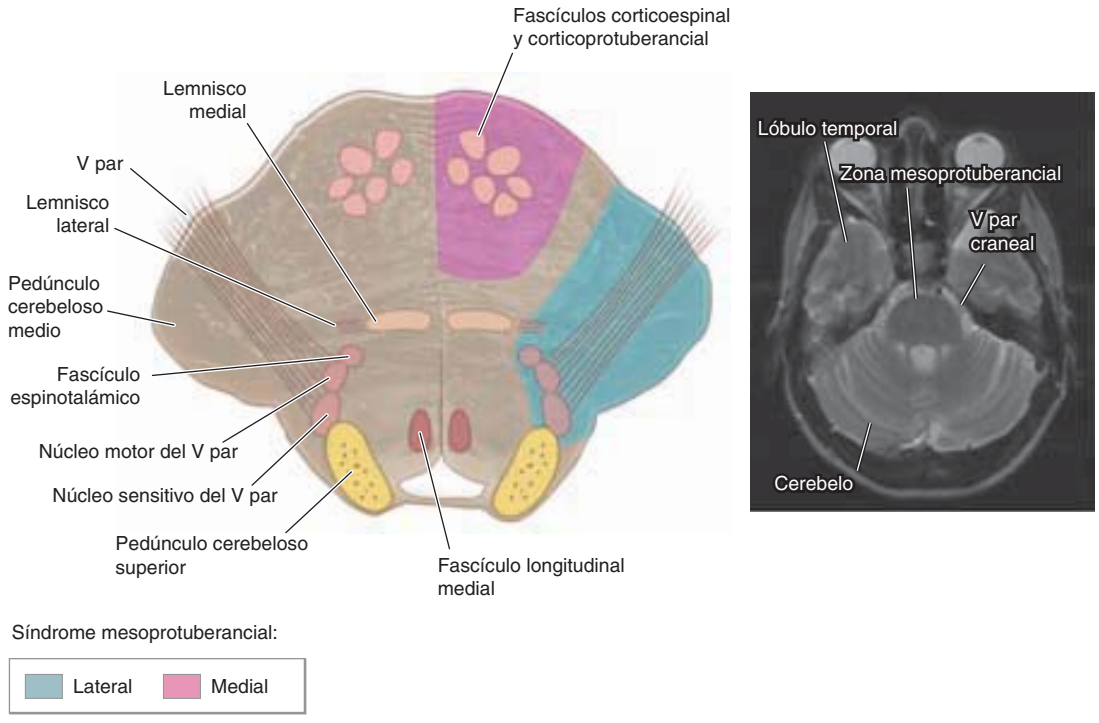

FIGURA 364-12. Corte axial a nivel de la zona media de la protuberancia, que se señala esquemáticamente a la izquierda y a la derecha su correspondiente imagen en resonancia magnética. Se incluyen las regiones aproximadas afectadas en síndromes de accidente mesoprotuberancial, medial y lateral.

Signos y síntomas: *estructuras afectadas*

1. Síndrome medioprotuberancial medial (rama paramediana de la parte media de la arteria basilar)
   - En el lado de la lesión:
     - Ataxia de las extremidades y de la marcha (más llamativa cuando la afección es bilateral): *núcleos de la protuberancia*
   - En el lado opuesto de la lesión:
     - Parálisis de cara, brazo y pierna: *haces corticobulbar y corticoespinal*
     - Alteraciones variables del tacto y la propiocepción cuando la lesión se extiende en dirección posterior: *lemnisco medial*
2. Síndrome medioprotuberancial lateral (arteria circunferencial corta).
   - En el lado de la lesión:
     - Ataxia de las extremidades: *pedúnculo cerebeloso medio*
     - Parálisis de los músculos de la masticación: *núcleo o fibras motoras del V par*
     - Alteración de la sensibilidad en un lado de la cara: *núcleo o fibras sensitivas del V par*
   - En el lado opuesto de la lesión:
     - Alteración de las sensibilidades dolorosa y térmica en las extremidades y el tronco: *haz espinotalámico*

Tomografía computadorizada. La tomografía computadorizada (CT) permite identificar o excluir una hemorragia como causa de un accidente cerebrovascular y además comprobar la presencia de hemorragias extraparenquimatosas, neoplasias, abscesos y otros trastornos que simulan un accidente cerebrovascular. Las imágenes que se obtienen en las primeras horas después del infarto no suelen mostrar anomalías, de manera que no siempre se observa el infarto de forma fiable hasta pasadas 24 o 48 h. Es posible que por CT no se identifiquen los accidentes isquémicos pequeños de la fosa posterior; tampoco se distinguen los infartos pequeños en la superficie cortical.

Las CT con medio de contraste aumentan especificidad, puesto que resaltan los infartos subagudos y permiten observar las estructuras venosas. La angiografía por CT (*CT angiography*, CTA) y la nueva generación de escáneres multidetectores, con la administración de un medio yodado IV, permiten la visualización de las arterias cervicales e intracraneales, venas intracraneales, cayado aórtico e incluso las arterias coronarias en una sola sesión. Con el método se identifican fácilmente lesiones de carótidas y oclusiones en vasos intracraneales (fig. 364-3). Después de la administración rápida del medio de contraste por vía IV, también se identifica la deficiencia en la irrigación encefálica producida por oclusión vascular **(fig. 364-15)** y se utiliza para identificar anticipadamente la región del encéfalo infartado y el tejido cerebral en riesgo de mostrar un nuevo infarto (p. ej., la penumbra isquémica). La CT también es una técnica sensible para observar una hemorragia subaracnoidea (aunque por sí sola no la descarta) y la CTA permite identificar con facilidad los aneurismas intracraneales (cap. 269). Gracias a su velocidad y a la práctica que se tiene en muchas instituciones, la CT de cabeza sin medio de contraste es el método imagenológico preferido en los pacientes con un accidente cerebrovascular (fig. 364-1); la CTA y la CT de perfusión también son métodos complementarios muy útiles y cómodos.

Resonancia magnética. La resonancia magnética (MRI) permite conocer con precisión la extensión y ubicación de un infarto en cualquier región del encéfalo, incluyendo a la fosa posterior y la superficie cortical. También se observa la hemorragia intracraneal y otras anormalidades, aunque es menos sensible que la CT para detectar inmediatamente la acumulación de sangre. Los aparatos de MRI con imanes de alto poder producen imágenes más confiables y precisas. Las imágenes ponderadas por difusión son más sensibles para identificar un infarto cerebral incipiente que las secuencias ordinarias de MRI o CT **(fig. 364-16)** al igual que FLAIR (recuperación por inversión atenuada por líquido [*fluid-attenuated inversion recovery*]) (cap. 362). Gracias a la administración intravenosa de gadolinio como medio de contraste es posible realizar estudios de la irrigación con MRI. Las regiones del cerebro que exhiben hipoperfusión pero sin anormalidades de la difusión equivalen a la llamada "penumbra isquémica" (véase antes en este capítulo "Aspectos fisiopatológicos" bajo "Accidente cerebrovascular de origen isquémico" y fig. 364-16) y los pacientes que muestran grandes regiones de incompatibilidad son mejores candidatos para la revascularización inmediata. La angiografía por resonancia magnética (*magnetic resonance*, MR) es una técnica muy sensible para identificar estenosis de la porción extracraneal de las carótidas internas y de los vasos grandes intracraneales. En las estenosis apretadas la angiografía por MR tiende a exagerar el grado de estenosis más que la angiografía radiográfica ordinaria. La MRI con saturación de la grasa es una secuencia de imágenes utilizada para observar la disección de las arterias extracraneales o intracraneales. Esta técnica tan sensible proyecta a la sangre coagulada dentro de la pared del vaso disecado.

La MRI es menos sensible para detectar los derivados hemáticos en forma inmediata que la CT y es un procedimiento más caro y lento que no se realiza en cualquier hospital. Otro factor que limita su aplicación es la claustrofobia. Casi todos los protocolos para el diagnóstico inmediato del accidente cerebrovascular utilizan la CT a causa de las limitaciones mencionadas. Sin embargo, la MRI puede ser útil después del periodo agudo, porque define con mayor nitidez la magnitud de la lesión hística y permite diferenciar entre regiones nuevas y antiguas de infarto encefálico. La MRI puede tener utilidad particular en sujetos con TIA: hay mayor posibilidad con ella, de identificar un infarto reciente, lo que constituye un elemento importante para anticipar si ocurrirá otro accidente vascular.

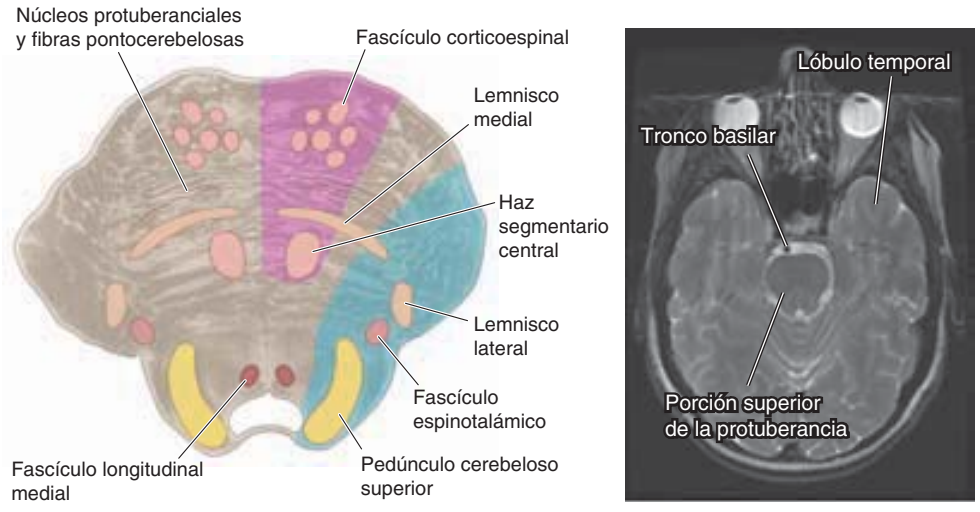

FIGURA 364-13. Corte axial a nivel de la porción superior de la protuberancia, señalada en forma esquemática a la izquierda y a la derecha su correspondiente imagen en resonancia magnética. Se incluyen las regiones aproximadas afectadas en síndromes de accidente protuberancial superior, medial y lateral.

Signos y síntomas: *estructuras afectadas*

1. Síndrome protuberancial superior medial (ramas paramedianas de la parte superior de la arteria basilar)
   - En el lado de la lesión:
     - Ataxia cerebelosa (no siempre): *pedúnculos cerebelosos superior, medio o ambos*
     - Oftalmoplejía internuclear: *fascículo longitudinal medio*
     - Síndrome mioclónico, con afección de paladar, faringe, cuerdas vocales, aparato respiratorio, cara, aparato oculomotor, etc., *localización incierta; fascículo central del tegmento, proyección dentada, núcleo olivar inferior*
   - En el lado opuesto de la lesión:
     - Parálisis de la cara, el brazo y la pierna: *haces corticobulbar y corticoespinal*
     - En algunas ocasiones se afecta la sensibilidad táctil, vibratoria y posicional: *lemnisco medial*
2. Síndrome protuberancial superior lateral (síndrome de la arteria cerebelosa superior)
   - En el lado de la lesión:
     - Ataxia de extremidades y de la marcha, caída hacia el lado de la lesión: *pedúnculos cerebelosos medio y superior, superficie superior del cerebelo, núcleo dentado*
     - Mareos, náusea, vómito; nistagmo horizontal: *núcleo vestibular*
     - Parálisis de la mirada conjugada (ipsolateral): *centro de la mirada contralateral en la protuberancia*
     - Desviación oblicua: *incierta*
     - Miosis, ptosis, disminución de la sudoración en la cara (síndrome de Horner): *fibras simpáticas descendentes*
     - Temblor: localización incierta; *núcleo dentado, pedúnculo cerebeloso superior*
   - En el lado opuesto de la lesión:
     - Alteración de la sensibilidad dolorosa y térmica en la cara, las extremidades y el tronco: *haz espinotalámico*
     - Alteración de la sensibilidad táctil, vibratoria y posicional, con mayor intensidad en la pierna que en el brazo (existe una tendencia a la incongruencia en las deficiencias del dolor y el tacto): *lemnisco medial (porción lateral)*

Angiografía cerebral. Esta técnica radiográfica convencional constituye la pauta para identificar y medir las estenosis ateroescleróticas de las arterias cerebrales y para detectar y definir otras patologías como aneurismas, vasoespasmo, trombos intraluminales, displasia fibromuscular, fístulas arteriovenosas, vasculitis y vasos colaterales. Se pueden utilizar técnicas endovasculares, que han evolucionado rápidamente, para colocar endoprótesis dentro de los delicados vasos intracraneales, realizar angioplastia con balón en lesiones estenóticas, tratar aneurismas intracraneales por embolización y recanalizar vasos ocluidos en el accidente agudo por medio de dispositivos de trombectomía mecánica. Estudios recientes corroboran que la introducción endoarterial de ciertas sustancias trombóticas hasta una lesión de la arteria cerebral media permite recanalizar el vaso y mejora los resultados clínicos. Esta técnica todavía se encuentra en fase de investigación en innumerables centros, pero probablemente en el futuro cercano se utilice de forma rutinaria la angiografía cerebral con técnicas endovasculares para la revascularización cerebral. Las instituciones en que se practican estas técnicas han sido llamados *centros integrales contra accidentes vasculares* para diferenciarlos de los centros primarios que permiten la administración IV de rtPA, pero no realizan terapia endovascular. La angiografía convencional conlleva los riesgos de lesionar arterias, ocasionar hemorragia en la ingle, accidente embólico e insuficiencia renal por nefropatía causada por el medio de contraste, de tal forma que se debe reservar para situaciones en que no son adecuadas técnicas menos cruentas.

Ecografía. La ecografía con modo-B combinada con el cálculo de la velocidad de flujo (ultrasonido "dúplex") con una ecografía Doppler permite identificar y medir de manera fiable una estenosis en el origen de la arteria carótida interna. El Doppler transcraneal (*transcranial Doppler*, TCD) también permite valorar el flujo sanguíneo en las arterias cerebrales media, anterior y posterior y en el sistema vertebrobasilar. Asimismo, permite detectar lesiones estenóticas en las grandes arterias intracraneales, ya que estas lesiones aceleran el flujo sistólico. En muchos casos, la angiografía por MR combinada con una ecografía carotídea y transcraneal, elimina la necesidad de realizar una angiografía ordinaria en la evaluación de una estenosis vascular. Otra opción es realizar una angiografía por CT de cabeza y cuello como estudio imagenológico inicial de un accidente cerebrovascular. Esta técnica exhibe el árbol arterial completo de interés para el accidente cerebrovascular con excepción del corazón, de manera que gran parte de la evaluación clínica se puede completar con una sola sesión imagenológica.

Técnicas de perfusión. Tanto las técnicas que emplean xenón (sobre todo la CT con xenón) como la tomografía por emisión de positrones (PET) permiten medir la irrigación cerebral. Estas técnicas se utilizan principalmente con fines de investigación (cap. 362), pero también son útiles para definir la importancia de una estenosis arterial y para planificar una revascularización quirúrgica. La tomografía por emisión de un solo fotón (*single photon emission tomography*, SPECT), la CT de perfusión y la MRI de perfusión informan sobre la irrigación cerebral relativa. La CT se utiliza como la primera modalidad imagenológica en el diagnóstico del accidente cerebrovascular, por lo que en muchos hospitales la angiografía por CT y las técnicas de perfusión por CT se combinan con la CT convencional. El estudio por CT de la irrigación mejora la sensibilidad para detectar isquemia y puede evaluar la penumbra isquémica (fig. 364-15). Otra opción es combinar las técnicas de perfusión-difusión por resonancia magnética para identificar la "penumbra isquémica" en forma de incompatibilidades entre ambas secuencias de imágenes (fig. 364-16). La facultad de observar la penumbra isquémica permite seleccionar de manera más racional a los pacientes que obtendrán los mayores beneficios de ciertas acciones inmediatas como la aplicación de trombolíticos o las estrategias neuroprotectoras que se encuentran en investigación.

HEMORRAGIA INTRACRANEAL

Las hemorragias se clasifican según su ubicación y la patología vascular de fondo. La hemorragia en los espacios subdural y epidural es causada casi siempre por un traumatismo. Las hemorragias subaracnoideas (SAH) son producto de un traumatismo o rotura de un aneurisma intracraneal (cap. 269). A continuación se describirán la hemorragia intraparenquimatosa y la intraventricular.

DIAGNÓSTICO

La hemorragia intracraneal se suele descubrir de manera fortuita al realizar una CT del encéfalo durante la evaluación inmediata de un accidente cerebrovascular. La CT es más sensible que la MRI convencional para detectar la presencia inmediata de sangre, de manera que es el método preferido en la

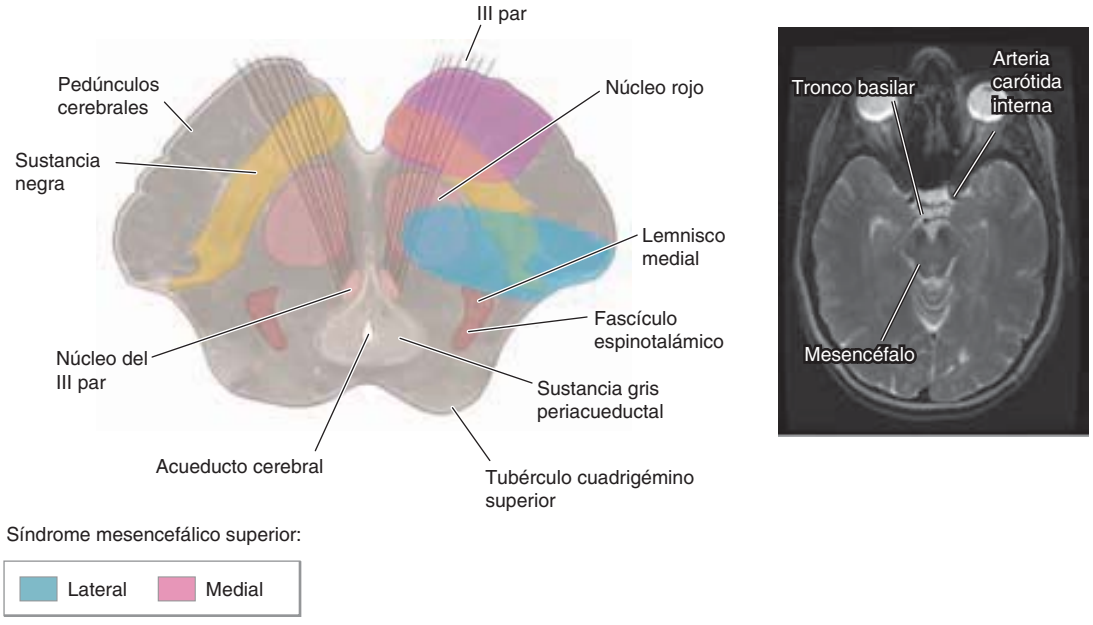

FIGURA 364-14. Corte axial a nivel del mesencéfalo, señalado esquemáticamente a la izquierda y a la derecha su correspondiente imagen en resonancia magnética. Se incluyen las regiones aproximadas afectadas en síndromes de accidente mesencefálico medial y lateral.

Signos y síntomas: *estructuras afectadas*

1. Síndrome mesencefálico medial (ramas paramedianas de la porción superior del tronco basilar y de la arteria cerebral posterior en su porción proximal)
   Mismo lado de la lesión:
   Descenso y desviación externa de los globos oculares consecuencia de la acción no antagonizada del cuarto y el sexto pares craneales, así como midriasis y pupilas no reactivas: *fibras del tercer par*
   En el lado contrario de la lesión:
   Parálisis de cara, brazo y pierna: *fascículos descendentes corticobulbar y corticoespinal en pedúnculos cerebrales*
2. Síndrome mesencefálico lateral (síndrome de arterias perforantes pequeñas que nacen de la arteria cerebral posterior)
   Mismo lado de la lesión:
   Descenso y desviación externa de los globos oculares como consecuencia de la acción no antagonizada de cuarto y sexto pares craneales, así como midriasis y pupilas no reactivas: *fibras del tercer par, núcleo del tercer par o ambas estructuras*
   En el lado contrario de la lesión:
   Hemiataxia, hipercinesias, temblor: *núcleo rojo, vía dentadorrubrotalámica*

evaluación inicial del accidente cerebrovascular (fig. 364-1). La ubicación de la hemorragia reduce el número de diagnósticos diferenciales a unas cuantas posibilidades. En el **cuadro 364-5** se enumeran las causas y los espacios anatómicos de las hemorragias.

TRATAMIENTO DE URGENCIA

Es importante prestar especial atención al cuidado de las vías aéreas, pues a menudo el estado de vigilia se encuentra abatido y este deterioro es progresivo. También es importante mantener la presión arterial inicial hasta conocer los resultados de la CT. Existen pruebas de que la hemorragia intraparenquimatosa puede ser exacerbada por el incremento agudo de la presión arterial y la recomendación actual es disminuir la presión arterial media a menos de 130 mmHg. Se debe disminuir con fármacos no vasodilatadores por vía IV como nicardipina, labetalol o esmolol. En caso de hemorragia cerebelosa o depresión del estado mental y signos radiográficos de hidrocefalia se realiza una evaluación neuroquirúrgica de urgencia. Los datos de la exploración física y los resultados de la CT dictarán la necesidad de realizar pruebas de neuroimagen como una resonancia magnética o una angiografía cerebral convencional. Los pacientes letárgicos o en estado de coma deben recibir tratamiento para una supuesta hipertensión intracraneal, así como intubación traqueal e hiperventilación, administración de manitol y elevación de la cabecera de la cama, al mismo tiempo que se solicita una valoración quirúrgica (cap. 269).

HEMORRAGIA INTRAPARENQUIMATOSA

Esta variedad es la hemorragia intracraneal más frecuente. Corresponde, en promedio, a 10% de los accidentes cerebrovasculares y su índice de mortalidad es de 50%. Su frecuencia de distribución es particularmente alta en asiáticos y afroestadounidenses. La mayor parte de las hemorragias es causada por hipertensión, traumatismo o angiopatía por amiloide cerebral. La senectud y el alcoholismo desenfrenado agravan el riesgo y una de las causas más importantes en los jóvenes es el consumo de cocaína.

Hemorragia intraparenquimatosa hipertensiva • ***FISIOPATOLOGÍA.*** La hemorragia parenquimatosa hipertensiva (hemorragia hipertensiva o hemorragia intracerebral hipertensiva) suele ser consecuencia de la rotura espontánea de una pequeña arteria penetrante en la profundidad del cerebro. Las ubicaciones más frecuentes son: los ganglios basales (el putamen, el tálamo y la sustancia blanca profunda adyacente), la parte profunda del cerebelo y la protuberancia. Cuando las hemorragias se producen en otras regiones cerebrales o en pacientes no hipertensos, es necesario descartar la presencia de trastornos hemorrágicos, neoplasias, malformaciones vasculares y otras causas. Al parecer, las pequeñas arterias de estas regiones, son las más propensas a sufrir lesión a causa de la hipertensión. Algunas veces la hemorragia es escasa y otras se forma un gran coágulo que comprime al tejido adyacente, provocando la herniación del cerebro y la muerte. La sangre penetra en el sistema ventricular, lo que aumenta considerablemente la morbilidad y puede provocar hidrocefalia.

La mayor parte de las hemorragias intracerebrales hipertensivas evoluciona a lo largo de 30 a 90 min, mientras que las secundarias a un tratamiento anticoagulante se prolongan hasta 24 a 48 h. En un plazo de 48 h, los macrófagos comienzan a fagocitar la superficie más externa de la hemorragia. Al cabo de uno a seis meses, la hemorragia suele haber desaparecido y se ha convertido en una cavidad con forma de grieta de color naranja, revestida por tejido cicatricial glial y macrófagos cargados de hemosiderina.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS. Las hemorragias intracerebrales no tienen una relación directa con el ejercicio físico pero casi siempre se manifiestan cuando el paciente está despierto y, en ocasiones, cuando está sometido a alguna tensión. Se caracterizan por una deficiencia neurológica focal de comienzo brusco. Las convulsiones son poco frecuentes. La deficiencia neurológica empeora durante los 30 a 90 min siguientes y se acompaña de un nivel de vigilia cada vez más reducido y de signos de hipertensión intracraneal como cefalea y vómito.

La hemorragia del putamen, que es la hemorragia hipertensiva más frecuente, se ubica invariablemente en la cápsula interna adyacente **(fig. 364-17)**. Por ello, la hemiplejía contralateral constituye el signo centinela. En los casos más leves, la cara se desvía hacia un lado durante 5 a 30 min, el lenguaje es entrecortado, los brazos y las piernas pierden fuerza progresivamente y los ojos se desvían hacia el lado contrario de la hemiparesia. En algunos casos, la parálisis empeora hasta que las extremidades son flácidas o presentan rigidez en extensión. Cuando la hemorragia es abundante la somnolencia degenera en

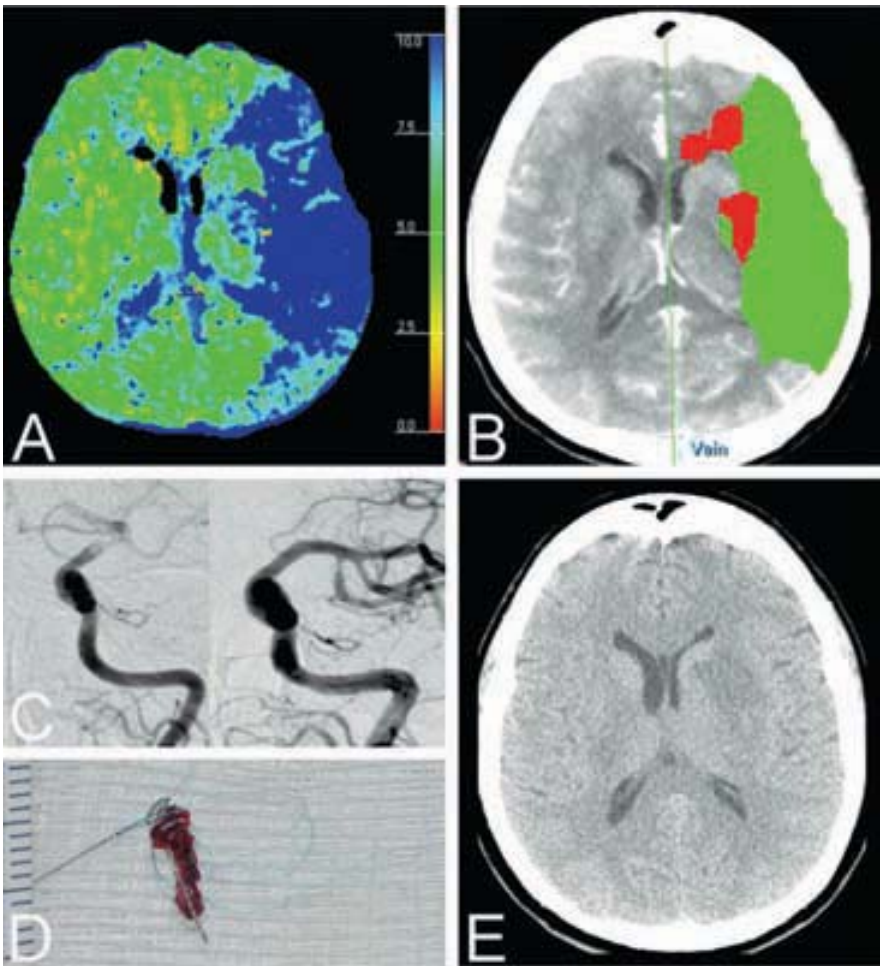

FIGURA 364-15. Accidente agudo en la arteria cerebral media izquierda (MCA) con hemiplejia derecha pero conservación del lenguaje. ***A.*** Mapa de perfusión-CT tiempo medio de tránsito en que se observa retraso del riego en la distribución de MCA izquierda (***azul***). ***B.*** Región anticipada del infarto (***roja***) y penumbra (***verde***) con base en datos del estudio por CT-perfusión. ***C.*** Angiograma convencional en donde se observa oclusión de la bifurcación de MCA-carótida interna izquierda (***conjunto izquierdo***) y revascularización de los vasos después de trombectomía satisfactoria 8 h después de comenzar los síntomas del accidente (***conjunto derecho***). ***D.*** Extracción del coágulo con un dispositivo de trombectomía (L5, *Concentric Medical, Inc*). ***E.*** CT del encéfalo dos días después: se advierte infarto en la región anticipada en ***B***, pero conservación de la región de penumbra por revascularización satisfactoria. *Vein*, vena.

estupor a medida que aparecen los signos de compresión de la parte superior del tronco encefálico. A continuación el paciente cae en coma, que se acompaña de respiración profunda irregular o intermitente, pupila ipsolateral dilatada y fija, signos de Babinski bilaterales y rigidez de descerebración. En los casos más leves, el edema que se acumula en el tejido cerebral adyacente provoca deterioro progresivo a lo largo de 12 a 72 horas.

Las hemorragias talámicas también originan hemiplejía o hemiparesia por la compresión o disección de la cápsula interna adyacente. El paciente manifiesta por lo general una deficiencia sensitiva pronunciada que abarca a todas las modalidades de sensibilidad. Cuando la hemorragia se ubica en el tálamo dominante (izquierdo) se acompaña de afasia, a menudo conservando la repetición verbal, así como de apractognosia o mutismo en algunos casos de hemorragia ubicada en el tálamo no dominante. Otras veces aparece un defecto del campo visual homónimo. Las hemorragias talámicas originan varios trastornos oculares típicos puesto que se extienden en sentido medial hacia la parte superior del mesencéfalo. Estos trastornos comprenden desviación de los ojos hacia abajo y adentro, de tal forma que parecen estar mirando a la nariz; anisocoria con ausencia de los reflejos luminosos; desviación oblicua con el ojo contralateral a la hemorragia desplazado hacia abajo y adentro; síndrome de Horner ipsolateral; ausencia de convergencia; parálisis de la mirada vertical y nistagmo de retracción. Posteriormente estos pacientes padecen un síndrome de dolor crónico contralateral (síndrome de Déjerine-Roussy).

Las hemorragias protuberanciales se acompañan de coma profundo con tetraplejía en el transcurso de varios minutos. Con frecuencia el paciente presenta rigidez de descerebración y pupilas puntiformes (1 mm) que reaccionan a la luz. Existe deterioro de los movimientos oculares reflejos horizontales provocados por el giro de la cabeza (maniobra de los ojos de muñeca u oculocefálica) o al irrigar los oídos con agua fría (cap. 268). Son frecuentes la hiperpnea, hipertensión grave e hiperhidrosis. La muerte sobreviene al cabo de pocas horas, aunque en caso de hemorragias leves algunos pacientes sobreviven.

Las hemorragias cerebelosas evolucionan a lo largo de varias horas y se manifiestan por cefalea occipital, vómito y ataxia de la marcha. En los casos leves el único signo neurológico es en ocasiones la ataxia de la marcha. El mareo o el vértigo puede ser muy intenso. A menudo se acompaña de paresia de la mirada conjugada lateral hacia el lado de la hemorragia, desviación forzada de los ojos hacia el lado contrario o parálisis del VI par ipsolateral. Otros signos oculares menos frecuentes son blefaroespasmo, cierre involuntario de un ojo, sacudidas oculares y desviación oblicua. También puede haber disartria y disfagia. A medida que transcurren las horas, el paciente presenta estupor seguido de coma por la compresión del tronco encefálico o por una hidrocefalia obstructiva. La evacuación quirúrgica inmediata de la hemorragia antes de que ocurra compresión del tronco encefálico salva la vida del paciente. La hidrocefalia compresiva del cuarto ventrículo se alivia con un drenaje ventricular externo, pero es indispensable evacuar definitivamente el hematoma para que el paciente sobreviva. Si los núcleos cerebelosos profundos se encuentran intactos, el paciente se recupera por completo.

Hemorragia lobar. Los signos y síntomas aparecen en cuestión de minutos. Casi todas las hemorragias de este tipo son pequeñas y ocasionan un síndrome clínico "restringido" que simula al causado por un émbolo en la arteria que irriga a un lóbulo. Por ejemplo, la deficiencia neurológica mayor en caso de hemorragia occipital es la hemianopsia; la hemorragia del lóbulo temporal izquierdo se acompaña de afasia y delirio y en la del lóbulo parietal existe pérdida hemisensitiva; si la hemorragia se ubica en el lóbulo frontal hay debilidad de los miembros superiores. Las grandes hemorragias se acompañan de estupor o coma si comprimen el tálamo o el mesencéfalo. Muchas personas con hemorragias lobares tienen cefaleas focales y más de la mitad vomita o exhibe somnolencia. Rara vez se advierte rigidez de cuello y convulsiones.

Otras causas de hemorragia intracerebral. La *angiopatía por amiloide cerebral* es una enfermedad de los ancianos caracterizada por degeneración arteriolar y depósito de amiloide en las paredes de las arterias cerebrales. Esta enfermedad origina hemorragias lobares únicas y recurrentes y quizá constituye la causa más frecuente de hemorragia lobar en el anciano. Es la causa de algunas hemorragias intracraneales producidas por la aplicación de trombolíticos intravenosos contra el infarto del miocardio. El médico sospecha la presencia de este trastorno en un paciente con hemorragias (e infartos) múltiples en el transcurso de meses o años, o en pacientes "con microhemorragias" detectadas en las MRI secuenciales de cerebro sensibles a la hemosiderina, pero se le diagnostica en forma definitiva al demostrar que el amiloide en los vasos cerebrales se tiñe con rojo Congo. Las variaciones alélicas ε2 y ε4 del gen de apolipoproteína E se acompañan de un mayor riesgo de hemorragia lobar repetitiva y pudieran ser marcadores de la angiopatía por amiloide. En la actualidad no existe tratamiento específico, aunque habitualmente no se utilizan antiplaquetarios y anticoagulantes.

La *cocaína* es causa frecuente de accidente cerebrovascular en las personas menores de 45 años. El uso de cocaína origina hemorragias intracerebrales, accidentes isquémicos o hemorragias subaracnoideas (SAH). Los hallazgos angiográficos son variables, de forma que es posible encontrar desde unas arterias completamente normales hasta la presencia de oclusión o estenosis de grandes vasos, vasoespasmo o alteraciones propias de una vasculitis. No se conoce el mecanismo por el que la cocaína puede provocar accidentes cerebrovasculares, pero se sabe que refuerza la actividad simpática provocando hipertensión aguda, en ocasiones pronunciada, que puede ocasionar una hemorragia. Poco más de 50% de las hemorragias intracraneales por cocaína es de ubicación intracerebral y el resto es subaracnoidea. En los casos de SAH

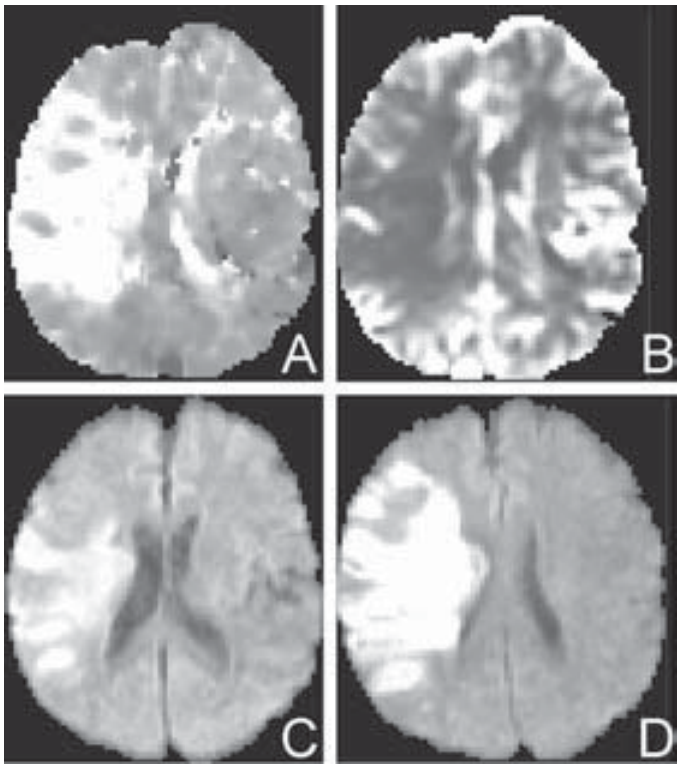

FIGURA 364-16. Resonancia magnética en el accidente cerebrovascular agudo. *A.* El defecto de perfusión en el hemisferio derecho (señal brillante) se destacó después de administrar por vía endovenosa rápida una dosis de medio de contraste a base de gadolinio. ***B.*** Flujo cerebral medido en el mismo momento que en ***A;*** las señales más oscuras indican disminución del flujo sanguíneo. ***C.*** Imagen "por difusión" obtenida 5 h después de comenzar un accidente en la arteria cerebral media derecha; las señales brillantes denotan regiones en que hay limitación de la difusión y que evolucionarán hasta la aparición de infarto. Recibe el nombre de *desigualdad de difusión-perfusión* la diferencia entre la región con perfusión deficiente que se señala en ***A*** y ***B;*** la deficiencia de difusión es un índice de la penumbra isquémica. Sin tratamiento específico (como en la fig. 364-15) la región del infarto se ampliará hasta igualar la deficiencia de perfusión, como se muestra en la imagen por difusión en ***D*** obtenida cinco días después. (*Por cortesía de Gregory Albers and Vincent Thijs, MD, Stanford University.*)

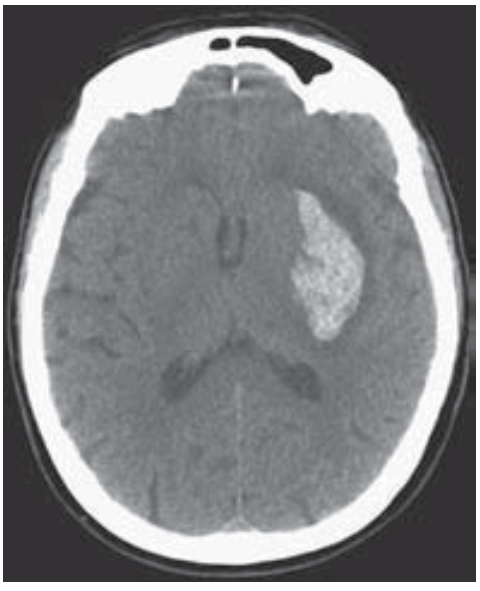

FIGURA 364-17. Hemorragia por hipertensión. CT transaxial sin medio de contraste a través de los ganglios basales, que indica la presencia de un hematoma que afecta el putamen izquierdo en un individuo que mostró una hemiparesia derecha de inicio y evolución rápidos.

casi siempre se identifica un aneurisma sacular y supuestamente la hipertensión aguda es la que provoca su desgarro.

Los *traumatismos craneales* con frecuencia causan hemorragias intracraneales. Las ubicaciones más frecuentes son la intracerebral (sobre todo en el lóbulo temporal y frontal inferior) y los espacios subaracnoideo, subdural y epidural. Es importante considerar la posibilidad de un traumatismo craneal ante cualquier paciente con una deficiencia neurológica aguda (hemiparesia, estupor o confusión) de causa no aparente, sobre todo si la deficiencia se produjo en el contexto de una caída (cap. 373).

Las hemorragias intracraneales por un *tratamiento anticoagulante* aparecen en cualquier ubicación; casi siempre son lobulares o subdurales. Este tipo de hemorragia avanza con lentitud, esto es, en plazo de 24 a 48 h. Es importante revertir inmediatamente la coagulopatía y la trombocitopenia. La hemorragia intracerebral que se acompaña de alguna *enfermedad hematológica* (leucemia, anemia aplásica, púrpura trombocitopénica) aparece en cualquier ubicación, incluso en forma de hemorragias intracerebrales múltiples. En este caso suelen ser evidentes las hemorragias cutáneas y mucosas, proporcionando una pista sobre su origen.

Algunas veces la hemorragia en el seno de un *tumor cerebral* constituye la primera manifestación del mismo. Algunos de los tumores metastásicos que se acompañan con más frecuencia de una hemorragia intracerebral son el coriocarcinoma, melanoma maligno, carcinoma de células renales y carcinoma broncógeno. El glioblastoma multiforme en los adultos y el meduloblastoma en los niños pueden presentar también áreas de hemorragia.

La *encefalopatía hipertensiva* es una complicación de la hipertensión maligna. En este síndrome agudo la hipertensión grave se acompaña de cefalea, náusea, vómito, convulsiones, confusión, estupor y coma. Aunque pueden aparecer signos neurológicos focales o lateralizados, tanto transitorios como permanentes, éstos son poco frecuentes y su presencia traduce la presencia de otra enfermedad vascular (hemorragia, embolia o trombosis ateroesclerótica). Aparecen hemorragias retinianas, exudados y edema de papila (retinopatía hipertensiva),

CUADRO 364-5 CAUSAS DE HEMORRAGIA INTRACRANEAL

Causa	Ubicación	Comentarios
Traumatismo craneal	Intraparenquimatosa: lóbulos frontales; parte anterior de los lóbulos temporales; subaracnoidea	Lesión de golpe y contragolpe del cerebro durante la desaceleración
Hemorragia hipertensiva	Putamen, globo pálido, tálamo, hemisferio cerebeloso, protuberancia	La hipertensión crónica produce en estas regiones hemorragias en los vasos pequeños (casi 100 μm)
Transformación hemorrágica de un infarto isquémico previo	Ganglios basales, regiones subcorticales, lobular	Ocurre en 1 a 6% de los accidentes cerebrovasculares isquémicos con predilección por los infartos hemisféricos de gran tamaño
Tumor metastásico	Lobular	Pulmón, coriocarcinoma, melanoma, carcinoma de células renales, tiroides, mixoma auricular
Coagulopatía	Cualquiera	Causa poco frecuente; generalmente se asocia con accidente cerebrovascular previo o con una anomalía vascular subyacente
Drogas o fármacos	Lobular, subaracnoidea	Cocaína, anfetaminas, fenilpropanolamina
Malformación arteriovenosa	Lobular, intraventricular, subaracnoidea	Riesgo anual aproximado de hemorragia de 2-4%
Aneurisma	Subaracnoidea, intraparenquimatosa, rara vez subdural	Aneurismas micóticos y no micóticos
Angiopatía amiloide	Lobular	Enfermedad degenerativa de los vasos intracraneales; ligada con la enfermedad de Alzheimer, rara en los pacientes menores de 60 años
Angioma cavernoso	Intraparenquimatosa	Angiomas cavernosos múltiples ligados a las mutaciones de los genes KRIT1, CCM2 y PDCD10
Fístula arteriovenosa dural	Lobular, rara vez subaracnoidea	Produce hemorragia por hipertensión venosa
Telangiectasia capilar	Generalmente troncoencefálica	Causa rara de hemorragia

así como signos de nefropatía y cardiopatía. En la mayoría de los casos la presión intracraneal se eleva y el contenido de proteínas del LCR aumenta. La hipertensión puede ser esencial o secundaria a una nefropatía crónica, glomerulonefritis aguda, toxemia aguda del embarazo, feocromocitoma u otras causas. El descenso de la presión arterial invierte este proceso, pero en ocasiones provoca un accidente cerebrovascular, especialmente cuando el descenso es demasiado apresurado. El examen anatomopatológico revela la presencia de edema cerebral multifocal o difuso y hemorragias de diferentes tamaños, desde petequiales hasta masivas. Desde el punto de vista microscópico se observa necrosis de las arteriolas, infartos cerebrales diminutos y hemorragias. El término *encefalopatía hipertensiva* se debe reservar para referirse a este síndrome y no a la cefalea crónica recurrente, el mareo, los TIA recurrentes o los accidentes cerebrovasculares menores que con frecuencia acompañan a la hipertensión.

La *hemorragia intraventricular primaria* es rara. Suele comenzar en el parénquima encefálico y diseca al interior del sistema ventricular sin dejar signos de su penetración intraparenquimatosa. Otras veces la sangre proviene de las venas periependimarias. La vasculitis, por lo general en forma de poliarteritis nudosa o lupus eritematoso, origina hemorragias en cualquier región del sistema nervioso central; muchas hemorragias provienen de una crisis hipertensiva, pero la propia arteritis puede ocasionar salida de sangre al romper la pared del vaso. Asimismo, la *sepsis* origina pequeñas hemorragias petequiales en toda la sustancia blanca encefálica. La *enfermedad de moyamoya*, que más bien es una arteriopatía oclusiva que ocasiona síntomas isquémicos, algunas veces origina una hemorragia en el interior del parénquima, particularmente en los jóvenes. Las hemorragias en la médula espinal suelen ser consecuencia de un AVM o de metástasis tumorales. La *hemorragia epidural espinal* origina un síndrome compresivo medular o de las raíces nerviosas que evoluciona rápidamente (cap. 372). Las hemorragias en la columna se suelen manifestar al principio por una dorsalgia repentina y algún signo de mielopatía.

Evaluación por estudios de laboratorio e imagenológicos. En forma sistemática se debe realizar una química sanguínea y estudios hematológicos en los pacientes. Es importante prestar atención específica al número de plaquetas y al tiempo de protrombina (*prothrombin time*, PT)/tiempo parcial de tromboplastina (PTT), para identificar una coagulopatía. La CT detecta de forma fiable las hemorragias focales agudas supratentoriales. A veces, las hemorragias protuberanciales pequeñas no se identifican por los movimientos y los artificios óseos que ocultan a las estructuras de la fosa posterior. Pasadas las dos primeras semanas, la atenuación radiográfica del coágulo sanguíneo disminuye hasta que se vuelve isodenso respecto del parénquima cerebral adyacente. No obstante, el efecto de masa ocupativa y el edema persisten. En algunos casos, al cabo de dos a cuatro semanas aparece un ribete periférico de captación de contraste que persiste durante varios meses. La MRI, aunque es más sensible para estudiar las lesiones de la fosa posterior, no es necesaria en la mayor parte de los casos. Las imágenes de flujo sanguíneo en la MRI permiten identificar la presencia de malformaciones arteriovenosas como causa de la hemorragia. Las angiografías por MRI y con CT convencional por rayos X se realizan cuando no queda clara la causa de la hemorragia intracraneal, especialmente cuando el paciente no es hipertenso y el hematoma no se ubica en ninguna de las cuatro zonas habituales de las hemorragias hipertensivas. Por ejemplo, una hemorragia en el lóbulo temporal sugiere la rotura de un aneurisma sacular de la arteria cerebral media.

Como estos pacientes presentan generalmente signos neurológicos focales, obnubilación y con frecuencia, signos de hipertensión intracraneal, se debe evitar la punción lumbar por el peligro de provocar una herniación cerebral.

Rx HEMORRAGIA INTRACRANEAL

TRATAMIENTO INMEDIATO. En promedio, 50% de los pacientes con una hemorragia intracerebral hipertensiva fallecen, pero los demás se pueden recuperar bastante bien o incluso por completo si viven después de la primera hemorragia. El volumen y la ubicación del hematoma son los factores que rigen el pronóstico. En términos generales, los hematomas supratentoriales que contienen menos de 30 ml de sangre tienen un buen pronóstico; en los acúmulos de 30 a 60 ml son de pronóstico intermedio y el hematoma que contiene más de 60 ml tiene un pronóstico inicial sombrío. La extensión al interior del sistema ventricular empeora el pronóstico, así como la senectud, la localización dentro de la fosa posterior y el menor nivel de conciencia como signo inicial del problema. Es importante revertir a la brevedad posible cualquier coagulopatía identificada. En el caso de personas que reciben warfarina sódica se logra la reversión más rápida de la coagulopatía con la aplicación endovenosa de concentrados de complejo de protrombina, seguida por plasma fresco congelado y vitamina K. Si hay relación de la hemorragia intracerebral con la trombocitopenia (número de plaquetas menor de 50 000 células/μl), conviene transfundir plaquetas recién obtenidas. En la actualidad es poco lo que se puede hacer contra la propia hemorragia. Los hematomas a veces se expanden horas después de la hemorragia inicial, de tal forma que es razonable, para evitar esta situación, combatir la hipertensión grave. Los datos preliminares sugieren que la administración del factor VIIa obtenido por bioingeniería incluso en sujetos con coagulopatía puede disminuir el peligro de expansión del hematoma y mejorar los resultados clínicos; en fecha reciente se completó un estudio aleatorizado multicéntrico, sobre este tema.

La evacuación de los hematomas supratentoriales al parecer no mejora los resultados. En el *International Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage* (STICH), se hizo asignación aleatoria de 1 033 sujetos con hemorragia intracerebral supratentorial para ser sometidos a evacuación quirúrgica o a tratamiento médico inicial. En el grupo de la cirugía temprana no se detectó beneficio, aunque el análisis se complicó por el hecho de que 26% de sujetos en el grupo de tratamiento médico inicial, al final tuvieron que ser sometidos a cirugía para tratar el deterioro neurológico. En forma global, los datos anteriores no confirman la utilidad de la evacuación quirúrgica sistemática en hemorragias supratentoriales; muchos centros someten a cirugía a pacientes con deterioro neurológico progresivo. No ha cesado la evolución de las técnicas quirúrgicas y en investigaciones futuras quizá se confirme el beneficio de la evacuación del hematoma por medio de endoscopia con invasión mínima.

En el caso de hemorragias cerebelosas es importante consultar inmediatamente a un neurocirujano para que participe en la evaluación; se necesitará evacuar quirúrgicamente a muchos hematomas cerebelosos mayores de 3 cm de diámetro. Si la persona está consciente sin signos focales del tallo encefálico y si el hematoma tiene menos de 1 cm de diámetro, por lo general no se necesita la extirpación quirúrgica. Los sujetos con hematomas de 1 a 3 cm requieren observación cuidadosa en busca de signos de disminución del nivel de conciencia e insuficiencia respiratoria repentina.

El tejido adyacente al hematoma queda desplazado y comprimido, aunque no necesariamente infartado. Por tanto, los sobrevivientes mejoran cuando el hematoma se reabsorbe y el tejido adyacente vuelve a funcionar. El tratamiento escrupuloso del paciente durante la fase aguda del hematoma cerebral ayuda a conseguir una recuperación considerable.

Resulta sorprendente observar que en muchas hemorragias intraparenquimatosas grandes la presión intracraneal es normal. No obstante, cuando el hematoma desvía considerablemente a las estructuras de la línea media con la consiguiente obnubilación, coma o acompañada de hidrocefalia, es necesario administrar fármacos osmóticos e inducir hiperventilación para reducir la hipertensión intracraneal (cap. 269). Estas medidas brindan el tiempo necesario para implantar una ventriculostomía o realizar un control continuo de la presión intracraneal. El registro de la presión intracraneal permite valorar la situación de cada paciente, la hiperventilación y el tratamiento con fármacos osmóticos. Por ejemplo, si la presión intracraneal es elevada una opción es extraer LCR del sistema ventricular y mantener el tratamiento osmótico; si la presión se mantiene alta o si incluso aumenta más, el hematoma se deberá evacuar por medio de cirugía o se deben suspender las medidas de mantenimiento. Por otra parte, si la presión intracraneal se normaliza o persiste sólo ligeramente elevada, es posible suspender la hiperventilación y retirar de manera gradual el tratamiento osmótico. Puesto que la hiperventilación puede producir isquemia cerebral por vasoconstricción, como norma general su uso se debe limitar a la reanimación inmediata del paciente en el que se sospecha la presencia de hipertensión intracraneal y se debe suspender una vez iniciados otros tratamientos como los osmóticos o la cirugía. Los glucocorticoides no son útiles en el tratamiento del edema de los hematomas intracerebrales.

PREVENCIÓN. La hipertensión es la causa principal de la hemorragia intracerebral primaria. Por lo tanto, la prevención se debe orientar hacia el control de la hipertensión y la reducción en el consumo de alcohol y otras drogas como la cocaína y las anfetaminas.

ANOMALÍAS VASCULARES

Las anomalías vasculares se dividen en malformaciones vasculares congénitas y lesiones vasculares adquiridas.

MALFORMACIONES VASCULARES CONGÉNITAS

Las *malformaciones arteriovenosas* (AVM) verdaderas, las anomalías venosas y las telangiectasias capilares son lesiones congénitas que suelen permanecer silenciosas desde el punto de vista clínico durante toda la vida. Muchas mal-

formaciones arteriovenosas son congénitas, pero se han publicado algunos casos de lesiones adquiridas.

Las malformaciones arteriovenosas verdaderas son comunicaciones congénitas entre los sistemas arterial y venoso que causan convulsiones focales y hemorragia intracraneal. Las AVM están formadas por un ovillo de vasos anómalos dispuestos sobre la superficie cortical o en la profundidad del tejido cerebral. El tamaño de las AVM es variable, desde lesiones pequeñas de unos cuantos milímetros de diámetro hasta tumoraciones muy grandes formadas por conductos tortuosos y que producen un cortocircuito arteriovenoso suficiente como para aumentar el gasto cardiaco. Los vasos sanguíneos que componen este ovillo de arterias y venas intercaladas suelen tener una pared excesivamente delgada con una estructura anormal. Las AVM pueden aparecer en cualquier sitio del cerebro, tronco encefálico y médula espinal, aunque las de mayor tamaño se suelen ubicar en la mitad posterior de los hemisferios y con frecuencia aparecen como lesiones en forma de cuña que se extienden desde la corteza cerebral hasta el ventrículo.

Si bien estas lesiones existen desde el nacimiento, las hemorragias y otras complicaciones son más frecuentes entre los 10 y 30 años de edad, a veces incluso hasta los 50 años. Las AVM son más frecuentes en los varones y sólo se han descrito unos cuantos casos familiares.

La cefalea (sin hemorragia) puede ser del tipo hemicránea pulsátil, igual que la jaqueca o bien ser difusa. En cerca de 30% de los casos se acompaña de convulsiones focales, con o sin generalización secundaria. En la mitad de los casos, las AVM se manifiestan como hemorragias intracerebrales. Por lo general la hemorragia se ubica más bien en el interior del parénquima y se extiende en algunos enfermos hasta el espacio subaracnoideo. La sangre no se deposita en las cisternas basales y pocas veces hay vasoespasmo cerebral sintomático. El riesgo de una nueva rotura es de alrededor de 2 a 4% anual y es particularmente grande en las primeras semanas. Existen hemorragias masivas que culminan con la muerte y otros sangrados hasta de 1 cm de diámetro que originan síntomas focales de poca importancia o incluso son silenciosas. Algunas malformaciones arteriovenosas pueden tener la magnitud suficiente como para secuestrar sangre al tejido encefálico sano vecino o incrementar en grado significativo la presión venosa para originar isquemia venosa local y también en zonas remotas del encéfalo; esto se observa más a menudo con las AVM grandes en el territorio de la arteria cerebral media.

Las AVM grandes ubicadas en el sistema de las arterias carótida y cerebral media originan soplos sistólicos y diastólicos (incluso algunos pacientes llegan a escucharlos) que se auscultan sobre el ojo, la frente o el cuello, donde se percibe un pulso carotídeo saltón e intenso. La cefalea que acompaña a la rotura de las AVM no es tan explosiva como la de la rotura de un aneurisma. La MRI es mejor que la CT para el diagnóstico, aunque la CT sin medio de contraste a veces identifica calcificaciones de AVM y con el medio de contraste se puede demostrar anormalidad de algunos vasos sanguíneos. Una vez identificados, la angiografía convencional es el estudio "normativo" para valorar las características anatómicas exactas de malformaciones arteriovenosas.

En las AVM sintomáticas que son accesibles está indicado el tratamiento quirúrgico, con frecuencia precedido de una embolización preoperatoria para reducir el sangrado quirúrgico. La radiación estereotáxica, una alternativa a la cirugía, origina en ocasiones una esclerosis lenta de los conductos arteriales en un lapso de dos o tres años.

Los pacientes con malformaciones arteriovenosas asintomáticas tienen un riesgo hemorrágico de casi 2 a 4% anual. Existen varias características angiográficas de las AVM que se utilizan para predecir el riesgo hemorrágico. Como aspecto paradójico, las lesiones de menor tamaño al parecer tienen un mayor índice de hemorragia. Son relativamente pequeños los efectos de la hemorragia repetitiva en la discapacidad y por ello no hay consenso en cuanto a la indicación de cirugía en casos de AVM asintomáticas. Este problema está en estudio por medio de una investigación a gran escala con asignación aleatoria.

Las *anomalías venosas* son el resultado de la aparición de desagües anómalos en el cerebro, cerebelo o tronco encefálico. Estas estructuras, a diferencia de las AVM, son conductos venosos funcionales. No tienen mucha relevancia clínica y hay que ignorarlas si aparecen casualmente en los estudios de neuroimagen. La resección quirúrgica de estas anomalías puede provocar infartos y hemorragias venosas. Algunas anomalías venosas se acompañan de malformaciones cavernosas (véase más adelante en este capítulo) que sí conllevan cierto riesgo de sangrado. En caso de intentar la resección quirúrgica de una malformación cavernosa, no se debe tocar la anomalía venosa.

Las *telangiectasias capilares* son verdaderas malformaciones capilares que con frecuencia forman extensas redes vasculares sobre una estructura cerebral normal. Las ubicaciones típicas son la protuberancia y la sustancia blanca cerebral profunda; estas malformaciones capilares se observan en los pacientes con síndrome de telangiectasia hemorrágica hereditaria o síndrome de Osler-Rendu-Weber. En caso de hemorragia, rara vez tiene efecto de masa ocupativa o síntomas relevantes. No existen opciones terapéuticas.

LESIONES VASCULARES ADQUIRIDAS

Los *angiomas cavernosos* son penachos de sinusoides capilares que se forman en la profundidad de la sustancia blanca de los hemisferios cerebrales y el tronco encefálico sin que participen en su formación las estructuras neurales. Su patogenia no se conoce bien. El origen de los angiomas familiares cavernosos han sido diferentes loci cromosómicos: KRIT1 (7q21-q22), CCM2 (7p13) y PDCD10 (3q26.1). Estos dos loci génicos intervienen en la formación de vasos sanguíneos, en tanto que el tercero (PDCD10) es un gen apoptótico. En forma típica, los angiomas tienen menos de 1 cm de diámetro y a menudo se acompañan de alguna anomalía venosa. La pérdida hemática por lo general es pequeña y el efecto expansivo es leve. El riesgo de hemorragia de las malformaciones cavernosas solas es de 0.7 a 1.5% al año y pudiera ser mayor en individuos que han tenido previamente otra hemorragia clínica o que tienen malformaciones múltiples. Si la malformación está situada cerca de la corteza cerebral puede haber convulsiones. La resección quirúrgica elimina el riesgo hemorrágico y reduce el riesgo convulsivo, pero queda reservada para las malformaciones que se forman cerca de la superficie cerebral. No se ha demostrado que la radioterapia sea eficaz.

Las *fístulas arteriovenosas durales* son conexiones adquiridas que se establecen generalmente entre una arteria dural y un seno dural. Los pacientes se quejan de percibir un soplo en la cabeza que es sincrónico con el pulso ("acúfeno pulsátil") y de cefalea. Dependiendo de la magnitud de la comunicación, las presiones venosas se elevan hasta provocar isquemia cortical o hipertensión venosa y hemorragia, en particular subaracnoidea. Las técnicas quirúrgicas o endovasculares suelen ser curativas. Estas fístulas se pueden formar a consecuencia de un traumatismo, pero la mayoría es de tipo idiopático. Existe relación entre las fístulas y la trombosis de los senos durales. Se ha observado que las fístulas aparecen varios meses o años después de la trombosis de un seno venoso, lo que sugiere que quizá la causa de estas conexiones anómalas son los factores angiógenos elaborados durante el proceso trombótico. Por otra parte, las fístulas arteriovenosas durales provocan, con el tiempo, la oclusión de un seno venoso, quizá por la presión elevada y la irrigación excesiva que ocasionan una estructura venosa.

LECTURAS ADICIONALES

Adams HP Jr. et al: Guidelines for the Early Management of Adults with Ischemic Stroke. A Guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups. The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. Stroke 38:1655, 2007

Alberts MJ et al: Recommendations for the establishment of primary stroke centers. Brain Attack Coalition. JAMA 238:3102, 2000

——— et al: Recommendations for comprehensive stroke centers: A consensus statement from the Brain Attack Coalition. Stroke 36:1597, 2005

Choi JH, Mohr JP: Brain arteriovenous malformations in adults. Lancet Neurol 4:299, 2005

Goldstein LB et al: Primary prevention of ischemic stroke: A guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group: The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. Stroke 37:1583, 2006

Johnston SC et al: National Stroke Association guidelines for the management of transient ischemic attacks. Ann Neurol 60:301, 2006

Latchaw RE et al: Guidelines and recommendations for perfusion imaging in cerebral ischemia: A scientific statement for healthcare professionals by the writing group on perfusion imaging, from the Council on Cardiovascular Radiology of the American Heart Association. Stroke 34:1084, 2003

Mendelow AD et al: Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial intracerebral haematomas in the

International Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage (STICH): A randomised trial. Lancet 365:387, 2005

Mohr JP et al: A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. N Engl J Med. 345:1444, 2001

Rothwell PM et al: Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery. Lancet 363:915, 2004

Sacco RL et al: Guidelines for Prevention of Stroke in Patients with Ischemic Stroke and Transient Ischemic Attack: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke. Stroke 37:577, 2006

Singer DE et al: Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 126:429S, 2004

365 Demencia

Thomas D. Bird, Bruce L. Miller

La demencia senil es un síndrome de causas muy variadas que ataca a más de cuatro millones de estadounidenses y su costo asistencial total anual rebasa los 100 000 millones de dólares. Se le define como el deterioro adquirido de las capacidades cognitivas que entorpece la realización satisfactoria de las actividades diarias. La capacidad cognitiva que más a menudo se pierde con la demencia senil es la memoria; 10% de personas mayores de 70 años y de 20 a 40% de los mayores de 85 años padecen amnesia clínica. Además de la memoria, en la demencia se alteran también otras facultades psíquicas como lenguaje, capacidad visuoespacial, cálculo, discernimiento y solución de problemas. En muchos de los síndromes demenciales aparecen deficiencias neuropsiquiátricas y sociales que provocan depresión, retraimiento, alucinaciones, delirios organizados, agitación, insomnios y desinhibición. Las formas más comunes de demencia son progresivas, pero algunas enfermedades de este tipo son estáticas o cambian de manera notable de un día a otro. La mayor parte de los diagnósticos de demencia requieren de algún tipo de deficiencia de la memoria, si bien existen numerosas variedades, como la demencia frontotemporal, en que la amnesia no constituye un signo inicial. **La memoria y la función ejecutiva se describen en el capítulo e6.**

ANATOMÍA FUNCIONAL DE LAS DEMENCIAS SENILES

La demencia senil es producto de la interrupción de ciertos circuitos neuronales en el cerebro; la magnitud de la pérdida neuronal y la situación de las regiones afectadas son factores que se combinan para generar un cuadro específico (cap. 27). La conducta y el ánimo son modulados por vías noradrenérgicas, serotonérgicas y dopaminérgicas, en tanto que la acetilcolina es importante particularmente para la memoria. Por tal razón, la pérdida de neuronas colinérgicas en la enfermedad de Alzheimer (*Alzheimer's disease*, AD) quizá constituye el punto de partida de memoria deficiente, en tanto que en los sujetos con otros tipos de demencia la pérdida de neuronas serotonérgicas y glutaminérgicas genera básicamente síntomas conductuales, con relativa indemnidad de la memoria. También se ha planteado que las neurotropinas (cap. 360) intervienen en la función de la memoria conservando a las neuronas colinérgicas y por lo tanto probablemente constituyen un recurso farmacológico para reducir la velocidad de avance o revertir los efectos de la enfermedad de Alzheimer.

Las demencias poseen perfiles específicos desde le punto de vista anatómico de degeneración neuronal que rigen el cuadro sintomático clínico. La AD comienza en la corteza endonasal, se propaga al hipocampo para seguir a las neocortezas temporal posterior y parietal y finalmente comprende una degeneración relativamente difusa en toda la corteza cerebral. La *demencia por infartos múltiples* se acompaña de daño focal en zonas aleatorias y dispares de la corteza cerebral. El daño difuso de la sustancia blanca interrumpe las conexiones intracerebrales y genera síndromes de demencia semejantes a los que aparecen con las leucodistrofias, la esclerosis múltiple y la enfermedad de Binswanger (véase más adelante en este capítulo). Las estructuras subcorticales, que comprenden al núcleo caudado, el putamen, el tálamo y la sustancia negra, también modulan las funciones intelectuales y la conducta por mecanismos que no se conocen del todo. El efecto que estos perfiles de degeneración cortical causa en los síntomas de la enfermedad es claro: la enfermedad de Alzheimer se manifiesta principalmente por pérdida de la memoria y a menudo se acompaña de afasia u otras perturbaciones del lenguaje. Por el contrario, las personas con demencia de lóbulo frontal o subcortical como la *frontotemporal* (*frontotemporal dementia*, FTD) o la *enfermedad de Huntington* (*Huntington's disease*, HD) padecen con menos frecuencia problemas de memoria al principio, mientras que suelen exhibir deficiencias de atención, discernimiento, vigilia y conducta.

Las lesiones de ciertas vías corticales-subcorticales repercuten sobre la conducta. La corteza prefrontal dorsolateral tiene conexiones con la porción dorsolateral del núcleo caudado, el globo pálido y el tálamo. Las lesiones de dichas vías originan organización y planificación deficientes, menor flexibilidad cognitiva y deficiencia del discernimiento. La corteza órbito-frontal lateral conecta con la porción ventromedial del núcleo caudado, el globo pálido y el tálamo. Las lesiones de tales conexiones originan irritabilidad, impulsividad y distracción fácil. La corteza del cíngulo en su porción anterior conecta con el núcleo auditivo, el globo pálido y el tálamo. La interrupción de dichas conexiones origina apatía y lenguaje deficiente e incluso mutismo acinético.

El factor de riesgo aislado de mayor peso para la demencia es la senectud. La prevalencia de amnesia incapacitante aumenta con cada decenio después de los 50 años y se acompaña a menudo de cambios microscópicos de enfermedad de Alzheimer en la necropsia. También se ha planteado la hipótesis de que la acumulación lenta de mutaciones en las mitocondrias neuronales contribuye a la prevalencia creciente de demencia senil. A pesar de todo, algunas personas centenarias poseen una memoria íntegra y no manifiestan signo alguno de demencia clínica. No se sabe si la demencia es una consecuencia inevitable del envejecimiento normal del humano.

CAUSAS DE LA DEMENCIA

Las numerosas causas de la demencia se mencionan en el **cuadro 365-1**. La frecuencia de cada circunstancia depende del grupo de edad en estudio, el acceso de dicho grupo al sistema sanitario, el país de origen y quizá las raíces raciales o étnicas. La enfermedad de Alzheimer es la causa más común de demencia en los países del hemisferio occidental y provoca más de la mitad de los casos de este trastorno. En Estados Unidos, las enfermedades vasculares constituyen la segunda causa de demencia y representan de 10 a 20% de los casos. En las poblaciones con acceso limitado al sistema sanitario, donde los factores de riesgo vascular reciben un tratamiento deficiente, la prevalencia de demencia de origen vascular es mucho mayor. El siguiente lugar lo ocupa la demencia de la enfermedad de Parkinson (*Parkinson's disease*, PD) y muchos pacientes exhiben demencia con cuerpos de Lewy (*dementia with Lewy bodies*, DLB). En las personas menores de 60 años, la FTD rivaliza con la AD como la causa más frecuente de demencia senil. Una causa importante y evitable de demencia es la intoxicación crónica por alcoholismo y consumo de fármacos recetados. Otros trastornos incluidos en el cuadro son poco frecuentes pero son importantes por ser reversibles. La clasificación de enfermedades demenciales en dos grandes grupos de cuadros reversibles e irreversibles es una estrategia útil para el diagnóstico diferencial del trastorno.

En un estudio de 1 000 personas que acudieron a una clínica para trastornos de la memoria, 19% exhibió una causa potencialmente reversible de la deficiencia cognitiva y 23% una enfermedad concomitante que también podía ser reversible. Las tres enfermedades potencialmente reversibles más frecuentes fueron depresión, hidrocefalia y alcoholismo (cuadro 365-1).

El deterioro progresivo y sutil de la memoria episódica forma parte natural del envejecimiento. Esta experiencia frustrante suele ser motivo de bromas y comentarios humorísticos y se le conoce como *desmemoria* o *distracción benigna del anciano.* El calificativo *benigno* denota que no es tan progresiva o grave, al grado de entorpecer el funcionamiento satisfactorio y productivo diario, aunque algunas veces es difícil diferenciar entre la pérdida benigna de la memoria y el deterioro más significativo. A los 85 años de edad un sujeto promedio puede recordar aproximadamente la mitad de las cosas (p. ej., una lista de palabras) que cuando tenía 18 años. El problema cognitivo que comenzó sutilmente a interferir en las actividades diarias se conoce como *deficiencia cognitiva leve* (*mild cognitive impairment*, MCI). Gran parte de las personas con MCI degenera en demencia franca, a menudo por AD. El índice de conversión de MCI a AD es alrededor de 12% anual. No se sabe por qué en algunos individuos progresa y en otros no lo hace. Algunos de los factores que permiten anticipar la transformación de MCI en AD son una deficiencia de la memoria mayor de 1.5 desviaciones estándar de la norma;

CUADRO 365-1 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA DEMENCIA

Causas más comunes de demencia

- Enfermedad de Alzheimer
- Demencia de origen vascular
  - Por múltiples infartos
  - Enfermedad difusa de sustancia blanca (de Binswanger)
- Alcoholismo[a]
- Enfermedad de Parkinson
- Intoxicación por drogas/fármacos[a]

Causas menos comunes de demencias

- Deficiencias de vitaminas
  - Tiamina (B_1); encefalopatía de Wernicke[a]
  - Vitamina B_{12} (anemia perniciosa)[a]
  - Ácido nicotínico (pelagra)[a]
- Insuficiencia endocrina y de otros órganos
  - Hipotiroidismo[a]
  - Insuficiencia suprarrenal y síndrome de Cushing[a]
  - Hipoparatiroidismo e hiperparatiroidismo[a]
  - Insuficiencia renal[a]
  - Insuficiencia hepática[a]
  - Insuficiencia pulmonar[a]
- Infecciones crónicas
  - Por VIH
  - Neurosífilis[a]
  - Por papovavirus (leucoencefalopatía multifocal progresiva)
  - Prionopatía (enfermedades de Creutzfeldt-Jakob y Gerstmann-Sträussler-Scheinker)
  - Tuberculosis, micosis y enfermedad por protozoos[a]
  - Enfermedad de Whipple[a]
- Traumatismo craneoencefálico y daño encefálico difuso
  - Demencia de los boxeadores
  - Hematoma subdural crónico[a]
  - Estado después de anoxia
  - Estado después de encefalitis
  - Hidrocefalia normotensa[a]
- Origen neoplásico
  - Tumor cerebral primario[a]
  - Tumor cerebral metastásico[a]
  - Encefalitis límbica paraneoplásica
- Trastornos de origen tóxico
  - Intoxicación por drogas, fármacos y narcóticos[a]
  - Intoxicación por metales pesados[a]
  - Demencia por diálisis (aluminio)
  - Toxinas orgánicas
- De origen psiquiátrico
  - Depresión (seudodemencia)[a]
  - Esquizofrenia[a]
  - Reacción de conversión[a]
- Trastornos degenerativos
  - Enfermedad de Huntington
  - Enfermedad de Pick
  - Demencia con cuerpos de Lewy
  - Parálisis supranuclear progresiva (síndrome de Steel-Richardson)
  - Degeneración de órganos múltiples (síndrome de Shy-Drager)
  - Ataxias hereditarias (algunas formas)
  - Enfermedad de motoneuronas [esclerosis lateral amiotrófica (ALS); algunas formas]
  - Demencia frontotemporal
  - Degeneración basal cortical
  - Esclerosis múltiple
  - Síndrome de Down del adulto con enfermedad de Alzheimer
  - Complejo de Guam (ALS-Parkinson-Demencia)
- Cuadros diversos
  - Sarcoidosis[a]
  - Vasculitis[a]
  - CADASIL, etc.
  - Porfiria intermitente aguda[a]
  - Crisis no convulsiva recurrente[a]
- Cuadros adicionales de niños o adolescentes
  - Enfermedad de Hallervorden-Spatz
  - Panencefalitis esclerosante subaguda
  - Trastornos metabólicos (como las enfermedades de Wilson y Leigh, leucodistrofias, enfermedades por depósito de lípidos, mutaciones mitocóndricas)

[a] Demencia que puede ser reversible.

el antecedente familiar de demencia, la presencia de una apolipoproteína ε4 (Apo ε4) y un hipocampo pequeño. Existe optimismo en torno a las nuevas técnicas imagenológicas como la tomografía por emisión de positrones (*positron emission tomography*, PET), que marcan al amiloide o la proteína tau *in vivo* y quizá sean de utilidad para el diagnóstico oportuno de enfermedad de Alzheimer en el futuro.

Las principales demencias de origen degenerativo son AD, FTD y cuadros similares, DLB, HD y prionopatías como enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (*Creutzfeldt-Jakob disease*, CJD). Estos trastornos se acompañan de la agregación anormal de una proteína específica: $A\beta_{42}$ en la AD, proteína tau o TDP-43 en el caso de la FTD; sinucleína alfa en la DLB, repeticiones de poliglutamina en la HD y priones en la CJD **(cuadro 365-2)**.

ESTUDIO DEL PACIENTE: Demencia

Ante todo hay que conceder atención prioritaria a tres aspectos importantes: 1) ¿Cuál es el diagnóstico más preciso? 2) ¿La demencia tiene algún componente tratable o reversible? 3) ¿El médico podrá aliviar la gran carga impuesta a los cuidadores? En el **cuadro 365-3** se presenta un panorama amplio del estudio de la demencia. Las principales demencias de origen degenerativo por lo general se pueden definir gracias a sus síntomas iniciales: manifestaciones neuropsicológicas, neuropsiquiátricas y neurológicas y signos neuroimagenológicos **(cuadro 365-4)**.

ANAMNESIS. La anamnesis debe centrarse en el comienzo, la duración y el ritmo de evolución de la demencia. La confusión que comienza en forma repentina quizá constituye un cuadro de delirio y es el punto de partida para investigar la presencia de intoxicaciones, infecciones o metabolicopatías. El anciano que durante años muestra una pérdida progresiva y lenta de la memoria quizá padece enfermedad de Alzheimer. En 75% de los individuos con esta enfermedad al principio aparecen síntomas de la memoria, pero también puede haber inicialmente dificultad para utilizar el dinero, conducir vehículos, realizar compras, llevar a cabo instrucciones, encontrar la palabra adecuada o navegar en la red electrónica. Un cambio en la personalidad, la presencia de desinhibición, el incremento ponderal o la obsesión por la comida sugiere FTD y no AD. La demencia frontotemporal (FTD) se acompaña de ciertos signos como apatía, pérdida de las funciones ejecutivas, anormalidades progresivas del lenguaje o la conservación relativa de la memoria o las capacidades espaciales. El diagnóstico de DLB se contempla ante la presencia precoz de alucinaciones visuales, mal de Parkinson, delirio, trastornos del sueño de movimientos oculares rápidos (*rapid-eye-movement*, REM) (situación en que los estados oníricos se confunden con la vigilia) o síndrome de Capgras, que es el delirio de que una persona muy conocida o un pariente ha sido sustituida por un impostor.

El antecedente de un accidente cerebrovascular repentino con una evolución irregular y escalonada sugiere demencia por infartos múltiples; este cuadro también se observa en casos de hipertensión, fibrilación auricular, enfermedad vascular periférica y diabetes. En las personas con enfermedad cerebrovascular es difícil definir si la demencia senil es resultado de AD, infartos múltiples o una mezcla de ambos, puesto que muchos de los factores de riesgo de demencia vascular como diabetes, hipercolesterolemia, homocisteína elevada y vida sedentaria también son factores de riesgo de enfermedad de Alzheimer. La evolución rápida de la demencia acompañada de rigidez motora y mioclonía sugiere la presencia de CJD. Las convulsiones indican la po-

CUADRO 365-2 BASES MOLECULARES DE LAS DEMENCIAS DEGENERATIVAS

Demencia	Elemento molecular de origen	Genes causales (y cromosoma)	Genes de susceptibilidad	Signos patológicos
AD	Aβ	Menos de 2% de los pacientes portan estas mutaciones. *APP* (21), *PS-1* (14), *PS-2* (1) (muchas mutaciones se localizan en *PS-1*)	*Apo ε4* (19)	Placas de amiloide, neurofibrillas
FTD	Tau	Mutaciones en el exón y el intrón tau (17) (en promedio, 10% de los casos familiares) Progranulina (17) (10% de los casos familiares)	Haplotipos H1 de tau	Inclusiones tau, cuerpos de Pick, neurofibrillas en ovillos
DLB	Sinucleína alfa	Muy raras veces sinucleína alfa (4) (dominante)	Se desconoce	Inclusiones de sinucleína alfa (cuerpos de Lewy)
CJD	Proteínas PrP^{SC}	Priones (20) (incluso 15% de los casos portan estas mutaciones dominantes)	Homocigosidad del codón 129 respecto a metionina o valina	Inclusiones tau, cambios espongiformes, gliosis

Nota: AD, enfermedad de Alzheimer; FTD, demencia frontotemporal; DLB, demencia con cuerpos de Lewy; CJD, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.

CUADRO 365-3 EVALUACIÓN DEL SUJETO CON DEMENCIA

Evaluación sistemática	Pruebas opcionales	Estudios que a veces son útiles
Anamnesis	Evaluación psicométrica	EEG
Exploración física	Radiografías de tórax	Función paratiroidea
Pruebas de laboratorio	Punción lumbar	Función suprarrenal
Función tiroidea (TSH)	Función hepática	Búsqueda de metales pesados en la orina
Vitamina B_{12}	Función renal	Diversidad de eritrosedimentación y recuento eritrocítico
Biometría hemática completa	Análisis toxicológico de orina	Angiograma
Electrólitos	VIH	Biopsia de encéfalo
CT/MRI	Apolipoproteína E	SPECT
	RPR o VDRL	PET

Categorías diagnósticas

Causas reversibles	Demencias irreversibles/degenerativas	Trastornos psiquiátricos
Ejemplos	Ejemplos	Depresión
Hipotiroidismo	Enfermedad de Alzheimer	Esquizofrenia
Deficiencia de tiamina	Demencia frontotemporal	Reacción de conversión
Deficiencia de vitamina B_{12}	Enfermedad de Huntington	
Hidrocefalia normotensa	Demencia con cuerpos de Lewy	
Hematoma subdural	Vascular	
Infección crónica	Leucoencefalopatías	
Tumor encefálico	Enfermedad de Parkinson	
Intoxicación por fármacos o drogas		

Cuadros coexistentes tratables

Depresión	Agitación
Convulsiones	Agotamiento del cuidador
Insomnio	Reacciones adversas de medicamentos

Nota: PET, tomografía por emisión de positrones; RPR, reagina plasmática rápida (prueba); SPECT, CT por emisión motofotónica; VDRL, *Venereal Disease Research Laboratory* (prueba para identificar sífilis); TSH, hormona estimulante del tiroides (*thyroid-stimulating hormone*).

sible presencia de accidentes cerebrovasculares o neoplasias. La demencia por infartos múltiples, la enfermedad de Parkinson y la hidrocefalia normotensa (*normal-pressure hydrocephalus*, NPH) se acompañan de alteraciones de la marcha. Cuando una persona tiene parejas sexuales múltiples o consume drogas intravenosas se debe buscar alguna infección del sistema nervioso central (SNC), en particular en individuos con VIH. El antecedente de traumatismos craneoencefálicos recurrentes sugiere la presencia de un hematoma subdural crónico, demencia de los boxeadores (pugilística) o hidrocefalia normotensa. El alcoholismo sugiere la coexistencia de desnutrición y deficiencia de tiamina. El antecedente de una cirugía gástrica antigua apunta hacia la falta de factor intrínseco con deficiencia de vitamina B_{12}. Algunas labores como trabajar con acumuladores o en una fábrica de productos químicos indican intoxicación con metales pesados. La revisión cuidadosa de los fármacos que recibe el enfermo y en particular los sedantes y tranquilizantes, plantea a veces la posibilidad de intoxicación medicamentosa crónica. En la HD y en las formas familiares de enfermedad de Alzheimer (*familial Alzheimer's disease*, FAD), FTD, o enfermedades por priones existe un antecedente familiar positivo de demencia senil. El fallecimiento reciente de un ser amado o los signos de depresión como insomnio o pérdida ponderal plantea la posibilidad de seudodemencia por depresión.

EXPLORACIÓN FÍSICA Y DEL SISTEMA NERVIOSO. Es importante realizar una exploración minuciosa para corroborar la presencia de demencia, identificar otros signos patológicos del sistema nervioso y buscar manifestaciones de alguna enfermedad generalizada que pudiera originar el trastorno de la cognición. La AD altera al sistema motor sólo en sus etapas más avanzadas. Por el contrario, las personas con FTD suelen mostrar rigidez axil, parálisis supranuclear de la mirada y signos de esclerosis lateral amiotrófica (*amyotrophic lateral sclerosis*, ALS). En la DLB, las manifestaciones iniciales comprenden síndrome de Parkinson de comienzo reciente (temblor de reposo, rigidez de rueda dentada, bradicinesia y marcha sinuosa) y más adelante demencia, o viceversa. La degeneración corticobasal (*corticobasal degeneration*, CBD) se acompaña de distonía y "desconocimiento de la mano" (movimientos involuntarios unilaterales del miembro escapular que simulan actos voluntarios) y con deficiencia motora asimétrica o mioclonía. La parálisis supranuclear progresiva (PSP) se acompaña de caídas inexplicables, rigidez axil, disfagia y deficiencia en la mirada vertical. La presencia de rigidez difusa, un estado acinético y mioclonía sugieren CJD.

En la demencia por infartos múltiples o por un tumor encefálico se observan hemiparesias y otras deficiencias neurológicas focales. La demencia acompañada de mielopatía y neuropatía periférica sugiere deficiencia de vitamina B_{12}. La neuropatía periférica también sugiere la presencia de alguna hipovitaminosis o intoxicación por metales pesados. La piel fría y seca con alopecia y bradicardia sugiere hipotiroidismo. La confusión que se acompaña de movimientos estereotípicos repetitivos indica una actividad convulsiva constante. Las deficiencias auditivas o visuales generan confusión y desorientación, interpretadas erróneamente como demencia. En el anciano son frecuentes las deficiencias sensitivas, pero también son manifestaciones de alguna mitocondriopatía.

CUADRO 365-4 DIFERENCIACIÓN CLÍNICA DE LAS PRINCIPALES DEMENCIAS

Enfermedad	Primer síntoma	Estado psíquico	Neuropsiquiátricas	Sistema nervioso	Estudios imagenológicos
AD	Amnesia	Amnesia episódica	Inicialmente normales	Inicialmente normal	Atrofia de la corteza entorrinal y del hipocampo
FTD	Apatía; deficiencia de juicio/introspección, habla/lenguaje; hiperoralidad	Frontal/ejecutiva, lenguaje; deja indemne la elaboración de dibujos	Apatía, desinhibición, hiperoralidad, euforia, depresión	Causado por superposición de PSP/CBD; parálisis de la visión vertical; rigidez axial, distonía, "mano extraña"	Atrofia frontal, temporal o de ambos sitios; no hay ataque del lóbulo parietal posterior
DLB	Alucinaciones visuales, trastornos del sueño REM, delirio, síndrome de Capgras, parkinsonismo	Dibujos y frontal/ejecutivo; deja indemne la memoria; fácilmente hay delirio	Alucinaciones visuales, depresión, trastornos del sueño, delirios	Parkinsonismo	Atrofia parietal posterior; el hipocampo puede ser mayor que en la AD
CJD	Demencia, trastornos del ánimo, ansiedad y trastornos cinéticos	Variable, frontal/ejecutivo, cortical focal, memoria	Depresión, ansiedad	Mioclono, rigidez, parkinsonismo	"Franjas" corticales e hiperintensidad de ganglios basales o tálamo en MRI de difusión/intensificación
Vascular	A menudo (aunque no siempre) repentina; variable; apatía, caídas y debilidad focal	Frontal/ejecutivo, lentificación cognitiva; puede dejar indemne la memoria	Apatía, delirios, ansiedad	Por lo común lentificación motora, espasticidad, aunque puede ser normal	Infartos corticales, subcorticales o de ambos tipos, ataque con afluencia de sustancia blanca

Nota: AD, enfermedad de Alzheimer; FTD, demencia frontotemporal; PSP, parálisis supranuclear progresiva; CBD, degeneración cortical basal; DLB, demencia con cuerpos de Lewy; CJD, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.

EXPLORACIÓN DEL ESTADO PSÍQUICO Y NEUROPSIQUIÁTRICO. Las herramientas breves de "cribado", como el miniexamen del estado psíquico (*mini-mental status examination*, MMSE), son útiles para confirmar la presencia de deficiencias cognitivas y vigilar la evolución de la demencia **(cuadro 365-5)**. El MMSE es una prueba de la función cognitiva de aplicación sencilla que comprende 30 reactivos; incluye evaluaciones de la orientación, la memoria activa (como deletrear la palabra *mundo* en sentido inverso), la memoria episódica (orientación y recuerdos), la comprensión del lenguaje, la asignación de vocablos y el copiado. En casi todos los sujetos con MCI y algunos con AD clínica los resultados del MMSE son normales, de manera que se necesita un conjunto de estudios neuropsicológicos más rigurosos. Además, cuando existe duda sobre la causa del síndrome demencial es necesario realizar una evaluación especialmente diseñada que incluya a la memoria inmediata y episódica, la función ejecutiva frontal, el lenguaje y las funciones visuoespacial y perceptiva. En la enfermedad de Alzheimer las deficiencias abarcan a la memoria episódica, la generación de categorías ("nombre todos los animales que pueda en un minuto") y la capacidad visuoconstructiva. Las primeras anormalidades neuropsicológicas que surgen en la AD suelen ser deficiencias de la memoria episódica verbal o visual y la mayoría de los pacientes con esta enfermedad exhiben alguna deficiencia en las tareas que les obligan a recordar una larga lista de palabras o imágenes después de cierto tiempo. En la FTD las primeras deficiencias suelen abarcar las funciones ejecutivas frontales o el lenguaje (habla o denominaciones). Los sujetos con DLB exhiben deficiencias más pronunciadas de la función visuoespacial, pero evolucionan mejor en cuanto a las tareas de la memoria episódica que los individuos con AD. Los enfermos con demencia de origen vascular suelen demostrar una mezcla de deficiencia de las funciones frontales ejecutiva y visuoespacial. En el delirio las deficiencias por lo general se limitan a las áreas de atención, la memoria inmediata y las tareas de origen frontal.

Es importante realizar una evaluación funcional. El médico debe evaluar las repercusiones que tiene el trastorno sobre la memoria del individuo, su desenvolvimiento en la comunidad, sus distracciones, discernimiento, vestimenta y consumo de alimentos. Conocer la función día a día permitirá organizar una estrategia terapéutica con la familia.

La evaluación neuropsiquiátrica es importante para el diagnóstico, el pronóstico y el tratamiento. En las etapas iniciales de la AD, las alteraciones psiquiátricas más notables son los signos depresivos leves, el aislamiento social y la negación de la enfermedad. Sin embargo, el individuo no pierde sus facultades sociales en las etapas intermedias de la enfermedad, lapso en que son más comunes los delirios organizados, la agitación y las alteraciones del sueño. En la FTD son comunes los grandes cambios de la personalidad, la apatía, el consumo excesivo de alimentos, las compulsiones repetitivas, la desinhibición, la euforia y la pérdida de la empatía. El sujeto con DLB sufre alucinaciones visuales, delirios en relación con la identidad personal y fluctuaciones día a día. La demencia de origen vascular se acompaña inicialmente de síntomas psiquiátricos como depresión, delirios, desinhibición o apatía.

CUADRO 365-5 MINIEXAMEN DEL ESTADO PSÍQUICO

	Puntuación
Orientación	
Nombre: estación/fecha/día/mes/año	5 (1 para cada nombre)
Nombre: hospital/piso/población/estado/país	5 (1 para cada nombre)
Registro	
Identificar tres objetos por su nombre y pedir a la persona que los repita	3 (1 para cada objeto)
Atención y cálculo	
Cálculos de 7 seriados; restar desde 100 (p. ej., 93–86–79–72–65)	5 (1 para cada resta)
Recordar	
Recordar los tres objetos que se le mostraron antes al enfermo	3 (1 para cada objeto)
Lenguaje	
Nombrar lápiz y reloj	2 (1 para cada objeto)
Repetir "Para cada perro hay un garrote"	1
Seguir una orden de tres fases (p. ej., "Tome el papel, dóblelo a la mitad y colóquelo sobre la mesa")	3 (1 para cada orden)
Escribir "cierre los ojos" y pedir a la persona que obedezca la orden escrita	1
Pedir a la persona que escriba una frase	1
Pedir al paciente que copie el diseño (como el de pentágonos que se intersecan)	1
Total	30

ANÁLISIS DE LABORATORIO. La selección de los análisis utilizados en la evaluación de la demencia senil es compleja. El médico no debe pasar por alto ninguna causa reversible o tratable, aunque a menudo no existe una sola causa; por tal razón, los métodos de cribado deben incluir varios estudios, cada uno de ellos con un rendimiento reducido. Las proporciones de costo/beneficio son difíciles de evaluar y muchos de los algoritmos de cribado utilizados en el laboratorio para la demencia desaniman la realización de varias pruebas. Sin embargo, quizá conviene llevar a cabo una sola prueba con 1 a 2% de resultados positivos si la otra posibilidad es no detectar una causa tratable de demencia. En el cuadro 365-3 figuran casi todos los métodos de cribado de la demencia. En fecha reciente la *American Academy of Neurology* recomendó realizar sistemáticamente pruebas de la función tiroidea, concentración de vitamina B_{12} y un estudio neuroimagenológico [tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) o resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI)].

Los estudios neuroimagenológicos permiten identificar neoplasias primarias y secundarias, ubicar áreas de infarto, detectar hematomas subdurales e inferir la presencia de hidrocefalia normotensa o daño difuso de la sustancia blanca. También respaldan el diagnóstico de AD, principalmente cuando además de la atrofia cortical difusa se observa atrofia del hipocampo. La atrofia frontal focal, temporal anterior o ambas sugiere FTD. No se ha identificado un perfil específico para la DLB, aunque estos pacientes exhiben menor atrofia del hipocampo que la que se observa en la AD. La MRI ponderada con difusión permite observar anormalidades en la "franja" cortical y los ganglios basales de la mayoría de sujetos con CJD. Las grandes anormalidades de la sustancia blanca se correlacionan con demencia de origen vascular. La utilidad de las técnicas imagenológicas funcionales en el diagnóstico de la demencia todavía está en estudio. La tomografía computadorizada con emisión monofotónica (*single photon emission computed tomography*, SPECT) y con emisión de positrones (PET) indican deficiencia de riego o del metabolismo en la zona temporal-parietal en la AD, mientras que en la FTD se observan las mismas alteraciones pero en la zona frontotemporal, aunque casi todos estos cambios reflejan atrofia. Recientemente, las imágenes del amiloide han demostrado cierta utilidad diagnóstica de AD y el agente B de Pittsburgh al parecer es un elemento fiable para detectar amiloide en el cerebro por la acumulación de $A\beta_{42}$ en el interior de las placas **(fig. 365-1)**. Asimismo, la MRI por perfusión y los estudios de activación encefálica que utilizan MRI funcional se están estudiando como posibles herramientas de diagnóstico.

No es necesario realizar una punción lumbar en todas las evaluaciones de sujetos dementes, pero conviene llevarla a cabo si se piensa decididamente en la posibilidad de infección del sistema nervioso central. La concentración de proteína tau y amiloide $A\beta_{42}$ en el líquido cefalorraquídeo (LCR) exhibe un perfil diferente en las demencias; sin embargo, la sensibilidad y especificidad de estos exámenes no justifican su realización de rutina. Tampoco se necesitan métodos psicométricos formales en todos los enfermos, aunque son útiles para corroborar el grado de demencia y sugerir causas psicógenas, de tal manera que constituyen un método semicuantitativo para vigilar la evolución de la enfermedad. Rara vez es útil un electroencefalograma (EEG), excepto para sugerir CJD (salvas repetitivas de ondas acuminadas de alto voltaje y difusas) o un cuadro no convulsivo oculto (descargas epileptiformes). No es recomendable obtener un fragmento de encéfalo para biopsia (incluidas las meninges) con excepción del diagnóstico de vasculitis, neoplasias que son curables, infecciones poco comunes o trastornos generalizados como vasculitis o sarcoidosis en personas jóvenes con un diagnóstico incierto. Si la vasculitis cerebral constituye una causa posible de demencia se debe contemplar la posibilidad de realizar una angiografía.

DEMENCIAS ESPECÍFICAS

ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Alrededor de 10% de las personas de 70 años o más exhibe amnesia notable y en más de la mitad de los casos esta deficiencia es causada por AD. Se calcula que en Estados Unidos el costo anual por cuidar a un solo paciente con AD en etapa avanzada es >50 000 dólares. La enfermedad también impone una gran carga emocional a los parientes y cuidadores. La enfermedad de Alzheimer aparece en cualquier momento de la vida adulta, pero es la causa más

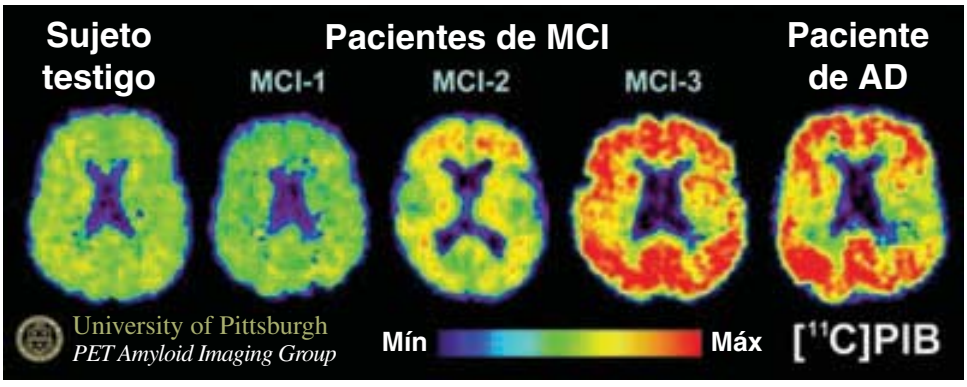

FIGURA 365-1. Imágenes de PET obtenidas durante la administración del compuesto B en Pittsburgh, para la identificación de amiloide ([^{11}C]PIB) en una persona normal testigo (*izquierda*); tres pacientes diferentes con leve deficiencia cognitiva (MCI, *centro*); y un paciente de AD leve (*derecha*). Algunos sujetos con MCI tienen concentraciones de amiloide similares a los testigos; otros tienen concentraciones similares a los observados en AD y otros, concentraciones intermedias. PET, tomografía por emisión de positrones; MCI, deficiencia cognitiva leve; AD, enfermedad de Alzheimer.

frecuente de demencia en los ancianos. La AD a menudo comienza con la pérdida sutil de la memoria, seguida de demencia de evolución lenta que dura varios años. En lo que toca al cuadro patológico, se advierte atrofia difusa de la corteza cerebral con agrandamiento secundario del sistema ventricular encefálico. En el estudio microscópico se observan placas neuríticas que contienen amiloide Aβ, marañas de neurofibrillas (*neurofibrillary tangles*, NFT) que absorben la plata en el citoplasma de las neuronas y acumulación de amiloide $A\beta_{42}$ en las paredes de las arterias cerebrales (véase más adelante "Signos patológicos"). Gracias a la identificación de cuatro genes de predisposición los conocimientos sobre las bases biológicas de enfermedad de Alzheimer han aumentado rápidamente.

Manifestaciones clínicas. Los cambios cognitivos en la AD exhiben un perfil característico que comienza con deficiencia de la memoria y que termina por incluir deficiencias del lenguaje y visuoespaciales. Sin embargo, aproximadamente en 20% de los individuos con AD el cuadro inicial comprende manifestaciones que son independientes de la memoria como dificultad para seleccionar vocablos, organizar componentes y utilizar redes electrónicas. Al principio de la enfermedad no siempre se advierte la pérdida de la memoria o bien se atribuye a desmemoria o distracción benigna. Una vez que las amnesias repercuten en las actividades diarias o desciende por debajo de 1.5 desviaciones estándar en relación con lo normal en las pruebas estandarizadas de memoria, la enfermedad se define como deficiencia cognitiva leve (MCI). En promedio, 50% de las personas con MCI exhibe enfermedad de Alzheimer en un lapso de cinco años. Los problemas cognitivos lentamente interfieren con las actividades de la vida diaria como mantener las finanzas en un orden preciso, seguir instrucciones en el trabajo, conducir vehículos motorizados, ir de compras y realizar tareas domésticas. Algunos individuos no se percatan de tales dificultades (*anosognosia*), en tanto que otros experimentan una introspección considerable. Cualquier cambio en el entorno puede desconcertar a la persona, que se pierde caminando o conduciendo un automóvil. En las etapas intermedias de la AD, el individuo no puede trabajar, se pierde y confunde fácilmente y necesita supervisión diaria. Un aspecto sorprendente es que no pierden algunos aspectos de socialización, la conducta corriente ni la conversación superficial. El lenguaje se deteriora; al principio el nombre de las cosas, después la comprensión y por último la fluidez verbal. En algunos individuos la *afasia* constituye un signo precoz y sobresaliente. Otras veces la dificultad para seleccionar vocablos y las circunlocuciones constituyen un problema incluso cuando los estudios formales demuestran que la asignación de nombres y la fluidez se encuentran intactos. La *apraxia* emerge y la persona tiene dificultad para realizar tareas motoras seriadas. Las deficiencias visuoespaciales interfieren con la rutina para vestirse, comer, resolver acertijos simples y copiar figuras geométricas. Algunos pacientes no pueden realizar cálculos sencillos ni dar la hora.

En las etapas más avanzadas de la enfermedad algunas personas todavía caminan, pero vagan sin rumbo fijo. Se advierte pérdida del discernimiento, de la capacidad de razonamiento y de las capacidades cognitivas. Son frecuentes los delirios organizados de tipo sencillo que abarcan el robo, la infidelidad o la identificación errónea. Alrededor de 10% de los individuos con AD terminan mostrando el *síndrome de Capgras,* donde creen que su cuidador ha sido cambiado por un impostor. A diferencia de la DLB, en la que el síndrome mencionado es una manifestación temprana, en la enfermedad de Alzheimer este síndrome surge en etapas más avanzadas. La desinhibición y agresión alternan con etapas de pasividad y retraimiento. Los patrones del sueño y la vigilia se alteran fácilmente y el vagabundeo nocturno se convierte en una situación difícil para los miembros de la familia. Algunos pacientes exhiben marcha ondulante, en que la rigidez muscular generalizada se acompaña de lentitud y torpeza de movimientos. El aspecto de los pacientes sugiere mal de Parkinson (cap. 366) pero rara vez tiemblan. En la etapa final de la AD la persona se encuentra rígida, muda, incontinente e inválida en la cama. Otros necesitan ayuda incluso en las tareas más sencillas como comer, vestirse y limpiarse después de defecar y orinar. Algunos muestran hiperactividad de los reflejos tendinosos. A veces se observan movimientos mioclónicos (contracciones repentinas y breves de diversos músculos de todo el cuerpo) espontáneos o por algún estímulo físico o auditivo. La mioclonía plantea la posibilidad de CJD (cap. 378), pero la evolución de la AD es mucho más larga. También se pueden observar convulsiones generalizadas. A menudo la persona fallece por desnutrición, infecciones secundarias, embolias pulmonares o una cardiopatía. La duración típica de la AD es de ocho a 10 años, pero puede evolucionar en un lapso de uno a 25 años. Por razones desconocidas, algunas personas con AD tienen un deterioro constante de sus funciones, en tanto que otras tienen etapas de estabilidad duraderas sin deterioro grave.

Diagnóstico diferencial. Al principio de la enfermedad se deben descartar otras causas de demencia como enfermedades curables del tipo de las enfermedades de la tiroides, deficiencias vitamínicas, tumores encefálicos, intoxicación por drogas y fármacos, infección crónica y depresión profunda (seudodemencia). En la enfermedad de Alzheimer los estudios neuroimagenológicos (CT e MRI) no señalan un perfil específico y propio e incluso son normales al principio de la enfermedad. Más tarde se advierte atrofia cortical difusa y en la MRI se observa atrofia del hipocampo **(fig. 365-2*A*,*B*)**. Los estudios imagenológicos permiten descartar otros trastornos como neoplasias primarias y secundarias; demencia por infartos múltiples, leucoencefalopatías difusas e NPH; también permite diferenciar a la AD de otros cuadros degenerativos con perfiles imagenológicos peculiares como FTD o CJD. Los estudios imagenológicos funcionales en la AD indican deficiencia de la circulación e hipometabolismo en la corteza temporoparietal posterior (fig. 365-2*C*,*D*). Los trazos EEG en la enfermedad de Alzheimer son normales o exhiben una lentitud inespecífica. El análisis del líquido cefalorraquídeo también revela cifras normales. La concentración de amiloide Aβ en el LCR disminuye y la de proteínas tau aumenta, pero la superposición considerable de estas cifras con las de la población de ancianos sanos limita su utilidad en el diagnóstico. La genotipificación de Apo ε se describe en el apartado de "Signos patológicos", más adelante. *El deterioro progresivo y lento de la memoria y la orientación, los resultados normales de los análisis y los resultados de la MRI o CT que indican solamente atrofia cortical y del hipocampo difusa o predominante en zona posterior, sugieren la presencia de enfermedad de Alzheimer.* Después de una evaluación minuciosa, el diagnóstico clínico de esta enfermedad se confirma en la necropsia de casi 90% de los casos y los diagnósticos erróneos por lo general representan otros de los cuadros demenciales que se describirán más adelante, es decir, una mezcla de AD y alteraciones vasculares o demencia con cuerpos de Lewy (DLB).

Para el diagnóstico diferencial son útiles algunos signos clínicos relativamente simples. Las alteraciones pronunciadas y precoces de la marcha con pérdida leve de la memoria sugieren una demencia de origen vascular o, en raras ocasiones, NPH (véase más adelante en este capítulo). El temblor de reposo con postura inclinada, bradicinesia y rigidez facial sugieren PD (cap. 366). La aparición temprana de rasgos parkinsonianos, alucinaciones visuales, deficiencia delirante en la identificación o trastornos en el sueño REM sugieren DLB. El alcoholismo crónico obliga a buscar deficiencias vitamínicas. La pérdida de la sensibilidad a la posición y a los estímulos vi-

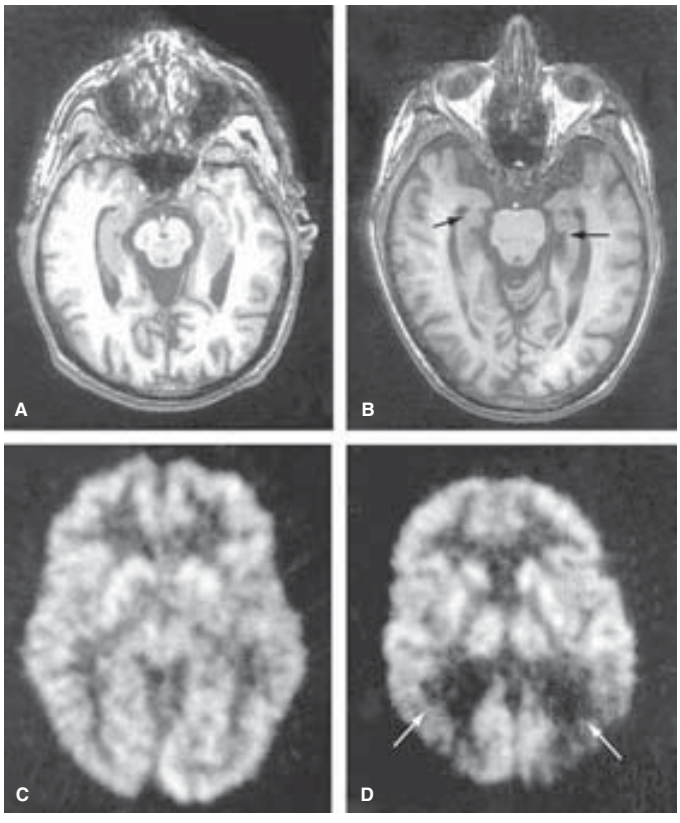

FIGURA 365-2. Enfermedad de Alzheimer. Imágenes de resonancia magnética con relajación T1 axiales a través del mesencéfalo de un deportista de 86 años (***A***) y de un varón de 77 años (***B***) con enfermedad de Alzheimer. Se observa que los dos individuos muestran profundos surcos y dilatación leve de los ventrículos laterales. Sin embargo, ha disminuido el volumen del hipocampo del individuo con la enfermedad de Alzheimer (*flechas*), en comparación con el hipocampo normal para su edad (***A***). Tomografía por emisión positrónica con fluorodesoxiglucosa de un testigo normal (***C***) y un individuo con la enfermedad de Alzheimer (***D***). Se advierte que la persona con la enfermedad mencionada tiene una menor actividad en los lóbulos parietales en ambos lados (*flechas*), un signo típico de este problema. (*Imágenes por cortesía de TF Budinger, University of California.*)

bratorios acompañada de respuesta de Babinski sugiere hipovitaminosis B_{12} (cap. 372). Las convulsiones precoces sugieren una metástasis o neoplasia cerebral primaria (cap. 374). El antecedente de depresión sugiere seudodemencia (véase más adelante en este capítulo). El antecedente de haber recibido tratamiento por insomnio, ansiedad, trastornos psiquiátricos o epilepsia sugiere intoxicación medicamentosa prolongada. La evolución rápida en un curso de semanas o meses que se acompaña de rigidez o mioclonía sugiere CJD (cap. 378). Algunos signos típicos de FTD son cambios conductuales notables con indemnidad de la memoria y atrofia lobar en los estudios imagenológicos de encéfalo. El antecedente familiar positivo de demencia senil sugiere la presencia de algunas de las formas familiares de la enfermedad de Alzheimer u otros trastornos genéticos que se acompañan de demencia como HD (véase más adelante); FTD (véase más adelante); variedades familiares de enfermedades por priones (cap. 378) o formas raras de ataxias hereditarias (cap. 368).

Aspectos epidemiológicos. Los principales factores de riesgo de AD son la senectud y el antecedente familiar positivo. La frecuencia de la enfermedad aumenta con cada decenio de la vida adulta, alcanzando a 20 a 40% de la población a los 85 años de edad. El antecedente familiar positivo de demencia sugiere una causa genética de AD. El género femenino también constituye un factor de riesgo independiente de la mayor longevidad de las mujeres. Algunas personas con AD tienen el antecedente de una concusión cerebral, que al parecer constituye un factor de riesgo relativamente pequeño. La AD es más o menos común en grupos con un nivel académico inferior, pero la enseñanza influye en la capacidad para resolver pruebas y se sabe que la AD afecta a personas de todos los niveles intelectuales. En un estudio se observó que la capacidad para expresar el lenguaje escrito complejo al principio de la madurez es directamente proporcional a un menor riesgo de padecer AD. También se ha vinculado con una serie de factores ambientales como contaminación por aluminio, mercurio y virus, pero no se ha demostrado que intervengan de manera significativa. De modo similar, los resultados de algunas investigaciones sugieren que el uso de antiinflamatorios no esteroideos se acompaña de un menor riesgo de padecer AD, propuesta que no ha sido confirmada en grandes estudios prospectivos. Las vasculopatías, en particular la enfermedad vascular cerebral, al parecer reducen el umbral para la expresión clínica de la enfermedad de Alzheimer. Asimismo en muchas personas que la padecen, la angiopatía por amiloide puede culminar en infartos isquémicos o hemorragia. La diabetes triplica el riesgo de padecer AD. Se están estudiando como posibles factores de riesgo de AD la concentración excesiva de homocisteína y colesterol; la hipertensión; la menor concentración sérica de ácido fólico; el consumo menor de frutas, verduras y vino tinto y la vida sedentaria.

Signos patológicos. En la necropsia, las alteraciones más pronunciadas se observan en el hipocampo, la corteza temporal y el núcleo de Meynert (tabique lateral). Los signos microscópicos más notables son las placas seniles neuríticas y las NFT. Unas cuantas de estas lesiones se acumulan durante el envejecimiento normal del encéfalo, pero en la AD su número es excesivo. Cada vez se comprueba con más frecuencia que las fibrillas de amiloide soluble llamadas *oligómeros* provocan disfunción de la neurona y quizá constituyen la primera lesión biológica de la AD. Probablemente las moléculas de $A\beta_{42}$ mal plegadas constituyen la variedad más tóxica de dicha proteína. Al final, la acumulación de oligómeros permite la formación de placas neuríticas (fig. 365-3); ellas contienen un centro con amiloide Aβ, proteoglucanos, Apo ε4, antiquimiotripsina α_1 y otras proteínas. El amiloide Aβ es una proteína de 39 a 42 aminoácidos que proviene de una proteína transmembrana de mayor tamaño llamada *proteína precursora de amiloide* (*amyloid precursor protein*, APP) por mecanismos proteolíticos cuando esta proteína es separada y desdoblada por las secretasas beta y gamma. La función normal del amiloide Aβ se desconoce. La APP posee actividades neurotrópicas y neuroprotectoras. La placa central está rodeada de restos de neuronas en vías de degeneración, microglia y macrófagos. La acumulación de amiloide Aβ en las arteriolas cerebrales se denomina *angiopatía por amiloide*. Las NFT son neurofilamentos enroscados argirófilos ubicados en el citoplasma neuronal que representan a la proteína tau con fosforilación anormal (τ) y bajo el microscopio electrónico adquieren el aspecto de pares de filamentos helicoidales. La proteína tau de los microtúbulos actúa en el ensamble y estabilización de tales estructuras y transporta organelos, glucoproteínas y otros materiales importantes en el interior de la neurona. El potencial de la proteína tau para adherirse a ciertos segmentos de los microtúbulos depende en parte del número de grupos fosfato unidos a ella. La mayor fosforilación de dicha proteína altera el proceso normal. Por último es frecuente la coexistencia de AD y DLB, así como de alteraciones vasculares.

En el estudio bioquímico, la AD se acompaña de una menor concentración de algunas proteínas y neurotransmisores en la corteza cerebral, en particular acetilcolina, su enzima sintética acetiltransferasa de colina y los receptores colinérgicos nicotínicos. La reducción de la acetilcolina es quizá consecuencia de la degradación de las neuronas colinérgicas en el núcleo basal de Meynert que genera proyecciones hacia varias áreas de la corteza. Se observa también reducción de la noradrenalina en los núcleos del tronco encefálico, como el *locus coeruleus*.

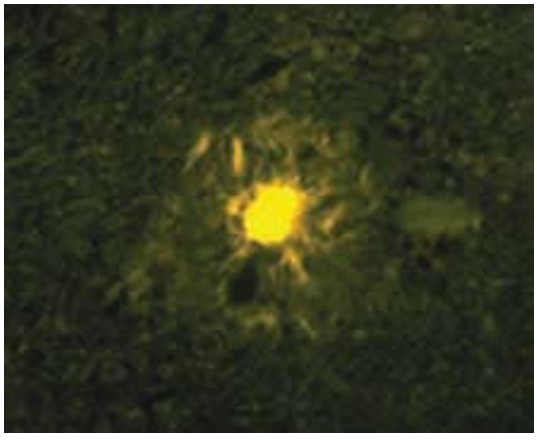

FIGURA 365-3. Placa neurítica madura con un centro denso de amiloide rodeado de neuritas distróficas (tinción con tioflavina S). (*Por cortesía de S DeArmond, University of California.*)

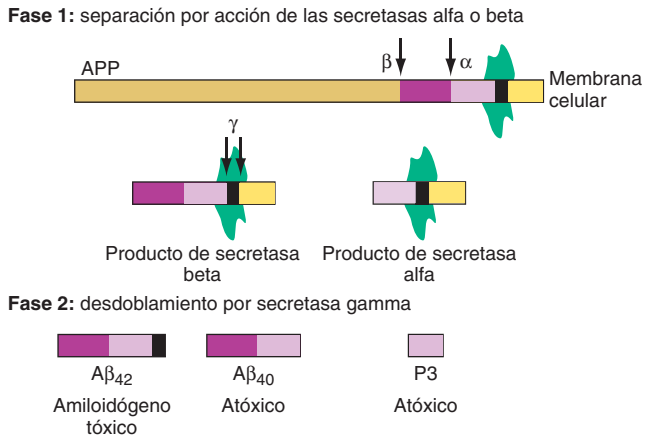

FIGURA 365-4. La proteína precursora de amiloide (APP) es catabolizada por las secretasas alfa, beta y gamma. Una fase inicial importante es la digestión por secretasa beta (BASE) o por secretasa alfa [ADAM10 o ADAM17 (TACE)], que genera productos atóxicos de menor tamaño. El desdoblamiento del producto de secretasa beta por parte de la secretasa gamma (fase 2) hace que aparezca $A\beta_{42}$ tóxico o el péptido $A\beta_{40}$ atóxico; el desdoblamiento del producto de secretasa alfa por parte de secretasa gamma origina el péptido P3 atóxico. La producción excesiva de $A\beta_{42}$ es el elemento inicial clave de daño celular en la enfermedad de Alzheimer. La investigación actual sobre esta enfermedad se orienta a la obtención de tratamientos dirigidos a disminuir la acumulación de $A\beta_{42}$, al antagonizar la acción de la secretasa beta o gamma, estimular la producción de secretasa alfa o eliminar $A\beta_{42}$ que se ha formado, por empleo de anticuerpos específicos.

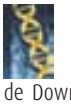

CONSIDERACIONES GENÉTICAS. Varios factores genéticos contribuyen a la patogenia de la AD, cuando menos en algunos casos. Uno de los genes en cuestión es *APP* en el cromosoma 21. Los adultos con trisomía 21 (síndrome de Down) exhiben finalmente los signos neuropatológicos típicos de la AD si viven más de 40 años. Muchos padecen demencia progresiva superpuesta a su retraso mental "basal". La APP es una proteína transmembrana que más tarde se transforma en unidades más pequeñas como las de amiloide Aβ, que se deposita en las placas neuríticas. El péptido Aβ aparece como consecuencia del desdoblamiento de las APP gracias a las secretasas beta y gamma **(fig. 365-4)**. Probablemente la dosis adicional del gen *APP* en el cromosoma 21 es la causa desencadenante de la AD en los adultos con síndrome de Down y además genera cantidades excesivas de amiloide cerebral. Además, se han identificado algunas familias con FAD precoz que exhiben mutaciones puntuales en la *APP*. Estas familias, a pesar de ser contadas, fueron los primeros ejemplos de la transmisión autosómica dominante unigénica de la enfermedad de Alzheimer.

La investigación de grandes familias con FAD en varias generaciones permitió identificar dos genes de AD adicionales llamados *presenilinas*. La presenilina 1 (*PS-1*) se ubica en el cromosoma 14 y codifica una proteína llamada S182. Las mutaciones en dicho gen originan AD de comienzo temprano (antes de los 60 años y a menudo antes de los 50) transmitida por un mecanismo autosómico dominante muy penetrante. En el gen *PS-1* se han identificado más de 100 mutaciones en las familias, con una gran heterogeneidad de raíces étnicas. La presenilina 2 (*PS-2*) se ubica en el cromosoma 1 y codifica una proteína llamada STM2. Originalmente se identificó la mutación del gen *PS-2* en un grupo de familias estadounidenses con antepasados germánicos-del Volga. Las mutaciones en *PS-1* son mucho más comunes que las observadas en *PS-2*. Ambos genes (*PS-1* y *PS-2*) son homólogos y codifican proteínas similares, que al principio parecían tener siete dominios transmembrana (por lo que se acuñó la sigla *STM* [*seven transmembrane domains*]), pero estudios ulteriores indican que son ocho dominios y una novena región submembrana. S182 y STM2 son proteínas neuronales citoplasmáticas que se expresan ampliamente en todo el sistema nervioso. Muestran homología con una proteína de "citodestinación", sel 12, que aparece en el nematodo *Caenorhabditis elegans*. Las personas con mutaciones en estos genes exhiben una mayor concentración plasmática de amiloide $A\beta_{42}$ y las mutaciones de *PS-1* en cultivos celulares provocan elevación del amiloide $A\beta_{42}$ en los medios de cultivo. Se ha demostrado que la *PS-1* interviene en la degradación de la APP desde el sitio de la secretasa gamma y esta función puede ser alterada por mutaciones en uno y otro genes (*PS-1* o *APP*). Hasta la fecha se ha probado que las mutaciones en *PS-1* son la causa más frecuente de AD familiar de inicio temprano y corresponde a 40 a 70% de este síndrome relativamente raro. Las mutaciones en la *PS-1* tienden a generar una AD más precoz (media de 45 años) con una evolución más rápida y breve (duración media de seis a siete años) que la enfermedad causada por mutaciones en *PS-2* (media de inicio 53 años; duración 11 años). En algunos portadores de mutaciones poco comunes de *PS-2* la demencia comienza después de los 70 años. Las mutaciones de las presenilinas rara vez intervienen en los casos esporádicos más comunes de AD de inicio tardío que se observan en la población general. En la actualidad es posible realizar pruebas moleculares del DNA de estas mutaciones poco frecuentes a nivel de investigación y ya existe en el comercio el análisis de la mutación de *PS-1*. Probablemente el resultado de este análisis sea positivo sólo en los casos familiares y precoces de AD. En los individuos asintomáticos con riesgo, cualquier estudio se debe llevar a cabo en el contexto de un asesoramiento genético formal.

Un descubrimiento de gran importancia es que el gen de *Apo* ε en el cromosoma 19 interviene en la patogenia de las variedades familiar tardía y esporádica de AD. Este gen participa en el transporte de colesterol (cap. 350) y posee tres alelos, llamados 2, 3 y 4. El alelo Apo ε4 está íntimamente ligado a la AD en la población general incluso en los casos familiares esporádicos y de inicio tardío. Entre 24 y 30% de la población de raza blanca sin demencia tiene como mínimo un alelo ε4 (frecuencia del alelo de 12 a 15%) y 2% es homocigoto para ε4/4. Se sabe que de 40 a 65% de las personas con enfermedad de Alzheimer posee cuando menos un alelo ε4, diferencia altamente significativa si se compara con los testigos. Por otra parte, muchos sujetos con AD carecen del alelo ε4 y nunca manifestarán la enfermedad. Por lo tanto, este alelo no es necesario ni suficiente para generar dicha enfermedad. Con todo, se sabe que la Apo alelo ε4, especialmente en el estado homocigoto 4/4, es un factor de riesgo importante para que surja la enfermedad. Al parecer actúa modificando la edad de inicio (sujeta a la dosis) y el comienzo más temprano vinculado con el estado homocigoto ε4/4. Todavía no se conoce el modo de acción de la Apo ε como factor de riesgo que modifica la edad de inicio, pero quizá participa en la eliminación de amiloide, con menor eficiencia en el caso de Apo ε4. La Apo ε aparece en las placas neuríticas de amiloide de la AD y probablemente también interviene en la formación de ovillos neurofibrilares puesto que se adhiere a la proteína tau. La Apo ε4 reduce la proliferación neurítica excesiva en cultivos de neuronas del ganglio de la raíz dorsal, lo que insinúa su probable participación nociva en la reacción del encéfalo a las lesiones. Existen algunas pruebas demostrando que el alelo ε2 es protector, situación que no se ha esclarecido. Los métodos utilizados para analizar la Apo ε para el diagnóstico de AD son aún controversiales. No conviene realizarlos como método predictivo en personas sanas puesto que no se conoce su utilidad en este sentido y muchas personas con el alelo ε4 quizá nunca muestren demencia. Sin embargo, por medio de PET se sabe que algunos heterocigotos y homocigotos ε4 con funciones cognitivas normales muestran disminución del metabolismo de la corteza cerebral y ello sugiere posibles anormalidades presintomáticas compatibles con las fases iniciales de la enfermedad de Alzheimer. En el caso de personas dementes que llenan los criterios clínicos de la enfermedad, la identificación del alelo ε4 aumenta la fiabilidad del diagnóstico. Sin embargo, la ausencia de dicho alelo no elimina la posibilidad de que exista el trastorno. Además, todos los sujetos con demencia, incluso los que poseen el alelo ε4, deben ser estudiados para buscar causas reversibles de su deficiencia cognitiva. No obstante, Apo ε4 sigue siendo el marcador biológico más importante vinculado con el riesgo de padecer AD y se están llevando a cabo estudios de su participación funcional y utilidad en el diagnóstico. Habrá que valorar plenamente su vínculo (o ausencia del mismo) con otras enfermedades demenciales. El alelo ε4 no se ha vinculado con FTD, DLB ni CJD. Es posible que participen otros genes más en la AD, pero no se ha identificado a alguno con certeza.

℞ ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

El tratamiento de la enfermedad de Alzheimer es difícil y al mismo tiempo gratificante, a pesar de que no se cuenta con una terapia farmacológica sólida ni una cura definitiva. El objetivo principal es atenuar los problemas conductuales y neurológicos que le son propios durante el mayor tiempo posible.

Para obtener buenos resultados con el tratamiento se necesita un vínculo de empatía con el paciente, sus familiares y otros cuidadores. Al principio son de utilidad las técnicas que ayudan a la memoria, como las libretas de anotaciones y los recordatorios de las tareas cotidianas. El sentido común y los estudios clínicos indican que los familiares deben insistir en las actividades que son agradables y evitar las desagradables. Es importante la seguridad en cocinas, baños y alcobas y finalmente el paciente deberá evitar la conducción de vehículos. La pérdida de la independencia y el cambio del entorno aumentan la confusión, la agitación y la ira. La comunicación constante con el paciente es importante y además se le debe tranquilizar verbalmente. Con frecuencia los cuidadores terminan agotados y el paciente internado en un asilo, de manera que los periodos de descanso para los cuidadores permiten alargar el tratamiento. También es útil recurrir a los centros de atención diurna para adultos. En algunos países incluso existen grupos de apoyo locales y nacionales como la Asociación de Alzheimer.

En Estados Unidos, la *Food and Drug Administration* (FDA) aprobó el uso de donepezil, rivastigmina, galantamina, memantina y tacrina para el tratamiento de la AD. La tacrina ha sido retirada del mercado por sus efectos adversos en el hígado. La acción farmacológica de los tres primeros fármacos es la inhibición de la colinesterasa, con lo

que se eleva la concentración de acetilcolina en el cerebro. La memantina al parecer bloquea los conductos sobreexcitados de *N*-metil-D-aspartato (NMDA). Los resultados de los estudios clínicos comparativos, doblemente anónimos y cruzados con inhibidores de la colinesterasa y memantina indican que éstos mejoran la calificación de los cuidadores en cuanto al funcionamiento de los pacientes y un menor índice de deterioro en las pruebas cognitivas durante periodos de hasta tres años. El paciente promedio que recibe un compuesto anticolinesterásico conserva su puntuación MMSE cerca de 12 meses, en tanto que el que recibe un placebo exhibe un descenso de dos a tres puntos en el mismo lapso. La memantina, combinada con inhibidores de la colinesterasa o sola, al parecer reduce la velocidad del deterioro cognitivo en los sujetos con AD moderada o grave, aunque su uso no ha sido aprobado para la enfermedad leve. Estos compuestos son poco eficaces en la enfermedad de Alzheimer y ofrecen aún menos beneficios en las etapas más avanzadas. Los inhibidores de la colinesterasa son de administración relativamente sencilla y sus principales reacciones adversas son síntomas digestivos (náuseas, diarrea, cólicos), alteraciones del sueño con pesadillas, bradicardia (por lo general benigna) y a veces calambres musculares.

En un estudio prospectivo por observación, la terapia de reemplazo hormonal con estrógenos al parecer protegió (alrededor de 50%) a las mujeres de la AD. Aparentemente los resultados confirmaron los resultados de otros dos estudios previos con testigos y casos. Por desgracia, en otra investigación prospectiva donde los testigos recibieron placebo y se evaluó la combinación de estrógeno-progesterona en posmenopáusicas asintomáticas, la prevalencia de demencia fue mayor. Estos resultados mitigaron profundamente el entusiasmo por las hormonoterapias para evitar la demencia. Como aspecto adicional, en el caso de la AD establecida no se detectó beneficio alguno con los estrógenos.

En una investigación prospectiva con los antioxidantes selegilina (cap. 366), tocoferol alfa (vitamina E) o ambos en sujetos con AD moderadamente avanzada, se observó cierto retraso en el internamiento de los ancianos en asilos y en la evolución hasta la muerte. La vitamina E produce menos efectos adversos que la selegilina y es un producto barato; por tales razones, la dosis de 1 000 UI cada 12 horas utilizada en este estudio se administra a muchos pacientes con AD. Sin embargo, no hay consenso en cuanto a los beneficios de la vitamina E y la mayoría de los investigadores no la utiliza a estas dosis tan elevadas por la posibilidad de complicaciones cardiovasculares.

En un estudio aleatorizado, comparativo y doblemente anónimo de un extracto de *Ginkgo biloba* se advirtió cierta mejoría en la función cognitiva de las personas con AD y demencia de origen vascular. Estos resultados deben ser confirmados antes de considerar al *Ginkgo biloba* como un tratamiento eficaz contra la demencia puesto que en el estudio se produjo un índice considerable de deserción de los participantes y no se observó mejoría en la escala de valoración del discernimiento (apreciación subjetiva) elaborada por el médico. Está en marcha un estudio preventivo multicéntrico global que durará seis años y en el cual se utilizará ese producto vegetal.

La vacuna contra $A\beta_{42}$ ha sido muy eficaz en modelos murinos de AD; es útil para eliminar amiloide del encéfalo y evitar su acumulación ulterior. Sin embargo, en las investigaciones realizadas en humanos este intento originó complicaciones fatales como meningoencefalitis. Se están evaluando ciertas modificaciones de la vacuna en estudios clínicos de fase 3 y para ello se ha utilizado la inmunización pasiva con anticuerpos monoclonales. Otra estrategia experimental en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer es utilizar inhibidores de las secretasas beta y gamma que reducen la producción de $A\beta_{42}$.

Algunos estudios retrospectivos sugieren que los antiinflamatorios no esteroideos y los estatínicos (inhibidores de la reductasa de hidroximetilglutaril-coenzima A [HMG-CoA]) quizá tienen un efecto protector contra la demencia y se están llevando a cabo varios estudios prospectivos comparativos. También se están realizando otros estudios del mismo tipo con el objetivo de reducir la concentración sérica de homocisteína, lo cual sugiere que existe un vínculo entre la elevación de este aminoácido y la evolución de la demencia, con base en estudios epidemiológicos. Por último, ha surgido un enorme interés por la relación entre la diabetes y la AD y están en marcha estudios en los que se regula la insulina.

La depresión leve o moderada, que es frecuente en las primeras etapas de la AD, mejora con antidepresivos o inhibidores de la colinesterasa. Los inhibidores selectivos de la reabsorción de serotonina (*selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRI) se utilizan con frecuencia por sus efectos anticolinérgicos adversos de menor grado. Las convulsiones generalizadas se corrigen con un anticonvulsivo apropiado como fenilhidantoína o carbamazepina. Algunas de las características más perturbadoras de los pacientes con AD son agitación, insomnio, alucinaciones y beligerancia, mismas que culminan en el internamiento del sujeto en un asilo. La nueva generación de antipsicóticos atípicos como risperidona, quetiapina y olanzapina se utiliza en dosis bajas para combatir los síntomas neuropsiquiátricos mencionados. Los contados estudios comparativos utilizando medicamentos o intervenciones conductuales para el tratamiento de la agitación, sugieren una eficacia mínima con efectos adversos considerables sobre el sueño, la marcha y complicaciones cardiovasculares. En el empaque de todos los antipsicóticos se advierte un aviso de color negro aconsejando utilizarlos con cautela. Sin embargo, no siempre se cuenta con un manejo conductual detallado, diario y sin medicamentos, por lo que es necesario administrar fármacos.

DEMENCIA DE ORIGEN VASCULAR

La demencia de las enfermedades cerebrovasculares se divide en dos categorías generales: la que es causada por infartos múltiples y la lesión difusa de la sustancia blanca (llamada también *encefalopatía arteriosclerótica subcortical* o *enfermedad de Binswanger*). Las enfermedades cerebrovasculares al parecer son una causa mucho más común de demencia en Asia que en Europa y Estados Unidos. Las personas que han tenido varios accidentes cerebrovasculares padecen finalmente deficiencias cognitivas crónicas que suelen denominarse *demencia por infartos múltiples*. Los accidentes cerebrovasculares pueden ser grandes o pequeños (a veces lagunares) y por lo general abarcan varias regiones del encéfalo. Al parecer, la aparición de demencia depende en parte del volumen total de la corteza lesionada, pero también es más común en personas con lesiones del hemisferio izquierdo, sean cuales sean las perturbaciones que se originan en el lenguaje. En forma típica, los pacientes relatan episodios definidos de deterioro súbito de las funciones nerviosas. Muchos individuos con demencia por infartos múltiples tienen antecedente de hipertensión, diabetes, arteriopatía coronaria u otras manifestaciones de ateroesclerosis diseminada. En la exploración física por lo general se detectan deficiencias neurológicas focales como hemiparesia, reflejo unilateral de Babinski, algún defecto campimétrico visual o parálisis seudobulbar. La reincidencia de los accidentes cerebrovasculares provoca una evolución sucesiva o gradual. Los estudios neuroimagenológicos exhiben varias zonas con infartos. De esta manera, los datos de la anamnesis y los estudios neuroimagenológicos son los que diferencian el cuadro anterior de la AD. Sin embargo, la AD y los infartos múltiples son frecuentes y algunas veces coexisten. Con el envejecimiento normal se acumula amiloide en los vasos cerebrales y así surge un cuadro llamado *angiopatía por amiloide cerebral del envejecimiento* (que no se acompaña de demencia) y que predispone a los ancianos a sufrir una hemorragia lobar. Los pacientes con AD y angiopatía por amiloide tienen un mayor riesgo de padecer un infarto cerebral.

La MRI en algunas personas con demencia exhibe anormalidades subcorticales bilaterales de la sustancia blanca llamadas en conjunto *leucoaraiosis*, a menudo acompañada de infartos lagunares **(fig. 365-5)**. La demencia comienza en forma insidiosa y avanza con lentitud, lo que la distingue de la demencia por infartos múltiples aunque en algunos casos el deterioro es escalonado y más típico de la demencia por infartos múltiples. Los síntomas iniciales son confusión leve, apatía, cambios de la personalidad, depresión, psicosis y deficiencia de la memoria o de la ejecución. Más adelante aparecen alteraciones del discernimiento y la orientación y la persona empieza a de-

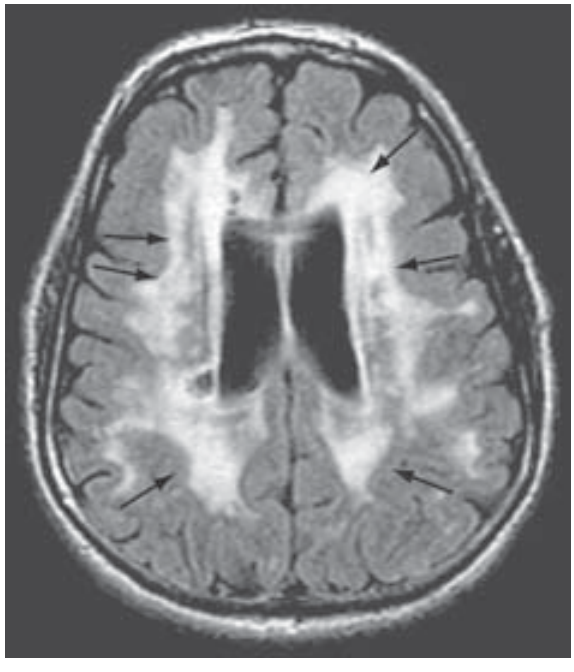

FIGURA 365-5. Enfermedad difusa de sustancia blanca (de Binswanger). La imagen de resonancia magnética con tiempo de relajación T2 axial a través de los ventrículos laterales indica zonas múltiples de señales con gran intensidad anormal que abarcan la sustancia blanca periventricular y también la corona radiada y los núcleos lentiformes (*flechas*). La imagen anterior, a pesar de que se detecta en algunas personas con funciones intelectuales normales, es más notable en sujetos con demencia de origen vascular.

pender de los demás para realizar sus actividades cotidianas. A medida que la enfermedad avanza es frecuente observar euforia, exaltación, depresión o conducta agresiva. En la misma persona pueden coexistir signos piramidales y cerebelosos. Cuando menos en la mitad de los pacientes surge algún trastorno de la marcha. En la fase avanzada de la enfermedad son frecuentes la incontinencia urinaria y la disartria con otros signos seudobulbares o sin ellos (como disfagia y labilidad emocional). En unos cuantos pacientes se observan convulsiones y espasmos mioclónicos. Al parecer este trastorno es consecuencia de la isquemia crónica por oclusión de las arterias y arteriolas cerebrales perforantes finas (microangiopatía). Cualquier estenosis patógena de los vasos cerebrales finos puede ser el factor crítico de fondo, aunque por lo general la causa principal es la hipertensión. Es necesario usar con cautela el término *enfermedad de Binswanger* puesto que en realidad no se refiere a una sola patología.

La demencia también es una de las manifestaciones iniciales de otras causas raras de leucoencefalopatía como leucodistrofia metacromática del adulto (deficiencia de arisulfatasa A) y leucoencefalopatía multifocal progresiva (infección por papovavirus). Se conoce como *arteriopatía autosómica dominante cerebral con infartos subcorticales y leucoencefalopatía* (*cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy*, CADASIL) a una variedad que se hereda por mecanismos dominantes en la que existe daño difuso de la sustancia blanca. El paciente padece demencia progresiva que aparece entre los cincuenta y setenta años de edad en varios miembros de la familia; algunas veces existe el antecedente de jaqueca y accidentes cerebrovasculares repetitivos sin hipertensión. En la biopsia de piel se observan a veces los característicos cuerpos densos en la capa media de las arteriolas. Esta enfermedad es causada por mutaciones en el gen de la *muesca 3* y ya existe un estudio genético comercial para diagnosticarla. Se desconoce la frecuencia del trastorno y no existe tratamiento alguno.

Al principio, algunos trastornos mitocondriales simulan episodios de accidentes cerebrovasculares y lesionan de manera selectiva a los ganglios basales o la corteza. Muchos de estos pacientes muestran otros signos que sugieren un trastorno neurológico o generalizado como oftalmoplejía, degeneración retiniana, sordera, miopatía, neuropatía o diabetes. El diagnóstico es difícil, pero la concentración sérica de lactato y piruvato es anormal, especialmente en el líquido cefalorraquídeo, y la biopsia del tejido enfermo suele confirmar el diagnóstico.

El tratamiento de la demencia de origen vascular se dirige hacia las causas de fondo como hipertensión, ateroesclerosis y diabetes. La función cognitiva perdida no siempre ser recupera, pero con frecuencia se producen fluctuaciones y periodos de mejoría. Se están estudiando los compuestos de anticolinesterasa para tratar la demencia de origen vascular.

DEMENCIA FRONTOTEMPORAL, PARÁLISIS SUPRANUCLEAR PROGRESIVA Y DEGENERACIÓN CORTICOBASAL

La *demencia frontotemporal* (FTD) suele comenzar entre los 50 y 79 años de edad y en este grupo su frecuencia es casi igual a la de la AD. Muchos estudios sugieren que esta demencia es dos veces más frecuente en los varones que en las mujeres. *A diferencia de la AD, en las primeras etapas de la FTD predominan los síntomas conductuales*. En una minoría considerable de casos la influencia genética juega un papel importante. En las variedades familiar y esporádica de esta demencia es notable la heterogeneidad clínica y los pacientes exhiben mezclas variables de desinhibición, demencia, PSP, CBD y enfermedad de la neurona motora. Las mutaciones genéticas más comunes que generan la variedad autosómica dominante de FTD comprenden las de los genes *tau* o de *progranulina* en el cromosoma 17. Las mutaciones de *tau* provocan un cambio del empalme alterno de tau o la pérdida de la función de su molécula. En el caso de la *progranulina,* la causa básica de la neurodegeneración es la mutación de aminoácidos de la secuencia de codificación del gen. La progranulina al parecer es un raro ejemplo de mutación autosómica dominante que culmina en haploinsuficiencia, es decir, gran escasez de la proteína progranulina. Las mutaciones en *tau* y *progranulina* se acompañan de signos parkinsonianos, en tanto que rara vez surge ALS en el contexto de tales mutaciones. Por el contrario, la FTD familiar con ALS ha sido vinculada al cromosoma 9. Las mutaciones en la valosina (cromosoma 9) y las moléculas de ESCRTII (cromosoma 3) también generan las variedades autosómicas dominantes de FTD familiar.

Los primeros síntomas de la FTD son anormalidades cognitivas, conductuales y a veces motoras, lo que refleja la degeneración de las regiones frontal y temporal anteriores, de ganglios basales y motoneuronas. Las manifestaciones cognitivas iniciales no suelen deteriorar la memoria y comprenden planificación, discernimiento o lenguaje. El paciente suele tomar decisiones equivocadas en los negocios, mostrar dificultad para organizar planes de trabajo y deficiencia del habla y el lenguaje. A menudo ignoran que padecen este trastorno. Algunas de las deficiencias conductuales más frecuentes que acompañan a la FTD son apatía, desinhibición, aumento ponderal, fetichismo de alimentos, compulsiones y euforia.

Los datos que se detectan directamente en el enfermo dependen de la ubicación anatómica del trastorno. En el caso de una demencia frontal izquierda asimétrica el paciente manifiesta inicialmente afasia no fluente, en tanto que la degeneración del lóbulo temporal anterior izquierdo se caracteriza por falta de palabras y conceptos vinculados con el lenguaje (demencia semántica). Los pacientes no fluentes se deterioran rápidamente hasta llegar al mutismo, en tanto que los que padecen demencia semántica manifiestan signos de agnosia visual con pérdida de la capacidad para reconocer caras, objetos, palabras y las emociones de otros. En las fases tardías de la enfermedad ciertas funciones como copiar, calcular y usar redes electrónicas (orientarse o "navegar") siguen siendo normales. Recientemente se ha advertido que muchos pacientes (quizá la mayoría) con afasia no fluente se deterioran hasta mostrar síndromes clínicos que se superponen con PSP y CBD y en la necropsia se identifican estos cuadros patológicos. Este cuadro inicial del hemisferio izquierdo en caso de FTD ha sido llamado *afasia progresiva primaria*. Por el contrario, los sujetos con demencia frontal o temporal derecha exhiben alteraciones profundas de la conducta social y predominan alteraciones como pérdida de la empatía, desinhibición y conductas antisociales. En casi todos los individuos con FTD la memoria y la capacidad visuoespacial se conservan. Existe una superposición notable entre FTD y PSP, CBD y enfermedad de la neurona motora; al principio de la FTD es frecuente observar ciertas alteraciones como oftalmoplejía, distonía, alteraciones de la deglución y fasciculaciones, que también pueden surgir durante el curso de la enfermedad.

El signo anatómico distintivo de la FTD es la atrofia extraordinaria de los lóbulos temporales, frontales o ambos que se identifica por estudios neuroimagenológicos y que se detecta fácilmente en la necropsia **(figs. 365-6** y **365-7)**. La atrofia algunas veces es asimétrica y abarca a los ganglios basales. Dos cuadros patológicos importantes se han vinculado con el síndrome clínico, uno propio de las inclusiones tau y otro de inclusiones que no absorben el colorante para tau, pero sí el que se usa para identificar ubicuitina y TDP-43. Los signos microscópicos que se observan en todos los casos de FTD comprenden gliosis, pérdida neuronal y espongiosis.

En promedio, la mitad de los pacientes exhiben neuronas turgentes o abombadas, que contienen inclusiones citoplasmáticas que absorben el colorante para identificar tau. Tales acúmulos a veces se asemejan a los observados en PSP y CBD y tau participa en la patogenia de los tres trastornos. En la patogenia, muchos casos familiares se sustentan en la retribución tóxica de la función vinculada con tau y se supone que también interviene en los casos esporádicos. En promedio, 80% de los sujetos con FTD muestran en la necropsia lesión de los ganglios basales y 15% manifiestan finalmente en-

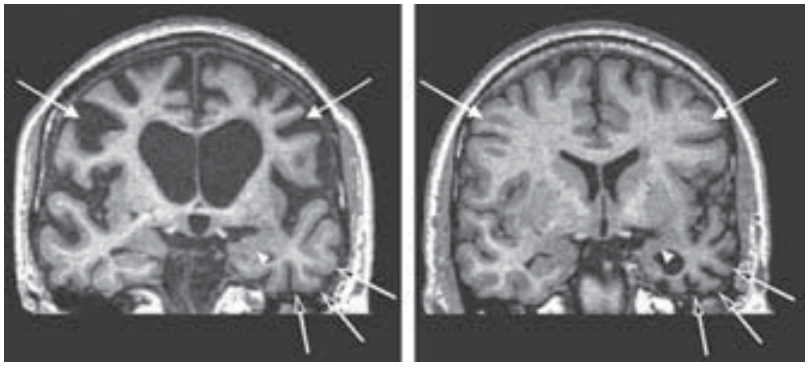

FIGURA 365-6. Demencia frontotemporal (FTD). Cortes coronales de MRI de un sujeto con FTD predominantemente frontal (***izquierda***) y otro con ataque predominantemente temporal (***derecha***). En la FTD predominantemente frontal hay notable atrofia de las circunvoluciones frontales (*flechas blancas*), que afecta en particular la región frontal derecha; se observa también el adelgazamiento del cuerpo calloso por arriba de los ventrículos laterales. La sintomatología inicial incluyó desinhibición y comportamiento antisocial. En el sujeto con predominio de ataque temporal se advierte intensa atrofia del lóbulo temporal izquierdo (*flechas abiertas*) y las amígdalas (*puntas blancas de flecha*); la sintomatología inicial en este caso fue de afasia progresiva. (*Imágenes por cortesía de H Rosen and G Schauer, University of California at San Francisco.*)

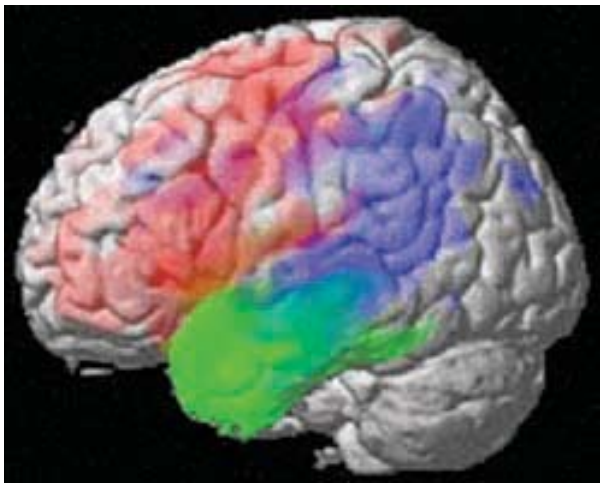

FIGURA 365-7. Análisis morfométrico basado en voxeles en que se advierten perfiles diferentes de atrofia encefálica en la variante frontal de la demencia frontotemporal (*rojo*), la variante frontotemporal de la demencia (*verde*) y la enfermedad de Alzheimer (*azul*). La técnica en este caso permite comparar los volúmenes de sustancia gris en la MRI, entre grupos de sujetos. (*Imagen por cortesía de M Gorno-Tempini, University of California at San Francisco.*)

fermedad de la neurona motora, lo cual subraya la naturaleza difusa de la enfermedad. En muchos pacientes se observan pérdidas serotonérgicas y de neuronas glutaminérgicas. A diferencia de lo observado en la enfermedad de Alzheimer, en la FTD el sistema colinérgico permanece relativamente indemne, en tanto que en muchos pacientes hay pérdida de neuronas serotonérgicas y glutaminérgicas.

Desde el punto de vista histórico, la *enfermedad de Pick* se describió como una degeneración progresiva caracterizada en la clínica por la lesión selectiva de las neocortezas frontal anterior y temporal y en su cuadro patológico por la presencia de inclusiones intracelulares (*cuerpos de Pick*). Los cuerpos clásicos absorben el colorante argéntico (son argirófilos) y también el de tau, pero muchas de las inclusiones de tau que absorben el colorante en caso de FTD no absorben los colorantes argénticos **(fig. 365-8)**. No hay consenso en la nomenclatura utilizada en tales pacientes, pero se utiliza cada vez más el término *FTD* para describir el síndrome clínico, en tanto que se prefiere el de *enfermedad de Pick* para clasificar a las personas cuyo cuadro patológico comprende los cuerpos clásicos del mismo nombre (sólo una minoría de pacientes con los signos clínicos de FTD).

La carga que representan los pacientes con FTD en quienes los cuidan es enorme. El tratamiento es sintomático y no se dispone de medidas que reduzcan la velocidad con que avanza el trastorno o mejoren los síntomas cognitivos. Muchas de las conductas que acompañan a la FTD como depresión, hiperoralidad, compulsiones e irritabilidad mejoran a veces con antidepresivos que modifican la serotonina. La coexistencia con trastornos motores obliga a utilizar con gran cuidado los antipsicóticos, que algunas veces exacerban el problema.

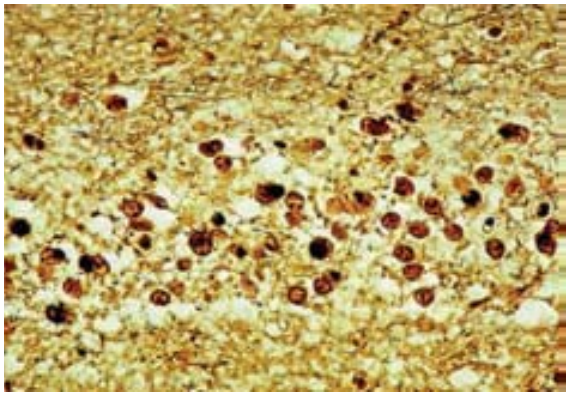

FIGURA 365-8. Cuerpos de Pick intraneuronal clásico (tinción para tau2). Consisten en filamentos rectos-helicoidales dispuestos laxamente en pares y que captan el colorante para tau. Los cuerpos de Pick clásicos se identifican en aproximadamente 20%, de todos los enfermos de demencia frontotemporal.

La *parálisis supranuclear progresiva* (PSP) es una enfermedad degenerativa que se extiende al tallo cerebral, los ganglios basales y la neocorteza. Desde el punto de vista clínico comienza con caídas y paresia de la visión supranuclear vertical y avanza hasta producir rigidez simétrica y demencia. Una de las manifestaciones características de la PSP es la postura inestable y rígida con hiperextensión del cuello y marcha lenta con caídas frecuentes. Al principio el paciente tiene dificultad para realizar la mirada descendente y pierde el nistagmo optocinético y vertical al mirar a un objeto descender. Las caídas frecuentes, inexplicables y a veces impresionantes, suelen ser consecuencia de una combinación de rigidez axil, imposibilidad para mirar hacia abajo y discernimiento deficiente. Las personas poseen muy pocos movimientos voluntarios de los ojos, pero persisten los reflejos oculocefálicos (maniobra de cabeza de muñeca); de este modo, el trastorno en la cinética ocular es supranuclear. La demencia es semejante a la de la FTD, que incluye apatía, disfunción frontal/ejecutiva, discernimiento deficiente, lentitud de los procesos ideatorios, disminución de la fluidez verbal y dificultad para realizar acciones seriadas y cambiar de una tarea a otra; estos datos son comunes cuando aparece el trastorno y anteceden al síndrome motor. Algunos pacientes empiezan a mostrar afasia no fluente y avanzan hasta llegar a PSP clásica. La respuesta a la L-dopa es minima; no existe tratamiento eficaz alguno. La persona muere en un lapso de cinco a 10 años. En la necropsia se identifica dentro de las neuronas y la glia acumulación anormal de tau, a menudo en la forma de haces neurofibrilares (NFT). Las neurofibrillas aparecen en múltiples estructuras subcorticales (incluidas la porción subtalámica, el globo pálido, la sustancia negra, el *locus coeruleus*, la sustancia gris periacueductal, los tubérculos cuadrigéminos superiores y los núcleos oculomotores), así como en la neocorteza. Las NFT poseen características cromáticas similares a las de la AD en las técnicas de tinción, pero bajo el microscopio electrónico por lo general se observa que constan de túbulos rectos y no de pares de filamentos helicoidales como los que se identifican en la enfermedad de Alzheimer.

Además de superponerse con FTD y CBD (véase más adelante en este capítulo), la PSP suele confundirse con la *enfermedad de Parkinson idiopática* (PD). Algunos ancianos con mal de Parkinson tienen dificultad para mirar hacia arriba, pero no manifiestan paresia en la mirada descendente u otras anormalidades de los movimientos voluntarios de los ojos, que son típicas de PSP. Alrededor de 20% de las personas con esta enfermedad presentan demencia y suele ser consecuencia de DLB. Además, los síndromes conductuales observados con DLB difieren de los que acompañan a la PSP (véase más adelante en este capítulo). La aparición de demencia en la persona con enfermedad de Parkinson es más factible cuando la persona envejece, los signos extrapiramidales son más pronunciados, la enfermedad dura largo tiempo y se acompaña de depresión. Estos pacientes exhiben atrofia cortical en las imágenes cerebrales. En el cuadro neuropatológico puede haber cambios de Alzheimer en la corteza (placas de amiloide y NFT), cuerpos de Lewy como inclusiones neuronales en la sustancia negra y la corteza y ningún cambio microscópico específico, salvo la gliosis y la desaparición de neuronas. **La PSP y la enfermedad de Parkinson se describen con detalle en el capítulo 366.**

La *degeneración basal cortical* (CBD) es un cuadro demencial de evolución lenta que se acompaña de gliosis y pérdida neuronal pronunciada en la neocorteza y los ganglios basales (sustancia negra y cuerpo estriado). Algunas veces el problema comienza en un solo lado, con rigidez, distonía y apraxia de un brazo y una mano que ha recibido el nombre de *mano extraña*, en tanto que en otros casos el cuadro inicial es un síndrome frontal progresivo o parkinsonismo simétrico progresivo. Algunos sujetos comienzan con afasia no fluente o un trastorno progresivo y motor del habla. Al final, la CBD se extiende hasta el lado contrario y ocasiona disartria, marcha lenta, temblor de acción y demencia. Algunos de los signos microscópicos son crecimiento y acromasia de las neuronas de la corteza con inclusiones tau. Un signo patognomónico es la presencia de placas gliales con inclusiones tau. El problema rara vez es familiar, se desconoce su causa y no se cuenta con tratamiento específico.

DEMENCIA CON CUERPOS DE LEWY

Los síndromes de demencia parkinsoniana son objeto de estudio cada vez más amplios y en muchos casos se ha propuesto unificarlos con base en la presencia de cuerpos de Lewy en la sustancia negra y la corteza en el estudio histopatológico. El síndrome clínico se caracteriza por alucinaciones visuales, parkinsonismo, fluctuaciones de la vigilia, caídas y a menudo un trastorno conductual en el sueño REM. La demencia puede aparecer antes o después del parkinsonismo. Por consiguiente, una variante de la DLB es la del sujeto con PD antigua sin deficiencias cognitivas que manifiesta

gradualmente demencia que suele acompañarse de alucinaciones visuales, parkinsonismo y fluctuaciones de la vigilia. En otros pacientes, antes del parkinsonismo surgen demencia y un síndrome neuropsiquiátrico. Los individuos con DLB tienden a manifestar perturbaciones metabólicas y en algunos de ellos la manifestación original de la enfermedad es el delirio, desencadenado a menudo por una infección u otro trastorno generalizado. El delirio inducido por L-dopa recetada contra los síntomas parkinsonianos atribuidos a la enfermedad de Parkinson es en ocasiones la manifestación inicial que sugiere el diagnóstico de DLB. Incluso sin los elementos desencadenantes, las fluctuaciones pueden ser pronunciadas en las personas con DLB y aparecen en forma episódica periodos de confusión intercalados con intervalos lúcidos. Sin embargo, a pesar del perfil fluctuante, los signos clínicos persisten por largo tiempo, a diferencia del delirio, que desaparece una vez que se corrige o elimina el factor desencadenante primario. En la esfera cognitiva la memoria de sujetos con DLB tiende a ser relativamente mejor, aunque sus deficiencias visuoespaciales son más pronunciadas que en las personas con enfermedad de Alzheimer.

El signo neuropatológico característico es la presencia de cuerpos de Lewy en la corteza, la amígdala, la corteza del cíngulo y la sustancia negra. Estos cuerpos son inclusiones citoplásmicas intraneuronales que absorben el colorante a base de ácido peryódico de Schiff (*periodic acid-Schiff*, PAS) y ubicuitina (*ubiquitin*). Están compuestos de neurofilamentos rectos de 7 a 20 nm de longitud y a su alrededor material amorfo. Contienen epítopos que se identifican gracias a los anticuerpos contra proteínas fosforiladas y no fosforiladas de neurofilamentos, la presencia de ubicuitina y de una proteína presináptica llamada sinucleína alfa. Los cuerpos de Lewy se ubican en la sustancia negra de los individuos con enfermedad de Parkinson idiopática. En muchos pacientes con DLB se identifica una deficiencia colinérgica profunda que quizá constituye el factor que explica sus fluctuaciones y alucinaciones visuales. En individuos sin otros signos patológicos este trastorno se conoce como *enfermedad difusa con cuerpos de Lewy*. En los sujetos cuyo encéfalo también contiene cantidades excesivas de placas de amiloide y NFT, el cuadro recibe el nombre de *variedad de AD con cuerpos de Lewy*. No hay consenso en cuanto al número de cuerpos de Lewy que deben estar presentes para corroborar el diagnóstico, pero el diagnóstico se debe confirmar por medio de histopatología. En la necropsia, 10 a 30% de los sujetos dementes exhiben cuerpos de Lewy en la corteza encefálica.

Cuando se superponen AD y deficiencia colinérgica de la DLB es útil administrar compuestos anticolinesterásicos. También son provechosos los programas de ejercicio para llevar al máximo la función motora de los pacientes. Asimismo, con frecuencia es necesario administrar antidepresivos para combatir los síndromes de depresión que acompañan a la DLB. En ocasiones se necesitan antipsicóticos atípicos en dosis pequeñas para aplacar las psicosis, aunque incluso con estas dosis pueden aumentar los síndromes extrapiramidales, que en raras ocasiones son fatales. Como ya se describió, las personas con DLB son muy sensibles a los dopaminérgicos por lo que se deben ajustar con gran cautela sus dosis; la tolerabilidad mejora administrando simultáneamente medicamentos para la enfermedad de Alzheimer.

OTRAS CAUSAS DE DEMENCIA

Las *enfermedades por priones* como la de *Creutzfeldt-Jakob* (CJD) son cuadros raros (en promedio un caso por millón de personas) que causan demencia. La CJD es un trastorno que avanza rápidamente y se acompaña de demencia, signos corticales focales, rigidez y mioclonía y la persona muere antes de que transcurran 12 meses de la aparición de los síntomas. La rapidez con que avanza la CJD es rara en la enfermedad de Alzheimer, lo que permite distinguir entre ambas enfermedades. Sin embargo, la CBD y la DLB, demencias degenerativas más rápidas con notables anormalidades cinéticas, fácilmente se confunden con CJD. Algunas de las enfermedades que se deben incluir en el diagnóstico diferencial de CJD son otros cuadros demenciales de evolución rápida como las encefalitis víricas o bacterianas, la encefalitis de Hashimoto, la vasculitis del SNC, el linfoma y los síndromes paraneoplásicos. Las descargas periódicas totalmente anormales en los trazos electroencefalográficos y las anormalidades de la corteza y ganglios basales en la MRI con difusión ponderada son signos diagnósticos peculiares de CJD. La transmisión del ganado vacuno infectado a seres humanos en el Reino Unido originó una pequeña epidemia de CJD atípica en adultos jóvenes. **Las enfermedades por priones se describen con detalle en el capítulo 378.**

La *enfermedad de Huntington* (HD) (cap. 367) es un trastorno encefálico degenerativo de transmisión autosómica dominante. El elemento fundamental en que se basa el método diagnóstico que se hace en sangre para identificar el gen de la enfermedad es la expansión repetitiva de DNA (repetición CAG) del gen que codifica la huntingtina en el cromosoma 4. Los signos definitorios clínicos son corea, perturbaciones conductuales y trastornos frontales/directivos. La enfermedad comienza entre el cuarto o el quinto decenio de la vida, pero hay límites muy amplios en la fecha de inicio y a veces se observa desde la niñez hasta después de los 70 años. La memoria a menudo se deteriora sólo en etapas ulteriores de la enfermedad, pero desde las fases iniciales puede haber deficiencia grave en la atención, el criterio personal (juicio), percepción consciente y funciones directivas. Es frecuente observar depresión, apatía, retraimiento social, irritabilidad y desinhibición intermitente. También se detectan a veces delirios organizados y comportamiento obsesivo-compulsivo. Por lo general la enfermedad tiene una duración aproximada de 15 años, pero es muy variable. No existe tratamiento específico, pero los movimientos adventicios mejoran parcialmente con antipsicóticos de primera y segunda generaciones. El tratamiento de los cambios conductuales se describe bajo "Tratamiento de la demencia" más adelante en este capítulo. Los hijos de los adultos asintomáticos con riesgo de padecer HD deben recibir asesoramiento genético antes de realizar pruebas de DNA, puesto que un resultado positivo puede tener graves consecuencias emocionales y sociales.

La *hidrocefalia normotensa* (NPH) es un síndrome relativamente raro con características clínicas, fisiológicas y neuroimagenológicas propias. En el aspecto histórico, se sabe que muchas de las personas tratadas por NPH sufrían otras demencias, en particular AD, la causada por múltiples infartos, y DLB. En el caso de NPH la tríada clínica incluye marcha anormal (ataxia o apraxia), demencia (por lo común leve o moderada) e incontinencia urinaria. En los estudios neuroimagenológicos se identifica agrandamiento de los ventrículos laterales (hidrocefalia), con escasa o nula atrofia cortical. El síndrome es una hidrocefalia comunicante en la que hay libre tránsito en el acueducto de Silvio **(fig. 365-9)**. A diferencia de la estenosis congénita del acueducto donde su estructura es pequeña. En muchos casos se identifica edema periventricular. Los signos observados en la punción lumbar incluyen presión de abertura dentro de la zona más alta de lo normal y datos normales de proteínas, concentraciones de glucosa y número de células en el líquido cefalorraquídeo. Se supone que la NPH es causada por obstrucción en el flujo normal del LCR por la convexidad cerebral y un retraso en la absorción en el sistema venoso. La naturaleza indolente del trastorno hace que se agranden los ventrículos laterales, aunque hay un incremento relativamente pequeño en la tensión del LCR. Es probable que haya estiramiento y distorsión de los fascículos de sustancia blanca en la corona radiada, aunque no se ha precisado la causa fisiológica exacta del síndrome clínico. Algunos individuos tienen el antecedente de trastornos que originaron cicatrices en la meninge de la base del cráneo (que bloquearon la corriente ascendente del LCR), como meningitis, hemorragia subaracnoidea y traumatismo craneoencefálico, en lo pasado. Otros que tienen hidrocefalia congénita de vieja fecha pero asintomática en la vida adulta pueden comenzar a mostrar deterioro de la marcha o de la memoria, que son tomadas equivocadamente por NPH. A diferencia de lo observado en la AD, el paciente de NPH muestra una perturbación temprana y notable de la marcha y ninguna manifestación de atrofia cortical o del hipocampo en los estudios de CT o MRI. Se han hecho intentos para utilizar investigaciones especiales para mejorar el diagnóstico de NPH y anticipar los buenos resultados de derivaciones ventriculares; incluyen la cisternografía con radionúclidos (que muestra un retraso en la absorción del LCR sobre la convexidad encefálica) y otros intentos de la medición seriada y modificaciones en la dinámica del flujo del LCR, incluida una prueba de infusión a presión constante. Ninguna de las técnicas ha sido específica o siempre útil. Después de la punción lumbar (o de punciones seriadas) con extracción de 30 a 50 ml de LCR o más se advierte una mejoría transitoria en la marcha o la esfera cognitiva, pero tal signo no anticipa de manera fiable que se producirá mejoría después de la derivación. La AD suele ser considerada erróneamente como NPH, porque en la enfermedad de Alzheimer la marcha puede ser anormal, y a veces es difícil identificar por CT o MRI la atrofia cortical, en los comienzos de la enfermedad. La atrofia del hipocampo en la MRI es un dato que orienta hacia AD. Alrededor de 30 a 50% de pacientes identificados como poseedores de NPH, después del diagnóstico preciso mostrarán mejoría con alguna técnica de derivación ventricular. La marcha mejora más que la memoria. Es frecuente que la mejoría sea transitoria y breve. Es importante escoger con gran cuidado para tal operación a los pacientes, porque entre las complicaciones sabidas de tal técnica están el hematoma y la infección subdurales.

La demencia a veces acompaña al *alcoholismo crónico* (cap. 387) y puede ser consecuencia de la malnutrición acompañante, en particular de vitaminas B y en especial tiamina. Sin embargo, también pueden dañar al cerebro otros efectos poco identificados, como la ingestión de alcohol por largo tiempo. Se ha notificado principalmente en italianos varones que beben vino tinto (enfer-

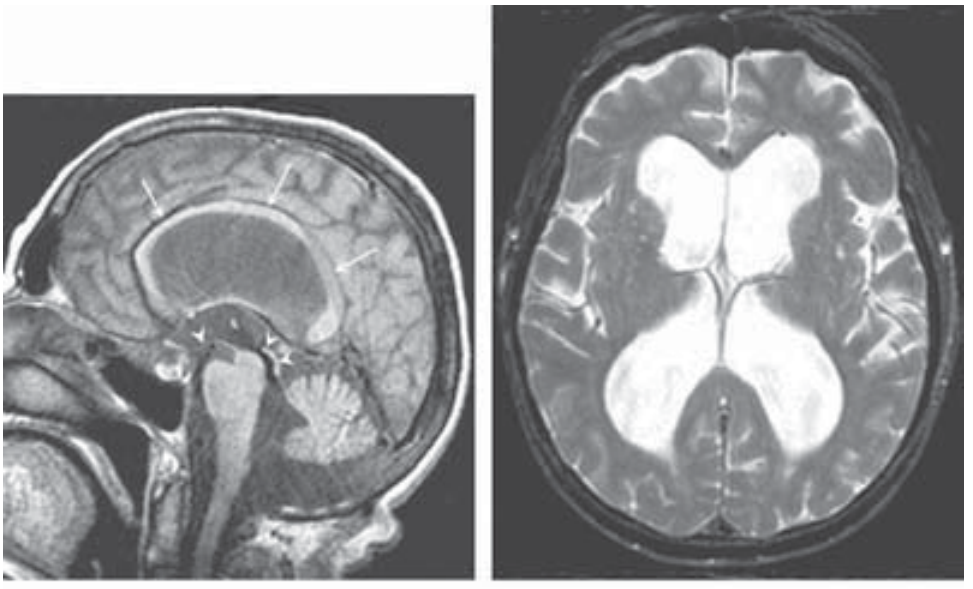

FIGURA 365-9. Hidrocefalia normotensa. *A.* Imagen sagital de resonancia magnética con tiempo de relajación T1, en que se observa dilatación del ventrículo lateral y estiramiento del cuerpo calloso (*flechas*), depresión del suelo del tercer ventrículo (*punta de flecha única*) y agrandamiento del acueducto (*dobles puntas de flecha*). Se identifica la dilatación difusa de los ventrículos lateral, tercero y cuarto, con libre tránsito por el acueducto, situación típica de la hidrocefalia comunicante. ***B.*** Las imágenes axiales de MR con tiempo de relajación T2 muestran dilatación de los ventrículos laterales, sin atrofia cortical generalizada. En este caso se lograron buenos resultados con una derivación ventriculoperitoneal.

medad de Marchiafava-Bignami), un síndrome raro de demencia y convulsiones con degeneración del cuerpo calloso.

La *deficiencia de tiamina* (*vitamina* B_1) origina encefalopatía de Wernicke (cap. 269). El cuadro inicial se observa en una persona malnutrida (a menudo alcohólica aunque no obligadamente) que muestra confusión, ataxia y diplopía por oftalmoplejía. La deficiencia de tiamina daña el tálamo, los cuerpos mamilares, la zona de la línea media del cerebelo, la sustancia gris periacueductal en el mesencéfalo y los nervios periféricos. El daño de las regiones talámicas dorsomediales guarda una relación más directa con la pérdida de la memoria. La enfermedad puede ceder con la administración inmediata de tiamina por vía parenteral (100 mg por vía intravenosa durante tres días, seguida de una dosis oral diaria) si se utiliza en los primeros días de haber comenzado los síntomas. Sin embargo, la deficiencia duradera y no tratada de tiamina puede ocasionar síndrome de amnesia irreversible, psicosis de Korsakoff o incluso la muerte.

En el *síndrome de Korsakoff*, el individuo no recuerda información nueva a pesar de que son normales su memoria inmediata, su lapso de atención y el nivel de conciencia. Hay deterioro grave de la memoria de hechos nuevos, en tanto que queda relativamente intacta la memoria de todo lo ocurrido antes de la enfermedad. Los individuos muestran confusión fácilmente, se desorientan y no recuerdan información nueva, salvo un intervalo muy breve. En forma superficial pudieran entablar conversaciones, entretener, realizar tareas simples y cumplir órdenes inmediatas. La confabulación es frecuente, aunque no siempre aparece, y puede dar origen a declaraciones y detalles erróneos. No existe tratamiento específico porque la deficiencia antigua ha originado daño irreversible de los núcleos talámicos mediales y los cuerpos mamilares. La atrofia de dichos cuerpos se identifica a veces en la MRI de alta resolución (véase fig. 269-8).

La *deficiencia de vitamina* B_{12}, como se observa en la anemia perniciosa, origina anemia macrocítica y también lesiona al sistema nervioso (caps. 100 y 372). En la esfera neurológica, más a menudo origina un síndrome de médula espinal (mielopatía) en que hay ataque de las columnas posteriores (pérdida del sentido de posición y vibratorio), y fascículos corticoespinales (hiperactividad de reflejos tendinosos, con respuestas de Babinski); también lesiones de nervios periféricos y origina pérdida sensitiva con hiporreflexia tendinosa. La lesión de fibras mielínicas encefálicas también puede causar demencia. No se ha identificado el mecanismo del daño neurológico, pero pudiera depender de una deficiencia de *S*-adenosilmetionina (necesaria para la metilación de los fosfolípidos de mielina), por una menor actividad de la sintasa de metionina o acumulación de metilmalonato, homocisteína y propionato, de modo que sirven como sustratos anormales para la síntesis de ácidos grasos en la mielina. Los signos neurológicos de deficiencia de vitamina B_{12} por lo común provienen de la anemia macrocítica, aunque en ocasiones acaecen en su ausencia. La administración de vitamina B_{12} por vía parenteral (1 000 µg intramusculares al día durante una semana, semanalmente durante un mes y todos los meses permanentemente, contra la anemia perniciosa) interrumpe la evolución de la enfermedad si se emplea a breve plazo, pero no se revertirán los daños más avanzados en el sistema nervioso.

La deficiencia de ácido nicotínico (*pelagra*) se acompaña de una erupción cutánea en las zonas expuestas a la luz solar, glositis y estomatitis del ángulo de la boca (cap. 71). La deficiencia intensa de ácido nicotínico en la alimentación, junto con la de otras vitaminas del complejo B como la piridoxina, pueden originar paraparesia espástica, neuropatía periférica, fatiga, irritabilidad y demencia. El síndrome mencionado se ha observado en prisioneros de guerra y en campos de concentración. Los niveles séricos bajos de ácido fólico al parecer constituyen un "índice" aproximado de la malnutrición, pero no se ha corroborado que la deficiencia sola de folato sea una causa específica de demencia.

Las *infecciones del SNC* por lo común originan delirio y otros síndromes neurológicos agudos (cap. 269). Sin embargo, algunas infecciones crónicas de dicho sistema, en particular las que incluyen meningitis crónica (cap. 377), pueden originar un cuadro de demencia. Hay que sospechar la posibilidad de que exista meningitis infecciosa crónica en toda persona que tiene como manifestación inicial una demencia o un síndrome conductual, y que también muestra cefalea, meningismo, neuropatía de pares craneales, radiculopatía o ambas entidades patológicas. Entre 20 y 30% de los individuos en las etapas avanzadas de la infección por VIH, presentan demencia (cap. 182); sus signos más notables comprenden retardo psicomotor, apatía y deficiencias de la memoria; todo ello puede ser consecuencia de infecciones secundarias por oportunistas, pero también ser causada por infección directa de las neuronas del sistema nervioso central por el virus mencionado. Antes de contar con los antibióticos, la sífilis del SNC (cap. 162) era una causa frecuente de demencia; en la actualidad no es común, pero a veces se le detecta en personas con múltiples compañeros sexuales. Los cambios característicos de LCR incluyen pleocitosis, mayor nivel de proteínas y una prueba positiva del VDRL (*Veneral Disease Research Laboratory*).

Las *neoplasias* primarias y metastásicas *del SNC* (cap. 374) por lo común originan signos neurológicos focales y convulsiones, y no demencia. Sin embargo, si el tumor comienza a proliferar en el lóbulo frontal o temporal, las manifestaciones iniciales pueden ser pérdida de la memoria o cambios conductuales. Recibe el nombre de *encefalitis límbica* (cap. 97), un síndrome paraneoplásico de demencia vinculado con carcinoma oculto (a menudo cáncer microcelular y pulmonar); en el síndrome en cuestión, surgen confusión, agitación, convulsiones, memoria deficiente, trastornos cinéticos y demencia, junto con una neuropatía sensitiva.

El *trastorno convulsivo no epiléptico* puede ser el punto de partida de un síndrome de confusión, perturbación de la conciencia y balbuceo al hablar. A menudo se sospecha la presencia de un trastorno psiquiátrico, pero en el EEG se advierten las descargas convulsivas. En caso de reaparecer o persistir el cuadro puede ser llamado *estado epiléptico parcial complejo*. Las perturbaciones en el área cognitiva suelen mejorar con los anticonvulsivos. El trastorno quizá provino de accidentes cerebrovasculares o traumatismo craneoencefálico de poca monta, en épocas pasadas; algunos casos son idiopáticos.

Es importante conocer las *enfermedades generalizadas* que de manera indirecta afectan el encéfalo y producen confusión o demencia crónica. Entre tales enfermedades están hipotiroidismo; vasculitis y afección de hígado, riñones o pulmones. La encefalopatía de tipo hepático puede comenzar por irritabilidad y confusión y evolucionar lentamente hasta llegar a la agitación, la letargia y el coma (cap. 268).

La *vasculitis aislada del SNC* (vasculitis granulomatosa del SNC) (caps. 319 y 364) ocasionalmente origina una encefalopatía crónica con confusión, desorientación y disminución de la conciencia. La cefalea es común y a veces surgen accidentes cerebrovasculares y neuropatías de pares craneales. Los datos

de estudios imagenológicos del encéfalo pueden ser normales o anormales, de manera inespecífica. Los estudios del LCR indican pleocitosis leve o un incremento pequeño en el nivel de proteínas. La angiografía cerebral suele mostrar estenosis multifocal y angostamiento de los vasos. Unos cuantos pacientes muestran sólo ataque de vasos finos que no se identifica en la angiografía. La imagen angiográfica es inespecífica y puede ser imitada por la ateroesclerosis, la infección y otras causas de vasculopatías. La biopsia de encéfalo o meninges indica arterias anormales con proliferación de células del endotelio e infiltrados de mononucleares. El pronóstico suele ser insatisfactorio; sin embargo, a veces el cuadro muestra remisión espontánea. Algunos enfermos mejoran con glucocorticoides o quimioterapia.

La *exposición a metales por largo tiempo* puede originar un síndrome demencial. El elemento básico para el diagnóstico es identificar el antecedente de exposición en el sitio de trabajo, el hogar o incluso como consecuencia de una técnica médica como la diálisis. Se han señalado casos de intoxicación crónica por plomo, proveniente del empleo de utensilios esmaltados inadecuadamente con fuego. La fatiga, la depresión y la confusión pueden acompañarse de dolor episódico en el vientre y de neuropatía periférica. En las encías aparecen líneas grises "plúmbicas". Por lo regular hay anemia con moteado basófilo de los eritrocitos. El cuadro inicial puede asemejarse al de la porfiria intermitente aguda, que incluye mayores niveles de porfirinas en la orina como resultado de la inhibición de la deshidrasa de ácido aminolevulínico delta. El tratamiento incluye la administración de quelantes como el ácido etilendiaminotetraacético (EDTA). La intoxicación crónica por mercurio origina demencia, neuropatía periférica, ataxia y un estado trémulo que a veces evoluciona hasta la coreoatetosis. La confusión y la amnesia propias de la intoxicación crónica por arsénico también se acompañan de náusea, pérdida ponderal, neuropatía periférica, hiperpigmentación y exfoliación de la piel, y la aparición de líneas blanquecinas transversas en las uñas (líneas de Mees). El tratamiento incluye quelantes como el dimercaprol (BAL). La intoxicación por aluminio ha sido el cuadro mejor documentado en el síndrome de demencia por diálisis, en que el agua utilizada durante dicha técnica (en riñones) estaba contaminada con cantidades excesivas de aluminio. Esta intoxicación causó una encefalopatía progresiva, acompañada de confusión, afasia, pérdida de memoria, agitación y más tarde letargia y estupor. Fue frecuente observar detención del habla y espasmos mioclónicos y se acompañaron de cambios EEG intensos y generalizados. El trastorno ha sido eliminado con el uso de agua desionizada en la diálisis.

El traumatismo craneoencefálico recurrente en boxeadores profesionales puede culminar en demencia que también recibe el nombre de *demencia pugilística*. Los síntomas pueden ser progresivos y aparecer en etapa tardía de la carrera del boxeador e incluso mucho después de haberse retirado del oficio. La intensidad del cuadro guarda relación con la duración de la carrera del boxeador y el número de golpes recibidos en la cabeza. En los comienzos se observa un cambio de la personalidad, acompañado de inestabilidad social y a veces paranoia y delirios organizados. Posteriormente, la pérdida de la memoria evoluciona hasta la demencia completa, que se suele acompañar de signos parkinsonianos y ataxia o temblor "de intención". En la necropsia se observan cambios en la corteza cerebral semejantes a los de la AD, aunque en la NFT por lo general son más notables que las placas de amiloide (que por lo regular son difusas y no neuríticas). También hay desaparición de neuronas en la sustancia negra. El hematoma subdural (cap. 373) a veces se acompaña de demencia, a menudo en el marco de atrofia cortical primaria por enfermedades como AD o enfermedad de Huntington. En estos últimos casos la evacuación del hematoma no modifica el proceso degenerativo básico.

La *amnesia global transitoria* (*transient global amnesia*, TGA) se caracteriza por una deficiencia episódica y grave de la memoria, de comienzo repentino, que suele aparecer en individuos mayores de 50 años. A menudo, la pérdida de la memoria surge dentro del marco de un estímulo emocional o el ejercicio físico. En el ataque, la persona está alerta y comunicativa, su función cognitiva general al parecer está intacta y no se observan otros signos o síntomas del sistema nervioso. La persona puede parecer "confundida" y preguntar repetidas veces sobre hechos presentes. Después de unas horas reaparece su capacidad de almacenar nuevos recuerdos y todo regresa a la normalidad sin que haya recuerdos del periodo del ataque. A menudo no se identifica una causa, pero se ha dicho que participan entidades como enfermedad cerebrovascular, epilepsia (7% en un estudio), migraña o arritmias cardiacas. En la revisión de 277 individuos con TGA atendidos en la Clínica Mayo se identificó el antecedente de migraña en 14% y de enfermedad cerebrovascular en 11% de ellos, pero estos trastornos no tuvieron una relación cronológica con los episodios de TGA. En promedio, 25% de los enfermos mostraron crisis recurrentes, pero no estuvieron expuestos a un mayor riesgo de presentar nuevos accidentes cerebrovasculares. Se han notificado casos raros de pérdida permanente de la memoria después de un inicio repentino, que por lo general denotó la aparición de un infarto por isquemia de los núcleos del hipocampo o talámicos mediales en ambos lados.

El *complejo de ALS/Parkinson/demencia de Guam* es una enfermedad degenerativa rara que se ha observado en nativos de la etnia Chamorro en la isla de Guam. Puede haber cualquier combinación de signos parkinsonianos, demencia y enfermedad de motoneuronas. Los signos histopatológicos más característicos son la presencia de NFT en neuronas en degeneración de la corteza y la sustancia negra y la desaparición de motoneuronas en la médula espinal. Los datos epidemiológicos refuerzan la posibilidad de que provenga de un factor ambiental como sería la exposición a una neurotoxina, con un largo periodo de latencia. Una "neurotoxina posible" aunque no confirmada estaría en las semillas de la palma falsa que los habitantes de Guam usan tradicionalmente para hacer harina. La frecuencia del síndrome ALS ha disminuido en Guam, pero persiste la enfermedad demencial con rigidez.

Las leucodistrofias que inician en la vida adulta, las enfermedades de depósito neuronal y otros trastornos genéticos rara vez causan demencia en etapas ulteriores de la vida. La leucodistrofia metacromática puede asumir inicialmente la forma de demencia, vinculada con grandes lesiones en la sustancia blanca frontal. Este síndrome se diagnostica por cuantificación de la actividad de la enzima arilsulfatasa A en leucocitos. Se han señalado casos en adultos de leucodistrofia suprarrenal y en ellos es frecuente la afección de la médula espinal y la sustancia blanca posterior. La adrenoleucodistrofia se diagnostica cuantificando en el plasma la concentración de ácidos grasos de cadena muy larga. La CADASIL es otro síndrome genético que se acompaña de enfermedad en la sustancia blanca, con predominio frontal y temporal. El diagnóstico se corrobora por biopsia de la piel, en la que se identifican gránulos osmófilos en las arterias; también es posible por medio de estudios genéticos buscar mutaciones en la muesca 3. Las cerebrolipofucsinosis neuronales son un grupo genéticamente heterogéneo de trastornos que se acompañan de mioclono, convulsiones y demencia progresivas. El diagnóstico se hace al detectar inclusiones curvilíneas en el interior de leucocitos o tejido neuronal.

La *amnesia psicógena* que abarca recuerdos personalmente importantes es frecuente, aunque no se ha dilucidado si es consecuencia de la decisión deliberada de evitar recuerdos desagradables o de la represión inconsciente. La amnesia de hechos específicos surge más a menudo después de delitos violentos como homicidio de un pariente cercano o amigo o de abuso sexual. Aparece también en situaciones de intoxicación por drogas o alcohol y, ocasionalmente, en casos de esquizofrenia. La amnesia psicógena más duradera se observa en estados de fuga que también a menudo surgen después de estrés emocional profundo. La persona con el estado de fuga repentinamente pierde su identidad personal y puede vagabundear lejos de su hogar. *A diferencia de la amnesia orgánica, los estados de fuga conllevan amnesia de la identidad personal y de los hechos íntimamente vinculados con el pasado de la persona*. Al mismo tiempo, se conservan recuerdos de otros hechos recientes y la capacidad de aprender y utilizar información nueva. Los episodios por lo común duran horas o días y a veces semanas o meses, en tanto la persona asume una nueva identidad. Una vez recuperado el enfermo, no recuerda el periodo de la fuga. En muy raras ocasiones la pérdida selectiva de datos autobiográficos representa una lesión focal de áreas encefálicas que intervienen en estas funciones.

Las *enfermedades psiquiátricas* pueden simular la demencia. Los individuos con depresión profunda suelen tener aspecto de dementes, fenómeno llamado *seudodemencia*. La memoria y el idioma por lo común están intactos, cuando se les evalúa cuidadosamente, y la perturbación notable de la memoria por lo regular sugiere alguna demencia primaria incluso si el individuo sufre depresión. El sujeto con seudodemencia se puede sentir confundido y no realizar tareas habituales. Los síntomas del sistema vegetativo son frecuentes, como insomnio, adinamia, anorexia y preocupación por las funciones intestinales. El cuadro suele comenzar en forma repentina y el entorno psicosocial puede sugerir algunas de las causas para que surja la depresión. Estos pacientes mejoran con el tratamiento de su depresión. Por lo general no es difícil diferenciar la esquizofrenia de la demencia, pero en ocasiones esta diferenciación es problemática. La edad de comienzo de la esquizofrenia suele ser más temprana (segundo y tercer decenios) que muchas de las enfermedades demenciales y se acompaña de memoria intacta. Los delirios organizados y las alucinaciones de la esquizofrenia por lo general son más complejos y raros que los de la demencia. Algunos esquizofrénicos crónicos presentan una demencia progresiva inexplicable al final de su vida que no tiene relación con la AD. Por lo contrario, la FTD, la

HD, la demencia de origen vascular, la DLB, la AD o la leucoencefalopatía pueden comenzar con signos similares a los de la esquizofrenia y originar el diagnóstico erróneo de un trastorno psiquiátrico. La edad de comienzo tardía, la presencia de deficiencias notables en pruebas que valoran la esfera cognitiva y los datos neuroimagenológicos se orientan hacia un cuadro degenerativo. La pérdida de la memoria también es parte de una reacción de conversión. En esta situación, el enfermo se queja amargamente de la pérdida de su memoria, pero los estudios cuidadosos de la función cognitiva no confirman estas deficiencias o demuestran perfiles incongruentes o poco comunes de problemas cognitivos. El comportamiento y las respuestas "equivocadas" del paciente a preguntas suelen denotar que las entiende y sabe la respuesta correcta.

La obnubilación de la conciencia por el *consumo de drogas o medicamentos a largo plazo*, frecuentemente por médicos, es causa importante de demencia. Los sedantes, tranquilizantes y analgésicos usados para combatir insomnio, dolor, ansiedad o agitación pueden originar confusión, pérdida de memoria y letargia, en particular en los ancianos. Interrumpir el uso del medicamento nocivo mejora las funciones psíquicas.

℞ DEMENCIA

Los objetivos principales del tratamiento son eliminar las causas corregibles de la demencia y brindar comodidad y apoyo al enfermo y a quienes lo cuidan. El tratamiento de las causas primarias debe incluir la reposición tiroidea contra el hipotiroidismo, el tratamiento para la deficiencia de tiamina o de vitamina B_{12} o para disminuir las concentraciones séricas de homocisteína; antibióticos para infecciones por microorganismos oportunistas; derivación ventricular en casos de NPH y técnicas adecuadas de tipo quirúrgico, radioterapia, quimioterapia o ambas contra neoplasias del SNC. Suele ser benéfica la eliminación de fármacos sedantes o que menoscaban las funciones intelectuales. Si se observa depresión y no demencia, la primera debe ser tratada intensivamente. Los sujetos con enfermedades degenerativas también pueden sufrir depresión y esa parte de su trastorno puede mejorar con antidepresivos. Es recomendable usar aquellos fármacos que tienen escasos efectos adversos en la esfera cognitiva, como los SSRI (cap. 386). Se usan los anticonvulsivos para eliminar las convulsiones.

Es difícil tratar trastornos como agitación, alucinaciones, delirios y confusión. Los problemas conductuales mencionados constituyen un motivo importante para internar a las personas en asilos o en instituciones para atención a largo plazo. Antes de emprender farmacoterapia contra estos comportamientos, habrá que identificar factores ambientales o metabólicos que puedan ser modificables. El hambre, falta de ejercicio, odontalgia, estreñimiento, infecciones de vías urinarias o toxicidad de fármacos son factores de corrección fácil que pueden ser tratados sin medicamentos psicoactivos. Los fármacos como las fenotiazinas y las benzodiazepinas pueden mejorar los problemas conductuales, pero tienen efectos adversos como sedación, rigidez y discinesias. A pesar del perfil desfavorable de reacciones adversas, se utilizan cada vez más los antipsicóticos de segunda generación como quetiapina (25 mg/día como dosis inicial) en individuos con agitación, agresividad y psicosis. Si la persona no mejora con el tratamiento, por lo general utilizar dosis mayores, anticolinérgicos o sedantes (como los barbitúricos o las benzodiazepinas) no es de utilidad. Es importante identificar y tratar la depresión; el tratamiento inicial incluye una dosis baja de un SSRI (como escitalopram, a razón de 10 mg/día), en tanto se establece vigilancia para valorar su eficacia y efectos tóxicos. En ocasiones la apatía, las alucinaciones visuales, la depresión y otros síntomas psiquiátricos mejoran con los inhibidores de la colinesterasa y con ello se evitan otras terapias más tóxicas.

Los inhibidores de colinesterasa se utilizan cada vez más para tratar la AD y también están siendo investigados en su tratamiento y prevención otros medicamentos como los antiinflamatorios. Es necesario identificar y tratar la depresión, inicialmente con una dosis pequeña de SSRI (Lexapro 10 mg), con vigilancia minuciosa de su eficacia y efectos tóxicos. Los esquemas de tratamiento se revisan en la sección terapéutica de AD, antes en este capítulo.

Se ha demostrado que una estrategia proactiva disminuye la aparición de delirio en individuos hospitalizados; incluye orientación frecuente, actividades de la esfera cognitiva, medidas para incitar el sueño, medidas para mejorar la visión y la audición y la corrección de la deshidratación.

La terapia conductual no farmacológica es importante en el tratamiento de la demencia. El objetivo primario es hacer que el individuo demente se sienta cómodo, sin complicaciones y seguro. Suele ser útil elaborar listas, horarios, programas, calendarios y etiquetas. También es útil insistir en las actividades habituales diarias de la familia, tareas breves, caminatas y ejercicios físicos simples. Para muchos sujetos dementes la memoria de hechos es peor que la de actividades habituales y aun así ser capaces de participar en actividades físicas "recordadas" como marcha, jugar bolos, bailar y jugar golf. Los individuos dementes por lo general objetan perder el control de tareas conocidas como conducir vehículos, cocinar y llevar sus finanzas. Los intentos de auxilio o colaboración se pueden topar con elementos disuasorios como quejas, depresión o ira. A veces son inútiles las respuestas hostiles por parte del cuidador y en ocasiones, dañinas. En estas situaciones se obtienen respuestas más productivas con la explicación, la tranquilización verbal, la distracción y las afirmaciones tranquilas. Al final, terceros se ocuparán de asuntos como los financieros y la conducción de vehículos y la persona lo aceptará y se ajustará. La seguridad es un punto importante que incluye además de la conducción de vehículos, el cuidado del entorno de la cocina, el baño y la alcoba. Estas áreas deben ser vigiladas y supervisadas en la forma más segura posible. Llevar a una persona a un asilo, un centro de auxilio o una institución de retiro, inicialmente agrava la confusión y la agitación. Para facilitar el proceso será útil repetidas veces dar tranquilización verbal, reorientación y la presentación cuidadosa al nuevo personal. También se obtienen beneficios importantes con la planeación de actividades que disfrutará el paciente. Se prestará también atención a las frustraciones y depresión por parte de parientes y cuidadores. Es frecuente que los cuidadores sientan culpa y cansancio. Los parientes se suelen sentir abrumados e inermes y a veces desahogan sus frustraciones en el enfermo, entre sí y en el personal asistencial. Hay que instar a los cuidadores a que hagan uso de instituciones de cuidado diurno y periodos de descanso. La enseñanza y el consejo en cuanto a la demencia son importantes. En Estados Unidos pueden ser muy útiles los grupos de apoyo a nivel local y nacional como la *Alzheimer's Association* (*www.alz.org*).

LECTURAS ADICIONALES

Knopman DS et al: Incidence and causes of nondegenerative nonvascular dementia: A population-based study. Arch Neurol 63:218, 2006

Rauschka H: Late-onset metachromatic leukodystrophy: Genotype strongly influences phenotype. Neurology 67:859, 2006

Roberson ED, Mucke L: 100 years and counting: Prospects for defeating Alzheimer's disease. Science 314:781, 2006

Seeley WW et al: Early frontotemporal dementia targets neurons unique to apes and humans. Ann Neurol 60:660, 2006

Small GW et al: PET of brain amyloid and tau in mild cognitive impairment. N Engl J Med 355:2652, 2007

van Oijen M et al: Atherosclerosis and risk for dementia. Ann Neurol 61:403, 2007

Williams DR et al: Characteristics of two distinct clinical phenotypes in pathologically proven progressive supranuclear palsy: Richardson's syndrome and PSP-parkinsonism. Brain 128:1247, 2005

Zuccala G et al: Correlate of cognitive impairment among patients with heart failure: Results of a multicenter survey. Am J Med 118:496, 2005

366 Enfermedad de Parkinson y otros trastornos extrapiramidales del movimiento

Mahlon R. DeLong, Jorge L. Juncos

ENFERMEDAD DE PARKINSON

La enfermedad de Parkinson (*Parkinson's disease*, PD) es la forma más frecuente de un grupo de enfermedades neurodegenerativas progresivas, caracterizadas por los signos clínicos de parkinsonismo que incluyen bradicinesia (movimientos lentos y escasos), temblor en reposo, rigidez muscular, marcha festinante y postura en flexión. Se le ha definido clínicamente como un trastorno del movimiento (cinético), pero ahora se ha advertido que se puede acompañar de síntomas no motores que incluyen alteraciones autonómicas, sensitivas, del sueño, cognitivas y psiquiátricas. Prácticamente todas las formas del parkinsonismo son consecuencia de una disminución de la transmisión dopaminérgica de los ganglios basales. Algunos hitos importantes en la neurología son la identificación de la dopamina en el encéfalo, la demostración de su agotamiento en la PD y los buenos resultados obtenidos con la reposición de este neurotransmisor, por medio de su precursor, la levodopa.

EPIDEMIOLOGÍA

La enfermedad de Parkinson afecta a casi un millón de individuos en Estados Unidos (alrededor de 1% de las personas >55 años). La edad máxima de inicio es de 60 años (límites: 35 a 85 años) y la evolución de la enfermedad fluctúa

CUADRO 366-1 BASES GENÉTICAS DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

Locus	Gen	Proteína	Función	Mecanismo de herencia
PARK1	*SNCA*	Sinucleína alfa	¿Desconocida? Desplazamiento de elementos vesiculares	AD
PARK2	*PRKN*	Parkin	Ligasa de ubicuitina E3	AR
PARK4	*SNCA*	Sinucleína alfa (triplicación o duplicación)	¿Desconocida? Desplazamiento de elementos vesiculares	AD
PARK5	*UCH-L1*	UCH-L1 (hidroxilasa L1 carboxiterminal de ubicuitina)	Procesamiento de proteosoma	AD
PARK6	*PINK1*	PINK1	Cinasa mitocóndrica	AR
PARK7	*DJ-1*	DJ-1	Respuesta al estrés oxidativo	AR
PARK8	*LRRK2*	Dardarina	Cinasa citosólica	AD

Nota: consultar el texto. AD, autosómico dominante; AR, autosómico recesivo.

entre 10 y 25 años. La PD origina cerca de 75% de todos los casos de parkinsonismo; el resto es consecuencia de otros trastornos neurodegenerativos, enfermedades cerebrovasculares, fármacos y drogas. Las formas familiares donde hay mecanismos autosómicos dominantes y recesivos conocidos de PD (ahora son más de 10), comprenden en promedio, 5% de los casos **(cuadro 366-1)**. Se caracterizan, en forma general, en que inician a edad más temprana (en forma típica antes de los 45 años) y en que siguen una evolución más larga que los casos de PD "esporádicos", aunque una forma genética, la LLRK-2, origina PD en los mismos límites de edad que la variante esporádica. Aunque en la mayoría de los pacientes con enfermedad de Parkinson parece no haber un determinante genético firme, las pruebas epidemiológicas señalan una interacción compleja entre la vulnerabilidad genética y los factores ambientales. Algunos factores de riesgo son antecedentes familiares positivos, sexo masculino, lesión craneal, exposición a pesticidas, consumo de agua de bebederos y residencia en medios rurales. Son factores vinculados con menor frecuencia a enfermedad de Parkinson el consumo de café, tabaquismo, uso de antiinflamatorios no esteroideos y reposición de estrógeno en mujeres posmenopáusicas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Se puede establecer el diagnóstico de enfermedad de Parkinson con cierta confianza en pacientes que presentan por lo menos dos de los tres signos cardinales: temblor en reposo, rigidez y bradicinesia. El temblor es muy importante, ya que se presenta en 85% de los pacientes con enfermedad de Parkinson verdadera; el diagnóstico de enfermedad de Parkinson es muy difícil cuando no hay temblor. El inicio unilateral y gradual de los síntomas apoya además el diagnóstico. La facies de máscara, la disminución del parpadeo, la postura encorvada y una menor oscilación del brazo completan la sintomatología. El inicio también va precedido de sensaciones vagas de debilidad y fatiga, falta de coordinación, dolor y malestar.

MANIFESTACIONES MOTORAS

La manifestación más discapacitante de la enfermedad de Parkinson es la bradicinesia, que complica todos los aspectos de la vida cotidiana, como son caminar, levantarse de una silla, girar en la cama y vestirse. El control motor fino también se ve alterado como se pone de manifiesto por una merma en la destreza manual y en la escritura a mano (*micrografía*). El hablar suave (*hipofonía*) y la sialorrea son otras manifestaciones molestas de la bradicinesia (bulbar). Típicamente, el temblor de reposo, con una frecuencia de 4 a 6 Hz, aparece en un solo lado, primero en la parte distal, afectando a los dedos de la mano y la muñeca, donde puede presentar un movimiento de "hacer píldoras". El temblor por lo general se disemina en sentido proximal, ipsolateral y en ocasiones, hacia la pierna antes de cruzar al otro lado después de un año o más. Puede aparecer más tarde en los labios, la lengua y la mandíbula, pero respeta la cabeza y el cuello. La rigidez se percibe como una resistencia uniforme al movimiento pasivo alrededor de una articulación por toda la esfera de movimiento, acompañada de una calidad "plástica" característica al movimiento. Las interrupciones breves y regulares de la resistencia durante el movimiento pasivo, lo que corresponde a un temblor subclínico, puede dar por resultado una sensación de "rueda dentada". La distonía que afecta a la parte distal del brazo o la pierna se puede presentar en una etapa temprana de la enfermedad, sin relación con el tratamiento, sobre todo en pacientes más jóvenes. También es desencadenada por la farmacoterapia antiparkinsoniana.

Los trastornos de la marcha con pasos cortos y arrastrando los pies, así como una tendencia a girar todo el cuerpo en bloque, son características sobresalientes de la enfermedad de Parkinson. La marcha festinante, un signo parkinsoniano típico, resulta de la combinación de una postura encorvada y la pérdida de los reflejos posturales, que hace que el paciente acelere el paso para tratar de "alcanzar" el centro de la gravedad del cuerpo. El congelamiento de la marcha, una característica de la enfermedad de Parkinson más avanzada, ocurre comúnmente al inicio de la locomoción (vacilación de inicio) al tratar de cambiar de dirección o voltear y al entrar en un espacio estrecho, como sería un pasillo.

Las anormalidades del equilibrio y la postura tienden a aumentar conforme avanza la enfermedad. La flexión de la cabeza, el encorvamiento y la inclinación de la parte superior del tronco, así como la tendencia a conservar el brazo en una postura flexionada mientras se camina, son comunes, lo mismo que los cambios en la postura de los dedos, las manos y los brazos. La inestabilidad postural es una de las características más discapacitantes de la enfermedad de Parkinson avanzada, contribuyendo a caídas y lesiones y a una morbilidad y mortalidad importantes. Es posible evaluarla en el consultorio con la prueba de "impulsión" **(fig. 366-1)**. Sin embargo, la aparición de inestabilidad postural y las caídas en los primeros años de la enfermedad sugieren el diagnóstico de PD atípica. También los enfermos están expuestos al riesgo de fracturas de cadera, vinculadas con la osteoporosis y la hipovitaminosis D.

MANIFESTACIONES NO MOTORAS

Algunos aspectos no motores de la enfermedad de Parkinson son depresión y ansiedad, alteraciones cognitivas, trastornos del sueño, anormalidades sensoriales y dolor, pérdida del olfato (anosmia) y alteraciones de la función autonómica. En conjunto contribuyen a la carga que representa la enfermedad, así como a las anormalidades motoras más evidentes. Algunas de éstas (p. ej., anosmia, depresión y trastornos del sueño) se pueden presentar mucho antes del inicio de los signos motores. El fundamento fisiológico de los signos y síntomas no motores se explica en parte por la afección generalizada del tronco encefálico y las estructuras olfativas, talámicas y corticales, como se describe más adelante en el presente capítulo.

Los síntomas sensoriales a menudo se manifiestan por una sensación molesta de inquietud interna que parece ser una forma de acatisia. El dolor sordo y el malestar en las extremidades es un síntoma clínico sobresaliente o se desa-

Métodos para identificar la inestabilidad postural

I. Sesión de práctica

Es importante que al paciente se le explique que será desplazado con fuerza hacia atrás para corroborar su equilibrio y que él debe evitar caerse al piso, si es necesario, atrasando un paso después de que se le empuja. Es importante antes del método final realizar como mínimo una sesión de práctica.

II. Bipedestación

El individuo debe estar erecto y no puede flexionar el tronco hacia delante en ningún sentido, salvo que la flexión axial le impida la postura erecta. Es importante no desplazar al paciente cuando esté en desequilibrio, por haber recibido otro desplazamiento previamente. La bipedestación debe ser con los pies separados cómodamente.

III. "Desplazamiento"

Se desplaza con fuerza y repentinamente un tramo suficiente para hacer que la persona retroceda un paso.

IV. Respuesta del explorador

El explorador debe estar preparado para detener inmediatamente al paciente, pero que cuente con suficiente espacio para desplazarse hacia atrás con el enfermo, cuando menos tres pasos de recuperación. El estudio se debe realizar en un sitio con espacio lo suficientemente amplio para diferenciar entre retropulsión persistente pero con recuperación y ausencia de recuperación.

FIGURA 366-1. Pruebas para identificar la inestabilidad postural. (*Con autorización de RP Munhox et al. Neurology 62:125, 2004.*)

rrolla cuando ceden los efectos de la medicación antiparkinsoniana. Algunos pacientes desarrollan una disnea subjetiva en ausencia de algún trastorno cardiorrespiratorio subyacente.

Los trastornos del sueño y del estado de alerta diurno son comunes en la enfermedad de Parkinson. La somnolencia diurna y las siestas frecuentes son signos típicos de trastornos del sueño. Factores que alteran el sueño son resurgimiento nocturno de la bradicinesia y la rigidez, con dificultad para voltearse en la cama, así como temblores y movimientos involuntarios (p. ej., sacudidas mioclónicas o movimientos periódicos de la pierna). El movimiento constante de las piernas, el movimiento rápido de los ojos y los trastornos de la conducta se presentan en un número considerable de pacientes, precediendo a menudo al inicio de la enfermedad de Parkinson. Los sueños vívidos y las alucinaciones que tienen relación con el tratamiento dopaminomimético también contribuyen a los trastornos del sueño. Por último, se puede presentar apnea del sueño y otros trastornos de éste. La corrección de los trastornos del sueño puede mejorar las funciones diurnas, pero a menudo la persona muestra deficiencias en su nivel de alerta, lo cual indica otro problema del despertar o la sedación por fármacos.

La disfunción autonómica puede ocasionar manifestaciones como hipotensión ortostática, estreñimiento, sensación de urgencia para orinar, polaquiuria, sudoración excesiva y seborrea. La hipotensión ortostática ocurre en muchos individuos afectados con esta enfermedad y se debe a la desnervación simpática del corazón o es un efecto secundario del tratamiento dopaminomimético. Esto rara vez origina síncope, a menos que el paciente haya desarrollado una verdadera insuficiencia autonómica o tenga un problema cardiaco no relacionado. Los paroxismos de sudoración se presentan con anticipación a la enfermedad de Parkinson y a menudo tienen relación con la desaparición de los efectos de los medicamentos.

SÍNTOMAS NEUROPSIQUIÁTRICOS

Los cambios en el talante, la cognición y la conducta son manifestaciones frecuentes que acompañan a la enfermedad de Parkinson en las etapas más avanzadas y pueden ser el resultado directo del padecimiento o de sus trastornos concomitantes (p. ej., enfermedad de Alzheimer [*Alzheimer's disease*, AD], demencia cortical con cuerpos de Lewy [*dementia with Lewy bodies*, DLB]) o se presenta como efecto secundario de la farmacoterapia antiparkinsoniana o concomitante.

La depresión afecta a casi 50% de los pacientes con enfermedad de Parkinson y puede ocurrir en cualquier fase del padecimiento. Suele ser difícil de diagnosticar, debido a la superposición entre los síntomas somáticos y autonómicos de la enfermedad de Parkinson y la depresión. Es por ello que la depresión a menudo pasa inadvertida y no se trata. Hay pruebas contundentes de que la depresión en esta enfermedad es una parte intrínseca del mal y no simplemente una reacción a la discapacidad. El reconocimiento de la depresión incluso leve es muy importante, ya que puede explicar los síntomas motores parkinsonianos que se agravan por razón inexplicable, nuevos síntomas somáticos y trastornos del sueño. La depresión también se puede inducir o agravar en forma yatrógena por fármacos antiparkinsonianos y psicotrópicos que se utilizan para tratar otros síntomas. Por último, siempre se considerarán otras causas de los síntomas de depresión y de la depresión resistente al tratamiento, por ejemplo, hipotiroidismo, hipogonadismo y deficiencia de vitamina B_{12}.

Los trastornos de ansiedad en la enfermedad de Parkinson aparecen aislados o acompañando a la depresión o a las alteraciones cognitivas progresivas. También se pueden deber a un equivalente de la acatisia que es mediada por "hambre de dopamina" debido al tratamiento insuficiente de los síntomas motores. El desarrollo de las fluctuaciones motoras inducidas por fármacos puede complicar el problema al desencadenar flujos en la ansiedad durante los periodos inactivos que semejan crisis de pánico.

Las anormalidades leves o moderadas de la esfera cognitiva afectan a muchas personas con PD; surgen en las etapas tardías de la enfermedad y asumen la forma inicial de disfunción del lóbulo frontal. Es frecuente detectar dificultades con tareas complejas, planificación a largo plazo y recordar datos o recuperación de nueva información. Algunos de los síntomas representan bradifrenia (el equivalente cognitivo de la bradicinesia), pero se sabe que la disfunción también incluye la memoria operativa, función ejecutiva, atención, flexibilidad mental, función visuoespacial y fluidez verbal. A diferencia de ello, por lo general no se deterioran las capacidades matemáticas simples y de lenguaje, situación diferente a lo observado en individuos con AD. Los factores yatrógenos que contribuyen al deterioro cognitivo en sujetos vulnerables incluyen el empleo de anticolinérgicos, amantadina, psicotrópicos e incluso fármacos dopaminomiméticos. Algunas causas reversibles importantes de un cambio agudo en la función cognitiva de la PD son la depresión y enfermedades médicas intercurrentes (en particular infecciones de vías urinarias u otros sitios) y deshidratación.

La incidencia de demencia, notable en la PD, puede ser cinco veces mayor que la observada en personas de la misma edad y en clínicas de subespecialidades puede llegar a 70% o más en pacientes observados durante ocho años o más. En etapas tardías, la deficiencia cognitiva puede limitar las opciones terapéuticas y contribuir en mayor grado a la discapacidad global, que los síntomas motores de la PD. Los factores que predicen la demencia incluyen edad tardía de inicio, fenotipo rígido, acinético, presencia de depresión grave, alucinaciones persistentes y etapas avanzadas de la enfermedad. En la mayor parte de los casos los trastornos por la acumulación de amiloide y sinucleína alfa en los lóbulos frontales, prosencéfalo basal, hipocampo y amígdala, contribuyen al avance de los síntomas (véase más adelante "Anatomía patológica" en el presente capítulo).

Las manifestaciones psicóticas afectan incluso a 40% de los individuos con PD, con base en factores como edad, duración de la enfermedad y prevalencia de demencia en la población estudiada. Los primeros síntomas incluyen "ilusiones" visuales (como sombras en el borde del campo visual) y alucinaciones visuales formadas (por lo general personas y animales) con conservación de la introspección. La depresión y la demencia son los factores de riesgo más importantes de que surjan síntomas psicóticos en la PD, pero las manifestaciones suelen ser desencadenadas por fármacos. Los principales fármacos dañinos en este sentido son los dopaminomiméticos (en particular los agonistas de dopamina), los anticolinérgicos, la amantadina y los psicotrópicos. Los delirios son más perturbadores que las alucinaciones porque imponen una carga todavía mayor a los parientes y cuidadores. Los pródromos de estos síntomas psicóticos comprenden perturbaciones del sueño y comportamientos erráticos sutiles con crisis temperamentales y a veces irracionales.

En años recientes se han identificado con frecuencia cada vez mayor perturbaciones conductuales insidiosas en un subgrupo de personas con PD, calificadas colectivamente de *trastornos del control de impulsos* (*impulse control disorders*, ICD); abarcan a los jugadores compulsivos, la hipersexualidad, compradores y consumidores de alimentos compulsivos y se vincula más bien con el empleo de productos dopaminérgicos. Una patología afín llamada *pulsar* o *manipular* consiste en comportamientos estereotípicos en que la persona siente una fascinación notable por la manipulación y examen repetitivo de objetos mecánicos, como desarmarlos y manipularlos, guardar relojes y radios y arreglar o disponer objetos comunes. Las estrategias terapéuticas de estos trastornos son disminuir o interrumpir el uso de agonistas dopamínicos, intervenciones psicosociales y en algunos casos pensar en la estimulación profunda del encéfalo, para disminuir la necesidad y las dosis de fármacos.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

El examen anatomopatológico macroscópico del cerebro en la enfermedad de Parkinson revela atrofia frontal leve con pérdida del pigmento de melanina oscuro normal del mesencéfalo. En el examen microscópico hay degeneración de las células dopaminérgicas y la presencia de cuerpos de Lewy (*Lewy*

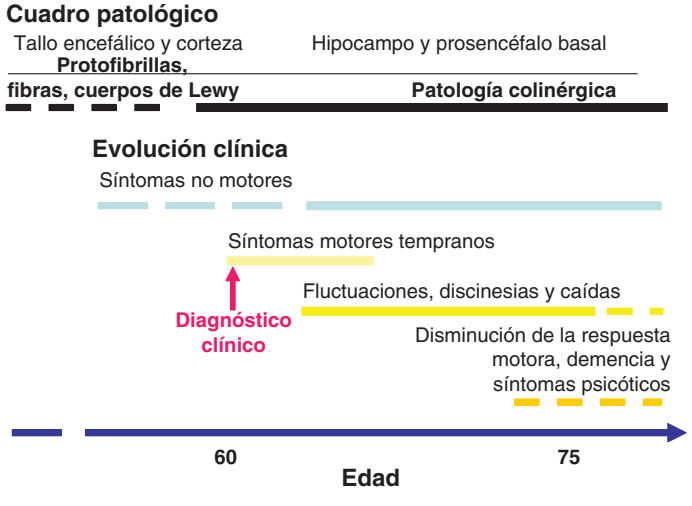

FIGURA 366-2. Etapas propuestas de la enfermedad de Parkinson (PD) con base en extrapolaciones de estudios patológicos, clínicos e imagenológicos del encéfalo. Las *líneas negras segmentadas* indican que por sí misma la protofibrilla de Lewy (sinucleína alfa) o las alteraciones de las fibras no bastan para hacer el diagnóstico patológico de PD. Las *líneas azules segmentadas* representan signos extramotores que suelen anteceder a la identificación clínica de PD, que incluyen disminución del olfato, perturbaciones del sueño y el ánimo y estreñimiento. Las *líneas amarillas segmentadas* indican que las fluctuaciones quizá sean menos manifiestas en etapas tardías de la enfermedad de Parkinson.

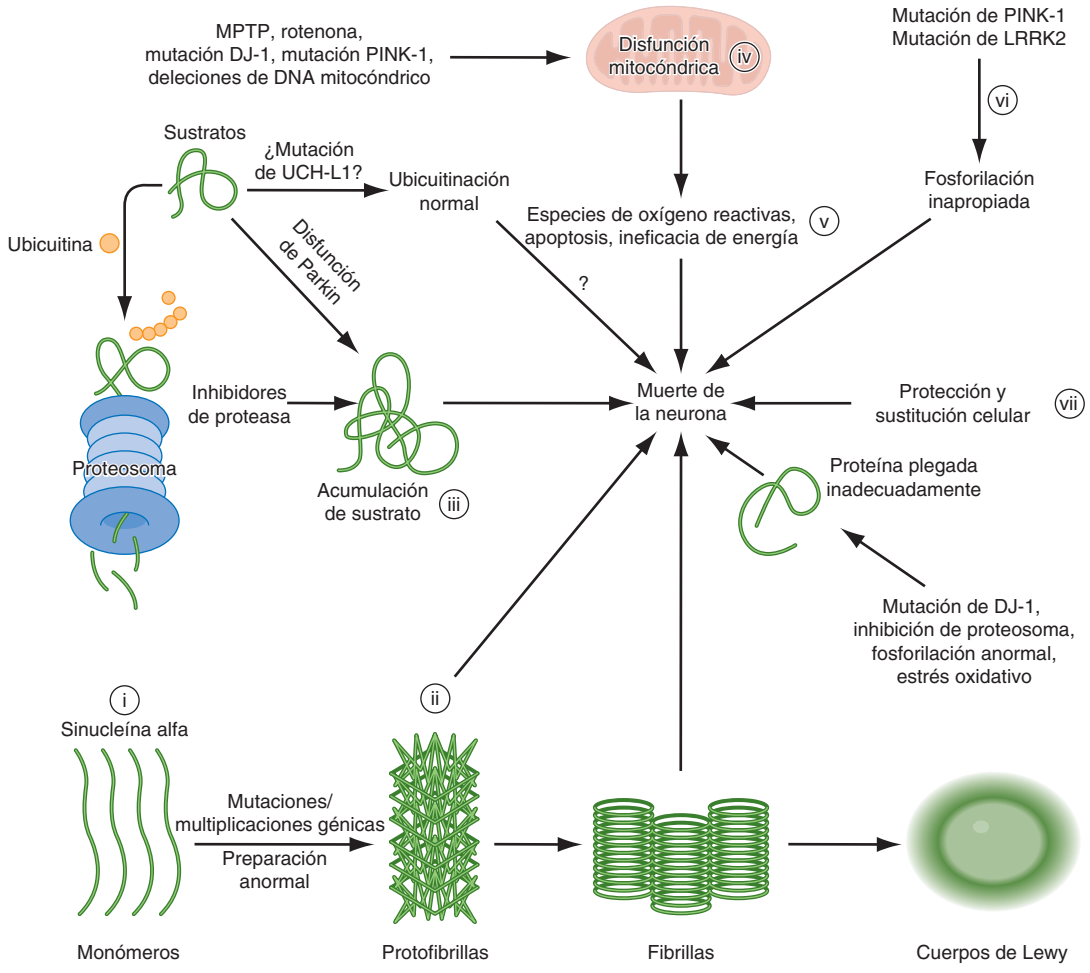

FIGURA 366-3. Patogenia de la muerte de células dopamínicas en la enfermedad de Parkinson (PD) y posibles sitios para intentar la intervención terapéutica. Los estudios sobre las formas hereditarias de PD (consúltese el texto) han permitido identificar genes que si muestran mutación, ocasionan pérdida de neuronas dopaminérgicas. Estos genes intervienen en procesos celulares que incluyen la ubicuitinación y la degradación proteínica a través del sistema proteosómico; la respuesta al estrés oxidativo, función mitocóndrica, fosforilación de proteínas y plegamiento de las mismas. Se destacan los posibles puntos para la intervención terapéutica: terapias de silenciamiento génico para disminuir las concentraciones de sinucleína (*i*); inhibición de la agregación de sinucleína, su procesamiento o ambos factores (*ii*); intervenciones para disminuir el número de sustratos tóxicos o aumentar el de la función de Parkin o proteosómica (*iii*); intervenciones para intensificar la función mitocóndrica con factores como CoQ_{10}, DJ-1 o PINK-1 (*iv*); eliminadores de radicales libres y antioxidantes (*v*); inhibidores de cinasa para bloquear la actividad de LRRK2 o intervenciones para intensificar la función de PINK-1 (*vi*) y otras terapias que utilizan factores trópicos como GDNF (consúltese el texto), genes de supervivencia o sustitución por blastos fetales que podrían proteger o sustituir células susceptibles (*vii*). MPTP, 1-metil,1,2,4,6 tetrahidropiridina. (*Con autorización de JM Savitt et al.*)

bodies, LB) en las neuronas y procesos remanentes de la parte compacta de la sustancia negra (*substantia nigra pars compacta*, SNpc), otros núcleos del tronco encefálico y regiones como las cortezas temporal, límbica y frontal mediales. Los cuerpos de Lewy tienen una alta concentración de sinucleína alfa y son el rasgo anatomopatológico distintivo del trastorno. Las mutaciones en el gen de la sinucleína alfa pueden causar enfermedad de Parkinson familiar al favorecer la formación de filamentos positivos respecto a sinucleína alfa que se agregan en los cuerpos de Lewy y las neuritas de Lewy (fig. 366-2). En la actualidad es generalmente aceptado que estas alteraciones anatomopatológicas comienzan en los núcleos olfativos anteriores y en la parte baja del tallo encefálico (núcleos del glosofaríngeo y del vago), con afección del *locus coeruleus* de la porción ascendente del tronco encefálico, núcleo gigantocelular y el rafe, antes de extenderse a los núcleos magnocelulares del prosencéfalo basal, el núcleo central de la amígdala y la SNpc. La evolución llega al tálamo y la corteza cerebral. Se ha dicho que la afección de las zonas extranigrales interviene en los aspectos no motores (autonómicos, del sueño, emocionales y cognitivos) y motores que no mejoran con levodopa (como inestabilidad postural, marcha y perturbaciones bulbares) de la enfermedad de Parkinson.

La consecuencia bioquímica de la pérdida de células dopaminérgicas en la SNpc es una desnervación gradual del cuerpo estriado, la principal proyección destinataria para las neuronas con SNpc. Otras regiones blanco de estas neuronas incluyen los núcleos intralaminares y parafasciculares del tálamo, el globo pálido y el núcleo subtalámico (*subthalamic nucleus*, STN). La desnervación dopamínica del putamen, que es la porción motora del núcleo estriado, origina muchos de los síntomas motores de la PD. Los síntomas se desarrollan cuando la depleción de dopamina estriatal alcanza 50 a 70% de lo normal. El restablecimiento farmacológico de la transmisión de dopamina constituye la base para la farmacoterapia sintomática de la enfermedad de Parkinson.

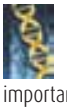

CONSIDERACIONES GENÉTICAS. Aunque la gran mayoría de los casos de enfermedad de Parkinson idiopática parecen ser esporádicos, cada vez hay más pruebas que señalan que los factores genéticos tienen una influencia importante en muchas formas de esta enfermedad. Gran parte de estas pruebas proviene de estudios de las tasas de concordancia para la enfermedad de Parkinson entre gemelos monocigotos y dicigotos. Estos estudios sugieren que la herencia ejerce una influencia importante en los casos que comienzan antes de los 45 años y un papel menos importante en pacientes de edad más avanzada. Se han relacionado ocho genes claramente con las formas familiares de la enfermedad de Parkinson (cuadro 366-1) y se han identificado otros genes candidatos o loci genéticos como posibles causas de enfermedad de Parkinson. Los primeros, *PARK1*, *PARK4* y *PARK5* originan una forma autosómica dominante de la enfermedad de Parkinson con manifestaciones atípicas como edad de inicio temprano y rápido avance de los síntomas. *PARK1* proviene de la mutación del gen α-sinucleína que origina la agregación anormal de esta proteína (fig. 366-3). *PARK2* y *PARK7* originan trastornos autosómicos recesivos también con manifestaciones atípicas, como las formas juveniles de parkinsonismo. *PARK2* codifica la síntesis de *parkina*, una ligasa de la ubicuitina (*ubiquitin*) E3. Las mutaciones en la parkina al parecer constituyen la principal causa de enfermedad de Parkinson autosómica recesiva. Notablemente, *PARK5* codifica la síntesis de la hidroxilasa carboxiterminal de la ubicuitina L1 (*ubiquitin carboxy-terminal hydroxylase L1*, UCH-L1), otro componente del sistema proteosómico de la ubicuitina. La ubicuitinación de proteínas las vuelve aptas para la degradación por el sistema de proteosomas y los datos sugie-

ren que el procesamiento anormal de proteosomas es importante en la patogenia de algunas formas de PD. La mutación recientemente identificada se localiza en el gen de LRRK2. Muchos casos muestran evolución lenta y comienzan a finales de la vida adulta y se asemejan mucho a la PD esporádica. La prevalencia de mutaciones causales en LRRK2 depende notablemente de la población en estudio y varía de 1 a 2% en todos los enfermos de PD, excepto en subgrupos aislados, en los que puede ser mayor. No se ha identificado el mecanismo de acción de la mutación de LRRK2, pero los datos sugieren que la actividad anormal de cinasa puede mediar la muerte de células dopamínicas y un mecanismo similar pudiera intervenir en *PARK6,* a consecuencia de mutaciones de *PINK1* (fig. 366-3). Otras mutaciones en genes todavía no identificados incluyen *PARK10,* un gen de predisposición a la enfermedad de Parkinson de aparición tardía. La identificación de éstas y otras mutaciones está resultando de gran valor para refinar la correlación entre genotipos y fenotipos en la generación de modelos animales para estudiar la patogenia y para identificar sitios de posibles intervenciones terapéuticas.

PATOGENIA

En la PD, las neuronas dopamínicas nigrales y otras células mueren por factores combinados que incluyen: 1) vulnerabilidad genética (p. ej., procesamiento o plegamiento anormal de sinucleína alfa; fig. 366-3 fases i, ii); 2) estrés oxidativo (fases iv, v); 3) disfunción de proteosomas (fase iii); 4) actividad anormal de cinasa (fase vi), y 5) factores ambientales, de los cuales muchos no han sido identificados.

El estrés oxidativo al parecer desempeña un papel importante en las formas esporádicas de la enfermedad de Parkinson. Las fuentes endógenas de estrés oxidativo incluyen los radicales libres producidos por el metabolismo de la dopamina y la melanina. El estrés adicional puede obedecer a defectos en el complejo mitocondrial I de la cadena de fosforilación oxidativa en pacientes con enfermedad de Parkinson. Este defecto se ha detectado en plaquetas y en músculo al igual que en la sustancia negra procedente de necropsias. Se ha demostrado que varias sustancias producen toxicidad oxidativa y muerte de células dopaminérgicas en modelos animales de enfermedad de Parkinson, lo cual fortalece más la hipótesis antes mencionada. Las más importantes de éstas son MPTP, un derivado de meperidina y la rotenona, un insecticida de uso común. Ambas producen daño oxidativo al inhibir el complejo I. *In vitro*, el estrés oxidativo puede llevar a la agregación de sinucleína alfa y disfunción proteosómica. También se han descrito las anormalidades en el sistema proteosómico en la sustancia negra de casos esporádicos de la enfermedad de Parkinson. Otros factores que contribuyen a la degeneración selectiva de neuronas dopamínicas en la PD son la fosforilación anormal de proteínas, la activación de microglia, la inflamación de baja magnitud y la apoptosis; cada uno de los factores puede ser objeto de intervención terapéutica.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL Y EVALUACIÓN POR TAMIZAJE

En el diagnóstico diferencial del parkinsonismo **(cuadro 366-2)** hay que incluir causas primarias y secundarias. A veces se confunde el temblor esencial (*essential tremor*, ET) con el temblor de reposo de la PD, pero la ausencia de otros signos de parkinsonismo, la bilateralidad, la mayor frecuencia (8 a 10 Hz) y la dependencia postural del ET permiten diferenciarlo del temblor de reposo propio de la PD (cap. 367). En personas menores de 40 años es importante descartar enfermedad de Wilson (cap. 354). En sujetos más jóvenes, la enfermedad de Huntington (*Huntington's disease*, HD) comienza su evolución con notables signos parkinsonianos (cap. 367). En la AD suele haber signos parkinsonianos, pero aparecen en fecha tardía de la evolución y por lo general son opacados por perturbaciones cognitivas y conductuales (cap. 365). En la DLB, los signos parkinsonianos son alterados por la aparición temprana de alucinaciones y perturbaciones del estado de alerta y la conducta (cap. 365). El parkinsonismo también aparece a veces después de la exposición a algunas neurotoxinas como el monóxido de carbono o el manganeso. En casos seleccionados, la resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI) es útil para descartar trastornos como la hidrocefalia normotensa, vasculopatías y lesiones expansivas. La tomografía por emisión de positrones (*positron emission tomography*, PET) es útil para confirmar el diagnóstico, pero por medio de ella es imposible diferenciar con certeza la PD de las formas atípicas más comunes. El tamizaje genético tiene poca utilidad en la práctica general.

Al valorar a personas con PD es importante descartar enfermedades tratables que pudieran contribuir a la discapacidad, como deficiencia de vitamina B_{12}, hipotiroidismo, deficiencia de testosterona y de vitamina D.

La frecuencia de diagnóstico equivocado sigue siendo de 10 a 25% incluso con los mejores especialistas. Es difícil diferenciar la PD esporádica (idiopática), del parkinsonismo atípico (véase más adelante en este capítulo), porque al inicio de su evolución, estas formas atípicas pueden tener criterios diagnósticos de PD **(cuadro 366-3)**. Sobre esta base, es importante detectar la aparición de desequilibrio temprano, caídas y las anormalidades característica de la visión vertical que sugieren parálisis supranuclear progresiva (PSP) así como incontinencia urinaria precoz, hipotensión ortostática y disartria, que sugieren atrofia de múltiples aparatos (*multiple system atrophy*, MSA) y sistemas. La aparición temprana de alucinaciones inducidas por fármacos orienta hacia el diagnóstico de DLB. Por norma, en los primeros tres o cuatro años de la enfermedad, es posible diferenciar con certeza las formas de PD atípica de la PD esporádica.

CUADRO 366-2 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DEL PARKINSONISMO

Parkinsonismo primario

- Enfermedad de Parkinson genética (véase cuadro 366-1)
- Enfermedad de Parkinson idiopática ("esporádica") (forma más común)
  - El fenotipo puede estar influido por genes de vulnerabilidad y factores ambientales
- Otros trastornos neurodegenerativos
  - Trastornos relacionados con alteraciones en la sinucleína alfa
    - Atrofias de sistemas múltiples (inclusiones gliales y neuronales)
      - Degeneración nigroestriada
      - Atrofia olivopontocerebelosa
      - Síndrome de Shy-Drager
      - Enfermedad de motoneurona con manifestaciones de PD
    - Demencia con cuerpos de Lewy (inclusiones corticales y neuronales del tronco encefálico)
  - Trastornos relacionados con alteraciones tau primarias ("tauopatías")
    - Parálisis supranuclear progresiva
    - Degeneración corticobasal
    - Demencia frontotemporal
  - Trastornos relacionados con alteraciones amiloides primarias ("amiloidopatías")
    - Enfermedad de Alzheimer con parkinsonismo
- Trastornos mediados por factores genéticos con manifestaciones parkinsonianas ocasionales
  - Enfermedad de Wilson
  - Enfermedad de Hallervorden-Spatz
  - Enfermedad de Chédiak-Higashi
  - Ataxia espinocerebelosa SCA-3
  - Distonía y parkinsonismo ligado a X (DYT3)
  - Premutación de X frágil vinculada a parkinsonismo con ataxia y temblor
  - Enfermedad de Huntington (variante de Westphalt)
  - Enfermedad de Prion
- Diversos trastornos adquiridos
  - Parkinsonismo vascular
  - Hidrocefalia normotensa
  - Catatonia
  - Parálisis cerebral

Parkinsonismo secundario

- Traumatismo craneoencefálico repetido ("demencia pugilística" con manifestaciones parkinsonianas)
- Enfermedades infecciosas y posinfecciosas
  - PD posencefalítica
  - Neurosífilis
- Trastornos metabólicos
  - Hipoparatiroidismo o seudohipoparatiroidismo con calcificaciones de ganglios basales
  - Degeneración hepatolenticular no wilsoniana
- Fármacos
  - Neurolépticos (antipsicóticos típicos)
  - Antipsicóticos atípicos selectos (véase texto)
  - Antieméticos (p. ej., compazina, metoclopramida)
  - Fármacos que producen depleción de dopamina (reserpina, tetrabenacinas)
  - Alfametildopa
  - Carbonato de litio
  - Ácido valproico
  - Fluoxetina
- Toxinas
  - 1-metil-1,2,4,6 tetrahidropiridina (MPTP)
  - Manganeso
  - Cianuro
  - Metanol
  - Monóxido de carbono
  - Disulfuro de carbono
  - Hexano

℞ ENFERMEDAD DE PARKINSON

CONSIDERACIONES GENERALES. Las metas del tratamiento en la enfermedad de Parkinson estriban en mantener la función y la calidad de vida y evitar las complicaciones inducidas por los medicamentos. La bradicinesia, el temblor, la rigidez y la postura anormal responden al tratamiento sintomático en una etapa temprana del curso de la enfermedad. En cambio, los síntomas cognitivos, la hipofonía, la disfunción autonómica y las dificultades del equilibrio no responden bien. La discapacidad motora primaria en la enfermedad de Parkinson se agrava por discapacidad secundaria que

CUADRO 366-3 SIGNOS OBTENIDOS EN LA ANAMNESIS Y LA EXPLORACIÓN FÍSICA QUE SUGIEREN OTRAS ENTIDADES DISTINTAS DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

Signos/síntomas	Otras entidades por considerar en el diagnóstico
Interrogatorio	
Caídas como primer síntoma	PSP
Exposición a neurolépticos	Parkinsonismo farmacoinducido
Inicio antes de los 40 años de edad	En caso de PD, considerar causas genéticas
Hepatopatía coexistente no explicada	Enfermedad de Wilson
Alucinaciones tempranas	Demencia con cuerpos de Lewy
Comienzo repentino de síntomas parkinsonianos	Parkinsonismo vascular
Exploración física	
Demencia como primer síntoma	Demencia con cuerpos de Lewy
Hipotensión ortostática notable	MSA-p
Disartria temprana	MSA-c
Ausencia de temblor	Varios síndromes que incluyen además parkinsonismo
Temblor simétrico de alta frecuencia (8–10 Hz)	Temblor esencial

resulta del descondicionamiento físico consecutiva a la vida sedentaria. La prevención de discapacidades secundarias obliga a seguir un programa constante de ejercicio físico. Muchos estudios abiertos sobre el ejercicio en la PD destacan la importancia de la actividad regular; en una investigación epidemiológica comparativa se observó una relación de riesgo y muertes observadas/esperadas durante un periodo de observación de cuatro años, de 1.8 en pacientes que no hicieron ejercicio, en comparación con quienes lo hicieron. El uso de la actividad mental quizá tenga igual importancia para mantener, en términos generales, las funciones psíquicas.

Como principio general hay que tratar a la persona tan pronto como los síntomas comienzan a interferir con sus funciones. Muchos especialistas no esperan mucho tiempo para iniciar el tratamiento sintomático. No tiene fundamento el planteamiento de que la terapia sintomática se debe diferir el mayor tiempo posible, ya que los compuestos disponibles son eficaces sólo durante pocos años. El inicio temprano del tratamiento es necesario para conservar un nivel adecuado de actividad física. Tampoco tiene fundamento la preocupación frecuente, de que las discinesias aparecerán más temprano si se comienza a usar "demasiado pronto" la levodopa. Estudios recientes (véase más adelante en este capítulo) indican que el riesgo de "discinesias problemáticas" en pacientes que reciben levodopa (incluso 300 mg/día) al parecer es mucho menor de lo que se había notificado.

La prioridad actual es evolucionar más allá del control de síntomas, hacia terapias neuroprotectoras. Por desgracia, aún no se cuenta con este tipo de medidas. Algunas estrategias promisorias bajo investigación son las dosis elevadas de coenzima Q_{10}, los suplementos de creatina por vía oral, el goteo intraestriado (mediante vectores víricos) de factores neurotrópicos y quizá el empleo y nuevos inhibidores de monoaminooxidasa B (MAO-B). En modelos animales de PD, el ejercicio forzado (como sería la carrera sobre banda sin fin) con intensidad moderada, al parecer estimula la neuroprotección de neuronas dopamínicas.

INICIO DEL TRATAMIENTO. (Fig. 366-4.) Desde un punto de vista práctico, se iniciará el tratamiento dopaminomimético (cuadro 366-4) tan pronto como los síntomas del paciente comiencen a interferir en su calidad de vida. El fármaco ideal para el inicio del tratamiento sintomático depende de la edad y del estado cognitivo del enfermo y en menor grado, de su tipo clínico y estado económico. Los fármacos que se pueden utilizar son un agonista dopaminérgico, una preparación de levodopa u otra de inhibidores de MAO-B. Estudios comparativos confirman la opinión de que en los comienzos de la PD, el paciente tolera adecuadamente el uso de un solo fármaco, que puede ser cualquiera de los agonistas dopamínicos y con él mejoran notablemente su función motora y sus discapacidades. Con este criterio, los pacientes presentan un riesgo de discinesias de casi 50% y un riesgo de fluctuaciones motoras menor de 25%, en comparación con quienes reciben levodopa. La diferencia subsiste el tiempo que la persona recibe un solo fármaco. Una vez que se agrega otro preparado de levodopa comienzan a surgir discinesias y fluctuaciones motoras y ello sugiere que los agonistas dopamínicos retrasan el inicio de los problemas pero no los evitan. De hecho, 66% de los individuos que reciben un agonista como fármaco único necesitan levodopa a los cinco años de evolución, para conservar su función motora.

Las *fluctuaciones motoras*, también llamadas fenómenos de "encendido y apagado", son el ir y venir acentuados de los signos parkinsonianos que experimentan muchos pacientes entre las dosis de la medicación antiparkinsoniana. El término *discinesias* alude a los movimientos coreiformes y distónicos que se pueden presentar como un efecto de dosis máxima al principio o al final de la dosis (discinesias difásicas). Más de 50% de los pacientes con enfermedad de Parkinson tratados en un lapso de cinco años con levodopa desarrollarán estas complicaciones.

La monoterapia eficaz con agonistas de la dopamina requiere una dosis más alta de lo que típicamente se requiere cuando se utiliza el agonista para suplementar la levodopa (cuadro 366-4). En ambos casos el ajuste tiene que ser lento y cauteloso para evitar efectos secundarios innecesarios. Los pacientes se benefician de la educación y el apoyo durante este ajuste. La mayoría de los pacientes requerirán la adición de levodopa u otro fármaco en un lapso no mayor de uno a tres años después de iniciar la monoterapia con un agonista de la dopamina. Los estudios preclínicos sugieren que las ventajas de la monoterapia con un agonista de la dopamina se pueden mantener por medio del tratamiento dominante con el agonista. En este caso, los agonistas de la dopamina siguen proporcionando la mayor parte del tratamiento dopaminérgico y la levodopa desempeña un papel suplementario.

Aunque la monoterapia con agonistas de la dopamina se considera el tratamiento inicial preferente en la mayoría de los pacientes con enfermedad de Parkinson, los beneficios a largo plazo señalados se deben ponderar considerando la mayor frecuencia de efectos secundarios no motores y un grado de discapacidad motora levemente mayor que con la levodopa. Estas recomendaciones pueden requerir modificaciones en pacientes con síntomas psicóticos o trastornos graves del sueño durante el día. Los enfermos de edad más avanzada y aquéllos con fenotipos rígidos acinéticos de enfermedad de Parkinson, tienen menos riesgo de complicaciones motoras y discinesias en comparación con el paciente que tiene enfermedad de Parkinson promedio y que se puede tratar satisfactoriamente con levodopa.

FARMACOTERAPIA DE LOS SÍNTOMAS MOTORES. A pesar de los adelantos en el tratamiento inicial, la levodopa sigue siendo el fármaco más eficaz en la enfermedad de Parkinson. Atenúa en grado importante los síntomas motores y aumenta la calidad de vida y la independencia. El objetivo de todas las estrategias dopaminomiméticas estriba en restaurar la transmisión de dopamina en el cuerpo estriado. Esto se logra estimulando los receptores postsinápticos (directamente con agonistas de la dopamina), aumentando la disponibilidad de precursores de la dopamina (levodopa), bloqueando el metabolismo de la levodopa en la periferia y en el cerebro y bloqueando el catabolismo de la dopamina en la sinapsis.

Agonistas de la dopamina. Los agonistas de la dopamina atraviesan con facilidad la barrera hematoencefálica y actúan directamente en los receptores postsinápticos de la dopamina (principalmente de tipo D_2). En comparación con la levodopa, son de efecto más prolongado, de manera que proporcionan una estimulación más uniforme de los receptores de dopamina. Son eficaces como fármacos monoterapéuticos y como auxiliares del tratamiento con carbidopa/levodopa. También se utilizan en combinación con anticolinérgicos y amantadina. En el cuadro 366-4 se provee una guía respecto a las dosis y usos de estos fármacos.

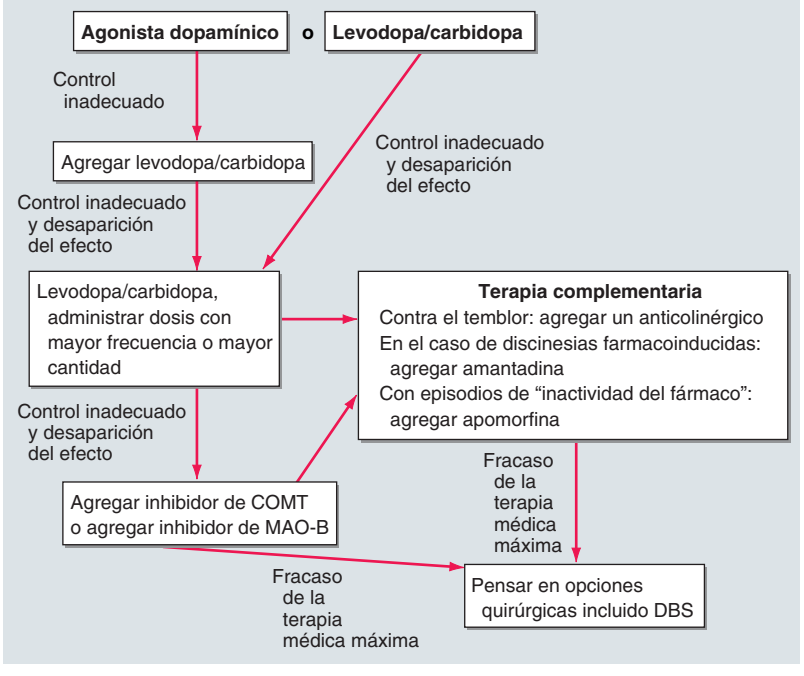

FIGURA 366-4. Estrategias terapéuticas para la enfermedad de Parkinson idiopática de reciente diagnóstico.

CUADRO 366-4 PRESENTACIONES DE LEVODOPA Y AGONISTAS DOPAMÍNICOS UTILIZADOS EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

Fármacos	Equivalencia en dosis de levodopa	Potencias en el mercado (mg)	Dosis inicial	Comentarios
Carbidopa/levodopa (potencia inicial típica)				
Carbidopa/levodopa IR 25/100	100 mg (dosis inicial de levodopa)	10/100 25/100 25/250	25/100; 0.5-1 tab tid	Límites usuales = 300-800 mg/día, la posología típica es de cada 8 a cada 3 h
Carbidopa/levodopa CR 50/200	150 mg	25/100 50/200	50/200; 1 tab bid o tid	Mejora la biodisponibilidad después de consumir alimentos. La división de la tableta anula las propiedades de CR. La posología usual es de cada 8 a cada 4 h
Carbidopa/levodopa/entacapona 25/100/200	120 mg	12.5/50/200 25/100/200 37.5/150/200	25/100/200; 1 tab bid o tid	Es mejor no dividir las tabletas. Se puede combinar con Sinemet IR. La posología usual es de cada 8 a cada 4 h
Parcopa 25/100	100 mg	25/100 25/250	25/100; 1 tab tid	Se puede utilizar como dosis habituales o suplementarias de rescate en caso de ineficacia habitual del fármaco. Se disuelve en la boca sin necesidad de agua

Agonistas dopamínicos	Equivalente de DA respecto a la dosis inicial de LD	Potencias disponibles (mg)	Dosis aproximadas como objetivo: Dosis inicial	Monoterapia	Como complementos de LD	Otras consideraciones
Productos diferentes de los alcaloides del cornezuelo						
Pramipexol	1 mg	0.125, 0.25, 1, 1.5	0.125 mg tid	1.5-4.5 mg/d	0.375-3.0 mg/d	Metabolismo renal; en casos de insuficiencia renal se necesita ajustar las dosis. A veces se acompaña de "ataques hípnicos"
Ropinirol	5 mg	0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5	0.25 mg tid	12-24 mg/d	6-16 mg/d	Metabolismo hepático; posibles interacciones medicamentosas; a veces se acompaña de "ataques hípnicos"
Ropinirol de liberación prolongada	No se ha confirmado su disponibilidad					
Rotigotina		2, 4, 6	2 mg/24 h	6 mg/d	2-6 mg/d	Se le puede obtener en la forma de parche transdérmico
Alcaloides del cornezuelo						
Bromocriptina	2 mg	2.5, 5.0	1.25 mg bid o tid	7.5-15 mg/d	3.75-7.5 mg/d	Informes raros de fibrosis pulmonar y retroperitoneal. No se ha estudiado la incidencia relativa de ataques hípnicos
Pergolida	Retirado de la distribución en Estados Unidos en 2007. Consultar el texto					
Carbegolina	Se utiliza en casos escogidos de PD en Europa y no se ha aprobado para tratar esta enfermedad en Estados Unidos					

Nota: las dosis de equivalencia son aproximaciones basadas en la experiencia clínica y quizá no sean precisas en algunos sujetos y con ellas no se busca establecer correlaciones con las afinidades de unión *in vitro* de estos compuestos.

Abreviaturas: DA, agonista dopamínico; IR, liberación inmediata; CR, liberación controlada; LD, levodopa (con carbidopa); bid, dos veces al día; tid, tres veces al día; d, diario. Carbidopa/levodopa/etacapona = Stalevo.

Los fármacos disponibles para la PD incluyen tres alcaloides no obtenidos del cornezuelo, que son pramipexol, ropinirol y en fecha reciente rotigotina, además de los alcaloides del cornezuelo como bromocriptina, cabergolina y lisurida (solamente en Europa se consiguen los dos últimos). La pergolida es un agonista dopamínico eliminado recientemente de la distribución comercial en Estados Unidos, por la relación que se le atribuye con la valvulopatía cardiaca asintomática en 28% de pacientes que lo recibieron por largo tiempo. La incidencia de valvulopatía sintomática es mucho menor, quizá menos de 1%. A pesar de todo, es importante que los individuos que reciben pergolida se les cambie a otro tratamiento que equivalga a dosis de agonistas dopamínicos no obtenidos del cornezuelo (cuadro 366-4). El equivalente de dosis respecto a la pergolida es, en promedio, 1:1 con pramipexol.

La apomorfina inyectable por vía subcutánea ha sido aprobada en Estados Unidos como "terapia de rescate" en caso de ineficacia terapéutica (por lo general por el vaciamiento irregular gástrico), fluctuaciones motoras y en particular las crisis debilitantes en que deja de actuar el fármaco y que afectan a muchos individuos con enfermedad moderada o avanzada. Finalmente, otro agonista dopamínico experimental y potente es el sumanerol, que en un estudio comparativo reciente tuvo eficacia similar al ropinirol y fue mejor tolerado.

Para tratar la enfermedad de Parkinson pronto serán aprobadas en Estados Unidos presentaciones de ropinirol de larga acción y un parche transdérmico que distribuye a nivel general rotigotina. Con base en datos farmacocinéticos con estas presentaciones, se logran concentraciones de estimulación dopaminérgica continua muy similares a las alcanzadas con el goteo subcutáneo de apomorfina (no se cuenta con él en Estados Unidos). La terapia de goteo en comparación con los dopaminomiméticos ingeribles ha sido mejor para controlar las fluctuaciones motoras y disminuir la frecuencia de discinesias con el paso del tiempo. La comodidad de las nuevas presentaciones debe rebasar la limitación principal de los goteos (costos y reacciones locales). La experiencia obtenida hasta la fecha con el sistema de distribución por parche indica que es inocuo y tolerado satisfactoriamente, salvo reacciones cutáneas ocasionales al material adhesivo.

En Estados Unidos se ha aprobado el uso de agonistas dopamínicos para tratar la PD en todas sus etapas y en combinación con otros antiparkinsonianos; sin embargo no podemos recomendar el empleo simultáneo de dos agonistas dopamínicos. Los agonistas son particularmente eficaces para tratar la bradicinesia, la pérdida de la destreza motora, el temblor y las perturbaciones de la locomoción. Cuando se les utiliza como fármacos únicos son menos eficaces que las presentaciones a base de levodopa. Por este motivo, es indispensable ajustar la dosis según se necesite para controlar la función motora. Es posible que la dosis máxima de ajuste recomendada en los envases, no baste en algunos pacientes. Conforme se aumenta la dosis asume importancia igual vigilar siempre las posibles reacciones adversas que dependen de la dosis, particularmente cuando se combinan con carbidopa/levodopa y psicotrópicos.

Algunas reacciones adversas a los agonistas dopamínicos son náusea, hipotensión postural, síntomas psiquiátricos, sedación diurna y a veces ataques de sueño. Las reacciones adversas se controlan disminuyendo la dosis, al reducir la dosis de fármacos concomitantes con efectos adversos similares o en el caso de la náusea, con la administración de bloqueadores dopamínicos periféricos como la domperidona (no disponible en Estados Unidos) o un ciclo breve a base de trimetobenzamida o dronabinol hasta que la persona muestra tolerancia a los síntomas. Es necesario advertir al paciente la posibilidad de ataques de sueño, vinculados con el uso de agonistas dopamínicos (y en menor grado, con carbidopa/levodopa). El sueño puede surgir sin signos premonitorios y ha originado accidentes de tránsito. Los agonistas dopamínicos, si se utilizan como complementos de levodopa, agravan a veces las discinesias si no se ajustan concertadamente las dosis de carbidopa/levodopa. Estos agonistas son más caros que la combinación de carbidopa/levodopa que en la actualidad se le obtiene como producto genérico. En el apartado de "Síntomas neuropsiquiátricos" antes en este capítulo, se

comentan los trastornos del control de impulsos inducidos por agonistas dopamínicos (como el juego patológico y otros más).

Formulaciones de carbidopa/levodopa. La carbidopa/levodopa existe en formulaciones regulares, de liberación inmediata (*immediate release*, IR) (Sinemet, Atamet y otros; 10/100, 25/100 y 25/250 mg), formulaciones de liberación controlada (*controlled release*, CR) (Sinemet CR 25/100, 50/200 mg) y más recientemente como Stalevo (cuadro 366-4), que combina carbidopa/levodopa (12.5/50, 25/100, 37.5/200 mg) de liberación inmediata con 200 mg de entacapona (véase más adelante en el presente capítulo). En la mayoría de los individuos se requieren por lo menos 75 mg/día de carbidopa para bloquear la descarboxilación periférica de la levodopa hacia dopamina y de esta manera, reducir los síntomas de náusea y ortostasis que a menudo acompañan al inicio del tratamiento. Las dosis iniciales de estos medicamentos se resumen en el cuadro 366-4. Es recomendable el aumento individualizado y gradual de estas dosis. El inicio de la dosificación con los alimentos reducirá la frecuencia y la gravedad de la náusea. A medida que los pacientes desarrollan tolerancia a la náusea y otros efectos secundarios, estos medicamentos se pueden administrar al paciente con el estómago vacío, lo cual por lo general hace posible una absorción más vívida y previsible.

La etilevodopa es un éster etílico, profármaco de la levodopa, que tiene mayor solubilidad que la levodopa en el estómago y su tiempo de tránsito al duodeno es más rápido, sitio donde se absorbe rápidamente luego de ser hidrolizado hasta la forma de levodopa. A pesar de estas ventajas farmacocinéticas, en un estudio comparativo no fue diferente la administración oral de etilevodopa (con carbidopa), de los resultados con la ingestión de carbidopa/levodopa en cuanto a las necesidades medias de dosis, falla terapéutica y horas del día en que "el fármaco era activo".

Estrategias de magnificación de la levodopa. Diversos fármacos intensifican la transmisión dopamínica al bloquear la degradación de dopamina en las sinapsis.

Inhibidores de MAO-B. Son inhibidores selectivos e irreversibles de la degradación catabólica de la dopamina; actúan al inhibir MAO-B en la sinapsis. Con ello se logra un pequeño beneficio en los síntomas motores si se les utiliza como fármacos únicos y refuerza la eficacia de las presentaciones de carbidopa/levodopa si se usan como complementos. No se ha corroborado la posibilidad adicional de que sean neuroprotectores. A diferencia de los individuos que reciben inhibidores no selectivos o de MAO-A cuando padecen crisis hipertensivas, por el consumo de grandes dosis de tiramina (el aminoácido precursor de la noradrenalina), las personas que reciben inhibidores de MAO-B no necesitan limitaciones de la tiramina en los alimentos. En las dosis aprobadas, la rasagilina y la selegilina ingerible (desintegración en la boca) conllevan poco riesgo de complicaciones de hipertensión.

La selegilina, un inhibidor selectivo de la MAO-B, fue aprobada en Estados Unidos en 1989 para tratar la PD. Si se le usa como fármaco único su efecto sobre los síntomas es reducido. Como complemento de levodopa amplía el lapso "en que actúan los fármacos" y al mismo tiempo disminuyen las fluctuaciones motoras. La dosis es de 5 mg con el desayuno y la comida. Un efecto adverso notable de la selegilina es el insomnio, quizá por generar un metabolito similar a la anfetamina.

En 2006 se introdujeron en Estados Unidos dos inhibidores de la MAO-B más potentes que se administran una vez al día, para tratar la PD. La rasagilina fue aprobada para ser utilizada como fármaco único inicial y como complemento. Es metabolizada hasta el metabolito aminoindano que no posee las propiedades anfetamínicas de la selegilina. Como fármaco único en individuos que no habían sido sometidos a tratamiento mejora la función motora en comparación con placebo y como complemento amplía los lapsos diarios de "actividad de fármacos" aproximadamente 1.8 h. La dosis usual es de 0.5 a 1 mg/día.

La zydis selegilina es un comprimido liofilizado que se desintegra en la boca y que se absorbe en su mucosa; ello permite que se logren concentraciones mayores de selegilina y menores de metabolitos anfetamínicos en plasma en comparación con la vía oral usual. Su dosis habitual es de 1.25 a 2.5 mg/día en las mañanas. En un estudio comparativo hecho en 2004, la zydis selegilina administrada a individuos con PD y fluctuaciones motoras, ampliaron el lapso sin discinesias 1 a 1.5 h al día en comparación con placebo.

Estos compuestos por lo general son tolerados de manera satisfactoria, pero sus efectos adversos incluyen náusea, dispepsia, mareos, insomnio, discinesias, hipotensión ortostática, confusión y alucinaciones, todos dependientes de las dosis. Es importante no combinarlos con meperidina, tramadol, metadona o propoxifeno. En pocas ocasiones puede surgir un síndrome hiperserotonérgico con la combinación de antidepresivos tricíclicos (*tricyclic antidepressants*, TCA) e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (*selective serotonin reuptake inhibitor*, SSRI). El síndrome se caracteriza por ansiedad, temblores, mioclono y alteraciones del estado psíquico. El riesgo de que surja esta complicación en la PD, al parecer es pequeño con las dosis aprobadas, pero es prudente la vigilancia del enfermo por la posibilidad de estas reacciones adversas hasta que se cuente con mayor información de estudios en fase IV. Mientras tanto, en ancianos con cardiopatia activa o en aquellos que también reciben antidepresivos, hay que intentar el uso de dosis menores.

Inhibidores de COMT. La entacapona y la tolcapona, inhibidores de la catecol-*O*-metiltransferasa (COMT) es otra opción para intensificar los efectos de la levodopa al bloquear su degradación enzimática y de la dopamina. Se prefiere la entacapona y no la tolcapona, por la incidencia pequeña aunque potencialmente grave de reacciones adversas en hígado y sangre. Cuando se utilizan junto con carbidopa/levodopa, incrementan en más de 30% la concentración plasmática de levodopa y alivian los síntomas de "desgaste". La entacapona (200 mg con cada dosis de carbidopa/levodopa) amplía la actividad de los fármacos un poco menos de 1 h al día, en tanto que la tolcapona (100 a 200 mg tres veces al día) tiene este efecto en promedio 1.8 h al día.

Las principales reacciones adversas se observan en el aparato gastrointestinal y la aparición de un estado hiperdopaminérgico que incluye alteraciones del sueño e intensificación de discinesias que a veces obligan a disminuir la dosis de carbidopa/levodopa. Los síntomas hiperdopaminérgicos pueden ser reducidos con la disminución adecuada de la dosis de otros dopaminomiméticos. Se ha vinculado a la tolcapona con un incremento en la concentración de aminotransferasa hepática (dependiente de dosis) en 1 a 3% de los enfermos y en casos raros de insuficiencia hepática fulminante y aguda. Es importante cuantificar durante los primeros seis meses la concentración de aminotransferasa de alanina (*alanine aminotransferase*, ALT)/aminotransferasa de aspartato (*aspartate aminotransferase*, AST) cada dos a cuatro semanas y posteriormente en forma periódica. Es mejor no usar tolcapona en personas con alguna hepatopatía preexistente e interrumpir su uso si las concentraciones de ALT/AST rebasan dos tantos el límite superior de lo normal.

Otros fármacos de eficacia probada. Los anticolinérgicos y la amantadina son auxiliares apropiados en el tratamiento dopaminomimético. Los anticolinérgicos son de utilidad para controlar el temblor en reposo y la distonía y la amantadina reduce las discinesias inducidas por fármacos hasta en 70%. Los mecanismos de acción de la amantadina se desconocen, aunque hay pruebas de que tiene propiedades anticolinérgicas y dopaminomiméticas. Recientemente se ha demostrado que la amantadina tiene propiedades antagonistas débiles del glutamato, un mecanismo que se considera responsable de reducir las discinesias inducidas por el fármaco. Los efectos secundarios de la amantadina son náusea, cefalalgia, edema, eritema y *livedo reticularis*. En los pacientes de edad avanzada, pueden agravar la confusión y la psicosis. Es necesario ajustar las dosis en caso de insuficiencia renal.

TRATAMIENTO DE SÍNTOMAS NO MOTORES. Los pacientes con despertares nocturnos frecuentes a consecuencia de acinesia nocturna o los temblores se pueden tratar con dosis suplementarias de carbidopa/levodopa por las noches. Una dosis de agonistas de la dopamina al acostarse mejora los síntomas de movilidad continua de las piernas y la sensación de urgencia urinaria. El tratamiento de otros síntomas vesicales mejora el sueño en muchos pacientes de edad avanzada. La depresión típicamente responde a los antidepresivos (p. ej., tricíclicos, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina [SSRI]). Como ya se dijo, la combinación de SSRI y selegilina conlleva un riesgo excesivamente bajo de un síndrome hiperserotoninérgico (delirio con mioclono e hiperpirexia). El tratamiento electroconvulsivo (*electroconvulsive therapy*, ECT) es muy eficaz en los casos resistentes a medicamentos o en pacientes que no toleran los antidepresivos orales. En varios informes se señala que esta modalidad de tratamiento, además, tiene un beneficio a corto plazo en lo referente a los síntomas motores parkinsonianos.

En sujetos con síntomas psicóticos o confusión, en primer lugar se eliminan a los anticolinérgicos y la amantadina. Después, habrá que disminuir la dosis o interrumpir el uso de inhibidores de MAO-B y agonistas dopamínicos si es necesario, para controlar los síntomas. Finalmente, se disminuirán poco a poco y según sea necesario, las dosis nocturnas y después las diurnas de Sinemet CR y por último las de carbidopa/levodopa. Si el paciente mejora después de únicamente una modesta reducción en el tratamiento antiparkinsoniano, será insignificante el impacto global sobre los síntomas motores parkinsonianos. Si en el proceso se exacerban los síntomas parkinsonianos, la mayoría de los especialistas inician el tratamiento con un antipsicótico atípico que se acompañe de una baja frecuencia de efectos secundarios extrapiramidales, en vez de continuar con el tratamiento dopaminomimético en dosis más baja. La clozapina (12.5 a 100 mg/día) es el más aceptado para tratar síntomas psicóticos en la PD. A veces se utiliza en primer término la quetiapina (12.5 a 100 mg) porque no conlleva un riesgo pequeño de ocasionar agranulocitosis, como ocurre con la clozapina. Los dos fármacos son administrados por la noche para estimular el sueño y llevar al mínimo la sedación diurna y la hipotensión ortostática. Su empleo y el de todos los antipsicóticos en la PD, es frenado por los síntomas que dependen de la dosis como sedación, hipotensión ortostática, mareo y confusión. Otros antipsicóticos atípicos como la risperidona, la olanzapina y en fecha más reciente el aripiprazol no son tolerados satisfactoriamente por muchos pacientes con PD, debido a la mayor incidencia de parkinsonismo farmacoinducido (*drug-induced parkinsonism*, DIP) y acatisia que generan.

Los inhibidores de acción central de la acetilcolinesterasa mejoran los síntomas de demencia en la PD y permiten la misma estabilización del deterioro cognitivo que se observa en la AD. En Estados Unidos la *Food and Drug Administration* ha aprobado el uso de rivastigmina para tratar la demencia en la PD y al parecer también es eficaz el donepezil. Los dos fármacos son tolerados de modo satisfactorio por muchos pacientes

con PD y pueden ser útiles para tratar los síntomas psicóticos como alucinaciones y delirios organizados.

Dada la complejidad de la polifarmacia mencionada, es mejor llevar a cabo el tratamiento de los síntomas no motores en un medio interdisciplinario, coordinado por un neurólogo especializado en enfermedad de Parkinson, un psiquiatra y el médico que brinda cuidados primarios al paciente.

TRATAMIENTO NEUROPROTECTOR. El reducir el avance de la enfermedad de Parkinson por medio del tratamiento neuroprotector o restaurador es un foco importante de investigación. Los estudios epidemiológicos sugieren que el uso crónico de antiinflamatorios no esteroideos o la reposición de estrógenos en mujeres posmenopáusicas retarda o previene el inicio de la enfermedad de Parkinson por un mecanismo que todavía no se ha esclarecido. En forma semejante, en grandes poblaciones el consumo a largo plazo de nicotina y cafeína se ha vinculado con un mayor riesgo de aparición de enfermedad de Parkinson.

Desde el punto de vista farmacológico, las estrategias actuales implican interrumpir la secuencia de eventos bioquímicos que lleva a la muerte de las células dopaminérgicas (fig. 366-3). El primero de estos estudios clínicos en la enfermedad de Parkinson fue el extenso estudio multicéntrico DATATOP en el cual la monoterapia con selegilina retardó la necesidad del tratamiento con levodopa de nueve a 12 meses en pacientes recién diagnosticados. La mayor parte de los datos indican que esta demora se debió a un efecto sintomático leve de la selegilina. La vitamina E, un antioxidante, no tuvo efecto. El tratamiento a largo plazo de la cohorte de DATATOP reveló que aquéllos que se mantenían con selegilina durante siete años experimentaban un deterioro motor más lento que aquéllos a los que se les cambió a placebo después de cinco años. El grupo de pacientes tratados por siete años tuvo mayor probabilidad de desarrollar discinesias, pero menos posibilidades de desarrollar marcha congelada.

Se ha demostrado que la coenzima Q_{10} antioxidante y cofactor del complejo I de la cadena oxidativa de la mitocondria posee efectos protectores contra muchas sustancias tóxicas *in vitro* y en modelos animales con PD. En un estudio grande comparativo de fase 2, en sujetos con PD, al parecer una dosis de 1 200 mg/día difirió la evolución de la discapacidad en sujetos no tratados. La coenzima Q_{10} fue tolerada satisfactoriamente y no originó efectos tóxicos. En una investigación de fase 3 se explorará el efecto modificador de este compuesto sobre la enfermedad, en sujetos no tratados que recibirán incluso 2 400 mg/día. Otros fármacos neuroprotectores en investigación son el monohidrato de creatina y la acetil-levo-carnitina. La investigación de fase 2 de la creatina al inicio de la PD mostró resultados promisorios y por ello está en marcha la fase 3.

Los agonistas de dopamina también están en estudio como supuestos fármacos para lentificar la evolución de PD, con base en sus posibles propiedades antioxidantes, consecuencia en parte de su capacidad *in vitro* de disminuir el recambio dopamínico, "fagocitar" radicales libres e interferir en las señales proapoptóticas en las células. Otros fármacos promisorios son los inhibidores de la sintetasa de óxido nítrico y fármacos antiapoptóticos como los inhibidores de la cinasa Jun-N-terminal y la desmetilselegilina. Se ha demostrado experimentalmente que esta última, un metabolito de la selegilina, posee efectos neuroprotectores en las neuronas dopamínicas quizá por la modulación de mecanismos antiapoptóticos celulares, incluidos Bcl-2, de gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa (*glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase*, GAPDH), activación del complejo de proteasoma-ubicuitina; y al evitar la activación de la caspasa 3. En la actualidad se realizan investigaciones en humanos para los supuestos efectos nuevos de los agonistas dopamínicos.

TRATAMIENTOS QUIRÚRGICOS. En el último decenio ha habido un resurgimiento en el tratamiento quirúrgico de la enfermedad de Parkinson y otros trastornos del movimiento. Si bien tanto la palidotomía como la talamotomía se realizaron ampliamente en el decenio de 1950, el advenimiento de la levodopa en 1960 condujo al abandono virtual del tratamiento quirúrgico. El resurgimiento de la cirugía ha sido motivado por el hecho de que después de cinco años o más de tratamiento, muchos pacientes desarrollan fluctuaciones motoras y discinesias importantes inducidas por los fármacos. Los adelantos en el conocimiento de la organización funcional de los ganglios basales y la base fisiopatológica del parkinsonismo han proporcionado un fundamento más claro para la eficacia de estos procedimientos y una guía sobre la orientación a estructuras específicas **(fig. 366-5)**. Las indicaciones más comunes para la intervención quirúrgica en la PD incluyen temblor resistente al tratamiento y fluctuaciones motoras o discinesias farmacoinducidas. Los mejores candidatos son personas con parkinsonismo que reacciona en forma clara a la levodopa, que no muestran demencia notable ni patologías psiquiátricas coexistentes. En términos generales, es poco o nulo el beneficio que obtienen los pacientes con parkinsonismo atípico o demencia. En la actualidad el blanco preferido es el núcleo subtalámico, pero están por finalizar investigaciones comparativas entre el globo pálido y las zonas subtalámicas. La estimulación encefálica profunda (*deep brain stimulation*, DBS) se realiza en ambos lados de modo simultáneo, pero en casos asimétricos puede ser muy eficaz la DBS unilateral. Esta técnica en las áreas mencionadas reduce los signos motores parkinsonianos particularmente durante los periodos "de inactividad farmacológica" y disminuye la discinesia, distonía y las molestas fluctuaciones motoras que son consecuencia de la administración de fármacos. Se ha demostrado que los dos métodos mejoran en forma notable la calidad de vida de los enfermos y que son más eficaces que el tratamiento médico en la población destinataria con PD avanzada. Los signos y los síntomas que no mejoran con la levodopa como serían la inestabilidad postural, caídas, hipofonía, micrografía, el babeo y la disfunción autonómica posiblemente no mejorarán con la cirugía. En forma empírica es posible que los beneficios de la cirugía no rebasen los mejores resultados obtenidos con antiparkinsonianos, pero brinde alivio contra fluctuaciones motoras, discinesias y distonía. En términos generales, la decisión de realizar una cirugía debe tomarla un neurólogo especialista en cinetosis que sea parte del grupo clínico, que incluirá un neurocirujano, un neuropsicólogo y un programador.

Sigue siendo controvertido el mecanismo de acción de la DBS. Ya que desde el objetivo clínico parece que la ablación y la estimulación de un determinado punto tienen un efecto similar, se ha asumido que la estimulación produjo un bloqueo funcional. Sin embargo, es probable que intervengan múltiples factores. La base para la mejoría puede ser la restitución de la actividad neural anormal por un patrón de actividad más tolerable. Cualquiera que sea el mecanismo, está claro que estos métodos ofrecen resultados impresionantes en pacientes seleccionados de manera apropiada.

Neurotrasplante y otros métodos quirúrgicos. Pese a los estudios piloto tan alentadores de indicaciones abiertas sobre el trasplante de células fetales, este método ha sido muy desalentador con la reciente publicación de los resultados de dos estudios clínicos extensos, bien controlados. El primero, en el que se recurrió también a cirugía simulada, demostró únicamente un beneficio modesto en pacientes de menos de 60 años de edad y ningún beneficio en los mayores de 60 años. Una complicación inesperada en varios enfermos fue el desarrollo de discinesias sintomáticas, que se presentaron cuando no estaban recibiendo medicamentos. El segundo estudio demostró datos similares con respecto al beneficio y el desarrollo de las discinesias. Una característica desconcertante de estos estudios es el injerto exitoso aparente observado por medio de PET y necropsia. En virtud de estos resultados desalentadores, los obstáculos para obtener suficiente tejido fetal y la oposición al uso de este tejido con base en razones éticas, este método se considera únicamente de investigación. Se espera que estos problemas se puedan abordar con el desarrollo de otras estrategias para mejorar la función de la célula dopaminérgica (p. ej., células del cuerpo carotídeo, células madre;

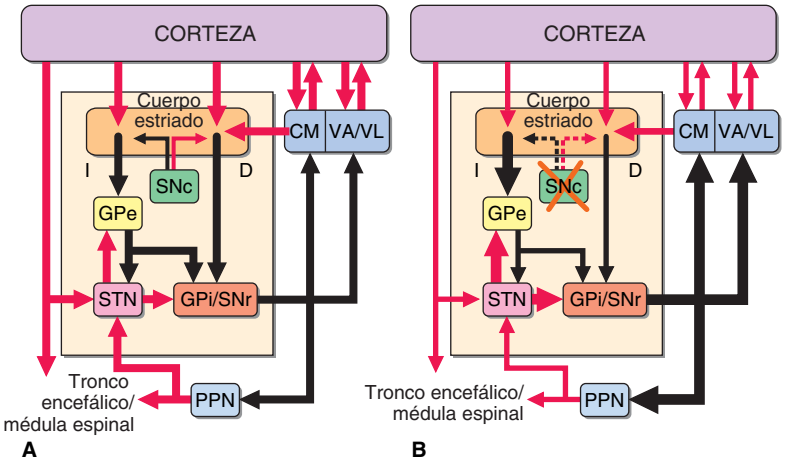

FIGURA 366-5. Diagrama esquemático del circuito de ganglios basales-tálamo cortical en condiciones normales (*A*) y en enfermedad de Parkinson (PD) (*B*). Se muestran las conexiones inhibitorias con *flechas negras* y las conexiones excitatorias con *flechas rojas*. Adviértase que en la enfermedad de Parkinson, la desnervación estriatal de dopamina produce un mayor tránsito en la vía indirecta y menor tránsito en la vía directa. La consecuencia en la vía descendente de esto es una mayor actividad en los estímulos eferentes estriatales que provienen de la mayor actividad de STN y al final de neuronas del GPi y la SNr. Debido a que las descargas estriatales son inhibitorias para el tálamo (principal neurotransmisor = ácido aminobutírico gamma), hay una menor capacidad del tálamo para activar la corteza frontal y esto lleva a signos de parkinsonismo. Según se describió, los cambios en el patrón de descarga también son un factor importante. D, vía directa; I, vía indirecta; GPe, segmento externo del globo pálido; GPi, segmento interno del globo pálido; SNr, porción reticulada de la sustancia negra; SNc, parte compacta de la sustancia negra; STN, núcleo subtalámico (*subthalamic nucleus*); VA/VL, tálamo ventral anterior y ventrolateral (*ventral anterior and ventrolateral thalamus*); CM, núcleo centromediano; PPN, núcleo pedunculopontino (*pedunculopontine nucleus*). (*Cortesía de T Wichmann, MD, Emory University School of Medicine.*)

células encapsuladas y sujetas a ingeniería genética capaces de producir levodopa, dopamina o factores tróficos o las tres cosas a la vez). Existe un tratamiento con células del epitelio retiniano modificadas genéticamente en cápsulas de gelatina para asegurar que vivirán después del implante, típicamente se implantan en el putamen. Estas células generan levodopa, que se difundirá en el microentorno cerebral y así permitirá la reinervación dopamínica al tejido vecino. Está en marcha un estudio comparativo en humanos para explorar el beneficio de este tratamiento en la PD, después de la obtención de resultados positivos en un pequeño estudio abierto.

La respuesta favorable a la administración directa en el putamen del factor neurotrópico de células gliales (*glial cell-derived neurotrophic factor*, GDNF) en pequeños estudios abiertos en individuos con PD despertó esperanzas de que esta técnica pudiera brindar neuroprotección. Sin embargo, en otro estudio comparativo en que se utilizó la administración bilateral de GDNF en el putamen no se obtuvo mejoría significativa. En la actualidad se ha hecho un receso respecto a nuevas investigaciones con GDNF por la aparición de anticuerpos que neutralizan al factor neurotrópico en cuatro pacientes y también por datos de un estudio toxicológico que indicó degeneración cerebelosa en un primate expuesto. Sin embargo, están en marcha estudios que utilizan otros vehículos para estas neurotropinas y otras más con acciones semejantes a GDNF. Los vehículos incluyen dependovirus obtenidos por ingeniería genética, lentivirus o seudovirus de rabia. El trasplante de hemocitoblastos en casos de PD, necesita que en otras áreas de medicina se obtengan buenos resultados con la aplicación de la tecnología moderna.

DEMENCIA EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

La frecuencia de demencia en la enfermedad de Parkinson puede ser hasta seis veces mayor que en la población general sin enfermedad de Parkinson. Cerca de 25% de los pacientes desarrollarán demencia de tipo Alzheimer simplemente debido a la superposición de estos dos trastornos relacionados con la edad. Desde el punto de vista anatomopatológico, la frecuencia de datos de AD en el tejido *post mortem* de pacientes que mueren por enfermedad de Parkinson es de hasta 40%. A la inversa, 25% de los pacientes con AD tienen por lo menos manifestaciones parkinsonianas clínicas leves como rigidez y bradicinesia y ≥60% tienen alteración concomitante en la sinucleína alfa en la corteza. Las personas con demencia en la PD (*PD dementia*, PDD) tienen mayor posibilidad de tener un fenotipo PD de ascinesia/rigidez y no el fenotipo en que predomina el temblor. En esta población, la presencia de demencia dificulta aún más el tratamiento de los síntomas motores de PD, por la elevada incidencia de efectos adversos que en la esfera cognitiva ejercen los antiparkinsonianos, particularmente los anticolinérgicos y la amantadina. Los efectos dopaminomiméticos centrales tóxicos pueden surgir en muchas formas, desde la perturbación del sueño con somnolencia diurna, cambios de la personalidad, depresión y disfunción ejecutiva (como en casos de organización, planificación y tareas múltiples) hasta llegar a la confusión episódica, a las alucinaciones y comportamientos perturbadores.

La DLB es una forma de demencia que se reconoce cada vez más y que tiene manifestaciones parkinsonianas destacadas. La demencia puede anteceder o seguir al síndrome parkinsoniano. En pacientes que presentan manifestaciones parkinsonianas, la demencia suele ser presagiada por sedación inducida con levodopa, mioclono y alucinaciones. En las primeras etapas, el fenotipo puede ser indistinguible de la PD. Las manifestaciones que ayudan a diferenciar esta entidad de la enfermedad de Parkinson incluyen la presencia de un temblor de acción más que de reposo, una respuesta rápidamente desvaneciente a la levodopa y problemas de inmediato fluctuantes, espontáneos e inducidos por fármacos con el despertar. Otra característica de la DLB es la mayor frecuencia de síntomas neuropsiquiátricos que en la enfermedad de Parkinson idiopática. Estos síntomas incluyen apatía, cambios en la personalidad, depresión, delirios fijos y alucinaciones. Por último, los pacientes con DLB muestran una acentuada sensibilidad al parkinsonismo inducido por fármacos (DIP) cuando están expuestos a algún bloqueador de la dopamina. El avance de los síntomas en la DLB es intermedia entre la enfermedad de Parkinson y la imbricación de PD/AD. **En el capítulo 365 se describe en detalle la demencia cortical con cuerpos de Lewy.**

OTROS TRASTORNOS PARKINSONIANOS

TRASTORNOS PARKINSONIANOS RELACIONADOS CON EL METABOLISMO ANORMAL DE SINUCLEÍNA ALFA (ALFA-SINUCLEINOPATÍAS)

Atrofia de múltiples sistemas. La atrofia de múltiples sistemas (MSA) representa un grupo esporádico de trastornos caracterizados por grados variables de parkinsonismo y disfunción cerebelosa, corticoespinal y autónoma. La edad promedio de inicio es de 50 años (antes que en la enfermedad de Parkinson) y la mediana de supervivencia es de seis a nueve años. Las manifestaciones clínicas son muy variables y pueden comenzar con cualesquiera de los signos clínicos antes mencionados. El rasgo anatomopatológico distintivo unificador es la presencia de inclusiones positivas para sinucleína alfa situadas en diversas regiones del cerebro.

FENOTIPOS CLÍNICOS. Con el avance de la enfermedad, 90% de los pacientes muestran signos parkinsonianos, 80% signos de insuficiencia autonómica y un porcentaje igualmente alto muestra signos de motoneurona superior. El temblor es común, pero a diferencia de la enfermedad de Parkinson, es más factible que éste y otros signos parkinsonianos se presenten de forma simétrica. Es típico que los síntomas parkinsonianos no respondan bien al tratamiento dopaminérgico, aunque algunos pacientes pueden responder favorablemente por años. Es típico que las discinesias inducidas por fármacos afecten a la cara y el cuello más que al tronco y las extremidades, como es el caso en la enfermedad de Parkinson. Los signos corticoespinales consisten en espasticidad, que afecta a las piernas más que a los brazos y parálisis seudobulbar. Este aspecto de la enfermedad puede imitar a la esclerosis lateral primaria y en ocasiones resultan afectadas las motoneuronas inferiores. Algunos pacientes desarrollan mioclono.

Los signos de insuficiencia autonómica incluyen hipotensión ortostática, edema de la pierna no debido a farmacoterapia, cambios en los patrones de sudoración y crisis autonómicas con diaforesis y bochornos. La hipotensión ortostática se puede presentar con desvanecimiento, vahído o síncope. Una vez que se trata satisfactoriamente a los pacientes que han sufrido un síncope, a menudo presentan fatiga y laxitud. Esto se debe en parte a hipoperfusión crónica de los tejidos causada por presiones arteriales marginales mientras el paciente está sentado o de pie. El tratamiento agresivo de la presión arterial es necesario, pero no siempre da resultado. Los síntomas urinarios incluyen urgencia, retención e incontinencia urinaria. En los varones, la impotencia es uno de los signos iniciales más notorios. La disfunción autonómica puede preceder o seguir al desarrollo de otros signos neurológicos por un periodo de varios años. La demencia puede no ser tan frecuente como en la enfermedad de Parkinson.

El fenotipo clínico de MSA se puede dividir en dos grandes categorías que han sido llamadas *MSA-p* (parkinsonismo sobresaliente desde el inicio) y *MSA-c* (afección cerebelosa sobresaliente, en el inicio). Los trastornos que han sido reclasificados como parte de este nuevo esquema definitorio incluyen la *degeneración estriatonigral* (*striatonigral degeneration*, SND), la *atrofia olivopontocerebelosa* (*olivopontocerebellar atrophy*, OPCA), y la *insuficiencia autonómica progresiva* (*progressive autonomic failure*, PAF), con parkinsonismo o sin él (síndrome de Shy-Drager). La sintomatología inicial, que incluye una forma relativamente pura de parkinsonismo rígido acinético y una respuesta escasa a la levodopa, es casi calificada como MSA-p. Es difícil diferenciar las patologías mencionadas de la PD y otras, particularmente en las etapas iniciales de la enfermedad. Quedan dentro de la categoría MSA-c las personas con otros signos como ataxia, afección de motoneurona superior y zonas corticobulbares, mioclono, anormalidades oculomotoras, neuropatía periférica y sordera. El fenotipo en estos casos es notablemente heterogéneo e incluye formas esporádica y hereditaria. La primera tiende a formar parte del espectro que hemos expuesto en esta sección, en tanto que la segunda (hereditaria) por lo general representa una de las ataxias espinocerebelosas (cap. 368). Las categorías de MSA son clínicamente útiles, pero al evolucionar la enfermedad surge un mayor traslape clínico y patológico sin separación entre las enfermedades.

El espectro de la enfermedad en la atrofia de sistemas múltiples está determinado por la localización y la densidad de la anatomopatología de los cuerpos de Lewy. Por ejemplo, en la enfermedad de Parkinson, los cuerpos de Lewy están confinados a las neuronas en el tronco encefálico y en la DLB en el tronco encefálico, corteza e hipocampo. En la atrofia de sistemas múltiples, estos depósitos adoptan la forma de inclusiones intracitoplásmicas gliales con presencia de sinucleína alfa (sinucleína alfa-positiva) en la sustancia negra, putamen, olivas inferiores, núcleos pontinos, núcleos pigmentados del tronco encefálico, núcleo intermedio lateral de la médula espinal y cerebelo. Además, en la atrofia de sistemas multiples, hay degeneración de mielina y oligodendroglia que contiene inclusiones citoplásmicas gliales argirófilas que son inmunorreactivas para la ubicuitina y la sinucleína alfa. Se pueden encontrar inclusiones similares en cuerpos celulares y procesos neuronales.

Varias pruebas diagnósticas ayudan a diferenciar la MSA de la PD y otros síndromes parkinsonianos. En la MSA-c, las imágenes de resonancia magnética del cerebro revelan una atrofia notoria del cerebelo, la protuberancia anular y la eminencia olivar del bulbo raquídeo. En la MSA-p puede haber una pérdida importante del volumen e hiperintensidad en las imágenes ponderadas en T2 de putamen, globo pálido y sustancia blanca. Los estudios electrodiagnósticos pueden revelar anormalidades en el esfínter anal con signos de degeneración con reinervación debida a la pérdida de células del asta anterior. Existen pruebas genéticas disponibles comercialmente para muchas de las ataxias espinocerebelosas (cap. 368) que se manifiestan por características que se superponen a la atrofia olivopontocerebelosa.

TRASTORNOS PARKINSONIANOS RELACIONADOS CON EL METABOLISMO ANORMAL DE SINUCLEÍNA ALFA

En las primeras etapas de la enfermedad, las manifestaciones parkinsonianas pueden responder a los fármacos dopaminérgicos. Éstos se deben utilizar con precaución por su tendencia a provocar hipotensión ortostática. **El tratamiento de la hipotensión ortostática y otros síntomas autonómicos se describen en el capítulo 370.**

TRASTORNOS PARKINSONIANOS RELACIONADOS CON ANORMALIDADES DEL METABOLISMO DE TAU (TAUOPATÍAS)

Al igual que en las sinucleopatías, el descubrimiento de un grupo de trastornos familiares y esporádicos con alteraciones que afectan la proteína tau relacionada con el microtúbulo ha ayudado a clasificar un grupo de afecciones caracterizadas por parkinsonismo atípico y demencia. En las formas familiares menos comunes, las mutaciones en el gen *tau* se han relacionado con formas raras de parkinsonismo y con demencia frontotemporal (cap. 365). Las dos entidades que se consideran enseguida se suelen manifestar por trastornos del movimiento. La primera, PSP, no se ha relacionado con mutaciones en el gen *tau* pero sí con la sobrerrepresentación del haplotipo H1 del gen tau. Estos y otros datos apoyan el punto de vista de que el procesamiento anormal de tau puede estar ligado directamente con la patogenia de las tauopatías esporádicas y familiares.

Parálisis supranuclear progresiva. Se trata de un trastorno neurodegenerativo esporádico de causa desconocida que tiene relación con alteraciones en la proteína tau. Se presenta durante el sexto a séptimo decenios de vida y avanza con mayor rapidez que la enfermedad de Parkinson, con muerte de los pacientes en cinco a 10 años. Los factores de riesgo incluyen traumatismo craneoencefálico, enfermedades vasculares, exposición dietética a benzil-tetrahidroisoquinolinas (TIQ, reticulina) y carbolinas beta (informes de las Antillas).

La PSP se caracteriza por parkinsonismo rígido acinético, desvanecimiento, inestabilidad, lentitud, caídas y disartria seudobulbar. Los temblores son poco frecuentes. Ocurren primero las anormalidades supranucleares en el movimiento de los ojos que afectan a la mirada hacia abajo y le siguen las limitaciones variables del movimiento ocular hacia arriba y horizontal. Dado que permanecen ilesos el reflejo ocular vestibular (maniobra de los "ojos de muñeca") y el reflejo de Bell (elevación y abducción de los ojos al intentar cerrar los párpados), estas anormalidades se denominan *supranucleares*. El examen neurológico a menudo revela mirada fija prominente y cejas con surcos, rigidez y distonía axil (en particular de la nuca) proximal y distal de las extremidades, así como signos de motoneurona superior y en ocasiones cerebelosos. Prácticamente todos los pacientes desarrollan una disfunción cognitiva de tipo frontal (cap. 365) y un número importante de ellos puede desarrollar demencia con manifestaciones subcorticales distintivas (p. ej., abulia, inflexibilidad mental y defectos en la recuperación de la memoria). Las imágenes de resonancia magnética del cerebro revelan atrofia del mesencéfalo (colículo superior) y los estudios de PET demuestran hipometabolismo frontal y estriatal simétrico. El diagnóstico se hace sobre bases clínicas. Aunque puede existir cierta respuesta a la levodopa y otros medicamentos antiparkinsonianos, sobre todo en las primeras etapas de la enfermedad, el tratamiento en general no es muy eficaz.

Desde el punto de vista anatomopatológico, la PSP se caracteriza por depósito de tramas de neurofibrillas que desde el punto de vista histoquímico son positivas para tau (principalmente tau de cuatro repeticiones) y negativas para amiloide o sinucleína alfa. Los depósitos se relacionan con grados variables de degeneración en el tronco encefálico, los ganglios basales y el cerebelo. Hay pérdida de la dopamina y de los receptores a la dopamina debido al daño estriatal intrínseco. Se considera que esto contribuye a la deficiente respuesta al tratamiento.

Degeneración corticobasal. La degeneración corticobasal (*corticobasal degeneration*, CBD), otra tauopatía esporádica, es menos común y tiene una gama más amplia de manifestaciones clínicas que la PSP. Al igual que sucede con la mayor parte de las formas atípicas de parkinsonismo, comienza de manera insidiosa en el sexto o séptimo decenio de la vida con grados variables de apraxia progresiva asimétrica, rigidez, distonía, bradicinesia y sacudidas mioclónicas con o sin pérdida sensorial cortical. El fenómeno de "miembro extraño" consiste en movimientos involuntarios de intención de una mano o de una extremidad y es un signo característico. El trastorno avanza y se vuelve bilateral al cabo de dos a cinco años, lo que origina una incapacidad total que, tarde o temprano, produce paraplejía en flexión. En un número importante de casos se manifiesta demencia frontotemporal o afasia progresiva, después de lo cual ocurren signos sensoriales corticales asimétricos, incluidas las anormalidades denominadas grafestesia y astereognosis (cap. 365). Las imágenes de resonancia magnética del cerebro revelan pérdida cortical focal en la zona superior de los lóbulos frontal y parietal contralaterales y se observan los cambios hipometabólicos correspondientes en la tomografía por emisión de positrones, al igual que anormalidades de señal hiperintensas en la sustancia blanca y, a veces, atrofia del cuerpo calloso. El tratamiento en su mayor parte es ineficaz.

Desde el punto de vista macroscópico, la CBD (degeneración corticobasal) es un proceso degenerativo cortical focal con anatomopatología asimétrica y pérdida de volumen en las regiones parietal y frontal. La mayor parte del daño se localiza en las cortezas perirrolándica dorsal, frontal superior y parietal superior, en tanto que los casos con afasia muestran anormalidades en las regiones perisilvianas. Desde el punto de vista histológico, la gliosis y las neuronas acromáticas hinchadas (balonadas) y la pérdida neuronal se presentan en estas regiones corticales así como en la sustancia negra, núcleo caudado, putamen y tálamo. Pruebas clinicopatológicas recientes indican que el síndrome se puede presentar aun cuando no haya degeneración de los ganglios basales o de la sustancia negra.

PARKINSONISMO SECUNDARIO

Parkinsonismo farmacoinducido (DIP). Esta enfermedad aparece de manera típica en forma bilateral, con bradiscinesia o temblor. La asimetría es menos notable que en el caso de la PD. Se suele deber a neurolépticos, algunos antipsicóticos atípicos, carbonato de litio y antieméticos (sobre todo metoclopramida). Las causas menos comunes incluyen ácido valproico y más recientemente, fluoxetina. El parkinsonismo inducido por fármacos se puede deber a la administración crónica de antihipertensivos como reserpina y alfa metildopa. La exposición a manganeso, monóxido o disulfuro de carbono, cianuro y metanol también originan un estado parkinsoniano. La gravedad de los síntomas parkinsonianos por lo general se correlaciona con la dosis o la exposición a un medicamento o toxina. Si se debe a medicamentos, los síntomas tienden a desaparecer a los pocos días a semanas después de suspender la sustancia agresora, pero suelen ser permanentes. Los pacientes con síntomas permanentes se pueden haber encontrado en el proceso de desarrollar parkinsonismo. El parkinsonismo inducido por fármacos en ocasiones responde a anticolinérgicos, amantadina y levodopa.

Parkinsonismo vascular. El concepto de parkinsonismo ateroesclerótico sigue siendo un tema controvertido. En general, los pacientes con parkinsonismo vascular muestran un síndrome asimétrico-rígido con pasos cortos amanerados, sin temblor. La mayoría presenta signos neurológicos distinguibles de los que acompañan a la enfermedad de Parkinson, como signos de motoneurona superior, parálisis seudobulbar o demencia. Una respuesta deficiente al tratamiento con levodopa es característica. Los estudios de imágenes son heterogéneos y pueden revelar lagunas en los ganglios basales o múltiples infartos. La microangiopatía hipertensiva, diabética y la enfermedad difusa de la sustancia blanca (cap. 364) típicamente se presenta con sustancia blanca en parches, confluente o difusa, en el centro semioval. Otras causas excepcionales de microangiopatía también pueden ser el origen del problema. El diagnóstico *premortem* de estos trastornos es difícil de establecer con certeza por la falta de marcadores de la enfermedad.

LECTURAS ADICIONALES

Deuschl G et al: A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. N Engl J Med 355:896, 2006

Factor S, Weiner W (eds): *Parkinson's Disease: Diagnosis and Clinical Management*, 2d ed. New York, Demos Medical Publishing, 2007

Hardy J et al: Genetics of Parkinson's disease and parkinsonism. Ann Neurol 60:389, 2006

Lippa CF et al: DLB and PDD boundary issues: Diagnosis, treatment, molecular pathology, and biomarkers. Neurology 68:812, 2007

Savitt JM et al: Diagnosis and management of Parkinson's disease: Molecules to medicine. J Clin Invest 116:1744, 2006

Schade R et al: Dopamine agonists and the risk of cardiac-valve regurgitation. N Engl J Med 356:29, 2007

Tarnopolsky MA, Beal MF: Potential for creatine and other therapies targeting cellular energy dysfunction in neurologic disorders. Ann Neurol 49:561, 2001

Williams-Gray CH et al: Evolution of cognitive dysfunction in an incident Parkinson's disease cohort. Brain 130:1787, 2007

367 Trastornos del movimiento con hipercinesia

C. Warren Olanow

TRASTORNOS HIPERCINÉTICOS

Los trastornos del movimiento con hipercinesia se caracterizan por la presencia de diversos movimientos involuntarios **(cuadro 367-1)**. En este capítulo se consideran los principales trastornos del movimiento hipercinéticos y las enfermedades con las que se relacionan.

TEMBLOR ESENCIAL

Manifestaciones clínicas. El temblor esencial (*essential tremor*, ET) es el trastorno por movimiento involuntario más frecuente, afecta a cerca de cinco a 10 millones de personas tan sólo en Estados Unidos. Es un trastorno progresivo que puede presentarse en la infancia, pero cuya prevalencia aumenta en forma drástica después de los 70 años de edad. El ET se caracteriza por temblor de alta frecuencia (hasta 11 Hz) que afecta sobre todo las extremidades superiores. El temblor se intensifica cuando se intenta mantener una postura (temblor postural) o realizar una acción, como tocar un objeto con el dedo (temblor cinético). Por lo general es bilateral y simétrico, aunque puede haber predominio de un lado. El temblor también puede afectar la cabeza (horizontal o vertical) y es factible que el habla sea trémula. El temblor suele mejorar con el alcohol y se agrava con el estrés. En ocasiones hay alteración sutil de la coordinación o marcha en tándem, pero no hay más alteraciones en la exploración neurológica. El ET puede diferenciarse de la enfermedad de Parkinson (*Parkinson disease*, PD) por la ausencia de temblor de reposo, bradicinesia, rigidez, micrografía y otras manifestaciones del parkinsonismo. El temblor puede observarse además en presencia de varios fármacos, esclerosis múltiple, trastornos degenerativos y alteraciones metabólicas.

Etiología y fisiopatología. No se conocen la etiología y fisiopatología específicas del temblor esencial. Cerca de 50% de los casos tienen un antecedente familiar, con patrón hereditario autosómico dominante. Los estudios de enlace han detectado loci en el cromosoma 3q13 (*ETM-1*) y 2p22-25 (*ETM-2*), y es probable que haya muchos otros loci no descubiertos. El cerebelo y las olivas inferiores se han considerado como posibles sitios de un "marcapasos de temblor" por la presencia de signos cerebelares en algunos pacientes, junto con aumento en la actividad metabólica y el flujo sanguíneo en estas regiones.

Rx TEMBLOR ESENCIAL

Muchos casos son leves y no requieren tratamiento aparte de la información tranquilizadora del médico. En ocasiones, el temblor es intenso e interfiere con la alimentación, escritura y actividades de la vida diaria. El tratamiento farmacológico estándar es con primidona (25 a 1 000 mg/día) y propranolol (20 a 80 mg/día), pueden administrarse solos o combinados. La primidona a menudo produce sedación y debe iniciarse en dosis bajas (12.5 mg) para aumentar en forma gradual hasta una dosis efectiva. El propranolol y otros bloqueadores beta están contraindicados en pacientes con arritmias cardiacas o asma. Con estos fármacos se obtienen beneficios en cerca del 50% de los pacientes, pero es probable que no se mantengan. Hay informes de que alprazolam, gabapentina, topiramato, clonazepam, clozapina y nimodipina mejoran el temblor en algunos pacientes. Las inyecciones de toxina botulínica son útiles para el temblor de las extremidades o el vocal, pero su empleo se acompaña a veces de debilidad muscular. Las estrategias quirúrgicas enfocadas en el núcleo VIM del tálamo pueden ser muy efectivas en varios casos graves y resistentes a los fármacos.

CUADRO 367-1 TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO CON HIPERCINESIA

Trastornos	Características del movimiento
Atetosis	Movimientos involuntarios lentos, distales, contorsionados, con propensión a afectar los brazos y manos
Corea	Movimientos involuntarios rápidos, con cierta finalidad, graciosos, similares a una danza, sin patrón, que afectan grupos musculares distales o proximales
Distonía	Contracciones musculares involuntarias con patrón, sostenidas o repetidas, que a menudo causan movimientos de torsión y postura anormal
Mioclono	Sacudidas musculares súbitas, breves (<100 ms), parecidas a un choque, arrítmicas
Tics	Contracciones musculares breves, repetidas, estereotipadas, a menudo posibles de suprimir. Pueden ser simples y afectar un solo grupo muscular, o complejas y afectar varias actividades motoras
Temblor	Oscilación rítmica de una parte del cuerpo a causa de contracciones musculares intermitentes

DISTONÍA

Manifestaciones clínicas. La distonía consiste en contracciones musculares involuntarias sostenidas o repetidas, que a menudo causan sacudidas con posturas anormales. La distonía varía desde contracciones menores en un grupo muscular individual hasta el compromiso grave y discapacitante de múltiples grupos musculares. La frecuencia estimada es de 300 000 casos en Estados Unidos, pero es probable que sea mayor porque muchos casos no se reconocen. La distonía a menudo se desencadena por movimientos voluntarios (distonía de acción), más tarde puede volverse sostenida y extenderse a otras regiones del cuerpo. Se agrava con el estrés y la fatiga, se atenúa con la relajación y trucos sensitivos, como tocar la parte afectada del cuerpo. La distonía puede clasificarse según la edad de inicio (infancia o del adulto), la distribución (focal, multifocal, segmentaria o generalizada) o la etiología (primaria o secundaria).

Distonías primarias. La distonía de torsión idiopática (*idiopathic torsion dystonia*, ITD), o distonía de Oppenheim, es una forma que suele aparecer en la infancia, con patrón hereditario autosómico dominante y que afecta sobre todo a familias de judíos asquenazíes. En la mayoría de los pacientes la enfermedad aparece antes de los 26 años de edad (14 años en promedio). En los pacientes con inicio en la juventud, la distonía suele comenzar en un pie o brazo y progresa hasta afectar las otras extremidades, así como la cabeza y cuello. En los casos graves, los enfermos sufren deformidades posturales discapacitantes. La gravedad varía incluso en una misma familia, algunos parientes afectados presentan distonía leve, tal vez incluso desapercibida. La ITD se relaciona con varias mutaciones génicas. Casi todos los casos se relacionan con una mutación en el gen *DYT1*, situado en el cromosoma 9q34, que produce una deleción de un trinucléotido GAG con pérdida de uno o un par de residuos de ácido glutámico en la proteína torsina A. Las mutaciones *DYT1* se identifican en 90% de los pacientes judíos asquenazíes con ITD y es probable que se relacione con un efecto de fundador ocurrido hace unos 350 años. La penetrancia es variable, sólo alrededor de 30% de los portadores del gen *DYT1* expresa el fenotipo clínico. No se conoce la función de la torsina A, pero es integrante de la familia de proteínas AAA^+ (trifosfatasa de adenosina [*adenosine triphosphatase*, ATPasa]), semejantes a las proteínas de golpe de calor, por lo que quizá estén relacionadas con la regulación proteica. De hecho, estudios *post mortem* muestran agregados proteicos e inclusiones en la región del núcleo pedunculopontino (*pedunculopontine nucleus*, PPN). Los ratones transgénicos portadores de la mutación de distonía DYT1 expresan un fenotipo hipercinético y distónico, así como rasgos patológicos similares a los de la distonía DYT1 humana.

La distonía con respuesta a dopa (*dopa responsive dystonia*, DRD), o variante de Segawa (DYT5), es una forma hereditaria dominante de distonía de inicio infantil causada por una mutación en el gen que codifica la ciclohidrolasa I del trifosfato de guanosina (*guanosine triphosphate*, GTP), la enzima limitante de velocidad en la síntesis de tetrahidrobiopterina. Esta mutación produce un defecto en la síntesis bioquímica de la hidroxilasa de tirosina y la dopamina. Por lo general, la DRD se presenta en la infancia temprana (uno a 12 años) y se caracteriza por distonía del pie que interfiere con la marcha. Los pacientes a menudo presentan fluctuaciones diurnas, con agravación de la marcha conforme avanza el día y mejoría con el sueño. La DRD se tipifica por una respuesta excelente y sostenida a pequeñas dosis de levodopa. Algunos pacientes presentan manifestaciones de parkinsonismo, pero puede descartarse la enfermedad de Parkinson juvenil porque en la tomografía por emisión de positrones se observa captación normal de fluorodopa en el núcleo estriado y por la ausencia de discinesias inducidas con levodopa. En ocasiones, los pacientes con DRD presentan espasticidad, hiperreflexia y respuestas de Babinski, por lo que se establece el diagnóstico erróneo de parálisis cerebral. También se identificó una mutación en el gen de sarcoglucano épsilon en el cromosoma 7q21. Por lo general, estos pacientes sufren distonía mioclónica, muchas veces acompañada de trastornos psiquiátricos.

Distonías focales. Éstas son las formas más frecuentes de distonía. Por lo general se presentan en el cuarto a sexto decenios de la vida y afectan más a menudo a las mujeres que a los varones. Los tipos principales son los siguientes.

1. *Blefaroespasmo*: contracciones distónicas de los párpados con aumento del parpadeo que puede interferir con la lectura, el ver televisión y conducir un vehículo.
2. *Distonía bucomandibular* (*oromandibular dystonia*, OMD): contracciones de los músculos de la parte inferior de la cara, labios, lengua y mandíbula (abrir o cerrar). El síndrome de Meige es una combinación de OMD con blefaroespasmo que afecta sobre todo a las mujeres mayores de 60 años.
3. *Distonía espasmódica:* contracciones distónicas de las cuerdas vocales durante la fonación, lo que altera el habla. En la mayoría de los casos se afectan los músculos aductores, lo que hace que el habla tenga una calidad de atragantamiento o esfuerzo. Con menor frecuencia se afectan los abductores, lo que produce voz de tipo suspirante o susurrante.
4. *Distonía cervical:* contracciones de los músculos del cuello, lo que hace que la cabeza se desvíe a un lado (*tortícolis*), hacia el frente (*anterocolis*) o en sentido posterior (*retrocolis*). Las contracciones musculares pueden ser dolorosas y acompañarse de temblor distónico, así como de radiculopatía cervical secundaria.
5. *Distonías de extremidades*: pueden presentarse en brazos o piernas y a menudo se desencadenan por actividades específicas, como escribir (calambre de escritor), tocar un instrumento musical (calambre de músico) o por un golpe suave para que la bola de golf entre al hoyo ("yips").

Las distonías focales pueden extenderse hasta afectar a otras regiones del cuerpo (casi 30% de los casos) y a menudo se diagnostican mal como problemas psiquiátricos y ortopédicos. Se desconoce su causa, pero se han implicado factores genéticos, autoinmunitarios y traumatismo repetido.

Distonías secundarias. Estos trastornos ocurren como consecuencia de fármacos u otros problemas neurológicos. La distonía inducida por fármacos se observa más a menudo con los agentes neurolépticos o después del tratamiento crónico con levodopa en pacientes con enfermedad de Parkinson (véase más adelante en este capítulo). La distonía secundaria también puede presentarse después de una lesión discreta en el núcleo estriado, el pálido, tálamo, corteza y tallo encefálico a causa de un infarto, anoxia, traumatismo, tumor, infección, toxinas como el manganeso o monóxido de carbono. En estos casos, la distonía muchas veces asume una distribución segmentaria. Más rara vez, la distonía aparece después de la lesión en un nervio periférico.

Síndromes más distonía. La distonía puede ocurrir como parte de trastornos neurodegenerativos, como la enfermedad de Huntington (*Huntington disease*, HD), enfermedad de Parkinson, enfermedad de Wilson, degeneración corticobasal, parálisis supranuclear progresiva, la forma Lubag de la distonía-parkinsonismo (DYT3) y encefalopatías mitocondriales. En contraste con las distonías primarias, en estos síndromes la distonía no suele ser la manifestación neurológica dominante.

Fisiopatología de la distonía. La base fisiopatológica de la distonía se desconoce. El fenómeno se caracteriza por oleadas de contracción en grupos musculares agonistas y antagonistas. Esto se acompaña de pérdida de la inhibición en múltiples niveles del sistema nervioso, así como aumento en la excitabilidad y reorganización corticales. Se ha enfocado la atención en los ganglios basales como el sitio de origen de al menos algunos tipos de distonía, ya que hay alteraciones en el flujo sanguíneo y el metabolismo en estructuras de los ganglios basales. Además, la ablación o estimulación del globo pálido puede inducir y aminorar la distonía. También se ha implicado al sistema de la dopamina en la patogenia de la distonía, ya que los agentes dopaminérgicos pueden tanto inducir como tratar algunas formas de distonía. Estudios recientes demostraron cambios patológicos en el PPN y la estimulación eléctrica en esta región induce contracciones musculares distónicas, lo que sugiere que también podría participar el núcleo pedunculopontino.

Rx DISTONÍA

El tratamiento casi siempre es sintomático, excepto en los casos raros en los que hay un tratamiento disponible para un trastorno primario subyacente. Hay que descartar la enfermedad de Wilson en los pacientes jóvenes con distonía, así como en cualquier paciente joven con un trastorno del movimiento. Se debe hacer una prueba con levodopa en todos los casos de distonía con inicio infantil. Las dosis altas de anticolinérgicos (p. ej., trihexifenidilo 20 a 120 mg/día) pueden ser benéficas en los niños, pero tienen menor utilidad en los adultos, que rara vez toleran dosis tan altas porque presentan alteración cognitiva con alucinaciones. El baclofén oral (25 a 120 mg) puede ser útil, pero los beneficios casi siempre son modestos, además que los efectos secundarios de sedación, debilidad y pérdida de memoria son problemáticos. Es más probable que sea útil la infusión intratecal de baclofén, sobre todo en la distonía de piernas y tronco, aunque los beneficios no son sostenidos y las complicaciones pueden ser graves, incluyen infección, convulsiones y coma. En ocasiones, la tetrabenazina (12.5 a 200 mg/día) es efectiva, pero el fármaco no es muy accesible en Estados Unidos. En general, no se recomiendan los neurolépticos por el riesgo de efectos colaterales extrapiramidales. El clonazepam y el diazepam rara vez son efectivos. En general, los pacientes distónicos no obtienen un control adecuado con los fármacos, sobre todo si presentan distonía generalizada.

Por otro lado, la toxina botulínica puede ser de gran ayuda para pacientes con distonía focal, en especial si el compromiso se limita a pequeños grupos musculares, como en el blefaroespasmo, tortícolis y disfonía espasmódica. La toxina botulínica bloquea la liberación de acetilcolina en la unión neuromuscular, lo que causa debilidad muscular y disminución de la distonía. Existen dos serotipos de toxina botulínica (A y B). Ambos son efectivos y aún no queda claro si alguno tiene ventajas sobre el otro. No se observan efectos colaterales sistémicos con las dosis típicas, pero la mejoría es transitoria y se requieren inyecciones a intervalos de dos a cinco meses. Algunos pacientes no responden después de una recuperación inicial. Esto se atribuye a la inducción de anticuerpos, pero deben descartarse la selección errónea del músculo, una técnica de inyección inadecuada y la dosis incorrecta.

El tratamiento quirúrgico es una alternativa para pacientes con distonía grave que no responden a otros tratamientos. Antes se usaban procedimientos periféricos, como la rizotomía y la miotomía, para tratar la distonía cervical, pero sólo se usan raras veces desde la introducción del tratamiento con toxina botulínica. La estimulación cerebral profunda bilateral (*deep brain stimulation*, DBS) del globo pálido puede tener efectos drásticos en pacientes con distonía primaria (DYT1). Esto representa un avance terapéutico importante, ya que antes no había un tratamiento con efectividad consistente para estos pacientes. Los sujetos con distonía secundaria tienen menor probabilidad de beneficiarse con la DBS. El valor de esta técnica en pacientes con distonía focal está en estudio. Los tratamientos de apoyo, como la terapia física y la educación son importantes y deben formar parte del régimen terapéutico para todos los pacientes con distonía.

Los médicos deben tener presente la tormenta distónica, un trastorno potencialmente letal que casi siempre ocurre como respuesta a una situación de estrés, como una intervención quirúrgica, en pacientes con antecedente de distonía. Consiste en el inicio agudo de contracciones distónicas generalizadas y persistentes que pueden afectar las cuerdas vocales o los músculos laríngeos, lo que obstruye la vía respiratoria. Es probable que haya rabdomiólisis con insuficiencia renal. Estos pacientes deben tratarse en la unidad de cuidados intensivos (*intensive care unit*, ICU) con uno o varios anticolinérgicos, difenhidramina, baclofén, benzodiazepinas o bloqueadores de la dopamina. Los espasmos pueden ser difíciles de controlar y a veces es necesaria la anestesia con parálisis muscular.

COREAS

Enfermedad de Huntington (HD). Esta enfermedad es un trastorno autosómico dominante, progresivo, letal caracterizado por disfunción motora, conductual y cognitiva. La enfermedad recibe el nombre de George Huntington, un médico familiar que describió casos en Long Island, Nueva York, a mediados del siglo XIX. Por lo general, la enfermedad comienza entre los 25 y 45 años de edad (intervalo tres a 70 años), con prevalencia de dos a ocho casos por cada 100 000. La HD se caracteriza por movimientos coreiformes involuntarios, rápidos, sin un patrón y sin una finalidad clara. En las etapas iniciales, la corea tiende a ser focal o segmentaria, pero progresa hasta afectar múltiples regiones del cuerpo. Son frecuentes la disartria, trastorno de la marcha y anormalidades oculomotoras. Conforme avanza la enfermedad, disminuye la corea y surge la distonía, rigidez, bradicinesia, mioclono y espasticidad. En los pacientes más jóvenes (cerca de 10% de los casos), la HD puede presentarse como un síndrome acinético rígido o de parkinsonismo (variante de Westphall). Al final, los pacientes con HD desarrollan trastornos del comportamiento y cognitivos que pueden ser causa importante de discapacidad. La depresión con tendencias suicidas, comportamiento agresivo y psicosis pueden ser marcados; la mayoría de los enfermos desarrollan demencia. Debe mantenerse una fuerte sospecha del diagnóstico en casos de corea con antecedente familiar positivo. En cuanto a los rasgos neuropatológicos, la enfermedad afecta sobre todo al cuerpo estriado. En los estudios de neuroimágenes puede observarse atrofia de los

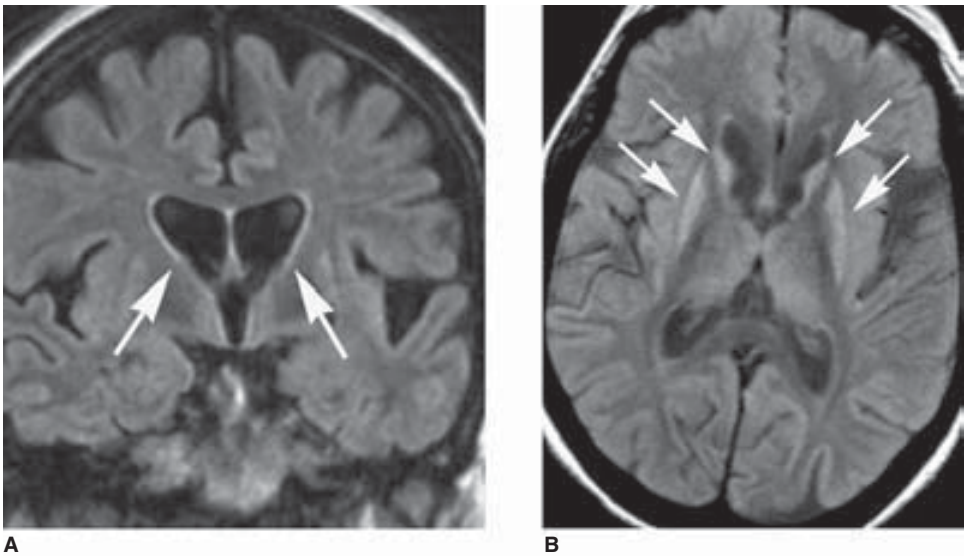

FIGURA 367-1. Enfermedad de Huntington. *A.* La MRI con recuperación de inversión atenuada por líquido (*fluid-attenuated inversion recovery*, FLAIR) coronal muestra crecimiento de los ventrículos laterales, reflejo de atrofia típica del caudado (*flechas*). ***B.*** La imagen FLAIR axial muestra una señal alta anormal en el caudado y el putamen (*flechas*).

núcleos caudados, que forman las márgenes de los ventrículos laterales, en las etapas intermedia y avanzada de la enfermedad (fig. 367-1). En la fase tardía del trastorno existe atrofia cortical más difusa. Puede usarse la prueba genética para confirmar el diagnóstico y detectar a los individuos afectados de la familia, pero esto debe hacerse con cautela y en conjunto con terapeutas entrenados, ya que los resultados positivos pueden conducir a reacciones depresivas y suicidas.

ETIOLOGÍA. La enfermedad de Huntington se debe al aumento en el número de repeticiones de glutamina (CAG) (más de 40) en la secuencia codificadora para el gen de Huntington situado en el brazo corto del cromosoma 4. Mientras mayor sea el número de repeticiones, más pronto se manifiesta la enfermedad. Existe anticipación, sobre todo en los varones, las generaciones subsiguientes tienen mayores cantidades de repeticiones y menor edad de inicio de la enfermedad. El gen codifica la proteína citoplásmica altamente conservada huntingtina, que tiene una distribución muy amplia en las neuronas en todo el sistema nervioso central (SNC), pero cuya función se desconoce. Es posible inducir modelos de HD con patología del estriado con agentes excitotóxicos, como ácido cianico y ácido 3-nitropropriónico, que fomentan la entrada de calcio a la célula y producen citotoxicidad. En la HD existe disfunción mitocondrial y se estableció la teoría de que promueve la "excitotoxicidad débil" mediante la disminución de la síntesis del trifosfato de adenosina (*adenosine triphosphate*, ATP) necesario para mantener el bloqueo con magnesio dependiente del voltaje sobre los canales del calcio. La evidencia reciente indica que los fragmentos de la proteína huntingtina mutante pueden ser tóxicos, tal vez por translocación hacia el núcleo e interferencia con las proteínas reguladoras de la trascripción. Existen inclusiones intraneuronales que contienen agregados de ubicuitina y la proteína mutante huntingtina en los núcleos de las neuronas del cuerpo estriado y la corteza cerebral. Las inclusiones neuronales que se encuentran en las regiones afectadas en la HD podrían representar un mecanismo protector dirigido a separar y facilitar la eliminación de estas proteínas tóxicas.

℞ ENFERMEDAD DE HUNTINGTON

El tratamiento implica un abordaje multidisciplinario con asesoría médica, neuropsiquiátrica, social y genética para los pacientes y sus familias. Los bloqueadores de la dopamina pueden controlar la corea, pero casi nunca se recomiendan por su perfil de efectos colaterales y la posibilidad de agravar los síntomas motores, además que la corea tiende a autolimitarse y no suele ser discapacitante. La depresión y la ansiedad pueden ser problemas mayores, los pacientes deben tratarse con un antidepresivo apropiado y agentes ansiolíticos; también deben mantenerse bajo vigilancia para detectar manía e ideación suicida. La psicosis puede tratarse con neurolépticos atípicos, como clozapina (50 a 600 mg/día), quetiapina (50 a 600 mg/día) y risperidona (2 a 8 mg/día). No existe un tratamiento adecuado para el deterioro cognitivo y motor. Un recurso terapéutico que disminuya la velocidad o detenga la progresión de la enfermedad es la principal necesidad médica no cubierta en la enfermedad de Huntington. Los agentes contra el glutamato, la bioenergética, inhibidores de la caspasa, inhibidores de la agregación proteica, administración intracerebral de factores neurotrópicos y trasplante de células fetales del cuerpo estriado son áreas de investigación activa, pero ninguna demuestra todavía un efecto modificador de la enfermedad.

Otras coreas. La corea puede encontrarse en varios trastornos. La corea de Sydenham (al principio llamada baile de San Vito) es más frecuente en las mujeres y casi siempre se presenta en la infancia (cinco a 15 años). A menudo se relaciona con la exposición previa a una infección por estreptococo del grupo A y se cree que es resultado de un trastorno inflamatorio autoinmunitario. Con la disminución en la incidencia de la fiebre reumática, también ha descendido la incidencia de la corea de Sydenham, pero todavía se presenta en países en vías de desarrollo. Se caracteriza por inicio agudo de movimientos coreiformes, trastornos del comportamiento y a veces otras disfunciones motoras. La corea casi siempre responde a bloqueadores de la dopamina, ácido valproico y carbamazepina, pero tiende a autolimitarse y por lo general el tratamiento se limita a los pacientes con corea intensa. La corea puede recurrir más adelante en la vida, sobre todo en relación con embarazo (corea gravídica) o tratamiento con hormonas sexuales. La neuroacantocitosis es un trastorno autosómico recesivo progresivo y casi siempre fatal que se caracteriza por corea aunada con alteraciones eritrocíticas en el frotis de sangre periférica (acantocitos). La corea puede ser grave y se acompaña de comportamiento de automutilación, distonía, tics, convulsiones y polineuropatía. Se desconoce la causa, pero se ha descrito una relación con el cromosoma 9q21. Hay descripciones de una forma del trastorno ligada a X con fenotipo similar en personas de mayor edad que tienen reactividad a los antígenos del grupo sanguíneo Kell (síndrome de McLeod).

Existen informes de formas paroxísticas de corea relacionadas con enfermedades vasculares, hipoglucemia, hiperglucemia, diversas infecciones y trastornos degenerativos. La discinesia cinesigénica paroxística es rara, se caracteriza por episodios breves de corea iniciados por movimientos voluntarios súbitos. También se han descrito una corea senil benigna en personas mayores y una corea hereditaria benigna en niños. Estos trastornos son causa de cierta controversia y es importante asegurar que los pacientes no tienen enfermedad de Huntington.

El lupus eritematoso sistémico (cap. 313) es el trastorno sistémico que causa corea con mayor frecuencia; la corea puede durar días a años. También se observa corea en pacientes con hipertiroidismo, diversos trastornos autoinmunitarios, infecciones incluido VIH, alteraciones metabólicas, policitemia vera rubra, después de cirugía a corazón abierto en población pediátrica y en relación con una gran variedad de medicamentos (en especial anticonvulsivos, cocaína, estimulantes del SNC, estrógenos y litio).

℞ COREA

La mayor prioridad es el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad subyacente, cuando es posible. La tetrabenazina (no disponible en Estados Unidos), neurolépticos, bloqueadores de la dopamina, propranolol, clonazepam y baclofén pueden ser útiles. El tratamiento no está indicado si el trastorno es leve y autolimitado.

Discinesia inducida por levodopa. El tratamiento crónico con levodopa en pacientes con enfermedad de Parkinson muchas veces se acompaña de discinesias coreiformes que afectan la cabeza, cuello, tronco y extremidades. Por lo general, se relacionan con el nivel plasmático máximo de levodopa y el efecto clínico máximo (discinesia de dosis máxima), aunque pueden presentarse al inicio y con el descenso del efecto de la levodopa (discinesia difá-

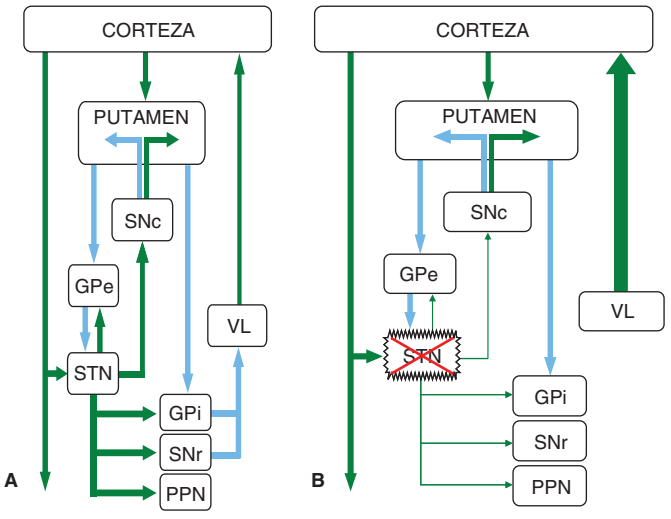

FIGURA 367-2. Diagrama esquemático del circuito normal de ganglios basales-tálamo-corteza *(izquierda)* y sus condiciones en el hemibalismo (*derecha*). Las conexiones inhibitorias se muestran como flechas azules y las conexiones excitatorias como flechas verdes. ***A.*** En condiciones normales, el putamen se conecta con el GPi/SNr por las vías directa e indirecta. Las neuronas eferentes del globo pálido emiten señales inhibitorias al tálamo VL y modulan su efecto excitatorio en las neuronas motoras corticales. ***B.*** En el hemibalismo, la lesión del STN reduce la señal excitatoria al GPi/SNr y a su vez, disminuye la inhibición de las neuronas talamocorticales, lo que conduce a la activación excesiva de la corteza y al desarrollo de movimientos coreiformes. Los agonistas de la dopamina pueden ser útiles en el hemibalismo o la corea porque bloquean la excitación de neuronas inhibidoras en la vía directa (putamen → GPi/Snr) y porque previenen la inhibición de las neuronas restantes en la vía excitatoria indirecta (putamen → GPe → STN → GPi/SNr), lo que aumenta la actividad neuronal en GPi y la inhibición de la excitación talámica de la corteza. Las lesiones quirúrgicas del GPi también son benéficas, lo que sugiere que los patrones anormales de descarga neuronal en la eferencia de los ganglios basales son un factor contribuyente importante para el origen de la corea. GPe, segmento externo del globo pálido; GPi, segmento interno del globo pálido; SNr, sustancia negra, parte reticulada; SNc, sustancia negra, parte compacta; STN, núcleo subtalámico; VL, tálamo ventrolateral; PPN, núcleo pedunculopontino.

sica). Las discinesias pueden ser discapacitantes y también limitar la capacidad para utilizar al máximo la levodopa en el control de las manifestaciones de la PD. Se cree que las discinesias inducidas por levodopa se relacionan con cambios plásticos en las neuronas de los ganglios basales inducidos por la activación no fisiológica intermitente de los receptores para dopamina en el estriado debido a la vida media corta del fármaco. El tratamiento médico con manipulación de la dosis de levodopa, agonistas de la dopamina y amantadina puede ser útil, pero a menudo no logra un control satisfactorio. Los tratamientos quirúrgicos (ablación y estimulación) dirigidos al globo pálido y al núcleo subtalámico (*subthalamic nucleus*, STN) pueden ser muy efectivos en los casos graves (cap. 366). Estudios recientes sugieren que las discinesias pueden prevenirse con la administración más continua de levodopa y otros agentes dopaminérgicos. La levodopa no causa discinesias en personas normales.

Hemibalismo. El hemibalismo es una forma violenta de corea que comprende movimientos bruscos, de lanzamiento, muy amplios en un lado del cuerpo. Tiende a haber compromiso predominante de los músculos proximales de las extremidades. Los movimientos pueden ser tan intensos que causen agotamiento, deshidratación, lesión local y en casos extremos, la muerte. La causa más frecuente es una lesión parcial (infarto o hemorragia) en el STN, aunque también hay casos con lesiones en el putamen (fig. 367-2). Por fortuna, el hemibalismo suele ser autolimitado y tiende a resolverse de manera espontánea en semanas o meses. Este trastorno es difícil de tratar con fármacos. Los agentes que producen mejorías más consistentes son la tetrabenazina (no disponible en Estados Unidos), haloperidol, propranolol, fenitoína, clonazepam y baclofén. En casos extremos, la palidotomía es muy efectiva. Resulta interesante que las lesiones quirúrgicas del STN que se practican en la enfermedad de Parkinson casi nunca se relacionan con hemibalismo.

TICS

Síndrome de Gilles de la Tourette (TS). Este síndrome es un trastorno neuroconductual llamado así en honor del neurólogo francés Georges Gilles de la Tourette. Afecta sobre todo a varones y se estima que la prevalencia es de 0.03 a 1.6%, aunque es probable que muchos casos leves no reciban atención médica. El síndrome de Gilles de la Tourette (*Tourette syndrome*, TS) se caracteriza por múltiples tics motores y vocalizaciones. Un *tic* es una contracción motora breve, rápida, recurrente, estereotipada y al parecer sin propósito. Los tics motores pueden ser "simples", con movimiento sólo en un grupo muscular (p. ej., parpadeo, fruncimiento de la nariz, sacudida del cuello), o "complejos", con compromiso coordinado de múltiples grupos musculares (p. ej., saltar, olfatear, sacudida de la cabeza y ecopraxia [movimientos copiados]). Los tics vocales también pueden ser simples (p. ej., gruñidos) o complejos (p. ej., ecolalia [repetición de las palabras de otros], palilalia [repetición de las propias palabras] y coprolalia [expresión de palabras obscenas]). También es posible que haya tics sensitivos, consistentes en sensaciones focales desagradables en la cara, cabeza o cuello. Algunos pacientes experimentan una urgencia irresistible de expresar los tics, pero pueden suprimirlos de manera voluntaria por cortos periodos. La intensidad de los tics es variable y es posible que desaparezcan por días o semanas para recurrir luego, a veces con un patrón distinto. Los tics tienden a presentarse entre los dos y 15 años de edad (siete años en promedio) y a menudo disminuyen o desaparecen en la edad adulta. Los trastornos conductuales relacionados incluyen ansiedad, depresión, trastorno por déficit de atención con hiperactividad y trastorno obsesivo-compulsivo. Algunos pacientes presentan trastornos de la personalidad, comportamientos autodestructivos, dificultades en la escuela y alteración de las relaciones interpersonales. Es factible que los tics se presenten en la edad adulta y se relacionan con diversos trastornos más, como enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, traumatismo, distonía, fármacos (p. ej., levodopa, neurolépticos) y toxinas.

ETIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA. Se cree que el síndrome de Gilles de la Tourette es un trastorno genético, pero todavía no se identifica un gen específico. La evidencia actual apoya un patrón hereditario complejo con uno o más genes mayores, múltiples loci, penetrancia baja e influencias ambientales. El riesgo de que una familia con un hijo afectado tenga un segundo hijo con el problema es cercano a 25%. Se desconoce la fisiopatología del TS, pero se han propuesto alteraciones en la neurotransmisión por dopamina, opioides y los sistemas de segundo mensajero.

Rx SÍNDROME DE GILLES DE LA TOURETTE

Los pacientes con enfermedad leve a menudo requieren sólo educación y asesoría (para ellos mismos y para los familiares). El tratamiento farmacológico sólo está indicado cuando los tics son discapacitantes e interfieren con la calidad de vida. Por lo general, el tratamiento se inicia con el agonista alfa clonidina en dosis bajas e incremento gradual en la dosis y frecuencia hasta alcanzar el control satisfactorio. La guanfaicina (0.5 a 2 mg/día) es un nuevo agonista alfa preferido por muchos médicos porque sólo se administra una vez al día. Si estos agentes no son efectivos, pueden usarse antipsicóticos. Se prefieren los neurolépticos atípicos (risperidona, 0.25 a 16 mg/día; olanzapina, 2.5 a 15 mg/día; ziprasidona 20 a 200 mg/día), ya que se acompañan de un menor riesgo de efectos colaterales extrapiramidales. Si no son efectivos, pueden intentarse los neurolépticos clásicos, como haloperidol, flufenazina o pimozida. Las inyecciones de toxina botulínica pueden controlar los tics focales que afectan pequeños grupos musculares. Las manifestaciones conductuales, en especial la ansiedad y las compulsiones, pueden ser una manifestación discapacitante del TS y deben tratarse. En este momento está en estudio el valor potencial de la DBS dirigida a la porción anterior de la cápsula interna.

MIOCLONO

El mioclono es un movimiento agitante breve, rápido (<100 ms), parecido a un choque que consiste en descargas musculares únicas o repetidas. Las sacudidas mioclónicas pueden ser focales, multifocales, segmentarias o generalizadas, y ocurren en forma espontánea, en relación con un movimiento voluntario (mioclono de acción) o como respuesta a un estímulo externo (mioclono reflejo o por sobresalto). El mioclono negativo consiste en una sacudida debida a la pérdida breve de actividad muscular (p. ej., asterixis en la insuficiencia hepática). Las sacudidas mioclónicas difieren de los tics en que interfieren con el movimiento normal y no pueden suprimirse. Pueden encontrarse en presencia de cambios patológicos en regiones cortical, sub-

cortical o medular; relacionadas con daño hipóxico (sobre todo después de paro cardiaco), encefalopatía y trastornos neurodegenerativos. El mioclono reversible se encuentra con trastornos metabólicos (insuficiencia renal, desequilibrio electrolítico, hipocalciemia), toxinas y muchos medicamentos. El mioclono esencial es un trastorno familiar relativamente benigno caracterizado por movimientos multifocales semejantes a un relámpago. Las sacudidas mioclónicas pueden ser discapacitantes cuando interfieren con el movimiento normal. También es posible que sean inocuas y a menudo se observan en personas normales mientras despiertan o en tanto se quedan dormidas.

Rx MIOCLONO

El tratamiento principal consiste en corregir el trastorno subyacente o eliminar algún agente agresor. El tratamiento farmacológico incluye uno o varios agentes GABA-érgicos, como ácido valproico (1 200 a 3 000 mg/día), piracetam (8 a 20 g/día), clonazepam (2 a 15 mg/día) o primidona (500 a 1 000 mg/día). Estudios recientes sugieren que levetiracetam puede ser muy efectivo.

TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO INDUCIDOS POR FÁRMACOS

Este importante grupo de trastornos del movimiento se relaciona sobre todo con fármacos que bloquean los receptores de dopamina (neurolépticos) o la transmisión dopaminérgica central. Estos medicamentos se usan sobre todo en psiquiatría, pero también son importantes en el tratamiento de la náusea y el vómito (p. ej., compazina) o trastornos gastroesofágicos (p. ej., metoclopramida). Los trastornos por movimiento hipercinético secundarios a fármacos neurolépticos pueden dividirse en los que se presentan en forma aguda, subaguda o después de la exposición prolongada (síndromes tardíos). Los bloqueadores de la dopamina también pueden relacionarse con un síndrome reversible de parkinsonismo para el cual a menudo se prescriben anticolinérgicos al mismo tiempo, pero existe la preocupación de que esto aumente el riesgo de desarrollar un síndrome tardío.

Agudos. La distonía es la reacción farmacológica hipercinética aguda más frecuente; casi siempre es generalizada en niños y focal en adultos (p. ej., blefaroespasmo, tortícolis o distonía bucomandibular). La reacción puede aparecer después de minutos de exposición y en la mayoría de los casos el tratamiento es exitoso con la administración parenteral de anticolinérgicos (benzatropina o difenhidramina) o benzodiazepinas (lorazepam o diazepam). Además puede haber coreas, comportamientos estereotípicos y tics, sobre todo después de la exposición aguda a estimulantes del sistema nervioso central (SNC) como metilfenidato, cocaína o anfetaminas.

Subagudos. La acatisia es la reacción más frecuente en esta categoría. Consiste en inquietud motora con necesidad de moverse que se alivia con el movimiento. El tratamiento consiste en eliminar los agentes agresores. Cuando esto es imposible, los síntomas se aminoran con benzodiazepinas, anticolinérgicos, bloqueadores beta o agonistas de la dopamina.

Síndromes tardíos. Estos trastornos se desarrollan meses o años después de iniciar el agente neuroléptico. La discinesia tardía (*tardive dyskinesia*, TD) es la forma más frecuente y por lo general incluye movimientos coreiformes que afectan la boca, labios y lengua. En los casos graves se afectan el tronco, extremidades y músculos respiratorios. Los pacientes con trastornos afectivos tienen mayor probabilidad de presentar TD que aquellos con esquizofrenia. En cerca de un tercio de los casos, la TD remite en los tres meses siguientes a la suspensión del fármaco y la mayoría de los pacientes mejoran en el transcurso de varios años. Los movimientos a menudo son ligeros y más incómodos para la familia que para el paciente, pero pueden ser intensos y discapacitantes, sobre todo en presencia de un trastorno psiquiátrico subyacente. Los antipsicóticos atípicos (p. ej., clozapina, risperidona, olanzapina, quetiapina, ziprasidona y aripiprazol) conllevan un riesgo mucho menor de TD que los antipsicóticos tradicionales. Los pacientes jóvenes tienen menor riesgo de desarrollar TD inducida por neurolépticos, mientras que los ancianos, desdentados y los sujetos con disfunción cerebral orgánica subyacente tienen un riesgo más alto. Como la TD puede ser permanente y resistente al tratamiento, los antipsicóticos deben usarse con prudencia; hay que utilizar neurolépticos atípicos siempre que sea posible, y la necesidad de su uso continuo debe revisarse en forma regular.

El tratamiento principal consiste en suspender el antipsicótico. Si el paciente recibe un antipsicótico tradicional y no es posible suspenderlo, debe intentarse sustituirlo por un antipsicótico atípico. El agente neuroléptico no debe suspenderse en forma súbita, ya que la abstinencia aguda puede inducir una agravación transitoria. A veces, la TD persiste después de suspender los antipsicóticos y es difícil de tratar. En ocasiones se obtiene mejoría con ácido valproico, anticolinérgicos o inyecciones de toxina botulínica. En los casos refractarios pueden ser útiles los agentes que agotan la catecolamina, como la reserpina y la tetrabenazina. La tetrabenazina se relaciona con sedación dependiente de la dosis e hipotensión ortostática. La reserpina es una alternativa, pero muchas veces se acompaña de depresión y no se usa con frecuencia. Otras alternativas incluyen baclofén (40 a 80 mg/día), clonazepam (1 a 8 mg/día) o ácido valproico (750 a 3 000 mg/día).

La exposición crónica a neurolépticos también se relaciona con distonía tardía, con compromiso preferencial de músculos axiales y movimientos de balanceo característicos del tronco y la pelvis. Con frecuencia, la distonía tardía persiste a pesar de suspender el medicamento y muchos pacientes son refractarios al tratamiento médico. En ocasiones son útiles el ácido valproico, los anticolinérgicos y la toxina botulínica. La acatisia tardía y el síndrome de Gilles de la Tourette tardío son raros, pero también ocurren después de la exposición a neurolépticos.

Los agentes neurolépticos además se relacionan con un síndrome neurológico maligno (*neuroleptic malignant syndrome*, NMS). Éste se caracteriza por rigidez muscular, hipertermia, alteración del estado mental, taquicardia, labilidad de la presión arterial e insuficiencia renal. Lo usual es que los síntomas se presenten días o semanas después de iniciar el fármaco. El NMS también puede desencadenarse por la abstinencia súbita de medicamentos contra el parkinsonismo en pacientes con PD. El tratamiento incluye cese inmediato del antipsicótico nocivo e introducción de un agente dopaminérgico (p. ej., agonistas de la dopamina, levodopa), dantroleno o benzodiazepinas. El tratamiento incluye además medidas de apoyo, como control de la temperatura corporal (antipiréticos y cobertores de enfriamiento), hidratación, reposición de electrólitos, control de la función renal y control de la presión arterial.

Los fármacos con actividad similar a la serotonina (triptófano, MDMA o "éxtasis", meperidina) o que bloquean la recaptación de la serotonina pueden inducir el síndrome por serotonina que es raro, pero potencialmente fatal. Se caracteriza por confusión, hipertermia, taquicardia y coma, así como rigidez, ataxia y temblor. El mioclono a menudo es una manifestación importante, en contraste con el NMS, al cual se parece. Los pacientes pueden tratarse con propranolol, diazepam, difenhidramina, clorpromazina o ciproheptadina, además de medidas de apoyo.

Diversos fármacos más pueden relacionarse con trastornos por movimiento hipercinético. Los ejemplos incluyen fenitoína (corea, distonía, temblor, mioclono); carbamazepina (tics y distonía); antidepresivos tricíclicos (discinesias, temblor, mioclono); fluoxetina (mioclono, corea, distonía), anticonceptivos orales (discinesia); adrenérgicos (temblor); buspirona (acatisia, discinesias, mioclono), y digoxina, cimetidina, diazóxido, litio, metadona y fentanilo (discinesias).

TRASTORNOS PSICÓGENOS

Todos los trastornos del movimiento, incluidos temblor, tics, distonía, mioclono, corea, balismo y parkinsonismo, pueden ser de origen psicógeno. El temblor que afecta las extremidades superiores es el trastorno del movimiento psicógeno más frecuente. Los movimientos psicógenos pueden ser resultado de un trastorno somatoforme o de conversión, de fingimiento (p. ej., búsqueda de una ganancia financiera), o un trastorno facticio (o sea, búsqueda de una ganancia psicológica). Los trastornos del movimiento de origen psicógeno son frecuentes (se estima que 2 a 3% de los pacientes en una clínica para trastornos del movimiento); más prominentes en las mujeres; discapacitantes para el paciente y su familia, y costosos para la sociedad (costo estimado de 20 000 millones de dólares al año). Las manifestaciones clínicas sugestivas de un trastorno psicógeno del movimiento incluyen inicio agudo y un patrón de movimiento anormal inconsistente con un trastorno conocido. El diagnóstico se basa en la calidad no orgánica del movimiento, la ausencia de hallazgos de algún proceso patológico orgánico y las manifestaciones positivas que apuntan en forma específica a una enfermedad psicógena, como la variabilidad y la posibilidad de distraer al paciente del movimiento. Por ejemplo, la magnitud del temblor psicógeno aumenta con la atención y disminuye, incluso desaparece cuando el paciente se distrae, cuando se le pide que realice una tarea diferente o cuando no está consciente

de que es observado. Esto es lo opuesto a lo que ocurre con los trastornos orgánicos del movimiento, que tienden a agravarse cuando el paciente se distrae y se abaten con la atención. Otras manifestaciones positivas sugestivas de un problema psicógeno incluyen frecuencia del temblor variable o que se empata con la frecuencia del golpeteo en la extremidad contralateral, así como una respuesta positiva al placebo. Puede haber problemas psiquiátricos concomitantes, como la ansiedad, depresión y trauma emocional, pero no son necesarios para establecer el diagnóstico de un trastorno del movimiento psicógeno. Los trastornos del movimiento de origen psicógeno pueden ocurrir como entidad aislada o en presencia de algún problema orgánico subyacente. El diagnóstico a menudo puede hacerse con base en las meras manifestaciones clínicas, hay que evitar pruebas o medicamentos innecesarios. Es preciso identificar y tratar los problemas psiquiátricos de fondo. La psicoterapia y la hipnosis son valiosas en pacientes con una reacción de conversión; la terapia cognitiva puede ser útil en personas con trastornos somatoformes. Los pacientes con hipocondriasis, trastornos facticios y fingimiento tienen mal pronóstico.

LECTURAS ADICIONALES

Deng H et al: Genetics of essential tremor. Brain 130:1456, 2007

Gusella JF, Macdonald ME: Huntington's disease: Seeing the pathogenic process through a genetic lens. Trends Biochem Sci 31:533, 2006

Louis ED: Essential tremor. Lancet Neurol 4:100, 2005

Tarsy D, Simon DK: Dystonia. N Engl J Med 355:818, 2006

Vidailhet M et al: Bilateral deep-brain stimulation of the globus pallidus in primary generalized dystonia. N Engl J Med 352:459, 2005

Walker FO: Huntington's disease. Lancet 369:218, 2007

368 Ataxias

Roger N. Rosenberg

ESTUDIO DEL PACIENTE: Ataxias

Los síntomas y signos de la ataxia son alteración de la marcha, habla poco clara (disartria silabeante), visión borrosa secundaria a nistagmo, incoordinación manual y temblor que aparece con el movimiento. Estos síntomas se deben a la afección del cerebelo y de sus vías aferentes y eferentes, incluidas las espinocerebelosas, y de las vías frontopontocerebelosas que se originan en la parte anterior del lóbulo frontal. Hay que distinguir la ataxia cerebelosa verdadera de la ataxia debida a una enfermedad del nervio vestibular o del laberinto, pues esta última provoca un trastorno de la marcha que se asocia a mareo, sensación de obnubilación leve o vértigo de cierta intensidad (cap. 22). La ataxia cerebelosa verdadera no se acompaña de estos síntomas vertiginosos y se manifiesta claramente por una marcha inestable secundaria al desequilibrio. En ocasiones, las perturbaciones sensitivas remedan el desequilibrio propio de enfermedades del cerebelo; con la ataxia sensitiva, el desequilibrio empeora de modo impresionante cuando se eliminan los estímulos visuales (signo de Romberg). En raras ocasiones, la debilidad de los músculos en la porción proximal del miembro pélvico remeda la enfermedad del cerebelo. En el paciente con ataxia, la velocidad de aparición y las características de estos síntomas cerebelosos son importantes para determinar los posibles diagnósticos diferenciales **(cuadro 368-1)**. Un aumento progresivo, regular y lento de los síntomas, con afección bilateral y simétrica, sugiere que la causa de éstos puede ser de índole bioquímica, metabólica, inmunitaria o tóxica. Por el contrario, una sintomatología unilateral y focal, con cefalea y alteración del nivel de conciencia, probablemente acompañada de parálisis de los pares craneales ipsolaterales y de pérdida de fuerza contralateral, apunta a la existencia de una lesión cerebelosa ocupante de espacio.

ATAXIA SIMÉTRICA. Una ataxia simétrica y progresiva puede clasificarse también, según su comienzo, en aguda (comienzo durante horas o días), subaguda (semanas o meses) o crónica (meses o años). Las formas reversibles y agudas de ataxia son las producidas por la intoxicación con alcohol, fenitoína (fenilhidantoína), barbitúricos y otros agentes. Son también causas de ataxia aguda o subaguda la intoxicación producida por la exposición al tolueno, la inhalación de gasolina, de pegamento, de pinturas en aerosol, la exposición al metilmercurio o al bismuto, o el tratamiento con quimioterapéuticos citotóxicos, como el fluorouracilo y el paclitaxel. Los pacientes que sufren un síndrome posinfeccioso (sobre todo después de la varicela) pueden presentar ataxia de la marcha y leve disartria, ambas reversibles (cap. 375). Otras causas infecciosas poco frecuentes de ataxia adquirida son los poliovirus, los virus coxsackie, los echovirus, el virus de Epstein-Barr, la toxoplasmosis, *Legionella* y la enfermedad de Lyme.

Una ataxia de la marcha subaguda que se presenta durante semanas o meses (degeneración cerebelosa aguda del vermis) puede ser consecuencia directa de la combinación de alcoholismo y desnutrición, sobre todo por la carencia de vitaminas B_1 y B_{12}. También se ha vinculado con ataxia la hiponatriemia. La ataxia cerebelosa paraneoplásica acompaña a diversos tumores (y autoanticuerpos) como los cánceres de mama y ovario (anti-Yo), el cáncer microcítico pulmonar (anticonducto de calcio regulado por voltaje, de tipo PQ) y enfermedad de Hodgkin (anti-Tr) (cap. 97). Otro síndrome paraneoplásico que se acompaña de mioclono y opsoclono se

CUADRO 368-1 CAUSAS DE LA ATAXIA CEREBELOSA

Signos simétricos y progresivos			Signos cerebelosos focales e ipsolaterales		
Aguda (horas a días)	**Subaguda (días a semanas)**	**Crónica (meses a años)**	**Aguda (horas a días)**	**Subaguda (días a semanas)**	**Crónica (meses a años)**
Intoxicación: alcohol, litio, difenilhidantoína, barbitúricos (antecedentes y estudio toxicológico positivos)	Intoxicación: mercurio, solventes, gasolina, pegamentos; quimioterapéuticos citotóxicos	Síndrome paraneoplásico Síndrome de anticuerpos contra gliadina Hipotiroidismo	Vasculares: infartos o hemorragia cerebelosos o hematoma subdural Infecciosas: absceso cerebeloso (presencia de una masa patológica en MRI/CT; antecedentes positivos prolesivos)	Neoplásicas: glioma cerebeloso o tumor metastásico (signos positivos de la neoplasia en MRI/CT) Cuadros desmielinizantes: esclerosis múltiple (los datos de la anamnesis, de LCR y MRI concuerdan)	Gliosis estable consecuencia de lesión vascular o placa desmielinizante (lesión estable detectada en MRI/CT que tiene más de algunos meses)
Cerebelitis vírica aguda (los datos del LCR apoyan la presencia de infección vírica aguda) Síndrome posinfeccioso	Alcohólica-nutricional (deficiencia de vitaminas B_1 y B_{12}) Enfermedad de Lyme	Enfermedades hereditarias Tabes dorsal (sífilis terciaria) Reacciones tóxicas por fenilhidantoína		Leucoencefalopatía multifocal vinculada con el SIDA (positividad de VIH y del recuento de células CD4+ respecto a SIDA)	Lesión congénita: malformaciones de Chiari o Dandy-Walker (la malformación se identificó en MRI/CT)

Abreviaturas: LCR, líquido cefalorraquídeo; CT, tomografía computadorizada; MRI, imágenes por resonancia magnética.

observa en los cánceres de mama (anti-Ri) y pulmón, y el neuroblastoma. Los niveles altos de anticuerpos séricos contra la descarboxilasa de ácido glutámico (*glutamic acid decarboxylase*, GAD) se relacionan con un síndrome atáxico progresivo que afecta el habla y la marcha. En lo que toca a todas estas ataxias paraneoplásicas, el síndrome neurológico puede ser el cuadro inicial con el que se manifiesta el cáncer. Otra ataxia progresiva mediada por mecanismos inmunitarios es la que aparece junto con anticuerpos contra gliadina (y contra endomisio) y el haplotipo del antígeno leucocítico humano (*human leukocyte antigen*, HLA) DQB1*0201; en algunas personas afectadas, en la biopsia de intestino delgado se observa atrofia de vellosidades, compatible con la enteropatía sensible a gluten (cap. 288). Por último, la ataxia progresiva subaguda puede ser causada por una prionopatía, en particular si hay una causa infecciosa, como la que se transmite por la hormona del crecimiento humano contaminada (cap. 378).

La ataxia locomotora simétrica crónica sugiere un trastorno hereditario (que se expone más adelante en este capítulo), un trastorno metabólico o una infección crónica. Siempre hay que pensar en el hipotiroidismo como una forma de ataxia locomotora reversible y de tratamiento fácil. Las enfermedades infecciosas que se manifiestan originalmente por ataxia son la sífilis meningovascular y la tabes dorsal, por degeneración de las columnas posteriores y las vías espinocerebelosas en la médula espinal.

ATAXIA FOCAL. La ataxia focal aguda suele ser consecuencia de una enfermedad cerebrovascular, por lo general un infarto isquémico, o una hemorragia cerebelosa. Estas lesiones producen de manera característica síntomas cerebelosos ipsolaterales al cerebelo lesionado, y pueden acompañarse de alteración del nivel de conciencia debido a la compresión del tallo encefálico o a hipertensión intracraneal; pueden producirse signos de afección de la protuberancia ipsolateral, como la parálisis de los pares craneales VI y VII. La presencia de signos focales de ataxia aguda que empeoran de manera progresiva debe propiciar la sospecha cuanto antes de un hematoma subdural de la fosa posterior, un absceso bacteriano o un tumor cerebeloso primario o metastásico. La tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) o las imágenes por resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI) revelarán la presencia de cualquier proceso de tal tipo. Muchas de estas lesiones representan verdaderas urgencias neurológicas, como una herniación repentina, sea en sentido rostral a través de la tienda del cerebelo o caudal, con herniación de las amígdalas cerebelosas a través del agujero occipital, que suele tener consecuencias devastadoras. A veces se necesita la descompresión quirúrgica inmediata (cap. 269). El cuadro inicial de un linfoma o de una leucoencefalopatía multifocal progresiva (*progressive multifocal leukoencephalopathy*, PML) en una persona con SIDA puede incluir un síndrome cerebeloso focal agudo o subagudo. Entre las causas crónicas de la ataxia progresiva están la esclerosis múltiple (cap. 375) y lesiones congénitas como la malformación de Chiari (cap. 372) o un quiste congénito de la fosa posterior (síndrome de Dandy-Walker).

ATAXIAS HEREDITARIAS

Pueden tener mecanismos de herencia autosómico dominante, autosómico recesivo o materno (mitocondrial). La clasificación genómica **(cuadro 368-2)** ha sustituido en gran medida a las anteriores basadas en la sola expresión clínica.

Aunque las manifestaciones clínicas y los hallazgos neurohistopatológicos de la enfermedad cerebelosa dominan el cuadro clínico, puede haber también cambios característicos en los ganglios basales, el tallo encefálico, la médula espinal, los nervios ópticos, la retina y los nervios periféricos. En grandes familias con ataxia de herencia dominante, hay muchos grados de afección, desde las manifestaciones exclusivamente cerebelosas, hasta los trastornos mixtos cerebelosos y del tallo encefálico, o síndromes cerebelosos y de los ganglios basales, o enfermedad conjunta de la médula espinal y de los nervios periféricos. Rara vez, puede haber también demencia. En una misma familia con ataxia de herencia dominante, el cuadro clínico suele ser constante, aunque en ocasiones la mayoría de los miembros de la familia afectados muestran un síndrome característico, en tanto que otros pocos tienen un fenotipo completamente diferente.

ATAXIAS AUTOSÓMICAS DOMINANTES

Las ataxias espinocerebelosas (*spinocerebellar ataxias*, SCA) autosómicas incluyen desde SCA de tipo 1 hasta SCA28, la atrofia dentatorrubropalidoluisiana (*dentatorubropallidoluysian atrophy*, DRPLA) y la ataxia episódica (*episodic ataxia*, EA) de tipos 1 y 2 (cuadro 368-2). Surgen SCA1, SCA2, SCA3 [enfermedad de Machado-Joseph (*Machado-Joseph disease*, MJD)], SCA6, SCA7 y SCA17 por expansiones de repetición del triplete CAG en genes diferentes. SCA8 surge como una expansión de repetición de CTG no "traducida", SCA12 está vinculada a una repetición de CAG "no traducida" y SCA10 es causada por una repetición de pentanucleótido no traducida. Hay superposición de los fenotipos clínicos de tales ataxias espinocerebelosas autosómicas. El genotipo se ha convertido en el parámetro para el diagnóstico y la clasificación de las SCA. El triplete CAG codifica la glutamina, y las expansiones de los tripletos CAG determinan la formación de proteínas con poliglutamina expandida, conocidas como *ataxinas*, que producen una ganancia de función tóxica que se hereda con carácter autosómico dominante. Aunque el fenotipo que determina cada gen de la enfermedad es variable, se produce un modelo de pérdida neuronal con gliosis que es relativamente característico de cada tipo de ataxia. Los estudios inmunohistoquímicos y bioquímicos han demostrado la existencia de un cúmulo de la poliglutamina mutante específica, que contiene las proteínas de la ataxina, de localización citoplásmica (SCA2), neuronal (SCA1, MJD, SCA7) o nucleolar (SCA7). Las ataxinas con poliglutamina expandida que contienen más de casi 40 glutaminas resultan potencialmente tóxicas para las neuronas por diversos motivos, entre ellos los siguientes: la presencia en las neuronas afectadas de niveles altos de expresión del gen de la ataxina con poliglutamina mutante; un cambio conformacional de la proteína agregada a una estructura con plegamiento beta; un transporte anormal de la ataxina al interior del núcleo (SCA1, MJD, SCA7); la unión a otras proteínas con poliglutamina, entre ellas la proteína

CUADRO 368-2 CLASIFICACIÓN DE LAS ATAXIAS ESPINOCEREBELARES

Nombre	Locus	Fenotipo
SCA1 (autosómica dominante tipo 1)	6p22-p23 con repeticiones CAG (exónicas), proteína nuclear ácida rica en leucina (LANP), proteína de interacción con región específica Ataxina 1	Ataxia con oftalmoparesia, hallazgos piramidales y extrapiramidales
SCA2 (autosómica dominante tipo 2)	12q23-q24.1 con repeticiones CAG (exónicas) Ataxina 2	Ataxia con sacudidas oculares lentas, con hallazgos piramidales y extrapiramidales mínimos
Enfermedad de Machado-Joseph/SCA3 (autosómica dominante tipo 3)	14q24.3-q32 con repeticiones CAG (exónicas); codifica para proteasa de ubicuitina (inactiva con expansión de poliglutamina); recambio alterado de proteínas celulares por disfunción del proteosoma MJD-ataxina 3	Ataxia con oftalmoparesia y signos piramidales, extrapiramidales y amiotrópicos variables
SCA4 (autosómica dominante tipo 4)	16q22.1-ter; proteína que contiene el dominio de homología con pleckstrina, familia G, miembro 4; (PLEKHG4; puratrofina 1: proteína 1 relacionada con atrofia de células de Purkinje; incluida repetición de espectrina y el factor de intercambio de guanina-nucleótido, GEF para Rho GTP-asas)	Ataxia con movimientos oculares normales, neuropatía axónica sensitiva y signos piramidales
SCA5 (autosómica dominante tipo 5)	11p12-q12; mutaciones en espectrina beta III; (SPTBN2); estabiliza al transportador de glutamato EAAT4; descendientes del presidente Abraham Lincoln	Ataxia y disartria

(continúa)

CUADRO 368-2 CLASIFICACIÓN DE LAS ATAXIAS ESPINOCEREBELARES (CONTINUACIÓN)

Nombre	Locus	Fenotipo
SCA6 (autosómica dominante tipo 6)	19p13.2 con repeticiones CAG en gen del canal de calcio dependiente del voltaje α_{1A} (exónico); proteína CACNA1A, subunidad del canal de calcio tipo P/Q	Ataxia y disartria, nistagmo, pérdida sensitiva propioceptiva leve
SCA7 (autosómica dominante tipo 7)	3p14.1-p21.1 con repeticiones CAG (exónico); ataxina 7; subunidad de GCN5, complejos con acetiltransferasa de histona; proteína de unión con ataxina 7; proteína relacionada con Cbl (CAP; SH3D5)	Oftalmoparesia, pérdida visual, ataxia, disartria, respuesta extensora parcial, degeneración pigmentaria de la retina
SCA8 (autosómica dominante tipo 8)	13q21 con repeticiones CTG; región no traducida 3′ no codificadora del RNA transcrito	Ataxia de la marcha, disartria, nistagmo, espasticidad de piernas y menor sensibilidad a la vibración
SCA10 (autosómica dominante tipo 10)	22q13; repetición de pentanucleótido ATTCT; no codificadora, intrón 9	Ataxia de la marcha, disartria, nistagmo, convulsiones motoras complejas parciales y generalizadas, polineuropatía
SCA11 (autosómica dominante tipo 11)	15q14-q21.3 por enlace	Ataxia de la marcha y extremidades de progresión lenta, disartria, nistagmo vertical, hiperreflexia
SCA12 (autosómica dominante tipo 12)	5q31-q33 por enlace; repetición CAG; fosfatasa 2A de proteína; subunidad B reguladora (PPP2R2B); proteína PP2A, fosfatasa de serina/treonina	Temblor, disminución de movimiento, aumento de reflejos, distonía, ataxia, disautonomía, demencia, disartria
SCA13 (autosómica dominante tipo 13)	19q13.3-q14.4	Ataxia, piernas > brazos, disartria, nistagmo horizontal; retraso en el desarrollo motor; retraso en el desarrollo mental; aumento de reflejos tendinosos; MRI, atrofia de cerebelo y protuberancia anular
SCA14 (autosómica dominante tipo 14)	19q-13.4; proteincinasa Cγ (PRKCG), mutaciones de sentido erróneo incluida eliminación en marco y una mutación en sitio de empalme entre otras; cinasa de serina/treonina	Ataxia de la marcha; ataxia piernas > brazos; disartria; ataxia pura con inicio tardío; mioclono; temblor de cabeza y extremidades; aumento de reflejos tendinosos profundos en los tobillos; distonía y neuropatía sensitiva ocasional
SCA15 (autosómica dominante tipo 15)	3p24.2-3pter	Ataxia de marcha y extremidades; disartria, nistagmo, MRI, atrofia de parte superior de vermis, respeto de hemisferios y amígdalas
SCA16 (autosómica dominante tipo 16)	8q22.1-24.1	Ataxia cerebelar pura y temblor de la cabeza, ataxia de la marcha y disartria; nistagmo evocado con mirada horizontal; MRI, atrofia cerebelar, sin cambios en tallo encefálico
SCA17 (autosómica dominante tipo 17)	6q27; expansión CAG en el gen (*TBP*) de la proteína de unión con TATA	Ataxia de la marcha, demencia, parkinsonismo, distonía, corea, convulsiones; hiperreflexia; disartria y disfagia; MRI, atrofia cerebelar y cerebral
SCA18 (autosómica dominante tipo 18)	7q22-q32	Ataxia; neuropatía motora y sensitiva; temblor de la cabeza; disartria; respuestas extensoras plantares en algunos pacientes; neuropatía axónica sensitiva; EMG, desnervación; MRI, atrofia cerebelar
SCA19 (autosómica dominante tipo 19)	1p21-q21	Ataxia, temblor, daño cognitivo, mioclono; MRI; atrofia del cerebelo
SCA20 (asignado)	Cromosoma 11	Disartria; ataxia de la marcha; sacudidas oculares evocadas con la mirada; temblor palatino; calcificación dentada en la CT; MRI, atrofia cerebral
SCA21 (autosómica dominante tipo 21)	7p21.3-p15.1	Ataxia, disartria, manifestaciones extrapiramidales de acinesia, rigidez, temblor, defecto cognitivo; disminución de reflejos tendinosos profundos; MRI, atrofia cerebelar, ganglios basales y tallo encefálico normal
SCA22 (autosómica dominante)	1p21-q23	Ataxia cerebelar pura; disartria; disfagia; nistagmo; MRI, atrofia cerebelar
SCA23 (autosómica dominante)	20p13-12.3	Ataxia de la marcha; disartria; ataxia de extremidades; nistagmo, dismetría; pérdida de sensibilidad a vibración en las piernas; respuestas plantares extensoras; MRI, atrofia cerebelar
SCA25 (autosómica dominante)	2p15-p21	Ataxia, nistagmo, pérdida de sensibilidad a vibración en algunos; dolor abdominal; la náusea y vómito pueden ser marcados; ausencia de reflejos en los tobillos; ausencia de potenciales de acción en nervios sensitivos; MRI, atrofia cerebelar, tallo encefálico normal
SCA26 (autosómica dominante)	19p13.3	Ataxia de la marcha; ataxia de extremidades, disartria; nistagmo; MRI, atrofia cerebelar
SCA27 (autosómica dominante)	13q34; proteína factor 14 de crecimiento de fibroblastos; mutación F145S; produce menor estabilidad de proteína	Temblor en extremidades y cabeza, discinesia bucofacial; ataxia de brazos > piernas, ataxia de la marcha; disartria; nistagmo; síntomas psiquiátricos; defecto cognitivo; MRI, atrofia cerebelar
SCA28 (autosómica dominante)	18p11.22-q11.2	Ataxia de extremidades y marcha; disartria; nistagmo; oftalmoparesia; hiperreflexia de piernas y respuestas plantares extensoras; MRI, atrofia cerebelar
Atrofia de núcleos dentado, rojo, pálido y cuerpo de Luys (autosómica dominante)	12p13.31 con repeticiones CAG (exónicas) Atrofina	Ataxia, coreoatetosis, distonía, convulsiones, mioclono, demencia
Ataxia de Friedreich (autosómica recesiva)	9q13-q21.1 con repeticiones GAA intrónicas, en intrón al final del exón 1 Frataxina defectuosa; regulación anormal del metabolismo mitocondrial del hierro; el hierro se acumula en las mitocondrias en las levaduras mutantes	Ataxia, arreflexia, respuestas plantares extensoras; defectos en la sensibilidad de posición, miocardiopatía; diabetes mellitus; escoliosis; deformidades en los pies; atrofia óptica; forma de inicio tardío, hasta los 50 años con conservación de reflejos tendinosos profundos, progresión más lenta, menores deformidades esqueléticas, se relaciona con una cantidad intermedia de repeticiones GAA y mutaciones de sentido erróneo en un alelo de la frataxina
Ataxia de Friedreich (autosómica recesiva)	8q13.1-q13.3 (deficiencia de TTP-α)	Igual al fenotipo rastreado a 9q, pero se relaciona con deficiencia de vitamina E
Neuropatía atáxica sensitiva y oftalmoparesia (SANDO) con disartria (autosómica recesiva)	15q25; mutaciones en el gen de polimerasa gamma de DNA (POLG) que causa eliminaciones en mtDNA	Ataxia de inicio en el adulto joven, neuropatía sensitiva, oftalmoparesia, pérdida auditiva, síntomas gástricos; una variante de oftalmoplejía externa progresiva; MRI, anormalidades cerebelares y talámicas; aumento ligero del lactato y creatincinasa
Síndrome de von Hippel-Lindau (autosómico dominante)	3p26-p25	Hemangioblastoma cerebelar; feocromocitoma
Mioclono báltico (de Unverricht-Lundborg) (recesivo)	21q22.3; cistatina B; repeticiones adicionales de 12 pares de bases en tándem	Epilepsia con mioclono; ataxia de inicio tardío; responde al ácido valproico, clonazepam, fenobarbital

(continúa)

CUADRO 368-2 CLASIFICACIÓN DE LAS ATAXIAS ESPINOCEREBELARES (CONTINUACIÓN)

Nombre	Locus	Fenotipo
Síndrome de Marinesco-Sjögren (recesivo)	5q31; proteína SIL 1, factor de intercambio de nucleótido para la proteína de golpe de calor 70 (HSP70); HSPA5 de chaperona; duplicación de 4 nucleótidos homocigótica en exón 6: también heterocigoto compuesto	Ataxia, disartria; nistagmo; retraso en la maduración motora y mental; rabdomiólisis después de enfermedad vírica; debilidad; hipotonía; arreflexia; cataratas en la infancia; talla baja; cifoescoliosis; contracturas; hipogonadismo
Ataxia espástica autosómica recesiva de Charlevoix-Saguenay (ARSACS)	Cromosoma 13q12; gen SACS; pérdida de actividad del péptido Sacsina	Ataxia de inicio en la infancia, espasticidad, disartria, atrofia muscular distal, deformidad de pies, estriaciones en la retina, prolapso de la válvula mitral
Síndrome de Kearns-Sayre (esporádico)	Eliminación en mtDNA y mutaciones por duplicación	Ptosis, oftalmoplejía, degeneración pigmentaria de la retina, miocardiopatía, diabetes mellitus, sordera, bloqueo cardiaco, aumento de proteína en LCR, ataxia
Epilepsia mioclónica y síndrome de fibras deshilachadas (MERRF) (herencia materna)	Mutaciones en mtDNA del $tRNA^{lys}$ en 8344; también mutación en 8356	Epilepsia mioclónica, miopatía de fibras rasgadas, ataxia
Síndrome de encefalopatía mitocondrial, acidosis láctica y apoplejía (MELAS) (herencia materna)	Mutación en $tRNA^{leu}$ en 3243; también en 3271 y 3252	Cefalea, apoplejía, acidosis láctica, ataxia
Neuropatía, ataxia, retinitis pigmentosa (NARP)	ATPasa6 (Complejo 5); mutación puntual en mtDNA en 8993	Neuropatía, ataxia, retinitis pigmentosa, demencia, convulsiones
Ataxia episódica, tipo 1 (EA-1) (autosómica dominante)	12p13; gen del canal de potasio activado por voltaje, *KCNA1*; mutación Phe249Leu; síndrome variable	Ataxia episódica por minutos, desencadenada por sobresalto o ejercicio, con mioquimia facial y manual; los signos cerebelares no son progresivos; movimientos coreatetósicos; responde a fenitoína
Ataxia episódica, tipo 2 (EA-2) (autosómica dominante)	19p-13 (*CACNA1A*) (alélico con SCA6) (subunidad del canal de calcio dependiente de voltaje α_{1A}); mutación puntual o pequeñas eliminaciones; alélico con SCA6 y migraña hemipléjica familiar	Ataxia episódica por días, desencadenada por estrés, fatiga; con nistagmo en la mirada hacia abajo; nistagmo; vértigo; vómito; cefalea; se produce atrofia cerebelar; signos cerebelares progresivos; responde a acetazolamida
Ataxia episódica tipo 3 (autosómica dominante)	1q42	Ataxia episódica; 1 min a más de 6 h; inducida por movimiento; vértigo y acúfenos; cefalea, responde a acetazolamida
Ataxia episódica tipo 4 (autosómica dominante)	No se ha realizado mapeo	Ataxia episódica; vértigo; diplopía; defecto ocular de búsqueda lenta; sin respuesta a acetazolamida
Ataxia episódica tipo 5 (autosómica dominante)	2q22-q23; proteína CACNB4β4	Ataxia episódica; horas a semanas; convulsiones
Ataxia episódica tipo 6	5p13; SLC1A3; transportador de glutamina en astrocitos	Ataxia episódica; convulsiones; daño cognitivo; menos de 24 h
Ataxia episódica tipo 7 (autosómica dominante)	19q13	Ataxia episódica; vértigo; debilidad; menos de 24 h
Ataxia episódica con convulsiones, migraña y hemiplejía alternante (autosómica dominante)	SLC1A3; 5p13; proteína EAAT1; mutaciones de sentido erróneo; transportador glial del glutamato (GLAST); 1047 C a G; prolina a arginina	Ataxia, duración 2-4 días; hipotonía episódica; retraso en hitos del desarrollo motor, convulsiones, migraña, hemiplejía alternada, ataxia leve del tronco, coma, enfermedad febril como desencadenante; MRI, atrofia cerebelar
Síndrome de temblor/ataxia por X frágil (FXTAS) dominante ligado a X	Xq27.3; expansión CGG previa a mutación en gen FMR1; expansiones de 55 a 200 repeticiones en 5'UTR del mRNA FMR-1; supuesto efecto tóxico de RNA dominante	Ataxia de inicio tardío con temblor, daño cognitivo, parkinsonismo ocasional; varones afectados casi siempre, aunque también hay informes en mujeres; el síndrome es muy preocupante si el varón afectado tiene un nieto con retraso mental; la MRI muestra aumento de señal T2 en pedúnculos cerebelares medios, atrofia cerebelar y atrofia cerebral diseminada ocasional
Ataxia telangiectasia (autosómica recesiva)	11q22-23; gen *ATM* para regulación del ciclo celular; transducción de señal mitogénica y recombinación meiótica	Telangiectasia, ataxia, disartria, infecciones pulmonares, neoplasias del sistema linfático; deficiencia de IgA e IgG; diabetes mellitus; cáncer mamario
Ataxia cerebelar de inicio temprano con conservación de reflejos tendinosos (autosómica recesiva)	13q11-12	Ataxia; neuropatía; conservación de reflejos tendinosos; daño cognitivo y de funciones visuoespaciales; MRI, atrofia cerebelar
Ataxia con apraxia oculomotora (AOA1) (autosómica recesiva)	9p13; la proteína es miembro de la superfamilia de tríada de histidina, participa en la reparación del DNA	Ataxia; disartria; dismetría de extremidades; distonía; apraxia oculomotora; atrofia óptica; neuropatía motora; pérdida sensitiva tardía (vibración)
Ataxia con apraxia oculomotora 2 (AOA2) (autosómica recesiva)	9q34; proteína senataxina; participa en la maduración y terminación del RNA; superfamilia de helicasa 1	Ataxia de la marcha, coreoatetosis; distonía; apraxia oculomotora; neuropatía; pérdida de sensibilidad a la vibración; pérdida de sentido de posición y pérdida al tacto ligero; ausencia de reflejos tendinosos profundos, respuesta plantar extensora
Ataxia cerebelar con deficiencia de coenzima Q10 muscular (autosómica recesiva)	9p13	Ataxia; hipotonía; convulsiones; retraso mental; aumento de reflejos tendinosos profundos; respuestas plantares extensoras; niveles bajos de coenzima Q10 en cerca de 25% de los pacientes con bloqueo en la transferencia de electrones al complejo 3; puede responder a la coenzima 10
Síndrome de Joubert (autosómica recesiva)	9q34.3	Ataxia; ptosis; retraso mental; apraxia oculomotora; nistagmo; retinopatía; protrusión rítmica de la lengua; hiperpnea o apnea episódica; hoyuelos en las muñecas y codos; telecanto (distancia anormalmente grande entre los cantos mediales de los párpados); micrognatia
Anemia sideroblástica y ataxia espinocerebelar (recesivo ligado a X)	Xq13; transportador del casete 7 de unión con ATP (ABCB7; ABC7); membrana interna mitocondrial; homeostasis del hierro; exportación de la matriz al espacio intermembrana	Ataxia; aumento de niveles eritrocíticos de protoporfirina libre; sideroblastos anulares en médula ósea; las mujeres heterocigóticas pueden tener anemia leve, pero no ataxia
Ataxia espinocerebelar de inicio infantil de Nikali *et al* (autosómica recesiva)	10q23.3-q24.1; proteína (gen) de destello; homocigótico para mutaciones Tyr508Cys	Ataxia infantil, neuropatía sensitiva; atetosis, defecto auditivo, disminución de reflejos tendinosos profundos; oftalmoplejía, atrofia óptica; convulsiones; hipogonadismo primario en mujeres
Hipoceruloplasminemia con ataxia y disartria (autosómica recesiva)	Gen de ceruloplasmina; 3q23-q25 (trp858ter)	Ataxia de la marcha y disartria; hiperreflexia; atrofia cerebelar en la MRI; depósito de hierro en el cerebelo, ganglios basales, tálamo e hígado; inicio en el cuarto decenio
Ataxia espinocerebelar con neuropatía (SCAN1) (autosómica recesiva)	Fosfodiesterasa 1 de tirosil-DNA (TDP-1) 14q31-q32	Inicio en el segundo decenio; ataxia de la marcha, disartria, convulsiones, atrofia del vermis cerebelar en la MRI, dismetría

Abreviaturas: MRI, imágenes por resonancia magnética; LCR, líquido cefalorraquídeo.

de la transcripción que fija TATA y la proteína que fija la unión al elemento de respuesta del monofosfato de adenosina (*adenosine monophosphate*, AMP) cíclico (*cyclic AMP response element binding*, CREB), alterando sus funciones; modificando la eficiencia del sistema de la ubicuitina-proteosoma del metabolismo de las proteínas, e induciendo apoptosis neuronal. La existencia de una edad de comienzo cada vez más temprana (anticipación) y de una enfermedad cada vez más agresiva en las generaciones siguientes se deben a la posterior expansión de la repetición del triplete CAG y una mayor cantidad de poliglutamina en la ataxina mutante. A continuación se comentan las principales características de los trastornos más frecuentes.

SCA1. Anteriormente se le denominaba *atrofia olivopontocerebelosa*, pero los datos genómicos han demostrado que esta entidad comprendía varios genotipos diferentes cuyas manifestaciones clínicas se solapan.

SÍNTOMAS Y SIGNOS. La SCA1 se manifiesta al comienzo o mediada la edad adulta y se caracteriza por la presencia de ataxia cerebelosa progresiva del tronco y las extremidades, alteración del equilibrio y de la marcha, lentitud de los movimientos voluntarios, disartria silabeante, movimientos oculares nistagmoides y temblor oscilatorio de la cabeza y del tronco. También puede cursar con disartria, disfagia y parálisis oculomotora y facial. Los síntomas extrapiramidales comprenden rigidez, facies inexpresiva y temblor parkinsoniano. Los reflejos suelen ser normales, pero los rotulianos y los aquíleos pueden estar abolidos y pueden aparecer respuestas plantares extensoras. Algunas veces también se asocia demencia, pero suele ser leve. Es frecuente la alteración de la función esfinteriana, con incontinencia urinaria y, a veces, fecal. En la MRI resulta evidente la atrofia del cerebelo y del tronco encefálico **(fig. 368-1)**.

En el examen macroscópico *post mortem* del cerebro, resulta muy evidente la atrofia de la mitad anterior de la protuberancia, la desaparición de la eminencia olivar sobre la superficie anterior del bulbo raquídeo y la atrofia cerebelosa. En el examen histológico se aprecia una pérdida variable de células de Purkinje, disminución del número de células en las capas molecular y granulosa, desmielinización del pedúnculo cerebeloso medio y de los hemisferios cerebelosos, y una intensa pérdida de células en los núcleos de la protuberancia y en las olivas. En los casos que presentan signos extrapiramidales pueden encontrarse cambios degenerativos en el cuerpo estriado, en especial en el putamen, y pérdida de las células pigmentadas de la sustancia negra. Es frecuente encontrar una degeneración más extensa del sistema nervioso central (SNC), con afección de los cordones posteriores y de las fibras espinocerebelosas.

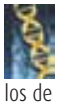

CONSIDERACIONES GENÉTICAS. SCA1 codifica un producto génico llamado ataxina 1, nueva proteína de función desconocida. El alelo mutante posee 40 repeticiones CAG dentro de la región de codificación, en tanto que los alelos de personas no afectadas tienen 36 repeticiones o menos. Se han descrito los casos de algunos pacientes con 38 a 40 repeticiones de CAG. Se advierte una correlación directa entre un número mayor de repeticiones y la edad de comienzo más temprana de SCA1. Los pacientes juveniles tienen cifras mucho mayores de repeticiones y cabe prever que seguirán apareciendo en nuevas generaciones. Los ratones transgénicos que portaban SCA1 terminaron por mostrar ataxia y alteraciones de las células de Purkinje. Para la muerte celular desencadenada por una proteína mutante, al parecer se necesita la localización nuclear, pero no la agregación de ataxina 1.

SCA2 • ***SÍNTOMAS Y SIGNOS.*** Otro fenotipo clínico, la SCA2, ha sido descrito en cubanos e hindúes. Los primeros probablemente comparten un ancestro y esta población puede ser el grupo homogéneo más grande de pacientes atáxicos que se haya descrito. La edad de comienzo varía desde los dos a los 65 años y existe una considerable variabilidad clínica dentro de las distintas familias. Los signos neuropatológicos y clínicos son compatibles con el diagnóstico de SCA1, que incluyen sacudidas oculares lentas, ataxia, disartria, rigidez parkinsoniana, palidez del disco óptico, espasticidad leve y degeneración retiniana, pero SCA2 es una forma peculiar de enfermedad degenerativa del cerebelo.

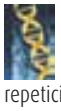

CONSIDERACIONES GENÉTICAS. El gen en las familias con SCA2 también contiene expansiones de repeticiones CAG que codifican una proteína que contiene poliglutamina, la ataxina 2. Los alelos normales contienen 15 a 32 repeticiones y los mutantes, 35 a 77 de ellas.

Enfermedad de Machado-Joseph/SCA3. La enfermedad de Machado-Joseph (MJD) fue descrita por primera vez en Nueva Inglaterra y en California entre portugueses y sus descendientes. Luego, se ha encontrado en familias procedentes de Portugal, Australia, Brasil, Canadá, China, Inglaterra, Francia, India, Israel, Italia, Japón, España, Taiwán y Estados Unidos. En la mayoría de las poblaciones, es la ataxia hereditaria autosómica dominante más frecuente.

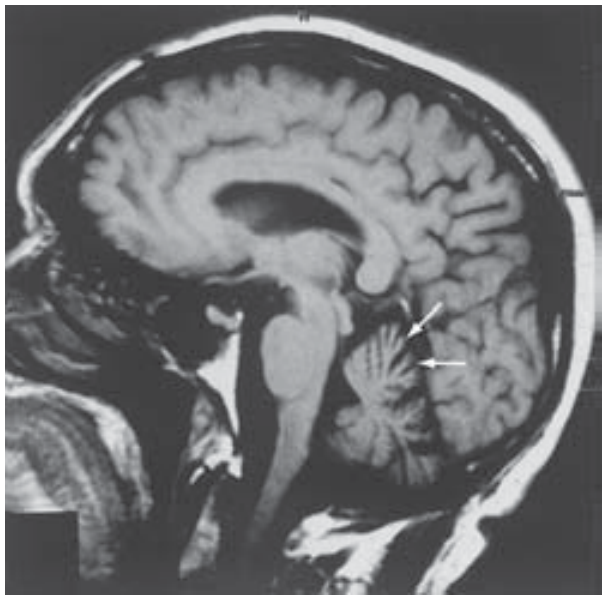

FIGURA 368-1. Plano sagital de resonancia magnética cerebral de un varón de 60 años de edad con ataxia de la marcha y disartria debidas a una SCA1, que muestra atrofia cerebelosa (*flechas*).

SÍNTOMAS Y SIGNOS. La MJD se ha dividido en tres tipos clínicos. En la MJD tipo 1 (tipo esclerosis lateral amiotrófica-parkinsonismo-distonía), los déficit neurológicos aparecen en los dos primeros decenios de la vida y se manifiestan por debilidad y espasticidad de las extremidades, sobre todo de las inferiores, generalmente con distonía de la cara, el cuello, el tronco y las extremidades. Son frecuentes los clonos rotuliano y aquíleo, y las respuestas plantares extensoras. La marcha es lenta y rígida, con un ligero aumento de la base de sustentación y tambaleo de un lado a otro; esta marcha está producida por la espasticidad y no por una verdadera ataxia. No hay titubeo del tronco. La debilidad y la espasticidad de la faringe producen dificultades para deglutir y hablar. Son destacables la presencia de nistagmo horizontal y vertical, de sacudidas oculares hipométricas o hipermétricas, la ausencia de sacudidas oculares rápidas, y la alteración de la mirada vertical superior. Son frecuentes como manifestaciones tempranas las fasciculaciones y miocimias faciales, las fasciculaciones linguales sin atrofia, la oftalmoparesia y cierto exoftalmos.

En la MJD tipo II (tipo atáxico), aparecen verdaderos déficit cerebelosos, como disartria y ataxia de la marcha y de las extremidades, que aparecen entre el segundo y el cuarto decenios de la vida, junto con signos corticoespinales y extrapiramidales de espasticidad, rigidez y distonía. El tipo II es la forma más frecuente de esta enfermedad. También cursa con oftalmoparesia, déficit de la mirada vertical superior y fasciculaciones faciales y linguales. La MJD tipo II debe distinguirse de la SCA1 y de la SCA2, que comparten con ella algunas manifestaciones.

La MJD tipo III (tipo atáxica-amiotrófica) se manifiesta en el quinto o séptimo decenio de la vida por un trastorno pancerebeloso que comprende disartria y ataxia de la marcha y de las extremidades. Es muy evidente la presencia de un déficit sensitivo distal, que afecta a las sensibilidades dolorosa, táctil, vibratoria y posicional, y de atrofia distal, que indica la presencia de una neuropatía periférica. Los reflejos de estiramiento muscular están disminuidos o abolidos y no aparecen signos de afección corticoespinal ni extrapiramidal.

En la MJD, la edad media de comienzo de los síntomas es de 25 años. Los déficit progresan inexorablemente, hasta conducir a la muerte por debilitamiento en un plazo de 15 años a partir de su comienzo, sobre todo en los pacientes que sufren los tipos I y II de la enfermedad. Los pacientes conservan, en general, su función intelectual completa.

Los principales hallazgos anatomopatológicos consisten en una pérdida variable de neuronas y la sustitución de las células de la glia en el cuerpo estriado, así como una pérdida intensa de neuronas en la parte compacta de la sustancia negra. Se produce una pérdida moderada de neuronas en el núcleo dentado del cerebelo y en el núcleo rojo. En la corteza cerebelosa, se aprecia una pérdida de células de Purkinje y de células granulosas. También se produce una pérdida neuronal en el núcleo dentado y en los núcleos motores de los

pares craneales. En la MJD no se afecta la porción inferior de las olivas, hecho que la distingue de otras ataxias hereditarias dominantes.

CONSIDERACIONES GENÉTICAS. El gen de la MJD se localiza en 14q24.3-q32. En el gen de la MJD aparecen expansiones de repeticiones de CAG inestables, y él codifica una proteína que contiene poliglutamina, llamada ataxina 3 o ataxina de MJD. La edad más temprana de comienzo se acompaña de un número mayor de repeticiones. Los alelos de sujetos normales han tenido entre 12 y 37 repeticiones de CAG y los alelos de MJD, 60 a 84 repeticiones de CAG. Se han descrito en núcleos de neuronas en fase de degeneración, agregados que contienen poliglutamina de ataxina 3 (MJD-ataxina). La MJD ataxina codifica para una proteasa ubicuitina que está inactiva por la expansión de poliglutaminas. La función del proteosoma es anormal, lo que altera la eliminación de proteínas y causa pérdida neuronal en el cerebelo.

SCA6. El estudio genómico para detectar repeticiones CAG en otras familias con ataxia autosómica dominante y déficit de las sensibilidades vibratoria y propioceptiva ha conseguido encontrar otro locus. Resulta interesante que mutaciones diferentes en el mismo gen de la subunidad α_{1A} del canal del calcio dependiente del voltaje (conocido también como gen CACNLIAA; igualmente denominado *CACNA1A*), localizado en 19p13, produzcan trastornos clínicos distintos. Las expansiones de repeticiones CAG (21 a 27 en los pacientes; cuatro a 16 tripletos en las personas normales) originan una ataxia progresiva de comienzo tardío con degeneración cerebelosa. Las mutaciones de sentido equivocado en este mismo gen son la causa de la jaqueca hemipléjica familiar. Las mutaciones sin sentido, que determinan la terminación de la síntesis de proteínas del producto del gen, dan lugar a la ataxia cerebelosa paroxística hereditaria o ataxia episódica. Algunos pacientes con jaqueca hemipléjica familiar presentan ataxia progresiva y tienen atrofia cerebelosa.

SCA7. El cuadro en cuestión se diferencia de todas las demás SCA por la presencia de degeneración pigmentaria de la retina. Las anormalidades en la visión asumen en primer lugar la forma de ceguera a los colores azul-amarillo hasta llegar a la pérdida visual total con degeneración macular. En casi todos los demás aspectos, SCA7 se asemeja a otras SCA, en que la ataxia se acompaña de diversos signos no cerebelosos, que incluyen oftalmoparesias o respuestas plantares extensoras. El defecto genético incluye una repetición de CAG expandida, de tamaño muy variable, en el gen SCA7 situado en 3p14-p21.1. Como dato compatible con la situación anterior, la intensidad de los signos clínicos varía desde un cuadro esencialmente asintomático, pasando por un cuadro leve de comienzo tardío, hasta la enfermedad grave y agresiva en niños, con evolución rápida. Se ha registrado anticipación notable en particular con la transmisión materna. La proteína patológica ataxina 7 forma agregados en el núcleo de neuronas afectadas, situación que también se ha descrito en el caso de SCA1 y SCA3/enfermedad de Machado-Joseph.

SCA8. Esta forma de ataxia es causada por expansión de repeticiones CTG en una región no traducida de un gen en el cromosoma 13q21. Se advierte en la transmisión un error por sesgo de la madre, lo cual tal vez refleja contracciones de la repetición durante la espermatogénesis. La mutación no es totalmente penetrante. Los síntomas incluyen disartria y ataxia locomotora, ambas de evolución lenta, y comienzan alrededor de los 40 años, con límites entre los 20 y los 65 años. Otros signos son nistagmo, espasticidad de miembros pélvicos y disminución en la sensibilidad vibratoria. Las personas afectadas gravemente no caminan, si llegan al cuarto, quinto y sexto decenios de la vida. En la MRI se advierte atrofia cerebelosa. El mecanismo patológico puede incluir un efecto "tóxico" dominante que aparece a nivel del RNA, como se observa en la distrofia miotónica.

Atrofia dentatorrubropalidoluisiana (DRPLA). Es un cuadro inicial variable que puede incluir ataxia progresiva, coreoatetosis, distonía, convulsiones, mioclono y demencia. Nace de repeticiones del triplete CAG inestables en un marco de lectura abierto del gen llamado *atrofina* situado en el cromosoma 12p12-ter. En individuos con comienzo más temprano se identifican expansiones más grandes. El número de repeticiones es de 49 en personas con atrofia dentatorrubropalidoluisiana (DRPLA) y ≤26 en sujetos normales. Surge anticipación en generaciones sucesivas; la enfermedad comienza más temprano, y se vincula con un número de repeticiones de CAG cada vez mayor en niños que heredan la enfermedad de su padre. Una familia perfectamente estudiada en Carolina del Norte tuvo una variante fenotípica conocida como *síndrome de Haw River* que, hasta donde se sabe, proviene de una mutación de DRPLA.

Ataxia episódica. Los tipos 1 y 2 de ataxia episódica son dos trastornos hereditarios dominantes poco frecuentes que han sido cartografiados en los cromosomas 12p (un gen del canal del potasio) para el tipo 1 y 19p para el tipo 2. Los pacientes con EA-1 sufren crisis breves de ataxia con miocimias y nistagmo de tan sólo varios minutos de duración. Un sobresalto, un cambio repentino de postura o el ejercicio pueden desencadenar un ataque. Puede haber respuesta al tratamiento con acetazolamida o anticonvulsivos. Los pacientes con EA-2 sufren crisis de ataxia con nistagmo que pueden durar horas o días. El estrés, el ejercicio o el cansancio excesivo pueden actuar como desencadenantes. La acetazolamida puede ser un tratamiento eficaz e invertir la relativa alcalosis intracelular que se detecta mediante espectroscopia por resonancia magnética. Se han encontrado codones de parada, mutaciones sin sentido, que producen la EA-2 en el gen *CACNA1A*, que codifica la subunidad α_{1A} del canal de calcio dependiente del voltaje (véase antes "SCA6", en este capítulo).

ATAXIAS AUTOSÓMICAS RECESIVAS

Ataxia de Friedreich. Ésta es la forma más frecuente de ataxia hereditaria y representa la mitad de todas las ataxias hereditarias. Puede presentarse en su forma clásica o acompañada de un síndrome de carencia de vitamina E determinado genéticamente; las dos formas son clínicamente indistinguibles.

SÍNTOMAS Y SIGNOS. La ataxia de Friedreich se manifiesta antes de los 25 años de edad con una marcha tambaleante, caídas frecuentes y titubeos que empeoran de manera progresiva. Las extremidades inferiores se afectan con mayor frecuencia que las superiores. La disartria puede ser algunas veces el síntoma de comienzo y rara vez los primeros signos son la escoliosis progresiva, la deformidad de los pies, el nistagmo o la cardiopatía.

La exploración neurológica pone de manifiesto la presencia de nistagmo, pérdida de las sacudidas oculares rápidas, titubeo del tronco, disartria, dismetría y ataxia de las extremidades y de los movimientos del tronco. Suelen encontrarse respuestas plantares extensoras (con un tono normal en el tronco y en las extremidades), arreflexia y pérdida de fuerza (más distal que proximal). También hay una pérdida de las sensibilidades vibratoria y propioceptiva. La mediana de la edad en el momento de la muerte es de 35 años. Las mujeres tienen un pronóstico ligeramente mejor que los varones.

El 90% de pacientes con ataxia de Friedreich sufren cardiopatía. Se han descrito cardiomegalia, hipertrofia simétrica, soplos y defectos de la conducción. Un pequeño porcentaje de pacientes presenta retraso mental moderado o síndromes psiquiátricos. Se ha encontrado una incidencia anormalmente alta de diabetes mellitus (20%) que se relaciona con resistencia a la insulina y disfunción de las células beta pancreáticas. Son frecuentes las deformidades musculoesqueléticas, que comprenden el pie cavo, el pie equinovaro y la escoliosis. En las personas afectadas la resonancia magnética de la columna vertebral muestra una considerable atrofia medular **(fig. 368-2)**.

Las principales lesiones anatomopatológicas se localizan en la médula espinal, las células de los ganglios de las raíces dorsales y los nervios periféricos. Puede haber una ligera atrofia del cerebelo y de las circunvoluciones cerebrales. Los signos de esclerosis y de degeneración predominan en las vías espinocerebelosas, en las vías corticoespinales laterales y en los cordones posteriores. Se ha descrito la degeneración de los núcleos de los nervios glosofaríngeo, vago e hipogloso, así como de los núcleos cerebelosos profundos. La corteza cerebral es histológicamente normal, excepto por la pérdida de células de Betz en la circunvolución precentral. Los nervios periféricos se ven muy afectados, con pérdida de las grandes fibras mielínicas. La anatomía patológica del corazón muestra la presencia de hipertrofia miocítica y fibrosis, displasia fibromuscular vascular focal, con depósitos en la capa media o debajo de la íntima de material del ácido peryódico de Schiff (*periodic acid-Schiff*, PAS) positivo, miocitopatía con núcleos pleomórficos, y degeneración focal de los nervios mielínicos y amielínicos y de los ganglios cardiacos.

CONSIDERACIONES GENÉTICAS. La forma clásica de la ataxia de Friedreich se ha cartografiado en 9q13-q21.1, y el gen mutante, *frataxina*, contiene expansiones de la repetición del triplete GAA en su primer intrón. Más de 95% de los pacientes tienen un carácter homocigoto para la expansión de repeticiones GAA. Las personas normales tienen siete a 22 repeticiones GAA, en tanto que los enfermos tienen 200 a 900. Se ha descrito un síndrome clínico más variado en heterocigotos compuestos que tienen una copia de la expansión GAA y la otra con una mutación puntual en el gen de *frataxina*. Cuando dicha mutación está en la región del gen que codifica la mitad de la terminación amino de la frataxina, el fenotipo es menos intenso y suele comprender marcha espástica, conservación de reflejos o hiperreflexia, ningún signo de disartria y ataxia leve o ausente.

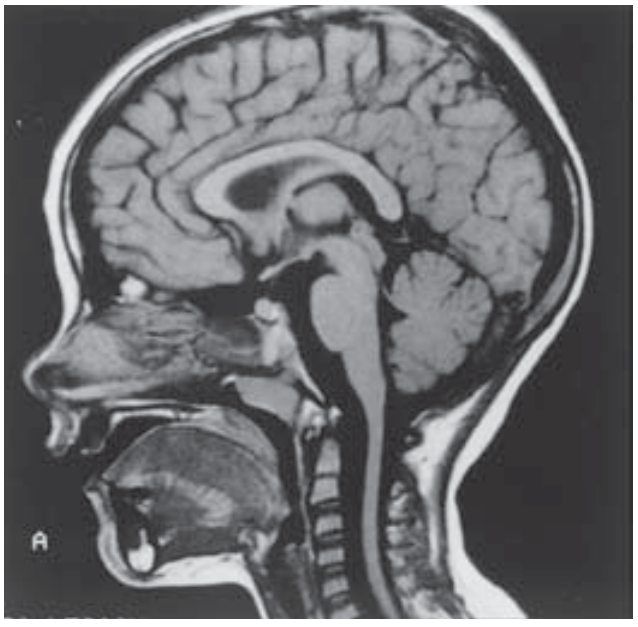

FIGURA 368-2. Plano sagital de resonancia magnética cerebral y medular de un paciente con ataxia de Friedreich, que muestra atrofia de la médula espinal.

Los pacientes con ataxia de Friedreich tienen niveles indetectables o extremadamente bajos del mRNA de la *frataxina*, en comparación con los portadores e individuos normales, de lo que se deduce que la enfermedad está originada por una pérdida de función de la proteína frataxina. Ésta es una proteína mitocondrial que interviene en la homeostasia del hierro. El cúmulo mitocondrial de hierro, debido a la pérdida del transportador de hierro codificado por el gen de la *frataxina* mutante, provoca la oxidación del hierro intramitocondrial. El exceso de hierro oxidado determina a su vez la oxidación de los componentes celulares y un daño celular irreversible.

Se han definido dos formas de ataxia hereditaria que se acompañan de anormalidades en las interacciones de la vitamina E (tocoferol alfa) con la lipoproteína de muy baja densidad (*very low density lipoprotein*, VLDL). Comprenden la abetalipoproteinemia (síndrome de Bassen-Kornzweig) y la ataxia con deficiencia de vitamina E (*ataxia with vitamin E deficiency*, AVED). La abetalipoproteinemia es causada por mutaciones en el gen que codifica la subunidad de mayor tamaño de la proteína de transferencia de triglicéridos en microsomas (*microsomal triglyceride transfer protein*, MTP). Los defectos en dicha proteína hacen que la formación y secreción de VLDL por el hígado sea deficiente; el defecto origina deficiencia en cuanto al aporte de la vitamina E a los tejidos que abarcan el sistema nervioso central y periférico dado que la VLDL constituye la molécula de transporte de la vitamina E, y otros sustitutivos liposolubles. La AVED proviene de mutaciones en el gen de la proteína de transferencia de tocoferol alfa (*alpha-tocopherol transfer protein*, α-TTP). Los pacientes tienen una menor capacidad de ligar vitamina E al VLDL secretado por el hígado, de lo cual surge deficiencia de vitamina E en los tejidos periféricos. Por ello, la ausencia de VLDL (abetalipoproteinemia) o la menor unión de vitamina E a VLDL (AVED) produce un síndrome atáxico. Una vez más, se ha comprobado que la clasificación por genotipo es esencial para diferenciar las formas de síndrome de enfermedad de Friedreich que pueden ser clínicamente idénticas.

Ataxia-telangiectasia • ***SÍNTOMAS Y SIGNOS.*** Estos pacientes presentan en el primer decenio de la vida lesiones telangiectásicas progresivas junto con déficit de la función cerebelosa y nistagmo. Las manifestaciones neurológicas son las mismas que las de la enfermedad de Friedreich y esta enfermedad debe incluirse en el diagnóstico diferencial. Puede cursar con ataxia del tronco y de las extremidades, disartria, respuestas plantares extensoras, sacudidas mioclónicas, arreflexia y déficit sensitivo distal. En los pacientes con ataxia-telangiectasia (AT), hay una incidencia alta de infecciones pulmonares recurrentes y de neoplasias de los sistemas linfático y reticuloendotelial. Se ha descrito la presencia de hipoplasia tímica con inmunodeficiencia celular y humoral (IgA e IgG2), envejecimiento prematuro y trastornos endocrinos como la diabetes mellitus tipo 1 ya descrita. Hay una mayor incidencia de linfomas, enfermedad de Hodgkin, leucemias agudas del tipo de células T y cáncer mamario.

Las alteraciones neurohistopatológicas más llamativas son la pérdida en la corteza cerebelosa de células de Purkinje, granulosas y en cesto, así como de neuronas en los núcleos cerebelosos profundos. La porción inferior de las olivas del bulbo raquídeo puede presentar también pérdida de neuronas. Existe asimismo una pérdida de neuronas del asta anterior de la médula espinal y de células de los ganglios de las raíces dorsales, junto con desmielinización de los cordones posteriores de la médula. El defecto del sistema linfático más frecuente es la falta de desarrollo o la ausencia del timo.

CONSIDERACIONES GENÉTICAS. El gen de AT (gen *ATM*) codifica una proteína similar a algunas fosfatidilinositol-3′-cinasas de levaduras y mamíferos, que intervienen en la transducción de señales mitógenas, recombinación meiótica y control del ciclo celular. Se ha demostrado una reparación defectuosa del DNA en fibroblastos de AT expuestos a la luz ultravioleta. El descubrimiento del *ATM* hará posible la identificación de los heterocigotos que corren riesgo de presentar cáncer (p. ej., cáncer de mama) y permitirá realizar un diagnóstico precoz.

Ataxias mitocondriales. En algunos síndromes espinocerebelosos se han identificado mutaciones del DNA mitocondrial (mtDNA). Se conocen 30 mutaciones puntuales patógenas del mtDNA y 60 tipos diferentes de pérdidas del mtDNA, y algunas de estas mutaciones producen o se asocian con ataxia (cap. 382).

℞ ATAXIAS

El objetivo más importante en el tratamiento de sujetos con ataxia es identificar identidades patológicas tratables. Es importante identificar con rapidez y tratar de modo apropiado a todas las masas patológicas. Los trastornos paraneoplásicos se identifican a menudo por sus perfiles clínicos de la enfermedad que producen, la medición de autoanticuerpos específicos y la detección del cáncer primario; los trastornos suelen ser resistentes al tratamiento, pero algunos pacientes mejoran después de la extirpación del tumor o de inmunoterapia (cap. 97). La ataxia con anticuerpos contra gliadina y la enteropatía sensible al gluten pueden mejorar con una dieta sin dicho carbohidrato. Los síndromes de malabsorción que culminan en deficiencia de vitamina E pueden ocasionar ataxia. Hay que pensar en la forma por hipovitaminosis E de la ataxia de Friedreich y medir los niveles de la vitamina en cuestión en el suero. La administración de dicha vitamina está indicada en estos pacientes ocasionales. También hay que medir los niveles séricos de vitaminas B_1 y B_{12} y administrarlas si se advierte deficiencia en sus niveles. El hipotiroidismo se trata con facilidad. Es importante estudiar el líquido cefalorraquídeo en busca de una infección sifilítica en individuos con ataxia progresiva y otras manifestaciones de la tabes dorsal. De manera semejante, también hay que medir los títulos de anticuerpos contra enfermedad de Lyme y *Legionella* y emprender antibioticoterapia apropiada en sujetos que tienen los anticuerpos mencionados. Las aminoacidopatías, las leucodistrofias, las anormalidades en el ciclo de la urea y las encefalomiopatías mitocondriales pueden originar ataxia, y contra dichos trastornos se cuenta con algunos tratamientos a base de dietas o de tipo metabólico. Es un hecho conocido el efecto nocivo que tienen la difenilhidantoína y el alcohol en el cerebelo y es mejor impedir la exposición a ellos en individuos con ataxia de cualquier causa.

No se cuenta con terapia probada contra ninguna de las ataxias autosómicas dominantes (SCA1 a 28). Han surgido datos preliminares de que la idebenona, un antioxidante de radicales libres mejora la hipertrofia del miocardio en individuos con la clásica ataxia de Friedreich; sin embargo, ningún dato actual indica que mejore la función neurológica. Los quelantes de hierro y los antioxidantes pueden ser dañinos para los pacientes con ataxia de Friedreich, porque pueden agravar el daño al miocardio. La acetazolamida aminora la duración de los síntomas de la ataxia episódica. En la actualidad, la identificación del genotipo de la persona en peligro, junto con la consulta familiar y genética apropiada, pueden aminorar la incidencia de estos síndromes cerebelosos, en generaciones futuras (cap. 64).

LECTURAS ADICIONALES

Berke SJ et al: Defining the role of ubiquitin-interacting motifs in the polyglutamine disease protein. J Biol Chem 280:32026, 2005

Fogel BL, Perlman S: Clinical features and molecular genetics of autosomal recessive cerebellar ataxias. Lancet Neurol 6:245, 2007

Hadjivassiliou M et al: Gluten ataxia in perspective: Epidemiology, genetic susceptibility and clinical characteristics. Brain 136:685, 2003

Rosenberg RN, Paulson HL: The inherited ataxias, in *The Molecular and Genetic Basis of Neurologic and Psychiatric Disease*, 3d ed, RN Rosenberg et al (eds). Philadelphia, Elsevier Science, and Boston, Butterworth-Heinemann, 2003

http://www.neuro.wustl.edu/neuromuscular/ataxia, 2006

369 Esclerosis lateral amiotrófica y otras enfermedades de la neurona motora

Robert H. Brown, Jr.

ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA

La esclerosis lateral amiotrófica (*amyotrophic lateral sclerosis*, ALS) es la forma más frecuente de enfermedad progresiva de la neurona motora. Puede considerarse el prototipo de enfermedad neuronal y es, probablemente, el más devastador de todos los trastornos neurodegenerativos.

Anatomía patológica. En la anatomía patológica de los trastornos degenerativos de las neuronas motoras, el rasgo distintivo es la muerte de neuronas motoras inferiores (células del asta anterior de la médula espinal y sus homólogas del tallo encefálico que inervan la musculatura bulbar) y las neuronas motoras superiores o corticoespinales (cuyo cuerpo se encuentra en la quinta capa de la corteza motora y cuyas prolongaciones descienden a través de la vía piramidal para establecer sinapsis con las neuronas motoras inferiores, sea de manera directa o indirecta a través de interneuronas) (cap. 23). Aunque inicialmente la ALS puede suponer la pérdida de función selectiva sólo de las neuronas motoras superiores o sólo de las inferiores, con el transcurso del tiempo produce la pérdida progresiva de ambas clases de neuronas motoras. De hecho, si no hay una clara afección de ambos tipos de neuronas motoras, el diagnóstico de ALS puede ser cuestionable.

Otras enfermedades de la neurona motora afectan a subgrupos específicos de neuronas motoras (**cuadros 369-1** y **369-2**). Así, en la parálisis bulbar y en la atrofia muscular espinal (o atrofia muscular progresiva [*spinal muscular atrophy*, SMA]), se afectan sobre todo las neuronas motoras inferiores del tallo encefálico y de la médula espinal, respectivamente, en tanto que en la parálisis seudobulbar, en la esclerosis lateral primaria (*primary lateral sclerosis*, PLS) y en la paraplejía espástica familiar (*familial spastic paraplegia*, FSP) se afectan sólo las neuronas motoras superiores que inervan el tallo encefálico y la médula espinal.

En todas estas enfermedades, las neuronas motoras afectadas sufren una retracción, por lo general acumulando una excesiva cantidad de un lípido pigmentado, la lipofucsina, que normalmente aparece en ellas con el envejecimiento. En la ALS, tiene lugar una afección precoz del citoesqueleto de las neuronas motoras. Es frecuente la presencia de engrosamientos focales en la porción proximal de los axones motores; a nivel ultraestructural, estos "esferoides" están formados por cúmulos de neurofilamentos y otras proteínas. También se observa en la proliferación de la astroglia y la microglia, acompañamiento inevitable de todos los cuadros degenerativos en el sistema nervioso central (SNC).

La muerte de las neuronas motoras periféricas del tallo encefálico y de la médula espinal provoca la desnervación y la consiguiente atrofia de las fibras musculares correspondientes. Los estudios histoquímicos y electrofisiológicos indican que, en las primeras fases de la enfermedad, el músculo desnervado puede reinervarse gracias a la arborización de las terminaciones distales más próximas de los nervios motores, aunque la reinervación es siempre menos marcada en este trastorno que en la mayor parte de las enfermedades que afectan a las neuronas motoras (p. ej., la poliomielitis y la neuropatía periférica). A medida que progresa la desnervación se hace evidente la atrofia muscular, tanto en la biopsia muscular como en la exploración clínica. Este es el motivo por el que el término *amiotrofia* aparece en el nombre de la enfermedad. La pérdida de las neuronas motoras corticales provoca un adelgazamiento de los fascículos corticoespinales que descienden a través de la cápsula interna (**fig. 369-1**) y del tallo encefálico hasta los cordones laterales de la sustancia blanca de la médula espinal. La pérdida de fibras de los cordones laterales y la gliosis fibrilar secundaria proporcionan a la médula una mayor consistencia (*esclerosis lateral*). Una característica notable de la enfermedad es que el proceso de muerte neuronal afecta de manera muy selectiva a determinado tipo de células. Con el microscopio óptico, todos los sistemas sensitivos, los mecanismos de control y coordinación del movimiento y los componentes del cerebro implicados en los procesos cognitivos aparecen intactos. Sin embargo, las técnicas de inmunohistoquímica indican que en los sistemas no motores también se encuentran neuronas portadoras de ubicuitina, un marcador de degeneración. Además, los estudios del metabolismo de la glucosa realizados en fases tempranas de la enfermedad indican también la presencia de disfunción neuronal fuera del sistema motor. Dentro del sistema motor también se produce una afección selectiva: las neuronas motoras necesarias para la movilidad ocular no se afectan, como tampoco lo hacen las neuronas parasimpáticas de la médula espinal sacra (núcleo de Onufrowicz o de Onuf) que inervan los esfínteres del recto y la vejiga.

CUADRO 369-1 ORIGEN Y PRUEBAS DIAGNÓSTICAS DE LOS TRASTORNOS DE LA NEURONA MOTORA

Categorías diagnósticas	Pruebas diagnósticas
Lesiones estructurales	MRI craneal (incluyendo al agujero occipital), columna cervical[a]
Tumores parasagitales o del agujero occipital	
Espondilosis cervical	
Malformación de Chiari o siringomielia	
Malformación arteriovenosa de la médula espinal	
Infecciones	Análisis y cultivo del LCR[a]
Bacterianas: tétanos, Lyme	Título de anticuerpos para la enfermedad de Lyme[a]
Víricos: poliomielitis, herpes zoster	Título de anticuerpos antivíricos
Mielopatía por retrovirus	Título frente al HTLV-1
Intoxicaciones, agentes físicos	
Toxinas: plomo, aluminio, otros metales	Metales pesados en orina de 24 h[a]
Fármacos: estricnina, fenilhidantoína	Suero para cuantificación de plomo[a]
Choque eléctrico: radiación por rayos X	
Mecanismos inmunitarios	Biometría hemática completa[a]
Discrasias de células plasmáticas	Velocidad de sedimentación[a]
Polirradiculoneuropatía autoinmunitaria	Inmunoelectroforesis de proteínas[a]
Neuropatía motora con bloqueo de conducción	Anticuerpos anti-GM1[a]
Paraneoplásicas	Anticuerpo anti-Hu
Paracarcinomatosa/linfoma	MRI, biopsia de médula ósea
Metabólicas	
Hipoglucemia	Glucemia en ayunas, bioquímica sistemática que incluya calcio[a]
Hiperparatiroidismo	Hormona paratiroidea, calcio y fosfato
Hipertiroidismo	Prueba de función tiroidea[a]
Déficit de folato, de vitaminas B_{12} y E	Niveles de vitamina B_{12}, vitamina E y folato[a]
Malabsorción	Grasa en heces de 24 h, carotenos, tiempo de protrombina
Disfunción mitocondrial	En ayunas: lactato, piruvato, amoniaco Considerar análisis del DNA mitocondrial
Trastornos bioquímicos hereditarios	
Mutación de la dismutasa de superóxido 1	Análisis del DNA leucocítico
Defecto del receptor de andrógenos (enfermedad de Kennedy)	Inserción anormal de CAG en el gen del receptor de andrógenos
Déficit de hexosaminidasa	Detección de enzimas lisosómicas
Infantil (déficit de glucosidasa alfa) (enfermedad de Pompe)	Concentración de glucosidasa alfa
Hiperlipidemia	Electroforesis de los lípidos
Hiperglicinuria	Aminoácidos en suero y orina
Metilcrotonilglicinuria	Aminoácidos en LCR

[a] Pruebas que deben realizarse en todos los casos.
Nota: LCR, líquido cefalorraquídeo; HTLV, virus linfotrópico de la leucemia de células T humano; MRI, imágenes por resonancia magnética.

Manifestaciones clínicas. Las manifestaciones clínicas de la ALS pueden variar, según sean las neuronas corticoespinales o las neuronas motoras inferiores del tallo encefálico y de la médula espinal las que más se afecten. De manera característica, cuando se produce una disfunción de las neuronas motoras inferiores con desnervación temprana, el primer signo de la enfermedad es una pérdida de fuerza asimétrica de desarrollo gradual, que suele comenzar en la zona distal de una de las extremidades. A menudo, una anamnesis clínica detallada revela la reciente aparición de calambres al hacer movimientos voluntarios, sobre todo durante las primeras horas de la mañana (p. ej., al estirarse en la cama). La pérdida de fuerza secundaria a la desnervación se acompaña de una atrofia progresiva de los músculos y, sobre todo en las fases iniciales de la enfermedad, a contracciones espontáneas de las unidades motoras o fasciculaciones. En las manos, es muy frecuente que la pérdida de fuerza sea mayor para la extensión que para la flexión. Cuando la desnervación inicial afecta más a la musculatura bulbar que a la de las extremidades, los primeros síntomas consisten en dificultad para deglutir, masticar y hacer movimientos con la cara y la lengua. La afección precoz de la musculatura respiratoria puede provocar la muerte antes que la enfermedad haya podido

CUADRO 369-2 ENFERMEDADES ESPORÁDICAS DE LA NEURONA MOTORA

Crónicas
De las neuronas motoras superior e inferior
Esclerosis lateral amiotrófica
Predominantemente de las neuronas motoras superiores
Esclerosis lateral primaria
Predominantemente de las neuronas motoras inferiores
Neuropatía motora multifocal con bloqueos de la conducción
Neuropatía motora con paraproteinemia o cáncer
Neuropatías periféricas predominantemente motoras
Otras
Relacionadas con otros trastornos degenerativos
Trastornos secundarios de la neurona motora (véase cuadro 369-1)
Agudas
Poliomielitis
Herpes zoster
Virus coxsackie

progresar en otras zonas del cuerpo. Cuando predomina la afección corticoespinal, hay hiperreflexia y, a menudo, aparece una resistencia espástica a la movilidad pasiva de las extremidades afectadas. Los pacientes con hiperreflexia se quejan de rigidez muscular que no suele ser proporcional a la pérdida de fuerza. La degeneración de las proyecciones corticobulbares que inervan el tallo encefálico ocasiona disartria y una exageración de la expresión motora de la emoción. Esta última provoca la aparición involuntaria de llanto o risas exagerados (afección seudobulbar).

Cualquier grupo muscular puede ser el primero en mostrar los signos de la enfermedad pero, con el tiempo, cada vez se afectan más y más músculos hasta que el trastorno adopta una distribución simétrica en todas las regiones. En la ALS, es característico que, independientemente de que al principio se hayan afectado primero las neuronas motoras superiores o las inferiores, acaban afectándose ambos tipos. Las funciones sensitiva, intestinal, vesical y cognitiva se conservan incluso en las fases más avanzadas del proceso. De igual modo, incluidos casos de afección grave del tallo encefálico, la movilidad ocular está preservada hasta las últimas fases de la enfermedad. La demencia no suele constituir parte de la forma esporádica de la ALS. En algunas familias, la ALS se hereda al mismo tiempo que la demencia frontotemporal, que se caracteriza por la aparición precoz de anomalías de la conducta con manifestaciones del comportamiento indicativas de una disfunción del lóbulo frontal.

Un comité de la *World Federation of Neurology* ha fijado unas guías diagnósticas para la ALS. Resulta imprescindible para el diagnóstico la presencia simultánea de afección de las neuronas motoras superiores e inferiores, con la pérdida de fuerza progresiva resultante, siendo necesario descartar otros diagnósticos alternativos. La enfermedad se clasifica como ALS "definitiva" cuando hay afección de las neuronas motoras en tres de las siguientes cuatro estructuras: bulbo raquídeo, médula cervical, dorsal y lumbosacra. Cuando están afectadas dos estructuras, el diagnóstico es de "probable", y cuando sólo lo está una el diagnóstico es "posible". Una excepción viene dada por aquellos pacientes que tienen signos motores progresivos de neurona motora superior e inferior en una sola localización y una mutación en el gen que codifica la dismutasa de superóxido ([*superoxide dismutase*, SOD1]; véase más adelante en este capítulo).

FIGURA 369-1. Esclerosis lateral amiotrófica. La resonancia magnética axial con tiempo de relajación T2 a través de los ventrículos laterales del cerebro revela una hiperdensidad de señal anómala en los fascículos corticoespinales (*flechas*). Esto representa un aumento del contenido de agua en las vías mielinizadas que están sufriendo una degeneración walleriana secundaria a la pérdida de neuronas corticales motoras. Dicha información suele estar presente en la ALS, pero también puede observarse en la encefalopatía relacionada con el SIDA, el infarto y otros procesos que producen pérdida neuronal corticoespinal de forma simétrica.

Aspectos epidemiológicos. La enfermedad es inexorablemente progresiva y conduce a la muerte por parálisis respiratoria, siendo la supervivencia media de tres a cinco años. Se han publicado algunos casos raros de estabilización o incluso de regresión de una ALS. En la mayor parte de las sociedades hay una incidencia de uno a tres casos nuevos por 100 000 habitantes y una prevalencia de tres a cinco por 100 000 habitantes. Se han descrito focos endémicos de mayor prevalencia en el Pacífico occidental (p. ej., en determinadas regiones de Guam y Papúa Nueva Guinea). En Estados Unidos y Europa, los varones se afectan con una frecuencia algo mayor que las mujeres. Los estudios epidemiológicos han señalado algunos factores de riesgo para esta enfermedad que incluyen la exposición a plaguicidas e insecticidas, tabaquismo y, en un reporte, servicio en el ejército. Aunque la ALS es un trastorno casi siempre esporádico, entre 5 y 10% de los casos se heredan como rasgo autosómico dominante.

ALS familiar. Existen varias formas hereditarias de enfermedad selectiva de la neurona motora (cuadro 369-3). Dos de ellas afectan tanto a las neuronas motoras corticoespinales como a las neuronas motoras inferiores. La más frecuente es la ALS familiar (*familial ALS*, FALS), que se hereda de forma autosómica dominante y es clínicamente indistinguible de la ALS esporádica. Los estudios genéticos han identificado la presencia de mutaciones en el gen que codifica la enzima citosólica dismutasa de superóxido (SOD1) fijadora de cobre y cinc, y que serían la causa de una forma de FALS. Sin embargo, tal mecanismo comprende sólo 20% de los casos hereditarios de esclerosis amiotrófica lateral.

CUADRO 369-3 ENFERMEDADES GENÉTICAS DE LA NEURONA MOTORA

Enfermedad	Locus	Gen
I. Neuronas motoras superior e inferior (ALS familiar)		
A. Autosómica dominante	2p	Dinactina
	9q	Senataxina
	20q	Proteína B relacionada con vesícula
	21q	Dismutasa de superóxido
	22q	Cadena pesada de neurofilamento
B. Autosómica recesiva	2q	Aslina
C. Mitocondrial	mtDNA	Oxidasa c de citocromo
	mtDNA	tRNA-Isoleucina
II. Neuronas motoras inferiores		
A. Atrofias musculares espinales	5q	Proteína de supervivencia de la neurona motora
B. Atrofia muscular espinobulbar ligada a X	Xq	Receptor androgénico
C. Gangliosidosis GM2		
1. Enfermedad de Sandhoff	5q	Hexosaminidasa B
2. Variante AB	5q	Proteína activadora de GM2
3. Enfermedad de Tay-Sachs del adulto	15q	Hexosaminidasa A
III. Neurona motora superior (algunas FSP)		
A. Autosómica dominante	2p	Espastina
	11q	BSCL2
	12q	Cadena pesada de cinesina KIF5A
	14q	Atlastina
	15q	NIPA1
B. Autosómica recesiva	13q	Espartina
	15q	Maspardina
	16q	Paraplegina
C. Ligada a X	Xq	Proteína de proteolípido
	Xq	L1-CAM
D. Adrenoleucodistrofia	Xq	Proteína de adrenoleucodistrofia
IV. ALS y síndromes		
Amiotrofia con trastorno del comportamiento y parkinsonismo	17q	Proteína tau

Nota. ALS, esclerosis lateral amiotrófica; BSCL2, lipodistrofia congénita de Bernadelli-Seip 2B (*Bernadelli-Seip congenital lipodystrophy, 2B*); FSP, paraplejía espástica familiar.

También se ha dicho que en trastornos similares a ALS intervienen mutaciones raras en otros genes. Por tanto, un trastorno motor familiar que se hereda en forma dominante y que en algunos individuos se parece mucho al fenotipo de ALS, se produce por mutaciones en un gen que codifica una proteína de unión con vesículas. Hay una enfermedad predominantemente en la neurona motora inferior con ronquera temprana secundaria a la disfunción laríngea que se atribuye a mutaciones en el gen que codifica la proteína motora celular dinactina. Las mutaciones en senataxina, una helicasa, causan una variante de ALS de inicio en el adulto y evolución lenta. El síndrome de Kennedy es un trastorno ligado a X, de inicio en el adulto que puede simular ALS, como se explica más adelante.

Los análisis genéticos comienzan a esclarecer la patogenia de algunas enfermedades de neuronas motoras que inician en la infancia. Por ejemplo, una enfermedad de neurona motora predominantemente superior, degenerativa y lentamente discapacitante, que comienza en el primer decenio de la vida, es causada por mutaciones en un gen que expresa una nueva molécula de señales con propiedades del factor de intercambio de guanina, llamada *alsina*.

Diagnóstico diferencial. Puesto que en la actualidad la ALS carece de tratamiento, es imprescindible descartar todos los casos de disfunción de la neurona motora potencialmente tratables (cuadro 369-1). Esto es importante sobre todo en aquellos casos que son atípicos por presentar: 1) limitación de la enfermedad a la neurona motora superior o a la inferior, 2) afección de neuronas distintas de las neuronas motoras y 3) signos de bloqueo de la conducción nerviosa motora en el estudio electrofisiológico. La compresión de la médula espinal cervical o de la unión cervicobulbar por tumores de la región cervical o del agujero occipital, o por espondilosis cervical con osteofitos que protruyen hacia el conducto vertebral, pueden producir pérdida de fuerza, atrofia y fasciculaciones de las extremidades superiores y espasticidad en las inferiores, originando un cuadro muy parecido a la ALS. La ausencia de afección de los pares craneales facilita el diagnóstico diferencial, aunque algunas lesiones del agujero occipital pueden comprimir el XII par craneal (nervio hipogloso), con la consiguiente parálisis de la lengua. A favor del diagnóstico de ALS se encuentran: la ausencia de dolor y de alteraciones sensitivas, la función normal de los esfínteres anal y vesical, los resultados normales de los estudios radiográficos de la columna y la ausencia de alteraciones en el líquido cefalorraquídeo (LCR). En caso de duda, debe realizarse una resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI) para ver la médula espinal cervical.

Otra entidad importante por incluir en el diagnóstico diferencial de ALS es la *neuropatía motora multifocal con bloqueo de conducción* (*multifocal motor neuropathy with conduction block*, MMCB), que se expone más adelante. La neuropatía difusa de axones de neuronas motoras inferiores que remedan ALS a veces surge y evoluciona junto con trastornos hematopoyéticos como linfoma. En este marco clínico, la presencia de un componente M en el suero debe obligar a pensar en la necesidad de obtener médula ósea para biopsia. La enfermedad de Lyme (cap. 166) también puede causar neuropatía axónica de la neurona motora inferior, aunque casi siempre con dolor intenso en la parte proximal de la extremidad y pleocitosis en el líquido cefalorraquídeo.

Otros trastornos tratables que en ocasiones pueden parecerse a una ALS son la intoxicación crónica por plomo y la tirotoxicosis. Ambos pueden deducirse de los antecedentes sociales o laborales del paciente o por la presencia de signos clínicos no habituales. Cuando los antecedentes familiares son positivos, también deben descartarse trastornos enzimáticos como los déficit de SOD1, hexosaminidasa A o glucosidasa alfa (cap. 355). Todos ellos son fácilmente identificables mediante las oportunas pruebas de laboratorio. Las fasciculaciones benignas son a veces motivo de preocupación, porque en la inspección recuerdan las contracciones fasciculares que acompañan a la degeneración de las neuronas motoras. La ausencia de pérdida de fuerza, atrofia o desnervación en la exploración clínica y electrofisiológica permite descartar por lo general la ALS y otros trastornos neurológicos graves. Los pacientes que se han recuperado de una poliomielitis pueden presentar un deterioro tardío de las neuronas motoras que se manifiesta por pérdida de fuerza progresiva, atrofia y fasciculaciones. Su causa se desconoce, pero se cree que refleja una lesión previa, que no llega a ser subletal, de las neuronas motoras por el poliovirus (cap. 184).

Raras veces se observan en la ALS otras manifestaciones concurrentes que hagan suponer que la degeneración neuronal es más amplia. Así, algunos pacientes con una ALS, que por lo demás es típica, presentan trastornos del movimiento de tipo parkinsoniano y demencia. No se ha aclarado si ello es un reflejo de la poco probable ocurrencia simultánea de dos enfermedades o si se trata de un defecto primario que desencadena dos formas de degeneración neuronal. La observación de que hay enfermedades neurodegenerativas multidiseminadas hereditarias apoya esta última posibilidad. Por ejemplo, en los pacientes que sufren un trastorno del movimiento sugerente de parkinsonismo y alteración de la conducta se ha descrito la presencia de una amiotrofia notoria que se hereda con carácter dominante; hoy en día, muchos de estos casos se explican por mutaciones que alteran la expresión de isoformas de la proteína tau en el cerebro (cap. 365). En otros casos, la ALS se acompaña de una llamativa demencia frontotemporal. Estos trastornos pueden coheredarse con carácter dominante; en algunas familias, este rasgo aparece ligado a un locus del cromosoma 9p, aunque aún no se conoce el defecto genético subyacente.

Patogenia. No se ha identificado la causa de ALS esporádica. En ratones y ratas en que se ha inducido una enfermedad en neurona motora por medio de transgenes SOD1 con mutaciones vinculadas con ALS, se han identificado algunos mecanismos que menoscaban la viabilidad de las neuronas motoras. Se advierte que los neurotransmisores excitotóxicos como el glutamato participan en la muerte de las neuronas motoras en ALS; ello pudiera ser consecuencia de una menor captación del glutamato en la sinapsis por parte del transportador astroglial del glutamato, EAAT2. Es un dato notable que una defensa celular contra dicha excitotoxicidad sea la enzima SOD1, que desintoxica el anión superóxido, que es un radical libre (cap. 360). No se ha definido con exactitud por qué las mutaciones de SOD1 son tóxicas para los nervios motores, si bien se advierte que tal efecto no entraña simplemente la pérdida de la capacidad de "fagocitar" normalmente el anión superóxido. La proteína mutante es inestable en su conformación y con facilidad presenta reacciones catalíticas aberrantes. A su vez, tales características culminan en la agregación de la proteína de la SOD1, deficiencia de su transporte axónico, menor producción de trifosfato de adenosina (*adenosine triphosphate*, ATP) y otras perturbaciones de la función mitocondrial, activación de la ciclooxigenasa de la médula espinal en ALS y al final inducción de muerte neuronal por vías que dependen cuando menos en parte, de las caspasas. Múltiples estudios recientes han demostrado de manera convincente que las células no neuronales tienen una influencia importante en la evolución de la enfermedad, al menos en la ALS de ratones transgénicos.

℞ ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA

Ningún tratamiento detiene la evolución del cuadro patológico primario en la ALS. En Estados Unidos, se ha aprobado el uso de riluzol (100 mg/día) contra dicha forma de esclerosis, porque prolonga moderadamente la supervivencia. En una investigación, el índice de supervivencia a los 18 meses con dicho fármaco fue semejante al del placebo a los 15 meses. No se conoce con certeza el mecanismo de tal efecto; el riluzol puede aplacar la excitotoxicidad al disminuir la liberación de glutamato. El fármaco suele ser tolerado de manera satisfactoria; en ocasiones surgen náusea, mareos, pérdida ponderal e incremento de los niveles de enzimas hepáticas. Los estudios fisiopatológicos de ALS relacionada con SOD1 mutante en ratones descubrieron varios blancos posibles para el tratamiento; por consiguiente, hoy existen múltiples tratamientos en estudios clínicos de ALS. Incluyen estudios del factor de crecimiento insulinoide I (*insulin-like growth factor I*, IGF-I), que produjo resultados inconsistentes en pacientes con ALS y ahora se somete a estudios clínicos adicionales, y ceftriaxona, que podría aumentar el transporte glial de glutamato, lo que inhibiría la excitotoxicidad. Las intervenciones como los oligonucleótidos antisentido (*antisense oligonucleotides*, ASO) o el RNA inhibidor que disminuyen la expresión de la proteína SOD1 mutante prolongan la supervivencia en ratones y ratas transgénicos con ALS. Con base en estos datos se planea un estudio de ASO en humanos con ALS mediada por dismutasa de superóxido.

Al no contar con una terapia primaria contra ALS, los pacientes pueden beneficiarse en grado importante de diversos dispositivos de rehabilitación. Las ortesis que se usan en el pie péndulo facilitan la ambulación al ahorrar el enfermo la flexión excesiva de la cadera y evitar que el pie laxo se mueva anormalmente. Las férulas para extensión digital pueden potenciar el acto de la prensión. Las medidas de apoyo respiratorio pueden conservar la vida. En el caso de personas que rechazan la traqueostomía para ventilación por largo tiempo, la ventilación a presión positiva por la boca o las vías nasales brinda alivio transitorio (semanas), de la hipercapnia y la hipoxia. El aparato respirador (Cough Assist Device) que produce tos artificial también es muy beneficioso en algunos enfermos; es muy eficaz para limpiar las vías respiratorias y evitar la neumonía por broncoaspiración. Si el ataque del bulbo raquídeo impide la masticación y la deglución normales, siempre será útil la gastrostomía para restaurar la nutrición y la hidratación normales. Por fortuna, en la actualidad se dispone de diversos sintetizadores de palabras habladas para intensificar la emisión fónica en la fase avanzada de la parálisis bulbar. Ellos facilitan la comunicación oral y pueden ser eficaces para el uso del teléfono.

A diferencia de la ALS, algunos trastornos (cuadros 369-1 y 369-3) que guardan cierta similitud clínica con la ALS son tratables; por este motivo, es obligatorio descartar adecuadamente tales formas de enfermedad de la neurona motora secundarias.

OTRAS AFECCIONES DE NEURONA MOTORA

TRASTORNOS PARTICULARES DE NEURONA MOTORA INFERIOR

En estas enfermedades de neurona motora, las de tipo periférico son afectadas sin que haya signos de ataque del sistema motor corticoespinal (cuadros 369-1 a 369-3).

Atrofia muscular bulboespinal ligada al cromosoma X (enfermedad de Kennedy). La enfermedad de Kennedy es un trastorno de la neurona motora inferior ligado al cromosoma X, que se manifiesta por un cuadro de pérdida de fuerza y atrofia progresivas de los músculos de las extremidades y de los dependientes del bulbo raquídeo; afecta a los adultos de mediana edad y cursa con insensibilidad a los andrógenos, que se manifiesta por la aparición de ginecomastia y disminución de la fecundidad (cap. 340). Además de la ginecomastia, que puede ser de grado leve, dos características que permiten distinguir esta enfermedad de la ALS son la ausencia de signos de afección piramidal (espasticidad) y la presencia, en algunos pacientes, de una neuropatía sensitiva leve. El defecto molecular subyacente es una expansión de la repetición de un trinucleótido (CAG) del primer exón del gen del receptor de andrógenos, que se encuentra en el cromosoma X. Se dispone de ensayos de DNA. Parece haber una correlación inversa entre el número de repeticiones CAG y la edad de aparición de la enfermedad.

Enfermedad de Tay-Sachs del adulto. Se han descrito algunos casos de enfermedad con afección predominante de las neuronas motoras inferiores, que se manifiestan en el adulto y están producidas por un déficit de la enzima hexosaminidasa beta (hex A). Se diferencian de la ALS en que su curso tiene una progresión muy lenta y pueden cursar con disartria y atrofia cerebelosa evidente radiográficamente, muy manifiestas. En raros casos, también puede haber espasticidad, aunque lo habitual es que no esté presente (cap. 355).

Atrofia muscular espinal (SMA). Las SMA constituyen una familia de enfermedades de neurona motora inferior selectivas de comienzo temprano en la vida. A pesar de que hay moderada variabilidad fenotípica (predominante en la edad de comienzo), el defecto en la mayor parte de las familias con atrofia muscular espinal se sitúa en un locus del cromosoma 5 que codifica una supuesta proteína de supervivencia de neuronas motoras ([*survival motor neurona*, SMN], para dicha función) que es importante en la formación y "desplazamiento" de los complejos del RNA a través de la membrana nuclear. Desde el punto de vista neuropatológico, los trastornos referidos se caracterizan por la pérdida extensa de grandes neuronas motoras; en las biopsias de músculo se observan signos de atrofia por desnervación. Existen varias formas clínicas.

La *SMA infantil* (SMA I, enfermedad de Werdnig-Hoffmann) es la forma de presentación más precoz y la que sigue un curso más rápidamente fatal. En algunos casos es ya evidente incluso antes del nacimiento, como indica la disminución de los movimientos fetales al final del tercer trimestre del embarazo. Los lactantes afectados, aunque se mantienen conscientes, son débiles y flácidos (hipotónicos) y no tienen reflejos de estiramiento muscular. La muerte suele producirse en el primer año de vida. La *SMA infantil crónica* (SMA II) se manifiesta más tarde en la infancia y su curso progresa con mucha más lentitud. La *SMA juvenil* (SMA III, enfermedad de Kugelberg-Welander) se manifiesta al final de la infancia y sigue un curso lento, indolente. A diferencia de la mayor parte de las enfermedades que producen desnervación, en este trastorno crónico la pérdida de fuerza es mayor en los músculos proximales; de hecho, el modelo de la pérdida de fuerza puede sugerir una miopatía primaria del tipo de la distrofia de cinturas. La electrofisiología y la biopsia muscular revelan la presencia de desnervación, hecho que permite distinguir la SMA III de los síndromes miopáticos.

Neuropatía motora multifocal con bloqueos de la conducción. En este trastorno se produce una alteración crónica y localizada de la función de las neuronas motoras inferiores, debido a la presencia de bloqueos focales de la conducción nerviosa. Muchos pacientes presentan también elevación de los títulos séricos de anticuerpos monoclonales y policlonales contra el ganglósido GM1; se ha dicho que estos anticuerpos podrían producir una desmielinización selectiva paranodal local de las neuronas motoras. La MMCB no suele cursar con signos de afección corticoespinal. Al contrario que la ALS, en la MMCB puede haber una respuesta espectacular a tratamientos como la administración intravenosa de inmunoglobulinas o la quimioterapia; por tanto, es imprescindible descartar esta enfermedad cuando se esté considerando el diagnóstico de una esclerosis amiotrófica lateral.

Otras formas de enfermedad de la neurona motora inferior. En algunas familias, se han descrito otros síndromes caracterizados por alteraciones selectivas de la neurona motora inferior con un modelo similar al de las SMA. En estos raros trastornos similares a la SMA, se han encontrado formas ligadas al cromosoma X y autosómicas dominantes. También se ha descrito una variante de ALS de aparición juvenil, el síndrome de Fazio-Londe, que afecta sobre todo a la musculatura inervada por el tallo encefálico. En algunos pacientes con trastornos degenerativos multidiseminados, como la enfermedad de Machado-Joseph y las degeneraciones olivopontocerebelosas, existe también un componente de alteración funcional de la neurona motora inferior (cap. 368).

ENFERMEDADES SELECCIONADAS DE LA NEURONA MOTORA SUPERIOR

Esclerosis lateral primaria (PLS). Esta enfermedad extraordinariamente rara aparece de manera esporádica en adultos de edad media o avanzada. Se caracteriza por pérdida de fuerza y espasticidad progresivas de las extremidades, precedidas o seguidas de disartria y disfagia espásticas, lo que indica la existencia de una afección combinada de los fascículos corticoespinales y corticobulbares. No hay fasciculaciones, amiotrofia ni alteraciones sensitivas, ni signos de desnervación en la electromiografía ni en la biopsia muscular. En el estudio neuropatológico, se observa una pérdida selectiva de las grandes células piramidales de la circunvolución precentral y degeneración de las proyecciones corticoespinales y corticobulbares. Las neuronas motoras periféricas y otros sistemas neuronales no se ven afectados. La evolución de la esclerosis lateral primaria (PLS) es variable y, aunque se han descrito casos de supervivencia prolongada, puede ser tan agresiva como la ALS, con una supervivencia de unos tres años entre el comienzo de la enfermedad y la muerte. En las primeras fases de la enfermedad, la PLS plantea el diagnóstico diferencial con la esclerosis múltiple y otras enfermedades desmielinizantes, como la adrenoleucodistrofia (cap. 375). En raras ocasiones puede encontrarse una mielopatía parecida a la PLS en casos de infecciones por el retrovirus denominado virus linfotrópico de la leucemia de células T humano (*human T cell lymphotropic virus*, HTLV-I) (cap. 372). La evolución clínica y las pruebas complementarias permiten diferenciar estas dos enfermedades.

Paraplejía espástica familiar (FSP). En su forma pura, esta enfermedad se transmite en la mayor parte de las familias como carácter autosómico dominante; una gran parte de los casos de comienzo en el adulto tiene una herencia dominante. Los síntomas casi siempre comienzan en el tercero o cuarto decenio de edad, se presenta con debilidad espástica progresiva que comienza en la parte distal de las extremidades inferiores. Sin embargo, hay variantes con inicio tan temprano que el diagnóstico diferencial incluye parálisis cerebral. La supervivencia de estos pacientes suele ser larga, seguramente porque no afecta a la función respiratoria. En fases más avanzadas, suelen aparecer incontinencia y micción imperiosa, a veces acompañadas de incontinencia fecal, aunque la función sexual suele conservarse.

En las formas puras de paraplejía espástica familiar (FSP), la debilidad espástica de las piernas a menudo se acompaña de pérdida sensitiva del cordón posterior medular, así como trastornos en la función intestinal y vesical. Algunos integrantes de la familia presentan espasticidad sin síntomas clínicos.

Por otro lado, y sobre todo cuando se hereda en forma recesiva, la FSP puede tener formas complejas o complicadas en las que la alteración funcional corticoespinal y del cordón dorsal se acompaña de compromiso significativo de otras regiones del sistema nervioso, como amiotrofia, retraso mental, atrofia óptica y neuropatía sensitiva.

Desde el punto de vista neurológico, en la FSP hay degeneración de los haces corticoespinales, que parecen normales en el tallo encefálico, pero muestran atrofia creciente en niveles más caudales de la médula. En efecto, el cuadro patológico es el de una axonopatía con anormalidad retrógrada o distal de las fibras neuronales largas dentro del sistema nervioso central.

Hay defectos en numerosos loci subyacentes a las formas dominantes y recesivas de FSP (cuadro 369-3). Ya se identificaron 11 genes de FSP. El implicado con mayor frecuencia en la FSP heredada en forma dominante es *espastina*, que codifica una proteína de interacción con los microtúbulos. La forma dominante de inicio en la infancia más frecuente se debe a mutaciones en el gen *atlastina*. La cinesina, una proteína de cadena pesada que según algunos autores interviene en la función motora de microtúbulos, muestra deficiencia en la familia con FSP heredada por mecanismos dominantes con una edad de comienzo variable.

Una forma recesiva ligada a X de FSP de inicio en la infancia se produce por mutaciones en el gen para la proteína del proteolípido mielina (cap. 360). Este es un ejemplo de variación alélica muy llamativa, ya que la mayor parte de las otras mutaciones en el mismo gen no causan FSP, sino enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher, un trastorno difundido de la mielina del SNC. Otra variante recesiva se produce por defectos en el gen *paraplegina*. La paraplegina

 tiene homología con las metaloproteinasas, importantes en la función mitocondrial de la levadura.

SITIOS DE INTERNET

Varios sitios de Internet dan información útil sobre ALS e incluyen la *Muscular Dystrophy Association (www.mdausa.org)*, la *Amyotrophic Lateral Sclerosis Association (www.alsa.org)*, y la *World Federation of Neurology and the Neuromuscular Unit at Washington University in St. Louis (www.neuro.wustl.edu/neuromuscular)*.

LECTURAS ADICIONALES

Boillee S et al: ALS: A disease of motor neurons and their nonneuronal neighbors. Neuron 52:39, 2006

Brown RH et al: *Amyotrophic Lateral Sclerosis*, 2nd ed. London, Informa Healthcare, 2006

Bruijn LI, Cudkowicz M: Therapeutic targets for amyotrophic lateral sclerosis: Current treatments and prospects for more effective therapies. Expert Rev Neurother 6:417, 2006

Clement AM et al: Wild-type nonneuronal cells extend survival of SOD1 mutant motor neurons in ALS mice. Science, 302:113, 2003

DiGiorgio et al: Non-cell autonomous effect of glia on motor neurons in an embryonic stem cell-based ALS model. Nat Neurosci 10:608, 2007

Fink JK: Hereditary spastic paraplegia. Curr Neurol Neurosci Rep 6:65, 2006

Pasinelli P, Brown RH: Molecular biology of amyotrophic lateral sclerosis: Insights from genetics. Nat Rev Neurosci 7:710, 2006

Ralph GS et al: Silencing mutant SOD1 using RNAi protects against neurodegeneration and extends survival in an ALS model. Nat Med 11:429, 2005

Smith RA et al: Antisense oligonucleotide therapy for neurodegenerative disease. J Clin Invest 116:2290, 2006

Weisskopf MG et al: Prospective study of military service and mortality from ALS. Neurology 64:32, 2005

370 Trastornos del sistema nervioso autónomo

Phillip A. Low, John W. Engstrom

El sistema nervioso autónomo (SNA) se distribuye en todo el neuroeje y llega a todos los órganos y sistemas. Regula la presión arterial (*blood pressure*, BP), la frecuencia cardiaca, el sueño y las funciones de vejiga e intestino. Opera "silenciosamente", de modo que sólo se advierte su importancia absoluta cuando aparece alguna alteración de su función, que culmina en las llamadas disautonomías. **Los trastornos hipotalámicos que perturban la homeostasia se exponen en los capítulos 17 y 333.**

ORGANIZACIÓN ANATÓMICA

La actividad del sistema nervioso autónomo es regulada por neuronas del encéfalo y otras zonas que reaccionan a diversos estímulos aferentes. Después que en las estructuras centrales es integrada la información de ese tipo, se ajustan los impulsos eferentes ("centrífugos") del sistema autónomo para permitir la función de los grandes órganos y sistemas, con arreglo a las necesidades del organismo en su totalidad. Las conexiones entre la corteza cerebral y los centros del sistema autónomo en el tallo encefálico coordinan la salida de impulsos de dicho sistema y las funciones psíquicas superiores.

Las neuronas preganglionares del sistema parasimpático salen del sistema nervioso central (SNC) a través del III, VII, IX y X pares craneales y también a través del segundo y tercero nervios sacros, en tanto que las neuronas preganglionares del sistema simpático salen de la médula espinal entre el primer segmento torácico y el segundo lumbar **(fig. 370-1)**. Las neuronas posganglionares situadas en ganglios fuera del SNC dan origen a los nervios posganglionares del sistema autónomo, que se distribuyen en órganos y tejidos de todo el cuerpo. Las respuestas a los estímulos simpáticos y parasimpáticos suelen ser antagónicas **(cuadro 370-1)** y reflejan interacciones finamente coordinadas dentro del SNC; los cambios resultantes en la actividad de los dos sistemas permiten el control más exacto de las respuestas de tipo autónomo, en comparación con lo que podría lograrse por la regulación de un sistema aislado.

La acetilcolina (*acetylcholine*, ACh) es el neurotransmisor preganglionar de las dos divisiones del SNA y también es el neurotransmisor posganglionar de las neuronas parasimpáticas. La noradrenalina (*norepinephrine*, NE) es el neurotransmisor de las neuronas simpáticas posganglionares, excepto las de tipo colinérgico que envían su inervación a las glándulas sudoríparas ecrinas.

EVALUACIÓN CLÍNICA

CLASIFICACIÓN

Los trastornos del SNA pueden ser consecuencia de alteraciones del SNC o del sistema nervioso periférico (SNP) **(cuadro 370-2)**. Pueden surgir signos y síntomas con la interrupción del componente aferente, los centros de "regulación" en el SNC o el componente eferente de los arcos reflejos que controlan las respuestas de tipo autónomo. Por ejemplo, una lesión del bulbo producida por una neoplasia en la fosa posterior del cráneo puede alterar las reacciones de la presión arterial a cambios posturales y ocasionar hipotensión ortostática (*orthostatic hypotension*, OH). Esta última también puede ser causada por lesiones de la médula espinal o fibras de nervios vasomotores periféricos (como en el caso de la neuropatía diabética del sistema autónomo). El sitio de interrupción del reflejo por lo común se identifica gracias al contexto clínico en que surge la disautonomía, en combinación con el uso juicioso de métodos propios del SNA y estudios de neuroimagen. La presencia o ausencia de signos del SNC (la fisiopatología y el pronóstico difieren), la relación con polineuropatía sensitiva y motora, enfermedades médicas, uso de medicamentos y antecedentes familiares a menudo son consideraciones importantes. Algunos síndromes no se adaptan con facilidad a ningún esquema de clasificación.

SÍNTOMAS DE DISFUNCIÓN DEL SISTEMA AUTÓNOMO

Algunas manifestaciones clínicas surgen como consecuencia de pérdida de la función (p. ej., la disminución de los barorreflejos, que culmina en OH); la hiperreactividad (es decir, hiperhidrosis, hipertensión o taquicardia) o la pérdida de la regulación (como el caso de las "tormentas" o la disreflexia del sistema autónomo) de los circuitos del sistema mencionado. La distribución de los síntomas puede ser muy extensa o regional. El interrogatorio en relación con el sistema autónomo se centra en las funciones de orden general (presión arterial, frecuencia cardiaca, sueño, termorregulación) y sistemas de órganos individuales (pupila, defecación y micción, función sexual). Es posible una evaluación más formal por medio de un instrumento estandarizado como el perfil de síntomas del sistema autónomo. También es relevante reconocer los efectos "reguladores" de la edad y del género (sexo). Por ejemplo, la hipotensión ortostática muy a menudo origina obnubilación pasajera en los jóvenes, en tanto que en el anciano es mucho más importante la lentificación cognitiva. Los síntomas específicos de la intolerancia ortostática son muy heterogéneos **(cuadro 370-3)**. Las manifestaciones del sistema autónomo pueden variar de manera impresionante y reflejan la naturaleza dinámica del control que él tiene en la función homeostásica. Por ejemplo, la persona puede tener hipotensión ortostática sólo en las primeras horas de la mañana, después de una comida o con el ejercicio, según el lecho vascular regional afectado por la disautonomía.

Los síntomas incipientes pueden pasar inadvertidos. La impotencia, aunque no es un signo específico de insuficiencia del sistema autónomo, suele anticiparla en los varones y surgir años antes que lo hagan otros síntomas (cap. 49). La disminución en la frecuencia de erecciones espontáneas en las primeras horas de la mañana puede surgir meses antes que se pierda la tumescencia nocturna peniana y aparezca la impotencia total. La disfunción de la vejiga puede aparecer temprano en varones y mujeres, en particular los que tienen alguna afección del sistema nervioso central (SNC). Las enfermedades de encéfalo

CUADRO 370-1 CONSECUENCIAS FUNCIONALES DE LA ACTIVACIÓN NORMAL DEL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO

	Sistema simpático	Sistema parasimpático
Frecuencia cardiaca	Aceleración	Lentificación
Presión arterial	Incremento	Disminución leve
Actividad vesical	Mayor tono esfinteriano	Micción (menor tono)
Motilidad intestinal	Hipomotilidad	Intensificación
Pulmones	Broncodilatación	Broncoconstricción
Glándulas sudoríparas	Sudación	—
Pupilas	Dilatación (midriasis)	Constricción (miosis)
Glándulas suprarrenales	Liberación de catecolaminas	—
Función sexual	Eyaculación, orgasmo	Erección
Glándulas lagrimales	—	Lagrimeo
Glándulas parótidas	—	Salivación

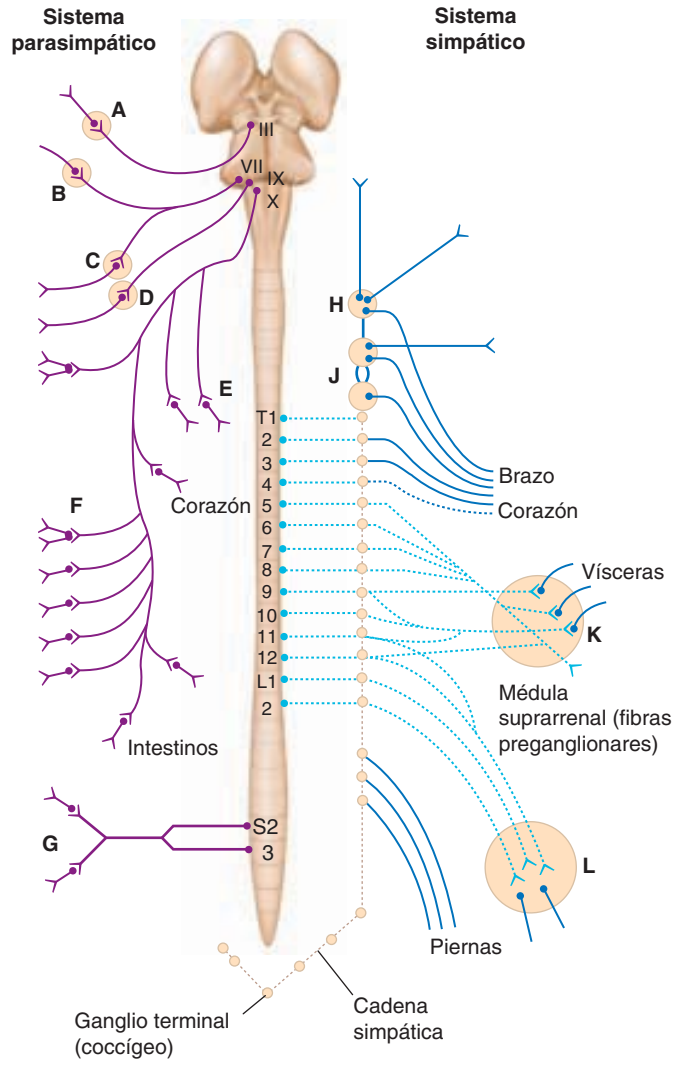

Sistema parasimpático
Desde los pares craneales III, VII, IX y X y de los nervios sacros 2 y 3

Sistema simpático
Desde T1-L2
Fibras preganglionares
Fibras posganglionares

- **A** Ganglio ciliar
- **B** Ganglio esfenopalatino (pterigopalatino)
- **C** Ganglio submandibular
- **D** Ganglio ótico
- **E** Neuronas ganglionares vagales de la pared del corazón
- **F** Neuronas ganglionares vagales en la pared intestinal
- **G** Ganglios pélvicos
- **H** Ganglio cervical superior
- **J** Ganglio cervical medio y cervical inferior (estrellado) que incluye el ganglio T1
- **K** Ganglios celiacos y otros de tipo abdominal
- **L** Ganglios simpáticos abdominales inferiores

FIGURA 370-1. Esquema del sistema nervioso autónomo. (*Con autorización de M Moskowitz: Clin Endocrinol Metab 6:77, 1977.*)

CUADRO 370-2 CLASIFICACIÓN DE LOS TRASTORNOS CLÍNICOS DEL SISTEMA AUTÓNOMO

I. Trastornos del sistema autónomo con afección del encéfalo
  A. Acompañados de degeneración de múltiples órganos y sistemas
    1. Degeneración de múltiples órganos y sistemas: es notable el cuadro clínico de la insuficiencia del sistema autónomo
      a. Atrofia múltiple de órganos y sistemas (MSA)
      b. Enfermedad de Parkinson con insuficiencia del sistema autónomo
      c. Enfermedad difusa de cuerpos de Lewy
    2. Degeneración de múltiples órganos y sistemas: por lo común no es notable clínicamente la insuficiencia del sistema autónomo
      a. Enfermedad de Parkinson
      b. Otros trastornos extrapiramidales (atrofias espinocerebelosas hereditarias, parálisis supranuclear progresiva, degeneración corticobasal, enfermedad de Machado-Joseph)
  B. No acompañados de degeneración de múltiples órganos
    1. Trastornos causados más bien por ataque de la corteza cerebral
      a. Lesiones de la corteza frontal que originan incontinencia urinaria y de la defecación
      b. Convulsiones complejas parciales
    2. Trastornos de los circuitos límbico y paralímbico
      a. Síndrome de Shapiro (agenesia del cuerpo calloso, hiperhidrosis, hipotermia)
      b. Convulsiones del sistema autónomo
    3. Trastorno del hipotálamo
      a. Síndrome de Wernicke-Korsakoff
      b. Síndrome diencefálico
      c. Síndrome neuroléptico maligno
      d. Síndrome serotonínico
      e. Insomnio familiar letal
      f. Síndromes de hormona antidiurética (ADH) (diabetes insípida, ADH inapropiada)
      g. Alteraciones de la regulación térmica (hipertermia, hipotermia)
      h. Perturbaciones de la función sexual
      i. Alteraciones del apetito
      j. Perturbaciones de BP/HR y función gástrica
      k. Síndrome de Horner
    4. Trastornos del tallo encefálico y el cerebelo
      a. Tumores de la fosa posterior
      b. Siringobulbia y malformación de Arnold-Chiari
      c. Trastornos en el control de la BP (hipertensión, hipotensión)
      d. Arritmias cardiacas
      e. Apnea durante el sueño central
      f. Insuficiencia de barorreflejos
      g. Síndrome de Horner
II. Trastornos del sistema autónomo con afección de la médula espinal
  A. Tetraplejía traumática
  B. Siringomielia
  C. Degeneración combinada subaguda
  D. Esclerosis múltiple
  E. Esclerosis lateral amiotrófica
  F. Tétanos
  G. Síndrome del hombre rígido
  H. Tumores de médula espinal
III. Neuropatías del sistema autónomo
  A. Neuropatías agudas (subagudas)
    1. Neuropatía autoinmunitaria subaguda del sistema autónomo (neuropatía panautónoma, pandisautonomía)
      a. Neuropatía paraneoplásica subaguda del sistema autónomo
      b. Síndrome de Guillain-Barré
      c. Botulismo
      d. Porfiria
      e. Neuropatías farmacoinducidas del sistema autónomo
      f. Neuropatías tóxicas del sistema autónomo
  B. Neuropatías periféricas crónicas del sistema autónomo
    1. Neuropatía de fibras finas distales
    2. Combinación de insuficiencia simpática y parasimpática
      a. Amiloide
      b. Neuropatía diabética del sistema autónomo
      c. Neuropatía autoinmunitaria del sistema autónomo (paraneoplásica e idiopática)
      d. Neuropatía sensitiva con insuficiencia del sistema autónomo
      e. Disautonomía familiar (síndrome de Riley-Day)

Nota: BP, presión arterial; HR, frecuencia cardiaca (*heart rate*); ADH, hormona antidiurética (*antidiuretic hormone*).

y médula espinal por arriba de la columna lumbar en primer lugar originan polaquiuria y expulsión de pequeños volúmenes de orina, y al final surgirá incontinencia (motoneurona superior o vejiga espástica). El ataque de las fibras de nervios de tipo autónomo en el sistema periférico que van a la vejiga y que salen de ella hace que este órgano acomode gran volumen de orina, muestre polaquiuria e incontinencia por rebosamiento (vejiga por motoneurona inferior o de tipo flácido). La medición del volumen vesical (volumen residual después de la micción) es un método útil directo para diferenciar entre la disfunción de las motoneuronas superior e inferior en las etapas incipientes de la disautonomía. De manera característica, la disfunción de vías gastrointestinales de origen autónomo tiene como cuadro inicial estreñimiento intenso. A veces aparece diarrea (como en la diabetes mellitus) por el tránsito rápido del contenido intestinal o incoordinación de la actividad motora del yeyunoíleon, o tiene origen osmótico por la proliferación bacteriana excesiva que acompaña a la estasis del intestino delgado. La menor secreción glandular puede dificultar la ingestión de alimentos a causa de la hiposialorrea, o por irritación ocular al disminuir el volumen de lágrimas. En ocasiones, el incremento térmico y la vasodilatación son consecuencia de anhidrosis, porque el sudor constituye un elemento importante para la disipación de calor (cap. 17).

La hipotensión ortostática (OH) (llamada también *"postural"*) quizá constituya la manifestación más discapacitante de la disfunción del sistema autóno-

CUADRO 370-3 SÍNTOMAS DE INTOLERANCIA ORTOSTÁTICA

Obnubilación leve (mareo)	88%
Debilidad o cansancio	72%
Dificultad en la esfera cognitiva (ideación/concentración)	47%
Visión borrosa	47%
Estado trémulo	38%
Vértigo	37%
Palidez	31%
Ansiedad	29%
Palpitaciones	26%
Piel pegajosa (fría y sudorosa)	19%
Náusea	18%

Fuente: tomado de PA Low et al: Mayo Clin Proc 70:617, 1995.

mo. La prevalencia de OH es relativamente grande, en particular si se incluye la vinculada con el envejecimiento **(cuadro 370-4)**. La OH puede originar síntomas muy diversos que incluyen disminución o pérdida de la visión, obnubilación leve, diaforesis, hipoacusia, palidez y debilidad. La persona muestra síncope cuando la disminución de la BP altera el riego cerebral. Otras manifestaciones de merma en los barorreflejos son la hipertensión con el sujeto en decúbito, frecuencia cardiaca fija, sea cual sea la postura del individuo, hipotensión posprandial y presión arterial nocturna excesivamente alta. Muchos pacientes con OH tienen un diagnóstico previo de hipertensión o presentan hipertensión supina concomitante, lo que refleja la gran importancia de los barorreflejos para el mantenimiento de la normotensión postural y supina. La aparición de OH en pacientes que reciben tratamiento antihipertensor podría indicar un exceso terapéutico o el inicio de un trastorno neurovegetativo. Las causas más frecuentes de OH no son de origen neurológico; éstas deben distinguirse de las causas neurógenas **(cuadro 370-5)**. **El síncope neurocardiógeno y cardiaco se consideran en el capítulo 21.**

ESTUDIO DEL PACIENTE: Hipotensión ortostática y otros trastornos del sistema nervioso autónomo

El primer paso en la evaluación de la OH sintomática es la exclusión de causas tratables. El interrogatorio debe incluir una revisión de medicamentos que pueden afectar al sistema nervioso autónomo **(cuadro 370-6)**. Las principales clases de fármacos que pueden producir OH son los diuréticos, antihipertensores, antidepresivos, fenotiazinas, etanol, narcóticos, insulina, agonistas de la dopamina, barbitúricos y bloqueadores de canales del calcio. Sin embargo, el hecho de que la hipotensión sea desencadenada por fármacos, puede ser el primer signo de algún trastorno oculto del sistema autónomo. Gracias al interrogatorio se puede identificar la causa fundamental de los síntomas (como diabetes, enfermedad de Parkinson) o algunos mecanismos básicos específicos (como la insuficiencia impelente del corazón o "falla de bomba", y el menor volumen intravascular). También hay que identificar si hay relación de los síntomas con los alimentos ("acumulación" de sangre en vísceras); ponerse de pie al despertar a la mañana (merma del volumen intravascular), calentamiento ambiental (vasodilatación) o ejercicio (vasodilatación de arteriolas de músculos).

La exploración física incluirá la medición del pulso y la presión arterial con el sujeto en decúbito y también de pie. La OH se define como el descenso sostenido de la presión sistólica (≥20 mmHg) o diastólica (≥10 mmHg) en término de 3 min de haberse puesto de pie la persona. Entre las causas no neurógenas de OH (como la hipovolemia), el descenso tensional se acompaña de una aceleración compensatoria de la frecuencia cardiaca, mayor de 15 latidos por minuto (lpm). Un signo clínico importante de que la persona tiene OH neurógena es la intensificación o el desencadenamiento de OH por elementos de estrés del sistema autónomo (como consumir una comida, bañarse con agua tibia en tina o regadera, y hacer ejercicio). La evaluación neurológica incluirá una exploración del estado mental (psíquico) (para descartar trastornos neurodegenerativos), el examen de pares craneales (se identifica torpeza de la mirada hacia abajo en caso de parálisis supranuclear progresiva); anormalidades de las pupilas (pupilas de Horner o síndrome de Adie), tono motor (enfermedad de Parkinson y síndromes parkinsonianos) y exploración sensitiva (polineuropatías). En individuos sin un diagnóstico inicial neto, el estudio neurológico de vigilancia y la repetición de evaluaciones de laboratorio en uno o dos años, podrían revelar la causa subyacente.

Es importante considerar la presencia de trastornos de la función del sistema autónomo en individuos con síntomas como alteración de la sudación (hiperhidrosis o hipohidrosis), gastroparesias (distensión del vientre, náusea, vómito de alimento viejo), estreñimiento, impotencia o disfunción vesical (polaquiuria, dificultad para la emisión del chorro o incontinencia).

MÉTODOS PARA ESTUDIAR EL SISTEMA AUTÓNOMO. Los métodos que se hacen con tal finalidad **(cuadro 370-7)** son útiles cuando no se llega a resultados concluyentes con base en los datos de la anamnesis y la exploración física, para detectar participación subclínica o para seguir la evolución de un trastorno neurovegetativo.

Variación en la frecuencia cardiaca con la respiración profunda. Esta es una prueba de la acción parasimpática sobre los reflejos cardiovasculares mediante el nervio vago. En los resultados intervienen la postura del individuo, la frecuencia y profundidad de la respiración [seis respiraciones por minuto (rpm) y una capacidad vital forzada (*forced vital capacity*, FVC) >1.5 L son óptimas], edad, medicamentos e hipocapnia. La interpretación de los resultados obliga a comparar los datos obtenidos en la prueba con

CUADRO 370-4 PREVALENCIA DE HIPOTENSIÓN ORTOSTÁTICA EN DIFERENTES TRASTORNOS

Trastorno	Prevalencia
Envejecimiento	14-20%
Neuropatía diabética	10%
Otras neuropatías del sistema autónomo	10-50 por 100 000
Atrofia de múltiples órganos y sistemas	5-15 por 100 000
Insuficiencia pura del sistema autónomo	10-30 por 100 000

CUADRO 370-5 CAUSAS NO NEURÓGENAS DE HIPOTENSIÓN ORTOSTÁTICA

- Falla de la bomba cardiaca
  - Infarto miocárdico
  - Miocarditis
  - Pericarditis constrictiva
  - Estenosis aórtica
  - Taquiarritmias
  - Bradiarritmias
  - Nefropatía perdedora de sal
  - Insuficiencia suprarrenal
  - Diabetes insípida
  - Obstrucción venosa
- Disminución del volumen intravascular
  - Esfuerzo o levantamiento de objetos pesados, micción, defecación
  - Deshidratación
  - Diarrea, vómito
  - Hemorragia
  - Quemaduras
- Metabólicas
  - Insuficiencia suprarrenal
  - Hipoaldosteronismo
  - Feocromocitoma
  - Deficiencia grave de potasio
- Estancamiento venoso
  - Alcohol
  - Dilatación posprandial de lechos vasculares esplácnicos
  - Ejercicio intenso sin dilatación de lechos vasculares de músculos estriados
  - Calor; ambiente caliente, duchas y baños calientes, fiebre
  - Estar de pie o sentado por mucho tiempo
  - Sepsis
- Medicamentos
  - Antihipertensores
  - Diuréticos
  - Vasodilatadores: nitratos, hidralazina
  - Bloqueadores alfa y beta
  - Sedantes del SNC: barbitúricos, opiáceos
  - Antidepresivos tricíclicos
  - Fenotiazinas

CUADRO 370-6 ALGUNOS FÁRMACOS QUE AFECTAN LA FUNCIÓN NEUROVEGETATIVA

Síntoma	Clase farmacológica	Ejemplos específicos
Impotencia	Opioides	Tylenol #3
	Esteroides anabólicos	–
	Algunos antiarrítmicos	Prazosina
	Algunos hipertensivos	Clonidina
	Algunos diuréticos	Benazeprilo
	Algunos SSRI	Venlafaxina
Retención urinaria	Opioides	Fentanilo
	Descongestionantes	Bromfeniramina
		Difenhidramina
Diaforesis	Algunos antihipertensores	Amlodipina
	Algunos SSRI	Citalopram
	Opioides	Morfina
Hipotensión	Tricíclicos	Amitriptilina
	Bloqueadores beta	Propranolol
	Diuréticos	HCTZ
	CCB	Verapamilo

Nota. SSRI, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (*selective serotonin reuptake inhibitor*); HCTZ, hidroclorotiazida; CCB, bloqueadores de canales del calcio (*calcium channel blockers*).

CUADRO 370-7 VÍAS NERVIOSAS CUYA FUNCIÓN SE ESTUDIA EN ALGUNAS INVESTIGACIONES ESTANDARIZADAS DEL SISTEMA AUTÓNOMO

Método de evaluación	Procedimiento	Función del sistema autónomo
HRBD	6 respiraciones profundas/min	Función cardiovagal
Razón de Valsalva	Presión espiratoria, 40 mmHg durante 10-15 s	Función cardiovagal
QSART	Prueba de reflejos axónicos en sitios de las cuatro extremidades	Función sudomotora posganglionar
BP_{BB} a VM	Respuesta de BP_{BB} a VM	Función adrenérgica: control adrenérgico de barorreflejos, de las funciones vagal y vasomotora
HUT	Respuesta de BP_{BB} y frecuencia cardiaca a HUT	Respuestas adrenérgica y cardiovagal a HUT

Nota: HRDB, respuesta de la frecuencia cardiaca a la respiración profunda (*heart rate response to deep breathing*); BP_{BB}, presión arterial latido a latido (*beat-to-beat blood pressure*); QSART, prueba de reflejo axónico sudomotor cuantitativa; VM, maniobra de Valsalva (*Valsalva maneuver*); HUT, prueba de flexión de la mitad del cuerpo para obtener la posición erecta (basculación) (*head-up tilt*).

los resultados de personas normales, conseguidos en las mismas circunstancias del estudio. Por ejemplo, el límite inferior de la variación normal de la frecuencia cardiaca con la respiración profunda en personas menores de 20 años es mayor de 15 a 20 lpm, pero para las personas mayores de 60 años es de 5 a 8 lpm. La variación de la frecuencia cardiaca con la respiración profunda (arritmia sinusal respiratoria) se elimina con atropina, pero permanece intacta con el bloqueo simpático (p. ej., propranolol).

Respuesta de Valsalva. Por medio de tal respuesta (cuadro 370-7) se valora la integridad del control de la frecuencia cardiaca por barorreflejos (parasimpática) y la presión arterial (adrenérgica). La respuesta se mide con la persona en decúbito dorsal. Se conserva durante 15 s una presión espiratoria constante de 40 mmHg, en tanto se miden los cambios en la frecuencia cardiaca y la presión arterial latido a latido. Se conocen cuatro fases de la BP y de la respuesta de la frecuencia cardiaca a la maniobra de Valsalva. Las fases I y III son mecánicas y dependen de cambios en la presión intratorácica e intraabdominal. En los comienzos de la fase II, la disminución del retorno venoso hace que aminore el volumen sistólico y la presión arterial, antagonizados por la combinación de taquicardia refleja y de una mayor resistencia periférica total; esta última variable frena el descenso de la BP casi 5 a 8 s después de haber comenzado la maniobra. La fase II tardía comienza con un incremento progresivo de la BP hasta la cifra inicial o por arriba de la misma. El retorno venoso y el gasto cardiaco se normalizan en la fase IV. La vasoconstricción arteriolar periférica persistente y la hipertonía adrenérgica cardiaca originan temporalmente un rebote de la presión arterial y bradicardia de fase IV (mediados por un reflejo barorreceptor).

La función del sistema autónomo durante la maniobra de Valsalva se mide por medio de los cambios en la presión arterial y la frecuencia cardiaca, latido a latido. La *razón de Valsalva* se define como la taquicardia máxima en fase II, dividida entre la mínima en fase IV. Tal razón refleja la función cardiovagal.

Función sudomotora. La sudación es inducida por la liberación de acetilcolina desde las fibras posganglionares simpáticas. La prueba cuantitativa del reflejo axónico sudomotor (*quantitative sudomotor axon reflex test*, QSART) es un índice de la función regional del sistema autónomo mediada por la sudación inducida por ACh. La respuesta menor o ausente denota lesión del axón sudomotor posganglionar. Por ejemplo, puede disminuir la sudación en los miembros pélvicos como consecuencia de neuropatía periférica (como en la diabetes), antes que se manifiesten otros signos de disfunción del sistema autónomo. La prueba de sudación termoreguladora (*thermoregulatory sweat test*, TST) es un índice cualitativo de la producción regional de sudor en respuesta al incremento de la temperatura corporal. El polvo indicador aplicado a la cara anterior del cuerpo cambia su color a medida que se produce sudor al aumentar la temperatura. El perfil de los cambios colorimétricos permite valorar la secreción regional de sudor. La combinación de los resultados de las dos pruebas (TST y QSART) permitirá identificar el sitio de la lesión. Se advierte una lesión posganglionar si en los dos estudios no hay producción de sudor. En la lesión preganglionar está intacta la respuesta en la QSART, pero en la TST se observa anhidrosis. La medición de las respuestas cutáneas galvánicas en las extremidades después de aplicar un potencial eléctrico inducido es otro método cualitativo para detectar la presencia o ausencia de sudación.

Registros de presión arterial ortostáticos. Las mediciones de la presión arterial latido a latido hechas con el sujeto en decúbito dorsal en posiciones de 70° de flexión corporal y de flexión/extensión son útiles para cuantificar la incapacidad ortostática de control de la presión arterial. Es importante que la persona repose en decúbito durante 20 min antes de valorar los cambios en la presión arterial durante las maniobras de flexión y extensión. El cambio de la BP, en combinación con la medición de la frecuencia cardiaca, se puede utilizar para valorar a individuos en quienes se sospecha hipotensión ortostática, un síncope no explicado o para detectar el síncope mediado por mecanismos vagales.

Prueba de inclinación de la mesa para síncope. Casi ningún paciente con síncope tiene una falla neurovegetativa. La prueba con inclinación de la mesa es una herramienta sensible, específica y reproducible para hacer el diagnóstico de síncope vasovagal. Se emplea un protocolo estandarizado que especifica el aparato de inclinación; el ángulo y duración de la inclinación, y el procedimiento para inducir vasodilatación (p. ej., nitroglicerina sublingual o en aerosol). Una prueba positiva con estimulación de nitroglicerina predice la recurrencia del síncope. Las recomendaciones para la práctica del estudio para el síncope con inclinación se incorporaron en lineamientos de consenso.

Pruebas farmacológicas. Las evaluaciones farmacológicas pueden ser útiles para localizar algún defecto neurovegetativo en el SNC o el SNP. Un método útil para valorar la respuesta adrenérgica generalizada es la medición de la noradrenalina plasmática, primero con la persona en decúbito dorsal y después de pie durante 5 min, como mínimo. Las cifras en el decúbito disminuyen en los trastornos posganglionares (como la neuropatía o la insuficiencia pura del sistema autónomo), y quizá no aumenten en los trastornos preganglionares o posganglionares (como en la atrofia de múltiples órganos y sistemas).

La administración de tiramina (libera noradrenalina de terminaciones posganglionares) y de fenilefrina (supersensibilidad de desnervación agonista α_1 de acción directa) suele utilizarse para evaluar la función adrenérgica posganglionar. En una lesión posganglionar disminuye la respuesta a la tiramina y se advierte una reacción excesiva a dosis subumbrales de fenilefrina. Otras estrategias incluyen el bloqueo ganglionar con trimetafán (hay una disminución todavía mayor en la presión arterial, en lesiones preganglionares) o administración de vasopresina de arginina (para evaluar las vías centrales aferentes).

SÍNDROMES ESPECÍFICOS DE DISFUNCIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO (SNA)

ATROFIA DE MÚLTIPLES ÓRGANOS Y SISTEMAS

La atrofia de múltiples órganos y sistemas (*multiple system atrophy*, MSA) es poco común e incluye insuficiencia del sistema autónomo (para el diagnóstico se necesita la presencia de hipotensión ortostática, vejiga neurógena o ambas entidades) en combinación con una degeneración estriatonigral (síndrome de Shy-Drager) o atrofia olivopontocerebelosa esporádica (cap. 366). El parkinsonismo por lo común no se acompaña de temblor en el reposo y no mejora con levodopa. También pocas veces se observa discinesia inducida por levodopa. Por medio de las pruebas de función del sistema autónomo se diferencian la MSA de la enfermedad de Parkinson, respecto a que en la primera es más intensa y generalizada la insuficiencia del sistema autónomo. Se observa deterioro extraordinario en la inervación adrenérgica posganglionar del corazón medida por la captación de metayodobencilguanidina (*metaiodobenzylguanidine*, MIBG) en la tomografía computadorizada por emisión de fotón único o con fluorodopamina en la tomografía por emisión de positrones en la disautonomía de la enfermedad de Parkinson, pero tales variables son normales en la atrofia de múltiples órganos y sistemas.

La MSA por lo común evoluciona implacablemente hasta causar la muerte siete a 10 años después de comenzar el cuadro. Las alteraciones neuropatológicas incluyen degeneración neuronal primaria con pérdida de neuronas y gliosis en muchas regiones del SNC, incluidos el tallo encefálico, el cerebelo, el núcleo estriado y la columna intermediolateral de neuronas en la médula toracolumbar.

La disfunción neurovegetativa es una manifestación frecuente de la demencia con cuerpos de Lewy (cap. 365); por lo general, la gravedad es menor que en la MSA o la enfermedad de Parkinson.

Las lesiones de la médula espinal de cualquier causa pueden originar déficit focales o hiperreflexia del sistema autónomo. La sección o la hemisección medular puede acompañarse de hiperreflexia del sistema autónomo, que afecta las funciones de defecación y micción (intestinos y vejiga), sexual, regulación térmica o cardiovascular. Los incrementos o decrementos peligrosos en la temperatura corporal a veces son consecuencia de que el sujeto no capta el acompañamiento sensitivo de la exposición al calor o al frío por debajo del nivel de la lesión. Los sujetos cuadriparésicos presentan hipertensión en decúbito dorsal e hipotensión ortostática después de asumir la posición erecta y quedar sentados, después de estar en decúbito dorsal. Se puede desencadenar la descarga notablemente mayor del sistema autónomo al comprimir la vejiga o por estimulación de la piel o los músculos; entre los elementos desencadenantes frecuentes y evitables están la palpación suprapúbica de la vejiga, la distensión de dicha víscera, la introducción de una sonda, la obstrucción de la misma, o la infección de vías urinarias. El fenómeno mencionado, llamado *disreflexia de tipo autónomo*, afecta a 85% de individuos con una lesión postraumática de médula espinal por arriba del nivel de C6. En personas con hipertensión en decúbito dorsal, es posible disminuir la presión arterial al elevar la cabeza hacia arriba. Cabe utilizar los vasodilatadores para combatir los incrementos notables e inmediatos de la presión arterial. La clonidina se utiliza con fin profiláctico para aplacar la hipertensión que es consecuencia de estimulación de la vejiga. Los incrementos repentinos y extraordinarios de la BP pueden culminar en hemorragia intracraneal y muerte.

TRASTORNOS DE NERVIOS PERIFÉRICOS Y DE LA UNIÓN NEUROMUSCULAR

Las neuropatías periféricas (cap. 379) son las causas más frecuentes de insuficiencia crónica del sistema autónomo. Las que afectan fibras mielínicas y amielínicas finas de nervios simpáticos y parasimpáticos surgen en la diabetes mellitus, la amiloidosis, el alcoholismo crónico, la porfiria y el síndrome de Guillain-Barré. Los trastornos de la unión neuromuscular abarcan el botulismo y el síndrome de Lambert-Eaton.

Diabetes mellitus. De manera típica, la neuropatía del sistema autónomo comienza alrededor de 10 años de haber empezado el cuadro de diabetes (cap. 338) y evoluciona con lentitud. Las anormalidades más tempranas de tipo autónomo, que de manera característica no generan síntomas, consisten en perturbaciones vagales que a veces se detectan en la forma de una menor variación de la frecuencia cardiaca con la respiración profunda, y pérdida de la función sudomotora distal detectada por la QSART. Un dato característico es la pérdida de las fibras mielínicas y amielínicas finas en la distribución visceral, el seno carotídeo y los nervios neumogástricos. En la etapa avanzada de la enfermedad, la neuropatía entérica más amplia origina alteraciones profundas en la motilidad intestinal (*gastroparesia*), náusea y vómito, desnutrición, aclorhidria e incontinencia intestinal. Otros síntomas son a veces impotencia, incontinencia urinaria, anormalidades pupilares e hipotensión ortostática. A veces no se detectan los síntomas y signos típicos de la hipoglucemia, porque el daño a la inervación simpática de la glándula suprarrenal puede hacer desaparecer la liberación de adrenalina. La insulina incrementa el flujo por los cortocircuitos arteriovenosos y también agrava a veces la OH. La disfunción del sistema autónomo puede hacer que se prolongue el intervalo QT y se agrave el peligro de muerte súbita por alguna arritmia. La hiperglucemia al parecer constituye un factor directo de riesgo de que en la diabetes haya afección del sistema autónomo. Los estudios bioquímicos y farmacológicos en la neuropatía diabética son compatibles con la insuficiencia del sistema autónomo localizada en el sistema nervioso periférico.

Amiloidosis. La neuropatía del sistema autónomo se observa en las formas esporádica y familiar de la amiloidosis (cap. 324). El tipo AL (cadena ligera de inmunoglobulina) se vincula con la amiloidosis primaria, o con la que es consecuencia del mieloma múltiple. El tipo ATTR, en que se aprecia que el componente proteínico primario es la transtiretina, ocasiona la forma más frecuente de amiloidosis hereditaria. El cuadro inicial suele ser el de una neuropatía distal dolorosa acompañada de insensibilidad, pero la insuficiencia del sistema autónomo puede aparecer antes que lo haga la neuropatía, o surgir de manera aislada. El diagnóstico puede hacerse por electroforesis de proteínas en sangre y orina, por biopsia de tejido (tejido adiposo abdominal, mucosa rectal o nervio sural) para buscar depósitos amiloides y mediante prueba genética para transtiretina en casos familiares. El tratamiento de los casos familiares con trasplante hepático puede tener éxito. Las respuestas de la amiloidosis primaria al melfalán y al trasplante de células primordiales han sido heterogéneas. La persona muere más bien por deficiencia de la función cardiaca o renal. Los estudios de necropsia indican depósito de amiloide en muchos órganos, incluidos dos sitios que contribuyen a la insuficiencia del sistema autónomo: vasos intraneurales y ganglios del sistema autónomo. El estudio histopatológico revela pérdida de fibras amielínicas y mielínicas.

Neuropatía de origen alcohólico. Las anormalidades en la función vagal parasimpática y simpática eferente por lo común son leves en individuos con neuropatía alcohólica. Se identifican cambios patológicos en las fibras parasimpáticas (neumogástrico) y simpáticas y en los ganglios. La hipotensión ortostática en general depende del ataque del tallo encefálico. La impotencia es un problema grave, pero las anormalidades coexistentes en las hormonas gonadales pueden disimular el componente parasimpático. Surgen síntomas clínicos de insuficiencia de tipo autónomo por lo común cuando la polineuropatía es grave y coexiste a menudo con encefalopatía de Wernicke (cap. 269). El ataque del sistema autónomo puede contribuir a los índices altos de mortalidad propios del alcoholismo (cap. 387).

Porfiria. Cada una de las porfirias puede ocasionar disfunción del sistema autónomo, pero tal problema ha sido corroborado ampliamente en la porfiria de tipo intermitente agudo (cap. 352). Los síntomas nacidos del sistema autónomo incluyen taquicardia, sudación, retención urinaria e hipertensión y, con menor frecuencia, hipotensión. Otros síntomas notables son ansiedad, dolor abdominal, náusea y vómito. La función anormal del sistema autónomo se observa a veces durante los ataques agudos y durante las remisiones. El incremento de los niveles de catecolaminas en los ataques agudos guarda relación con la magnitud de la taquicardia y la hipertensión que estén presentes.

Síndrome de Guillain-Barré. (Cap. 380.) Las fluctuaciones de la presión arterial y las arritmias pueden ser intensas. Se ha calculado que 2 a 10% de individuos con un ataque grave por síndrome de Guillain-Barré sufrirán colapso cardiovascular letal. También hay afección neurovegetativa gastrointestinal, trastornos en esfínteres, transpiración anormal y disfunción pupilar. Hay descripciones de desmielinización de los nervios vago o glosofaríngeo, en la cadena simpática y las ramas comunicantes blancas. Resulta interesante que el grado de afección neurovegetativa parezca independiente de la gravedad en la neuropatía motora o sensitiva.

Neuropatía autoinmunitaria del sistema autónomo. El cuadro inicial incluye la aparición subaguda de insuficiencia del sistema autónomo, con OH, neuropatía intestinal (gastroparesia, íleo, estreñimiento/diarrea) e insuficiencia colinérgica; esta última comprende anhidrosis (pérdida de sudor), complejo seco y pupila tónica. Los autoanticuerpos contra el receptor ganglionar de Ach (A_3 AChR) se encuentran en el suero de muchos pacientes y ahora se consideran diagnósticos de este síndrome. En términos generales, los títulos de anticuerpos guardan relación con la intensidad de la insuficiencia del sistema autónomo. Los síntomas de insuficiencia colinérgica también permiten anticipar que el título de anticuerpos será alto. El comienzo de la neuropatía se observa después de una infección vírica, en la mitad de los casos, en promedio. Algunos individuos al parecer reaccionan a la inmunoterapia. El espectro de neuropatía autoinmunitaria del sistema autónomo (*autoimmune autonomic neuropathy*, AAN) es más amplio de lo que se pensaba originalmente, y algunos casos con positividad a anticuerpos han tenido un comienzo insidioso y evolución lenta con insuficiencia pura del sistema autónomo (véase más adelante). Un reporte reciente describe una respuesta clínica drástica ante el intercambio plasmático repetido combinado con inmunosupresión en un paciente con AAN de evolución prolongada.

La neuropatía autoinmunitaria del sistema autónomo puede tener una base paraneoplásica (cap. 97). Los signos clínicos de la neuropatía autónoma pueden ser idénticos a los de la forma no paraneoplásica, o puede coexistir un síndrome paraneoplásico, como el de afección cerebelosa o la demencia (véanse cuadros 97-2 y 97-3). La neoplasia puede estar verdaderamente oculta, quizá suprimida por los autoanticuerpos.

Botulismo. La toxina botulínica se liga en etapa presináptica a las terminaciones de nervios colinérgicos, y después de ser captada en el citosol, bloquea la liberación de acetilcolina. Sus manifestaciones comprenden parálisis graves y perturbaciones del sistema autónomo, que incluyen visión borrosa, xerostomía, náusea, pupilas no reactivas o que reaccionan lentamente, estreñimiento y retención de orina (cap. 134).

INSUFICIENCIA PURA DEL SISTEMA AUTÓNOMO

El síndrome esporádico mencionado comprende hipotensión postural, impotencia, disfunción vesical y deficiencias en la sudación. El trastorno comienza en los decenios intermedios de la vida y afecta a mujeres con mayor frecuencia

que a varones. Los síntomas pueden ser incapacitantes, pero la enfermedad no acorta la esperanza de vida. Las características clínicas y farmacológicas sugieren ataque primario de las neuronas simpáticas posganglionares. Se advierte una disminución intensa en el número de neuronas en los ganglios simpáticos, de lo cual resultan bajas concentraciones de noradrenalina plasmática con el sujeto en decúbito dorsal, e hipersensibilidad noradrenérgica. Estudios recientes han cuestionado la especificidad de la insuficiencia pura del sistema autónomo (*pure autonomic failure*, PAF) como una entidad clínica propia. Algunos casos muestran la presencia de anticuerpos ganglionares y por ello representan un tipo de AAN. De 10 a 15% de los pacientes muestran una evolución que culmina en la atrofia de múltiples órganos y sistemas.

SÍNDROME DE TAQUICARDIA ORTOSTÁTICA POSTURAL

El síndrome de taquicardia ortostática postural (*postural orthostatic tachycardia syndrome*, POTS) se caracteriza por la intolerancia ortostática sintomática (no hipotensión ortostática), y por aceleración de la frecuencia cardiaca a más de 120 lpm o incremento de 30 lpm al ponerse de pie el sujeto, signo que cede al sentarse o acostarse. La frecuencia de ataque es cinco veces mayor en mujeres que en varones, y muchas de las personas presentan el síndrome por primera vez entre los 15 y 50 años de vida. Casi la mitad de los individuos afectados señala como antecedente una infección vírica. Es frecuente que surjan síntomas de síncope (obnubilación leve, debilidad, visión borrosa) en combinación con los de la hiperactividad del sistema autónomo (palpitaciones, estado trémulo, náusea). Se observan también crisis recurrentes e inexplicadas de disautonomía y fatiga. En muchos casos no se ha identificado la patogenia; pudieran intervenir hipovolemia, acumulación de sangre venosa, deficiente regulación del tallo encefálico o supersensibilidad del receptor beta. En un sujeto afectado, el cuadro provino de la mutación del transportador de noradrenalina, que disminuyó la eliminación de dicho neurotransmisor, desde la sinapsis. Algunos casos dependen de una neuropatía de tipo autónomo limitada y subyacente. A pesar de que mejoran alrededor de 80% de los pacientes, sólo 25% terminan por reanudar sus actividades diarias usuales (que incluyen ejercicios y deportes). Entre las estrategias iniciales de tratamiento están la expansión del volumen de líquidos y la rehabilitación postural (véase "Rx: Insuficiencia del sistema autónomo"). Cuando las estrategias mencionadas no han sido adecuadas, se han utilizado midodrina, fludrocortisona, fenobarbital, bloqueadores beta y clonidina, con buenos resultados (moderados).

TRASTORNOS HEREDITARIOS

Se conocen cinco neuropatías hereditarias sensitivas y de tipo autónomo ([*hereditary sensory and autonomic neuropathies*, HSAN] I-V). Las más importantes son HSAN I y HSAN III (síndrome de Riley-Day; disautonomía familiar). La HSAN I tiene un mecanismo dominante de herencia y el cuadro inicial suele ser el de una neuropatía distal de fibras finas (síndrome de pies ardorosos). El gen que origina el trastorno, que está en el cromosoma 9q, ha recibido el nombre de *SPTLC1*. El producto génico SPTLC es una enzima importante en la regulación de la ceramida. Las células de individuos con HSAN I afectados por mutación de *SPTLC1* producen niveles de glucosilceramida mayores de lo normal, y con ello quizás estimulan la apoptosis.

La HSAN III, un cuadro autosómico recesivo de lactantes y niños hijos de judíos asquenazíes, es mucho menos prevalente que la HSAN I. Puede observarse deficiencia en la lagrimación, hiperhidrosis, menor sensibilidad al dolor, arreflexia, ausencia de papilas fungiformes de la lengua y labilidad de la presión arterial. Frecuentemente surgen crisis abdominales episódicas y fiebre. El estudio histopatológico de los nervios indica pérdida de las fibras mielínicas y amielínicas finas. El gen defectuoso, que ha recibido el nombre de *IKBKAP*, también está en el brazo largo del cromosoma 9. Las mutaciones patógenas pueden impedir la transcripción normal de moléculas importantes en el desarrollo del sistema nervioso.

HIPERHIDROSIS PRIMARIA

El cuadro inicial de este síndrome incluye hiperhidrosis (exceso de sudor) de las palmas y las plantas. El trastorno afecta a 0.6 a 1.0% de la población; no se sabe su origen, pero pudiera tener un componente genético. El trastorno, a pesar de no ser peligroso, puede ser incómodo socialmente (como al saludar de mano) o incapacitante (imposibilidad de escribir a mano sin manchar el papel). Los síntomas por lo común comienzan en la adolescencia y el problema tiende a mejorar con la edad. A veces son útiles los antisudorales tópicos. Son más útiles los anticolinérgicos potentes como el glucopirrolato, a razón de 1 a 2 mg tres veces al día. En más de 90% de individuos con hiperhidrosis palmar se obtienen buenos resultados con la gangliectomía o la simpatectomía a nivel de T2. El advenimiento de la simpatectomía T2 transaxilar endoscópica ha disminuido el índice de complicaciones de tal método. La complicación más común después de realizado es la hiperhidrosis compensatoria, que mejora de manera espontánea con el transcurso de meses; otras complicaciones potenciales abarcan la hiperhidrosis recurrente (16%), el síndrome de Horner (menos de 2%), la sudación gustativa, la infección de heridas, el hemotórax y la neuralgia intercostal. Se ha utilizado la inyección local de toxina botulínica para bloquear fibras simpáticas posganglionares colinérgicas que van a las glándulas sudoríparas en individuos con hiperhidrosis palmar. La técnica anterior tiene como inconveniente la necesidad de inyecciones repetidas (el efecto suele durar cuatro meses), el dolor con la inyección, el costo alto de la toxina mencionada y la posibilidad de que de modo temporal surja debilidad de músculos intrínsecos de la mano.

SÍNDROMES NEUROVEGETATIVOS AGUDOS

En ocasiones, el médico se enfrenta a un síndrome neurovegetativo agudo, ya sea insuficiencia neurovegetativa aguda (síndrome de AAN aguda) o a un estado de reactividad simpática exacerbada. Una *tormenta neurovegetativa* es un estado agudo de estimulación simpática sostenida que causa combinaciones variables de anomalías en la presión arterial y frecuencia cardiaca, temperatura corporal, respiración y transpiración. Sus causas son lesiones cerebrales y medulares; toxinas y fármacos; neuropatía neurovegetativa y quimiodectomas (p. ej., feocromocitoma).

La lesión cerebral es la causa más frecuente de tormenta neurovegetativa después de un traumatismo encefálico grave (con lesión axónica difusa) y en la encefalopatía posterior a la reanimación luego de una lesión cerebral anóxica-isquémica. La tormenta tiroidea también puede presentarse con otras lesiones intracraneales agudas, como hemorragia, infarto cerebral, tumores de expansión rápida, hemorragia subaracnoidea, hidrocefalia o con menor frecuencia, una lesión aguda de la médula espinal. Las lesiones que afectan al diencéfalo tienen mayor tendencia a manifestarse con disautonomía, pero la situación más constante es la de una catástrofe intracraneal aguda de magnitud y rapidez suficientes para inducir una oleada catecolaminérgica masiva. Este embate puede causar convulsiones, edema pulmonar neurógeno y daño miocárdico. Las manifestaciones incluyen fiebre, taquicardia, hipertensión, taquipnea, hiperhidrosis, midriasis y rubor.

Otra causa posible son fármacos y toxinas, incluidos los simpatomiméticos, como fenilpropanolamina, cocaína, anfetaminas y antidepresivos tricíclicos; tétanos; y, con menor frecuencia, toxina botulínica. La fenilpropanolamina, que ahora está fuera del mercado, antes era causa importante de este síndrome. La cocaína, incluido el "crack", puede producir un estado hipertensor con hiperestimulación del sistema nervioso central. La sobredosis de agentes tricíclicos, como la amitriptilina, causa rubor, hipertensión, taquicardia, fiebre, midriasis, anhidrosis y psicosis tóxica. El *síndrome neuroléptico maligno* se refiere a un síndrome con rigidez muscular, hipertermia e hipertensión en pacientes psicóticos tratados con fenotiazinas.

El estado hiperadrenérgico presente en el síndrome de Guillain-Barré puede ocasionar una tormenta neurovegetativa moderada. El feocromocitoma produce un estado hiperadrenérgico paroxístico o sostenido, cefalea, hiperhidrosis, palpitaciones, ansiedad, temblor e hipertensión.

El tratamiento de la tormenta neurovegetativa incluye la exclusión de otras causas de inestabilidad neurovegetativa, incluida hipertermia maligna, porfiria y epilepsia. Es necesario descartar la epilepsia y encefalitis con los estudios apropiados. Debe hacerse un electroencefalograma (EEG) para detectar actividad epileptiforme; a menudo es necesaria la imagen por resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI) del cerebro y la médula espinal. El paciente debe manejarse en la unidad de cuidados intensivos. El tratamiento con sulfato de morfina (10 mg cada 4 h) y labetalol (100 a 200 mg dos veces al día) funciona relativamente bien. A veces es necesario mantener el tratamiento varias semanas.

CUADROS DIVERSOS

Otros cuadros que se acompañan de insuficiencia del sistema autónomo son infecciones, intoxicación (organofosforados), cánceres y envejecimiento. Las alteraciones del hipotálamo pueden afectar la función del sistema autónomo y originar anormalidades en el control de la temperatura, la saciedad, la función sexual y los ritmos circadianos (cap. 333).

DISTROFIA SIMPÁTICA REFLEJA Y CAUSALGIA

El hecho de no poder identificar la participación primaria del sistema nervioso autónomo en la patogenia de tales trastornos ha originado cambios en la nomenclatura. En vez de los términos distrofia simpática refleja (*reflex sympathetic dystrophy*, RSD) y causalgia, respectivamente, se utiliza la denominación de síndrome de dolor regional complejo (*complex regional pain syndrome*, CRPS) de tipos I y II.

El CRPS de tipo I es un síndrome de dolor regional que suele surgir después de traumatismo hístico (tisular). Ejemplos de situaciones traumáticas son el

infarto de miocardio, la lesión leve de hombro o extremidad y el accidente cerebrovascular. Se observan *alodinia* (percepción de un estímulo no doloroso, como doloroso); *hiperpatía* (respuesta demasiado intensa de dolor a un estímulo doloroso), y dolor espontáneo. Los síntomas no guardan relación con la intensidad del traumatismo inicial y no se circunscriben a la distribución de un solo nervio periférico. El CRPS de tipo II es un síndrome de dolor regional que aparece después de lesión de un nervio periférico, por lo común un tronco nervioso mayor. El dolor espontáneo en el comienzo surge dentro del territorio del nervio afectado, pero al final puede propagarse por fuera de dicha distribución.

El dolor es el signo clínico primario de CRPS. Pueden surgir solos o en combinación la disfunción vasomotora, las anormalidades sudomotoras o el edema focal, pero deben estar presentes para plantear el diagnóstico. Los síndromes dolorosos de extremidades que no cubren dichos criterios se clasifican mejor como "dolor de extremidad" por lo demás no especificado. En el CRPS, la sudación localizada (una mayor producción de sudor en el reposo) y los cambios en la corriente sanguínea pueden originar diferencias térmicas entre las extremidades afectadas y las indemnes.

De manera clásica, el CRPS de tipo I (RSD) se ha dividido en tres fases clínicas, aunque ahora se le concede mayor variabilidad. La fase I incluye dolor e hinchazón en la porción distal de la extremidad que aparecen en término de semanas a tres meses de haber actuado el hecho desencadenante. El dolor es difuso, espontáneo, ardoroso, pulsátil o sordo. La extremidad afectada está caliente y edematosa y las articulaciones son dolorosas al tacto. Aparece mayor sudación y proliferación capilar. En la fase II (tres a seis meses después del comienzo), surge piel fina, brillosa y fría. Después de tres a seis meses más (fase III), la atrofia de la piel y del tejido subcutáneo y además las contracturas en flexión completan el cuadro clínico.

El curso natural de CRPS típico puede ser más benigno de lo que se señala en las publicaciones sobre el tema. Se han creado diversos tratamientos quirúrgicos y médicos y hay señalamientos antagónicos de eficacia. Las investigaciones en seres humanos sugieren que la movilización temprana junto con fisioterapia o un ciclo breve a base de glucocorticoides pueden ser útiles en CRPS de tipo I. Otros tratamientos médicos comprenden el uso de bloqueadores adrenérgicos, antiinflamatorios no esteroideos, bloqueadores de canales (conductos) de calcio, fenilhidantoína, opioides y calcitonina. Una técnica terapéutica cruenta muy usada es el bloqueo del ganglio estrellado con la que se obtiene a veces alivio temporal del dolor, pero no se sabe cuál es la eficacia de bloqueos repetitivos.

Rx INSUFICIENCIA DEL SISTEMA AUTÓNOMO

En la insuficiencia del sistema autónomo, el tratamiento específico se orienta hacia la causa y el alivio de los síntomas. De importancia particular es eliminar fármacos, o buscar la mejoría de cuadros primarios que originan o agravan los síntomas del sistema comentado, en especial en ancianos. Por ejemplo, la hipotensión ortostática puede ser causada o agravada por los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, los bloqueadores de canales de calcio, los antidepresivos tricíclicos, la levodopa, el alcohol o la insulina. En el cuadro 370-6 se presenta un resumen de los fármacos que pueden causar OH por clase, mecanismo putativo y magnitud del descenso en la presión arterial.

ENSEÑANZA DEL ENFERMO. La hipotensión ortostática puede ser asintomática o sintomática. La forma neurógena obliga a emprender tratamiento, pero sólo una minoría de enfermos necesita fármacos. Habrá que orientar al paciente sobre los mecanismos de la normotensión postural (estado volumétrico, lechos de resistencia y capacitancia, autorregulación) y la naturaleza de los tensores ortostáticos (hora del día y la influencia de comidas, calor, bipedestación y ejercicio). Es importante que la persona aprenda a reconocer los síntomas de ortostatismo desde el comienzo de su evolución (en particular los síntomas cognitivos sutiles, debilidad y fatiga) y al modificar actividades que desencadenan los episodios. Otras medidas útiles pueden incluir llevar un registro diario de las mediciones de presión arterial, enseñanza respecto a alimentos (cloruro de sodio/líquidos), medición seriada del volumen de orina y de la excreción de sodio, o conocer los medicamentos y situaciones que debe evitar. Otras de las medidas útiles son aprender "contramaniobras" físicas que disminuyen la OH al ponerse de pie la persona; practicar rehabilitación postural y de resistencia y aprender a corregir el empeoramiento de la hipotensión en situaciones específicas.

TRATAMIENTO SINTOMÁTICO. Las estrategias no farmacológicas se incluyen en el **cuadro 370-8**. Es esencial el ingreso adecuado de sodio y líquidos para producir un volumen de orina entre 1.5 a 2.5 L (que contendrá más de 170 meq de sodio) cada 24 h. Dormir con la cabecera elevada llevará al mínimo los efectos de la hipertensión nocturna en decúbito dorsal. Es importante evitar, en la medida de lo posible, dicha posición duradera. Se recomienda al paciente que se siente de modo que sus extremidades inferiores cuelguen del borde de la cama, algunos minutos, antes de intentar ponerse de pie por la mañana; es importante abordar de modo gradual otros elementos de estrés postural. Las contramaniobras físicas que aminoran la OH incluyen cruzar las piernas con contracción sostenida de los músculos de esa zona durante 30 s. Las maniobras referidas comprimen las venas de las extremidades pélvicas y mejoran la resistencia generalizada. Pueden ser útiles los dispositivos compresivos como las medias compresivas y las fajas abdominales, pero son incómodas. Debe corregirse la anemia con la administración subcutánea de eritropoyetina en dosis de 25 a 75 U/kg tres veces por semana. El valor hematócrito aumenta después de dos a seis semanas. Por lo regular se necesita una dosis de sostén semanal. El mayor volumen intravascular que acompaña al incremento del valor hematócrito exacerba a veces la hipertensión en decúbito dorsal.

CUADRO 370-8 TRATAMIENTO INICIAL DE LA HIPERTENSIÓN ORTOSTÁTICA (OH)

Enseñanza del enfermo: mecanismos y elementos tensores de la OH
Dieta hipersódica (10-20 g/día)
Ingreso de abundantes líquidos (2 L/día)
Elevar la cabecera del lecho 10 cm
Conservar los estímulos posturales
Aprender contramaniobras físicas
Dispositivos personales de compresión
Corregir la anemia

Si no bastan las medidas mencionadas, quizá sea necesaria la farmacoterapia. La midodrina es eficaz, pero en dosis altas a veces agrava la hipertensión en decúbito dorsal. Actúa directamente en agonistas α_1 y no cruza la barrera hematoencefálica. Su acción dura 2 a 4 h. La dosis usual es de 5 a 10 mg ingeridos tres veces al día, pero algunos pacientes mejoran con dosis decrecientes (como 15 mg al despertar, 10 mg al medio día y 5 mg en la tarde). Es importante no consumir dicho fármaco después de las 18:00 horas. Entre sus efectos adversos están prurito, piloerección incómoda e hipertensión en decúbito dorsal. La piridostigmina al parecer mejora la hipotensión ortostática sin agravar la hipertensión en decúbito dorsal, al intensificar la transmisión ganglionar (es máxima en el ortostatismo y mínima con el decúbito dorsal). La fludrocortisona aplacará la OH, pero agravará la hipertensión en decúbito dorsal. En dosis de 0.1 mg/día y 0.3 mg ingeridas dos veces al día, intensifica la conservación de sodio por riñones y también la sensibilidad de las arteriolas a la noradrenalina. Las personas susceptibles a veces presentan sobrecarga hídrica, insuficiencia cardiaca congestiva, hipertensión en el decúbito dorsal o hipopotasiemia. A menudo se necesitan complementos de potasio si se administra la fludrocortisona por largo tiempo. Es mejor impedir los aumentos sostenidos de la presión arterial mayores de 180/110 mmHg con la persona en decúbito dorsal.

La OH posprandial puede reaccionar a diversas medidas. Las raciones pequeñas y frecuentes de alimentos con pocos carbohidratos pueden disminuir la "derivación" esplácnica de sangre después de las comidas y aplacar la OH posprandial. A veces son útiles los inhibidores de prostaglandinas (ibuprofén o indometacina) ingeridos con los alimentos, o la midodrina (10 mg con cada alimento). El octreótido, análogo de somatostatina, puede ser útil en el tratamiento del síncope posprandial, al inhibir la liberación de péptidos gastrointestinales que poseen efectos vasodilatadores e hipotensores. Las dosis subcutáneas varían de 25 μg dos veces al día, a 100 a 200 μg tres veces al día.

Es importante enseñar al paciente a autotratar el empeoramiento transitorio de la OH. Beber dos vasos de 250 ml de agua (8 onzas) incrementa la presión arterial en la bipedestación 20 a 30 mmHg durante 2 h, y tal efecto comienza aproximadamente 20 min después de la carga hídrica. La persona puede incrementar su ingestión de sodio y líquidos (tratamiento del "caldo" o consomé). Incrementar el uso de contramaniobras físicas, recurrir de modo temporal a un "leotardo" que le cubra todo el cuerpo (presión de compresión de 30 a 40 mmHg) o incrementar la dosis de midodrina. La hipertensión en decúbito dorsal (más de 180/110 mmHg) puede ser autotratada si la persona evita la posición de decúbito dorsal y disminuye la dosis de fludrocortisona. Si el paciente lo solicita, puede ingerir todos los días una copa de vino de mesa poco antes de acostarse. Si no bastan las medidas sencillas mencionadas, entre los fármacos por considerar están la hidralazina ingerida (25 mg a la hora de acostarse) y procardia oral (10 mg a la hora de acostarse) o un parche de nitroglicerina.

LECTURAS ADICIONALES

Schroeder C et al: Plasma exchange for primary autoimmune autonomic failure. N Engl J Med 353:1585, 2005

Thaisetthawatkul P et al: Autonomic dysfunction in dementia with Lewy bodies. Neurology 62:1804, 2004

Thieben MJ et al: Postural orthostatic tachycardia syndrome: The Mayo clinic experience. Mayo Clin Proc 82:308, 2007

Vinik AI, Ziegler D: Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. Circulation 115:387, 2007

371 Neuralgia del trigémino, parálisis de Bell y otros trastornos de los pares craneales

M. Flint Beal, Stephen L. Hauser

Los síntomas y signos de afección de los pares craneales son frecuentes en la medicina interna. Suelen aparecer con mayor frecuencia en el contexto de una enfermedad neurológica más extensa, pudiendo constituir la afección de los pares craneales la primera manifestación de la enfermedad. En otros trastornos, sólo se ven afectados uno o varios pares craneales; éstos son los que se revisan en este capítulo. **Los trastornos de los movimientos oculares se exponen en el capítulo 29, los trastornos del olfato en el capítulo 30, y el vértigo y los trastornos de la función vestibular en el capítulo 22.**

DOLOR O INSENSIBILIDAD DE LA CARA

CONSIDERACIONES ANATÓMICAS

El nervio trigémino (V par) es el encargado de transmitir la sensación de la piel de cara y mitad anterior de la cabeza **(fig. 371-1)** a centros superiores. Su componente motor inerva al masetero y al pterigoideo, músculos de la masticación.

NEURALGIA DEL TRIGÉMINO (TIC DOLOROSO)

Manifestaciones clínicas. La neuralgia del trigémino se caracteriza por paroxismos de dolor intensísimo de los labios, las encías, los carrillos y el mentón y, en raras ocasiones, por afección de la división oftálmica del V par. El dolor rara vez dura más de unos segundos o 1 o 2 min, pero puede ser tan intenso que el individuo gesticule, razón por la cual se le ha llamado *tic*. Los paroxismos, en la forma de crisis aisladas o en grupos, tienden a reaparecer a menudo noche y día, varias veces por semana. En ocasiones surgen de manera espontánea o con movimientos de las áreas afectadas desencadenados por el habla, la masticación o la sonrisa. Otro signo característico es la presencia de zonas "desencadenantes" o gatillo, típicamente en la cara, los labios o la lengua, que originan los ataques; los pacientes pueden indicar que los estímulos táctiles, como lavarse la cara, cepillarse los dientes o quedar expuestos a una corriente de aire, generan dolor intensísimo. *Un signo esencial de la neuralgia del trigémino es que en la exploración no se identifican signos objetivos de pérdida sensitiva.*

La neuralgia mencionada es relativamente frecuente y se ha calculado que en Estados Unidos su incidencia anual es de 4.5 casos por 100 000 personas. Afecta sobre todo a sujetos en etapa media de la vida y ancianos, y alrededor de 60% de los casos se observa en mujeres. El comienzo de manera típica es repentino y las crisis tienden a persistir semanas o meses antes de mostrar remisión espontánea. Las remisiones pueden durar largo tiempo, pero en muchos pacientes el trastorno reaparece al final.

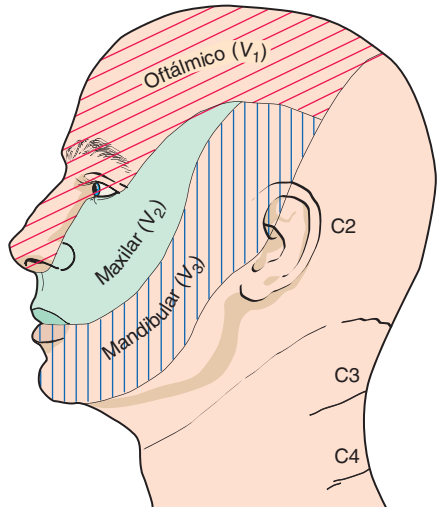

FIGURA 371-1. Las tres divisiones sensitivas principales del nervio trigémino son los nervios oftálmico, maxilar y mandibular.

Fisiopatología. Los síntomas son consecuencia de la generación ectópica de potenciales de acción en fibras aferentes sensibles al dolor, de la raíz del V par craneal, antes que penetren en la cara lateral de la protuberancia. La compresión o cualquiera otra alteración del nervio causa desmielinización de gruesas fibras mielínicas que por sí mismas no transportan la sensación de dolor, pero se tornan hiperexcitables y eléctricamente acopladas con fibras nocirreceptoras más finas amielínicas u oligomielínicas muy cercanas; ello puede explicar por qué los estímulos táctiles, transportados por gruesas fibras mielínicas, estimulan paroxismos de dolor. La compresión de la raíz del nervio trigémino por un vaso sanguíneo, muy a menudo la arteria cerebelosa superior o a veces una vena flexuosa, es el origen de la neuralgia del trigémino en una proporción importante de pacientes. En casos de compresión vascular, el combamiento encefálico por el envejecimiento y el mayor espesor de la pared de vasos y su flexuosidad pueden explicar la prevalencia de neuralgia del trigémino en etapas ulteriores de la vida.

Diagnóstico diferencial. La neuralgia del trigémino debe diferenciarse de otras causas de dolor en cara y cabeza (cap. 15), y del dolor que surge de enfermedades del maxilar inferior, dientes o senos paranasales. El dolor por jaqueca o cefalea en "brotes" tiende a ser profundo y constante, a diferencia de la neuralgia del trigémino, que genera una sensación transfictiva y superficial; en raras ocasiones, la cefalea en brotes acompaña a la neuralgia del trigémino, síndrome conocido como *agrupamiento*. En la arteritis temporal aparece dolor superficial de la cara, pero no es similar al choque típicamente, y la persona suele quejarse de mialgias y otros síntomas generalizados, y también suele haber incremento de la velocidad de eritrosedimentación (*erythrocyte sedimentation rate*, ESR) (cap. 319). Si la neuralgia del trigémino aparece en un adulto joven o es bilateral, una de las entidades que deben considerarse de manera decidida es la esclerosis múltiple, y en tales casos proviene de una placa desmielinizante en la zona de penetración de la raíz del V par en la protuberancia; a menudo se identifica en la exploración cuidadosa algún signo de pérdida sensitiva en la cara. Los casos que son consecuencia de masas patológicas, como aneurismas, neurofibromas o meningiomas, por lo común producen signos objetivos de pérdida sensitiva en la distribución del trigémino (neuropatía trigémina, véase más adelante en este capítulo).

Evaluación por estudios de laboratorio. Conviene medir la eritrosedimentación si se sospecha arteritis temporal. En casos típicos de neuralgia del trigémino, casi nunca son necesarios los estudios de imágenes, aunque pueden ser valiosos si la esclerosis múltiple es una posibilidad, así como para valorar lesiones vasculares suprayacentes a fin de planear el procedimiento quirúrgico para descompresión.

℞ NEURALGIA DEL TRIGÉMINO

El tratamiento con carbamazepina resulta eficaz en casi 50 a 75% de los pacientes. Debe iniciarse con una sola dosis de 100 mg con la comida, aumentándose de manera progresiva en 100 mg/día cada uno o dos días, hasta que se consiga un alivio notable (>50%) del dolor. La mayoría de los pacientes precisa una dosis de sostén de 200 mg cuatro veces al día. Las dosis superiores a 1 200 mg/día no resultan más eficaces. Los efectos adversos más importantes de la carbamazepina son mareo, inestabilidad, sedación y, en raras ocasiones, agranulocitosis. Si el tratamiento resulta eficaz, suele mantenerse durante casi un mes, para retirarlo a continuación de modo escalonado según la respuesta del paciente. Si la carbamazepina no se tolera bien, o no es eficaz, puede sustituirse por fenilhidantoína (fenitoína), 300 a 400 mg/día; es posible que otros anticonvulsivos sean igualmente eficaces. También puede utilizarse el baclofén, solo o junto con la carbamazepina o la fenilhidantoína. La dosis inicial es de 5 a 10 mg tres veces al día que se incrementa según sea necesario hasta llegar a 20 mg cuatro veces al día.

Cuando falla el tratamiento farmacológico se debe ofrecer el tratamiento quirúrgico. El procedimiento más utilizado provoca una lesión por calor en el ganglio de Gasser o en el propio nervio trigémino, una técnica denominada *rizotomía térmica por radiofrecuencia*. Este procedimiento consigue mejorías en más de 95% de los pacientes; sin embargo, los estudios de seguimiento a largo plazo revelan que el dolor reaparece hasta en un tercio de los pacientes tratados. Estos procedimientos causan entumecimiento parcial de la cara, a veces con disestesias desagradables. La debilidad del masetero (mandibular) es otra complicación potencial, sobre todo después de procedimientos bilaterales. Cuando se usa para la neuralgia de la primera rama del trigémino, también existe el riesgo de desnervación corneal, con queratitis secundaria.

También se utiliza la radiocirugía con bisturí gamma en el tratamiento y alcanza el alivio completo del dolor en más de dos tercios de los pacientes; a menudo la respues-

ta es duradera. En comparación con la ritzotomía térmica, la cirugía con bisturí gamma parece ser un poco menos efectiva, pero conlleva un menor riesgo de complicaciones graves.

Un tercer tratamiento, la descompresión microvascular, obliga a practicar una craneotomía suboccipital. El índice de eficacia de tal técnica es mayor de 70% y hay una cifra pequeña de reaparición del dolor en quienes reaccionan a dicha técnica; en un pequeño número de casos se observa lesión perioperatoria del VIII o VII par o del cerebelo. Por medio de la angiografía por resonancia magnética de alta resolución, en el preoperatorio se pueden visualizar las relaciones entre las raíces del V par craneal y los vasos cercanos.

NEUROPATÍA DEL TRIGÉMINO

Hay varios trastornos que pueden afectar al nervio trigémino **(cuadro 371-1)**. La mayor parte de ellos provoca pérdida de sensibilidad en la cara o debilidad en los músculos mandibulares. La desviación de la mandíbula al abrir la boca indica debilidad de los músculos pterigoideos del mismo lado hacia el cual se desvía la mandíbula. Algunos casos provienen del síndrome de Sjögren o de alguna conjuntivopatía como el lupus eritematoso generalizado, la esclerodermia o la enfermedad mixta de tejido conjuntivo. Entre las causas infecciosas hay que pensar en herpes zoster y lepra. Los tumores de la fosa craneal media (meningiomas), del nervio trigémino (schwannomas) o de la base del cráneo (metástasis) pueden producir una combinación de signos motores y sensitivos. Las lesiones del seno cavernoso pueden afectar a la primera y segunda ramas del nervio trigémino, y las lesiones de la hendidura esfenoidal pueden afectar a la primera rama (oftálmica). La anestesia corneal que se produce incrementa el riesgo de ulceración de la córnea (neuroqueratitis).

Una pérdida de sensibilidad sobre la barbilla (neuropatía mentoniana) puede ser la única manifestación de un cáncer diseminado. En raras ocasiones se observa una forma idiopática de neuropatía trigémina, que cursa con sensación de acorchamiento, parestesias (a veces bilaterales), y pérdida de sensibilidad en el territorio del nervio trigémino, pero sin debilidad de la mandíbula. La norma es la recuperación gradual. Un síntoma del tétanos (cap. 133) es el espasmo tónico de los músculos de la masticación, conocido como *trismo* o puede aparecer en individuos que reciben fenotiazinas.

CUADRO 371-1 TRASTORNOS DEL NERVIO TRIGÉMINO

- Lesiones nucleares (de tallo encefálico)
  - Esclerosis múltiple
  - Accidente cerebrovascular
  - Siringobulbia
  - Glioma
  - Linfoma
- Lesiones preganglionares
  - Neurinoma del estatoacústico (neurinoma del VIII par)
  - Meningioma
  - Metástasis
  - Meningitis crónica
  - Aneurisma carotídeo cavernoso
- Lesiones del ganglio de Gasser
  - Neurinoma del trigémino
  - Herpes zoster
  - Infección (extensión de una otitis media o de una mastoiditis)
- Lesiones del nervio periférico
  - Carcinoma nasofaríngeo
  - Traumatismo
  - Síndrome de Guillain-Barré
  - Síndrome de Sjögren
  - Colagenosis vasculares
  - Sarcoidosis
  - Lepra
  - Fármacos (estilbamidina, tricloroetileno)
  - Neuropatía trigémina idiopática

DEBILIDAD DEL NERVIO FACIAL

CONSIDERACIONES ANATÓMICAS

(Fig. 371-2.) El VII par craneal inerva todos los músculos implicados en la expresión facial. Su componente sensitivo es pequeño (nervio intermediario); transporta la sensación gustativa de los dos tercios anteriores de la lengua y, probablemente, los impulsos cutáneos de la pared anterior del conducto auditivo externo. El núcleo motor del VII par craneal está situado por delante y lateralmente respecto al núcleo del motor ocular externo. Tras abandonar la protuberancia, el VII par se introduce en el conducto auditivo interno junto con el nervio acústico. El nervio continúa su trayecto en su propio conducto óseo, el conducto del facial, y sale del cráneo a través del agujero estilomastoideo. Luego, pasa a través de la parótida y se subdivide para inervar a los músculos faciales.

La interrupción completa del nervio facial en el agujero estilomastoideo paraliza todos los músculos de la expresión facial. La comisura bucal queda flácida, se borran los pliegues y los surcos cutáneos, la frente pierde sus arrugas y el paciente no puede cerrar el ojo. Al intentar cerrar los párpados, el ojo del lado paralizado se ve desplazado hacia arriba (*fenómeno de Bell*). El párpado inferior pierde su tono y se aleja de la conjuntiva, de suerte que las lágrimas caen sobre la mejilla. La comida se acumula entre los dientes y los labios, y la saliva puede escaparse por la comisura bucal. El paciente presenta una sensación de pesadez o entumecimiento en la cara, aunque no suele poder demostrarse déficit sensitivo alguno, y el sentido del gusto permanece intacto.

Cuando la lesión ocurre en el trayecto que atraviesa el oído medio se pierde el sentido del gusto en los dos tercios anteriores de la lengua del mismo lado. Si se interrumpe la rama que inerva al músculo del estribo se produce hiperacusia (sensibilidad dolorosa para los sonidos fuertes). Las lesiones en el segmento que discurre por el conducto auditivo interno también pueden afectar a los nervios auditivo y vestibular adyacentes, produciendo sordera, acúfenos o mareo. Las lesiones protuberanciales que causan parálisis de la cara suelen afectar al núcleo del motor ocular externo y con frecuencia a las vías corticoespinales y sensitivas.

Si la parálisis facial periférica ha persistido durante algún tiempo y la recuperación de la función motora es incompleta, se puede producir una especie de contractura difusa continua de los músculos faciales. La hendidura palpebral se estrecha y los pliegues nasolabiales aparecen hundidos. Los intentos para mover un grupo de músculos faciales provocan la contracción de todos ellos (movimientos asociados o *sincinesia*). Pueden aparecer espasmos faciales, iniciados por movimientos faciales (*espasmo hemifacial*). La regeneración anómala de las fibras del VII par puede ocasionar otros trastornos molestos. Si las fibras que originalmente conectaban con el músculo orbicular de los ojos terminan inervando al músculo orbicular de los labios, el cierre de los párpados puede provocar la retracción de la boca; o bien, si las fibras que antes inervaban a los músculos de la cara terminan inervando a la glándula lagrimal, tras la realización de cualquier actividad con los músculos faciales, como el comer, se produce un lagrimeo anormal ("lágrimas de cocodrilo"). Otra sincinesia facial poco frecuente consiste en que al abrir la boca se cierran los párpados del lado de la parálisis facial (guiño mandibular).

PARÁLISIS DE BELL

La forma más común de la parálisis facial es la llamada *parálisis de Bell*. La incidencia anual de este trastorno idiopático se sitúa en aproximadamente

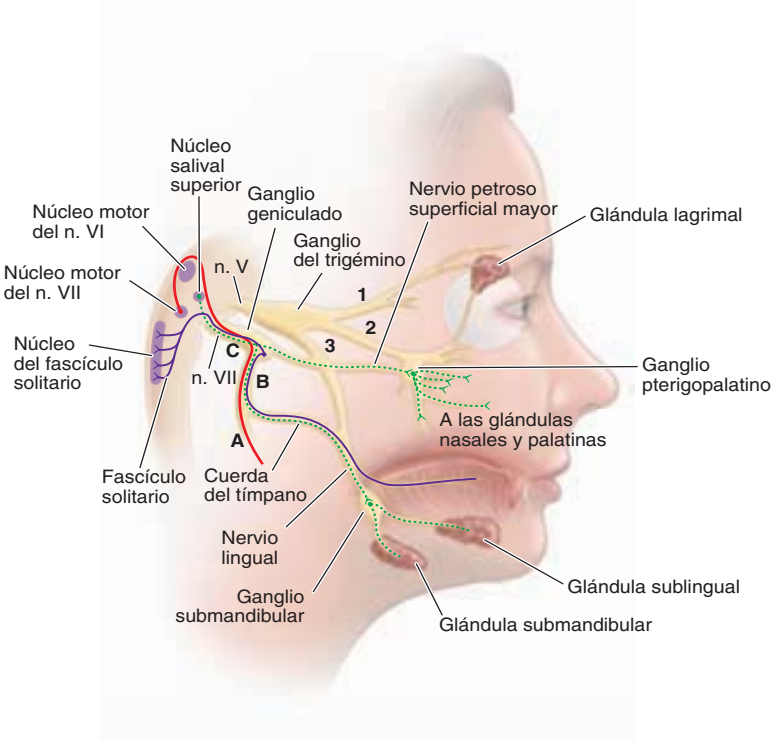

FIGURA 371-2. Nervio facial. A, B y C señalan lesiones del nervio en el orificio estilomastoideo, en sentido distal y proximal al ganglio geniculado, respectivamente. Las *líneas verdes* señalan las fibras parasimpáticas, las *rojas* indican las fibras motoras y las *violeta* señalan fibras aferentes viscerales (gusto). (*Adaptada de Carpenter.*)

A B

FIGURA 371-3. Imágenes axial y coronal T1 después de inyección de gadolinio con supresión de grasa que demuestran intensificación lineal uniforme difusa del nervio facial izquierdo, que abarca la rodilla del nervio, y los segmentos timpánico y mastoideo dentro del hueso temporal (*flechas*). No hay evidencia de alguna masa. Aunque son muy sugestivos de parálisis de Bell, puede haber hallazgos similares en otros trastornos, como enfermedad de Lyme, sarcoidosis y diseminación maligna perineural.

25 casos por 100 000 personas al año o en promedio una de 60 personas durante toda la vida.

Manifestaciones clínicas. El comienzo de la parálisis de Bell es bastante brusco y como norma general alcanza el nivel máximo de debilidad pasadas 48 h. Uno o dos días antes de la parálisis, el paciente puede presentar dolor detrás del oído. Suele haber pérdida unilateral de la sensibilidad gustativa e hiperacusia. En algunos casos se observa una ligera linfocitosis en el líquido cefalorraquídeo. La resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI) puede poner de manifiesto un aumento de tamaño y un refuerzo uniforme del ganglio geniculado y del nervio facial y, en algunos casos, atrapamiento del nervio hinchado dentro del hueso temporal. Alrededor de 80% de los pacientes se recupera al cabo de unas cuantas semanas o meses. La electromiografía puede tener algún valor; si aparecen signos de desnervación al cabo de 10 días, éstos indican que se ha producido una degeneración axónica y que pasará mucho tiempo (tres meses, como regla) antes que se produzca la regeneración, que en todo caso puede ser incompleta. La presencia de una parálisis incompleta en la primera semana es el signo pronóstico más favorable.

Fisiopatología. La parálisis de Bell acompaña a la presencia del DNA del virus de herpes simple (*herpes simplex virus*, HSV) tipo 1 en el líquido endoneural y el músculo auricular posterior, lo cual sugiere que la reactivación del virus en el ganglio geniculado pudiera ser la causa del trastorno. Sin embargo, no se ha corroborado la participación causal del virus recién mencionado, en la parálisis de Bell. También se reportó una mayor incidencia de parálisis de Bell entre los receptores de la vacuna intranasal desactivada para influenza, se formuló la hipótesis de que esto podría deberse a la enterotoxina de *Escherichia coli* usada como coadyuvante o a la reactivación del virus latente.

Diagnóstico diferencial. Hay muchas otras causas de parálisis facial aguda que deben considerarse en el diagnóstico diferencial de la parálisis de Bell. La enfermedad de Lyme puede causar parálisis facial unilateral o bilateral; en áreas endémicas es probable que 10% o más de los casos de parálisis facial se deban a la infección con *Borrelia burgdorferi* (cap. 166). El *síndrome de Ramsay-Hunt*, causado por la reactivación de herpes zoster en el ganglio geniculado, consiste en parálisis facial grave acompañada de una erupción vesicular en el conducto auditivo externo, a veces también en la faringe y otras regiones tegumentarias craneales; a menudo se afecta también el octavo par craneal. En la sarcoidosis (cap. 322) y en el *síndrome de Guillain-Barré* (cap. 380) hay parálisis facial, a menudo bilateral. La lepra afecta con frecuencia al nervio facial, y también puede haber neuropatía facial en la diabetes mellitus, enfermedades del tejido conectivo, incluido el síndrome de Sjögren, y en la amiloidosis. El raro *síndrome de Melkersson-Rosenthal* consiste en parálisis facial recurrente; edema facial (sobre todo labial) recurrente, al final permanente, y un elemento menos constante, el plegamiento de la lengua. Se desconoce su causa. Los *neurinomas estatoacústicos* (o del VIII par craneal) con frecuencia comprimen al nervio facial. Los infartos, las lesiones desmielinizantes de la esclerosis múltiple y los tumores son las lesiones pontinas frecuentes que interrumpen las fibras del nervio facial; por lo general hay otros signos de afección del tallo encefálico. Los tumores que invaden el hueso temporal (cuerpo carotídeo, colesteatoma, dermoide) pueden causar parálisis facial, pero el inicio es insidioso y la evolución es progresiva.

Todas estas formas de parálisis facial periférica o nuclear deben diferenciarse de la forma supranuclear. En esta última, los músculos frontal y orbicular del ojo se afectan con menos intensidad que los músculos de la parte inferior de la cara, debido a que los músculos faciales superiores están inervados por vías corticobulbares procedentes de ambas cortezas motoras, en tanto que los músculos de la parte inferior de la cara están inervados sólo por el hemisferio opuesto. En las lesiones supranucleares puede haber una disociación entre los movimientos faciales voluntarios y los emocionales, y con frecuencia se asocia un cierto grado de parálisis del brazo y de la pierna, o es posible que haya un cuadro afásico (en las lesiones del hemisferio dominante).

Evaluación de laboratorio. Por lo general, el diagnóstico de parálisis de Bell puede establecerse clínicamente en aquellos pacientes con: 1) presentación típica, 2) ausencia de factores de riesgo y de síntomas previos de otras causas de parálisis facial, 3) ausencia de lesiones cutáneas de herpes zoster en el conducto auditivo externo y 4) una exploración neurológica, con excepción del nervio facial. Es importante prestar atención al VIII par craneal, que discurre próximo al nervio facial en la unión bulboprotuberancial y en el hueso temporal, y a los otros pares craneales. En casos atípicos o inciertos están indicados la medición de ESR, prueba para diabetes mellitus, título de Lyme, estudios de enzima convertidora de angiotensina e imágenes torácicas para descartar sarcoidosis, una punción lumbar en caso de posible síndrome de Guillain-Barré o resonancia magnética (MRI). A menudo, la MRI muestra inflamación e intensificación del nervio facial en la parálisis de Bell idiopática (**fig. 371-3**).

Rx PARÁLISIS DE BELL

El tratamiento sintomático incluye: 1) la oclusión del ojo durante el sueño para impedir que se seque la córnea, y 2) el masaje de los músculos debilitados. Un ciclo de glucocorticoides, como prednisona en dosis de 60 a 80 mg/día durante los cinco primeros días, disminuyendo luego la dosis durante los cinco días siguientes, parece que acorta el periodo de recuperación y mejora de manera modesta el pronóstico funcional. Un estudio aleatorio publicado en fecha reciente no encontró un beneficio adicional con aciclovir (400 mg cinco veces al día por 10 días) en comparación con prednisolona sola para el tratamiento de la parálisis aguda de Bell; se desconoce el valor de valaciclovir (dosis usual 1 000 mg/día por cinco a siete días), solo o combinado con glucocorticoides.

OTROS TRASTORNOS MOTORES DE LA CARA

El *espasmo hemifacial* consiste en las contracciones involuntarias, irregulares e indoloras de la mitad de la cara. Los síntomas llegan a surgir como secuela de la parálisis de Bell, pero también pueden ser producidos por una lesión irritativa del nervio facial (como un neurinoma estatoacústico, una arteria aberrante que comprima el nervio o un aneurisma del tronco basilar). Sin embargo, en la forma más común de dicho espasmo se desconoce su causa y cuadro histopatológico. Los casos leves pueden tratarse con carbamazepina, gabapentina o, si estos fármacos fallan, con baclofén. Las inyecciones locales de toxina botulínica en los músculos afectados alivia los espasmos durante tres a cuatro meses y las inyecciones pueden repetirse. Los casos rebeldes causados por compresión vascular suelen mejorar con la descompresión quirúrgica del nervio facial. El *blefaroespasmo* es el espasmo recurrente involuntario de ambos párpados que se observa en ancianos como fenómeno aislado, o con grados variables de espasmo de otros músculos de la cara. Los casos graves y persistentes de blefaroespasmo se pueden tratar por la inyección local de toxina botulínica en el músculo orbicular de los párpados. La *miocimia facial* denota los sacudimientos finos de los músculos de la cara; puede ser causada por esclerosis múltiple o surgir después del síndrome de Guillain-Barré (cap. 380).

La *hemiatrofia facial* afecta principalmente a las mujeres y se caracteriza por la desaparición del tejido adiposo en la dermis y tejido celular subcutáneo de un lado de la cara. Comienza habitualmente en la adolescencia o en los primeros años de la edad adulta y tiene un carácter lentamente progresivo. En sus etapas más avanzadas, el lado afectado de la cara aparece demacrado, la piel es delgada, arrugada y de coloración más bien oscura. El vello facial puede aparecer blanquecino, se desprende con facilidad y las glándulas sebáceas se atrofian. Puede haber compromiso bilateral. En algunos casos, la causa puede ser una forma limitada de esclerosis sistémica (esclerodermia). No existe otro tratamiento más que el trasplante de piel y grasa subcutánea con fines estéticos.

CUADRO 371-2 SÍNDROMES DE LOS PARES CRANEALES

Localización	Pares craneales	Causa habitual
Hendidura esfenoidal (orbitaria superior)	III, IV, primera división del V, VI	Tumores invasores del hueso esfenoidal; aneurismas
Pared lateral del seno cavernoso	III, IV, primera división del V, VI, generalmente con proptosis	Infección, trombosis, aneurisma o fístula del seno cavernoso; tumores invasores con origen en los senos paranasales y la silla turca; granuloma benigno que responde a los glucocorticoides
Espacio retroesfenoidal	II, III, IV, V, VI	Tumores de gran tamaño de la fosa craneal media
Punta del peñasco	V, VI	Petrositis; tumores del peñasco
Conducto auditivo interno	VII, VIII	Tumores del peñasco (dermoides, etc.); procesos infecciosos; neurinoma del VIII par
Ángulo pontocerebeloso	V, VII, VIII y algunas veces el IX	Neurinoma del VIII par; meningioma
Agujero rasgado posterior	IX, X y XI	Tumores y aneurismas
Espacio laterocondíleo posterior	IX, X, XI, XII	Tumores de la glándula parótida, del cuerpo carotídeo y tumores metastásicos
Espacio retroparotídeo posterior	IX, X, XI, XII y síndrome de Horner	Tumores de la glándula parótida, del cuerpo carotídeo, de los ganglios linfáticos; tumores metastásicos, adenitis tuberculosa

TRASTORNOS DE OTROS PARES CRANEALES

NEURALGIA DEL GLOSOFARÍNGEO

La neuralgia referida abarca el IX par craneal (glosofaríngeo) y a veces segmentos del X (neumogástrico). Se asemeja a la neuralgia del trigémino en algunos aspectos, aunque es mucho menos frecuente. El dolor es intenso y paroxístico; nace en una mitad de la faringe, aproximadamente en la fosa amigdalina. En algunos pacientes, el dolor se localiza en el oído o puede irradiar de la faringe al oído, al haber ataque de la rama timpánica del glosofaríngeo. Los espasmos dolorosos pueden ser desencadenados por la deglución o la tos. No se detecta déficit motor o sensitivo alguno; por las fibras del nervio glosofaríngeo cursan las sensaciones del gusto al tercio posterior de la lengua y junto con el neumogástrico, las sensaciones a la retrofaringe. Se han señalado síntomas cardiacos, como bradicardia, hipotensión o lipotimia. Las medidas médicas son similares a las que se siguen contra la neuralgia del trigémino y la carbamazepina por lo común es el fármaco de primera línea. Si la farmacoterapia es ineficaz, a menudo se obtienen buenos resultados con procedimientos operatorios que incluyen la descompresión microvascular en caso de que sea evidente la compresión por un vaso, o la rizotomía de las fibras del glosofaríngeo y el neumogástrico a nivel del globo de la yugular.

Muy rara vez, el herpes zoster puede afectar al nervio glosofaríngeo. La neuropatía glosofaríngea junto con la parálisis de los nervios vago y raquídeo puede deberse a un tumor o a un aneurisma situado en la fosa posterior o en el agujero rasgado posterior. Disfonía por parálisis de una cuerda vocal, dificultades en la deglución, desviación del paladar blando hacia el lado intacto, anestesia de la pared posterior de la faringe y debilidad de la parte superior de los músculos trapecio y esternocleidomastoideo constituyen el síndrome del agujero rasgado posterior **(cuadro 371-2)**.

DISFAGIA Y DISFONÍA

Si se interrumpe el segmento intracraneal de un neumogástrico (X par) hay descenso del paladar blando del mismo lado y no se eleva con la fonación. Se produce una pérdida del reflejo nauseoso del mismo lado, así como del "movimiento de cortina" de la pared lateral de la faringe, donde los pilares del velo del paladar se mueven medialmente a medida que el paladar se eleva al decir "ah". La voz es ronca, ligeramente nasal, y la cuerda vocal permanece inmóvil en posición intermedia entre la abducción y la aducción. También se puede producir una pérdida de sensibilidad en el conducto auditivo externo y en la parte posterior del pabellón auricular.

En la difteria se pueden afectar las ramas faríngeas de ambos nervios vagos; la voz es nasal y durante la deglución se produce la regurgitación de líquidos a través de la nariz.

El nervio vago puede afectarse en las meninges por la presencia de procesos neoplásicos e infecciosos, y a nivel intramedular por tumores y lesiones vasculares (p. ej., en el síndrome bulbar lateral de Wallenberg) y en los casos de enfermedad de la neurona motora. Este nervio puede resultar afectado en caso de infección por el virus del herpes zoster. La polimiositis y la dermatomiositis, que causan ronquera y disfagia por afección directa de los músculos laríngeos y faríngeos, pueden confundirse con una afección del nervio vago. La disfagia también es un síntoma en algunos pacientes con distrofia miotónica. **Véanse en el capítulo 38 las formas no neurológicas de disfagia.**

Los nervios laríngeos recurrentes, especialmente el izquierdo, se lesionan con mayor frecuencia por procesos intratorácicos. Los aneurismas del cayado aórtico, el aumento de tamaño de la aurícula izquierda y los tumores mediastínicos y bronquiales son causas mucho más frecuentes de parálisis aislada de una cuerda vocal que los procesos intracraneales. Sin embargo, no se conoce el origen de un número importante de casos de parálisis laríngea recurrente.

Cuando el médico se enfrenta a un caso de parálisis laríngea, conviene que el médico intente determinar el sitio de la lesión. Si la situación de la lesión es intramedular, suele haber otros signos como disfunción cerebelosa ipsolateral, pérdida de la sensibilidad dolorosa y térmica en la cara ipsolateral y en el brazo y pierna contralaterales, y síndrome de Horner ipsolateral. Si la lesión es extramedular, con frecuencia se afectan los nervios glosofaríngeo y espinal (síndrome del agujero rasgado posterior). Cuando la afección extracraneal se produce en el espacio laterocondíleo posterior o en el retroparotídeo, se puede producir una combinación de parálisis de los pares craneales IX, X, XI y XII, junto con un síndrome de Horner (cuadro 371-2). Cuando no hay una pérdida sensitiva en el paladar y en la faringe y no se produce debilidad del paladar ni disfagia, la lesión está situada por debajo del origen de las ramas faríngeas, que abandonan el nervio vago en la región cervical alta; en estos casos, la localización habitual de la lesión es el mediastino.

DEBILIDAD DE LOS MÚSCULOS DEL CUELLO

La afección aislada del nervio espinal o accesorio (XI par craneal) puede producirse en cualquier punto de su trayecto, dando lugar a una parálisis parcial o completa de los músculos esternocleidomastoideo y trapecio. Ocurre con mayor frecuencia que la afección de este nervio se relaciona con déficit de los pares craneales IX y X, ocurriendo a la altura del agujero rasgado posterior o tras su salida del cráneo (cuadro 371-2). Se ha descrito una forma idiopática de neuropatía del nervio raquídeo, similar a la parálisis de Bell, que en ocasiones puede ser recurrente. La mayoría de los pacientes, aunque no todos, se recuperan.

PARÁLISIS DE LOS MÚSCULOS DE LA LENGUA

El nervio hipogloso (XII par craneal) inerva a los músculos ipsolaterales de la lengua. El núcleo del nervio y los axones que de él salen pueden verse afectados por lesiones intramedulares, como tumores, poliomielitis o, más a menudo, por enfermedad de la neurona motora. Las lesiones de las meninges basales y de los huesos occipitales (platibasia, invaginación de los cóndilos occipitales, enfermedad de Paget) pueden comprimir al nervio en su trayecto extramedular, o en el conducto hipogloso. Se producen a veces lesiones aisladas de causa desconocida. Semanas o meses después de la lesión del nervio, la lengua presenta atrofia y fasciculaciones.

PARÁLISIS DE VARIOS PARES CRANEALES

Un mismo proceso patológico puede afectar a varios pares craneales. En esta situación, el principal problema clínico es determinar si la lesión se sitúa en el tallo encefálico o fuera de él. Las lesiones situadas en la superficie del tallo encefálico producen una afección (con frecuencia de manera consecutiva) de los pares craneales contiguos, y más tarde una ligera afección de las vías sensitivas y motoras largas y de las estructuras segmentarias del interior del tallo encefálico. Ocurre lo contrario en las lesiones primarias dentro del tallo encefálico. Es más probable que una lesión extramedular provoque erosión ósea o aumento del tamaño de los orificios de salida de los pares craneales. La lesión intramedular que afecta a pares craneales suele producir una parálisis motora o sensitiva cruzada (signos de pares craneales en un lado y signos de vías largas en el lado opuesto del cuerpo).

La afección de múltiples pares craneales fuera del tallo encefálico suele ser resultado de diabetes o traumatismo, infecciones localizadas como el herpes zoster, causas infecciosas y no infecciosas de meningitis (en particular carcinomatosas) (caps. 376 y 377), enfermedades granulomatosas como la granulomatosis de Wegener, enfermedad de Behçet, aneurismas sacciformes en fase de agrandamiento o tumores. Entre estos últimos, los cánceres nasofaríngeos, los linfomas, neurofibromas, meningiomas, cordomas, colesteatomas, carcinomas y sarcomas afectan a la sucesión de los pares craneales más bajos. Por las relaciones anatómicas que tienen, las parálisis de múltiples pares forman una serie de síndromes característicos señalados en el cuadro 371-2. La sarcoidosis es la causa de algunos casos de neuropatía múltiple de pares craneales y la tuberculosis ganglionar crónica la causa de otros más. Causas adicionales son la platibasia, la invaginación de la base del cráneo y la malformación de Chiari del adulto. Un trastorno totalmente motor sin atrofia siempre plantea la duda de miastenia grave (cap. 381). Como se comentó, el síndrome de Guillain-Barré suele afectar ambos nervios faciales. En la variante de Fisher del síndrome mencionado, surge paresia oculomotora con ataxia y arreflexia de las extremidades (cap. 380). La encefalopatía de Wernicke puede originar una oftalmoplejía grave combinada con otros signos del tallo encefálico.

El *síndrome del seno cavernoso* (fig. 371-4) es un cuadro característico y a menudo fatal. El cuadro inicial es el de dolor orbitario o facial; surge edema de la órbita y quemosis por oclusión de las venas oftálmicas; fiebre; neuropatía oculomotora que afecta el III, IV y VI pares craneales, así como neuropatía del trigémino que abarca las ramas oftálmica (V_1) y a veces la maxilar superior (V_2) de dicho nervio. La causa más frecuente es la trombosis del seno cavernoso que suele ser consecuencia de infección por celulitis orbitaria (a menudo por *Staphylococcus aureus*), alguna infección de la piel en la cara o sinusitis (en particular por mucormicosis en los diabéticos); otras causas comprenden el aneurisma de la arteria carótida, una fístula carotidocavernosa (puede haber soplo orbitario), meningioma, carcinoma nasofaríngeo, otros tumores o un trastorno granulomatoso idiopático (síndrome de Tolosa-Hunt). Los dos senos cavernosos se comunican directamente a través de conductos intercavernosos, de suerte que el ataque de una mitad puede extenderse a la contraria y el cuadro ser bilateral. El diagnóstico temprano es esencial, sobre todo en casos causados por infección, y el tratamiento depende de la causa subyacente. En casos infecciosos son esenciales medidas como la administración inmediata de antibióticos de amplio espectro, el drenaje de cualesquiera cavidades con abscesos y la identificación del microorganismo patógeno. Los anticoagulantes pueden ser beneficiosos en casos de trombosis primaria. A veces se necesita reparar u ocluir la arteria carótida, para tratar fístulas o aneurismas. El síndrome de Tolosa-Hunt suele mejorar con los glucocorticoides. Casi siempre se obtiene una mejoría drástica en el dolor en unos cuantos días; por lo general, la prednisona oral (60 mg/día) se continúa varias semanas para reducirla luego en forma gradual.

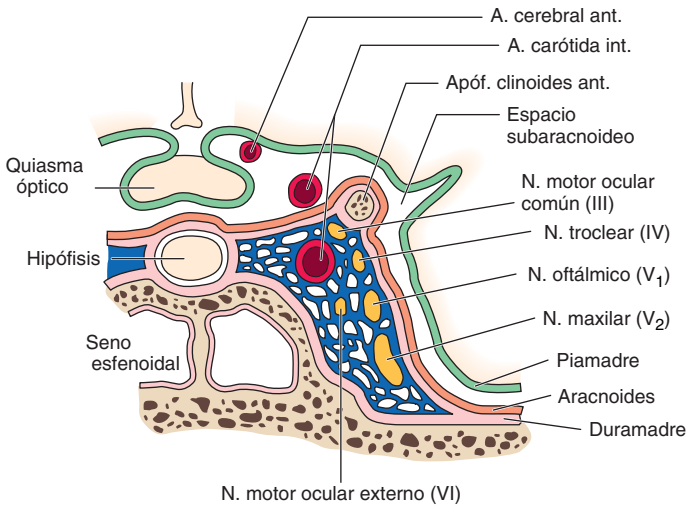

FIGURA 371-4. Anatomía del seno cavernoso en una sección coronal que ilustra la localización de los pares craneales en relación con el seno venoso, la arteria carótida interna (que desde este plano se acoda hacia delante) y las estructuras circundantes.

A veces se observa una forma idiopática de afección de múltiples pares craneales en uno o ambos lados. El síndrome comprende dolor facial terebrante, seguido de parálisis de nervios motores craneales. El cuadro clínico se traslapa con el del síndrome de Tolosa-Hunt y al parecer se debe a la inflamación idiopática de la duramadre, alteración que a veces se visualiza en la resonancia magnética. El síndrome suele mejorar con glucocorticoides.

Agradecimiento

Los autores agradecen las contribuciones a este capítulo en ediciones anteriores del Dr. Joseph B. Martin.

LECTURAS ADICIONALES

Alberton DL, Zed PJ: Bell's palsy: A review of treatment using antiviral agents. Ann Pharmacother 40:1838, 2006

Gilden DH: Clinical practice. Bell's Palsy. N Engl J Med 351:13, 2004

Grogan PM, Gronseth GS: Practice parameter: Steroids, acyclovir, and surgery for Bell's palsy (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 56:830, 2001

Hato N et al: Valacyclovir and prednisolone treatment for Bell's palsy: A randomized, placebo-controlled study. Otol Neurotol 28:408, 2007

Love S, Coakham HB: Trigeminal neuralgia: Pathology and pathogenesis. Brain 124:2347, 2002

Pearce JMS: Glossopharyngeal neuralgia. Eur Neurol 55:49, 2006

Sullivan FM et al: Early treatment with prednisolone or acyclovir in Bell's palsy. N Engl J Med 357:1598, 2007

Sweeney CJ, Gilden DH: Ramsay Hunt syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry 71:149, 2001

372 Enfermedades de la médula espinal

Stephen L. Hauser, Allan H. Ropper

Las enfermedades de la médula espinal con frecuencia tienen consecuencias devastadoras. Pueden producir tetraplejía, paraplejía y déficit sensitivos mucho más intensos que los que producirían en cualquier otra parte del sistema nervioso; esto se debe a que la médula espinal contiene, en un área de superficie relativamente pequeña, casi la totalidad de los sistemas motores eferentes y de los sistemas sensitivos aferentes del tronco y las extremidades. Muchas enfermedades de la médula espinal son reversibles si se reconocen y tratan con oportunidad **(cuadro 372-1)**; por ello, constituyen una de las urgencias neurológicas más críticas. El uso racional de los procedimientos diagnósticos, guiado por un buen conocimiento de la anatomía y de las manifestaciones clínicas de las enfermedades medulares más frecuentes, suele ser la mejor forma de obtener un buen resultado.

ESTUDIO DEL PACIENTE: Enfermedad de la médula espinal

ANATOMÍA DE LA MÉDULA ESPINAL RELACIONADA CON LOS SIGNOS CLÍNICOS. La médula espinal es una prolongación fina y tubular del sistema nervioso central que queda albergada dentro del conducto óseo vertebral. Tiene su origen en el bulbo raquídeo y continúa caudalmente hasta terminar en el *filum terminale*, una prolongación fibrosa del cono medular que termina en el cóccix. La médula espinal en el adulto mide casi 46 cm de largo, tiene un contorno oval o redondo que aparece ensanchado en las regiones cervical y lumbar, donde se localizan las neuronas que inervan a las extremidades superiores e inferiores, respectivamente. Los haces de sustancia blanca que contienen las vías sensitivas ascendentes y motoras descendentes se disponen en la periferia, en tanto que los cuerpos de las células nerviosas se agrupan en una región más interna, en forma de trébol de cuatro hojas que rodea el conducto central (anatómicamente, una extensión del IV ventrículo). Las membranas que cubren la médula espinal (la piamadre, la aracnoides y la duramadre) son continuación de las del encéfalo.

La médula espinal tiene 31 segmentos, definido cada uno por una raíz motora ventral de salida y una raíz sensitiva dorsal de entrada. En el desarrollo embrionario, el correspondiente a la médula muestra retraso respecto al de la columna vertebral, y por ello en el adulto los segmentos del cono medular terminan a nivel del cuerpo de la primera vértebra lumbar. Los nervios raquídeos más inferiores siguen un trayecto cada vez más descendente para salir por los agujeros intervertebrales. Los primeros siete pares de nervios cervicales salen por arriba del cuerpo de la vértebra del mismo nivel o número, en tanto que los siguientes salen por debajo del cuerpo de la vértebra de igual número; tal situación se debe a la presencia de ocho segmentos en la médula cervical, pero sólo siete vértebras en esa región. La relación entre los segmentos medulares y los cuerpos de las vértebras correspondientes se presenta en el **cuadro 372-2**. Tales relaciones asumen importancia particular para localizar lesiones que originan compresión de la médula espinal; por ejemplo, a nivel del segmento décimo de la médula torácica, la situación denotará la afección de la médula que está junto al cuerpo de la séptima y octava vértebras torácicas (figs. 25-2 y 25-3). Además, en todos los niveles, los fascículos ascendentes y descendentes principales están organizados de manera somatotópica, con una distribución laminar que refleja el origen o destino de las fibras nerviosas.

Determinación del nivel de la lesión. Uno de los signos definidores de cualquier trastorno de la médula espinal es la presencia de un nivel horizontal definido, por debajo del cual hay daño o deficiencia de las funciones sensitiva, motora y autónoma. El *nivel sensitivo* se investiga al solicitar a la persona que identifique el pinchazo de un alfiler o un estímulo frío (como sería un diapasón seco después de sumergirlo en agua fría) y que se aplicará a la zona lumbar para ser desplazado poco a poco hacia el cuello en cada lado. El nivel sensitivo denota daño al fascículo espinotalámico, pero la lesión está situada uno a dos segmentos por arriba del nivel percibido de una lesión medular unilateral, y a nivel de la propia lesión cuando es bilateral. Lo anterior es resultado del ascenso de las fibras sensitivas de segundo orden que nacen en el asta dorsal, se cruzan por delante del conducto central (epéndimo) y se unen al fascículo espinotalámico contrario. Las lesiones que seccionan los fascículos corticoespinal descendente y otros de tipo motor originan paraplejía o cuadriplejía, que intensifican el tono muscular y los reflejos tendinosos profundos, así como los signos plantares extensores (síndrome de neurona motora superior). De manera típica, las lesiones referidas originan perturbaciones del sistema autónomo, que consisten en alteración de la sudación y de las funciones vesical, rectal y sexual.

El nivel más alto de una lesión medular también puede localizarse si se presta atención a los *signos segmentarios* que corresponden a la inervación motora o sensitiva alterada, según cada segmento individual de la médula. Puede observarse una "franja" de alteraciones de la sensación (hiperalgesia o hiperpatía) en el extremo superior de las perturbaciones sensitivas; fasciculaciones o atrofia en músculos inervados por uno o varios segmentos, o disminución o falta del reflejo tendinoso profundo a este nivel. Los signos mencionados también se observan cuando hay trastornos de raíces focales o nervios periféricos; por tal motivo, los signos segmentarios asumen su máxima utilidad cuando aparecen junto con manifestaciones de lesión de un fascículo largo. En el caso de lesiones transversas intensas y agudas, en el comienzo los miembros pueden estar flácidos y no espásticos. Dicho estado de "choque espinal" dura días, y en ocasiones semanas, y es importante no aceptar equivocadamente que se trata de daño extenso de muchos segmentos de la médula, o una polineuropatía aguda.

Los signos principales del daño transverso en cada nivel de la médula se resumen en párrafos siguientes.

Médula cervical. Las lesiones en la porción superior de la médula cervical producen cuadriplejía y debilidad del diafragma. Las lesiones a nivel de C4 a C5 producen cuadriplejía; en C5 a C6 se pierden potencia y reflejos en los bíceps; a nivel de C7 aparece debilidad en los extensores de dedos y muñeca y el tríceps; y a nivel de C8, hay deficiencia en la flexión de dedos y muñeca. La lesión de la médula cervical en cualquier nivel puede acompañarse del síndrome de Horner (miosis, ptosis e hipohidrosis facial).

CUADRO 372-1 TRASTORNOS TRATABLES DE LA MÉDULA ESPINAL

- Por compresión
  - Neoplasias epidurales, intradurales o intramedulares
  - Absceso epidural
  - Hemorragia epidural
  - Espondilosis cervical
  - Hernia discal
  - Compresión postraumática por fractura o desplazamiento de vértebras o hemorragia
- Origen vascular
  - Malformación arteriovenosa
  - Síndrome antifosfolípidos y otros estados de hipercoagulación
- Causas inflamatorias
  - Esclerosis múltiple
  - Neuromielitis óptica
  - Mielitis transversa
  - Sarcoidosis
  - Vasculitis
- Origen infeccioso
  - Virus: VZV, HSV-1 y -2, CMV, VIH, HTLV-I y otros más
  - Bacterias y micobacterias: *Borrelia*, *Listeria*, sífilis y otros
  - *Mycoplasma pneumoniae*
  - Parásitos: esquistosomosis, toxoplasmosis
- Factores propios del desarrollo
  - Siringomielia
  - Meningomielocele
  - Síndrome de compresión medular
- Metabolopatías
  - Deficiencia de vitamina B_{12} (degeneración combinada subaguda)
  - Deficiencia de cobre

Nota: VZV, virus de varicela-zoster (*varicella-zoster virus*); HSV, virus de herpes simple; CMV, cimegalovirus; HTLV, virus linfotrópico de células T humano.

CUADRO 372-2 NIVELES MEDULARES EN RELACIÓN CON LOS CUERPOS VERTEBRALES

Nivel medular	Cuerpo vertebral correspondiente
Cervical superior	El mismo que el medular
Cervical inferior	Un nivel por encima
Dorsal superior	Dos niveles por encima
Dorsal inferior	Dos o tres niveles por encima
Lumbar	T10-T12
Sacro	T12-L1

Médula torácica. Las lesiones en esta zona (médula torácica o dorsal) se localizan con base en el nivel sensitivo en el tronco y la dorsalgia en la línea media, si acompaña al síndrome. Entre los puntos marcadores útiles están los pezones (T4) y el ombligo (T10). La parálisis se acompaña de debilidad de extremidades pélvicas y perturbaciones de la función vesical e intestinal. Las lesiones de T9 a T10 paralizan los músculos de la mitad inferior del abdomen, pero no los de la mitad superior, por lo cual el ombligo se desplaza hacia arriba cuando se contrae la pared abdominal (*signo de Beevor*).

Médula lumbar. Las lesiones a nivel de L2 a L4 paralizan la flexión y la aducción del muslo, debilitan la extensión de la pierna a nivel de la rodilla y anulan el reflejo rotuliano. Las lesiones a nivel de L5 a S1 paralizan los movimientos del pie y el tobillo, la flexión en la rodilla y la extensión del muslo, y anulan el reflejo del tendón de Aquiles (S1).

Médula sacra/cono medular. El cono medular es la terminación de la médula espinal en sentido caudal y de forma cónica, que comprende los últimos segmentos sacros y el único segmento coccígeo. El síndrome del cono es un cuadro peculiar que consiste en anestesia bilateral "en silla de montar" (S3 a S5), disfunción intensa de la vejiga y el recto (retención urinaria e incontinencia con atonía del esfínter anal) e impotencia. Desaparecen los reflejos bulbocavernoso (S2 a S4) y anal (S4 a S5) (cap. 361). En gran medida se conserva la potencia muscular. En contraste, las lesiones de la cola de caballo, el conjunto de raíces nerviosas que nacen de la porción inferior de la médula, se caracterizan por lumbalgia o dolor radicular, debilidad asimétrica de extremidades pélvicas y pérdida sensitiva, arreflexia variable en las extremidades mencionadas e indemnidad relativa de la función rectal y vesical. Las masas patológicas en la porción inferior del conducto raquídeo suelen producir un cuadro mixto en que coexisten elementos de los síndromes de la cola de caballo y del cono medular. Los síndromes de la cola de caballo se exponen en el capítulo 16.

Características especiales de las mielopatías. En la **figura 372-1** se señala el sitio de las principales vías ascendentes y descendentes de la médula espinal. Casi todos los fascículos, incluidas las columnas posteriores y los fascículos espinocerebeloso y piramidal, están situados en la mitad lateral del cuerpo que inervan. Sin embargo, las fibras aferentes que transportan los estímulos de dolor y temperatura al neuroeje ascienden por el fascículo espinotalámico en sentido contralateral al sitio en que se captaron las sensaciones. Las relaciones anatómicas de estos fascículos producen síndromes clínicos característicos que aportan datos que orienten en el cuadro patológico primario.

Síndrome de Brown-Sequard hemimedular. Consiste en la debilidad ipsolateral (fascículo corticoespinal), pérdida del sentido de posición articular y la vibración (columna posterior) con desaparición contralateral del sentido del dolor y la temperatura (fascículo espinotalámico), uno o dos niveles por debajo de la lesión. Los signos segmentarios como el dolor radicular, la atrofia muscular o la arreflexia tendinosa profunda son unilaterales. El síndrome clásico es raro y por lo común se detectan las formas parciales.

Síndrome medular central. Este síndrome es consecuencia del daño de las neuronas de la sustancia gris y que cruzan los fascículos espinotalámicos cerca del conducto central (epéndimo). En la médula cervical, el síndrome central origina debilidad de los miembros escapulares, que no guarda proporción con la que se observa en los miembros pélvicos, y una pérdida sensitiva "disociada" que denota la pérdida del sentido de la temperatura y el dolor en una distribución en "manto o capa" sobre los hombros, mitad inferior del cuello y superior del tronco, a diferencia de los sentidos de tacto ligero, posición articular y vibración que quedan intactos en dichas regiones. Las causas principales del cuadro son traumatismos, siringomielia, tumores e isquemia de la arteria espinal anterior de Adamkiewicz (incluida disección aórtica).

Síndrome de la arteria espinal anterior (de Adamkiewicz). El infarto de la médula por lo común es consecuencia de la oclusión o disminución del flujo de la arteria mencionada. Como consecuencia, surge destrucción extensa en ambos lados, aunque quedan indemnes las columnas posteriores. Se pierden todas las funciones medulares (motora, sensitiva y del sistema autónomo) por debajo del nivel de la lesión, con excepción del sentido de la vibración y la posición, que no se pierde.

Síndrome del agujero magno. Las lesiones en esta zona interrumpen la decusación de los haces piramidales destinados a las extremidades inferiores, que cruzan en dirección caudal a las de las extremidades superiores, lo que produce debilidad de las piernas (*paresia crural*). Las lesiones compresivas cerca del agujero occipital pueden originar debilidad del hombro y el brazo ipsolateral, seguida de debilidad de la pierna ipsolateral, para seguir con la contralateral y por último el brazo contralateral (un perfil "que sigue las manecillas del reloj" y que puede comenzar en cualquiera de las cuatro extremidades). De manera típica, el dolor suboccipital se propaga al cuello y a los hombros.

Síndromes intramedulares y extramedulares. Para el clínico es útil diferenciar entre los cuadros patológicos *intramedulares* que nacen del parénquima de la médula, de los *extramedulares*, que comprimen la médula o los vasos que en ella se distribuyen. Las manifestaciones diferenciales son relativas solamente y sirven como orientación clínica. En el caso de las lesiones extramedulares, el signo más notable es el dolor radicular, y tempranamente hay pérdida de la sensibilidad sacra (fascículo espinotalámico lateral) y debilidad espástica de los miembros inferiores (fascículo corticoespinal); ello se debe a la localización superficial de las fibras que

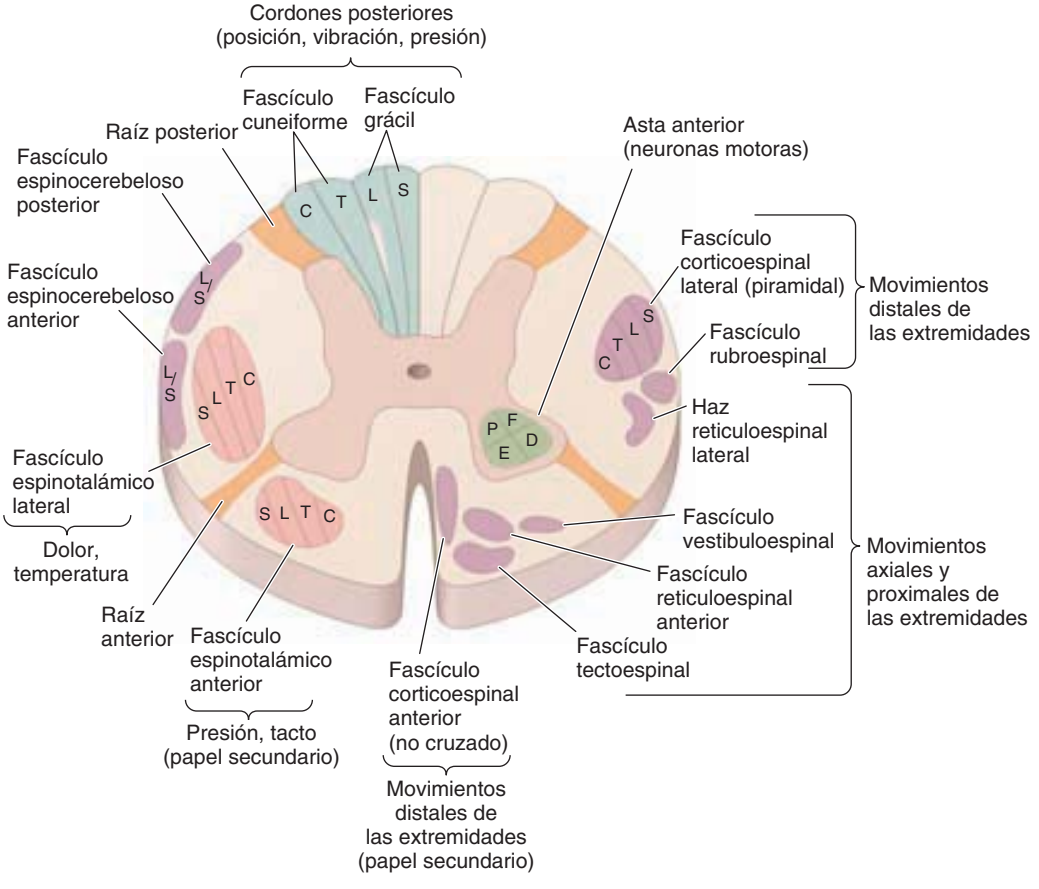

FIGURA 372-1. Representación esquemática de una sección transversal de la médula espinal, ilustrando las principales vías ascendentes (***izquierda***) y descendentes (***derecha***). Los haces espinotalámicos lateral y anterior ascienden por el lado opuesto al sitio del cuerpo que inervan. C, cervical; T, torácico o dorsal; L, lumbar; S, sacra; P, proximal; D, distal; F, flexores; E, extensores.

van a los miembros pélvicos en el fascículo corticoespinal. Las lesiones intramedulares tienden a originar un dolor ardoroso poco localizado y no dolor radicular, y no se pierde la sensación en las zonas perineal y sacra ("zonas sacras indemnes"), lo cual refleja la configuración laminada del fascículo espinotalámico, en donde están más hacia fuera las fibras mencionadas; los signos del fascículo corticoespinal aparecen más adelante. En lo que se refiere a las lesiones extramedulares, hay que hacer una diferenciación más entre las masas extradurales y las intradurales: las primeras son cancerosas, las segundas no (el neurofibroma constituye la causa más común). En consecuencia, si los síntomas han durado largo tiempo, se trata de un trastorno de origen intradural.

ENFERMEDADES AGUDAS Y SUBAGUDAS DE LA MÉDULA ESPINAL

El síntoma inicial suele ser cervicalgia o dorsalgia focal, seguido de combinaciones de parestesias, pérdida sensitiva, debilidad motora y perturbaciones esfinterianas que evolucionan en horas o días. Pueden surgir sólo síntomas sensitivos mínimos o los correspondientes a una sección funcional devastadora de la médula. Las formas parciales pueden abarcar de modo selectivo las columnas posteriores, los fascículos espinotalámicos o una hemimédula. Las parestesias o la insensibilidad pueden comenzar en los pies y ascender de manera simétrica o asimétrica. Tales síntomas pueden originar la incertidumbre de que el cuadro se trate de un síndrome de Guillain-Barré, pero la afección del tronco con un nivel medular perfectamente definido indica la naturaleza mielopática del trastorno. En casos graves puede haber arreflexia que denota choque espinal, pero pronto surgirá la hiperreflexia; la parálisis arrefléxica persistente indica que ha habido necrosis de múltiples segmentos de la médula.

ESTUDIO DEL PACIENTE: Mielopatías compresiva y no compresiva

DIFERENCIACIÓN ENTRE LAS MIELOPATÍAS COMPRESIVAS Y LAS NO COMPRESIVAS. La prioridad original es excluir la compresión de la médula por alguna masa patológica tratable. Las causas más comunes dentro de esta categoría son tumores, abscesos o hematoma epidurales, hernia discal u otras alteraciones vertebrales. La compresión epidural por un cáncer o un absceso suele ocasionar signos "prodrómicos" como cervicalgia o dorsalgia, alteraciones de la función vesical, y síntomas sensitivos que anteceden a la aparición de la parálisis. Hay mayor probabilidad de que la subluxación espinal, la hemorragia y causas no compresivas como el infarto originen mielopatías sin síntomas premonitorios. El método diagnóstico que se empleará en un principio lo constituyen las imágenes por resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI) con gadolinio como medio de contraste en el nivel de la lesión sospechada clínicamente; en algunos casos, conviene practicar el método en toda la columna (desde la región cervical a la sacra) para buscar más lesiones clínicamente asintomáticas. Una vez descartadas las lesiones compresivas se pensará en las causas no compresivas de la mielopatía aguda, intrínsecas de la médula: predominantemente factores de tipo vascular, inflamatorios e infecciosos.

MIELOPATÍAS COMPRESIVAS

Compresión de la médula por neoplasias. En los adultos, gran parte de las neoplasias proviene de la zona epidural, como consecuencia de metástasis en los huesos de la columna vecinos. La propensión de los tumores sólidos para enviar metástasis a la columna vertebral quizá refleja el alto porcentaje de médula ósea situado en el esqueleto axial. Casi todos los cánceres envían metástasis a la columna vertebral, y tal situación es muy frecuente en las neoplasias de mama, pulmones, próstata, riñones, linfoma y discrasia de plasmacitos. La zona más atacada es la médula dorsal (torácica); las excepciones son las metástasis de cánceres de próstata y ovario, que aparecen de manera desproporcionada en las vértebras sacras y lumbares, quizá como consecuencia de la propagación a través del plexo de Batson, red de venas en el espacio epidural anterior. Las neoplasias retroperitoneales (en particular linfomas o sarcomas) se propagan al conducto raquídeo a través de los agujeros intervertebrales; originan dolor radicular y otros signos de afección de raíces antes de comprimir la médula.

El dolor es el síntoma inicial; puede ser sordo y localizado o agudo e "irradiado". Típicamente empeora por los movimientos, la tos o el estornudo y de manera característica despierta al paciente de su sueño nocturno. La

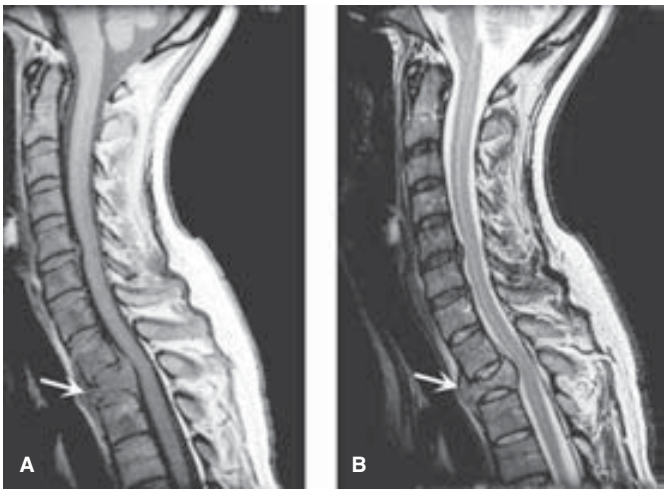

FIGURA 372-2. Compresión medular epidural debida a un carcinoma de mama. Las imágenes sagitales de resonancia magnética con tiempo de relajación T1 (***A***) y T2 (***B***) a nivel de la unión cervicodorsal revelan la presencia de una fractura del cuerpo de la segunda vértebra dorsal con desplazamiento posterior y compresión de la médula dorsal alta. En *A*, la señal hipodensa de la médula espinal significa que ha sido sustituida por un tumor.

dorsalgia persistente de comienzo reciente, en particular si se localiza en la columna torácica (zona que pocas veces es afectada por espondilosis), debe obligar al clínico a pensar en metástasis vertebrales. En raras ocasiones no hay dolor o es mínimo. Las radiografías simples de la columna y los gammagramas con radionúclidos tienen escasa utilidad en el diagnóstico, porque no identifican 15 a 20% de las lesiones metastásicas vertebrales y no detectan masas paravertebrales que llegarían al espacio epidural a través de los agujeros intervertebrales. La MRI proporciona excelente resolución anatómica de la extensión de los tumores de la médula espinal **(fig. 372-2)** y es capaz de diferenciar entre lesiones malignas y otras tumoraciones (absceso epidural, tuberculoma, hemorragia epidural, entre otras) que se presentan en forma similar. Las metástasis vertebrales muestran una imagen hipointensa en relación con la señal normal de médula roja en la resonancia magnética con tiempo de relajación T1; después de administrar gadolinio, el contraste logrado puede "normalizar" la imagen del tumor al conferirle mayor intensidad que la de la médula ósea normal. Las infecciones de la columna vertebral (osteomielitis o cuadros similares) tienen como característica principal que (a diferencia de los tumores) pueden cruzar el espacio discal para afectar el cuerpo vertebral adyacente.

Si se sospecha compresión de la médula espinal deben obtenerse estudios de imagen con rapidez. Si hay síntomas radiculares pero ningún signo de mielopatía, por lo común es una estrategia segura (si es necesario) practicar el método después de 24 a 48 h. En caso que haya sólo dorsalgia o cervicalgia es posible practicar en término de días los estudios de imagen. Se ha sabido que incluso 40% de individuos que acuden por primera vez al médico por enfermedad sintomática en un nivel, tendrán en otros ataque epidural asintomático; de este modo, si hay sospecha de un cáncer epidural habrá que hacer un estudio de imagen de toda la columna.

Rx COMPRESIÓN DE LA MÉDULA ESPINAL POR NEOPLASIAS

El tratamiento de la compresión espinal comprende el uso de glucocorticoides para reducir el edema intersticial, la aplicación de radioterapia local (iniciándola tan pronto como sea posible) en la lesión sintomática y el tratamiento específico del tumor subyacente. Pueden administrarse glucocorticoides (dexametasona, hasta 40 mg/día) antes de la realización del estudio de imagen si la sospecha clínica es fuerte; el medicamento se continúa a dosis más baja hasta completar la radioterapia (por lo general se administran 3 000 cGy en 15 fracciones diarias). La radioterapia parece ser tan eficaz como la cirugía, incluso para las metástasis tradicionalmente radiorresistentes. En aquellos pacientes en los que se conoce la existencia de un cáncer previo, la biopsia de la masa epidural suele ser innecesaria, pero está indicada si no hay antecedentes de cáncer. Hay que considerar la posibilidad de la cirugía, tanto de descompresión como de resección del cuerpo vertebral, cuando ya se ha administrado en esa misma localización una dosis máxima tolerada de radioterapia, o cuando la fractura de una vértebra contribuye también a la compresión medular. Puede esperarse una buena respuesta a la radioterapia en aquellos pacientes que al comienzo del tratamiento son capaces de caminar. Casi en la mitad de los pacientes tratados consigue evitarse

FIGURA 372-3. Resonancia magnética de un meningioma dorsal. Imagen coronal con tiempo de relajación T1 después de la administración de contraste, a nivel de la médula dorsal, que muestra el refuerzo intenso de una masa extramedular bien delimitada (*flechas*) que desplaza a la médula espinal hacia la izquierda.

FIGURA 372-4. Resonancia magnética de un astrocitoma intramedular. Imagen sagital con tiempo de relajación T1 tras la administración de contraste a nivel de la columna cervical que muestra un ensanchamiento de la médula cervical alta por una lesión ocupante de espacio que se origina dentro de la médula espinal a la altura de la unión cervicomedular. Dentro de la lesión hay un refuerzo periférico irregular (*flechas*).

la progresión de la pérdida de fuerza y recuperar algo la función motora. Una vez establecidos por más de 12 h, los déficit motores fijos (paraplejía o cuadriplejía) por lo común no mejoran, y después de 48 h es insatisfactorio el pronóstico de que haya recuperación motora sustancial.

A diferencia de los tumores del espacio epidural, gran parte de las lesiones ocupantes de espacio intradural son de crecimiento lento y de naturaleza benigna. La mayor parte de estas lesiones son meningiomas o neurofibromas, siendo mucho menos frecuentes los cordomas, los lipomas, los dermoides o los sarcomas. Los meningiomas (fig. 372-3) suelen localizarse por detrás de la médula torácica o cerca del agujero occipital, aunque pueden originarse en las meninges de cualquier parte del conducto vertebral. Los neurofibromas son tumores benignos de la vaina del nervio que nacen típicamente cerca de la raíz posterior; cuando son múltiples, su origen más probable es la neurofibromatosis. La sintomatología suele comenzar con síntomas sensitivos radiculares a los que se añade un síndrome medular, progresivo y asimétrico. El tratamiento consiste en la resección quirúrgica.

Los tumores intramedulares primarios de la médula espinal son poco frecuentes. Se manifiestan por un síndrome hemimedular o por un síndrome medular central, generalmente en la región cervical; pueden producir un dolor quemante poco localizado en las extremidades, sin afectar a la sensibilidad sacra. En los adultos, la mayoría de estas lesiones son ependimomas, hemangioblastomas o astrocitomas de bajo grado (fig. 372-4). Es posible conseguir la resección completa de un ependimoma intramedular utilizando técnicas de microcirugía. La resección de un astrocitoma intramedular también puede ser útil, pues suele tratarse por lo general de lesiones de crecimiento lento; no está claro el valor que puede tener la radioterapia asociada. Los tumores intramedulares secundarios (metastásicos) también son comunes, en especial en pacientes con enfermedad metastásica avanzada (cap. 374).

Absceso epidural espinal. El absceso con dichas características tiene como manifestación inicial la tríada clínica de dolor, fiebre y debilidad de evolución rápida. La identificación inmediata de este cuadro peculiar y tratable en muchos casos evitará que surjan secuelas permanentes. Casi siempre el paciente señala dolor sordo, sobre la columna o con un perfil radicular. El dolor antes de acudir al médico por lo común ha durado dos semanas o menos, pero en ocasiones duró meses o más tiempo. La fiebre es usual y se acompaña de leucocitosis y mayor eritrosedimentación. Conforme se expande el absceso, se produce daño adicional a la médula espinal por congestión venosa y trombosis. Una vez que aparecen signos de debilidad y otros datos de mielopatía, la progresión puede ser rápida. También se conoce una forma más crónica, granulomatosa estéril, la cual suele ocurrir después del tratamiento de una infección epidural aguda.

Son factores de riesgo del absceso epidural la alteración del estado inmunitario (diabetes mellitus, insuficiencia renal, alcoholismo, cáncer), el consumo de drogas intravenosas y las infecciones de la piel o de otros tejidos. Dos terceras partes de todas las infecciones epidurales se producen por diseminación hematógena a partir de la piel (furunculosis), de los tejidos blandos (abscesos faríngeos o dentales), o de las vísceras (endocarditis bacteriana). El resto resulta de la extensión directa de la infección local hacia el espacio subdural; los factores locales predisponentes son, por ejemplo, la osteomielitis vertebral, las úlceras por decúbito o las complicaciones yatrógenas de la punción lumbar, de la anestesia epidural, o de la cirugía vertebral. La mayor parte de los casos se debe a *Staphylococcus aureus*; los bacilos gramnegativos, *Streptococcus*, los anaerobios y los hongos también pueden originar abscesos epidurales. En los países subdesarrollados, la tuberculosis procedente de una vértebra contigua, o enfermedad de Pott, continúa siendo una causa importante de abscesos epidurales.

Por medio de resonancia magnética (fig. 372-5) se localiza el absceso y se descartan otras causas de la mielopatía. No se necesita la punción lumbar, pero puede convenir su práctica si la presencia de la encefalopatía u otros signos clínicos plantea la duda de que también haya meningitis, signo que aparece en menos de 25% de los pacientes. Hay que planear el nivel en que se hará la punción, para llevar al mínimo el peligro de inducir meningitis por introducción de la aguja a través de tejido infectado o hernia por descompresión por debajo del área de obstrucción al flujo del líquido cefalorraquídeo (LCR). El método más seguro suele ser la punción cervical alta. Las anormalidades en el LCR en caso de absceso subdural consisten en pleocitosis con predominio

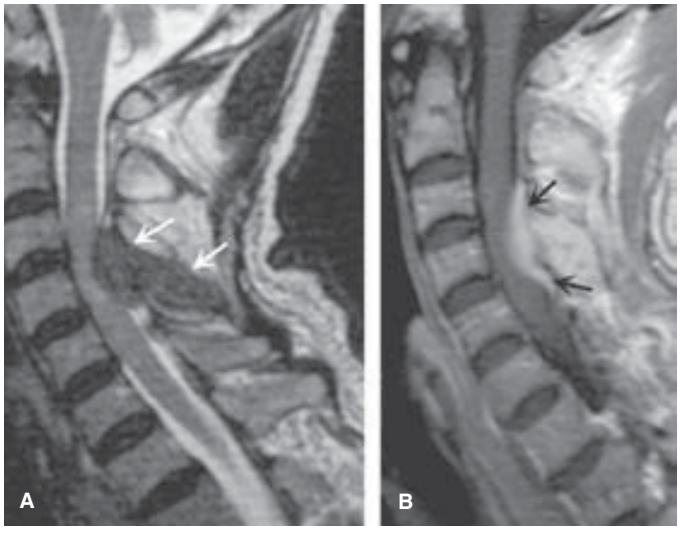

FIGURA 372-5. Resonancia magnética de un absceso vertebral epidural debido a una tuberculosis. *A.* Imagen sagital con tiempo de relajación T2 sin espín-eco. Una masa hipointensa sustituye a los elementos posteriores de C3 y se extiende epiduralmente hasta comprimir la médula espinal (*flechas*). ***B.*** Imagen sagital con tiempo de relajación T1 tras la administración de contraste que revela un refuerzo difuso del proceso epidural (*flechas*) con extensión hacia el espacio epidural.

de polimorfonucleares, mayor nivel de proteína y disminución del nivel de glucosa, pero no se identifica en cultivo al microorganismo patógeno, salvo que coexista meningitis. Los cultivos de sangre son positivos en menos de 25% de los casos.

℞ ABSCESO EPIDURAL ESPINAL

El tratamiento consiste en laminectomía descompresiva con desbridamiento, junto con un tratamiento antibiótico prolongado. La evacuación quirúrgica evitará la aparición de parálisis y puede mejorar o revertir una parálisis en evolución, aunque es muy poco probable que mejore los déficit neurológicos de más de varios días de evolución. La antibioticoterapia debe comenzarse de manera empírica antes de la cirugía, modificándose luego según los resultados de los cultivos; en general, se continúa durante al menos cuatro semanas. Si la cirugía está contraindicada, o hay una paraplejía o tetraplejía estable que es poco probable que mejore con la cirugía, debe recomendarse un tratamiento antibiótico prolongado por vía diseminada y oral; en estos casos, la elección de los antibióticos debe basarse en los resultados de los hemocultivos. Sin embargo, puede surgir parálisis o evolucionar durante la antibioticoterapia; en consecuencia, el tratamiento quirúrgico inicial sigue siendo el más indicado, salvo que el absceso tenga un diámetro muy pequeño y no origine signos neurológicos.

Hematoma epidural espinal. La hemorragia en el espacio epidural (o subdural) origina dolor focal o radicular de comienzo agudo, seguido por signos variables de algún trastorno de la médula o del cono medular. Entre los cuadros predisponentes están el uso terapéutico de anticoagulantes, los traumatismos, tumores o discrasias sanguíneas. Algunos casos raros complican la punción lumbar o la anestesia epidural, a veces con el uso coexistente de heparina de bajo peso molecular. Por medio de MRI y tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) se confirma la sospecha clínica y se puede definir la magnitud de la hemorragia. El tratamiento incluye la corrección inmediata de cualquier coagulopatía primaria y la descompresión operatoria. Después de la operación puede surgir recuperación sustancial, sobre todo en individuos que han conservado algún grado de función motora antes de la operación. Ante el peligro de hemorragia, será mejor no practicar punción lumbar siempre que sea posible, en personas con trombocitopenia u otras coagulopatías.

Hematomielia. La hemorragia al interior del parénquima de la médula es resultado raro de traumatismos, malformaciones vasculares intraparenquimatosas (véase más adelante en este capítulo), vasculitis por poliarteritis nudosa o lupus eritematoso generalizado (*systemic lupus erythematosus*, SLE), trastornos hemorrágicos o neoplasias de médula espinal. El cuadro inicial de la hematomielia es el de una mielopatía transversa dolorosa y aguda. En el caso de grandes lesiones, puede haber extensión al espacio subaracnoideo, de lo cual surge una hemorragia subaracnoidea (cap. 269). El diagnóstico se corrobora por MRI o CT. El tratamiento incluye medidas de sostén y por lo común no es útil la intervención quirúrgica. Una excepción sería la hematomielia por alguna malformación vascular primaria, en la cual pudiera convenir la práctica de angiografía espinal selectiva, y después practicar una operación para evacuar el coágulo y extraer la lesión vascular primaria.

MIELOPATÍAS NO COMPRESIVAS

Las causas más frecuentes de mielopatía transversa aguda (*acute transverse myelopathy*, ATM) no compresiva son el infarto de la médula espinal, trastornos inflamatorios sistémicos lo que incluye lupus eritematoso generalizado y sarcoidosis, enfermedades con desmielinización lo que incluye esclerosis múltiple (*multiple sclerosis*, MS) y neuromielitis óptica, mielitis transversal idiopática o posinfecciosa que se supone es una enfermedad inmunitaria relacionada con encefalomielitis aguda diseminada (cap. 375) y causas infecciosas (sobre todo de origen vírico). Después de que se excluyó la compresión de la médula espinal, suele ser necesaria la valoración con punción lumbar y la búsqueda de una enfermedad sistémica subyacente **(cuadro 372-3)**.

Infarto medular. La médula espinal está irrigada por tres arterias que discurren en sentido vertical sobre su superficie: una única arteria espinal anterior y dos arterias espinales posteriores. Además de las arterias vertebrales, la arteria espinal anterior recibe alimentación de los vasos radiculares que se originan en C6, en un nivel torácico superior y, de manera más consistente, al nivel de T11-L2 (arteria de Adamkiewicz). En cada segmento un par de vasos penetrantes que son ramas de la arteria espinal anterior irrigan los dos tercios anteriores de la médula espinal; las arterias espinales posteriores, que a menudo provienen de un nivel inferior por debajo del nivel mesotorácico irrigan las columnas posteriores.

CUADRO 372-3 EVALUACIÓN DE LA MIELOPATÍA TRANSVERSA AGUDA

1. MRI de médula espinal con medio de contraste o sin él (para descartar causas compresivas).
2. Estudios en LCR: recuento celular, niveles de proteína y glucosa, índice de IgG/rapidez de síntesis, bandas oligoclonales, VDRL; tinción de Gram, coloración en busca de bacilos acidorresistentes y coloración con tinta china; práctica de PCR para detectar VZV, HSV-2, HSV-1, EBV, CMV, HHV-6, enterovirus, VIH; anticuerpos contra HTLV-I, *B. burgdorferi*, *M. pneumoniae* y *Chlamydia pneumoniae*; cultivos para identificar virus, bacterias, micobacterias y hongos.
3. Estudios hemáticos para detectar infección: VIH; RPR; anticuerpos de tipo IgG e IgM contra enterovirus; IgM de parotiditis, sarampión, rubéola, arbovirus del grupo B, *Brucella melitensis*, *Chlamydia psittaci*, *Bartonella henselae* y esquistosomas; cultivos para identificar *B. melitensis*. También considerar la posibilidad de hacer cultivos de material nasal, faríngeo/anal en busca de enterovirus; buscar huevecillos y parásitos de *Schistosoma* en excrementos.
4. Trastornos mediados por mecanismos inmunitarios: ESR; ANA; ENA; dsDNA; factor reumatoide; anticuerpos contra SSA y SSB; niveles de complemento; anticuerpos antifosfolípidos y cardiolipina; p-ANCA; anticuerpos contra microsomas y tiroglobulina; si se sospecha síndrome de Sjögren, prueba de Schirmer, gammagrafía de glándulas salivales y biopsia de glándulas salivales/lagrimales.
5. Sarcoidosis: enzima convertidora de angiotensina en suero; calcio en suero; calcio en orina de 24 h; radiografías y CT de tórax; gammagrama corporal total con galio; biopsia de ganglio linfático.
6. Enfermedades desmielinizantes: MRI de encéfalo, potenciales evocados, bandas oligoclonales de LCR, anticuerpo de neuromielitis óptica (acuaporina 4).
7. Causas vasculares: mielograma por CT; angiograma espinal.

Nota: VDRL, *Venereal Disease Research Laboratory*; PCR, reacción en cadena de la polimerasa (*polymerase chain reaction*); VZV, virus de varicela-zoster; HHV, virus de herpes humano (*human herpes virus*); RPR, prueba de reagina plasmática rápida (*rapid plasma reagin*); ESR, velocidad de eritrosedimentación (*erythrocyte sedimentation rate*); ANA, anticuerpos antinucleares (*antinuclear antibodies*); ENA, actividad de neutrófilos epiteliales (péptido) (*epithelial neutrophil-activity*).

La isquemia medular puede surgir en cualquier nivel; sin embargo, la presencia de la arteria de Adamkiewicz origina un "parteaguas" del flujo sanguíneo marginal en los segmentos torácicos superiores. En la hipotensión generalizada se puede producir un infarto medular en la zona de mayor riesgo isquémico, que generalmente es T3 a T4, y también en las zonas limítrofes entre los territorios de las arterias espinales anterior y posterior. Esto último puede producir un síndrome rápidamente progresivo en unas cuantas horas con debilidad y espasticidad con poco cambio sensorial.

El infarto agudo en el territorio de la *arteria espinal anterior* origina paraplejía o cuadriplejía, pérdida sensorial disociada que afecta el sentido del dolor y la temperatura, pero deja indemne el de la vibración y la posición, y se pierde el control de los esfínteres ("síndrome de la parte anterior de la médula"). El comienzo puede ser repentino e impresionante, pero de manera típica es progresivo en cuestión de minutos u horas, muy diferente de lo que ocurre en el accidente cerebrovascular en los hemisferios cerebrales. Con frecuencia hay dolor transfictivo en la línea media o en el dorso "irradiado", que se localiza en la zona de isquemia. A menudo inicialmente hay arreflexia por el choque espinal; con el paso del tiempo surgen hiperreflexia y espasticidad. Menos común es el infarto en el territorio de la *arterial espinal posterior*, lo que produce pérdida de la función de la columna posterior.

El infarto medular puede acompañar a la ateroesclerosis aórtica, a la disección del aneurisma en aorta (dolor retroesternal o dorsalgia con disminución de pulsos en extremidades pélvicas) o a la hipotensión de cualquier causa. Otro de los cuadros causales son émbolos cardiógenos; vasculitis que surge en conjuntivopatías, en particular lupus eritematoso generalizado y el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (véase más adelante en este capítulo), y la interrupción quirúrgica de aneurismas aórticos. Surgen casos ocasionales por mecanismos desconocidos que terminan por originar un *émbolo del material del núcleo pulposo*, a los vasos de la columna, por lo común a causa de traumatismo local de la columna. En un número importante de casos no se identifica causa alguna y se sospecha tromboembolia en las arterias nutricias. En la MRI tal vez no se demuestren infartos limitados de la médula, pero más a menudo la zona es anormal en el nivel afectado.

En el infarto por probable tromboembolia, tal vez no esté indicada la anticoagulación aguda con excepción de la isquemia cerebral transitoria o infarto incompleto con evolución intermitente o progresiva. El síndrome de anticuerpos contra fosfolípidos se trata con anticoagulantes. Se ha reportado éxito con el drenaje del líquido espinal en algunos casos de infarto medular, pero no se han realizado estudios sistemáticos.

Mielopatías inflamatorias e inmunitarias (mielitis). Esta amplia categoría incluye MS y mielitis posinfecciosa, las dos de naturaleza desmielinizante

(véase más adelante), así como colagenopatías. En casi 25% de los casos de mielitis no puede identificarse alguna causa. En algunos casos más tarde se desarrollarán síntomas adicionales de enfermedad inmunitaria sistémica como lupus eritematoso generalizado o, más a menudo, MS. Los *episodios de mielitis recurrente* por lo general son ocasionados por trastornos inmunitarios como una enfermedad desmielinizante, lupus eritematoso generalizado o sarcoidosis, o bien, la infección por virus del herpes simple (*herpes simplex virus*, HSV) tipo 2 (véase más adelante).

TRASTORNOS INFLAMATORIOS SISTÉMICOS. Ocurre mielitis en un pequeño número de pacientes con lupus eritematoso generalizado (cap. 313), muchos de los cuales se asocian con anticuerpos antifosfolípidos. El líquido cefalorraquídeo suele ser normal o muestra pleocitosis linfocítica leve; las bandas oligoclonales son un dato variable. Se ha reportado respuesta a los glucocorticoides, ciclofosfamida o ambos, pero no hay evidencia sistemática de su beneficio. Otras mielitis por mecanismos inmunitarios son los casos vinculados con síndrome de Sjögren (cap. 317), enfermedad mixta de tejido conjuntivo (cap. 316), síndrome de Behçet (cap. 320) y vasculitis con anticuerpos citoplásmicos perinucleares antineutrófilos (*perinuclear antineutrophilic cytoplasmic*, p-ANCA) (cap. 319).

Otra entidad importante por considerar es la mielopatía sarcoide (cap. 322) en la que una zona edematosa de la médula espinal puede semejar una neoplasia; casi siempre hay intensificación de la lesión y la superficie vecina de la médula. El perfil del LCR comprende pleocitosis variable por linfocitos y aparecen bandas oligoclonales en 33% de los enfermos. Es muy difícil hacer el diagnóstico de sarcoide de la médula espinal cuando son escasas o faltan las manifestaciones generalizadas de la enfermedad (alrededor de la mitad de los casos), o cuando no se detectan otras manifestaciones neurológicas de la misma, como neuropatía de pares craneales, ataque hipotalámico o intensificación meníngea visualizada por resonancia magnética. El examen oftalmológico con lámpara de hendidura en busca de uveítis, la radiografía y CT torácicas para valorar afección pulmonar y linfadenopatía mediastínica, medición de enzima convertidora de angiotensina (*angiotensin-converting enzyme*, ACE) en suero (positiva en 25% de los casos), calcio sérico y gammagrafía con galio pueden ayudar en el diagnóstico. Se desconoce la utilidad de ACE en líquido cefalorraquídeo. El tratamiento inicial consiste en glucocorticoides orales; los fármacos inmunodepresores se utilizan para casos resistentes al tratamiento.

MIELOPATÍAS DESMIELINIZANTES. La esclerosis múltiple (cap. 375) puede manifestarse con mielitis, en particular en individuos descendientes de asiáticos o africanos. En individuos caucásicos, MS rara vez causa mielopatía transversa completa (es decir, signos bilaterales agudos) pero se encuentra entre las causas más comunes de síndrome parcial. La neuromielitis óptica (NMO) es un síndrome desmielinizante que consiste de mielopatía grave asociada con neuritis óptica; la neuritis óptica a menudo es bilateral y puede preceder o seguirse de mielitis por semanas o meses (cap. 375). Se dispone de una prueba específica de anticuerpos séricos. La NMO se asocia con lupus eritematoso generalizado y anticuerpos antifosfolípidos (véase antes en este capítulo) así como con otras colagenopatías.

Los datos en la MRI en la mielitis asociada con MS por lo común consisten de hinchazón leve y edema de la médula espinal con áreas difusas o multifocales de señal anormal en las secuencias con reforzamiento T2. El reforzamiento con medio de contraste indica rotura de la barrera hematoencefálica asociada con inflamación, la cual está presente en muchos casos agudos. La MRI encefálica es de gran utilidad para establecer la probabilidad de que la causa de la mielitis represente un ataque inicial de MS. Un estudio normal indica que el riesgo de evolución a MS es bajo, cercano a 10 a 15% en cinco años; en cambio, el encontrar múltiples lesiones periventriculares con reforzamiento T2 indica un riesgo mucho más alto, superior a 50% en cinco años y >90% en 14 años. El líquido cefalorraquídeo puede ser normal, pero más a menudo se observa pleocitosis leve, en ocasiones hasta varios cientos de células mononucleares por microlitro, con cifras normales o ligeramente incrementadas de proteínas en líquido cefalorraquídeo; las bandas oligoclonales son variables, pero cuando dichas bandas están presentes es más probable el diagnóstico de MS. Estas bandas suelen estar ausentes en la neuromielitis óptica.

No hay estudios clínicos adecuados de tratamiento para MS relacionada con uveítis transversa. Se ha utilizado como tratamiento inicial metilprednisolona intravenosa (500 mg una vez al día por tres días) seguida de prednisona oral (1 mg/kg/día por varias semanas, con reducción gradual de la dosis). Un ciclo terapéutico con intercambio de plasma está indicado para casos graves si el tratamiento con glucocorticoides es ineficaz. Datos preliminares sugieren que el tratamiento con anticuerpos monoclonales contra CD20 (contra células B) puede proteger contra recaídas en pacientes con neuromielitis óptica.

MIELITIS POSINFECCIOSA. Muchos casos de mielitis, denominados *posinfecciosa* o *posvacunal* aparecen después de una vacuna o infección. Se han implicado a numerosos microorganismos, lo que incluye el virus de Epstein-Barr (*Epstein-Barr virus*, EBV), citomegalovirus (CMV), *Mycoplasma*, influenza, sarampión, varicela, rubéola y parotiditis. Al igual que en el trastorno relacionado de encefalomielitis diseminada aguda (cap. 375), la mielitis posinfecciosa a menudo inicia conforme el paciente parece recuperarse de una infección febril aguda o, en los días o semanas subsiguientes, pero el agente infeccioso no puede aislarse del sistema nervioso central o de líquido cefalorraquídeo. Se supone que la mielitis constituye un trastorno autoinmunitario desencadenado por una infección y que no es ocasionado de manera directa por infección de la médula espinal. El tratamiento suele ser con glucocorticoides o, en casos fulminantes, con intercambio de plasma. No hay estudios que juzguen de manera adecuada estos tratamientos.

MIELITIS INFECCIOSA AGUDA. Muchos virus se han asociado con mielitis aguda de naturaleza infecciosa más que posinfecciosa. No obstante, los dos procesos a menudo son difíciles de diferenciar. Herpes zoster es la mielitis vírica mejor identificada, pero existen otras causas bien descritas como HSV de los tipos 1 y 2, EBV, CMV y virus de la rabia. HSV-2 (y con menos frecuencia HSV-1) produce un síndrome característico de mielitis sacra recurrente asociado con brotes de herpes genital que simulan MS. La poliomielitis es la mielitis vírica prototípica, pero está más o menos restringida a la materia gris de la médula espinal. La mielitis vírica crónica, como la ocasionada por VIH, se revisa a continuación.

La mielitis bacteriana y micobacteriana (en esencia, los abscesos) son causas mucho menos comunes que las víricas. Casi cualquier bacteria puede causar la enfermedad, lo que incluye *Listeria monocytogenes*, *Borrelia burgdorferi* (enfermedad de Lyme) y *Treponema pallidum* (sífilis). *Mycoplasma pneumoniae* puede causar mielitis, pero su estado es incierto porque muchos casos se clasifican de manera más apropiada como posinfecciosos.

La esquistosomosis (cap. 212) es una causa importante de mielitis parasitaria en áreas endémicas. Es un proceso inflamatorio y granulomatoso intenso causado por una respuesta local a las enzimas de los huevecillos de los parásitos que digieren tejidos. La toxoplasmosis (cap. 207) en ocasiones puede causar mielopatía focal y debe sospecharse este diagnóstico, en particular en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

En casos de sospecha de mielitis vírica podría ser apropiado iniciar el tratamiento específico dependiendo de la confirmación de laboratorio. La mielitis por herpes zoster, HSV y EBV se trata con aciclovir intravenoso (10 mg/kg cada 8 h) o valaciclovir oral (2 g cada 8 h) por 10 a 14 días; CMV con ganciclovir (5 mg/kg por vía intravenosa cada 12 h) más foscarnet (60 mg/kg por vía intravenosa cada 8 h) o cidofovir (5 mg/kg/semana por dos semanas).

MIELOPATÍAS CRÓNICAS

MIELOPATÍA ESPONDILÍTICA

Esta mielopatía es una de las causas más notables de la dificultad en la locomoción en los ancianos. Los síntomas tempranos son dolor de cuello y hombro con rigidez; la compresión de las raíces nerviosas por parte de huesos y del exceso de partes blandas originan dolor radicular en las extremidades escapulares que suele seguir la distribución de C5 o C6. La compresión de la médula cervical produce paraparesia espástica de evolución lenta, a veces asimétrica y a menudo acompañada de paraparesias de pies y manos. El sentido de la vibración disminuye en las extremidades pélvicas, se presenta el signo de Romberg, y a veces hay un nivel sensitivo para la vibración en la mitad superior del tórax. En algunos casos, la tos o la maniobra de Valsalva (pujar) ocasiona debilidad de extremidades inferiores o dolor que irradia a brazos u hombros. Es frecuente observar pérdida sensitiva en dermatomas de las extremidades escapulares, atrofia de músculos intrínsecos de la mano, hiperreflexia tendinosa profunda en los miembros pélvicos y respuestas plantares extensoras. La urgencia o incontinencia urinaria ocurre en casos avanzados, pero existen muchas otras causas para estos problemas en individuos de edad avanzada. El reflejo tendinoso en los brazos suele disminuir en algún nivel; el bíceps es el músculo más afectado (C5 a C6). Pueden predominar en casos particulares signos radiculares, mielopáticos o en combinación. Hay que pensar en la posibilidad de mielopatía espondilítica en casos de mielopatía cervical progresiva, parestesias de pies y manos o consunción muscular de las manos.

El diagnóstico se hace mejor por resonancia magnética o mielografía. En las proyecciones axiales se identifica compresión extrínseca de la médula y en las secuencias con tiempo de relajación T2 se pueden advertir zonas de señales de alta intensidad dentro de la médula, muy junto al sitio de la compresión. En los casos más leves suele ser útil un collarín cervical, pero el tratamiento definitivo comprende la corrección quirúrgica de la compresión. Se

necesita a veces la laminectomía posterior o una vía de acceso anterior con extirpación del material discal que ha sobresalido. **La espondilosis cervical y enfermedades degenerativas similares de la columna se exponen en el capítulo 16.**

MALFORMACIONES VASCULARES DE LA MÉDULA Y LA DURAMADRE

Aunque poco frecuentes, estas lesiones tienen importancia porque representan una causa tratable de mielopatía progresiva. Las malformaciones arteriovenosas (*arteriovenous malformations*, AVM) verdaderas suelen tener una localización posterior a lo largo de la superficie de la médula o dentro de la duramadre, donde se clasifican más correctamente como fístulas. La mayoría se encuentran a mitad de la región dorsal o por debajo de este nivel. La presentación típica es un varón de edad madura con mielopatía progresiva que empeora con lentitud o de manera intermitente y que puede tener periodos de aparente remisión que simulan MS. El deterioro agudo por hemorragia en la médula espinal o en el espacio subaracnoideo también pueden ocurrir, pero son poco comunes. Una progresión intermitentes es más común y es consecuencia de isquemia local y edema por congestión venosa. La mayoría de los pacientes tienen sensibilidad incompleta con trastornos motores y vesicales. Los trastornos motores pueden predominar y producir una mezcla de signos de neurona motora superior e inferior restringidos, simulando esclerosis lateral amiotrófica (*amyotrophic lateral sclerosis*, ALS). Puede haber dolor sobre la médula espinal, disestesias o dolor radicular. Otros síntomas que sugieren una AVM son la claudicación intermitente (síntomas que aparecen con el ejercicio y remiten en reposo), o cambio de los síntomas con postura, menstruación o fiebre. Un síndrome muy poco frecuente de AVM es el que se manifiesta por una mielopatía dorsal progresiva, con paraparesia que evoluciona durante varias semanas o meses, y que se asocia a la presencia de vasos anormalmente gruesos y hialinizados (síndrome de Foix-Alajouanine).

A veces se perciben soplos raquídeos, pero hay que buscarlos en el reposo y el ejercicio en casos sospechosos. Muchas de las AVM se detectan por MRI de alta resolución con administración de medio de contraste **(fig. 372-6)**. Un corto número de casos de AVM que no son detectados por MRI pueden ser visualizados por la mielografía por CT en la forma de vasos agrandados en la superficie de la médula. El diagnóstico definitivo obliga a practicar angiografía espinal selectiva, que permitirá delinear los vasos nutricios y la magnitud de la malformación. La embolización endovascular de las principales arterias que proporcionan irrigación puede estabilizar un déficit neurológico progresivo o permitir la recuperación gradual.

MIELOPATÍAS VINCULADAS CON RETROVIRUS

La mielopatía que ha sido vinculada con el ataque del virus linfotrópico de células T humano de tipo I (*human T cell lymphotropic virus type 1*, HTLV-I) llamada anteriormente paraparesia espástica tropical, tiene como manifestación inicial paraparesia espática de evolución lenta con trastornos variables de la función sensitiva y de la vejiga (cap. 181). Casi 50% de los pacientes tienen dolor leve en la región dorsal o en las piernas. Los signos neurológicos pueden ser asimétricos, y a menudo no se detecta un nivel sensorial bien definido; el único signo en los brazos puede ser la hiperreflexia después de varios años de enfermedad. El cuadro comienza por lo común de manera insidiosa y el ritmo de evolución es variable, pero en casi todos los enfermos en término de 10 años del comienzo de su trastorno se perdió la locomoción. El cuadro inicial mencionado puede simular MS progresiva primaria o AVM torácica. El diagnóstico se hace al demostrar el anticuerpo específico contra HTLV-I en el suero, por la prueba de inmunoadsorbente ligado a enzimas (*enzyme-linked immunosorbent assay*, ELISA), confirmada por radioinmunoprecipitación o el análisis de inmunoelectrotransferencia. No existe tratamiento eficaz, pero son útiles las medidas sintomáticas contra la espasticidad y los síntomas vesicales.

La mielopatía progresiva también puede ser consecuencia de la infección por VIH (cap. 182). Se caracteriza por degeneración vacuolar de los haces posteriores y bilaterales, simulando degeneración subaguda combinada (véase más adelante).

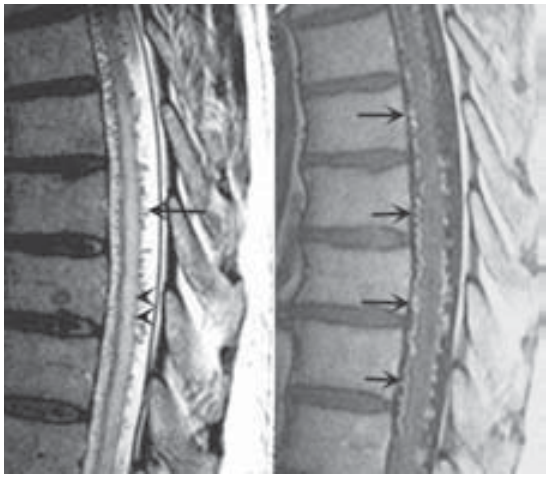

FIGURA 372-6. Malformación arteriovenosa. Imágenes sagitales de resonancia magnética de la médula espinal dorsal: T2 con espín-eco rápido (***izquierda***) e imagen en T1 poscontraste (***derecha***). En la imagen con tiempo de relajación T2 (*izquierda*) se observa una intensidad anormal alta en la parte central de la médula espinal (*puntas de flecha*). Numerosas emisiones puntiformes de flujo indentan las caras dorsal y ventral de la médula espinal (*flecha*). Éstas representan los plexos venosos anormalmente dilatados nutridos por una fístula arteriovenosa dural. Después de la administración de contraste (*derecha*) se ven múltiples imágenes venosas con refuerzo, de aspecto arrosariado (*flechas*) en las caras ventral y dorsal de la médula espinal dorsal, diagnósticas de una malformación arteriovenosa. Este paciente era un varón de 54 años de edad con antecedentes de paraparesia progresiva de cuatro años.

SIRINGOMIELIA

La siringomielia es el desarrollo de expansión cavitaria de la médula espinal cervical con propensión a incrementar de tamaño y producir mielopatía progresiva. Los síntomas inician de manera insidiosa en la adolescencia o en edad adulta temprana, avanzan de manera irregular y pueden sufrir interrupción espontánea por varios años. Muchos pacientes jóvenes adquieren escoliosis cervical-torácica. Más de 50% de los casos se asocian con malformación de Chiari tipo 1, en la cual las amígdalas cerebelosas protruyen a través del agujero magno hacia el conducto medular cervical. La fisiopatología de la expansión de las cavidades es tema de controversia, pero quizá haya cierta interferencia con el flujo normal de líquido cefalorraquídeo, tal vez por la malformación de Chiari. Las cavitaciones adquiridas de la médula espinal en áreas de necrosis también se denominan *siringocavidades*; éstas aparecen después de traumatismos, mielitis, tumores necróticos de la médula espinal y aracnoiditis crónica por tuberculosis y otras causas.

El cuadro clásico inicial es el de un síndrome medular central con disociación de la pérdida sensitiva y debilidad arrefléxica en las extremidades superiores. El déficit sensitivo comprende pérdida de la sensación de dolor y temperatura, con indemnidad de la del tacto y la vibración, que está en forma "suspendida" en la nuca, los hombros y brazos en distribución en "capa o manto" o en las manos. La mayor parte de los casos inician de manera asimétrica con pérdida sensorial unilateral en las manos que conduce a lesiones y quemaduras que no son apreciadas por el paciente. Aparece desgaste muscular en la porción inferior del cuello, hombros, brazos y manos con reflejos asimétricos o ausentes en los brazos, que refleja la expansión de la cavidad hacia la sustancia gris de la médula espinal. Conforme la cavidad aumenta de tamaño y comprime aún más los haces largos, aparece espasticidad y debilidad de piernas, vejiga y disfunción intestinal con síndrome de Horner. Algunos pacientes desarrollan parestesias faciales y pérdida de sensibilidad por daño en los haces descendentes del nervio trigémino (nivel C2 o superior). En casos con malformaciones de Chiari se han reportado cefalea inducida por la tos y dolor en cuello, brazos o cara. La extensión de la enfermedad hacia la médula oblongada, conocida como siringobulbia, causa parálisis palatina o de las cuerdas vocales, disartria, nistagmo horizontal o vertical, mareo episódico y debilidad de la lengua.

Por medio de la resonancia magnética se identifican con exactitud las cavidades nacidas durante el desarrollo o adquiridas y la mielomegalia acompañante **(fig. 372-7)**. Es importante practicar MRI del encéfalo y toda la médula, para definir la extensión longitudinal completa de la siringomielia, estudiar las estructuras de la fosa posterior del cráneo en busca de una malformación de Chiari y saber si existe hidrocefalia.

Rx SIRINGOMIELIA

El tratamiento de la siringomielia es insatisfactorio en términos generales. Suele realizarse descompresión de la herniación amigdalina de Chiari, por lo común a través de una craneotomía suboccipital, laminectomia cervical superior y colocación de injerto de duramadre. Se restablece la obstrucción del flujo al cuarto ventrículo con este procedimiento. Si la cavidad es grande, algunos cirujanos recomiendan la descompresión directa o el drenaje por alguno de varios métodos, pero el beneficio adicional de este procedimiento es incierto y la morbilidad es común. Con la malformación de Chiari, la derivación de la hidrocefalia suele preceder a todo intento de corregir la siringocavidad. La cirugía puede estabilizar el déficit neurológico y mejorar a algunos pacientes.

FIGURA 372-7. Resonancia magnética de una siringomielia asociada con una malformación de Chiari. Imagen sagital con tiempo de relajación T1 a nivel de la columna cervical y torácica alta, que muestra un descenso de las amígdalas cerebelosas y del vermis por debajo del agujero occipital (*flechas negras*). Dentro de la médula cervical y torácica, una recolección de líquido cefalorraquídeo dilata el conducto central (*flechas blancas*).

La siringomielia secundaria a traumatismo o infección se trata con descompresión y drenaje en el cual se introducen pequeñas derivaciones entre la cavidad y el espacio subaracnoideo; otro método consiste en la fenestración de la cavidad. Los casos por tumor de médula espinal intramedular por lo general se tratan con resección del tumor.

MIELOPATÍA CRÓNICA DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Una mielopatía progresiva crónica es la causa más frecuente de incapacidad en las formas progresivas primaria y secundaria de MS. La afección por lo común es bilateral, pero asimétrica y produce trastornos motores, sensoriales, y vesicales/intestinales. La incapacidad motora fija parece ser consecuencia de la pérdida amplia de axones en los haces corticoespinales; así, los síntomas no son consecuencia de la simple desmielinización. El diagnóstico se facilita por la identificación de ataques previos en forma de neuritis óptica. La MRI, análisis de líquido cefalorraquídeo y pruebas de respuestas evocadas confirman el diagnóstico. Esta indicado el tratamiento con interferón beta, acetato de glatirámero o natalizumab para pacientes con mielopatía progresiva que también tienen recaídas de MS. En ocasiones se ofrecen estos tratamientos a pacientes sin recaídas, pese a la falta de evidencia que apoye su utilidad en dicha situación. **La MS se revisa en el capítulo 375.**

DEGENERACIÓN COMBINADA SUBAGUDA (CARENCIA DE VITAMINA B_{12})

Esta forma tratable de mielopatía se manifiesta por parestesias en las manos y en los pies, pérdida temprana de las sensibilidades vibratoria y posicional, y pérdida de fuerza con espasticidad y ataxia. Un dato diagnóstico importante es la arreflexia secundaria a una neuropatía periférica sobreañadida, que está presente en muchos casos en pacientes que presentan los signos de Babinsky. La atrofia óptica y la irritabilidad y otras alteraciones mentales pueden ser muy marcadas en los casos avanzados y en raras ocasiones representan los síntomas de presentación. La mielopatía de la degeneración combinada subaguda suele ser difusa más que focal; los signos son casi siempre simétricos y reflejan la afección predominante de los fascículos posteriores y laterales de la médula, incluyendo el signo de Romberg. El diagnóstico se confirma mediante el hallazgo de una concentración sérica baja de vitamina B_{12}, concentraciones altas de homocisteína y ácido metilmalónico en casos dudosos y una prueba de Schilling positiva (cap. 288). El tratamiento consiste en sustitución, iniciando con 1 000 μg de vitamina B_{12} intramuscular, con dosis repetidas a intervalos regulares o con tratamiento oral subsiguiente.

MIELOPATÍA HIPOCÚPRICA

Esta mielopatía descrita en fechas recientes es prácticamente idéntica a la degeneración subaguda combinada (descrita antes) y probablemente explica muchos casos ya explicados bajo concentraciones séricas normales de B_{12}. Se encuentran bajas concentraciones de cobre sérico y a menudo hay concentraciones bajas de ceruloplasmina. Algunos casos aparecen después de trastornos gastrointestinales que producen alteraciones en la absorción de cobre, pero muchos casos son idiopáticos. Es de esperarse la mejoría o al menos la estabilización con reconstitución de las reservas de cobre mediante la administración de complementos orales. Se desconoce la anatomía patológica y la fisiopatología.

TABES DORSAL

Son raros los síndromes clásicos de tabes dorsal y sífilis meningovascular de la médula, pero hay que pensar en su presencia e incluirlos en el diagnóstico diferencial de las mielopatías. Los síntomas característicos de la tabes son los dolores lancinantes repetitivos y fugaces que afectan predominantemente los miembros pélvicos y con menor frecuencia el dorso, el tórax, el abdomen, los brazos y la cara. En la mitad de los enfermos se observa ataxia de extremidades pélvicas y de la marcha, por la pérdida del sentido de la posición. En 15 a 30% de los pacientes aparecen parestesias, perturbaciones vesicales y dolor abdominal agudo con vómito (crisis visceral). Los signos cardinales de la tabes son la arreflexia de extremidades pélvicas, disminución del sentido de la posición y la vibración, signo de Romberg, y en ambos lados, pupilas de Argyll Robertson, en el cual la pupila no se contrae con la luz pero reacciona con la acomodación. La polirradiculopatía de origen diabético puede simular el cuadro de tabes.

PARAPLEJÍA ESPÁSTICA FAMILIAR

Muchos casos de mielopatía progresiva tienen origen genético (cap. 369). Se han identificado más de 20 loci, que incluyen las formas autosómica dominante, autosómica recesiva y ligadas al X. El cuadro inicial en muchos pacientes incluye la espasticidad y la debilidad progresivas de las extremidades pélvicas; el síndrome suele ser simétrico, aunque no siempre. Por lo común no hay síntomas y signos sensoriales o bien, son leves, pero puede haber trastornos de los esfínteres. En algunas familias hay signos neurológicos adicionales prominentes, lo que incluye nistagmo, ataxia o atrofia óptica. El inicio puede ser desde el primer año de vida o hasta la edad adulta en la edad madura. A la fecha sólo se cuenta con tratamiento sintomático para la espasticidad.

ADRENOMIELONEUROPATÍA

Este trastorno ligado al cromosoma X es una variante de la adrenoleucodistrofia. Los varones afectados por lo común tienen antecedente de insuficiencia suprarrenal que inicia en la infancia y más tarde desarrollan paraparesia espástica (o atáxica) progresiva que inicia en la edad adulta; algunos pacientes pueden tener neuropatía periférica leve. Las mujeres heterocigotas pueden desarrollar una mielopatía espástica progresiva más lenta, insidiosa, que inicia en etapas avanzadas de la edad adulta y ocurre sin insuficiencia suprarrenal. El diagnóstico suele establecerse al demostrar aumento de las concentraciones de ácidos grasos de cadena muy pesada en plasma y en fibroblastos cultivados. El gen causal codifica a ADLP, un transportador de membrana peroxisómico que es miembro de la familia transportadora de trifosfato de adenosina (*adenosine triphosphate*, ATP) (*ATP-binding cassette*, ABC). Está indicado el tratamiento de sustitución con esteroides si hay hiposuprarrenalismo; se han intentado el trasplante de médula ósea y la administración de complementos nutricionales para este trastorno, sin una evidencia clara de eficacia.

OTRAS MIELOPATÍAS CRÓNICAS

La esclerosis lateral primaria (cap. 369) es un trastorno degenerativo que se caracteriza por espasticidad progresiva con debilidad, que en algún momento se acompañará de disartria y disfonía; ocurren síntomas vesicales en casi 50% de los pacientes. Se conserva la función sensorial. El trastorno simula ALS y se considera una variante de las degeneraciones de neurona motora, pero sin los trastornos característicos de la neurona motora inferior. Algunos casos constituyen paraplejía espástica familiar, en particular las variedades autosómicas recesivas ligadas al X, donde puede carecerse de antecedentes heredofamiliares.

Hay varias causas tóxicas poco comunes de mielopatía espástica, lo que incluye latirismo por el consumo de garbanzo que contiene la excitotoxina β-*N*-oxalilaminoalanina (BOAA), observada sobre todo en países pobres; la inhalación de óxido nítrico produce una mielopatía idéntica a la degeneración combinada subaguda. El lupus eritematoso generalizado (cap. 313), síndrome de Sjögren (cap. 317) y sarcoidosis (cap. 322) pueden causar una mielopatía sin evidencia de enfermedad sistémica. Las causas de mielopatía crónica relacionadas con el cáncer, además de la mielopatía neoplásica por compresión, revisada antes, incluyen una mielopatía paraneoplásica poco común (cap. 97) o lesiones por radiación (cap. 374). Es notable que las metástasis a la médula espinal sean probablemente más comunes que cualquiera de estas lesiones. En casos de duda a menudo puede identificarse el trastorno mediante la valoración periódica.

CUADRO 372-4 FUNCIÓN NEUROLÓGICA ESPERADA DESPUÉS DE LAS LESIONES MEDULARES COMPLETAS

Nivel	Cuidados de uno mismo	Cambio de ubicación	Movilidad máxima
Tetraplejía alta (C1-C4)	Depende de otros; precisa respiración asistida	Depende de otros	Silla de ruedas motorizada
Tetraplejía baja (C5-C8)	Parcialmente independiente con equipamiento de adaptación	Puede ser dependiente o independiente	Puede utilizar una silla de ruedas manual, conducir un automóvil con equipamiento de adaptación
Paraplejía (por debajo de T1)	Independiente	Independiente	Camina distancias cortas con ayuda

Fuente: adaptado con autorización de JF Ditunno, CS Formal: Chronic spinal cord injury. N Engl J Med 330:550, 1994.

REHABILITACIÓN DE TRASTORNOS DE LA MÉDULA ESPINAL

Las posibilidades de recuperación después de una lesión aguda de la médula espinal prácticamente desaparecen después de casi seis meses de ocurrida. En la actualidad no se cuenta con medios eficaces para estimular la reparación del tejido lesionado de la médula; entre las estrategias experimentales y promisorias están el uso de factores que influyen en la reinervación por parte de los axones de fascículos corticoespinales; injertos de nervios que "actúan a manera de puentes" y estimulan la reinervación en lesiones medulares, y la inyección local de citoblastos. La incapacidad que se asocia a una lesión medular irreversible viene determinada principalmente por el nivel de la lesión y por el grado, completo o incompleto, de alteración de la función **(cuadro 372-4)**. Incluso las lesiones medulares cervicales altas pueden ser compatibles con una vida productiva. Los fines primordiales del tratamiento comprenden la creación de un plan de rehabilitación guiado por unas expectativas realistas, y el cuidado de las complicaciones neurológicas, médicas y psicológicas que suelen aparecer.

Por lo regular, faltan muchos de los síntomas comunes propios de enfermedades médicas, en particular el dolor somático y el visceral, porque han sido destruidas las vías aferentes del dolor. La aparición de fiebre de origen desconocido, el empeoramiento de la espasticidad y el deterioro de la función neurológica obligan a descartar rápidamente causas subyacentes como las infecciones, la tromboflebitis, o alguna alteración intraabdominal. La pérdida de la termoregulación normal y la incapacidad para mantener una temperatura corporal normal pueden producir fiebre recurrente (*fiebre tetrapléjica*), aunque la mayor parte de los ataques de fiebre se deben a una infección de vías urinarias, del pulmón, de la piel o del hueso.

La disfunción vesical suele obedecer a una pérdida de la inervación supramedular del músculo detrusor de la pared de la vejiga y de la musculatura del esfínter. La espasticidad del músculo detrusor se trata con anticolinérgicos (oxibutinina, 2.5 a 5 mg cuatro veces al día) o con antidepresivos tricíclicos con propiedades anticolinérgicas (imipramina, 25 a 200 mg/día). La incapacidad del esfínter vesical para relajarse durante el vaciado de la vejiga (disinergia urinaria) puede tratarse con hidrocloruro de terazosina, un bloqueador adrenérgico alfa (1 a 2 mg tres o cuatro veces al día), con sondeo vesical intermitente o, si esto no es posible, mediante el uso de un colector de orina en forma de preservativo en los varones o de un sondeo permanente. Las opciones quirúrgicas incluyen la creación de una vejiga artificial, aislando un segmento de intestino que puede sondearse de modo intermitente (enterocitoplastia) o drenando continuamente a un colector externo (canalización de la orina). La arreflexia vesical producida por un choque medular agudo o por las lesiones del cono medular se debe tratar mediante sondeo vesical. En la mayoría de los pacientes son necesarias las dietas que favorecen el tránsito intestinal y la retirada de las heces impactadas, para asegurarse al menos una evacuación cada dos semanas y evitar la obstrucción o distensión del colon.

Los pacientes que sufren una lesión medular aguda corren un alto riesgo de presentar trombosis venosas y embolias pulmonares. Durante las dos primeras semanas se recomienda el uso de medidas de compresión de la pantorrilla y anticoagulación con heparina (5 000 U por vía subcutánea cada 12 h) o warfarina (Índice Internacional Normalizado [*International Normalized Ratio*, INR], 2 a 3). En los casos de una parálisis prolongada, la anticoagulación probablemente deba prolongarse durante tres meses.

La profilaxis de las úlceras por decúbito debe incluir cambios frecuentes de postura en la silla o la cama, el uso de colchones especiales, y el acolchado de las superficies donde suelen aparecer las úlceras por presión, como en la prominencia sacra y en los talones. El tratamiento oportuno de las úlceras mediante una cuidadosa limpieza, el desbridamiento quirúrgico o enzimático del tejido necrótico y el vendaje y drenaje apropiados, pueden prevenir la infección del tejido blando adyacente o del hueso.

La espasticidad se puede tratar por medio de ejercicios de estiramiento para conservar la movilidad de las articulaciones. El tratamiento farmacológico es eficaz aunque puede disminuir la función, pues algunos pacientes se valen de su espasticidad como una ayuda para permanecer de pie, cambiar de sitio o caminar. El baclofeno (15 a 240 mg/día en varias dosis) es el fármaco más eficaz; actúa facilitando la inhibición mediada por el ácido aminobutírico gamma (*gamma-aminobutyric acid*, GABA) de los arcos reflejos motores. El diazepam actúa por un mecanismo similar y alivia los espasmos de las piernas que interrumpen el sueño (2 a 4 mg en el momento de acostarse). Otra opción es la tizanidina (2 a 8 mg cada 8 h), un agonista adrenérgico α_2 que incrementa la inhibición presimétrica de las neuronas motoras. En los pacientes que no logran caminar puede utilizarse el dantroleno, un inhibidor muscular directo (25 a 100 mg cuatro veces al día), pero es potencialmente hepatotóxico. En los casos rebeldes, para controlar la espasticidad se precisa la administración, mediante una bomba implantada, de baclofén intratecal, las inyecciones de toxina botulínica o la rizotomía dorsal.

Puede surgir hiperreflexia paroxística del sistema autónomo, después de lesiones por arriba de la corriente simpática esplácnica mayor a nivel de T6. Los síntomas principales son cefalea, congestión facial y diaforesis por arriba del nivel de la lesión e hipertensión con bradicardia y taquicardia. El factor desencadenante, de manera típica, es un estímulo nocivo (p. ej., distensión de vejiga o recto, o una infección de vías urinarias o úlcera por decúbito), por debajo del nivel de la lesión medular. El tratamiento comprende eliminar los estímulos nocivos; en algunos pacientes son útiles bloqueadores ganglionares (mecamilamina, a razón de 2.5 a 5 mg) u otros antihipertensivos de acción breve.

La atención a los detalles mencionados permite que en casos de mielopatía la persona viva más tiempo y lleve una vida productiva.

LECTURAS ADICIONALES

de Seze J et al: Acute myelopathies: Clinical, laboratory and outcome profiles in 79 cases. Brain 124:1509, 2001

Kalb RG: Getting the spinal cord to think for itself. Arch Neurol 60:805, 2003

Kaplin AI et al: Diagnosis and management of acute myelopathies. Neurologist 11:2, 2005

Kumar N: Copper deficiency myelopathy (human swayback). Mayo Clin Proc 81:1371, 2006

Prasad D, Schiff D: Malignant spinal-cord compression Lancet Oncol 6:15, 2005

Transverse Myelitis Consortium Working Group: Proposed diagnostic criteria and nosology of acute transverse myelitis. Neurology 59:499, 2002

Traul De et al: Part I: Spinal-cord neoplasms—intradural neoplasms. Lancet Oncol 8:35, 2007

373 Concusión y otras lesiones craneoencefálicas

Allan H. Ropper

En Estados Unidos, cada año ocurren alrededor de 10 millones de lesiones craneoencefálicas, de las cuales 20% es tan grave que lesiona el encéfalo. En los varones menores de 35 años la causa principal de fallecimiento son los accidentes, por lo general colisiones en vehículos motorizados, y en más de 70% se lesionan el cráneo y la cabeza. Además, las lesiones moderadas de esta región son tan frecuentes que prácticamente todos los médicos deberán atender a un paciente traumatizado en algún momento, ya sea inmediatamente después del accidente o por alguna secuela.

El personal médico que atiende a las personas con lesiones craneoencefálicas debe saber que: 1) las lesiones craneoencefálicas a menudo se acompañan de lesiones de la columna y es necesario evitar una compresión medular por

inestabilidad de la columna vertebral; 2) las lesiones encefálicas traumáticas a menudo se acompañan de alguna intoxicación y, cuando así convenga, se deben realizar análisis en busca de drogas o alcohol, y 3) las lesiones generalizadas concomitantes, incluso el estallamiento de vísceras abdominales, provocan colapso vascular o disfunción respiratoria que obligan a brindar atención inmediata.

TIPOS DE LESIONES CRANEOENCEFÁLICAS

CONCUSIÓN

Este término clásico se refiere a la pérdida inmediata y transitoria del conocimiento acompañada de un periodo corto de amnesia. Algunos pacientes no pierden el conocimiento después de un traumatismo encefálico leve y en su lugar se muestran aturdidos, confundidos o manifiestan sensación de "ver estrellitas". El mecanismo de la concusión que consta de un impacto directo crea desaceleración súbita de la cabeza y ocasiona un movimiento en dirección anterior-posterior del encéfalo en el cráneo. Una concusión grave puede precipitar una convulsión breve o bien manifestaciones autonómicas como palidez facial, bradicardia, debilidad con hipotensión leve y reacción pupilar lenta, pero la mayoría de los pacientes padece manifestaciones neurológicas focales. Al parecer, la pérdida del conocimiento en una concusión consta de disfunción electrofisiológica transitoria del sistema reticular activador en la porción superior del mesencéfalo por la rotación de los hemisferios cerebrales en relación con el tallo cerebral, que es relativamente fijo (cap. 268).

Después de una concusión no se suelen observar cambios macroscópicos y microscópicos en el encéfalo, pero aparecen modificaciones bioquímicas y ultraestructurales como el agotamiento de trifosfato de adenosina (*adenosine triphosphate*, ATP) mitocondrial y rotura de la barrera hematoencefálica, que sugieren la presencia de anormalidades pasajeras. Los signos en la tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) y la resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI) suelen ser normales; sin embargo, un pequeño número de enfermos exhibe hemorragia intracraneal de algún tipo.

La concusión se acompaña de un periodo breve de amnesia retrógrada y anterógrada que desaparece con rapidez en los pacientes que recuperan el conocimiento. La pérdida de la memoria incluye los momentos previos al impacto, pero en las lesiones graves la pérdida de la memoria abarca días o semanas previas (rara vez meses). La extensión de la amnesia retrógrada es directamente proporcional a la gravedad de la lesión. La memoria se recupera a partir de los recuerdos más antiguos hasta los más recientes y algunas veces quedan lagunas persistentes de amnesia. El mecanismo de la amnesia peritraumática se desconoce. Algunas veces se acompaña de amnesia histérica postraumática, que se debe sospechar cuando surgen anormalidades inexplicables de la conducta, como recordar hechos que no se pueden recordar al aplicar nuevas pruebas, afectos extraños, olvidar el propio nombre o una deficiencia anterógrada persistente excesiva en relación con la magnitud de la lesión. **Para mayores informes sobre la amnesia, consulte el capítulo 27.**

Una concusión aislada y sin complicaciones rara vez genera cambios neuroconductuales permanentes en los sujetos sin problemas psiquiátricos previos o abuso de estupefacientes. No obstante, algunos problemas residuales menores de la memoria y concentración tienen una correlación anatómica con ciertas lesiones cerebrales microscópicas (véase más adelante en este capítulo).

CONTUSIÓN, HEMORRAGIA CEREBRAL Y LESIONES POR DESGARRO AXONAL

La *contusión* o equimosis superficial del encéfalo comprende diversos grados de hemorragia petequial, edema y destrucción hística. Las contusiones y hemorragias profundas son consecuencia de la acción de fuerzas mecánicas que desplazan con fuerza a los hemisferios dentro del cráneo al desacelerar el encéfalo contra la cara interna del cráneo, bajo el punto de impacto (lesión por golpe) o al retroceder el encéfalo en el área antipolar (lesión por contragolpe). Un traumatismo tan intenso que provoca pérdida prolongada del conocimiento por lo general causa algún grado de contusión. El impacto contra un objeto no penetrante, como el tablero de un automóvil o el piso en el caso de un borracho que cae hacia delante, provoca contusiones de las superficies orbitarias de los lóbulos frontales y las porciones anterior y basal de los lóbulos temporales. En los impactos laterales, como contra la puerta de un automóvil, las contusiones se ubican en la convexidad lateral del hemisferio. Los signos clínicos dependen de la ubicación y tamaño de la contusión; a menudo no hay anomalías neurológicas focales. La hemiparesia o desviación preferencial de la mirada es frecuente en las contusiones moderadas. Las contusiones bilaterales intensas generan coma con postura en extensión, en tanto que las que se limitan a los lóbulos frontales provocan un estado taciturno. Las contusiones del lóbulo temporal originan delirio o un síndrome de agresividad.

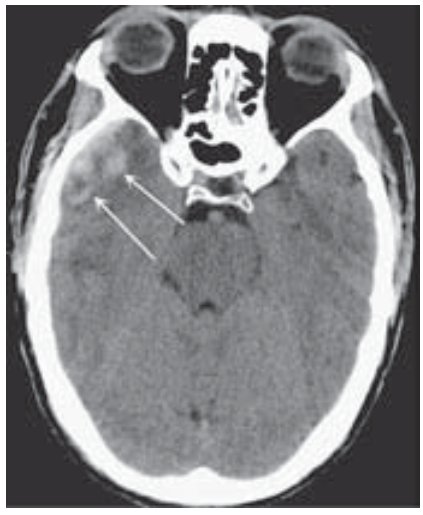

FIGURA 373-1. Contusión cerebral traumática. La tomografía sin medio de contraste muestra una región hemorrágica hiperdensa en la porción anterior del lóbulo temporal.

Las contusiones se ven con facilidad en la CT o MRI y se caracterizan por aumento homogéneo de la densidad en la CT o como hiperintensidad en la MRI; los cambios en las señales reflejan áreas pequeñas dispersas de sangre cortical y subcortical con edema cerebral circunscrito **(fig. 373-1)**; casi siempre se acompañan de cierto grado de hemorragia subaracnoidea que se observa en los estudios imagenológicos o la punción lumbar. La sangre que aparece en el líquido cefalorraquídeo (LCR) por un traumatismo provoca en ocasiones una reacción inflamatoria leve. Unos días después, las contusiones adquieren un reforzamiento del contraste circundante y edema que pueden confundirse con tumores o abscesos. Las reacciones gliales y de macrófagos originan depresiones cicatriciales manchadas con hemosiderina en la superficie (*placas amarillas*) y constituyen el origen principal de la epilepsia postraumática.

Las fuerzas de torsión o de desgarro en el encéfalo generan hemorragias de los núcleos basales y de otras regiones profundas. Una hemorragia abundante después de un traumatismo menor sugiere la presencia de una diátesis hemorrágica o amiloidosis cerebrovascular. Por razones que se desconocen, la hemorragia cerebral profunda no siempre aparece sino hasta varios días después de la lesión. Por lo tanto, en un sujeto comatoso es necesario investigar de inmediato por medio de tomografía computadorizada el deterioro neurológico repentino o la elevación repentina de la presión intracraneal (*intracranial pressure*, ICP).

Otro tipo de lesión de la sustancia blanca profunda es el desgarro agudo y extendido de los axones en el momento del impacto. Uno de los signos más característicos es la presencia de zonas pequeñas de lesión hística en el cuerpo calloso y la porción dorsolateral de la protuberancia. Se cree que la lesión axonal dispersa en ambos hemisferios, situación conocida como *lesión axonal difusa,* provoca el coma persistente y el estado vegetativo después de un traumatismo craneoencefálico cerrado (cap. 268), aunque con frecuencia la causa es una lesión isquémica-hemorrágica pequeña del mesencéfalo y tálamo. En la CT se observan únicamente las lesiones grandes que contienen sangre, por lo general en el cuerpo calloso y el centro semioval **(fig. 373-2)**; sin embargo, ciertas secuencias MRI exhiben estas lesiones en la sustancia blanca.

FRACTURAS DE CRÁNEO

Un golpe en el cráneo causa fractura si rebasa la tolerancia elástica de los huesos. Alrededor de 66% de las fracturas de cráneo se acompañan de una lesión intracraneal y si se pierde la continuidad del hueso la probabilidad de que se forme un hematoma subdural o epidural en el plano más profundo aumenta considerablemente. En consecuencia, las fracturas son básicamente indicadoras del sitio y la magnitud de la lesión; también son puertas para la penetración de bacterias (meningitis) o aire (neumocefalia) en el líquido cefalorraquídeo (LCR) y para la salida de líquido a través de la duramadre.

La mayor parte de las fracturas es de tipo lineal y se extiende desde el punto de impacto hasta la base del cráneo. Las fracturas de la base del cráneo a menudo son extensiones de fracturas lineales adyacentes sobre la convexidad

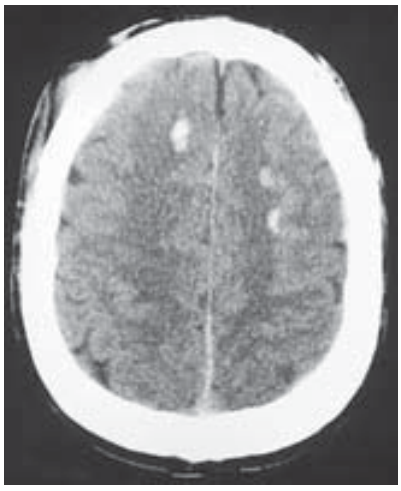

FIGURA 373-2. Múltiples zonas pequeñas de hemorragia y desorganización hística en la sustancia blanca de los lóbulos frontales en la CT sin medio de contraste. Al parecer reflejan un desgarro axónico difuso que se observa en las lesiones craneoencefálicas no penetrantes.

del cráneo, pero en ocasiones son independientes si el piso de la fosa craneal media y el occipucio es sometido a una carga excesiva. Las fracturas basales son paralelas a la porción petrosa o pasan sobre el esfenoides y se dirigen hacia la silla turca y el surco etmoidal. La mayor parte de las fracturas basales no se complican, pero algunas provocan salida de líquido cefalorraquídeo, neumoencéfalo o fístulas cavernoso-carotídeas. Otros signos concomitantes son hemotímpano (sangre por detrás de la membrana timpánica), equimosis tardía sobre las apófisis mastoides (signo de Battle) y equimosis periorbitaria ("ojos de mapache"). Las radiografías tradicionales no siempre permiten identificar las fracturas de la base del cráneo, por lo que se debe sospechar en caso de manifestaciones clínicas.

Algunas veces el líquido cefalorraquídeo sale a través de la placa cribiforme o los senos adyacentes y en estos casos una secreción acuosa fluye a través de la nariz (rinorrea de LCR). La rinorrea persistente y la meningitis recurrente son indicaciones para reparar por medio de cirugía un desgarro de fondo de la duramadre en una fractura. A menudo es difícil establecer el sitio de la fuga, pero dos pruebas útiles son la administración de medio de contraste hidrosoluble en el líquido cefalorraquídeo seguida de una CT con el paciente en varias posiciones o bien la inyección de radionúclidos o fluoresceína en el líquido cefalorraquídeo con la inserción de tapones nasales absorbentes. El origen de una fuga intermitente rara vez se puede encontrar, pero muchas de ellas se resuelven espontáneamente.

Las fracturas en la silla turca, incluso las que se acompañan de disfunción neuroendocrina grave, no siempre son visibles en las radiografías ni se manifiestan por un nivel hidroaéreo en el seno esfenoidal. Las fracturas del dorso de la silla turca causan parálisis del sexto o séptimo par craneal o daño al nervio óptico.

Algunas fracturas de la porción petrosa, en especial aquellas orientadas a lo largo del eje mayor del hueso, se acompañan de parálisis facial, rotura de los huesecillos del oído y otorrea de LCR. Las fracturas petrosas transversales son menos frecuentes; siempre dañan la cóclea o el laberinto y a menudo al nervio facial. La hemorragia del oído externo por lo general proviene de abrasiones locales del conducto auditivo externo, pero puede ser consecuencia de una fractura de la porción petrosa.

Las fracturas del hueso frontal suelen ser cóncavas y abarcan a las órbitas y los senos frontales y paranasales; cuando se rompen los filamentos olfatorios en la placa cribiforme se acompañan de anosmia permanente. Las fracturas cóncavas de cráneo por lo general son compuestas, pero muchas veces son asintomáticas si el impacto de energía se disipa por la desaceleración en el hueso; sin embargo, unos cuantos casos se acompañan de contusión cerebral de fondo. Es necesario realizar un desbridamiento y exploración de las fracturas compuestas a fin de evitar la infección; las fracturas simples no requieren de cirugía.

LESIONES DE LOS PARES CRANEALES

Los pares craneales que con más frecuencia se lesionan en los traumatismos craneoencefálicos son olfatorio, óptico, motor ocular común y troclear; la primera y segunda ramas del nervio trigémino y las ramas facial y auditiva del facial. La anosmia con pérdida del gusto figurada (que en realidad corresponde a la pérdida de la percepción de los sabores aromáticos conservando la percepción del gusto) tiene una frecuencia aproximada de 10% de las lesiones craneoencefálicas graves, especialmente al caer de espaldas y golpearse la cabeza. Este mecanismo provoca el desplazamiento del encéfalo con lesión de los filamentos olfatorios, lo cual puede ocurrir en ausencia de fractura. Con frecuencia se recuperan al menos parcialmente el olfato y el gusto, pero si la anosmia es bilateral y persiste durante varios meses el pronóstico es sombrío. Las lesiones parciales del nervio óptico por traumatismos cerrados generan visión borrosa, escotomas centrales o paracentrales o defectos visuales sensitivos. La lesión directa a la órbita provoca visión borrosa de corta duración para objetos cercanos por iridoplejía reversible. La presencia de diplopía circunscrita a la mirada descendente que se corrige cuando la cabeza se inclina hacia el lado contrario de la lesión indica daño del nervio troclear. Es un fenómeno aislado frecuente después de un traumatismo craneoencefálico menor o bien aparece varios días después sin una explicación fisiopatológica clara. La lesión directa del nervio facial por una fractura de la base del cráneo se manifiesta de inmediato y hasta en 3% de las lesiones graves; en ocasiones aparece después de cinco a siete días. Las fracturas a través de la porción petrosa, en especial las transversales, que son menos comunes, generan parálisis facial. La parálisis tardía, cuyo mecanismo se desconoce, tiene buen pronóstico. La lesión del octavo par craneal por fractura de la porción petrosa causa pérdida de la audición, vértigo y nistagmo inmediatamente después del traumatismo. La sordera por lesión del octavo par craneal debe distinguirse de la que es secundaria a rotura del tímpano, presencia de sangre en el oído medio o rotura de los huecesillos por una fractura a través del oído medio. La concusión coclear directa se acompaña de mareo e hipoacusia para tonos altos.

CONVULSIONES

Inmediatamente después de un traumatismo craneoencefálico es raro observar *convulsiones*, pero en seguida del impacto algunas veces se observa brevemente una postura tónica en extensión o unos cuantos movimientos clónicos de las extremidades. Sin embargo, las cicatrices de la corteza encefálica que se forman después de las contusiones constituyen focos epileptógenos que posteriormente generan convulsiones incluso varios años más tarde (cap. 363). El riesgo de padecer convulsiones en el futuro depende de la magnitud de la lesión. Se calcula que 17% de los sujetos que sufren una contusión craneoencefálica, un hematoma subdural o pérdida prolongada del conocimiento exhibirá un cuadro convulsivo y este riesgo persiste por tiempo indefinido, en tanto que el riesgo es de ≤2% después de una lesión leve. En general, las convulsiones en este último grupo ocurren en los cinco años siguientes a la lesión, pero pueden aparecer después de varios decenios. Las lesiones penetrantes tienen índices mucho más elevados de epilepsia ulterior.

HEMATOMAS SUBDURALES Y EPIDURALES

Las hemorragias por debajo de la duramadre (subdurales) o entre la duramadre y el cráneo (epidurales) tienen características clínicas y radiográficas distintivas. Acompañan a contusiones y otras lesiones, lo que enmascara la contribución relativa de cada componente al estado clínico. El efecto de masa y la hipertensión intracraneal por los hematomas ponen en riesgo la vida, por lo que es imperativo identificarlas con rapidez por medio de una CT o MRI y eliminarlas cuando corresponda.

Hematoma subdural agudo. (Fig. 373-3.) Alrededor de 33% de los pacientes tienen un intervalo lúcido con duración de minutos a horas antes de caer en estado de coma, pero la mayoría manifiesta somnolencia o incluso estado de coma en el momento del traumatismo. Algunos traumatismos craneales directos son menores y no son necesarios para producir una hemorragia subdural aguda, especialmente en ancianos e individuos que toman anticoagulantes. Las fuerzas de aceleración aisladas, por ejemplo el latigazo, en ocasiones bastan para producir una hemorragia subdural. Con frecuencia se acompaña de cefalea unilateral y miosis pupilar ipsolateral, pero no siempre. El estupor o coma, la hemiparesia y la miosis unilateral son signos de hematomas grandes. En los pacientes con deterioro agudo algunas veces es necesario perforar orificios (para drenaje) o realizar una craneotomía de urgencia. Los hematomas subdurales pequeños son asintomáticos y no suelen evacuarse.

Existe un síndrome de evolución subaguda por hematoma subdural que ocurre días o semanas después de la lesión y se manifiesta por somnolencia, cefalea, confusión o hemiparesia leve; por lo general se observa en alcohólicos y ancianos, a menudo después de un traumatismo menor.

En los estudios imagenológicos los hematomas subdurales tienen aspecto de acumulaciones semilunares sobre la convexidad de uno o ambos hemisferios, de preferencia en las regiones temporales y con menos frecuencia en la

FIGURA 373-3. Hematoma subdural agudo. La CT sin medio de contraste revela un coágulo hiperdenso con bordes irregulares en el encéfalo que provoca un mayor desplazamiento horizontal (efecto de masa) del que se esperaría por su grosor. El efecto de masa desproporcionado es consecuencia de la extensión rostrocaudal de estos hematomas grandes. Compárese con la figura 373-4.

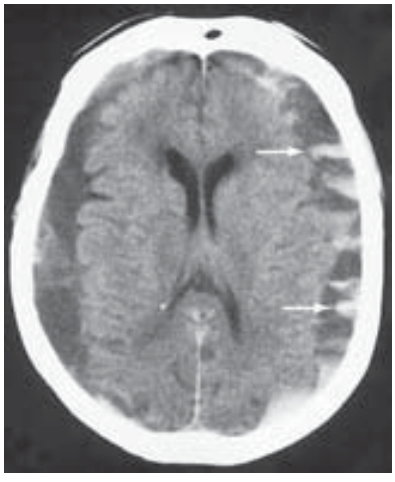

FIGURA 373-5. Tomografía computadorizada de hematomas subdurales bilaterales crónicos con tiempos de evolución diferentes. Las acumulaciones comenzaron en la forma de hematomas agudos y se han transformado en hipodensos en comparación con el encéfalo vecino después del periodo en el cual fueron isodensos y difíciles de identificar. La acumulación de la izquierda, recién formada, abarca algunas zonas de sangre en fase de resolución (*flechas*).

fosa media o sobre el polo occipital (fig. 373-3). Los hematomas hemisféricos, de la fosa posterior, o bilaterales sobre la convexidad son menos frecuentes y su diagnóstico por medio de métodos clínicos es difícil, aunque se pueden detectar somnolencia y signos de daño en la región sospechada. La hemorragia que genera un gran hematoma es principalmente de origen venoso, aunque en ocasiones se descubren sitios de hemorragia arterial adicional durante la cirugía y unos cuantos hematomas grandes tienen origen exclusivamente arterial.

Hematoma epidural. (Fig. 373-4.) Estos hematomas avanzan con mayor rapidez que los subdurales y, por lo tanto, son más engañosos. Aparecen hasta en 10% de los traumatismos craneoencefálicos graves pero se acompañan con menos frecuencia de lesión cortical de fondo que los hematomas subdurales. Al ser atendidos por primera vez, muchos de los pacientes se encuentran inconscientes. El signo más característico de la hemorragia epidural es la presencia de un intervalo lúcido de minutos u horas que precede al estado de coma, aunque no es muy frecuente; la hemorragia epidural no es la única causa de esta sucesión cronológica de hechos. En estos casos está indicada la evacuación quirúrgica rápida con ligadura o cauterización del vaso dañado que causa la hemorragia, por lo general la arteria meníngea media, que fue lacerada por una fractura de cráneo.

Hematoma subdural crónico. En estos hematomas no siempre existe un antecedente traumático. Algunas veces la lesión causal es tan insignificante que se pasa por alto; alrededor de 20 a 30% de los pacientes no recuerda haberse golpeado la cabeza, especialmente los ancianos y pacientes con trastornos de coagulación. La cefalea es común, pero no invariable. Otras características son pensamiento lento, cambios vagos de la personalidad, convulsiones o hemiparesia leve. La intensidad de la cefalea es variable, algunas veces al cambiar la posición de la cabeza. Los hematomas subdurales crónicos bilaterales generan síndromes clínicos poco comunes. Cuando la somnolencia, falta de atención e incoherencia de los pensamientos predominan más que los signos focales como hemiparesia la impresión clínica inicial es de apoplejía, tumor cerebral, efectos adversos de medicamentos, depresión o enfermedad mental. Los pacientes con hematomas subdurales bilaterales no detectados tienen una tolerancia reducida a la cirugía, la anestesia y los fármacos que deprimen el sistema nervioso central y permanecen con somnolencia o confusión por periodos prolongados. Los hematomas crónicos rara vez generan episodios breves de hemiparesia o afasia que son idénticos a la isquemia cerebral transitoria; algunas acumulaciones crónicas se extienden a lo largo de varios días o semanas y las manifestaciones son similares a las de un tumor cerebral.

Las radiografías de cráneo suelen ser normales, con excepción del desplazamiento de la glándula pineal calcificada hacia un lado o una fractura ocasional inesperada. En los casos más antiguos se observa una calcificación irregular de las membranas (meninges) que rodean al hematoma. La tomografía computadorizada poco después de la lesión (sin medio de contraste) exhibe una masa poco densa sobre la convexidad del hemisferio (fig. 373-5), pero entre dos y seis semanas después de la hemorragia inicial la acumulación de sangre adquiere aspecto isodenso en comparación con el encéfalo vecino y por ello no es evidente. Muchos hematomas subdurales de una semana de evolución o más contienen áreas de sangre adyacente al líquido seroso interpuesto. Algunos hematomas crónicos bilaterales no se detectan por la ausencia de lateralización de los tejidos; esta circunstancia se sospecha ante una CT "hipernormal" con surcos corticales y ventrículos superiores ocupados en un paciente de edad avanzada. La administración de material de contraste resalta la cápsula vascular fibrosa que rodea a la acumulación de líquido. La MRI permite identificar con fiabilidad los hematomas subagudos y crónicos.

Los sujetos con pocos síntomas y pequeñas acumulaciones subdurales crónicas se deben mantener bajo observación realizando estudios seriados de imagen. Algunos hematomas de mayor tamaño responden a los glucocorticoides aislados, pero en general se obtienen mejores resultados con la evacuación quirúrgica. Las membranas fibrosas que proliferan desde la duramadre y encapsulan a la región se deben extirpar por medio de cirugía para evitar que se repita la acumulación de líquido. Los hematomas pequeños se reabsorben en gran medida dejando únicamente membranas organizadas. En los estudios imagenológicos, los hematomas subdurales muy crónicos son difíciles de distinguir de los higromas, los cuales son acumulaciones de líquido cefalorraquídeo secundarios a un desgarro en la aracnoides. Como se mencionó, la lesión cortical de fondo de un hematoma crónico constituye el origen de las convulsiones.

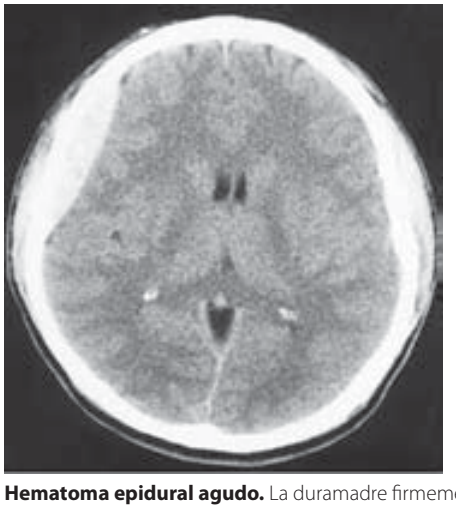

FIGURA 373-4. Hematoma epidural agudo. La duramadre firmemente adherida se desprende de la tabla interna del cráneo, de modo que se forma una hemorragia característica de contornos lenticulares en la CT. Por lo general, los hematomas epidurales son causados por rotura de la arteria meníngea media después de una fractura del hueso temporal.

SÍNDROMES CLÍNICOS Y TRATAMIENTO DE LAS LESIONES CRANEOENCEFÁLICAS

LESIONES LEVES

La persona que se encuentra alerta y atenta después de un traumatismo craneoencefálico pero que muestra uno o más síntomas como cefalea, lipotimias,

náusea, un acceso aislado de vómito, dificultad para concentrarse o visión borrosa leve, tiene un pronóstico satisfactorio y pocas posibilidades de deteriorarse posteriormente. Estos pacientes a menudo sufrieron una concusión y cabe esperar que tengan un periodo breve de amnesia. Los niños manifiestan fácilmente somnolencia, vómitos e irritabilidad, en ocasiones varias horas después de sufrir un traumatismo aparentemente insignificante. El síncope vasovagal que ocurre después de un traumatismo genera preocupaciones injustificadas. Es común la cefalea constante, generalizada o frontal, en los días siguientes al traumatismo. Puede ser de tipo migrañoso (pulsátil y circunscrita a un hemicráneo) o continua y bilateral. Después de varias horas de observación, los pacientes con lesiones menores se trasladan a su domicilio y algún miembro de la familia o amigo los observará durante un día; se entregan instrucciones por escrito explicando que deben regresar si los síntomas empeoran.

La cefalea intensa persistente y el vómito repetido en un individuo alerta y sin signos neurológicos focales suelen ser manifestaciones benignas, pero se deben solicitar estudios radiográficos y mantenerlo bajo observación en el hospital. La decisión de realizar estudios imagenológicos depende en gran medida de las manifestaciones clínicas que indican que el traumatismo fue intenso (p. ej., concusión prolongada, hematoma periorbitario o sobre la mastoides, vómito repetido, fractura palpable en el cráneo), de la presencia de otras lesiones corporales graves y del tipo de vigilancia que se anticipa después de la baja. Dos estudios prospectivos sugieren que los individuos de edad avanzada, con dos o más episodios de vómito, amnesia anterógrada persistente o de más de 30 min de duración, convulsiones y alguna adicción son indicadores sensibles (pero inespecíficos) de hemorragia intracraneal que justifica la realización de una CT. En los niños se recomienda realizar una CT en ausencia de estos datos, puesto que en un pequeño número, incluso sin pérdida de conciencia, se forman lesiones intracraneales.

Concusión en actividades deportivas. En ausencia de información suficiente, el sentido común dictará cuándo se debe restablecer la actividad deportiva en un individuo que ha sufrido una concusión. En términos generales se recomienda evitar los deportes de contacto durante varios días y durante varias semanas después de una concusión grave o moderada o si aparecen síntomas neurológicos prolongados **(cuadro 373-1)**. Estos principios fueron diseñados para evitar la alteración cognitiva y una complicación extremadamente rara de los traumatismos craneoencefálicos recurrentes que se conoce como *síndrome de segundo impacto*, donde aparece edema cerebral después de un traumatismo craneoencefálico relativamente insignificante. Existe cierta evidencia de que las concusiones repetidas en jugadores de fútbol se acompañan de deficiencias cognitivas acumuladas, pero éste es un tema de controversia.

LESIONES DE GRAVEDAD INTERMEDIA

Los pacientes con confusión persistente, cambios conductuales, alteraciones de la vigilia, mareo intenso o signos neurológicos focales como hemiparesia deben ser hospitalizados y sometidos a una CT tan pronto como sea posible. Casi siempre se diagnostica un hematoma o contusión cerebral. Los síndromes clínicos en este grupo comprenden: 1) delirio con aversión a ser explorado o cambiado de sitio, lenguaje obsceno y resistencia si se le incomoda (contusiones del lóbulo temporal anterior); 2) un estado psíquico lento, indiferente y tranquilo (abulia) con escasa expresión facial e irritabilidad (contusión de los lóbulos frontal inferior y frontopolar); 3) deficiencia focal como afasia o hemiparesia leve (por hematoma subdural o contusión en la convexidad o, con menor frecuencia [aunque a menudo no se le detecta] disección de la arteria carótida); 4) confusión con falta de atención, ineptitud en las tareas psíquicas sencillas y orientación fluctuante o moderadamente errónea (situación que surge en algunos tipos de lesiones como las dos descritas antes y también en el caso de contusiones del lóbulo frontal medial y hematoma subdural interhemisférico); 5) vómito repetido, nistagmo, somnolencia e inestabilidad (por lo general por concusión laberíntica, pero a veces por hematoma subdural en la fosa posterior o disección de la arteria vertebral), y 6) diabetes insípida (daño de la eminencia media o del infundíbulo hipofisario). *Las lesiones de esta magnitud a menudo se complican por alcoholismo o drogadicción y algunas veces se acompañan de una lesión en la columna cervical que no se manifiesta en la clínica.*

La mayoría de los pacientes de esta categoría mejora en cuestión de días o semanas después del tratamiento quirúrgico apropiado. En la primera semana a menudo aparecen fluctuaciones de la vigilia, la memoria y otras funciones cognitivas y se acompañan de irritabilidad o agitación. Los cambios conductuales empeoran por la noche, al igual que otras encefalopatías, pero mejoran con dosis pequeñas de antipsicóticos. Las anormalidades sutiles de la atención, el intelecto, la espontaneidad y la memoria se normalizan varias semanas o meses después del traumatismo (a veces de modo sorprendentemente repentino). Los trastornos persistentes de las funciones cognitivas se describen más adelante.

CUADRO 373-1 NORMAS PARA EL TRATAMIENTO DE LA CONCUSIÓN EN DEPORTISTAS

Magnitud de la concusión

Primer grado: confusión transitoria, sin pérdida del conocimiento (LOC) y síntomas que se resuelven en 15 min
Segundo grado: confusión transitoria, sin LOC, pero los síntomas de concusión o las anormalidades del estado psíquico persisten durante más de 15 min
Tercer grado: cualquier tipo LOC, breve (segundos) o prolongada (minutos)

Evaluación inmediata

1. Valoración del estado psíquico
   a. Orientación: tiempo, lugar, persona, circunstancias de la lesión
   b. Concentración: señalamiento retrógrado de dígitos o meses del año
   c. Memoria: nombres de equipos deportivos, detalles de las competencias, hechos recientes, recordar tres palabras y objetos al minuto cero y a los 5 min
2. Tocar con la yema del dedo la punta de la nariz, con los ojos abiertos y cerrados
3. Simetría y reacción pupilar
4. Signo de Romberg y marcha en línea recta
5. Estudios de estimulación: sprint de 35 m, 5 lagartijas, 5 sentadillas, 5 flexiones de rodillas (la aparición de mareo, cefalea u otros síntomas se considera anormal)

Normas para el tratamiento

Primer grado: retirar al deportista de la competencia. Examinar inmediatamente y a intervalos de 5 min. Se puede reintegrar al deporte si a los 15 min la exploración física es normal. En una concusión de segundo grado el jugador debe retirarse durante una semana y se reincorporará al equipo cuando la exploración neurológica normal en el reposo y con el esfuerzo sea normal en varias ocasiones.
Segundo grado: retirar al deportista de las competencias cuando menos durante una semana. Explorarlo a intervalos frecuentes en actividades complementarias. Al día siguiente, practicar un examen neurológico formal. Si la cefalea u otros síntomas persisten durante una semana o más, está indicado realizar una CT o MRI. Una vez que permanece asintomático durante una semana se repite la evaluación neurológica en el reposo y con ejercicio antes que se le permita reanudar sus actividades deportivas. Una segunda concusión de segundo grado aleja al jugador de sus actividades cuando menos durante dos semanas después de la resolución completa de los síntomas durante el reposo o con el esfuerzo. Si los estudios imagenológicos muestras anomalías, el jugador evitará las actividades deportivas por el resto de la temporada.
Tercer grado: transportar en ambulancia al servicio de urgencias si aún se encuentra inconsciente o exhibe signos preocupantes; en algunos casos es necesario estabilizar la columna cervical. Los datos de la exploración neurológica y, si están indicadas, la CT o MRI encaminará el tratamiento ulterior. Está indicada la hospitalización si aparecen signos de anormalidades o el estado psíquico sigue siendo anormal. Si los hallazgos son normales durante la primera evaluación médica, el deportista puede volver a su casa, pero conviene revisarlo diariamente como paciente ambulatorio. La concusión breve (LOC de segundos) de tercer grado aleja al deportista de sus actividades durante una semana y la concusión prolongada tercer grado (LOC durante minutos) lo aleja durante dos semanas después de la resolución completa de los síntomas. Una segunda concusión de tercer grado aleja al jugador de su actividad deportiva cuando menos durante un mes después de la resolución de los síntomas. Cualquier anormalidad de los signos en la CT o MRI obliga a interrumpir la temporada para el deportista y se le debe aconsejar para que abandone sus actividades deportivas para siempre.

Nota: LOC, sin pérdida del conocimiento (*loss of consciousness*).
Fuente: modificado de Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology: *The American Academy of Neurology Practice Handbook*. The American Academy of Neurology, St. Paul, MN, 1997.

LESIÓN GRAVE

La persona que se encuentra en coma desde el principio necesita atención neurológica inmediata y medidas de reanimación. Después de intubarla y emprender medidas que eviten la deformación de la columna cervical se valoran la profundidad del coma, el diámetro y reactividad pupilares, los movimientos de las extremidades y los reflejos de Babinski. Tan pronto lo permitan las funciones vitales y después de evaluar los signos radiográficos de la columna cervical y una CT, el paciente se transporta a una unidad de cuidados intensivos que permita la evaluación seriada de la presión intracraneal y tratar las complicaciones generalizadas que surgen después de lesión encefálica grave.

CUADRO 373-2 ESCALA DEL COMA DE GLASGOW EN CASO DE TRAUMATISMO LESIÓN CRANEOENCEFÁLICA

Abre los ojos (E)		Respuesta verbal (V)	
Espontáneamente	4	Persona orientada	5
Con una voz intensa	3	Paciente confundido y desorientado	4
Con un estímulo doloroso	2	Emite palabras inapropiadas	3
Ninguna	1	Emite sonidos incomprensibles	2
Mejor respuesta motora (M)		Ninguna	1
El paciente obedece	6		
Ubica	5		
Retira la extremidad (flexión)	4		
	3		
Postura en flexión anormal	2		
Postura en extensión	1		
Ninguna			

Nota: puntuación del coma = E + M + V. Los pacientes con una puntuación de 3 o 4 tienen 85% de posibilidades de fallecer o quedar en estado vegetativo, en tanto que las puntuaciones mayores de 11 indican que existen sólo 5 a 10% de probabilidades de muerte o estado vegetativo y 85% de posibilidades de quedar con discapacidad moderada o que la recuperación sea satisfactoria. Las puntuaciones intermedias corresponden a posibilidades proporcionales de recuperación. E, abre los ojos (*eye opening*).

Es importante corregir la hipoxia y se prefiere utilizar solución salina normal para la reanimación. El hallazgo de un hematoma epidural o subdural o una hemorragia intracerebral grande es determinante para operar de inmediato o bien para realizar una descompresión intracraneal en un paciente que puede ser salvado. Algunos neurocirujanos recomiendan administrar antibióticos profilácticos, pero la información sustentando su uso es escasa. **En el capítulo 269 se describe el tratamiento de la hipertensión intracraneal, característica frecuente del traumatismo craneoencefálico grave.**

CLASIFICACIÓN Y PRONÓSTICO

En los traumatismos craneoencefálicos graves se ha observado que ciertas características clínicas como la respuesta ocular, la respuesta motora de las extremidades y la respuesta verbal son de gran utilidad para establecer el pronóstico. Estas tres características se resumen en la escala del coma de Glasgow; se asigna una calificación entre tres y 15 con base en las respuestas **(cuadro 373-2)**. Más de 85% de los pacientes con calificaciones inferiores a cinco fallece en las primeras 24 h. No obstante, varios pacientes con calificaciones ligeramente más elevadas y con mal pronóstico inicial sobreviven, incluso unos cuantos casos sin respuesta pupilar al estímulo luminoso; esto indica que está justificado ofrecer tratamiento intensivo a la mayoría de los pacientes. Los pacientes menores de 20 años de edad, especialmente los niños, se recuperan de manera espectacular después de haber mostrado signos neurológicos graves al inicio. En un estudio extenso sobre traumatismos craneoencefálicos graves, 55% de los niños obtuvo un buen pronóstico al año, comparado con 21% de los adultos. La edad avanzada, la hipertensión intracraneal, la hipoxia o hipotensión temprana y la evidencia de compresión de las cisternas que rodean el tallo cerebral o desplazamiento de las estructuras de la línea media en los estudios imagenológicos son signos de mal pronóstico. El retraso en la evacuación de las hemorragias intracerebrales grandes también se acompaña de un mal pronóstico.

SÍNDROME POSCONCUSIONAL

El término *síndrome posconcusional* se refiere a un estado de inestabilidad nerviosa después de un traumatismo craneoencefálico leve o moderado. Las características principales son fatiga, mareo, cefalea y dificultad para la concentración. En ocasiones es difícil de distinguir de la astenia y la depresión. Basados principalmente en modelos experimentales se ha propuesto que las lesiones axonales sutiles con desgarro o ciertas alteraciones bioquímicas indefinidas intervienen en la aparición de estos síntomas cognitivos. En el caso de un traumatismo moderado o intenso siempre aparecen cambios neuropsicológicos como dificultad en la atención, en la memoria y otras deficiencias cognitivas que algunas veces son graves, pero muchas de las deficiencias identificadas en las pruebas formales carecen de importancia para las funciones diarias del individuo. Las puntuaciones de los estudios tienden a mejorar con rapidez durante los primeros seis meses después del traumatismo y posteriormente mejoran con mayor lentitud durante años.

℞ CONCUSIÓN

Para corregir los diversos síntomas del síndrome posconcusional es necesario identificar y tratar la depresión, somnolencia, ansiedad, cefalea persistente y mareo. Se ha demostrado que la explicación clara de los problemas que ocurren después de una concusión reduce las molestias subsiguientes. Se debe tener cuidado de evitar el uso prolongado de fármacos que causan dependencia. Cuando el principal problema es el mareo conviene recurrir a los ejercicios vestibulares (cap. 30) y la administración de dosis pequeñas de supresores vestibulares como prometacina. Asimismo, es importante informar a los pacientes que después de un traumatismo menor o moderado manifiestan alteraciones de la memoria o dificultad para realizar tareas cognitivas poco complejas que estos problemas suelen mejorar en un lapso de seis a 12 meses. Es útil solicitar pruebas neuropsicológicas seriadas y ponderadas a fin de ajustar el entorno laboral del paciente a sus habilidades actuales y documentar las mejorías con el paso del tiempo. Se desconoce si los ejercicios cognitivos son de utilidad, pero los pacientes suelen reportar que sí lo son. Los individuos que con anterioridad eran muy activos tienen las mejores recuperaciones. Cuando los síntomas persisten se debe descartar la posibilidad de simulación o prolongación de los síntomas por razones legales.

LECTURAS ADICIONALES

Lovell MR et al: Recovery from concussion in high school athletes. J Neurosurg 98:296, 2003

Ropper AH (ed): *Neurological and Neurosurgical Intensive Care*, 4th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2004

———, Gorson KC: Concussion. N Engl J Med 356:166, 2007

Savola O, Hilblom M: Early predictors of post-concussion symptoms in patients with mild head injury. Eur J Neurol 10:175, 2003

374 Tumores primarios y metastásicos del sistema nervioso

Stephen M. Sagar, Mark A. Israel

En Estados Unidos, cada año los tumores primarios malignos del sistema nervioso central (SNC) afectan aproximadamente a 16 500 personas y causan unas 13 000 muertes, con un índice de mortalidad de seis por 100 000. Al parecer la incidencia ajustada por edad es aproximadamente la misma en todo el mundo. Se diagnostica una cifra similar de tumores benignos, con índice de mortalidad mucho menor. Los tumores gliales constituyen 50 a 60% de todos los tumores cerebrales primarios, los meningiomas suponen 25%, los neurinomas alrededor de 10%, y todos los demás tumores del SNC, el resto.

Las metástasis cerebrales y vertebrales de los tumores del resto del cuerpo tienen mayor prevalencia que los tumores primarios del SNC. Alrededor de 15% de los pacientes que mueren de cáncer (80 000 al año en Estados Unidos) tienen metástasis cerebrales sintomáticas; otro 5% adicional sufre afección de la médula espinal. Por tanto, los tumores encefálicos y raquídeos plantean un problema importante en el tratamiento del cáncer diseminado.

ESTUDIO DEL PACIENTE: Tumores cerebrales

MANIFESTACIONES CLÍNICAS. Los tumores cerebrales suelen manifestarse por uno de tres síndromes: 1) déficit neurológico focal de progresión subaguda; 2) convulsiones, o 3) trastorno neurológico no focal como cefalea, demencia, cambios de personalidad o trastorno de la marcha. La presencia de síntomas generales, como malestar, pérdida de peso, anorexia o fiebre sugiere más un tumor metastásico que un tumor cerebral primario.

Los déficit neurológicos focales progresivos se producen por la compresión que el tumor en expansión y el edema acompañante ejercen sobre las neuronas y las vías de la sustancia blanca. Con menor frecuencia, un tumor cerebral puede manifestarse inicialmente con un déficit neurológico focal que simula un accidente cerebrovascular. Aunque esta forma de presentación puede deberse a una hemorragia dentro del tumor, es frecuente que no se demuestre la presencia de hemorragia alguna y que no se aclare la causa. Los tumores que más a menudo se asocian con hemorragia suelen ser los astrocitomas de alto grado y los melanomas y coriocarcinomas metastásicos.

Las convulsiones pueden deberse a la alteración de los circuitos corticales. Los tumores que invaden o comprimen la corteza cerebral, incluso

los meningiomas de menor tamaño, se asocian a convulsiones con mayor probabilidad que las neoplasias subcorticales. La disfunción neurológica no focal suele reflejar aumento de la presión intracraneal (*intracranial pressure*, ICP), hidrocefalia o propagación difusa del tumor. Los tumores que se originan en ciertas áreas del cerebro pueden producir déficit muy sutiles; por ejemplo, los tumores del lóbulo frontal suelen manifestarse por cambios de personalidad, demencia o depresión.

La cefalea puede deberse a irritación focal, desplazamiento de las estructuras sensibles al dolor (cap. 15) o aumento generalizado de la presión intracraneal. Una cefalea que en vez de mejorar empeora al acostarse, sugiere la presencia de una lesión ocupante de espacio. Las cefaleas por hipertensión intracraneal suelen ser holocefálicas y episódicas y ocurren varias veces al día. Por lo común el dolor se instaura con rapidez en unos minutos, persiste 20 a 40 min y remite también de manera rápida. Puede despertar al paciente de un sueño profundo, por lo general 60 a 90 min después de acostarse. Las cefaleas intensas pueden acompañarse de vómito. A medida que el aumento de la presión intracraneal se mantiene de manera constante, la cefalea se vuelve continua, aunque de intensidad variable. La hipertensión intracraneal puede producir edema de papila (cap. 29), aunque no suele aparecer en los pacientes mayores de 55 años de edad.

La escala de Karnofsky es útil para valorar y controlar a los pacientes con tumores cerebrales (cap. 77). Una puntuación de 70 o superior indica que el paciente es ambulatorio e independiente para sus actividades cotidianas; este valor suele tomarse como un nivel funcional que justifica un tratamiento intensivo.

PRUEBAS DE NEUROIMAGEN. La tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) y la resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI) ponen de manifiesto la presencia de un efecto de masa y de refuerzo con el medio de contraste. El efecto de masa refleja el volumen de tejido neoplásico y el edema circundante. Los tumores cerebrales producen un patrón típico de edema vasógeno, con acumulación de un exceso de agua en la sustancia blanca. El refuerzo con el medio de contraste se debe a la rotura de la barrera hematoencefálica dentro del tumor, lo que permite la salida del material de contraste intravascular hacia el parénquima. Los astrocitomas de bajo grado no suelen presentar refuerzo con el medio de contraste.

Las técnicas de tomografía por emisión de positrones (*positron emission tomography*, PET) y de tomografía computadorizada por emisión monofotónica (*single-photon emission computed tomography*, SPECT) tienen un cometido auxiliar en los estudios de imagen de los tumores cerebrales; sirven principalmente para distinguir entre la recurrencia de un tumor y el tejido necrótico que puede aparecer después de la radioterapia (véase más adelante en este capítulo). Las pruebas funcionales con PET, MRI o magnetoencefalografía pueden emplearse en los estudios previos a la cirugía o la radiocirugía para definir las relaciones anatómicas existentes entre el tumor y ciertas regiones críticas del cerebro, como la corteza motora primaria o del lenguaje.

PRUEBAS DE LABORATORIO. Los tumores cerebrales primarios no suelen producir anomalías serológicas, como aumento de la velocidad de sedimentación o antígenos específicos de tumor que producen otros cánceres. Por el contrario, las metástasis en el sistema nervioso, según el tipo y extensión del tumor primario, pueden asociarse con manifestaciones diseminadas del cáncer (cap. 77). La punción lumbar no suele ser de utilidad para el diagnóstico de tumores cerebrales. Rara vez el líquido cefalorraquídeo (LCR) contiene células malignas, con las importantes excepciones de metástasis leptomeníngeas; linfoma primario del SNC y tumores neuroectodérmicos primitivos, lo que incluye al meduloblastoma. El uso principal de la punción lumbar en la valoración de tumores cerebrales es excluir otros diagnósticos como infección o enfermedades desmielinizantes. Además, la punción lumbar puede precipitar herniación encefálica en pacientes con efecto de masa y debe realizarse sólo en pacientes en quienes los estudios de imagen han demostrado que las cisternas basales están permeables.

Rx TUMORES CEREBRALES

SINTOMÁTICOS. Los glucocorticoides disminuyen el volumen del edema que rodea a los tumores encefálicos y mejora la función neurológica; se utiliza dexametasona (dosis inicial de 12 a 20 mg/día en dosis divididas por vía oral o intravenosa) por su actividad mineralocorticoide relativamente escasa. Debido a la toxicidad de los glucocorticoides empleados por largo tiempo, la dosis de dexametasona se ajusta con rapidez a la más baja que alivie los síntomas.

El tratamiento de la epilepsia asociada con tumores cerebrales es idéntico al de otras formas de epilepsia parcial. Los fármacos de primera línea como difenilhidantoinato, carbamazepina y ácido valproico tienen la misma eficacia; leviractam y oxcarbazepina también son de uso amplio (cap. 363). Es práctica común administrar fármacos antiepilépticos en forma profiláctica a todo paciente con tumores cerebrales supratentoriales, aunque no hay datos que apoyen esta práctica.

Los gliomas y los linfomas primarios del SNC se acompañan de un mayor riesgo de trombosis venosa profunda y embolia pulmonar, quizá porque esos tumores secretan factores procoagulantes en la circulación general. La hemorragia dentro de los gliomas es un dato histopatológico frecuente, aunque los pacientes no parecen correr un riesgo mayor de hemorragia intracraneal después de la anticoagulación. En los pacientes con gliomas e incapacidad de mover las extremidades inferiores debe valorarse la anticoagulación con dosis bajas de heparina subcutánea, por el riesgo que corren de sufrir trombosis venosas profundas.

TUMORES CEREBRALES PRIMARIOS

ETIOLOGÍA

La exposición a radiaciones ionizantes es el único factor ambiental de riesgo bien documentado para la formación de gliomas. Algunos síndromes hereditarios se asocian con un riesgo mayor de tumores cerebrales **(cuadro 374-1)**. Los genes que contribuyen a la formación de los tumores cerebrales, así como de otros tumores, pueden dividirse en dos categorías generales: los *genes supresores de tumores* y los *protooncogenes* (cap. 79). Las mutaciones de la línea germinativa de tales genes ocurren en pacientes con síndromes de predisposición hereditaria (cuadro 374-1), pero la mayor parte de tumores cerebrales no ocurren en pacientes con tales síndromes identificables. Como el caso de los otros tipos de tumores, las mutaciones somáticas se presentan de manera casi invariable en el tejido tumoral encefálico maligno. En casi 33% de los casos de glioblastoma multiforme (GBM) ocurre amplificación del gen *EGFR*; este tumor es el astrocitoma más maligno. Además, los análisis citogenéticos a menudo revelan cambios característicos que señalan la alteración en los genes relacionados con el cáncer en estas regiones cromosómicas. En los tumores astrocíticos, por lo común se pierde el DNA en los cromosomas 10p, 17p, 13q y 9. Los oligodendrogliomas con frecuencia presentan eliminaciones de 1p y 19q, lo que ocasiona transposiciones centroméricas y pérdida de uno de los cromosomas que sufrió transposición. En los meningiomas a menudo se pierde la porción 22q, la cual contiene el gen de la neurofibromatosis (NF) tipo 2.

La constelación específica de alteraciones genéticas varía de un glioma individual a otro, incluso en los que son histológicamente idénticos. Aún más, los gliomas son inestables en sus aspectos genéticos. Las anormalidades genéticas tienden a acumularse con el paso del tiempo y tales cambios guardan correspondencia con un fenotipo cada vez más maligno. Existen cuando menos dos vías genéticas para que surja un GBM **(fig. 374-1)**. La primera entraña la evolución, por lo común durante años, desde un astrocitoma de baja gradación con eliminaciones del cromosoma 17 y activación del gen *p53*, hasta un glioma maligno con más alteraciones cromosómicas. La segunda vía se caracteriza por la aparición *de novo* de un glioma maligno que muestra amplificación del gen *EGFR*, pero con el gen *p53* intacto junto con otras anomalías genéticas.

ASTROCITOMAS

Las neoplasias intracraneales primarias más frecuentes son los tumores con signos citológicos astrocíticos **(fig. 374-2)**. El sistema de estadificación histológica más usado es el de cuatro partes, creado por la Organización Mundial de la Salud. El grado I se reserva para variantes histológicas especiales del astrocitoma que conllevan pronóstico excelente después de extirpación quirúrgica; comprenden el *astrocitoma pilocítico juvenil*, el *subependimario de células gigantes* (que afecta sujetos con esclerosis tuberosa) y el *xantoastrocitoma pleiomórfico*. En el otro extremo de la escala está el grado IV, glioblastoma multiforme, un tumor clínicamente agresivo. El *astrocitoma* (grado II) y el *astrocitoma anaplásico* (grado III) tienen niveles intermedios de manifestaciones histológicas y clínicas. Los signos histológicos que son propios de un estadio más alto son hipercelularidad, atipias en núcleo y citoplasma, proliferación endotelial, actividad mitótica y necrosis. La proliferación y la necrosis endotelial son elementos que predicen o anticipan un comportamiento agresivo.

La medición cuantitativa de la actividad mitótica también se correlaciona con el curso clínico. El índice de proliferación puede determinarse mediante tinción inmunohistoquímica con anticuerpos contra los antígenos nucleares de las células en proliferación (*proliferating cell nuclear antigen*, PCNA), o mediante un anticuerpo monoclonal denominado *Ki-67*, que reconoce una proteína histona que sólo se expresa en las células que proliferan.

CUADRO 374-1 SÍNDROMES HEREDITARIOS QUE SE ASOCIAN CON TUMORES ENCEFÁLICOS

Síndrome	Gen (locus)	Producto génico (función)	Neoplasias del SNC
Neurofibromatosis de tipo 1 (enfermedad de von Recklinghausen)[a]	*NF1* (17q)	Neurofibromina (proteína activadora de GTPasa)	Neuroma, schwannoma, meningioma, glioma del nervio óptico
Neurofibromatosis de tipo 2[a]	*NF2* (22q)	Merlina (proteína del citoesqueleto)	Schwannoma, glioma, ependimoma, meningioma
Esclerosis tuberosa	*TSC1* (9q)	Hamartina (función desconocida)	Astrocitoma
	TSC2 (16p)	Tuberina (proteína activadora de GTPasa)	
von Hippel-Lindau[a]	*VHL* (3p)	pVHL (modulador de la respuesta hipóxica celular)	Hemangioblastoma de retina, cerebelo y médula espinal; feocromocitoma
Li-Fraumeni[a]	*p53* (17p)	TP53 (regulador del ciclo celular y de la transcripción)	Glioma maligno
Retinoblastoma[a]	*RB1* (13q)	RB (regulador del ciclo celular)	Retinoblastoma, pineoblastoma, glioma maligno
Turcot	*APC* (5q) (poliposis adenomatosa del colon)	APC (adhesión celular)	Meduloblastoma, glioma maligno
Gorlin (del nevo basocelular)	*PTCH* (9q) (parcelario)	PTH (regulador del desarrollo)	Meduloblastoma
Neoplasia endocrina múltiple 1 (síndrome de Werner)[a]	*MEN1* (11q13)	Menina (cofactor de la transcripción)	Adenoma hipofisario, schwannoma maligno

[a] Pruebas genéticas disponibles.

El pronóstico de los pacientes con tumor encefálico tiene una asociación estrecha con el grado histológico del tumor. En una población de Finnish representativa, la media de sobrevida fue de 93.5 meses para pacientes con tumores de grado I o II, 2.4 para pacientes con tumores de grado III (astrocitoma anaplásico) y de 5.1 meses para enfermos con tumores de grado IV (GBM). Aunque tales cifras de sobrevida son algo menores que las informadas en general, representan una experiencia basada en una población y no están influidas por sesgos de selección. Los signos clínicos que guardan relación con un mal pronóstico incluyen tener más de 65 años y un estado funcional deficiente, como lo define la escala de rendimiento de Karnofsky.

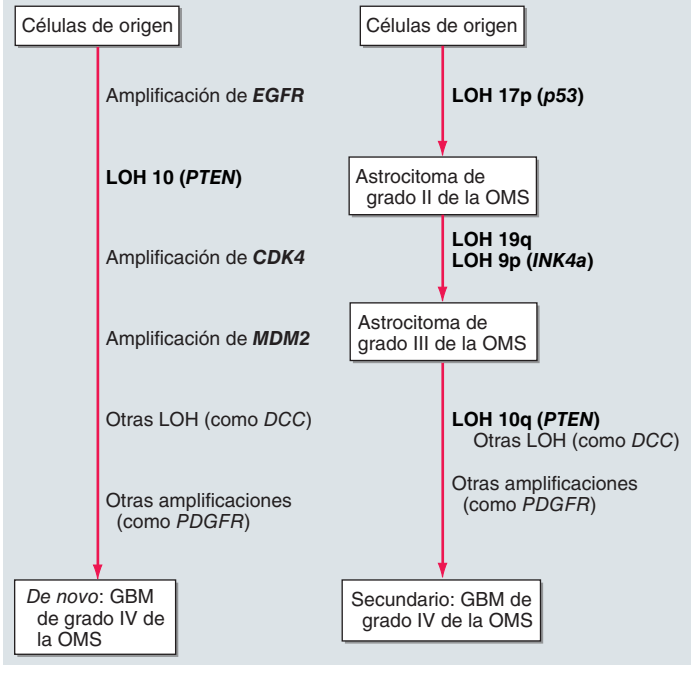

FIGURA 374-1. Modelo para la patogenia del astrocitoma del ser humano. El glioblastoma multiforme (GBM) aparece típicamente sin manifestaciones de una lesión precursora, por lo que se le llama GBM *de novo*, y a menudo se acompaña de amplificación del gen para el receptor de factor de crecimiento epidérmico (*epidermal growth factor receptor*, EGFR). Con menor frecuencia, el GBM surge con alteraciones genéticas progresivas después del diagnóstico de astrocitoma de baja gradación. Se ha calificado a dichos tumores como GBM secundarios. Las alteraciones descritas más comúnmente son mutaciones de *p53* e *INK4a*. Otros genes que intervienen en la génesis de estos tumores encefálicos primarios incluyen *CDK4*, *MDM2*, *DDC* y *PDGFR*. LOH, pérdida de la heterocigosidad (*loss of heterozygosity*); OMS, Organización Mundial de la Salud.

Astrocitoma de baja malignidad. Los astrocitomas de baja malignidad son más comunes en niños que en adultos. El astrocitoma pilocítico, denominado así por sus células ahusadas características, es el tumor encefálico más común en niños y suele ser benigno. Con frecuencia aparece en el cerebelo y está bien delimitado del tejido encefálico adyacente. La ablación quirúrgica completa por lo común produce supervivencia a largo plazo sin enfermedad.

La mediana de supervivencia general para el astrocitoma grado II es de cinco a seis años. El momento óptimo para la intervención quirúrgica y radioterapia para estos pacientes se desconoce. Los astrocitomas infiltran el tejido encefálico circundante y por tanto es imposible la ablación quirúrgica total. Además, son inestables desde el punto de vista genético y acumulan mutaciones con el paso del tiempo, lo que conduce a conductas más agresivas. Para pacientes que se encuentran sintomáticos por el efecto de masa y por epilepsia mal controlada, la ablación quirúrgica puede aliviar los síntomas. Para pacientes asintomáticos o con pocos síntomas al momento del diagnóstico, debe realizarse una biopsia diagnóstica y, cuando sea factible desde el punto de vista quirúrgico, puede extirparse el tumor. La aplicación de radioterapia poco después de la operación o al momento de la progresión tumoral no parece afectar la supervivencia general, pero la radioterapia inmediata retrasa la progresión del tumor. No se ha definido la participación de la quimioterapia en el tratamiento del astrocitoma de baja malignidad.

Astrocitoma de alta malignidad. La mayor parte de los astrocitomas en adultos son de alta malignidad, supratentoriales y no tienen márgenes bien definidos entre el tejido sano y el neoplásico. Las células neoplásicas migran

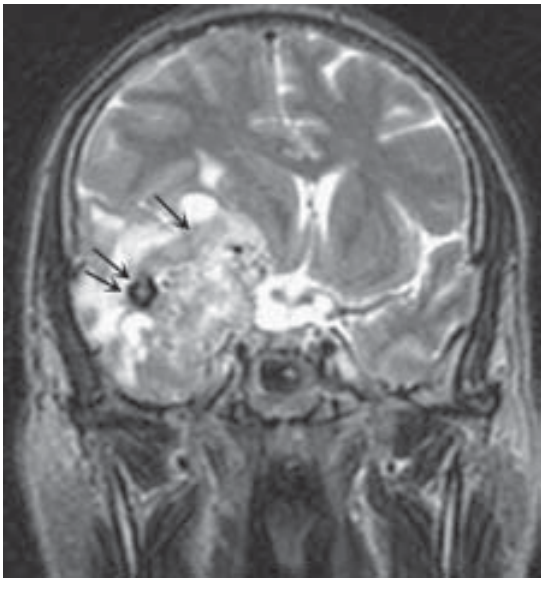

FIGURA 374-2. Astrocitoma maligno (glioblastoma). Imagen coronal de resonancia magnética (MR) ponderada en densidad protónica a nivel de los lóbulos temporales que demuestra la presencia de una masa heterogénea en el lóbulo temporal derecho (*flechas*) que comprime el tercer ventrículo y los ventrículos laterales. La zona de señal hipodensa (*flechas dobles*) indica hemorragia o calcificación. Una señal de intensidad heterogénea en la MRI es típica de los glioblastomas.

lejos de la masa tumoral principal e infiltran el tejido cerebral normal, con frecuencia siguiendo el trayecto de las fibras de la sustancia blanca. Los estudios de imagen no demuestran la extensión total del tumor. Estos tumores casi siempre son letales. La supervivencia promedio de pacientes con astrocitoma grado III es menor de tres años y para aquellos con tumores de grado IV es inferior a un año. La mayor supervivencia se relaciona con edad menor, mejor situación neurológica y mayor grado de resección quirúrgica. Los gliomas en fases avanzadas, sobre todo los que se encuentran en la fosa posterior, pueden metastatizar a través de las vías del LCR en la columna vertebral. Las metástasis fuera del SNC son excepcionales.

Los astrocitomas de grado alto se tratan con glucocorticoides, cirugía, radioterapia y quimioterapia. El tratamiento con dexametasona suele iniciarse en el mismo momento del diagnóstico y continúa mientras dura la radioterapia. Tras concluir ésta, la dosis se reduce progresivamente hasta fijarla en la mínima posible.

Los astrocitomas infiltran el tejido encefálico adyacente normal y por tanto no es posible la ablación quirúrgica total. No obstante, estudios retrospectivos indican que la extensión de la resección tumoral se correlaciona con la supervivencia en pacientes jóvenes. Por tanto, los astrocitomas con acceso quirúrgico por lo general se extirpan en forma enérgica. Está indicada la operación para obtener tejido para diagnóstico histopatológico y para controlar el efecto de masa.

La radioterapia posoperatoria prolonga la supervivencia y mejora la calidad de vida. Los individuos menores de 65 años de edad tratados con dexametasona sola después de la operación tienen una supervivencia promedio de siete a nueve meses. La supervivencia se prolonga a 11 a 13 meses con radioterapia. Para tumores primarios de la glía suele administrarse radioterapia a la masa tumoral, definida por CT con medio de contraste o MRI con un margen de 2 cm. Se administra una dosis total de 5 000 a 7 000 cGy en 25 a 35 fracciones iguales, cinco días por semana.

La participación de la radiocirugía estereotáxica y de la braquiterapia intersticial en el tratamiento de los gliomas no es clara. La *radiocirugía estereotáxica* consiste en administrar una dosis única de radiación, muy enfocada, en un volumen de tejido calculado con gran precisión. Potencialmente, por este método se puede conseguir, sin craneotomía, la ablación de un tumor dentro del volumen tratado. Una de las principales limitaciones de la radiocirugía estereotáxica es que sólo puede utilizarse en tumores relativamente pequeños, por lo general menores de 4 cm de diámetro mayor. La *braquiterapia intersticial* o implantación estereotáxica de perlas radiactivas dentro de la masa tumoral, suele reservarse para el tratamiento de las recidivas tumorales debido a que produce toxicosis, sobre todo necrosis del tejido cerebral normal.

La quimioterapia tiene eficacia marginal y a menudo se utiliza como tratamiento auxiliar después de la intervención quirúrgica y radioterapia. La temozolomida es un agente alquilante de administración oral que ha sustituido a las nitrosoureas entre las que se incluyen carmustina (BCNU) y lomustina (CCNU) como los quimioterapéuticos más utilizados para los gliomas de alta malignidad. La temozolomida es mejor tolerada en términos generales que las nitrosoureas, produce menor fatiga y menos toxicidad pulmonar y tiene la ventaja de la administración oral. Además, un estudio clínico con asignación al azar de radioterapia más temozolomida para el tratamiento auxiliar del glioblastoma multiforme comparado con radioterapia sola fue el primer estudio clínico en demostrar una ventaja clara de la quimioterapia auxiliar para esta enfermedad. Los pacientes que recibieron radioterapia más temozolomida tuvieron una mediana de supervivencia de 2.5 meses mayor que aquellos que recibieron sólo radioterapia. La leve mejoría en la supervivencia parece restringirse a subgrupos de pacientes con metilación e inactivación del promotor para el gen *MGMT* que codifica la metiltransferasa de O^6-metilguanina-ácido desoxirribonucleico (DNA).

Un método alternativo a la quimioterapia para gliomas de alta malignidad que ha mostrado beneficios en la supervivencia en estudios clínicos con grupo testigo consiste en la implantación quirúrgica directa en la cavidad de resección del tumor de una pieza de polímero que libera BCNU local en los tejidos encefálicos circundantes. La eficacia de este método es similar a la que se obtiene con temozolomida, aunque sin los efectos tóxicos sistémicos de la quimioterapia.

Los métodos experimentales para la quimioterapia de tumores encefálicos incluyen esfuerzos para evitar la barrera hematoencefálica con el empleo de inyecciones locales de quimioterapéuticos en el tejido tumoral o la inyección intraarterial de quimioterapia seguido de interrupción osmótica de la barrera hematoencefálica. Los tratamientos moleculares también se han probado en pacientes con glioblastoma multiforme. La mutación o la expresión excesiva de EGFR es común en pacientes con glioblastoma multiforme, y por tanto los antagonistas de EGFR o los inhibidores de sus vías de señalización se están valorando en pacientes con glioblastoma multiforme.

La *gliomatosis cerebral* es una forma poco común de astrocitoma en la cual hay infiltración difusa del encéfalo con astrocitos malignos sin una masa focalizada. En general se manifiesta como síndrome multifocal del SNC o como un trastorno más generalizado que incluye demencia, cambios en la personalidad o convulsiones. Los estudios de neuroimagen a menudo son inespecíficos, y es necesaria la biopsia para establecer el diagnóstico. La gliomatosis cerebral se trata con radioterapia a todo el encéfalo o con temozolomida en pacientes selectos se emplea radiación a la totalidad del neuroeje.

OLIGODENDROGLIOMAS

Los oligodendrogliomas, que comprenden casi 15% de los gliomas en los adultos, siguen una evolución más benigna y reaccionan mejor a la administración de agentes citotóxicos que los astrocitomas. Para oligodendrogliomas de grado II la mediana de supervivencia es de siete a ocho años y existe un número sustancial de pacientes con supervivencia prolongada (más de 10 años). Para los oligodendrogliomas anaplásicos de grado III la mediana de supervivencia es cercana a cinco años. Los oligodendrogliomas ocurren sobre todo en regiones supratentoriales; en adultos casi 30% contiene áreas de calcificación **(fig. 374-3)**.

En términos generales, los oligodendrogliomas son menos infiltrantes que los astrocitomas, y por ello permiten una resección quirúrgica más completa. Los datos histológicos de mitosis, necrosis y atipia nuclear se asocian con un curso clínico más agresivo. Si estas características son muy intensas, al tumor se le denomina *oligodendroglioma anaplásico*. Algunos gliomas contienen mezclas de células con características astrocíticas y oligodendrogliales. Si esta característica histopatológica mixta es prominente, el tumor se denomina *glioma mixto* u *oligoastrocitoma*. Mientras mayor sea el componente oligodendroglial, más benigna será la evolución clínica.

Es necesaria la intervención quirúrgica, al menos una biopsia estereotáctica, para establecer el diagnóstico. Muchos oligodendrogliomas son susceptibles de resección quirúrgica total macroscópica. Además, los oligodendrogliomas

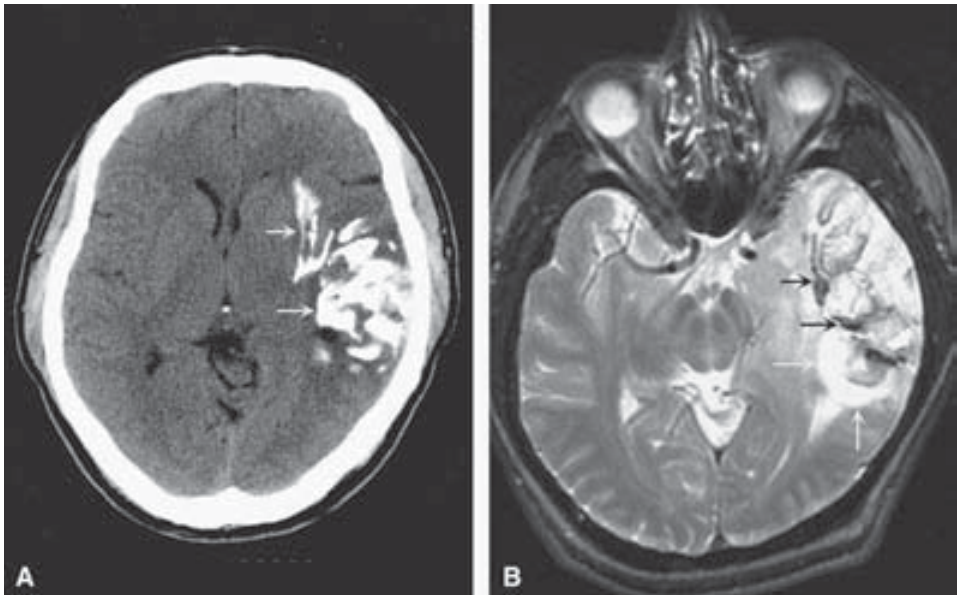

FIGURA 374-3. Oligodendroglioma. *A.* CT sin contraste que muestra una lesión calcificada que afecta el lóbulo temporal izquierdo (*flechas*) asociada a un moderado efecto de masa con poco edema. ***B.*** Una imagen de MR ponderada en T2 demuestra una lesión heterogénea de señal hipodensa (*flechas negras*) rodeada por una zona de señal más intensa (*flechas blancas*), compatible con una masa del lóbulo temporal calcificada. El tumor se extiende hacia la parte interna del lóbulo temporal y comprime el mesencéfalo.

pueden responder de manera espectacular a la quimioterapia generalizada combinada con procarbazina, lomustina y vincristina (PCV) o a temozolomida, que aunque no ha sido aprobada por la *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) para esta indicación, se está empleando mucho más que la combinación PCV. Los oligodendrogliomas con eliminaciones del cromosoma 1p responden a la quimioterapia, pero sólo alrededor de 25% de estos tumores que carecen de la eliminación 1p muestra respuesta. La eliminación simultánea de 1p y 19q, que resultan de una transposición centromérica de los cromosomas 1 y 19, predicen una respuesta duradera a la quimioterapia (más de 31 meses en promedio) y una supervivencia mucho más prolongada. Parece que la transposición cromosómica identifica un subgrupo de oligodendrogliomas anaplásicos con evolución natural menos agresiva y la respuesta a la quimioterapia es otro marcador de fenotipo favorable.

EPENDIMOMAS

En adultos, el tipo histológico más frecuente es el ependimoma mixopapilar, que por lo común se origina del filum terminal de la médula espinal y aparece en la región lumbosacra. El término *mixopapilar* se refiere a la disposición papilar de las células tumorales, las cuales producen mucina. Los ependimomas en adultos también pueden ocurrir en el interior del cráneo o en niveles altos de la médula espinal. En la CT o MRI, los ependimomas por lo común aparecen como tumoraciones difusas relativamente bien demarcadas del tejido nervioso adyacente. Después de una resección macroscópica total, el pronóstico es bueno con supervivencia sin enfermedad a cinco años superior a 80%. Los ependimomas que no pueden ser extirpados por completo se tratan con radiocirugía estereotáctica o con un ciclo de radioterapia de haz externo.

MEDULOBLASTOMAS Y TUMORES NEUROECTODÉRMICOS PRIMITIVOS (PNET)

Estos tumores malignos parecen originarse de células precursoras neurales. Los meduloblastomas ocurren en la fosa posterior y, junto con los astrocitomas, son los tumores cerebrales malignos más frecuentes en niños. El término tumor neuroectodérmico primitivo (*primitive neuroectodermal tumor*, PNET) se aplica a aquellos tumores que son histológicamente indistinguibles del meduloblastoma, pero que ocurren en adultos, o en niños pero en una localización supratentorial. En los adultos, más de 50% aparecen en la fosa posterior, pero estos tumores se diseminan con frecuencia por las vías del líquido cefalorraquídeo.

Si es posible, estos tumores deben ser extirpados por medios quirúrgicos; mientras menor sea el tumor residual, mejor es el pronóstico. En adultos, la resección quirúrgica de un PNET debe ir seguida del tratamiento con quimioterapia y la irradiación de todo el neuroeje, con una irradiación extra para el tumor primitivo. Si en la consulta inicial no se ha producido diseminación del tumor, el pronóstico por lo regular es favorable. El tratamiento intensivo puede prolongar la supervivencia, aunque la mitad de los pacientes adultos recae dentro de los cinco años postratamiento. La quimioterapia se utiliza de manera amplia en el meduloblastoma y PNET en niños, pero no se ha definido su utilidad en adultos.

LINFOMA DEL SNC

Linfoma primario del SNC. Se trata de neoplasias de las células B de grado intermedio a elevado que se presentan dentro del neuroeje sin que haya signos de un linfoma diseminado. Ocurren con mayor frecuencia en personas inmunodeprimidas, sobre todo en receptores de trasplante o en pacientes con SIDA (cap. 182). En los pacientes inmunodeprimidos, los linfomas del SNC se asocian invariablemente con una infección de las células tumorales por el virus de Epstein-Barr.

En individuos con buena respuesta inmunitaria los estudios de neuroimagen más a menudo muestran una lesión tumoral de aspecto uniforme. Puede utilizarse la aguja de biopsia estereotáctica para establecer el diagnóstico. No hay beneficio con la resección quirúrgica a menos que exista la necesidad de descompresión inmediata para un efecto de masa que pone en riesgo la vida. Cuando se manifiesta el tumor hay afección leptomeníngea en aproximadamente 15% de los pacientes, y en 50% en algún momento del curso de la enfermedad. Además, hasta en 15% de los casos la enfermedad se extiende a los ojos. Por este motivo, antes de iniciar la radioterapia es necesario realizar un examen con lámpara de hendidura y, si está indicada, una paracentesis de la cámara anterior del ojo o una biopsia del humor vítreo para definir los puertos de radiación.

El pronóstico del linfoma primario del SNC es adverso si se compara con el de los linfomas de histología semejante que se producen fuera del SNC. Muchos pacientes presentan una respuesta clínica y radiográfica favorable, y a veces impresionante, a los glucocorticoides; pero casi siempre ocurren recidivas en el plazo de semanas. La base del tratamiento definitivo es la quimioterapia. Por lo general se administra una dosis de rituximab antes de la quimioterapia citotóxica en tanto se carezca de un efecto de masa sobre la barrera hematotumoral. La quimioterapia incluye metotrexato en dosis altas, pero la quimioterapia con múltiples fármacos, por lo general vincristina y procarbazina, parece ser más eficaz que el metotrexato solo. La quimioterapia se continúa en pacientes menores de 60 años de edad con radioterapia encefálica total (*whole-brain radiation therapy*, WBRT), la cual se pospone tanto como sea posible o se administra en dosis reducidas en pacientes mayores de 60 años de edad por el riesgo de demencia, trastornos de la marcha e incontinencia como manifestación de la toxicidad tardía por la radiación. El tratamiento de consolidación por lo común es con citarabina en dosis altas. La quimioterapia intraarterial, con o sin alteración de la barrera hematoencefálica es una alternativa. Puede añadirse quimioterapia intratecal con metotrexato si hay enfermedad leptomeníngea, pero no ha demostrado su utilidad adicional si se utiliza metotrexato en dosis altas. Pese al tratamiento intensivo, más de 90% de los pacientes desarrollan enfermedad recurrente del SNC. La mediana de supervivencia para pacientes que toleran el tratamiento con metotrexato en dosis altas es de más de tres años.

En pacientes con inmunodeficiencia, el linfoma primario del SNC puede representar un reforzamiento anular más que uno difuso en la CT o MRI **(fig. 374-4)**. Por tanto, es imposible distinguir con base en criterios de imagen entre linfoma primario del SNC y cánceres metastásicos o infecciones, en particular toxoplasmosis. El método estándar para este dilema en un paciente estable desde el punto de vista neurológico es administrar antibióticos para el tratamiento de la toxoplasmosis por dos a tres semanas y después repetir el estudio de neuroimagen. Si los estudios muestran una mejoría clara se continúa el tratamiento con antibióticos. De no ser así, se realizará una biopsia estereotáctica, la cual conlleva un riesgo sustancialmente mayor en un individuo con inmunodeficiencia que en una persona con buena respuesta inmunitaria. Cuando la situación clínica permite una punción lumbar segura, si se encuentra un examen de líquido cefalorraquídeo con resultados positivos para DNA del virus de Epstein-Barr en un paciente con inmunodeficiencia, con datos en los estudios de neuroimagen compatibles con linfoma, el diagnóstico es linfoma primario de SNC. En individuos que recibieron trasplante de órganos, la corrección del estado de inmunodepresión puede mejorar los resultados. La supervivencia con linfoma primario de SNC relacionado con SIDA es muy malo, por lo general tres meses o menos; el estado previo al tratamiento, el grado de inmunodepresión, la extensión de la diseminación al SNC al momento del diagnóstico parecen ser factores que influyen en el resultado.

Linfoma secundario del SNC. Este tumor es manifestación de una enfermedad diseminada y casi siempre ocurre en adultos con linfoma o leucemia progresivos de células B, en los que el tumor afecta huesos, médula ósea, testículos o senos craneales. Las leptomeninges constituyen el sitio más frecuente de metástasis del SNC. El linfoma leptomeníngeo se detecta mediante CT con contraste o MRI con gadolinio del encéfalo y la columna vertebral, y mediante el análisis del LCR. El tratamiento consiste en la aplicación de quimioterapia general, quimioterapia intratecal y radiación del SNC. Suele ser posible eliminar la enfermedad leptomeníngea, aunque el pronóstico global es determinado por el curso del linfoma diseminado. Las metástasis de linfoma en el parénquima pueden tratarse con radioterapia o quimioterapia sistémica.

MENINGIOMAS

Los meningiomas derivan del mesodermo, probablemente de las células que dan origen a las granulaciones aracnoideas. Estos tumores, que generalmente son benignos, están unidos a la duramadre y pueden invadir el cráneo, aunque casi nunca invaden el cerebro. Suelen formarse a lo largo del seno sagital, sobre las convexidades cerebrales, en el ángulo pontocerebeloso, y a lo largo de la parte dorsal de la médula espinal. Son más frecuentes en mujeres que en varones, con un máximo de incidencia en la edad media de la vida.

Los meningiomas pueden encontrarse casualmente en una CT o en una MRI, o manifestarse por una convulsión focal, un déficit focal lentamente progresivo o por síntomas de hipertensión intracraneal. La imagen radiológica de una masa extraaxial, con su base en la duramadre y que presenta un refuerzo uniforme con el contraste suele ser diagnóstica, aunque también debe considerarse la posibilidad de una metástasis dural **(fig. 374-5)**. Los meningiomas pueden presentar una "cola dural", una línea de refuerzo dural que bordea a la masa tumoral principal; no obstante, este dato puede aparecer en otros tumores durales.

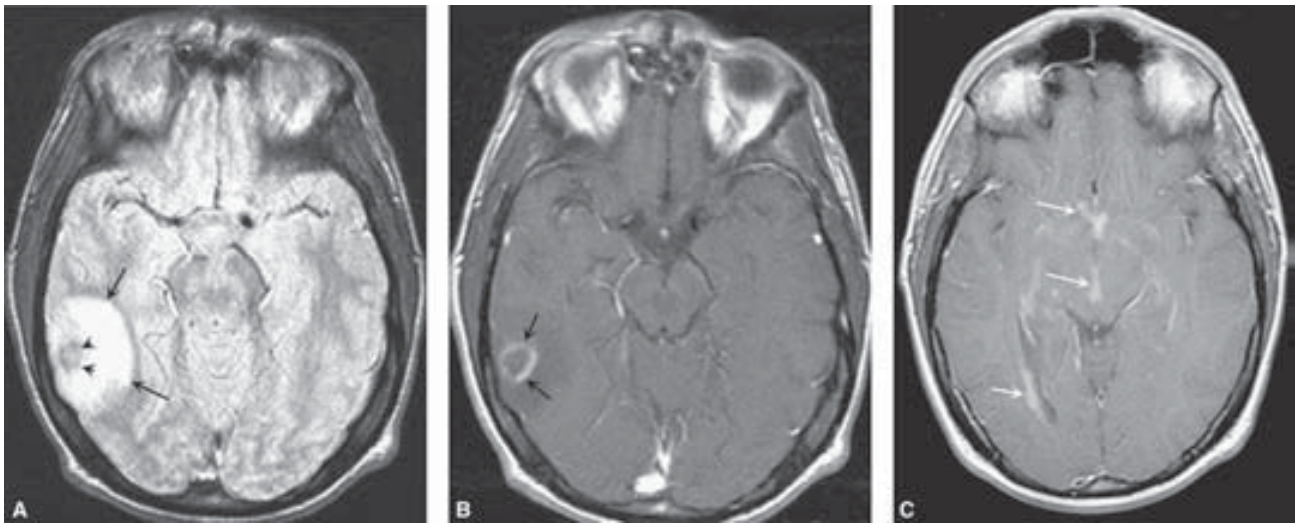

FIGURA 374-4. Linfoma del SNC. *A.* Imagen de MR ponderada en densidad protónica a través del lóbulo temporal que muestra un nódulo con intensidad de señal baja (*flechas pequeñas*) rodeado por un anillo de edema con intensidad de señal elevada (*flechas grandes*). ***B.*** Imagen axial de MR ponderada en T1 tras la administración de contraste que muestra un refuerzo anular rodeado por un anillo de edema sin refuerzo. En este paciente con SIDA, una lesión solitaria de este tipo sugiere linfoma o toxoplasmosis; la presencia de múltiples lesiones orienta hacia la toxoplasmosis. ***C.*** En otro paciente con meningitis linfomatosa, una MRI axial a través del mesencéfalo ponderada en T1 tras la administración de contraste muestra múltiples áreas de refuerzo anormal en las regiones periventricular y subependimaria (*flechas*). El linfoma tiende a diseminarse hacia la región subependimaria en las interfases entre el LCR y el parénquima cerebral.

La resección quirúrgica total de los meningiomas benignos es curativa. Si no puede conseguirse una resección total, la radioterapia externa local disminuye el índice de recurrencias a menos de 10%. En los meningiomas que no son accesibles quirúrgicamente, la radiocirugía es el tratamiento de elección. El seguimiento de los pequeños meningiomas asintomáticos que se encuentran de manera casual en personas de edad avanzada puede hacerse mediante controles radiológicos; estos tumores crecen a una velocidad promedio de unos pocos milímetros de diámetro por año y casi nunca llegan a ser sintomáticos.

Excepcionalmente, algunos meningiomas muestran signos histológicos de malignidad, como pleomorfismo nuclear y atipia celular, e invaden el cerebro. Un índice mitótico alto también es indicativo de un comportamiento agresivo. El *hemangiopericitoma*, aunque por lo general no es un meningioma, es un tumor meníngeo con comportamiento especialmente agresivo. Los meningiomas con signos de desarrollo agresivo y los hemangiopericitomas, incluso aunque la resección quirúrgica parezca completa a simple vista, reaparecen con frecuencia y deben recibir radioterapia posquirúrgica. La quimioterapia no aporta beneficio alguno.

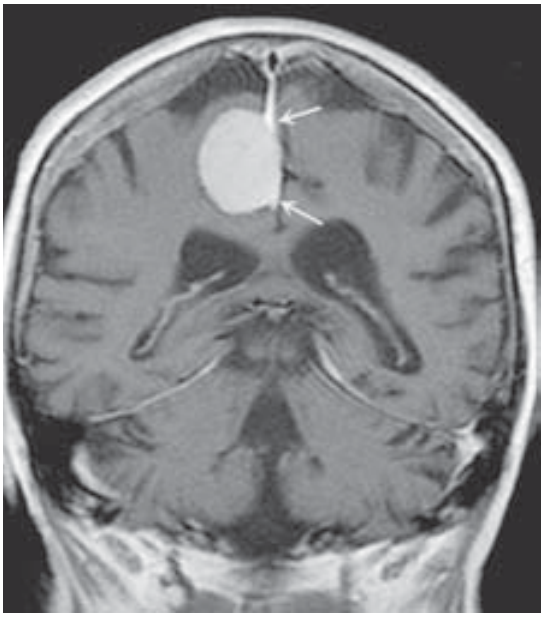

FIGURA 374-5. Meningioma. Imagen coronal de resonancia magnética ponderada en T1 después de uso de material de contraste, donde se observa una masa extraaxial de mayor intensidad que nace de la hoz del cerebro (*flechas*). Se advierte que el contraste mayor sigue una "cola dural" que se extiende hacia arriba, siguiendo el tabique interhemisférico.

SCHWANNOMAS

Estos tumores se denominan también *neuromas, neurinomas* o *neurolemomas.* Tienen su origen en las células de Schwann de las raíces nerviosas, con mayor frecuencia en el octavo par craneal (*neurinoma del nervio vestibular*, antes denominado *schwannoma del nervio acústico* o *neuroma acústico*). El quinto par craneal es la segunda localización en orden de frecuencia; sin embargo, los schwannomas pueden originarse en cualquier par craneal o raíz espinal, excepto en los nervios óptico y olfatorio, que están mielinizados por la oligodendroglia y no por células de Schwann. La neurofibromatosis (NF) tipo 2 (véase más adelante en este capítulo) predispone fuertemente a los schwannomas vestibulares. Estos pacientes, al igual que los que padecen NF de tipo 1, también pueden presentar schwannomas de las raíces nerviosas espinales.

Los schwannomas del octavo par aparecen típicamente en la rama vestibular del nervio. Son neoplasias con una imagen de intensificación densa y uniforme en la resonancia magnética **(fig. 374-6)**. Los schwannomas vestibulares agrandan el conducto auditivo interno, signo que permite diferenciarlos de otras masas patológicas en el ángulo pontocerebeloso. Como el sistema vestibular se adapta a la lenta destrucción del octavo par, los schwannomas vestibulares suelen manifestarse por pérdida de audición unilateral progresiva más que por mareo u otros síntomas vestibulares. Una pérdida de audición unilateral sin motivo siempre debe estudiarse por audiometría y con MRI (cap. 30). Como el schwannoma vestibular crece puede comprimir el cerebelo, la protuberancia o el nervio facial. Los schwannomas, excepto en raras ocasiones, son tumores histológica y clínicamente benignos.

Siempre que sea posible, los schwannomas deben extirparse quirúrgicamente. Cuando los tumores son pequeños suele ser posible preservar la audición del oído afectado. En el caso de tumores grandes, el paciente ya suele presentar sordera cuando se diagnostica el tumor; no obstante, la cirugía sigue estando indicada para evitar una mayor compresión de las estructuras de la fosa posterior. La radiocirugía estereotáxica también es un tratamiento eficaz contra el schwannoma y el índice de complicaciones que origina equivale al de la cirugía ordinaria.

OTROS TUMORES CEREBRALES BENIGNOS

Los *tumores epidermoides* son tumores quísticos que contienen células epidérmicas proliferativas en su periferia y células epidérmicas más maduras en la parte central del quiste. Las células maduras se descaman en el centro líquido del quiste. Los tumores epidermoides parecen tener su origen en restos epidérmicos embrionarios dentro del cráneo. Suelen ocupar una posición extraaxial cerca de la línea media, en la fosa craneal media, la región encima de la silla turca o el ángulo pontocerebeloso. Estas lesiones bien delimitadas son suscep-

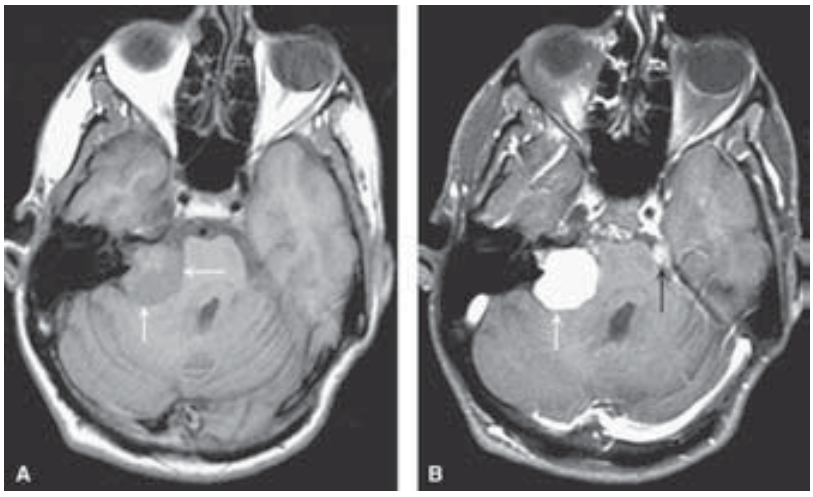

FIGURA 374-6. Schwannoma vestibular. *A.* Imagen axial de MR sin contraste a nivel del ángulo pontocerebeloso, que demuestra la presencia de una masa extraaxial que se extiende dentro del conducto auditivo interno, que está dilatado, desplazando la protuberancia (*flechas*). ***B.*** Imagen de MR ponderada en T1 tras la administración de contraste, que demuestra un refuerzo intenso del schwannoma vestibular (*flecha blanca*). Refuerzo anormal del quinto par craneal (*flecha negra*), que probablemente representa otro schwannoma en este paciente con una neurofibromatosis de tipo 2.

tibles de resección quirúrgica completa. Después de la cirugía no es necesario aplicar radioterapia.

Probablemente los *quistes dermoides* se originen en los restos embrionarios de tejido cutáneo que quedan atrapados dentro del SNC durante el cierre del tubo neural. Sus localizaciones más frecuentes son la línea media a nivel supratentorial o el ángulo pontocerebeloso. Histológicamente están compuestos por todos los elementos de la dermis, como epidermis, folículos pilosos y glándulas sudoríparas; se calcifican con frecuencia. El tratamiento consiste en su escisión quirúrgica.

Se piensa que los *craneofaringiomas* se originan en los restos de la bolsa de Rathke, la estructura mesodérmica de la que deriva la hipófisis anterior (cap. 333). Los craneofaringiomas suelen presentarse como masas de localización encima de la silla turca. Debido a su localización pueden producir retraso del crecimiento en niños, disfunción endocrina en adultos y pérdida de la visión en ambos grupos. Histológicamente, se parecen a los tumores epidermoides; suelen ser quísticos y en 80% de los adultos están calcificados. Su tratamiento es quirúrgico; si no se consigue una resección quirúrgica completa se administran radioterapia externa o radiocirugía estereotáctica.

Los *quistes coloides* son tumores benignos de origen celular desconocido que se desarrollan en el tercer ventrículo y que pueden obstruir el flujo del LCR. Otros *tumores cerebrales primarios benignos infrecuentes* son neurocitomas, subependimomas y xantoastrocitomas pleomórficos. El tratamiento primario es la escisión quirúrgica, que puede ser curativa.

Los tumores hipofisarios se consideran en el capítulo 333.

SÍNDROMES NEUROCUTÁNEOS

Este grupo de trastornos genéticos, también conocidos como *facomatosis*, producen diversas anomalías del desarrollo cutáneo junto con un mayor riesgo de padecer tumores del sistema nervioso (cuadro 374-1). Estos trastornos se heredan con carácter autosómico dominante con penetrancia variable.

NEUROFIBROMATOSIS DE TIPO 1 (ENFERMEDAD DE VON RECKLINGHAUSEN)

La NF1 se caracteriza por la presencia de tumores benignos de los nervios periféricos que se denominan *neurofibromas*, lesiones pigmentadas de la piel denominadas *manchas café con leche*, pecas en áreas no expuestas como las axilas, hamartomas del iris denominados *nódulos de Lisch* y seudoartrosis de la tibia. Los neurofibromas son tumores benignos de los nervios periféricos compuestos por la proliferación de células de Schwann y fibroblastos. Se presentan como múltiples tumores cutáneos, palpables y de consistencia gomosa. Suelen ser asintomáticos; sin embargo, si crecen dentro de un espacio cerrado, por ejemplo en un agujero intervertebral, pueden producir radiculopatía o neuropatía compresiva. También puede cursar con hidrocefalia por estenosis del acueducto, escoliosis, estatura corta, hipertensión, epilepsia y retraso mental.

Los individuos con neurofibromatosis de tipo 1 (NF1) están más expuestos a sufrir neoplasias del sistema nervioso, que incluyen neurofibromas plexiformes, gliomas de vías ópticas, ependimomas, meningiomas, astrocitomas y feocromocitomas. Los neurofibromas pueden experimentar degeneración cancerosa como fenómeno secundario y terminar siendo sarcomatosos.

La enfermedad de von Recklinghausen es producida por una mutación del gen *NF1* del cromosoma 17. Se trata de un gen supresor de tumores que codifica una proteína, la *neurofibromina*, la cual modula la transducción de señales a través de la vía de la trifosfatasa de guanosina (*guanosine triphosphatase*, GTPasa) de *ras*.

NEUROFIBROMATOSIS DE TIPO 2

La NF2 se caracteriza por el desarrollo de schwannomas vestibulares bilaterales, hecho que ocurre en más de 90% de los portadores del gen. Los pacientes con NF2 tienen predisposición a padecer meningiomas, gliomas y schwannomas de los nervios craneales y raquídeos. Además, en la NF2 ocurre un tipo característico de catarata, una opacidad lenticular subcapsular posterior juvenil. Las manchas café con leche múltiples y los neurofibromas periféricos se presentan raras veces.

En los pacientes con NF2 los schwannomas vestibulares suelen manifestarse por una sordera unilateral progresiva al comienzo del tercer decenio de la vida. Los schwannomas vestibulares bilaterales suelen ser detectables por MRI en esas fechas (fig. 374-6). El tratamiento operatorio tiene como finalidad atacar el tumor primario y conservar la audición el mayor tiempo posible.

El síndrome es causado por mutación del gen *NF2* en el cromosoma 22q; dicho gen codifica una proteína llamada *neurofibromina 2*, *schwannomina* o *merlina*, que muestra homología con una familia de proteínas del citoesqueleto que incluyen moesina, ezrina y radixina.

ESCLEROSIS TUBEROSA (ENFERMEDAD DE BOURNEVILLE)

La esclerosis tuberosa se caracteriza por la presencia de lesiones cutáneas, convulsiones y retraso mental. Las lesiones cutáneas comprenden adenomas sebáceos (angiofibromas faciales), manchas hipopigmentadas en forma de hoja de fresno (se ven mejor con la iluminación ultravioleta de una lámpara de Wood), placas de piel de zapa (engrosamientos de aspecto amarillento de la piel sobre la región lumbosacra de la espalda) y nevos despigmentados. En los estudios de neuroimagen es característica la presencia de nódulos subependimarios, que pueden estar calcificados. Los pacientes con esclerosis tuberosa tienen un riesgo mayor de padecer ependimomas y astrocitomas de la infancia, de los cuales >90% son *astrocitomas subependimarios de células gigantes*. Estos tumores son neoplasias benignas que pueden aparecer en la retina o a lo largo del borde de los ventrículos laterales. Pueden obstruir el agujero de Monro y producir hidrocefalia. Son posibles también rabdomiomas del miocardio y angiomiomas renales, hepáticos, suprarrenales y pancreáticos.

El tratamiento es sintomático y se basa en la utilización de anticonvulsivos para las crisis epilépticas, derivaciones para la hidrocefalia y programas educativos y de comportamiento para el retraso mental. Los pacientes con mayor afección suelen fallecer antes de los 30 años de edad.

Las mutaciones en el gen *TSC-1* en 9q o del gen *TSC-2* en 16p se asocian con esclerosis tuberosa. Estos genes codifican *tuberinas*, que son proteínas que modulan la actividad de la GTPasa de otras proteínas de señalización celular.

SÍNDROME DE VON HIPPEL-LINDAU

Este síndrome se manifiesta por la presencia de hemangioblastomas retinianos, cerebelosos y medulares que son tumores quísticos de crecimiento lento. También pueden aparecer hipernefromas, carcinomas de células renales, feocromocitomas y quistes renales, pancreáticos, hepáticos o del epidídimo. Los hemangioblastomas pueden producir eritropoyetina y provocar una policitemia. La mutación del gen de von Hippel-Lindau (*VHL*) en el cromosoma 3p, un gen supresor de tumor, causa este trastorno. El *VHL* codifica una proteína con múltiples funciones, lo que incluye la modulación de la transducción de señales en respuesta a la hipoxia celular.

TUMORES CEREBRALES METASTÁSICOS

MECANISMOS DE LAS METÁSTASIS CEREBRALES

Las metástasis cerebrales se originan por diseminación hematógena. Su distribución anatómica suele ser paralela a la del flujo sanguíneo cerebral regional,

CUADRO 374-2 FRECUENCIA DE LOS TUMORES PRIMARIOS QUE METASTATIZAN EN EL SISTEMA NERVIOSO

Origen del tumor primario	Metástasis cerebrales, %	Metástasis leptomeníngeas, %	Compresión medular, %
Pulmón	40	24	18
Mama	19	41	24
Melanoma	10	12	4
Tubo digestivo	7	13	6
Aparato genitourinario	7		18
Otros	17	10	30

con cierta predilección por la unión entre la sustancia gris y la sustancia blanca, y por la zona limítrofe entre los territorios irrigados por la arteria cerebral posterior y la arteria cerebral media. El pulmón es el punto de partida más frecuente de metástasis al encéfalo; pueden enviar células tumorales a este último el cáncer primario de pulmón (adenocarcinoma y cáncer pulmonar microcítico) y las metástasis cancerosas que llegan a los pulmones. El cáncer mamario (en particular el carcinoma de conductos galactóforos) muestra propensión a enviar metástasis a cerebelo y neurohipófisis. Otros puntos comunes de origen de las metástasis al encéfalo son los cánceres de vías gastrointestinales y el melanoma **(cuadro 374-2)**. Algunos tumores menos frecuentes muestran propensión especial a enviar metástasis al encéfalo, e incluyen los tumores de células germinales y el cáncer de tiroides. A diferencia de ello, rara vez envían células cancerosas al encéfalo los cánceres de próstata y ovario y la enfermedad de Hodgkin.

EVALUACIÓN DE LAS METÁSTASIS PROCEDENTES DE UN CÁNCER CONOCIDO

En la MRI, las metástasis cerebrales aparecen como lesiones más o menos esféricas, bien delimitadas, que en las imágenes ponderadas en T1 son hipodensas o isodensas en relación con el parénquima cerebral y brillantes en las imágenes ponderadas en T2. Se refuerzan siempre con gadolinio, lo que refleja la extravasación del elemento que se produce en los vasos tumorales que carecen de barrera hematoencefálica **(fig. 374-7)**. Las metástasis pequeñas con frecuencia se refuerzan uniformemente. Las metástasis más grandes suelen producir un refuerzo en forma de anillo que rodea una masa central de tejido necrótico que no se refuerza y que se desarrolla a medida que la metástasis crece más que su aporte sanguíneo. Las metástasis están rodeadas por un grado variable de edema. También puede observarse la presencia de sangre, como reflejo de hemorragia desde vasos tumorales anormales.

El aspecto radiológico de las metástasis cerebrales no es específico. El diagnóstico diferencial de las lesiones que se refuerzan en anillo comprende absceso cerebral, necrosis por radiación, toxoplasmosis, granulomas, tuberculosis, sarcoidosis, lesiones desmielinizantes, tumores cerebrales primarios, linfomas primarios del SNC, infartos cerebrales, hemorragias y traumatismos. La CT con contraste es menos sensible que la MRI para detectar las metástasis cerebrales. No es necesario el estudio citológico del LCR, puesto que las metástasis cerebrales intraparenquimatosas casi nunca siembran células en él.

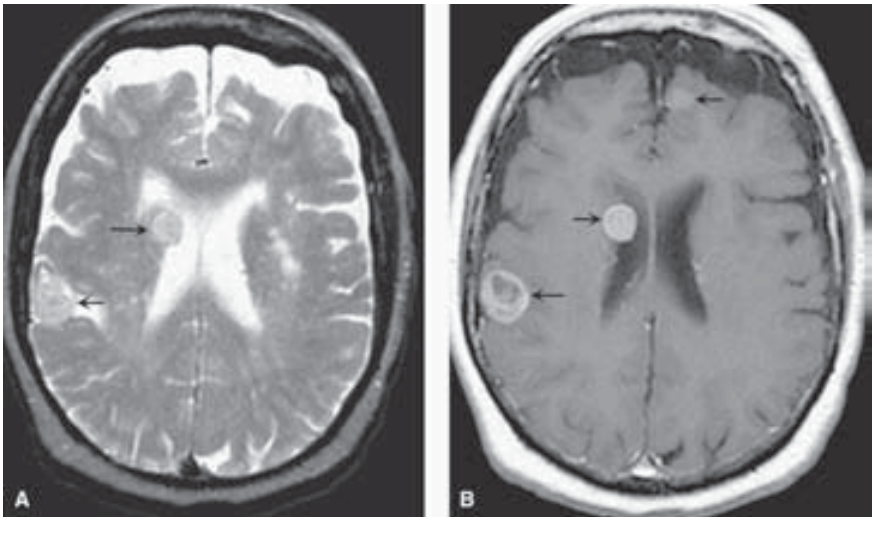

FIGURA 374-7. Metástasis cerebrales. *A.* Imagen axial de MR ponderada en T2 a nivel de los ventrículos laterales, que revela la presencia de dos lesiones isodensas, una en la región subependimaria y otra cerca de la corteza cerebral (*flechas*). ***B.*** Imagen ponderada en T1 poscontraste a la misma altura de ***A,*** que muestra cómo se refuerzan las dos lesiones que se veían en T2, así como una tercera lesión en el lóbulo frontal izquierdo (*flechas*).

METÁSTASIS CEREBRALES SIN UN TUMOR PRIMARIO CONOCIDO

En las poblaciones atendidas en un hospital general, hasta en una tercera parte de los pacientes que presentan metástasis cerebrales no se llega a encontrar el tumor subyacente. El paciente suele comenzar presentando una crisis convulsiva o un déficit neurológico progresivo. Las pruebas de neuroimagen demuestran la presencia de una o varias lesiones con refuerzo en anillo. En aquellos pacientes que no están inmunodeprimidos y sin factores de riesgo para presentar un absceso cerebral, lo más probable es que este patrón radiológico se deba a metástasis cerebrales.

La evaluación diagnóstica comienza con la búsqueda del tumor primario. Los análisis de sangre deben incluir antígeno carcinoembrionario y pruebas de función hepática. Debe realizarse una exploración de la piel en busca de melanomas y de la glándula tiroides en busca de lesiones ocupantes de espacio. La búsqueda del tumor primario descubre con mucha frecuencia un tumor pulmonar, sobre todo microcítico o un melanoma. Hasta en 30% de los pacientes no se detecta el tumor primario, incluso después de un estudio exhaustivo. Debe realizarse una CT de tórax, de abdomen y de la pelvis. Si estas pruebas son todas negativas, será improbable que sean positivas otras pruebas de imagen como la gammagrafía ósea, otras pruebas con radioisótopos o las series con bario de las partes superior e inferior del tubo digestivo.

El diagnóstico histológico es fundamental. Si se ha localizado el tumor primario, éste suele ser más accesible a la biopsia que cualquier lesión cerebral. Si se encuentra una lesión cerebral única en un punto accesible quirúrgicamente, si no se ha encontrado el tumor primario, o si la localización de éste es de difícil acceso para la biopsia, debe someterse a biopsia o extirparse la metástasis cerebral.

Rx METÁSTASIS AL CEREBRO

Una vez que un cáncer diseminado metastatiza en el cerebro es, con raras excepciones, incurable. El tratamiento es por tanto paliativo, dirigido a prevenir la invalidez y el sufrimiento y, en lo posible, a prolongar la vida. Los estudios que se han publicado sobre el pronóstico se han centrado en la supervivencia, dejando sin responder preguntas fundamentales sobre la calidad de vida. Existe, no obstante, un acuerdo general de que glucocorticoides, anticonvulsivos, radioterapia y cirugía (véase más adelante) contribuyen al tratamiento de estos pacientes.

MEDIDAS GENERALES. Los glucocorticoides suelen mejorar los síntomas de las metástasis cerebrales. La mejoría es a menudo impresionante, se produce en 24 h y se mantiene con un tratamiento continuo, aunque la toxicidad de los glucocorticoides es acumulativa. Por este motivo, si es posible debe añadirse un tratamiento más definitivo para las metástasis, con el fin de permitir la suspensión de los glucocorticoides. Una tercera parte de los pacientes con metástasis cerebrales sufren una o más convulsiones; se utilizan anticonvulsivos en forma empírica para prevenir las crisis convulsivas.

MEDIDAS ESPECÍFICAS. Radioterapia. Éste es el principal tratamiento de las metástasis cerebrales. Se da por sentado que existen múltiples depósitos microscópicos de células tumorales en todo el cerebro, además de las metástasis que se ven en las pruebas de imagen, por lo que se recomienda una radiación cerebral total. Su efecto beneficioso ha quedado demostrado en estudios controlados, aunque no se ha aclarado cuál es la dosis óptima. Suele administrarse un total de 30 a 37.5 Gy en 10 a 15 fracciones; es posible administrar también una dosis adicional ("de refuerzo") de radiación focal sobre una metástasis única o de gran tamaño. La radiocirugía estereotáctica es beneficiosa en individuos con cuatro o cinco metástasis demostrables por resonancia magnética. La adición de WBRT a la radiocirugía estereotáctica retrasa la recurrencia de tumor en el cerebro pero no prolonga la supervivencia.

Cirugía. Hasta 40% de los pacientes con metástasis cerebrales tienen una única lesión cerebral identificada por CT. Las metástasis únicas accesibles quirúrgicamente suelen extirparse como una medida paliativa. Si la enfermedad diseminada está

bajo control, la resección total de una lesión cerebral puede mejorar la supervivencia y disminuir la invalidez. Parece que mejora la supervivencia si la cirugía va seguida de radiación cerebral total.

Quimioterapia. Algunos tumores sólidos que metastatizan, como el cáncer de mama, el cáncer pulmonar microcítico y los tumores de células germinales, pueden responder a la quimioterapia generalizada. Aunque las metástasis no suelen responder tan bien como el tumor primario, en algunos casos ocurre una respuesta impresionante a la quimioterapia generalizada o al tratamiento hormonal. En los pacientes estables desde el punto de vista neurológico se pueden administrar inicialmente dos a cuatro ciclos de quimioterapia generalizada, para reducir la masa tumoral y permitir que el tumor residual sea más susceptible al tratamiento con radioterapia. Incluso cuando con la quimioterapia se consigue una remisión radiológica completa, debe realizarse una radiación cerebral total. A la fecha se encuentran en investigación la genoterapia, inmunoterapia, quimioterapia intraarterial y quimioterapia después de la alteración osmótica de la barrera hematoencefálica.

METÁSTASIS LEPTOMENÍNGEAS

Las metástasis leptomeníngeas se denominan también *meningitis carcinomatosas*, *carcinomatosis meníngea* y, en los casos de tumores específicos, *meningitis leucémica* y *meningitis linfomatosa*. En 8% de los pacientes con tumores sólidos metastásicos existen datos clínicos de metástasis leptomeníngeas; en la autopsia, la prevalencia llega a 19%. De los tumores sólidos, los que con mayor frecuencia producen metástasis leptomeníngeas son los adenocarcinomas de mama y pulmón, así como el melanoma (cuadro 374-2). En una cuarta parte de los pacientes el cáncer diseminado está bajo control; por tanto, el control eficaz de la enfermedad leptomeníngea puede mejorar la calidad y la duración de la vida.

Los cánceres suelen metastatizar a las meninges a través del torrente sanguíneo. De manera alterna, las células pueden invadir el espacio subaracnoideo directamente a partir de una metástasis cerebral parenquimatosa ubicada en posición muy superficial. Algunos tumores, como el carcinoma escamoso de la piel y algunos linfomas no hodgkinianos, tienen cierta propensión a crecer a lo largo de los nervios periféricos, y pueden sembrar las meninges a través de esta ruta.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las metástasis leptomeníngeas se manifiestan clínicamente por signos y síntomas producidos en distintos niveles del sistema nervioso, por lo general en un contexto de cáncer diseminado conocido. Es frecuente la encefalopatía, y son típicas la neuropatía de pares craneales o la radiculopatía medular producida por la compresión nodular de las raíces nerviosas. Se puede producir hidrocefalia por la obstrucción del flujo de LCR. Los déficit neurológicos focales reflejan metástasis intraparenquimatosas coexistentes.

PRUEBAS DE LABORATORIO E IMÁGENES

Las metástasis leptomeníngeas se diagnostican mediante el examen citológico de las células malignas en el LCR, demostrando por MRI la presencia de depósitos tumorales nodulares en las meninges o de un refuerzo meníngeo difuso **(fig. 374-8)**, o mediante una biopsia meníngea. Los resultados del LCR suelen ser los de una meningitis inflamatoria, con pleocitosis linfocítica, aumento de las proteínas y glucosa normal o baja. Un estudio citológico positivo de líquido cefalorraquídeo es evidencia inequívoca de diseminación tumoral al espacio subaracnoideo. Es más probable que el análisis de líquido cefalorraquídeo proporcione información cuando se envían grandes cantidades de dicho líquido para estudio citológico y cuando se realizan tres análisis citológicos del mismo. Está indicado un examen completo del neuroeje con MRI en todos los casos en que se sospechan metástasis leptomeníngeas; además de las lesiones meníngeas nodulares puede encontrarse hidrocefalia por obstrucción del flujo del líquido cefalorraquídeo.

Rx METÁSTASIS LEPTOMENÍNGEAS

Aunque el pronóstico de las metástasis leptomeníngeas es adverso, alrededor de 20% de los pacientes tratados de manera intensiva por metástasis leptomeníngeas pueden esperar una respuesta sostenida de seis meses o más. La terapia intratecal expone al tumor meníngeo a altas concentraciones de quimioterapia con toxicosis generalizada mínima. El metotrexato puede administrarse por vía intratecal sin riesgo, y es eficaz contra las metástasis leptomeníngeas de diferentes tumores sólidos y de linfomas; la citarabina y la tiotepa son fármacos alternativos. La citarabina liposómica proporciona concentraciones citotóxicas prolongadas de citarabina en el líquido cefalorraquídeo, siendo necesaria la administración cada dos semanas, a diferencia de la administración de otros fármacos una o dos veces por semana. La quimioterapia intratecal puede administrarse mediante punciones lumbares repetidas o a través de un reservorio de Ommaya, que consiste en la colocación en un ventrículo lateral de un catéter que va unido a un reservorio que se implanta debajo del cuero cabelludo. Si existen dudas sobre la permeabilidad de las vías del LCR puede realizarse un estudio de flujo con radioisótopos.

Es bastante improbable que los depósitos extensos de tumor localizados en las meninges o sobre las raíces nerviosas respondan a la quimioterapia intratecal, pues la barrera que encuentran los fármacos para su difusión es demasiado grande. Por tanto, se emplea la radioterapia de haz externo y estos pacientes también pueden beneficiarse de la quimioterapia sistémica. La hidrocefalia se trata mediante una derivación ventriculoperitoneal, aunque la siembra del tumor en el peritoneo es un posible riesgo.

FIGURA 374-8. Meningitis carcinomatosa. MRI sagital tras la administración de contraste a nivel de la región dorsal inferior que demuestra un refuerzo difuso de la piamadre en toda la superficie medular (*flechas*), característico de la diseminación de una neoplasia por el líquido cefalorraquídeo.

COMPRESIÓN MEDULAR DE CAUSA TUMORAL

La compresión de la médula espinal por metástasis de un tumor sólido suele ser consecuencia de la expansión de alguna metástasis vertebral hacia el espacio epidural. Los tumores primarios que metastatizan con frecuencia en el hueso son los de pulmón, mama y próstata. El dolor de espalda suele ser el primer síntoma y en 90% de los pacientes constituye un síntoma destacado de presentación. El dolor es típicamente sordo, continuo y puede asociarse con dolor a la palpación localizado. Si se comprime una raíz nerviosa también hay dolor radicular. La médula dorsal es la que se afecta con mayor frecuencia. Las manifestaciones principales son pérdida de fuerza, déficit sensitivo y disfunción autónoma (urgencia e incontinencia urinarias, incontinencia fecal e impotencia sexual en varones). Una vez que los signos de compresión medular hacen su aparición, tienden a avanzar rápidamente. Es por tanto esencial reconocer y tratar lo antes posible esta complicación devastadora de los tumores, para evitar la aparición de déficit neurológicos irreversibles. **El diagnóstico y tratamiento se exponen en el capítulo 372.**

METÁSTASIS EN EL SISTEMA NERVIOSO PERIFÉRICO

El cáncer generalizado puede comprimir o invadir los nervios periféricos. La compresión del plexo braquial suele ocurrir por extensión directa de tumores de Pancoast (cáncer del vértice pulmonar), por linfoma o por extensión de metástasis de ganglios linfáticos locales en el cáncer mamario o pulmonar. El plexo lumbosacro puede verse comprimido por la diseminación retroperitoneal de un cáncer de próstata o de ovario, o de un linfoma. Las metástasis craneales pueden comprimir las ramas de los nervios craneales cuando atraviesan el cráneo, y es posible que las metástasis hipofisarias se extiendan hacia el seno cavernoso.

El epineuro suele proporcionar una barrera eficaz contra la invasión de los nervios periféricos por tumores sólidos, pero algunos tumores muestran una

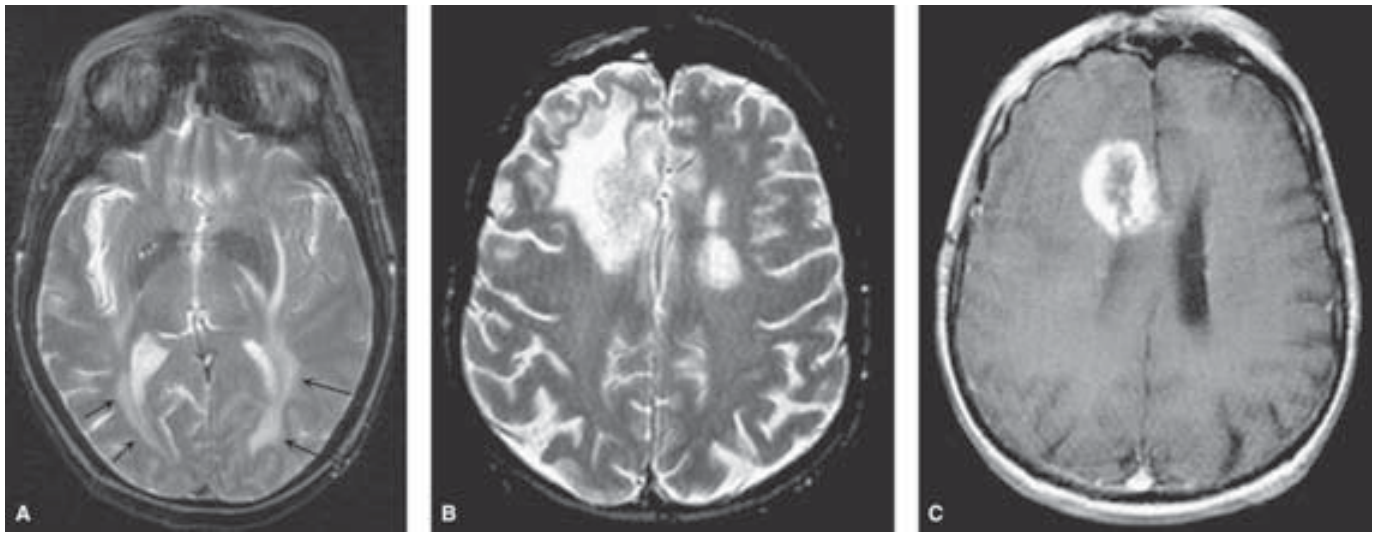

FIGURA 374-9. Lesión por radiación. *A.* Lesión tardía ulterior por radiación un año después de la radiación cerebral total (5 500 cGy). Imagen de MR ponderada en T2 a nivel de los lóbulos temporales que muestra una señal hiperdensa anómala en la sustancia blanca periventricular (*flechas*). ***B*** y ***C.*** Necrosis por irradiación focal tres años después de la radioterapia (7 000 cGy) de un carcinoma nasofaríngeo. ***B.*** Imagen de MR axial ponderada en T2 que demuestra una lesión en el lóbulo frontal derecho rodeada de edema vasógeno. En el hemisferio izquierdo también existen anomalías de la señal. ***C.*** Imagen de MRI ponderada en T1 tras la administración de contraste, que muestra una lesión con refuerzo heterogéneo localizada en la circunvolución derecha del cíngulo.

especial propensión a invadir y diseminarse a lo largo de los nervios periféricos. El carcinoma escamoso de la piel puede diseminarse por las ramas del nervio trigémino y extenderse dentro del cráneo. Los linfomas no hodgkinianos a veces son neurotrópicos y producen un síndrome similar a la mononeuropatía múltiple (cap. 379). La radiación externa focal a menudo reduce el dolor, impide la pérdida irreversible de la función del nervio periférico y probablemente restaure la función.

En los pacientes con cáncer que presentan una plexopatía braquial o lumbosacra, a veces es difícil distinguir entre una recidiva tumoral y una lesión posradiación. La aplicación de dosis altas de radioterapia o la presencia de miocimia (contracciones ondulantes del músculo) sugiere que se trata de una lesión por radiación, mientras que la presencia de dolor sugiere un tumor. Las pruebas radiológicas de imagen pueden ser equívocas y algunas veces resulta necesaria la exploración quirúrgica.

COMPLICACIONES DEL TRATAMIENTO

TOXICIDAD DE LA RADIOTERAPIA

El sistema nervioso es vulnerable a las lesiones tardías inducidas por la radioterapia. Histológicamente, se produce desmielinización, degeneración hialina de las pequeñas arteriolas y, con el tiempo, infarto y necrosis cerebrales.

Las *lesiones agudas por radiación* aparecen durante la radioterapia o inmediatamente después. Es raro verlas, en virtud de los protocolos habituales de radioterapia externa, aunque pueden producirse después de la radiocirugía estereotáctica. Se manifiestan clínicamente por cefalea, somnolencia y empeoramiento de déficit neurológicos previos.

Las *primeras lesiones tardías por radiación* aparecen cuatro meses después de la radioterapia. En las imágenes de MRI ponderada en T2 producen un aumento de señal en la sustancia blanca. En los niños, una forma frecuente de primera lesión tardía (lesión tardía precoz) por radioterapia es el *síndrome de la somnolencia*, en el que después de radiación cerebral total se presentan somnolencia y ataxia. La radiación de la médula espinal cervical puede producir el fenómeno de Lhermitte, una sensación en forma de descarga eléctrica al flexionar el cuello. Los síntomas ocasionados por la lesión aguda y temprana tardía por la radiación a menudo responden a la administración de glucocorticoides, cede de manera espontánea y por lo general se resuelven sin déficit residual. Estas lesiones no incrementan el riesgo de lesión tardía por radiación.

Las *lesiones tardías ulteriores por radiación* dañan de modo permanente el sistema nervioso. Ocurren más de cuatro meses (por lo general ocho a 24 meses) después de haberse completado el tratamiento radioterapéutico; se ha descrito su comienzo hasta 15 años después de la radioterapia. Después de la radiación encefálica focal puede ocurrir necrosis por radiación en el campo radiado, lo que produce una tumoración con reforzamiento del contraste (a menudo anular) con anomalías en las señales de la sustancia blanca circundante (fig. 374-9). Con MRI o CT repetidas ocasiones no es posible diferenciar la necrosis por radiación de un tumor recurrente, pero los estudios PET o SPECT pueden demostrar incremento del metabolismo de la glucosa, típico de los tejidos tumorales, o disminución del metabolismo del tejido necrótico. La espectroscopia por resonancia magnética puede demostrar una elevada concentración de lactato con una cantidad relativamente pequeña de colina en áreas de necrosis. A menudo se necesita extraer un fragmento para biopsia y así definir el diagnóstico preciso. Los nervios periféricos, incluidos los plexos braquial y lumbosacro, pueden presentar lesión tardía posradiación.

Sin tratamiento, la necrosis por radiación del SNC puede actuar como una masa patológica en expansión. Es posible la resolución espontánea de los síntomas o después de administrar glucocorticoides. La necrosis posradiación progresiva se trata mejor con la extirpación quirúrgica si la esperanza de vida del enfermo es de seis meses, como mínimo, y la puntuación funcional de Karnofsky es mayor de 70. Existen informes anecdóticos de beneficio con anticoagulantes como heparina o warfarina. Después de WBRT puede ocurrir demencia progresiva, a menudo acompañada por apraxia de la marcha e incontinencia urinaria. La lesión por radiación también acelera la ateroesclerosis en arterias de gran calibre, pero un incremento en el peligro de accidente cerebrovascular asume importancia sólo años después de la radioterapia.

Después de la exposición del hipotálamo o de la hipófisis a la radiación terapéutica con frecuencia sobreviene disfunción endocrina. La hormona del crecimiento es la hormona hipofisaria más sensible a la radioterapia, y la estimulante de la tiroides la menos sensible. Corticotropina u hormona adrenocorticotrópica (*adrenocorticotropic hormone*, ACTH), prolactina y gonadotropinas tienen sensibilidad intermedia.

La aparición de una segunda neoplasia es otro riesgo de la radioterapia que suele manifestarse muchos años después del tratamiento inicial. Dependiendo del campo radiado, aumenta el riesgo de padecer gliomas, meningiomas, sarcomas o cáncer de tiroides.

EFECTOS TÓXICOS DE LA QUIMIOTERAPIA

Los protocolos de quimioterapia que se utilizan para tratar los tumores cerebrales primarios suelen basarse en el uso de alquilantes, tanto temozolomida como nitrosoureas y se toleran bien. De forma esporádica, otros fármacos utilizados en el tratamiento de las neoplasias del SNC producen estados de alteración mental (p. ej., confusión, depresión), ataxia y convulsiones. La quimioterapia para cáncer sistémico es una causa más frecuente de toxicidad del sistema nervioso central y a menudo es más tóxica para los tejidos periféricos que para el sistema nervioso central. El cisplatino suele producir acúfenos y pérdida de audición bilateral para las frecuencias altas, sobre todo en los pacientes más jóvenes. Con una dosis acumulada de cisplatino superior a los 450 mg/m^2 puede producirse una neuropatía axónica y simétrica de grandes fibras y de predominio sensitivo; el paclitaxel (Taxol) produce un cuadro similar. El fluorouracilo y el arabinósido de citocina en altas dosis pueden producir una disfunción cerebelosa que remite tras suspender el tratamiento. La vincristina, que suele utilizarse en el tratamiento del linfoma, a veces provoca

un íleo agudo que se asocia frecuentemente con la aparición de una neuropatía sensitivomotora, simétrica y distal progresiva, que causa un pie péndulo y parestesias.

LECTURAS ADICIONALES

Batchelor T, Loeffler JS: Primary CNS lymphoma. J Clin Oncol 24:1281, 2006

DeAngelis L: Chemotherapy for brain tumors—a new beginning. N Engl J Med 352:1036, 2005

Friedman HS, Bigner DD: Glioblastoma multiforme and the epidermal growth factor receptor. N Engl J Med 353:1997, 2005

Keime-Guibert F et al: Radiotherapy for glioblastoma in the elderly. N Engl J Med 356:1527, 2007

McKusick VA (ed): *Online Mendelian Inheritance in Man*. URL: *www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/*. Washington, DC, National Library of Medicine, 2007

375 Esclerosis múltiple y otras enfermedades desmielinizantes

Stephen L. Hauser, Douglas S. Goodin

Los trastornos desmielinizantes se caracterizan por inflamación y destrucción selectiva de la mielina en el sistema nervioso central (SNC). El sistema nervioso periférico (SNP) queda indemne y muchos pacientes no tienen manifestaciones de enfermedades diseminadas coexistentes.

ESCLEROSIS MÚLTIPLE

La esclerosis múltiple (*multiple sclerosis*, MS) se caracteriza por la tríada de inflamación, desmielinización y gliosis (tejido cicatricial); su evolución incluye recidivas-remisiones, o ser progresiva. Las lesiones suelen ocurrir en diferentes instantes y en distintas localizaciones del SNC (es decir, están diseminadas en tiempo y espacio). La esclerosis afecta alrededor de 350 000 estadounidenses y 2.5 millones de personas en el mundo. En sociedades occidentales, ocupa el segundo lugar en frecuencia después de los traumatismos como causa de discapacidad neurológica en las etapas temprana a media de la vida adulta. Las manifestaciones de la enfermedad varían de un cuadro benigno a otro de afección incapacitante y evolución rápida que obliga a hacer profundos ajustes en el modo de vida.

PATOGENIA

Anatomía. Las lesiones (placas) varían de 1 o 2 mm a varios centímetros. Las lesiones agudas se caracterizan por un "manguito" perivenular con mononucleares inflamatorios, predominantemente linfocitos T y macrófagos, que también infiltran la sustancia blanca circundante. En los sitios de la inflamación queda interrumpida la barrera hematoencefálica (*blood-brain barrier*, BBB) pero, a diferencia de lo que ocurre en la vasculitis, se conserva la pared de los vasos. En más de la mitad de los enfermos los autoanticuerpos específicos de mielina estimulan la desmielinización y activan a los macrófagos y las células de microglia (fagocitos del SNC derivados de médula ósea) que fagocitan los restos de mielina. Al avanzar las lesiones proliferan los astrocitos (gliosis). Los oligodendrocitos supervivientes o los que se diferencian a partir de neuroblastos pueden remielinizar parcialmente los axones "desnudos" y así producir las llamadas placas de sombra. En muchas lesiones existen precursores de oligodendrocitos en grandes cantidades, pero fracasa la remielinización. Los estudios ultraestructurales de las lesiones de la MS sugieren que de un paciente a otro pueden variar los mecanismos patológicos subyacentes. Se ha observado heterogeneidad en cuanto a: 1) si el infiltrado de células inflamatorias se acompaña de depósitos de anticuerpos y activación del complemento y 2) si el objetivo del ataque inmunopatológico es la propia vaina de mielina o el pericarion (cuerpo celular) del oligodendrocito. Aunque la conservación relativa de los axones es típica de la MS puede ocurrir destrucción axonal total o parcial, en especial en lesiones con proceso inflamatorio importante. La evidencia también sugiere que la pérdida axonal es el principal factor para la incapacidad neurológica irreversible en la MS (véase "Neurodegeneración", más adelante en este capítulo).

Fisiología. La conducción nerviosa en los axones mielínicos se realiza de manera "saltatoria", en la cual el impulso "salta" de un nudo de Ranvier al siguiente sin despolarizar la membrana axónica sobre la cual está la vaina de mielina en la zona internodal (fig. 375-1). Esto hace posible velocidades de conducción considerablemente mayores (casi 70 m/s) que las bajas velocidades (más o menos 1 m/s) generadas en la propagación continua en nervios amielínicos. Ocurre bloqueo de la conducción cuando el impulso nervioso no puede atravesar el segmento desmielinizado; esto se observa cuando la membrana del axón en reposo se hiperpolariza por la exposición de los conductos (canales) del potasio dependientes de voltaje que normalmente están ocultos debajo de la vaina de mielina. El fenómeno desmielinizante a menudo origina un bloqueo de conducción temporal, antes de que los conductos del sodio (concentrados originalmente en los nudos) tengan la posibilidad de redistribuirse en el axón "desnudo" (sin mielina) (fig. 375-1). Al final, la redistribución permite la propagación continua de potenciales de acción nerviosos en todo el segmento desmielinizado. A veces el bloqueo de conducción es incompleto y afecta las series de impulsos de alta frecuencia, pero no los de baja frecuencia. Es posible un bloqueo de conducción variable cuando hay hipertermia corporal o alteraciones metabólicas y puede explicar algunas fluctuaciones (típicas de la MS) de una hora a otra, o en caso de fiebre o ejercicio. Ocurre lentificación de la conducción cuando los segmentos desmielinizados permiten sólo la propagación continua de impulsos nerviosos (conducción lenta).

Epidemiología. La MS es tres veces más frecuente en mujeres que en varones. La edad de inicio por lo general se encuentra entre 20 y 40 años de edad (un poco más tardía en varones que en mujeres), pero la enfermedad se puede presentar en cualquier momento de la vida. Casi 10% de los casos inicia antes de los 18 años de edad, pero se han descrito casos extremos con inicio desde el primero o segundo año de vida o hasta el octavo decenio.

Se ha observado de manera repetida distribuciones geográficas para MS, con frecuencia más elevada en latitudes muy altas. La frecuencia más elevada conocida para MS (250 casos por 100 000 habitantes) ocurre en las islas Orkney, ubicadas al norte de Escocia con tasas igualmente elevadas en toda la región norte de Europa, norte de Estados Unidos y Canadá. Por el contrario, la prevalencia es baja en Japón (seis casos por 100 000 habitantes) en otras partes de Asia, África ecuatorial y en el Medio Oriente.

Una explicación propuesta para el efecto de la latitud sobre la MS es que existe un efecto protector por la exposición al sol. La radiación ultravioleta del sol es la fuente más importante de vitamina D en la gran mayoría de los individuos y las bajas concentraciones de esta vitamina son comunes en muchas latitudes, donde la exposición al sol es reducida, en particular durante los

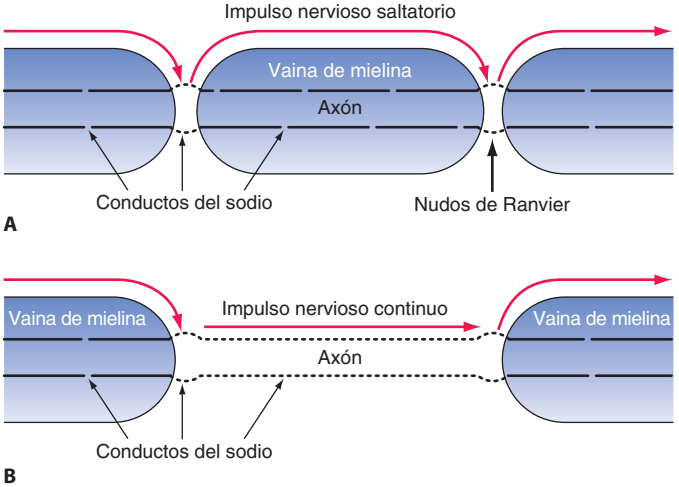

FIGURA 375-1. Conducción nerviosa en axones mielínicos y desmielinizados. *A.* Conducción saltatoria en axones mielínicos que ocurre cuando el impulso nervioso "salta" de un nudo de Ranvier al siguiente. Los conductos del sodio (puntos negros en la línea negra) están concentrados en los nudos en donde se realiza la despolarización axónica. ***B.*** Después de la desmielinización, conductos del sodio adicionales se redistribuyen en el axón y con ello permiten la propagación continua del potencial de acción nerviosa en esa zona a pesar de la ausencia de mielina.

meses de invierno. Estudios prospectivos han confirmado que la deficiencia de vitamina D se vincula con mayor riesgo de MS. Los efectos inmunorreguladores de la vitamina D pueden explicar esta posible relación.

Los estudios de migración e identificación de sitios epidémicos proporcionan apoyo adicional para lograr un efecto ambiental del riesgo de MS. Los estudios de migración sugieren que ocurre cierta exposición relacionada con la MS en la infancia y en los años previos a que la MS se torne evidente desde el punto de vista clínico. En algunos estudios, la migración en etapas tempranas de la vida de áreas de bajo a alto riesgos parece incrementar la posibilidad de adquirir MS y por el contrario, la migración de regiones de alto a bajo riesgos disminuye la posibilidad de adquirir la enfermedad. Con respecto a posibles sitios epidémicos, el ejemplo más convincente ocurrió en las islas Färoe, ubicadas al norte de Dinamarca después de la ocupación británica durante la Segunda Guerra Mundial.

La prevalencia de MS se incrementó de manera uniforme en el último siglo; además, este incremento ocurrió sobre todo en mujeres. Los datos epidemiológicos recientes sugieren que el efecto de la latitud sobre la MS puede estar disminuyendo actualmente por razones desconocidas.

El riesgo de MS también se correlaciona con el nivel socioeconómico alto, lo que puede reflejar la mejoría del estado sanitario y el retraso de la exposición a los microorganismos infecciosos. Por analogía, algunas infecciones víricas (p. ej., poliomielitis y sarampión) producen secuelas neurológicas con mayor frecuencia cuando la infección inicial se presenta en etapas tardías. Algunos reportes ocasionales parecen implicar un microorganismo infeccioso específico, como el virus del herpes humano tipo 6 (*human herpes virus type 6*, HHV-6) o *Chlamydia pneumoniae*, aunque, en general, los reportes disponibles han sido inconsistentes.

Es sorprendente la evidencia que sugiere que la infección distante por virus de Epstein-Barr (*Epstein-Barr virus*, EBV) tiene cierta participación en la MS, lo que se apoya por el número de estudios epidemiológicos y de laboratorio. La MS se asocia con mayor riesgo de mononucleosis infecciosa (asociada con infecciones relativamente tardías por EBV) y títulos de anticuerpos contra antígenos nucleares más elevados, relacionados con EBV; por el contrario, los individuos que nunca han sufrido infección con EBV tienen riesgo más bajo de MS. No obstante, actualmente la participación causal del EBV o de un microorganismo infeccioso específico en casos de MS es incierto.

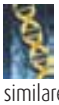

CONSIDERACIONES GENÉTICAS. La evidencia también apoya una importante influencia genética en la MS. Los caucásicos tienen un mayor riesgo para MS que los africanos o asiáticos, incluso cuando residen en entornos ambientales similares. También hay presentación de MS en algunas familias; estudios en individuos adoptados, medios hermanos, mellizos y cónyuges indican que la presentación familiar es ocasionada por factores genéticos y no por factores ambientales **(cuadro 375-1)**.

La susceptibilidad a la MS es poligénica y cada gen contribuye con una cantidad relativamente pequeña al riesgo general. El complejo de histocompatibilidad mayor (*major histocompatibility complex*, MHC) en el cromosoma 6 es la región de susceptibilidad más potente para MS en el genoma. Los estudios de mapeo fino implican sobre todo a la región de clase II del MHC (que codifica las moléculas del HLA que participan en la presentación de antígenos peptídicos a las células T) y en específico al alelo DR2 (designación molecular DRB1*1501). Otros genes de susceptibilidad identificados recientemente para MS codifican receptores para dos citocinas proinflamatorias, la cadena alfa del receptor de IL-7 (CD127) y la cadena alfa del receptor de IL-2 (CD25); la variante asociada de MS del receptor de IL-7 incrementa la cantidad de receptor soluble en comparación con el receptor unido a la membrana. También es probable que exista heterogeneidad genética en la MS, lo que significa que existen diferentes genes causales en diferentes individuos.

Inmunología. El modelo de encefalomielitis alérgica experimental (*experimental allergic encephalomyelitis*, EAE) y los estudios del sistema inmunitario en pacientes de MS refuerzan el posible origen autoinmunitario de la enfermedad.

LINFOCITOS T AUTORREACTIVOS. La proteína mielínica básica (*myelin basic protein*, MBP) es un importante antígeno de células T en EAE y probablemente también en seres humanos con MS. Se han identificado células T activadas, reactivas contra MBP en la sangre, líquido cefalorraquídeo (LCR) y en el interior de las lesiones de MS. Además, DR2 puede influir en la respuesta autoinmunitaria porque se une con gran afinidad al fragmento de MBP (constituido por 89 a 96 aminoácidos), una proteína que estimula la respuesta de las células T.

CUADRO 375-1 RIESGO DE DESARROLLAR MS

1 en 3	Si hay un gemelo idéntico que tenga MS
1 en 15	Si hay un mellizo heterocigoto que tenga MS
1 en 25	Si un hermano tiene MS
1 en 50	Si un padre o medio hermano tiene MS
1 en 100	Si un primo tiene MS
1 en 1 000	Si el cónyuge tiene MS
1 en 1 000	Si ningún miembro de la familia tiene MS

AUTOINMUNIDAD HUMORAL. También parece ser necesaria la activación de las células B y la respuesta de anticuerpos para el desarrollo pleno de las lesiones de desmielinización, tanto en modelos de experimentación como en seres humanos con MS. En lesiones de MS y en el líquido cefalorraquídeo hay un gran número de células B con expansión clonal y propiedades de memoria del centro germinativo o de linfocitos productores de anticuerpos. Se ha detectado que los autoanticuerpos específicos contra la mielina, algunos dirigidos contra la glucoproteína de mielina de los oligodendrocitos (*myelin oligodendrocyte glycoprotein*, MOG), se unen a los restos de mielina en vesículas en placas de esclerosis múltiple. En la MS también hay incremento en el LCR de las concentraciones locales de inmunoglobulinas de síntesis local y de anticuerpos oligoclonales derivados de la expansión de células plasmáticas con restricción clonal. El patrón de las bandas oligoclonales es único para cada individuo y no se ha tenido éxito en identificar el destinatario de estos anticuerpos, aunque algunos reportes recientes indican que algunas bandas reconocen antígenos del virus de Epstein Barr.

CITOCINAS. Las citocinas y quimiocinas parecen regular muchas de las interacciones celulares que suceden en la MS. Las citocinas proinflamatorias T_H1, como la interleucina (IL) 2, factor de necrosis tumoral (*tumor necrosis factor*, TNF) alfa e interferón (IFN) gamma participan en la activación y mantenimiento de la respuesta autoinmunitaria, y TNF-α e IFN-γ pueden inducir lesión directa de los oligodendrocitos o de la membrana mielínica.

DESENCADENANTES. Los estudios revelan que en pacientes con MS remitente con recaída precoz, las imágenes por resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI) seriadas han demostrado brotes de enfermedad inflamatoria focal con mucha más frecuencia de lo que se esperaría con base en la frecuencia de las recaídas. Así, en la MS inicial, la mayor parte de la actividad de la enfermedad es asintomática. Se desconocen los elementos que desencadenan estos episodios, aunque el hecho de que algunos pacientes experimenten recidivas de infecciones inespecíficas de vías respiratorias altas sugiere que en la patogenia de la MS quizá intervenga un mimetismo molecular entre virus y antígenos mielínicos o superantígenos víricos, que activan linfocitos T patógenos (cap. 312).

Neurodegeneración. En cada nueva lesión de MS ocurre daño a los axones; la pérdida acumulativa de axones parece ser la principal causa de incapacidad neurológica progresiva e irreversible en la MS. Hasta 70% de los axones se pierden en los haces corticoespinales laterales en pacientes con paraparesia avanzada por MS; los estudios longitudinales con MRI sugieren que hay pérdida axonal progresiva con el paso del tiempo en lesiones establecidas, inactivas. El conocimiento de los mecanismos causales de la lesión axonal es incompleto e incluso es poco claro si la desmielinización es un prerrequisito para la lesión axonal en la MS. La desmielinización puede producir un menor apoyo trófico para los axones, redistribución de los conductos iónicos y desestabilización de los potenciales de acción de membrana. Los axones se pueden adaptar al inicio, pero finalmente ocurre degeneración distal y retrógrada. Por tanto, el favorecer la remielinización temprana y la conservación de los oligodendrocitos permanece como el objetivo terapéutico más importante en la MS. Cierta evidencia sugiere que el daño a los axones está regulado de forma directa por células inflamatorias residentes e invasoras y por los productos tóxicos, en particular de la microglia, macrófagos y linfocitos T CD8. Es probable que la microglia cause daño a los axones a través de la liberación de óxido nítrico (*nitric oxide*, NO) y radicales de oxígeno así como a través del glutamato, que es tóxico para los oligodendrocitos y neuronas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La esclerosis múltiple puede comenzar en forma repentina o insidiosa. Los síntomas pueden ser acentuados o tan insignificantes que la persona tal vez no acuda al médico durante meses o años. De hecho, en la necropsia de algunas personas que no tuvieron síntomas durante toda su vida se ha descubierto de manera inesperada que tenían MS. En otros casos, un estudio de resonancia magnética hecho por alguna causa no relacionada con la enfermedad puede revelar signos de MS asintomática. Las manifestaciones de la enfermedad son muy variadas y dependen del sitio del SNC en que se encuentren las lesio-

CUADRO 375-2 SÍNTOMAS INICIALES DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Síntoma	Porcentaje de casos	Síntoma	Porcentaje de casos
Pérdida sensitiva	37	Signo de Lhermitte	3
Neuritis óptica	36	Dolor	3
Debilidad	35	Demencia	2
Parestesias	24	Pérdida visual	2
Diplopía	15	Parálisis facial	1
Ataxia	11	Impotencia	1
Vértigo	6	Miocimia	1
Ataques paroxísticos	4	Epilepsia	1
Síntomas vesicales	4	Caídas	1

Fuente: tomado de WB Matthews et al. *McAlpine's Multiple Sclerosis*. New York, Churchill Livingstone, 1991.

nes **(cuadro 375-2)**. En la exploración por lo general se identifican signos de disfunción neurológica, a menudo en sitios asintomáticos. Por ejemplo, una persona inicialmente puede tener síntomas de una extremidad pélvica y signos en ambas.

La *debilidad de las extremidades* se puede manifestar en la forma de pérdida de la potencia o de la destreza, fatiga o trastornos de la marcha. La debilidad inducida por el ejercicio es una manifestación característica de la MS. Esta manifestación corresponde al tipo de motoneurona superior (cap. 23) y se acompaña a menudo de otros signos piramidales como espasticidad, hiperreflexia y signo de Babinski. En ocasiones se pierde un reflejo tendinoso (lo que parece ser alguna lesión de motoneurona baja) si una lesión de la MS interrumpe las fibras reflejas aferentes en la médula espinal.

La *espasticidad* (cap. 23) se acompaña a menudo de espasmos musculares espontáneos e inducidos por movimiento. Más de 30% de los sujetos con MS tienen espasticidad que va de moderada a acentuada, particularmente en las extremidades pélvicas. Se suele acompañar de espasmos dolorosos e interfiere en la capacidad de deambulación, trabajo o cuidado personal del enfermo. En ocasiones, la espasticidad brinda apoyo no voluntario del peso corporal durante la deambulación. En estos casos, las medidas para combatir la espasticidad pueden causar más daño que beneficio.

La sintomatología inicial de la *neuritis óptica* (*optic neuritis*, ON) incluye disminución de la agudeza visual, "penumbra visual" o menor percepción del color (desaturación) en el campo central de la visión. Los síntomas pueden ser leves o evolucionar hasta la pérdida visual grave. En raras ocasiones se pierde del todo la percepción lumínica. Por lo general los síntomas visuales son monoculares, pero pueden afectar ambos ojos. Antes de la pérdida visual o al mismo tiempo, suele haber dolor periorbitario (agravado por movimientos de los ojos). Se puede identificar un defecto pupilar aferente (cap. 29). Los datos del examen del fondo de ojo pueden ser normales o señalar edema del disco óptico ("papilitis"). La palidez de éste (atrofia óptica) a menudo es consecuencia de la ON. La uveítis es rara y debe plantear la posibilidad de que existan otras entidades patológicas en el diagnóstico.

La *visión borrosa* en la MS puede ser consecuencia de la neuritis óptica o de la diplopía; si el síntoma se resuelve con la oclusión de un ojo, la causa es diplopía.

La *diplopía* puede ocurrir a causa de oftalmoplejía internuclear (*internuclear ophthalmoplegia*, INO) o de parálisis del sexto par craneal (en raras ocasiones el tercero o el cuarto). La INO consiste en dificultad para la aducción de un ojo, por lesión en el fascículo longitudinal medial ipsolateral (cap. 29). En el ojo en aducción se observa nistagmo acentuado y con una pequeña desviación asimétrica. La presencia de INO en ambos ojos sugiere fuertemente esclerosis múltiple. Otras perturbaciones frecuentes de la mirada en casos de MS incluyen: 1) parálisis en la visión horizontal; 2) síndrome de "uno y medio" (parálisis de la visión horizontal y además INO), y 3) nistagmo pendular adquirido.

Los *síntomas sensitivos* son diversos e incluyen parestesia (como punzadas, comezón, hormigueo, prurito o ardor doloroso) e hipestesia (disminución de la sensación, insensibilidad o una sensación de que la zona está "muerta"). Son comunes también sensaciones desagradables (p. ej., que algunas partes del cuerpo están edematosas o húmedas, cruentas o envueltas apretadamente). Las deficiencias sensitivas del tronco y los miembros pélvicos por debajo de una línea horizontal en el tronco (nivel sensitivo) sugieren que la médula espinal es el punto de origen de la perturbación sensitiva. Se suele acompañar de una sensación "en banda" y constricción alrededor del tronco. El dolor es un síntoma frecuente de la MS y lo presentan más de 50% de los pacientes. Puede surgir en cualquier sitio del cuerpo y cambiar con el paso del tiempo a otros sitios.

La *ataxia* por lo general se manifiesta como temblores cerebelosos (cap. 368). También puede abarcar la cabeza y el tronco o la voz, produciendo una disartria cerebelosa característica (lenguaje entrecortado).

La *disfunción vesical* se presenta en más de 90% de los pacientes con MS y, hasta en 33% de los pacientes sobreviene disfunción con episodios de incontinencia semanales o más frecuentes. Durante la micción refleja normal, la relajación del esfínter vesical (con inervación adrenérgica alfa) se coordina con la contracción del músculo detrusor en la pared vesical (inervación colinérgica muscarínica). La *hiperreflexia del detrusor* por alteración de la inhibición suprasegmentaria causa polaquiuria, urgencia, nicturia y vaciamiento vesical incontrolado. La *disinergia esfintérica del detrusor* es ocasionada por pérdida de la sincronización entre los músculos detrusor y del esfínter, lo que causa dificultad para iniciar, o interrumpir (o ambos) el chorro de la orina, lo que produce titubeo urinario, retención urinaria, incontinencia por rebosamiento e infecciones recurrentes.

En más de 30% de los enfermos se observa *estreñimiento*. Con menor frecuencia (15%) ocurre urgencia para la defecación o *incontinencia rectal* pero puede ser un factor socialmente adverso.

La *disfunción cognitiva* puede incluir amnesia, disminución de la atención, dificultad para la solución de problemas, lentitud en la "modulación" de la información (transformación) y problemas de desplazamiento entre las tareas cognitivas. Se pensó alguna vez que la euforia era característica de la MS, pero en realidad es poco común y sólo se observa en menos de 20% de los enfermos. Ocasionalmente se ha observado disfunción cognitiva lo suficientemente acentuada para entorpecer las actividades de la vida diaria.

La *depresión*, que presenta alrededor de 50% de los pacientes, puede ser reactiva, endógena o ser parte de la propia enfermedad y contribuir a la fatiga. El suicidio en personas con MS es 7.5 veces más frecuente que en testigos de igual edad.

Casi 90% de los pacientes experimentan *fatiga*; este síntoma es la razón más frecuente para la incapacidad laboral en la MS. La fatiga se puede exacerbar por el incremento de la temperatura, depresión, esfuerzo excesivo para realizar actividades cotidianas o por trastornos del sueño (p. ej., si el individuo se despierta con frecuencia por las noches para orinar).

La *disfunción sexual* se puede manifestar con disminución de la libido, disminución de la sensibilidad en genitales, impotencia en varones y disminución de la lubricación vaginal o espasmo de los aductores en mujeres.

La *debilidad facial* es consecuencia de la lesión en la protuberancia anular y puede tener manifestaciones similares a la parálisis de Bell idiopática (cap. 371). A diferencia de la parálisis de Bell, la debilidad facial en la MS no se asocia con pérdida de la sensibilidad ipsolateral del gusto o con dolor retroauricular.

El *vértigo* puede aparecer de manera súbita por lesiones en el tronco del encéfalo, que de manera superficial parece una laberintitis aguda (cap. 22). Puede ocurrir *hipoacusia* en la MS, pero es poco común.

Síntomas complementarios. La *sensibilidad al calor* se refiere a los síntomas del sistema nervioso producidos por el aumento de la temperatura central del cuerpo. Por ejemplo, durante una ducha caliente o con el ejercicio físico puede haber visión borrosa total o parcial transitoria en un solo lado (*síntoma de Uhthoff*). También es frecuente que los síntomas de MS empeoren de manera transitoria y a veces en forma impresionante durante las enfermedades febriles (véase más adelante "Ataques agudos o episodios desmielinizantes iniciales" bajo tratamiento). Estos síntomas relacionados con el calor quizá son consecuencia de un bloqueo de conducción transitorio (véase antes en este capítulo).

El *síntoma de Lhermitte* es una sensación similar a un choque eléctrico (por lo general inducida por flexión u otros movimientos del cuello) que se irradia hacia la región dorsal y las piernas. En raras ocasiones lo hace en las extremidades escapulares. Por lo general cede por sí solo, aunque puede persistir años. También se observa en otros trastornos de la columna cervical (p. ej., espondilosis cervical).

Los *síntomas paroxísticos* se diferencian por ser breves (10 s a 2 min), por la gran frecuencia con que aparecen (cinco a 40 episodios al día), o por el hecho de que no alteran la conciencia ni originan cambios en el electroencefalograma "de fondo" durante los episodios y siguen una evolución autolimitada que culmina en la desaparición espontánea (por lo general duran semanas o meses). Pueden ser desencadenados por la hiperventilación o el movimiento. Los síndromes incluyen signo de Lhermitte; contracciones tónicas de una extremidad, la cara o el tronco (crisis tónicas); disartria-ataxia paroxística; perturbaciones paroxísticas de la sensibilidad y otros síndromes menos definidos. Los síntomas paroxísticos quizá se originan de descargas espontáneas que se originan en los bordes de placas desmielinizadas y se propagan a fascículos de sustancia blanca vecinos.

Cuando la lesión desmielinizante abarca el punto de entrada (o salida) de la raíz de los pares craneales quinto, séptimo y noveno, surge a veces *neuralgia del trigémino*, *espasmo hemifacial* y *neuralgia del glosofaríngeo* (cap. 371), res-

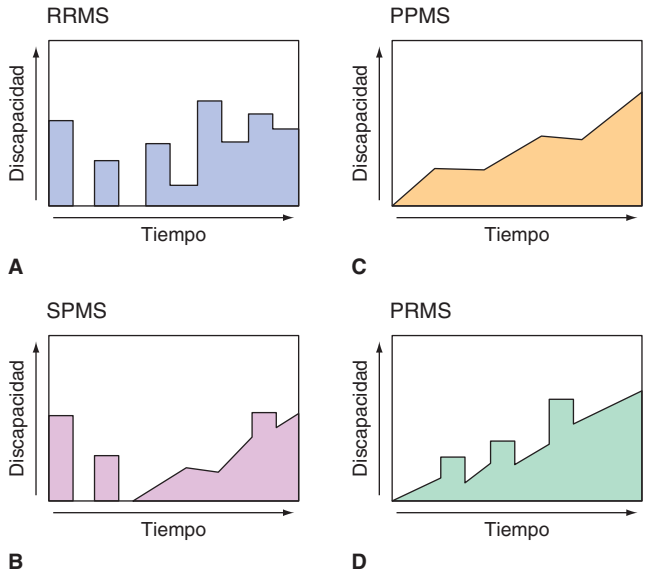

FIGURA 375-2. Evolución clínica de la esclerosis múltiple (MS). *A.* MS recidivante-remitente. ***B.*** MS progresiva secundaria. ***C.*** MS progresiva primaria. ***D.*** MS progresiva-recidivante.

pectivamente. La neuralgia del trigémino (*tic douloureux*) es un dolor facial muy breve y lancinante desencadenado a menudo por un impulso aferente que llega de la cara o los dientes. La mayor parte de los casos de neuralgia del trigémino no tienen relación con la MS; sin embargo, características atípicas como el inicio antes de los 50 años de edad, síntomas bilaterales, pérdida sensorial objetiva o dolor no paroxístico deben hacer sospechar que la causa es esclerosis múltiple.

La *miocimia facial* son contracciones rápidas y persistentes de los músculos de la cara (en particular la mitad inferior del orbicular de los ojos) o una contracción que se propaga lentamente por la cara. Es consecuencia de lesiones de los fascículos corticobulbares o el trayecto del nervio facial en el tallo encefálico.

EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD

Se han descrito cuatro tipos de esclerosis múltiple (fig. 375-2):

1. *Esclerosis múltiple recidivante-remitente* (*relapsing/remitting multiple sclerosis*, RRMS), que comprende 85% de los casos de MS al inicio y se caracteriza por ataques discretos con evolución de días o semanas (rara vez de horas). A menudo se produce la recuperación completa en las semanas o meses siguientes (fig. 375-2*A*). Sin embargo, si se afecta gravemente la deambulación durante un ataque, alrededor de la mitad de los enfermos no mejorarán. En el lapso intercrítico están estables las funciones neurológicas.
2. *Esclerosis múltiple progresiva secundaria* (*secondary progressive multiple sclerosis*, SPMS), que siempre comienza en la misma forma que la RRMS (fig. 375-2*B*). Sin embargo, en algún punto la evolución clínica de la forma recidivante cambia, al grado que se produce un deterioro continuo de las funciones, sin relación con los ataques agudos (que pueden continuar o cesar en la fase progresiva). La SPMS origina un grado mayor de discapacidad neurológica fija que la RRMS. Para pacientes con RRMS, el riesgo de desarrollar SPMS es cercano a 2.5% por año, lo que significa que la mayor parte de RRMS finalmente evolucionarán a SPMS. Esta última parece representar una etapa tardía de la misma enfermedad subyacente en forma de esclerosis múltiple recidivante-remitente.
3. *Esclerosis múltiple progresiva o primaria* (*primary progressive multiple sclerosis*, PPMS), que explica alrededor de 15% de los casos. Las personas no experimentan ataque sino un deterioro funcional constante desde que inicia la enfermedad (fig. 375-2*C*). Comparada con la RRMS, la distribución por género es más equitativa, la enfermedad inicia en etapas avanzadas de la vida (mediana de edad cercana a 40 años) y la incapacidad se desarrolla con rapidez (al menos con respecto al inicio del primer síntoma clínico). Se desconoce si la PPMS es una forma poco común de la misma enfermedad subyacente en forma de RRMS o si es una enfermedad distinta.
4. *Esclerosis múltiple progresiva-recidivante* (*progressive/relapsing multiple sclerosis*, PRMS), que se sobreañade a PPMS y SPMS y que comprende alrededor de 5% de los casos de MS. A semejanza del paciente con PPMS, los que sufren PRMS tienen un deterioro incesante en su evolución desde que comienza la enfermedad. Sin embargo, a semejanza de lo que ocurre en la SPMS, a veces se sobreañaden ataques a su evolución progresiva (fig. 375-2*D*).

CUADRO 375-3 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE

1. La exploración debe revelar anomalías *objetivas* del sistema nervioso central.
2. El ataque debe reflejar predominantemente enfermedad de los fascículos largos de sustancia blanca, que por lo general afecta: a) una vía piramidal; b) vías cerebelosas; c) fascículo longitudinal medial; d) nervio óptico, y e) columnas posteriores.
3. Los datos de exploración o anamnesis deben implicar el ataque de dos o más áreas del sistema nervioso central.
   a. Se puede utilizar MRI para corroborar una segunda lesión cuando en la exploración se ha demostrado sólo un sitio de anormalidad. La MRI confirmatoria debe incluir cuatro lesiones que abarquen la sustancia blanca o tres lesiones si la localización es periventricular. Las lesiones aceptables deben tener más de 3 mm de diámetro. En personas mayores de 50 años hay que satisfacer dos de los criterios siguientes: a) lesión de más de 5 mm de diámetro; b) lesiones junto al "cuerpo" de los ventrículos laterales, y c) lesiones presentes en la fosa posterior.
   b. Se pueden utilizar datos de respuestas evocadas para corroborar una segunda lesión que no se identifique en la exploración clínica.
4. El perfil clínico debe consistir en: a) dos o más episodios separados de empeoramiento de sitios diferentes en el SNC, con duración mínima cada uno de 24 h y que ocurran con una diferencia mínima de un mes o b) evolución gradual o escalonada en un lapso mínimo de seis meses, si se acompaña de incremento en la síntesis de IgG o dos o más bandas oligoclonales. Se puede utilizar MRI para corroborar la diseminación en el tiempo, si se advierte una nueva lesión ponderada en T2 o que se intensifica con gadolinio tres meses o más después de un síndrome clínico aislado.
5. El estado neurológico del enfermo no puede ser atribuido mejor a otra enfermedad.

Categorías diagnósticas

1. *MS definida:* cumple los cinco criterios.
2. *MS probable:* cumple los cinco criterios excepto: a) sólo se corrobora una anormalidad objetiva a pesar de dos episodios sintomáticos o b) solamente hay un episodio sintomático a pesar de dos o más anormalidades subjetivas.
3. *Riesgo de MS:* se cumplen los criterios 1, 2, 3 y 5; la persona tiene solamente un episodio sintomático y una anormalidad objetiva.

Nota: SNC, sistema nervioso central; MRI, imagen resonancia magnética.

DIAGNÓSTICO

No se dispone de un método definitivo para diagnosticar MS. Los criterios diagnósticos de MS clínicamente definida exigen documentar dos o más episodios de síntomas y dos o más signos que reflejen alteraciones en los fascículos de sustancia blanca anatómicamente no vecinos del SNC (cuadro 375-3). Los síntomas deben durar más de 24 h y surgir como episodios separados por un mes o más. Cuando menos debe estar presente en la exploración neurológica uno de los dos signos requeridos. El segundo puede ser corroborado por algunos métodos paraclínicos que muestran anormalidades, como MRI o potenciales evocados (*evoked potentials*, EP). De la misma forma, en el esquema diagnóstico más reciente, el segundo evento clínico (en tiempo) se puede apoyar solamente en información paraclínica, por lo general con el desarrollo de nuevas lesiones focales en la sustancia blanca detectadas en la MRI. En personas que experimentan evolución gradual de su discapacidad durante seis meses o más sin recidivas sobreañadidas, se puede recurrir a la cuantificación de IgG intrarraquídea y métodos visuales de EP para corroborar el diagnóstico.

ESTUDIOS DIAGNÓSTICOS

Resonancia magnética. La MRI ha revolucionado el diagnóstico y el tratamiento de las esclerosis múltiples (fig. 375-3); en más de 95% de los enfermos se detectan anormalidades características. Hay un incremento en la permeabilidad vascular por interrupción de la barrera hematoencefálica, que se identifica por la fuga del gadolinio (Gd) intravenoso al interior del parénquima cerebral. Esta fuga aparece tempranamente en la evolución de una lesión por MS y es un marcador útil de inflamación. El contraste por gadolinio persiste alrededor de un mes, y la placa residual de MS se torna visible por periodos indefinidos en la forma de un área focal de hiperintensidad (lesión) en el estudio de espín-eco (ponderado en T2) y de densidad protónica. A menudo las lesiones están orientadas en sentido perpendicular a la superficie ventricular y corresponden a un perfil patológico de desmielinización perivenosa ("dedos" de Dawson). Las lesiones son multifocales en encéfalo, tallo encefálico y médula espinal. Lesiones de más de 6 mm ubicadas en el cuerpo calloso, sustancia blanca periventricular, tronco del encéfalo, cerebelo o médula espinal son de particular utilidad para el diagnóstico. Se han propuesto diferentes criterios para el uso de MRI en el diagnóstico de MS (cuadro 375-3).

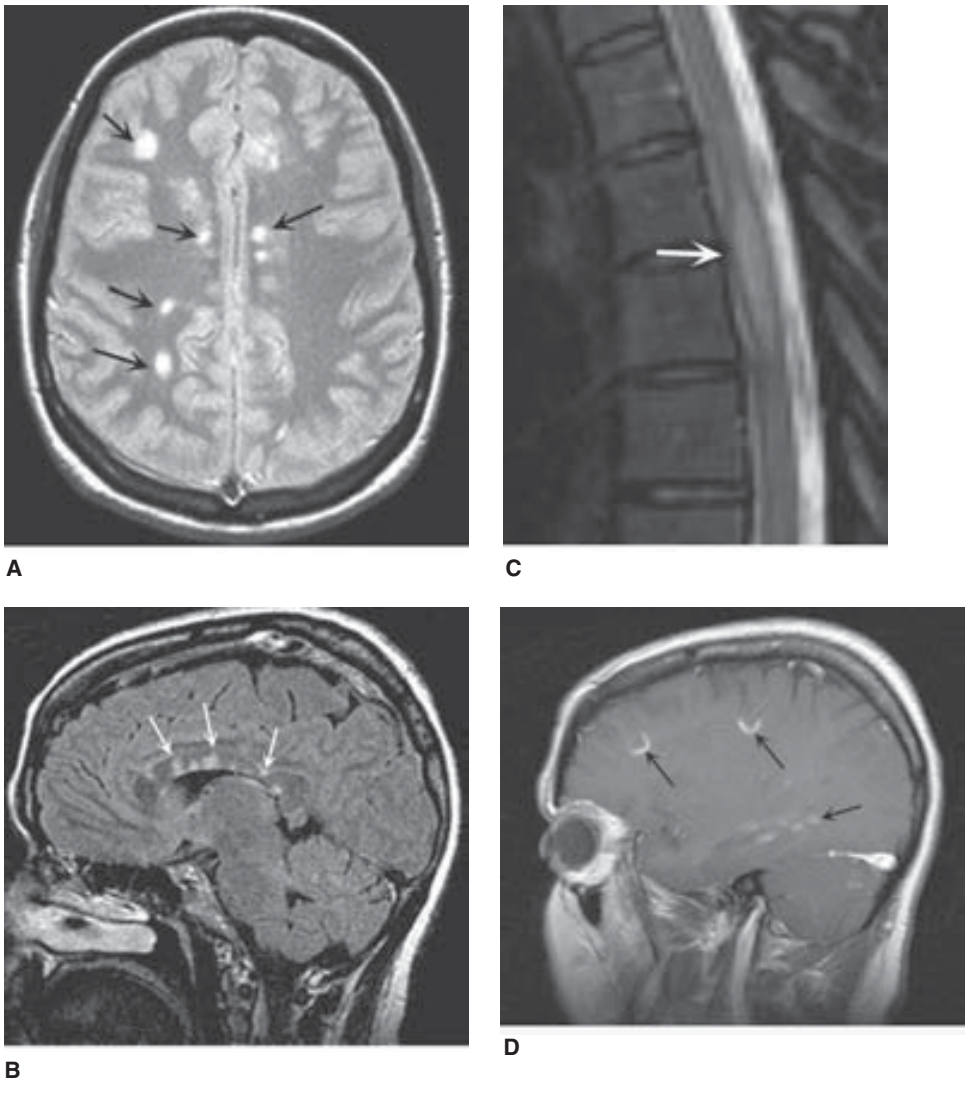

FIGURA 375-3. Signos de MS detectados por MRI. *A.* Imagen del primer eco axial obtenida de la secuencia ponderada en T2, que muestra múltiples anormalidades con señales brillantes en la sustancia blanca, signo típico de MS. ***B.*** Imagen sagital FLAIR (recuperación de inversión atenuada por líquido [*fluid attenuated inversion recovery*]), ponderada en T2 en donde se ha suprimido la señal acentuada del líquido cefalorraquídeo (LCR). Este líquido genera una imagen oscura, en tanto que las zonas de edema o desmielinización del cerebro generan una señal acentuada, como se muestra aquí en el cuerpo calloso (*flechas*). Las lesiones en la porción anterior de este cuerpo son frecuentes en la MS y raras en las vasculopatías. ***C.*** Imagen espín-eco rápida sagital ponderada en T2 de la columna torácica, que muestra una lesión fusiforme de gran intensidad en la porción media de la médula torácica. ***D.*** Imagen sagital ponderada en T1 obtenida después de administrar ácido dietilenotriaminopentaacético (DTPA)-gadolinio por vía endovenosa, en la que se observan zonas focales en que se ha transgredido la barrera hematoencefálica, que se identifica por regiones con gran intensidad de señal (*flechas*).

El volumen total de las anormalidades en las señales ponderadas en T2 ("el grueso de la enfermedad") muestra una correlación significativa (aunque pequeña) con la discapacidad clínica, al igual que las medidas de la atrofia cerebral. Alrededor de 33% de las lesiones ponderadas en T2 tienen el aspecto de zonas hipointensas (agujeros negros) en los estudios ponderados en T1. Los "agujeros negros" pueden constituir un marcador mejor de la desmielinización irreversible y la pérdida axónica que las hiperintensidades T2, aunque incluso este índice cuantitativo depende del momento en que se captura la imagen (adquisición); por ejemplo, la mayoría de las lesiones agudas ponderadas en T2 con contraste de gadolinio muestran oscurecimiento en T1.

Algunas características nuevas en la MRI como la atrofia encefálica, las imágenes de relación de transferencia de magnetización (*magnetization transfer ratio*, MTR) y la espectroscopia por resonancia magnética (*magnetic resonance spectroscopic imaging*, MRSI) protónica pueden servir como marcadores indirectos de discapacidad clínica. Por ejemplo, la MRSI puede cuantificar moléculas como *N*-acetilaspartato, un marcador de la integridad axónica y por medio de MTR se puede diferenciar entre desmielinización y edema.

Potenciales evocados. La cuantificación de los potenciales evocados (o provocados) permite conocer la función en las vías aferentes (visual, auditiva y somatosensitiva) o eferentes (motoras). La técnica utiliza un promedio por computadora para medir los potenciales eléctricos del SNC provocados por la estimulación repetitiva de nervios periféricos escogidos o del encéfalo. El procedimiento aporta abundante información cuando las vías estudiadas no están afectadas clínicamente. Por ejemplo, en la persona con un síndrome medular remitente y recidivante con deficiencia sensitiva en las extremidades inferiores, los EP somatosensitivos anormales después de estimulación del nervio tibial posterior aportan escasa información nueva. En contraste, en esta circunstancia la anormalidad en un EP visual permitiría diagnosticar MS clínicamente definida (cuadro 375-3). En 80 a 90% de las personas con MS se identifican anormalidades en una o más de las modalidades de los potenciales evocados. Las anormalidades en este estudio no son específicas de la esclerosis múltiple, aunque un dato que sugiere desmielinización es el retraso prolongado en la latencia de un componente EP específico (contrario a una amplitud menor).

Líquido cefalorraquídeo (LCR). Las anormalidades en el LCR que se identifican en la MS incluyen pleocitosis de mononucleares y mayor concentración de IgG sintetizada de forma intratecal. La proteína total del LCR por lo general es normal o un poco más elevada. Varias fórmulas permiten diferenciar la IgG sintetizada de manera intratecal de la que ha penetrado pasivamente en el SNC desde el suero. Una fórmula (índice de IgG del LCR) expresa la relación de IgG/albúmina en el LCR, dividida entre la misma relación en el suero. La tasa de síntesis de IgG utiliza cuantificaciones de IgG y albúmina en suero y líquido cefalorraquídeo para calcular la tasa de síntesis de IgG por el SNC. La cuantificación de las bandas oligoclonales (*oligoclonal banding*, OCB) en el LCR también valora la producción intrarraquídea de IgG. Esas bandas se detectan por medio de electroforesis en gel de agarosa. En 75 a 90% de las personas con MS se detectan dos o más de estas bandas. Éstas pueden no aparecer al inicio de la MS y en ciertos pacientes aumenta el número de bandas con el paso del tiempo. Es importante estudiar pares de muestras de suero para descartar un origen periférico (fuera de SNC) de cualquier OCB detectada en el líquido cefalorraquídeo.

Aparece pleocitosis leve en el LCR (más de 5 células/μl) en alrededor de 25% de los enfermos, por lo general sujetos jóvenes con RRMS. La pleocitosis que excede de 75 células/μl, la presencia de leucocitos polimorfonucleares o una concentración proteínica mayor de 1.0 g/L (mayor de 100 mg/100 ml) en el LCR debe sugerir que la persona quizá no tenga esclerosis múltiple.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Ningún signo o prueba clínica aislados confirmarán el diagnóstico de esclerosis múltiple. El diagnóstico se corrobora fácilmente en un adulto joven con síntomas recidivantes y remitentes que abarcan áreas de la sustancia blanca del SNC. Hay que pensar siempre en la posibilidad de que exista otra patología (cuadro 375-4), en particular cuando: 1) los síntomas se localizan exclusivamente en la fosa posterior, la unión craneocervical o la médula espinal; 2) el paciente tiene <15 o >60 años de edad; 3) el trastorno clínico avanza desde el comienzo; 4) la persona nunca experimentó síntomas de la vista, sensitivos o de la vejiga, o 5) los datos de métodos de laboratorio (MRI, LCR o EP) son atípicos. En forma semejante, los síntomas poco comunes o raros en casos de MS (como afasia, parkinsonismo, corea, demencia aislada, atrofia muscular acentuada, neuropatía periférica, pérdida episódica de la conciencia, fiebre, cefalea, convulsiones o coma) deben intensificar la sospecha de que quizá exista otra entidad patológica. El diagnóstico suele ser difícil en personas cuyo comienzo fue rápido o "explosivo" (similar a una apoplejía) o con síntomas

CUADRO 375-4 TRASTORNOS QUE PUEDEN PARECER ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Aguda, encefalomielitis diseminada (ADEM)
Antifosfolípidos, síndrome de anticuerpos
Behçet, enfermedad de
Cerebral autosómica dominante, arteriopatía, infartos subcorticales y leucoencefalopatía (CADASIL)
Cerebrovasculares isquémicas, accidente y enfermedad
Congénitas, leucodistrofias (como adrenoleucodistrofia, leucodistrofia metacromática)
Generalizado, lupus eritematoso, y enfermedades similares del tejido conjuntivo
Humana, infección por virus de la inmunodeficiencia (VIH)
Isquémica, neuropatía óptica (arterítica y no arterítica)
Lyme, enfermedad de
Mitocóndrica, encefalopatía, con acidosis láctica y accidente cerebrovascular (MELAS)
Neoplasias (como linfoma, glioma, meningioma)
Sarcoide
Sífilis
Sjögren, síndrome de
Tropical, paraparesia espástica (infección por HTLV I o II)
Vasculares, malformaciones (en particular fístulas AV en la duramadre de la columna)
Vasculitis (primarias del SNC o de otro tipo)
Vitamina B_{12}, deficiencia de

Nota: HTLV, virus linfotrópico de células T del ser humano (*human T cell lymphotropic virus*); AV, arteriovenosa; SNC, sistema nervioso central; CADASIL, arteriopatía cerebral autosómica dominante, infartos subcorticales y leucoencefalopatía (*cerebral autosomal dominant arteriopathy, subcortical infarcts, and leukoencephalopathy*); MELAS, encefalopatía mitocóndrica con acidosis láctica y accidente cerebrovascular (*mitochondrial encephalopathy with lactic acidosis and stroke*).

leves y datos normales en la exploración neurológica. En raras ocasiones la inflamación y el edema acentuado producen una tumoración que semeja un tumor primario o metastásico. Los métodos específicos necesarios para descartar otros diagnósticos (enfermedades alternativas) variarán en cada situación clínica; sin embargo, probablemente sea necesario medir la velocidad de eritrosedimentación, la concentración de B_{12} en suero, anticuerpos antinucleares (ANA) y anticuerpos treponémicos, en todos los individuos en quienes se sospeche esclerosis múltiple.

PRONÓSTICO

La mayoría de los enfermos con MS presentan discapacidad neurológica progresiva. Quince años después del inicio, sólo 20% de ellos no tendrán limitaciones funcionales; la mitad habrán avanzado hasta SPMS y necesitarán auxilio en la deambulación. Se sabe que 25 años después del inicio, casi 80% de los pacientes con MS habrán alcanzado este grado de discapacidad. En 1998 se calculó que el costo económico anual total de la MS en Estados Unidos rebasaba los 6 800 millones de dólares.

No obstante, incluso si el pronóstico de incapacidad es grave para el paciente promedio, el pronóstico en un individuo es difícil de establecer. Ciertas características clínicas sugieren un pronóstico más favorable, como neuritis óptica o síntomas sensoriales como manifestaciones iniciales; menos de dos recaídas en el primer año de la enfermedad y mínima alteración después de cinco años. Por el contrario, los pacientes con ataxia del tronco, temblor con la actividad, síntomas piramidales o enfermedad de evolución progresiva tienen una mayor probabilidad de sufrir incapacidad.

Es importante mencionar que algunos pacientes con MS tienen una forma benigna de la enfermedad y nunca sufren discapacidad neurológica. Se piensa que la posibilidad de MS benigna es menor de 20%. Los pacientes con MS benigna que 15 años después del inicio tienen exploración neurológica normal, probablemente seguirán igual.

En pacientes con el primer trastorno desmielinizante (es decir, un síndrome clínicamente aislado), la resonancia magnética del encéfalo aporta información pronóstica. Si hay tres o más lesiones típicas con tiempos de relajación T2, el riesgo de que surja MS después de 10 años es de 70 a 80%. Por el contrario, si la MRI del encéfalo es normal, la posibilidad de que ocurra MS es menor de 20%. De manera semejante, dos o más lesiones intensificadas con Gd en la evaluación inicial son fuertemente predictivas de MS futura, lo mismo que la aparición de nuevas lesiones ponderadas en T2 o nueva intensificación por gadolinio tres meses o más después del episodio.

La muerte como consecuencia directa de la MS es poco frecuente, si bien se ha calculado que la supervivencia a los 25 años es sólo 85% de lo esperado. El sujeto puede fallecer durante un ataque agudo de MS, pero esta situación es muy rara. Con mayor frecuencia la persona muere por alguna complicación de la esclerosis (como neumonía en una persona debilitada). También se produce la muerte por suicidio.

Efectos del embarazo. Las mujeres embarazadas que tienen MS experimentan menos ataques de los previstos durante la gestación (especialmente en el último trimestre), pero más ataques de los esperados en los primeros tres meses posparto. Al considerar en su totalidad el año del embarazo (nueve meses de embarazo y tres meses posparto) no se modifica la evolución global de la enfermedad. Por ello, las decisiones en cuanto al procrear hijos se deben hacer con base en: 1) el estado físico de la mujer; 2) la capacidad de cuidar a su hijo, y 3) la disponibilidad de apoyo social. El tratamiento que modifica la enfermedad por lo general se interrumpe en el embarazo, aunque al parecer es pequeño el riesgo real que conlleva el empleo de interferones y acetato de glatiramer (véase más adelante en este capítulo).

℞ ESCLEROSIS MÚLTIPLE

El tratamiento de la esclerosis múltiple se divide en varias categorías: 1) el tratamiento de los ataques agudos a medida que ocurren; 2) la administración de fármacos que modifican la enfermedad y que reducen la actividad biológica de la MS, y 3) medidas sintomáticas. No existen tratamientos que estimulen la remielinización y la reparación de los nervios, pero sería muy conveniente disponer de ellos.

La Calificación Expandida de Kurtzke del Estado de Discapacidad (*Kurtzke Expanded Disability Status Score*, EDSS) es un índice que refleja las deficiencias neurológicas en la MS **(cuadro 375-5)**. Muchos individuos con valores de EDSS menores de 3.5 tienen RRMS, caminan normalmente y no están discapacitados; en cambio, quienes tienen puntuaciones EDSS mayores de 5.5 tienen la forma progresiva de la enfermedad (SPMS o PPMS), deficiencias de la locomoción y discapacidad ocupacional.

ATAQUES AGUDOS O EPISODIOS DESMIELINIZANTES INICIALES. Al mostrar la persona un deterioro agudo es importante analizar si refleja actividad nueva de la enfermedad o una "seudoexacerbación" que es consecuencia de incremento en la temperatura ambiental, fiebre o una infección. En esos casos no es adecuada la corticoterapia. Los glucocorticoides se utilizan para tratar los primeros ataques o exacerbaciones agudas. Con ellos se obtiene beneficio clínico a breve plazo al reducir la intensidad y acortar la duración de los episodios. No se ha esclarecido si el tratamiento brinda beneficio a largo plazo en la evolución de la enfermedad. Como resultado, a menudo no se tratan los ataques leves. La fisioterapia y la ergoterapia pueden ser útiles en la movilidad y la destreza manual.

El tratamiento con glucocorticoides consiste en metilprednisolona por vía endovenosa a dosis de 500 a 1 000 mg/día durante tres a cinco días, sin una fase de disminución progresiva o seguida de un ciclo de prednisona por vía oral que comienza con dosis de 60 a 80 mg/día, para disminuirla poco a poco en el curso de dos semanas. Es posible el tratamiento ambulatorio. Si no se dispone de la terapéutica intravenosa o es incómoda se puede recurrir a los glucocorticoides orales.

Algunos efectos adversos de la administración de glucocorticoides por lapsos breves son retención de líquidos, pérdida de potasio, incremento ponderal, trastornos estomacales, acné y labilidad emocional. Es conveniente utilizar de manera simultánea una dieta hiposódica con abundante potasio y evitar el uso de diuréticos que causan la pérdida de éste. Puede ser útil el carbonato de litio (300 mg dos veces al día por vía oral) para combatir la labilidad emocional y el insomnio que acompañan a la corticoterapia. Los individuos con el antecedente de ulceropatía péptica necesitan cimetidina (400 mg dos veces al día) o ranitidina (150 mg dos veces al día).

La plasmaféresis (siete intercambios: 40 a 60 ml/kg por intercambio, cada 48 h durante 14 días) puede beneficiar a sujetos con crisis fulminantes de desmielinización (no sólo MS) que no mejoran con los glucocorticoides. A pesar de ello, su costo es alto y la información de su eficacia es apenas preliminar.

TERAPIAS MODIFICADORAS DE LA ENFERMEDAD EN FORMAS RECIDIVANTES DE MS (RRMS Y SPMS CON EXACERBACIONES). En Estados Unidos se ha aprobado el uso de cinco fármacos de ese tipo: 1) IFN-β-1a (Avonex); 2) IFN-β-1a (Rebif); 3) IFN-β-1b (Betaseron); 4) acetato de glatiramer (Copaxona), y 5) natalizumab (Tysabri). Cada uno de estos tratamientos también se utiliza en personas con SPMS que aún experimentan crisis, porque es difícil diferenciar entre SPMS y RRMS y los estudios clínicos sugieren que los pacientes referidos también obtienen beneficios terapéuticos. En investigaciones clínicas de fase III los enfermos que han recibido IFN-β-1b, IFN-β-1a, acetato de glatiramer y natalizumab presentaron menos exacerbaciones clínicas y menos lesiones nuevas en la MRI, en comparación con quienes recibieron placebo **(cuadro 375-6)**. En Estados Unidos se ha aprobado el uso de mitoxantrona (Novantrone), un inmunosupresor, aunque por sus posibles efectos tóxicos por lo general se le reserva para individuos con discapacidad progresiva en quienes han sido ineficaces otros tratamientos.

Interferón beta, acetato de glatiramer y natalizumab. El IFN-β es un interferón de clase I identificado originalmente por sus propiedades antivíricas. Su eficacia en la esclerosis múltiple quizá es consecuencia de propiedades inmunomoduladoras como: 1) expresión minusreguladora de moléculas de MHC en las células presentadoras

CUADRO 375-5 SISTEMAS DE CUANTIFICACIÓN DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Puntuación expandida de Kurtzke del estado de discapacidad (EDSS)

0.0 = Exploración neurológica normal [todos los componentes de la prueba están en el grado 0 de estado funcional (FS)]
1.0 = No hay discapacidad, signos mínimos en un FS (es decir, grado 1)
1.5 = No hay discapacidad, signos mínimos en varios FS (más de un grado 1)
2.0 = Discapacidad mínima en un FS (un FS de grado 2, otros de grado 0 o 1)
2.5 = Mínima discapacidad en dos FS (dos FS de grado 2, otros en 0 o 1)
3.0 = Moderada discapacidad en un FS (un FS de grado 3, otras en 0 o 1) o discapacidad leve en tres o cuatro FS (tres o cuatro FS de grado 2; otros en 0 o 1) aunque la persona es totalmente ambulatoria
3.5 = Persona totalmente ambulatoria, pero con discapacidad moderada en un FS (uno grado 3) y uno o dos FS de grado 2; o dos FS de grado 3, o cinco FS de grado 2 (otros en 0 o 1)
4.0 = Sujeto ambulatorio que no necesita auxilio ni reposar en un tramo ≥500 m
4.5 = Persona ambulatoria que no necesita auxilio ni reposar en una distancia ≥300 m
5.0 = Sujeto ambulatorio que no necesita auxilio ni reposar en una distancia ≥200 m
5.5 = Sujeto ambulatorio que no necesita auxilio ni reposar en una distancia ≥100 m
6.0 = Se necesita auxilio unilateral para caminar 100 m con lapsos de reposo o sin ellos
6.5 = Se necesita auxilio bilateral constante para caminar 20 m sin reposar
7.0 = Imposibilidad de caminar más de 5 m incluso con auxilio; persona en silla de ruedas obligadamente; conduce por sí mismo la silla y cambia de sitio solo
7.5 = No puede caminar más que pocos pasos; obligadamente requiere de silla de ruedas; puede necesitar auxilio para cambios de sitio o transferencia
8.0 = Persona confinada esencialmente a la cama o silla de ruedas o que apenas se desplaza en esta última, pero fuera del lecho la mayor parte del día; aún es autosuficiente en muchas de las funciones de atención personal; por lo general usa eficazmente los brazos
8.5 = Persona confinada esencialmente a la cama gran parte del día; retiene todavía parte del uso eficaz de los brazos y puede desempeñar algunas funciones de cuidado personal
9.0 = Persona en cama, totalmente dependiente; se puede comunicar y comer
9.5 = Individuo en cama, totalmente dependiente que no puede comunicarse ni comer
10.0 = Fallecimiento por MS

Puntuación del estado funcional (FS)

A. Funciones piramidales
- 0 = Normal
- 1 = Signos anormales sin discapacidad
- 2 = Discapacidad mínima
- 3 = Paraparesias o hemiparesias leves o moderadas o monoparesia acentuada
- 4 = Paraparesias o hemiparesias acentuadas, cuadriparesias moderadas o monoplejía
- 5 = Paraplejía, hemiplejía o cuadriparesia acentuada
- 6 = Cuadriplejía

B. Funciones cerebelosas
- 0 = Normal
- 1 = Signos anormales sin discapacidad
- 2 = Ataxia leve
- 3 = Ataxia troncal o de extremidades moderada
- 4 = Ataxia acentuada de todas las extremidades
- 5 = Incapaz de realizar movimientos coordinados a causa de la ataxia

C. Funciones del tallo encefálico
- 0 = Normal
- 1 = Signos únicamente
- 2 = Nistagmo moderado u otra discapacidad leve
- 3 = Nistagmo acentuado, debilidad acentuada de músculos extraoculares o discapacidad moderada de otros pares craneales
- 4 = Disartria u otra discapacidad acentuada
- 5 = Incapacidad de deglutir o hablar

D. Funciones sensitivas
- 0 = Normal
- 1 = Disminución únicamente del sentido de la vibración o el dibujo de figuras en una o dos extremidades
- 2 = Disminución leve en el sentido del tacto, del dolor o del sentido de la posición, y/o disminución moderada del sentido de la vibración en una o dos extremidades, o disminución sola del sentido de vibración en tres o cuatro extremidades
- 3 = Disminución moderada del sentido del tacto, el dolor o la posición, y/o pérdida esencial del sentido de vibración de una o dos extremidades o disminución leve del sentido del tacto o del dolor, y/o disminución moderada en todas las pruebas propioceptivas en tres o cuatro extremidades
- 4 = Disminución acentuada del sentido del tacto o el dolor o pérdida de la propiocepción, sola o combinada en una o dos extremidades, o disminución moderada del sentido del tacto o del dolor, y/o disminución acentuada de la propiocepción en más de dos extremidades
- 5 = Pérdida (esencialmente) de la sensación en una o dos extremidades, o disminución moderada del sentido del tacto o el dolor, y/o pérdida de la propiocepción en casi todo el cuerpo por debajo de la cabeza
- 6 = Se pierde esencialmente la sensación por debajo de la cabeza

E. Defecación y micción
- 0 = Normal
- 1 = Urgencia, dificultad para el inicio de la micción o retención leve
- 2 = Urgencia, dificultad para iniciar la micción, retención fecal o urinaria leve o incontinencia urinaria rara
- 3 = Incontinencia urinaria frecuente
- 4 = Necesidad de sonda vesical casi constante
- 5 = Pérdida de la función vesical
- 6 = Pérdida de las funciones vesical y rectal

F. Funciones visuales (u ópticas)
- 0 = Normal
- 1 = Escotoma con agudeza visual (corregida) mayor de 20/30
- 2 = Ojo peor con escotoma con agudeza visual máxima (corregida) de 20/30 a 20/59
- 3 = Ojo peor con gran escotoma o disminución moderada de los campos visuales, pero con agudeza visual máxima (corregida) de 20/60 a 20/99
- 4 = Ojo peor con notable disminución de campos visuales y agudeza máxima (corregida) de 20/100 a 20/200; grado 3 y además agudeza máxima del mejor ojo de 20/60 o menor
- 5 = Ojo peor con agudeza visual máxima (corregida) menor de 20/200; grado 4 y además agudeza máxima del ojo mejor de 20/60 o menos
- 6 = Grado 5 y además agudeza visual máxima del ojo mejor de 20/60 o menos

G. Funciones cerebrales (o mentales)
- 0 = Normal
- 1 = Sólo alteraciones del estado de ánimo (no afectan la puntuación EDSS)
- 2 = Disminución leve en los procesos mentales
- 3 = Disminución moderada de los procesos mentales
- 4 = Disminución acentuada de los procesos mentales
- 5 = Síndrome encefálico crónico: profundo o persona incompetente

Nota: FS, estado funcional (*functional status*).
Fuente: tomado de JF Kurtzke: Rating neurologic impairment in multiple sclerosis. An expanded disability status scale (EDSS). Neurology 33:1444, 1983.

del antígeno; 2) inhibición de los valores de citocinas proinflamatorias e incremento de las citocinas reguladoras; 3) inhibición de la proliferación de linfocitos T, y 4) limitación del movimiento de células inflamatorias en el SNC. El acetato de glatiramer es un polipéptido sintético "aleatorio" compuesto de cuatro aminoácidos (ácido L-glutámico, L-lisina, L-alanina y L-tirosina). Su mecanismo de acción consiste en: 1) inducción de la actividad de linfocitos T supresores específicos de antígeno; 2) unión a moléculas de MHC y con ello, desplazamiento de MBP ligado, o 3) modificación del equilibrio entre citocinas proinflamatorias y reguladoras. El natalizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra la subunidad α_4 de la integrina $\alpha_4\beta_1$, en la molécula de adhesión celular expresada en la superficie de los linfocitos. Evita que los linfocitos se unan a las células endoteliales, con lo que se previene que los linfocitos penetren la barrera hematoencefálica y penetren al sistema nervioso central.

El IFN-β reduce la tasa de ataques y mejora los marcadores de gravedad de la enfermedad como la progresión a EDSS y la carga de la enfermedad documentada por MRI. Hay que pensar en el uso de IFN-β en individuos con RRMS o SPMS con recidivas sobreañadidas. En pacientes de SPMS pero sin recidivas no se ha definido su eficacia. Al parecer, dosis de IFN-β mayores tienen eficacia levemente mayor, pero también presentan mayor posibilidad de inducir anticuerpos neutralizantes, lo que pudiera mermar su beneficio clínico (véase más adelante en este capítulo).

El acetato de glatiramer también reduce el índice de ataques (medido sobre bases clínicas o por MRI) en la RRMS. También suele mejorar los índices de gravedad del trastorno, si bien esto no se ha demostrado tan claramente como en el caso de la frecuencia de recidivas. Por ello hay que considerar el uso de este fármaco en enfermos de RRMS. Sin embargo, no se conoce en detalle su utilidad en la forma progresiva de la enfermedad.

El natalizumab reduce de manera espectacular la frecuencia de ataques y mejora en forma significativa todos los indicadores de gravedad de la enfermedad. No obstante, por el desarrollo de leucoencefalopatía multifocal progresiva (*progressive multifocal*

CUADRO 375-6 RESULTADOS A DOS AÑOS DE TRATAMIENTOS APROBADOS POR LA FDA PARA ESCLEROSIS MÚLTIPLE[a]

Dosis, vía de administración y esquema	Resultados clínicos[b]		Resultados de MRI[c]	
	Tasa de ataque, promedio	Cambio en la gravedad de la enfermedad	Nuevas lesiones T2[d]	Carga total de la enfermedad
IFN-β-1b, 250 μg SC cada tercer día	−34%[e]	−29% (ns)	−83%[f]	−17%[e]
IFN-β-1a, 30 μg IM una vez por semana	−18%[g]	−37%[g]	−36%[f]	−4%(ns)
IFN-β-1a, 44 μg SC tres veces por semana	−32%[e]	−30%[g]	−78%[e]	−15%[e]
GA, 20 mg SC una vez al día	−29%[f]	−12% (ns)	−38%[f]	−8%[f]
MTX, 12 mg/m^2 IV cada tres meses	−66%[e]	−75%[g]	−79%[g]	nr
NTZ, 300 mg IV una vez al mes	−68%[e]	−42%[e]	−83%[e]	−18%[e]

[a] Los porcentajes de reducciones (o incrementos) se calcularon al dividir las tasas reportadas en el grupo tratado entre tasas comparables en el grupo testigo, con excepción de la carga de la enfermedad con MRI, la cual se calculó como la diferencia en la mediana de cambio (%) entre los grupos tratado y el testigo con placebo.
[b] Gravedad = un punto de progresión EDSS, sostenida por tres meses (en el estudio con IFN-β-1a con 30 μg una vez por semana, este cambio se sostuvo por seis meses; en el estudio con IFN-β-1b tuvo tres años de duración).
[c] Diferentes estudios cuantificaron estas mediciones de MRI de manera diferente, haciendo comparaciones de dificultad (las cifras para T2 nuevos representa el mejor escenario para cada estudio).
[d] Nuevas lesiones observadas en la MRI con reforzamiento T_2.
[e] $p = 0.001$.
[f] $p = 0.01$.
[g] $p = 0.05$.
Abreviaturas: IFN-β, interferón beta; GA, acetato de glatiramer (*glatiramer acetate*); MTX, mitoxantrona; NTZ, natalizumab; IM, vía intramuscular; SC, subcutáneo; IV, intravenoso; ns, no significativo; nr, no reportado

leukoencephalopathy, PML) en dos pacientes tratados con natalizumab en combinación con IFN-β-1a (Avonex) y un tercer caso en un paciente tratado por enfermedad de Crohn (en combinación con otros fármacos inmunodepresores), el natalizumab se recomienda sólo para pacientes en quienes han fracasado otros tratamientos o que tienen presentaciones en particular agresivas. No se ha estudiado su utilidad en el tratamiento de la enfermedad progresiva.

La eficacia a largo plazo de estos tratamientos es incierta, aunque varios estudios recientes sugieren que estos fármacos pueden mejorar los resultados a largo plazo en la MS cuando se administran en la etapa de RRMS de la enfermedad. Los efectos benéficos que se observan en etapas tempranas de la MS son reducción en la tasa de recaídas y en la inflamación del SNC valorada con MRI. Por desgracia, los síntomas progresivos ya establecidos no responden a estos tratamientos modificadores de la enfermedad. Ya que es probable que los síntomas progresivos de la esclerosis se deban a los efectos tardíos de episodios de desmielinización focal previos, en la actualidad muchos expertos consideran que el tratamiento en fecha muy temprana a base de un fármaco que modifique la enfermedad sería adecuado en casi todos los individuos con MS. Es razonable no iniciar de inmediato el tratamiento en personas con: 1) datos normales en las exploraciones neurológicas; 2) un solo ataque o poca frecuencia de ataques, y 3) una "carga" pequeña de la enfermedad valorada por MRI de encéfalo. Los sujetos no tratados deben ser vigilados muy estrechamente por medio de la práctica periódica de MRI del encéfalo. Se revalorará la necesidad de tratamiento si los estudios de resonancia aportan signos de enfermedad subclínica progresiva.

Muchos de los pacientes tratados que tienen las formas recidivantes de MS reciben como fármaco de primera línea IFN-β o acetato de glatiramer. Sea cual sea el fármaco que se elija como primera opción, quizá haya necesidad de modificar el tratamiento en individuos que siguen teniendo ataques frecuentes o discapacidad progresiva **(fig. 375-4)**. Se desconoce la utilidad de las combinaciones terapéuticas.

El IFN-β-1a (Avonex) en dosis de 30 μg se administra por inyección intramuscular una vez por semana. Su similar (Rebif) en dosis de 44 μg se aplica por inyección subcutánea tres veces por semana. El IFN-β-1b (Betaseron) en dosis de 250 μg se aplica por la misma vía cada 48 h. El acetato de glatiramer en dosis de 20 mg se aplica por inyección subcutánea todos los días. El natalizumab (300 μg) se administra cada mes por infusión IV. Los efectos adversos frecuentes de la administración de IFN-β incluyen síntomas similares a los de la gripe (como fiebre, escalofríos y mialgia) y anormalidades ligeras en los estudios ordinarios de laboratorio (p. ej., elevación en los estudios de función hepática o linfopenia). En raras ocasiones puede haber hepatotoxicidad más acentuada. La aplicación subcutánea de IFN-β también origina reacciones en el sitio de la inyección (como dolor, rubor, induración o en raras ocasiones necrosis de la piel). Los efectos

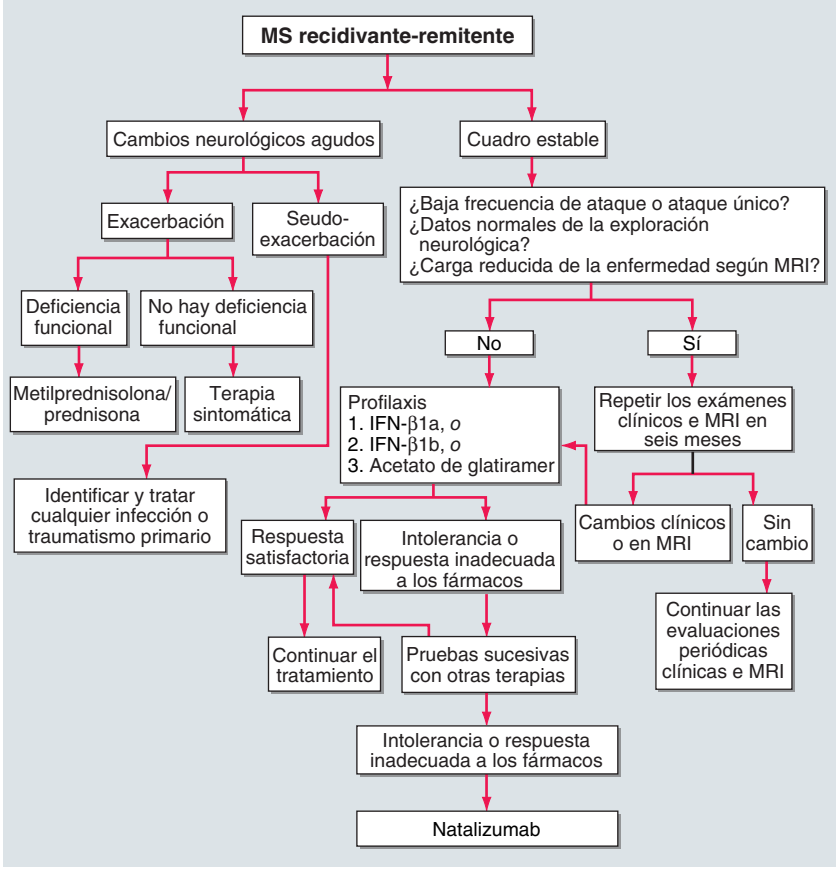

A

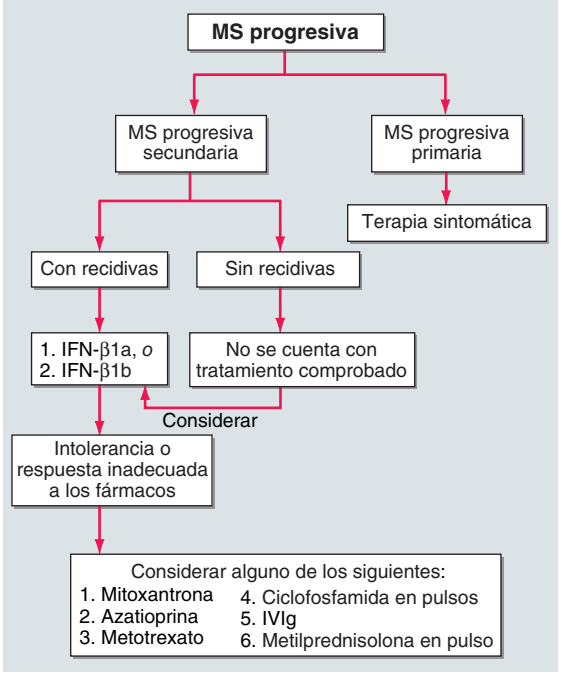

B

FIGURA 375-4. Algoritmo de decisiones terapéuticas en la esclerosis múltiple.

adversos por lo general se combaten con antiinflamatorios no esteroideos concomitantes y con el uso de un autoinyector. Se ha informado depresión, mayor espasticidad y cambios cognitivos, aunque los síntomas pueden provenir también de la enfermedad primaria. Independientemente, los efectos adversos de la administración de IFN-β suelen ceder con el tiempo.

Alrededor de 2 a 10% de los pacientes que reciben IFN-β-1a (Avonex), 15 a 25% de quienes reciben IFN-β-1a (Rebif) y 30 a 40% de los que reciben IFN-β-1b (Betaseron) desarrollan anticuerpos neutralizantes contra IFN-β, que suelen desaparecer con el tiempo. Algunos datos sugieren que los anticuerpos neutralizantes disminuyen la eficacia, en particular en lo referente a los puntos finales detectados por MRI. No obstante, los datos clínicos actuales son antagónicos. Aún más, son muy pocas las situaciones en que se necesita medir anticuerpos. Por esta razón, en el caso del enfermo que evoluciona satisfactoriamente con el tratamiento, la presencia de anticuerpos no debe afectar este último. Por el contrario, en caso de no obtener resultados satisfactorios con la terapia, habrá que pensar en otros tratamientos incluso si no se detectan anticuerpos.

Con el acetato de glatiramer aparecen reacciones en el sitio de la inyección, pero son menos intensas que con IFN-β-1b. Alrededor de 15% de los enfermos presentan uno o más episodios de congestión facial, sensación de opresión torácica, disnea, palpitaciones y ansiedad después de la inyección. Esta reacción generalizada es impredecible, breve (menos de 1 h) y tiende a no reaparecer.

El tratamiento con natalizumab es bien tolerado en términos generales. Un pequeño porcentaje de pacientes (<10%) experimentan reacciones de hipersensibilidad (como anafilaxia) y alrededor de 6% desarrollan anticuerpos neutralizantes contra la molécula. Como se mencionó antes, la principal preocupación fue la aparición de PML en tres pacientes.

Clorhidrato de mitoxantrona. La mitoxantrona (Novantrone), una antracenedíona, ejerce su acción antineoplásica al: 1) intercalarse en el DNA y producir roturas catenarias y enlaces cruzados intercatenarios; 2) interferir en la síntesis de RNA, y 3) inhibir la topoisomerasa II, que participa en la reparación del DNA. En Estados Unidos la *Food and Drug Administration* (FDA) aprobó su uso con base en un solo estudio (relativamente pequeño) de fase III en seres humanos realizado en Europa, además de los datos de otro estudio de fase II todavía más pequeño terminado antes. La mitoxantrona, según la FDA, está indicada más ampliamente que cualquier tratamiento actual de MS. Por esa razón, está indicado su empleo en SPMS, PRMS y en individuos con RRMS en fase de empeoramiento (se definen como aquellos sujetos cuyo estado neurológico permanece significativamente anormal en la fase intercrítica). A pesar de estas indicaciones amplias, los datos que refuerzan su eficacia son más débiles que en el caso de otras terapias aprobadas.

La mitoxantrona puede producir problemas en el corazón (como miocardiopatía, decremento de la fracción de expulsión de ventrículo izquierdo e insuficiencia cardiaca congestiva irreversible). Como resultado, no se recomienda llegar a la dosis acumulativa mayor de 140 mg/m^2. En las dosis aprobadas (12 mg/m^2 cada tres meses), la duración máxima del tratamiento puede ser de sólo dos a tres años. Asimismo, más de 40% de las mujeres presentarán amenorrea que puede ser permanente. Por último, existe el riesgo de leucemia aguda, complicación que ya ha sido notificada en varios pacientes de MS tratados con mitoxantrona.

Debido a estos riesgos, será mejor no usar mitoxantrona como fármaco de primera línea contra RRMS o SPMS recidivante. Es razonable considerar su uso en individuos seleccionados con evolución progresiva después de que han sido ineficaces otras terapias aprobadas.

TERAPIAS MODIFICADORAS DE LA ENFERMEDAD CONTRA SPMS. Es probable que las dosis altas de IFN-β ejerzan un efecto beneficioso en individuos con SPMS que aún sufren recidivas agudas. Quizá el IFN-β sea ineficaz en personas con SPMS que no presentan en ese momento ataques agudos. El acetato de glatiramer y el natalizumab no se han estudiado en estos pacientes.

La mitoxantrona ha sido aprobada para individuos con MS progresiva, pero ésta no es la población estudiada en la investigación fundamental. Por ello es imposible hacer alguna recomendación basada en pruebas en cuanto a su empleo en esta situación.

PPMS. En la actualidad ningún tratamiento disponible ha sido promisorio para combatir la PPMS. En fecha reciente se interrumpió un estudio de fase III con acetato de glatiramer en pacientes con PPMS porque al parecer fue ineficaz. Está en marcha una investigación de mitoxantrona y rituximab en esta enfermedad.

USO DE OTROS PRODUCTOS EN CASOS DE RRMS Y SPMS. Se ha utilizado la *azatioprina* (2 a 3 mg/kg al día) predominantemente en SPMS. Los metaanálisis de investigaciones publicadas sugieren que apenas es eficaz para disminuir los índices de recidiva, aunque no se ha demostrado su beneficio para frenar la evolución de la discapacidad.

En un estudio se demostró que el *metotrexato* (7.5 a 20 mg/semana) lentifica el avance de la función de la extremidad escapular en la SPMS. Debido a la posibilidad de hepatopatía irreversible, algunos expertos recomiendan después de dos años de tratamiento hacer una biopsia ciega de hígado.

La *ciclofosfamida* (700 mg/m^2 cada 60 días) puede ser útil en individuos refractarios a las terapias que: 1) tienen buena salud; 2) son ambulatorios, y 3) tienen menos de 40 años de edad. Debido a que la ciclofosfamida se puede usar por periodos mayores de tres años, suele ser preferible a la mitoxantrona.

El *concentrado de inmunoglobulina intravenosa* (*intravenous immunoglobulin*, IVIg) aplicado en pulsos mensuales (hasta 1 g/kg) por dos años como máximo, al parecer reduce los índices de exacerbación anuales. Sin embargo, su empleo es limitado debido a su alto costo, las dudas acerca de la dosis óptima e incertidumbre en cuanto a su efecto en el pronóstico a largo plazo de discapacidad.

En un estudio en que la *metilprednisolona* se administró en pulsos intravenosos de dosis altas mensuales, redujo el avance de la discapacidad (véase antes en este capítulo).

OTROS TRATAMIENTOS PROBABLEMENTE ÚTILES. Muchos tratamientos propuestos contra la MS nunca han sido sometidos a escrutinio científico; entre ellos están las dietas (como la dieta de Swank, además de otras), megadosis de vitaminas, bajas dosis de naltrexona, orotato de calcio, veneno de abejas, calostro de vaca, oxígeno hiperbárico, procarina (combinación de histamina y cafeína), quelación, acupuntura, acupresión, algunos productos fitoterápicos chinos y la eliminación de amalgamas de mercurio en piezas dentales. Es importante que los pacientes no intenten tratamientos costosos, no probados o potencialmente peligrosos. Muchos de ellos no tienen factibilidad biológica. Por ejemplo, nunca se ha descrito algún caso fiable de intoxicación por mercurio que se asemeje a la esclerosis múltiple típica.

En la MS se ha sugerido la participación de virus herpético humano 6, EBV, clamidias o ambos, pero no han sido confirmados y no se ha probado el uso de antivíricos ni antibióticos con ese fin.

TERAPIA SINTOMÁTICA. Los bloqueadores de canales del potasio (como 4-aminopiridina, 10 a 40 mg/día; y 3,4-di-aminopiridina, 40 a 80 mg/día) pueden ser útiles para combatir la *debilidad*, en particular los síntomas termosensibles. En dosis altas pueden originar convulsiones. Los dos fármacos no han sido aprobados por la FDA, pero se pueden obtener en farmacias que preparan productos en algunas zonas de Estados Unidos.

La *ataxia-temblor* a menudo es intratable. En este sentido a veces son útiles productos como clonazepam, 1.5 a 20 mg/día; misoline, 50 a 250 mg/día; propranolol, 40 a 200 mg/día, u ondansentrón, 8 a 16 mg/día. Las "muñequeras" a veces reducen el temblor de la mano o brazo. Se ha probado la talamotomía o la estimulación cerebral profunda, con resultados ambivalentes.

La *espasticidad* y los *espasmos* pueden mejorar con fisioterapia, ejercicio regular y distensión. Es de enorme importancia evitar los factores desencadenantes (como infecciones, impacciones fecales o úlceras de decúbito). Algunos medicamentos que pueden ser eficaces son lioresal (20 a 120 mg/día), diazepam (2 a 40 mg/día), tizanidina (8 a 32 mg/día), dantroleno (25 a 400 mg/día) y clorhidrato de ciclobenzaprina (10 a 60 mg/día). En caso de espasticidad acentuada es posible obtener alivio sustancial con la bomba de lioresal (que aplica directamente el fármaco en el líquido cefalorraquídeo).

El *dolor* se trata con anticonvulsivos (carbamazepina, 100 a 1 000 mg/día; fenilhidantoína, 300 a 600 mg/día; o gabapentina, 300 a 3 600 mg/día o pregabalina, 50 a 300 mg/día); antidepresivos (amitriptilina, 25 a 150 mg/día; nortriptilina, 25 a 150 mg/día; desipramina, 100 a 300 mg/día; o venlafaxina, 75 a 225 mg/día), o con antiarrítmicos (mexiletina, 300 a 900 mg/día). Si los fármacos son ineficaces habrá que enviar al paciente para que se someta a un programa integral de tratamiento del dolor.

El tratamiento de la *disfunción vesical* se orienta mejor por pruebas urodinámicas. La restricción de líquidos durante la noche o la micción voluntaria frecuente suelen ser útiles en la *hiperreflexia del detrusor*. Si estos métodos son ineficaces, tal vez sea útil el bromuro de propantelina (10 a 15 mg/día), oxibutinina (5 a 15 mg/día), sulfato de hiosciamina (0.5 a 0.75 mg/día), tartrato de tolteridina (2 a 4 mg/día) o solifenacina (5 a 10 mg/día). La administración simultánea de seudoefedrina (30 a 60 mg) a veces es beneficiosa.

La *disinergia del detrusor o el esfínter* puede mejorar con la fenoxibenzamina (10 a 20 mg/día) o el clorhidrato de terazosina (1 a 20 mg/día). La pérdida de la contracción refleja de la pared vesical puede mejorar con betanecol (30 a 150 mg/día). Sin embargo, en ambas patologías suele ser necesario colocar una sonda vesical.

Las *infecciones de vías urinarias* deben ser tratadas inmediatamente. Los individuos con grandes volúmenes residuales de orina posmiccional están predispuestos a ellas. La acidificación de la orina (con jugo de arándano o vitamina C) es una medida preventiva que inhibe la proliferación de algunas bacterias. A veces se necesita administrar antibióticos con fines profilácticos, pero puede originar colonización por gérmenes resistentes. La colocación de una sonda intermitente es útil a veces para evitar las infecciones recurrentes.

El tratamiento del *estreñimiento* consiste en dietas con fibra vegetal y abundantes líquidos. Son útiles los laxantes naturales o de otro tipo. La *incontinencia fecal* puede mejorar con disminución de la cantidad de fibra vegetal en los alimentos.

La *depresión* debe ser tratada y los fármacos útiles para ese fin son los inhibidores de la recaptación selectiva de serotonina (fluoxetina, 20 a 80 mg/día, o sertralina, 50 a

200 mg/día); los antidepresivos tricíclicos (amitriptilina, 25 a 150 mg/día, nortriptilina, 25 a 150 mg/día o desipramina, 100 a 300 mg/día) y los antidepresivos no tricíclicos (venlafaxina, 75 a 225 mg/día).

La *fatiga* mejora con dispositivos de auxilio, ayuda en el hogar o tratamiento satisfactorio de la espasticidad. Los individuos con nicturia frecuente se pueden beneficiar del consumo de anticolinérgicos a la hora de acostarse. La fatiga primaria por MS puede mejorar con amantadina (200 mg/día), metilfenidato (5 a 25 mg/día) o modafinil (100 a 400 mg/día).

Los *problemas cognitivos* mejoran con clorhidrato de donepezilo, un inhibidor de colinesterasa (10 mg/día).

Los *síntomas paroxísticos* mejoran en forma impresionante con dosis pequeñas de anticonvulsivos (acetazolamida, 200 a 600 mg/día; carbamazepina, 50 a 400 mg/día; fenilhidantoína, 50 a 300 mg/día, o gabapentina, 600 a 1 800 mg/día).

La *termosensibilidad* mejora a veces si se evita el calor o con el uso de aire acondicionado o dispositivos de enfriamiento.

La *disfunción sexual* puede mejorar con lubricantes para facilitar la estimulación genital y la estimulación erótica. También es útil corregir el dolor, la espasticidad, la fatiga y la disfunción vesical y rectal. El sildenafil (50 a 100 mg) 1 o 2 h antes del coito es el tratamiento habitual para conservar las erecciones.

TERAPIAS EXPERIMENTALES PROMISORIAS. Están en estudio innumerables estudios clínicos como: 1) terapias combinadas; 2) dosis de IFN-β mayores de las que se prescriben actualmente; 3) anticuerpos monoclonales contra CD20 para reducir el número de células B, contra los receptores de IL-2 o contra CD52 para inducir un agotamiento global de linfocitos; 4) un antagonista del receptor de esfingosina-1-fosfato para secuestrar linfocitos en los órganos linfoides secundarios; 5) uso de MBP o de un ligando peptídico alterado similar a MBP para inducir tolerancia específica al antígeno; 6) un inhibidor oral de la enzima deshidrogenasa de dihidroorotato que participa en la síntesis de pirimidinas; 7) uso de estatinas como inmunomoduladores; 8) estriol para inducir un estado similar al embarazo, y 9) trasplante de médula ósea.

VARIANTES CLÍNICAS DE MS

La *neuromielitis óptica* (NMO) o síndrome de Devic consiste en crisis aisladas de neuritis óptica (ON) aguda y mielitis. La ON puede ser unilateral o bilateral y anteceder o seguir a un ataque de mielitis en días, meses o años. A diferencia de lo que se observa en la MS, en la NMO no ocurre afección de tallo encefálico, cerebelo ni esfera cognitiva, y en la MRI los signos del encéfalo son normales. En la MRI se suele advertir una región focal de mayor contraste como turgencia y cavitación que se extiende por tres o más segmentos de médula espinal. El estudio histopatológico de estas lesiones puede revelar engrosamiento de las paredes vasculares con depósito de anticuerpos y complemento. En ocasiones los pacientes con aparente NMO también tienen cambios en la MRI de encéfalo lo que indica la afección de los hemisferios cerebrales.

La NMO, menos frecuente en sujetos de raza blanca que en asiáticos y africanos, se puede visualizar mejor como un síndrome de causas diversas. Algunos individuos tienen un trastorno autoinmunitario generalizado, a menudo lupus eritematoso diseminado, síndrome de Sjögren, vasculitis con p-ANCA (anticuerpo citoplásmico antineutrófilos perinuclear [*perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibody*]) o una enfermedad mixta del tejido conjuntivo. En otros enfermos el inicio se vincula con una infección aguda por virus de varicela-zoster, EBV, VIH o tuberculosis. Sin embargo, con mayor frecuencia la NMO es idiopática y tal vez represente una variante de la MS; en estos casos la evolución puede ser monofásica, pero a menudo es recurrente.

Un anticuerpo muy específico dirigido contra la proteína acuaporina 4 de los conductos de agua, está presente en el suero de más de 50% de los pacientes con diagnóstico clínico de NMO. La acuaporina 4 se ubica en los podocitos del astrocito en estrecha aposición con la superficie endotelial. Sin embargo, se desconoce cuál sea la participación de los anticuerpos contra acuaporina 4 en la fisiopatología de la neuromielitis óptica.

Los tratamientos modificadores para MS no se han estudiado de manera rigurosa en la NMO. Los ataques agudos por lo general se tratan con glucocorticoides en dosis elevadas, al igual que las exacerbaciones de MS (véase antes en este capítulo). Por la posibilidad de que la NMO sea una enfermedad regulada por anticuerpos, se ha utilizado de manera empírica la plasmaféresis para episodios agudos que no responden al tratamiento con glucocorticoides. Los inmunodepresores (ciclofosfamida o azatioprina con glucocorticoides) en ocasiones se utilizan con la esperanza de evitar recaídas adicionales. Recientemente, en una serie pequeña de casos abiertos, la reducción de las células B con anticuerpos monoclonales contra CD20 (rituxan) parece ser promisoria para evitar las recaídas de *neuromielitis óptica*.

La *MS aguda* (*variante de Marburgo*) es un proceso de desmielinización fulminante que en algunos casos progresa de forma inexorable a la muerte en uno o dos años. Por lo general no hay remisión. Cuando la MS aguda se manifiesta como una lesión única, por lo general cavitaria, a menudo se sospecha tumor cerebral. En estos casos es necesaria la biopsia de cerebro para establecer el diagnóstico. Un trastorno regulado por anticuerpos parece ser el causante en la mayor parte de los casos. Al parecer la variante de Marburgo no es consecuencia de una infección o vacunación y no se sabe si este síndrome constituye una forma extrema de MS u otra enfermedad. No se han hecho investigaciones comparativas de fármacos; se han probado glucocorticoides en dosis altas, plasmaféresis y ciclofosfamida, pero con beneficio incierto.

ENCEFALOMIELITIS DISEMINADA AGUDA

La encefalomielitis diseminada aguda (*acute disseminated encephalomyelitis*, ADEM) sigue un curso monofásico y se vincula a menudo con el antecedente de vacunación (encefalomielitis posvacunal) o infección (encefalomielitis posinfecciosa). El signo definitorio de ADEM es la presencia de pequeños focos muy diseminados de inflamación perivenular y desmielinización. En su forma más explosiva, la leucoencefalitis hemorrágica aguda, las lesiones son vasculíticas y hemorrágicas y la evolución clínica es devastadora.

La encefalomielitis posvacunal se puede presentar después de administrar vacunas antivariolosas y algunas antirrábicas. La forma posinfecciosa muy a menudo se vincula con los exantemas víricos de la niñez. El antecedente más común es la infección por virus de sarampión (uno en 1 000 casos). A nivel mundial, la encefalomielitis por sarampión aún es frecuente, aunque el empleo de vacuna con el virus vivo ha reducido de manera impresionante su incidencia en países desarrollados. Rara vez surge un cuadro similar a ADEM después de aplicar la vacuna con virus del sarampión vivo (uno a dos casos en 10^6 vacunaciones). La ADEM se vincula más a menudo con infecciones por varicela (un caso en 4 000 a 10 000 personas). Puede ocurrir después de la infección por los virus de rubéola, paperas, influenza, parainfluenza, mononucleosis infecciosa y también por *Mycoplasma*. Algunas personas tienen una infección inespecífica de las vías respiratorias altas o ninguna enfermedad previa.

Todas las formas de ADEM probablemente sean consecuencia de respuestas inmunitarias cruzadas a microorganismos infecciosos o a vacunas que más tarde desencadenan una respuesta inflamatoria con desmielinización. Los autoanticuerpos contra MBP y contra otros antígenos de la mielina se han detectado en el líquido cefalorraquídeo en muchos pacientes con ADEM. No han tenido éxito los intentos para demostrar la invasión vírica directa del sistema nervioso central.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El comienzo es repentino y la evolución rápida (horas o días), en casos graves. En la ADEM posinfecciosa el síndrome neurológico suele comenzar en fase tardía de la evolución de un cuadro vírico, a medida que desaparece el exantema. La fiebre reaparece y pueden ocurrir cefalea, meningismo y letargia que culmina en coma. Las convulsiones son frecuentes. Siempre aparecen signos de enfermedad neurológica diseminada (como hemiparesia o cuadriparesia), respuestas plantares extensoras (Babinski), hiporreflexia o hiperreflexia tendinosa, pérdida de la sensibilidad y afección del tallo encefálico. En la ADEM por varicela por lo general se advierte afección del cerebelo. Hay incremento leve del valor de proteínas en LCR [0.5 a 1.5 g/L (50 a 150 mg/100 ml)]. En 80% de los enfermos se identifica pleocitosis linfocítica, por lo general de 200 linfocitos/μl. Algunos pacientes tienen cifras mayores o un cuadro mixto de polimorfonucleares-linfocitos en los primeros días de la enfermedad. Se han señalado bandas oligoclonales transitorias en el LCR. En la MRI se puede advertir una intensificación acentuada por gadolinio de la sustancia blanca en encéfalo y médula espinal.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se confirma con facilidad si existe el antecedente de vacunación o alguna enfermedad exantemática reciente. En casos graves en que predomina la afección cerebral es difícil descartar la encefalitis aguda por infección por herpes simple u otros virus. En la ADEM es frecuente que los síntomas y signos diseminados comiencen de manera simultánea, pero es raro en la MS. De modo similar, el meningismo, somnolencia, coma o convulsiones sugieren ADEM y no MS. A diferencia de lo observado en la MS, en la ADEM el ataque del nervio óptico suele ser bilateral y la mielopatía transversa, completa. Los signos en la MRI que pueden reforzar el diagnóstico de ADEM comprenden anormalidades extensas y relativamente simétricas de la sustancia blanca e intensificación por gadolinio (Gd) de todas las zonas anormales, lo cual denota enfermedad activa y evolución monofásica.

℞ ENCEFALOMIELITIS DISEMINADA AGUDA

El tratamiento inicial es con glucocorticoides en dosis elevadas, al igual que para la exacerbación de la MS (véase antes en este capítulo); dependiendo de la respuesta,

podría ser necesario continuar el tratamiento por cuatro a ocho semanas. Los enfermos que no mejoran se pueden beneficiar de un ciclo de plasmaféresis o inmunoglobulina intravenosa. El pronóstico refleja la gravedad del cuadro agudo primario. La encefalomielitis postsarampionosa conlleva un índice de mortalidad de 5 a 20% y casi todas las personas que sobreviven quedan con secuelas neurológicas permanentes. Los niños que se recuperan pueden sufrir convulsiones persistentes y trastornos conductuales y del aprendizaje.

LECTURAS ADICIONALES

Cree BA et al: An open label study of the effects of rituximab in neuromyelitis optica. Neurology 64:1270, 2005

Goodin DS et al: Disease modifying therapies in multiple sclerosis: Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 58:169, 2002

Hauser SL, Oksenberg JR: The neurobiology of multiple sclerosis: genes, inflammation, and neurodegeneration. Neuron 52:61, 2006

Kappos L et al: Effect of early vs delayed interferon beta-1b treatment on disability after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: A 3-year follow-up analysis of the BENEFIT study. Lancet 370:389, 2007

Lennon VA et al: A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: Distinction from multiple sclerosis. Lancet 364:2106, 2004

Miller DH, Leary SM: Primary-progressive multiple sclerosis. Lancet Neurol 6:903, 2007

The International Multiple Sclerosis Genetics Consortium: Risk alleles for multiple sclerosis identified by a genomewide study. N Engl J Med July 29 2007, epub ahead of print

Ransohoff RM: Natalizumab for multiple sclerosis. N Engl J Med 356:2622, 2007

Trojano M et al: New natural history of interferon-beta-treated relapsing multiple sclerosis. Ann Neurol 61:300, 2007

376 Meningitis, encefalitis, absceso encefálico y empiema

Karen L. Roos, Kenneth L. Tyler

Las infecciones agudas del sistema nervioso constituyen algunos de los problemas más importantes en medicina, porque el paciente puede sobrevivir si se emprende la identificación oportuna, se llevan a cabo decisiones eficientes y el tratamiento se inicia pronto. Estos síndromes clínicos peculiares incluyen meningitis bacteriana aguda, meningitis vírica, encefalitis, infecciones focales como los abscesos encefálicos y el empiema subdural, y tromboflebitis infecciosa. Cada uno puede presentarse con un pródromo inespecífico de fiebre y cefalea, el cual en un sujeto que había estado sano puede considerarse en un principio benigno hasta que (con excepción de lo que ocurre en la meningitis vírica) aparecen alteraciones de la conciencia, signos neurológicos focales o convulsiones. Para el tratamiento oportuno es fundamental diferenciar de inmediato cada uno de los trastornos referidos, identificar el microorganismo patógeno y emprender la terapéutica con los antimicrobianos apropiados.

ESTUDIO DEL PACIENTE:

(Fig. 376-1.) La medida inicial incluye dilucidar si la infección afecta predominantemente el espacio subaracnoideo (*meningitis*) o si hay signos de ataque generalizado o focal del tejido encefálico en los hemisferios cerebrales, el cerebelo o el tronco encefálico. Si una infección vírica lesiona directamente el tejido encefálico se conoce al cuadro como *encefalitis*, en tanto que las infecciones focales por bacterias, hongos o parásitos que afectan ese tejido se clasifican como *cerebritis* o *abscesos*, según la presencia o ausencia de una cápsula.

La rigidez de la nuca ("cuello rígido") es el signo patognomónico de la irritación meníngea y aparece cuando el cuello resiste la flexión pasiva. Los signos de Kernig y Brudzinski son manifestaciones clásicas de irritación meníngea. El *signo de Kernig* se busca con el individuo en decúbito dorsal. El operador flexiona el muslo sobre el abdomen con la rodilla en flexión; los intentos de extensión pasiva de la rodilla desencadenan dolor en caso de haber irritación meníngea. El *signo de Brudzinski* se identifica con el paciente en decúbito dorsal; es positivo cuando la flexión pasiva del cuello origina flexión espontánea de las caderas y la rodilla. La sensibilidad y la especificidad de ambos signos no son seguras, si bien se les busca frecuentemente en la exploración física. Los dos pueden estar ausentes o ser mínimos en sujetos de muy corta edad o muy ancianos, en individuos inmunodeficientes o con depresión mental profunda. La elevada prevalencia de espondilopatía cervical en ancianos puede originar un resultado positivo falso en lo que toca a la rigidez de la nuca.

El tratamiento inicial se guía por algunas consideraciones: 1) Es necesario emprender lo más pronto posible el tratamiento empírico siempre que el clínico piense que una de las entidades diagnósticas importantes es la meningitis bacteriana. 2) Todos los individuos que en fecha reciente sufrieron traumatismo craneoencefálico tienen inmunodeficiencia, lesiones cancerosas o neoplasias del sistema nervioso central (SNC) diagnosticadas o signos neurológicos focales que incluyan papiledema o menor nivel de conciencia deben ser sometidos a tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) o resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI) del encéfalo antes de emprender la punción lumbar (*lumbar puncture*, LP). En estos casos es importante no esperar los resultados de estudios y emprender de inmediato la antibioticoterapia sobre bases empíricas, pero se practicará antes de realizar estudios imagenológicos y punción lumbar. 3) Sólo raramente ocurren en la meningitis vírica (*aséptica*) depresión profunda del estado psíquico (somnolencia, coma), convulsiones o déficit neurológicos focales; los individuos con tales síntomas deben ser hospitalizados para una evaluación más detallada y para que reciban tratamiento empírico contra la meningoencefalitis bacteriana o vírica. 4) Los sujetos inmunocompetentes que tienen un nivel normal de conciencia, que no han recibido antimicrobianos y cuyo perfil de líquido cefalorraquídeo (LCR) es compatible con meningitis vírica (pleocitosis linfocítica y concentración normal de glucosa) pueden ser tratados en consulta externa si hay seguridad de contacto y vigilancia apropiados. Si la persona en quien se sospecha meningitis vírica no mejora en 48 h habrá que revalorarla de inmediato por medio de un estudio neurológico y médico general de vigilancia, y se repetirán las investigaciones imagenológicas y de laboratorio, que a menudo incluirán una segunda punción lumbar.

MENINGITIS BACTERIANAS AGUDAS

DEFINICIÓN

La *meningitis bacteriana* es una infección supurativa aguda localizada dentro del espacio subaracnoideo. Se acompaña de una reacción inflamatoria del sistema nervioso central (SNC) que puede producir disminución del nivel de conciencia, convulsiones, aumento de la presión intracraneal (*intracranial pressure*, ICP) y accidentes cerebrovasculares. La reacción inflamatoria afecta meninges, espacio subaracnoideo y parénquima cerebral (*meningoencefalitis*).

EPIDEMIOLOGÍA

La meningitis bacteriana es la forma más frecuente de infección intracraneal purulenta, con incidencia anual en Estados Unidos de más de 2.5 casos por 100 000 habitantes. La epidemiología de la meningitis bacteriana ha cambiado notablemente en años recientes y refleja una disminución impresionante de la incidencia de meningitis por *Haemophilus influenzae* y una disminución menor de los casos por *Neisseria meningitidis*, a consecuencia de la introducción y el uso cada vez más amplio de vacunas contra los dos microorganismos. En la actualidad los agentes patógenos que más a menudo causan meningitis bacterianas de origen comunitario son *Streptococcus pneumoniae* (aproximadamente 50%); *N. meningitidis* (casi 25%), estreptococos del grupo B (alrededor de 15%) y *Listeria monocytogenes* (casi 10%). En la actualidad *H. influenzae* provoca menos de 10% de los casos de meningitis bacteriana en casi todas las series.

ETIOLOGÍA

S. pneumoniae (cap. 130) es el patógeno que más a menudo ocasiona meningitis en adultos mayores de 20 años, y es el microorganismo identificado en casi la mitad de los casos notificados (1.1 por 100 000 personas al año). Exis-

ten varios trastornos predisponentes que agravan el peligro de meningitis neumocócica, y el más importante es la neumonía por neumococos. Otros factores de riesgo incluyen la coexistencia de sinusitis u otitis media aguda o crónica por neumococos, alcoholismo, diabetes, esplenectomía, hipogammaglobulinemia, deficiencia de complemento y traumatismo craneoencefálico con fractura de base de cráneo y salida de líquido cefalorraquídeo por las vías nasales (rinorrea de LCR). La mortalidad sigue siendo de alrededor de 20% a pesar del uso de antibióticos.

Neisseria meningitidis (cap. 136) origina 25% de los casos de meningitis bacteriana (0.6 casos por 100 000 personas al año) e incluso 60% de los casos en niños y adultos jóvenes de dos a 20 años de edad. La aparición de petequias o zonas purpúricas en la piel puede ser un signo importante que orienta hacia el diagnóstico de infección por meningococos. En algunos pacientes la enfermedad es fulminante y causa la muerte en término de horas de haber comenzado los síntomas. La infección puede ser iniciada por la colonización nasofaríngea, que origina el estado de portador asintomático o la enfermedad meningocócica invasora. El riesgo de enfermedad invasora después de la colonización nasofaríngea depende tanto de los factores de virulencia bacteriana como de los mecanismos de defensa inmunitaria del hospedador, entre ellos la capacidad de éste de producir anticuerpos antimeningocócicos y de lisar los meningococos, tanto por la vía clásica del complemento como por la alternativa. Las personas que sufren algún déficit de cualesquiera de los componentes del complemento, incluida la properdina, tienen susceptibilidad muy alta a las infecciones meningocócicas.

Los bacilos entéricos gramnegativos constituyen una causa cada vez más frecuente de meningitis en individuos con enfermedades crónicas y debilitantes como diabetes, cirrosis o alcoholismo y en aquéllos con infecciones crónicas de vías urinarias. La meningitis por gramnegativos también complica intervenciones neuroquirúrgicas y en particular craneotomía.

En épocas pasadas el estreptococo del grupo B o *S. agalactiae* era el que causaba la meningitis predominante en neonatos, pero se le ha notificado con frecuencia cada vez mayor en personas mayores de 50 años, en particular las que tienen algún trastorno primario oculto.

Listeria monocytogenes (cap. 132) ha sido una causa cada vez más importante de meningitis en neonatos (menos de un mes de vida), embarazadas, personas mayores de 60 años y sujetos inmunodeficientes de todas las edades. La infección se contagia al ingerir alimentos contaminados por *Listeria*. Se han informado casos de listeriosis humana de origen alimentario por la ingestión de ensalada de col, leche, quesos tiernos y algunos tipos de alimentos rápidos que comprenden carnes frías y salchichas crudas.

La frecuencia de meningitis por *H. influenzae* de tipo b (Hib) en niños ha disminuido de manera impresionante desde la aparición de la vacuna conjugada Hib, aunque se han comunicado casos raros de meningitis por Hib en niños vacunados. Más a menudo, *H. influenzae* produce meningitis en niños y adultos sin vacunar.

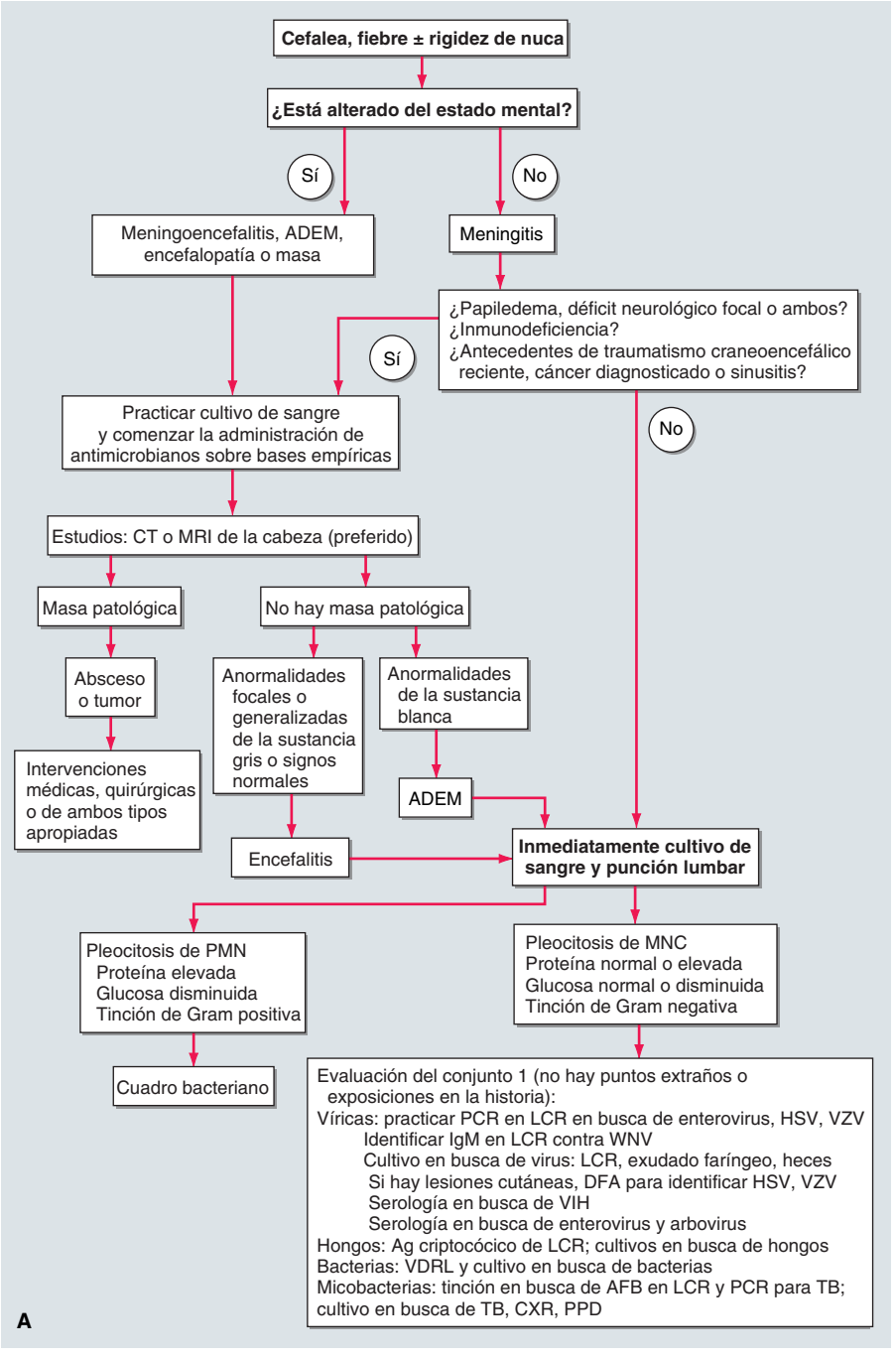

FIGURA 376-1. Algoritmo para el diagnóstico y tratamiento de sujetos en quienes se sospechan infecciones del sistema nervioso central. ADEM, encefalomielitis diseminada aguda (*acute disseminated encephalomyelitis*); CT, tomografía computadorizada; MRI, resonancia magnética; PMN, polimorfonucleares; MNC, mononucleares (*mononuclear cells*); LCR, líquido cefalorraquídeo; PCR, reacción en cadena de la polimerasa; HSV, virus de herpes simple; VZV, virus de varicela-zoster; WNV, virus del Nilo occidental; DFA, anticuerpo fluorescente directo (*direct fluorescent antibody*); Ag, antígeno; VDRL, laboratorios de investigación de enfermedades venéreas; AFB, bacilo acidorresistente; TB, tuberculosis; CXR, radiografía de tórax (*chest X-ray*); PPD, derivado proteínico purificado (*purified protein derivative*); EBV, virus de Epstein-Barr; CTFV, virus de la fiebre por garrapatas del Colorado (*Colorado tick fever virus*); HHV, virus herpético humano; LCMV, virus de la coriomeningitis linfocítica.

Staphylococcus aureus y estafilococos coagulasanegativos (cap. 129) son los microorganismos que con mayor frecuencia producen meningitis tras intervenciones neuroquirúrgicas, sobretodo de derivación de una hidrocefalia, o como complicación del uso de reservorios subcutáneos de tipo de Ommaya para la administración de quimioterapia intratecal.

FISIOPATOLOGÍA

Las bacterias que con mayor frecuencia producen meningitis, *S. pneumoniae* y *N. meningitidis*, colonizan inicialmente la nasofaringe uniéndose a las células del epitelio nasofaríngeo. A continuación, las bacterias son transportadas a través de las células epiteliales en vacuolas de pared membranosa hacia el espacio intravascular, o invaden este espacio creando separaciones entre las uniones intercelulares herméticas apicales de las células del epitelio cilíndrico. Una vez que las bacterias acceden al torrente sanguíneo son capaces, gracias a su cápsula de polisacáridos, de eludir la fagocitosis de los neutrófilos y la actividad bactericida de la vía clásica del complemento. Ya en el torrente sanguíneo, las bacterias pueden llegar a los plexos coroideos intraventriculares. La infección de las células epiteliales de los plexos coroideos permite a las bacterias el acceso directo al LCR. Algunas bacterias, como *S. pneumoniae*, pueden adherirse directamente a las células endoteliales de los capilares cere-

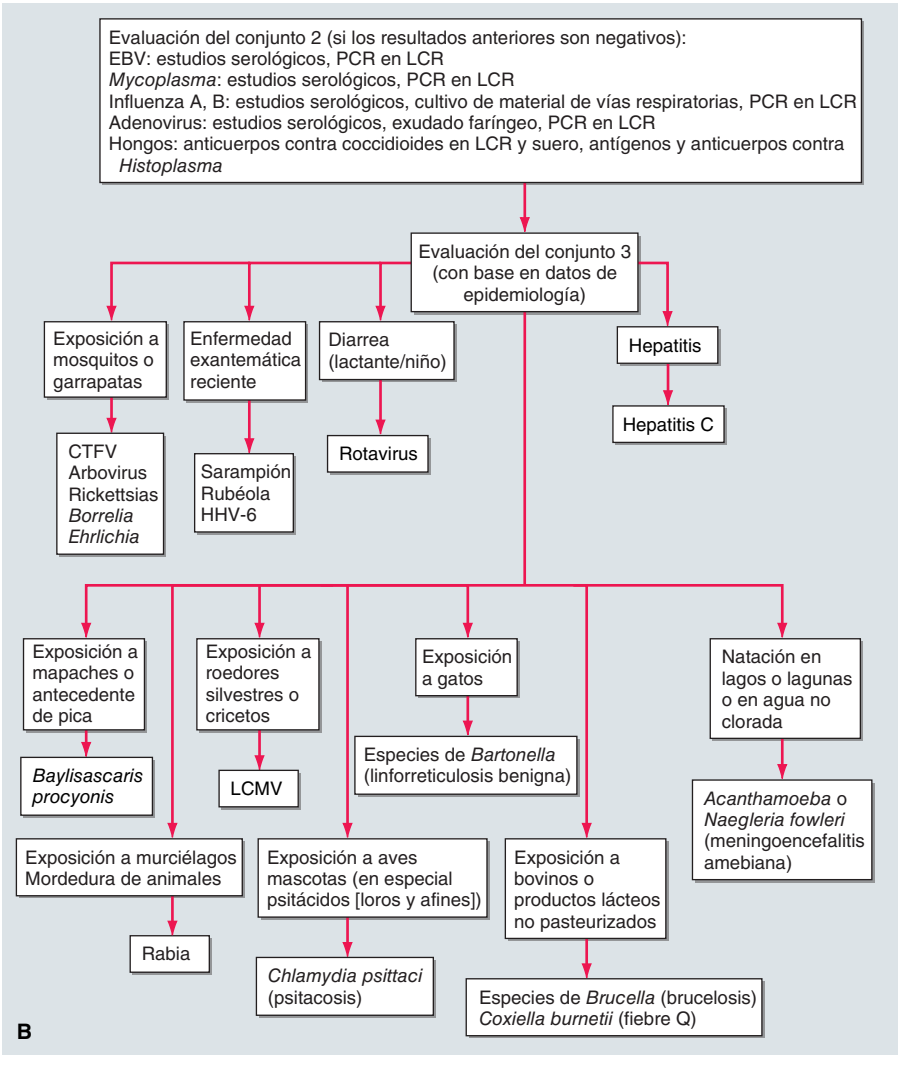

FIGURA 376-1. (*Continuación.*)

brales y, después, migrar a través de estas células o entre ellas hasta alcanzar el LCR. Una vez aquí, las bacterias pueden multiplicarse rápidamente debido a la ausencia de defensas inmunitarias eficaces del hospedador. El LCR normal contiene pocos leucocitos y cantidades relativamente pequeñas de proteínas del complemento y de inmunoglobulinas. La escasez de estas dos últimas impide la opsonización eficaz de las bacterias, un prerrequisito imprescindible para que los neutrófilos las fagociten. La fagocitosis de las bacterias también se ve alterada por la naturaleza líquida del LCR, que es menos propicio para la fagocitosis que un sustrato hístico sólido.

Un paso fundamental en la patogenia de la meningitis bacteriana es la reacción inflamatoria que la invasión de las bacterias provoca. Muchas de las manifestaciones y complicaciones neurológicas de las meningitis bacterianas son consecuencia de la respuesta inmunitaria contra el patógeno invasor, más que de un daño hístico directo producido por las bacterias. En consecuencia, el daño neurológico puede avanzar incluso después de que el LCR haya sido esterilizado por el tratamiento antibiótico.

La lisis de las bacterias, con la consiguiente liberación en el espacio subaracnoideo de componentes de su pared celular, es el primer paso de la inducción de la respuesta inflamatoria y de la formación de un exudado purulento en el espacio subaracnoideo (fig. 376-2). Los componentes de la pared celular, como las moléculas de lipopolisacáridos (LPS) de las bacterias gramnegativas y el ácido teicoico y los peptidoglucanos de *S. pneumoniae*, inducen la inflamación meníngea estimulando la producción de citocinas y de quimiocinas inflamatorias por la microglia, los astrocitos, los monocitos, las células endoteliales de los microvasos y los leucocitos del LCR. En los modelos experimentales de meningitis las citocinas, como el factor de necrosis tumoral (*tumor necrosis factor*, TNF) y la interleucina (IL) 1, aparecen en el LCR al cabo de 1 a 2 h tras la inoculación intracisternal de LPS. Esta respuesta de las citocinas va seguida rápidamente de aumento de la concentración de proteínas y de leucocitos en el LCR. Los leucocitos y las células hísticas que son estimuladas por el TNF y la IL-1 también producen y secretan quimiocinas (citocinas que inducen la migración quimiotáctica de los leucocitos) y otras citocinas proinflamatorias. Además, la bacteriemia y las citocinas inflamatorias inducen la producción de aminoácidos excitadores, de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno (radicales de oxígeno libre, óxido nítrico y peroxinitritos), y de otros mediadores que pueden provocar la muerte de las células cerebrales.

Gran parte de la fisiopatología de la meningitis bacteriana es consecuencia directa del aumento de los valores en el LCR de citocinas y quimiocinas. El TNF y la IL-1 actúan sinérgicamente aumentando la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, lo que induce la formación de edema vasogénico y la salida de proteínas del suero hacia el espacio subaracnoideo (fig. 376-2). El exudado subaracnoideo compuesto de material proteináceo y de leucocitos obstruye el flujo del LCR a través del sistema ventricular y disminuye la capacidad reabsortiva de las granulaciones aracnoideas en los senos durales, produciendo hidrocefalia tanto obstructiva como comunicante y edema intersticial concomitante.

Las citocinas inflamatorias aumentan la expresión de las selectinas en las células endoteliales de los capilares cerebrales y en los leucocitos, lo que permite a estos últimos adherirse a las células endoteliales vasculares y, posteriormente, migrar hacia el LCR. La adherencia de los leucocitos a las células del endotelio capilar aumenta la permeabilidad de los vasos sanguíneos, permitiendo la salida de proteínas del plasma hacia el LCR, que se añaden al exudado inflamatorio. La desgranulación de los neutrófilos hace que se liberen metabolitos tóxicos que contribuyen al edema citotóxico y al daño y muerte celulares. Al contrario de lo que se pensaba en un principio, los leucocitos del LCR probablemente contribuyen poco a resolver la infección bacteriana del líquido cefalorraquídeo.

En las primeras fases de la meningitis se produce un incremento del flujo sanguíneo cerebral, seguido de decremento de dicho flujo junto con la pérdida de la autorregulación cerebrovascular (cap. 269). También ocurre angostamiento de las grandes arterias de la base del encéfalo por la presión que ejerce el exudado purulento en el espacio subaracnoideo y la infiltración de células inflamatorias en la pared arterial con engrosamiento de la íntima (*vasculitis*), y puede ocasionar isquemia e infarto, obstrucción de ramas de la arteria cerebral media por trombosis, trombosis de los grandes senos venosos del cerebro y tromboflebitis de las venas de la corteza cerebral. La combinación de edemas intersticial, vasógeno y citotóxico hace que aumente la presión intracraneal y causa coma. La hernia encefálica por lo común es consecuencia de los efectos del edema cerebral, focal o generalizado; también intervienen la hidrocefalia y la trombosis de senos de la duramadre o de venas corticales.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La meningitis puede presentarse como una enfermedad aguda fulminante que avanza rápidamente en pocas horas, o como una infección subaguda que empeora progresivamente a lo largo de varios días. La tríada clínica clásica consta de fiebre, cefalea y rigidez de nuca. En más de 75% de los pacientes ocurre una disminución del nivel de conciencia que puede variar desde letargo hasta el coma. Síntomas comunes también incluye náusea, vómito y fotofobia.

Hasta en 20 a 40% de los pacientes las convulsiones forman parte del cuadro clínico inicial de una meningitis bacteriana. Las convulsiones focales suelen deberse a isquemia o infarto arterial focal, a trombosis hemorrágica de las venas corticales o a edema focal. La actividad convulsiva generalizada y el estado epiléptico pueden ser causados por hiponatriemia, anoxia cerebral y, con menor frecuencia, los efectos tóxicos de antimicrobianos como la penicilina en dosis altas.

El aumento de la ICP es una complicación esperada de las meningitis bacterianas y es, en esta enfermedad, la causa principal de obnubilación y coma. En más de 90% de los pacientes la presión de abertura del LCR es >180 mmH_2O y en 20% es >400 mmH_2O. Los signos de aumento de la ICP son disminución o

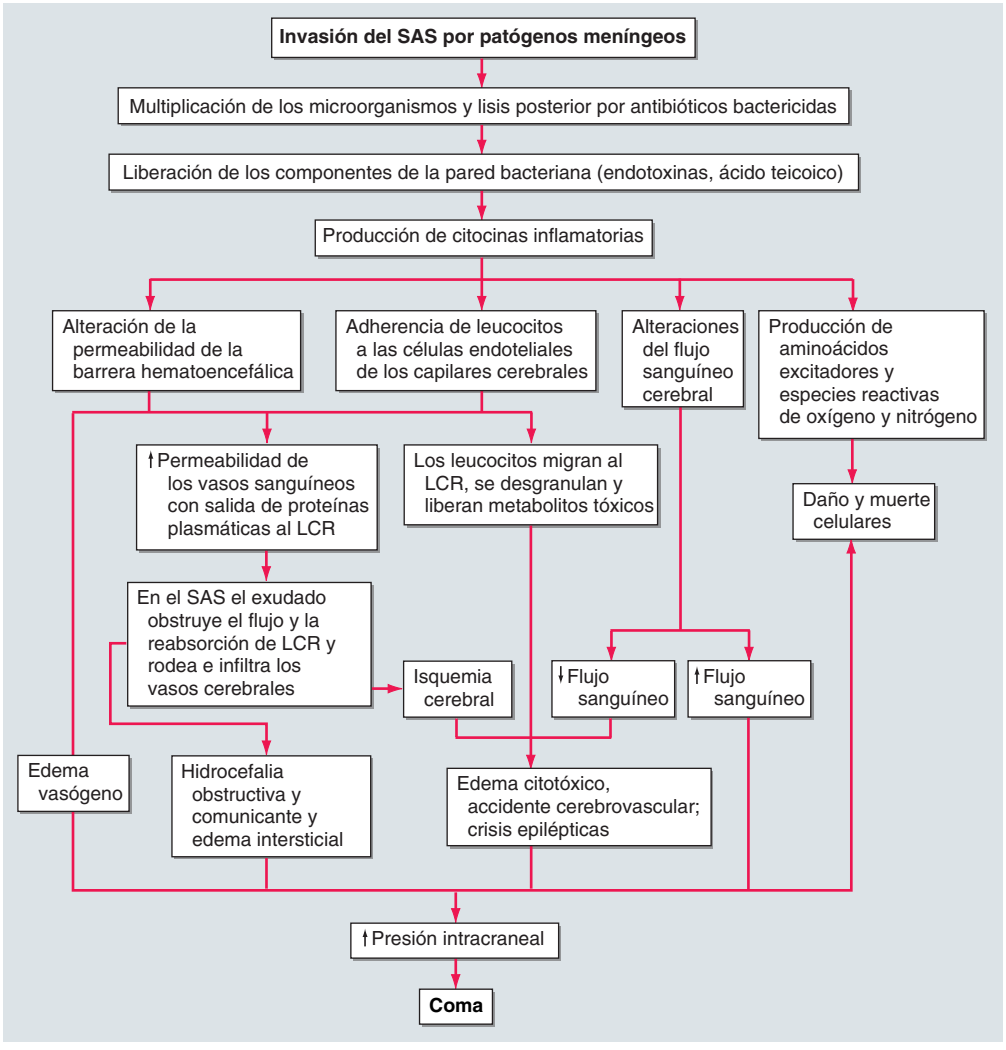

FIGURA 376-2. Fisiopatología de las complicaciones neurológicas de la meningitis bacteriana. SAS, espacio subaracnoideo; LCR, líquido cefalorraquídeo.

deterioro del nivel de conciencia, edema de papila, pupilas dilatadas que reaccionan poco a la luz, parálisis del sexto par craneal, posturas de descerebración y reflejo de Cushing (bradicardia, hipertensión y respiraciones irregulares). La complicación más fatídica de la hipertensión intracraneal es la herniación cerebral. La incidencia de herniación en los pacientes con meningitis bacteriana se estima en 1 a 8% de los casos.

Algunos signos clínicos específicos pueden orientar el diagnóstico de microorganismos individuales y se exponen con mayor detalle en capítulos específicos dedicados a dichos agentes patógenos. El más importante de estos signos es la erupción de la meningococemia, que comienza en la forma de maculopápulas eritematosas difusas que se asemejan al exantema vírico, pero las lesiones cutáneas de la meningococemia rápidamente se transforman en petequias. Estas últimas aparecen en tronco y extremidades pélvicas, en las membranas mucosas y las conjuntivas, y a veces en las palmas y las plantas.

DIAGNÓSTICO

Si se sospecha meningitis bacteriana hay que obtener inmediatamente sangre para cultivo y emprender sin tardanza la antibioticoterapia sobre bases empíricas **(cuadro 376-1)**. El diagnóstico de meningitis bacteriana se hace por estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR) **(cuadro 376-2)**. La decisión de practicar estudios neuroimagenológicos (tomografía computadorizada o resonancia magnética) antes de la punción lumbar exige buen juicio clínico. En la persona inmunocompetente sin antecedentes recientes de traumatismo craneoencefálico, que tiene un nivel normal de conciencia y ningún signo de papiledema o de déficit neurológicos focales, una maniobra segura es la punción lumbar sin practicar previamente estudios neuroimagenológicos. Si se retrasa la punción para la práctica de los estudios mencionados habrá que emprender antibioticoterapia sobre bases empíricas después de haber practicado los cultivos de sangre. La antibioticoterapia inicial unas pocas horas antes de la punción lumbar no altera de manera significativa el recuento de leucocitos en líquido cefalorraquídeo o la concentración de glucosa en el mismo y es probable que no impida la visualización de microorganismos en la tinción de Gram o la detección de ácido nucleico bacteriano por medio de la reacción en cadena de la polimerasa (*polymerase chain reaction*, PCR).

Las alteraciones típicas del LCR en la meningitis bacteriana (cuadro 376-2) son: 1) leucocitosis polimorfonuclear (PMN) (>100 células/μl en 90% de los casos); 2) decremento de la concentración de glucosa [<2.2 mmol/L (<40 mg/100 ml), una tasa de LCR/glucosa sérica <0.4, o ambas cosas, en casi 60% de los pacientes]; 3) aumento de la concentración de proteínas [>0.45 g/L (>45 mg/100 ml) en 90% de los casos], y 4) aumento de la presión de abertura (>180 mmH_2O en 90% de los casos). Los cultivos bacterianos del LCR son positivos en más de 80% de los pacientes, y la tinción de Gram del LCR demuestra la presencia de microorganismos en más de 60% de los casos.

Las concentraciones de glucosa en el LCR <2.2 mmol/L (<40 mg/100 ml) son anormales, y pueden llegar a verse valores de cero en la meningitis bacteriana. El empleo de la tasa de LCR/glucosa sérica corrige la hiperglucemia que puede enmascarar un decremento relativo de la concentración de glucosa en el LCR. La concentración de glucosa en el LCR está disminuida cuando la tasa de LCR/glucosa sérica es menor de 0.6. Una tasa de LCR/glucosa sérica menor de 0.4 es muy sugerente de meningitis bacteriana, aunque puede verse también en otros procesos, como la meningitis micótica, tuberculosa y carcinomatosa. La concentración de glucosa en el LCR tarda de 30 min a varias horas en equilibrarse con el valor en sangre; por este motivo, la administración de 50 ml de glucosa a 50% (D50) antes de la punción lumbar, como es práctica habitual en los servicios de urgencia, probablemente no altera en grado significativo la concentración de glucosa en el LCR, a menos que hayan transcurrido varias horas entre la administración de glucosa y la punción lumbar.

Una PCR de espectro amplio puede detectar números pequeños de microorganismos viables y no viables en LCR y es de esperarse que se utilice para el diagnóstico de meningitis bacteriana en pacientes que han recibido tratamiento previo con antibióticos orales o parenterales o en quienes son negativos la tinción de Gram y el cultivo del LCR. Cuando una PCR de espectro amplio es positiva, puede obtenerse una PCR bacteriana específica para detectar ácido nucleico de *S. pneumoniae, N. meningitidis, Escherichia coli, L. monocytogenes, H. influenzae* y *S. agalactiae* con base en la sospecha clínica del patógeno meníngeo. La prueba de aglutinación con látex (*latex agglutination*, LA) para la detección de antígenos bacterianos de *S. pneumoniae, N. meningitidis, H. influenzae* tipo b, estreptococo del grupo B y cepas K1 de *E. coli* en LCR han sido de utilidad para establecer el diagnóstico de meningitis bacteriana, pero han sido sustituidas por los análisis para bacterias en LCR. La prueba de aglutinación de látex en LCR tiene *especificidad* de 95 a 100% para *S. pneumoniae* y *N. meningitidis*, por lo que una prueba positiva para estos microorganismos es prácticamente diagnóstica de meningitis bacteriana. Sin embargo, la *sensibilidad* de esta prueba en el LCR es sólo de 70 a 100% para la detección de antígenos de *S. pneumoniae*, y de 33 a 70% para la detección de antígenos de *N. meningitidis*, por lo que una prueba negativa no excluye una infección por estos agentes. La prueba del lisado de amebocitos de Limulus (cacerola de mar) es una prueba diagnóstica rápida para la detección de endotoxinas de gramnegativos en el LCR, y por ello es útil para establecer el diagnóstico de meningitis bacteriana por gramnegativos. Esta prueba tiene especificidad de 85 a 100% y sensibilidad cercana a 100%. Es decir, en prác-

CUADRO 376-1 ANTIBIÓTICOS UTILIZADOS EN EL TRATAMIENTO EMPÍRICO DE MENINGITIS BACTERIANA E INFECCIONES FOCALES DEL SNC[a]

Indicación	Antibióticos
Productos pretérmino o neonatos menores de un mes de vida	Ampicilina + cefotaxima
Lactantes de 1-3 meses	Ampicilina + cefotaxima o ceftriaxona
Niños inmunocompetentes mayores de tres meses de vida y adultos menores de 55 años	Cefotaxima o ceftriaxona + vancomicina
Adultos >55 años y adultos de cualquier edad con alcoholismo u otras enfermedades debilitantes	Ampicilina + cefotaxima o ceftriaxona + vancomicina
Meningitis de origen nosocomial, meningitis postraumática o después de cirugía neurológica, pacientes neutropénicos o sujetos con deterioro de la inmunidad de tipo celular	Ampicilina + ceftazidima + vancomicina

	Dosis diaria total e intervalo entre una y otra dosis	
Antimicrobiano	**Niños (mayores de un mes de vida)**	**Adultos**
Ampicilina	200 (mg/kg)/día, cada 4 h	12 g/día, cada 4 h
Cefepima	150 (mg/kg)/día, cada 8 h	6 g/día, cada 8 h
Cefotaxima	200 (mg/kg)/día, cada 6 h	12 g/día, cada 4 h
Ceftazidima	150 (mg/kg)/día, cada 8 h	6 g/día, cada 8 h
Ceftriaxona	100 (mg/kg)/día, cada 12 h	4 g/día, cada 12 h
Gentamicina	7.5 (mg/kg)/día, cada 8 h[b]	7.5 (mg/kg)/día, cada 8 h
Meropenem	120 (mg/kg)/día, cada 8 h	3 g/día, cada 8 h
Metronidazol	30 (mg/kg)/día, cada 6 h	1 500-2 000 mg/día, cada 6 h
Nafcilina	100-200 (mg/kg)/día, cada 6 h	9-12 g/día, cada 4 h
Penicilina G	400 000 (U/kg)/día, cada 4 h	20-24 millones U/día, cada 4 h
Vancomicina	60 (mg/kg)/día, cada 6 h	2 g/día, cada 12 h[b]

[a] Todos los antibióticos se administran por vía intravenosa; las dosis señaladas se usan en el supuesto de que la función de riñones e hígado es normal.
[b] Es importante ajustar las dosis con base en las concentraciones máxima y mínima de los antibióticos en suero; la concentración terapéutica de la gentamicina es: máxima: 5-8 μg/ml; mínima <2 μg/ml; la concentración terapéutica de la vancomicina es: máxima 25-40 μg/ml; mínima 5-15 μg/mililitro.

ticamente todos los pacientes con meningitis bacterianas por gramnegativos la prueba del lisado de amebocitos de Limulus es positiva, aunque pueden producirse falsos negativos.

En casi todos los sujetos con meningitis bacteriana es necesario practicar estudios neuroimagenológicos en el curso de su enfermedad. La MRI es preferible a la CT debido a su superioridad para demostrar la presencia de áreas de edema y de isquemia cerebrales. En los pacientes con meningitis bacteriana es frecuente que tras la administración de gadolinio se produzca un refuerzo meníngeo difuso, el cual sin embargo no es diagnóstico de meningitis, pues aparece en toda enfermedad del SNC asociada a un aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica.

Si existen lesiones cutáneas petequiales deben someterse a biopsia. El exantema de la meningococemia se origina por la siembra dérmica de microorganismos que lesionan el endotelio vascular y la biopsia de la piel puede revelar al microorganismo causante en la tinción de Gram.

CUADRO 376-2 ANORMALIDADES DEL LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO (LCR) EN LA MENINGITIS BACTERIANA

Presión de abertura	>180 mmH_2O
Número de leucocitos	10-10 000/μl; predominio de neutrófilos
Número de eritrocitos	Ausente en punción no traumática
Concentración de glucosa	<2.2 mmol/L (<40 mg/100 ml)
LCR/glucosa sérica	<0.4
Concentración de proteína	>0.45 g/L (>45 mg/100 ml)
Tinción de Gram	Positiva en >60%
Cultivo	Positivo en >80%
Aglutinación de látex	El estudio puede ser positivo en individuos con meningitis por *S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, *H. influenzae* de tipo b, *E. coli*, y estreptococos del grupo B
Lisado de Limulus	Resultado positivo en caso de meningitis por gramnegativos
PCR	Detecta DNA bacteriano

Nota: PCR, reacción en cadena de la polimerasa.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La meningoencefalitis vírica, y en particular la causada por virus del herpes simple (*herpes simplex virus*, HSV), puede remedar el cuadro inicial de la meningitis bacteriana (véase "Encefalitis vírica" más adelante en este capítulo). La encefalitis por HSV suele comenzar con cefalea, fiebre, alteración de la conciencia, déficit neurológicos focales (como disfasia, hemiparesia) y convulsiones focales o generalizadas. Los resultados de los estudios con LCR, métodos neuroimagenológicos y trazos electroencefalográficos (EEG) permiten diferenciar entre la encefalitis por HSV y la meningitis bacteriana. El perfil típico en LCR en caso de infecciones víricas del sistema nervioso central es el de pleocitosis linfocítica con concentración normal de glucosa, a diferencia de la pleocitosis a base de polimorfonucleares y la hipoglucorraquia que es característica de la meningitis bacteriana. En la meningitis bacteriana no complicada no se identifican anormalidades en la resonancia magnética (salvo el mayor contraste meníngeo). Por el contrario, en la encefalitis por HSV las imágenes de MR con reforzamiento T2 y recuperación de la inversión del líquido atenuado (*fluid-attenuated inversion recovery*, FLAIR) se observan lesiones de gran intensidad en las regiones parietofrontal, anterior y medial del lóbulo temporal en la mayoría de los pacientes en las primeras 48 h a partir del inicio de los síntomas. Algunos pacientes con encefalitis por HSV tienen un modelo periódico distintivo en el EEG (véase más adelante en este capítulo).

Las rickettsiosis pueden asemejarse a las meningitis bacterianas (cap. 167). La fiebre moteada o exantemática de las Montañas Rocosas (*Rocky Mountain spotted fever*, RMSF) se transmite por la picadura de una garrapata y es producida por la bacteria *Rickettsia rickettsii*. Esta enfermedad con frecuencia se manifiesta por fiebre alta, postración, mialgias, cefalea, náusea y vómito. La mayoría de los pacientes presentan un exantema característico en las primeras 96 h desde el comienzo de los síntomas. Esta erupción es inicialmente un exantema maculopapular eritematoso, que puede ser difícil de distinguir del que produce la meningococemia. Esta erupción avanza a un exantema petequial, luego a un exantema purpúrico y, si no se trata, a necrosis de la piel o gangrena. El color de las lesiones cambia desde el rojo brillante al rojo muy oscuro y, a continuación, del verde amarillento al negro. La erupción comienza característicamente en las muñecas y los tobillos, para extenderse tanto distal como proximalmente en el transcurso de unas horas; llega a afectar las palmas y las plantas. El diagnóstico se confirma mediante la tinción con inmunofluorescencia de los especímenes de la biopsia cutánea. Las ehrliquiosis se transmiten por la picadura de la garrapata. Son cocobacilos pequeños, gramnegativos, de los cuales dos especies causan enfermedad en el ser humano. *Anaplasma phagocytophilum* causa ehrliquiosis granulocítica humana (anaplasmosis) y *Ehrlichia chaffeensis* causa ehrliquiosis monocítica humana. Las manifestaciones clínicas y por laboratorio de la infección son similares. Los pacientes presentan fiebre, cefalea, náusea y vómito. Casi 20% de los pacientes tienen lesiones cutáneas maculopapulares o petequiales. En los exámenes de laboratorio hay evidencia de leucopenia, trombocitopenia y anemia con elevaciones moderadas en la aminotransferasa de alanina, fosfatasa alcalina y deshidrogenasa de lactato. Los pacientes con RMSF y aquellos con ehrliquiosis pueden tener alteración del nivel de conciencia que va desde el letargo leve hasta el coma, confusión, signos neurológicos focales, parálisis de los pares craneales, hiperreflexia y convulsiones.

También hay que pensar en la presencia de infecciones focales supuradas del sistema nervioso central (véase más adelante en este capítulo), incluidos el empiema subdural y epidural y los abscesos encefálicos, en particular cuando se identifican signos neurológicos focales. Se realiza inmediatamente la resonancia magnética en todo individuo en quien se sospeche meningitis y que muestre signos focales, para detectar infección intracraneal y buscar áreas acompañantes de infección en los senos o las apófisis mastoides.

Diversos trastornos no infecciosos del SNC pueden parecerse a la meningitis bacteriana. La principal entidad en estos casos es la hemorragia subaracnoidea (*subarachnoid hemorrhage*, SAH) (cap. 269). Otras posibilidades incluyen meningitis química al romperse el contenido de una neoplasia y pasar al LCR (p. ej., desde un glioma quístico, o un quiste epidermoide o dermoide o un craneofaringioma); meningitis por hipersensibilidad inducida por fármacos; meningitis carcinomatosa o linfomatosa; la que ocurre en trastornos inflamatorios como sarcoide, lupus eritematoso generalizado (*systemic lupus erythematosus*, SLE) y enfermedad de Behçet; apoplejía hipofisaria y síndromes uveomeningíticos (síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada).

En algunas ocasiones hay que incluir la meningitis de evolución subaguda (cap. 377) entre las entidades que integran el diagnóstico diferencial de la meningitis aguda. Sus causas principales incluyen *Mycobacterium tuberculosis* (cap. 158), *Cryptococcus neoformans* (cap. 195), *Histoplasma capsulatum* (cap. 192), *Coccidioides immitis* (cap. 193) y *Treponema pallidum* (cap. 162).

Rx MENINGITIS BACTERIANA AGUDA

TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO EMPÍRICO. (Cuadro 376-1.) La meningitis bacteriana es una urgencia médica. El objetivo es comenzar el tratamiento antibiótico en los primeros 60 min de la llegada del paciente al servicio de urgencias. En aquellos pacientes en quienes se sospeche una meningitis bacteriana debe comenzarse un tratamiento antimicrobiano empírico antes de conocer los resultados de la tinción de Gram y de los cultivos del LCR. *S. pneumoniae* (cap. 128) y *N. meningitidis* (cap. 136) son los microorganismos que con mayor frecuencia producen las meningitis extrahospitalarias. Por el surgimiento de *S. pneumoniae* resistente a penicilina y cefalosporinas, el tratamiento empírico de la meningitis bacteriana que se sospecha fue adquirida de manera extrahospitalaria en niños y adultos debe incluir una combinación de dexametasona, una cefalosporina de tercera generación (p. ej., ceftriaxona o cefotaxima) y vancomicina más aciclovir, porque la encefalitis por HSV es la principal enfermedad que debe incluirse en el diagnóstico diferencial, así como la administración de doxiciclina durante la temporada de garrapatas para tratar infecciones bacterianas transmitidas por dicho artrópodo. La ceftriaxona o cefotaxima proporciona buen espectro para *S. pneumoniae* susceptible, estreptococo del grupo B y *H. influenzae* así como espectro adecuado para *N. meningitidis*. La cefepima es una cefalosporina de cuarta generación de amplio espectro con actividad *in vitro* similar a la de la cefotaxima o ceftriaxona contra *S. pneumoniae* y *N. meningitidis* y mayor actividad contra el género *Enterobacter* y *Pseudomonas aeruginosa*. En estudios clínicos se ha demostrado que la cefepima es equivalente a la cefotaxima en el tratamiento de la meningitis neumocócica sensible a penicilina y meningocócica y se ha utilizado con éxito en algunos pacientes con meningitis por *Enterobacter* y *P. aeruginosa*. Al tratamiento empírico debe añadirse ampicilina para cubrir *L. monocytogenes* en niños menores de tres meses de edad y en personas mayores de 55 años, o en aquéllas en quienes se sospeche una alteración de la inmunidad celular como consecuencia de enfermedad crónica, trasplante de órgano, embarazo, enfermedad neoplásica o tratamiento inmunodepresor. En las meningitis intrahospitalarias, sobre todo en las que se producen tras las intervenciones neuroquirúrgicas, estafilococos y bacterias gramnegativas son los agentes etiológicos más frecuentes, incluida *P. aeruginosa*. En estos pacientes, el tratamiento empírico debería incluir una combinación de vancomicina y ceftazidima, cefepima o meropenem. En los pacientes neuroquirúrgicos y en los neutropénicos, ceftriaxona y cefotaxima deben sustituirse por ceftazidima, cefepima o meropenem, ya que ésta es la única cefalosporina con actividad aceptable contra *P. aeruginosa* en el SNC. El meropenem es un carbapenémico muy activo *in vitro* contra *L. monocytogenes*, y también se ha demostrado su eficacia en casos de meningitis causada por *P. aeruginosa*; posee actividad satisfactoria contra neumococos resistentes a penicilina. En la meningitis experimental por neumococos, la actividad del meropenem fue similar a la propia de la ceftriaxona, aunque inferior a la de vancomicina, para esterilizar los cultivos de LCR. No ha sido suficiente el número de pacientes de meningitis bacteriana que se incluyeron en las investigaciones clínicas del meropenem para evaluar definitivamente su eficacia.

TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO ESPECÍFICO. Meningitis meningocócica. (Cuadro 376-3.) Aunque ceftriaxona y cefotaxima proporcionan empíricamente cobertura adecuada contra *N. meningitidis*, la penicilina G continúa siendo el antibiótico más adecuado para la meningitis meningocócica producida por cepas sensibles a él. Se han identificado cepas de *N. meningitidis* con moderada resistencia a la penicilina, pero los pacientes infectados con estas cepas han sido tratados con éxito con penicilina. Es necesario probar la susceptibilidad a la penicilina y a la ampicilina de las cepas de *N. meningitidis* aisladas en el LCR, y si se encuentra resistencia, la penicilina debe sustituirse por cefotaxima o por ceftriaxona. Para la meningitis meningocócica no complicada basta con siete días de antibioticoterapia intravenosa. El caso inicial y todos los que han mantenido un contacto estrecho con él deberían recibir quimioprofilaxis, con un régimen de dos días de rifampicina (600 mg cada 12 h durante dos días en adultos y 10 mg/kg cada 12 h por dos días en niños mayores de un año). No se recomienda el uso de rifampicina en mujeres embarazadas. Como alternativa, los adultos pueden tratarse con una dosis de ciprofloxacina (750 mg), una dosis de azitromicina (500 mg), o una dosis intramuscular (IM) de ceftriaxona (250 mg). Se entiende por personas que han mantenido una relación estrecha con el paciente a aquéllas que han tenido contacto con las secreciones bucofaríngeas, sea por besos o por compartir juguetes, bebidas o cigarrillos.

CUADRO 376-3 ANTIMICROBIANOS CONTRA INFECCIONES DEL SNC POR BACTERIAS, SEGÚN CADA MICROORGANISMO PATÓGENO[a]

Microorganismo	Antibióticos
Neisseria meningitidis	
Sensible a penicilina	Penicilina G o ampicilina
Resistente a penicilina	Ceftriaxona o cefotaxima
Streptococcus pneumoniae	
Sensible a penicilina	Penicilina G
Sensibilidad intermedia a penicilina	Ceftriaxona o cefotaxima
Resistente a penicilina	(Ceftriaxona o cefotaxima) + vancomicina
Bacilos gramnegativos (excepto especies de *Pseudomonas*)	Ceftriaxona o cefotaxima
Pseudomonas aeruginosa	Ceftazidima o cefepima o meropenem
Especies de *Staphylococcus*	
Sensibles a meticilina	Nafcilina
Resistentes a meticilina	Vancomicina
Listeria monocytogenes	Ampicilina + gentamicina
Haemophilus influenzae	Ceftriaxona o cefotaxima
Streptococcus agalactiae	Penicilina G o ampicilina
Bacteroides fragilis	Metronidazol
Especies de *Fusobacterium*	Metronidazol

[a] Las dosis son las indicadas en el cuadro 376-1.

Meningitis neumocócica. La terapia antimicrobiana de la meningitis por neumococos comienza con el uso de una cefalosporina (ceftriaxona, cefotaxima o cefepima) y vancomicina. En el caso de todas las cepas de *S. pneumoniae* aisladas en LCR se evaluará la sensibilidad a penicilina y cefalosporinas. Una vez que se conocen los resultados del antibioticograma, el tratamiento puede modificarse conforme a esos resultados (cuadro 376-3). En el caso de la meningitis por *S. pneumoniae*, se considera que una cepa de este microorganismo es sensible a la penicilina cuando la concentración inhibidora mínima (*minimal inhibitory concentration*, MIC) es <0.06 μg/ml, que tiene resistencia intermedia cuando la MIC es de 0.1 a 1 μg/ml, y que la resistencia es muy alta cuando la MIC es >1 μg/ml. Las cepas de *S. pneumoniae* que tienen MIC para las cefalosporinas ≤0.5 μg/ml se consideran sensibles a las cefalosporinas (cefotaxima, ceftriaxona, cefepima). Aquellas cepas con MIC de 1 μg/ml se considera que tienen resistencia intermedia, y las que tienen una MIC ≥2 μg/ml son consideradas resistentes. En las meningitis por neumococo con MIC para la cefotaxima o la ceftriaxona ≤0.5 μg/ml, el tratamiento con cefotaxima o con ceftriaxona suele ser adecuado. Si la MIC es >1 μg/ml, el antibiótico que debe emplearse es la vancomicina. La rifampicina puede asociarse a la vancomicina debido a su acción sinérgica, pero no se recomienda su uso en monoterapia porque aparecen rápidamente resistencias. Para la meningitis neumocócica se aconseja un tratamiento de dos semanas con antibiótico intravenoso.

Para confirmar la esterilización del LCR, a los pacientes que sufren una meningitis por *S. pneumoniae* hay que repetirles la punción lumbar cuando hayan transcurrido 24 a 36 h desde el comienzo del tratamiento antibiótico. Si tras 24 a 36 h de tratamiento antibiótico el LCR no se ha esterilizado, esto debe interpretarse como un signo de resistencia al antibiótico. Los pacientes con cepas de *S. pneumoniae* resistentes a la penicilina y a las cefalosporinas que no responden al tratamiento intravenoso con vancomicina sola pueden beneficiarse de añadir vancomicina por vía intraventricular. Es preferible la vía de administración intraventricular a la intratecal, porque con esta última no siempre se consiguen unas concentraciones adecuadas de vancomicina en los ventrículos cerebrales.

Meningitis por *L. monocytogenes*. La meningitis producida por este microorganismo se trata con ampicilina durante al menos tres semanas (cuadro 376-3). Suele añadirse gentamicina (2 mg/kg de dosis de carga seguidos de 7.5 mg/kg/día administrados cada 8 h y ajustados según los valores séricos y la función renal). La combinación de trimetoprim (10 a 20 mg/kg/día) y sulfametoxazol (50 a 100 mg/kg/día) administrados cada 6 h constituye una alternativa en los pacientes alérgicos a la penicilina.

Meningitis estafilocócica. La meningitis por cepas sensibles de *S. aureus* o estafilococos coagulasanegativos se trata con nafcilina (cuadro 376-3). La vancomicina es el fármaco que debe emplearse contra los estafilococos resistentes a la meticilina y para aquellos pacientes alérgicos a la penicilina. En estos pacientes deben hacerse controles del LCR durante el tratamiento. Si después de 48 h de tratamiento con vancomicina intravenosa el LCR no se ha esterilizado, puede añadirse vancomicina intratecal o intraventricular, en una dosis de 20 mg diarios.

Meningitis por bacilos gramnegativos. En el tratamiento de las meningitis por bacilos gramnegativos resultan igual de eficaces las cefalosporinas de tercera generación: cefotaxima, ceftriaxona y ceftazidima, con la excepción de la meningitis producida por *P. aeruginosa*, que debe tratarse con ceftazidima, cefepima o meropenem (cuadro 376-3). Para el tratamiento de las meningitis por bacilos gramnegativos se recomiendan tres semanas de antibióticos intravenosos.

TRATAMIENTO COMPLEMENTARIO. La liberación de componentes de la pared celular bacteriana por los antibióticos bactericidas da lugar a la producción de las citocinas inflamatorias IL-1 y TNF en el espacio subaracnoideo. La dexametasona ejerce su efecto beneficioso inhibiendo la síntesis de IL-1 y de TNF a nivel del mRNA, disminuyendo la resistencia a la reabsorción del LCR, y estabilizando la barrera hematoencefálica. El fundamento para administrar dexametasona 20 min antes del trata-

miento antibiótico se basa en que inhibe la producción del TNF por los macrófagos y la microglia, pero sólo si se administra antes de que estas células sean activadas por las endotoxinas. La dexametasona no altera la producción del TNF una vez que ésta ha sido ya inducida. Los resultados de los ensayos clínicos del tratamiento con dexametasona en niños, la mayoría con meningitis producidas por *H. influenzae* y *S. pneumoniae*, han demostrado su eficacia para disminuir la inflamación meníngea y secuelas neurológicas como la incidencia de pérdida de audición de tipo neurosensitivo.

En una investigación prospectiva hecha en Europa sobre el tratamiento complementario contra la meningitis bacteriana aguda en 301 adultos, se observó que la dexametasona disminuyó el número de resultados desfavorables (15 en comparación con 25%, $p = 0.03$) incluida la muerte (7 en comparación con 15%, $p = 0.04$). Los beneficios fueron más notables en sujetos con meningitis neumocócica. Se administraron 10 mg de dexametasona por vía intravenosa 15 a 20 min antes de la primera dosis de un antimicrobiano y se repitió la misma dosis cada 6 h durante cuatro días. Los resultados fueron confirmados en una segunda investigación de dexametasona en adultos con meningitis neumocócica. En circunstancias óptimas la administración de dexametasona debe comenzarse 20 min antes de la primera dosis de antibióticos, o al menos no después de ésta. Es poco probable que se obtenga beneficio significativo si se emprende el uso del corticoesteroide después de 6 h de haberse iniciado la administración del antimicrobiano. La dexametasona puede disminuir la penetración de vancomicina en el líquido cefalorraquídeo y retrasa la esterilización de dicho líquido en modelos experimentales de meningitis por *S. pneumoniae*. Como consecuencia, es importante comparar con enorme cuidado los beneficios posibles cuando la vancomicina sea el antibiótico más indicado. Como otra posibilidad se puede administrar vancomicina por vía intraventricular.

HIPERTENSIÓN INTRACRANEAL. El tratamiento urgente de la hipertensión intracraneal comprende elevación de la cabeza del paciente 33 a 45°, hiperventilación con intubación (Pa_{CO_2} 25 a 30 mmHg) y manitol. Los pacientes con hipertensión intracraneal deben tratarse en una unidad de cuidados intensivos: la medición exacta de la presión intracraneal se consigue mejor mediante un sistema intracraneal de control de la presión. **El tratamiento de la hipertensión intracraneal se expone detalladamente en el capítulo 269.**

PRONÓSTICO

Las meningitis producidas por *H. influenzae, N. meningitidis* o estreptococos del grupo B tienen mortalidad de 3 a 7%; las producidas por *L. monocytogenes*, de 15%, y las debidas a *S. pneumoniae*, de 20%. En términos generales, el riesgo de muerte por una meningitis bacteriana aumenta con: 1) la disminución del nivel de conciencia en el momento del ingreso hospitalario, 2) la aparición de convulsiones en las primeras 24 h del ingreso, 3) los signos de hipertensión intracraneal, 4) la edad temprana (lactantes) o >50 años, 5) la presencia de otros trastornos simultáneos como choque, necesidad de ventilación asistida, o ambos factores a la vez y 6) el retraso en el comienzo del tratamiento. En algunas series se han considerado como factores predictivos de mayor mortalidad y de peor pronóstico el decremento de la concentración de glucosa en el LCR [<2.2 mmol/L (<40 mg/100 ml)] y un marcado incremento de la concentración de proteínas en el LCR [>3 g/L (>300 mg/100 ml)]. Casi 25% de los sobrevivientes de una meningitis bacteriana sufren secuelas de grado moderado a grave, aunque la incidencia exacta varía con el agente infeccioso causativo. Las secuelas más frecuentes consisten en disminución de la capacidad intelectual, alteración de la memoria, crisis epilépticas, hipoacusia y mareo, y trastornos de la marcha.

MENINGITIS VÍRICA AGUDA

CUADRO CLÍNICO

Los pacientes con meningitis vírica por lo general presentan cefalea, fiebre y signos de irritación meníngea asociados con un perfil inflamatorio del LCR (véase más adelante en este capítulo). La cefalea de la meningitis vírica suele ser frontal o retroorbitaria y se le asocia con fotofobia y dolor con el movimiento de los ojos. En la mayor parte de los casos se observa rigidez de nuca pero ésta puede ser leve y presentarse sólo cerca del límite de la anteflexión del cuello. Las manifestaciones generales incluyen malestar, mialgias, anorexia, náusea, vómito, dolor abdominal, diarrea o combinaciones de éstos. Los pacientes a menudo tienen letargo leve o somnolencia; sin embargo en la meningitis vírica es poco común la presencia de alteraciones profundas de la conciencia como estupor, coma o confusión notable y sugiere la presencia de encefalitis u otros diagnósticos alternativos. De la misma forma, las convulsiones o signos neurológicos focalizados o síntomas o anomalías de neuroimagen que indican la presencia de afección del parénquima no son típicos de la meningitis vírica y sugieren la presencia de encefalitis u otras infecciones del SNC, o bien de procesos inflamatorios.

CUADRO 376-4 VIRUS QUE CAUSAN MENINGITIS Y ENCEFALITIS AGUDAS EN ESTADOS UNIDOS

Meningitis aguda

Comunes	Menos comunes
Enterovirus (virus Coxsackie, ecovirus y enterovirus humano 68-71)	Virus de varicela-zoster
Virus del herpes simple tipo 2	Virus de Epstein-Barr
Virus transmitidos por artrópodos	Virus de coriomeningitis linfocítica
VIH	

Encefalitis aguda

Comunes	Menos comunes
Herpesvirus	Rabia
Virus del herpes simple tipo 1	Virus de la encefalitis equina oriental
Virus de varicela-zoster	Virus de la encefalitis equina occidental
Virus de Epstein-Barr	Virus Powassan
Virus transmitidos por artrópodos	Citomegalovirus[a]
Virus de La Crosse	Enterovirus[a]
Virus del Nilo occidental	Fiebre de la garrapata del Colorado
Virus de la encefalitis de San Luis	Parotiditis

[a] Hospedadores con inmunodepresión.

CAUSAS

Empleando diversas técnicas diagnósticas, en que se incluye PCR de LCR, cultivo y estudios serológicos, puede encontrarse una causa vírica específica en 75 a 90% de los casos de meningitis vírica. Los agentes más importantes son los enterovirus, HSV tipo 2 (HSV-2) y arbovirus **(cuadro 376-4)**. Los cultivos del LCR son positivos en 30 a 70% de los pacientes, dependiendo de la frecuencia del aislamiento de cada agente vírico. Alrededor de dos terceras partes de los casos de meningitis aséptica con cultivo negativo tienen etiología vírica específica que puede identificarse mediante las pruebas de PCR en el LCR (véase más adelante en este capítulo).

EPIDEMIOLOGÍA

La meningitis vírica no es una enfermedad de reporte obligado; sin embargo se calcula que la incidencia es cercana a 75 000 casos por año. En climas templados hay un incremento sustancial de los casos durante los meses de verano y la primera parte del otoño, lo que refleja el predominio estacional de las infecciones por enterovirus y arbovirus, con incidencia mensual máxima aproximada de un caso declarado por cada 100 000 habitantes.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

Estudio del LCR. La prueba de laboratorio más importante para el diagnóstico de la meningitis es el examen del LCR. El perfil típico de la meningitis vírica consiste en pleocitosis linfocítica (25 a 500 células/μl), proteínas ligeramente elevadas [0.2 a 0.8 g/L (20 a 80 mg/100 ml)], concentración normal de glucosa y presión de abertura normal o ligeramente elevada (100 a 350 mmH_2O). Los microorganismos *no pueden* verse en las muestras teñidas con técnica de Gram o con tinción para bacilos acidorresistentes, ni con tinciones en fresco del LCR con tinta china. En raras ocasiones predominan los polimorfonucleares (PMN) en las primeras 48 h de la enfermedad, en particular en sujetos con infecciones por echovirus 9, o virus de la encefalitis equina oriental (*eastern equine encephalitis*, EEE) o las paperas. En 45% de los pacientes con meningitis por el virus del Nilo occidental (*West Nile virus*, WNV) ocurre pleocitosis con predominio de neutrófilos polimorfonucleares y puede persistir por una semana o más antes de modificarse a pleocitosis con predominio de linfocitos. A pesar de dichas excepciones, la presencia de pleocitosis por PMN en el LCR de un sujeto en quien se sospecha meningitis vírica debe hacer que el clínico piense inmediatamente en otra entidad diagnóstica, que incluya meningitis bacterianas o infecciones parameníngeas. En las meningitis víricas, el recuento total de células por microlitro en el LCR generalmente se sitúa entre 25 y 500, aunque a veces se ven recuentos celulares de varios miles, sobre todo en las infecciones producidas por el virus de la coriomeningitis linfocítica (*lymphocytic choriomeningitis virus*, LCMV) y por el de las paperas. En las infecciones víricas las cifras de glucosa en el LCR suelen ser normales, aunque pueden estar disminuidas en 10 a 30% de los casos debidos al virus de las paperas, así como en los casos de infección por el LCMV y, con menor frecuencia, en las infecciones por echovirus, otros enterovirus, virus del herpes simple de tipo 2 (HSV-2) o virus de la varicela-zoster (*varicella-zoster virus*, VZV). Como regla, una pleocitosis con predominio de linfocitos y con bajas concentraciones de glucosa sugiere meningitis micótica o tuberculosa,

meningoencefalitis por *Listeria* o trastornos no infecciosos (p. ej., sarcoidosis y meningitis neoplásica).

Se ha planteado, como estudios que permiten diferenciar entre meningitis vírica y bacteriana o como marcadores de tipos específicos de infecciones víricas (p. ej., infección por VIH), la realización de métodos que miden en LCR los valores de proteínas, enzimas y mediadores, como proteína C reactiva, ácido láctico, deshidrogenasa láctica, neopterina, quinolinato, interleucinas 1β y 6, receptor soluble de IL-2, microglobulina β_2 y factor de necrosis tumoral, pero no hay certeza de su sensibilidad y especificidad y no se les utiliza ampliamente con fines diagnósticos.

Amplificación del ácido nucleico vírico por la reacción en cadena de la polimerasa. La amplificación mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de DNA o RNA específicos de virus obtenidos de LCR se ha vuelto el método más importante para el diagnóstico de infecciones víricas en el sistema nervioso central. En las infecciones de dicho sistema por enterovirus y HSV, la PCR se ha tornado el método diagnóstico más indicado y es sustancialmente más sensible que los cultivos en busca de virus. La PCR del HSV también es un método diagnóstico importante en personas con episodios recurrentes de meningitis "aséptica", muchos de los cuales tienen DNA de HSV amplificables en el LCR, a pesar de la negatividad de los cultivos víricos. La PCR de LCR se ha empleado de manera sistemática para el diagnóstico de infecciones víricas del SNC causadas por citomegalovirus (CMV), virus de Epstein-Barr (*Epstein-Barr virus*, EBV), VZV y virus de herpes humano 6 (*human herpesvirus 6*, HHV-6). Las pruebas de PCR en LCR se encuentran disponibles para el WNV, pero no son tan sensibles como la IgM en LCR. La PCR también es de utilidad en el diagnóstico de infecciones del SNC causadas por *Mycoplasma pneumoniae* que puede simular meningitis y encefalitis vírica.

Cultivo vírico. La sensibilidad de los cultivos de LCR para el diagnóstico de meningitis y encefalitis víricas, a diferencia de su utilidad en las infecciones bacterianas, por lo general es mala. Además del LCR pueden aislarse virus específicos de faringe, heces, sangre y orina. Los enterovirus y adenovirus pueden encontrarse en las heces; los arbovirus, algunos enterovirus y el LCMV, en la sangre; el virus de las paperas y los citomegalovirus (CMV), en la orina, y los enterovirus, el virus de las paperas y los adenovirus, en lavados faríngeos. Durante las infecciones enterovíricas, la eliminación del virus en las heces persiste por varias semanas. La presencia de enterovirus en las heces no es diagnóstica y puede ser el resultado de siembra del virus a partir de una infección enterovírica previa, y también puede detectarse en algunos individuos asintomáticos durante epidemias por enterovirus.

Estudios serológicos. Para algunos virus, lo que incluye muchos arbovirus como WNV, los estudios serológicos aún son una herramienta diagnóstica fundamental. La medición de anticuerpos séricos es de menos utilidad para virus con altas tasas de seroprevalencia en la población general como los HSV, VZV, CMV y EBV. Para virus con bajas tasas de seroprevalencia, el diagnóstico de infección vírica aguda puede establecerse al documentar la seroconversión entre las fases aguda y de convalecencia (por lo común obtenida después de dos a cuatro semanas) o al demostrar la presencia de anticuerpos IgM específicos contra el virus. Corroborar la síntesis intrarraquídea de anticuerpos específicos contra virus, como se demuestra por un mayor índice de IgG o por la presencia de anticuerpos de tipo IgM en el LCR, suele ser muchísimo más útil que los estudios serológicos séricos solos, y puede aportar datos provisionales de infección del SNC. Los anticuerpos de tipo IgM en suero y LCR por lo común persisten sólo unos meses después de la infección aguda, aunque hay excepciones a la regla. Por ejemplo, se ha demostrado la persistencia de IgM contra WNV en algunos individuos durante más de un año después de la infección aguda. Por desgracia, el lapso que media entre el comienzo de la infección y la generación de anticuerpos específicos de un virus en el hospedador suele denotar que los datos serológicos son útiles más bien para la corroboración retrospectiva de un diagnóstico específico, y no para el diagnóstico o tratamiento urgente.

Las bandas de gammaglobulina oligoclonal en LCR aparecen en asociación con diversas infecciones víricas. Los anticuerpos asociados a menudo se dirigen contra proteínas víricas. Las bandas oligoclonales ocurren más a menudo en ciertas enfermedades neurológicas no infecciosas (p. ej., esclerosis múltiple) y pueden encontrarse en infecciones no víricas (p. ej., neurosífilis, neuroborreliosis de Lyme).

Otros estudios de laboratorio. A todos los pacientes con sospecha de meningitis vírica se les realiza biometría hemática completa con recuento diferencial, pruebas de función hepática y renal, tasa de eritrosedimentación (*erythrocyte sedimentation rate*, ESR), proteína C reactiva, y mediciones en suero de electrólitos, glucosa, cinasa de creatina, aldolasa, amilasa y lipasa. No son necesarios los estudios de neuroimagen (MRI, CT) en pacientes con meningitis vírica no complicada, pero deben realizarse en aquellos con alteración del estado de conciencia, convulsiones, signos o síntomas neurológicos focales o perfiles atípicos en el análisis del líquido cefalorraquídeo.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El aspecto más importante en el diagnóstico diferencial de la meningitis vírica es considerar las enfermedades que pueden confundirse con meningitis vírica, lo que incluye: 1) meningitis bacteriana no tratada o con tratamiento parcial; 2) en etapas tempranas de meningitis causadas por hongos, micobacterias o *Treponema pallidum* (neurosífilis) en las cuales es común la pleocitosis con predominio de linfocitos, los cultivos pueden crecer con lentitud o ser negativos y podría no haber disminución de las concentraciones de glucosa en LCR en etapas iniciales; 3) meningitis causada por agentes como especies de *Mycoplasma*, *Listeria*, especies de *Brucella*, especies de *Coxiella*, especies de *Leptospira* y especies de *Rickettsia*; 4) infecciones parameníngeas; 5) meningitis neoplásica, y 6) meningitis secundaria a enfermedades inflamatorias no infecciosas, lo que incluye meningitis por hipersensibilidad, lupus eritematoso generalizado y otras enfermedades reumáticas, sarcoidosis, síndrome de Behçet y síndromes con uveomeningitis.

CAUSAS VÍRICAS ESPECÍFICAS

Los *enterovirus* (cap. 184) son la causa más común de meningitis vírica, y representan más de 75% de los casos en los cuales puede identificarse una causa específica. La PCR de transcriptasa inversa (*reverse transcriptase PCR*, RT-PCR) de líquido cefalorraquídeo es el procedimiento diagnóstico preferido por su sensibilidad (>95%) y especificidad (>100%). Los enterovirus son la causa más probable de meningitis vírica en meses de verano, en especial en niños (<15 años), aunque ocurre en casos con baja frecuencia alrededor del año de edad. La incidencia de meningitis enterovírica disminuye con la edad, pero algunos brotes epidémicos afectan de manera preferente a niños mayores y adultos. La meningitis fuera del periodo neonatal suele ser benigna. Los pacientes presentan fiebre de inicio súbito, cefalea, rigidez de nuca y a menudo manifestaciones generales como vómito, anorexia, diarrea, tos, faringitis y mialgias. La exploración física debe incluir una búsqueda cuidadosa de estigmas de infección enterovírica, lo que incluye exantema, enfermedad de mano-pie-boca, herpangina, pleurodinia, miopericarditis y conjuntivitis hemorrágica. El perfil del LCR por lo común muestra pleocitosis con predominio de linfocitos (100 a 1 000 células/μl) con glucosa normal y concentración proteínica normal o ligeramente elevada. En casos poco frecuentes, puede haber predominio de PMN durante las primeras 48 h de la enfermedad. El tratamiento es de sostén y los pacientes por lo general se recuperan sin secuelas. Pueden ocurrir infecciones crónicas y graves en recién nacidos y en individuos con hipogammaglobulinemia o agammaglobulinemia.

Las *infecciones por arbovirus* (cap. 189) ocurren de manera predominante en el verano y el principio del otoño. Las meningitis por arbovirus deben sospecharse cuando ocurren casos de meningitis y encefalitis en una región geográfica limitada durante el verano o el inicio del otoño. En las epidemias por WNV, las muertes de aves son resultado de infecciones premonitorias de la enfermedad en seres humanos. El antecedente de exposición a la garrapata o de viaje o residencia en áreas geográficas apropiadas sugiere la posibilidad de enfermedad vírica por picadura de garrapata del Colorado o infección por el virus de Powassan, aunque las enfermedades no víricas trasmitidas por garrapata, incluida RMSF y neuroborreliosis de Lyme, pueden presentarse de la misma forma. La meningoencefalitis arbovírica por lo común se asocia con pleocitosis del líquido cefalorraquídeo con predominio de linfocitos, concentraciones normales de glucosa y concentraciones normales o ligeramente elevadas de proteínas en LCR. Sin embargo, 40 a 45% de los pacientes con meningoencefalitis por WNV tienen neutrófilos en el SNC, la cual puede persistir por una semana o más. La poca frecuencia de la hipoglucorraquia en la infección por WNV así como la ausencia de tinciones de Gram positivas y los cultivos negativos ayudan a diferenciar a estos pacientes de los que sufren meningitis bacteriana. La presencia de un gran número de células plasmocitoides o de células mononucleares grandes similares a las células de Mollaret en LCR puede proporcionar un indicio para el diagnóstico de infección por WNV. El diagnóstico definitivo de meningoencefalitis por arbovirus se basa en demostrar la seroconversión en LCR con IgM específica para el virus. Las pruebas de PCR en líquido cefalorraquídeo están disponibles para algunos virus en laboratorios selectos y en los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) pero en el caso del WNV, la sensibilidad de la PCR en LCR (cerca de 70%) es inferior a los estudios serológicos en líquido cefalorraquídeo.

La *meningitis por HSV-2* (cap. 172) ocurre en aproximadamente 25% de las mujeres y 11% de los varones al momento del episodio inicial (primario) de herpes genital. De estos pacientes, 20% sufren ataques recurrentes de meningitis. El HSV-2 se ha identificado cada vez con mayor frecuencia como una causa importante de meningitis vírica en adultos, y en general tal vez sea la segunda en importancia entre los enterovirus como causa de meningitis vírica. El diagnóstico de meningitis por HSV suele establecerse con PCR para HSV en líquido cefalorraquídeo porque los cultivos pueden ser negativos, en especial en pacientes con meningitis recurrente. La demostración de síntesis intratecal de anticuerpos específicos contra HSV también puede ser de utilidad en el diagnóstico, aunque las pruebas de anticuerpos son menos sensibles y menos específicas que la PCR y podrían no ser positivas hasta después de la primera semana de infección. A diferencia de la encefalitis por HSV en adultos, en los cuales más de 90% de los casos son ocasionados por HSV-1, la mayor parte de los casos de meningitis por HSV son ocasionados por HSV-2. El antecedente de lesiones genitales de HSV o su presencia es un indicio diagnóstico importante, pero muchos pacientes con meningitis por HSV no tienen antecedentes y no hay evidencia de herpes genital activo al momento de la presentación. La mayor parte de los casos de meningitis recurrente, vírica o "aséptica", incluidos los de diagnóstico previo de meningitis de Mollaret, tal vez sean ocasionados por herpes de virus simple.

La *meningitis por VZV* debe sospecharse en presencia de varicela o de herpes zoster concurrentes. Sin embargo, es importante reconocer que en algunas series hasta 40% de las meningitis por el VZV se han presentado en ausencia de exantema. La frecuencia del VZV como causa de meningitis es muy variable, oscilando entre cifras tan bajas como 3% y tan altas como 20% en diferentes series. El diagnóstico suele basarse en PCR en LCR, aunque la sensibilidad de esta prueba podría no ser tan alta como para otros herpesvirus. En los pacientes en que la PCR en el LCR es negativa, el diagnóstico de infección del SNC por VZV puede establecerse demostrando la síntesis intratecal de anticuerpos específicos del VZV, o la presencia en el líquido cefalorraquídeo de anticuerpos IgM contra el VZV, o mediante cultivo del virus.

Las *infecciones por EBV* también pueden producir meningitis aséptica con o sin mononucleosis infecciosa asociada. La presencia de linfocitos atípicos en LCR o en sangre periférica sugiere infección por EBV, pero en ocasiones se observan en otras infecciones víricas. El EBV casi nunca se cultiva en LCR. Los estudios serológicos en suero y líquido cefalorraquídeo pueden ayudar a establecer la presencia de infección aguda, la cual se caracteriza por anticuerpos IgM contra la cápside vírica (*viral capsid antibodies*, VCA), anticuerpos contra antígenos tempranos (*early antigens*, EA) y la ausencia de anticuerpos contra antígenos nucleares relacionados con EBV (*EBV-associated nuclear antigen*, EBNA). La PCR en LCR es otra prueba diagnóstica importante, aunque resultados positivos pueden reflejar reactivación vírica relacionada con otras infecciones o procesos inflamatorios.

La *meningitis por VIH* debe sospecharse en todo paciente que acude con meningitis vírica sin factores de riesgo conocidos o sospechados para infección por VIH. La meningitis puede ocurrir después de la infección primaria con VIH en 5 a 10% de los casos y con menos frecuencia en etapas avanzadas de la enfermedad. En la meningitis por VIH son más comunes las parálisis craneales, sobre todo las que afectan al V, VII u VIII pares craneales en comparación con otras infecciones víricas. El diagnóstico puede confirmarse con la detección de genoma del VIH en sangre o LCR. La seroconversión puede presentarse de manera tardía y los pacientes con estudio serológico negativo para VIH que se sospecha tienen meningitis por dicho virus deben ser vigilados en busca de seroconversión tardía. **Para una revisión más amplia de la infección por VIH, véase el capítulo 182.**

El *virus de las paperas* (cap. 187) debe considerarse cuando la meningitis ocurre a finales de invierno o principios de la primavera, sobre todo en varones (proporción varón/mujer 3:1). Con el uso generalizado de la vacuna de las paperas con virus vivos atenuados en Estados Unidos desde 1967 la incidencia de meningitis por el virus de las paperas ha disminuido más de 95%. La presencia de orquitis, ooforitis, parotiditis, pancreatitis o elevaciones de lipasa y amilasa séricas sugiere este agente etiológico, pero su ausencia no excluye este diagnóstico. Hasta 30% de los pacientes con parotiditis presentan meningitis clínica, y >50% de los pacientes con meningitis presentan pleocitosis del LCR. La infección por el virus de las paperas confiere inmunidad para toda la vida, de manera que el antecedente de una infección demostrada excluye el diagnóstico. Los pacientes con meningitis tienen pleocitosis en LCR que rebasa 1 000 células/μl en 25% de los casos. Hay predominio de linfocitos en 75%, aunque ocurre neutrofilia en 25% de los casos. Ocurre hipoglucorraquia en 10 a 30% de los pacientes y puede ser un indicio para el diagnóstico cuando está presente. El diagnóstico por lo común se establece por el cultivo de virus en LCR o al detectar anticuerpos IgM o con la seroconversión. En algunos laboratorios de diagnóstico e investigación se encuentra disponible la PCR en líquido cefalorraquídeo. La frecuencia de meningitis por virus de la parotiditis ha disminuido de manera espectacular con el uso amplio de las vacunas de virus vivos atenuados contra la parotiditis. Se han reportado casos poco comunes de meningitis relacionada con la vacunación, con una frecuencia de 10 a 100 casos/100 000 dosis, por lo común dos a cuatro semanas después de la vacunación.

Debe sospecharse *infección por LCMV* (cap. 189) cuando ocurre meningitis aséptica a finales del otoño o en invierno y en individuos con antecedente de exposición al ratón casero (*Mus musculus*), roedores de laboratorio o como mascotas (p. ej., hámster, ratones, ratas) o a sus desechos. Algunos pacientes tienen manifestaciones asociadas como lesiones cutáneas, infiltrados pulmonares, alopecia, parotiditis, orquitis o miopericarditis. Los indicios de laboratorio para el diagnóstico de LCMV, además de las manifestaciones clínicas mencionadas antes, pueden incluir la presencia de leucopenia, trombocitopenia o pruebas de función hepática anormales. Algunos casos se manifiestan con pleocitosis notable en LCR (>1 000 células/μl) e hipoglucorraquia (<30%). El diagnóstico se basa en los estudios serológicos o en el cultivo del virus en líquido cefalorraquídeo.

℞ MENINGITIS VÍRICA AGUDA

El tratamiento de casi todos los casos de meningitis vírica es sobre todo de tipo sintomático e incluye el uso de analgésicos, antipiréticos y antieméticos. Debe vigilarse el estado de líquidos y electrólitos. Los pacientes con sospecha de meningitis bacteriana deben recibir tratamiento empírico apropiado dependiendo de los resultados del cultivo (véase antes en este capítulo). Podría no ser necesaria la hospitalización en individuos con buena respuesta inmunitaria con supuesta meningitis vírica y sin signos o síntomas focales, sin alteración significativa del nivel de conciencia y un perfil clásico en el LCR (pleocitosis con predominio de linfocitos, glucosa normal, tinción de Gram negativa) si puede asegurarse vigilancia médica y domiciliaria apropiada. Es necesario hospitalizar a los pacientes con inmunodepresión, aquellos con alteración significativa del estado de conciencia, con convulsiones o con la presencia de síntomas y signos focales que sugieran la posibilidad de encefalitis o de afección del parénquima cerebral y en aquellos pacientes que tienen perfil atípico del LCR. El aciclovir oral o intravenoso puede ser beneficioso en pacientes con meningitis causada por HSV-1 o HSV-2 y en casos de infección grave por EBV o VZV. Los datos con respecto al tratamiento de meningitis por HSV, EBV y VZV son muy limitados. Los pacientes con enfermedad grave deben recibir aciclovir intravenoso (15 a 30 mg/kg/día en tres dosis divididas), lo cual puede continuarse con el fármaco oral con aciclovir (800 mg cinco veces al día), famciclovir (500 mg cada 8 h) o valaciclovir (1 000 mg cada 8 h) para un tratamiento total de siete a 14 días. Los pacientes con enfermedad menos grave pueden recibir tratamiento con fármacos orales solos. Los pacientes con meningitis por VIH deben recibir tratamiento antirretrovírico de gran actividad (cap. 182).

Los pacientes con meningitis vírica y una deficiencia de inmunidad humoral conocida (p. ej., agammaglobulinemia ligada al cromosoma X) y que no estén recibiendo gammaglobulina por vía intramuscular o inmunoglobulina intravenosa (*intravenous immunoglobulin*, IVIg) deben ser tratados con estos productos. En algunos pacientes con meningitis crónica enterovírica que no han respondido al tratamiento con inmunoglobulinas intramusculares o intravenosas, se ha intentado la administración intraventricular de inmunoglobulinas mediante un reservorio de Ommaya.

Un fármaco experimental, el pleconarilo, ha demostrado ser eficaz frente a una variedad de infecciones por enterovirus, y tiene buena biodisponibilidad por vía oral y excelente penetración en el SNC. Los ensayos clínicos en pacientes con meningitis enterovírica indican que el pleconarilo reduce la duración de los síntomas comparado con un placebo. La mayor parte de los casos de infecciones del SNC por enterovirus son benignos y ceden en forma espontánea y no necesitan de tratamiento antivírico específico. No obstante, el tratamiento con pleconarilo puede ser beneficioso para pacientes con infecciones enterovíricas crónicas del SNC en casos de agammaglobulinemia o en aquellos que desarrollan poliomielitis como complicación de la administración de la vacuna contra la poliomielitis. Por desgracia, la disponibilidad de pleconarilo con fines benéficos es incierta a la fecha.

La vacunación es un método eficaz para evitar el desarrollo posterior de meningitis y otras complicaciones neurológicas asociadas a la infección por los virus de polio, paperas y sarampión. Se ha aprobado en Estados Unidos el uso de una vacuna de VZV vivos atenuados (Varivax). Los estudios clínicos indican un índice de eficacia de la vacuna de 70 a 90%, pero se necesita una dosis de refuerzo para conservar la inmunidad. Para quienes reciben algún órgano en trasplante, también se dispone de vacuna hecha de virus de varicela desactivado.

PRONÓSTICO

En adultos, el pronóstico en cuanto a una recuperación completa de la meningitis vírica es excelente. Unos cuantos enfermos se quejan de cefalea persistente,

leve trastorno mental, incoordinación o astenia generalizada durante semanas o meses. La evolución en lactantes y neonatos (menos de un año de edad) es más incierta; en algunos estudios se ha comunicado la presencia de deterioro intelectual, problemas de aprendizaje, hipoacusia y otras secuelas persistentes.

ENCEFALITIS VÍRICA

DEFINICIÓN

A diferencia de la meningitis, en la cual la mayor parte del proceso infeccioso y de la respuesta inflamatoria asociada se limita a las meninges, en la encefalitis hay además afección del parénquima cerebral. Muchos pacientes con encefalitis también sufren una meningitis asociada (meningoencefalitis) y, en algunos casos, afección de la médula espinal o de las raíces nerviosas (encefalomielitis, encefalomielorradiculitis).

CUADRO CLÍNICO

Además de la enfermedad febril aguda con signos de afección meníngea, característica de la meningitis, el paciente con encefalitis con frecuencia presenta confusión, trastornos conductuales o alteración del nivel de conciencia (confusión o alteraciones de la conducta) que va de letargo ligero a coma, e indicios de signos y síntomas neurológicos focales o difusos. Los sujetos con encefalitis pueden tener alucinaciones, agitación, cambios de personalidad, trastornos conductuales y a veces un estado psicótico franco. Las crisis epilépticas generalizadas o focales se dan en muchos pacientes con encefalitis grave. En la encefalitis vírica se han descrito casi todos los tipos de alteraciones neurológicas focales, y los signos y síntomas reflejan las regiones afectadas por la infección y la inflamación. Los datos focales más frecuentes son afasia, ataxia, hemiparesia (con reflejos tendinosos hiperactivos y respuestas plantares extensoras), movimientos involuntarios (p. ej., mioclonías, temblores) y afección de pares craneales (p. ej., parálisis oculares, debilidad facial). La afección del eje hipotálamo-hipófisis puede producir trastornos en la regulación de la temperatura, diabetes insípida o síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (*syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone*, SIADH). A pesar de la existencia de pruebas neurohistopatológicas claras que demuestran que según el tipo de virus se lesionan regiones diferentes del SNC, a menudo es imposible distinguir de forma fidedigna y sólo sobre una base clínica un tipo de encefalitis vírica (p. ej., la causada por el HSV) de otro (véase "Diagnóstico diferencial" más adelante en este capítulo).

ETIOLOGÍA

En Estados Unidos se notifican cada año unos 20 000 casos de encefalitis, aunque la cifra real quizá sea significativamente mayor. Cientos de virus son capaces de causar dicha enfermedad, si bien sólo un subgrupo limitado origina casi todos los casos en que se identifica una causa específica (cuadro 376-4). Los mismos microorganismos que ocasionan la meningitis aséptica también causan encefalitis, aunque difieren sus frecuencias relativas. Los virus más importantes que originan casos esporádicos de encefalitis en adultos inmunocompetentes son herpesvirus (HSV, VZV, EBV). Las epidemias de encefalitis son causadas por arbovirus, que pertenecen a grupos taxonómicos diferentes que incluyen *Alphavirus* (como los virus de las encefalitis equinas oriental y occidental), los *Flavivirus* (como el virus del Nilo occidental, el de la encefalitis de San Luis, el de la encefalitis japonesa y el Powassan) y los *Bunyavirus* (como el serogrupo del virus de la encefalitis de California y el virus LaCrosse). Desde la perspectiva histórica, el número mayor de casos de encefalitis por arbovirus en Estados Unidos fue causado por el virus de San Luis y el serogrupo del virus de la encefalitis de California. No obstante, desde el año 2002, el WNV ha causado la mayor parte de meningitis y encefalitis por arbovirus en Estados Unidos. La epidemia del año 2003 fue la enfermedad con neuroinvasión epidémica por arbovirus más grande (encefalitis más meningitis) jamás registrada en Estados Unidos, con 2 860 casos y 264 defunciones. Desde 2003, el WNV ha causado aproximadamente 1 100 a 1 300 casos de enfermedad con neuroinvasión por año y 100 a 120 muertes por año en Estados Unidos. Las nuevas causas de infecciones víricas del SNC aparecen de manera constante, como se hace evidente por los brotes epidémicos recientes de encefalitis en el sureste asiático causadas por el virus Nipah, un miembro identificado recientemente de la familia de los Paramyxovirus y de meningitis en Europa causada por el virus de Toscana, un arbovirus que pertenece a la familia de los Bunyavirus.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

Estudio del LCR. El examen del LCR debe realizarse en todos los pacientes con presunta encefalitis vírica a no ser que esté contraindicado por la presencia de una presión intracraneal (ICP) muy elevada. El perfil característico del LCR es indistinguible del de la meningitis vírica, y consiste en pleocitosis linfocítica, elevación ligera de la concentración de proteínas y cifra normal de glucosa. La pleocitosis del LCR (>5 células/μl) se produce en más de 95% de los pacientes con encefalitis vírica probada. En casos raros la pleocitosis está ausente en la primera punción lumbar pero se presenta después. Los pacientes gravemente inmunodeprimidos por infección por el VIH, glucocorticoides u otros fármacos inmunodepresores, quimioterapia o ciertas neoplasias linforeticulares, a veces no muestran en el LCR una respuesta inflamatoria. Sólo en 10% de los pacientes con encefalitis el recuento celular supera las 500 células/μl. Las infecciones por ciertos arbovirus (la encefalitis equina oriental o la encefalitis de California), por el virus de las paperas y por el LCMV ocasionan a veces recuentos de más de 1 000 células/μl, aunque este grado de pleocitosis debe sugerir la posibilidad de infecciones no víricas u otros procesos inflamatorios. En el LCR pueden verse linfocitos atípicos en la infección por el EBV y también, aunque con menor frecuencia, en infecciones por otros virus, como CMV, HSV y enterovirus. En la encefalitis por WNV se ha informado incremento del número de células plasmocitoides o de células mononucleares grandes similares a las células de Mollaret. Ocurre pleocitosis a expensas de polimorfonucleares en casi 40% de los pacientes con encefalitis por WNV. Pueden encontrarse cifras elevadas de polimorfonucleares en líquido cefalorraquídeo en estos pacientes con encefalitis por virus EEE, ecovirus 9 y con menos frecuencia por otros enterovirus. No obstante, la neutrofilia persistente en el líquido cefalorraquídeo debe ser sospecha de infección bacteriana, leptospirosis, amebosis y procesos no infecciosos como leucoencefalitis hemorrágica aguda. Casi 20% de los pacientes con encefalitis tendrán un número significativo de eritrocitos (>500/μl) en el líquido cefalorraquídeo después de una punción no traumática. La correlación histopatológica de este dato puede incluir una encefalitis hemorrágica como las que se observan con el HSV; sin embargo, la presencia de eritrocitos en LCR ocurre con la misma frecuencia y en cifras similares en pacientes con variantes focales no herpéticas de la infección. Una concentración baja de glucosa en el LCR es muy rara en las encefalitis víricas y debe sugerir la posibilidad de meningitis por hongos, tuberculosis, parásitos, leptospiras, sífilis, sarcoidosis o meningitis carcinomatosa. En raros casos de encefalitis por el virus de las paperas, el LCMV o el HSV se presentan concentraciones bajas de glucosa en el líquido cefalorraquídeo.

Reacción en cadena de la polimerasa en líquido cefalorraquídeo (PCR en LCR). Esta técnica se ha vuelto el método primario para el diagnóstico de infecciones del SNC causadas por CMV, EBV, VZV, HHV-6 y enterovirus (véase "Meningitis vírica aguda" antes en este capítulo). La sensibilidad y la especificidad de la PCR en LCR varían con el virus en estudio. La sensibilidad (casi 96%) y la especificidad (alrededor de 99%) de la reacción en cadena de la polimerasa en LCR de HSV son iguales o mayores que las de la biopsia de encéfalo. Es importante reconocer que los resultados de la PCR en LCR para detectar HSV deben ser interpretados tomando en consideración la posibilidad de tal enfermedad en el paciente en estudio, el momento en que se practica la prueba en relación con el comienzo de los síntomas, y el empleo previo de antivíricos. Los resultados negativos de la prueba en un sujeto con gran probabilidad de tener encefalitis por HSV con base en datos clínicos y de laboratorio disminuyen significativamente la posibilidad de que se trate en realidad de tal cuadro inflamatorio, pero no lo descartan del todo. Por ejemplo, en pacientes con una probabilidad de 35% antes de la prueba de tener encefalitis por HSV, una PCR para HSV en líquido cefalorraquídeo negativa reduce la probabilidad después de la prueba a cerca de 2% y para un paciente con probabilidad antes de la prueba de 60%, un resultado negativo reduce la probabilidad después de la prueba a casi 6%. En ambas situaciones, una prueba positiva establece el diagnóstico casi con certeza (98 a 99%). Hay varios reportes recientes de resultados negativos iniciales en la PCR para HSV en líquido cefalorraquídeo que se obtuvieron en etapas iniciales (72 h o menos) después del inicio de los síntomas y que se tornaron positivos cuando se repitieron uno a tres días después. La frecuencia de resultados positivos en PCR para HSV en LCR en pacientes con encefalitis herpética también disminuye en función de la duración de la enfermedad, y sólo aproximadamente 20% de los casos permanecen positivos después de 14 días o más. Los resultados de la PCR por lo general no se ven afectados por el tratamiento antivírico de una semana o menos de duración. En un estudio, 98% de las muestras de LCR permanecieron positivas para PCR durante la primera semana de inicio del tratamiento antivírico, pero el número se redujo a casi 50% después de ocho a 14 días y a casi 21% luego de 15 días de haber iniciado el tratamiento antivírico.

No se han definido con exactitud la sensibilidad y la especificidad de las pruebas de PCR en líquido cefalorraquídeo para la detección de virus diferentes del herpes simple. La PCR en busca de enterovirus en LCR al parecer tiene sensibilidad y especificidad mayores de 95%. No se ha definido la especificidad de la reacción en cadena de la polimerasa en LCR para detectar EBV. Se ha reportado que la PCR para EBV en LCR se asocia con resultados positivos para otros patógenos y esto puede reflejar la reactivación de infección latente

por EBV en los linfocitos que penetran al SNC como consecuencia de una infección no relacionada o de un proceso inflamatorio. En pacientes con infección del SNC por VZV, los estudios de anticuerpos y PCR en LCR deben considerarse complementarios porque los pacientes pueden tener evidencia de síntesis intratecal de anticuerpos específicos contra VZV y un resultado negativo de la PCR en LCR. En el caso de infección por WNV, la PCR en LCR puede ser menos sensible (sensibilidad cercana a 70%) que la detección de IgM específica contra WNV en LCR, aunque la PCR no suele ser de utilidad en pacientes con inmunodepresión que no desencadenan una respuesta eficaz de anticuerpos contra virus del Nilo occidental.

Cultivo del LCR. Los intentos de cultivar los virus a partir del LCR en casos de encefalitis han sido a menudo decepcionantes. Los cultivos son negativos en >95% de los casos de encefalitis por virus del herpes simple tipo 1.

Pruebas serológicas y detección de antígenos. El método básico para el diagnóstico serológico de la encefalitis vírica es idéntico al expuesto antes para la meningitis vírica. En los pacientes con encefalitis por HSV, en el LCR se han detectado tanto anticuerpos contra las glucoproteínas del HSV-1 como glucoproteínas antigénicas. El mejor momento para la detección de aquellos anticuerpos y de los antígenos es después de la primera semana de enfermedad, lo cual limita la utilidad de estas pruebas para el diagnóstico de la fase aguda. Sin embargo, las pruebas de detección en el LCR de anticuerpos contra el HSV pueden ser útiles en determinados pacientes cuya enfermedad tiene más de una semana de evolución y en los que la PCR en LCR para el HSV ha sido negativa. La demostración de anticuerpos de tipo IgM contra WNV es un signo diagnóstico de encefalitis por dicho virus, porque esos anticuerpos no cruzan la barrera hematoencefálica y su presencia en LCR es señal de que hubo síntesis intrarraquídea. El tiempo de recolección de anticuerpos puede ser importante porque la tasa de seropositividad de IgM contra WNV en LCR se incrementa en casi 10% por día durante la primera semana después del inicio de la enfermedad.

MRI, CT, EEG. Casi invariablemente habrá que practicar estudios neuroimagenológicos y a menudo EEG en todo individuo en quien se sospecha encefalitis. Esos estudios permiten identificar o descartar otras entidades diagnósticas, y ayudar a diferenciar entre un cuadro encefalítico focal y otro difuso. Los signos focales en personas con encefalitis deben plantear siempre la posibilidad de ataque por HSV. Son ejemplos de signos focales: 1) en la MRI de recuperación de inversión atenuada por líquido (FLAIR) ponderada en T2 o la MRI ponderada por difusión (fig. 376-3) surgen zonas con mayor intensidad de señal en las regiones frontotemporal, del cíngulo o de la ínsula en el encéfalo; 2) en la tomografía computadorizada aparecen áreas focales de poca absorción, un efecto de masa y mayor contraste, o 3) en el EEG hay picos focales periódicos del lóbulo temporal contra un fondo de actividad lenta o de baja amplitud ("aplanada"). Casi 10% de los pacientes con encefalitis por HSV documentada con PCR tendrán MRI normal, aunque casi 80% tendrán anomalías en el lóbulo temporal y un 10% adicional fuera del lóbulo temporal. Estas lesiones suelen tener reforzamiento en las imágenes T2. La CT es menos sensible que la MRI y es normal incluso en 33% de los pacientes. La adición de imágenes FLAIR y ponderadas por difusión a las secuencias de MRI ordinarias mejora la sensibilidad. En más de 90% de los casos de encefalitis por HSV corroborados por PCR surgen anormalidades en el EEG; típicamente abarcan los lóbulos temporales, pero a menudo son inespecíficas. Algunos pacientes de encefalitis por HSV tienen un perfil EEG característico que consiste en complejos de ondas agudas, lentas estereotipadas y periódicas que nacen en uno o ambos lóbulos temporales y que se repiten a intervalos regulares de 2 a 3 s. Los complejos periódicos suelen presentarse entre el segundo y el decimoquinto días de la enfermedad y se identifican en 66% de los casos de encefalitis por HSV corroborados en estudios histopatológicos.

En casi 50% de pacientes con encefalitis por WNV se encuentran anomalías significativas en la MRI, una frecuencia inferior a la de la encefalitis por HSV. Cuando están presentes, las anomalías a menudo incluyen estructuras cerebrales profundas, lo que incluye al tálamo, núcleos basales y tronco del encéfalo más que la corteza y puede ser aparente sólo en las imágenes FLAIR. Los EEG por lo común muestran reducción generalizada que puede ser más prominente en sentido anterior que en el modelo de las regiones temporales con predominio del tipo circular o con descargas periódicas más características de la encefalitis por HSV. Los pacientes con encefalitis por VZV pueden mostrar áreas multifocales de infarto hemorrágico e isquémico que refleja la tendencia del virus a producir vasculopatía en el SNC más que una verdadera encefalitis. Los adultos con inmunodepresión e infección por CMV a menudo tienen aumento de volumen de los ventrículos con áreas de incremento de la señal T2 en la MRI, delineando los ventrículos con reforzamiento subependimario en las imágenes con reforzamiento T1 después de la administración de material de contraste. En el cuadro 376-5 se resaltan los resultados diagnósticos específicos en encefalitis que pueden ser de utilidad para la toma de decisiones.

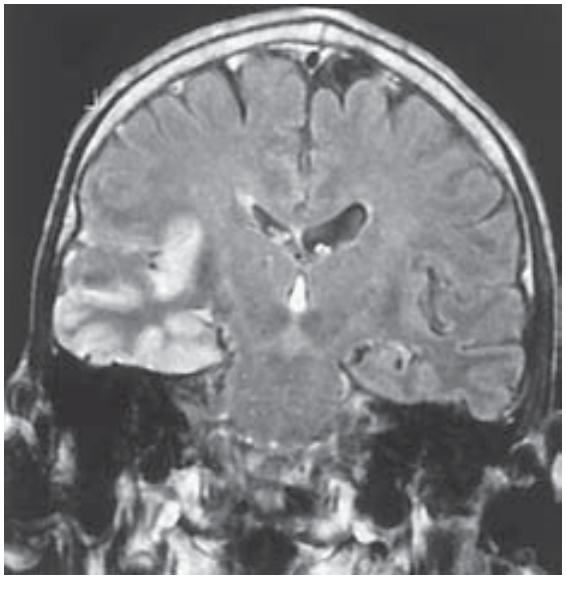

FIGURA 376-3. Imagen de resonancia magnética FLAIR de un plano coronal de un paciente con encefalitis por herpes simple. Obsérvese el área hiperintensa en el lóbulo temporal (*a la izquierda*) que se circunscribe principalmente a la sustancia gris. Este paciente sufre una enfermedad de predominio unilateral; las lesiones bilaterales son más frecuentes, pero pueden ser de intensidad muy asimétrica.

CUADRO 376-5 USO DE LAS PRUEBAS DIAGNÓSTICAS EN ENCEFALITIS

- La mejor prueba para encefalitis por WNV es la prueba de *anticuerpos IgM en LCR*. La prevalencia de pruebas positivas de IgM en LCR se incrementa en casi 10% por día después del inicio de la enfermedad y alcanza 70 a 80% hacia el final de la primera semana. Las concentraciones séricas de IgM contra WNV pueden proporcionar evidencia de infección reciente por WNV, pero en ausencia de otras manifestaciones no se establece el diagnóstico de enfermedad con neuroinvasión (meningitis, encefalitis, parálisis flácida aguda).
- Casi 80% de los pacientes con encefalitis demostrada por HSV tienen anomalías en la *MRI* que afectan a los lóbulos temporales. Este porcentaje parece incrementarse a más de 90% cuando también se utilizan las secuencias FLAIR y DWI de MR. La ausencia de lesiones en el lóbulo temporal en la MR reduce la probabilidad de encefalitis por HSV y hace surgir la sospecha de otras posibilidades diagnósticas.
- La prueba de *PCR para HSV en LCR* puede ser negativa en las primeras 72 h a partir del inicio de los síntomas de encefalitis por HSV. Debe valorarse la repetición del estudio en pacientes con un resultado negativo de PCR en etapas iniciales cuando existe una alta sospecha de encefalitis por HSV y no se haya establecido un diagnóstico alternativo.
- La detección de *síntesis intratecal* (incremento de la razón de anticuerpos en LCR/suero contra HSV corregida para el desdoblamiento que ocurre en la barrera hematoencefálica) de *anticuerpos específicos contra HSV* puede ser de utilidad en el diagnóstico de encefalitis por HSV en pacientes en los cuales sólo se dispone de muestras tardías (más de una semana a partir del inicio) y los estudios de PCR son negativos. Los estudios serológicos en suero solos no son de utilidad para el diagnóstico de encefalitis por HSV por las altas tasas de seroprevalencia en la población general.
- Los *cultivos víricos de LCR* negativos no son de utilidad para excluir el diagnóstico de encefalitis por HSV o EBV.
- Los *anticuerpos IgM contra VZV en LCR* pueden encontrarse en pacientes con PCR para VZV negativa en LCR. Ambas pruebas deben realizarse en pacientes con sospecha de enfermedad del SNC por VZV.
- Se desconoce la especificidad de la prueba *PCR para EVB en LCR* para el diagnóstico de infección del SNC. Puede encontrarse una prueba positiva en pacientes con pleocitosis del LCR por otras causas. La detección de IgM contra EBV en LCR o la síntesis intratecal de anticuerpos contra VCA apoyan el diagnóstico de encefalitis por EBV. Los estudios serológicos compatibles con infección aguda por EVB (p. ej., IgM de VCA, presencia de anticuerpos contra EA pero no contra EBNA) pueden ayudar en el diagnóstico.

Nota: LCR, líquido cefalorraquídeo; IgM, inmunoglobulina M; WNV, virus del Nilo occidental; HSV, virus del herpes simple; MRI, imagen por resonancia magnética; FLAIR, recuperación de la inversión del líquido atenuado; DWI, imágenes con reforzamiento de la difusión (*diffusion-weighted imaging*); PCR, reacción en cadena de la polimerasa; EBV, virus de Epstein-Barr; VZV, virus de la varicela-zoster; SNC, sistema nervioso central; VCA, anticuerpos de la cápside vírica; EA, antígenos tempranos; EBNA, antígeno nuclear asociado con virus de Epstein Barr.

Biopsia cerebral. En la actualidad, la biopsia cerebral suele reservarse para aquellos pacientes en quienes las pruebas de PCR en LCR no arrojan un diagnóstico específico, tienen anomalías focales en la MRI y continúan deteriorándose clínicamente a pesar del tratamiento con aciclovir y de las medidas de mantenimiento.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La infección por otros microorganismos puede simular encefalitis vírica. En estudios de encefalitis por HSV demostrada por biopsia, infecciones comunes que simulan encefalitis vírica incluyen micobacterias, hongos, *Rickettsias*, *Listeria* y otras bacterias (incluida las especies de *Bartonella*) y *Mycoplasma*.

La infección por *Naegleria fowleri* por lo común origina un síndrome agudo (meningoencefalitis amebiana primaria), en tanto que las causadas por *Acanthamoeba* y *Balamuthia* más a menudo ocasionan meningoencefalitis amebiana granulomatosa subaguda o crónica. *Naegleria* prospera en acumulaciones de agua tibia en que abunda el hierro, como las que corren por drenes, canales y estanques naturales y artificiales al aire libre. De manera típica la infección ha ocurrido en niños inmunocompetentes con el antecedente de haber nadado en agua sospechosa. El líquido cefalorraquídeo, a diferencia del perfil típico que se observa en la encefalitis vírica, a menudo tiene las características de meningitis bacteriana con pleocitosis a expensas de neutrófilos e hipoglucorraquia. En una preparación húmeda de LCR fresco y tibio se identifican trofozoítos móviles. No se cuenta con un tratamiento eficaz, y el índice de mortalidad se acerca a 100 por ciento.

La encefalitis puede ser causada por el oxiuro del mapache *Baylisascaris procyonis*. Entre los datos que orientan hacia el diagnóstico está el antecedente de exposición a dicho animal y en especial de jugar con tierra (o comerla) que puede estar contaminada con sus excrementos. Muchos de los enfermos son niños y pueden tener también eosinofilia.

Una vez que se han excluido las causas no víricas de encefalitis, el principal esfuerzo diagnóstico debe dirigirse a distinguir el HSV de otros virus que causan encefalitis. La distinción reviste especial importancia porque en casi todos los demás casos el tratamiento es sólo de sostén, mientras que para el HSV se dispone de un tratamiento antivírico específico y eficaz, y su eficacia se potencia cuando se inicia en las primeras fases de la infección. La encefalitis por HSV debe sospecharse cuando existen manifestaciones clínicas que sugieren afección de las regiones frontotemporales inferomediales del cerebro, incluidas intensas alucinaciones olfatorias y gustativas, anosmia, conductas extrañas o infrecuentes, alteraciones de la personalidad, o trastornos de la memoria. Debería sospecharse siempre una encefalitis por HSV en los pacientes con signos de focalidad en la exploración neurológica, en las pruebas de neuroimagen o en el EEG. En estos pacientes el procedimiento diagnóstico de elección es la PCR en LCR para el HSV. Una PCR positiva en el LCR confirma el diagnóstico, mientras que un resultado negativo reduce en grado significativo las probabilidades de una encefalitis por HSV (véase antes en este capítulo).

La distribución anatómica de las lesiones puede ser un elemento adicional que oriente en el diagnóstico. Las personas con encefalitis progresiva rápida y signos intensos del tronco encefálico, síntomas o anormalidades en las técnicas neuroimagenológicas pueden estar infectados por flavivirus (WNV, virus de las encefalitis de San Luis y japonesa), HSV, rabia o *L. monocytogenes*. El ataque intenso de órganos de sustancia gris en plano profundo, que incluyen ganglios basales y tálamo, sugiere la posible infección por flavivirus. El cuadro inicial en tales casos incluye trastornos cinéticos notables (temblor, mioclono) o un cuadro similar al de la enfermedad de Parkinson. Las personas con infección por virus del Nilo occidental también pueden tener inicialmente una parálisis arrefléxica similar a la de la poliomielitis, al igual que los pacientes infectados por enterovirus 71, y con menor frecuencia por otros enterovirus. La parálisis clásica aguda se caracteriza por inicio súbito con debilidad similar a neurona motora inferior con flacidez, y por reflejos débiles o ausentes, así como conservación relativa de la sensibilidad. Pese a la enérgica iniciativa de la Organización Mundial de la Salud para la erradicación del poliovirus, en todo el mundo se reportaron en el año 2006 más de 1 200 casos de poliomielitis por poliovirus silvestre, de los cuales 88% ocurrieron en Nigeria y la India y más de 20 casos en cada uno de los siguientes países: Somalia, Afganistán y Namibia. Han habido brotes epidémicos recientes de poliomielitis asociados con cepas vacunales del virus que recuperaron su virulencia a través de mutación o recombinación con los enterovirus silvestres circulantes en la isla La Española, en China, Filipinas y Madagascar.

Los factores epidemiológicos pueden proporcionar indicios importantes para el diagnóstico de meningitis o encefalitis vírica. Debe ponerse particular atención a la temporada del año, región geográfica, antecedentes de viajes y posible exposición a arañazos o mordeduras por animales, roedores y garrapatas. La transmisión a través de la mordedura de un perro infectado es una causa más común de rabia en todo el mundo y en Estados Unidos ocurren pocos casos de rabia canina; el factor de riesgo más común es la exposición a murciélagos, aunque a menudo se carece del antecedente claro de una mordedura o arañazo. La presentación clínica clásica de encefalitis rábica consiste en fiebre, variaciones del estado de conciencia de hiperactividad autonómica. Los intentos de deglutir agua (*hidrofobia*) o la inspiración de aire (*aerofobia*) desencadenan espasmos fóbicos de laringe, faringe, músculos del cuello y diafragma. El cuadro inicial también puede incluir la rabia paralítica, que se caracteriza por parálisis ascendente aguda. La rabia por mordeduras de murciélago tiene una presentación clínica diferente a la de la rabia clásica. Los pacientes inician con déficit neurológico focal, mioclono, convulsiones y alucinaciones; los espasmos fóbicos no son la característica típica. El sujeto con rabia tiene pleocitosis del LCR por linfocitos y puede tener áreas con mayor intensidad de la señal T2 en tronco encefálico, hipocampo e hipotálamo. El diagnóstico por lo común se corrobora al detectar el antígeno del virus de la rabia en tejido encefálico o en las fibras nerviosas que llegan a los folículos pilosos en la nuca. El diagnóstico también se puede corroborar por la amplificación del ácido nucleico vírico en LCR y saliva o lágrimas, con la técnica de PCR. Los estudios serológicos suelen ser negativos en suero y LCR la primera semana después de comenzar la infección, lo cual menoscaba su utilidad diagnóstica inmediata. No se cuenta con tratamiento específico y la enfermedad casi siempre es letal, pero quienes sobreviven a ella presentan secuelas neurológicas devastadoras.

Las autoridades sanitarias estatales constituyen una fuente valiosa con respecto al aislamiento de agentes particulares en regiones individuales. En la *US Geological Survey* (USGS) de los CDC pueden encontrarse actualizaciones regulares con respecto al número, tipo y distribución de casos de encefalitis por arbovirus (*http://www.cdc.gov* y *http://diseasemaps.usgs.gov*).

Las principales causas no infecciosas que deben incluirse en el diagnóstico diferencial de encefalitis aguda son meningoencefalitis autoinmunitaria no vasculítica, la cual puede o no estar asociada con anticuerpos microsómicos antitiroideos y anticuerpos contra tiroglobulina; encefalitis límbica asociada con anticuerpos contra neuronas; encefalopatía límbica no asociada con cáncer; encefalomielitis diseminada aguda y trastornos relacionados con desmielinización fulminante (cap. 375); y linfoma. Por último, la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (cap. 378) rara vez se manifiesta con un cuadro espectacular que simula encefalitis vírica.

℞ ENCEFALITIS VÍRICA

El tratamiento antivírico específico debe iniciarse cuando esté indicado. Las funciones vitales, incluidas la respiración y la presión arterial, deben vigilarse continuamente y apoyarse cuando sea necesario. En los estadios iniciales de la encefalitis, muchos pacientes precisarán asistencia en una unidad de cuidados intensivos. El tratamiento básico y de mantenimiento debe comprender una cuidadosa vigilancia de la presión intracraneal (ICP); la restricción de líquidos, evitando las soluciones hipotónicas intravenosas, y la reducción de la fiebre. Las crisis epilépticas deben tratarse con los tratamientos antiepilépticos habituales, y tal vez esté indicado el tratamiento preventivo debido a la gran frecuencia con que ocurren las crisis epilépticas en los casos graves de encefalitis. Como todos los pacientes graves e inmovilizados con alteración de la conciencia, los pacientes con encefalitis tienen riesgo de padecer neumonía por aspiración, úlceras por estasis y por decúbito, contracturas, trombosis venosa profunda y sus complicaciones, e infecciones de catéteres y vías intravenosas.

El aciclovir es un fármaco beneficioso contra HSV y habrá que comenzar su administración sobre bases empíricas en personas en quienes se sospecha el ataque de la encefalitis vírica, mientras llegan los resultados de los estudios diagnósticos. El tratamiento debería suspenderse en aquellos pacientes en quienes se demuestre ausencia de encefalitis por el HSV, con la posible excepción de los que sufren de encefalitis grave por VZV o EBV. Estos virus (VZV, HSV y EBV) codifican una enzima, la cinasa de desoxipirimidina (timidina), que fosforila el aciclovir para producir 5′-monofosfato de aciclovir. Entonces, las enzimas celulares del hospedador fosforilan este compuesto para formar un derivado trifosfato. Es el trifosfato el que actúa como antivírico al inhibir la polimerasa del DNA vírico y provocar la terminación prematura de las cadenas de DNA víricos que se están sintetizando. La especificidad de acción del aciclovir depende del hecho de que las células no infectadas no fosforilan cantidades significativas de aciclovir a 5′-monofosfato de aciclovir. Un segundo nivel de especificidad es determinado por el hecho de que el trifosfato de aciclovir es un inhibidor más potente de la polimerasa del DNA vírico que las enzimas análogas de la célula hospedadora.

Los adultos deben recibir una dosis de 10 mg de aciclovir intravenoso/kg de peso cada 8 h (dosis diaria total de 30 mg/kg de peso) en un mínimo de 14 días. La PCR en

LCR puede repetirse al completar 14 días de evolución con PCR positiva; los pacientes reciben siete días adicionales de tratamiento y en seguida la repetición de la prueba de PCR en LCR. La infección del sistema nervioso central de neonatos por HSV no reacciona tan adecuadamente a la administración de aciclovir como la encefalitis por ese mismo virus en adultos; es recomendable que los neonatos con encefalitis por dicha partícula reciban 20 mg de aciclovir/kg de peso cada 8 h (60 mg/kg de peso al día como dosis total) en un mínimo de 21 días.

Antes de su administración intravenosa el aciclovir debe diluirse, hasta una concentración de 7 mg/ml, o menos. (Una persona de 70 kg debe recibir una dosis de 700 mg, que debe diluirse en un volumen de 100 ml.) Cada dosis debe administrarse lentamente durante unos 60 min, y no de forma rápida ni en bolos, para reducir al mínimo el riesgo de disfunción renal. Hay que evitar la extravasación y la administración por vía intramuscular o subcutánea. El pH alcalino del aciclovir puede producir inflamación y flebitis local (9%). Es necesario el ajuste de la dosis en aquellos pacientes con trastorno de la filtración glomerular renal. La penetración en el LCR es excelente, con concentración media del fármaco de casi 50% de la concentración sérica. Las complicaciones del tratamiento son elevaciones del nitrógeno de la urea sanguínea y de la creatinina (5%), trombocitopenia (6%), toxicosis digestiva (náusea, vómito, diarrea) (7%) y neurotoxicidad (letargo u obnubilación, desorientación, confusión, agitación, alucinaciones, temblor, crisis epilépticas) (1%). La resistencia al aciclovir puede estar mediada por cambios en la cinasa de desoxipirimidina o en la polimerasa del DNA vírico. Hasta la fecha, la resistencia al aciclovir no ha supuesto un problema clínico importante en las personas inmunocompetentes; sin embargo, cada vez hay más informes de HSV clínicamente virulentos y resistentes al aciclovir en individuos inmunodeprimidos, incluidos los enfermos con síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

Los fármacos antivíricos eficaces contra HSV, VZV y EBV, como aciclovir, famciclovir y valaciclovir, no han sido evaluados en el tratamiento de la encefalitis, ni como tratamiento principal o complementario tras completar un ciclo con aciclovir por vía intravenosa. Un estudio clínico de fase III patrocinado por el *National Institute of Allergy and Infectious Disease* (NIAID/*National Institute of Neurological Disorders and Stroke)* con administración de valaciclovir oral complementario (2 g cada 8 h por tres meses) después del tratamiento inicial por 14 a 21 días con aciclovir parenteral se está realizando en pacientes con encefalitis por HSV; esto puede ayudar a clarificar la utilidad del tratamiento antivírico oral prolongado.

Ganciclovir y foscarnet, solos o en combinación, a menudo se utilizan en el tratamiento de infecciones del SNC relacionadas con CMV, aunque aún no se ha demostrado su eficacia. El cidofovir (véase más adelante en este capítulo) podría ser un tratamiento alternativo en aquellos pacientes que no han respondido al ganciclovir y al foscarnet, aunque los datos sobre su empleo en las infecciones del SNC causadas por CMV son aún muy escasos.

El ganciclovir es un análogo nucleosídico sintético de la 2'-desoxiguanosina. El fármaco es fosforilado de forma preferente por las cinasas celulares inducidas por el virus. El trifosfato de ganciclovir actúa como un inhibidor competitivo de la polimerasa del DNA del CMV, y su incorporación al DNA vírico naciente provoca la terminación prematura de su cadena. Tras su administración intravenosa, las concentraciones del ganciclovir en el LCR suponen 25 a 70% de las concentraciones simultáneas en plasma. La dosis habitual para el tratamiento de las enfermedades neurológicas graves es de 5 mg/kg cada 12 h administrados por vía intravenosa a velocidad constante durante 1 h. El tratamiento de inducción debe ir seguido de un tratamiento de mantenimiento con 5 mg/kg/día durante un periodo indefinido. El tratamiento de inducción debe mantenerse hasta que en el LCR del paciente disminuyan la pleocitosis y el número de copias de DNA del CMV cuantificadas mediante PCR (donde esté disponible). Las dosis deben ajustarse en los pacientes con insuficiencia renal. Es común que la aparición de granulocitopenia y trombocitopenia (20 a 25% de los casos tratados) limite el tratamiento, lo que podría obligar a reducir o retirar la medicación. Los efectos digestivos adversos comprenden náusea, vómito, diarrea y dolor abdominal, y se producen en casi 20% de los pacientes. Algunos pacientes tratados con ganciclovir a causa de retinitis por CMV han presentado desprendimiento de retina, aunque no queda claro qué responsabilidad tiene el fármaco. Valganciclovir es un profármaco con biodisponibilidad oral que puede lograr concentraciones séricas elevadas de ganciclovir, aunque los estudios de su eficacia en el tratamiento de infecciones del SNC por CMV es limitada.

El foscarnet es un análogo de pirofosfato que inhibe las polimerasas del DNA vírico fijándose al sitio de unión del pirofosfato. Después de administrarlo por vía intravenosa, las concentraciones que alcanza en el LCR son de 15 a 100% de las que simultáneamente tiene en el plasma. La dosis habitual para las enfermedades neurológicas graves relacionadas con el CMV es de 60 mg/kg cada 8 h, administrados mediante infusión continua durante 1 h. El tratamiento de inducción durante 14 a 21 días debe ir seguido de un tratamiento de mantenimiento (60 a 120 mg/kg/día). El tratamiento de inducción debe prolongarse si en el LCR del paciente no disminuyen la pleocitosis ni el número de copias de DNA del CMV cuantificadas mediante PCR (donde esté disponible). Alrededor de una tercera parte de los pacientes sufre durante el tratamiento una nefropatía, que en la mayor parte de los casos es reversible si se suspende el tratamiento. Esta nefropatía suele acompañarse de aumento de la creatinina sérica y de la proteinuria, y es menos frecuente en quienes conservan una hidratación adecuada. Muchos pacientes presentan fatiga y náusea. Alrededor de 15% de los pacientes presentan descenso de calcio, magnesio y potasio séricos, lo que puede asociarse a síntomas de tetania, trastornos del ritmo cardiaco o crisis epilépticas.

El cidofovir es un análogo de nucleótido eficaz en el tratamiento de la retinitis por CMV, y similar o mejor que el ganciclovir en algunos modelos experimentales de encefalitis murina por CMV, aunque los datos sobre su eficacia en las infecciones humanas del SNC por CMV son aún escasos. La dosis intravenosa habitual es de 5 mg/kg una vez por semana durante dos semanas, siguiendo, según la respuesta clínica, con dos o más dosis con periodicidad bisemanal. Antes de cada dosis los pacientes deben ser hidratados con solución salina fisiológica (p. ej., 1 L en 1 a 2 h) y tratados con probenecid (p. ej., 1 g 3 h antes del cidofovir y 1 g 2 y 8 h después). Es frecuente la nefrotoxicosis, en cuyo caso es necesario reducir la dosis del cidofovir.

En algunos casos de encefalitis por virus de la encefalitis de California (LaCrosse) grave se ha comunicado que la ribavirina por vía intravenosa (15 a 25 mg/kg/día divididos en dosis cada 8 h) puede resultar eficaz. La ribavirina también podría ser útil en los raros casos de encefalitis por LCMV o por otros arenavirus, que generalmente afectan a recién nacidos o a niños pequeños, aunque no hay ensayos clínicos que avalen esta indicación. El principal efecto secundario que limita este tratamiento es la hemólisis y la consiguiente anemia.

En la actualidad no se dispone de antivíricos específicos de eficacia probada para combatir la encefalitis por WNV. Algunos pacientes han recibido tratamiento con interferón alfa, ribavirina, oligonucleótidos de sentido inverso específicos contra el WNV y una preparación israelí que contiene elevadas concentraciones de anticuerpos contra WNV (Omr-IgG-am). Las vacunas quiméricas para WNV, en las cuales la envoltura del WNV y las proteínas de premembrana se insertan en otro flavivirus, se están sometiendo a pruebas clínicas en seres humanos para valorar su seguridad e inmunogenicidad. Tanto las vacunas quiméricas como de virus inactivados se han reportado como seguras y eficaces para prevenir la infección equina por WNV, y ya se encuentran en uso en seres humanos varias vacunas eficaces contra flavivirus, lo que ha creado optimismo con respecto a la posibilidad de que puede desarrollarse una vacuna eficaz y segura contra virus del Nilo occidental.

SECUELAS

La incidencia y gravedad de las secuelas de los pacientes que sobreviven a una encefalitis vírica son muy variables. En el caso de la infección por el virus de la encefalitis equina oriental, casi 80% de los supervivientes tiene secuelas neurológicas graves. En el otro extremo están las infecciones por EBV, virus de la encefalitis de California y virus de la encefalitis equina venezolana, en las cuales las secuelas son en extremo raras. Por ejemplo, alrededor de 5 a 15% de los niños infectados por el virus de LaCrosse sufre un trastorno epiléptico residual, y 1%, hemiparesia residual. A partir de los ensayos del NIAID-CASG se dispone de información detallada sobre las secuelas de los pacientes que sufren encefalitis por HSV y son tratados con aciclovir. De los 32 pacientes tratados con aciclovir, 26 sobrevivieron (81%). De los 26 supervivientes, 12 (46%) no tuvieron alguna secuela o sólo presentaron secuelas leves, tres (12%) mostraron un deterioro moderado (consiguieron trabajos remunerados pero no rendían como antes) y 11 (42%) experimentaron un deterioro grave (necesitaban tratamiento de apoyo continuo). La incidencia y la gravedad de las secuelas estaban directamente relacionadas con la edad del paciente y el nivel de conciencia en el momento de iniciar el tratamiento. Los pacientes con deterioro neurológico grave (puntuación de coma de Glasgow de seis) en el momento de iniciar el tratamiento murieron o sobrevivieron con secuelas graves. Los pacientes jóvenes (<30 años) con buena función neurológica en el momento de iniciar el tratamiento evolucionaron mucho mejor (100% de supervivencia, 62% sin secuelas o con secuelas leves) comparados con los mayores de 30 años (64% de supervivencia, 57% sin secuelas o con secuelas leves). Estudios recientes en que se han empleado pruebas cuantitativas de PCR para el HSV en el LCR indican que el pronóstico clínico después del tratamiento también guarda relación con la cantidad de DNA del HSV que está presente en el LCR cuando es diagnosticada la enfermedad. Muchos enfermos de la infección por WNV tienen secuelas agudas que incluyen deficiencias de la esfera cognitiva; debilidad; trastornos hipercinéticos o hipocinéticos que comprenden temblor, mioclono y parkinsonismo. En los seis a 12 meses siguientes puede haber mejoría de tales manifestaciones, aunque no se cuenta con estudios detallados de la duración e intensidad de las secuelas de ataque por WNV en seres humanos.

MENINGITIS SUBAGUDA

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los individuos con meningitis subaguda suelen presentar un cuadro persistente que incluye cefalea, rigidez de cuello, febrícula y letargia días o semanas

antes de acudir al médico para evaluación. Puede haber anormalidades de pares craneales y sudación nocturna. **Este síndrome se superpone al cuadro de meningitis crónica expuesto en detalle en el capítulo 377.**

ETIOLOGÍA

Entre los microorganismos causales frecuentes están *M. tuberculosis, C. neoformans, H. capsulatum, C. immitis* y *T. pallidum*. La infección inicial por *M. tuberculosis* se contagia por inhalación de gotitas en aerosol (secas). La meningitis tuberculosa en adultos no tiene un cuadro de evolución agudo por propagación hematógena de los bacilos hasta las meninges; más bien se forman tubérculos pequeños (como semillas de mijo o forma miliar) en el parénquima del encéfalo durante la diseminación hematógena de los bacilos en la infección primaria. Los tubérculos se agrandan y por lo común presentan caseificación. La tendencia de una lesión caseosa a producir meningitis depende de su cercanía al espacio subaracnoideo (*subarachnoid space*, SAS) y la rapidez con que se produce la encapsulación fibrosa. Los focos caseosos subependimarios originan meningitis al descargar bacilos y antígenos de tuberculosis en el SAS. Los antígenos micobacterianos originan una reacción inflamatoria intensa que culmina en la producción de exudado espeso que llena las cisternas de la base del cráneo y rodea los pares craneales y grandes vasos en la base del encéfalo.

De manera típica, las micosis se contagian por inhalación de esporas de hongos que viajan en el aire. La infección pulmonar inicial puede ser asintomática o incluir fiebre, tos, producción de esputo y dolor retroesternal. Dicha infección por lo común cede por sí sola. Después de esa fase la micosis pulmonar localizada puede permanecer inactiva en los pulmones hasta que surja una anormalidad en la inmunidad mediada por células que permita la reactivación del hongo y su diseminación al SNC. El patógeno que con mayor frecuencia origina meningitis micótica es *C. neoformans*; el hongo está distribuido a nivel mundial en suelo y excremento de aves. *H. capsulatum* está distribuido en forma endémica en los valles de Ohio y del río Mississippi en la zona central de Estados Unidos y en partes de América del Centro y del Sur. *C. immitis* tiene distribución endémica en las zonas desérticas del suroeste de Estados Unidos, norte de México y Argentina.

La sífilis es una enfermedad de transmisión sexual que tiene como manifestación inicial un chancro indoloro en el sitio de la inoculación. *T. pallidum* invade tempranamente el SNC en la evolución de la enfermedad. Suele haber ataque de los pares craneales VII y VIII.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

Las clásicas anormalidades del líquido cefalorraquídeo en la meningitis tuberculosa son: 1) mayor presión de abertura; 2) pleocitosis a base de linfocitos (10 a 500 células/μl); 3) mayor concentración de proteínas, en el intervalo de 1 a 5 g/L (10 a 500 mg/100 ml), y 4) menor concentración de glucosa, en el intervalo de 1.1 a 2.2 mmol/L (20 a 40 mg/100 ml). *La combinación de cefalea, rigidez de cuello, fatiga, sudación nocturna y fiebre, todos ellos incesantes, con una pleocitosis a base de linfocitos en LCR y disminución leve de la concentración de glucosa en dicho líquido, hace que sea considerable la posibilidad de que exista meningitis tuberculosa.* El último tubo de líquido obtenido en la punción lumbar es el mejor para realizar frotis en busca de bacilos acidorresistentes (*acid-fast bacilli*, AFB). Si se detecta una película en el líquido cefalorraquídeo o un coágulo a manera de tela de araña en su superficie, se podrá demostrar mejor la presencia de AFB en el frotis del material tomado de una u otro. Los frotis son positivos sólo en 10 a 40% de los casos de meningitis tuberculosa en adultos. Se necesita el transcurso de cuatro a ocho semanas para identificar el microorganismo en los cultivos de LCR, y éstos son positivos en alrededor de 50% de los adultos. El cultivo sigue siendo el método normativo para hacer el diagnóstico de meningitis tuberculosa. La PCR para detectar DNA de *M. tuberculosis* tiene sensibilidad de 70 a 80%, pero una de sus limitaciones actuales es la elevada cifra de resultados positivos falsos que genera.

En el LCR las anormalidades características de la meningitis micótica son pleocitosis de mononucleares o linfocitos, mayor concentración de proteínas y menor concentración de glucosa. En el caso de meningitis por *C. immitis* puede haber eosinófilos en el LCR. A menudo se necesitan grandes volúmenes de dicho líquido para identificar el microorganismo en un frotis con tinta china o para que prolifere en cultivo. Si en el líquido cefalorraquídeo estudiado en la punción lumbar en dos ocasiones separadas no se identifica algún microorganismo habrá que obtener LCR en una punción cervical alta o cisternal.

La identificación del antígeno polisacarídico de criptococo es un método muy sensible y específico para detectar meningitis por dicho microorganismo. El diagnóstico se confirma por la reactividad del antígeno criptocócico en LCR. La detección del antígeno polisacarídico de *Histoplasma* en LCR corrobora el diagnóstico de meningitis micótica, pero no es específica de la inflamación causada por *H. capsulatum*. Puede mostrar positividad falsa en la meningitis por coccidioides. El método de anticuerpos que fijan complemento en LCR tiene especificidad de 100% y sensibilidad de 75% en el caso de meningitis por coccidioides.

El diagnóstico de meningitis sifilítica se confirma cuando algún método treponémico reactivo en suero [anticuerpo treponémico fluorescente de *T. pallidum* adsorbido (*fluorescent treponemal antibody, absorption test*, FTA-ABS) o por microhemaglutinación (*microhemagglutination*-T. pallidum, MHA-TP)] se acompaña de pleocitosis por linfocitos o mononucleares en LCR y mayor concentración de proteína en ese líquido, o cuando la prueba de los laboratorios de investigación de enfermedades venéreas (*Venereal Disease Research Laboratory*, VDRL) en el líquido mencionado es positiva. El FTA-ABS en LCR reactivo no es prueba definitiva de neurosífilis. Esta última puede mostrar positividad falsa por contaminación con sangre. La negatividad de VDRL en LCR no descarta neurosífilis. La negatividad de FTA-ABS o MHA-TP en LCR descarta la posibilidad de neurosífilis.

Rx MENINGITIS SUBAGUDA

El tratamiento de la meningitis tuberculosa sobre bases empíricas suele emprenderse por la fuerte sospecha del clínico incluso sin que haya apoyo adecuado de técnicas de laboratorio. La terapia inicial incluye una combinación de isoniazida (300 mg/día); rifampicina (10 mg/kg/día); pirazinamida (30 mg/kg/día en fracciones), etambutol (15 a 25 mg/kg/día en fracciones) y piridoxina (50 mg/día). Si la respuesta clínica es satisfactoria habrá que interrumpir el uso de pirazinamida y etambutol después de ocho semanas y continuar con isoniazida y rifampicina solas en los seis a 12 meses siguientes. Es aceptable un ciclo de seis meses de tratamiento, pero éste debe prolongarse nueve a 12 meses en individuos que tienen resolución inadecuada de los síntomas de meningitis o cuyos cultivos de LCR durante el tratamiento revelan la presencia de micobacterias. La administración de dexametasona es recomendable en pacientes con hidrocefalia.

La meningitis por *C. neoformans* se trata con anfotericina B (0.7 mg/kg/día por vía intravenosa) o con anfotericina B liposómica (5 mg/kg/día), más flucitosina (100 mg/kg/día en cuatro dosis divididas) por dos semanas hasta que los cultivos de LCR sean estériles. Este tratamiento se continúa con un ciclo de tratamiento de ocho a 10 semanas con fluconazol (400 a 800 mg/día por vía oral). Si el cultivo de LCR es estéril después de 10 semanas de tratamiento agudo, la dosis de fluconazol se disminuye a 200 mg/día por seis meses a un año. Los pacientes con infección por VIH pueden necesitar tratamiento de mantenimiento indefinido. La meningitis por *H. capsulatum* se trata con anfotericina B (0.7 a 1.0 mg/kg/día) por cuatro a 12 semanas. Se recomienda una dosis total de 30 mg/kg. El tratamiento con anfotericina B no se interrumpe hasta que los cultivos de hongos sean estériles. Después de completar un ciclo de anfotericina B se inicia un tratamiento de mantenimiento con itraconazol, 200 mg cada 12 h el cual se continúa por al menos seis meses o un año. La meningitis por *C. immitis* se trata con dosis altas de fluconazol (1 000 mg/día) como monoterapia o con anfotericina B intravenosa (0.5 a 0.7 mg/kg/día) por más de cuatro semanas. Se necesita a veces anfotericina B intratecal (0.25 a 0.75 mg/día tres veces a la semana) para erradicar la infección. Se recomienda seguir de por vida la administración de fluconazol (200 a 400 mg/día), para evitar recidivas. En vez de la anfotericina B se puede utilizar anfotericina B liposómica (5 mg/kg/día) o anfotericina B en complejos lípidos (5 mg/kg/día) en personas que tienen o desarrollan disfunción renal significativa. La complicación más frecuente de la meningitis micótica es hidrocefalia, y en quienes la sufren se coloca un dispositivo de derivación de LCR. Cabe utilizar una ventriculostomía hasta que sean estériles los cultivos de LCR en busca de hongos; entonces se sustituye la ventriculostomía por una derivación ventriculoperitoneal.

La meningitis sifilítica se trata con penicilina G acuosa en dosis de 3 a 4 millones de U por vía intravenosa cada 4 h durante 10 a 14 días. Otro régimen sería aplicar por vía intramuscular diariamente 2.4 millones de U de penicilina G procaínica con 500 mg de probenecid ingerido, cuatro veces al día durante 10 a 14 días. Después de uno u otro régimen se aplican 2.4 millones de U de penicilina G benzatínica por vía intramuscular una vez por semana durante tres semanas. El criterio actual de buenos resultados del tratamiento es volver a estudiar el LCR. Es importante analizar dicho líquido a intervalos de seis meses durante dos años. Se espera que el número de células se normalice en término de 12 meses y el título del VDRL disminuya dos diluciones y se revierta a una fase sin reactividad en término de dos años de completar el tratamiento. En caso de que la pleocitosis del LCR no muestre resolución o incluso aumente el título del VDRL en dicho líquido en dos o más diluciones, se necesita repetir el tratamiento.

ENCEFALITIS CRÓNICA

LEUCOENCEFALOPATÍA MULTIFOCAL PROGRESIVA

Manifestaciones clínicas y anatomía patológica. Como su nombre lo indica, la leucoencefalopatía multifocal progresiva (*progressive multifocal leu-*

koencephalopathy, PML) es una enfermedad progresiva caracterizada anatomopatológicamente por áreas multifocales de desmielinización de tamaño muy variable y dispersas en todo el encéfalo salvo la médula espinal y los nervios ópticos. Además de la desmielinización existen alteraciones citológicas características en los astrocitos y oligodendrocitos. Los astrocitos están tremendamente aumentados de tamaño y contienen un núcleo hipercromático, deformado y de aspecto extraño, y con frecuentes figuras de mitosis. Los oligodendrocitos están aumentados de tamaño, tienen un núcleo densamente teñido con inclusiones víricas formadas por arreglos cristalinos de partículas del virus JC (*JC virus*, JCV). Los pacientes a menudo presentan déficit visuales (45%), por lo común hemianopsia homónima; trastornos mentales (38%) (demencia, confusión, cambios de la personalidad); debilidad, lo que incluye hemiparesia o monoparesia, así como ataxia. Ocurren convulsiones en casi 20% de los pacientes, con predominio en aquellos con lesiones que afectan la corteza.

Casi todos los pacientes tienen inmunodepresión asociada. En series recientes, los trastornos asociados a menudo incluyeron SIDA (80%), cánceres hematológicos (13%), receptores de trasplante (5%) y enfermedades inflamatorias crónicas (2%). Se calcula que hasta 5% de los pacientes con SIDA desarrollarán PML. Se han encontrado tres casos de PML en pacientes tratados por esclerosis múltiple y enteropatía inflamatoria con natalizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado que inhibe el paso de linfocitos al SNC y a la mucosa intestinal al unirse a la integrina α_4. Se ha calculado que el riesgo en estos pacientes para PML es de un caso por 1 000 pacientes tratados después de un tratamiento por 18 meses en promedio. Las características clínicas y diagnósticas básicas son similares a las de la PML asociada o no con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

Estudios diagnósticos. El diagnóstico de PML con frecuencia se sospecha por MRI, la cual revela lesiones multifocales, asimétricas, coalescentes en la sustancia blanca ubicada cerca de las regiones de los ventrículos, en el centro semioval, en la región parietooccipital y el cerebelo. Estas lesiones tienen incremento en la señal en T2 y en las imágenes FLAIR y disminución de la señal T1. Las lesiones de PML no suelen presentar reforzamiento (90%) pero rara vez muestran reforzamiento anular, en especial en pacientes con buena respuesta inmunitaria. Las lesiones de PML no suelen asociarse con edema o efecto de masa. La CT, que es menos sensible que la MRI para el diagnóstico de PML a menudo muestra ausencia de reforzamiento con hipodensidad en las lesiones de la sustancia blanca.

El LCR suele ser normal, aunque puede encontrarse elevación leve en las concentraciones de proteínas, de IgG o de ambas. Ocurre pleocitosis en menos de 25% de los casos, con predominio de células mononucleares y rara vez exceden 25 células/μl. La amplificación por PCR del DNA del JCV en líquido cefalorraquídeo se ha tornado una herramienta diagnóstica importante. Un resultado positivo en esta prueba se ha asociado con lesiones típicas en la MRI y en el contexto clínico apropiado es diagnóstica de PML lo que refleja la especificidad relativamente alta del estudio (92 a 100%); sin embargo, su sensibilidad es variable. En pacientes negativos para VIH y en pacientes positivos para la infección que no reciben tratamiento antirretrovírico de alta actividad (*highly active antiviral therapy*, HAART), la sensibilidad se encuentra entre 70 y 90%. En pacientes sometidos a HAART, la sensibilidad puede ser muy cercana a 60%, lo cual refleja la más baja carga vírica de LCR en el JCV en este grupo relativamente más inmunocompetente. Los estudios con PCR en LCR de JCV indican que los pacientes con bajas cargas de JCV (<100 copias/μl) tienen un pronóstico por lo general mejor que aquéllos con cargas víricas más elevadas. Los pacientes con estudios negativos de PCR en LCR pueden necesitar biopsia encefálica para el diagnóstico definitivo. En las muestras de biopsia o de necropsia del encéfalo pueden detectarse antígenos y ácido nucleico de JCV por análisis inmunocitoquímico, por medio de hibridación *in situ* o amplificación de PCR. La detección de antígeno JCV o de material genómico debe considerarse diagnóstico de PML si se acompaña de cambios anatomopatológicos característicos, porque se han encontrado el antígeno y el material genómico en el encéfalo de pacientes sanos.

Los estudios serológicos no son de utilidad en el diagnóstico por el alto nivel de seroprevalencia basal (>80%).

Rx LEUCOENCEFALOPATÍA PROGRESIVA

No hay un tratamiento eficaz para la PML. La administración intravenosa, intratecal o ambas de citarabina no ha mostrado sus beneficios en estudios clínicos con asignación al azar en PML relacionada con VIH. Otros estudios aleatorios controlados de cidofovir en PML relacionada con VIH tampoco sirvieron para demostrar beneficio significativo. Algunos enfermos con PML relacionada con VIH mostraron estabilización de la enfermedad y, en casos aislados, mejoría cuando su estado inmunitario mejoró después de instaurar HAART. En pacientes positivos para VIH tratados con HAART, la supervivencia a un año es cercana a 50%, aunque hasta 80% de los supervivientes pueden tener secuelas neurológicas significativas. Los pacientes positivos para VIH con recuentos elevados de células CD4 (>300/mm^3) y con cargas víricas bajas o indetectables de VIH tienen mejor pronóstico que aquellos con recuentos bajos de células CD4 y cargas víricas altas.

PANENCEFALITIS ESCLEROSANTE SUBAGUDA (SSPE)

La panencefalitis esclerosante subaguda (*subacute sclerosing panencephalitis*, SSPE) es una enfermedad crónica del SNC, poco común, con desmielinización progresiva asociada con infección crónica no permisiva del tejido cerebral con el virus del sarampión. La frecuencia se calcula en uno en 100 000 a 500 000 casos de sarampión. Se han reportado un promedio de cinco casos por año en Estados Unidos. La incidencia se redujo de manera espectacular por la introducción de la vacuna de sarampión. La mayoría de los pacientes tienen antecedente de infección primaria por sarampión en edades tempranas (dos años de edad), seguido de un intervalo latente de seis a ocho años con el desarrollo de trastorno neurológico progresivo. Casi 85% de los pacientes se encuentran entre los cinco y 15 años de edad al momento del diagnóstico. Las manifestaciones iniciales incluyen bajo desempeño escolar y cambios en la personalidad y en el estado de ánimo. No se observan los signos típicos de infección vírica del SNC como fiebre y cefalea. Conforme progresa la enfermedad, los pacientes desarrollan deterioro intelectual progresivo, convulsiones focales o generalizadas, mioclono, ataxia y trastornos visuales. En etapas avanzadas de la enfermedad, los pacientes no responden, presentan cuadriparesia y espasticidad con hiperreflexia osteotendinosa y respuesta plantar extensora.

Estudios diagnósticos. La MRI es normal en etapas iniciales, aunque se desarrollan áreas de incremento de la señal en T2 en la sustancia blanca del cerebro y en el tronco del encéfalo conforme progresa la enfermedad. El electroencefalograma puede mostrar al inicio sólo ondas lentas, inespecíficas, pero con la progresión de la enfermedad el paciente desarrolla un modelo periódico característico con irrupciones de alto voltaje, en espigas, ondas lentas de 3 a 8 s seguidas de periodos de actividad de fondo atenuada ("plana"). El LCR se encuentra acelular con concentraciones normales o ligeramente elevadas de proteínas e incremento notable de las concentraciones de gammaglobulina (>20% de las proteínas totales en el LCR). De forma invariable hay elevación de las concentraciones de anticuerpos contra sarampión en líquido cefalorraquídeo, y a menudo se encuentran anticuerpos oligoclonales contra sarampión. El virus del sarampión puede cultivarse de tejido encefálico con el empleo de técnicas especiales de cocultivo. Puede identificarse el antígeno vírico por estudios inmunocitoquímicos y puede detectarse en el genoma vírico por hibridación *in situ* o amplificación con reacción en cadena de la polimerasa.

Rx PANENCEFALITIS ESCLEROSANTE SUBAGUDA

No se dispone de tratamiento definitivo para SSPE. Se ha informado que la administración de isoprinosina (100 mg/kg de peso al día) sola o en combinación con interferón alfa intratecal o intraventricular prolonga la supervivencia y logra la mejoría clínica en algunos enfermos, pero no se ha probado en estudios clínicos comparativos.

PANENCEFALITIS PROGRESIVA POR RUBÉOLA

Se trata de un trastorno muy raro que afecta predominantemente a varones con síndrome de rubéola congénita, aunque se han notificado casos aislados después de rubéola de la niñez; después de un periodo de latencia de ocho a 19 años los pacientes terminan por mostrar deterioro neurológico progresivo. Las manifestaciones son similares a las observadas en la SSPE. En el líquido cefalorraquídeo se observa pleocitosis leve por linfocitos, incremento pequeño del valor de proteínas, aumento extraordinario del de globulina gamma y bandas oligoclonales específicas del virus de rubéola. No se cuenta con tratamiento alguno. La prevención universal de la rubéola congénita e infantil por medio del uso de vacuna de virus de la rubéola vivo atenuado podría eliminar la enfermedad.

ABSCESO CEREBRAL

DEFINICIÓN

El absceso cerebral es una infección supurada y focal dentro del parénquima encefálico, rodeada típicamente de una cápsula vascularizada. A menudo se utiliza el término *cerebritis* para describir el absceso no encapsulado.

EPIDEMIOLOGÍA

El absceso encefálico bacteriano es una infección intracraneal relativamente rara, con incidencia de casi 0.3 a 1.3 casos por 100 000 personas al año. Entre los trastornos o situaciones predisponentes están otitis media y mastoiditis, sinusitis paranasal, infecciones piógenas del tórax u otros sitios, traumatismo craneoencefálico penetrante, o procedimientos neuroquirúrgicos e infecciones dentales. En individuos con buena respuesta inmunitaria, los patógenos más importantes incluyen especies de *Streptococcus* [anaerobios, aerobios y viridans (40%)], enterobacterias [especies de *Proteus*, *E. coli*, especies de *Klebsiella* (25%)], anaerobios (p. ej., especies de *Bacteroides*, especies de *Fusobacterium* (30%)] y estafilococos (10%). En hospedadores con inmunodeficiencia e inmunodepresión subyacente por infección por VIH, trasplante de órganos, cáncer o tratamiento inmunodepresor, la mayor parte de los abscesos encefálicos son causados por especies de *Nocardia*, *Toxoplasma gondii*, especies de *Aspergillus*, especies de *Candida* y *C. neoformans*. En América Latina y en inmigrantes que llegan a Estados Unidos de esa región, la causa más frecuente de absceso cerebral es la neurocisticercosis por *Taenia solium*. En la India y el Lejano Oriente, la infección por micobacterias (tuberculoma) sigue siendo una causa importante de masas patológicas focales en el sistema nervioso central.

ETIOLOGÍA

Un absceso cerebral puede formarse por: 1) propagación directa desde un foco de infección craneal contiguo, como sinusitis paranasal, otitis media, mastoiditis o infección dental; 2) después de un traumatismo craneal o de una intervención neuroquirúrgica, o 3) como resultado de la diseminación hematógena desde un foco infeccioso distante. Hasta en 25% de los casos no se encuentra algún foco primario de infección (absceso cerebral criptógeno).

Alrededor de un tercio de los abscesos cerebrales tiene como punto de partida otitis media y mastoiditis, a menudo con un colesteatoma acompañante. Los abscesos otógenos predominan en el lóbulo temporal (55 a 75%) y en el cerebelo (20 a 30%). En algunas series, hasta 90% de los abscesos en cerebelo son otógenos. Los microorganismos implicados con mayor frecuencia son estreptococos, especies de *Bacteroides, Pseudomonas*, *Haemophilus* y Enterobacteriaceae. Los abscesos que resultan de propagación directa de la infección desde los senos frontales, etmoidales o esfenoidales y los debidos a infecciones en piezas dentales por lo común se localizan en los lóbulos frontales. Alrededor de 10% de los abscesos cerebrales están vinculados con sinusitis paranasal, y tal relación es particularmente importante en varones jóvenes en su segundo y tercer decenios de vida. Los patógenos detectados con mayor frecuencia en abscesos cerebrales vinculados con sinusitis paranasal son estreptococos (en particular *S. milleri*), especies de *Haemophilus, Bacteroides, Pseudomonas* y *S. aureus.* Las infecciones de piezas dentales se vinculan con casi 2% de abscesos encefálicos, aunque suele sugerirse que muchos abscesos criptógenos de hecho provienen de las infecciones mencionadas. Los patógenos más comunes en tales situaciones son estreptococos, estafilococos y especies de *Bacteroides* y *Fusobacterium*.

Los abscesos hematógenos explican casi 25% de los abscesos cerebrales. Los abscesos hematógenos más a menudo son múltiples y los abscesos múltiples a menudo (50%) tienen un origen hematógeno. Muestran predilección por el territorio de la arteria cerebral media (en los lóbulos frontal o parietal en su zona posterior). Los abscesos suelen estar situados en la unión de las sustancias gris y blanca, y a menudo no tienen una cápsula bien definida. Los aspectos microbiológicos de los abscesos hematógenos dependen de la infección primaria y el sitio en que está. Por ejemplo, los abscesos encefálicos que ocurren como complicación de endocarditis infecciosa por lo común son causados por estreptococos viridans o *S. aureus*. Los abscesos asociados con infecciones pulmonares piógenos, como absceso pulmonar o bronquiectasias a menudo son ocasionados por estreptococos, estafilococos, especies de *Bacteroides*, especies de *Fusobacterium* o enterobacterias. Los abscesos que aparecen después de traumatismo cefálico penetrante o procedimientos neuroquirúrgicos, a menudo los causa *S. aureus* resistente a meticilina (*methicillin-resistant* S. aureus, MRSA), *S. epidermidis*, enterobacterias, especies de *Pseudomonas* y especies de *Clostridium*. Las enterobacterias y *P. aeruginosa* son causas importantes de absceso asociado con infección urinaria. Las malformaciones congénitas del corazón que ocasionan cortocircuitos de derecha a izquierda como la tetralogía de Fallot, el conducto arterioso persistente y defectos de los tabiques interauricular e interventricular, permiten que las bacterias que viajan en la sangre esquiven el lecho capilar pulmonar y lleguen al encéfalo. Se observan fenómenos similares en el caso de malformaciones arteriovenosas pulmonares. La menor oxigenación arterial y la menor saturación causada por el cortocircuito de derecha a izquierda y la policitemia pueden ocasionar áreas focales de isquemia cerebral y así generar un nido para microorganismos que esquiven la circulación pulmonar para multiplicarse y formar un absceso. En estas situaciones los estreptococos son los patógenos más comunes.

PATOGENIA E HISTOPATOLOGÍA

Los resultados de modelos experimentales de formación de abscesos cerebrales sugieren que es condición de la invasión bacteriana del parénquima encefálico la presencia de isquemia, necrosis o hipoxia en el tejido encefálico. El parénquima cerebral intacto es relativamente resistente a la infección. Una vez que las bacterias establecieron la infección, el absceso cerebral con frecuencia evoluciona a lo largo de diversas etapas, lo que se ve influido por la naturaleza del microorganismo infectante y por la respuesta inmunitaria del hospedador. La etapa de inflamación precoz (días uno a tres) se caracteriza por la presencia de un infiltrado perivascular de células inflamatorias que rodean un núcleo central de necrosis coagulante. En esta etapa la lesión está rodeada por edema intenso. En la etapa de inflamación tardía (días cuatro a nueve), la formación de pus origina el agrandamiento del centro necrótico, que aparece rodeado de un infiltrado inflamatorio de macrófagos y fibroblastos. Se forma progresivamente una delgada cápsula de fibroblastos y de fibras reticulares, y la zona circundante de edema cerebral se diferencia más que en la etapa anterior. La tercera etapa, o de formación de la cápsula (días 10 a 13), se caracteriza por la formación de una cápsula que se produce más en el lado cortical que en el lado ventricular de la lesión. Esta etapa se relaciona con la aparición de una cápsula que se refuerza en anillo en las pruebas de neuroimagen. La última etapa, o de formación tardía de la cápsula (día 14 y posteriores), se define por la presencia de un centro necrótico bien formado rodeado por una densa cápsula de colágeno. La zona circundante de edema cerebral ha regresado, pero por fuera de la cápsula ocurre una intensa gliosis con abundantes astrocitos reactivos. Este proceso gliótico puede contribuir a la aparición de convulsiones como secuela del absceso cerebral.

CUADRO INICIAL

De manera típica el cuadro inicial en un absceso encefálico es el de una lesión patológica intracraneal en expansión, y no el de un trastorno infeccioso. La evolución de signos y síntomas es muy variable y va de horas a semanas o incluso meses, pero la mayoría de los enfermos acuden al hospital 11 a 12 días después de haber comenzado sus síntomas. En menos de la mitad de los casos se advierte la clásica tríada clínica de cefalea, fiebre y déficit neurológico focal. El síntoma más frecuente en individuos con un absceso encefálico es la cefalea, que afecta a más de 75% de ellos. Ésta a menudo se presenta como dolor sordo y constante de la mitad del cráneo o generalizado, y se torna progresivamente más intenso y rebelde al tratamiento. Sólo en la mitad de los pacientes hay fiebre en el momento del diagnóstico, pero su ausencia no lo invalida. Un signo inicial en 15 a 35% de los enfermos es la actividad convulsiva focal o generalizada, de comienzo reciente. Parte del cuadro inicial en más de 60% de los pacientes son los déficit neurológicos focales que incluyen hemiparesia, afasia o defectos campimétricos visuales.

El cuadro inicial de un absceso encefálico depende de su sitio, la naturaleza de la infección primaria (si existe) y el nivel de ICP. La hemiparesia es el signo de localización más frecuente de un absceso en el lóbulo frontal. El cuadro inicial de un absceso en el lóbulo temporal puede ser de perturbaciones del habla (disfasia) o cuadrantanopsia homónima superior. El nistagmo y la ataxia son signos de abscesos cerebelosos. Los trastornos dominantes iniciales en algunos abscesos y en particular los del cerebelo pueden ser algunas manifestaciones de hipertensión intracraneal como papiledema, náusea y vómito y somnolencia o confusión. No ocurre meningismo, salvo que se haya roto el absceso y su material pase al ventrículo o la infección haya abarcado el espacio subaracnoideo.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se hace con datos de estudios neuroimagenológicos. La resonancia magnética (fig. 376-4) es mejor que la tomografía computadorizada para demostrar la presencia de abscesos en etapas incipientes (cerebritis) y detectar los que se sitúan en la fosa posterior. La cerebritis aparece en la MRI como un área de señal de baja intensidad en las imágenes con reforzamiento T1, con reforzamiento irregular después de la administración de gadolinio y como un área de incremento de la intensidad de la señal en las imágenes T2. La cerebritis a menudo no se visualiza en la CT, pero cuando se observa aparece como un área de hipodensidad. En una CT con medio de contraste un absceso cerebral maduro aparece como un área focal de hipodensidad rodeada por un reforzamiento anular con edema circundante (hipodensidad). En las imágenes de MR con reforzamiento T1 los abscesos

cerebrales maduros tienen una cápsula que está rodeada por un centro hipodenso y por un área de edema con hipodensidad. En la MRI con reforzamiento T2 hay un área central de gran intensidad de pus rodeada por una cápsula de menor intensidad, bien definida rodeada por un área de edema. Es importante identificar que el aspecto en la CT y la MRI, en particular de la cápsula, puede alterarse mediante tratamiento con glucocorticoides. La diferenciación entre un absceso cerebral y otras lesiones focales como los tumores se puede facilitar con secuencias de imágenes por difusión en que los abscesos encefálicos suelen generar una señal más intensa y tienen un coeficiente de difusión aparente bajo.

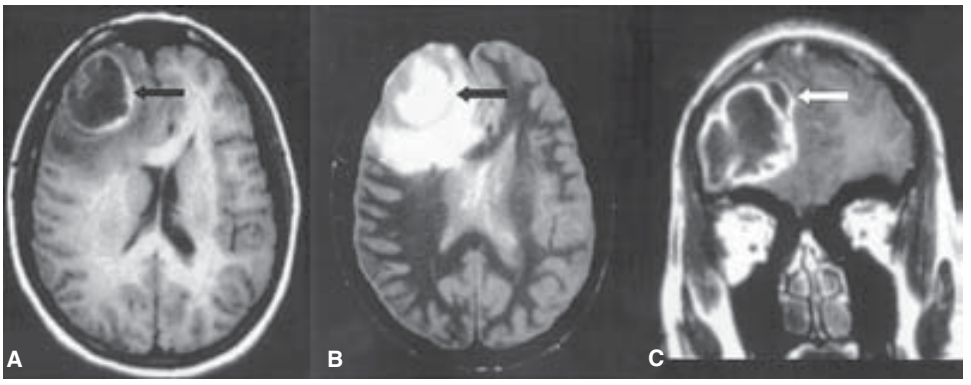

FIGURA 376-4. Absceso cerebral neumocócico. Obsérvese que la pared del absceso aparece hiperintensa en la sección axial ponderada en T1 (***A***, *flecha negra*), hipointensa en las imágenes de densidad protónica axial (***B***, *flecha negra*), y se refuerza intensamente tras la administración de gadolinio en la sección coronal ponderada en T1 (***C***). El absceso aparece rodeado por una gran cantidad de edema vasógeno y tiene un pequeño absceso "hijo" (***C***, *flecha blanca*). (*Cortesía de Joseph Lurito, MD; con autorización.*)

El diagnóstico y la identificación del agente etiológico por métodos microbiológicos se hacen con mayor certeza con tinción de Gram y cultivo del material obtenido por aspiración con aguja del absceso, orientada con técnica estereotáctica. Deben solicitarse cultivos para bacterias aerobias y anaerobias y cultivos para micobacterias y hongos. Incluso 10% de los pacientes también tendrán positividad en cultivos de sangre. La punción lumbar no debe realizarse en aquéllos en que se ha confirmado la sospecha de infecciones intracraneales focales como abscesos o empiema; el análisis del LCR no aporta dato útil alguno para el diagnóstico o el tratamiento, y la punción lumbar agrava el riesgo de hernia.

Estudios adicionales de laboratorio pueden generar información que oriente el diagnóstico de abscesos encefálicos en individuos con una masa patológica en el SNC. Alrededor de 50% de los pacientes tienen leucocitosis en sangre periférica; 60%, mayor velocidad de eritrosedimentación, y 80%, un nivel mayor de proteína C reactiva. Los hemocultivos son positivos en casi 10% de los casos pero pueden ser positivos en más de 85% de los pacientes con abscesos por *Listeria*.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Entre los cuadros anormales que a veces originan cefalea, fiebre, signos neurológicos focales y actividad convulsiva están absceso encefálico, empiema subdural, meningitis bacteriana y meningoencefalitis vírica, trombosis del seno longitudinal superior y encefalomielitis diseminada aguda. De no haber fiebre, la entidad patológica con la cual hay que hacer el diagnóstico diferencial son tumores encefálicos primarios o metástasis al cerebro. Con menor frecuencia el infarto o el hematoma cerebral puede producir una imagen en MR o CT que se asemeja a la del absceso cerebral.

℞ ABSCESO CEREBRAL

La terapéutica óptima de los abscesos encefálicos comprende una combinación de antibióticos parenterales en dosis altas y drenaje neuroquirúrgico. Las medidas empíricas para tratar un absceso encefálico producido por microorganismos de la comunidad en una persona inmunocompetente de manera típica comprenden alguna cefalosporina de la tercera generación (como cefotaxima o ceftriaxona) y metronidazol (véanse en el cuadro 376-1 las dosis de antibióticos). En individuos con traumatismo craneoencefálico penetrante o en aquéllos en quienes se han realizado en fecha reciente métodos neuroquirúrgicos, el tratamiento debe incluir la ceftazidima como cefalosporina de la tercera generación, para ampliar la protección contra especies de *Pseudomonas*, y vancomicina para proteger contra estafilococos. La combinación de meropenem y vancomicina también brinda protección satisfactoria en las situaciones mencionadas.

La aspiración y el drenaje del absceso bajo guía estereotáctica son útiles tanto con fines diagnósticos como terapéuticos. El tratamiento antibiótico empírico puede modificarse según los resultados de la tinción de Gram y del cultivo del contenido del absceso. La resección completa de un absceso bacteriano mediante craneotomía o craniectomía por lo general se reserva para los abscesos multiloculados o para aquellos donde fracasa la aspiración estereotáctica.

El tratamiento médico solo no se considera adecuado para el absceso cerebral, y debe reservarse para aquellos pacientes cuyos abscesos no puedan aspirarse ni drenarse quirúrgicamente, para pacientes seleccionados con abscesos pequeños (<2 a 3 cm) o no encapsulados (cerebritis), y para los enfermos cuyo estado general es tan delicado que no permite una intervención neuroquirúrgica. Todos los pacientes deben recibir un mínimo de seis a ocho semanas de tratamiento antibiótico parenteral. Nunca se ha llegado a estudiar adecuadamente cuál es el cometido, si es que tiene alguno, del tratamiento complementario con antibióticos orales después de haber completado el curso habitual de tratamiento parenteral.

Además del drenaje quirúrgico y la antibioticoterapia, los pacientes deben recibir tratamiento anticonvulsivo profiláctico por el alto riesgo de convulsiones focales o generalizadas (cercano a 35%). El tratamiento antiepiléptico se mantiene durante al menos tres meses después de la resolución del absceso, tomando la decisión de suspenderlo dependiendo del resultado del EEG. Si éste es anormal hay que retirar lentamente el tratamiento anticonvulsivo, realizando un seguimiento estrecho del paciente y repitiendo el EEG una vez que el tratamiento haya sido suspendido.

No deben administrarse glucocorticoides de manera sistemática a los pacientes con un absceso cerebral. El tratamiento con dexametasona intravenosa (10 mg cada 6 h) suele reservarse para aquellos pacientes que tienen un considerable edema en torno al absceso, con efecto de masa y aumento de la presión intracraneal. Para evitar demora del proceso natural de encapsulamiento del absceso hay que comenzar en cuanto se pueda la retirada escalonada de la dexametasona.

Deben realizarse de forma seriada CT o MRI, con frecuencia mensual o bimensual, para documentar la resolución del absceso. En el grupo de pacientes que sólo reciben tratamiento antibiótico estas pruebas deben realizarse con mayor frecuencia (p. ej., semanalmente). Después de haber tratado con éxito un absceso cerebral puede persistir durante meses una imagen de ligero refuerzo.

PRONÓSTICO

La mortalidad por absceso encefálico ha disminuido en forma correspondiente a la creación de mejores técnicas neuroimagenológicas, la mejoría en los métodos neuroquirúrgicos para aspiración estereotáctica y el desarrollo de antibióticos más eficaces. En las series actuales la cifra típica de mortalidad es menor de 15%. En 20% o más de los supervivientes quedan secuelas notables que incluyen convulsiones, debilidad, afasia o deficiencias mentales persistentes.

CAUSAS NO BACTERIANAS DE LESIONES FOCALES INFECCIOSAS DEL SNC

ETIOLOGÍA

La neurocisticercosis es la parasitosis más frecuente del sistema nervioso central en todo el mundo. Se contagia por la ingestión de alimentos contaminados con huevecillos del verme *T. solium*. La toxoplasmosis es una enfermedad parasitaria causada por *T. gondii* que se adquiere por la ingestión de carne mal cocida o por la manipulación de heces de gato.

CUADRO INICIAL

La manifestación más frecuente de la neurocisticercosis son las convulsiones parciales de comienzo reciente, con generalización secundaria o sin ella. Los cisticercos se pueden desarrollar en el parénquima encefálico y ocasionar convulsiones o déficit neurológicos focales. Si están en los espacios subaracnoideo o ventricular pueden incrementar la presión intracraneal al interferir en el flujo de líquido cefalorraquídeo. La presencia de los cisticercos en la columna y en la médula pueden simular el cuadro inicial de algunos tumores intrarraquídeos. Si los parásitos se alojan primeramente en el encéfalo,

originarán pocos signos en lo que se refiere a la respuesta inflamatoria. Al degenerarse el quiste del cisticerco desencadena una respuesta inflamatoria que al principio puede traducirse clínicamente en una convulsión. Al final el quiste muere, lo cual puede ocurrir en el curso de años, y el cuadro suele acompañarse de resolución de la respuesta inflamatoria y a menudo cesación de las convulsiones.

La *toxoplasmosis* primaria suele ser asintomática. Sin embargo, en esta fase los parásitos pueden propagarse al sistema nervioso central, en el que quedan en estado de latencia. La reactivación de la infección en el SNC ocurre casi exclusivamente en hospedadores inmunodeficientes, en particular en aquéllos con infección por VIH. En esta fase el cuadro inicial puede comprender cefaleas, fiebre, convulsiones y déficit neurológicos focales.

DIAGNÓSTICO

Las lesiones de la neurocisticercosis se identifican fácilmente por MRI o CT. Las lesiones con parásitos viables tienen el aspecto de lesiones quísticas. En la MRI a menudo se observa el escólex. Las lesiones pueden aparecer como áreas de reforzamiento de contraste rodeadas por edema. Un signo muy temprano de muerte del quiste es la presencia de hipointensidad de líquido vesicular en las imágenes con reforzamiento T2 cuando se comparan con el LCR. Las calcificaciones del parénquima cerebral son el dato más común e indicio de que el parásito ya no es viable. Los datos en la resonancia magnética comprenden lesiones múltiples en los planos profundos de la sustancia blanca, el tálamo, los ganglios basales y la unión de las sustancias blanca y gris en los hemisferios cerebrales. Si se administra medio de contraste, la mayor parte de las lesiones se tornan más visibles y siguen un perfil anular, nodular u homogéneo y están rodeadas de edema. Al surgir las anormalidades neuroimagenológicas características de esta parasitosis, hay que identificar en el suero anticuerpos IgG contra *T. gondii*; en caso de existir, habrá que tratar al enfermo.

℞ LESIONES FOCALES INFECCIOSAS DEL SNC

Se emprende la administración de anticonvulsivos cuando el enfermo de neurocisticercosis tiene una convulsión. Ha surgido controversia en cuanto a si se deben administrar o no antihelmínticos a todos los pacientes. Dicho tratamiento no necesariamente reduce el riesgo de recurrencia de convulsiones. Los cisticercos que aparecen como lesiones quísticas o lesiones con reforzamiento en el parénquima cerebral o en el espacio subaracnoideo en la convexidad de los hemisferios cerebrales deben recibir tratamiento contra los cestodos. Los fármacos con acción contra los cestodos acelera la destrucción de los parásitos, lo que produce una resolución más rápida de la infestación. En el tratamiento de la neurocisticercosis se utilizan albendazol y prazicuantel. Un solo ciclo de albendazol destruye alrededor de 85% de los quistes en el parénquima, y un solo ciclo de prazicuantel destruye alrededor de 75% de ellos. La dosis del albendazol es de 15 mg/kg de peso al día en dos fracciones durante ocho días, en tanto que la de prazicuantel es de 50 mg/kg de peso al día durante 15 días, aunque a menudo se citan otros regímenes posológicos. La administración de antiepilépticos se puede interrumpir una vez que las tomografías computadorizadas hechas como medio de vigilancia indican resolución de la lesión. Se recomienda administrar antiepilépticos por largo tiempo si persisten las convulsiones después de que cede el edema y se resorbe o calcifica el quiste en degeneración.

La toxoplasmosis del SNC se trata con una combinación de sulfadiazina a razón de 1.5 a 2.0 g por vía oral cuatro veces al día, y además 100 mg de pirimetamina ingeridos hasta una dosis de saturación, para seguir con 75 a 100 mg por vía oral diariamente y agregar por la misma vía y en la misma forma 10 a 15 mg de ácido folínico. Este último se agrega al régimen para evitar la anemia megaloblástica. El tratamiento se continúa hasta que no hay signos de enfermedad activa en los estudios neuroimagenológicos, lo que suele corroborarse en una a seis semanas, y después de esa fecha se disminuye la dosis de sulfadiazina a 2 a 4 g/día y la de pirimetamina a 50 mg/día. Otro esquema terapéutico para pacientes que no toleran la sulfadiazina es la combinación de clindamicina y pirimetamina, pero la de pirimetamina y sulfadiazina es más eficaz.

EMPIEMA SUBDURAL

El empiema subdural (*subdural empyema*, SDE) es un cúmulo de pus entre la duramadre y la aracnoides (fig. 376-5).

EPIDEMIOLOGÍA

El SDE es un trastorno raro que comprende 15 a 25% de las infecciones supuradas focales del sistema nervioso central. La sinusitis es el cuadro predisponente más común, y suele afectar los senos frontales, solos o en combinación con los senos etmoidales y maxilares superiores. El empiema que acompaña a la sinusitis ataca predominantemente a varones jóvenes, lo cual se traduce en diferencias propias de cada sexo en la anatomía y el desarrollo de los senos paranasales. Se ha sugerido que el SDE puede complicar 1 a 2% de los casos de sinusitis frontal y tener suficiente gravedad para obligar a la hospitalización. Como consecuencia de este factor epidemiológico se observa que el SDE tiene predilección de alrededor de tres varones por una mujer, y 70% de los casos aparecen en el segundo y el tercer decenios de la vida. El SDE también puede surgir como complicación de traumatismo craneoencefálico o neurocirugía. La infección secundaria de un derrame subdural puede ocasionar empiema, aunque la infección secundaria de los hematomas es rara si no se practicó algún método neuroquirúrgico.

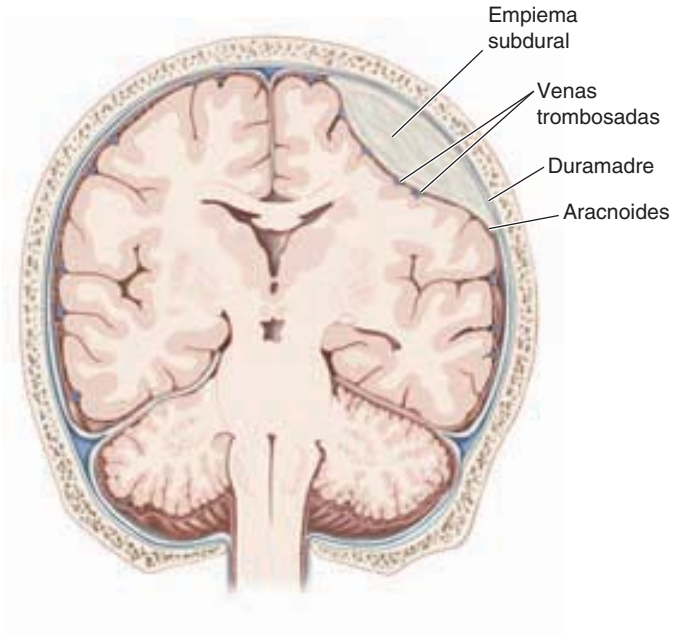

FIGURA 376-5. Empiema subdural.

CAUSAS

Los microorganismos patógenos más frecuentes en el SDE vinculado con sinusitis son estreptococos aerobios y anaerobios, estafilococos, Enterobacteriaceae y bacterias anaerobias. Los microorganismos causales más frecuentes son estafilococos y bacilos gramnegativos cuando ocurre SDE después de procedimientos neuroquirúrgicos o de traumatismo craneoencefálico. Hasta 33% de los pacientes no tienen microorganismos detectables en el cultivo, y ello quizá refleja la dificultad para lograr cultivos adecuados de anaerobios.

FISIOPATOLOGÍA

El empiema subdural que se asocia a la sinusitis se produce como consecuencia de la diseminación retrógrada de la infección de una tromboflebitis séptica de las venas mucosas que drenan los senos, o por la propagación al cerebro por contigüidad de la infección de una osteomielitis de la pared posterior del seno frontal o de otros senos. El SDE puede producirse también por la introducción directa de bacterias en el espacio subdural como complicación de una intervención neuroquirúrgica. La evolución del SDE puede llegar a ser muy rápida porque el espacio subdural es un amplio compartimiento que ofrece pocas barreras mecánicas a la propagación de la infección. En los pacientes con SDE asociado a sinusitis, la supuración comienza de forma característica en la parte superior y anterior de un hemisferio cerebral, para extenderse luego en sentido posterior. El SDE se asocia con frecuencia a otras infecciones intracraneales, como empiema epidural (40%), tromboflebitis cortical (35%) y cerebritis o absceso intracraneal (>25%). El infarto cortical venoso produce necrosis de la corteza cerebral y de la sustancia blanca subyacentes, originando déficit neurológicos focales y convulsiones (véase más adelante en este capítulo).

CUADRO INICIAL

El cuadro inicial típico de SDE incluye fiebre y cefalea cada vez más intensa. La existencia de SDE se sospechará siempre en la persona con sinusitis diag-

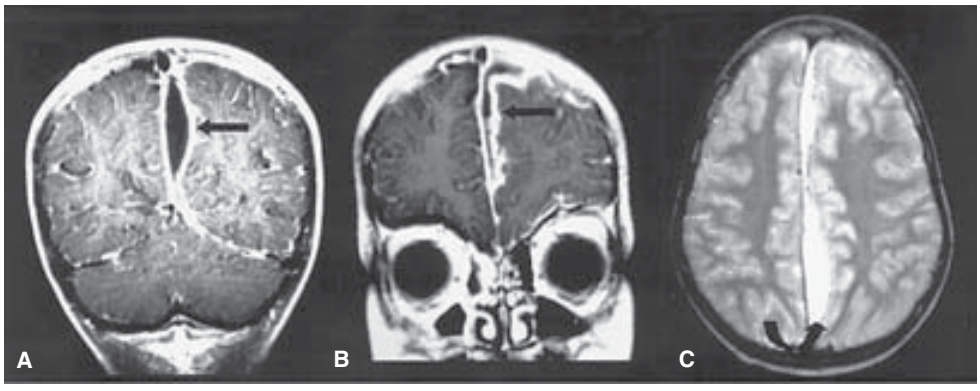

FIGURA 376-6. Empiema subdural. Existe un refuerzo intenso de la duramadre y las leptomeninges (***A*** y ***B***, *flechas rectas*) en toda la cara interna del hemisferio izquierdo. El pus es hipointenso en las imágenes ponderadas en T1 (***A, B***), pero muy hiperintenso en la imagen ponderada en densidad protónica (***C***, *flecha curva*). (*Cortesía de Joseph Lurito, MD; con autorización.*)

nosticada que acude al médico con nuevos signos o síntomas del SNC. Las personas con sinusitis primaria a menudo tienen síntomas vinculados con tal infección. A medida que avanza la infección suelen producirse déficit neurológicos focales, convulsiones y signos de hipertensión intracraneal. La cefalea es el síntoma de presentación más frecuente; al principio se localiza en el lado donde se encuentra la infección subdural, pero luego se vuelve más intensa y generalizada. La hemiparesia o hemiplejía contralateral es el déficit neurológico focal más frecuente y puede producirse por la acción directa del SDE sobre la corteza cerebral, o como consecuencia de un infarto venoso. Las convulsiones comienzan siendo parciales motoras, pero posteriormente se generalizan. Las convulsiones se pueden deber al efecto irritativo directo del SDE sobre la corteza subyacente o a un infarto venoso (véase antes en este capítulo). Si el SDE no se trata, el efecto de masa cada vez mayor y el aumento de la presión intracraneal provocan deterioro progresivo de la conciencia, que acaba conduciendo al coma.

DIAGNÓSTICO

La MRI (fig. 376-6) es superior a la CT en la identificación del SDE y de cualquier otra infección intracraneal asociada. La administración de gadolinio facilita el diagnóstico al reforzar el anillo del empiema y diferenciar el empiema del parénquima cerebral subyacente. La MRI craneal es también muy útil para identificar sinusitis, otras infecciones focales del SNC, infartos venosos corticales, edema cerebral y cerebritis. En la tomografía computadorizada se puede observar una lesión hipodensa semilunar sobre uno o ambos hemisferios o en la cisura interhemisférica. A menudo la magnitud del efecto de masa en expansión, identificado por desplazamiento de estructuras desde la línea media, compresión ventricular y borramientos de surcos, no guarda proporción con el volumen de la masa del empiema subdural.

Es mejor no estudiar el líquido cefalorraquídeo en individuos en quienes se ha confirmado o se sospecha SDE, porque no aporta datos útiles y su extracción se acompaña del peligro de hernia encefálica.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial de la combinación de cefalea, fiebre, signos neurológicos focales y actividad convulsiva que evoluciona rápidamente hasta alteración del nivel de conciencia comprende algunas entidades como hematoma subdural, meningitis bacteriana, encefalitis vírica, absceso encefálico, trombosis del seno longitudinal superior y encefalomielitis diseminada aguda. Pocas veces se detecta rigidez de la nuca en caso de absceso encefálico y empiema epidural, y si aparece, sugerirá la posibilidad de SDE cuando se acompaña de signos neurológicos focales y fiebre intensa. Las personas con meningitis bacteriana también tienen rigidez de la nuca, pero de manera típica no muestran déficit focales de la intensidad observada en el empiema subdural.

Rx EMPIEMA SUBDURAL

El SDE es una urgencia médica. La evacuación neuroquirúrgica del empiema, ya sea mediante drenaje a través de un trépano o por craneotomía, es la medida definitiva en el tratamiento de esta infección. El tratamiento antibiótico empírico debe incluir la combinación de una cefalosporina de tercera generación (p. ej., cefotaxima o ceftriaxona), vancomicina y metronidazol (véase la dosificación en el cuadro 376-1). El tratamiento antibiótico parenteral deberá mantenerse durante al menos cuatro semanas. El diagnóstico etiológico específico del agente responsable se lleva a cabo mediante tinción de Gram y cultivo del líquido, que se obtiene mediante trepanación o craneotomía; el tratamiento antibiótico empírico inicial se modifica según estos resultados.

PRONÓSTICO

Algunos factores que influyen en el pronóstico son nivel de conciencia del paciente en el momento en que llega al hospital, tamaño del empiema y prontitud con que se instaure el tratamiento. Hasta 50% de los casos presentan secuelas neurológicas prolongadas, entre las que se encuentran crisis epilépticas y hemiparesia.

ABSCESO EPIDURAL

El absceso craneal epidural es una infección supurativa que se produce en el espacio virtual que separa la cara interna del cráneo y la duramadre (fig. 376-7).

ETIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA

Los abscesos epidurales son menos frecuentes que el absceso encefálico o el SDE y comprenden menos de 2% de las infecciones focales supuradas del SNC. Un absceso epidural craneal ocurre como complicación de una craneotomía o de una fractura craneal compuesta, o como resultado de la propagación de una infección procedente de los senos frontales, el oído medio, la mastoides o la órbita. Un absceso epidural puede formarse en contigüidad con una zona de osteomielitis, cuando en una craneotomía se infecta la herida o el colgajo óseo, o como consecuencia de la infección directa del espacio epidural. Una infección en el seno frontal, el oído medio, la mastoides o la órbita puede alcanzar el espacio epidural a través de la diseminación retrógrada de la infección desde la tromboflebitis séptica en las venas emisarias que drenan estas áreas o mediante la propagación directa de la infección a través de las áreas de osteomielitis. A diferencia del espacio subdural, el espacio epidural es más un espacio virtual que real. En condiciones normales, la duramadre se encuentra íntimamente adherida a la tabla interna del cráneo, y la infección debe disecar, a medida que avanza, la duramadre de la tabla del cráneo. En consecuencia, los abscesos epidurales suelen ser más pequeños que los empiemas subdurales. Los abscesos epidurales craneales, a diferencia de los abscesos cerebrales, rara vez se producen como resultado de la diseminación hematógena de una infección procedente de un foco extracraneal. La microbiología de los abscesos epidurales craneales es similar a la de los empiemas subdurales (véase antes en este capítulo). Los microorganismos responsables de un absceso epidural que proceden de una sinusitis frontal, una infección del oído medio o una mastoiditis suelen ser estreptococos y anaerobios. Estafilococos o bacterias gramnegativas son frecuentemente los agentes infecciosos responsables de los abscesos epidurales que ocurren como complicación de una craneotomía o de una fractura craneal compuesta.

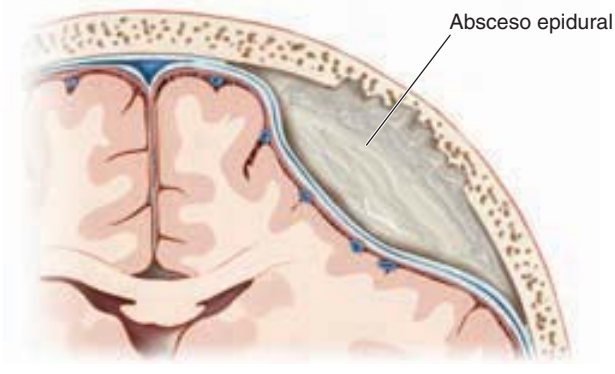

FIGURA 376-7. El absceso craneal epidural consiste en un acúmulo de pus entre la duramadre y la tabla interna del cráneo.

CUADRO INICIAL

El cuadro inicial incluye fiebre (60%), cefalea (40%), rigidez de la nuca (35%), convulsiones (10%) y déficit focales (5%). En alrededor de 40% de los enfermos se identifica edema periorbitario y tumor de Potts "hinchado", lo que refleja la osteomielitis subyacente asociada en el hueso frontal. En individuos en quienes se ha practicado una operación reciente en el sistema nervioso, invariablemente hay infección de la incisión, pero otros síntomas pueden ser sutiles e incluyen alteración del estado mental (45%), fiebre (35%) y cefalea (20%). También hay que pensar en dicha entidad diagnóstica cuando ha habido fiebre y cefalea después de traumatismo craneoencefálico reciente o dentro del marco de sinusitis frontal, mastoiditis u otitis media.

DIAGNÓSTICO

La resonancia magnética del cráneo es el método más indicado para visualizar un absceso epidural craneal. La sensibilidad de la tomografía computadorizada disminuye con la presencia de artefactos de señales que surgen del hueso de la tabla interna del cráneo. La imagen de un empiema epidural en la CT es la de una lesión extraaxial hipodensa de forma semilunar o "en lente". En la MRI, la imagen del empiema epidural es de un cúmulo de líquido lentiforme o semilunar que es hiperintenso en comparación con el LCR en las imágenes ponderadas en T2. En las imágenes ponderadas en T1 el acúmulo de líquido tiene intensidad de señal intermedia entre las que generarían el tejido encefálico y el LCR. Después de administrar gadolinio se observa en las imágenes ponderadas en T1 una intensificación de la duramadre. A diferencia de lo que ocurre en el empiema subdural, pocas veces se observan signos de masa expansiva u otras anormalidades en el parénquima.

℞ ABSCESO EPIDURAL

Está indicado el drenaje neuroquirúrgico inmediato. El tratamiento antimicrobiano empírico, a la espera de los resultados de la tinción de Gram y del cultivo del material purulento obtenido en la cirugía, debe incluir una combinación de una cefalosporina de tercera generación, vancomicina y metronidazol (cuadro 376-1). La ceftriaxona o la cefotaxima se debe sustituir por ceftazidima o meropenem en pacientes neuroquirúrgicos. Si se ha identificado el microorganismo habrá que modificar, con base en los cultivos, la terapia antimicrobiana. Se continúa el uso de antibióticos durante tres semanas, como mínimo, después del drenaje operatorio.

PRONÓSTICO

La mortalidad en las series modernas es menor de 5% y en la mayoría de los supervivientes la norma es la recuperación total.

TROMBOFLEBITIS SUPURADA

DEFINICIÓN

La tromboflebitis supurada intracraneal es la trombosis séptica de venas y senos de la corteza encefálica; puede aparecer como complicación de meningitis bacteriana; de SDE; de absceso epidural o de infección de piel de la cara, senos paranasales, oído medio o mastoides.

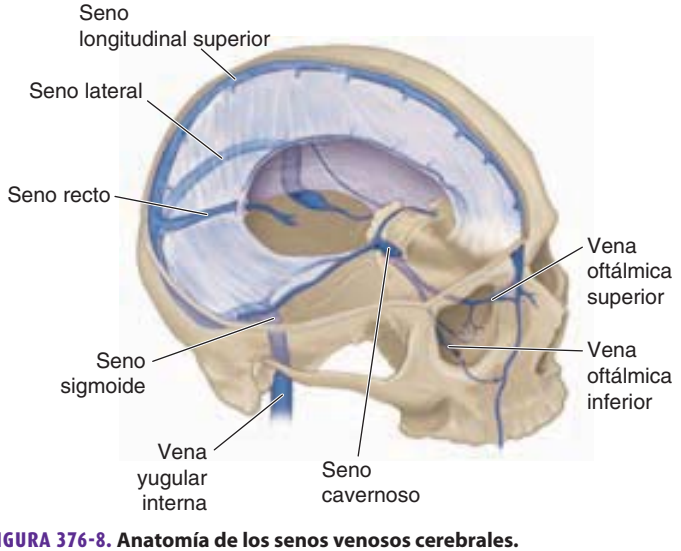

FIGURA 376-8. Anatomía de los senos venosos cerebrales.

ANATOMÍA Y FISIOPATOLOGÍA

Las venas cerebrales y los senos venosos no tienen válvulas; por tanto, la sangre que contienen puede circular en ambos sentidos. El seno longitudinal superior es el seno venoso más grande (fig. 376-8). Recibe sangre de las venas cerebrales frontales, parietales y occipitales superiores, y de las venas diploicas, que se comunican con las venas meníngeas. La meningitis bacteriana es un factor predisponente común de la trombosis séptica del seno longitudinal superior. Las venas diploicas, que drenan en el seno longitudinal superior, proporcionan una vía de diseminación de la infección desde las meninges, sobre todo en los casos en que existe un exudado purulento cerca del seno longitudinal superior. También pueden propagarse las infecciones al seno longitudinal superior desde un empiema subdural o un absceso epidural próximo. Contribuyen asimismo a que se produzca una trombosis de un seno venoso cerebral, la deshidratación por vómito, los estados de hipercoagulabilidad y las alteraciones inmunitarias, como la presencia de anticuerpos antifosfolípidos circulantes. La trombosis puede extenderse desde un seno a otro, y es frecuente que en las necropsias se encuentren trombos de diferentes edades histológicas en varios senos. La trombosis del seno longitudinal superior suele asociarse con trombosis de las venas corticales superiores y con pequeñas hemorragias parenquimatosas.

El seno longitudinal superior drena en los senos laterales (fig. 376-8). Los senos laterales también reciben drenaje venoso de las pequeñas venas procedentes del oído medio y de las celdas mastoideas. El seno lateral se convierte en el seno sigmoide antes de drenar en la vena yugular interna. La trombosis aséptica del seno lateral-sigmoide puede representar la complicación de una otitis o una mastoiditis aguda o crónica. La infección se propaga desde el aire de las celdas mastoideas hasta el seno lateral a través de las venas emisarias o mediante invasión directa. Los senos cavernosos se sitúan en la base del cráneo, muy por debajo del seno longitudinal superior. Los senos cavernosos reciben sangre de las venas faciales a través de las venas oftálmicas superior e inferior. Las bacterias que pudieran encontrarse en las venas faciales acceden al seno cavernoso a través de dichas venas. Las bacterias de los senos esfenoidales y etmoidales pueden propagarse al seno cavernoso a través de las pequeñas venas emisarias. Los senos esfenoidales y etmoidales son los focos primarios de infección que con mayor frecuencia provocan trombosis séptica del seno cavernoso.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La *trombosis séptica del seno longitudinal superior* se manifiesta por cefalea, náusea y vómito, confusión y convulsiones parciales o generalizadas. Puede avanzar rápidamente a estupor y coma. Suele ocurrir pérdida de fuerza en las extremidades inferiores con signo de Babinski bilateral, o hemiparesia. Cuando la trombosis del seno longitudinal superior surge como complicación de una meningitis bacteriana puede haber rigidez de nuca y signos de Kernig y Brudzinski.

A través del seno cavernoso pasan el nervio motor ocular común, el nervio patético, el nervio motor ocular externo, las ramas oftálmica y maxilar del nervio trigémino y la arteria carótida interna (fig. 371-4). Los síntomas de *trombosis séptica del seno cavernoso* son fiebre, cefalea, dolor frontal y retroorbitario y diplopía. Los signos típicos son ptosis, proptosis, quemosis y alteraciones de los movimientos oculares secundarias a la afección de los pares craneales III, IV y VI. Puede detectarse la presencia de hiperestesia de las ramas oftálmica y maxilar del quinto par craneal, de venas retinianas dilatadas y tortuosas, y de edema de papila.

La cefalea y la otalgia son los síntomas más frecuentes de la *trombosis del seno transverso*. Ésta también puede ocurrir junto con otitis media, parálisis del sexto par y dolor retroorbitario o facial (*síndrome de Gradenigo*). Las trombosis del seno sigmoide y de la vena yugular interna pueden aparecer inicialmente con dolor del cuello.

DIAGNÓSTICO

En las imágenes de MR, el diagnóstico de trombosis séptica de los senos venosos lo sugiere la ausencia de vacío de flujo dentro del seno venoso afectado, diagnóstico que se confirma mediante venografía por MRI, angiografía por CT o en la fase venosa de una angiografía cerebral. La presencia de una hemorragia intracerebral sugiere el diagnóstico de tromboflebitis de las venas intracerebrales y meníngeas, aunque el diagnóstico definitivo se realiza mediante angiografía cerebral.

℞ TROMBOFLEBITIS SUPURATIVA

La trombosis séptica del seno venoso se trata con antibióticos, hidratación y eliminación del tejido y trombos infectados en los casos de trombosis del seno lateral o cavernoso.

La elección del tratamiento antibiótico depende de la bacteria responsable del proceso predisponente o asociado. Se desconoce la duración óptima del tratamiento, pero por lo común se continúa el uso de antibióticos durante seis semanas o hasta que surgen signos radiográficos de resolución de la trombosis. Se ha informado que la anticoagulación a base de heparina con ajuste de dosis es beneficiosa en individuos con trombosis aséptica del seno venoso; también se usa en el tratamiento de trombosis séptica del seno venoso que complica la meningitis bacteriana en personas que empeoran a pesar de los antimicrobianos y las soluciones intravenosas. La presencia de hemorragias intracerebrales pequeñas por tromboflebitis séptica no constituye contraindicación absoluta para administrar heparina. Se ha reportado el tratamiento exitoso de la trombosis aséptica del seno venoso con tratamiento dirigido con catéter con urocinasa y una combinación de activador hístico del plasminógeno recombinante (*recombinant tissue plasminogen activator*, rtPA) y heparina intravenosa en el interior del trombo, pero no hay suficiente experiencia con estos tratamientos en la trombosis séptica del seno venoso para hacer recomendaciones con respecto a su uso.

LECTURAS ADICIONALES

De Gans J, Van de Beek D: Dexamethasone in adults with bacterial meningitis. N Engl J Med 347:1549, 2002

Bartt RE: Multiple sclerosis, natalizumab therapy, and progressive multifocal leukoencephalopathy. Curr Opin Neurol 19:341, 2006

Glaser CA et al: In search of encephalitis etiologies: Diagnostic challenges from the California Encephalitis project, 1998–2000. Clin Infect Dis 36:731, 2003

Lu CH et al: Bacterial brain abscess: Microbiological features, epidemiological trends and therapeutic outcomes. QJM 95:501, 2002

Rosenstein NE et al: Meningococcal disease. N Engl J Med 344:1378, 2001

Solomon T et al: West Nile encephalitis. BMJ 326:865, 2003

Stephens DS et al: Epidemic meningitis, meningococcaemia, and *Neisseria meningitidis*. Lancet 369:2196, 2007

Tunkel AR et al: Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. Clin Infect Dis 39:1267, 2004

377 Meningitis crónica y recurrente

Walter J. Koroshetz, Morton N. Swartz

La inflamación crónica de las meninges (piamadre, aracnoides y duramadre) genera una disfunción neurológica pronunciada que a veces es fatal si no se trata adecuadamente. Este trastorno se suele diagnosticar cuando un síndrome neurológico característico se prolonga durante más de cuatro semanas y se acompaña de una reacción inflamatoria persistente del líquido cefalorraquídeo (LCR) (recuento de leucocitos >5/μl). Las causas son diversas y el tratamiento correcto depende de la causa. La mayor parte de los casos de meningitis crónica es producido por cinco grupos de enfermedades: 1) infecciones meníngeas, 2) cáncer, 3) trastornos inflamatorios no infecciosos, 4) meningitis químicas y 5) infecciones parameníngeas.

FISIOPATOLOGÍA CLÍNICA

Las manifestaciones clínicas de las meningitis crónicas **(cuadro 377-1)** dependen de la ubicación anatómica de la inflamación y sus consecuencias. Las manifestaciones principales son cefalalgia persistente, con o sin rigidez de nuca o hidrocefalia, neuropatías de los pares craneales, radiculopatías y alteraciones cognitivas o de la personalidad. Aparecen aisladas o combinadas. Cuando se combinan significa que el proceso inflamatorio se ha diseminado por las rutas del LCR. En algunos casos, la presencia de una enfermedad generalizada de fondo sugiere una causa específica o un grupo de causas más probables. El diagnóstico de meningitis crónica se establece cuando el cuadro clínico sugiere al médico experimentado que debe examinar el LCR en busca de signos inflamatorios. El LCR elaborado en los plexos coroideos de los ventrículos cerebrales sale a través de estrechos agujeros hacia el espacio subaracnoideo que rodea al encéfalo y la médula espinal, circula alrededor de la base del encéfalo y sobre los hemisferios cerebrales y es resorbido por las vellosidades aracnoideas que se proyectan dentro del seno sagital superior. La circulación del LCR ofrece un camino para la difusión rápida de las infecciones y neoplasias en el encéfalo, la médula espinal y las raíces de los pares craneales y nervios raquídeos. La propagación desde el espacio subaracnoideo hasta el parénquima cerebral se realiza a través de las cubiertas aracnoideas que cubren a los vasos sanguíneos que penetran en el tejido cerebral (espacios de Virchow-Robin).

CUADRO 377-1 SÍNTOMAS Y SIGNOS DE MENINGITIS CRÓNICA

Síntomas	Signos
Cefalalgia crónica	+/– papiledema
Dolor de cuello o espalda	Signos de irritación meníngea de Brudzinski o Kernig
Cambios de personalidad	Alteraciones del estado psíquico: somnolencia, falta de atención, desorientación, pérdida de la memoria, signos de liberación frontal (aprehensión, chupeteo, hociqueo), perseverancia
Debilidad facial	Parálisis periférica del VII par
Diplopía	Parálisis de los pares III, IV y VI
Ceguera	Papiledema, atrofia óptica
Hipoacusia	Parálisis del VIII par
Debilidad de brazos y piernas	Mielopatía o radiculopatía
Adormecimiento de brazos y piernas	Mielopatía o radiculopatía
Disfunción de esfínteres	Mielopatía o radiculopatía Disfunción del lóbulo frontal (hidrocefalia)
Torpeza de movimientos	Ataxia

Meningitis intracraneal. Los procesos inflamatorios estimulan a las fibras nociceptivas de las meninges, provocando cefalalgia o dolor de cuello o espalda. La obstrucción de las rutas del LCR a nivel de los agujeros de comunicación o de las vellosidades aracnoideas genera *hidrocefalia* y síntomas de hipertensión intracraneal como cefalalgia, vómito, apatía y somnolencia, inestabilidad de la marcha, papiledema, pérdida de visión, alteración de la mirada vertical superior o parálisis del VI par craneal (*cranial nerve*, CN) (cap. 371). Durante una meningitis crónica las alteraciones cognitivas y del comportamiento también son secundarias al daño vascular, que de igual forma origina crisis epilépticas, enfermedad vascular cerebral o mielopatía. Los depósitos inflamatorios sembrados por la circulación del LCR son más pronunciados alrededor del tallo cerebral y de los pares craneales, principalmente sobre la superficie inferior de los lóbulos frontal y temporal. Estos casos, denominados *meningitis basales*, se manifiestan en forma de neuropatías craneales múltiples con pérdida de visión (CN II), debilidad facial (CN VII), hipoacusia (CN VIII), diplopía (CN III, IV y VI), anomalías sensitivas o motoras de la bucofaringe (CN IX, X y XII), anosmia (CN I) o pérdida de sensibilidad en la cara y debilidad de los maseteros (CN V).

Meningitis raquídea. Las raíces sensitivas y motoras se pueden dañar cuando atraviesan el espacio subaracnoideo y penetran en las meninges. Estos casos se manifiestan en forma de radiculopatías múltiples con una combinación de dolor radicular, deficiencia sensitiva, debilidad motora y disfunción de esfínteres. La inflamación meníngea puede rodear como un anillo la médula espinal y provocar una mielopatía. Los pacientes con lesión progresiva y múltiple de los pares craneales, las raíces de los nervios raquídeos, o de ambas estructuras a la vez padecen una meningitis crónica. Las pruebas electrofisiológicas (electromiografía, estudio de las velocidades de la conducción nerviosa y pruebas de respuestas provocadas) son de utilidad para establecer si existe lesión de los pares craneales o de los nervios raquídeos.

Manifestaciones generales. En algunos pacientes la confirmación de una enfermedad diseminada ofrece pistas para identificar la causa de fondo de una meningitis crónica. La anamnesis detallada y la exploración física minuciosa son fundamentales antes de embarcarse en una serie de estudios diagnósticos que pueden resultar costosos, prolongados y que conllevan el riesgo de algunas de las pruebas cruentas. Se debe interrogar sobre los posibles viajes, la actividad sexual y el contacto con microorganismos infecciosos. Las causas infecciosas suelen acompañarse de fiebre, malestar general, anorexia y signos de infección diseminada o circunscrita fuera del sistema nervioso central (SNC). Las causas infecciosas son especialmente importantes en los pacientes inmunodeprimidos, principalmente en los enfermos de SIDA, en quienes una meningitis crónica puede cursar sin cefalalgia ni fiebre. Los trastornos inflamatorios no infecciosos por lo general producen manifestaciones generales, aunque la meningitis puede ser la primera manifestación. La meningitis carcinomatosa se acompaña o no de signos clínicos de la neoplasia primaria.

ESTUDIO DEL PACIENTE: Meningitis crónica

La presencia de cefalalgia crónica, hidrocefalia, neuropatía de los pares craneales, radiculopatía o deterioro cognitivo obliga a considerar la necesidad de una punción lumbar inmediata en busca de signos de inflamación meníngea. Algunas veces el diagnóstico se establece cuando en un estudio imagenológico (tomografía computadorizada [*computed tomography*, CT] o resonancia magnética [*magnetic resonance imaging*, MRI]) se detecta un mayor contraste de las meninges, que siempre es anormal, con excepción de los casos en que corresponde a una imagen acentuada de la duramadre después de una punción lumbar, neurocirugía o fuga espontánea de LCR. Una vez que se confirma la meningitis crónica por medio del análisis del LCR, los esfuerzos se encaminan a identificar su causa (cuadros 377-2 y 377-3) por medio de: 1) más análisis del LCR, 2) el diagnóstico de una infección diseminada o de una enfermedad inflamatoria no infecciosa de fondo o 3) el examen anatomopatológico de una biopsia meníngea.

CUADRO 377-2 CAUSAS INFECCIOSAS DE MENINGITIS CRÓNICAS

Microorganismo causante	Análisis del LCR	Análisis complementarios para el diagnóstico	Factores de riesgo y manifestaciones generales
Bacterianas frecuentes			
Meningitis supurativa tratada parcialmente	Mononucleares o mixtas mononucleares-polimorfonucleares	Cultivo y tinción de Gram del LCR	Historia clínica compatible con meningitis bacteriana aguda parcialmente tratada
Infección parameníngea	Mononucleares o mixtas mononucleares-polimorfonucleares	MRI o CT con medio de contraste para detectar infección parenquimatosa, subdural, epidural o sinusal	Otitis media, infección pleuropulmonar, cortocircuito cardiopulmonar de derecha a izquierda en el absceso cerebral; signos neurológicos focales; dolor a la palpación del cuello, espalda, oído o senos paranasales
Mycobacterium tuberculosis	Mononucleares, excepto polimorfonucleares al principio de la infección (por lo general leucocitos <500/μl); glucosa reducida, proteínas elevadas	La prueba cutánea de la tuberculina puede ser negativa; cultivo del LCR para bacilos acidorresistentes (esputo, orina, contenido gástrico si es necesario); detección de ácido tuberculoesteárico en el LCR; identificar los bacilos tuberculosos en la tinción acidorresistente del LCR o la proteína de su cubierta; PCR	Antecedente de exposición; tuberculosis previa; inmunodepresión o SIDA; niños pequeños; fiebre, meningismo, diaforesis nocturna, TB miliar en rayos X o biopsia hepática; enfermedad vascular cerebral por arteritis
Enfermedad de Lyme (síndrome de Bannwarth); *Borrelia burgdorferi*	Mononucleares; proteínas elevadas	Anticuerpos séricos contra la enfermedad de Lyme; confirmación por transferencia Western (los pacientes con sífilis pueden dar resultados positivos falsos)	Antecedente de picadura o contacto con garrapatas; eritema crónico migratorio, erupción cutánea; artritis, radiculopatía, parálisis de Bell, meningoencefalitis; síndrome similar a la esclerosis múltiple
Sífilis (secundaria, terciaria): *Treponema pallidum*	Mononucleares; proteínas elevadas	VDRL en LCR; VDRL en suero (o RPR); prueba con fluorescencia de absorción de anticuerpos antitreponémicos (FTA) o MHA-TP; el VDRL sérico puede ser negativo en la sífilis terciaria	Antecedente de exposición; las personas VIH-positivas tienen mayor riesgo de padecer una infección agresiva; "demencia"; infarto cerebral por endarteritis
Bacterianas poco frecuentes			
Actinomyces	Células polimorfonucleares	Cultivo anaerobio	Absceso parameníngeo o fístula sinusal (foco bucal o dental); neumonitis
Nocardia	Células polimorfonucleares; en ocasiones mononucleares; por lo general glucosa reducida	Su aislamiento tarda varias semanas; tinción acidorresistente semanal	En ocasiones se acompaña de un absceso cerebral
Brucella	Mononucleares (rara vez polimorfonucleares); proteínas elevadas; por lo general glucosa reducida	Detección de anticuerpos en LCR y suero	Ingesta de productos lácteos no pasteurizados; contacto con cabras, ovejas, vacas; fiebre, artralgias, mialgias, osteomielitis vertebral
Enfermedad de Whipple: *Tropherema whippelii*	Mononucleares	Biopsia de intestino delgado o ganglio linfático; PCR en LCR para *T. whippelii*; biopsia cerebral y meníngea (con tinción de PAS y examen con EM)	Diarrea, pérdida de peso, artralgias, fiebre; demencia, ataxia, paresias, oftalmoplejía, mioclonías oculomasticatorias
Bacterianas raras			
Leptospirosis (si no se trata puede durar 3-4 semanas)			
Micosis			
Cryptococcus neoformans	Mononucleares; recuento celular no aumentado en algunos enfermos de SIDA	Tinta china o montaje en fresco para hongos del LCR (levaduras en fase de gemación); cultivos de sangre y orina; detección de antígenos en LCR	SIDA e inmunodepresión; contacto con pichones; lesiones cutáneas y de otros órganos por infección diseminada
Coccidioides immitis	Mononucleares (algunas veces 10-20% de eosinófilos); con frecuencia glucosa reducida	Detección de antígenos en LCR y suero	Antecedente de exposición: sudeste de Estados Unidos, mayor virulencia en razas de piel oscura
Especies de *Candida*	Células polimorfonucleares o mononucleares	Tinción y cultivo de hongos en LCR	Uso de drogas IV; después de una cirugía; tratamiento intravenoso prolongado; candidosis diseminada
Histoplasma capsulatum	Mononucleares; glucosa reducida	Tinción y cultivo de hongos en grandes volúmenes de LCR; detección de antígenos en LCR, suero y orina; detección de anticuerpos en suero y LCR	Antecedentes de exposición: Ohio y valle central del río Mississippi; SIDA, lesiones de las mucosas
Blastomyces dermatitidis	Mononucleares	Tinción y cultivo de hongos en LCR; biopsia y cultivo de la piel o lesiones pulmonares; detección de anticuerpos en suero	Región medioccidental y sudoriental de Estados Unidos; por lo general infección diseminada; abscesos, fístula activa, úlceras
Especies de *Aspergillus*	Mononucleares o polimorfonucleares	Cultivo de LCR	Sinusitis; granulocitopenia o inmunodepresión
Sporothrix schenckii	Mononucleares	Detección de anticuerpos en LCR y suero; cultivo de LCR	Inoculación traumática; uso de drogas IV; lesiones cutáneas ulceradas

(continúa)

CUADRO 377-2 CAUSAS INFECCIOSAS DE MENINGITIS CRÓNICAS (CONTINUACIÓN)

Microorganismo causante	Análisis del LCR	Análisis complementarios para el diagnóstico	Factores de riesgo y manifestaciones generales
Micosis raras			
Xylohypha (antes *Cladosporium*) *trichoides* y otros hongos de pared oscura (dematiáceos) como *Curvularia, Drechslera, Mucor, Pseudoallescheria boydii*			
Protozoarios			
Toxoplasma gondii	Mononucleares	Biopsia o respuesta a un tratamiento empírico en el contexto clínico apropiado (incluida la presencia de anticuerpos séricos)	Por lo general con abscesos cerebrales; frecuente en los pacientes seropositivos para el VIH
Tripanosomosis *Trypanosoma gambiense, Trypanosoma rhodesiense*	Mononucleares, proteínas elevadas	IgM elevada en LCR; identificación de tripanosomas en frotis de LCR y sangre	Endémica en África; chancro, adenopatías; trastornos del sueño predominantes
Protozoarios raros			
Especies de *Acanthamoeba*, produce encefalitis amebiana granulomatosa y meningoencefalitis en individuos inmunodeprimidos y debilitados			
Helmintos			
Cisticercosis (infecciones con quistes de *Taenia solium*)	Mononucleares; algunas veces eosinófilos; la glucosa puede estar reducida	Hemaglutinación indirecta en LCR; inmunoanálisis absorbente en suero	Por lo general con múltiples quistes en las meninges basales e hidrocefalia; quistes cerebrales, calcificaciones musculares
Gnathostoma spinigerum	Eosinófilos, mononucleares	Eosinofilia periférica	Antecedente de ingestión de pescado crudo; frecuente en Tailandia y Japón; hemorragia subaracnoidea; radiculopatía dolorosa
Angiostrongylus cantonensis	Eosinófilos, mononucleares	Helmintos (gusanos) en el LCR	Antecedente de ingestión de mariscos crudos; frecuente en los países del Pacífico; en general benigna
Baylisascaris procyonis (ascárido del mapache)	Eosinófilos, mononucleares		Después de la ingestión accidental de huevos de *B. procyonis* en heces de mapache; meningoencefalitis fatal
Helmínticas raras			
Trichinella spiralis (triquinosis); quistes de *Echinococcus*; especies de *Schistosoma*. El primero origina una pleocitosis linfocítica, mientras que los dos siguientes provocan una respuesta eosinófila en el LCR por la presencia de quistes cerebrales (*Echinococcus*) o lesiones granulomatosas cerebrales o medulares.			
Virus			
Parotiditis	Mononucleares	Anticuerpos en suero	Sin antecedente de parotiditis ni de vacunación; puede producir meningoencefalitis; persiste hasta 3-4 semanas
Coriomeningitis linfocítica	Mononucleares	Anticuerpos en suero	Contacto con roedores o sus excrementos; persiste hasta 3-4 semanas
Echovirus	Mononucleares; algunas veces glucosa reducida	Aislamiento del virus en el LCR	Hipogammaglobulinemia congénita; antecedente de meningitis recurrente
VIH (síndrome retrovírico agudo)	Mononucleares	Antígeno p24 en suero y LCR; viremia del VIH	Factores de riesgo para el VIH; erupción cutánea, fiebre, adenopatías; linfopenia en sangre periférica; el síndrome persistirá el tiempo suficiente como para ser considerado una meningitis; o bien aparece en fases más avanzadas del SIDA una meningitis crónica por el VIH
Herpes simple (HSV)	Mononucleares	PCR para el DNA del HSV, CMV; anticuerpos en LCR contra HSV, EBV	Meningitis recurrente por HSV-2 (rara vez el HSV-1), con frecuencia acompañada de recurrencias genitales; EBV con mielorradiculopatía, CMV con polirradiculopatía

Abreviaturas: CMV, citomegalovirus; LCR, líquido cefalorraquídeo; CT, tomografía computadorizada; EBV, virus de Epstein-Barr (*Epstein-Barr virus*); ELISA, análisis inmunoabsorbente ligado a enzimas (*enzyme-linked immunosorbent assay*); EM, microscopio electrónico (*electron microscopy*); FTA, prueba fluorescente de la absorción de anticuerpos antitreponémicos (*fluorescent treponemal antibody-absorbed test*); HSV, virus del herpes simple; MHA-TP, microhemaglutinación de *Treponema pallidum* (*microhemagglutination assay*-T. pallidum); MRI, resonancia magnética; PAS, ácido peryódico de Schiff (*periodic acid-Schiff*); PCR, reacción en cadena de polimerasa; RPR, prueba rápida de reaginas plasmáticas (*rapid plasma reagin test*); TB, tuberculosis; VDRL, laboratorios de investigación de enfermedades venéreas.

Existen dos variedades clínicas de meningitis crónica. En la primera los síntomas son crónicos y persistentes, mientras que la segunda se caracteriza por episodios leves pero recurrentes de la enfermedad. En este último grupo, los síntomas, signos y alteraciones inflamatorias del LCR desaparecen entre los episodios sin administrar tratamiento específico. En estos pacientes las causas más probables son: virus de herpes simple (*herpes simplex virus*, HSV) tipo 2; meningitis química por la salida de los componentes de un tumor epidermoide, craneofaringioma o colesteatoma hacia el LCR; procesos inflamatorios primarios como síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, síndrome de Behçet (cap. 320) y lupus eritematoso generalizado ([*systemic lupus erythematosus*, SLE]; cap. 313), e hipersensibilidad medicamentosa por la administración repetida de determinado producto.

Los antecedentes epidemiológicos son de gran importancia puesto que ofrecen una guía para los análisis de laboratorio. Algunos datos importantes son el antecedente de tuberculosis o de contacto con un caso probable; viajes previos a zonas donde las infecciones por hongos son endémicas (el valle de San Joaquín en California y los estados sudoccidentales para coccidioidomicosis; los estados del medio oeste para histoplasmosis y los estados sudorientales para blastomicosis); viajes a la región mediterránea o ingestión de productos importados derivados de leche no pasteurizada (infección por *Brucella*); estancia en regiones endémicas para enfermedad de Lyme; exposición a enfermedades de transmisión sexual (sífilis); exposición de un hospedador inmunodeprimido a pichones y a sus deposiciones (*Cryptococcus*); jardinería (*Sporothrix schenkii*); ingestión de carne cruda o contacto con gatos domésticos

CUADRO 377-3 CAUSAS NO INFECCIOSAS DE MENINGITIS CRÓNICA

Causa	Análisis del LCR	Estudios útiles para el diagnóstico	Factores de riesgo y manifestaciones generales
Neoplasia maligna	Mononucleares, proteínas elevadas, glucosa reducida	Estudios citológicos seriados de grandes volúmenes de LCR; estudio del LCR con microscopio polarizante; marcadores de clones linfocíticos; presencia en la mielografía o MRI con medio de contraste de depósitos en las raíces nerviosas o las meninges; biopsia meníngea	Cáncer metastásico de mama, pulmón, estómago o páncreas; melanoma, linfoma, leucemia; gliomatosis meníngea; sarcoma meníngeo; disgerminoma cerebral; melanoma meníngeo o linfoma de células B
Compuestos químicos (en ocasiones causan meningitis recurrente)	Mononucleares o PMN, proteínas elevadas, glucosa reducida; xantocromía por hemorragia subaracnoidea durante la semana anterior a su manifestación en forma de "meningitis"	CT o MRI con medio de contraste Angiografía cerebral para detectar aneurismas	Antecedente reciente de inyección en espacio subaracnoideo; cefalalgia de comienzo brusco; resección reciente de un neurinoma acústico o de un craneofaringioma; tumor epidermoide cerebral o medular, a veces con fístula de un quiste dermoide, apoplejía hipofisaria
Inflamación primaria			
Sarcoidosis del SNC	Mononucleares, proteínas elevadas, a menudo glucosa reducida	Concentración sérica y del LCR de la enzima convertidora de angiotensina; biopsia de tejidos extraneurales afectados o de la lesión cerebral o biopsia meníngea	Parálisis de pares craneales, principalmente del VII; disfunción hipotalámica, principalmente diabetes insípida; radiografía de tórax anormal; neuropatía periférica o miopatía
Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (meningitis recurrente)	Mononucleares		Meningoencefalitis recurrente con uveítis; desprendimiento de retina, alopecia, aclaramiento de las pestañas, cejas, disacusia, cataratas, glaucoma
Vasculitis granulomatosa aislada del sistema nervioso	Mononucleares, proteínas elevadas	Angiografía o biopsia meníngea	Demencia subaguda; infartos cerebrales múltiples; herpes oftálmico reciente
Lupus eritematoso generalizado	Mononucleares o PMN	Anticuerpos anti-DNA, anticuerpos antinucleares	Encefalopatía; crisis epilépticas; enfermedad vascular cerebral; mielopatía transversa, erupción cutánea, artritis
Síndrome de Behçet (meningitis recurrente)	Mononucleares o PMN, proteínas elevadas		Aftas bucales y genitales; iridociclitis; hemorragias retinianas; lesiones patérgicas en el sitio de la punción
Meningitis crónica linfocítica benigna	Mononucleares		Recuperación en 2-6 meses, diagnóstico por exclusión
Meningitis de Mollaret (meningitis recurrente)	Grandes células endoteliales y PMN en las primeras horas, seguidas de mononucleares	PCR para herpes; MRI/CT para descartar tumor epidermoide o quiste dural	Meningitis recurrente; hay que descartar HSV-2; casos raros debidos al HSV-1; casos ocasionales vinculados a quistes durales
Hipersensibilidad a fármacos	PMN; algunas veces veces mononucleares o eosinófilos		Tratamiento con ibuprofeno, sulfonamidas, isoniazida, tolmetina, ciprofloxacina, fenazopiridina; mejoría tras suspender el tratamiento; episodios recurrentes si se repite el tratamiento
Granulomatosis de Wegener	Mononucleares	Radiografía de tórax y de senos; análisis de orina; ANCA en suero	Lesiones sinusales, pulmonares o renales concomitantes, parálisis de pares craneales; lesiones cutáneas, neuropatía periférica
Otras: esclerosis múltiple, síndrome de Sjögren, inflamación neonatal de aparatos y sistemas múltiples (NOMID) y variedades raras de vasculitis (p. ej., síndrome de Cogan)			

Abreviaturas: ANCA, anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos (*anti-neutrophil cytoplasmic antibodies*); LCR; líquido cefalorraquídeo; CT, tomografía computadorizada; HSV, virus del herpes simple; MRI, resonancia magnética; PCR, reacción en cadena de la polimerasa; PMN, polimorfonucleares; NOMID, inflamación neonatal de aparatos y sistemas múltiples (*neonatal onset multisystemic inflammatory disease*).

(*Toxoplasma gondii*); residencia en Tailandia o Japón (*Gnathostoma spinigerum*), América Latina (*Paracoccidioides brasiliensis*) o el sur del Pacífico (*Angiostrongylus cantonensis*); residencia rural y contacto con mapaches (*Baylisascaris procyonis*); y residencia en Latinoamérica, las Filipinas o el sudeste asiático (*Taenia solium*).

La presencia de signos cerebrales focales en un paciente con meningitis crónica sugiere la posibilidad de un absceso cerebral o de otra infección parameníngea; la identificación de un foco posible de infección (otitis supurativa crónica, sinusitis, cortocircuitos cardiacos pulmonares de derecha a izquierda, infección pleuropulmonar crónica) apoya este diagnóstico. En algunos casos, el diagnóstico se establece identificando y sometiendo a biopsia ciertas lesiones cutáneas raras (síndrome de Behçet, criptococosis, blastomicosis, lupus eritematoso generalizado, enfermedad de Lyme, drogadicción intravenosa, esporotricosis, tripanosomosis) o adenopatías (linfoma, tuberculosis, sarcoidosis, infección por el VIH, sífilis secundaria o enfermedad de Whipple). La exploración oftalmológica detallada revela la presencia de uveítis (síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, sarcoidosis o linfoma del SNC), queratoconjuntivitis seca (síndrome de Sjögren) o iridociclitis (síndrome de Behçet) y es fundamental valorar una posible pérdida de visión por edema papilar. La presencia de aftas bucales, úlceras genitales e hipopión sugiere síndrome de Behçet. La hepatoesplenomegalia indica linfoma, sarcoidosis, tuberculosis o brucelosis. El herpes genital o en los muslos sugiere HSV-2. Un nódulo en una mama, una lesión pigmentada de aspecto sospechoso o un tumor abdominal sugieren una posible meningitis carcinomatosa.

ESTUDIOS IMAGENOLÓGICOS. Una vez que se establece que el síndrome clínico puede ser una manifestación de meningitis crónica se debe realizar el análisis correspondiente del LCR. Sin embargo, cuando existe sospecha de hipertensión intracraneal se debe realizar un estudio imagenológico del encéfalo antes de recurrir a la punción lumbar. Si la presión intracraneal (*intracranial pressure*, ICP) se ha elevado por un tumor o tumefacción patológica, edema cerebral o bloqueo de la salida del LCR a través de los ventrículos (hidrocefalia obstructiva), la punción lumbar puede provocar una hernia encefálica. En la hidrocefalia obstructiva por lo general es necesario drenar directamente el LCR de los ventrículos. En los pacientes con vías despejadas para la circulación del LCR la presión intracraneal se eleva cuando disminuye la resorción del líquido en las vellosidades aracnoideas. En estos pacientes la punción lumbar suele ser inocua, pero algunas veces es necesario repetir la punción lumbar o drenar el líquido continuamente

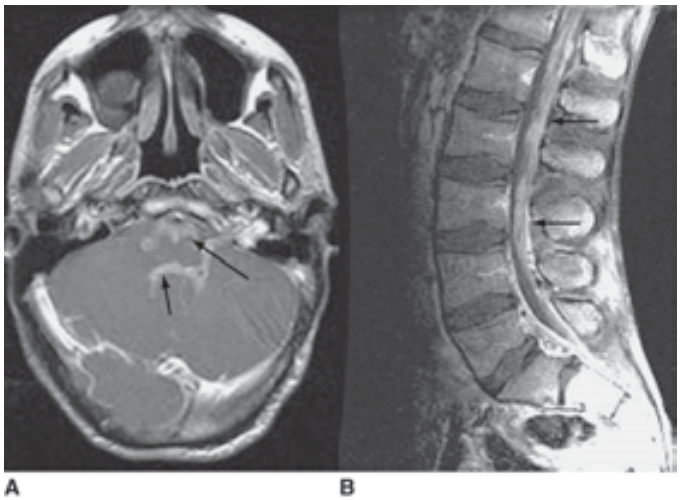

FIGURA 377-1. Linfoma primario del sistema nervioso. Varón de 24 años, con inmunodepresión por linfangiectasia intestinal, que presentó neuropatía de múltiples pares craneales. El análisis del líquido cefalorraquídeo reveló 100 linfocitos/μl y proteínas de 2.5 g/L (250 mg/100 ml); los estudios citológicos y cultivos resultaron negativos. En la MRI con ponderación T1 y gadolinio como medio de contraste se advirtió realce meníngeo multifocal y difuso alrededor del tallo cerebral (***A***), la médula espinal y la cola de caballo (***B***).

para evitar la muerte relativamente repentina por hipertensión intracraneal. En ciertos casos, especialmente en presencia de meningitis criptococócica, la hipertensión intracraneal sin crecimiento ventricular es tal que pone en peligro la vida.

La CT y la MRI de cerebro y médula con y sin medio de contraste permiten identificar realce meníngeo, infecciones parameníngeas (incluido el absceso cerebral), realce de la médula espinal (cáncer, inflamación o infección) o depósitos nodulares en las meninges o las raíces nerviosas (neoplasias malignas o sarcoidosis) **(fig. 377-1)**. Los estudios imagenológicos también son útiles para ubicar zonas de meningitis antes de practicar una biopsia meníngea.

La angiografía cerebral está indicada en los pacientes con meningitis crónica y enfermedad vascular cerebral para descartar una arteritis cerebral (vasculitis granulomatosa y otras arteritis inflamatorias o infecciosas).

ANÁLISIS DE LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO. La presión del LCR se mide y se envían muestras para cultivo de bacterias, hongos y micobacterias; prueba *Venereal Disease Research Laboratory* (VDRL), biometría hemática con diferencial; tinción de Gram, glucosa y proteínas. Además se realizan preparaciones en fresco en busca de hongos y parásitos, preparación en tinta china y cultivos, cultivos para bacterias y hongos de crecimiento lento, análisis de antígeno criptocócico, búsqueda de bandas oligoclonales de inmunoglobulinas y estudio citológico. Asimismo se solicitan otras pruebas específicas del LCR (cuadros 377-2 y 377-3) o análisis y cultivos de sangre si están indicados según la historia clínica, la exploración física o los resultados preliminares del LCR (p. ej., meningitis eosinófila, mononuclear o polimorfonuclear). El diagnóstico se facilita utilizando análisis serológicos y reacción en cadena de la polimerasa (*polymerase chain reaction*, PCR) para identificar secuencias de DNA en el LCR que sean específicas de los microorganismos patógenos sospechosos.

En la mayor parte de las meningitis crónicas (no recurrentes) en el LCR predominan las células mononucleares. Cuando después de tres semanas de enfermedad predominan los neutrófilos, los principales microorganismos patógenos causantes son: *Nocardia asteroides*, *Actinomyces israelii*, *Brucella*, *Mycobacterium tuberculosis* (sólo 5 a 10% de los casos precoces), diversos hongos (*Blastomyces dermatitidis*, *Candida albicans*, *Histoplasma capsulatum*, especies de *Aspergillus*, *Pseudallescheria boydii*, *Cladophialophora bantiana*) y causas no infecciosas (lupus eritematoso generalizado, meningitis química exógena). Cuando en el LCR predominan los eosinófilos o su número es limitado en una respuesta celular principalmente mononuclear, el diagnóstico diferencial comprende a las parasitosis (*A. cantonensis*, *G. spinigerum*, *B. procyonis*, o *Toxocara canis*, cisticercosis, esquistosomosis, equinococosis, *T. gondii*), micosis (6 a 20% de eosinófilos con pleocitosis con predominio linfocítico, principalmente en la meningitis por coccidioides), el cáncer (linfoma, leucemia, carcinoma metastásico) u otros procesos inflamatorios (sarcoidosis, síndrome hipereosinófilo).

Si en los estudios preliminares no es posible identificar la causa es necesario ampliar el número de pruebas diagnósticas. Además, en ciertos casos es necesario obtener grandes volúmenes de LCR para diagnosticar algunas causas infecciosas o neoplásicas de meningitis crónica. Por ejemplo, la meningitis linfomatosa o carcinomatosa se diagnostica analizando los cortes de un bloque celular formado al centrifugar el sedimento de una cantidad considerable de LCR. El diagnóstico de meningitis micótica requiere de grandes volúmenes de LCR para cultivar el sedimento. Si no es posible realizar una punción lumbar convencional se puede obtener LCR cerca de las meninges basales por medio de una punción cervical de la cisterna.

ANÁLISIS DE LABORATORIO. Además de analizar el LCR, se debe hacer lo posible por descubrir la enfermedad de fondo. A menudo conviene realizar una cutirreacción con tuberculina, radiografías de tórax, examen general de orina y urocultivo, hematimetría con un diferencial, estudios de las funciones renal y hepática y concentración sérica de fosfatasa alcalina, velocidad de sedimentación globular, anticuerpos antinucleares, anticuerpos anti-Ro y anti-La y enzima convertidora de angiotensina. Los datos de la biopsia hepática o medular confirman el diagnóstico en algunos casos de tuberculosis miliar, micosis diseminada, sarcoidosis o metástasis de una neoplasia. Las anormalidades identificadas en la radiografía o la CT de tórax se corroboran con una broncoscopia o biopsia con aguja transtorácica.

BIOPSIA MENÍNGEA. En los pacientes graves que necesitan una descompresión ventricular continua o cuya enfermedad avanza rápidamente se debe contemplar la posibilidad de tomar una biopsia meníngea. Es preciso coordinar las actuaciones del cirujano, el anatomopatólogo, el microbiólogo y el citólogo, de tal forma que se obtenga una muestra suficientemente grande y se lleven a cabo los cultivos y estudios histológicos y moleculares correspondientes, incluidos el estudio bajo microscopio electrónico y la prueba de reacción en cadena de la polimerasa. La rentabilidad diagnóstica de la biopsia meníngea aumenta si se realiza en las regiones donde se aplicó medio de contraste en la MRI o la CT. Con las técnicas actuales de microcirugía es posible tener acceso a la mayor parte de las meninges basales para obtener una biopsia a través de una pequeña craneotomía. En una serie de la Clínica Mayo publicada por Cheng *et al*., la MRI demostró la presencia de realce meníngeo en 47% de los pacientes que fueron sometidos a una biopsia meníngea. La biopsia de una región realzada fue diagnóstica en 80% de los casos; la biopsia de las regiones sin realce sólo fue diagnóstica en 9%; las causas identificadas con mayor frecuencia fueron sarcoidosis (31%) y adenocarcinoma metastásico (25%). La tuberculosis es la enfermedad que se diagnostica con más frecuencia fuera de Estados Unidos.

PASOS A SEGUIR EN UN CASO ENIGMÁTICO. Aproximadamente en 33% de los casos no es posible identificar la causa pese al análisis exhaustivo del LCR y de otras causas posibles fuera del sistema nervioso central. Algunos microorganismos que causan meningitis crónica tardan varias semanas en crecer en cultivo. En estos casos enigmáticos existen varias opciones, que dependen del grado de deterioro clínico y de la rapidez con que avanza. Si el paciente se encuentra asintomático o si los síntomas son leves y no avanzan conviene esperar hasta que los cultivos hayan finalizado. Lamentablemente, en muchos casos el deterioro neurológico es progresivo, lo que exige la instauración rápida de tratamiento. Una opción es la derivación ventriculoperitoneal para aliviar la hidrocefalia, pero se debe tener en cuenta el riesgo que existe de diseminar el proceso inflamatorio desconocido al abdomen.

Tratamiento empírico. Es fundamental diagnosticar el origen específico puesto que existen tratamientos eficaces para muchas de las causas de la meningitis crónica, pero sin tratamiento lo más probable es que se dañen gradualmente el SNC, los pares craneales y las raíces nerviosas. Si los intentos diagnósticos fracasan, es necesario empezar con un tratamiento empírico. En general, el tratamiento empírico en Estados Unidos consiste en la administración de antimicobacterianos, anfotericina para las micosis o glucocorticoides para las causas inflamatorias no infecciosas. Es importante dirigir el tratamiento empírico de la meningitis linfocítica contra tuberculosis, principalmente cuando se acompaña de glucosa reducida y parálisis del VI par craneal y otros pares, ya que sin tratamiento esta enfermedad es letal en un lapso de cuatro a ocho semanas. En las series de la Clínica Mayo, el tratamiento empírico más útil fue la administración

de glucocorticoides en lugar de los antituberculosos. La meningitis carcinomatosa o linfomatosa es difícil de diagnosticar al principio, pero con el tiempo el diagnóstico resulta evidente.

EL PACIENTE INMUNODEPRIMIDO

Durante la infección por el VIH no es raro observar meningitis crónica. Al principio aparecen pleocitosis y algunos signos meníngeos leves y en ocasiones persiste una meningitis discreta. La toxoplasmosis se manifiesta por lo general en forma de abscesos intracraneales y también puede acompañarse de meningitis. Otras causas importantes de meningitis crónica en el SIDA son las infecciones por *Cryptococcus*, *Nocardia*, *Candida* y otros hongos; sífilis y linfoma (fig. 377-1). La toxoplasmosis, criptococosis, nocardiosis y otras micosis constituyen posibilidades importantes en los pacientes inmunodeprimidos sin SIDA, como sucede en la inmunodepresión farmacológica. Estos pacientes tienen mayor riesgo de padecer meningitis crónica y los signos meníngeos en ellos son atenuados, de manera que ante cualquier cefalalgia persistente o cambio inexplicable del estado psíquico se debe analizar el LCR.

LECTURAS ADICIONALES

Caws M et al: Role of IS6110-targeted PCR, culture, biochemical, clinical, and immunological criteria for diagnosis of tuberculous meningitis. J Clin Microbiol 38(9):3150, 2000

Gilden DH et al: Herpesvirus infections of the nervous system. Nat Clin Pract Neurol 3:82, 2007

Gleissner B, Chamberlain MC: Neoplastic meningitis. Lancet Neurol 5:443, 2006

Halperin JJ et al: Practice parameter: Treatment of nervous system Lyme disease (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 69:91, 2007

Lan SH et al: Cerebral infarction in chronic meningitis: A comparison of tuberculous meningitis and cryptococcal meningitis. Q J Med 94(5):247, 2001

Liliang PC et al: Use of ventriculoperitoneal shunts to treat uncontrollable intracranial hypertension in patients who have cryptococcal meningitis without hydrocephalus. Clin Infect Dis 34(12):E64, 2002

Thurtell MJ et al: Tuberculous cranial pachymeningitis. Neurology 68:298, 2007

378 Enfermedades causadas por priones

Stanley B. Prusiner, Bruce Miller

Los *priones* son proteínas infecciosas que originan degeneración del sistema nervioso central (SNC). Las prionopatías son trastornos de la conformación de proteínas, y de ellas la más frecuente en seres humanos es la llamada enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (*Creutzfeldt-Jakob disease*, CJD). La CJD se manifiesta normalmente por demencia y mioclonías, es implacablemente progresiva y suele ocasionar la muerte en el plazo de un año. La mayoría de los pacientes con CJD tienen entre 50 y 75 años de edad, aunque se ha descrito en jóvenes de 17 años y ancianos de 83.

En los mamíferos los priones se reproducen al fijarse a la isoforma celular normal de la proteína priónica (*cellular isoform of the prion protein*, PrP^{C}) y estimular la conversión (*stimulation conversion*) de la PrP^{C} en la isoforma patógena (PrP^{Sc}). La primera abunda en hélices alfa y tiene una pequeña estructura beta, en tanto que la PrP^{Sc} tiene poca hélice alfa y una gran estructura beta **(fig. 378-1)**. Esta transición estructural de alfa a beta en la proteína priónica (*prion protein*, PrP) es el hecho fundamental en que se basan las prionopatías **(cuadro 378-1)**.

El estudio de los priones ha dado origen a cuatro nuevos conceptos. 1) Los priones son los únicos agentes patógenos infecciosos conocidos que carecen de ácido nucleico. Todos los demás agentes infecciosos poseen genomas compuestos de RNA o de DNA, que dirigen la síntesis de su descendencia. 2) Las enfermedades priónicas pueden manifestarse como trastornos infecciosos, genéticos o esporádicos. Ningún otro grupo de enfermedades de causa única presenta un espectro tan amplio de manifestaciones clínicas. 3) Las enfermedades priónicas se producen por la acumulación de PrP^{Sc}, cuya conformación difiere sustancialmente de la de su precursora, la PrP^{C}. 4) La PrP^{Sc} puede existir bajo diferentes conformaciones, cada una de las cuales parece caracterizar a cada fenotipo específico de enfermedad. Sin embargo, no se sabe cómo se transmite la conformación específica de una molécula de PrP^{Sc} durante la replicación de la isoforma celular normal de la proteína priónica para producir una nueva PrP^{Sc} con idéntica conformación. Además, no queda claro qué factores determinan dónde se deposita en el SNC una molécula determinada de esta proteína priónica (PrP^{Sc}).

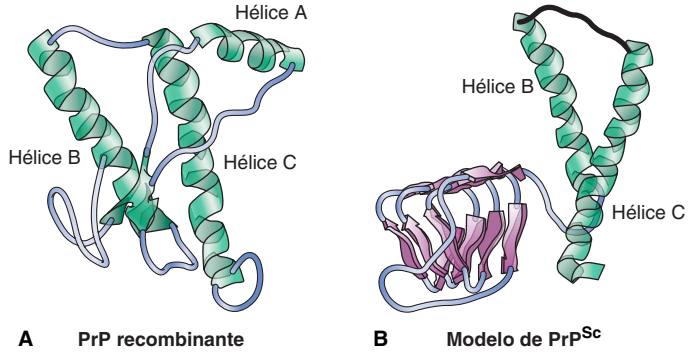

FIGURA 378-1. Estructuras de las proteínas priónicas. *A.* Estructura de la respuesta parpadeante de membrana (*nictitating membrane response*, NMR) de la PrP (90-231) recombinante (rec) del criceto de Siria. Probablemente la estructura de la forma helicoidal alfa de la recPrP (90-231) se parece a la de la PrP^{C}. La recPrP (90-231) está vista desde la cara donde se piensa que la PrP^{Sc} se une a la PrP^{C}. Se muestran las hélices alfa A (residuos 144-157), B (172-193) y C (200-227). Las cintas aplanadas representan las hebras beta S1 (129-131) y S2 (161-163). (***A,*** *reproducida con autorización de SB Prusiner: N Engl J Med 344:1516, 2006.)* ***B.*** Modelo estructural (teórico) de Prp^{Sc}. La región 90-160 ha sido modelada en una arquitectura helicoidal beta, en tanto se conservaron las hélices B y C en la terminal COOH, como en la PrP^{C}. *(Imagen preparada por C. Govaerts.)*

ESPECTRO DE LAS ENFERMEDADES PRIÓNICAS

La forma esporádica de la CJD es la enfermedad priónica más frecuente en los seres humanos. La CJD esporádica (*sporadic CJD*, sCJD) es causa de casi 85% de los casos de enfermedad priónica humana, mientras que las enfermedades priónicas hereditarias suponen de 10 a 15% de todos los casos **(cuadro 378-2)**. La CJD familiar (*familial CJD*, fCJD), la enfermedad de Gerstmann-Sträussler-Scheincker (GSS) y el insomnio familiar fatal (*fatal familial insomnia*, FFI) son todos ellos enfermedades priónicas de herencia dominante que están producidas por mutaciones en el gen de la proteína priónica.

Aunque las enfermedades priónicas infecciosas suponen menos de 1% de todos los casos, y la transmisión infecciosa no parece desempeñar una función importante en la evolución natural de estas enfermedades, la transmisibilidad de los priones es una de sus características biológicas más importantes. El *kuru* de la tribu Fore de Nueva Guinea parece ser consecuencia del consumo de cerebros de parientes muertos que tenía lugar en rituales de canibalismo. Cuando dejaron de practicarse dichos

CUADRO 378-1 GLOSARIO DE TERMINOLOGÍA

Prion	Partícula *pro*teinácea *in*fecciosa que no tiene ácido nucleico. Los priones están compuestos en gran parte (tal vez totalmente) de moléculas PrP^{Sc}. Causan la encefalopatía espongiforme ovina en animales y enfermedades neurodegenerativas similares en seres humanos como la de Creutzfeldt-Jakob (CJD).
PrP^{Sc}	Isoforma patógena de la proteína priónica. Tal proteína ha sido la única molécula identificable en preparados purificados de priones de encefalopatía espongiforme ovina.
PrP^{C}	Isoforma celular de la proteína priónica. La PrP^{C} es la precursora de la PrP^{Sc}.
Prp 27-30	Fragmento de PrP^{Sc} generado al truncar la terminal NH_2 por digestión limitada con proteinasa K. La PrP 27-30 conserva la infectividad del prion y se polimeriza en amiloide.
PRNP	Gen de PrP situado en el cromosoma humano 20.
Cilindro prion	Agregado de priones compuestos en gran parte de moléculas de PrP 27-30, creado por extracción con detergente y proteólisis limitada de la PrP^{Sc}. Desde el punto de vista morfológico e histoquímico, idéntico a muchos amiloides.
Amiloide PrP	Amiloide que contiene la PrP en el cerebro de animales o humanos con prionopatías; suele acumularse en forma de placas.

CUADRO 378-2 LAS ENFERMEDADES PRIÓNICAS

Enfermedad	Hospedador	Mecanismo patógeno
Humana		
Kuru	Tribu Fore	Infección a través de rituales caníbales
iCJD	Humanos	Infección por hGH, duramadre, injertos, etcétera, contaminados por priones
vCJD	Humanos	Infección por priones de bóvidos
fCJD	Humanos	Mutación de la línea germinal en el gen de la *PRNP*
GSS	Humanos	Mutación de la línea germinal en el gen de la *PRNP*
FFI	Humanos	Mutación de la línea germinal en el gen de la *PRNP* (D178N, M129)
sCJD	Humanos	¿Mutación somática o mutación espontánea de la PrP^C a PrP^{Sc}?
sFI	Humanos	¿Mutación somática o mutación espontánea de la PrP^C a PrP^{Sc}?
Animal		
Encefalopatía espongiforme ovina	Ovejas, cabras	Infección en ovejas genéticamente predispuestas
BSE	Ganado vacuno	Infección por alimentos que contienen carne y huesos contaminados
TME	Visones	Infección por priones procedentes de ovejas o de ganado vacuno
CWD	Ciervos, alces	Desconocido
FSE	Gatos	Infección por carne de vacuno contaminada
Encefalopatía de los ungulados exóticos	Gran kudu, nyala, oryx	Infección por alimentos que contienen carne y huesos contaminados

Abreviaturas: BSE, encefalopatía espongiforme bóvida; CJD, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob; sCJD, CJD esporádica; fCJD, CJD familiar; iCJD, CJD yatrógena; vCJD, CJD variante; CWD, enfermedad crónica atrofiante; FFI, insomnio familiar fatal; sFI, insomnio fatal esporádico; FSE, encefalopatía espongiforme félida (*feline spongiform encephalopathy*); GSS, enfermedad de Gerstmann-Sträussler-Scheinker; hGH, hormona del crecimiento humana; TME, encefalopatía transmisible del visón (*transmissible mink encephalopathy*).

rituales, a finales del decenio de 1950, el kuru prácticamente desapareció en ese pueblo, con la excepción de unos cuantos casos recientes que han tenido unos periodos de incubación de más de 40 años. La CJD yatrógena (*iatrogenic CJD*, iCJD) parece ser consecuencia de la inoculación accidental con priones de los pacientes. La CJD variante (*variant CJD*, vCJD) en adolescentes y adultos jóvenes que ha aparecido en Europa, es el resultado de la exposición a la carne de vaca contaminada procedente de ganado que padecía la encefalopatía espongiforme bóvida (*bovine spongiform encephalopathy*, BSE).

Seis enfermedades de los animales están producidas por priones (cuadro 378-2). La encefalopatía espongiforme de las ovejas y cabras es el prototipo de enfermedad priónica de los animales. Tanto la encefalopatía del visón, como la encefalopatía espongiforme bóvida, la encefalopatía espongiforme félida y la encefalopatía de los ungulados exóticos parecen producirse después de haber consumido alimentos infectados por priones. Una epidemia de BSE surgió en Inglaterra a finales del decenio de 1980, y se demostró que provenía de canibalismo industrial. No se sabe si la BSE comenzó como un caso esporádico de la encefalopatía espongiforme bóvida en una vaca o con la encefalopatía espongiforme en ovejas. No hay certeza sobre el origen de la enfermedad crónica atrofiante (*chronic wasting disease*, CWD), una prionopatía que es endémica en los ciervos y alces en las regiones de América del Norte.

EPIDEMIOLOGÍA

La enfermedad de Creutzfeldt-Jakob se encuentra en todo el mundo. Su incidencia es cercana a un caso por millón de habitantes, y causa casi una de cada 10 000 muertes. La sCJD es una enfermedad neurodegenerativa dependiente de la edad, y es de esperarse que su incidencia se incremente de manera estable en los segmentos de población de mayor edad, al tiempo que continúa su expansión tanto en países desarrollados como en los pobres. Aunque se han descrito muchos brotes geográficos de CJD, todos ellos han demostrado segregarse con una mutación del gen PrP. A pesar de haberse intentado, no se ha podido identificar, ni en los casos esporádicos ni en los familiares, la existencia de ninguna exposición habitual a determinados agentes causantes. No se ha podido demostrar mediante estudios epidemiológicos que la ingestión de carne de ovejas o de cabra infectada por la encefalopatía espongiforme produzca en los seres humanos la CJD, aunque aún continúa especulándose sobre esta posible ruta de contagio. De interés particular son los cazadores de ciervos que terminan por presentar CJD, porque incluso 90% de las piezas cobradas en algunos rebaños tienen priones de CWD. Se desconoce si la enfermedad por priones puede transmitirse de ciervos o alces enfermos a vacas y ovejas o directamente a los seres humanos. Los estudios en cricetos sirios demuestran que es factible la infección con priones por vía oral, pero tal mecanismo no resulta eficiente en comparación con la inoculación intracerebral.

PATOGENIA

Las enfermedades priónicas en los seres humanos se clasificaron en un principio como trastornos neurodegenerativos de causa desconocida, basándose en que las alteraciones anatomopatológicas quedaban restringidas al SNC. Al demostrarse la transmisión del kuru y de la CJD a los monos, los investigadores comenzaron a contemplarlas como enfermedades infecciosas del SNC producidas por virus lentos. Aunque se describió perfectamente el carácter familiar de un grupo de casos de CJD, la demostración de la transmisión de la enfermedad a animales ocultó aún más el significado de esta observación. Con el tiempo se aclaró el significado de la CJD hereditaria al descubrirse mutaciones en el gen PRNP de tales pacientes. La naturaleza del prion explica cómo una enfermedad puede manifestarse tanto de forma hereditaria como infecciosa. Además, el sustrato común a todas las formas de enfermedad priónica, ya sean esporádicas, de herencia dominante o adquiridas por infección, es que en todas interviene un metabolismo aberrante de la proteína priónica.

Una de las características más importantes que distinguen a los priones de los virus es que ambas isoformas PrP están codificadas por un gen cromosómico. En los seres humanos, el gen PrP se denomina *PRNP* y se localiza en el brazo corto del cromosoma 20. Una proteólisis incompleta de la PrP^{Sc} origina una molécula de menor tamaño, resistente a las proteasas, de aproximadamente 142 aminoácidos y que se denomina PrP 27-30; en esas mismas condiciones, la PrP^C se hidroliza por completo (fig. 378-2). En presencia de detergente, la PrP 27-30 es polimerizada a amiloide. El amiloide priónico que se produce por la proteólisis incompleta y la extracción con detergente es indistinguible de los filamentos que se agregan para formar placas de amiloide PrP en el SNC. Tanto los cilindros como los filamentos de amiloide PrP que se encuentran en el tejido cerebral muestran una morfología ultraestructural y una birrefringencia verde-dorada con la tinción del rojo Congo similares.

Cepas de priones. La existencia de cepas de priones planteó el dilema de la forma en que podría cifrarse información biológica heredable en una molécula distinta del ácido nucleico. Se han definido varias cepas de priones según sus lapsos de incubación y la distribución de la vacuolación en neuronas. Más adelante se observó que los perfiles del depósito de PrP^{Sc} guardaban relación con los perfiles de vacuolación y éstos también se utilizaron para caracterizar las cepas de priones.

Los datos inequívocos de que la conformación específica de cada cepa está cifrada en la estructura terciaria de la PrP^{Sc} proceden de la transmisión de dos diferentes enfermedades priónicas humanas hereditarias a ratones que expresan un transgén híbrido hombre-ratón (homínido-múrido) de la PrP. En el insomnio familiar fatal, el fragmento de la PrP^{Sc} resistente a las proteasas tiene, después de la desglucosilación, una masa molecular de 19 kDa, mientras que en la CJD familiar y en la mayor parte de las enfermedades priónicas espo-

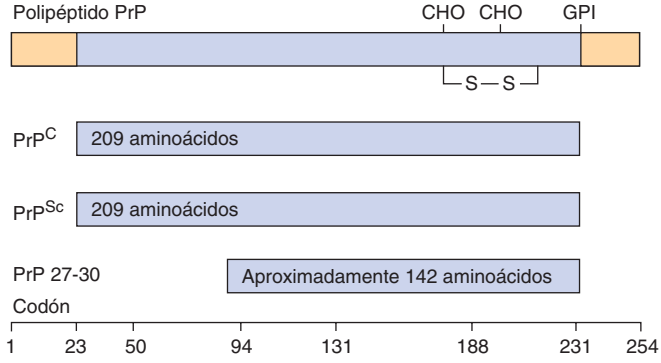

FIGURA 378-2. Isoformas de las proteínas priónicas. Diagrama de barras de la PrP de los cricetos sirios, que contiene 254 aminoácidos. Tras procesar los extremos NH_2 y COOH terminales, tanto la PrP^C como la PrP^{Sc} contienen 209 residuos. Después de una proteólisis limitada, el extremo NH_2-terminal de la PrP^{Sc} queda truncado para formar la PrP 27-30, compuesta de aproximadamente 142 aminoácidos.

CUADRO 378-3 DIFERENTES CEPAS DE PRIONES PRODUCIDAS EN PERSONAS CON ENFERMEDADES PRIÓNICAS HEREDITARIAS Y TRANSMITIDAS A RATONES TRANSGÉNICOS[a]

Inóculo	Especie hospedadora	Genotipo de la PrP del hospedador	Tiempo de incubación (días ± SEM) (n/n_0)	PrP^{Sc} (kDa)
Ninguno	Ser humano	FFI(D178N, M129)		19
FFI	Ratón	Tg(MHu2M)	206 ± 7 (7/7)	19
FFI → Tg(MHu2M)	Ratón	Tg(MHu2M)	136 ± 1 (6/6)	19
Ninguno	Ser humano	fCJD(E200K)		21
fCJD	Ratón	Tg(MHu2M)	170 ± 2 (10/10)	21
fCJD → Tg(MHu2M)	Ratón	Tg(MHu2M)	167 ± 3 (15/15)	21

[a] Tg(MHu2M) ratones que expresan un gen de la PrP híbrido homínido-múrido.
Nota: el fenotipo clínico y anatomopatológico viene determinado por la conformación de la PrP^{Sc} de acuerdo con los resultados de la transmisión de priones humanos procedentes de pacientes con FFI a ratones transgénicos. FFI, insomnio familiar fatal; fCJD, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob familiar.

rádicas, tiene 21 kDa **(cuadro 378-3)**. Esta diferencia en la masa molecular se debe a la existencia de puntos de escisión proteolítica diferentes en el extremo terminal NH_2 de las dos moléculas PrP^{Sc} humanas, lo que indica que poseen estructuras terciarias distintas. Estas diferentes conformaciones no sorprenden, porque las secuencias de aminoácidos de las dos PrP son distintas.

Los extractos de cerebros de pacientes con insomnio familiar letal transmiten la enfermedad a ratones que expresan un transgén híbrido homínido-múrido de la PrP e inducen la formación de PrP^{Sc} de 19 kDa, mientras que la CJD familiar y la esporádica producen una PrP^{Sc} de 21 kDa en ratones que expresan el mismo transgén. En una segunda transmisión se mantienen estas diferencias, lo que demuestra que la PrP^{Sc} quimérica puede existir bajo dos conformaciones distintas según el tamaño de los fragmentos resistentes a las proteasas, aunque la secuencia de aminoácidos de la PrP^{Sc} permanezca invariable.

Este análisis se aplicó a pacientes diagnosticados de insomnio fatal esporádico (*sporadic fatal insomnia*, sFI). Aunque estos pacientes no eran portadores de la mutación del gen *PRNP*, el fenotipo clínico y anatomopatológico era indistinguible del de los pacientes con FFI. Además, en sus cerebros se encontró PrP^{Sc} de 19 kDa y al transmitir la enfermedad priónica al ratón que expresa un transgén híbrido homínido-múrido de la PrP también se encontró PrP^{Sc} de 19 kDa. Estos resultados indican que el fenotipo de la enfermedad viene determinado por la conformación de la PrP^{Sc} y no por la secuencia de aminoácidos. La PrP^{Sc} actúa como una plantilla para la conversión de la PrP^{C} en una nueva PrP^{Sc}. Al pasar los priones a ratones que expresaban el transgén quimérico de PrP de criceto-ratón, el cambio en la conformación de PrP^{Sc} estuvo acompañado de la aparición de una cepa nueva de priones.

También se han generado nuevas cepas de priones por PrP recombinante (rec) producidas en bacterias. En estos estudios, la PrP recombinante sufrió polimerización a fibras de amiloide y se inoculó en un ratón transgénico que expresaba altas concentraciones de PrP^{C} truncada; casi 500 días después, el ratón falleció por enfermedad priónica. Estos "priones sintéticos" fueron más estables que los priones previamente aislados de animales o de seres humanos con enfermedades naturales por priones. Es de sorprender que los estudios de priones sintéticos y naturales indicaron que el tiempo de incubación es directamente proporcional con la estabilidad del prion. Conforme se incrementa la estabilidad, el tiempo de incubación se prolonga; así, un prion menos estable se replica con mayor rapidez. Estos estudios también mostraron que la PrP^{Sc} puede adoptar un continuo de estados conformacionales, cada uno de los cuales posee un fenotipo diferente para el tiempo de incubación.

La barrera entre especies. Los estudios sobre la función de las estructuras primarias y terciarias de la PrP en la transmisión de la enfermedad priónica han proporcionado nuevos conocimientos sobre la patogenia de estas enfermedades. La secuencia de aminoácidos de la PrP codifica el tipo de prion, y éste obtiene su secuencia PrP^{Sc} del último mamífero por el que ha pasado. Así como la estructura primaria de la PrP es, probablemente, el determinante más importante, si no el único, de la estructura terciaria de la PrP^{C}, la PrP^{Sc} parece operar como una plantilla, determinando la estructura terciaria de las nuevas moléculas PrP^{Sc} a medida que éstas se forman a partir de la PrP^{C}. A su vez, la diversidad priónica parece depender de la conformación de la PrP^{Sc} y, por tanto, las diferentes cepas de prion parecen representar diferentes conformaciones de esta proteína priónica (PrP^{Sc}).

En general, la transmisión de una enfermedad priónica de una especie a otra no resulta eficaz, ya que no todos los animales inoculados intracerebralmente adquieren la enfermedad, y los que caen enfermos lo hacen tras un largo periodo de incubación que puede aproximarse a la esperanza de vida del animal. Esta "barrera de especie" de la transmisión guarda relación con el grado de homología entre la secuencia de aminoácidos de la PrP^{C} del hospedador inoculado y la de la PrP^{Sc} del prion que se inocula. La importancia de esta homología de secuencia entre la PrP del hospedador y del donante indica que la PrP^{C} interactúa directamente con la PrP^{Sc} en el proceso de conversión del prion.

ENFERMEDADES POR PRIONES ESPORÁDICAS Y HEREDITARIAS

Diferentes situaciones podrían explicar el inicio de la enfermedad esporádica por priones: 1) una mutación somática podría ser la causa y así seguir una vía similar a la de las mutaciones en la línea germinativa en alguna enfermedad hereditaria. En tal situación la PrP^{Sc} mutante debe ser capaz de orientar su actividad hacia la PrP^{C} de tipo natural, lo cual se sabe es factible en el caso de algunas mutaciones, pero lo es menos en otras. 2) Dentro del contexto de una población, se necesita que la barrera de activación que separa la PrP^{C} de tipo natural, de PrP^{Sc}, podría cruzarse en muy contadas ocasiones. De esta manera, estarían a salvo casi todas las personas, en tanto se observaría ataque en el anciano, con una incidencia aproximada de un caso por millón de personas. 3) La PrP^{Sc} podría estar en niveles bajísimos en algunas células normales, donde realizaría alguna función importante aunque no identificada. Según hipótesis, el nivel de PrP^{Sc} en tales células tendría que ser lo bastante bajo como para no ser detectado por las biocuantificaciones. En algunos estados dismetabólicos disminuirían los mecanismos celulares para eliminar la PrP^{Sc} y de esta manera el índice de formación de esta proteína comenzaría a rebasar la capacidad de eliminación por parte de las células. El tercer mecanismo posible es atractivo porque sugiere que la PrP^{Sc} no es simplemente una proteína mal plegada, como lo proponen el primer y el segundo mecanismos, sino una molécula plegada alternativamente que posee una función. Además, los múltiples estados conformacionales que puede adoptar la PrP^{Sc}, como se describió antes, se originan en la posibilidad de que la PrP^{Sc} u otra proteína similar a un prión pueda funcionar como un proceso de memoria a corto plazo donde ocurre almacenamiento de información en ausencia de síntesis de nuevas proteínas.

Se han identificado más de 30 mutaciones diferentes que provocan sustituciones no conservadoras en el gen *PRNP* humano y que se segregan con las enfermedades priónicas humanas. Mutaciones de sentido erróneo y expansiones en la región de repetición del octapéptido del gen son la causa de las formas familiares de enfermedad priónica. Se han vinculado cinco mutaciones distintas del gen *PRNP* a la enfermedad priónica hereditaria.

Aunque dentro de una misma familia los fenotipos pueden variar de forma llamativa, fenotipos específicos tienden a asociarse con ciertas mutaciones. Con sustituciones en los codones 180, 183, 200, 208, 210 y 232 suele producirse un fenotipo clínicamente indistinguible de la forma esporádica típica de la CJD. Las sustituciones en los codones 102, 105, 117, 198 y 217 se asocian con la variante de enfermedad por priones denominada enfermedad de Gerstmann-Sträussler-Scheincker. La secuencia humana normal de la PrP contiene cinco repeticiones de una secuencia de ocho aminoácidos. La inserción de dos a nueve octarrepeticiones adicionales con frecuencia causa fenotipos variables que van desde sCJD indistinguible a demencia progresiva de lenta evolución de varios años de duración, hasta un trastorno de inicio en edad temprana que se comporta de manera similar a la enfermedad de Alzheimer. Una mutación en el codón 178 que origina la sustitución de aspartato por asparagina produce insomnio familiar fatal si se codifica en el mismo alelo una metionina en el residuo polimórfico 129. La CJD típica se presenta cuando en la posición 129 del mismo alelo se codifica una valina.

POLIMORFISMOS DEL GEN PRNP HUMANO

Los polimorfismos influyen en la predisposición a padecer formas esporádicas, hereditarias o infecciosas de las enfermedades priónicas. El polimorfismo metionina-valina de la posición 129 no sólo regula la edad de comienzo de algunas enfermedades hereditarias por priones, sino que también determina su fenotipo clínico. El descubrimiento de que la homocigosidad en el codón 129 predispone a la sCJD apoya un modelo de producción de priones que depende de las interacciones de la PrP entre proteínas homólogas.

La sustitución del residuo básico lisina en la posición 218 en la PrP del ratón produjo la inhibición negativa-dominante de la réplica del prion en ratones transgénicos. Esta misma lisina en la posición 219 en la PrP humana se ha observado en 12% de la población japonesa, y tal grupo humano parece ser resistente a la prionopatía. También se observó una inhibición negativa-dominante de la réplica de priones al sustituir la arginina, residuo básico en la posición 171; las ovejas con arginina son resistentes a los priones de la encefalopatía espongiforme ovina, pero son susceptibles a los de BSE que fueron inoculados por vía intracerebral.

ENFERMEDADES PRIÓNICAS INFECCIOSAS

CJD YATRÓGENA

La transmisión accidental de la CJD al ser humano ha sido descrita en el trasplante de córnea, la implantación de electrodos de electroencefalograma (EEG) contaminados y en algunos procedimientos quirúrgicos. Se han trasplantado córneas procedentes de donantes con CJD no manifiesta clínicamente a receptores sanos que han adquirido la CJD después de un prolongado periodo de incubación. Los mismos electrodos del electroencefalograma, mal esterilizados, que produjeron la CJD en dos pacientes jóvenes con epilepsia intratable, causaron la enfermedad a un chimpancé 18 meses después de habérselos implantado experimentalmente.

La inoculación accidental de priones a algunos pacientes durante los procedimientos quirúrgicos parece deberse al empleo de algunos instrumentos o aparatos en el área quirúrgica contaminados por haberse empleado al operar a algún paciente con CJD. Aunque la epidemiología de estos casos es muy significativa, no hay pruebas que puedan confirmar su origen.

Injertos de duramadre. Se han registrado más de 160 casos de CJD después de injertos de duramadre. Se piensa que todos los injertos procedían de un solo fabricante cuyos métodos de procesamiento no eran apropiados para inactivar los priones humanos. Un caso de CJD se produjo tras reparar una membrana timpánica con un injerto de pericardio.

Hormona del crecimiento humana y tratamiento con gonadotropina hipofisaria. Se ha contemplado la posibilidad de que la transmisión de la CJD se haya producido a partir de preparados de hormona del crecimiento humana (*human growth hormone*, hGH) obtenidos de hipófisis humanas, ya que se han producido más de 180 casos letales de enfermedad cerebelosa con demencia en pacientes de edades comprendidas entre los 10 y 41 años. Estos pacientes habían recibido cada dos a cuatro días inyecciones de hGH durante periodos de cuatro a 12 años. Si se supone que estos pacientes adquirieron la CJD por la inyección de preparados de hGH contaminados con priones, los posibles periodos de incubación habrían oscilado entre los cuatro y los 30 años. Aunque varias investigaciones defienden la eficacia de la inactivación de los priones en la hGH preparada a partir de hipófisis humanas mediante el uso de urea 6 *M*, parece dudoso que se haya empleado este protocolo para purificar la hGH porque se cuenta con la hGH recombinante. Se han producido cuatro casos de CJD en mujeres que han sido tratadas con gonadotropina hipofisaria humana.

CJD VARIANTE

La aparición de la vCJD en zonas geográficas restringidas y la evolución cronológica de la enfermedad plantean la posibilidad de que los priones de la BSE se transmitan a seres humanos por el consumo de carne contaminada. Se han detectado más de 190 casos de vCJD y de ellos más de 90% en Inglaterra. La vCJD también se ha reportado en personas originarias de Francia, Irlanda, Italia, Holanda, Portugal, España, Arabia Saudita, Estados Unidos, Canadá y Japón.

El número de tales casos es aún pequeño, de manera que resulta imposible saber si estamos ante el comienzo de una epidemia de la enfermedad por priones en Europa, similar a la observada con BSE y kuru, o si el número de casos de la vCJD seguirá siendo pequeño. Lo que se sabe es que la carne contaminada por priones no debe ser consumida por humanos.

Las pruebas de mayor peso de que la vCJD es causada por priones de BSE se lograron en experimentos hechos en ratones que expresaron el transgén PrP bóvido. Los priones de la BSE y la vCJD fueron transmitidos eficazmente a dichos ratones transgénicos y en lapsos similares de incubación. A diferencia de los priones de sCJD, los de la vCJD no transmitieron eficientemente la enfermedad a ratones que expresaron un transgén quimérico PrP humano-murino. Estudios anteriores con ratones no transgénicos sugirieron que la vCJD y la BSE podrían provenir del mismo origen porque ambos inóculos transmitieron enfermedad con periodos similares de incubación, aunque muy largos.

Los esfuerzos por identificar el origen de los priones de la BSE y la vCJD han dependido de estudios de paso o transferencia de partículas en ratones, algunos de los cuales se han descrito en párrafos anteriores, y también estudios sobre la conformación y la glucosilación de PrP^{Sc}. Una situación sugiere que se seleccionó una conformación particular de PrP^{Sc} bóvida para obtener resistencia al calor durante el proceso de extracción de grasas y elaboración de harina de carne y huesos, y después se le seleccionó de nuevo múltiples veces al sacrificar ganado infectado por haber ingerido harina de carne y huesos (*meat and bone meal*, MBM) contaminados por priones y así elaborar nueva harina de ese tipo con los restos de las reses sacrificadas.

NEUROHISTOPATOLOGÍA

Es frecuente que los cerebros de los pacientes con CJD no presenten anomalías reconocibles macroscópicamente. Los pacientes que sobreviven varios años presentan un grado variable de atrofia cerebral.

Con el microscopio óptico, las características anatomopatológicas de la CJD son degeneración espongiforme y gliosis astrocítica. La falta, en la CJD y en otras enfermedades priónicas, de una reacción inflamatoria constituye una importante característica anatomopatológica de estos trastornos degenerativos. La degeneración espongiforme se caracteriza por la presencia en el neurópilo, entre los cuerpos neuronales, de abundantes vacuolas de 1 a 5 μm. En general, los cambios espongiformes se producen en la corteza cerebral, el putamen, el núcleo caudado, el tálamo y la capa molecular del cerebelo. La gliosis astrocítica es una manifestación constante, aunque inespecífica, de las enfermedades por priones. En los cerebros infectados por priones de la CJD se observa una proliferación difusa de los astrocitos fibrosos por toda la sustancia gris cerebral. Los procesos de los astrocitos rellenos de filamentos gliales forman redes extensas.

Se han encontrado placas de amiloide aproximadamente en 10% de todos los casos de CJD. Los priones purificados de la CJD procedentes de seres humanos y animales muestran las características ultraestructurales e histoquímicas del amiloide cuando se tratan con detergentes durante una proteólisis limitada. En la primera transmisión a animales desde casos de CJD en japoneses, se han encontrado placas de amiloide en el cerebro de ratones. Estas placas se tiñen con antisueros dirigidos contra la proteína priónica.

Las placas de amiloide de la enfermedad de Gerstmann-Sträussler-Scheincker (GSS) son morfológicamente distintas de las del kuru o la encefalopatía espongiforme ovina. Las placas de la enfermedad de GSS constan de un núcleo denso central de amiloide rodeado de pequeños glóbulos de amiloide. Ultraestructuralmente, están formados por una red fibrilar radiante de fibrillas de amiloide que presentan pocos o ningún signo de degeneración neurítica. Las placas pueden aparecer distribuidas por todo el cerebro, pero se encuentran con mayor frecuencia en el cerebelo. Suelen localizarse próximas a los vasos sanguíneos. En algunos casos de enfermedad de GSS se ha producido una angiopatía congófila.

En la variante de la CJD (vCJD), un dato característico es la presencia de "placas floridas". Estas placas están formadas por un núcleo central de amiloide de PrP rodeado de vacuolas, con una distribución que recuerda a los pétalos de una flor.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Cerca de 33% de los pacientes con CJD padecen síntomas prodrómicos inespecíficos, como fatiga, trastornos del sueño, pérdida de peso, cefalalgia, malestar y dolor mal definido. La mayoría de los pacientes con CJD presenta déficit de su función cortical. Estos déficit suelen avanzar casi siempre en un plazo de semanas o meses hasta llegar a un estado de demencia profunda caracterizada por pérdida de memoria, alteración de la capacidad de juicio y un deterioro de casi todas las funciones intelectuales. Unos pocos pacientes presentan alteraciones visuales o marcha atáxica cerebelosa y discoordinación. Es habitual que los déficit cerebelosos vayan seguidos pronto de una demencia progresiva. Los síntomas visuales suelen comenzar con visión borrosa y disminución de la agudeza visual, seguidas rápidamente de demencia.

Otros síntomas y signos consisten en disfunción extrapiramidal que se manifiesta por rigidez, facies de máscara o movimientos coreoatetoides; signos piramidales (por lo general leves); crisis epilépticas (generalmente crisis motoras generalizadas) y, con menor frecuencia, hipoestesia; parálisis supranuclear de la mirada; atrofia óptica; y signos vegetativos, como cambios en el peso corporal, la temperatura, la sudación o la menstruación.

Mioclonías. La mayoría de los pacientes (alrededor de 90%) con CJD tienen mioclonías que aparecen en diferentes momentos de la enfermedad. A diferencia de otros movimientos involuntarios, las mioclonías persisten durante el sueño. Son frecuentes las mioclonías provocadas por un sobresalto, como por sonidos fuertes o luces brillantes. Es importante recordar que las mioclonías no son específicas ni exclusivas de la CJD. También pueden asociarse demencia y mioclonías en enfermedad de Alzheimer (*Alzheimer's disease*, AD) (cap. 365), demencia con cuerpos de Lewy (cap. 365), encefalitis criptococócica (cap. 195) o la epilepsia mioclónica de la enfermedad de Unverricht-Lundborg (cap. 363).

Evolución clínica. En los casos publicados de transmisión accidental a humanos de la CJD, el comienzo de la enfermedad clínica fue precedido de un lapso de incubación de 1.5 a dos años. En otros casos se ha sugerido que estos periodos han llegado hasta los 30 años. La mayoría de los pacientes con CJD viven un promedio de seis a 12 meses después del comienzo de los signos y síntomas clínicos, aunque algunas personas sobreviven hasta cinco años.

DIAGNÓSTICO

La asociación de demencia, mioclonías y brotes periódicos en el EEG, en un paciente afebril de 60 años de edad, por lo general indica que se trata de CJD. En la CJD las anomalías clínicas quedan confinadas al SNC. La presencia de fiebre, aumento de la velocidad de sedimentación, leucocitosis en sangre o leuco-

citosis en el líquido cefalorraquídeo (LCR) deberían alertar al médico para que busque otra causa que explique la disfunción del SNC que sufre el paciente.

En ciertas formas hereditarias y transmitidas de la CJD hay variaciones del curso típico de la enfermedad. La CJD familiar tiene una edad promedio de comienzo más temprana que la CJD esporádica. En la enfermedad de GSS, la ataxia suele ser una manifestación destacada desde el principio, apareciendo la demencia en etapas más avanzadas del proceso. La enfermedad de GSS puede presentarse antes que la CJD (edad promedio, 43 años) y avanza normalmente de forma más lenta; la muerte suele sobrevenir en un plazo de cinco años. El insomnio familiar fatal se caracteriza por insomnio y disautonomía, apareciendo la demencia sólo en la fase terminal de la enfermedad. Se han identificado algunos raros casos. La vCJD tiene un curso clínico inhabitual, con unos pródromos intensamente psiquiátricos y alucinaciones visuales y ataxia precoz, mientras que la demencia franca suele producirse en fases avanzadas.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Muchos procesos pueden simular una CJD. La demencia con cuerpos de Lewy (cap. 365) es el trastorno más común que suele confundirse con CJD. Puede manifestarse en forma subaguda con delirio, mioclono y manifestaciones extrapiramidales. Otros trastornos neurodegenerativos que deben considerarse incluyen AD, demencia frontotemporal, parálisis supranuclear progresiva, lipofucsinosis cérea (cap. 365) y epilepsia mioclónica con cuerpos de Lafora (cap. 363). La ausencia de anomalías en la resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI) con difusión del contraste y con recuperación de inversión atenuada por líquido (*fluid-attenuated inversion recovery*, FLAIR) por lo general permite la diferenciación entre estos trastornos con demencia y enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.

La encefalopatía de Hashimoto, que se presenta como una encefalopatía progresiva subaguda con mioclono y complejos trifásicos periódicos en el EEG, debe excluirse en todos los casos en que se sospeche CJD. Es diagnosticada por el hallazgo de concentraciones elevadas de anticuerpos antitiroglobulínicos o contra peroxidasa antitiroidea (antimicrosómica) en sangre, y mejora con terapéutica con glucocorticoides. A diferencia de la CJD, en la encefalopatía de Hashimoto son típicas las variciones de la gravedad.

Las vasculitis intracraneales (cap. 319) pueden producir casi todos los síntomas y signos de la CJD, algunas veces sin manifestaciones generales. Las mioclonías son excepcionales en las vasculitis cerebrales, pero la presencia de crisis epilépticas focales puede crear confusión. Manifestaciones como cefalea intensa, ausencia de mioclono, déficit neurológico de establecimiento gradual, anomalías en el LCR y cambios focales en la sustancia blanca en la MRI o angiografía favorecen el diagnóstico de vasculitis.

Trastornos paraneoplásicos, en particular la encefalitis límbica y la encefalitis cortical, también simulan CJD. En muchos de estos pacientes aparece demencia antes de establecer el diagnóstico de tumor y en algunos casos no se encuentra tumor alguno. La detección de anticuerpos paraneoplásicos es a menudo la única forma de diferenciar estos casos de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.

Otras enfermedades que pueden simular CJD incluyen neurosífilis (cap. 162), complejo de demencia por SIDA (cap. 182), leucoencefalopatía progresiva multifocal (cap. 376), panencefalitis esclerosante subaguda, panencefalitis progresiva por rubéola, encefalitis por herpes simple, tumor intracraneal difuso (gliomatosis cerebral; cap. 374), encefalopatía anóxica, demencia por diálisis, uremia, encefalopatía hepática e intoxicación por litio o por bismuto.

ESTUDIOS DE LABORATORIO

Los únicos métodos específicos para diagnosticar CJD y otras prionopatías de seres humanos son los de medición de la PrP^{Sc}. El procedimiento más utilizado consiste en una proteólisis limitada que genera PrP 27-30, detectada por inmunoanálisis después de desnaturalización. El inmunoanálisis que depende de la conformación (*conformation-dependent immunoassay,* CDI) se basa en epítopos inmunorreactivos que se expresan en la PrP^{C}, pero ocultos en la PrP^{Sc}. El CDI es extraordinariamente sensible y cuantitativo y posiblemente tendrá una aplicación más amplia en la detección *post mortem* y *ante mortem* de los priones. En los seres humanos, el diagnóstico de CJD puede corroborarse por biopsia del encéfalo si se detecta la PrP^{Sc}. Si no se hace intento alguno de medir la PrP^{Sc} pero en la biopsia de encéfalo se identifica la constelación de cambios patológicos detectados con frecuencia en CJD, el diagnóstico en tal situación será razonablemente seguro (véase antes "Neurohistopatología" en este capítulo). La PrP^{Sc} no se distribuye uniformemente en todo el sistema nervioso central, por lo cual la ausencia aparente de la PrP^{Sc} en una muestra limitada, como la que se obtiene para biopsia, no descarta la existencia de una prionopatía. En la necropsia hay que tomar suficiente cantidad de tejido encefálico para inmunoanálisis de PrP^{Sc}, de preferencia por CDI y también el estudio inmunohistoquímico de cortes de tejido.

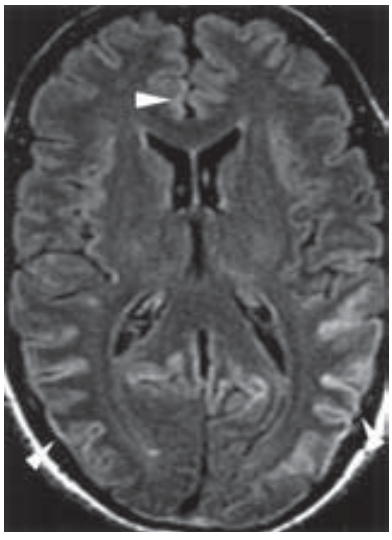

FIGURA 378-3. MRI con reforzamiento T2 (FLAIR) que muestra hiperintensidad en la corteza de un paciente con CJD esporádica. Esto se conoce como "orlado cortical", aunado a incremento en la intensidad en los núcleos basales en las imágenes T2 o en las imágenes con reforzamiento de la difusión, y puede ayudar a establecer el diagnóstico de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.

Para corroborar el diagnóstico de sCJD o una prionopatía familiar, es necesario definir las secuencias del gen *PRNP*. La detección de la secuencia de dicho gen en estado natural permitirá el diagnóstico de sCJD si no hay antecedentes que sugieran exposición a un origen exógeno de los priones. La identificación de una mutación en la secuencia del gen *PRNP* que codifica una sustitución no conservadora de aminoácido, es un argumento que apoya la presencia de una prionopatía familiar.

La tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) puede ser normal o mostrar atrofia cortical. La MRI es de utilidad para diferenciar sCJD de otros trastornos. En las secuencias FLAIR y en las imágenes con reforzamiento de la difusión, casi 90% de los pacientes muestran incremento de la intensidad en los núcleos basales e imagen orlada a nivel cortical **(fig. 378-3)**. Esta configuración no se observa en otros trastornos neurodegenerativos, pero sí con poca frecuencia en casos de encefalitis vírica, síndromes paraneoplásicos o convulsiones. Cuando se presenta el patrón típico en la MRI y en la situación clínica apropiada, se facilita el diagnóstico. No obstante, en algunos casos de sCJD no se observa este patrón típico y es necesario realizar otros estudios diagnósticos en etapas iniciales.

El LCR casi siempre es normal, pero puede mostrar elevación en la concentración de proteínas y rara vez pleocitosis leve. La proteína de fase aguda 14-3-3 se eleva en el LCR de algunos pacientes con CJD, pero se han encontrado elevaciones similares de dicha proteína en otros trastornos; así, esta elevación es inespecífica.

El EEG a menudo es de utilidad en el diagnóstico de CJD, aunque casi 60% de los individuos muestran la configuración típica. En las primeras fases de la CJD, el EEG suele resultar normal o sólo muestra una actividad theta dispersa. En la mayor parte de los casos avanzados aparecen descargas agudas repetitivas, de alto voltaje, trifásicas y polifásicas, aunque en muchos casos su presencia es transitoria. La presencia en estas descargas periódicas estereotípicas, de menos de 200 ms de duración, que aparecen cada 1 a 2 s, hacen el diagnóstico de CJD muy probable. Estas descargas por lo general, aunque no siempre, simétricas, pueden tener mayor amplitud en un lado. A medida que la CJD avanza, los ritmos normales de fondo se fragmentan y se vuelven más lentos.

ASISTENCIA A LOS PACIENTES CON CJD

No cabe afirmar que la CJD sea contagiosa, pero es una enfermedad transmisible. Es pequeñísimo el peligro de inoculación accidental por aerosoles; sin embargo, cualquier técnica que genere dispersión de partículas diminutas en el aire, deberá practicarse en cabinas de bioseguridad certificada. En Estados Unidos los *Centers for Disease Control and Prevention* y los *National Institutes of Health* recomiendan seguir prácticas del nivel 2 de bioseguridad, equipo de contención e instalaciones especiales. El problema principal para atender a individuos con CJD es la infección inadvertida del personal asistencial por pinchazos de aguja o incisiones penetrantes. Nunca se ha corroborado la transmisión de los priones por el aire. Hay que descartar electrodos en aguja usados en electroencefalografía y electromiografía después de utilizarlos en estudios de sujetos con enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (CJD).

No hay motivo para que los anatomopatólogos o los operarios del depósito de cadáveres se resistan a realizar necropsias de los pacientes cuyo diagnóstico era CJD. Las prácticas microbiológicas habituales que se han descrito, junto con ciertas recomendaciones específicas de desinfección, parecen precauciones suficientes para el tratamiento de los pacientes con CJD y para la manipulación de las muestras infectadas.

DESINFECCIÓN DE LOS PRIONES DE LA CJD

Los priones son extremadamente resistentes a las técnicas habituales de inactivación, y no existe un acuerdo unánime sobre las condiciones óptimas de esterilización. Algunos investigadores recomiendan tratar los materiales contaminados con CJD una sola vez con NaOH 1 *N* a temperatura ambiente, pero los autores de este capítulo creen que este procedimiento puede ser apropiado para la esterilización. Para la esterilización de los priones se recomienda el autoclave a 134°C durante 5 h o el tratamiento con NaOH 2 *N* durante varias horas. El término *esterilización* implica la completa destrucción de los priones; cualquier capacidad infecciosa residual puede suponer un peligro. Estudios recientes muestran que los priones de sCJD se unen a las superficies del acero inoxidable y que son resistentes a la esterilización en autoclave a 134°C por 2 h; la exposición de los priones de superficie a una solución con detergente ácido antes del tratamiento en el autoclave hace susceptibles a los priones a la inactivación.

PREVENCIÓN Y TERAPÉUTICA

No se conoce un tratamiento eficaz para evitar o combatir la CJD. El dato de que las fenotiazinas y las acridinas inhibieron la formación de la PrP^{Sc} en células en cultivo fue el punto de partida de estudios de la quinacrina en enfermos de CJD. Se ha visto que este último fármaco disminuye el ritmo de deterioro en algunos pacientes, pero no ha logrado curar la enfermedad. En los ratones silvestres el tratamiento con quinacrina ha sido ineficaz. Estudios recientes indican que la inhibición del sistema de transporte de glucoproteína P (*P-glycoprotein*, Pgp) produce un incremento sustancial en las concentraciones de quinacrina en el cerebro de ratón. Aún debe establecerse si tal método puede utilizarse para el tratamiento de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.

A semejanza de las acridinas, se ha demostrado que los anticuerpos contra la PrP eliminan a la PrP^{Sc} de las células cultivadas. Como dato adicional, en los ratones estos anticuerpos, sea aplicados por inyección o producidos a partir de un transgén, evitan la prionopatía cuando se introducen priones por una vía periférica, como sería la inoculación intraperitoneal. Por desgracia, los anticuerpos fueron ineficaces en los ratones inoculados con priones por vía intracerebral. Algunos fármacos retrasan el comienzo de la enfermedad en animales, incluidos el polisulfato de pentosan y derivados porfirínicos, inoculados por vía intracerebral con priones, si se administran en fechas cercanas a la de la inoculación.

El diseño de fármacos basado en estructuras, con el objetivo de inhibir en forma negativa-dominante la formación de priones, ha producido algunos compuestos promisorios. Se cuenta con ciertos compuestos de quinacrina modificados, que son más potentes que el producto original. No se sabe aún si al mejorar la eficacia de las pequeñas moléculas se contará con métodos generales para obtener terapéuticas nuevas contra otras enfermedades neurodegenerativas, incluidas AD y la enfermedad de Parkinson, así como contra la esclerosis lateral amiotrófica (*amyotrophic lateral sclerosis*, ALS).

Declaración: SBP posee intereses financieros en InPro Biotechnology, Inc.

LECTURAS ADICIONALES

Prusiner SB: Prions, in *Fields Virology*, 5th ed., DM Knipe, PM Howley (eds.), Philadelphia, Pennsylvania, Lippincott Williams & Wilkins, 2007, pp 3059–3092

Safar JG et al: Diagnosis of human prion disease. Proc Natl Acad Sci USA 102:3501, 2005

Will RG et al: Diagnosis of new variant Creutzfeldt-Jakob disease. Ann Neurol 47:575, 2000

SECCIÓN 3 TRASTORNOS NERVIOSOS Y MUSCULARES

379 Neuropatía periférica

Vinay Chaudhry

El término *neuropatía periférica* describe los trastornos de los nervios periféricos, incluidos los nervios radiculares dorsales y ventrales; ganglios de la raíz dorsal; plexo braquial o lumbosacro; pares craneales (excepto el I y II) y otros nervios sensitivos, motores, autónomos o mixtos. El término *periférico* indica que el trastorno está fuera del sistema nervioso central (cerebro y médula espinal). La neuropatía periférica tiene una frecuencia aproximada de 2 a 8% de los adultos y ésta aumenta con la edad. La evaluación comienza con un interrogatorio dirigido hacia la evolución de la enfermedad, los síntomas, las enfermedades que predisponen a la neuropatía (p. ej., diabetes mellitus, conjuntivopatías, deficiencia nutricional), las exposiciones tóxicas (fármacos o ambientales) y los antecedentes familiares. La exploración física valora la función de las fibras sensitivas pequeñas (dolor y temperatura), fibras sensitivas grandes (vibración, propiocepción, cambios en los reflejos) y nervios motores (debilidad). La distribución de los cambios sensitivos, motores y reflejos determina si la neuropatía es asimétrica o simétrica. Los estudios de electrodiagnóstico (*electrodiagnostic studies*, EDx) ayudan a clasificar a la neuropatía en una de tres categorías principales: axónica, desmielinizante o neuronal. Posteriormente se llevan a cabo análisis específicos con base en los resultados del interrogatorio, la exploración física y los estudios de electrodiagnóstico. Aproximadamente en 75% de las neuropatías es posible identificar una causa de fondo.

ESTUDIO DEL PACIENTE: Neuropatía periférica

En la **figura 379-1** se muestra un abordaje por pasos para el diagnóstico. Al principio se hacen las preguntas siguientes:

1. *¿Se trata de una neuropatía periférica?* Los síntomas iniciales de la neuropatía periférica a menudo son intermitentes y es probable que la exploración tenga resultados normales. Los pacientes pueden presentarse con síntomas positivos o negativos **(cuadro 379-1)**. En la mayor parte de las situaciones, los síntomas sensitivos preceden a los motores. Las neuropatías de fibras pequeñas muchas veces se manifiestan con disestesias y parestesias, términos usados de manera indistinta para describir sensaciones desagradables, inusuales o anormales, como dolor ardoroso o cortante, sensaciones parecidas a un choque eléctrico, hormigueo, sensación de pinchazos, formicación, sensación de pinchazos como cuando la extremidad se adormece o sensaciones parecidas a calambres (cap. 25). Las neuropatías de fibras grandes se presentan con entumecimiento, hormigueo o trastorno en la marcha (ataxia sensitiva). En la mayor parte de los casos, la sensación anormal se origina en los dedos de los pies y en los pies, asciende a la pierna con distribución en media. Sólo cuando la sensación llega al nivel de la rodilla o el muslo, aparecen síntomas en las manos, lo que genera un patrón supeditado a la longitud o de media y guante. Las parestesias que aparecen en la mano sugieren neuropatía por atrapamiento, como síndrome del túnel del carpo.

   Por lo general, los síntomas motores tienen un inicio más tardío que los sensitivos. En las neuropatías hereditarias de larga evolución, es posible que los pacientes se presenten con debilidad aislada de los pies sin síntomas sensitivos; la sacudida del tobillo, el reflejo tendinoso profundo más distal, siempre está ausente. Cuando se está frente a síntomas sensitivos con patrón supeditado a la longitud, el diagnóstico de neuropatía periférica es fácil. Sin embargo, en casos con debilidad motora pura o atrofia, a veces es difícil hacer la ubicación; en estos casos, la presencia de debilidad distal ayuda a diferenciar la neuropatía periférica de trastornos musculares o de la unión neuromuscular, que casi siempre se presentan con debilidad proximal. La enfermedad de la neurona mo-

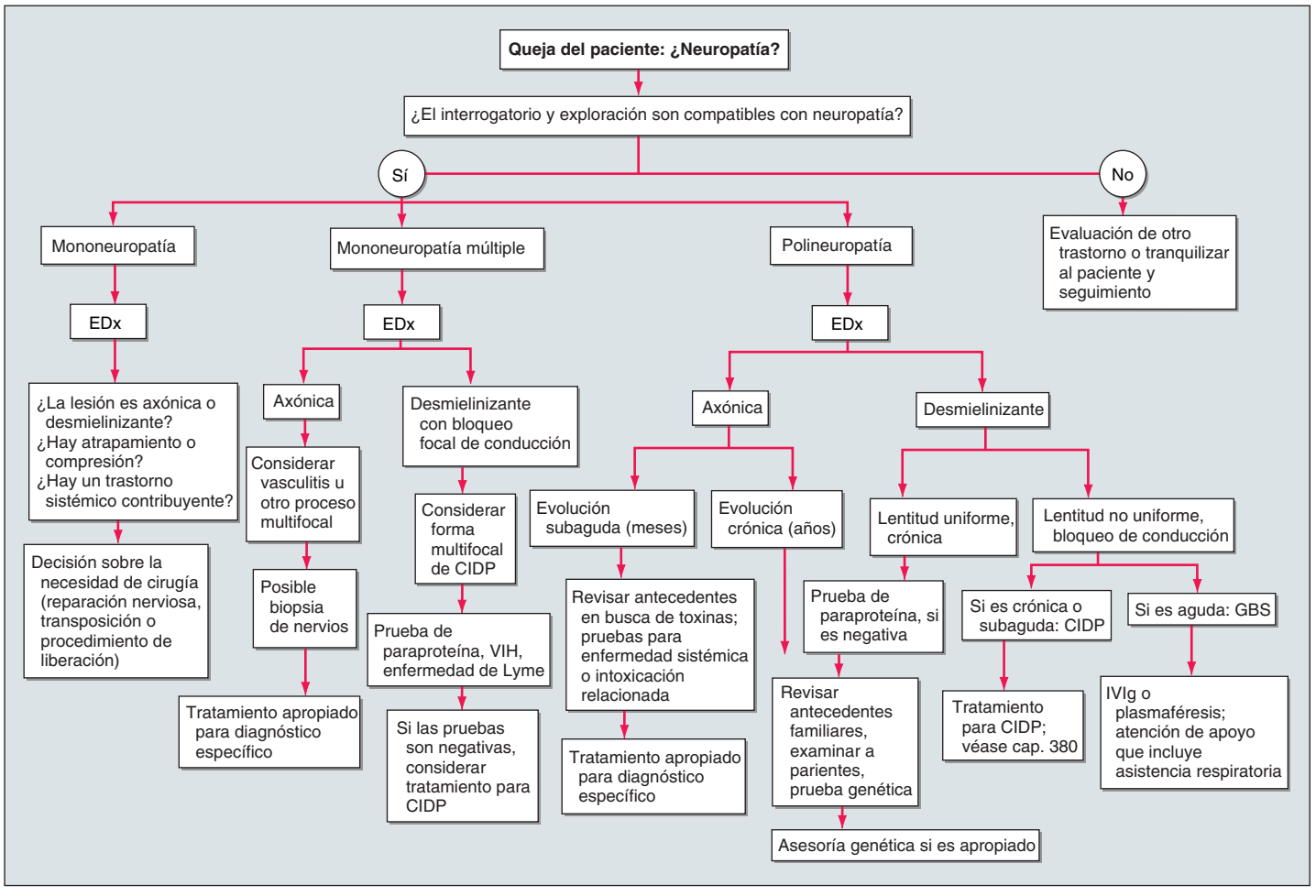

FIGURA 379-1. Abordaje para la evaluación de neuropatías periféricas. CIDP, polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica; GBS, síndrome de Guillain-Barré.

tora también puede manifestarse con debilidad distal y atrofia, pero los hallazgos no tienen la distribución de un nervio individual.

2. *¿Cuál es la distribución?* La polineuropatía implica disfunción diseminada y simétrica de los nervios periféricos; la mononeuropatía afecta a un solo nervio periférico; la mononeuropatía múltiple afecta varios nervios periféricos individuales (**cuadro 379-2** y fig. 379-1). Por lo general, las mononeuropatías se producen por compresión, traumatismo o causas vasculares. La mononeuropatía múltiple puede ser resultado de múltiples atrapamientos, infiltración o vasculitis. Las plexopatías (braquial o lumbosacra) también afectan varios nervios periféricos en forma asimétrica.
3. *¿Cuáles fibras están afectadas?* En una polineuropatía, las manifestaciones pueden clasificarse como sensitivas de fibras pequeñas, sensitivas de fibras grandes, motoras o autonómicas (**cuadro 379-3**). A menudo existe superposición, pero si hay daño predominante de un grupo de fibras, es posible reducir el diagnóstico diferencial y la evaluación. Por ejemplo, si un paciente tiene dolor ardoroso en los pies, es probable una neuropatía de fibras pequeñas y la diabetes mellitus es una causa posible. Si un individuo presenta ataxia sensitiva, es factible que estén comprometidas las fibras grandes y hay que considerar el síndrome de Sjögren o un proceso paraneoplásico.
4. *¿Cuál es el patrón anatómico?* La evaluación clínica a menudo ayuda a clasificar a una neuropatía como axónica, desmielinizante o neuronal [ganglio de la raíz dorsal (*dorsal root ganglion*, DRG)] (**cuadro 379-4**). La mayor parte de las neuropatías axónicas se distribuyen en forma de media-guante, con predominio de síntomas y signos sensitivos (más de fibras pequeñas que de grandes) sobre las manifestaciones motoras; los reflejos distales desaparecen. Por el contrario, la mayor parte de las neuropatías desmielinizantes afectan por igual a las fibras motoras y sensitivas (más a las fibras grandes que a las pequeñas) y la arreflexia o hiporreflexia son más gene-

CUADRO 379-1 SÍNTOMAS, SIGNOS Y PRUEBAS EN LA NEUROPATÍA PERIFÉRICA

Fibras grandes	Fibras pequeñas	Motora	Autonómica
Síntomas			
Entumecimiento Pinchazos Hormigueo Equilibrio deficiente	Dolor: urente, similar a choque eléctrico, penetrante, punzante, terebrante, lancinante Alodinia	Calambres Prensión débil Pie péndulo Sacudidas	Disminución o aumento de transpiración Ojos y boca secos Disfunción eréctil Gastroparesia, diarrea Lipotimia, mareo
Signos			
Disminución de la sensibilidad a la vibración y posición articular Hiporreflexia	Disminución de la sensibilidad al pinchazo y temperatura	Disminución de la fuerza y reflejos	Ortostasis Anisocoria
Pruebas			
NCS-EMG Biopsia de nervios LP	Biopsia cutánea QST Biopsia de nervios	NCS-EMG	QSART Mesa inclinada Intervalo R-R Valsalva

Nota: NCS-EMG, estudios de la conducción nerviosa/electromiografía; QSART, prueba cuantitativa del reflejo axónico seudomotor (*quantitative seudomotor axon reflex testing*); QST, prueba sensitiva cuantitativa (*quantitative sensory test*); LP, punción lumbar (*lumbar puncture*).

CUADRO 379-2 CLASIFICACIÓN DE LAS NEUROPATÍAS SEGÚN SU UBICACIÓN

Polineuropatía
- Bastante simétrica
- Distal en media-guante
- Dolorosa o no
- Sensitivomotora
- Hiporreflexia simétrica

Plexopatía
- Asimétrica
- Principio doloroso
- Múltiples nervios en una sola extremidad
- Inicio rápido de debilidad, atrofia
- Arreflexia aislada

Mononeuropatía múltiple
- En la distribución de cada nervio(s)
- Antecedente: diabetes, presión, vasculitis
- Dolorosa o no
- Hiporreflexia aislada

No es neuropatía
- Signos de neurona motora superior (hiperreflexia)
- Daño vesical e intestinal marcado
- Síntomas unilaterales (brazo, pierna, cara)
- Nivel sensitivo
- Hiperventilación

CUADRO 379-3 CLASIFICACIÓN DE LAS NEUROPATÍAS SEGÚN EL TIPO DE FIBRA

Sensitiva, fibras pequeñas (neuropatías dolorosas y pérdida sensitiva disociada)
- Neuropatías sensitivas hereditarias (tempranas)
- Lepra lepromatosa
- Neuropatía diabética de fibras pequeñas (incluye intolerancia a la glucosa)
- Amiloidosis
- Alipoproteinemia alfa (enfermedad de Tangier)
- Enfermedad de Fabry (síndrome de Riley-Day)
- Neuropatía por VIH y por tratamiento antirretrovírico

Sensitiva de fibras grandes (neuropatías atáxicas)
- Síndrome de Sjögren
- Neuropatía por hipovitaminosis B_{12} (daño de la columna dorsal)
- Neuropatía por cisplatino
- Envenenamiento por piridoxina
- Ataxia de Friedreich

Fibras pequeñas y grandes (pérdida sensitiva global)
- Neuropatía sensitiva carcinomatosa
- Neuropatías sensitivas hereditarias (recesivas y dominantes)
- Neuropatía sensitiva diabética
- Intoxicación por vacor
- Neuropatía xantomatosa de la cirrosis biliar primaria (tabes dorsal)

Neuropatías de predominio motor
- Neuropatías inmunitarias agudas (síndrome de Guillain-Barré); recidivantes
- Neuropatías motoras-sensitivas hereditarias
- Porfiria intermitente aguda
- Neuropatía diftérica
- Neuropatía por plomo
- Neuritis braquial
- Neuropatía diabética del plexo lumbosacro (amiotrofia diabética)

Autonómicas
- Aguda: neuropatía pandisautonómica aguda, botulismo, porfiria, GBS, vacor, amiodarona, vincristina
- Crónica: amiloide, diabetes, síndrome de Sjögren, HSAN I y III (Riley-Day), Chagas, paraneoplásica

Nota: GBS, síndrome de Guillain-Barré; HSAN, neuropatía sensitiva y autonómica hereditaria.

ralizadas. Las lesiones de la DRG afectan sólo a las fibras sensitivas independientes de la longitud; casi siempre existen ataxia sensitiva y pérdida generalizada de los reflejos. Los estudios de electrodiagnóstico también son importantes para definir los rasgos anatómicos de una neuropatía.

5. *¿Cómo evolucionan?* Las neuropatías periféricas que avanzan rápidamente casi siempre son de origen inflamatorio [síndrome de Guillain-Barré (*Guillain-Barré syndrome*, GBS)] o tóxico. La evolución subaguda sugiere una causa inflamatoria, tóxica o nutricional (**cuadro 379-5**). Las neuropatías crónicas, en especial aquellas que persisten durante varios años, suelen ser hereditarias, como la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT).
6. *¿Cuál es la causa probable?* Se recomienda considerar las causas potenciales por categoría: metabólicas (diabetes mellitus, insuficiencia renal, amiloidosis, porfiria); infecciosas [VIH, enfermedad de Lyme, citomegalovirus (CMV), sífilis, lepra, difteria]; inmunitarias [GBS, neuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (*chronic inflammatory demyelinating neuropathy*, CIDP), neuropatía motora multifocal y neuropatía por antiglucoproteína de la mielina (*myelin-associated glycoprotein*, MAG)]; hereditarias (CMT); tóxicas (fármacos contra VIH, antineoplásicos, alcohol, metales pesados, mordedura de garrapata); vasculíticas (poliarteritis nudosa, síndrome de Churg-Strauss, crioglobulinemia; vasculitis aislada del sistema nervioso periférico); paraneoplásicas (principalmente cáncer pulmonar); nutricionales (deficiencia de vitaminas B_{12}, B_1, B_6) y por causas diversas (enfermedad celiaca, enfermedad de Fabry, hipotiroidismo).
7. *¿Cuáles pruebas están indicadas?* Glucemia en ayuno y hemoglobina A_{1C} (HbA_{1C}); vitamina B_{12} sérica; pruebas para vasculitis generalizada o colagenopatía vascular; autoanticuerpos de la neuropatía; análisis de orina para metales pesados; análisis de líquido cefalorraquídeo; pruebas de la función autonómica (cap. 370) y pruebas genéticas para neuropatías hereditarias. La prueba de tolerancia a la glucosa se realiza en más de la mitad de pacientes con neuropatía sensitiva idiopática y es más sensible que la glucemia en ayuno o la HbA_{1C}. Las pruebas diagnósticas para caracterizar mejor la neuropatía comprenden pruebas sensitivas cuantitativas, estudios de electrodiagnóstico, biopsia del nervio safeno externo y biopsia muscular. Es más probable que las pruebas y procedimientos diagnósticos aporten información en los pacientes con neuropatías asimétricas, de predominio motor, de inicio rápido o desmielinizantes que en los sujetos con neuropatías supeditadas a la longitud, sensitivas más que motoras, de lenta evolución.
8. *¿Cuál es el tratamiento adecuado?* Se debe contemplar simultáneamente el tratamiento del problema de fondo, el tratamiento del dolor y las medidas de sostén para proteger y rehabilitar el tejido dañado. Los ejemplos de tratamientos dirigidos contra la causa de fondo comprenden la regulación de la glucemia en la neuropatía diabética, reposición de vitamina B_{12}, inmunosupresión para vasculitis, cirugía en la neuropatía por atrapamiento, reposición enzimática en la enfermedad de Fabry, trasplante hepático o de médula ósea para la neuropatía amiloidea y tratamiento para las variedades mediadas por mecanismos inmunitarios (cap. 380).

Por lo general, el tratamiento del dolor comienza con antidepresivos tricíclicos (*tricyclic antidepressants*, TCA) como amitriptilina, imipramina y desipramina, los cuales reducen el ardor, la molestia y el dolor agudo, pulsátil y perforante (**cuadro 379-6**; véase también cuadro 12-1). El clorhidrato de duloxetina, inhibidor doble de la recaptación de serotonina y

CUADRO 379-4 CLASIFICACIÓN DE LAS NEUROPATÍAS SEGÚN SU HISTOPATOLOGÍA

	Desmielinizante	Axónica	Neuronal
Patrón	Proximal = distal	Distal > proximal; supeditada a la longitud	No sujeto a la longitud, UE, LE, cara
Inicio	Agudo/subagudo	Evolución lenta	Rápido
Síntomas	Parestesia y debilidad	Disestesias y debilidad distal	Parestesias, ataxia de la marcha
Signos sensitivos	Vibración y propiocepción > dolor y temperatura	Dolor y temperatura afectados > vibración y propiocepción	Vibración y propiocepción > dolor y temperatura
Motores	Debilidad distal y proximal	Debilidad distal	Debilidad propioceptiva
DTR	Arreflexia	Arreflexia distal	Arreflexia
NCS	Velocidad afectada > amplitud	Amplitudes afectadas > velocidad	Amplitudes sensitivas afectadas; radial > safeno externo
Biopsia de nervios	Desmielinización y remielinización	Degeneración y regeneración axónica	Degeneración axónica pero sin regeneración
Pronóstico	Recuperación rápida	Recuperación lenta	Recuperación deficiente
Causas	GBS, difteria, CIDP, DM, MMN	Tóxica, metabólica, VIH, CMT2, DM	Sjögren, cisplatino, piridoxina

Nota: UE, extremidades superiores (*upper extremities*); LE, extremidades inferiores (*lower extremities*); DTR, reflejos tendinosos profundos (*deep tendon reflexes*); NCS, estudios de la conducción nerviosa; GBS, síndrome de Guillain-Barré; CIDP, neuropatía desmielinizante inflamatoria crónica; DM, diabetes mellitus; MMN, neuropatía motora multifocal; CMT, Charcot-Marie-Tooth.

CUADRO 379-5 CLASIFICACIÓN DE LAS NEUROPATÍAS SEGÚN SU EVOLUCIÓN TEMPORAL

Aguda
GBS, porfiria, tóxica (fosfato de triortocresilo, vacor, talio), difteria, neuritis bacteriana
Subaguda
Tóxica (hexacarbono, acrilamida), angiopática, nutricional, alcohólica
Crónica
Diabética, CIDP, paraneoplásica, paraproteína
Hereditaria permanente
CMT, ataxia de Friedreich
Recurrente
CIDP recidivante, porfiria, enfermedad de Refsum, HNPP

Nota. GBS, síndrome de Guillain-Barré, CIDP, neuropatía desmielinizante inflamatoria crónica; CMT, Charcot-Marie-Tooth (enfermedad); HNPP, neuropatía hereditaria con parálisis por presión.

noradrenalina, se utiliza para el tratamiento del dolor neuropático por diabetes. El tramadol también es efectivo para la neuropatía diabética dolorosa. Los anticonvulsivos como fenitoína, carbamazepina, clonazepam, gabapentina, topiramato, lamotrigina y pregabalina, son efectivos en los dolores lancinantes. Los anestésicos tópicos, como las cremas de lidocaína, mexiletina y capsaicina brindan alivio transitorio del dolor neuropático. En los casos graves de dolor neuropático refractario algunas veces es necesario recurrir a los narcóticos. **El tratamiento del dolor se describe en el capítulo 12.**

No se debe descuidar la contribución de la fisioterapia, la terapia ocupacional y los dispositivos auxiliares (como una ortesis de tobillo-pie). Los cambios tróficos de una extremidad desnervada/inmóvil, combinados con los traumatismos recurrentes, desapercibidos e indoloros predisponen a la formación de úlceras cutáneas, cicatrización deficiente, resorción hística, artropatía neurógena y mutilación; en ocasiones es necesario recurrir a la amputación. Esta desafortunada secuencia de fenómenos puede evitarse con la atención cuidadosa de las áreas desnervadas.

CUADRO 379-6 TRATAMIENTO DE LA NEUROPATÍA DOLOROSA

Tratamiento de primera línea

Antidepresivos
- Tricíclicos
  - Amitriptilina, nortriptilina, imipramina, desimipramina, doxepina (10-150 mg cada 24 h)
- Inhibidores de la recaptación de serotonina y adrenalina
  - Duloxetina (60-120 mg cada 24 h)
  - Venlafaxina (150-225 mg cada 24 h)

Antiepilépticos
- Carbamazepina 100-800 mg cada 24 h
- Oxcarbazepina 1 200-2 400 mg cada 24 h
- Lamotrigina 200-400 mg cada 24 h
- Topiramato 300-400 mg cada 24 h
- Gabapentina 900-3 600 mg cada 24 h
- Pregabalina 150-600 mg cada 24 h
- Ácido valproico 1 000-1 200 mg cada 24 h

Tratamiento de segunda línea

Opiáceos
- Oxicodona 40-160 mg cada 24 h
- Morfina 90-360 mg cada 24 h PO
- Tramadol 50-400 mg cada 24 h
- Fentanilo (parche) 25-75 µg/h cada 3 días

Antiarrítmicos
- Mexiletina 600-1 200 mg cada 24 h

Tópicos
- Capsaicina 0.075% tres o cuatro veces al día
- Lidocaína 5% parche dos veces al día
- Dinitrato de isosorbide, aerosol 30 mg al acostarse

Otros
- Clonidina 0.1-2.4 mg cada 24 h
- Memantina 55 mg cada 24 h
- Dextrometorfano 400 mg
- Levodopa 100 mg tres veces al día
- Ácido lipoico alfa (ácido tióctico) 600 mg
- Estimulante medular
- Estimulación nerviosa eléctrica transcutánea

Alternativos
- Acupuntura
- Psicólogo/terapeuta del dolor

ESTUDIOS ELECTROFISIOLÓGICOS (Véase cap. e31)

Los estudios electrofisiológicos sirven como extensión de la exploración neurológica, por lo que contribuyen considerablemente a la evaluación de las neuropatías periféricas **(cap. e31)**. Es importante obtener la información siguiente de los estudios de la conducción nerviosa y la electromiografía ([*nerve conduction studies*, NCS]-EMG).

1. ¿El problema es axónico o desmielinizante? Esta aclaración es uno de los objetivos principales de un estudio NCS-EMG, ya que las estrategias terapéuticas y el pronóstico dependen mucho de esta distinción. En general, los trastornos axónicos lesionan con más frecuencia las fibras sensitivas que las motoras, mientras que en la mayor parte de los problemas desmielinizantes se lesionan por igual ambos tipos de fibras.
2. ¿Los hallazgos son focales o generalizados, son simétricos o asimétricos?
3. ¿Se trata de una neuropatía supeditada a la longitud? Por lo general, una axonopatía distal produce manifestaciones supeditadas a la longitud. Por ejemplo, el orden con que se lesionan los nervios, evaluado por medio de NCS sensitiva, es safeno externo, cubital, mediano y radial. Por el contrario, una neuronopatía (o ganglionopatía) puede lesionar al nervio radial antes que al safeno externo o al cubital.
4. ¿Qué tan grave es la lesión? La ausencia completa de respuesta refleja la pérdida total de fibras o el bloqueo completo de la conducción.
5. ¿Cuál es la edad aproximada de la lesión? En los trastornos axónicos, la amplitud del potencial de acción muscular compuesto se pierde antes (siete días) que la amplitud sensitiva (10 días). En las lesiones desmielinizantes conviene vigilar el avance de las manifestaciones por medio de estudios seriados (cap. 380).
6. ¿Se trata de una neuropatía hereditaria o adquirida? La disminución uniforme en la velocidad de los NCS sugiere una neuropatía hereditaria, aunque existen excepciones como la CMT ligada a X y la neuropatía hereditaria con tendencia a parálisis por compresión (*hereditary neuropathy with liability to pressure palsies*, HNPP).
7. ¿Es una neuropatía subclínica? En los pacientes que reciben quimioterapia u otros fármacos con potencial neurotóxico, la exploración dirigida y los NCS limitados ayudan al médico a ajustar el tratamiento antes que la neuropatía sea significativa.
8. ¿Cuál es el pronóstico? Tanto para las neuropatías desmielinizantes como para las axónicas, el grado de pérdida axónica sirve como guía para el pronóstico.

Es importante reconocer que los estudios de electrodiagnóstico tienen limitaciones y no en todos los pacientes con síntomas neuropáticos se obtienen hallazgos útiles.

MONONEUROPATÍAS (Cuadro 379-7)

El término *mononeuropatía* se refiere a la enfermedad o lesión de un solo nervio. Las causas más frecuentes son compresión, atrapamiento y traumatismo. Por lo general, la compresión extrínseca ocurre cuando una extremidad se mantiene en una posición fija que comprime continuamente al nervio. La neuropatía suele ser reversible al cambiar de posición. Sin embargo, si el paciente es incapaz de moverse (p. ej., bajo anestesia o por intoxicación) la lesión puede ser permanente. Los factores intrínsecos, como artritis, retención de líquidos (embarazo), amiloidosis, tumores y diabetes mellitus predisponen a los nervios atrapados a este tipo de lesión. Con frecuencia los factores extrínsecos e intrínsecos contribuyen a la neuropatía; por ejemplo, una región estrecha desde el punto de vista anatómico que se combina con cierta actividad repetitiva, postura o posición incorrecta. Las neuropatías por atrapamiento más frecuentes son la del nervio mediano en la muñeca (túnel del carpo), el nervio cubital en el túnel cubital o en la hendidura cubital, el tronco inferior del plexo braquial en la salida torácica, el nervio peroneo común en la cabeza del peroné, el nervio tibial posterior en el túnel del tarso y el nervio femorocutáneo lateral en el ligamento inguinal. En el cuadro 379-7 se enumeran los síntomas y signos de varias neuropatías por atrapamiento. Los cambios histológicos de la compresión subaguda constan de una mezcla de desmielinización segmentaria y degeneración walleriana, reflejo de la lesión axónica retrógrada.

Puesto que la mayor parte de los nervios atrapados poseen tanto fibras motoras como sensitivas, se manifiestan ambos tipos de síntomas, casi siempre en la distribución del nervio lesionado. Los síntomas sensitivos comprenden entumecimiento, sensación de alfilerazos, hormigueo, sensaciones punzantes, ardor o sensación de choque eléctrico. La sensibilidad al roce fino se modifica con más frecuencia que la punzante y es posible descubrir alteraciones sensitivas sutiles al medir la discriminación entre dos puntos. Además, algu-

CUADRO 379-7 MONONEUROPATÍAS

	Síntomas	Actividades desencadenantes	Exploración	Electrodiagnóstico	Diagnóstico diferencial	Tratamiento
Síndrome del túnel del carpo	Entumecimiento, dolor o parestesias en los dedos	Sueño o actividad manual repetitiva	Pérdida sensitiva en pulgar, segundo y tercer dedos Debilidad muscular de región tenar, incapacidad para hacer un círculo con el pulgar e índice Signos de Tinel y Phalen	Lentitud de la conducción sensitiva y motora por el túnel del carpo	Radiculopatía C6	Férula Tratamiento quirúrgico definitivo
Atrapamiento del nervio cubital en el codo (UNE)	Entumecimiento o parestesias en la cara cubital de la mano	Flexión del codo durante el sueño; codo reposado sobre un escritorio	Pérdida sensitiva en el meñique y mitad cubital del anular Debilidad de interóseos y aductor del pulgar; mano en garra	Lentitud focal de la conducción nerviosa en el codo	Síndrome de la salida torácica Radiculopatía C8-T1	Cojinetes de codo Evitar lesión adicional Cirugía cuando el tratamiento conservador falla
Atrapamiento del nervio cubital en la muñeca	Entumecimiento o debilidad en la distribución cubital de la mano	Actividades manuales inusuales con herramientas, ciclismo	Similar a UNE, pero la exploración sensitiva respeta el dorso de la mano, daño de ciertos músculos de la mano	Prolongación de latencia motora distal en la mano	UNE	Evitar actividades desencadenantes
Neuropatía radial en la muesca espiral	Muñeca péndula	Dormir sobre un brazo durante la embriaguez, "parálisis del sábado por la noche"	Muñeca péndula con conservación de la extensión del codo (tríceps intacto); parálisis de los extensores de los dedos y pulgar; pérdida sensitiva en la región radial de la muñeca	Temprana: bloqueo de la conducción por la hendidura espiral Tardía: desnervación en músculos radiales; disminución de SNAP radial	Lesión de cordón posterior, también debilidad del deltoides Nervio interóseo posterior (PIN); dedo péndulo aislado Radiculopatía C7	Férula Recuperación espontánea en ausencia de lesión constante
Síndrome de la salida torácica	Entumecimiento, parestesias en la cara medial del brazo, antebrazo, mano y dedos	Levantar objetos pesados con la mano	Pérdida sensitiva similar a la del nervio cubital y pérdida motora similar a la del nervio mediano	Ausencia de respuesta sensitiva cubital y disminución de respuesta motora del mediano	UNE	Cirugía si la lesión se puede corregir
Neuropatía crural	Rodilla trabada, entumecimiento u hormigueo en muslo, cara medial de la pierna	Histerectomía abdominal; posición de litotomía; hematoma, diabetes	Atrofia y debilidad de cuadríceps, ausencia del reflejo rotuliano, pérdida sensitiva en cara medial del muslo y pierna	EMG del cuadríceps, iliopsoas, músculos paravertebrales, aductores	Radiculopatía L2-4 Plexopatía lumbar	Fisioterapia para fortalecer cuadríceps y movilizar articulación de cadera Cirugía en caso necesario
Neuropatía del obturador	Debilidad de la pierna, entumecimiento del muslo	Estiramiento durante la cirugía de cadera, fractura pélvica, parto	Debilidad de aductores de cadera, pérdida sensitiva en cara medial superior del muslo	EMG: desnervación limitada a los aductores de cadera, cuadriceps intacto	Radiculopatía L3-4 Plexopatía lumbar	Tratamiento conservador Cirugía en caso necesario
Meralgia parestésica	Dolor o entumecimiento en la cara anterolateral del muslo	Permanecer de pie o caminar Aumento de peso reciente	Pérdida sensitiva en la distribución del bolsillo del pantalón	Algunas veces se observa lentitud de la respuesta sensitiva sobre el ligamento inguinal	Radiculopatía L2	Casi siempre se resuelve en forma espontánea
Atrapamiento del nervio peroneo en la cabeza del peroné	Pie péndulo	Casi siempre un episodio compresivo agudo identificable; pérdida de peso	Debilidad para dorsiflexión y eversión del pie Pérdida sensitiva en región anterolateral de pierna y dorso del pie	Lentitud focal de la conducción nerviosa sobre la cabeza del peroné Desnervación de músculos tibial anterior y peroneo largo	Radiculopatía L5	Ortesis para el pie; retirar fuente externa de compresión
Neuropatía ciática	Pie tembloroso y entumecimiento del pie	Lesión por inyección; fractura o luxación de cadera; presión prolongada sobre la cadera (paciente comatoso)	Debilidad de tendones de la corva, plantar y para dorsiflexión del pie; pérdida sensitiva en la distribución del nervio tibial y peroneo	NCS: amplitudes anormales del safeno externo, peroneo y tibial EMG: desnervación en distribución del nervio ciático sin lesión de glúteos ni paravertebrales	Radiculopatía L5-S1 Neuropatía del peroneo común (lesión parcial del nervio ciático) Plexopatías LS	Seguimiento conservador para lesiones parciales del nervio ciático Ortesis y fisioterapia Exploración quirúrgica en caso necesario
Síndrome del túnel del tarso	Dolor y parestesias en la planta, pero no en el talón	Al final del día después de permanecer de pie o caminar; nocturno	Pérdida sensitiva en planta Signo de Tinel en túnel del tarso	Amplitud reducida en componentes sensitivo y motor de nervios mediano y plantar	Polineuropatía, deformidad del pie, circulación deficiente	Cirugía si no se identifica causa externa

Nota: UNE, atrapamiento del nervio cubital (*ulnar nerve entrapment*); PIN, nervio interóseo posterior (*posterior interosseous nerve*).

nas veces se acompaña de molestia y dolor inespecífico proximal al sitio de la compresión nerviosa. En los casos leves no hay síntomas motores evidentes, pero en los pacientes con una lesión más marcada aparecen debilidad, atrofia o fasciculaciones. Es importante conocer la anatomía de cada nervio para ubicar el sitio de la lesión en una raíz, plexo, nervio o sus ramas. La prueba sensitiva a veces produce parestesias. Casi nunca se dañan los reflejos puesto que la mayor parte de los nervios atrapados son distales a los reflejos tendinosos profundos que suelen examinarse. La percusión del nervio en el sitio afectado induce parestesias (signo de Tinel), pero esto también ocurre en personas sanas y no es un signo confiable. La colocación de la extremidad en una postura que empeora la compresión acentúa los síntomas (p. ej., signo de Phalen por la flexión de la muñeca en caso de síndrome del túnel del carpo).

Los estudios de electrodiagnóstico confirman el diagnóstico clínico y aportan información sobre la ubicación, gravedad y pronóstico. La desmielinización focal se traduce en reducción focal de la velocidad de la conducción nerviosa a lo largo de las fibras sensitivas y/o motoras. La degeneración walleriana

se manifiesta como descenso de las amplitudes distales y potenciales de desnervación. Esto último implica un pronóstico relativamente sombrío para la recuperación. Los defectos óseos o articulares y los tumores de tejidos blandos se descubren utilizando las técnicas imagenológicas apropiadas. La neurografía con resonancia magnética (*magnetic resonance*, MR) y la ecografía ayudan a identificar el engrosamiento de los nervios en los sitios de compresión; estos estudios son útiles en los atrapamientos proximales (plexo braquial, plexo lumbosacro, lesiones del nervio ciático o del nervio glúteo).

Rx MONONEUROPATÍAS

El tratamiento de las neuropatías agudas y subagudas por compresión consiste en identificar y eliminar los factores extrínsecos que contribuyen, además de aplicar férulas para evitar la compresión adicional. En los pacientes con neuropatías crónicas por compresión, es necesario identificar los factores agravantes para tratarlos antes de considerar la corrección quirúrgica. También es de utilidad aplicar una férula, realizar cambios en los hábitos laborales para evitar actividades o movimientos que precipiten la neuropatía y administrar antiinflamatorios para tenosinovitis (véase más adelante en este capítulo).

En las neuropatías crónicas algunas veces es necesario operar, siempre y cuando medidas conservadoras hayan fracasado y el sitio de atrapamiento esté bien delimitado.

MONONEUROPATÍA MÚLTIPLE

El término *mononeuropatía* se refiere al daño multifocal de cada nervio periférico. Varias neuropatías por compresión se pueden manifestar de esta forma, pero por lo general la causa es inflamatoria y en estos casos el trastorno se conoce como *mononeuropatía múltiple*. La vasculitis tanto generalizada (67%) como no generalizada (33%) puede manifestarse como mononeuritis múltiple; con menos frecuencia la neuropatía vasculítica se manifiesta como neuropatía distal asimétrica o simétrica. Algunas vasculitis generalizadas son poliarteritis nudosa, artritis reumatoide, lupus eritematoso generalizado (*systemic lupus erythematosus*, SLE), síndrome de Churg-Strauss, granulomatosis de Wegener y vasculitis por hipersensibilidad. Estos casos a menudo se acompañan de síntomas generales como fiebre y pérdida de peso (cap. 319). El nervio fibular común (antes llamado nervio peroneo común) se daña en casi 75% de los pacientes con neuropatía vasculítica; un síntoma es pie péndulo doloroso. También se pueden lesionar los nervios cubital, mediano y radial.

Rx MONONEURITIS MÚLTIPLE

El tratamiento de las vasculitis generalizadas necrosantes estabiliza y algunas veces mejora la neuropatía. El tratamiento de elección es un glucocorticoide (prednisona, 1.5 mg/kg al día) combinado con un citotóxico (casi siempre ciclofosfamida oral, 2 mg/kg al día) (cap. 319). El tratamiento debe ser agresivo puesto que el pronóstico para la supervivencia de los pacientes que no reciben tratamiento es sombrío. Después de un mes, la prednisona se administra en días alternos para reducir al mínimo sus efectos colaterales. Una vez que se demuestra la respuesta clínica, la prednisona se reduce en forma gradual a razón de 5 mg cada dos a cuatro semanas. Por lo general el citotóxico se administra durante un año. La principal finalidad del tratamiento de la vasculitis por hipersensibilidad es eliminar el elemento nocivo desencadenante. El tratamiento de las vasculitis circunscritas al sistema nervioso periférico es menos agresivo que el de la vasculitis generalizada puesto que el riesgo de morir por falta de tratamiento es muy bajo. Quizá basta con la administración de glucocorticoides orales solos o un esquema corto de ciclofosfamida (tres a seis meses). Antes de comenzar el tratamiento es preciso establecer el diagnóstico hístico de vasculitis; un resultado positivo en la biopsia justifica el tratamiento prolongado con inmunosupresores y además es difícil obtener la confirmación patológica del diagnóstico después de iniciar el tratamiento.

POLINEUROPATÍAS

NEUROPATÍA DIABÉTICA

La diabetes mellitus se acompaña de varias neuropatías que difieren en cuanto a su causa, evolución natural y tratamiento. La prevalencia general de las neuropatías es de 66% en la diabetes tipo 1 y de 59% en la tipo 2. En términos generales, la neuropatía se clasifica como simétrica y asimétrica, aunque existe una gran superposición entre estas categorías. Las neuropatías simétricas se manifiestan como daño de las fibras pequeñas (p. ej., disestesias en los pies) o disfunción autonómica (p. ej., impotencia sexual), pero a menudo coexisten ambos cuadros; la exploración suele revelar evidencia adicional de daño de las fibras grandes y neuropatía generalizada de fondo.

Las neuropatías asimétricas se dividen en aquellas de inicio agudo y las de inicio gradual. Las neuropatías asimétricas de inicio abrupto comprenden a la radiculoneuropatía diabética troncal (*diabetic truncal radiculoneuropathy*, DTRN), la neuropatía diabética de raíces y plexo lumbosacro (*diabetic lumbosacral radiculoplexus neuropathy*, DLSRPN) y la neuropatía oculomotora (del III o VI par craneal). Se cree que estas alteraciones monofásicas tienen causas vasculares, como infarto. Las neuropatías de inicio más gradual casi siempre se deben a atrapamiento o compresión y comprenden a la neuropatía del mediano en la muñeca, neuropatía cubital en el codo, neuropatía peronea en la cabeza del peroné y neuropatía del cutáneo lateral del muslo, al nivel del ligamento inguinal (meralgia parestésica).

Neuropatía diabética simétrica. Por mucho, la variedad más frecuente de neuropatía diabética es una polineuropatía sensitivomotora diabética supeditada a la longitud (*diabetic sensorimotor polineuropathy*, DSPN). Su prevalencia es cercana a 55% en la diabetes tipo 1 y de 45% en la de tipo 2. La DSPN es una neuropatía mixta con daño de los nervios sensitivos de fibras pequeñas y grandes, autonómicos y motores en diversas combinaciones, aunque los síntomas sensitivos y autonómicos son más pronunciados que los motores (cuadro 379-1). Los criterios propuestos para el diagnóstico de DSPN son dos o más de los siguientes: síntomas o signos de neuropatía, resultados anormales en los estudios de electrodiagnóstico, anormalidades cuantitativas en las pruebas de sensibilidad y descenso de la frecuencia cardiaca con la respiración profunda o la maniobra de Valsalva.

La DSPN tiene una evolución insidiosa y progresiva. Los síntomas iniciales más frecuentes son entumecimiento, hormigueo, zumbido, ardor o pinchazos en los dedos de los pies y los pies. Las parestesias ascienden por las piernas y posteriormente aparecen en las manos, con una distribución de media-guante. Con el tiempo se acompañan de alteraciones de la marcha y debilidad distal. El dolor y la insensibilidad en las extremidades predisponen a la formación de úlceras en los pies; a veces es necesaria la amputación. La exploración muestra pérdida distal de la sensibilidad a los estímulos punzantes, a la temperatura, al contacto y a la vibración. Los reflejos del tobillo disminuyen o desaparecen. En caso de debilidad, ésta es discreta y abarca a los flexores y extensores de los dedos del pie. El patrón de la neuropatía supeditada a la longitud se manifiesta por pérdida sensitiva en media-guante y algunos pacientes también pierden la sensibilidad en la región abdominal anterior, con una distribución cuneiforme. Los síntomas autonómicos comprenden impotencia, diarrea nocturna, dificultad para orinar y diaforesis anormal; algunas veces se acompaña también de sensación anormal de plenitud después de comer e hipotensión ortostática.

El diagnóstico de DSPN casi siempre es sencillo, aunque se deben descartar otros factores que contribuyen a la neuropatía como causas nutricionales (deficiencia de folato, vitaminas B_1 y B_{12}), tóxicas (alcohol, deficiencia de vitamina B_6), inmunitarias (paraproteína) y hereditarias. Asimismo, se deben descartar otros diagnósticos en los pacientes con debilidad asimétrica o de avance rápido, antecedente familiar de neuropatía, exposición a toxinas o neoplasia maligna previa. La prueba de tolerancia a la glucosa está indicada en todos los pacientes que manifiestan una neuropatía. Los estudios de electrodiagnóstico muestran datos mixtos de pérdida axónica y desmielinización supeditada a la longitud. La biopsia de nervios y la punción lumbar son innecesarias, a menos que se consideren otros diagnósticos.

Se han postulado varias hipótesis para explicar la DSPN. El aumento en la concentración neuronal de glucosa induce la conversión de glucosa en sorbitol por acción de la reductasa de aldosa, con NADPH (forma reducida del dinucleótido de nicotinamida adenina fosfato) como coenzima. El sorbitol reduce la concentración de *mio*-inositol y fosfoinositidas, lo que provoca descenso de diacilglicerol, cinasa de proteína C y actividad de Na^+, K^+ trifosfatasa de adenosina (*adenosine triphosphatase*, ATPasa). Esta secuencia de eventos genera la pérdida de axones y la desmielinización y es la base de los estudios que utilizan inhibidores de la reductasa de aldosa y una alimentación con abundante *mio*-inositol. Una segunda hipótesis propone una circulación sanguínea insuficiente: la actividad acentuada de la reductasa de aldosa inhibe de manera competitiva a la sintetasa de óxido nítrico para NADPH, lo que reduce la concentración de óxido nítrico y el flujo de sangre en los *vasa nervorum*. Probablemente también contribuyen el metabolismo alterado de los ácidos grasos, la concentración reducida del factor de crecimiento nervioso y el estrés oxidativo.

Rx POLINEUROPATÍA DIABÉTICA SENSITIVOMOTORA

El tratamiento consiste en regular de manera estricta la glucosa, lo que detiene el avance de la neuropatía; la neuropatía establecida casi nunca revierte. Los inhibidores

de la reductasa de aldosa para el tratamiento y prevención de la neuropatía diabética han sido investigados en más de 30 estudios clínicos. Si bien los estudios comparativos de los inhibidores de la reductasa de aldosa, sorbinol y tolrestat, demuestran cierta recuperación en los marcadores electrofisiológicos y morfométricos de DSPN, la mejoría clínica del dolor o la sensibilidad es muy sutil. El tratamiento con factor de crecimiento nervioso recombinante fue inútil. Se demostró que el ácido lipoico alfa (ácido tióctico), un antioxidante, mejora la neuropatía diabética experimental y un metaanálisis de los estudios clínicos sugirió que este tratamiento (600 mg/día IV por tres semanas) es seguro y mejora las manifestaciones clínicas de la neuropatía. El trasplante pancreático detiene el avance de la DSPN, pero constituye una alternativa realista únicamente para los pacientes con insuficiencia renal que se someten al trasplante combinado de riñón y páncreas.

La regulación de la glucemia es indispensable para prevenir la neuropatía autonómica diabética. Una vez que la neuropatía se establece, es poco lo que puede hacerse.

Neuropatía diabética asimétrica • ***NEUROPATÍAS DE LOS PARES CRANEALES.*** Los nervios oculomotores (en orden decreciente de frecuencia, VI, III y rara vez el IV) son los que se dañan con mayor frecuencia. En general, la neuropatía de los pares craneales ocurre en los pacientes mayores de 50 años de edad que ya muestran evidencia de DSPN. La parálisis del nervio abductor (VI) se manifiesta por una diplopía indolora repentina; la exploración muestra parálisis de la abducción ipsolateral (cap. 29). En un paciente con diabetes sin más manifestaciones clínicas, el diagnóstico es sencillo. Por lo general el paciente se recupera espontáneamente en un lapso de tres a cinco meses y no se necesita más tratamiento que un parche o prisma ocular. La parálisis diabética del III par craneal también es de inicio súbito, pero a menudo es precedida por dolor retroorbitario intenso que puede durar varios días. Los síntomas comprenden visión doble, ptosis unilateral y limitación de la mirada medial y superior. A diferencia de la neuropatía por compresión (p. ej., aneurisma de la arteria cerebelosa superior o la comunicante posterior), que se acompaña de midriasis ("pupila estallada"), la pupila casi siempre permanece íntegra en la parálisis diabética del III par craneal. La razón es que las fibras motoras pupilares yacen en las capas externas del fascículo del III par y la lesión isquémica tiende a dañar el centro del mismo. En los casos atípicos, como los que cursan con daño pupilar o sin dolor, se debe realizar algún estudio imagenológico, casi siempre una resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI) o angiografía con MR (*MR angiography*, MRA) para descartar un aneurisma. La mayoría de los pacientes mejoran de manera espontánea en tres a seis meses sin tratamiento. Sin embargo, a menudo es útil el tratamiento sintomático con prismas oculares. La neuropatía idiopática del nervio facial (VII, parálisis de Bell) también es más frecuente en los adultos mayores diabéticos que en los no diabéticos. Las manifestaciones clínicas y el pronóstico son similares a la variedad no diabética (cap. 371).

MONONEUROPATÍAS DE LAS EXTREMIDADES. Los diabéticos también tienden a padecer neuropatías por atrapamiento, como la neuropatía del mediano en la muñeca (síndrome del túnel del carpo), neuropatía cubital en el codo, neuropatía del peroneo en la cabeza del peroné y neuropatía del cutáneo lateral en el ligamento inguinal (meralgia parestésica). Esta predisposición de los nervios diabéticos quizá se debe al edema del endoneuro y a factores vasculares. Los pacientes suelen acudir luego de varias semanas o meses con dolor, entumecimiento o debilidad en la distribución del nervio dañado. La estrategia ante estos atrapamientos nerviosos es similar a la de las personas sin diabetes. Es necesario operar para descomprimir cuando el trastorno se acompaña de debilidad, entumecimiento o dolor en la distribución de los nervios afectados y no es posible identificar un origen extrínseco de la compresión (posición, hábitos).

RADICULOPATÍAS Y PLEXOPATÍAS. La *radiculoneuropatía troncal diabética* ocurre en los diabéticos en edad madura o avanzada, casi siempre en presencia de DSPN de fondo. El problema comienza repentinamente, por lo general en el transcurso de días a semanas, con dolor intenso en la columna dorsal, el flanco, la caja torácica o la porción superior del abdomen. El dolor se describe como ardoroso, penetrante o en cinturón. Se acompaña de hiperestesia al contacto con el área dolorosa. A menudo se describe pérdida de peso que en ocasiones es marcada; también se observa en la amiotrofia diabética (véase más adelante en esta capítulo). La exploración física puede ser normal o sólo revela pérdida sensitiva variable en la distribución de uno o varios nervios intercostales y sus ramas. La debilidad de la pared abdominal anterior se manifiesta en forma de abultamiento focal de la región debilitada cuando el paciente intenta sentarse. La EMG con aguja de los nervios dañados confirma la desnervación de los músculos abdominales o intercostales; los músculos paravertebrales a menudo permanecen normales. Este hallazgo y la presencia de densidad reducida de las fibras en la biopsia cutánea de las regiones sintomáticas, sugiere que la lesión en la radiculoneuropatía troncal diabética se encuentra en el ganglio sensitivo o un poco después. El diagnóstico diferencial en esta población geriátrica comprende a la infección por herpes zoster (sin dermatosis) y a una neoplasia maligna abdominal. La mayoría de los pacientes mejoran en forma espontánea, aunque el dolor puede persistir durante semanas a meses. El tratamiento del dolor es difícil y consta de capsaicina tópica y narcóticos. El inicio súbito y la recuperación espontánea sugieren una causa vascular, aunque no se puede descartar una causa inflamatoria.

La *amiotrofia diabética* (neuropatía crural, neuropatía diabética proximal) ocurre en los ancianos, casi siempre con diabetes tipo 2. Estos pacientes manifiestan dolor intenso y repentino en la cara anterior del muslo. Algunas veces se acompaña de dolor en la región glútea y la región lumbar. El dolor aumenta durante la noche y es de naturaleza urente. La debilidad y la atrofia en los músculos del muslo dificultan el ascenso de escaleras y la marcha. Es más frecuente en el varón y siempre hay pérdida de peso, algunas veces drástica. Aunque los síntomas pueden ser bilaterales, un lado se daña más que el otro. La exploración revela atrofia unilateral marcada del cuadríceps con debilidad para la extensión de la rodilla y flexión de la cadera, así como debilidad variable para la dorsiflexión del tobillo; se acompaña de pérdida sensitiva en el muslo y la pierna en la distribución del nervio crural y disminución del reflejo de la rodilla ipsolateral. El síndrome avanza a lo largo de varios días o meses, posteriormente se estabiliza y mejora en forma gradual. Los estudios de electrodiagnóstico exhiben datos de radiculopatía (L2-L4), plexopatía lumbar o neuropatía crural, además de neuropatía sensitivomotora distal. Se debe realizar una MRI de columna lumbosacra y del plexo para descartar compresión por alguna causa. Ante cualquier duda en el diagnóstico, es importante contemplar la posibilidad de analizar el líquido cefalorraquídeo (LCR) y tomar una biopsia del nervio. La concentración de proteína en el LCR a menudo es elevada y es probable que la biopsia del nervio femorocutáneo intermedio muestre microvasculitis. Este trastorno puede ser muy doloroso e incluso requiere de opiáceos para reducir el dolor. Se han publicado varios casos en los que el tratamiento con dosis elevadas de glucocorticoides o inmunoglobulina intravenosa (*intravenous immunoglobulin*, IVIg) ha sido efectivo, aunque los estudios comparativos no demuestran claramente ningún beneficio. La fisioterapia y las ortesis son de gran utilidad. El pronóstico casi siempre es favorable; prácticamente todos los pacientes que reciben medidas sintomáticas mejoran en varios meses. Existe un trastorno similar en los pacientes no diabéticos.

Neuropatías diabéticas poco frecuentes. La *caquexia neuropática diabética* (neuropatía dolorosa aguda de la diabetes) es una neuropatía sensitiva dolorosa poco frecuente que ocurre en diabéticos tipo 1 con regulación deficiente de la glucemia y pérdida de peso. Se caracteriza por dolor intenso en los pies que asciende por las piernas y el tronco y alodinia concomitante. La exploración revela pérdida sensitiva distal a la prueba del pinchazo y a la vibración, además de disminución o ausencia del reflejo aquíleo. La fuerza se conserva. Los estudios de electrodiagnóstico muestran neuropatía distal. A diferencia de la DSPN, el pronóstico es favorable si se regula la glucemia. Los síntomas dolorosos desaparecen a lo largo de varios meses a un año.

El término *neuritis por insulina* describe a una neuropatía dolorosa que se observa al principio del tratamiento de la diabetes con insulina. El cuadro clínico es similar al de la neuropatía dolorosa aguda de la diabetes y la mayoría de los pacientes mejoran.

Se ha informado sobre una polineuropatía sensitiva y motora reversible que acompaña a la cetoacidosis diabética. La mayoría de los pacientes también tienen signos de la neurona motora superior e inferior, así como neuropatía preexistente. No se conoce la causa, pero quizá se trata de enfermedad grave. Por último, la neuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP) ocurre en diabéticos; es similar a la que se observa en sujetos no diabéticos.

NEUROPATÍAS TÓXICAS, INCLUIDAS LAS INDUCIDAS POR QUIMIOTERAPIA

La mayor parte de las neuropatías tóxicas corresponden a degeneraciones axónicas distales de evolución gradual. Las causas son diversas y comprenden fármacos, metales pesados y sustancias industriales y ambientales **(cuadro 379-8)**. Los antineoplásicos novedosos y los antirretrovíricos son los fármacos implicados con mayor frecuencia, aunque los medicamentos que se venden sin prescripción (sobre todo la piridoxina) también pueden causar neuropatía. Casi siempre se advierte una relación temporal entre la introducción de la sustancia tóxica y el comienzo de la neuropatía, al igual que una relación do-

CUADRO 379-8 NEUROPATÍAS TÓXICAS

	Circunstancias de la intoxicación	Neuropatía	Comentarios
Axonopatía			
Toxinas no farmacológicas			
Acrilamida, monómero de	Floculadores, sustancias para lechada	Ataxia sensitiva, fibras grandes	Entumecimiento, transpiración excesiva, dermatitis exfoliativa
Alilo, cloruro de	Resina epóxica, glicerina	Disestesia y debilidad distal	
Arsénico (inorgánico)	Fundición de cobre/plomo, contaminante en drogas recreativas, suicidio/homicidio (herbicida, insecticida)	S > M, dolorosa, casi siempre subaguda o crónica, puede ser aguda después de dosis elevadas	Piel: hiperqueratosis, pigmentación cutánea "en gotas de lluvia", líneas de Mees en uñas
Carbono, disulfuro de	Rayón viscoso, celofán, exposición industrial aérea	SM	NCS lentos
Dimetilaminopropionitrilo (DMAPN)	Espuma de poliuretano	SM	Neuropatía de fibras pequeñas, con síntomas vesicales marcados e impotencia
Etileno, óxido de	Esterilización de sustancias biomédicas		
Hexacarbonos (axónica gigante paranodal)	Solventes, adhesivos Abuso de sustancias (pegamentos y solventes)	SM	Inflamación de neurofilamento de los axones, SNC Temblor, insomnio, cambio conductual
Mercurio (inorgánico)	Ambiental, laboral	SNC > SNP; neuropatía poco frecuente	Encefalitis, ataxia
Metilo, bromuro de	Fumigante, insecticida, refrigerante, extintor de incendios	Recuperación variable	
Organofosforados, ésteres	Insecticida, petróleo, plásticos	SM	La intoxicación aguda se acompaña de crisis colinérgica
Plomo	Baterías, fundición de mineral metálico, pinturas	M > S; muñeca péndula	Línea de Burton, anemia, punteado basófilo
Talio (raticida)	Raticidas, insecticidas	SM dolorosa	Talio (alopecia, líneas de Mees, hiperqueratosis)
Vacor	Raticida, suicidio	Inicio rápido de axonopatía grave y disfunción autonómica	La cetoacidosis diabética es manifestación de intoxicación aguda
Sustancias farmacológicas			
Cloranfenicol	Dosis acumulativa promedio 255 g, duración	S > M	También neuropatía óptica
Colquicina	Administración prolongada de 1.2 mg/día, principalmente en caso de disfunción renal	Parestesias distales y debilidad proximal	También miopatía con CK sérica elevada
Dapsona	200-400 mg/día durante varios meses	Motora pura, principalmente en extremidades superiores	Simula enfermedad de neurona motora
Disulfiram	200-500 mg/día después de varios meses para alcoholismo	SM	Difícil de distinguir de neuropatía alcohólica
Etambutol	>20 mg/kg al día durante varios meses	Neuropatía sensitiva	También neuropatía óptica
Etionamida	>15 mg/kg	Neuropatía sensitiva	Limitado por efectos colaterales GI, dermatológicos y del SNC
Isoniazida	>5 mg/kg durante semanas o unos 6 meses, según capacidad de acetilación	Neuropatía SM sujeta a la dosis	Agregar piridoxina 50 mg/día cuando se use isoniazida
Metronidazol	Dosis acumulativa >30 g	Sensitiva (fibras pequeñas y grandes)	
Misonidazol	Dosis acumulativa >18 g/m^2	Axonopatía sensitiva	Efecto colateral limita la dosis
Nitrofurantoína	Dosis estándar de 200 mg/día durante unas cuantas semanas	Neuropatía SM leve	
Nitroso, óxido	Cirugía dental, anestesia, abuso de sustancias	S >> M	Mieloneuropatía tóxica similar a deficiencia de cobalamina
Nucleósidos, análogos (ddC, ddI, 4dT)	>12.5 mg/kg al día para ddI, 0.02 mg/kg al día para ddC y 0.5 mg/kg al día para d4T	Neuropatía sensitiva dolorosa	Difícil distinguir de neuropatía por VIH
Oro	Controversial, puesto que la artritis reumatoide puede causar neuropatía No depende de la dosis	S > M con mioquimia	Dermatosis, prurito
Piridoxina	>200 mg al día durante varios meses	Axonopatía sujeta a la longitud	Neuronopatía con dosis elevadas
Suramina	Concentración sérica máxima de 350 µg/ml	S > M, puede ser desmielinizante	
Talidomida	100 mg/día durante 6 meses	S > M	Talidomida (uñas frágiles, eritema palmar)
Taxol	Dosis acumulativa >1 500 mg/m^2	S > M	Las dosis únicas elevadas pueden causar neuronopatía
Vincristina y otros alcaloides de la vinca	Casi todos los pacientes	S > M, pero también se dañan las fibras autonómicas	Miopatía vacuolar
Mielinopatía			
Amiodarona	400 mg/día por 6-36 meses, concentración sérica 2.4 mg/L	SM, sujeta a la dosis	Temblor
Perhexilina	No sujeto a la dosis	S (fibras grandes) y M, facial autonómica	Hepatotóxica
Policlorados, bifenilos	Plasticizadores, aislantes eléctricos	SM	Acné, uñas cafés
Suramina	No sujeto a la dosis	¿Desmielinizante como GBS subagudo?	Rara vez se dañan las extremidades
Tricloroetileno	Lavado en seco, hule, desgrasante	Principalmente nervios craneales: trigémino, facial, oculomotor, óptico	
Neuropatía sensitiva			
Platino, compuestos de (p. ej., cisplatino)	Dosis acumulativa mayor de 900 mg/m^2	Sensitiva fibras grandes	Irreversible
Piridoxina, dosis alta de	Dosis parenterales masivas en gramos durante días	Neuronopatía sensitiva; ataxia de marcha, seudoatetosis	Puede ser irreversible
Taxol	Dosis única ≥250 mg/m^2	Ataxia sensitiva	Puede ser irreversible

Nota: S, sensitiva; M, motora; SM, sensitivomotora; NCS, estudios de la conducción nerviosa; SNC, sistema nervioso central; SNP, sistema nervioso periférico; CK, creatincinasa (*creatine kinase*); GI, digestivo; GBS, síndrome de Guillain-Barré; EDx, electrodiagnóstico; LCR, líquido cefalorraquídeo; CMV, citomegalovirus; DSPN, polineuropatía sensitiva diabética.

sis-respuesta. En general, una dosis más baja por un periodo más prolongado es menos tóxica que una dosis más alta por un periodo corto, aun si las dosis acumuladas finales son similares. El mejor indicio de una neuropatía tóxica es su aparición al introducir el fármaco y su desaparición al suspenderlo, además de los síntomas y signos originados por la sustancia sospechosa. La neuropatía en ocasiones aparece o sigue avanzando una vez que se suspende la sustancia, fenómeno conocido como "*costear*" y ocurre con ciertos fármacos como el platino contra cáncer, hexacarbonos, análogos de los nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa y piridoxina.

Una parte importante de la evaluación clínica es el interrogatorio dirigido hacia la relación temporal entre la exposición y el inicio de los síntomas sensitivos y motores, las enfermedades concomitantes que pueden causar neuropatía y los síntomas de los efectos secundarios. La biopsia de los nervios a veces muestra rasgos patognomónicos, como inclusiones eosinofílicas en las células de Schwann en la neuropatía por amiodarona, perhexilina o cloroquina, e inflamaciones axónicas paranodales gigantes en la neuropatía por hexacarbonos. La concentración de algunas toxinas se puede medir en ciertos tejidos: metales pesados como plomo, arsénico y talio en orina o arsénico en el pelo o uñas. También es de utilidad la concentración sanguínea de los fármacos.

El cuadro 379-8 enumera algunas de las sustancias neurotóxicas mejor conocidas. Es importante conocer los tipos de industrias en las que puede haber exposición tóxica para identificar el problema laboral. La exposición a dosis más bajas y por menos tiempo genera una neuropatía en las personas con predisposición, como aquellas con una neuropatía hereditaria de fondo. La neuropatía comienza de manera repentina con ciertos fármacos como paclitaxel, suramina y vacor, así como con otras sustancias biológicas como ciguatera, pez globo (tetrodotoxina) y espino cerval. Varias sustancias tóxicas que requieren de una exposición prolongada para causar una neuropatía crónica lo hacen repentinamente cuando se utilizan en dosis elevadas; algunos ejemplos son arsénico, talio y piridoxina. La combinación de dos fármacos tóxicos, como sucede frecuentemente en la quimioterapia contra el cáncer (p. ej., paclitaxel y cisplatino) tiene más efectos neurotóxicos que cualquiera de los fármacos administrados por separado. Los pacientes con enfermedades de fondo tienden a padecer la neuropatía cuando tienen contacto con ciertos compuestos, como los pacientes con deficiencia de vitamina B_{12} que reciben anestesia con óxido nitroso o las personas con porfiria que reciben barbitúricos. Sin embargo, la neuropatía tóxica casi siempre es de inicio subagudo y evoluciona a lo largo de varios meses. La vincristina, amiodarona, nitrofurantoína, isoniazida, dimetilaminopropionitrilo (DMAPN), mercurio inorgánico y talio generan una neuropatía subaguda. Una neuropatía crónica comienza de manera insidiosa cuando el paciente tiene contacto con ciertas toxinas industriales en dosis reducidas durante un periodo prolongado. Algunos ejemplos son acrilamida, cloruro de alilo, hexacarbonos, disulfuro de hidrógeno, óxido de etileno, plomo y arsénico. Además de la neuropatía preexistente, otros factores del hospedador como diabetes, daño hepático o renal y alcoholismo reducen el umbral para la neurotoxicidad. La neuropatía es de predominio motor en la intoxicación con plomo, mercurio inorgánico, organofosforados, coyotillo, dapsona y vincristina. El daño sensitivo de las fibras pequeñas predomina con DMAPN, talio, análogos de los nucleósidos, inhibidores de la transcriptasa inversa (didesoxicitidina, ddC; didesoxiinosina, ddI;, estavudina, d4T), etionamida, metronidazol y taxano. El daño sensitivo de fibras grandes predomina con cisplatino, dosis altas de taxol, piridoxina o acrilamida. La vincristina, vacor, perhexilina, dosis elevadas de piridoxina y platino provocan disfunción autonómica. Otras sustancias que dañan a los nervios autonómicos son acrilamida (hiperhidrosis acral y de los pies), DMAPN (disfunción urológica y sexual) y hexacarbonos (hiperhidrosis e impotencia). Ciertas neuropatías tóxicas se extienden hasta los pares craneales. Por ejemplo: tricloroetileno, que causa disfunción aguda de los pares craneales V, VII, III y II; talio e intoxicaciones agudas fulminantes con vacor, que generan diplejía facial con neuropatía generalizada parecida al síndrome de Guillain-Barré; perhexilina, que causa diplejía facial y entumecimiento peribucal; vincristina y paclitaxel causantes de entumecimiento en la distribución del nervio trigémino y cloranfenicol, etambutol y óxido nitroso, que provocan una neuropatía óptica. La neuropatía asimétrica o la mononeuritis múltiple son raras, pero pueden presentarse en la intoxicación con plomo, la cual provoca muñeca péndula unilateral o con DMAPN, que genera pérdida sensitiva en los dermatomas del sacro. En ciertos casos, los signos de los efectos nocivos renales, hepáticos o en otros órganos alertan al médico sobre la posibilidad de que una neuropatía sea de origen tóxico.

Cisplatino. El cisplatino (*cis*-diaminodicloroplatino) es un metal pesado utilizado en el tratamiento de diversos tumores sólidos. Es nocivo para las neuronas de los ganglios de la raíz dorsal, produce neuropatía sensitiva de fibras grandes supeditada a la dosis (*neuronopatía*). También daña las células vellosas de la cóclea y el resultado es pérdida auditiva. El efecto nocivo que limita la dosis de cisplatino es la neuropatía periférica. Una dosis acumulativa de cisplatino de por lo menos 300 mg/m^2 puede causar parestesias en extremidades y entumecimiento. El signo de Lhermitte, que es una sensación parecida a un choque eléctrico inducida por la flexión del cuello, es consecuencia de la degeneración retrógrada de los axones en las columnas posteriores de la médula espinal. Muchos pacientes con neuropatía preexistente y los que reciben quimioterapia combinada manifiestan síntomas después de recibir dosis acumulativas más bajas. En los pacientes con neuropatía grave la ataxia sensitiva a veces es incapacitante. Por lo general se conservan la sensibilidad de fibras pequeñas (p. ej., dolor y temperatura) y la fuerza.

Oxaliplatino. El oxaliplatino genera una neuropatía aguda temprana y otra crónica tardía. La neuropatía aguda comienza mientras se administra, luego de varios minutos u horas o después de uno a dos días del tratamiento. Los pacientes se quejan de parestesias en manos, pies, boca o faringe, además de mialgias, calambres o rigidez. En ocasiones se acompañan de disnea y dificultad para deglutir. Muchas veces los síntomas se desencadenan por la exposición al frío. En el EMG se observa neuromiotonía. Aunque este efecto nocivo agudo ocurre en más de 90% de los pacientes, a menudo se autolimita y se resuelve en unos días. Se cree que el mecanismo de fondo es la alteración de un canal iónico. La neuropatía crónica atáxica de fibras grandes, similar a la causada por cisplatino, aparece con dosis acumuladas de 780 mg/m^2 o más, casi siempre después de ocho o nueve ciclos de tratamiento. Aunque los signos y síntomas (parestesias, pérdida sensitiva distal y arreflexia) son similares a los del cisplatino, la neuropatía por oxaliplatino tiene más probabilidades de ser reversible.

Paclitaxel. El paclitaxel, alcaloide diterpeno, se utiliza mucho en la quimioterapia. Su efecto nocivo que limita la dosis es la neuropatía periférica, que puede ser grave. El cuadro típico es una neuropatía asimétrica, supeditada a la longitud, con manifestaciones sensitivas marcadas (más de fibras grandes que de pequeñas) y motoras menores. Un factor de riesgo es la neuropatía preexistente. La neuropatía es supeditada a la dosis y son importantes tanto la dosis única como la acumulativa. El fármaco daña el ensamblado de los microtúbulos, interrumpe el transporte axónico y causa una neuropatía axónica con "muerte retrógrada".

Vincristina. La vincristina, alcaloide derivado de la planta vincapervinca, *Vinca rosea*, causa una neuropatía sensitivomotora supeditada a la dosis. Las dosis acumulativas reducidas (4 a 19 mg) originan sólo cambios reflejos, mientras que las dosis más altas causan progresivamente parestesias, pérdida sensitiva (más en las extremidades superiores que en las inferiores), debilidad con pie péndulo, debilidad y torpeza manuales. La neuropatía autonómica se manifiesta con arritmias cardiacas, ortostasis, disfunción vesical, estreñimiento o íleo paralítico. También se han descrito neuropatías craneales.

Suramina. La suramina es una naftilurea polisulfonada que se ha utilizado como antineoplásico y como tratamiento de ciertas enfermedades parasitarias. Este compuesto provoca una neuropatía axónica distal supeditada a la longitud en más de la mitad de los pacientes y una neuropatía desmielinizante inflamatoria subaguda en cerca de 15% de los individuos. La neuropatía ocurre con concentraciones plasmáticas máximas superiores a 300 μg/mililitro.

Talidomida. El efecto nocivo que limita la dosis de la talidomida es la neuropatía periférica, puesto que causa neuropatía axónica sensitiva supeditada a la longitud; también se han publicado algunos casos de neuronopatía sensitiva. La neuropatía periférica aparece hasta en 75% de los pacientes y es supeditada a la dosis, rara vez ocurre con dosis acumuladas menores de 20 g pero siempre se manifiesta con dosis acumuladas mayores de 100 g. El riesgo de neuropatía disminuye utilizando dosis de 150 mg/día o menos. Las mediciones en serie del potencial de acción sensitivo son importantes para la detección temprana de la neuropatía. Aunque no siempre, muchas veces los síntomas mejoran suspendiendo o reduciendo la dosis. La neuropatía se manifiesta con menores dosis y es más grave en los pacientes con neuropatía diabética preexistente.

Bortezomib. El bortezomib (Velcade) es un nuevo inhibidor de proteasoma que se emplea en el tratamiento del mieloma múltiple e induce polineuropatía axónica supeditada a la longitud sensitiva más que motora, sujeta a la dosis, que aumenta conforme se acumulan ciclos terapéuticos. Provoca síntomas sensitivos de fibras pequeñas y grandes. En algunos casos los síntomas se estabilizan o mejoran después de suspender el tratamiento. También hay informes de una neuropatía desmielinizante adquirida tóxica.

Rx NEUROPATÍAS TÓXICAS

La medida más importante es suspender la sustancia nociva. Existen tratamientos específicos para algunas neuropatías tóxicas. La terapéutica para el envenenamiento por metales pesados comprende fármacos quelantes: penicilamina o calcio-ácido etilendiaminotetraacético (*ethylenediaminetetraacetic acid,* EDTA) para el envenenamiento con plomo, penicilamina o anti-Lewisita británica (*British anti-Lewisite,* BAL) para el envenenamiento con arsénico y cloruro de potasio o azul de Prusia para el envenenamiento con talio. La piridoxina (10 a 50 mg/día) se puede usar para prevenir y corregir los efectos neurotóxicos de la isoniazida. La niacina y la piridoxina se recomiendan para los efectos neurotóxicos de la etionamida. Las sustancias neuroprotectoras quizá proporcionan ciertos beneficios. En un estudio pequeño se encontró que la vitamina E (tocoferol) tiene efectos neuroprotectores, pero estos resultados no se han confirmado. También se ha intentado con Org 2766, glutatión, dietilditiocarbamato y amifostina sin resultados concluyentes. Se están realizando estudios clínicos para evaluar la posible eficacia del factor de crecimiento nervioso.

El pronóstico para la recuperación depende tanto del sitio del daño como de la magnitud de la neuropatía. El daño del ganglio de la raíz dorsal conlleva un mal pronóstico. La axonopatía grave tarda varios años en recuperarse. Si los trastornos desmielinizantes se detectan temprano, casi siempre se logra una recuperación relativamente rápida. La mayor parte de las neuropatías tóxicas, incluso si están avanzadas, al menos se estabilizan y algunas mejoran cuando se elimina la sustancia tóxica.

NEUROPATÍAS NUTRICIONALES

(Véase también cap. 71)

Tiamina (vitamina B_1) (beriberi seco). La deficiencia de tiamina es resultado del consumo insuficiente, como ocurre en el alcoholismo, la anorexia, los regímenes intencionales, la inanición o la bulimia. El vómito prolongado, como en pacientes que reciben quimioterapia o en embarazadas con hiperemesis gravídica, también provoca deficiencia de tiamina. La neuropatía por deficiencia de esta vitamina es de inicio agudo o subagudo con parestesias, disestesias y debilidad discreta de las piernas. En la exploración es típico encontrar pérdida sensitiva en media-guante, debilidad distal de las piernas y pérdida del reflejo aquíleo. Las pruebas de la conducción nerviosa y la biopsia del nervio safeno externo muestran degeneración axónica. La actividad de la transcetolasa eritrocítica en sangre es reducida. El tratamiento se basa en la reposición oral de tiamina, 100 mg/día. La neuropatía alcoholica se manifiesta en algunos pacientes sin deficiencias nutricionales identificables, lo que sugiere que el alcohol mismo puede generar neuropatía sensitiva. Daña sobre todo a las fibras pequeñas y es dolorosa, pero quizá también se superpone a la neuropatía por deficiencia de tiamina.

Piridoxina (vitamina B_6). Existe una neuropatía axónica supeditada a la longitud secundaria a la deficiencia de piridoxina. Las causas comprenden deficiencia alimentaria y fármacos como isoniazida, cicloserina y penicilamina, que actúan como antagonistas de la piridoxina al combinarse con la fracción aldehído de la vitamina. La deficiencia alimentaria de piridoxina es poco frecuente, aunque el requerimiento aumenta durante el embarazo. La medición de ácido xanturénico después de la impregnación con triptófano ayuda a confirmar el diagnóstico. El tratamiento consta de piridoxina oral, 30 mg/día. Se recomienda administrar complementos de piridoxina profilácticos durante el embarazo y en los pacientes que reciben isoniazida. Se debe evitar la administración excesiva de piridoxina, ya que las dosis elevadas causan una neuronopatía sensitiva tóxica.

Vitamina B_{12} (cobalamina). La neuropatía periférica forma parte del síndrome de deficiencia de vitamina B_{12}; predomina la degeneración combinada subaguda de la médula espinal. La pérdida sensitiva distal afecta sobre todo funciones de las fibras grandes, con desequilibrio, signo de Lhermitte y la combinación de arreflexia en el tobillo y respuesta plantar extensora. Otros signos son pancitopenia, anemia megaloblástica y glositis. Las principales fuentes alimentarias de vitamina B_{12} son la carne y los lácteos; la transformación y absorción intestinales se llevan a cabo en la porción terminal del íleon. Las causas más frecuentes de deficiencia de vitamina B_{12} son consumo insuficiente, malabsorción (también por gastrectomía) y anemia perniciosa. Existe una deficiencia limítrofe de vitamina B_{12} que aparece al recibir óxido nitroso durante una anestesia o al utilizarlo en forma recreativa durante largo tiempo. El diagnóstico de hipovitaminosis B_{12} se establece al encontrar una concentración reducida de cobalamina sérica, con concentración elevada de ácido metilmalónico y homocisteína. En la anemia perniciosa aparecen anticuerpos contra el factor intrínseco y las células parietales gástricas. El tratamiento es con cobalamina (vitamina B_{12}) por vía parenteral (véase cap. 100).

Riboflavina, ácido nicotínico y otras vitaminas del complejo B. La deficiencia de riboflavina y ácido nicotínico es causa de neuropatías, casi siempre acompañadas de deficiencia de otras vitaminas hidrosolubles. La neuropatía periférica puede acompañarse de dermatitis, diarrea y demencia (pelagra). El diagnóstico se establece por el cuadro clínico y el tratamiento consiste en la administración de 40 a 250 mg de niacina al día. El *síndrome de Strachan* se caracteriza por neuropatía sensitiva dolorosa acompañada de dermatitis bucogenital, ambliopía y sordera. Este síndrome se reportó por primera vez en Jamaica y más tarde en trabajadores agrícolas desnutridos y prisioneros de guerra. La pérdida sensitiva distal con hiporreflexia en los tobillos (lesión del nervio periférico), combinada con hiperreflexia de las rodillas y marcha atáxica (daño medular), indican pérdida axónica combinada periférica y central que es característica de esta deficiencia. El tratamiento con vitaminas del complejo B muchas veces mejora los síntomas.

Deficiencia de vitamina E. La deficiencia de esta vitamina es secundaria a malabsorción de grasa o de alipoproteinemia beta. Las manifestaciones clínicas de la hipovitaminosis E se parecen a las de la ataxia de Friedreich (cap. 368), con pérdida de fibras grandes y reducción independiente de la longitud de los potenciales de acción de los nervios sensitivos, lo que sugiere ganglionopatía de la raíz dorsal. El diagnóstico se confirma midiendo el tocoferol alfa en suero y la proporción entre vitamina E y lípidos séricos totales. El tratamiento consiste en la administración de tocoferol alfa (400 mg cada 12 h), que invierte o previene el avance de la neuronopatía sensitiva.

INFECCIONES Y NEUROPATÍA PERIFÉRICA

Infección por VIH. (Véase también cap. 182.) Esta infección por VIH se acompaña de polirradiculopatías, polineuropatías simétricas distales, polineuropatías desmielinizantes inflamatorias, mononeuropatías multifocales, neuropatías craneales y neuropatías por antirretrovíricos **(cuadro 379-9)**.

Por lo general, las polirradiculopatías lumbosacras se deben a infección por CMV y ocurren con la enfermedad avanzada por VIH/SIDA. Se manifiestan por dolor, incontinencia y debilidad simétrica de las extremidades inferiores de avance rápido que degenera en paraplejía. Siempre hay anestesia en silla de montar. A menudo se conservan los reflejos tendinosos profundos. La EMG revela datos de neuropatía periférica y radiculopatía lumbosacra. El análisis del LCR muestra pleocitosis con polimorfonucleares; la reacción en cadena de la polimerasa para CMV es positiva. El diagnóstico diferencial comprende GBS; otras infecciones como herpes, treponematosis o tuberculosis y meningorradiculitis carcinomatosa por linfoma. El tratamiento debe ser agresivo y rápido con ganciclovir, foscarnet o cidofovir.

POLINEUROPATÍA SIMÉTRICA DISTAL POR VIH. La polineuropatía simétrica sensitiva distal por VIH se manifiesta por neuropatía dolorosa, sobre todo de fibras pequeñas. No hay forma confiable de distinguir entre este síndrome y la neuropatía por antirretrovíricos (nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa); a menudo el único indicio es su comienzo vinculado con la exposición a los fármacos agresores. Se calcula que cerca de 30% de los pacientes hospitalizados con SIDA y 100% de las personas que mueren con SIDA tienen evidencia de neuropatía. La prevalencia es menor en la infección por VIH menos avanzada y ocurre sólo en 3% de los enfermos con células CD4 mayores de 200/μl. La edad avanzada, las deficiencias nutricionales concomitantes y la exposición a sustancias tóxicas son factores de riesgo adicionales para la neuropatía del SIDA. La mayoría de los pacientes manifiestan dolor urente, hormigueo y entumecimiento de los pies. Por lo general los síntomas son bilaterales, de inicio gradual y más intensos por la noche (características comunes a todas las neuropatías dolorosas). La exploración física casi siempre muestra pérdida distal de la sensibilidad al dolor y la temperatura

CUADRO 379-9 NEUROPATÍAS DE LA INFECCIÓN POR VIH

Neuropatía por VIH	Síntomas y signos	Cuentas típicas de CD4, células/μl	Pruebas diagnósticas
Polineuropatía simétrica distal	Parestesias dolorosas, pérdida sensitiva distal, ausencia del reflejo del tobillo	<200	Estudios EDx Biopsia cutánea
GBS, CIDP	Debilidad progresiva, arreflexia, entumecimiento	<500; >50	Estudios EDx Estudio LCR: proteínas elevadas, pleocitosis variable
Mononeuropatía múltiple (crioglobulinemia, hepatitis C)	Pie péndulo, muñeca péndula, debilidad facial	<500; >50	Estudios EDx, biopsia de nervios
Polirradiculopatía por CMV	Paraparesia flácida, anestesia en silla de montar, retención urinaria	<50	Estudios EDx, LCR
Herpes zoster, tuberculosis, linfoma	Depende de la causa específica	<50	Estudios EDx, LCR Biopsia de nervios
Neuropatía tóxica	Similar a DSPN	<500	Eliminar fármaco: estavudina (d4T), didanosina (ddI), zalcitabina (ddC)

Nota: GBS, síndrome de Guillain-Barré; CIDP, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica; EDx, estudios de electrodiagnóstico; LCR, líquido cefalorraquídeo; CMV, citomegalovirus; DSPN, polineuropatía sensitiva diabética.

y ausencia o disminución del reflejo aquíleo. La debilidad no se detecta o se limita a los músculos intrínsecos del pie. Las manifestaciones asimétricas sugieren la posibilidad de vasculitis (está indicada la biopsia del nervio) o una neuropatía por atrapamiento. También se debe contemplar la posibilidad de una neuropatía diabética, alcohólica, nutricional o tóxica que confunda el diagnóstico.

La biopsia de nervios muestra degeneración axónica de las fibras sensitivas supeditadas a la longitud con poca evidencia de regeneración de las fibras. Se pierden tanto las fibras grandes mielinizadas como las no mielinizadas. Es posible encontrar infiltrados inflamatorios de linfocitos y macrófagos activados, así como cantidades reducidas de neuronas del ganglio de la raíz dorsal.

NEUROPATÍA TÓXICA POR FÁRMACOS ANTIRRETROVÍRICOS. El uso de didesoxinucleósidos específicos (estavudina, didesoxiinosina y en especial didesoxicitidina), sobre todo en la infección avanzada por VIH, genera una neuropatía tóxica. La biopsia del nervio safeno externo muestra destrucción axónica pronunciada, en especial de las fibras no mielinizadas, además de anormalidades mitocondriales. La concentración sérica de lactato se eleva y la de acetilcarnitina disminuye a causa de la disfunción mitocondrial. También se ha observado *in vitro* que los didesoxinucleósidos inhiben a la polimerasa gamma de DNA, mientras que la zidovudina, lamivudina y abacavir (fármacos que no causan neuropatía), tienen efectos muy limitados sobre esta enzima.

Rx NEUROPATÍA TÓXICA POR FÁRMACOS ANTIRRETROVÍRICOS

EL tratamiento consiste en suspender el didesoxinucleósido agresor y cambiar el régimen antirretrovírico altamente activo (*highly active antiretroviral therapy*, HAART), siempre que haya otra opción que ofrecer. De no ser así, quizá el paciente deba continuar el mismo régimen añadiendo fármacos para reducir el dolor. Los patrones de prescripción cambiaron en los países industrializados para limitar el uso de ciertos didesoxinucleósidos. Sin embargo, en los países con recursos limitados, las combinaciones antirretrovíricas suelen incluir estavudina. Después de suspender un didesoxinucleósido tóxico, los síntomas casi siempre mejoran en unos tres meses.

Se han intentado diversas sustancias modificadoras del dolor sin éxito, incluidos los antidepresivos tricíclicos y anticonvulsivos. En un estudio clase I se encontró que la lamotrigina fue eficaz en un subgrupo de pacientes, pero los resultados de un estudio clase II más pequeño fueron contradictorios. Se han obtenido algunos resultados positivos con capsaicina o lidocaína tópicas, sobre todo en los pacientes con síntomas limitados a los pies. Algunos pacientes con neuropatías avanzadas necesitan narcóticos para aliviar su dolor y de éstos son especialmente útiles los narcóticos de acción prolongada como fentanilo, morfina u oxicodona por vía transdérmica. Es importante seguir ciertos principios para la prescripción, sobre todo si existe el antecedente de adicción. También se han intentado estrategias de regeneración, como estudios con factor de crecimiento nervioso recombinante.

Neuropatías con enfermedad de Lyme. (Véase también cap. 166.) La infección por *Borrelia burgdorferi* se acompaña en ocasiones de una radiculoneuropatía focal o multifocal. En ocasiones se trata de una neuropatía craneal subaguda (en especial del VII par craneal) y en otras de una radiculopatía dolorosa en la fase aguda de la enfermedad de Lyme, con o sin meningitis concomitante. La radiculitis es disestésica o dolorosa, con distribución variable. El LCR exhibe pleocitosis típica con producción intratecal de anticuerpos contra *B. burgdorferi*. La mayoría de los pacientes mejoran espontáneamente o después del tratamiento con ceftriaxona por vía intravenosa (IV). Se ha descrito una polineuropatía distal crónica leve en la fase crónica (más sensitiva que motora). Sin embargo, el LCR es normal y quizá su relación es una coincidencia.

Herpes zoster. (Véase cap. 173.) La reactivación del virus de varicela zoster (*varicella zoster virus*, VZV) en los ganglios de la raíz dorsal genera dolor lancinante e hiperalgesia en la distribución de los dermatomas. Después de tres a cuatro días con dolor, aparece una dermatosis vesicular. Algunas veces la inflamación daña las raíces nerviosas motoras adyacentes, lo que causa debilidad y atrofia. El herpes zoster oftalmopléjico provoca debilidad en la distribución de uno o más nervios oculomotores; el herpes zoster facial causa parálisis facial (síndrome de Ramsay Hunt); el zoster toracolumbar produce dermatosis y pérdida sensitiva en un nervio radicular torácico o lumbar. Aunque el dolor casi siempre cede después de unos cuantos días o una semana, a veces persiste (neuralgia posherpética). El herpes zoster y la neuralgia posherpética son más frecuentes en los ancianos y sujetos inmunodeprimidos. En la fase aguda tanto el aciclovir como el famciclovir y el valaciclovir son igual de efectivos, si bien el aciclovir se debe administrar cinco veces al día mientras que los otros dos fármacos sólo se administran tres veces diarias. Los glucocorticoides no generan beneficios comprobados. El tratamiento de la neuralgia posherpética comprende antidepresivos tricíclicos, duloxetina, gabapentina, pregabalina, oxicodona, sulfato de morfina, tramadol, parche de lidocaína y capsaicina tópica. Se aprobó una vacuna contra zoster (Zostavax) para prevenir este trastorno en los ancianos; la incidencia de herpes zoster se redujo en 50% y la de neuralgia porherpética 67 por ciento.

Neuritis leprosa. (Véase también cap. 159.) *Mycobacterium leprae* provoca una mononeuropatía múltiple que daña a los nervios periféricos de las regiones más frías del cuerpo, reflejo de la predilección de esta bacteria por las temperaturas más bajas. Las deformidades generadas por la neuritis leprosa no tratada son la causa del temor y el estigma vinculados con esta enfermedad. Si bien la incidencia de neuritis leprosa ha disminuido, aún es una causa importante de neuritis en todo el mundo. La lepra se clasifica en los tipos tuberculoide, lepromatosa y limítrofe; los nervios periféricos se dañan en las tres variedades y a menudo los nervios afectados exhiben un engrosamiento palpable. En la lepra tuberculoide aparece una sola placa de piel con hipoestesia o hiperestesia en cualquier parte. Por lo general, esa zona manifiesta hiperpigmentación, engrosamiento o enrojecimiento. Se acompaña de mononeuropatía del nervio superficial cercano. La lepra lepromatosa provoca engrosamiento cutáneo más diseminado, con hipoestesia y anhidrosis que abarca a las orejas, el dorso de manos o pies, la superficie dorsomedial de los antebrazos y la cara anteromedial de las piernas. La pérdida sensitiva evade la línea media de la cara anterior del tronco, ingles, axilas y piel cabelluda; estas son las regiones más tibias del cuerpo. Algunas veces se dañan los pares craneales V y VII , el nervio auricular mayor del cuello y los nervios mediano, cubital y peroneo. A largo plazo, la lepra sin tratamiento origina una deformidad de la mano en garra (debilidad de los nervios cubital y mediano), pie péndulo e incapacidad para cerrar los ojos por debilidad del músculo orbicular de los párpados.

NEUROPATÍAS HEREDITARIAS

ENFERMEDAD DE CHARCOT-MARIE-TOOTH

Manifestaciones clínicas. La neuropatía de la enfermedad de CMT es el trastorno neuromuscular hereditario más frecuente, con una frecuencia calculada de 17 a 40 casos por 100 000 (cuadro 379-10). Es una neuropatía distal

sensitiva y motora crónica que se manifiesta con dificultad para la marcha prolongada con tropiezos frecuentes seguida de dificultad para abotonarse, manejar llaves, girar perillas de las puertas y abrir frascos. A menudo existe antecedente de torpeza, lesiones frecuentes en los tobillos, incapacidad para saltar o alcanzar a otros niños al correr, así como un rendimiento deportivo deficiente. En algunos pacientes, el interrogatorio sugiere un inicio más reciente. Si se investiga con cuidado, a menudo es posible obtener un antecedente familiar. Con frecuencia se acompaña de atrofia y debilidad de los músculos distales de las piernas (aspecto de botella de champaña invertida) con dedos de los pies en martillo y arcos de los pies exagerados (pie cavo), así como marcha equina, pérdida sensitiva distal y pérdida de los reflejos distales. El pie cavo y los dedos en martillo indican que la neuropatía se remonta a la juventud. El paciente es incapaz de caminar sobre los talones o en línea recta. El diagnóstico diferencial se limita si la edad de inicio es temprana, si existe un antecedente familiar y los síntomas son prolongados. Cuando los resultados de los estudios de electrodiagnóstico indican un proceso desmielinizante, el diagnóstico de CMT se confirma, aunque algunas veces es necesario realizar pruebas genéticas para confirmar el genotipo preciso. Si los hallazgos de los estudios de electrodiagnóstico muestran rasgos axónicos o si el antecedente familiar es incierto o negativo, la CMT se convierte en un diagnóstico de exclusión. Es necesario descartar diabetes, así como causas nutricionales, tóxicas, endocrinas, inflamatorias, por paraproteínas e infecciosas. La exploración física y los estudios de electrodiagnóstico de los familiares con riesgo tienen mayor utilidad diagnóstica que las pruebas de laboratorio adicionales en el paciente. El tratamiento es de sostén, a menudo se necesitan ortesis para los pies, pero rara vez, si acaso ocurre, el paciente dependerá de una silla de ruedas. La CMT no reduce la longevidad y pocas veces daña a los músculos respiratorios.

CUADRO 379-10 FORMAS DE ENFERMEDAD DE CHARCOT-MARIE-TOOTH (NEUROPATÍA MOTORA Y SENSITIVA HEREDITARIA) Y TRASTORNOS RELACIONADOS

Trastorno	Locus	Gen	Herencia
Charcot-Marie-Tooth tipo 1			
(HMSNI)			
CMT1A	17p11.2-p12	*PMP22*	AD
CMT1B	1q22-q23	P_0	AD
CMT1C	16p12-p13	*SIMPLE*	AD
CMT1D	10q21-q22	*EGR2*	AD/AR
CMT1X	Xq13.1	*GJB1*	Ligada a X
CMT5X	Xq21.32-24	*PRPS1*	Ligada a X
CMT4A	8q13-q21	*GDAP1*	AR
CMT4B1	11q22	*MTMR2*	AR
CMT4B2	11p15	*SBF2*	AR
CMT4D (HMSN-Lom)	8q24	*NDRG1*	AR
CMT4E	10q21.1-q22.1	*EGR2*	AR
CMT4F	19q13	*PRX*	AR
CMT4J	6q21	*FIG4*	AR
Charcot-Marie-Tooth tipo 2			
(HMSNII)			
CMT2A	1p35-p36	*KIF1B*	AD
CMT2B	3q13-q22	*RAB7*	AD
CMT2C	12q23-q24	Desconocido	AD
CMT2D	7p14	*GARS*	AD
CMT2E	8p21	*NEF-L*	AD
CMT2B1	11q21	*LMNA*	AR
Déjerine-Sottas			
(HMSNIII)			
DSS	17p11.2-p12	*PMP22*	AD
	1q22-p23	P_0	AD
	10q21-q22	*EGR2*	AD/AR
	19q13	*PRX*	AD
Hipomielinización congénita			
CHN	1q22-23	P_0	AD
	10q21-q22	*EGR2*	AR/AD
Neuropatía hereditaria con parálisis por presión			
HNPP	17p11.2-p12	*PMP22*	AD

Abreviaturas: HMSN, neuropatías motoras y sensitivas hereditarias (*hereditary motor and sensory neuropathies*); *PMP22*, proteína 22 de mielina periférica; P_0, proteína de mielina cero; *SIMPLE*, proteína integral pequeña de membrana del endosoma tardío (*small integral membrane protein of late endosome*); *Cx32*, conexina 32; *EGR2* (Krox-20), gen de respuesta de crecimiento temprano 2 (*early growth response 2 gene*); *GDAP1*, proteína 1 relacionada con la diferenciación inducida por ganglióside; *MTMR2*, proteína 2 relacionada con miotubularina; *SBF2*, factor 2 de unión con SET; *NDRG1*, gen 1 regulado por N-myc corriente abajo; *PRX*, periaxina; *KIF1B*, miembro 1B de la familia de cinesina (*kinesin family member 1B*); *RAB7*, proteína 7 relacionada con *ras; GARS*, sintetasa de glicil-tRNA; *NEFL*, polipéptido ligero de neurofilamento; *LMNA*, laminina A.

Clasificación. Las variedades desmielinizantes de CMT se clasifican como CMT1 y las formas axónicas como CMT2. Los pacientes con velocidad de la conducción nerviosa (*nerve conduction velocities*, NCV) intermedia, entre CMT1 y CMT2, se clasifican como "CMT intermedia" y la mayoría de los casos está ligada a X. La CMT casi siempre se transmite como rasgo autosómico dominante, pero la CMT ligada a X es la causa de cerca de 10% de los casos. Las formas autosómicas recesivas raras, designadas CMT4, tienden a ser de inicio temprano y son más graves que las variedades dominantes. En total, se han identificado cerca de 35 loci y más de 24 genes en la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth.

Neuropatías desmielinizantes de Charcot-Marie-Tooth 1 (CMT1). La CMT1 es la variedad más frecuente de las neuropatías hereditarias y se transmite en forma autosómica dominante. Al igual que en las demás formas de CMT, se acompaña de debilidad distal, atrofia y pérdida sensitiva con disminución de los reflejos tendinosos distales y deformidades de los pies. Comienza entre el primer y segundo decenios de edad, aunque algunos pacientes no lo perciban hasta mucho más adelante. Los estudios de electrodiagnóstico muestran un patrón de desmielinización generalizada con disminución uniforme y proporcional de la NCV en los segmentos distal, intermedio y proximal del nervio contralateral, así como en los nervios adyacentes. No existen hallazgos sugestivos de desmielinización heterogénea, como bloqueo o dispersión de la conducción. En ocasiones predomina la evidencia electrofisiológica de desmielinización, incluso en los pacientes asintomáticos. Las biopsias de nervios muestran evidencia de episodios repetidos de desmielinización y remielinización. Las células de Schwann proliferan en un intento por recuperar la mielinización; las células de Schwann supernumerarias se disponen alrededor de los axones desmielinizados y remielinizados, lo que produce la apariencia característica de "bulbo de cebolla". También aumenta la colágena entre las capas de células de Schwann, lo que explica los nervios engrosados palpables.

La CMT1 se clasifica en varios subtipos genéticos (cuadro 379-10), los cuales tienen similitudes clínicas. Además, se identifican distintos fenotipos con genotipos superpuestos. Este grupo comprende al HNPP; las variedades neonatales o pediátricas, que comprenden al síndrome de Déjerine-Sottas (*Déjerine-Sottas syndrome*, DSS) y las neuropatías congénitas hipomielinizantes (*congenital hypomyelinating neuropathies*, CHN), además del síndrome de Roussy-Lévy.

CMT1A. Esta es la variedad más frecuente; se acompaña de la duplicación de 17p11.2-p12 en el gen *PMP22* expresado por las células de Schwann. La duplicación daña a un segmento grande de DNA (alrededor de 1.4 Mb) que codifica una proteína de 160 aminoácidos que compacta la mielina en los nervios periféricos. La CMT1A representa hasta 90% de los casos de CMT1 y 50% de CMT. La supresión del gen *PMP22* origina un fenotipo diferente, HNPP (véase más adelante en este capítulo). Ya existen pruebas comerciales para duplicación o supresión de *PMP22*. Aparentemente *PMP22* es importante para el inicio de las espirales de mielina; la regulación y crecimiento de las células de Schwann, y la regulación del grosor, estabilidad y mantenimiento de las vainas de mielina.

CMT1B. La CMT1B representa menos de 5% de los casos de CMT1. Es secundaria a una mutación en el gen de la proteína de mielina cero ([*myelin protein zero*, MPZ] o P_0). Diversas mutaciones en ese mismo gen producen un amplio espectro de fenotipos, incluidos DSS, CHN o CMT2. Desde el punto de vista cuantitativo, P_0 es la principal proteína estructural de la mielina de nervios periféricos y es importante para la compactación de la mielina. El cuadro clínico de CMT1B es idéntico al de CMT1A y existe una variedad que comienza en el adulto con pie péndulo. Ya se dispone de una prueba genética.

CMT1X. Esta es la forma dominante ligada a X de CMT que también afecta a mujeres heterocigotas. Produce hasta 10% de los casos de CMT. Es más frecuente en varones y las mujeres portadoras casi siempre tienen un daño insignificante o permanecen asintomáticas. No hay transmisión de varón a varón. En los hombres, la enfermedad se manifiesta entre los cinco y 20 años de edad; se caracteriza por dificultad para correr, esguinces de tobillo, pie

péndulo, atrofia distal, debilidad, pérdida sensitiva e hiporreflexia. El cuadro clínico no permite distinguir a la CMT1X de otras formas de CMT1. En ocasiones se acompaña de alteraciones del sistema nervioso central (SNC), que comprenden ataxia, disartria, debilidad, afasia, desorientación y pérdida auditiva, principalmente en varones. En la MRI se observan en ocasiones cambios confluentes de la sustancia blanca que se resuelven de manera espontánea. La NCV se encuentra en el intervalo intermedio, aunque los varones tienen menor velocidad de la conducción (25 a 45 m/s) que no siempre corresponde al bloqueo y dispersión de la conducción. Este patrón desigual puede simular los hallazgos de un trastorno adquirido, como CIDP. El gen mutante *GJB1*, codifica la proteína de la unión comunicante conexina 32, que se expresa en las regiones paranodales y en las incisuras de Schmidt-Lanterman de la mielina no compacta.

NEUROPATÍA HEREDITARIA CON TENDENCIA A LA PARÁLISIS POR COMPRESIÓN. También se denomina *neuropatía tomaculosa.* Es un trastorno autosómico dominante que se manifiesta en forma de episodios recurrentes de neuropatía focal por atrapamiento con crisis de entumecimiento y debilidad en los nervios peroneo, cubital, radial y mediano (en orden descendente) o en la distribución del plexo braquial. La mala posición de una extremidad o un traumatismo puede desencadenar episodios de neuropatía. Algunos pacientes manifiestan polineuropatía progresiva supeditada a la longitud en lugar de mononeuropatías recurrentes, mientras que otros permanecen asintomáticos. En ocasiones se acompaña de latencia distal prolongada en los nervios mediano y peroneo, así como velocidad reducida del segmento cubital a través del codo y del nervio peroneo por el segmento de la cabeza del peroné. Las tomáculas son cuerpos con forma cilíndrica que indican desmielinización segmentaria. Las CMT1A y HNPP se acompañan de cambios en el número de copias del gen *PMP22*, una duplicación causa CMT1A y la supresión produce HNPP. Por lo tanto, CMT1A y HNPP son los productos recíprocos de un cruzamiento desigual durante la meiosis. Cuando la HNPP se manifiesta como neuropatía indolora del plexo braquial, se debe distinguir de la neuritis del plexo braquial y de la amiotrofia neurálgica hereditaria, trastorno familiar con debilidad dolorosa y pérdida sensitiva en la distribución del plexo braquial. El tratamiento de la HNPP es de sostén. Es preferible evitar la compresión o traumatismo adicionales en los sitios de atrapamiento que la liberación o transposición quirúrgicas.

SÍNDROME DE DÉJERINE-SOTTAS Y NEUROPATÍA HIPOMIELINIZANTE CONGÉNITA. Estas son variedades infantiles graves de CMT1. Tanto el DSS como la CHN se caracterizan por debilidad muscular al nacer o en la lactancia, con ausencia o lentitud marcada de la NCV. Durante la lactancia se observa retraso en la aparición de los hitos del desarrollo motor. Algunos de estos pacientes nunca caminan o pierdan la capacidad de hacerlo durante la lactancia o infancia. La NCV es muy lenta (casi siempre 10 m/s); las proteínas del LCR se elevan. El cuadro clínico del DSS y la CHN son idénticos. El DSS puede ser autosómico dominante o recesivo; la CHN se transmite en forma autosómica recesiva. La biopsia de los nervios permite distinguir ambos trastornos; el DSS exhibe una vaina delgada de mielina rodeada por bulbos de cebolla formados por capas concéntricas de lámina basal (las células de Schwann degeneran y abandonan la lámina basal), mientras que la CHN exhibe ausencia de bulbos de cebolla y de vainas de mielina. El DSS puede ser resultado de mutaciones en *PMP22*, la proteína cero de mielina (*MPZ*) o del gen de respuesta temprana de crecimiento (*early growth response gene*, *ERG2*); las mutaciones en *ERG2* o *MPZ* son las causantes de la neuropatía hipomielinizante congénita.

SÍNDROME DE ROUSSY-LÉVY. Este término describe la combinación de CMT desmielinizante con temblor postural y de acción. Los familiares originales tenían la mutación *MPZ*, pero las mutaciones en los genes *PMP22* (CMT1A), *MPZ* (CMT1B) o *GJB1* (CMT1X) también pueden causar este síndrome.

Neuropatías axónicas de Charcot-Marie-Tooth 2 (CMT2). La CMT2 es una neuropatía autosómica dominante que provoca 33% de la neuropatía de CMT, aunque el número de pacientes va en aumento conforme se identifican más anormalidades genéticas. La CMT2 aparece a una edad mayor que la CMT1; quizá algunos familiares padecen una variedad subclínica. Aunque con los años se desarrolla la pérdida sensitiva y motora típica supeditada a la longitud, no se presentan la debilidad intrínseca de la mano ni la atrofia de la CMT tipo 1.

La forma CMT2A (CMT2 clásica) es resultado de mutaciones en *MFN2* y representa 10% de la CMT2 dominante; la CMT2B es consecuencia de mutaciones en *RAB7*, un miembro de la familia Rab de trifosfatasas de guanosina (*guanosine triphosphatases*, GTP-asa) relacionadas con *ras* que participan en el tráfico de la membrana intracelular. Se acompaña de deterioro sensitivo pronunciado y úlceras en las extremidades. La CMT2B se superpone con la neuropatía sensitiva hereditaria (*hereditary sensory neuropathy*, HSN) tipo I, la cual conlleva pérdida sensitiva importante y pérdida sensitiva grave al contacto y al dolor (véase más adelante en este capítulo). La CMT2C se acompaña de lesión de las cuerdas vocales y músculos respiratorios (diafragma); todavía no se identifican los defectos genéticos. La CMT2D es una forma axónica de CMT, con predominio de las extremidades superiores secundario a mutaciones en el gen de la sintetasa de glicil-tRNA. La afección predominante de la mano con atrofia de los músculos distales de la mano en un paciente con antecedentes familiares de CMT sugiere la variedad 2D de la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth.

Formas autosómicas recesivas de CMT. Las formas autosómicas recesivas de CMT representan menos de 10% de los casos de neuropatía hereditaria en los países occidentales, pero quizá su frecuencia es mayor en las regiones del mundo donde es frecuente la endogamia. Se han identificado varios genes, especialmente en familias endogámicas. Las formas autosómicas recesivas desmielinizantes, denominadas CMT4, casi siempre se caracterizan por su inicio temprano y un daño más grave, con retraso de los hitos congénitos o del desarrollo motor, debilidad facial, debilidad bulbar, sordera sensorioneural, debilidad del diafragma y parálisis de las cuerdas vocales.

Análisis molecular. El fenotipo, el patrón de herencia y los datos electrofisiológicos guían la estrategia diagnóstica de una neuropatía hereditaria. La figura 379-2 resume un abordaje de pruebas genéticas para la CMT. Si el probando tiene CMT1, un solo estudio nervioso (velocidad de la conducción motora del mediano en el antebrazo) en los familiares constituye una herramienta rápida de detección. Sin embargo, si el probando padece CMT axónica (CMT2), quizá se necesita una evaluación más detallada de los familiares. La evaluación para HNPP utiliza el mismo análisis molecular que para la duplicación en la CMT1A. La mayor parte de los árboles genealógicos de CMT1 y CMT2 son autosómicos dominantes. Se debe sospechar de herencia ligada a X si la enfermedad es más común en los varones, si no hay transmisión de un varón a otro y si los estudios de electrodiagnóstico muestran datos heterogéneos. Los casos esporádicos son difíciles de evaluar, puesto que quizá no haya familiares disponibles. Las pruebas para la duplicación/supresión en CMT1A y para la mutación *GJB1* permiten diagnosticar cerca de 80% de los casos de enfermedad de Charcot-Marie-Tooth.

OTRAS NEUROPATÍAS HEREDITARIAS

Neuropatías motoras hereditarias (HMN). Las neuropatías motoras hereditarias (*hereditary motor neuropathies*, HMN) distales se caracterizan por debilidad motora distal sin daño de las fibras sensitivas. Se han descrito siete subtipos con base en la edad de inicio y el modo de herencia, que casi siempre es autosómico dominante o recesivo. Las HMN más frecuentes se caracterizan por pie péndulo, atrofia marcada y debilidad distal. Algunas variables se acompañan de lesión predominante en las extremidades superiores, parálisis de las cuerdas vocales o signos de la neurona motora superior, similares a la esclerosis lateral amiotrófica (cap. 369); el pronóstico es relativamente bueno.

Neuropatías sensitivas hereditarias (HSN). Las HSN, también llamadas *neuropatías sensitivas y autonómicas hereditarias* (*hereditary sensory and autonomic neuropathies*, HSAN), forman un grupo heterogéneo de trastornos que dañan a las neuronas sensitivas y/o autonómicas. El cuadro clínico se caracteriza por pérdida sensitiva distal progresiva, aunque también se observan cierta debilidad y atrofia. La clasificación de HSN y HSAN se basa en la edad de inicio y el modo de herencia. Se describen cinco subtipos. El más frecuente es HSN 1 (también llamado HSAN 1), una neuropatía autosómica dominante que se manifiesta por daño sensitivo principalmente de fibras pequeñas con dolor lancinante, pérdida de la sensibilidad al dolor y temperatura y úlceras en los pies. Hay que señalar que la CMT2B (véase antes en este capítulo) también se acompaña principalmente de pérdida sensitiva general y úlceras en los pies. Las HSN 2 a 5 constituyen variedades autosómicas recesivas. La HSN 2 aparece en los primeros 20 años de vida con pérdida sensitiva prominente y mutilación

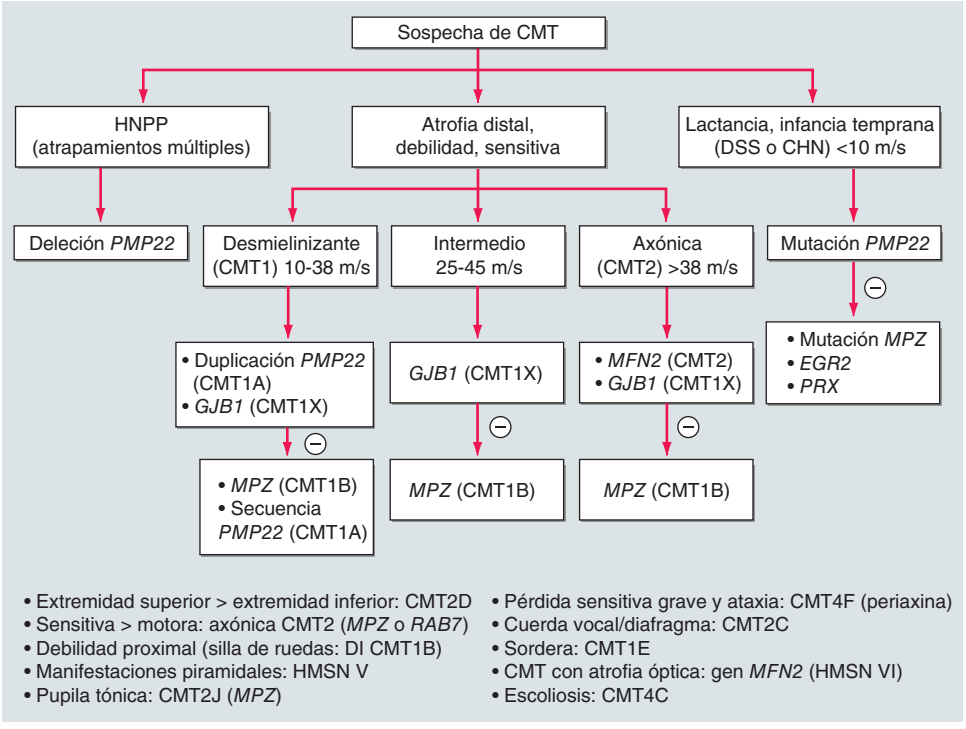

FIGURA 379-2. Abordaje diagnóstico para la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT). HNPP, neuropatía hereditaria con parálisis por compresión; DSS, síndrome de Déjerine-Sottas; CHN, neuropatía hipomielinizante congénita; HMSN, neuropatía hereditaria motora y sensitiva.

de manos y pies. La HSN 3 (HSAN 3), también llamada *síndrome de Riley-Day*, se acompaña de disautonomía marcada. La HSN 4 (HSAN 4) se manifiesta por fiebre episódica, anhidrosis y disminución de la respuesta a los estímulos dolorosos. La HSAN 5 se manifiesta por insensibilidad congénita al dolor; la causa son mutaciones en un canal del sodio (SCN1.7).

Enfermedad de Refsum. Se trata de una neuropatía hipertrófica autosómica recesiva causada por la oxidación efectiva del ácido fitánico, un ácido graso de cadena ramificada que se encuentra en productos lácteos, carne de res, cordero y pescado. La enfermedad se manifiesta durante la infancia tardía o adolescencia por neuropatía desmielinizante sensitivomotora lentamente progresiva; se acompaña de sordera sensorioneural, ataxia cerebelosa y anosmia. La neuropatía a menudo es precedida por una rinitis pigmentada que se manifiesta por ceguera nocturna. Otras manifestaciones son engrosamiento cutáneo (ictiosis), sindactilia y acortamiento del cuarto dedo del pie, miocardiopatía y cataratas. Por lo general las proteínas del LCR se elevan. La concentración elevada de ácido fitánico en plasma y orina es diagnóstica. Si bien la alimentación con ácido fitánico reducido previene la aparición de algunas complicaciones, el régimen es difícil de seguir. La plasmaféresis y la diálisis son útiles en los episodios de recrudecimiento.

Neuropatía amiloidea familiar. Este es un trastorno autosómico dominante en el que se deposita un material amiloide extracelular en los nervios y otros órganos (cap. 324). La manifestación típica es la neuropatía sensitiva dolorosa con daño precoz de los nervios autónomos y miocardiopatía. La edad de inicio varía entre 18 y 83 años. Las fibras pequeñas (dolor y temperatura) se dañan con más frecuencia que las fibras grandes (vibración y propiocepción); otras manifestaciones posibles comprenden anhidrosis, trastornos digestivos (diarrea alternada con estreñimiento), impotencia, intolerancia ortostática, cambios visuales y arritmias. La causa son mutaciones en la transtirretina (FAP 1 y 2), apolipoproteína A1 (FAP 3) o gelosina (FAP 4). La transtirretina es la causa más frecuente en la neuropatía periférica. Se han identificado casi 100 mutaciones en el gen *TTR*, la más frecuente es la *Val30Met*. El trasplante hepático detiene el avance de la enfermedad.

Enfermedad de Tangier (TD). La enfermedad de Tangier (*Tangier disease*, TD) es un síndrome raro producido por la deficiencia marcada de lipoproteínas de alta densidad (*high-density lipoproteins*, HDL) en el plasma (cap. 350). La neuropatía periférica es la manifestación más incapacitante de esta enfermedad y afecta a casi la mitad de los pacientes. Se reconocen tres patrones: una neuropatía transitoria o recidivante, a menudo asimétrica (incluye deficiencias aisladas de pares craneales); una neuropatía simétrica de avance lento más marcada en la parte distal de las extremidades superiores (parecida a siringomielia) y una neuropatía sensitiva motora simétrica de avance lento más marcada en las extremidades inferiores. Se acompañan de mononeuropatías que se extienden a los nervios oculomotores, nervios torácicos largos o cualesquiera de los de las extremidades. Su cuadro clínico similar al de la siringomielia comprende atrofia de los músculos de las manos; pérdida de la sensibilidad al dolor y temperatura y diplejía facial. El patrón de neuropatía sensitivomotora supeditada a la longitud es la variedad menos frecuente. Los depósitos de ésteres de colesterol en amígdalas, hígado, bazo, mucosa rectal y córnea originan las otras manifestaciones no neurológicas de la TD. No se dispone de un tratamiento; la alimentación con colesterol reducido y otros cambios en la alimentación no modifican la evolución natural. Tal vez en el futuro sea posible la terapia génica.

Neuropatía porfírica. Las porfirias hepáticas hereditarias suelen acompañarse de neuropatía periférica (cap. 352). La tríada de neuropatía aguda, síntomas psiquiátricos y molestias abdominales es similar en todas las porfirias hepáticas. La porfiria diversificada y la coproporfiria hereditaria se caracterizan por lesiones cutáneas adicionales (vesículas y ampollas) en cerca de 50% de los pacientes. La mayoría de los sujetos con porfiria permanecen asintomático entre las crisis. Las crisis pueden ser espontáneas o desencadenadas por ciertos fármacos, estrés, factores hormonales e ingesta calórica baja. Muchas veces los ataques son precedidos por dolor abdominal, estreñimiento, vómito y cambios mentales. La neuropatía periférica es de inicio repentino y puede ir precedida o acompañada de manifestaciones autonómicas como taquicardia, hipertensión e hipotensión postural. La neuropatía casi siempre avanza en forma subaguda (durante dos a cuatro semanas) con debilidad difusa (más a menudo proximal que distal) y arreflexia. La pérdida sensitiva suele ser leve y predomina en las regiones proximales, con distribución en "baño de tronco". La neuropatía porfírica debe considerarse en el diagnóstico diferencial del síndrome de Guillain-Barré, la causa más frecuente de parálisis ascendente de avance rápido.

El líquido cefalorraquídeo no contiene células, pero la concentración de proteínas es elevada, similar al GBS. Las crisis agudas se acompañan de aumento en la excreción urinaria de ácido aminolevulínico y/o porfobilinógeno. El método más útil para establecer si los síntomas se deben a porfiria aguda es medir la excreción urinaria en 24 h de porfobilinógeno y ácido aminolevulínico, así como la excreción fecal en 24 h de protoporfirina y coproporfirina durante un periodo asintomático. Puesto que las porfirinas son sensibles a la luz, la muestra debe conservarse en la oscuridad y someterse a la prueba lo antes posible.

El tratamiento es básicamente de sostén durante la crisis aguda y comprende manejo de líquidos, apoyo respiratorio, manejo de la frecuencia cardiaca y la presión arterial (disfunción autonómica) y evitar los medicamentos que desencadenan los ataques agudos. Las bases de la terapéutica son glucosa oral e intravenosa y arginato de hemo (cap. 352). La recuperación de una crisis aguda puede tardar varios meses.

Neuropatía de las enfermedades críticas. (Véase el capítulo 269.)

PRESENTACIONES ESPECIALES DE NEUROPATÍA PERIFÉRICA

NEUROPATÍA AUTONÓMICA

Los síntomas comprenden hipotensión ortostática (síncope, mareo, fatiga y letargo), intolerancia al calor, transpiración anormal (reducida o excesiva), estreñimiento, diarrea, incontinencia, disfunción sexual, xeroftalmía, xerostomía o visión borrosa. La neuropatía autonómica casi siempre es manifestación de una polineuropatía más generalizada, como en la diabetes, GBS y polineu-

ropatía alcohólica, aunque en ocasiones se encuentran síndromes de pandisautonomía pura. Otras causas son amiloidosis, múltiples fármacos y toxinas. **Las neuropatías autonómicas se describen con detalle en el capítulo 370.**

NEUROPATÍA MOTORA PURA

Los ejemplos de neuropatía con predominio motor comprenden neuropatías inflamatorias agudas, como el GBS; neuropatías crónicas como CIDP y neuropatía motora multifocal (*multifocal motor neuropathy*, MMN) (cap. 380); algunas neuropatías hereditarias; neuropatía braquial; neuropatía diabética de raíces y plexos lumbosacros (amiotrofia diabética) y neuropatía causada por atrofia muscular espinal, porfiria intermitente aguda, difteria, plomo y dapsona. Las neuropatías motoras comprenden a la variedad motora inferior de la esclerosis lateral amiotrófica, poliomielitis, atrofias musculares espinales hereditarias y una variante de deficiencia de hexosaminidasa A en el adulto (cap. 369). Los trastornos de la unión neuromuscular (p. ej., síndrome miasténico de Lambert-Eaton, parálisis por mordedura de garrapata y otros tipos de bloqueo neuromuscular tóxico) son motores puros; se pueden reconocer y ubicar con estudios de electrodiagnóstico (cap. 381).

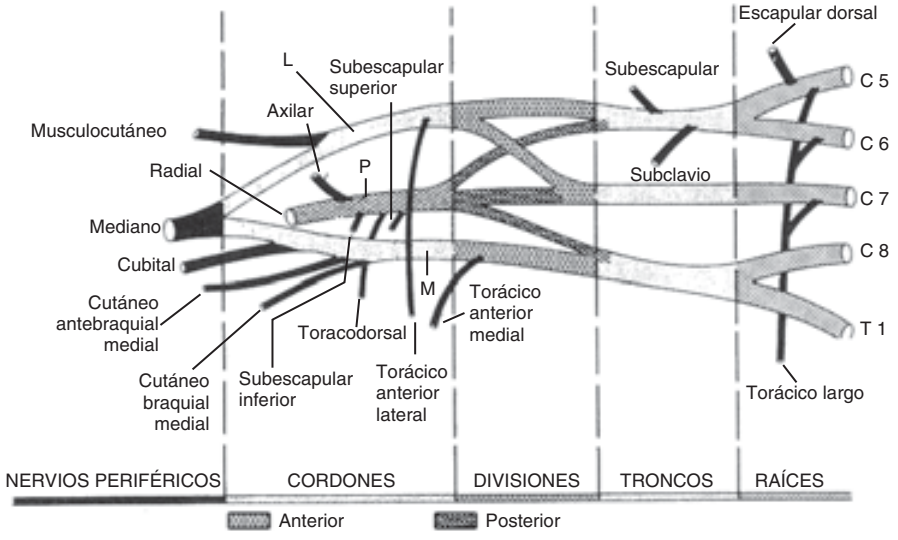

FIGURA 379-3. Anatomía del plexo braquial. L, lateral; M, medial; P, posterior. (*Tomada con autorización a partir de J Goodgold: Anatomical Correlates of Clinical Electromyography. Baltimore, Williams and Wilkins, 1974, p. 126.*)

NEUROPATÍA SENSITIVA PURA

Las causas comprenden ataxia de Friedreich, neuropatía sensitiva idiopática, neuropatía sensitiva del síndrome de Sjögren, neuropatía por deficiencia de vitamina B_{12} (el principal elemento es el daño de la columna dorsal), intoxicación por piridoxina y neuropatía por cisplatino. Los síndromes sensitivos puros más graves y diseminados no se recuperan, lo que sugiere lesiones irreversibles en los cuerpos celulares neuronales en los ganglios de la raíz dorsal y del trigémino (neuronopatía). La neuropatía sensitiva dolorosa es una manifestación temprana de las neuropatías sensitivas hereditarias, lepra lepromatosa, neuropatía diabética de fibras pequeñas, amiloidosis, enfermedad de Tangier, enfermedad de Fabry y disautonomía. Puede haber pérdida sensitiva global en la neuropatía sensitiva carcinomatosa, neuropatías sensitivas hereditarias, neuropatía sensitiva diabética, intoxicación por vacor y neuropatía xantomatosa de la cirrosis biliar primaria.

PLEXOPATÍA

Se trata de trastornos del plexo braquial o lumbosacro. La *plexopatía braquial* es un término amplio usado para definir cualquier lesión, traumática o de otro tipo, del plexo braquial. Algunas causas son lesión durante el nacimiento, traumatismo, neoplasia, radiación, trastornos familiares y procesos inmunitarios **(fig. 379-3; cuadro 379-11)**. Hasta 70% de las lesiones del plexo son de tipo traumático; la parte superior del plexo es la más vulnerable. La neuritis braquial (amiotrofia neurálgica; cap. 16), caracterizada por el inicio súbito de dolor en la región del hombro seguido de debilidad y atrofia, es la segunda causa más frecuente. En este trastorno se dañan principalmente los músculos de la cintura escapular y participan con más frecuencia los nervios periféricos. Otras causas son la costilla o banda cervical, la infiltración neoplásica y la radioterapia previa.

Las lesiones del plexo braquial se manifiestan por signos motores y sensitivos característicos. Cuando se dañan las partes superiores del plexo braquial (raíces cervicales 5 a 7) se acompañan de debilidad y atrofia de los músculos de la cintura escapular y del brazo. Las lesiones en la parte inferior del plexo braquial (raíces C8 a T1) producen debilidad distal en el brazo, atrofia y deficiencias sensitivas focales en el antebrazo y mano. En general, la neuritis braquial idiopática, la radiación con más de 60 Gy (6 000 rads) y ciertos traumatismos (tirón del brazo hacia abajo) dañan las partes superiores del plexo braquial. Por el contrario, la infiltración neoplásica, una costilla o banda cervicales y tipos específicos de traumatismos (tirón del brazo hacia arriba) dañan la parte inferior del plexo braquial.

El *plexo lumbosacro* está formado por las ramas primarias ventrales de L1 a S4. Aunque a menudo se considera una sola entidad, se puede dividir en plexo lumbar (ramas ventrales de L1 a L4) y plexo sacro (tronco lumbosacro L4 y L5 y ramas ventrales de S1 a S4) **(figs. 379-4 y 379-5)**. El crural y obturador son los principales nervios formados por el plexo lumbar; el ciático, glúteo y pudendo son los principales nervios formados por el plexo sacro. El plexo lumbosacro viaja cerca del músculo psoas paravertebral, desde la hendidura sacroiliaca y el ala del sacro, donde está relativamente bien protegido contra las lesiones, a diferencia de su contraparte superior. El plexo lumbar se lesiona por traumatismos, traumatismo transoperatorio, hemorragia

CUADRO 379-11 LESIONES DEL PLEXO BRAQUIAL

Sitio de lesión	Nervios/raíz nerviosa	Músculos afectados	Pérdida sensitiva	Causas frecuentes
Tronco superior	C5 y C6	Debilidad para abducción de hombro (supraespinoso y deltoides), rotación externa (infraespinoso) y flexión del codo (bíceps)	Pequeño parche de piel sobre el deltoides	Lesión durante el nacimiento en partos difíciles (parálisis de Erb-Duchenne); neuritis braquial, también llamada miotrofia neurálgica (síndrome de Parsonage-Turner)
Tronco inferior	C8 y T1	Debilidad y atrofia de músculos pequeños de la mano (mano en garra)	Borde cubital de mano y cara interna de antebrazo	Lesión durante el nacimiento, principalmente en presentación pélvica (parálisis de Déjerine-Klumpke), compresión por costilla o banda cervical (síndrome de opérculo torácico), infiltración tumoral
Cordón lateral	Nervio musculocutáneo y parte lateral del nervio mediano	Debilidad de la flexión y pronación del antebrazo	Borde radial de antebrazo y mano	Traumatismo, estiramiento
Cordón medial	Parte medial del nervio mediano y nervio cubital	Debilidad y atrofia de músculos pequeños de la mano (mano en garra)	Borde cubital de mano y cara interna de antebrazo	Traumatismo
Cordón posterior	Nervios axilar y radial	Deltoides, extensores del codo, muñeca y dedos	Cara externa de brazo	Traumatismo, luxación de hombro

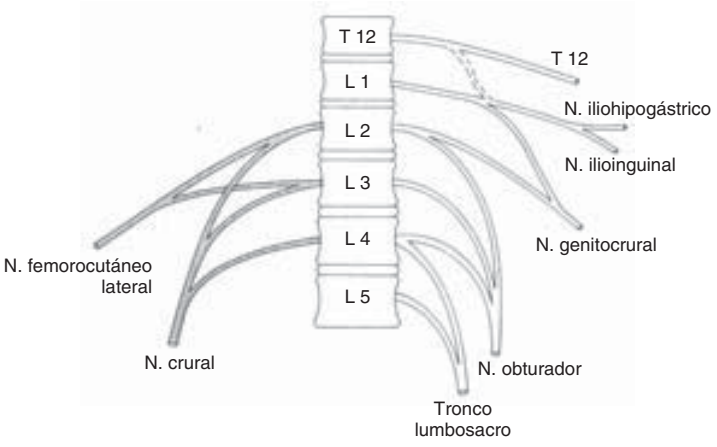

FIGURA 379-4. Plexo lumbar. Las ramas posteriores se muestran en *gris*, las anteriores se muestran en *blanco*. (*Tomada con autorización a partir de J Goodgold: Anatomical Correlates of Clinical Electromyography. Baltimore, Williams and Wilkins, 1974, p. 126.*)

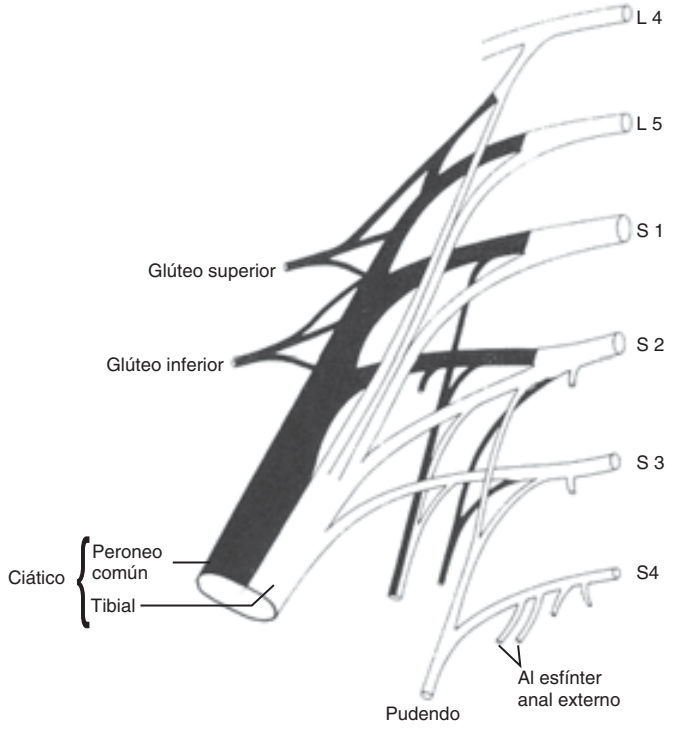

FIGURA 379-5. Plexo lumbosacro. Las ramas posteriores se muestran en *negro*, las anteriores en *blanco*. (*Tomada con autorización a partir de J Goodgold: Anatomical Correlates of Clinical Electromyography. Baltimore, Williams and Wilkins, 1974, p. 126.*)

retroperitoneal, radioterapia, invasión neoplásica, diabetes mellitus, embarazo y trabajo de parto, absceso o hemorragia retroperitoneal, aneurisma aórtico abdominal y plexopatía lumbosacra idiopática **(cuadro 379-12)**. La mayoría de los pacientes manifiestan grados variables de dolor, deficiencias sensitivas y debilidad en las extremidades inferiores, casi siempre con distribución asimétrica. El inicio puede ser agudo, subagudo o insidioso, según la causa; la evolución varía y puede ser monofásica, gradual o progresiva. Los estudios de electrodiagnóstico son auxiliares invaluables para el diagnóstico y ubicación.

LESIÓN DE UN NERVIO PERIFÉRICO

El daño físico de los nervios periféricos puede ser resultado de compresión, aplastamiento, sección o estiramiento del nervio. La forma más leve de lesión nerviosa se produce cuando el estiramiento o la compresión distorsionan la mielina que cubre los nudos de Ranvier y provoca un bloqueo focal en la conducción. Este tipo de lesión, con bloqueo de la conducción pero sin degeneración walleriana, se conoce como *neuropraxia* o *lesión clase 1*. Esto produce una sensación pasajera de entumecimiento en una extremidad, como ocurre después de permanecer acostado o sentado en cierta posición. La lesión nerviosa que interrumpe la continuidad del axón y causa degeneración walleriana del nervio distal a la lesión se considera moderada o grave. Si se conserva el endoneuro, la lesión se considera moderada y se denomina *axonotmesis* o *lesión clase 2*. Si el endoneuro se destruye, la lesión se considera grave y se denomina *neurotmesis*. Las lesiones del nervio periférico a menudo son mixtas; pueden coexistir neuropraxia y axonotmesis. De igual manera, es posible que un fascículo se interrumpa por completo mientras que el otro sólo se daña parcialmente. Si la exploración física y electrofisiológica muestran que la lesión es completa y si se sabe que el mecanismo de la lesión es una laceración limpia, se debe contemplar la posibilidad de repararla por medio de cirugía dentro de las primeras 24 h después de la lesión. Si el mecanismo de la lesión es una contusión, estiramiento, tracción o compresión, los estudios de la conducción nerviosa para determinar si la lesión es neuropráxica o axonotmésica se posponen tres semanas. En la neuropraxia la función suele recuperarse, siempre que se tenga el cuidado de confirmar la ausencia de compresión continua. Si la exploración clínica y el estudio electrofisiológico (no se ven unidades motoras en el EMG) no muestran evidencia de recuperación funcional después de tres meses, lo más probable es que la lesión sea neurotmésica y que sea necesario realizar una exploración y reparación quirúrgicas. Si la lesión es incompleta, se harán evaluaciones de seguimiento cada mes; si no se observa mejoría, a veces es necesario operar. Cerca de 80% de las lesiones cerradas se resuelven en forma espontánea puesto que no se pierde la continuidad. La aparición de un signo de Tinel progresivo en la distribución del nervio lesionado indica que el nervio conserva la continuidad y está justificado el retraso de la cirugía. La velocidad de crecimiento de los axones en regeneración es de unos 2.5 cm/mes. El tiempo necesario para la regeneración depende de la distancia entre el sitio de lesión y el primer músculo inervado distal a la lesión. Puesto que esta distancia es mayor para las lesiones nerviosas proximales, el daño proximal grave se recupera poco y mal. Las lesiones del plexo braquial durante el nacimiento tienen un mejor pronóstico para la recuperación espontánea que las lesiones del adulto.

TUMORES DE LOS NERVIOS PERIFÉRICOS

Los tumores de los nervios periféricos, que se manifiestan en forma de neuropatía periférica, casi siempre son benignos y se forman en cualquier tronco o rama nerviosa. Aunque los tumores de los nervios periféricos pueden formarse en cualquier parte del cuerpo, incluidos nervios radiculares y cauda equina, muchos yacen en el tejido subcutáneo y se manifiestan como tumoración blanda, a veces con coloración purpúrea de la piel. Los síntomas comprenden hormigueo o dolor al tocar la lesión. Los estudios diagnósticos comprenden imágenes (CT/MRI), EMG, estudios de la conducción nerviosa y biopsia del tumor. Se reconocen dos categorías principales de tumores en los nervios periféricos: neurilemoma (schwannoma) y neurofibroma. Por lo general, los neurilemomas son solitarios y crecen en la vaina del nervio, lo que facilita su extracción. Por el contrario, los neurofibromas tienden a crecer en

CUADRO 379-12 LESIONES DEL PLEXO LUMBOSACRO

Sitio	Raíces nerviosas	Músculos	Pérdida sensitiva	Causas frecuentes
Plexo superior	L2, L3, L4	Debilidad para flexión del muslo (psoas), aducción del muslo y extensión de rodilla (cuadríceps)	Cara anterior del muslo y medial de la pierna; ausencia de reflejo rotuliano	Amiotrofia diabética, cirugía abdominal, ya sea directamente/por separación o debido a la posición, plexitis lumbosacra
Plexo inferior	L4, L5, S1, S2	Debilidad para extensión del muslo (glúteos), flexión de rodilla (tendones de la corva), dorsiflexión del pie y flexión plantar	Cara posterior del muslo, lateral de la pierna y todo el pie; ausencia de reflejo del tobillo	Plexitis lumbosacra, perioperatoria, infiltración cancerosa, radiación

la sustancia endoneural, lo que dificulta su disección. Pueden sufrir cambios malignos. Los neurofibromas son la marca distintiva de la neurofibromatosis de von Recklinghausen (NF1) (cap. 374).

LECTURAS ADICIONALES

Bromberg MB, Smith AG (eds): *Handbook of Peripheral Neuropathy*. Taylor & Francis Group, FL, 2005

Dyck PJ et al (eds): *Peripheral Neuropathy*. Saunders, Philadelphia, 2005

Harati Y (ed): *Neurologic Clinics. Peripheral Neuropathies*. Elsevier Saunders, Philadelphia, 2007, pp 1–330

Mendell JR et al: *Diagnosis and Management of Peripheral Nerve Disorders*. Oxford University Press, NY, 2001

Mygland A: Approach to the patient with chronic polyneuropathy. Acta Neurol Scand Suppl 187:15, 2007

Pareyson E et al: Clinical and electrophysiological aspects of Charcot-Marie-Tooth disease. Neuromol Med 8:559, 2006

Preston DC, Shapiro BE (eds): *Electromyography and Neuromuscular Disorders, Clinical Electrophysiological Correlations*, 2d ed. Elsevier, Butterworth Heinemann, Philadelphia, 2005

Said G: Diabetic neuropathy—a review. Nat Clin Pract Neurol 3:331, 2007

Stewart JD: *Focal Peripheral Neuropathies*, 3d ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2000

380 Síndrome de Guillain-Barré y otras neuropatías mediadas por mecanismos inmunitarios

Stephen L. Hauser, Arthur K. Asbury

SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ

El síndrome de Guillain-Barré (*Guillain-Barré syndrome*, GBS) es una poliradiculoneuropatía aguda, frecuentemente grave y de evolución fulminante, de origen autoinmunitario. Ocurre a lo largo de todo el año y con frecuencia aproximada de un caso por millón de personas por mes, o de casi 3 500 casos anuales en Estados Unidos y Canadá. El riesgo de GBS para los varones es 1.5 veces mayor que para las mujeres, y en los países occidentales la enfermedad afecta a los adultos más a menudo que a los niños.

Manifestaciones clínicas. El GBS se manifiesta como un cuadro de parálisis motora arrefléxica de evolución rápida, con o sin alteraciones sensitivas. El modelo más habitual es una parálisis ascendente que el paciente nota al principio como un acorchamiento de las piernas. Característicamente, la debilidad evoluciona en un lapso de horas a pocos días, y a menudo se acompaña de disestesias con hormigueos en las extremidades. Las piernas son afectadas con mayor intensidad que los brazos y en 50% de los pacientes se observa paresia facial. Los nervios craneales inferiores también se afectan con frecuencia, con debilidad bulbar que causa dificultad para el manejo de secreciones y mantenimiento de la vía respiratoria; a veces, en estos pacientes el diagnóstico se confunde al principio con isquemia del tallo encefálico. También es usual el dolor en el cuello, hombro, espalda o difuso en toda la columna en las etapas iniciales del GBS y ocurre en cerca de 50% de los casos. En la mayoría de los pacientes es necesaria la hospitalización y alrededor de 30% requieren ventilación asistida en algún momento de la enfermedad. Al inicio no suele haber fiebre ni síntomas generales; cuando el paciente los presenta, hay que poner en duda el diagnóstico. Los reflejos tendinosos profundos suelen desaparecer a los pocos días del inicio. Los déficit sensitivos cutáneos (como pérdida de la sensibilidad dolorosa y térmica) suelen ser relativamente leves; no obstante, las funciones mantenidas por fibras sensitivas de calibre grueso, como los reflejos tendinosos profundos y la propiocepción, suelen estar alteradas más intensamente. En los casos graves suele observarse disfunción vesical, aunque de manera transitoria. Cuando la disfunción vesical es una característica destacada y aparece al inicio de la enfermedad es necesario considerar otras posibilidades distintas del GBS, en especial procesos medulares. Después de que se interrumpe el empeoramiento del cuadro y el paciente se estabiliza clínicamente (casi siempre a las cuatro semanas del inicio), es improbable que la enfermedad siga avanzando.

Es frecuente el daño neurovegetativo; puede ocurrir incluso en pacientes con GBS leve. Las manifestaciones usuales son pérdida del control vasomotor con amplia fluctuación en la presión arterial, hipotensión postural y arritmias cardiacas. Estas manifestaciones ameritan vigilancia y tratamiento estrechos y pueden ser letales. El dolor es otra manifestación frecuente del GBS; además del dolor agudo descrito antes, es factible que haya dolor sordo en los músculos debilitados que los pacientes comparan al que se siente al día siguiente de un ejercicio excesivo. Otros cuadros dolorosos que se observan en el GBS incluyen el dolor disestésico en las extremidades, debido a la afección de fibras nerviosas sensitivas. Estos cuadros dolorosos se resuelven espontáneamente y se deben tratar con analgésicos comunes (cap. 12).

En la actualidad se consideran varios subtipos de GBS, determinados principalmente por sus características electrodiagnósticas y anatomopatológicas **(cuadro 380-1)**. Se incluyen las variantes axónicas, que a menudo tienen un cuadro clínico grave, ya sea neuropatía axónica motora aguda (*acute motor axonal neuropathy*, AMAN) o neuropatía axónica motora sensitiva aguda (*acute motor sensory axonal neuropathy*, AMSAN). Además también existen diversos síndromes de Guillain-Barré limitados o regionales. Entre éstos, es notable el síndrome de Miller-Fisher ([*Miller-Fisher syndrome*, MFS], cuadro 380-1), que se presenta como ataxia y arreflexia de evolución rápida en las extremidades sin debilidad, junto con oftalmoplejía, muchas veces con parálisis pupilar. La variante del MFS representa cerca de 5% de todos los casos de GBS y tiene una relación marcada con anticuerpos contra el ganglíosido GQ1b (véase "Inmunopatogenia", más adelante). Otras variantes regionales del GBS incluyen: 1) formas sensitivas puras; 2) oftalmoplejía con anticuerpos contra GQ1b como parte del GBS motor-sensitivo grave; 3) GBS con parálisis bulbar y facial grave, a veces relacionada con infección previa por citomegalovirus (CMV) y anticuerpos contra GM2, y 4) pandisautonomía aguda (cap. 370).

Antecedentes. Alrededor de 70% de los casos de GBS son precedidos en una a tres semanas por un proceso infeccioso agudo, generalmente respiratorio o gastrointestinal. Los cultivos y las pruebas seroepidemiológicas muestran que 20 a 30% de todos los casos que ocurren en Estados Unidos, Europa y Australia van precedidos de infección o reinfección por *Campylobacter jejuni*. Una proporción similar es precedida de infección por alguno de los virus del herpes, a menudo citomegalovirus (CMV) o virus de Epstein-Barr. Otros virus, así como *Mycoplasma pneumoniae*, han sido identificados como agentes implicados en las infecciones que anteceden al GBS. También la vacunación reciente se ha asociado al GBS. El ejemplo más notable es la vacuna antigripal porcina, administrada en todo Estados Unidos durante 1976; sin embargo, las vacunas antigripales que se usaron desde 1992 a 1994 dieron lugar a sólo un caso adicional de GBS por millón de personas vacunadas. Las vacunas antirrábicas antiguas, que se preparaban con tejido nervioso, están implicadas como factor desencadenante del GBS en los países pobres, en los que todavía se usan; es posible que el mecanismo patógeno sea la inmunización contra los antígenos nerviosos. El GBS también se observa con frecuencia mayor de la que podría atribuirse al azar en los pacientes con linfoma, incluida la enfermedad de Hodgkin, en los pacientes seropositivos para el VIH y en los pacientes con lupus eritematoso generalizado (*systemic lupus erythematosus*, SLE). *C. jejuni* se ha visto implicado en los brotes estivales de AMAN entre niños y adultos jóvenes expuestos a pollos en las regiones rurales de China.

Inmunopatogenia. Existen diferentes datos que apoyan el origen autoinmunitario de la polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda (*acute inflammatory demyelinating polyneuropathy*, AIDP), que es el tipo más frecuente y mejor estudiado de GBS; por analogía, este concepto se extiende a todos los subtipos de GBS (cuadro 380-1).

Es probable que a la lesión hística producida en la AIDP contribuyan mecanismos inmunitarios celulares y humorales. La activación de las células T es

CUADRO 380-1 SUBTIPOS DEL SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ (GBS)

Subtipo	Características	Electrodiagnóstico	Patología
Polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda (AIDP)	Afección más frecuente en adultos que en niños; 90% de los casos en países occidentales; recuperación rápida; anticuerpos anti-GM1 (<50%)	Desmielinizante	Ataque inicial en la superficie de las células de Schwann; lesión difusa de la mielina, activación de macrófagos e infiltración linfocítica; lesión axónica secundaria variable
Neuropatía axónica motora aguda (AMAN)	Niños y adultos jóvenes; prevalencia elevada en China y México; puede ser estacional; recuperación rápida; anticuerpos anti-GD1a	Axónico	Ataque inicial en los nódulos motores de Ranvier; activación de macrófagos, escasos linfocitos, abundantes macrófagos periaxónicos; grandes variaciones en la intensidad de la lesión axónica
Neuropatía axónica sensitivo-motora aguda (AMSAN)	Principalmente adultos; rara; recuperación lenta y a menudo incompleta; muy relacionada con la AMAN	Axónico	Similares a las de la AMAN, pero también con afección de nervios y raíces sensitivos; lesión axónica por lo común intensa
Síndrome de Miller-Fisher (MFS)	Adultos y niños; rara; oftalmoplejía, ataxia y arreflexia; anticuerpos anti-GQ1b (90%)	Desmielinizante	Pocos casos estudiados; características similares a las de la AIDP

sugerida por la observación de valores elevados de citocinas y receptores de citocinas en el suero [interleucina (IL) 2, receptor de IL-2 soluble] y en el líquido cefalorraquídeo (LCR) [IL-6, factor de necrosis tumoral alfa, interferón gamma]. La AIDP presenta además una intensa analogía con una inmunopatía experimental mediada por células T denominada *neuritis alérgica experimental* (*experimental allergic neuritis*, EAN); la EAN puede ser inducida en animales de laboratorio mediante sensibilización inmunitaria contra fragmentos proteínicos derivados de proteínas del nervio periférico y, en particular, contra la proteína P2. Con base en su analogía con la EAN, en un inicio se consideró que la AIDP podría ser una enfermedad primariamente mediada por células T; sin embargo, en la actualidad existen abundantes datos que sugieren que los autoanticuerpos dirigidos contra determinantes no proteínicos podrían ser esenciales en la patogenia de muchos casos.

Datos de tipo circunstancial sugieren que todos los casos de GBS se deben a respuestas inmunitarias contra antígenos extraños (agentes infecciosos, vacunas) que afectan el tejido nervioso del hospedador a través de un mecanismo de similitud de epítopo (semejanza molecular) (fig. 380-1). Es probable que los objetivos nerviosos sean glucoconjugados, específicamente gangliósidos (cuadro 380-2; fig. 380-2). Los gangliósidos son glucoesfingolípidos complejos que contienen uno o más residuos de ácido siálico; diferentes gangliósidos participan en las interacciones célula-célula (incluidas las interacciones entre los axones y las células de la neuroglia), en la modulación de los receptores y en la regulación del crecimiento. Suelen estar expuestos en la membrana plasmática celular, lo que los hace vulnerables a un ataque mediado por anticuerpos. En el ser humano, los gangliósidos y otros glucoconjugados están presentes en grandes cantidades en el tejido nervioso y en puntos clave, como los nódulos de Ranvier. En el GBS son frecuentes los anticuerpos antiganglósido (20 a 50% de los casos), sobre todo contra GM1, en particular en los casos precedidos de infección por *C. jejuni*. Además, *C. jejuni* aislado de las heces de los pacientes con GBS presenta estructuras glucolipídicas en la superficie que muestran reactividad cruzada antigénica con los gangliósidos, incluido GM1, más abundantes en los nervios del ser humano. Otra serie de datos procede de la experiencia obtenida en Europa con el uso parenteral de gangliósidos de cerebro bovino purificados para el tratamiento de diferentes cuadros neuropáticos. Al cabo de cinco a 15 días de su inyección, algunos receptores han desarrollado un GBS axónico motor agudo con títulos elevados de anticuerpos anti-GM1 que reconocen epítopos en los nódulos de Ranvier y en las placas motoras. En condiciones experimentales, los anticuerpos contra GM1 pueden desencadenar una lesión mediada por complemento en las uniones paranodales entre el axón y la célula glial, lo que interrumpe la aglomeración de canales del sodio y tal vez contribuya al bloqueo en la conducción (véase "Fisiopatología", más adelante en este capítulo).

En >90% de los pacientes con MFS se detectan anticuerpos anti-GQ1b IgG (cuadro 380-2; fig. 380-2) y las concentraciones de IgG son mayores al inicio del cuadro. En otras formas de GBS no se detectan anticuerpos anti-GQ1b a menos que exista afección de los nervios motores extraoculares. Una posible explicación para este vínculo es que dichos nervios presentan cantidades importantes de gangliósidos GQ1b, en comparación

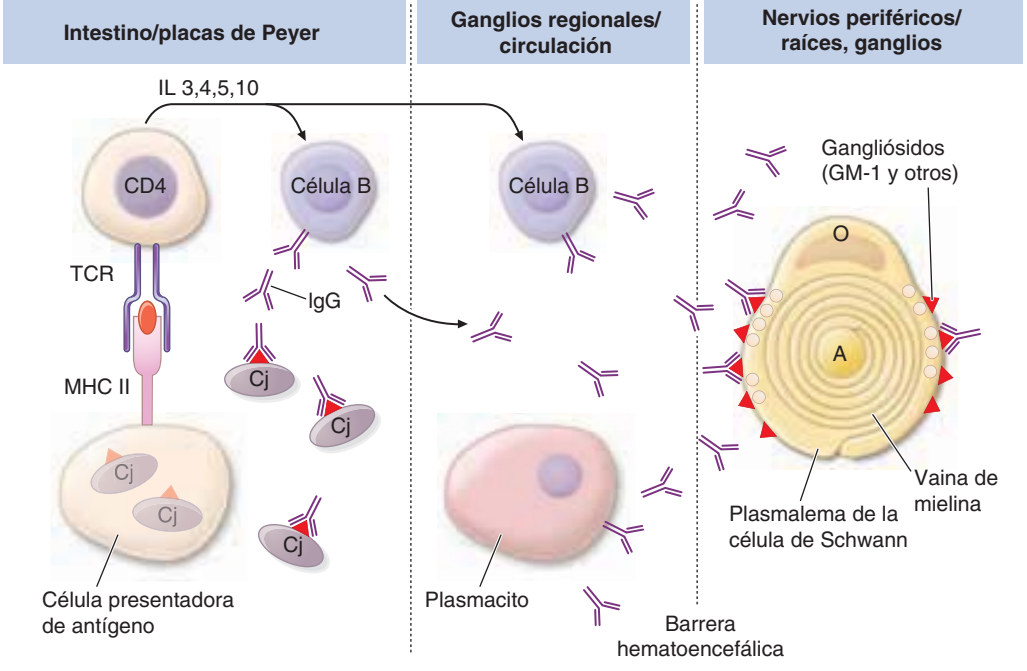

FIGURA 380-1. Inmunopatogenia propuesta para el GBS asociado a la infección por *C. jejuni*. Las células B reconocen glucoconjugados en *C. jejuni* (Cj) (*triángulos*) que presentan reactividad cruzada con el ganglósido presente en la superficie celular de Schwann y en la mielina del nervio periférico. Algunas células B, activadas a través de un mecanismo independiente de las células T, secretan principalmente IgM (no mostrado en el dibujo). Otras células B (*parte superior izquierda*) son activadas a través de una vía parcialmente dependiente de células T y secretan principalmente IgG; la participación de las células T está representada por las células CD4 activadas localmente por fragmentos de proteínas Cj que son presentados en la superficie de las células presentadoras de antígeno. Un paso esencial en el desarrollo del GBS es la salida de células B activadas de las placas de Peyer hacia los ganglios linfáticos regionales. Probablemente, las células T activadas también facilitan la abertura de la barrera hematonerviosa, propiciando de esta manera la penetración de autoanticuerpos patógenos. Las primeras alteraciones en la mielina (*derecha*) consisten en edema entre las laminillas de la propia mielina y rotura vesicular (se muestra como *pequeñas burbujas circulares*) en las capas más externas de la mielina. Estos efectos se asocian a la activación del complejo de ataque de membrana C5b-C9 y probablemente son mediados por la entrada de calcio; es posible que la citocina de macrófagos denominada factor de necrosis tumoral (*tumor necrosis factor*, TNF) también participe en la lesión de la mielina. B, Célula B; MHC II, complejo principal de histocompatibilidad (*major histocompatibility complex*) de clase II; TCR, receptor de células T (*T cell receptor*); A, axón; O, oligodendrocito.

CUADRO 380-2 PRINCIPALES ANTICUERPOS CONTRA GLUCOLÍPIDOS QUE AL PARECER INTERVIENEN EN LAS NEUROPATÍAS DE ORIGEN INMUNITARIO

Cuadro clínico inicial	Anticuerpo blanco	Isotipo usual
Neuropatías inmunitarias agudas (síndrome de Guillain-Barré)		
Polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda (AIDP)	No hay tipos claros GM1 más común	IgG (policlonal)
Neuropatía axónica motora aguda (AMAN)	GD1a, GM1, GM1b, GalNAc-GD1a (<50% para cualquiera)	IgG (policlonal)
Síndrome de Miller-Fisher (MFS)	GQ1b (>90%)	IgG (policlonal)
Neuropatía cervicobraquial faríngea aguda (APCBN)	GT1a (¿casi todos?)	IgG (policlonal)
Neuropatías inmunitarias crónicas		
Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP) (75%)	En algunos casos Po	No hay un modelo claro
CIDPa (vinculada a MGUS) (25%)	Sitios de unión neural	IgG, IgA (monoclonal)
Neuropatía crónica sensitiva > motora	SPGP, SGLPG (en MAG) (50%)	IgM (monoclonal)
	Incierto (50%)	IgM (monoclonal)
Neuropatía motora multifocal (MMN)	GM1, Ga1NAc-GD1a, otros (25-50%)	IgM (policlonal, monoclonal)
Neuropatía atáxica sensitiva crónica	GD1b, GQ1b y otros gangliósidos de serie b	IgM (monoclonal)

Nota: MGUS, gammapatía monoclonal de significación incierta; MAG, glucoproteína vinculada con mielina; APCBN, neuropatía cervicobraquial faríngea aguda (*acute pharyngeal cervicobrachial neuropathy*).
Fuente: modificado con permiso de HJ Willison, N Yuki: Brain 125:2591, 2002.

con los nervios periféricos de los miembros. Además, en modelos experimentales se ha observado que un anticuerpo monoclonal anti-GQ1b elaborado contra *C. jejuni* aislado de un paciente con MFS bloquea la transmisión neuromuscular.

En conjunto, las observaciones anteriores constituyen pruebas de gran peso, pero no concluyentes, de que los autoanticuerpos tienen un cometido importante en la patogenia del síndrome de Guillain-Barré. Se han estudiado de manera más intensiva anticuerpos contra gangliósidos, pero pudieran ser importantes también otros antígenos en la patogenia. Un estudio identificó anticuerpos de tipo IgG contra células de Schwann y neuronas (región del cono de crecimiento nervioso) en algunos casos de GBS. Para probar que tales

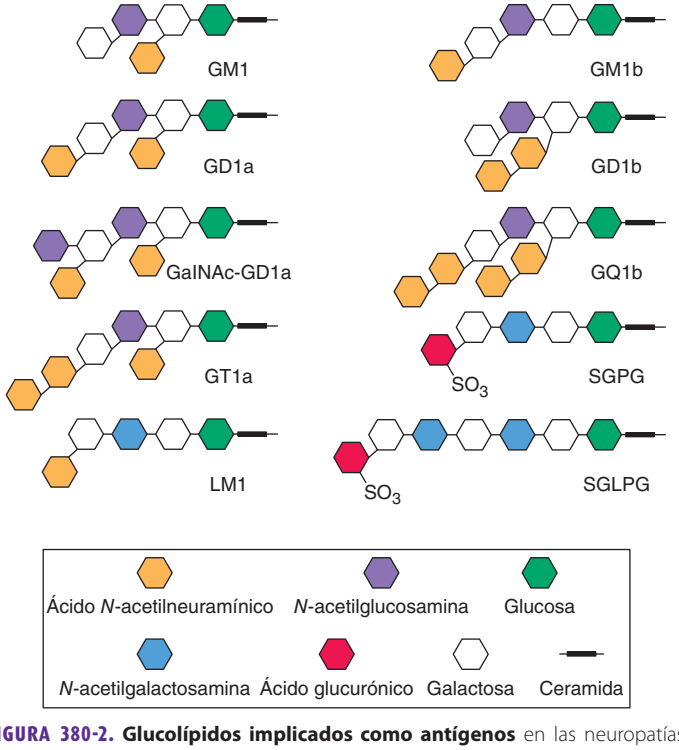

FIGURA 380-2. Glucolípidos implicados como antígenos en las neuropatías mediadas por mecanismos inmunitarios. (*Modificada de HJ Willison, N Yuki: Brain 125:2591, 2002.*)

anticuerpos son patógenos es necesario demostrar que son capaces de mediar la enfermedad después de la transferencia pasiva directa a hospedadores "inocentes" o "vírgenes"; esto no ha ocurrido, aunque se ha descrito un caso de aparente transferencia transplacentaria del GBS de madre a feto.

En la encefalomielitis diseminada aguda parece que un paso temprano en la inducción del daño hístico es el depósito de complemento sobre la superficie externa de las células de Schwann. La activación del complemento inicia una desintegración vesicular característica de la vaina de mielina y también conduce al reclutamiento de macrófagos activados que participan en el daño a la mielina y los axones. En la AMAN, la configuración es diferente, ya que el complemento se deposita junto con IgG en los nódulos de Ranvier sobre los axones motores grandes.

Fisiopatología. En las formas desmielinizantes del GBS, el mecanismo fisiopatológico de la parálisis flácida y de las alteraciones sensitivas es el bloqueo de la conducción. Esta observación, demostrable por medios electrofisiológicos, implica que las conexiones axónicas permanecen intactas. Por tanto, la recuperación puede tener lugar tan pronto como se produzca la desmielinización. En casos graves de GBS desmielinizante se suele producir degeneración axónica secundaria; su intensidad se demuestra electrofisiológicamente. La mayor intensidad de la degeneración axónica secundaria se relaciona con mayor lentitud en la recuperación y con un mayor grado de discapacidad residual. Cuando el estudio electrofisiológico indica un modelo axónico primario, la explicación es que los axones han sufrido degeneración y se han desconectado de sus objetivos (específicamente, de las uniones neuromusculares) y, por tanto, deben regenerarse para que ocurra la recuperación. En los casos con afección axónica motora en que la recuperación es rápida, se considera que la lesión está localizada en ramas motoras preterminales, lo que permite que tengan lugar rápidamente la regeneración y la reinervación. Otra posibilidad en los casos leves es que los renuevos colaterales y la reinervación a partir de los axones motores supervivientes cercanos a la unión neuromuscular empiecen a restablecer la continuidad fisiológica con las células musculares a lo largo de un periodo de varios meses.

Datos de laboratorio. Los datos en LCR son peculiares y comprenden un mayor valor de proteína en dicho líquido [1 a 10 g/L (100 a 1 000 mg/100 ml)] sin pleocitosis acompañante. El líquido cefalorraquídeo suele ser normal cuando los síntomas han durado 48 h o menos; al final de la primera semana por lo común aumentan los valores de proteínas. A veces, en un GBS por lo demás típico se advierte un incremento transitorio en el número de leucocitos en LCR (10 a 100/μl); sin embargo, la pleocitosis sostenida en LCR sugiere otra entidad diagnóstica (mielitis vírica) o un trastorno coexistente, como una infección por VIH no diagnosticada. Las características patológicas electrodiagnósticas son leves o inexistentes durante las fases iniciales, y van por detrás de la evolución clínica. En los casos con desmielinización (cuadro 380-1) las características más habituales son latencias distales prolongadas, descenso de la velocidad de conducción, signos de bloqueo de la conducción y dispersión temporal del potencial de acción compuesto. En los casos con afección axónica primaria, el principal dato electrodiagnóstico es el decremento de la amplitud de los potenciales de acción compuestos, sin retraso de la conducción ni prolongación de las latencias distales.

Diagnóstico. El síndrome de Guillain-Barré es una entidad "descriptiva". El diagnóstico se hace al identificar el perfil de parálisis de evolución rápida junto con arreflexia, ausencia de fiebre u otros síntomas generalizados y los acontecimientos precursores característicos **(cuadro 380-3)**. Entre las entidades por incluir en el diagnóstico diferencial están mielopatías agudas (en particular con lumbalgia prolongada y trastornos de los esfínteres); botulismo (pérdida temprana de la reactividad pupilar); difteria (perturbaciones bucofaríngeas tempranas); polirradiculitis de Lyme y otras parálisis transmitidas por garrapatas; porfiria (dolor abdominal, convulsiones, psicosis); neuropatía de origen vasculítico (medir la velocidad de eritrosedimentación, que se describe más adelante); poliomielitis (son comunes la fiebre y el meningismo); radiculitis por CMV (en personas inmunodeficientes); neuropatía de enfermedades críticas; trastornos neuromusculares como miastenia grave; o intoxicaciones por organofosforados, talio o arsénico; parálisis por garrapatas; intoxicación paralítica por mariscos; o hipofosfatemia grave (rara). Los estudios de laboratorio son útiles predominantemente para descartar cuadros que se parecen al GBS. Las alteraciones electrodiagnósticas pueden ser mínimas, y el valor de proteínas en el LCR a veces no aumenta sino hasta el final de la primera semana. Cuando se sospecha firmemente el diagnóstico se debe iniciar el tratamiento sin esperar a la aparición de las alteraciones electrodiagnósticas y del LCR

CUADRO 380-3 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS PARA EL SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ

Necesarios

1. Debilidad progresiva en dos o más miembros por neuropatía[a]
2. Arreflexia
3. Evolución de la enfermedad <4 semanas
4. Exclusión de otras causas [p. ej., vasculitis (poliarteritis nudosa, lupus eritematoso generalizado, síndrome de Churg-Strauss), toxinas (organofosforados, plomo), botulismo, difteria, porfiria, síndrome localizado en médula espinal o cola de caballo]

De apoyo

1. Debilidad relativamente simétrica
2. Afección sensitiva de grado leve
3. Afección del nervio facial o de otros pares craneales
4. Ausencia de fiebre
5. Perfil típico en el LCR (acelular, aumento en el valor de proteínas)
6. Signos electrofisiológicos de desmielinización

[a] Con exclusión del síndrome de Miller-Fisher y de otras variantes.
Fuente: modificado de AK Asbury, DR Cornblath: Ann Neurol 27:S21, 1990.

características. Hay informes de que tanto tau como los niveles proteínicos 14-3-3 se elevan pronto (durante los primeros días con síntomas) en algunos casos de GBS. El aumento de tau en el líquido cefalorraquídeo podría reflejar daño axónico y predecir una deficiencia residual. Los pacientes con GBS y factores de riesgo para el VIH, o con pleocitosis en el LCR, deben ser estudiados mediante pruebas serológicas para el virus de la inmunodeficiencia humana.

Rx SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ

En la vasta mayoría de los pacientes con GBS, el tratamiento debe iniciarse tan pronto como se haya establecido el diagnóstico. Cada día es importante; alrededor de dos semanas después de la aparición de los primeros síntomas motores la inmunoterapia ya no es eficaz. Se puede comenzar con dosis elevadas de inmunoglobulina intravenosa (*intravenous immune globulin*, IVIg) o plasmaféresis, dado que ambas medidas tienen eficacia similar. La combinación de ambos tratamientos no es significativamente mejor que cualquiera de ellos administrado por separado. La IVIg suele ser el primer producto escogido para la terapéutica, por su facilidad de administración y seguridad corroborada. Se administra en cinco sesiones diarias de venoclisis, hasta alcanzar una dosis total de 2 g/kg de peso corporal. Hay algunos datos de que los autoanticuerpos en el síndrome de Guillain-Barré son neutralizados por otros antiidiotípicos presentes en los preparados de IVIg, y ello quizá explica el efecto terapéutico. Por lo general, un curso de plasmaféresis consiste en plasmaféresis (*plasma exchange*, PE) a razón de aproximadamente 40 a 50 ml/kg cuatro veces en una semana. El metaanálisis de estudios clínicos aleatorios indica que el tratamiento disminuye la necesidad de ventilación mecánica a casi la mitad (de 27 a 14% con PE) y aumenta la probabilidad de recuperación completa después de un año (de 55 a 68%). En individuos tratados tempranamente en la evolución de la enfermedad y que mejoran, puede observarse recidiva en la segunda o tercera semana. Por lo común es eficaz en estos casos repetir un tratamiento breve con las medidas originales. No han sido eficaces en el GBS los glucocorticoides. Algunos enfermos con formas muy benignas de GBS, en particular los que al parecer llegaron a una etapa de "estabilidad" en comparación con el cuadro inicial, pueden ser tratados con medidas conservadoras sin recurrir a la IVIg o a la plasmaféresis.

En la fase de empeoramiento del GBS, la mayoría de los enfermos requieren vigilancia en una unidad de cuidados intensivos, con atención especial en la capacidad vital, ritmo cardiaco, presión arterial, nutrición, profilaxis de trombosis venosa profunda, estado cardiovascular, consideración temprana de traqueotomía (después de dos semanas de intubación) y fisioterapia torácica. Como ya se dijo, alrededor de 30% de los individuos con GBS necesitan asistencia ventilatoria, a veces por largo tiempo (semanas o más). Son medidas importantes los cambios frecuentes de posición y la higiene y cuidado minuciosos de la piel, y también los ejercicios diarios del arco de movimiento para evitar contracturas articulares. Asimismo, el personal debe asegurar diariamente al enfermo que las posibilidades de recuperación son satisfactorias en términos generales.

Pronóstico y recuperación. Alrededor de 85% de los pacientes con GBS logran la recuperación funcional completa al cabo de varios meses o un año, aunque pueden persistir pequeñas alteraciones en la exploración física (como la arreflexia). La tasa de mortalidad es <5% en el mejor de los contextos; en los casos de fallecimiento, la causa de la muerte suelen ser complicaciones pulmonares secundarias. El pronóstico es peor en los pacientes con lesión axónica proximal motora y sensitiva grave. Esta lesión axónica puede ser primaria o secundaria (véase "Fisiopatología" antes en este capítulo), pero en cualquier caso no es posible una regeneración eficaz. Otros factores que empeoran el pronóstico de recuperación son edad avanzada, cuadros fulminantes o muy graves y retraso en el inicio del tratamiento. Se sabe que 5 a 10% de los pacientes con GBS típico tienen una o más recidivas tardías; en tal situación, se clasifica a dichos casos como polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (*chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy*, CIDP).

POLINEUROPATÍA DESMIELINIZANTE INFLAMATORIA CRÓNICA

La CIDP se diferencia del GBS por su evolución crónica. En otros aspectos, esta neuropatía comparte muchas características con el GBS, como la elevación de los valores de proteínas en el LCR y las alteraciones electrodiagnósticas de desmielinización adquirida. La mayor parte de los casos se observan en adultos y el proceso es ligeramente más común en varones que en mujeres. La incidencia de la CIDP es menor que la del GBS, pero debido a su evolución más prolongada su prevalencia es mayor.

Manifestaciones clínicas. El inicio suele ser gradual, en ocasiones subagudo; además, en algunos pacientes el cuadro inicial es indistinguible del propio del GBS. Debe considerarse una forma de inicio agudo de CIDP cuando hay deterioro en el GBS más de nueve semanas después del inicio o si hay por lo menos tres recaídas. Los síntomas son motores y sensitivos en la mayor parte de los casos. La debilidad de los miembros suele ser simétrica, aunque puede ser notablemente asimétrica. Se observan variaciones considerables en los distintos casos. Algunos pacientes muestran una evolución progresiva crónica, mientras que otros, por lo general de menor edad, tienen una evolución con recidivas y remisiones. Algunos pacientes sólo presentan alteraciones motoras, y en unos pocos casos se observa un síndrome relativamente puro de ataxia de origen sensitivo. El temblor se detecta en casi 10% de los casos, y puede ser más intenso durante los periodos de empeoramiento subagudo o de mejoría. Una pequeña proporción de los pacientes presenta alteraciones de los pares craneales, como oftalmoplejía externa. En los casos que reciben tratamiento la CIDP suele reducir su intensidad con el transcurso del tiempo; el resultado es que muchos años después de su inicio, alrededor de 75% de los pacientes presentan una recuperación funcional razonable. En la CIDP es inusual el fallecimiento.

Diagnóstico. El diagnóstico se basa en los datos clínicos, del LCR y del estudio electrofisiológico característicos. Por lo general el LCR es acelular, con valor de proteínas elevado, en ocasiones varias veces por encima del normal. Desde el punto de vista electrodiagnóstico, las alteraciones principales son grados variables de retraso de la conducción, latencias distales prolongadas, dispersión temporal de los potenciales de acción compuestos y bloqueo de la conducción. En particular, la presencia de bloqueo de la conducción es un signo cierto de que existe un proceso desmielinizante adquirido. La pérdida axónica, probablemente secundaria a la desmielinización, se detecta en >50% de los pacientes. Conviene practicar la electroforesis de proteínas séricas con inmunofijación para identificar la gammapatía monoclonal y cuadros con ella vinculados (véase "Gammapatía monoclonal de significación incierta", más adelante en este capítulo). En todos los enfermos en quienes se supone CIDP también es razonable descartar vasculitis, conjuntivopatías (en particular lupus eritematoso generalizado), hepatitis crónica, infección por VIH y diabetes mellitus. Otros trastornos relacionados incluyen enfermedad intestinal inflamatoria y linfoma de Hodgkin.

Patogenia. Aunque en la CIDP existen indicios de activación inmunitaria, los mecanismos precisos de la patogenia son desconocidos. La biopsia suele revelar poca inflamación y formación de capas de cebolla (capas imbricadas de prolongaciones atenuadas de las células de Schwann alrededor de un axón) debido a las fases recurrentes de desmielinización y remielinización (fig. 380-1). La respuesta al tratamiento sugiere que la CIDP es mediada por mecanismos inmunitarios; la CIDP responde a los glucocorticoides, mientras que el GBS no. En fecha reciente se logró la transferencia pasiva de la desmielinización en animales de laboratorio, y para ello se utilizó IgG purificada obtenida del suero de algunos enfermos de CIDP, lo cual apoya una patogenia autoinmunitaria humoral. No se ha identificado el antígeno o antígenos "patógenos" en la CIDP, pero un estudio reciente señaló que la proteína mielínica Po podría ser un autoantígeno en algunos enfermos. También es interesante que se haya desarrollado en forma espontánea una enfermedad semejante a CIDP en ratones diabéticos no obesos (*nonobese diabetic*, NOD) cuando se eliminó por medios genéticos la molécula coestimulante inmunitaria B7-2 (CD86). Esto sugiere que la CIDP puede ser resultado de la activación alterada de las células T por las células presentadoras de antígeno.

Alrededor de 25% de los pacientes con características clínicas de CIDP también presentan una gammapatía monoclonal de significación incierta (*mono-*

clonal gammopathy of undetermined significance, MGUS). Los casos asociados a IgA o IgG monoclonales suelen responder al tratamiento de manera tan favorable como los casos sin gammapatía monoclonal. Los pacientes con gammapatía monoclonal por IgM tienden a presentar una afección sensitiva mayor, una evolución más prolongada y una respuesta menos satisfactoria al tratamiento, aunque esto último es objeto de debate.

POLINEUROPATÍA DESMIELINIZANTE INFLAMATORIA CRÓNICA

La mayoría de los expertos inician el tratamiento de la CIDP cuando la progresión es rápida o el paciente tiene dificultades para caminar. Si el trastorno es leve, puede ser mejor una actitud expectante en espera de una remisión espontánea. En estudios controlados se ha demostrado que las dosis elevadas de IVIg, la plasmaféresis y los glucocorticoides son más eficaces que el placebo. El tratamiento inicial suele ser IVIg, que se administra en dosis de 0.4 g/kg de peso corporal al día, durante cinco días; en la mayoría de los pacientes son necesarios nuevos ciclos periódicos de tratamiento a intervalos aproximados de seis semanas. La plasmaféresis, que al parecer es tan eficaz como la IVIg, se inicia con dos a tres tratamientos a la semana, durante seis semanas; también puede ser necesaria la repetición periódica de ciclos de tratamiento. La administración de glucocorticoides por vía oral es otra opción (60 a 80 mg de prednisona al día durante uno a dos meses, seguidos de una reducción gradual de la dosis de 10 mg al mes, según se tolere), pero son problemáticos sus efectos adversos a largo plazo, como desmineralización ósea, hemorragia digestiva y alteraciones de tipo cushingoide. La experiencia anecdótica sugería que los glucocorticoides podrían ser dañinos para algunos pacientes con una forma motora pura de CIDP, por lo que tal vez debieran evitarse cuando no hay manifestaciones sensitivas. Alrededor de la mitad de los pacientes con CIDP no responden adecuadamente al tratamiento inicial elegido; entonces se debe intentar un tratamiento distinto. En los pacientes que no responden a IVIg, plasmaféresis y glucocorticoides, puede ser útil la administración de inmunodepresores, como azatioprina, metotrexato, ciclosporina y ciclofosfamida, de manera aislada o como tratamiento coadyuvante. La experiencia inicial con anti-CD20 (rituximab) también es alentadora. El uso de estos tratamientos requiere revaloraciones periódicas de sus riesgos y beneficios.

NEUROPATÍA MOTORA MULTIFOCAL

La neuropatía motora multifocal (*multifocal motor neuropathy*, MMN) es una neuropatía peculiar pero rara que cursa con debilidad motora lentamente progresiva y atrofia que evoluciona en un periodo de años y que afecta el territorio de distribución de troncos nerviosos concretos, en asociación con zonas de bloqueo persistente de la conducción motora focal en los mismos troncos nerviosos. Las fibras nerviosas sensitivas están relativamente respetadas. Los brazos son afectados con mayor frecuencia que las piernas y >75% de los pacientes son varones. En algunos casos este proceso se puede confundir con las formas de segunda neurona motora de la esclerosis lateral amiotrófica (cap. 369). Alrededor de 50% de los pacientes presentan títulos elevados de anticuerpos IgM policlonales contra el gangliósido GM1. No se sabe qué relación tiene este dato con los focos de bloqueo persistente de la conducción motora, pero en los nódulos de Ranvier de los nervios periféricos son normales las concentraciones elevadas de gangliósidos GM1. El estudio anatomopatológico del nervio demuestra la presencia de desmielinización y alteraciones inflamatorias de grado leve en las zonas de bloqueo de la conducción.

La mayoría de los pacientes con MMN responden a dosis altas de IVIg (dosis iguales a las de CIDP, mencionadas antes); en más de la mitad de los sujetos con respuesta es necesario el tratamiento repetido periódico para mantener el beneficio. Algunos pacientes insensibles respondieron a la ciclofosfamida. Los glucocorticoides y la plasmaféresis no son efectivos.

NEUROPATÍAS CON GAMMAPATÍA MONOCLONAL

MIELOMA MÚLTIPLE

Ocurre una polineuropatía clínicamente manifiesta en aproximadamente 5% de los pacientes con la forma más frecuente de mieloma múltiple, que causa lesiones óseas líticas u osteoporóticas difusas. Estas neuropatías son sensitivomotoras, y por lo común de grado leve, aunque pueden ser graves; por lo general la neuropatía no desaparece tras la eliminación del mieloma. En la mayor parte de los casos las características electrodiagnósticas y anatomopatológicas son congruentes con un proceso de degeneración axónica.

Por el contrario, el mieloma con características osteoescleróticas (que representa sólo 3% de todos los mielomas) se asocia a polineuropatía en la mitad de los casos. Estas neuropatías, que también pueden ocurrir en cuadros de plasmacitoma solitario, se caracterizan porque 1) suelen ser de naturaleza desmielinizante, 2) a menudo responden a la radioterapia o a la eliminación de la lesión primaria, 3) se asocian a la presencia de diferentes proteínas monoclonales y cadenas ligeras (casi siempre lambda, al contrario del predominio kappa en la forma lítica del mieloma múltiple) y 4) se pueden acompañar de otras alteraciones generales, como engrosamiento cutáneo, hiperpigmentación, hipertricosis, organomegalia, endocrinopatía, anasarca y dedos en palillo de tambor. Todas estas son las características del síndrome POEMS (*p*olineuropatía, *o*rganomegalia, *e*ndocrinopatía, proteína *M* y alteraciones cutáneas [s*kin changes*]). Se desconoce la patogenia de este síndrome infrecuente, así como el mecanismo de su asociación con las cadenas ligeras lambda. El tratamiento de la neuropatía se orienta mejor al mieloma osteoclástico, y para ello se recurre a cirugía, radioterapia o quimioterapia, según estén indicadas.

También se pueden encontrar neuropatías en otras enfermedades generalizadas con gammapatía, como macroglobulinemia de Waldenström, amiloidosis generalizada primaria y procesos crioglobulinémicos (crioglobulinemia esencial mixta, algunos casos de hepatitis C).

GAMMAPATÍA MONOCLONAL DE SIGNIFICACIÓN INCIERTA

Las polineuropatías crónicas que acompañan a la gammapatía monoclonal de significación incierta (MGUS) se suelen asociar a los isotipos inmunoglobulínicos IgG, IgA e IgM. Desde el punto de vista clínico, muchos de estos pacientes son indistinguibles de los que presentan CIDP asociada a gammapatía monoclonal (véase "Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica", antes en este capítulo), y su respuesta al tratamiento con inmunodepresores también es similar. Una excepción la constituye el síndrome de la gammapatía monoclonal IgM kappa asociada a una neuropatía sensitiva de evolución lenta y larga, a menudo con temblor y ataxia sensitiva. Muchos de los pacientes son varones mayores de 50 años de edad. En la mayoría la inmunoglobulina IgM monoclonal se une a un constituyente normal del nervio periférico, la glucoproteína asociada a la mielina (*myelin-associated glycoprotein*, MAG), que se encuentra principalmente en las regiones paranodulares de las células de Schwann. Esta unión parece ser específica para un epítopo polisacarídico que también se encuentra en otras glucoproteínas de la mielina del nervio periférico normal, P0 y PMP22, así como en otros glucoesfingolípidos del nervio normal (fig. 380-1). En los casos con positividad para MAG, la paraproteína IgM aparece incorporada en las vainas de mielina de los pacientes afectados, amplía la distancia entre las laminillas de mielina y da lugar de esta manera a un modelo distintivo en el estudio ultraestructural. Lo característico de estas lesiones son los signos de desmielinización y remielinización. La neuropatía desmielinizante crónica parece ser el resultado de una desestabilización del metabolismo de la mielina más que de la activación de una respuesta inmunitaria. El tratamiento con clorambucilo, o ciclofosfamida combinada con glucocorticoides o con PE, a menudo induce mejoría en la neuropatía relacionada con un descenso prolongado en los niveles de la paraproteína circulante; el uso crónico de estos agentes alquilantes conlleva riesgos significativos. Los datos preliminares recientes sugieren que el tratamiento anti-CD20 (rituximab) puede ser efectivo. En un pequeño porcentaje de pacientes (30% a los 10 años), con el tiempo la MGUS evoluciona a trastornos francamente malignos, como mieloma múltiple o linfoma.

NEUROPATÍA VASCULÍTICA

La afección de nervios periféricos es frecuente en la poliarteritis nudosa (PAN), con manifestaciones clínicas en la mitad de los casos y lesiones anatomopatológicas en la necropsia en 100% (cap. 319). El modelo más frecuente es una neuropatía motora-sensitiva multifocal asimétrica (mononeuropatía múltiple) debida a lesiones isquémicas en troncos nerviosos y raíces; no obstante, algunos casos de neuropatía vasculítica evolucionan como una polineuropatía motora-sensitiva simétrica y distal. Los síntomas de neuropatía constituyen una forma de presentación frecuente en los pacientes con PAN. Los datos electrodiagnósticos son los de un proceso axónico. En la PAN se afectan las arterias de calibre pequeño e intermedio correspondientes a los vasos de los nervios, especialmente los vasos epineurales, lo que ocasiona una neuropatía isquémica diseminada. También se observa una elevada frecuencia de neuropatía en los pacientes con vasculitis y granulomatosis alérgica (síndrome de Churg-Strauss).

Siempre se debe considerar la posibilidad de una vasculitis generalizada cuando aparece una mononeuropatía múltiple subaguda o crónica junto con síntomas generales (fiebre, anorexia, pérdida de peso, sensación de fatiga, malestar y molestias inespecíficas). El diagnóstico de sospecha de neuropatía vasculítica se establece mediante la combinación de biopsias de nervio y músculo, con cortes seriados para detectar las lesiones vasculares (cap. 379).

Alrededor de la tercera parte de los casos de neuropatía vasculítica demostrados mediante biopsia corresponden a cuadros "no generalizados", en el sentido de que la vasculitis parece afectar sólo el nervio periférico. Los pacientes no presentan síntomas generales y la evolución es menos activa que la de la PAN. La velocidad de sedimentación eritrocítica puede estar elevada, pero otras pruebas para detectar enfermedades generalizadas son negativas. De todas maneras, es probable la afección clínicamente silenciosa de otros órganos, y es común observar vasculitis en la biopsia de músculo esquelético tomada al mismo tiempo que la del nervio.

La neuropatía vasculítica también puede formar parte del síndrome vasculítico que ocurre en la evolución de otras enfermedades del tejido conjuntivo (cap. 319). La más frecuente es la artritis reumatoide, pero la neuropatía isquémica por afección de los vasos de los nervios también se puede observar en la crioglobulinemia mixta, el síndrome de Sjögren, la granulomatosis de Wegener, la vasculitis por hipersensibilidad y la esclerosis generalizada progresiva. El tratamiento de estas neuropatías, incluida la neuropatía vasculítica "no generalizada", consiste en tratar la enfermedad subyacente y en administrar de manera intensiva glucocorticoides y otros fármacos inmunodepresores. Un régimen inicial razonable es la prednisona diaria (dosis inicial 1 mg/kg al día por vía oral con reducción gradual después de un mes) más un pulso intravenoso (o dosis diaria oral) de ciclofosfamida por tres a seis meses.

NEUROPATÍA PARANEOPLÁSICA ANTI-HU

Este trastorno infrecuente mediado por mecanismos inmunitarios se manifiesta como neuronopatía sensitiva (o sea, daño selectivo de los cuerpos neuronales sensitivos en los ganglios de la raíz dorsal). El inicio a menudo es asimétrico, con disestesias y pérdida sensitiva en las extremidades que pronto progresa hasta afectar todas las extremidades, el tronco y la cara. Las manifestaciones frecuentes incluyen ataxia sensitiva marcada, seudoatetosis e incapacidad para caminar, ponerse de pie e incluso para sentarse sin apoyo; estas alteraciones son secundarias a la desaferenciación extensa. La neuronopatía sensitiva subaguda puede ser idiopática, pero en más de la mitad de los casos es paraneoplásica, sobre todo relacionada con cáncer pulmonar y más frecuente entre aquellos con cáncer pulmonar de células pequeñas (*small cell lung cancer*, SCLC). Para hacer el diagnóstico del SCLC subyacente es necesario estar consciente de la relación, hacer pruebas paraneoplásicas y, a menudo, tomografía por emisión de positrones en busca del tumor. Los antígenos implicados son una familia de proteínas que se unen a RNA (HuD, HuC y HeLN1), que en los tejidos normales son expresadas únicamente por las neuronas. Las mismas proteínas por lo común son expresadas por SCLC, y en algunos pacientes desencadenan una respuesta inmunitaria que se caracteriza por la aparición de anticuerpos y la actividad de células T citotóxicas que muestran reacción cruzada con las proteínas Hu de las neuronas del ganglio de la raíz dorsal, con lo que ocurre destrucción de tales células mediada por mecanismos inmunitarios. La neuropatía sensitiva se puede acompañar de un cuadro de encefalomielitis, que probablemente tiene la misma patogenia. Los síntomas neurológicos en muchos casos anteceden a la identificación del SCLC en seis meses o menos. La neuropatía sensitiva evoluciona durante unas pocas semanas o meses y después se estabiliza, dejando incapacitado al paciente. La mayor parte de los casos no responden al tratamiento con glucocorticoides, IVIg, plasmaféresis o fármacos inmunosupresores.

LECTURAS ADICIONALES

Gorson KC: Vasculitic neuropathies. An update. The Neurologist 13:12, 2007

Hadden RDM et al: European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of paraproteinemic demyelinating neuropathies: Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society. Eur J Neurol 13:809, 2006

Hughes RAC et al: European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society. Eur J Neurol 13:326, 2006

——— et al: Immunotherapy for Guillain-Barré syndrome: A systematic review. Brain. March 2, 2007, epub ahead of print

Mathew L et al: Treatment of vasculitic peripheral neuropathy: A retrospective analysis of outcome. QJ Med 100:41, 2007

Ruts L et al: Distinguishing acute-onset CIDP from Guillain-Barré syndrome with treatment-related fluctuations. Neurology 65(1):138, 2005

Susuki K et al: Anti-GM1 antibodies cause complement-mediated disruption of sodium channel clusters in peripheral motor nerve fibers. J Neurosci 27:3956, 2007

Van Schaik IN et al: European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of multifocal motor neuropathy. Eur J Neurol 13:802, 2006

381 Miastenia grave y otras enfermedades de la unión neuromuscular

Daniel B. Drachman

La miastenia grave (MG) es un trastorno neuromuscular caracterizado por debilidad y fatiga de los músculos esqueléticos. El defecto subyacente es una disminución del número de receptores de acetilcolina (*acetylcholine receptors*, AChR) en las uniones neuromusculares debido a un proceso autoinmunitario regulado por anticuerpos. El tratamiento actualmente disponible para la MG es muy eficaz, aunque todavía no se logra una curación específica.

FISIOPATOLOGÍA

En la unión neuromuscular **(fig. 381-1)**, la acetilcolina (*acetylcholine*, ACh) se sintetiza en las terminaciones nerviosas motoras y se almacena en vesículas (llamadas "quantos" de ACh). Cuando un potencial de acción recorre un nervio motor y alcanza la terminación nerviosa, se libera la ACh de 150 a 200 vesículas y se combina con AChR presentes de manera importante en las crestas de los pliegues postsinápticos. La estructura de los AChR ha sido identificada por completo; está constituida por cinco subunidades (2α, 1β, 1δ y 1γ o ε) dispuestas alrededor de un poro central. Cuando la ACh se combina con los sitios de unión en el AChR se abre el canal en el receptor, lo que permite la entrada rápida de cationes, principalmente sodio, que a su vez hace que se despolarice la región de la placa terminal de la fibra muscular. Cuando la despolarización tiene una intensidad suficiente, inicia un potencial de acción que se propaga a lo largo de la fibra muscular, desencadenando la contracción muscular. Este proceso finaliza rápidamente por la hidrólisis de la ACh por acción de la acetilcolinesterasa (*acetylcholinesterase*, AChE), presente en los pliegues sinápticos y por la difusión de la ACh lejos del receptor.

En la MG, el defecto fundamental es un descenso del número de AChR disponibles en la membrana muscular postsináptica. Además, los pliegues postsinápticos están aplanados o "simplificados". Estas alteraciones disminuyen la eficacia de la transmisión neuromuscular. Por lo tanto, aunque la ACh se libera normalmente, genera potenciales de placa terminal de poca intensidad que pueden no ser capaces de provocar potenciales de acción muscular. El fracaso de la transmisión en muchas uniones neuromusculares produce debilidad de la contracción muscular.

La cantidad de ACh liberada por cada impulso normalmente disminuye con la actividad repetida (lo que se denomina *agotamiento presináptico*). En el paciente miasténico, el decremento de la eficacia de la transmisión neuromuscular y el agotamiento normal produce la activación de un número cada vez menor de fibras musculares por impulsos nerviosos sucesivos y, por tanto, un aumento de la debilidad o *fatiga miasténica*. Este mecanismo también explica la respuesta decreciente a la estimulación nerviosa repetitiva que se observa en las pruebas electrodiagnósticas.

Las alteraciones neuromusculares en la MG son secundarias a una respuesta autoinmunitaria regulada por anticuerpos específicos anti-AChR. Los anticuerpos anti-AChR disminuyen el número de los AChR en las uniones neuromusculares por tres mecanismos diferentes: 1) degradación acelerada de los AChR debida a un mecanismo en el que intervienen la formación de enlaces cruzados y la endocitosis rápida de los receptores; 2) bloqueo del sitio activo del AChR, es decir, el sitio al que normalmente se fija la ACh, y 3) lesión de la membrana muscular postsináptica por los anticuerpos en colaboración con el complemento. Una respuesta inmunitaria contra la cinasa mioespecífica (*muscle-specific kinase*, MuSK) también puede causar miastenia grave, tal vez por interferencia con la concentración del AChR. Los anticuerpos son IgG dependientes de linfocitos T. Por lo tanto, en esta enfermedad regulada por

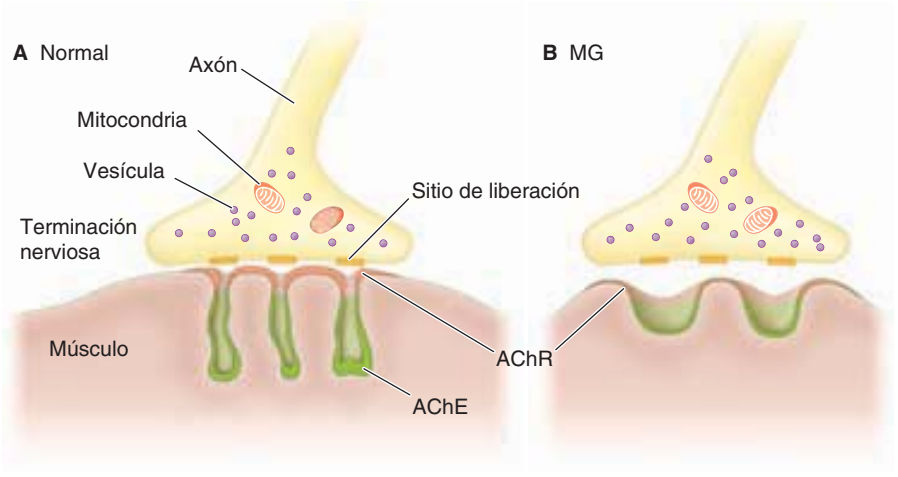

FIGURA 381-1. Diagramas de la unión neuromuscular normal (*A*) y miasténica (*B*). AChE, acetilcolinesterasa. Véase el texto para obtener la descripción de la transmisión neuromuscular normal. La unión con MG muestra una terminación nerviosa normal; una cantidad menor del AChR (*punteado*); pliegues postsinápticos aplanados y simplificados y ensanchamiento del espacio sináptico. (*Modificada con autorización a partir de DB Drachman: N Engl J Med, 330:1797, 1994.*)

anticuerpos son eficaces las estrategias inmunoterapéuticas dirigidas contra las células T.

No se conoce en detalle la forma en que comienza y se perpetúa la respuesta inmunitaria en la MG. Sin embargo, en este fenómeno al parecer interviene el timo. Esta glándula es anormal en alrededor de 75% de individuos con miastenia grave; en alrededor de 65% de estos casos el timo es "hiperplásico" y posee centros germinativos activos detectados por técnicas histológicas, aunque el timo hiperplásico no necesariamente aumenta de volumen. Un 10% adicional de pacientes tienen tumores del timo (timomas). Células similares a miocitos dentro del timo (células mioides), que poseen receptores de acetilcolina en su superficie, pueden actuar como productoras de autoantígeno y desencadenar una reacción autoinmunitaria dentro del propio timo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La miastenia grave es frecuente y tiene una prevalencia de al menos una a siete por cada 10 000 personas. Afecta a personas de cualquier edad, aunque se observan picos de incidencia en mujeres en el tercer y cuarto decenios de la vida y en varones en el sexto y séptimo decenios. En conjunto, las mujeres son afectadas con mayor frecuencia que los varones, en una proporción de aproximadamente 3:2. Las alteraciones clínicas características de la MG son *debilidad* y *fatigabilidad* musculares. La debilidad aumenta con la actividad repetida (fatiga) y puede mejorar después del reposo o el sueño. La evolución de la MG es variable. Se pueden producir exacerbaciones y remisiones, sobre todo durante los primeros años después del inicio de la enfermedad. Las remisiones rara vez son completas o permanentes. Las infecciones o los trastornos generalizados no asociados a menudo producen aumento de la debilidad miasténica y pueden desencadenar "crisis" (véase más adelante en este capítulo).

La distribución de la debilidad muscular a menudo presenta un patrón característico. Los músculos craneales, en especial los de los labios y los extraoculares, suelen ser los primeros afectados y a menudo los síntomas iniciales son diplopía y ptosis. La debilidad facial provoca la expresión propia de un "gruñido" cuando el paciente intenta sonreír. La debilidad en la masticación es más evidente tras un esfuerzo prolongado, como después de masticar carne. La voz puede tener un timbre nasal producido por la debilidad del paladar o una calidad disártrica "pastosa" secundaria a la debilidad de la lengua. Es posible la dificultad para la deglución secundaria o debilidad del paladar, la lengua o la faringe, lo que produce regurgitación nasal o aspiración de líquidos o alimentos sólidos. La debilidad bulbar es muy notoria en la MG con anticuerpos positivos contra MuSK. En cerca de 85% de los pacientes la debilidad se generaliza, afectando también a los músculos de las extremidades. Si la debilidad permanece limitada a los músculos extraoculares durante tres años, es probable que no se generalice; se dice que estos pacientes tienen *miastenia grave ocular*. En la MG, la debilidad en los miembros suele ser proximal y puede ser asimétrica. A pesar de la debilidad muscular, los reflejos tendinosos profundos están conservados. Cuando la debilidad de los músculos de la respiración o de la deglución alcanza un grado suficiente para que sea necesaria la ventilación asistida, se dice que el paciente sufre una *crisis*.

DIAGNÓSTICO Y EVALUACIÓN

(Cuadro 381-1.) El diagnóstico se sospecha por la presencia de debilidad y fatiga de distribución típica descrita antes, sin pérdida de reflejos ni alteración de la sensibilidad ni de otras funciones neurológicas. El diagnóstico de sospecha siempre se debe confirmar para establecer un diagnóstico definitivo antes de iniciar el tratamiento; esto es esencial debido a que: 1) existen otros trastornos susceptibles de tratamiento que pueden simular una MG y 2) el tratamiento de la MG puede implicar cirugía y la utilización prolongada de fármacos con efectos adversos.

Anticuerpos contra AChR o MuSK. Como ya se ha señalado, se puede detectar la presencia de anticuerpos anti-AChR en el suero de casi 85% de los pacientes miasténicos, aunque sólo en 50% de los enfermos con debilidad limitada a la musculatura ocular. La presencia de anticuerpos anti-AChR es prácticamente diagnóstica de MG, aunque la negatividad de esta prueba no excluye la enfermedad. La concentración de anticuerpos anti-AChR no corresponde de manera exacta con la gravedad de la MG en todos los pacientes. Sin embargo, en algunos de ellos, la disminución de los anticuerpos inducida por el tratamiento se suele relacionar con la mejoría clínica. Se ha observado que cerca de 40% de los sujetos sin anticuerpos contra receptores de acetilcolina y que tienen miastenia grave generalizada poseen anticuerpos contra la cinasa mioespecífica (MuSK) y su presencia es un indicador diagnóstico útil. Los anticuerpos MuSK rara vez se detectan en individuos con anticuerpos contra receptores de acetilcolina o en pacientes con miastenia grave limitada a los músculos extraoculares. Se sabe que la MuSK puede interferir con la concentración del AChR en las uniones neuromusculares durante las fases iniciales de la enfermedad. También hay evidencia de que los pacientes con MG sin anticuerpos demostrables contra AChR o MuSK tienen otros anticuerpos, aún no identificados, que afectan la transmisión neuromuscular.

Estudio electrodiagnóstico. La estimulación nerviosa repetitiva con frecuencia proporciona datos diagnósticos de MG. Se debe interrumpir la administración de anticolinesterásicos 6 a 24 h antes de la prueba. Es mejor estudiar los músculos debilitados o los grupos musculares proximales. Se aplican descargas eléctricas con una frecuencia de 2 o 3/s en los nervios adecuados y se registran los potenciales de acción en los músculos. En las personas normales, la amplitud de los potenciales de acción provocados en los músculos no se

CUADRO 381-1 DIAGNÓSTICO DE MIASTENIA GRAVE (MG)

Anamnesis
Diplopía, ptosis, debilidad
Debilidad en la distribución característica
Fluctuación y fatiga: empeora con la actividad repetitiva y mejora con el reposo
Efectos de tratamientos previos
Exploración física
Ptosis, diplopía
Examen de la potencia motora; cuantificación de la potencia muscular
Tiempo de abducción del brazo extendido hacia delante (5 min)
Capacidad vital
Ausencia de otros signos neurológicos
Métodos de laboratorio
Radioinmunoensayo para detectar anticuerpos contra AChR: positividad de alrededor de 85% en la MG generalizada; 50% en la MG ocular; diagnóstico definitivo si existe positividad; el resultado negativo no descarta miastenia grave; alrededor de 40% de los individuos sin anticuerpos contra AChR y con MG generalizada tienen anticuerpos contra MuSK
Estimulación nerviosa repetitiva; decremento mayor de 15% en 3 Hz; muy probable
Electromiografía de una fibra: bloqueo y oscilación con número normal de las fibras; dato confirmatorio pero inespecífico
Cloruro de edrofonio (Tensilon), 2 mg ± 8 mg IV; diagnóstico muy probable si inequívocamente es positiva la prueba
En el caso de MG ocular craneal: por medio de CT o MRI descartar lesiones intracraneales

Nota: AChR, receptor de acetilcolina; CT, tomografía computadorizada; MRI, resonancia magnética; MuSK, cinasa mioespecífica.
Fuente: tomado con autorización de RT Johnson, JW Griffin (eds): *Current Therapy in Neurologic Disease,* 4th ed. St. Louis, Mosby Year Book, 1994.

CUADRO 381-2 SÍNDROMES MIASTÉNICOS CONGÉNITOS

Tipo	Características clínicas	Electrofisiología	Genética	Efectos sobre la placa motora	Tratamiento
Canal lento	El más frecuente; debilidad en los extensores del antebrazo; inicio en el segundo o tercer decenio; gravedad variable	Respuesta muscular repetitiva a la estimulación nerviosa; abertura del canal y duración de los MEPP prolongados	Autosómico dominante; mutaciones α, β y ε del AchR	Miopatía excitotóxica de placa motora; disminución de los AChR; lesión postsináptica	Quinidina: disminuye la lesión de la placa motora; empeora con anti-AchE
Canal rápido de baja afinidad	Inicio en edades tempranas; gravedad moderada; ptosis y afección de la musculatura extraocular; debilidad y fatiga	Aberturas de canal breves e infrecuentes; opuesto al síndrome de canal lento	Autosómico recesivo; puede ser heteroalélico	Estructura normal de la placa motora	3,4-DAP; anti-AchE
Deficiencia grave del AChR	Inicio en edades tempranas; gravedad variable; fatiga; características típicas de la MG	Respuesta decreciente a la estimulación nerviosa repetitiva; disminución de las amplitudes de los MEPP	Autosómico recesivo; las mutaciones épsilon son las más frecuentes; muchas formas distintas	Aumento de tamaño de la placa motora; pliegues sinápticos variables	Anti-AChE; ¿3,4-DAP?
Deficiencia de AChE	Inicio a edades tempranas; gravedad variable; escoliosis; los movimientos extraoculares pueden ser normales; ausencia de respuestas pupilares	Respuesta decreciente a la estimulación nerviosa repetitiva	Mutación del gen de anclaje al colágeno de la AChE	Terminaciones nerviosas pequeñas; pliegues de la unión degenerados	Empeora con fármacos anti-AChE

Abreviaturas: AChR, receptor de la acetilcolina; AChE, acetilcolinesterasa; MEPP, potenciales de placa motora en miniatura (*miniature end-plate potentials*); 3,4-DAP, 3,4-diaminopiridina.

modifica con esta frecuencia de estimulación. Sin embargo, en los pacientes miasténicos se produce un descenso rápido de más de 10 a 15% en la amplitud de las respuestas provocadas. Para una evaluación más completa se puede administrar una única dosis de edrofonio para impedir o reducir esta reacción decreciente.

Prueba de anticolinesterasa. Los fármacos que inhiben la enzima AChE permiten que la ACh interactúe de manera repetida con un número limitado de AChR, induciendo un incremento de la fuerza en los músculos miasténicos. Se suele utilizar el edrofonio debido a que su acción se inicia rápidamente (30 s) y dura poco tiempo (unos 5 min). Se debe seleccionar un parámetro de valoración objetivo para evaluar el efecto del edrofonio, como la debilidad de los músculos extraoculares, alteración del habla o el tiempo que el paciente puede mantener los brazos en abducción anterior. Se administra una dosis inicial de 2 mg de edrofonio por vía intravenosa. Si se produce una mejoría definitiva, la prueba se considera positiva y se da por finalizada. Cuando no hay modificaciones, se administran 8 mg adicionales por vía intravenosa. Esta dosis se debe dividir en dos debido a que en algunos pacientes el edrofonio produce efectos adversos desagradables como náusea, diarrea, salivación, fasciculaciones y, rara vez, síncope o bradicardia. Se debe tener atropina (0.6 mg) disponible para su administración intravenosa en caso de que estos síntomas lleguen a ser problemáticos.

En algunos pacientes que presentan otros trastornos neurológicos (como esclerosis lateral amiotrófica) y en los enfermos que reaccionan al placebo se pueden obtener resultados falsos positivos. También son posibles resultados falsos negativos o ambiguos. En algunos casos conviene utilizar un fármaco de acción más prolongada, como la neostigmina (15 mg por vía oral), ya que de esta forma se dispone de más tiempo para realizar una evaluación detallada de la fuerza muscular. Actualmente, la prueba de edrofonio se reserva para pacientes con manifestaciones clínicas sugestivas de MG, pero que tienen resultados negativos en las pruebas de anticuerpos y electrodiagnóstico.

Síndromes miasténicos hereditarios. Los síndromes miasténicos congénitos (*congenital myasthenic syndromes*, CMS) constituyen un grupo heterogéneo de trastornos de la unión neuromuscular cuyo origen no es autoinmunitario. Estos síndromes se deben a mutaciones genéticas en las que puede estar afectado prácticamente cualquier componente de la unión neuromuscular. En las diferentes formas de CMS se han identificado alteraciones en la función de la terminación nerviosa presináptica, así como en las distintas subunidades del AChR o de la AChE. Estos trastornos comparten muchas de las características clínicas de la MG autoinmunitaria, como la debilidad y fatiga de los músculos esqueléticos que en ocasiones afecta músculos extraoculares (*extraocular muscles*, EOM), párpados y músculos proximales, con distribución similar a la que se observa en la MG autoinmunitaria. Se debe sospechar CMS cuando los síntomas de miastenia se inician durante la lactancia o la niñez y las determinaciones de anticuerpos anti-AChR son negativas de manera constante. En el cuadro 381-2 se recogen las características de cuatro de las formas más frecuentes de CMS. Aunque las características clínicas, electrodiagnósticas y farmacológicas pueden sugerir el diagnóstico correcto, son necesarios análisis electrofisiológicos y moleculares complejos para establecer el diagnóstico preciso del defecto; de esta manera se pueden aplicar el tratamiento y el consejo genético correctos. En las formas en que está implicado el AChR se ha identificado una amplia gama de mutaciones en cada una de las subunidades, pero la subunidad épsilon es afectada en casi 75% de estos casos. En la mayor parte de las formas de CMS con herencia recesiva las mutaciones son heteroalélicas, es decir, cada uno de los dos alelos presentes muestra una mutación diferente.

Diagnóstico diferencial. En el diagnóstico diferencial de la MG se deben considerar otros trastornos que causan debilidad de la musculatura craneal y somática, incluyendo al CMS no autoinmunitario, revisado anteriormente en este capítulo; se debe citar la miastenia inducida por fármacos, síndrome miasténico de Lambert-Eaton (*Lambert-Eaton myasthenic syndrome*, LEMS), neurastenia, hipertiroidismo, botulismo, lesiones ocupativas intracraneales (tumoraciones) y oftalmoplejía externa progresiva. El tratamiento con penicilamina (utilizada para la esclerodermia o la artritis reumatoide) puede ocasionar una MG verdadera, aunque la debilidad es leve y el paciente se recupera al cabo de varias semanas o meses de interrumpida la administración del fármaco. Los aminoglucósidos en dosis muy elevadas y la procainamida pueden producir debilidad neuromuscular en las personas sanas o bien exacerbación de la debilidad en los pacientes miasténicos; en dosis muy elevadas pueden causar debilidad neuromuscular en individuos sanos.

El LEMS es un trastorno presináptico de la unión neuromuscular que puede causar una debilidad similar a la que se produce en la MG. La musculatura proximal de los miembros inferiores está afectada con frecuencia, aunque también pueden estar afectados otros grupos musculares. Hasta en 70% de los pacientes se observan alteraciones de los pares craneales, como ptosis palpebral y diplopía, características también observadas en la MG. No obstante, ambas afecciones se pueden diferenciar fácilmente, ya que los pacientes con LEMS muestran disminución o ausencia de los reflejos; alteraciones del sistema nervioso autónomo, como sequedad de boca e impotencia, así como incremento de las respuestas después de la estimulación nerviosa repetitiva. El LEMS se debe a la presencia de autoanticuerpos contra los canales del calcio de tipo P/Q en las terminaciones nerviosas motoras, lo que se puede detectar por radioinmunoensayo en aproximadamente 85% de los pacientes con LEMS. Estos autoanticuerpos alteran la liberación de ACh desde las terminaciones nerviosas. La mayoría de los pacientes con este síndrome presentan un tumor asociado, principalmente un carcinoma pulmonar de células pequeñas, que quizá sea el causante de la respuesta autoinmunitaria. El diagnóstico de LEMS puede indicar la presencia del tumor mucho antes de que sea detectado por otros medios, lo que permite su extirpación precoz. El tratamiento del trastorno neuromuscular consiste en plasmaféresis e inmunodepresión, igual que en la MG. En el LEMS pueden ser útiles la 3,4-diaminopiridina (3,4-DAP)

y la piridostigmina contra los síntomas. La primera bloquea los canales del potasio, con lo que prolonga la despolarización de las terminaciones nerviosas motoras y, de este modo, intensifica la liberación de ACh. La segunda prolonga la acción de la ACh y permite interacciones repetidas con los receptores de dicho neurotransmisor.

El *botulismo* es causado por una toxina bacteriana potente producida por *Clostridium botulinum*. La toxina interfiere con la liberación de acetilcolina en la porción presináptica de la unión neuromuscular, lo que interfiere con la transmisión neuromuscular. La forma más frecuente es el botulismo alimentario, transmitido por la ingestión de alimento con la toxina; en el botulismo por heridas e intestinal, las esporas germinan y dan lugar a microorganismos que producen la toxina. Los pacientes se presentan con debilidad bulbar (p. ej., diplopía, disartria, disfagia), pero carecen de signos y síntomas sensitivos; se conservan los reflejos tendinosos profundos en la etapa inicial de la enfermedad. La debilidad se generaliza a las extremidades y puede producir insuficiencia respiratoria; los reflejos disminuyen conforme avanza la enfermedad. El estado mental es normal. Los hallazgos autonómicos incluyen íleo paralítico, estreñimiento, retención urinaria, pupilas dilatadas o poco reactivas y boca seca. La demostración de la toxina en el suero mediante bioensayo es definitiva, aunque puede ser negativa. Los estudios de conducción nerviosa revelan datos de bloqueo neuromuscular presináptico con disminución de los potenciales de acción musculares compuestos (*compound muscle action potentials*, CMAP) que aumentan de amplitud después de la estimulación repetida de alta frecuencia. El tratamiento incluye intubación para proteger la vía respiratoria, apoyo ventilatorio o atención hospitalaria agresiva de apoyo (p. ej., nutrición, profilaxis de trombosis venosa profunda). La antitoxina equina se administra rápidamente, antes de tener los resultados de las pruebas de laboratorio. El pronóstico es mejor entre los pacientes con la infección tipo B menores de 60 años de edad. Existe una vacuna para las personas con riesgo de exposición.

Neurastenia era el término acostumbrado para un síndrome de fatiga similar a la miastenia, sin una base orgánica. Estos pacientes se pueden presentar con síntomas como debilidad y fatiga, aunque en el estudio del músculo habitualmente se observa la "liberación espasmódica" característica de los trastornos no orgánicos y la fatiga en estos pacientes implica cansancio o apatía en lugar de una disminución de la fuerza muscular tras el esfuerzo repetido. El hipertiroidismo se diagnostica o excluye fácilmente mediante las pruebas de función tiroidea, que se deben realizar sistemáticamente en los pacientes con sospecha de MG. Se debe subrayar que las alteraciones de la función tiroidea (hipertiroidismo o hipotiroidismo) pueden incrementar la debilidad de tipo miasténico. El botulismo puede producir esta clase de debilidad, aunque en estos casos las pupilas suelen estar afectadas y la estimulación nerviosa repetitiva determina una respuesta de incremento y no de disminución. Las tumoraciones intracraneales a veces pueden causar una diplopía que simula los síntomas de la MG, debido a la compresión de los nervios que inervan la musculatura extraocular (p. ej., meningioma de la cresta esfenoidal), aunque habitualmente la resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI) del cráneo y de las órbitas demuestra la lesión.

La oftalmoplejía progresiva externa es un trastorno poco frecuente que produce debilidad de la musculatura extraocular y que se puede acompañar de debilidad en la musculatura proximal de los miembros y de otras alteraciones generalizadas. La mayoría de los pacientes con este trastorno muestran alteraciones mitocondriales que pueden ser detectadas en la biopsia muscular (cap. 382).

Búsqueda de trastornos asociados. (Cuadro 381-3.) Los pacientes miasténicos tienen mayor incidencia de varios procesos asociados. Se producen anomalías tímicas en alrededor de 75% de los casos. Los procesos neoplásicos (timomas) pueden producir un aumento de tamaño del timo, que se detecta mediante tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) o MRI del mediastino anterior. En los adultos jóvenes se puede observar una sombra tímica en la CT, pero el aumento del tamaño del timo en un paciente de más de 40 años de edad es muy indicativo de timoma. En 3 a 8% de los pacientes se desarrolla hiperparatiroidismo, que puede agravar el cuadro de debilidad miasténica. Se deben realizar pruebas de función tiroidea en todos los pacientes con sospecha de MG. Debido a la asociación de la MG con otras enfermedades autoinmunitarias, se deben efectuar pruebas para la detección de factor reumatoide y de anticuerpos antinucleares en todos los pacientes. Las infecciones crónicas de cualquier tipo pueden exacerbar la MG, por lo que deben ser descartadas meticulosamente. Por último, son útiles las cuantificaciones de la función ventilatoria, por la frecuencia y gravedad de las alteraciones respiratorias en los pacientes miasténicos.

Como consecuencia de los efectos colaterales de los glucocorticoides y de otros inmunodepresores utilizados en el tratamiento de la MG, se debe efectuar una minuciosa investigación, descartando específicamente la presencia de infección crónica o latente (como tuberculosis o hepatitis), hipertensión, diabetes, insuficiencia renal y glaucoma.

CUADRO 381-3 TRASTORNOS QUE SE ACOMPAÑAN DE MIASTENIA GRAVE Y MÉTODOS DE LABORATORIO RECOMENDADOS

Trastornos coexistentes
Trastornos del timo: timoma, hiperplasia
Otros trastornos autoinmunitarios: tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Graves, artritis reumatoide, lupus eritematoso, dermatosis, antecedente familiar de trastorno autoinmunitario
Trastornos o circunstancias que pueden exacerbar la miastenia grave: hipertiroidismo o hipotiroidismo, infección oculta, tratamiento médico de otras enfermedades (véase cuadro 381-4)
Enfermedades que pueden interferir en el tratamiento: tuberculosis, diabetes, úlcera péptica, hemorragia del aparato gastrointestinal, nefropatías, hipertensión, asma, osteoporosis, obesidad
Métodos de laboratorio o gabinete recomendados
CT o MRI de mediastino
Métodos para diagnóstico de lupus eritematoso, anticuerpos antinucleares, factor reumatoide y anticuerpos antitiroideos
Estudios de función tiroidea
Cutirreacciones con PPD
Radiografía de tórax
Medición de glucemia con sujeto en ayunas, hemoglobina A1c
Pruebas de función pulmonar
Densitometría ósea en ancianos

Nota: PPD, derivado proteínico purificado (*purified protein derivative*).
Fuente: con autorización de RT Johnson, JW Griffin (eds): *Current Therapy in Neurologic Disease*, 4th ed. St. Louis, Mosby Year Book, 1993, p 379.

MIASTENIA GRAVE

El pronóstico ha mejorado considerablemente como resultado de los avances terapéuticos; casi todos los pacientes miasténicos pueden reanudar una vida normal con tratamiento adecuado. Los métodos terapéuticos más importantes que se emplean en la MG son anticolinesterásicos, inmunodepresores, timectomía y plasmaféresis o inmunoglobulina por vía intravenosa (*intravenous immunoglobulin*, IVIg) **(fig. 381-2)**.

ANTICOLINESTERÁSICOS. La mayoría de los pacientes miasténicos experimentan al menos mejoría parcial con los anticolinesterásicos, aunque sólo unos pocos consiguen una mejoría completa. La piridostigmina es el anticolinesterásico que se utiliza con mayor frecuencia. Como norma, el efecto beneficioso de la piridostigmina por vía oral comienza al cabo de 15 a 30 min y dura entre 3 y 4 h, aunque la respuesta individual es variable. El tratamiento se inicia con una dosis moderada, por ejemplo 30 a 60 mg tres a cuatro veces al día. La frecuencia y la cantidad de la dosis se deben ajustar a las necesidades individuales del paciente durante el día. Así, los pacientes con debilidad para masticar y deglutir pueden tomar el medicamento antes de las comidas, de modo que la concentración máxima coincida con la hora de la comida. Los comprimidos de piridostigmina de acción prolongada pueden ser útiles para ayudar a los pacientes a pasar la noche, pero no se deben utilizar nunca como medicación diurna debido a que su absorción es variable. La dosis útil máxima de piridostigmina rara vez excede de 120 mg cada 3 a 6 h durante el día. La sobredosis de anticolinesterásicos puede producir aumento de la debilidad y otros efectos secundarios. En algunos pacientes, la aparición de efectos secundarios muscarínicos debidos a los anticolinesterásicos (diarreas, espasmos abdominales, salivación, náusea) puede limitar la dosis tolerada. Son útiles atropina-difenoxilato o loperamida para tratar síntomas digestivos.

TIMECTOMÍA. Hay dos aspectos que se deben diferenciar: 1) la extirpación quirúrgica de un timoma y 2) la timectomía como tratamiento de la MG. En el caso del timoma, la extirpación quirúrgica es necesaria por la posibilidad de diseminación local del tumor, aunque la mayor parte de los timomas son benignos. Si no hay tumor, los datos sugieren que hasta 85% de los pacientes mejoran después de la timectomía; de ellos, casi 35% alcanzan un estado de remisión sin necesidad de tratamiento farmacológico. No obstante, la mejoría se suele retrasar meses a años. La ventaja de la timectomía es que ofrece la posibilidad de un efecto beneficioso a largo plazo y disminuye o elimina en algunos casos la necesidad de tratamiento médico continuo. Debido a estos posibles efectos beneficiosos y del escaso riesgo que tiene en manos experimentadas, la timectomía ha ganado aceptación de forma general en el tratamiento de la MG. Se considera que hay que llevar a cabo una timectomía en todos los pacientes con MG generalizada entre la pubertad y los 55 años de edad como mínimo. Todavía no se ha llegado a un acuerdo sobre si se debe recomendar la timectomía como norma en los niños, en los adultos mayores de 55 años y en los pacientes con debilidad limitada a la musculatura ocular. También hay evidencia de que los pacientes con MG y anticuerpos contra MuSK a veces no responden a la timectomía. La timectomía se debe llevar a cabo en un hospital donde este procedimiento se realice regularmente y se disponga

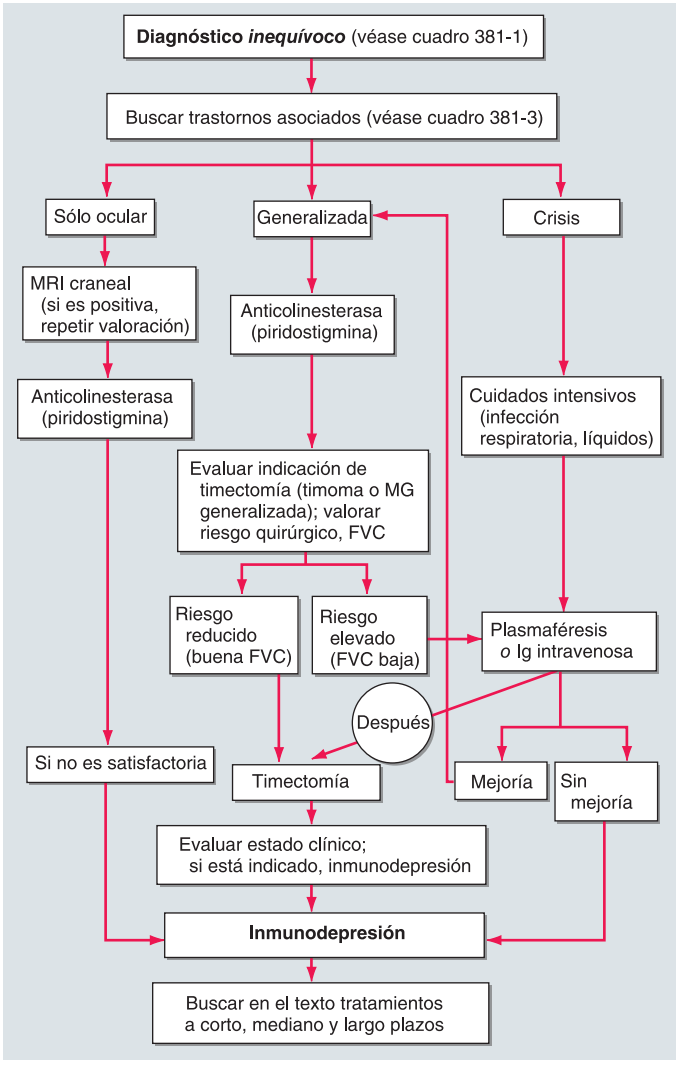

FIGURA 381-2. Algoritmo para el tratamiento de la miastenia grave. FVC, capacidad vital forzada (*forced vital capacity*).

de personal experimentado en el tratamiento preoperatorio y posquirúrgico, en la anestesia y en las técnicas quirúrgicas de la timectomía total.

INMUNODEPRESIÓN. La inmunodepresión con glucocorticoides, azatioprina y otros fármacos es eficaz en casi todos los pacientes con MG. La elección de los fármacos o de otros tratamientos inmunorreguladores debe estar basada en sus beneficios y riesgos relativos para cada paciente, así como en la urgencia del tratamiento. Es útil establecer un plan terapéutico según los objetivos a corto, mediano y largo plazos. Por ejemplo, si es esencial la mejoría inmediata debido a la magnitud de la debilidad o a la necesidad del paciente de retornar a sus actividades lo antes posible, se puede realizar plasmaféresis o administrar inmunoglobulina por vía intravenosa (IVIg). Con respecto al plazo medio, los glucocorticoides y la ciclosporina suelen producir una mejoría clínica en un lapso de uno a tres meses. Los efectos beneficiosos de la azatioprina y del mofetil de micofenolato suelen comenzar al cabo de muchos meses (hasta un año), pero estos fármacos tienen ventajas en el tratamiento a largo plazo de los pacientes con MG. Para el paciente ocasional de miastenia grave que es genuinamente refractario al tratamiento con los inmunodepresores comunes, un ciclo de ciclofosfamida en altas dosis puede brindar beneficio perdurable (tal vez permanente) al "reestimular" el sistema inmunitario. En dosis altas, este antineoplásico elimina los linfocitos maduros pero deja indemnes a los precursores hematopoyéticos (hemoblastos), porque expresan la enzima deshidrogenasa de aldehído, que hidroliza la ciclofosfamida. En la actualidad, esta estrategia se reserva para individuos verdaderamente refractarios y se realizará sólo en una institución que conozca en detalle esta farmacoterapia.

Corticoterapia. Los glucocorticoides, si se utilizan de manera apropiada, producen mejoría de la debilidad miasténica en la gran mayoría de los enfermos. Para llevar al mínimo los efectos adversos de estos productos habrá que administrar prednisona en una sola dosis, en vez de dosis fraccionadas durante el día. La dosis inicial de prednisona debe ser relativamente baja (15 a 25 mg/día) para evitar la debilidad precoz que se produce en alrededor de 33% de los pacientes tratados inicialmente con un régimen de dosis elevadas. Esta dosis se incrementa de manera gradual, dependiendo de la tolerancia del paciente (por lo general 5 mg/día a intervalos de dos a tres días), hasta que se produzca una mejoría clínica significativa o se alcance una dosis de 50 a 60 mg/día. Esta dosis se mantiene durante uno a tres meses; el objetivo es reducir la dosis a cero o a una cantidad mínima el día "que no se aplica". Por lo general, los pacientes comienzan a mejorar varias semanas después de alcanzar la dosis máxima y esta mejoría sigue progresando durante meses o años. La dosis de prednisona se puede reducir de manera gradual, aunque se suelen requerir muchos años o meses para determinar la dosis mínima eficaz, por lo que es necesario un control meticuloso. Sólo unos pocos pacientes pueden prescindir completamente de inmunodepresores. Los enfermos que toman glucocorticoides a largo plazo deben ser controlados de manera minuciosa para evitar o tratar los efectos adversos de estos fármacos. Los errores más frecuentes en el tratamiento esteroideo de los pacientes miasténicos son: 1) persistencia insuficiente: la mejoría puede tardar en presentarse y hacerlo de manera gradual; 2) disminución de la dosis de esteroides con demasiada prontitud, rapidez o cantidad, y 3) falta de atención a la prevención y tratamiento de los efectos secundarios. **El control de los pacientes tratados con glucocorticoides se expone en el capítulo 336.**

Otros inmunodepresores. El mofetil de micofenolato, azatioprina, ciclosporina, tacrolimús y a veces la ciclofosfamida son efectivos en muchos pacientes, ya sea solos o en diversas combinaciones.

El mofetil de micofenolato es uno de los fármacos más usuales en el tratamiento de la MG por su efectividad y falta relativa de efectos colaterales. Se recomienda una dosis de 1 a 1.5 g dos veces al día. Su mecanismo de acción consiste en inhibir la síntesis de purinas por la vía *de novo*. Debido a que los linfocitos carecen de la vía alternativa de "rescate" presente en el resto de las células, el micofenolato inhibe la proliferación de linfocitos pero no la de otras células. No destruye ni elimina los linfocitos autorreactivos preexistentes y, por tanto, la mejoría clínica en enfermedades autoinmunitarias como la MG se puede retrasar durante varios meses y hasta un año, hasta que desaparecen de manera espontánea los linfocitos autorreactivos preexistentes. La ventaja del micofenolato radica en su ausencia relativa de efectos adversos, con producción sólo ocasional de diarrea y algunos casos de leucopenia. Este fármaco se ha convertido en el tratamiento a largo plazo de elección en los pacientes miasténicos. Desafortunadamente, el costo del micofenolato aún es muy alto (alrededor de 6 400 dólares anuales para 1 g cada 12 h).

Hasta hace poco, la azatioprina era el más utilizado de estos fármacos debido a su relativa inocuidad en la mayoría de los pacientes. Su efecto terapéutico se puede sumar al que producen los glucocorticoides, permite disminuir la dosis de estos últimos, o ambos efectos. No obstante, hasta 10% de los pacientes no toleran la azatioprina debido a reacciones idiosincrásicas consistentes en síntomas seudogripales como fiebre y malestar, depresión de la médula ósea o alteraciones de la función hepática. Para comprobar la aparición de efectos adversos se debe administrar una dosis inicial de 50 mg/día. Si el paciente tolera esta dosis, se debe incrementar de modo gradual hasta que el recuento leucocítico disminuya aproximadamente 3 000 a 4 000/μl. En los pacientes que están recibiendo simultáneamente esteroides, la leucocitosis excluye la utilización de esta medida. Se pueden utilizar como indicadores de la idoneidad de la dosis de azatioprina la reducción del recuento de linfocitos por debajo de 1 000/μl o el aumento del volumen corpuscular medio (o ambos). La dosificación más frecuente es de 2 a 3 mg/kg de peso corporal total. El efecto benéfico de la azatioprina tarda al menos tres a seis meses en iniciarse y aún más en alcanzar su máximo. En personas que reciben azatioprina nunca se utilizará alopurinol para combatir la hiperuricemia, porque los dos fármacos comparten una vía de degradación común; el resultado puede ser depresión profunda de la médula ósea, por intensificación de los efectos de la azatioprina.

Los inhibidores de la calcineurina ciclosporina y tacrolimús (FK506) son casi tan efectivos como la azatioprina y se usan cada vez más en el tratamiento de la MG. Su efecto benéfico se alcanza en menos tiempo que el de la azatioprina. Cualesquiera de esos fármacos se puede usar solo, pero casi siempre se utilizan como adjunto a los glucocorticoides para reducir la dosis de éstos. La dosis usual de ciclosporina es 4 a 5 mg/kg al día y la dosis promedio de tacrolimús es 0.1 mg/kg al día, dividido en dos dosis iguales al día (para minimizar los efectos colaterales). Los efectos secundarios de estos fármacos son hipertensión y nefrotoxicidad, por lo que se debe mantener una vigilancia cuidadosa. Las concentraciones sanguíneas "mínimas" se cuantifican 12 h después de la dosis vespertina. La dosis terapéutica para la ciclosporina es 150 a 200 ng/L y la de tacrolimús es de 5 a 15 ng/litro.

La ciclofosfamida se reserva para los pacientes ocasionales que no responden a otros fármacos (véase antes la discusión sobre tratamiento con dosis altas de ciclofosfamida).

PLASMAFÉRESIS Y CONCENTRADO INTRAVENOSO DE INMUNOGLOBULINA. La plasmaféresis se ha utilizado como tratamiento en la MG. El plasma, que contiene los anticuerpos patógenos, es separado mecánicamente de las células sanguíneas, que son devueltas al paciente. Por lo general se realiza un ciclo de cinco intercambios (3 a 4 L por intercambio) durante un periodo de 10 a 14 días. La plasmaféresis disminuye en un corto tiempo la concentración de anticuerpos anti-AChR, produciendo una mejoría clínica en muchos pacientes. Por tanto, es útil como medida

terapéutica temporal en los pacientes graves, así como para mejorar el estado del enfermo antes de la cirugía (p. ej., timectomía).

Las indicaciones para el uso del concentrado de inmunoglobulina intravenosa (IVIg) son las mismas que para la plasmaféresis: producir una mejoría rápida en el paciente que está atravesando un periodo difícil de debilidad miasténica o antes de la intervención quirúrgica. Este tratamiento ofrece las ventajas de que no requiere un equipo especial ni una vía venosa de gran calibre. La dosis habitual es de 2 g/kg durante cinco días consecutivos (dosis total, 400 mg/kg/día). Si lo tolera el paciente, el ciclo de IVIg se puede reducir para administrar toda la dosis en un periodo de tres días. Alrededor de 70% de los pacientes experimentan mejoría, que comienza durante el tratamiento o en la semana que sigue y persiste durante semanas a meses. No se conoce el mecanismo de acción de la inmunoglobulina intravenosa; el tratamiento no tiene un efecto constante sobre el valor detectable de anticuerpos anti-AChR circulantes. Las reacciones adversas por lo común no son graves, pero incluyen cefalea, sobrecarga hídrica y en raras ocasiones meningitis aséptica o insuficiencia renal. Es mejor usar pocas veces el concentrado de IVIg como tratamiento a largo plazo, en vez de los inmunodepresores administrados racionalmente. Por desgracia existe una tendencia cada vez mayor de los médicos no familiarizados con los tratamientos inmunodepresores a depender de la administración repetida del concentrado de IVIg en goteo intravenoso, que es una técnica incómoda, que produce sólo beneficios intermitentes y que es costosa. El tratamiento a mediano y largo plazos de los pacientes miasténicos obliga a recurrir a otros métodos terapéuticos ya mencionados en este capítulo.

TRATAMIENTO DE LA CRISIS MIASTÉNICA. La crisis miasténica se define como una exacerbación de la debilidad suficiente para poner en peligro la vida; suele consistir en insuficiencia respiratoria causada por debilidad de la musculatura intercostal y diafragmática. Rara vez ocurre en pacientes que reciben cuidados adecuados. El tratamiento se debe llevar a cabo en una unidad de cuidados intensivos por médicos con experiencia en el tratamiento de miastenia grave, insuficiencia respiratoria y enfermedades infecciosas así como en la terapia hidroelectrolítica. La posibilidad de que el deterioro se deba a medicación anticolinesterásica excesiva ("crisis colinérgica") se debe excluir mediante la interrupción temporal de los anticolinesterásicos. La causa más frecuente de la crisis miasténica es infección intercurrente. Ésta debe ser tratada de inmediato debido a que pueden estar afectadas las defensas mecánicas e inmunitarias del paciente. El enfermo miasténico con fiebre e infección precoz debe ser tratado como cualquier otro paciente inmunodeprimido. Las bases esenciales del tratamiento son el tratamiento antibiótico rápido y eficaz, la ventilación asistida y la fisioterapia pulmonar. Como ya se dijo, la plasmaféresis o la IVIg suele ser útil para acelerar la recuperación del paciente.

FÁRMACOS QUE SE DEBEN EVITAR EN PACIENTES MIASTÉNICOS. Hay informes sobre los efectos adversos de muchos medicamentos en los pacientes con miastenia grave **(cuadro 381-4)**. Sin embargo, no todos los sujetos tienen reacciones desfavorables con todos estos fármacos. Por otra parte, no todos los fármacos "seguros" se pueden usar con impunidad en pacientes con MG. Como regla, los medicamentos listados se deben evitar *siempre que sea posible* y los individuos con miastenia se deben vigilar de cerca cuando se les administre *cualquier fármaco nuevo*.

CUADRO 381-4 FÁRMACOS CON INTERACCIONES EN LA MIASTENIA GRAVE (MG)

Fármacos que pueden exacerbar la MG

Antibióticos
Aminoglucósidos: por ejemplo, estreptomicina, tobramicina, kanamicina
Quinolonas: por ejemplo, ciprofloxacina, levofloxacina, ofloxacina, gatifloxacina
Macrólidos: por ejemplo, eritromicina, azitromicina, telitromicina

Relajantes musculares no despolarizantes para cirugía
D-tubocurarina (curare), pancuronio, vecuronio, atracurio

Bloqueadores beta
Propranolol, atenolol, metoprolol

Anestésicos locales y fármacos relacionados
Procaína, lidocaína en grandes cantidades
Procainamida (para arritmias)

Toxina botulínica
El botox exacerba la debilidad

Derivados de la quinina
Quinina, quinidina, cloroquina, mefloquina (Lariam)

Magnesio
Disminuye la liberación de acetilcolina

Penicilamina
Puede causar miastenia grave

Fármacos con interacciones importantes en la MG

Ciclosporina
Gran variedad de interacciones farmacológicas que pueden elevar o reducir la concentración de ciclosporina

Azatioprina
Evitar alopurinol; la combinación causa mielosupresión

Datos de la anamnesis	Hoja de evolución de la miastenia grave			
Datos generales	Normales	Satisfactorios	Regulares	Inadecuados
Diplopía	Ninguna	Rara	Ocasional	Constante
Ptosis	Ninguna	Rara	Ocasional	Constante
Extremidades escapulares	Normales	Limitación leve	Deficiencia en algunas actividades de la vida diaria	Limitación clara
Extremidades pélvicas	Normales	Fatiga al caminar y correr	Marcha sólo en distancias limitadas	Marcha mínima
Lenguaje	Normal	Disartria	Disartria profunda	Habla ininteligible
Voz	Normal	Apagamiento	Deficiente	Muy deteriorada
Masticación	Normal	Fatiga al masticar alimentos normales	Fatiga al masticar alimentos blandos	Alimentación por sonda
Deglución	Normal	Alimentos normales	Sólo alimentos blandos	Alimentación por sonda
Respiración	Normal	Disnea con esfuerzos poco comunes	Disnea con cualquier esfuerzo	Disnea en reposo

Datos de la exploración

Presión arterial ____ Pulso _____ Peso _____
Edema _____
Capacidad vital _____
¿Cataratas? D _____ I _____
Movimientos extraoculares _____
Tiempo que dura la ptosis _____
Cara _____

Tiempo de abducción de extremidades escapulares D _____ I _____
Deltoides D _____ I _____
Bíceps D _____ I _____
Tríceps D _____ I _____
Prensión D _____ I _____
Psoas iliaco D _____ I _____
Cuadríceps D _____ I _____
Músculos isquiotibiales D _____ I _____
Otros D _____ I _____

FIGURA 381-3. Formulario abreviado para la evaluación del tratamiento de la miastenia grave.

EVALUACIÓN DEL PACIENTE

Para valorar la eficacia del tratamiento y las reacciones adversas farmacoinducidas es importante valorar en la primera sesión el estado clínico del enfermo y repetir la revisión de manera sistemática en exploraciones prefijadas. Dada la variabilidad de los síntomas de la miastenia, hay que tomar en consideración los datos propios del momento y también los signos detectados en la exploración. Los métodos clínicos más útiles comprenden el tiempo de abducción con el brazo extendido hacia delante (incluso 5 min completos); la capacidad vital forzada; el arco de los movimientos extraoculares y el lapso que transcurre hasta que surge ptosis en la mirada ascendente. También es importante valorar la fuerza de los músculos manuales o, de preferencia, la dinamometría cuantitativa de los músculos de las extremidades, en particular los proximales. Un formulario de valores normales puede incluir un resumen del estado del enfermo y orientar en los resultados del tratamiento; en la **figura 381-3** se presenta un ejemplo abreviado. La disminución progresiva de los anticuerpos contra receptores de acetilcolina también puede aportar información útil en la clínica sobre la eficacia y el tratamiento; por el contrario, el incremento de este valor durante la fase de disminución gradual de las dosis de los inmunodepresores puede anticipar la exacerbación clínica. Para medir de manera fiable los valores de anticuerpos contra receptores de ACh, es mejor comparar los cuantificados en alícuotas de suero congelado obtenido previamente con los de muestras séricas actuales en cuantificaciones simultáneas.

LECTURAS ADICIONALES

Drachman DB et al: Treatment of refractory myasthenia gravis: "Rebooting" with high dose cyclophosphamide. Ann Neurol 53:29, 2003

Lindstrom JM: Acetylcholine receptors and myasthenia. Muscle Nerve 23:453, 2000

Schneider-Gold C et al: Mycophenolate mofetil and tacrolimus: New therapeutic options in neuroimmunological diseases. Muscle Nerve 34:284, 2006

Zinman L et al: IV immunoglobulin in patients with myasthenia gravis: A randomized controlled trial. Neurology 68:837, 2007

382 Distrofias musculares y otras enfermedades musculares

Robert H. Brown, Jr., Anthony A. Amato, Jerry R. Mendell

Las enfermedades que afectan músculos de fibra estriada (esqueléticos), llamadas también miopatías, son trastornos con cambios estructurales o deficiencia funcional de tales órganos. Los cuadros patológicos de esta categoría se pueden diferenciar de otras enfermedades de la unidad motora (como serían las de la motoneurona inferior o de la unión neuromuscular) por algunos signos clínicos y datos de laboratorio característicos. **La miastenia grave y enfermedades similares se exponen en el capítulo 381; dermatomiositis, polimiositis y miositis por cuerpos de inclusión se tratan en el capítulo 383.**

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas más frecuentes de una miopatía incluyen debilidad simétrica proximal en las extremidades (brazos o piernas) con conservación de reflejos y sensibilidad. La pérdida sensitiva relacionada sugiere lesión del nervio periférico o el sistema nervioso central (SNC), más que una miopatía. En ocasiones los trastornos que afectan los cuerpos celulares de las neuronas motoras en la médula espinal (enfermedad de las células del asta anterior), la unión neuromuscular o los nervios periféricos simulan el cuadro clínico de la miopatía.

Debilidad muscular. Los síntomas de debilidad muscular pueden ser intermitentes o persistentes. Los trastornos que ocasionan *debilidad intermitente* (fig. 382-1) son miastenia grave, parálisis periódicas (hipopotasiémica, hiperpotasiémica y paramiotonía congénita) y cuadros de déficit energético metabólico de la glucólisis (en especial por déficit de miofosforilasa) y de la utilización de los ácidos grasos (déficit de palmitoiltransferasa de carnitina y algunas miopatías mitocondriales). Las situaciones de déficit energético provocan roturas de las fibras musculares debidas a la actividad física, acompañadas de mioglobinuria, que da a la orina un color marrón claro u oscuro.

La mayor parte de las enfermedades musculares causan *debilidad persistente* (fig. 382-2). En gran parte de ellas, incluidas casi todas las formas de distrofia muscular, polimiositis y dermatomiositis, los músculos proximales presentan mayor debilidad que los distales, y los músculos faciales están respetados, un patrón que se denomina en *cinturas*. El diagnóstico diferencial se limita más bien a otras características de la debilidad. La debilidad de los músculos de la cara (dificultad para el cierre de párpados y falta de sonrisa) y la escápula alada (fig. 382-3) son características de la distrofia facioescapulohumeral. La debilidad de músculos de la cara y zona distal de extremidades que se acompaña de miotonía en la prensión manual prácticamente es patognomónica de la distrofia miotónica. Cuando hay debilidad en otros músculos inervados por pares craneales, con ptosis o debilidad de músculos extraoculares, los principales trastornos a considerar incluyen alteraciones de la unión neuromuscular, distrofia muscular oculofaríngea, miopatías mitocondriales o alguna de las miopatías congénitas (cuadro 382-1). Un modelo patognomónico de la miositis con cuerpos de inclusión es el de atrofia y debilidad de los músculos flexores del antebrazo (flexores de la muñeca y dedos) y del cuadríceps, a menudo asimétrico. Aunque menos frecuente, tiene gran importancia diagnóstica la presencia de un síndrome de cabeza caída, indicativo de debilidad selectiva de los músculos extensores del cuello. Las enfermedades neuromusculares más importantes manifestadas con este patrón de debilidad incluyen miastenia grave, esclerosis lateral amiotrófica, miopatía nemalina de inicio tardío, hiperparatiroidismo, miositis focal y algunas formas de miopatía con cuerpos de inclusión. Un tipo final, reconocido por la debilidad preferencial en la parte distal de las extremidades, es típico de una categoría única de distrofia muscular, las miopatías distales.

Es importante la exploración física de la capacidad funcional para descubrir el patrón de la debilidad (cuadro 382-2). El signo de Gowers (fig. 382-4) es especialmente útil. La observación de la marcha del paciente puede poner de manifiesto una postura lordótica debida a la combinación de debilidad en tronco y en cadera, a menudo exagerada porque el paciente camina de puntillas (fig. 382-5). La "marcha de ánade" se debe a la incapacidad de los músculos de la cadera de impedir la caída de la propia cadera. La hiperextensión de la rodilla (*genu recurvatum*) es característica de la debilidad del cuadríceps; la marcha de gallo, debida a pie péndulo, acompaña a la debilidad distal.

Cualquier trastorno que causa debilidad muscular se puede acompañar de *fatiga* dada la imposibilidad de mantener la fuerza (fatigabilidad patológica). Este trastorno se debe diferenciar de la astenia, un tipo de fatiga ocasionada por el cansancio excesivo o la falta de energía. Los síntomas asociados pueden ser útiles para diferenciar la astenia y la fatigabilidad patológica. La astenia suele acompañarse de tendencia del paciente a evitar las actividades físicas, somnolencia diurna con necesidad de siestas frecuentes y dificultad de concentración en actividades como la lectura. El paciente también puede presentar estrés intenso y depresión. Por tanto, la astenia no es una miopatía. Por el contrario, la fatigabilidad patológica se observa en enfermedades de la transmisión neuromuscular y en trastornos de la producción de energía como los defectos en la glucólisis, en el metabolismo lipídico o en la producción energética mitocondrial. La fatigabilidad patológica también se observa en las miopatías crónicas debido a la dificultad del paciente de realizar una tarea con su masa muscular disminuida. La fatigabilidad patológica se acompaña de

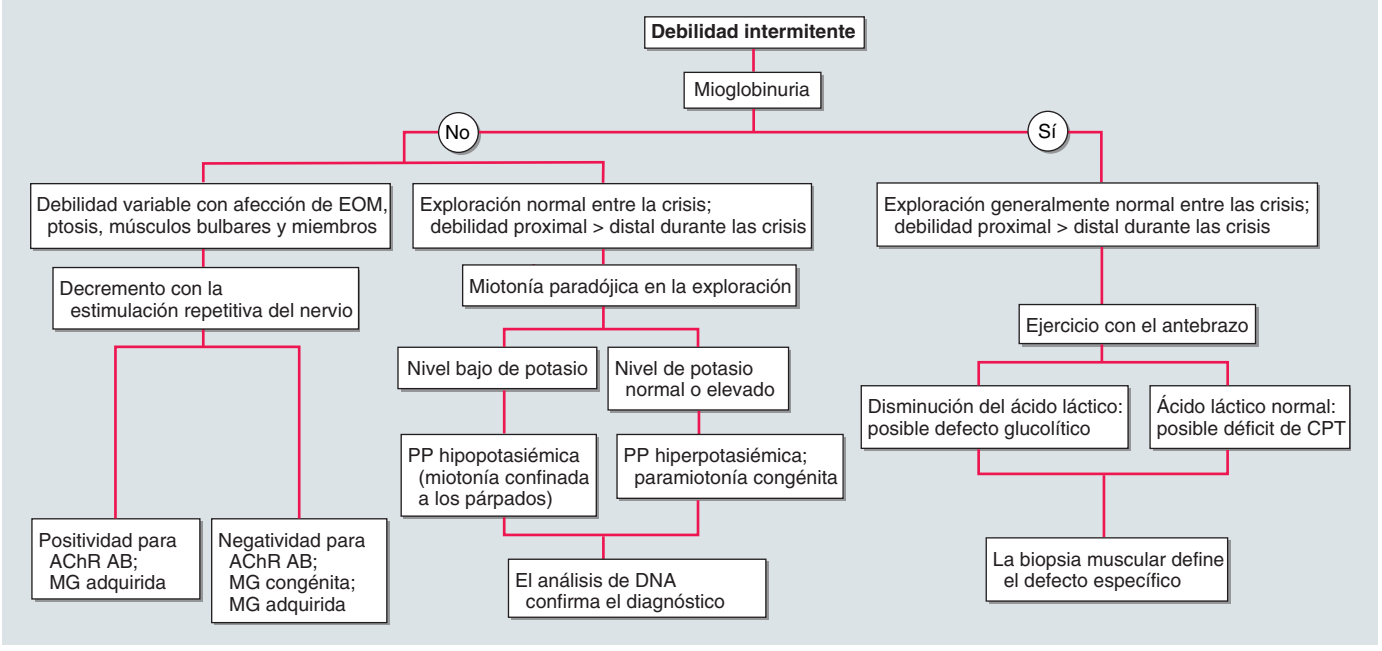

FIGURA 382-1. Evaluación diagnóstica en los cuadros de debilidad intermitente. EOM, músculos extraoculares (*extraocular muscles*); AChR AB, anticuerpo contra el receptor de la acetilcolina (*acetylcholine receptor antibody*); PP, parálisis periódica; CPT, palmitoiltransferasa de carnitina; MG, miastenia grave.

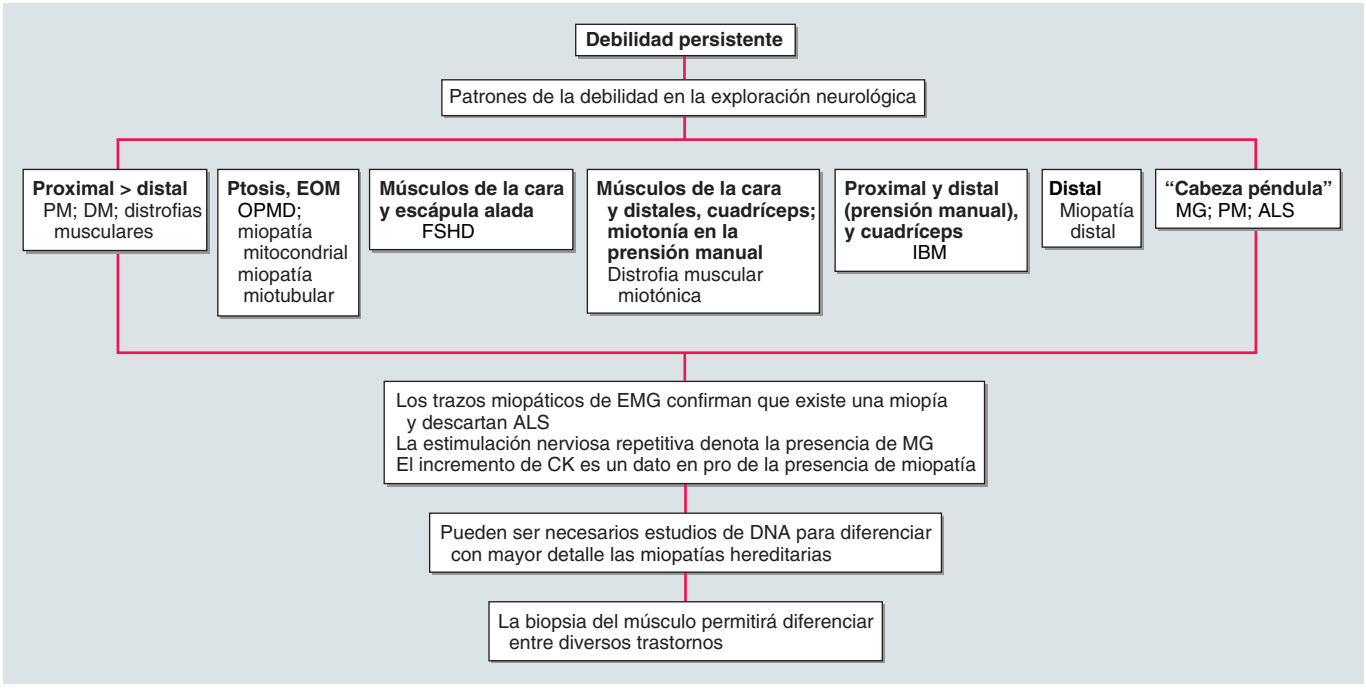

FIGURA 382-2. Evaluación diagnóstica de la debilidad persistente. La exploración revela uno de siete perfiles de debilidad. El perfil de debilidad, en combinación con los datos de laboratorio, permite llegar al diagnóstico. EOM, músculo extraocular; OPMD, distrofia muscular oculofaríngea (*oculopharyngeal muscular dystrophy*); FSHD, distrofia facioescapulohumeral (*fascioscapulohumeral dystrophy*); IBM, miositis de cuerpos de inclusión (*inclusion body myositis*); DM, dermatomiositis; PM, polimiositis; MG, miastenia grave; ALS, esclerosis lateral amiotrófica (*amyotrophic lateral sclerosis*); CK, creatincinasa.

alteraciones clínicas o analíticas. La fatiga sin estas características casi nunca indica una enfermedad muscular primaria.

Dolor muscular (mialgias), calambres y rigidez. El dolor muscular se puede asociar a actividad muscular involuntaria que produce calambres, contracturas o rigidez muscular. Por el contrario, la mialgia verdadera, que puede ser localizada o generalizada, no implica actividad involuntaria y se puede acompañar de debilidad, dolor con la palpación o tumefacción. Ciertos fármacos causan mialgias verdaderas (cuadro 382-3).

Existen dos trastornos musculares dolorosos de especial importancia, ninguno de los cuales se asocia a debilidad muscular. La *fibromialgia* es una forma frecuente y mal conocida de síndrome doloroso miofascial. Los pacientes presentan dolor muscular intenso espontáneo y a la palpación, con puntos dolorosos específicos, trastornos del sueño y fatigabilidad. Las mediciones de la creatincinasa (*creatine kinase*, CK) sérica y la velocidad de eritrosedimentación (*erythrocyte sedimentation rate*, ESR) son normales (cap. 329). La *polimialgia reumática* se observa más bien en personas mayores de 50 años y se caracteriza por rigidez y dolor de hombros, zona lumbar, caderas y muslos (cap. 319). Aumenta la ESR, en tanto que son normales CK sérica, signos electromiográficos (EMG) y datos de la biopsia de músculo. La arteritis temporal, un cuadro inflamatorio de las arterias de mediano o gran calibre que por lo común afecta una o más ramas de la arteria carótida, puede acompañarse de polimialgia reumática. Hay peligro de que la visión disminuya o desaparezca por neuritis isquémica del nervio óptico. Los glucocorticoides pueden aliviar las mialgias y proteger de la pérdida visual.

El dolor localizado de músculos más a menudo es de origen traumático. Una causa frecuente del dolor de comienzo repentino es la rotura de tendones; el vientre muscular tiene aspecto redondeado y más corto, en comparación con el del lado normal. El bíceps braquial y los tendones de Aquiles son particularmente vulnerables a la rotura. Son causas raras de mialgia localizada la infección y la infiltración neoplásica de un músculo.

El *espasmo muscular* (*calambre*) es una contracción muscular localizada, involuntaria y dolorosa, con endurecimiento visible o palpable del músculo. Dichos espasmos comienzan de modo repentino, son breves y pueden ocasionar posturas anormales de las articulaciones. En el electromiograma se observa descarga de unidades motoras, lo cual refleja su origen, que son las descargas neuronales espontáneas. Los espasmos musculares suelen aparecer en trastornos neurógenos, en particular la enfermedad de motoneuronas (cap. 369), radiculopatías y polineuropatías (cap. 379), pero no constituye un signo característico de muchas de las miopatías primarias. La excepción sería la distrofia muscular de Duchenne, porque una de las manifestaciones frecuentes son los trastornos en los músculos de la pantorrilla. Los calambres musculares también son frecuentes en el embarazo.

FIGURA 382-3. Distrofia facioescapulohumeral con escápula alada prominente.

CUADRO 382-1 CAUSAS NEUROMUSCULARES DE PTOSIS U OFTALMOPLEJÍA

Neuropatía periférica
Síndrome de Guillain-Barré
Síndrome de Miller-Fisher
Unión neuromuscular
Botulismo
Síndrome de Lambert-Eaton
Miastenia grave
Miastenia congénita
Miopatía
Miopatías mitocondriales
Síndrome de Kearns-Sayre
Oftalmoplejía externa progresiva
Distrofia muscular oculofaríngea y oculofaringodistal
Distrofia miotónica (sólo ptosis)
Miopatía congénita
Miotubular
Nemalina (sólo ptosis)
Hipertiroidismo/enfermedad de Graves (oftalmoplejía sin ptosis)

CUADRO 382-2 CARACTERÍSTICAS DE LA EXPLORACIÓN FÍSICA QUE PERMITEN DETECTAR DEBILIDAD MUSCULAR

Alteración funcional	Debilidad muscular
Incapacidad de cerrar los párpados con fuerza	Músculos faciales superiores
Incapacidad de "hacer buches" con la boca	Músculos faciales inferiores
Incapacidad de levantar la cabeza desde la posición prona	Músculos extensores del cuello
Incapacidad de levantar la cabeza desde la posición supina	Músculos flexores del cuello
Incapacidad de levantar los brazos por encima de la cabeza	Músculos proximales de los brazos (pueden ser sólo los músculos que estabilizan la escápula)
Incapacidad de caminar sin hiperextender la rodilla (*genu recurvatum*)	Músculos extensores de la rodilla
Incapacidad de caminar estableciendo contacto de los talones con el suelo (de puntillas)	Acortamiento del tendón de Aquiles
Incapacidad de levantar el pie al caminar (marcha de gallo o pie péndulo)	Compartimiento anterior de la pierna
Incapacidad de caminar sin "marcha de ánade"	Músculos de la cadera
Incapacidad de levantarse del suelo sin subir primero las extremidades (signo de Gowers)	Músculos de la cadera
Incapacidad de levantarse de la silla sin utilizar los brazos	Músculos de la cadera

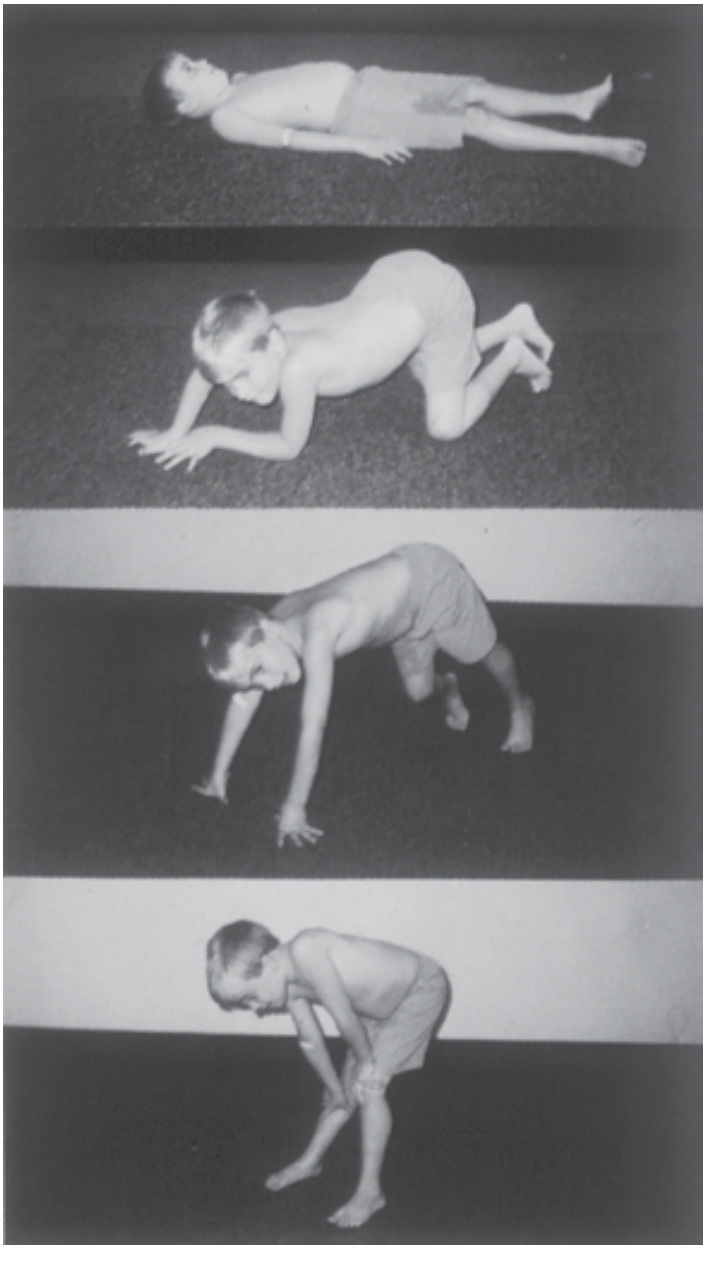

FIGURA 382-4. Signo de Gowers en el que el paciente utiliza los brazos para subir las piernas y así levantarse del suelo.

FIGURA 382-5. Postura lordótica exagerada por la permanencia de puntillas, asociada a debilidad del tronco y la cadera.

La *contractura muscular* es diferente de los calambres musculares. En ambos procesos el músculo presenta endurecimiento, pero la contractura se debe a un fracaso energético en los trastornos de la glucólisis. El músculo no puede relajarse tras la contracción muscular activa. En el EMG se observa silencio eléctrico. Existe confusión debido a que el término "contractura" también se refiere a un músculo que no puede ser distendido de manera pasiva hasta su longitud normal (contractura fija) por fibrosis. En algunas enfermedades musculares, especialmente en la distrofia muscular de Emery-Dreifuss y en la miopatía de Bethlem, se producen contracturas fijas en las fases iniciales, lo que constituye una característica distintiva importante de estas enfermedades.

La *rigidez muscular* se refiere a un fenómeno diferente. Algunos pacientes con inflamación articular y periarticular sienten rigidez. Este trastorno es distinto de los cuadros de hiperexcitabilidad motora que causan rigidez muscular. En el *síndrome de la persona rígida* las descargas espontáneas de las neuronas motoras de la médula producen contracciones musculares involuntarias que afectan principalmente los músculos axiles (tronco) y proximales de las extremidades inferiores. La marcha se torna rígida y difícil y hay hiperlordosis de la columna lumbar. Los espasmos musculares episódicos y sobreañadidos son desencadenados por movimientos repentinos, ruidos inesperados y perturbaciones emocionales. Los músculos se relajan durante el sueño. En alrededor de dos tercios de los casos hay anticuerpos contra la descarboxilasa de ácido glutámico (en suero). En la *neuromiotonía* (*síndrome de Isaac*) ocurre hiperexcitabilidad de los nervios periféricos, que se manifiesta por actividad continua de fibras musculares. La *miocimia* (ondulaciones continuas del músculo) y la deficiente relajación muscular son los

CUADRO 382-3 FÁRMACOS QUE CAUSAN MIALGIA VERDADERA

Aminocaproico épsilon, ácido
Ciclosporina
Cimetidina
Cocaína
Danazol
Emetina
Estatinas y otros agentes reductores del colesterol
Heroína
Labetalol
Metadona
Oro
D-penicilamina
L-triptófano
Zidovudina

resultados. Los músculos del miembro pélvico están rígidos y su contracción constante origina hiperhidrosis de las extremidades. Dicha hiperexcitabilidad de nervios periféricos es mediada por anticuerpos dirigidos contra los canales (conductos) del potasio regulados por voltaje. El sitio de origen de las descargas nerviosas espontáneas es predominantemente la porción distal de los nervios motores.

La *miotonía* es un cuadro de contracción muscular prolongada que se sigue de relajación muscular lenta. Siempre se produce tras activación muscular (miotonía de acción), generalmente voluntaria, aunque también puede aparecer por estimulación mecánica (miotonía por percusión) del músculo. La miotonía causa dificultades para liberar los objetos tras su sujeción firme con la mano. En la distrofia muscular miotónica tipo 1 (DM1), la debilidad distal casi siempre acompaña a la miotonía, mientras que en la DM2 están más afectados los músculos proximales; por consiguiente, para describir este trastorno se usa el término *miopatía miotónica proximal* (*proximal myotonic myopathy*, PROMM). También existe miotonía en la *miotonía congénita* (un trastorno en el canal del cloruro), pero en este caso la debilidad muscular no es prominente. Además, puede haber miotonía en personas con mutaciones que afectan el canal del sodio (*parálisis periódica hiperpotasiémica* o *miotonía sensible al potasio*). Otra alteración del canal del sodio, la *paramiotonía congénita*, se acompaña también de rigidez muscular. En contraste con otros trastornos acompañados de miotonía en los que ésta mejora con la actividad repetitiva, la paramiotonía congénita recibe su nombre por el fenómeno paradójico en el que la miotonía se intensifica con la actividad repetitiva.

Hipertrofia y atrofia de músculos. En casi todas las miopatías el parénquima muscular es sustituido por grasa y tejido conjuntivo, pero por lo común no cambia el volumen del músculo. Sin embargo, en muchas distrofias musculares de la cintura pélvica (en particular las distrofinopatías), en forma típica hay hipertrofia de músculos de la pantorrilla. El agrandamiento representa hipertrofia verdadera; por tal razón será mejor no usar el término "seudohipertrofia" para referirse a tal entidad. Los músculos de la pantorrilla siguen siendo muy potentes incluso en etapa tardía de tales enfermedades. El agrandamiento muscular también puede ser consecuencia de infiltración por granulomas sarcoides, depósitos de amiloide, infecciones bacterianas y parasitarias y miositis focal. En contraste, la atrofia muscular es característica de otras miopatías. En las disferlinopatías (LGMD2B) existe predilección por la atrofia temprana de los músculos gastrocnemios. La atrofia de los músculos humerales es característica de la distrofia muscular facioescapulohumeral.

EVALUACIÓN DE LABORATORIO

Se puede utilizar una batería limitada de pruebas analíticas para evaluar un cuadro de posible miopatía. En casi todos los pacientes es necesario determinar el valor sérico de enzimas y realizar estudios electrodiagnósticos, como pruebas de detección para diferenciar las enfermedades musculares de las enfermedades de la unidad motora. Las otras pruebas que se describen (estudios de DNA, prueba de ejercicio con el antebrazo y biopsia muscular) sólo se usan para el diagnóstico de tipos específicos de miopatías.

Enzimas séricas. La creatincinasa (CK) es la enzima muscular que suele medirse para la evaluación de las miopatías. La lesión del músculo provoca que la CK salga de las fibras musculares hacia el suero. En el músculo esquelético predomina la isoenzima MM, mientras que la isoenzima CK-MB es un marcador del músculo cardiaco. Los valores séricos de CK pueden estar elevados en las personas sanas sin que se haya producido ninguna maniobra de provocación, supuestamente por un rasgo genético; también pueden estar elevados después de actividad física intensa, traumatismos leves (incluida la inserción de agujas para EMG), calambres musculares prolongados o una crisis convulsiva generalizada. Aminotransferasa de aspartato (*aspartate aminotransferase*, AST), aminotransferasa de alanina (*alanine aminotransferase*, ALT) y deshidrogenasa de lactato (*lactic dehydrogenase*, LDH) son enzimas que se originan tanto en el músculo como en el hígado. Puede ser problemática la observación de valores elevados de estas enzimas en pruebas de detección habituales, ya que existe la posibilidad de que lleven a un diagnóstico erróneo de hepatopatía cuando, de hecho, el origen podría ser el músculo. La elevación de la glutamiltransferasa gamma (*gamma-glutamyl transferase*, GGT) es útil para establecer un origen hepático, ya que esta enzima no existe en el músculo.

Estudios electrodiagnósticos. El EMG, la estimulación nerviosa repetitiva y los estudios de la conducción nerviosa **(cap. e31)** son métodos esenciales para la evaluación de los pacientes con posible enfermedad muscular. En combinación, estos métodos aportan la información necesaria para diferenciar las miopatías de las neuropatías y de las enfermedades de la unión neuromuscular. Por lo general, los estudios de conducción nerviosa de rutina son normales en las miopatías, aunque puede haber disminución en la amplitud de los potenciales de acción muscular compuestos en los músculos atrofiados. La EMG con aguja a veces revela irritabilidad con la aplicación de la aguja, sugestiva de una miopatía necrosante (miopatías inflamatorias, distrofias, miopatías tóxicas, miopatías miotónicas), mientras que la falta de irritabilidad es característica de los trastornos miopáticos de larga evolución (distrofias musculares, miopatías endocrinas, atrofia por desuso y muchas de las miopatías metabólicas). Además, a veces la EMG muestra descargas miotónicas que reducen el diagnóstico diferencial **(cuadro 382-4)**. Otro hallazgo de EMG importante es la presencia de potenciales de acción polifásicos de la unidad motora (*motor unit action potentials*, MUAP) de corta duración y pequeña amplitud. Estos MUAP se encuentran tanto en trastornos miopáticos como en los neuropáticos, pero el tipo de reclutamiento o disparo es diferente. En las miopatías, los MUAP se disparan temprano, pero a una frecuencia normal para compensar la pérdida de las fibras musculares individuales, mientras que en los trastornos neurógenos, los MUAP se disparan a mayor velocidad. La EMG casi siempre es normal en la miopatía esteroidea o por desuso; ambas se relacionan con atrofia de fibras tipo 2. Esto se debe a que la EMG valora de manera preferencial la actividad fisiológica de las fibras tipo 1. La EMG también resulta invaluable para elegir un músculo afectado a fin de tomar una muestra de biopsia.

CUADRO 382-4 TRASTORNOS MIOTÓNICOS

Distrofia miotónica tipo 1
Distrofia miotónica tipo 2/miopatía miotónica proximal
Miotonía congénita
Paramiotonía congénita
Parálisis periódica hiperpotasiémica
Miotonía condrodistrófica (síndrome de Schwartz-Jampel)
Miopatía centronuclear/miotubular[a]
Inducida por fármacos
Agentes reductores del colesterol (estatinas, fibratos)
Ciclosporina
Cloroquina
Trastornos por almacenamiento de glucógeno[a] (enfermedad de Pompe, deficiencia de enzima desramificante, deficiencia de enzima ramificante)
Miopatías miofibrilares[a]

[a] Relacionadas con descargas miotónicas en el EMG, pero sin miotonía clínica.

Análisis de DNA. Hoy en día, esta técnica es una herramienta importante para el diagnóstico definitivo de muchos trastornos musculares. No obstante, el diagnóstico molecular también adolece de limitaciones importantes. Por ejemplo, en las distrofias de Duchenne y Becker, las dos terceras partes de los pacientes presentan mutaciones por eliminación o por duplicación que son fáciles de detectar, mientras que los restantes pacientes muestran mutaciones puntuales mucho más difíciles de localizar. En los pacientes sin alteraciones genéticas identificables, la biopsia muscular sigue siendo el método diagnóstico principal.

Prueba de ejercicio con el antebrazo. En las miopatías con síntomas intermitentes, en especial las que se acompañan de mioglobinuria, puede haber un defecto en la glucólisis. Existen muchas variaciones en la prueba de ejercicio con el antebrazo. Por motivos de seguridad, esta prueba no debe realizarse en condiciones de isquemia, a fin de evitar una lesión innecesaria del músculo, con rabdomiólisis. La prueba se efectúa colocando un pequeño catéter permanente en una vena antecubital. Se obtiene una muestra de sangre antes de comenzar la prueba, para comprobar los valores de ácido láctico y de amoniaco. Se solicita al paciente que oprima con firmeza la perilla de un esfigmomanómetro durante 1 min para que se ejerciten los músculos del antebrazo. Después, se obtienen muestras de sangre a intervalos de 1, 2, 4, 6 y 10 min para comparar sus valores con los obtenidos en la muestra anterior a la prueba. Es frecuente un incremento de tres a cuatro veces en el ácido láctico. La medición simultánea del amoniaco sirve como testigo, ya que también debe aumentar con el ejercicio. En los pacientes con déficit de miofosforilasa u otros defectos glucolíticos el ácido láctico es normal o inexistente, mientras que el amoniaco aumenta respecto al testigo. Si no se realiza ejercicio no aumentan los valores de ácido láctico ni de amoniaco. Los pacientes con ausencia selectiva del aumento de amoniaco pueden presentar un déficit de desaminasa de mioadenilato. Este proceso provoca mioglobinuria, pero el déficit de esta enzima en las personas asintomáticas motiva que la interpretación sea controvertida.

Biopsia muscular. La biopsia muscular es un paso importante para establecer el diagnóstico cuando se sospecha una miopatía. Por lo general, la biopsia se

CUADRO 382-5 DISTROFIAS MUSCULARES PROGRESIVAS

Tipo	Mecanismo de herencia	Gen/proteína defectuosos	Edad de comienzo	Cuadro clínico	Otros aparatos y sistemas afectados
Duchenne	XR	Distrofina	Antes de los 5 años	Debilidad progresiva de músculos de cinturas de extremidades Incapaz de caminar después de los 12 años Cifoescoliosis progresiva Insuficiencia respiratoria entre el segundo y tercer decenios de la vida	Miocardiopatía Deficiencia mental
Becker	XR	Distrofina	Comienzos de la niñez hasta la vida adulta	Debilidad progresiva de músculos de cinturas de extremidades Posibilidad de caminar después de los 15 años Para el cuarto decenio puede surgir insuficiencia respiratoria	Miocardiopatía
De cinturas escapulares	AD/AR	Varios (cuadros 382-6 y 382-7)	Comienzos de la niñez hasta la fase temprana de la vida adulta	Debilidad de evolución lenta de los músculos del hombro y la cintura pélvica	± Miocardiopatía
De Emery-Dreifuss	XR/AD	Emerina/lamininas A/C	Niñez a vida adulta	Contractura de músculos del codo, debilidad de músculos humerales y peroneos	Miocardiopatía
Congénitas	AR	Varios	Al nacimiento o en los primeros meses	Hipotonía, contracturas, retraso en los signos motores definitorios Evolución e insuficiencia respiratoria en algunos casos; evolución estática en otros	Anormalidades del SNC (hipomielinización, malformaciones) Anormalidades de los ojos
Miotónicas[a] (DM1, DM2)	AD	DM1: expansión de la repetición CTG DM2: expansión de la repetición CCTG	Por lo común en el segundo decenio de la vida Puede ser la infancia, si la mujer está afectada (solamente DM1)	Debilidad de evolución lenta de músculos de cara, cintura del hombro y los de flexión del pie Debilidad proximal preferente en DM2	Defectos en la conducción cardiaca Deficiencia mental Cataratas Calvicie frontal Atrofia gonadal
Facioescapulohumeral	AD	Eliminación de la porción distal de 4q	Antes de los 20 años	Debilidad de evolución lenta en músculos de la cara, cintura del hombro y dorsiflexión del pie	Sordera Enfermedad de Coat (oftalmopatía)
Oculofaríngea	AD	Expansión, proteína de unión a RNA poli-A	Quinto a sexto decenios	Debilidad de evolución lenta de músculos extraoculares, faríngeos y de extremidades	—

[a] Se han identificado dos formas de distrofia miotónica, DM1 y DM2. Muchas de sus características presentan superposición (consúltese el texto).

Abreviaturas: XR, recesiva ligada al cromosoma X; AD, autosómica dominante; AR, autosómica recesiva; SNC, sistema nervioso central.

obtiene del cuadríceps o del bíceps braquial, con menor frecuencia del deltoides. La evaluación incluye una combinación de técnicas: microscopia óptica, histoquímica, inmunocitoquímica con una batería de anticuerpos y microscopia electrónica. No todas las técnicas son necesarias en todos los casos. En muchos trastornos es posible establecer un diagnóstico específico. Una combinación de tinciones para identificar células mononucleares (polimiositis), complemento (dermatomiositis) y amiloide (miositis con cuerpos de inclusión) ayuda a distinguir las miopatías inflamatorias. Además, las miopatías congénitas tienen rasgos distintivos a la microscopia óptica y la electrónica que son esenciales para el diagnóstico. Las miopatías mitocondriales y metabólicas (p. ej., deficiencias de miofosforilasa y de maltasa ácida) también tienen perfiles histoquímicos y microscópicos electrónicos distintivos. El tejido muscular de la biopsia puede enviarse para estudios de enzimas metabólicas o análisis de DNA mitocondrial. Existe una batería de anticuerpos disponible para identificar componentes faltantes del complejo distrofina-glucoproteína y proteínas relacionadas, a fin de ayudar al diagnóstico de tipos específicos de distrofias musculares. Se puede practicar un análisis por inmunotransferencia en muestras musculares para establecer si hay disminución en la cantidad de proteínas musculares específicas y si su tamaño es anormal.

MIOPATÍAS HEREDITARIAS

El término *distrofia muscular* hace referencia a un grupo de las enfermedades hereditarias progresivas. Cada tipo de distrofia muscular presenta características fenotípicas y genéticas exclusivas (cuadros 382-5 a 382-7).

DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE

Esta enfermedad recesiva ligada al cromosoma X, a veces denominada también *distrofia muscular seudohipertrófica*, se produce con incidencia aproximada de 30 por 100 000 varones nacidos vivos.

Manifestaciones clínicas. La distrofia de Duchenne está presente al nacer, pero suele manifestarse entre los 3 y 5 años de edad. Los niños caen con frecuencia y tienen dificultad para jugar con sus amigos. Invariablemente presentan alteraciones al correr y al saltar. Hacia los 5 años de edad, la debilidad muscular es evidente en las pruebas musculares. Al levantarse del suelo, el paciente utiliza las manos para apoyarse (maniobra de Gowers, fig. 382-4). Las contracturas de los tendones de Aquiles y de las bandas iliotibiales aparecen hacia los 6

CUADRO 382-6 DISTROFIAS MUSCULARES DE CINTURAS DE EXTREMIDADES CON MECANISMO DE HERENCIA AUTOSÓMICO DOMINANTE (LGMD)

Enfermedad	Manifestaciones clínicas	Datos de laboratorio	Locus o gen
LGMD1A	Comienza entre el tercer y el cuarto decenios de la vida La debilidad muscular afecta los músculos distales de las extremidades, cuerdas vocales y músculos faríngeos	La CK sérica es dos veces mayor de lo normal Miopatía mixta en EMG, neuropatía NCS normal	Miotilina
LGMD1B	Comienza entre el primer y el segundo decenios de la vida Debilidad de zona proximal de la extremidad pélvica y miocardiopatía con defectos de conducción Algunos casos son prácticamente idénticos a la distrofia muscular de Emery-Dreifuss, con contracturas articulares	CK sérica 3-5 veces mayor de lo normal NCS normales EMG miopática	Lamininas A/C
LGMD1C	Comienza en la niñez temprana Debilidad proximal Signo de Gowers e hipertrofia en la pantorrilla Calambres por ejercicio	Los valores de creatincinasa sérica son 4-25 veces mayores de lo normal NCS normales EMG miopática	Caveolina 3
LGMD1D	Comienza en el tercer y el quinto decenios Debilidad de músculos proximales Miocardiopatía y arritmias	El valor sérico de creatincinasa es 2-4 veces mayor de lo normal NCS normales EMG miopática	Vinculada con el cromosoma 7q Gen no identificado
LGMD1E	Comienza en la niñez Debilidad de músculos proximales	La CK sérica por lo común es normal NCS normales EMG miopática	Vinculada con el cromosoma 6q23 Gen no identificado

Abreviaturas: CK, creatincinasa; NCS, estudios de conducción nerviosa (*nerve conduction studies*); EMG, electromiografía.

CUADRO 382-7 DISTROFIAS MUSCULARES DE LAS CINTURAS DE EXTREMIDADES CON MECANISMO DE HERENCIA AUTOSÓMICO RECESIVO (LGMD)

Enfermedad	Cuadro clínico	Resultados de laboratorio	Locus o gen
LGMD2A	Comienza entre el primer y segundo decenios de la vida Gran tensión del tendón de Aquiles Contracturas de codos, muñecas y dedos de la mano; en algunos casos hay rigidez de la columna Debilidad proximal y distal	El valor sérico de creatincinasa es 3-15 veces mayor de lo normal NCS normales EMG miopática	Calpaína 3
LGMD2B	Comienza en el segundo y tercer decenios de la vida En el comienzo hay debilidad de músculos proximales y más tarde afección de los distales (pantorrilla) La miopatía de Miyoshi es variante de LGMD2B, con ataque de los músculos de la pantorrilla desde el comienzo	CK sérica 3-100 veces mayor de lo normal NCS normal EMG miopática La inflamación en la biopsia de músculo puede remedar la polimiositis	Disferlina
LGMD2C-F	Comienza en la niñez hasta la adolescencia El cuadro clínico es semejante a las distrofias musculares de Duchenne y Becker La miocardiopatía es poco frecuente La función cognitiva es normal	Los valores séricos de CK son 5-100 mayores de lo normal NCS normal EMG miopática	Sarcoglucanos γ, α, β, δ
LGMD2G	Edad de comienzo 10-15 años Debilidad de músculos proximales y distales	CK sérica 3-17 veces mayor de lo normal NCS normal EMG miopática	Teletonina
LGMD2H	Comienza entre el primer y el tercer decenios de la vida Debilidad de músculos proximales	CK sérica 2-25 veces mayor de lo normal NCS normal EMG miopática	Gen TRIM32
LGMD2I	Comienza entre el primer y el tercer decenios Cuadro clínico similar al de las distrofias de Duchenne o Becker Miocardiopatía (algunos casos, no todos) Función cognitiva normal	CK sérica 10-30 veces mayor de lo normal NCS normal EMG miopática	Proteína vinculada con fukutina
LGMD2J[a]	Comienza en el primer al tercer decenios Debilidad en la porción proximal de la extremidad pélvica Debilidad distal leve Debilidad progresiva que origina falta de locomoción	CK sérica 1.5-2 veces mayor de lo normal NCS normal EMG miopática	Titina

[a] La distrofia muscular tibial es una forma de deficiencia de titina con debilidad sólo de músculos distales (cuadro 382-8).
Abreviaturas: CK, creatincinasa; NCS, estudios de conducción nerviosa; EMG, electromiografía.

anormal al nacer, pero disminuye avanzada la enfermedad debido a la inactividad y a la pérdida de masa muscular. La electromiografía (EMG) demuestra las características típicas de la miopatía. La biopsia muscular revela fibras musculares de varios tamaños, así como pequeños grupos de fibras necróticas y en fase de regeneración. Tejido conjuntivo y grasa reemplazan las fibras musculares perdidas. El diagnóstico definitivo de la distrofia de Duchenne puede hacerse basándose en el déficit de distrofina en el tejido muscular de la biopsia o mediante el análisis de mutación en los leucocitos de sangre periférica, que se expone a continuación.

La distrofia de Duchenne es causada por una mutación del gen que codifica la distrofina, la cual es una proteína de 427 kDa localizada en la superficie interna del sarcolema de la fibra muscular. El gen de la distrofina tiene tamaño >2 000 kb y es, por tanto, uno de los mayores genes humanos identificados. Se localiza en el brazo corto del cromosoma X, en Xp21. La mutación génica más común es la eliminación. Su tamaño varía, pero no se correlaciona con la intensidad de la enfermedad. Las eliminaciones no están distribuidas uniformemente en el gen, sino más bien son frecuentes cerca del comienzo de dicha estructura (terminación 5′) y en su zona media. Con menor frecuencia, la distrofia de Duchenne es causada por una duplicación génica o por una mutación puntual. La identificación de una mutación específica permite un diagnóstico inequívoco y posibilita un análisis preciso de los portadores potenciales, así como el diagnóstico prenatal.

El diagnóstico de la enfermedad de Duchenne también se puede realizar mediante inmunoelectrotransferencia (mancha de Western) de muestras de biopsia muscular, que descubren anomalías de la cantidad y el peso molecular de la proteína distrofina. Además, puede utilizarse la tinción inmunocitoquímica del músculo, con anticuerpos contra la distrofina, para demostrar la ausencia o el déficit de distrofina en la membrana sarcolémica. Los portadores de la enfermedad pueden presentar un patrón en mosaico, pero el análisis de distrofina en las muestras de biopsia muscular no es fiable para la detección de portadores.

años, cuando andar de puntillas se asocia a una postura lordótica. La pérdida de fuerza muscular es progresiva y afecta de manera predominante la musculatura proximal de los miembros y los músculos flexores del cuello; la afección de las piernas es más intensa que la de los brazos. Entre los 8 y los 10 años de edad, el niño necesita muletas para caminar; las contracturas articulares, la limitación de la flexión de la cadera y la limitación de la extensión de rodilla, codo y muñeca empeoran cuando el paciente permanece sentado durante un periodo prolongado. Hacia los 12 años, la mayoría de los enfermos permanecen confinados en una silla de ruedas. Las contracturas se estabilizan y a menudo aparece una escoliosis progresiva que puede causar dolor. La deformidad torácica con escoliosis altera todavía más la función pulmonar, ya comprometida por la debilidad muscular. Hacia los 16 a 18 años, los pacientes tienen predisposición a infecciones pulmonares graves que a veces son letales. Otras causas de muerte son aspiración de alimentos y dilatación gástrica aguda.

Es poco frecuente que la muerte tenga una causa cardiaca, a pesar de que casi todos los pacientes presentan una miocardiopatía. Excepto en los casos de enfermedad grave, como en la neumonía, no es frecuente que haya insuficiencia cardiaca congestiva. Las arritmias cardiacas son raras. El electrocardiograma (ECG) típico muestra un incremento neto RS en la derivación V_1, ondas Q estrechas y profundas en las derivaciones precordiales, y ondas R precordiales derechas altas en V_1. El deterioro intelectual es común en la distrofia de Duchenne; el cociente intelectual (*intelligence quotient*, IQ) medio está aproximadamente una desviación estándar por debajo de la media. El deterioro de la función intelectual no parece ser progresivo y afecta la capacidad verbal más que el desempeño.

Pruebas de laboratorio. La actividad sérica de creatincinasa (CK) está invariablemente elevada entre 20 y 100 veces el valor normal. La actividad es

Patogenia. La distrofina forma parte de un gran complejo de proteínas y glucoproteínas sarcolémicas (fig. 382-6). Se une a la F-actina en su extremo amino y al distroglucano beta en su extremo carboxilo. El distroglucano beta forma un complejo con el distroglucano alfa, que se une a la laminina en la matriz extracelular (*extracellular matrix*, ECM). La laminina tiene estructura molecular heterotrimérica con forma de cruz constituida por una cadena pesada y dos cadenas ligeras, β1 y γ1. La cadena pesada de la laminina del músculo esquelético se designa α2. En la matriz extracelular también se identifican los colágenos IV y VI. A semejanza del distroglucano beta, las proteínas sarcoglucanos transmembrana también se unen a la distrofina; estas cinco proteínas (sarcoglucanos alfa a épsilon) forman complejos estables entre sí. En fecha reciente se han detectado otras proteínas de membrana que intervienen en la distrofia muscular, y que están "afiliadas" laxamente con constituyentes del complejo de distrofina; incluyen caveolina 3, integrina α_7 y colágeno VI.

El complejo distrofina-glucoproteína parece aportar estabilidad al sarcolema, aunque sólo se conoce de manera parcial la función de cada componente individual del complejo. El déficit de algunos de sus constituyentes puede dar lugar a alteraciones en los demás componentes. Por ejemplo, un déficit primario de distrofina (distrofia de Duchenne) puede ocasionar pérdida secundaria de sarcoglucanos y de distroglucanos. La pérdida primaria de un único sarcoglucano (véase "Distrofia muscular de cinturas", más adelante en este capítulo) induce la pérdida secundaria de otros sarcoglucanos en la membrana, sin alterar de manera uniforme la distrofina. En cualquier caso, la disrupción de los complejos distrofina-glucoproteína debilita el sarcolema provocando desgarros en la membrana y el inicio de una secuencia de acontecimientos que finaliza con la necrosis de las fibras musculares. Esta secuencia de acontecimientos tiene lugar de manera repetida durante toda la vida del paciente con distrofia muscular.

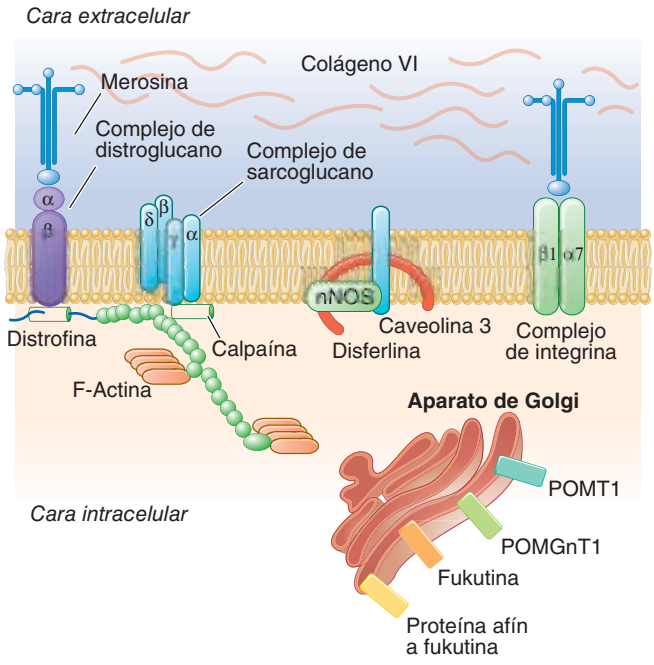

FIGURA 382-6. Proteínas escogidas vinculadas con distrofia muscular en la membrana celular y el complejo de Golgi. La distrofina se sitúa en la cara citoplásmica de la membrana del miocito. Forma complejos con otros dos complejos de proteínas transmembrana, que son los distroglucanos y los sarcoglucanos. Los distroglucanos se unen a la merosina, proteína de la matriz intracelular que forma complejos con las integrinas β_1 y α_7 (cuadros 382-5 a 382-7). La disferlina forma complejos con la caveolina 3 [que se une a la sintasa de óxido nítrico neuronal (*neuronal nitric oxide synthase*, nNOS)] pero no con las proteínas vinculadas con distrofina o las integrinas. En cada una de las cuatro distrofias congénitas se pierde la función de diferentes proteínas vinculadas con el aparato de Golgi: POMT1, POMGnT1, fukutina y proteína afín a fukutina.

℞ DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE

Se ha demostrado que la prednisona (glucocorticoide) en dosis de 0.75 mg/kg/día disminuye en grado significativo la progresión de la distrofia de Duchenne hasta en tres años. Algunos pacientes no toleran el tratamiento con glucocorticoides. El aumento de peso representa un impedimento para algunos chicos. Como en otras distrofias con herencia recesiva que se supone derivan de la pérdida funcional de un gen muscular crítico, existe una actitud optimista de que la enfermedad de Duchenne mejore con tratamientos nuevos que reponen el gen defectuoso o la proteína faltante, o que implementan correcciones corriente abajo (p. ej., con salto de los exones mutados o lectura a través de mutaciones que introducen codones de paro).

DISTROFIA MUSCULAR DE BECKER

Esta forma menos grave de distrofia muscular recesiva ligada al cromosoma X se debe a defectos alélicos del mismo gen responsable de la distrofia de Duchenne. La distrofia muscular de Becker es unas 10 veces menos frecuente que la de Duchenne, con incidencia aproximada de tres por 100 000 recién nacidos vivos varones.

Manifestaciones clínicas. El patrón de debilidad muscular de la distrofia muscular de Becker se parece mucho al que se observa en la distrofia de Duchenne. Los músculos proximales, en especial los de las extremidades inferiores, están afectados en grado notable. A medida que la enfermedad avanza, la debilidad se generaliza. No hay debilidad muscular facial significativa. La hipertrofia muscular, sobre todo de las pantorrillas, es un dato precoz y destacado.

La mayoría de los pacientes con distrofia de Becker experimentan los primeros síntomas entre los 5 y 15 años de edad, aunque el cuadro clínico puede comenzar en el tercer o cuarto decenio de la vida o incluso después. Por definición, los pacientes con distrofia de Becker pueden caminar hasta después de los 15 años de edad, mientras que los pacientes con distrofia de Duchenne permanecen confinados en la silla de ruedas ya a los 12 años. Los pacientes con distrofia de Becker tienen esperanza de vida reducida, pero la mayoría sobreviven hasta el cuarto o quinto decenio de la vida.

En la distrofia de Becker puede haber retraso mental, pero no es tan frecuente como en la enfermedad de Duchenne. También existe afección cardiaca que puede llegar a la cardioinsuficiencia; algunos pacientes sólo presentan insuficiencia cardiaca. Otras formas de presentación menos frecuentes incluyen aumento asintomático del nivel sanguíneo de CK, mialgias sin debilidad y mioglobinuria.

Datos de laboratorio. Los niveles séricos de CK, los resultados de la EMG y los hallazgos en la biopsia muscular son muy parecidos a los de la distrofia de Duchenne. El diagnóstico de distrofia muscular de Becker requiere análisis por inmunotransferencia en muestras de biopsia muscular que demuestre una cantidad reducida o tamaño anormal de la distrofina, o un análisis de mutación en el DNA de leucocitos de sangre periférica. Las pruebas genéticas revelan eliminaciones o duplicaciones del gen de distrofina en 65% de los pacientes con distrofia de Becker, más o menos el mismo porcentaje que en la distrofia de Duchenne. Tanto en la distrofia de Becker como en la distrofia de Duchenne, el tamaño de la pérdida del DNA no predice la gravedad clínica; sin embargo, en aproximadamente 95% de los pacientes con distrofia de Becker la eliminación del DNA no altera el marco de lectura de traducción del RNA mensajero. Este tipo de mutación "dentro del marco" permite la producción de una pequeña cantidad de distrofina, y es responsable de la presencia, en el análisis de mancha de Western, de una distrofina alterada en vez de ausente.

℞ DISTROFIA MUSCULAR DE BECKER

No se ha estudiado lo suficiente el uso de glucocorticoides en la distrofia de Becker.

DISTROFIA MUSCULAR DE CINTURAS

El síndrome de la distrofia muscular de cinturas (*limb-girdle muscular dystrophy*, LGMD) engloba más de un trastorno. La distrofia afecta por igual a varones y mujeres, y su comienzo varía desde el final del primer decenio de la vida hasta el cuarto decenio. Las LGMD suelen manifestarse por debilidad progresiva en los músculos de las cinturas pélvica y escapular. A veces ocurre insuficiencia respiratoria por debilidad del diafragma y también miocardiopatía.

Una clasificación sistemática de LGMD se basa en el mecanismo de herencia autosómico dominante (LGMD1) y autosómico recesivo (LGMD2). Añadido al esquema binario de LGMD1 y LGMD2, la clasificación utiliza un sistema seriado de letras (LGMD1A, LGMD2A, etc.). Se asignan letras a las enfermedades en el orden en que se descubre que poseen ligamiento cromosómico; ello origina una lista cada vez más amplia de trastornos. En la actualidad se conocen cinco enfermedades autosómicas dominantes y 10 autosómicas recesivas, que se resumen en los cuadros 382-6 y 382-7. Ninguna es tan común como las distrofinopatías; sin embargo, no se han reunido de manera sistemática datos de prevalencia de las LGMD en ninguna población heterogénea grande. En poblaciones clínicas referidas, la deficiencia de proteína relacionada con fukutina (*fukutin-related protein*, FKRP) (LGMD2I), las calpainopatías (LGMD2A) y, en menor medida, las disferlinopatías (LGMD2B) han surgido como los trastornos más frecuentes.

DISTROFIA MUSCULAR DE EMERY-DREIFUSS

Se han identificado dos formas genéticamente distintas de la distrofia muscular de Emery-Dreifuss (*Emery-Dreifuss muscular dystrophy*, EDMD). Una se hereda por un mecanismo ligado al cromosoma X, en tanto que en la otra el mecanismo es autosómico dominante. Esta última se ha clasificado como LGMD1B, pero en su manifestación clínica las enfermedades guardan íntima semejanza.

Manifestaciones clínicas. En los comienzos de la niñez y la adolescencia a veces se observan contracturas notables, con frecuencia antes de la debilidad muscular. Persisten durante toda la enfermedad y aparecen en los codos y el cuello. La debilidad muscular afecta músculos humerales y peroneos en primer lugar, y más tarde se propaga siguiendo la distribución de cinturas. La miocardiopatía puede ser letal y ocasionar muerte repentina. Diversos defectos del ritmo y la conducción auriculares incluyen fibrilación y parálisis auriculares y bloqueo auriculoventricular. Algunos enfermos tienen miocardiopatía dilatada. Las portadoras de la variante ligada al sexo también pueden tener manifestaciones cardiacas que asumen importancia clínica.

Datos de laboratorio. El valor de creatincinasa sérica suele aumentar dos a 10 veces. Los trazos EMG corresponden a miopatía. En la biopsia de músculo

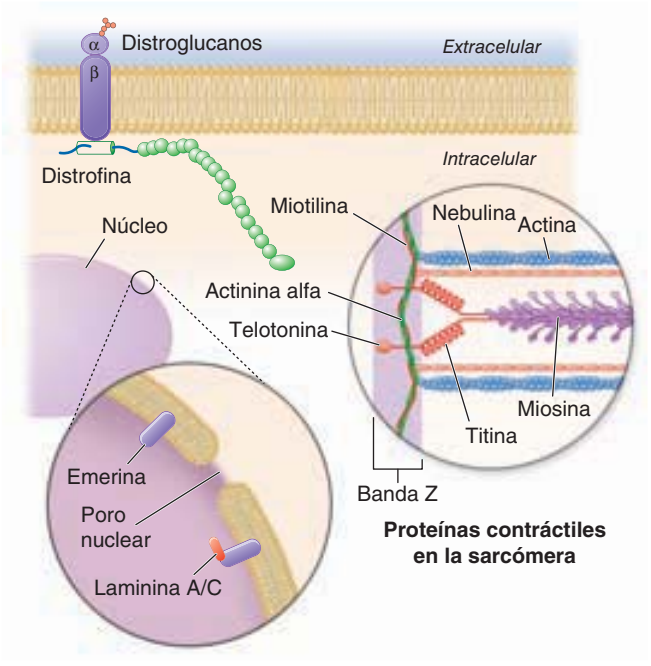

FIGURA 382-7. Algunas proteínas vinculadas con distrofia muscular en la membrana nuclear y la sarcómera. Como se indica en el *círculo del lado izquierdo*, la emerina y la laminina A/C son constituyentes de la membrana nuclear interna. Algunas de las proteínas que se producen en las distrofias se representan en la sarcómera e incluyen titina, nebulina, calpaína, teletonina, actinina y miotilina. También se ilustra la posición de cada complejo de distrofina-distroglucano.

se observan signos distróficos inespecíficos. El estudio inmunohistoquímico revela ausencia de tinción con emerina de los núcleos musculares en la EDMD ligada a X. El electrocardiograma muestra trastornos en el ritmo auricular o auriculoventricular.

La EDMD ligada al sexo se debe a defectos en el gen de emerina que codifica una proteína de la cubierta nuclear. La enfermedad autosómica dominante es causada por mutaciones del gen *LMNA* en el cromosoma 1q21.2 que codifica las lamininas A y C. Estas proteínas son productos del gen *LMNA* empalmados de manera alternada y constituyen componentes esenciales de la red filamentosa que sirve de base a la membrana nuclear interna. La pérdida de la integridad estructural de la cubierta nuclear por defectos de emerina, o laminina A/C, explica los fenotipos superpuestos (fig. 382-7).

℞ DISTROFIA MUSCULAR DE EMERY-DREIFUSS

Es necesario emprender medidas de apoyo en la discapacidad neuromuscular, que incluyan auxiliares de la ambulación en caso necesario. Es difícil estirar o distender las contracturas. El tratamiento de la miocardiopatía y las arritmias (p. ej., mediante el uso temprano de un marcapasos) puede salvar la vida.

DISTROFIA MUSCULAR CONGÉNITA (CMD)

No se trata de una sola entidad, sino un grupo de trastornos con grados variables de debilidad muscular, daño del sistema nervioso central (SNC) y alteraciones oftálmicas.

Manifestaciones clínicas. Como grupo, las distrofias musculares congénitas (*congenital muscular distrophy*, CMD) se manifiestan desde el nacimiento o en los primeros meses de edad con hipotonía y debilidad muscular proximal o generalizada. Algunos pacientes presentan hipertrofia de los músculos de la pantorrilla. Es probable que los músculos faciales sean débiles, pero no se afectan otros músculos inervados por pares craneales (p. ej., los músculos extraoculares permanecen normales). La mayoría de los pacientes tiene contracturas articulares de grado variable en codos, caderas, rodillas y tobillos. Las contracturas presentes desde el nacimiento se denominan *artrogriposis*. Pocas veces existe insuficiencia respiratoria.

En algunas formas de CMD se afecta el sistema nervioso central. En la deficiencia de merosina y FKRP, es posible observar hipomielinización cerebral en la imagen por resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI), aunque sólo un pequeño porcentaje de pacientes tiene retraso mental y convulsiones. Tres formas de distrofia muscular congénita tienen daño cerebral grave. Son la distrofia muscular congénita de Fukuyama (*Fukuyama congenital muscular distrophy*, FCMD), la enfermedad muscular-ocular-cerebral (*muscle-eye-brain*, MEB) y el síndrome de Walker-Warburg (*Walker-Warburg syndrome*, WWS). Los tres trastornos producen discapacidad grave. En la enfermedad MEB y el WWS, pero no en la FCMD, las alteraciones oculares afectan la visión. El WWS es la distrofia muscular congénita más grave y causa la muerte alrededor del primer año de edad.

Datos de laboratorio. La CK sérica es muy alta en todos estos trastornos. El EMG expresa datos miopáticos y la biopsia muscular muestra rasgos distróficos inespecíficos. En la deficiencia de merosina hay carencia de merosina, o de la cadena α2 de la laminina (una proteína de la lámina basal), alrededor de las fibras musculares. Las biopsias de piel también presentan defectos en la cadena α2 de la laminina. En otros trastornos (deficiencia de FKRP, FCMD, enfermedad MEB, WWS) hay resultados anormales con la tinción muscular de distroglucano alfa. En la deficiencia de merosina es frecuente encontrar hipomielinización cerebral y existen diversas malformaciones cerebrales en la FCMD, enfermedad MEB y síndrome de Walker-Walburg.

Todas las formas de CMD se heredan como trastornos autosómicos recesivos. Salvo por la merosina, los otros defectos génicos afectan la glucosilación posterior a la traducción del distroglucano alfa. Se cree que esta anormalidad afecta la unión con merosina y causa debilitamiento del complejo distrofina-glucoproteína, inestabilidad de la membrana muscular y anormalidades en la contracción muscular. Es probable que las CMD con fenotipos que afectan al cerebro y los ojos incluyan glucosilación defectuosa de otras proteínas, lo que explica los fenotipos más extensos.

℞ DISTROFIA MUSCULAR CONGÉNITA

No existe un tratamiento específico para la CMD. Es importante el asiento apropiado en la silla de ruedas. En algunos pacientes es necesario el tratamiento de la epilepsia y manifestaciones cardiacas.

DISTROFIA MIOTÓNICA

Esta entidad (DM) está compuesta de dos trastornos clínicos, con fenotipos superpuestos y defectos genéticos moleculares propios: el tipo 1 (DM1), que es la enfermedad clásica descrita originalmente por Steinert, y el tipo 2 (DM2), llamado también *miopatía miotónica proximal* (PROMM).

Manifestaciones clínicas. La expresión clínica de la distrofia miotónica varía ampliamente y afecta muchos sistemas además del muscular. Los pacientes con distrofia miotónica tienen un aspecto típico de "cara de cuchillo" debido a la atrofia y debilidad de los músculos temporales, maseteros y faciales. La calvicie frontal es una de las características de los varones con la enfermedad. Los músculos del cuello, entre ellos los flexores y los esternocleidomastoideos, están afectados precozmente, al igual que los músculos distales de los miembros. La debilidad de los músculos extensores de las muñecas, extensores de los dedos e intrínsecos de la mano produce un déficit funcional. La debilidad de los flexores dorsales del tobillo puede dar lugar a pie péndulo. Los músculos proximales permanecen fuertes a lo largo de la enfermedad, aunque en muchos pacientes se producen atrofia y debilidad preferentes de los músculos cuadríceps. La afección palatina, faríngea y lingual produce disartria, voz nasal y problemas de deglución. Algunos pacientes presentan debilidad en el diafragma y los músculos intercostales, con insuficiencia respiratoria.

La miotonía, que habitualmente aparece hacia los 5 años de edad, puede demostrarse percutiendo la eminencia tenar, la lengua y los músculos extensores de la muñeca. La miotonía produce relajación lenta de la mano tras cerrarla al máximo voluntariamente. El deterioro muscular avanzado dificulta más la detección de la miotonía.

También se observan frecuentemente perturbaciones cardiacas en sujetos con DM1. Las anormalidades ECG incluyen bloqueo de primer grado y afección más extensa del sistema de conducción. A veces ocurren bloqueo cardiaco completo y muerte repentina. Pocas veces se observa insuficiencia cardiaca congestiva, pero puede ser consecuencia de la cardiopatía pulmonar que a su vez se debe a insuficiencia respiratoria. También se observa a menudo prolapso de la válvula mitral. Otros signos acompañantes incluyen deficiencia intelectual, hipersomnio, cataratas subcapsulares posteriores, atrofia gonadal, resistencia a la insulina e hipomotilidad de esófago y colon.

La *distrofia miotónica congénita* es una forma más grave de la enfermedad que ocurre en aproximadamente 25% de los hijos de madres afectadas. Se ca-

racteriza por debilidad facial y bulbar intensa, insuficiencia respiratoria neonatal y retardo mental.

La DM2 (o PROMM) posee un perfil preciso de debilidad muscular que afecta predominantemente músculos de la zona proximal. Otros signos de la enfermedad se superponen con los de DM1 e incluyen cataratas, atrofia testicular, resistencia a la insulina, estreñimiento, hipersomnia y defectos cognitivos. Aparecen también defectos en la conducción cardiaca, pero son menos frecuentes; la "cara de cuchillo" y la calvicie frontal son menos constantes. Una diferencia muy notable es el hecho de que no se puede identificar con claridad una forma congénita de distrofia miotónica tipo 2.

Pruebas de laboratorio. El diagnóstico de la distrofia miotónica puede establecerse habitualmente según los datos clínicos. La actividad sérica de CK puede ser normal o estar levemente elevada. En la mayor parte de los casos de DM1 hay evidencia electromiográfica de miotonía, pero en la DM2 puede tener un modelo en parches. La biopsia muscular muestra atrofia muscular que afecta en forma selectiva las fibras tipo 1 en 50% de los casos y a las fibras anilladas en DM1, pero no en DM2. Es típico encontrar numerosos núcleos interiorizados en fibras musculares individuales, así como fibras atróficas con cúmulos nucleares picnóticos tanto en DM1 como en DM2. La necrosis de las fibras musculares y el aumento del tejido conjuntivo, frecuentes en otras distrofias musculares, son menos aparentes en la distrofia miotónica.

DM1 y DM2 son enfermedades con mecanismo de herencia autosómico dominante. Las nuevas mutaciones al parecer no contribuyen al conjunto de personas afectadas. La DM1 es transmitida por una mutación intrónica que consiste en una expansión inestable de un trinucleótido CTG que se repite en el gen de la proteincinasa de serotreonina (llamado *DMPK*), en el cromosoma 19q13.3. El aumento de la gravedad del fenotipo de la enfermedad en las generaciones sucesivas (anticipación genética) se acompaña de aumento del número de repeticiones del trinucleótido. Se ha identificado un tipo similar de mutación en el síndrome del cromosoma X frágil (cap. 62). La repetición del triplete inestable de la distrofia miotónica puede utilizarse para el diagnóstico prenatal. La enfermedad congénita ocurre casi exclusivamente en los niños nacidos de madres afectadas; es posible que el espermatozoide con una gran expansión de la repetición del triplete presente una deficiencia funcional.

La distrofia miotónica tipo 2 se debe a una mutación por expansión del DNA, consistente en una repetición CCTG en el intrón 1 del gen *ZNF9*, situado en el cromosoma 3q13.3-q24. Se cree que el gen codifica una proteína de unión con RNA expresada en muchos tejidos distintos, incluidos el músculo esquelético y el cardiaco.

Es casi seguro que las expansiones de DNA en DM1 y DM2 afecten la función muscular por una ganancia tóxica de función del mRNA. En ambas formas de distrofia miotónica parece que el RNA mutante forma inclusiones intranucleares compuestas por RNA anormal. Estas inclusiones de RNA secuestran proteínas para unión con RNA esenciales para el corte y empalme apropiados de otras moléculas de mRNA. Esto conduce a la transcripción anormal de múltiples proteínas en diversos tejidos y sistemas, lo que a su vez causa las manifestaciones sistémicas de los dos tipos de distrofia miotónica.

Rx DISTROFIA MIOTÓNICA

La miotonía de DM1 rara vez amerita tratamiento, aunque algunos pacientes con DM2 se sienten muy molestos por la incomodidad que les causa la rigidez muscular relacionada. La fenitoína y la mexiletina son los agentes preferidos para el paciente ocasional que requiere un fármaco para la miotonía; otros agentes, en especial quinina y procainamida, pueden agravar la conducción cardiaca. Hay que considerar un marcapasos cardiaco en sujetos con síncope inexplicable, alteraciones avanzadas en el sistema de conducción con evidencia de bloqueo cardiaco de segundo grado o trastornos en la conducción de tres fascículos con prolongación marcada del intervalo PR. Las ortesis moldeadas para tobillo y pie ayudan a prevenir la caída del pie en pacientes con debilidad distal en la extremidad inferior. No es infrecuente la somnolencia diurna excesiva con o sin apnea durante el sueño. A veces son convenientes los estudios del sueño, el apoyo respiratorio no invasivo (BiPAP [ventilación de presión positiva]) y el tratamiento con modafinilo.

DISTROFIA MUSCULAR FACIOESCAPULOHUMERAL

Esta forma de distrofia muscular tiene incidencia aproximada de un caso por 20 000. Es diferente de un trastorno ligeramente similar conocido como distrofia escapuloperoneal.

Manifestaciones clínicas. La enfermedad suele iniciarse en la niñez o al principio de la vida adulta. En la mayor parte de los casos, la debilidad facial es la manifestación inicial, que aparece como incapacidad para sonreír, silbar o cerrar completamente los ojos. La debilidad de la cintura escapular, en lugar de las de los músculos faciales, suele ser el motivo de consulta al médico. La pérdida de los músculos estabilizadores de la escápula dificulta la elevación del brazo. La escápula alada (fig. 382-3) se hace evidente al intentar la abducción y el movimiento hacia delante de los brazos. Los músculos bíceps y tríceps pueden afectarse intensamente, con preservación relativa de los músculos deltoides. La debilidad de la extensión de la muñeca es siempre mayor que la de su flexión, y la debilidad de los músculos del compartimiento anterior de las piernas puede dar lugar a pie péndulo.

En la mayoría de los pacientes la debilidad se limita a los músculos faciales, de la extremidad superior y distales de la extremidad inferior. En 20% de los casos la debilidad avanza hasta afectar los músculos de la cintura pélvica, y se produce un déficit funcional intenso y el posible confinamiento a una silla de ruedas.

De manera característica, los pacientes con distrofia muscular facioescapulohumeral (*facioscapulohumeral*, FSH) no tienen afección de otros sistemas orgánicos, aunque es común la hipertensión lábil, y hay mayor incidencia de sordera de origen neural. También se produce *enfermedad de Coats*, un trastorno que consiste en telangiectasia, exudación y desprendimiento de retina.

Pruebas de laboratorio. La CK sérica es normal o levemente elevada. El EMG suele mostrar un patrón miopático. La biopsia muscular presenta características inespecíficas de miopatía. En algunas biopsias hay un infiltrado inflamatorio prominente, a menudo con distribución multifocal. Se desconoce la causa o el significado de este dato.

Se ha establecido un patrón de herencia autosómica dominante con penetrancia casi completa, pero es necesario un examen de todos los miembros de la familia en busca de la enfermedad, dado que casi 30% de los afectados ignoran su enfermedad. La distrofia FSH se debe a pérdidas de las repeticiones en tándem de 3.3 kb en el cromosoma 4q35. La eliminación disminuye el número de repeticiones hasta un fragmento menor de 35 kb en casi todos los enfermos. Tal mutación origina sobreexpresión de genes "corriente arriba" y pérdida de la unión a DNA de un complejo multiproteínico que media la represión transcripcional de genes 4q35. La mutación permite la detección del estado de portador y el diagnóstico prenatal. Muchos de los casos esporádicos representan mutaciones nuevas.

Rx DISTROFIA MUSCULAR FACIOESCAPULOHUMERAL

No existe un tratamiento específico; las ortesis tobillo-pie son útiles para los pacientes que tienen pie péndulo. Los procedimientos de estabilización mejoran la escápula alada, pero puede ser que no mejoren la función.

DISTROFIA OCULOFARÍNGEA

Esta forma de distrofia muscular representa uno de los diversos trastornos caracterizados por oftalmoplejía externa progresiva, que consiste en ptosis que avanza lentamente y limitación de la movilidad ocular, con preservación de las reacciones pupilares a la luz y la acomodación. Por lo general los pacientes no presentan diplopía, al contrario de lo que ocurre en los trastornos de debilidad de la musculatura ocular de inicio más agudo (p. ej., miastenia grave).

Manifestaciones clínicas. La distrofia muscular oculofaríngea es una forma de distrofia muscular de aparición tardía. Habitualmente se presenta con ptosis, disfagia o ambas en el cuarto a sexto decenios de la vida. El daño muscular extraocular es menor en la fase temprana pero puede ser grave más tarde. Los trastornos de la deglución pueden llegar a ser debilitantes y causar acumulación de secreciones y episodios repetidos de aspiración. También puede haber una leve debilidad en cuello y extremidades.

Pruebas de laboratorio. La CK sérica puede ser dos a tres veces superior al valor normal. Es típico observar un patrón de EMG miopático. En la biopsia las fibras musculares contienen vacuolas, que al microscopio electrónico se observa que contienen espirales membranosas, acumulación de glucógeno y otros desechos inespecíficos relacionados con los lisosomas. Una característica distintiva de la distrofia oculofaríngea es la presencia de filamentos tubulares de 8.5 nm de diámetro dentro de los núcleos de las células musculares.

La distrofia oculofaríngea tiene un patrón de herencia autosómica dominante con penetrancia completa. La incidencia es elevada en familias francocanadienses e hispanoestadounidenses del suroeste de Estados Unidos. Se han documentado grandes grupos familiares judíos procedentes de Italia y de Europa oriental. El defecto molecular responsable de la distrofia muscular oculofaríngea es una expansión sutil de una pequeña repetición de polialani-

CUADRO 382-8 MIOPATÍAS DISTALES

Enfermedad	Manifestaciones clínicas	Datos de laboratorio	Herencia/locus o gen
Miopatía distal de Welander	Inicio en el quinto decenio La debilidad comienza en las manos Progresión lenta con diseminación a parte distal de extremidades inferiores Esperanza de vida normal	CK sérica 2-3 × normal EMG miopático NCS normal La biopsia muscular muestra rasgos distróficos	AD Cromosoma 2p13
Distrofia muscular tibial (de Udd)	Inicio entre el cuarto y octavo decenios Debilidad distal de extremidades inferiores (distribución tibial) Extremidades superiores casi siempre normales Esperanza de vida normal	CK sérica 2-4 × normal EMG miopático NCS normal Biopsia muscular con datos distróficos Ausencia de titina en la línea M del músculo	AD Titina
Miopatía distal de Markesbery-Griggs	Inicio entre el cuarto y octavo decenios Debilidad distal en extremidades inferiores (distribución tibial) con progresión a parte distal de extremidades superiores y músculos proximales	CK sérica casi siempre poco elevada EMG revela miopatía irritativa Biopsias musculares con vacuolas con rebordes y rasgos de miopatía miofibrilar	AD Banda Z empalmada alternada con proteína que contiene el motivo PDX (ZASP)
Miopatía distal de Laing	Inicio en la infancia a tercer decenio Debilidad distal en extremidades inferiores (distribución tibial) y compromiso temprano de flexores cervicales	CK sérica normal o un poco elevada Biopsias musculares sin vacuolas con rebordes Grandes depósitos de cadena pesada de miosina en las fibras musculares tipo 1	AD Cadena pesada 7 de miosina
Miopatía distal de Nonaka (miopatía por cuerpos de inclusión hereditaria autosómica recesiva)	Inicio en el segundo a tercer decenios Debilidad distal en extremidades inferiores Puede haber debilidad leve en parte distal de extremidades superiores en etapa temprana Progresión a otros músculos, respetando el cuadríceps Puede perderse la ambulación en 10-15 años	CK sérica 3-10 × normal EMG miopático NCS normal Rasgos distróficos en la biopsia muscular más vacuolas con reborde y filamentos de 15-19 nm dentro de las vacuolas	Gen *ARGNE*; 2-epimerasa de UDP-*N*-acetilglucosamina/cinasa de *N*-acetilmanosamina Alélico con miopatía hereditaria con cuerpos de inclusión
Miopatía de Miyoshi	Inicio en el segundo a tercer decenio Debilidad de extremidad inferior en músculos del compartimiento posterior La progresión causa debilidad en otros grupos musculares Se pierde la ambulación después de 10-15 años en casi un tercio de los casos	CK sérica 20-100 × normal EMG miopático NCS normal La biopsia muscular muestra rasgos distróficos, a menudo con infiltración prominente de células inflamatorias; sin vacuolas contorneadas	AR Alélico con LGMD2B (véase cuadro 382-7) Disferlina
Miopatías miofibrilares	Inicio desde la infancia temprana hasta la adultez tardía La debilidad puede ser distal, proximal o generalizada Son frecuentes la miocardiopatía y el compromiso respiratorio	La CK sérica es normal o con incremento moderado EMG miopático y a menudo con descargas miopáticas La biopsia muscular muestra acumulación anormal de desmina y otras proteínas, vacuolas con reborde y degeneración miofibrilar	Heterogeneidad genética AD: Miotilina (también llamada LGMD 1A) ZASP (véase Miopatía distal de Markesbery-Griggs) Filamina C Desmina Cristalina alfa B AR: Desmina Selenoproteína N1

Abreviaturas: CK, creatincinasa; AD, autosómica dominante; AR, autosómica recesiva; EMG, electromiograma; NCS, estudios de conducción nerviosa; ZASP, banda Z empalmada alternada con proteína que contiene el motivo PDX (*Z-band alternatively spliced PDX motif-containing protein*).

Rx DISTROFIA OCULOFARÍNGEA

La disfagia puede causar inanición y convierte a la distrofia muscular oculofaríngea en una enfermedad potencialmente letal. La miotomía cricofaríngea puede mejorar la deglución, aunque no evita las aspiraciones. Dispositivos palpebrales a modo de "muletas" pueden mejorar la visión en los pacientes en que ésta se ve afectada por la ptosis. Deben seleccionarse cuidadosamente los candidatos para la cirugía de la ptosis; no son apropiados los pacientes con debilidad facial intensa.

MIOPATÍAS DISTALES

Un grupo de enfermedades musculares, las miopatías distales, son notables por la distribución de la debilidad preferentemente en zonas distales de los músculos, a diferencia de muchas de las miopatías que se acompañan de debilidad en la zona proximal. Las principales miopatías distales se resumen en el cuadro 382-8.

Manifestaciones clínicas. Las *miopatías de Welander*, *Udd* y *Markesbery-Griggs* son trastornos heredados en forma dominante de inicio tardío que afectan los músculos distales de las extremidades, casi siempre a partir de los 40 años de edad. La miopatía distal de Welander tiene preferencia por los extensores de la muñeca y los dedos, mientras que las otras se acompañan de debilidad tibial anterior, con caída de pie progresiva. La *miopatía distal de Laing* también es un trastorno que se hereda con patrón dominante anunciado por debilidad tibial; sin embargo, se distingue por su inicio en la infancia o al principio de la edad adulta. La *miopatía distal de Nonaka* y la *miopatía de Miyoshi* se distinguen por su herencia autosómica recesiva e inicio al final de la adolescencia o en el tercer decenio de edad. La miopatía de Nonaka incluye debilidad tibial anterior, mientras que la de Miyoshi es única, ya que se afectan sobre todo los músculos gastrocnemios al principio. Por último, las *miopatías miofibrilares* (*myofibrillar myopathies*, MFM) son un grupo de rasgos clínicos y genéticos heterogéneos que pueden acompañarse de debilidad distal marcada; suelen heredarse en forma autosómica dominante o recesiva.

Un hecho que permite confundir estas manifestaciones clínicas es que pueden afectarse los músculos proximales conforme estos trastornos progresan (menos para la enfermedad de Welander que para los demás). En contraste con muchas otras enfermedades musculares hereditarias, las miopatías distales se limitan casi exclusivamente al músculo esquelético.

Datos de laboratorio. Las cifras de creatincinasa sérica son particularmente útiles para diagnosticar la miopatía de Miyoshi, porque suelen ser muy altas. En las otras enfermedades el incremento de dicha enzima es leve. Los trazos EMG son miopáticos. En las miopatías miofibrilares (MFM) son frecuentes las descargas miotónicas o seudomiotónicas. La biopsia muscular muestra rasgos distróficos inespecíficos y, salvo las miopatías distales de Laing y Nonaka, a menudo se observan vacuolas con reborde. La MFM se acompaña de acumulación de inclusiones densas, así como de material amorfo que se ve mejor con tricromo de Gomori y en la interrupción fibrilar al microscopio electrónico. La tinción inmunitaria a veces muestra acumulación de desmina y otras proteínas en MFM; grandes depósitos de la cadena pesada de miosina en la región subsarcolémica de las fibras musculares tipo 1 en la miopatía de Laing, y disminución o ausencia de disferlina en la miopatía de Miyoshi.

Los genes afectados y sus productos se presentan en el cuadro 382-8. Todavía no se ha identificado el gen correspondiente a la enfermedad de Welander.

na en una proteína de unión a poli-RNA (*poly-RNA binding protein*, PABP2) en el músculo.

Rx MIOPATÍAS DISTALES

Se ofrece terapia ocupacional para la pérdida de la función manual; las ortesis de tobillo y pie apoyan a los músculos distales de la extremidad inferior. Las MFM pueden acompañarse de miocardiopatía (insuficiencia cardiaca congestiva o arritmias) e insuficiencia respiratoria que en ocasiones requiere tratamiento médico.

MIOPATÍAS CONGÉNITAS

Los trastornos de este tipo son poco comunes y se diferencian de las distrofias musculares por la presencia de anormalidades histoquímicas y estructurales específicas en los músculos. A pesar de que ocurren predominantemente en la lactancia o la niñez hay tres formas que pueden aparecer en la vida adulta y que se describen aquí: enfermedad de los núcleos centrales; miopatía por nemalina (cilindro), y miopatía centronuclear (miotubular). No se abordan otros tipos como la miopatía "minicentral" (enfermedad multiminicentral), la miopatía de cuerpos de impresión dactilar y la miopatía sarcotubular.

ENFERMEDAD DE LOS NÚCLEOS CENTRALES

Los pacientes con enfermedad de los núcleos centrales (o centronuclear) pueden manifestar reducción de los movimientos fetales y presentación de nalgas. Existe hipotonía y retraso motor, sobre todo para el inicio de la marcha. Más tarde en la infancia los pacientes presentan problemas para subir escaleras, correr y levantarse del suelo. En la exploración se observa debilidad leve facial, de los flexores del cuello y de los músculos proximales de las extremidades. Las piernas están afectadas con mayor frecuencia que los brazos. Las alteraciones esqueléticas que caracterizan a esta enfermedad son luxación congénita de la cadera, escoliosis y pie cavo; también puede observarse pie zambo. La mayor parte de los casos no son progresivos, pero se han registrado excepciones. Hay que pensar en la susceptibilidad de los pacientes a la hipertermia maligna como un posible factor de peligro en el caso de quienes padecen la enfermedad centronuclear.

La CK sérica suele ser normal. La EMG con agujas muestra un patrón miopático. La biopsia muscular revela fibras con una o múltiples zonas centrales o excéntricas claramente definidas desprovistas de enzimas oxidativas. Estas zonas se localizan preferentemente en las fibras de tipo 1 y representan sarcómeras mal alineadas asociadas con irregularidad de la banda Z.

Es característica la herencia autosómica dominante; también puede haber casos esporádicos. La enfermedad se debe a mutaciones puntuales del gen del receptor de la rianodina, situado en el cromosoma 19q, que codifica el canal de liberación de calcio del retículo sarcoplásmico del músculo esquelético; las mutaciones de este gen también son responsables de algunos casos de hipertermia maligna hereditaria (cap. 17). La hipertermia maligna es una enfermedad alélica; las mutaciones en el extremo C del gen *RYR1* predisponen a tal complicación.

Esta enfermedad no precisa un tratamiento específico, pero es extremadamente importante establecer el diagnóstico, ya que estos pacientes presentan una predisposición bien definida a la hipertermia maligna durante la anestesia.

MIOPATÍA NEMALÍNICA

El término *nemalínica* hace referencia a la presencia característica de bastoncillos o estructuras fibrilares (del griego *nema*, "hilo") en las fibras musculares. La miopatía nemalínica es clínicamente heterogénea. Puede producirse una forma neonatal grave, que se caracteriza por hipotonía y dificultades para la alimentación que causan muerte prematura. Con mayor frecuencia, la miopatía nemalínica se presenta en la lactancia o la niñez con retraso motor. La evolución no es progresiva, o es sólo lentamente progresiva. El aspecto físico puede ser llamativo debido a la cara alargada y estrecha, con paladar ojival y la boca abierta por la presencia de prognatismo. Otras alteraciones esqueléticas son tórax en embudo, cifoescoliosis, pie cavo y pie zambo. La debilidad de los músculos de la cara y de índole general, incluida la de los músculos que intervienen en la respiración, es un signo frecuente. Se puede identificar un trastorno de debilidad proximal progresiva que comienza en la vida adulta. A veces hay afección del miocardio en las formas infantil y del adulto. El valor de creatincinasa sérica suele ser normal o un poco mayor. En la EMG se demuestran trazos miopáticos. La biopsia de músculo indica la presencia de cúmulos de pequeños cilindros (cuerpos de nemalina), que aparecen preferentemente (aunque no de modo exclusivo) en las fibras musculares de tipo 1. A veces, los cilindros también se observan en los mionúcleos. El músculo por lo común tiene predominio de fibras musculares de tipo 1. Los cilindros provienen del material del disco Z de la fibra muscular.

Se ha vinculado a cinco genes con la miopatía por nemalina. Todos codifican proteínas asociadas a filamentos finos, lo cual sugiere perturbación del ensamblado o interrelación de estas estructuras como mecanismo fundamental. Las mutaciones del gen de nebulina (*NEB*) explican casi todos los casos, incluyendo las formas graves neonatal y de la niñez temprana que se heredan por un mecanismo autosómico recesivo. Los casos en la fase neonatal e infantil que se heredan por mecanismos predominantemente autosómicos dominantes son causados por mutaciones del gen de la actinina alfa de músculo estriado (*ACTA1*). En formas menos graves de la enfermedad con mecanismo de herencia autosómico dominante se han identificado mutaciones en los genes de tropomiosina alfa lenta (*TPM3*) y tropomiosina beta (*TPM2*) que comprenden menos de 3% de los casos. Las mutaciones del gen de troponina T muscular (*TNNT1*) al parecer se circunscriben a la población Amish en Estados Unidos. No se cuenta con tratamiento específico alguno.

MIOPATÍA MIOTUBULAR (CENTRONUCLEAR)

Existen tres variedades distintas de la enfermedad. La forma neonatal, también denominada *miopatía miotubular*, se manifiesta por hipotonía y debilidad intensas al nacimiento. La forma de inicio al final de la lactancia o principios de la niñez se caracteriza por retraso motor. Más tarde se hacen evidentes las dificultades para correr y subir escaleras. Son típicos un aspecto marfanoide, hábito asténico, cara alargada y estrecha y paladar ojival. Puede haber escoliosis y pie zambo. La mayoría de los pacientes presenta debilidad progresiva y algunos requieren una silla de ruedas. La oftalmoplejía externa progresiva con ptosis y grados variables de afección de la musculatura extraocular son característicos de las formas neonatal y de aparición tardía en la niñez. Una tercera variante, la forma de inicio al final de la niñez o en el adulto, tiene su inicio en el segundo o tercer decenio de la vida. Los pacientes tienen conservada la movilidad de la musculatura extraocular y rara vez presentan ptosis. Hay debilidad ligera de la extremidad que progresa con lentitud y puede ser de predominio distal [algunos de estos pacientes se clasifican con enfermedad de Charcot-Marie-Tooth tipo 2 (CMT2; cap. 379)].

En todas las formas hay niveles normales o un poco altos de CK. Los estudios de conducción nerviosa revelan disminución en la amplitud de los potenciales de acción musculares compuestos distales, sobre todo en casos de inicio en el adulto parecidos a CMT2. Los estudios EMG a menudo proporcionan resultados característicos, con ondas positivas agudas y potenciales de fibrilación, descargas complejas y repetitivas y, raras veces, descargas miotónicas. Las muestras de biopsia muscular en corte longitudinal revelan filas de núcleos centrales, a menudo rodeadas por un halo. En los cortes transversales, los núcleos centrales se encuentran presentes en 25 a 80% de las fibras musculares.

Se ha localizado el gen para la forma neonatal de la miopatía centronuclear en el cromosoma Xq28; este gen codifica la miotubularina, una fosfatasa de tirosina proteínica. Las mutaciones de sentido erróneo, por desplazamiento del marco de lectura o de los lugares de corte y empalme dan lugar a la pérdida de función de la miotubularina en los pacientes afectados. Es posible la identificación de portadores y el diagnóstico prenatal. En la forma de inicio al final de la lactancia o comienzos de la niñez el patrón de herencia probablemente sea autosómico recesivo, y en la forma de inicio al final de la niñez o en el adulto el patrón es autosómico dominante. No se dispone de tratamiento específico. Algunos de los casos autosómicos dominantes de inicio tardío, que son alélicos para una forma de CMT2, se relacionan con mutaciones en el gen que codifica la dinamina 2.

TRASTORNOS DEL METABOLISMO ENERGÉTICO DEL MÚSCULO

El músculo esquelético utiliza dos fuentes principales de energía: los ácidos grasos y la glucosa. Las alteraciones en la utilización de la glucosa o de los lípidos pueden asociarse a diferentes presentaciones clínicas. Éstas varían desde un síndrome doloroso agudo con rabdomiólisis hasta una debilidad muscular progresiva crónica que simula distrofia muscular.

DEFECTOS EN EL DEPÓSITO DE GLUCÓGENO Y EN ENZIMAS GLUCOLÍTICAS

Trastornos del depósito de glucógeno que originan debilidad progresiva • ***DEFICIENCIA DE GLUCOSIDASA ALFA O MALTASA ÁCIDA (ENFERMEDAD DE POMPE).*** Se pueden diferenciar tres formas clínicas de la deficiencia de glucosidasa alfa o maltasa ácida (*glucogenosis de tipo II*). La forma del lactante es la más común, con inicio de los síntomas en los tres primeros meses de edad. Los lactantes presentan intensa debilidad muscular, cardiomegalia, hepatomegalia e insuficiencia respiratoria. La acumulación de glucógeno en las neuronas motoras de la médula espinal y del tronco encefálico contribuye a la debilidad muscular. La muerte suele ocurrir al año de edad. En la forma infantil, el cuadro se parece al de la distrofia muscular. Se produce retraso motor

por la debilidad de los músculos proximales de los miembros y afección de los músculos respiratorios. El corazón puede estar afectado, pero no el hígado ni el cerebro. La forma del adulto comienza en el tercer o cuarto decenio de la vida. A menudo, las manifestaciones iniciales son insuficiencia respiratoria y debilidad del diafragma, que anuncian la debilidad muscular proximal progresiva. El corazón y el hígado no están afectados.

El nivel sérico de CK es dos a 10 veces mayor al normal en la enfermedad de Pompe con inicio en el lactante o el niño, pero puede ser normal en casos de inicio en la edad adulta. El estudio EMG muestra una configuración miopática, pero hay otras características muy distintivas, como descargas miotónicas, trenes de fibrilación y ondas positivas, y descargas repetitivas complejas. Las descargas EMG son muy prominentes en los músculos paravertebrales lumbosacros. La biopsia muscular en lactantes suele mostrar vacuolas con glucógeno y la enzima lisosómica fosfatasa ácida. El estudio al microscopio electrónico revela glucógeno unido a la membrana y libre en el tejido. Sin embargo, es posible que las biopsias musculares en la etapa tardía de la enfermedad de Pompe muestren sólo alteraciones inespecíficas. El análisis enzimático de manchas sanguíneas secas es una técnica nueva y sensible para detectar la enfermedad de Pompe. El diagnóstico definitivo se establece por ensayo enzimático en el músculo o fibroblastos cultivados, o por prueba genética.

La deficiencia de maltasa ácida se hereda como rasgo autosómico recesivo producido por mutaciones en el gen de la glucosidasa alfa. En fecha reciente se demostró que el tratamiento de reposición con glucosidasa alfa humana recombinante intravenosa es benéfica en la enfermedad de Pompe con inicio en la lactancia y ya recibió la aprobación de la *US Food and Drug Administration* (FDA). La eficacia en casos de inicio tardío está en investigación. Los beneficios clínicos en la enfermedad infantil incluyen disminución del tamaño cardiaco, mejoría de la función muscular, menor necesidad de apoyo ventilatorio y vida más prolongada.

OTRAS ENFERMEDADES DEL ALMACENAMIENTO DE GLUCÓGENO CON DEBILIDAD PROGRESIVA. En el *déficit de la enzima desramificante* (*glucogenosis de tipo III*) puede aparecer una forma de progresión lenta de debilidad muscular después de la pubertad. Raras veces se observa mioglobinuria. Sin embargo, los pacientes suelen diagnosticarse en la lactancia por la presencia de hipotonía, retraso motor, hepatomegalia, retraso del crecimiento e hipoglucemia. El *déficit de enzima ramificante* (*glucogenosis de tipo IV*) es una forma rara y letal de depósito de glucógeno que se caracteriza por déficit de crecimiento y hepatomegalia. Puede existir hipotonía y deterioro muscular, pero las manifestaciones de los músculos esqueléticos son relativamente poco importantes en comparación con la insuficiencia hepática.

Trastornos de la glucólisis que causan intolerancia al ejercicio. Se han identificado varios defectos glucolíticos asociados a mioglobinuria recidivante: *déficit de miofosforilasa* (*glucogenosis tipo V*), *déficit de fosfofructocinasa* (*glucogenosis tipo VII*), *déficit de cinasa de fosfoglicerato* (*glucogenosis tipo IX*), *déficit de mutasa de fosfoglicerato* (*glucogenosis tipo X*) *y déficit de deshidrogenasa láctica* (*glucogenosis tipo XI*), y *déficit de enolasa beta.* El déficit de miofosforilasa, también conocido como *enfermedad de McArdle*, es con mucho el defecto glucolítico más frecuente asociado con intolerancia al ejercicio. Estos trastornos glucolíticos causan una incapacidad común de apoyar la producción de energía al inicio del ejercicio, aunque existe cierta controversia con respecto al lugar exacto de la falla energética.

Las manifestaciones musculares clínicas de estos cinco trastornos generalmente comienzan en la adolescencia. Los síntomas son precipitados por ejercicios bruscos y breves de gran intensidad, como correr o levantar objetos pesados. Una historia de mialgia y rigidez muscular suele preceder a las contracturas musculares muy dolorosas, que pueden continuar con mioglobinuria. La insuficiencia renal aguda acompaña a la pigmenturia significativa.

Ciertas características ayudan a distinguir algunos defectos enzimáticos. En la enfermedad de McArdle, la tolerancia al ejercicio puede aumentarse con una fase de inducción lenta (calentamiento) o con periodos breves de reposo, lo que permite el inicio del fenómeno de "segundo aire" (cambio a la utilización de ácidos grasos). Los déficit de fosfofructocinasa (leve) y cinasa de fosfoglicerato (grave) se acompañan de grados variables de anemia hemolítica. En el déficit de cinasa de fosfoglicerato, la presentación clínica común consiste en un trastorno convulsivo con retraso mental; la intolerancia al ejercicio es una manifestación infrecuente.

En todos estos trastornos, la actividad sérica de CK fluctúa ampliamente y puede estar elevada incluso durante los periodos asintomáticos. Se considera que los valores de CK más de 100 veces mayores que el normal se acompañan de mioglobinuria. Todos los pacientes con un presunto defecto glucolítico que cause intolerancia al ejercicio deben someterse a una prueba de ejercicio del antebrazo. El trastorno de la elevación del lactato venoso es muy indicativa de un defecto glucolítico. En la deficiencia de deshidrogenasa de lactato no aumentan los valores venosos del ácido láctico, pero el piruvato si lo hace a valores normales. El diagnóstico definitivo de la enfermedad glucolítica se hace con biopsia muscular y análisis enzimático subsiguiente, o con prueba genética.

Las deficiencias de miofosforilasa, fosfofructocinasa y mutasa de fosfoglicerato se heredan por mecanismos autosómicos recesivos. La deficiencia de cinasa de fosfoglicerato es una enfermedad recesiva ligada al cromosoma X. Se pueden identificar mutaciones en los genes respectivos que codifican las proteínas anormales en cada uno de los trastornos mencionados.

El entrenamiento aumenta la tolerancia al ejercicio, tal vez porque incrementa la perfusión al músculo. La ingesta dietética de glucosa o fructosa libres antes de la actividad mejora la función, pero debe tenerse cuidado de evitar la obesidad por la ingesta de calorías excesivas.

USO DE LÍPIDOS COMO FUENTE DE ENERGÍA Y DEFECTOS ASOCIADOS

Los lípidos constituyen una importante fuente de energía para el músculo durante el reposo y el ejercicio submáximo prolongado. Los ácidos grasos proceden de las lipoproteínas de muy baja densidad (*very low density lipoprotein*, VLDL) circulantes en la sangre o de los triglicéridos almacenados en las fibras musculares. La oxidación de los ácidos grasos tiene lugar en las mitocondrias. Para entrar en la mitocondria, el ácido graso debe transformarse en un "ácido graso activado", o acil-CoA. La acil-CoA debe unirse a la carnitina, por medio de la enzima palmitoiltransferasa de carnitina (*carnitine palmitoyltransferase*, CPT) I, para su transporte al interior de la mitocondria. La CPT I se encuentra en la superficie interna de la membrana mitocondrial externa. La carnitina es separada por la CPT II, una enzima existente en la membrana mitocondrial interna, lo que permite el transporte de la acil-CoA al interior de la matriz mitocondrial para la oxidación beta.

Deficiencia de palmitoiltransferasa de carnitina (CPT). La deficiencia de CPT II es la causa más identificable de mioglobinuria recurrente, más común que los defectos glucolíticos. Suele manifestarse por primera vez en los años de la adolescencia o antes de los 25 años de vida. El dolor muscular y la mioglobinuria suelen aparecer después de ejercicio prolongado, pero también se desencadenan con el ayuno o infecciones. Sin embargo, hasta 20% de los pacientes no presenta mioglobinuria. En la fase que media entre las crisis, la potencia muscular es normal. A diferencia de trastornos causados por defectos en la glucólisis, en los que ocurren calambres musculares después de lapsos breves e intensos de ejercicio, la mialgia en la deficiencia de CPT II surge sólo después de haber rebasado los límites de utilización y de que haya comenzado el catabolismo muscular. Los episodios de rabdomiólisis pueden originar debilidad profunda. En niños de corta edad y neonatos el cuadro inicial de la deficiencia de palmitoiltransferasa de carnitina puede incluir un conjunto clínico muy grave que comprende hipoglucemia hipocetósica, miocardiopatía, insuficiencia hepática y muerte repentina.

Entre los episodios, la CK sérica y el EMG suelen ser normales. El aumento normal del lactato venoso durante el ejercicio del antebrazo distingue esta enfermedad de los defectos glucolíticos, en especial del déficit de miofosforilasa. La biopsia muscular no muestra acumulación de lípidos y suele ser normal entre las crisis. El diagnóstico precisa la medición directa de la CPT muscular o pruebas genéticas.

El déficit de CPT II es mucho más frecuente en los varones que en las mujeres (5:1); no obstante, todos los datos indican que se hereda de forma autosómica recesiva. Una mutación del gen que codifica la CPT II (cromosoma 1p36) causa la enfermedad en algunas personas. No se han demostrado beneficios con los intentos para mejorar la tolerancia al ejercicio mediante comidas frecuentes y una dieta baja en grasa rica en carbohidratos, o mediante la sustitución de triglicéridos de cadena media en la dieta.

Déficit de desaminasa de mioadenilato. La enzima muscular desaminasa de mioadenilato convierte el 5′-monofosfato de adenosina (*adenosine 5′-monophosphate*, 5′-AMP) en monofosfato de inosina (*inosine monophosphate*, IMP) con liberación de amoniaco. La desaminasa de mioadenilato puede participar en la regulación de los valores de trifosfato de adenosina (*adenosine triphosphate*, ATP) en el músculo esquelético. La mayoría de los pacientes con déficit de desaminasa de mioadenilato no manifiestan síntomas. Se han descrito casos de pacientes con este trastorno que presentan mialgias y mioglobinuria que se agravan con el ejercicio. Se han planteado muchas dudas respecto a los efectos clínicos de la deficiencia de desaminasa de mioadenilato y específicamente su relación con la mialgia y la fatigabilidad con el ejercicio, pero no hay consenso al respecto.

En 1972, Olson *et al*. descubrieron que las fibras musculares con un número importante de mitocondrias anormales podían destacarse con la tinción tricrómica modificada; se acuñó el término *fibras rojas rasgadas*. Mediante microscopia electrónica, las mitocondrias de las fibras rojas rotas aparecen aumentadas de tamaño, a menudo con formas extrañas y con inclusiones cristalinas. Desde la observación inicial, la comprensión de estos trastornos del músculo y de otros tejidos ha evolucionado notablemente (cap. 62).

Las mitocondrias tienen un cometido fundamental en la producción de energía. La oxidación de los principales nutrimentos derivados de los hidratos de carbono, las grasas y las proteínas conduce a la generación de equivalentes reductores. Éstos son transportados a través de la cadena respiratoria en el proceso conocido como *fosforilación oxidativa*. La energía generada por las reacciones de oxidorreducción de la cadena respiratoria se almacena en un gradiente electroquímico acoplado a la síntesis de trifosfato de adenosina.

Una característica novedosa de las mitocondrias es su composición genética. Cada mitocondria posee un genoma de DNA diferente del DNA nuclear. El DNA mitocondrial (mtDNA) humano consta de una molécula de DNA circular bicatenario compuesta por 16 569 pares de bases. El mtDNA codifica 22 RNA de transferencia, dos RNA ribosómicos y 13 polipéptidos de las enzimas de la cadena respiratoria. La genética de las enfermedades mitocondriales es diferente de la de las enfermedades cromosómicas. El DNA de la mitocondria se hereda directamente del citoplasma de los gametos, principalmente del ovocito. Las mitocondrias del espermatozoide contribuyen muy poco en el momento de la fecundación. De este modo, los genes mitocondriales derivan casi exclusivamente de la madre, lo que explica la transmisión materna de algunos trastornos mitocondriales.

Las personas con enfermedades de origen mitocondrial muestran manifestaciones clínicas que pueden agruparse en tres categorías: oftalmoplejía externa progresiva crónica (*chronic progressive external ophthalmoplegia*, CPEO), síndromes de músculos de fibra estriada-sistema nervioso central y miopatía pura que se parece a la distrofia muscular o a la miopatía metabólica.

SÍNDROMES DE OFTALMOPLEJÍA EXTERNA PROGRESIVA CON FIBRAS ROJAS RASGADAS

El signo individual más frecuente de una miopatía de origen mitocondrial es CPEO, que ocurre en más de la mitad de todas las miopatías de este tipo. Se observan grados variables de ptosis y debilidad de músculos extraoculares, por lo común sin diplopía, punto que permite diferenciarla de trastornos en donde hay debilidad extraocular fluctuante (como la miastenia grave).

SÍNDROME DE KEARNS-SAYRE

El síndrome de Kearns-Sayre (*Kearns-Sayre syndrome*, KSS) es un trastorno generalizado que afecta diversos órganos y sistemas y que muestra una tríada bien definida de signos clínicos: comienzo antes de los 20 años de edad, oftalmoplejía externa progresiva crónica (CPEO) y retinopatía pigmentada, así como uno o más de los signos siguientes: bloqueo cardiaco completo, proteína en líquido cefalorraquídeo (LCR) mayor de 1.0 g/L (100 mg/100 ml) o ataxia cerebelosa. Algunas personas con CPEO y fibras rojas rasgadas tal vez no cumplan con todos los criterios para que se les diagnostique KSS. La cardiopatía incluye ataques sincopales y paro cardiaco vinculado con anormalidades en el sistema de conducción del corazón: prolongación del tiempo de conducción intraventricular, bloqueo de ramas del haz de His y bloqueo auriculoventricular completo. En alrededor de 20% de los enfermos la muerte puede atribuirse al bloqueo cardiaco. Los grados variables de debilidad progresiva de músculos de extremidades y la fatigabilidad menoscaban las actividades de la vida diaria. Las anormalidades de tipo endocrino son frecuentes e incluyen disfunción gonadal en los dos géneros (con retraso de la pubertad), talla corta e infecundidad. La diabetes mellitus es un signo cardinal de los trastornos de origen mitocondrial y se estima que afecta a 13% de los pacientes de KSS. Otras endocrinopatías menos frecuentes son enfermedad de tiroides, hiperaldosteronismo, enfermedad de Addison e hipoparatiroidismo. Son signos acompañantes frecuentes retraso mental y demencia. Los valores de creatincinasa sérica son normales o levemente mayores. También puede haber incremento de los valores de lactato y piruvato séricos. Los trazos EMG son miopáticos. Los resultados de estudios de conducción nerviosa pueden ser anormales y ello depende de alguna neuropatía coexistente. En la biopsia de músculo se observan fibras rojas rasgadas, que se destacan con la tinción de enzimas oxidativas, y muchas muestran defectos en la oxidasa de citocromo. En la microscopia electrónica cantidades mayores de mitocondrias suelen mostrar agrandamiento, con inclusiones paracristalinas.

El KSS es un trastorno esporádico. La enfermedad es causada por eliminaciones aisladas del mtDNA que se supone ocurren de manera espontánea en el óvulo o el cigoto. La eliminación más común, que se observa en alrededor de 33% de los pacientes, elimina 4 977 pares de bases de mtDNA contiguos. Es de máxima importancia identificar y vigilar los defectos de conducción del corazón. Conviene colocar un marcapasos con fines profilácticos cuando en los electrocardiogramas se observan trazos de bloqueo bifascicular. En el KSS no han sido benéficos los tratamientos suplementarios, como los multivitamínicos o la coenzima Q10. De todas las opciones planteadas, la más útil y aplicable sería el ejercicio, pero hay que emprenderlo con gran cautela por los defectos en el sistema de conducción del corazón.

OFTALMOPLEJÍA EXTERNA PROGRESIVA (PEO)

La oftalmoplejía externa progresiva (*progressive external ophthalmoplegia*, PEO) es causada por mutaciones del DNA nuclear que afectan el número de copias y la integridad del mtDNA, por lo cual se hereda por un mecanismo mendeliano. Suele comenzar después de la pubertad. Son signos típicos fatiga, intolerancia al ejercicio y señalamientos de debilidad muscular. Algunos pacientes perciben problemas con la deglución. La exploración neurológica confirma la presencia de ptosis y oftalmoplejía, por lo común de distribución asimétrica. A veces se observa hipoacusia neurosensorial. Otro de los signos típicos es la debilidad leve de músculos de la cara, flexores del cuello y porciones proximales. En raras ocasiones hay ataque progresivo de músculos de la respiración, y éste puede ser la causa directa del fallecimiento. Hay normalidad o incremento mínimo de las creatincinasas séricas. Las mediciones de lactato en el sujeto en reposo son normales o un poco elevadas, pero después del ejercicio aumentan excesivamente. Las proteínas en líquido cefalorraquídeo son normales. Los trazos del EMG son miopáticos y los estudios de conducción nerviosa por lo común son normales. Las fibras rojas rasgadas destacan notablemente en la biopsia de músculo. Los estudios de inmunotransferencia Southern de músculo indican que es normal la banda de mtDNA situada a 16.6 kb, y otras bandas más de eliminación de mtDNA surgen con genomas que varían de 0.5 a 10 kilobases.

Esta forma autosómica dominante de CPEO ha sido vinculada con loci en tres cromosomas: 4q35, 10q24 y 15q22-26. En la forma vinculada al cromosoma 4q de la enfermedad se identifican mutaciones del gen que codifica la isoforma específica de músculo cardiaco y de fibra estriada del gen translocador 1 del nucleótido de adenina (*adenine nucleotide translocator 1*, ANT1); dicha proteína mitocondrial muy abundante forma un conducto mitocondrial interno homodimérico a través del cual penetra ADP y sale ATP de la matriz mitocondrial. En la enfermedad ligada al cromosoma 10q se observan mutaciones del gen *C10orf2*. Su producto génico, centelleante (*twinkle*), se colocaliza con el mtDNA y recibe su nombre porque a la tinción muestra un perfil puntiforme brillante. Se supone que la función del producto centelleante es crítica para la conservación permanente de la integridad de las mitocondrias. En los casos atribuidos al cromosoma 15q, una mutación afecta el gen que codifica la polimerasa de mtDNA (*POLG*), enzima importante en la réplica de dicho ácido nucleico. También se ha descrito la PEO autosómica recesiva con mutaciones en el gen *POLG*. Se identificaron mutaciones puntuales en varios genes de tRNA mitocondrial (Leu, Ile, Asn, Trp) en familias con PEO heredada por línea materna.

El ejercicio puede mejorar el funcionamiento general del sujeto, pero dependerá de la capacidad de participación que él muestre.

MIOCARDIOPATÍA Y OFTALMOPLEJÍA AUTOSÓMICAS RECESIVAS (ARCO)

La miocardiopatía y la oftalmoplejía autosómicas recesivas (*autosomal recessive cardiomyopathy and ophthalmoplegia*, ARCO) constituyen una enfermedad mitocondrial rara de importancia clínica porque entre sus componentes está una miocardiopatía potencialmente letal. La CPEO es la manifestación inicial, entre los ocho y 10 años de vida. Después de los primeros síntomas se observan intolerancia al ejercicio y fatiga con palpitaciones y dolor retroesternal. En la exploración se advierte debilidad de músculos extraoculares, ptosis, debilidad de músculos de la cara, disminución del volumen muscular y debilidad de extremidades que es mayor en los músculos proximales. Suele haber miocardiopatía dilatada y en algunos pacientes hay ataque del sistema de conducción. El sujeto puede fallecer por insuficiencia cardiaca congestiva incluso a los 13 años. El lactato sérico es normal en el reposo, pero aumenta con el ejercicio leve. El valor de creatincinasa sérica se eleva dos a tres tantos. Los trazos EMG son normales o miopáticos. En la biopsia de músculos se advierten las típicas fibras rojas rasgadas. En la inmunotransferencia Southern de músculo se identifican múltiples eliminaciones de mtDNA. En los ecocardiogramas se observa disminución de la fracción de expulsión. En los electrocardiogramas hay bloqueo de conducción. La enfermedad se hereda por un mecanismo autosómico recesivo, aunque no se ha identificado el gen. Para combatir la insuficiencia cardiaca a veces se necesita un trasplante ortotópico de corazón. En sujetos con bloqueo cardiaco son apropiados los marcapasos.

CUADRO 382-9 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA PARÁLISIS PERIÓDICA Y DE MIOTONÍAS NO DISTRÓFICAS

	Canal del calcio	Canal del sodio		Canal del potasio
Característica	**PP hipopotasiémica**	**PP hiperpotasiémica**	**Paramiotonía congénita**	**Síndrome de Anderson[b]**
Mecanismo de herencia	AD	AD	AD	AD
Edad de comienzo	Adolescencia	Niñez temprana	Niñez temprana	Niñez temprana
Miotonía[a]	No	Sí	Sí	No
Debilidad episódica	Sí	Sí	Sí	Sí
Frecuencia de las crisis de debilidad	Frecuencia diaria a anual	Puede ser de 2-3 al día	Con el frío, por lo común rara	Frecuencia diaria a anual
Duración de las crisis de debilidad	2-12 h	Va de 1-2 h hasta más de un día	2-24 h	2-24 h
Valor de potasio sérico durante las crisis de debilidad	Disminución	Mayor o normal	Por lo común normal	Variable
Efecto de la carga de potasio	Sin cambio	Intensificación de la miotonía para seguir con debilidad	Intensificación de la miotonía	Sin cambios
Efecto del enfriamiento muscular	Sin cambio	Intensificación de la miotonía	Intensificación de la miotonía para seguir con debilidad	Sin cambios
Debilidad fija	Sí	Sí	Sí	Sí

[a] Puede ser paradójica en la paramiotonía congénita.
[b] Entre los signos definitorios están los dismórficos y las arritmias cardiacas (véase el texto).

Abreviaturas: AD, autosómico dominante; PP, parálisis periódica.

SÍNDROMES DE mtDNA DE MÚSCULO DE FIBRA ESTRIADA Y SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas. El comienzo de la epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas (*myoclonic epilepsy with ragged red fibers*, MERRF) es variable y va desde finales de la niñez a la etapa media de la vida adulta. Los signos característicos comprenden epilepsia mioclónica, ataxia cerebelosa y debilidad progresiva de músculo. El cuadro convulsivo es un elemento integral de la enfermedad y puede ser la manifestación inicial. La ataxia cerebelosa antecede o acompaña a la epilepsia. Su evolución es lenta, progresiva y generalizada. El tercer signo importante de la enfermedad es la debilidad de músculos en las cinturas de extremidades. Otros signos más variables incluyen demencia, neuropatía periférica, atrofia del nervio óptico, hipoacusia y diabetes mellitus.

Los valores de creatincinasa sérica son normales o un poco elevados. El lactato sérico también puede mostrar incremento. Los trazos EMG son miopáticos y en algunos enfermos los estudios de conducción nerviosa denotan la presencia de la neuropatía. Los trazos del electroencefalograma son anormales y corroboran los datos clínicos de epilepsia. En la biopsia de músculo se identifican las típicas fibras rojas rasgadas. La MERRF es causada por mutaciones puntuales, heredadas de la madre, de genes del RNA de transferencia mitocondrial (tRNA). La mutación más frecuente, observada en 80% de sujetos con MERRF, es una sustitución de A a G en el nucleótido 8344 de la lisina de tRNA (A8344G $tRNA^{Lis}$). Otras mutaciones de tipo $tRNA^{Lis}$ incluyen sustituciones de los pares de bases T8356C y G8363A. En estos casos sólo se cuenta con medidas de apoyo, con atención especial a la epilepsia.

Miopatía, encefalopatía, acidosis láctica y episodios apoplectiformes de origen mitocondrial (MELAS). El síndrome MELAS (*mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes*) es la encefalomiopatía de origen mitocondrial más frecuente. Es adecuado el término *apoplectiforme*, porque las lesiones encefálicas no siguen estrictamente una distribución vascular. En casi todos los enfermos se presenta antes de los 20 años. Es frecuente que ocurran convulsiones, motoras parciales o generalizadas, y pueden representar el primer signo claramente identificable de la enfermedad. Los elementos lesivos del encéfalo que se semejan a los accidentes apopléticos originan hemiparesia, hemianopsia y ceguera cortical. Un posible accidente antes de los 40 años de edad debe situar a tales encefalopatías de origen mitocondrial en la escala alta de prioridades en el diagnóstico diferencial. Cuadros coexistentes comprenden hipoacusia, diabetes mellitus, disfunción hipotalamohipofisaria que origina deficiencia de hormona del crecimiento, hipotiroidismo y ausencia de características sexuales secundarias. El síndrome MELAS en su expresión completa culmina en demencia, invalidez absoluta y muerte. Suele haber incremento del valor de ácido láctico en suero. También aumenta la cantidad de proteína de líquido cefalorraquídeo, pero por lo común es de 1.0 g/L (100 mg/100 ml) o menor. En las biopsias se observan fibras rojas rasgadas de músculos. Los estudios neuroimagenológicos demuestran calcificación de ganglios basales en un elevado porcentaje de pacientes. Parecen lesiones focales que semejan infartos, predominantemente en los lóbulos occipital y parietal. No se respetan los territorios vasculares estrictos y en la angiografía cerebral no se demuestran lesiones de los grandes vasos encefálicos.

El síndrome MELAS es causado por mutaciones puntuales de los genes del tRNA mitocondrial heredados de la madre. Casi todas las mutaciones de tRNA son letales y ello explicaría las poquísimas familias con varias generaciones que tienen este síndrome. La mutación puntual A3243G en $tRNA^{Leu(UUR)}$ es la más común y afecta alrededor de 80% de los fetos con MELAS. En promedio, 10% de los pacientes de MELAS tienen otras mutaciones del gen de $tRNA^{Leu(UUR)}$ que incluyen 3252G, 3256T, 3271C y 3291C. También se han señalado en MELAS otras mutaciones del gen de tRNA que comprenden G583A de $tRNA^{Phe}$, G1642A de $tRNA^{Val}$, G4332A de $tRNA^{Glu}$ y T8316C de $tRNA^{Lis}$. También se han informado mutaciones en los genes que codifican el polipéptido de mtDNA. En la subunidad ND5 del complejo I de la cadena respiratoria se han identificado dos mutaciones. Se ha señalado una mutación de sentido erróneo en la posición 9957 de mtDNA del gen que codifica la subunidad III de la oxidasa de citocromo C. No se cuenta con tratamiento específico. Las medidas de apoyo son esenciales en los episodios apoplectiformes, las convulsiones y las endocrinopatías.

SÍNDROMES DE MIOPATÍA PURA

La debilidad muscular y la fatiga pueden ser las manifestaciones predominantes de las mutaciones de mtDNA. Cuando el trastorno afecta exclusivamente músculos (miopatía pura) es difícil identificar la enfermedad. En ocasiones, las miopatías mitocondriales pueden presentarse con mioglobinuria recurrente sin debilidad fija, por lo que parecen un trastorno por almacenamiento de glucógeno o deficiencia de palmitoiltransferasa de carnitina.

Miopatía por agotamiento de DNA mitocondrial. Este trastorno, prácticamente idéntico a la distrofia muscular, se manifiesta por primera vez en el periodo neonatal con debilidad, hipotonía y retraso en los signos motores definitorios del crecimiento. Algunos casos culminan a muy breve plazo en la muerte; es decir, el pequeño muere antes de tener dos años de vida. Una forma menos grave ataca a edad un poco mayor; estos enfermos por lo común tienen debilidad de músculos proximales, de evolución lenta, que se parece a la distrofia muscular de Duchenne. En algunos casos puede haber convulsiones y miocardiopatía. La creatincinasa sérica puede alcanzar valores 20 a 30 veces mayores de lo normal. El ácido láctico en el sujeto en reposo varía de cifras normales a ligeramente aumentadas. Los trazos del EMG son miopáticos y en la biopsia de músculo se identifican fibras rojas rasgadas. El síndrome de agotamiento de mtDNA se hereda por un mecanismo autosómico recesivo. Se han identificado mutaciones en el gen *TK2* del cromosoma 16q22 que codifica la timidincinasa 2. El gen afectado controla el suministro de desoxirribonucleótidos utilizados para la síntesis de mtDNA. No se dispone de tratamiento específico alguno. Las medidas de apoyo son las mismas que en casos de distrofia muscular.

ENFERMEDADES DE EXCITABILIDAD EN LA MEMBRANA MUSCULAR

La excitabilidad en la membrana muscular es afectada en un grupo de trastornos conocidos como *ductopatías* (canalopatías). El corazón también puede ser afectado, de lo que resultan complicaciones letales **(cuadro 382-9)**.

ENFERMEDADES MUSCULARES ORIGINADAS EN LOS CANALES DEL CALCIO

Parálisis periódica hipopotasiémica. Las enfermedades de este tipo comienzan en la adolescencia. Hay un mayor ataque de varones por la menor penetrancia en mujeres. La debilidad episódica que comienza después de los 25 años casi nunca proviene de parálisis periódicas, con excepción de la parálisis

periódica tirotóxica (véase más adelante en este capítulo). Las crisis suelen ser desencadenadas por alimentos con abundantes carbohidratos o sodio y pueden acompañar al reposo después de ejercicio prolongado. La debilidad por lo común afecta músculos proximales de las extremidades, en mayor grado que los distales. Hay menor posibilidad de afección de músculos extraoculares y bulbares. Los músculos que intervienen en la respiración por lo común quedan indemnes, pero si muestran ataque el problema puede ser letal. La debilidad a veces necesita 24 h para mostrar resolución. Durante las crisis a veces surgen arritmias que pueden ser letales, provenientes de la hipopotasiemia. Como complicación tardía los pacientes por lo común presentan debilidad incapacitante y grave en la porción proximal de las extremidades inferiores.

Las crisis de parálisis periódica tirotóxica se asemejan a las de la parálisis periódica hipopotasiémica (*hypokalemic periodic paralysis*, hipo-KPP) primaria. A pesar de la mayor incidencia de tirotoxicosis en mujeres, existe mayor posibilidad de que presenten dicha complicación los varones, y en particular los que tienen antepasados asiáticos. Las crisis ceden al tratar la tiroidopatía primaria.

El diagnóstico se confirma por la hipopotasiemia durante un ataque, que descarta causas secundarias. La biopsia de fragmentos de músculo obtenidos entre un ataque y otro indican la presencia de agregados tubulares o vacuolas centrales solos o múltiples. Por lo regular no se necesitan métodos de estimulación con glucosa e insulina para corroborar el diagnóstico, y pueden ser peligrosos.

Durante un ataque de debilidad, los estudios de conducción motora presentan amplitudes bajas, mientras que la EMG muestra silencio eléctrico en los músculos muy débiles. Entre los ataques, los estudios de EMG y conducción nerviosa tienen resultados normales, salvo por los potenciales de acción miopáticos de la unidad motora que se observan en pacientes con debilidad fija.

La hipo-KPP se produce por mutaciones en alguno de dos genes. El tipo 1 del trastorno, la forma más frecuente, se hereda como rasgo autosómico dominante con penetrancia incompleta. Estos pacientes tienen mutaciones en el gen para el canal del calcio del músculo esquelético sensible al voltaje (*CALCL1A3*) **(fig. 382-8)**. Cerca de 10% de los casos tiene el tipo 2 de hipo-KPP, causado por mutaciones en el gen del canal del sodio sensible al voltaje (*SCN4A*).

℞ PARÁLISIS PERIÓDICA HIPOPOTASIÉMICA

La parálisis aguda mejora después de administrar potasio. Es importante la medición seriada de la potencia muscular y la práctica de electrocardiogramas. Cada 30 min el enfermo ingerirá cloruro de potasio (0.2 a 0.4 mmol/kg de peso). Sólo en raras ocasiones se necesita la administración intravenosa (cuando hay problemas de deglución o vómito). Debe evitarse la administración de potasio en una solución de glucosa porque esto reduce aún más el nivel sérico de potasio. El manitol es el vehículo preferido para administrar potasio intravenoso. El objetivo a largo plazo de la terapia es evitar las crisis; de ese modo, se puede disminuir la debilidad fija de comienzo tardío. Los enfermos deben estar conscientes de la importancia de seguir una dieta baja en carbohidratos y sodio, y de las consecuencias del ejercicio intenso. La administración profiláctica de acetazolamida (125 a 1 000 mg/día en fracciones) reduce o quizá incluso suprime las crisis de hipo-KPP tipo 1. De manera paradójica el valor del potasio disminuye, pero tal situación es "compensada" por el efecto beneficioso de la acidosis metabólica. Si persisten las crisis a pesar de recibir el sujeto acetazolamida habrá que agregar cloruro de potasio ingerible. Algunos pacientes necesitan tratamiento con triamterina (25 a 100 mg/día) o espironolactona (25 a 100 mg/día). Sin embargo, en pacientes con hipo-KPP tipo 2, los ataques de debilidad pueden exacerbarse con acetazolamida.

TRASTORNOS MUSCULARES ORIGINADOS EN LOS CANALES DEL SODIO

Parálisis periódica hiperpotasiémica (hiper-KPP). En este caso el término *hiperpotasiémica* es desorientador, porque durante las crisis los pacientes por lo común están en un valor normopotasiémico. El hecho de que las crisis sean desencadenadas por la administración de potasio es el elemento que mejor define la enfermedad. El trastorno por lo común comienza en el primer decenio de la vida. Las crisis son breves y benignas y suelen durar 30 min a 4 h. La enfermedad afecta músculos proximales y deja indemnes los bulbares. Las crisis son desencadenadas por el reposo después de ejercicio y ayuno. En una variante de la enfermedad, el síntoma predominante es la miotonía sin debilidad (*miotonía agravada por potasio*). Los síntomas son agravados por el frío, y la miotonía torna los músculos rígidos y dolorosos. Este trastorno puede confundirse con paramiotonía congénita, miotonía congénita y miopatía miotónica proximal (DM2).

Es probable que el potasio esté un poco elevado, pero también puede ser normal durante un ataque. Como ocurre en la hipo-KPP, los estudios de conducción nerviosa en hiper-KPP muestran disminución en las amplitudes motoras y el EMG puede ser silencioso en los músculos muy débiles. Entre los ataques de debilidad, los estudios de conducción tienen resultados normales. El EMG a menudo muestra descargas miotónicas durante y entre los ataques.

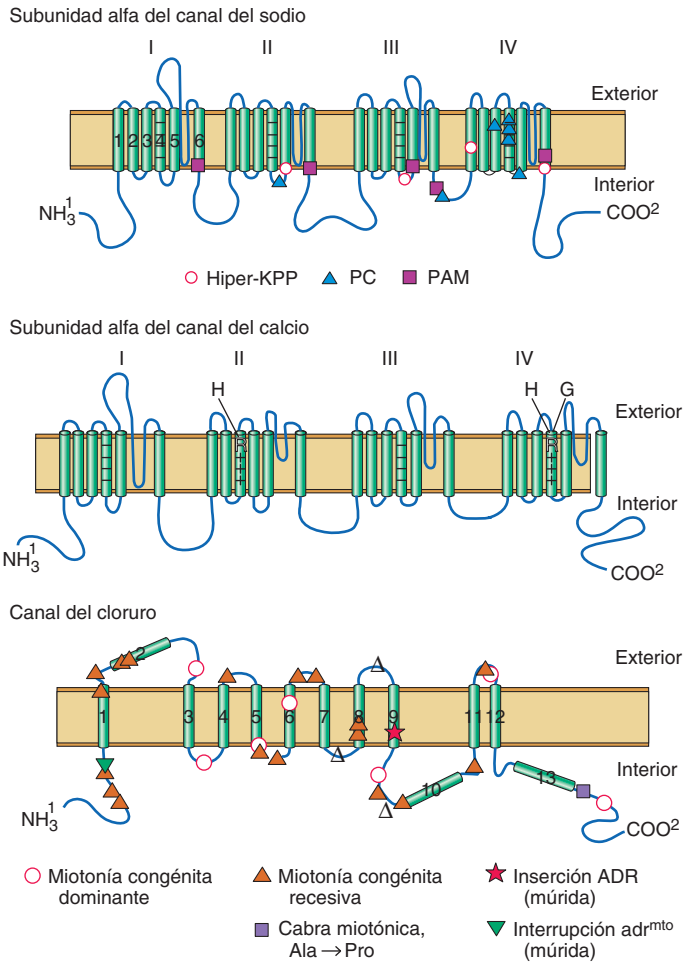

FIGURA 382-8. Se representan los canales del sodio y del calcio con cuatro dominios homólogos, cada uno con segmentos que atraviesan la membrana seis veces (seis pasos por membrana). El cuarto segmento de cada dominio contiene cargas positivas y actúa como el "sensor de voltaje" del canal. Se piensa que la asociación de los cuatro dominios forma un poro a través del cual pasan los iones. Se muestran las mutaciones del canal del sodio junto con el fenotipo a que dan lugar. Hiper-KPP, parálisis periódica hiperpotasiémica; PC, paramiotonía congénita; PAM, miotonía agravada por potasio (*potassium-aggravated myotonia*). Véanse los detalles en el texto.

El canal del cloruro se representa con dominios de 10 pasos por membrana. Se indican las posiciones de las mutaciones que dan lugar a miotonía congénita con herencia dominante y recesiva, junto con las mutaciones que dan lugar a esta enfermedad en el ratón y la cabra.

La biopsia muscular revela vacuolas más pequeñas, menos numerosas y más periféricas que en la forma hipopotasiémica; en ocasiones hay agregados tubulares. Los métodos de estimulación que incluyen administración de potasio pueden inducir la debilidad, pero por lo regular no se necesitan para corroborar el diagnóstico. La hiper-KPP y la miotonía agravada por potasio se heredan como mecanismos autosómicos dominantes. Los trastornos de este tipo son causados por mutaciones de *SCN4A* del canal del sodio regulado por voltaje (fig. 382-8). En el caso de ataques frecuentes es útil administrar 125 a 1 000 mg de acetazolamida al día. Los autores han tenido buenos resultados con mexiletina en pacientes con miotonía significativa.

Paramiotonía congénita. En la paramiotonía congénita (PC) las crisis de debilidad son inducidas por el frío u ocurren espontáneamente y son de poca intensidad. La miotonía es un signo notable, pero empeora con la actividad muscular (miotonía paradójica), situación distinta de lo que ocurre en la miotonía clásica, en donde el ejercicio alivia el trastorno. Rara vez las crisis por debilidad son lo suficientemente intensas para obligar atención en la sala de urgencias. Con el tiempo los pacientes comienzan a presentar debilidad en el lapso que media entre uno y otro ataques, al igual que se observa en otras formas de parálisis periódica. La PC por lo común se acompaña de normopotasiemia o hiperpotasiemia.

La CK sérica suele elevarse un poco. Los estudios rutinarios de conducción nerviosa sensitiva y motora son normales. El enfriamiento del músculo a menudo disminuye en forma drástica la amplitud de los potenciales de acción musculares compuestos. La EMG revela potenciales miotónicos difusos en la PC. Con el enfriamiento local del músculo desaparecen las descargas miotónicas conforme el paciente se vuelve incapaz de activar los potenciales de acción de la unidad motora.

La PC se hereda como trastorno autosómico dominante; la causa son las mutaciones en el canal del sodio activado con voltaje (fig. 382-8), por lo que este trastorno es alélico con hiper-KPP y la miotonía agravada por el potasio. Los individuos con PC rara vez acuden al médico durante las crisis. La ingestión de soluciones glucosadas o de otros carbohidratos acelera la recuperación. La debilidad entre ataques puede comenzar después de episodios repetidos, y por ello suelen estar indicadas medidas profilácticas. Se informa que son útiles los diuréticos tiazídicos (como clorotiazida, 250 a 1 000 mg/día) y la mexiletina (incrementos lentos de la dosis a partir de 450 mg/día). Es importante recomendar a los enfermos que incrementen el aporte de carbohidratos en su alimentación.

TRASTORNOS DE LOS CANALES DEL POTASIO

Síndrome de Andersen-Tawil. Se trata de una enfermedad rara caracterizada por debilidad episódica, arritmias cardiacas y signos dismorfológicos (talla corta, escoliosis, clinodactilia, hipertelorismo, orejas pequeñas o sobresalientes de implantación baja, micrognatia y frente amplia). Las arritmias son potencialmente graves y letales; incluyen QT largo, ectopia ventricular, arritmias ventriculares bidireccionales y taquicardia. Durante muchos años no había certidumbre en la clasificación de la enfermedad, porque los episodios de debilidad se acompañaban de valores de potasio mayores, normales o menores durante un ataque. Además, dichos valores diferían de un grupo familiar a otro, pero eran compatibles y constantes dentro de una familia. El mecanismo de herencia es autosómico dominante con penetrancia incompleta y expresividad variable. La enfermedad es causada por mutaciones en el gen (*Kir 2.1*) de los canales del potasio rectificadores hacia dentro. El tratamiento es semejante al de otras formas de parálisis periódica y debe incluir el monitoreo cardiaco. Los episodios de debilidad pueden diferir de un paciente a otro, por la variabilidad en el valor del potasio. Con la acetazolamida disminuirá la frecuencia e intensidad de las crisis.

TRASTORNOS DE LOS CANALES DEL CLORURO

Las dos formas de esta enfermedad, la autosómica dominante (*enfermedad de Thomsen*) y la autosómica recesiva (*enfermedad de Becker*), provienen de la misma anormalidad génica. Los síntomas se manifiestan en la lactancia y comienzos de la niñez. La intensidad disminuye en el tercer o cuarto decenio de la vida. La miotonía empeora con el frío y mejora con la actividad. La marcha puede parecer lenta y difícil en primer término, pero mejora conforme la persona camina. En la enfermedad de Thomsen la potencia muscular es normal, pero en la de Becker, que suele ser más intensa, casi siempre hay debilidad de músculo. Por lo regular hay hipertrofia muscular. La miotonía se destaca notablemente en los registros electromiográficos.

El valor de creatincinasa en suero es normal o con mínimo aumento. En la biopsia de músculo se identifican fibras hipertróficas. La enfermedad se hereda por un mecanismo dominante o recesivo y es causada por mutaciones del gen de los conductos del cloruro (fig. 382-8). Muchos enfermos no necesitarán tratamiento y aprenden que los síntomas mejoran con la actividad. Entre los fármacos que disminuyen la miotonía están quinina, fenilhidantoína y mexiletina.

MIOPATÍAS ENDOCRINAS Y METABÓLICAS

Muchos trastornos endocrinos producen debilidad. La fatiga muscular es más frecuente que la debilidad verdadera. No se ha definido bien la causa de la debilidad en estos trastornos. Tampoco se ha precisado si la debilidad se debe a una enfermedad del músculo o de alguna otra parte de la unidad motora, ya que con frecuencia la actividad sérica de CK es normal (excepto en el hipotiroidismo), y la histología muscular se caracteriza por atrofia y no por destrucción de fibras musculares. Casi todas las miopatías endocrinas responden al tratamiento.

TRASTORNOS TIROIDEOS

(Véase también cap. 335.) Las alteraciones de la función tiroidea pueden causar una gran variedad de afecciones musculares. Estos trastornos están relacionados con el importante cometido de las hormonas tiroideas en el metabolismo de los hidratos de carbono y de los lípidos, así como en la velocidad de la síntesis de proteínas y la producción de enzimas. Las hormonas tiroideas también estimulan la producción de calor por el músculo, aumentan las demandas musculares de vitaminas y elevan la sensibilidad muscular a las catecolaminas circulantes.

Hipotiroidismo. Los pacientes hipotiroideos presentan síntomas musculares frecuentes, y en casi la tercera parte de ellos se produce debilidad muscular proximal. A menudo hay calambres, dolor y rigidez muscular. En algunos casos hay crecimiento de los músculos. El 25% de los pacientes presenta características de contracción y relajación musculares lentas, y la fase de relajación de los reflejos de estiramiento muscular suele estar prolongada. La actividad sérica de CK está con frecuencia elevada (hasta 10 veces el valor normal), incluso cuando los signos clínicos de enfermedad muscular son mínimos. El EMG suele ser normal. No se ha determinado la causa del aumento del tamaño muscular y la biopsia muscular muestra únicamente alteraciones inespecíficas.

Hipertiroidismo. Los pacientes con tirotoxicosis a menudo presentan debilidad y atrofia muscular proximal en la exploración, pero rara vez se quejan de síntomas miotónicos. A veces se intensifica la actividad de los reflejos tendinosos profundos. En ocasiones se afectan los músculos bulbares, respiratorios e incluso los esofágicos, lo que causa disfagia, disfonía y aspiración. Cuando hay compromiso bulbar, suele acompañarse de debilidad proximal crónica de las extremidades, aunque a veces se presenta en ausencia de miopatía tirotóxica generalizada. Es posible que haya fasciculaciones evidentes y, cuando se acompañan de aumento en los reflejos por estiramiento muscular, pueden conducir al diagnóstico erróneo de esclerosis lateral amiotrófica. Hay otros trastornos neuromusculares que se observan en presencia de hipertiroidismo, como la parálisis periódica hipopotasiémica adquirida, miastenia grave y miopatía ocular progresiva acompañada de proptosis (*oftalmopatía de Graves*). Los niveles séricos de CK no se incrementan en la miopatía tirotóxica, el EMG es normal y el estudio histológico muscular suele mostrar sólo atrofia de las fibras musculares.

TRASTORNOS PARATIROIDEOS

(Véase también cap. 347.)

Hiperparatiroidismo. La debilidad muscular es parte integral del hiperparatiroidismo primario y secundario. Las principales manifestaciones de esta endocrinopatía son debilidad muscular proximal, la atrofia muscular y los reflejos de estiramiento muscular enérgicos. Algunos pacientes desarrollan debilidad de los extensores del cuello (parte del síndrome de la cabeza caída). La concentración de CK sérica es normal o un poco alta. Los niveles séricos de hormona paratiroidea son elevados. Las concentraciones séricas de calcio y fósforo no tienen relación con las manifestaciones neuromusculares clínicas. La biopsia muscular sólo revela grados variables de atrofia sin degeneración de la fibra muscular.

Hipoparatiroidismo. Rara vez se ve una miopatía evidente debida a hipocalciemia. Los síntomas neuromusculares se relacionan habitualmente con tetania local o generalizada. Las actividades séricas de CK pueden estar elevadas por la lesión muscular tras la tetania. Por lo común hay hiporreflexia o arreflexia, contrastando con la hiperreflexia que se observa en el hiperparatiroidismo.

TRASTORNOS SUPRARRENALES

(Véase también cap. 336.) Los trastornos asociados al exceso de glucocorticoides producen miopatía y, de hecho, la miopatía esteroidea es la enfermedad muscular endocrina que se diagnostica con más frecuencia. El exceso de glucocorticoides, endógenos o exógenos (véase "Miopatías por fármacos" más adelante) origina grados variables de debilidad en la zona proximal de las extremidades. La consunción muscular puede ser notable. El aspecto cushingoide suele acompañar a los signos clínicos de la miopatía. Los cortes histológicos demuestran atrofia de la fibra muscular, con afección preferencial de las fibras 2b, y no degeneración ni necrosis de las fibras musculares. Comúnmente la insuficiencia suprarrenal origina fatiga muscular. Puede ser difícil valorar el grado de debilidad, pero lo típico es que sea leve. En el hiperaldosteronismo primario (*síndrome de Conn*), las complicaciones neuromusculares provienen del agotamiento de potasio. El cuadro clínico comprende la debilidad muscular persistente. El hiperaldosteronismo de vieja fecha puede originar debilidad y consunción en la zona proximal de las extremidades. Pueden aumentar los valores de creatincinasa sérica, y en la biopsia de músculos se advierten fibras en degeneración, algunas con vacuolas. Los cambios anteriores provienen de la hipopotasiemia y no son efecto directo de la aldosterona en el músculo de fibra estriada.

TRASTORNOS HIPOFISARIOS

(Véase también cap. 333.) Los pacientes con acromegalia suelen presentar debilidad proximal leve sin atrofia muscular. Los músculos están a menudo aumentados de tamaño, pero tienen menos fuerza. La duración de la acromegalia, y no la concentración sérica de la hormona del crecimiento, se correlaciona con el grado de miopatía.

DIABETES MELLITUS

(Véase también cap. 338.) Las complicaciones neuromusculares de la diabetes mellitus están con frecuencia relacionadas con neuropatía craneal y parálisis de nervios periféricos o polineuropatía distal sensitivomotora. Recientemente se ha descubierto que la "*amiotrofia diabética*" es una neuropatía que afecta la parte proximal de los troncos nerviosos principales y el plexo lumbosacro. Son términos apropiados para este trastorno los de *neuropatía proximal diabética* y *radiculoplexopatía lumbosacra*.

La única miopatía notable de la diabetes mellitus es el infarto isquémico de músculos de la pierna, casi siempre de alguno de los del muslo, aunque en ocasiones afecta la parte distal de la extremidad. El cuadro aparece en individuos con diabetes mal controlada y tiene como manifestaciones iniciales dolor espontáneo y de comienzo repentino, dolor a la palpación y edema de un muslo. La zona del infarto está indurada. Los músculos más afectados comprenden el vasto externo, los aductores del muslo y el bíceps crural. En la tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) o la resonancia magnética se identifican anormalidades focales del músculo afectado. Si es posible, es preferible establecer el diagnóstico con estudios de imagen que con biopsia muscular, por la posibilidad de hemorragia en el sitio de biopsia.

DEFICIENCIA DE VITAMINAS

La deficiencia de vitamina D (cap. 71) por menor ingreso de ella, disminución de su absorción o deficiencia del metabolismo de la vitamina (como ocurre en las nefropatías) puede culminar en debilidad crónica muscular. El dolor refleja la osteopatía subyacente (*osteomalacia*). La deficiencia de vitamina E puede ser consecuencia de malabsorción. Entre las manifestaciones clínicas están la neuropatía atáxica por pérdida de propiocepción y la miopatía con debilidad proximal. La oftalmoplejía externa progresiva es un dato peculiar; no se ha demostrado que la deficiencia de otras vitaminas cause alguna miopatía.

MIOPATÍAS DE ENFERMEDADES GENERALIZADAS

Las enfermedades generalizadas como las insuficiencias respiratoria, cardiaca o hepática crónicas se acompañan de consunción muscular profunda y síntomas de debilidad. La fatiga por lo común es un problema más significativo que la debilidad, que de manera típica es leve.

La miopatía puede ser una manifestación de insuficiencia renal crónica independiente de la polineuropatía urémica, mejor conocida. Las alteraciones de la homeostasia del calcio y el fósforo y del metabolismo óseo que ocurren en la insuficiencia renal crónica dan lugar a una reducción de la 1,25-dihidroxivitamina D, lo que ocasiona una menor absorción intestinal de calcio. La hipocalciemia, más acentuada por la hiperfosfatemia debida a la eliminación renal reducida de fosfatos, conduce a hiperparatiroidismo secundario. La osteodistrofia renal es el resultado de un hiperparatiroidismo compensador que provoca osteomalacia por la reducida disponibilidad de calcio y osteítis fibrosa por el exceso de hormona paratiroidea. El cuadro clínico de la miopatía de la insuficiencia renal es idéntico al del hiperparatiroidismo primario y al de la osteomalacia. Hay debilidad proximal de las extremidades con dolor óseo.

Las calcificaciones gangrenosas representan una complicación independiente, rara y a veces letal de la insuficiencia renal crónica. En esta enfermedad se producen calcificaciones arteriales generalizadas que dan lugar a isquemia. Puede producirse necrosis cutánea extensa junto con miopatía dolorosa e incluso mioglobinuria.

MIOPATÍAS POR FÁRMACOS

Las miopatías por fármacos son relativamente poco comunes en la práctica clínica, con la excepción de las causadas por agentes hipocolesterolemiantes y por glucocorticoides. Otras ocurren aun con menor frecuencia, pero es importante considerarlas en situaciones específicas. El **cuadro 382-10** incluye una lista global de miopatías de origen tóxico y sus signos diferenciales.

CUADRO 382-10 MIOPATÍAS DE ORIGEN TÓXICO

Fármacos o drogas	Principal reacción tóxica
Agentes hipolipemiantes Derivados del ácido fíbrico Inhibidores de la reductasa de HMG-CoA Niacina (ácido nicotínico)	Los fármacos de las tres clases principales de agentes hipolipemiantes pueden producir efectos tóxicos muy diversos: incremento asintomático de la creatincinasa sérica, mialgias, dolor inducido por ejercicio, rabdomiólisis y mioglobinuria.
Glucocorticoides	La corticoterapia intensiva con altas dosis puede originar miopatía cuadripléjica aguda. Las dosis altas de corticoesteroides suelen combinarse con bloqueadores neuromusculares no despolarizantes, pero la debilidad puede surgir sin su uso. La administración de corticoesteroides por largo tiempo origina predominantemente debilidad de zonas proximales.
Bloqueadores neuromusculares no despolarizantes	La miopatía cuadripléjica aguda puede ocurrir con corticoterapia concomitante o sin ella.
Zidovudina	Miopatía mitocondrial de fibras rojas rasgadas.
Estupefacientes Alcohol Anfetaminas Cocaína Heroína Fenciclidina Meperidina	Todos los fármacos de este grupo pueden ocasionar catabolismo muscular intenso, rabdomiólisis y mioglobinuria. Las inyecciones locales originan necrosis muscular, induración de la piel y contracturas de extremidades.
Miopatía tóxica autoinmunitaria D-penicilamina	El empleo de este fármaco puede originar polimiositis y miastenia grave.
Fármacos catiónicos anfófilos Amiodarona Cloroquina Hidroxicloroquina	Todos los fármacos anfófilos tienen la capacidad de inducir debilidad proximal indolora que se acompaña de vacuolas autofágicas identificables en la biopsia de músculo.
Fármacos antimicrotúbulos Colquicina	El fármaco causa debilidad proximal indolora particularmente en casos de insuficiencia renal. En la biopsia de músculos se advierten vacuolas autofágicas.

MIOPATÍA POR AGENTES HIPOLIPEMIANTES

Se ha dicho que todas las clases de agentes hipolipemiantes originan efectos tóxicos en los músculos; entre ellos se incluyen fibratos (clofibrato, gemfibrozilo), inhibidores de la reductasa de coenzima A de 3-hidroxi-3-metilglutaril (HMG-CoA) (conocidos como *estatinas*), niacina (ácido nicotínico) y ezetimibe. Las manifestaciones más frecuentes son mialgias, malestar general y dolor de los músculos a la palpación. Las mialgias pueden relacionarse con el ejercicio. Los pacientes pueden tener debilidad de zonas proximales. Se observan grados variables de necrosis muscular y en las reacciones graves hay rabdomiólisis y mioglobinuria. Es más probable que el uso concomitante de estatinas con fibratos y ciclosporina cause reacciones adversas que el uso de un agente solo. El nivel sérico alto de CK es un indicador importante de toxicidad. La debilidad muscular se acompaña de datos miopáticos en el EMG y en la biopsia muscular se encuentra necrosis del músculo. Las mialgias intensas, debilidad muscular, incrementos significativos en la CK sérica (más de tres veces la cifra basal) y la mioglobinuria son indicaciones para suspender el fármaco. Por lo general, los pacientes mejoran cuando se suprime el medicamento, aunque pueden tardar varias semanas. En algunos casos raros continúa la progresión después de suspender el fármaco agresor. Es posible que en tales casos la estatina haya desencadenado una miopatía necrosante mediada por mecanismos inmunitarios, ya que estas personas responden a veces a los glucocorticoides.

MIOPATÍAS VINCULADAS CON GLUCOCORTICOIDES

La miopatía por glucocorticoides ocurre con la administración a largo plazo de dichos productos o como una miopatía "cuadripléjica aguda" que es consecuencia del empleo de altas dosis de glucocorticoides intravenosos. La administración por largo tiempo origina debilidad proximal acompañada de manifestaciones cushingoides que pueden ser muy debilitantes; las dosis diarias de 30 mg de prednisona o más al día por largo tiempo muy a menudo se acompañan de efectos tóxicos. Las personas que reciben glucocorticoides fluorados (triamcinolona, betametasona, dexametasona) al parecer están expuestas a un riesgo particularmente elevado de sufrir una miopatía. Los individuos que reciben glucocorticoides intravenosos en altas dosis contra estado asmático, neumopatía obstructiva crónica u otras indicaciones pueden mostrar al final debilidad generalizada profunda. El ataque del diafragma y de los músculos intercostales origina insuficiencia respiratoria y obliga a usar medios de apoyo

ventilatorio. En tal situación, el empleo de glucocorticoides con bloqueadores neuromusculares no despolarizantes para disminuir todavía más la resistencia de vías respiratorias muy probablemente culminará en dicha complicación. En la miopatía crónica por corticoesteroides el valor sérico de creatincinasa suele ser normal. El valor del potasio en suero puede ser bajo. En la biopsia de músculo en casos de vieja fecha se advierte atrofia preferente de fibras musculares de tipo 2; ello no se refleja en los trazos EMG, que suelen ser normales. En los casos agudos con miopatía cuadripléjica, los datos de la biopsia de músculo son anormales y se advierte una pérdida característica de los filamentos gruesos (miosina) en la microscopia electrónica. En la microscopia óptica se identifica pérdida focal de la tinción de trifosfatasa de adenosina (*adenosine triphosphatase*, ATPasa) en áreas centrales o paracentrales de la fibra muscular. Las tinciones con calpaína indican la presencia de fibras atróficas con reactividad difusa. La interrupción del empleo de glucocorticoides mejorará la miopatía crónica. En la miopatía cuadripléjica aguda la recuperación es lenta y los pacientes necesitan cuidados de apoyo y rehabilitación.

MIOPATÍA DE LOS BLOQUEADORES NEUROMUSCULARES NO DESPOLARIZANTES

Los enfermos pueden recibir agentes de bloqueo neuromuscular no despolarizantes debido a la resistencia de vías respiratorias, que pone en peligro la vida. Una posible consecuencia es la miopatía cuadripléjica aguda, con el uso de glucocorticoides o sin él. Los signos clínicos son idénticos a los de la miopatía cuadripléjica aguda debida a corticoterapia.

MIOPATÍA MITOCONDRIAL FARMACOINDUCIDA

La zidovudina utilizada para tratar la infección por VIH es un análogo timidínico que inhibe la duplicación vírica al interrumpir la acción de la transcriptasa inversa. La miopatía es una complicación perfectamente definida del uso de este agente. El cuadro inicial incluye mialgias, debilidad muscular y atrofia que afecta los músculos del muslo y la pantorrilla. En 17% de las personas tratadas con dosis de 1 200 mg/día durante seis meses aparece dicha complicación. La introducción de los inhibidores de proteasa para tratar la infección por VIH ha hecho que se reduzcan las dosis de zidovudina y haya menor frecuencia de miopatía. La creatincinasa sérica aumenta y el trazo EMG es miopático. En la biopsia de músculo se observan fibras rojas rasgadas, con inflamación mínima; la ausencia de inflamación al parecer permite diferenciar entre los efectos tóxicos de la zidovudina y los de la miopatía vinculada al VIH. Si se piensa que la miopatía guarda relación con los fármacos habrá que interrumpir éstos o disminuir su dosis.

ESTUPEFACIENTES Y MIOPATÍAS AFINES

Los efectos miotóxicos pueden ser consecuencia de la adicción a alcohol y drogas ilícitas. El etanol es uno de los enervantes de los que más se abusa y tiene la capacidad de lesionar los músculos. Otras toxinas posibles incluyen cocaína, heroína y anfetaminas. Las reacciones más nocivas se deben a sobredosificación que culmina en coma y convulsiones y origina rabdomiólisis, mioglobinuria e insuficiencia renal. Es posible la toxicosis directa por cocaína, heroína y anfetaminas, que degradan el músculo y causan grados diversos de debilidad. Los efectos del alcohol son más controvertidos. No hay tanta certeza acerca del daño directo que ocasiona al músculo, porque los efectos tóxicos por lo común aparecen en una situación de nutrición deficiente, y entre los posibles factores contribuyentes están hipopotasiemia e hipofosfatemia. Los alcohólicos también son propensos a neuropatías y trastornos diversos del sistema nervioso central (cap. 387).

Las miopatías focales por la autoadministración de meperidina, heroína y pentazocina causan dolor, hinchazón, necrosis muscular y hemorragia. Los orígenes son multifactoriales: pueden intervenir traumatismo por la aguja, efectos tóxicos directos del fármaco o droga o vehículo, e infección. Si son intensos puede haber induración cutánea suprayacente y contracturas, al ser sustituido el tejido muscular por tejido conjuntivo. Las reacciones mencionadas se caracterizan por incremento de los valores séricos de creatincinasa y los trazos miopáticos en EMG. En la biopsia de músculo se observan áreas de necrosis generalizadas o focales. En situaciones que culminan con la rabdomiólisis las personas necesitan hidratación adecuada para disminuir la mioglobina sérica y proteger la función renal. En todos estos trastornos es esencial el consejo para frenar las toxicomanías y el abuso de drogas.

MIOPATÍAS AUTOINMUNITARIAS FARMACOINDUCIDAS

La miopatía mediada por anticuerpos o de tipo inflamatorio vinculada con fármacos más constante es la causada por la D-penicilamina. Este fármaco quela el cobre y se utiliza en el tratamiento de la enfermedad de Wilson. También se le usa para combatir otras enfermedades como esclerodermia, artritis reumatoide y cirrosis biliar primaria. Entre las reacciones adversas están polimiositis farmacoinducida prácticamente idéntica a la que caracteriza a la enfermedad espontánea. La incidencia de esta miopatía inflamatoria se acerca a 1%. La miastenia grave también es inducida por D-penicilamina y se calcula que su incidencia llega a 7%. Los trastornos en cuestión ceden al interrumpir el fármaco, aunque en casos graves quizá esté justificado el uso de la terapéutica inmunosupresora.

Son raros y dispersos los informes de otros fármacos que originan miopatía inflamatoria, y se refieren a un grupo heterogéneo de ellos: cimetidina, fenilhidantoína, procainamida y propiltiouracilo. En casi todos los casos no hay certidumbre de una relación de causa-efecto. Una complicación interesante se refiere al L-triptófano. En 1989 una epidemia del síndrome de eosinofilia-mialgia (*eosinophilia-myalgia syndrome*, EMS) en Estados Unidos provino de un elemento que contaminaba el producto de un fabricante. Se retiró del mercado el producto y después de tal medida disminuyó repentinamente la incidencia del síndrome mencionado.

OTRAS MIOPATÍAS FARMACOINDUCIDAS

Algunos medicamentos originan debilidad muscular indolora, en gran medida en zonas proximales. Entre ellos se incluyen fármacos catiónicos anfófilos (amiodarona, cloroquina, hidroxicloroquina) y los que tienen acción contra microtúbulos (colquicina) (cuadro 382-10). La biopsia de músculo puede ser útil para identificar efectos tóxicos, porque entre los signos patológicos notables de tales toxinas están las vacuolas autofágicas.

LECTURAS ADICIONALES

Abu-Baker A, Rouleau GA: Oculopharyngeal muscular dystrophy: Recent advances in the understanding of the molecular pathogenic mechanisms and treatment strategies. Biochim Biophys Acta 772:173, 2007

Cannon SC: Pathomechanisms in channelopathies of skeletal muscle and brain. Ann Rev Neurosci 29:387, 2006

Davies KE, Nowak KJ: Molecular mechanisms of muscular dystrophies: Old and new players. Nat Rev Mol Cell Biol 7:762, 2006

DiMauro S, Davidzon G: Mitochondrial DNA and disease. Ann Med 37:222, 2005

Glover L, Brown RH Jr: Dysferlin in membrane trafficking and patch repair. Traffic 8:785, 2007

Godfrey C et al: Fukutin mutations in steroid-responsive limb girdle muscular dystrophy. Ann Neurol 60:603, 2006

Lueck JD et al: Chloride channelopathy in myotonic dystrophy resulting from loss of post-transcriptional regulation for CLCN1. Am J Physiol Cell Physiol 292:C1291, 2007

Mendell JR et al: The congenital muscular dystrophies: Recent advances and molecular insights. Pediatr Devel Path 9:427, 2006

Moore SA et al: Limb girdle dystrophy in the United States. J Neuropath Exp Neurol 65:995, 2006

Ranum LPW, Cooper TA: RNA-mediated neuromuscular disorders. Ann Rev Neurosci 29:259, 2006

Rodino-Klapac LR et al: Gene therapy for Duchenne muscular dystrophy: Expectations and challenges. Arch Neurol 64:1236, 2007

Sampaolesi M et al: Mesangioblast stem cells ameliorate muscle function in dystrophic dogs. Nature 444:574, 2006

Van de Maarel SM et al: Facioscapuloperoneal muscular dystrophy. Biochim Biophys Acta 189:697, 2007

Welch E et al: PTC124 targets genetic disorders caused by nonsense mutations. Nature 447:87, 2007

383 Polimiositis, dermatomiositis y miositis con cuerpos de inclusión

Marinos C. Dalakas

Las miopatías inflamatorias constituyen el principal grupo de causas adquiridas y potencialmente curables de debilidad muscular. Se clasifican en tres grupos principales: polimiositis (PM), dermatomiositis (DM) y miositis con cuerpos de inclusión (*inclusion body myositis*, IBM).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Se estima que en Estados Unidos la prevalencia de miopatías inflamatorias es de un caso por 100 000 personas. La polimiositis, como enfermedad por derecho propio, es una enfermedad rara que afecta a adultos. La dermatomiositis ataca a niños y adultos y a mujeres con mayor frecuencia que a varones. La miositis con cuerpos de inclusión tiene frecuencia tres veces mayor en varones que en mujeres, es más común en sujetos de raza blanca que en los de raza negra y es más probable que afecte a personas mayores de 50 años.

Estas enfermedades evolucionan como enfermedades de debilidad muscular progresiva y a menudo simétrica excepto la IBM, que puede tener un patrón asimétrico. Por lo general, los pacientes experimentan dificultad progresiva para realizar las tareas cotidianas que requieren el uso de los músculos proximales, como levantarse de la silla, subir escaleras, caminar sobre un piso irregular, levantar objetos o peinarse. Los movimientos motores finos que dependen de la fuerza de los músculos distales, como abrocharse la camisa, coser, tejer o escribir, sólo son afectados en las fases tardías de la evolución de la PM y la DM, aunque en la IBM lo son en fases iniciales. En la IBM son frecuentes las caídas por la afección inicial del cuadríceps con falla de las rodillas. Los músculos oculares están respetados, incluso en los casos avanzados y que no han recibido tratamiento; si hay ataque a estos músculos se debe poner en duda el diagnóstico de miopatía inflamatoria. La musculatura facial tampoco está alterada en la PM y la DM, aunque es común que en los pacientes con IBM se produzca una debilidad de grado leve en los músculos faciales. En todas las formas de miopatía inflamatoria están alterados los músculos faríngeos y flexores del cuello, ocasionando disfagia y dificultad para levantar la cabeza (*cabeza caída*). En los casos avanzados y rara vez en los agudos, también pueden estar afectados los músculos respiratorios. En los casos no tratados, la debilidad grave se vincula casi siempre a atrofia muscular. La sensibilidad es normal. Los reflejos tendinosos están preservados, aunque en los músculos con debilidad o atrofia grave pueden desaparecer, especialmente en los casos de IBM, ya que en esta enfermedad es frecuente la atrofia del cuadríceps y de los músculos distales. Las mialgias y dolor muscular a la palpación se observan a veces en algunos enfermos, por lo general al inicio de la enfermedad y particularmente en la DM que se acompaña con conjuntivopatías. La debilidad en la PM y la DM evoluciona subagudamente en semanas o meses y rara vez llega a ser una enfermedad aguda; a diferencia de ello, la IBM evoluciona con gran lentitud, durante años y parece una distrofia muscular en etapa tardía de la vida (cap. 382) o un trastorno de motoneurona de evolución lenta (cap. 369).

SIGNOS ESPECÍFICOS

(Cuadro 383-1)

Polimiositis. No es fácil precisar la fecha real de inicio de la polimiositis y de manera típica los pacientes retrasan varios meses la consulta con el médico; esto es diferente de lo que ocurre con la dermatomiositis en que el eritema facilita la identificación temprana (véase más adelante en este capítulo). La polimiositis se parece a otras miopatías y es un diagnóstico de exclusión. Es una miopatía inflamatoria subaguda que afecta a adultos y rara vez a niños y que *no presenta* alguna de las manifestaciones siguientes: erupción o eritema, afección de músculos extraoculares y de la cara, antecedente familiar de una enfermedad neuromuscular, antecedente de exposición a fármacos o toxinas miotóxicos, endocrinopatías, enfermedades neurógenas, distrofia muscular, trastornos musculares de tipo bioquímico (deficiencia de una enzima muscular) o IBM, según el análisis de biopsia de músculos (véase más adelante en este capítulo). La polimiositis, como entidad aislada, es rara (y se le diagnostica en exceso); con más frecuencia aparece con algún trastorno autoinmunitario generalizado o una conjuntivopatía o con alguna infección vírica o bacteriana identificada. Los fármacos, en particular D-penicilamina o zidovudina (AZT), pueden también originar una miopatía inflamatoria similar a la polimiositis.

Dermatomiositis. La DM es una entidad peculiar que se identifica por un eritema característico que acompaña (y más a menudo antecede) a la debilidad muscular. La erupción puede ser una zona hipercrómica de color azul violáceo en los párpados superiores con edema (el eritema en heliotropo; véase fig. 55-3); una erupción rojiza plana en la cara y mitad superior del tronco; y eritema de los nudillos como una erupción violácea exfoliativa sobresaliente (*signo de Gottron*; véase fig. 55-4). La erupción eritematosa también puede aparecer en otras superficies corporales como rodillas, codos, maléolos, cuello y cara anterior del tórax (a menudo con un "*signo en V*") o dorso y hombros (*signo del chal*) y empeorar después de exposición a la luz solar. En algunos enfermos la erupción es pruriginosa, especialmente en cuero cabelludo, tórax y dorso. También son características las asas capilares dilatadas en la base de las uñas de los dedos de la mano. Las cutículas pueden ser irregulares, engrosadas o deformes y las zonas laterales y palmares de los dedos de la mano se pueden tornar ásperas y agrietadas, con líneas horizontales "sucias" irregulares, que recuerdan las *manos de mecánico*. La debilidad puede ser leve, moderada o tener la suficiente intensidad para originar cuadriparesias. A veces la potencia de los músculos parece normal, por lo que se ha acuñado el término *dermatomiositis sin miositis*. Pero, al hacer una biopsia del músculo en estos casos a menudo se observa notable inflamación alrededor de los vasos y el perimisio.

La DM ocurre de manera aislada, aunque a veces coincide con características clínicas de esclerodermia y de enfermedad mixta del tejido conjuntivo. En los pacientes con el *síndrome de eosinofilia y mialgia* secundario a la ingestión de L-triptófano contaminado se han observado fascitis y engrosamiento cutáneo similares a los que se aprecian en los casos crónicos de dermatomiositis.

Miositis con cuerpos de inclusión. En los pacientes de 50 o más años de edad, la IBM es la miopatía inflamatoria más frecuente. A menudo se diagnostica erróneamente como PM y es habitual que el diagnóstico correcto se realice de manera retrospectiva cuando el paciente con el supuesto diagnóstico de PM no responde al tratamiento. En casi todos los casos de IBM se observan debilidad y atrofia de los músculos distales, en especial de los extensores del pie y de los flexores profundos de los dedos de las manos, lo que constituye un dato importante para establecer el diagnóstico inicial. Algunos

CUADRO 383-1 CARACTERÍSTICAS PROPIAS DE LAS MIOPATÍAS INFLAMATORIAS

Característica	Polimiositis	Dermatomiositis	Miositis con cuerpos de inclusión
Edad del comienzo	>18 años	Edad adulta y niñez	>50 años
Asociación familiar	No	No	Sí, en algunos casos
Manifestaciones extramusculares	Sí	Sí	Sí
Enfermedades coexistentes			
Conjuntivopatías	Sí[a]	Esclerodermia y enfermedad mixta de tejido conjuntivo (síndromes de superposición)	Sí, hasta en 20% de los casos[a]
Enfermedades autoinmunitarias generalizadas[b]	Frecuentes	Poco frecuente	Poco frecuente
Cánceres	No	Sí, hasta en 15% de los casos	No
Virus	Sí[c]	No probado	Sí[c]
Fármacos[d]	Sí	Sí, en raras ocasiones	No
Parásitos y bacterias[e]	Sí	No	No

[a] Lupus eritematoso generalizado, artritis reumatoide, síndrome de Sjögren, esclerosis generalizada, enfermedad mixta de tejido conjuntivo.
[b] Enfermedad de Crohn, vasculitis, sarcoidosis, cirrosis biliar primaria, enfermedad celiaca del adulto, enfermedad crónica de rechazo inverso (injerto contra hospedador), lupus discoide, espondilitis anquilosante, síndrome de Behçet, miastenia grave, acné fulminante, dermatitis herpetiforme, psoriasis, enfermedad de Hashimoto, enfermedades granulomatosas, agammaglobulinemia, gammapatía monoclonal, síndrome hipereosinófilo, enfermedad de Lyme, enfermedad de Kawasaki, trombocitopenia autoinmunitaria, púrpura hipergammaglobulinémica, deficiencia hereditaria de complemento, deficiencia de inmunoglobulina A.
[c] VIH (virus de inmunodeficiencia humana) y HTLV-I (virus linfotrópico de linfocitos T humanos tipo I).
[d] Los fármacos son penicilamina (dermatomiositis y polimiositis); zidovudina (polimiositis) y triptófano contaminado (enfermedad similar a dermatomiositis). Otros productos miotóxicos pueden ocasionar miopatía, pero no la de tipo inflamatorio (véase el texto).
[e] Parásitos (protozoarios, cestodos, nematodos) miositis tropical y bacteriana (piomiositis).

pacientes sufren caídas al inicio de la enfermedad, debido a que las rodillas no pueden soportar el peso a causa de la debilidad del cuadríceps. Otros pacientes presentan debilidad en los músculos pequeños de las manos, en especial en los flexores de los dedos, con dificultades para sostener algunos objetos (como los palos de golf) o para realizar ciertas tareas, como hacer nudos o abrir y cerrar puertas usando llaves. En ocasiones la debilidad y la atrofia acompañantes pueden ser asimétricas, afectando de manera selectiva cuadríceps, iliopsoas, tríceps, bíceps y flexores de los dedos de las manos, de modo similar a como ocurre en la enfermedad de la segunda neurona motora. Es frecuente la disfagia, que llega a afectar a 60% de los pacientes con IBM y que puede originar episodios de asfixia. La exploración de la sensibilidad suele ser normal; algunos pacientes presentan disminución leve de la sensibilidad vibratoria en los tobillos, probablemente relacionada con la edad. El perfil de la debilidad distal que a simple vista se asemeja a enfermedad de motoneurona o de nervios periféricos es consecuencia del trastorno miopático que afecta de manera selectiva los músculos distales. La enfermedad evoluciona de manera lenta pero implacable y muchos pacientes necesitan dispositivos de apoyo como bastón, andadera o silla de ruedas algunos años después de haber comenzado el problema.

En al menos 20% de los casos, la IBM se acompaña de enfermedades autoinmunitarias generalizadas o conjuntivopatías. Puede haber agregación de IBM típica en familias y se ha calificado a estos casos como *IBM inflamatoria familiar*. Este trastorno es diferente de la *miopatía hereditaria por cuerpos de inclusión* (h-IBM), que describe un grupo heterogéneo de síndromes hereditarios y de tipo recesivo y con menor frecuencia dominante; las h-IBM son miopatías no inflamatorias. Ha surgido como una entidad propia un subgrupo de casos de h-IBM que no afectan los músculos cuadríceps; el trastorno, descrito originalmente en judíos iraníes, se observa ahora en muchos grupos étnicos, está vinculado al cromosoma 9p1 y es consecuencia de mutaciones en el gen de 2-epimerasa de UDP-*N*-acetilglucosamina/cinasa de *N*-acetilmanosamina (*GNE*).

SIGNOS CLÍNICOS ASOCIADOS

Manifestaciones extramusculares. Éstas pueden estar presentes en grado variable en individuos con PM o DM y son:

1. *Síntomas generales*, como fiebre, malestar, pérdida de peso, artralgias y fenómeno de Raynaud, en especial cuando la miopatía inflamatoria se asocia a algún trastorno del tejido conjuntivo.
2. *Contracturas articulares*, sobre todo en la DM y en particular en niños.
3. *Disfagia y síntomas digestivos*, por afección de la musculatura estriada de la bucofaringe y del tercio superior esofágico, especialmente en DM y miositis con cuerpos de inclusión.
4. *Trastornos cardiacos*, como alteraciones en la conducción auriculoventricular, taquiarritmias, miocardiopatía dilatada y decremento de la fracción de eyección. También se pueden observar insuficiencia cardiaca congestiva y miocarditis, secundarias a la propia enfermedad o debidas a hipertensión asociada al uso prolongado de glucocorticoides.
5. *Disfunción pulmonar* por debilidad de los músculos torácicos, neumopatía intersticial o neumonitis farmacoinducida (p. ej., por metotrexato) que pueden causar disnea, tos no productiva o neumonía por broncoaspiración. La neumopatía intersticial a veces antecede a la miopatía o se presenta en fase temprana de la enfermedad y ocurre incluso en 10% de individuos con PM o DM, de los cuales muchos tienen anticuerpos contra las sintasas de t-RNA, como se verá más adelante.
6. *Calcificaciones subcutáneas*, en la DM, que a veces sobresalen en la piel y originan úlceras e infecciones.
7. *Artralgias*, sinovitis o artropatía deformante con subluxación de las articulaciones interfalángicas, que pueden ocurrir en algunos pacientes con DM y PM con anticuerpos Jo-1 (véase más adelante en este capítulo).

Vínculo con cánceres. Todas las miopatías inflamatorias se pueden vincular aleatoriamente con lesiones cancerosas, en especial en grupos de ancianos, pero la incidencia de estos cánceres al parecer aumenta específicamente sólo en personas con DM y no en las que tienen PM o IBM. Los cánceres que con mayor frecuencia acompañan a DM son los de ovario y mama, colon, melanoma y linfoma no hodgkiniano. La acuciosidad con que se debe buscar una neoplasia oculta en adultos con DM depende de las circunstancias clínicas. Los tumores en estos pacientes por lo general se identifican por datos anormales en la anamnesis y la exploración física y no a través de una búsqueda extensa a ciegas. Las pruebas no se orientan a la práctica de búsquedas costosas, invasoras y no dirigidas de tumores. En casi todos los casos bastará una exploración física completa cada año, con tacto ginecológico y revisión de mamas (mamograma si así está indicado) en mujeres y tacto rectal (o colonoscopia según la edad y los antecedentes familiares), análisis de orina, biometría hemática completa, química sanguínea y una radiografía de tórax. En los asiáticos el cáncer nasofaríngeo es frecuente y conviene la exploración cuidadosa de oídos, vías nasales y faringe.

Síndromes de superposición. Este calificativo se da a la asociación de miopatías inflamatorias con conjuntivopatías. Un síndrome de superposición bien caracterizado es el que presentan los pacientes con DM que muestran además manifestaciones clínicas de esclerosis generalizada o de enfermedad mixta del tejido conjuntivo, como engrosamiento esclerótico de la dermis, contracturas, hipomotilidad esofágica, microangiopatía y depósitos de calcio (cuadro 383-1). Por el contrario, los signos de artritis reumatoide, lupus eritematoso generalizado o síndrome de Sjögren son poco frecuentes en los pacientes con DM. En los pacientes con el síndrome de superposición de DM y de esclerosis generalizada se puede detectar la presencia de un autoanticuerpo antinuclear específico, el anti-PM/Scl, dirigido contra un complejo nucléolo-proteína.

PATOGENIA

El origen autoinmunitario de las miopatías inflamatorias es reforzado indirectamente por la asociación con otras enfermedades autoinmunitarias o del tejido conjuntivo; la presencia de varios autoanticuerpos; un vínculo con genes específicos del complejo principal de histocompatibilidad (*major histocompatibility complex*, MHC); la demostración de miocitotoxicidad regulada por células T o microangiopatía regulada por complemento y reacción a la inmunoterapia.

Autoanticuerpos e inmunogenética. Hasta en 20% de las personas con miopatías inflamatorias se detectan autoanticuerpos contra antígenos nucleares (anticuerpos antinucleares) y antígenos citoplásmicos. Los anticuerpos contra estos últimos antígenos están dirigidos contra las ribonucleoproteínas que intervienen en la síntesis de proteínas (antisintetasas) o el transporte transduccional (partículas antirreconocimiento de señales). El anticuerpo dirigido contra la sintasa de histidil-RNA de transferencia, llamado *anti-Jo-1*, constituye 75% de todas las antisintasas y es útil clínicamente porque hasta 80% de las personas con anticuerpos contra Jo-1 presentan neumopatía intersticial. Algunos enfermos con el anticuerpo anti-Jo-1 presentan también fenómeno de Raynaud, artritis no erosiva y las moléculas de MHC DR3 y DRw52. Se observan haplotipos DR3 (designación molecular DRB1*0301, DQB1*0201) hasta en 75% de los individuos con PM e IBM, en tanto que en la dermatomiositis juvenil se advierte una mayor frecuencia de DQA1*0501 (cap. 309).

Mecanismos inmunopatológicos. En la dermatomiositis intervienen mecanismos de inmunidad de tipo humoral, de lo que resultan microangiopatía e isquemia muscular **(fig. 383-1)**. Los infiltrados de células inflamatorias en el endomisio están constituidos por linfocitos B muy cerca de células T CD4, células dendríticas y macrófagos; no se observan relativamente linfocitos que invadan las fibras musculares no necróticas. Se piensa que la activación del complejo membranolítico C5b-9 del complemento es un elemento temprano de máxima importancia que desencadena la liberación de citocinas y quimiocinas proinflamatorias, induce la expresión de la molécula 1 de adherencia de células vasculares (*vascular cell adhesion molecule*, VCAM) y la molécula 1 de adherencia intracelular (*intracellular adhesion molecule*, ICAM) en células del endotelio y facilita la migración de células linfoides activadas a los espacios del perimisio y el endomisio. Se observa necrosis de las células endoteliales, menor número de capilares del endomisio, isquemia y destrucción de fibras musculares que simula a la de los microinfartos. Los capilares restantes muestran dilatación de su diámetro interior en reacción a la isquemia. Los vasos intramusculares de mayor calibre también pueden ser afectados con el mismo perfil. La atrofia perifascicular residual refleja la deficiencia de riego endofascicular que es notable en la periferia de los fascículos musculares.

En cambio, en la PM y la IBM es probable que intervenga un mecanismo de citotoxicidad regulado por células T. Inicialmente las células T CD8 y los macrófagos rodean y al final invaden y destruyen las fibras musculares sanas no necróticas que de manera aberrante expresan moléculas de MHC de clase I. Es probable que la expresión de MHC-I, ausente en el sarcolema de las fibras musculares normales, sea inducida por citocinas secretadas por células T activadas y macrófagos. El complejo CD8/MHC-I es característico de PM e IBM;

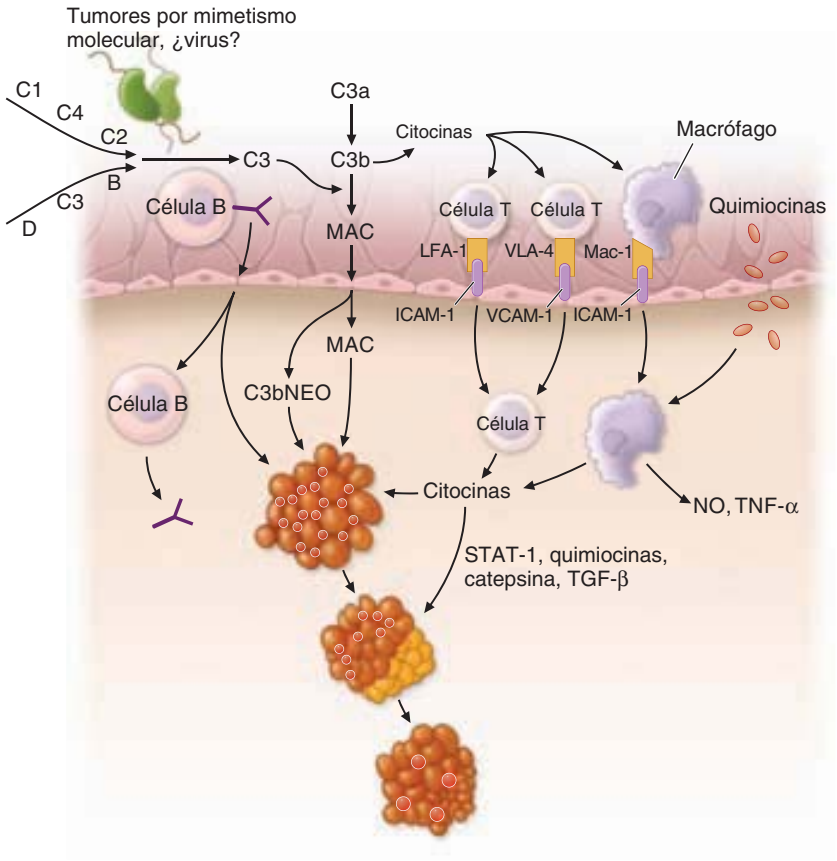

FIGURA 383-1. Inmunopatogenia de la dermatomiositis. Activación del complemento, tal vez por autoanticuerpos (Y), contra células endoteliales y formación de C3 por la vía clásica o la alternativa. El C3 activado hace que se formen C3b, C3bNEO y complejos de ataque a la membrana (*membrane attack complexes*, MAC) que se depositan en el interior de la pared de células del endotelio y alrededor de ellas en los capilares del endomisio. El depósito de MAC causa destrucción de los capilares, isquemia o microinfartos (más acentuados en la periferia de los fascículos) y atrofia perifascicular. Las células B, células T CD4 y macrófagos van de la circulación al músculo. La expresión endotelial de las moléculas de adherencia de células de vasos (VCAM) y de adherencia intercelular (ICAM) es inducida por citocinas liberadas por los mononucleares. Las integrinas y específicamente el antígeno de activación muy tardío (*very late activation antigen*, VLA)-4 así como el antígeno vinculado con la función leucocítica (*leukocyte function-associated antigen*, LFA)-1, se unen a VCAM e ICAM y estimulan la infiltración de células T y macrófagos en el músculo a través de la pared de las células endoteliales. TGF-β, factor transformador del crecimiento beta (*transforming growth factor-beta*); NO, óxido nítrico (*nitric oxide*); TNF-α, factor de necrosis tumoral alfa (*tumor necrosis factor-alpha*).

su detección es necesaria para confirmar el diagnóstico histológico de PM, como se verá más adelante. Las células T CD8 citotóxicas contienen perforina y gránulos de granzima dirigidos contra la superficie de las fibras musculares y capaces de inducir mionecrosis. El análisis de las moléculas del receptor de células T, expresado por las células CD8 infiltrantes, ha revelado la expansión clonal y la presencia de secuencias conservadas en la región de fijación a antígeno; ambos datos sugieren una respuesta de células T activada por antígenos. No se sabe si los supuestos antígenos son secuencias endógenas (como las del músculo) o exógenas (como los virus). No se han identificado virus dentro de las fibras musculares. Hay una regulación en ascenso muy importante de las moléculas coestimulantes y sus contrarreceptores, fundamentales para la activación de las células T y el reconocimiento de antígenos, en la PM y la IBM. Las moléculas clave participantes en la citotoxicidad regulada por células T se muestran en la figura 383-2.

Efecto de factores no inmunitarios en la IBM. En la IBM, la presencia de vacuolas (casi siempre en fibras no invadidas por células T) junto a los depósitos de material amiloide beta en algunas fibras musculares con vacuolas, dentro de las mitocondrias musculares vacuoladas y mitocondrias anormales con fibras negativas a la oxidasa del citocromo, sugieren que además del componente autoinmunitario, también existe un proceso degenerativo. De manera similar a lo que ocurre en la enfermedad de Alzheimer, los depósitos de amiloide en la IBM son inmunorreactivos contra la proteína precursora del amiloide (*amyloid precursor protein*, APP), quimotripsina, apolipoproteína E y tau fosforilada, pero no se sabe si estos depósitos contribuyen directamente a la patogenia de la enfermedad o son sólo fenómenos secundarios. Ocurre lo mismo con las alteraciones mitocondriales, que también podrían ser secundarias a los efectos del envejecimiento y del incremento en los valores de citocinas. La expresión de las citocinas y la regulación en aumento de MHC clase I en las fibras musculares pueden hacer que la respuesta al estrés del retículo endoplásmico conduzca a la acumulación intracelular de glucoproteínas mal plegadas y a la activación del factor nuclear κB (*nuclear factor kappa B*, NFκB), lo que induce una activación adicional de citocinas.

Asociación con infecciones víricas y efecto de los retrovirus. Las formas aguda y crónica de la miositis se han asociado de manera indirecta con varios virus, como el coxsackie, el virus de la gripe, los paramixovirus, los virus de la parotiditis, los citomegalovirus y el virus de Epstein-Barr. Con respecto a los virus coxsackie, se ha propuesto una miositis autoinmunitaria iniciada por mecanismos de similitud molecular dada la homología estructural entre la sintasa de histidil-RNA de transferencia (que es el objetivo de los anticuerpos anti-Jo-1; véase antes en este capítulo) y el RNA genómico de un picornavirus animal, el virus de la encefalomiocarditis. Sin embargo, estudios sensibles realizados por medio de reacción en cadena de polimerasa (*polymerase chain reaction*, PCR) de alta sensibilidad han fracasado de manera repetida en la detección de estos virus en las biopsias musculares de los pacientes con miositis.

El mejor indicio de una participación vírica en PM e IBM tiene que ver con retrovirus. Algunas personas infectadas por VIH o por el virus I linfotrópico de linfocitos T humanos (*human T cell lymphotropic virus I*, HTLV-I) desarrollan PM o IBM; se ha descrito un trastorno similar en primates infectados por el virus de inmunodeficiencia de los simios. La miopatía inflamatoria puede surgir como manifestación inicial de la infección por retrovirus o bien ocurrir miositis en etapa ulterior de la enfermedad. Se han detectado antígenos retrovíricos sólo en macrófagos ocasionales del endomisio y no dentro de las propias fibras musculares, lo cual sugiere que no se produce infección persistente ni réplica de virus dentro del músculo. Los signos histológicos son idénticos a los de PM o IBM sin participación de retrovirus. Las células T que infiltran el músculo se inducen por mecanismos clonales y muchas de ellas son retrovirales específicas. La enfermedad debe ser diferenciada de la miopatía tóxica vinculada con la administración de AZT por largo tiempo y que se caracteriza por fatiga, mialgias, debilidad muscular leve y elevación mínima del valor de creatincinasa (*creatine kinase*, CK). La miopatía inducida por azidotimidina (AZT), que suele mejorar cuando se interrumpe el uso del fármaco, es un trastorno originado en las mitocondrias que se caracteriza histológicamente por fibras rojas rasgadas. La AZT inhibe la polimerasa de DNA gamma, enzima que sólo se encuentra en la matriz mitocondrial.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La sintomatología del exantema cutáneo y de la debilidad muscular proximal o difusa tiene pocas causas, además de la DM. Sin embargo, la debilidad muscular proximal sin afección cutánea se puede deber a otras enfermedades, aparte de PM o miositis con cuerpos de inclusión.

Debilidad muscular progresiva subaguda o crónica. Esta enfermedad se puede deber a episodios de desnervación como la atrofia de músculos espinales o la esclerosis lateral amiotrófica (cap. 369). En la esclerosis lateral amiotrófica facilitan el diagnóstico la debilidad muscular, los signos de motoneurona superior y los de desnervación detectados por electromiografía (EMG). En las distrofias musculares (cap. 382) caben otras consideraciones; sin embargo, estos trastornos se suelen desarrollar con el curso de los años y no después de semanas o meses y rara vez después de los 30 años de edad. Puede ser difícil, incluso por medio de una biopsia de músculo, diferenciar entre la polimiositis crónica y una distrofia muscular de evolución rápida. Esta situación es parti-

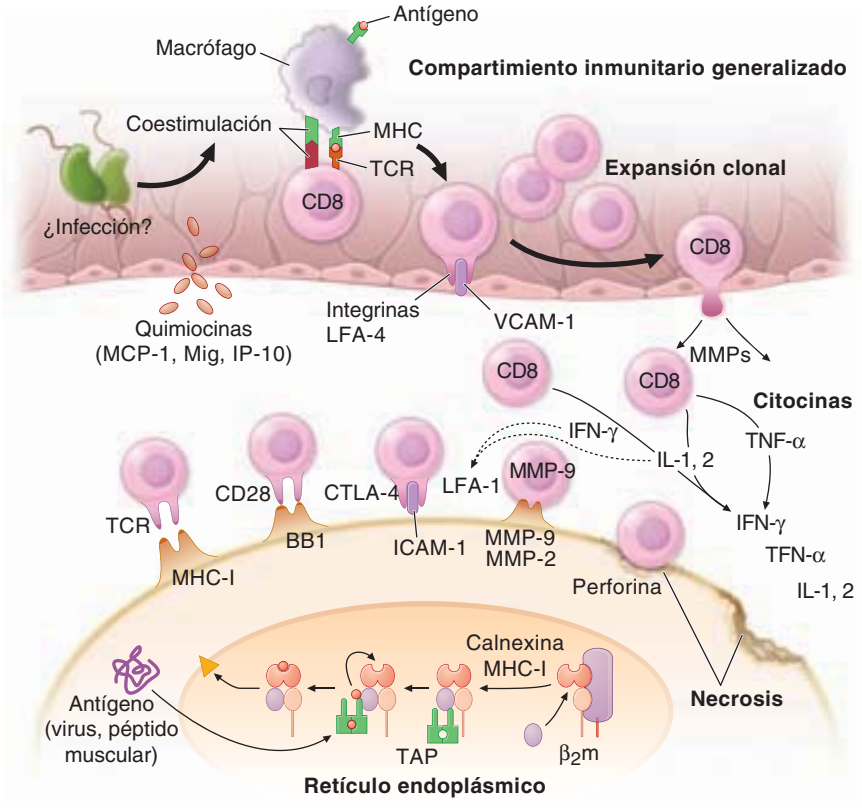

FIGURA 383-2. Mecanismos celulares de lesión de músculos en la polimiositis (PM) y la miositis con cuerpos de inclusión (IBM). Las células CD8 específicas de antígeno se expanden en la periferia, cruzan la barrera endotelial y se unen directamente a fibras musculares a través de las moléculas del receptor de células T (*T cell receptor*, TCR) que reconocen MHC-I expresado de modo aberrante. El ensamblado de moléculas coestimulantes (BB1 e ICOSL) con sus ligandos (CD28, CTLA-4 e ICOS), así como ICAM-1/LFA-1, estabiliza la interacción de fibras de músculo-CD8. Las metaloproteinasas (MMP) facilitan la migración de las células T y su fijación a la superficie muscular. La necrosis de fibras musculares se produce a través de los gránulos de perforina liberados por las células T autoagresivas. También interviene un efecto miocitotóxico directo ejercido por las citocinas interferón (IFN) gamma, interleucina (IL) 1 o factor de necrosis tumoral (TNF) alfa. La muerte de la fibra muscular es regulada por mecanismos necróticos. Las moléculas de MHC clase I consisten en una cadena pesada y otra ligera [microglobulina β_2 (β_2m)] en complejos con el péptido antigénico que es transportado por las proteínas TAP al interior del retículo endoplásmico (cap. 309).

cularmente válida en el caso de la distrofia muscular fascioescapulohumeral, la miopatía por disferlina y las distrofinopatías en que desde el inicio de la enfermedad a menudo se detectan infiltrados con células de inflamación. En estos casos dudosos, siempre se debe hacer una prueba terapéutica adecuada con glucocorticoides, además de una prueba genética para descartar distrofia muscular. La identificación de la lesión MHC/CD8 en la biopsia muscular ayuda a identificar los casos de PM. Algunas miopatías metabólicas, incluidas la enfermedad por depósito de glucógeno debida a deficiencia de miofosforilasa o de maltasa ácida, las miopatías por depósito de lípido a causa de deficiencia de carnitina y las enfermedades mitocondriales, producen debilidad que se suele acompañar de otros signos característicos; el diagnóstico se basa en datos de estudios histoquímicos y bioquímicos de la biopsia de músculos. Las miopatías endocrinas como las causadas por hipercorticoesteroidismo, hipertiroidismo e hipotiroidismo, e hiperparatiroidismo e hipoparatiroidismo, obligan a realizar estudios adecuados de laboratorio para el diagnóstico. La consunción muscular en individuos con neoplasia oculta pudiera provenir de la falta de uso, la caquexia o en raras ocasiones de una neuromiopatía paraneoplásica (cap. 97).

Las enfermedades de la unión neuromuscular, como la miastenia grave o el síndrome miasténico de Lambert-Eaton, causan fatiga y debilidad y también pueden afectar los músculos oculares y los inervados por pares craneales (cap. 381). La estimulación nerviosa repetitiva y la electromiografía (EMG) de fibras aisladas facilitan el diagnóstico.

Debilidad muscular aguda. Ésta puede ser causada por neuropatías agudas como el síndrome de Guillain-Barré (cap. 380), la mielitis transversa (cap. 372), una neurotoxina (cap. 382) o una infección vírica como la poliomielitis o la infección por virus del Nilo occidental (cap. 376). Si la debilidad aguda se acompaña de espasmos musculares dolorosos, rabdomiólisis y mioglobinuria, puede ser causada por enfermedades del metabolismo, por ejemplo una enfermedad por depósito de glucógeno como la deficiencia de miofosforilasa o la de palmitoiltransferasa de carnitina (cap. 382). Algunos parásitos de animales como protozoarios (*toxoplasmas*, *tripanosomas*), cestodos (cisticercos) y nematodos (triquinas) pueden originar una miopatía inflamatoria focal o difusa conocida como *polimiositis parasitaria*. *Staphylococcus aureus*, *Yersinia*, *Streptococcus* u otras bacterias anaerobias pueden ocasionar una miositis supurativa conocida como *polimiositis tropical* (*piomiositis tropical* o *piomiositis*). Esta última, que era rara en el hemisferio occidental, a veces se identifica en sujetos con SIDA. En contadas ocasiones otras bacterias como *Borrelia burgdorferi* (enfermedad de Lyme) y *Legionella pneumophila* (enfermedad de los legionarios) causan miositis.

Los individuos con parálisis periódica presentan episodios de debilidad muscular aguda, indolora y recurrente, que siempre comienza en la niñez. Los alcohólicos crónicos pueden padecer miopatía dolorosa con mioglobinuria después de una ingestión abundante de alcohol. La debilidad muscular aguda indolora con mioglobinuria puede aparecer con hipopotasiemia acentuada prolongada o con hipofosfatemia o hipomagnesiemia, que ocurren a menudo en alcohólicos crónicos o en individuos con aspiración nasogástrica que reciben hiperalimentación parenteral.

Miofascitis. Este peculiar trastorno inflamatorio que afecta al músculo y la fascia se presenta con mialgias difusas, induración cutánea, fatiga y debilidad muscular ligera; por lo general hay elevación leve de la CK sérica. La forma más frecuente es la miofascitis eosinofílica, caracterizada por eosinofilia en sangre periférica e infiltrados eosinofílicos en el endomisio. En algunos pacientes, la miositis/fascitis eosinofílica se presenta en el contexto de infecciones parasitarias, vasculitis, enfermedad del tejido conjuntivo, síndrome de hipereosinofilia o exposiciones tóxicas (p. ej., síndrome del aceite tóxico, L-triptófano contaminado) o con mutaciones en el gen de la calpaína. Un subtipo distintivo de miofascitis se caracteriza por infiltración marcada del tejido conjuntivo alrededor del músculo por hojas de macrófagos positivos al ácido peryódico de Schiff y células T CD8 ocasionales (miofascitis macrofágica). Este compromiso histológico es focal y se limita a sitios de vacunaciones previas, las cuales se pudieron haber aplicado meses o años antes. Este trastorno, que hasta ahora no se ha observado fuera de Francia, se relaciona con un sustrato de las vacunas que contienen aluminio. La mayoría de los pacientes responde al tratamiento con glucocorticoides y en general el pronóstico parece favorable.

Miositis necrosante. Esta entidad se identifica cada vez con más frecuencia y tiene manifestaciones distintivas, aunque muchas veces se califica como PM. A menudo se presenta en el otoño o invierno con inicio agudo o subagudo de debilidad muscular simétrica; la CK casi siempre es muy elevada. La debilidad puede ser acentuada. En ocasiones hay enfermedad pulmonar intersticial y miocardiopatía concomitantes. Este trastorno puede aparecer después de una infección vírica o en presencia de cáncer. Algunos pacientes tienen anticuerpos contra la partícula para reconocimiento de señal (*signal recognition particle*, SRP). La biopsia muscular muestra fibras necróticas infiltradas con macrófagos, pero sólo rara vez hay infiltrados de células T. La expresión MHC-I del músculo sólo presenta regulación en ascenso ligera y focal. A veces los capilares están edematizados, con hialinización, engrosamiento de la pared capilar y depósito de complemento. Algunos pacientes responden a la inmunoterapia, otros son resistentes.

Miopatías inducidas por fármacos. La D-penicilamina y la procainamida pueden producir una miositis verdadera que se asemeja a la PM y una enfermedad similar a la DM se ha vinculado con preparados contaminados de L-

triptófano. Como ya se dijo, la azidotimidina origina una miopatía de tipo mitocondrial. Otros medicamentos pueden desencadenar una miopatía no inflamatoria tóxica histológicamente diferente de DM, PM o IBM; como los fármacos hipocolesterolemiantes como clofibrato, lovastatina, simvastatina o provastatina, en particular cuando se combinan con ciclosporina o gemfibrozil. La rabdomiólisis y la mioglobinuria rara vez se han vinculado con la administración de anfotericina B, ácido aminocaproico épsilon, fenfluramina, heroína y fenciclidina. El empleo de amiodarona, cloroquina, colquicina, carbimazol, emetina, etetrinato, jarabe de ipecacuana, laxantes o regaliz (que originan hipopotasiemia) y el uso de glucocorticoides o de hormona del crecimiento se han señalado como causantes de la debilidad miopática. Algunos fármacos que causan bloqueo neuromuscular como el pancuronio, en combinación con glucocorticoides, pueden ocasionar miopatía crítica aguda. Es esencial obtener los antecedentes de exposición a medicamentos para el diagnóstico de estas miopatías inducidas por fármacos, que no necesitan de inmunosupresores.

CUADRO 383-2 CRITERIOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE MIOPATÍAS INFLAMATORIAS

Criterio	Polimiositis		Dermatomiositis	Miositis con cuerpos de inclusión
	Definida	Probable		
Debilidad muscular miopática[a]	Sí	Sí	Sí[b]	Sí; comienzo lento, afección temprana de músculos distales, caídas frecuentes
Signos electromiográficos	Miopáticos	Miopáticos	Miopáticos	Miopáticos con potenciales mixtos
Enzimas de músculo	Incremento (hasta 50 veces)	Incremento (hasta 50 veces)	Incremento (hasta 50 veces) o normal	Elevado (aumento, hasta 10 veces) o normal
Signos en la biopsia muscular[c]	Inflamación "primaria" con el complejo CD8/MHC-I y ausencia de vacuolas	Expresión muy difundida de MCH-I, pero inflamación mínima y ausencia de vacuolas[d]	Infiltrados alrededor de fascículos, perimisio o vasos; atrofia perifascicular	Inflamación primaria con complejo CD8/MHC-I; fibras vacuoladas con depósitos de amiloide beta; fibras que no captan la oxigenasa de citocromo; signos de miopatía crónica[e]
Erupción o calcinosis	Ausente	Ausente	Presente[f]	Ausente

[a] La debilidad muscular miopática que afecta músculos proximales en mayor grado que los distales y que no ataca los músculos extraoculares y de la cara se caracteriza por comienzo subagudo (semanas a meses) y evolución rápida en pacientes sin el antecedente familiar de enfermedades neuromusculares, que no tienen endocrinopatías, exposición a fármacos o toxinas miotóxicas ni miopatías de origen bioquímico (descartadas con base en los resultados de la biopsia de músculo).
[b] En algunos casos con erupción típica al parecer es normal la potencia muscular (dermatomiositis sin miositis); los pacientes de esta categoría a menudo han presentado en fecha reciente fatiga y disminución de la resistencia corporal. Los estudios cuidadosos en músculos pueden revelar debilidad leve.
[c] Consúltese el texto.
[d] En casos probables está justificado un periodo adecuado de prueba con prednisona u otros inmunosupresores. Si en retrospectiva la enfermedad no mejora con el tratamiento, habrá que pensar en la práctica de otra biopsia de músculo para descartar otras enfermedades o la posible evolución dentro de la miositis con cuerpos de inclusión.
[e] Si en la biopsia de músculo no se identifican fibras vacuoladas pero sí miopatía crónica con fibras hipertróficas, inflamación primaria con el complejo CD8/MHC-I y fibras que no se tiñen con oxigenasa de citocromo, el diagnóstico es probable miositis por cuerpos de inclusión.
[f] Si no hay erupción pero los datos de la biopsia de músculos son característicos de la dermatomiositis, el diagnóstico es dermatomiositis probable.

"Debilidad" por dolor e hipersensibilidad muscular a la palpación. En el diagnóstico diferencial de la miopatía inflamatoria se deben incluir algunos trastornos como la *polimialgia reumática* (cap. 319) y procesos atípicos de las articulaciones adyacentes, aun teniendo en cuenta que no producen miositis. La biopsia muscular es normal o presenta únicamente atrofia de fibras de tipo II. Los pacientes con *fibrositis* y *fibromialgia* (cap. 329) muestran sensibilidad dolorosa muscular a la palpación de manera focal o difusa, fatiga y molestias, en ocasiones difíciles de diferenciar del dolor articular. Sin embargo, algunos pacientes tienen hipersensibilidad muscular, dolor muscular al movimiento y signos sugestivos de un trastorno vascular de la colágena, como aumento en la velocidad de eritrosedimentación, proteína C reactiva, anticuerpos antinucleares o factor reumatoide, así como un ligero aumento en las concentraciones séricas de CK y aldolasa. Presentan un patrón de "condescendencia" en la debilidad, con dificultad para mantener un esfuerzo, pero sin debilidad muscular real. La biopsia muscular suele tener resultados normales o inespecíficos. Muchos de estos sujetos tienen cierta respuesta a los antiinflamatorios no esteroideos o a los glucocorticoides, aunque la mayoría continúa con molestias indolentes. Es probable que haya fascitis indolente en presencia de un trastorno del tejido conjuntivo poco definido y estos pacientes no se deben etiquetar como portadores de un trastorno psicosomático. El *síndrome de fatiga crónica*, que se puede iniciar después de una infección vírica, cursa con fatiga de carácter debilitante, fiebre, faringitis, linfadenopatía dolorosa, mialgias, artralgias, alteraciones del sueño y cefalea (cap. 384). Estos pacientes no presentan debilidad muscular y la biopsia muscular suele ser normal.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico clínico presuncional de PM, DM o IBM se confirma por medio de la determinación de los valores séricos de las enzimas musculares, los datos EMG y la biopsia muscular **(cuadro 383-2)**.

La enzima más sensible es la creatincinasa, la cual en la enfermedad activa puede aumentar incluso 50 veces. El valor de esta enzima suele corresponder a la actividad de la enfermedad, pero puede ser normal en algunas personas con IBM o DM activas, en particular cuando acompañan a una conjuntivopatía. El valor de CK aumenta siempre en personas con PM activa. Con la creatincinasa también puede haber aumento en las concentraciones de las transaminasas glutámica oxaloacética y glutámica pirúvica, de deshidrogenasa láctica y de aldolasa sérica.

La EMG con aguja muestra potenciales miopáticos caracterizados por duración breve, unidades policíclicas de baja amplitud en la activación voluntaria y aumento de la actividad espontánea con fibrilaciones, descargas repetitivas complejas y ondas afiladas positivas. En la IBM son frecuentes los potenciales mixtos (unidades polifásicas de duración corta y larga) que indican un proceso crónico con regeneración de las fibras musculares. Estos datos EMG no son diagnósticos de miopatía inflamatoria, pero son útiles para identificar la presencia de miopatía activa o crónica y para excluir trastornos neurógenos.

La resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI) no se utiliza de manera sistemática para el diagnóstico de PM, DM o IBM. Sin embargo, permite guiar la localización de la biopsia muscular en ciertos contextos clínicos.

La biopsia muscular es la prueba definitiva para establecer el diagnóstico de miopatía inflamatoria y excluir otras enfermedades neuromusculares. La inflamación es la característica histológica típica de estas enfermedades; no obstante, en cada subtipo se observan otras alteraciones **(figs. 383-3 a 383-5)**.

En la polimiositis la inflamación es *primaria*, término usado para indicar que los infiltrados a base de células T, situados más bien dentro de los fascículos musculares (en plano del endomisio) rodean fibras musculares sanas e individuales y ocasionan fagocitosis y necrosis (fig. 383-3). La molécula de MHC-I es expresada muy ampliamente en el sarcolema, incluso en fibras que no están invadidas por células CD8+. La lesión por CD8/MHC-I es fundamental para confirmar o corroborar el diagnóstico y descartar trastornos con inflamación secundaria inespecífica. Si la enfermedad es crónica hay aumento del tejido conjuntivo y éste puede mostrar reacción positiva a la fosfatasa alcalina.

En la DM, la inflamación endomisial es predominantemente perivascular o se localiza en los tabiques interfasciculares y alrededor de los fascículos musculares, más que en su interior (fig. 383-4). Los vasos sanguíneos intramusculares presentan hiperplasia endotelial con perfiles tubulorreticulares, trombos de fibrina y obliteración de los capilares. Las fibras musculares sufren necrosis, degeneración y fagocitosis, a menudo en grupos y con afección de zonas de los fascículos musculares con configuración en cuña o bien en la periferia de los fascículos, debido a microinfartos musculares. Todo ello da lugar a atrofia perifascicular, caracterizada por la presencia de dos a 10 capas de fibras atróficas en la periferia de los fascículos. La presencia de atrofia perifascicular es diagnóstica de DM, *incluso en ausencia de inflamación*.

En la IBM (fig. 383-5) hay inflamación del endomisio con invasión de las fibras musculares no vacuoladas que expresan MHC-I por linfocitos T; de-

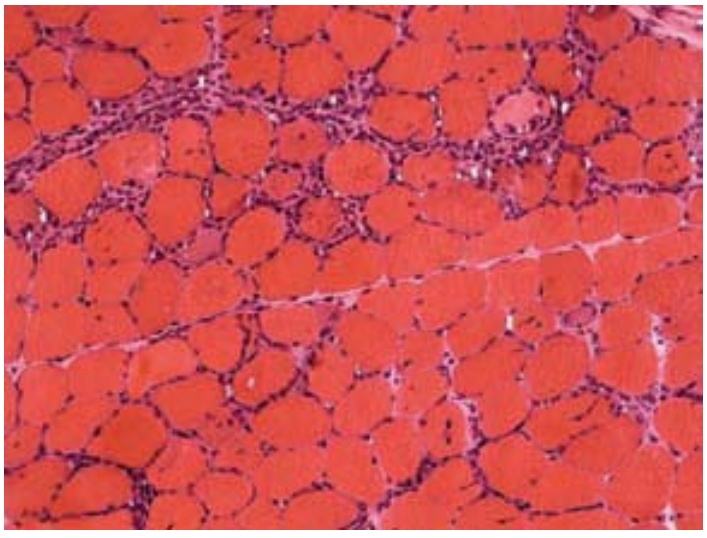

FIGURA 383-3. Corte transversal de una biopsia muscular de un paciente con polimiositis que muestra focos inflamatorios dispersos con linfocitos que invaden o rodean a las fibras musculares. Nótese la falta de rasgos miopáticos crónicos (aumento de tejido conjuntivo, fibras atróficas o hipertróficas) como se ven en la miositis con cuerpos de inclusión.

pósitos granulares basófilos distribuidos alrededor del borde de las vacuolas a manera de hendiduras (vacuolas "con reborde"); pérdida de fibras y su sustitución por grasa y tejido conjuntivo, fibras hipertróficas y fibras anguladas o redondas; inclusiones citoplásmicas eosinófilas; mitocondrias anormales caracterizadas por la presencia de fibras rojas rasgadas o fibras que no se tiñen con la oxidasa de citocromo; depósitos de amiloide en el interior de las vacuolas o junto a ellas; e inclusiones filamentosas observadas por microscopia electrónica muy cerca de las vacuolas con reborde.

MIOPATÍAS INFLAMATORIAS

Con el tratamiento se busca mejorar la potencia muscular y con ello también la función de los músculos en actividades de la vida diaria y reducir las manifestaciones extramusculares (erupciones, disfagia, disnea, fiebre). Cuando aumenta la fuerza muscular disminuye el valor sérico de CK; sin embargo, lo contrario no siempre es cierto. Por desgracia, existe una tendencia habitual a "perseguir" o tratar el valor sérico de CK en vez de la debilidad muscular, una práctica que ha dado lugar al uso prolongado e innecesario de fármacos inmunodepresores con una evaluación errónea de su eficacia. Una medida prudente consiste en interrumpir estos fármacos cuando, después de un ciclo adecuado, no se observa una mejoría objetiva de la fuerza muscular, con independencia de si disminuyen o no los valores séricos de CK. Los fármacos utilizados en el tratamiento de PM y DM son:

1. *Glucocorticoides*. La prednisona por vía oral es el tratamiento inicial de elección; la eficacia y los efectos adversos de este tratamiento determinan la necesidad de utilizar inmunodepresores más potentes en el futuro. Lo antes posible se deben administrar dosis elevadas de prednisona, al menos 1 mg/kg/día. Luego de tres a cuatro semanas, se reduce lentamente la prednisona en un periodo de 10 semanas, hasta 1 mg/kg en días alternos. Después, si existen indicios de eficacia y no han aparecido efectos adversos graves, la dosis se vuelve a disminuir 5 o 10 mg cada tres a cuatro semanas hasta alcanzar la dosis menor que permita controlar la enfermedad. La eficacia de la prednisona es determinada por el incremento objetivo de la fuerza muscular y de la capacidad para realizar actividades cotidianas, lo que casi siempre ocurre hacia el tercer mes de tratamiento. La sensación de aumento de la fuerza o el decremento del valor sérico de CK sin un incremento concomitante de la fuerza muscular no constituyen un signo fiable de mejoría. Si la prednisona no consigue un efecto beneficioso objetivo al cabo de unos tres meses de tratamiento con dosis elevadas, tal vez la enfermedad no responderá a este fármaco y se debe acelerar la disminución progresiva de la dosis al tiempo que se inicia la administración de un nuevo inmunosupresor más potente. Aunque no se han realizado ensayos clínicos controlados, casi todos los pacientes con PM o DM verdadera responden a los glucocorticoides *en cierto grado y durante un cierto periodo*; en general, la DM responde mejor que la polimiositis.

   La administración a largo plazo de prednisona puede inducir un aumento de la debilidad muscular en asociación con valores séricos de CK normales o sin modificaciones; este efecto se denomina *miopatía esteroidea*. En los pacientes que han respondido previamente a las dosis elevadas de prednisona, la aparición reciente de debilidad muscular puede estar relacionada con la miopatía esteroidea o con un aumento de la actividad de la enfermedad que podría responder a dosis mayores de glucocorticoides; también se puede deber a la aparición de resistencia a éstos. En los casos dudosos, la dosis de prednisona se puede ajustar de manera arbitraria; teniendo en cuenta las modificaciones en la fuerza que presente el enfermo, la causa de la debilidad se suele poner de manifiesto entre dos y ocho semanas.
2. *Otros fármacos inmunodepresores*. Alrededor de 75% de los pacientes requieren tratamiento adicional; esta situación se observa cuando la persona no reacciona adecuadamente a los glucocorticoides después de una fase de prueba de 90 días; el paciente se torna resistente a estos productos; aparecen reacciones adversas a la corticoterapia; los intentos de disminuir repetidamente la dosis de prednisona ocasionan recidivas o surge enfermedad de evolución rápida que en el curso de semanas evoluciona con debilidad acentuada e insuficiencia respiratoria.

   Se suelen utilizar los siguientes fármacos, aunque nunca se les ha sometido a estudios controlados: 1) *Azatioprina*, que es bien tolerada, presenta pocos efectos adversos y parece ser tan eficaz a largo plazo como otros medicamentos. La dosis puede ser hasta de 3 mg/kg/día. 2) *Metotrexato*, que tiene inicio de acción más rápido que la azatioprina. Se administra por vía oral comenzando con 7.5 mg a la semana durante las tres primeras semanas (2.5 mg cada 12 h, en tres dosis), con aumento gradual de la dosis en 2.5 mg a la semana, hasta un total de 25 mg semanales. Una reacción adversa rara es la neumonitis por metotrexato que a veces es difícil de diferenciar de la neumopatía intersticial propia de la miopatía primaria vinculada con anticuerpos contra Jo-1 (descrita anteriormente en este capítulo). 3) El *mofetil de micofenolato* también tiene acción de inicio más rápido que la azatioprina. Con dosis de hasta 2.5 mg/día es bien tolerado y parece prometedor como fármaco a largo plazo. 4) En una serie pequeña no controlada se observó que el anticuerpo monoclonal anti-CD20 (rituximab) mejora a los pacientes con DM. 5) La *ciclosporina* tiene un efecto inconsistente y ligero. 6) La *ciclofosfamida* (0.5 a 1 g IV cada mes por seis meses) alcanza un éxito limitado y tiene efectos tóxicos significativos. 7) El tacrolimús (antes conocido como FK506) ha sido efectivo en algunos casos difíciles de polimiositis.
3. *Inmunomodulación*. En un estudio comparativo de pacientes con DM refractario, la administración de concentrado de inmunoglobulina intravenosa (*intravenous immunoglobulin*, IVIg) mejoró la potencia muscular y las erupciones y también los aspectos inmunopatológicos básicos. El beneficio a menudo fue breve (ocho semanas o menos); por lo general se necesita repetir la administración en goteo (IV) cada seis a ocho semanas para conservar la mejoría. Se ha recomendado una dosis de 2 g/kg de peso fraccionada en el transcurso de dos a cinco días por ciclo terapéutico. Observaciones no comparativas sugieren que este concentrado también puede ser beneficioso en individuos con polimiositis. Al parecer la plasmaféresis o la leucoféresis no es eficaz en la PM y en la dermatomiositis.

Para el tratamiento de la PM y la DM se ha propuesto el siguiente enfoque empírico secuencial: *paso 1*: prednisona en dosis elevadas; *paso 2*: azatioprina o metotrexato; *paso 3*: IVIg; *paso 4*: un ciclo con alguno de los siguientes fármacos, elegidos según la edad del paciente, su grado de discapacidad, su tolerancia, la experiencia del médico

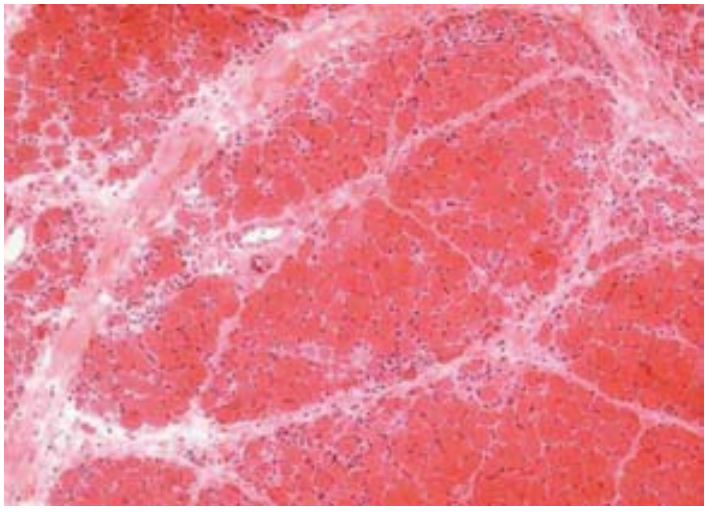

FIGURA 383-4. Corte transversal de una biopsia muscular de un paciente con dermatomiositis que muestra la atrofia de las fibras en la periferia del fascículo (atrofia perifascicular).

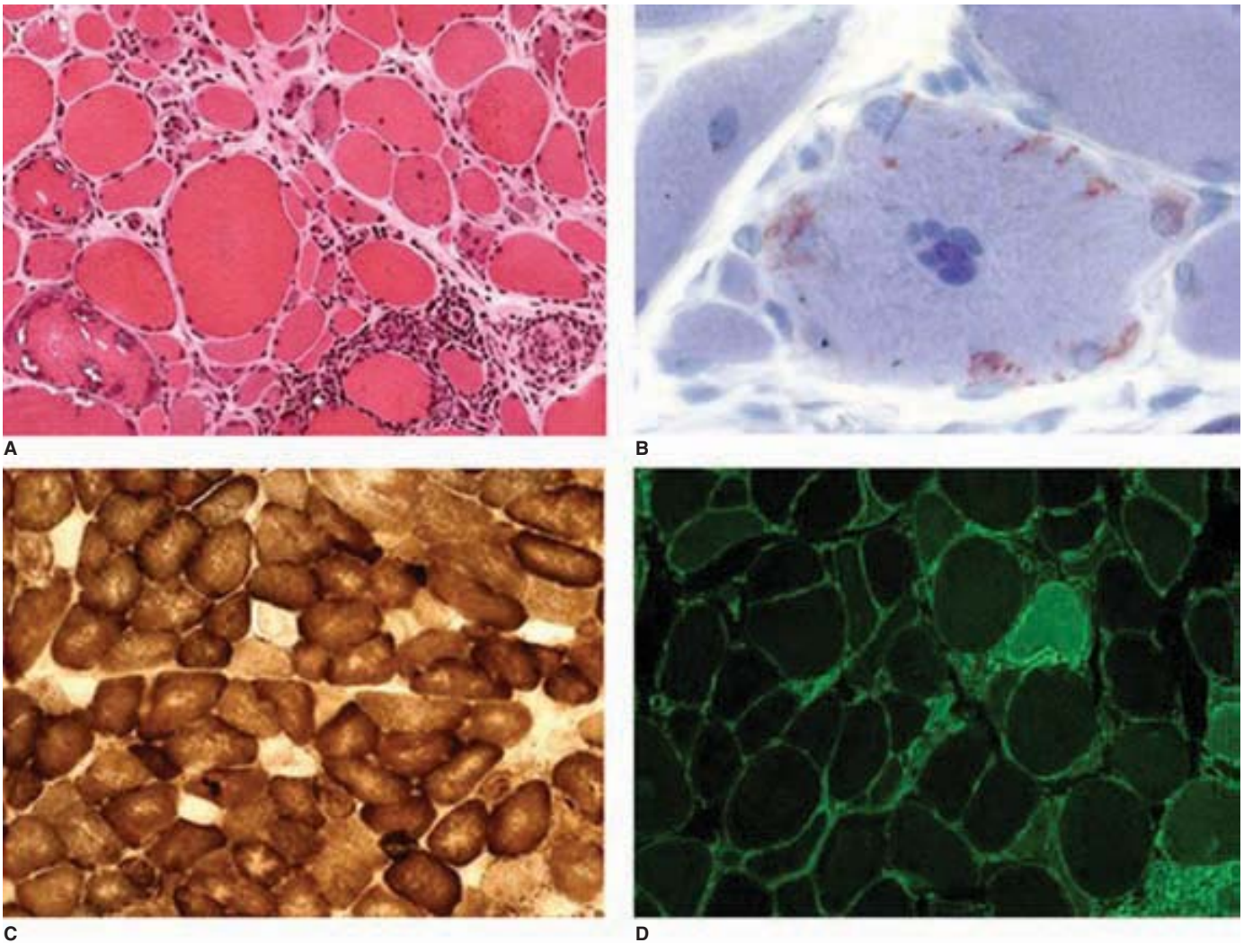

FIGURA 383-5. Cortes transversales de la biopsia muscular de un paciente con miositis por cuerpos de inclusión. *A.* Se observan las características típicas de vacuolas con infiltrados linfocíticos alrededor de fibras sin vacuolas o necróticas. ***B.*** Depósitos de amiloide en el endomisio visualizados con violeta cristal. ***C.*** Fibras negativas a la oxidasa de citocromo, lo que indica disfunción mitocondrial. ***D.*** Expresión ubicua de MHC-I en la periferia de todas las fibras.

con el fármaco y el estado de salud general del enfermo: rituximab, ciclosporina, ciclofosfamida o tacrolimús. En los pacientes con neumonitis intersticial es adecuado el tratamiento activo con ciclofosfamida o tacrolimús.

La persona con supuesta polimiositis que no ha mejorado con inmunoterapia alguna muy probablemente tiene IBM u otra enfermedad, por lo general una miopatía metabólica, distrofia muscular, miopatía farmacoinducida o endocrinopatía. En estos casos conviene repetir la biopsia de músculo y buscar otra causa de la miopatía.

La *calcinosis*, una manifestación de la DM, es difícil de tratar; sin embargo, es posible prevenir la aparición de nuevos depósitos de calcio cuando la enfermedad primaria responde a los tratamientos disponibles. Se han intentado sin éxito bisfosfonatos, hidróxido de aluminio, probenecid, colquicina, warfarina en dosis bajas, antagonistas del calcio y extirpación quirúrgica.

Por lo general la IBM es resistente a los tratamientos inmunodepresores. A menudo, en pacientes recién diagnosticados se prueba durante unos meses la combinación de prednisona y azatioprina o metotrexato, aunque los resultados suelen ser desalentadores. Algunos pacientes pueden sentir subjetivamente que están más débiles después de interrumpir el uso de estos fármacos, razón por la cual algunos clínicos prefieren que ciertos individuos reciban siempre dosis bajas, es decir, prednisona cada 48 h o metotrexato cada semana, en un intento por frenar la evolución de la enfermedad, a pesar de que no hay pruebas subjetivas ni estudios comparativos en pro de esta práctica. En dos investigaciones comparativas del concentrado IVIg en IBM se detectó beneficio mínimo incluso en 30% de los pacientes; sin embargo, el incremento de la potencia no alcanzó una magnitud suficiente para justificar su empleo sistemático. Los datos de otro estudio en que se combinaron el concentrado IVIg con la prednisona señalaron ineficacia del protocolo. A pesar de ello, muchos expertos piensan que un lapso de prueba de dos a tres meses con el concentrado IVIg pudiera ser una medida razonable en enfermos de IBM escogidos, que presentan evolución máxima de la debilidad muscular o episodios de asfixia por empeoramiento de la disfagia.

PRONÓSTICO

El índice de supervivencia quinquenal de personas tratadas con PM y DM es de alrededor de 95% y la supervivencia decenal de 84%; los enfermos suelen morir por complicaciones pulmonares, cardiacas o generalizadas de otro tipo. Los que tienen un peor pronóstico son los pacientes con afección grave al inicio o tratados con mucho retraso, los enfermos con disfagia grave o dificultades respiratorias, los sujetos de edad avanzada y los que tienen tumor maligno asociado. La DM responde mejor al tratamiento que la PM y por tanto su pronóstico es también mejor. La mayoría de los pacientes mejoran con el tratamiento y muchos de ellos experimentan una recuperación funcional completa que a menudo se puede mantener con el tratamiento. Hasta en 30% de los pacientes puede quedar cierta debilidad muscular residual. Las recidivas pueden aparecer en cualquier momento.

La IBM es la miopatía inflamatoria que tiene peor pronóstico. La mayoría de los pacientes necesitan algún dispositivo de ayuda como bastón o silla de ruedas al cabo de cinco a 10 años desde el inicio de la enfermedad. En general, cuanto mayor es la edad del paciente al inicio de la IBM, tanto más rápida es la evolución de esta enfermedad.

LECTURAS ADICIONALES

Askanas V et al: Inclusion-body myositis: Clinical and pathologic aspects, and basic research potentially relevant to treatment. Neurology 24:66(Suppl 1), 2006

Dalakas MC: Signaling pathways and immunobiology of inflammatory myopathies. Nat Clin Pract Rheumatol 2:219, 2006

——— et al: Inclusion body myositis with human immunodeficiency virus infection: Four cases with clonal expansion of viral-specific T cells. Ann Neurol 61:466, 2007

———: Sporadic inclusion body myositis: Diagnosis, pathogenesis and therapeutic strategies. Nat Clin Pract Neurol 2:437, 2006
———, Hohlfeld R: Polymyositis and dermatomyositis. Lancet 362:971, 2003
Engel AG, Hohlfeld R: The polymyositis and dermatomyositis syndromes, in *Myology*, 3d ed, AG Engel, C Franzini-Armstrong (eds). New York, McGraw-Hill, 2004, pp 1321–1366
Hilton-Jones D: Inflammatory myopathies. Curr Opin Neurol 14:591, 2001
Marie I et al: Polymyositis and dermatomyositis: Short term and long term outcome and predictive factors of prognosis. J Rheumatol 28:2230, 2001
Mastaglia FL: Inflammatory myopathies: Clinical, diagnostic and therapeutic aspects. Muscle Nerve 27:407, 2003
Mikol J, Engel AG: Inclusion body myositis, in: *Myology*, 3d ed, AG Engel, C Franzini-Armstrong (eds). New York, McGraw-Hill, 2004, pp 1367–1388
Sontheimer RD: Dermatomyositis: An overview of recent progress with emphasis on dermatologic aspects. Dermatol Clin 20:387, 2002

SECCIÓN 4 SÍNDROME DE FATIGA CRÓNICA

384 Síndrome de fatiga crónica

Stephen E. Straus†

DEFINICIÓN

Síndrome de fatiga crónica (*chronic fatigue syndrome*, CFS) es el nombre actual para un trastorno caracterizado por fatiga debilitante y diversas manifestaciones físicas, generales y neuropsicológicas asociadas **(cuadro 384-1)**. No es un síndrome nuevo; anteriormente, algunas personas a las que se les diagnosticó meteorismo, neurastenia, síndrome de esfuerzo, síndrome de hiperventilación, brucelosis crónica, neuromiastenia epidémica, encefalomielitis miálgica, hipoglucemia, síndrome de sensibilidad química múltiple, candidosis crónica, mononucleosis crónica, infección crónica por el virus de Epstein-Barr (*Epstein-Barr virus*, EBV) y síndrome de fatiga posvírica, probablemente padecían lo que ahora conocemos como síndrome de fatiga crónica. Un grupo de veteranos de guerra sufren CFS. Los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), de Estados Unidos, han formulado los criterios diagnósticos para el síndrome de fatiga crónica basándose fundamentalmente en los síntomas y en la exclusión de otras enfermedades **(cuadro 384-2)**.

EPIDEMIOLOGÍA

El síndrome de fatiga crónica es dos veces más probable en mujeres que en varones; en general los pacientes tienen entre 25 y 45 años de edad, aunque se han descrito casos en la infancia y en etapas posteriores de la vida.

Se han identificado casos en muchos países desarrollados. Gran parte ocurren de manera esporádica, pero se han comunicado también muchos casos agrupados de enfermedad. Algunos brotes epidémicos renombrados tuvieron lugar en el *County Hospital* de Los Ángeles en 1934; en Akureyri, Islandia, en 1948; en el *Royal Free Hospital*, Londres, en 1955; y en *Incline Village*, Nevada, en 1985. Aunque estos casos agrupados sugieren una causa ambiental o infecciosa común, no se ha identificado.

Las estimaciones de la prevalencia del síndrome de fatiga crónica han variado según la definición de caso y el método de estudio utilizado. La propia fatiga crónica es un síntoma frecuente, que se presenta hasta en 20% de los pacientes que acuden a consulta de medicina general; el síndrome de fatiga crónica es mucho menos frecuente. En estudios basados en comunidades se estimó que entre 100 y 300 personas por 100 000 habitantes en Estados Unidos cumplían los criterios actuales de la definición de caso de los *Centers for Disease Control and Prevention*.

PATOGENIA

Los diversos nombres que se han asignado a este síndrome reflejan las hipótesis, tan numerosas como controvertidas, sobre su causa. En el intento de comprender este trastorno subyacen varios aspectos comunes: 1) a menudo es posinfeccioso; 2) se relaciona con trastornos inmunitarios leves y comportamiento sedentario durante la infancia, y 3) muchas veces se acompaña de molestias neuropsicológicas, preocupación somática y/o depresión.

En los últimos 25 años, muchos estudios buscaron vincular el CFS con infecciones agudas o persistentes con EBV, citomegalovirus, herpesvirus humano tipo 6, retrovirus, enterovirus, *Candida albicans*, especies de *Mycoplasma* o *Coxiella burnetii*, entre otros microorganismos patógenos. En comparación con los hallazgos en sujetos control de edad equiparable, la concentración de anticuerpos contra algunos microorganismos está elevada en los pacientes con CFS. Sin embargo, no se han confirmado las notificaciones de que en personas con CFS se pueden identificar específicamente antígenos y ácidos nucleicos de virus. En una investigación efectuada en Inglaterra no se detectó vínculo entre infecciones agudas y fatiga prolongada posterior. En un estudio se advirtió que no ocurrió fatiga crónica después de las típicas infecciones de vías respiratorias altas, pero sí en algunos individuos después de mononucleosis infecciosa. Por esto, a pesar de que las infecciones víricas precedentes se suelen vincular con CFS, no se ha corroborado y es poco probable que haya una patogenia vírica directa.

† Fallecido.

CUADRO 384-1 SÍNTOMAS ESPECÍFICOS INFORMADOS POR LOS PACIENTES CON SÍNDROME DE FATIGA CRÓNICA

Síntoma	Porcentaje
Fatiga	100
Dificultad para concentrarse	90
Cefalea	90
Dolor de garganta	85
Ganglios dolorosos	80
Mialgia	80
Artralgia	75
Febrícula	75
Dificultad para dormir	70
Problemas psiquiátricos	65
Alergias	55
Calambres abdominales	40
Pérdida de peso	20
Exantema	10
Pulso rápido	10
Ganancia de peso	5
Dolor torácico	5
Sudoración nocturna	5

Fuente: de SE Straus: J Infect Diseases 157;405, 1988; con autorización.

CUADRO 384-2 CRITERIOS DE LOS CDC PARA EL DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME DE FATIGA CRÓNICA

Un caso de síndrome de fatiga crónica se define por la presencia de:
1. Fatiga persistente o recidivante evaluada clínicamente y no explicada de aparición nueva o claramente definida; no es el resultado de un ejercicio continuo; no se alivia con el reposo; causa una reducción importante de las actividades profesionales, educativas, sociales o personales; y
2. Cuatro o más de los siguientes síntomas que persisten o recidivan durante seis o más meses consecutivos de enfermedad y no preceden a la fatiga:
   - Deficiencia de la memoria reciente o la concentración referida por el propio paciente
   - Dolor de garganta
   - Ganglios cervicales o axilares dolorosos
   - Dolor muscular
   - Dolor multiarticular sin rubor ni tumefacción
   - Cefalea de patrón o gravedad nuevos
   - Sueño no reparador
   - Malestar después del ejercicio que persiste 24 h o más

Nota: CDC, *U.S. Centers for Disease Control and Prevention.*
Fuente: adaptado de K Fukuda et al: Ann Intern Med 121;953, 1994; con autorización.

En el CFS se han identificado cambios en muchos parámetros inmunitarios de importancia funcional incierta. Se han descrito elevaciones pequeñas en la concentración de anticuerpos antinucleares, disminuciones en las subclases de inmunoglobulinas, deficiencias en la proliferación linfocítica activada por mitógenos, disminución en la actividad de los linfocitos citolíticos naturales, perturbación en la producción de citocinas y desplazamientos en los subgrupos de linfocitos. Ninguno de los signos inmunológicos aparece en todos los enfermos ni hay correlación con la intensidad del CFS. La comparación de pares de gemelos monocigóticos discordantes para CFS no mostró diferencias inmunitarias sustanciales entre los individuos afectados y los no afectados. En teoría, los síntomas de CFS podrían ser consecuencia de la producción excesiva de una citocina como la interleucina 1, que induce astenia y otros síntomas seudogripales. Sin embargo, no se cuenta con datos de importancia que refuercen esta antigua hipótesis. Un estudio de población publicado recientemente en Wichita, Kansas, reportó diferencias en los patrones de expresión génica y polimorfismos en genes entre pacientes con CFS y los controles; estos resultados son controversiales y requieren confirmación.

En algunos estudios, pero no en los más recientes, los pacientes con CFS a menudo manifestaron sensibilidad a la postura vertical sostenida o a la inclinación, que causaron hipotensión y síncope, lo que sugiere alguna forma de disautonomía.

En algunos estudios comparativos de CFS se han identificado perturbaciones de la función del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenales, y hay algunos datos de normalización en personas después de que desaparece la fatiga. Las anormalidades neuroendocrinas podrían contribuir a la disminución de la energía y la depresión del ánimo.

Entre 50 y 66% de los pacientes presentan depresión leve a moderada. Gran parte de estos casos de depresión pueden ser reactivos, pero la prevalencia supera a la observada en otras enfermedades crónicas. Algunos autores proponen que el síndrome de fatiga crónica es básicamente un trastorno psiquiátrico y que las diferentes alteraciones neuroendocrinas e inmunológicas son secundarias a este trastorno.

MANIFESTACIONES

En el caso típico, el síndrome de fatiga crónica se origina de manera súbita en una persona previamente activa. Una enfermedad de tipo gripal o algún otro estrés agudo, por lo demás poco destacable, deja como secuela un agotamiento insoportable. Otros síntomas, como cefalea, odinofagia, ganglios linfáticos dolorosos, dolor muscular y articular, y episodios distérmicos frecuentes, inducen a creer que la infección persiste, por lo que el paciente acude al médico. Durante varias semanas, a pesar de los intentos iniciales de tranquilizar al paciente acerca de que nada serio ocurre, los síntomas persisten y se manifiestan otras características del síndrome, como alteración del sueño, dificultad para concentrarse y depresión (cuadro 384-1).

Dependiendo de los síntomas predominantes y de las creencias del paciente, es posible que consulte además a alergólogos, reumatólogos, infectólogos, psiquiatras, terapeutas ecológicos, homeópatas u otros profesionales, a menudo sin resultados satisfactorios. Una vez establecido el patrón de la enfermedad, los síntomas pueden fluctuar. Muchos pacientes refieren que los síntomas del CFS, incluidos los problemas cognitivos, se exacerban con la actividad física intensa y otros motivos de estrés, aunque los estudios prospectivos recientes no confirman esta idea.

La mayoría de los pacientes conservan la capacidad de continuar con sus obligaciones familiares, laborales o sociales. Primero se abandonan las actividades discrecionales. Algunos se sienten incapaces de realizar cualquier trabajo remunerado. Una minoría de pacientes requiere ayuda para las actividades de la vida diaria. Los análisis econométricos realizados por los CDC confirmaron que el CFS impone un costo significativo para la productividad doméstica y laboral.

Con el tiempo, el aislamiento, una resignación patética y la frustración pueden marcar el curso prolongado de la enfermedad. Los pacientes suelen enojarse con los médicos por no conocer o resolver su problema. Por fortuna, el síndrome de fatiga crónica no parece progresar. Por el contrario, muchos pacientes experimentan mejoría gradual y una minoría se recupera totalmente.

DIAGNÓSTICO

Para descartar otras causas de los síntomas se requiere una anamnesis minuciosa, exploración física completa y empleo cuidadoso de pruebas de laboratorio. Las anormalidades notables orientan la balanza hacia otras entidades diagnósticas. Sin embargo, ningún estudio de laboratorio puede diagnosticar el problema ni cuantificar su intensidad. En pocos casos son útiles las investigaciones costosas y complejas. No se han corroborado después de algunos estudios las afirmaciones tempranas de que la resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI) o la tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) con emisión monofotónica identifiquen anormalidades en el encéfalo de personas con CFS. El dilema para el paciente y el médico es que el síndrome de fatiga crónica no tiene características patognomónicas y continúa siendo una constelación de síntomas y un diagnóstico de exclusión. A menudo el paciente presenta manifestaciones que reúnen también criterios de otros trastornos subjetivos como fibromialgia o síndrome de colon irritable. Existen dudas sobre los méritos relativos del diagnóstico de CFS. Una vez diagnosticado, proporciona una validación a los síntomas percibidos por el paciente, pero también puede perpetuarlos o exacerbarlos. Sin embargo, la renuencia a colocar al paciente la etiqueta del CFS puede negarle la oportunidad de recibir tratamientos que a menudo son benéficos.

Rx SÍNDROME DE FATIGA CRÓNICA

Una vez que se excluyen otras enfermedades hay varios puntos por abordar en la asistencia a largo plazo de un paciente con fatiga crónica.

Se debe informar al paciente sobre su enfermedad y lo que realmente se sabe acerca de su patogenia; sus posibles consecuencias sobre las dimensiones física, psicológica y social de su vida; y su pronóstico. Resulta apropiada una reevaluación periódica para identificar un posible proceso subyacente que se manifieste tardíamente y tratar los problemas intercurrentes, que no se deben menospreciar como otra queja subjetiva.

Muchos síntomas del síndrome de fatiga crónica responden al tratamiento. Los antiinflamatorios no esteroideos alivian la cefalea, el dolor difuso y la febrícula. La rinitis alérgica y la sinusitis son frecuentes; pueden ser útiles los antihistamínicos o los descongestivos. Aunque los pacientes a menudo muestran aversión a los diagnósticos psiquiátricos, la depresión es un síntoma destacado que, si está presente, se debe tratar. A veces es recomendable la valoración por un psiquiatra experto. Los antidepresivos no sedantes mejoran el estado de ánimo y la alteración del sueño, por lo que reducen la fatiga en cierta medida. Incluso pequeñas mejorías en los síntomas pueden suponer una gran diferencia en el grado de autonomía del paciente, así como en su capacidad para apreciar los placeres de la vida.

Se deben dar consejos prácticos con respecto al modo de vida. Son frecuentes las alteraciones del sueño; el consumo de comidas pesadas con alcohol y cafeína por la noche puede dificultar el sueño, favoreciendo la fatiga. El reposo total ocasiona pérdida de la condición física y crea una autoimagen de invalidez, mientras que el ejercicio intenso puede agravar el agotamiento y provocar que se abandone por completo. Se debe animar al paciente a realizar un plan de acondicionamiento físico cuidadosamente graduado, lo que ha demostrado que alivia los síntomas y potencia la tolerancia al ejercicio.

Los estudios terapéuticos comparativos han definido que en el CFS tienen escaso o nulo valor fármacos como aciclovir, fludrocortisona e inmunoglobulinas intravenosas. Las dosis pequeñas de hidrocortisona producen escaso beneficio, pero pueden originar supresión suprarrenal. Existen innumerables anécdotas en cuanto a otros tratamientos tradicionales y no tradicionales. Es importante orientar a los enfermos para que no realicen modalidades terapéuticas que puedan ser tóxicas, costosas o irracionales.

El médico debe alentar al paciente en sus intentos de recuperación. Estudios comparativos realizados en el Reino Unido, Australia y los Países Bajos indicaron que en adolescentes y adultos con CFS puede ser útil la terapia cognitiva-conductual; en esta estrategia se busca descartar creencias y miedos mal orientados en cuanto al CFS que contribuyan a la inactividad y la desesperación. En lo referente al síndrome, al igual que otros muchos trastornos, conviene seguir una estrategia integral que incluya aspectos del bienestar físico, psicológico y social.

LECTURAS ADICIONALES

Baker R, Shaw EJ: Diagnosis and management of chronic fatigue syndrome or myalgic encephalitis (or encephalopathy): Summary of NICE guidance. BMJ 335:446, 2007

Prins JB et al: Chronic fatigue syndrome. Lancet 367:346, 2006

Vernon SD, Reeves WC: The challenge of integrating high-content data: Epidemiological, clinical and laboratory data collected during an in-hospital study of chronic fatigue syndrome. Pharmacogenomics 7:341, 2006

385 Biología de trastornos psiquiátricos

Steven E. Hyman, Eric Kandel

Los trastornos psiquiátricos constituyen un grupo diverso de perturbaciones cerebrales con síntomas que afectan sobre todo las emociones, la función cognitiva superior y la capacidad para controlar comportamientos complejos. Se puede encontrar un compendio de trastornos psiquiátricos en el *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* de la *American Psychiatric Association*, cuarta edición (DSM-IV). Este compendio ilustra que el límite entre los trastornos psiquiátricos y los neurológicos, otro grupo heterogéneo de alteraciones cerebrales, es arbitrario y cambiante. En áreas de superposición, como el autismo, el trastorno de Tourette y la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad a menudo es tratada por un psiquiatra o por un neurólogo. Aunque el término *trastornos mentales* aún se utiliza mucho, no reconoce los sustratos neurales de estas alteraciones ni sus efectos sobre la fisiología y el comportamiento.

Las principales enfermedades psiquiátricas son frecuentes y muchas veces tienen una evolución crónica. Las enfermedades crónicas incluyen trastornos por ansiedad, trastorno por deficiencia de atención e hiperactividad, autismo, trastorno obsesivo-compulsivo y esquizofrenia. Otras alteraciones psiquiátricas, como los trastornos depresivos recurren a lo largo de la vida, pero incluso el trastorno bipolar, clásicamente descrito como episódico, puede tener evolución crónica.

Los síntomas de los trastornos psiquiátricos a menudo aparecen pronto, y afectan la capacidad de los niños y adolescentes para aprender y avenirse al funcionamiento de los adultos en el trabajo y otros roles de la vida. A causa de su alta prevalencia, inicio temprano y persistencia, los trastornos psiquiátricos contribuyen en gran medida a la carga de enfermedad en todos los países en los que se han estudiado. En Estados Unidos no sólo son una de las principales causas de discapacidad, también son motivo importante de muerte prematura, ya que los trastornos en el estado de ánimo, la esquizofrenia y en cierta medida otros trastornos psiquiátricos constituyen los factores de riesgo más importantes para el suicidio, una causa importante de muerte en todo el mundo.

ANATOMÍA

El avance en la comprensión de la fisiopatología de las enfermedades psiquiátricas ha sido lento, a pesar de su importancia fundamental. Tal vez el principal desafío lo imponen las dificultades inherentes al conocimiento de las funciones cognitivas superiores y afectivas del cerebro que se alteran en los trastornos psiquiátricos. Como resultado, a diferencia de muchos trastornos neurológicos, las enfermedades psiquiátricas frecuentes parecen afectar redes neurales de distribución amplia y carecen de una neuropatología localizada evidente, que de existir ayudaría a reducir la búsqueda de alteraciones celulares y de las causas bioquímicas y moleculares subyacentes. Así, los trastornos motores de la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington y la esclerosis lateral amiotrófica se deben a lesiones macroscópicas discretas en distintas partes del sistema motor. En contraste, cuando se han identificado probables regiones afectadas en trastornos psiquiátricos como la esquizofrenia, depresión y autismo, ha sido difícil establecer diferencias convincentes entre estas anomalías y las variaciones normales, en parte porque estas regiones determinadas representan sólo un componente de un trastorno que afecta a un circuito neural mucho mayor (cap. 27).

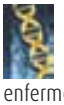

CONSIDERACIONES GENÉTICAS. Dados los desafíos para identificar la neuropatología relativamente sutil, desde hace mucho se espera que la identificación de las variantes genéticas que confieren un riesgo para las enfermedades psiquiátricas aporte indicios efectivos sobre las variantes que contribuyen al trastorno psiquiátrico referido. Esta esperanza se basa en la cantidad significativa de datos derivados de estudios familiares, en gemelos y de adopción, que demuestran un papel importante de la herencia en el riesgo de padecer trastornos psiquiátricos mayores, incluida esquizofrenia, trastorno bipolar, trastornos depresivos y muchos más. Por ejemplo, el índice de esquizofrenia en la población general es cercano a 1%. Sin embargo, cuando un miembro de una pareja de gemelos monocigóticos tiene diagnóstico de esquizofrenia, el otro gemelo, con material genético idéntico, tiene una probabilidad cercana a 50% de manifestar también la enfermedad. Un familiar en primer grado de un probando afectado (que comparte 50% de las secuencias de DNA, en promedio) tiene un riesgo de 9% de desarrollar esquizofrenia. Los estudios de adopción al momento del nacimiento brindan un fuerte apoyo adicional a la contribución genética para el espectro de trastornos esquizofrénicos. En un estudio en Finlandia se observó una enfermedad relacionada con la esquizofrenia en casi 25% de los adoptados cuya madre biológica tenía un diagnóstico similar.

Aunque seguirán surgiendo indicios alentadores en la búsqueda de los alelos que implican riesgo, la investigación en los últimos 20 años no ha podido identificar con certeza los genes de riesgo para enfermedades psiquiátricas. Se han hecho grandes esfuerzos con diversas estrategias, incluidos estudios de vinculación y estudios de genes candidatos, en un intento por identificar a los genes causantes de la esquizofrenia; en fechas más recientes, varios grupos empezaron a realizar estudios de relación con el genoma completo. Los candidatos más probables son: desorganizado en esquizofrenia (*DISC1*), un gen alterado por una translocación cromosómica balanceada en una familia escocesa con síntomas parecidos a esquizofrenia; proteína 1 de unión con distrobrevina (*distrobrevin-binding protein 1*, DTNBP1), y neurorregulina 1 (*NRG1*), que codifica una proteína implicada en la migración neuronal y la expresión de los receptores para *N*-metil-D-aspartato (NMDA) glutamato. Otros candidatos potenciales son *DAOA, RGS4* y *AKT1*, pero la evidencia que los respalda es más débil **(cuadro 385-1)**.

Un problema en la identificación de genes de riesgo para enfermedades psiquiátricas es la incapacidad de replicar de manera convincente los genes de riesgo. La falla deriva, en gran medida, de la naturaleza compleja del riesgo para desarrollar trastornos psiquiátricos, que parece implicar múltiples genes de pequeño efecto que interactúan con factores no genéticos. Además, parece que hay distintos genes de riesgo en diferentes grupos poblacionales, lo que tal vez sea un reflejo de mutaciones nuevas o recientes.

Ahora es relativamente sencillo identificar genes que tienen grandes efectos causales en la enfermedad. Varios trastornos neurológicos menos frecuentes se deben a mutaciones en genes determinados. Por tanto, se identificaron genes que contribuyen a las distrofias musculares, trastornos por repetición de tripletas como la enfermedad de Huntington y la X frágil, así como el síndrome de Down. A partir del descubrimiento del gen en la enfermedad de Huntington, se desarrollaron herramientas importantes para investigar las bases neurales de la enfermedad, al trasladar el gen mutado a gusanos, moscas o ratones a fin de estudiar los mecanismos patogénicos. Aunque estas herramientas son sólo el principio y en realidad aún no conducen al desarrollo de tratamientos, la identificación de genes y el estudio de su función ya permitieron crear una plataforma sólida para la investigación. Por ejemplo, permite caracterizar el marco cerebral de espacio y tiempo para la expresión de los genes relacionados con la enfermedad, la producción de anticuerpos contra las proteínas normales y alteradas y la aplicación de la ingeniería genética para producir modelos en gusano, mosca y ratón que puedan servir como ensayos para probar posibles tratamientos. Además, la identificación de formas mendelianas raras de enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica y epilepsia aportó conocimientos importantes sobre las formas más frecuentes de estos trastornos. Sin embargo, hasta ahora no se ha identificado de manera convincente ninguna forma mendeliana de alguno de los trastornos cerebrales psiquiátricos frecuentes de inicio temprano. Un pequeño número de trastornos mendelianos tiene síntomas que se superponen con los de trastornos psiquiátricos frecuentes. Por ejemplo, el síndrome de Rett, que deriva de las mutaciones en la proteína de unión con metil-DNA MECP2, incluye síntomas parecidos al autismo, pero también muchas manifestaciones graves que no son características del autismo.

En trastornos psiquiátricos como la esquizofrenia, los genes no son los causantes por sí mismos; deben contribuir otros factores que representan un "segundo golpe". Por desgracia, estos factores ambientales potenciales han sido difíciles de identificar. Un hallazgo interesante, documentado en los Países Bajos después de la Segunda Guerra Mundial y en China, es que la hambruna materna durante la gestación se relaciona con una mayor incidencia de esquizofrenia, tal vez porque contribuye a mutaciones nuevas en la línea celular germinal. Otros factores de riesgo potenciales incluyen el nacimiento en zonas urbanas, migración, edad paterna avanzada y exposición intrauterina a la infección vírica.

Ya existen nuevas tecnologías genéticas para la investigación de trastornos genéticos complejos; incluyen mapas más completos de variabilidad genética, métodos

CUADRO 385-1 GENES PROBABLES EN LA ESQUIZOFRENIA

Proteína	Gen	Localización cromosómica	Evidencia	Función
Desorganizada en esquizofrenia	*DISC1*	1q42	Al principio se identificó por medio de una translocación balanceada en una sola familia con esquizofrenia y trastorno afectivo; se confirmó por vinculación y relación en distintas poblaciones.	Participa en el transporte microtubular y migración neuronal (por interacciones con *Lis1* y *NudEL*); influye en las respuestas postsinápticas (interacciones con *Citron*); activa la fosfodiesterasa 4B, lo que aumenta el cAMP (blanco del antidepresivo rolipram).
Disbindina (proteína 1 de unión con distrobrevina)	*DTNBP1*	6p22	Vínculo y relación; mutaciones en la región no codificadora; ningún alelo consistente o haplotipo implicado en diferentes estudios; los síntomas negativos de la esquizofrenia se pueden relacionar con un haplotipo específico de *DTNBP1*; expresión disminuida en cerebro con esquizofrenia.	Distribución amplia en el SNC; expresión en terminaciones sinápticas del hipocampo; *in vitro*, las concentraciones reducidas reducen el glutamato en las neuronas.
Neurorregulina 1	*NRG1*	8p12-21	Vínculo y relación; mutaciones en región no codificadora; ningún alelo consistente o haplotipo implicado en diferentes estudios; expresión disminuida en cerebro con esquizofrenia.	Suprime la función de los receptores de NMDA; participa en la diferenciación y migración neuronal.
Activador de la D-amino-oxidasa	*DAOA*	13q32-34	Vínculo y relación; mutaciones en región no codificadora; ningún alelo consistente o haplotipo implicado en diferentes estudios.	Activa la D-aminooxidasa, la cual oxida a la D-serina, un agonista en los receptores para NMDA; informes de concentraciones reducidas de D-serina en sangre y LCR en esquizofrenia.
Regulador de la señalización 4 de la proteína G	*RGS4*	1q21-22	Vínculo y relación; el alelo de susceptibilidad tal vez afecte la memoria funcional y cause disminución regional de volúmenes cerebrales.	Modula la traducción de señales postsinápticas, incluida la regulación en descenso de receptores para 5HT1a (serotonina).
Homólogo 1 del oncogén vírico de timoma murino V-akt	*AKT1*	14q22-32	Vínculo, relación y estudios de expresión cerebral inconsistentes.	Fosforila y desactiva la cinasa de sintasa de glucógeno (GSK) 3β.

Nota: SNC, sistema nervioso central; LCR, líquido cefalorraquídeo; NMDA, *N*-metil-D-aspartato; GSK, cinasa de sintasa de glucógeno (*glycogen synthase kinase*); cAMP, monofosfato de adenosina cíclico (*cyclic adenosine monophosphate*).

de relación del genoma completo de alta densidad y tecnologías eficientes de alto rendimiento para identificación de secuencias que emplean conjuntos de polimorfismo en nucleótidos únicos (*single nucleotide polymorphism*, SNP). El uso de estas herramientas ya empezó a aportar resultados significativos en varios trastornos complejos, como la enfermedad intestinal inflamatoria, degeneración macular relacionada con la edad y la diabetes mellitus de tipo 2. Los trastornos psiquiátricos tienen rasgos adecuados para beneficiarse con estas nuevas estrategias. Además, se espera que pronto estén disponibles otras tecnologías emergentes, como los métodos eficientes y con bajo costo para identificación de secuencia del genoma completo, lo que aumentará aún más la probabilidad de identificar los alelos que confieren riesgo para trastornos psiquiátricos en los próximos años. Para aprovechar al máximo estos nuevos métodos es necesario que la comunidad de investigación psiquiátrica reúna poblaciones muy grandes para realizar estudios genéticos con la capacidad suficiente para identificar (por medio de imágenes de alta resolución, patrones de expresión génica u otros marcadores) fenotipos biológicamente significativos y estratificar los datos genéticos.

DESAFÍOS PARA LA IDENTIFICACIÓN DE FENOTIPOS

Los trastornos psiquiátricos tienen un obstáculo adicional para la identificación de genes de riesgo o procesos fisiopatológicos que no pueden explicarse sólo por medio del avance en las tecnologías genéticas. Por ahora no hay medidas diagnósticas objetivas para ninguno de los padecimientos psiquiátricos frecuentes. Tampoco hay todavía una neuropatología bien definida para estas enfermedades ni existen marcadores biológicos. El esquema de clasificación diagnóstica (p. ej., DSM-IV) en el que se basa tanto la investigación como la práctica clínica proviene del consenso de expertos con base en conjuntos de síntomas y signos, así como de la evolución de la enfermedad. Como resultado, la práctica de la investigación psiquiátrica se ha visto acosada por la incapacidad para delinear entidades nosológicas bien definidas y para asignar a las personas un estado afectado o no afectado de manera confiable.

La falta de pruebas objetivas para la identificación de un fenotipo presenta dificultades enormes para la investigación genética y de otro tipo. Aunque por ejemplo, la diabetes mellitus de tipo 2 y la hipertensión son enfermedades muy heterogéneas, la medición de la tolerancia a la glucosa o de la presión sanguínea sistólica y diastólica establecen un marco firme dentro del cual pueden definirse subtipos, casi siempre con base en medidas objetivas adicionales. En contraste, de ninguna manera es cierto que los límites de los trastornos establecidos por ahora en el DSM-IV permitan establecer un conjunto subyacente y distinguible de factores neurobiológicos. Por ejemplo, hay un gran debate sobre los límites de la esquizofrenia. El DSM-IV lista tres trastornos psicóticos como independientes: esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo y trastorno esquizofreniforme (*American Psychiatric Association*, 2000). Aún así, no hay acuerdo acerca de si los dos últimos son entidades clínicas lo bastante homogéneas para ameritar una identificación independiente.

A pesar de los problemas con la clasificación actual de las enfermedades psiquiátricas, existe un acuerdo acerca de los síntomas centrales y una similitud intercultural marcada en las manifestaciones de la enfermedad. Además, los principales trastornos psiquiátricos tienen una fuerte naturaleza familiar y también se distingue una participación importante de la herencia, la cual se puede inferir a partir de estudios en gemelos y de hijos adoptivos. Estos hallazgos sugieren que los criterios centrales para el diagnóstico de la esquizofrenia, trastorno bipolar, autismo y otros trastornos psiquiátricos mayores permiten identificar enfermedades cerebrales naturales distintivas, aunque la distinción sea imperfecta.

NEUROIMÁGENES

Al mismo tiempo que se mejora la clasificación y los estudios genéticos se hacen intentos para usar las neuroimágenes en la definición de anormalidades anatómicas como fenotipos objetivos y mensurables de la enfermedad. Por ejemplo, métodos cuantitativos nuevos combinados con resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI) estructural sugirieron que en la esquizofrenia puede haber patrones específicos para esa enfermedad de pérdida de sustancia gris en la corteza cerebral frontal y temporal. Los estudios longitudinales en personas con esquizofrenia de inicio en la infancia documentaron la pérdida acelerada de sustancia gris. En fechas más recientes se han hecho intentos para relacionar haplotipos específicos de DISC1 con la reducción de la sustancia gris frontal. Aunque estas estrategias están en sus inicios, parece prometedor el esfuerzo para definir fenotipos objetivos cerebrales para estudios genéticos y clínicos.

Los estudios de imagen funcionales en individuos con depresión también señalan una actividad anormal en el área de Brodman 25, la corteza prefrontal inferior a la rodilla, una región cerebral que se conecta con la amígdala y a la que se le adjudica un papel crucial en el procesamiento de información relacionada con las emociones **(fig. 385-1)**. El área 25 muestra actividad

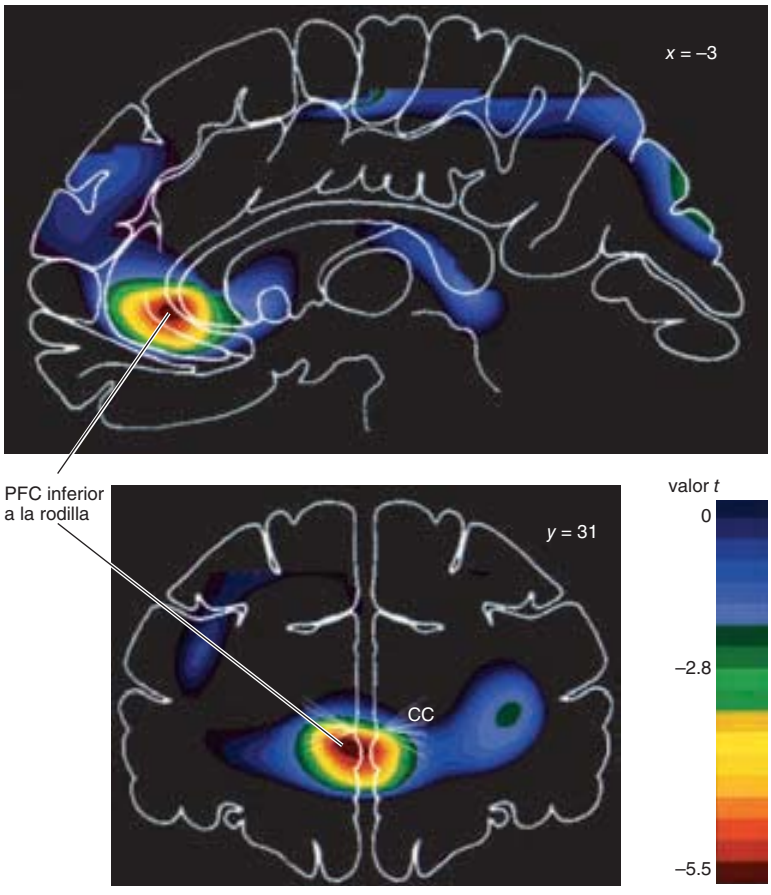

FIGURA 385-1. Algunos pacientes con enfermedad unipolar y bipolar presentan una anormalidad funcional en la corteza prefrontal, ventral a la rodilla del cuerpo calloso. (*Tomada con autorización de ER Kandel et al: Principles of Neural Science, 4th ed. Nueva York. McGraw-Hill, 2000.*)

metabólica excesiva en la depresión mayor, lo cual se revierte con el tratamiento antidepresivo exitoso. Esta región también se activa en sujetos normales en los que se induce tristeza por medio de estímulos con carga emocional. Esta información sirve como base para un abordaje experimental de la depresión grave que implica el uso de estimulación cerebral profunda en la corteza prefrontal inferior a la región de la rodilla por medio de electrodos implantados. En una serie inicial, cuatro de seis pacientes con depresión grave que no respondía a todos los tratamientos probados vigentes, incluida la terapia electroconvulsiva, tuvieron respuestas inmediatas y sostenidas. Sin embargo, debido a la invasividad, riesgo y costo, esta estrategia no se puede convertir en un tratamiento difundido. Su importancia radica en la identificación putativa del circuito involucrado en la regulación del estado de ánimo que se puede manipular para obtener un beneficio terapéutico.

℞ TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS

La alta prevalencia y las consecuencias graves de los trastornos psiquiátricos hacen que la disponibilidad de tratamientos efectivos sea un asunto de gran importancia para la salud pública. Desde mediados del siglo XX se han desarrollado varias clases de fármacos (antipsicóticos, antidepresivos, litio, benzodiazepinas y anticonvulsivos) y diversas psicoterapias estandarizadas a corto plazo y su eficacia se han demostrado en estudios clínicos. El resultado es un arsenal de tratamientos útiles para muchas de las enfermedades cotidianas; no obstante, como ocurre con muchos trastornos frecuentes, no hay cura para las enfermedades psiquiátricas. Son frecuentes los síntomas residuales y las recurrencias, y muchos fármacos tienen efectos colaterales importantes.

Esta situación se tipifica con la esquizofrenia, para la que se han desarrollado muchos fármacos. Al principio se pensó que estos medicamentos eran útiles sólo en el tratamiento de la esquizofrenia, pero ahora se usan a menudo para tratar cualquier psicosis, sin importar el origen. En la esquizofrenia, además de los síntomas psicóticos existen alucinaciones e ilusiones, conocidas como *síntomas positivos* y *síntomas negativos* (aislamiento social, empobrecimiento del lenguaje, falta de motivación) y *síntomas cognitivos* (función ejecutiva deficiente). Se cree que tanto los síntomas positivos como los negativos se relacionan con los sistemas dopaminérgicos del cerebro **(fig. 385-2)**. El principal beneficio clínico de los antipsicóticos es la disminución de

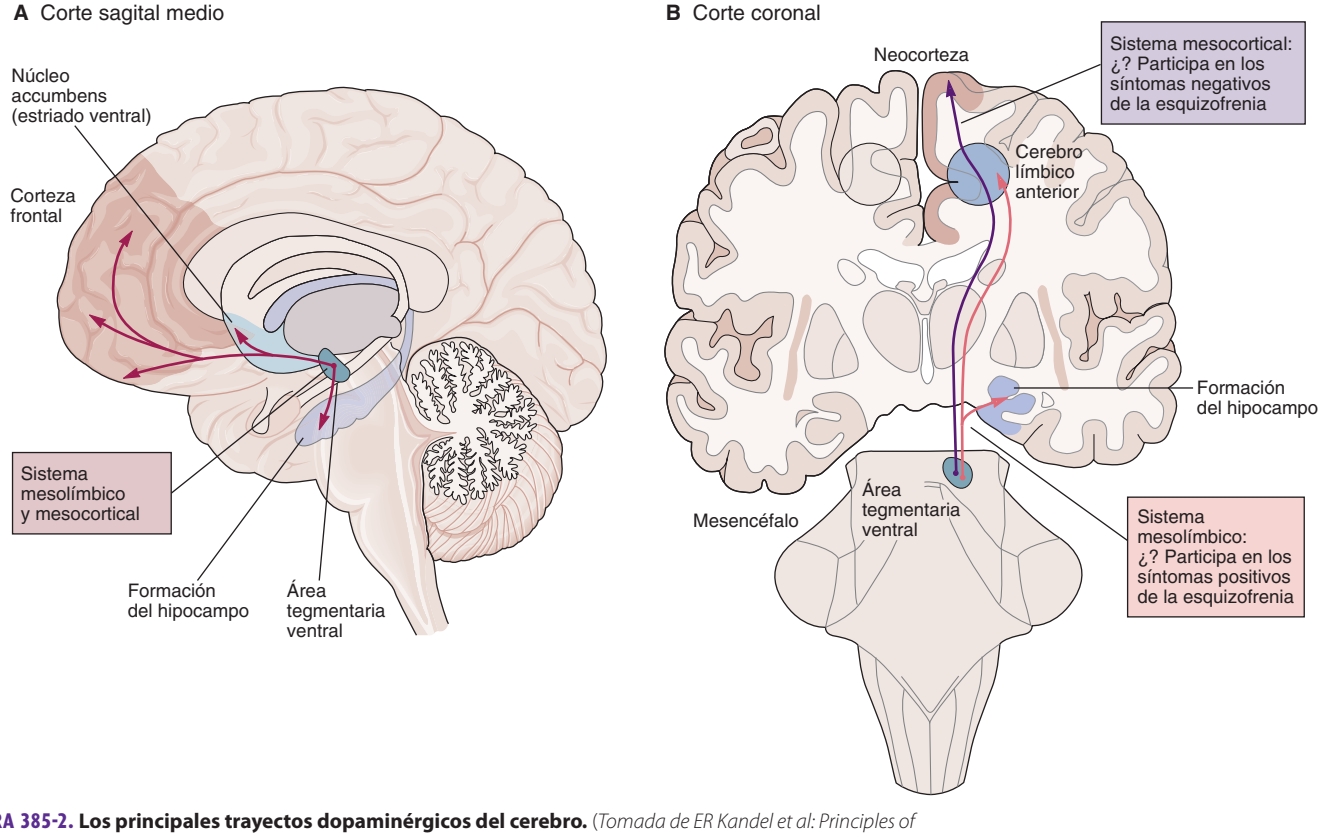

FIGURA 385-2. Los principales trayectos dopaminérgicos del cerebro. (*Tomada de ER Kandel et al: Principles of Neural Science, 4th ed. Nueva York. McGraw-Hill, 2000.*)

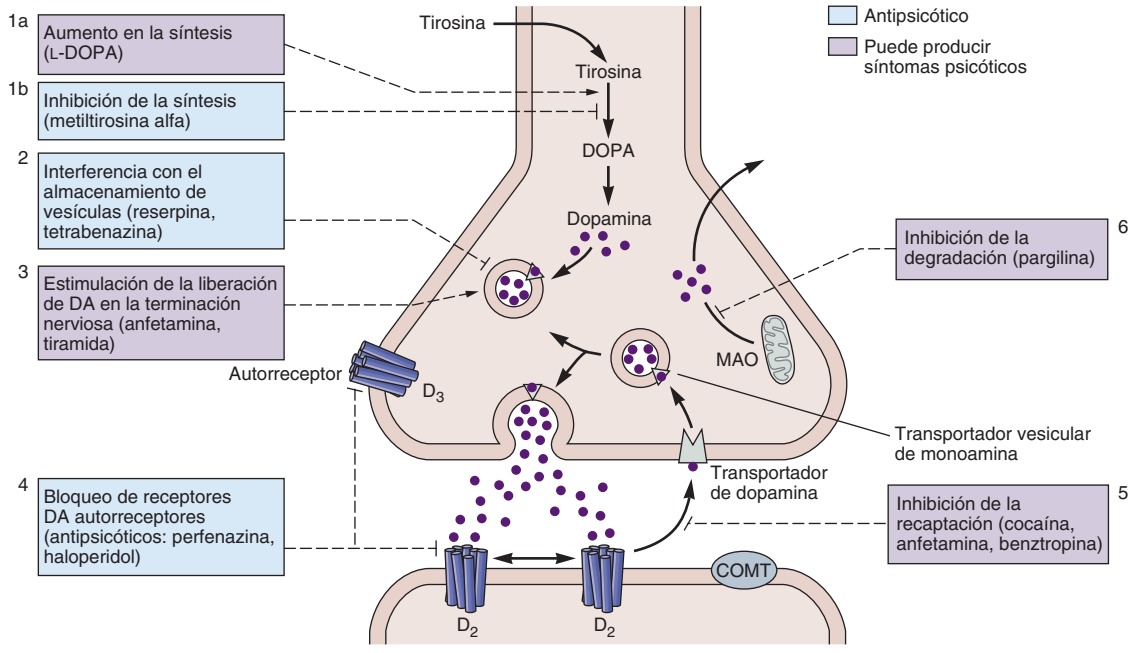

FIGURA 385-3. Pasos clave en la síntesis y degradación de dopamina y los sitios de acción de varias sustancias psicoactivas en la sinapsis dopaminérgica. COMT, catecol-*O*-metiltransferasa; MAO, monoaminooxidasa. (*Tomada de ER Kandel et al: Principles of Neural Science, 4th ed. Nueva York. McGraw-Hill, 2000.*)

los síntomas psicóticos positivos. Salvo por la clozapina, a menudo descrita como un fármaco antipsicótico atípico que induce mejoría en algunos pacientes que no responden a otros fármacos, todos los antipsicóticos existentes tienen eficacia similar y difieren sobre todo en su patrón de efectos colaterales. Se cree que la clozapina y algunos medicamentos atípicos tienen al menos un efecto terapéutico escaso en los síntomas negativos de la esquizofrenia. Sin embargo, ninguno de estos fármacos es efectivo contra los síntomas cognitivos, cruciales en la enfermedad. Además, su presencia residual durante toda la evolución de la enfermedad contribuye en gran medida a la persistencia de la discapacidad durante toda la vida del paciente. La búsqueda de nuevos fármacos para tratar la esquizofrenia se enfoca ahora en la capacidad para modificar los síntomas cognitivos. Todos los antipsicóticos actuales bloquean o disminuyen la acción de la dopamina en sus receptores D_2 **(fig. 385-3)**; difieren en su afinidad relativa por estos receptores y en sus efectos en otros receptores para neurotransmisores. Estos medicamentos representan un progreso importante, pero hay una gran necesidad de tratamientos más efectivos y seguros.

Los fármacos útiles en la depresión actúan al incrementar las concentraciones sinápticas de serotonina, noradrenalina o, con menor frecuencia, de dopamina **(fig. 385-4)**. Sin embargo, el término *antidepresivo* es erróneo para esta clase farmacológica diversa porque su espectro de acción es mucho más amplio que la depresión. Estos fármacos también son efectivos en el tratamiento de trastornos por ansiedad basada en el temor, como los trastornos por pánico y por ansiedad generalizada. Con dosis altas, los inhibidores de la captación de serotonina son efectivos en el trastorno obsesivo-compulsivo. Los antidepresivos son efectivos en el tratamiento de la depresión, pero su efectividad es moderada. Muchos enfermos requieren pruebas sucesivas con varios fármacos distintos, solos o combinados, para obtener un beneficio clínico significativo y cerca de 30% de los pacientes no obtienen beneficio. Cuando las opciones farmacológicas fallan en la depresión, la terapia electroconvulsiva aún es una alternativa efectiva. El litio y varios anticonvulsivos amortiguan los cambios anímicos del trastorno bipolar y también mejoran los episodios maniacos agudos. No obstante, lo usual es que haya síntomas depresivos residuales, recurrencias y efectos colaterales significativos. Se desconoce el mecanismo de acción exacto del litio. En concentraciones terapéuticas, el fármaco interactúa con dos vías de señalización importantes: 1) bloquea la monofosfatasa de inositol, lo que influye en las señales por medio de fosfatos de inositol, como IP_3, y 2) bloquea también la cinasa 3 beta de la sintetasa de glucógeno (*glycogen synthase kinase 3 beta*, GSK3b).

Por desgracia, hoy en día hay muy pocos objetivos farmacológicos prometedores que se puedan explotar para desarrollar medicamentos con mecanismos de acción en verdad novedosos. De hecho, todas las clases de fármacos usadas en el tratamiento de trastornos psiquiátricos se identificaron por medio de observaciones empíricas de los efectos farmacológicos en poblaciones de pacientes y no por medio de la comprensión de la fisiopatología. Los objetivos moleculares de estos compuestos se identificaron por medio del estudio de fármacos eficaces y luego se explotaron para producir mejores compuestos dentro de la misma clase.

La psicoterapia cognitiva-conductual, diseñada para enfocarse en el manejo de síntomas específicos, como lo muestra el beneficio en la depresión leve a moderadamente grave, trastornos por ansiedad basada en temor y trastorno obsesivo-compulsivo. Una mejoría significativa en el tratamiento de la depresión en el último decenio fue la estandarización de la psicoterapia y su evaluación en estudios clínicos. Ya existen instrumentos como el *Depression Inventory and Suicide Intent Scale* (escala de depresión e intento de suicidio) para medir la enfermedad mental; estas herramientas ayudan a dar un carácter objetivo a la investigación en psicopatología.

La información nueva sobre la etiología de la depresión también ha ayudado a guiar el tratamiento. Los pacientes deprimidos tienen una tendencia negativa sistemática en sus estilos cognitivos, en la manera en que piensan de sí mismos y su futuro. Estos patrones de pensamiento distorsionados no sólo reflejan un conflicto inconsciente en la psique, sino un trastorno en el estilo cognitivo y el comportamiento que es la causa clave para mantener el trastorno.

La terapia cognitiva es una estrategia que se enfoca en el pensamiento distorsionado y en estudios aleatorios se demostró que es una terapia psicológica efectiva para la depresión. Esta estrategia se basa en aumentar la objetividad del paciente sobre sus interpretaciones erróneas de las situaciones cotidianas (sus distorsiones cognitivas), su evaluación equivocada de sus procesos internos (sensaciones corporales, pensamientos e imágenes invasivos) y en sus expectativas negativas. Son muchos los profesionales que pueden usar estos métodos con resultados muy positivos.

La terapia cognitiva también es útil en personas con riesgo de suicidio. Existen instrumentos validados para la identificación prospectiva de los individuos con alto riesgo. La identificación de variables clínicas y psicológicas que predicen el suicidio ha tenido gran importancia. La desesperanza y las ideas suicidas consecuentes son mejores factores predictivos del suicidio que la depresión clínica en sí misma y se puede cuantificar y disminuir mucho con intervenciones cognitivas. Varios estudios en sujetos con un intento de suicidio reciente demostraron que la intervención cognitiva a corto plazo puede disminuir en forma significativa los intentos suicidas ulteriores, en comparación con un grupo control.

Esta terapia se extendió al tratamiento de otros trastornos, incluidos estados de ansiedad y trastorno obsesivo-compulsivo. Con respecto a los trastornos obsesivo-compulsivos está demostrado que la terapia cognitiva revierte una anormalidad metabólica identificada en neuroimágenes, de manera paralela a la mejoría clínica **(fig. 385-5)**.

La terapia cognitiva sustituyó a la psicoterapia dinámica con base psicoanalítica como principal terapia psicológica impartida por especialistas en ciertos países. Su éxito estimuló el desarrollo de otras formas de psicoterapia a corto plazo, incluida la Psiquiatría Interpersonal y la Terapia de Introspección con Orientación Psicoanalítica. Estas estrategias están en proceso de estudios clínicos y se observó que son efectivas en varias situaciones clínicas.

Por tanto, es paradójico que uno de los avances significativos en la era de la nueva psiquiatría biológica fundamentada en el cerebro ha sido el desarrollo de la psicoterapia basada en evidencia, un desarrollo sustentado en la certeza de que en lo que respecta al trabajo de la psicoterapia y otros tratamientos psiquiátricos, actúan por medio de la modificación del funcionamiento, tal vez incluso de la estructura cerebral.

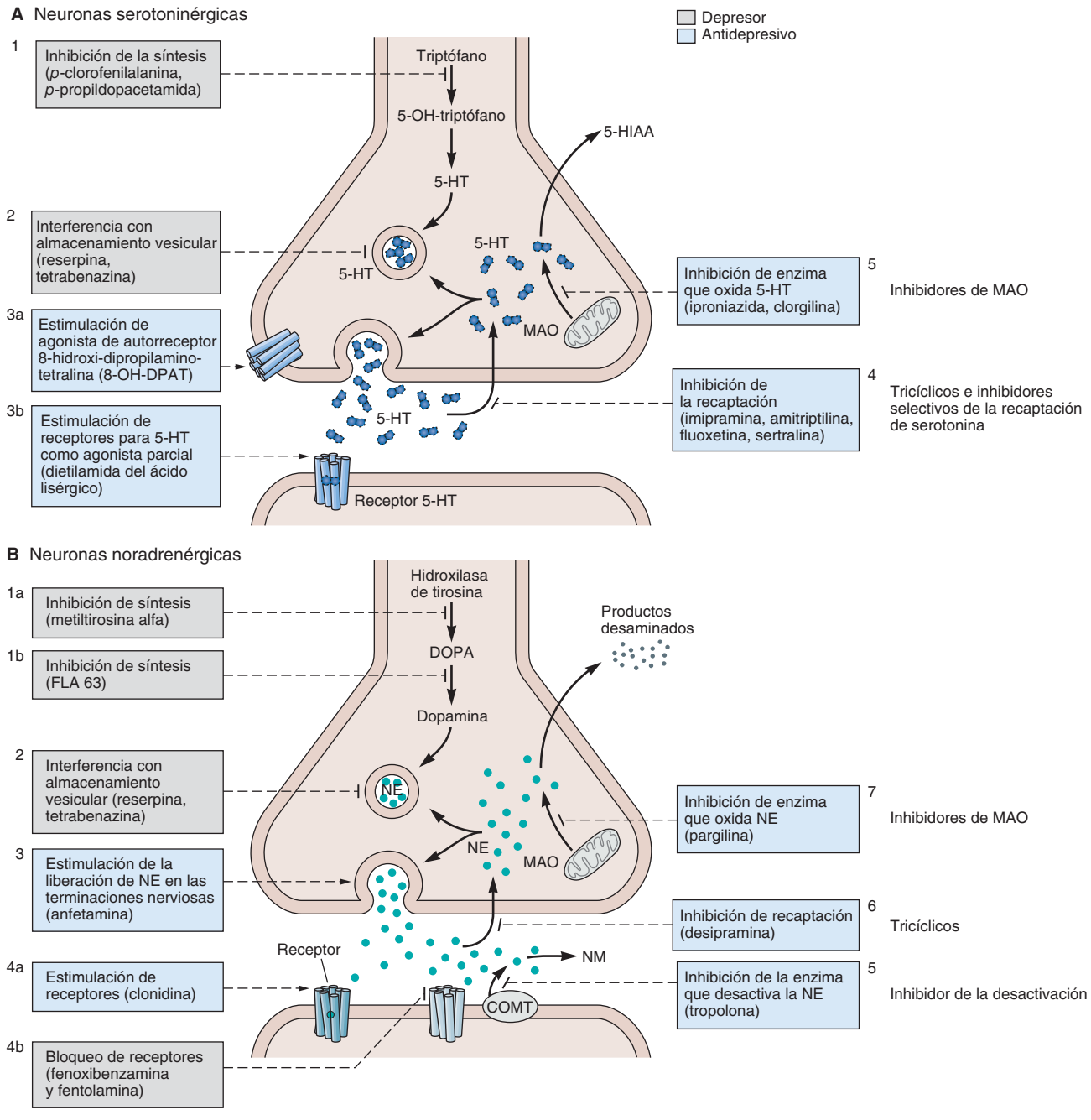

FIGURA 385-4. Acciones de los antidepresivos y otros fármacos en las sinapsis serotoninérgicas y noradrenérgicas. 5-HIAA, ácido 5-hidroxiindolacético (*5-hydroxy indolacetic acid*); MAO, monoaminooxidasa; NE, noradrenalina (*nerepinephrine*); COMT, catecol-*O*-metiltransferasa. (*Tomada de ER Kandel et al: Principles of Neural Science, 4th ed. Nueva York. McGraw-Hill, 2000.*)

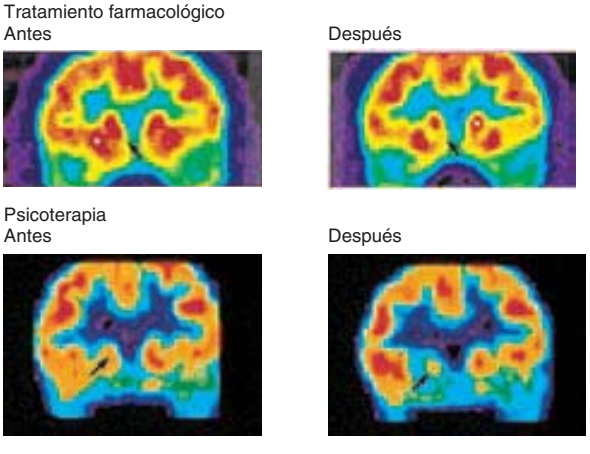

FIGURA 385-5. Los pacientes con trastorno obsesivo-compulsivo tienden a presentar hiperactividad en la cabeza del núcleo caudado. (*Tomada de ER Kandel et al: Principles of Neural Science, 4th ed. Nueva York. McGraw-Hill, 2000.*)

LECTURAS ADICIONALES

Cannon T et al: Association of DISC1/TRAX haplotypes with schizophrenia, reduced prefrontal gray matter, and impaired short- and long-term memory. Arch Gen Psychiatry 62:1205, 2005

Dorph-Petersen KA et al: Primary visual cortex volume and total neuron number are reduced in schizophrenia. J Comp Neurol 501:290, 2007

Freitag CM: The genetics of autistic disorders and its clinical relevance: A review of the literature. Mol Psychiat 12:2, 2007

Hahn CG et al: Altered neuregulin 1-erbB4 signaling contributes to NMDA receptor hypofunction in schizophrenia. Nature Med 12: 824, 2006

Hyman SE: Can neuroscience be integrated into the DSM-V? Nat Rev Neurosci 9:725, 2007
Kandel ER et al: *Principles of Neural Science*, 4th ed. New York, McGraw-Hill, 2000
Kendler KS et al: A Swedish national twin study of lifetime major depression. Am J Psychiatry 163:107, 2006
MacDonald AW 3d et al: Specificity of prefrontal dysfunction and context processing deficits to schizophrenia in never-medicated patients with first-episode psychosis. Am J Psychiatry 162:475, 2005
Mayberg HS et al: Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. Neuron 45:651, 2005
McClellan JM et al: Maternal famine, de novo mutations, and schizophrenia. JAMA 296:582, 2006
Ross CA et al: Neurobiology of schizophrenia. Neuron 52:139, 2006
Tienari P et al: Genetic boundaries of the schizophrenia spectrum: Evidence from the Finnish adoptive family study of schizophrenia. Am J Psychiatry 160:1587, 2003

386 Trastornos mentales

Victor I. Reus

Las enfermedades mentales son frecuentes en la práctica médica y sus manifestaciones iniciales pueden ser las de un trastorno primario o un cuadro coexistente. La prevalencia de trastornos mentales o por uso de sustancias en Estados Unidos se aproxima a 30%. Sólo un tercio de esos individuos reciben tratamiento en la actualidad. La carga mundial de las estadísticas de enfermedad indican que cuatro de las 10 causas más importantes de enfermedad en todo el mundo son de origen psiquiátrico.

La cuarta edición revisada del *Diagnostic and Statistical Manual* (DSM-IV-PC) para médicos familiares y generales incluye una sinopsis útil de las enfermedades mentales que más a menudo atiende el facultativo en su práctica de primer nivel. El sistema nosológico utilizado en la actualidad es multiaxil y evalúa la presencia o ausencia de un trastorno mental mayor (eje I), de un posible trastorno de la personalidad subyacente (eje II), de una enfermedad médica general (eje III) y de problemas psicosociales y del entorno (eje IV), así como una puntuación global del funcionamiento psicosocial general (eje V).

Los cambios a que se halla sometido el sistema de atención sanitaria actual subrayan la necesidad de que los médicos de atención primaria asuman la responsabilidad del diagnóstico y tratamiento iniciales de los trastornos mentales más frecuentes. Es importante que se realice un diagnóstico lo antes posible para asegurar que los pacientes accedan a los servicios médicos adecuados y mejorar el pronóstico clínico. Se han elaborado cuestionarios validados basados en el paciente, que indagan sistemáticamente la presencia de signos y síntomas vinculados con las entidades psiquiátricas más prevalentes y orientan al médico hacia una evaluación "más selectiva". *Prime MD* (y una forma de autocuestionamiento, PHQ) y el llamado *Sympton-Driven Diagnostic System for Primary Care* (SDDS-PC) son inventarios que se completan en 10 min y vinculan las respuestas del enfermo con los criterios diagnósticos formales en casos de trastornos de ansiedad, del ánimo, somatomorfos y de la alimentación, y de abuso o dependencia de alcohol.

El médico que envía pacientes al psiquiatra debe conocer no sólo cuándo conviene hacerlo, sino también cómo hacerlo, ya que la concepción social y el estigma asociado a los trastornos mentales dificultan el proceso. Los médicos de atención primaria deben basar su consulta en el psiquiatra en presencia de los síntomas o signos de un trastorno mental, y no en la simple ausencia de razones físicas que justifiquen la sintomatología del paciente. El médico debe analizar con el paciente las razones por las que se indica la derivación o la consulta, y tranquilizarlo acerca de que continuará prestándole los cuidados médicos y que trabajará en colaboración con el profesional de la salud mental. Está indicada la consulta o derivación a un psiquiatra cuando el médico general detecte síntomas de enfermedad psicótica, manía, depresión o ansiedad grave, síntomas de trastorno de estrés postraumático (*posttraumatic stress disorder*, PTSD), ideas tanto suicidas como homicidas, o ausencia de respuesta a un tratamiento de primera línea. **Los trastornos de la alimentación se describen en el capítulo 76 y la patogenia de los trastornos psiquiátricos y adictivos, en el capítulo 385.**

TRASTORNOS DE ANSIEDAD

Los trastornos de ansiedad son las enfermedades psiquiátricas de mayor prevalencia en la población y se encuentran en 15 a 20% de los pacientes que acuden a las consultas médicas. La ansiedad, definida como una sensación subjetiva de inquietud, temor o aprensión, puede indicar un proceso psiquiátrico primario o formar parte de una enfermedad médica primaria, o ser una reacción a ésta. Los trastornos primarios de ansiedad se clasifican de acuerdo con su duración y evolución, y según la existencia y naturaleza de todos los factores desencadenantes.

En la evaluación del paciente ansioso, el médico debe establecer primero si la ansiedad precede o sigue a la enfermedad médica o si se debe a un efecto secundario de los medicamentos. Alrededor de la tercera parte de los pacientes que se presentan con ansiedad tienen una etiología médica de sus síntomas psiquiátricos, pero también puede haber un trastorno de ansiedad con síntomas somáticos en ausencia de una enfermedad médica identificable.

TRASTORNO DE ANGUSTIA

Manifestaciones clínicas. El trastorno de angustia (o trastorno de pánico) se define por la presencia de crisis recurrentes e impredecibles de angustia, que son episodios identificables de miedo y malestar intensos asociados a distintos síntomas físicos, como palpitaciones, sudor, temblor, sensación de ahogo, dolor torácico, mareo y temor a una desgracia inminente o a morir **(cuadro 386-1)**. También son frecuentes parestesias, molestias digestivas y sensación de irrealidad. Entre los criterios diagnósticos también se exige como mínimo un mes de preocupación o interés por los ataques o un cambio en el comportamiento vinculado con ellos. La prevalencia de por vida del trastorno de angustia es de 1 a 3%. Los ataques de angustia comienzan de modo repentino, se manifiestan en término de 10 min y por lo regular muestran resolución en el lapso de 1 h, y aparecen inesperadamente. La frecuencia y la intensidad de los ataques varía, y va desde una vez por semana hasta un cúmulo de ellos separados por meses de bienestar. El primer ataque por lo común acaece fuera del hogar y comienza típicamente en el final de la adolescencia o el comienzo de la vida adulta. Con el tiempo, algunas personas desarrollan ansiedad de anticipación, que desemboca en miedo generalizado que les obliga a evitar un número progresivamente creciente de lugares o situaciones que pueden provocar el episodio. La *agorafobia*, que suele aparecer en los pacientes con trastorno de angustia, es un miedo irracional adquirido a hallarse en un lugar en el que alguien puede sentirse atrapado o ser incapaz de escapar **(cuadro 386-2)**. Típicamente, hace que los pacientes limiten cada vez más sus actividades y, en un sentido literal, su geografía. A menudo los pacientes sienten vergüenza por no poder abandonar la casa y depender de la compañía de terceros para salir a la calle; no es raro que el diagnóstico pase inadvertido si el médico omite hacer un interrogatorio directo.

Diagnóstico diferencial. El diagnóstico del trastorno de angustia se hace después de descartar la etiología orgánica de las crisis. Son muchos los pro-

CUADRO 386-1 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LA CRISIS DE ANGUSTIA

Periodo bien delimitado de miedo intenso o malestar, durante el cual al menos cuatro de los síntomas siguientes aparecieron bruscamente y alcanzaron su punto crítico en un plazo de 10 min:

1. Palpitaciones, taquicardia o sensación de que el corazón se sale del pecho
2. Sudación
3. Temblor o sacudidas
4. Sensación de ahogo o de asfixia
5. Sofocación
6. Dolor o malestar torácico
7. Náusea o malestar abdominal
8. Sensación de mareo, inestabilidad, vértigo o pérdida de la conciencia
9. Desrealización (sensación de irrealidad) o despersonalización (sensación de estar separado de uno mismo)
10. Miedo a perder el control o volverse loco
11. Miedo a morir
12. Parestesias (cosquilleo, entumecimiento)
13. Escalofríos o bochornos

Fuente: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th ed. Washington, DC. American Psychiatric Association, 2000.

CUADRO 386-2 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE AGORAFOBIA

1. Ansiedad al encontrarse en lugares o situaciones de los que puede ser difícil (o embarazoso) escapar, o en los que no es fácil conseguir ayuda en caso de sufrir una crisis de angustia o síntomas similares a la angustia de manera inesperada o a causa de la situación. Los temores agorafóbicos típicos comprenden un conjunto característico de situaciones entre las que se incluyen estar solo y lejos del hogar, hallarse en medio de una multitud o en una fila, estar sobre un puente, y viajar en autobús, tren o automóvil.
2. Estas situaciones se evitan (p. ej., restricción de los desplazamientos), se soportan con gran angustia o con temor a sufrir una crisis de angustia o síntomas afines, o requieren la presencia de algún conocido para tolerarlas.
3. La ansiedad o la evitación fóbica no se explica mejor por la presencia de otro trastorno mental, como una fobia social (p. ej., evitación limitada a los acontecimientos sociales por miedo a pasar vergüenza), una fobia específica (p. ej., evitación limitada a una situación especial, como subir en ascensor), un trastorno obsesivo-compulsivo (p. ej., evitación de todo lo que pueda ensuciar en el caso de una persona con ideas obsesivas de contaminación), un trastorno de estrés postraumático (p. ej., evitación de estímulos asociados a un agente que causa estrés intenso) o un trastorno de ansiedad por separación (p. ej., evitación de abandonar el hogar o la familia).

Fuente: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th ed. Washington, DC. American Psychiatric Association, 2000.

cesos cardiovasculares, respiratorios, endocrinos y neurológicos en los que la ansiedad es el síntoma principal. Los pacientes con trastorno de angustia verdadero a menudo prestan atención a un componente específico, marginando a los demás. Por ejemplo, 20% de los pacientes con síncope como síntoma clínico principal sufren un trastorno primario del estado de ánimo, de ansiedad o por abuso de sustancias, y el más frecuente de ellos es el trastorno de angustia. El diagnóstico diferencial del trastorno de angustia se complica por la frecuente existencia de comorbilidad psiquiátrica, sobre todo el abuso de alcohol y de benzodiazepinas, que los pacientes pueden utilizar como forma de automedicación. El 75% de los pacientes con un trastorno de angustia satisfacen también los criterios de depresión mayor en algún momento de su enfermedad.

Cuando los antecedentes son inespecíficos, la exploración física y las pruebas analíticas orientadas permiten descartar los estados de ansiedad de causa orgánica, como los debidos a feocromocitoma, tirotoxicosis o hipoglucemia. El electrocardiograma (ECG) y el ecocardiograma permiten identificar los procesos cardiovasculares que se asocian a la angustia, como la taquicardia auricular paroxística y el prolapso de la válvula mitral. En dos estudios, el trastorno de angustia fue el diagnóstico principal en 43% de los pacientes con dolor torácico que tenían angiografías normales, y se encontró en 9% de todos los pacientes ambulatorios remitidos para exploración cardiaca. Este trastorno se diagnostica también en muchos pacientes remitidos para pruebas funcionales respiratorias o con síntomas de síndrome de colon irritable.

Etiología y fisiopatología. La etiología del trastorno de angustia se desconoce, pero parecen confluir factores como predisposición genética, alteración de la respuesta vegetativa y aprendizaje social. El trastorno de angustia muestra agregación familiar; es concordante en 30 a 45% de los gemelos monocigotos, y mediante pruebas de detección en el genoma se han identificado loci de riesgo probables. Los ataques agudos de angustia al parecer guardan relación con mayores descargas noradrenérgicas en el *locus coeruleus*. El goteo intravenoso de lactato sódico desencadena un ataque en 66% de los sujetos con el trastorno de angustia, y tienen el mismo efecto la yohimbina (un antiadrenérgico α_2), el tetrapéptido de colecistocinina (*cholecystokinin tetrapeptide*, CCK-4) y la inhalación de dióxido de carbono. Se ha planteado la hipótesis de que cada uno de los estímulos mencionados activa una vía en la que participan neuronas noradrenérgicas en el *locus coeruleus* y neuronas serotoninérgicas en el rafe dorsal. Los agentes que bloquean la recaptación de serotonina pueden evitar los ataques. Los sujetos con trastorno de angustia tienen mayor sensibilidad a los síntomas somáticos, lo cual induce "crisis de activación" encefálica cada vez más intensas y así se desencadena el ataque de angustia. Sobre tal base, las intervenciones terapéuticas entrañan modificar la interpretación cognitiva que hace el paciente de las experiencias ansiógenas y prevenir el propio ataque.

Rx TRASTORNO DE ANGUSTIA

Los objetivos alcanzables del tratamiento consisten en reducir la frecuencia de las crisis de angustia y amortiguar su intensidad. La pieza fundamental del tratamiento farmacológico son los antidepresivos **(cuadros 386-3, 386-4 y 386-5)**. Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (*selective serotonin reuptake inhibitor*, SSRI) benefician a la mayoría de pacientes con trastorno de angustia y no tienen los efectos adversos de los antidepresivos tricíclicos (*tricyclic antidepressants*, TCA). La fluoxetina, paroxetina y sertralina cuentan con la aprobación de la *US Food and Drug Administration* (FDA) para esta indicación. Las dosis iniciales de SSRI deben ser entre la tercera parte y la mitad de la dosis antidepresiva habitual (p. ej., 5 a 10 mg de fluoxetina, 25 a 50 mg de sertralina, 10 mg de paroxetina). Los inhibidores de la monoaminooxidasa (*monoamine oxidase inhibitors*, MAOI) son también eficaces y pueden ser especialmente beneficiosos en los pacientes que tienen manifestaciones comórbidas de depresión atípica (p. ej., hipersomnia y ganancia de peso). Sin embargo, el insomnio y la hipotensión ortostática que producen, junto a la necesidad de seguir una dieta baja en tiramina (evitando el queso y el vino), limitan su utilización. Los antidepresivos suelen tardar entre dos y seis semanas en producir su efecto, y las dosis deben ajustarse a la respuesta clínica.

Al comienzo del tratamiento y en forma esporádica después, son útiles las benzodiazepinas para mejorar la ansiedad de anticipación y aliviar de inmediato los síntomas de angustia **(cuadro 386-6)**. Así, el alprazolam, en dosis iniciales de 0.5 mg cuatro veces al día, que pueden incrementarse hasta 4 mg/día en varias tomas, resulta eficaz, pero obliga a una estrecha vigilancia de los pacientes, ya que algunos presentan dependencia y comienzan a aumentar las dosis de esta medicación. El clonazepam, en una dosis de mantenimiento final de 2 a 4 mg/día, es igualmente útil; su semivida más larga permite administrarlo dos veces al día y parece que las probabilidades de dependencia son menores.

La intervención psicoterapéutica temprana y la orientación destinada a controlar los síntomas y desterrarlos mejora la eficacia de la farmacoterapia. Es posible enseñar a los enfermos técnicas de respiración, señalarles los cambios fisiológicos que se suceden con la angustia y enseñarles a exponerse voluntariamente a los hechos desencadenantes en un programa terapéutico que abarca 12 a 15 sesiones. Son componentes importantes de un tratamiento satisfactorio las asignaciones de tareas en el hogar y la vigilancia del cumplimiento de las órdenes terapéuticas. Una vez lograda una respuesta satisfactoria habrá que continuar la administración de fármacos durante uno a dos años, para evitar recidivas. Los datos de estudios comparativos indican un índice de buenos resultados de 75 a 85%, aunque es un poco menor la posibilidad de que se obtenga la remisión completa.

TRASTORNO DE ANSIEDAD GENERALIZADA

Manifestaciones clínicas. Los pacientes con trastorno de ansiedad generalizada (*generalized anxiety disorder*, GAD) tienen una preocupación persistente, excesiva o no realista asociada a otros signos y síntomas que, en general, consisten en tensión muscular, dificultad para concentrarse, hiperreactividad del sistema nervioso autónomo, sensación de estar "al límite" o inquietud e insomnio **(cuadro 386-7)**. El trastorno suele comenzar antes de los 20 años, y pueden encontrarse antecedentes de miedos infantiles e inhibición social. La prevalencia de por vida del GAD es de 5 a 6%; el peligro es mayor en parientes de primer grado de personas con la entidad diagnóstica. Como dato interesante, estudios de familias indican que el GAD y el trastorno de angustia se segregan de manera independiente. Más de 80% de los pacientes con GAD y trastorno de angustia sufren también depresión mayor, distimia o fobia social. Es frecuente el consumo de sustancias, en especial de alcohol, sedantes hipnóticos o ambos. Estos pacientes admiten fácilmente que se preocupan en exceso por temas nimios, con grave repercusión para su vida cotidiana; sin embargo, y a diferencia de lo que ocurre en el trastorno por angustia, no suelen referir síntomas vegetativos, como sensación de ahogo, palpitaciones o taquicardia.

Etiología y fisiopatología. Los agentes que causan ansiedad comparten la propiedad común de alterar la unión de las benzodiazepinas con el complejo receptor para ácido aminobutírico gamma (*gamma-aminobutyric acid*, $GABA_A$)/conducto para el ion cloro, lo que implica a este sistema neurotransmisor en la patogenia de la ansiedad y los ataques de angustia. Se piensa que las benzodiazepinas se unen a dos lugares receptores de $GABA_A$ diferentes: el tipo I, con amplia distribución neuroanatómica, y el tipo II, concentrado en hipocampo, cuerpo estriado y neocorteza. Los efectos antiansiedad (ansiolíticos) de las distintas benzodiazepinas así como los efectos secundarios como sedación y dificultades de memoria están influidos por su unión relativa a los lugares receptores tipo I y tipo II. También parece que la serotonina [5-hidroxitriptamina (5-HT)] y los esteroides neuroactivos reducidos 3α (moduladores alostéricos de $GABA_A$) participan en la ansiedad, y la buspirona, un agonista parcial del receptor para $5\text{-}HT_{1A}$, y ciertos antagonistas del receptor $5HT_{2A}$ y $5HT_{2C}$ (p. ej., nefazodona) pueden tener efectos benéficos.

CUADRO 386-3 ANTIDEPRESIVOS

Nombre	Dosis diaria usual, mg	Efectos colaterales	Comentarios
SSRI			
Fluoxetina	10-80	Cefalea; náusea y otros efectos GI; nerviosismo; insomnio; disfunción sexual; pueden afectar las concentraciones plasmáticas de otros medicamentos (excepto sertralina); acatisia rara	Administración una vez al día, casi siempre en la mañana; la fluoxetina tiene semivida muy prolongada; no debe combinarse con MAOI
Sertralina	50-200		
Paroxetina	20-60		
Fluvoxamina	100-300		
Citalopram	20-60		
Escitalopram	10-30		
TCA			
Amitriptilina	150-300	Anticolinérgicos (boca seca, taquicardia, estreñimiento, retención urinaria, visión borrosa); transpiración; temblor; hipotensión postural; retraso en la conducción cardiaca; sedación; aumento de peso	Administración una vez al día, casi siempre al acostarse; concentraciones sanguíneas disponibles de la mayor parte de TCA; la sobredosis puede ser letal (dosis letal = 2 g); la nortriptilina es la mejor tolerada, sobre todo en ancianos
Nortriptilina	50-200		
Imipramina	150-300		
Desipramina	150-300		
Doxepina	150-300		
Clomipramina	150-300		
Inhibidores mixtos de la recaptación de noradrenalina y serotonina			
Venlafaxina	75-375	Náusea; mareo; boca seca: cefalea; aumento de presión arterial; ansiedad e insomnio	Administración 2 a 3 veces al día (disponible en liberación extendida); menor probabilidad de interacciones farmacológicas que SSRI; contraindicados con MAOI
Duloxetina	40-60	Náusea, mareo, cefalea, insomnio, estreñimiento	Pueden ser útiles en el tratamiento del dolor neuropático e incontinencia de esfuerzo
Mirtazapina	15-45	Somnolencia, aumento de peso, neutropenia rara	Administración una vez al día
Agentes de acción mixta			
Bupropión	250-450	Nerviosismo; rubor; convulsiones en pacientes con riesgo; anorexia; taquicardia; psicosis	Administración 3 veces al día, pero hay formulación disponible de liberación sostenida; menos efectos colaterales sexuales que SSRI o TCA; puede ser útil para ADD del adulto
Trazodona	200-600	Sedación, boca seca, irritabilidad ventricular, hipotensión postural, priapismo raro	Útil en dosis bajas para el sueño por efectos sedantes, sin efectos colaterales anticolinérgicos
Nefazodona	300-600	Sedación, cefalea, boca seca, náusea, estreñimiento	Se suspendió su venta en Estados Unidos y varios países más por riesgo de insuficiencia hepática
Amoxapina	200-600	Disfunción sexual	Letal en sobredosis; EPS posible
MAOI			
Fenelzina	45-90	Insomnio, hipotensión, anorgasmia, aumento de peso, crisis hipertensiva, reacciones tóxicas con SSRI	Pueden ser más efectivos en pacientes con manifestaciones atípicas o depresión rebelde al tratamiento
Tranilcipromina	20-50		
Isocarboxazida	20-60		
Selegilina transdérmica	6-12	Reacción cutánea local, hipertensión	Sin restricciones dietéticas con dosis de 6 mg

Nota: ADD, trastorno por déficit de atención (*attention deficit disorder*); MAOI, inhibidor de la monoaminooxidasa; SSRI, inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina; TCA, antidepresivo tricíclico; EPS, síntomas extrapiramidales (*extrapyramidal symptoms*).

Rx TRASTORNO POR ANSIEDAD GENERALIZADA

En el tratamiento del GAD, la combinación de intervenciones farmacológica y psicoterapéutica es la más eficaz, aunque rara vez se consigue un alivio completo de los síntomas. Suele estar indicado un ciclo breve de benzodiazepinas, preferiblemente lorazepam, oxazepam o temazepam (los dos primeros se metabolizan por conjugación más que por oxidación y, por tanto, no se acumulan en caso de afección hepática). Su administración debe iniciarse con la menor dosis posible y según las necesidades. Existen diferencias entre la potencia en miligramos por kilogramo, la semivida, la liposolubilidad, las rutas metabólicas y la presencia de metabolitos activos entre las distintas benzodiazepinas. Los compuestos liposolubles que se absorben con rapidez, como el diazepam, tienen un comienzo rápido de acción y mayor potencial de abuso. En general, las benzodiazepinas no deben prescribirse durante más de cuatro a seis semanas, debido a la aparición de tolerancia y el riesgo de abuso y de dependencia. Debe vigilarse de cerca la suspensión del tratamiento, ya que es posible que ocurran recaídas. Es importante advertir a los pacientes que el uso concomitante de alcohol o de otros fármacos sedantes puede dar lugar a neurotoxicidad y dificultar su capacidad funcional. Son elementos esenciales de la terapéutica un planteamiento optimista que anime al paciente a clarificar los desencadenantes ambientales, a anticipar sus reacciones y a planificar estrategias de respuesta eficaces.

Los efectos indeseables de las benzodiazepinas suelen ser paralelos a sus respectivas semividas. Los agentes de acción más prolongada, como diazepam, clorodiazepóxido, flurazepam y clonazepam, tienden a producir acumulación de metabolitos activos, con sedación, alteración cognitiva y decremento del rendimiento psicomotor. Los agentes de acción más breve, como alprazolam y oxazepam, pueden dar lugar a ansiedad diurna y a insomnio matutino precoz, y provocar ansiedad e insomnio de rebote cuando se interrumpen. Si bien los pacientes presentan tolerancia a los efectos sedantes de las benzodiazepinas, es menos probable que se habitúen a los efectos secundarios de tipo psicomotor. La retirada de las benzodiazepinas de acción más prolongada puede llevarse a cabo mediante el descenso progresivo y gradual de la dosis (10% cada una a dos semanas) a lo largo de seis a 12 semanas. La interrupción es más difícil en los pacientes que han recibido fármacos de acción breve; a veces, para lograrla es preciso cambiar a otra benzodiazepina de acción larga o usar medicación coadyuvante, como un antiadrenérgico beta o carbamazepina, antes de intentar la suspensión de la benzodiazepina. Las reacciones de supresión o abstinencia varían en cuanto a su gravedad y duración, y comprenden depresión, ansiedad, letargia, diaforesis, hiperreactividad del sistema nervioso autónomo y, en raras ocasiones, convulsiones.

La buspirona es un ansiolítico no benzodiazepínico. No tiene efecto sedante, no induce tolerancia ni dependencia, no interactúa con el receptor de benzodiazepinas ni con el alcohol, y carece de potencial de desinhibición o abuso. Sin embargo, su efecto sólo aparece después de varias semanas y precisa tres dosis diarias. No es probable que los pacientes con respuesta previa a las benzodiazepinas consideren que este fármaco es tan eficaz como aquéllas, pero los que han sufrido traumatismos craneoencefálicos o tienen demencia suelen responder bien a este agente. El escitalopram, paroxetina y venlafaxina tienen la aprobación de la FDA para el tratamiento del GAD, casi siempre en dosis comparables a las eficaces en la depresión mayor. Las benzodiazepinas están contraindicadas durante el embarazo y el amamantamiento.

Los anticonvulsivos con propiedades GABAérgicas pueden ser eficaces también contra la ansiedad. Fármacos como gabapentina, oxcarbazepina, tiagabina, pregabalina y divalproex han producido algún beneficio en diversos síndromes vinculados con la ansiedad. Los agentes que de modo selectivo actúan en los subtipos de receptores de $GABA_A$ están en fase de síntesis y estudio; se espera que no tendrán las propiedades sedantes, amnésicas y adictivas de las benzodiazepinas.

TRASTORNOS FÓBICOS

Manifestaciones clínicas. La característica fundamental de los trastornos fóbicos es un miedo intenso y persistente a ciertos objetos o situaciones, de modo que la exposición a ellos provoca una reacción de ansiedad inmediata. El paciente evita el estímulo fóbico y esta evitación suele deteriorar su funcionamiento profesional o social. Las crisis de angustia pueden ser desencadenadas por el estímulo fóbico o aparecer espontáneamente. Al contrario de los pacientes con otras formas de trastornos de ansiedad, los que sufren fobias desarrollan ansiedad sólo en situaciones específicas. Las fobias más frecuentes son el miedo a los espacios cerrados (claustrofobia), a la sangre o a viajar en aeronaves. La fobia social se caracteriza por un miedo específico a situaciones sociales o a actividades ("ansiedad de actuación") donde la persona se ve expuesta a desconocidos, o a su posible examen o evaluación por terceros. Como

CUADRO 386-4 TRATAMIENTO DE LOS EFECTOS SECUNDARIOS DE LOS ANTIDEPRESIVOS

Síntomas	Comentarios y estrategias terapéuticas
Digestivos	
Náusea, anorexia	Generalmente breves y proporcionales a las dosis; considerar una reducción transitoria de la dosis o administrar con las comidas o con antiácidos
Diarrea	Famotidina, 20-40 mg/día
Estreñimiento	Esperar tolerancia; intentar cambios de dieta, ablandadores de heces, ejercicio; evitar los laxantes
Disfunción sexual	Considerar la reducción de la dosis o las vacaciones terapéuticas
Anorgasmia-impotencia; trastorno de la eyaculación	Betanecol, 10-20 mg 2 h antes de la actividad, o ciproheptadina, 4-8 mg 2 h antes de la actividad, o bupropión, 100 mg dos veces al día, o amantadina, 100 mg 2-3 veces al día
Hipotensión ortostática	Tolerancia improbable; aumentar la ingesta de líquidos, ejercicios de piernas, usar medias elásticas; fludrocortisona, 0.025 mg/día
Anticolinérgicos	Esperar tolerancia
Sequedad de boca, ojos	Mantener una buena higiene oral; usar lágrimas artificiales; goma de mascar sin azúcar
Temblor, sacudidas	Los antiparkinsonianos no son eficaces; usar reducción de dosis-incremento lento; lorazepam, 0.5 mg dos veces al día, o propranolol, 10-20 mg dos veces al día
Insomnio	Programar las dosis por la mañana; trazodona, 50-100 mg al acostarse
Sedación	Cafeína; programar todas las dosis para la hora de acostarse; bupropión, 75-100 mg por la tarde
Cefalea	Evaluar alimentación, estrés, otros medicamentos; intentar la reducción de dosis; amitriptilina, 50 mg/día
Ganancia de peso	Reducir los carbohidratos; ejercicio; considerar fluoxetina
Pérdida del efecto terapéutico con el tiempo	Relacionada con tolerancia (¿?); aumentar la dosis o dar descansos terapéuticos; añadir amantadina, 100 mg dos veces al día, o buspirona, 10 mg tres veces al día, o pindolol, 2.5 mg dos veces al día

CUADRO 386-5 POSIBLES INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS DE LOS INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA

Agente	Efecto
Inhibidores de la monoaminooxidasa	Síndrome de serotonina:[a] contraindicación absoluta
Agonistas serotoninérgicos, por ejemplo triptófano, fenfluramina	Posible síndrome de serotonina
Fármacos metabolizados por las isoenzimas de P450: tricíclicos, otros SSRI, antipsicóticos, bloqueadores beta, codeína, triazolobenzodiazepinas, bloqueadores del canal del calcio	Lentificación del metabolismo con aumento de las concentraciones sanguíneas y toxicosis potencial: muerte posible por prolongación de QT con terfenadina o astemizol
Fármacos que se unen fuertemente a las proteínas del plasma, por ejemplo warfarina	Tendencia a la hemorragia por desplazamiento
Fármacos inhibidores del metabolismo de los SSRI por las isoenzimas P450, por ejemplo quinidina	Aumento de los efectos secundarios de los SSRI

[a] Véase "RX Trastornos depresivos", en el texto.
Nota: SSRI, inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina.

ejemplos pueden citarse mantener una conversación en una fiesta, usar baños públicos o conocer extraños. En cada caso, el afectado sabe que el miedo que experimenta es irracional y exagerado, dadas las circunstancias. El contenido específico de cada fobia puede variar según el sexo, el origen étnico o los límites culturales.

Los trastornos fóbicos son frecuentes y afectan alrededor de 10% de la población. Los criterios completos para el diagnóstico por lo común son satisfechos primeramente en la etapa inicial de la vida adulta, pero es frecuente que desde su niñez temprana el sujeto evite en su conducta situaciones u objetos no familiares.

En un estudio de gemelas se observó que los índices de concordancia en entidades como agorafobia, fobias sociales y fobia a animales eran de 23% para las gemelas monocigotas y 15% para las dicigotas. En un estudio del condicionamiento al miedo en gemelos, un modelo para la adquisición de fobias demostró una heredabilidad de 35 a 45%, y el rastreo de ligamiento en el genoma ha identificado un locus de riesgo en el cromosoma 14, en una región a la cual antes se había vinculado con el miedo en un modelo murino. Estudios de condicionamiento al miedo en animales ha señalado que el procesamiento del estímulo del miedo se hace a través del núcleo lateral de la amígdala, que se extiende por el núcleo central y que envía proyecciones a la región gris periacueductal y a las zonas lateral y paraventricular del hipotálamo.

Rx TRASTORNOS FÓBICOS

Los antiadrenérgicos beta (p. ej., propranolol, 20 a 40 mg vía oral 2 h antes del acontecimiento) resultan especialmente eficaces en la "ansiedad de actuación" (aunque no en la fobia social general) y parecen lograr sus efectos previniendo la aparición de las manifestaciones periféricas de la ansiedad, como son sudor, taquicardia, palpitaciones y temblor. Los MAOI alivian la fobia social de manera independiente a su actividad antidepresiva, y la paroxetina, sertralina y venlafaxina tienen la aprobación de la FDA para el tratamiento de la ansiedad social. Las benzodiazepinas pueden ser útiles para reducir la conducta de evitación temerosa, pero el carácter crónico de estos trastornos fóbicos limita su administración.

La psicoterapia centrada en la conducta es un componente importante del tratamiento, ya que cuando sólo se utilizan fármacos suele haber elevadas tasas de recaída. Las estrategias cognitivo-conductuales son la clave del tratamiento; están basadas en el hecho de que la perpetuación de las fobias se debe en gran medida a las percepciones e interpretaciones distorsionadas de los estímulos causantes del miedo. Las sesiones de terapia individual y de grupo enseñan al afectado a identificar los pensamientos negativos específicos asociados a la situación productora de ansiedad y lo ayudan a reducir su temor a perder el control. En la terapia de desensibilización se establecen jerarquías de situaciones temidas y se anima al paciente a buscar y dominar la exposición gradual a los estímulos provocadores de ansiedad.

Los pacientes con fobia social en especial tienen una elevada incidencia de consumo de alcohol, así como de otros trastornos psiquiátricos (p. ej., de la conducta alimentaria), por lo que debe intervenirse sobre cada uno de ellos para poder lograr el alivio de la ansiedad.

CUADRO 386-6 ANSIOLÍTICOS

Nombre	Dosis oral equivalente, mg	Comienzo de la acción	Semivida, horas	Comentarios
Benzodiazepinas				
Diazepam	5	Rápido	20-70	Metabolitos activos; bastante sedante
Flurazepam	15	Rápido	30-100	El flurazepam es un profármaco; los metabolitos son activos; bastante sedante
Triazolam	0.25	Intermedio	1.5-5	Sin metabolitos activos; puede inducir confusión y delirio, especialmente en ancianos
Lorazepam	1	Intermedio	10-20	Sin metabolitos activos; conjugación hepática directa con glucurónido; bastante sedante
Alprazolam	0.5	Intermedio	12-15	Metabolitos activos; no demasiado sedante; puede poseer actividad antidepresiva y antiangustia específica; aparición fácil de tolerancia y dependencia
Clordiazepóxido	10	Intermedio	5-30	Metabolitos activos; moderadamente sedante
Oxazepam	15	Lento	5-15	Sin metabolitos activos; conjugación directa con glucurónido; no demasiado sedante
Temazepam	15	Lento	9-12	Sin metabolitos activos; moderadamente sedante
Clonazepam	0.5	Lento	18-50	Sin metabolitos activos; moderadamente sedante
No benzodiazepínicos				
Buspirona	7.5	2 semanas	2-3	Metabolitos activos; dosificación 3 veces al día; dosis diaria habitual 10-20 mg tres veces al día; no sedante; sin efectos aditivos con alcohol; útil para la agitación en dementes o traumatizados cerebrales

CUADRO 386-7 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DEL TRASTORNO DE ANSIEDAD GENERALIZADA

A. Ansiedad y preocupación excesivas (expectación aprensiva) que ocurren la mayor parte de los días durante un periodo de al menos 6 meses, en relación con ciertas actividades o acontecimientos (como el rendimiento laboral o escolar).
B. El paciente encuentra difícil controlar la preocupación.
C. La ansiedad y la preocupación se asocian a tres (o más) de los seis síntomas siguientes (y algunos de estos síntomas se hallan presentes la mayor parte de los días durante un periodo de 6 meses): 1) inquietud o sensación de estar atrapado o al límite; 2) fatigabilidad excesiva; 3) dificultad para concentrarse o bien la mente se queda en blanco; 4) irritabilidad; 5) tensión muscular; 6) alteraciones del sueño (dificultades para conciliar el sueño o permanecer dormido, sueño inquieto no reparador).
D. El foco de la ansiedad y preocupación no se limita a las características de un trastorno del eje I; por ejemplo, la ansiedad y la preocupación no se refieren a sufrir una crisis de angustia (como en el trastorno de angustia), a sentirse avergonzado en público (como en la fobia social), al contagio (como en el trastorno obsesivo-compulsivo), a estar lejos del hogar o de la familia (como en el trastorno de ansiedad por separación), a engordar (como en la anorexia nerviosa), a tener múltiples problemas físicos (como en el trastorno de somatización) o a sufrir una enfermedad grave (como en la hipocondría) y la ansiedad y la preocupación no ocurren exclusivamente durante un trastorno de estrés postraumático.
E. La ansiedad, la preocupación o los síntomas físicos causan malestar físico importante o deterioran el desempeño social, laboral u otras áreas importantes del funcionamiento.
F. La alteración no se debe a los efectos fisiológicos directos de una sustancia (p. ej., toxicomanía, tratamiento medicamentoso) ni a una enfermedad orgánica generalizada (p. ej., hipertiroidismo) ni se produce exclusivamente durante un trastorno del estado de ánimo, un trastorno psicótico o un trastorno generalizado del desarrollo.

Fuente: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th ed. Washington, DC. American Psychiatric Association, 2000.

CUADRO 386-8 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DEL TRASTORNO DE ESTRÉS POSTRAUMÁTICO

A. La persona ha vivido un acontecimiento traumático en el que se dieron al menos dos de las circunstancias siguientes:
   1. La persona vivió, contempló o se enfrentó a uno o más acontecimientos que implicaron una amenaza real o probable para la propia vida o la integridad física propia o de otros
   2. La respuesta de la persona consistió en temor intenso, desamparo u horror
B. El acontecimiento traumático se reexperimenta persistentemente de una (o más) de las formas siguientes:
   1. Recuerdos recurrentes e intrusivos del acontecimiento, incluyendo imágenes, pensamientos o percepciones
   2. Sueños angustiosos recurrentes sobre el acontecimiento
   3. Conductas o sentimientos que aparecen como si el acontecimiento traumático estuviera teniendo lugar de nuevo (incluye sensación de revivir la experiencia, ilusiones, alucinaciones y episodios de recuerdo disociativo, comprendidos los que ocurren al despertar o en estados de intoxicación)
   4. Malestar psicológico intenso ante la posibilidad de exposición a claves interiores o exteriores que simbolizan o recuerdan algún aspecto del acontecimiento traumático
   5. Reactividad fisiológica ante la exposición a claves interiores o exteriores que simbolizan o recuerdan algún aspecto del acontecimiento traumático
C. Evitación persistente de los estímulos asociados al acontecimiento traumático y embotamiento de la capacidad general de respuesta (no existente antes del acontecimiento traumático), puesta de manifiesto por tres o más de los siguientes:
   1. Esfuerzos para evitar los pensamientos, sensaciones o conversaciones asociados al acontecimiento traumático
   2. Esfuerzos para evitar las actividades, lugares o personas que hacen recordar el acontecimiento traumático
   3. Incapacidad de recordar algún aspecto importante del acontecimiento traumático
   4. Disminución marcada del interés en las actividades significativas
   5. Sensación de distanciamiento o extrañamiento respecto a los demás
   6. Restricción del afecto (p. ej., incapacidad de amar)
   7. Sensación de acortamiento del futuro (p. ej., no espera realizar una carrera, casarse, tener hijos o llegar a la vejez)
D. Síntomas persistentes de aumento de la activación (ausentes antes del acontecimiento traumático), indicados por dos (o más) de los siguientes:
   1. Dificultad para conciliar o mantener el sueño
   2. Irritabilidad o explosiones de ira
   3. Dificultad para concentrarse
   4. Hipervigilancia
   5. Respuesta de sobresalto exagerada
E. Duración de la alteración (síntomas de los criterios B, C y D) superior a un mes
F. La alteración produce sufrimiento clínico significativo o deteriora el funcionamiento social, laboral o de otras áreas importantes de la relación

Fuente: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th ed. Washington, DC. American Psychiatric Association, 2000.

TRASTORNOS POR ESTRÉS

Manifestaciones clínicas. Los pacientes pueden desarrollar ansiedad después de la exposición a eventos traumáticos extremos, como una amenaza de muerte o lesión, o la pérdida de un ser querido. Es probable que la reacción aparezca poco después del trauma (*trastorno por estrés agudo*) o que sea de inicio tardío y esté sujeta a recurrencias (PTSD) **(cuadro 386-8)**. En ambos síndromes, los individuos presentan síntomas relacionados con el desprendimiento y pérdida de capacidad de respuesta emocional. Es probable que el paciente se sienta despersonalizado e incapaz de recordar aspectos específicos del trauma, aunque casi siempre lo experimenta de nuevo a través de intrusiones en el pensamiento, sueños o recuerdos, sobre todo en presencia de indicios del evento original. Muchas veces los pacientes evitan de manera activa los estímulos que precipitan los recuerdos del trauma y muestran un aumento consecuente en la vigilancia, vigilia y respuesta al sobresalto. Los pacientes con trastornos por estrés tienen riesgo de desarrollar otras alteraciones relacionadas con ansiedad, estado de ánimo y abuso de sustancias (sobre todo alcohol). Entre 5 y 10% de los estadounidenses en algún momento de su vida satisfacen los criterios para PTSD, con mayor probabilidad entre las mujeres que en los varones.

Los factores de riesgo para el desarrollo de PTSD incluyen antecedentes psiquiátricos y rasgos de personalidad con alto grado de neurosis y extroversión. Los estudios en gemelos muestran una influencia genética importante en todos los síntomas relacionados con PTSD, con menor evidencia de un efecto ambiental.

Etiología y fisiopatología. Se formuló la hipótesis de que en PTSD hay una liberación excesiva de noradrenalina del *locus coeruleus* como respuesta al estrés y aumento en la actividad noradrenérgica en los sitios de proyección en el hipocampo y la amígdala. En teoría, dichos cambios facilitarían la codificación de recuerdos basados en miedos. En el PTSD surgen respuestas simpáticas más intensas a estímulos vinculados con un hecho traumático, aunque están embotadas las respuestas hipofisarias-suprarrenales.

Rx TRASTORNOS POR ESTRÉS

Las reacciones agudas por estrés por lo común ceden por sí solas, y de manera típica el tratamiento entraña el uso breve de benzodiazepinas, así como psicoterapia de apoyo y expresión. Sin embargo, la naturaleza crónica y recurrente del PTSD obliga a seguir una estrategia más compleja que utilice farmacoterapia y terapia conductual. El PTSD guarda relación íntima con síntomas de disociación peritraumática y la aparición de un trastorno agudo de estrés en el momento del trauma. Antidepresivos tricíclicos como imipramina y amitriptilina, el MAOI fenelzina, y los SSRI aplacan la ansiedad, los síntomas de intrusión y las conductas de evitación, y también tiene ese efecto la prazosina (un antagonista α_1). La administración de propranolol durante el periodo de estrés agudo a veces ayuda a prevenir el desarrollo del PTSD. La trazodona es un antidepresivo sedante que se usa para combatir el insomnio (50 a 150 mg al acostarse). Con carbamazepina, ácido valproico y alprazolam se ha obtenido de manera independiente mejoría en investigaciones no comparativas. Las estrategias psicoterapéuticas contra el PTSD permiten al paciente superar comportamientos de evitación y desmoralización y controlar el temor de que reaparezcan los traumas; las terapias que alientan al paciente a "desmembrar" los comportamientos de evitación por medio de los intentos graduales de enfocarse en la experiencia del hecho traumático son los más eficaces.

TRASTORNO OBSESIVO-COMPULSIVO

Manifestaciones clínicas. El trastorno obsesivo-compulsivo (*obsessive-compulsive disorder*, OCD) se caracteriza por pensamientos obsesivos y comportamientos compulsivos que afectan el funcionamiento cotidiano. Son frecuentes los temores a los gérmenes y a la contaminación, al igual que el lavado de las manos, comportamientos de conteo y la necesidad de revisar y verificar acciones como si una puerta está cerrada con llave. El grado en el que el trastorno afecta al individuo es variable, pero en todos los casos las actividades obsesivo-compulsivas ocupan más de 1 h/día y se realizan para aliviar la ansiedad iniciada por un temor central. Los pacientes a menudo ocultan sus síntomas,

casi siempre porque se sienten avergonzados por el contenido de sus pensamientos o la naturaleza de sus acciones. Los médicos deben hacer preguntas específicas sobre pensamientos y comportamientos recurrentes, en especial si existen datos como irritación y enrojecimiento de las manos o pérdida de pelo en parches (por tirones repetidos del pelo, o tricotilomanía). Es frecuente que haya trastornos concomitantes, los más frecuentes son depresión, otros trastornos por ansiedad, trastornos en la alimentación y tics. El OCD tiene una prevalencia mundial de 2 a 3% durante toda la vida. Por lo general, el inicio es gradual, comienza en la edad adulta temprana, pero no es raro el inicio en la infancia. Este trastorno casi siempre tiene una evolución con mejorías y recurrencias, pero algunos casos presentan un deterioro constante en el funcionamiento psicosocial.

Etiología y fisiopatología. Los estudios en gemelos sugieren una contribución genética al OCD. Los estudios familiares señalan una agregación con el síndrome de Tourette. El OCD también es más frecuente en varones y en primogénitos.

Se cree que el origen anatómico del comportamiento obsesivo-compulsivo incluye la corteza frontal, núcleo caudado y globo pálido. Parece que el núcleo caudado participa en la adquisición y mantenimiento del hábito y el aprendizaje de una habilidad, y las intervenciones que logran disminuir los comportamientos obsesivo-compulsivos también reducen la actividad metabólica medida en el caudado.

℞ TRASTORNO OBSESIVO-COMPULSIVO

La clomipramina, fluoxetina, fluvoxamina y sertralina están aprobados en el tratamiento del OCD. La clomipramina es un TCA que muchas veces resulta intolerable por sus efectos colaterales anticolinérgicos y sedantes en las dosis necesarias para tratar la enfermedad (25 a 250 mg/día). Su eficacia en el OCD no se relaciona con la actividad antidepresiva. La fluoxetina (5 a 60 mg/día), la fluvoxamina (25 a 300 mg/día) y la sertralina (50 a 150 mg/día) son tan efectivos como la clomipramina y tienen un perfil de efectos colaterales más benigno. Sólo 50 a 60% de los pacientes con OCD tiene una mejoría adecuada con la farmacoterapia. Los sujetos resistentes al tratamiento a veces se benefician del aumento con otros agentes serotoninérgicos, como buspirona, o con un neuroléptico o benzodiazepina. Cuando se obtiene una respuesta terapéutica, casi siempre está indicado el tratamiento de mantenimiento a largo plazo.

Para muchas personas, sobre todo aquellas con compulsiones que les requieren mucho tiempo, la terapia conductual induce una mejoría mucho mayor que los medicamentos. Las técnicas efectivas incluyen aumento gradual en la exposición a las situaciones estresantes, mantenimiento de un diario para aclarar los factores de estrés y tareas en casa que sustituyen los comportamientos compulsivos por actividades nuevas.

TRASTORNOS DEL ESTADO DE ÁNIMO

Los trastornos del estado de ánimo se caracterizan por deterioro de la regulación del estado de ánimo, del comportamiento y de la afectividad. Se clasifican en: 1) trastornos depresivos, 2) trastornos bipolares y 3) depresión asociada a una enfermedad médica o a abuso de alcohol o de otras sustancias (caps. 387 a 389). Los trastornos depresivos difieren de los bipolares por la ausencia de episodios maniacos o hipomaniacos. La relación entre los síndromes depresivos puros y los trastornos bipolares no se conoce por completo; la depresión es más frecuente en las familias de los pacientes bipolares, pero no al revés. En el *Global Burden of Disease Study* realizado por la Organización Mundial de la Salud, la depresión mayor unipolar se colocó en el cuarto lugar en el porcentaje de años de vida ajustados a la incapacidad, y se calculó que pasará al segundo lugar en el año 2020. En Estados Unidos, la pérdida de la productividad que depende directamente de la depresión se ha estimado en 55 100 millones de dólares al año.

DEPRESIÓN ASOCIADA A ENFERMEDADES MÉDICAS

La depresión que aparece en el contexto de una enfermedad orgánica es difícil de valorar. La sintomatología depresiva puede reflejar el estrés psicológico de afrontar la enfermedad, deberse al propio proceso de enfermedad o a la medicación administrada, o bien simplemente coexistir en el tiempo con el diagnóstico médico.

Prácticamente todos los tipos de *fármacos* contienen algún agente capaz de inducir depresión. Antihipertensivos, hipocolesterolemiantes y antiarrítmicos son disparadores comunes de síntomas depresivos. Entre los antihipertensivos, los que más tienden a producir un estado de ánimo deprimido son los antiadrenérgicos beta y, en menor grado, los antagonistas del calcio. Es preciso valorar la posibilidad de depresión yatrógena en los pacientes que toman glucocorticoides, antimicrobianos, analgésicos generalizados, antiparkinsonianos y anticonvulsivos. Para decidir si existe una relación causal entre el tratamiento farmacológico y el cambio del estado de ánimo del paciente es preciso estudiar la cronología de los síntomas y, a veces, llevar a cabo incluso un ensayo empírico con un medicamento alternativo.

Se sabe que de 20 a 30% de los enfermos del *corazón* presentan un trastorno depresivo; un porcentaje mayor experimenta síntomas depresivos cuando se utilizan las escalas de autoinforme. Los síntomas de depresión surgen después de angina inestable, infarto del miocardio o trasplante de corazón, y entorpecen la rehabilitación. Se acompañan de índices mayores de mortalidad y complicaciones médicas. Los individuos deprimidos suelen mostrar menor variabilidad de la frecuencia cardiaca (un índice que refleja la menor actividad en el sistema nervioso parasimpático), y se ha planteado que éste pudiera ser el mecanismo por el cual la depresión puede predisponer a las personas a arritmias ventriculares y con ello a un incremento de la morbilidad. Al parecer, la depresión también agrava el peligro de presentar cardiopatía coronaria; se ha dicho que una de las causas posibles es la mayor agregación plaquetaria inducida por serotonina. Los antidepresivos tricíclicos están contraindicados en personas con bloqueo de rama del haz de His y la taquicardia inducida por los antidepresivos constituye un punto adicional de preocupación en individuos con insuficiencia cardiaca congestiva. Los inhibidores de la recaptación selectiva de serotonina al parecer no inducen cambios EGC ni alteraciones en el corazón y, de este modo, constituyen fármacos razonables de primera línea para personas en peligro de mostrar complicaciones por los TCA. Sin embargo, los SSRI pueden interferir en el metabolismo de los anticoagulantes por el hígado y con ello prolongar o intensificar la anticoagulación.

En *cancerosos*, la prevalencia media de depresión es de 25%, pero tal problema surge en 40 a 50% de los individuos con cánceres del páncreas o la bucofaringe. Esta relación no se debe al efecto sólo de la caquexia, ya que la prevalencia más alta de depresión en pacientes con cáncer pancreático persiste cuando se les compara con aquellos que padecen cáncer gástrico avanzado. Se ha demostrado que el inicio del uso de antidepresivos en los cancerosos mejora su modo de vida y su ánimo. Las estrategias psicoterapéuticas y en particular la terapia de grupo pudieran tener alguna influencia en ciclos breves de depresión, ansiedad y dolor y, se especula, en los índices de recidiva y de supervivencia a largo plazo.

La depresión aparece a menudo en individuos con *trastornos del sistema nervioso*, en particular los de tipo cerebrovascular, enfermedad de Parkinson, demencias, esclerosis múltiple y lesión encefálica traumática. Se sabe que uno de cada cinco individuos con accidente cerebrovascular del hemisferio izquierdo que afecta la corteza frontolateral dorsal presenta depresión profunda. La depresión de comienzo tardío en personas que por lo demás son normales en sus funciones cognitivas agrava el peligro de que más adelante surja la enfermedad de Alzheimer. Los TCA y los SSRI son eficaces contra tales depresiones, y también lo son los estimulantes y, en algunos pacientes, los inhibidores de la monoaminooxidasa.

La prevalencia notificada de depresión en individuos con *diabetes mellitus* varía de 8 a 27%, y la profundidad de las alteraciones del ánimo guarda relación con el nivel de hiperglucemia y la presencia de complicaciones de la diabetes. El tratamiento de la depresión puede complicarse por el efecto de los antidepresivos en el control de la glucemia. Los MAOI pueden inducir hipoglucemia e incremento ponderal. Un posible efecto de los TCA es hiperglucemia y apetito irrefrenable por carbohidratos. Los SSRI, a semejanza de los MAOI, pueden disminuir el valor de glucosa plasmática en el ayuno, pero son más fáciles de utilizar y con frecuencia mejoran el cumplimiento de órdenes dietéticas y de farmacoterapia.

El *hipotiroidismo* se asocia a menudo con síntomas de depresión, sobre todo con estado de ánimo deprimido y alteración de la memoria. Los estados hipertiroideos también pueden dar lugar a estos cuadros, en especial en la población geriátrica. El restablecimiento de la función tiroidea normal suele ir acompañado de mejoría del estado de ánimo, pero a veces es necesario añadir un tratamiento antidepresivo. Los pacientes con hipotiroidismo subclínico pueden sufrir asimismo síntomas de depresión y dificultades cognitivas que responden al tratamiento de sustitución tiroidea.

Se ha calculado que la prevalencia permanente de depresión en sujetos *VIH-positivos* va de 22 a 45%. La relación entre la depresión y el avance de la enfermedad es multifactorial y posiblemente abarque factores psicológicos y sociales, alteraciones en la función inmunitaria y enfermedades del sistema nervioso central. La infección por hepatitis C crónica también se acompaña de depresión y a veces empeora al administrar interferón alfa.

Algunos trastornos crónicos de origen desconocido, como el síndrome de fatiga crónica (cap. 384) y la fibromialgia (cap. 329), se relacionan fuertemente con la depresión y la ansiedad, y suelen beneficiarse en parte del uso de antidepresivos, por lo común en dosis menores de lo normal.

TRASTORNOS DEPRESIVOS

Manifestaciones clínicas. La *depresión mayor* se define como un estado de ánimo deprimido que se mantiene diariamente por un mínimo de dos semanas (cuadro 386-9). El episodio puede caracterizarse por tristeza, indiferencia, apatía o irritabilidad, y suele asociarse a cambios de los modelos de sueño, apetito o peso corporal; agitación o retardo motor; fatiga; pérdida de la capacidad de concentración y de decisión; sensación de culpa o vergüenza; y pensamientos relacionados con la muerte. Los pacientes con depresión tienen una pérdida profunda de la capacidad de sentir placer en todas las actividades susceptibles de producirlo, despiertan muy pronto por la mañana, sienten que su estado de ánimo disfórico es cualitativamente distinto de la tristeza y con frecuencia observan variaciones diurnas de su estado de ánimo (peor por la mañana).

Alrededor de 15% de la población general sufre un episodio de depresión mayor en algún momento de su vida, y entre 6 y 8% de todos los pacientes ambulatorios de los servicios de atención primaria cumplen los criterios diagnósticos de este trastorno. La depresión pasa muchas veces inadvertida y se trata incorrectamente incluso con mayor frecuencia. Si el médico sospecha un episodio de depresión mayor, su primera tarea será determinar si se trata de una depresión unipolar o bipolar, o si forma parte de 10 a 15% de los casos secundarios a una enfermedad orgánica o al abuso de sustancias. También deberá evaluar el riesgo de suicidio mediante un interrogatorio directo, pues los pacientes suelen mostrarse renuentes a exponer tales pensamientos por sí solos. Si se descubren planes específicos o existen otros factores de riesgo importantes (p. ej., antecedentes de intentos previos, desesperanza profunda, enfermedades médicas concomitantes, abuso de sustancias, aislamiento social), el paciente deberá ser remitido a un especialista de salud mental para su tratamiento inmediato. El médico debe investigar específicamente cada una de estas áreas de manera empática y esperanzadora, al tiempo que debe ser sensible a la posible negación o minimización del malestar. La presencia de ansiedad, angustia o agitación aumenta significativamente el riesgo de suicidio a corto plazo. En promedio, 4 a 5% de todos los sujetos deprimidos terminan por suicidarse. Muchos buscaron auxilio de un médico 30 días antes de su muerte.

CUADRO 386-9 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE UN EPISODIO DE DEPRESIÓN MAYOR

A. Persistencia de cinco (o más) de los síntomas siguientes durante el mismo periodo de dos semanas. Estos síntomas suponen un cambio con respecto al funcionamiento previo; al menos uno de los síntomas es: 1) estado de ánimo deprimido, o 2) pérdida del interés o del placer. **Nota:** no incluir síntomas claramente secundarios a una enfermedad orgánica generalizada ni ideación delirante incongruente con el estado de ánimo ni alucinaciones
   1. Estado de ánimo deprimido casi todo el día, la mayor parte de los días, indicado por el propio paciente (p. ej., se siente triste o vacío) u observado por terceros (p. ej., parece lloroso)
   2. Pérdida marcada del interés o del placer por todas o casi todas las actividades, casi todo el día, la mayor parte de los días (indicado por el propio paciente u observado por terceros)
   3. Pérdida de peso significativa en ausencia de dieta de adelgazamiento, o ganancia ponderal (p. ej., cambio de más de 5% del peso corporal en un mes), o aumento o pérdida del apetito casi todos los días
   4. Insomnio o hipersomnia casi todos los días
   5. Agitación o retardo psicomotor casi todos los días (observable por terceros, no sólo la sensación subjetiva de inquietud o de lentitud)
   6. Cansancio o pérdida de energía casi todos los días
   7. Sensación de inutilidad o culpa excesiva o inadecuada (que puede ser delirante), casi todos los días (no sólo autorreproches o sensación de culpa por estar enfermo)
   8. Disminución de la capacidad de pensar o concentrarse, o indecisión, casi todos los días (indicado por el propio paciente u observado por terceros)
   9. Ideas de muerte recurrentes (no sólo miedo a morir), ideación suicida recurrente sin plan específico, o intento de suicidio, o plan específico de suicidio

B. Los síntomas no cumplen los criterios de un episodio mixto

C. Los síntomas producen sufrimiento significativo o deterioran el funcionamiento social, laboral o de otras áreas importantes de la relación

D. Los síntomas no se deben al efecto fisiológico directo de una sustancia (p. ej., toxicomanía, medicación) o a una enfermedad orgánica generalizada (p. ej., hipotiroidismo)

E. Los síntomas no se justifican mejor por la pérdida de un ser querido; esto es, después de la pérdida de un ser querido, los síntomas persisten durante más de dos meses o se caracterizan por una importante afección funcional, preocupación morbosa con sentimiento de inutilidad, ideación suicida, síntomas psicóticos o retraso psicomotor

Fuente: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th ed. Washington, DC. American Psychiatric Association, 2000.

En algunos pacientes deprimidos, el trastorno del estado de ánimo no parece ser episódico y no se asocia de manera tan clara a una disfunción psicosocial o a un cambio de la experiencia vital habitual de la persona. El *trastorno distímico* consiste en un tipo crónico (al menos dos años) de síntomas depresivos leves y constantes, menos graves y que provocan menor incapacidad que los de la depresión mayor. Sin embargo, los dos procesos son a veces difíciles de diferenciar y pueden ocurrir a la vez ("depresión doble"). Muchos de los pacientes que muestran un perfil de pesimismo, desinterés y escasa autoestima responden al tratamiento antidepresivo. Alrededor de 5% de los pacientes de atención primaria sufren un trastorno distímico. El término *depresión menor* se utiliza para personas que presentan, como mínimo, dos síntomas depresivos durante dos semanas, pero que no cumplen con todos los criterios de la depresión mayor. A pesar de la denominación, la depresión menor se acompaña de morbilidad y discapacidad notables, y también mejora con la farmacoterapia.

La frecuencia de depresión es unas dos veces mayor en mujeres que en varones y la incidencia aumenta con el envejecimiento en ambos géneros. Los datos de estudios en gemelos indican que la propensión a sufrir depresión mayor en mujeres adultas en gran medida tiene origen genético. Desde luego, los acontecimientos vitales negativos pueden precipitar una depresión y contribuir a ella, pero estudios recientes indican que los factores genéticos influyen en la sensibilidad de las personas a los acontecimientos estresantes. En la mayor parte de los casos están implicados tanto los factores biológicos como los psicosociales en el desencadenamiento y en el mantenimiento de los episodios depresivos. Los factores de estrés más intensos son los relacionados con la muerte de un familiar, la agresión o los problemas graves de pareja o de relación.

Los *trastornos depresivos unipolares* por lo común comienzan en los inicios de la etapa adulta y reaparecen episódicamente durante toda la vida. El elemento que mejor predice el riesgo futuro es el número de episodios previos; 50 a 60% de los pacientes que tienen un primer episodio tendrán como mínimo una o dos recidivas. Algunos sujetos presentan múltiples episodios que se tornan más intensos y frecuentes con el paso del tiempo. La duración de un episodio no tratado varía enormemente y va de meses a un año o más. También es variable el tipo de recurrencia y evolución clínica en un episodio "en desarrollo". En el propio individuo puede ser similar la naturaleza de los ataques con el paso del tiempo (p. ej., síntomas iniciales específicos, frecuencia y duración de los episodios). En una minoría, la gravedad puede avanzar hacia la sintomatología psicótica; en los pacientes ancianos, los síntomas depresivos se pueden asociar a confusión mental y ser confundidos con demencia ("seudodemencia"). A veces existe un tipo estacional (*trastorno afectivo estacional*) que se manifiesta por comienzo y remisión de los episodios en épocas predecibles del año. Este trastorno es más frecuente en mujeres, y sus síntomas consisten en anergia, fatiga, ganancia de peso, hipersomnia y ansia episódica de hidratos de carbono. La prevalencia aumenta con la distancia desde el ecuador; puede lograrse una mejoría del estado de ánimo incrementando la exposición a la luz.

Etiología y fisiopatología. Las pruebas de que existe transmisión genética de la depresión unipolar no tienen tanto peso como en el trastorno bipolar, pero en los gemelos monocigotos existe un índice mayor de concordancia (46%) que en los hermanos dicigotos (20%), y hay pocos datos de que exista algún efecto del entorno familiar común. Hay pruebas de que un polimorfismo funcional en el gen de transportador de serotonina (*5-HTT*) podría interactuar con hechos estresantes de la vida, para incrementar enormemente el peligro de depresión y suicidio. Los estudios con tomografía por emisión de positrones (*positron emission tomography*, PET) indican una menor actividad metabólica en los núcleos caudados y los lóbulos frontales en sujetos deprimidos, que vuelve a la normalidad al recuperarse éstos. Los estudios de tomografía computadorizada de emisión monofotónica (*single-photon emission computed tomography*, SPECT) indican cambios similares en el flujo de sangre.

El estudio *post mortem* del encéfalo de suicidas indica alteraciones de la actividad noradrenérgica que incluyen mayor unión a los receptores α_1, α_2 y adrenérgicos beta en la corteza encefálica y un menor número de neuronas noradrenérgicas en el *locus coeruleus*. El hallazgo de concentraciones bajas de triptófano en el plasma, de ácido 5-hidroxiindolacético (el metabolito principal de la serotonina en el cerebro) en el líquido cefalorraquídeo y de la unión

del transportador serotoninérgico de las plaquetas sugiere la participación del sistema de la serotonina. También se ha descrito un aumento de la densidad de receptores de serotonina y un decremento en la expresión de la unión al elemento de respuesta del monofosfato de adenosina (*adenosine monophosphate*, AMP) cíclico (*cyclic AMP response element-binding*, CREB) en el cerebro de los suicidas. El agotamiento en la sangre del triptófano, aminoácido precursor de la serotonina, contrarresta rápidamente los efectos beneficiosos de los antidepresivos en los pacientes tratados con éxito. Sin embargo, en los pacientes no tratados, el descenso del estado de ánimo luego de la reducción del triptófano es considerablemente menos marcado, de lo que se deduce que, aunque en la depresión exista una disfunción serotoninérgica presináptica, su contribución no sería causal, sino accesoria.

Las alteraciones neuroendocrinas que reflejan los signos y síntomas neurovegetativos son: 1) aumento de la secreción de cortisol y de hormona liberadora de corticotropina (*corticotropin-releasing hormone*, CRH), 2) aumento del tamaño de las suprarrenales, 3) descenso de la respuesta inhibidora de los glucocorticoides a la dexametasona y 4) respuesta amortiguada de la tirotropina (*thyroid-stimulating hormone*, TSH) a la inyección de hormona liberadora de tirotropina (*thyroid-releasing hormone*, TRH). El tratamiento antidepresivo normaliza estas alteraciones hipofisosuprarrenales. La depresión mayor también se acompaña de plusregulación de citocinas proinflamatorias, que se normaliza con la administración de antidepresivos.

Las variaciones diurnas de la gravedad de los síntomas y las alteraciones del ritmo circadiano de varios factores neuroquímicos y neurohumorales sugieren que las diferencias biológicas pueden ser secundarias a un defecto primario de la regulación de los ritmos biológicos. En los pacientes con depresión mayor se encuentran datos constantes de acortamiento del tiempo de comienzo del sueño con movimientos oculares rápidos (*rapid eye movement*, REM) (latencia REM), aumento de la densidad de sueño REM y, en algunos pacientes, disminución de la fase IV de sueño profundo de ondas delta lentas.

Los antidepresivos inhiben en término de horas la captación del neurotransmisor, pero sus efectos terapéuticos suelen aparecer después de varias semanas, y ello denota cambios adaptativos en los sistemas de segundo mensajero y factores de transcripción, como posibles mecanismos de acción. Se ha demostrado que los antidepresivos regulan la plasticidad neuronal y la supervivencia de neuronas al incrementar la expresión del factor neurotrófico derivado del encéfalo (*brain-derived neurotrophic factor*, BDNF) a través de plusregulación de la proteína CREB, y que modifican la reactividad al estrés por un incremento en la transcripción del receptor de glucocorticoides. Se piensa también que son de máxima importancia en las acciones antidepresivas los efectos secundarios en la activación de las vías de cinasa de proteína activada por mitógeno (*mitogen-activated protein*, MAP) y de cinasa de fosfoinositol 3/AKT, así como la mayor expresión de la proteína antiapoptósica (Bcl-2).

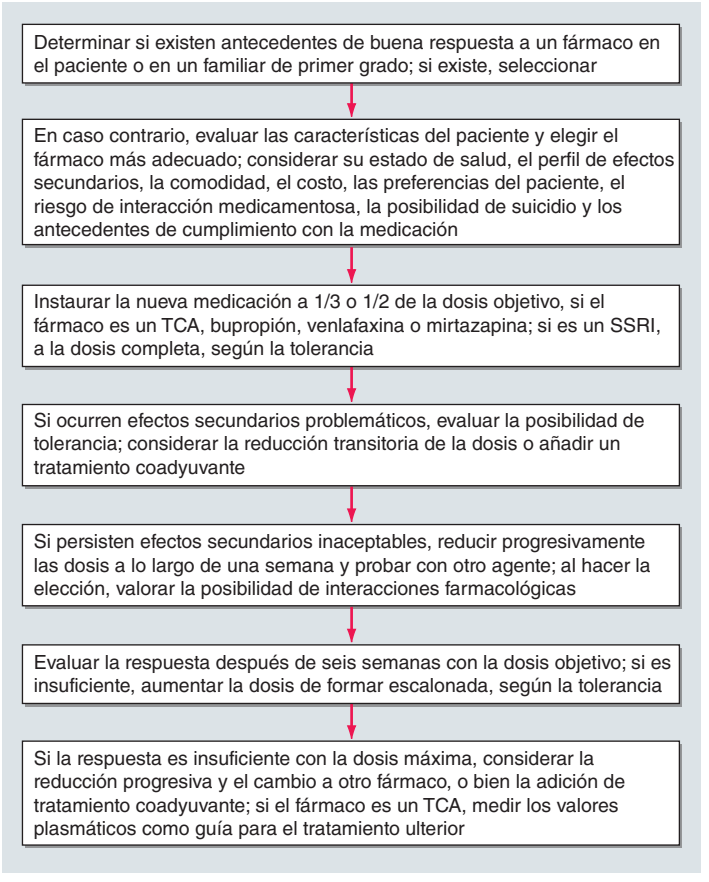

FIGURA 386-1. Normas para el tratamiento médico de la depresión mayor. SSRI, inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina; TCA, antidepresivo tricíclico.

TRASTORNOS DEPRESIVOS

Al planear el tratamiento es necesario coordinar la remisión de los síntomas a corto plazo con las estrategias de mantenimiento a largo plazo diseñadas para prevenir las recaídas y las recidivas. La intervención más eficaz para lograr la remisión y evitar la recaída es el tratamiento farmacológico, pero el tratamiento combinado, que incorpora la psicoterapia para ayudar al paciente a afrontar su pérdida de autoestima y su desmoralización, mejora significativamente los resultados **(fig. 386-1)**. Alrededor de 40% de los pacientes de atención primaria con depresión abandonan el tratamiento e interrumpen la medicación cuando no aprecian mejoría sintomática en el plazo de un mes, salvo que reciban apoyo adicional. La respuesta mejora con: 1) mayor intensidad y frecuencia de las visitas durante las primeras cuatro a seis semanas de tratamiento, 2) adición de material educativo y 3) consulta psiquiátrica cuando procede. Pese al empleo generalizado de los SSRI, no existen pruebas convincentes de que esta clase de antidepresivos sea más eficaz que los TCA. Entre 60 y 70% de los pacientes deprimidos responden al fármaco elegido, cualquiera que sea, si se administra en dosis suficientes por seis a ocho semanas. El antidepresivo ideal no existe; ninguno de los compuestos actuales combina comienzo rápido de la acción, semivida moderada, relación significativa entre dosis y concentración sanguínea, perfil de escasos efectos secundarios, interacción mínima con otros fármacos y seguridad en caso de sobredosis.

Para seleccionar el antidepresivo más adecuado es preciso adoptar un enfoque racional, basado en el conocimiento de las diferencias metabólicas y el perfil de efectos secundarios de los fármacos, así como de las preferencias del paciente (cuadros 386-4 y 386-5). Una respuesta anterior, o antecedentes familiares de respuesta positiva a un antidepresivo específico, hacen pensar que ese fármaco debe ser la primera elección. Antes de iniciar el tratamiento antidepresivo, el médico debe valorar la posible contribución de las enfermedades comórbidas y considerar su tratamiento específico. En las personas con ideación suicida debe prestarse especial atención a la elección de un fármaco con escaso potencial de producir toxicidad en caso de sobredosis. Los SSRI y otros agentes modernos son claramente más seguros a este respecto; no obstante, no superan del todo las ventajas de los TCA. Los equivalentes genéricos de éstos son relativamente económicos. Además, se han definido las relaciones entre dosis, concentración plasmática y respuesta terapéutica de algunos de los tricíclicos, especialmente de nortriptilina, imipramina y desipramina, lo que facilita la planeación individual del tratamiento. La concentración plasmática de estado estable con determinada dosis de fármaco puede variar más de 10 veces en las distintas personas. Las concentraciones plasmáticas pueden ayudar a interpretar la resistencia aparente al tratamiento, la toxicidad farmacológica inesperada, o ambas a la vez. Los inconvenientes principales de los TCA son sus efectos secundarios antihistamínicos (sedación) y anticolinérgicos (estreñimiento, sequedad de boca, dificultad para iniciar la micción, visión borrosa). También se han descrito casos de toxicosis cardiaca grave con bloqueo de conducción o arritmias, pero son raros en las concentraciones terapéuticas. Los TCA probablemente están contraindicados en los pacientes con factores de riesgo cardiovascular. La sobredosis de tricíclicos es letal y la desipramina es el más peligroso de todos ellos. Puede ser sensato no prescribir dosis para más de 10 días cuando existe el riesgo de suicidio. Casi todos los pacientes precisan dosis diarias de 150 a 200 mg de imipramina o amitriptilina o su equivalente, para lograr una concentración sanguínea terapéutica de 150 a 300 ng/ml y una remisión satisfactoria; algunos pacientes presentan respuestas parciales con dosis menores. Los pacientes geriátricos, en especial, pueden empezar con una dosis baja para ir escalonando luego la dosis. Son importantes las diferencias del metabolismo del fármaco dependientes del origen étnico, ya que los pacientes de origen hispano, asiático o africano necesitan en general dosis más bajas para alcanzar niveles terapéuticos comparables a los de la raza blanca. La identificación del perfil de P450 con tecnología de chip genético puede ser útil en la clínica para predecir la sensibilidad individual.

Los antidepresivos de segunda generación son amoxapina, maprotilina, trazodona y bupropión. La primera es una dibenzoxazepina que bloquea la recaptación de noradrenalina y serotonina, y tiene un metabolito que provoca cierto grado de bloqueo de la dopamina. Su administración a largo plazo conlleva el riesgo de discinesia tardía. La maprotilina es un potente bloqueador de la recaptación noradrenérgica con escaso efecto anticolinérgico, pero puede producir convulsiones. El bupropión

es un antidepresivo nuevo en cuyo mecanismo de acción se cree participa la facilitación de la actividad noradrenérgica. No tiene efectos secundarios anticolinérgicos, sedantes ni ortostáticos específicos y su incidencia de disfunción sexual es baja. Sin embargo, puede asociarse a efectos secundarios de tipo aversivo-estimulante y reducir el umbral para las convulsiones, y tiene semivida excepcionalmente breve, por lo que requiere varias tomas al día. Está disponible un preparado de liberación extendida.

Los SSRI, como fluoxetina, sertralina, paroxetina, citalopram y escitalopram tienen menor frecuencia de efectos secundarios anticolinérgicos, sedantes y cardiovasculares pero, posiblemente, mayor incidencia de molestias digestivas, alteraciones del sueño y disfunción sexual, en comparación con los TCA. También la acatisia, con una sensación interior de inquietud y ansiedad además de aumento de la actividad motora, puede ser más frecuente, sobre todo durante la primera semana de tratamiento. Un problema importante, además de las interacciones medicamentosas, es el riesgo del "síndrome serotoninérgico", que se cree se debe a la hiperestimulación de los receptores de $5HT_{1A}$ del tallo encefálico y que se caracteriza por mioclonía, agitación, cólicos abdominales, hiperpirexia, hipertensión y, en algunos casos, la muerte. Ello obliga a vigilar estrechamente su combinación con los agonistas serotoninérgicos. La elección entre los SSRI depende principalmente de las variaciones de su semivida, el cumplimiento del tratamiento, la toxicidad y el riesgo de provocar interacciones farmacológicas nocivas. Por ejemplo, la fluoxetina y su metabolito activo más importante, la norfluoxetina, tienen una semivida combinada de casi siete días, lo que implica que tardan unas cinco semanas en alcanzar concentraciones de estado estable y que se necesita un periodo similar para su eliminación del organismo una vez que se suspende el fármaco. Todos los SSRI pueden alterar la función sexual, con disminución de la libido, impotencia o dificultad para llegar al orgasmo. La disfunción sexual suele originar falta de cumplimiento de las órdenes terapéuticas y es importante preguntar al paciente específicamente sobre tal situación. La disfunción sexual a veces se reduce al disminuir la dosis, al suspender los fines de semana el uso de los fármacos (dos a tres veces al mes) o cuando se administran amantadina (100 mg tres veces al día), betanecol (25 mg tres veces al día), buspirona (10 mg tres veces al día) o bupropión (100 a 150 mg/día). La paroxetina al parecer tiene mayores efectos anticolinérgicos que la fluoxetina o la sertralina, y esta última conlleva un menor riesgo de originar interacciones medicamentosas adversas que las dos anteriores. Entre los efectos adversos raros de los SSRI están angina por vasoespasmo y prolongación del tiempo de protrombina. Entre los SSRI disponibles, el escitalopram es el más específico y al parecer no ejerce efectos inhibidores específicos en el sistema de P450.

Venlafaxina y duloxetina bloquean la recaptación de noradrenalina y serotonina, pero producen relativamente pocos de los efectos secundarios tradicionales de los tricíclicos. Al contrario que la de los SSRI, su curva dosis-respuesta es relativamente lineal. Obliga a vigilar el posible aumento de la presión diastólica de los pacientes y requiere múltiples dosis diarias, dada la brevedad de su semivida. Está disponible una fórmula de liberación retardada, con incidencia algo menor de efectos secundarios digestivos. La mirtazapina es un antidepresivo tetracíclico con espectro de actividad peculiar. Aumenta la neurotransmisión noradrenérgica y serotoninérgica a través del bloqueo de los autorreceptores y heterorreceptores adrenérgicos α_2 centrales y los receptores de $5HT_2$ y $5HT_3$ postsinápticos; también es un potente antihistamínico y, como tal, puede causar sedación.

Exceptuando citalopram y escitalopram, todos los SSRI pueden inhibir una o más enzimas del citocromo P450. Dependiendo de la isoenzima específica inhibida pueden afectar de manera impresionante el metabolismo de otros fármacos administrados simultáneamente. Por ejemplo, la fluoxetina y la paroxetina pueden causar aumentos drásticos en el nivel sanguíneo de antiarrítmicos del tipo 1C porque inhiben la isoenzima 2D6, mientras que la sertralina actúa sobre 3A4 y altera la concentración sanguínea de carbamazepina y digoxina.

Los MAOI son muy eficaces, especialmente en el tratamiento de la depresión atípica, pero conllevan el riesgo de causar crisis hipertensivas cuando se ingieren junto a alimentos con abundante tiramina o agentes simpaticomiméticos, por lo que no están indicados como tratamiento de primera elección. Este riesgo puede evitarse con el uso transdérmico de selegilina en dosis bajas. Sus efectos secundarios más frecuentes son hipotensión ortostática, ganancia de peso, insomnio y disfunción sexual. Los MAOI no deben administrarse en proximidad temporal con los SSRI, a causa del riesgo de inducir un síndrome serotoninérgico, ni tampoco con TCA, por los posibles efectos hiperadrenérgicos.

El tratamiento electroconvulsivo es al menos tan eficaz como el farmacológico, pero su uso se reserva para los casos resistentes a este último tratamiento y para la depresión delirante. La estimulación magnética transcraneal (*transcranial magnetic stimulation*, TMS) es un tratamiento experimental de la depresión cuya eficacia se ha demostrado en varios estudios comparativos. Sin embargo, no se sabe si los beneficios observados tendrían importancia clínica. La estimulación del nervio vago (*vagus nerve stimulation*, VNS) se aprobó hace poco tiempo para la depresión resistente al tratamiento, pero la magnitud de su eficacia es tema de debate.

Sin importar el tratamiento emprendido, la respuesta debe evaluarse aproximadamente cada dos meses. Tres cuartos de los pacientes ya tienen mejoría para ese momento, pero si la remisión es inadecuada hay que interrogar al paciente sobre el cumplimiento; debe considerarse un aumento en la dosis del medicamento si los efectos colaterales no son molestos. Si esta estrategia no tiene éxito se recomienda la referencia a un especialista en enfermedades mentales. En ese caso, las estrategias terapéuticas incluirán un fármaco alternativo, combinaciones de antidepresivos y tratamiento adjunto con otras clases de medicamentos, incluidos litio, hormona tiroidea y agonistas de la dopamina. Un estudio extenso aleatorio (STAR-D) no pudo demostrar una eficacia preferencial. Los pacientes cuya respuesta a un SSRI se desvanece con el tiempo a veces mejoran con la adición de buspirona (10 mg tres veces al día) o pindolol (2 a 5 mg tres veces al día), o pequeñas dosis de TCA como desipramina (25 mg cada 12 h o tres veces al día). La mayoría de los sujetos tienen cierto grado de respuesta, pero debe intentarse el tratamiento agresivo hasta obtener la remisión, luego el esquema se continúa al menos por seis a nueve meses más a fin de prevenir la recaída. En pacientes que han tenido dos o más episodios depresivos debe considerarse el tratamiento de mantenimiento por tiempo indefinido.

Es esencial orientar a los enfermos en lo referente a la depresión y los beneficios y reacciones adversas de los medicamentos que reciben. Es útil la orientación para disminuir el estrés y tener cautela con las bebidas alcohólicas, que pueden exacerbar los síntomas de depresión y menoscabar la respuesta farmacológica. Hay que dar tiempo a los pacientes para que describan su experiencia, su visión del futuro y el impacto que tiene la depresión en ellos y su familia. El silencio empático ocasional puede ser útil para establecer una alianza terapéutica, y lo mismo la tranquilización verbal. Investigaciones comparativas han indicado que las terapias cognitiva-conductual e interpersonal son eficaces para mejorar los ajustes psicológicos y sociales, y que en muchos enfermos es más útil un tratamiento combinado que el uso de fármacos solos.

TRASTORNO BIPOLAR

Manifestaciones clínicas. El trastorno bipolar se caracteriza por oscilaciones impredecibles del estado de ánimo, desde la manía (o hipomanía) a la depresión. Algunos pacientes presentan sólo crisis repetidas de *manía*, que en su forma pura se asocia con un incremento de la actividad psicomotriz, extroversión social excesiva, menor necesidad de dormir, impulsividad y afección de la capacidad de juicio y un estado de ánimo expansivo, grandilocuente y a veces irritable **(cuadro 386-10)**. En la manía grave puede haber ideas delirantes y paranoides, indistinguibles de las asociadas a la esquizofrenia. Casi la mitad de todos los pacientes con trastorno bipolar presentan una mezcla de agitación psicomotriz y activación con disforia, ansiedad e irritabilidad. Puede ser difícil distinguir la *manía mixta* de la *depresión agitada*. En algunos enfermos bipolares (*trastorno bipolar II*) faltan los criterios completos de manía, y los periodos recurrentes de depresión están separados por otros de activación leve y aumento de la energía (hipomanía). En el *trastorno ciclotímico* existen numerosos periodos de hipomanía, generalmente de escasa duración, alternados con agrupaciones de síntomas depresivos que no cumplen los criterios de gravedad ni duración de la depresión mayor. Para poder hacer el diagnóstico, las fluctuaciones del estado de ánimo deben ser crónicas y estar presentes durante un intervalo mínimo de dos años.

Los episodios de manía suelen emerger a lo largo de un periodo de días a semanas, pero también es posible que aparezcan en un plazo de horas, por lo general de madrugada. Un episodio de manía o depresión no tratado puede durar desde varias semanas hasta ocho a 12 meses; en raras ocasiones, la enfermedad sigue un curso crónico sin remisiones. El término *ciclador rápido* se utiliza para los pacientes que tienen cuatro o más episodios de depresión o manía en un mismo año. Esta configuración se encuentra en 15% de todos los enfermos, en su mayoría mujeres. En ciertos casos, el ciclado rápido se asocia con una disfunción tiroidea subyacente y, en otros, es un efecto yatrógeno de un tratamiento antidepresivo prolongado. Alrededor de la mitad de los enfermos han tenido dificultades constantes al realizar su trabajo y en sus funciones psicosociales.

El trastorno bipolar es frecuente y afecta alrededor de 1.5% de la población estadounidense. Comienza típicamente entre los 20 y 30 años de edad, pero muchos sujetos señalan que desde finales de la niñez o comienzos de la adolescencia mostraban ya síntomas premorbosos. La prevalencia es similar en varones y mujeres; es posible que ellas tengan más episodios depresivos y ellos más episodios maniacos en toda su vida.

Diagnóstico diferencial. El diagnóstico diferencial de la manía incluye los efectos tóxicos de estimulantes o fármacos simpaticomiméticos y también la manía secundaria inducida por hipertiroidismo, SIDA, o enfermedades del sistema nervioso como las de Huntington o Wilson o accidentes cerebrovasculares. Es frecuente que las manías coexistan con alcoholismo y abuso de

CUADRO 386-10 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE UN EPISODIO MANIACO

A. Periodo bien definido de anomalía con estado de ánimo persistentemente elevado, expansivo o irritable, que dura más de una semana (o cualquier duración, si requiere hospitalización)
B. Durante el periodo de alteración del estado de ánimo, persistencia de tres (o más) de los síntomas siguientes (cuatro, si el estado de ánimo es sólo irritable) y presencia de ellos en grado significativo:
   1. Autoestima excesiva o grandiosidad
   2. Menor necesidad de dormir (p. ej., se siente descansado después de sólo 3 h de sueño)
   3. Habla más de lo habitual o siente la necesidad de seguir hablando
   4. Fuga de ideas o experiencia subjetiva de que los pensamientos se suceden a gran velocidad
   5. Distracción (facilidad para dirigir la atención a estímulos externos irrelevantes o poco importantes)
   6. Aumento de la actividad dirigida hacia un objetivo (social, laboral o escolar, sexual) o agitación psicomotriz
   7. Dedicación excesiva a actividades placenteras con gran potencial de consecuencias nocivas (p. ej., gastar mucho dinero en compras, indiscreciones sexuales, inversiones económicas absurdas)
C. Los síntomas no cumplen los criterios de un episodio mixto
D. La alteración del estado de ánimo es lo bastante grave para deteriorar el funcionamiento laboral, las actividades sociales habituales o las relaciones con los demás; o requiere hospitalización para evitar daños al propio paciente o a terceros; o muestra rasgos psicóticos
E. Los síntomas no se deben al efecto fisiológico directo de una sustancia (p. ej., toxicomanía, medicación, otros tratamientos) o a una enfermedad orgánica generalizada (p. ej., hipertiroidismo)

Nota: para hacer el diagnóstico de trastorno bipolar de tipo I hay que descartar los síntomas de tipo manía claramente secundarios al tratamiento con antidepresivos (p. ej., medicación, tratamiento electroconvulsivo, fototerapia).
Fuente: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th ed. Washington, DC. American Psychiatric Association, 2000.

CUADRO 386-11 FARMACOLOGÍA CLÍNICA DE LOS ESTABILIZADORES DEL ESTADO DE ÁNIMO

Agente y dosificación	Reacciones adversas y de otro tipo
Litio Dosis inicial: 300 mg bid o tid Concentración terapéutica en sangre: 0.8-1.2 meq/L	*Efectos adversos comunes:* náusea-anorexia-diarrea, temblor fino, sed, poliuria, fatiga, incremento ponderal, acné, foliculitis, neutrofilia, hipotiroidismo La concentración en sangre aumenta con el uso de tiazidas, tetraciclinas y NSAID La concentración en sangre disminuye con el uso de broncodilatadores, verapamilo e inhibidores de la anhidrasa carbónica *Efectos adversos raros:* neurotoxicosis, nefrotoxicosis, hipercalciemia, cambios ECG
Ácido valproico Dosis inicial: 250 mg tid Concentración terapéutica en sangre: 50-125 μg/ml	*Efectos adversos comunes:* náusea-anorexia, incremento ponderal, sedación, temblor, erupciones, alopecia Inhibe el metabolismo de otros medicamentos en el hígado *Efectos adversos raros:* pancreatitis, hepatotoxicidad, síndrome de Stevens-Johnson
Carbamazepina-oxcarbazepina Dosis inicial: 200 mg bid, carbamazepina; 150 bid, oxcarbazepina Concentración terapéutica en sangre: 4-12 μg/ml para la carbamazepina	*Efectos adversos comunes:* náusea-anorexia, sedación, erupciones, mareos-ataxia La carbamazepina, pero no la oxcarbazepina, induce el metabolismo de otros medicamentos en el hígado *Efectos adversos raros:* hiponatriemia, agranulocitosis, síndrome de Stevens-Johnson
Lamotrigina Dosis inicial: 25 mg/día	*Efectos adversos comunes:* erupciones, mareos, cefalea, temblor, sedación, náusea *Efecto adverso raro:* síndrome de Stevens-Johnson

Nota: bid, dos veces al día; tid, tres veces al día; NSAID, antiinflamatorios no esteroideos (*nonsteroidal anti-inflammatory drugs*); ECG, electrocardiograma.

enervantes, por el escaso juicio personal y una mayor impulsividad o debido a un intento de "autotratar" los síntomas primarios del ánimo y las perturbaciones del sueño.

Etiología y fisiopatología. La predisposición genética al trastorno bipolar es evidente en los estudios familiares; el índice de concordancia para gemelos monocigóticos se aproxima a 80%. Es probable que haya múltiples genes implicados.

En gran medida no se conocen los mecanismos fisiopatológicos que explicarían las oscilaciones profundas y recurrentes del ánimo en el trastorno bipolar. Los estudios neuroimagenológicos han corroborado la aparición de alteraciones en el volumen de las amígdalas cerebrales y también incremento en las hiperintensidades de la sustancia blanca. Los estudios moleculares señalan cambios en la trifosfatasa de adenosina (*adenosine triphosphatase*, ATP-asa) activada por Na^+ y K^+ en la membrana, así como transducción desordenada de señales vinculadas con el sistema del fosfoinositol y proteínas de unión con trifosfato de guanosina (*guanosine triphosphate*, GTP) como posibles mecanismos contribuyentes. También parece que los pacientes con trastorno bipolar tienen alteraciones en el ritmo circadiano y el litio ejerce su efecto terapéutico mediante la resincronización de los ritmos intrínsecos armonizados con el ciclo de luz y oscuridad.

℞ TRASTORNO BIPOLAR

(Cuadro 386-11.) El carbonato de litio es el medicamento básico para tratar el trastorno bipolar, si bien tienen igual eficacia en la manía aguda el valproato sódico y la olanzapina, y la lamotrigina en la fase de depresión. Las tasas de respuesta al carbonato de litio alcanzan 70 a 80% en la manía aguda y los efectos beneficiosos aparecen en un plazo de una a dos semanas. El litio posee también efectos profilácticos en la prevención de las recidivas de manía y, en menor grado, para prevenir la depresión recurrente. Como catión simple, el litio se absorbe con rapidez en el tubo digestivo y no se une a las proteínas del plasma o de los tejidos. El 95% de la dosis administrada se excreta intacta por los riñones en el transcurso de 24 horas.

Los efectos secundarios graves asociados con la administración de litio son raros, pero son frecuentes las molestias leves, como malestar digestivo, náusea, diarrea, poliuria, ganancia de peso, erupciones cutáneas, alopecia y edema. Con el tiempo, puede producirse pérdida de la capacidad de concentración de la orina, pero no es común la nefrotoxicosis importante. El litio tiene efectos antitiroideos, pues interfiere en la síntesis y liberación de las hormonas tiroideas. Otros efectos secundarios más graves son temblor, interferencia en la capacidad de concentración y la memoria, ataxia, disartria y pérdida de la coordinación. Se ha sugerido, aunque no demostrado, que el litio es teratógeno y que provoca malformaciones cardiacas cuando se administra durante el primer trimestre del embarazo.

En el tratamiento de la manía aguda, la administración de litio se inicia con dosis de 300 mg dos a tres veces al día, pasando a incrementar la cantidad en fracciones de 300 mg cada dos a tres días, hasta conseguir concentraciones sanguíneas de 0.8 a 1.2 meq/L. Puesto que el efecto terapéutico tal vez no se manifieste sino hasta después de siete a 10 días de tratamiento, es útil administrar lorazepam (1 a 2 mg cada 4 h) o clonazepam (0.5 a 1 mg cada 4 h) como coadyuvantes para controlar la agitación. Los pacientes con agitación grave y que sólo responden parcialmente a las benzodiazepinas deben recibir antipsicóticos. Los tratados con litio deben ser objeto de vigilancia estrecha, ya que las concentraciones sanguíneas necesarias para conseguir el beneficio terapéutico se hallan muy próximas a las asociadas con toxicidad.

El ácido valproico podría ser preferible al litio en los enfermos cicladores rápidos (más de cuatro episodios al año) o que presentan una manía mixta o disfórica. Las reacciones adversas más frecuentes son temblor e incremento ponderal, y las más raras, efectos tóxicos en el hígado y pancreatitis.

Carbamazepina y oxcarbazepina, aunque no han sido aprobadas formalmente por la *US Food and Drug Administration* (FDA) contra el trastorno bipolar, tienen eficacia clínica en el tratamiento de la manía aguda. Los antipsicóticos de segunda generación (olanzapina, quetiapina, risperidona, ziprasidona y aripiprazol) también son efectivos, ya sea solos o combinados con un estabilizador del estado de ánimo. Un motivo de preocupación con el uso de estos agentes es un mayor riesgo de aumento de peso y otras alteraciones metabólicas.

La naturaleza recurrente del trastorno bipolar del ánimo obliga a seguir un tratamiento de sostén. Para la profilaxis óptima es importante que haya en forma sostenida un valor de litio en sangre de 0.8 meq/L como mínimo, y se ha demostrado que éste disminuye el peligro de suicidio, dato que no se ha identificado con otros fármacos que estabilizan el ánimo. A veces surge el problema del cumplimiento de las órdenes terapéuticas, lo que obliga al "reclutamiento" y la enseñanza de parientes interesados en la terapia del enfermo. Es importante el intento por identificar y limitar los factores psicosociales que pueden desencadenar los episodios, así como insistir en la necesidad de observar una regularidad en la forma de vivir. A veces deben administrarse antidepresivos para los episodios de depresión grave intercurrente, pero conviene evitar su empleo durante el tratamiento de mantenimiento, dado el posible riesgo de precipitar la manía o de acelerar la frecuencia de los ciclos. Todos los agentes estabilizadores del estado de ánimo pueden perder eficacia con el tiempo. En estos casos, suele resultar útil el empleo de un agente alternativo o de un tratamiento combinado.

En el **cuadro 386-12** se describen las directrices de consenso para el tratamiento de la manía aguda y del trastorno bipolar.

CUADRO 386-12 DIRECTRICES DE CONSENSO SOBRE EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA MANÍA AGUDA Y LA DEPRESIÓN BIPOLAR

Trastorno	Fármacos preferidos
Manía eufórica	Litio
Manía disfórica/mixta	Ácido valproico
Manía con psicosis	Ácido valproico con olanzapina, antipsicótico ordinario o risperidona
Hipomanía	Litio, lamotrigina o ácido valproico solo
Depresión grave con psicosis	Venlafaxina, bupropión, o paroxetina *más* litio *más* olanzapina, *o* risperidona; considerar ECT
Depresión grave sin psicosis	Bupropión, paroxetina, sertralina, venlafaxina, *o* citalopram *más* litio
Depresión leve a moderada	Litio *o* lamotrigina solos; añadir bupropión en caso necesario

Abreviatura: ECT, terapia electroconvulsiva (*electroconvulsive therapy*).
Fuente: tomado de GS Sachs et al: Postgrad Med, April, 2000.

TRASTORNOS SOMATOMORFOS

Manifestaciones clínicas. Los pacientes con múltiples síntomas somáticos que no se explican con base en una enfermedad conocida o los efectos de alcohol, medicamentos o sustancias psicoactivas son frecuentes en la atención primaria; una encuesta reveló una prevalencia de 5%. En el *trastorno de somatización*, el paciente presenta múltiples molestias físicas atribuibles a distintos aparatos y sistemas **(cuadro 386-13)**. Suele comenzar antes de los 30 años y es persistente. Los criterios diagnósticos formales exigen el registro de al menos cuatro síntomas dolorosos, dos digestivos, uno sexual y uno seudoneurológico. Estos pacientes suelen manifestar síntomas impresionantes pero inconsistentes. Suele haber síntomas asociados de ansiedad y de trastorno del estado de ánimo, que pueden ser consecuencia de interacciones farmacológicas por tratamientos iniciados de manera independiente por diferentes médicos. Los pacientes con trastorno de somatización suelen ser impulsivos y exigentes, y a menudo cumplen los criterios de un diagnóstico psiquiátrico formal comórbido. En el *trastorno de conversión*, los síntomas se centran en déficit de las funciones voluntarias motoras o sensitivas, y en factores psicológicos que inician o agravan la presentación clínica. Al igual que en el trastorno de somatización, el déficit no es intencionado ni simulado, como ocurre en el trastorno facticio (simulación). La característica esencial de la *hipocondría* es la creencia de padecer una enfermedad grave que persiste pese a las explicaciones tranquilizadoras del médico y de una valoración médica adecuada. Como en el trastorno de somatización, los pacientes hipocondriacos tienen antecedentes de malas relaciones con los médicos, surgidas de su convencimiento de que han sido explorados y tratados en forma incorrecta o insuficiente. La hipocondría puede ser lo bastante intensa para resultar incapacitante y es persistente, con altibajos en la sintomatología.

En las *enfermedades fingidas*, el paciente produce síntomas físicos de enfermedad de manera consciente y voluntaria. El término *síndrome de Munchausen* se reserva para aquellos que manifiestan procesos fingidos especialmente crónicos, graves o impresionantes. En las enfermedades fingidas verdaderas, lo que resulta gratificante para el sujeto es adoptar el papel de enfermo. Son muchos los signos, síntomas y enfermedades simuladas o causadas por el comportamiento referido; los más frecuentes son diarrea crónica, fiebre de origen desconocido, hemorragia intestinal o hematuria, convulsiones e hipoglucemia. El trastorno fingido no suele diagnosticarse sino hasta transcurridos cinco a 10 años desde su comienzo, y puede traer consigo importantes costos médicos y sociales. En la *simulación*, la invención deriva del deseo de recibir una recompensa externa, como un medicamento narcótico o una compensación por incapacidad.

CUADRO 386-13 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DEL TRASTORNO POR SOMATIZACIÓN

A. Antecedente de muchas molestias físicas que comenzaron antes de los 30 años, duraron varios años y llevaron a buscar tratamiento o provocar deterioro significativo de las actividades sociales, laborales o de otras áreas importantes del funcionamiento
B. Deben cumplirse todos los criterios siguientes y los distintos síntomas deben haberse producido en algún momento a lo largo de la evolución del trastorno:
   1. *Cuatro síntomas dolorosos:* antecedente de dolor relacionado con al menos cuatro localizaciones o funciones (p. ej., cabeza, abdomen, espalda, articulaciones, extremidades, tórax, recto, durante la menstruación, durante el coito, durante la micción)
   2. *Dos síntomas digestivos:* historia de al menos dos síntomas digestivos distintos al dolor (p. ej., náusea, flatulencia, vómito distinto a la hiperemesis del embarazo, diarrea o intolerancia a varios alimentos distintos)
   3. *Un síntoma sexual:* antecedentes de al menos un síntoma sexual o de la reproducción distinto al dolor (p. ej., indiferencia sexual, disfunción de la erección o la eyaculación, menstruación irregular, hemorragia menstrual excesiva, vómito durante todo el embarazo)
   4. *Un síntoma seudoneurológico:* antecedentes de al menos un síntoma o déficit que sugiere un proceso neurológico no limitado al dolor (síntomas de conversión, como alteración de la coordinación o del equilibrio, parálisis o debilidad localizada, dificultad para tragar o sensación de un nudo en la garganta, afonía, retención urinaria, alucinaciones, pérdida del tacto o sensación dolorosa, visión doble, ceguera, sordera, convulsiones; síntomas disociativos como amnesia; o pérdida de la conciencia distinta a la lipotimia)
C. Cualquiera de los siguientes:
   1. Después de la exploración adecuada, no es posible explicar alguno de los síntomas del criterio B por una enfermedad orgánica generalizada ni por el efecto directo de una sustancia (p. ej., toxicomanía, medicación)
   2. En presencia de una enfermedad orgánica relacionada, las molestias físicas o el deterioro social o laboral resultante son superiores a lo que sería de esperar de la anamnesis, la exploración física o los datos de laboratorio
D. Los síntomas no son intencionados ni fingidos (como en el trastorno facticio o el fingimiento)

Fuente: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th ed. Washington, DC. American Psychiatric Association, 2000.

℞ TRASTORNOS SOMATOMORFOS

Los pacientes con trastornos de somatización suelen ser objeto de numerosas pruebas diagnósticas e intervenciones exploratorias, en el intento de encontrar su enfermedad "real". Este enfoque está condenado al fracaso, pues no aborda el problema fundamental. El tratamiento debe dirigirse a la modificación del comportamiento, limitando estrictamente el acceso al médico y adaptándolo de manera que se preste un apoyo predecible y mantenido en el tiempo, y que sea menos claramente condicionado por el nivel de malestar del paciente. Las visitas deben ser breves y no asociadas a la necesidad de tomar una medida diagnóstica o terapéutica. Aunque la bibliografía al respecto es limitada, algunos pacientes con trastorno de somatización pueden mejorar con un tratamiento antidepresivo.

Cualquier intento de confrontar al paciente genera sólo una sensación de humillación y hace que éste abandone la consulta de ese profesional. La mejor estrategia consiste en introducir la causalidad psicológica como una de las posibles explicaciones y englobar la enfermedad simulada como opción en el diagnóstico diferencial que se plantea. Sin vincular directamente la intervención psicoterapéutica con el diagnóstico, es posible ofrecer al paciente una forma de conservar su orgullo y examinar su relación patológica con los servicios sanitarios, con el fin de desarrollar formas alternativas de afrontar los factores de estrés de su vida.

TRASTORNOS DE LA PERSONALIDAD

Manifestaciones clínicas. Los trastornos de la personalidad son modelos característicos del pensamiento, de los sentimientos y de la relación interpersonal que son relativamente inflexibles y que producen graves alteraciones funcionales o sufrimiento subjetivo en la persona. Los comportamientos observados no son secundarios a otros trastornos mentales ni desencadenados por el consumo de sustancias tóxicas o por una enfermedad orgánica general. Esta distinción es a menudo difícil de hacer en la práctica clínica, porque la alteración de la personalidad puede ser el primer signo de una enfermedad neurológica, endocrina u otra enfermedad médica grave. Los pacientes con tumores del lóbulo frontal, por ejemplo, pueden tener cambios de la motivación y de la personalidad durante el periodo en que la exploración neurológica se encuentra dentro de límites normales. Suele considerarse a las personas con trastornos de la personalidad como "pacientes difíciles" en la práctica clínica, porque parecen ser excesivamente exigentes, reacios a cumplir con los planes terapéuticos recomendados o tener ambas características. Aunque el DSM-IV muestra los trastornos de la personalidad como categorías cualitativamente distintas, hay una perspectiva alternativa según la cual las características de la personalidad varían como un continuo entre el funcionamiento normal y el trastorno mental formal.

Los trastornos de la personalidad se han agrupado en tres grupos que se superponen. El *grupo A* comprende los trastornos paranoide, esquizoide y esquizotípico de la personalidad, e incluye a personas peculiares y excéntricas que se mantienen emocionalmente distantes de los demás; estas personas tienen un abanico emocional restringido y permanecen aisladas socialmente. Los pacientes con trastorno esquizotípico de la personalidad suelen tener percepciones anómalas y expresan creencias mágicas sobre el mundo que los rodea. Los rasgos esenciales de la personalidad paranoide son desconfianza y sospecha constantes, no justificadas por la evidencia. El *grupo B*

comprende los tipos antisocial, limítrofe, histriónico y narcisista, y describe a personas de comportamiento impulsivo, excesivamente emocional y errático. El *grupo C* abarca los tipos de personalidad evitador, dependiente y obsesivo-compulsivo, cuyos rasgos más constantes son ansiedad y temor. Las fronteras entre los tipos son un tanto artificiales, y muchas personas que cumplen los criterios de un trastorno de la personalidad también tienen aspectos de otro. Además, los pacientes que cumplen los criterios diagnósticos de trastorno de la personalidad corren mayor riesgo de sufrir un trastorno mental mayor comórbido.

℞ TRASTORNOS DE LA PERSONALIDAD

La terapia conductual dialéctica (*dialectical behavior theraphy*, DBT) es una estrategia cognitiva-conductual que se centra en los cambios conductuales, y al mismo tiempo brinda aceptación, compasión y validación del enfermo. Algunas investigaciones aleatorizadas han demostrado la eficacia de la DBT en el tratamiento de trastornos de la personalidad. Los antidepresivos y las dosis bajas de antipsicóticos pueden tener alguna eficacia en los trastornos de la personalidad de grupo A, en tanto que los estabilizadores del estado de ánimo (timolépticos), anticonvulsivos y los MAOI pudieran ser útiles en individuos con entidades del grupo B que presentan intensa reactividad anímica, descontrol conductual, hipersensibilidad de rechazo o alguna combinación de estas manifestaciones. Los sujetos ansiosos o temerosos del grupo C suelen mejorar con fármacos utilizados contra trastornos de ansiedad del eje I (véase antes en este capítulo). Es importante que el médico y el paciente tengan esperanzas razonables frente a los beneficios posibles de cualquier fármaco utilizado y sus reacciones adversas. La mejoría puede ser sutil y observable sólo después de un lapso considerable.

ESQUIZOFRENIA

Manifestaciones clínicas. La esquizofrenia es un síndrome heterogéneo que se caracteriza por perturbaciones del lenguaje, la percepción, el pensamiento, la relación social, el afecto y la voluntad. No tiene manifestaciones patognomónicas. Este síndrome suele aparecer en los últimos años de la adolescencia, su comienzo es insidioso (menos común, agudo) y, clásicamente, su pronóstico es adverso, ya que el paciente avanza desde el retraimiento social y las distorsiones de la percepción hasta un estado crónico de ideación delirante y alucinaciones. Los enfermos con esquizofrenia pueden presentar síntomas positivos (como desorganización conceptual, ideas delirantes o alucinaciones) o síntomas negativos (deterioro funcional, anhedonia, expresión emocional reducida, alteración de la concentración y decremento de las relaciones sociales) y deben tener al menos dos de estos síntomas durante un periodo mínimo de un mes, y síntomas continuos de la enfermedad al menos durante seis meses para cumplir los criterios diagnósticos formales. Conforme los individuos envejecen, los síntomas psicóticos positivos tienden a atenuarse y recuperan cierta medida de funcionamiento social y ocupacional. Los síntomas "negativos" predominan en la tercera parte de los esquizofrénicos y se asocian con mal pronóstico a largo plazo y con escasa respuesta al tratamiento farmacológico; no obstante, la evolución es muy variable de unos pacientes a otros y los síntomas son típicamente individuales.

Los cuatro subtipos principales de la esquizofrenia son catatónica, paranoide, desorganizada y residual. Muchos sujetos tienen síntomas de varios subtipos. El *tipo catatónico* describe a pacientes en cuyo cuadro inicial predominan cambios profundos en la actividad motora, negativismo y ecolalia o ecopraxia. El *tipo paranoide* describe a aquéllos en quienes es notable la preocupación por un sistema delirante específico, y que por lo demás no cumplen con los requisitos para tener una enfermedad de *tipo desorganizado*, en quienes la desorganización del habla y el comportamiento se acompaña de afectividad superficial o "tonta". En el *subtipo residual* existen síntomas negativos sin que aparezcan delirios, alucinaciones y perturbaciones motoras. El término *trastorno esquizofrenimorfo* describe a pacientes que cumplen con las exigencias sintomáticas, pero no con las de duración de la esquizofrenia, y el *trastorno esquizoafectivo* es un término que se utiliza para individuos que manifiestan síntomas de esquizofrenia y periodos independientes de perturbación del estado de ánimo. El pronóstico no depende de la intensidad de los síntomas, sino de la respuesta a los fármacos antipsicóticos. A veces se observa remisión permanente sin recidiva del trastorno. En promedio, 10% de los esquizofrénicos se suicidan.

La esquizofrenia afecta a 0.85% de la población mundial y tiene prevalencia de por vida de aproximadamente 1 a 1.5%. En Estados Unidos, cada año ocurren unos 300 000 episodios de esquizofrenia aguda, con costos directos e indirectos que suman 62 700 millones de dólares.

Diagnóstico diferencial. Este diagnóstico es fundamentalmente de exclusión, y exige la ausencia de síntomas asociados y significativos del estado de ánimo, de cualquier enfermedad orgánica importante y de consumo de sustancias tóxicas. Los fármacos que con mayor frecuencia producen alucinaciones, paranoia, confusión o comportamientos extraños son antiadrenérgicos beta, clonidina, quinacrina y derivados de la procaína; las reacciones farmacológicas pueden ser proporcionales a la dosis o idiosincrásicas. Ante cualquier psicosis de nueva aparición hay que descartar una causa farmacológica. La exploración neurológica general de los pacientes con esquizofrenia suele ser normal, pero en la cuarta parte de los pacientes no tratados se aprecian rigidez motora, temblor y discinesias.

Epidemiología y fisiopatología. Las encuestas epidemiológicas han identificado varios factores de riesgo de esquizofrenia, entre los que se incluyen susceptibilidad genética, lesiones en los comienzos del desarrollo y haber nacido en meses de invierno y de padres añosos. Los factores genéticos intervienen cuando menos en un subgrupo de personas que terminan por mostrar esquizofrenia. El trastorno se observa en alrededor de 6.6% de todos los parientes de primer grado de un caso índice afectado. Si los padres tienen la enfermedad, el peligro de transmitirla a sus hijos es de 40%. El índice de concordancia de gemelos monocigotos es de 50%, en comparación con 10% para los dicigotos. Las familias predispuestas a la esquizofrenia también están en peligro de presentar otros trastornos psiquiátricos como trastorno esquizoafectivo y trastornos de las *personalidades esquizotípica* y *esquizoide*; estas dos últimas entidades designan a personas que durante toda su vida presentan un perfil de déficit social e interpersonal que se caracteriza por incapacidad de consolidar relaciones interpersonales íntimas, comportamiento excéntrico y distorsiones perceptivas leves.

A pesar de los indicios de un origen genético, no son concluyentes los resultados de los estudios de ligamiento molecular genético en la esquizofrenia. Al parecer no son probables los efectos génicos importantes. Los posibles genes de susceptibilidad incluyen: de neurregulina 1 (cromosoma 8p21); de disbindina (6p22.3); de deshidrogenasa de la prolina (22q11); activador de oxidasa de D-aminoácido (13q34); desorganizado en esquizofrenia 1 (*disrupted in schizophrenia 1*, DISC1), (1q42), y catecol-*O*-metiltransferasa (COMT). La neurregulina 1, disbindina y activador de la oxidasa de D-aminoácido parecen participar en la función glutamatérgica, lo que aumenta el interés en la señalización del glutamato mediada por *N*-metil-D-aspartato (NMDA) como posible blanco terapéutico. La COMT participa en la eliminación de la dopamina de las sinapsis, y DISC1 es una proteína de andamiaje que participa en diversas interacciones entre proteínas importantes para el desarrollo neuronal. Un grupo de investigadores han señalado variantes de riesgo en el gen de la subunidad del receptor nicotínico α7 de acetilcolina, y lo ha ligado a un déficit específico del procesamiento auditivo.

La esquizofrenia también se vincula con complicaciones gestacionales y perinatales, incluidas incompatibilidad del factor Rh, hipoxia fetal, exposición prenatal a la influenza durante el segundo trimestre y deficiencias nutricionales en fase prenatal. Los estudios de gemelos monocigotos que muestran discordancia en cuanto a esquizofrenia han destacado diferencias neuroanatómicas entre hermanos afectados y no afectados, lo cual apoya un posible mecanismo etiológico "de dos golpes" que incluyen la susceptibilidad genética y un factor lesivo ambiental. Éste podría ser la hipoxia localizada durante etapas críticas del desarrollo encefálico.

En la esquizofrenia se han identificado diversas anormalidades estructurales y funcionales que incluyen: 1) atrofia cortical y agrandamiento de ventrículos cerebrales; 2) pérdidas de volumen específicas en la amígdala, el hipocampo, la corteza prefrontal derecha, la circunvolución fusiforme y el tálamo; 3) disminución progresiva del volumen cortical con el tiempo; 4) disminución del metabolismo en el tálamo y la corteza prefrontal; 5) anormalidades del plano temporal, y 6) cambio de tamaño, orientación y número de células en hipocampo y corteza prefrontal, y un menor número de interneuronas corticales. Estas observaciones han sugerido que la esquizofrenia puede ser consecuencia de una perturbación en el circuito estriado talámico de la corteza, con lo que surgen anormalidades en la filtración sensitiva y la atención.

Los esquizofrénicos son personas que se distraen muy fácilmente y presentan déficit en la velocidad perceptiva-motora, la capacidad de desplazar la atención y el filtrado de estímulos del entorno. Los estudios de potenciales provocados vinculados con acontecimientos en la esquizofrenia han definido una disminución específica de amplitud en P300 ante un nuevo estímulo, lo cual denota una deficiencia en el procesamiento cognitivo. También se observa en miembros no afectados de la familia un procesamiento deficiente de la información.

La *hipótesis de la dopamina* en la esquizofrenia se basa en el descubrimiento de que agentes que disminuyen la actividad dopaminérgica también aplacan

CUADRO 386-14 AGENTES ANTIPSICÓTICOS

Nombre	Dosis usual diaria oral, mg	Efectos colaterales	Sedación	Comentarios
Antipsicóticos de primera generación				
Potencia baja				
Clorpromazina	100-1 000	Efectos anticolinérgicos, ortostasis, fotosensibilidad, colestasis, prolongación de QT	+ + +	EPSE casi nunca prominentes; pueden causar delirio anticolinérgico en ancianos
Tioridazina	100-600			
Clozapina	150-600	Agranulocitosis (1%), aumento de peso, convulsiones, babeo, hipertermia	+ +	Requiere cuenta de leucocitos semanal los primeros 6 meses, luego quincenal, si permanece estable
Potencia intermedia				
Trifluoperazina	2-50	Menos efectos colaterales anticolinérgicos, menos EPSE que con agentes de potencia alta	+ +	La mayoría de los pacientes lo tolera bien
Perfenazina	4-64		+ +	
Loxapina	30-100	EPSE frecuentes	+ +	
Molindrona	30-100	EPSE frecuentes	0	Ligero aumento de peso
Potencia alta				
Haloperidol	5-20	Sin efectos colaterales anticolinérgicos, EPSE a menudo prominentes	0/+	A menudo se prescribe en dosis demasiado altas; existen formas inyectables de acción prolongada de haloperidol y flufenazina
Flufenazina	1-20	EPSE frecuentes	0/+	
Tiotixeno	2-50	EPSE frecuentes	0/+	
Antipsicóticos de segunda generación				
Risperidona	2-8	Ortostasis	+	Requiere titulación lenta; EPSE observados con dosis >6 mg/día
Olanzapina	10-30	Aumento de peso	++	Elevación ligera de prolactina
Quetiapina	350-800	Sedación, aumento de peso, ansiedad	+++	Administración dos veces al día
Ziprasidona	120-200	Hipotensión ortostática	+/++	Aumento de peso mínimo, prolonga intervalo QT
Aripiprazol	10-30	Náusea, ansiedad, insomnio	0/+	Agonista-antagonista mixto

Nota: EPSE, efectos colaterales extrapiramidales (*extrapyramidal side effects*).

los síntomas y signos agudos de psicosis, en particular agitación, ansiedad y alucinaciones. La mejoría en los delirios organizados y la retracción social son menos impresionantes. Hasta la fecha, no obstante, son indirectas las pruebas de una mayor actividad dopaminérgica en la esquizofrenia, aunque hace poco se demostró en pacientes que nunca han estado en contacto con fármacos una menor ocupación de los receptores D_2 por la dopamina. Se ha propuesto la hipótesis de incremento de la actividad de los sistemas nigroestriatal y mesolímbico y disminución de las fibras mesocorticales que inervan la corteza prefrontal, aunque es posible que otros neurotransmisores como serotonina, acetilcolina, glutamato y GABA también contribuyan a la fisiopatología de la enfermedad. El posible ataque de los aminoácidos excitatorios se basa en los datos genéticos antes mencionados y en datos de que los antagonistas de receptores de NMDA y los bloqueadores de calcio como la fenciclidina (PCP) y la cetamina producen los signos característicos de esquizofrenia en personas normales. La cicloserina, un agonista de receptores de NMDA, puede disminuir los síntomas negativos de la psicosis.

ESQUIZOFRENIA

Los agentes antipsicóticos **(cuadro 386-14)** son el elemento básico del tratamiento inmediato y de sostén de la esquizofrenia; tienen eficacia para tratar alucinaciones, delirios organizados y trastornos ideatorios, sea cual sea su causa. El mecanismo de acción incluye, al menos en parte, unión con receptores D_2/D_3 para dopamina en la parte ventral del estriado; las potencias clínicas de los antipsicóticos tradicionales tienen afinidad semejante por el receptor D_2 e incluso los agentes "atípicos" nuevos ejercen cierto grado de bloqueo sobre el receptor D_2. Todos los neurolépticos inducen la expresión del gen inmediato-temprano c-*fos* en el núcleo accumbens, un sitio dopaminérgico que conecta las cortezas prefrontal y límbica. Sin embargo, la eficacia clínica de los neurolépticos atípicos nuevos tal vez incluya bloqueo del receptor para NMDA, actividad noradrenérgica α_1 y α_2, alteración de la relación entre $5HT_2$ y la actividad del receptor D_2, así como una disociación más rápida de la unión de D_2 y efectos en la neuroplasticidad.

Los neurolépticos ordinarios tienen distintas potencias y perfiles de efectos secundarios. Los más antiguos, como clorpromazina y tioridazina, son más sedantes y anticolinérgicos, y tienden a causar mayores grados de hipotensión ortostática, mientras que los antipsicóticos más potentes, como haloperidol, perfenazina y tiotixeno, conllevan mayor riesgo de inducir efectos secundarios extrapiramidales. El modelo de agente antipsicótico atípico es la *clozapina*, un derivado dibenzodiazepínico, que ejerce un bloqueo mucho más potente de los receptores de $5HT_2$ que de los de D_2 y mucho más grande en afinidad por el D_4. Su inconveniente principal es el riesgo de discrasia sanguínea. Al contrario que otros antipsicóticos, este fármaco no incrementa la concentración de prolactina. Alrededor de 30% de los pacientes que no se benefician con los agentes antipsicóticos convencionales tienen una mejor respuesta a este fármaco, que también demostró su superioridad sobre otros antipsicóticos para prevenir el suicidio. Sin embargo, su perfil de efectos colaterales lo hace más apropiado para los casos resistentes al tratamiento. La *risperidona*, un derivado de benzisoxazol, es más potente a nivel de $5HT_2$ que en los sitios receptores de D_2, a semejanza de la clozapina, pero también posee antagonismo notable de tipo α_2, propiedad que puede contribuir a su capacidad percibida de mejorar el ánimo e intensificar la actividad motora. La risperidona no tiene tanta eficacia como la clozapina en casos rebeldes al tratamiento, pero no conlleva el peligro de discrasias sanguíneas. La *olanzapina* es, desde el punto de vista neuroquímico, semejante a la clozapina pero conlleva el peligro significativo de inducir incremento ponderal. La *quetiapina* tiene la peculiaridad de mostrar un débil efecto D_2, pero un bloqueo potente α_1 e histamínico. La *ziprasidona* origina incremento ponderal mínimo y es poco probable que aumente los valores de prolactina, pero puede intensificar la prolongación de QT. El *aripiprazol* también conlleva poco riesgo de incremento ponderal o del valor de prolactina, pero puede intensificar la ansiedad, la náusea y el insomnio como resultado de sus propiedades agonistas parciales.

Los antipsicóticos son eficaces en alrededor de 70% de los pacientes que sufren un primer episodio de la enfermedad. La mejoría aparece en el plazo de horas o días, pero la remisión completa suele tardar de seis a ocho semanas. La elección depende sobre todo del perfil de efectos secundarios, de los antecedentes del paciente, del costo del tratamiento o de los antecedentes personales o familiares de respuesta favorable a uno de estos fármacos. Los antipsicóticos atípicos parecen ser más eficaces en el tratamiento de los síntomas negativos y en la mejoría de la función cognitiva. Suelen conseguirse respuestas terapéuticas equivalentes con dosis relativamente bajas de cualquiera de los fármacos elegidos: 4 a 6 mg/día de haloperidol, 10 a 15 mg/día de olanzapina o 4 a 6 mg/día de risperidona. Estas dosis producen bloqueos superiores a 80% de los receptores de D_2 y no se ha demostrado que dosis más altas incrementen la rapidez o la magnitud de la respuesta. El tratamiento de mantenimiento obliga a prestar gran atención tanto a la posibilidad de una recaída como a la aparición de alteraciones del movimiento. La terapia intermitente es menos eficaz que el tratamiento continuo, pero es probable que la reducción paulatina de las dosis mejore el funcionamiento social de muchos pacientes esquizofrénicos que reciben dosis de mantenimiento elevadas. Sin embargo, la interrupción total del tratamiento farmacológico se asocia con una tasa de recaídas de 60% en el plazo de seis meses. Los preparados inyectables de acción prolongada (risperidona) son útiles en los pacientes que no aceptan la medicación oral y sufren recaídas. En los que no responden al tratamiento, el paso a clozapina suele

producir una rápida mejoría, pero el retraso prolongado de la respuesta de algunos enfermos obliga a mantener la prueba terapéutica durante seis a nueve meses para lograr el máximo beneficio.

La medicación antipsicótica puede producir una amplia gama de efectos secundarios como somnolencia, ganancia de peso, hipotensión postural, estreñimiento y sequedad de boca. Con los agentes tradicionales son también frecuentes los síntomas extrapiramidales, como distonía, acatisia y acinesia, y, si no se tratan, contribuyen al mal cumplimiento terapéutico. Los síntomas anticolinérgicos y parkinsonianos responden bien a trihexifenidilo, 2 mg dos veces al día, o a mesilato de benzatropina, 1 a 2 mg dos veces al día. La acatisia puede responder a los bloqueadores beta. En casos raros ocurren efectos más graves y a veces letales, como arritmias ventriculares, obstrucción intestinal, pigmentación retiniana, ictericia obstructiva y síndrome neuroléptico maligno (caracterizado por hipertermia, disfunción del sistema nervioso autónomo, rigidez muscular y ascenso de los valores de fosfocinasa de creatina). Los efectos más graves de la clozapina son la agranulocitosis, con incidencia de 1%, y la inducción de convulsiones, con incidencia de 10%. Es preciso hacer recuentos semanales de leucocitos, en especial durante los tres primeros meses de tratamiento.

El riesgo de diabetes mellitus de tipo 2 al parecer aumenta en la esquizofrenia, y como grupo los agentes atípicos originan mayores efectos adversos en la regulación de glucosa, independientemente de los efectos en la obesidad, que los agentes tradicionales. Existe mayor posibilidad de que clozapina, olanzapina y quetiapina originen hiperglucemia, incremento ponderal e hipertrigliceridemia que otros fármacos antipsicóticos atípicos. Conviene la medición minuciosa y seriada de la glucosa plasmática y los valores de lípidos cuando se usan dichos agentes.

El efecto adverso grave del empleo a largo plazo de los antipsicóticos clásicos es la *discinesia tardía*, que se caracteriza por movimientos repetitivos, involuntarios y quizá irreversibles de lengua y labios (tríada buco-linguo-masticatoria) y, en alrededor de la mitad de los enfermos, coreoatetosis. La discinesia tardía tiene incidencia de 2 a 4% por año de exposición y prevalencia de 20% en pacientes tratados por largo tiempo. La prevalencia aumenta con la edad, la dosis total y la duración de la farmacoterapia. El riesgo que acompaña al uso de nuevos agentes atípicos al parecer es mucho menor. La causa puede incluir la formación de radicales libres y quizá la falla de energía de la mitocondria. La vitamina E puede disminuir los movimientos anormales involuntarios si se le administra en los comienzos del síndrome.

El estudio CATIE, una investigación a gran escala sobre la efectividad de agentes antipsicóticos en pacientes del "mundo real", reveló un alto índice de suspensión del tratamiento en 18 meses. La olanzapina mostró mucho mayor efectividad que la quetiapina, risperidona, perfenazina o ziprasidona, aunque también mayor índice de suspensión a causa del aumento de peso y los efectos metabólicos. Sorprendentemente, la perfenazina, un fármaco de la primera generación, mostró poca evidencia de inferioridad con respecto a los medicamentos nuevos.

La farmacoterapia de la esquizofrenia por sí misma es insuficiente. Se ha demostrado que es necesario dedicar esfuerzos educativos dirigidos a familias y recursos importantes de la comunidad a fin de conservar la estabilidad y optimizar los resultados. Un modelo terapéutico en el que interviene un equipo multidisciplinario de tratamiento por casos, que busca y da seguimiento estrecho al paciente en la comunidad, ha resultado ser un método particularmente eficaz.

DETERMINACIÓN Y EVALUACIÓN DE LA VIOLENCIA

A veces, los médicos de atención primaria encuentran o sospechan situaciones de violencia familiar, doméstica o social cuando ejercen sus tareas profesionales. Este conocimiento puede traer consigo responsabilidades morales o legales; muchos estados tienen leyes que obligan a denunciar los abusos cometidos contra niños, el cónyuge o los ancianos. Los médicos son a menudo el primer punto de contacto tanto de la víctima como del agresor. Se calcula que, cada año, alrededor de dos millones de ancianos y 1.5 millones de niños sufren alguna forma de maltrato físico en Estados Unidos, y se cree que la violencia conyugal es aún más común. Un estudio de entrevista con 24 000 mujeres en 10 países encontró una prevalencia en toda la vida de violencia física o sexual entre 15 y 71%. Estas personas tienen mayor probabilidad de sufrir depresión, ansiedad, trastorno por somatización y abuso de sustancias, así como intentos de suicidio. Además, las víctimas de maltrato suelen expresar baja autoestima, síntomas somáticos imprecisos, aislamiento social y un sentimiento pasivo de pérdida de control. Aunque el tratamiento de estos aspectos es fundamental, la primera obligación del médico consiste en asegurar que el agresor se abstenga de seguir cometiendo actos de violencia. Cuando éste padece un trastorno de abuso o dependencia de sustancias o una enfermedad mental grave, el riesgo es mayor y obliga a una intervención directa. Dependiendo de la situación individual, el plan terapéutico puede incluir a las fuerzas de seguridad, a grupos de apoyo comunitario como las organizaciones de ayuda mutua o los hogares de acogida, y al asesoramiento personal y familiar. Es preciso diseñar un plan de seguridad con la víctima, además de proporcionar información sobre el maltrato, su probabilidad de repetición, y su tendencia a aumentar en intensidad y frecuencia con el tiempo. A veces, para tratar los síntomas agudos resultan útiles los antidepresivos y ansiolíticos, pero sólo deben prescribirse cuando existen datos independientes del correspondiente diagnóstico psiquiátrico.

PROBLEMAS DE SALUD MENTAL EN INDIGENTES

Existe una elevada prevalencia de trastornos mentales y consumo de sustancias tóxicas entre vagabundos y personas desfavorecidas. Según la definición que se utilice, las estimaciones del número total de individuos indigentes en Estados Unidos varía entre 800 000 y dos millones, un tercio de los cuales califican para el diagnóstico de un trastorno mental grave. Falta de higiene y de nutrición, consumo de sustancias tóxicas, enfermedad psiquiátrica, traumatismos físicos y exposición a los elementos se combinan para hacer de la provisión de servicios médicos una empresa difícil. Sólo una minoría de estas personas reciben atención de salud mental formal; los puntos de contacto principales son los ambulatorios y los servicios de urgencia. El marco de la atención primaria es el lugar clave en que pueden tratarse la carencia de hogar y la dependencia de sustancias y donde puede procederse a la evaluación y tratamiento de las enfermedades psiquiátricas de la forma más eficiente posible. Para que la intervención tenga éxito es preciso destruir las barreras administrativas tradicionales de la atención sanitaria y reconocer los obstáculos físicos y los costos emocionales asociados a la atención a las personas sin hogar. Entre las técnicas posibles para establecer una buena relación terapéutica se hallan la simplificación de las instrucciones y del seguimiento, las consultas frecuentes y la facilitación de los medicamentos en cantidades limitadas que obliguen a mantener un contacto constante.

LECTURAS ADICIONALES

American Psychiatric Association: *American Psychiatric Association Practice Guidelines for the Treatment of Psychiatric Disorders*: Compendium 2006. Washington, DC, APA Press, 2006

Gale C, Davidson O: Generalised anxiety disorder. BMJ 334:579, 2007

Karlin BE, Fuller JD: Meeting the mental health needs of older adults. Geriatrics 62:26, 2007

Lesperance F et al: Effects of citalopram and interpersonal psychotherapy on depression in patients with coronary artery disease: The Canadian Cardiac Randomized Evaluation of Antidepressant and Psychotherapy Efficacy (CREATE) trial. JAMA 297:367, 2007

Lieberman JA: Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia: Efficacy, safety and cost outcomes of CATIE and other trials. J Clin Psychiatry 68:e04, 2007

Maurer D, Colt R: An evidence-based approach to the management of depression. Prim Care 33:923, 2007

Sachs GS et al: Effectiveness of adjunctive antidepressant treatment for bipolar depression. N Engl J Med 356:1711, 2007

Schanzer B et al: Homelessness, health status, and health care use. Am J Public Health 97:464, 2007

Stein DJ et al: Post-traumatic stress disorder: Medicine and politics. Lancet 369:139, 2007

Stephenson DT, Price JR: Medically unexplained physical symptoms in emergency medicine. Emerg Med J 23:595, 2006

Tylee A, Walters P: Underrecognition of anxiety and mood disorders in primary care: Why does the problem exist and what can be done? J Clin Pyschiatry 68(Suppl 2):27, 2007

387 Alcohol y alcoholismo

Marc A. Schuckit

En algún momento de la vida, hasta 80% de los estadounidenses consumen o han consumido alcohol, que es una droga. En dosis bajas el alcohol puede tener algunos efectos benéficos como disminución en la frecuencia de infarto del miocardio, accidente cerebrovascular, cálculos vesiculares y posiblemente demencias vasculares o Alzheimer. Sin embargo, el consumo de más de dos copas al día aumenta el riesgo de problemas de salud en muchos aparatos y sistemas. Beber de manera repetitiva grandes cantidades de alcohol, como se observa en el abuso y la dependencia de esta droga, acorta la esperanza de vida unos 10 años en los dos géneros, en todos los grupos culturales y en todos los estratos socioeconómicos. Salvo que la persona deje de beber, el diagnóstico de dependencia de alcohol conlleva un riesgo de 80% o más de que persistirán problemas graves en los cinco años siguientes. Además, incluso cantidades relativamente pequeñas de alcohol pueden afectar de manera nociva muchas enfermedades preexistentes y modificar la eficacia de las concentraciones sanguíneas de muchos de los fármacos recetados y de otros que se adquieren sin receta.

FARMACOLOGÍA E IMPACTO NUTRICIONAL DEL ETANOL

El etanol es una molécula con carga débil que se desplaza fácilmente a través de las membranas celulares y entra en equilibrio rápidamente entre la sangre y los tejidos. La concentración de alcohol en la sangre se expresa en miligramos o gramos de etanol por 100 ml (p. ej., 100 mg/100 ml o 0.10 g/100 ml); la ingestión de una bebida típica produce un valor de 0.02 g/100 ml. En cifras redondas, 340 ml (12 onzas) de cerveza, 115 ml (4 onzas) de vino de mesa y 43 ml (1.5 onzas) de una bebida con 40°GL (80°proof) como whisky, ginebra o vodka contienen cada uno aproximadamente 10 a 15 g de etanol; 500 ml de una bebida con 40°GL contienen casi 160 g (unas 16 bebidas típicas) y 1 L de vino de mesa contiene alrededor de 80 g de etanol. Estas bebidas tienen componentes adicionales llamados *congéneres* que afectan el gusto y sus efectos; entre estos compuestos están alcoholes de bajo peso molecular (como metanol y butanol), aldehídos, ésteres, histamina, fenoles, taninos, hierro, plomo y cobalto. Todas estas sustancias pueden ocasionar efectos adversos, vinculados con el alcoholismo desmesurado.

El etanol es un depresor del sistema nervioso central (SNC) que disminuye la actividad neuronal, aunque con cantidades reducidas en la sangre se observa estimulación conductual moderada; se advierte tolerancia cruzada con otros depresores como benzodiazepinas y barbitúricos y todos causan alteraciones similares en la conducta. El alcohol se absorbe por la mucosa bucal y esofágica (en cantidades muy pequeñas), por el estómago y el intestino grueso (en cantidades moderadas) y por la parte proximal del intestino delgado (la mayor parte). La absorción aumenta con el vaciamiento rápido del estómago (como pueden inducirlo las bebidas carbonatadas); por la falta de proteínas, grasas o carbohidratos en el estómago (que interfieren en la absorción), por la ausencia de congéneres y por dilución hasta un porcentaje pequeño de etanol (máximo de 20% por volumen).

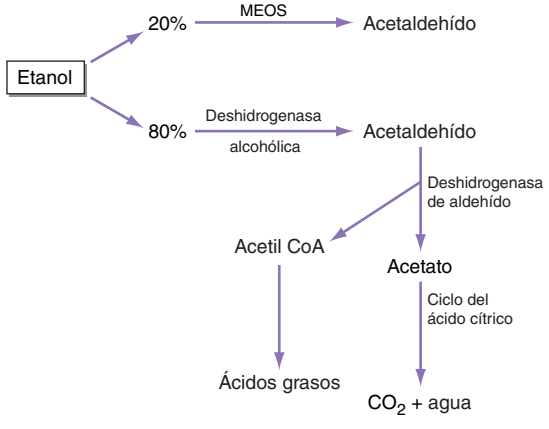

FIGURA 387-1. Metabolismo del alcohol. MEOS, sistema microsómico de oxidación del etanol.

Entre 2 (con concentraciones bajas de alcohol en sangre) y 10% (con concentraciones altas de alcohol en sangre) del etanol se excreta directamente por los pulmones, la orina o el sudor, pero la mayor parte se metaboliza a acetaldehído en el hígado. La vía metabólica más importante se localiza en el citosol celular, donde la deshidrogenasa alcohólica (*alcohol dehydrogenase*, ADH) produce acetaldehído, que es destruido rápidamente por la deshidrogenasa de aldehído (*aldehyde dehydrogenase*, ALDH) en el citosol y las mitocondrias (fig. 387-1). Una segunda vía en los microsomas del retículo endoplásmico liso (el sistema microsómico oxidante de etanol [*microsomal ethanol-oxidizing system*, MEOS]) es el responsable de 10% o más de la oxidación del etanol cuando las concentraciones de alcohol en sangre son altas.

El alcohol aporta calorías (una copa contiene aproximadamente 300 kJ o 70 a 100 kcal), pero no tiene nutrimentos como minerales, proteínas ni vitaminas; también puede interferir en la absorción de vitaminas en el yeyunoíleon y reducir su almacenamiento en el hígado, con efectos sobre el folato (folacina o ácido fólico), piridoxina (B_6), tiamina (B_1), ácido nicotínico (niacina, B_3) y vitamina A.

Una dosis abundante de etanol en una persona sana y en ayunas puede producir hipoglucemia transitoria en 6 a 36 h, secundaria a las acciones agudas del etanol sobre la gluconeogénesis. Esto puede causar intolerancia a la glucosa (con resultado erróneo en el diagnóstico de la diabetes mellitus), que se mantiene hasta que el alcohólico permanece sin beber durante dos a cuatro semanas. La cetoacidosis alcohólica, que probablemente refleja decremento en la oxidación de los ácidos grasos con alimentación deficiente o vómito repetido, no se debe diagnosticar erróneamente como cetosis diabética. En la primera, los pacientes presentan elevación de los cuerpos cetónicos en el suero, así como un ligero aumento de la glucemia, pero con una gran brecha aniónica, un incremento leve a moderado de lactato sérico y una proporción hidroxibutirato beta:lactato entre 2:1 y 9:1 (normal 1:1).

EFECTOS CONDUCTUALES, TOLERANCIA Y DEPENDENCIA

Los efectos de cualquier droga dependen de muchos factores, incluidas la dosis, su velocidad de aumento en el plasma, la presencia simultánea de otras drogas y las experiencias anteriores con la sustancia. Con el alcohol, también hay que considerar si la concentración de éste está aumentando o disminuyendo; los efectos son más intensos en la primera fase.

En Estados Unidos, para declarar que existe intoxicación (ebriedad) legal se necesita una concentración mínima de alcohol en sangre de 0.08 a 0.10 g/100 ml, en tanto que en otros países se aceptan concentraciones de 0.04 o incluso menores. A pesar de ello, surgen cambios conductuales, psicomotores y cognitivos con concentraciones incluso de 0.02 a 0.03 g/100 ml (después de una a dos copas) (cuadro 387-1). Se puede observar un sueño profundo, aunque alterado, con una concentración del doble de la que marca la intoxicación legal y la muerte puede sobrevenir con concentraciones entre 0.30 y 0.40 g/100 ml. Es probable que el etanol sea responsable de más muertes por sobredosis que ninguna otra droga.

CUADRO 387-1 EFECTOS DE ALGUNAS CONCENTRACIONES DE ALCOHOL EN LA SANGRE EN UN SUJETO SIN TOLERANCIA

Concentración sanguínea, g/100 ml	Efecto usual
0.02	Decremento de las inhibiciones y una sensación leve de ebriedad
0.08	Decremento de las funciones cognitivas complejas y del rendimiento motor
0.20	Balbuceo obvio al hablar, incoordinación motora, irritabilidad y deficiencia en el juicio
0.30	Coma superficial y disminución de signos vitales
0.40	Muerte

Los efectos embriagantes del alcohol son consecuencia de sus acciones en neurotransmisores, receptores y transportadores de muy diversa índole. Como aspecto notable, el alcohol intensifica en forma aguda las acciones de los receptores A del ácido aminobutírico gamma (*gamma-aminobutyric acid A*, $GABA_A$) e inhibe los del *N*-metil-D-aspartato (NMDA). Se observan también efectos en la adenosina, con inhibición de la captación de este transmisor y una translocación de la subunidad catalítica de la proteincinasa que depende de monofosfato de adenosina (*adenosine monophosphate*, AMP) cíclico, del citoplasma al núcleo. El alcohol también modifica los sistemas de opioides y los receptores de canabinol, intensifica la actividad del sistema de "recompensa" con abundancia de dopamina, intensifica las acciones serotonínicas y de manera directa o indirecta afecta muchos otros sistemas neuroquímicos. Las neuronas, como ocurre con muchos depresores del SNC, se adaptan en breve plazo a estas acciones y surge tolerancia a muchos efectos; después de una exposición repetida es posible que la disminución repentina de la concentración de alcohol en sangre ocasione cambios fisiológicos contrarios a los efectos inmediatos (agudos) de la droga (como abstinencia). La presencia de tolerancia, de abstinencia o de ambas reacciones caracteriza a la dependencia física.

La tolerancia es un fenómeno complejo que incluye, como mínimo, tres tipos de mecanismos compensatorios. 1) Después de beber diariamente durante una a dos semanas se puede observar *tolerancia metabólica o farmacocinética* e incluso hay un incremento de 30% en el metabolismo del etanol por el hígado; esta alteración desaparece casi con la misma rapidez con que apareció. 2) Surge *tolerancia celular o farmacodinámica*, por medio de cambios neuroquímicos, que conservan las funciones fisiológicas en límites relativamente normales, a pesar de la presencia de alcohol. Las disminuciones posteriores en las concentraciones sanguíneas contribuyen a los síntomas de abstinencia. 3) Las personas aprenden a adaptar su comportamiento, de manera que pueden actuar mejor de lo esperado bajo la influencia del alcohol *(tolerancia conductual)*.

Los cambios celulares causados por la exposición al etanol durante largo tiempo, posiblemente no muestren resolución durante semanas o más de haber interrumpido su consumo. El síndrome de abstinencia resultante es más intenso en los primeros cinco días, pero a veces se requieren de cuatro a seis meses para la resolución de otras manifestaciones (como perturbaciones del sueño y ansiedad).

EFECTOS DEL ETANOL EN APARATOS Y SISTEMAS

Se ha dicho que si una persona sana y mujeres no embarazadas beben de una a dos copas al día, pueden obtener algunos efectos beneficiosos, pero en dosis mayores el alcohol es tóxico en casi todos los aparatos y sistemas. El conocimiento sobre los efectos nocivos del alcohol permite al médico identificar a los alcohólicos y aporta datos que se pueden utilizar para motivarlos a dejar de beber. Los datos que exponemos en este apartado suelen ser válidos para todas las personas, independientemente de su edad o género, aunque hay que destacar algunas diferencias. Es importante recordar que el típico alcohólico que es el trabajador intelectual y el que se dedica a labores manuales, actúa con una concentración elevada durante años, sin perder su trabajo y con la conservación de nexos con amigos y parientes, que quizá no se percaten de la gravedad de su problema etílico. No todas las personas manifiestan cada uno de los problemas que describiremos.

SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Alrededor de 35% de los bebedores presentan a veces un lapso de *"ausencia"*, un episodio de amnesia anterógrada temporal, en la cual la persona olvida parte o todo lo que ocurrió durante una sesión etílica. Otro problema frecuente que surge después de ingerir unas cuantas copas es la perturbación del sueño. Al inicio, el alcohol puede auxiliar a la persona a conciliar el sueño, pero en el resto de la noche lo anula (insomnio). Se alteran las fases del sueño y se reduce el lapso de sueño con movimientos oculares rápidos (*rapid eye movement*, REM) y el profundo. Las personas pueden tener ensueños notables y a veces perturbadores. El alcohol relaja los músculos de la faringe y puede ocasionar ronquidos y exacerbar la apnea del sueño; en 75% de los varones alcohólicos mayores de 60 años se observa este último trastorno. Otra consecuencia frecuente del consumo de alcohol es la deficiencia en el juicio y la coordinación, que agrava el riesgo de que sucedan accidentes y lesiones; 40% de los bebedores en Estados Unidos en algún momento de su actividad, estando alcoholizados, han conducido vehículos. El alcoholismo desmesurado también se puede acompañar de cefalea, sed, náusea, vómito y fatiga al día siguiente y aparecer un síndrome de "resaca" o "cruda" que ocasiona notables pérdidas pecuniarias en muchos entornos laborales.

El efecto del alcohol en el sistema nervioso es aún más acentuado en sujetos que dependen de él. Las dosis grandes consumidas por largo tiempo ocasionan *neuropatía periférica* en 5 a 15% de los alcohólicos: en forma semejante a lo que ocurre en la diabetes, la persona presenta reducción en la sensibilidad de ambas extremidades, hormigueo y parestesias más intensas en sentido distal. En promedio, 1% de los alcohólicos muestra degeneración o atrofia cerebelosa; se trata de un síndrome en que lentamente hay inestabilidad de la bipedestación y de la marcha acompañada a menudo de nistagmo leve; los estudios neuroimagenológicos indican atrofia del vermix cerebeloso. Por fortuna, muy pocos alcohólicos, tal vez uno de cada 500, muestran *síndrome de Wernicke* (oftalmoparesia, ataxia y encefalopatía) y de *Korsakoff* (amnesia retrógrada y anterógrada). Los dos síndromes son consecuencia de deficiencia de tiamina, particularmente en sujetos predispuestos como los que tienen deficiencia de transcetolasa. Los alcohólicos pueden presentar *problemas cognitivos* que perduren semanas a meses después de una intoxicación acentuada. En 50% de los alcohólicos crónicos se detecta atrofia encefálica, que se manifiesta por ventriculomegalia cerebral y ensanchamiento de los surcos corticales, que se observa en la resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI) y la tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT); estos cambios suelen ser reversibles si el sujeto conserva su estado de abstinencia. No existe un solo síndrome de demencia por alcoholismo y más bien esa clasificación se utiliza para describir a individuos que al parecer tienen cambios cognitivos irreversibles (tal vez de diversas causas) en el contexto del alcoholismo crónico.

Se ha observado que incluso 66% de personas que dependen del alcohol cumplen con los criterios del síndrome psiquiátrico señalado en el *Fourth Diagnostic and Statistical Manual* (DSM-IV) de la *American Psychiatric Association* (cap. 386). La mitad de los criterios depende de la personalidad antisocial previa que se manifiesta por impulsividad y desinhibición. El riesgo permanente es de 3% en varones y 80% o más presentan dependencia del alcohol, drogas, fármacos o ambos. Otras complicaciones coexistentes frecuentes aparecen con la dependencia de estupefacientes ilícitos. El 33% restante de los alcohólicos con síntomas psquiátricos tienen enfermedades preexistentes como esquizofrenia o enfermedad maniacodepresiva y trastornos de ansiedad como pánico. No se sabe la razón de la coexistencia del alcoholismo con trastornos psiquiátricos independientes, pero pudiera representar una superposición de vulnerabilidades genéticas, deficiencia de juicio, que es consecuencia de la enfermedad psiquiátrica independiente o un intento de usar el alcohol para reducir algunos de los síntomas del trastorno o efectos adversos del fármaco.

Muchos síndromes psiquiátricos surgen en forma temporal durante el etilismo acentuado y en la abstinencia posterior; incluyen *tristeza* acentuada, la cual dura días a semanas a mitad de una borrachera copiosa, en 40% de los alcohólicos (trastorno del ánimo inducido por alcohol); en 10 a 30% de los alcohólicos hay *ansiedad* temporal grave que suele comenzar durante la etapa de abstinencia y que persiste durante un mes o más una vez que el sujeto dejó de tomar (el trastorno de ansiedad inducido por alcohol) y *alucinaciones* auditivas, delirios paranoides o ambos trastornos en una persona alerta u orientada, que se identifican en 3 a 5% de los alcohólicos (*trastorno psiquiátrico inducido por alcohol*).

El tratamiento de todas las formas de psicopatología inducida por alcohol incluye auxiliar a los pacientes a lograr y conservar la abstinencia y brindar medidas de apoyo así como tranquilización verbal y logoterapia como las técnicas cognitivo-conductuales. Sin embargo, con la excepción de los antipsicóticos a plazo breve contra la psicosis inducida por estupefacientes, las enfermedades psiquiátricas que tienen este origen rara vez necesitan fármacos. Es posible que la persona se recupere en unos días a cuatro semanas de abstinencia. El antecedente de consumo de alcohol es un aspecto importante por considerar en cualquier sujeto con algunos de los síntomas psiquiátricos referidos.

Es importante diferenciar entre entidades psiquiátricas independientes que han persistido por largo tiempo y los síndromes temporales inducidos por alcohol, porque son totalmente diferentes sus pronósticos y tratamientos. Es posible identificar síndromes independientes porque suelen comenzar antes de la dependencia del alcohol, persistir durante un mes o más de abstinencia o presentar ambas características.

APARATO GASTROINTESTINAL

Esófago y estómago. La ingestión de alcohol puede originar inflamación del esófago y el estómago y ocasionar molestias epigástricas y hemorragia gastrointestinal. El alcohol es una de las causas más comunes de gastritis hemorrágica. El vómito violento a veces origina hemorragia acentuada causada por la lesión de Mallory-Weiss, un desgarro longitudinal en la mucosa de la unión gastroesofágica.

Páncreas e hígado. La incidencia de pancreatitis aguda (en promedio 25 por 1 000 por año) aumenta tres veces más en alcohólicos que en la población general y explica el 10% calculado o más del total de casos. El alcohol disminuye la gluconeogénesis del hígado y con ello reduce la cantidad de glucosa producida a partir del glucógeno, con una mayor producción de lactato y disminución en la oxidación de ácidos grasos. Todo ello contribuye a una mayor acumulación de grasa en los hepatocitos. En sujetos sanos estos casos son reversibles, pero con la exposición repetida al etanol, surgen cambios más graves en el hígado incluidos hepatitis inducida por alcohol, esclerosis perivenular y cirrosis y esta última se observa en 15% de los alcohólicos (cap. 301).

CÁNCER

El consumo de apenas 1.5 copas al día incrementa 1.4 veces el riesgo de cáncer mamario en la mujer. Para ambos géneros, cuatro bebidas al día incrementan el riesgo de cáncer de boca y esófago unas tres veces y de cáncer del recto, en 1.5; siete o más bebidas al día elevan cinco veces los riesgos de muchos cánceres.

SISTEMA HEMATOPOYÉTICO

El etanol hace que aumente el tamaño de los eritrocitos [volumen corpuscular medio (*mean corpuscular volume*, MCV)], lo que refleja los efectos en los hemoblastos. Si el consumo acentuado se acompaña de deficiencia de ácido fólico, puede haber también neutrófilos hipersegmentados, reticulocitopenia e hiperplasia de la médula ósea; si la persona está mal nutrida se observan cambios sideroblásticos. El consumo acentuado por largo tiempo puede disminuir la producción leucocitaria, la movilidad y la adherencia de los granulocitos y la respuesta de hipersensibilidad tardía a nuevos antígenos (con la posibilidad de resultados negativos falsos de la cutirreacción con tuberculina). Por último, muchos alcohólicos tienen trombocitopenia leve que por lo regular muestra resolución en término de siete días de abstinencia, salvo que haya cirrosis hepática o esplenomegalia congestiva.

APARATO CARDIOVASCULAR

De forma aguda, el etanol disminuye la contractilidad miocárdica y causa vasodilatación periférica, dando como resultado un descenso leve de la presión arterial y un aumento compensador del gasto cardiaco. Los incrementos del consumo cardiaco de oxígeno provocados por el ejercicio son mayores después de consumir alcohol. Estos efectos agudos tienen poca importancia clínica para el bebedor sano, pero pueden ocasionar problemas en los hombres y mujeres con enfermedad cardiaca.

El consumo de tres o más copas al día conlleva el aumento dependiente de la dosis de la presión arterial, que se normaliza después de unas semanas de abstinencia. Por lo tanto, el alcohol en grandes cantidades es un factor que contribuye a la hipertensión leve a moderada. Los bebedores desenfrenados crónicos tienen un incremento de seis veces en el riesgo de arteriopatía coronaria, así como un mayor riesgo de miocardiopatías. Los síntomas varían desde arritmias inexplicables en presencia de disfunción del ventrículo izquierdo hasta la insuficiencia cardiaca con dilatación de las cuatro cámaras del corazón e hipocontractilidad del miocardio. Es probable que 33% de los casos de miocardiopatía sean inducidos por el alcohol. Se pueden formar trombos murales en la aurícula o el ventrículo izquierdo, mientras que un aumento de tamaño del corazón superior a 25% puede causar insuficiencia mitral. Existen arritmias auriculares o ventriculares, sobre todo taquicardia paroxística, después de un exceso alcohólico en personas que no tienen otros signos de cardiopatía, síndrome denominado "corazón del día de fiesta". El trastorno se observa en forma transitoria en la mayor parte de los alcohólicos que inician su tratamiento.

La ingestión de cantidades pequeñas de alcohol por largo tiempo puede tener algunos efectos benéficos. Beber como máximo una a dos copas al día disminuye el riesgo de muerte cardiovascular, tal vez por un incremento de la concentración de colesterol-lipoproteínas de alta densidad (*high-density lipoprotein*, HDL) o cambios en los mecanismos de coagulación. En un gran estudio nacional, en las personas que consumían una o dos copas al día, el índice de mortalidad cardiovascular disminuyó entre 30 y 40% en comparación con quienes no bebieron y la mortalidad global fue menor entre quienes consumieron aproximadamente una bebida al día. Datos recientes han corroborado también la disminución del riesgo de accidente isquémico (pero no el hemorrágico) si la persona consume alcohol regularmente en cantidades moderadas.

ALTERACIONES EN APARATO GENITOURINARIO, FUNCIONAMIENTO SEXUAL Y DESARROLLO FETAL

Las dosis moderadas de etanol (p. ej., concentración de alcohol en sangre de 0.06 g/100 ml) pueden aumentar el impulso sexual en los varones así como disminuir la capacidad eréctil. Incluso en ausencia de trastorno hepático, una minoría significativa de varones alcohólicos crónicos presentan atrofia testicular irreversible con reducción concomitante de los túbulos seminíferos, disminución del volumen de eyaculado y descenso del recuento de espermatozoides (cap. 340).

La ingestión repetida de dosis elevadas de etanol en mujeres puede producir amenorrea, disminución del tamaño de los ovarios, ausencia de cuerpos amarillos con esterilidad asociada y abortos espontáneos. El consumo excesivo de alcohol durante el embarazo produce una transferencia placentaria rápida de etanol y acetaldehído, que puede acarrear graves consecuencias para el desarrollo fetal. El *síndrome de alcoholismo fetal* se manifiesta como una combinación de cualesquiera de los fenómenos siguientes: cambios faciales con pliegues oculares epicánticos, conchas auriculares poco formadas y dientes pequeños con defectos del esmalte; comunicaciones interauriculares o interventriculares cardiacas, surco palmar aberrante y limitación del movimiento articular y microcefalia con retraso mental. La cantidad de etanol o el momento específico de vulnerabilidad durante el embarazo (o ambas cosas) no se han definido, por lo que se aconseja a las mujeres embarazadas que se abstengan totalmente de beber.

OTROS EFECTOS DEL ETANOL

Entre 33 y 50% de los alcohólicos muestran disminución de la fuerza muscular esquelética causada por *miopatía alcohólica* aguda; este trastorno mejora pero puede persistir con la abstinencia. Los efectos sobre el *sistema esquelético* del exceso de alcohol consisten en trastorno del metabolismo del calcio, menor densidad ósea y menor crecimiento de las epífisis, con aumento del riesgo de fracturas óseas y osteonecrosis de la cabeza femoral. Los *cambios hormonales* comprenden aumento de la concentración de cortisol, que puede permanecer elevada durante todo el tiempo que perdure el consumo abundante; inhibición de la secreción de vasopresina al ascender la concentración de alcohol en sangre y el fenómeno opuesto cuando aquélla desciende (con el resultado final de que la mayoría de los alcohólicos suelen tender a una ligera sobrehidratación); decremento moderado y reversible de la tiroxina sérica (T_4) y un descenso más acusado de la triyodotironina sérica (T_3). Después de un mes de abstinencia hay que revalorar las irregularidades hormonales.

ALCOHOLISMO (ABUSO O DEPENDENCIA DE ALCOHOL)

Muchos bebedores ocasionalmente llegan a excesos y por ello las alteraciones temporales vinculadas con el alcohol son frecuentes en personas no alcohólicas, especialmente entre los 16 y los 29 años de edad. Al surgir problemas repetitivos en múltiples aspectos de la vida, es probable que la persona cumpla los criterios para que se le clasifique dentro de la categoría de abuso o dependencia de alcohol.

DEFINICIÓN Y ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

En el manual DSM-IV se define a la *dependencia de alcohol* como problemas repetidos, causados por el etanol, cuando menos en tres de siete áreas funcionales, reunidas en 12 meses. Dos de los siete puntos, que son la tolerancia y la abstinencia, tienen importancia especial porque caracterizan hacia una evolución clínica más grave. La dependencia del alcohol se detecta en todos los países en que se obtiene el etanol irrestrictamente y afecta a varones y mujeres de todos los estratos socioeconómicos y todas las razas. El diagnóstico de dependencia de alcohol anticipa un ciclo de problemas repetitivos con su consumo y el acortamiento de la vida, de 10 años en promedio.

El *abuso alcohólico* se define como problemas repetitivos con el alcohol en cualesquiera de las cuatro áreas vitales como son la social, la interpersonal, la legal y la ocupacional o la repetición de situaciones peligrosas como conducir vehículos por una persona ebria. Si la persona no depende del alcohol, aun así puede pertenecer a la categoría de individuo que "abusa" de él.

El riesgo permanente de dependencia alcohólica en muchos países occidentales es de 10 a 15% en varones y de 5 a 8% en mujeres. Las cifras por lo general son semejantes en Estados Unidos, Canadá, Alemania, Australia e Inglaterra; tienden a ser menores en muchos países mediterráneos como Italia, Grecia e Israel y mayores en Irlanda, Francia y la Península Escandinava. Se han revelado cifras todavía mayores en algunas culturas nativas como indios norteamericanos, esquimales, grupos maori y tribus aborígenes de Australia. Las diferencias reflejan las influencias culturales y genéticas. Cuando se considera también el abuso alcohólico, aumentan las cifras de trastornos vinculados con él. En países occidentales el alcohólico típico no cumple con el estereotipo común de un residente de barrios miserables, sino más bien es un trabajador

no manual o manual o un jefe de familia. El riesgo permanente de alcoholismo en médicos es semejante al de la población general.

ASPECTOS GENÉTICOS DEL ALCOHOLISMO

Algunas características independientes y precisas al parecer contribuyen al riesgo de este problema. Por ejemplo, algunas familias portan el riesgo de alcoholismo y farmacodependencia vinculados con los niveles altos de impulsividad, como se puede observar en el trastorno de personalidad antisocial. En otras familias, el riesgo de estas dos entidades se puede vincular con una vulnerabilidad genética a la esquizofrenia, crisis de pánico o la enfermedad maniacodepresiva. Un tercer mecanismo diferente agrava solamente el riesgo de alcoholismo (p. ej., en algunos hijos de alcohólicos y estadounidenses nativos), por medio de una pequeña respuesta al alcohol y más adelante el consumo de volúmenes mayores hasta alcanzar los efectos buscados. La respuesta relativamente pequeña al alcohol contribuye a actitudes y perfiles de consumo que agravan el riesgo de problemas por el alcoholismo. A diferencia de lo anterior, el menor riesgo de alcoholismo desenfrenado puede ser consecuencia de una respuesta más acentuada al alcohol, como se observa aproximadamente en 50% de varones y mujeres asiáticos; ello se debe más bien a una mutación que origina la producción de una forma inactiva de la enzima ALDH, lo que resulta en mayores concentraciones de acetaldehído después de la ingestión de bebidas alcohólicas.

EVOLUCIÓN NATURAL

La edad en que una persona consume por primera vez alcohol es semejante en alcohólicos y no alcohólicos, aunque el hecho de que suceda en etapa más temprana (consumo corriente y ebriedad) se vincula con un mayor riesgo de problemas posteriores. Entre los 20 y los 25 años, muchos varones y mujeres no alcohólicos moderan su consumo (quizá aprenden de problemas pequeños), en tanto que es posible que los alcohólicos incrementen su forma de beber a pesar de las dificultades. El primer problema vital grave por el alcohol suele aparecer en este tiempo. Una vez establecido, el curso del alcoholismo probablemente se convierte en una historia de exacerbaciones y remisiones. Como regla general, es poca la dificultad para abstenerse de beber cuando surge un problema, lo que sigue de un periodo de días a meses de consumo controlado de alcohol. Salvo que se persevere en la abstinencia, los periodos inevitablemente ceden el paso a un incremento en la ingestión de alcohol y a nuevos problemas. Esta evolución no es inexorable, ya que entre 50 y 66% de los alcohólicos mantienen la abstinencia durante periodos prolongados después del tratamiento. Incluso sin un tratamiento formal o grupos de autoayuda, al menos 20% logran la abstinencia permanente. Sin embargo, si el alcohólico sigue bebiendo, su esperanza de vida se acortará en un promedio de 10 a 15 años; las principales causas de muerte, en orden decreciente, son cardiopatías, cáncer, accidentes y suicidio.

IDENTIFICACIÓN DEL ALCOHÓLICO E INTERVENCIONES TERAPÉUTICAS

Incluso en niveles socioeconómicos elevados, alrededor de 20% de las personas tienen algún trastorno relacionado con el alcohol. Es importante prestar atención a los síntomas y signos vinculados con el consumo de alcohol y también a los resultados de laboratorio que posiblemente sean anormales, en el marco de un consumo habitual de seis, ocho o más bebidas al día. Los dos estudios en sangre que poseen sensibilidad y especificidad ≥70% son la medición de la glutamiltransferasa gamma (*gamma-glutamyl transferase*, GGT) (>35 U) y la transferrina deficiente en carbohidrato (*carbohydrate-deficient transferrin*, CDT) (>20 U/L); es probable que la combinación de los dos métodos sea más exacta que cualquiera solo. Los médicos deben considerar estas pruebas cuando evalúen a individuos como indicadores de posible alcoholismo. Los marcadores serológicos de consumo acentuado también pueden ser útiles para vigilar la abstinencia, porque posiblemente se normalicen en término de semanas de abstinencia alcohólica; por tal motivo, los incrementos en las cifras incluso de 10% posiblemente denoten reanudación del consumo acentuado de alcohol. Otros estudios en sangre que pueden ser útiles para identificar a personas que consumen seis o más bebidas estándares al día, son valores en los límites altos de lo normal de MCV (≥91 μm^3) y ácido úrico en suero (>416 mol/L o 7 mg/100 ml). Los signos físicos y los síntomas que son útiles para identificar un alcohólico incluyen hipertensión leve y fluctuante, infecciones repetidas como neumonía y arritmias cardiacas no explicadas. Otros trastornos que sugieren dependencia de alcohol comprenden cáncer de cabeza y cuello, esófago o estómago y también cirrosis, hepatitis inexplicable, pancreatitis, edema de las parótidas en forma bilateral y neuropatía periférica.

CUADRO 387-2 PRUEBA PARA IDENTIFICAR LOS TRASTORNOS POR CONSUMO DE ALCOHOL (AUDIT)[a]

Aspecto por dilucidar	Escala de cinco puntos (del mínimo al máximo)
1. ¿Con qué frecuencia consume usted una bebida alcohólica?	Nunca (0) hasta 4+ por semana (4)
2. En un día típico, ¿cuántas bebidas alcohólicas consume?	1 o 2 (0) a 10+ (4)
3. ¿Con qué frecuencia consume seis copas o más en una sola ocasión?	Nunca (0) a diariamente o casi todos los días (4)
4. En el último año, ¿cuántas veces detectó que le era imposible abandonar el consumo de alcohol una vez que había comenzado?	Nunca (0) a diariamente o casi todos los días (4)
5. En el último año, ¿cuántas veces no pudo realizar todo lo que esperaba hacer normalmente, debido al consumo de alcohol?	Nunca (0) a diariamente o casi todos los días (4)
6. En el último año, ¿cuántas veces necesitó un primer trago por la mañana para "entonarse" y sentirse estimulado después de una borrachera intensa?	Nunca (0) a diariamente o casi todos los días (4)
7. En el último año, ¿cuántas veces tuvo un sentimiento de culpa o remordimiento después de consumir bebidas alcohólicas?	Nunca (0) a diariamente o casi todos los días (4)
8. En el último año, ¿cuántas veces no pudo recordar lo que había ocurrido la noche anterior, porque estaba alcoholizado?	Nunca (0) a diariamente o casi todos los días (4)
9. Como resultado de la ebriedad o el consumo de alcohol, ¿han ocurrido lesiones en otra persona o en usted?	No (0) a respuesta afirmativa durante el último año (4)
10. ¿Cuenta con un familiar, amigo, médico u otro personal asistencial que sienta interés y preocupación por su problema de alcoholismo o le han sugerido que se abstenga de esta costumbre?	No (0) a respuesta afirmativa en el último año (4)

[a] El AUDIT se cuantifica al sumar las cifras que se conceden a la respuesta correspondiente.
Fuente: con autorización de DF Reinert, GP Allen: *Alcoholism: Clinical & Experimental Research* 26:272, 2002.

El diagnóstico clínico del abuso o dependencia de alcohol depende en última instancia de la corroboración de un perfil de dificultades vinculadas con su consumo; la definición no se basa en la cantidad ni en la frecuencia de este consumo. Por consiguiente, en la detección sistemática es importante interrogar sobre los problemas cotidianos e intentar relacionar con ellos el consumo de alcohol u otro enervante. Es importante la información respecto a problemas maritales o laborales, dificultades legales, antecedente de accidentes, problemas médicos, signos de tolerancia y otros más. Todo médico deberá dedicar el tiempo necesario para reunir esta información, pero en este sentido son útiles algunos cuestionarios estandarizados de la *Alcohol Use Disorder Screening Test* (AUDIT) de 10 reactivos **(cuadro 387-2)**. A pesar de todo, son sólo medios de detección sistemática o cribado y para llegar a un diagnóstico significativo se necesita una entrevista cuidadosa y directa con el alcohólico.

Una vez identificado el alcoholismo, el diagnóstico debe ser compartido con el paciente como parte de la intervención. El trastorno inicial se puede utilizar como un preámbulo para el problema del alcoholismo. Por ejemplo, se puede señalar a la persona con insomnio o hipertensión que son problemas clínicamente importantes que con otros signos físicos y datos de estudios de laboratorio, indican que el alcohol agrava el riesgo de nuevos problemas médicos y psicológicos. El médico debe compartir la información en cuanto a la evolución del alcoholismo y explorar posibles formas de abordar el problema; este proceso lo puede realizar un médico u otro miembro del personal asistencial. Para estos últimos se han distribuido protocolos, llamados *intervenciones breves* y *entrevista motivacional*. La técnica de intervenciones breves ha sido eficaz para disminuir el consumo y los problemas por alcohol cuando se realizan dos sesiones de 15 min con diferencia de un mes, así como el recordatorio telefónico de vigilancia. Las entrevistas motivacionales utilizan el grado de interés y conocimiento del médico respecto a la necesidad que los pacientes tienen de evolucionar por sus propias etapas para ampliar sus conocimientos del problema y así llevar a un nivel óptimo su propia capacidad de modificar su comportamiento alcohólico.

El proceso de intervención difícilmente se completa en una sesión. Suelen ser necesarias sesiones múltiples para explicar el problema, tratamientos óp-

timos y los beneficios de algunas modificaciones en el modo de vida. En el caso de las personas que en la primera intervención no aceptan abstenerse del alcohol, un paso lógico sería "dejar la puerta abierta" para reuniones futuras y así el paciente cuente con ayuda cuando se agraven sus problemas. Mientras tanto, la familia se puede beneficiar del consejo o el envío a grupos de autoayuda como Al-Anon (Alcohólicos Anónimos para miembros de la familia) y Alateen (para adolescentes hijos de alcohólicos).

SÍNDROME DE SUPRESIÓN DE ALCOHOL

Una vez que el encéfalo ha estado expuesto repetidas veces a grandes dosis de alcohol, cualquier disminución repentina en el consumo puede ocasionar síntomas de abstinencia, muchos de los cuales son exactamente lo contrario de los originados por la intoxicación etílica. Los síntomas más frecuentes son temblor de las manos (sacudidas), agitación y ansiedad, hiperactividad del sistema nervioso autónomo con aumento del pulso, la frecuencia respiratoria y la temperatura corporal e insomnio posiblemente acompañado de pesadillas. Debido a la semivida breve del alcohol, estos síntomas de supresión suelen comenzar en las primeras 5 a 10 h después de reducir la ingestión de etanol, alcanzan su máxima intensidad al segundo o tercer día y mejoran al cuarto a quinto días. La ansiedad, insomnio y concentraciones moderadas de disfunción autónoma pueden persistir durante cuatro a seis meses como síndromes de supresión (abstinencia) prolongados que contribuyen a la tendencia a volver a beber.

En algún momento de su vida, 2 a 5% de los alcohólicos presentan convulsiones por abstinencia, con frecuencia a las 48 h de haber dejado de beber. Estos fenómenos raros por lo general comprenden una sola convulsión generalizada y las anormalidades electroencefalográficas se normalizan en días.

El término *delirium tremens* (DT) o alucinosis alcohólica denota un estado poco común de abstinencia aguda y acentuada con delirio (confusión psíquica, agitación y niveles fluctuantes de conciencia), que se acompaña de temblor e hiperactividad autonómica (p. ej., aceleración importante del pulso, incremento en la presión arterial y las respiraciones). Por fortuna esta complicación grave y potencialmente letal de la abstinencia se observa en menos de 5% de los sujetos que dependen de él y la posibilidad de que se presente es menor de 1%. Lo más probable es que las crisis de DT ocurran en personas que también tienen otros trastornos médicos graves y por lo general se pueden evitar al identificarlos y tratarlos.

℞ TRASTORNOS VINCULADOS CON EL ALCOHOL

INTOXICACIÓN AGUDA. La prioridad en esta situación es tomar los signos vitales y tratar la depresión respiratoria, las arritmias o la inestabilidad de la presión arterial, si las hay. Se debe tener en cuenta la posibilidad de intoxicación por otras drogas, por lo que está indicado realizar un análisis de sangre y de orina para la detección de opioides o de otros depresores del SNC, como benzodiazepinas o barbitúricos. Otros trastornos médicos que se deben considerar son hipoglucemia, insuficiencia hepática o cetoacidosis diabética.

Los pacientes estables desde el punto de vista médico deben estar en un medio tranquilo y en decúbito lateral si manifiestan fatiga, para disminuir el riesgo de aspiración. Cuando hay señales del comportamiento que indican una alta probabilidad de conducta violenta, se deben seguir procedimientos hospitalarios, entre ellos hacer una manifestación de fuerza con un equipo de intervención. Ante una conducta agresiva, se debe recordar a los pacientes de forma no amenazadora que el objetivo es ayudarle a sentirse mejor y evitar los problemas. Si continúa la conducta agresiva, se puede hacer uso de dosis relativamente bajas de una benzodiazepina de semivida corta, como el lorazepam (1 a 2 mg por vía oral o IV) y repetirse si es necesario, con las precauciones debidas para que la adición de un segundo depresor del SNC no dé lugar a mayor desestabilización de las constantes vitales o empeore la confusión mental. Otra estrategia es utilizar un antipsicótico (p. ej., 0.5 a 5 mg de haloperidol oral o IM cada 48 h, si es necesario), aunque conlleva el riesgo de que disminuya el umbral para que surjan convulsiones. Otros dos fármacos que son útiles contra la agitación son la ziprasidona (10 mg IM cada 2 h si es necesario, hasta 40 mg) y la olanzapina (2.5 a 10 mg IM que se repiten a las 2 y 6 h si es necesario). Si la agresión aumenta, el paciente deberá ser hospitalizado en una unidad cerrada de breve estancia, en la que los medicamentos se pueden utilizar con más seguridad y controlarse más estrictamente las constantes vitales.

ABSTINENCIA. La primera medida es realizar una exploración física minuciosa de todo alcohólico con intención de dejar de beber, que incluya la búsqueda de signos de insuficiencia hepática, hemorragia de vías gastrointestinales, arritmias y desequilibrio de glucosa o electrólitos.

El segundo paso en el tratamiento de la abstinencia, incluso en los alcohólicos bien nutridos, es proporcionar nutrición y reposo adecuados. Todos los enfermos deben recibir vitaminas del complejo B por vía oral, incluyendo 50 a 100 mg/día de tiamina durante una semana o más. La mayoría de los pacientes inician la abstinencia con cantidades normales de agua corporal o cierto grado de sobrehidratación, por lo que deben evitarse los líquidos intravenosos, a no ser que haya hemorragia, vómito o diarrea significativos recientes. Es posible administrar los fármacos por vía oral.

La tercera fase del tratamiento es reconocer que casi todos los síntomas de supresión son causados por la interrupción repentina del uso de un depresor del SNC, en este caso alcohol. Es posible provocar abstinencia si se administra cualquier depresor y se disminuyen poco a poco sus dosis en tres a cinco días. Muchos de los depresores del SNC son eficaces, pero las benzodiazepinas (cap. 386) poseen el máximo margen de inocuidad y el costo más bajo, por ello constituyen los fármacos preferidos. Las benzodiazepinas con semivida corta son especialmente útiles en sujetos con deterioro grave del hígado o signos de encefalopatía o daño encefálico preexistente. Sin embargo, los fármacos de esa categoría como el lorazepam pueden inducir concentraciones del medicamento en sangre que cambian rápidamente y por ello se deben administrar cada 4 h para impedir las fluctuaciones repentinas que pueden agravar el riesgo de convulsiones. Por esto, muchos clínicos utilizan fármacos con semividas largas como diazepam o clordiazepóxido y administran una cantidad suficiente el primer día para reducir gran parte de los síntomas de la supresión (el temblor y la taquicardia) y disminuyen la dosis gradualmente en los días sucesivos en un lapso de tres a cinco días. La estrategia es flexible; la dosis se aumenta si se agravan los signos de supresión y se interrumpe el uso del medicamento si la persona duerme o muestra signos de hipotensión ortostática cada vez más acentuados. El enfermo promedio necesita 25 a 50 mg de clordiazepóxido o 10 mg de diazepam por vía oral cada 4 a 6 h el primer día.

En el caso del paciente con DT, el tratamiento puede ser difícil y el trastorno suele durar de tres a cinco días independientemente del tratamiento empleado. El eje central de los cuidados es identificar los problemas médicos y corregirlos, controlar la conducta y evitar las lesiones. Muchos médicos recomiendan utilizar grandes dosis de benzodiazepinas (se han descrito dosis de hasta 800 mg/día de clordiazepóxido), tratamiento que disminuye la agitación y eleva el umbral para las convulsiones, pero que probablemente no mejora la confusión. Otros clínicos recomiendan usar antipsicóticos como el haloperidol, la ziprasidona o la olanzapina, aunque los tres fármacos no han sido evaluados directamente en el DT. Existe menos posibilidad de que estos fármacos exacerben la confusión, aunque pueden agravar el riesgo de convulsiones; no son útiles en el tratamiento de síntomas leves de abstinencia.

Ocasionalmente, las convulsiones generalizadas por supresión requieren intervenciones farmacológicas agresivas, más allá de las que habitualmente reciben los pacientes con síndromes de supresión, es decir, dosis adecuadas de benzodiazepinas. No se ha demostrado claramente que la fenitoína sea eficaz en las convulsiones por supresión de drogas y el riesgo de convulsiones suele desaparecer cuando se alcanzan las concentraciones eficaces del fármaco. El paciente en estado epiléptico debe ser tratado de manera agresiva (cap. 363).

Aunque la supresión alcohólica se trata a menudo en el hospital, el esfuerzo por reducir costos ha originado el intento de desintoxicación de los alcohólicos con síntomas de supresión leves como pacientes externos. Este enfoque es adecuado para los pacientes con buen estado general que muestran síntomas de supresión leves a pesar de tener bajas concentraciones de alcohol en sangre y para aquellos que no tienen antecedentes de DT o convulsiones por supresión. No obstante, en estas personas es necesaria una exploración física detallada, valoración de los análisis de sangre y tratamiento con suplementos vitamínicos. Se pueden dar benzodiazepinas al paciente durante uno a dos días, con objeto de que su cónyuge u otro familiar se las administre cuatro veces al día. Los pacientes tienen que volver diariamente para comprobar sus signos vitales y los familiares o amigos deben saber que han de acudir a un servicio de urgencias si aumentan los síntomas de supresión.

REHABILITACIÓN DE ALCOHÓLICOS. Después de completar la rehabilitación, 60% o más de los alcohólicos, especialmente pacientes de clase media, persisten sin beber un año como mínimo y muchos terminan siendo sobrios durante el resto de su vida.

El elemento básico del tratamiento comienza al auxiliar a los enfermos a identificar la necesidad de cambiar, mientras se colabora con ellos para cambiar sus comportamientos y mejorar el cumplimiento de órdenes terapéuticas. Las maniobras de la rehabilitación pertenecen a algunas categorías generales y se aplican a todos los pacientes independientemente de su edad o grupo étnico. Sin embargo, la forma en que se aplican los tratamientos debe corresponder a las prácticas y necesidades de poblaciones específicas. En primer lugar están los intentos de ayudar al alcohólico a lograr y mantener un nivel alto de motivación favorable a la abstinencia. Esto consiste en educar al paciente acerca del alcoholismo y enseñar a la familia y a los amigos a dejar de proteger al alcohólico frente a los problemas causados por el alcohol. La segunda serie de maniobras ayuda al paciente a readaptarse a la vida sin alcohol y a restablecer un modo de vida funcional por medio de consejo personal, rehabilitación profesional y grupos de autoayuda como Alcohólicos Anónimos (AA). El tercer componente, conocido

como *prevención de recaídas*, ayuda a la persona a identificar situaciones en las que es probable volver a beber, establece pautas para controlar estos riesgos, al tiempo que ofrece estrategias que aumenten las posibilidades de retornar a la abstinencia si se produce una recaída.

En el caso de muchos enfermos, en particular los que tienen gran motivación y cuentan con sistemas de apoyo social, el tratamiento puede ser en forma extrahospitalaria (ambulatoria). Sin embargo, las acciones más agresivas brindan mejores resultados que las menos agresivas y algunos alcohólicos no mejoran con las estrategias ambulatorias. Se puede hospitalizar o internar en una institución si: 1) el enfermo tiene problemas médicos difíciles de tratar fuera de un hospital; 2) elementos como depresión, confusión o psicosis interfieren en la asistencia ambulatoria; 3) surge una crisis vital profunda que impide actuar o trabajar en un medio extrahospitalario; 4) ha fracasado el tratamiento ambulatorio, o 5) la persona vive demasiado lejos del centro de tratamiento para participar en un programa como paciente externo. Los elementos que mejor predicen la perseverancia en la abstinencia incluyen signos mayores de estabilidad vital (p. ej., familia y amigos que apoyan) y capacidad más alta de función (como capacidad laboral, escolaridad y ausencia de delitos no vinculados con el alcohol).

Sea cual sea el tratamiento del paciente (institucionalizado o externo), el contacto se debe mantener durante al menos seis meses, de preferencia durante un año completo, después de que haya logrado la abstinencia. El asesoramiento por un médico individual o por medio de grupos se centra en la vida cotidiana, destacando las áreas en que ha mejorado el funcionamiento al dejar de beber (es decir, por qué es una buena idea seguir siendo abstemio) y ayudándole a enfrentarse al tiempo libre sin depender del alcohol, a formar un grupo de amigos no bebedores y a sobrellevar las tensiones profesionales sin recurrir al alcohol.

El médico desempeña una función importante a la hora de identificar al alcohólico, tratar los síndromes médicos o psiquiátricos asociados, llevar a cabo la deshabituación, remitir al paciente a programas de rehabilitación y aconsejar a los alcohólicos. Además, debe seleccionar el tratamiento farmacológico (si es que se emplea alguno) durante la rehabilitación del alcoholismo. Los pacientes a menudo tienen problemas continuos de sueño o de ansiedad cuando se les retira el tratamiento de la abstinencia aguda, lo cual puede ser un componente de un síndrome de supresión prolongado. En términos generales, es mejor no usar en esta situación hipnóticos ni ansiolíticos. Hay que tranquilizar verbalmente al individuo de que las perturbaciones del dormir constituyen signos normales después de la abstinencia de alcohol y que mejorarán en las semanas y meses siguientes. Es necesario que el individuo cumpla con horario rígido para acostarse y despertarse y evitar siestas o consumir cafeína por la noche. El sueño mejorará con el tiempo y el paciente puede evitar el insomnio de "rebote" que surge con muchos hipnóticos y el riesgo de presentar dependencia de otro depresivo. Es posible abordar la ansiedad si se auxilia a la persona a tener mayor introspección en cuanto a la naturaleza temporal de los síntomas y a crear estrategias para relajarse si se usan formas de terapia cognitiva.

Los elementos básicos de la rehabilitación incluyen orientación, enseñanza y estrategias cognitivas, pero pueden ser útiles algunos fármacos. El lapso óptimo para continuar con estos fármacos en el contexto de una respuesta positiva no se ha definido, pero muchos clínicos recomendarían seis a 12 meses. El primero sería el antagonista de opioide naltrexona, a dosis de 50 a 150 mg/día, que disminuye la probabilidad de que reincida la persona y alarga las recidivas. En fecha reciente, se ha planteado la posibilidad de inyectar el fármaco una vez al mes (380 mg) para mejorar el cumplimiento terapéutico. La naltrexona, al bloquear los receptores de opioides disminuye la actividad en el sistema de recompensa del tegmento ventral en que abunda la dopamina o reducir la sensación de placer o recompensa cuando la persona bebe alcohol. La mejoría de la abstinencia con este fármaco es reducida. Las reacciones adversas son relativamente escasas con las dosis recomendadas e incluyen molestias del aparato gastrointestinal. El acamprosato, un segundo fármaco (Campral), a dosis de 2 g/día ha sido estudiado ampliamente en sujetos en Estados Unidos y en Europa y los resultados son semejantes a los publicados sobre la naltrexona. Este fármaco inhibe las acciones de los receptores de la NMDA y se ha planteado la hipótesis de que actúa al disminuir los síntomas leves de la abstinencia duradera. Son escasas las reacciones adversas, salvo leves molestias gastrointestinales. Algunas investigaciones a largo plazo con la combinación de naltrexona o acamprozato en dosis similares, han mostrado que la combinación es mejor que los fármacos separados, aunque no hay concordancia en todos los estudios.

En el pasado se utilizó ampliamente el disulfiram, inhibidor de la ALDH, para tratar el alcoholismo. En dosis de 250 mg/día, origina una reacción desagradable (y potencialmente peligrosa) en presencia de alcohol, fenómeno vinculado con las concentraciones del primer metabolito del alcohol, el acetaldehído, que aumentan rápidamente en la sangre. Pocos estudios comparativos y adecuados han demostrado una superioridad neta del disulfiram respecto al placebo. El consumo de alcohol mientras la persona recibe disulfiram ocasiona taquisfigmia, cambios en la presión arterial, vómito y diarrea; todo lo anterior puede ser peligroso, especialmente en individuos con cardiopatías, accidente cerebrovascular, diabetes mellitus e hipertensión. Se sabe que el propio fármaco puede conllevar posibles riesgos de depresión, síntomas psicóticos, neuropatía periférica y lesión hepática. Por ello, la mayoría de los médicos reservan este fármaco para los pacientes que presentan un antecedente claro de abstinencia prolongada asociada al uso previo de disulfiram y para aquellos que pueden tomarlo bajo la supervisión de otra persona (como el cónyuge), en especial durante periodos que los pacientes han identificado como situaciones de alto riesgo para ellos (como las fiestas de Navidad). Otros fármacos en investigación para su uso en la rehabilitación de alcohólicos incluyen el ondansetrón, antagonista de serotonina; el topiramato, un anticonvulsivo con efectos sobre la dopamina y el ramonivant, antagonista del receptor de canabinol; en la actualidad no hay datos suficientes para recomendar su empleo en clínica.

Los alcohólicos, sus familiares y amigos pueden obtener apoyo adicional de grupos de autoauxilio como Alcohólicos Anónimos (AA). Estos grupos, integrados típicamente por alcohólicos en fase de rehabilitación, brindan un modelo eficaz de abstinencia, constituyen grupos de "semejantes" sobrios y pueden realizar intervenciones cuando se agrava la urgencia para beber. Ello puede ayudar al alcohólico a llevar a nivel óptimo las posibilidades de recuperación, en particular si se incorporan en un medio de tratamiento mejor estructurado.

LECTURAS ADICIONALES

Babor TF et al: Brief interventions for at-risk drinking: Patient outcomes and cost-effectiveness in managed care organizations. Alcohol 41:624, 2006

Gelernter J et al: Opioid receptor gene (*OPRM1*, *OPRK1*, and *OPRD1*) variants and response to naltrexone treatment for alcohol dependence: Results from the VA Cooperative Study. Alcohol Clin Exp Res 31:555, 2007

Lawrence AJ: Therapeutics for alcoholism: What's the future? Drug Alcohol Rev 26:3, 2007

388 Abuso y dependencia de opioides

Marc A. Schuckit

Es difícil imaginar la práctica médica actual sin el empleo de analgésicos opioides. Han sido parte del armamentario farmacológico desde el tercer siglo antes de la era cristiana. En los comienzos del siglo XIX se aislaron el opio y la codeína; en el decenio de 1970 se identificaron las sustancias similares a opioides producidas por el organismo, y el primer opioide endógeno se aisló en 1995. Estas sustancias tienen enorme importancia en la medicina moderna, pero también tienen innumerables desventajas, que incluyen la sobredosificación y la dependencia; cerca de un millón de estadounidenses dependen de opioides. Todos los opioides cuentan con la capacidad de producir una intoxicación muy parecida a la causada por la heroína, así como también tolerancia y supresión (abstinencia).

ASPECTOS FARMACOLÓGICOS

Los opiáceos prototípicos morfina y codeína (3-metoximorfina), se obtienen del jugo lechoso de la amapola *Papaver somniferum*. Entre los productos semisintéticos obtenidos de las moléculas de morfina o tebana están hidromorfona, diacetilmorfina (heroína) y oxicodona. Entre los opioides totalmente sintéticos y fármacos emparentados se encuentran petidina (meperidina), propoxifeno, difenoxilato, fentanilo, buprenorfina, tramadol, metadona y pentazocina.

Los péptidos opioides endógenos (encefalinas, endorfinas, dinorfinas y otras) muestran distribuciones características en el sistema nervioso central (SNC) y al parecer son ligandos naturales de los receptores de opioides.

CUADRO 388-1 ACCIONES DE LOS RECEPTORES DE OPIOIDES

Tipo de receptor	Efecto usual
Mu (μ) (p. ej., morfina)	Analgesia, euforia de refuerzo, supresión de tos y apetito, respiraciones disminuidas, disminución de la motilidad GI, sedación, cambios hormonales, liberación de dopamina y acetilcolina
Kappa (κ) (p. ej., butorfanol)	Disminución de disforia, de la motilidad GI, del apetito y de la respiración; síntomas psicóticos, sedación, diuresis, analgesia
Delta (δ) (p. ej., etorfina)	Cambios hormonales, supresión del apetito, liberación de dopamina

Nota: GI, vías gastrointestinales.

Como se resume en el **cuadro 388-1**, los receptores con que los péptidos opioides interactúan producen de manera diferencial analgesia, depresión respiratoria, estreñimiento, euforia y otros fenómenos. Entre las sustancias capaces de antagonizar una o más de las acciones mencionadas se incluyen nalorfina, levalorfán, ciclazocina, butorfanol, buprenorfina y pentazocina, cada una de las cuales tiene propiedades agonistas y antagonistas combinadas, y también naloxona, nalmefeno y naltrexona, que son antagonistas opiáceos puros.

La disponibilidad de antagonistas relativamente específicos ha permitido identificar cuando menos tres subtipos diferentes de receptores: los mu (μ), que influyen en algunas de las acciones más clásicas de los opioides como analgesia, refuerzo, estreñimiento, concentraciones hormonales y respiración; los receptores kappa (κ), que poseen posiblemente funciones similares además de inducir sedación y efectos en las hormonas; y receptores delta (δ), que al parecer se vinculan más bien con analgesia, estado de ánimo, refuerzo y respiración. Un cuarto subtipo de receptor posible, sensible a otro péptido endógeno, ha recibido el nombre de *nociceptina* u *orfanina* y puede influir en el dolor. Se piensa que las manifestaciones principales como tolerancia, dependencia y supresión son mediadas predominantemente por los receptores mu, y éstos son afectados por todos los opioides de prescripción.

Los efectos más rápidos e intensos de los opioides ocurren después de su administración intravenosa; la absorción es sólo ligeramente menor después de fumar o inhalar el vapor ("persiguiendo el dragón"). Los efectos más leves se producen con la ingestión. La mayor parte del metabolismo de estas sustancias se realiza en el hígado, en forma predominante por conjugación con ácido glucurónico; sólo cantidades pequeñas son excretadas de manera directa en la orina o las heces. La semivida plasmática de estos fármacos varía de 2.5 a 3 h en el caso de la morfina a más de 22 h en el caso de la metadona.

La heroína que se expende en las calles suele tener una pureza de sólo 5 a 10%, pues se le mezcla con azúcar, quinina, leche en polvo, fenacetina, cafeína, antipirina y estricnina. El aumento inesperado en la pureza de las drogas callejeras puede originar sobredosificaciones letales involuntarias.

EFECTOS AGUDOS Y CRÓNICOS DE LOS OPIOIDES

Con excepción de la sobredosis y la dependencia física, muchos de los efectos de opioides pueden ser reversibles a muy breve plazo. Sin embargo, surge un grave peligro por el empleo de agujas contaminadas, por parte de los usuarios IV, que agrava el peligro de hepatitis B y C, endocarditis bacteriana e infección por VIH (cap. 182).

Efectos en órganos y sistemas. La euforia y los efectos placenteros de los opioides provienen, cuando menos en parte, de estimulación de las vías dopaminérgicas que nacen en el mesencéfalo y que terminan en el núcleo auditivo. También surgen efectos en otros sistemas de neurotransmisores. Los efectos de los opioides en el SNC comprenden náusea y vómito (bulbo raquídeo), menor percepción del dolor (médula espinal, tálamo y región gris periacueductal) y sedación (sistema de activación reticular). Los productos de adulteración que se agregan a las drogas del comercio callejero pueden causar lesiones del sistema nervioso, como neuropatías periféricas, ambliopía, mielopatía y leucoencefalopatía. La administración aguda de opioides inhibe la liberación de algunas hormonas del hipotálamo como el factor de liberación de corticotropina (*corticotropin-releasing factor*, CRF) y la hormona luteinizante, y como consecuencia disminuye la concentración de algunas hormonas sexuales, lo que podría reducir el impulso sexual y dificultar el afrontamiento del estrés. Otros cambios hormonales comprenden decremento de la liberación de tirotropina y aumento en la de prolactina y tal vez de la hormona del crecimiento (cap. 333).

Los cambios agudos en el aparato respiratorio incluyen disminución en el reflejo tusígeno (que puede ser útil como antitusígeno) y depresión respiratoria, ambos mediados por el SNC, que son consecuencia de una menor reacción del tallo encefálico a la tensión de dióxido de carbono, componente del síndrome de sobredosificación de drogas que se describe más adelante. Incluso con dosis pequeñas, este efecto puede ser de importancia clínica en sujetos con neumopatías. Un riesgo adicional sería la neumonía por broncoaspiración. Los efectos de los opioides en vías gastrointestinales incluyen náusea y disminución de la motilidad intestinal (útiles en tratar la diarrea), de lo que resultan náusea, estreñimiento y anorexia con la consecuente pérdida de peso. Los cambios cardiovasculares tienden a ser relativamente leves, sin un efecto directo de los opioides en el ritmo o la contractilidad del miocardio, pero a veces surge hipotensión ortostática quizá secundaria a la liberación de histamina y dilatación de vasos periféricos. Las agujas contaminadas pueden introducir microorganismos que originen endocarditis bacterianas con émbolos sépticos y accidente cerebrovascular.

Efectos tóxicos y sobredosis de opioides. Las dosis altas de opioides pueden ocasionar sobredosis que puede ser letal; la situación mencionada surge en algún punto en más de la mitad de sujetos que dependen de tales productos, especialmente con los fármacos más potentes como el fentanilo (80 a 100 veces más potente que la morfina). El síndrome típico, que ocurre inmediatamente con la sobredosificación intravenosa, incluye respiraciones superficiales y lentas, miosis (con midriasis una vez que ha ocurrido anoxia encefálica), bradicardia, hipotermia y estupor o coma (cap. 268). Sin tratamiento inmediato pueden presentarse depresión respiratoria, paro cardiorrespiratorio y muerte. En el examen de necropsia se advierten pocos cambios específicos, excepto el edema cerebral difuso. También surge a veces una reacción "alergiforme" a la heroína intravenosa, en parte tal vez vinculada con las sustancias adulterantes, y se caracteriza por disminución del estado de alerta, edema pulmonar con líquido espumoso e incremento en el número de eosinófilos en la sangre.

Rx SOBREDOSIS DE OPIOIDES

El primer paso para tratar la sobredosificación es el apoyo de los signos vitales y para tal fin se puede recurrir a la intubación si es necesario. El tratamiento definitivo es la administración de un antagonista narcótico, como 0.4 a 2 mg de naloxona intravenosa o intramuscular. En término de 1 a 2 min debe surgir la respuesta, pero si es necesario puede repetirse la dosis cada 2 a 3 min hasta llegar a 10 mg. Con la excepción de la sobredosis de buprenorfina, la ausencia de respuestas después de administrar 10 mg vuelve poco probable que surja una reacción tóxica debida únicamente a los opioides. Es importante ajustar la dosis en relación con los síntomas del enfermo para aplacar la depresión respiratoria, pero no desencadenar un estado de abstinencia grave; esta última no puede ser tratada de manera intensiva, hasta que los signos vitales vinculados con la sobredosis sean relativamente estables. Los efectos de la naloxona disminuyen en término de horas y por ello hay que vigilar y evaluar al individuo durante 24 h, como mínimo, después de haber recibido una sobredosis de heroína y 72 h de la sobredosis de un producto de larga acción como la metadona. Si se advierte escasa respuesta a un antagonista de opioide, hay que pensar en la posibilidad de una sobredosis concomitante con alguna benzodiazepina, y cabe recurrir al flumazenilo por vía IV como "estimulante" a razón de 0.2 mg/min hasta un máximo de 3 mg en 1 h. El fármaco debe administrarse con cautela porque puede desencadenar convulsiones e incrementar la presión intracraneal.

El tratamiento de la reacción típica o "alérgica" de tipo tóxico por opioides obliga a dar apoyo respiratorio ininterrumpido (a menudo con complemento de oxigeno y respiración a presión positiva contra el tipo "alérgico" de la sobredosis), soluciones IV y vasopresores cuando sea necesario para "apoyar" la presión arterial. Habrá que pensar en el uso de carbón vegetal activado (p. ej., 1 g/kg de peso en suspensión en agua), si se sospecha que el sujeto ingirió grandes dosis de opioides; como otra posibilidad, cabe recurrir al lavado estomacal para eliminar cualquier cantidad de droga o fármaco residual. Suele ser necesaria la intubación para evitar broncoaspiración en el individuo estuporoso o comatoso. Las arritmias, las convulsiones o ambas complicaciones también pueden ser parte de la reacción tóxica a opioides, especialmente en el caso de codeína, propoxifeno o meperidina.

ABUSO Y DEPENDENCIA DE OPIOIDES

Definición y aspectos epidemiológicos. El *Fourth Diagnostic and Statistical Manual* (DSM-IV) de la *American Psychiatric Association* define la dependencia como el empleo repetitivo de una droga o fármaco hasta el punto de ocasionar problemas repetidos en múltiples aspectos de la vida. Para la definición se necesitan pruebas de tres o más problemas en el mismo periodo de 12 meses que incluyen tolerancia, supresión, uso de cantidades cada vez

mayores de opioides de las deseadas y consumo a pesar de las consecuencias. Los pacientes que no muestran dependencia, pero tienen repetidas dificultadas con la ley a causa de opioides, menor capacidad de cumplir obligaciones, uso en situaciones peligrosas o uso ininterrumpido a pesar de los problemas, pueden ser clasificados como personas que abusan de opioides.

El uso de opioides para la intoxicación es menos prevalente que el de alcohol, marihuana y estimulantes como cocaína o anfetaminas. Los datos de una encuesta nacional hecha en adolescentes y adultos jóvenes estadounidenses, publicados en 2005 indicaron que 13.5% de jóvenes preparatorianos habían probado un opioide fuera de la receta de un médico, e incluyó 1.5% que habían consumido heroína. Las cifras para adultos jóvenes y estudiantes universitarios fueron, en promedio, 17.6 y 1.9%, respectivamente. En todos los estudios, los índices de prevalencia fueron un poco mayores en varones que en mujeres. La prevalencia de la dependencia de opioides como un riesgo permanente se ha calculado en 1% en promedio.

Aspectos genéticos. Los factores genéticos al parecer influyen en el riesgo específico de cada persona de mostrar dependencia de opioides y también una vulnerabilidad más general hacia problemas vinculados con estupefacientes. Se ha calculado que la proporción y el riesgo total proveniente de los genes son en promedio de 50%. Los genes específicos pueden incluir variaciones en la subunidad α_2 del receptor A del ácido aminobutírico gamma (*gamma-aminobutyric acid*, GABA); ello podría influir en el peligro de abuso o dependencia de sustancias de muy diverso tipo por medio de efectos en la impulsividad y la búsqueda de sensaciones placenteras. También, todas las influencias genéticas operan en el contexto de factores ambientales.

Evolución natural. Un trastorno por uso de opioides puede surgir en cualquier persona, pero como mínimo tres grupos están expuestos a un mayor peligro de dependencia o uso indebido. En primer lugar, una minoría de individuos con síndromes de dolor crónico (dorsalgia, artralgia y mialgias) utilizan indebidamente los fármacos que se les prescriben. Si se establece la dependencia física, cualquier disminución de las concentraciones del opioide en sangre podría intensificar el dolor y hacer que el sujeto continuamente ingiriera el fármaco. Los médicos pueden evitar la dependencia física al auxiliar a la persona a aceptar el objetivo de moderación más que de desaparición del dolor y reconocer que es imposible eliminar del todo las molestias (cap. 12). Los analgésicos deben ser sólo un componente del tratamiento y limitarse a la administración oral del producto menos potente que pueda llevar al mínimo el dolor (p. ej., naproxén o ibuprofén). Conviene recurrir a técnicas de modificación conductual como relajación muscular y meditación, y deben usarse ejercicios perfectamente seleccionados para mejorar la función y disminuir el dolor. Por último, pueden ser útiles estrategias no medicinales como la neuroestimulación transcutánea eléctrica en situaciones patológicas en músculo y articulaciones.

El segundo grupo expuesto a riesgo alto lo constituyen médicos, enfermeras y farmacéuticos, más bien por el acceso fácil que tienen a los opioides. Los médicos a veces comienzan a usarlos para conciliar el sueño o aplacar el estrés o molestias físicas y dolores, y recurren a dosis cada vez mayores conforme surge tolerancia. Ante la conciencia cada vez mayor de estos problemas, se han creado programas para identificar y auxiliar a los médicos que se han vuelto dependientes de enervantes, y para este fin dan apoyo de colegas y enseñanza antes que los problemas lleguen al punto de anulación de la licencia profesional. Se recomienda a los médicos nunca prescribir opioides a sí mismos o a su familia.

El tercer grupo está formado por sujetos que adquieren fármacos callejeros para sentirse bien ("elevarse"). Algunos tienen antecedentes de graves problemas antisociales, pero la mayoría tienen un nivel relativamente alto de funcionamiento premórbido. El comprador típico comienza el consumo ocasional de opioides después de haber experimentado con tabaco, seguido con alcohol, marihuana, y por último depresores o estimulantes encefálicos. El uso ocasional de opiáceos puede continuar por algún tiempo y algunos sujetos nunca aumentan su consumo al punto de desarrollar dependencia. En el caso de otros, se intensifica la frecuencia de consumo y la cantidad necesaria, aparece tolerancia, se dan excusas siempre respecto a problemas coexistentes y surge un síndrome florido de dependencia.

Los sujetos que dependen de opioides están en riesgo de experimentar con otras drogas. Es posible que usen alcohol para aplacar los problemas de supresión, intensificar la estimulación de los opioides y sustituirlos cuando no se cuente con ellos, incluso durante los tratamientos con metadona y otras terapias de mantenimiento o con antagonistas. El etilismo problemático, incluida la dependencia de alcohol, se observa en alrededor de la mitad de las personas que dependen de opioides. Al parecer el individuo consume cocaína en gran medida por las mismas razones por las que ingiere alcohol, y a menudo se la administra por vía intravenosa con el opioide. Otra clase importante de fármacos son las benzodiazepinas, en particular en individuos sometidos a un programa de mantenimiento con metadona.

Una vez establecido el uso persistente de opioides, es probable que se presenten problemas graves. Al menos 25% de los usuarios habituales fallecen en término de 10 a 20 años (índice de mortalidad 15 veces mayor que el de la población general) por suicidio, homicidio, accidentes o enfermedades infecciosas como tuberculosis, hepatitis o SIDA; este último se ha vuelto una epidemia entre quienes usan drogas inyectables, y se estima que 60% de estos varones y mujeres portan el VIH (cap. 182). La mayoría de los individuos que dependen de opioides presentan exacerbaciones y remisiones frecuentes, pero es importante recordar que incluso sin tratamiento, alrededor de 35% logran la abstinencia por largo tiempo y a veces permanente, en particular después de cumplir 40 años de edad. Como ocurre con casi todos los enervantes, el pronóstico favorable se vincula con el antecedente de estabilidad marital y laboral y menos actividades delictivas previas no relacionadas con el consumo de drogas.

ABUSO Y DEPENDENCIA DE OPIOIDES

El primer paso en el tratamiento es identificar el problema. Es importante desechar el estereotipo erróneo de que los sujetos que dependen de opioides no tienen empleo ni hogar. Son posibles el abuso o la dependencia en toda persona que muestra síntomas de lo que podría ser supresión de opioides; en todo aquel que haya tenido un síndrome de dolor crónico; médicos, enfermeras y farmacéuticos y otras personas que tienen acceso fácil a opioides; y todos los enfermos que solicitan repetidamente analgésicos que se obtienen por prescripción. Antes de prescribir un analgésico opioide es importante reunir antecedentes personales completos que permitan dilucidar los perfiles de problemas vitales y cualquier dato de consumo de opioides. Si se sospecha un problema con tales drogas, puede ser útil reunir más datos al respecto de un pariente o amigo cercano. Además, los médicos deben buscar estigmas físicos de abuso (como serían pinchazos de aguja) y, si es apropiado, buscar opioides en la sangre o la orina.

Después de identificar la dependencia de opioides, la fase siguiente es la intervención tal como se describe en el caso del alcoholismo en el capítulo 387. El médico puede señalar al paciente la necesidad de que se continúe el tratamiento, incluso si éste logra la abstinencia, y también puede insistir en que se dispone de ayuda para lograr un estilo de vida sin drogas.

SÍNTOMAS DE SUPRESIÓN. Los síntomas de supresión, que por lo común son lo opuesto a los efectos agudos de la droga, incluyen náusea y diarrea, tos, epífora, midriasis, rinorrea, sudación profusa, espasmos de músculos y piloerección (carne de gallina) y también incrementos mínimos en temperatura corporal, frecuencia respiratoria y presión arterial. Además, junto con el deseo intenso de la droga pueden presentarse dolor corporal difuso, insomnio y bostezos. La supresión de opioides con semividas más breves, como morfina o heroína, por lo regular causan síntomas en término de 8 a 16 h desde la última dosis; la intensidad alcanza su punto mayor en término de 36 a 72 h de haber interrumpido el uso de la droga, y el síndrome agudo desaparece en cinco a ocho días. Una fase de abstinencia tardía que incluye inestabilidad leve del estado de ánimo, disfunción del sistema autónomo y cambios de umbral del dolor y perfiles de sueño puede persistir seis meses o más y probablemente contribuye a la recaída. En el caso de opioides de acción más larga como la metadona o la morfina de liberación continua, es posible que no surjan signos durante varios días y alcancen su máximo siete a 10 días después.

TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DE SUPRESIÓN. Es indispensable hacer una exploración física minuciosa que incluya evaluación de la función neurológica y buscar infecciones focales y generalizadas, en particular abscesos. Los métodos de laboratorio incluyen evaluación de la función hepática, y en usuarios de drogas intravenosas, detección de VIH y virus de hepatitis B y C.

Un esquema terapéutico contra los síntomas de supresión incluye la administración de cualquier opioide (p. ej., 10 a 25 mg de metadona dos veces al día) el día primero, para aplacar los síntomas. Después de algunos días de estabilizar las dosis, la cantidad del opioide se disminuye todos los días 10 a 20% de la dosis original del primer día. Sin embargo, en muchas entidades federativas de Estados Unidos no se acepta o tiene limitaciones la desintoxicación a base de opioides. En tales circunstancias, las farmacoterapias suelen centrarse en el alivio de síntomas como diarrea con loperamida, congestión nasal con descongestivos y dolor con analgésicos no opioides (como ibuprofén). Se puede mejorar la comodidad administrando clonidina (un agonista adrenérgico α_2) en dosis hasta de 0.3 mg dos a cuatro veces al día para aplacar la hiperactividad del sistema nervioso simpático. Es importante cuantificar en forma seriada la presión arterial. Algunos clínicos amplían el régimen con dosis pequeñas a moderadas de benzodiazepinas durante dos a cinco días para reducir la agitación y favorecer el sueño. Se ha planteado un método ultrarrápido de desintoxicación que utiliza sedación profunda y precipitación de los síntomas de supresión por medio de naltrexona, pero conlleva muchos peligros inherentes y hay escasas o nulas pruebas de su eficacia.

REHABILITACIÓN. La estrategia básica, que es semejante a la que se sigue en alcohólicos, incluye desintoxicación y la fijación de objetivos reales para la abstinencia y mejoría de las funciones vitales, junto con consejo y educación para incrementar la motivación orientada a la abstinencia. Es esencial para evitar recidivas el "compromiso" permanente por parte del paciente para conservar su vida sin el consumo de sustancias ilícitas.

En gran parte de los programas los pacientes reciben enseñanza sobre su responsabilidad para mejorar su vida, y la motivación para la abstinencia mejora al dar información sobre los problemas médicos y psicológicos que cabe esperar en caso de persistir la dependencia. Se alienta a los pacientes y sus familiares a establecer un modo de vida sin opioides al aprender a afrontar el dolor crónico y elaborar planes vocacionales realistas. Se orienta también al sujeto dependiente para establecer un grupo de "amigos" libres de la droga y participar en grupos de autoayuda como Narcóticos o Alcohólicos Anónimos; este último grupo es adecuado para personas que dependen de estupefacientes, independientemente de la droga usual de la que se abusa. Otro componente terapéutico importante es evitar las recaídas, orientado a identificar los elementos desencadenantes para el regreso al consumo de drogas y a crear estrategias de afrontamiento apropiadas.

El médico puede brindar gran parte de esta orientación y consejo o enviar a sus pacientes a programas formales de rehabilitación que incluyen clínicas de mantenimiento a base de metadona, programas que utilizan antagonistas de narcóticos y comunidades terapéuticas. La vigilancia a largo plazo de pacientes tratados indica que alrededor de un tercio termina por librarse de la droga y 60% ya no usan más opioides.

Mantenimiento con opioides. Los programas de mantenimiento con metadona o buprenorfeno deben utilizarse sólo de manera conjunta con enseñanza y orientación. El objetivo es contar con un fármaco sustitutivo que sea legalmente accesible, inocuo, que pueda ingerirse y tenga semivida larga, para consumirlo una sola vez al día. Ello podrá auxiliar a las personas que han fracasado repetidas veces en los programas sin drogas para mejorar su función dentro de la familia y el trabajo, disminuir los problemas legales y mejorar la salud. Es posible que las personas que no abandonan la fase de mantenimiento con metadona mejoren tanto su comportamiento antisocial como su estado laboral.

La metadona es un opioide de larga acción cuya dosis óptima estaría entre 80 y 120 mg/día (objetivo que se alcanza por incrementos lentos y cuidadosos con el paso del tiempo); dicho nivel es óptimo y eficaz para bloquear la euforia inducida por heroína, disminuir el deseo imperioso de droga y conservar la abstinencia de opioides ilegales. Más de 75% de los pacientes en clínicas que usan metadona y están perfectamente supervisados tal vez no consuman heroína durante seis meses o más. La metadona se administra en un preparado líquido ingerible una vez al día en el programa y el sujeto lleva a su hogar dosis para el fin de semana. Después de un lapso de mantenimiento (seis meses a un año o más) el clínico tratará de disminuir lentamente la dosis en alrededor de 5% por semana. Sin embargo, algunas personas no pueden disminuir la dosis del fármaco y necesitan seguir una estrategia de sostén a largo plazo.

Otro fármaco que se ha utilizado para el tratamiento de sostén es la buprenorfina, agonista mu de opioides y antagonista. Una dosis de 6 a 12 mg de dicho fármaco equivale en términos generales a 35 a 60 mg de metadona. Por medio del líquido o la tableta sublinguales es posible aumentar poco a poco las dosis y llegar a 8 a 16 mg/día en los primeros dos meses. Se necesitan a veces dosis de 16 a 32 mg/día de tratamiento si el fármaco se administra tres veces por semana. Se puede utilizar la buprenorfina como fármaco único o combinado con la naltrexona, un antagonista (2 a 8 mg de buprenorfina con 0.5 a 2 mg de naltrexona) que desencadena la abstinencia si la persona disuelve las tabletas y se las inyecta por vía IV. La buprenorfina conlleva algunas ventajas como sería el escaso peligro de sobredosis, la desintoxicación posiblemente más fácil que la que se observa con la metadona y un probable efecto de "techo" en que con dosis mayores no se intensifica la euforia. También puede administrarlos en el consultorio un médico que haya completado un programa exigido de adiestramiento. Algunos estudios señalan igual eficacia de la buprenorfina y la metadona, en tanto que otros sugieren cifras altas de deserción o el consumo más concomitante de fármacos ilícitos con la buprenorfina, en comparación con la metadona. Como ocurre con todos los opioides, existe el peligro de utilizar erróneamente dicho fármaco.

En el pasado, en Inglaterra se utilizaron programas de mantenimiento a base de heroína, con objetivos y directrices semejantes a los de los actuales programas con metadona. No hay pruebas de que la fase de mantenimiento con heroína conlleve ventajas en relación con la metadona, y el método con heroína agrava el peligro de que la droga se venda en las calles.

Antagonistas de opioides. Los antagonistas opiáceos (como la naltrexona) compiten con la heroína y otros opioides a nivel de los receptores y así aminoran los efectos de los agonistas opioides. Administrados por largo tiempo con el objetivo de bloquear el efecto placentero ("elevación") del opioide, pueden ser útiles como parte de un tratamiento global que incluya orientación y apoyo. Dosis de 50 mg de naltrexona al día antagonizan 15 mg de heroína durante 24 h, y dosis más altas (125 a 150 mg), quizá más eficaces, bloquean los efectos de 25 mg de heroína intravenosa incluso tres días. Para no desencadenar un síndrome de supresión, los pacientes deben estar sin opioides cinco días, como mínimo, antes de comenzar el tratamiento con naltrexona, y en primer lugar se les estimula con 0.4 a 0.8 mg de naloxona, un agente de acción más corta, para tener la seguridad de que tolerarán el antagonista de acción más larga. Después de esta fase se aplica una dosis de prueba de 10 mg de naltrexona, que puede producir síntomas de supresión en 0.5 a 2 h. Si los síntomas no se presentan se puede comenzar con la dosis usual de 40 a 150 mg tres veces por semana.

Programas sin droga. La mayoría de los sujetos que dependen de opioides se incorporan a programas terapéuticos que están basados predominantemente en las estrategias conductuales cognitivas de mejorar el compromiso para lograr la abstinencia, auxiliar a los pacientes a rehacer sus vidas sin enervantes y evitar la recidiva. Ya sea en programas intrahospitalarios o extrahospitalarios, los pacientes no reciben medicamentos.

Una variante de esta estrategia se puede utilizar en personas que difícilmente conservan un estado sin drogas. En estos casos, se incorporan los elementos básicos del tratamiento no ambulatorio por largo tiempo (un año o más) en una comunidad terapéutica. La persona comienza con una inmersión casi total en el entorno, en que otros individuos en diversas etapas de recuperación se tornan el grupo de apoyo primario, brindan consejo y una atmósfera sin drogas en que la persona dependiente de opioides evoluciona hasta llegar a niveles cada vez mayores de independencia, incluso al grado de asumir un trabajo fuera de la atmósfera terapéutica.

Como ocurre en el tratamiento en todos los trastornos por estupefacientes, es probable que elementos como orientación, tratamientos conductuales y enfoques relativamente sencillos para la psicoterapia contribuyan de manera significativa para obtener resultados positivos. La mayoría de los programas se centran en: enseñar métodos para afrontar el estrés, mejorar el conocimiento de atributos de la personalidad, enseñar mejores estilos cognitivos y a través del proceso de evitar recaídas, abordar factores que pudieran contribuir a la intensificación del deseo de droga, a un acceso fácil a las drogas, o a periodos de menor motivación. La combinación de estas terapias con las estrategias descritas al parecer es la que produce los mejores resultados.

Por último, es importante comentar aspectos de prevención. Excepto en el caso de sujetos en fase terminal, los médicos deben vigilar con enorme cuidado el uso de opioides en sus pacientes, de modo que administren las dosis más bajas que convengan en la práctica y aplicarlas por un periodo tan breve como lo justifique el nivel del dolor en el paciente promedio. Los médicos también deben vigilar su propio riesgo de abuso y dependencia de opioides, y nunca se prescribirán ni administrarán a sí mismos estas drogas. En el caso de la persona que depende de drogas intravenosas y que no es médico, se harán todos los intentos posibles para evitar el contagio de SIDA, hepatitis, endocarditis bacterianas y otras consecuencias del uso de agujas contaminadas, mediante programas de mantenimiento a base de metadona y programas de intercambio de agujas.

LECTURAS ADICIONALES

Johnston LD et al: *Monitoring the Future: National Results on Adolescent Drug Use: Overview of Key Findings*, 2005. Bethesda, MD, National Institute on Drug Abuse

Schuckit MA: *Drug and Alcohol Abuse: A Clinical Guide to Diagnosis and Treatment*, 6th ed. New York, Springer, 2006

Strang J et al: Does prescribing for opiate addiction change after national guidelines? Methadone and buprenorphine prescribing to opiate addicts by general practitioners and hospital doctors in England, 1995–2005. Addiction 102(5):761, 2007

389 Cocaína y otras drogas comunes

Jack H. Mendelson, Nancy K. Mello

El comienzo y la perpetuación del abuso de cocaína y otros psicoestimulantes dependen de la interacción compleja entre sus propiedades farmacológicas y su disponibilidad relativa; la personalidad y las expectativas del usuario y el contexto ambiental en que se consume la droga. Se ha vuelto una situación cada vez más frecuente el abuso de varias drogas, es decir, el empleo simultáneo de varias de ellas con diferentes efectos farmacológicos. Algunas formas de dicho abuso como la combinación de heroína y cocaína por vía intravenosa, son particularmente peligrosas y siguen siendo un grave problema en personas que acuden a las salas de urgencia de hospitales. A veces se usa una droga para intensificar los efectos de otra como sería la mezcla de benzodiazepinas y metadona o de cocaína y heroína en sujetos que reciben metadona como fármaco de sostén.

El consumo crónico de cocaína y psicoestimulantes puede asociarse con diversas consecuencias negativas para la salud, que van desde afecciones pulmonares hasta disfunción reproductiva. Trastornos preexistentes como hipertensión y cardiopatía pueden ser agravados por la drogadicción, y el uso combinado de dos o más drogas puede acentuar complicaciones médicas asociadas con el consumo de una sola de ellas. Las consecuencias adversas de las toxicomanías son complicadas aún más por la mayor vulnerabilidad a infecciones.

El abuso de drogas agrava el peligro de exposición al VIH. El abuso de cocaína y psicoestimulantes contribuye al peligro de infección por dicho virus, en parte por supresión de la inmunidad. Además, el empleo combinado de cocaína y opiáceos suele acompañarse de uso compartido de agujas por los usuarios de drogas intravenosas; estos últimos siguen siendo el mayor grupo individual de personas infectadas por VIH en varias zonas metropolitanas importantes de Estados Unidos, así como en áreas urbanas de Escocia, Italia, España, Tailandia y China.

COCAÍNA

La cocaína es un estimulante y anestésico local con potentes propiedades vasoconstrictoras. Las hojas de la *coca* (*Erythroxylon coca*) contienen alrededor de 0.5 a 1% de cocaína. La droga produce efectos fisiológicos y conductuales por las vías oral (PO), intranasal o intravenosa (IV), o por inhalación después de pirólisis. Los efectos de refuerzo de la cocaína al parecer dependen de sus acciones en neuronas dopaminérgicas en el sistema mesolímbico. La cocaína intensifica las concentraciones sinápticas de los neurotransmisores monoamínicos dopamina, noradrenalina y serotonina al unirse a proteínas transportadoras en las neuronas presinápticas y bloquear la recaptación.

Prevalencia del consumo de cocaína. La cocaína tiene amplia disponibilidad en Estados Unidos, y el abuso de esa droga se produce prácticamente en todos los estratos sociales y económicos de la sociedad. La prevalencia del abuso de cocaína en la población general se ha acompañado de un aumento de ese abuso entre los adictos a la heroína, incluidos los pacientes que participan en programas de mantenimiento con metadona. La cocaína intravenosa se emplea a menudo con heroína por la misma vía, una combinación que atenúa el "bajón" poscocaína y reemplaza la "elevación" de la heroína, bloqueada por la metadona, dada la "elevación" de la cocaína.

Intoxicación aguda y crónica por cocaína. Ha habido un incremento impresionante de la administración intravenosa y de la inhalación de material pirolizado fumado. Tras la administración intranasal, se aprecian cambios del estado de ánimo y de las sensaciones a los 3 a 5 min, con un efecto máximo a los 10 a 20 min. La duración del efecto de la cocaína rara vez supera 1 h tras la administración intranasal. La inhalación de materiales pirolizados comprende la inhalación de crack o cocaína o el fumar pasta de coca (un producto obtenido al extraer preparaciones de coca con disolventes inflamables), y el fumar cocaína en forma de base libre. La cocaína en forma de base libre, como la preparada con bicarbonato sódico (crack), se está haciendo cada vez más popular por la potencia relativamente elevada de estos compuestos y la rapidez de su acción (8 a 10 s tras fumarla).

La cocaína produce una estimulación breve proporcional a la dosis, mejora el estado de ánimo y aumenta la frecuencia cardiaca y la presión arterial. La temperatura corporal suele aumentar tras su administración que, en dosis altas, puede inducir hiperpirexia letal o hipertensión. Debido a que la cocaína inhibe la recaptación de catecolaminas en las terminaciones nerviosas adrenérgicas, potencia la actividad del sistema nervioso simpático; tiene semivida plasmática corta, de casi 45 a 60 min; se metaboliza en primer lugar mediante las esterasas del plasma y sus metabolitos se excretan en la orina. En los adictos crónicos, sus efectos euforizantes son de muy escasa duración debido probablemente a un fenómeno de tolerancia, tanto aguda como crónica. Los adictos crónicos a la cocaína a menudo refieren la autoadministración frecuente de la droga (dos a tres veces por hora). El alcohol se usa para modular la "estimulación" de la cocaína y la disforia asociada con la desaparición brusca de sus efectos. En la sangre y la orina de las personas que abusan simultáneamente de alcohol y cocaína se ha detectado un metabolito de esta última, el cocaetileno. Este metabolito induce alteraciones de la función cardiovascular similares a las de la cocaína propiamente dicha, y las consecuencias fisiopatológicas del abuso combinado de alcohol y cocaína pueden ser aditivas cuando la persona se autoadministra ambas sustancias juntas.

La suposición generalizada de que el uso de cocaína es relativamente inocuo se ve desmentida por los informes de muertes por depresión respiratoria, arritmias cardiacas y convulsiones asociadas al uso de cocaína. Además de convulsiones generalizadas, las complicaciones neurológicas comprenden cefaleas, accidentes cerebrovasculares de origen isquémico o hemorrágico, o hemorragia subaracnoidea. Los estudios con espectroscopia de resonancia magnética (*magnetic resonance spectroscopy*, MRS) permiten detectar trastornos del riego sanguíneo y de la perfusión cerebrales en las personas con adicción a la cocaína. Los individuos que inhalan crack pueden padecer enfermedades pulmonares graves, lo que se atribuye a los efectos directos de la sustancia y de los disolventes residuales contaminantes del material fumado. También se han observado casos de necrosis hepática después del consumo de crack.

Aunque los varones y las mujeres adictos a la cocaína refieren que esta droga aumenta la libido, su uso crónico la reduce significativamente y afecta la función reproductora. En los varones adictos a la cocaína se han observado impotencia y ginecomastia, y estas anomalías persisten durante mucho tiempo después de abandonar la droga. Las mujeres adictas tienen trastornos importantes del ciclo menstrual, con galactorrea, amenorrea y esterilidad. La adicción crónica a la cocaína puede causar hiperprolactinemia persistente, como consecuencia de los trastornos inducidos por la droga en la regulación dopaminérgica de la secreción de prolactina por la hipófisis. La adicción a la cocaína en las mujeres embarazadas, especialmente su consumo en forma de crack fumado, ha dado lugar a un incremento del riesgo de malformaciones congénitas en el feto y enfermedades cardiovasculares perinatales y trastornos cerebrovasculares en la madre. Sin embargo, es probable que el abuso de cocaína no sea la única causa de estos trastornos perinatales, ya que muchos de los problemas asociados al abuso materno de cocaína, incluidos la mala nutrición y el estado general de salud deficiente, así como la polidrogadicción, contribuyen también al riesgo de enfermedad perinatal.

La adicción prolongada a la cocaína puede causar ideación paranoide y alucinaciones visuales y auditivas, un estado similar a la alucinosis alcohólica. También se produce dependencia psicológica de la droga, que se manifiesta por la incapacidad de abstenerse de un uso compulsivo frecuente. Aunque sigue suscitando controversia el hecho de si ocurren o no síndromes de supresión, con agitación psicomotriz e hiperactividad vegetativa, pueden producirse depresiones graves ("bajón") después de una intoxicación con cocaína en los cuadros de supresión de la droga.

Rx SOBREDOSIS Y USO CRÓNICO DE COCAÍNA

El tratamiento de la sobredosis de cocaína representa una urgencia médica que se trata más adecuadamente en una unidad de cuidados intensivos. La toxicidad de la cocaína produce un estado hiperadrenérgico caracterizado por hipertensión, taquicardia, convulsiones tonicoclónicas, disnea y arritmias ventriculares. El diazepam intravenoso en dosis de hasta 0.5 mg/kg, administrado durante 8 h, resulta eficaz en el control de las convulsiones. Las arritmias ventriculares se han tratado con éxito mediante la administración de 0.5 a 1 mg de propranolol por vía intravenosa. Debido a que muchos casos de mortalidad relacionada con la cocaína también se han asociado al uso simultáneo de otras drogas ilegales (especialmente de heroína), el médico debe estar preparado para instaurar un tratamiento de urgencia eficaz frente a la toxicosis por múltiples drogas.

El tratamiento del consumo crónico de cocaína requiere un esfuerzo combinado de médicos de atención primaria, psiquiatras y personal de asistencia psicosocial. La abstinencia temprana del uso de cocaína se complica a menudo con síntomas de depresión y culpa, insomnio y anorexia, que pueden ser tan graves como los observados en los trastornos mayores del estado de ánimo. Para inducir una remisión prolongada del uso de la droga, resultan a menudo útiles la psicoterapia individual y de grupo, la terapia familiar y los programas de ayuda mutua con pacientes que tienen el mismo problema. Con el fin de reducir la duración y la gravedad del abuso y la dependencia de la cocaína, se han administrado muchos de los fármacos actualmente empleados para el tratamiento de diversos trastornos psiquiátricos. Sin embargo, ninguno de los fármacos disponibles es a la vez seguro y muy eficaz, ni para la desintoxicación ni para mantener el estado de abstinencia. Algunas intervenciones psicoterapéuticas han resultado eficaces en ocasiones; no obstante, no existe una forma determinada de psicoterapia, ni de modificación de la conducta que obtenga beneficios especiales.

MARIHUANA Y COMPUESTOS DE CANNABIS

La planta *Cannabis sativa* contiene más de 400 compuestos, además de la sustancia psicoactiva delta-9-tetrahidrocannabinol (THC). Los cigarrillos de marihuana se preparan con las hojas y las yemas de las flores de la planta; un cigarrillo típico de marihuana contiene entre 0.5 y 1 g de materia vegetal. Aunque la concentración habitual de THC oscila entre 10 y 40 mg, se han detectado concentraciones superiores a 100 mg por cigarrillo. El hachís se prepara con resina concentrada de *Cannabis sativa* y contiene concentraciones de THC de entre 8 y 12% en peso. El "aceite de hachís", un extracto liposoluble de la planta, puede contener concentraciones de THC de 25 a 60% y se puede añadir a la marihuana o al hachís para aumentar la concentración de THC. La forma de autoadministración más común de la marihuana y el hachís consiste en fumarlos. Durante la pirólisis se liberan en el humo más de 150 compuestos, además del THC. Aunque la mayor parte de estas sustancias no tienen propiedades psicoactivas, sí pueden ejercer efectos fisiológicos.

El THC se absorbe con rapidez desde los pulmones a la sangre y desde ésta pasa de inmediato a los tejidos. Se metaboliza fundamentalmente en el hígado, donde se convierte en 11-hidroxi-THC, un compuesto psicoactivo, y en más de 20 metabolitos adicionales. Muchos metabolitos del THC se excretan por las heces, con un ritmo de depuración relativamente lento en comparación con la mayor parte de las sustancias psicoactivas.

Se han identificado receptores específicos de los cannabinoides (CB_1 y CB_2) en el sistema nervioso central, incluida la médula espinal, y en el sistema nervioso periférico. Hay una alta densidad de estos receptores en la corteza cerebral, los ganglios de la base y el hipocampo. Los linfocitos T y B también poseen los receptores mencionados y ellos al parecer median las propiedades antiinflamatorias e inmunorreguladoras de tales compuestos. Se ha identificado un ligando natural similar al THC en el sistema nervioso, donde está ampliamente distribuido.

Prevalencia del consumo de marihuana. La marihuana es la droga ilegal más consumida en Estados Unidos. La prevalencia de su consumo es particularmente elevada entre los adolescentes; los estudios sugieren que alrededor de 37% de los estudiantes de educación secundaria en ese país la han consumido. La marihuana es relativamente barata, y muchas personas la consideran menos peligrosa que otras drogas y sustancias. En muchas comunidades, se encuentran formas muy potentes de marihuana ("sin semilla"), y el uso concomitante de marihuana con crack-cocaína y fenciclidina está aumentando.

Intoxicación aguda y crónica por marihuana. La intoxicación aguda por marihuana y compuestos de cannabis depende de las dosis de THC y de la vía de administración. El THC se absorbe de forma más rápida cuando se fuma la marihuana que cuando los compuestos de cannabis se ingieren por vía oral. La forma más común de intoxicación aguda consiste en una percepción subjetiva de relajación y euforia suave que se asemeja a la intoxicación ligera a moderada por alcohol. Esto suele ir acompañado de cierta perturbación del pensamiento, de la capacidad de concentración y de las funciones perceptivas y psicomotoras. Las dosis más elevadas de cannabis pueden producir efectos sobre el comportamiento análogos a los de la intoxicación alcohólica grave. Aunque los efectos de la intoxicación aguda por marihuana son relativamente benignos en los usuarios normales, la droga puede desencadenar trastornos emocionales graves en personas que tienen antecedentes psicóticos o problemas neuróticos. Como ocurre con otros compuestos psicoactivos, la actitud (expectativa del usuario) y el lugar (contexto ambiental) son determinantes importantes del tipo y gravedad de la alteración del comportamiento (intoxicación conductual).

Tal como ocurre con el abuso de cocaína, opioides y alcohol, quienes abusan por largo tiempo de la marihuana pierden interés en los objetivos socialmente deseables y dedican siempre más tiempo a obtener y consumir la droga. Sin embargo, el THC no causa un "síndrome amotivacional" específico y único. Los muchos síntomas que se atribuyen a la marihuana son difíciles de distinguir de las depresiones leves y de las disfunciones de la maduración, a menudo asociadas con una adolescencia prolongada. El uso crónico de la marihuana también aumenta el riesgo de síntomas psicóticos en personas con antecedentes de esquizofrenia. Quienes comienzan a consumir marihuana inhalada antes de los 17 años más adelante pueden presentar graves trastornos cognitivos y neuropsicológicos y estar en mayor peligro de presentar problemas de consumo de varias drogas y de alcohol en la vida posterior.

Efectos físicos. La hiperemia de conjuntivas y la taquicardia constituyen los signos físicos inmediatos más frecuentes de fumar marihuana. La tolerancia de la taquicardia inducida por dicha droga surge rápidamente entre los usuarios comunes. Sin embargo, la inhalación del humo de marihuana puede desencadenar angina en sujetos con el antecedente de insuficiencia coronaria. La angina inducida por el ejercicio puede agravarse después del uso de marihuana en mayor grado que después de fumar cigarrillos. Hay que recomendar decididamente a todo cardiópata que no fume marihuana ni use compuestos cannábicos.

En los fumadores de marihuana que la consumen a diario se ha descubierto una disminución significativa de la capacidad vital pulmonar. Debido a que esta forma de consumo generalmente supone la inhalación profunda y la retención prolongada del humo de la marihuana, los fumadores de esta sustancia pueden presentar irritación bronquial crónica. El deterioro de la capacidad de difusión del monóxido de carbono en respiración única (*carbon monoxide diffusing capacity of the lung*, DL_{CO}) es mayor en las personas que fuman marihuana y tabaco que en las que fuman sólo tabaco.

Aunque la marihuana también se ha asociado con efectos adversos sobre una serie de aparatos y sistemas, muchos de estos estudios deben repetirse y confirmarse. Por ejemplo, la correlación descrita entre el consumo de marihuana y la disminución de la concentración de testosterona en los varones no está confirmada. También se han descrito disminución del número y de la movilidad de los espermatozoides y anomalías de su morfología después de consumirla. En estudios prospectivos se demostró una correlación significativa entre el retraso del crecimiento y desarrollo fetales y el consumo intenso de marihuana durante el embarazo. También se ha implicado a la marihuana en trastornos del sistema inmunitario, en anomalías cromosómicas y en la inhibición de la síntesis de RNA, DNA y proteínas, pero estos resultados no se han confirmado o relacionado con ningún efecto fisiológico específico de la marihuana en el ser humano.

Tolerancia y dependencia física. Los consumidores habituales de marihuana adquieren con rapidez tolerancia a los efectos psicoactivos de esta sustancia, y a menudo la fuman con más frecuencia y tratan de conseguir compuestos de cannabis más potentes. La tolerancia a los efectos fisiológicos de la marihuana se adquiere a un ritmo distinto; por ejemplo, la tolerancia a la taquicardia surge muy rápidamente, pero la tolerancia a la hiperemia conjuntival es mucho más lenta. La tolerancia a los efectos fisiológicos y sobre el comportamiento disminuye con rapidez cuando se interrumpe el consumo de la droga.

En los consumidores crónicos de marihuana se han descrito signos y síntomas de abstinencia cuya gravedad depende de la dosis y de la antigüedad del hábito. Estos síntomas consisten en temblor, nistagmo, sudación, náusea, vómito, diarrea, irritabilidad, anorexia y alteraciones del sueño. Los signos y síntomas de abstinencia en los usuarios crónicos de marihuana suelen ser relativamente leves en comparación con los observados en los adictos a los opiáceos o al alcohol, y rara vez requieren intervención médica o farmacológica. Después del consumo continuado de compuestos de cannabis durante largos periodos pueden aparecer síndromes de supresión más graves y prolongados.

Uso terapéutico de la marihuana. Se ha propuesto que la marihuana, en forma de cigarrillo o como cannabinoide oral sintético (dronabinol), posee algunas propiedades que pueden ser útiles en determinadas situaciones clí-

nicas. Entre ellas se encuentran los efectos antieméticos para los pacientes en quimioterapia, los efectos favorecedores del apetito en los enfermos de SIDA, la reducción de la presión ocular en el glaucoma, y la reducción de la espasticidad en los enfermos de esclerosis múltiple, así como en otras enfermedades neurológicas. Con la posible excepción de la caquexia relacionada con el SIDA, ninguno de estos atributos de la marihuana es claramente superior a otras terapias disponibles.

METANFETAMINA

La metanfetamina se conoce con muy diversas denominaciones populares en entornos legales e ilegales. En Estados Unidos aumentaron sustancialmente (de 3 a 8%) entre 1994 y 2004 las hospitalizaciones para el tratamiento del abuso de dichas drogas. El incremento mencionado tuvo efecto a pesar de confiscaciones, cierre de laboratorios clandestinos que producen ilegalmente tal estimulante y un incremento en los programas de prevención del abuso del psicoestimulante.

La metanfetamina se puede administrar al ingerirla o inhalarla o al aspirarla por la boca y también por inyección IV. Las personas que abusan de ella o que muestran dependencia de su consumo indican que ocasiona sentimientos de euforia y disminuye la fatiga que surge con situaciones difíciles de la vida diaria. Entre las consecuencias adversas del abuso de tal estimulante están cefalea, dificultad para la concentración, menor apetito, dolor abdominal, vómito o diarrea, perturbaciones del sueño, comportamiento paranoide o agresivo y psicosis. El abuso crónico puede ocasionar caries dental intensa, en la cual los dientes están oscuros y frágiles. Los efectos tóxicos graves y letales pueden asumir la forma inicialmente de hipertensión, arritmias o insuficiencia cardiaca, hemorragia subaracnoidea, accidente isquémico, hemorragia intracerebral, convulsiones o coma. Las metanfetaminas aumentan la liberación de monoaminas neurotransmisoras (dopamina, noradrenalina y serotonina) de las neuronas presinápticas. Se cree que los efectos euforizantes y de refuerzo de esta clase de droga son mediados por la dopamina y el sistema mesolímbico, mientras que los efectos cardiovasculares están relacionados con la noradrenalina. Los estudios con espectroscopia por resonancia magnética sugieren que el consumo crónico de metanfetamina puede lesionar las áreas frontales y los ganglios basales del cerebro.

El tratamiento de la sobredosis de metanfetamina es en gran parte sintomático. El cloruro amónico puede ser útil para acidificar la orina y potenciar la eliminación de la droga. La hipertensión puede responder a nitroprusiato sódico o a antagonistas adrenérgicos alfa. Los sedantes disminuyen la agitación y otros signos de hiperactividad del sistema nervioso central. El tratamiento de la dependencia de metanfetamina puede realizarse tanto en régimen de internamiento como ambulatorio, con estrategias similares a las descritas previamente para el abuso de cocaína.

El MDMA (3,4-metilendioximetanfetamina), o *éxtasis*, es un derivado de la metanfetamina. Suele consumirse por vía oral, pero puede inyectarse o inhalarse; sus efectos duran 3 a 6 h. Además de los efectos similares a los de la metanfetamina, el MDMA puede provocar alucinaciones vívidas y otras alteraciones perceptivas.

En el último decenio en Estados Unidos se ha notificado un incremento de ocho tantos en los incidentes causados por MDMA, que culminan en atención en las salas de urgencias. Estudios recientes han indicado que el consumo de MDMA se acompaña de deficiencias en la esfera cognitiva y la memoria y un síndrome leve de abstinencia una vez que se interrumpe su uso. Apenas se comienzan a conocer las consecuencias a largo plazo del consumo de MDMA como droga de "abuso por placer".

DIETILAMIDA DEL ÁCIDO LISÉRGICO

El descubrimiento accidental de los efectos psicodélicos de la dietilamida del ácido lisérgico (*lysergic acid diethylamide*, LSD) en 1947 culminó con un abuso epidémico de esta sustancia durante el decenio de 1960. El establecimiento de leyes y regulaciones para la fabricación y distribución de la LSD (clasificada como sustancia del grupo I de la *US Food and Drug Administration* [FDA]), así como el reconocimiento público de que las experiencias psicodélicas con LSD eran un peligro para la salud, dieron lugar a una reducción significativa de su consumo. La droga sigue gozando de cierta popularidad entre los adolescentes y adultos jóvenes. Hay datos recientes de que la prevalencia del uso de LSD entre los jóvenes está aumentando en ciertas comunidades de Estados Unidos.

La LSD es una droga muy potente; dosis por vía oral de tan sólo 20 µg pueden causar efectos psicológicos y fisiológicos profundos. Minutos después de la ingestión por vía oral de 0.5 a 2 µg/kg, aparecen síntomas y signos como taquicardia, hipertensión, dilatación de las pupilas, temblor e hiperpirexia. En los siguientes 30 min a la ingestión de LSD se produce una serie de alteraciones extrañas, a menudo conflictivas, de la percepción y del estado de ánimo, como ilusiones visuales, sinestesias y labilidad extrema del estado de ánimo. Estos efectos de la LSD pueden durar de 12 a 18 h, a pesar de que su semivida es de sólo 3 horas.

Cuando la droga se consume una o más veces al día durante un periodo de cuatro días o más, aparece rápidamente tolerancia a las alteraciones inducidas en la función psicológica. La abstinencia brusca después del uso continuado no produce signos ni síntomas de supresión. Hasta la fecha no se han publicado casos clínicos de muerte causada por los efectos directos de la dietilamida del ácido lisérgico.

La urgencia médica aguda más frecuentemente asociada con el uso de LSD son los episodios de angustia ("ataques de pánico"), que pueden durar 24 h (el "mal viaje"). La mejor forma de tratar estos problemas es tranquilizar al paciente y, en caso de necesidad, administrar pequeñas dosis de ansiolíticos. Las consecuencias adversas del uso crónico de LSD consisten en aumento del riesgo de psicosis esquizofreniforme y trastornos de la memoria, la resolución de problemas y el pensamiento abstracto. Estos trastornos se tratan mejor en centros psiquiátricos especializados.

FENCICLIDINA

La fenciclidina (*phencyclidine*, PCP), un derivado de la ciclohexilamina, se usa mucho en medicina veterinaria para inmovilizar durante poco tiempo a animales grandes y a veces se describe como un anestésico disociativo. La PCP se une a los receptores ionotrópicos del *N*-metil-D-aspartato (NMDA) en el sistema nervioso, bloqueando la corriente de iones a través de estos canales; su síntesis es fácil, y su consumo afecta sobre todo a jóvenes y polidrogadictos; se ingiere por vía oral, se fuma o inyecta por vía intravenosa. También se usa como adulterante en ventas ilegales de THC, LSD, anfetaminas o cocaína. El preparado clandestino más frecuente, el "*polvo de ángel*", es un polvo blanco granuloso que contiene entre 50 y 100% de droga. Las dosis bajas (5 mg) producen agitación, excitación, decremento de la coordinación motora, disartria y analgesia. Los consumidores pueden presentar nistagmo horizontal o vertical, rubefacción, diaforesis e hiperacusia. Las alteraciones del comportamiento comprenden distorsiones de la imagen corporal, desorganización del pensamiento y sensación de enajenación. Las dosis mayores (5 a 10 mg) pueden producir sialorrea, vómito, mioclonía, fiebre, estupor o coma. Las dosis de PCP de 10 mg o más causan convulsiones, opistótonos y postura de descerebración, que pueden ir seguidos de coma prolongado.

El diagnóstico de sobredosis de PCP resulta difícil porque los síntomas iniciales del paciente pueden sugerir una reacción esquizofrénica aguda. La confirmación es posible si se determina la concentración de PCP en suero y orina. Actualmente es posible realizar análisis de esta sustancia en casi todos los centros toxicológicos. Tras la ingestión de dosis elevadas de PCP, se detectan concentraciones urinarias altas durante uno a cinco días.

La sobredosis de PCP requiere medidas rápidas de soporte vital, con tratamiento del coma, de las convulsiones y de la depresión respiratoria en una unidad de cuidados intensivos. No existe un antídoto o antagonista específico para la PCP, pero su excreción puede facilitarse mediante acidificación de la orina y lavado gástrico. La muerte por sobredosis de PCP puede ocurrir como consecuencia de combinaciones de hipersecreción faríngea, hipertermia, depresión respiratoria, hipertensión grave, convulsiones, encefalopatía hipertensiva y hemorragia intracerebral.

La psicosis aguda asociada al uso de PCP debe considerarse una urgencia psiquiátrica, ya que los pacientes corren un alto riesgo de suicidio o de violencia extrema hacia los demás. Las fenotiazinas no deben usarse para el tratamiento de la psicosis aguda por PCP, ya que potencian los efectos anticolinérgicos de la droga. El haloperidol (5 mg por vía intramuscular) se ha administrado cada hora para inducir la supresión del comportamiento psicótico. La PCP, al igual que la LSD y la mezcalina, produce vasoespasmo de las arterias cerebrales con dosis relativamente bajas. El consumo crónico de PCP causa insomnio, anorexia, alteraciones sociales y de comportamiento acusadas y, en algunos casos, esquizofrenia crónica.

POLIDROGADICCIÓN

Aunque los drogadictos suelen mostrar preferencia por una droga en particular, como el alcohol o los opiáceos, el uso concurrente de otras drogas es habitual. El uso de múltiples drogas implica a menudo el consumo de sustancias con efectos farmacológicos distintos a los de la droga favorita. Por ejemplo, el uso simultáneo de compuestos distintos, como estimulantes

y opiáceos o estimulantes y alcohol, es bastante frecuente. La diversidad de combinaciones de drogas parece demostrar que el refuerzo fundamental de uso de varias drogas es intentar conseguir variaciones perceptibles de cómo uno se encuentra, más que una dirección particular de cambio (estimulación o sedación). También se ha probado que la intoxicación por alcohol y opiáceos está asociada a un aumento del consumo de tabaco. Actualmente se dispone de escasa información adecuada sobre las interacciones de las drogas; sin embargo, se sabe que el uso combinado de cocaína, heroína y alcohol aumenta el riesgo de efectos tóxicos y de consecuencias médicas adversas, en comparación con el riesgo asociado al consumo de una sola de esas drogas. Un determinante práctico de los patrones de uso de varias drogas es la disponibilidad y costo de estas sustancias. Hay muchos ejemplos de modelos de uso de drogas determinados por la situación. Así, el consumo de alcohol y las complicaciones médicas que lo acompañan son uno de los problemas más graves de los ex adictos a la heroína que participan en los programas de mantenimiento con metadona.

El médico debe reconocer que la perpetuación del consumo y dependencia de varias drogas no es necesariamente un síntoma de trastorno emocional subyacente. Ni el alivio de la ansiedad ni la reducción de la depresión justifican el inicio y la perpetuación del abuso de varias drogas. La depresión y la ansiedad graves son con igual frecuencia el resultado del abuso de drogas como su causa. Hay ciertos datos que indican que alguna de las consecuencias adversas de la drogadicción puede reforzar o mantener el abuso de varias de ellas.

℞ POLIDROGADICCIÓN

El tratamiento adecuado de este problema, al igual que el de otras formas de drogadicción, requiere programas de intervención innovadores. El primer paso es el tratamiento de desintoxicación, un proceso que puede resultar difícil dado que el paciente ha abusado de varias drogas con diferentes acciones farmacológicas (p. ej., alcohol, opiáceos y cocaína). A menudo los pacientes no recuerdan e incluso niegan el uso simultáneo de varios productos, por lo cual la evaluación diagnóstica debe incluir siempre un análisis de orina para la detección cualitativa de las sustancias psicoactivas y sus metabolitos. El tratamiento de la polidrogadicción requiere la hospitalización o la atención en una residencia durante la fase de desintoxicación y la fase inicial de abstinencia de la droga. Siempre que sea posible, deberán usarse los servicios de centros especializados en el cuidado y tratamiento de personas dependientes de sustancias químicas. La desintoxicación de los pacientes polidrogadictos en consulta externa será probablemente ineficaz y puede resultar peligrosa.

Las alteraciones causadas por el abuso de drogas suelen mejorar con el tratamiento eficaz, pero pueden surgir de modo impredecible recidivas. El médico continuará auxiliando a los pacientes durante ellas y sabrá que no es raro en un trastorno conductual complejo el consumo repetitivo ocasional de la droga.

LECTURAS ADICIONALES

Cami J, Farre M: Mechanisms of disease: Drug addiction. N Engl J Med 349:975, 2003

Halpern JH et al: Diminished interleukin-6 response to pro-inflammatory challenge in men and women after intravenous cocaine administration. J Clin Endocrinol Metabol 88:1188, 2003

Toumbourou JW et al: Interventions to reduce harm associated with adolescent substance use. Lancet 369:1391, 2007

Vocci FJ et al: Medication development for addictive disorders: The state of the science. Am J Psychiatry 162:1432, 2005

Volkow ND et al: Cocaine cues and dopamine in dorsal striatum: Mechanism of craving in cocaine addiction. J Neurosci 26:6583, 2006

390 Adicción a la nicotina

David M. Burns

El empleo de la hoja de tabaco para crear y satisfacer la adicción a la nicotina le fue presentado a Colón por los nativos americanos y se propagó rápidamente a Europa. Sin embargo, el uso de tabaco en forma de cigarrillos es predominantemente un fenómeno del siglo XX, al igual que la epidemia provocada por dicha presentación del tabaco.

La nicotina es el principal componente del tabaco; de ella depende su carácter adictivo. Los fumadores adictos regulan su ingestión de nicotina y sus concentraciones sanguíneas ajustando la frecuencia e intensidad del consumo de tabaco, tanto para obtener los efectos psicoactivos deseados como para evitar la supresión.

El tabaco curado no quemado contiene nicotina, carcinógenos y otras toxinas que pueden originar gingivopatías, cáncer de la boca y tal vez un incremento pequeño en el peligro de sufrir cardiopatías. Cuando se quema el tabaco el humo resultante contiene, además de nicotina, monóxido de carbono y 4 000 compuestos adicionales como resultado de volatilización, pirólisis y pirosíntesis del tabaco y de diversos aditivos químicos empleados en la elaboración de las diferentes formas de tabaco. El humo está compuesto de aerosol fino y una fase de vapor; las partículas en aerosol tienen un diámetro que permite su depósito en las vías respiratorias y superficies alveolares del pulmón. El grueso de la toxicidad y la carcinogenicidad del humo reside en la fase de partículas en aerosol, que contiene un elevado número de componentes tóxicos y compuestos carcinógenos. El conjunto de partículas, excepto la nicotina y la humedad, se denomina alquitrán. La fase de vapor contiene monóxido de carbono, irritantes respiratorios y ciliotoxinas, así como muchos de los componentes volátiles causantes del olor característico del humo de los cigarrillos.

El pH alcalino del humo de las mezclas de tabaco empleadas en pipas y cigarros puros permite una absorción suficiente de la nicotina a través de la mucosa para satisfacer la necesidad de esta droga en el fumador. Por tanto, los fumadores de pipa y de puros tienden a no inhalar el humo al pulmón, por lo que en este tipo de fumadores la exposición tóxica y carcinógena (y el aumento de los índices de patología) queda confinada en gran medida a las vías respiratorias superiores. El pH ácido del humo generado por el tabaco empleado en los cigarrillos disminuye demasiado la absorción de la nicotina en la boca, haciendo necesario inhalar el humo a la mayor superficie pulmonar con el fin de absorber las cantidades de nicotina necesarias para satisfacer la adicción del fumador. El desplazamiento del consumo de tabaco hacia la forma de cigarrillos, con el consiguiente incremento del depósito de humo en el pulmón, ha creado la epidemia de cardiopatía, enfermedad pulmonar y cáncer de pulmón que domina las manifestaciones actuales de la patología relacionada con el consumo de tabaco.

Se ha establecido el vínculo de ciertos genes con la adicción a la nicotina. Algunos disminuyen la eliminación de este alcaloide, en tanto que otros se asocian a una mayor posibilidad de que la persona se torne dependiente del tabaco y otras drogas, y también a una mayor incidencia de depresión. Es poco probable que los solos factores genéticos sean los determinantes de la adicción. Los índices de inicio del tabaquismo en varones y las cifras correspondientes de adicción a la nicotina han disminuido casi 50% desde mediados del decenio de 1950, y ello sugiere que factores diferentes de los genéticos son importantes. Es más probable que la susceptibilidad genética influya en la probabilidad de que la experimentación con tabaco en el adolescente culmine en adicción en la vida adulta.

La prevalencia de tabaquismo (cigarrillos) en adultos ha disminuido en promedio 20% en Estados Unidos, con cifras similares en Canadá y muchos países del continente europeo. La prevalencia del tabaquismo en varones está en fase de disminución pero sigue siendo grande en muchos países asiáticos, y en ellos se ha observado una cifra cada vez mayor del uso en mujeres. Las cifras máximas de tabaquismo y las mínimas de abandono del vicio se observaron en los países del antiguo bloque soviético. De interés particular es la frecuencia cada vez mayor de tabaquismo en países en desarrollo; se espera que la recientemente ratificada *World Health Organization Framework Convention on Tobacco Control* estimulará técnicas de erradicación eficaz del tabaquismo en tales países, para evitar una epidemia futura de enfermedades vinculadas con el tabaco.

MANIFESTACIONES PATOLÓGICAS DEL CONSUMO DE CIGARRILLOS

En Estados Unidos, más de 400 000 personas mueren prematuramente cada año como consecuencia del consumo de cigarrillos; esto viene a representar aproximadamente una de cada cinco muertes en ese país. Alrededor de 40% de los fumadores de cigarrillos morirán prematuramente como consecuencia de su hábito si no consiguen abandonarlo.

Las principales enfermedades causadas por el humo de cigarrillos se incluyen en el **cuadro 390-1**. La proporción de cifras de enfermedades por taba-

CUADRO 390-1 RIESGOS RELATIVOS DE QUIENES FUMAN CORRIENTEMENTE CIGARRILLOS

Enfermedad o trastorno	Fumadores corrientes	
	Varones	Mujeres
Coronariopatía		
35-64 años	2.8	3.1
65 años o más	1.5	1.6
Enfermedad cerebrovascular		
35-64 años	3.3	4
65 años o más	1.6	1.5
Aneurisma aórtico	6.2	7.1
Obstrucción crónica de vías respiratorias	10.6	13.1
Cáncer		
De pulmón	23.3	12.7
Laringe	14.6	13
Labios, cavidad bucal, faringe	10.9	5.1
Esófago	6.8	7.8
Vejiga y otros órganos de vías urinarias	3.3	2.2
Riñones	2.7	1.3
Páncreas	2.3	2.3
Estómago	2	1.4
Cuello uterino		1.6
Leucemia mieloide aguda	1.4	1.4
Síndrome de muerte repentina del lactante		2.3
Síndrome de membranas hialinas del lactante		1.3
Bajo peso natal		1.8

quismo en fumadores, en comparación con las observadas en no fumadores (riesgo relativo), es mayor en personas más jóvenes, particularmente en el caso de la arteriopatía coronaria y el accidente vascular. A edades más avanzadas, la frecuencia de fondo de las enfermedades en no fumadores aumenta, con lo que disminuye la aportación relativa del tabaquismo al riesgo relacionado; sin embargo, el exceso absoluto de la mortalidad debida a las enfermedades que se encuentra en los fumadores comparados con los no fumadores aumenta con la edad. La lesión de los órganos causada por fumar y el número de fumadores que mueren a consecuencia del hábito son mayores en los ancianos, como cabe esperar de un proceso de lesión acumulativa.

ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

Los consumidores de cigarrillos tienen más probabilidad que los no fumadores de presentar ateroesclerosis de grandes vasos, así como patología de pequeños vasos. Casi 90% de la enfermedad vascular periférica en los no diabéticos puede atribuirse a fumar cigarrillos, al igual que alrededor de 50% de los aneurismas aórticos. Por el contrario, 20 a 30% de la cardiopatía isquémica y aproximadamente 10% de la enfermedad vascular cerebral oclusiva se deben al consumo de cigarrillos. Existe una interacción de efecto multiplicador entre el consumo de cigarrillos y otros factores de riesgo, de forma que el aumento de riesgo provocado por el fumar en los hipertensos o las personas con lípidos séricos elevados es sustancialmente mayor que el incremento de riesgo producido por el tabaco en las personas sin esos factores de riesgo.

Además de su participación en la ateroesclerosis, fumar cigarrillos aumenta la probabilidad de sufrir infarto del miocardio y muerte repentina al favorecer la agregación plaquetaria y la oclusión vascular. La inversión de estos efectos puede explicar los rápidos beneficios del abandono del hábito en cuanto a la posibilidad de sufrir un nuevo suceso coronario, demostrable en los supervivientes de un primer infarto del miocardio. Este efecto puede explicar también las tasas muy superiores de oclusión de los injertos en los pacientes sometidos a cirugía de revascularización coronaria o periférica que continúan fumando.

El abandono del hábito de fumar cigarrillos reduce el riesgo de un segundo suceso coronario en seis a 12 meses a partir de la abstinencia, y las tasas de un primer infarto o de muerte de causa coronaria también disminuyen en el transcurso de unos pocos años tras el abandono. A partir de los 15 años del abandono, el riesgo de un nuevo infarto o de muerte de origen coronario en ex fumadores es similar al de quienes nunca fumaron.

CÁNCER

Fumar tabaco causa cáncer de pulmones, cavidad bucal, nasofaringe, bucofaringe e hipofaringe, cavidad nasal y senos paranasales, laringe, esófago, estómago, páncreas, hígado, riñones (cuerpo y pelvis), uréteres, vejiga y cuello uterino, y también causa leucemia mieloide. Hay indicios de que fumar cigarrillos contribuye de manera importante a incrementar el riesgo de cánceres colorrectal y mamario premenopáusico, pero no hay correlación con el cáncer mamario posmenopáusico. Al parecer no existe un vínculo causal entre el humo de cigarrillos y el cáncer del endometrio, y hay un menor riesgo de cáncer uterino en posmenopáusicas que fuman. Los riesgos de cáncer aumentan con el número de cigarrillos consumidos por día y la duración del hábito, y existe una interacción sinérgica entre el consumo de cigarrillos y de alcohol en el cáncer de la cavidad bucal, el esófago y posiblemente el pulmón. Diversas exposiciones laborales aumentan también de forma sinérgica el riesgo de cáncer de pulmón en los fumadores de cigarrillos, destacando especialmente la exposición laboral al asbesto (amianto) y al radón.

El abandono del hábito de fumar cigarrillos reduce el riesgo de sufrir cáncer en relación con quienes continúan fumando, pero incluso 20 años después del abandono persiste un discreto incremento del riesgo de padecer cáncer de pulmón.

PATOLOGÍA RESPIRATORIA

El consumo de cigarrillos es causa de más de 90% de los casos de neuropatía obstructiva crónica. En el plazo de uno a dos años a partir del inicio del hábito regular de fumar, muchos fumadores jóvenes presentan alteraciones inflamatorias de las pequeñas vías respiratorias, aunque las mediciones de las variaciones de la función pulmonar debidas a estas alteraciones no predicen el desarrollo de obstrucción crónica al flujo aéreo. Pasados 20 años de fumar, aparecen alteraciones fisiopatológicas de los pulmones, y progresan en proporción a la intensidad y duración del hábito. La hiperplasia mucosa crónica de las vías respiratorias grandes produce tos crónica productiva hasta en 80% de los fumadores de más de 60 años de edad. La inflamación crónica y el estrechamiento de las vías respiratorias pequeñas, la digestión enzimática de las paredes alveolares que provoca enfisema pulmonar, o ambos procesos, pueden reducir el flujo espiratorio lo suficiente para causar limitación respiratoria en alrededor de 15% de los fumadores.

Las alteraciones en las pequeñas vías respiratorias de los fumadores jóvenes se revertirán transcurridos uno a dos años desde el abandono del hábito. También puede haber un pequeño incremento en las medidas del flujo aéreo espiratorio tras el abandono en las personas que han presentado obstrucción crónica al flujo aéreo, pero la principal variación tras la abstinencia es que disminuye la velocidad de declive de la función pulmonar que se produce con la edad, más que una tendencia a la normalización de la función.

EMBARAZO

Fumar cigarrillos se asocia con diversas complicaciones maternas del embarazo: rotura prematura de membranas, desprendimiento prematuro de placenta y placenta previa; también existe un pequeño aumento del riesgo de aborto espontáneo en las fumadoras. Los hijos de fumadoras tienen mayor posibilidad de nacer antes del término, presentar una cifra mayor de mortalidad perinatal, ser pequeños para la edad gestacional, mostrar índices mayores de síndrome disneico del lactante (membranas hialinas) mayor posibilidad de fallecer por el síndrome de muerte repentina y al parecer tener retrasos del desarrollo en los primeros años de la vida.

OTROS PROCESOS

Fumar retrasa la curación de las úlceras pépticas; aumenta el riesgo de osteoporosis, cataratas seniles y degeneración macular; y provoca menopausia prematura, arrugas en la piel, colelitiasis y colecistitis en la mujer, e impotencia en el varón.

HUMO DE TABACO AMBIENTAL

La exposición prolongada a humo de tabaco ambiental aumenta el riesgo de cáncer de pulmón y de cardiopatía isquémica en no fumadores. También aumenta la frecuencia de infecciones respiratorias, otitis media crónica y asma en los niños, además de desencadenar agravamientos del asma en los niños.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

El humo de cigarrillos puede interactuar con drogas y fármacos diversos (cuadro 390-2). Induce el sistema del citocromo P450, que puede alterar la eliminación metabólica de fármacos como la teofilina. Lo anterior puede originar valores séricos inadecuados en los fumadores ambulatorios, cuando se define la dosis en el hospital en una situación que no incluye el tabaquismo. De manera correspondiente, los valores séricos de los fármacos pueden aumentar

CUADRO 390-2 INTERACCIONES DEL TABACO Y FÁRMACOS DE PRESCRIPCIÓN

Fármaco	Interacción
Benzodiazepinas	Menor sedación
Beta, antiadrenérgicos	Merma la acción reductora de la frecuencia cardiaca y la presión arterial
Cafeína	Mayor eliminación metabólica
Clomipramina	Menores concentraciones séricas[a]
Clorpromazina	Menores concentraciones séricas[a]
Clozapina	Menores concentraciones séricas[a]
Dextropropoxifeno	Menor analgesia
Estrógenos orales	Mayor eliminación por el hígado
Flecainida	Mayor eliminación de primer paso
Flufenazina	Menores concentraciones séricas[a]
Fluvoxamina	Menores concentraciones séricas[a]
Haloperidol	Menores concentraciones séricas[a]
Heparina	Eliminación más rápida
Imipramina	Menores concentraciones séricas[a]
Insulina	Retraso de la absorción por vasoconstricción cutánea
Lidocaína	Mayor eliminación de primer paso
Mexiletina	Mayor eliminación de primer paso
Olanzapina	Eliminación más rápida
Pentazocina	Analgesia menor, quizá mayor eliminación
Propranolol	Mayor eliminación de primer paso
Tacrina	Eliminación metabólica más rápida
Teofilina	Eliminación metabólica más rápida
Tiotixeno	Eliminación metabólica más rápida
Trazodona	Menores concentraciones séricas[a]

[a] No hay certidumbre de las consecuencias clínicas.

cuando los fumadores son hospitalizados y no se les permite fumar. Ellos pueden tener una eliminación mayor del primer paso de productos como lidocaína, y los efectos estimulantes de la nicotina pueden aminorar la acción de benzodiazepinas o antiadrenérgicos beta.

OTRAS FORMAS DE CONSUMO DE TABACO

Otras modalidades importantes de consumo de tabaco son el rapé húmedo que se deposita entre la mejilla y la encía, el tabaco de mascar, las pipas y cigarros puros, y recientemente el bidi (tabaco envuelto en hoja de tendu o de temburni empleado frecuentemente en la India), los cigarrillos de clavo y las pipas de agua. El consumo bucal de tabaco provoca patología gingival y puede dar lugar a cáncer de boca. Todas las formas de tabaco quemado generan un humo tóxico y carcinógeno similar al de los cigarrillos. Las diferencias en cuanto a las consecuencias patológicas radican en la frecuencia de consumo y la profundidad de la inhalación. El riesgo de cánceres de vías respiratorias superiores es similar en los fumadores de cigarrillos y de cigarros puros, mientras que quienes sólo han fumado cigarros puros tienen un riesgo muy inferior de cáncer de pulmón, cardiopatía isquémica y neuropatía obstructiva crónica. Sin embargo, los fumadores de cigarrillos que cambian a pipas o cigarros puros sí tienden a inhalar el humo, aumentando su riesgo; es probable que a igualdad de inhalación y de frecuencia de exposición al humo de tabaco de cualesquiera de estas formas de consumo los resultados patológicos sean similares.

El resurgimiento del consumo de puros y de bidi en los adolescentes de ambos sexos suscita el temor de que estas formas antiguas de consumo de tabaco sean otra vez un motivo de preocupación en salud pública.

CIGARRILLOS CON MENOR CONTENIDO DE ALQUITRÁN Y NICOTINA

Los cigarrillos con filtro que tienen aportes menores (medidos mecánicamente) de alquitrán y nicotina han sido recomendados para disminuir el peligro de enfermedades. Sin embargo, utilizan comúnmente orificios ventilatorios en los filtros y otros diseños de ingeniería para disminuir artificialmente las mediciones mecánicas. A pesar de ello, los fumadores pueden compensar la cantidad de nicotina y alquitrán que reciben y conservarla al cambiar la forma en que expulsan las bocanadas de humo del cigarrillo o el número de cigarrillos fumados cada día. No existe un beneficio significativo de disminución de enfermedades en fumadores que cambian a los cigarrillos con filtro, y se les deberá aclarar que estos cigarrillos no constituyen una alternativa al abandono del hábito.

ABANDONO DEL HÁBITO DE FUMAR

El proceso de abandonar el cigarrillo suele ser cíclico, y el fumador a veces hace múltiples intentos para dejarlo, pero recae antes de un logro definitivo. Se sabe que 70 a 80% de los fumadores desearían abandonar el tabaquismo; en promedio, 33% de los fumadores comunes intentan abandonar el consumo cada año, y 90% de estos intentos no auxiliados culminan en fracasos. Las intervenciones del tabaquismo basadas en clínica deben estimular a los fumadores en sus intentos de abandonar el consumo a utilizar formas diferentes de auxilio para cada fin, con cada intento nuevo, y no centrarse exclusivamente en la interrupción inmediata en el momento de la primera visita.

El médico recomendará que el sujeto abandone el tabaquismo particularmente para las fechas en que tiene una enfermedad aguda y que constituye un elemento potente de motivación para sus intentos de dejar de fumar, e incluso la mitad de los pacientes a quienes se recomienda tal objetivo hacen un intento serio en este sentido. Otros elementos disuasorios incluyen el costo de los cigarrillos, las campañas de publicidad y cambios en las normas para restringir el tabaquismo en el sitio de trabajo.

INTERVENCIÓN DEL MÉDICO (Cuadro 390-3)

Se debe preguntar a todos los pacientes si fuman, sus intentos previos de abandono, y si están interesados en dejarlo en la actualidad. Se debe animar y motivar al abandono a quienes no están interesados en la deshabituación; el médico debe darles un mensaje claro, enérgico y personalizado de que fumar es peligroso para la salud; y ofrecerles ayuda si en el futuro tienen interés en abandonar el hábito. Existe una relación entre la cantidad de ayuda que está dispuesto a aceptar un paciente y el éxito del intento de deshabituación. Se debe negociar una fecha de abandono, por lo común no el día de la consulta sino en el transcurso de unas pocas semanas después de ella, y se debe proporcionar un contacto de seguimiento con personal de la consulta en torno a la fecha de abandono propuesta.

Se expenden muy diversos productos que sustituyen la nicotina, como parches y goma de mascar nicotinados de venta libre, así como inhaladores nasales y bucales que se obtienen por prescripción. Los productos mencionados se pueden utilizar incluso durante tres a seis meses y algunos tienen una presentación que permite la disminución gradual de su dosis y con ello la duración mayor de la abstinencia. Se ha demostrado que son eficaces antidepresivos como el bupropión (300 mg en fracciones incluso durante seis meses) y también la vareniclina, agonista parcial del receptor de acetilcolina nicotínico (dosis inicial 0.5 mg/día y aumentar a 1 mg dos veces al día en el octavo día; el tratamiento puede durar seis meses). Algunos datos refuerzan la utilidad de la combinación de nicotina y terapia de reposición y antidepresivos así como el uso de chicle o trociscos al surgir el deseo imperioso de fumar en sujetos que utilizan parche. Los medios de reposición de nicotina se expenden en dosis diferentes y las más altas se recomiendan para los fumadores inveterados. La clonidina o la nortriptilina pueden ser útiles en personas que han fracasado en sus primeros intentos con fármacos de primera línea o que no pueden recurrir a otras terapias. Los antidepresivos son más eficaces en personas con el antecedente de síntomas de depresión.

CUADRO 390-3 DIRECTRICES EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

Acciones del médico
- Interrogar: identificar sistemáticamente a todos los fumadores en cada visita
- Aconsejar: insistir a la persona que abandone el tabaquismo
- Identificar a los fumadores que desean abandonar el tabaquismo
- Auxiliar al paciente en sus intentos de no fumar
- Disponer contacto de vigilancia

Intervenciones farmacológicas eficaces[a]
- Terapias de primera línea
  - Chicle nicotinado (1.5)
  - Parche nicotinado (1.9)
  - Inhalador nasal de nicotina (2.7)
  - Inhalador bucal de nicotina (2.5)
  - Trociscos de nicotina (2.0)
  - Bupropión (2.1)
  - Vareniclina (2.7)
- Terapias de segunda línea
  - Clonidina (2.1)
  - Nortriptilina (3.2)

Otras intervenciones eficaces[a]
- Consejos del médico u otro personal asistencial (10 min) (1.3)
- Programas de abandono intensivo del tabaquismo (como mínimo, 4-7 sesiones de 20-30 min que se practiquen durante 2 semanas, como mínimo, o de preferencia 8 semanas) (2.3)
- Sistema de identificación del tabaquismo, basado en clínicas (3.1)
- Consejo por personas extramédicas y apoyo social por parte de parientes y amigos
- Consejo por teléfono (1.2)

[a] La cifra después de la intervención representa el múltiplo de los intentos logrados de abandonar el tabaco en comparación con la ausencia de intervención.

Las recomendaciones actuales son ofrecer tratamiento farmacológico, tratamientos de reemplazo de nicotina (*nicotine replacement therapy*, NRT) y bupropión, a todos los que aceptan, proporcionando asesoramiento y otras medidas de apoyo al paciente como parte del intento de deshabituación. En la actualidad, las indicaciones aprobadas por la *US Food and Drug Administration* sobre productos con NRT limitan su empleo a lapsos breves junto con intentos de abandono del tabaco. Sin embargo, a veces los fumadores individuales utilizan estos productos, en particular los que se obtienen sin receta, por lapsos mayores y sin deseos de interrumpir su vicio. Se han publicado algunos datos y sugieren que el empleo del NRT por mayor tiempo permite el abandono del tabaco en algunos fumadores que no pueden hacerlo con lapsos más breves, es decir, algunos individuos llegan a la abstinencia nicotínica por el empleo a largo plazo de NRT. Es útil que el médico en su práctica sepa de estos perfiles de empleo entre fumadores que intentan abandonar el tabaquismo y que pueden contribuir a la abstinencia útil en algunos de ellos. Por sí sola, la recomendación que hace el médico o su personal de abandonar el hábito tiene más probabilidades de incrementar la tasa de éxito cuando se compara con no realizar ninguna intervención; un enfoque integral con orientación para el abandono, asistencia farmacológica y asesoramiento pueden aumentar el éxito del abandono casi tres veces.

La incorporación de ayuda para dejar el cigarrillo, en la práctica, obliga a cambiar la infraestructura de prestación de atención. Los cambios sencillos comprenden: 1) incluir preguntas sobre el consumo de tabaco y el interés en abandonar el hábito en los cuestionarios de recepción de los pacientes, 2) preguntar a los pacientes si fuman como parte de la toma de mediciones de signos vitales realizada por el personal de la consulta, 3) hacer constar el tabaquismo en la lista de problemas de la anamnesis, 4) automatizar el contacto de seguimiento de los pacientes en su fecha de abandono. Estas modificaciones son esenciales para institucionalizar la intervención sobre el tabaquismo en las consultas; sin esta institucionalización, las mejores intenciones de los médicos de intervenir sobre los pacientes que fuman con frecuencia se pierden con la falta de tiempo de una consulta atareada.

PREVENCIÓN

Alrededor de 90% de las personas que se tornan fumadoras comienzan su comportamiento en la adolescencia. Los factores que estimulan la aparición del hábito en esa etapa son el tabaquismo de los padres o de personas mayores, la propaganda y las actividades promocionales de los fabricantes, la disponibilidad de los cigarrillos y la aceptación social del tabaquismo. La necesidad de una mejor autoimagen y de imitar el comportamiento de los adultos alcanza su máximo en los adolescentes que tienen la mínima validación externa de su autovalía, y ello podría explicar en parte las enormes diferencias en la prevalencia de tabaquismo en adolescentes, según los estratos socioeconómicos y el rendimiento escolar.

La prevención del inicio del tabaquismo debe comenzar en fecha temprana, de preferencia en las escuelas primarias. Los médicos que tratan adolescentes deben ser sensibles a la prevalencia del problema. Deben interrogar a todo adolescente para saber si ha probado el tabaco o lo utiliza, reforzar los hechos de que la mayoría de los adolescentes y adultos no fuman, y explicar que todas las formas de tabaco causan adicción y son nocivas.

LECTURAS ADICIONALES

Frieden TR, Bloomberg MR: How to prevent 100 million deaths from tobacco. Lancet 369:1758, 2007

International Agency for Research on Cancer: *Reversal of Risk After Quitting Smoking*. IARC Handbooks of Cancer Prevention, Tobacco Control, Volume 11. Lyon, France, IARC, 2006

US Department of Health and Human Services: *The Health Consequences of Tobacco Use: A Report of the Surgeon General*. National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2004

———: *Treating Tobacco Use and Dependence*. Clinical Practice Guideline, Public Health Service, DHHS, 2000

391 Trastornos producidos por mordeduras de serpiente y por venenos de animales marinos

Paul S. Auerbach, Robert L. Norris

En este capítulo se describen los principios generales para la evaluación y tratamiento de las víctimas de envenenamiento por serpientes venenosas y animales marinos. La frecuencia de mordeduras y picaduras graves es relativamente reducida en los países desarrollados, por lo que las investigaciones clínicas significativas realizadas son reducidas y las decisiones terapéuticas se basan en información anecdótica.

MORDEDURAS DE VÍBORAS VENENOSAS

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

Las serpientes venenosas pertenecen a las familias Viperidae (y subfamilia Viperinae: víboras del Viejo Mundo, subfamilia Crotilanae; víboras de hoyuelos del Nuevo Mundo y Asia); Elapidae (que incluyen cobras, kraits, coralillos y todas las serpientes venenosas de Australia); Hidrofidae (serpientes marinas); Atractaspididae (áspides excavadoras) y Colubridae (gran familia en la que muchas especies no son venenosas y solo unas cuantas son dañinas para los humanos). La frecuencia de las mordeduras de víboras alcanza su punto máximo en las regiones templadas y tropicales, donde la población subsiste de la agricultura manual. Los cálculos indican que a nivel mundial se producen más de cinco millones de mordeduras de serpientes venenosas cada año que ocasionan más de 125 000 fallecimientos.

ANATOMÍA/IDENTIFICACIÓN DE LAS VÍBORAS

El típico aparato de depósito e inyección de veneno consta de glándulas en ambos lados, por debajo y detrás de los ojos, conectadas por conductos a los dientes maxilares anteriores huecos. En los vipéridos (víboras y serpientes de fosetas), las piezas dentales son colmillos largos y móviles que se retraen hacia el techo de la boca cuando el animal se encuentra en reposo. En los elápidos y serpientes marinas, los colmillos tienen menor tamaño y están relativamente fijos en posición erecta. Aproximadamente en 20% de las mordeduras de víboras de fosetas y en porcentajes mayores en el caso de otras mordeduras (incluso 75% de las serpientes marinas) no se expulsa veneno (mordeduras "secas"). Quizá 50% de las mordeduras de víboras venenosas generan un envenenamiento grave.

Es difícil distinguir entre las serpientes venenosas y las no venenosas. Los vipéridos se caracterizan por tener la cabeza moderadamente triangular (signo que comparten muchas serpientes no venenosas); pupilas elípticas (es el mismo signo en las serpientes como boas y pitones, que no son venenosas); colmillos maxilares agrandados y en las víboras de fosetas un par de fosetas termosensibles (órganos de fóvea) en cada lado de la cabeza. Las víboras de cascabel del Nuevo Mundo por lo general poseen una serie de placas de queratina entrelazadas (el cascabel) en el extremo de la cola; este órgano se utiliza para amedrentar a los posibles intrusos amenazantes. La distribución de los colores no es un signo orientador ni fidedigno para identificar a muchas de las serpientes venenosas. Muchos ofidios inocuos tienen trazos coloridos muy similares a los de las serpientes venenosas que habitan en la misma región.

VENENOS Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los venenos de serpiente son mezclas complejas de enzimas, polipéptidos de bajo peso molecular, iones metálicos y glucoproteínas. Algunos de los componentes nocivos son: hemorraginas, que aumentan la permeabilidad vascular originando hemorragias circunscritas y generalizadas; diversas enzimas proteolíticas que producen necrosis de los tejidos, alteran diversas fases de los mecanismos de la coagulación o modifican la función de los órganos; factores que deprimen al miocardio y reducen el gasto cardiaco y neurotoxinas, que actúan a nivel presináptico o postsináptico inhibiendo los impulsos en los nervios periféricos. La mayor parte de los venenos de las serpientes alteran la función de muchos órganos en sus víctimas.

Numerosos vipéridos y algunos elápidos envenenan con sustancias necrosantes que de manera característica generan edema, dolor y equimosis circunscritas y progresivas (fig. 391-1) y en el curso de horas o días, ampollas hemorrágicas y vesículas con suero. Las mordeduras graves se acompañan de pérdida considerable de tejido (fig. 391-2). Los signos generales comprenden cambios en el gusto, insensibilidad de la boca, fasciculaciones musculares, taquicardia o bradicardia, hipotensión, edema pulmonar, hemorragia (en cualquier sitio anatómico) y disfunción renal. El envenenamiento por elápides neurotóxicas como las kraits (especies *Bungarus*); muchas elápides australianas [como las serpientes de la muerte (especies de *Atractaspis*) y las víboras tigre (especies *Notechis*)], algunas cobras (especies de *Naja*) y vipéridos [como víbora de cascabel sudamericana] (*Crotalus durissus*), así como ciertas víboras indias de Russell (*Daboia russelii*)] causan disfunción neurológica. Los signos incipientes comprenden debilidad de los pares craneales (que se manifiesta por ptosis) y alteraciones del estado psíquico. El envenenamiento grave origina parálisis de los músculos de la respiración y culmina con la muerte por insuficiencia respiratoria y broncoaspiración. Los efectos nocivos de la mordedura de un elápido aparecen varios minutos a horas después, según la especie atacante, el sitio anatómico de la mordedura y la cantidad de veneno inyectado. Por lo general el envenenamiento por serpientes de mar origina dolor circunscrito (variable), mialgias, rabdomiólisis y efectos neurotóxicos; las manifestaciones algunas veces aparecen varias horas después de la mordedura.

Rx MORDEDURAS DE SERPIENTES VENENOSAS

Asistencia de campo. El aspecto más importante de los cuidados que se ofrecen antes de la atención hospitalaria a una persona mordida por una víbora venenosa es su transporte rápido a una instalación médica que cuente con medios de apoyo (para vías respiratorias, respiración y circulación) y la aplicación del antiveneno.

FIGURA 391-1. Envenenamiento por veneno de víbora de cascabel de la costa septentrional del Pacífico (*Crotalus oregonus oregonus*). *Izquierda:* envenenamiento moderadamente intenso. Se destacan el edema y la equimosis temprana 2 h después de la mordedura en el dedo. ***Derecha:*** envenenamiento grave. Equimosis extensa cinco días después de la mordedura en el tobillo.

FIGURA 391-2. Necrosis grave incipiente de todas las capas de la piel, cinco días después de la mordedura de una **víbora de Russell (*Daboia russelii*)** en la zona sudoccidental de la India.

Muchos de los primeros auxilios recomendados antiguamente ofrecen pocos beneficios y algunos incluso empeoran la situación. Es prudente aplicar una férula a la extremidad afectada para reducir la hemorragia y las molestias y de ser posible la extremidad debe permanecer a nivel del corazón. En las regiones subdesarrolladas es importante recomendar a los pobladores indígenas que acudan con la mayor rapidez posible a instalaciones médicas que cuenten con antiveneno y eviten a los curanderos tradicionales.

Durante muchos años se recomendó la succión mecánica como parte de la asistencia de campo de una mordedura de serpiente venenosa, pero se han acumulado pruebas de que no es beneficiosa y en realidad puede ser nociva, puesto que lesiona los tejidos cercanos.

No hay consenso en cuanto a las técnicas o dispositivos utilizados durante siglos en los intentos por limitar o impedir la propagación del veneno. Los vendajes o torniquetes linfooclusores limitan la difusión pero el daño de los tejidos circundantes es considerable, particularmente en el caso de los venenos necróticos. El uso de torniquetes conlleva una frecuencia de amputación y pérdida de la función mucho mayor, por lo que se deben evitar. Los venenos de elápidos que son principalmente neurotóxicos y que no ejercen efectos locales importantes se circunscriben por medio de presión-inmovilización, en la que se envuelve la extremidad completa con un vendaje (elástico o de crepé) y después se inmoviliza. La presión debe ser de 40 a 70 mmHg para que sea eficaz. Además, si la instalación médica se encuentra a más de unos cuantos minutos de distancia, la víctima debe ser cargada para alejarla del sitio donde fue mordida, puesto que el bombeo muscular estimula la dispersión del veneno incluso en mordeduras en las extremidades superiores. En resumen, la presión-inmovilización se utiliza únicamente cuando se ha identificado con certeza a la serpiente agresora, su veneno es principalmente neurotóxico, la persona que atiende al paciente sabe aplicar un vendaje con presión y la víctima se traslada a una institución médica, combinación de factores poco frecuente. Además de los torniquetes, otras medidas prohibidas son seccionar o enfriar el sitio de la mordedura, dar a la víctima bebidas alcohólicas o aplicar choques eléctricos. El doctor Ian Simpson, del Grupo de Tratamiento de Mordeduras de Serpientes de la Organización Mundial de la Salud, recomienda tranquilizar verbalmente a la víctima, inmovilizar la extremidad, llevar a la persona al hospital y señalar al médico los síntomas y signos manifiestos.

Asistencia en el hospital. En el hospital es importante vigilar con gran detenimiento a la víctima (signos vitales, ritmo cardiaco, saturación de oxígeno y diuresis) en tanto se obtiene información por medio de una anamnesis rápida y se realiza una exploración física completa. En las víctimas de una agresión con venenos neurotóxicos se buscan signos de dificultad para la deglución o de insuficiencia respiratoria, que obligan a la inserción de una sonda endotraqueal para permitirle respirar. Con el fin de obtener pruebas subjetivas de la evolución del envenenamiento, se marca el nivel de la hinchazón de la extremidad lesionada y medir la circunferencia en varios puntos cada 15 minutos hasta que se estabilice. Es importante contar con accesos para catéteres o agujas IV de grueso calibre en las extremidades sanas. La hipotensión es causada por la acumulación de sangre en los lechos vasculares pulmonares y esplácnicos. Más tarde asumen gran importancia la hemólisis y la salida del volumen intravascular a los tejidos blandos. Para el choque clínico se administran soluciones salinas isotónicas. Si la presión arterial no se regula con los cristaloides (20 a 40 ml/kg), conviene aplicar albúmina a 5% (10 a 20 ml/kg). Si la irrigación de los tejidos no mejora con la fluidoterapia y el goteo intravenoso de antiveneno (véase más adelante en este capítulo), cabe agregar vasopresores (como dopamina). En estos casos es de utilidad la vigilancia hemodinámica cruenta (presión venosa central, presión de la arteria pulmonar o ambas en forma seriada), aunque es peligroso introducir una venoclisis en presencia de una coagulopatía.

Se debe extraer sangre para identificar su tipo y realizar pruebas cruzadas y otros análisis lo más pronto posible. Algunos de los estudios más importantes son la hematimetría completa (para evaluar la magnitud de la hemorragia o hemólisis y hacer un recuento de plaquetas); los estudios de las funciones renal y hepática, pruebas de coagulación (para identificar una coagulopatía por consumo) y búsqueda de sangre o mioglobina en la orina. En las regiones que se encuentran en vias de desarrollo, cabe utilizar la prueba de coagulación de sangre completa (*whole-blood clotting test*, WBCT) que dura 20 min para diagnosticar con certeza la coagulopatía. En esta técnica se colocan unos cuantos mililitros de sangre recién obtenida en un recipiente plano y nuevo de vidrio (como un tubo de ensayo) y se dejan reposar 20 min. Posteriormente el tubo se inclina a 45° para saber si se ha formado un coágulo. En caso de no haberse formado, se diagnostica alguna coagulopatía. En envenenamientos graves o en presencia de otros cuadros patológicos concomitantes, se miden los gases en sangre arterial y se realizan una electrocardiografía y radiografías de tórax. Sin embargo, es importante tener cautela al realizar una punción arterial en presencia de una coagulopatía y se debe hacer en un sitio accesible a un taponamiento o a presión directa. Después de administrar el antiveneno (véase más adelante) los análisis se repiten cada 6 h hasta lograr la estabilidad clínica.

El aspecto fundamental del tratamiento de las mordeduras de serpientes venenosas es la administración del antiveneno específico. Los componentes del veneno circulante se fijan rápidamente a los anticuerpos heterólogos producidos por los animales inmunizados con el veneno en cuestión (o un veneno muy similar). Los antivenenos pueden ser monoespecíficos (para una especie en particular) o poliespecíficos (que abarcan a varias especies importantes desde el punto de vista médico en la región), pero pocas veces brindan protección contra especies de serpientes distintas de las utilizadas en su elaboración, salvo que se sepa que dicha especie posee venenos homólogos. En Estados Unidos es posible obtener ayuda para identificar el antiveneno las 24 horas del día en los centros regionales dedicados a las intoxicaciones.

Las indicaciones para administrar antiveneno en las víctimas de una mordedura de vipéridos comprenden cualquier manifestación de envenenamiento generalizado (síntomas o signos generales; anormalidades en análisis) y (posiblemente) signos locales progresivos y significativos (como edema de partes blandas que atraviesa una articulación o que abarca más de la mitad de la extremidad mordida, en ausencia de un torniquete). Es importante calcular la magnitud del edema circunscrito de partes blandas, dado que en muchos países la saliva de algunas serpientes relativamente inofensivas causa edema leve en el sitio de la mordedura. En estos sitios no es útil ni necesario el uso de antivenenos.

En los países que se encuentran en vías de desarrollo (gran parte de Asia y África), las mordeduras de elápidos son tratadas igual que las mordeduras de vipéridos. Las indicaciones para administrar antiveneno son los signos de tipo generalizado como la ptosis, otras manifestaciones de disfunción de los pares craneales o deterioro de la función respiratoria. La decisión de administrar antiveneno a personas con signos o síntomas circunscritos aislados se basa en los criterios descritos en caso de mordedura de vipéridos.

La producción del único antiveneno de que se disponía en Estados Unidos contra las mordeduras de coralillos se ha interrumpido y las reservas se agotarán o pronto alcanzarán su fecha de caducidad. Mientras no se produzca o importe algún sustitutivo adecuado, los médicos que atienden a las víctimas de mordeduras de *Micrurus* quizá tengan que depender de las medidas de sostén, especialmente de la intubación y la respiración asistida.

Es importante consultar los datos del fabricante del antiveneno elegido en cuanto a la especie particular, el método de administración, la dosis inicial y la necesidad (si la hay) de repetir la dosis. Sin embargo, la información del fabricante no siempre es precisa y fiable. En la medida de lo posible, es recomendable que los médicos y socorristas soliciten orientación a expertos en el tratamiento de mordeduras de serpientes en cuanto a indicaciones y dosis del antiveneno. En cuanto a las mordeduras de vipéridos el antiveneno se administra según sea necesario hasta que la víctima mejora en forma definitiva (signos vitales estables, disminución del dolor y restauración de la coagulación). Los efectos neurotóxicos de las mordeduras de elápidos son difíciles de revertir con el antiveneno. Una vez que se confirma la presencia de efectos neurotóxicos y la necesidad de intubación endotraqueal el antiveneno no brinda beneficio

CUADRO 391-1 COMPARACIÓN DE LOS ANTIVENENOS DISTRIBUIDOS RECIENTEMENTE PARA TRATAR MORDEDURAS DE SERPIENTES DE FOSETAS EN ESTADOS UNIDOS

	Antiveneno polivalente[a] (Crotalidae)	CroFab[b]
Se le consigue desde	1954	2 000
Origen	Equino	Ovina
Serpientes utilizadas en su elaboración	*Crotalus adamanteus* *C. atrox* *C. durissus terrificus* *Bothrops atrox*	*C. adamanteus* *C. atrox* *C. scutulatus* *Agkistrodon piscivorus*
Venenos abarcados	Todas las serpientes de fosetas de América del Norte, Centro y Sur y algunas asiáticas	Todas las serpientes de fosetas de América del Norte (posiblemente ofidios del mismo tipo en América Latina)
Contiene	IgG, albúmina equina	Fragmentos de Fab
El fabricante recomienda la cutirreacción	Sí	No
Tratamiento previo con antihistamínicos recomendable	Sí[b]	No
Posología (solamente en el caso de mordeduras de serpientes de fosetas de Norteamérica)[c]		
Mordedura seca	Ninguna	Ninguna
Leve	0 o 5 ampolletas	4 ampolletas
Moderada	10 ampolletas	4-6 ampolletas
Grave	15-20 ampolletas	6 ampolletas
Repetir dosis	Según se necesite	Repetir la dosis inicial si no se logra estabilizar. Una vez estable, aplicar dos ampolletas cada 6 h, en un total de tres dosis más (como otra posibilidad, repetir la dosis según sea necesario, vigilando la reaparición de anormalidades)
Volumen de la solución para diluir	1 000 ml[d]	250 ml
Administrar en el curso de	2 h	1 h
Frecuencia de reacciones anafilácticas/anafilactoides	23-56%[e]	14%[f]
Frecuencia de enfermedad tardía del suero	18-86%[g]	3%

[a] Wyeth-Ayerst Laboratories, Philadelphia, PA.
[b] Fougera, Melville, NY.
[c] Grados de envenenamiento: leve, signos locales progresivos (no hay signos generalizados ni anormalidades en las pruebas de laboratorio); moderado, signos locales y además signos generalizados leves o anormalidades leves en los análisis y graves, signos locales además de signos generalizados pronunciados o anormalidades graves en los análisis.
[d] Reducir en niños y pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva.
[e] Algunas reacciones han sido intensas y otras incluso letales.
[f] Hasta la fecha, todas las reacciones han sido relativamente benignas.
[g] La frecuencia aumenta con la dosis.

alguno. En esos casos, la víctima permanecerá conectada a un respirador artificial hasta su recuperación, lo que tarda varios días a semanas.

El antiveneno más nuevo que se distribuye en Estados Unidos (CroFab; Fougera, Melville, NY) se fabrica con un fragmento Fab de ovino que combate los efectos generalizados de los venenos de serpientes de fosetas de Norteamérica y conlleva un riesgo mínimo de producir secuelas alérgicas. El **cuadro 391-1** comprende comparaciones de los dos antivenenos distribuidos recientemente para tratar las mordeduras de ese tipo de víboras en Estados Unidos. Hace poco el fabricante del antiveneno polivalente (Crotalidae) suspendió su producción, de manera que ahora sólo queda el CroFab como el más indicado para tratar los envenenamientos por mordedura de víboras de fosetas nativas de Estados Unidos. El empleo de cualquier otro producto sérico heterólogo conlleva el peligro de causar reacciones anafilactoides e hipersensibilidad tardía (enfermedad del suero). Las pruebas cutáneas para identificar posibles alergias no son sensibles ni específicas y conviene evitarlas. A nivel mundial, la calidad y distribución de los antivenenos varían considerablemente. En muchos países que se encuentran en vías de desarrollo los recursos para este fin escasean, lo que contribuye a sus cifras tan elevadas de morbilidad y mortalidad. Los índices de reacciones anafilactoides agudas con algunos de los productos mencionados rebasan 50%. Cuando el riesgo de provocar una reacción alérgica es elevado, conviene utilizar el tratamiento antiguo a base de una dosis inicial adecuada de antihistamínicos por vía IV (como difenhidramina, 1 mg/kg de peso hasta un máximo de 100 mg y cimetidina, de 5 a 10 mg/kg hasta un máximo de 300 mg). En algunas regiones se aplica una dosis profiláctica de adrenalina por vía SC o IM con el fin de atenuar el riesgo de una reacción. Se necesitan más investigaciones para saber si realmente se obtienen beneficios con cualquier medida previa al tratamiento. La expansión moderada del volumen intravascular con soluciones de cristaloides atenúa cualquier reacción adversa aguda.

El fabricante de CroFab no recomienda realizar medidas previas al tratamiento. Sin embargo, es importante contar con adrenalina y diluir la dosis del antiveneno en un volumen apropiado de solución cristaloide, según las instrucciones del fabricante. El antiveneno se aplica solamente por vía IV; el goteo comienza lentamente y el médico debe permanecer con el paciente durante el periodo inicial para intervenir de inmediato ante la aparición de cualquier signo de una reacción aguda. En ausencia de reacciones, la velocidad del goteo se incrementa en forma gradual hasta administrar la dosis inicial completa (en un periodo de 1 h, en promedio). Algunas veces se necesita una dosis mayor de antiveneno si el cuadro clínico no se estabiliza o empeora. Una vez estabilizada la situación, a menudo se recomiendan más dosis de CroFab, dado que los fragmentos Fab de bajo peso molecular son eliminados rápidamente de la circulación. Los antivenenos a base de IgG completa o $F(ab)_2$ de mayor tamaño molecular tienen una semivida más prolongada, con lo cual no es necesario repetir las dosis después de la estabilización inicial, salvo que reaparezcan signos definitivos de envenenamiento.

Cuando surge una reacción aguda al antiveneno habrá que interrumpir temporalmente su administración y combatir sin demora la reacción con adrenalina por vía IM y un antihistamínico y corticoesteroides por vía IV (cap. 311). Si la magnitud del envenenamiento justifica la administración de más antiveneno, la dosis se debe diluir todavía más en solución salina isotónica y reiniciar su aplicación tan pronto sea posible. En los casos recalcitrantes algunas veces es necesario administrar simultáneamente adrenalina por goteo IV para interrumpir las secuelas alérgicas y más antiveneno. En estos casos es importante vigilar al paciente en forma estrecha, de preferencia en cuidados intensivos.

Rara vez es necesario administrar hemoderivados al paciente que ha sufrido una mordedura de serpiente. Los venenos de varias especies reducen el número de plaquetas o el hematócrito y provocan agotamiento de los factores de coagulación. Sin embargo, estos componentes por lo general se elevan en cuestión de horas de haber administrado el antiveneno adecuado. Si la persona encargada considera que es necesario aplicar hemoderivados (p. ej., en un paciente con plaquetas muy reducidas y hemorragia), lo hará solamente después de administrar el antiveneno adecuado para evitar agravar una coagulopatía por consumo en evolución.

La rabdomiólisis y la hemólisis se corrigen con las medidas corrientes. Los pacientes con insuficiencia renal aguda deben ser valorados por un nefrólogo y enviadas para diálisis (peritoneal o hemodiálisis), según se necesite. Esta complicación por lo general es causada por necrosis tubular aguda y suele ser reversible. Sin embargo, en caso de necrosis cortical en ambos riñones el pronóstico de recuperación es menos satisfactorio y algunos pacientes necesitan diálisis a largo plazo con posible trasplante de riñón.

Los inhibidores de la acetilcolinesterasa (como edrofonio y neostigmina) a veces provocan mejoría neurológica en los sujetos mordidos por serpientes con neurotoxinas postsinápticas. Las víctimas con signos subjetivos de disfunción neurológica después de este tipo de accidente deben recibir inhibidores de la acetilcolinesterasa en un lapso de prueba, como se señala en el **cuadro 391-2**. Si mejoran, cabe agregar más dosis de neostigmina de larga acción, según sea necesario. Se les debe vigilar para evitar la broncoaspiración si se usan dosis repetidas de neostigmina con el fin de evitar la intubación endotraqueal.

El tratamiento de la herida producida por la mordedura comprende la aplicación de un vendaje seco y estéril, así como la colocación de una férula en la extremidad con almohadillas entre los dedos. Una vez que se ha iniciado la administración del antídoto adecuado, la extremidad se coloca por encima del nivel del corazón para aliviar el edema. La vacuna antitetánica se debe actualizar. Después de la mordedura de una serpiente de Norteamérica no suele ser necesario administrar antimicrobianos puesto que la frecuencia de infecciones secundarias es reducida. Sin embargo, se pueden administrar cuando los primeros auxilios mal encaminados incluyeron incisiones o succión bucal. En algunas regiones del mundo es más frecuente la infección bacteriana secundaria y sus consecuencias son temibles. En estos casos se administran antibióticos con fines profilácticos (como las cefalosporinas).

En muchos de los envenenamientos causados por serpientes el veneno es depositado en la región subcutánea. Sin embargo, algunas veces el animal inyecta el veneno en un plano más profundo alcanzando los compartimientos musculares. Si la hinchazón de la extremidad afectada despierta la posibilidad de que el edema muscular en el plano subaponeurótico entorpece la circulación de los tejidos (síndrome del

CUADRO 391-2 INHIBIDORES DE ACETILCOLINESTERASA EN EL ENVENENAMIENTO POR VENENO NEUROTÓXICO DE SERPIENTES

1. Los individuos con signos objetivos y claros de los efectos neurotóxicos de la mordedura de una serpiente (como ptosis o imposibilidad para mantener la mirada hacia arriba) deben recibir edrofonio durante un lapso de prueba (si se cuenta con él) o neostigmina.
   a. Atropina preliminar: 0.6 mg IV (niños, 0.02 mg/kg, mínimo, 0.1 mg)
   b. Continuar con
      Edrofonio: 10 mg IV (niños, 0.25 mg/kg)
      o
      Neostigmina: 1.5-2.0 mg IM (niños, 0.025-0.08 mg/kg)
2. Si a los 5 min se advierte mejoría objetiva, continuar con neostigmina a dosis de 0.5 mg (niños, 0.01 mg/kg) cada 30 min, según sea necesario, combinada con atropina por goteo continuo a razón de 0.6 mg en un lapso de 8 h (niños, 0.02 mg/kg en un lapso de 8 h).
3. Vigilar en busca de broncoaspiración y asegurar la ventilación por medio de intubación endotraqueal, según sea necesario.

compartimiento muscular), será necesario medir las presiones intracompartimentales (*intracompartmental pressures*, ICP) con alguna técnica mínimamente cruenta como un catéter "mecha" o un monitor ICP (Stryker Instruments, Kalamazoo, MI). Si en cualquier lectura la presión mencionada rebasa los 30 a 40 mmHg la extremidad permanecerá elevada mientras se administra más antiveneno. Cabe administrar una dosis de manitol IV (1 g/kg) en un intento de aplacar el edema muscular si el estado hemodinámico de la víctima es estable. Si la ICP permanece elevada después de 1 h de haber administrado este tratamiento, será necesario solicitar una consulta quirúrgica ante la posibilidad de una fasciotomía. Los resultados de los estudios realizados en animales sugieren que esta incisión en realidad puede empeorar la mionecrosis, pero aún se necesita la descompresión compartimental para conservar la función de nervios. Por fortuna, la frecuencia de este síndrome es muy reducida después de una mordedura de serpiente.

Los cuidados en la herida en los días que siguen a la mordedura algunas veces incluyen el desbridamiento aséptico cuidadoso del tejido necrótico una vez que se ha restaurado la coagulación. Las vesículas con suero y las ampollas hemorrágicas se dejan intactas si se encuentran íntegras, pero si están rotas se deben desbridar con una técnica estéril.

La fisioterapia se inicia cuando el dolor permita que la víctima recupere su estado funcional. No se conoce la frecuencia con que se pierde la función a largo plazo (p. ej., reducción del arco de movimiento o de las funciones sensitivas), pero probablemente es mayor de 30%, especialmente después de la mordedura de un vipérido.

Toda persona con signos de envenenamiento de este tipo debe ser observada en el hospital durante 24 h, como mínimo. En Estados Unidos se recomienda mantener bajo observación cuando menos durante 8 h antes de la baja hospitalaria a todo sujeto con una mordedura aparentemente "seca" de vipérido, porque después de un lapso de varias horas algunas veces aparecen signos graves de envenenamiento. Los síntomas generalizados suelen aparecer varias horas después de la mordedura de algunos elápidos como coralillos; ciertos vipéridos no norteamericanos [p. ej., la víbora "nariguda de fosetas" (*Hypnale hypnale*)] y las serpientes marinas. Los sujetos que han sufrido una mordedura de este tipo se deben vigilar cuando menos durante 24 h en un hospital. En caso de inestabilidad clínica se deben internar en una institución que permita vigilarlos continuamente.

Durante la baja hospitalaria, estos pacientes deben recibir recomendaciones en cuanto a los signos y síntomas de infección de la herida y de hipersensibilidad, así como de otras posibles secuelas a largo plazo como insuficiencia hipofisaria en caso de mordedura de la víbora de Russell (*D. russelii*). Si desde el principio surgieron manifestaciones de coagulopatía, ésta puede reaparecer durante las dos a tres semanas que siguen a la mordedura. Habrá que aconsejar a las víctimas que durante ese periodo no se sometan a ninguna cirugía electiva ni actividad que conlleve un riesgo traumático elevado. Es necesario continuar en forma ambulatoria la administración de analgésicos y la fisioterapia.

En caso de enfermedad del suero (fiebre, escalofríos, urticaria, mialgias, artralgias o posiblemente disfunción renal o nerviosa entre una y dos semanas después de administrar el antiveneno), la víctima debe recibir glucocorticoides de acción generalizada (como prednisona oral, 1 a 2 mg/kg de peso al día) hasta que desaparezcan todos los signos y en ese momento la dosis se reduce gradualmente en un lapso de una a dos semanas. Los antihistamínicos que se administran por vía oral (como difenhidramina en dosis corrientes) reducen todavía más los síntomas.

MORBILIDAD Y MORTALIDAD

Los índices globales de mortalidad por mordedura de serpiente venenosa son reducidos en las zonas geográficas en las que existe un acceso rápido al hospital y disponibilidad del antídoto adecuado. Por ejemplo, en Estados Unidos la tasa de mortalidad es <1% en las víctimas que reciben el antídoto. La serpiente de cascabel "espalda de diamante" oriental y occidental (*Crotalus adamanteus* y *Crotalus atrox*, respectivamente) provoca la mayor parte de los fallecimientos por mordedura de serpiente en Estados Unidos. Las víboras que generan un gran número de muertes en otras regiones son las cobras (especies de *Naja*), vipéridos (especies de *Echis*), víboras de Russell *(D. russelii)*, grandes víboras africanas (especies de *Bitis*), las de fosetas de especie *Bothrops* y las cascabeles tropicales (*C. durissus*).

Es difícil calcuar la frecuencia de morbilidad, definida como la pérdida funcional permanente de la extremidad en la que ocurrió la mordedura, pero es importante. Las complicaciones comprenden lesiones de músculos, nervios o vasos o contractura por la cicatriz. En Estados Unidos, este tipo de complicación es más frecuente y grave después de la mordedura de serpientes de cascabel que después de las causadas por *Agkistrodon contortrix* (copperheads) o mocasines de agua (*A. piscivorus*).

ENVENENAMIENTOS POR ESPECIES MARINAS

El tratamiento del envenenamiento por especies marinas es similar al de las mordeduras de víboras venenosas, puesto que gran parte de las medidas son solamente de sostén. Cabe utilizar algún antiveneno específico contra las especies marinas si así conviene.

INVERTEBRADOS

Tanto los *hidroides*, como el *coral de fuego*, las *medusas* (como la fragata *portuguesa*) y las *anémonas marinas* poseen células cáusticas especiales llamadas *cnidocitos* que contienen organelos citoplasmáticos cáusticos conocidos como *cnidae* (incluso los nematocistos). Los venenos de estas especies son mezclas de proteínas, carbohidratos y otros componentes. Las víctimas manifiestan de inmediato sensación punzante o urente, prurito, parestesias y dolor pulsátil que se irradia. La piel enrojece, se oscurece, se edematiza y/o aparecen ampollas. Se ha descrito una gran variedad de síntomas neurológicos, cardiovasculares, respiratorios, reumatológicos, digestivos, renales y oculares. Algunas veces manifiestan anafilaxis. Durante la estabilización la piel se descontamina de inmediato aplicando abundante vinagre (ácido acético a 5%), que inactiva a los nematocistos. También ayuda la aplicación tópica de alcohol (alcohol isopropílico a 40 a 70%), bicarbonato de sodio, papaína (ablandador de carne), limón fresco, jugo de limón o amoniaco casero, dependiendo de la criatura cáustica. En la picadura por medusa de cajón (*Chironex fleckeri*) se aplica vinagre. El alcohol, la loción para después de afeitarse y el etanol de graduación alcohólica alta son menos efectivos y pueden ser nocivos. Tampoco se debe aplicar formalina, éter, gasolina u otros solventes orgánicos. El hecho de rasurar la piel ayuda a eliminar a los nematocistos residuales. La irrigación con agua y la fricción inducen a los nematocistos adheridos a picar más, de manera que se deben evitar. Se ha demostrado que las compresas frías comerciales (químicas) o con hielo aplicadas sobre un lienzo delgado y seco o una película de plástico son eficaces para aplacar las molestias de las picaduras leves o moderadas de *Physalia utriculus* (medusas azules). Observaciones recientes sugieren que la aplicación local de calor (hasta 45°C) es tan eficaz o incluso más que la aplicación de frío. Después de la descontaminación se puede obtener algún alivio con la aplicación de pomada anestésica (lidocaína, benzocaína), un antihistamínico (difenhidramina), o corticoesteroides (hidrocortisona) en preparados tópicos. El dolor intenso y persistente después de la descontaminación se puede combatir con morfina, meperidina, fentanilo u otro analgésico narcótico. Los espasmos musculares se corrigen con gluconato de calcio a 10% (5 a 10 ml) o diazepam (2 a 5 mg, ajustando la dosis según sea necesario) por vía IV. Los *Commonwealth Serum Laboratories* elaboran un antídoto de ovino (véase la sección sobre origen de los antídotos, más adelante en este capítulo) para la picadura de las medusas que residen en las aguas de Australia y los océanos Índico y Pacífico. En el momento de la presente publicación, este antídoto no se había utilizado para el tratamiento de la picadura por medusa con forma de cajón, que quizá es del género *Chiropsalmus*, encontrada recientemente en las aguas de Florida. No se recomienda la técnica de presión-inmovilización para circunscribir la propagación del veneno en el caso de una picadura de medusa. Se han hecho pruebas satisfactorias con un bloqueador solar llamado Safe Sea "contra medusas" (*www.nidaria.com*) que se aplica a la piel antes que la persona se sumerja en el agua, e inactiva los mecanismos de reconocimiento y descarga de los nematocistos de diversos animales marinos nocivos y puede evitar o aplacar los efectos de las picaduras de celenterados.

El contacto con una *esponja marina* origina en ocasiones una dermatitis. En estos casos la piel lesionada se seca con suavidad, las espinas incrustadas

se extraen con cinta adhesiva. Inmediatamente se aplica vinagre durante 10 a 30 min y se repite tres o cuatro veces al día. En ausencia de vinagre se aplica alcohol frotando suavemente. Una vez extraídas las espículas y descontaminada la piel, se aplica una crema a base de esteroides o antihistamínicos. Las vesículas numerosas se corrigen con un ciclo de dos semanas de glucocorticoides por vía general.

Los *gusanos anélidos* (*poliquetos*) poseen filas de espinas blandas similares a las de los cactus que generan picaduras muy dolorosas. El contacto con estas especies origina síntomas similares a los del envenenamiento por nematoquistes. Si no se administra tratamiento, el dolor suele remitir al cabo de varias horas pero la inflamación persiste hasta una semana. El paciente debe resistir la tentación de rascarse puesto que esta maniobra rompe las espinas que se pueden extraer. Las espinas visibles se extraen con una pinza y cinta adhesiva, alguna mascarilla facial comercial o una capa delgada de pegamento. Otras medidas que suelen ofrecer alivio adicional son la aplicación de vinagre, el frotamiento con alcohol o amoniaco diluido, o la aplicación breve de ablandador de carne no condimentado (papaína). La inflamación local responde a los glucocorticoides tópicos o generalizados.

Los *erizos marinos* poseen espinas calcificadas, huecas y llenas de veneno, o bien pedicelos globoides con mandíbula triple y glándulas venenosas. Su veneno contiene varios componentes tóxicos como glucósidos esteroideos, hemolisinas, proteasas, serotonina y sustancias colinérgicas. El contacto con cualquiera de los aparatos venenosos genera de inmediato pinchazos muy dolorosos. La zona afectada se introduce inmediatamente en agua caliente (véase más adelante en este capítulo). Las espinas accesibles que han quedado adheridas se extraen, pero en ocasiones se rompen y quedan alojadas en la víctima. El colorante residual que queda en la superficie tras la extracción de una espina simula algunas veces una espina retenida, pero no tiene ninguna consecuencia. La radiografía de tejidos blandos y la resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI) confirman la presencia de espinas retenidas; estos estudios están justificados en el caso de una extracción quirúrgica si las espinas yacen cerca de alguna estructura vital (p. ej., articulaciones, haces neurovasculares). Las espinas retenidas provocan la formación de granulomas, que se eliminan extirpándolos o inyectando hexacetónido de triamcinolona (5 mg/ml) dentro de la lesión. Se han observado neuropatías locales y difusas después de la penetración de múltiples espinas de erizo marino negro (especie *Diadema*). No se ha identificado la fisiopatología de este fenómeno.

Se han descrito algunos casos de envenenamiento grave e incluso la muerte por picadura de los *pulpos australianos con anillo azul* (*Octopus maculosus* y *Octopus lunulata*). Aunque estos animales no suelen superar los 20 cm de longitud, su veneno contiene una potente neurotoxina (maculotoxina) que inhibe la transmisión del sistema nervioso periférico al bloquear la conductancia para el sodio. Al cabo de varios minutos de un envenenamiento grave, aparece un cuadro de hipoestesia bucal y facial que avanza rápidamente y degenera en parálisis flácida total con falla de los músculos respiratorios. Inmediatamente después del envenenamiento se debe aplicar directamente sobre la picadura un apósito circular de presión-inmovilización, de 15 cm de ancho, sobre un segmento de gasa de unos 7 × 7 × 2 cm. El apósito se aplica con una presión que anule la de las venas/linfáticos y que conserve los pulsos arteriales distales. Una vez que se ha transportado a la víctima a la institución médica más cercana, el vendaje se retira. No existe antídoto en estos casos, por lo que el tratamiento consta de medidas generales de sostén. Cuando la respiración es asistida, la víctima permanece consciente pese a su parálisis completa. Incluso en el caso de envenenamientos graves, la víctima suele recuperarse considerablemente después de 4 a 10 h. Las secuelas son poco comunes, salvo que se deriven de la hipoxia.

VERTEBRADOS

La lesión que genera la *raya* consta tanto de envenenamiento como de una herida traumática. El veneno contiene serotonina, 5′-nucleotidasa y fosfodiesterasa y origina un dolor inmediato e intenso que puede durar hasta 48 h. La herida adquiere aspecto isquémico y su cicatrización es deficiente, con edema de los tejidos blandos adyacentes e incapacidad prolongada. Algunos de sus efectos generalizados son debilidad, diaforesis, náusea, vómito, diarrea, disritmias, síncope, hipotensión, calambres musculares, fasciculaciones, parálisis y (en casos raros) la muerte.

La denominación *pez escorpión* comprende a los miembros de la familia Scorpaenidae y, de hecho, incluye no sólo al pez escorpión sino también al pez león y al pez piedra. Estos peces poseen un veneno complejo que es tóxico para el sistema neuromuscular y que inyectan a través de 12 o 13 espinas dorsales, dos pélvicas y tres anales. En general, la picadura del pez piedra se considera la más grave (puede ser fatal), la del pez escorpión es moderadamente grave y la del pez león es la más leve. Al igual que la picadura de raya, la picadura del pez escorpión es inmediata e intensamente dolorosa. El dolor producido por el envenenamiento del pez piedra puede durar varios días. Las manifestaciones generalizadas son similares a las causadas por la raya aunque pueden ser más intensas, sobre todo en lo que se refiere al pez piedra. Los pocos fallecimientos por picadura de pez piedra han ocurrido entre 6 y 8 h después del evento.

Dos especies de pez gato marino, *Plotosus lineatus* (o pez gato oriental) y *Galeichthys felis* (o pez gato común) y varias especies de pez gato de agua dulce pueden causar picaduras en el ser humano. El veneno es inyectado a través de una única espina dorsal y dos espinas pectorales. Desde el punto de vista clínico, la picadura del pez gato es comparable a la del raya, aunque los cuadros de envenenamiento por pez gato marino suelen ser más graves que los de sus homólogos de agua dulce. El pez cirujano (pez doctor, tiburón), el cazón, el pez rata y el tiburón cornudo venenoso también han causado algunos casos de envenenamiento en seres humanos.

Rx PICADURAS DE VERTEBRADOS MARINOS

El tratamiento de las picaduras de estos vertebrados marinos es similar. Con excepción de los envenenamientos por pez piedra y los casos graves de picadura por pez escorpión (véase más adelante en este capítulo), no existe ningún antídoto. La parte afectada se introduce inmediatamente en agua caliente no hirviendo (45°C) durante 30 a 90 min o hasta que el dolor disminuya considerablemente. Muchas veces el dolor recurrente responde a una nueva inmersión en agua caliente. La crioterapia está contraindicada. Los opiáceos ayudan a aliviar el dolor, así como la infiltración local de la herida o el bloqueo nervioso regional con lidocaína a 1%, bupivacaína a 0.5% y bicarbonato de sodio mezclados en una proporción 5:5:1. Tras el remojo en agua caliente y la administración del anestésico, la herida se somete a exploración y desbridamiento. La radiografía (y en particular la resonancia magnética) es útil para identificar y ubicar los cuerpos extraños. Tras la exploración y desbridamiento, la herida se irriga con abundante agua caliente estéril, solución salina o solución de yodurovidona a 1%. La hemorragia se detiene aplicando presión local durante 10 a 15 min. En general, la herida debe permanecer abierta para cicatrizar por segunda intención o para su cierre primario diferido. Es necesario actualizar la vacuna antitetánica. En las heridas graves y en los pacientes inmunodeprimidos se contempla la posibilidad de administrar antimicrobianos. El esquema inicial con antimicrobianos debe cubrir a las especies de *Staphylococcus* y *Streptococcus*. Si el paciente manifiesta inmunodepresión o aparece una infección, la cobertura antimicrobiana se debe ampliar para incluir a las especies de *Vibrio*.

ESTUDIO DEL PACIENTE: Envenenamiento por fauna marina

Resulta útil conocer la fauna marina local con el fin de reconocer los patrones de las lesiones que origina.

Una herida por punción muy grande o una laceración dentada, particularmente en la extremidad inferior y que es mucho más dolorosa de lo esperado por su tamaño o configuración probablemente corresponde a un envenenamiento por una raya. Las picaduras pequeñas, como se ha descrito antes, casi siempre son por un erizo o una estrella de mar. Los corales pétreos suelen producir abrasiones y, en raros casos, cortes o heridas punzantes.

Las picaduras de celentéreos (invertebrados marinos) algunas veces originan patrones cutáneos que son típicos. Un exantema con urticaria difusa sobre la piel expuesta indica con frecuencia contacto con hidroides fragmentados o anémonas larvarias. Un patrón lineal en forma de chorro sugiere que un tentáculo de una medusa ha tocado la piel. Cuando se sospecha de una picadura de medusa caja venenosa **(fig. 391-3)**, su aspecto escarchado con forma de cruz que adquiere en unas horas un color púrpura oscuro anuncia la necrosis de la piel en la que se ha producido la picadura. Es posible que el aspecto congelado aumente con la aplicación de remedios a base de sales de aluminio en la herida. El contacto con un coral de fuego causa dolor inmediato, inflamación y enrojecimiento en la zona afectada, similar aunque más grave a la marca que deja el contacto con un hidroide intacto. Las erupciones en los bañistas de las playas producidas por medusas y anémonas larvarias originan un exantema difuso que consta de grupos de máculas eritematosas o pápulas elevadas acompañadas de prurito intenso **(fig. 391-4)**. Las esponjas tóxicas (la exposición a las cuales generalmente se produce durante su manipulación) provocan un exantema urente, doloroso y rojo en la piel expuesta que avanza hasta que se forman ampollas y se descama. Prácticamente todas las picaduras

FIGURA 391-3. Lesiones cutáneas producidas por la picadura de *Chironex fleckeri*. *(Por cortesía del Dr. V. Pranava Murthy; con autorización.)*

por criaturas marinas provocan las secuelas propias de la inflamación, por lo que el eritema local, la tumefacción y la aparición de adenopatías son hallazgos inespecíficos.

DIRECCIONES PARA OBTENER ANTÍDOTOS Y AYUDA EN GENERAL

La mejor forma de localizar un antiveneno específico en Estados Unidos es dirigirse a un centro regional de control de envenenamientos y pedir ayuda. En ese país, *Divers Alert Network*, organización filantrópica fundada para auxiliar en la atención de buzos lesionados, puede ser útil en el tratamiento de las lesiones generadas por animales marinos. Se puede ingresar en Internet a *www.diversalertnetwork.org* o por teléfono las 24 h, con el número (919) 684-8111. En Australia, los *Commonwealth Serum Laboratories* (CSL; 45 Poplar Road, Parkville, Victoria, Australia 3052; *www.csl.com.au*; 61-3-389-1911) fabrica un antiveneno contra el veneno del pez piedra (y algunos escorpiónidos) y también se puede obtener de la misma fuente el antiveneno polivalente contra serpientes marinas. No se recomienda utilizar el antiveneno contra la serpiente tigre si no se dispone del antiveneno de la serpiente marina.

INTOXICACIONES MARINAS

CIGUATERA

La intoxicación por ciguatera es el envenenamiento alimentario no bacteriano más común en Estados Unidos. La mayor parte de los casos ocurren en Florida y Hawai. El envenenamiento proviene casi exclusivamente de los peces que viven en arrecifes coralinos tropicales y semitropicales, frecuentes en el océano Índico, el océano Pacífico sur y el mar Caribe. De los casos reportados, 75% (con excepción de Hawai) es causado por barracuda, guachinango, sollo o mero. El síndrome de la ciguatera es causado cuando menos por cinco toxinas activadoras de los canales del sodio que se originan en los dinoflagelados fotosintéticos (como *Gambierdiscus toxicus*) y se acumulan en la cadena alimentaria. Las principales ciguatoxinas aparecen en la carne y las vísceras de peces que producen ciguatera; CTX-1, -2 y -3. Muchas de las ciguatoxinas (tal vez todas) no se modifican con la liofilización, el calor, el frío ni el ácido gástrico. Ninguna de las toxinas modifica el olor, el color o el sabor de la carne de los peces. Los métodos de cocción modifican la concentración relativa de las diversas toxinas.

Algunas veces los síntomas aparecen entre 15 y 30 min después de la ingestión, pero por lo general lo hacen entre las 2 y 6 h siguientes. Los síntomas son graduales en las 4 a 6 h posteriores. La gran mayoría de las víctimas manifiestan síntomas durante 12 h después a la ingestión y prácticamente todos padecen molestias a las 24 h. Algunos de los más de 150 síntomas descritos, son dolor abdominal, náusea, vómito, diarrea, escalofríos, parestesias, prurito, entumecimiento o "quemazón" de la lengua y garganta, sensación de "bebida carbonatada" al deglutir, odontalgia o disestesias dentales, disfagia, disuria, disnea, debilidad, fatiga, temblor, fasciculaciones, atetosis, meningismo, afonía, ataxia, vértigo, dolor y debilidad de las extremidades inferiores, visión borrosa, ceguera transitoria, hiporreflexia, convulsiones, congestión y sequedad nasal, conjuntivitis, exantema maculopapular, vesículas cutáneas, dermografismo, sialorrea, diaforesis, cefalea, artralgias, mialgias, insomnio, bradicardia, hipotensión, insuficiencia respiratoria central y coma. La muerte es rara.

La diarrea, el vómito y el dolor abdominal suelen aparecer de 3 a 6 h después de la ingestión de un pescado contaminado con ciguatera. Los síntomas persisten durante 48 h y generalmente se resuelven (incluso sin tratamiento). Un síntoma patognomónico es la desaparición de la percepción de frío y calor, que se manifiesta en algunas personas después de tres a cinco días y puede durar meses. Se han descrito taquicardia e hipertensión, en algunos casos después de bradicardia e hipotensión transitorias y potencialmente graves. Las reacciones más graves tienden a ocurrir en personas que han padecido previamente otro episodio de la enfermedad. Las que han ingerido pez loro (escariotoxina) manifiestan un cuadro similar al de la intoxicación clásica por ciguatera, así como un síndrome de "segunda fase" (con un retraso de cinco a 10 días) que consta de desequilibrio y ataxia locomotora, dismetría y temblor en reposo o con el movimiento. Este cuadro puede durar de dos a seis semanas.

El diagnóstico diferencial de la ciguatera se realiza con envenenamiento paralítico por moluscos, meningitis eosinófila, botulismo de tipo E, intoxicación por insecticidas organofosforados, intoxicación por tetrodotoxina e hiperventilación psicógena. Actualmente, el diagnóstico de intoxicación por ciguatera se establece por la clínica, ya que ningún análisis de rutina permite detectar a la ciguatoxina en la sangre humana. La cromatografía líquida de alto rendimiento (*high-performance liquid chromatography*, HPLC) se utiliza con ciguatoxinas y ácido okadaico, pero su utilidad clínica es limitada puesto que muchas instituciones asistenciales carecen del equipo necesario para realizar la prueba. Es posible realizar un inmunoanálisis o radioinmunoanálisis enzimático de la ciguatoxina en una pequeña porción del pescado sospechoso, pero ni estos estudios detectan la cantidad tan pequeña de toxina (0.1 partes por mil millones) necesaria para que la carne sea tóxica.

FIGURA 391-4. Erupción cutánea eritematosa y papular típica de los bañistas marinos producida por las medusas dedal y las larvas de anémonas.

Rx CIGUATERA

Las medidas de sostén dependen de los síntomas. Las náuseas y vómitos se reducen con un antiemético como proclorperazina (2.5 a 5 mg por vía IV). Para combatir la hipotensión en ocasiones es necesario administrar soluciones IV de cristaloides y en raras ocasiones un vasopresor. Las bradiarritmias que culminan en insuficiencia cardiaca y la hipotensión por lo general desaparecen con la administración de atropina (0.5 mg IV hasta 2 mg). El prurito se atenúa con baños de agua fría o con hidroxizina (25 mg por vía oral cada 6 a 8 h). Se ha descrito que 25 mg de amitriptilina cada 12 horas por vía oral atenúan el prurito y las disestesias. En tres casos que no mejoraron con la amitriptilina, al parecer fue eficaz la tocainida. La nifedipina se utiliza para combatir la cefalea. En los casos moderados o graves se administra manitol por goteo IV, especialmente para eliminar los síntomas neurológicos o cardiovasculares, si bien su eficacia es controversial y no se ha corroborado definitivamente su utilidad. Inicialmente el goteo se ajusta a razón de 1 g/kg de peso al día en un lapso de 45 a 60 min durante la fase aguda (días 1 a 5). Si los síntomas mejoran cabe administrar una segunda dosis entre 3 y 4 h después y repetirla al día siguiente. Es importante evitar la deshidratación en el paciente que recibe el tratamiento.

Probablemente el mecanismo que actúa contra la ciguatera es la acción de "arrastre hídrico" hiperosmótico que revierte el edema de las células de Schwann inducido por la ciguatoxina. El manitol también actúa de alguna forma como "captador de hidroxilos" o de manera competitiva al inhibir la acción de la ciguatoxina en la membrana celular.

Durante la recuperación de la intoxicación por ciguatera, la víctima debe excluir de su alimentación lo siguiente: pescado (fresco o conservado), salsas de pescado, moluscos y sus salsas, bebidas alcohólicas, nueces y aceite de nuez. También evitará el consumo de pescado en las regiones donde la ciguatera es endémica. Se debe sospechar la presencia de ciguatoxina en los peces grandes que pertenecen a cualesquiera de las especies predadoras de arrecife. No se deben comer las anguilas ni las vísceras de los peces marinos tropicales.

ENVENENAMIENTO PARALÍTICO POR MARISCOS

El envenenamiento paralítico por moluscos es resultado de la ingestión de cualesquiera de las especies silvestres o cultivadas que se alimentan por filtrado, como las almejas, ostras, vieiras, mejillones, chitones (mariscos con concha en cota de malla), lapas, estrellas de mar y cangrejos de arena. El origen de este envenenamiento es la toxina química que acumulan y concentran alimentándose de diversos dinoflagelados (p. ej. *Protogonyaulax*, *Ptychodiscus* y *Gymnodinium*) y protozoarios del plancton. Los microorganismos unicelulares del plancton son la base de la cadena alimentaria y en los meses cálidos de verano estos organismos "estallan" en las aguas costeras templadas y semitropicales. Estas especies de plancton liberan cantidades masivas de metabolitos tóxicos en el agua ocasionando una enorme mortalidad en las poblaciones de aves y otras especies de la vida marina. Las toxinas paralíticas de los mariscos son hidrosolubles, termoestables y acidorresistentes; no se pueden destruir con la cocción ordinaria. La más conocida y frecuente es la saxitoxina, que toma su nombre de la almeja de Alaska *Saxidomus giganteus.* Una concentración de toxina >75 µg/100 g de alimento se considera peligrosa para el ser humano. En la "marea roja" de Nueva Inglaterra en 1972 la concentración de saxitoxina en los mejillones azules superó los 9 000 µg/100 g de alimento. Al parecer, la saxitoxina bloquea la conductancia del sodio, inhibiendo la transmisión al nivel de las membranas axonal y muscular.

Las parestesias intrabucales y peribucales (especialmente en labios, lengua y encías) aparecen en cuestión de minutos a horas después de ingerir los mariscos contaminados y avanzan rápidamente hasta abarcar el cuello y el tercio distal de las extremidades. La sensación de picazón o quemazón inicial se transforma en adormecimiento. Otros síntomas que aparecen pronto son vértigo, desequilibrio, falta de coordinación, debilidad, hiperreflexia, incoherencia, disartria, sialorrea, disfagia, sed, diarrea, dolor abdominal, náuseas, vómito, nistagmo, dismetría, cefalea, diaforesis, pérdida de la visión, dolor torácico y taquicardia. Entre 2 y 12 h después de la ingestión aparecen parálisis flácida e insuficiencia respiratoria. En ausencia de hipoxia, la víctima con frecuencia permanece alerta, aunque paralizada.

℞ ENVENENAMIENTO PARALÍTICO POR MARISCOS

El tratamiento es de sostén y depende de los síntomas. Cuando la víctima acude al médico dentro de las primeras horas después de haber ingerido la sustancia tóxica, el estómago se vacía por medio de un lavado gástrico y posteriormente se irriga con 2 L (en alícuotas de 200 ml) de una solución de bicarbonato de sodio a 2%; los beneficios de esta técnica no se han comprobado, pero se realiza con base en la creencia de que la acidez gástrica aumenta la potencia de la saxitoxina. La dificultad para respirar en ocasiones comienza rápidamente, de manera que no se recomienda inducir el vómito. La administración de carbón activado (de 50 a 100 g) y de algún catártico (sorbitol, de 20 a 50 g) tiene sentido empírico, puesto que se cree que estas toxinas se fijan fácilmente al carbón. Algunos autores desaprueban la administración de soluciones a base de magnesio, como ciertos catárticos, al considerar que la hipermagnesiemia contribuye a la supresión de la conducción nerviosa.

El problema más serio es la parálisis respiratoria. La víctima debe permanecer bajo observación hospitalaria al menos durante 24 h hasta comprobar que no existen problemas respiratorios. Si la insuficiencia respiratoria se detecta con rapidez, la intubación endotraqueal y la respiración mecánica evitan la aparición de lesiones miocárdicas y cerebrales anóxicas.

No existe un método directo en el suero para identificar en el ser humano la toxina que genera la parálisis por intoxicación con mariscos; quizá es posible sustituir el bioanálisis en ratones que se utiliza con frecuencia por un bioanálisis automatizado en cultivos de tejido. La prueba de inmunoadsorbente ligado a enzimas (*enzyme-linked immunosorbent assay*, ELISA) policlonal para medir toxinas específicas se está evaluando, al igual que el HPLC fluorométrico.

ENVENENAMIENTO POR ÁCIDO DOMOICO (ENVENENAMIENTO AMNÉSICO POR MARISCOS)

A finales de 1987 en la región oriental de Canadá se corroboró un brote de síntomas digestivos y neurológicos (envenenamiento amnésico por mariscos) en personas que habían consumido mejillones contaminados por ácido domoico. En dicho brote, la toxina provino de *Nitzschia pungens*, una diatomea ingerida por los mejillones. En 1991, una epidemia de envenenamiento por ácido domoico en el estado de Washington se atribuyó al consumo de "navajas" (variedad de almejas). El ácido domoico es un aminoácido neuroexcitador y termoestable cuyos análogos bioquímicos son el ácido caínico y el ácido glutámico; actúa fijándose al receptor de glutamato tipo cainato con una afinidad tres veces mayor que la del ácido caínico y es una toxina 20 veces más potente. El ácido domoico se identifica en los mariscos por medio de un bioanálisis en ratones y cromatografía líquida de alto rendimiento. El límite reglamentario para el ácido domoico en los mariscos es de 20 partes por millón.

Los trastornos que aparecen 24 h después de ingerir mejillones contaminados (*Mytilus edulis*) son inquietud, confusión, desorientación y pérdida de la memoria. El tiempo promedio que transcurre entre el consumo y los síntomas es de 5.5 h. Otros síntomas sobresalientes son cefalea intensa, náuseas, vómito, diarrea, cólicos abdominales, hipo, arritmias, hipotensión, convulsiones, oftalmoplejía, hemiparesia, mutismo, muecas, agitación, labilidad emocional, coma, secreciones bronquiales copiosas y edema pulmonar. El estudio histológico del tejido cerebral examinado en la necropsia exhibe necrosis neuronal o pérdida celular y astrocitosis, más pronunciada en el hipocampo y los núcleos amigdalinos (hallazgos similares a los de los animales envenenados con ácido caínico). Varios meses después de la primera intoxicación las víctimas todavía manifiestan deficiencias residuales de la memoria y neuropatía o axonopatía motoras. Los trastornos no neurológicos no perduran.

℞ ENVENENAMIENTO POR ÁCIDO DOMOICO

El tratamiento es de sostén y depende de los síntomas. Dado que la neuropatología del ácido caínico es mediada casi exclusivamente por las convulsiones, se debe hacer especial énfasis en el tratamiento con anticonvulsivos, el más eficaz de los cuales es el diazepam.

ENVENENAMIENTO POR ESCÓMBRIDOS

Los peces escómbridos (de la familia de la caballa) son el albacora, los atunes de aleta azul o amarilla, la caballa (o macarela), el *saury*, el pez aguja, el peto; el atún *skipjack* y el bonito. Los peces no escómbridos que causan envenenamiento escombroide son los delfínidos (mahimahi hawaiano, *Coryphaena hippurus*), el salmón australiano, la sardina, el pez espada negro, la sardina *pilchard*, la anchoa, el arenque, el pez limón (*amberjack*) y el salmón del océano australiano. En los estados del noroeste y el Atlántico medio de Estados Unidos el pez azul (*Pomatomus saltatrix*) ha causado envenenamiento escombroide. Se ha identificado a un número cada vez mayor de peces no escombroides que son escombrotóxicos, por lo que quizá conviene llamar al síndrome *envenenamiento seudoalérgico por pescado.*

Cuando estos peces de carne oscura o roja no se almacenan o refrigeran correctamente, sus músculos sufren descomposición bacteriana con descarboxilación del aminoácido L-histidina a histamina, fosfato y clorhidrato de histamina. Los peces enfermos tienen una concentración de histamina de 20 a 50 mg/100 g y en ocasiones >400 mg/100 g. Sin embargo, probablemente otros compuestos son los que causan el envenenamiento, puesto que las grandes dosis de histamínicos ingeridos no "reproducen" el trastorno. Sea cual sea la toxina o toxinas patógenas, éstas son termoestables y no son destruidas por la cocción doméstica o comercial. Los peces nocivos tienen un sabor metálico o picante; sin embargo, su aspecto, color y olor pueden ser normales. No todas las personas que consumen pescado contaminado enferman, quizá por la distribución desigual de la descomposición en el pez.

Los síntomas aparecen entre 15 y 90 min después de la ingestión y constan de rubor (de límites nítidos; exacerbado por la exposición a los rayos ultravioleta, más pronunciado en la cara, cuello y tronco superior), sensación de calor sin elevación de la temperatura, hiperemia conjuntival, prurito, urticaria, edema angioneurótico, broncoespasmo, náusea, vómito, diarrea, dolor epigástrico, cólicos abdominales, disfagia, cefalea, sed, faringitis, sensación urente gingival, palpitaciones, taquicardia, inestabilidad e hipotensión. Sin tratamiento los síntomas se resuelven en 8 a 12 h. A causa del bloqueo de la histaminasa en el aparato digestivo, la reacción puede ser más intensa en una persona que está recibiendo isoniazida.

℞ ENVENENAMIENTO POR ESCÓMBRIDOS

El tratamiento está encaminado a eliminar el efecto de la histamina por medio de antihistamínicos, ya sea H-1 o H-2. Si el broncoespasmo es pronunciado se administra un broncodilatador inhalado (o en raras ocasiones extremas, adrenalina inyectada). Los glucocorticoides no aportan ningún beneficio demostrado. Las náuseas y vómitos tardíos, que eliminan la toxina del estómago, se reducen con un antiemético específico, como la proclorperazina. La cefalea persistente del envenenamiento escombroide mejora con cimetidina o algún otro antihistamínico similar si los analgésicos habituales no son eficaces.

LECTURAS ADICIONALES

Auerbach PS (ed): *Wilderness Medicine*, 5th ed. St. Louis, Mosby, 2007

Bush SP, Hardy DL: Immediate removal of Extractor is recommended. Ann Emerg Med 38:607, 2001

——— et al: Effects of a negative pressure venom extraction device (Extractor) on local tissue injury after artificial rattlesnake envenomation in a porcine model. Acad Emerg Med 7:495, 2000

Dart RC et al: A randomized multicenter trial of Crotalinae polyvalent immune Fab (ovine) antivenom for the treatment for crotaline snakebite in the United States. Arch Intern Med 161:2030, 2001

Gold BS et al: Bites of venomous snakes. N Engl J Med 347:347, 2002

Mebs D: *Venomous and Poisonous Animals*. Boca Raton, FL, CRC Press, 2002

Meier J, White J (eds): *Handbook of Clinical Toxicology of Animal Venoms and Poisons*. Boca Raton, FL, CRC Press, 1996, pp 89–176

Meyer WP et al: First clinical experiences with a new ovine Fab *Echis ocellatus* snake bite antivenom in Nigeria: Randomized comparative trial with Institute Pasteur Serum (Ipser) Africa antivenom. Am J Trop Med Hyg 56:291, 1997

Pearn J: Neurology of ciguatera. J Neurol Neurosurg Psychiatry 70:4, 2001

Simpson ID, Norris RL: Snakes of medical importance in India: Is the "big 4" still relevant and useful? Wilderness Environ Med 18:2, 2007

392 Infestaciones por ectoparásitos y mordeduras y picaduras de artrópodos

Richard J. Pollack, James H. Maguire

Los ectoparásitos son artrópodos o helmintos que infestan la piel de otros animales de los que obtienen su sustento y abrigo. Se pueden encontrar bajo la piel del hospedador o adherirse superficialmente a la misma por medio de sus piezas bucales. Estos organismos lesionan a sus hospedadores por medio de traumatismo directo, reacción de hipersensibilidad o inoculación de toxinas y sustancias patógenas. Los ectoparásitos principales con importancia médica son los arácnidos (incluyendo ácaros y garrapatas), insectos (incluyendo piojos, pulgas y moscas), pentastómidos (gusanos de la lengua) y sanguijuelas. Los artrópodos también producen lesiones en el ser humano por medio de contactos breves en los que ingieren sangre o se intentan defender por medio de mordedura, picadura o inoculación de veneno. Diversos arácnidos (arañas, escorpiones), insectos (abejas, avispas, avispones, hormigas, moscas, chinches, orugas y escarabajos), milpiés y ciempiés producen lesiones de esta manera, al igual que ciertos ectoparásitos de animales, como las garrapatas, los ácaros picadores y las pulgas. En Estados Unidos, anualmente fallecen más personas por picaduras de artrópodos que por mordedura de serpientes venenosas.

ESCABIOSIS

El ácaro de la escabiosis (sarna) en humanos, *Sarcoptes scabiei*, es causa frecuente de dermatosis pruriginosa que afecta a cerca de 300 millones de personas en todo el mundo. Las hembras grávidas del parásito, que miden en promedio 0.3 mm de longitud, perforan de forma superficial, por debajo del estrato córneo y en esa zona depositan tres huevos o menos al día. En dos semanas maduran las ninfas, que emergen en forma de adultos en la superficie de la piel, en la que se aparean y la invaden de nuevo, en el mismo hospedador o en otros. La transferencia de hembras recién fertilizadas de una persona a otra surge con el contacto íntimo y es facilitado por el hacinamiento, la mala higiene y múltiples compañeros sexuales. Por lo general, los ácaros mueren aproximadamente en un día si no están en contacto con el hospedador. Por esto, es poco frecuente la transmisión por compartir ropa o artículos personales contaminados. En Estados Unidos, la escabiosis o sarna puede ser la causa de hasta 5% de consultas a los dermatólogos. Se observan brotes en asilos, instituciones psiquiátricas y hospitales.

El prurito y la erupción que surgen con la escabiosis son producto de una reacción de sensibilización dirigida contra las excretas que el ácaro deposita en los surcos cutáneos. La infestación inicial puede no generar síntomas incluso durante seis semanas y la reinfestación origina una reacción de hipersensibilidad casi inmediatamente. Los surcos quedan rodeados de infiltrados de eosinófilos, linfocitos e histiocitos y en sitios remotos aparece más tarde una reacción de hipersensibilidad generalizada. Los mecanismos inmunitarios y el rascado limitan muchas de las infestaciones a menos de 15 ácaros por persona. La hiperinfestación por miles de ácaros, situación conocida como *sarna noruega* o *costrosa*, puede ser consecuencia de la corticoterapia, inmunodeficiencia y enfermedades neurológicas y psiquiátricas que limitan el prurito y el rascado.

El prurito intenso empeora por la noche y después de un baño con agua tibia. Puede ser difícil la localización de los típicos surcos, porque son escasos y pueden ser disimulados por las excoriaciones. Asumen la forma de líneas oscuras onduladas en la epidermis y miden incluso 15 mm. Las lesiones aparecen más a menudo en la cara palmar, pliegues interdigitales, codos o en el pene. En estos sitios y en los pliegues cutáneos inframamarios y alrededor de ombligo, axilas, línea de la cintura, glúteos, mitad superior de muslos y escroto, surgen pequeñas pápulas y vesículas acompañadas a menudo de placas, pústulas o nódulos eccematosos. Excepto en lactantes, la escabiosis no afecta la cara, el cuero cabelludo, el cuello, las palmas de las manos y las plantas de los pies. La sarna costrosa se asemeja a la psoriasis en cuanto a signos como el típico eritema diseminado, costras queratósicas gruesas, exfoliación y distrofia de uñas. En la sarna costrosa no se identifican los surcos característicos y no hay prurito, aunque es muy contagiosa y puede ser la causa de brotes de escabiosis clásica en los hospitales.

Hay que pensar en escabiosis en individuos con prurito y lesiones polimórficas simétricas de la piel en sitios característicos, en particular si hay el antecedente de contacto hogareño con un enfermo. Habrá que buscar los surcos y abrirlos con una aguja o bisturí estériles y examinar con microscopio las raspaduras en busca del ácaro, sus huevos y sus heces esféricas. También se puede confirmar el diagnóstico por medio de biopsia, obtenido por raspado de las lesiones papulovesiculosas y la inspección microscópica de una cinta adhesiva transparente colocada sobre las lesiones y desprendida de ellas. En caso de no identificar ácaros o sus productos, el diagnóstico se basa en la sintomatología inicial y los datos de la anamnesis. No es raro diagnosticar erróneamente como sarna otras dermatosis.

℞ ESCABIOSIS

La permetrina en crema (5%) es menos tóxica que los preparados de lindano a 1% y es eficaz contra ácaros que resisten a este último escabicida. Los productos escabicidas se aplican en capa fina, pero en forma completa en la zona retroauricular y desde el cuello hacia abajo, después de un baño y se eliminan 8 h después con jabón y agua. El tratamiento satisfactorio de la sarna costrosa requiere la aplicación preliminar de un queratolítico como el ácido salicílico a 6% y después los escabicidas en el cuero cabelludo, la cara y las orejas. Se necesita a veces repetir los tratamientos o usar en forma seriada distintos fármacos. La *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) no ha aprobado la ivermectina para cualquier forma de escabiosis, pero una sola dosis ingerida de 200 μg/kg combate eficazmente la enfermedad en personas por lo demás sanas; los individuos con sarna costrosa necesitan a veces dos dosis con un intervalo de una a dos semanas.

Aunque la infestación por escabiosis tratada de manera eficaz pierde su capacidad infectante al cabo de un día, con frecuencia el prurito y el eritema secundario a hipersensibilidad persisten durante semanas o meses. La repetición innecesaria del tratamiento puede provocar una dermatitis por contacto. Los antihistamínicos, salicilatos y loción de calamina alivian el prurito durante el tratamiento, mientras que los glucocorticoides por vía tópica son útiles para el prurito que reaparece después de un tratamiento eficaz. Para prevenir las nuevas infestaciones, es necesario lavar con

agua caliente la ropa de cama y la de vestir, secarla con calor intenso o plancharse en caliente y se debe realizar el tratamiento en las personas que conviven con el paciente incluso sin síntomas.

NIGUAS Y OTROS ÁCAROS PICADORES

Las niguas son larvas de los ácaros trombicúlidos (de las cosechas) que normalmente se alimentan de los ratones de campo o de otros animales cubiertos de pelo en las zonas tropicales o subtropicales y con menos frecuencia, en las áreas templadas durante los meses cálidos. Acechan a su hospedador en la hierba y saltan a él cuando pasa por encima. La larva penetra en la piel de su hospedador y origina una estructura tubuliforme (*estilostoma*) en la dermis, a través de la cual extrae líquidos hísticos. Esta estructura es muy antigénica y origina una lesión papulosa, papulovesiculosa o similar a la urticaria excepcionalmente pruriginosa (≤2 cm de diámetro), en término de horas de su penetración en personas sensibilizadas al antígeno del ácaro. Los ácaros en fase de alimentación asumen la forma de pequeñas vesículas rojas junto a los folículos pilosos. El rascado invariablemente destruye el cuerpo del ácaro. Por lo general, las lesiones son vesiculosas y al final tienen una base hemorrágica. El prurito y el ardor persisten durante semanas. La erupción es frecuente en los tobillos y en sitios en que la ropa obstruye el desplazamiento futuro de los ácaros. Los repelentes son útiles para evitar las picaduras de los trombicúlidos.

Algunos ácaros de pájaros y roedores causan trastornos particularmente molestos cuando invaden hogares y pican a los humanos. En Estados Unidos, el ácaro aviar meridional, que es el de los pollos, el tropical de la rata y el del ratón casero, normalmente se alimentan de líquidos corporales de aves de corral, pájaros canores o mamíferos pequeños y abundan en los nidos de los hospedadores o junto a ellos. Estos ácaros invaden los hogares después de que mueren sus hospedadores naturales o abandonan su nido. A menudo no se identifican los parásitos por su tamaño, pero su picadura puede ser dolorosa y pruriginosa. Las sensaciones molestas similares a picaduras, que ocurren sólo en algunos lugares de una casa, pueden provenir de ácaros picadores. Los ácaros de roedores y pájaros se eliminan mejor al eliminar a los hospedadores y sus nidos y limpiar y tratar la zona de nidos con acaricidas. *Pyemotes* y otros ácaros que infestan granos, paja, quesos y otros productos animales producen a veces erupciones y molestias.

El diagnóstico de las dermatitis inducidas por ácaros (incluidas las producidas por niguas) se basa principalmente en los antecedentes de exposición al ácaro. Los antihistamínicos o los esteroides tópicos son eficaces para aliviar el prurito.

PICADURAS Y PARÁLISIS POR GARRAPATAS

Las garrapatas se adhieren al cuerpo y succionan su único alimento, que es la sangre, en forma indolora. Sus secreciones producen reacciones locales, fiebre o parálisis y transmiten diversos patógenos. En términos generales, las especies blandas se adhieren durante menos de 1 h y producen máculas y eritemas de 3 cm o menos de diámetro. Algunas especies en África, el oeste de Estados Unidos y México producen lesiones hemorrágicas dolorosas. A diferencia de ello, las garrapatas duras se adhieren y succionan alimento varios días o a veces por más de una semana. En el punto de las picaduras de las garrapatas duras aparecen zonas pequeñas de induración con eritema periférico y a veces úlceras necróticas. Los nódulos crónicos (granulomas por garrapatas) tienen varios centímetros de diámetro y obligan a veces a su extirpación quirúrgica. La fiebre inducida por garrapatas, que se acompaña de cefalea, náusea y malestar general, por lo general remite 36 h (o antes) después de separar la garrapata.

La parálisis por garrapata, que es flácida y ascendente, según expertos, es causada por una toxina en la saliva del animal que origina bloqueo neuromuscular y disminuye la conducción nerviosa. A nivel mundial, esta complicación rara aparece después de las picaduras de más de 40 especies de parásitos; en Estados Unidos las garrapatas del perro y la madera son las que atacan con más frecuencia. La debilidad inicia en las extremidades pélvicas seis días (o antes) después de la fijación de la garrapata y asciende en forma asimétrica en el curso de días hasta causar la parálisis completa de las extremidades y los pares craneales. Existe hiporreflexia tendinosa profunda o arreflexia, pero en forma típica, los datos de la exploración sensitiva y de la punción lumbar son normales. La separación de la garrapata por lo general origina mejoría en término de horas y recuperación completa después de varios días. Si la garrapata permanece adherida, puede originar disartria, disfagia y al final la muerte por broncoaspiración o parálisis respiratoria. El diagnóstico depende de detectar el parásito que suele estar escondido en el cabello. En Australia, el uso de un antisuero contra la saliva de *Ixodes holocyclus*, que es la causa frecuente de la parálisis por garrapatas en ese continente, revierte eficazmente la parálisis causada por el parásito.

FIGURA 392-1. Garrapatas del venado (*Ixodes scapularis*, de patas negras) sobre una moneda estadounidense; larva (*detrás de la oreja de la imagen*), linfa (*a la derecha*), macho adulto (*arriba*) y hembra adulta (*izquierda*).

Es importante separar las garrapatas por medio de tracción firme con una tenaza, cerca del punto en que están adheridas. El empleo de apósitos oclusivos, calor u otras sustancias, simplemente retarda la eliminación del parásito. Es necesario desinfectar el sitio de adherencia. Las partes bucales que permanecen en la piel por lo general se desprenden en término de días, sin necesidad de extirparlas. La eliminación de las garrapatas en las primeras 48 h de su adherencia, casi siempre evita la transmisión de los microorganismos de la enfermedad de Lyme, babesiosis, anaplasmosis y ehrlichiosis. La manipulación suave (para que no se rompan las garrapatas) y el uso de guantes impiden la contaminación accidental con líquidos del parásito, que contienen patógenos. En vez de esperar los resultados de las pruebas cutáneas o la seroconversión en la enfermedad de Lyme, las personas con picaduras que, en opinión de los expertos, dependen de garrapatas del venado **(fig. 392-1)** pueden ser tratadas en forma presuncional con un ciclo breve de doxiciclina oral.

PEDICULOSIS (INFESTACIÓN POR PIOJOS)

Las ninfas y adultos de los tres tipos de piojos se alimentan cuando menos una vez al día exclusivamente de sangre humana. Los piojos de la cabeza (*Pediculus capitis*) infestan principalmente el cabello del cuero cabelludo, los piojos del cuerpo (*P. humanus*) habitan en la ropa y las ladillas (*Pthirus pubis*) residen principalmente en el vello del pubis. La saliva del piojo provoca una erupción cutánea pruriginosa maculopapular o eritematosa en las personas sensibles. Las hembras de los piojos de la cabeza y el pubis adhieren fuertemente sus huevecillos al cabello, mientras que las de los piojos del cuerpo lo hacen a la ropa. La ninfa madura después de casi 10 días de desarrollo. El huevo vacío (liendre) permanece fijo durante meses.

En Estados Unidos los piojos de la cabeza infestan, en promedio, a 1% de los niños de primaria. Los piojos son transmitidos por contacto directo (cabeza/cabeza) y no por muebles inanimados (audífonos compartidos, artículos de aseo personal, ropa de cama). Las infestaciones por piojos de la cabeza tienden a ser asintomáticas. El prurito, por hipersensibilidad a la saliva del parásito, por lo general es transitorio y leve. Los piojos de la cabeza eliminados de una persona mueren por desecación e inanición en un día, en promedio. No son importantes como vectores de patógenos.

Los piojos del cuerpo permanecen en las ropas, excepto cuando se alimentan y por lo general mueren en un plazo de dos días o menos si se les separa de su hospedador. Infestan principalmente víctimas de desastres o individuos pobres que están en íntimo contacto con otras personas infestadas. La pediculosis se adquiere por contacto directo o al compartir ropas personales y de cama. Son vectores del tifus transmitido por piojos (cap. 167), de la fiebre recurrente por piojos (cap. 165) y la fiebre de las trincheras (cap. 153). Las lesiones pruriginosas son particularmente frecuentes en la "línea del cuello"; las infestaciones crónicas originan hiperpigmentación posinflamatoria y engrosamiento de la piel, entidad conocida como *enfermedad de los vagabundos*.

El piojo púbico (ladilla) es transmitido por contacto sexual. Se adhiere principalmente al vello púbico y con menor frecuencia al vello axilar y de la cara, incluidas las pestañas. Puede infestar niños y adultos por contacto

FIGURA 392-2. Hembra adulta del piojo de la cabeza del hombre (*Pediculus capitis*), en un peine de dientes finos (para liendres).

sexual o por intimidad no sexual. Las lesiones pruriginosas y máculas azulosas de 3 mm de diámetro, en promedio (*máculas cerúleas*) aparecen en los sitios de las picaduras. La blefaritis acompaña a las infestaciones de las pestañas.

Se puede sospechar la presencia de pediculosis al detectar las liendres en cabellos o en la ropa, pero la confirmación se basa en la identificación del parásito vivo.

Rx PEDICULOSIS

En términos generales, está justificado el tratamiento solamente si se identifican parásitos vivos. La presencia de liendres solas es prueba de una infestación previa (pero no actual). La eliminación mecánica de los piojos y sus huevos por medio de peines de diente fino o para liendres **(fig. 392-2)** a menudo no elimina las infestaciones. El tratamiento de las infestaciones activas de identificación reciente se basa en la aplicación de permetrina o piretrinas a 1%, durante 10 min y se repite la aplicación 10 días después. Los parásitos que sobreviven al tratamiento pueden ser resistentes a los piretroides (véase más adelante en este capítulo). Las infestaciones crónicas se tratan durante 12 h o menos con malatión a 0.5%. El lindano se aplica exactamente 4 min, pero, al parecer, es menos eficaz y conlleva un riesgo mayor de reacciones adversas particularmente si se le utiliza en forma errónea. Existen casos de resistencia del piojo de la cabeza a permetrinas, malatión y lindano. La ivermectina puede ser útil en casos de resistencia al malatión y la permetrina, pero no ha sido aprobada por la FDA en Estados Unidos para esta finalidad. Los niños infestados por piojos de la cabeza a menudo son separados de las escuelas, pero esta práctica es injustificada.

Los piojos del cuerpo se eliminan por el baño y al cambiar la vestimenta por ropa lavada y planchada. Puede ser necesario en sujetos hirsutos aplicar pediculicidas tópicos desde la cabeza a los pies. Se despioja eficazmente a la ropa personal y de cama al calentarlas en una secadora para ropa a 55°C o más durante 30 min o con calor/presión. El despiojamiento de emergencia en grandes números de personas y de ropas puede estar justificado en periodos de guerras civiles y después de desastres naturales, para disminuir el riesgo de transmisión de patógenos por parte de los piojos del cuerpo.

Las infestaciones por piojos púbicos son tratadas con pediculicidas tópicos, salvo las de los párpados (*phthiriasis palpebrum*) que mejora con una capa de vaselina sólida aplicada durante tres a cuatro días.

MIASIS (INFESTACIÓN POR LARVAS DE MOSCAS)

El término *miasis* se refiere a las infestaciones por larvas de moscas (cresas) que invaden tejidos vivos o necróticos y cavidades corporales y producen diferentes síndromes clínicos, según la especie a la que pertenece la mosca.

En las zonas boscosas de América Central y del Sur, las larvas de *Dermatobia hominis*, la mosca de los humanos, originan nódulos subcutáneos similares a furúnculos de 3 cm de diámetro o menos. La hembra adulta captura un mosquito u otro insecto hematófago y deposita sus huevos en el abdomen. Cuando el insecto portador ataca a un hospedador humano o bovino varios días después, el calor y la humedad en la superficie del mismo estimulan las larvas hasta llegar a la eclosión. Las larvas penetran rápidamente la piel intacta. Después de seis a 12 semanas de desarrollo, las larvas maduras salen de la piel y pasan a la tierra. *Cordylobia anthropophaga*, la mosca tumbu de África, deposita sus huevecillos en la arena o ropas en fase de secado, contaminadas con orina o sudor. Las larvas se incuban al entrar en contacto con el cuerpo, penetran la piel y producen furúnculos de los cuales salen unos nueve días después. La miasis furunculosa la sugiere la presencia de lesiones incómodas con un poro central "para respiración", que emite burbujas si se sumerge en agua. La sensación de movimientos debajo de la piel puede originar molestias emocionales graves. Es posible inducir a las larvas de *Dermatobia hominis* a emerger si se cubre el poro de aire con vaselina sólida u otra sustancia oclusiva. La extracción se facilita si se inyecta un anestésico local, porque suele ser necesaria la extirpación quirúrgica ya que las espinas verticales de algunas especies sostienen firmemente a la larva en su sitio.

Las larvas de la mosca verde del caballo, *Gasterophilus intestinalis*, no maduran después de atravesar la piel humana sino que migran durante semanas en la epidermis. La erupción cutánea pruriginosa y serpiginosa resultante, presenta características similares a las de la larva migrans cutánea producida por uncinarias (cap. 209). Las personas que montan a caballo sin silla pueden sufrir la infestación cuando los huevecillos depositados en el costado del caballo maduran al contacto con las piernas desnudas. Las larvas se pueden eliminar con una aguja. Las larvas de la mosca verde del ganado infiltran más profundamente y provocan tumefacciones similares a furúnculos.

Algunas moscas son atraídas por la sangre y el pus, y las larvas de eclosión reciente penetran en las heridas o la piel afectadas. Las larvas de la mosca verde por lo general permanecen en la superficie y confinadas al tejido necrótico. Las de la mosca *Cochliomyia hominivorax* y la mosca de la carne, invaden planos más profundos de tejidos viables y originan grandes lesiones supurativas. Las larvas que producen la infestación de las heridas también afectan a las cavidades corporales como la boca, nariz, oídos, senos nasales, ano, vagina y vías urinarias bajas, principalmente en pacientes inconscientes o débiles. Las consecuencias van desde la colonización inocua hasta la destrucción de las estructuras nasales, meningitis y sordera. El tratamiento consiste en la eliminación de las larvas y el desbridamiento hístico.

Los gusanos que causan la miasis furunculosa y la miasis de las heridas también pueden producir afección oftalmológica. Las secuelas incluyen nódulos en el párpado, desprendimiento de retina y destrucción del globo ocular. La mayor parte de los casos en los que se encuentran gusanos en las heces humanas se debe al depósito de larvas por la mosca de la carne en heces recién eliminadas.

PENTASTOMIASIS

Los pentastómidos (gusanos de la lengua) viven en las vías respiratorias de reptiles y mamíferos carnívoros. La infestación de los humanos por *Linguatula serrata* es frecuente en el Oriente Medio y es consecuencia de la ingestión de larvas enquistadas en el hígado crudo o ganglios linfáticos de corderos y cabras que son hospedadores intermediarios. Las larvas migran a la nasofaringe y producen un síndrome agudo autorremitente conocido como *Halzoun* o *Marrara*, caracterizado por dolor y prurito de la faringe de los oídos, tos, ronquera, disfagia y disnea. El edema intenso puede originar obstrucción que obligue a realizar una traqueostomía; se ha descrito invasión de los ojos. Las larvas cuya presencia es diagnóstica y que miden 10 mm o menos de longitud aparecen en abundantes secreciones nasales o en el vómito. Las personas se infectan por *Armillifer armillatus* al ingerir sus huevecillos en alimentos contaminados o bebidas o después de manipular el hospedador definitivo que es la serpiente pitón africana. Las larvas se enquistan en diversos órganos, pero rara vez ocasionan síntomas. A veces los quistes necesitan ser eliminados quirúrgicamente porque crecen durante la fase silenciosa, pero por lo regular se les detecta en forma accidental en la necropsia. En el sudeste asiático y América Central se han notificado síndromes de larva migratoria cutánea por otros pentastómidos.

INFESTACIONES POR SANGUIJUELAS

Las sanguijuelas con importancia desde el punto de vista médico son gusanos anélidos que se fijan a sus hospedadores por medio de mandíbulas cortantes de quitina y que extraen su sangre a través de órganos succionadores musculares. La sanguijuela medicinal, *Hirudo medicinalis*, se utiliza todavía en ocasiones para disminuir la congestión venosa en colgajos quirúrgicos o en implantes corporales. Esta práctica ha dado lugar a complicaciones como infecciones de heridas, mionecrosis y sepsis por *Aeromonas hydrophila*, que colonizan el esófago de las sanguijuelas disponibles comercialmente.

Las sanguijuelas acuáticas que parasitan el pescado, las ranas y las tortugas se adhieren fácilmente a la piel del ser humano y succionan sangre de forma ávida. Más notorias son las sanguijuelas terrestres que viven en la vegetación húmeda de las selvas tropicales. La fijación suele ser indolora. La hirudinina es un potente anticoagulante secretado por las sanguijuelas que facilita la hemorragia continua incluso después de que se ha desprendido la sanguijuela. La curación de la herida es lenta, y son frecuentes las infecciones bacterianas. Diversas especies de sanguijuelas acuáticas en África, Asia y sur de Europa se pueden introducir a través de la boca, la nariz y el aparato digestivo fijándose en las superficies mucosas de zonas tan profundas como el esófago y la tráquea. Las sanguijuelas unidas a superficies externas por lo general se desprenden después de estar ingurgitadas con sangre, pero su separación se facilita por el raspado suave, cerca de sus órganos de succión o ventosas anterior y posterior y tracción con aplicación de alcohol, sal de mesa, vinagre, repelente

de insectos o la llama o un instrumento caliente. Las sanguijuelas adheridas en planos internos se pueden desprender si se les expone a solución salina en colutorios o pueden ser separadas con pincillas.

PICADURAS DE ARAÑA

De las más de 30 000 especies de arañas conocidas, sólo unas 100 se defienden de manera agresiva y presentan colmillos suficientemente largos como para atravesar la piel humana. El veneno que utilizan las arañas para inmovilizar y digerir a sus presas puede producir necrosis de la piel y toxicidad generalizada. Aunque las mordeduras producidas por la mayor parte de las arañas son dolorosas pero no peligrosas, el envenenamiento causado por las arañas pardas o en violín (especie *Loxosceles*) y la araña viuda negra (especie *Latrodectus*) puede ser potencialmente letal. Es necesario identificar a la araña responsable, ya que existen tratamientos específicos para las mordeduras producidas por la viuda negra y la reclusa parda y debido también a que las lesiones atribuidas a las arañas se deben con frecuencia a otras causas. Excepto en casos en que el paciente identifica en la realidad a una araña como causante inmediata de la picadura o que se aleja del sitio, muy a menudo las lesiones que al parecer son por picaduras de araña son por otras lesiones o de infecciones bacterianas.

Picaduras de la araña reclusa parda y aracnoidismo necrótico. La necrosis acentuada de la piel y tejido subcutáneo surge después de la intoxicación por el veneno de la araña reclusa parda que aparece en zonas meridionales y del medio oeste de Estados Unidos y por especies muy cercanas en zonas del continente americano, África y el Oriente Medio. Las úlceras necróticas también son consecuencia de picaduras de la araña hobo en la zona noroccidental del Pacífico en Estados Unidos y las arañas de saco en toda la Unión Americana y otros países. Estas arañas no son agresivas con los humanos y pican solamente si se sienten amenazadas o presionadas contra la piel. Se esconden debajo de las rocas o troncos en cavernas y madrigueras de animales. Invaden los hogares y buscan sitios oscuros y tranquilos en roperos, pliegues de ropas, debajo de muebles y desperdicios en salas de almacenamiento, cocheras y áticos. A pesar de que abundan impresionantemente en algunos hogares, sólo en contadas ocasiones pican a los humanos. Las picaduras suceden mientras la víctima se cambia de ropas y se localizan con más frecuencia en brazos, cuello y mitad inferior del abdomen.

Los venenos de estas arañas contienen una esterasa, fosfatasa alcalina, proteasas y otras enzimas que producen necrosis hística y hemólisis. La esfingomielinasa B, que es un factor de necrosis dérmica muy importante, se une a las membranas celulares e induce la quimiotaxia de los neutrófilos causando trombosis vascular y una reacción de tipo Arthus. Inicialmente, la picadura es indolora o produce sólo prurito. Al cabo de varias horas, la zona de la picadura presenta dolor y prurito y muestra una induración central rodeada por una zona pálida de isquemia y por una zona de eritema. En la mayor parte de los casos, la lesión desaparece sin tratamiento al cabo de unos pocos días. En los casos graves, el eritema se disemina y el centro de la lesión aparece hemorrágico y necrótico con una ámpula en la parte superior. Se forma una escara negra que se desprende varias semanas después, dejando una úlcera y finalmente una cicatriz deprimida. La curación tiene lugar seis meses o menos después, pero puede tardar hasta tres años cuando se afecta el tejido adiposo. Las complicaciones locales son lesiones de los nervios e infección secundaria. Durante las primeras 72 h posteriores a la picadura puede aparecer fiebre, escalofríos, debilidad, cefalea, náusea, vómito, mialgias, artralgias, eritema maculopapular y leucocitosis. Pocos casos son fatales, así como las complicaciones agudas, como anemia hemolítica, hemoglobinuria e insuficiencia renal.

℞ PICADURAS DE ARAÑA RECLUSA PARDA

El tratamiento inicial consiste en limpieza local, aplicación de vendaje estéril, compresas frías y elevación e inmovilización laxa del miembro afectado. En los casos en los que esté indicado, se deben administrar analgésicos, antihistamínicos, antibióticos y profilaxis antitetánica. En las primeras 48 a 72 h, la ingestión de dapsona (50 a 100 mg dos veces al día después de descartar la deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa) puede frenar la evolución de la necrosis. Se puede requerir de desbridamiento e injerto cutáneo en fases posteriores a la remisión de los signos de inflamación aguda, pero la escisión quirúrgica inmediata de la herida puede ser perjudicial. Es necesario vigilar de manera cuidadosa la aparición de signos de hemólisis, insuficiencia renal y otras complicaciones generales.

Picaduras de araña viuda negra. Las picaduras de esta variedad de araña (hembra) se caracterizan por depósito de potentes neurotoxinas. La araña viuda negra, muy abundante en la zona sureste de Estados Unidos, mide 1 cm o menos de su cuerpo y 5 cm de distancia entre sus patas y es de color negro brillante, con una imagen de reloj de arena rojo en la parte del abdomen ventral. Otras especies de *Latrodectus* peligrosas aparecen en zonas templadas y subtropicales del mundo.

Las arañas viuda negra tejen sus redes bajo las piedras, los desperdicios, las plantas o los acúmulos de piedras en las zonas oscuras de graneros, cocheras y paredes exteriores de las casas. Su picadura es más frecuente durante el verano y el principio del otoño y se produce cuando se altera la red o cuando la araña queda atrapada o se le provoca. La picadura inicial se suele pasar por alto o bien se percibe como un pinchazo agudo. En la zona donde se insertan los colmillos aparecen dos pequeñas marcas rojas, eritema leve y edema. El veneno que inyecta no produce necrosis local y algunas personas no experimentan ningún otro síntoma. La latroxina alfa, que es el componente más activo del veneno, se une de forma irreversible a los nervios y da lugar a la liberación con depleción final de acetilcolina, noradrenalina y otros neurotransmisores en las terminales presinápticas. Los calambres dolorosos se pueden propagar en un plazo de 60 min del sitio de la picadura a grandes músculos de las extremidades y el tronco. La rigidez extraordinaria de músculos del abdomen y el dolor intensísimo sugieren peritonitis, pero la zona no es dolorosa a la palpación. El dolor comienza a ceder en las primeras 12 h, pero puede reaparecer días o semanas después, antes de mostrar resolución espontánea. Otras características son salivación, diaforesis, vómito, hipertensión, taquicardia, respiración forzada, ansiedad, cefalea, debilidad, fasciculaciones, parestesias, hiperreflexia, retención urinaria, contracciones uterinas y parto prematuro. Se han observado casos de rabdomiólisis e insuficiencia renal y las complicaciones de paro respiratorio, hemorragia cerebral o insuficiencia cardiaca pueden causar el fallecimiento del paciente, sobre todo en los niños, los ancianos o las personas debilitadas.

℞ PICADURAS DE ARAÑA VIUDA NEGRA

El tratamiento consiste en limpieza local, aplicación de hielo y profilaxis antitetánica. La hipertensión que no responde a los analgésicos y antiespasmódicos, como las benzodiazepinas o el metocarbamol, requiere la administración de antihipertensivos específicos. La administración intravenosa de uno o dos viales de un antídoto equino de fácil adquisición alivia de manera rápida el dolor y puede salvar la vida del paciente. Debido al riesgo de anafilaxia y de enfermedad del suero, el antídoto se debe reservar para los casos graves con paro respiratorio, hipertensión no controlable, convulsiones o embarazo.

Envenenamiento producido por tarántulas y otras arañas. Las tarántulas son arañas peludas que viven mucho tiempo y de las que se han descrito 30 especies en Estados Unidos, principalmente en el sureste. Las tarántulas, que se han convertido en populares animales de compañía, son habitualmente especies importadas. Las tarántulas sólo muerden cuando se ven amenazadas y no producen más lesiones que la picadura de una abeja, aunque su veneno causa en ocasiones dolor y tumefacción intensos. Algunas especies están cubiertas por pelos que provocan urticaria y que son lanzados por miles cuando la araña se siente amenazada y frota sus patas sobre la parte dorsal del abdomen. Estos pelos o espinas atraviesan la piel humana y producen pápulas pruriginosas que duran varias semanas. El no llevar guantes o no lavarse las manos después de manipular la tarántula Rosa Chilena, la más empleada como mascota, ha producido infecciones oculares devastadoras al transmitir los pelos a los ojos sin darse cuenta. El tratamiento de la mordedura consiste en limpieza local y elevación de la zona afectada, profilaxis antitetánica y administración de analgésicos. Cuando se produce una exposición a los pelos urticantes, se deben administrar antihistamínicos y glucocorticoides por vía tópica o generalizada.

Atrax robustus, una araña australiana, con una red en forma de túnel, y la especie *Phoneutria*, arañas del plátano de Sudamérica, son las arañas más peligrosas del mundo debido a su conducta agresiva y a sus potentes neurotoxinas. El envenenamiento por *A. robustus* produce un síndrome neuromotor de progresión rápida que puede ser letal al cabo de 2 h. La mordedura por las arañas del platano provoca dolor local grave seguido de síntomas generales intensos con parálisis respiratoria que puede causar la muerte en 2 a 6 h. Existen antídotos específicos para el envenenamiento producido por cada uno de estos tipos de araña.

PICADURAS DE ESCORPIÓN

Los escorpiones (alacranes) son arácnidos que se alimentan de artrópodos terrestres y de pequeños lagartos, que sujetan con un par de pinzas frontales y

paralizan por medio de la inyección del veneno contenido en la punta de su cola. Las picaduras dolorosas, pero relativamente inocuas del escorpión, se deben distinguir de los envenenamientos potencialmente fatales causados por aproximadamente 30 de las más de casi 1 000 especies conocidas, que causan más de 5 000 muertes en todo el mundo cada año. Los escorpiones se alimentan durante la noche y permanecen ocultos durante el día en grietas, surcos o bajo la madera, las cortezas desprendidas de los árboles o las piedras. Buscan las zonas frescas bajo los edificios y se introducen con frecuencia en las casas, en donde se ocultan en los zapatos, la ropa o las camas; también se introducen en las bañeras y lavabos en busca de agua. Sólo pican al ser humano cuando son molestados.

De las 40 o más especies de escorpiones que existen en Estados Unidos, sólo *Centruroides sculpturatus* o *Centruroides exilicauda* producen un veneno que puede ser letal. Su veneno contiene una neurotoxina que mantiene abiertos los canales del sodio y hace que las neuronas se exciten de manera repetitiva. Estos envenenamientos se acompañan de una tumefacción reducida con dolor, parestesias e hipoestesia que se acentúan al comprimir la zona afectada (prueba de compresión). Estos síntomas se propagan rápidamente a otros lugares; al cabo de pocas horas aparecen disfunción de pares craneales e hiperexcitabilidad de los músculos esqueléticos. El paciente presenta inquietud, visión borrosa, movimientos oculares anormales, salivación profusa, lagrimeo, rinorrea, lenguaje balbuceante, dificultad para el manejo de las secreciones, diaforesis, náusea y vómito. Los espasmos musculares, las sacudidas y la agitación se pueden confundir con convulsiones. Las complicaciones pueden ser taquicardia, arritmias, hipertensión, hipertermia, rabdomiólisis y acidosis. Los síntomas progresan hasta una intensidad máxima aproximadamente a las 5 h y remiten al cabo de uno o dos días, aunque el dolor y las parestesias pueden permanecer durante varias semanas. La parálisis respiratoria letal es más frecuente en los niños y los ancianos.

Los envenenamientos producidos por *Leiurus quinquestriatus* en Oriente Medio y norte de África, por *Mesobuthus tamulus* en India, por la especie *Androctonus* en el litoral Mediterráneo en el norte de África y Oriente Medio y por *Tityus serrulatus* en Brasil dan lugar a la liberación masiva de catecolaminas endógenas con crisis hipertensivas, arritmias, edema pulmonar y lesión miocárdica. Se observa pancreatitis aguda por la picadura de *Tityus trinitatis* en Trinidad y toxicidad del sistema nervioso central por la de los escorpiones *Parabuthus* y *Buthotus* de Sudáfrica. La picadura de *Hemiscorpius lepturus* de Irán causa necrosis hística y hemólisis.

Las picaduras de otras especies originan inmediatamente dolor penetrante y localizado, seguido de edema, equimosis y una sensación ardorosa. En forma típica los síntomas muestran resolución en horas y la piel no se esfacela. A veces aparecen reacciones alérgicas al veneno.

℞ PICADURAS DE ALACRANES

La identificación del escorpión responsable facilita la planificación del tratamiento. Las picaduras producidas por especies no letales requieren solamente la aplicación de hielo, analgésicos y antihistamínicos. Debido a que la mayoría de las víctimas presenta sólo molestias locales, se pueden tratar en el propio hogar del paciente con instrucciones para regresar al departamento de urgencias si aparecen signos de disfunción de pares craneales o de tipo neuromuscular. La atención intensiva y la utilización prudente de antídotos reduce o elimina la mortalidad en los envenenamientos más graves. Mantener al paciente en calma y aplicar vendajes compresivos y hielo en la zona de la picadura disminuyen la absorción del veneno. Con una infusión continua de midazolam se controlan la agitación y las sacudidas de brazos y piernas, así como los movimientos musculares involuntarios que se producen con las picaduras de escorpión. En las personas con síntomas neuromusculares es necesario mantener una vigilancia cuidadosa por el riesgo de que, con este y otros sedantes, se produzca un paro respiratorio. La hipertensión y el edema pulmonar responden a la nifedipina, nitroprusiato, hidralazina o prazosina y las bradiarritmias se pueden controlar con atropina.

En varios países se comercializan antídotos para algunas de las especies más peligrosas. Un antídoto para *C. sculpturatus* se puede obtener sólo como fármaco en fase de investigación (todavía no está autorizado por la FDA) y sólo para su empleo en el estado de Arizona. La administración endovenosa rápida del antiveneno revierte la disfunción de pares craneales y los síntomas musculares, pero no modifica el dolor ni las parestesias. En investigaciones comparativas no se han definido los beneficios del antiveneno contra escorpiones (alacranes).

PICADURAS DE HIMENÓPTEROS

Los insectos que producen picaduras para defender sus colonias o someter a sus presas pertenecen al orden Hymenoptera, que incluye los géneros *Apidae* (abejas y abejorros) y *Vespidae* (avispas, avispones y avispas papeleras) y formícidos (hormigas). Su veneno contiene una gran variedad de aminas, péptidos y enzimas que son causantes de diversas reacciones locales y generalizadas. Aunque el efecto tóxico de las picaduras múltiples puede ser fatal, casi la totalidad de los 100 o más fallecimientos que se producen anualmente en Estados Unidos por picadura de himenópteros se deben a reacciones alérgicas.

Picaduras de abejas y avispas. Las abejas pierden su aparato productor de veneno cuando pican y posteriormente mueren, mientras que las avispas pueden causar muchas picaduras sucesivas. Las abejas de la miel (*Apis mellifera*) y los abejorros (*Bombus* y otros géneros) atacan cuando se molesta a la colonia, pero las abejas africanas, extremadamente agresivas, responden rápidamente y en gran número a mínimas intrusiones. Desde su introducción en Brasil en 1957, estas "abejas asesinas" se han diseminado hacia América Central y del Sur y hasta el sureste de Estados Unidos.

En abejas y avispas, el veneno se produce en glándulas situadas en el extremo posterior del abdomen y se expulsa rápidamente por la contracción de los músculos del saco de veneno, que tiene una capacidad de hasta 0.1 ml. Los venenos de las diferentes especies de himenópteros son distintos bioquímica e inmunológicamente. Los efectos tóxicos directos están producidos por mezclas de compuestos de bajo peso molecular como serotonina, histamina y acetilcolina, así como por varias cininas. Las toxinas polipeptídicas del veneno de la abeja de la miel son la melitina, que lesiona las membranas celulares, la proteína de desgranulación de las células cebadas, que da lugar a la liberación de histamina, la apamina, una neurotoxina, y la adolapina que tiene una acción antiinflamatoria. Las enzimas incluidas en el veneno son la hialuronidasa que facilita la propagación de otros componentes del veneno y las fosfolipasas que son los principales alergenos del veneno. Al parecer, la sensibilidad cruzada entre el veneno de la abeja y la avispa es escasa.

Las picaduras no complicadas dan lugar a dolor inmediato, aparición de roncha y edema local con tumefacción que remiten al cabo de varias horas. Las picaduras producidas por insectos deglutidos de manera accidental pueden provocar un edema potencialmente letal en las vías respiratorias superiores. Las picaduras múltiples pueden causar vómito, diarrea, edema generalizado, disnea, hipotensión y colapso circulatorio. La rabdomiólisis y la hemólisis intravascular pueden provocar insuficiencia renal. Se han observado casos de fallecimiento por el efecto directo del veneno después de la picadura de 300 a 500 abejas.

Son frecuentes las reacciones locales de gran tamaño que se propagan ≥10 cm en 24 a 48 h alrededor de la zona de picadura. Estas reacciones pueden simular una celulitis pero están producidas por hipersensibilidad más que por infección secundaria y suelen recurrir tras una nueva exposición, pero no se suelen acompañar de anafilaxis y no se pueden evitar por medio de inmunoterapia frente al veneno.

Se ha calculado que entre 0.4 y 4% de la población estadounidense presenta hipersensibilidad de tipo inmediato frente a las picaduras de insectos y que 15% puede presentar una sensibilización asintomática que se manifiesta por la positividad de las pruebas cutáneas. Quienes presentan reacciones alérgicas graves tienen una gran probabilidad de sufrir reacciones similares tras una nueva picadura y en ocasiones las personas adultas que han presentado reacciones leves muestran una reacción grave después de una nueva exposición. Las reacciones anafilácticas leves producidas por la picadura de insectos, igual que las de cualquier otro origen, consisten en náusea, calambres abdominales, urticaria generalizada, rubor y angioedema. Las reacciones graves cursan con edema de la parte superior del sistema respiratorio, broncoespasmo, hipotensión y choque y pueden ser rápidamente fatales. Las reacciones graves se inician habitualmente durante los primeros 10 min después de la picadura, aunque en casos poco frecuentes pueden aparecer después de transcurridas 5 horas.

℞ PICADURAS DE ABEJAS Y AVISPAS

Es importante extraer lo más pronto posible los aguijones de las abejas incrustados en la piel, utilizando cualquier método, para reducir la cantidad de veneno que se introduce. Las técnicas antiguas (raspar o quitar frotando el aguijón con una navaja o la uña pero no con una pinza) simplemente retrasan la extracción y exacerban las consecuencias. La zona se debe limpiar y desinfectar y es útil el hielo para retrasar la diseminación del veneno. La elevación de la zona afectada y la administración de analgésicos, antihistamínicos orales y loción de calamina por vía tópica alivian los síntomas. Las reacciones locales de gran tamaño pueden requerir un ciclo corto de tratamiento oral con glucocorticoides. Los pacientes que han sufrido numerosas picaduras se deben vigilar durante 24 h para descartar la aparición de signos de insuficiencia renal o coagulopatía.

La anafilaxis se debe tratar por medio de la inyección subcutánea de 0.3 a 0.5 ml de clorhidrato de adrenalina en dilución 1:1 000; este tratamiento se puede repetir cada 20 a 30 min en caso de ser necesario. La adrenalina intravenosa (2 a 5 ml de una solución 1:10 000 administrada lentamente) está indicada en los casos de choque

profundo. Un torniquete puede retrasar la propagación del veneno. También pueden ser necesarios antihistamínicos por vía parenteral, tratamiento con líquidos para reanimación, broncodilatadores, oxígeno, intubación y vasopresores. Es necesaria la observación del paciente durante 24 h para descartar la recidiva de la anafilaxis.

Las personas con antecedentes de alergia a las picaduras de insecto deben llevar un botiquín con una jeringa con adrenalina para su autoadministración. Estos pacientes deben buscar asistencia médica inmediatamente después de utilizar su equipo.

Las inyecciones repetidas de veneno purificado producen una respuesta de anticuerpos IgG bloqueadores frente al veneno y reducen la incidencia de anafilaxis recurrente. Los venenos de la abeja de la miel, la avispa "chaqueta amarilla" y de diversos véspides mezclados están comercializados para la desensibilización y para las pruebas cutáneas. Los resultados tanto de las pruebas cutáneas como de las de radioalergoabsorción con especificidad para estos venenos facilitan la selección de los pacientes que deben recibir inmunoterapia y constituyen una guía para el diseño de este tratamiento.

Picaduras de hormigas. Las hormigas picadoras ("arrieras") constituyen un problema médico importante en Estados Unidos. Los estados infestados por hormigas importadas de ese tipo, varían de Texas a Carolina del Norte y hay colonias en California, Nuevo México, Arizona y Virginia. Las ligeras intrusiones en sus montículos han provocado la salida masiva de las hormigas, que han llegado a producir más de 10 000 picaduras en una sola persona. Los ancianos y las personas inmovilizadas tienen un alto riesgo de sufrir ataques por las hormigas "arrieras", cuando éstas invaden sus viviendas.

Las hormigas "arrieras" se fijan a la piel por sus mandíbulas potentes y rotan su cuerpo mientras inyectan repetidas veces veneno con aguijones situados en un plano posterior. El alcaloide venenoso está formado por piperidinas citotóxicas y hemolíticas y por varias proteínas con actividad enzimática. La reacción inicial de roncha con sensación urente y prurito desaparece aproximadamente a los 30 min y a las 24 h aparece una pústula estéril. Esta pústula se ulcera durante las siguientes 48 h y al cabo de una semana o más se cura. Son frecuentes las grandes áreas de eritema y edema, que duran varios días y que, en casos extremos, pueden comprimir nervios y vasos sanguíneos. Se observan reacciones de anafilaxis en ≤2% de las personas y también se han observado casos de convulsiones y mononeuritis. Las picaduras se deben tratar con aplicación de hielo, glucocorticoides por vía tópica y antihistamínicos orales. La cobertura de las pústulas con vendajes y pomada con antibióticos puede evitar la infección bacteriana. En los casos de reacción anafiláctica están indicadas la adrenalina y las medidas de sostén. Se han comercializado extractos corporales de las hormigas para la realización de pruebas cutáneas e inmunoterapia, que parece disminuir la frecuencia de reacciones anafilácticas.

En la zona occidental de Estados Unidos residen las hormigas cosechadoras. La reacción local dolorosa que se produce después de la picadura de la hormiga cosechadora se extiende hasta los ganglios linfáticos y se puede acompañar de anafilaxis.

Picaduras de dípteros (moscas y mosquitos). Los adultos de algunas especies de dípteros, durante su alimentación con sangre de vertebrados, infligen picaduras dolorosas, originan reacciones alérgicas locales o transmiten microorganismos patógenos. Las picaduras de mosquitos, jejenes casi invisibles y moscas de arena (flebótomos) típicamente producen una roncha y una pápula pruriginosa. Las lesiones nodulares en el sitio de la picadura de los jejenes pueden durar meses. Las picaduras de las pequeñas moscas "jorobadas" o simúlidos dejan una laceración hemorrágica y una llaga dolorosa y pruriginosa que cicatriza lentamente y a veces aparecen linfadenopatía regional, fiebre o anafilaxias. Las moscas del venado y del caballo, de distribución amplia, así como las tsé-tsé de África, son insectos resistentes que miden 25 mm o menos de longitud, atacan durante el día y producen lesiones grandes, dolorosas y hemorrágicas.

℞ PICADURAS DE MOSCAS Y MOSQUITOS

El tratamiento de las picaduras producidas por las moscas es sintomático. La aplicación tópica de antipruriginosos, glucocorticoides y lociones antisépticas puede aliviar el prurito y el dolor. Las reacciones alérgicas pueden requerir la administración de antihistamínicos por vía oral. Los antibióticos pueden ser necesarios en las heridas por picadura de mayor tamaño que sufren infección secundaria.

Picaduras de pulgas. Las pulgas que habitualmente pican a los seres humanos son las del perro y el gato (especies *Ctenocephalides*) y la pulga de la rata (*Xenopsylla cheopis*), que habitan en los nidos y lugares de descanso de sus hospedadores. Las personas sensibilizadas presentan pápulas eritematosas o urticaria pruriginosa y en algunas ocasiones aparecen vesículas y sobreinfecciones bacterianas en el lugar de los mordiscos de la pulga. El tratamiento consiste en antihistamínicos y antipruriginosos.

Las infestaciones por pulgas se eliminan por medio de la limpieza frecuente de sus nidos, ropas de cama del hospedador y la aplicación de insecticidas por contacto. Estas infestaciones en el hogar pueden desaparecer si las mascotas son tratadas con antiparasitarios de tipo veterinario y reguladores del crecimiento de insectos.

Tunga penetrans, a semejanza de otros dípteros, es un insecto sin alas, aplanado en sentido lateral, que se alimenta de sangre; también se le conoce como nigua o pulga de arena y aparece en regiones tropicales de África y el continente americano. Los adultos viven en tierra arenosa y socavan la piel en los pliegues interdigitales, el plano subungueal o en las plantas de los pies de personas descalzas. Las niguas se llenan de sangre y su tamaño aumenta desde la cabeza de un alfiler hasta el diámetro de un guisante en dos semanas. Las lesiones se asemejan a una pústula blanquecina con una depresión negra central y por ser pruriginosas o dolorosas. Algunas complicaciones ocasionales son el tétanos, las infecciones bacterianas y la autoamputación de los dedos del pie. La tunguiasis es tratada por eliminación del insecto intacto con una aguja o un bisturí estériles, vacunación antitetánica y la aplicación tópica de antibióticos.

Picadura de Hemiptera (chinche). La picadura de varias chinches de la familia Reduviidae provoca reacciones alérgicas y en ocasiones es dolorosa. Las chinches "nariz de cono" (*cone nose*), llamadas así por su cabeza alargada, comprenden a la chinche "asesina" (*assassin*) y a la "circular" (*wheel bugs*) que se alimentan de otros insectos y pican al hombre únicamente en defensa propia y a las chinches "besadoras" (*kissing bugs*) que se alimentan de sangre de los vertebrados. Las picaduras de las chinches son indoloras. Las reacciones a estas picaduras dependen de la sensibilización previa y comprenden pápulas dolorosas y pruriginosas, lesiones vesiculares o ampollosas, urticaria gigante, fiebre, linfadenopatía y anafilaxis. La picadura de chinche se trata con antipruriginosos tópicos y antihistamínicos orales. Las personas con reacciones anafilácticas a la picadura de redúvidos deben tener a la mano adrenalina. La chinche universal (especies de *Cimex*) se oculta en las arrugas de los colchones, los marcos de las camas, otros muebles y bajo el papel tapiz. Recientemente ha resurgido una plaga de hemípteros, afectan poblaciones y se han propagado en una forma no vista desde mediados del siglo pasado. Los parásitos son una plaga molesta y frecuente en hogares, dormitorios, hoteles y en cruceros marítimos. Estas chinches se ocultan durante el día y se alimentan de noche. Su picadura es indolora, pero en las personas sensibilizadas aparece una erupción cutánea, prurito y ampollas alrededor de un punto hemorrágico central. Se supone que no transmiten microorganismos patógenos.

Mordeduras por ciempiés y dermatitis por milpiés. Los colmillos de los ciempiés del género *Scolopendra* pueden atravesar la piel humana para inyectar un veneno que causa dolor urente intenso, edema, eritema y linfangitis. En ocasiones existe vértigo, náusea, ansiedad y raras veces, rabdomiólisis e insuficiencia renal. El tratamiento consiste en el lavado de la zona, la aplicación de vendajes fríos, la administración de analgésicos orales o la infiltración local con lidocaína y la profilaxis antitetánica.

A diferencia de los ciempiés, los milpiés no muerden sino que secretan y en ocasiones inyectan fluidos de tipo defensivo que queman y decoloran la piel humana. La piel afectada adquiere una coloración marrón durante la noche y puede presentar vesículas y exfoliación. La afección del ojo por las secreciones suele causar dolor e inflamación intensos con ulceración corneal y ceguera. El tratamiento consiste en la irrigación con grandes cantidades de agua o solución salina, administración de analgésicos y cuidados locales de la piel.

Picaduras y dermatitis por orugas. La superficie de las orugas de diversas especies de polillas está cubierta por pelos o espinas que causan irritación mecánica y pueden contener o estar cubiertas por veneno. El contacto con estas orugas produce una sensación urente inmediata que evoluciona hacia tumefacción local con eritema y en ocasiones a linfadenopatía regional con náusea, vómito y cefalea; otras complicaciones poco frecuentes son el choque, las convulsiones y la coagulopatía. En Estados Unidos, la mayor parte de las picaduras es producida por orugas de las polillas io, puss, en silla de montar y de cola café. El contacto incluso con el pelo suelto de otras orugas, como de la polilla gitana (*Lymantria dispar*) origina una erupción cutánea papulosa o tipo urticaria. Las espinas pueden estar depositadas en los troncos de los árboles o en la ropa lavada y puesta a secar o ser transportadas por el aire, produciendo irritación ocular y de las vías respiratorias superiores. El tratamiento de las picaduras por orugas consiste en la aplicación repetida de cinta adhesiva o celofán para eliminar las espinas que se pueden identificar microscópicamente más tarde. La aplicación local de hielo, los esteroides tópicos y los antihistamínicos orales alivian los síntomas.

Vesiculación por escarabajos. Cuando son molestados, los escarabajos vesicantes producen cantaridina, una toxina de bajo peso molecular que da lugar a la aparición de ampollas de pared fina que miden ≤5 cm de diámetro, 2 a 5 h después del contacto con el escarabajo. Las ampollas no son dolorosas o pruriginosas hasta que se rompen y desaparecen sin tratamiento al cabo de ≤10 días. La exposición a cantidades importantes de cantaridina puede producir nefritis. El contacto se produce cuando las personas se sientan en el suelo, trabajan en el jardín o cogen los escarabajos de manera deliberada. La hemolinfa de algunas cantáridas contiene pederina, vesicante potente. Cuando los parásitos son aplastados o eliminados con un cepillo contra la piel, el líquido liberado puede ocasionar lesiones eritematosas y ampollosas. Los parásitos muestran una distribución mundial, pero son más abundantes y problemáticos en zonas de África y de Asia. Las lesiones oculares son frecuentes al chocar los parásitos voladores por la noche o transferir el líquido vesicante a los dedos de la mano. Rara vez se necesita tratamiento, aunque las vesículas rotas se deben conservar limpias y cubiertas con vendaje.

INFESTACIONES ILUSORIAS

La convicción sin fundamento de que uno mismo presenta infestación por artrópodos u otros parásitos es un trastorno extremadamente difícil de tratar y, por desgracia, frecuente. Los pacientes señalan que presentan infestación en la piel, sus ropas o su hogar y describen sensaciones de que algo se mueve sobre su piel. Las excoriaciones acompañan con frecuencia a los síntomas de prurito o de picaduras de insectos. A menudo, los pacientes presentan como prueba de la infestación elementos que son identificados microscópicamente como artrópodos de las plantas o peridomésticos, fragmentos de piel, partículas vegetales u objetos inanimados. Es imprescindible excluir infestaciones reales y mordedura por artrópodos, endocrinopatías, neuropatías, uso de medicamentos, sustancias ambientales irritantes como fragmentos de fibra de vidrio y otras causas de sensación de hormigueo. A menudo los pacientes solicitan consulta médica frecuente, rebaten otras explicaciones de sus síntomas y exacerban su incomodidad por el autotratamiento. En el tratamiento de esta enfermedad la administración de pimozide, que bloquea los receptores dopaminérgicos, ha sido más útil que la psicoterapia.

LECTURAS ADICIONALES

Arlian LG: Arthropod allergens and human health. Annu Rev Entomol 47:395, 2002

Burgess IF: Human lice and their control. Annu Rev Entomol 49:457, 2004

Corapi KM et al: Strategies for primary and secondary prevention of Lyme disease. Nat Clin Pract Rheumatol 3:20, 2007

Fradin MS: Mosquitoes and mosquito repellents: A clinician's guide. Ann Intern Med 128:931, 1998

Goddard J: *Physician's Guide to Arthropods of Medical Importance*, 4th ed. Boca Raton, FL, CRC Press, 2002

Hall M, Wall R: Myiasis of humans and domestic animals. Adv Parasitol 35:257, 1995

Hayes EB, Piesman J: How can we prevent Lyme disease? N Engl J Med 348:2424, 2003

Leone PA: Scabies and pediculosis pubis: An update of treatment regimens and general review. Clin Infect Dis 44:S153, 2007

Mullen G, Durden L: *Medical and Veterinary Entomology*. Amsterdam, Academic Press, 2002

Peters W: *A Colour Atlas of Arthropods in Clinical Medicine*. London, Wolfe, 1992

Pollack RJ, Marcus L: A travel medicine guide to arthropods of medical importance. Infect Dis Clin North Am 19:169, 2005

Saucier JR: Arachnid envenomation. Emerg Med Clin North Am 22:405, 2004

Steen CJ et al: Insect sting reactions to bees, wasps, and ants. Int J Dermatol 44:91, 2005

Swanson DL, Vetter RS: Bites of brown recluse spiders and suspected necrotic arachnidism. N Engl J Med 352:700, 2005

Vetter RS, Bush SP: Reports of presumptive brown recluse spider bites reinforce improbable diagnosis in regions of North America where the spider is not endemic. Clin Infect Dis 35:442, 2002

Visscher PK et al: Removing bee stings: Speed matters, method doesn't. Lancet 348:301, 1996

Wong HC: Importance of proper identification of stinging insects. Ann Intern Med 132:418, 2000

Apéndice: Valores de laboratorio de importancia clínica

Alexander Kratz, Michael A. Pesce, Daniel J. Fink

COMENTARIOS INTRODUCTORIOS

Los siguientes son cuadros de cifras de consulta para pruebas de laboratorio, estudios analíticos especiales y pruebas funcionales. Diversos factores influyen en dichas cifras de referencia. Tales variables incluyen la población estudiada, duración y medio de transporte de la muestra, métodos de laboratorio e instrumentación e incluso el tipo del recipiente utilizado para recoger la muestra. Los intervalos de referencia o "normales" proporcionados en este Apéndice pueden no ser apropiados para todos los laboratorios, y estas cifras deben utilizarse sólo como una pauta general. Siempre que sea posible, el laboratorio que realiza la prueba proporcionará los límites de referencia para interpretar los datos de las pruebas; los incluidos en este Apéndice reflejan los valores de referencia típicos de adultos. Los valores de consulta para pacientes en edad pediátrica pueden variar significativamente de los de adultos.

En la preparación de este Apéndice los autores han tomado en consideración el hecho de que en la mayor parte de los países y en algunas revistas de medicina se utiliza el Sistema Internacional de Unidades (SI). No obstante, tal vez los laboratorios clínicos informen las cifras en unidades (comunes) convencionales; por lo tanto, se proporcionan ambas cifras en el Apéndice. El sistema dual también se utiliza en el texto, excepto: 1) en aquellos casos en los cuales los números permanecen igual si sólo se cambia la terminología (mmol/L por meq/L o UI/L por mUI/ml), y en esas situaciones se utilizan sólo las unidades internacionales, y 2) en las mediciones más precisas (p. ej., presión arterial y de líquido cefalorraquídeo), con las unidades tradicionales (mmHg, mmH_2O). En todos los demás casos, en el texto, a continuación de las unidades del sistema internacional (SI) se presentan las unidades convencionales entre paréntesis.

CIFRAS DE REFERENCIA PARA EXÁMENES DE LABORATORIO

CUADRO 1 HEMATOLOGÍA Y COAGULACIÓN

Análito	Material (muestra)[a]	Unidades SI	Unidades comunes (convencionales)
Activada, coagulación, tiempo de	WB	70–180 s	70–180 s
Activada, proteína C, resistencia a (factor V de Leiden)	P	No aplicable	Razón >2.1
Antifosfolípidos, anticuerpos, pruebas			
PTT-LA (detección inicial de anticoagulante lúpico)	P	Negativo	Negativa
Método de neutralización de plaquetas	P	Negativo	Negativa
Detección inicial de veneno diluido de serpiente	P	Negativo	Negativa
Anticuerpos anticardiolipina	S		
IgG		0–15 U arbitrarias	0–15 GPL
IgM		0–15 U arbitrarias	0–15 MPL
Antiplasmina α_2	P	0.87–1.55	87–155%
Antitrombina III	P		
Antigénica		220–390 mg/L	22–39 mg/100 ml
Funcional		0.7–1.30 U/L	70–130%
Anti-Xa, bioanálisis (cuantificación de heparina)	P		
Heparina no fraccionada		0.3–0.7 kUI/L	0.3–0.7 UI/ml
Heparina de bajo peso molecular		0.5–1.0 kUI/L	0.5–1.0 UI/ml
Danaparoide (Orgaran)		0.5–0.8 kUI/L	0.5–0.8 UI/ml
Autohemólisis, prueba	WB	0.004–0.045	0.4–4.50%
Autohemólisis, prueba con glucosa	WB	0.003–0.007	0.3–0.7%
Blancos, glóbulos: véase "Leucocitos"			
Coágulo, retracción	WB	0.50–1.00/2 h	50–100%/2 h
Criofibrinógeno	P	Negativo	Negativa
Diferencial, hematimetría	WB		
Neutrófilos		0.40–0.70	40–70%
Bandas		0.0–0.05	0–5%
Linfocitos		0.20–0.50	20–50%
Monocitos		0.04–0.08	4–8%
Eosinófilos		0.0–0.6	0–6%
Basófilos		0.0–0.02	0–2%
D-Dímero	P	0.22–0.74 µg/ml	0.22–0.74 µg/ml
Drepanocitos, prueba	WB	Negativo	Negativo
Eosinófilos, recuento	WB	150–300/µl	150–300/mm^3
Eosinófilos, totales	WB	150–300 × 10^6/L	150–300/mm^3
Eritrocitos, amplitud de distribución	WB	<0.145	<14.5%
Eritrocitos, recuento	WB		
Adultos (varones)		4.30–5.60 × 10^{12}/L	4.30–5.60 × 10^6/mm^3
Adultas		4.00–5.20 × 10^{12}/L	4.00–5.20 × 10^6/mm^3
Eritrocitos, vida	WB		
Supervivencia normal		120 días	120 días
Marcados con cromo, semivida ($t_{1/2}$)		25–35 días	25–35 días
Eritrosedimentación, velocidad	WB		
Mujeres		0–20 mm/h	0–20 mm/h
Varones		0–15 mm/h	0-15 mm/h
Euglobulina, tiempo de lisis	P	7 200–14 400 s	120–240 min
Factor II, protrombina	P	0.50–1.50	50–150%
Factor V	P	0.50–1.50	50–150%
Factor VII	P	0.50–1.50	50–150%
Factor VIII	P	0.50–1.50	50–150%
Factor IX	P	0.50–1.50	50–150%
Factor X	P	0.50–1.50	50–150%
Factor XI	P	0.50–1.50	50–150%
Factor XII	P	0.50–1.50	50–150%
Factor XIII, detección inicial	P	No aplicable	Presente

(continúa)

CUADRO 1 HEMATOLOGÍA Y COAGULACIÓN (CONTINUACIÓN)

Análito	Material (muestra)[a]	Unidades SI	Unidades comunes (convencionales)
Factor, inhibidor, determinación	P	<0.5 U de Bethesda	<0.5 U de Bethesda
Fibrina (fibrinógeno), productos de degradación	P	0–1 mg/L	0–1 μg/ml
Fibrinógeno	P	2.33–4.96 g/L	233–496 mg/100 ml
Glucosa-6-fosfato, deshidrogenasa (eritrocitos)	WB	<2 400 s	<40 min
Hamm, prueba (suero ácido)	WB	Negativo	Negativo
Hematócrito, valor	WB		
Adultos (hombres)		0.388–0.464	38.8–46.4
Adultos (mujeres)		0.354–0.444	35.4–44.4
Hemoglobina			
En plasma	P	6–50 mg/L	0.6–5.0 mg/100 ml
En sangre entera	WB		
Adultos (hombres)		133–162 g/L	13.3–16.2 g/100 ml
Adultos (mujeres)		120–158 g/L	12.0–15.8 g/100 ml
Hemoglobina, electroforesis	WB		
Hemoglobina A		0.95–0.98	95–98%
Hemoglobina A_2		0.015–0.031	1.5–3.1%
Hemoglobina F		0–0.02	0–2.0%
Hemoglobinas distintas de A, A_2 o F		Ausente	Ausente
Hemorragia, tiempo (adulto)		<7.1 min	<7.1 min
Heparina, anticuerpo en trombocitopenia inducida por	P	Negativo	Negativo
Leucocitos			
Fosfatasa alcalina (LAP)	WB	0.2–1.6 μkat/L	13–100 μ/L
Recuento	WB	$3.54–9.06 \times 10^9$/L	$3.54–9.06 \times 10^3$/mm^3
Líquido sinovial, cristales en	JF	No aplicable	No se identifican cristales
Líquido sinovial, mucina en	JF	No aplicable	Está presente sólo la mucina de tipo I
Media, hemoglobina corpuscular (MCH)	WB	26.7–31.9 pg/célula	26.7–31.9 pg/célula
Media, hemoglobina corpuscular, concentración de	WB	323–359 g/L	32.3–35.9 g/100 ml
Media, hemoglobina corpuscular, de reticulocitos (CH)	WB	24–36 pg	24–36 pg
Medio, volumen corpuscular	WB	79–93.3 fl	79–93.3 μm^3
Medio, volumen plaquetario	WB	9.00–12.95 fl	9.00–12.95 μm^3
Ósea, médula; véase el cuadro 8			
Osmótica, fragilidad, de eritrocitos	WB		
Directa		0.0035–0.0045	0.35–0.45%
Índice		0.0030–0.0065	0.30–0.65%
Parcial, tiempo de tromboplastina, activada	P	26.3–39.4 s	26.3–39.4 s
Plaquetaria, agregación	PRP	No aplicable	Agregación >65% en respuesta a difosfato de adenosina, adrenalina, colágeno, ristocetina y ácido araquidónico
Plaquetas, recuento	WB	$165–415 \times 10^9$/L	$165–415 \times 10^3$/mm^3
Plaquetas, volumen medio	WB	6.4–11 fl	6.4–11.0 μm^3
Plasminógeno	P		
Antígeno		84–140 mg/L	8.4–14.0 mg/100 ml
Funcional		0.70–1.30	70–130%
Plasminógeno, inhibidor 1 del activador de	P	4–43 μg/L	4–43 ng/ml
Precalicreína, detección inicial	P		No se detecta deficiencia
Precalicreína, determinación	P	0.50–1.5	50–150%
Proteína C	P		
Antígeno total		0.70–1.40	70–140%
Funcional		0.70–1.30	70–130%
Proteína S	P		
Antígeno total		0.70–1.40	70–140%
Funcional		0.65–1.40	65–140%
Antígeno libre		0.70–1.40	70–140%
Protoporfirina, eritrocítica libre	WB	0.28–0.64 μmol/L de eritrocitos	16–36 μg/100 ml de eritrocitos
Protrombina, gen, mutación G20210A	WB	No aplicable	No está presente
Protrombina, tiempo	P	12.7–15.4 s	12.7–15.4 s
Reptilasa, tiempo de	P	16–23.6 s	16–23.6 s
Reticulocitos, hemoglobina, contenido de	WB	>26 pg/célula	>26 pg/célula
Reticulocitos, recuento	WB		
Adultos		0.008–0.023 eritrocitos	0.8–2.3% de eritrocitos
Adultas		0.008–0.020 eritrocitos	0.8–2.0% de eritrocitos
Ristocetina, cofactor (factor de von Willebrand funcional)	P		
Grupo sanguíneo O		0.75 media de la normal	75% de la media de la normal
Grupo sanguíneo A		1.05 media de la normal	105% de la media de la normal
Grupo sanguíneo B		1.15 media de la normal	115% de la media de la normal
Grupo sanguíneo AB		1.25 media de la normal	125% de la media de la normal
Sacarosa, hemólisis	WB	<0.1	Hemólisis <10%
Transferrina, receptor	S, P	9.6–29.6 nmol/L	9.6–29.6 nmol/L
Trombina, tiempo	P	15.3–18.5 s	15.3–18.5 s
Viscosidad			
Plasma	P	1.7–2.1	1.7–2.1
Suero	S	1.4–1.8	1.4–1.8
Von Willebrand, factor (vWF), antígeno (antígeno del factor VIII:R)	P	0.75 media de la normal	75% de la media de la normal
Grupo sanguíneo O		1.05 media de la normal	105% de la media de la normal
Grupo sanguíneo A		1.15 media de la normal	115% de la media de la normal
Grupo sanguíneo B		1.25 media de la normal	125% de la media de la normal
Grupo sanguíneo AB			
Von Willebrand, factor, multímeros del	P	Distribución normal	Distribución normal

[a] P, plasma; JF, líquido sinovial (*joint fluid*); PRP, plasma rico en plaquetas; S, suero; WB, sangre entera (*whole blood*); s, segundos; h, horas; fl, femtolitro.

CUADRO 2 BIOQUÍMICA CLÍNICA E INMUNOLOGÍA

Análito	Material (muestra)[a]	Unidades SI	Unidades comunes (convencionales)
Acetoacetato	P	20–99 µmol/L	0.2–1.0 mg/100 ml
Adrenalina	P		
Decúbito dorsal (30 min)		<273 pmol/L	<50 pg/ml
Posición sedente		<328 pmol/L	<60 pg/ml
Bipedestación (30 min)		<491 pmol/L	<90 pg/ml
Adrenalina	U	0–109 nmol/d	0–20 µg/d
Adrenocorticotropina (ACTH)	P	1.3–16.7 pmol/L	6.0–76.0 pg/ml
Alanina, aminotransferasa de (AST, SGPT)	S	0.12–0.70 µkat/L	7–41 U/L
Albúmina	S		
Mujer		41–53 g/L	4.1–5.3 g/100 ml
Varón		40–50 g/L	4.0–5.0 g/L
Aldolasa	S	26–138 nkat/L	1.5–8.1 U/L
Aldosterona (adulto)			
Decúbito dorsal, dieta normosódica	S, P	55–250 pmol/L	2–9 ng/100 ml
Sujeto erecto, dieta normosódica	S, P		Incremento de 2–5 veces en relación con la cifra del sujeto en decúbito dorsal
Decúbito dorsal, dieta hiposódica	S, P		Incremento de 2–5 veces por arriba del nivel de la dieta normosódica
	U	6.38–58.25 nmol/d	2.3–21.0 µg/24 h
Alta densidad, lipoproteína de (HDL) (consultar el cuadro 5)			
Amilasa (depende del método)	S	0.34–1.6 µkat/L	20–96 U/L
Amoniaco en la forma de NH_3	P	11–35 µmol/L	19–60 µg/100 ml
Androstenediona (adulto)	S	1.75–8.73 nmol/L	50–250 ng/100 ml
Angiotensina, enzima convertidora de	S	0.15–1.1 µkat/L	9–67 U/L
Aniónica, diferencia	S	7–16 mmol/L	7–16 mmol/L
Antitripsina α_1	S	1.0–2.0 g/L	100–200 mg/100 ml
Apo B/Apo A-1, razón		0.35–0.98	0.35–0.98
Apolipoproteína A-1	S	1.19–2.40 g/L	119–240 mg/100 ml
Apolipoproteína B	S	0.52–1.63 g/L	52–163 mg/100 ml
Arterial, gases en sangre			
$[HCO_3^-]$		22–30 mmol/L	22–30 meq/L
P_{CO_2}		4.3–6.0 kPa	32–45 mmHg
pH		7.35–7.45	7.35–7.45
P_{O_2}		9.6–13.8 kPa	72–104 mmHg
Aspartato, aminotransferasa de (AST, SGOT)	S	0.20–0.65 µkat/L	12–38 U/L
Autoanticuerpos			
Anticuerpos antisuprarrenales	S	No aplicable	Negativa en dilución 1:10
Anticuerpo contra el DNA de doble cordón (nativo)	S	No aplicable	Negativa en dilución 1:10
Anticuerpo contra membrana basal glomerular	S		
Cualitativo		Negativo	Negativa
Cuantitativo		<5 kU/L	<5 U/ml
Anticuerpo contra granulocitos	S	No aplicable	Negativa
Anticuerpo contra Jo-1	S	No aplicable	Negativa
Anticuerpo contra La	S	No aplicable	Negativa
Anticuerpo contra mitocondria	S	No aplicable	Negativa
Autoanticuerpos contra citoplasma de neutrófilos, citoplásmico (C-ANCA)	S		
Cualitativos		Negativo	Negativa
Cuantitativos (anticuerpos contra proteinasa 3)		<2.8 kU/L	<2.8 U/ml
Autoanticuerpos contra citoplasma de neutrófilos, perinuclear (P-ANCA)	S		
Cualitativos		Negativo	Negativa
Cuantitativos (anticuerpos contra mieloperoxidasa)		<1.4 kU/L	<1.4 U/ml
Antinucleares, anticuerpos	S	No aplicable	Negativa en dilución 1:40
Anticuerpo contra célula parietal	S	No aplicable	Negativa en dilución 1:20
Anticuerpo contra Ro	S	No aplicable	Negativa
Anticuerpo antiplaquetario	S	No aplicable	Negativa
Anticuerpo anti-RNP	S	No aplicable	Negativa
Anticuerpo anti-Scl 70	S	No aplicable	Negativa
Anticuerpo anti-Smith	S	No aplicable	Negativa
Anticuerpo contra músculo de fibra lisa	S	No aplicable	Negativa en dilución 1:20
Antitiroglobulina	S	No aplicable	Negativa
Anticuerpo antitiroideo	S	<0.3 kUI/L	<0.3 UI/ml
Baja densidad, lipoproteína de (LDL) (consultar el cuadro 5)			
Bence Jones, proteína en orina, cualitativa	U	No aplicable	No se detecta en orina concentrada 50×
Bence Jones, proteína en orina, cuantitativa	U		
Kappa		<25 mg/L	<2.5 mg/100 ml
Lambda		<50 mg/L	<5.0 mg/100 ml
Bence Jones, proteína en suero	S	No aplicable	No se detecta
Bilirrubina	S		
Total		5.1–22 µmol/L	0.3–1.3 mg/100 ml
Directa		1.7–6.8 µmol/L	0.1–0.4 mg/100 ml
Indirecta		3.4–15.2 µmol/L	0.2–0.9 mg/100 ml
CA 125	S	0–35 kU/L	0–35 U/ml
CA 19-9	S	0–37 kU/L	0–37 U/ml
CA-15-3	S	0–34 kU/L	0–34 U/ml
CA27-29	S	0–40 kU/L	0.40 U/ml
Calcio	S	2.2–2.6 mmol/L	8.7–10.2 mg/100 ml

(continúa)

CUADRO 2 BIOQUÍMICA CLÍNICA E INMUNOLOGÍA (CONTINUACIÓN)

Análito	Material (muestra)[a]	Unidades SI	Unidades comunes (convencionales)
Calcio, ionizado	WB	1.12–1.32 mmol/L	4.5–5.3 mg/100 ml
Calcitonina	S		
Varón		3–26 ng/L	3–26 pg/ml
Mujer		2–17 ng/L	2–17 pg/ml
Carbono, dióxido, contenido (TCO_2)	P (nivel del mar)	22–30 mmol/L	22–30 meq/L
Carboxihemoglobina (contenido de monóxido de carbono)	WB		
No fumadores		0–0.04	0–4%
Fumadores		0.04–0.09	4–9%
Comienzo de síntomas		0.15–0.20	15–20%
Inconsciencia y muerte		>0.50	>50%
Carcinoembrionario, antígeno (CEA)	S		
No fumadores		0.0–3.0 µg/L	0.0–3.0 ng/ml
Fumadores	S	0.0–5.0 µg/L	0.0–5.0 ng/ml
Ceruloplasmina	S	250–630 mg/L	25–63 mg/100 ml
17-Cetoesteroides	U	0.003–0.012 g/d	3–12 mg/d
Cetona (acetona)	S, U	Negativo	Negativo
Cloruro	S	102–109 mmol/L	102–109 meq/L
Colesterol: consultar el cuadro 5			
Colinesterasa	S	5–12 kU/L	5–12 U/ml
Complemento			
C3	S	0.83–1.77 g/L	83–177 mg/100 ml
C4	S	0.16–0.47 g/L	16–47 mg/100 ml
Hemolítico total (CH50)	S	50–150%	50–150%
Factor B	S	0.17–0.42 g/L	17–42 mg/100 ml
Coproporfirinas (tipos I y III)	U	150–470 µmol/d	100–300 µg/d
Cortisol			
Sujeto en ayunas, 8:00–12:00 horas	S	138–690 nmol/L	5–25 µg/100 ml
12:00–20:00 horas		138–414 nmol/L	5–15 µg/100 ml
20:00–8:00 horas		0–276 nmol/L	0–10 µg/100 ml
Cortisol, libre	U	55–193 nmol/24 h	20–70 µg/24 h
Creatincinasa (total)	S		
Mujeres		0.66–4.0 µkat/L	39–238 U/L
Varones		0.87–5.0 µkat/L	51–294 U/L
Creatincinasa-MB	S		
Masa		0.0–5.5 µg/L	0.0–5.5 ng/ml
Fracción de actividad total (por electroforesis)		0–0.04	0–4.0%
Creatinina	S		
Mujeres		44–80 µmol/L	0.5–0.9 ng/ml
Varones		53–106 µmol/L	0.6–1.2 ng/ml
Crecimiento, hormona (valoración)	S	0.5–17.0 µg/L	0.5–17.0 ng/ml
Crioproteínas	S	No aplicable	No se detecta
Dehidroepiandrosterona (DHEA) (adulto)			
Varón	S	6.2–43.4 nmol/L	180–1 250 ng/100 ml
Mujer		4.5–34.0 nmol/L	130–980 ng/100 ml
Dehidroepiandrosterona (DHEA), sulfato	S		
Varón (adulto)		100–6 190 µg/L	10–619 µg/100 ml
Mujer (adulta, premenopáusica)		120–5 350 µg/L	12–535 µg/100 ml
Mujer (adulta, posmenopáusica)		300–2 600 µg/L	30–260 µg/100 ml
Desoxicorticosterona (DOC) (adulto)	S	61–576 nmol/L	2–19 ng/100 ml
11-Desoxicortisol (adulto) (compuesto S) (8:00 horas)	S	0.34–4.56 nmol/L	12–158 ng/100 ml
Dihidrotestosterona			
Varón	S, P	1.03–2.92 nmol/L	30–85 ng/100 ml
Mujer		0.14–0.76 nmol/L	4–22 ng/100 ml
Dopamina	P	<475 pmol/L	<87 pg/ml
Dopamina	U	425–2 610 nmol/d	65–400 µg/d
Eritropoyetina	S	4–27 U/L	4–27 U/L
Esterasa de C1, proteína inhibidora de la	S		
Antigénico		124–250 mg/L	12.4–24.5 mg/100 ml
Funcional		Presente	Presente
Estradiol	S, P		
Mujer			
Menstruación:			
Fase folicular		74–532 pmol/L	<20–145 pg/ml
Pico mesocíclico		411–1 626 pmol/L	112–443 pg/ml
Fase luteínica		74–885 pmol/L	<20–241 pg/ml
Posmenopáusica		217 pmol/L	<59 pg/ml
Varón		74 pmol/L	<20 pg/ml
Estrona	S, P		
Mujer			
Que menstrúa:			
Fase folicular		55–555 pmol/L	15–150 pg/ml
Fase luteínica		55–740 pmol/L	15–200 pg/ml
Posmenopáusica		55–204 pmol/L	15–55 pg/ml
Varón		55–240 pmol/L	15–65 pg/ml
Ferritina	S		
Mujeres		10–150 µg/L	10–150 ng/ml
Varón		29–248 µg/L	29–248 ng/ml
Fetoproteína alfa (adultos)	S	0–8.5 µg/L	0–8.5 ng/ml

(continúa)

CUADRO 2 BIOQUÍMICA CLÍNICA E INMUNOLOGÍA (CONTINUACIÓN)

Análito	Material (muestra)[a]	Unidades SI	Unidades comunes (convencionales)
Foliculoestimulante, hormona (FSH)	S, P		
Mujer			
Que menstrúa:			
Fase folicular		3.0–20.0 UI/L	3.0–20.0 mUI/ml
Fase ovulatoria		9.0–26.0 UI/L	9.0–26.0 mUI/ml
Fase luteínica		1.0–12.0 UI/L	1.0–12.0 mUI/ml
Posmenopáusica		18.0–153.0 UI/L	18.0–153.0 mUI/ml
Varón		1.0–12.0 UI/L	1.0–12.0 mUI/ml
Fosfatasa alcalina	S	0.56–1.63 μkat/L	33–96 U/L
Fósforo inorgánico	S	0.81–1.4 mmol/L	2.5–4.3 mg/100 ml
Fructosamina	S	<285 μmol/L	<285 μmol/L
Gammaglutamiltransferasas	S	0.15–0.99 μkat/L	9.58 U/L
Gastrina	S	<100 ng/L	<100 pg/ml
Glucagon	P	20–100 ng/L	20–100 pg/ml
Glucosa (sujeto en ayunas)	P		
Normal		4.2–6.1 mmol/L	75–110 mg/100 ml
Menor tolerancia a la glucosa		6.2–6.9 mmol/L	111–125 mg/100 ml
Diabetes mellitus		>7.0 mmol/L	>125 mg/100 ml
Glucosa, posprandial, 2 h	P	3.9–6.7 mmol/L	70–120 mg/100 ml
Grasos libres, ácidos (no esterificados)	P	<0.28–0.89 mmol/L	<8–25 mg/100 ml
Hemoglobina A_{Ic}	WB	0.04–0.06, fracción Hb	4.0–6.0%
β-Hidroxibutirato	P	0–290 μmol/L	0–3 mg/100 ml
5-Hidroxiindolacético, ácido (5-HIAA)	U	10.5–36.6 μmol/d	2–7 mg/d
17-Hidroxiprogesterona (adulto)	S		
Varón		0.15–7.5 nmol/L	5–250 ng/100 ml
Mujer			
Fase folicular		0.6–3.0 nmol/L	20–100 ng/100 ml
Pico mesocíclico		3–7.5 nmol/L	100–250 ng/100 ml
Fase luteínica		3–15 nmol/L	100–500 ng/100 ml
Posmenopáusica		≤2.1 nmol/L	≤70 ng/100 ml
Hidroxiprolina	U, 24 h	38–500 μmol/d	38–500 μmol/d
Hierro	S	7–25 μmol/L	41–141 μg/100 ml
Hierro, capacidad de unión a	S	45–73 μmol/L	251–406 μg/100 ml
Hierro, saturación de la capacidad de unión	S	0.16–0.35	16–35%
Homocisteína	P	4.4–10.8 μmol/L	4.4–10.8 μmol/L
Humana, gonadotropina coriónica (hCG)	S		
Mujer no embarazada		<5 UI/L	<5 mUI/ml
1-2 semanas después de la concepción		9–130 UI/L	9–130 mUI/ml
2-3 semanas después de la concepción		75–2 600 UI/L	75–2 600 mUI/ml
3-4 semanas después de la concepción		850–20 800 UI/L	850–20 800 mUI/ml
4-5 semanas después de la concepción		4 000–100 200 UI/L	4 000–100 200 mUI/ml
5-10 semanas después de la concepción		11 500–289 000 UI/L	11 500–289 000 mUI/ml
10-14 semanas después de la concepción		18 300–137 000 UI/L	18 300–137 000 mUI/ml
Segundo trimestre		1 400–53 000 UI/L	1 400–53 000 mUI/ml
Tercer trimestre		940–60 000 UI/L	940–60 000 mUI/ml
Inmunofijación	S	No aplicable	No se detectan bandas
Inmunoglobulina, cuantificación (del adulto)			
IgA	S	0.70–3.50 g/L	70–350 mg/100 ml
IgD	S	0–140 mg/L	0–14 mg/100 ml
IgE	S	24–430 μg/L	10–179 UI/ml
IgG	S	7.0–17.0 g/L	700–1 700 mg/100 ml
IgG_1	S	2.7–17.4 g/L	270–1 740 mg/100 ml
IgG_2	S	0.3–6.3 g/L	30–630 mg/100 ml
IgG_3	S	0.13–3.2 g/L	13–320 mg/100 ml
IgG_4	S	0.11–6.2 g/L	11–620 mg/100 ml
IgM	S	0.50–3.0 g/L	50–300 mg/100 ml
Insulina	S, P	14.35–143.5 pmol/L	2–20 μU/ml
Lactato	P, arterial	0.5–1.6 mmol/L	4.5–14.4 mg/100 ml
	P, venoso	0.5–2.2 mmol/L	4.5–19.8 mg/100 ml
Lactatodeshidrogenasa	S	2.0–3.8 μkat/L	115–221 U/L
Lactatodeshidrogenasa, isoenzimas	S		
Fracción 1 (del total)		0.14–0.26	14–26%
Fracción 2		0.29–0.39	29–39%
Fracción 3		0.20–0.25	20–26%
Fracción 4		0.08–0.16	8–16%
Fracción 5		0.06–0.16	6–16%
Lipasa (depende del método)	S	0.51–0.73 μkat/L	3–43 U/L
Lípidos: consultar el cuadro 5			
Lipoproteína (a)	S	0–300 mg/L	0-30 mg/100 ml
Líquido sinovial, cristales en	JF	No aplicable	No se observan cristales
Líquido sinovial, mucina en	JF	No aplicable	Sólo está presente la mucina de tipo I
Luteinizante, hormona (LH)	S, P		
Mujer			
En la menstruación			
Fase folicular		2.0–15.0 U/L	2.0–15.0 U/L
Fase ovulatoria		22.0–105.0 U/L	22.0–105.0 U/L
Fase luteínica		0.6–19.0 U/L	0.6–19.0 U/L
Posmenopáusica		16.0–64.0 U/L	16.0–64.0 U/L
Varón		2.0–12.0 U/L	2.0–12.0 U/L

(continúa)

CUADRO 2 BIOQUÍMICA CLÍNICA E INMUNOLOGÍA (CONTINUACIÓN)

Análito	Material (muestra)[a]	Unidades SI	Unidades comunes (convencionales)
Magnesio	S	0.62–0.95 mmol/L	1.5–2.3 mg/100 ml
Metahemoglobina	WB	0.0–0.01	0–1%
Metanefrina	P	<0.5 nmol/L	<100 pg/ml
Metanefrina	U	30–211 mmol/mol de creatinina	53–367 µg/g de creatinina
Microalbúmina, en orina	U		
De 24 h		0.0–0.03 g/d	0–30 mg/24 h
No programada		0.0–0.03 g/g de creatinina	0–30 µg/mg de creatinina
Microglobulina β_2	S	<2.7 mg/L	<0.27 mg/100 ml
	U	<120 µg/d	<120 µg/día
Mioglobina	S		
Varón		19–92 µg/L	19–92 µg/L
Mujer		12–76 µg/L	12–76 µg/L
Noradrenalina	U	89–473 nmol/d	15–80 µg/d
Noradrenalina	P		
Decúbito dorsal (30 min)		650–2 423 pmol/L	110–410 pg/ml
Posición sedente		709–4 019 pmol/L	120–680 pg/ml
Bipedestación (30 min)		739–4 137 pmol/L	125–700 pg/ml
5′ Nucleotidasa	S	0.02–0.19 µkat/L	0–11 U/L
Osmolalidad	P	275–295 mosmol/kg de agua del suero	275–295 mosmol/kg de agua del suero
	U	500–800 mosmol/kg de agua	500–800 mosmol/kg de agua
Osteocalcina	S	11–50 µg/L	11–50 ng/ml
Oxígeno, contenido	WB		
Arterial (nivel del mar)		17–21	17–21 vol%
Venoso (nivel del mar)		10–16	10–16 vol%
Oxígeno, saturación porcentual (nivel del mar)	WB		
Arterial		0.97	94–100%
Venoso, del brazo		0.60–0.85	60–85%
Paratiroidea, hormona (intacta)	S	8–51 ng/L	8–51 pg/ml
Péptido C (adulto)	S, P	0.17–0.66 nmol/L	0.5–2.0 ng/ml
Péptido natriurético tipo B (BNP)	P	Específico de edad y sexo: <167 ng/L	Específico de edad y sexo: <167 pg/ml
Piruvato	P, arterial	40–130 µmol/L	0.35–1.14 mg/100 ml
	P, venoso	40–130 µmol/L	0.35–1.14 mg/100 ml
Porfobilinógeno	U	Ninguno	Ninguna
Potasio	S	3.5–5.0 mmol/L	3.5–5.0 meq/L
Prealbúmina	S	170–340 mg/L	17–34 mg/100 ml
Progesterona	S, P		
Mujer			
Folicular		<3.18 nmol/L	<1.0 ng/ml
Mesoluteínica		9.54–63.6 nmol/L	3–20 ng/ml
Varón		<3.18 nmol/L	<1.0 ng/ml
Prolactina	S	0–20 µg/L	0–20 ng/ml
Prostatoespecífico, antígeno (PSA)	S		
Varón			
<40 años		0.0–2.0 µg/L	0.0–2.0 ng/ml
>40 años		0.0–4.0 µg/L	0.0–4.0 ng/ml
PSA, libre; en varones de 45-75 años, con valores de PSA entre 4 y 20 µg/ml	S	>0.25 que acompaña a la hiperplasia prostática benigna	>25%, con hiperplasia prostática benigna
Proteína C reactiva	S	0.2–3.0 mg/L	0.2–3.0 mg/L
Proteínas totales	S	67–86 g/L	6.7–8.6 g/100 ml
Proteínicas, fracciones	S		
Albúmina		35–55 g/L	3.5–5.5 g/100 ml (50–60%)
Globulina		20–35 g/L	2.0–3.5 g/100 ml (40–50%)
α_1		2–4 g/L	0.2–0.4 g/100 ml (4.2–7.2%)
α_2		5–9 g/L	0.5–0.9 g/100 ml (6.8–12%)
Beta		6–11 g/L	0.6–1.1 g/100 ml (9.3–15%)
Gamma		7–17 g/L	0.7–1.7 g/100 ml (13–23%)
Reumatoide, factor	S, JF	<30 kUI/L	<30 UI/ml
Séricas, proteínas, electroforesis	S	No aplicable	Perfil normal
Serotonina	WB	0.28–1.14 µmol/L	50–200 ng/ml
Sexuales, hormonas, globulina que se liga a (adulto)	S		
Varón		13–71 nmol/L	13–71 nmol/L
Mujer		18–114 nmol/L	18–114 nmol/L
Sodio	S	136–146 mmol/L	136–146 meq/L
Somatomedina-C (IGF-1) (adulto)	S		
16-24 años		182–780 µg/L	182–780 ng/ml
25-39 años		114–492 µg/L	114–492 ng/ml
40-54 años		90–360 µg/L	90–360 ng/ml
>54 años		71–290 µg/L	71–290 ng/ml
Somatostatina	P	<25 ng/L	<25 pg/ml
N-Telopeptidasa (enlaces cruzados) NTx	S		
Mujer, premenopáusica		6.2–19.0 nmol BCE	6.2–19.0 nmol BCE
Varón		5.4–24.2 nmol BCE	5.4–24.2 nmol BCE
Equivalente de colágeno óseo (BCE)			
N-Telopeptidasa (enlaces cruzados), NTx	U		
Mujer, premenopáusica		17–94 nmol BCE/mmol de creatinina	17–94 nmol BCE/mmol de creatinina
Mujer, posmenopáusica		26–124 nmol BCE/mmol de creatinina	26–124 nmol BCE/mmol de creatinina
Varón		21–83 nmol BCE/mmol de creatinina	21–83 nmol BCE/mmol de creatinina
Equivalente de colágeno óseo (BCE)			

(continúa)

CUADRO 2 BIOQUÍMICA CLÍNICA E INMUNOLOGÍA (CONTINUACIÓN)

Análito	Material (muestra)[a]	Unidades SI	Unidades comunes (convencionales)
Testosterona libre, adulto			
Mujer	S	2.1–23.6 pmol/L	0.6–6.8 pg/ml
Varón		163–847 pmol/L	47–244 pg/ml
Testosterona total, muestra matutina	S		
Mujer		0.21–2.98 nmol/L	6–86 ng/100 ml
Varón		9.36–37.10 nmol/L	270–1 070 ng/100 ml
Tiroestimulante, hormona	S	0.34–4.25 mUI/L	0.34–4.25 μUI/ml
Tiroglobulina	S	0.5–53 μg/L	0.5–53 ng/ml
Tiroides, globulina que se liga a	S	13–30 mg/L	1.3–3.0 mg/100 ml
Tiroxina, libre (fT_4)	S	10.3–21.9 pmol/L	0.8–1.7 ng/100 ml
Tiroxina (libre), índice	S	6.7–10.9	6.7–10.9
Tiroxina, total (T_4)	S	70–151 nmol/L	5.4–11.7 μg/100 ml
Transferrina	S	2.0–4.0 g/L	200–400 mg/100 ml
Triglicéridos (consultar el cuadro 5)	S	0.34–2.26 mmol/L	30–200 mg/100 ml
Triyodotironina, libre (fT_3)	S	3.7–6.5 pmol/L	2.4–4.2 pg/ml
Triyodotironina, total (T_3)	S	1.2–2.1 nmol/L	77–135 ng/100 ml
Troponina I	S		
Población normal, porcentil 99		0–0.08 μg/L	0–0.08 ng/ml
Cifra límite en infarto del miocardio		>0.4 μg/L	>0.4 ng/ml
Troponina T	S		
Población normal, porcentil 99		0–0.1 μg/L	0–0.01 ng/ml
Cifra límite en infarto del miocardio		0–0.1 μg/L	0–0.1 ng/ml
Ureico, nitrógeno	S	2.5–7.1 mmol/L	7–20 mg/100 ml
Úrico, ácido	S		
Mujeres		0.15–0.33 μmol/L	2.5–5.6 mg/100 ml
Varones		0.18–0.41 μmol/L	3.1–7.0 mg/100 ml
Urobilinógeno	U	0.09–4.2 μmol/d	0.05–25 mg/24 h
Vanililmandélico, ácido (VMA)	U, 24 h	<30 μmol/d	<6 mg/d
Vasoactivo, polipéptido intestinal	P	0–60 ng/L	0–60 pg/ml

[a] P, plasma; S, suero; U, orina (*urine*); WB, sangre entera; JF, líquido sinovial; s, segundos; d, día; ACTH, hormona adrenocorticotrópica (*adrenocorticotropic hormone*); AST, aminotransferasa de aspartato (*aspartate aminotransferase*); SGOT, transaminasa sérica glutámica oxaloacética (*serum glutamic oxalo-acetic transaminase*); SGPT, transaminasa sérica glutámica pirúvica (*serum glutamic pyruvic transaminase*); BNP, péptido natriurético de tipo B (*B-type natriuretic peptide*); CEA, antígeno carcinoembrionario (*carcinoembryonic antigen*); FSH, hormona foliculoestimulante (*follicle stimulating hormone*); HDL, lipoproteína de alta densidad (*high-density lipoprotein*); hCG, gonadotropina coriónica humana (*human chorionic gonadotropin*); LDL, lipoproteína de baja densidad (*low-density lipoprotein*); LH, hormona luteinizante (*luteinizing hormone*); BCE, equivalente de colágeno óseo (*bone collagen equivalent*); PSA, antígeno prostático específico (*prostate-specific antigen*); fT_4, tiroxina libre (*free* T_4); fT3, triyodotironina libre (*free* T_3); kat, catalio (unidad de catálisis).

CUADRO 3 VIGILANCIA TOXICOLÓGICA Y DE FÁRMACOS TERAPÉUTICOS

Fármaco	Límites terapéuticos		Nivel tóxico	
	Unidades SI	Unidades comunes (convencionales)	Unidades SI	Unidades comunes (convencionales)
Acetaminofén. *Véase* Paracetamol.				
Amikacina				
Nivel máximo	34–51 µmol/L	20–30 µg/ml	>60 µmol/L	>35 µg/ml
Nivel mínimo	0–17 µmol/L	0–10 µg/ml	>17 µmol/L	>10 µg/ml
Amitriptilina/nortriptilina (fármaco total)	430–900 nmol/L	120–250 ng/ml	>1 800 nmol/L	>500 ng/ml
Anfetamina	150–220 nmol/L	20–30 ng/ml	>1 500 nmol/L	>200 ng/ml
Bromuro				
Sedación	1.3–6.3 mmol/L	10–50 mg/100 ml		
Epilepsia	9.4–18.8 mmol/L	75–150 mg/100 ml		
Toxicidad leve			6.4–18.8 mmol/L	51–150 mg/100 ml
Toxicidad grave			>18.8 mmol/L	>150 mg/100 ml
Letal			>37.5 mmol/L	>300 mg/100 ml
Carbamazepina	17–42 µmol/L	4–10 µg/ml	85 µmol/L	>20 µg/ml
Ciclosporina				
Trasplante renal				
0-6 meses	208–312 nmol/L	250–375 ng/ml	>312 nmol/L	>375 ng/ml
6-12 meses después del trasplante	166–250 nmol/L	200–300 ng/ml	>250 nmol/L	>300 ng/ml
>12 meses	83–125 nmol/L	100–150 ng/ml	>125 nmol/L	>150 ng/ml
Trasplante de corazón				
0-6 meses	208–291 nmol/L	250–350 ng/ml	>291 nmol/L	>350 ng/ml
6-12 meses después del trasplante	125–208 nmol/L	150–250 ng/ml	>208 nmol/L	>250 ng/ml
>12 meses	83–125 nmol/L	100–150 ng/ml	>125 nmol/L	>150 ng/ml
Trasplante de pulmón				
0-6 meses	250–374 nmol/L	300–450 ng/ml	>374 nmol/L	>450 ng/ml
Trasplante de hígado				
0-7 días	249–333 nmol/L	300–400 ng–ml	>333 nmol/L	>400 ng/ml
2-4 semanas	208–291 nmol/L	250–350 ng/ml	>291 nmol/L	>350 ng/ml
5-8 semanas	166–249 nmol/L	200–300 ng/ml	>249 nmol/L	>300 ng/ml
9-52 semanas	125–208 nmol/L	150–250 ng/ml	>208 nmol/L	>250 ng/ml
>1 año	83–166 nmol/L	100–200 ng/ml	>166 nmol/L	>200 ng/ml
Clonazepam	32–240 nmol/L	10–75 ng/ml	>320 nmol/L	>100 ng/ml
Cloranfenicol				
Nivel máximo	31–62 µmol/L	10–20 µg/ml	>77 µmol/L	>25 µg/ml
Nivel mínimo	15–31 µmol/L	5–10 µg/ml	>46 µmol/L	>15 µg/ml
Clorodiazepóxido	1.7–10 µmol/L	0.5–3.0 µg/ml	>17 µmol/L	>5.0 µg/ml
Clozapina	0.6–2.1 µmol/L	200–700 ng/ml	>3.7 µmol/L	>1 200 ng/ml
Cocaína			>3.3 µmol/L	>1.0 µg/ml
Codeína	43–110 nmol/L	13–33 ng/ml	>3 700 nmol/L	>1 100 ng/ml, letal
Desipramina	375–1 130 nmol/L	100–300 ng/ml	>1 880 nmol/L	>500 ng/ml
Diazepam (y metabolitos)				
Diazepam	0.7–3.5 µmol/L	0.2–1.0 µg/ml	>7.0 µmol/L	>2.0 µg/ml
Nordiazepam	0.4–6.6 µmol/L	0.1–1.8 µg/ml	>9.2 µmol/L	>2.5 µg/ml
Digoxina	0.64–2.6 nmol/L	0.5–2.0 ng/ml	>3.1 nmol/L	>2.4 ng/ml
Disopiramida	>7.4 µmol/L	2.5 µg/ml	20.6 µmol/L	>7 µg/ml
Doxepina y nordoxepina				
Doxepina	0.36–0.98 µmol/L	101–274 ng/ml	>1.8 µmol/L	>503 ng/ml
Nordoxepina	0.38–1.04 µmol/L	106–291 ng/ml	>1.9 µmol/L	>531 ng/ml
Etanol				
Cambios conductuales			>4.3 mmol/L	>20 mg/100 ml
Límite legal			≥17 mmol/L	≥80 mg/100 ml
Límite crítico con ingestión aguda			>54 mmol/L	>250 mg/100 ml
Etilenglicol				
Niveles tóxicos			>2 mmol/L	>12 mg/100 ml
Niveles letales			>20 mmol/L	>120 mg/100 ml
Etosuximida	280–700 µmol/L	40–100 µg/ml	>700 µmol/L	>100 µg/ml
Fenilhidantoína	40–79 µmol/L	10–20 µg/ml	>118 µmol/L	>30 µg/ml
Fenilhidantoína, libre	4.0–7.9 µmol/L	1–2 µg/ml	>13.9 µmol/L	>3.5 µg/ml
Porcentaje de la forma libre	0.08–0.14	8–14%		
Fenobarbital	65–172 µmol/L	15–40 µg/ml	>215 µmol/L	>50 µg/ml
Flecainida	0.5–2.4 µmol/L	0.2–1.0 µg/ml	>3.6 µmol/L	>1.5 µg/ml
Gentamicina				
Nivel máximo	10–21 µmol/ml	5–10 µg/ml	>25 µmol/ml	>12 µg/ml
Nivel mínimo	0–4.2 µmol/ml	0–2 µg/ml	>4.2 µmol/L	>2 µg/ml
Heroína (diacetilmorfina)			>700 µmol/L	>200 ng/ml en la forma de morfina
Ibuprofén	49–243 µmol/L	10–50 µg/ml	>97 µmol/L	>200 µg/ml
Imipramina (y metabolito)				
Desimipramina	375–1 130 nmol/L	100–300 ng/ml	>1 880 nmol/L	>500 ng/ml
Imipramina + desimipramina total	563–1 130 nmol/L	150–300 ng/ml	>1 880 nmol/L	>500 ng/ml
Lidocaína	5.1–21.3 µmol/L	1.2–5.0 µg/ml	>38.4 µmol/L	>9.0 µg/ml
Litio	0.5–1.3 mmol/L	0.5–1.3 meq/L	>2 mmol/L	>2 meq/L
Metadona	1.3–3.2 µmol/L	0.4–1.0 µg/ml	>6.5 µmol/L	>2 µg/ml
Metanfetamina	1.3–4.0 µmol/L	2.6 µg/100 ml	4.0–33.5 µmol/L	60–500–1.0 µg/100 ml, tóxico
			67.0–268.0 µmol/L	1 000–4 000 µg/100 ml, letal
Metanol			>6 mmol/L	>20 mg/100 ml tóxico
			>16 mmol/L	>50 mg/100 ml toxicidad intensa
			>28 mmol/L	>89 mg/100 ml letal

(continúa)

CUADRO 3 VIGILANCIA TOXICOLÓGICA Y DE FÁRMACOS TERAPÉUTICOS (CONTINUACIÓN)

Fármaco	Límites terapéuticos		Nivel tóxico	
	Unidades SI	Unidades comunes (convencionales)	Unidades SI	Unidades comunes (convencionales)
Metotrexato				
Dosis bajas	0.01–0.1 µmol/L	0.01–0.1 µmol/L	>0.1 mmol/L	>0.1 mmol/L
Dosis altas (24 h)	<5.0 µmol/L	<5.0 µmol/L	>5.0 µmol/L	>5.0 µmol/L
Dosis altas (48 h)	<0.50 µmol/L	<0.50 µmol/L	>0.5 µmol/L	>0.5 µmol/L
Dosis altas (72 h)	<0.10 µmol/L	<0.10 µmol/L	>0.1 µmol/L	>0.1 µmol/L
Morfina	35–250 µmol/L	10–70 ng/ml	180–14 000 µmol/L	50–4 000 ng/ml
Nitroprusiato (en la forma de tiocianato)	103–499 µmol/L	6–29 µg/ml	860 µmol/L	>50 µg/ml
Nortriptilina	190–569 nmol/L	50–150 ng/ml	>1 900 nmol/L	>500 ng/ml
Paracetamol	66–199 µmol/L	10–30 µg/ml	>1 320 µmol/L	>200 µg/ml
Primidona y metabolito				
Primidona	23–55 µmol/L	5–12 µg/ml	>69 µmol/L	>15 µg/ml
Fenobarbital	65–172 µmol/L	15–40 µg/ml	>215 µmol/L	>50 µg/ml
Procainamida				
Procainamida	17–42 µmol/L	4–10 µg/ml	>51 µmol/L	>12 µg/ml
NAPA (*N*-acetilprocainamida)	22–72 µmol/L	6–20 µg/ml	>126 µmol/L	>35 µg/ml
Quinidina	6.2–15.4 µmol/L	2.0–5.0 µg/ml	>31 µmol/L	>10 µg/ml
Salicilatos	145–2 100 µmol/L	2–29 mg/100 ml	>2 172 µmol/L	>30 mg/100 ml
Sirolimús (nivel mínimo)				
En trasplante renal	4.4–13.1 nmol/L	4–12 ng/ml	>16 nmol/L	>15 ng/ml
Tacrolimús (FK506) (nivel mínimo)				
Trasplantes de riñón e hígado				
0-2 meses después del trasplante	12–19 nmol/L	10–15 ng/ml	>25 nmol/L	>20 ng/ml
>2 meses después del trasplante	6–12 nmol/L	5–10 ng/ml		
Corazón				
0-2 meses después del trasplante	19–25 nmol/L	15–20 ng/ml	>25 nmol/L	>20 ng/ml
3-6 meses después del trasplante	12–19 nmol/L	10–15 ng/ml		
>6 meses después del trasplante	10–12 nmol/L	8–10 ng/ml		
Teofilina	56–111 µmol/L	10–20 µg/ml	>140 µmol/L	>25 µg/ml
Tiocianato				
Después de goteo de nitroprusiato	103–499 µmol/L	6–29 µg/ml	860 µmol/L	>50 µg/ml
No fumador	17–69 µmol/L	1–4 µg/ml		
Fumador	52–206 µmol/L	3–12 µg/ml		
Tobramicina				
Nivel máximo	11–22 µmol/L	5–10 µg/ml	>26 µmol/L	>12 µg/ml
Nivel mínimo	0–4.3 µmol/L	0–2 µg/ml	>4.3 µmol/L	>2 µg/ml
Valproico, ácido	350–700 µmol/L	50–100 µg/ml	>1 000 µmol/L	>150 µg/ml
Vancomicina				
Nivel máximo	14–28 µmol/L	20–40 µg/ml	>55 µmol/L	>80 µg/ml
Nivel mínimo	3.5–10.4 µmol/L	5–15 µg/ml	>14 µmol/L	>20 µg/ml

CUADRO 4 VITAMINAS Y ALGUNOS OLIGOMINERALES

Análito	Material (muestra)[a]	Límites de referencia	
		Unidades SI	Unidades comunes (convencionales)
Aluminio	S	<0.2 µmol/L	<5.41 µg/L
	U (no programada)	0.19–1.11 µmol/L	5–30 µg/L
Arsénico	WB	0.03–0.31 µmol/L	2–23 µg/L
	U, 24 h	0.07–0.67 µmol/d	5–50 µg/d
Cadmio	WB	<44.5 nmol/L	<5.0 µg/L
Caroteno B	S	0.07–1.43 µmol/L	4–77 µg/100 ml
Cinc	S	11.5–18.4 µmol/L	75–120 µg/100 ml
Cobre	S	11–22 µmol/L	70–140 µg/100 ml
	U, 24 h	<0.95 µmol/d	<60 µg/d
Coenzima Q10 (ubiquinona)	P	433–1 532 µg/L	433–1 532 µg/L
1,25-Dihidroxivitamina D_3	S	60–108 pmol/L	25–45 pg/ml
Fólico, ácido	RC	340–1 020 nmol/L células	150–450 ng/ml células
Fólico, ácido	S	12.2–40.8 nmol/L	5.4–18.0 ng/ml
25-Hidroxivitamina D_3	P		
Verano		37.4–200 nmol/L	15–80 ng/ml
Invierno		34.9–105 nmol/L	14–42 ng/ml
Mercurio			
	WB	3.0–294 nmol/L	0.6–59 µg/L
	U, 24 h	<99.8 nmol/L	<20 µg/L
Plomo (adulto)	S	<0.5 µmol/L	<10 µg/100 ml
Selenio	S	0.8–2.0 µmol/L	63–160 µg/L
Vitamina A	S	0.7–3.5 µmol/L	20–100 µg/100 ml
Vitamina B_1 (tiamina)	S	0–75 nmol/L	0–2 µg/100 ml
Vitamina B_2 (riboflavina)	S	106–638 nmol/L	4–24 µg/100 ml
Vitamina B_6	P	20–121 nmol/L	5–30 ng/ml
Vitamina B_{12}	S	206–735 pmol/L	279–996 pg/ml
Vitamina C (ácido ascórbico)	S	23–57 µmol/L	0.4–1.0 mg/100 ml
Vitamina E	S	12–42 µmol/L	5–18 µg/ml
Vitamina K	S	0.29–2.64 nmol/L	0.13–1.19 ng/ml

[a] P, plasma; RC, eritrocitos (*red cells*); S, suero; WB, sangre entera; U, orina.

CUADRO 5 CLASIFICACIÓN DE COLESTEROLES DE LAS LDL, TOTAL Y DE LAS HDL

Colesterol de las LDL, mg/100 ml (mmol/L)	
<70 (<1.81)	Opción terapéutica en sujetos de muy alto riesgo
<100 (<2.59)	Óptima
100–129 (2.59–3.34)	Cerca de la óptima/por arriba de la óptima
130–159 (3.36–4.11)	En franja superior alta de lo normal
160–189 (4.14–4.89)	Alta
≥190 (≥4.91)	Muy alta
Colesterol total, mg/100 ml (mmol/L)	
<200 (<5.17)	Deseable
200–239 (5.17–6.18)	En la franja superior alta de lo normal
≥2.40 (≥6.21)	Alta
Colesterol de las HDL, mg/100 ml (mmol/L)	
<40 (<1.03)	Baja
≥60 (≥1.55)	Alta

Nota: LDL, lipoproteína de baja densidad; HDL, lipoproteína de alta densidad.
Fuente: con autorización de Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III). JAMA 285:2486, 2001; and implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines: SM Grundy et al for the Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program. Circulation 110:227, 2004.

VALORES DE REFERENCIA DE ANÁLITOS ESPECÍFICOS

CUADRO 6 LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO (LCR)[a]

Constituyente	Límites de referencia: Unidades SI	Límites de referencia: Unidades comunes (convencionales)
Osmolalidad	292–297 mmol/kg agua	292–297 mosmol/L
Electrólitos		
Sodio	137–145 mmol/L	137–145 meq/L
Potasio	2.7–3.9 mmol/L	2.7–3.9 meq/L
Calcio	1.0–1.5 mmol/L	2.1–3.0 meq/L
Magnesio	1.0–1.2 mmol/L	2.0–2.5 meq/L
Cloruro	116–122 mmol/L	116–122 meq/L
Contenido de CO_2	20–24 mmol/L	20–24 meq/L
P_{CO_2}	6–7 kPa	45–49 mmHg
pH	7.31–7.34	
Glucosa	2.22–3.89 mmol/L	40–70 mg/100 ml
Lactato	1–2 mmol/L	10–20 mg/100 ml
Proteínas totales		
Punción lumbar	0.15–0.5 g/L	15–50 mg/100 ml
Cisternal	0.15–0.25 g/L	15–25 mg/100 ml
Ventricular	0.06–0.15 g/L	6–15 mg/100 ml
Albúmina	0.066–0.442 g/L	6.6–44.2 mg/100 ml
IgG	0.009–0.057 g/L	0.9–5.7 mg/100 ml
Índice de IgG[b]	0.29–0.59	
Bandas oligoclonales	No se identifican <2 bandas en muestras séricas igualadas	
Amoniaco	15–47 µmol/L	25–80 µg/100 ml
Creatinina	44–168 µmol/L	0.5–1.9 mg/100 ml
Proteína básica de mielina	<4 µg/L	
Presión de LCR		50–180 mmH_2O
Volumen de LCR (adultos)	Aproximadamente 150 ml	
Eritrocitos	0	0
Leucocitos		
Total	0–5 mononucleares/µl	0–5 mononucleares/mm^3
Recuento diferencial		
Linfocitos	60–70%	
Monocitos	30–50%	
Neutrófilos	Ninguno	

[a] Las concentraciones en líquido cefalorraquídeo son valores en equilibrio, razón por la cual se recomienda medir los mismos parámetros en el plasma sanguíneo obtenido simultáneamente. Sin embargo, surge un retraso en el momento en que se alcanza el equilibrio, y los niveles cefalorraquídeos del constituyente plasmático que fluctúan rápidamente (como la glucosa en plasma) quizá no alcancen valores estables, hasta después de transcurrido un retraso importante.

[b] Índice de IgG = IgG en LCR (mg/100 ml) × albúmina sérica (g/100 ml)/IgG sérica (g/100 ml) × albúmina en LCR (mg/100 ml).

CUADRO 7 ANÁLISIS DE ORINA

	Límites de referencia: Unidades SI	Límites de referencia: Unidades comunes (convencionales)
Acidez titulable	20–40 mmol/d	20–40 meq/d
Amilasa		4–400 U/L
Amilasa/creatinina, razón de eliminación de [(Cl_{am}/Cl_{cr}) × 100]	1–5	1–5
Amoniaco	30–50 mmol/d	30–50 meq/d
Calcio (10 meq/d o 200 mg/d del calcio de alimentos)	<7.5 mmol/d	<300 mg/d
Creatina, en la forma de creatinina		
Mujer	<760 µmol/d	<100 mg/d
Varón	<380 µmol/d	<50 mg/d
Creatinina	8.8–14 mmol/d	1.0–1.6 g/d
Densidad	1.001–1.035	1.001–1.035
Eosinófilos	<100 000 eosinófilos/L	<100 eosinófilos/ml
Fosfato (fósforo) (varía con la ingesta de alimentos)	12.9–42.0 mmol/d	400–1 300 mg/d
Glucosa (método de la oxidasa de glucosa)	0.3–1.7 mmol/d	50–300 mg/d
5-Hidroxiindolacético, ácido (5-HIAA)	10–47 µmol/d	2–9 mg/d
Microalbúmina		
Normal	0.0–0.03 g/d	0–30 mg/d
Microalbuminuria	0.03–0.30 g/d	30–300 mg/d
Albuminuria clínica	>0.3 g/d	>300 mg/d
Microalbúmina/creatinina, razón		
Normal	0–3.4 g/mol de creatinina	0–30 µg/mg de creatinina
Microalbuminuria	3.4–34 g/mol de creatinina	30–300 µg/mg de creatinina
Albuminuria clínica	>34 g/mol de creatinina	>300 µg/mg de creatinina
Oxalato		
Varón	80–500 µmol/d	7–44 mg/d
Mujer	45–350 µmol/d	4–31 mg/d
pH	5.0–9.0	5.0–9.0
Potasio (varía con la ingesta de alimentos)	25–100 mmol/d	25–100 meq/d
Proteína	<0.15 g/d	<150 mg/d
Sedimento		
Eritrocitos	0–2/campos de gran amplificación	
Leucocitos	0–2/campos de gran amplificación	
Bacterias	Ninguna	
Cristales	Ninguno	
Células vesicales	Ninguna	
Células escamosas	Ninguna	
Células de túbulos	Ninguna	
Cilindros en general	Ninguno	
Cilindros de células epiteliales	Ninguno	
Cilindros granulosos	Ninguno	
Cilindros hialinos	0–5/campos de baja amplificación	
Cilindros eritrocíticos	Ninguno	
Cilindros céreos	Ninguno	
Cilindros leucocíticos	Ninguno	
Sodio (varía con el ingreso de alimento)	100–260 mmol/d	100–260 meq/d
Ureico, nitrógeno	214–607 mmol/d	6–17 g/d
Úrico, ácido (dieta normal)	1.49–4.76 mmol/d	250–800 mg/d
Yodo, en orina no programada		
Clasificación de la OMS de la deficiencia de yodo		
No hay deficiencia	>100 µg/L	>100 µg/L
Deficiencia leve	50–100 µg/L	50–100 µg/L
Deficiencia moderada	20–49 µg/L	20–49 µg/L
Deficiencia grave	<20 µg/L	<20 µg/L

Nota: OMS, Organización Mundial de la Salud; d, día.

CUADRO 8 RECUENTO DIFERENCIAL DE CÉLULAS NUCLEADAS EN MATERIAL ASPIRADO DE MÉDULA ÓSEA[a]

	Límites observados, %	Intervalo de 95% de confianza, %	Media, %
Blastos	0–3.2	0–3.0	1.4
Promielocitos	3.6–13.2	3.2–12.4	7.8
Mielocitos neutrófilos	4–21.4	3.7–10.0	7.6
Mielocitos eosinófilos	0–5.0	0–2.8	1.3
Metamielocitos	1–7.0	2.3–5.9	4.1
Neutrófilos			
Varones	21.0–45.6	21.9–42.3	32.1
Mujeres	29.6–46.6	28.8–45.9	37.4
Eosinófilos	0.4–4.2	0.3–4.2	2.2
Eosinófilos y además mielocitos eosinófilos	0.9–7.4	0.7–6.3	3.5
Basófilos	0–0.8	0–0.4	0.1
Eritroblastos			
Varón	18.0–39.4	16.2–40.1	28.1
Mujer	14.0–31.8	13.0–32.0	22.5
Linfocitos	4.6–22.6	6.0–20.0	13.1
Plasmacitos	0–1.4	0–1.2	0.6
Monocitos	0–3.2	0–2.6	1.3
Macrófagos	0–1.8	0–1.3	0.4
Razón M:E			
Varones	1.1–4.0	1.1–4.1	2.1
Mujeres	1.6–5.4	1.6–5.2	2.8

[a] Cifras obtenidas de material de médula ósea aspirado de 50 voluntarios sanos (30 varones y 20 mujeres).
Fuente: con autorización de BJ Bain: The bone marrow aspirate of healthy subjects. Br J Haematol 94(1):206, 1996.

CUADRO 9 ANÁLISIS DE HECES

	Límites de referencia	
	Unidades SI	**Unidades comunes (convencionales)**
Agua	<0.75	<75%
Coproporfirina	611–1 832 mmol/d	400–1 200 μg/24 h
Grasas		
Adultos		<7 g/d
Adulto sometido a dieta sin grasa		<4 g/d
Grasos, ácidos	0–21 mmol/d	0–6 g/24 h
Leucocitos	Ninguno	Ninguno
Nitrógeno	<178 mmol/d	<2.5 g/24 h
pH	7.0–7.5	
Sangre oculta	Negativo	Negativo
Tripsina		20–95 U/g
Urobilinógeno	85–510 μmol/d	50–300 mg/24 h
Uroporfirinas	12–48 nmol/d	10–40 μg/24 h
Volumen	0.1–0.2 kg/d	100–200 g/24 h

Fuente: con autorización de FT Fishbach, MB Dunning III: *A Manual of Laboratory and Diagnostic Tests,* 7th ed., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2004.

CUADRO 10 PRUEBAS DE FUNCIÓN RENAL

	Intervalo de referencia	
	Unidades SI	**Unidades convencionales**
Coeficientes de eliminación (corregidos con base en 1.72 m^2 de superficie corporal)		
Mediciones de la tasa de filtración glomerular		
Depuración de inulina (Cl)		
Varones (valor de la media ± 1 SD)	2.1 ± 0.4 ml/s	124 ± 25.8 ml/min
Mujeres (valor de la media ± 1 SD)	2.0 ± 0.2 ml/s	119 ± 12.8 ml/min
Eliminación de creatinina endógena	1.5–2.2 ml/s	91–130 ml/min
Mediciones del flujo plasmático renal y función tubular efectivas		
Eliminación de ácido *p*-aminohipúrico (Cl_{PAH})		
Varones (valor de la media ± 1 SD)	10.9 ± 2.7 ml/s	654 ± 163 ml/min
Mujeres (valor de la media ± 1 SD)	9.9 ± 1.7 ml/s	594 ± 102 ml/min
Prueba de concentración y dilución		
Densidad urinaria		
Después de 12 h de restricción de líquidos	>1.025	>1.025
Después de 12 h de consumo de agua intencionado	≤1.003	≤1.003
Excreción de proteína urinaria	<0.15 g/d	<150 mg/d
Densidad relativa, intervalo máximo	1.002–1.028	1.002–1.028
Reabsorción tubular de fósforo	0.79–0.94 de carga filtrada	79–94% de carga filtrada

Nota: Cl, eliminación o depuración (*clearance*); SD, desviación estándar (*standard deviation*).

CUADRO 11 PRUEBAS DE FUNCIÓN CIRCULATORIA

	Resultados: intervalo de referencia	
Prueba	**Unidades SI (intervalo)**	**Unidades convencionales (intervalo)**
Arteriovenosa de oxígeno, diferencia	30–50 ml/L	30–50 ml/L
Cardiaco, gasto (método de Fick)	2.5–3.6 L/m^2 de superficie corporal/min	2.5–3.6 L/m^2 de superficie corporal/min
Contractilidad, índices		
dp/dt máxima del ventrículo izquierdo ***(dp/dt)***/DP cuando DP = 5.3 kPa (40 mmHg) (DP, presión diastólica)	220 kPa/s (176–250 kPa/s) (37.6 ± 12.2)/s	1 650 mmHg/s (1 320–1 880 mmHg/s) (37.6 ± 12.2)/s
Tasa de expulsión sistólica estandarizada (angiografía)	3.32 ± 0.84 volumen telediastólico/s	3.32 ± 0.84 volumen telediastólico/s
Velocidad máxima de acortamiento circunferencial de la fibra (angiografía)	1.83 ± 0.56 circunferencias/s	1.83 ± 0.56 circunferencias/s
Expulsión, fracción de; volumen sistólico/volumen telediastólico (SV/EDV)	0.67 ± 0.08 (0.55–0.78)	0.67 ± 0.08 (0.55–0.78)
Oxígeno, captación máxima de	35 ml/min (20–60 ml/min)	35 ml/min (20–60 ml/min)
Pulmonar, resistencia vascular	2–12 (kPa • s)/L	20–130 (dina • s)/cm^5
Sistémica, resistencia vascular	77–150 (kPa • s)/L	770–1 600 (dina • s)/cm^5
Telediastólico, volumen	70 ± 20.0 ml/m^2 (60–88 ml/m^2)	70 ± 20.0 ml/m^2 (60–88 ml/m^2)
Telesistólico, volumen	25 ± 5.0 ml/m^2 (20–33 ml/m^2)	25 ± 5.0 ml/m^2 (20–33 ml/m^2)
Ventrículo izquierdo, trabajo del		
Índice de trabajo sistólico	50 ± 20.0 (g • m)/m^2 (30–110)	50 ± 20.0 (g • m)/m^2 (30–110)
Índice de trabajo del ventrículo izquierdo por minuto	1.8–6.6 [(kg • m)/m^2]/min	1.8–6.6 [(kg • m)/m^2]/min
Índice de consumo de oxígeno	110–150 ml	110–150 ml

Nota: DP, presión diastólica (*diastolic pressure*); SV, volumen sistólico (*stroke volume*); EDV, volumen telediastólico (*end-diastolic volume*).
Fuente: E Braunwald et al: *Heart Disease*, 6th ed, Philadelphia, Saunders, 2001.

CUADRO 12 PRUEBAS PARA EL ESTUDIO DEL TUBO DIGESTIVO

Prueba	Resultados	
	Unidades SI	Unidades convencionales
Pruebas de absorción		
D-xilosa: después de una noche de ayuno se administran 25 g de xilosa en solución por vía bucal		
Se recolecta la orina en las siguientes 5 h	25% de la dosis ingerida	25% de la dosis ingerida
Suero, 2 h después de la administración	2.0–3.5 mmol/L	30–52 mg/100 ml
Vitamina A: se obtiene una muestra de sangre en ayuno y se administran 200 000 U de vitamina A oleosa por vía bucal	Las concentraciones séricas se elevarán al doble del nivel de ayuno en el lapso de 3–5 h	Las concentraciones séricas se elevarán al doble del nivel de ayuno en el lapso de 3–5 h
Prueba de bentiromida (función pancreática): se administran 500 mg de bentiromida (Chymex) por vía bucal; se miden las concentraciones de ácido *p*-aminobenzoico (PABA)		
Plasma		>3.6 (± 1.1) μg/ml en 90 min
Orina	Recuperación >50% en 6 h	Recuperación >50% en 6 h
Jugo gástrico		
Volumen		
24 h	2–3 L	2–3 L
Nocturno	600–700 ml	600–700 ml
Basal, en ayuno	30–70 ml/h	30–70 ml/h
Reacción		
pH	1.6–1.8	1.6–1.8
Acidez titulable de jugo gástrico en ayuno	4–9 μmol/s	15–35 meq/h
Producción de ácido		
Basal		
Mujeres (valor de la media ± 1 SD)	0.6 ± 0.5 μmol/s	2.0 ± 1.8 meq/h
Varones (valor de la media ± 1 SD)	0.8 ± 0.6 μmol/s	3.0 ± 2.0 meq/h
Máxima (después de la administración subcutánea de fosfato ácido de histamina, 0.004 mg/kg de peso corporal, precedida de 50 mg de prometazina o después de la administración de betazol, 1.7 mg/kg de peso corporal o pentagastrina, 6 μg/kg de peso corporal)		
Mujeres (valor de la media ± 1 SD)	4.4 ± 1.4 μmol/s	16 ± 5 meq/h
Varones (valor de la media ± 1 SD)	6.4 ± 1.4 μmol/s	23 ± 5 meq/h
Razón de producción basal de ácido gástrico/producción máxima de ácido gástrico	≤0.6	≤0.6
Gastrina sérica	0–200 μg/L	0–200 pg/ml
Prueba de secretina (función exocrina del páncreas): 1 U/kg de peso corporal por vía intravenosa		
Volumen (jugo pancreático) en 80 min	>2.0 ml/kg	>2.0 ml/kg
Concentración de bicarbonato	>80 mmol/L	>80 meq/L
Producción de bicarbonato en 30 min	>10 mmol	>10 meq

Nota: SD, desviación estándar.

CUADRO 13 CIFRAS NORMALES EN LAS MEDICIONES DE ECOCARDIOGRAFÍA DOPPLER EN ADULTOS

	Intervalo	Media
RVD (cm), medido en la base en una proyección apical para la visualización de las cuatro cavidades	2.6–4.3	3.5 ± 0.4
LVID (cm), medida en una proyección en el eje paraesternal largo	3.6–5.4	4.7 ± 0.4
Grosor de la pared posterior del LV (cm)	0.6–1.1	0.9 ± 0.4
Grosor de la pared del tabique interventricular	0.6–1.1	0.9 ± 0.4
Dimensión de la aurícula izquierda (cm), dimensión anteroposterior	2.3–3.8	3.0 ± 0.3
Dimensión de la raíz aórtica (cm)	2.0–3.5	2.4 ± 0.4
Separación de las valvas aórticas (cm)	1.5–2.6	1.9 ± 0.4
Porcentaje de la fracción de acortamiento	34–44%	36%
Flujo mitral (m/s)	0.6–1.3	0.9
Flujo tricuspídeo (m/s)	0.3–0.7	0.5
Arteria pulmonar (m/s)	0.6–0.9	0.75
Aorta (m/s)	1.0–1.7	1.35

Nota: RVD, dimensión del ventrículo derecho (*right ventricular dimension*); LVID, dimensión interna del ventrículo izquierdo (*left ventricular internal dimension*); LV, ventrículo izquierdo (*left ventricle*).
Fuente: tomado con autorización de A Weyman: *Principles and Practice of Echocardiography*, 2nd ed, Philadelphia, Lea & Febiger, 1994.

CUADRO 14 RESUMEN DE LAS CIFRAS ÚTILES EN LA FISIOLOGÍA PULMONAR

	Símbolo	Valores comunes	
		Varón de 40 años de edad, 75 kg, 175 cm de talla	**Mujer de 40 años de edad, 60 kg, 160 cm de talla**
Mecánica pulmonar			
Espirometría: curvas de volumen-tiempo			
Capacidad vital forzada	FVC	4.8 L	3.3 L
Volumen espiratorio forzado en 1 s	FEV_1	3.8 L	2.8 L
FEV_1/FVC	FEV_1%	76%	77%
Flujo máximo a la mitad de la espiración	MMF (FEF 25-27)	4.8 L/s	3.6 L/s
Tasa de flujo espiratorio máximo	MEFR (FEF 200-1 200)	9.4 L/s	6.1 L/s
Espirometría: curvas de flujo/volumen			
Flujo espiratorio máximo con espiración de 50% de la capacidad vital	$V_{máx}$ 50 (FEF 50%)	6.1 L/s	4.6 L/s
Flujo espiratorio máximo con espiración de 75% de la capacidad vital	$V_{máx}$ 75 (FEF 75%)	3.1 L/s	2.5 L/s
Resistencia al flujo de aire			
Resistencia pulmonar	$RL/(R_L)$	<3.0 (cmH_2O/s)/L	
Resistencia de las vías respiratorias	Raw	<2.5 (cmH_2O/s)/L	
Conductancia específica	SGaw	>0.13 cmH_2O/s	
Distensibilidad pulmonar			
Presión de rebote estático en la capacidad pulmonar total	Pst TLC	25 ± 5 cmH_2O	
Distensibilidad pulmonar (estática)	CL	0.2 L/cmH_2O	
Distensibilidad pulmonar y torácica	C(L + T)	0.1 L/cmH_2O	
Distensibilidad dinámica de 20 respiraciones por minuto	C dinas 20	0.25 ± 0.05 L/cmH_2O	
Presión respiratoria estática máxima:			
Presión inspiratoria máxima	MIP	>90 cmH_2O	>50 cmH_2O
Presión espiratoria máxima	MEP	>150 cmH_2O	>120 cmH_2O
Volúmenes pulmonares			
Capacidad pulmonar total	TLC	6.4 L	4.9 L
Capacidad funcional residual	FRC	2.2 L	2.6 L
Volumen residual	RV	1.5 L	1.2 L
Capacidad inspiratoria	IC	4.8 L	3.7 L
Volumen de reserva espiratoria	ERV	3.2 L	2.3 L
Capacidad vital	VC	1.7 L	1.4 L
Intercambio gaseoso (a nivel del mar)			
Presión arterial de O_2	Pa_{O_2}	12.7 ± 0.7 kPa (95 ± 5 mmHg)	
Presión arterial de CO_2	Pa_{CO_2}	5.3 ± 0.3 kPa (40 ± 2 mmHg)	
Saturación arterial de O_2	SaO_2	0.97 ± 0.02 (97 ± 2%)	
pH en sangre arterial	pH	7.40 ± 0.02	
Bicarbonato arterial	HCO_3^-	24 + 2 meq/L	
Exceso de base	BE	0 ± 2 meq/L	
Capacidad de difusión del monóxido de carbono (una sola respiración)	DL_{CO}	0.42 ml CO/s/mmHg (25 ml CO/min/mmHg)	
Volumen de espacio muerto	V_D	2 ml/kg de peso corporal	
Razón fisiológica de espacio muerto/volumen circulante	V_D/V_T		
Reposo		≤35% V_T	
Ejercicio		≤20% V_T	
Alveolar-arterial, diferencia de oxígeno	$P(A - a)_{O_2}$	≤2.7 kPa ≤ 20 kPa (≤20 mmHg)	

Nota: SD, desviación estándar.

CUADRO 15 LÍQUIDOS CORPORALES Y OTROS DATOS DE MASA

	Intervalo de referencia	
	Unidades SI	**Unidades convencionales**
Líquido de ascitis: véase cuadro 44-1		
Volumen corporal		
Volumen total (magro) de peso corporal	50 (en obesos) a 70%	
Intracelular	0.3–0.4 de peso corporal	
Extracelular	0.2–0.3 de peso corporal	
Sangre		
Volumen total		
Varones	69 ml/kg de peso corporal	
Mujeres	65 ml/kg de peso corporal	
Volumen plasmático		
Varones	39 ml/kg de peso corporal	
Mujeres	40 ml/kg de peso corporal	
Volumen de eritrocitos		
Varones	30 ml/kg de peso corporal	1.15–1.21 L/m^2 de superficie corporal
Mujeres	25 ml/kg de peso corporal	0.95–1.00 L/m^2 de superficie corporal
Índice de masa corporal	18.5–24.9 kg/m^2	18.5–24.9 kg/m^2

CUADRO 16 UNIDADES DE RADIACIÓN

Cantidad	Unidades antiguas	Unidades SI	Nombre de la unidad SI (y abreviatura)	Conversión
Actividad	curie (Ci)	Desintegraciones por segundo (dps)	becquerel (Bq)	1 Ci = 3.7 × 10^{10} Bq 1 mCi = 37 mBq 1 μCi = 0.037 MBq o 37 GBq 1 Bq = 2.703 × 10^{-11} Ci
Dosis absorbida	rad	joule por kilogramo (J/kg)	gray (Gy)	1 Gy = 100 rad 1 rad = 0.01 Gy 1 mrad = 10^{-3} cGy
Exposición	roentgen (R)	coulomb por kilogramo (C/kg)	—	1 C/kg = 3 876 R 1 R = 2.58 × 10^{-4} C/kg 1 mR = 258 pC/kg
Dosis equivalente	rem	joule por kilogramo (J/kg)	sievert (Sv)	1 Sv = 100 rem 1 rem = 0.01 Sv 1 mrem = 10 μSv

Agradecimiento

Los autores agradecen las contribuciones de los Dres. Patrick M. Sluss, James L. Januzzi y Kent B. Lewandrowski a este capítulo en ediciones anteriores.

LECTURAS ADICIONALES

Kratz A et al: Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Laboratory reference values. N Engl J Med 351(15):1548, 2004

Lehman HP, Henry JB: SI units, in *Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods*, 21st ed, RC McPherson, MR Pincus (eds). Philadelphia, Elsevier Saunders, 2007, pp 1404–1418

Pesce MA: Reference ranges for laboratory tests and procedures, in *Nelson's Textbook of Pediatrics*, 18th ed, RM Klegman et al (eds). Philadelphia, Elsevier Saunders, 2007, pp 2943–2949

Solberg HE: Establishment and use of reference values, in *Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics*, 4th ed, CA Burtis et al (eds). Philadelphia, Elsevier Saunders, 2006, pp 425–448

Acrónimos

Siglas utilizadas en *Harrison. Principios de medicina interna*, 17a. ed.
Nota: los espacios en la tercera columna significan que la sigla no debe traducirse.

SIGLA	CORRESPONDENCIA EN INGLÉS	SIGNIFICADO EN ESPAÑOL
α1–AT	*α1–antitripsine*	antitripsina alfa 1
α–MSH	*α–melanocyte stimulating hormone*	hormona estimulante de los melanocitos alfa
α–TTP	*alpha–tocopherol transfer protein*	proteína de transferencia de tocoferol
β–hCG	*β–human chorionic gonadotropin*	gonadotropina coriónica humana beta
γ –GT	γ–glutamyltransferase	glutamiltransferasa gamma
γ–MSH	*gamma–melanocyte–stimulating hormone*	hormona estimulante de los melanocitos gamma
11β–HSDH	*11β–hydroxysteroid dehydrogenase*	deshidrogenasa de 11β–hidroxiesteroides
17–KS	*17–ketosteroids*	17–cetoesteroides
2,3–BPG	*2,3–bisphosphoglycerate*	2,3–bisfosfoglicerato
2–PAM Cl	*2–pralidoxime chloride*	cloruro de 2–pralidoxima
3IQ	*three incontinence questions*	tres preguntas sobre incontinencia
3TC	*lamivudine*	lamivudina
3,4–DAP	*3,4–diamine piridine*	3,4–diaminopiridina
5–ASA	*5–aminosalicylic acid*	ácido 5–aminosalicílico
5–FU	*fluorouracile*	fluorouracilo
5–HIAA	*5–hydroxy indolacetic acid*	ácido 5–hidroxiindolacético
5HT	*serotonin*	serotonina
5–HT	*5–hydroxytryptamine*	5–hidroxitriptamina
5HTP	*5–hydroxytryptophan*	5–hidroxitriptófano
^{99m}Tc	*^{99m}technetium*	tecnecio–99m
A		
AA	*aplastic anemia*	anemia aplásica
AA	*amyloid A*	amiloide A
AAA	*aromatic amino acids*	aminoácidos aromáticos
AAA	*abdominal aortic aneurysm*	aneurisma de la aorta abdominal
AAF	*aggregative adherence fimbriae*	fimbrias de adherencia agregativa
AAN	*autoimmune autonomic neuropathy*	neuropatía autoinmunitaria del sistema autónomo
AAP	*accumulation–associated protein*	proteína relacionada con la acumulación
AAP	*American Academy of Pediatrics*	
AAV	*adeno–associated viral*	vectores víricos adenoasociados
AAV	*adeno–associated virus*	virus adenoasociados
ABC	*airway, breathing, circulation*	vía respiratoria, ventilación y establecimiento de un sostén de volumen adecuado a la circulación
ABC	*ATP binding cassette*	transportadores de secuencias de unión a trifosfato de adenosina
ABCA1	*ATP–binding cassette protein A1*	trifosfato de adenosina de la proteína de membrana
ABCD	*AmB colloidal dispersion*	dispersión coloidal de anfotericina B
ABG	*arterial blood gases*	gases en sangre arterial
ABI	*ankle–brachial indices*	índice de tobillo–brazo
ABL	*Abelson tyrosine kinase*	tirosina–cinasa de Abelson
ABLC	*AmB lipid complex*	complejo lipídico de anfotericina B
ABPA	*Allergic bronchopulmonary aspergillosis*	aspergilosis broncopulmonar alérgica
AβPP	*amyloid β–precursor protein*	proteína precursora de amiloide beta
AC	*adenylate cyclasa*	ciclasa de adenilato
ACA	*anterior cerebral artery*	cerebral proximal anterior
ACAS	*Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study*	
ACC/AHA	*American College of Cardiology/American Heart Association*	
ACCP	*American College of Chest Physicians*	
ACD	*allergic contact dermatitis*	dermatitis por contacto alérgica

SIGLA	CORRESPONDENCIA EN INGLÉS	SIGNIFICADO EN ESPAÑOL
ACE	*angiotensin–converting enzyme*	enzima convertidora de angiotensina
ACEI	*angiotensin–converting enzyme inhibitor*	inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina
ACGME	*American College of Graduate Medical Education*	
Ach	*acetylcholine*	acetilcolina
AChE	*acetylcholinesterase*	acetilcolinesterasa
ACHE	*American Council for Headache Education*	
AChR	*acetylcholine receptor*	receptores de acetilcolina
AChR AB	*acetylcholine receptor antibody*	anticuerpo contra el receptor de la acetilcolina
ACIP	*Advisory Committee on Immunization Practices*	
ACLA	*anticardiolipin antibody*	anticuerpo anticardiolipina
ACME	*arginine catabolic mobile element*	elemento móvil catabólico de arginina
ACMV	*assist control mode ventilation*	ventilación asistida de modalidad controlada
ACOVE	*Assessing Care of Vulnerable Elders*	
ACP	*acid phosphatase*	fosfatasa ácida
ACP	*American College of Physicians*	
ACR	*College of Rheumatology*	
ACS	*acute coronary syndrome*	síndrome coronario agudo
ACS	*American Cancer Society*	
ACTH	*adrenocorticotropic hormone*	hormona adrenocorticotrópica; corticotropina
AD	*Alzheimer disease*	enfermedad de Alzheimer
AD	*atopic dermatitis*	dermatitis atópica
AD	*autosomal dominant*	autosómico dominante
ADA	*adenosine deaminase*	desaminasa de adenosina
ADA	*American Diabetes Association*	
ADC	*apparent diffusion coefficient*	coeficiente de difusión aparente
ADCC	*antibody–dependent cellular cytotoxicity*	citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos
ADD	*attention deficit disorder*	trastorno de déficit de atención
ADE	*adverse drug events*	episodios farmacológicos adversos
ADEM	*acute disseminated encephalomyelitis*	encefalomielitis diseminada aguda
ADH	*antidiuretic hormone*	hormona antidiurética
ADH	*alcohol dehydrogenase*	deshidrogenasa alcohólica
ADH	*autosomal dominant hypercholesterolemia*	hipercolesterolemia dominante autosómica
ADHD	*attention–deficit hyperactivity disorder*	trastorno de hiperactividad con déficit de atención
ADHR	*autosomal dominant hypophosphatemic rickets*	raquitismo hipofosfatémico autosómico dominante
ADL	*activities of daily living*	actividades básicas de la vida diaria
ADMIMY	*autosomal dominant inherited mitochondrial myopathy*	miopatía mitocondrial con herencia dominante autosómica
ADNFLE	*autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy*	epilepsia autosómica dominante nocturna del lóbulo frontal
ADP	*adenosine diphosphate*	difosfato de adenosina
ADP	*ALA–dehydratase porphyria*	porfiria por ALA–deshidratasa
ADPasa	*adenosine diphosphatase*	difosfatasa de adenosina
ADPEAF	*autosomal dominant partial epilepsy with auditory features*	epilepsia parcial de tipo autosómico dominante con manifestaciones auditivas
ADPKD	*autosomal dominant polycystic kidney disease*	enfermedad renal poliquística autosómica dominante
AECA	*anti–endothelial cell antibodies*	anticuerpos contra las células endoteliales o antígenos endoteliales
AED	*automatic external defibrillators*	desfibriladores externos automáticos
AF	*atrial fibrillation*	fibrilación auricular
AFB	*acid–fast bacilli*	bacilos acidorresistentes
AFCAPS/TexCAPS	*Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Study*	
AFLP	*Acute fatty liver pregnancy*	hígado graso agudo del embarazo
AFO	*Ankle–foot orthoses*	ortesis tobillo–pie
AFP	*alpha–fetoprotein*	fetoproteína alfa
AG	*angular gyrus*	circunvolución angular
AG	*anion gap*	brecha (diferencia) aniónica
AGE	*advanced glycosylation end products*	productos terminales avanzados de la glucosilación

SIGLA	CORRESPONDENCIA EN INGLÉS	SIGNIFICADO EN ESPAÑOL
AGEP	*acute generalized exanthematous pustulosis*	pustulosis exantematosa generalizada aguda
AGHD	*adult GH deficiency*	deficiencia de GH en el adulto
AGMA	*anion–gap metabolic acidosis*	acidosis metabólica por desequilibrio aniónico
agr	*accessory gene regulator*	regulador génico accesorio
AgRP	*Agouti–related peptide*	péptido relacionado con Agouti
AH	*adipsic hypernatriemia*	hipernatriemia adípsica
AH	*heavy chain*	cadena pesada
AHA	*American Heart Association*	
AHCPR	*Agency for Health Care Policy and Research*	
AHF	*antihemophilic factor*	factor antihemofílico
AHO	*Albright's hereditary osteodystrophy*	osteodistrofia hereditaria de Albright
AHR	*airway hyperresponsiveness*	hipersensibilidad de las vías respiratorias
AHRQ	*Agency for Healthcare Research and Quality*	
AHSP	α*–hemoglobin stabilizing protein*	proteína estabilizadora de la hemoglobina alfa
AI	*adequate intake*	ingesta adecuada
AICAR	*aminoimidazole carboxamide ribotide*	ribótido de carboxamida de aminoimidazol
AICD	*activation–induced cytidine deaminase*	desaminasa de citidina inducida por activación
AIDP	*acute inflammatory demyelinating polyneuropathy*	polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda
AIF	*apoptosis–inducing factor*	factor inductor de apoptosis
AIH	*autoimmune hepatitis*	hepatitis autoinmunitaria
AIHA	*autoimmune hemolytic anemia*	anemia hemolítica autoinmunitaria
AION	*anterior ischemic optic neuropathy*	neuropatía óptica isquémica anterior
AIP	*acute intermittent porphyria*	porfiria intermitente aguda
AIP	*acute interstitial pneumonia*	neumonía intersticial aguda
AIP	*autoimmune pancreatitis*	pancreatitis autoinmunitaria
AIRE	*autoimmune regulator*	regulador autoinmunitario
AIS	*androgen insensitivity syndrome*	síndrome de insensibilidad a los andrógenos
AIT	*amiodarone–induced thyrotoxicosis*	tirotoxicosis inducida por amiodarona
AIVR	*accelerated idioventricular rhythm*	ritmo idioventricular acelerado
AJCC	*American Joint Commission on Cancer*	
AKA	*alcoholic ketoacidosis*	cetoacidosis alcohólica
AKI	*acute kidney injury*	lesión aguda renal
AL	*amyloid L*	amiloide L
ALA	*aminolevulinic acid*	ácido 5'–aminolevulínico
ALB	*albumine*	albúmina
ALBP	*acute low back pain*	dolor lumbar agudo; lumbalgia baja aguda
ALDH	*aldehyde dehydrogenase*	deshidrogenasa de aldehído
ALG	*antilymphocyte globulin*	globulina antilinfocito
ALI	*acute lung injury*	lesión aguda del pulmón
ALK	*anaplastic lymphoma kinase*	proteincinasa del linfoma anaplásico
Alk1	*activin–receptor like kinase 1*	cinasa 1 semejante al receptor de activina
ALL	*acute lymphoblastic leukemia*	leucemia linfoblástica aguda
ALL	*acute lymphocytic leukemia*	leucemia linfocítica aguda
ALL	*acute lymphoid leukemia*	leucemia linfoide aguda
ALO	Actynomices*–like organisms*	microorganismos de tipo *Actinomyces*
ALP	*alkaline phosphatase*	fosfatasa alcalina
ALPS	*autoimmune lymphoproliferative syndrome*	síndrome linfoproliferativo autoinmunitario
ALS	*acid–labile subunit*	subunidad lábil a ácido
ALS	*agglutinin–like sequence*	secuencia similar a la aglutinina
ALS	*amyotrophic lateral sclerosis*	esclerosis lateral amiotrófica
ALT	*alanine aminotransaminase*	aminotransaminasa de alanina
ALT	*alanine aminotransferase*	aminotransferasa de alanina
AMA	*antimitochondrial antibody*	anticuerpo antimitocondria

SIGLA	CORRESPONDENCIA EN INGLÉS	SIGNIFICADO EN ESPAÑOL
AMAN	*acute motor axonal neuropathy*	neuropatía axonal motora aguda
AmB	*amphotericin B*	anfotericina B
AMDA	*American Medical Directors Association*	
AMH	*anti–müllerian hormone*	hormona antimülleriana
AMI	*acute myocardial infarction*	infarto agudo del miocardio
AML	*acute myelocytic leucemia*	leucemia mielocítica aguda
AML	*acute myelogenous leukemia*	leucemia mielógena aguda
AML	*acute myeloid leukemia*	leucemia mieloide aguda
AML	*acute myelomonocytic leukemia*	leucemia mielomonocítica aguda
AMP	*adenosine monophosphate*	monofosfato de adenosina
AMSAN	*acute motor sensory axonal neuropathy*	neuropatía axonal sensitivomotora aguda
AN	*anorexia nervosa*	anorexia nerviosa
ANA	*antinuclear antibodies*	anticuerpos antinucleares
ANC	*absolute neutrophil count*	recuento absoluto de neutrófilos
ANCA	*antineutrophil cytoplasm antibody*	anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos; anticuerpos citoplásmicos contra neutrófilos
AngII	*angiotensin II*	angiotensina II
ANP	*atrial natriuretic peptide*	péptido natriurético auricular
ANT	*adenine nucleotide translator*	traductor del nucleótido de adenina
anti–GBM	*antiglomerular basement membrane (antibodies)*	antimembrana basal del glomérulo
anti–HBc	*antibody to hepatitis B core antigen*	anticuerpo contra el antígeno central de hepatitis B; anticuerpos para el antígeno central de la hepatitis B
anti–HCV	*antibody to hepatitis C virus*	anticuerpos del virus de hepatitis C
anti–LKM	*antibodies to liver–kidney microsomes*	anticuerpos contra los microsomas hepáticos y renales
ANUG	*acute necrotizing ulcerative gingivitis*	gingivitis ulceronecrosante aguda
Ao	*aorta*	aorta
AOM	*acute otitis media*	otitis media aguda
AOMI	*arterioocclusive mesenteric ischemia*	isquemia mesentérica arterioocclusiva
AOP	*aortic pressure*	presión aórtica
AOP	*aortic pressure pulse*	presión del pulso aórtico
AP	*angina pectoris*	angina de pecho
APAF	*apoptosis–activating factor*	factor de activación de la apoptosis
AP–1	*activator protein 1*	proteína 1 activadora
APACHE II	*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*	
APACHE III	*Acute Physiology, Age and Chronic Health Evaluation III*	
aPC	*activated protein C*	proteína C activada
APC	*activated protein C*	proteína C activada
APC	*adenomatous polyposis coli*	poliposis adenomatosa de colon; poliposis coli adenomatosa
APC	*antigen–presenting cells*	células presentadoras de antígeno
APC	*argon plasma coagulation*	coagulación de plasma con argón
APCBN	*acute pharyngeal cervicobrachial neuropathy*	neuropatía cervicobraquial faríngea aguda
APECED	*autoimmune polyendocrinopathy–candidiasis –ectodermal dystrophy*	distrofia ectodérmica–candidosis–poliendocrinopatía autoinmunitaria
APHA	*acute post–hemorrhagic anemia*	anemia poshemorrágica aguda
APIC	*Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology, Inc.*	
APL	*acute promyelocytic leukemia*	leucemia promielocítica aguda
aPL	*antibodies to phospholipids*	anticuerpos contra fosfolípidos
apo	*apolipoprotein*	apolipoproteína
APOE	*apolipoprotein E*	apolipoproteína E
APP	*amyloid precursor protein*	proteína precursora de amiloide
APRT	*adenine phosphoribosyltransferase*	fosforribosiltransferasa de adenina
APS	*antiphospholipid antibody syndrome*	síndrome de anticuerpo antifosfolípido
APS–1	*autoimmune polyendocrine syndrome–1*	síndrome poliendocrino autoinmunitario de tipo 1

SIGLA	CORRESPONDENCIA EN INGLÉS	SIGNIFICADO EN ESPAÑOL
aPTT	*activated partial thromboplastin time*	tiempo de tromboplastina parcial activado; tiempo parcial de tromboplastina activado
APUD	*amine precursor uptake and decarboxylation*	captación y descarboxilación de precursores de aminas
AQA	*Ambulatory Care Quality Alliance*	
AQP2	*aquaporin 2*	acuaporina 2
AR	*aortic regurgitation*	insuficiencia aórtica
AR	*androgen receptor*	receptor de andrógenos
AR	*arthritis, rash*	artritis y exantema
AR	*autosomal recessive*	autosómica recesiva
ARB	*angiotensin receptor blockers*	bloqueadores del receptor de angiotensina
ARC	*AIDS–related complex*	complejo relacionado con SIDA
ARCO	*autosomal recessive cardiomyopathy and ophthalmoplegia*	miocardiopatía y oftalmoplejía autosómicas recesivas
ARDS	*acute respiratory distress syndrome*	síndrome de dificultad respiratoria aguda; síndrome de disnea aguda; síndrome apneico agudo; síndrome de insuficiencia respiratoria aguda
ARDS	*adult respiratory distress syndrome*	síndrome apneico del adulto; síndrome de insuficiencia respiratoria aguda del adulto
ARF	*acute renal failure*	insuficiencia renal aguda
ARF	*acute rheumatic fever*	fiebre reumática aguda
ARH	*autosomal recessive hypercholesterolemia*	hipercolesterolemia autosómica recesiva
ARPKD	*autosomal recessive polycystic kidney disease*	enfermedad renal poliquística autosómica recesiva
ARR	*absolute risk reduction*	disminución de riesgo absoluto
ARS	*acute radiation sickness*	enfermedad aguda por radiación
ART	*antiretroviral therapy*	administración de antirretrovíricos; terapia antirretrovírica; tratamiento antirretrovírico
ART	*assisted reproductive technologies*	técnicas de reproducción asistida
ARV	*antiretroviral*	antirretrovírico
ARVD	*atherosclerotic renovascular disease*	ateroesclerosis renovascular
ARX	*aristaless related homeobox, X–linked*	homeocaja relacionada sin arista, ligada a X
AS	*Alport syndrome*	síndrome de Alport
AS	*atherosclerosis*	ateroesclerosis
AS	*Angelman syndrome*	síndrome de Angelman
AS	*ankylosing spondylitis*	espondilitis anquilosante
ASA	*acetylsalicylic acid*	ácido acetilsalicílico
ASA	*American Society of Anesthesia*	
ASCA	*anti–*Saccharomyces cerevisiae *antibodies*	anticuerpos anti–*Saccharomyces cerevisiae*
ASCOT–LLA	*Anglo–Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid–Lowering Arm*	
ASCUS	*atypical squamous cells of undetermined significance*	células escamosas atípicas de significado indeterminado
ASCVD	*atherosclerotic cardiovascular disease*	enfermedades cardiovasculares ateroescleróticas
ASD	*atrial septal defect*	comunicación interauricular
ASHD	*arteriosclerotic heart disease*	cardiopatía arterioesclerótica
ASLO	*antistreptolysin O*	antiestreptolisina O
ASM	*aggressive systemic mastocytosis*	mastocitosis generalizada agresiva
ASMA	*anti–smooth–muscle antibody*	anticuerpos contra músculo liso
ASO	*antistreptolysin O*	antiestreptolisina O
ASPD	*advanced sleep phase disorder*	trastorno de fase avanzada del sueño
ASPS	*advanced sleep phase syndrome*	síndrome de fase avanzada del sueño
ASR	*analyte–specific reagents*	reactivos específicos para cada analito
AST	*aspartate aminotransferase*	aminotransferasa de aspartato
AT	*ataxia–telangiectasia*	ataxia–telangiectasia
ATBC	*α–tocopherol/β–carotene*	tocoferol alfa/caroteno beta
ATC	*anaplastic thyroid cancer*	cáncer anaplásico de tiroides
ATG	*antithymocyte globulin*	globulina antitimocito
ATI	*antibodies to infliximab*	anticuerpos contra infliximab
ATL	*adult T cell lymphoma*	linfoma de células T del adulto

SIGLA	CORRESPONDENCIA EN INGLÉS	SIGNIFICADO EN ESPAÑOL
ATM	*acute transverse myelopathies*	mielopatías transversas agudas
ATM	*ataxia-telangiectasia mutated*	gen mutado de la ataxia–telangiectasia
ATN	*acute tubular necrosis*	necrosis tubular aguda
ATP	*adenosine triphosphate*	trifosfato de adenosina
ATP	*Adult Treatment Panel*	
ATPasa	*adenosine triphosphatase*	trifosfatasa de adenosina
ATRA	*all*–trans–*retinoic acid*	ácido holo–*trans* retinoico; ácido holotransretinoico
ATRX	*alpha–thalassemia, mental retardation on the X*	talasemia alfa, retraso mental en el X
ATS	*American Thoracic Society*	
AUA	*American Urological Association*	
AUC	*area under the curve*	área bajo la curva
AUDIT	*Alcohol Use Disorders Identification Test*	
AV	*arteriovenous*	arteriovenosa
AV	*atrioventricular*	auriculoventricular
AVA	*anthrax vaccine adsorbed*	vacuna adsorbida de *B. anthracis*
AVA	*aortic valve area*	área valvular aórtica
AVD	*atherosclerotic vascular disease*	ateroesclerosis vascular
AVED	*ataxia with vitamin E deficiency*	ataxia con deficiencia de vitamina E
AVM	*arteriovenous malformation*	malformación arteriovenosa
AVN	*atrioventricular node*	nódulo auriculoventricular
AVP	*arginine vasopressin*	vasopresina de arginina; arginina–vasopresina
AVP–NPII	*AVP–neurophysin II*	AVP–neurofisina II
AVRT	*atrioventricular reentrant tachycardia*	taquicardia auriculoventricular por reentrada
AZF	*azoospermia factor*	factor de azoospermia
AZT	*zidovudine*	zidovudina
B		
BAC	*bacterial artificial chromosomes*	cromosomas artificiales bacterianos
BaE	*barium esophagography*	esofagografía con bario
BAEP	*brainstem auditory evoked potentials*	potenciales evocados auditivos del tronco encefálico
BAER	*brainstem auditory evoked responses*	respuestas provocadas auditivas del tronco encefálico
BAFF	*B cell activating factor*	factor activador de linfocito B
BAL	*British Anti–Lewisite*	
BAL	*bronchoalveolar lavage*	lavado broncoalveolar
BAO	*basal acid output*	secreción ácida basal
BAO	*basal gastric acid output*	secreción basal de ácido gástrico
BASDAI	*BATH Ankylosing Spondylytis Disease Activity Index*	índice de actividad de espondilitis anquilosante de Bath
BAT	*brown adipose tissue*	tejido adiposo pardo
BBB	*blood–brain barrier*	barrera hematoencefálica
BBS	*Bardet–Biedl syndrome*	síndrome de Bardet–Biedl
BBS	*blinded bronchial sampling*	obtención de muestras bronquiales "a ciegas"
BCAA	*branch chain amino acids*	aminoácidos de cadena ramificada
BCC	*basal cell carcinomas*	carcinomas de células basales; epiteliomas basocelulares
BCDSP	*Boston Collaborative Drug Surveillance Program*	
BCG		bacilo de Calmette–Guérin
BCM	*body cell mass*	masa celular corporal
BCOADC	*branched chain–2–oxoacid dehydrogenase complex*	complejo de deshidrogenasa de 2–oxoácido de cadena ramificada
BCPT	*Breast Cancer Prevention Trial*	
BCNU	*carmustine*	carmustina
BCR	*B cell receptors*	Receptores de antígeno de las células B
BCR	*breakpoint cluster region*	región cromosómica de concurrencia de roturas; región de agrupación de los puntos de ruptura; región del cúmulo del punto de ruptura
BCS	*Budd–Chiari syndrome*	síndrome de Budd–Chiari

SIGLA	CORRESPONDENCIA EN INGLÉS	SIGNIFICADO EN ESPAÑOL
BCYE	*buffered charcoal yeast extract*	taponado con extracto de levadura de carbón
BD	*bile duct*	conducto biliar
BDG	*bilirubin diglucuronide*	diglucurónido de bilirrubina
bDNA	*branched–chain complementary DNA*	DNA complementario de cadena ramificada
bDNA	*branched–chain DNA*	DNA de cadena ramificada
bDNA	*branched DNA*	DNA ramificado
BDNF	*brain–derived neurotrophic factor*	factor neurotrófico derivado del encéfalo
BED	*binge eating disorder*	trastorno por "atracones"
BEE	*basal energy expenditures*	gastos energéticos basales
BEER	*bone–expressed equilibrium regulator*	regulador del equilibrio expresado en el hueso
BeLPT	*beryllium lymphocyte proliferation test*	prueba de proliferación de berilio en el linfocito
BERD	*gastroesophageal reflux disease*	enfermedad por reflujo gastroesofágico
bFGF	*basic fibroblast growth factor*	factor de crecimiento fibroblástico básico
BFNC	*benign familial neonatal convulsions*	convulsiones familiares benignas de neonatos
BFU/CFU–E	*burst–forming units and erythroid colony forming units*	unidades formadoras de colonias eritroaceleradoras y unidades formadoras de colonias eritroides
BG	*bronchocentric granulomatosis*	granulomatosis broncocéntrica
bHLH	*basic helix–loop–helix*	proteínas básicas hélice–bucle–hélice
BI	*bacteriologic index*	índice bacteriológico
BIA	*bioelectric impedance analysis*	análisis de la impedancia bioeléctrica
bid	*bis in die*	dos veces al día
BIP	*Bezafibrate Infarction Prevention*	
Bi–PAP	*bilevel positive airway pressure*	presión respiratoria positiva de doble nivel
BK	*bradykinin*	bradicinina
Bk2R	*bradykinin 2 receptor*	receptor de bradicinina 2
BK–A	*basophil kallikrein of anaphylaxis*	calicreína del basófilo de la anafilaxis
BL	*borderline lepromatous*	forma lepromatosa limítrofe
BLV	*bovine leukemia virus*	virus de la leucemia bovina
BM	*bone marrow*	médula ósea
BMD	*bone mineral density*	densidad mineral ósea
BME	*bacteria–mediated endocytosis*	endocitosis mediada por bacterias
BMF	*bone marrow failure*	insuficiencia de médula ósea
BMG	*bilirubin monoglucuronide*	monoglucurónido de bilirrubina
BMI	*body mass index*	índice de masa corporal
BMP	*bone morphogenic proteins*	proteínas morfogénicas del hueso
BMP–2	*bone morphogenic protein 2*	proteína morfogénica de hueso 2
BMPR II	*bone morphogenetic protein receptor type II*	receptor de proteína morfogenética de tipo II de hueso
BMSC	*bone marrow stromal cell*	células de estroma de médula ósea
BMT	*bone marrow transplantation*	aloinjerto de médula ósea; médula ósea en trasplante; trasplante de médula ósea
BMU	*basic molecular unit*	unidad molecular básica
BMZ	*basement membrane zone*	zona de membrana basal
BN	*bridging necrosis*	necrosis en puentes
BN	*bulimia nervosa*	bulimia nerviosa
BNP	*brain natriuretic peptide*	péptido natriurético cerebral
BNP	*B–type natriuretic peptide*	péptido natriurético de tipo B
BOAA	β–N–*oxalylaminealanine*	β–*N*–oxalilaminoalanina
BOOP	*bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia*	bronquiolitis obliterante con neumonía organizativa
BOS	*bronchiolitis obliterans syndrome*	síndrome de bronquiolitis obliterante
BP	*bullous pemphigoid*	penfigoide ampolloso
bp	*base pairs*	pares de bases
BP	*blood pressure*	presión arterial
BPA	*bronchopulmonary aspergillosis*	aspergilosis broncopulmonar
BPAG	*bullous pemphigoid antigen*	antígeno del penfigoide ampolloso

SIGLA	CORRESPONDENCIA EN INGLÉS	SIGNIFICADO EN ESPAÑOL
BPb	*blood plumbum*	plomo en la sangre
BPBB	*beat–to–beat blood pressure*	presión arterial latido a latido
BPD	*biliopancreatic diversion*	derivación biliopancreática
BPDDS	*biliopancreatic diversion with duodenal switch*	derivación biliopancreática con exclusión duodenal
BPF	*Brazilian purpuric fever*	fiebre purpúrica brasileña
BPG	*bisphosphoglycerate*	bisfosfoglicerato
BPH	*benign prostatic hyperplasia*	hiperplasia prostática benigna
Bpi	*bactericidal/permeability–increasing protein*	proteína bactericida–intensificadora de la permeabilidad
BPL	*benzylpenicilloyl polylysine*	bencilpeniciloil–polilisina
BPPV	*benign paroxysmal positional vertigo*	vértigo postural paroxístico benigno
BRC	*benign recurrent cholestasis*	colestasis recurrente benigna
BRCA1	*breast cancer 1*	cáncer de mama 1
BRIC	*benign recurrent intrahepatic cholestasis*	colestasis intrahepática recurrente benigna
BSA	*body surface area*	área de superficie corporal
BSE	*bovine spongiform encephalopathy*	encefalopatía espongiforme bovina
BSE	*breast self–examination*	autoexploración de las mamas
BSEP	*bile salt excretory protein*	proteína excretora de sales biliares
BSEP	*bile salt export pump*	bomba de "exportación" de sales biliares
BSK	*Barbour–Stoenner–Kelly*	medio de Barbour–Stoenner–Kelly
BSP	*bromsulphalein*	sulfobromoftaleína
BSS	*bismuth subsalicylate*	subsalicilato de bismuto
BT	*bilirubin transporter*	transportador de bilirrubina
BT	*borderline tuberculoid*	forma tuberculoide limítrofe
Btk	*Bruton's tyrosine kinase*	tirosincinasa de Bruton
BUN	*blood urea nitrogen*	nitrógeno de urea sanguínea; nitrógeno ureico en sangre
BW	*body weight*	peso corporal
BWS	*Beckwith–Wiedemann syndrome*	síndrome de Beckwith–Wiedemann
C		
CA	*carbonic anhydrase*	anhidrasa carbónica
CAB	*combined androgen blockade*	bloqueo andrógeno combinado
CABG	*coronary artery bypass grafting*	cirugía de derivación coronaria con injerto; injerto de derivación de arteria coronaria
CAC	*colitis–associated colon cancer*	cáncer asociado con colitis
CAD	*cold aggluitinin disease*	crioaglutininemia
CAD	*coronary artery disease*	arteriopatía coronaria; coronariopatía
CAD	*coronary atherosclerotic disease*	cardiopatía ateroesclerótica coronaria
CADASIL	*cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy*	arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía
CAH	*congenital adrenal hyperplasia*	hiperplasia suprarrenal congénita
CALGB	*The Cancer and Leukemia Group B*	
CALM	*café au lait macules*	manchas café con leche
CAM	*complementary and alternative medicine*	medicina alternativa y complementaria
CAM	*confusion assessment method*	método de evaluación de confusión
cAMP	*cyclic adenosine monophosphate*	monofosfato de adenosina cíclico; monofosfato cíclico de adenosina
CA–MRSA	*community acquired MRSA*	*S. aureus* resistentes a la meticilina de origen comunitario o extrahospitalario; *S. aureus* extrahospitalario resistente a meticilina; MRSA de origen comunitario
c–ANCA	*cytoplasmic antineutrophil cytoplasmic antibody*	anticuerpo anticitoplasma neutrofílico citoplásmico
CaOx	*calcium oxalate*	oxalato de calcio
CAP	*College of American Pathologists*	
CAP	*community–acquired pneumonia*	neumonía extrahospitalaria
CAPD	*continuous ambulatory peritoneal dialysis*	diálisis peritoneal ambulatoria continua
CAR	*cancer–associated retinopathy*	retinopatía relacionada con cáncer
CAR	*constitutive androstane receptor*	receptor de androstano constitutivo

SIGLA	CORRESPONDENCIA EN INGLÉS	SIGNIFICADO EN ESPAÑOL
CAR	*coxsackie–adenovirus receptor*	receptor de virus coxsackie y adenovirus
CARDS	*Collaborative Atorvastatin Diabetes Study*	
CARE	*Cholesterol and Recurrent Events*	
CARET	*Beta–Carotene and Retinol Efficacy Trial*	
CART	*cocaine and amphetamine–related transcript*	transcrito relacionado con la cocaína y las anfetaminas
CASG	*Collaborative Antiviral Study Group*	
CaSR	*calcium sensor receptor*	receptor "sensor" de calcio; receptor sensible al calcio
CAST	*Chinese Acute Stroke Trial*	
CAVHDF	*continuous arteriovenous hemodiafiltration*	hemodiafiltración arteriovenosa continua
CAVHD	*continuous arteriovenous hemodialysis*	hemodiálisis arteriovenosa continua
CAVH	*continuous arteriovenous hemofiltration*	hemofiltración arteriovenosa continua
CAVR	*continuous arteriovenous rewarming*	calentamiento arteriovenoso continuo
CBC	*complete blood count*	biometría hemática completa
CBD	*chronic beryllium disease*	beriliosis crónica
CBD	*common bile duct*	colédoco
CBD	*corticobasal degeneration*	degeneración corticobasal
CBE	*clinical breast examination*	exploración clínica de las mamas
CBF	*cerebral blood flow*	flujo sanguíneo cerebral
CBFA	*core–binding factor alpha*	factor alfa de unión al núcleo
CBFB	*core–binding factor beta*	factor beta de unión al núcleo
CBG	*cortisol–binding globulin*	globulina de enlace al cortisol
Cbl	*cobalamin*	cobalamina
CBP	*CREB–binding protein*	proteína de unión a CREB
CBS	*colloidal bismuth subcitrate*	subcitrato coloidal de bismuto
CBT	*cognitive behavioral therapy*	tratamiento conductual cognoscitivo
CBV	*cerebral blood volume*	volumen sanguíneo cerebral
CCD	*cortical collecting duct*	conducto colector cortical
CCI	*corrected count increment*	incremento del recuento corregido; incremento corregido en el recuento de plaquetas
CCK	*cholecystokinin*	colecistocinina
CCK–RF	*CCK–releasing factor*	factor liberador de CCK
CCP	*cyclic citrullinated peptide*	péptido citrulinado cíclico
CCPD	*continuous cyclic peritoneal dialysis*	diálisis peritoneal cíclica continua
CCNU	*lomustine*	lomustina
CCU	*cardiac care unit*	unidad de cuidados coronarios
CD	*chondrodysplasia*	condrodisplasia
CD	*cluster designation*	designación de grupo
CD	*cluster determinant*	determinante de grupo
CD	*Crohn's disease*	enfermedad de Crohn
CDAD	Clostridium difficile–*associated disease*	enfermedad por *Clostridium difficile*
CDAI	*Crohn's Disease Activity Index*	
CDC	*Centers for Disease Control and Prevention*	
CDCA	*chenodeoxycholic acid*	ácido quenodesoxicólico
CDGIIc	*congenital disorder of glycosylation IIc*	trastorno congénito de la glucosilación IIc
CDH	*chronic daily headache*	cefalea diaria crónica
CDI	*central diabetes insipidus*	diabetes insípida central
CDI	*conformation–dependent immunoassay*	inmunoanálisis que depende de la conformación
CDK	*cyclin dependent kinases*	cinasas dependientes de ciclina
CDKN2A	*cyclin–dependent kinase inhibitor 2A*	inhibidor 2A de cinasa dependiente de ciclina
cDNA	*complementary DNA*	DNA complementario
CDPC	*cytidine diphosphate choline*	citidina difosfato de colina
CDR	*Clinical Dementia Rating*	
CDT	*carbohydrate–deficient transferrin*	transferrina deficiente en carbohidrato

SIGLA	CORRESPONDENCIA EN INGLÉS	SIGNIFICADO EN ESPAÑOL
CDT	*clock–drawing test*	prueba de dibujo de la carátula de un reloj
CEA	*carcinoembryonic antigen*	antígeno carcinoembrionario
CEACAM	*carcinoembryonic antigen–related cell adhesion molecule*	molécula de adhesión celular relacionada con antígeno carcinoembrionario
CECT	*contrast–enhanced CT*	CT dinámica intensificada con medio de contraste
CEE	*combined continuous equine estrogen*	estrógeno equino en forma continua y combinado
CEL	*chronic eosinophilic leukemia*	leucemia crónica eosinófila
CEN	*conditionally essential nutrients*	nutrientes condicionalmente esenciales
CEP	*circulating endothelial cell precursors*	precursores de células endoteliales circulantes
CEP	*congenital erythropoietic porphyria*	porfiria congénita eritropoyética
CES	*cauda equina syndrome*	síndrome de cola de caballo
CETP	*cholesteryl ester transfer protein*	proteína de transporte de ésteres colesterilo
CF	*complement–fixing*	fijación de complemento
CF	*cystic fibrosis*	fibrosis quística
CFS	*chronic fatigue syndrome*	síndrome de fatiga crónica
CFTR	*cystic fibrosis transmembrane conductance*	conductancia transmembranosa de la fibrosis quística
CFTR	*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*	regulador de conductancia transmembrana de la fibrosis quística
CFU	*colony–forming units*	unidades formadoras de colonias
cfu	*colony–forming units*	unidades formadoras de colonias
CG	*cingulate cortex*	corteza del cíngulo
CGAP	*Cancer Genome Anatomy Project*	
CGD	*chronic granulomatous disease*	enfermedad granulomatosa crónica
CGH	*comparative genomic hybridization*	hibridación genómica comparativa
cGMP	*cyclic guanosine monophosphate*	monofosfato de guanosina cíclico
CGMS	*current continuous glucose monitoring systems*	sistemas de medición actuales y continuos de la glucosa
CGRP	*calcitonin gene–related peptide*	péptido vinculado con el gen de calcitonina
CHART	*continuous hyperfractionated accelerated radiation therapy*	radioterapia acelerada hiperfraccionada continua
CHB	*complete heart block*	bloqueo cardiaco completo
Ch/cre	*case history/cumulative radiation effect*	antecedentes/efecto de radiación acumulativa
chd	*common hepatic duct*	conducto hepático común
CHD	*congenital heart disease*	cardiopatías congénitas
CHD	*coronary heart disease*	cardiopatía coronaria; coronariopatía
CHF	*congestive heart failure*	insuficiencia cardiaca congestiva
CHN	*congenital hypomyelinating neuropathy*	neuropatía hipomielinizante congénita
CHIPS	*chemotaxis inhibitory protein of staphylococci*	proteína inhibidora de la quimiotaxis de los estafilococos
CHS	*Chédiak–Higashi syndrome*	síndrome de Chédiak–Higashi
CI	*cardiac index*	índice cardiaco
CI	*confidence interval*	intervalo de confianza
CIDP	*chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy*	polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica
CIN	*cervical intraepithelial neoplasia*	neoplasia intraepitelial cervical
CIN	*chromosomal instability*	inestabilidad cromosómica
CIS	*carcinoma in situ*	carcinoma *in situ*
CJD	*Creutzfeldt–Jakob disease*	enfermedad de Creutzfeldt–Jakob
CK	*creatine kinase*	cinasa de creatina; creatincinasa
CK	*cytokeratin*	citoqueratina
CKD	*chronic kidney disease*	enfermedad crónica renal; nefropatías crónicas
Cl	*clearance*	eliminación
CLBP	*chronic low back pain*	dolor lumbar crónico
Cl_{cr}	*creatinine clearance rate*	depuración de creatinina
ClfA	*clumping factor A*	factor "aglutinante" A
CLIP	*Cancer of the Liver Italian Program*	Programa Italiano de Cáncer Hepático
CLIP	*corticotropin–like interermediate lobe protein*	proteína del lóbulo medio similar a la corticotropina
CLL	*chronic lymphocytic leukemia*	leucemia linfocítica crónica
CLL	*chronic lymphoid leukemia*	leucemia linfoide crónica

SIGLA	CORRESPONDENCIA EN INGLÉS	SIGNIFICADO EN ESPAÑOL
CLRD	*chronic lower respiratory disease*	enfermedad crónica de vías respiratorias inferiores
cM		centimorgan
CMC	*carpometacarpal*	carpometacarpiana
CMD	*cranial metaphyseal dysplasia*	displasia metafisaria craneal
CMI	*cell–mediated immunity*	inmunidad celular
CML	*chronic myelocytic leukemia*	leucemia mielocítica crónica
CML	*chronic myelogenous leukemia*	leucemia mielógena crónica; leucemia crónica mielógena
CML	*chronic myeloid leukemia*	leucemia mieloide crónica
CMML	*chronic myelomonocytic leucemia*	leucemia mielomonocítica crónica
CMP	*cardiomyopathy*	miocardiopatía
CMR	*cerebral metabolic rate*	metabolismo cerebral
CMRNG	*chromosomally mediated resistance* N. gonorrhoeae	*N. gonorrhoeae* que muestran resistencia mediada por cromosomas
CMS	*Centers for Medicare & Medicaid Services*	
CMS	*congenital myasthenic syndromes*	síndromes miasténicos congénitos
CMT1A	*type 1A Charcot–Marie–Tooth disease*	enfermedad de Charcot–Marie–Tooth tipo 1A
CMV	*cytomegalovirus*	citomegalovirus; virus citomegálico
c–MYC	*cellular homologue of myelocytomatosis*	homólogo celular del protooncogén del virus de la mielocitomatosis
CN	*cranial nerves*	pares craneales
CN–I	*Crigler–Najjar syndrome type I*	síndrome de Crigler–Najjar tipo I
CN–II	*Crigler–Najjar syndrome type II*	síndrome de Crigler–Najjar tipo II
CNL	*chronic neutrophilic leukemia*	leucemia crónica neutrófila
CNTF	*ciliary neurotrophic factor*	factor neurotrópico ciliar
CNTF	*ciliary neutrophyl factor*	factor neutrofílico ciliar
CNSHA	*chronic nonspherocytic hemolytic anemia*	anemia hemolítica no esferocítica crónica
CNV	*copy number variation*	variación del número de copias
CO	*carbon monoxide*	monóxido de carbono
CO	*cardiac output*	gasto cardiaco
Co–A	*acethyl coenzime A*	acetil coenzima A
COHb	*carboxyhemoglobin*	carboxihemoglobina
COLD	*chronic obstructive lung disease*	neumopatía obstructiva crónica
COMMIT	*Community Intervention Trial for Smoking Cessation*	
COMP	*cartilage oligomeric matrix protein*	proteína de la matriz oligomérica del cartílago
CoNS	*coagulase–negative staphylococci*	estafilococos coagulasa–negativos; estafilococos coagulasa negativos
COP	*cryptogenic organizing pneumonia*	neumonía organizativa criptógena
COPD	*chronic obstructive pulmonary disease*	enfermedad pulmonar obstructiva crónica
COPRO	*coproporhyrinogen*	coproporfirinógeno
COX	*ciclooxigenase*	ciclooxigenasa
COX–1	*ciclooxigenase–1*	ciclooxigenasa 1
COX–2	*ciclooxigenase–2*	ciclooxigenasa 2
CP	*carotid pulse*	pulso carotídeo
CP	*chronic pancreatitis*	pancreatitis crónica
CP	*cicatrizal pemphigoid*	penfigoide cicatrizal
CP	*creatine phosphate*	fosfato de creatina
CP	*cutaneous photosensitivity*	fotosensibilidad cutánea
CPA	*carboxypeptidase A*	carboxipeptidasa A
CPAP	*continuous positive airway pressure*	presión positiva continua de las vías respiratorias; presión respiratoria positiva continua
CPB	*cardiopulmonary bypass*	circulación extracorporal
CPC	*capsular polysaccharide complex*	complejo de polisacáridos capsulares
CPDD	*calcium pyrophosphate deposition disease*	indicios de depósito de pirofosfato de calcio
CPEO	*chronic progressive external ophthalmoplegia*	oftalmoplejía externa progresiva crónica
CPG	*clinical practice guidelines*	directrices de práctica clínica publicadas
CPHD	*combined pituitary hormone deficiency*	deficiencia combinada de hormonas hipofisarias

SIGLA	CORRESPONDENCIA EN INGLÉS	SIGNIFICADO EN ESPAÑOL
CPIS	*Clinical Pulmonary Infection Score*	
CPK	*creatine phosphokinase*	fosfocinasa de creatina
CPOE	*computerized physician order entry*	introducción por computadora de órdenes médicas
CPP	*central precocious puberty*	pubertad precoz central
CPP	*cerebral perfusion pressure*	presión de perfusión cerebral
CPPD	*calcium pyrophosphate deposition disease*	enfermedad por depósito de pirofosfato de calcio
CPPD	*calcium pyrophosphate dihydrate*	pirofosfato cálcico dihidratado
CPPS	*chronic pelvic pain syndrome*	síndrome de dolor pélvico crónico
CPR	*cardiopulmonary resuscitation*	reanimación cardiopulmonar
CPT	*carnitine palmitoyltransferase*	palmitoiltransferasa de carnitina
CR	*complete remission*	remisión completa
CR	*complete response*	respuesta completa
CR	*controlled release*	liberación controlada
CR1	*complement receptor 1*	receptor del complemento 1
CRAg	*cryptococcal antigen*	antígeno criptocócico
Cr_{Cl}	*creatinine clearance*	depuración de creatinina
CRD	*chronic renal disease*	enfermedad renal crónica
CRE	*cyclic AMP responsive element*	elemento de respuesta al AMP cíclico
CREB	*cyclic AMP response element binding protein*	proteína de unión al elemento de respuesta del AMP cíclico
CREST	*calcinosis, Raynaud's phenomenon, esophageal dysfunction, sclerodactyly, and telangiectasia*	calcinosis cutánea, fenómeno de Raynaud, trastorno de la motilidad esofágica, clerodactilia y telangiectasia; calcinosis de cutis, fenómeno de Raynaud, dismotilidad esofágica, esclerodactilia y telangiectasias
CRF	*chronic renal failure*	insuficiencia renal crónica
CRF	*circulating recombinant forms*	formas recombinantes circulantes
CRF	*coronary risk factors*	factores de riesgo coronario
CRH	*corticotropin–releasing hormone*	hormona liberadora de corticotropina
CRP	*C–reactive protein*	proteína C reactiva
CRPS	*complex regional pain syndrome*	síndrome de dolor regional complejo
CRRT	*continuous renal replacement therapies*	tratamientos de restitución renal continua; terapia renal de reposición continua
Crs	*respiratory system compliance*	distensibilidad del aparato respiratorio
CRY	*cryptochromes*	criptocromos
CS	*cardiogenic shock*	choque cardiógeno
CSA	*central sleep apnea*	apnea hípnica central
CSA	*cyclosporin A*	ciclosporina A
CSD	*cat–scratch disease*	enfermedad por arañazo de gato
CSF	*colony–stimulating factors*	factores estimulantes de colonias
CSII	*continuous subcutaneous insulin infusion*	goteo continuo de insulina en plano subcutáneo
C_{ss}	*steady–state plasma concentrations*	concentraciones plasmáticas en estado estable
CT	*cholera toxin*	toxina del cólera
CT	*computed tomography*	tomografía computadorizada
CTA	*computed tomography angiography*	angiogramas por tomografía computadorizada
cTAL	*cortical thick ascending limb of Henle loop*	rama ascendente gruesa del asa de Henle a nivel cortical
CTCL	*cutaneous T cell lymphoma*	linfoma cutáneo de células T
CTD	*connective tissue diseases*	enfermedades del tejido conjuntivo
CTFPHC	*Canadian Task Force on Prevention Health Care*	
CTFV	*Colorado tick fever virus*	virus de la fiebre por garrapatas del Colorado
CTGF	*connective tissue growth factor*	factor de crecimiento del tejido conectivo
CTL	*cytolytic T lymphocytes*	linfocitos T citolíticos
CTL	*cytotoxic T lymphocytes*	linfocitos T citotóxicos; células T citotóxicas
CTP	*Child–Turcotte–Pugh*	puntuación de Child–Turcotte–Pugh
CTZ	*chemoreceptor trigger zone*	zona desencadenante quimiorreceptora; zona de estimulación o desencadenamiento de quimiorreceptores
CU	*clinic unit*	unidad clínica
CUP	*carcinoma of unknown primary*	carcinoma de origen primario desconocido

SIGLA	CORRESPONDENCIA EN INGLÉS	SIGNIFICADO EN ESPAÑOL
CUTE	*corticotropin upstream transcription element*	elemento de transcripción retrógrado de corticotropina
CV	*central vein*	vena central
CVA	*cerebrovascular accident*	accidente vascular cerebral
CVC	*central vascular catheters*	catéteres venosos centrales
CVC	*central venous catheter*	catéter venoso central
CVD	*cardiovascular diseases*	enfermedades cardiovasculares
CVP	*central venous pressure*	presión venosa central
CVS	*chorionic villus sampling*	muestras de vellosidades coriónicas
CVVH	*continuous venovenous hemofiltration*	hemofiltración venovenosa continua
CVVHD	*continuous venovenous hemodialysis*	hemodiálisis venovenosa continua
CVVHDF	*continuous venovenous hemodiafiltration*	hemodiafiltración venovenosa continua
CWA	*chemical warfare agents*	sustancias químicas con fin bélico
CWD	*chronic wasting disease*	enfermedad por consunción crónica
CWP	*coal worker's pneumoconiosis*	antracosis pulmonar de los mineros
CXCR	*CXC–type chemokine receptor*	receptor de quimiocinas de tipo CXC
CXR	*chest x–ray*	radiografía de tórax
CYP	*cytochrome P450*	citocromo P450
D		
d4T	*estavudine*	estavudina
D_5W	*5% dextrose in water*	dextrosa al 5% en agua
DA	*dopamine agonist*	agonistas de dopamina
DAD	*delayed afterdepolarizations*	posdespolarizaciones tardías
DAEC	*diffusely adherent* E. coli	*E. coli* con adherencia difusa
DAG	*diacylglycerol*	diacilglicerol
DAH	*diffuse alveolar hemorrhage*	hemorragia alveolar difusa
DALM	*dysplasia–associated lesion or mass*	lesión o masa asociada a una displasia
DALY	*disability–adjusted life years*	años de vida "ajustados" en función de la discapacidad
DAMP	*damage–associated molecular patterns*	modelos moleculares relacionados con lesión; modelos moleculares asociados al daño
dao	*descending aorta*	aorta descendente
DASH	*Dietary Approaches to Stop Hypertension*	
DAT	*direct antiglobulin test*	prueba directa de antiglobulinas
DAX	*dosage sensitive sex–reversal, adrenal hypoplasia congenital, X–chromosome*	inversión sexual sensible a la dosis, hiperplasia suprarrenal congénita, cromosoma X
DBS	*deep brain stimulation*	estimulación cerebral profunda
DBT	*dialectical behavior theraphy*	terapia conductual dialéctica
DC	*dendritic cell*	células dendríticas
DCCT	*Diabetes Control and Complications Trial*	
DCIS	*ductal carcinoma in situ*	carcinoma ductal *in situ*
DCM	*dilated cardiomyopathy*	miocardiopatía dilatada
DCP	*Disease Control Priorities in Developing Countries*	
DCT	*distal convoluted tubule*	túbulo contorneado distal
DcytD	*duodenal cytochrome D*	citocromo D duodenal
DD	*death domain*	dominio muerto; dominio de muerte
DDAVP	*desmopressin*	desmopresina
ddI	*didanosine*	didanosina
ddC	*zalcitabine*	zalcitabina
DEC	*diethylcarbamazine*	dietilcarbamazina
DED	*death effector domain*	dominio efector de muerte
DEJ	*dermal–epidermal junction*	unión dermoepidérmica
DEET	*diethyl–toluamide*	dietiltoluamida
DES	*diethylstilbestrol*	dietilestilbestrol
DES	*diffuse esophageal spasm*	espasmo esofágico difuso

SIGLA	CORRESPONDENCIA EN INGLÉS	SIGNIFICADO EN ESPAÑOL
DES	*drug–eluting stents*	endoprótesis "de contacto" liberadoras de fármacos
DEXA	*dual–energy x–ray absorptiometry*	absorciometría radiográfica con doble energía; absorciometría por rayos X de doble nivel de energía
DF	*discriminant function*	función discriminante
DF–2	*dysgonic fermenter 2*	fermentador disgónico 2
DFA	*direct fluorescent antibody*	anticuerpo fluorescente directo
DFA–TP	*direct fluorescent antibody* T. pallidum	anticuerpos fluorescentes directos contra *T. pallidum*
DFE	*dietary folate equivalents*	equivalentes de ácido fólico en los alimentos
DFMO	*difluoromethylornithine*	difluorometilornitina
DFV	*deep femoral vein*	vena femoral profunda
DGGE	*denaturing gradient gel electrophoresis*	electroforesis en gradiente de gel desnaturalizado
DGI	*disseminated gonococcal infection*	infección gonocócica diseminada
DH	*dermatitis herpetiformis*	dermatitis herpetiforme
DHA	*decohexanoic acid*	ácido decohexanoico
DHE	*dihydroergotamine*	dihidroergotamina
DHEA	*dehydroepiandrosterone*	deshidroepiandrosterona
DHEAS	*dehydroepiandrosterone sulfate*	sulfato de deshidroepiandrosterona
DHF/DSS	*dengue HF/dengue shock syndrome*	síndrome del choque por dengue/HF del dengue
DHFR	*dihydrofolate reductase*	reductasa de dihidrofolato
DHH	*desert hedgehog*	puerco espín del desierto
DHIC	*detrusor hyperactivity with impaired contractility*	hiperactividad del detrusor con menor contractilidad
DHPS	*dihydropteroate synthetase*	sintasa de dihidropteroato
DHQP	*Division of Healthcare Quality Promotion*	
DHR	*dihydrorodamine*	dihidrorrodamina
DHT	*dihydrotestosterone*	dihidrotestosterona
DHTR	*delayed hemolytic transfusion reactions*	reacciones transfusionales hemolíticas tardías
DI	*diabetes insipidus*	diabetes insípida
DIC	*disseminated intravascular coagulation*	coagulación intravascular diseminada
DIDA	*diisopropyl iminodiacetic acid*	diisopropil–iminodiacético
DIDMOAD	*diabetes insipidus, diabetes mellitus, optic atrophy, and neural deafness*	diabetes insípida o mellitus; atrofia del nervio óptico y anacusia neurológica
Diff	*differential*	diagnóstico diferencial
DIHS	*drug–induced hypersensitivity syndrome*	síndrome de hipersensibilidad provocada por medicamento
DILS	*diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome*	síndrome de linfocitosis infiltrante difuso
DIOS	*distal intestinal obstruction syndrome*	síndrome de obstrucción intestinal distal
DIP	*desquamative interstitial pneumonia*	neumonía intersticial descamativa
DIP	*distal interphalangeal*	interfalángico distal
DIP	*drug–induced parkinsonism*	parkinsonismo inducido por fármacos
DISH	*diffuse idiopathic skeletal hyperostosis*	hiperostosis esquelética idiopática difusa
DIT	*diiodotyrosine*	diyodotirosinas
DJS	*Dubin–Johnson syndrome*	síndrome de Dubin–Johnson
DKA	*diabetic ketoacidosis*	cetoacidosis diabética
DLB	*dementia with Lewy bodies*	demencia con cuerpos de Lewy
DL_{CO}	*carbon monoxide diffusing capacity of the lung*	capacidad de difusión del monóxido de carbono en el pulmón; capacidad de difusión pulmonar para el monóxido de carbono
DLE	*discoid lupus erythematosus*	lupus eritematoso discoide
DLPFC	*dorsolateral prefrontal cortex*	corteza prefrontal dorsolateral
DLT	*dose–limiting toxicity*	toxicidad limitante de la dosis
DM	*diabetes mellitus*	diabetes mellitus
DM	*dermatomyositis*	dermatomiositis
DMARD	*disease–modifying antirheumatic drugs*	fármacos antirreumáticos con capacidad de modificación de la enfermedad
DMD	*Duchenne's muscular dystrophy*	distrofia muscular de Duchenne
DMSA	*dimercaptosuccinic acid*	ácido dimercaptosuccínico
DMT–1	*divalent metal transporter*	transportador de metales divalentes 1

SIGLA	CORRESPONDENCIA EN INGLÉS	SIGNIFICADO EN ESPAÑOL
DNA	*deoxyribonucleic acid*	ácido desoxirribonucleico
DO	*detrusor overactivity*	hiperactividad del detrusor
DOC	*deoxycorticosterone (11–deoxycorticosterone acetate)*	desoxicorticosterona; acetato de 11–desoxicorticosterona
DOPA	*dihydroxyphenylalanine*	dihidroxifenilalanina
dot	*defective organelle trafficking*	tráfico defectuoso de organelos
DOT	*directly observed therapy*	tratamiento bajo observación directa
DOTS	*directly observed therapy using short course*	terapia observada directamente con regímenes breves
DPD	*dihydropyrimidine dehydrogenase*	deshidrogenasa de dihidropirimidina
DPGN	*diffuse proliferative glomerulonephritis*	glomerulonefritis proliferativa difusa
DPP	*Diabetes Prevention Program*	
DPP–IV	*dipeptidyl–peptidase IV*	dipeptidilpeptidasa IV
DRE	*digital rectal examination*	examen rectal digital
DRESS	*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*	hipersensibilidad/reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos
DRI	*dietary reference intakes*	ingestas alimentarias de referencia
DRPLA	*dentorubral pallidoluysiane atrophy*	atrofia dentorrubropalidoluisiana
DRSP	*drug–resistant* S. pneumoniae	*S. pneumoniae* farmacorresistente
dRTA	*distal renal tubular acidosis*	acidosis tubular renal distal
dRVVT	*dilute Russell viper venom test*	prueba con veneno diluido de serpiente de Russell
Ds	*double–strand*	doble cadena
DS	*double–strenght*	doble potencia; doble dosis
DSD	*Déjerine–Sottas disease*	enfermedad de Déjerine–Sottas
Ds–DNA	*double stranded–DNA*	DNA de doble hélice
DSE	*dobutamine stress echocardiography*	ecocardiografía de esfuerzo con adición de dobutamina
Dsg	*desmogleins*	desmogleínas
DSHEA	*Dietary Supplements Health and Education Act*	
DSM	*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*	
DSME	*diabetes self–management education*	autoenseñanza del tratamiento de la diabetes
DSM–IV	*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*	Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales
DT	*deceleration time*	tiempo de desaceleración
DT	*diphtheria–tetanus*	toxoides de difteria y tétanos
DTaP	*diphtheria & tetanus toxoids & acellular pertussis (vaccine)*	toxoides de difteria y tétanos y vacuna acelular contra tos ferina; difteria–tétanos–tos ferina acelular
DTH	*delayed–type hypersensitivity*	hipersensibilidad tardía
DTI	*diffusion tract imaging*	resonancia por difusión de fascículos
DTI	*direct thrombin inhibitors*	inhibidores directos de la trombina
dTMP	*deoxythymidylate monophosphate*	desoxitimidilato monofosfato
DTP	*diphtheria, tetanus and pertussis*	vacuna contra difteria, tétanos y tos ferina; toxoide de difteria y tétanos y vacuna con células completas de tos ferina; toxoide diftérico y tetánico y vacuna de células completas contra la tos ferina
DTPA	*diethylenetriamine pentaacetic acid*	ácido dietilentriaminopentaacético
DU	*duodenal ulcers*	úlceras duodenales
dUMP	*deoxyuridylate monophosphate*	desoxiuridilato monofosfato
DV	*daily value*	valor diario
DVT	*deep venous thrombosis*	trombosis venosa profunda
DWI	*diffusion–weighted imaging*	imágenes ponderadas por difusión
DXA	*dual–energy x–ray absorptiometry*	absorciometría por rayos X de doble nivel de energía
DYT1	*dystonia 1*	distonía primaria
E		
EA	*early antigens*	antígenos tempranos
EAA	*essential amino acids*	aminoácidos esenciales
EACA	*ε–aminocaproic acid*	ácido aminocaproico épsilon
EAD	*early afterdepolarizations*	posdespolarizaciones precoces
EAEC	*enteroaggregative* E. coli	*E. coli* enteroagregativa

SIGLA	CORRESPONDENCIA EN INGLÉS	SIGNIFICADO EN ESPAÑOL
EAN	*experimental allergic neuritis*	neuritis alérgica experimental
EAP	*extracellular adherence protein*	proteína de adherencia extracelular
EAR	*estimated average requirement*	necesidades promedio calculadas
EB	*elementary body*	cuerpo elemental
EB	*epidermolysis bullosa*	epidermólisis ampollosa
EBA	*epidermolysis bullosa acquisita*	epidermólisis ampollosa adquirida
EBM	*evidence–based medicine*	medicina basada en evidencias
EBNA	*Epstein–Barr virus nuclear antigens*	antígenos nucleares del virus de Epstein–Barr
EBS	*endoscopic biliary sphincterotomy*	esfinterotomía biliar endoscópica
EBV	*Epstein–Barr virus*	virus de Epstein–Barr
EBV–LPD	*Epstein–Barr virus–lymphoproliferative disease*	enfermedad linfoproliferativa por virus de Epstein–Barr
EC	*embryonic carcinoma cells*	células embrionarias de carcinoma
EC	*endothelial cells*	células endoteliales
EC	*erythema chronic*	eritema crónico
ECA	*angiotensin–converting enzyme*	enzima convertidora de angiotensina (véase ACE)
ECASS	*European Cooperative Acute Stroke Study*	
ECF	*extracellular fluid*	líquido extracelular
ECFa	*eosinophil chemotactic factor of anaphylaxis*	factor quimiotáctico eosinófilo de la anafilaxis
ECFV	*extracellular fluid volume*	volumen de líquido extracelular
ECG	*electrocardiogram*	electrocardiograma
ECHO	*echocardiography*	ecocardiografía
ECL	*enterochromaffin–like*	células semejantes a las enterocromafines
ECM	*extracellular matrix*	matriz extracelular
ECMO	*extracorporeal membrane oxygenation*	oxigenación con membrana extracorporal
ECOG	*Eastern Cooperative Oncology Group*	
ECSIT	*evolutionarily conserved signaling intermediate in Toll pathways*	vía del intermediario de señalización evolutivamente conservado en las vías Toll
ECST	*European Carotid Surgery Trial*	
ECT	*electroconvulsive therapy*	tratamiento electroconvulsivo
ED	*emergency departments*	servicio de urgencias de hospitales
ED	*erectile dysfunction*	disfunción eréctil
ED&C	*electrodesiccation and curettage*	electrodesecación y raspado
EDM	*early diastolic murmur*	soplo protodiastólico
EDMD	*Emery–Dreifuss muscular dystrophy*	distrofia muscular de Emery–Dreifuss
EDRF	*endothelium–derived relaxation factor*	factor de relajación derivado del endotelio
EDS	*Ehlers–Danlos syndrome*	síndrome de Ehlers–Danlos
EDSS	*Kurtzke Expanded Disability Status Score*	Puntuación Expandida de Kurtzke del Estado de Discapacidad
EDTA	*ethylenediaminetetraacetic acid*	ácido etilendiaminotetraacético
EDV	*end–diastolic volume*	volumen telediastólico ventricular
EEE	*eastern equine encephalitis*	encefalitis equina oriental
EEG	*electroencephalography*	electroencefalografía
EF	*ejection fraction*	fracción de expulsión
EF–2	*elongation factor 2*	factor de elongación 2
EG	*embryonic germ*	embrionarios germinales
EGD	*esophagogastroduodenoscopy*	esofagogastroduodenoscopia
EGDT	*early goal–directed therapy*	tratamiento inicial orientado a objetivos
EGF	*epidermal growth factor*	factor de crecimiento epidérmico
EGFR	*epidermal growth factor receptor*	receptor de factor de crecimiento epidérmico
EHE	*epithelioid hemangioendothelioma*	hemangioendotelioma epitelioide
EHEC	*enterohemorrhagic* E. coli	*E. coli* enterohemorrágica
EIA	*enzyme immunoassays*	enzimoinmunoanálisis; enzimoinmunoensayo; inmunoanálisis enzimático
EIA	*exercise–induced asthma*	asma inducido por ejercicio
EIEC	*enteroinvasive* E. coli	*E. coli* enteroinvasora
EKG	*electrocardiogram*	electrocardiograma

SIGLA	CORRESPONDENCIA EN INGLÉS	SIGNIFICADO EN ESPAÑOL
ELAM–1	*endothelial–leukocyte adhesion molecule 1*	molécula de adherencia del leucocito al endotelio 1
ELE1–TK	*ret–activating gene ele1/tyrosine kinase*	activador ret de gen ele1 y tirosincinasa
ELISA	*enzyme–linked immunosorbent assay*	prueba de inmunoadsorbente ligado a enzimas
ELU	*enzyme–linked immunoassay units*	unidades de inmunoensayo ligado a enzima
EM	*electron microscopy*	microscopia electrónica
EM	*extensive metabolizers*	metabolizadores extensos
ema	*epithelial membrane antigen*	antígeno de membrana epitelial
EMBP	*estramustine–binding proteins*	proteínas de unión a estramustina
EMC	*essential mixed cryoglobulinemia*	crioglobulinemia mixta esencial
EMG	*electromyography*	electromiografía
EMJH	*Ellinghausen–McCullough–Johnson–Harris*	medio de Ellinghausen–McCullough–Johnson–Harris
EMS	*emergency medical service*	servicios médicos de urgencia
EMT	*epithelial–mesenchymal transition*	transición epitelial–mesenquimatosa
EN	*enteral nutrition*	nutrición enteral
EN	*erythema nodosum*	eritema nudoso
ENA	*epithelial neutrophil–activity*	actividad de neutrófilos epiteliales
ENaC	*epithelial sodium channels*	conductos de sodio de epitelio
ENL	*erythema nodosum leprosum*	eritema nodular leproso
eNOS	*endothelial nitric oxide synthase*	sintasa de óxido nítrico endotelial
ENS	*enteric nervous system*	sistema nervioso entérico
ENT	*ear, nose, and throat*	oído, nariz y garganta; otorrinolaringología
EOG	*electro–oculogram*	electrooculograma
EOM	*extraocular muscles*	músculos extraoculares
EP	*evoked potentials*	potenciales evocados
EPA	*eicosapentanoic acid*	ácido eicosapentanoico
EPA	*Environmental Protection Agency*	
EPEC	*enteropathogenic E. coli*	*E. coli* enteropatógena
EPI	*echo–planar MRI*	MRI eco–planar
EPI	*Expanded Programme on Immunization*	Programa Ampliado de Vacunación
EPO	*erythropoietin*	Eritropoyetina
EPP	*erythropoietic protoporphyria*	protoporfiria eritropoyética
EPS	*electrophysiologic study*	estudio electrofisiológico
EPS	*extrapyramidal symptoms*	síntomas extrapiramidales
EPSE	*extrapyramidal side effects*	efectos adversos extrapiramidales
EPT	*expedited partner therapy*	tratamiento expedido a través de la pareja sexual
ER	*endoplasmic reticulum*	retículo endoplásmico
ER	*estrogen receptor*	receptor de estrógenos
ERA	*Estrogen Replacement and Atherosclerosis*	Estudio de Restitución de Estrógeno y Ateroesclerosis
ERAAP	*ER aminopeptidase associated with antigen processing*	aminopeptidasa de ER relacionada con la preparación del antígeno
ERC	*endoscopic retrograde cholangiogram*	colangiograma retrógrado endoscópico
ERCP	*endoscopic retrograde cholangiopancreatography*	colangiopancreatografía retrógrada endoscópica
ERG	*electroretinogram*	electrorretinograma
ERP	*event–related potentials*	potenciales "relacionados con el episodio"
ERV	*early revascularization*	revascularización temprana
ERV	*expiratory reserve volume*	volumen de reserva espiratorio
ES	*ejection sound*	ruido de expulsión
ES	*embryonic item*	blastos embrionarios; citoblastos embrionarios
ES	*embryonic stem*	embrioblastos
ESBL	*extended–spectrum beta–lactamases*	lactamasas beta de amplio espectro
ESPAC1	*European Study Group for Pancreatic Cancer 1*	
ESPRIT	*Estrogen in the Prevention of ReInfarction Trial*	
ESPVR	*end–systolic pressure volume relation*	relación telesistólica de presión–volumen
ESR	*erythrocyte sedimentation rate*	tasa de eritrosedimentación; velocidad de eritrosedimentación

SIGLA	CORRESPONDENCIA EN INGLÉS	SIGNIFICADO EN ESPAÑOL
ESRD	*end–stage renal disease*	nefropatía terminal; nefropatía en etapa terminal
EST	*expressed–sequence tags*	etiquetas de secuencias expresadas
ET	*electrophoretic types*	tipos electroforéticos
ET	*endotracheal tube*	sonda endotraqueal
ET	*essential thrombocytosis*	trombocitosis esencial
ET–1	*endothelin–1*	endotelina–1
ETEC	*enterotoxigenic* E. coli	*E. coli* enterotoxígena
ETT	*exercise tolerance test*	prueba de tolerancia al ejercicio
EUS	*endoscopic ultrasound*	ecografía endoscópica
EVL	*endoscopic variceal ligation*	ligadura endoscópica de las várices
ExPEC	*extraintestinal pathogenic strains of* E. coli	cepas patógenas extraintestinales de *E. coli*
F		
FA	*femoral artery*	arteria aórtica o femoral
FA	*fluorescent antibody*	anticuerpo fluorescente
FAB	*French–American–British*	grupo francoangloestadounidense
FAD	*flavin–adenine dinucleotide*	dinucleótido de flavina y adenina
FADD	*Fas–associated death domain*	dominio de muerte relacionado con Fas
FAK	*focal adhesion kinase*	cinasa de adhesión focal
FALS	*familial ALS*	ALS familiar
FAMA	*fluorescent antibody to membrane antigen*	anticuerpo fluorescente frente al antígeno de membrana
FAP	*familial adenomatous polyposis*	poliposis adenomatosa familiar
FAP	*familial amyloid polyneuropathy*	polineuropatía amiloide familiar
FasL	*Fas ligand*	ligando de Fas
FCAS	*familial cold autoinflammatory syndrome*	síndrome autoinflamatorio familiar por frío
FCHL	*familial combined hyperlipidemia*	hiperlipidemia combinada familiar
FCS	*familial chylomicronemia syndrome*	síndrome de quilomicronemia familiar
FCS	*fetal calf serum*	suero de feto de ternero
FCU	*familial cold uticaria*	criourticaria familiar
FDA	*Food and Drug Administration*	
FDB	*familial defective apoB–100*	apoB–100 defectuosa familiar
FDBL	*familial dysbetalipoproteinemia*	disbetalipoproteinemia familiar
FDC	*fixed–drug combination*	combinaciones farmacológicas en dosis fijas
FDC	*follicular dendritic cells*	células dendríticas foliculares
FDG	*fluorodeoxyglucose gammagraphy*	gammagrafía con [^{18}]F–fluorodesoxiglucosa
FDG–PET	*fluorodeoxyglucose positron emission tomography*	tomografía de emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa
FDH	*familial dysalbuminemic hyperthyroxinemia*	hipertiroxinemia disalbuminémica familiar
FDP	*fibrin degradation products*	productos de la degradación de la fibrina
FDP	*fibrin[ogen] degradation products*	productos de degradación de fibrina y fibrinógeno
FdUMP	*fluorodeoxyuridine*	fluorodesoxiuridilato
FEF	*forced expiratory flow*	flujo espiratorio forzado
FEF	*frontal eye fields*	campos oculares frontales [corteza premotora]
FE_{Na}	*fractional excretion of sodium*	fracción de excreción de sodio
FEV	*forced expiratory capacity*	capacidad espiratoria forzada
FEV_1	*forced expiratory volume in 1 s*	volumen espiratorio forzado en 1 s
FFA	*free fatty acids*	ácidos grasos libres
FFI	*fatal familial insomnia*	insomnio familiar letal
FFM	*fat–free mass*	masa no grasa
FFP	*fresh–frozen plasma*	plasma fresco congelado
FG	*fusiform gyrus*	circunvolución fusiforme
FGF	*fibroblast growth factor*	factor de crecimiento fibroblástico
FGF–2	*fibroblast growth factor 2*	factor 2 de crecimiento de fibroblastos
FGF23	*fibroblast growth factor 23*	factor 23 de crecimiento de fibroblastos

SIGLA	CORRESPONDENCIA EN INGLÉS	SIGNIFICADO EN ESPAÑOL
FGFR3	*fibroblast growth factor receptor 3*	receptor 3 del factor de crecimiento fibroblástico; receptor del factor de crecimiento fibroblástico 3
FH	*familial hipercolesterolemia*	hipercolesterolemia familiar
FHH	*familial hypocalciuric hypercalcemia*	hipercalciemia hipocalciúrica familiar
FHHNC	*familial hypomagnesemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis*	hipomagnesiemia familiar autosómica recesiva con hipercalciuria y nefrocalcinosis
FHHt	*familial hyperkalemic hypertension*	hipertensión hiperpotasiémica familiar
FHL	*familial hemophagocytic lymphohistiocytosis*	linfohistiocitosis hemofagocítica familiar
FHM	*familial hemiplegic migraine*	migraña hemipléjica de tipo familiar
FHTG	*familial hypertriglyceridemia*	hipertrigliceridemia familiar
FIC	*familial intrahepatic cholestasis*	colestasis intrahepática familiar
FIELD	*Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes*	
FIGO		Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia
FIO_2	*fraction of inspired oxygen*	fracción inspirada de O_2; fracción de oxígeno inspirado
FIPH	*familial isolated primary hyperparathyroidism*	hiperparatiroidismo primario familiar aislado
FISH	*fluorescence* in situ *hybridization*	hibridación *in situ* con fluorescencia
FKBP–12	*FK506 binding protein 12*	proteína 12 fijadora de FK506
FKRP	*fukutin–related protein*	proteína vinculada con fukutina
FLAIR	*fluid–attenuated inversion recovery*	recuperación de inversión atenuada por líquido
FL–HCC	*fibrolamellar HCC*	carcinoma hepatocelular fibrolaminar
Flt3	*FMS–like tyrosine kinase 3*	tirosincinasa similar a FMS 3
FMF	*familial Mediterranean fever*	poliserositis familiar recurrente
FMI		Fondo Monetario Internacional
FMLA	*Family Medical Leave Act*	
FMN	*flavin–mononucleotide*	mononucleótido de flavina
fMRI	*functional magnetic resonance imaging*	imágenes por resonancia magnética funcional
FMTC	*familial medulary thyroid carcinoma*	carcinoma medular de tiroides familiar
FN	*false–negative*	falso negativo
FNA	*fine–needle aspiration*	aspiración con aguja fina
FNH	*focal nodular hyperplasia*	hiperplasia nodular focal
FNHTR	*febrile nonhemolytic transfusion reaction*	reacción transfusional febril no hemolítica
FOB	*fiberoptic bronchoscope*	fibrobroncoscopio
FOBT	*fecal occult blood testing*	prueba de sangre oculta en heces
FOS	*Framingham Offspring Study*	
FP	*false–positive*	falso positivo
FPG	*fasting plasma glucose*	glucosa plasmática en ayunas
FPR	*false–positive rate*	tasa de resultados positivos falsos
FRC	*functional residual capacity*	capacidad funcional residual
FRDA	*Friedreich ataxia*	ataxia de Friedreich
FS	*fogo selvagem*	pénfigo brasileño o fuego salvaje
FS	*functional status*	estado funcional
FSD	*female sexual dysfunction*	disfunción sexual de la mujer
FSE	*feline spongiform encephalopathy*	encefalopatía espongiforme felina
FSGS	*focal segmental glomerulosclerosis*	glomeruloesclerosis segmentaria focal
FSH	*facioscapulohumeral*	facioescapulohumeral
FSH	*follicle–stimulating hormone*	hormona estimulante del folículo; hormona foliculoestimulante
FSHD	*facioscapulohumeral muscular dystrophy*	distrofia muscular facioescapulohumeral
FSP	*familial spastic paraplegia*	paraplejía espástica familiar
FTA	*fluorescent treponema antibody*	anticuerpos treponémicos fluorescentes
FTA–ABS	*fluorescent treponemal antibody–absorbed*	prueba fluorescente de absorción de anticuerpos antitreponémicos
FTC	*emtricitabine*	emtricitabina
FTC	*follicular thyroid cancer*	cáncer folicular de tiroides
FTD	*frontotemporal dementia*	demencia de tipo frontotemporal

SIGLA	CORRESPONDENCIA EN INGLÉS	SIGNIFICADO EN ESPAÑOL
FTI	*farnesyltransferase inhibitors*	inhibidores de la farnesiltransferasa
FTLD	*frontotemporal lobar degenerations*	degeneraciones lobulares frontotemporales
FUO	*fever of unknown origin*	fiebre de origen desconocido
FVC	*forced vital capacity*	capacidad vital forzada
G		
G	*glycogenin*	glucogenina
G	*granulocites*	granulocitos
G6PD	*glucose–6–phosphate dehydrogenase*	deshidrogenasa de glucosa–6–fosfato
GABA	*gamma–aminobutyric acid*	ácido aminobutírico gamma
GABAA	*gamma–aminobutyric acid A*	ácido aminobutírico gamma A
GABA–B	*gamma–aminobutyric acid B*	ácido B aminobutírico gamma
GABG	*coronary artery bypass grafting*	injerto de derivación de la arteria coronaria
GAD	*generalized anxiety disorder*	trastorno de ansiedad generalizada
GAD	*glutamic acid decarboxylase*	descarboxilasa del ácido glutámico
GAG	*glucosaminoglycanes*	glucosaminoglucanos
GALT	*gut–associated lymphoid tissue*	tejido linfoide relacionado con el intestino
GAP	*GTP–activating proteins*	proteínas activadoras de GTP
GAP	*GTPasa activating proteins*	proteínas activadoras de trifosfatasa de guanosina
GAPDH	*glyceraldehyde–3–phosphate dehydrogenase*	deshidrogenasa de gliceraldehído–3–fosfato
GARS	*glycil tRNA synthase*	sintasa de tRNA de glicilo
GAS	*group A* Streptococcus	estreptococo del grupo A
GB	*gallbladder*	vesícula biliar
GB Ca	*gallbladder cancer*	cáncer vesicular
GBD	*global burden of disease*	carga de morbilidad global
GBM	*glomerular basement membrane*	membrana basal glomerular
GBS	*group B streptococcal*	estreptococos del grupo B
GBUS	*gallbladder ultrasound*	ecografía de la vesícula biliar
GBV–C	*GB virus C*	*virus C-GB*
GC	*germinal center*	centro germinativo
GC	*gonococcic*	gonocócica
GCS	*Glasgow Coma Scale*	Escala del Coma de Glasgow
GCS	*graduated compression stockings*	medias de compresión graduadas
G–CSF	*granulocyte colony–stimulating factor*	factor estimulante de colonias de granulocitos
GCT	*germ cell tumors*	tumores de células germinales
GDAP1	*ganglioside–induced differentiation–associated protein*	proteína–1 vinculada con la diferenciación inducida por ganglióside
GDM	*gestational diabetes mellitus*	diabetes mellitus gravídica
GDNF	*glial cell line–derived neurotrophic factor*	factor neurotrófico derivado de la línea de células gliales
GDP	*guanosine disphosphate*	difosfato de guanosina
GDS	*geriatric depression scale*	escala de depresión en ancianos
ge	*genome equivalents*	equivalentes del genoma
GEF	*guanine exchange factors*	factores de intercambio de guanina
GEFS+	*generalized epilepsy with febrile seizures plus*	epilepsia generalizada además de episodios febriles
GERD	*gastroesophageal reflux disease*	enfermedad por reflujo gastroesofágico; enfermedad de reflujo gastroesofágico
GF	*growth factor*	factor de crecimiento
GFR	*glomerular filtration rate*	tasa de filtración glomerular
GFRa	*GDNF family–receptor alpha*	receptor de GDNF familiar alfa
GGCX		carboxilasa gamma
GGT	*gammaglutamyl transpeptidase*	glutamiltranspeptidasa gamma
GGTP	*gamma–glutamyl transpeptidase*	glutamiltranspeptidasa gamma
GGT–I	*geranylgeranyl transferase–I*	transferasa de geranilgeranilo I
GH	*growth hormone*	hormona del crecimiento
GHB	*gamma–hydroxybutyrate*	hidroxibutirato gamma

SIGLA	CORRESPONDENCIA EN INGLÉS	SIGNIFICADO EN ESPAÑOL
GHBP	*GH binding protein*	proteína de unión a la GH
GHRH	*growth hormone–releasing hormone*	hormona liberadora de hormona del crecimiento
GHRP	*growth hormone–releasing peptides*	péptidos liberadores de hormona del crecimiento
GI	*gastrointestinal*	gastrointestinal
GIB	*GI bleeding*	pérdidas ocultas de sangre en el aparato digestivo
GIP	*gastric inhibitory peptide*	péptido inhibitorio gástrico
GIST	*gastrointestinal stromal cell tumors*	tumores de células del estroma gastrointestinal
GIST	*gastrointestinal stromal tumors*	tumores de estroma del aparato gastrointestinal; tumores del estroma digestivo
GLC	*gas–liquid chromatography*	cromatografía gas–líquido
GLP–1	*glucagon–like peptide 1*	péptido glucagonoide 1
GLP–1	*glucagon–related peptide–1*	péptido 1 relacionado con el glucagon
GLP–2	*glucagon–like peptide 2*	péptido 2 relacionado con el glucagon
GLUR	*glutamate receptor*	receptor de glutamato
GLUT–2	*glucose transporter 2*	transportador de la glucosa 2
GlyCAM1	*glycosylation–dependent cell adhesion molecule*	molécula de adherencia celular dependiente de la glucosilación
GM–CSF	*granulocyte–macrophage colony–stimulating factor*	factor estimulante de colonias de granulocitos–macrófagos
GMP	*guanosine monophosphate*	monofosfato de guanosina
GNB	*gram–negative bacilli*	bacilo gramnegativo
GnRH	*gonadotropin–releasing hormone*	hormona liberadora de gonadotropina
GOLD	*Genomes Online Database*	
Gp		glucoproteína plaquetaria
GPCR	*G protein–coupled receptor(s)*	receptor acoplado a la proteína G; receptores unidos a la proteína G
GPe	*globus pallidus externus*	segmento externo del globo pálido
GPi	*globus pallidus internus*	segmento interno del globo pálido
GPI	*glycosylphosphatidylinositol*	glucosilfosfatidilinositol
GPR54	*G protein–coupled receptor 54*	receptor 54 acoplado a la proteína G
GR	*glucocorticoid receptor*	receptor de glucocorticoides
GRA	*glucocorticoid–remediable aldosteronism*	hiperaldosteronismo con respuesta a los glucocorticoides
GRF	*growth hormone–releasing factor*	factor liberador de hormona del crecimiento
GRO	*growth–related peptide*	péptido ligado al crecimiento
GRP	*gastrin–releasing peptide*	péptido liberador de gastrina
GS	*germline stem cells*	blastos de líneas germinales
GS	*Gilbert's syndrome*	síndrome de Gilbert
GSa	*active glycogen synthase*	glucógeno sintasa activa
GSb	*inactive glycogen synthase*	glucógeno sintasa inactiva
GSHPx		peroxidasa de glutatión
GSK3β	*glycogen synthetase kinase 3β*	sintetasa cinasa de glucógeno 3β
GSS	*Gerstmann–Sträussler–Scheincker disease*	enfermedad de Gerstmann–Sträussler–Scheincker
GTF	*general transcription factors*	factores de transcripción general
GTP	*guanosine triphosphate*	trifosfato de guanosina
GTPasa	*guanosine triphosphatase*	trifosfatasa de guanosina
GU	*gastric ulcers*	úlceras gástricas
GU	*genitourinary*	genitourinario
GVHD	*graft–versus–host disease*	enfermedad de injerto contra hospedador
GVL	*graft–versus–leukemia*	injerto contra la leucemia
GVT	*graft–versus–tumor*	injerto contra tumor
H		
HA	*hemolytic anemias*	anemias hemolíticas
HA	*hepatic artery*	arteria hepática
HA	*hypothalamic amenorrhea*	amenorrea hipotalámica
HAAF	*hypoglycemia–associated autonomic failure*	insuficiencia autónoma por hipoglucemia
HAART	*highly active antiretroviral therapy*	tratamiento antirretrovírico de alta actividad

SIGLA	CORRESPONDENCIA EN INGLÉS	SIGNIFICADO EN ESPAÑOL
HACE	*high–altitude cerebral edema*	edema cerebral a grandes altitudes
HACEK	*Haemophilus aphrophilus, H. paraphrophilus, H. parainfluenzae, Actinobacillus actinomycetemcomitans, Cardiobacterium hominis, Eikenella corrodens and Kingella kingae*	*Haemophilus aphrophilus, H. paraphrophilus, H. parainfluenzae, Actinobacillus actinomycetemcomitans, Cardiobacterium hominis, Eikenella corrodens y Kingella kingae*
HAI	*histologic activity index*	índice de actividad histológica
HAM	*HTLV–I–associated myelopathy*	mielopatía asociada con el HTLV–I
HAP	*hospital–acquired pneumonia*	neumonía de tipo nosocomial
HAPC	*high–amplitude propagated contractions*	contracciones propagadas de gran amplitud
HAPE	*high–altitude pulmonary edema*	edema pulmonar a grandes altitudes
hASH–1	*human achaetescute homologue–1*	homólogo–1 aquetescuto humano
HAT	*histone acetyl transferase*	acetiltrasferasa de histona
HAT	*human African trypanosomiasis*	tripanosomosis africana humana
HAV	*hepatitis A virus*	virus de la hepatitis A
HAZMAT	*hazardous materials*	materiales industriales peligrosos
Hb	*hemoglobin*	hemoglobina
HBcAg	*hepatitis B core antigen*	antígeno central del virus de la hepatitis B
HBeAg	*hepatitis B e antigen*	antígeno e de la hepatitis B
HBIg	*hepatitis B immune globulin*	inmunoglobulina de hepatitis B
Hb–O_2	*hemoglobin–oxygen*	hemoglobina–oxígeno
HBoV	*human bocavirus*	bocavirus de humanos
HBP	*high blood pressure*	hipertensión arterial
HbS	*sickle hemoglobin*	hemoglobina falciforme
HBsAg	*hepatitis B surface antigen*	antígeno de superficie de la hepatitis B
HBV	*hepatitis B virus*	virus de la hepatitis B
HBxAg	*hepatitis B x antigen*	antígeno x de hepatitis B
HCAP	*health care–associated pneumonia*	neumonía vinculada con técnicas asistenciales
HCC	*hepatocellular carcinoma*	carcinoma hepatocelular
HCFA	*Health Care Financing Administration*	
hCG	*human chorionic gonadotropin*	gonadotropina coriónica humana
HCM	*hypertrophic cardiomyopathy*	miocardiopatía hipertrófica
HCM	*hypertrophic obstructive cardiomiopathy*	miocardiopatía obstructiva hipertrófica
HCP	*hereditary coproporphyria*	coproporfiria hereditaria
HCR	*heavy chain gene rearrangement*	reordenamiento del gen de las cadenas pesadas
HCS	*human chorionic somatotropin*	somatotropina coriónica humana
Hct	*hematocrit*	hematócrito
HCV	*hepatitis C virus*	virus de hepatitis C
HD	*Huntington disease*	enfermedad de Huntington
HDAC	*histone deacetylases*	desacetilasas de histonas
HDCV	*human diploid cell vaccine*	vacuna contra la rabia de células diploides humanas
HDL	*high–density lipoprotein*	lipoproteína de alta densidad
HDN	*hemolytic disease of the newborn*	enfermedad hemolítica del recién nacido
HDT	*high–dose melphalan therapy*	terapia de melfalán en dosis altas
HDV	*hepatitis D virus*	virus de hepatitis D; microorganismo delta asociado al HBV
HE	*hereditary elliptocytosis*	eliptocitosis hereditaria
HELLP	*hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets*	hemólisis, incremento de los niveles de enzimas hepáticas, recuento plaquetario bajo; hemólisis, elevación de las enzimas hepáticas, plaquetopenia; hemólisis, incremento de enzimas hepáticas y trombocitopenia
HEP	*hepatoerythropoietic porphyria*	porfiria hepatoeritropoyética
HEPA	*high–efficiency particulate air*	partículas en el aire de alta eficiencia
Heph	*hephaestin*	hefaestina
HERS	*Heart and Estrogen/progestin Replacement Study*	Estudio Cardiológico y de Restitución de Estrógeno/progestágeno
HES–1	*hairy enhancer of split–1*	intensificador "piloso" de las proteínas split–1
HEV	*hepatitis E virus*	virus de la hepatitis E
HF	*heart failure*	insuficiencia cardiaca

SIGLA	CORRESPONDENCIA EN INGLÉS	SIGNIFICADO EN ESPAÑOL
HF	*hemorrhagics fevers*	fiebres hemorrágicas
HFOV	*high–frequency oscillatory ventilation*	ventilación oscilatoria de alta frecuencia
HFV	*high–frequency ventilation*	ventilación de alta frecuencia
HGA	*human granulocytotropic anaplasmosis*	anaplasmosis granulocitotrópica humana
HGD	*high–grade dysplasia*	displasia de alta gradación
HGE	*human granulocytotropic ehrlichiosis*	ehrlichiosis granulocitotrópica humana
HGF	*hepatocyte growth factor*	factor de crecimiento hepatocitario
hGH	*human growth hormone*	hormona del crecimiento humana
HGP	*Human Genome Project*	Proyecto del Genoma Humano
HH	*human haplogroups*	haplogrupos humanos
HH	*hereditary hemochromatosis*	hemocromatosis hereditaria
HHI	*hereditary hearing impairment*	hipoacusia hereditaria
HHM	*humoral hypercalcemia of malignancy*	hipercalciemia humoral de los cánceres
HHRH	*hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria*	raquitismo hipofosfatémico hereditario con hipercalciuria
HHS	*Helsinki Heart Study*	
HHS	*hyperglycemic hyperosmolar state*	estado hiperosmolar hiperglucémico
HHT	*hereditary hemorrhagic telangiectasia*	telangiectasia hemorrágica hereditaria
HHV	*human herpesvirus*	herpesvirus humano; virus herpético humano
HI	*hemagglutination inhibition*	inhibición de la hemaglutinación
Hib		*Haemophilus influenzae* de tipo b
HICPAC	*Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee*	
HIDS	*hyper IgD periodic fever syndrome*	síndrome de fiebre periódica por hiperIgD
HIE	*hyperimmunoglobulin E–recurrent infection*	síndrome de infección recurrente–hiperinmunoglobulina E
HIF	*hypoxia–inducible factor*	factor inducible por hipoxia
HIF–1α	*hypoxia–inducible factor 1, α subunit*	factor 1 inducible por hipoxia, subunidad alfa
hipoKPP	*hypokalemic periodic paralysis*	parálisis periódica hipopotasiémica
HIT	*heparin–induced thrombocytopenia*	trombocitopenia inducida por heparina
HITT	*HIT and thrombosis*	trombocitopenia inducida por heparina y trombosis
HIVAN	*HIV–associated nephropathy*	nefropatía asociada al virus de la inmunodeficiencia humana
HK	*high–molecular weight kininogen*	cininógeno de alto peso molecular
HL	*hearing loss*	hipoacusia
HL	*hepatic lipase*	lipasa hepática
HLA	*histocompatibility leukocyte antigen*	antígeno leucocítico de histocompatibilidad
HLA	*human leukocyte antigen*	antígeno leucocítico humano; antígeno leucocitario humano
HLA	*histocompatibility locus antigen*	locus de los antígenos de histocompatibilidad
hLFA–1	*human leukocyte function–associated antigen 1*	antígeno asociado a la función leucocitaria humana 1
HMB	*hydroxymethylbilane*	hidroximetilbilano
HME	*human monocytotropic ehrlichiosis*	ehrlichiosis monocitotrópica humana
hMG	*human menopausal gonadotropin*	gonadotropina menopáusica humana
HMGB–1	*high mobility group band–1*	banda de grupo de gran movilidad 1
HMG–CoA	*hydroxymethylglutaryl–coenzyme A*	hidroximetilglutaril–coenzima A
HMG–CoAR	*hydroxymethylglutaryl–coenzyme A reductase*	reductasa de hidroximetilglutaril–coenzima A
HMO	*health maintenance organizations*	organizaciones de conservación de la salud
HMPV	*human metapneumovirus*	metaneumovirus humano
HMSN	*hereditary motor and sensory neuropathies*	neuropatías motoras y sensitivas hereditarias
HMWK	*high–molecular–weight kininogen*	cininógeno de alto peso molecular
HN	*hilar nodes*	ganglios linfáticos hiliares
HNCI	*HIV–associated neurocognitive impairment*	trastorno neurocognitivo relacionado con VIH
HNF	*hepatocyte nuclear transcription factor*	factor de transcripción nuclear del hepatocito
HNF4α	*hepatic nuclear factor 4α*	factor nuclear hepático 4α
HNFα	*hepatocyte nuclear factor α*	factor nuclear de hepatocitos alfa
HNPCC	*hereditary nonpolyposis colon cancer*	cáncer colónico no polipósico hereditario; cáncer de colon hereditario sin poliposis; cáncer colorrectal hereditario sin poliposis

SIGLA	CORRESPONDENCIA EN INGLÉS	SIGNIFICADO EN ESPAÑOL
HNPP	*hereditary neuropathy with liability to pressure palsies*	neuropatía hereditaria con susceptibilidad a la parálisis por presión
HOA	*hypertrophic osteoarthropathy*	osteoartropatía hipertrófica
HOMA	*Homeostasis Model Assessment*	Evaluación de Modelo de Homeostasia
HP	*hypersensitivity pneumonitis*	neumonitis por hipersensibilidad
HPA	*hypothalamic– pituitary–adrenal axis*	eje hipotálamo–hipófisis–suprarrenal
HPEN	*home parenteral and enteral nutrition*	nutrición enteral y parenteral domiciliarias
HPF	*high–power field*	campo microscópico de alto poder
HPFH	*hereditary persistence of fetal hemoglobin*	persistencia hereditaria de la hemoglobina fetal
hPL	*human placental lactogen*	lactógeno placentario humano
HPLC	*high–performance liquid chromatography*	cromatografía líquida de alta eficacia; cromatografía de líquidos a alta presión
HPRT	*hypoxanthine phosphoribosyltransferase*	fosforribosiltransferasa de hipoxantina
HPS	*Hantavirus pulmonary syndrome*	síndrome pulmonar por el virus Hanta
HPS	*Heart Protection Study*	
HPT–JT	*hyperparathyroidism jaw tumor*	hiperparatiroidismo y tumor mandibular
HPV	*human papillomavirus*	virus del papiloma humano
HR	*heart rate*	frecuencia cardiaca
HRCT	*high–resolution computed tomography*	tomografía computadorizada de alta resolución
HRDB	*heart rate response to deep breathing*	respuesta de la frecuencia cardiaca a la respiración profunda
HRS	*hepatorenal síndrome*	síndrome hepatorrenal
HRT	*hormone replacement therapy*	hormonoterapia sustitutiva; reposición hormonal; terapia sustitutiva con estrógenos
HRV	*heart rate variability*	variabilidad del latido cardiaco
HS	*hematopoietic stem*	hemoblastos
HS	*hereditary spherocytosis*	esferocitosis hereditaria
HSAN	*hereditary sensory and autonomic neuropathies*	neuropatías hereditarias sensitivas y de tipo autónomo
HSC	*hematopoietic stem cells*	hemocitoblastos; células madre hematopoyéticas
hs–CRP	*high sensitivity measurement CRP*	medición de CRP de alta sensibilidad
HSCT	*hematopoietic stem cell transplant*	receptores de trasplantes de células precursoras hematopoyéticas
HSD3B2	*hydroxysteroid dehydrogenase 3β–2*	deshidrogenasa tipo 2 de 3*β*–hidroxiesteroide
HSD17B3	*hydroxysteroid dehydrogenase 17β–3*	deshidrogenasa tipo 3 de 17*β*–hidroxiesteroide
HSH	*hypomagnesemia with secondary hypocalcemia*	hipomagnesiemia con hipocalciemia secundaria
HSIL	*high–grade squamous intraepithelial lesion*	lesión intraepitelial escamosa de alta malignidad
HSM	*hereditary sensory neuropathies*	neuropatías sensitivas hereditarias
HSM	*holosystolic murmur*	soplo holosistólico
HSP	*heat shock protein*	proteína del choque térmico
HSP	*Henoch–Schönlein purpura*	púrpura de Henoch–Schönlein
HSP	*hereditary spastic paraplegia*	paraplejía espástica hereditaria
HSP60	*heat shock protein 60*	proteína del choque térmico 60
HSR	*homogeneous staining regions*	regiones de tinción homogénea
HSR	*hypersensitivity reaction*	reacción de hipersensibilidad
HSV	*herpes simplex virus*	virus del herpes simple
HT	*hormone replacement therapy*	hormonoterapia
HTA	*human thymocyte antigen*	antígeno timocítico humano
HTLV	*human T cell leukemia/lymphoma virus*	virus de leucemia/linfoma de células T del ser humano
HTLV	*human T–cell lymphotropic virus*	virus linfotrópico de células T humanas
HTLV–1	*human T lymphotropic virus type 1*	virus linfotrópico de células T humanas de tipo 1
HTLV–1	*human T cell lymphotropic virus type 1*	virus (retrovirus) linfotrópico de células T humanas de tipo 1
HTR	*hemolytic transfusion reaction*	reacción transfusional hemolítica
hUAT	*human uric acid transporter*	transportador de ácido úrico humano
HUS	*hemolytic–uremic syndrome*	síndrome hemolítico–urémico; síndrome urémico hemolítico
HUT	*head–up tilt*	prueba de la mesa oscilante
HVA	*homovanillic acid*	ácido homovanílico
HVPG	*hepatic venous pressure gradient*	gradiente de presión venosa hepática

SIGLA	CORRESPONDENCIA EN INGLÉS	SIGNIFICADO EN ESPAÑOL
H&E	*hematoxylin and eosin*	hematoxilina y eosina
I		
IABP	*intraaortic balloon pumping*	sistema de bombeo con globo intraaórtico; bomba con globo intraaórtico
IADL	*instrumental activities of daily living*	actividades instrumentales de la vida diaria
IAP	*inhibitor of apoptosis proteins*	inhibidor de las proteínas de apoptosis
IAPP	*islet amyloid polypeptide*	polipéptido de amiloide insular
IBD	*inflammatory bowel disease*	enfermedad inflamatoria intestinal; enteropatía inflamatoria
IBDQ	*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*	
IBIS–I	*International Breast Cancer Intervention Study*	
IBM	*inclusion body myositis*	miositis con cuerpos de inclusión
IBS	*irritable bowel syndrome*	síndrome de colon irritable; síndrome de intestino irritable
IC	*inspiratory capacity*	capacidad inspiratoria
ICA	*islet cell autoantibodies*	autoanticuerpos contra las células de los islotes
ICAM	*intercellular adhesion molecules*	moléculas de adherencia intercelular; molécula de adhesión intercelular
ICAM–1	*intercellular adhesion molecule–1*	molécula de adherencia intercelular 1
ICARE	*Intensive Care Antimicrobial Resistance Epidemiology*	
ICD	*implantable cardioverter defibrillators*	implantación de desfibriladores cardioversores
ICD	*implantation of a cardioverter/defibrillator*	implantación de un cardioversor/desfibrilador
ICD	*International Classification of Diseases*	
ICD	*irritant contact dermatitis*	dermatitis de contacto irritante
ICF	*intracellular fluid*	líquido intracelular
ICG	*indocyanine green*	verde indocianina
ICH	*intracerebral hemorrhage*	hemorragia intracerebral
iCJD	*iatrogenic CJD*	CJD yatrógena
ICL	*idiopathic CD4+ lymphocytopenia*	linfocitopenia idiopática de células CD4+
ICM	*inner cell mass*	masa intracelular
icm	*intracelullar multiplication*	multiplicación intracelular
ICMA	*immunoradiometric assays*	análisis inmunorradiométricos
ICOPER	*International Cooperative Pulmonary Embolism Registry*	
ICOS	*inducible co–stimulator*	coestimulante inducible
ICP	*intracranial pressure*	presión intracraneal
ICS	*inhaled corticosteroids*	corticoesteroides inhalados
ICSI	*intracytoplasmic sperm injection*	inyección intracitoplásmica de espermatozoides
ICU	*intensive care unit*	unidad de cuidados intensivos
ID		intradérmica
IDDM	*insulin–dependent diabetes mellitus*	diabetes mellitus insulinodependiente
IDF	*International Diabetes Foundation*	
IDL	*intermediate–density lipoproteins*	lipoproteínas de densidad intermedia
IDOX	*iododoxorubicin*	yododoxorrubicina
IDPN	*intradialytic parenteral nutrition*	nutrición parenteral intradialítica
IDSA	*Infectious Diseases Society of America*	
IDU	*injection drug users*	adictos a drogas por vía parenteral
IE2	*immediate early region 2*	región precoz inmediata 2
IF	*inspiratory force*	fuerza inspiratoria
IF	*intrinsic factor*	factor intrínseco
IFA	*indirect fluorescent antibody*	anticuerpo fluorescente indirecto
IFAT	*indirect immunofluorescent antibody test*	método de anticuerpos inmunofluorescentes indirectos
IFG	*impaired fasting glucose*	trastorno de la glucosa en ayunas
IFN	*interferon*	interferón
IFN–α	*interferon–α*	interferón alfa
IFN–γ	*interferon–γ*	interferón gamma
Ig	*immunoglobulin*	inmunoglobulina

SIGLA	CORRESPONDENCIA EN INGLÉS	SIGNIFICADO EN ESPAÑOL
IGCCCG	*International Germ Cell Cancer Consensus Group*	
IGF	*insulin–like growth factor*	factor de crecimiento afín a la insulina; factor de crecimiento tipo insulina
IGF–1	*insulin–like growth factor 1*	factor del crecimiento similar a la insulina 1
IGFBP	*IGF–binding proteins*	proteínas de unión al IGF
IGFBP–3	*IGF binding protein–3*	proteína 3 fijadora de IGF
IGF–I	*insulin–like growth factor type I*	factor de crecimiento tipo insulina I
IGF–II	*insulin–like growth factor II*	factor del crecimiento insuliniforme; factor de crecimiento tipo insulina II; factor de crecimiento de tipo II insuliniforme
IGFR	*insulin–like growth factor receptor*	receptor del factor de crecimiento semejante a la insulina
IgG	*immunoglobulin G*	inmunoglobulina G
IgH	*immunoglobulin heavy chain*	cadena pesada de inmunoglobulina
IGHD	*idiopathic GH deficiency*	deficiencia idiopática de GH
IGRA	*IFN–γ release assays*	análisis con liberación de IFN–γ
IGT	*impaired glucose tolerance*	intolerancia a la glucosa
IHC	*immunohistochemistry*	Inmunohistoquímica
IHD	*ischemic heart disease*	cardiopatía isquémica
Ihh	*Indian hedgehog*	erizo indio
IHH	*idiopathic hypogonadotropic hypogonadism*	hipogonadismo hipogonadotrópico idiopático
IHH	*isolated hypogonadotropic hypogonadism*	hipogonadismo hipogonadotrópico aislado
IHI	*Institute for Helthcare Improvement*	
IHR	*intrinsic heart rate*	frecuencia cardiaca intrínseca
IHS	*idiopathic hypersomnolence*	hipersomnia idiopática
IIF	*indirect immunofluorescence*	inmunofluorescencia indirecta
IKK	*IκB–kinase*	IκB–cinasa
IL	*interleucine*	interleucina
IL–1Ra	*IL–1 receptor antagonist*	antagonista del receptor de IL–1
ILAE	*International League Against Epilepsy*	
ILD	*interstitial lung diseases*	enfermedades pulmonares (neumopatías) intersticiales
ILO	*International Labor Organisation*	
IM	*infectious mononucleosis*	mononucleosis infecciosa
IM	*inner membrane*	membrana interna (citoplásmica)
IM	*intramuscular*	vía intramuscular
IMA	*inferior mesenteric artery*	arteria mesentérica inferior
IMF	*idiopathic myelofibrosis*	mielofibrosis idiopática
IMP	*inosine monophosphate*	monofosfato de inosina
IMS	*initial mechanical stabilization*	estabilización mecánica inicial
IND	*investigational new drug*	protocolo de investigación de un nuevo producto
iNKR	*inhibitory NK cell receptors*	inhibidores de las células citolíticas naturales
INO	*internuclear ophthalmoplegia*	oftalmoplejía internuclear
iNOS		sintasa del óxido nítrico
INR	*International Normalized Ratio*	indice internacional normalizado; razón internacional normalizada; relación internacional normalizada
INSL3	*insulin–like factor 3*	factor 3 semejante a la insulina
IOM	*Institute of Medicine*	
IP	*inducible protein*	proteína inducible
IP	*interphalangeal*	Interfalángico
IP_3	*inositol triphosphate*	trifosfato de inositol
IP_3	*inositol 1,4,5–triphosphate*	inositol 1,4,5–trifosfato
IPAA	*ileal pouch–anal anastomosis*	anastomosis anoileal
IPAH	*idiopathic pulmonary arterial hypertension*	hipertensión idiopática de arteria pulmonar
IPC	*intermittent pneumatic compression devices*	dispositivos de compresión neumática intermitente
IPF	*idiopathic pulmonary fibrosis*	fibrosis idiopática pulmonar
IPF	*insulin promoter factor*	factor promotor de insulina
IPI	*International Prognostic Index*	Índice Pronóstico Internacional

SIGLA	CORRESPONDENCIA EN INGLÉS	SIGNIFICADO EN ESPAÑOL
IPL	*inferior parietal lobule*	lóbulo parietal inferior
IPSID	*immunoproliferative small intestinal disease*	enfermedad inmunoproliferativa del intestino delgado
IPSS	*International Prognostic Scoring System*	
IPV	*inactivated poliovirus vaccine*	vacuna de poliovirus inactivado
IQ	*intelligence quotient*	cociente de inteligencia
IR	*immediate release*	liberación inmediata
IRAK1	*IL–1Rc–associated kinases*	cinasa 1 asociada a IL–1Rc
IRAK4	*IL–1Rc–associated kinases*	cinasa 4 asociada a IL–1Rc
IRAK4	*IL–1 receptor–associated kinase 4*	cinasa 4 vinculada al receptor IL–1
IRIS	*immune reconstitution inflammatory syndrome*	síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria
IRMA	*immunoradiometric assays*	análisis inmunorradiométricos
IRS	*insulin receptor substrates*	sustratos del receptor de insulina
IRV	*inverse inspiratory–to–expiratory ratio ventilation*	ventilación de proporción inspiratoria–espiratoria inversa
ISAT	*International Study of Aneurysm Treatment*	
ISAT	*International Subarachnoid Aneurysm Trial*	
ISHLT	*International Society for Heart and Lung Transplantation*	
ISI	*International Sensitivity Index*	Índice Internacional de Sensibilidad
ISM	*indolent systemic mastocytosis*	mastocitosis generalizada indolente
ISS	*International Staging System*	
IST	*International Stroke Trial*	
ITAM	*immunoreceptor tyrosine–based activation motif(s)*	motivo de activación (basado en tirosina) de inmunorreceptores
ITD	*idiopathic torsion dystonia*	distonía con torsión idiopática
ITD	*internal tandem duplications*	duplicaciones internas en tándem
ITG	*inferior temporal gyrus*	circunvolución temporal inferior
ITI	*immune tolerance induction*	inducción de la tolerancia inmunitaria
ITN	*insecticide–treated bed nets*	mosquiteros tratados con insecticidas
ITP	*immune thrombocytopenic purpura*	púrpura trombocitopénica inmunitaria
ITP2	*immune–mediated thrombocytopenia*	trombocitopenia mediada por factores inmunitarios
IUCD	*intrauterine contraceptive devices*	dispositivos anticonceptivos intrauterinos
IUD	*intrauterine device*	dispositivo intrauterino
IUI	*intrauterine insemination*	inseminación intrauterina
IV	*intravenous*	vía intravenosa
IVC	*inferior vena cava*	vena cava inferior
IVC	*inspiratory vital capacity*	capacidad vital inspiratoria
IVF	in vitro *fertilization*	fecundación *in vitro*
IVIg	*intravenous immunoglobulin*	concentrado inmunoglobulínico intravenoso
IVIgG	*intravenous gamma globulin*	gammaglobulina intravenosa
IVP	*intravenous pyelogram*	pielograma intravenoso
IVP	*intravenous pyelography*	pielografía intravenosa
IVR	*idioventricular rhythm*	ritmo idioventricular
IVUS	*intravascular ultrasound*	ecografía intravascular
J		
J	*jules*	julios
JA	*juvenile arthritis*	artritis juvenil
JAK	*Janus kinases*	cinasas Janus
JCAHO	*Joint Commission on the Accreditation of Health Care Organizations*	
JME	*juvenile myoclonic epilepsy*	epilepsia mioclónica juvenil
JNC	*Joint National Committee*	
JNK	*c–Jun N–terminal kinase*	cinasa de terminaciones N c–Jun
JRA	*juvenile rheumatoid artritis*	artritis reumatoide juvenil
JVP	*jugular venous pressure*	presión venosa yugular
JVP	*jugular venous pulse*	pulso venoso yugular

SIGLA	CORRESPONDENCIA EN INGLÉS	SIGNIFICADO EN ESPAÑOL
K		
K	*kallikrein*	calicreína
KIF1B	*kinesin family member 1B*	miembro 1B de la familia de la cinesina
KA	*ketoanalogues*	complemento de cetoanálogos
Kb	*kilobases*	kilobases
KCC	*Kulchitsky cell carcinoma*	carcinoma de células de Kulchitsky
KD	*kinase domain*	dominio de la cinasa
KDOQI	*Kidney Dialysis Outcomes Quality Initiative*	
KF	*Kayser–Fleischer*	
KIR	*killer immunoglobulin–like receptor*	receptor del tipo de la inmunoglobulina citolítica
KOH	*potassium hydroxide*	hidróxido potásico
KPS	*Karnofsky performance status*	estado funcional de Karnofsky
KS	*Kaposi's sarcoma*	sarcoma de Kaposi
KS	*Klinefelter syndrome*	síndrome de Klinefelter
KSHV	*Kaposi's sarcoma–associated herpesvirus*	HHV–8 o herpesvirus relacionado con el sarcoma de Kaposi; herpesvirus asociado con el sarcoma de Kaposi; virus herpético vinculado con el sarcoma de Kaposi
KSS	*Kearns–Sayre syndrome*	síndrome de Kearns–Sayre
KUB	*kidney, ureter and bladder*	estudios de riñón, uréter y vejiga
KXRF	*K–x–ray fluorescence*	instrumentos fluorescentes con rayos x–K
L		
LA	*latex agglutination*	prueba de aglutinación con látex
LA	*left atrium*	aurícula izquierda
LA	*lupus anticoagulant*	anticoagulante lúpico
LAA	*left atrial appendage*	apéndice auricular izquierdo
LAAM	*levo–acetyl–α–methadol*	acetato alfa de levometadilo
L–AB	*liposomal amphotericin B*	anfotericina B liposómica
LABA	*long–acting β_2 agonists*	agonistas β_2 de acción prolongada
LAD	*left anterior descending*	arteria coronaria descendente anterior izquierda
LAD	*leukocyte adhesion deficiency*	déficit de adherencia leucocítica
LAIV	*live, attenuated influenza vaccine*	vacuna con virus vivos y atenuados de influenza
LAK	*lymphokine–activated killer*	células citolíticas activadas por linfocinas
LAM	*lymphangioleiomyomatosis*	linfangioleiomiomatosis
LAM	*lipoarabinomannan*	lipoarabinomanano
LAMB	*lentigines, atrial myxomas. and blue nevi*	lentigos, mixomas auriculares, mixomas mucocutáneos y nevos azules
LAMP2	*lysosomal–associated membrane protein 2*	proteína 2 de membrana, propia de los lisosomas
LANA	*latency–associated nuclear antigen*	antígeno nuclear que interviene en la latencia
LAP	*left atrial pressure*	presión de la aurícula izquierda
LAP	*leukocyte alkaline phosphatase*	fosfatasa alcalina leucocítica
LAR	*long–acting release*	liberación de acción prolongada
LARC	*liver and activation–regulated chemokine*	quimiocina hepática y regulada por medio de activación
LASGB	*laparoscopic adjustable silicone gastric banding*	colocación de una banda de silicona ajustable en el estómago a través de un laparoscopio
LASIK	*laser* in situ *keratomileusis*	queratomileusis *in situ* asistida por láser
LAT	*activated T lymphocytes*	linfocitos T activados
LAT	*left anterior tibialis*	tibial anterior izquierdo
LAT	*linker for activation of T cells*	ligador para la activación de células T
LATS	*long–acting thyroid stimulator*	estimulador tiroideo de larga duración
LB	*Lewy bodies*	cuerpos de Lewy
LBB	*left bundle branch*	rama izquierda del haz de His
LBBB	*left bundle branch block*	bloqueo de la rama izquierda del haz de His
LBP	*lipopolysaccharide binding protein*	proteína fijadora de lipopolisacárido
LBRF	*louse–borne relapsing fever*	borreliosis transmitida por piojos (epidémica)
LC	*Langerhans cells*	células de Langerhans

SIGLA	CORRESPONDENCIA EN INGLÉS	SIGNIFICADO EN ESPAÑOL
LC	*light chain*	cadena ligera
LCA	*Leber's congenital amaurosis*	amaurosis congénita de Leber
LCA	*leukocyte common antigen*	antígeno leucocitario (leucocítico) común
LCAT	*lecithin–cholesterol acyltransferase*	aciltransferasa de lecitina–colesterol
LCDD	*light chain deposition disease*	enfermedad por depósito de cadenas ligeras
LCFA	*long–chain fatty acids*	ácidos grasos de cadena larga
LCM	*lymphocytic choriomeningitis*	coriomeningitis linfocítica
LCME	*Liaison Committee on Medical Education*	
LCMV	*lymphocytic choriomeningitis virus*	virus de la coriomeningitis linfocitaria
LCR		líquido cefalorraquídeo
LCR	*ligase chain reaction*	reacción en cadena de la ligasa
LCR	*locus control region*	región de control del locus
LCR–VDRL		estudio VDRL en líquido cefalorraquídeo
LCT	*long–chain triglycerides*	triglicéridos de cadena larga
LCV	*leukocytoclastic vasculitis*	vasculitis leucocitoclástica
LDH	*lactate dehydrogenase*	deshidrogenasa láctica; deshidrogenasa de lactato
LDL	*low–density lipoprotein*	lipoproteína de baja densidad
LDLT	*live–donor liver transplants*	trasplantes hepáticos de donadores vivos
LE	*lupus erythematosus*	lupus eritematoso
LEE	*locus for enterocyte effacement*	loci genómico para "el borramiento de enterocitos"
LEMS	*Lambert–Eaton myasthenic syndrome*	síndrome miasténico de Lambert–Eaton
LEP	*leptin*	leptina
LEPR	*leptin receptor*	receptor de leptina
LES	*lower esophageal sphincter*	esfínter esofágico inferior
LET	*linear energy transfer*	transferencia de energía lineal
LFA	*leukocyte function–associated antigen*	antígeno vinculado con la función leucocítica (leucocitaria)
LFA–1	*leukocyte function–associated antigen–1*	antígeno 1 asociado a la función leucocítica
LFA–1	*leukocyte function–associated molecule 1*	molécula 1 de integrina vinculada a la función leucocítica (leucocitaria)
LFT	*liver function tests*	pruebas de función hepática
LG	*lingual gyrus*	circunvolución lingual
LGD	*low–grade dysplasia*	displasia de baja gradación
LGIB	*lower gastrointestinal hemorraghe*	hemorragia de vías digestivas bajas
LGL	*large granular lymphocytes*	linfocitos granulares grandes
LGMD	*limb–girdle muscular dystrophy*	distrofia muscular de cinturas
LGV	*lymphogranuloma venereum*	linfogranuloma venéreo
LH	*luteinizing hormone*	hormona luteinizante
LHβ	*luteinizing hormone β*	subunidad beta de la hormona luteinizante
LHR	*LH receptor*	receptor de LH
LHRH	*luteinizing hormone–releasing hormone*	hormona liberadora de hormona luteinizante
LIF	*leukemia inhibitory factor*	factor inhibidor de la leucemia
LIF	*leukocyte inhibitory factor*	factor inhibidor de leucocitos
LIMA	*left internal mammary artery*	arteria mamaria interna izquierda
LIP	*lymphoid interstitial pneumonitis*	neumonitis intersticial linfática
LIPID	*Long–Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Heart Disease*	
LIR	*leukocyte Ig–like receptor*	receptor semejante a Ig leucocítico
LKM	*liver–kidney microsomal*	microsoma hepatorrenal
LKM	*liver–kidney microsomal antibody*	anticuerpo contra microsoma de hígado y riñón
LL	*lepra lepromatous*	lepra lepromatosa
LLO	*listeriolisin O*	listeriolisina O
LMN	*lower motor neuron*	motoneurona inferior
LMNA	*laminine A*	laminina A
LMP	*latent membrane proteins*	proteínas latentes de membrana
LMWH	*low–molecular–weight heparin*	heparina de bajo peso molecular

SIGLA	CORRESPONDENCIA EN INGLÉS	SIGNIFICADO EN ESPAÑOL
LOC	*loss of consciousness*	pérdida de la conciencia
Lod	*logarithm of odds*	logaritmo de disparidad
LOH	*loss of heterozygosity*	pérdida de la heterocigosidad; pérdida de heterocigosis
LOS	*lipooligosaccharide*	lipooligosacáridos
LP	*lichen planus*	liquen plano
LP	*lumbar puncture*	punción lumbar
LP	*lung parenchyma*	parénquima pulmonar
Lp(a)	*lipoprotein (a)*	lipoproteína A
L–PAM	*L–phenylalanine mustard*	mostaza de L–fenilalanina
LPD	*lymphoproliferative disease*	enfermedad linfoproliferativa
LPL	*lipoprotein lipase*	lipasa de lipoproteína
lpm	*lines per minute*	latidos por minuto
LPO	*left posterior oblique*	oblicua posterior izquierda
LPS	*lipopolysaccheride*	lipopolisacárido
LQA	*Lot Quality Assessment*	
LQTS	*long QT syndrome*	síndrome de QT prolongado congénito
LRP5	*lipoprotein receptor–related protein 5*	proteína 5 relacionada con el receptor de lipoproteínas
LRR	*leucine–rich domain*	dominio rico en leucina
LSB	*left sternal border*	borde esternal izquierdo
LSCA	*left subclavian artery*	arteria subclavia izquierda
LSD	*lysergic acid diethylamide*	dietilamida del ácido lisérgico
LSIL	*low–grade squamous intraepithelial lesion*	lesión intraepitelial escamosa de bajo grado
LT	*labile enterotoxin*	enterotoxina termolábil
LT	*labile toxin*	toxina termolábil
LTBI	*latent tuberculosis infection*	infección latente por *M. tuberculosis*
LTCF	*long–term–care facilities*	instituciones de cuidados de largo plazo
LTP	*long–term potentiation*	potenciación a largo plazo
LTR	*long terminal repeats*	repeticiones terminales largas
LUQ	*left upper quadrant*	cuadrante superior izquierdo
LV	*left ventricle*	ventrículo izquierdo
LVAD	*left ventricular assist device*	dispositivo de asistencia ventricular izquierda
LVEDP	*left ventricular end–diastolic pressure*	presión telediastólica de ventrículo izquierdo
LVEF	*left ventricular ejection fraction*	fracción de expulsión del ventrículo izquierdo
LVH	*left ventricular hypertrophy*	hipertrofia ventricular izquierda
LVP	*large–volume paracentesis*	paracentesis de gran volumen
LVP	*left ventricular pressure*	presión del ventrículo izquierdo
LVRS	*lung volume reduction surgery*	operaciones de disminución del volumen pulmonar
LVSW	*left ventricular stroke work*	trabajo sistólico de ventrículo izquierdo
LYST	*lysosomal transport protein*	proteína de transporte lisosómico
M		
M.W.	*molecular weight*	peso molecular
MAA	*malondialdehyde–acetaldehyde*	malondialdehído–acetaldehído
MAB	*maximal androgen blockade*	bloqueo andrógeno máximo
MAb	*monoclonal antibody*	anticuerpo monoclonal
MAC	M. avium *complex*	complejo de *M. avium*
MAC	*membrane–attack complex*	complejo de ataque a la membrana
MAG	*myelin–associated glycoprotein*	glucoproteína asociada a la mielina
MAGE	*melanoma antigens*	antígenos del melanoma
maGSC	*multipotent adult germline stem cells*	blastos multipotentes de adultos germinales
MALT	*mucosa–associated lymphoid tissue*	tejido linfoide asociado a las mucosas
MAMC	*mid–arm muscle circumference*	circunferencia de mitad del brazo
MAO	*maximal acid output*	secreción ácida máxima

SIGLA	CORRESPONDENCIA EN INGLÉS	SIGNIFICADO EN ESPAÑOL
MAO	*monoamine oxidase*	monoaminooxidasa
MAOI	*monoamine oxidase inhibitor*	inhibidor de monoaminooxidasa
MAP	*mean arterial pressure*	presión arterial media
MAP	*mitogen–activated protein*	proteína activada por mitógenos
MAPC	*multipotent adult stem cells*	blastos multipotentes del adulto
MAPK	*mitogen–activated protein kinase*	cinasa proteínica activada por mitógenos
MAPPET–3	*Management Strategy and Prognosis of Pulmonary Embolism Trial*	
MAR	*melanoma–associated retinopathy*	retinopatía relacionada con melanoma
MAS	*McCune–Albright syndrome*	síndrome de McCune–Albright
MAST	*military antichoque trousers*	pantalones militares antichoque
MAT	*microscopic agglutination test*	prueba de aglutinación microscópica
Mb	*megabasis*	megabases
MBC	*minimal bactericidal concentration*	concentración bactericida mínima
MBL	*mannose–binding lectin*	lecitina fijadora de manosa
MBM	*meat and bone meal*	harina de carne y huesos
MBP	*myelin basic protein*	proteína básica de la mielina
MCA	*middle cerebral artery*	arteria cerebral media
MCD	*medullary collecting duct*	conducto colector medular
MCD	*minimal change disease*	enfermedad de cambios mínimos
MCFA	*medium–chain fatty acids*	ácidos grasos de cadena media
MCFD2	*multiple coagulation factor deficiency 2*	deficiencia de factor de la coagulación múltiple 2
MCH	*mean cell hemoglobin*	hemoglobina corpuscular media
MCH	*melanin–concentrating hormone*	hormona concentradora de melanina
MCHC	*mean concentration of hemoglobin per volume of red cells*	concentración media de hemoglobina corpuscular por volumen de eritrocitos
MCHC	*mean corpuscular hemoglobin concentration*	concentración media de la hemoglobina corpuscular
MCI	*mild cognitive impairment*	deficiencia cognitiva leve
MCKD	*medullary cystic kidney disease*	nefropatía quística medular
MCP	*metacarpophalangeals*	metacarpofalángicas
MCP	*membrane cofactor protein*	proteína del cofactor de membrana
MCP–1	*macrophage chemoattractant protein*	proteína quimiotáctica de macrófago
MCP–1	*monocyte chemoattractant protein–1*	proteína quimiotaxina de monocito 1
MCR	*metabolic clearance rate*	tasa de depuración metabólica
MCR	*mutation cluster region*	región de "agrupación de la mutación"
M–CSF	*macrophage colony–stimulating factor*	factor estimulador de colonias de macrófagos
MCT	*medium–chain triglyceride*	triglicéridos de cadena media
MCTD	*mixed connective tissue disorders*	enfermedad mixta del tejido conectivo
MCV	*mean cell volume*	volumen corpuscular medio
MCV	*mean corpuscular volume*	volumen corpuscular medio
MCV	*molluscum contagiosum virus*	virus del molusco contagioso
MCV4		vacuna de conjugado meningocócico
MD	*Machado Joseph disease*	enfermedad de Machado-Joseph
MDC	*macrophage–derived chemokine*	quimiocina derivada de los macrófagos
MDCT	*multidetector computed tomography*	tomografía computadorizada de multidetección
MDI	*metered–dose inhaler*	inhalador de dosis medidas
MDI	*multiple daily injections*	múltiples inyecciones al día
MDM	*middiastolic murmur*	soplo mesodiastólico
MDM	*minor determinant mixture*	mezcla determinante menor
MDMA	*methylenedioxymethamphetamine*	metilendioximetanfetamina (éxtasis)
MDP	*monodiphosphonate*	monodifosfonato
MDR	*multidrug–resistant*	resistente a múltiples fármacos
MDRD	*Modification of Diet in Renal Disease*	modificación de la dieta en la nefropatía
MDS	*Miller–Dieker syndrome*	síndrome de Miller–Dieker
MDS	*myelodisplastic syndromes*	mielodisplasia; síndromes mielodisplásicos

SIGLA	CORRESPONDENCIA EN INGLÉS	SIGNIFICADO EN ESPAÑOL
MDS–U	*myelodysplastic syndrome unclassified*	síndrome mielodisplásico no clasificado
MED	*minimal erythema dose*	dosis eritematógena mínima
MedQIC	*Medicare Quality Improvement Community*	
MEF	*mouse embryonic fibroblast*	fibroblasto embrionario de ratón
MEK	*mitogen extracellular signal–regulated kinase*	cinasa de mitógeno regulada por señales extracelulares
MELAS	*mitochondrial myopathy with encephalopathy, lactic acidosis, and stroke*	miopatía mitocóndrica con encefalopatía, acidosis láctica y accidente vascular cerebral; encefalopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios similares a los de deficiencia circulatoria
MELD	*Model for End Stage Liver Disease*	modelo de hepatopatía en etapa terminal
MEN	*multiple endocrine neoplasia*	neoplasia endocrina múltiple
MEOS	*microsomal ethanol–oxidizing system*	sistema microsómico oxidante de etanol
MEP	*maximal expiratory pressure*	presión espiratoria máxima
MEPP	*maniature end–plate potentials*	potenciales de placa motora en miniatura
MERRF	*myoclonic epilepsy and ragged red fibers*	epilepsia mioclónica y fibras musculares estriadas rasgadas
MET	*metabolic equivalent*	equivalente metabólico
MFC	*minimal fungicidal concentration*	concentración fungicida mínima
m–FISH		FISH multicolor (cariotipificación)
MFS	*Marfan syndrome*	síndrome de Marfan
MFS	*Miller Fisher syndrome*	síndrome de Miller-Fisher
MGN	*membranous glomerulonephritis*	glomerulonefritis membranosa
MGUS	*monoclonal gammopathy of uncertain significance*	gammapatía monoclonal de significación incierta; gammapatía monoclonal de significancia no determinada; gammapatías monoclonales de importancia indeterminada; gammapatía monoclonal de significado incierto
MHA–TP	*microhemagglutination assay for* T. pallidum	método de microhemaglutinación de *T. pallidum*
MHC	*major histocompatibility complex*	complejo principal de histocompatibilidad; complejo mayor de histocompatibilidad
MI	*morfologic index*	índice morfológico
MI	*myocardial infarction*	infarto del miocardio
MIBG	*metaiodobenzylguanidine [^{131}I]*	metayodobencilguanidina
MIC	*minimal inhibitory concentration*	concentración inhibidora mínima
MIDAS	*Migraine Disability Assessment Score*	Puntuación de Evaluación de Discapacidad de Migraña
MIF	*macrophage inhibitory factor*	factor inhibidor macrofágico
MIF	*maximal inspiratory force*	fuerza inspiratoria máxima
MIN	*microsatellite inestability*	inestabilidad de los microsatélites
MIP	*macrophage inflammatory protein*	proteína inflamatoria de los macrófagos
MIP	*maximal inspiratory pressure*	presión inspiratoria máxima
MIS	*müllerian–inhibiting substance*	sustancia inhibidora mülleriana
MIT	*monoiodotyrosine*	monoyodotirosinas
MITF	*microphthalmia transcription factor*	factor de transcripción de microftalmía
MJD	*Machado–Joseph disease*	enfermedad de Machado–Joseph
MLCK	*myosin light chain kinase*	cinasa de la cadena ligera de la miosina
MLCP	*myosin light chain phosphatase*	fosfatasa de la cadena ligera de la miosina
MLF	*medial longitudinal fasciculus*	fascículo longitudinal medial
MLL	*mixed–lineage leukemia*	leucemia linfoide–mieloide o leucemia de líneas celulares mixtas
MLPA	*multiplex ligation–dependent probe amplification*	amplificación con sonda que depende de ligadura múltiple
MM	*myeloma multiple*	mieloma múltiple
MMAS	*Massachusetts Male Aging Study*	
MMC	*migrating motor complex*	complejo motor migratorio
MMCB	*multifocal motor neuropathy with conduction block*	neuropatía motora multifocal con bloqueo de conducción
MMF	*mycophenolate mofetil*	mofetilo de micofenolato
MMFR	*maximal midexpiratory flow rate*	velocidad máxima del flujo mesoespiratorio
MMN	*multifocal motor neuropathy*	neuropatía motora multifocal
MMP	*matrix metalloproteinases*	metaloproteinasas de la matriz
MMR	*measles–mumps–rubella*	vacuna combinada contra el sarampión, la parotiditis y la rubéola
MMR	*mismatch repair*	diferencias en la reparación; reparación de desigualdades

SIGLA	CORRESPONDENCIA EN INGLÉS	SIGNIFICADO EN ESPAÑOL
MMS	*Mohs micrographic surgery*	cirugía micrográfica de Mohs
MMSE	*Mini–Mental State Examination*	Miniexamen del Estado Mental
MMT	*methylcyclopentadienyl manganese tricarbonyl*	tricarbonilmanganeso de metilciclopentadienilo
MMuLV	*Moloney murine leukemia viruses*	virus de la leucemia murina de Moloney
MNC	*mononuclear cells*	mononucleares
MNG	*multinodular goiter*	bocio multinodular
MNT	*medical nutrition therapy*	terapia nutricional médica
MODS	*multiple organ dysfunction syndrome*	síndrome de disfunción orgánica múltiple
MODY	*maturity–onset diabetes of the young*	diabetes del adulto de inicio juvenil; diabetes de tipo adulto de comienzo en la juventud
MOG	*myelin oligodendrocyte glycoprotein*	glucoproteína mielínica de oligodendrocitos
MP	*macrophages*	macrófagos
MP	*mononuclear phagocytes*	fagocitos mononucleares
MPA	*medroxyprogesterone acetate*	acetato de medroxiprogesterona
MPAP	*mean pulmonary artery pressure*	presión media de arteria pulmonar
MPC	*mucopurulent cervicitis*	cervicitis mucopurulenta
MPFC	*medial prefrontal cortex*	corteza prefrontal interna
MPGN	*membranoproliferative glomerulonephritis*	glomerulonefritis membranoproliferativa
MPM	*mortality probability model*	modelo de probabilidad de mortalidad
MPSV4	*meningococcal polysaccharide vaccine*	vacuna de polisacárido meningocócico
MPTP	*1–methyl–4–phenyl–1,2,5,6–tetrahydropyridine*	1–metil–4–fenil–1,2,5,6,–tetrahidropiridina
MR	*magnetic resonance*	resonancia magnética
MR	*mineralocorticoid receptor*	receptor de mineralocorticoides
MR	*mitral regurgitation*	insuficiencia mitral
MR	*mortality rate*	tasa de mortalidad
MRA	*magnetic resonance angiography*	angiografía por resonancia magnética
MRC	*magnetic resonance cholangiography*	colangiografía con resonancia magnética
MRCP	*magnetic resonance cholangiopancreatography*	colangiopancreatografía por resonancia magnética
MRFIT	*Multiple Risk Factor Intervention Trial*	
MRI	*magnetic resonance imaging*	imágenes por resonancia magnética
mRNA	*messenger RNA*	RNA mensajero
MRP2	*multidrug resistance–associated protein 2*	proteína 2 vinculada con la resistencia a múltiples fármacos
MRS	*magnetic resonance spectroscopy*	espectroscopia por resonancia magnética
MRS	*mandibular repositioning splint*	férula para realineación mandibular
MRSA	*methacillin resistant* S. aureus	*S. aureus* resistente a meticilina
MRSE	*methicillin–resistant* S. epidermidis	*S. epidermidis* resistente a meticilina
MRSI	*magnetic resonance spectroscopic imaging*	espectroscopia por resonancia magnética
MRV	*magnetic resonance venography*	venografía por resonancia magnética
MS	*mesenchymal stem*	blastos de mesénquima
MS	*mitral stenosis*	estenosis mitral
MS	*multiple sclerosis*	esclerosis múltiple
MSA	*multiple system atrophy*	atrofia de múltiples sistemas
MSAS	*Memorial Symptom Assessment Scale*	
MSC	*mesenchymal stem cells*	citoblastos del mesénquima de médula ósea
MSCC	*malignant spinal cord compression*	compresión maligna de médula espinal
MSCRAMM	*microbial surface components recognizing adhesive matrix molecules*	componentes microbianos superficiales reconocedores de moléculas adherentes de la matriz
MSF	*Mediterranean spotted fever*	rickettsiosis exantemática de Conor
MSG	*major surface glycoprotein*	glucoproteína principal de superficie
MSH	*melanocyte–stimulating hormone*	hormona melanocitoestimulante; hormona estimulante de melanocitos
MSH	*melanotrope–stimulating hormone*	hormona estimulante de melanotropos
MSK	*medullary sponge kidney*	riñón esponjoso medular
MSLT	*multiple sleep latency test*	prueba múltiple de latencia del sueño
MSM	*men who have sex with men*	varones homosexuales

SIGLA	CORRESPONDENCIA EN INGLÉS	SIGNIFICADO EN ESPAÑOL
MSM	*midsystolic murmur*	soplo mesosistólico
MSSA	*methicillin–sensitive* S. aureus	*S. aureus* sensible a meticilina
MSSA	*methicillin–susceptible* S. aureus	*S. aureus* susceptible a meticilina
MSU	*monosodium urate*	urato monosódico
MTC	*medullary thyroid cancer*	cáncer medular de tiroides
MTC	*medulary thyroid carcinoma*	carcinoma medular de tiroides
MTD	*maximal tolerated dose*	dosis máxima tolerada más baja
MTG	*middle temporal gyrus*	circunvolución temporal media
MTLE	*mesial temporal lobe epilepsy*	epilepsia del lóbulo temporal mesial
mTOR	*mammalian target of rapamycin*	blanco en los mamíferos de la rapamicina
MTP	*metatarsophalangeal*	metatarsofalángica
MTP	*microsomal triglyceride transfer protein*	proteína de transferencia de triglicéridos microsómicos
MTR	*magnetization transfer ratio*	razón de transferencia de magnetización
mtrR	*multiple transferable resistance repressor*	represor transferible múltiple de resistencia
MTS	*multiple tumor suppressor*	oncosupresor múltiple; supresor tumoral múltiple
MTX	*methotrexate*	metotrexato
MUFA	*monounsaturated fatty acids*	ácidos grasos monoinsaturados
MuLv	*murine leukemia virus*	virus de la leucemia murina
MuSK	*muscle–specific kinase*	cinasa mioespecífica
MVA	*modified vaccinia Ankara*	vacuna modificada Ankara
MVK	*mevalonate kinase*	mevalonato cinasa
MVP	*mitral valve prolapse*	prolapso de la válvula mitral
MVT	*mesenteric venous thrombosis*	trombosis venosa mesentérica
MVV	*maximum voluntary ventilation*	ventilación voluntaria máxima
MWS	*Muckle–Wells syndrome*	síndrome de Muckle–Wells
MyD88	*myeloid differentiation factor 88*	factor 88 de diferenciación mieloide
MYH11	*myosin heavy chain*	cadena pesada de la miosina
Myx	*myxoma*	mixoma
N		
NAAT	*nucleic acid amplification tests*	pruebas de amplificación de ácido nucleico
NAD	*nicotinamide–adenine dinucleotide*	dinucleótido de nicotinamida y adenina
NADH	*nicotinamide adenine dinucleotide dehydrogenase*	deshidrogenasa del dinucleótido de nicotinamida y adenina
NADP	*nicotinamide–adenine dinucleotide phosphate*	fosfato de dinucleótido de nicotinamida y adenina
NADPH		difosfato del dinucleótido de nicotinamida y adenina
NAF	*neutrophil activating factor*	factor activador de neutrófilos
NAFLD	*nonalcoholic fatty liver disease*	esteatosis hepática no alcohólica
NAME	*nevi, atrial myxoma, myxoid neurofibroma, and ephelides*	nevos, mixoma auricular, neurofibroma mixoide y efélides
NANA	*N–acetyl neuraminic acid*	ácido *N*–acetilneuramínico
NAP	*neutrophil–activating protein*	proteína activadora de neutrófilos
NAPA	*N–acetil procainamide*	*N–acetil*–procainamida
NAPQI	*N–acetyl–p–benzo–quinone imine*	*N–acetil*–benzoquinona–imida
NAR	*nalidixic acid–resistant*	resistente a ácido nalidíxico
NARST	*nalidixic acid–resistant* S. typhi	*S. typhi* resistente al ácido nalidíxico
NASBA	*nucleic acid sequenced based assay*	secuencia del ácido nucleico
NASCET	*North American Symptomatic Carotid Endoarterectomy Trial*	
NASH	*nonalcoholic steatohepatitis*	esteatohepatitis no alcohólica
NAT	*N–acetyltransferase*	*N*–acetiltransferasa
NAT	*nucleic acid amplification testing*	pruebas de amplificación de ácido nucleico
NBT	*nitroblue tetrazolium*	azul de nitrotetrazolio (prueba colorimétrica)
NBTE	*nonbacterial thrombotic endocarditis*	endocarditis trombótica no bacteriana
NCBI	*National Center for Biotechnology Information*	
NCCN	*The National Comprehensive Cancer Network*	

SIGLA	CORRESPONDENCIA EN INGLÉS	SIGNIFICADO EN ESPAÑOL
NCCT	*Na–Cl co–transporter*	cotransportador de cloruro de sodio
NCEP	*National Cholesterol Education Program*	
NCEP:ATPIII	*National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel III*	
NCD	*noncommunicable diseases*	enfermedades crónicas no transmisibles
NCF	*neutrophil chemotactic factor*	factor quimiotáctico de neutrófilos
NCGN	*necrotizing and crescentic glomerulonephritis*	glomerulonefritis necrosante o semilunar
NCR	*natural cytotoxicity receptors*	receptores de citotoxicidad natural
NCS	*nerve conduction studies*	estudio de conducción nerviosa
NCV	*nerve conduction velocity*	velocidad de conducción nerviosa
NCVIA	*National Childhood Vaccine Injury Ac*	
NDI	*nephrogenic diabetes insipidus*	diabetes insípida nefrógena
nd–NMBA	*nondepolarizing neuromuscular blocking agents*	bloqueadores neuromusculares no despolarizantes
NDPH	*new daily persistent headache*	cefalea nueva diaria y persistente
Nd:YAG	*neodymium:yttrium–aluminum–garnet*	neodimio:itrio–aluminio–granate
NE	*niacin equivalents*	equivalentes de niacina
NE	*norepinephrine*	noradrenalina
NEAA	*nonessential amino acids*	aminoácidos no esenciales
NEAT	*nonexercise activity thermogenesis*	termogénesis de la actividad sin ejercicio
NEFA	*nonesterified fatty acids*	ácidos grasos no esterificados
NEMO	*NF–κB essential modulator*	modulador esencial de NF–κB
NERD	*nonerosive reflux disease*	enfermedad por reflujo no erosivo
NEST	*needs near the end of life screening tool*	instrumento de cribado de las necesidades al final de la vida
NET	*neuroendocrine tumors*	tumores neuroendocrinos
NF	*neurofibromatosis*	neurofibromatosis
NFκB	*nuclear factor κB*	factor nuclear κB
NFT	*neurofibrillary tangles*	marañas de neurofibrillas
NGF	*nerve growth factor*	factor de crecimiento nervioso
NGU	*nongonococcal urethritis*	uretritis no gonocócica
NHANES	*National Health and Nutrition Examination Survey*	
NHDR	*National Healthcare Disparities Report*	
NHL	*non–Hodgkin's lymphomas*	linfomas no Hodgkin; linfoma no hogdkiniano
NHLBI	*National Heart, Lung, and Blood Institute*	
NHSLS	*National Health and Social Life Survey*	
NHSN	*National Healthcare Safety Network*	
NIDDM	*noninsulin–dependent diabetes mellitus*	diabetes mellitus no insulinodependiente
NIH	*National Institutes of Health*	
NIK	*Nck–interacting kinase*	cinasa de interacción Nck
NIK	*NFκB inducing kinase*	cinasa inductora de NFκB
NINDS	*National Institute of Neurological Disorders and Stroke*	
NIOSH	*National Institute for Occupational Safety and Health*	
NIP	*nonspecific interstitial pneumonitis*	neumonitis intersticial inespecífica
NIPD	*nocturnal intermitent peritoneal dialysis*	diálisis peritoneal intermitente nocturna
NIPPV	*noninvasive positive pressure ventilation*	ventilación no invasora con presión positiva
NIS	*sodium iodide symporter*	simportador de sodio/yoduro
NIV	*noninvasive ventilation*	ventilación incruenta
NK	*natural killers*	células citolíticas o asesinas naturales; citolíticos naturales
NK1	*neurokine*	neurocina
NK1	*neurokinin–1*	neurocinina–1
NMDA	*N–methyl–D–aspartic acid*	*N–metil–*D–aspartato
NMR	*nictitating membrane response*	respuesta parpadeante de membrana
NMS	*neuroleptic malignant syndrome*	síndrome maligno por neurolépticos
NMSC	*nonmelanoma skin cancer*	cáncer cutáneo no melanomatoso
NNIS	*National Nosocomial Infections Surveillance System*	

SIGLA	CORRESPONDENCIA EN INGLÉS	SIGNIFICADO EN ESPAÑOL
NNJ	*neonatal jaundice*	ictericia neonatal
NNOS	*neuronal nitric oxide synthase*	sintasa de óxido nítrico neuronal
NNRTI	*nonnucleosidase reverse transcriptase inhibitors*	inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídica
NNT	*number needed to treat*	número necesario para tratar
NO	*nitric oxide*	óxido nítrico
NOMI	*nonocclusive mesenteric ischemia*	isquemia mesentérica no oclusiva
NOMID	*neonatal onset multisystem (multisystemic) inflammatory disease*	enfermedad inflamatoria multiorgánica que comienza en la fase neonatal
NOS	*nitric oxide synthase*	sintetasa de óxido nítrico
NPD	*Niemann–Pick disease*	enfermedad de Niemann–Pick
NPH	*normal–pressure hydrocephalus*	hidrocefalia normotensa
NPHP	*nephronophthisis*	nefronoptisis
NPM	*nucleophosphamide*	nucleofosfamida
NPT	*neopterin*	neopterina
NPV	*negative predictive value*	valor predictivo negativo
NPY	*neuropeptide Y*	neuropéptido Y
NQF	*National Quality Forum*	
NRAMP1	*natural resistance–associated macrophage protein 1*	proteína 1 de los macrófagos asociada a la resistencia natural
NREM	*non–rapid eye movement*	sueño de movimientos no rápidos; sin movimientos oculares rápidos
NS	*neural stem*	blastos nerviosos
NSAID	*nonsteroidal anti–inflammatory drugs*	antiinflamatorios no esteroideos
NSCLC	*non–small cell lung cancer*	cáncer pulmonar no microcítico
NSE	*neuron–specific enolase*	enolasa específica de neurona
NSIP	*nonspecific interstitial pneumonia*	neumonía intersticial inespecífica
NSR	*normal sinus rhythm*	ritmo sinusal normal
NSTEMI	*non–ST–segment myocardial infarction*	infarto del miocardio sin elevación del segmento ST
NT	*nuclear transfer*	transferencia de núcleo
NTCP	*Na+/taurocholate cotransporter*	cotransportador de sodio/taurocolato
NTM	*nontuberculous mycobacteria*	micobacterias no tuberculosas
NTS	*nontyphoidal* Salmonella	*Salmonella* no tifoídica
NTZ	*nitazoxanide*	nitazoxanida
NUD	*nonulcer dispepsia*	dispepsia no ulcerosa
NYHA	*New York Heart Association*	
O		
O.R.	*operating room*	quirófano
OA	*arthrosis*	artrosis
OA	*osteoarthrosis*	osteoartrosis
OAE	*otoacoustic emissions*	emisiones otoacústicas
OAF	*osteoclast activating factors*	factores activadores de osteoclastos
OAT	*organic anion transporters*	transportadores específicos de aniones orgánicos
OATP	*organic anion transporting proteins*	proteínas que transportan aniones orgánicos
OCA	*oculocutaneous albinism*	albinismo oculocutáneo
OCB	*oligoclonal banding*	bandas oligoclonales
OCD	*obsessive–compulsive disorder*	trastorno obsesivo–compulsivo
OCG	*oral cholecystography*	colecistografía oral
OCP	*oral contraceptive*	anticonceptivos orales
OCS	*oral corticosteroid*	corticoesteroides orales
ODAS	*organic dust toxic syndrome*	síndrome tóxico por polvo orgánico
ODD	*once–daily dosing*	una sola dosis al día
ODS	*osmotic demyelination syndrome*	síndrome de desmielinización osmótica
OFC	*orbitofrontal cortex*	corteza orbitofrontal
OGB	*oligoclonal bands*	bandas oligoclonales
OGDC	*2–oxoglutarate dehydrogenase complex*	complejo de deshidrogenasa de 2–oxoglutarato

SIGLA	CORRESPONDENCIA EN INGLÉS	SIGNIFICADO EN ESPAÑOL
OGTT	*oral glucose tolerance test*	prueba de tolerancia a la glucosa oral
OH	*orthostatic hypotension*	hipotensión ortostática
OLTX	*orthotopic liver transplant*	trasplante ortotópico de hígado
OLV	*open lung ventilation*	ventilación a pulmón abierto
OM	*outer membrane*	membrana externa
OMGP	*oligodendrocyte myelin glycoprotein*	glucoproteína mielínica oligodendrocítica
OMIA	*Online Mendelian Inheritance in Animals*	
OMIM	*Online Mendelian Inheritance in Man*	
OMMBID	*Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*	
OMP	*outer–membrane protein*	proteína de la membrana externa
Omp C	*outer–membrane porine C*	porina C de la membrana externa
OMS		Organización Mundial de la Salud
OMS/FAO		Organización Mundial de Salud/Organización para Alimentos y Agricultura de las Naciones Unidas
ON	*optic neuritis*	neuritis óptica
ONG		organizaciones no gubernamentales
ONTT	*Optic Neuritis Treatment Trial*	Estudio del Tratamiento de la Neuritis Óptica
ONUSIDA		Programa Mixto de la Organización de Naciones Unidas contra VIH/SIDA
OPAT	*outpatient parenteral antimicrobial therapy*	administración parenteral de antimicrobianos en el paciente ambulatorio; administración intravenosa ambulatoria de antibiótico
OPCA	*olivopontocerebellar atrophy*	atrofia olivopontocerebelosa
OPG	*osteoprotegerin*	osteoprotegerina
OPLL	*ossification of the posterior longitudinal ligament*	osificación del ligamento longitudinal posterior
OPMD	*oculopharyngeal muscular dystrophy*	distrofia muscular oculofaríngea
OPV	*oral poliovirus vaccine*	vacuna de poliovirus oral
OR	*odds ratios*	razón de probabilidades; índice de probabilidades
ORF	*open reading frames*	marcos de lectura
ORS	*oral rehydration solution*	solución de rehidratación oral
OS	*opening snap*	chasquido de apertura
OS	*overall survival*	supervivencia global
OSA	*obstructive sleep apnea*	apnea obstructiva del sueño
OSAHS	*obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome*	síndrome de apnea/hipopnea hípnica obstructiva
OSH	*oligonucleotide–specific hybridization*	hibridación específica de oligonucleótidos
OSHA	*Occupational Safety and Health Administration*	
OSP	*outer–surface protein*	proteínas de superficie externa
OspA	*outer–surface protein A*	proteína A de la parte externa de la superficie
OT	*old tuberculin*	"tuberculina antigua"
OTAN		Organización del Tratado del Atlántico Norte
OTC	*over–the counter*	productos que se obtienen sin receta
P		
P	*phosphoprotein*	fosfoproteína
P	*phosphorylation*	fosforilación
P	*platelet*	plaquetas
Pa	*active phosphorylase*	fosforilasa activa
PA	*plasma aldosterone*	aldosterona plasmática
PA	*plasminogen activator*	activador de plasminógeno
PA	*pulmonary artery*	presión de la arteria pulmonar
PABA	*p–aminobenzoic acid*	ácido *p*–aminobenzoico
PABP2	*poly–RNA binding protein*	proteína de unión a poli–RNA
PAC	*pulmonary artery catéter*	catéter en la arteria pulmonar
$Paco_2$	*arterial carbon dioxide pressure*	presión parcial arterial de dióxido de carbono
PAD	*peripheral arterial disease*	arteriopatía periférica
PAF	*platelet activating factor*	factor activador de plaquetas

SIGLA	CORRESPONDENCIA EN INGLÉS	SIGNIFICADO EN ESPAÑOL
PAF	*progressive autonomic failure*	insuficiencia autonómica progresiva
PAF	*pure autonomic failure*	insuficiencia pura del sistema autónomo
PAH	*primary alveolar hypoventilation*	hipoventilación alveolar primaria
PAH	*pulmonary arterial hypertension*	hipertensión arterial pulmonar
PaI	*pathogenicity island*	isla de patogenicidad
PAI	*plasminogen activator inhibitor*	inhibidor del activador de plasminógeno
PAI–1	*plasminogen activator inhibitor 1*	inhibidor del activador de plasminógeno 1
PAI–3	*plasminogen activator inhibitor–3*	inhibidor del activador del plasminógeno 3
PAM	*potassium–aggravated myotonia*	miotonía agravada por potasio
PAMP	*pathogen–associated molecular patterns*	modelos moleculares relacionados con microorganismos patógenos
PAN	*polyangiitis nodosa*	poliarteritis nudosa
P–ANCA	*perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibody*	anticuerpo anticitoplasma neutrofílico perinuclear
PANDAS	*Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal infection*	
Pao_2	*partial pressure of oxygen in arterial blood*	presión parcial de O_2 en la sangre arterial
PaP	*phosphorylase a phosphatase*	fosforilasa a fosfatasa
PAP	*pulmonary alveolar proteinosis*	proteinosis alveolar pulmonar
PAP	*pulmonary artery pressure*	presión arterial pulmonar
PAP_m	*pulmonary artery pressure–mean*	presión de arteria pulmonar media
PAPR	*powered air–purifyng respirators*	respiradores–purificadores de aire
PAR–1	*protease activated receptor–1*	receptor activado de la proteasa tipo 1
PARC	*pulmonary and activation–regulated chemokine*	quimiocina pulmonar y de activación regulada
PARP	*poly–A ribose polymerase*	polimerasa de poli–A ribosa
PAS	*para–aminosalicylic acid*	ácido paraaminosalicílico
PAS	*periodic acid–Schiff*	ácido peryódico y colorante de Schiff
PAS/D	*pulmonary artery systolic/diastolic*	sistólica/diastólica de arteria pulmonar
PASG	*pneumatic antishock garment*	traje neumático antichoque
PAWP	*pulmonary artery wedge pressure*	presión en cuña de la arteria pulmonar
PAX–8	*paired homeobox–8*	homeosecuencias emparejadas 8
Pb	*inactive phosphorylase*	fosforilasa inactiva
PBC	*primary biliary cirrosis*	cirrosis biliar primaria
PBG	*porphobilinogen*	porfobilinógeno
PbKa	*active phosphorylase b kinase*	fosforilasa b cinasa activa
PbKb	*inactive phosphorylase b kinase*	fosforilasa b cinasa inactiva
PBP	*penicillin–binding protein*	proteína de unión a la penicilina
PBP	*primary bacterial peritonitis*	peritonitis bacteriana primaria
PBT	*peripheral blood T cells*	células T de sangre periférica
PBW	*predicted body weight*	peso corporal previsible
PC–1		proenzima convertasa 1
PCA	*patient–controlled analgesia*	analgesia con bomba controlada por el paciente; analgesia regulada por el paciente
PCA	*posterior cerebral artery*	arteria cerebral posterior
PCC	*prothrombin complex concentrates*	concentrados de complejo de protrombina
PCD	*paraneoplastic cerebellar degeneration*	degeneración cerebelosa paraneoplásica
PCEC	*purified chick embryo cell vaccine*	vacuna de células de embrión de pollo purificada
PCH	*paroxysmal cold hemoglobinuria*	criohemoglobinuria paroxística
PCI	*percutaneous coronary intervention*	intervención coronaria percutánea
PCI	*prophylactic cranial irradiation*	irradiación craneal profiláctica
PCI	*protein C inhibitor*	inhibidor de la proteína C
PCM	*protein–calorie malnutrition*	malnutrición proteinicocalórica
PCNA	*proliferating cell nuclear antigen*	antígeno nuclear de células en proliferación
PCOS	*polycystic ovarian syndrome*	síndrome de ovario poliquístico
PCP	*phencyclidine*	fenciclidina
PCP	P. carinii *pneumonia*	neumonía por *Pneumocystis carinii*

SIGLA	CORRESPONDENCIA EN INGLÉS	SIGNIFICADO EN ESPAÑOL
PcP	Pneumocystis *pneumonia*	neumonía por *Pneumocystis*
PCR	*polymerase chain reaction*	reacción en cadena de la polimerasa
PCSK9	*proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*	subtilisina de convertasa (una proproteína)/kexina de tipo 9
pCT	*perfusion computed tomography*	tomografía computadorizada de perfusión
PCT	*porphyria cutanea tarda*	porfiria cutánea tardía
PCT	*procalcitonin*	procalcitonina
PCV	*Peace Corps volunteer*	Voluntarios de Cuerpos de Paz
PCV	*pneumococcal conjugate vaccine*	vacuna de conjugado neumocócico
PCV	*pressure–control ventilation*	ventilación con control de presión
PCV7	*7–valent pneumococcal conjugate vaccine*	vacuna neumocócica heptavalente conjugada con proteína
PCW	*pulmonary capillary wedge*	presión capilar pulmonar de enclavamiento; presión capilar pulmonar en cuña
PCWP	*pulmonary capillary wedge pressure*	presión de enclavamiento capilar
Pd	*pancreatic duct*	conducto de Wirsung o pancreático
PD	*Parkinson's disease*	enfermedad de Parkinson
PD	*peritoneal dialysis*	diálisis peritoneal
PD	*potential difference*	diferencia de potencial
PD	*programmed death*	muerte programada
PDA	*patent ductus arteriosus*	conducto arterioso persistente
PDC	*pyruvate dehydrogenase complex*	complejo de la deshidrogenasa de piruvato
PDC–E2	*pyruvate dehydrogenase complex–E2*	complejo de deshidrogenasa de piruvato E2
PDD	*PD–dementia*	demencia por PD
PDE–5	*phosphodiesterase type 5*	fosfodiesterasa de tipo 5
PDEV	*purified duck embryo vaccine*	vacuna de embrión de pato purificada
PDGF	*platelet–derived growth factor*	factor de crecimiento derivado de plaquetas
PDGF–BB	*platelet–derived growth factor B*	factor plaquetario B de crecimiento
PDGFR	*platelet–derived growth factor receptor*	receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas
PDGFRα	*platelet derived growth factor receptor–*α	receptor alfa del factor de crecimiento derivado de plaquetas
PDH	*progressive disseminated histoplasmosis*	histoplasmosis diseminada progresiva
PDPT	*patient's delivery of partner's therapy*	tratamiento suministrado por los mismos pacientes
PE	*phenytoin equivalents*	equivalente de fenitoína
PE	*physical examination*	exploración física
PE	*plasma exchange*	intercambio de plasma; plasmaféresis
PE	*pulmonary embolism*	embolia pulmonar
PEA	*phosphoethanolamine*	fosfoetanolamina
PEA	*pulseless electrical activity*	actividad eléctrica sin pulsos
PEACH	*Pelvic Inflammatory Disease Evaluation and Clinical Health*	
PECAM	*platelet–endothelial cell adhesion molecule*	molécula de adherencia celular de plaquetas–endotelio
PEEP	*positive end–expiratory pressure*	presión positiva al final de la espiración
PEG	*polyethylene glycol*	polietilenglicol
PEF	*peak expiratory flow*	flujo espiratorio máximo
PEG–ADA	*PEG–adenosin deaminasa*	desaminasa de adenosina pegilada
PEG IFN	*PEG interferon*	interferón pegilado
PEI	*percutaneous ethanol injection*	inyección percutánea de etanol
PELD	*Pediatric End–Stage Liver Disease*	
PEM	*paraneoplastic encephalomyelitis*	encefalomielitis paraneoplásica
PEM	*protein–energy malnutrition*	malnutrición proteinicocalórica
PENS	*percutaneous electrical nerve stimulation*	estimulación nerviosa eléctrica percutánea
PEO	*progressive external ophthalmoplegia*	oftalmoplejía externa progresiva
PEP	*postexposure prophylaxis*	profilaxia después de exposición
PEPFAR	*President's Emergency Plan for AIDS Relief*	Plan de Emergencia de la Presidencia de Estados Unidos contra el SIDA
PEPI	*Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions*	Intervenciones con Estrógeno/Progestágeno Posmenopáusico
PERRLA	*pupils equal, round, reactive to light and accommodation*	pupilas isocóricas, redondas y reactivas a la luz y la acomodación
PET	*pancreatic endocrine tumors*	tumores endocrinos pancreáticos

SIGLA	CORRESPONDENCIA EN INGLÉS	SIGNIFICADO EN ESPAÑOL
PET	*positron emission tomography*	tomografía por emisión de positrones; tomografía por emisión positrónica
PF	*patellofemoral*	femororrotuliano
PF	*pemphigus foliaceus*	pénfigo foliáceo
PF	*platelet factor*	factor plaquetario
PF	*pleural fluid*	líquido pleural
PF4	*platelet factor 4*	factor plaquetario 4
PFAFA	*periodic fever with aphthous ulcers, pharyngitis, and cervical adenopathy*	síndrome con fiebre periódica, aftas, faringitis y adenitis; síndrome de fiebre periódica con úlceras aftosas, faringitis y adenopatía cervical
PFIC	*progressive familial intrahepatic cholestasis*	colestasis intrahepática familiar progresiva
PFOR	*pyruvate–ferredoxin oxidoreductase*	oxidorreductasa de piruvato–ferredoxina
PFPA	*periodic fever, adenitis, pharyngitis, aphthae*	fiebre periódica, adenitis, faringitis, aftas
PFS	*progression–free survival*	supervivencia sin progresión de la enfermedad
PFT	*pulmonary function testing*	pruebas funcionales respiratorias
PG	*plasma glucose*	glucosa plasmática
PG	*phemphigoid gestationis*	penfigoide gestacional
PG	*prostaglandin*	prostaglandina
PG	*peptidoglycan*	peptidoglucano
PG	*pyoderma gangraenosum*	piodermia gangrenosa
PGA	*polyglandular autoinmune syndrome*	síndrome poliglandular autoinmunitario
PGC	*primordial germ cells*	células germinales primordiales
PGE	*prostaglandin E*	prostaglandina E
PGE_1	*prostaglandin* E_1	prostaglandina E_1
PGE_2	*prostaglandin* E_2	prostaglandina E_2
PGL	*progressive generalized lymphadenopathy*	linfadenopatía generalizada persistente
PGP	*P–glycoprotein*	glucoproteína P
PGU	*postgonococcal urethritis*	uretritis posgonocócica
PH	*paroxysmal hemicrania*	hemicránea paroxística
PH	*pleckstrin homology*	homología de pleckstrina
PHA	*pseudohypoaldosteronism*	seudohipoaldosteronismo
PHG	*parahippocampal gyrus*	circunvolución parahipocámpica
PHP	*pseudohypoparathyroidism*	seudohipoparatiroidismo
PHT	*postmenopausal hormone therapy*	hormonoterapia en posmenopáusicas
PI	*phosphatylinositol*	fosfatidilinositol
PI	*protease inhibitor*	inhibidor de la proteasa
p–i	*pharmoco–immune*	farmacoinmunitario
PI3K	*phosphatidylinositol–3 kinase*	cinasa de fosfatidilinositol–3; fosfatilidinositol–3–cinasa
PI–5K	*phosphoinositide 5–kinase*	fosfoinositido 5–cinasa
PICA	*posterior inferior cerebellar artery*	arteria cerebelosa posteroinferior
PICC	*peripherally inserted central catheter*	catéter central insertado por vía periférica; catéter central introducido en una vena periférica
PID	*pelvic inflammatory disease*	enfermedad inflamatoria pélvica
PIE	*pulmonary infiltrates with eosinophilia*	infiltrados pulmonares con eosinofilia
PIN	*prostatic intraepithelial neoplasia*	neoplasia prostática intraepitelial
Pio_2	*partial pressure of inspired oxygen*	presión parcial de oxígeno inspirado
PIOPED	*Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis*	
PIP	*proximal interphalangeals*	interfalángicas proximales
PIP_2	*phosphatidylinositol bisphosphate*	fosfatidilinositol bisfosfato; fosfatidilinositol 4,5–difosfato
PIP_3	*phosphatidylinositol triphosphate*	fosfatidilinositol trifosfato
PIVKA–2	*protein induced by vitamin K absence*	proteína inducida por la ausencia de vitamina K
PK	*prekallikrein*	precalicreína
PKA	*protein kinase A*	cinasa de proteína A; proteincinasa A
PKC	*protein kinase C*	cinasa de proteína C; proteincinasa C
PKD	*polycystic kidney disease*	enfermedad de riñón poliquístico

SIGLA	CORRESPONDENCIA EN INGLÉS	SIGNIFICADO EN ESPAÑOL
PKHD1	*polycystic kidney and hepatic disease 1*	enfermedad poliquística de riñón e hígado 1
PL	*plasma level*	concentración en plasma
PLA2	*phospholipase A2*	fosfolipasa A2
PLC	*phospholipase C*	fosfolipasa C
PLCβ	*phospholipase Cβ*	fosfolipasa Cβ
PLCH	*pulmonary Langerhans cell histiocytosis*	histiocitosis pulmonar de células de Langerhans
PLE	*polymorphous light eruption*	erupción lumínica polimorfa
PLED	*periodic lateralized epileptiform discharges*	descargas epileptiformes lateralizadas periódicas
PlGF	*placenta–derived growth factor*	factor de crecimiento derivado de la placenta
PLMD	*periodic limb movement disorder*	trastorno por movimiento periódico de las extremidades
PLMS	*periodic limb movements of sleep*	movimientos periódicos de las extremidades durante el sueño
PLP	*5′–pyridoxal phosphate*	fosfato de 5′–piridoxal
PLS	*primary lateral sclerosis*	esclerosis lateral primaria
PLV	*partial liquid ventilation*	ventilación parcial con líquidos
PM	*polymyositis*	polimiositis
PM	*poor metabolizers*	metabolizadores deficientes
PMBC	*peripheral blood mononuclear cells*	mononucleares de sangre periférica
PMC	*pseudomembranous colitis*	colitis seudomembranosa
PME	*progressive myoclonus epilepsy*	epilepsia mioclónica progresiva
PMF	*progressive massive fibrosis*	fibrosis masiva progresiva
PML	*progressive multifocal leukoencephalopathy*	leucoencefalopatía multifocal progresiva
PML	*promyelocytic leukemia*	leucemia promielocítica
PMLE	*polymorphous light eruption*	erupción lumínica polimorfa
PMN	*polymorphonuclear neutrophil(ic) (leukocytes)*	leucocitos polimorfonucleares
PMP22	*peripheral myelin protein 22*	proteína mielínica periférica 22
PMR	*polymyalgia rheumatica*	polimialgia reumática
pMRI	*perfusion magnetic resonance imaging*	imágenes por resonancia magnética de perfusión
PN	*parenteral nutrition*	nutrición parenteral
PN	*pelvic nodes*	ganglios linfáticos pélvicos
PN	*piecemeal necrosis*	necrosis en sacabocados
PNa	*plasma sodium*	concentración plasmática de sodio
PND	*paraneoplastic neurologic disorders*	trastornos neurológicos paraneoplásicos
PNDS	*postnasal drip syndrome*	síndrome de goteo posnasal
PNET	*primitive neuroectodermal tumors*	tumores neuroectodérmicos primitivos
PNH	*paroxysmal nocturnal hemoglobinuria*	hemoglobinuria paroxística nocturna
PNH	*peripheral nerve hyperexcitability*	hiperexcitabilidad de nervio periférico
PNP	*paraneoplastic pemphigus*	pénfigo paraneoplásico
PNP	*purine nucleoside phosphorylase*	purina nucleósido fosforilasa
PNR	*photoreceptor–specific nuclear receptor*	receptor nuclear específico de fotorreceptor
PNTML	*pudendal nerve terminal motor latency*	latencia motora terminal de nervio pudendo
PO	*per oris*	vía oral
P_{O_2}		presión parcial de oxígeno
POEMS	*polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal gammopathy, and skin changes*	polineuropatía, organomegalia (hígado, bazo, ganglios linfáticos), endocrinopatías (impotencia, ginecomastia), proteína M y alteraciones cutáneas
POF	*premature ovarian failure*	insuficiencia ovárica prematura
POHS	*presumed ocular histoplasmosis syndrome*	síndrome de histoplasmosis ocular supuesta
POMC	*pro–opiomelanocortin*	proopiomelanocortina
PORN	*progressive outer retinal necrosis*	necrosis retiniana exterior progresiva
PORT	*Pneumonia Patient Outcomes Research Team*	
POST	*Prevention of Syncope Trial*	
POTS	*postural orthostatic tachycardia syndrome*	síndrome de taquicardia ortostática postural
PP	*pancreatic peptide*	péptido pancreático
PP	*periodic paralisis*	parálisis periódica

SIGLA	CORRESPONDENCIA EN INGLÉS	SIGNIFICADO EN ESPAÑOL
PP	*phosphorylated*	fosforilado
PPA	*primary progressive aphasia*	afasia progresiva primaria
PPAR	*peroxisome proliferator activated receptor*	receptor del proliferador peroxisómico activado
PPAR	*peroxisome proliferator–activated receptor*	receptor de peroxisoma activado por proliferador
PPAR	*peroxisome–proliferator–activated receptors*	receptores activados del proliferador del peroxisoma
PPAR–α	*peroxisome proliferator–activated receptor–alpha*	receptor activado por el proliferador de peroxisoma alfa
PPAR–γ	*peroxisome proliferator–activated receptor gamma*	receptor activado por el proliferador de los peroxisomas gamma
PPARγ1	*peroxisome–proliferator activated receptor γ1*	receptor activado proliferador de peroxisoma γ1
PPC	*posterior parietal cortex*	corteza parietal posterior
PPD	*purified protein derivative*	derivado proteínico purificado
PPH	*primary pulmonary hypertension*	hipertensión pulmonar primaria
PPHP	*pseudopseudohypoparathyroidism*	seudoseudohipoparatiroidismo
PPi	*inorganic pyrophosphate*	pirofosfato inorgánico
PPI	*proton pump inhibitor*	inhibidor de bomba de protones
PPL	*proteolipid protein*	proteína proteolipídica
PPMS	*primary progressive multiple sclerosis*	esclerosis múltiple progresiva o primaria
PPN	*pedunculopontine nucleus*	núcleo pedunculopontino
PPNG		*N. gonorrhoeae* productoras de lactamasas beta (penicilinasas)
PPSC	*primary peritoneal papillary serous carcinoma*	carcinoma seroso papilar peritoneal primario
PPV	*pneumococcal polysaccharide vaccine*	vacuna con polisacárido neumocócico
PPV	*positive predictive value*	valor predictivo positivo
PR	*partial response*	respuesta parcial
PR	*prolonged release*	liberación prolongada
PR	*pulmonic regurgitation*	insuficiencia pulmonar
PRA	*panel reactive antibody*	análisis de anticuerpo reactivo
PRA	*phosphoribosylamine*	fosforribosilamina
PRA	*plasma renin activity*	actividad de renina plasmática
Prb	*retinoblastoma tumor–supressor protein*	proteína supresora de tumores del retinoblastoma
PRBC	*packed red blood cell*	concentrado de eritrocitos
PRCA	*pure red cell aplasia*	aplasia eritrocítica pura
PRKAG2	*protein kinase, AMP–activated gamma 2*	subunidad no catalítica gamma 2 activada por monofosfato de adenosina
PRKAR1A	*R1α regulatory subunit of protein kinase A*	subunidad reguladora R1α de la proteincinasa A
PRL	*prolactin*	prolactina
PRMS	*progressive/relapsing multiple sclerosis*	esclerosis múltiple progresiva–recidivante
prn	*pro re nata*	por razón necesaria
PROACT	*Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism II*	
PROMM	*proximal myotonic myopathy*	miopatía miotónica proximal
PROTO	*protoporphyrinogen*	protoporfirinógeno
PROVE–IT	*Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy*	
PRP	*polyribitol ribose phosphate*	fosfato de ribosa de polirribitol
PrP	*prion protein*	proteína priónica
PrPC	*cellular isoform of the prion protein*	isoforma celular normal de la proteína priónica
PRPP	*phosphoribosylpyrophosphate*	fosforribosilpirofosfato
PRR	*pattern recognition receptors*	receptores de reconocimiento de patrones
pRTA	*proximal renal tubular acidosis*	acidosis tubular renal proximal
PRX	*periaxin*	periaxina
Ps	*psoriasis*	psoriasis
PS	*pulmonic stenosis*	estenosis pulmonar
PS0	*performance status 0*	estado funcional cero del ECOG
PSA	*prostate–specific antigen*	antígeno prostático específico
PsA	*psoriatic arthritis*	artritis psoriásica
PsaA	*pneumococcal surface adhesin A*	adhesina de superficie neumocócica A
PSAD	*prostate–specific antigen density*	densidad (cantidad) de antígeno prostatoespecífico

SIGLA	CORRESPONDENCIA EN INGLÉS	SIGNIFICADO EN ESPAÑOL
PSB	*protected specimen brush*	"cepillo" protegido para muestras
P/SBF	*pulmonary/systemic blood flow*	corriente sanguínea pulmonar/sistémica
PSC	*peristriate cortex*	corteza periestriada
PSC	*primary sclerosing cholangitis*	colangitis esclerosante primaria
PSGN	*poststreptococcal glomerulonephritis*	glomerulonefritis posestreptocócica
PSI	*Pneumonia Severity Index*	Índice de Gravedad de la Neumonía
PSM	*presystolic murmur*	soplo presistólico
PSMA	*prostate specific membrane antigen*	antígeno de membrana prostatoespecífico
PSN	*paraneoplastic sensory neuronopathy*	neuropatía sensorial paraneoplásica
PSP	*progressive supranuclear palsy*	parálisis supranuclear progresiva
PspA	*pneumococcal surface protein A*	proteína de superficie neumocócica A
PSRA	*post–streptococcal reactive arthritis*	artritis reactiva posestreptocócica
PSS	*progressive systemic sclerosis*	esclerosis generalizada progresiva
PSTI	*pancreatic secretory trypsin inhibitor*	inhibidor de tripsina secretor pancreático
PSU	*pilosebaceous units*	unidades pilosebáceas
PSV	*pressure–support ventilation*	ventilación con apoyo de presión
PT	*physical therapy*	fisioterapia
PT	*prothrombin time*	tiempo de protrombina
PTA	*percutaneous transluminal angiography*	angiografía transluminal percutánea
PTB	*phosphotyrosine binding*	unión a fosfotirosina
PTC	*papillary thyroid cancer*	cáncer papilar de tiroides
PTC	*percutaneous transhepatic cholangiography*	colangiografía transhepática percutánea
PTCA	*percutaneous transluminal coronary angioplasty*	angioplastia coronaria transluminal percutánea
PTD	*partial tandem duplication*	duplicación parcial en tándem
PTEN	*phosphatase and tensin homologue*	homólogo de fosfatasa y tensina
PTFE	*polytetrafluoroethylene*	politetrafluoroetileno
PTH	*parathyroid hormone*	hormona paratiroidea
PTHrP	*parathyroid hormone–related protein*	proteína vinculada con hormona paratiroidea
PTHrP	*PTH–related peptide*	péptido relacionado a PTH
PTK	*protein tyrosine kinase*	cinasa de proteintirosina
PTP	*permeability transition pore*	poro de paso de la permeabilidad
PTP	*protein tyrosine phosphatases*	tirosinfosfatasas proteínicas
PTRA	*percutaneous transluminal renal angioplasty*	angioplastia transluminal percutánea renal
PTSD	*post–traumatic stress disorder*	trastorno de estrés postraumático
PTT	*partial thromboplastin time*	tiempo parcial de tromboplastina
PTT	*protein truncation tests*	pruebas de truncamiento de proteínas
PUBS	*percutaneous umbilical blood sampling*	toma percutánea de muestras de sangre umbilical
PUD	*peptic ulcer disease*	úlcera péptica
PUFA	*polyunsaturated fatty acids*	ácidos grasos poliinsaturados
PUVA	*psoralen with ultraviolet A light*	psoralenos con luz ultravioleta A
PV	*pemphigus vulgaris*	pénfigo vulgar
PV	*polycythemia vera*	policitemia verdadera
PV	*portal vein*	vena porta
PVC	*premature ventricular contractions*	extrasístoles ventriculares
PVD	*peripheral vascular disease*	vasculopatía periférica
PVE	*prosthetic valve endocarditis*	endocarditis de válvula protésica
PVP	*percutaneous vertebroplasty*	vertebroplastia percutánea
PVR	*postvoid residual*	orina residual después de micción
PVR	*pulmonary vascular resistance*	resistencia vascular pulmonar
PVRV	*purified Vero cell vaccine*	vacuna de células Vero purificada
PWS	*Prader–Willi syndrome*	síndrome de Prader–Willi
PXE	*pseudoxanthoma elasticum*	seudoxantoma elástico
PYY	*peptide YY*	péptido YY

SIGLA	CORRESPONDENCIA EN INGLÉS	SIGNIFICADO EN ESPAÑOL
Q		
Qd	*quaque die*	diariamente
qhs	*hora somni*	a la hora de acostarse
qid	*quater in die*	cuatro veces al día
qod	*quaque other day*	cada tercer día
QRNG	*quinolone resistant* N. gonorrhoeae	*N. gonorrhoeae* resistente a quinolonas
QSART	*quantitative sudomotor axon reflex test*	prueba cuantitativa del reflejo axónico sudomotor
QTV	*QT interval variability*	variabilidad en el intervalo QT
R		
RA	*refractory anemia*	anemia refractaria
RA	*rheumatoid artritis*	artritis reumatoide
RA	*right atrial*	aurícula derecha
RAA	*renin–angiotensin–aldosterone*	renina–angiotensina–aldosterona
RAB7	*Ras–associated protein 7*	proteína 7 vinculada con Ras
rad	*radiation absorbed dose*	dosis de radiación absorbida
RAE	*retinol activity equivalents*	equivalentes de actividad de retinol
RAEB	*refractory anemia with excess blasts*	anemia refractaria con exceso de blastos
RAEB–t	*refractory anemia with excess blasts in transformation*	anemia refractaria con exceso de blastos en transformación
RANK	*receptor activator of NF*κ*B*	activador del receptor de NFκB
RANTES	*regulated on activation normally T cell expressed and secreted*	expresada y secretada normalmente por la activación de las células T
RAP	*right atrial pressure*	presión de aurícula derecha
RAR	*retinoic acid receptor*	receptor de ácido retinoico
RAR α	*retinoic acid receptor alpha*	receptor alfa de ácido retinoico
RAR–β	*retinoic acid receptor–*β	receptor beta de ácido retinoico
RARS	*refractory anemia with ringed sederoblasts*	anemia refractaria con sideroblastos anulares
RAS	*rat sarcoma proto–oncogene*	protooncogén de sarcoma murino
RAS	*renal artery stenosis*	estenosis de arteria renal
RAS	*renin–angiotensin–aldosterone system*	sistema renina–angiotensina–aldosterona
RAST	*radioallergosorbent tests*	pruebas de radioalergoabsorbencia
RAT	*reticular activating system*	sistema de activación reticular
RAT	*right anterior tibialis*	tibial anterior derecho
RB	*reticulate body*	cuerpo reticulado
RBB	*right bundle branch*	rama derecha del haz de His
RBBB	*right bundle branch block*	bloqueo de la rama derecha del haz de His
RBC	*red blood cell*	eritrocito
RBD	*REM sleep behavior disorder*	trastorno de la conducta por sueño REM
RBE	*relative biologic effectiveness*	valor de eficacia biológica relativa
RB–ILD	*respiratory bronchiolitis–associated ILD*	neumopatía intersticial por bronquiolitis respiratoria
RBM	*Roll Back Malaria*	
RBP4	*retinal binding protein 4*	proteína de unión retiniana 4
RCA	*right coronary artery*	arteria coronaria derecha
RCC	*renal cell cancer*	cáncer de células renales
RCMD	*refractory cytopenia with multilineage dysplasia*	citopenia rebelde al tratamiento, con displasia de varias líneas celulares
RCMD–RS	*RCMD with ringed sideroblasts*	RCMD con sideroblastos anulares
R:Cof	*ristocetin cofactor*	cofactor de ristocetina
RCRI	*revised cardiac risk index*	índice revisado de riesgo cardiovascular
RCT	*randomized controlled trials*	estudios clínicos aleatorizados
RD	*random donor*	donante aleatorio
RDA	*recommended dietary allowance*	aporte alimentario recomendado
RDW	*red cell distribution width*	amplitud de la distribución del volumen eritrocitario; distribución del volumen eritrocítico
RE	*retinol equivalents*	equivalentes de retinol

SIGLA	CORRESPONDENCIA EN INGLÉS	SIGNIFICADO EN ESPAÑOL
RE	*reticuloendothelial*	reticuloendotelial
ReA	*reactive arthritis*	artritis reactiva
RECIST	*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*	Criterios de Evaluación de Respuesta en el caso de Tumores Sólidos
REE	*resting energy expenditure*	gasto energético en reposo
REM	*rapid eye movement*	movimiento ocular rápido
rem	*roentgen equivalent in man*	equivalente roentgen en el ser humano
REMATCH	*Randomized Evaluation of Mechanical Assistance in the Treatment of Heart Failure*	
RER	*rugous endoplasmic rete*	retículo endoplásmico rugoso
RET	*rearranged during transfection proto–oncogene*	redisposición durante la transfección del protooncogén
RF	*rheumatoid factor*	factor reumatoide
RF	*rheumatic fever*	fiebre reumática
RFA	*radiofrequency ablation*	ablación con radiofrecuencia; ablación mediante catéter de radiofrecuencia
RFFIT	*rapid fluorescent focus inhibition test*	prueba rápida de inhibición de foco fluorescente
RFLP	*restriction fragment length polymorphisms*	longitud de los fragmentos de restricción
RFW	*rapid filling wave*	onda de llenado rápido
RHD	*rheumatic heart disease*	cardiopatía reumática
rhTSH	*recombinant human TSH*	TSH humana recombinante
RI	*resistance index*	índice de resistencia
RIA	*radioimmunoassays*	radioinmunoanálisis
RIBA	*recombinant immunoblot assay*	análisis complementario con inmunotransferencia recombinante
RIG	*rabies immune globulin*	inmunoglobulina antirrábica
RIP	*ribosome–inactivating proteins*	proteínas inactivadoras de ribosomas
RIPA	*ristocetin–induced aggregation of patient platelets*	agregación de las plaquetas del paciente inducida por la ristocetina
RLS	*restless legs syndrome*	síndrome de piernas inquietas
Rmp	*reduction modifiable protein*	proteína modificable por reducción
RMSF	*Rocky Mountain spotted fever*	fiebre exantemática (moteada) de las Montañas Rocosas
RNA	*ribonucleic acid*	ácido ribonucleico
ROC	*receiver operating characteristic*	curva de eficacia diagnóstica; área debajo de cada curva
ROS	*reactive oxygen species*	especies reactivas de oxígeno
RPF	*renal plasma flow*	flujo plasmático renal
RPGN	*rapidly progressive glomerulonephritis*	glomerulonefritis de progresión rápida
RPLE	*reversible posterior leukoencephalopathy*	leucoencefalopatía posterior reversible
RPLND	*retroperitoneal lymph node dissection*	disección de ganglios linfáticos retroperitoneales; disección retroperitoneal de ganglios linfáticos
rpm		respiraciones por minuto
RPO	*right posterior oblique*	oblicua posterior derecha
RPR	*rapid plasma reagin*	reagina plasmática rápida
RQ	*respiratory quotient*	cociente respiratorio
RR	*relative risk*	riesgo relativo
RR	*response rate*	índice o rapidez de la respuesta
RRMS	*relapsing/remitting multiple sclerosis*	esclerosis múltiple recidivante–remitente
RRP	*radical retropubic prostatectomy*	prostatectomía retropúbica radical
RSBI	*rapid–shallow–breathing index*	índice de respiración superficial y rápida
RSD	*reflex sympathetic dystrophy*	distrofia simpática refleja
RSK	*ribosomal S6 kinase*	cinasa S6 ribosómica
RSV	*respiratory syncytial virus*	virus sincitial respiratorio
RT	*reverse transcriptase*	transcriptasa inversa
rT_3	*reverse* T_3	T_3 inversa
RTA	*renal tubular acidosis*	acidosis tubular renal
RTH	*resistance to thyroid hormone*	resistencia a la hormona tiroidea
RTK	*receptor tyrosine kinases*	tirosincinasas de receptor
Rt–PA	*recombinant tissue plasminogen activator*	activador del plasminógeno tipo hístico recombinante
RT–PCR	*reverse–transcription polymerase chain reaction*	reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa

SIGLA	CORRESPONDENCIA EN INGLÉS	SIGNIFICADO EN ESPAÑOL
RUNX1	*runt–related transcription factor 1*	factor de transcripción relacionado con el renacuajo 1
RUQ	*right upper quadrant*	hipocondrio derecho
RUTH	*Raloxifene Use for the Heart*	
RV	*residual volume*	volumen residual
RV	*right ventricle*	ventrículo derecho
RVA	*rabies vaccine absorbed*	vacuna adsorbida contra la rabia
RVAD	*right ventricular assist device*	dispositivo de asistencia ventricular derecha
RVEDVI	*right–ventricular end–diastolic volume index*	índice del volumen telediastólico de ventrículo derecho
RVH	*right ventricular hypertrophy*	hipertrofia ventricular derecha
RVS/D	*right ventricular systolic/diastolic*	sistólico/diastólico de ventrículo derecho
RVSW	*right ventricular stroke work*	trabajo sistólico de ventrículo derecho
RVT	*renal vein trombosis*	trombosis de la vena renal
RXR	*retinoic acid X receptors*	receptores X de ácido retinoico
RYGB	*Roux–en–Y gastric bypass*	derivación gástrica en Y de Roux
RyR2	*ryanodine receptor*	receptor a la rianodina
S		
SAA	*serum amyloid A*	amiloide A sérico
SAAG	*serum ascites albumin gradient*	gradiente de albúmina entre suero y ascitis
SABA	*short–acting β2 agonists*	agonistas β2 de acción breve
SABP	*systolic arterial blood pressure*	presión arterial sistólica
SACT	*sinoatrial conduction time*	tiempo de conducción sinoauricular
SAECG	*signal–averaged electrocardiography*	electrocardiografía de señal promediada
SAFS	*severe asthma with fungal sensitization*	asma severa con sensibilización micótica
SAG	*serum–ascites albumin gradient*	gradiente suero/líquido ascítico de la albúmina
SAGE	*serial analysis of gene expression*	análisis seriado de la expresión génica
SAH	*subarachnoid hemorrhage*	hemorragia subaracnoidea
SAHA	*suberoylanilide hydroxamic acid*	ácido suberoilanilida hidroxámico
SAICAR	*succinylaminoimidazole carboxamide ribotide*	ribótido de carboxamida de succinilaminoimidazol
Sa_{O_2}	*saturation of oxygen*	saturación de oxígeno en sangre arterial; saturación de O_2 arterial
SAP	*serum amyloid P*	amiloide P sérico
SAP	*structural adjustment programs*	programas de ajuste estructural
SAPS	*simplified acute physiology score*	puntuación simplificada fisiológica "aguda"
sar	*staphylococcal accessory regulator*	regulador estafilocócico
SARM	*selective androgen receptor modulators*	moduladores selectivos del receptor de andrógenos
SARS	*severe acute respiratory syndrome*	síndrome respiratorio agudo grave
SAS	*subarachnoid space*	espacio subaracnoideo
SASI	*selective arterial secretin injection*	inyección arterial selectiva de secretina
SAT	*subacute stent thrombosis*	trombosis subaguda de la endoprótesis
SAT	*standard agglutination test*	método de aglutinación corriente
SBC	*secondary biliary cirrhosis*	cirrosis biliar secundaria
SBF2	*SET binding factor 2*	factor de unión SET
SBMA	*spinal and bulbar muscular atrophy*	atrofia muscular espinobulbar ligada al cromosoma X
SBP	*spontaneous bacterial peritonitis*	peritonitis bacteriana espontánea
SBP	*systolic blood pressure*	presión sistólica
SC	*striate cortex*	corteza estriada
SC	*subcutaneous*	vía subcutánea
SC	*systolic click*	chasquido sistólico
SCA	*spinocerebellar ataxia*	ataxia espinocerebelosa
SCC	*sporadic colon cancer*	cáncer de colon esporádico
SCC	*squamous cell carcinomas*	carcinomas epidermoides; epiteliomas espinocelulares; carcinoma de células escamosas
SCCmec		cromosomas en casete estafilocócicos

SIGLA	CORRESPONDENCIA EN INGLÉS	SIGNIFICADO EN ESPAÑOL
SCD	*sudden cardiac death*	muerte cardiaca súbita
sCD3	*surface CD3 expression*	expresión de CD3 en la superficie
SCF	*stem cell factor*	factor de citoblastos
SCFA	*short–chain fatty acids*	ácidos grasos de cadena corta
SCID	*severe combined immunodeficiency disease*	inmunodeficiencia combinada grave
SCIP	*Surgical Care Improvement Project*	
sCJD	*sporadic CJD*	CJD esporádica
SCLC	*small–cell lung carcinoma*	carcinoma microcítico de pulmón; cáncer pulmonar de células pequeñas
SCLE	*subacute cutaneous lupus erythematosus*	lupus eritematoso cutáneo subagudo
SCLN	*supraclavicular lymph nodes*	ganglios linfáticos supraclaviculares
SCN	*suprachiasmatic nuclei*	núcleos supraquiasmáticos
SCT	*stem cell transplant*	trasplante alogénico de citoblastos
SD	*standard deviation*	desviación estándar
SDAP	*single–donor apheresis platelets*	plaquetas obtenidas por aféresis a partir de un solo donante
SDD	*selective digestive decontamination*	descontaminación digestiva selectiva
SDE	*subdural empyema*	empiema subdural
SDF	*stromal cell–derived factor*	factor derivado de células del estroma
SDF–1	*stromal cell–derived factor 1*	factor 1 derivado de células del estroma
SDHB	*succinate dehydrogenase subunit B*	subunidad B de la deshidrogenasa de succinato
SDHD	*succinate dehydrogenase D subunit*	subunidad D de la deshidrogenasa de succinato
SDS	*sodium dodecyl sulfate*	dodecilsulfato sódico
SEA	*seronegative, enthesopathy, arthropathy*	síndrome de entesopatía, artropatía seronegativa
SEER	*National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology, and End Results*	
SEP	*somatosensory evoked potentials*	potenciales evocados somatosensoriales
SEPS	*subfascial endoscopic perforator surgery*	operación endoscópica subaponeurótica de venas perforantes
SERM	*selective estrogen response modulators*	moduladores de la respuesta estrógena selectiva
SES	*sick euthyroid syndrome*	síndrome del eutiroideo enfermo
SF	*steroidogenic factor*	factor esteroidógeno
SF–1	*steroidogenic factor–1*	factor esteroidógeno 1
SFG	*spotted fever group*	grupo de fiebres maculadas
sFI	*sporadic fatal insomnia*	insomnio fatal esporádico
SFV	*superficial femoral vein*	vena femoral superficial
SG	*specific gravity*	densidad
SGlu	*serum glucose*	glucosa sérica
SGOT	*serum glutamic oxalo–acetic transaminase*	transaminasa sérica glutámica oxalacética
SGPT	*serum glutamic pyruvic transaminase*	transaminasa sérica glutámica pirúvica
SH2	*src homology two*	secuencia homóloga de src de dos dominios
SHBG	*sex–hormone binding globulin*	globulina ligadora de hormona sexual
SHEA	*Society for Healthcare Epidemiology of America, Inc.*	
SHOX	*Short Stature Homeobox*	homeocaja de estatura corta
SI		Sistema Internacional
SI	*serum iron*	hierro sérico
SIAD	*syndrome of inappropriate antidiuresis*	síndrome de antidiuresis inapropiada
SIADH	*syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion*	síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética
SIDA		síndrome de inmunodeficiencia adquirida
sIg	*surface Ig*	inmunoglobulinas de superficie
SIL	*squamous intraepithelial lesion*	lesión intraepitelial epidermoide
SIMPLE	*small integral membrane protein of the lyzosome/late endosome*	pequeña proteína integral de membrana del gen para lisosoma/endosoma tardío
SIMV	*synchronized intermittent mandatory ventilation*	ventilación obligatoria intermitente sincronizada
SIP	*Surgical Infection Prevention*	
SIRS	*systemic inflammatory response syndrome*	síndrome de respuesta inflamatoria generalizada; síndrome de respuesta inflamatoria sistémica

SIGLA	CORRESPONDENCIA EN INGLÉS	SIGNIFICADO EN ESPAÑOL
SIV	*simian immunodeficiency virus*	virus de la inmunodeficiencia de simio
SJS	*Stevens–Johnson syndrome*	síndrome de Stevens–Johnson
SKY	*spectral karyotyping*	cariotipificación espectral
SL	*small lymphocytic lymphoma*	linfoma linfocítico de células pequeñas
SLA	*soluble liver antigen*	antígeno hepático soluble
SLC	*secondary lymphoid tissue chemokine*	quimiocina del tejido linfoide secundario
SLE	*systemic lupus erythematosus*	lupus eritematoso generalizado; lupus eritematoso diseminado
SLED	*slow, low–efficiency dialysis*	diálisis lenta de poca eficiencia
SLNB	*sentinel node biopsy*	biopsia de ganglio centinela
SLPI	*secretory leukocyte protease inhibitor*	inhibidor de la proteasa leucocítica secretora
SLR	*straight leg–raising*	prueba de elevación de la pierna recta (en extensión)
SMA	*smooth–muscle antibody*	anticuerpo contra músculo de fibra lisa; anticuerpos antimúsculo liso
SMA	*spinal muscular atrophy*	atrofia muscular progresiva
SMA	*superior mesenteric artery*	arteria mesentérica superior
SMAC	*second mitochondrial activator of caspases*	segundo activador mitocondrial de las caspasas
SMBG	*self–monitoring of blood glucose*	autovigilancia de la glucosa sanguínea
SMG	*supramarginal gyrus*	circunvolución supramarginal
SMI	*small–molecule inhibitors*	inhibidores de moléculas pequeñas
SMPV	*superior mesenteric vein confluence with portal vein*	confluencia de la vena mesentérica superior y la vena porta
SM–SHNMD	*systemic mastocytosis associated with clonal hematologic non–mast cell lineage disease*	mastocitosis generalizada vinculada a trastornos hematológicos clonales de línea celular no cebada
SMV	*superior mesenteric vein*	vena mesentérica superior
SMX	*sulfamethoxazol*	sulfametoxazol
SNA		sistema nervioso autónomo
SNC		sistema nervioso central
SND	*striatonigral degeneration*	degeneración nigroestriada
SNHL	*sensorineural hearing loss*	hipoacusia neurosensorial
SNP		sistema nervioso periférico
SNP	*single nucleotide polymorphisms*	polimorfismos de un solo nucleótido
SNr	*substantia nigra reticular*	parte reticulada de la sustancia negra
SNRI	*serotonin/norepinephrine reuptake inhibitors*	inhibidores de la recaptación de serotonina/noradrenalina
SNRT	*sinus node recovery time*	tiempo de recuperación del nodo sinusal
SNS	*specialized nutritional support*	apoyo nutricional especializado
SNS	*Strategic National Stockpile*	
SOD1	*superoxide dismutase*	dismutasa de superóxido
SOM	*serous otitis media*	otitis media serosa
SOT	*solid organ transplant*	trasplantes de vísceras sólidas
SP	*side population*	población colateral
Sp–1	*selective promoter factor 1*	factor promotor selectivo 1
SPD	*storage pool disorder*	defecto del almacenamiento plaquetario
SPECT	*single photon emission computed tomography*	tomografía computadorizada por emisión monofotónica; tomografía por emisión monofotónica; CT por emisión de fotón único; CT de emisión monofotónica
SPEP	*serum protein electrophoresis*	electroforesis de proteínas séricas
SPF	*sun protective factor*	factor de protección solar
SPINK1	*serine protease inhibitor, Kasal type 1*	inhibidor de proteasa de serina, tipo 1 de Kasal
SPL	*superior parietal lobule*	lóbulo parietal superior
SPMS	*secondary progressive multiple sclerosis*	esclerosis múltiple progresiva secundaria
SPN	*solitary pulmonary nodule*	nódulo pulmonar solitario
Sp_{O_2}	*oxygen saturation by pulse oximetry*	saturación de oxígeno según la oximetría de pulso
SPRP	*semisynthetic penicillinase–resistant penicillins*	penicilinas semisintéticas resistentes a la penicilinasa
SQUID	*superconducting quantum–interference device*	aparato de interferencia cuántica superconductor
SR	*sarcoplasmic reticulum*	retículo sarcoplásmico
SR	*secretion rate*	tasa de secreción

SIGLA	CORRESPONDENCIA EN INGLÉS	SIGNIFICADO EN ESPAÑOL
SR–BI	*scavenger receptor class BI*	clase de receptores depuradores BI
SRC	*scleroderma renal crisis*	crisis renal de la esclerodermia
SRI	*systemic response to inflammation*	respuesta sistémica a la inflamación
SRIF	*somatotropin–release inhibiting factor MG*	factor inhibidor de liberación de somatotropina
SRS	*somatostatin receptor scintigraphy*	gammagrafía de receptores de somatostatina
SRSA	*slow–reacting substance of anaphylaxis*	sustancia de reacción lenta de la anafilaxis
SRT	*speech reception threshold*	umbral de recepción del habla
SRY	*sex–region determining Y factor*	factor Y que rige la región sexual
ss	*single–strand*	cadena simple; cadena única
SS	*single–strength*	potencia sencilla
SS	*spermatogonial stem*	blastos espermatogónicos
SSA	*senile systemic amyloidosis*	amiloidosis sistémica senil
SSc	*systemic sclerosis*	esclerosis sistémica
SSCP	*single–strand conformational polymorphism*	polimorfismo conformativo monocatenario
SSEP	*somatosensory evoked potentials*	potenciales evocados somatosensoriales
SSKI	*saturated solution of potassium iodide*	solución saturada de yoduro de potasio
SSPE	*subacute sclerosing panencephalitis*	panencefalitis esclerosante subaguda
SSRI	*selective serotonin reuptake inhibitor*	inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina
SSS	*sick–sinus syndrome*	síndrome de disfunción sinusal
SSSS	*staphylococcal scalded–skin syndrome*	síndrome estafilocócico de "piel escaldada"; síndrome estafilocócico de dermatitis exfoliativa; síndrome exfoliativo estafilocócico
ST	*stable enterotoxin*	enterotoxina termoestable
STAR	*steroid acute regulatory*	proteína reguladora aguda de esteroides
STAT	*signal transducer and activator of transcription*	transductores de señales y activadores de la transcripción
STAT	*signal transduction and activators of transcription*	transducción de la señal y activadores de la transcripción
STD	*sexually transmitted diseases*	enfermedades de transmisión sexual
STEC	*Shiga toxin–producing* E. coli	*E. coli* productora de toxina Shiga
STEMI	*ST elevation MI*	infarto del miocardio con elevación de ST
STEMI	*ST–segment elevation myocardial infarction*	infarto del miocardio con elevación del segmento ST
STEPS	*System for Thalidomide Education and Prescription Safety*	
STG	*superior temporal gyrus*	circunvolución temporal superior
STI	*sexually transmitted infection*	infección de transmisión sexual
STIR	*short tau inversion recovery*	recuperación de inversión de tau corta; recuperación de la inversión tau breve
STK11	*serine–threonine kinase 11*	cinasa 11 de serina y treonina
STN	*subthalamic nucleus*	núcleo subtalámico
STR	*short tandem repeats*	repeticiones breves en tándem
STS	*sequence–tagged sites*	secuencia de referencia
SUDEP	*sudden unexpected death in epileptic patients*	muerte súbita inesperada en pacientes epilépticos
SUI	*stress urinary incontinence*	incontinencia urinaria de esfuerzo
SUNA	*short–lasting unilateral neuralgiform headache attacks with cranial autonomic symptoms*	ataques de cefalea neuralgiforme unilateral breve con síntomas autónomos de pares craneales
SUNCT	*short–lasting unilateral neuralgiform headache attacks with conjunctival injection and tearing*	cefalea neuralgiforme unilateral breve con hiperemia conjuntival y epífora
SUR	*sulfonylurea receptor*	receptor de sulfonilurea
SUV	*standardized uptake value*	valor de captación estandarizada
SV	*sarcoma virus*	virus de sarcoma
SV	*stroke volume*	volumen sistólico
SV40	*simian virus 40*	virus 40 de los simios
SVC	*slow vital capacity*	capacidad vital lenta
SVC	*superior vena cava*	vena cava superior
SVCS	*superior vena cava syndrome*	síndrome de la vena cava superior
SvO_2	*mixed venous oxygen saturation*	saturación de hemoglobina con O_2 en la sangre venosa
SVR	*systemic vascular resistance*	resistencia vascular sistémica
SVRI	*systemic vascular resistance index*	índice de resistencia vascular sistémica

SIGLA	CORRESPONDENCIA EN INGLÉS	SIGNIFICADO EN ESPAÑOL
SVT	*supraventricular tachycardia*	taquicardia supraventricular
SWD	*shift–work disorder*	trastorno en el trabajo por turnos
SXA	*single–energy x–ray absorptiometry*	absorciometría por rayos X de un solo nivel de energía
T		
$t_{1/2}$	*half–life*	semivida
T1DM	*type 1 diabetes mellitus*	diabetes tipo 1
T2DM	*type 2 diabetes mellitus*	diabetes tipo 2
T_3	*triiodothyronine*	triyodotironina
T_4	*thyroxine*	tiroxina
TAC	*transient aplastic crisis*	crisis aplásica transitoria
TAC	*trigeminal autonomic cephalalgias*	cefalalgias autónomas trigeminales
TACE	*transarterial chemoembolization*	quimioembolización transarterial
TAFI	*thrombin–activated fibrinolytic inhibitor*	inhibidor fibrinolítico activado por trombina
TA–GVHD	*transfusion–associated GVHD*	transfusión relacionada con enfermedad de injerto contra hospedador
TAK–1	*transforming growth factor β–activating kinase 1*	cinasa 1 activadora del factor transformador del crecimiento beta
TAL	*thick ascending limb*	porción ascendente gruesa del asa de Henle
TALH	*thick ascending limb of the loop of Henle*	rama ascendente del asa de Henle
TAP	*transporter–activating protein*	proteína activadora–transportadora
TAP	*transporter associated with antigen–processing*	transportador asociado con el procesamiento de antígenos
TAP	*trypsinogen activation peptide*	péptido de activación de tripsinógeno
TARC	*thymus and activation–regulated chemokine*	quimiocina del timo y de activación regulada
TAT	*tetanus antitoxin*	antitoxina tetánica
TB	*tuberculosis*	tuberculosis
TBG	*thyroxine–binding globulin*	globulina de unión a la tiroxina
TBII	*TSH–binding inhibiting immunoglobulins*	inmunoglobulinas inhibidoras de la fijación de TSH
TBM	*thin basement membrane*	enfermedad de membrana basal fina
TBP	*TATA–binding protein*	proteína de unión a TATA
TBPA	*thyroxine–binding prealbumin*	prealbúmina de unión a la tiroxina
TBRF	*tick–borne relapsing fever*	borreliosis endémica por picadura de garrapata
TCA	*tricyclic antidepressants*	antidepresivos tricíclicos
TCBS	*thiosulfate–citrate–bile salts–sucrose*	tiosulfato–citrato–sales biliares–sacarosa
TCD	*transcranial Doppler*	Doppler transcraneal
TCP	*toxin–coregulated pilus*	fimbria corregulada por toxina
TCR	*T cell antigen receptor*	receptores de antígenos de las células T
TCR	*T cell receptor*	receptor de células T
TD	*tardive dyskinesia*	discinesia tardía
Td	*diphtheria toxoid*	toxoide diftérico
Td	*tetanus/diphteria*	tétanos–difteria
Td	*tetanus and diphtheria toxoid*	toxoide tetánico y diftérico
TDF	*testis–determining factor*	factor determinante de testículos
TDP–1	*tryosyl–DNA phosphodiesterase–1*	triosil–DNA fosfodiesterasa–1
TDT	*transmission disequilibrium test*	prueba de desequilibrio de transmisión
TeBG	*testosterone–binding globulin*	globulina de unión a la testosterona
TECK	*thymus–express chemokine*	quimiocina expresada por el timo
TEE	*transesophageal echocardiography*	ecocardiografía transesofágica
TEF	*thyrotrope embrionic factor*	factor embrionario tirotropo
TEN	*toxic epidermal necrolysis*	necrólisis epidérmica tóxica
TENS	*transcutaneous electrical nerve stimulation*	estimulación eléctrica transcutánea de nervios
TERC	*telomere repair complex*	complejo de reparación del telómero
TF	*tissue factor*	factor hístico
TFPI	*tissue factor pathway inhibitor*	inhibidor de la vía del factor hístico
TfR1	*transferrin receptor–1*	receptor de transferrina 1

SIGLA	CORRESPONDENCIA EN INGLÉS	SIGNIFICADO EN ESPAÑOL
Tg	*thyroglobulin*	tiroglobulina
TG	*triglyceride*	triglicérido
TGA	*transient global amnesia*	amnesia global transitoria
TGF	*transforming growth factor*	factor transformador del crecimiento
TGF	*tumor growth factor*	factor de crecimiento tumoral
TGF–α	*transforming growth factor–alpha*	factor transformador de crecimiento alfa
TGF–β	*T cell growth factor–beta*	factor de crecimiento de las células T beta
TGF–β	*transformating growth factor–beta*	factor transformador del crecimiento beta
TGN	*trans–Golgi network*	red trans–Golgi
Th	*thrombin*	trombina
TH	*true hermaphroditism*	hermafroditismo verdadero
T_H1	*helper T*	linfocitos T colaboradores
T_H2	*T helper 2*	linfocitos T colaboradores T2
THBR	*thyroid hormone binding ratio*	proporción de unión de hormonas tiroideas
THC	*tetrahydrocannabinol*	tetrahidrocanabinol
THPO	*thrombopoietin*	trombopoyetina
Thr	*thrombin*	trombina
TIA	*transient ischemic attack*	ataque isquémico transitorio
TIBC	*total iron–binding capacity*	capacidad total de captación de hierro; capacidad total de fijación de hierro; capacidad total de unión a hierro
tid	*ter in die*	tres veces al día
TIG	*tetanus immune globulin*	inmunoglobulina antitetánica humana
TIMI	*thrombolysis in myocardial infarction*	trombólisis en infarto del miocardio
TIMP	*tissue inhibitors of metalloproteinases*	inhibidores hísticos de las metaloproteinasas
TIO	*tumor–induced osteomalacia*	osteomalacia provocada por tumor
TIP	*tubular infundibular peptide*	péptido infundibular tubular
TIPS	*transjugular intrahepatic portosystemic shunt*	derivación portosistémica intrahepática transyugular
TIR	*Toll/IL–1 receptor homology domain*	dominio de homología del receptor Toll de IL–1
TIV	*trivalent inactivated influenza vaccine*	vacuna trivalente hecha de virus de influenza inactivados; vacuna trivalente inactivada contra influenza
TK	*thymidine kinase*	timidincinasa
TK	*tyrosine kinase*	tirosincinasa
TKI	*tyrosine kinase inhibitors*	inhibidores de tirosincinasa
TLC	*therapeutic lifestyle changes*	cambios terapéuticos en el estilo de vida
TLC	*total lung capacity*	capacidad pulmonar total
tLESR	*transient lower esophageal sphincter relaxation*	relajación transitoria del esfínter esofágico inferior
TLI	*trypsin–like immunoreactivity*	inmunorreactividad de tipo tripsina
TLR	*toll–like receptor*	receptor tipo peaje
TLR4	*toll–like receptor 4*	receptor 4 tipo peaje
TLS	*tumor lysis syndrome*	síndrome de lisis tumoral
TM	*transmembrane domain*	dominio transmembranoso
TM	*tympanic membrane*	membrana timpánica
TMA	*transcription–mediated amplification*	amplificación mediada por transcripción
TME	*transmissible mink encephalopathy*	encefalopatía transmisible del visón
TMP	*trimethoprim*	trimetoprim
TMP–SMX	*trimethoprim–sulfamethoxazol*	trimetoprim–sulfametoxazol
TN	*true–negative*	negativo verdadero
TN	*trigeminal neuralgia*	neuralgia del trigémino
TNF	*tumor necrosis factor*	factor de necrosis tumoral
TNF–α	*tumor necrosis factor–alpha*	factor de necrosis tumoral alfa
TNFR	*tumor necrosis factor receptor*	receptor del factor de necrosis tumoral
TNM	*tumor, nodes, metastases*	tumor, ganglios, metástasis
TNSALP	*tissue nonspecific ALP*	fosfatasa alcalina inespecífica de tejido
TNT	*Treat to New Targets*	

SIGLA	CORRESPONDENCIA EN INGLÉS	SIGNIFICADO EN ESPAÑOL
TNT	*trinitrotoluene*	trinitrotolueno
TOF	*time–of–flight*	tiempo de vuelo
TORCH	*toxoplasma, other viruses, rubella, cytomegalovirus, herpesvirus*	toxoplasmosis, otros (sífilis congénita y virus), rubéola, citomegalovirus y herpes simple
TOS	*thoracic outlet syndrome*	síndrome del estrecho torácico superior
TP	*temporopolar cortex*	corteza temporopolar
TP	*true–positive*	positivo verdadero
TP	*tube–precipitin*	precipitina en tubo
TP53	*tumor protein p53*	proteína tumoral *p53*
tPA	*tissue plasminogen activator*	activador de plasminógeno hístico
TPHA	T. pallidum *hemagglutination*	prueba de hemaglutinación de *T. pallidum*
TPMT	*thiopurine S–methyltransferase*	S–metiltransferasa de tiopurina
TPMT	*thiopurine methyltransferase*	metiltransferasa de tiopurina
TPN	*total parenteral nutrition*	nutrición parenteral total
TPO	*thyroid peroxidase*	peroxidasa tiroidea
TPO	*thrombopoietin*	trombopoyetina
TPOAb–	*thyroid peroxidase antibodies not present*	ausencia de anticuerpos frente a la peroxidasa tiroidea
TPOAb+	*thyroid peroxidase antibodies present*	presencia de anticuerpos frente a la peroxidasa tiroidea
TPPE	*thiamine–pyrophosphate effect*	efecto del pirofosfato de tiamina
TR	*thyroid hormone receptor*	receptor de hormona tiroidea
TR	*tricuspid regurgitation*	insuficiencia tricuspídea
TRAF	*tumor necrosis factor receptor–associated factor*	factor asociado al receptor del factor de necrosis tumoral
TRAF–6	*tumor necrosis factor receptor–associated factor 6*	factor 6 asociado al receptor del factor de necrosis tumoral
TRAFS	*tumor necrosis factor receptor–associated factors*	factores relacionados con el receptor al factor de necrosis tumoral
TRAIL	*TNF–related apoptosis–inducing ligand*	ligando inductor de apoptosis relacionado con el TNF
TRALI	*transfusion–related acute lung injury*	lesión pulmonar aguda por transfusión
TRAPS	*TNF receptor–associated periodic syndrome*	síndrome periódico asociado al receptor de TNF
TRE	*thyroid response elements*	elementos de respuesta tiroidea
TREC	*T cell receptor excision circles*	círculos de excisión de los receptores de célula T
TRH	*thyrotropin–releasing hormone*	hormona liberadora de tirotropina
TRK	*tyrosine kinase receptor*	receptor de tirosincinasa
TRNG	*tetracycline resistance* N. gonorrhoeae	*N. gonorrhoeae* con plásmido que transporta la resistencia a las tetraciclinas
TRP	*transferrin receptor protein*	proteína receptora de la transferrina
TRP	*transient receptor potencial*	potencial del receptor transitorio
TRPV	*transient receptor potential vanilloid*	vanilloide potencial transitoria del receptor
TRUS	*transrectal ultrasound*	ecografía transrectal
TS	*thymidylate synthetase*	sintasa de timidilato
TS	*Tourette syndrome*	síndrome de Tourette
TS	*tricuspid stenosis*	estenosis tricuspídea
TS	*trophoblast stem*	trofoblastos
TS	*Turner syndrome*	síndrome de Turner
TSC	*tuberous sclerosis*	esclerosis tuberosa
TSF	*triceps skinfold*	pliegue cutáneo sobre el tríceps
TSH	*thyroid stimulating hormone*	tirotropina; hormona estimulante de la tiroides
TSH–R	*thyroid–stimulating hormone receptor*	receptor de la tirotropina
TSI	*thyroid–stimulating immunoglobulins*	inmunoglobulinas estimulantes de la tiroides
TSS	*toxic shock syndrome*	síndrome de choque tóxico
TSST–1	*toxic shock syndrome toxin 1*	toxina 1 del síndrome del choque tóxico
TST	*tuberculin skin test*	prueba cutánea de tuberculina
TT	*thrombin time*	tiempo de trombina
TTE	*transthoracic echocardiogram*	ecocardiograma transtorácico
TTE	*transtracheal echocardiography*	ecocardiografía transtraqueal
TTF	*thyroid transcription factors*	factores de transcripción de la tiroides

SIGLA	CORRESPONDENCIA EN INGLÉS	SIGNIFICADO EN ESPAÑOL
TTF–1	*thyroid transcription factor 1*	factor de transcripción tiroideo 1
tTG	*tissue transglutaminase*	transglutaminasa del tejido
TTH	*tension–type headache*	cefalea tensional
TTI	*tissue thromboplastin time*	tiempo de tromboplastina hística
TTKG	*transtubular K^+ concentration gradient*	gradiente de la concentración transtubular del K^+
TTP	*thrombotic thrombocytopenic purpura*	púrpura trombocitopénica trombótica
TTR	*transthyretin*	transtiretina
TULIP	*transurethral ultrasound–guided laser–induced prostatectomy*	prostactectomía inducida por láser orientada por ultrasonografía y por vía transuretral
TURP	*transurethral resection of the prostate*	extirpación transuretral de la próstata
TWA	*T wave alternans*	alternancias de onda T
TXA_2	*thromboxane A_2*	tromboxano A_2
TZD	*thiazolidinedione*	tiazolidinediona
U		
U	*unit*	unidad
UA	*unstable angina*	angina inestable
UA	*urinalysis*	análisis de orina
UAE	*urinary albumin excretion*	excreción urinaria de albúmina
UAG	*urine anion gap*	brecha aniónica en orina
UBT	*urea breath test*	prueba de urea marcada en el aliento
UC	*ulcerative colitis*	colitis ulcerosa
UCB	*unconjugated bilirubin*	bilirrubina no conjugada
UCH–L1	*ubiquitin carboxy–terminal hydroxylase L1*	hidroxilasa carboxiterminal de la ubicuitina L1
UCP–1	*uncoupling protein*	proteína de desacoplamiento
UDCA	*ursodeoxycholic acid*	ácido ursodesoxicólico
UDP	*uridine–diphosphate*	uridindifosfato
UDPGT	*uridine diphosphate–glucuronosyl transferase*	glucuronosiltransferasa de uridindifosfato
UES	*upper esophageal sphincter*	esfínter esofágico superior
UFC	*urinary free cortisol*	cortisol libre en orina
UFH	*unfractionated heparin*	heparina no fraccionada
UGIB	*upper GIB*	pérdida oculta de sangre en las vías digestivas altas
UGT1A1	*uridine diphosphate glucuronosyltransferase*	glucuronosiltransferasa de difosfato de uridina
UHMW	*ultra–high–molecular–weight*	peso molecular ultraalto
UI	*urinary incontinence*	incontinencia urinaria
UI		unidades internacionales
UIP	*usual interstitial pneumonia*	neumonía intersticial ordinaria
UKPDS	*United Kingdom Prospective Diabetes Study*	
ULN	*upper limits of normal*	límites superiores de lo normal
UM	*ultrarapid metabolizers*	metabolizadores ultrarrápidos
UMN	*upper motor neuron*	motoneurona superior
UMP	*uridine–5′–monophosphate*	uridina 5′–monofosfato
U_{Na}	*urine sodium concentration*	concentración de sodio en orina
UNAIDS	*United Nations AIDS Program*	
UNICEF	*United Nations Children's Fund*	Fondo para la Niñez de las Naciones Unidas
UNOS	*United Network for Organ Sharing*	
uPA	*urokinase type plasminogen activator*	activador de plasminógeno de tipo urocinasa
UPD	*uniparental disomy*	disomía uniparental materna
UPEP	*urine protein electrophoresis*	electroforesis de proteínas en orina
UPSIT	*University of Pennsylvania Smell Identification Test*	Prueba de Identificación de Olores de la Universidad de Pennsylvania
URAT1	*urate transporter 1*	transportador de urato 1
URI	*upper respiratory infection*	infección de vías respiratorias superiores
URO	*uroporphyrinogen*	uroporfirinógeno

SIGLA	CORRESPONDENCIA EN INGLÉS	SIGNIFICADO EN ESPAÑOL
URR	*upstream regulatory region*	región reguladora corriente arriba
URR	*urea reduction radio*	razón de reducción de la urea
US	*ultrasound*	ecografía
USAMRIID	*U.S. Army Medical Research Institute of Infectious Diseases*	
USDA	*U.S. Department of Agriculture*	
USPSTF	*US Preventive Services Task Force*	
USSC	*unrestricted somatic stem cells*	blastos somáticos irrestrictos
UT4	*unbound T4*	T4 libre
UTI	*urinary tract infections*	infecciones de las vías urinarias
UUN	*urinary urea nitrogen*	nitrógeno ureico en orina; nitrógeno de urea en orina
UV–B	*ultraviolet B light*	luz ultravioleta B
UVR	*ultraviolet radiation*	radiación ultravioleta
V		
VAERS	*Vaccine Adverse Events Reporting System*	
VA–HIT	*Veterans Affairs HDL Intervention Trial*	
VAP	*ventilator–acquired pneumonia*	neumonía vinculada con el uso de respiradores
VAP	*ventilator–associated pneumonia*	neumonía relacionada con el respirador
VATS	*video–assisted thoracic surgery*	toracoscopia o cirugía torácica asistida por video
VBG	*vertical banded gastroplasty*	gastroplastia con colocación de banda vertical
VBM	*voxel–based morphometry*	análisis morfométrico basado en voxeles
VC	*virtual colonoscopy*	colonoscopia virtual
VC	*vital capacity*	capacidad vital
VCA	*viric capsid antigen*	antígenos de cápside vírica
VCAM–1	*vascular cell adhesion molecule–1*	molécula de adhesión de células vasculares 1
VCD	*vaccum constriction devices*	dispositivos de constricción por vacío
VCF		velocardiofacial (síndrome)
vCJD	*variant CJD*	CJD variante
VDCC	*voltage–dependent calcium channel*	canal del calcio dependiente de voltaje
VDR	*vitamin D receptor*	receptor de vitamina D
VDRL	*Venereal Disease Research Laboratory*	
VEE	*Venezuela equine encephalitis*	encefalitis equina venezolana
VEGF	*vascular endothelial growth factor*	factor de crecimiento endotelial vascular
VEGF–A	*vascular endothelial growth factor A*	factor del crecimiento endotelial vascular A
VEGFR	*vascular endothelial growth factor receptor*	receptor del factor de crecimiento endotelial vascular
VEGF–R	*vascular endothelial growth factor receptor*	receptor del factor de crecimiento endotelial vascular
VEMP	*vestibular–evoked myogenic potential*	prueba del potencial miógeno evocado vestibular
VEP	*visual evoked potentials*	potenciales evocados visuales
VF	*ventricular fibrillation*	fibrilación ventricular
VFR	*visit friends or relatives*	visitar a amigos o parientes
VFSS	*videofluoroscopic swallowing study*	estudio de deglución videofluoroscópico
VGCC	*voltage–gated calcium channels*	canales del calcio operados por voltaje
VGKC	*voltage–gated potassium channels*	conductos (canales) de potasio operados por voltaje
VHL	*von Hippel–Lindau*	von Hippel–Lindau
VICP	*Vaccine Injury Compensation Program*	
VIH		virus de la inmunodeficiencia humana
VIH–PAH	*VIH–related pulmonary arterial hypertension*	hipertensión arterial pulmonar relacionada con VIH
VIP	*vasointestinal polipeptide*	polipéptido vasointestinal
VIP	*vasoactive intestinal peptide*	péptido intestinal vasoactivo
VIPoma	*vasoactive intestinal peptide–oma*	tumor secretor de péptido intestinal vasoactivo
v–IRF	*v–interferon regulatory factor*	factor regulador de v–interferón
VISA	*vancomycin–intermediate* S. aureus	*S. aureus* con resistencia intermedia a la vancomicina
VKA	*vitamin K antagonist*	antagonista de la vitamina K

SIGLA	CORRESPONDENCIA EN INGLÉS	SIGNIFICADO EN ESPAÑOL
VKOR	*vitamin K epoxide reductase*	reductasa de epóxido de vitamina K
VKORC1	*vitamin K epoxide reductase complex 1*	complejo 1 de reductasa de epóxido y vitamina K
VLA	*very late activation antigen*	antígeno de activación muy tardía
VLCD	*very–low–calorie diets*	dieta con poquísimas calorías
VLDL	*very low density lipoprotein*	lipoproteína de muy baja densidad
VLP	*virus–like particle*	partículas similares a los virus
VLPO	*ventrolateral preoptic*	porción preóptica ventrolateral del hipotálamo
VM	*Valsalva maneuver*	maniobra de Valsalva
VMA	*vanillylmandelic acid*	ácido vainililmandélico
VMP	*variable major proteins*	proteínas mayores variables
VNS	*vagus nerve stimulation*	estimulación del nervio vago
VNTR	*variable number of tandem repeats*	número de repeticiones en tándem
VOD	*venooclusive disease*	enfermedad venooclusiva
VOR	*vestibuloocular reflex*	reflejo vestibuloocular
VP	*variegate porphyria*	porfiria mixta o variada
VPB	*ventricular premature beat*	extrasístole ventricular prematura
VPL	*ventral posterolateral*	núcleo ventral posterolateral
VRE	*vancomycin–resistant enterococci*	enterococos resistentes a la vancomicina
VRSA	*vancomycin–resistant* S. aureus	*S. aureus* resistente a la vancomicina
VS	*ventricular septum*	tabique interventricular
VS	*vital signs*	signos vitales
VSD	*ventricular septal defect*	comunicación interventricular
VSR	*ventricular septal rupture*	rotura del tabique interventricular
VSV	*vesicular stomatitis virus*	virus de estomatitis vesicular
V_t	*tidal ventilation*	ventilación corriente
V_T	*tidal volume*	volumen de ventilación pulmonar
VT	*ventricular tachyarrhythmia*	taquiarritmia ventricular
VT	*ventricular tachycardia*	taquicardia ventricular
VTA	*ventral tegmental area*	área tegmentaria ventral del mesencéfalo
VTE	*venous thromboembolism*	tromboembolia venosa
vWD	*von Willebrand disease*	enfermedad de von Willebrand
vWF	*von Willebrand factor*	factor de von Willebrand
VZIG	*varicella–zoster immune globulin*	inmunoglobulina varicela–zoster; inmunoglobulina de varicela–zoster
VZV	*varicella–zoster virus*	virus de varicela–zoster
W		
WAF	*wild–type p53 activated fragment*	fragmento activado de *p53* de tipo natural
WAGR	*Wilm's tumor, aniridia, genitourinary anomalies, and mental retardation*	complejo tumor de Wilms–aniridia (síndrome)
WASP	*Wiskott–Aldrich syndrome protein*	proteínas del síndrome de Wiskott–Aldrich
WB	*Western blot*	
WBC	*white blood cell*	leucocitos
WBC	*white blood count*	recuento leucocítico
WCE	*wireless capsule endoscopy*	examen con cápsula endoscópica
WDHA	*watery diarrhea with hipokalemia and achlorhydria*	diarrea líquida, hipopotasiemia y aclorhidria
WEE	*western equine encephalitis*	encefalitis equina occidental
WEST	*Women's Estrogen for Stroke Trial*	
WHI	*Women's Health Initiative*	
WHIM	*warts, hypogammaglobulinemia, infections, and myelokathexis*	síndrome de neutropenia congénita: verrugas, hipogammaglobulinemia, infecciones y mielocatexis
WHIMS	*Women's Health Initiative Memory Study*	
WHS	*Women´s Health Study*	
WINS	*Women's Intervention Nutrition Study*	
WM	*Waldenström macroglobulinemia*	macroglobulinemia de Waldenström

SIGLA	CORRESPONDENCIA EN INGLÉS	SIGNIFICADO EN ESPAÑOL
WNV	*West Nile virus*	virus del Nilo occidental
WOSCOPS	*West of Scotland Coronary Prevention Study*	
WPW	*Wolff–Parkinson–White*	Wolff–Parkinson–White
WS	*wasting syndrome*	síndrome de emaciación
WTC	*World Trade Center*	
WTP	*willingness to pay*	voluntad de pagar
W/U	*work up*	investigación definitiva
X		
XDR	*extensively drug–resistant*	ampliamente resistente a fármacos ("ultrarresistente")
XEN	*extraembryonic endoderm cells*	células endodérmicas extraembrionarias
XL	*X–linked*	ligado a X
XLHR	*X–linked hypophosphatemic rickets*	raquitismo hipofosfatémico ligado a X
XLR	*X–linked recessive*	recesiva ligada al cromosoma X
XLSA	*X–linked sideroblastic anemia*	anemia sideroblástica ligada a X
XP	*xeroderma pigmentosum*	xerodermia pigmentosa
X–SCID	*X–linked form of severe combined immune deficiency syndrome*	síndrome de inmunodeficiencia combinada grave ligada al cromosoma X
Y		
YAC	*yeast artificial chromosomes*	cromosomas artificiales de levadura
Yops	*Yersinia outer–membrane proteins*	proteínas de la membrana externa de *Yersinia*
Z		
ZDV	*zidovudine*	zidovudina
ZES	*Zollinger–Ellison syndrome*	síndrome de Zollinger–Ellison

ALGORITMOS TERAPÉUTICOS PARA LOS PACIENTES

ALERGIA, INMUNOLOGÍA, REUMATOLOGÍA

FIG. 311-3. Diagnóstico y tratamiento de la rinitis 2070
FIG. 313-2. Diagnóstico y tratamiento inicial del SLE 2078
FIG. 314-3. Farmacoterapia de la artritis reumatoide 2091
FIG. 317-1. Tratamiento del síndrome de Sjögren 2109
FIG. 318-4. Diagnóstico de la espondiloartritis 2117
FIG. 319-1. Conducta que se debe seguir en un paciente diagnosticado de probable vasculitis 2121
FIG. 322-8. Propuesta para el tratamiento del sujeto con posible sarcoidosis 2140
FIG. 322-9. Tratamiento de la sarcoidosis aguda 2141
FIG. 322-10. Tratamiento de la sarcoidosis crónica 2141
FIG. 324-1. Diagnóstico de amiloidosis e identificación de su tipo 2146
FIG. 325-1. Diagnóstico de los trastornos musculoesqueléticos 2151
FIG. 325-2. Detección de los trastornos musculoesqueléticos más comunes 2152
FIG. 325-6. Uso e interpretación de la aspiración y el análisis del líquido sinovial 2156

CARDIOLOGÍA

FIG. 8-2. Evaluación y estratificación de los riesgos cardiacos en sujetos a quienes se practicará una operación extracardiaca 51
FIG. 219-1. Estrategia para evaluar soplos cardiacos que no privilegia de antemano la ecocardiografía 1381
FIG. 222-11. Selección de un estudio inicial con esfuerzo en un paciente con dolor torácico 1404
FIG. 227-4. Tratamiento para pacientes con insuficiencia cardiaca crónica con disminución de la fracción de expulsión 1450
FIG. 230-1. Estrategias terapéuticas para pacientes con estenosis mitral y síntomas leves 1468
FIG. 230-4. Estrategias terapéuticas para pacientes con insuficiencia mitral crónica grave 1471
FIG. 230-5. Estrategias terapéuticas para pacientes con estenosis aórtica grave 1475
FIG. 230-6. Estrategia terapéutica para pacientes con insuficiencia aórtica crónica grave 1477
FIG. 237-1. Evaluación del paciente con cardiopatía isquémica identificada o sospechada 1517
FIG. 237-2. Tratamiento de cardiopatía isquémica 1525
FIG. 239-7. Evaluación de la necesidad de implantar un cardioversor/desfibrilador 1542

GENÉTICA CLÍNICA

FIG. 64-3. Asesoramiento genético 417
FIG. 79-6. Aplicación de pruebas genéticas en una familia con predisposición al cáncer 495

NUTRICIÓN CLÍNICA

FIG. 73-1. Implementación del apoyo nutricional especializado (SNS) 456
FIG. 76-1. Decisiones del tratamiento básico de los pacientes con anorexia y bulimia nerviosas 476

URGENCIA Y CUIDADOS INTENSIVOS

FIG. 216-1. Evacuación en caso de un ataque con productos radiactivos que dejó múltiples víctimas 1361
FIG. 216-3. Directrices generales para tratar a las víctimas de radiación 1364
FIG. 261-2. Estrategias para atender al sujeto en choque 1675
FIG. 262-5. Tratamiento inicial del síndrome de dificultad respiratoria aguda 1683
FIG. 266-2. Tratamiento de urgencia de los pacientes con choque cardiógeno, edema pulmonar agudo o ambos 1704
FIG. 267-3A. Fibrilación auricular 1712
FIG. 267-3B. Bradiarritmia/asistolia 1712
FIG. 269-4. Pronóstico del desenlace en quienes sobreviven al coma tras la reanimación cardiopulmonar 1723

ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO

FIG. 50-2. Evaluación y diagnóstico diferencial del hirsutismo 303
FIG. 333-6. Tratamiento del prolactinoma 2206
FIG. 333-7. Tratamiento de la deficiencia de hormona del crecimiento (GH) en el adulto 2209
FIG. 333-9. Tratamiento de la acromegalia 2211
FIG. 333-10. Tratamiento del síndrome de Cushing 2214
FIG. 333-11. Tratamiento de los tumores hipofisarios no funcionales 2216

FIG. 336-7. Valoración de pacientes con sospecha de síndrome de Cushing. 2256
FIG. 336-10. Valoración de pacientes con posibles estados de exceso de mineralocorticoides 2261
FIG. 336-12. Diagnóstico para evaluar a los pacientes con presunta insuficiencia suprarrenal. 2264
FIG. 338-11. Detección inicial (tamizaje) de microalbuminuria 2288
FIG. 338-12. Tratamiento de la dislipidemia en la diabetes 2291
FIG. 338-14. Elementos esenciales de la atención integral de la diabetes de tipo 2 2299
FIG. 338-15. Tratamiento de la glucemia en diabetes de tipo 2 2302
FIG. 339-2. Insuficiencia autónoma por hipoglucemia en la diabetes insulinopénica 2307
FIG. 339-3. Diagnóstico del individuo con hipoglucemia corroborada o sospechada 2309
FIG. 340-5. Evaluación de la ginecomastia 2319
FIG. 340-6. Evaluación del hipogonadismo 2320
FIG. 347-6. Estudio de un paciente con hipercalciemia 2389
FIG. 351-3. Detección sistemática de la hemocromatosis con HFE. 2433

GASTROENTEROLOGÍA Y HEPATOLOGÍA

FIG. 38-1. Estudio del paciente con disfagia 240
FIG. 40-2. Tratamiento de la diarrea aguda 249
FIG. 40-3. Tratamiento de la diarrea crónica 252
FIG. 40-4. Tratamiento del estreñimiento 254
FIG. 42-1. Sugerencia para el diagnóstico y tratamiento de pacientes con hemorragia aguda de las vías digestivas altas 259
FIG. 42-2. Sugerencia para el diagnóstico y tratamiento de sujetos con hemorragia aguda de las vías digestivas bajas 260
FIG. 43-1. Evaluación de la persona con ictericia 262
FIG. 287-12. Visión global de la dispepsia de comienzo reciente 1865
FIG. 295-1. Evaluación de pruebas anormales de función hepática 1922
FIG. 296-1. Evaluación de resultados crónicamente anormales de pruebas hepáticas 1924
FIG. 301-3. Tratamiento de la hepatitis alcohólica 1971
FIG. 302-1. Tratamiento de la hemorragia recidivante por várices 1977
FIG. 302-3. Tratamiento de la ascitis refractaria 1979
FIG. 306-1. Estudio del paciente con sospecha de pancreatitis crónica 2004

HEMATOLOGÍA Y ONCOLOGÍA

FIG. 58-17. Clasificación fisiológica de las anemias 361
FIG. 58-18. Diagnóstico de policitemia 363
FIG. 82-2. Diagnóstico y tratamiento de los pacientes neutropénicos febriles 539
FIG. 84-1. Evaluación de un paciente con adenopatía cervical 549
FIG. 85-2. Evaluación de un nódulo pulmonar solitario (SPN) 558
FIG. 86-1. Método de diagnóstico en casos de tumoración mamaria palpable 564
FIG. 86-2. Técnica del "diagnóstico triple" 564
FIG. 86-3. Tratamiento del quiste de mama 564
FIG. 86-4. Consideraciones respecto a las alteraciones detectadas en la mamografía 565
FIG. 88-1. Tratamiento de sujetos con carcinoma hepatocelular 583
FIG. 91-2. Evaluación diagnóstica de los pacientes, basado en los datos del factor rectal (DRE) y los niveles de antígeno prostático específico (PSA) 595
FIG. 95-2. Tratamiento del adenocarcinoma y del adenocarcinoma mal diferenciado cuando se presentan como CUP 616
FIG. 95-3. Tratamiento del carcinoma de células escamosas cuando se presenta como CUP 616
FIG. 99-3. Fisiopatología de la crisis falciforme. 637
FIG. 104-2. Tratamiento de la leucemia mieloide aguda de reciente diagnóstico 681
FIG. 109-2. Valoración del paciente trombocitopénico 720
FIG. 112-1. Clasificación de los fármacos antitrombóticos 736
FIG. 270-2. Tratamiento de pacientes con cáncer y dolor de espalda 1733
FIG. 270-4. Tratamiento de los pacientes con riesgo alto de síndrome de lisis tumoral 1737

ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y VIH/SIDA

FIG. 118-4. Empleo diagnóstico de la ecocardiografía transesofágica y transtraqueal (TEE y TTE, respectivamente) 793
FIG. 121-3. Tratamiento de los pacientes con abscesos intraabdominales por medio de drenaje percutáneo 811
FIG. 122-1. Estudio de los pacientes con diarrea infecciosa adquirida en la comunidad o intoxicación alimentaria 815
FIG. 144-1. Esquema de las relaciones entre la colonización con *Helicobacter pylori* y las enfermedades de la porción superior del tubo digestivo en personas de países desarrollados 947

FIG. 144-2. Tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori* 948
FIG. 166-2. Tratamiento de las manifestaciones agudas o crónicas de la borreliosis de Lyme 1058
FIG. 182-30. Síndrome agudo por el VIH 1169
FIG. 182-34. Evaluación de la diarrea en un paciente con infección por VIH 1176
FIG. 188-4. Profilaxia posexposición (PEP) contra la rabia 1225

NEFROLOGÍA

FIG. 46-1. Estrategia clínica para evaluar la hiponatriemia ... 278
FIG. 46-2. Estrategia clínica para la evaluación de la hipernatriemia 280
FIG. 46-3. Estrategia clínica para la evaluación de la hipopotasiemia 282
FIG. 46-4. Estrategia clínica para evaluar hiperpotasiemia 284
FIG. 49-2. Evaluación y tratamiento de varones con disfunción eréctil 298
FIG. 276-2. Diagnóstico típico de los cuidados tempranos del receptor después del trasplante renal 1780
FIG. 283-1. Criterio diagnóstico de la obstrucción de las vías urinarias en casos de insuficiencia renal idiopática 1829

NEUROLOGÍA Y PSIQUIATRÍA

FIG. 363-2. Valoración del paciente adulto que ha sufrido una convulsión 2505
FIG. 363-3. Farmacoterapia de estado epiléptico tonicoclónico generalizado en adultos 2511
FIG. 364-1. Tratamiento médico de la apoplejía y del TIA 2514
FIG. 366-4. Estrategias terapéuticas para la enfermedad de Parkinson idiopática de reciente diagnóstico 2554
FIG. 375-4. Decisiones terapéuticas en la esclerosis múltiple .. 2618
FIG. 376-1. Diagnóstico y tratamiento de sujetos en quienes se sospechan infecciones del sistema nervioso central 2622
FIG. 376-2. Fisiopatología de las complicaciones neurológicas de la meningitis bacteriana 2624
FIG. 379-1. Estrategia para la evaluación de neuropatías periféricas 2652
FIG. 379-2. Estrategia para el diagnóstico de la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT) 2664
FIG. 381-2. Tratamiento de la miastenia grave 2676
FIG. 386-1. Normas para el tratamiento médico de la depresión mayor 2717

NEUMOLOGÍA

FIG. 33-3. Evaluación del paciente disneico 224
FIG. 34-1. Tratamiento de la tos que ha durado más de tres semanas 226
FIG. 34-2. Evaluación de la hemoptisis no masiva 228
FIG. 244-1. Estudio de un paciente con hipertensión pulmonar no explicada 1576
FIG. 244-2. Selección del tratamiento medicamentoso óptimo en un sujeto con hipertensión arterial pulmonar 1577
FIG. 246-5. Estrategia diagnóstica de un paciente con hipoxemia 1591
FIG. 252-2. Diagnóstico de la bronquiectasia 1630
FIG. 256-1. Cómo decidir si es necesario un estudio de imágenes diagnósticas 1652
FIG. 256-4. Estudios de imágenes para diagnosticar trombosis venosa profunda y embolia pulmonar 1655
FIG. 256-5. Tratamiento agudo de la tromboembolia pulmonar 1655
FIG. 257-1. Criterio para el diagnóstico de los derrames pleurales 1658

PRESENTACIONES SISTÉMICAS

FIG. 11-2. Evolución clínica común y no común en los últimos días de vida de pacientes en fase terminal 78
FIG. 16-6. Tratamiento de la lumbalgia aguda en una persona de 18 años o mayor 114
FIG. 19-1. Diagnóstico y tratamiento del sujeto con FUO clásica 133
FIG. 21-1. Estudio del paciente con síncope 142
FIG. 23-3. Estudio inicial de un paciente con debilidad 149
FIG. 30-4. Diagnóstico y tratamiento de la hipoacusia o la anacusia 201
FIG. 57-1. Diagnóstico del sujeto con fotosensibilidad 354